

博士論文

ニッケル触媒を用いるアルキンの位置選択的
シアノ基導入反応の開発

千葉大学大学院 医学薬学府 先端創薬科学専攻
薬品合成化学研究室

楊 曉菲 (Yang Xiaofei)

2016年 (平成 28年) 修了

ニッケル触媒を用いるアルキンの位置選択的シアノ基導入反応の開発

目次	1
略語表	2
序論	
第一節 遷移金属触媒による炭素-炭素多重結合へのシアノ化反応	4
第二節 パラジウム触媒によるアルキンのシアノ基導入型反応	5
第三節 ニッケル触媒による炭素-炭素多重結合へのヒドロシアノ化反応	8
第四節 ニッケル触媒によるエンイン体のヒドロシアノ化型環化反応	9
第五節 ニッケル触媒によるアレン-イン体のヒドロシアノ化型環化反応	11
本論	
第一章 ニッケル触媒を用いる 3 成分カップリング反応	15
第一節 アレンを用いる 3 成分カップリング反応	15
第二節 反応条件の最適化	16
第三節 アレン及びアルキンの基質合成	18
第四節 基質一般性の検討	23
第五節 触媒サイクルに関する考察	33
第六節 3 成分カップリング体の変換反応	37
第二章 アルキンの位置及び立体選択的ヒドロシアノ化反応	43
第一節 背景	43
第二節 反応条件の最適化	45
第三節 基質一般性の検討	46
第四節 触媒サイクルの考察	50
第五節 環化反応に関する検討	52
第六節 HCN 源の検討	54
第三章 シクロプロピル基を有するアルキニルエステルのヒドロシアノ化	58
第一節 シクロプロピルアルキンのヒドロシアノ化	58
第二節 構造決定及び反応機構の考察	63
第三節 基質一般性の検討	66
総括	71
実験の部	72
論文目録・学会発表・表彰等	98
謝辞	100

略語表

本文中に以下の略語を用いた。

Ac: acetyl	DMF: <i>N,N</i> -dimethylformamide
AC: acetone cyanohydrin	DMSO: dimethylsulfoxide
Ar: aryl	dppe: 1,2- bis(diphenylphosphino)ethane
Ar: argon	<i>E</i> : entgegen
Bn: benzyl	EI: electron ionization
Boc: <i>tert</i> -butoxycarbonyl	equiv: equivalent
Bpy: 2,2'-bipyridine	ESI: electrospray ionization
bp: boiling point	Et: ethyl
br: broad (spectral)	EWG: electron withdrawing group
Bu: butyl	Fig.: figure
<i>c</i> : cyclo	g: gram(s)
calcd: calculated	h: hour(s)
cat.: catalyst	Hex: hexyl
3-CC: 3 component coupling reaction	HRMS: high-resolution mass spectrometry
cod: 1,5-cyclooctadiene	Hz: hertz
conc.: concentration	<i>i</i> : iso
°C: degrees Celsius	IR: infrared
Cp: cyclopentadiene	<i>J</i> : coupling constant (in NMR spectruetry)
<i>c</i> : cyclo	K: kiro
d: doublet (spectral)	L: liter(s)
DCC: <i>N, N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide	LP: less polar
DEAD: diethyl azodicarboxylated	LRMS: low-resolution mass spectrometry
decomp.: decomposition	M: molar (moles per liter)
DIBAL: diisobutylaluminium hydride	M ⁺ : parent moleculer ion
DIPA: diisopropylamine	m: milli
DMAP: 4-(dimethylamino)pyridine	

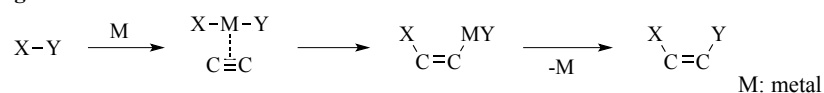
m: multiplet (spectral)	s: singlet (spectral)
Me: methyl	sat.: saturated
MHz: mega-hertz	sol.: solvent
min: minute(s)	t: triplet (spectral)
mol: mole(s)	TBS: <i>tert</i> -butyldimethylsilyl
MOM: methoxymethyl	temp: temperature
mp: more polar	TFA: trifluoroacetic acid
mp: melting point	TFE: trifluoroethanol
Ms: methanesulfonyl	THF: tetrahydrofuran
<i>m/z</i> : mass-to-charge ratio	TIPS: triisopropylsilyl
<i>n</i> : normal	TLC: thin-layer chromatography
N.D.: not determined	TMS: trimethylsilyl
NHC: <i>N</i> -Heterocyclic Carbene	Ts: <i>para</i> -toluenesulfonyl
NMO: 4-methylmorpholine <i>N</i> -oxide	Xantphos: 4,5-Bis(diphenylphosphino)- 9,9-dimethylxanthene
NMR: nuclear magnetic resonance	<i>Z</i> : zusammen
NOE: nuclear Overhauser effect	
NOESY: NOE correlated spectroscopy	
<i>o</i> : ortho	
<i>p</i> : para	
Ph: phenyl	
ppm: part(s) per million	
Pr: propyl	
q: quartet (spectral)	
quant: quantitative	
quin: quintuplet (spectral)	
Py: pyridine	
recov.: recovery	
<i>r.e.</i> : reductive elimination	
rt.: room temperature	

序論

第一節 遷移金属触媒による炭素-炭素多重結合へのシアノ化反応

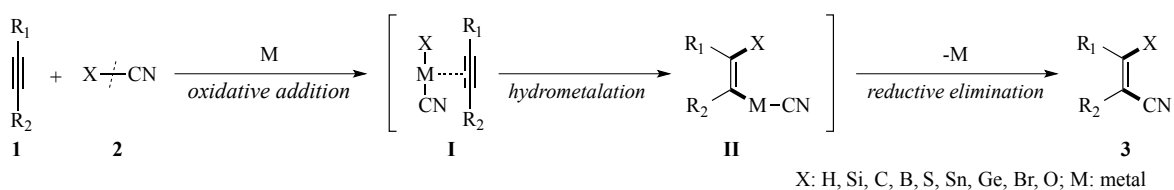
遷移金属触媒を用いる炭素-炭素多重結合への付加反応は、有機合成化学における基本反応の一つとして活発に研究されており、アルキンのメタル化により生成するアルケニルメタル種は有機化合物の高度分子変換において有用な活性種として汎用されている。また、これらの素反応では、X-Y 結合の切断と付加を経由しており、原子効率の高いプロセスであることが大きな特徴である(Figure 1)。

Figure 1.



シアノ(CN)基は、カルボニル基やアミノメチル基の等価体となる汎用性の高い官能基であり、その導入法の開発は合成化学的に重要である。特に、遷移金属触媒を用いる炭素-炭素多重結合に対するシアノ化は、ヒドロシアノ化¹⁾、シリルシアノ化²⁾、カルボシアノ化³⁾、シアノホウ素化⁴⁾、チオシアノ化⁵⁾、スタンニルシアノ化⁶⁾、ゲルミルシアノ化⁷⁾、ブロモシアノ化⁸⁾、オキシシアノ化⁹⁾等多数報告されている。これらの反応では、X-CN 結合が低原子価遷移金属触媒に酸化的付加する機構が提唱されている(Scheme 1)。

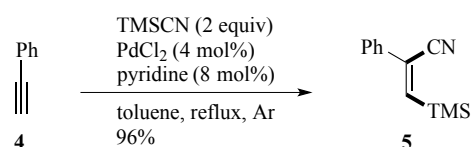
Scheme 1. Transition metal catalyzed hydro- and heterocyanation



その先駆的な例として、茶谷らは、アルゴンガス雰囲気下、フェニルアセチレンにパラジウム(Pd)触媒とトリメチルシリルシアニド(TMSCN)を作用させると、アルキンにシリル基とシアノ基がそれぞれ付加することを報告して

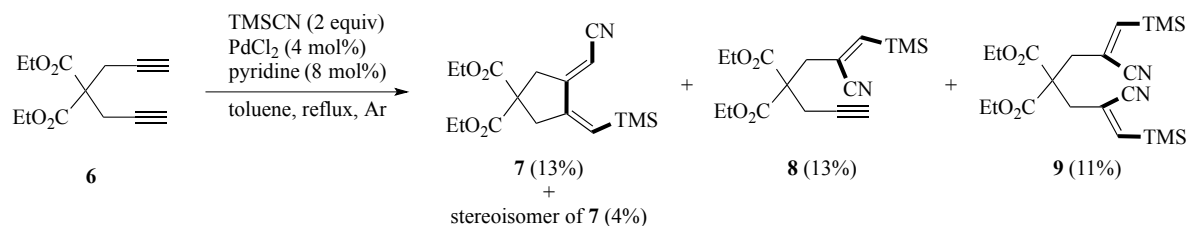
いる(Scheme 2)²⁾。TMSCN はカルボニルやイミンへの求核剤として有用であるが、この報告は活性化されていない炭素-炭素 3 重結合に対する最初のシアノシリル化の例である。生成し

Scheme 2. Palladium-catalyzed silylcyanation



たアルケニルシランはそのままクロスカップリング反応に用いたり、ハロゲン化や酸素官能基化が可能のため、合成化学的に有用な中間体である。更に彼らは、同反応を 1,6-ジイン体に適用することで、シリル基とシアノ基が導入された環化体の合成にも成功している (Scheme 3)^{2b)}。

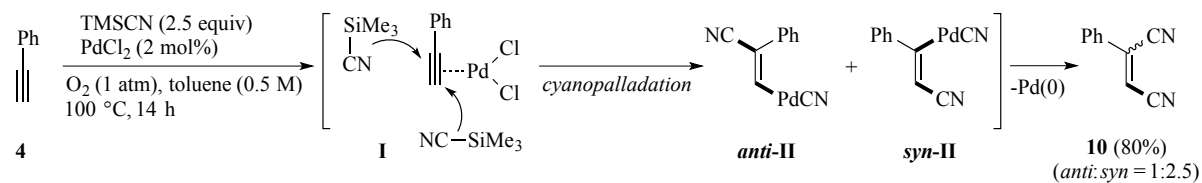
Scheme 3. Palladium-catalyzed cyclization of 1,6-diyne



第二節 パラジウム触媒によるアルキンのシアノ基導入型反応

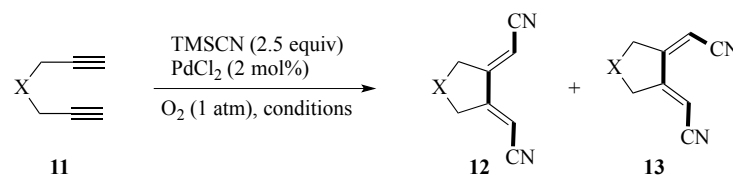
当研究室では、Pd 触媒、アルキン、TMSCN を酸素ガス雰囲気下で反応に付すことで、1,2-ジシアノアルケンが収率よく得られることを報告している (Scheme 4)¹⁰⁾。本反応は、2 価パラジウム(PdCl₂)により活性化されたアルキンに対し CN が求核攻撃し(シアノパラデーション)、中間体 **II** が生成する。アルキン内部炭素への求核攻撃は、立体的嵩高さにより不利となり、相対的にアルキン末端炭素への攻撃が優先する。続く中間体 **II** から配位子交換、還元的脱離を経てジシアノ化体を得られる (*anti*: *syn* = 1:2.5)。酸素ガスは脱離した Pd(0)から Pd(II)への再酸化剤として作用する。

Scheme 4. Palladium-catalyzed 1,2-dicyanation of alkyne



さらに、このジシアノ化を環化反応に適用できることも見出している^{10a)}。1,6-ジインのジシアノ環化では、3つの炭素-炭素結合が新たに生成し、対応する環化体を与えた。様々な基質を用いて検討した結果、この系では穏和な条件で環化体が得られることがわかった(Table 1)。

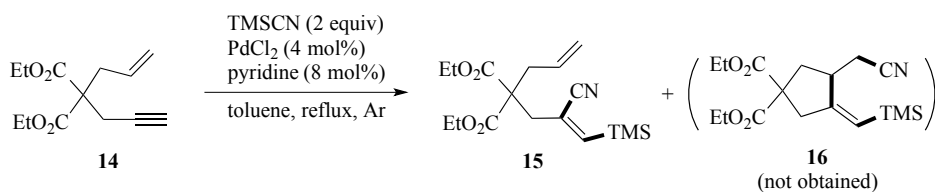
Table 1. Palladium-catalyzed dicyanative cyclization of diyne



entry	11	conditions	yield (%)
1	11a : X = CH ₂	MeCN (0.5 M), rt, 16 h	12a (48); 13a (13)
2	11b : X = C(CH ₂ OAC) ₂	MeCN (0.5 M), rt, 12 h	12b (55); 13b (14)
3	11c : X = NTs	toluene (0.5 M), 60 °C, 18 h	12c (33); 13c (20)

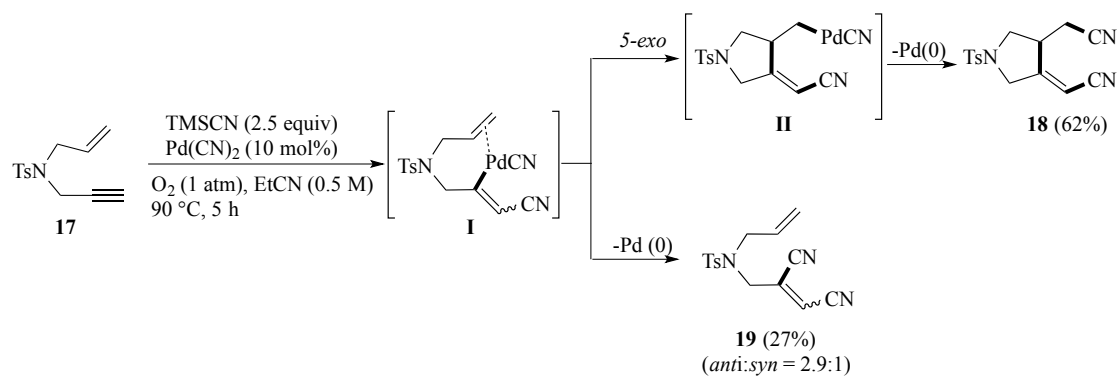
茶谷らはアルキンのシリルシアノ化反応を1,6-ジインを基質として行い、環化反応へ応用展開したことを先に記した(Scheme 3)。この反応は、アルキンに対するシリルパラデーションにより生じるアルケニルパラジウム中間体に対し、分子内アルキンの挿入を経て進行すると考えられる。しかし、アルキンのシリルシアノ化体が主成するため、環化体の収率は低い。また、エンイン体**14**でも環化反応が進行せず、**15**のみを与えることを彼らは同論文で述べている(Scheme 5)^{2b)}。

Scheme 5.



以上の結果から、ジシアノ化反応はシリルシアノ化反応に比べて環化反応へ適用が容易である。これに対し、当研究室では、1,6-エンイン基体を基質としてジシアノ環化反応を見出している(Scheme 6)^{10c)}。エンイン体 **17** を用いて、アルキンのジシアノ化反応に付すと、アルキンへのシアノパラデーションが優先し、中間体 **I** が生成する。従って、アルケンの挿入と *5-exo* 環化反応を経て環化成績体 **18** を主生成物として与えた。また、**I** から還元的脱離によってジシアノ化体 **19** も副生した。

Scheme 6. Palladium-catalyzed dicyanative cyclization of ene-yne

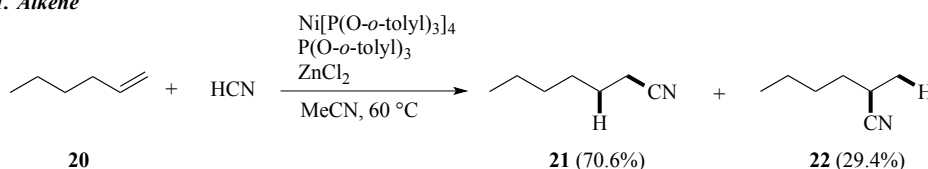


第三節 ニッケル触媒による炭素-炭素多重結合へのヒドロシアノ化反応

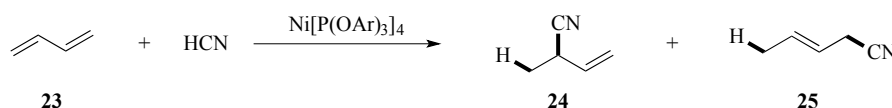
ニッケル(Ni)触媒による炭素-炭素多重結合へのヒドロシアノ化はシアノ官能基を導入する重要な手段の一つであり、多数報告されている。1972年のTaylorらによるアルケンへのヒドロシアノ化反応^{1a)}が最初の報告例である。これがきっかけになり、1974年にBrownらが共役ジエン^{1b)}、1982年にJacksonらがアルキン^{1c-e)}、さらに1985年に榊原らがアレン^{1f)}への応用展開をそれぞれ報告している(Scheme 7)。これらの反応は非極性多重結合へのCN基導入法として有用であり、不斉合成に応用した報告例があるものの^{1g-k)}、その報告例は多重結合に対する単純付加のみであり、環化反応や逐次的C-C結合形成には展開されていなかった。

Scheme 7. Ni-catalyzed hydrocyanation

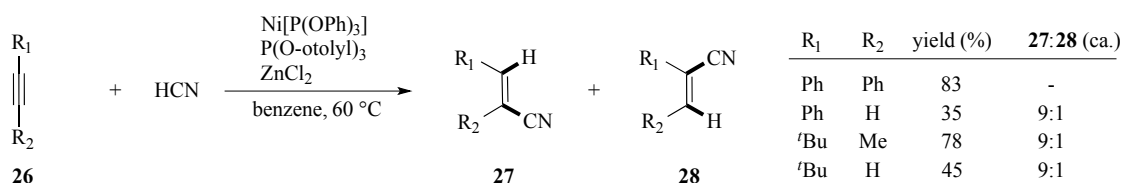
1. Alkene



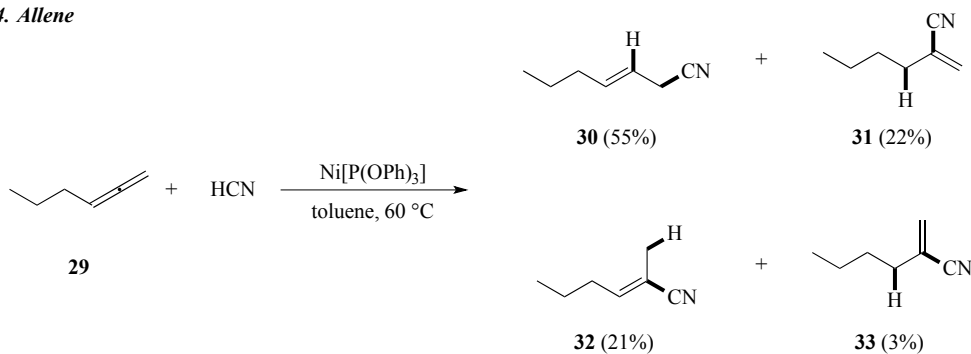
2. Diene



3. Alkyne



4. Allene

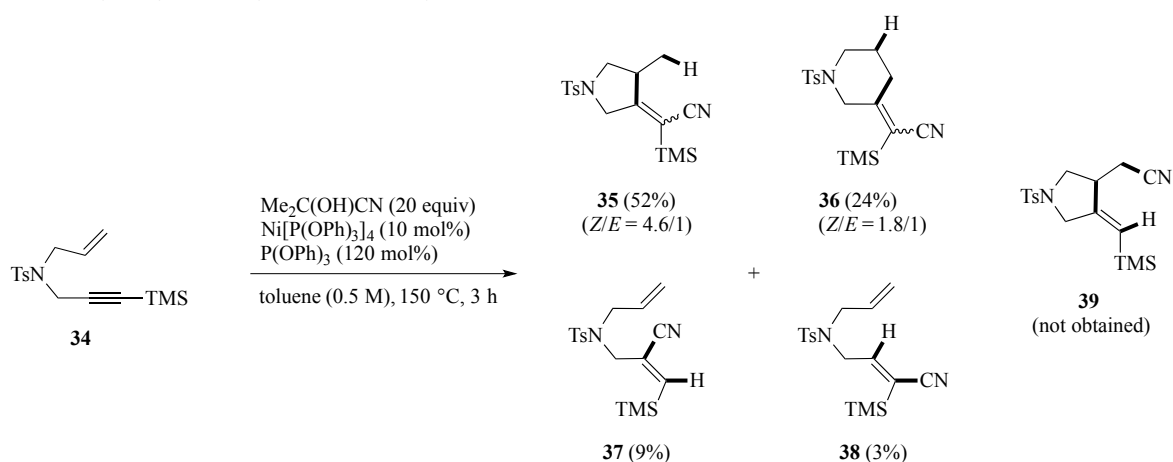


上述のヒドロシアノ化反応では、H 及び CN 基の導入における位置選択性の制御が困難であり、いずれも生成物は単一成績体ではない。この問題を打開すべく、当研究室では、ヒドロシアノ化を応用した CN 基導入型環化反応の開発を行ってきた。

第四節 ニッケル触媒によるエンイン体のヒドロシアノ化型環化反応

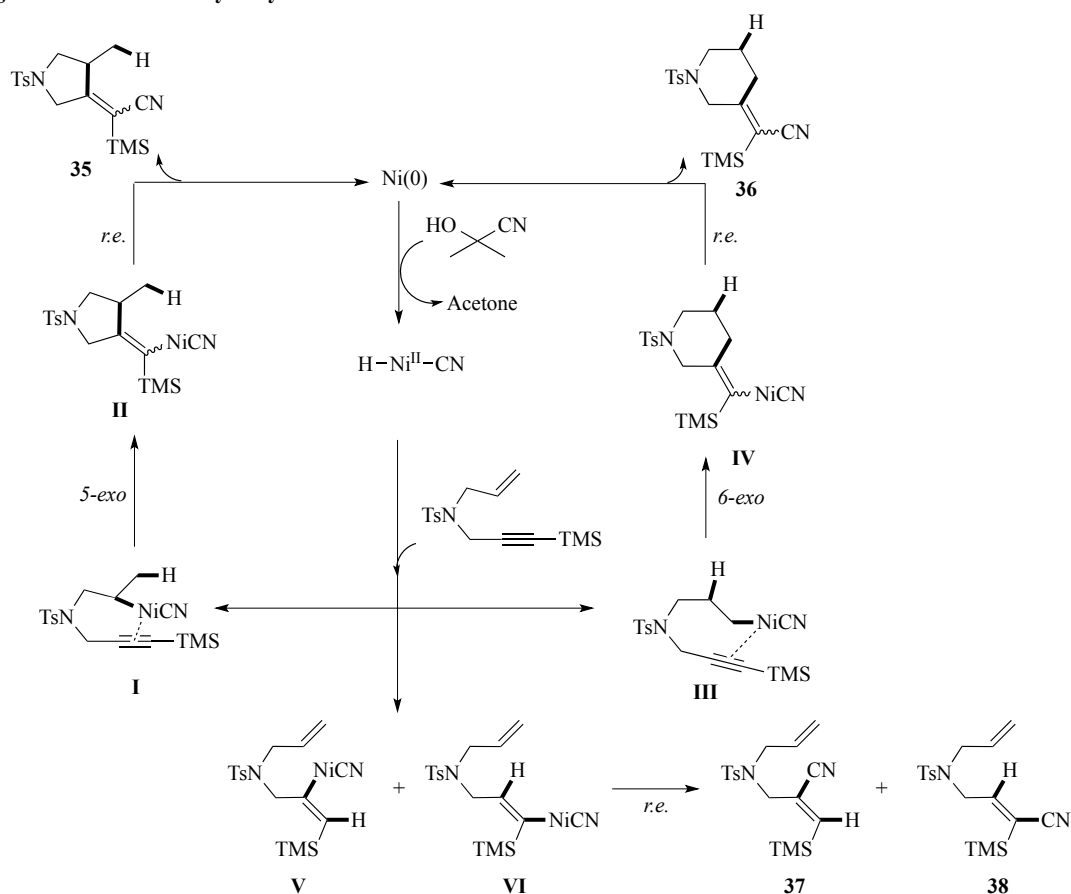
当研究室の五十嵐は分子内にアルケンとアルキン 2 種類の多重結合を有するエンイン体を基質として CN 基導入型環化反応を詳細に検討している (Scheme 8)¹¹⁾。すなわち、トシルアミド誘導体 **34** を Jackson らが報告した最適条件に従い、市販の Ni[P(OPh)₃]₄ 触媒存在下、配位子として P(OPh)₃ を添加し、HCN 等価体としてアセトンシアノヒドリン (AC) をトルエン中で反応させた。その結果、5 員環成績体 **35** 及び 6 員環成績体 **36** がそれぞれ立体異性体混合物として得られることを見出している。水素がアルケン側鎖に、CN 基がアルキン側鎖にそれぞれ導入されていることから、アルケンへのヒドロニッケル化を引き金となったことが示唆された。また、アルキンへのヒドロニッケル化を経由した環化体 **39** は全く得られず、アルキンのヒドロシアノ化が進行した **37** 及び **38** が副生した。

Scheme 8. Hydrocyanative cyclization of ene-yne



本反応のメカニズムは Figure 2 のように考察された。すなわち、HCN が 0 価のニッケルに酸化的付加し、 $\text{H-Ni}^{\text{II}}\text{-CN}$ 錯体がアルケンに挿入し、アルケニルニッケル中間体(**I** or **III**)が生成する。ヒドリド(**H**)がアルケン末端炭素に導入された場合、左側の経路で中間体 **I** を経て、続く *5-exo* 環化及び還元的脱離により **35** を与える。また、アルケン内部炭素にヒドリドが付加すれば、同様の機構を経て *6-exo* 環化体 **36** が得られる。一方、アルケンではなくアルキンへのヒドロニッケル化が進行すれば、アルケニルニッケル中間体 **V** 及び **VI** が形成した後、環化せずに還元的脱離が進行し、シアノアルケンに至ると考えられる。

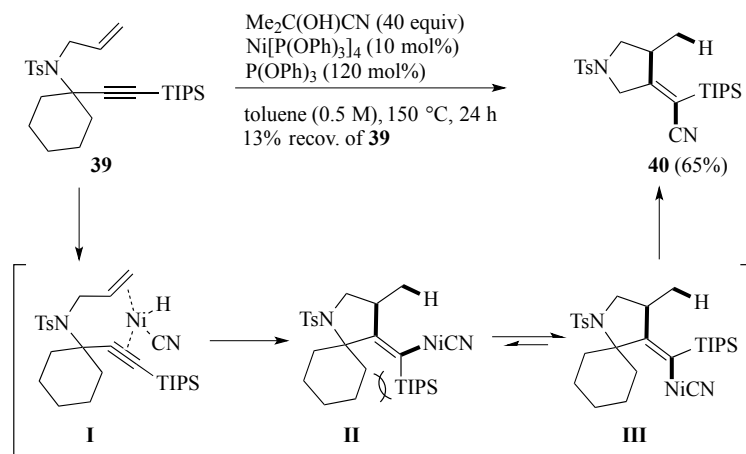
Figure 2. Plausible catalytic cycle



幾何異性体生成の制御のため、アルキン上の嵩高いシリル基及びプロパルギル位に置換基を導入すれば、アルケン選択的なヒドロメタル化と続く環化の促進がそれぞれ期待できる。そこで、プロパルギル位に Hex 基を導入したエンイン体 **39** を基質として検討したところ、*5-exo* 環化体 **40** が単一成績体として得られた(Scheme 9)。この結果は、 Hex 基による Ingold 効果によりアルケン部位とアルキン部位が接近することで、アルケン内部炭素へのヒドリド導入が抑制されたと説明できる。さらに、中間体 **II** において嵩高い TIPS 基と Hex 基の立

体反発によりカルベン中間体を経由して中間体 **III** へ偏り、*E* 体が選択的に生成し、アンチカルボシアノ化が進行したと考えられる。

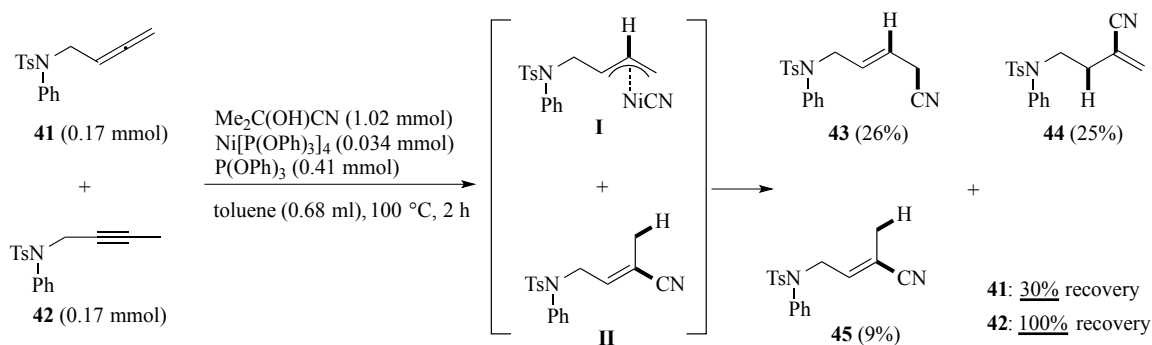
Scheme 9. Regio- and stereoselective cyclization of ene-yne



第五節 ニッケル触媒によるアレン-イン体のヒドロシアノ化型環化反応

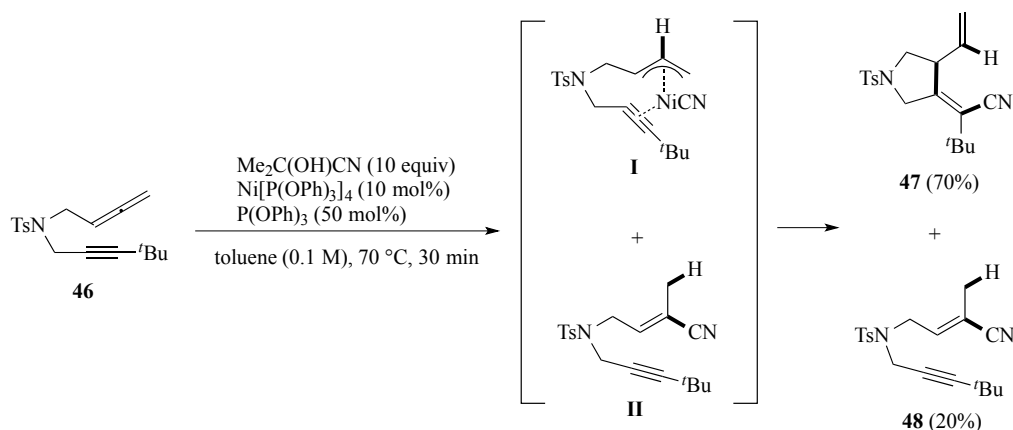
当研究室の天見は、類似構造を有するアレンとアルキンのヒドロシアノ化に対する反応性を精査した(Scheme 10)^{12,13}。前述したエンインの環化反応と同様の条件に付したところ、得られた3種類のヒドロシアノ化体は全てアレン由来であり、アルキンは定量的に回収された。この結果から、アルキンに対してアレンはヒドロシアノ化に対する反応性が十分に高く、これらの2つ多重結合が反応系中に容易に区別できると推測している。

Scheme 10. Competitive experiment using allene and alkyne in hydrocyanation



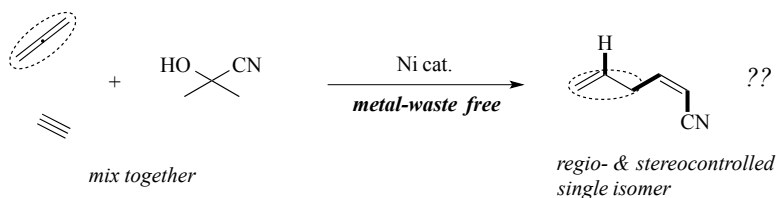
そこで、アレン-イン体 **46** を基質として環化反応を検討した(Scheme 11)。予想通りにアレンへのヒドロニックレーションが優先的に進行し、水素がアレン中心炭素に導入されたπ-アリルニッケル中間体 **I** が生じ、続く 5-exo、還元的脱離によって環化体 **47** を主生成物として得られた。一方、アレン末端炭素への水素の付加によりアルケニル中間体 **II** を経て、環化せずに還元的脱離が進行すれば、**48** が得られる。この実験事実は、シアノ基をアルキン炭素に位置及び立体選択的に導入することに成功した先駆的な例である。

Scheme 11. Hydrocyanative cyclization of allene-yne



以上の知見は、分子内反応でもアレンがアルキンと比べ高い反応性を有することを示している。つまり、独立したアレン、アルキン及びシアノ源を用いても、ヒドロメタル化はアレンのみに起こり、単一な中間体が発生すると期待でき、以下のような逐次的なカップリング反応が順次進行して、単一生成物を与えると考えた(Scheme 12)。この際、反応剤に有機金属試薬を必要とせず、唯一の副生成物がアセトンであることから、大量の有害廃棄物を生じない環境調和性反応の開発が期待できる。そこで、位置及び立体化学が高度に制御された分子間クロスカップリング反応の開発を目指し、詳細に検討した。

Scheme 12. New strategy: 3-component cross-coupling reaction



本論

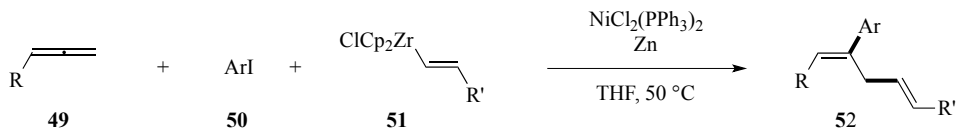
第一章 ニッケル触媒を用いる 3 成分カップリング反応

第一節 アレンを用いる 3 成分カップリング反応

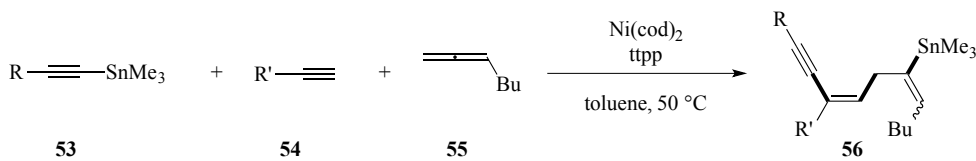
3つ以上の反応剤を作用させて単一生成物を得る手法は **Multi-component coupling** と呼ばれ、2分子間のクロスカップリング反応をさらに昇華させた分子構築技術である。**Step economy** を簡便に実現する優れた手法であり、近年精力的に展開されている研究分野の一つである。現在まで、アレン及び Ni(0)触媒を用いる 3 成分連結反応が 3 例報告されている¹⁴⁾。しかし、何れもカップリングパートナーとして化学量論量のジルコニウム^{14a)}、有機スズ^{14b)}、及びケイ素^{14c)}反応剤が必須であり、廃棄物処理に課題を残している。また、生成物の中に見られるオレフィンの区別も容易ではなく、合成化学的な有用性に改善の余地を残している (Scheme 13)。

