

Grubbs 錯体を触媒前駆体とする新規異性化・環化異性化反応
- 活性種の解明及び複素環合成への応用 -

2006 年

寺田幸芳

目次

序論	2
本論	20
第 1 章 Grubbs 触媒を用いる選択的末端二重結合異性化の開発	20
第 1 節 序節	20
第 2 節 選択的末端二重結合異性化	21
第 3 節 二重結合異性化-RCM 反応を用いる置換インドールの合成	24
第 2 章 Grubbs 触媒を用いる α, ω - ジエンの環化異性化反応の開発	31
第 1 節 序節	31
第 2 節 α, ω - ジエンの環化異性化反応	45
第 3 節 環化異性化反応を用いる 3-メチレン-2,3-ジヒドロインドールの合成	47
第 3 章 ジエンの環化異性化反応を用いる天然物の合成	53
第 1 節 序節	53
第 2 節 置換 3-メチレン-2,3-ジヒドロインドール誘導体合成とその反応	55
第 3 節 Fistulosin 提唱構造化合物の全合成	58
第 4 章 触媒活性種の解明	63
第 1 節 序節	63
第 2 節 NMR を用いる反応追跡	66
第 3 節 グローブボックス内での実験	72
総括	76
実験の部	77
参考文献	122
略語表	131
主論文目録	132
学会発表	133
謝辞	136
審査委員	137

序論

医薬品や生物活性化合物、ポリマーなど、有機分子の化学合成においては、如何にしてその炭素 - 炭素結合から成る基本骨格を構築するかが成功の鍵となる。よって、これまで合成不可能であった化合物の全合成を可能にするためには、新規炭素 - 炭素結合形成反応の開発が不可欠である。有機合成化学に革命的な発展をもたらした炭素 - 炭素結合形成反応としては、Grignard 反応、Diels-Alder 反応、Wittig 反応、Heck 反応などが挙げられ、現在、オレフィンメタセシスもそのような反応のひとつとなっている。

また、近年の有機金属化学の進歩は、有用な炭素 - 炭素結合形成反応を数多く世に輩出しただけでなく、それらの反応を高効率化、簡便化することに成功した。すなわち、従来、高温、高圧条件や強酸、強塩基を必要とした反応を、遷移金属触媒を用いることで、より緩和な反応条件で触媒的に効率よく進行させることを可能にした。メタセシスの反応効率を向上させ、利用価値を高めた遷移金属触媒は、Schrock ら、Grubbs らによって独自に開発された金属カルベン（アルキリデン）錯体である。現在もお、遷移金属錯体を用いる新規触媒的炭素 - 炭素結合形成反応の開発は、工業的プロセスへの適用、コスト削減、環境への配慮などの面で非常に望まれており、それらの反応の不斉化と合せて研究が盛んな分野である。

2005 年、スウェーデン王立科学アカデミーは、次の 3 人の研究者をノーベル化学賞受賞者として決定した。¹

- Dr. Yves Chauvin (Institut Français du Pétrole)
- Prof. Richard R. Schrock (Massachusetts Institute of Technology)
- Prof. Robert H. Grubbs (California Institute of Technology)

受賞理由は “for the development of the metathesis method in organic synthesis” つまり、有機合成におけるメタセシス手法の開発である。彼らの発見は、学術研究のみならず、新規医薬品や生物活性化合物の合成、ポリマーなどの機能性材料の開発、プロセス化学の分野に多大な貢献をした。

メタセシス (metathesis) はギリシア語の *meta* (交換) と *thesis* (位置) を組み合わせて創られた言葉であり、二つの物質の各パーツを交換するという意味を持つ。オレフィンメタセシスの一般式はスキーム 1 のように表される (Scheme 1)。すなわち、本反応では、出発原料である二分子のオレフィンのアルキリデン基が交換され、二分子の新しいオレフィンが生成する。現在までに報告されているオレフィンメタセシスは、反応形式により、次のように分類される (Scheme 2)。^{2,3}

- Ring-closing metathesis (RCM)
- Cross metathesis (CM)
- Acyclic diene metathesis polymerization (ADMET)
- Ring-opening metathesis polymerization (ROMP)
- Ring-opening cross metathesis (ROCM)
- Enyne metathesis (EYM)

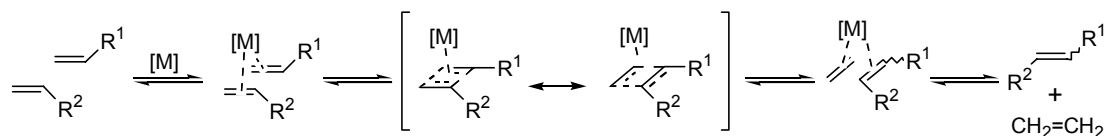
$$\begin{array}{c} R^1 \\ | \\ \text{---} \text{C} = \text{C} \text{---} \\ | \\ R^2 \end{array} + \begin{array}{c} R^3 \\ | \\ \text{---} \text{C} = \text{C} \text{---} \\ | \\ R^4 \end{array} \xrightleftharpoons{\text{catalyst}} \begin{array}{c} R^1 \\ | \\ \text{---} \text{C} = \text{C} \text{---} \\ | \\ R^3 \end{array} + \begin{array}{c} R^2 \\ | \\ \text{---} \text{C} = \text{C} \text{---} \\ | \\ R^4 \end{array}$$

The diagram illustrates three types of metathesis reactions:

- ROMP (Ring-Opening Metathesis Polymerization):** A cyclic monomer (represented by a circle with a double bond) reacts to form a linear polymer chain (represented by a zigzag line with a double bond).
- RCM (Ring-Closing Metathesis):** A linear polymer chain (represented by a zigzag line with a double bond) reacts to form a cyclic monomer (represented by a circle with a double bond).
- CM (Cross Metathesis):** Two different linear monomers (represented by zigzag lines with double bonds) react to form a new linear monomer (represented by a zigzag line with a double bond).

オレフィンメタセシスの歴史

Mechanism proposed by Calderon

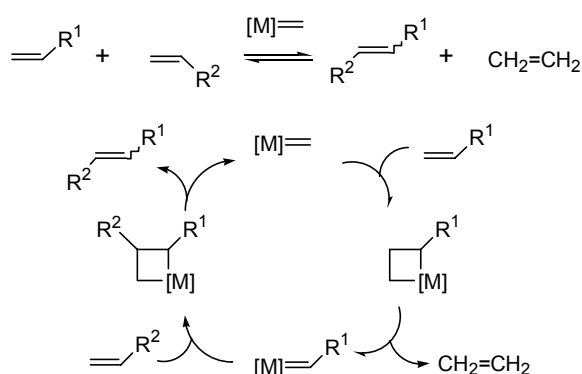


The reaction scheme illustrates the isomerization of a 1,3-diene. It begins with a 1,3-diene with substituents R^1 and R^2 . This diene forms a complex with a metal $[M]$, represented by a dashed line. This complex is in equilibrium with a five-membered ring intermediate containing the metal $[M]$. This intermediate is then in equilibrium with another five-membered ring intermediate, which is also in equilibrium with a complex where the metal $[M]$ is coordinated to the diene in a different orientation. Finally, this complex is in equilibrium with a 1,4-diene and ethylene ($CH_2=CH_2$).

反応機構を解明するためには、まず、オレフィンメタセシスにより、アルキル基 (R-) とアルキリデン基 (R=) のどちらが交換しているのかが問題となったが、Calderon ら、^{5b} 及び Mol らのよる、⁶ 質量分析法、¹³C を用いた実験結果より、オレフィンメタセシスアルキリデン基 (R=) の交換反応であることが証明された。

1970 年代に入り、Calderon ら、Grubbs ら、及び、Chauvin らは、それぞれ全く異なるオレフィンメタセシスの反応機構を提唱した (Scheme 3)。Calderon らは、二分子のオレフィンが金属に配位し、[2 + 2] 環化付加することにより、擬シクロブタン(quasicyclobutane) 中間体を生成し、続いて、中間体は逆 [2 + 2] 環化付加により、オレフィンが交換した化合物を与えると提唱した。^{5b} また、Grubbs らは、二分子のオレフィンと金属から生成するメタラシクロペンタンが中間体であると提唱した。^{7a} 一方、Chauvin らは、先の Natta らによる WCl₆ と Et₃Al を用いる開環メタセシス重合についての報告と、同時期に報告された Fischer らによるタングステンカルベン錯体の合成を受け、金属アルキリデン錯体を触媒活性種とする反応機構を提唱した (Scheme 4)。^{7b} すなわち、反応系中で生成した、金属アルキリデン錯体がオレフィンと [2 + 2] 環化付加して、メタラシクロブタンを形成し、その開裂で、活性種が再生すると同時に、二重結合が交換した生成物とエチレンが生成する反応機構である。後の研究により、二分子のオレフィンの末端同士は、Calderon らが提唱した反応機構のように、お互いがペアになるように交換するのではないことが証明され、よって、Chauvin らによって提唱された反応機構が、メタセシスの反応機構として多くの科学者に受け入れられるようになった。(2005 年、Piers らは、メタセシス活性を有する 14 電子数のカチオン性ルテニウムカルベン錯体と、エチレンからルテナシクロブタン中間体が得られたと報告している。)⁸

Scheme 4. Chauvin mechanism: The mechanism of olefin metathesis.

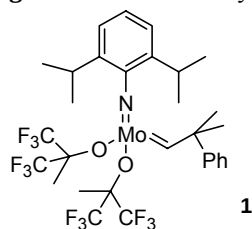


金属アルキリデン錯体がメタセシスの活性種であるとする、Chauvin らが提唱した反応機構は重要な示唆を含んでいた。それは、オレフィンと反応する金属アルキリデン錯体が合成できれば、その錯体が新しいメタセシス触媒になりうるということであった。

その後、多くの研究者によって、メタセシスの高効率化、精密制御を目的とした均一系金属カルベン触媒の開発研究が、前周期金属を中心に行われた。メタセシスを合成化学的に有用な反応とするためには、空気や湿気に対する安定であり、長い寿命を持ち、さらに、辻らの指摘にあるように「官能基許容

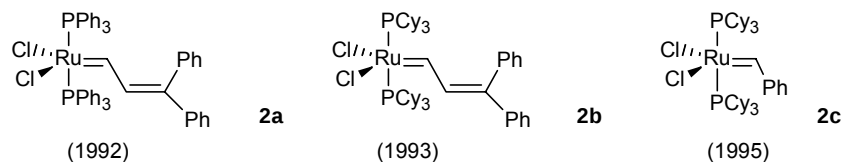
性の高い」メタセシス触媒の開発が必要とされた。⁹

Figure 1. Schrock catalyst.



1974 年、Schrock らは、世界で始めて、金属アルキリデン錯体である、タンタルアルキリデン錯体を安定な錯体として得ることに成功しており、^{10a} 1990 年、Schrock らは、モリブデンアルキリデン錯体(1)を発表した (Figure 1)。^{10b-d} この錯体は、Et₃Al などでの活性化する必要の無いメタセシス触媒であり、既存の触媒に比べて官能基許容性が高く、分子内にエーテル基、シリルオキシ基やアミド基があってもメタセシスを進行させる。本錯体は、後述のルテニウムカルベン錯体(2c)では不可能な、1,1-ジ置換オレフィン同士の RCM を進行させることができるため、RCM により、四置換オレフィンを構築することができる。また、ルテニウムカルベン錯体(2c 及び 3e)では困難とされる、アクリロニトリルを用いる CM を高収率で進行させる。このように、非常に高いメタセシス活性を有しているため、現在市販されており、ルテニウムカルベン錯体(2c 及び 3e)と相補的に用いられている。²ⁱ しかしながら、錯体(1)は、前周期金属化合物に特徴的な高い酸素親和性を有するがゆえに、固体状態であっても空気中の酸素や水分に対して非常に不安定であり、取扱いが困難であるという問題を残していた。

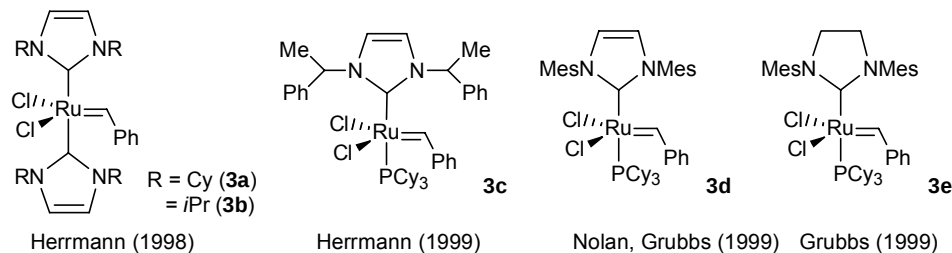
Figure 2. Ruthenium carbene catalyst developed by Grubbs (1st generation).



1988 年に Grubbs らは、RuCl₃を用いる ROMP がエタノールのようなプロトン性溶媒中で進行することを発見しており、官能基許容性の高い触媒の開発をするため、中心金属として、後周期金属であるルテニウムを有するカルベン錯体の開発を行った。^{11a} そして、1992 年、Grubbs らは、ルテニウムカルベン錯体(2a)が、ノルボルネンの ROMP を促進すると報告した (Figure 2)。^{11b} 錯体(2a)はモリブデンアルキリデン錯体に比べ、固体状態で酸素や湿気に対して安定であり、水、エタノールのようなプロトン性溶媒中でも安定である。その後、ハロゲン配位子、ホスフィン配位子、及びカルベン配位子と、メタセシス活性との相関について検討が重ねられ、1993 年には錯体(2b)が、^{11c} 続いて、1995 年には錯体(2c)が報告された。¹² 錯体(2c)はモノ置換オレフィンあるいは1,2-ジ置換オレフィンの RCM を良好に進行させる。錯体(2c)は第一世代 Grubbs 触媒と呼ばれており、本錯体は後に市販されたため、多くの有機化学者がメタセシスを研究に取り入れるようになった。

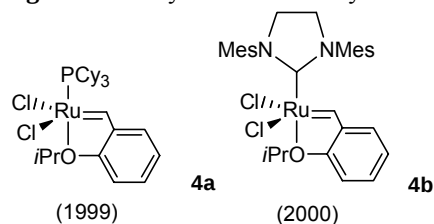
しかしながら、これらの錯体は 1,1-ジ置換オレフィン同士のメタセシスを進行させることができない。モリブデンアルキリデン錯体は高いメタセシス活性を有しているが、前述のように取り扱いが難しい。このような背景から、更に高い触媒活性を有し、その上、取り扱いが容易であるルテニウムカルベン錯体の開発が望まれた。

Figure 3. Ruthenium carbene catalysts (2nd generation).



1998 年に、Herrmann らが錯体 (3a, b) を、^{13a} 翌年、1999 年に Herrmann らが錯体 (3c)、^{13b} Nolan ら、^{14a} Grubbs らが錯体 (3d)、^{14b} Grubbs らが錯体 (3e) ¹⁵ を相次いで発表した (Figure 3)。これらの錯体はホスフィン配位子の代わりに、含窒素複素環カルベン (*N*-heterocyclic carbene : NHC) 配位子を一個ないし二個有する。中でも、Grubbs らが開発した、錯体 (3e) はモリブデンアルキリデン錯体 (1) に匹敵する高い触媒活性を持ちながら、固体状態では空気中の酸素や湿気に安定である。本錯体は、第一世代 Grubbs 触媒では不可能であった、RCM や CM による多置換オレフィンの構築、電子吸引性オレフィンを用いる CM を可能にしたため、メタセシスの合成化学的な利用価値を向上させた。現在、錯体 (3e) は、第二世代 Grubbs 触媒と呼ばれており、Aldrich から市販されている。その頃から、NHC 配位子を有する遷移金属錯体は、NHC 配位子を持たないものに比べて、触媒活性が向上するという例が数多く報告された。¹⁶ 例えば、イリジウム錯体を用いる水素化、水素移動、プラチナ錯体による、ヒドロシリル化、パラジウム錯体によるカップリングなどの反応が挙げられる。

Figure 4. Hoveyda-Grubbs catalysts.

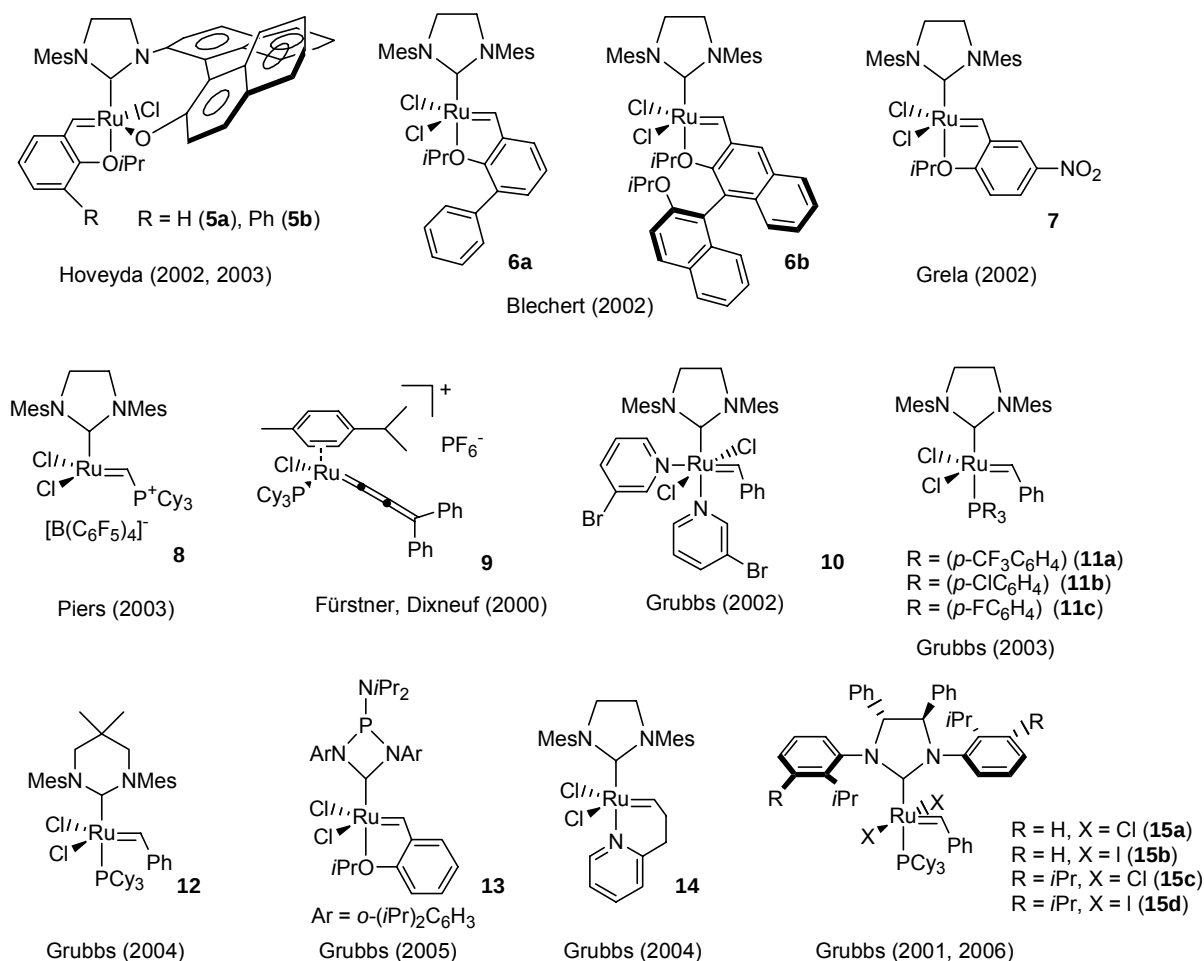


一方、Hoveyda は 1999 年にキレート性ベンジリデン配位子を有する錯体 (4a) を報告した。¹⁷ ついで、2000 年に含窒素複素環カルベンを有する錯体 (4b) を報告した。¹⁸ これらの錯体は溶液状態であっても、酸素、湿気に対して高い安定性を持つ。また、錯体 (4b) は第二世代 Grubbs 触媒 (3e) では困難であった、アクリロニトリルを用いる CM を高収率で進行させる。これらの触媒の最大の特徴は、これらが使用後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより回収することができ、再び反応に用いることができる点である。また、その後、Hoveyda らは、ポリマー担持型ルテニウムカルベン錯体や、不斉開環メタ

セシス/クロスメタセシス、及び、不斉閉環メタセシスを進行させるキラルなルテニウムカルベン錯体(5a, b)の開発を行った (Figure 5)。¹⁹

最近、他にも Blechert、Grela、Grubbs らによって、様々な特徴を有するルテニウムカルベン錯体がデザイン、合成されている (Figure 5)。²⁰⁻²⁴ Blechert の錯体 (6a, b)²⁰ や Grela の錯体 (7)²¹ は、低温条件下 (室温、0 °C) の反応に有用である。Grubbs の錯体 (10) は、錯体 (3e) を用いた場合、ほとんど進行しない (21%) アクリロニトリルとアリルベンゼンの CM を良好な効率 (67%) で進行させる。^{24b} 2006 年、Grubbs らはキラルなルテニウムカルベン錯体 (15b-d) が不斉 RCM を高収率かつ高エナンチオ選択的に進行させることを見出ししている。^{24g}

Figure 5. Recently developed metathesis catalysts.



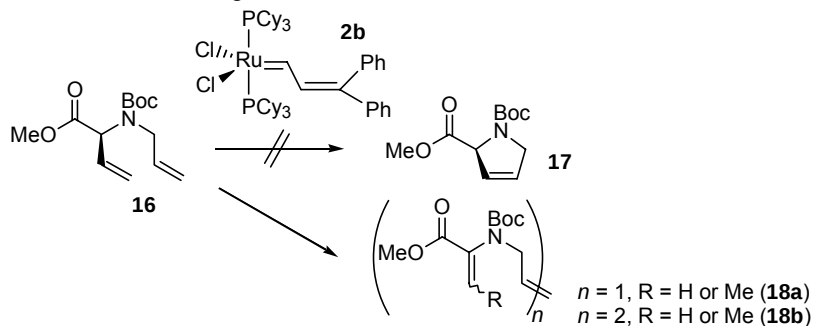
Grubbs 触媒を用いるメタセシス以外の反応（ノンメタセシス反応）

一方、1990 年代後半から、オレフィンメタセシスの副反応として、二重結合異性化のような、オレフィンメタセシス以外の反応が報告されるようになった。当時、そのような副反応は、ほとんど注目されていなかったが、メタセシスを用いる新しい骨格構築法、天然物合成、高分子合成に関する報告が増えるにつれ、2000 年代になると、Grubbs 触媒を用いるメタセシス以外の反応（ノンメタセシス反応）が副反応としてではなく、合成化学的、医薬化学的に利用価値の高い反応として報告されるようになった。それらのノンメタセシス反応は、Alcaide ら（2003 年）及び、Schmidt（2004 年）により総説としてまとめられている。²⁵ 現在までに報告されている、Grubbs 触媒を用いるメタセシス以外の反応は大きく以下のように分類される。

- ・二重結合異性化
 - ・二重結合の水素化
 - ・ラジカル反応
 - ・シランの活性化
 - ・シクロプロパン化
- 以下、順に説明する。

< 二重結合異性化（Scheme 5, 6） >²⁶

Scheme 5. The first example of olefin isomerization as a side reaction of metathesis.



1996 年、Grubbs らは、光学活性アミノ酸誘導体（16）を、錯体（2b）を用いる RCM の反応条件に付すと、RCM 体（17）は全く得られず、カルボニルα位に置換したビニル基が異性化した化合物（18a）と、その二量体（18b）が得られることを報告している（Scheme 5）。^{26a} 筆者の知る限り、この報告がルテニウムカルベン触媒を用いる二重結合異性化の最初の報告例である。本異性化は、カルボニルα位に酸性プロトンが存在するために行進したとされ、詳しい反応機構は述べられていない。

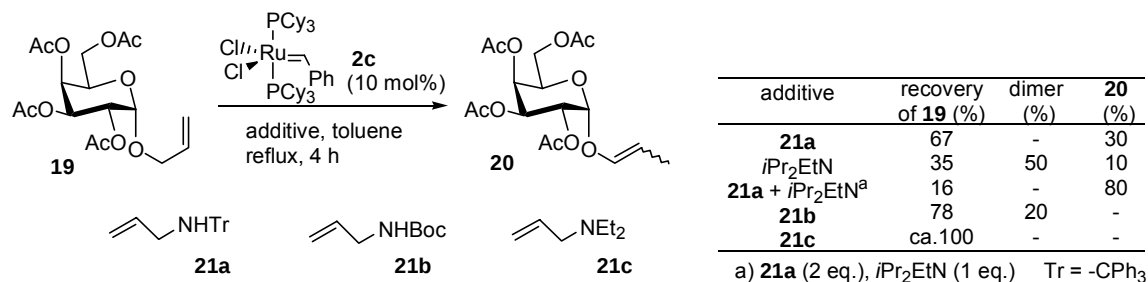
2000 年、Roy らは、アリルエーテル（19）を、第一世代 Grubbs 触媒（2c）、アリルトリチルアミン（21a）及びジイソプロピルアミン存在下、トルエン中加熱還流すると、酸素上のアリル基が異性化した化合物（20）が 80% の収率で得られたと報告している。^{26b} Roy らは、添加剤として、種々のアリルアミンと 3 級アミンの組み合わせを検討し、アリルトリチルアミン（21a）とジイソプロピルアミンを用いたとき

に異性化が選択的に進行することを見出ししている。アリルトリチルアミンとジイソプロピルアミンの組み合わせは、2002 年に、Wipf らによって、tuberostemonine の最初の不斉全合成において用いられた。

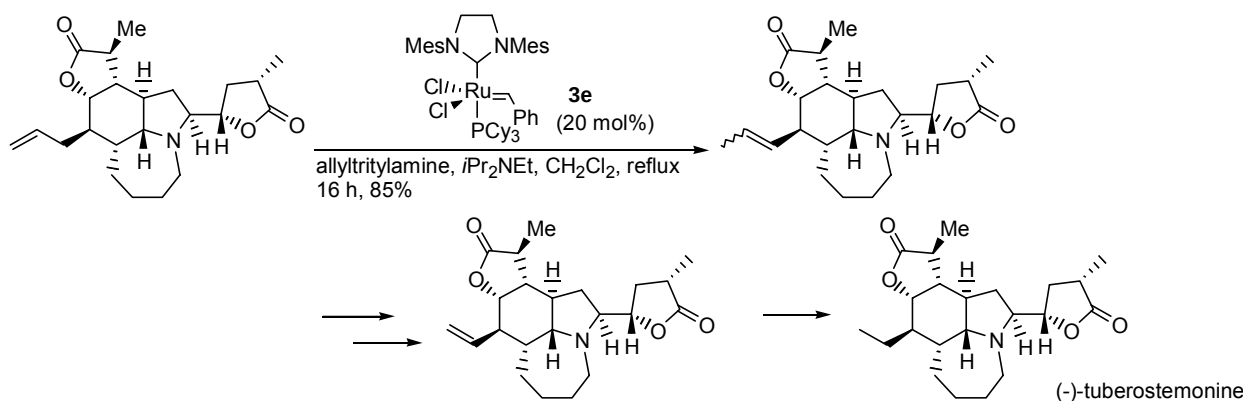
26r,s

Scheme 6. Olefin isomerization.

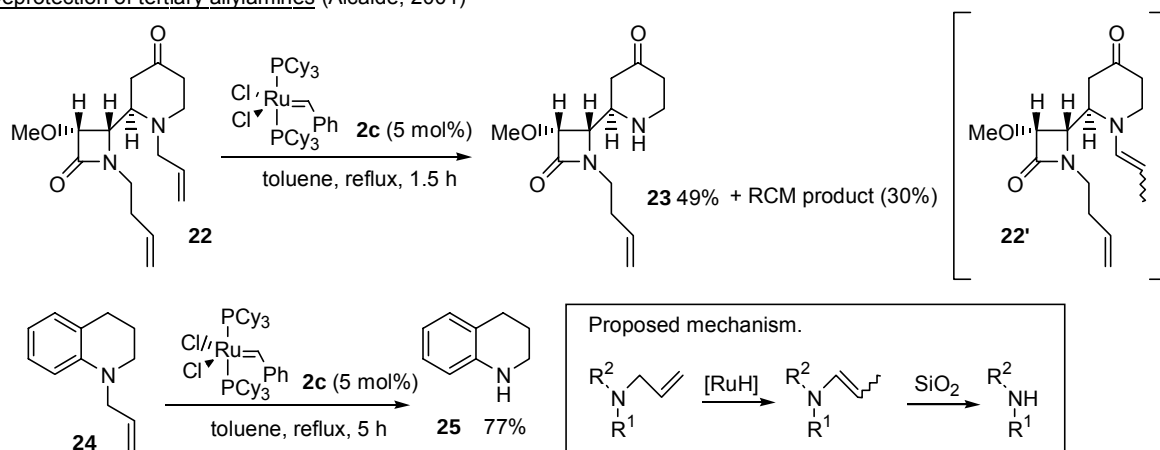
Deprotection of allylethers (Roy, 2000)



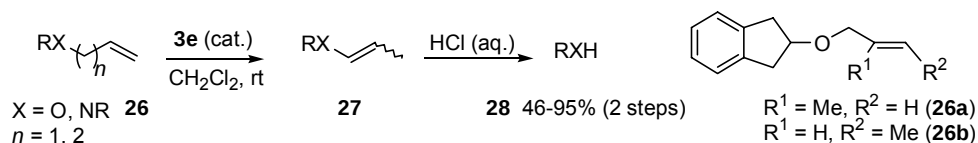
Olefin isomerization in the total synthesis of (-)-tuberostemonine (Wipf, 2002)



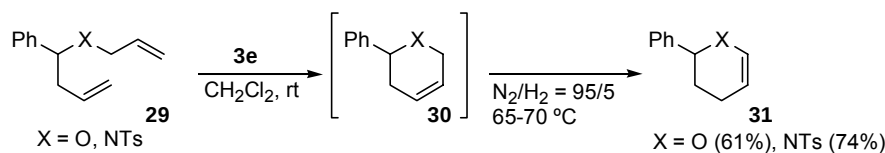
Deprotection of tertiary allylamines (Alcaide, 2001)



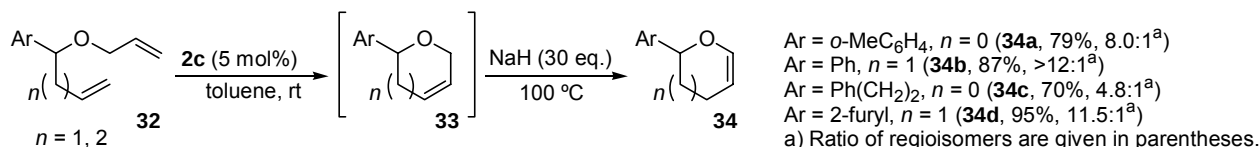
Cleavage of allyl and homoallyl groups (Cossy, 2002)



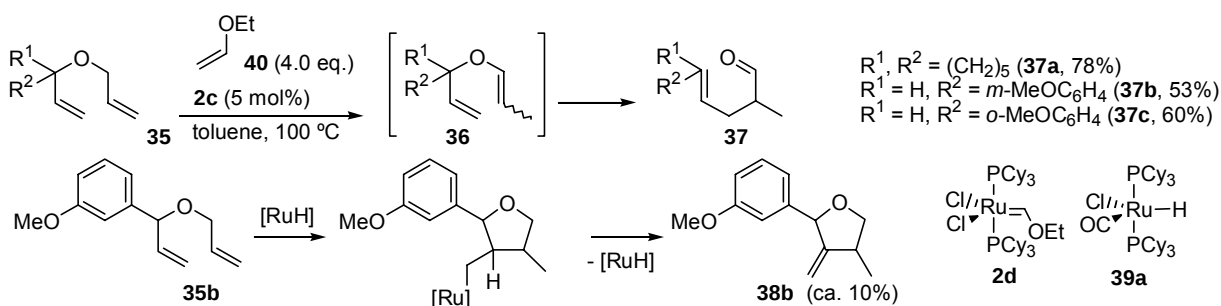
Tandem catalysis: Ring-closing metathesis-olefin isomerization (Snapper, 2002)



An olefin metathesis/double bond isomerization sequence (Schmidt, 2003)



Tandem isomerization/Claisen rearrangement (Schmidt, 2004)



2001 年、Alcaide らは、窒素上にアリル基、ブテニル基を有する (22) を、第一世代 Grubbs 触媒 (2c) とトルエン中加熱還流すると、RCM 体と共に、窒素上のアリル基のみが脱保護された化合物 (23) が得られたと報告している。^{26c-e} 脱アリル体 (23) は、22 のアリル基のみが異性化して生成したエナミン (22') が、シリカゲルカラムによって、加水分解されることで生成したと考えられている。後の検討により、第一世代 Grubbs 触媒 (2c) を用いる本反応条件は、窒素上のアリル基のみが異性化し、酸素上のアリル基や他のオレフィンが異性化しないという特徴を有することが判明し、Alcaide らは、本反応を窒素上のアリル基の新しい脱保護法として報告している。^{26f} 反応機構解明に関する検討は行われていないが、異性化の活性種は、反応系中で Grubbs 触媒 (2c) から生じたルテニウムヒドリド錯体であると想定されている。

続いて、2002 年、Cossy らは、第二世代 Grubbs 触媒 (3e) を用いる二重結合異性化を報告している。^{26g} 基質は錯体 (26) を塩化メチレン中、室温で攪拌すると、対応するエナミンもしくはエノールエーテル (27) に変換された後、塩酸による後処理で、脱保護されたアミンもしくはアルコール (28) を与えた。本反応条件では、窒素上のアリル基だけでなく、酸素上のアリル基、ブテニル基、さらに、26a や 26b のような二置換オレフィンの異性化も進行した。

一方、2002 年、Snapper らは、タンデム型閉環メタセシス - 二重結合異性化反応の開発と、本方法を用いる環状エノールエーテル合成を報告している。^{26h} 基質 (29) と第二世代 Grubbs 触媒 (3e) を、窒素雰囲気下、塩化メチレン中、室温で攪拌した後、窒素と水素の混合気体 (N₂:H₂ = 95:5) をバブリングし、65-70 °C で加熱すると、二重結合がヘテロ原子と共役した、6 員環化合物 (31) が得られた。本反

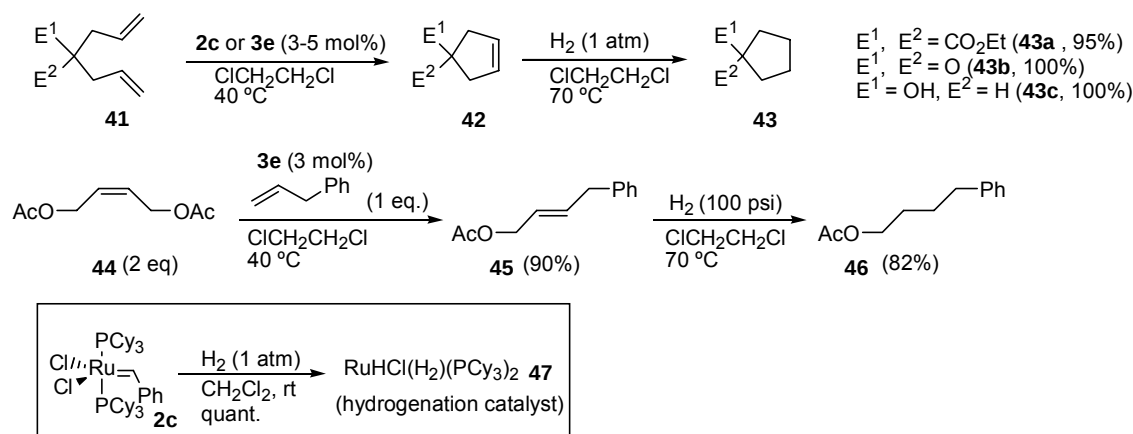
応において、錯体 (3e) はメタセシスを促進した後に、混合気体中の水素と反応することで、二重結合異性化を促進する活性種、例えば、ルテニウムヒドリド錯体に変換されたと考えられている。Snapper らは、活性種の構造解明を ^1H 及び、 ^{31}P NMR を用いて検討したが、ルテニウムヒドリド錯体の存在は確認されなかった。

Snapper らの報告に引き続き、2003 年、Schmidt らは、Snapper らと同様の環状エノールエーテル合成を報告している。^{26i-k} Schmidt らの方法は、第一世代 Grubbs 触媒 (2c) を用いる点、二重結合異性化の活性種を反応系中で発生させるための水素供与源として NaH を用いる点が Snapper らの方法と違う。また、2004 年の詳報で、^{26j} 同著者らは、NaH の他にも NaBH_4 、 Et_3SiH 及びエチルビニルエーテル (40) を用いることができると報告しており、二重結合異性化の活性種であるとされるルテニウムヒドリド錯体の存在を ^1H NMR を用いて確認することに成功しているが、活性種の構造決定には至っていない。続いて、2004 年、Schmidt らは、タンデム型二重結合異性化 - Claisen 転移反応を報告した。^{26l} ジエン (35) を錯体 (2c) 及び、エチルビニルエーテル (40) と、トルエン中、100 °C で加熱すると、35 のアリル基の異性化と Claisen 転移が連続的に進行し、37 が得られた。二重結合異性化の活性種は、錯体 (2c) と 40 の反応で生成した、Fischer 型カルベン錯体 (2d) が熱分解することで生じるルテニウムヒドリド錯体 (39a) であると考えられている (第 4 章で詳細に説明)。また、著者らは、基質 (35b) を本反応条件に付すと、目的の化合物 (37b) の他に、約 10% の収率で環化異性化体 (38b) が得られたと報告している。

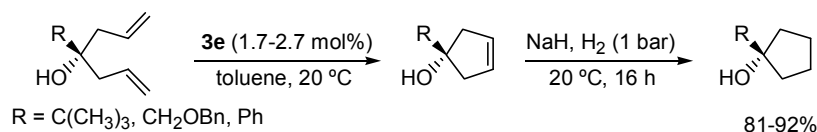
< 二重結合の水素化 (Scheme 7) >²⁷

Scheme 7. Hydrogenation.