Scheme 13. Ni-catalyzed 3-component coupling reaction using allene

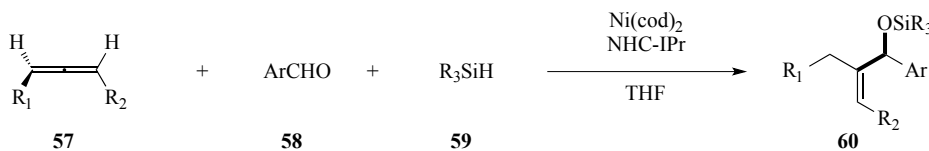
Cheng (2003)



Shirakawa (2004)



Jamison (2005)



第二節 反応条件の最適化

そこで筆者は、天兎が見出した環化反応の最適条件を用いて、3成分カップリング反応を検討した。アレン **41** を出発原料とし、アルキニルエステル **61a** を3当量用いて反応させたところ、前述した π -アリルニッケル中間体を経由して、還元的脱離が進行した付加体 **43** を主生成物として得た。それとともに、**61a** が反応した3成分カップリング体 **62a** が低収率ながら得られた(Scheme 14)。尚、**62a** の構造はエステルを1級アルコールへ還元した後、二次元 NMR により決定した(Figure 3)。

Scheme 14. Ni-catalyzed 3-component coupling reaction

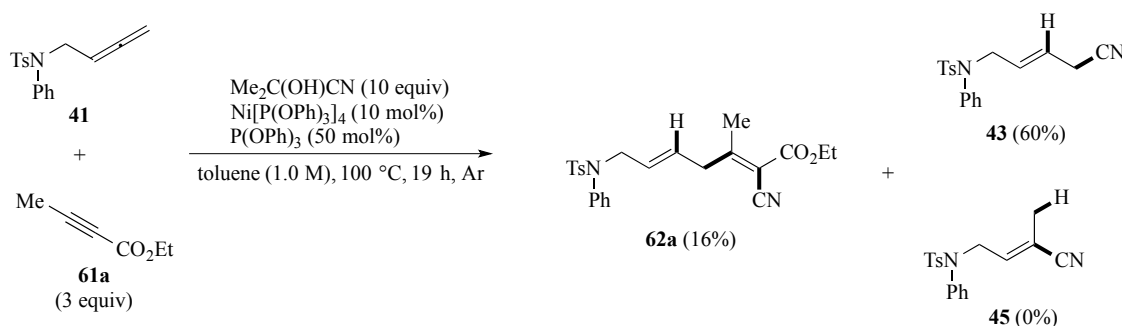
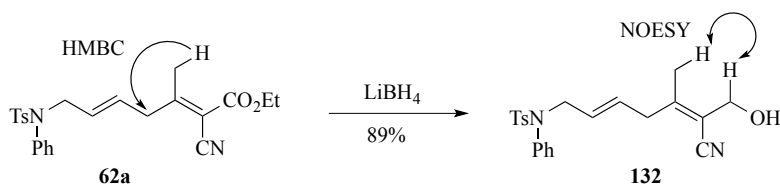


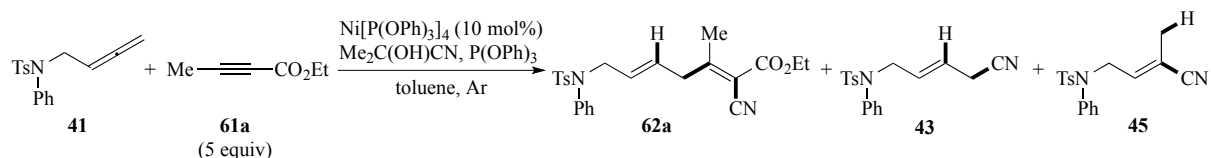
Figure 3. Structural determination of **62a**



次に、3成分カップリング体の収率向上を目指して反応条件の最適化を行った(Table 2)。まず、アルキニルエステル **61a** を5当量用いたところ、**62a** の収率がほとんど変わらなかったが、**43** の生成が抑制された(entry 1,2)。AC を20当量用いると反応が加速され、1時間ですべての原料が消失した。カップリング体 **62a** の収率が32%に向上し、副生成物として**43**、**45** をそれぞれ20%、21%で得た(entry 3)。以上の結果から、過剰量のアルキニルエステルとACを加える必要であることがわかった。一方、P(OPh)₃を添加せずに反応を試したところ、反応時間の延長が観測され、さらに昇温しても原料が残存し、**62a** の収率は改善されなかった(entry 4,5)。次に、溶媒効果も検討した(entry 6-11)。無溶媒条件下で、カップリング体が低収率で得られたが、原料の分解も観測された(entry 6)。トルエン溶媒で濃度を0.2 Mとした場合、**62a** の収率若干が向上した(entry 7,8)。リガンドの検討では、P(OPh)₃を20

mol%添加した場合、反応時間の短縮、**62a** の収率向上及び副生成物の低減が観測された (entry 9)。最終的に、アルキニルエステルを 5 当量、AC を 20 当量、P(OPh)₃ を 50 mol%、トルエン中(0.5 M)、100 °C の条件下で、**62a** が 52%の収率で得られた(entry 10)。

Table 2. Optimization

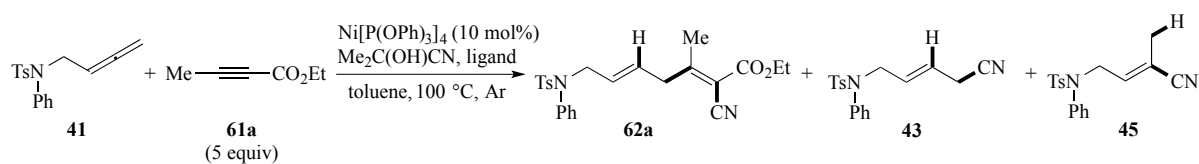


entry	AC (equiv)	P(OPh) ₃ (mol%)	conc. (M)	temp. (°C)	time (h)	62a (%)	43 (%)	45 (%)	recov. of 41 (%)
1*	10	50	1.0	100	19	16	60	0	27
2	10	50	1.0	100	19	18	0	7	>55
3	20	50	1.0	100	1	32	20	21	0
4	20	-	1.0	100	21.5	25	0	3	43
5	20	-	1.0	150	3.5	<25	0	<5	37
6	20	50	neat	100	13.5	21	0	5	0
7	20	50	0.2	100	1	48	22	16	0
8*	20	50	0.2	100	1	44	28	12	0
9	20	20	0.2	100	1	41	0	10	0
10	20	20	0.5	100	0.33	52	0	0	6

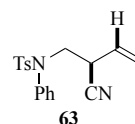
*: 3 equiv of ethyl 2-butyrate was used.

リガンドを加えない検討では、**62a** の収率が低下したことを先に記した (Table 3, entry 4, 5)。つまり、本系ではリガンドの影響が極めて大きいと考えられ、次に詳細なリガンド効果を検討した (Table 3)。entry 1, 3, 9 では、**62a** が得られず、ほぼ定量的に原料を回収した。配位子交換で生成したニッケル種と HCN が反応しなかったためと考えられる。xantphos では、アルキンが挿入せずに 3 種類のヒドロシアノ化体を与えた (entry 2)。一方、ホスファイトリガンドを検討した結果、P(OMe)₃ と P(O-4-MeOPh)₃ では、反応時間が短縮され、良好な収率で **62a** が得られた (entry 4, 6)。P(OEt)₂ では、反応がほとんど進行しなかった (entry 5)。立体的に嵩高い P(O-2,6-*t*Bu₂Ph)₃ 及び PPh₃ を用いたところ、反応時間が延長したが、P(OPh)₃ と同等の結果が得られた (entry 7, 8)。

Table 3. Ligand screening



entry	ligand (mol%)	conc. (M)	time	62a (%)	43 (%)	45 (%)	recov. of 41 (%)
1	Bpy (50)	0.2	17 h	trace	0	0	89
2*	xantphos (50)	0.2	1 h	0	44	7	0
3	P(NMe ₂) ₃	0.2	ovn.	0	0	0	100
4	P(OMe) ₃ (20)	0.5	15 min	61	30	0	0
5	P(OEt) ₃ (20)	0.5	25 h	7	0	60	60
6	P(O-4-MeOPh) ₃ (20)	0.5	30 min	<64	22	0	0
7	P(O-2,6- <i>t</i> Bu ₂ Ph) ₃ (20)	0.5	18 h	39	0	19	19
8	PPh ₃ (20)	0.2	4 h	40	0	10	0
9	DMSO (50)	0.2	17 h	0	0	0	89



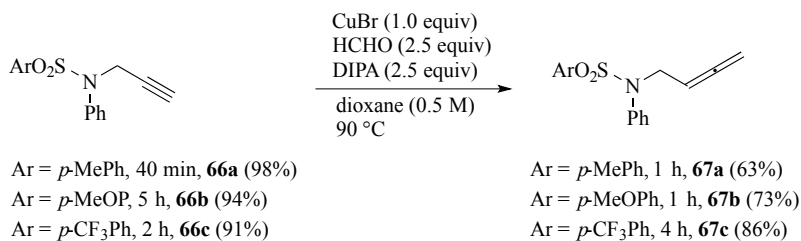
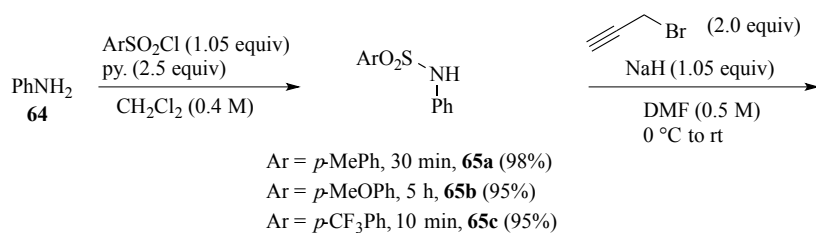
*: 29% of **63** was obtained.

第三節 アレン及びアルキンの基質合成

先の検討で、独立したアレン、アルキニルエステル及び AC を用いた場合に 3 成分連結反応が円滑に進行することがわかったので、続いて基質一般性を検討すべく様々な基質の合成を行った。

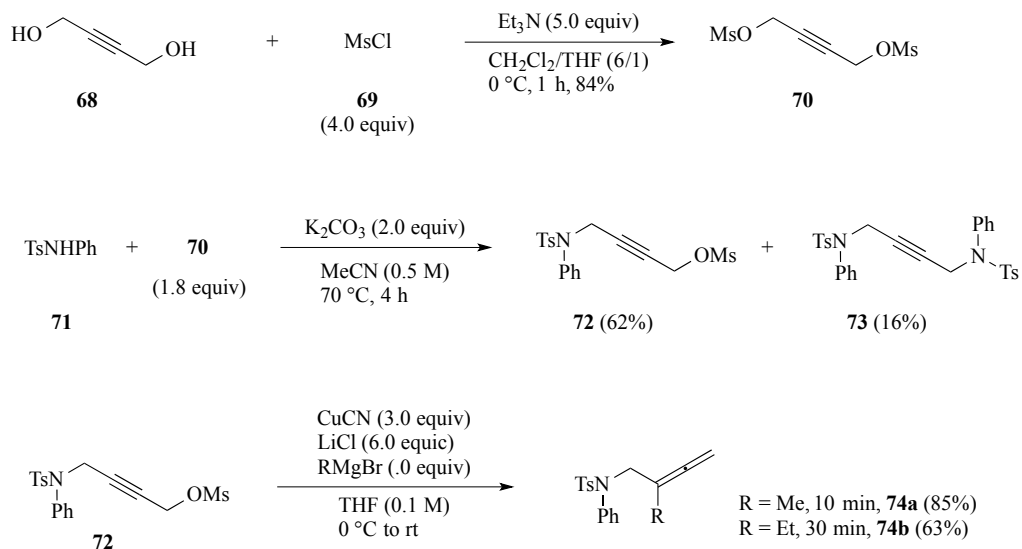
まず、アレン前駆体の合成手法を紹介する。アニリン **64** のスルホニル化によりアミド **65a-c** をそれぞれ合成し、続くプロパルギル化により、2 工程高収率で **66a-c** を得た。その後、種々のアルキンから Cu(I) と HCHO を用いる Crabbe reaction¹⁵⁾ 反応により対応するアレンを良好な収率でそれぞれ合成し (Scheme 15)、その後の検討でも同様の手法でアレン基質を合成した。

Scheme 15. Synthesis of allenes 67



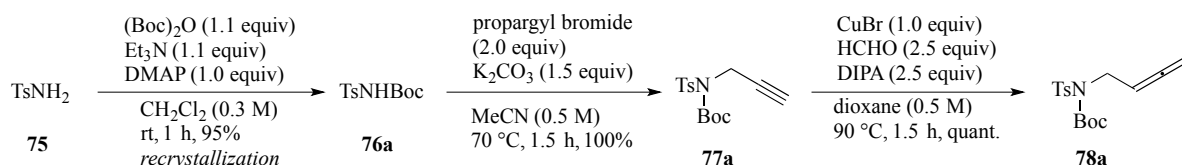
次に、1,1-2 置換アレンを合成した(Scheme 16)。ジオールをビスメシル化により得られる **70** とトシルアミドを反応させ、モノトシル体 **72** を 62% で得た。続いて、グリニヤール試薬を作用させ、Ms 基の脱離を経て、アレン前駆体 **74a, b** をそれぞれ合成した。

Scheme 16. Synthesis of 2-substituted allenes 74

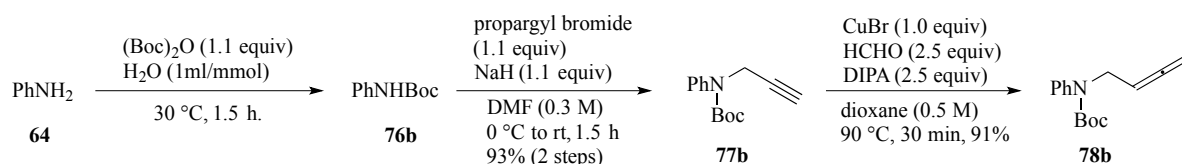


また、アレンユニットを保持したまま、窒素上に異なる置換基を有する基質も合成した (Scheme 17, 18)。まず、フェニル基を Boc に替えた基質では、TsNH₂ の Boc 化により得られた **76a** からプロパルギル化を経て、アレン **78a** に導いた。同様な手法でアニリンの Boc 化、続くプロパルギル化により **77b** を経て **78b** を良好な収率で得た。

Scheme 17. Synthesis of **78a**

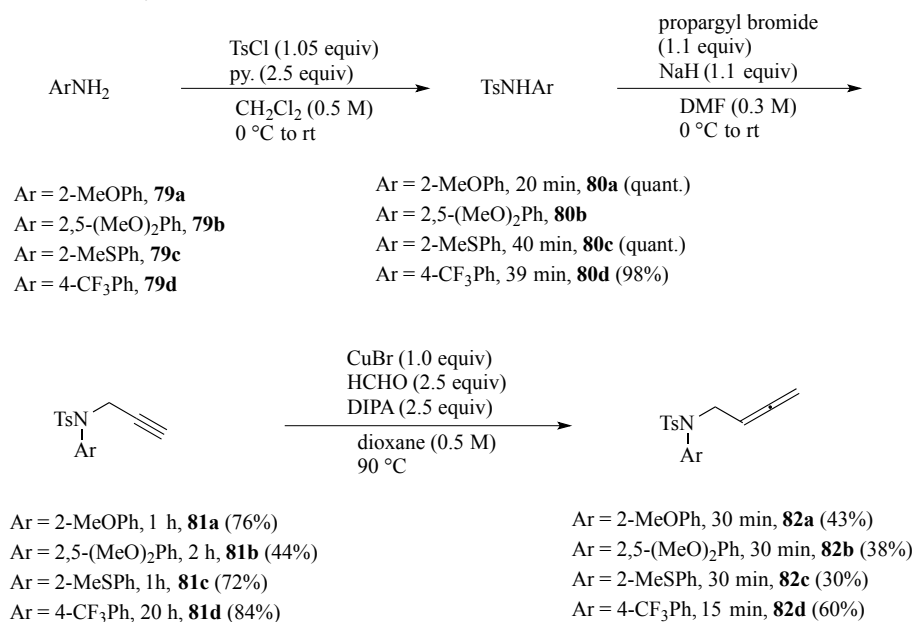


Scheme 18. Synthesis of **78b**



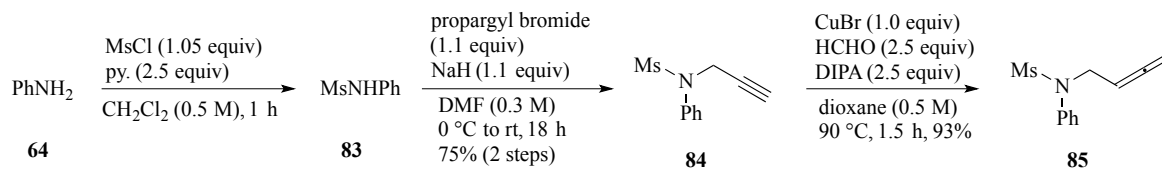
また、芳香環に置換基を有するアニリン **79a-d** のトシル化、プロパルギル化、続く Crabbe 反応によって、対応するアレン前駆体 (**82a-d**) に導いた (Scheme 19)。

Scheme 19. Synthesis of allenes **82**



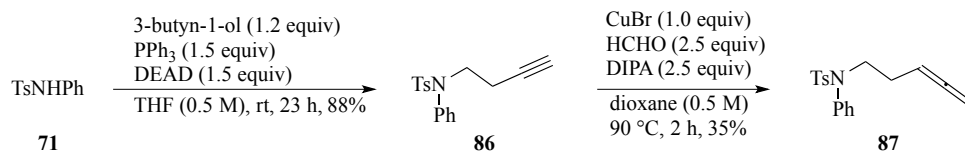
Ph 基と Ms 基を有するアレン **85** も合成した(Scheme 20)。

Scheme 20. Synthesis of 85



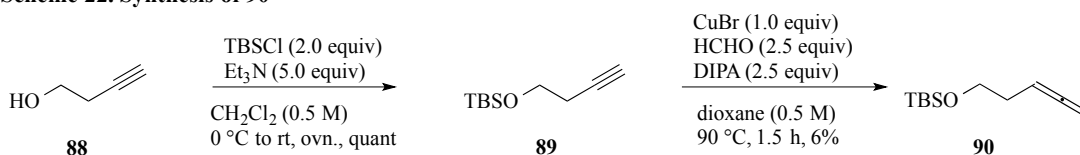
71 を出発原料とし、光延反応で 3-butyn-1-ol と反応させ、**86** を得た後、Crabbe 反応によってアレン **87** を合成した(Scheme 21)。

Scheme 21. Synthesis of a longer tether allene 87

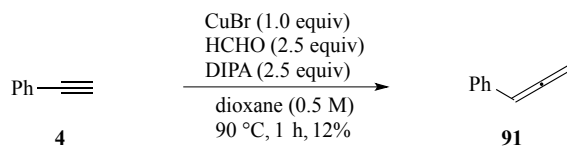


さらに、基質の適用性を精査するため、窒素官能基を持たない脂肪族及び芳香族アレン **90**、**91** も合成した(Scheme 22, 23)。

Scheme 22. Synthesis of 90

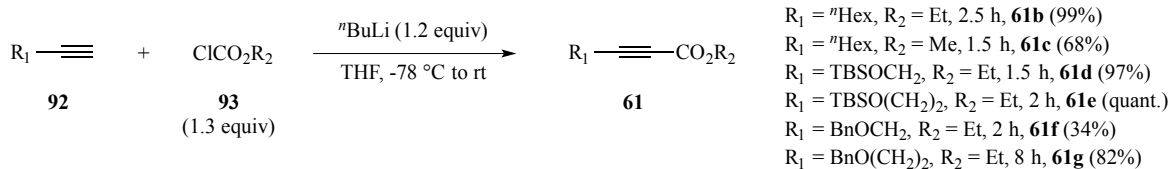


Scheme 23. Synthesis of 91



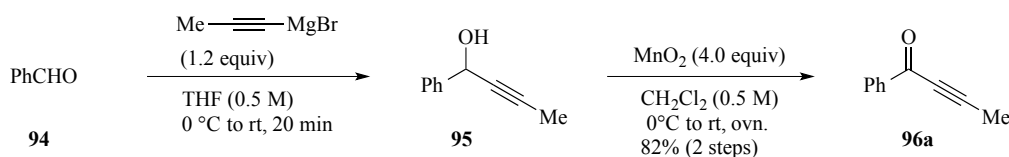
カップリングパートナーの基質検討も合わせて行うべく、末端アルキンのアシル化によって様々なアルキニルエステルも合成した(Scheme 24)。

Scheme 24. Synthesis of alkynylesters 61

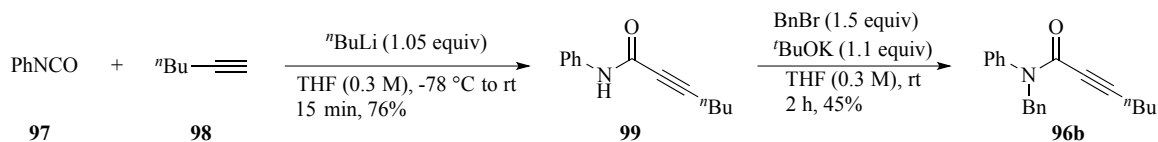


さらに、アルキン末端に電子求引基を有するアルキニルエステルから適用範囲を拡大する目的で、アルキニルケトン及びアミドも合成した(Scheme 25, 26)¹⁶⁾。

Scheme 25. Synthesis of alkynylketone 96a

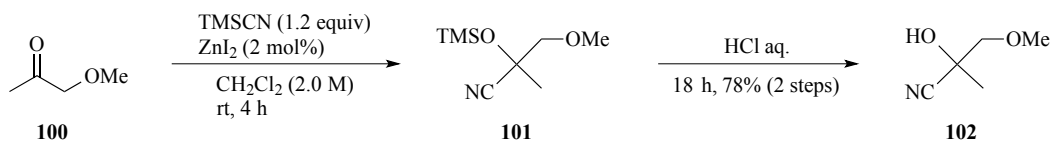


Scheme 26. Synthesis of alkynylamide 96b



また、HCN 源として用いるアセトンシアノヒドリンの誘導体として、新たなシアノ源である **102** も合成した(Scheme 27)¹⁷⁾。

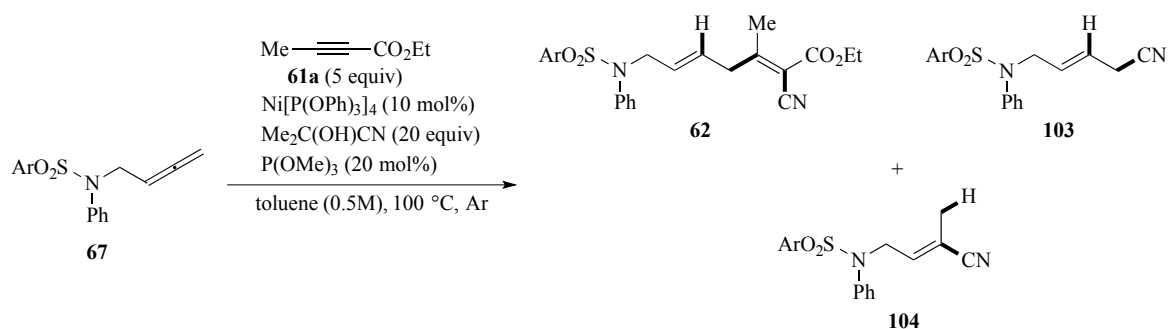
Scheme 27. Synthesis of a new cyano source 102



第四節 基質一般性の検討

まず、スルホニル官能基の影響を精査するため、様々な ArSO₂ 基を有するアレンに対しカップリング反応を検討した (Table 4)。entry 1 において、前述した最適条件で反応を付したところ、カップリング体が収率 61% で得られ、副生成物としてアレンへのヒドロシアノ化体も 30% で与えた。この時に、**62a** の収率が大幅に向上したが、副生成物との比は 2:1 であり、副反応の抑制は困難だった。ArSO₂ 基のパラ位に電子供与性の MeO 基を導入した **62b** を用いて検討したところ、長時間反応に付しても原料のアレンが残存した。尚、entry 1 と同程度の収率に達するまで 24 時間要したが、副生成物は痕跡量だった (entry 2)。一方、パラ位に電子求引性の CF₃ を導入した基質の場合、反応時間は MeO の場合より短縮したが、収率は低下した (entry 3)。

Table 4. Effect of sulfonyl group

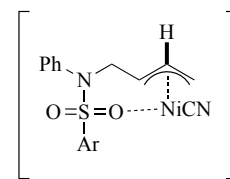


entry	67	time	62 (%)	103 (%)	104 (%)
1		15 min		103a (30)	104a (0)
2*		24 h		103b (trace)	104b (trace)
3		7.5 h		103c (6)	104c (12)

*: 17% recovery of **67b**

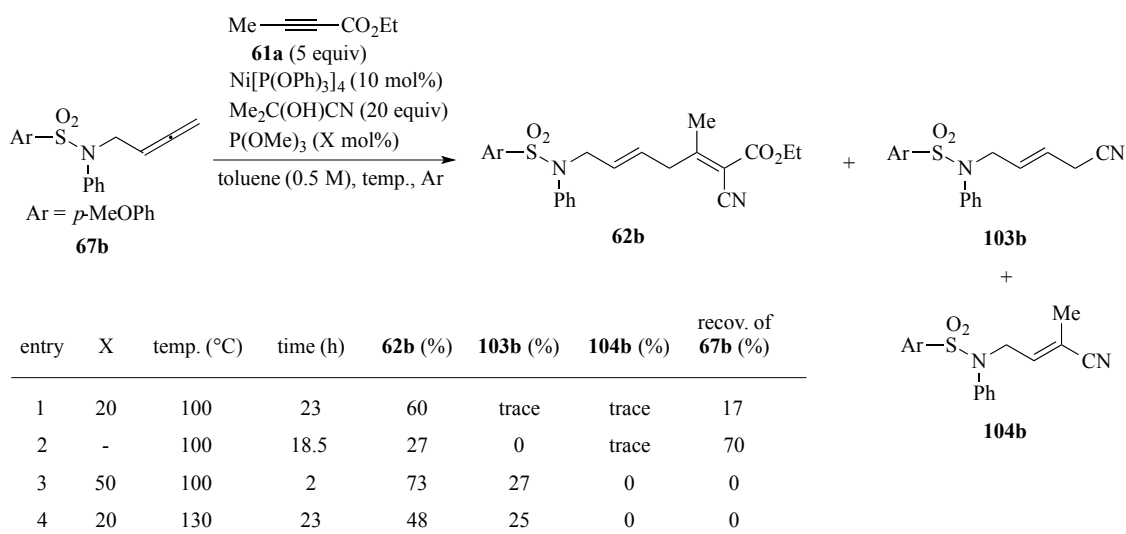
置換基効果としては、ArSO₂基の酸素原子がπ-アリルニッケル中間体のNi中心に配位することで、Ni-O結合が形成し、右のような安定化効果に寄与していると考えられる(Figure 4)。芳香環上の置換基は、スルホニルの電子密度に変化をもたらし、アルキン挿入時の反応性に影響を与えることで、反応速度に差が生じたと考えた。

Figure 4. Plausible intermediate



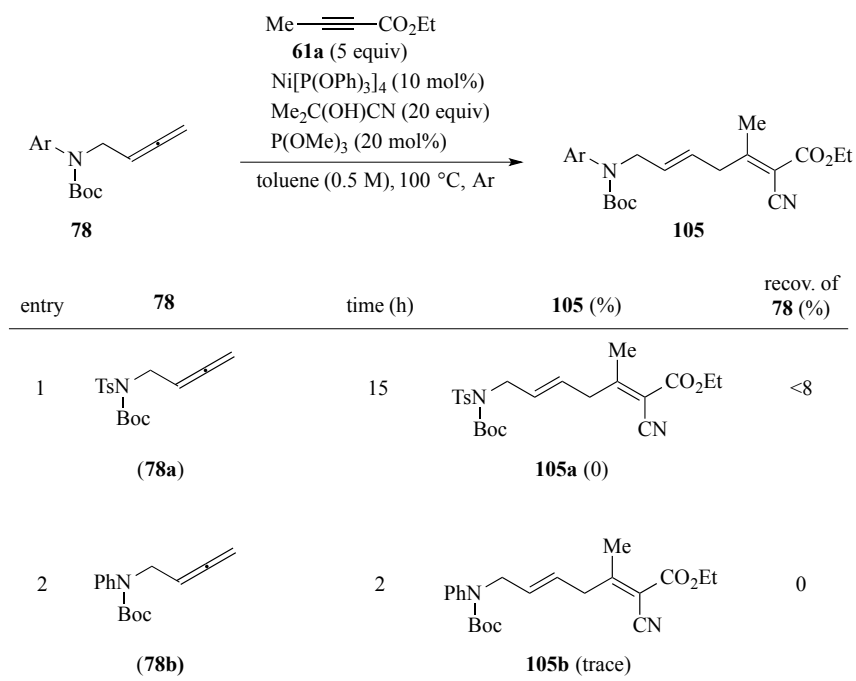
以上の実験結果から、基質 **67b** では、長時間の反応を要するものの副生成物を抑えることができた。次に、このアレンに対しさらに条件検討を行った(Table 5)。P(OMe)₃を加えない場合、反応が円滑に進行せず **62b** の収率が低下した(entry 2)。一方、P(OMe)₃を 50 mol%まで増量すると、反応時間を 2 時間まで短縮できた(entry 3)。一方、反応温度を 130°C まで昇温し検討したが、収率は改善されなかった(entry 4)。

Table 5. Optimization using **67b**



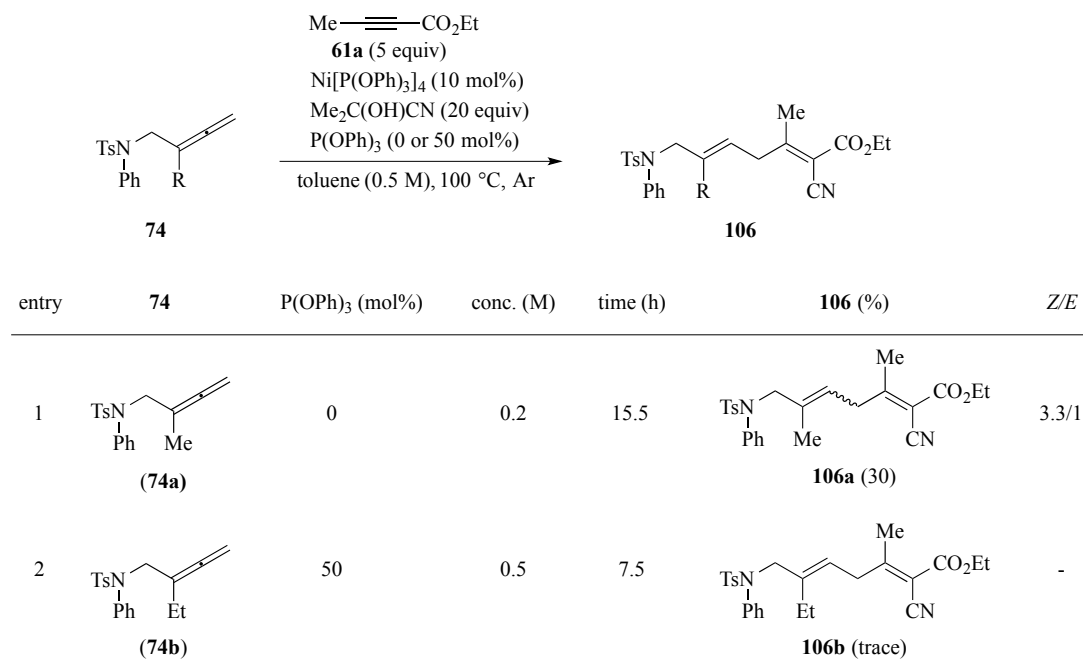
次に、Boc 基を有するアレンを用いて検討した (Table 6)。Ts と Boc 基を有するアレンを基質とし反応を付したところ、予想したカップリング体のみならず、アレンのヒドロシアノ化体も全く得られなかった (entry 1)。78b では、2 時間で原料が消失したが、目的の 105b を痕跡量与えるのみだった (entry 2)。一方、

Table 6. 3-CC reaction using 78



この基質に対しアルキニルエステル **61a** を加えずに反応させたところ、脱 Boc 化が進行したため、本反応において Boc 基含有の基質が適用できないと判断した。

Table 7. 3-CC reaction using disubstituted allene



次に、1,1-2 置換アレン基質を用い検討した(Table 7)。置換基 R が Me 基の場合には、カップリング体は立体異性体混合物(*Z/E* = 3.3/1)として 30%で得られた(entry 1)。R がより高い Et 基の場合には、痕跡量のカップリング体を与えた(entry 2)。**74a, b** のアレンでは、置換基の立体的要因によりアレン中心炭素へのヒドリド攻撃が阻害され、その結果、 π -アリルニッケル中間体の形成も抑制され、3 成分カップリング反応の進行が阻害されたと考えられる。

Table 8. 3-CC reaction using tosylamides

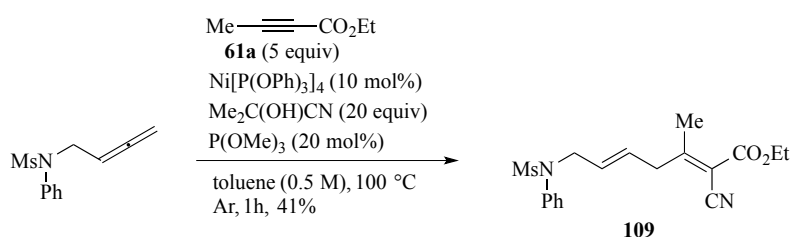
entry	82	time (h)	107 (%)	108 (%)
1	 (82a)	0.5	 107a (67)	 108a (18)
2	 (82b)	1	 107b (69)	 108b (26)
3	 (82c)	1	107c (0)	108c (0)
4	 (82d)	0.5	107d (0)	108d (0)

スルホニル置換基の電子密度が反応に大きく影響することがわかったため、アニリン芳香環上の置換基効果も精査した(Table 8)。Ph 基に MeO 基を導入した場合、同様の条件で反応は 1 時間で完結し、カップリング体を 67%及び 69%でそれぞれ得た(entry 1, 2)。これらの結

果は、アニリン由来の芳香環の電子密度が反応速度に影響しないこと、窒素ではなく SO₂ のニッケル中心への配位が必要な役割を担うことを示唆している。一方、entry 3, 4 においては、チオメチルやトリフルロメチル基の場合には、短時間でアレンは消失したが、**107c** 及び **107d** は全く得られなかった。

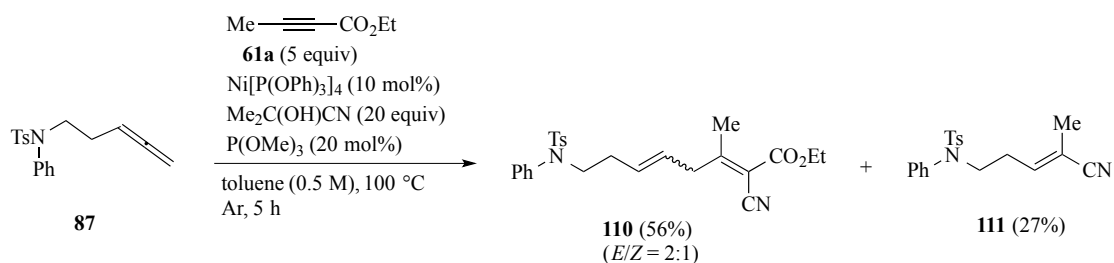
続いて、Ms 基を導入したアレンを用いて検討したところ、1 時間で反応が完結し、**109** を単一成績体として 41% で得た (Scheme 28)。

Scheme 28. 3-CC reaction using **87**



メチレン炭素が長いアレン **87** では、中程度の収率でカップリング体得られ、本反応に適用できることを確認した (Scheme 29)。

Scheme 29. 3-CC reaction using **87**

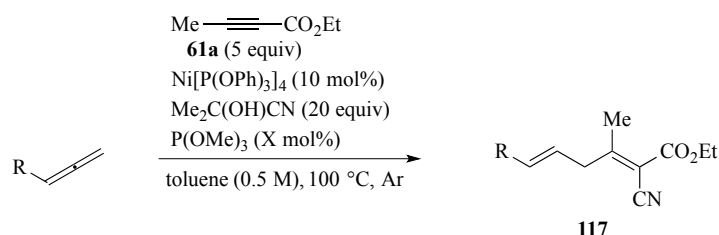


ここまでの検討では、スルホンアミド誘導体を基質に用いてきた。そこで、次に窒素官能基をた待ないアレン基質を用いて検討した(Table 9)。市販のシクロヘキシルアレン **112** に対しリガンドを添加せずに反応を行ったところ、反応の完結は判断できなかったため、18時間で反応させ、目的の **117a** を 32%で得た(entry 1)。同じ条件下、30分で反応を停止した場合には、収率が 60%まで向上した(entry 2)。一方、リガンド P(OMe)₃を加えると、**117a** が

得られなかった(entry 3)。シリルエーテルを有するアレン **90** を用い検討した場合、収率が 20%まで低下した(entry 4)。その他の基質(**91**, **113-116**)では、反応が複雑化し、いずれも目的のカップリング体は全く得られなかった(entry 5-9)。

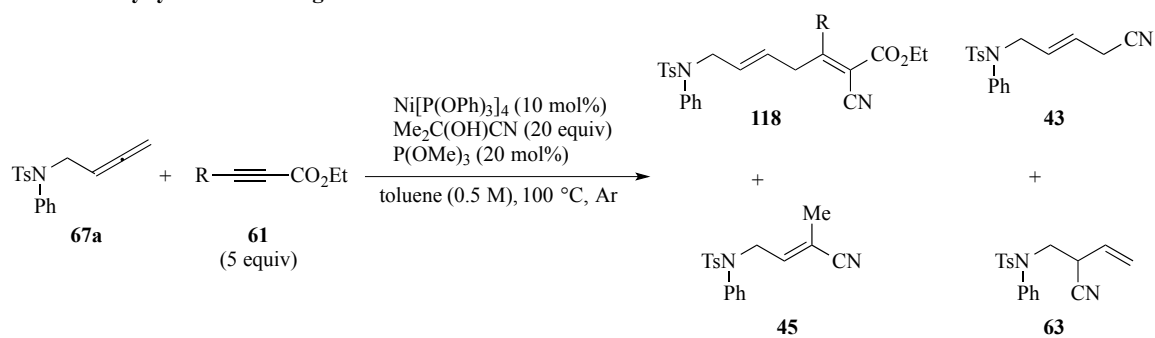
次に、アレン **67a** を用い、アルキニルエステルの基質一般性について検討を行った(Table 10)。アルキン末端に置換基を持たない **61h** では、反応の完結が判断できず 20 時間反応させたところ、反応が複雑化しアレンの分解のみが観測された(entry 1)。側鎖が長い Et 基や ⁿHex 基では、カップリング体の収率が低下し、**118i** 及び **118b** が 53%及び 51%でそれぞれ得られた(entry 2, 6)。脂肪族側鎖を有するアルキニルエステルが本反応に適用できたため、他の基質も検討した(entry 7-10)。アルコキシ基側鎖上のメチレン数が反応に影響し、基質 **61d** 及び **61f** の場合、反応がほとんど進行せず、原料が回収された(entry 7, 9)。直鎖アルキル基を有するアルキンが良好な反応性を示した(entry 8, 10)。一方、芳香族アルキンも検討したが、Ph 基の場合、反応が 1 時間で完結し、アレンのヒドロシアノ化体が主生成物として得られ、目的のカップリング体は低収率に終わった(entry 3)。R がエチルエステル基の対称アルキンでは、反応の進行が見られなかった(entry 4)。嵩高い TMS 基では、アルキンの挿入が全く進行せず、ヒドロシアノ化体 **43**、**45** を与えた(entry 5)。

Table 9. Other allene substrates



entry	R	X	time (h)	117 (%)
1	ⁿ Hex (112)	-	18	117a (32)
2	ⁿ Hex (112)	-	0.5	117a (60)
3	ⁿ Hex (112)	20	1	decomp.
4	TBSO(CH ₂) ₂ (90)	20	19	117b (<20)
5	MeO (113)	-	13	decomp.
6	Ph (91)	-	16	decomp.
7	CO ₂ Et (114)	50	2.5	decomp.
8	SnBu ₃ (115)	-	2.5	decomp.
9	(pin)B (116)	-	12	decomp.

Table 10. Alkynylester screening

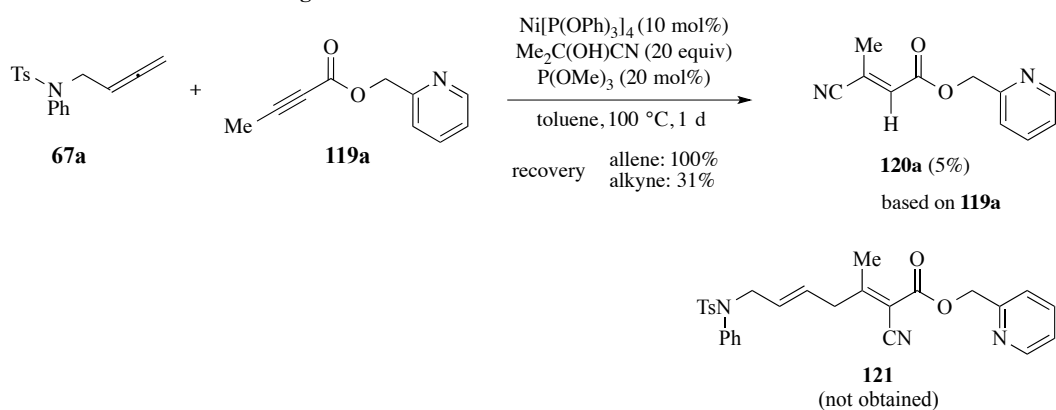


entry	R	time (h)	118 (%)	43 (%)	45 (%)	recov. of 67a (%)
1	H (61h)	20	118h (0)	0	0	0
2	Et (61i)	1.5	118i (53)	10	4	0
3	Ph (61j)	1	118j (27)	39	5	0
4	CO_2Et (61k)	24	118k (0)	0	0	73
5*	TMS (61l)	1	118l (0)	6	3	0
6	ⁿ Hex (61b)	4	118b (51)	0	0	0
7	TBSOCH ₂ (61d)	18	118d (0)	0	0	86
8	TBSO(CH ₂) ₂ (61e)	16	118e (49)	8	16	31
9	BnOCH ₂ (61f)	1	118f (0)	0	0	83
10	BnO(CH ₂) ₂ (61g)	23	118g (31)	0	0	0

*: 6% of **63** was obtained.

一方、2-ピリジルメチルを導入した **119a** を用い検討したところ、予想外にもアレンが定量的に回収され、アルキニルエステルへのヒドロシアノ化体 **120a** を 5% で得た (Scheme 30)。この結果の詳細については次章で述べる。

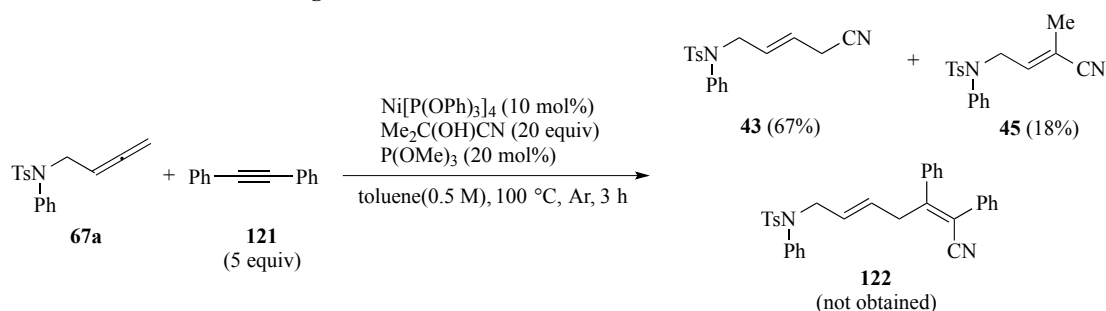
Scheme 30. 3-CC reaction using **119a**



また、ジフェニルアセチレンでは、目的物 **122** は得られず、アレンのヒドロシアノ化体 **43** 及び **45** をそれぞれ与えた (Scheme 31)。この結果から、3成分カップリング体を得るた

めには、エステルのような電子求引性官能基が必須であると考えられる。

Scheme 31. 3-CC reaction using **121**



続いて、末端に電子求引性基を有するアルキンを種々検討した(Table 11)。まず、アルキニルケトン側鎖上の置換基を変えて試した。EWG がアセチル基の場合、R が Et 基あるいは Ph 基を用いても、カップリング体 **123c, d** がそれぞれ低収率ながら得られた(entry 1, 2)。一方、ベンズイルアルキンで(R = Me)では、痕跡量のカップリング体を与えた(entry 3)。ⁿHex では目的のカップリング反応は進行せず、ヒドロシアノ化体のみが得られた(entry 4)。さらに、アミドやニトリルを用いて検討を行ったが、いずれもカップリング体は全く得られなかった(entry 5, 6)。α-ケトエステルでは、カップリング体を得られず原料が分解した(entry 7)。

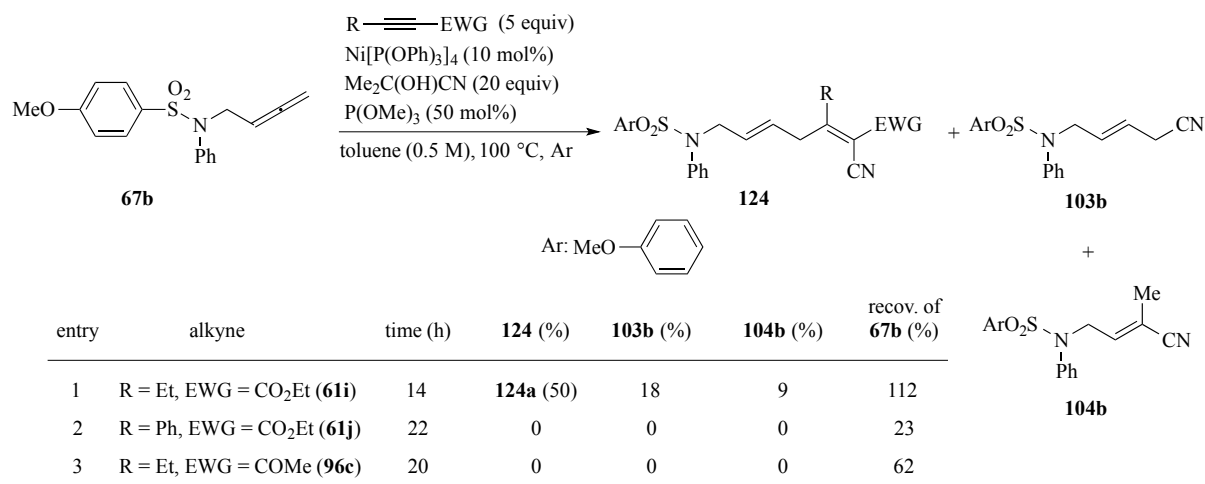
Table 11. Alkyne survey

Reaction scheme showing the 3-CC reaction of **67a** with **96** (5 equiv) in toluene (0.5 M) at 100 °C under Ar, catalyzed by $\text{Ni}[\text{P}(\text{OPh})_3]_4$ (10 mol%), $\text{Me}_2\text{C}(\text{OH})\text{CN}$ (20 equiv), and $\text{P}(\text{OMe})_3$ (20 mol%). The products are **123** and **43**.

entry	96	R	EWG	time (h)	123 (%)	43 (%)	45 (%)	recov. of 67a (%)
1	96c	Et	COMe	1	123c (40)	19	3	0
2	96d	Ph	COMe	17	123d (24)	0	0	30
3	96a	Me	COPh	21	123a (trace)	0	trace	0
4	96e	ⁿ Hex	COPh	22	123e (0)	56	0	0
5	96b	ⁿ Bu	CON(Bn)Ph	18	123b (0)	65	0	0
6	96f	Ph	CN	18	123f (0)	76	0	0
7	96g	Me	COCO ₂ Et	18	123g (0)	0	0	21

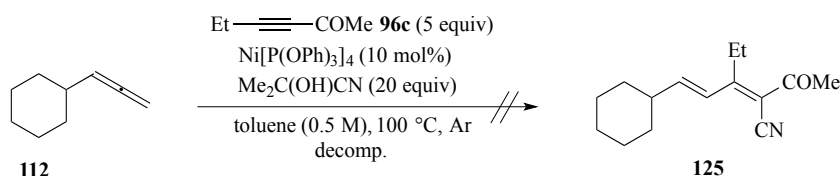
p-MeOPhSO₂基を有するアレン **67b** を用いた場合、リガンドを 50 mol%まで増量すれば副生成物を抑えるとともに収率が 73%に達成することを先に記した(P. 24, Table 5, entry 3)。この基質を用いて、アルキン基質の適用性を検討した(Table 12)。アルキニルエステルを用いた場合は、R が Et ではカップリング反応は円滑に進行したが(entry 1)、Ph にすると、カップリングは全く得られなかった(entry 2)。一方、アルキニルケトンで試したところ、目的の反応は進行せず原料の回収に終わった(entry 3)。

Table 12. 3-CC reaction using **67b**



市販のシクロプロピルアレン **112** とアルキニルエステル **61a** の反応はと良好な収率で目的物与えたが(Table 9)、アルキニルケトン **96c** の反応では、所望のカップリング体 **125** は全く得られず原料の分解が観測された(Scheme 32)。

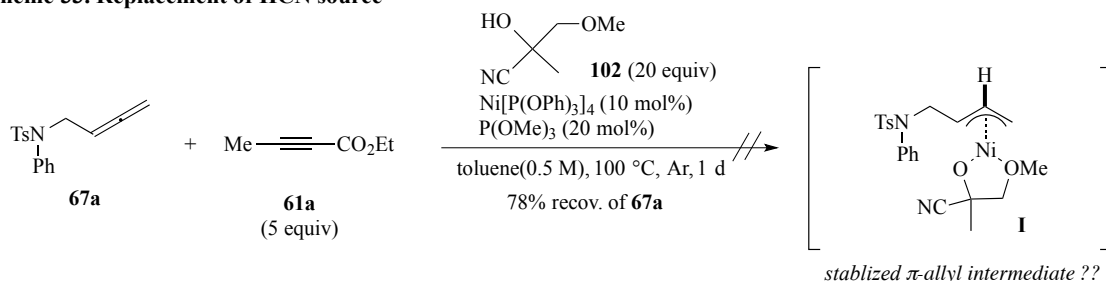
Scheme 32. 3-CC reaction using **112**



本カップリング反応では、Jackson らの報告と同様なシアノ源であるアセトンシアノヒドリンを用いている^{1d, 1e}。一方、スルホニル官能基の π -allyl ニッケル中心への配位が反応の中間体が安定化されることが示唆されている。そこで、アレンからではなく、新たなシアノ化剤からの安定化効果があれば、同様にカップリング反応に促進効果が期待できると考え、

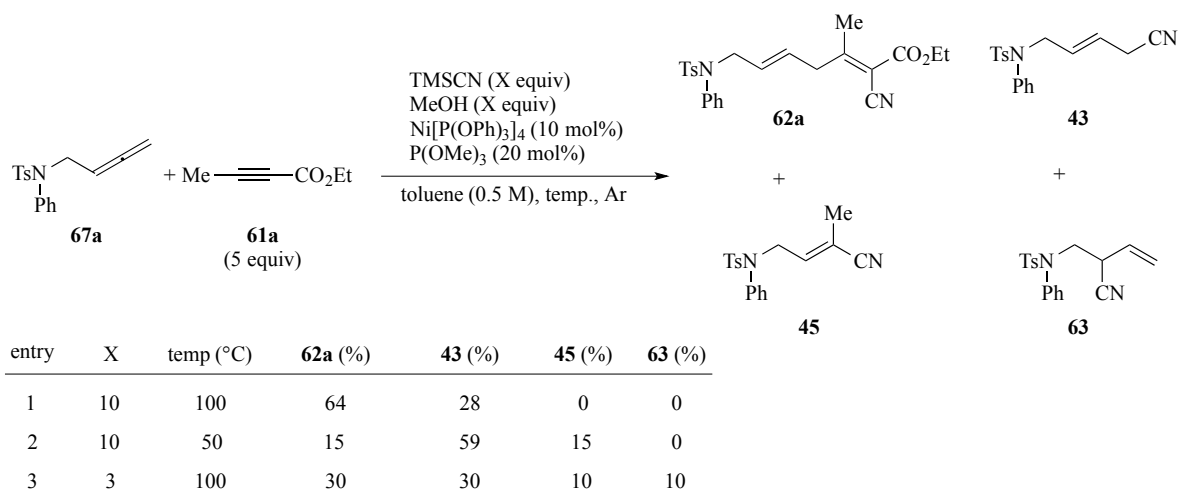
102 を用い検討した。しかし、予想されたカップリング反応は全く進行せず、アレンの回収に終わった(Scheme 33)。

Scheme 33. Replacement of HCN source



さらに、Jacobsen らの報告に習い¹⁸⁾、TMSCN 及び MeOH (1:1)を用いて反応系中で HCN を発生させ反応を行ったところ、1 時間で全ての原料が消失した(Table 13)。HCN 源を 10 当量で 100 °C の場合では、**62a** (64%)と **43** (28%)がそれぞれ得られ、AC と同等の結果であった(entry 1)。一方、ヒドロシアノ化は低温でも進行することが知られるが¹¹⁾、50 °C では、**62a** の収率が低下するとともに、**43** と **45** が主生成物となった(entry 2)。entry 3 においては、TMSCN 及び MeOH を 3 当量まで下げたところ、**62a** が 30%で得られたが、アレンのヒドロシアノ化体が主生成物となった。これらの結果から、本カップリング反応には 100 °C 程度の高温が必須と考えられる。

Table 13. HCN produced from TMSCN & MeOH

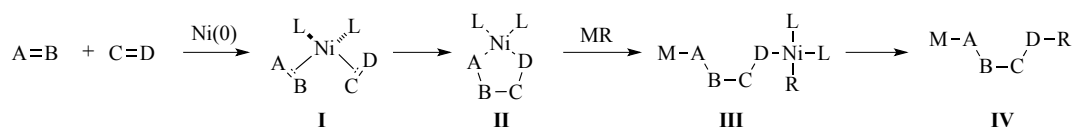


第五節 触媒サイクルに関する考察

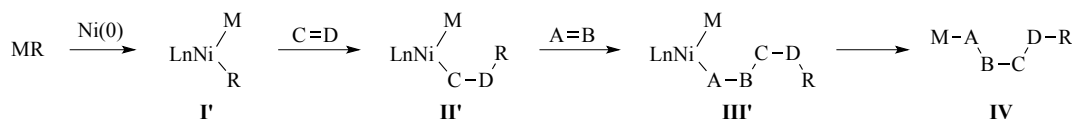
ニッケル触媒を用いる環化及び多成分カップリング反応のメカニズムに対し、Montgomery は反応タイプを 3 種類に分けて報告している (Figure 5)¹⁹⁾。まず、a) に示すように酸化付加により **I** から 5 員環 Ni(II) 中間体 **II** が生じ、またアルキルメタル MR とトランスメタル化、還元的付加を経て生成物 **IV** に至るタイプである。b) は、酸化付加によりニッケルヒドリド或いはアルキルニッケル中間体 **I'** に対し C=D と A=B が連続的に挿入し **III'** が生じ、続く還元的脱離により生成物 **IV** に至るタイプであり、また、Lewis 酸存在下アルキルニッケル中間体、特に π -アリル中間体が生成し、中間体 **I''** がもう一分子 C=D へ挿入、MR とトランスメタル化及び還元的脱離を経て生成物 **IV** に至るタイプが c) の反応機構である。

Figure 5. Possible mechanism for the Ni-catalyzed 3-component coupling reaction

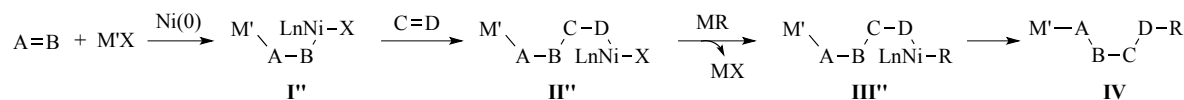
a) Oxidative cyclization of two π components



b) Oxidative addition to reducing agent

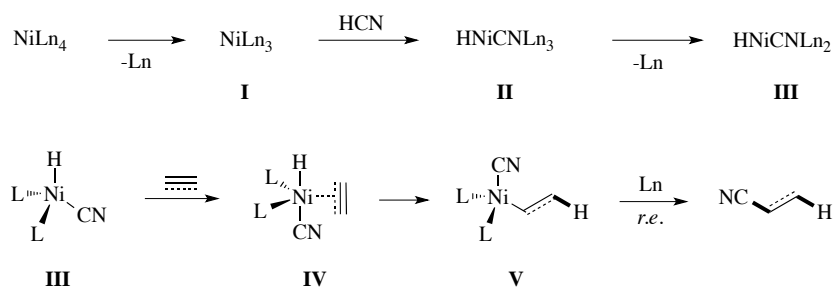


c) Oxidative addition to one π component



また、ニッケル触媒を用いるヒドロシアノ化反応は以下のように提唱されている (Figure 6)。0 価の Ni から配位子一つが解離した後、HCN が酸化付加し 5 配位 Ni 中間体 **II** が生じる。続いてもう一つの

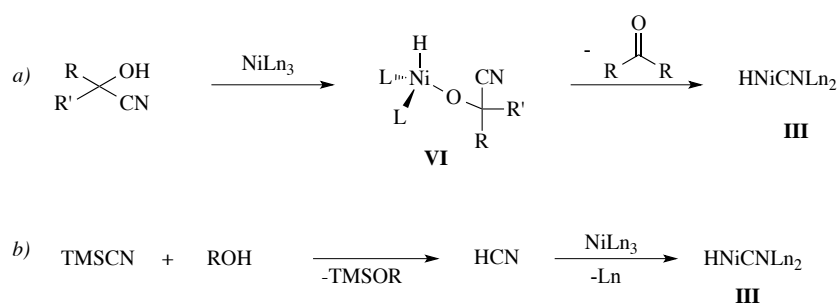
Figure 6. Mechanism of Ni-catalyzed hydrocyanation



配位子が解離し、4 配位の Ni 中間体 (III) が生成する。この化学種がアルケンやアルキンにヒドロニックレーションを起こし、新たな C-H と C-Ni 結合を形成し、中間体 V から還元的脱離を経由しヒドロシアノ化体に至ると考えられる。

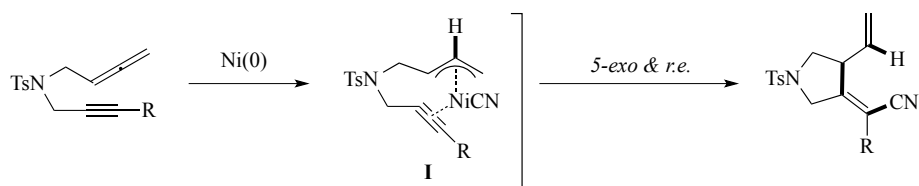
一方、HCN ガスは毒性が強く、取り扱いが困難なため、その等価体としてシアノヒドリン及び TMSCN-ROH 系が汎用されている。これらの系では、Ni 活性種の発生について以下二つの仮説を立てた (Figure 7)。すなわち、a) ではシアノヒドリンを用いた場合は、まず O-H 結合が Ni(0) に酸化的付加することで H-Ni 種 VI が生成し、続く β -CN 脱離によって前述と同様な中間体 III が生成する。VI と III はともにアレンへのヒドロニック化に関与すると考えている (Figure 7, a)。一方、TMSCN-ROH 系では、これらが系中で反応して生成した HCN が Ni(0) に酸化的付加することで同様な中間体 III が生成すると考えられる (Figure 7, b)。

Figure 7. Generation of HNiCN species



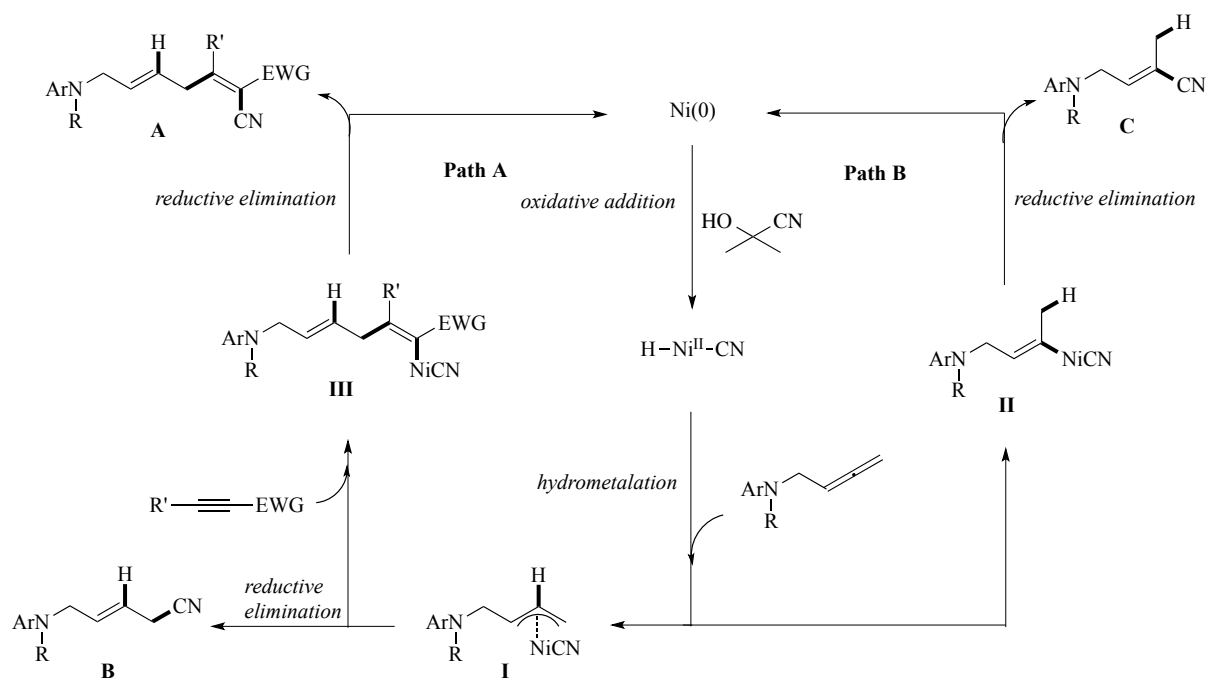
アレンに対する金属触媒を用いた分子内環化及び分子間カップリング反応は、中間体として π -allylmetal 錯体を形成する経路経路が多数報告されている²⁰⁾。さらに、当研究室の天児はアレン-イン基質の環化反応を検討した結果から、アレンの中心炭素へのヒドロメタル化によって π -allyl ニッケル錯体が生成し、また 5-exo 環化及び還元的脱離を経由し環化成績体に至る反応機構を提唱している (Scheme 34)^{12, 13)}。

Scheme 34. Cyclization reaction pathway of allene-yne



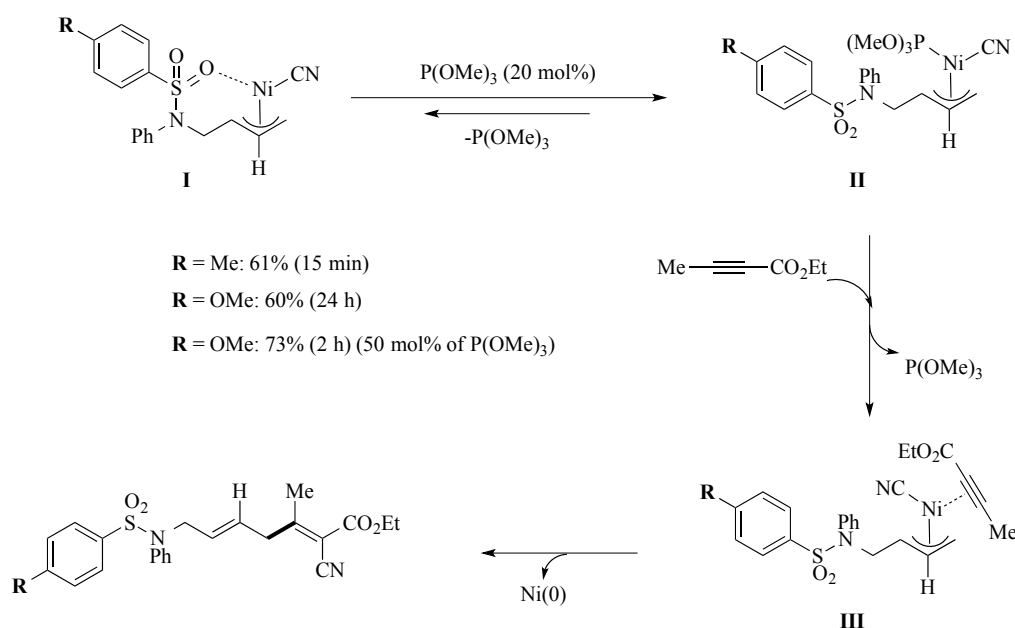
筆者が行った 3 成分カップリング反応も、同様に π -allyl ニッケル中間体を経由する反応機構で合理的に説明できる。現在考えている触媒サイクルを以下に示している(Figure 8)。本カップリング反応は、ヒドロメタル化により二つの経路 **Path A** 及び **B** を経て進行すると考えられる。まず、AC 由来の HCN が 0 価のニッケルへ酸化的付加し、 $\text{H-Ni}^{\text{II}}\text{-CN}$ が生成する。この錯体からアレンへのヒドロメタル化によって反応が開始する。**Path A** では、アレン中心炭素へのヒドロニッケレーションにより π -allyl ニッケル中間体が生成し、続くアレン末端炭素が位置選択的にアルキニルエステルに挿入し、エステル β 位に新たな C-C 結合が形成し、中間体 **III** が生成する。その後、還元的脱離が進行し、位置及び立体化学が完全に制御されたカップリング体 **A** を与えるとともに、 $\text{Ni}(0)$ が再生する。一方、 π -allyl ニッケル中間体がアルキンに挿入せずにそのまま還元的脱離が進行した場合には、副生成物としてヒドロシアノ化体 **B** が得られる。また、水素がアレン中心炭素ではなく末端炭素に付加した場合には、**Path B** に示す中間体 **II** が生じる。この中間体は環化に適さないため、そのまま還元的脱離を経て付加体 **C** に至ると考えられる。

Figure 8. Plausible catalytic reaction pathway of 3-CC reaction



一方、ArSO₂基のベンゼン環置換基効果は以下のように説明できる(Figure 9)。すなわち、P(OMe)₃の添加で反応が加速されたのは、リン配位子が **I** で生じた Ni-SO₂の配位結合を切断し、アルキン分子の挿入を促進した結果である(**I** to **II** to **III**)。一方、Rが MeO の場合には、SO₂基の電子密度が上がるため、この配位結合が切断されにくくなり、π-allylNi 中間体 **I** が安定化される。その結果、**I** to **II** への平衡が不利となり、結果として反応速度の著しい低下が観測されたと考えている。一方、過剰の P(OMe)₃ (50 mol%)を加えることで、この結合の切断が促進され、平衡が中間体 **II** へ偏り、結果的にアルキンの配位を促すことによって(**I** to **II** to **III**)、再び反応速度が向上する事実を合理的に説明できる。また、シクロヘキシルアレン **112** のように、スルホニル官能基を持たないアレンでは、Ni 中心へ配位しうる Lewis basic な官能基を持たないため、P(OMe)₃による加速効果がみられず、リガンド非存在下でも円滑にカップリング反応が進行したことも、実験事実と合致する。