Tandem catalysis: sequential mediation of olefin metathesis and hydrogenation (Grubbs, 2001)



Tandem olefin metathesis/hydrogenation at ambient temperature (Schmidt, 2003)



2000 年、Grubbs らは、タンデム型オレフィンメタセシス - 水素化反応を報告した。^{27a,b} ジエン (41) と Grubbs 触媒 (2c 又は 3e) を、1,2-ジクロロエタン中、40 °C で攪拌し、RCM 体 (42) の生成を確認した後、水素雰囲気下、70 °C で加熱すると、二重結合が水素化されたシクロペンタン (43) が得られた。閉環メタセシスのかわりに、クロスメタセシスと水素化を組み合わせることも可能である。一方、Grubbs 触媒 (2c) を水素雰囲気下、塩化メチレン中室温で攪拌すると、ルテニウムヒドリド錯体 (47) が定量的に得られ、本錯体が水素化を促進することは既に報告例があることから、Grubbs らは、タンデム型オレフィンメタセシス - 水素化反応において、水素化の活性種は反応系中で発生する錯体 (47) であると考察している。

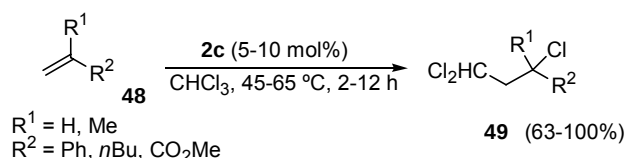
2003 年、Schmidt らも、Grubbs らと同様のタンデム型オレフィンメタセシス - 水素化反応を報告した。^{27c} Grubbs らの反応条件では、RCM に続く水素化において加熱条件を必要とするが、Schmidt らは、水素化が、NaH を添加することにより、室温下、効率良く進行することを報告している。

< ラジカル反応 (Scheme 8) > ²⁸

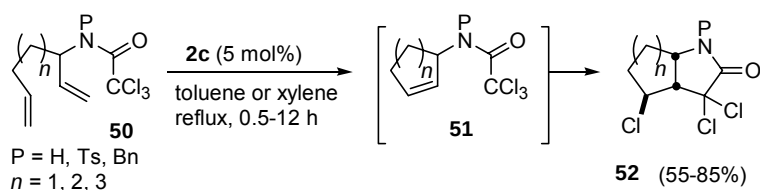
1999 年、Snapper らは、末端オレフィン (48) と第一世代 Grubbs 触媒 (2c) をクロロホルム中加熱すると、Kharasch 付加が進行し、49 が得られたと報告した。^{28a,b} 本反応は、ラジカル捕捉剤である、ガルピノキシルや BHT (2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenol) を添加すると全く進行しないことから、ラジカル反応であると考察されているが、本反応を触媒する活性種は解明されていない。

Scheme 8. Radical reactions.

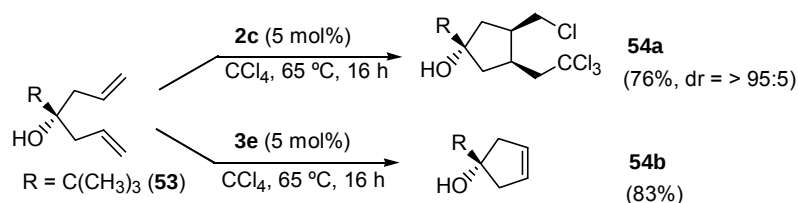
Kharasch addition (Snapper, 1999)



Tandem catalysis: Ring-closing metathesis-Kharasch addition (Snapper, 2005)



Radical cyclization (Schmidt, 2004)



続いて、2005 年、同著者らは、タンデム型閉環メタセシス - Kharasch 付加反応を報告した。^{28c} 分子内にトリクロロアセチル基と 2 つの末端オレフィンを含む基質 (50) と錯体 (2c) をトルエン、もしくはキシレン中加熱還流すると、RCM に続いて分子内 Kharasch 付加が進行し、二環性化合物 (52) が得られた。

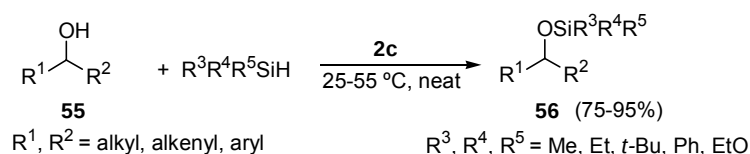
2004 年、Schmidt らは、第一世代 Grubbs 触媒 (2c) を用いる 5-*exo-trig*-型のラジカル環化反応を報告している。^{28d} 3 級水酸基を有するジエン (53) と第一世代 Grubbs 触媒 (2c) を四塩化炭素中、65 °C で攪拌すると、54a が高収率かつ高ジアステレオ選択的に得られた。一方、興味深いことに、53 と第二世代 Grubbs 触媒 (3e) を同反応条件に付すと、54b が高収率で得られ、54a は全く得られなかった。これらの結果から、Schmidt らは、第一世代 Grubbs 触媒 (2c) を用いた際は、基質の水酸基が Grubbs 触媒に配位し、そのメタセシス活性を抑制するため、2c から生じた新たなルテニウム触媒がラジカル環化を選択的に進行させるのに対し、第二世代 Grubbs 触媒 (3e) を用いた際は、基質の水酸基は Grubbs 触媒に配位せず、よって、閉環メタセシスが選択的に進行したと考察している。

< シランの活性化 (Scheme 9) >²⁹

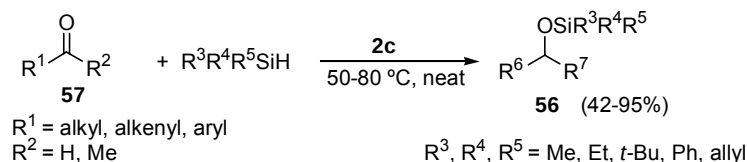
2002 年、Lee らは、シラン (Me₂PhSiH、*t*-BuMe₂SiH、Et₃SiH、Ph₂MeSiH 等) をアルコール (55) と、Grubbs 触媒 (2c) 存在下、無溶媒で加熱すると、水酸基がシリル化された化合物 (56) が得られたと報告している。^{29a} 本反応は、副生成物が水素と触媒の残骸のみであり、従来のクロロシランと塩基を用いるシリル化に比べて、廃棄物が少ない点で優れている。また、同著者らは、シランとアルデヒドやケトン (57) を Grubbs 触媒 (2c) 存在下、加熱すると、ヒドロシリル化された化合物 (56) が得られたと報

Scheme 9. Activation of silanes.

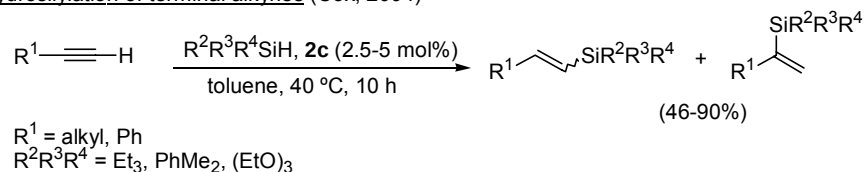
Dehydrogenative condensation of alcohols (Lee, 2002)



Hydrosilylation of carbonyls (Lee, 2002)



Hydrosilylation of terminal alkynes (Cox, 2004)



続いて、末端アルキンのヒドロシリル化が、2004 年、Cox らによって、^{29b} 2005 年、Lee ら、^{29c} Cossy ら ^{29d} によって相次いで報告された。

2006 年、Snapper らは、エニン (58) と 2c を、エチレンガス雰囲気下、ベンゼン中、75 °C で攪拌した後、ジアゾ化合物 (59) を加えて、窒素雰囲気下攪拌すると、エニン (58) の閉環メタセシスと、続く、シクロプロパン化が進行し、化合物 (60) が得られたと報告した。^{30a} シクロプロパン化を促進するルテニウム錯体の構造は解明されていないが、本錯体は既にメタセシス活性を有していないことが証明されている。



61a $\xrightarrow[\text{benzene, 50 } ^\circ\text{C, 3 h, 30\%}]{\text{2c (5 mol\%)}}$ (S)-pyrrolam A

61b $\xrightarrow[\text{benzene, rt, 3 d, 93\%}]{\text{2b (5 mol\%)}}$ **62b** $\xrightarrow[\text{2) LiAlH}_4, \text{ 2 steps, 88\%}]{\text{1) H}_2, \text{ PtO}_2}$ (-)-coniceine

61c $\xrightarrow[\text{benzene, rt, 23 d, 91\%}]{\text{2b (10 mol\%)}}$ **62c**

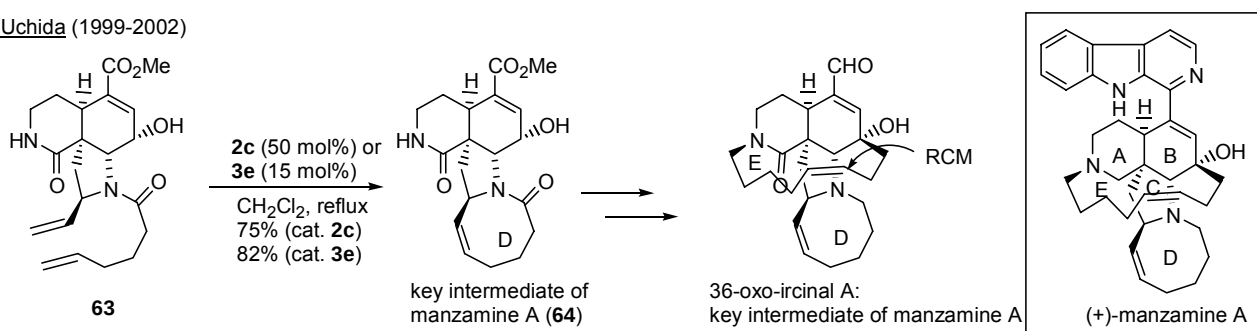
61d $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2 \text{ (2 mM), 50 } ^\circ\text{C, 20 h, 45\%}]{\text{2c (25 mol\%)}}$ **62d**

メタセシスに関する研究は一部のグループによって行われていたにすぎなかった。そこで、当研究室では、有澤らを中心として、閉環メタセシスを含窒素天然物の合成に用いるための基礎的研究が行われた。まず、第一世代 Grubbs 触媒の合成、閉環メタセシスにおける官能基許容性、構築可能な環のサイズについて検討された。

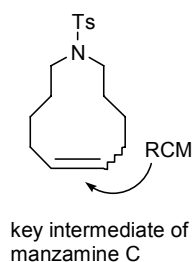
1997 年、有澤、武澤らは、(L)-プロリンから容易に合成されるキラルなジエン (61a-c) が RCM によって、対応する二環性ラクタムに変換されることを見出し、本反応を用いる (S)-pyrrolam と (-)-coniceine の合成を報告している (Scheme 11)。^{31a,e} また、manzamine A の CD 環部に相当するピロロアゾシン骨格を有する化合物 (62d) を 45% の中程度の収率で得ることに成功している。この知見を基に、1999 年、内田らは、manzamine A 合成中間体である、三環性化合物 (63) の RCM が、高希釈条件 (1 mM) で効率良く進行することを見出し、四環性化合物 (64) を 75% の収率で得た。^{31b} 64 は、数工程を経て、36-oxo-ircinal A に変換された (Scheme 12)。

Scheme 12. Applications of RCM to the synthesis of manzamine alkaloids.

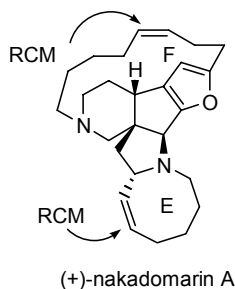
Uchida (1999-2002)



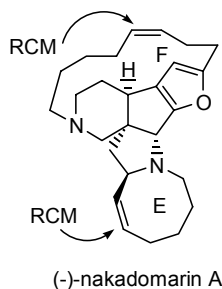
Arisawa, Kato, Kaneko (2000)



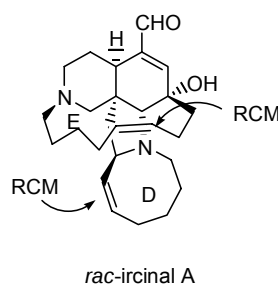
Nagata (2003)



Ono (2004)



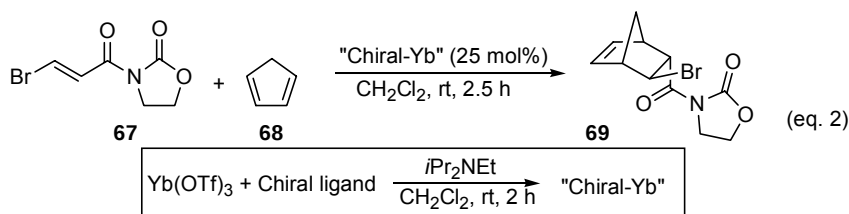
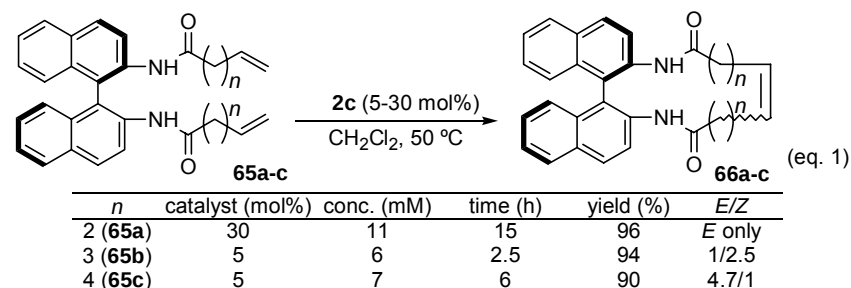
Tokumaru (2006)



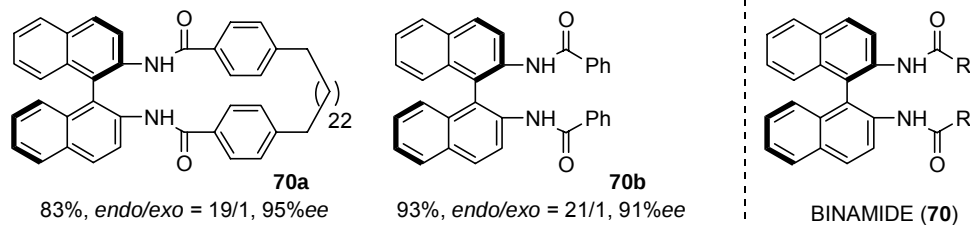
その後、RCM は他のマンザミン類の中員環、及び大員環構築において、その有用性が示されている (Scheme 12)。2000 年、有澤、加藤、金子らは、manzamine C のアザシクロウンデセン骨格を、RCM を用いて構築し、1989 年に当研究室で全合成が達成されていた manzamine C 合成の工程数を大幅に減少することができた。^{31c} 2003 年、長田らは、フラン - イミニウムカチオン閉環反応を鍵反応とする、*rac*-nakadomarin A と非天然型光学活性 (+)-nakadomarin A の世界初の全合成を達成し、^{31h} 続いて、2004 年、小野らは、Diels-Alder 反応による光学活性ヒドロイソキノリン骨格構築法を鍵とする、天然型光学

活性 (-)-nakadomarin A の全合成を達成した。³¹ⁱ これら二つの全合成経路は全く異なるが、共に E 環及び、F 環構築は RCM によって行われている。さらに、2006 年、徳丸らは、フラン - イミニウムカチオン閉環反応を鍵反応とする、*rac*-ircinal の全合成を達成し、その D 環及び、E 環を RCM により構築した。

Scheme 13. Synthesis of axially chiral macrolactam. (Arisawa and Kaneko, 2000-2002)



Chiral ligand

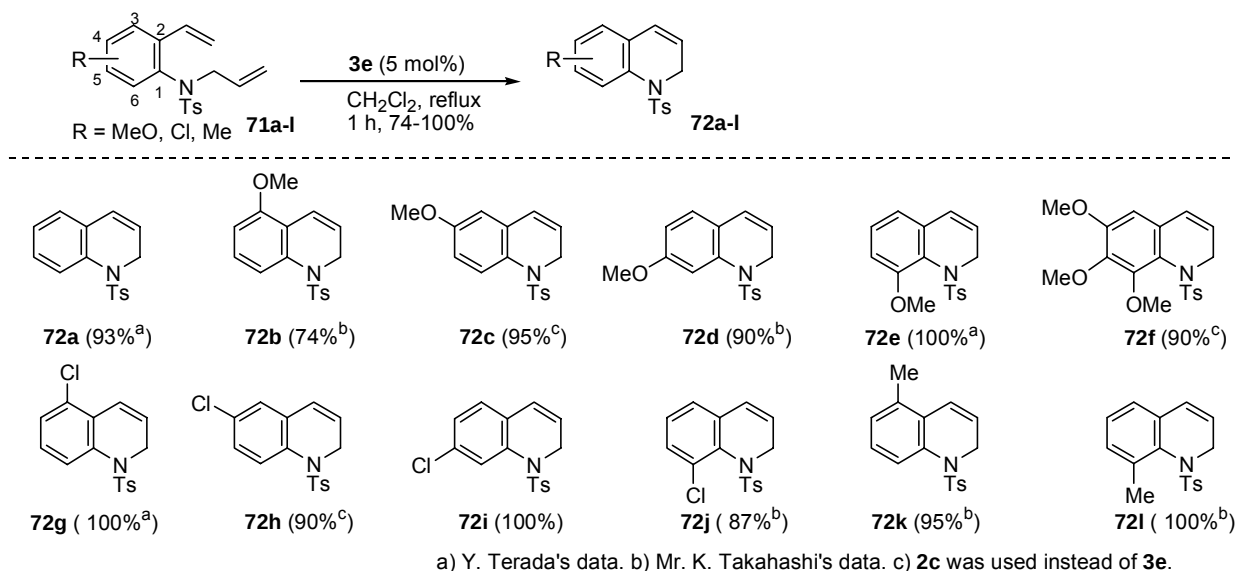


2000 年、有澤、金子らは、RCM を用いる環状 BINAMIDE 合成 (**66a-c**) を報告している (Scheme 13)。^{31d} BINAMIDE (**70**) とは、当研究室、山中らによって開発されたキラルリガンドであり、本リガンドと Yb(OTf)₃、ジイソプロピルアミンから反応系中で調整されるキラルイッテルビウム錯体は、Diels-Alder 反応において、高い不斉誘導能を有している。^{31m} 有澤、金子らは、より立体配座が固定された環状 BINAMIDE を合成し、**70a** が、**70b** と同等の不斉誘導能を有することを明らかにしている。また、2002 年、彼らは本反応の生成物である環状 BINAMIDE の *E/Z* 比は、錯体、溶媒に大きく異存することを報告している。^{31g}

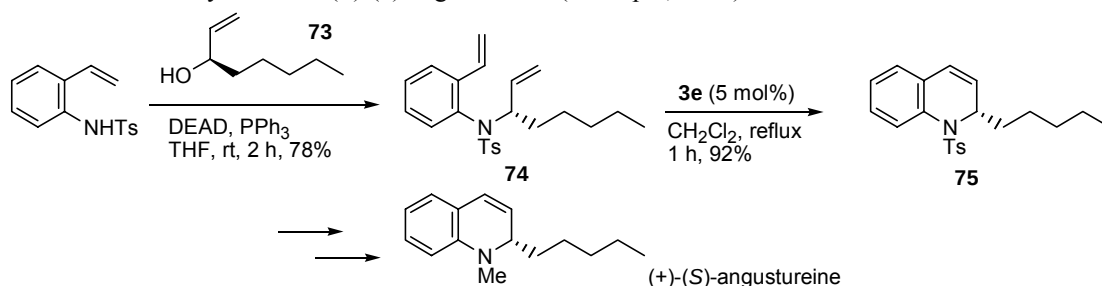
2001 年、有澤、チュンボルらは、RCM を用いる新規置換キノリン合成法を開発した (Scheme 14)。^{31fj} 市販のアントラニル酸誘導体、もしくは、*o*-イソプロペニルアニリンから数工程を経て合成した、*N*-アリル-*o*-ビニルアニリン誘導体 (**71a-l**) を、Grubbs 触媒 (**2c** もしくは **3e**) と塩化メチレン中、1 時間加熱還流すると、対応する置換キノリン誘導体 (**72a-l**) が高収率で得られた。ベンゼン環上の置換

基については、電子供与性基であるメトキシ基、メチル基、もしくは電子吸引性基であるクロロ基が、ベンゼン環上のいずれの位置に置換していても、高収率で対応する置換 1,2-ジヒドロキノリンが得られることが判明した。本合成法は、強酸や強塩基、高温条件を必要とする従来法に比べて、緩和な反応条件で進行する点、副生成物が Grubbs 触媒の残骸とエチレンガスのみであるため、反応後の精製が非常に容易である点で特徴がある。また、従来、非対称アニリンの分子内求電子置換反応による合成（例えば、Skraup の方法）では、生成物のベンゼン環上の置換基の位置選択性が問題となることがあるが、RCM による方法では、生成物のベンゼン環上の置換基の位置選択性に関する問題は生じない。2005 年、チュンボルらは、光学活性アルコール（73）を用いる光延反応によって得られた 74 の RCM を鍵反応として、抗マラリア活性を有する、(+)-(*S*)-angustureine の不斉全合成に成功した（Scheme 15）。^{31k}

Scheme 14. Synthesis of substituted quinolines. (Arisawa and Chumpol, 2001-2005)



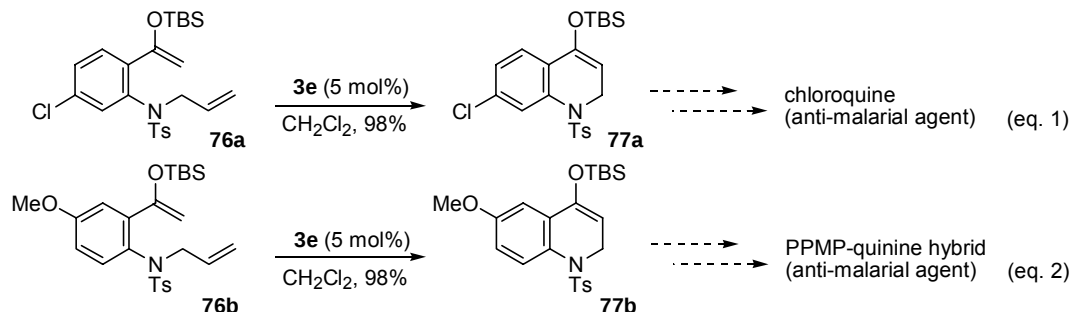
Scheme 15. Total synthesis of (+)-(*S*)-angustureine. (Chumpol, 2005)



また、2001 年、有澤、チュンボルらはシリルエノールエーテルを有する、*N*-アリル-*o*-ビニルアニリン誘導体（76a, b）が、RCM によって、4 位に酸素官能基が置換した、1,2-ジヒドロキノリンを高収率で与えることを見出した（Scheme 16）。^{31f} 本反応は、シリルエノールエーテルの閉環メタセシスの世界で最初の成功例である。本反応で得られた、77a、77b はそれぞれ、抗マラリア活性を有する化合物、

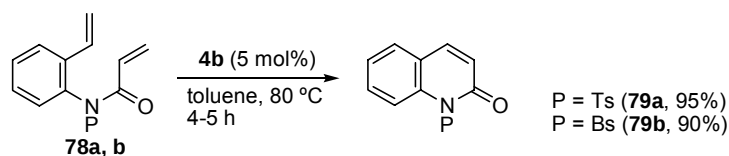
chloroquine、PPMP-quinine hybrid の鍵中間体である。^{31j}

Scheme 16. Silyl enol ether-ene metathesis. (Arisawa and Chumpol, 2001-2004)



続いて、2005 年、有澤、チュンポルらは、*N*-アクリロイル-*o*-ビニルアニリン誘導体 (**78a, b**) の RCM が、第二世代 Grubbs-Hoveyda 錯体 (**4b**) によって効率良く進行することを見出した。本法により、窒素原子が保護された、2-キノリノン誘導体 (**79a, b**) が得られた。^{31l}

Scheme 17. Synthesis of substituted quinolinones. (Arisawa and Chumpol, 2005)



このような背景下、筆者は、2001 年に当研究室で開発された、「シリルエノールエーテル - エンメタセシス」の分子間反応 (クロスメタセシス) を検討したが (第 1 章)、成功には至らなかった。しかし、以下に示す新知見を得た。

1. 第二世代 Grubbs 触媒 (**3e**) とビニロキシトリメチルシラン (**81c**) から、反応系中で生成する新しい触媒が、末端二重結合の異性化を選択的に進行させることを見出した。本異性化は閉環メタセシスが進行しやすい基質にも適用可能な、選択的なノンメタセシス反応である。さらに、異性化と閉環メタセシスを組み合わせることにより置換インドール新規合成法の開発に成功した (第 1 章)。

2. 第二世代 Grubbs 触媒 (**3e**) とビニロキシトリメチルシラン (**81c**) から生成する触媒は、ジエンの環化異性化を高選択的に進行させることを見出し、本反応を用いる置換 3-メチレンインドリン合成法の開発に成功した (第 2 章)。筆者が本反応を速報として報告した同時期に、Schmidt らが、第一世代 Grubbs 触媒とビニルエーテルを用いた際に、ジエンの環化異性化が二重結合異性化の副反応として進行することを報告しているが (Scheme 6) 筆者の反応条件では環化異性化が収率良く進行した。

3. ジエンの環化異性化を鍵反応とする、抗菌活性インドールアルカロイド、fistulosin (**153**) の提唱構

造化合物の初の全合成に成功した（第3章）。これはジエンの環化異性化を天然物合成に応用した最初の例である。

4．第二世代 Grubbs 触媒（**3e**）がビニロキシトリメチルシラン（**81c**）との反応により、非常に高純度なルテニウムヒドリド錯体（**177a**）に定量的に変換されることを見出し、本錯体が、二重結合異性化、及び、環化異性化活性を有することを明らかにした（第4章）。現在までに、ノンメタセシス反応を促進する活性種の構造解明に成功した例は無く、筆者が得たルテニウムヒドリド錯体（**177a**）を高純度で合成した例、及びその反応性については報告例がない。

本論

第1章 Grubbs 触媒を用いる選択的末端二重結合異性化の開発

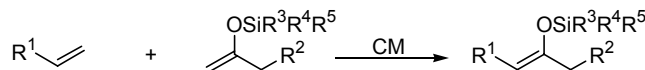
第1節 序節

当研究室では、1996 年よりオレフィンメタセシスを用いる含窒素複素環新規合成法の開発と顕著な生物活性を有する天然物合成に取り組み、2001 年、シリルエノールエーテルの閉環メタセシスに世界で初めて成功した (Scheme 16)。^{31f} 本法により、古典的なキノリン合成では困難とされる、4 位に酸素官能基 (シリルオキシ基) を持つ 1,2-ジヒドロキノリン誘導体を非常に緩和な反応条件で合成することが可能となった。

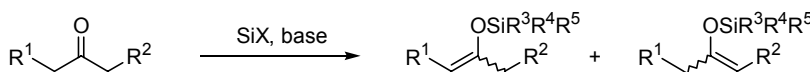
シリルエノールエーテル - エンメタセシスを用いると、塩基を用いる従来法では困難とされる、目的の位置に二重結合を有するシリルエノールエーテルの合成が可能である (Scheme 18)。また、シリルエノールエーテルは、アルキル化反応、マイケル反応、アルドール反応などにより、さらに炭素-炭素結合を形成することができるため、新規シリルエノールエーテル合成法の開発は合成化学的見地からも有意義であると考えられる (Scheme 19)。³²

Scheme 18. Silyl enol ether-ene cross metathesis vs. conventional methods.

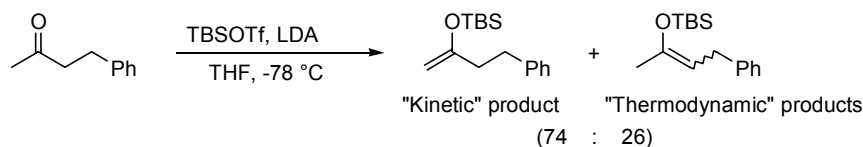
Silyl enol ether-ene cross metathesis



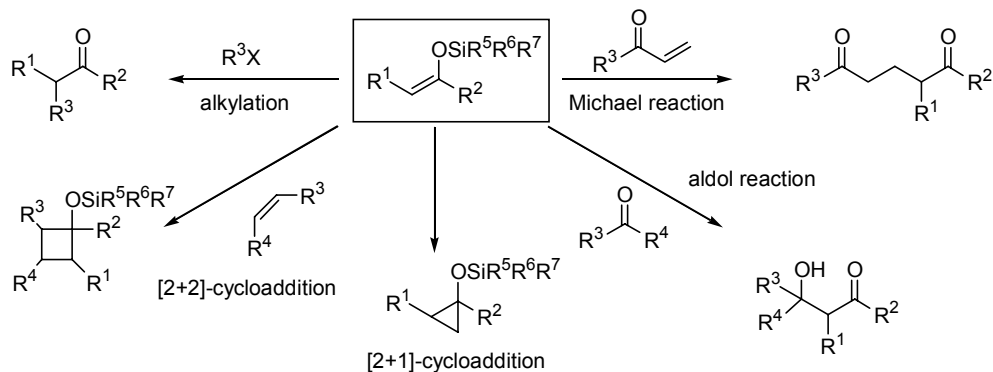
Conventional method



For example...³³

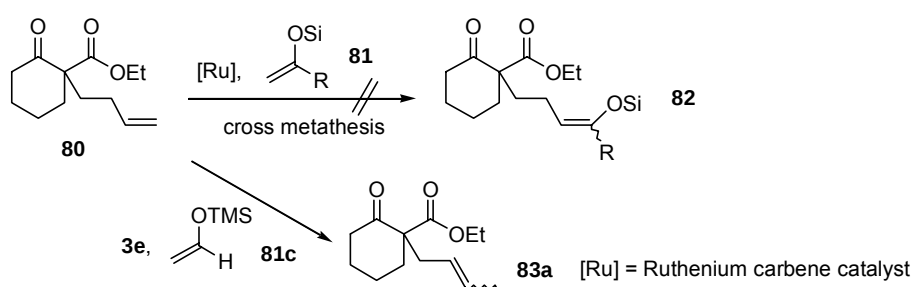


Scheme 19. Synthetic utilities of silyl enol ethers.



このような背景下、筆者はシリルエノールエーテル - エンメタセシスの分子間反応（クロスメタセシス）を検討することにした（Scheme 20）。現在、シリルエノールエーテル - エンメタセシスの分子内反応は、当研究室を含めていくつか報告例があるが、³⁴ 本反応の分子間反応への適用は、研究を始めた時点においても、現時点においても全く報告例が無い。そこで、筆者はシリルエノールエーテル - エンメタセシスの分子内反応を種々検討したが、目的とする反応の開発には至らなかった。しかしながら、第二世代 Grubbs 触媒（**3e**）とビニロキシトリメチルシラン（**81c**）から生成する新しい触媒が、末端二重結合の異性化を非常に緩和な反応条件で、位置選択的に進行させることを見出した。第2節では本反応の発見の経緯を述べる。

Scheme 20. Attempts of silyl enol ether-ene cross metathesis.



第2節 選択的末端二重結合異性化

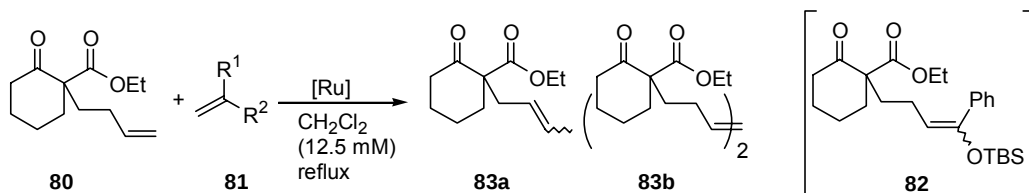
まず、シリルエノールエーテル - エンメタセシスの分子間反応への展開を以下の様に検討した。

末端オレフィン体であるケトエステル（**80**）と、2 置換シリルエノールエーテル（**81a**）5 mol% の Grubbs 触媒（**3e**）の塩化メチレン溶液を、3 時間加熱還流したところ、目的とするクロスメタセシス体（**82**）は全く得られず、**80** の二量体（**83b**）が得られた（Table 1, entry 1）。一般にメタセシスは反応部位近傍に立体的に嵩高い置換基がある場合や、二重結合上の置換基数が多い場合には反応性が低い事が報告されている。^{2h} そこで、より立体的に小さい 2 置換シリルエノールエーテル（**81b**）と 1 置換シリルエノールエーテル（**81c**）を用いて検討した。**81b** を用いた際には、**81a** を用いた場合と同様に、**80** の二量体（**83b**）が得られるのみであったが（entry 2）、**81c**（2 eq.）と **80**、**3e**（5 mol%）の塩化メチレン溶液を 24 時間加熱還流したところ、予期せぬことに、**80** の末端オレフィンが 1 炭素分内部に異性化した化合物（**83a**）が良好な収率で得られた（entry 3）。

次に、見いだされた異性化の最適化を行った（entries 3-8）。**81c** の等量数を 4、10 当量と増加するにつれ、**83a** の収率の向上が見られ、10 当量用いたときに **83a** が 94% の収率で得られた（entry 5）。また、触媒量を 5 mol% から 2.5 mol%、1 mol% と低減するにつれ、**83a** の収率の低下が見られた（entries 6, 7）。さらに、反応時間を 3 時間に短縮しても、定量的に **83a** が得られた（entry 8）。

次に、反応を触媒する活性種について情報を得るため、以下に示す対照実験を行った（entries 9, 10）。まず、本反応を **3e** 非存在下行うと、反応が全く進行せず、原料を定量的に回収した（entry 9）。また、**81c** 非存在下では **80** の二量化が進行するのみであった（entry 10）。

Table 1. Reaction of **80** in the presence of electron rich olefins.

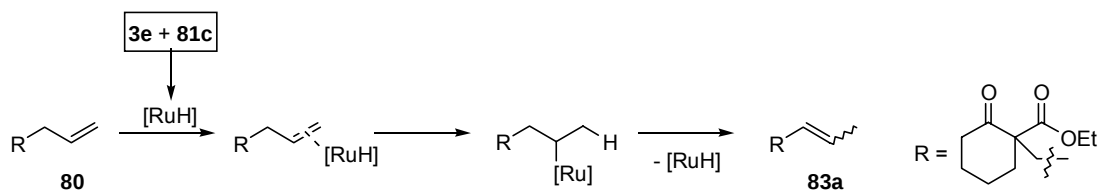


entry	substrate				[Ru] (mol%)	time (h)	product (%)	<i>E/Z</i> ratio of 83a ^a
		R ¹	R ²	eq.				
1	81a	OTBS	Ph	2	3e (5)	3	83b (84)	
2	81b	OTMS	Me	2	3e (5)	88	83b (80)	3.2/1
3	81c	OTMS	H	2	3e (5)	20	83a (74 ^a)	
4	81c	OTMS	H	4	3e (5)	20	83a (83 ^a)	3.5/1
5	81c	OTMS	H	10	3e (5)	24	83a (94)	3.3/1
6	81c	OTMS	H	10	3e (2.5)	24	83a (81)	2.6/1
7	81c	OTMS	H	10	3e (1)	24	83a (50 ^a)	nd
8	81c	OTMS	H	10	3e (5)	3	83a (100)	3.5/1
9	81c	OTMS	H	10	-	11	nr	
10	-	-	-	-	3e (5)	23	83b (98)	
11	81c	OTMS	H	10	2c (5)	24	nr	
12	81c	OTMS	H	10	4a (5)	24	83a (75)	4.0/1
13	81c	OTMS	H	10	4b (5)	24	83a (70)	2.7/1
14	84	OAc	H	10	3e (5)	23	nr	
15	40	OEt	H	10	3e (5)	24	83a (100)	3.2/1
16	40	OEt	H	10	3e (5)	3	83a (12 ^a)	nd

a) Determined by ¹H NMR spectroscopy.

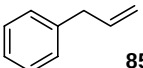
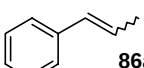
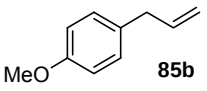
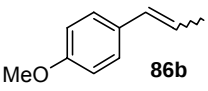
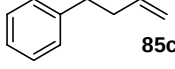
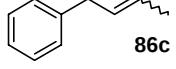
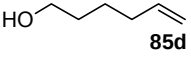
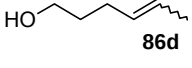
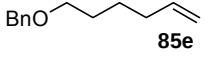
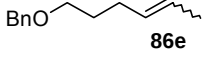
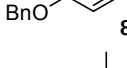
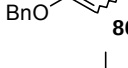
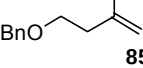
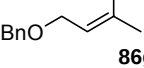
これらの結果から、電子供与性オレフィンである **81c** が最初に **3e** と反応し、系中で異性化を触媒する錯体、例えば、ルテニウムヒドリド錯体を生成した後、その触媒が **1** の末端二重結合にヒドロルテニウム化し、β-脱離を経て、異性体 (**83a**) を生成すると考えられた (Scheme 21)。

Scheme 21. Plausible mechanism of olefin isomerization.



次に、用いる錯体について検討した (entries 11-13)。第一世代 Grubbs 触媒 (**2c**) を用いたときには二量化も異性化も進行しなかったが、Hoveyda-Grubbs 触媒については第一世代 (**4a**)、第二世代 (**4b**) のいずれを用いた場合にも異性体が良好な収率で得られた。また、シリルエノールエーテル (**81c**) の代わりに、酢酸ビニル (**84**) を用いた際には反応が全く進行せず (entry 14)、エチルビニルエーテル (**40**) を用いたときには **81c** を用いた場合に比べ反応速度の低下が見られるものの、定量的に異性体 (**83a**) が得られた (entries 15, 16)。

Table 2. Novel isomerization of various terminal olefins.

$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}_2 + \text{CH}_2=\text{CH}-\text{OTMS} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ reflux}]{\text{3e (5 mol\%)}} \text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}'$					
entry	substrate	time (h)	product	yield ^a	<i>E/Z</i> ^b
1	 85a	1.5	 86a	34% (quant.)	12.8/1
2	 85b	3	 86b	78%	8.5/1
3	 85c	3	 86c	58%	2.8/1
4	 85d	3	 86d	34% (quant.)	6.1/1
5	 85e	3	 86e	96% (quant.)	8.2/1
6	 85f	3	 86f	73%	1/1.25
7	 85g	3	 86g	NR	-

a) Isolated yield. Yields in parenthesis were estimated by ¹H NMR spectroscopy.

b) Determined by ¹H NMR spectroscopy.

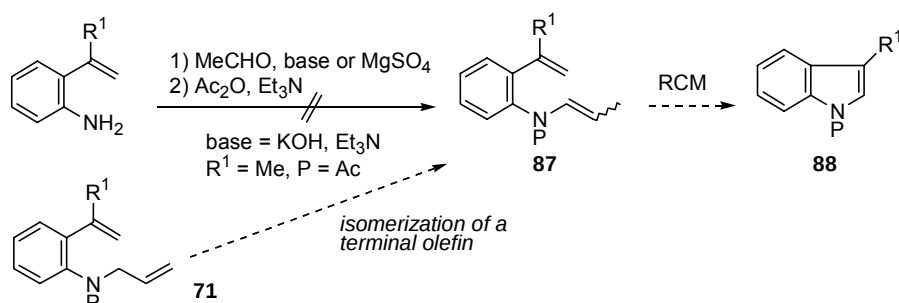
続いて、見いだされた末端二重結合異性化の基質一般性を検討した (Table 2)。その結果、本反応の以下の特徴が明らかとなった。

1. クロスメタセシス (二量化) よりも優先して進行する。
2. 末端 1 置換オレフィンのみが反応する。2 置換オレフィン は全く反応しない。
3. 二重結合は 1 炭素分内部に異性化する
4. 二重結合異性化で得られた生成物はヘテロ原子との共役を必要としない。

二重結合異性化は、古くから熱、光、塩基、酸によって進行する反応として知られている。³⁵ しかし、熱、光、塩基、酸を用いる二重結合異性化は、官能基許容性に乏しいという点、生成する化合物の二重結合の位置及び幾何選択性が、生成物の熱力学的安定性に依存し、それらの制御が困難であるという点が常に問題とされてきた。1900 年代中期になると、有機金属化学の著しい発展に伴い、官能基許容性、選択性の高い有機金属触媒 (Pd, Rh, Ru, Pt, Ni, Fe, Ir, Cr) が二重結合の異性化に用いられるようになった。³⁶ 最近では、二重結合異性化は、エノールエーテルの合成、 α,β -不飽和カルボニル化合物の合成や窒素や酸素上に置換したアリル基の脱保護などに利用できる程、官能基許容性、生成物の位置選択性が高い反応となっている。

ところで、当研究室では、RCM を用いる置換 1,2-ジヒドロキノリン合成法の開発に成功しているが (Scheme 14)、*o*-ビニルアニリンの窒素上にビニル基を導入し、もし、その芳香族エナミン (もしくはエナミド) (87) の RCM が進行すれば、置換インドール (88) が得られるのではないかと考えられる (Scheme 22)。既に当研究室、有澤は、Bach らの文献に従い、³⁷ 本芳香族エナミド (87) の合成を検討しているが、本研究開始段階では、芳香族エナミド (エナミン) の簡便合成法は皆無であった。そこで、3e と 81c を用いる、*N*-アリル-*o*-ビニルアニリン (71) の二重結合異性化が RCM よりも優先的に進行すれば、置換インドールの前駆体である芳香族エナミド (87) を簡便に合成できると考えた。第 3 節では、選択的二重結合異性化による芳香族エナミド簡便合成法と、本法と RCM を組み合わせた置換インドール合成法の開発について述べる。

Scheme 22. Synthetic strategy for indoles using RCM.



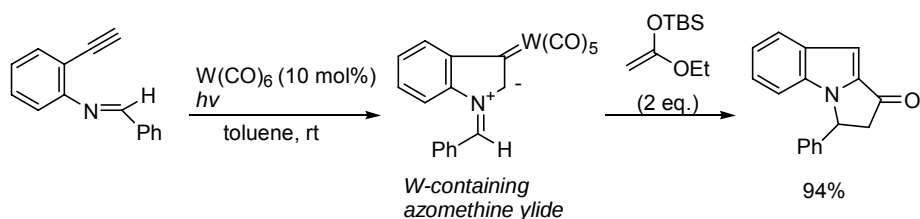
第 3 節 二重結合異性化—RCM 反応を用いる置換インドールの合成

インドール骨格は、多くの天然物、生理活性化合物の基本骨格である。インドール骨格を有する天然物の多くは、アミノ酸のひとつであるトリプトファン由来の二次代謝産物であり、それらはインドールアルカロイドと呼ばれる。インドールアルカロイドには、生物活性、薬理活性を有する化合物が多く含まれており、それらを化学合成するには、必要な置換基を持ったインドール骨格をどのような反応により、どの段階で導入するかがひとつの成功の鍵となる。よって、インドール骨格の合成研究は、19 世紀末から前から多くの研究者の研究課題となっている。³⁸

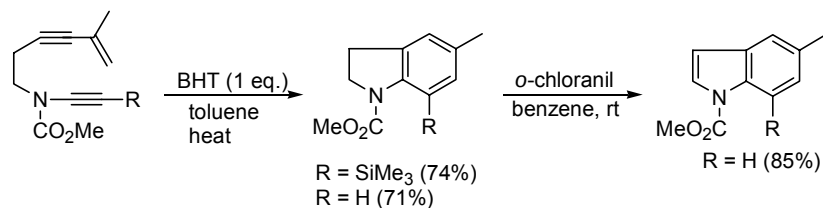
インドール合成法として、古典的には Fischer 法に代表される酸を用いる方法、Reissert 法に代表される塩基を用いる方法、熱や光を用いる方法があり、有機金属化学の発達した近年では、Pd などの有機金属触媒を用いる、強酸、強塩基や高温を必要としない方法が数多く報告されている (Scheme 23)。³⁹ しかしながら、インドール骨格の望みの位置に、望みの官能基を導入することは現在においても課題のひとつとなっており、既知法では合成不可能な置換インドールを簡便かつ確実に合成できる手法を開発することは、天然物合成だけでなく、創薬研究上重要であると考えられる。

Scheme 23. Representative examples of recent indole synthesis.

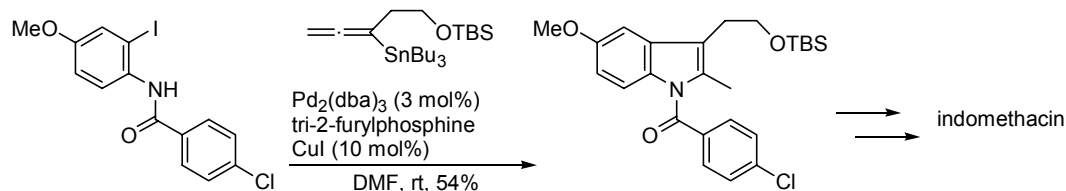
[3+2] Cycloaddition (Iwasawa, 2002)



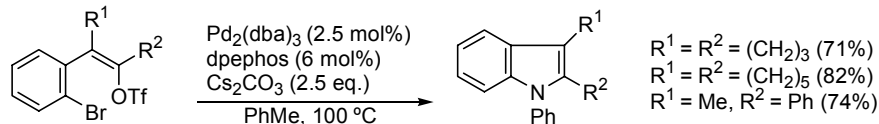
[4+2] Cycloaddition (Danheiser, 2005)



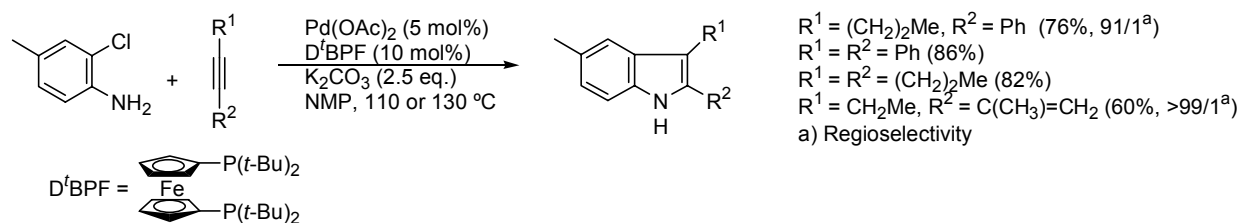
Stille coupling of allenyls (Mukai, 2006)



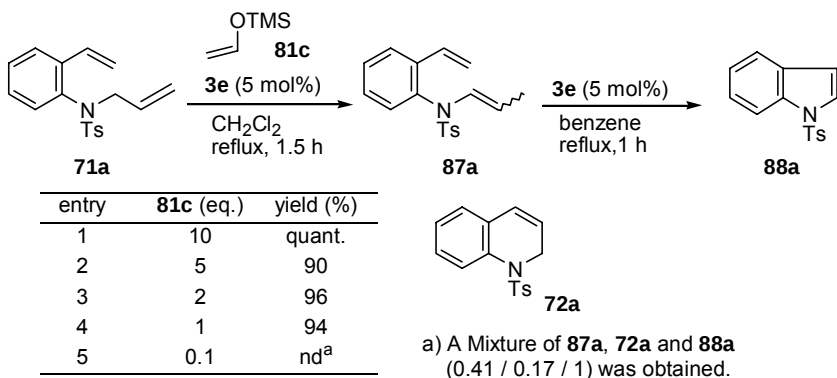
Tandem alkenyl and aryl C-N bond formation (Willis, 2005)



Indolization of 2-haloanilines with internal alkyne (Senanayake, 2004)

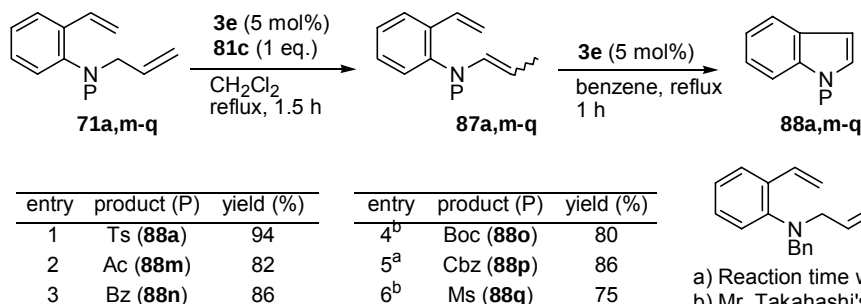


このような背景の下、置換インドール新規合成法の開発を目的とし、第2節で述べたように、選択的二重結合異性化による芳香族エナミド(87)の合成と、異性化で得られる87のRCMを検討した。

Table 3. Selective isomerization of **71a**.

市販の *o*-nitrobenzaldehyde から数工程を経て合成した、*N*-アリル-*o*-ビニルアニリン (**71a**) を、第 1 節の末端オレフィン選択的異性化で確立した反応条件、即ち、10 等量の **81c** 及び 5 mol% の **3e** 存在下、塩化メチレン中、1.5 時間加熱還流した。その結果、閉環メタセシス体である 1,2-ジヒドロキノリン (**72a**) は全く得られず、目的とする二重結合の異性化のみが進行し、エナミド (**87a**) が定量的に得られた。Grubbs 触媒 (**2c**, **3e**) を用いる異性化はいくつか報告例があるが、その適用はメタセシスが進行し難い基質に限られているのに対し (Schemes 5, 6) 筆者の見出した異性化はメタセシスが進行しやすい基質にも適用可能であった。次に、得られた **87a** を精製せず、**3e** と、ベンゼン中加熱還流したところ、今度は閉環メタセシスが効率良く進行し、インドール (**88a**) が定量的に得られた (Table 3, entry 1)。さらに、最初の異性化の反応条件を検討したところ、**81c** を 1 等量まで低減しても定量的に **88a** が得られることが判明した (entry 4)。このように、筆者は、二重結合異性化と閉環メタセシスの組み合わせによる、新しいインドール合成法を開発することに成功した。

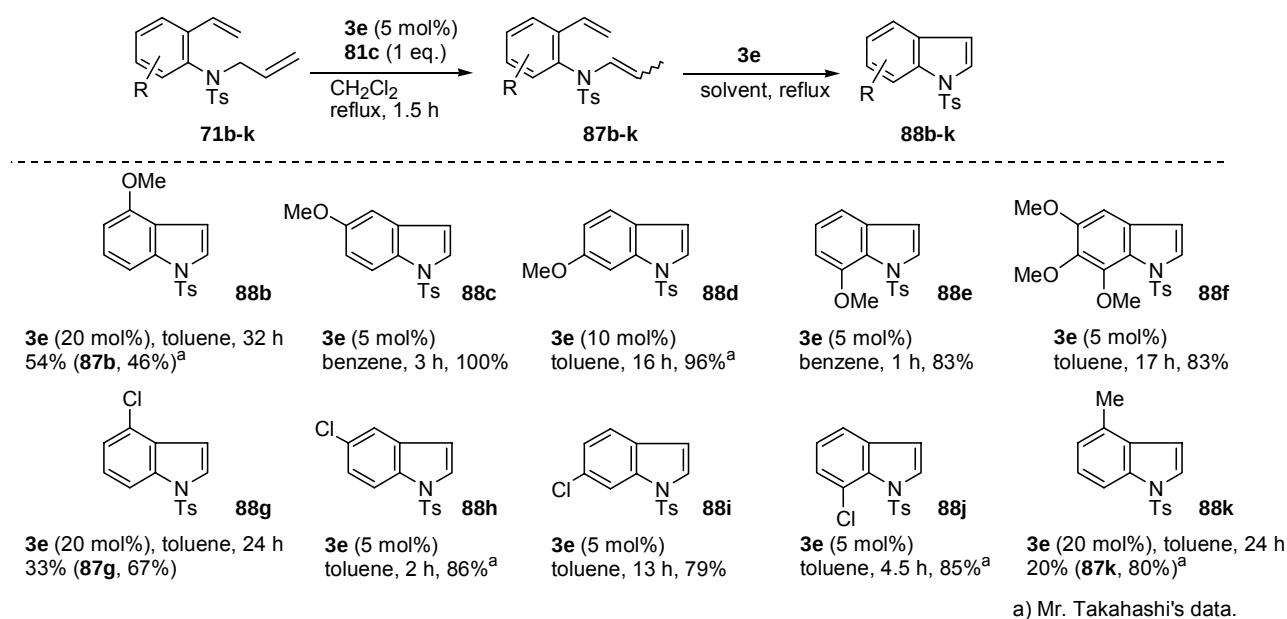
次に、本反応の窒素上の保護基の影響について検討した。*Bn* 基を持った基質 (**71r**) については、最初の異性化のステップで複雑な混合物を与えたが、*Ac* 基 (**71m**)、*Bz* 基 (**71n**)、*Boc* 基 (**71o**)、*Cbz* 基 (**71p**)、*Ms* 基 (**71q**) が置換した基質については、アリル基の異性化、続く閉環メタセシスが効率良く進行し、対応するインドール (**88m-q**) が高収率で得られた (Table 4)。

Table 4. Effect of protecting groups.

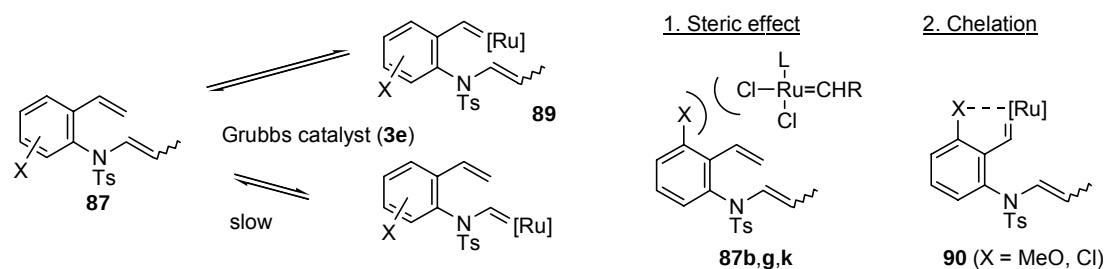
次に、ベンゼン環の置換基効果について検討した (Scheme 24)。電子供与性基としてメトキシ基 (71b-f)、電子吸引性基としてクロロ基 (71g-j)、メチル基をベンゼン環上に有する基質 (71k) を合成し、末端オレフィンの選択的異性化と続く RCM に付した。最初の二重結合異性化は何れの基質においても速やかに進行し、エナミド (87b-k) が定量的に得られた。ビニル基のオルト位に置換基をもつ基質 (87b, g, k) では、触媒量を 20 mol% 用い、トルエン中長時間加熱還流したにもかかわらず、対応する置換インドール (88b, g, k) の収率はそれぞれ 54%、33%、20%と中程度にとどまったが、他の位置に置換基を有する基質 (87c-f, h-j) においては RCM が効率良く進行し、対応する置換インドール (88c-f, h-j) が高収率で得られた。

メタセシスの反応機構は次のように考えられる (Scheme 25)。まず、3e が 87 の分子内の二つのオレフィンのうち、より立体障害の小さい、1 置換オレフィン (ビニル基) と選択的に反応し、中間体 (89) を生成した後、さらにエナミドの二重結合と反応することにより RCM 体、すなわちインドール (88) を生成したと考えられる。ビニル基のオルト位に置換基をもった基質 (87b, g, k)

Scheme 24. Effect of substituent on the benzene ring.



Scheme 25. Effect of substituent at the ortho position of the vinyl group.



の RCM の効率が悪い原因として、1) 置換基 X とルテニウムカルベンの立体的な反発によって、この中間体 (89) の生成が妨げられている可能性、2) 置換基 X がメトキシ基やクロロ基の場合には、キレーションによって 90 のような安定なカルベンとなり、RCM が進行しにくくなった可能性が挙げられる。

さらに、本反応を用いる 2 位もしくは 3 位にメチル基を有するインドール合成を検討した。

まず、窒素上に Ts 基を有する *N*-アリル-*o*-イソプロペニルアニリン (71s) を用いて、3-メチルインドール合成を検討した (Table 5, entries 1-4)。8r のアリル基の異性化は 10 等量の 81c を要するものの問題なく進行し、エナミド (87s) が定量的に得られた。しかしながら、続く閉環メタセシスはトルエンを用いてより高温条件にした場合も、錯体 (4b) を用いた場合でも全く進行しなかった (entries 1-4)。ところが、Ac 基を有する 71t を同様に検討したところ、今度はエナミド (87t) の閉環メタセシスが進行し、3-メチルインドール (88t) が 60% の中程度の収率で得られた (entry 5)。Grubbs 触媒は、1,1-ジ置換オレフィンよりも 1,2-ジ置換オレフィンのほうがより反応しやすいため、閉環メタセシスが進行するためには、まず、87s もしくは 87t のエナミドが Grubbs 触媒と反応し、中間体 91b を与える必要があると考えられる (Scheme 26)。Ts 基を有する 87s の閉環メタセシスが進行しない理由として、1) Ts 基を有する 87s は、Ts 基と Grubbs 触媒の立体的な反発により、中間体 91b を与えなかった、2) 中間体 91b が生成したが、Ts 基と Grubbs 触媒の立体的な反発により、ルテニウムのイソプロペニル基への配位が妨げられていた、という可能性が考えられるが、原因を明らかにするためには、窒素上の保護基などの検討がさらに必要である。

Table 5. Synthesis of 3-methylindoles.

Reaction scheme showing the synthesis of 3-methylindoles (**88t**) from 71s,t via intermediate 87s,t.

Step 1: 71s,t reacts with **3e** (5 mol%) and **81c** in CH_2Cl_2 under reflux to form 87s,t.

Step 2: 87s,t reacts with $[\text{Ru}]$ in solvent under reflux to form 88t.

Chemical structure of **3e** (Grubbs catalyst):

$\text{MesN} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{N}(\text{Mes}) \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{Ru}(\text{Cl})_2(\text{Ph})(\text{PCy}_3)$

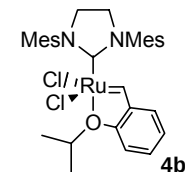
entry	P	conditions for isomerization		conditions for RCM			yield of 88t (%)
		81c (eq.)	time (h)	$[\text{Ru}]$ (mol%)	solvent	time (h)	
1	Ts (71s)	10	4	3e (5)	benzene	3	0 ^b
2	Ts (71s)	10	4	3e (20)	toluene	16	0 ^b
3	Ts (71s)	10	4	4b (5)	benzene ^a	26	0 ^b
4	Ts (71s)	10	4	4b (5)	toluene ^a	3	0 ^b
5	Ac (71t)	1	1	3e (5)	toluene	1	60

Chemical structure of **4b** (Grubbs catalyst):

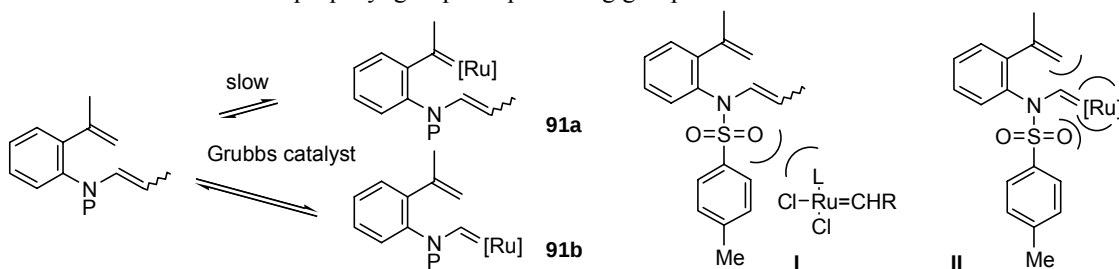
$\text{MesN} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{N}(\text{Mes}) \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{Ru}(\text{Cl})_2(\text{Ph})(\text{PCy}_3)$

a) Solvents were degassed before using.

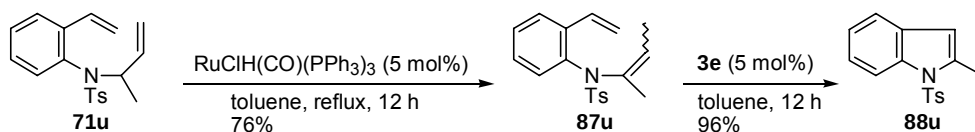
b) Enamides were obtained quantitatively.



Scheme 26. Effects of isopropenyl group and protecting group.



Scheme 27. Synthesis of *N*-tosyl-2-methylindole.



次に、本反応の 2-メチルインドール合成への適用を検討した (Scheme 27)。71u を 3e と 81c を用いる異性化に付したが、反応は全く進行せず、目的とするエナミド (87u) は得られなかった。そこで、 $\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ ⁴⁰ を用いて再び二重結合異性化を検討したところ、87u が 76% の良好な収率で得られた。反応後、87u をカラムによって一度精製し、閉環メタセシスに付したところ、目的の 2-メチルインドール (88u) が 94% の収率で得られた。

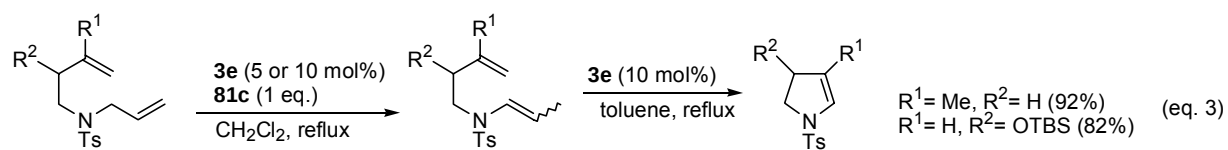
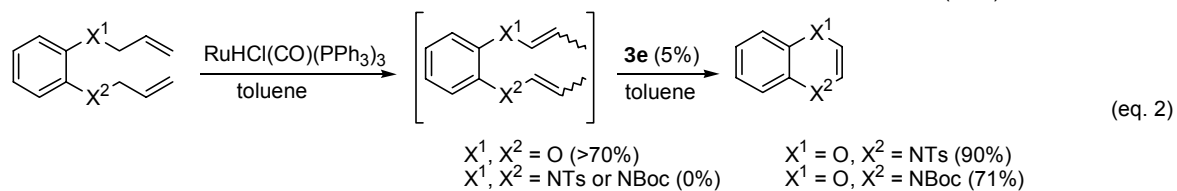
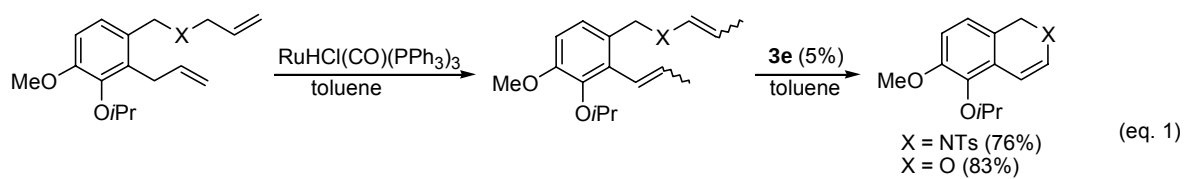
これらの結果から、本インドール合成法は 2 位もしくは 3 位に置換基を有するインドール合成にも適用可能であることが分かった。

以上、筆者は、Grubbs 触媒 (3e) と 81c を用いる選択的二重結合異性化と、閉環メタセシスを組み合わせることにより、置換インドール新規合成法の開発に成功した。本法は以下の特徴を持ち、従来法に相補的な合成法である。

1. インドール骨格のベンゼン環上のいずれの位置にも位置選択的に置換基 (MeO, Cl) を導入可能である。
2. 二重結合異性化も RCM も、酸や塩基を必要とせず、中性条件で進行する。よって、酸性条件や塩基性条件に不安定な官能基を有する基質にも本方法が適用可能であると考えられる。

二重結合異性化と閉環メタセシスの組み合わせによる複素環合成法は、筆者らの研究結果を受けて、van Otterlo らによって置換ジヒドロイソキノリン、置換ジヒドロキノキサリン合成に応用されている (Scheme 28, eqs. 1,2)^{40b-d} また、当研究室では、帯津らによって、置換ジヒドロピロール合成への応用が展開されている (Scheme 28, eq. 3)。

Scheme 28. Synthesis of heterocycles using isomerization-RCM procedure.