Figure 9. Plausible electronic influence on Ar group

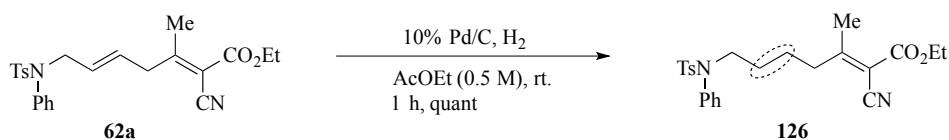


第六節 3成分カップリング体の変換反応

本3成分カップリング反応で得られた成績体には2置換及び4置換オレフィン、シアノ基及びエステル基を有する多官能基化された化合物である。本節は、**62a**を用いる種々の変換反応について述べる。

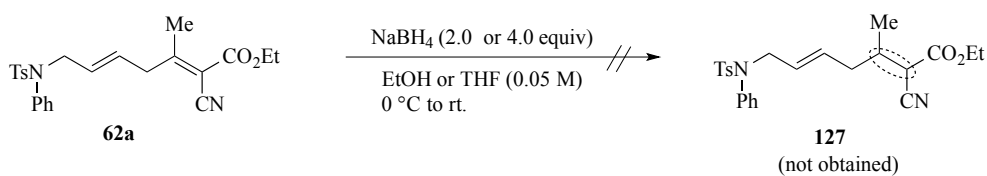
まず、2置換及び4置換オレフィンに対し検討を行った。パラジウム触媒による接触還元では、二つのオレフィンは容易に区別され、2置換のトランスオレフィンのみが定量的に還元された(Scheme 35)。

Scheme 35. Hydrogenation-1



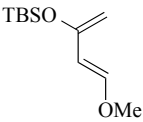
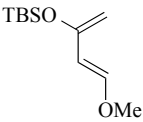
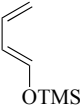

NaBH₄を用いて、4置換オレフィンの選択的還元も行ったが、反応が進行しなかった(Scheme 36)。

Scheme 36. Hydrogenation-2



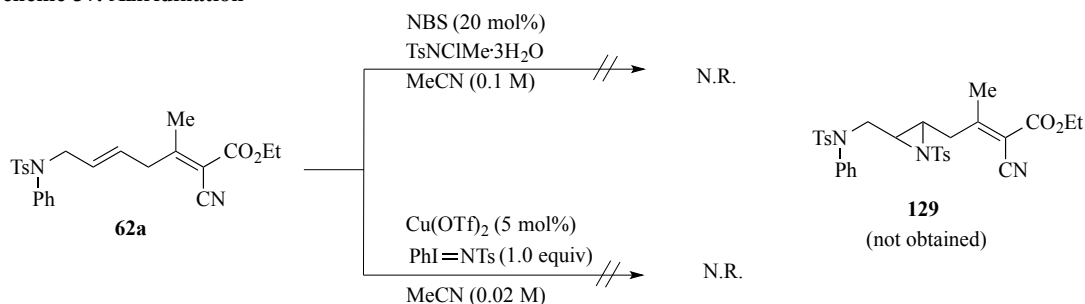
また、**62a** に対し Diels-Alder 反応を検討した (Table 14)。Danishefsky ジエン **128a** を用いて、100 °C で反応を行った場合、環化反応は進行せず原料がほぼ定量的に回収された (entry 1)。なお、150 °C まで昇温させると反応の複雑化が起これ、D-A 付加体は全く得られなかった (entry 2)。また、entry 3 では、高温で **128b** 及び Yb(OTf)₃ を作用させたが、付加体は得られなかった。シクロヘキサジエン **128c** を用いる場合、反応が全く進行しなかった (entry 4)。

Table 14. Diels-Alder reaction

entry	diene (128)	temp (°C)	tol. (M)	time (h)	results	comments
1	 (128a)	100	0.1	4	62a : 87% recov.	
2	 (128a)	150	0.5	20	decomp.	sealed tube
3	 (128b)	150	0.5	14	62a : 48% recov.	add Yb(OTf) ₃ (20 mol%) after stirring for 17 h
4	 (128c)	150	0.5	24	N.R.	sealed tube, add Yb(OTf) ₃ (20 mol%) at first

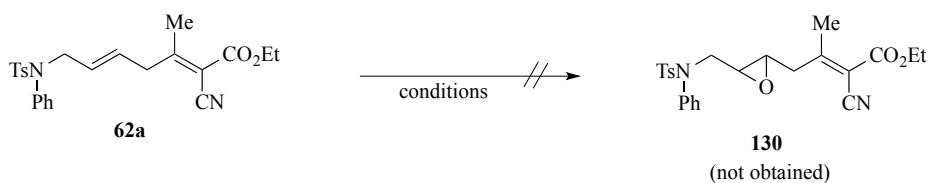
さらにトランス 2 置換オレフィンに対するアジド化を検討したが、いずれの条件でも反応は進行せず、対応するアジリジン **129** は得られなかった (Scheme 37)²¹⁾。

Scheme 37. Aziridination



続いて過酸による 2 置換オレフィンのエポキシ化を種々検討したが、いずれの条件でもエポキシド体 **130** は得られなかった (Table 15)²²⁾。

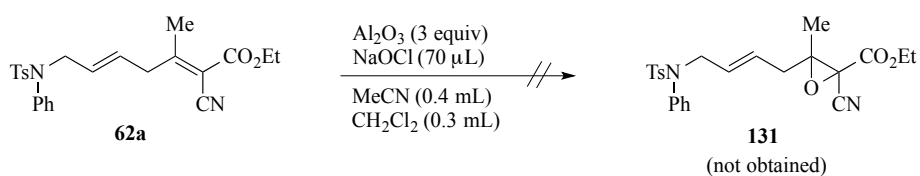
Table 15. Epoxidation-1



entry	conditions	results
1	<i>m</i> CPBA (2.0 equiv), CH ₂ Cl ₂ (0.2 M), rt, 2 h	N.R.
2	FeCl ₃ (10 mol%), imidazole (1.0 equiv), H ₂ O ₂ (1.7 equiv) acetone (0.1 M), 62 °C, 1 d	62a : 55% recov.
3	MTO (excess), H ₂ O ₂ (2.0 equiv), pyridine (10 equiv) CH ₂ Cl ₂ (0.1 M), rt, 1 d	N.R.
4	1) NBS (13 equiv), THF/H ₂ O (1:1), rt, ovn. 2) NEt ₃	decomp.

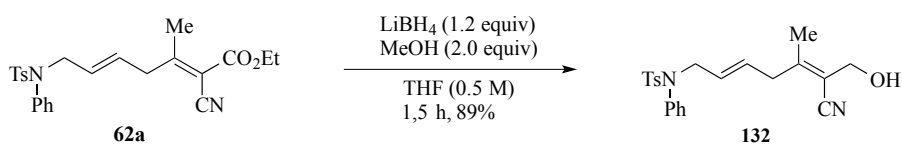
また、酸化アルミウムにより 4 置換オレフィンにエポキシ化も検討したが、反応が全く進行しなかった (Scheme 38)²³⁾。

Scheme 38. Epoxidation-2



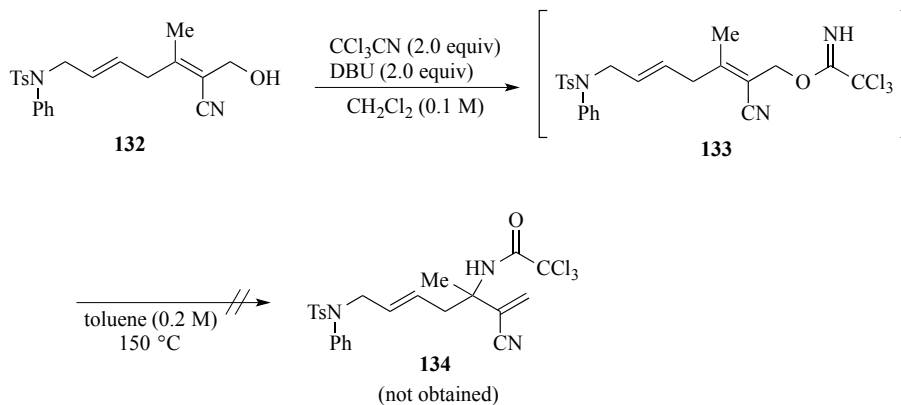
次に、エステル部分の変換反応も検討した。まず、LiBH₄を用いて還元を行った (Scheme 39)。その結果、エステルカルボニルのみが選択的に還元され、良好な収率で対応する一級アルコール **132** を得た。

Scheme 39. Selective reduction of ester



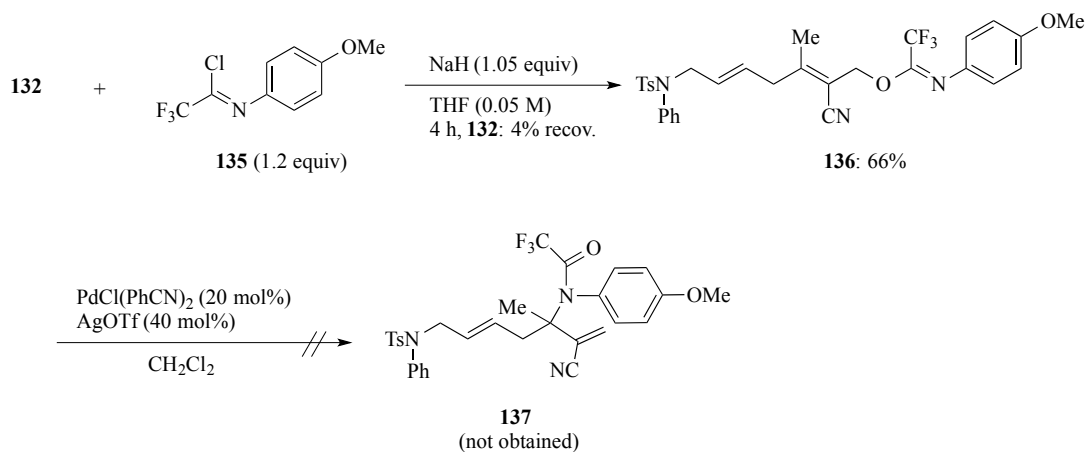
さらに、得られた一級アルコール **132** に対し転位反応を検討した。まず、トリクロロアセトニトリルを用いて Overman 転位^{24a, b)}を行ったところ、最初に **133** が生成し、続いて精製せずにトルエン溶媒中にて高温で転位反応を行ったが、転位体 **134** は得られなかった (Scheme 40)。

Scheme 40. Overman rearrangement



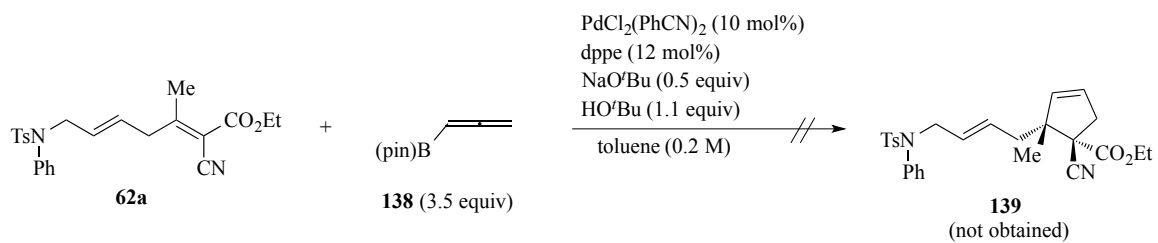
Aza-Claisen 転位反応も検討した (Scheme 41)^{24c)}。 **132** から出発原料とし、中程度の収率で **136** が得られ、その後、パラジウム触媒による転位反応に付した。メトキシアニリンと思われる副生成物として観測され、結果としては **132** の分解が起こるのみだった。

Scheme 41. Aza-Claisen rearrangement



アレン **138** を用い、[3+2]環化反応を検討したが、シクロペンテン **139** は全く得られず、原料 **62a** の分解のみを観測した(Scheme 42)²⁵。

Scheme 42. [3+2] Cycloaddition



ここまでの検討で、**62a** に対しトランスオレフィンの位置選択的還元とエステルカルボニルの選択的還元を達成した。

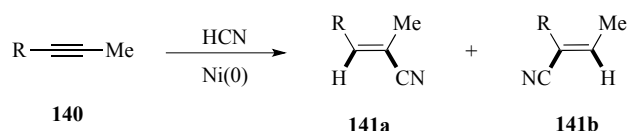
第二章 アルキンの位置及び立体選択的ヒドロシアノ化反応

第一節 背景

前述した通り、アルキンのシアノ化はカルボニル等価体の直接導入という点で汎用性の高い反応である。しかし、基質適用範囲には一般に制限があり、特に内部アルキンを用いる反応の位置選択性は、アルキン置換基の嵩高さでしか制御できないため、早急に改善すべき重要課題であった^{1d, 1e)}。例えば、アルキン置換基の一方がメチル基、もう一方が立体的に嵩高い^tBu基及びTBS基を有する基質では、**141a**が優先的に生成する。しかし、MOM及び一級アルキル基の場合、厳密な制御ができず、生成物は1:1の異性体混合物となる(Table 16)。

Table 16. Regiochemistry of hydrocyanation using internal alkynes

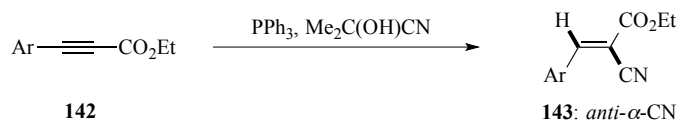
R	yield (%)	141a : 141b
^t Bu	78	90 : 10
TBS	88	98 : 2
MOM	84	50 : 50
CH ₂ CH ₂ OH	90	45 : 55



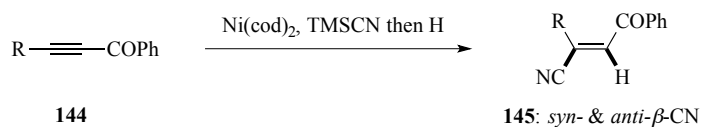
一方、活性化されたアルキンを用いる場合、Ni触媒以外でも位置及び立体選択的ヒドロシアノ化は多数報告されている(Figure 10)²⁶⁾。ホスフィン触媒によるヒドロシアノ化では、HCNのアンチ付加によってシアノ基がエステル α 位、水素が β 位にそれぞれ付加した*anti*- α -CN体**143**が得られる。0価のNi触媒とアルキニルケトンによりCN基を β 位選択的に導入でき、KCNとシアノアルキンを用いる共役付加では*anti*- β -CN体**147**を与える。

Figure 10. Nucleophilic hydrocyanation using activated alkynes

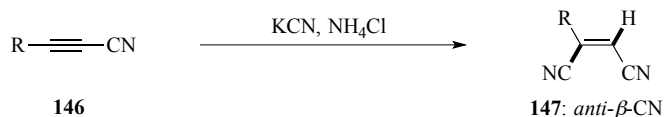
1) Phosphine-catalyzed



2) Ni(0)-catalyzed

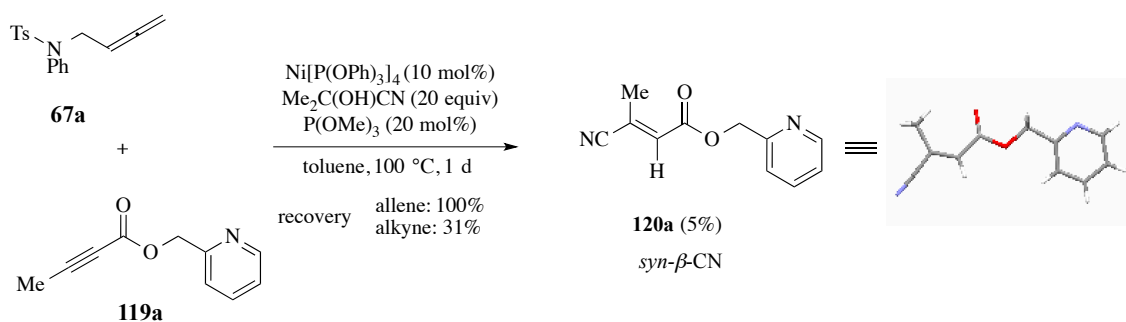


3) Conjugated addition



一方、前述した 3 成分連結反応のアルキン基質一般性の検討過程で、ピリジルメチル基が導入されたアルキンを反応に付した結果、アレンが全く反応せず、アルキンのヒドロシアノ化体 **120a** が低収率ながら得られた(P. 29, Scheme 30)。 **120a** の位置及び立体化学は X 線結晶構造解析により決定し、シン付加で水素がエステル α 位、シアノ基が β 位に導入された *syn*- β -CN 体であることがわかった(Figure 11)。この実験結果は、Ni 触媒による内部アルキンの位置及び立体選択性制御に成功した初めての例である。次に、収率の向上を目指し、以下詳細に検討した。

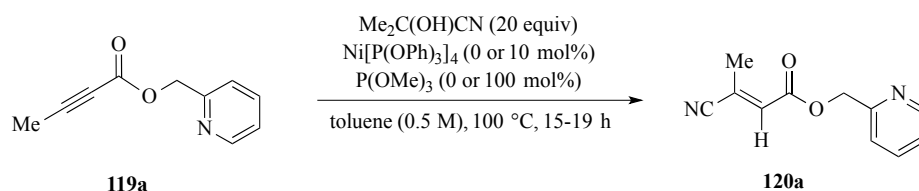
Figure 11. Structural determination of **120a**



第二節 反応条件の最適化

そこで、本ヒドロシアノ化反応に対し反応条件を検討した(Table 17)。entry 1 では、 $\text{P}(\text{OMe})_3$ を使わず反応を行ったところ、ヒドロシアノ化体 **120a** の収率が 73%まで向上した。Ni 触媒を用いず、AC のみで反応を行ったが、反応は全く進行しなかった(entry 2)。一方、ホスフィン触媒によりヒドロシアノ化が進行したため(Figure 10-1)、ホスファイトも同様な反応が進行するかを確認した。1 当量の $\text{P}(\text{OMe})_3$ を用い反応を試みたが、目的の **120a** が得られなかったため、本反応においては、Ni 触媒が必須であることがわかった(entry 3)。

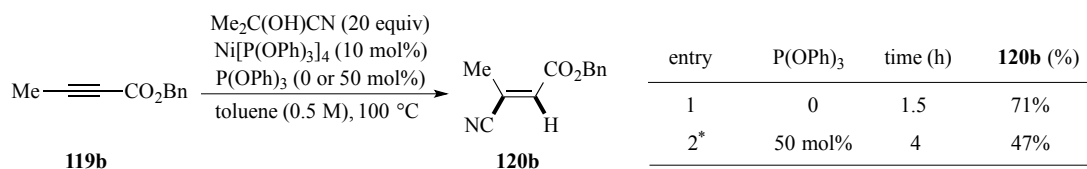
Table 17. Conditions survey-1



entry	Ni cat. (mol%)	$\text{P}(\text{OMe})_3$ (mol%)	results
1	10	0	120a : 73%
2	0	0	N.R.
3	0	100	N.R.

一方、ベンジルエステル **119b** を用いて検討した場合、ヒドロシアノ化体 **120b** が 71%で得られたが、配位子として $\text{P}(\text{OPh})_3$ を 50 mol%を加えると、4 時間では反応が完結せず、収率が低下した(Table 18)。そこで、AC を 20 当量、Ni 触媒を 10 mol%、toluene (0.5M)中、反応温度 100 °C を本反応の最適条件と決定した。

Table 18. Conditions survey-2



entry	$\text{P}(\text{OPh})_3$	time (h)	120b (%)
1	0	1.5	71%
2*	50 mol%	4	47%

*: **119b**: 32% recovery.

第三節 基質一般性の検討

本ヒドロシアノ化反応に対し、アルキニルエステル基質の一般性を検討した。まず、エチルエステルを有するアルキンをもっと適条件において検討を行った(**Table 19**)。一級アルキル基の場合では、置換基の嵩高さが反応に影響することがわかった。例えば、Me、Et 基ではそれぞれ 75%と 56%の収率でヒドロシアノ化体を得たが(entry 1, 2)、bulky の ^tBu 基ではヒドロシアノ化体は全く得られず、原料の分解のみを観測した(entry 3)。ⁿHex 及び ^cHex 基では、良好な収率で目的物を与えた(entry 4, 5)。一方、酸素官能基を有するアルキル基では、側鎖の長さが反応性に大きく影響した。すなわち、メチレンを 2 つ有する TBS 及び Bn エーテルの反応は 3 時間で完結し、対応するヒドロシアノ化体を 73%及び 62%で与えたが(entry 7, 8)、メチレン一つの場合では、反応速度と収率ともに低下した(entry 6)。フェニルアルキン誘導体では、高濃度でも、反応は長時間を要し、目的物を 41%の収率で得た(entry 9)。さらに、TMS 基及び窒素官能基を有する基質 **61l**、**61o** を用いても、中程度の収率で生成物を与えた(entry 10, 11)。

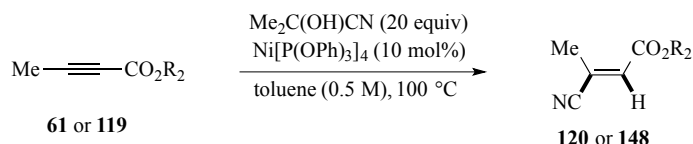
Table 19. β -substituents on alkynoate

entry	R ₁	time (h)	148 (%)	recov. of SM (%)
1	Me (61a)	5.5	148a (75)	
2	Et (61i)	2.5	148i (56)	
3	^t Bu (61m)	3	148m (0)	dcomp.
4	ⁿ Hex (61b)	2.5	148b (61)	
5	^c Hex (61n)	3	148n (59)	
6	TBSOCH ₂ (61d)	24	148d (16)	7
7	TBSO(CH ₂) ₂ (61e)	2.5	148e (73)	
8	BnO(CH ₂) ₂ (61g)	3	148g (62)	
9*	Ph (61j)	20	148j (41)	
10	TMS (61l)	3	148l (50)	
11	Ts(Ph)NCH ₂ (61o)	24	148o (36)	40

*: toluene (1.0 M)

次に、エステル部分の効果を検討した(Table 20)。61a では、収率 75%でヒドロシアノ化体を得た (entry 1)。ピリジル基では、反応時間が延長したが、同程度の結果を得た(entry 2)。一方、ベンジル基の芳香環パラ位に電子供与基あるいは求引基を導入したが、いずれも電子的効果が見られず、収率よく対応するヒドロシアノ化体を得た(entry 3-5)。

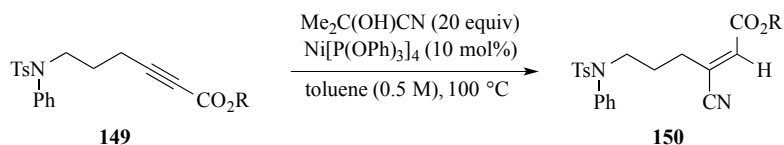
Table 20. Substrate scope of ester



entry	R ₂	time (h)	yield (%)
1	Et (61a)	5.5	148a (75)
2	2-PyCH ₂ (119a)	16	120a (73)
3	Bn (119b)	1.5	120b (71)
4	<i>p</i> -MeOBn (119c)	1.5	120c (85)
5	<i>p</i> -CF ₃ Bn (119d)	1.5	120d (84)

窒素官能基を導入した基質 61o では、低収率だったが、反応自体は進行することがわかったため、側鎖の長い基質 149 を用いてエステルの置換基効果を検討した(Table 21)。本系では、原料と生成物が分離困難だったため、収率は ¹H NMR によって算出した。Et 及び Bn 基の場合は、ほぼ同等な結果が得られたが(entry 1, 2)、パラ位に置換基を導入した Bn 基質 149c 及び 149d ではほとんど反応が進行せず、低収率に終わった(entry 3, 4)。

Table 21.

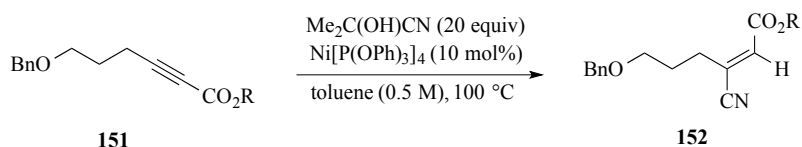


entry	R	time (h)	150 (%)	recov. of 149 (%)
1	Et (149a)	22	41	49
2	Bn (149b)	22	42	35
3	<i>p</i> -MeOBn (149c)	9	9	78
4	<i>p</i> -CF ₃ Bn (149d)	24	6	61

yield was calculated by NMR ratios

また、窒素の代わりに酸素官能基を導入した基質 **151** を用いてエステルの置換基効果を検討した(Table 22)。その結果、Et より Bn エステルのほう収率が高かった。

Table 22.

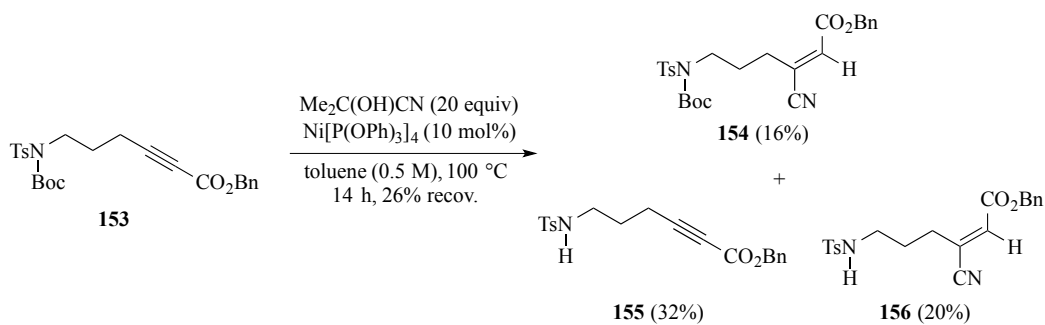


entry	R	time (h)	152 (%)	recov. of 151 (%)
1	Et (151a)	24	14	63
2	Bn (151b)	22	30	33

yield was calculated by NMR ratios

次に、*N*-Boc 基を導入した基質をヒドロシアノ化反応に付したところ、長時間反応しても原料が残存し、低収率で目的物 **154** が得られるとともに、Boc 基が外れた **155** が主生成物として得られた。さらに、**155** のヒドロシアノ化体 **156** も 20% で得られた。この結果からみると、本条件は、ヒドロシアノ化より脱 Boc 化を優先したことになり、Boc 基を有する基質は本反応に適用できないと考えられる。

Scheme 43. Hydrocyanation using Boc-substrate



Et より Bn エステルのほう収率が高かったため、他の基質も合成し、エステル効果について検討した(Table 23)。*t*Bu 基以外で反応が円滑に進行し、Et エから Bn エステルに変えた場合、いずれも目的のヒドロシアノ化体 **158** が生成せず、原料の回収に終わった。

Table 23.

$$\text{R}_1\text{—}\equiv\text{—CO}_2\text{R}_2 \xrightarrow[\text{toluene (0.5 M), 100 }^\circ\text{C}]{\text{Me}_2\text{C(OH)CN (20 equiv) Ni[P(OPh)}_3\text{]}_4 \text{ (10 mol\%)} \text{—}} \begin{array}{c} \text{R}_1 \quad \text{CO}_2\text{R}_2 \\ \diagdown \quad / \\ \text{C}=\text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{NC} \quad \text{H} \end{array}$$

157 **158**

entry	153	R ₁	R ₂	time (h)	158 (%)	recov. of 157 (%)
1	157aa	^t Bu	Et	3	decomp.	0
2	157ab		Bn	22.5	0	85
3	157ba	ⁿ Hex	Et	2.5	61	0
4	157bb		Bn	6	14	83
5	157ca	Ph	Et*	20	41	0
6	157cb		Bn	24	0	78
7	157cc		<i>p</i> -MeOBn	24	0	46
8	157da	TMS	Et	3	50	0
9	157db		Bn	22.5	0	33

*: tol. (1.0 M).

続いて、他の基質も検討した(Table 24)。前述した TMS アルキニルエステルが目的のヒドロシアノ化体を中程度の収率で与えたことから、シリル基に allyl 基導入した基質 **159a** を用い反応に付したところ、目的の **160** は得られず、原料の分解に終わった(entry 1)。本反応はシリル基に適用可能であるが、官能基の高さによって反応性に著しく変わることがわかった。また、R₂を α-ケトンエステルとした場合、ヒドロシアノ化体が得られなかった(entry 2)。^tBu エステルでは、長時間反応しても、目的の反応が進行せず、原料回収のみだった(entry 3)。

Table 24.

$$\text{R}_1\text{—}\equiv\text{—R}_2 \xrightarrow[\text{toluene (0.5 M), 100 }^\circ\text{C}]{\text{Me}_2\text{C(OH)CN (20 equiv) Ni[P(OPh)}_3\text{]}_4 \text{ (10 mol\%)} \text{—}} \begin{array}{c} \text{R}_1 \quad \text{R}_2 \\ \diagdown \quad / \\ \text{C}=\text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{NC} \quad \text{H} \end{array}$$

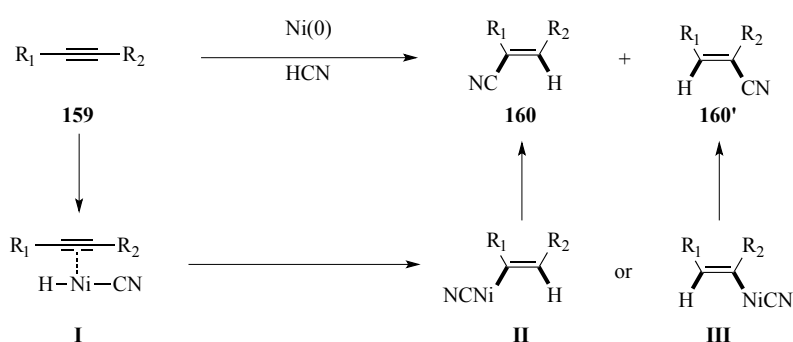
159 **160**
(not obtained)

entry	155	R ₁	R ₂	time (h)	results
1	159a	Me ₂ (allyl)Si	CO ₂ Et	20	decomp.
2	159b	Me	COCO ₂ Et	23	decomp.
3	159c	ⁿ Hex	CO ₂ ^t Bu	26	55% recov. of 159

第四節 触媒サイクルの考察

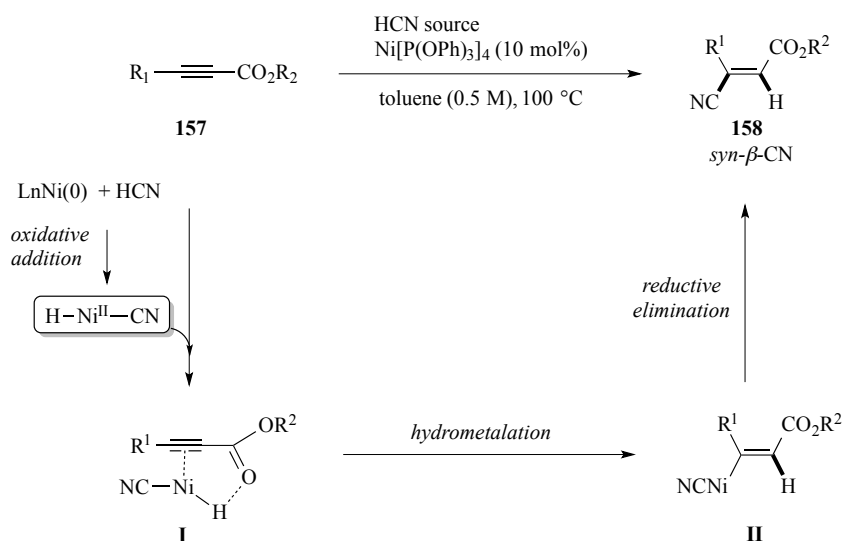
第一章第五節に記したメカニズム(P. 33, Figure 6)と同様に、本ヒドロシアノ化は以下のように説明できる(Figure 12)。まず、酸化的付加によって生成した $\text{H-Ni}^{\text{II}}\text{-CN}$ にアルキンが配位し、ヒドロメタル化によりアルケニルニッケル種 **II** 及び **III** を生じ、続く還元的脱離によってそれぞれ対応する生成物が得られる。今までのアルキンでは置換基の嵩高さが位置選択性の制御に重要であり、一般には 2 種類の生成物 **160** 及び **160'** を与える。

Figure 12. Reaction pathway of hydrocyanation using internal alkyne



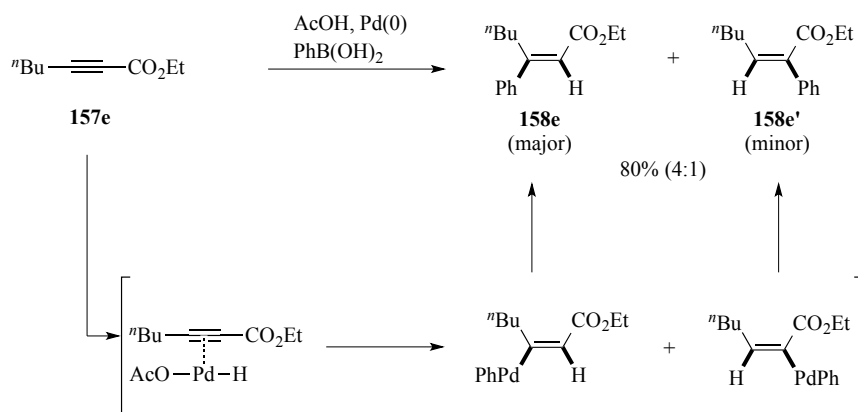
一方、筆者が見出したアルキニルエステルのヒドロシアノ化では、単一のヒドロシアノ化体が得られることから、触媒サイクルを以下のように考察した(Figure 13)。まず、同様なニッケル種からアルキニルエステルにヒドロメタル化が進行し、この段階で、中間体 **I** のようにヒドリドをエステルカルボニル基の相互作用によって位置選択性が発現する。水素がエステル α 位に導入され、新たな C-H 結合が形成した中間体 **II** に至る。その後、還元的脱離により $\text{syn-}\beta\text{-CN}$ 体 **158** を与えると考えられる。