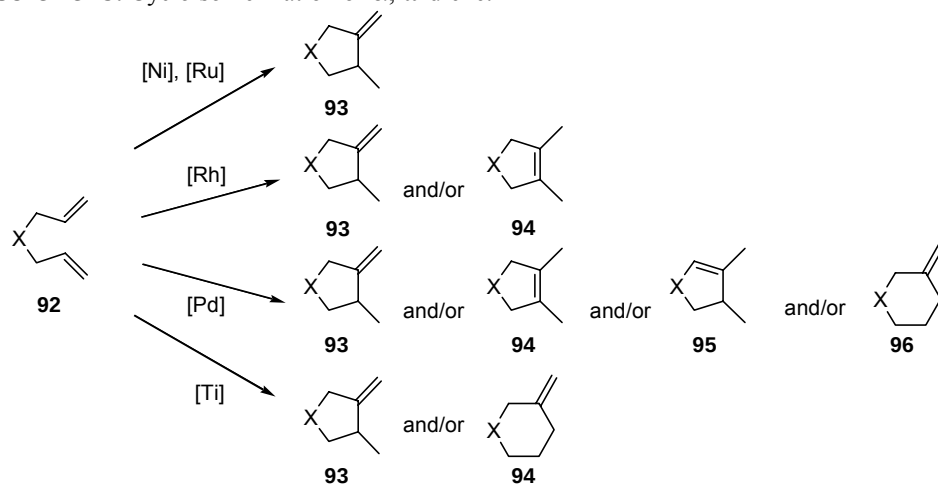


第2章 Grubbs 触媒を用いる α, ω -ジエンの環化異性化反応の開発

第1節 序節

環化異性化反応とは、分子内に二つ以上の多重結合を有する化合物が、多重結合の異性化を伴って環状化合物を生成する反応である。⁴¹ 閉環メタセシスが環形成に伴ってエチレンガスを放出するのに対し、環化異性化反応は、原子の喪失を伴わずに炭素環、複素環を構築できることから、本反応はアトムエコノミーの観点から優れている (Scheme 29)。⁴²

Scheme 29. Cycloisomerization of α, ω -diene.



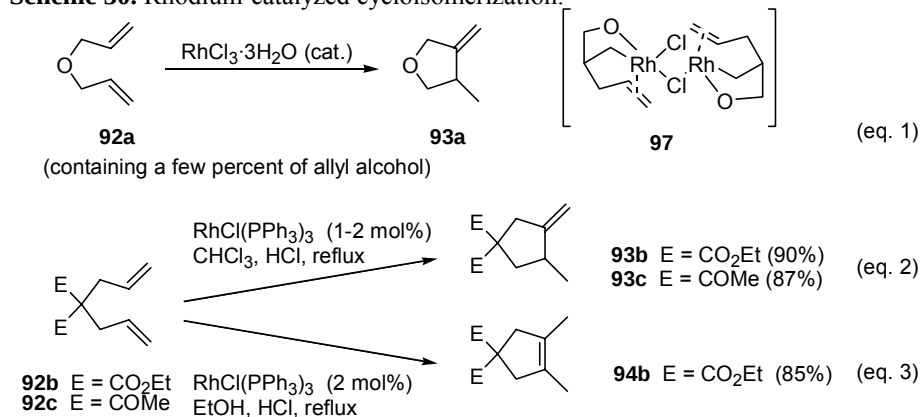
本反応では、 α, ω -不飽和多重結合化合物を出発物質とし、多重結合としてアルケン、アルキン、アレンが多様に組み合わせられている。本節ではまず、 α, ω -ジエンの触媒的環化異性化反応を、触媒の中心金属によって分類し、本反応の開発の経緯、メカニズム、現状における問題点を概説する。

Rh catalyst system⁴³

遷移金属錯体を用いる、 α, ω -ジエンの触媒的環化異性化反応は、1971 年に Malone らにより始めて報告された (Scheme 30, eq. 1)。^{43a} 数パーセントの allyl alcohol を含む、diallyl ether (92a) を触媒量の $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ と加熱すると、*exo*-メチレンテトラヒドロフラン (93a) が得られた。Allyl alcohol と $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ をメタノール中で加熱還流すると、錯体 (97) が結晶として得られたことから、環化異性化反応についても、97 の関与が示唆されているが、反応機構等の詳細は明らかにされていない。

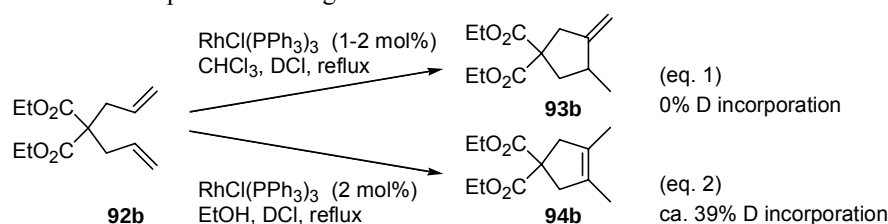
Rh 錯体を用いる環化異性化反応の、炭素環骨格合成への応用は Grigg らにより 1980 年に報告されている (Scheme 30, eqs. 2, 3)。^{43b,c} 同時期に Grigg らは Pd 錯体を用いる環化異性化反応も見い出しているが、Pd 錯体については後述する (Scheme 36)。

Scheme 30. Rhodium-catalyzed cycloisomerization.



Grigg らはジエン (92b あるいは 92c) を、HCl を予め飽和させたクロロホルム中、Wilkinson 錯体 ($\text{RhCl(PPh}_3)_3$) 存在下、加熱還流すると *exo*-メチレンシクロペンタン (93b あるいは 93c) が選択的に得られたと報告した。^{43b,c} 一方、92b を HCl を予め飽和させたエタノール中、 $\text{RhCl(PPh}_3)_3$ 存在下、加熱還流すると、シクロペンテン (94b) が選択的に得られた。本反応では、HCl の存在が重要であり、HCl 非存在下では収率が低下した。Grigg らは DCl を用いた実験結果 (Scheme 31) から、以下の反応機構 A および B を提唱している (Scheme 32)。

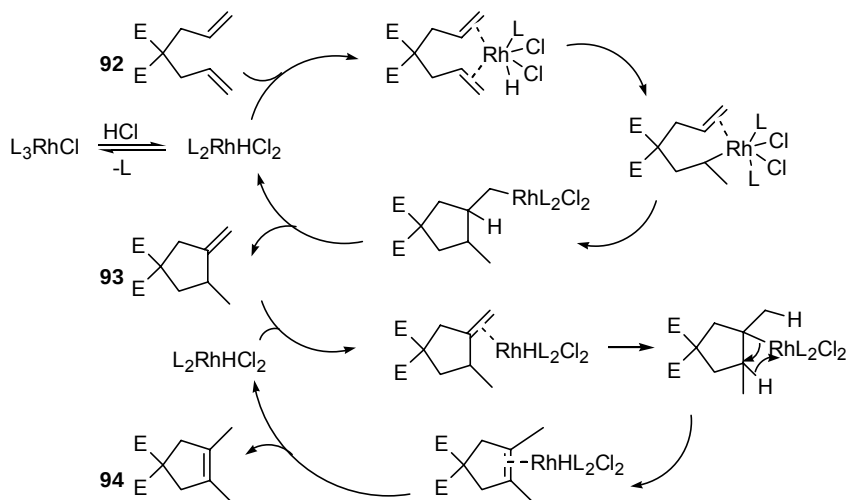
Scheme 31. Experiments using DCl.



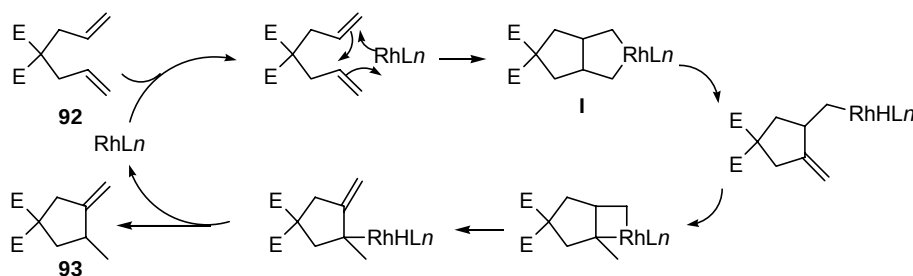
反応機構 A は系中で生成した L_2RhHCl_2 が本反応を触媒するというものである。 $\text{RhCl(PPh}_3)_3$ が HCl と反応することにより、 $\text{RhHCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ を生成することが既に報告されており、実際、ジエン (92b) は DCl で飽和させたエタノール中で反応すると、重水素化されたシクロペンテン (94b) を与えたことから支持される (Scheme 31, eq. 2)。しかし、ジエン (92b) は DCl で飽和させたクロロホルム中で反応すると、全く重水素化されていない *exo*-メチレンシクロペンタン (93b) を与えた (Scheme 31, eq. 1)。これらの結果は、クロロホルム中での反応では重水素化されたロジウムヒドリド錯体 $\text{RhDCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ が系中で生成しないか、もしくは他の反応機構にしたがって進行したためであると説明されている。Grigg らは、クロロホルム中での反応の反応機構として、反応機構 B を提唱している。反応機構 B において、反応を触媒しているのはロジウムヒドリド錯体ではなく、Rh 錯体が 5 員環メタラサイクル I を経由して反応が進行している。実際、Rh 錯体が 5 員環メタラサイクル中間体を形成するということは既に知られている。

Scheme 32. Mechanisms of rhodium-catalyzed cycloisomerization.

<Mechanism A in CHCl_3 , EtOH>



<Mechanism B in CHCl_3 >



Ni catalyst system⁴⁴

1998 年、RajanBabu らは、Ni 及び Pd 錯体を用いる、 α , ω -ジエンの触媒的環化異性化反応を報告した (Scheme 33, eq. 1)。^{44b} AgOTf、ホスフィン配位子及び、 $[(\text{allyl})\text{NiBr}]_2$ から予め調製したカチオン性ニッケル錯体 (LnNi^+-H) を、塩化メチレン中、ジエン (92d) と室温で撹拌すると、*exo*-メチレンシクロペンタン (93d) が高収率で得られた。本法は *exo*-メチレンテトラヒドロフラン (93e) の合成に用いることができるが、*exo*-メチレンピロリジン (93f) の合成には向いていない。RajanBabu らは、 $[(\text{allyl})\text{NiBr}]_2$ と、後ほど紹介する $[(\text{allyl})\text{PdCl}]_2$ (Scheme 37) を α , ω -ジエンの環化異性化反応において相補的に用いることにより、高収率で、炭素環系、複素環系の両方において環化異性化体を得ることに成功したが、官能基許容性が低いことや、生成物の二重結合の位置選択性において問題は残存している。

最近、Leitner らによって、高エナンチオ選択的なジエンの不斉環化異性化反応が報告された (Scheme 33, eqs. 2, 3)。^{44c,d} ジエン (92b) をカチオン性ニッケル錯体 (98) Wilke リガンド存在下、塩化メチレン中、室温で撹拌すると、*exo*-メチレンシクロペンタン (93b) が高収率 (88%) かつ高位置選択的 (94%) に得られ、93b のエナンチオ選択性は最高 74% ee であった。また、ジエン (92f) を、カチオン性ニッケル錯体 (99) Wilke リガンド存在下、塩化メチレン中、室温で撹拌すると、*exo*-メチレンピロリジン

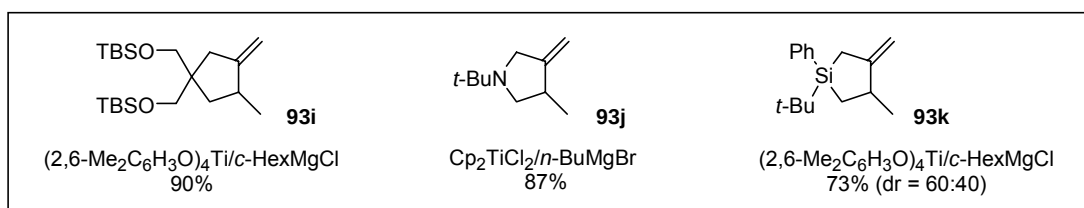
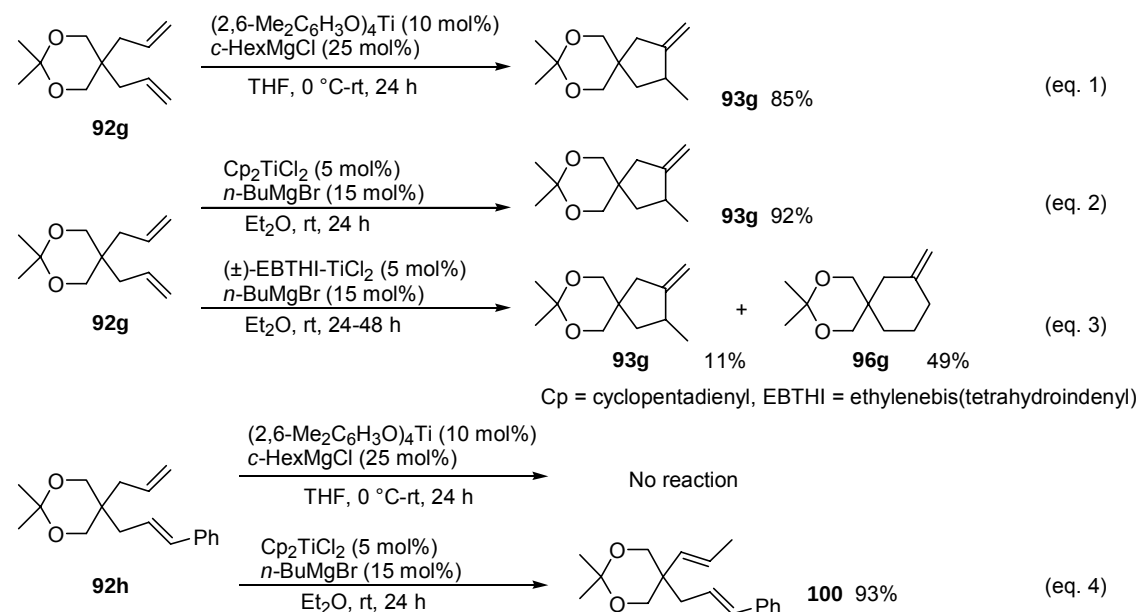
Scheme 33. Nickel-catalyzed cycloisomerization.



Ti 錯体を用いる、 α 、 ω -ジエンの触媒的環化異性化反応の成功例として、2000 年の Livinghouse らによる報告が挙げられる (Scheme 34)。^{45a,b} ジエン (92g) は触媒量の cyclohexyl magnesium chloride (*c*-HexMgCl) 存在下、(2,6-Me₂C₆H₃O)₄Ti と反応し、*exo*-メチレンシクロペンタン (93g) を良好な収率で与えた (Scheme 34, eq. 1)。(2,6-Me₂C₆H₃O)₄Ti/*c*-HexMgCl の代わりに、Cp₂TiCl₂/*n*-BuMgBr を用いても、同様の収率で 93g が得られた (Scheme 34, eq. 2)。一方、(±)-EBTHI-TiCl₂/*n*-BuMgBr を用いたところ、*exo*-メチレンシクロヘキサン (96g) が中程度の収率で得られた (Scheme 34, eq. 3)。さらに、オレフィンにフェニル基が置換した基質 (92h) を、(2,6-Me₂C₆H₃O)₄Ti/*c*-HexMgCl を用いる反応条件に付すと、反応は全く進行しなかったのに対し、Cp₂TiCl₂/*n*-BuMgBr を用いる反応条件に付すと、末端オレフィンが異性化した化合物 (100) が高収率で得られた (Scheme 34, eq. 4)。

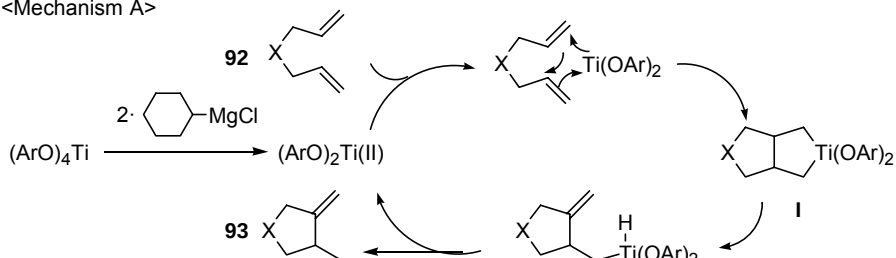
34

Scheme 34. Titanium-catalyzed cycloisomerization.

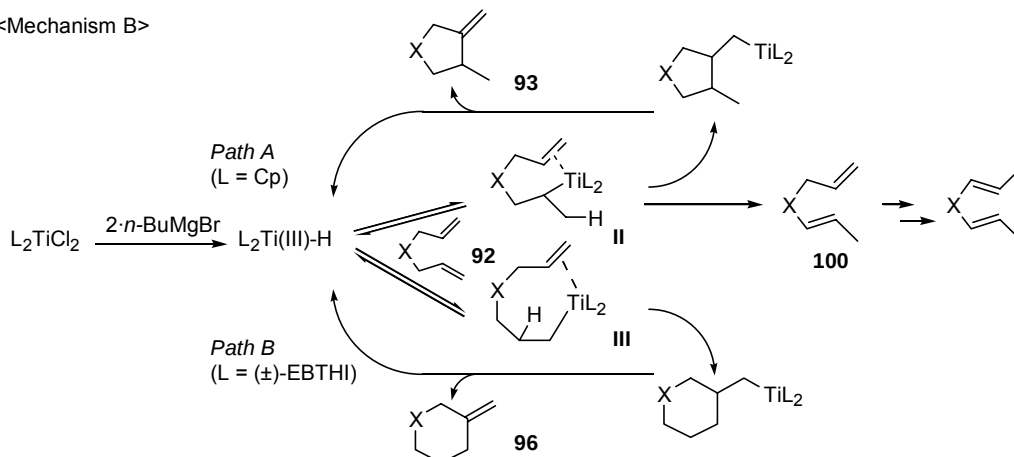


Scheme 35. Mechanisms of titanium-catalyzed cycloisomerization.

<Mechanism A>



<Mechanism B>



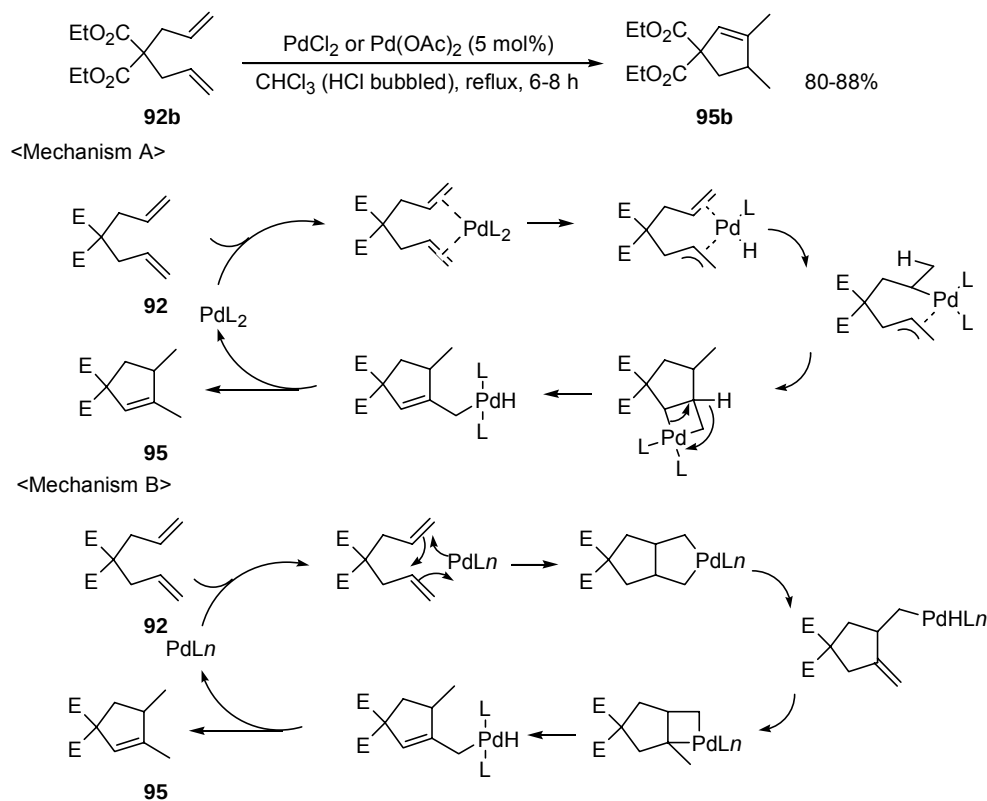
うに Ti (III)-H に挿入し、すみやかに環化し、5 員環 *exo*-メチレン体 (93) を生成する。ジエン (92h) を用いた際には、II のオレフィンの Ti (III)-H への挿入は遅いため、環化せずにオレフィンの内部への異性化反応が進行する (II → 21)。リガンド (L) がより嵩高い (±)-EBTHI の場合 (Path B) では、オレフィン III のように Ti (III)-H に挿入し、6 員環 *exo*-メチレン体 (96) を生成する。

Livinghouse らの見出した系は、Grignard 試薬を用いるため、基質はカルボニル基の無いジエンに限られている。しかし、シリルエーテルがある環化異性化体や、3 級アミンを含む環化異性化体を合成できる点で特徴がある (Scheme 34, 93i, 93j, 93k)。

Pd catalyst system⁴⁶⁻⁴⁹

Pd 錯体は α, ω -ジエンの触媒的環化異性化反応で最もよく研究報告されており、生成物の二重結合の位置選択性は用いる錯体のリガンドにより制御することが可能である。

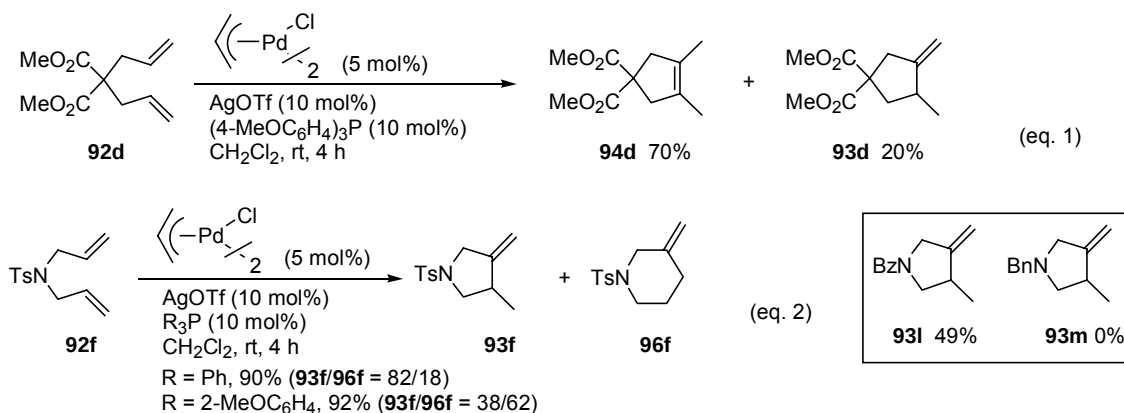
Scheme 36. Palladium-catalyzed cycloisomerization (Grigg).



Grigg らは、1979 年、1984 年に PdCl_2 及び $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ を用いるジエン (92b) の環化異性化反応を報告した^{43c,46}。本反応系では非対称なシクロペンテン (95b) が得られた (Scheme 36)。HCl の代わりに DCI を用いた場合、生成物は全く重水素化されていないこと、HCl 非存在下でも低収率ながら反応が進行したことから、Grigg らは、ジエンと PdCl_2 (もしくは $\text{Pd}(\text{OAc})_2$) から、 π -アリルパラジウム種を経由する反応機構 A と、パラダシクロペンタンを経由する反応機構 B を提唱している。先に紹介した、Rh 錯体の例 (Scheme 30, eqs. 2, 3) と併せると、用いる金属錯体、溶媒の選択により生成物の二重結合

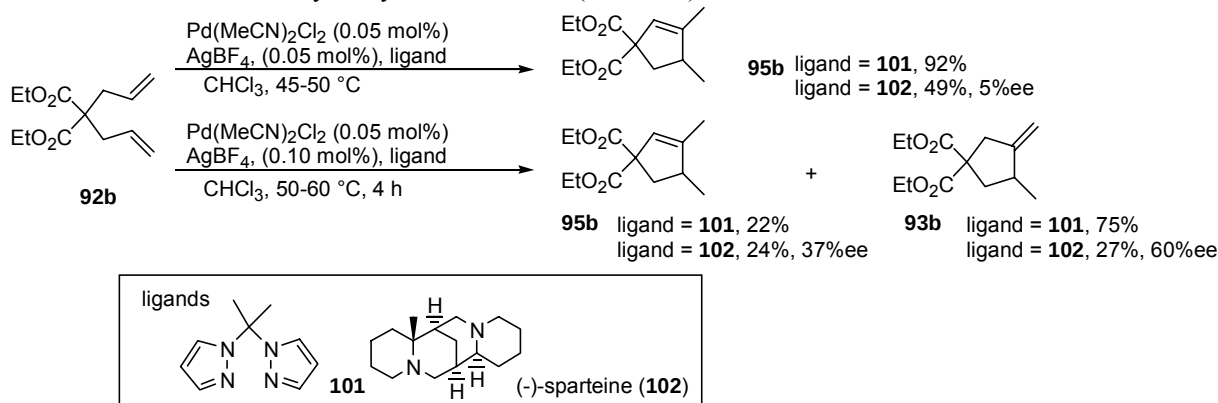
の位置を制御することが可能であることが分かる。

Scheme 37. Palladium-catalyzed cycloisomerization (RajanBabu).



一方、RajanBabu らは、先に紹介した Ni 錯体を用いる系 (Scheme 33, eq. 1) の他に Pd 錯体を用いる系も報告している (Scheme 37)。^{44b} Ni 錯体を用いた場合には、*exo*-メチレン体 (**93d**) が選択的に得られたのに対し、ジエン (**92d**) を、AgOTf、[(allyl)PdCl]₂、ホスフィン配位子存在下、塩化メチレン中撹拌すると、対称シクロペンテン (**94d**) が選択的に得られた (Scheme 37, eq. 1)。ジアリルトシルアミド (**92f**) の環化異性化反応は、加えるリン配位子 (PPh₃ もしくは P(2-MeO-C₆H₄)₃) により、生成物の選択性が逆転する点が興味深い (Scheme 37, eq. 2)。即ち、PPh₃ を加えた場合は *exo*-メチレンピロリジン (**93f**) を優先的に生成するのに対し、P(2-MeO-C₆H₄)₃ を加えた場合には *exo*-メチレンピペリジン (**17f**) を優先的に生成する。6 員環含窒素化合物を生成する環化異性化反応は報告例がほとんどない。本反応系では、基質としてジアリルベンズアミドを用いると、対応する環化異性化体 (**93l**) はわずか 49% しか得られず、ジアリルベンジルアミンは環化異性化体 (**93m**) を全く与えなかった。触媒活性種は Ni 錯体の場合と同様、[(allyl)PdBr]₂ と AgOTf、ホスフィン配位子が反応することにより生成する、カチオン性パラジウム錯体 (LnPd⁺-H) であるとしている。

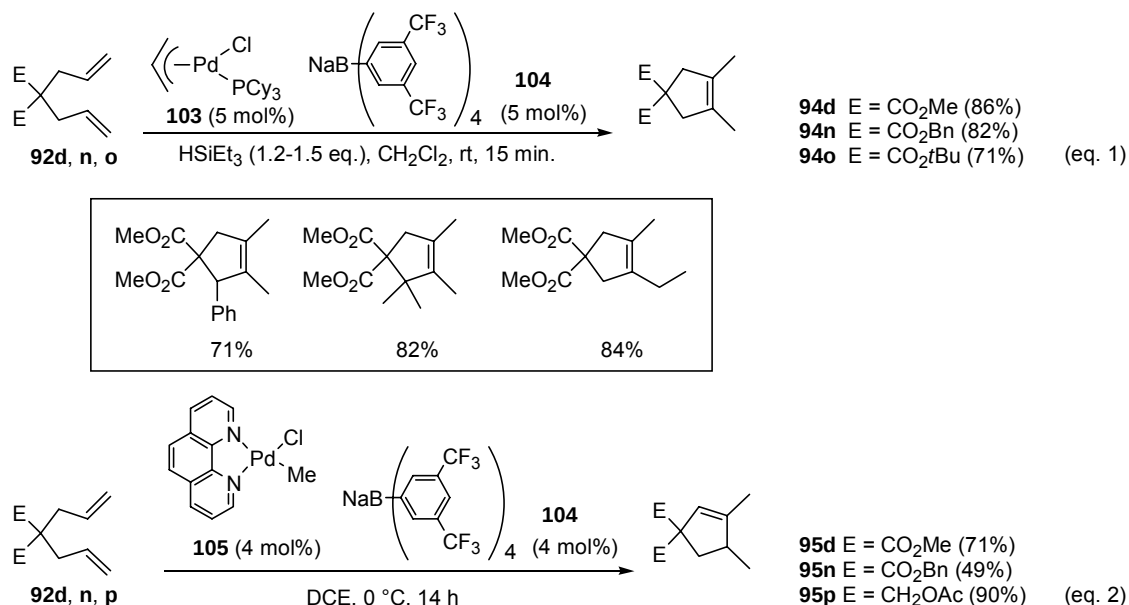
Scheme 38. Palladium-catalyzed cycloisomerization (Heumann).



α , ω -ジエンの環化異性化反応を不斉化する試みは、1998 年、Heumann らによりはじめて行われた (Scheme 38)。⁴⁷ ジエン (**92b**) は、AgBF₄ と Pd(MeCN)₂Cl₂ (1:1) から予め調製した [PdCl⁺] と、リガ

ンド (101) 存在下反応し、非対称なシクロペンテン (95b) を高収率で与えた。一方、101 の代わりに、(-)-sparteine (102) を用いると、収率の大幅な低下が見られるものの、5%ee とわずかに不斉が誘起された。本反応における生成物の二重結合の位置選択性は、AgBF₄ と Pd(MeCN)₂Cl₂ の比率により大きく変化する。92b は、AgBF₄ と Pd(MeCN)₂Cl₂ を 2:1 で混合することにより調製される [Pd²⁺] と 102 存在下反応し、*exo*-メチレンシクロペンタン (93b) を優先的に与えた。101 の代わりに、102 を用いると、先と同様に、収率の大幅な低下が見られるものの、93b が 27% 収率、60%ee で得られた。

Scheme 39. Palladium-catalyzed cycloisomerization (Widenhoefer).



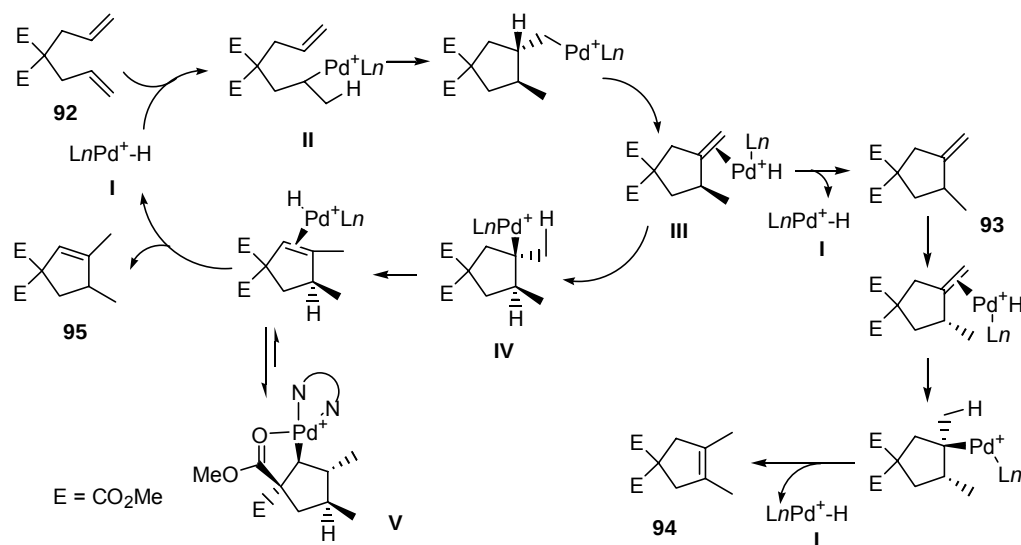
Widenhoefer らは Pd 錯体を用いる環化異性化反応において、重水素化実験、及び速度論的実験により反応機構の詳細な検討を行った (Scheme 39)。⁴⁸ ジエン (92d, n, o) は、HSiEt₃、Pd 錯体 (103) 及び 104 存在下、塩化メチレン中、室温で撹拌すると、対称シクロペンテン (94d, n, o) を与えた。一方、ジエン (92d, n, p) は、Pd 錯体 (105) 及び 104 存在下、1, 2-ジクロロエタン中、0 °C で撹拌すると、対応する非対称シクロペンテン (95d, n, p) を与えた。

触媒活性種は、系中で Pd (II) 錯体、25 及び、反応系中に存在するヒドリド供与体から生成すると考えられる、カチオン性パラジウムヒドリド錯体であるとされている。Pd 錯体 (103) を用いる系におけるヒドリド供与体は HSiEt₃ あるが、HSiEt₃ が存在しなくとも反応は進行した。しかし、その場合、反応速度の低下、及び、生成物の位置選択性低下が見られた。

Widenhoefer らが提唱する反応機構を以下に示した (Scheme 40)。系中で生成した、カチオン性パラジウムヒドリド錯体 (I) はジエン (92) の一方のオレフィンにヒドロパラデーションし、II となり、さらにもう一方のオレフィンが挿入すると同時に環形成が起き、シン-β-ヒドリド脱離を経て III になる。Pd 錯体 (103) を用いた場合には、I が再生すると同時に 93 が生成する。93 は LnPd⁺-H により異性化し 94 となる。93 が反応初期の速度論支配の生成物であることは、本反応の生成物を GC 分析に

Scheme 40. Mechanism of palladium-catalyzed cycloisomerization (Widenhoefer).