Figure 13. Plausible reaction pathway



パラジウム触媒を用いるヒドロアリール化でも同様の選択性が発現することを報告されている(Figure 14)²⁷⁾。すなわち、**157e** を用いた場合、AcO-Pd-H種がアルキンに配位し、ヒドリドとエステルカルボニルの相互作用により、エステル α に水素の挿入が有利となり、その後トランスメタル化-還元的脱離により**158e**が主生成物として得られる。

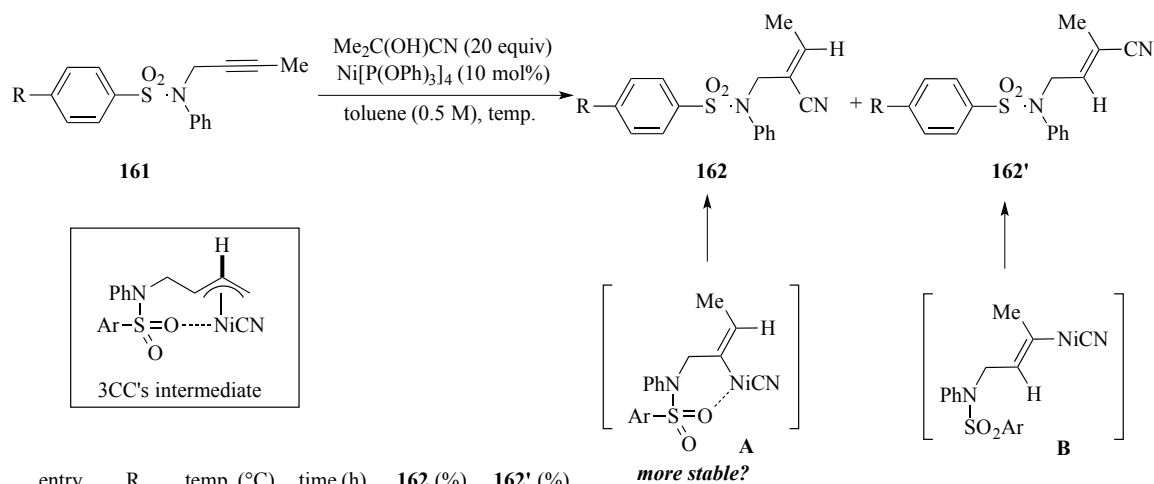
Figure 14. Hydrophenylation of alkyne



第五節 環化反応に関する検討

3成分連結反応において、ArSO₂基に電子供与性のMeO基が生じたπ-allyl中間体を安定化することを前述した(Figure 9)。そこで、類似構造を有するアルキン**161**を用い、スルホニル基に置換基効果を検討した(Table 25)。ヒドロメタル化時にNi中心とSO₂基の相互作用が生じれば、括弧内の中間体**A**が生じ、スルホニル基がアルケニル-Ni中間体の安定化を促し、還元的脱離によって**162**が主成すると考えた。しかし、RがMeあるいはMeO基の場合、位置異性体**162'**の生成が抑制できず、**162**と**162'**はほぼ2:1の比率で与えた。

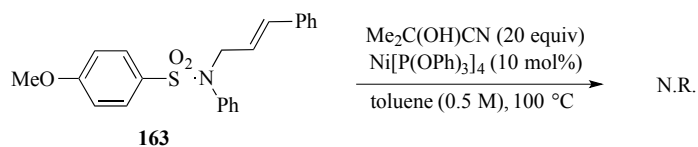
Table 25. Hydrocyanation using Alkyne



entry	R	temp. (°C)	time (h)	162 (%)	162' (%)
1	Me	100	1	54	34
2	OMe	100	1	56	27
3	OMe	70	ovn.	54	24

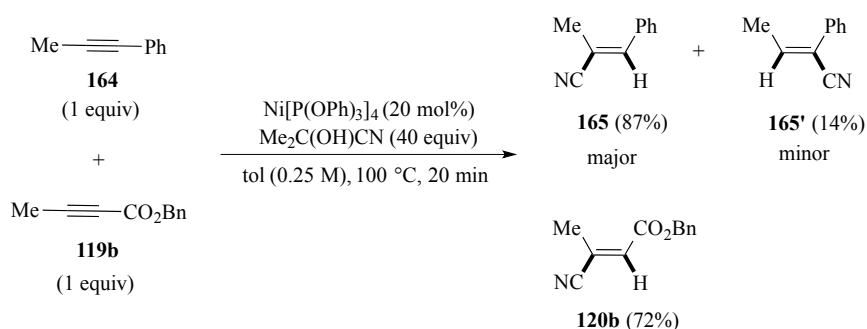
一方、アルケン**163**を用いたところ、ヒドロシアノ化は全く進行しなかった(Scheme 44)。2置換のアルケンには本反応に適さないと考えられる。

Scheme 44. Hydrocyanation using Alkene



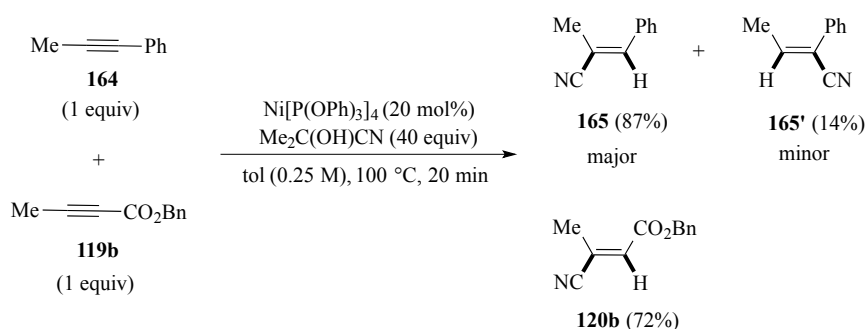
続いて、活性化されていないアルキンとアルキニルエステルをヒドロシアノ化に対し反応性について競争実験を行った(Scheme 45)。164 と 119b の 1:1 混合物を反応に付した。20 分で 2 種のアルキンが消失し、164 由来の 165 と 165' 及び 119b 由来の 120b がそれぞれ得られた。164 に対し定量的にヒドロシアノ化体が得られ、119b から 72%で 120b が得られたことから、両者の間で反応性に差がない。

Scheme 45. Competition of alkyne and alkynylester in hydrocyanation



次に、2 つ以上の炭素-炭素多重結合を有する基質に本反応を応用することを目的に、以下の基質 **166** をデザインした(Scheme 46-48)。位置選択的なヒドロシアノ化とアリル-Ni 中間体の生成によって様々な環化反応が実現できると期待した。

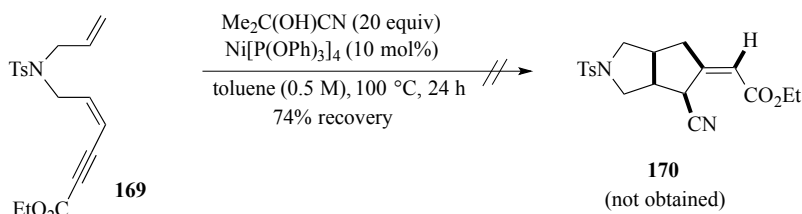
Scheme 45. Competition of alkyne and alkynylester in hydrocyanation



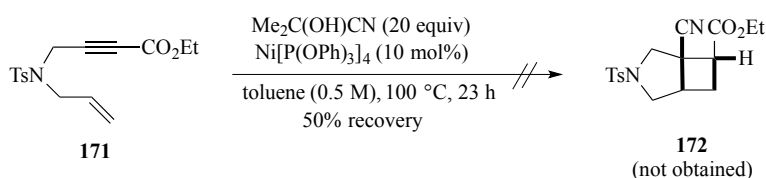
まず、3 つの多重結合を有するエン-ジイン体 **166** を用い検討した(Scheme 46)。3 種類の多重結合に対しヒドロメタル化の競争が予想されるが、もし最初のヒドロメタル化がアルキニルエステルに優先的に進行すれば、ジエン中間体 **I** からアレン **II** に異性化し、さらに環化及び還元的脱離によって 2 環性化合物 **168** が生成できると期待した。しかし、実際に検討した結果、エン-イン部分は反応に全く関与せず、単純アルキン部のみにヒドロシアノ化が進行し、**167** と **167'** を低収率で与えた。

また、ジエン-イン体 **169** 及びエン-イン体 **171** も検討したが、目的のヒドロシアノ環化反応は進行せず原料回収のみだった(Scheme 47, 48)。

Scheme 47. Hydrocyanative cyclization using diene-yne



Scheme 48. Hydrocyanative cyclization using ene-yne

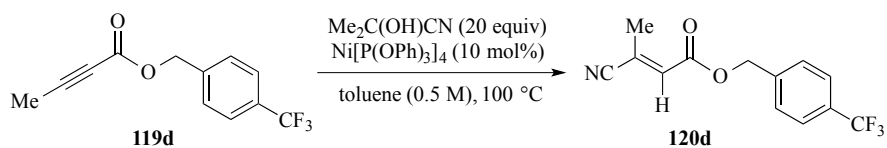


以上の結果から、アルキニルエステルのヒドロシアノ化を伴う環化反応の実現は困難であると判断した。

第六節 HCN 源の検討

これまでの検討で、アルキニルエステルの位置及び立体選択的ヒドロシアノ化を見出したが、本反応に対し新たな問題が生じた。すなわち、今まで用いた AC は TCI(東京化成工業株式会社)の市販品であるが、その製造方法に改良が加えられ、新たな市販品に安定剤として硫酸が使われたことである。その結果、本反応での再現性が乏しくなり、目的物の収率が大きく低下した。例えば、基質 **119d** に対し古い AC(硫酸なし)では、反応が 1.5 時間で完結し、**120d** を 84% で与えたが、新しい AC(硫酸あり)では、時間を延長しても反応が完結せず、**120d** の収率は中程度にとどまった((Table 26)。

Table 26. Reproduction

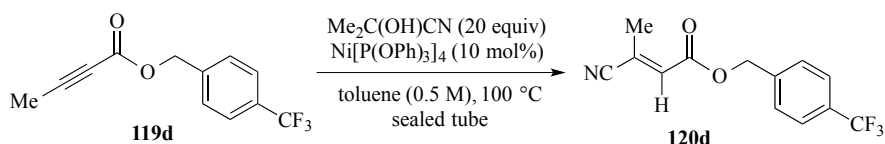


entry	time (h)	120d (%)	recov. of 119d (%)
1	1.5	84	0
2*	3.5	45	38

*: Stabilized by H₂SO₄

そこで、次に HCN 源の最適化を行った (Table 27)。反応系中に HCN 及びシアノヒドリンを形成させる手法で検討した¹⁸⁾。すなわち、室温で TMSCN とプロトン源を反応させ、10 分間攪拌した後、原料、溶媒及び Ni 触媒を順次加える手順である。entry 1 では、生成した HCN が acetone に付加し、系中に AC を生成できると考えたが、実際には acetone の有無に関係なく反応が進行した (entry 1, 2)。HCN 源を 5 当量まで減量した場合、収率若干低下した (entry 3)。一方、MeOH の代わりに CF₃CH₂OH を用いると、10 当量の場合には同等の結果が得られたが、5 当量でも同程度の収率が得られたため、entry 5 を最適条件とした (entry 4, 5)。

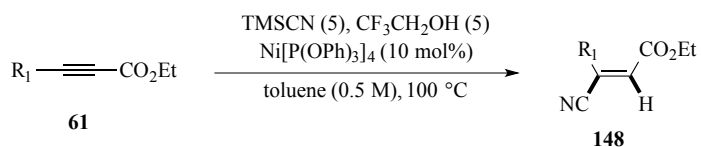
Table 27. HCN source survey



entry	HCN (equiv)	time (h)	120d (%)
1	TMSCN (10), MeOH (10), acetone (20)	3	84
2	TMSCN (10), MeOH (10)	4	86
3	TMSCN (5), MeOH (5)	3	74
4	TMSCN (10), CF ₃ CH ₂ OH (10)	4	84
5	TMSCN (5), CF ₃ CH ₂ OH (5)	5	85

続いて、この最適条件で基質の検討を行った(**Table 28**)。AC(硫酸なし)の条件と比べ、収率が若干低下したが、シアノ源の低減化が可能であり、様々な基質にも応用可能であることがわかった。エステル部分について検討したところ、良好な収率でヒドロシアノ化体がそれぞれ得られた(**Table 29**)。今後はこの条件を用いて、さらに基質一般性の検討を行う予定である。

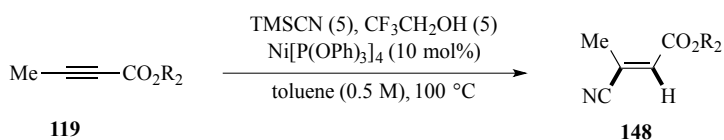
Table 28. Substrate scope-1



entry	R ₁	time (h)	148 (%)
1	Me (61a)	6	148a (72)
2	Et (61i)	5	148i (40)
3	ⁿ Hex (61b)	23	148b (49)
4	^c Hex (61n)	3	148n (46)
5	TBSO(CH ₂) ₂ (61e)	20	148e (33)
6*	Ph (61j)	22	148j (17)
7	TMS (61l)	5	148l (18)

*: toluene (1.0 M)

Table 29. Substrate scope-2



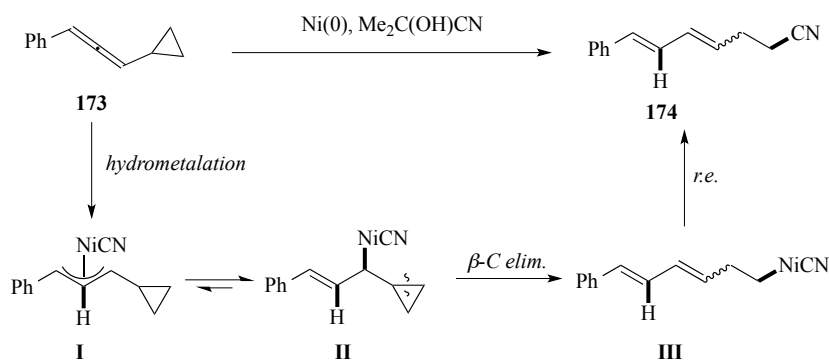
entry	R ₂	time (h)	yield (%)
1	2-PyCH ₂ (119a)	22	120a (47)
2	Bn (119b)	4	120b (90)
3	<i>p</i> -MeOBn (119c)	3	120c (88)

第三章 シクロプロピル基を有するアルキニルエステルのヒドロシアノ化

第一節 シクロプロピルアルキンのヒドロシアノ化

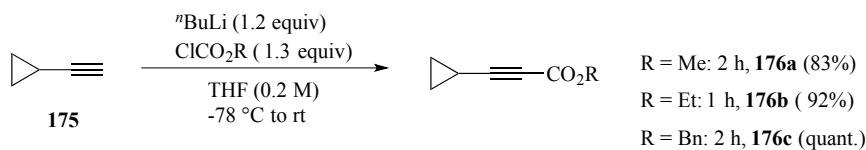
当研究室の堀がアレンシクロプロパンをヒドロシアノ化反応に付し、位置及び立体選択的な環開裂反応を見出している(Figure 15)²⁸⁾。すなわち、1,3-二置換アレン **173** を基質としヒドロシアノ化を行うと、アレンへのヒドロニッケル化によって中間体 **I** が生じた後、平衡が右に偏り、中間体 **II** となり、続く β -炭素脱離による 3 員環が開裂し、還元的脱離を経てヒドロシアノ化体 **174** に至る。

Figure 15. Ring opening reaction using allenyl cyclopropane

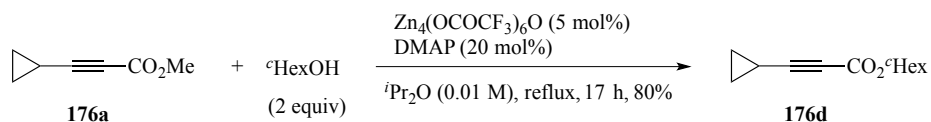


そこで、シクロプロピル基を有するを用い、最初に生じたアルケニルニッケル種から環開裂を経る反応を期待して、様々な検討を行った。まず、エステル部分が Me、Et、Bn、^cHex 基をそれぞれ合成した(Scheme 49, 50)²⁹⁾。

Scheme 49. Synthesis of cyclopropyl substrates



Scheme 50. Transesterification



得られたシクロプロピルアルキンをヒドロシアノ化反応に付した(Table 30)。硫酸を含まない古いロットの AC を用いて検討した。いずれも予想した環開裂生成物は得られず、前述した反応系とは異なり、2種のヒドロシアノ化体得られた。各々は互いに立体異性体であり、*syn*- β -CN 体とその異性体 *anti*- β -CN 体と帰属した。構造決定は次節で述べる。

メチルエステルとエチルエステルの場合に、原料が完全に消失し、*syn*- β -CN 体と *anti*- β -CN 体をそれぞれ 2:1 及び 1:1 の比率で得た(entry 1, 2)。ベンジルエステルでは、TLC 上での原料と *syn*- β -CN 体の分離が困難であり、1時間で反応を止めたところ、30%の原料が残存し、*syn*:*anti* が 2:1 となった(entry 3)。一方、シクロヘキシルエステルでは、*anti* 体が主生成物となり、*syn*:*anti* の比率は 1:3 となった(entry 4)。

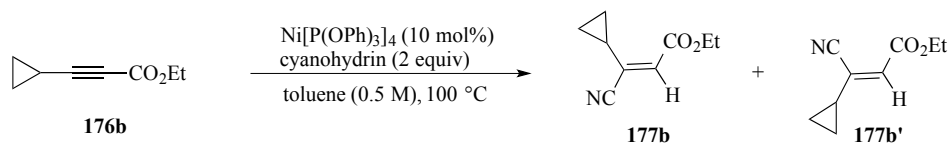
Table 30. Hydrocyanation using cyclopropylalkyne 176

entry	176	R	time (h)	177 (%)	177' (%)	recov. of 176 (%)
1	176a	Me	3	177a (41)	177a' (17)	0
2	176b	Et	1	177b (52)	177b' (44)	0
3*	176c	Bn	1	177c (30)	177c' (16)	30
4*	176d	^c Hex	3	177d (13)	177d' (45)	17

*: Yield was calculated by NMR ratios

次に、用いるシアノヒドリンの置換基効果を検討した(Table 31)³⁰⁾。まず、ジフェニルシアノヒドリンを用いた場合では、2時間で反応が完結し、*anti* 体の生成が 4%のみで、*syn* 体が AC の場合とほぼ同程度であった(entry 1, 2)。ジ(4-メトキシフェニル)シアノヒドリンでは、長時間反応しても、原料が残存したが、**177b'** はほとんど生成せず、痕跡量のみであった(entry 3)。芳香族のシアノヒドリンが本反応の異性化を抑制できると考え、フェニル基上の電子的効果も検討した(entry 4-10)。フェニルプロパンニトリルについて、フェニル基の 4 位に電子吸引性の CF₃ 及び Cl をそれぞれ導入した場合、**177b'** の抑制ができたが反応時間の延長や収率の低下を招いた(entry 4-6)。一方、MeO 基をそれぞれベンゼン環 2, 3, 4 位に導入したもの、及び 3,4-diMeO シアノヒドリンでは、完全に **177b'** が抑制され、2-MeOPh 以外は同等な結果が得られた(entry 7-8)。本反応に対しさらに収率を向上するため、entry 3 と entry 9 のシアノヒドリンを選び、次にリガンドの検討を行った。

Table 31. CN Source Survey



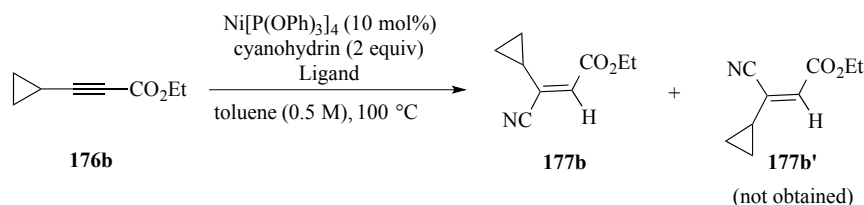
entry	cyanohydrine	time (h)	177b (%)	177b' (%)	recov. of 176b (%)
1	Me ₂ C(OH)CN ¹⁾	2	52	44	0
2	Ph ₂ C(OH)CN	2	54	4	0
3 ²⁾	(4-MeOPh) ₂ C(OH)CN	21.5	57	trace	40
4 ²⁾	(Ph)MeC(OH)CN	19	47	trace	37
5 ²⁾	(4-CF ₃ Ph)MeC(OH)CN	18.5	15	impure	63
6	(4-ClPh)MeC(OH)CN	7.5	41	impure	0
7 ²⁾	(2-MeOPh)MeC(OH)CN	16	24	-	11
8	(3-MeOPh)MeC(OH)CN	3.5	43	trace	trace
9	(4-MeOPh)MeC(OH)CN	2	48	-	0
10	(3,4-MeO ₂ Ph)MeC(OH)CN	3	48	-	0

1: AC (20 equiv) was used; 2: yield was calculated by NMR ratios

4-MeOPh)MeC(OH)CN 及び(4-MeOPh)₂C(OH)CN を用いリガンドを種々検討した(Table 32)。まず、

P(OMe)₃を用い
 検討したところ、
 19 時間反応させ
 ても原料が消失
 せず、リガンドを
 加えない entry 1
 の場合より収率
 低下した(entry 1,
 2)。P(OPh)₃をそ
 れぞれ 50 mol%、
 100 mol%を用い
 て検討したが、ど
 ちらも 1 時間以
 内で反応が完結
 し、目的物 177b
 を 67%と 62%の

Table 32. Ligand Screening



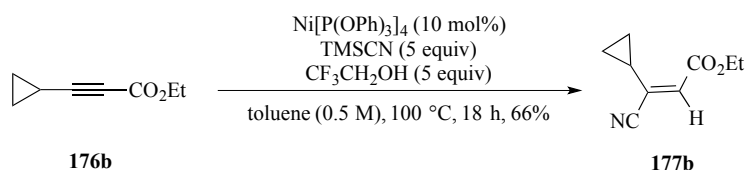
entry	cyanohydrine	Ln (mol%)	time (h)	177b (%)	recov. of 177b (%)
1		none	2	48	0
2*		P(OMe) ₃ (50)	19	41	12
3		P(OPh) ₃ (50)	1	67	0
4	(4-MeOPh)MeC(OH)CN	P(OPh) ₃ (100)	1	62	0
5		P[O-(4-MeOPh)] ₃ (50)	1	68	0
6*		P[O-(3-MeOPh)] ₃ (50)	3	35	15
7*		P[O-(4-CF ₃ Ph)] ₃ (50)	15	57	17
8		bipyridine (50)	16	18	0
9*		none	22	57	40
10	(4-MeOPh) ₂ C(OH)CN	P(OPh) ₃ (50)	2	41	0
11		P[O-(4-MeOPh)] ₃ (50)	2	56	0

*: yield was calculated by NMR ratios

収率で得た。リガンドの増加により収率の改善は見られなかった(entry 3, 4)。4位に MeO 基を有するホスファイトを用い検討した結果、68%で生成物が得られた(entry 5)。entry 6 では、MeO 基を 3位に導入したホスファイトでは、原料が残存し、低収率に終わった。さらに、 $\text{P}[\text{O}-(4\text{-CF}_3\text{Ph})]_3$ でも、原料が残存し、収率 57%で **177b** が得られた(entry 7)。また、ピペリジンが本反応に適切でないことがわかった(entry 8)。(4-MeOPh) $_2\text{C}(\text{OH})\text{CN}$ を使う場合には、 $\text{P}(\text{OPh})_3$ と $\text{P}[\text{O}-(4\text{-MeOPh})]_3$ をリガンドとした場合、原料が消失したが、**177b** の収率改善は見られなかった (entry 9-11)。このシアノヒドリンを用いる場合には、リガンドの添加が必要ではないと考えられる。

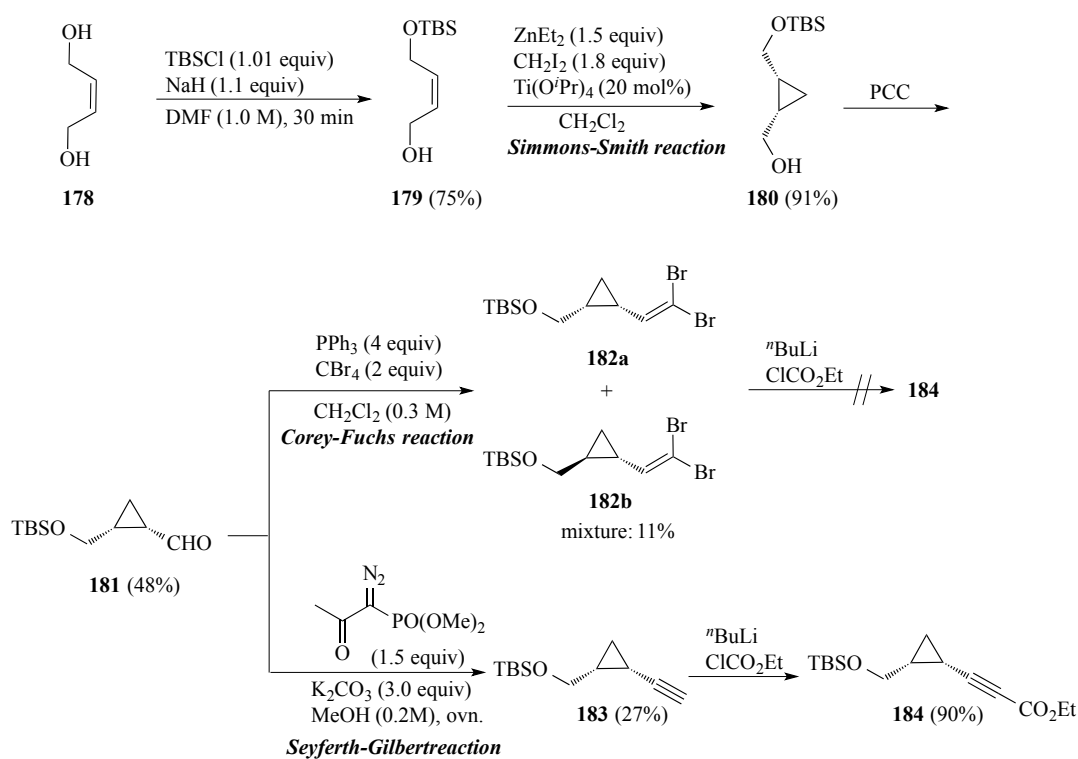
次に、 TMSCN と $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ を系中で HCN ガスを発生する手法を用いた。その結果、反応時間の延長が認められた。AC 中の硫酸が加える影響について検討すべく、異性体の生成が完全に抑制され、*syn*- β -CN 体(**177b**)のみが 66%で得られた(Scheme 51)。

Scheme 51. TMSCN with TFE



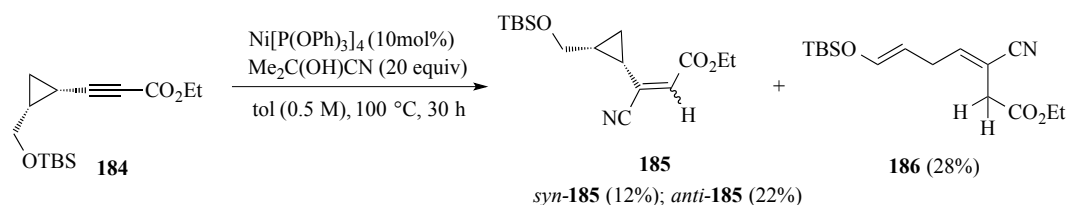
次に、基質一般性を検討すべく、シクロプロパン環に酸素官能基を導入した基質を合成した(Scheme 52)。まず、*cis* のブテンジオール(**178**)片方の水酸基を TBS 基で保護し、Simmons-Smith 反応³¹⁾にて、*cis*-**180** に導いた。その後、PCC 酸化³²⁾によって対応するアルデヒド **181** を中程度の収率で得た。続いて、**181** を Corey-Fuchs オレフィン合成³³⁾に付したところ、ジブROM化体 **182** を *cis* と *trans* 体混合物として低収率で得た。リチオ化を経て、生じたりチウムアセチリドに対し、アシル化を行ったが、原料(**182a, b**)が分解してしまい、目的の **184** は得られなかった。一方、**181** を Seyferth-Gilbert 増炭反応³³⁾に付し、低収率ながら **183** が得た後、続くアシル化にて目的の **184** を収率よく合成した。

Scheme 52. Synthesis of **184**



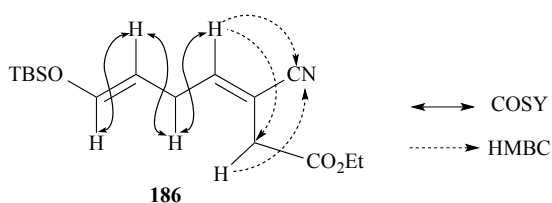
次に **184** と AC(硫酸なし)を用いてヒドロシアノ化反応を検討した(Scheme 53)。その結果、3つの生成物を与えた。*syn*- β -CN 体と *anti*- β -CN 体をそれぞれ 12%と 22%で得られたとともに、3員環が開裂した生成物 **186** が主生成物として 28%で得られた。

Scheme 53. Cyclopropane cleavage



得られた鎖状化合物 **186** の構造は二次元 NMR により決定された(Figure 16)。

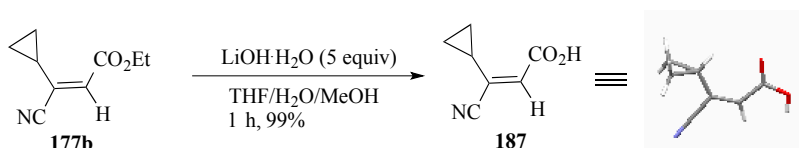
Figure 16. Structural determination



第二節 構造決定及び反応機構の考察

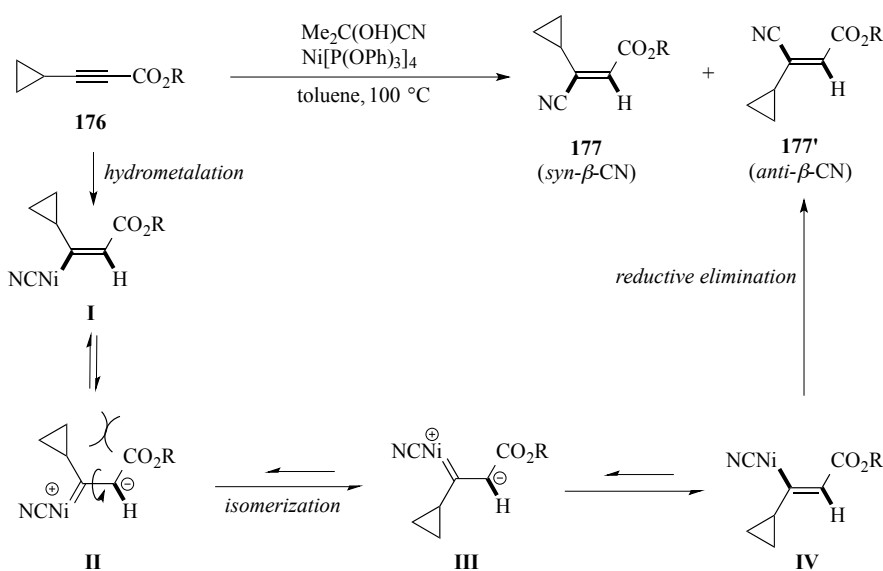
得られた **177b** の構造を確認するため、エステル部分を加水分解し、ほぼ定量的に対応するカルボン酸 **187** を得た。続いて、X線構造解析によって構造を決定し、水素とシアノ基が *syn* 配置であることを確認した。(Scheme 54)。

Scheme 54. Hydrolysis



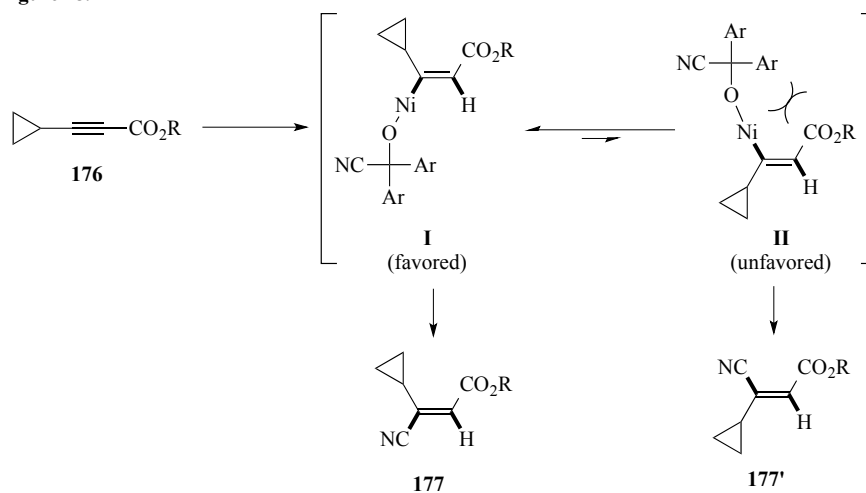
176 から *syn*-及び *anti*-β-CN 体が生成する機構は Figure 17 のように推測している。すなわち、アルキンのヒドロニッケル化により生成したアルケニルニッケル種 **I** からそのまま還元的脱離が進行すれば、*syn*-β-CN 体を与えるが、シクロプロピル基とエステル基が立体反発を避けるため、双極性イオンニッケルカルベン錯体 **II** へ平衡が偏ると、炭素-炭素単結合が回転し、異性化が進行する。結果としては二重結合の反転が起こり、新たなアルケニルニッケル種 **III** を形成し、続いて還元的脱離が進行すると、*anti*-β-CN 体に至ると考えられる。このような異性化機構は、前述した当研究室の五十嵐がエンインのシアノ環化でも見出している (P. 11, Scheme 9)^{11a, b)}。

Figure 17. Plausible reaction pathway



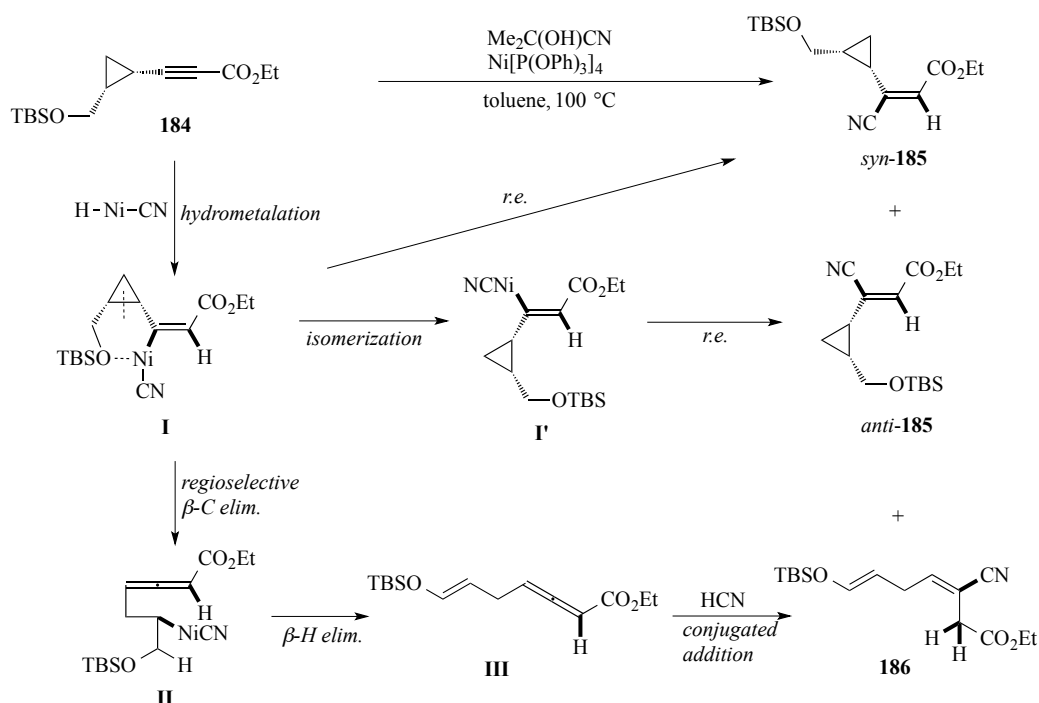
一方、芳香族シアノヒドリンを用いる場合に *anti* 体生成比が低いのは、中間体 **II** が **I** より立体障害が大きいいため、異性化が不利となり、結果的に **177'** の生成が抑制されたと考えられる (Figure 18)。

Figure 18.