<Mechanism>



より経時的に追跡することにより証明されている。また、93 を本反応条件に付すと、94 が定量的に得られた。

一方、Pd 錯体 (105) を用いた場合には、III の L_nPd^+-H は速やかにオレフィンに再びヒドロパラデーションし、IV となり、95 を生成する。GC 分析により、95 は速度論支配の生成物であり、93 や 94 が異性化することにより生成したのでは無いこと、また、¹H NMR によって、本反応を経時的に追跡したところ、パラジウムが基質のカルボニル基に配位した V の存在が証明された。

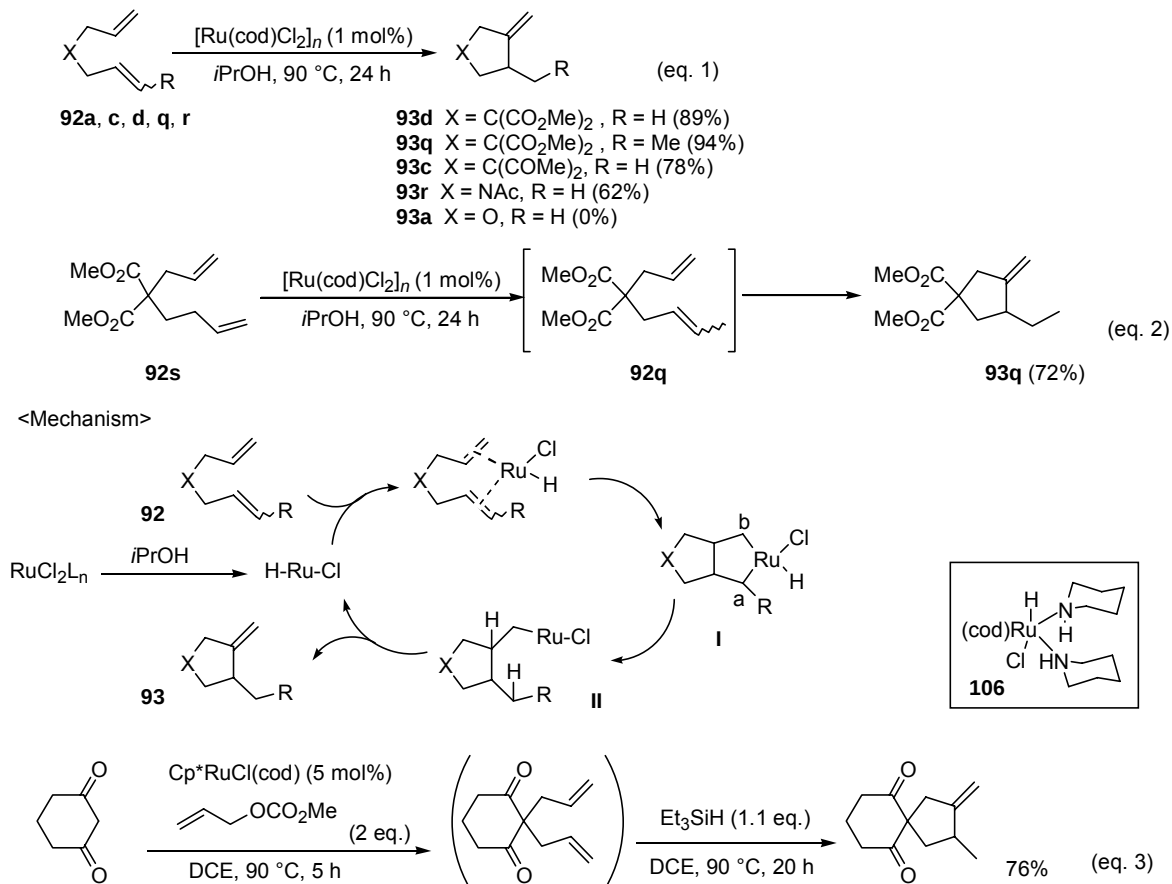
Widenhoefer らの提唱する反応機構は、Lloyd-Jones らの重水素化実験によって支持されている。⁴⁹

Pd 錯体を用いる環化異性化反応は、Widenhoefer らの精力的な研究により、反応機構の詳細が明らかになりつつあるが、基質一般性については不明な点が多い。特に、ヘテロ環の構築については報告例が少ない。

Ru catalyst system⁵⁰⁻⁵²

Ru 錯体を用いる α, ω -ジエンの環化異性化反応は、RCM の副反応として見い出された例が多い。これまでに、Ru 錯体を用いる α, ω -ジエンの環化異性化反応について、基質一般性、反応機構等を最も詳細に検討したのは、伊藤、山本らである (Scheme 41)。^{50a,b} α, ω -ジエン (92) を、[Ru(cod)Cl₂]_n 存在下、iPrOH 中、90 °C で攪拌すると、5 員環エキソメチレン体 (93) が高選択的かつ高収率で得られた (Scheme 41, eq. 1)。

Scheme 41. Ruthenium-catalyzed cycloisomerization (Itoh).



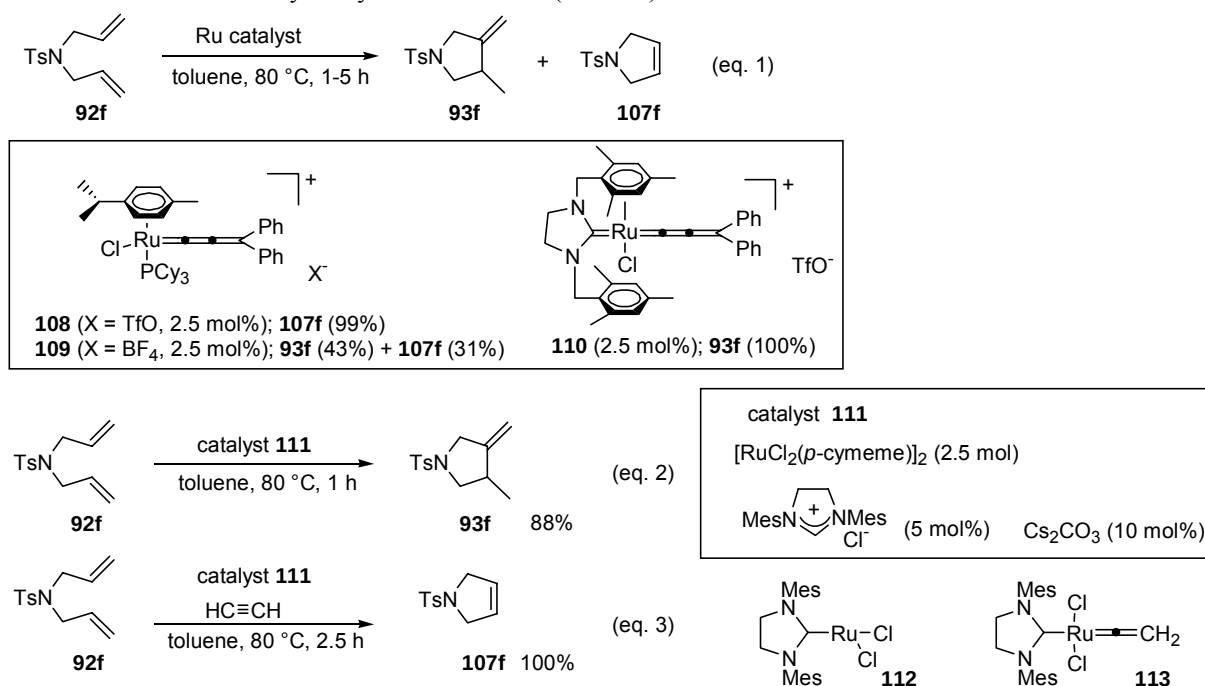
伊藤、山本らは反応機構を以下のように説明している。まず、 $[\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}_2]_n$ は $i\text{PrOH}$ と反応し、反応系中でルテニウムヒドリド錯体 (H-RuCl) へ変換される。 H-RuCl はジエン (92) と反応し、ルテナシクロペンタン (I) を形成する。I の Ru-C 結合は二種存在するが、置換基 R と Ru 上のリガンドとの立体障害により、 Ru-C_a 結合が Ru-C_b 結合よりも弱くなっている。よって、 Ru-C_a 結合が切断されるように還元的脱離が進行し、II となる。II は β -ヒドリド脱離により、生成物 (93) を与える。伊藤、山本らは、 $[\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}_2]_n$ と $i\text{PrOH}$ から生成するルテニウムヒドリド錯体の単離構造決定には成功していないが、錯体 (106) が 92d の 93d への環化異性化を進行させることと、92s の環化異性化がオレフィンの異性化に続いて進行すること (Scheme 41, eq. 2) を確認したことから、本反応は系中で生成するルテニウムヒドリド錯体により触媒されていると説明している。

$[\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}_2]_n$ は、2003 年に、Parrain らによりジアステレオ選択的な環化異性化反応に用いられた。^{50c}

また、伊藤、山本らは、Ru 錯体を用いてジアリル化と環化異性化を連続して行う、ワンポット反応の開発にも成功している (Scheme 41, eq. 3)。^{50d} 最初のアリル化のステップは、系中で生成する、 π -アリルルテニウム錯体により促進されており、環化異性化のステップは、 π -アリルルテニウム錯体が HSiEt_3 により還元されることにより生成するルテニウムヒドリド錯体により促進されている。

Dixneuf らは、ルテニウムアレニリデン錯体(108 及び 109)を合成し、それらの触媒活性を検討した。^{51a-d} カウンターアニオン (X^-) が TfO^- の 108 を用いて、ジアリルトシルアミド (92f) とトルエン中加熱すると、RCM 体 (107f) がほぼ定量的に得られたが、 X^- が BF_4^- の 109 を用いると、107f と環化異性化体 (93f) がそれぞれ、31%、43%の収率で得られた。一方、イミダゾリニリデン配位子をもったルテニウムアレニリデン錯体 (110) を用いた反応では環化異性化体 (93f) のみが得られた (Scheme 42, eq. 1)。なお、これらの反応系では、伊藤、山本らの報告と同様に、環化異性化体は *exo*-メチレンピロリジン (93f) のみが位置選択的に得られた。しかしながら、生成物の反応性 (RCM または環化異性化) は、基質及び反応溶媒に左右されやすい。更なる錯体検討の結果、2001 年、Dixneuf らは触媒系 (111) を報告した (Scheme 42, eqs. 2, 3)。^{51e} 92f を、 Cs_2CO_3 、イミダゾリニウム塩、 $[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$ 存在下、トルエン中、加熱することにより、93f が 88%の収率で得られた。一方、92f を、アセチレン雰囲気下、本触媒系に付すと、107f が定量的に得られた。環化異性化反応を触媒する活性種は、Ru (II) 錯体 (112) であり、アセチレン雰囲気では、112 とアセチレンとから生成した、113 のようなルテニウムビニリデン錯体が RCM を促進したとされている。

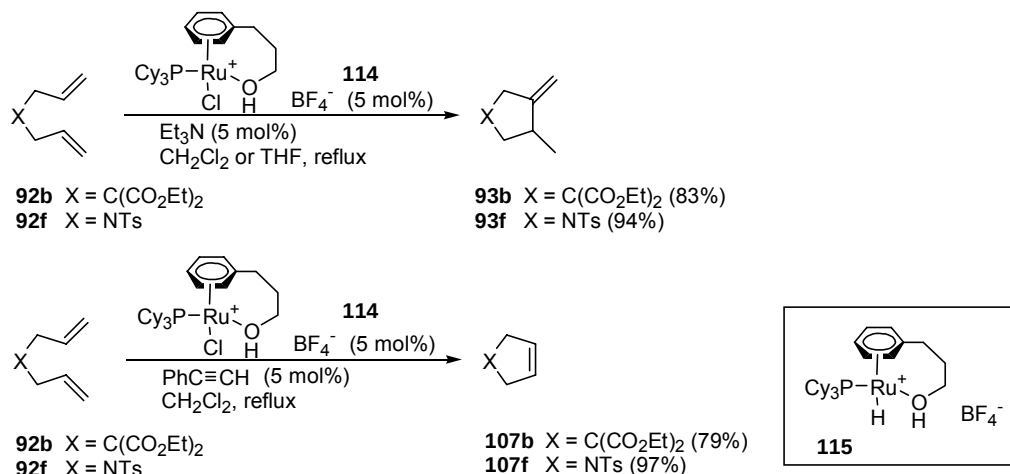
Scheme 42. Ruthenium-catalyzed cycloisomerization (Dixneuf).



同様に、RCM と環化異性化反応を制御した例として、2000 年の黒澤らの報告がある (Scheme 43)。⁵² ジエン (92b もしくは 92f) を Et_3N 、カチオン性ルテニウム錯体 (114) 存在下、溶媒中加熱還流すると、環化異性化体 (93b もしくは 93f) が、それぞれ 83%、94%の収率で得られた。一方、92b もしくは 92f をフェニルアセチレン、 Et_3N 、114 存在下、塩化メチレン中加熱還流すると、RCM 体 (107b もしくは 107f) が、それぞれ 79%、97%の収率で得られた。別途合成したルテニウムヒドリド錯体 (115) も

92b の環化異性化を促進したことから、錯体 (114) は Et₃N 存在下、系中でルテニウムヒドリド錯体へと変換され、環化異性化を促進する一方、フェニルアセチレン存在下においては、ルテニウムビニリデン錯体へと変換され、RCM を促進したと考察している。

Scheme 43. Ruthenium-catalyzed cycloisomerization (Kurosawa).

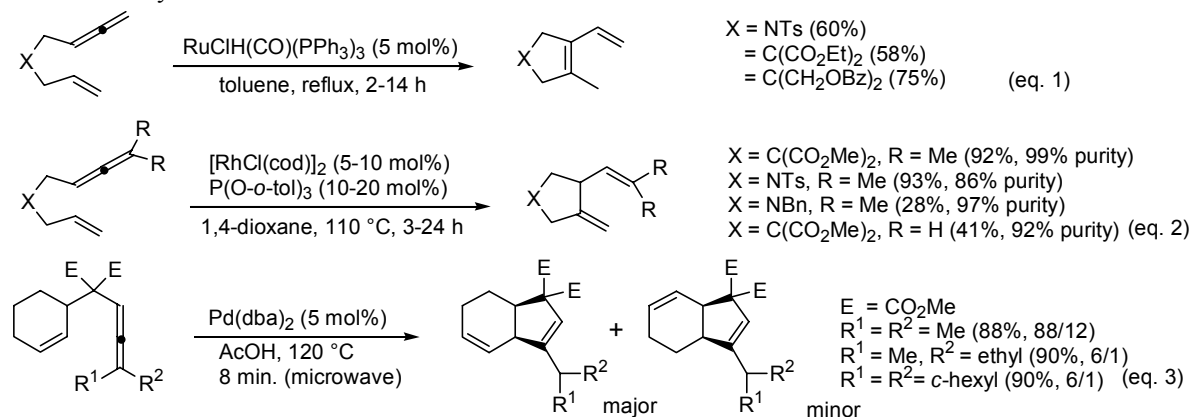


その他の金属錯体⁵³

Ti 錯体以外の前周期遷移金属錯体 (Zr, Sc) を用いる、ジエンの触媒的環化異性化反応もいくつか報告されている。しかしながら、一般的に、ほとんど化学量論量に近い触媒量を必要とし、錯体がルイス酸性を持っているため、官能基許容性が乏しく、ヘテロ原子を含まない炭化水素への適用に限られており、生成物の二重結合の位置選択性の制御が困難である。

最近報告された環化異性化反応⁵⁴⁻⁵⁶

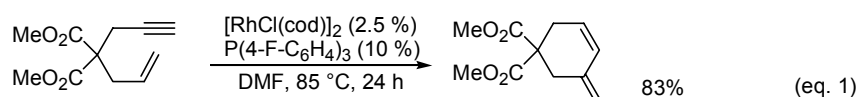
Scheme 44. Cycloisomerization of allenenes.



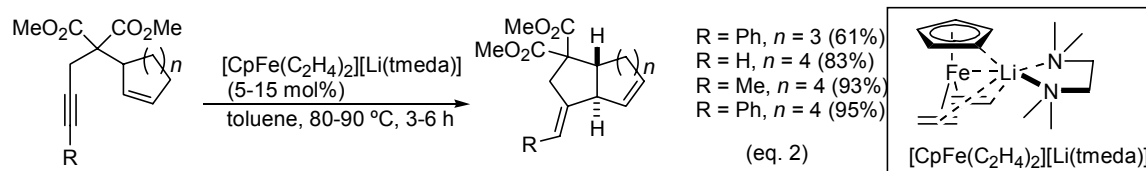
最近、アレン - エンの環化異性化反応が伊藤らによって報告されており (Scheme 44) ^{54b,c} また、ここまで紹介した以外の金属錯体 (Pt, Au, Fe 等) を用いる環化異性化反応がいくつか報告されている。⁵⁵ それらの反応は、基質、リガンド、反応条件等により、これまでと違う反応形式で進行することが多く、大変興味深い (Scheme 45)。

Scheme 45. Recent developments of cycloisomerization.

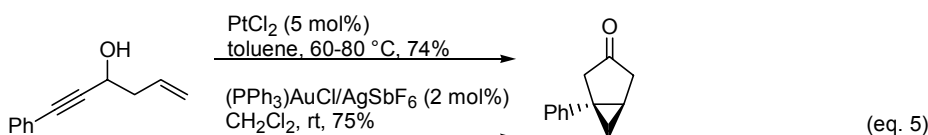
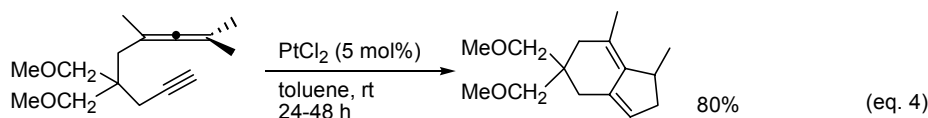
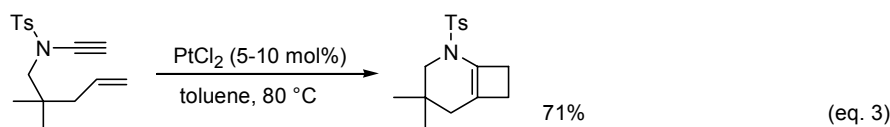
Rhodium-catalyzed cycloisomerization



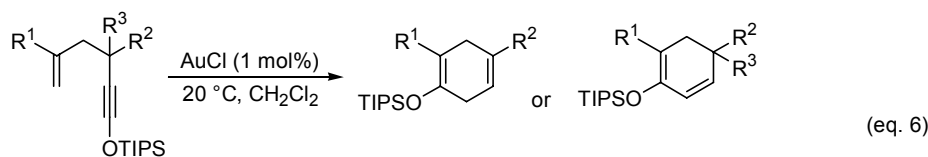
Iron-catalyzed cycloisomerization



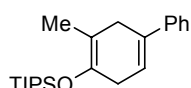
Platinum-catalyzed cycloisomerization



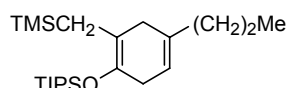
Gold-catalyzed cycloisomerization



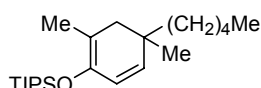
product



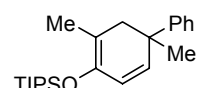
$\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$
 $\text{R}^3 = \text{H}$ (73%)



$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{TMS}$, $\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_2\text{Me}$
 $\text{R}^3 = \text{H}$ (50%)



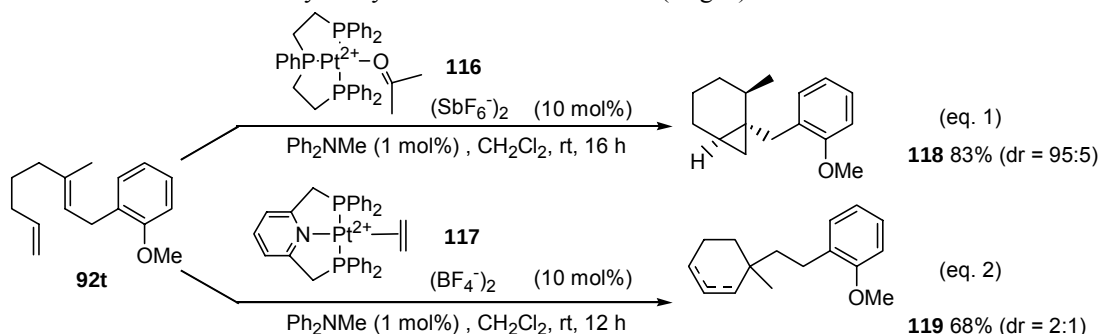
$\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_4\text{Me}$
 $\text{R}^3 = \text{Me}$ (88%)



$\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$
 $\text{R}^3 = \text{Me}$ (89%)

特に、ジエンの環化異性化については、2004 年、及び 2005 年、Gagné らによって報告された、カチオン性 Pt 触媒 (116 及び 117) を用いる例がある (Scheme 46)。⁵⁶ ジエン (92t) を 116 及び、Ph₂NMe 存在下、塩化メチレン中攪拌したところ、[4.1.0] で縮環した二環性化合物 (118) が得られた。一方、116 の代わりに 117 を用いたところ、6 員環化合物 (119) が得られた。これらの生成物は、これまで報告されている Pd、Ru 錯体等を用いる反応と全く違う反応機構によって得られたものと考えられる。

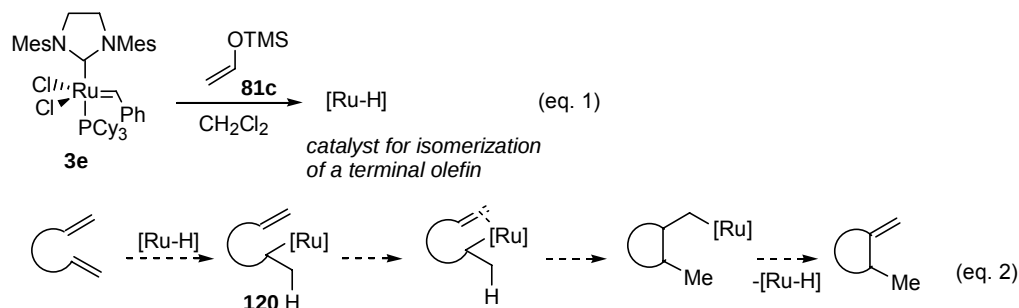
Scheme 46. Platinum-catalyzed cycloisomerization of diene (Gagné).



このように、 α, ω -ジエンの環化異性化反応は、有機金属化学の進歩と共に著しい発展を遂げ、本反応による生成物の二重結合の位置選択性、環のサイズの制御が可能となってきた。しかし、これまで報告されている、 α, ω -ジエンの環化異性化の適用はシンプルな 1,6-ジエンに限られており、また、用いられている触媒は、ほとんどのものが市販されていないため、錯体を合成する必要があるという問題がある。よって、 α, ω -ジエンの環化異性化反応を合成化学的に有用な反応とするためには、より実用的な触媒 (系) の開発、官能基許容性の向上、基質一般性の拡張が解決すべき課題となっている。

そこで、筆者は、伊藤、山本らが開発した、ルテニウム錯体を用いる環化異性化反応が、ルテニウムヒドリド錯体によって進行すると報告されていること、^{50b} 筆者が見い出した二重結合異性化において、活性種の候補として、ピニロキシトリメチルシラン (81c) と Grubbs 触媒 (3e) から生成したルテニウムヒドリド錯体が考えられることを踏まえ、81c と 3e から生成した錯体が環化異性化反応を触媒するのではないかと考えた。すなわち、ルテニウムヒドリド錯体が、ジエンの一方の二重結合にハイドロルテネーションし、中間体 (120) が、分子内の適切な位置に存在する、もう一方のオレフィンの挿入、続く β -H-脱離を経て、環化異性化反応が進行するのではないかと考えた (Scheme 47)。また、Grubbs らによって、ルテニウム触媒は一般に、ヘテロ原子を持った官能基 (水酸基、エステル基等) に比べ、多重結合との反応性が高いことが報告されているため、もし、環化異性化が進行すれば、共に市販されている 3e と 2c を用いて、官能基許容性の高い新しい触媒 (系) が開発することが可能であると考えた。

Scheme 47. Working hypothesis. ~Cycloisomerization of α, ω -dienes~



第2節 α, ω -ジエンの環化異性化反応

最初に、環化異性化反応でよく用いられる、*N,N*-ジアリルトシルアミド (**92f**) を用いて検討した (Table 6)。 **92f** とビニロキシトリメチルシラン (**81c**)、 Grubbs 触媒 (**3e**, 5 mol%) を、塩化メチレン中、室温で2時間攪拌したところ、予想どおり環化異性化反応が進行し、5員環エキソメチレン体 (**93f**) が65%の収率で得られた (entry 1)。また、閉環メタセシスによる生成物 (**107f**) が21%の収率で得られた。 **107f** は、錯体 (**3e**) が基質 (**92f**) と反応して生成したと考えられるため、次に、錯体 (**3e**) と **81c** の反応を加速するため加熱還流した。その結果、今度は **107f** は全く得られず、環化異性化体 (**93f**) が86%と高収率で得られ、また、**93f** のエキソメチレンが内部に異性化したと思われる生成物 (**94f**) が14%の収率で得られた (entry 2)。さらに、溶媒をベンゼン及びトルエンに変え、より高温で反応を行ったところ、**93f** と **94f** を合せた収率、すなわち環化異性化の効率に変化はないが、高温であるほど熱力学的に安定な **94f** の割合が増加した (entries 3,4)。

そこで、**93f** から **94f** の異性化について詳細に検討した (Table 7, Scheme 48)。 **3e** 非存在下、**81c** 非存在下、もしくは、**3e** 及び **81c** 非存在下、**93f** をトルエン中加熱還流した際には、反応は全く、もしくは、ほとんど進行しなかったが、**3e** 及び **81c** 存在下、**93f** をトルエン中加熱還流したときは異性化が効率

Table 6. Cycloisomerization of *N,N*-diallyltosylamide.

Reaction scheme showing the conversion of **92f** to **93f**, **94f**, and **107f** using [Ru] (5 mol%), OR, **81c** or **40** (1 eq), solvent (12.5 mM), 2 h.

entry	[Ru]	R	solvent	temp. (°C)	Yield (%) ^a				
					92f	93f	94f	107f	
1	3e	81c	TMS	CH ₂ Cl ₂	rt	0	65	0	21
2	3e	81c	TMS	CH ₂ Cl ₂	40	0	86	(14)	0
3	3e	81c	TMS	benzene	80	0	43	56	0
4	3e	81c	TMS	toluene	110	0	(22)	78	0

5	2c	81c	TMS	CH ₂ Cl ₂	40	28	10	0	59
6	4a	81c	TMS	CH ₂ Cl ₂	40	0	29	0	64
7	4b	81c	TMS	CH ₂ Cl ₂	40	0	71	24	0

8	3e	40	Et	CH ₂ Cl ₂	40	58	37	0	5
9	3e	40	Et	toluene	110	0	52	46	0

a) Yields in parenthesis were estimated by ¹H NMR spectroscopy.

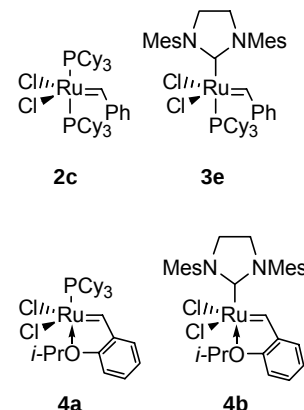
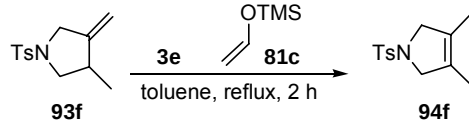
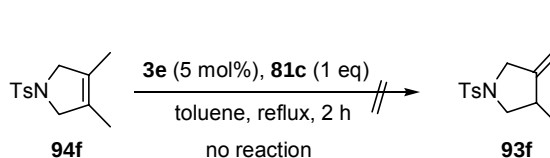


Table 7. Conversion of **93f** to **94f**.



entry	3e (mol%)	81c (eq)	Yield (%)	
			93f	94f
1	5	1	19	80
2	0	0	100	0
3	0	1	98	0
4	5	0	85	15

Scheme 48. Conversion of **94f** to **93f**.



よく進行し、**94f** が 80% の収率で得られた (Table 7, entry 1)。また、**94f** を同様の反応条件に付したところ、**93f** は全く得られなかった (Scheme 48)。これらの結果から、高温条件での **93f** から **94f** への異性化は、熱そのものではなく、**3e** と **81c** から反応系中で生成する触媒によって進行すること、本反応は平衡反応ではなく、不可逆的に進行することが判明した。

次に、他のルテニウムカルベン錯体を検討した (Table 6, entries 5-7)。含窒素複素環 (*N*-heterocyclic carbene, NHC) リガンドを有さない錯体 (**2c** もしくは **4a**) を用いた時には、閉環メタセシスと環化異性化が競争し、**93f** は低収率で得られるに留まったが (entries 5,6)、NHC リガンドを有する錯体 (**4b**) を用いたときには環化異性化が効率良く進行し、**93f** と **94f** がそれぞれ、71%、24% の収率で得られた (entry 7)。これらの結果から、**107f** は錯体 (**2c**) もしくは、錯体 (**4a**) が基質 (**92f**) と反応して生成したと考えられるため、NHC リガンドを有する錯体 (**3e** もしくは **4b**) は、反応系中で、**81c** と優先的に反応し、環化異性化触媒を効率良く与えることが判明した。

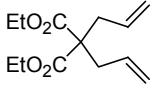
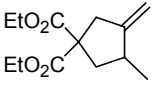
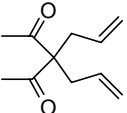
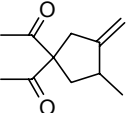
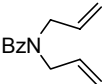
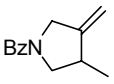
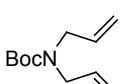
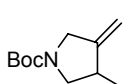
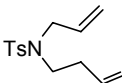
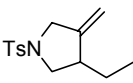
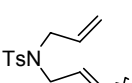
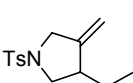
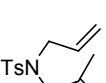
さらに、**81c** の代わりにエチルビニルエーテル (**40**) を用い、先と同様に **92f** と **40**、**3e** の塩化メチレン溶液を加熱したところ、反応速度の低下が見られ、**93f** が 37% の収率で得られた (entry 8)。また、トルエン中加熱したときには、環化異性化が効率良く進行し、**93f** と **94f** が合わせて 98% の収率で得られた (entry 9)。**81c** もしくは **40** を用いた場合の反応性の違いについては第 4 章でさらに詳細に述べる。

次に、見い出された環化異性化反応の基質一般性について検討した (Table 8)。ジエン (**92b** と **92c**) の環化異性化は効率よく進行し、目的とする *exo*-メチレンシクロペンタン (**93b** と **93c**) がそれぞれ、83%、87% と高収率で得られた (entries 1,2)。また、本反応の窒素上の保護基が、Bn 基を持つ基質 (**92w**) の環化異性化は進行せず、原料を回収するに留まったが、Bz 基 (**92u**) や Boc 基 (**92v**) を有する基質は対応する環化異性化体 (**93u**、**93v**) をそれぞれ、75%、47% の収率で与えた (entries 3,4)。**92w** が反応しなかった理由は、第 3 級アミンが触媒に配位し、活性種が失活したことが原因と考えられる。また、1,7-ジエン (**92x**) は本反応によって、*exo*-メチレンペンタン (**93x**) と、エナミド (**92x'**) をそれぞれ、18%、59% の収率で与え、ジエン (**92y**) は **93x** と **92x'** をそれぞれ、13%、81% の収率で与えた (entries 5,6)。よって 1,7-ジエン (**92x**) の環化異性化は、まず、ブテニル基の末端オレフィンが 1 炭素分内部に異性化して、**92y** に変換されてから進行することが分かった。1,1-ジェミナル 2 置換オレフィンが置換した基質 (**92z**) の環化異性化は全く進行せず、アリル基の異性化が進行した (**92z'**) がほぼ定量的に得られた (entry 7)。**121** や **122** を本反応に付したところ、複雑な混合物が得られた。これらの結果から本反応の特徴と

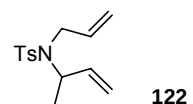
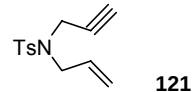
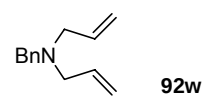
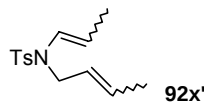
して以下のことが明らかとなった。

1. **3e** を基質、及び、**81c** と塩化メチレン中、加熱還流すると、**3e** は **81c** と優先的に反応し、環化異性化触媒を効率良く与える。よって、**3e** と基質の反応による RCM 体は全く得られない。
2. 本反応は含窒素複素環だけでなく炭素環合成にも適用可能である。
3. 本反応は 5-*Exo-Trig* 型で進行し、*exo*-メチレンを持った 5 員環化合物が優先的に得られる。

Table 8. Cycloisomerization of various dienes.^a

entry	substrate	product	yield (%)
1	 92b	 93b	83
2	 92c	 93c	87
3	 92u	 93u	75
4	 92v	 93v	47
5	 92x	 93x	18
6	 92y	 93x	13
7	 92z	 92z'	90

a) Conditions: **3e** (5 mol%), **81c** (1 eq), CH₂Cl₂ (12.5 mM), reflux, 2 h.

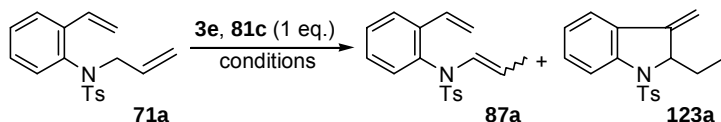


第 3 節 環化異性化反応を用いる 3-メチレン-2,3-ジヒドロインドールの合成

続いて、見いだされた環化異性化反応の *N*-アリル-*o*-ビニルアニリン (**71a**) への適用を検討した (Table 9)。先述のように、*N*-アリル-*o*-ビニルアニリン (**71a**) は、**81c** 及び Grubbs 触媒 (**3e**) (5 mol%) 存在下、塩化メチレン中加熱還流すると、エナミド (**87a**) を定量的に与えた (entry 1)。また、溶媒をトルエンに変えて、40 °C で 2 時間攪拌したところ、やはり、エナミド (**87a**) が 97% の高収率で得られた (entry 2)。その際、3% と非常に低収率ではあるが、新たな生成物 (**123a**) が確認された。インドリン

(123a) は、71a のアリル基が異性化して生成したエナミド (87a) が、5-Exo-Trig 型で環化異性化した化合物である。次に、トルエン中 2 時間加熱還流したところ、87a が 65%、123a が 35% の収率で得られた (entry 3)。そこで、環化異性化を効率良く進行させるにはさらに熱が必要であると考え、溶媒をキシレンに変えて、加熱還流したところ、123a の収率は 68% に向上した (entry 4)。さらに触媒量を 10 mol% に増量したところ、123a が 81% の高収率で得られた (entry 5)。

Table 9. Isomerization of terminal olefin vs. cycloisomerization.