また、**184** の反応については、以下のように考察した(Figure 19)。最初にアルキンのヒドロニッケル化により中間体 **I** が生じる。シクロプロパン上の *cis* 配置のシロキシメチル基はアルケニルニッケル中心への配位が可能であり、中間体 **I** を与える。この中間体は電子豊富であり、尚且つ安定な 6 員環キレート構造をとるため、還元的脱離が妨げられ、カルベン経由の異性化を経て *syn* -**185**、*anti* -**185** を与えると考えた。一方、**I** から β -C 脱離によって選択的に炭素-炭素単結合が開裂し、アレン中間体 **II** を生成すると考えられる。さらに、**II** からの β -H 脱離によって **III** に至り、最終的に CN がアレン *sp* 炭素共役付加することによって、**186** を与えると考えられる。

Figure 19. Reaction pathway for cyclopropane cleavage



第三節 基質一般性の検討

次に、シクロプロパンに芳香環及び脂肪族置換基をそれぞれ導入し、検討した。まず、Ph基を有する *cis* 及び *trans* のシクロプロパン基質を合成した(Scheme 54)。オレフィン **187** をそれぞれ出発原料とし、シクロプロパン化、一級アルコールの酸化、ジブロモ化及びアシル化反応によって、対応する **191** を合成した。

Scheme 54. Synthesis of **191**

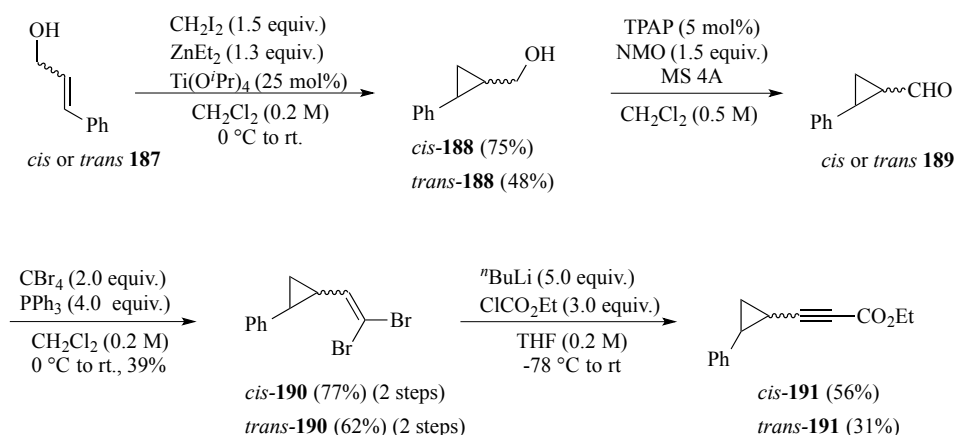
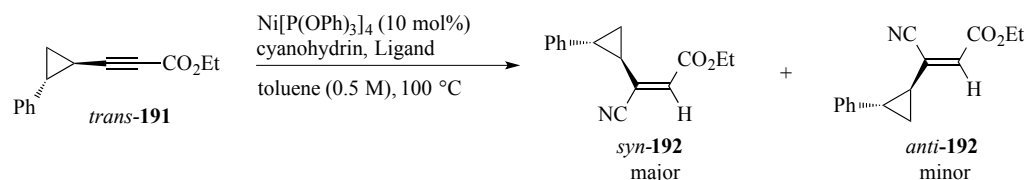


Table 33. *Trans*-phenyl substituted cyclopropane



entry	cyanohydrine (equiv)	Ln (mol%)	time (h)	<i>syn</i> - 192 (%)	<i>anti</i> - 192' (%)	recov. of <i>trans</i> - 191 (%)
1	Me ₂ C(OH)CN (20)	none	27	24	3	45
2		P(OPh) ₃ (50)	19.5	12	6	57
3	(4-MeOPh)MeC(OH)CN (2)	none	18	13	0	42
4		P(OPh) ₃ (50)	18	9	0	64
5		P[O-(4-MeOPh)] ₃ (50)	3.5	<33	<9	<70
6		P[O-(3-MeOPh)] ₃ (50)	2	<42	<7	<63
7		P[O-(2-MeOPh)] ₃ (50)	2	<24	9	<69
8		P[O-(2,3,4-MeO ₃ Ph)] ₃ (50)	2	27	impure	52

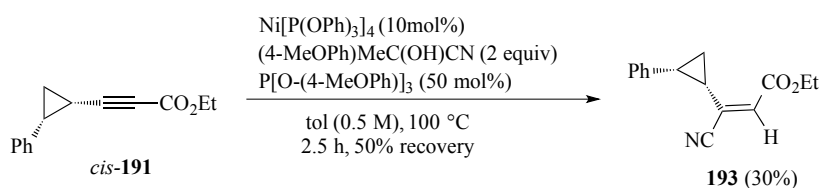
Yield was calculated by NMR ratios

まず、*trans*-**191** 及び AC(硫酸なし)あるいは(4-MeOPh)MeC(OH)CN と各種リガンドを用いて種々検討した(Table 33)。いずれの条件でも、原料が残存し、*syn*-**192** の単離も困難で

あった。シアノヒドリンやリガンドの置換基は目的物の収率に影響なく、異性化した *anti*-**192** はいずれも低収率であり、entry 5-8 ではほとんど変わらない結果を得た。環開裂した生成物も全く得られず、生成物は *syn*-及び *anti*-β-CN 体であった。

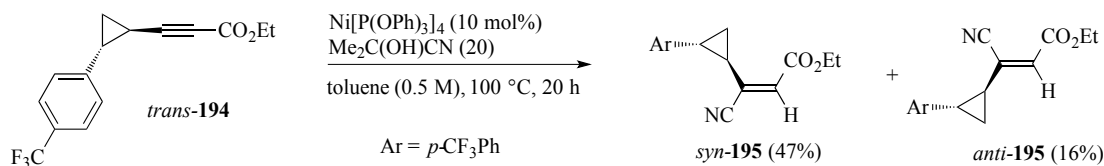
次に、Table 33, entry 5 の条件で *cis*-**191** を用いて検討した(Scheme 55)。2.5 時間で反応を止めたところ、50%の原料が回収され、*syn*-β-CN 体のみが 30%の収率で得られた。

Scheme 55. *cis*-Phenyl substituted cyclopropane

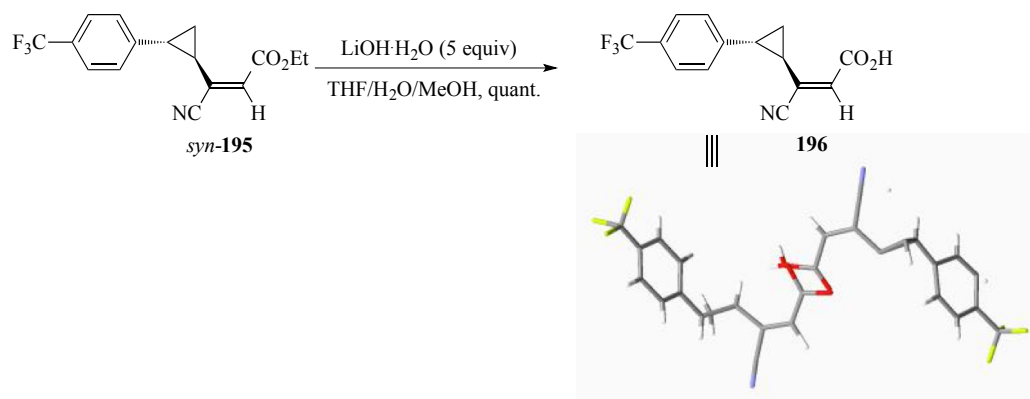


構造決定を目的とし、構造が類似の *trans*-**194** を用いて検討した。AC(硫酸なし)を用い 20 時間反応したところ、原料が消失し、*syn*-及び *anti*-β-CN 体がそれぞれ 47%、16%で得られた(Scheme 56)。また、*syn*-**195** を加水分解し、対応するカルボン酸 **196** に定量的に導いた後に X 線構造解析によって決定した(Scheme 57)。

Scheme 56.

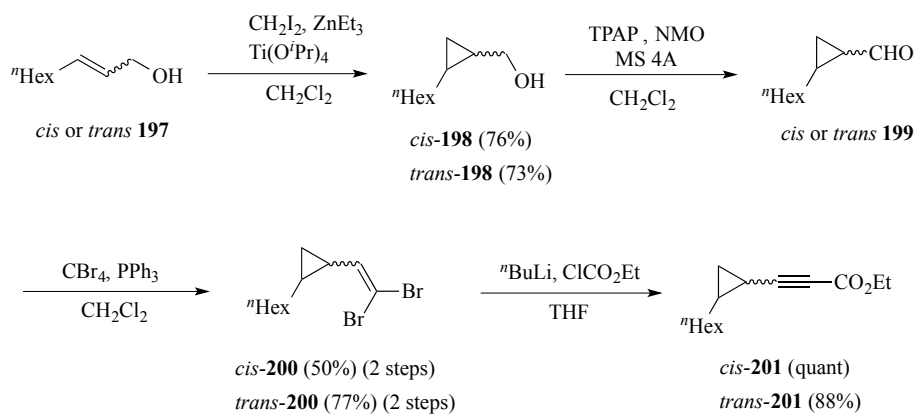


Scheme 57. Structural determination



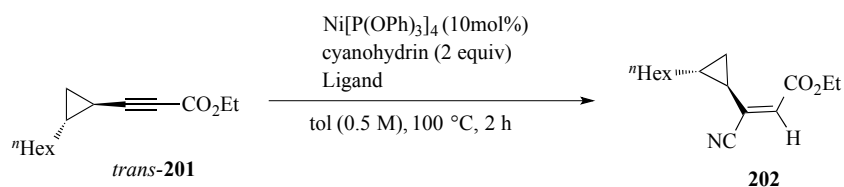
続いて、ⁿHex 基を有する *cis*-と *trans*-**201** も同様な手法でオレフィン **197** からそれぞれ合成した(Scheme 58)。

Scheme 58. Synthesis of **201**



まず、*trans*-**201** を用い実際の反応を付した(Table 34)。(4-MeOPh)MeC(OH)CN 及びリガンド P[O-(4-MeOPh)]₃ を 50 mol% の条件では、原料を 18% で回収と **202** を 28% で得られた(entry 1)。一方、(4-MeOPh)₂C(OH)CN を用いリガンドなしの条件では、2 時間で反応が完結し、**202** が 58% で得られた。

Table 34. *trans*-Cyclohexyl substituted cyclopropane

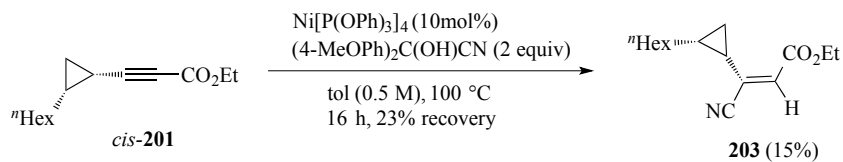


entry	cyanohydrine (equiv)	Ln (mol%)	202 (%)	recov. of <i>trans</i> - 201 (%)
1*	(4-MeOPh)MeC(OH)CN	P[O-(4-MeOPh)] ₃ (50)	28	18
2	(4-MeOPh) ₂ C(OH)CN	none	58	0

*: Yield was calculated by NMR ratios

また、*cis*-**201** では、長時間反応しても低収率で **203** の収率は低かった(Scheme 59)。

Scheme 59. *cis*-Cyclohexyl substituted cyclopropane

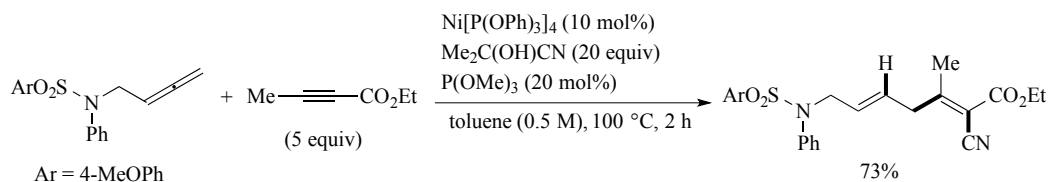


以上の結果から、置換基を持たないシクロプロパン、また芳香族及び脂肪族置換基(*n*Hex)を有するシクロプロパン基質は環開裂が進行しないことがわかった。また、異性化もシクロプロパン環上の置換基の影響が大きく、**184** のように *cis* 配置の酸素原子の分子内配位がシクロプロパン開裂に重要なことが示唆された。今後、その他のシクロプロパン基質を合成し、さらに検討する予定である。

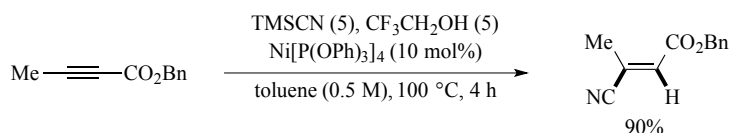
総括

著者は、安価なニッケル触媒を用いた新規なシアノ基導入型反応を見出した。以下に要約を示す。

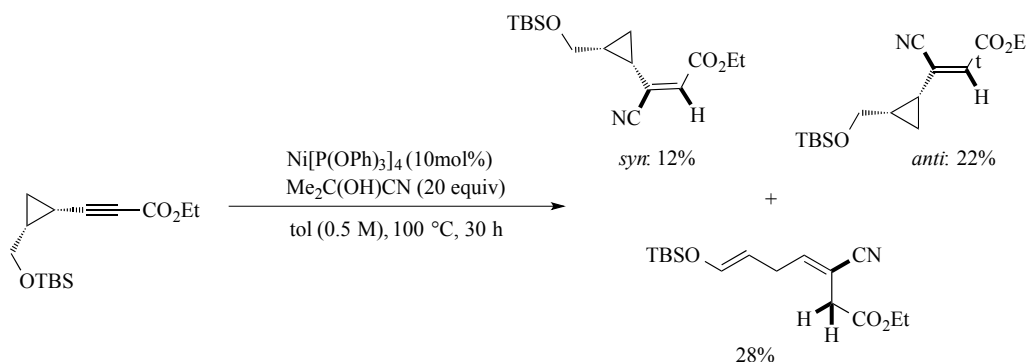
1. アレン、アルキン、及び HCN を用いてアレンの選択的ヒドロシアノ化を経由する位置及び立体化学が完全に制御できた逐次的 3 成分連結反応の開発に成功した。本系は、単純オレフィン、電子欠損型 4 置換オレフィン、シアノ基、エステル基を有する多官能基性分子が 1 工程で得られる優れた手法である。



2. 上記の 3 成分連結反応へ適用できるアルキニルエステル基質の一般性を精査したところ、アルキンへの位置及び立体選択的なヒドロシアノ化反応を見いだした。本系では、水素がエステル α 位、シアノ基が β 位にそれぞれ *syn* 付加によって生成物に導く。



3. 酸素官能基を有するシクロプロピルアルキニルエステルのヒドロシアノ化反応では、3 員環が開裂されたことを見いだした。この事実は、 $\text{C}_\beta\text{-Ni}$ 結合の生成を示唆しており、メカニズム提案における重要な知見となった。



実験の部

General Methods: All reactions involving air- or moisture-sensitive reagents or intermediates were performed under an inert atmosphere of argon in glassware. Unless otherwise noted, solvents and reagents were reagent grade and used without purification. Dimethyl sulfoxide, triethylamine, and *tert*-butanol were distilled from CaH₂. Other anhydrous solvents (dichloromethane, THF, toluene) were used as received from Kanto Chemical Co., Inc. Analytical thin layer chromatography (TLC) was carried on 0.25 mm silica gel 60 GF₂₅₄ plates from Merck. Purification of reaction products was carried out by flash chromatography using Fuji Silysia Chemical Ltd silica gel PSQ 60B and Wakogel® 60N, 38-100 µm. Celite® was used with Celite® 545.

¹H NMR spectra were taken on 400 or 600 MHz and ¹³C NMR spectra were taken on 100 or 150 MHz instrument (JEOL JNM-GSX 400, JEOL JNM-ECP 400, JEOL JNM-ECS 400, JEOL JNM-ECP 600, JEOL JNM-ECA 600) in the indicated solvent at room temperature unless otherwise stated and are reported. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm) downfield from (CH₃)₄Si (TMS). Coupling constants are reported in hertz (Hz). Spectral splitting patterns are designated as follows: s, singlet; br, broad; d, doublet; t, triplet; q, quartet; quin, quintuplet; m, multiplet. Infrared (IR) spectra were recorded on JASCO FT/IR-230 spectrometer. High resolution mass spectra were recorded on JEOL JMS-T100LP or JEOL JMS-HX100. Melting points were determined on AZ ONE melting point apparatus ATM-02 and were uncorrected.

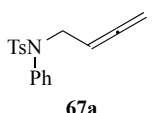
General procedure for synthesis of allenyl precursors using Crabbe reaction

***N*-(Buta-2,3-dienyl)-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide (67a):**

To a solution of 4-methyl-*N*-phenyl-*N*-2-propynylbenzenesulfonamide **66a** (3.39g, 11.6 mmol) in 1,4-dioxane (23.2 mL) was added paraformaldehyde (868.7 mg, 28.9

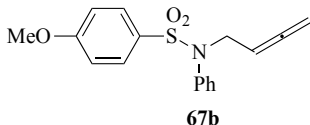
mmol) followed by diisopropyl amine (4.1 mL, 29.0 mmol) at room temperature. Copper bromide (1.66 g, 11.6 mmol) was then added to the solution and the resulting mixture was stirred for 1 h at 90 °C. After cooling to the room temperature, 1N HCl was added to the solution and the aqueous layer was extracted with AcOEt (20 mL × 3). The combined organic layers were washed

with brine, dried over Na₂SO₄ and then concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (ⁿhexane/AcOEt = 5:1) to afford **67a** (2.20 g, 63% yield) as a colorless solid.


67a

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.42 (s, 3H), 4.19 (dt, 2H, *J* = 2.4, 7.2 Hz), 4.61 (dt, 2H, *J* = 2.4, 6.8 Hz), 5.08 (quin, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.04-7.08 (m, 2H), 7.24 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.49 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 21.5, 49.9, 76.2, 86.4, 127.7, 127.8, 128.8, 128.9, 129.4, 139.0, 143.4, 209.7; IR (ATR) ν: 3065, 1953, 1593, 1489, 1450, 1343, 1163 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₇H₁₇NNaO₂S [M+Na]⁺ 322.0878, found 322.0887; mp. 85-86 °C.

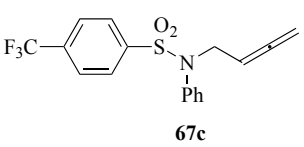
***N*-(Buta-2,3-dienyl)-4-methoxy-*N*-phenylbenzenesulfonamide (67b)**


67b

Yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.87 (s, 3H), 4.18 (dt, *J* = 2.4, 7.2 Hz, 2H), 4.62 (dt, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 2H), 5.07 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.06-7.08 (m, 2H), 7.26-7.28 (m, 3H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 49.9, 55.6, 76.1, 86.4, 113.9, 127.8, 128.8, 128.9, 129.8, 130.2, 139.1, 162.9, 209.7; IR (ATR) ν: 1953, 1343, 1153; 1093 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₇H₁₇NO₃S [M+Na]⁺

338.0835 found 338.0827; mp. 84-85 °C.

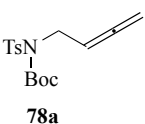
***N*-(Buta-2,3-dienyl)-4-trifluoromethyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide (67c)**


67c

White solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4.22 (dt, *J* = 2.4, 6.8 Hz, 2H), 4.64 (dt, *J* = 2.4, 6.4 Hz, 2H), 5.08 (quin, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.05-7.07 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 3H), 7.72-7.72 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 50.3, 76.5, 86.0, 125.9, 128.1, 128.3, 128., 129.1, 134.1, 134.4, 138.3, 142.2, 209.7; IR (ATR) ν: 1716, 1698, 1349, 1320, 1162, 1131 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₇H₁₅F₃NO₂S [M+Na]⁺ 354.0776 found 354.0775; mp. 100-101 °C.

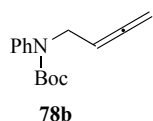
***N*-(Buta-2,3-dienyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-4-methylbenzenesulfonamide (78a)**

(CAS-Reg# 942509-44-6) Spectral data were identical to the literature data. (Ma, S. *et al. Org. Lett.* **2007**, *9*, 5319.)


78a

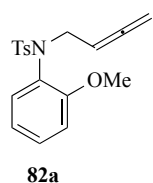
White solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.35 (s, 9H), 2.44 (s, 3H), 4.46 (dt, *J* = 2.8, 6.4 Hz, 2H), 4.79 (dt, *J* = 2.8, 6.4 Hz, 2H), 5.30 (quin, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H).

***tert*-Butyl-phenyl(buta-2,3-dienyl)
carbamate (78b)**



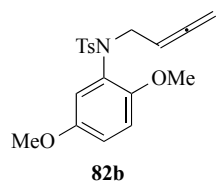
White solid. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.44 (s, 9H), 4.23 (dt, $J = 2.8, 6.4$ Hz, 2H), 4.76 (dt, $J = 2.8, 6.4$ Hz, 2H), 5.25 (quin, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 2H).

***N*-(Buta-2,3-dienyl)-4-methyl-*N*-2-methoxyphenylbenzenesulfonamide (82a)**



Yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.41 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 4.21 (br, 2H), 4.58 (dt, $J = 2.4, 6.4$ Hz, 2H), 5.11 (quin, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 4H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 21.3, 48.9, 54.8, 75.7, 86.9, 111.5, 120.3, 126.4, 127.4, 128.9, 129.7, 133.2, 137.5, 142.7, 156.4, 209.3; IR (ATR) ν : 1955, 1341, 1157, 845 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 352.0988 found 352.0983.

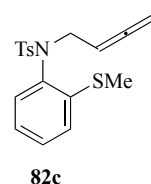
***N*-(Buta-2,3-dienyl)-4-methyl-*N*-2,5-dimethoxyphenylbenzenesulfonamide (82b)**



Yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.41 (s, 3H), 3.37 (s, 3H),

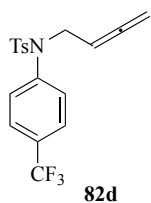
3.75 (s, 3H), 4.60 (dt, $J = 2.4, 6.4$ Hz, 2H), 5.11 (quin, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 21.4, 49.0, 55.3, 55.7, 75.6, 87.0, 112.1, 115.0, 118.7, 127.0, 127.6, 129.0, 137.5, 142.8, 150.8, 153.0, 209.4; IR (ATR) ν : 1955, 1341, 1158, 1091 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 382.1084 found 382.1090.

***N*-(Buta-2,3-dienyl)-4-methyl-*N*-2-methylthiophenylbenzenesulfonamide (82c)**



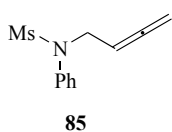
Yellow solid. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.40 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.16 (dt, $J = 2.4, 7.2$ Hz, 2H), 4.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.14 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.88-6.90 (m, 1H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 14.8, 21.5, 49.9, 75.7, 85.8, 124.3, 125.3, 128.1, 129.0, 129.3, 129.9, 135.6, 136.7, 141.8, 143.5, 209.7; IR (ATR) ν : 1953, 1596, 1345, 1157, 843 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 368.0745 found 368.0755.

***N*-(Buta-2,3-dienyl)-4-methyl-*N*-4-trifluoromethylphenylbenzenesulfonamide (82d)**



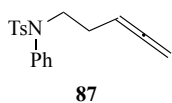
Yellow solid. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.43 (s, 3H), 4.21 (dt, $J = 2.8, 6.8$ Hz, 2H), 4.63 (dt, $J = 2.8, 6.8$ Hz, 2H), 5.05 (quin, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 21.6, 49.5, 86.1, 125.8, 125.9, 126.0, 127.6, 128.7, 129.4, 129.7, 135.0, 209.8; IR (ATR) ν : 1612, 1355, 1325, 1162 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ 757.1605 found 757.1609; mp. 51-52 $^\circ\text{C}$.

***N*-(Buta-2,3-dienyl)-*N*-mesyl-phenyl benzenesulfonamide (85)**



Yellow solid. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.93 (s, 3H), 4.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.72 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.18 (quin, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.33-7.42 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 38.5, 50.1, 86.8, 127.4, 128.0, 128.5, 129.4, 139.2, 209.7; IR (ATR) ν : 3014, 1328, 1147, 773 cm^{-1} , HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 246.0565 found 246.0555; mp. 73-74 $^\circ\text{C}$.

***N*-(Penta-3,4-dienyl)-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide (87)**

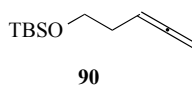


Colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.12-2.18 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.61 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.64 (dt, $J =$

3.2, 6.4 Hz, 2H), 5.04 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.03-7.05 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.29-7.32 (m, 3H), 7.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 21.39, 27.29, 49.97, 75.26, 86.26, 127.49, 127.83, 128.78, 128.86, 129.26, 135.05, 138.84, 143.23, 208.71; IR (ATR) ν : 2923, 1595, 1345, 1159 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_1\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 336.1034 found 336.1026.

5-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-penta-1,2-diene (90)

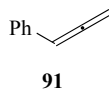
(CAS-Reg# 141081-41-6) Spectral data were identical to the literature data. (Oshima, K. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8878.)



Colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.06 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 2.22 (m, 2H), 3.67 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.65 (dt, $J = 3.2, 6.8$ Hz, 2H), 5.10 (quin, $J = 6.8$ Hz, 1H).

1-Phenyl-propa-1,2-diene (91)

(CAS-Reg# 2327-99-3) Spectral data were identical to the literature data. (Searles, S. *et al. J. Chem. Soc. Perkin Transactions* **1984**, *4*, 747.)

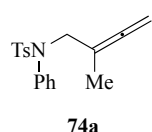


Colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.29-7.30 (m, 4H).

General procedure for synthesis substituted allenyl-precursors

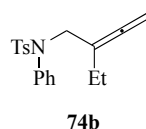
N-(2-Methyl-buta-2,3-dienyl)-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide (74a)

(74a): To a solution of CuCN (268.0 mg, 3.0 mmol) in THF (8 mL) was added LiCl (254.5 mg, 6.0 mmol) followed by MeMgBr (2.0 mL, 2.0 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 10 min, **72** (365.7 mg, 1.0 mmol) was slowly added and the mixture was warmed to room temperature. After being stirred for 10 min, sat. NH₄Cl was poured into flask and the aqueous layer was extracted with AcOEt (10 mL × 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and then concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (ⁿhexane/AcOEt = 2:1) to afford **74a** (264.6 mg, 85% yield) as a colorless solid.



White solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.69 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.12 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.41 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22-7.26 (m, 5H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 15.8, 21.4, 53.9, 74.6, 93.9, 127.58, 127.60, 128.55, 128.56, 129.3, 135.1, 138.6, 143.4, 208.2; IR (ATR) ν: 1716, 1342, 1165, 868 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₈H₁₉NO₂S [M+Na]⁺ 336.1034 found 336.1029; mp. 90-91°C.

N-(2-Ethyl-buta-2,3-dienyl)-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide (74b)



White solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.98-2.04 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 4.15 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.47-4.49 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22-7.28 (m, 5H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 11.7, 21.5, 22.1, 52.9, 76.4, 99.9, 127.6, 127.7, 128.6, 128.7, 129.3, 135.2, 138.7, 143.6, 207.7; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₉H₂₁NO₂S [M+Na]⁺ 350.1200 found 350.1190; mp. 97-98°C.

General procedure for synthesis alkynylesters

Ethyl 4-oxonon-2-ynoate(61b): To a solution of 1-octyne (1.11 g, 10.0 mmol) in THF (12.5 mL) was added ⁿBuLi (7.5 mL, 11.9 mmol) drop-wise at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 15 min, then ethyl chloroformate (1.2 ml, 12.6 mmol) was added slowed at -78 °C. After being stirred for 10min, the reaction mixture was warm to room temperature. After stirring for 1 h, 1N HCl was added to the solution and the aqueous layer was extracted with AcOEt (10 mL × 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and then concentrated in vacuo. The residue was

purified by flash column chromatography (ⁿhexane/AcOEt = 5:1) to afford **61b** (1.80 g, 99% yield) as yellow oil.

(CAS-Reg# 10031-29-2) Spectral data were identical to the literature data. (Concellon, J. M. *et al. Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2129.)

ⁿHex-≡-CO₂Et **61b** ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.24-1.31 (m, 7H), 1.36-1.44 (m, 2H), 1.54-1.61 (m, 2H), 2.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.22 (q, *J* = 2.8 Hz, 2H).

Methyl 4-oxonon-2-ynoate(**61c**)

(CAS-Reg# 111-80-8) Spectral data were identical to the literature data. (Sakurai, Y. *et al. Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1701.)

ⁿHex-≡-CO₂Me **61c** ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.26-1.30 (m, 4H), 1.36-1.44 (m, 2H), 1.54-1.61 (m, 2H), 2.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H).

Ethyl 4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)but-2-ynoate (**61d**)

(CAS-Reg# 80866-51-9) Spectral data were identical to the literature data. (Edward, P. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 363.)

TBSO-≡-CO₂Et **61d** ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.13 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H).

Ethyl 5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-2-ynoate(**61e**)

(CAS-Reg# 90708-75-1) Spectral data were identical to the literature data. (Gregory, C. *et al. Synthesis* **2004**, *18*, 3029.)

TBSO-≡-CO₂Et **61e** ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.08 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.54 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.78 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.22 Hz, 2H).

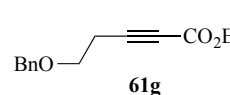
Ethyl 4-(benzyloxy)but-2-ynoate (**61f**)

(CAS-Reg# 138435-42-4) Spectral data were identical to the literature data. (Fischer, D. F. F. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1433.)

BnO-≡-CO₂Et **61f** ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.29 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.31-7.36 (m, 5H).

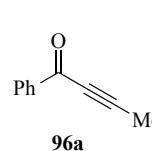
Ethyl 4-(benzyloxy)pent-2-ynoate (**61g**)

(CAS-Reg# 667865-84-1) Spectral data were identical to the literature data. (Yadav, J. S. *et al. Tetrahedron: asymmetry* **2004**, *15*, 81.)


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.61 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.62 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.20-7.34 (m, 5H).

1-Phenylbut-2-yn-1-one (96a)

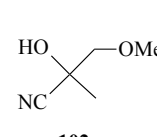
(CAS-Reg# 6710-62-9) Spectral data were identical to the literature data. (Xu, B. -H. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1433.)


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.45 (s, 3H), 7.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.24 (dd, *J* = 6.4, 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H).

2-Hydroxy-3-methoxy-2-methylpropenenitrile (102): To a solution of **100** (882.0 mg, 10 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added TMSCN (1.5 mL, 12.0 mmol) followed by ZnI₂ (6.2 mg, 0.02 mmol) at °C. After being stirred for 4 h, the solvent was removed under vacuo to give the crude of **101**. The excess of 3N HCl was added to the residue and the solution was allowed to stir at room temperature for 18 h. The reaction was quenched by 1N HCl was added to the solution and the aqueous layer was extracted with AcOEt (10 mL × 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and then concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column

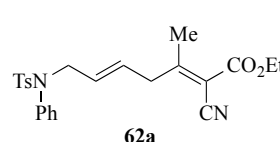
chromatography (*n*hexane/AcOEt = 2:1) to afford **102** (891.7 mg, 78% yield) as colorless oil.

(CAS-Reg# 98071-19-3)


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.55 (s, 3H), 3.37 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.81 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 23.3, 59.4, 67.6, 77.6, 120.9.

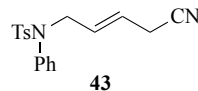
General procedure for 3-component coupling (3-CC) reaction

Ethyl (2*E*,5*E*)-2-cyano-3-methyl-7-((4-methyl-*N*-phenylphenyl)sulfonamido)hepta-2,5-dienoate (62a): To a solution of **67a** (59.9 mg, 0.2 mmol) in toluene (0.4 mL) was added acetonecyanohydrin (340.0 mg, 4.0 mmol). Then ethyl-2-butynoate (112.0 mg, 1.0 mmol) was added followed by Ni[P(OPh)₃]₄ (26.0 mg, 0.02 mmol). P(OPh)₃ (4.7 μL, 0.04 mmol) was added to the mixture by micro-syringe at room temperature under argon. After being stirred at 100 °C for 15 min, the reaction was cooled to room temperature. Then the residue was purified by flash column chromatography (*n*hexane/AcOEt = 10:1) to give **62a** (53.2 mg, 61% yield) as yellow oil without work up.