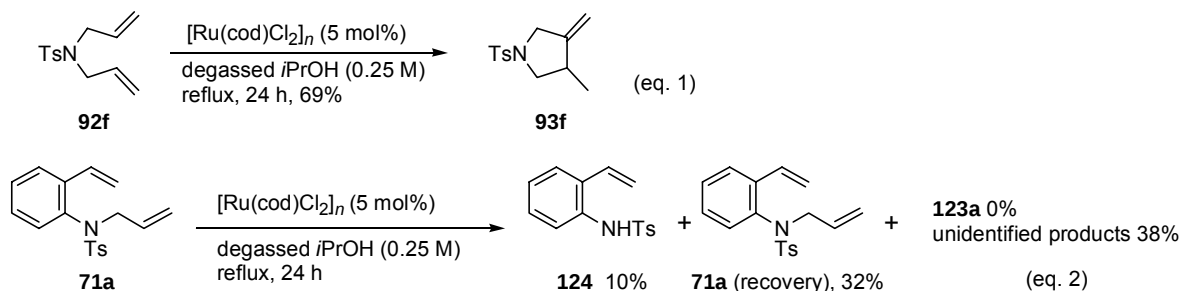


entry	3e (mol%)	conditions	products (%) ^a	
			87a	123a
1	5	CH ₂ Cl ₂ , reflux, 1.5 h	100	0
2	5	toluene, 40 °C, 2 h	97	3
3	5	toluene, reflux 2 h	65	35
4	5	xylene, reflux, 2 h	30	68
5	10	xylene, reflux, 2 h	12	81

a) Yields were estimated by ¹H NMR spectroscopy.

ここで、筆者は、既に伊藤らが報告している環化異性化触媒^{50b}と筆者の触媒の反応性を比較した (Scheme 49)。ルテニウム触媒を用いる環化異性化反応の中では、[Ru(cod)Cl₂]_nは基質一般性が最も高いためである。まず、92f と [Ru(cod)Cl₂]_n をイソプロパノール中、24 時間加熱還流したところ、93f が 69% の収率で得られた。しかし、71a を同条件に付したところ、脱アリル体 (124)、原料 (71a) と構造不明な化合物がそれぞれ、10%、32%、38%の収率で得られるのみで、インドリン (123a) は全く得られなかった。よって、[Ru(cod)Cl₂]_n は環化異性化によるインドリン合成に適していないことが判明した。

Scheme 49. Cycloisomerization under the conditions reported by Itoh.



さらに、本反応の一般性について検討した。まず、芳香族上の置換基効果について検討するべく、クロロ基、メトキシ基、もしくはメチル基をベンゼン環上に有する基質 (71b-j,l) を環化異性化の最適条件 (3e: 10 mol%, 81c: 1 eq., xylene, reflux, 2 h) に付した (Scheme 50)。その結果、トシルアミド基のオルト位に置換基を持った 71e、71f、71j、71l については、エナミド (87e, f, j, l) への異性化は進行するものの、続くインドリン (123e, f, j, l) への環化が全く進行しなかったが、他の基質 (71b-d, g-i) につい

ては対応する環化異性化体 (123b-d, g-i) が得られた。また、メトキシ基を有する基質は、エナミドへの異性化は定量的に進行するものの、続く環化の効率が悪いことが判明した。

Scheme 50. Effects of the substituent on the benzene ring.

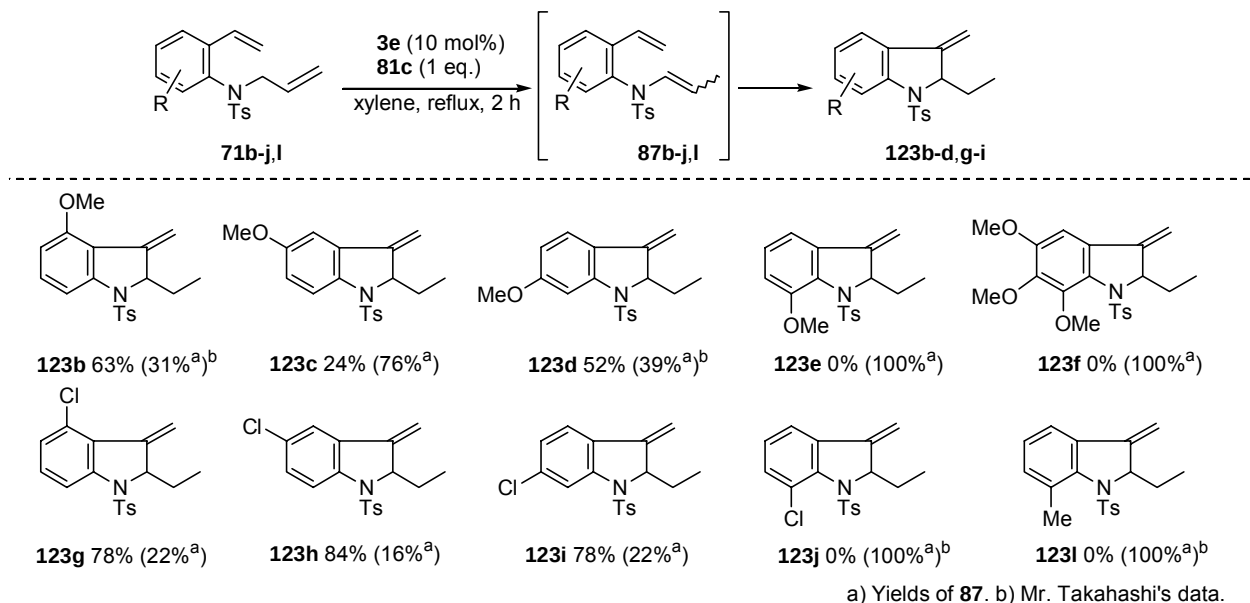


Table 10. Synthesis of 3-methylene-2,3-dihydrobenzofuran.

substrate	product	yield (%) ^{b)}
		78%
		76%
		73%
		27% ^{c)} (rec. 62%) ^{c)}

a) Conditions: **3e** (5 mol%), **81c** (1 eq.), toluene (12.5 mM), reflux, 2 h.

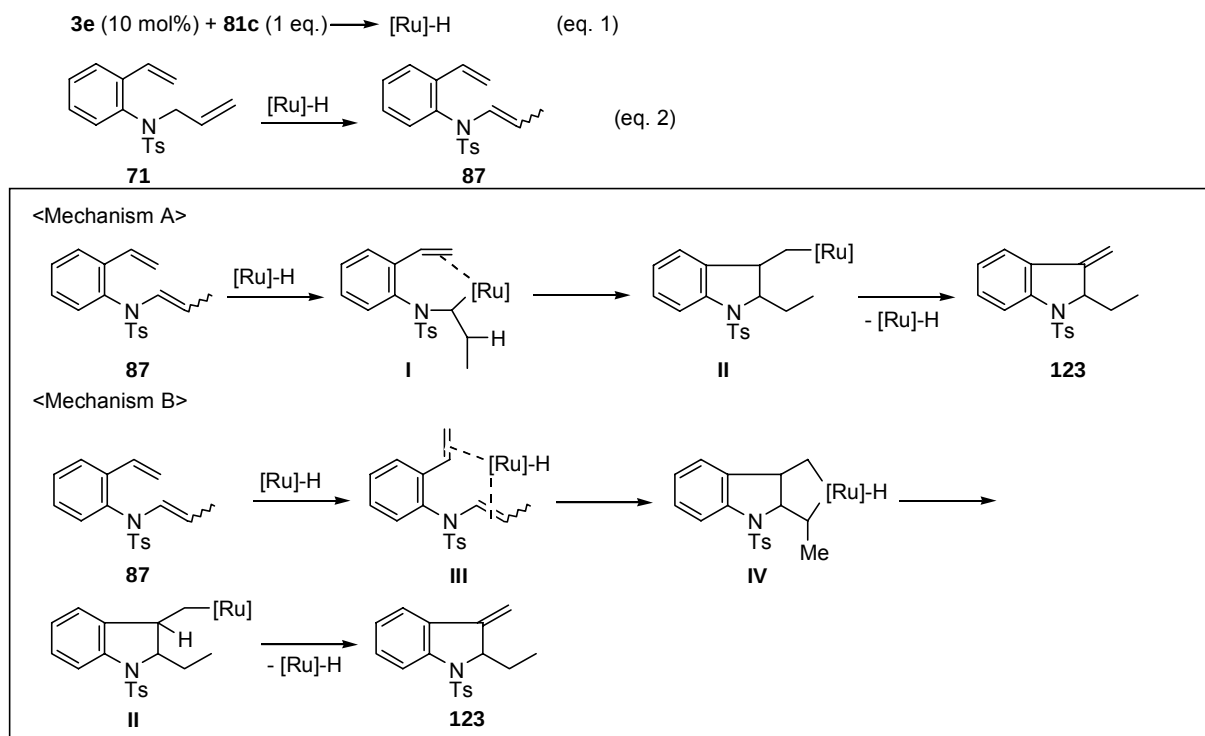
b) Isolated yield unless otherwise noted.

c) Estimated by ¹H NMR.

次に、本反応を、窒素の代わりに酸素を有する基質 (125a-d) へ適用した (Table 10)。基質 (125a, b) は **3e** 及び **81c** 存在下、トルエン中加熱還流すると、対応する環化異性化体 (126a, b) へ、それぞれ、78%、76%の収率で変換された。ただし、125d は本反応条件でエノール体 (125d') を 27% の収率で与

えるのみであった。また、1,8-ジエン (125c) を本反応条件に付したところ、まず、125c のブテニル基の二重結合が2炭素分内部に異性化し、続く 5-Exo-Trig 型の環化異性化によって、126c が 73% の収率で得られた。

Scheme 51. Plausible mechanisms of cycloisomerization.

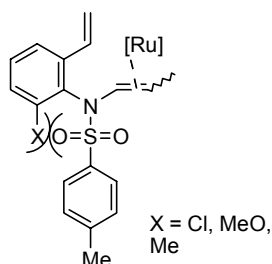


次に、反応機構を考察した (Scheme 51)。最初に、錯体 (3e) と 81c が反応し、ルテニウムヒドリド錯体 ([Ru]-H) を生成する (eq. 1)。このルテニウムヒドリド錯体は二重結合異性化活性及び、環化異性化活性を有しており、(このルテニウムヒドリド錯体の構造解明、反応性については第4章で説明する。) 基質 (71) の二重結合異性化を触媒し、エナミド (87) を生成する (eq. 2)。その後、エナミド (87) の環化異性化は、作業仮説に基づいた反応機構 A、もしくは、[Ru(cod)Cl₂]_n を用いる環化異性化において、伊藤、山本らが提唱した反応機構 B^{50b} によって進行したと考えられる。どちらの反応機構で進行したのか証明するためには、中間体の単離、重水素化実験等をさらに検討する必要がある。

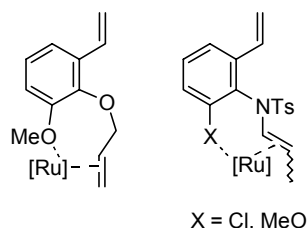
上記の考察を基に、ベンゼン環上の、アリルトシルアミド基やアリルオキシ基の、オルト位に置換基をもった基質 (71e, f, j, l 及び 125d) を用いたときに、二重結合異性化による生成物が得られるのみで、環化異性化体は得られなかった理由として、1) 置換基 X と窒素上の保護基の立体的な反発、2) 置換基 X のルテニウムへのキレーション、の両方、もしくはいずれかの効果により、C-N、C-O もしくは C-C 結合の自由回転が妨げられ、ビニル基がルテニウムへ接近できなかった可能性が考えられる (Figure 6)。

Figure 6. Effect of substituent.

1. Steric effect

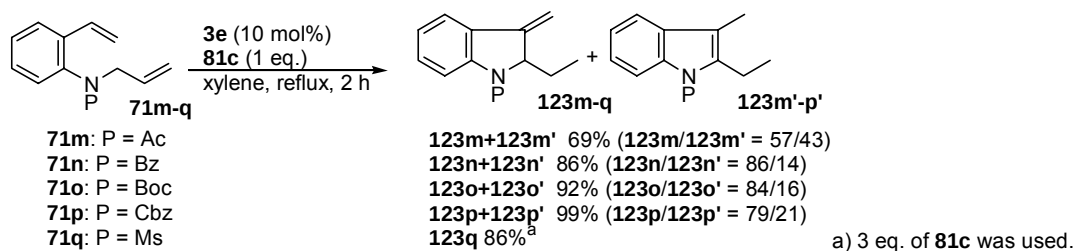


2. Chelation



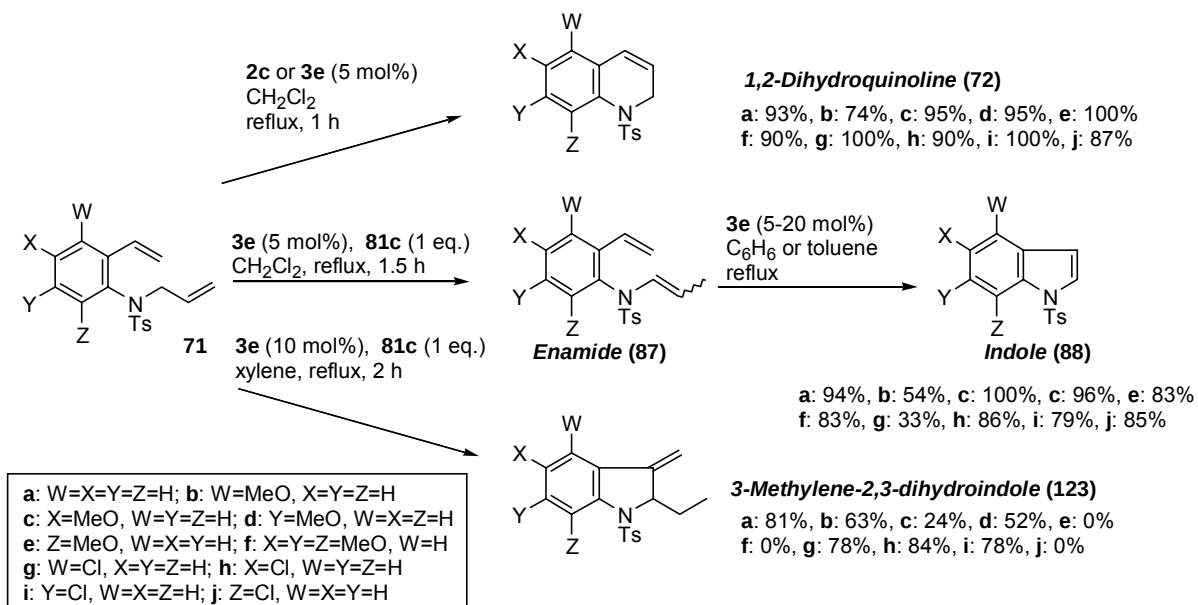
室素上の保護基の影響については、当研究室、高橋が検討した結果、Ts 基以外にも、Ac 基、Bz 基、Boc 基、Cbz 基、Ms 基を有する基質であっても環化異性化反応が効率良く進行することが判明した。(Scheme 52)

Scheme 52. Effects of protective groups. (Mr. Takahashi's data)



以上、筆者は、Grubbs 触媒 (3e) とピニロキシトリメチルシラン (81c) を用いるジエンの環化異性化反応を見出し、新規置換 3-メチレン-2,3-ジヒドロインドール、及び、新規置換 3-メチレン-2,3-ジヒドロベンゾフラン合成法の開発に成功した。スキーム 53 に、今回筆者が見出した、インドール合成法と 3-メチレン-2,3-ジヒドロインドール合成法、さらに、当研究室、チュンボルらが既に報告している 1,2-ジヒドロキノリン合成法^{31j}をまとめた。これら 3 種の含窒素複素環化合物は、共通の原料と Grubbs 触媒を用い、反応条件をわずかに変えるだけで簡単に作り分けられる。また、位置選択的にベンゼン環上の置換基を導入可能であり、酸や塩基を必要とせず、中性条件で進行するという優れた特徴を有する。本方法論は今後、創薬研究において、有用な方法論となることが期待される。

Scheme 53. Summary: Syntheses of 1,2-dihydroquinolines, indoles and 3-methylene-2,3-dihydroindoles.



第3章 ジエンの環化異性化反応を用いる天然物の合成

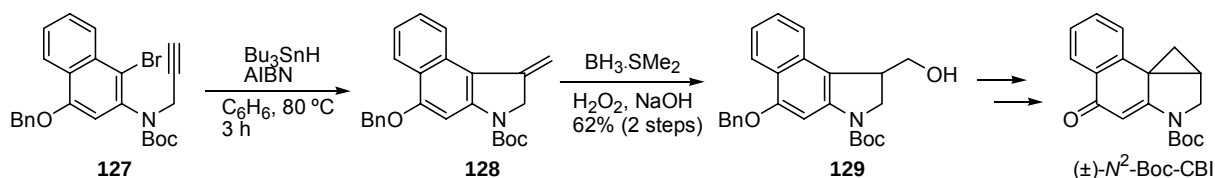
第1節 序節

第2章、第3節で述べたように、筆者は、Grubbs 触媒 (3e) とビニロキシトリメチルシラン (81c) を用いるジエンの環化異性化反応を見出し、新規置換 3-メチレン-2,3-ジヒドロインドール合成法の開発に成功した。

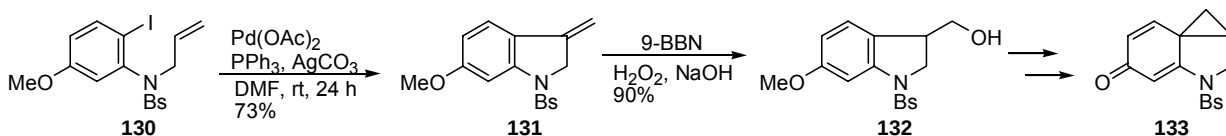
これまで、3-メチレン-2,3-ジヒドロインドール誘導体の合成例は数少ないが、顕著な生物活性を有する天然物のシントンとしていくつか報告されている (Scheme 54)。⁵⁷1989 年、Boger らはトリブチルスズヒドリドを用いるラジカル環化により、インドリン (128) を合成し、ヒドロホウ素化、続く酸化により、2,3-ジヒドロインドールの 3 位メチレン基に水酸基を導入している。^{57a} さらに数工程を経て、(±)-N²-Boc-CBI を合成した。(±)-N²-Boc-CBI は、*Streptomyces* 属の放線菌から単離構造決定された抗腫瘍性抗生物質 (+)-CC-1065、(+)-duocarmycin A、(+)-duocarmycin SA の化学構造を単純化したものである。これらの化合物の抗腫瘍活性は、求電子的なシクロプロパン環が DNA のアデニンの 3 位窒素をアルキル化することにより発現するため、Boger らは(±)-N²-Boc-CBI のようなシクロプロパン環を有するいくつかの化合物の細胞毒性を測定し、それらの構造活性相関を検討している。^{57b} また、1993 年、坂本らは、分子内 Heck 反応を用いてインドリン (131) を合成し、同様にヒドロホウ素化、酸化を経て、

Scheme 54. Hydroboration-oxidation.

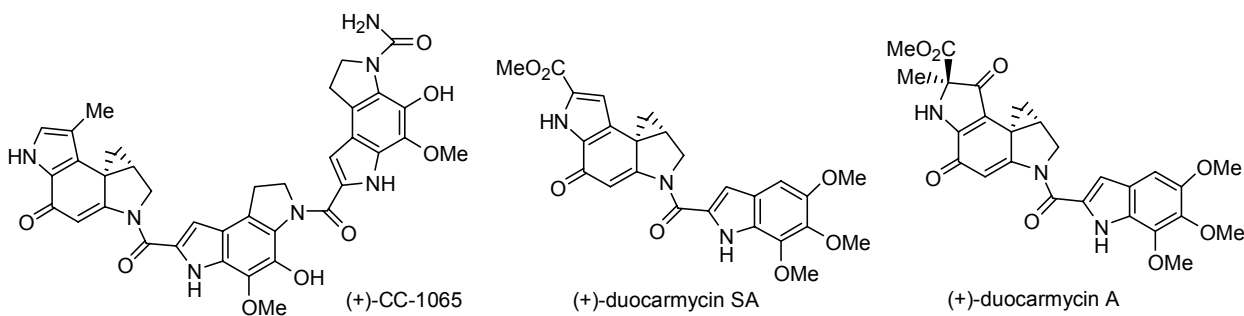
Boger (1989)



Sakamoto (1993)



Antitumor antibiotics isolated from *Streptomyces* species

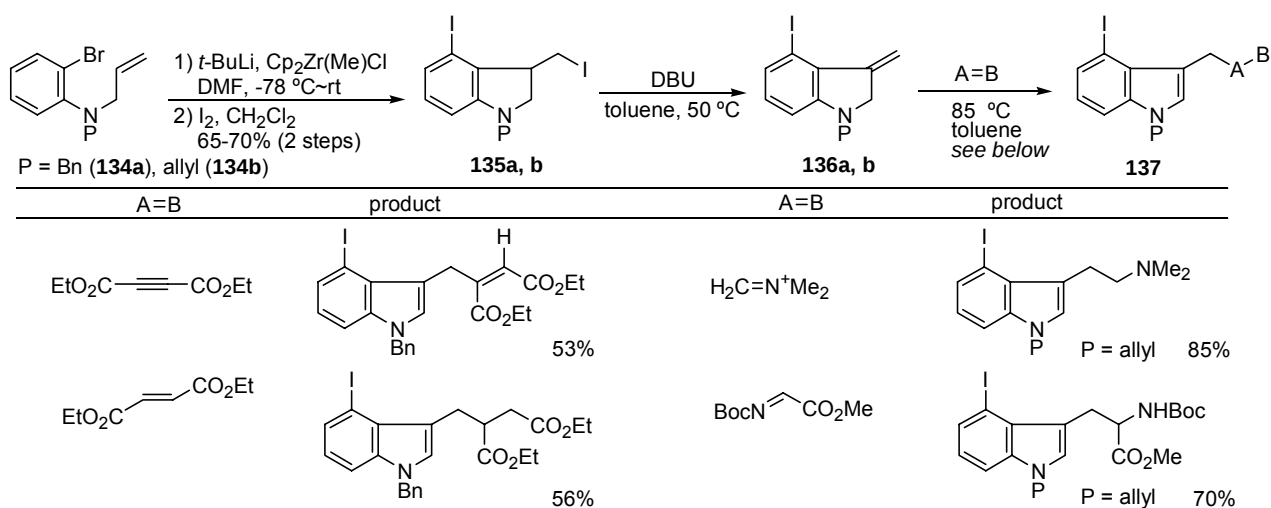


(+)-CC-1065、(+)-duocarmycin 類のファーマコフォア (133) を合成している。^{57c}

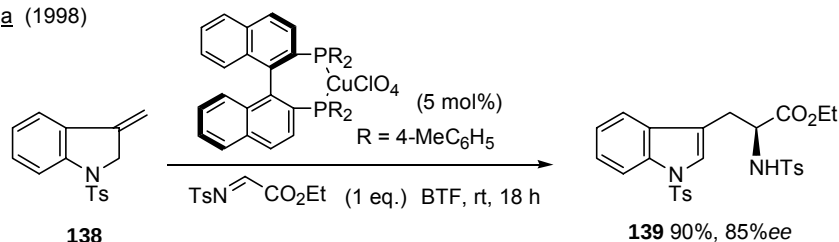
3-メチレン-2,3-ジヒドロインドール誘導体のエキソメチレン基の反応は上に示したヒドロホウ素化 - 酸化の他にもエン反応が報告されている (Scheme 55)。1991 年、Buckwald らはジルコノセン錯体を用いる環化反応、続く DBU による脱離反応を経てインドリン (136a, b) を合成し、136a もしくは 136b と種々の電子欠乏性オレフィンやアルキンとのエン反応が、トルエン中、85 °C で攪拌すると効率良く進行することを報告している。^{57d,e} また、1998 年、Lectka らは初の触媒的不斉イミノエン反応を見出し、本反応を用いて光学活性トリプトファン誘導体 (139) を合成している。^{57f,g} 一方、当研究室、中川、山中らは、Yb(OTf)₃ と TMSCl を用いる新しい触媒系を用いると、イミノエン反応が、室温、短時間で効率良く進行することを見出し、イミノエン反応とアリル位ハロゲン化を組み合わせたトリプトファン誘導体合成を報告している。^{57h-j}

Scheme 55. Ene reaction.

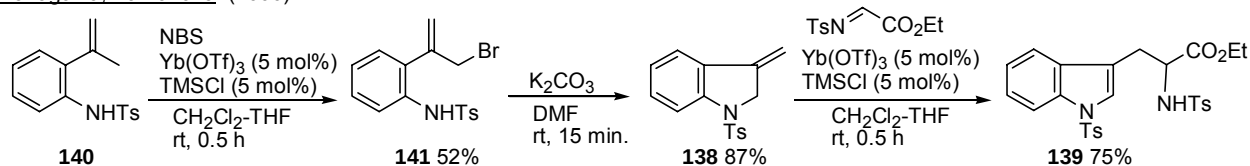
Buchwald (1991)



Lectka (1998)



Nakagawa, Yamanaka (2000)



このような背景下、筆者は、ジエンの環化異性化反応による 3-メチレン-2,3-ジヒドロインドール合成をインドールアルカロイドのような天然物合成へと応用するためには以下の点を詳細に検討する必要があると考えた。

1. 環化異性化反応における、インドリンの 2 位及び 3 位へ導入可能な側鎖の検討
2. インドリンの 3 位メチレン基の反応性

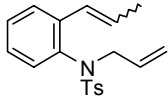
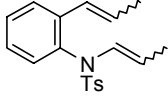
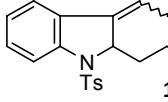
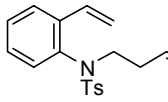
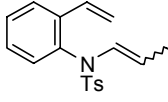
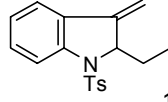
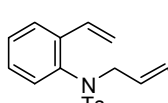
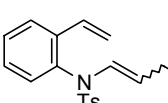
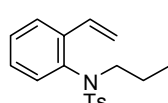
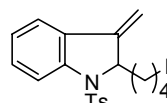
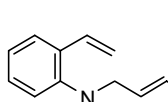
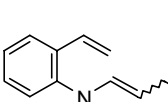
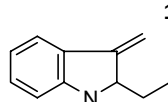
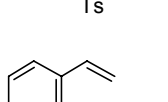
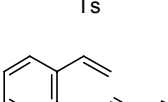
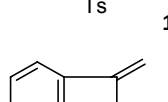
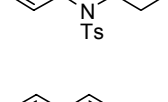
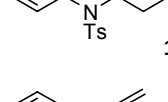
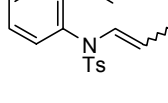
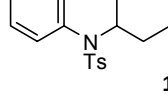
本章、第 2 節ではまずこれら 2 点の検討について、第 3 節では筆者が見出した 3-メチレン-2,3-ジヒドロインドール合成法を鍵とする抗菌活性インドールアルカロイド、fistulosin 提唱構造化合物の合成について記述する。

第 2 節 置換 3-メチレン-2,3-ジヒドロインドール誘導体合成とその反応

最初に、環化異性化によるインドリン 3 位への置換基の導入を目的として、基質 (142a) を先ほどの環化異性化の最適条件に付した。すなわち、基質と Grubbs 触媒 (3e) (10 mol%)、81c (1 eq.) を、キシレン中 2 時間、加熱還流したが、環化異性化体 (143a) は全く得られず、エナミド (142a') が 86% の収率で得られた (Table 11, entry 1)。次に、種々のアルケニル基が窒素上に置換した *o*-ビニルアニリン (142b-I) を合成し、それらを環化異性化の最適条件に付した。窒素上にブテニル基を持った基質 (142b) は、第 2 章で用いた、酸素を持った基質 (125c) の場合と同様に、まず、ブテニル基の末端オレフィンが内部に二重異性化してエナミド (142b') に変換された後、環化異性化を経て、3-メチレン-2,3-ジヒドロインドール (143b) を 58% の収率で与えた (entry 2)。末端にフェニル基を持った基質 (142c) を本反応に付した際には、環化異性化体 (143c) が 13% の収率で得られ、二重結合がベンゼン環と共役した化合物 (142c'') が 61% の収率で得られた (entry 3)。プロモペンテニル基を持った基質 (142h) は全く反応しなかった (原料回収 68%)。この原因としてはプロモ基がルテニウムに配位し、活性種を失活させた可能性が考えられる。

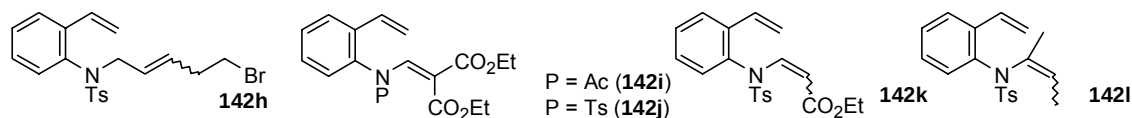
また、インドリン 2 位の側鎖にエステル基を導入できれば、本反応で得られるインドリンは天然物や生物活性化合物合成に利用できると考え、142d と 142e の反応を検討した。基質 (142d) の反応では、エナミド (142f) が 32% の収率で得られ、インドリン (143d) は全く得られなかった (entry 4)。一方、基質 (142e) を同条件に付したところ、エナミド (142g) が 34% の収率で得られ、末端にエステル基を有するインドリン (143e) が 52% と中程度の収率で得られた (entry 5)。142d や 142e の環化異性化は、オレフィンが異性化して生成した、それぞれのエナミド (142f もしくは 142g) が環化することで進行すると考えられる。そこで、まず、142d、142e を、RuClH(CO)(PPh₃)₃ を用いる二重結合異性化により対応するエナミド (142f もしくは 142g) へ変換し、得られた 142f と 142g をそれぞれ環化異性化反応に付した。その結果、対応するインドリン (143d もしくは 143e) がそれぞれ 66%、80% と良好な収率で得られた (entries 6, 7)。なお、エナミド (142i-I) を本反応条件に付したが、反応は全く進行しなかった。今後、より高活性な環化異性化触媒を開発するなどの検討により、更なる基質一般性の拡張が期待される。

Table 11. Cycloisomerization of dienes.

entry	substrate	product(s)	
1	 142a	 142a' 86%	 143a 0%
2	 142b	 142b' 26%	 143b 58%
3	 142c	 142c' 8%	 142c'' 61%  143c 13%
4	 142d	 142f 32%	 143d 0% + recovery of 142d (57%)
5	 142e	 142g 34%	 143e 52%
6	 142f		 143d 66% + recovery of 142f (21%)
7	 142g		 143e 80% + recovery of 142g (20%)

Conditions: **3e** (10 mol%), **81c** (1 eq.), xylene, reflux, 2 h.

Dienes which did not react.

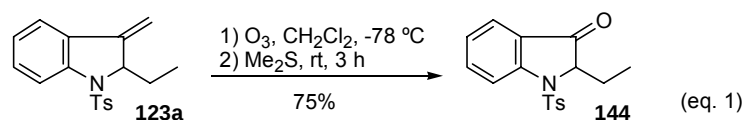


次に、3-メチレン-2,3-ジヒドロインドールの新たな反応性について検討した (Scheme 56)。インドリン (**123a**) を通常のおゾン酸化に付したところ、インドリン 3 位のメチレン基がカルボニル基へと変換された化合物 (**144**) が 75% と良好な収率で得られた (eq. 1)。インドリン (**123a**) と種々の末端オレフィンのクロスメタセシスは全く進行せず、末端オレフィンの二量体得られるのみであったが (eq. 2) ジエン (**146**) の閉環メタセシスは、5 mol% の Grubbs 触媒 (**3e**) 存在下、トルエン中加熱還流することですみやかに進行し、テトラヒドロカルバゾール体 (**147**) が 94% の高収率で得られた (eq. 3)。なお、ジエン (**146**) は、先の検討で得られたインドリン (**143e**) を DIBAL 還元によってアルデヒド体とし、続く Wittig 反応によってアルデヒド基をメチレン基に変換することにより収率良く合成した。

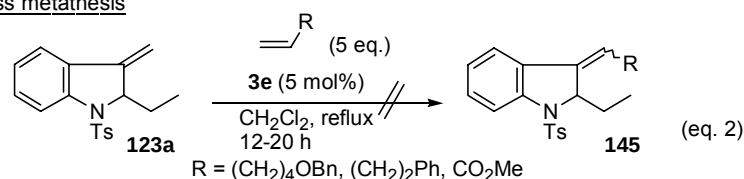
続いて、ヒドロホウ素化—酸化反応を更に検討した。インドリン (123a) を Boger らによって報告されている反応条件に付したところ、^{57a} 反応は問題なく進行し、第1級アルコール (148) が単一ジアステレオマーとして、79% の収率で得られた。なお、相対立体配置は未決定である。また、先ほど閉環メタセシスで得られた (147) のヒドロホウ素化—酸化反応についても検討した (Table 12)。BH₃·Me₂S を用いた場合は、ヒドロホウ素化の位置選択性に乏しく、第3級アルコール (149a)、第2級アルコール (149b)、さらに 149a が脱水して生成したインドール (149c) がそれぞれ、22%、17%、22%の収率で得られた (entry 1)。BH₃·Me₂S の代わりに BH₃·THF を用い、0 °C で攪拌すると、149a と 149b がそれぞれ 51%、24% の収率で得られた (entry 2)。そこで、ヒドロホウ素化の位置選択性を向上するため、より高いボラン試薬を検討した。147 と 9-BBN の THF 溶液を 50 °C で攪拌したが、反応は全く進行

Scheme 56. Transformations of 3-methylene-2,3-dihydroindoles.