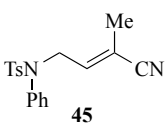

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.25

(t, $J = 2.4$ Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.17 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 4.09-4.15 (m, 4H), 5.37-5.43 (m, 1H), 5.46-5.29 (m, 1H), 6.96-6.98 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 5H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 14.2, 18.4, 21.6, 36.2, 52.5, 61.7, 116.8, 118.0, 127.8, 127.9, 128.2, 128.94, 128.96, 129.1, 129.5, 135.4, 139.0, 143.6, 144.9, 165.5; IR (ATR) ν : 2217, 1717, 1347, 1213, 969 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 461.1511 found 461.1469.

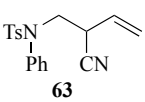
(*E*)-*N*-(4-cyanobut-2-en-1-yl)-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide (43)

 Yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.42 (s, 3H), 3.01 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.49 (dt, $J = 5.6, 15.6$ Hz, 1H), 5.78 (dt, $J = 6.0, 15.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 5H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 20.1, 21.5, 52.0, 116.8, 121.6, 127.6, 128.0, 128.7, 129.1, 129.5, 130.3, 135.3, 139.0, 143.6; IR (ATR) ν : 2927, 2250, 1717, 1490, 1347, 1159 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 349.0987 found 349.0993.

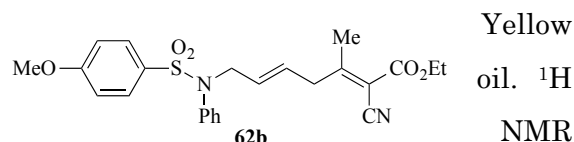
(*E*)-*N*-(3-cyanobut-2-en-1-yl)-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide (45)

 Yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.79 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.25 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 3.2$ Hz, 3H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 15.2, 21.6, 48.0, 112.7, 119.4, 121.7, 127.7, 128.5, 129.4, 129.59, 129.62, 134.9, 138.7, 141.5; IR (ATR) ν : 2920, 2251, 1717, 1595, 1345, 1160 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 349.0987 found 349.0994.

***N*-(2-cyanobut-3-en-1-yl)-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide (63)**

 Yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.43 (s, 3H), 5.39 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.77 (ddd, $J = 7.2, 10.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.05-7.07 (m, 2H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.33-7.35 (m, 3H), 7.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 21.6, 35.7, 52.7, 117.8, 120.8, 127.8, 128.6, 128.7, 129.0, 129.4, 129.6, 134.6, 138.9, 144.1; IR (ATR) ν : 2925, 2243, 1596, 1349, 1161 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 349.0987 found 349.0985.

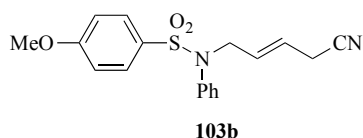
Ethyl (2*E*,5*E*)-2-cyano-7-((4-methoxy-*N*-phenylphenyl)sulfonamido)-3-methylhepta-2,5-dienoate (62b)



Yellow
oil. ¹H
NMR

(CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.24-1.30 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.11-4.17 (m, 4H), 5.40-5.53 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.99-7.01 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 3H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 13.9, 18.1, 35.9, 52.2, 55.4, 61.4, 113.8, 116.6, 117.7, 127.6, 127.9, 128.6, 128.7, 128.8, 129.2, 129.6, 138.8, 144.6, 162.8, 165.1; IR (ATR) ν: 2218, 1716, 1346, 1258, 1154 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₄H₂₆N₂O₅S [M+Na]⁺ 477.1443 found 477.1460.

(E)-N-(4-cyanobut-2-en-1-yl)-4-methoxy-N-phenylbenzenesulfonamide (103b)

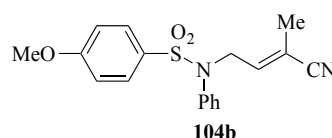


Yellow oil. ¹H
NMR (CDCl₃,
400 MHz) δ:
3.01 (d, *J* =

5.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 5.48 (dt, *J* = 5.6, 15.2 Hz, 1H), 5.79 (dt, *J* = 6.0, 15.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.03-7.05 (m, 2H), 7.29-7.31 (m 3H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 20.1, 51.9, 55.6, 76.7, 114.0, 121.6, 128.0, 128.7, 129.1, 129.8, 129.9, 130.3, 139.1, 163.0; IR (ATR) ν: 2943, 2250, 1594, 1344, 1154 cm⁻¹; HRMS

(ESI) *m/z* calcd for C₁₈H₁₈N₂O₃S [M+Na]⁺ 365.0936 found 365.0948.

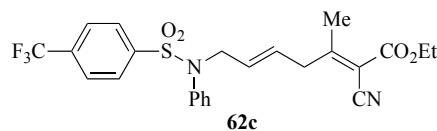
(E)-N-(3-cyanobut-2-en-1-yl)-4-methoxy-N-phenylbenzenesulfonamide (104b)



Yellow oil. ¹H
NMR (CDCl₃,
400 MHz) δ:
1.79 (s, 3H),

3.87 (s, 3H), 4.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.31-7.33 (m, 3H), 7.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 19.9, 32.1, 58.7, 62.7, 64.4, 110.1, 111.2, 115.5, 122.69, 122.72, 123.4, 123.8, 131.0, 133.2, 150.5; IR (ATR) ν: 2221, 1717, 1345, 1156 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₈H₁₈N₂O₃S [M+Na]⁺ 365.0936 found 365.0994.

Ethyl (2E,5E)-2-cyano-3-methyl-7-((N-phenyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonamido)hepta-2,5-dienoate (62c)

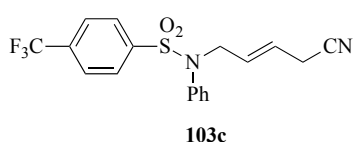


Yellow
oil. ¹H
NMR
(CDCl₃,

400 MHz) δ: 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.14-4.22 (m, 4H), 5.44-5.55 (m, 2H), 6.97-6.99 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.37-7.70 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 14.0, 18.2, 29.2,

36.0, 52.7, 61.6, 116.7, 117.8, 125.9, 127.4, 128.0, 128.2, 128.4, 128.8, 129.1, 129.5, 138.2, 140.7, 142.0, 144.5, 165.2; IR (ATR) ν : 2221, 1716, 1354, 1321, 1164, 1130 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 515.1228 found 515.1228.

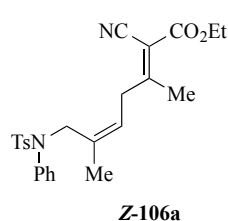
(*E*)-*N*-(4-cyanobut-2-en-1-yl)-*N*-phenyl-4-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide (103c)



Yellow solid. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.03 (d, $J = 5.6$

Hz, 2H), 4.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.50 (dt, $J = 5.6, 15.6$ Hz, 1H), 5.82 (dt, $J = 6.4, 15.6$ Hz, 1H), 7.02-7.04 (m, 2H), 7.33-7.34 (m, 3H), 7.71-7.76 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 20.1, 52.3, 116.7, 122.3, 126.0, 126.07, 126.10, 128.1, 128.5, 128.7, 129.4, 129.7, 138.3, 141.9; IR (ATR) ν : 2925, 1594, 1351, 1165, 1061 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 403.0704 found 403.0699; mp. 83-84 $^\circ\text{C}$.

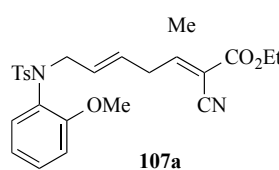
Ethyl (*2E,5E*)-2-cyano-3,6-dimethyl-7-((4-methyl-*N*-phenylphenyl)sulfonamido)hepta-2,5-dienoate (*Z*-106a)



Yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.22 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.91 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.15-4.17 (m, 4H), 5.05

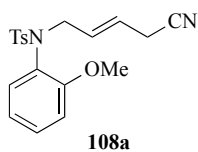
(t, $J = 4.4$ Hz), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.18-7.23 (m, 5H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 14.1, 18.3, 21.6, 21.9, 29.2, 32.2, 50.8, 65.1, 115.2, 118.0, 122.9, 127.7, 128.2, 128.8, 129.1, 129.7, 133.8, 138.7, 143.9, 146.0, 165.9; IR (ATR) ν : 2214, 1719, 1346, 1160, 855 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 475.1668 found 475.1681.

Ethyl (*2E,5E*)-2-cyano-7-((*N*-(2-methoxyphenyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)-3-methylhepta-2,5-dienoate (107a)



Yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.27 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 4.11-4.21 (m, 4H), 5.37-5.44 (m, 1H), 5.52-5.59 (m, 1H), 6.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.88-6.92 (m, 1H), 7.18-7.27 (m, 4H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 14.0, 18.2, 21.3, 36.0, 51.3, 54.7, 61.5, 111.4, 116.3, 117.8, 120.3, 126.3, 127.4, 128.1, 128.8, 128.9, 129.5, 133.2, 137.3, 142.6, 145.0, 156.4, 165.2; IR (ATR) ν : 2217, 1717, 1343, 1158, 969 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 491.1600 found 491.1617.

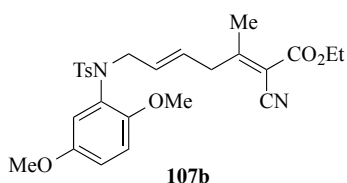
(*E*)-*N*-(4-cyanobut-2-en-1-yl)-*N*-(2-methoxyphenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (108a)



108a

Colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.42 (s, 3H), 3.01 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 4.19 (br, 2H), 5.47 (dt, $J = 5.6, 15.6$ Hz, 1H), 5.83 (dt, $J = 6.0, 15.6$, 1H), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 20.1, 21.5, 51.2, 54.9, 111.6, 120.7, 120.8, 127.6, 129.0, 129.9, 131.3, 133.1, 137.3, 156.4; IR (ATR) ν : 2249, 1339, 1156, 1089 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 379.1092 found 379.1097.

Ethyl (2*E*,5*E*)-2-cyano-7-((*N*-(2,5-dimethoxyphenyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)-3-methylhepta-2,5-dienoate (107b)

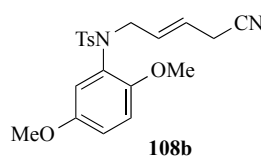


107b

Yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.16-4.22 (m, 4H), 5.36-5.58 (m, 2H), 6.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 3H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 14.0, 18.2, 21.4, 36.1, 51.3, 55.1, 55.6, 61.5, 111.9, 114.9, 116.3, 118.6, 126.7, 127.5, 128.2, 128.8, 128.9, 129.0, 137.3, 142.7, 145.0, 150.6, 153.0, 165.3; IR (ATR) ν : 2216, 1717, 1343, 1159, 968 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z

calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 521.1717 found 521.1722.

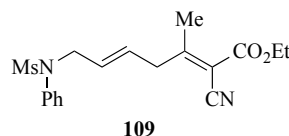
(*E*)-*N*-(4-cyanobut-2-en-1-yl)-*N*-(2,5-dimethoxyphenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (108b)



108b

Yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.42 (s, 3H), 3.01 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.47 (dt, $J = 5.6, 15.6$ Hz, 1H), 5.85 (dt, $J = 6.0, 15.6$ Hz, 1H), 6.69-6.71 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 20.2, 21.5, 51.3, 55.2, 55.8, 112.2, 115.1, 118.5, 120.9, 126.9, 127.6, 129.0, 130.3, 131.2, 137.2, 143.0, 150.6, 153.1; IR (ATR) ν : 2178, 1365, 1148, 1082 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 386.1300 found 386.1310.

Ethyl (2*E*,5*E*)-2-cyano-3-methyl-7-((*N*-phenylmethylsulfonamido)hepta-2,5-dienoate (109)

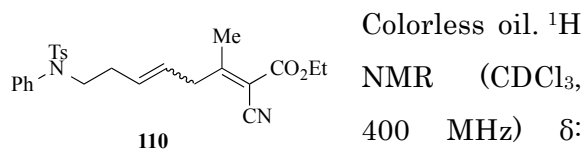


109

Yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.16-4.25 (m, 4H), 5.51-5.66 (m, 2H), 7.27-7.46 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 14.0, 18.3, 36.0, 38.2, 52.6,

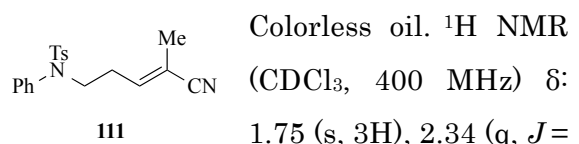
61.6, 116.9, 117.9, 128.0, 128.1, 128.4, 128.5, 129.3, 139.1, 144.7, 165.3; IR (ATR) ν : 2218, 1716, 1138, 1107, 960 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 385.1198 found 385.1183.

Ethyl (2*E*)-2-cyano-3-methyl-8-((4-methyl-*N*-phenylphenyl)sulfonamido)octa-2,5-dienoate (110)

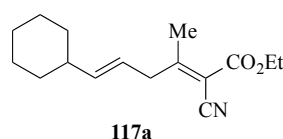


Colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.11-4.16 (m, 2H), 4.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.37-5.55 (m, 2H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.23-7.31 (m, 3H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 14.10, 14.15, 18.25, 18.31, 21.53, 26.48, 31.60, 32.08, 36.72, 49.83, 50.02, 61.63, 61.67, 115.90, 121.77, 125.28, 126.64, 127.24, 127.69, 127.71, 127.92, 128.85, 128.89, 128.98, 129.03, 129.31, 129.36, 129.59, 129.88, 135.29, 138.98, 143.32, 145.78, 165.74; IR (ATR) ν : 2926, 2217, 1718, 1346, 1091 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 475.1668 found 475.1673.

(*E*)-*N*-(4-cyanopent-3-en-1-yl)-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide (111)



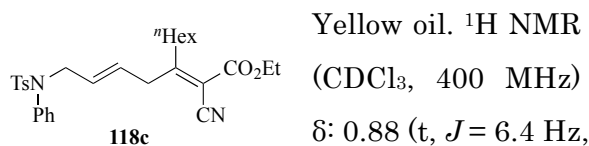
Colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.75 (s, 3H), 2.34 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.63 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.26 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.01-7.02 (m, 2H), 7.25-7.26 (m, 1H), 7.32-7.33 (m, 4H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 15.06, 21.56, 28.02, 48.86, 111.51, 120.09, 127.70, 128.28, 128.72, 128.84, 129.24, 129.50, 138.71, 143.69, 143.3; IR (ATR) ν : 2923, 2219, 1717, 1345 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 363.1143 found 363.1149.



Ethyl (2*E*,5*E*)-2-cyano-6-cyclohexyl-3-methylhexa-2,5-dienoate (117a)

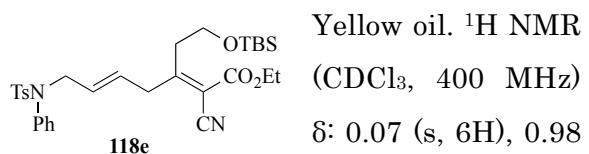
Colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.98-1.13 (m, 3H), 1.24-1.29 (m, 5H), 1.54-1.67 (m, 5H), 2.08 (s, 3H), 2.29-2.33 (m, 1H), 5.11-5.15 (m, 1H), 5.34 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 14.2, 18.3, 25.8, 26.0, 32.3, 33.1, 36.5, 61.6, 114.7, 120.8, 118.1, 139.7, 146.8, 166.0; IR (ATR) ν : 2216, 1718, 1368, 1197 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 284.1626 found.

Ethyl (*E*)-2-cyano-3-((*E*)-4-((4-methyl-*N*-phenylphenyl)sulfonamido)but-2-en-1-yl)non-2-enoate (118c)



3H), 1.24-1.31 (m, 9H), 1.47-1.54 (m, 2H), 2.38 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.19 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 5.41-5.53 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24-7.28 (m, 5H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 14.0, 21.5, 22.4, 28.2, 28.5, 31.3, 31.5, 36.2, 52.4, 61.5, 117.1, 121.6, 127.6, 127.7, 128.1, 128.7, 128.8, 129.4, 129.8, 135.3, 138.9, 143.4, 144.5, 165.5; IR (ATR) ν : 1 717, 1348, 1161, 966 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₉H₃₆N₂O₄S [M+Na]⁺ 531.2273 found 531.2294.

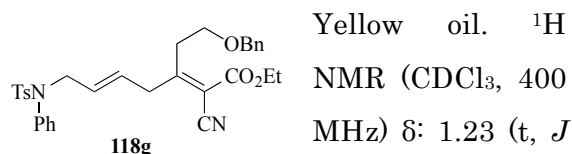
Ethyl (2*E*,5*E*)-3-(2-((*tert*-butyl dimethylsilyl)oxy)ethyl)-2-cyano-7-((4-methyl-*N*-phenylphenyl)sulfonamido)hepta-2,5-dienoate (118e)



(s, 9H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.14-4.18 (m, 4H), 5.46-5.56 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27-7.50 (m, 5H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 13.9, 18.1, 21.4, 34.6, 36.2, 52.3, 60.8, 61.6, 117.0, 118.7, 129.0, 125.7, 127.1, 127.9, 128.0, 128.76, 128.7, 129.5, 129.8, 134.9, 138.6, 143.5, 146.4, 165.3; IR (ATR) ν : 2221, 1720, 1349, 1161

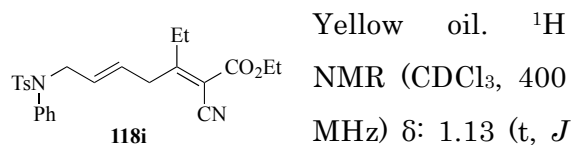
cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₃₁H₄₂N₂O₅SSi [M+Na]⁺ 605.2481 found 605.2487.

Ethyl (2*E*,5*E*)-3-(2-(benzyloxy)ethyl)-2-cyano-7-((4-methyl-*N*-phenylphenyl)sulfonamido)hepta-2,5-dienoate (118g)



(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.07-4.11 (m, 4H), 4.50 (s, 2H), 5.38-5.55 (m, 2H), 6.97-6.99 (m, 2H), 7.23-7.35 (m, 10H), 7.45-7.51 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 14.0, 21.5, 31.8, 36.3, 52.4, 61.6, 67.6, 73.0, 117.0, 118.7, 127.61, 127.68, 127.7, 128.2, 128.3, 128.5, 128.7, 128.79, 128.82, 129.4, 129.6, 135.3, 137.9, 138.9, 143.4, 146.4, 164.2; IR (ATR) ν : 2216, 1718, 1348, 1160 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₃₂H₃₄N₂O₅S [M+Na]⁺ 581.2086 found 581.2077.

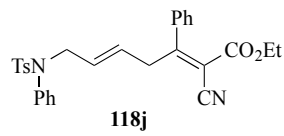
Ethyl (2*E*,5*E*)-2-cyano-3-ethyl-7-((4-methyl-*N*-phenylphenyl)sulfonamido)hepta-2,5-dienoate (118i)



2.37-2.45 (m, 5H), 3.18 (d, J = 6.0 Hz, 2H),

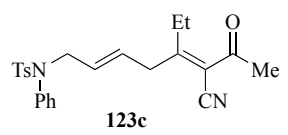
4.11-4.17 (m, 4H), 5.40-5.53 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24-7.28 (m, 5H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 12.7, 14.0, 21.5, 25.0, 36.1, 52.3, 61.5, 116.9, 122.7, 127.6, 127.7, 128.0, 128.7, 128.8, 129.3, 129.5, 135.3, 138.8, 143.4, 144.1, 165.4; IR (ATR) ν : 2216, 1717, 1348, 1160 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 475.1667 found 475.1656.

Ethyl (2*E*,5*E*)-2-cyano-7-((4-methyl-*N*-phenylphenyl)sulfonamido)-3-phenylhepta-2,5-dienoate (118j)


118j

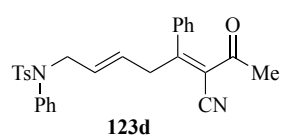
Yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.95 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.49-5.56 (m, 1H), 5.59-5.65 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.26-7.36 (m, 10H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 13.5, 21.5, 37.0, 52.5, 61.7, 115.6, 118.0, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 128.5, 128.7, 128.74, 128.9, 129.3, 129.4, 132.8, 135.3, 138.8, 143.8, 166.3; IR (ATR) ν : 1717, 1347, 1160, 968 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 523.1667 found 523.1667.

***N*-((2*E*,5*E*)-6-cyano-5-ethyl-7-oxoocta-2,5-dien-1-yl)-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide (123c)**


123c

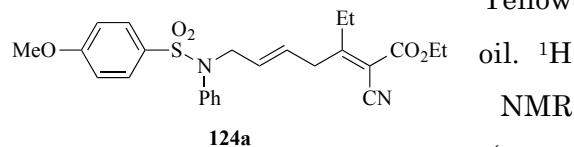
Yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.10 (t, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.19 (q, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.15 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 4.11 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 5.37-5.42 (m, 1H), 5.48-5.51 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23-7.27 (m, 5H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 13.1, 21.6, 24.7, 30.0, 36.0, 52.3, 116.9, 118.1, 127.8, 128.0, 128.4, 128.9, 129.1, 129.5, 135.2, 139.0, 143.7, 152.6, 201.7; IR (ATR) ν : 2214, 1698, 1348, 1162, 970 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 445.1557 found 445.1561.

***N*-((2*E*,5*Z*)-6-cyano-7-oxo-5-phenylocta-2,5-dien-1-yl)-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide (123d)**


123d

Yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.93 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.47-5.54 (m, 1H), 5.57-5.64 (m, 1H), 7.00-7.47 (m, 14H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 21.5, 30.5, 37.5, 52.3, 116.5, 120.3, 125.3, 128.4, 128.66, 128.68, 128.79, 128.86, 128.92, 128.93, 129.1, 129.2, 129.3, 129.40, 129.43, 129.7, 155.3, 203.6; IR (ATR) ν : 1698, 1340, 1159, 938 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 493.1569 found 493.1562.

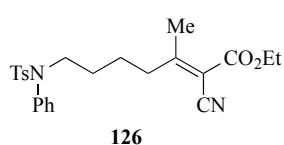
Ethyl (2*E*,5*E*)-2-cyano-3-ethyl-7-((4-methoxy-*N*-phenylphenyl)sulfonamido)hepta-2,5-dienoate (124a)



Yellow
oil. ¹H
NMR
(CDCl₃)

³, 400 MHz) δ: 1.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.43 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.11-4.18 (m, 4H), 5.41-5.53 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.99-7.01 (m, 3H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 12.7, 14.0, 25.1, 36.2, 52.3, 55.5, 61.5, 113.9, 114.0, 116.9, 122.8, 127.7, 128.1, 128.7, 129.7, 129.8, 138.9, 144.1, 162.8, 165.4; IR (ATR) ν: 2218, 1718, 1347, 1155 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₅H₂₈N₂O₅S [M+Na]⁺ 491.1617 found 491.1610.

Ethyl (*E*)-2-cyano-3-methyl-7-((4-methyl-*N*-phenylphenyl)sulfonamido)hept-2-enoate (126)

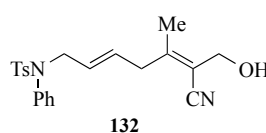


Colorless oil. ¹H
NMR (CDCl₃, 400
MHz) δ: 1.30 (t, *J* =
7.2 Hz, 3H), 1.42-

1.46 (m, 2H), 1.52-1.54 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.53-2.57 (m, 2H), 3.53 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22-7.32 (m, 5H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 14.1, 18.2, 21.5, 25.2, 27.5, 33.2, 50.0, 61.7,

118.1, 127.7, 127.8, 127.9, 128.76, 128.79, 129.0, 129.4, 129.6, 135.2, 143.3, 147.7; IR (ATR) ν: 2217, 1718, 1595, 1346, 1159 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₄H₂₈N₂O₄S [M+Na]⁺ 463.1668 found 463.1662.

***N*-((2*E*,5*E*)-6-cyano-7-hydroxy-5-methylhepta-2,5-dien-1-yl)-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide (132)**



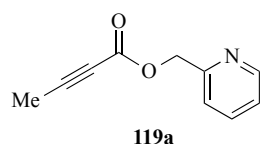
Colorless oil. ¹H
NMR (CDCl₃, 400
MHz) δ: 1.82 (s, 3H),

2.39 (s, 3H), 3.06 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.08 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 5.46-5.52 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22-7.26 (m, 5H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 15.7, 21.5, 36.6, 52.7, 59.7, 108.8, 118.9, 127.6, 127.7, 127.8, 128.0, 128.9, 129.5, 130.3, 131.9, 133.3, 143.3, 151.9; IR (ATR) ν: 2251, 1491, 1343, 1156, 1090 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₂H₂₄N₂O₃S [M+Na]⁺ 419.1405 found 419.1402.

General procedure for synthesis alkynylesters 119

Pyridin-2-ylmethyl but-2-ynoate (119a): To a stirred solution of but-2-ynoic acid (252.3 mg, 3.0 mmol) with pyridin-2-ylmethanol (343.5 mg, 3.15 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) was added DMAP (36.9 mg, 0.03 mmol) at room temperature.

Then DCC (680.1 mg, 3.3 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was added slowly to the reaction mixture at 0 °C, and the resulting mixture was cooled to room temperature. After stirring for 2 h, H₂O (15 mL) was added to the solution. The aqueous layer was extracted with AcOEt (20 mL × 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and then concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (ⁿhexane/AcOEt = 5:1) to afford **119a** (389.9 mg, 74% yield) as pale yellow oil.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.00 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (dt, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 3.9, 67.8, 72.2, 86.7, 121.9, 123.1, 136.9, 149.6, 153.3, 155.0; IR (ATR) ν: 2950, 2241, 1438, 1371 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₁₉N₂O₄ [2M+H]⁺ 251.1345 found 351.1349.

Benzyl-but-2-ynoate (119b)

(CAS-Reg# 59040-31-2) Spectral data were identical to the literature data. (Hendrickson, J. B. *et al. Synthesis* **1989**, *3*, 217.)

Me—C≡C—CO₂Bn **119b** Colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.97 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 7.34-7.37 (m, 5H); ¹³C

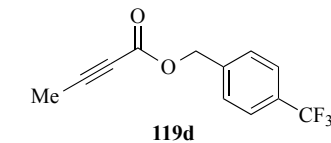
NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 3.92, 67.53, 72.4, 86.2, 128.61, 128.63, 128.7, 135.1, 153.6; IR (ATR) ν: 2960, 2239, 1437, 1370 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₂H₁₁NO₂ [M+H]⁺ 224.0687 found 224.0701.

4-Methoxybenzyl-but-2-ynoate (119c)

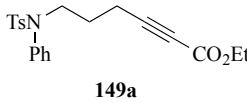
Colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.97 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 3.88, 55.4, 67.4, 72.5, 76.9, 85.9, 114.1, 127.2, 130.5, 153.7, 159.9; IR (ATR) ν: 2971, 2243, 1437, 1375 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₃H₁₃NO₃ [M+H]⁺ 254.0793 found 254.0795.

4-(Trifluoromethyl)benzyl-but-2-ynoate (119d)

Colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.98 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 3.89, 66.4, 72.1, 86.8, 122.7, 125.64, 125.68, 128.5, 130.5, 139.1, 153.4; IR (ATR) ν: 2964, 2243, 1430, 1365 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₃H₁₀F₃NO₂ [M+H]⁺ 292.0561 found 292.0565.

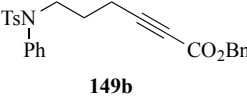


Ethyl 6-((4-methyl-*N*-phenylphenyl)sulfonamido)hex-2-ynoate (149a)


149a

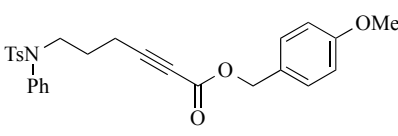
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.73 (tt, *J* = 6.8, 7.2 Hz, 2H), 2.39-2.47 (m, 5H), 3.61 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.20 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.02-7.06 (m, 2H), 7.25-7.26 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 14.0, 16.0, 21.5, 26.4, 49.5, 61.8, 73.6, 87.8, 127.7, 128.0, 128.6, 129.1, 129.4, 134.9, 138.8, 143.5, 153.6; IR (ATR) ν: 2940, 2228, 1379 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₁H₂₃NO₄S [M+Na]⁺ 408.1245 found 408.1244.

Benzyl 6-((4-methyl-*N*-phenylphenyl)sulfonamido)hex-2-ynoate (149b)


149b

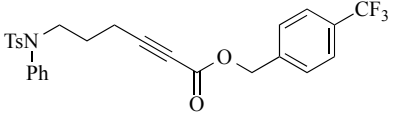
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.63 (tt, *J* = 6.8, 7.6 Hz, 2H), 2.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 3.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.11-7.24 (m, 3H), 7.26-7.37 (m, 9H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 15.8, 21.2, 26.5, 49.8, 67.4, 68.1, 73.1, 88.8, 128.1, 128.4, 128.5, 128.7, 129.0, 129.1, 130.1, 130.2, 132.9, 133.1, 134.9, 135.2, 138.5, 143.4, 153.4, 167.8; IR (ATR) ν: 2953, 2235, 1907, 1349 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₆H₂₅NO₄S [M+Na]⁺ 470.1402 found 470.1398.

4-Methoxybenzyl 6-((4-methyl-*N*-phenylphenyl)sulfonamido)hex-2-ynoate (149c)


149c

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.70 (tt, *J* = 6.8, 7.2 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.59 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.01-7.03 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.26-7.31 (m, 5H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 16.0, 21.5, 26.4, 49.4, 55.3, 67.3, 73.4, 88.2, 99.9, 113.9, 127.0, 127.7, 128.0, 128.6, 129.1, 129.4, 130.4, 134.9, 138.8, 143.5, 153.5, 159.8; IR (ATR) ν: 2971, 2240, 1440, 1373 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₇H₂₇NO₅S [M+Na]⁺ 500.1508 found 500.1510.

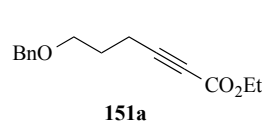
4-(Trifluoromethyl)benzyl 6-((4-methyl-*N*-phenylphenyl)sulfonamido)hex-2-ynoate (149d)


149d

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.72 (tt, *J* = 6.8, 7.2 Hz, 2H), 2.41-2.45 (m, 5H), 3.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.29-7.33 (m, 3H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 16.0,

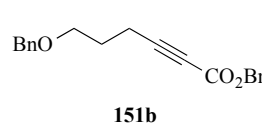
21.5, 26.3, 49.4, 66.3, 73.1, 89.2, 125.5, 125.6, 127.7, 128.1, 128.4, 128.6, 129.1, 129.4, 134.8, 138.8, 138.9, 143.6, 153.1; IR (ATR) ν : 2970, 2239, 1441, 1376 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 538.1276 found 538.1279.

Ethyl 6-(benzyloxy)hex-2-ynoate (151a)



Colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.84 (tt, $J = 6.0, 7.2$ Hz, 2H), 2.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.54 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 14.1, 15.7, 15.9, 27.9, 61.9, 68.4, 73.1, 88.8, 127.7, 128.5, 129.7, 138.3, 153.9; IR (ATR) ν : 3801, 2936, 2234, 1365 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 246.1256 found 246.1255.

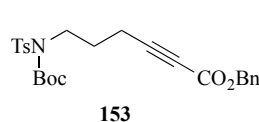
Benzyl 6-(benzyloxy)hex-2-ynoate (151b)



Colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.87 (tt, $J = 6.0, 7.2$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.33-7.34 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 15.6, 27.7, 67.4, 68.2, 73.1, 89.4, 99.8, 127.6, 128.2, 128.3, 128.48, 128.53, 128.6, 134.9, 138.2, 153.5; IR (ATR) ν : 2937, 2224, 1440, 1367

cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 331.1310 found 331.1317.

Benzyl 6-((*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-methylphenyl)sulfonamido)hex-2-ynoate (153)



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.34 (s, 9H), 2.04 (quin, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.41-2.46 (m, 5H), 3.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.34-7.38 (m, 5H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 16.3, 21.6, 27.8, 28.0, 46.1, 67.5, 73.4, 84.5, 88.4, 127.8, 128.5, 128.6, 129.3, 134.9, 137.1, 144.3, 150.8, 153.4; IR (ATR) ν : 2960, 2243, 1443 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 331.1310 found 331.1317.

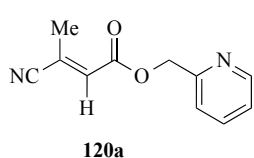
General procedure for hydrocyanation of alkynylesters

Pyridin-2-ylmethyl-(*E*)-3-cyanobut-2-enoate (120a)

Method A: To a solution of **119a** (35.1 mg, 0.2 mmol) in toluene (0.4 mL) was added acetonecyanohydrin (340.0 mg, 4.0 mmol). Then $\text{Ni}[\text{P}(\text{OPh})_3]_4$ (26.0 mg, 0.02 mmol) was added to the mixture. After being stirred at 100 $^\circ\text{C}$ under argon for 16 h, the reaction was cooled to room temperature. Then the residue was purified by flash column chromatography (n hexane/AcOEt = 10:1) to give **120a** (29.5

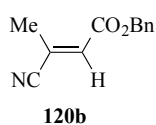
mg, 73% yield) as yellow oil without work up.

Method B: TMSCN (99.2 mg, 1.0 mmol) was added to CF₃CH₂OH (100.0 mg, 1.0 mmol) in sealed tube, and the mixture was stirred for 10 min at room temperature. Then **119a** (35.1 mg, 0.2 mmol) in toluene (0.4 mL) was added to the reaction mixture followed by Ni[P(OPh)₃]₄ (26.0 mg, 0.02 mmol). The solution was stirred at 100 °C under argon for 22 h, then cooled to room temperature. The residue was purified by flash column chromatography (ⁿhexane/AcOEt = 10:1) to give **120a** (18.9 mg, 47% yield)



White solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.54 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 17.4, 67.3, 118.6, 121.9, 123.1, 126.9, 131.8, 136.8, 149.6, 154.7, 163.4; IR (ATR) ν: 2940, 2224, 1714, 1379, 1164 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₁H₁₁N₂O₂ [M+Na]⁺ 203.0821 found 203.0825; mp. 56-57 °C.