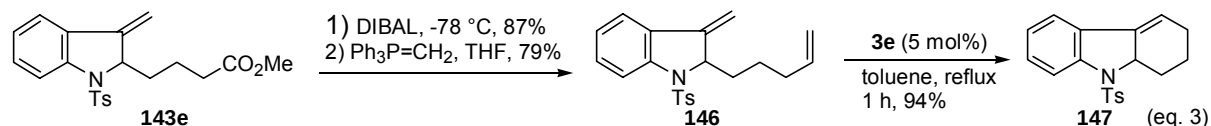
Ozonolysis



Cross metathesis



Ring-closing metathesis



Hydroboration-oxidation

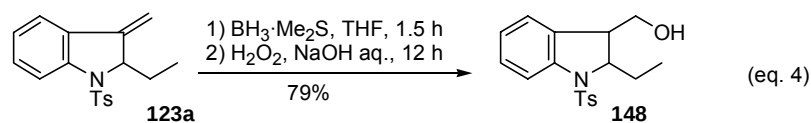
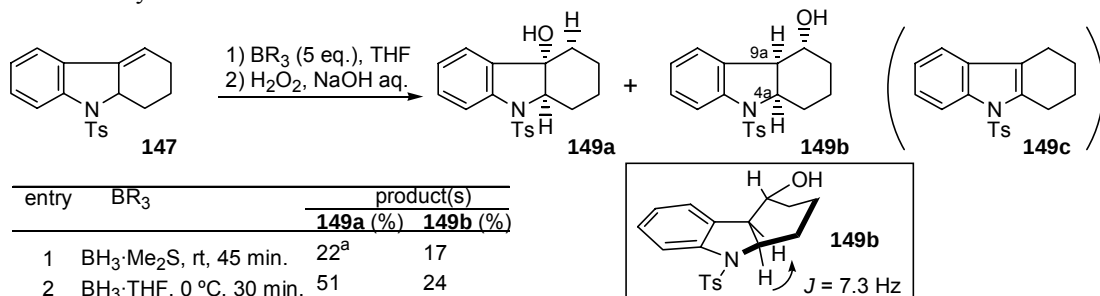


Table 12. Hydroboration-oxidation of 147.

entry	BR ₃	product(s)	
		149a (%)	149b (%)
1	BH ₃ ·Me ₂ S, rt, 45 min.	22 ^a	17
2	BH ₃ ·THF, 0 °C, 30 min.	51	24
3	9-BBN, 50 °C, 1 h	-	0 ^b
4	Thexyl-BH ₂ , rt, 3 h	-	83



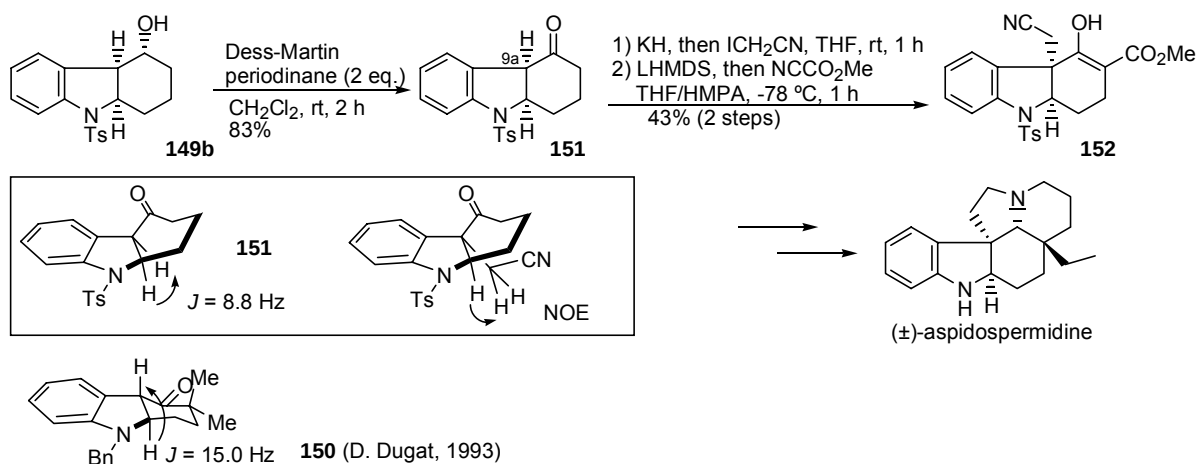
a) Indole (149c) was also obtained in 22% yield.

b) Substrate was recovered in 73% yield.

せず、73% の収率で原料を回収した (entry 3)。一方、147 と Thexyl-BH₂ の THF 溶液を、室温で 3 時間攪拌したところ、位置選択的に第 2 級アルコール (149b) が 83% の高収率で得られた (entry 4)。149b の H-4a と H-9a の相対立体配置については、¹H NMR において、H-4a と H-9a 間のカップリング定数が 7.3 Hz であること、149b の Dess-Martin 酸化によって得られた 151 の H-4a と H-9a 間のカップリング定数が 8.8 Hz であることから、シスであると決定した (Scheme 57)。なお、H-4a と H-9a がシスで縮環した、4-オキソ-1,2,3,4a,9a-ペンタヒドロカルバゾールの合成例は報告されていないが、H-4a と H-9a がトランスで縮環した化合物 (150) のカップリング定数が 15.0 Hz であることが報告されている。^{58b}

151 は更なる官能基化が可能である (Scheme 57)。151 と、KH の THF 溶液を室温で 15 分攪拌した後、iodoacetonitrile を加えると、151 の 9a 位のシアノメチル化が進行した。さらに、得られた化合物の THF/HMPA (10/1) 溶液 (-78 °C) に LHMDS の THF 溶液を加えた後、methyl cyanoformate を加えると、152 が 2 段階、43% の収率で得られた。152 は aspidospermidine などのインドールアルカロイドの合成中間体になると考えられる。⁵⁸

Scheme 57. Transformation of 149b.



以上、環化異性化反応における、インドリンの 2 位へ導入可能な側鎖、及び、インドリンの 3 位メチレン基の反応性について詳細に検討した結果、筆者の開発したジエンの環化異性化反応は、2,3-ジ置換インドリンを合成するための有用な方法であることが判明した。これらの結果を基に、ジエンの環化異性化反応を鍵反応とする、天然物合成を検討することにした。

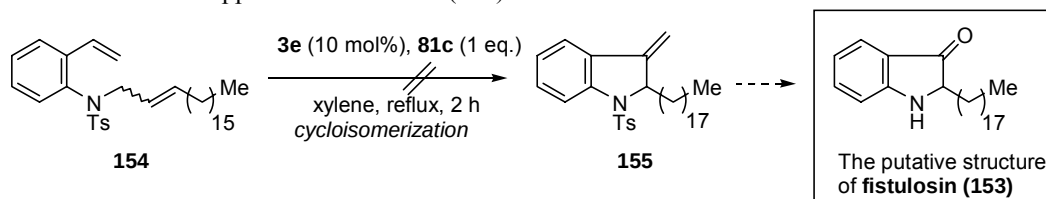
第 3 節 Fistulosin 提唱構造化合物の全合成

Fistulosin (153) は、1999 年、富田らによりネギ (Welsh onion, *Allium fistulosum* L.) の根から単離構造決定された抗菌化合物である。⁵⁹ *Allium* 属 (ネギ属) に分類される野菜は、古くから人類の健康に良いことが知られていた。⁶⁰ 1980 年代から、それらの作物に含まれる化合物の単離構造決定、並びにそれら

の生物活性試験が行われるようになり、*Allium* 属が、作物に病気をもたらす線虫や細菌などに対する、抗線虫、抗細菌作用を持つ化合物（フラボノイド類やアルキルシステインスルフォキシド類）を豊富に含んでいることが分かってきた。例えば、1988 年、多田らは、*Allium grayi* Regel（日本名 ノビル）や *Allium fistulosum* L. var. *caespitosum*（日本名 ワケギ）から単離構造決定した数種の化合物が抗線虫作用を有していると報告している。⁶¹ 一方、富田らにより報告された、fistulosin はほうれん草の萎ちょう病菌（*Fusarium oxysporum*）やナス萎ちょう病菌（*Verticillium dahliae*）に対する抗菌活性を持っている。また、本化合物の MIC（mg/ml, 最小生育阻止濃度）は一般的な殺菌剤である塩素と同程度であり、キュウリつるわれ病の病原菌として知られる糸状菌類をはじめ、種々の糸状菌やバクテリアに対して強い抗菌活性を有している。

従来、農作物には様々な病原菌が存在し、その対策として現在は主に人工合成された農薬が使用されているが、時に、それらは病原菌のみならず、人体や自然界へも大きな影響を与えるものと考えられる。そのため、農薬として機能し、且つ、安全性の高い天然物が求められており、fistulosin は天然由来抗菌物質として期待されている。そこで、筆者は、fistulosin の 3-オキシインドリン骨格に注目し、本化合物が環化異性化反応を鍵反応として合成できると考え、全合成研究に着手した。これまでに、fistulosin の全合成例は報告されていない。

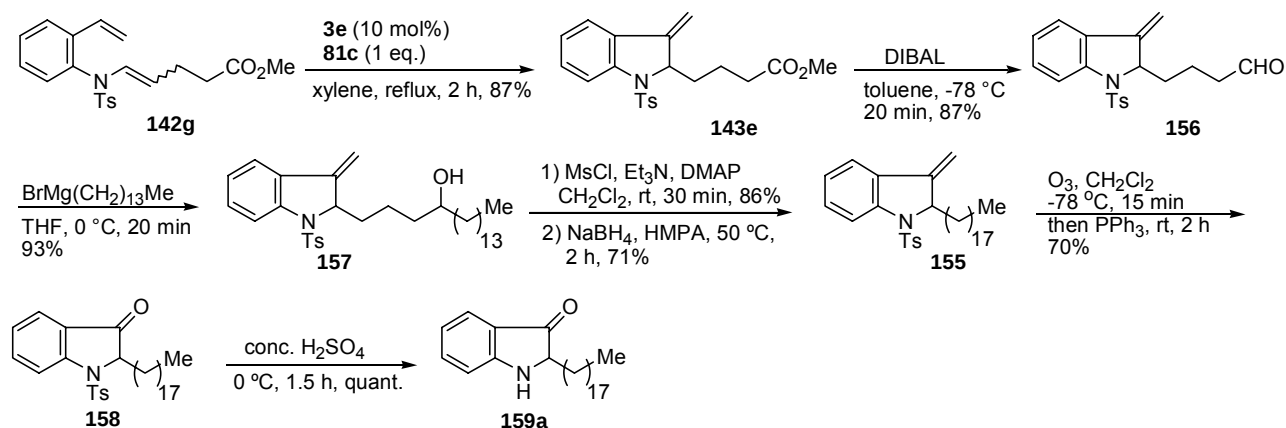
Scheme 58. Initial approach to fistulosin (**153**).



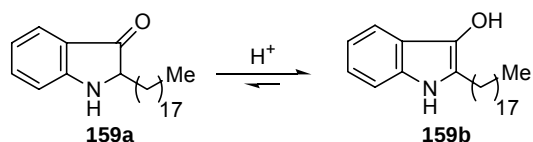
まず、2 位にオクタデシル基を有するインドリン（**155**）を鍵中間体と考え、*o*-ビニルアニリン（**154**）の環化異性化による **155** の合成を検討した（Scheme 58）。ところが、**154** と Grubbs 触媒（**3e**）、ピニロキシトリメチルシラン（**81c**）を、キシレン中 2 時間加熱還流したところ、目的とする **155** は全く得られず、**154** の二重結合がアルキル鎖状に無秩序に移動した異性体混合物を得た。

そこで、アルデヒド（**156**）を中間体とする別の合成法を検討した（Scheme 59）。**156** は、先に述べたように（Scheme 56, eq. 3）、エナミド（**142g**）の環化異性化反応で得られたインドリン（**143e**）を DIBAL で還元し、収率良く得た。**143e** は Grignard 反応を経て、全合成に必要な炭素鎖が導入された第二級アルコール（**157**）へ高収率にて変換された。さらに、**157** の水酸基をメシル化後、NaBH₄ 還元し、**155** を得た。続いて **155** をオゾン酸化に付し、3 位がカルボニル化された化合物（**158**）を得、最後に、濃硫酸を用いて **158** のトシル基を脱保護し、⁶² fistulosin 提唱構造化合物（**159a**）を定量的に得ることに成功した。**159a** は NMR、IR、MS スペクトルを測定するためには十分な純度を持っていたが、溶液中で 3-ヒドロキシインドール（**159b**）に容易に異性化するため（Scheme 60）、⁶³ 粗生成物（**159a**）を富田らが報告しているようにシリカゲルカラムクロマトグラフィーや再結晶によって、さらに精製することは甚だ困難であった。

Scheme 59. Synthesis of 2-octadecyl-3-indolinone (**159a**).

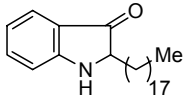
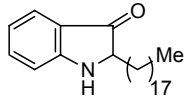
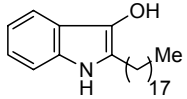
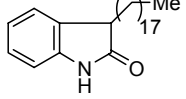


Scheme 60. Tautomerization of **159a** to **159b**.



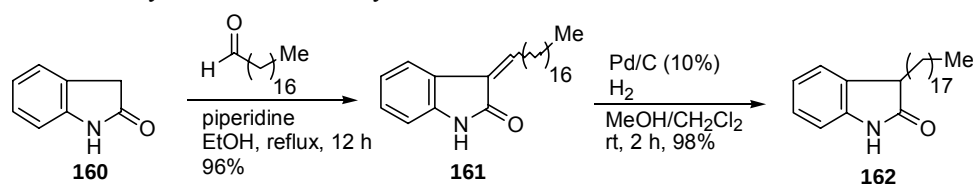
次に、得られた **159a** の物性、及び各種スペクトルデータを富田らが報告している fistulosin (**153**) のスペクトルデータと比較した (Table 13)。まず、IR スペクトルを比較した。合成品 (**159a**) のスペクトルデータは、文献値と類似しており、例えば、カルボニル基の強い吸収は 1675 cm^{-1} に観測された (文献値 1684 cm^{-1})。また、MS スペクトルでは、報告されている特徴的なフラグメントイオン $133\text{ [M-C}_{18}\text{H}_{36}^+]$ が、合成品 (**159a**) のスペクトルにおいても同様に観測された。ところが、合成品 (**159a**) と文献値の ^1H 及び ^{13}C NMR スペクトルを比較したところ、顕著な違いが見られた。例えば、 ^1H NMR スペクトルにおいて、インドリン 2 位のメチンプロトンは、文献値が 2.44 ppm であるのに対し、合成品は 3.75 ppm であった。また、 ^{13}C NMR スペクトルにおいて、3 位のカルボニル炭素は、文献値が 171.5 ppm であるのに対し、合成品は 202.7 ppm にであった。これらの結果から、今回合成した **159a** のスペクトルデータは報告されている fistulosin (**153**) のものと一致せず、天然体 fistulosin は提唱構造以外の構造を有している事が判明した。

Table 13. Comparisons of spectral data of **153**, **159a**, **159b** and **162**.

	 fistulosin (153) (reported)	 159a (synthetic)	 159b (synthetic)	 162 (synthetic)
state	white crystal mp 80-83 °C (CHCl ₃)	orange solid mp 100-102 °C	yellow needle mp 107-108 °C (<i>n</i> -hexane/AcOEt)	colorless prism mp 95-96 °C (hexane)
IR (cm ⁻¹)	1684 (film)	1675 (neat)	1674 (neat)	1698 (neat)
MS (EI)	385 (M ⁺), 133	385 (M ⁺), 161, 133, 84, 18	385 (M ⁺), 383, 172, 146, 18	385 (M ⁺), 146, 18
¹ H NMR (CDCl ₃)	10.8 (brs, 1H, NH) 8.8 (d, 1H, J = 8.37 Hz, CH) 8.1 (d, 1H, J = 8.12 Hz, CH) 7.6 (t-like, 1H, CH) 7.1 (t-like, 1H, CH) 2.44 (t-like, 1H, CH) 1.74 (m, 2H, CH ₂) 1.63 (m, 2H, CH ₂) 1.4 (m, 2H, CH ₂) 1.25 (brs, 28H, CH ₂) 0.88 (t-like, 3H, CH ₃)	7.61 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.44 (dd, 1H, J = 8.2, 7.1 Hz) 6.88 (d, 1H, J = 8.6 Hz) 6.82 (dd, 1H, J = 7.3, 7.3 Hz) 4.70 (brs, 1H) 3.75 (dd, 1H, J = 8.4, 4.2 Hz) 1.83-1.96 (m, 1H) 1.55-1.64 (m, 1H) 1.25-1.40 (m, 32H) 0.88 (t, 3H, J = 6.8 Hz)	7.56 (d, 1H, J = 7.7 Hz) 7.49 (ddd, 1H, J = 8.1, 8.1, 0.9 Hz) 6.95 (d, 1H, J = 8.2 Hz) 6.78 (dd, 1H, J = 7.1, 7.1 Hz) 6.08 (brs, 1H) 1.84-1.90 (m, 1H) 0.99-1.31 (m, 34H) 0.88 (t, 3H, J = 6.4 Hz)	8.63 (brs, 1H) 7.22-7.26 (m, 2H) 7.02 (dd, 1H, J = 7.2 Hz) 6.91 (m, 1H) 3.47 (m, 1H) 1.96 (m, 2H) 1.23-1.41 (m, 32H) 0.88 (t, 3H, J = 6.8 Hz)
¹³ C NMR (CDCl ₃)	171.5 (s) 142.5 (s) 135.8 (d) 131.9 (d) 122.7 (d) 120.7 (d) 113.7 (s) 38.9 (s) 32.1 (s) 29.05-29.92 (m) 25.9 (d) 23.4 (s) 14.3 (s)	202.74 161.31 136.94 124.49 121.47 118.85 112.56 64.25 32.04 31.90 29.34-29.68 (m) 25.80 22.67 14.10	204.57 162.00 138.06 124.16 121.54 118.27 111.97 72.51 32.00 31.94 29.33-29.78 (m) 22.95 22.70 14.13	180.73 141.57 129.91 127.72 124.10 122.17 109.66 46.11 31.90 30.53 29.56-29.67 (m) 29.34 25.77 22.67 14.10

次に、天然体 fistulosin の真の化学構造を解明するため、他の構造の候補として **159b** と **162** を考えた。**159a** の 3-ヒドロキシインドール (**159b**) への異性化は、酢酸エチルと酸性水溶液 (H₂SO₄ もしくは HCl) の混合溶媒中、室温で 1 時間攪拌すると、ほぼ定量的に進行した。再結晶で得られた **159b** は安定な黄色結晶であった。X 線結晶構造解析が可能な結晶を得ることはできなかったが、**159b** の各種機器データ (¹H NMR、¹³C NMR、IR、MS、¹H-¹H COSY、HMQC、HMBC、EA) は **159b** の構造を支持した。また、(**159a**) の 2 位と 3 位の置換基が入れ替わった化合物 (**162**) は、Overman らの報告を参考に、オキシインドールから収率良く合成した (Scheme 61)。⁶⁴ しかしながら、3-ヒドロキシインドール (**159b**) とオキシインドール (**162**) の各種機器データも、報告されている fistulosin (**153**) のデータと一致しなかった。今後、天然体 fistulosin の構造解明が待たれる。

Scheme 61. Synthesis of 3-octadecyloxindole.



以上、筆者は、Grubbs 触媒 (3e) とビニロキシトリメチルシラン (81c) を用いるジエンの環化異性化反応を鍵反応として、天然物 fistulosin 提唱構造化合物 (159a) の初めての全合成に成功した。今後は、本法を用いて更に複雑な天然物や生物活性化合物の合成を検討する予定である。

第4章 触媒活性種の解明

第1節 序節

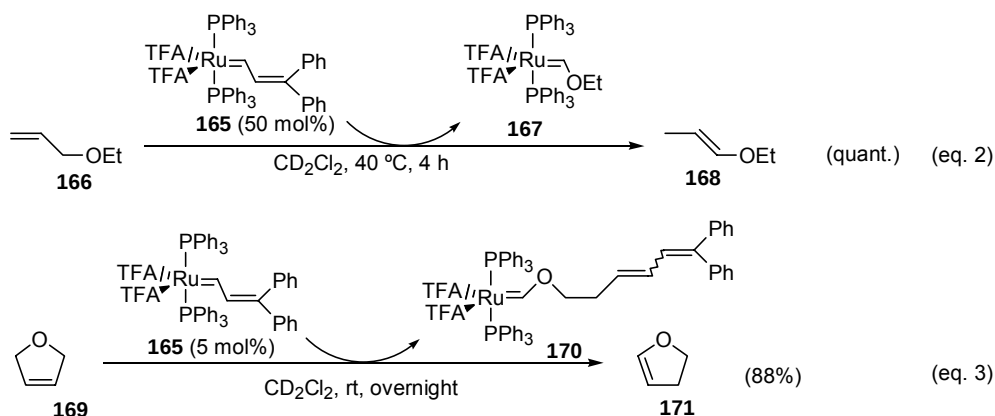
第1章、第2章で記述したように筆者は、第二世代 Grubbs 触媒 (3e) とビニロキシトリメチルシラン (81c) を用いる選択的末端二重結合異性化及び、ジエンの環化異性化反応を見い出した。そこで次に、反応系中で 3e と 81c から生成する活性種の構造解明を検討した。活性種の候補として、ルテニウムヒドリド錯体が考えられる。

ルテニウムカルベン錯体からルテニウムヒドリド錯体が生成する例は、既にいくつか報告されている (Scheme 62)。⁶⁵ 1995 年、Grubbs らは、錯体 (163) を室温下、¹H NMR を用いて観察すると、163 のカルベンに相当するピークが徐々に消失すると共に、-17.5 ppm に新たなピークが観測され、さらに数日経ると -17.5 ppm のピークが消失することから、163 は、室温で、164 のようなルテニウムヒドリド錯体を経由し、徐々に低原子価ルテニウムに変換されると考察している (eq. 1)。^{65a} また、錯体 (165) と 166 を加熱還流すると、Fischer 型カルベン錯体 (167) とエノールエーテル (168) が得られ、165 を 169 と加熱還流すると、170 と 171 が得られることを報告した。本反応では、系中で 165 からわずかに生成した何らかのルテニウムヒドリド錯体が、166 もしくは 169 の二重結合異性化を進行させ、生成した 168 もしくは 171 が、それぞれ錯体 (165) と反応して、対応する 167 や 170 を生成したと推測されている (eqs. 2,3)。^{65a} 続いて、1999 年、同グループは、ルテニウムカルベン錯体 (172) の溶液中での分解を ¹H NMR を用いて観測し、*trans*-3-ヘキセン、ルテニウムカルベン錯体 (174) と、構造不明なルテニウムヒドリド錯体 (δ -7 ppm) の生成を確認している。*trans*-3-ヘキセンは、二分子の 173 から生成し、174 は、*trans*-3-ヘキセンがヒドリド錯体によって異性化して生成した 2-ヘキセンと、172 とのカルベン交換で生成したと考えられる。^{65b}

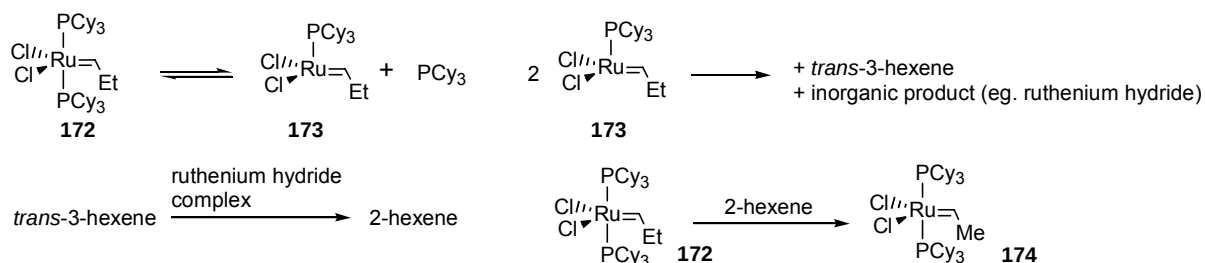
さらに、2002 年、Grubbs らはルテニウムカルベン触媒 (2c 及び 3e) が 40 のような電子豊富オレフィンと反応して、対応する Fischer 型カルベン錯体 (2d 及び 3f) に変換されたと報告している (eqs. 4, 5)。^{65c} 2d の構造は X 線結晶構造解析により決定されており、本錯体はメタセシス活性を持つ。また、2d をベンゼン中加熱するとルテニウムヒドリド錯体 (39a) が得られ、39a の構造を X 線結晶構造解析により決定しているが、3f のルテニウムヒドリド錯体への変換については述べていない。

そして、筆者が本研究を開始した時点では報告されていなかったが、2004 年、Grubbs らは、ルテニウムメチリデン錯体 (175) をベンゼン中、55 °C で加熱すると、ルテニウムヒドリド錯体 (176) が得られ、本錯体が二重結合異性化活性を有することを明らかにした (eqs. 6,7)。^{65d} 第二世代 Grubbs 触媒 (3e) を用いるメタセシスの活性種はルテニウムメチリデン錯体 (175) であるため、Grubbs らは、ルテニウムヒドリド錯体 (176) がオレフィンメタセシスで競争的に起こる二重結合異性化を促進する活性種の一つであると考察している。さらに 2005 年、Grubbs らは、反応系に 1,4-ベンゾキノンを追加することにより、副反応である二重結合異性化を抑制し、メタセシスを効率よく進行させることに成功している (Scheme 63)。^{65e}

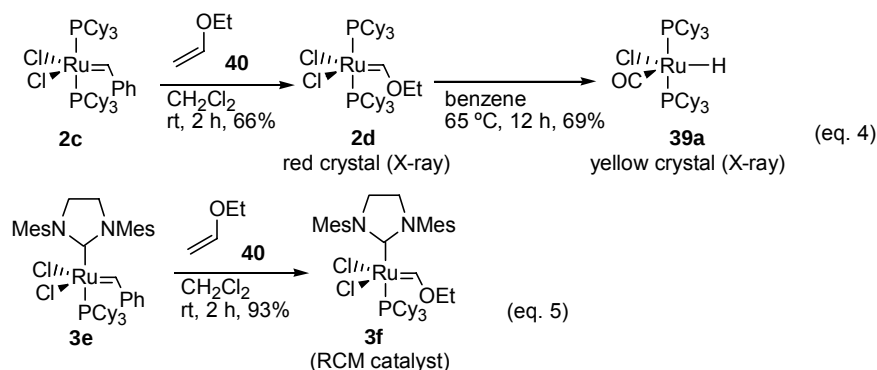
Grubbs (1995)



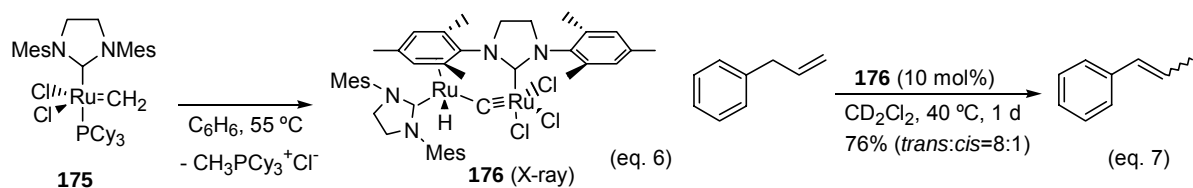
Grubbs (1999)



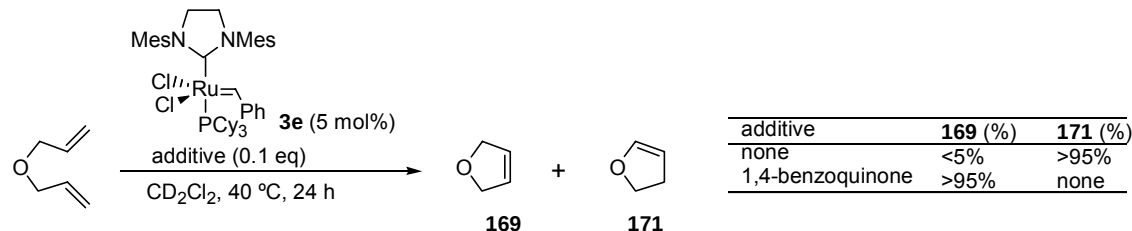
Grubbs (2002)



Grubbs (2004)



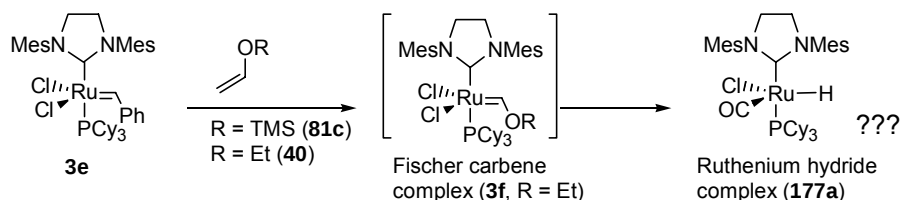
Scheme 63. Prevention of undesirable isomerization during olefin metathesis.



このような背景の下、筆者は、次のような作業仮説を立てた (Scheme 64)。

1. ルテニウムカルベン錯体 (3e) は電子供与性オレフィンであるビニルエーテル (81c または 40) とカルベン配位子を交換し、Fischer 型カルベン錯体 (例えば 3f) を生成する。
2. Fischer 型カルベン錯体は反応系中でルテニウムヒドリド錯体、例えば 177a に変換される。
3. 177a が二重結合異性化やジエンの環化異性化を促進する。

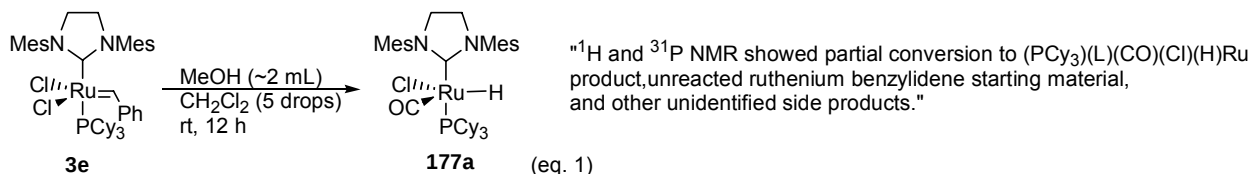
Scheme 64. Working hypothesis.



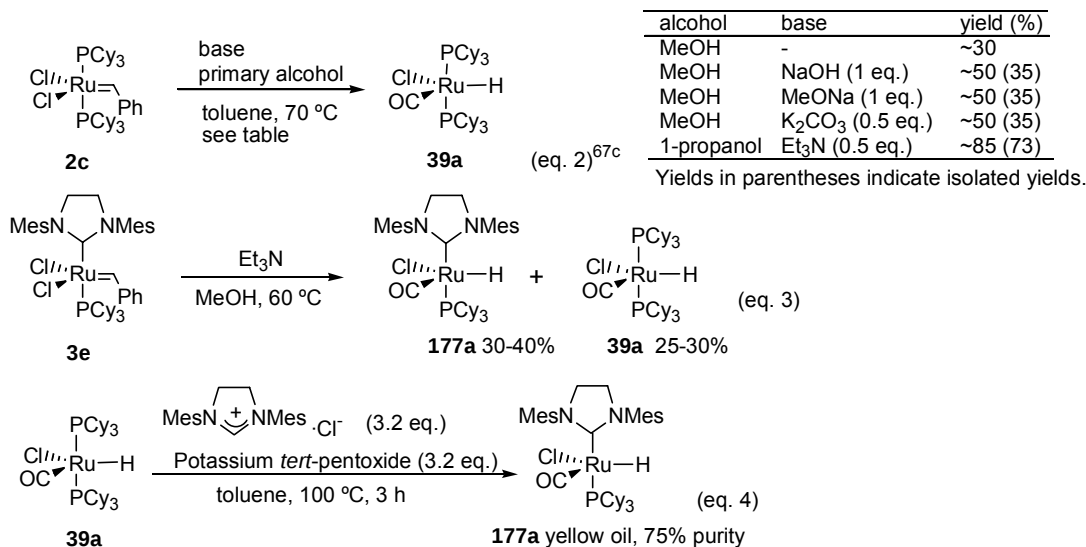
ルテニウムヒドリド錯体 (177a) の合成例は現在 2 例報告されている (Scheme 65)。⁶⁶ 2003 年、Grubbs らは、第二世代 Grubbs 触媒 (3e) とメタノールを、塩化メチレン中室温で 12 時間攪拌すると、錯体 177a が未反応の 3e と構造不明な化合物との混合物として得られることを報告した。^{66a} 一方、同年、Mol らは、3e とトリエチルアミンを、メタノール中 60 °C で攪拌すると、177a が 39a との混合物として 30-40% の収率で得られることと、177a は室温でオイル状であり、ほとんどの有機溶媒に非常に溶けやすいため、177a の再結晶は困難であることを報告している。同論文で Mol らは、錯体 (39a) のリガンド交換で得られた粗生成物のペンタン溶液を、-78 °C に冷却して得られる沈殿をろ取するという別法により、75% の純度を持つ 177a が得られたと報告している。^{66b}

Scheme 65. Synthesis of ruthenium hydride complex (**177a**).