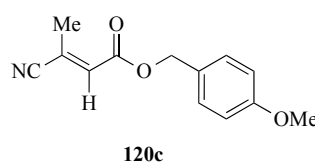
Benzyl (*E*)-3-cyanobut-2-enoate (120b)



Colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.36 (d,

J = 1.6 Hz, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.46 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.35-7.37 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 17.5, 67.1, 118.9, 126.7, 128.6, 128.77, 128.83, 132.4, 135.1, 164.8; IR (ATR) ν: 3629, 2959, 2225, 1479, 1348 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₂H₁₁NO₂ [M+Na]⁺ 201.0790 found 201.0788.

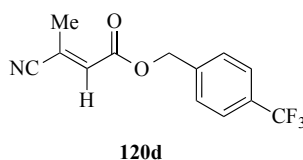
4-Methoxybenzyl (*E*)-3-cyanobut-2-enoate (120c)



White solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.34 (d, *J* = 1.2 Hz,

3H), 3.81 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.42 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 17.3, 55.2, 66.8, 114.0, 118.7, 126.3, 127.0, 130.3, 132.4, 159.9, 163.6; IR (ATR) ν: 3676, 2855, 2221, 1722, 1636, 1374 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₃H₁₃NO₃ [M+Na]⁺ 254.0793 found 254.0791. mp. 54-55 °C.

4-(Trifluoromethyl)benzyl (*E*)-3-cyanobut-2-enoate (120d)

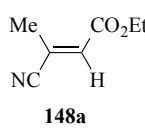


White solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.37 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H),

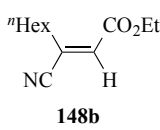
5.26 (s, 2H), 6.47 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 17.4, 65.9,

118.6, 125.6, 125.7, 127.2, 128.4, 131.7, 138.9, 163.4; IR (ATR) ν : 3676, 2855, 2207, 1623, 1449 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 292.0561 found 292.0567. mp: 40-41 $^\circ\text{C}$.

Ethyl (*E*)-3-cyanobut-2-enoate (148a)

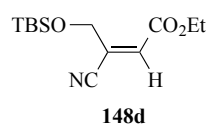
 Colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.35 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 4.24 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.42 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 14.0, 17.2, 61.2, 118.8, 125.9, 132.7, 163.8; IR (ATR) ν : 3736, 2927, 2208, 1724, 1623, 1372, 1066 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 162.0531 found 162.0529.

Ethyl (*E*)-3-cyanonon-2-enoate (148b)

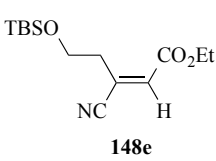
 Colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.29-1.40 (m, 9H), 1.65 (quin, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.23 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.40 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 13.9, 14.0, 22.4, 27.9, 28.6, 30.0, 31.3, 61.2, 118.2, 131.5, 132.2, 163.7; IR (ATR) ν : 3676, 2240, 1713, 1515, 1498 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 232.1314 found 232.1319.

Ethyl (*Z*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl

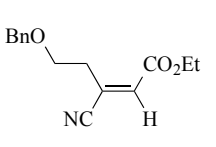
l)oxy)-3-cyanobut-2-enoate (148d)

 Colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 0.12 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 1.31 (t, $J = 4.4$ Hz, 3H), 4.22 (q, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.75 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 6.41 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 11.0, 26.6, 29.0, 36.0, 63.1, 64.7, 108.6, 120.6, 122.5, 146.3; IR (ATR) ν : 3677, 2224, 1629, 1339 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 292.1345 found 292.1353.

Ethyl (*E*)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-cyanopent-2-enoate (148e)

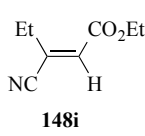
 Colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.09 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.03 (dt, $J = 1.2, 6.4$ Hz, 2H), 3.90 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.25 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.51 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 14.0, 18.2, 25.8, 33.4, 60.8, 61.2, 118.2, 128.9, 133.8, 163.7; IR (ATR) ν : 3648, 2955, 2222, 1720, 1380 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 306.1501 found 306.1500.

Ethyl (*E*)-5-(benzyloxy)-3-cyanopent-2-enoate (148g)

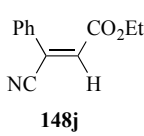
 Colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.29 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 3.10

(dt, $J = 1.2, 6.4$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.20 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.49 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 14.0, 29.7, 30.4, 61.4, 67.3, 73.1, 115.2, 118.0, 127.7, 128.4, 129.6, 133.9, 137.9, 163.6; IR (ATR) ν : 3752, 2848, 2223, 1719, 1496 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 282.1106 found 282.1106.

Ethyl (*E*)-3-cyanopent-2-enoate (148i)

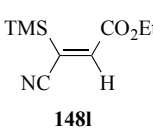
 Colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.81 (dq, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 2H), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.38 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 12.3, 14.0, 23.6, 61.2, 118.0, 131.8, 132.6, 163.7; IR (ATR) ν : 3677, 2207, 1723, 1624, 1327 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 176.0688 found 176.0692.

Ethyl (*E*)-3-cyano-3-phenylacrylate (148j)

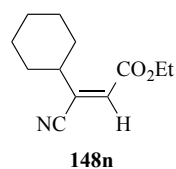
 Colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.39-7.44 (m, 3H), 7.47-7.50 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 13.8, 61.6, 117.9, 126.3, 128.5, 128.6, 130.6, 131.0, 132.3, 163.5; IR (ATR) ν : 3629, 2984, 2224, 1634, 1347 cm^{-1} ;

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 224.0688 found 224.0689.

Ethyl (*Z*)-3-cyano-3-(trimethylsilyl)acrylate (148l)

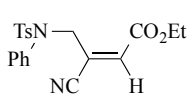
 Colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.35 (s, 6H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.25 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.04 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : -1.1, 14.1, 61.7, 119.7, 129.7, 134.4, 147.0, 164.5; IR (ATR) ν : 3750, 2206, 1623, 1372 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 220.0770 found 220.0769.

Ethyl (*E*)-3-cyano-3-cyclohexacrylate (148n)

 Colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.20-1.29 (m, 1H), 1.30-1.33 (m, 4H), 1.36-1.48 (m, 3H), 1.70-1.83 (m, 5H), 3.47-3.53 (m, 1H), 4.23 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.32 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 14.0, 25.3, 25.5, 31.0, 37.7, 61.2, 117.1, 130.8, 137.0, 163.7; IR (ATR) ν : 3751, 2221, 1720, 1623 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 230.1157 found 230.1161.

Ethyl (*E*)-3-cyano-4-((4-methyl-*N*-phenylphenyl)sulfonamido)but-2-enoate (148o)

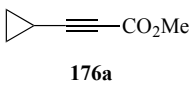
Colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.28 (t, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 4.20



148o (q, $J = 4.4$ Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.21-7.31(m, 5H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 14.2, 21.7, 23.1, 60.5, 120.8, 127.96, 128.0, 128.7, 129.2, 129.5, 130.0, 137.8, 139.1, 143.7, 147.0, 164.4; IR (ATR) ν : 3619, 2948, 2220, 1630 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₉H₂₁NO₄S [M+Na]⁺ 382.1089 found 382.1082.

Methyl 3-cyclopropylpropiolate (176a)

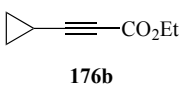
(CAS-Reg# 80766-48-4) Spectral data were identical to the literature data. (Herges, R. *et al. Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 7.)



176a Yellow oil. ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.88-0.96 (m, 4H), 1.35-1.41 (m, 1H), 3.74 (s, 3H).

Ethyl 3-cyclopropylpropiolate (176b)

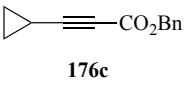
(CAS-Reg# 123844-20-2) Spectral data were identical to the literature data. (Osimo, H. *et al. Organic syntheses* **1988**, *66*, 173.)



176b Yellow oil. ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.91-0.96 (m, 4H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.35-1.41 (m, 1H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H).

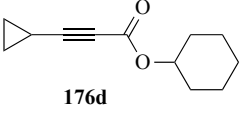
Benzyl 3-cyclopropylpropiolate (176c)

(CAS-Reg# 1009603-04-6) Spectral data were identical to the literature data. (Yamamoto, Y. *et al. Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3153.)



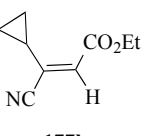
176c Yellow oil. ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.89-0.94 (m, 4H), 1.34-1.40 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.32-7.40 (m, 5H).

Cyclohexyl 3-cyclopropylpropiolate (176d)



176d Yellow oil. ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.90-0.93(m, 5H), 1.19-1.49 (m, 9H), 1.54-1.57 (m, 1H), 1.73-1.77 (m, 2H), 1.87-1.89 (m, 2H), 4.79-4.83 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 9.7, 14.7, 23.9, 24.4, 25.8, 26.3, 32.1, 39.6, 69.5, 75.1, 93.2, 154.0; IR (ATR) ν : 2938, 2223, 1611, 1451 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₂H₁₆O₂ [2M+Na]⁺ 407.2198 found 407.2195.

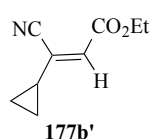
Ethyl (*E*)-3-cyano-3-cyclopropyl acrylate (177b)



177b Yellow oil. ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.96-1.00 (m, 2H), 1.09-1.12 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 3.07-3.13 (m, 1H), 4.25 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.36 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 22.7, 22.9,

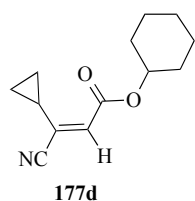
24.8, 26.8, 64.4, 107.8, 119.5, 124.3, 147.1;
IR (ATR) ν : 3675, 2855, 2207, 1624 cm^{-1} ;
HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_2$
[$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 162.0531 found 162.0528.

Ethyl (*Z*)-3-cyano-3-cyclopropylacrylate (177b')



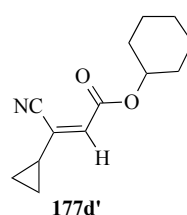
Yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.35 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 4.24 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.42 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 14.0, 17.2, 61.2, 118.8, 125.9, 132.7, 163.8; IR (ATR) ν : 3736, 2855, 2208, 1624 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 162.0531 found 162.0529.

Cyclohexyl (*E*)-3-cyano-3-cyclopropylacrylate (177d)



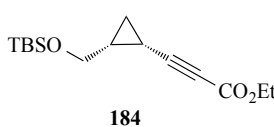
Yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.96-0.98 (m, 2H), 0.98-1.01 (m, 2H), 1.21-1.54 (m, 6H), 1.69-1.72 (m, 2H), 1.85-1.93 (m, 2H), 3.06-3.09 (m, 1H), 4.82-4.85 (m, 1H), 6.35 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 9.5, 12.1, 24.3, 32.1, 74.3, 116.1, 131.2, 136.1, 146.6; IR (ATR) ν : 2939, 2861, 2224, 1365, 1314 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_1\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 242.1157 found 242.1152.

Cyclohexyl (*Z*)-3-cyano-3-cyclopropylacrylate (177d')



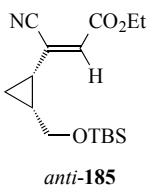
Yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.01-1.03 (m, 3H), 1.27-1.42 (m, 4H), 1.48-1.56 (m, 3H), 1.74-1.77 (m, 3H), 1.85-1.87 (m, 2H), 4.87-4.90 (m, 1H), 6.40 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 8.2, 11.5, 16.4, 23.7, 25.4, 31.5, 74.2, 113.7, 130.2, 131.6, 162.5; IR (ATR) ν : 2937, 2224, 1617, 1365; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 242.1157 found 242.1157.

Ethyl 3-(((1*S*,2*R*)-2-(((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)cyclopropyl)propionate (184)

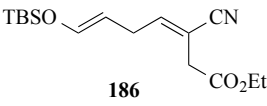


Colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 Hz) δ : 0.90 (s, 6H), 0.75 (q, $J = 5.6$ Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 1.11-1.16 (m, 1H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.43-1.51 (m, 1H), 1.58-1.67 (m, 1H), 3.75 (dd, $J = 6.0, 11.2$ Hz, 2H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 Hz) δ : 4.8, 13.5, 14.0, 18.3, 22.1, 25.9, 61.5, 63.5, 70.9, 89.9, 153.6; IR (ATR) ν : 3855, 2954, 1463 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 305.1549 found 305.1544.

Ethyl (*Z*)-3-(((1*S*,2*R*)-2-(((*tert*-butyl dimethylsilyloxy)methyl)cyclopropyl)-3-cyanoacrylate (*anti*-185)

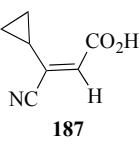

 Yellow oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 Hz) δ: 0.04 (s, 6H), 0.88 (s, 9H) 1.05-1.10 (m, 1H), 1.14-1.19 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.46-1.59 (m, 1H), 1.61-1.75 (m, 1H), 3.69 (dd, *J* = 5.2, 10.8 Hz, 2H), 4.24 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H); IR (ATR) ν: 2954, 2875, 2226, 1487 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₂₇NO₃Si [M+Na]⁺ 332.1658 found 332.1651.

Ethyl (3*E*,6*E*)-7-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-cyanohepta-3,6-dienoate (186)

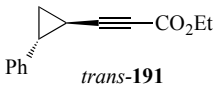

 Yellow oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 Hz) δ: 0.14 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.79 (dt, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.89 (dt, *J* = 1.6, 12.0 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 Hz) δ: -5.2, 14.2, 18.4, 25.7, 25.9, 27.1, 34.3, 61.7, 105.3, 107.3, 115.4, 119.3, 129.7, 143.0, 150.4, 168.5; IR (ATR) ν: 2954, 2857, 2220, 1471 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₂₇NO₃Si [M+Na]⁺ 332.1658 found 332.1652.

(*E*)-3-cyano-3-cyclopropylacrylic acid (187)

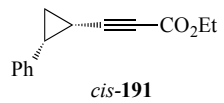
Colorless solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.05-1.12 (m 2H), 1.13-1.18 (m, 2H),


 3.02-3.11 (m, 1H), 6.40 (s, 1H); ¹³C NMR (C₆D₆, 100 Hz) δ: 9.6, 12.2, 114.9, 128.4, 138.9, 169.7; IR (ATR) ν: 2934, 1683, 1010, 822, 749 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₇H₇NO₂ [M+Na]⁺ 160.0374 found 160.0400; mp. 126-127 °C.

Ethyl 3-((1*R*,2*R*)-2-phenylcyclopropyl)propiolate (*trans*-191)

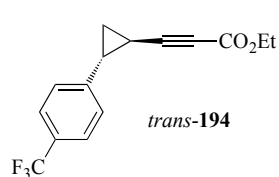

 Yellow oil. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ: 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.37-1.43 (8m, 1H), 1.46-1.51 (m, 1H), 1.59-1.62 (m, 1H), 2.44-2.45 (m, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.07-7.09 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ: 10.6, 14.0, 17.7, 27.0, 61.7, 69.6, 91.2, 126.1, 126.7, 128.5, 139.3, 153.8; IR (ATR) ν: 2964, 2207, 1461 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₄NO₂ [M+Na]⁺ 237.0891 found 237.0890.

Ethyl 3-((1*S*,2*R*)-2-phenylcyclopropyl)propiolate (*cis*-191)


 Yellow oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.26 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.37-1.47 (m, 1H), 1.49 (dt, *J* = 5.2, 8.4 Hz, 1H), 1.90 (dt, *J* = 6.0, 8.4 Hz, 1H), 2.46 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.08 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.22-7.25 (m, 3H), 7.31-7.34 (m, 2H); ¹³C NMR (C₆D₆, 100 Hz) δ: 9.1, 13.9, 15.3, 24.9, 61.5, 72.6, 89.3, 127.7, 128.0, 128.1, 136.5,

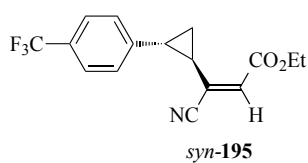
153.5; IR (ATR) ν : 2954, 2223, 1465, 1364 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 237.0891 found 237.0889.

Ethyl 3-((1*R*,2*R*)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopropyl)propiolate (*trans*-194)



Yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.30 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.40-1.45 (m, 1H), 1.54-1.60 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 2.47-2.52 (m, 1H), 4.24 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 Hz) δ : 11.2, 14.0, 18.0, 26.6, 61.9, 70.4, 90.1, 94.4, 125.51, 125.54, 126.4, 143.5, 152.5; IR (ATR) ν : 2965, 2207, 1635 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 305.0765 found 305.0771.

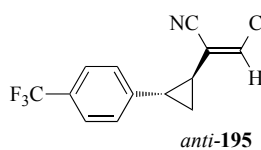
Ethyl (*E*)-3-cyano-3-((1*R*,2*R*)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopropyl)acrylate (*syn*-195)



Yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.29 (t, $J = 4.8$ Hz, 3H); 1.54-1.58 (m, 1H), 1.68 (dt, $J = 3.6, 6.0$ Hz, 1H), 2.49-1.54 (m, 1H), 3.48 (dt, $J = 3.6, 6.0$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 4.8$ Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 Hz) δ : 14.1, 18.1, 22.7, 26.4, 61.4, 115.4,

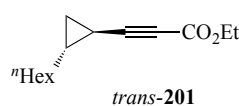
123.3, 125.62, 125.65, 126.5, 126.5, 129.1, 130.8, 133.3, 143.8, 164.3; IR (ATR) ν : 2965, 2207, 1635 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 332.0874 found 332.0875.

Ethyl (*Z*)-3-cyano-3-((1*S*,2*S*)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopropyl)acrylate (*anti*-195)



Yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.32 (t, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.55-1.58 (m, 1H), 1.71-1.75 (m, 1H), 1.98-2.01 (m, 1H), 2.54-2.54 (m, 1H), 4.28 (q, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 Hz) δ : 14.1, 16.8, 25.8, 28.0, 61.7, 113.6, 125.7, 126.5, 129.6, 130.7, 143.6, 162.8; IR (ATR) ν : 2975, 2210, 1655 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 332.0874 found 332.0875.

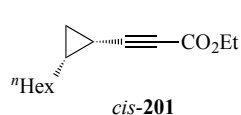
Ethyl 3-((1*R*,2*R*)-2-hexylcyclopropyl)propiolate (*trans*-201)



Yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.71-0.75 (m, 1H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.03-1.23 (m, 2H), 1.25-1.33 (m, 13H), 1.36-1.41 (m, 1H), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 Hz) δ : 6.32, 13.9, 14.3, 16.1, 22.9, 23.7, 29.0, 29.2, 32.0, 33.3; IR (ATR) ν : 3792, 3423, 2957, 2855, 2223, 1969 cm^{-1} ; HRMS

(ESI) m/z calcd for $C_{14}H_{22}NO_2$ $[M+Na]^+$ 245.1518 found 245.1514.

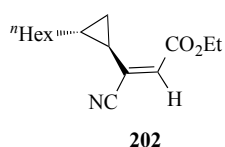
Ethyl 3-((1*S*,2*R*)-2-hexylcyclopropyl)propiolate (*cis*-**201**)



Yellow oil. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 6.60-0.64 (m, 1H), 0.90

(t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.06-1.14 (m, 2H), 1.20-1.57 (m, 14H), 4.23 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 Hz) δ : 5.3, 13.9, 14.3, 15.6, 20.3, 23.0, 29.3, 30.3, 32.1, 61.3, 71.7, 90.6, 153.8; IR (ATR) ν : 3712, 3445, 2955, 2855, 2221, 1903 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{14}H_{22}NO_2$ $[M+Na]^+$ 245.1518 found 245.1518.

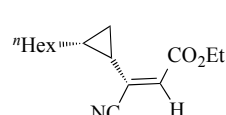
Ethyl (*E*)-3-cyano-3-((1*R*,2*R*)-2-hexylcyclopropyl)acrylate (**202**)



Yellow oil. 1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz) δ : 0.47-0.50 (m, 1H), 0.78-0.83 (m, 7H), 0.99 (t, $J =$

7.2 Hz, 3H), 1.07-1.19 (m, 8H), 2.91-2.94 (m, 1H), 3.76 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.91 (s,

1H); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 Hz) δ : 13.7, 14.0, 16.1, 18.8, 22.7, 23.6, 28.92, 28.99, 31.8, 33.0, 60.3, 115.7, 128.5, 135.9, 164.1; IR (ATR) ν : 2955, 2210, 1701 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{15}H_{23}NO_2$ $[M+Na]^+$



272.1626 found 245.1634.

Ethyl (*E*)-3-cyano-3-((1*S*,2*R*)-2-hexylcyclopropyl)acrylate (**203**)

Yellow oil. 1H NMR (Benzene- D_6 , 400 MHz) δ : 0.75-0.79 (m, 7H), 0.81-0.83 (m, 1H), 0.85-0.87 (m, 1H), 1.09-1.14 (m, 8H), 1.33-1.35 (m, 1H), 1.38-1.42 (m, 1H), 2.69-2.73 (m, 1H), 3.79 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.08 (s, 1H); ^{13}C NMR (Benzene- D_6 , 100 Hz) δ : 13.7, 14.0, 15.4, 17.2, 22.67, 22.71, 28.8, 28.9, 29.4, 31.8, 60.4, 117.6, 132.3, 132.9, 163.7; IR (ATR) ν : 2956, 2207, 1465 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{15}H_{23}NO_2$ $[M+Na]^+$ 272.1627 found 245.1633.

参考文献

- 1) a) Taylor, B. W.; Swift, H. E. *J. Catal.*, **1972**, *26*, 254.; b) Brown, E. S. *Aspects of Homogeneous Catal.* **1974**, *2*, 57.; c) Funabiki, T.; Yamazaki, Y.; Tarama, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 1110.; d) Jackson, W. R.; Lovel, C. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1231.; e) Fallon, G. D.; Fizmaurice, N. J.; Jackson, W. R.; Perlmutter, P. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1985**, 4.; f) Sakakibara, Y.; Matsuzaka, S.; Nagamine, S.; Sakai, M.; Uchino, N. *Nippon Kagaku Kaishi* **1985**, 409.; g) Elmes, P. S., Jackson, W. R. *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 2041.; h) RajanBabu, T. V.; Casalnuovo, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6265.; i) Goertz, V.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Vogt, D. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1614.; j) Wilting, J., Janssen, M., Müller, C., Lutz, M., Spek, A. L., Vogt, D. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 350.; k) Falk, A., Göderz, A.-L., Schmalz, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1576.; l) Blay, G.; Garcia, B.; Lahoz, L.; Pedro, J. R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8611.; For a review of nickel-catalyzed hydrocyanation, see: m) Tolman, C. A.; McKinney, R. J.; Seidel, W. C.; Druliner, J. D.; Stevens, W. R. *Adv. Catal.* **1985**, *33*, 1.; n) Bini, L., Müller, C., Vogt, D. *Che. Cat. Chem.* **2010**, *42*, 590.; o) Bini, L., Müller, C., Vogt, D. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8325.
- 2) a) Chatani, N.; Hanafusa, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 838.; b) Chatani, N.; Takeyasu, T.; Horiuchi, N.; Hanafusa, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3539.; c) Suginome, M.; Kinugasa, H.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8635.
- 3) a) Nakao, Y.; Yukawa, T.; Hirata, Y.; Oda, S.; Satoh, J.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7116.; b) Nakao, Y.; Oda, S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13904.; c) Nakao, Y.; Kanyiva, K. S.; Oda, S.; Hiyama, T. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8146.; d) Nakao, Y.; Yada, A.; Ebata, S.; Hiyama, T. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2428.; e) Cheng, Y.; Duan, Z.; Zhongxian, Y.; Zhu, Y.; Wu, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 901.; f) Nozaki, K.; Sato, N.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2679.; g) Kobayashi, T.; Kamisaki, H.; Yanada, R.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2711.; h) Hirata, Y.; Yukawa, T.; Kashihara, N.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10964.; i) Hirata, Y.; Inui, T.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10964.; j) Yada, A.; Yukawa, T.; Idei, H.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 619.; k) Yada, A.; Ebata, S.; Idei, H.; Zhang, D.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 1170.; l) Nakao, Y.; Yada, A.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10024.; m) Minami, Y.; Yoshiyasu, H.; Nakao, Y.;

- Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 883.; For alkenes, see: n) Nakao, Y.; Ebata, S.; Yada, A.; Hiyama, T.; Ikawa, M.; Ogoshi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12874.; For a review of carbocyanation: o) Najera, C.; Sansano, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2452.; p) Ho, C.-Y. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 466.
- 4) a) Suginome, M.; Yamamoto, A.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6358.; b) Suginome, M.; Yamamoto, A.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2380.; c) Suginome, M.; Yamamoto, A.; Murakami, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5300.
- 5) Kamiya, I.; Kawakami, J.; Yano, S.; Nomoto, A.; Ogawa, A. *Organometallics* **2006**, *25*, 352.
- 6) Obora, Y.; Baleta, A. S.; Tokunaga, M.; Tsuji, Y. *Organomet. Chem.* **2002**, *660*, 173.
- 7) Chatani, N.; Horiuchi, N.; Hanafusa, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3393.
- 8) Murai, M.; Hatano, R.; Kitabata, S.; Ohe, K. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2375.
- 9) Koester, D. C.; Kobayashi, M.; Werz, D. B.; Nakao, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6544.
- 10) a) Arai, S.; Sato, T.; Koike, Y.; Hayashi, M.; Nishida, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4528.; b) Arai, S.; Sato, T.; Nishida, A. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1897.; c) Arai, S.; Koike, Y.; Nishida, A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 893.; d) Arai, S.; Koike, Y.; Hada, S.; Nishida, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4522.; e) Arai, S.; Koike, Y.; Hada, H.; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7573.; f) Arai, S.; Nishida, A. *Synlett*, **2012**, *23*, 2880.
- 11) a) Igarashi, T.; Arai, S.; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4366.; b) 五十嵐 知宏 修士論文 千葉大学大学院 2013 年.
- 12) a) Amako, Y.; Horo, H.; Arai, S.; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10763.; b) 天児 由佳 修士論文 千葉大学大学院 2014 年.
- 13) Arai, S.; Amako, Y.; Yang, X.; Nishida, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8147.
- 14) For previous studies on nickel-catalyzed 3-component coupling reaction with allenes, see: a) Wu, M. S.; Rayabaraou, D. K.; Cheng, C. -H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12426.; b) Shirakawa, E.; Yamamoto, Y.; Nakao, Y.; Oda, S.; Tsuchimoto, T. Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3448.; c) Ng, S. S.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7320.; d) Woodward, A. R.; Burks, H. E.; Chan, L. M.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5505.; for palladium catalysis, see: e) Fujii, Y.; Terao, J. Kuyasu, H. Kambe, N. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 375.; f) Cooper, R.; Grigg, R.; MacLachlan, W. S.; Thornton-Pett, M.; Sridharan, V. *Chem. Commun.* **2002**, 1372.;

- g) Takimoto, M.; Kawamura, M.; Mori, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2599.; h) Burks, H. E.; Liu, S.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8766.; i) Yoshida, Y.; Murakami, K.; Yorimitsu, H.; Ohshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8878.
- 15) a) Searles, S.; Li, Y.; Nassim, B.; Robert Lopes, M. T.; Tran, P. T.; Crabbe, P. *J. Chem. Soc. Perkin Transactions* **1984**, *4*, 747.; b) Bruyere, D. G. R.; Hinsley, J.; Hussain, R. K.; Kom, S. O.; Sridharan, V.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8669.
- 16) a) Herrero, M. T.; Tellitu, I.; Dominguez, E.; Hernandez, S.; Moreno, I.; Sanmartin, R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8581.; b) Seebach, D.; Leo, W. *Helvetica Chimica Acta.* **1982**, *65*, 1972.; c) Rooke, D.; Ferreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3225.
- 17) Picard, J. Aziz-Elyusufi, A.; Calas, R.; Dunogues, J.; Duffaut, N. *Organometallics* **1984**, *3*, 1960.
- 18) a) Kieth, J. M. Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 153.; Falk, A.; Goderz, A. -L.; Schmalz, H. G. *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1617.
- 19) Montgomery, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3890.
- 20) For recent examples see: a) Kang, S. -K.; Kim, K/ -J.; Hong, Y. -T. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1654.; b) Ohno, H.; Hamaguchi, H.; Ohata, M.; Tanaka, T. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1791.; for recent reviews, see: c) Zimmer, R.; Dinesh, C. U.; Nandan, E.; Khan, F. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3067.; d) Hoffman-Rhder, A.; Krause, N. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3057.
- 21) a) Thakur, V. V.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 989.; b) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bildeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742.
- 22) a) Asan, K.; Brown, N.; Kozak, C. M. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1230.; b) Rudolph, J. Laxma Reddy, K.; Chang, J. P.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6189.; c) Kutney, J. P.; Singh, A. K. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 1842.
- 23) Foucaud, A.; Bakouetila, M. *Synthesis*, **1987**, 854.
- 24) a) Overman, L. E. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 218.; b) Nishikawa, T.; Asai, M.; Ohyabu, N.; Isobe, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 188.; c) Fischer, D. F.; Barakat, A.; Xin, Z. -Q.; Weiss, M. E.; Peters, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8722.
- 25) Kohn, B.L.; Jarvo, E. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4858.
- 26) Siby, A.; Loreau, O.; Taran, F. *Synthesis* **2009**, 2365.; b) Arai, T.; Yuuki Suemitsu, Y.; Ikematsu, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 333.; c) Mal'kina, A. G.; Shemyakina, O. A.; Nosyreva, V. V.; Albanov, A. I.; Klyba, L. V.; Zhanchipova, E. R.; Trofimov, B. A. *Synthesis* **2006**, 637.

- 27) Chang H.; Oh, C. -H.; Jung, H. -H.; Kim, K. -S.; Kim, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 805.
- 28) a) Arai, S. Hori, H., Amako, Y., Nishida, A. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7493.; b) 堀弘人 修士論文 千葉大学大学院 2014 年.
- 29) a) Nagao, K.; Ohmiya, H. Sawamura, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1304.; b) Maegawa, Y.; Ohshima, T.; Hayashi, Y.; Agura, K.; Iwasaki, T.; Mashima, K. *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1178.
- 30) a) Gassman, P. G.; Talley, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *40*, 3773.; b) Gassman, P. G.; Talley, J. J. *Organic Syntheses, Coll.* **1981**, *60*, 14.; c) Gibbs, R. A.; De, S. K. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2005**, *232*, 123.; d) Cabirol, F. L.; Lim, A. E. C.; Hanefeld, U.; Sheldon, R. A.; Lyapkalo, I. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2446.
- 31) a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323.; b) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 3353.; c) Ye, S.; Yu, Z. -X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 804.; d) Pietruszka, J.; Rieche, A. C. M.; Wilhelm, T.; Witt, A. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1273.
- 32) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647.
- 33) a) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769.; b) Mainetti, E.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Synlett* **2002**, *6*, 923.
- 34) Seyferth, D.; Hilbert, P.; Marmor, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4811; b) Seyferth, D.; Marmor, R. S.; Hilbert, P. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379.; c) Roth, G.; Liepold, B.; Muller, S.; Bestmann, H. J. *Synthesis* **2004**, 59.

論文目録

- 1) Hydrocyanative Cyclization and Three-component Cross-Coupling Reaction between Allenes and Alkynes under Nickel Catalysis: S. Arai, Y. Amako, X. Yang, A. Nishida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8147-8150.
- 2) Catalytic Cyanation of Carbon-Carbon Triple Bonds Through a Three-Component Cross-Coupling Reaction under Nickel Catalysis: X. Yang, S. Arai, A. Nishida, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 2974-2981.

学会発表

1. 楊曉菲, 荒井秀, 西田篤司.
ニッケル触媒を用いるシアノ基導入型3成分カップリング反応の開発：
第66回有機合成化学協会関東支部シンポジウム（東工大大岡山）2013年11月
2. Xiaofei Yang, Shigeru Arai, Atsushi Nishida.
Hydrocyanative 3-component coupling reaction under nickel catalysis
3rd Junior International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia
(Asian Core Program), (Chiba, Japan) November 2013
3. 楊曉菲, 荒井秀, 西田篤司.
ニッケル触媒を用いるシアノ基導入型 3 成分カップリング反応の開発
第 57 回日本薬学会関東支部大会（板橋）2013 年 10 月
4. Xiaofei Yang, Shigeru Arai, Atsushi Nishida.
Hydrocyanative 3-component coupling reaction under nickel catalysis
60th Symposium on Organometallic Chemistry, Japan (Tokyo) September 2013
5. 楊曉菲, 荒井秀, 西田篤司.
ニッケル触媒を用いるアレンのシアノ基導入型多成分連結反応
第38回反応と合成の進歩シンポジウム（船堀）2012年11月

表彰等

1. 3rd Junior International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (Asian Core Program) 優秀ポスター賞受賞
2. 平成 25 年度公益財団法人 日本科学協会 笹川科学研究助成金 80 万円 受領
研究課題：触媒的な逐次型 3 成分カップリング反応の開発と医薬品合成への応用
3. 公益財団法人 旭硝子奨学会 奨学生 (2014年4月～2016年4月)

審査委員

本学位論文の審査は千葉大学大学院薬学研究院で指名された下記の審査委員により行われた。

主査 千葉大学大学院教授 (薬学研究院) 薬学博士 石橋正己

副査 千葉大学大学院教授 (薬学研究院) 薬学博士 高山廣光

副査 千葉大学大学院教授 (薬学研究院) 理学博士 根本哲宏

謝辞

本研究の遂行に際し、このような機会をくださり、また終始御指導、御鞭撻を賜りました西田 篤司 教授に心より御礼申し上げます。

研究の進め方や考え方など、研究者としての基礎の多くを直接御指導賜り、有益な御助言、御討論を頂きました荒井 秀 准教授に厚く御礼申し上げます。

著者の研究活動開始時より、有益な御助言、御討論を頂きました原田 真至 助教に厚く御礼申し上げます。

各種スペクトルデータを測定及びご指導を頂きました、本学分析センターの先生の方に厚く御礼申し上げます。

最後に、在学中に御世話になりました千葉大学医学薬学府 薬品合成化学研究室の諸先輩、後輩方、ならびに友人、家族に感謝致します。

2016年3月 楊 曉菲