Grubbs (2003)



Dinger and Mol (2003)



上記作業仮説を確認するために、最初に NMR 実験を開始した。

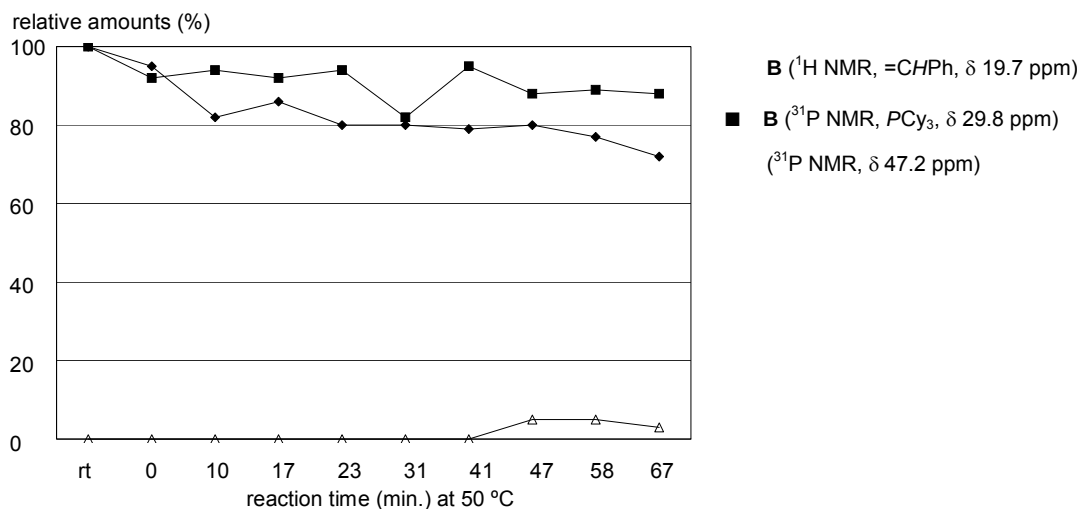
第 2 節 NMR を用いる反応追跡

筆者の見出した錯体 (**3e**) と **81c** を用いる二重結合異性化やジエンの環化異性化反応は、アルゴン雰囲気下、脱気した溶媒を使わない通常のシュレンクテクニックで行っているため、同様な条件下、活性種解明を検討した。

< NMR 実験 1 (Figure 7) >

まず、錯体 (**3e**) の熱による経時変化を ^1H 及び ^{31}P NMR を用いて追跡した。反応系中の化合物を定量するため、 ^1H NMR では内部標準として、1,2;5,6-dibenzanthracene (6.3 μmol) を用い、 ^{31}P NMR では外部標準として、aq. H₃PO₄ (85%) を用いた。**3e** (6.3 μmol) の重トルエン溶液 (0.75 mL) を 50 $^{\circ}\text{C}$ に加熱後、**3e** のカルベンプロトンのピーク (19.7 ppm) とリンのピーク (29.8 ppm) が徐々に減少し、約 1 時間後には 70-90% となり、わずかであるが新たなリンのピーク (47.2 ppm) の出現が観測された。

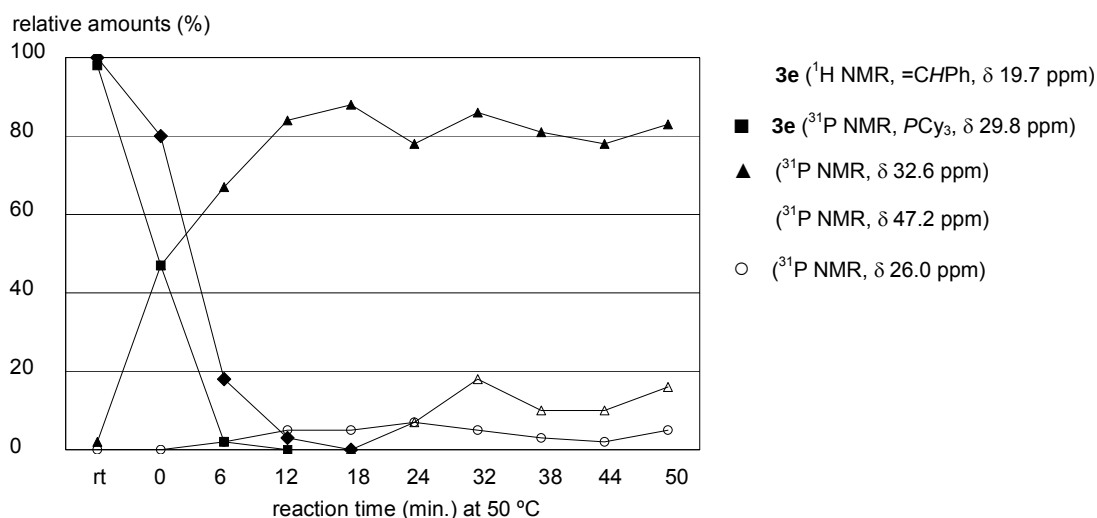
Figure 7. Decomposition of **3e** in toluene-*d*₈ at 50 °C.



< NMR 実験 2 (Figure 8) >

次に、**3e** (6.3 μmol) と **81c** (0.13 mmol) の重トルエン溶液 (0.75 mL) の経時変化を観察した。室温では、**3e** は全く変化しなかったが、50 °C に加熱すると、12 分後、**3e** のカルベンプロトンのピーク (19.7 ppm) とリンのピーク (29.8 ppm) が完全に消失し、新たなリンのピーク (32.6, 47.2, 26.0 ppm、積分比 79:12:5) が現われた。¹H NMR において、カルベン錯体に特徴的な 10 ppm 以上のピークや、ヒドリド錯体に特徴的な 0 ppm 以下のピークが観測されなかったことから、錯体 (**3e**) は **81c** と反応して、ほぼ定量的に新しい錯体 (³¹P NMR δ 32.6 ppm) に変換され、その錯体はカルベン錯体やヒドリド錯体ではないと推測した。

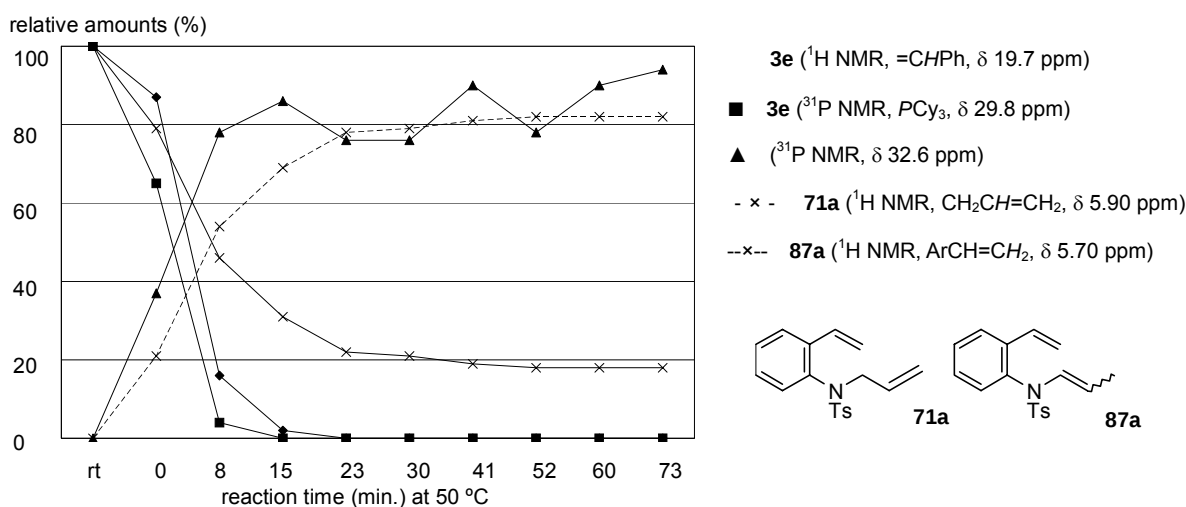
Figure 8. Reaction of **3e** with **81c** in toluene-*d*₈ at 50 °C.



< NMR 実験 3 (Figure 9) >

さらに、先の反応条件 (NMR 実験 2) に基質 (**71a**) (0.13 mmol) を加え、同様に経時変化を観察した。 **3e** は、基質が存在しない実験 (NMR 実験 2, Figure 8) と同様、 50 °C に加熱後、 14 分程度で新しい錯体 (^{31}P NMR δ 32.6 ppm) にほぼ定量的に変換され、 **71a** は、錯体の変化に伴って、ほぼ定量的に異性体 (**87a**) に変換された。

Figure 9. Reaction of **71a** in the presence of **3e** and **81c** in toluene- d_8 at 50 °C.



< 考察 >

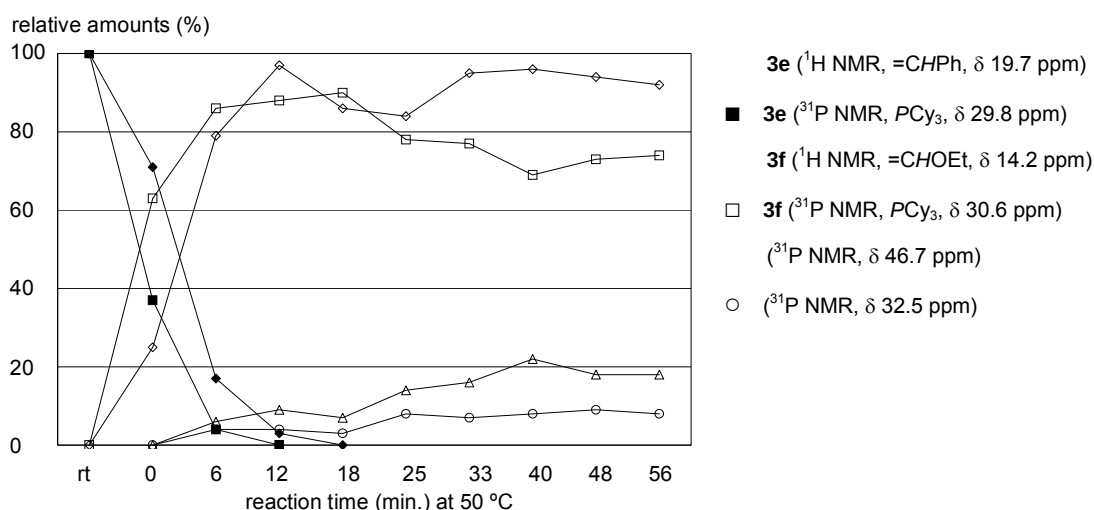
以上の結果から、新しいルテニウム錯体 (^{31}P NMR δ 32.6 ppm) が、二重結合異性化を促進していると考えた。そこで、錯体 (**3e**) (5 mol%)、 **81c** (20 eq.) の重トルエン溶液を 50 °C で 30 分間加熱し、NMR で新しい錯体 (^{31}P NMR δ 32.6 ppm) の生成を確認後、基質 (**71a**) の重トルエン溶液を加えてさらに 50 °C で 1.5 時間加熱したところ、 **87a** が 13% の低収率で得られた。よって、本 NMR 実験で観測された新規錯体の異性化活性は非常に低いことが判明し、この錯体は、Grubbs らが提唱している反応機構 (Scheme 62, eq. 1) に従ってルテニウムヒドリド錯体から生成した低原子価ルテニウム錯体である可能性が示唆された。

そこで、錯体 (**3e**) とエチルビニルエーテル (**40**) を用いると、二重結合異性化、環化異性化の反応速度が低下したことを踏まえ (第 1 章、第 2 章)、電子豊富オレフィンとして、ビニロキシトリメチルシラン (**81c**) の代わりに **40** を用いれば、錯体 (**3e**) が **40** と反応し、Fischer 型カルベン錯体 (**3f**) へと変換され、さらに、活性種として想定されている、ルテニウムヒドリド錯体へ変換される反応速度は低下すると予想した (Scheme 64)。次に、 **81c** の代わりに **40** を用いて、Fischer 型カルベン錯体 (**3f**) 及び、ルテニウムヒドリド錯体の生成を確認することにした。

< NMR 実験 4 (Figure 10) >

錯体 (**3e**) (6.3 μmol)、**40** (0.13 mmol) を加えた重トルエン溶液 (0.75 mL) の経時変化を ^1H 及び ^{31}P NMR を用いて観察した。50 $^{\circ}\text{C}$ に加熱してから 15 分後、**3e** のカルベンプロトンのピーク (19.7 ppm) 及びリンのピーク (29.8 ppm) が消失し、新たなカルベンプロトンのピーク (14.2 ppm) 及びリンのピーク (30.6 ppm) が現れた。これらの新しいピークは Grubbs らが報告している Fischer 型ルテニウムカルベン錯体 (**3f**) のデータ (Scheme 62, eq. 5) と一致し、**3e** は **3f** にほぼ定量的に変換されていることが判明した。さらに加熱を続けたところ、 ^{31}P NMR において、**3f** 由来のピーク (30.6 ppm) の積分値の現象に伴って、わずかであるが 46.7 ppm と 32.5 ppm に新たなピークが出現した。

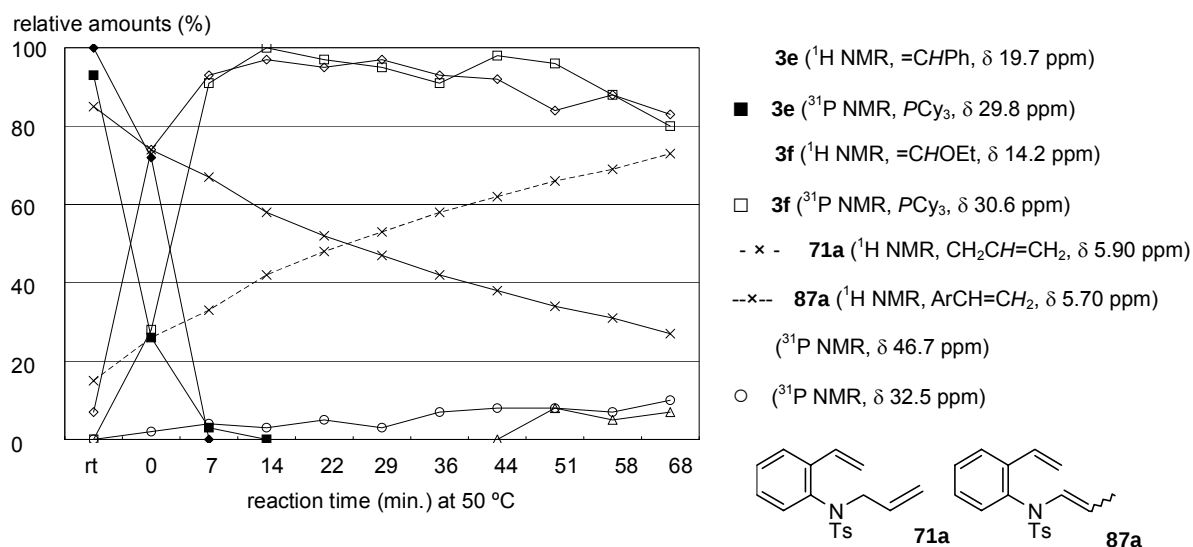
Figure 10. Reaction of **3e** with **40** in toluene- d_8 at 50 $^{\circ}\text{C}$



< NMR 実験 5 (Figure 11) >

次に、錯体 (**3e**) とエチルビニルエーテル (**40**) を用いる反応条件に基質 (**71a**) (0.13 mmol) を加え、同様に経時変化を観察した。**3e** は基質が存在しない実験 (NMR 実験 4) と同様に定量的に **3f** に変換された。一方、**71a** は、加熱後、1 時間かけて徐々に異性体 (**87a**) に変換された。

Figure 11. Reaction of **71a** in the presence of **3e** and **40** in toluene-*d*₈ at 50 °C.

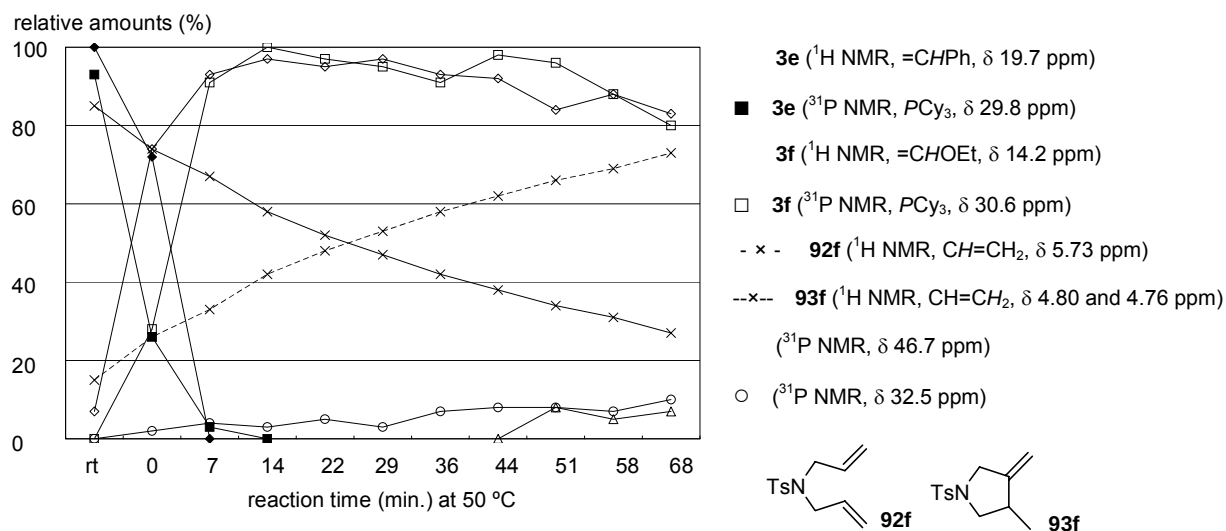


< NMR 実験 6 (Figure 12) >

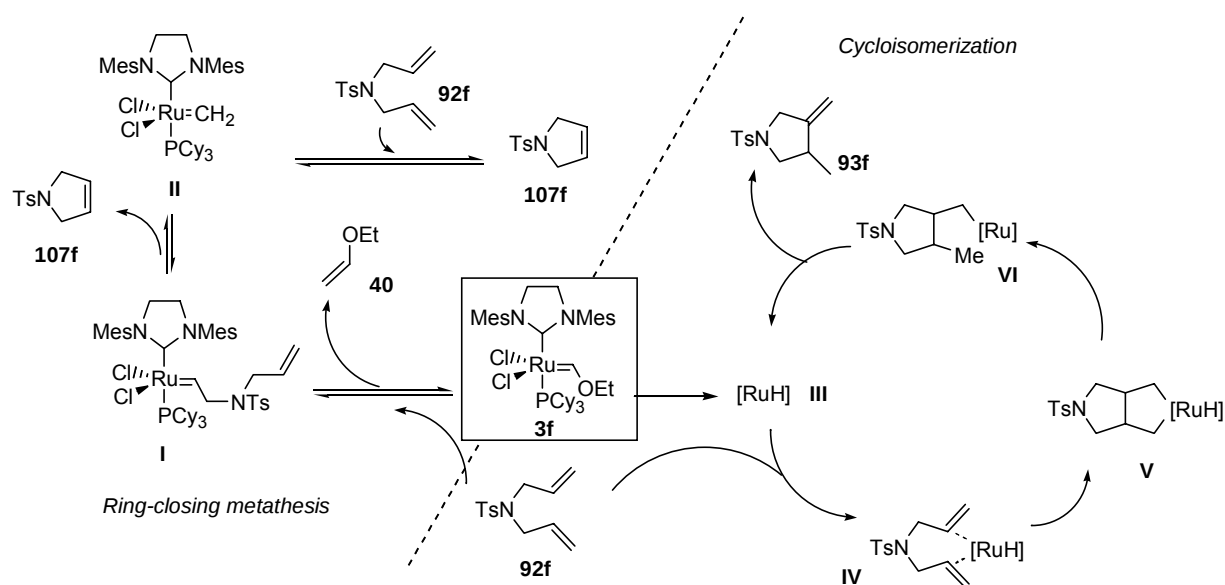
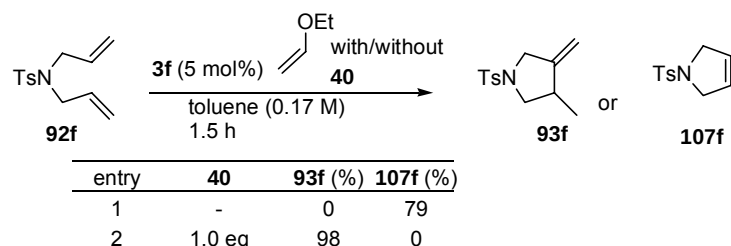
さらに、**71a**の代わりにジエン (**13f**)を用いたところ、**3e**についてはNMR 実験 5と同様の変化が観測され、**13f**は、加熱後、1時間かけて徐々に環化異性化体 (**14f**)に変換された。

これらの結果から、Fischer 型カルベン錯体 (**3f**)が二重結合異性化や環化異性化を触媒する錯体であるかのように考えられる。しかし、**3f**は Grubbs らによってメタセシス活性を有していることが報告されているが、二重結合異性化や環化異性化活性を有していることは報告されていない (Scheme 62, eq. 5)。そこで、**3f**を別途合成し、さらに検討した。

Figure 12. Reaction of **92f** in the presence of **3e** and **40** in toluene-*d*₈ at 50 °C



錯体 (3f) は、錯体 (3e) とエチルビニルエーテル (40) を、脱気した塩化メチレン中加熱還流し、溶媒を減圧留去することで定量的に合成できた。得られた錯体の各種機器データ (^1H NMR, ^{31}C NMR, ^{31}P NMR, LRMS) は Grubbs らが報告している 3f の機器データ (Scheme 62, eq. 5) とほぼ一致した。得られた 3f とジエン (92f) をトルエン中、50 °C で 1.5 時間攪拌したところ、RCM 体である 107f が 79% の収率で得られたことから、3f は、Grubbs らが報告したようにメタセシス活性を有しており、環化異性化活性を持っていないことが判明した (Table 14, entry 1)。一方、同じ反応条件に 1 等量の 40 を加えたところ、環化異性化体 (93f) が 98% の収率で得られた (entry 2)。1 等量の 40 を用いた際に RCM が進行せず、環化異性化が進行した理由は次のように推測される (Scheme 66)。40 を加えない条件では (Table 14, entry 1) まず、3f が 92f と反応し、エチルビニルエーテル (40) と中間体 (I) を生成し、次に、I がメタセシスの活性種である中間体 (II) を生成し、メタセシスの触媒サイクルが成立する。一方、1 等量の 40 を加える条件では (Table 14, entry 2) 3f から I への平衡反応が生成系へ偏らず、RCM の反応速度が低下し、3f からわずかに生成した、ルテニウムヒドリド錯体 (III) が環化異性化を促進したと考えられる。そこで、活性種と想定されているルテニウムヒドリド錯体が、空気中の湿気や酸素によって直ぐに分解するために NMR 実験によるその構造証明が困難となっていると予想し、次に、酸素と水分濃度が 1.0 ppm 以下のグローブボックス内での実験を検討した。



第3節 グローブボックス内での実験

本節では全ての実験操作（反応、溶媒の減圧留去、及び、NMR tube の調製）をグローブボックス内で行った。

最初に Fischer 型カルベン錯体（**3f**）の熱による変化を検討した。**3f** をトルエン中 50 °C で 1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣の NMR を測定したところ、先の NMR 実験 4（Figure 10）で観測された、**3f** の熱による変化は観測されなかったが（Table 15, entry 1）反応温度を 110 °C にしたところ、黄色アモルファス状残渣が得られ、その NMR スペクトルは **3f** のデータと全く違うものであった（Table 15, entry 2）。¹H NMR (C₆D₆) において、一般的にルテニウムヒドリド錯体に特徴的な、高磁場のピーク（-24.79 ppm）が観測され、³¹P NMR (C₆D₆) では、新しいピーク（46.7 ppm）が観測された。また、IR スペクトルを測定したところ、CO の吸収が 1897 cm⁻¹ に観測された。これらのスペクトルデータは、ルテニウムヒドリド錯体（**177a**）の文献値と一致していた（Figure 13）。**177a** は、グローブボックス中では、乾固した状態で、室温で 1 週間放置してもほとんど分解しないが、グローブボックス中から大気中に取り出すと直ちに分解した。この分解は、空気中の酸素や湿気によると推測される。また、これら二つの反応条件に 10 当量のエチルビニルエーテル（**40**）を加えてもそれぞれの結果に変化がなかったことから（Table 15, entries 3, 4）**177a** は、**3f** の熱分解によって生成したと考えられる。

次に、錯体（**3e**）から直接 **177a** が得られないかと考えた。**3e** をトルエン中 110 °C で 1 時間攪拌しても **177a** は得られなかったが、同じ反応条件に **40** を加えると **177a** が定量的に得られた（Table 16）。ここまでの結果を、スキーム 67 にまとめた。

Scheme 67. Reaction of **3e** and Fischer carbene complexes (**3f**).

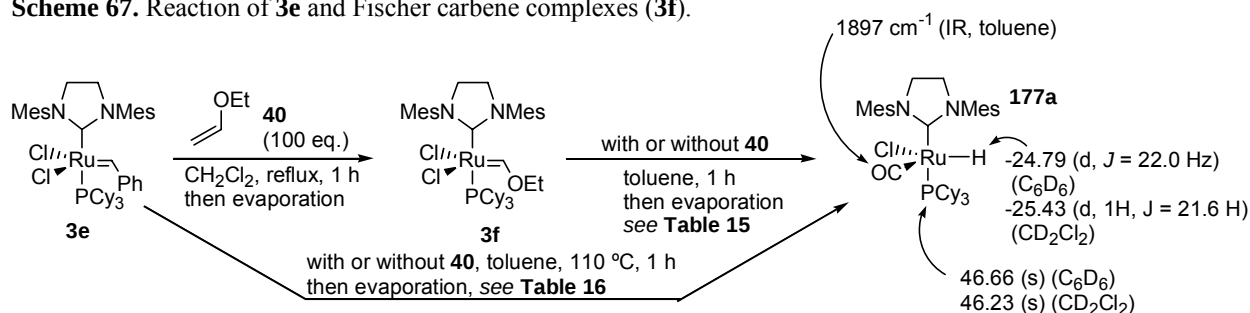


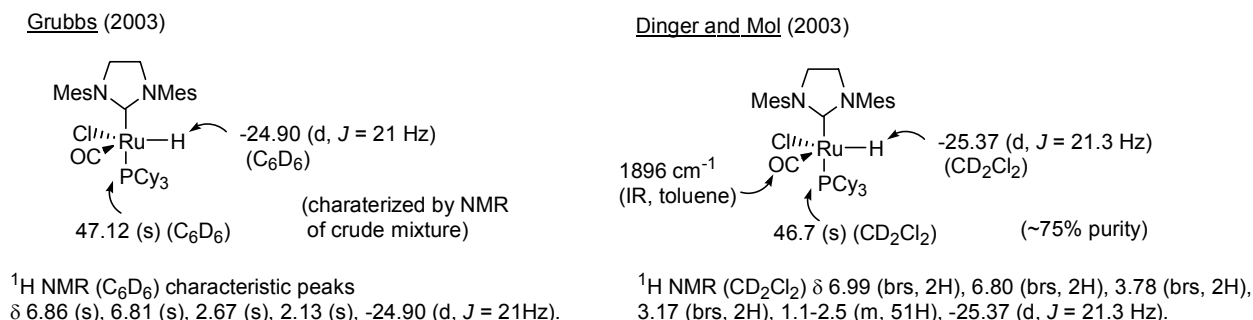
Table 16. Reaction of Grubbs carbene (**3e**).

entry	40 (eq.)	product
1	0	partial decomp. of 3e
2	1	177a (quant.)

Table 15. Reaction of Fischer carbene (**3f**).

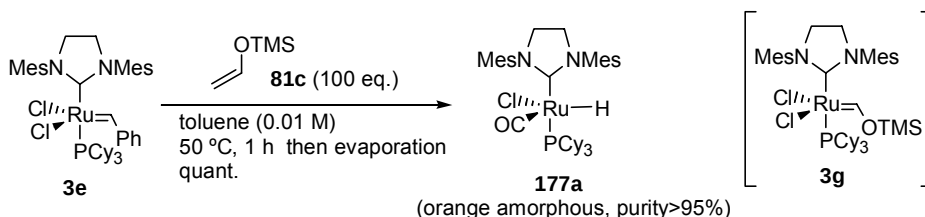
entry	40 (eq.)	temp. (°C)	product
1	0	50	no reaction
2	0	110	177a (quant.)
3	10	50	no reaction
4	10	110	177a (quant.)

Figure 13. Spectral data of the ruthenium hydride complex (**177a**).



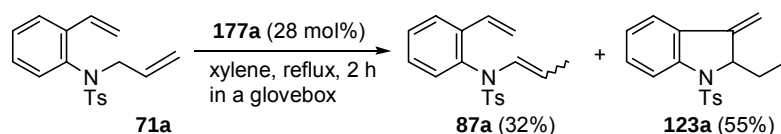
さらに、筆者の見出した、二重結合異性化、及びジエンの環化異性化は、ビニロキシトリメチルシラン (**81c**) を用いた時に **40** を用いた時よりもスムーズに進行するため、錯体 (**3e**) と **81c** を、トルエン中 50°C で 1 時間加熱したところ、錯体 (**177a**) が定量的に得られた。**177a** は非常に高純度であり、 ^{31}P NMR において、単一のピークのみが確認された。本錯体は、**3e** と **81c** が反応して生成した不安定な Fischer 型ルテニウムカルベン錯体 (**3g**) が、熱分解して生成したと考えられる (Scheme 68)。

Scheme 68. Reaction of **3e** with **81c**.



次に、得られたルテニウムヒドリド錯体 (**177a**) の二重結合異性化、及び、環化異性化活性を確認するため、基質 (**71a**) と錯体 (**177a**) のキシレン溶液を 2 時間加熱還流したところ、二重結合異性化体 (**87a**) と環化異性化体 (**123a**) がそれぞれ 32%、55% 収率で得られた。従って、**177a** は二重結合異性化、及び、ジエンの環化異性化活性を有していることが分かった (Scheme 69)。

Scheme 69. Olefin isomerization and cycloisomerization using **177a**.



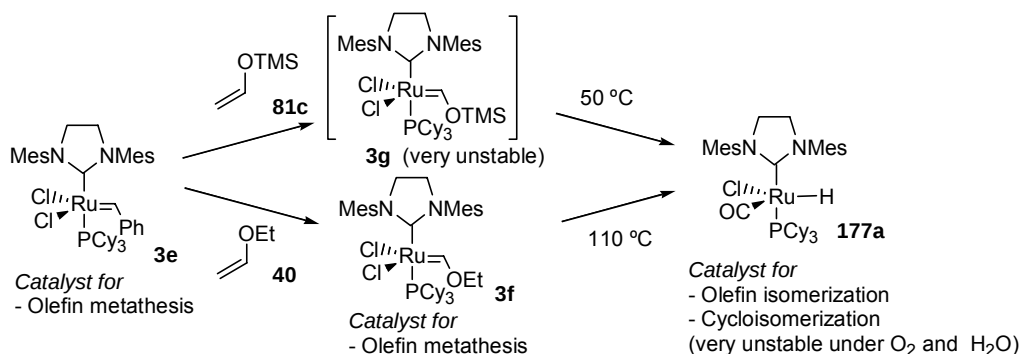
以上の結果から次のことが判明した (Scheme 70)。

1. 二重結合異性化、及び、ジエンの環化異性化を促進する活性種は、ルテニウムヒドリド錯体 (**177a**) である。
2. ビニロキシトリメチルシラン (**81c**) とエチルビニルエーテル (**40**) を用いたときの反応速度の違い。

いは、中間体である Fischer 型ルテニウムカルベン錯体 (3g または 3f) の熱に対する安定性によって説明される。50 °C で、3f は安定であるのに対し、3g は不安定であり、直ちに活性種 (177a) に変換されるためである。

3. 3f は メタセシス活性を持っているが、過剰の 40 が存在すると、メタセシスは阻害される。

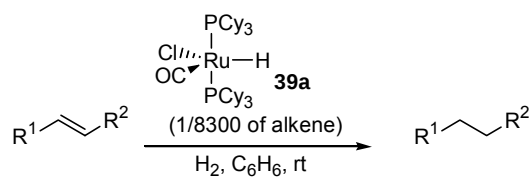
Scheme 70. Summary: Conversions of 3e to ruthenium hydride complex (177a).



筆者が開発したルテニウムヒドリド錯体 (177a) の合成法は、共に市販の錯体 (3e) と 81c の溶液を加熱し、揮発性成分と溶媒を減圧留去によって取り除くという簡便な操作で、高純度な 177a を得ることができるという点で、原料合成から 177a の精製に至るまで煩雑な操作を要する Mol らの方法^{66b}に比べて優れている。また、ルテニウムヒドリド錯体 (39a, 177b-d) の反応性については、水素化、異性化を触媒することが既に報告されているが (Scheme 71)、⁶⁷ 177a の反応性についての報告例は現在に至るまで皆無であり、筆者の報告が第 1 例となった。今後も、177a の有する反応性についてさらに検討する必要がある。

Scheme 71. Recent report about the reactions using ruthenium hydride complexes.

Hydrogenation (Yi, 1999)

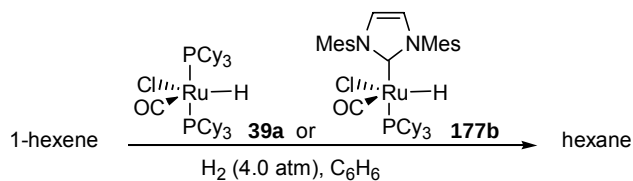


alkene	product	H ₂ (atm)	turnover rate ^a
1-hexene	hexane	4.0	12000 (150 ^b)
allylbenzene	1-phenylpropane	2.0	2000 (390 ^b)
cyclopentene	cyclopentane	1.0	960
cyclooctene	cyclooctane	2.0	2700

a) Turnover rate = (mol of product)/(mol of catalyst)⁻¹h⁻¹.

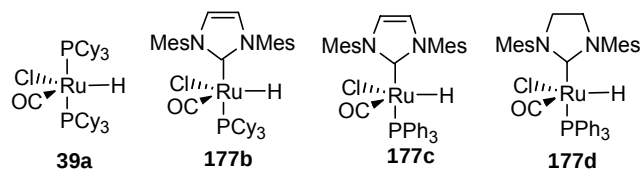
b) Isomerization turnovers.

Hydrogenation (Yi and Nolan, 2001)



temp (°C)	catalyst	turnover rate
20	39a	12000
20	177b	3000
50	39a	15200
50	177b	12600
100	39a	21500
100	177b	24000

Hydrogenation and isomerization (Fogg and Nolan, 2005)



Hydrogenation of cyclododecene^a

Ru	TOF (h ⁻¹) ^b	conv.
39a	740	33
177b	235	8
177c	3228	96
177d	3280	97

a) Conditions: Ru (0.05 mol%), H₂ (140 psi), 80 °C, toluene, 1 h

b) Turnover frequency calculated at 30 min.

Hydrogenation vs isomerization of allylbenzene^a

Ru	propylbenzene (%)	PhCH=CHMe (%)		TOF (h ⁻¹) ^b
		<i>cis</i>	<i>trans</i>	
39a	86	0	9	3440 (360)
177b	94	0	6	3760 (240)
177c	89	0	11	3560 (440)
177d	49	10	37	1960 (1880)

a) Conditions: Ru (0.05 mol%), H₂ (140 psi), 80 °C, toluene, 1 h

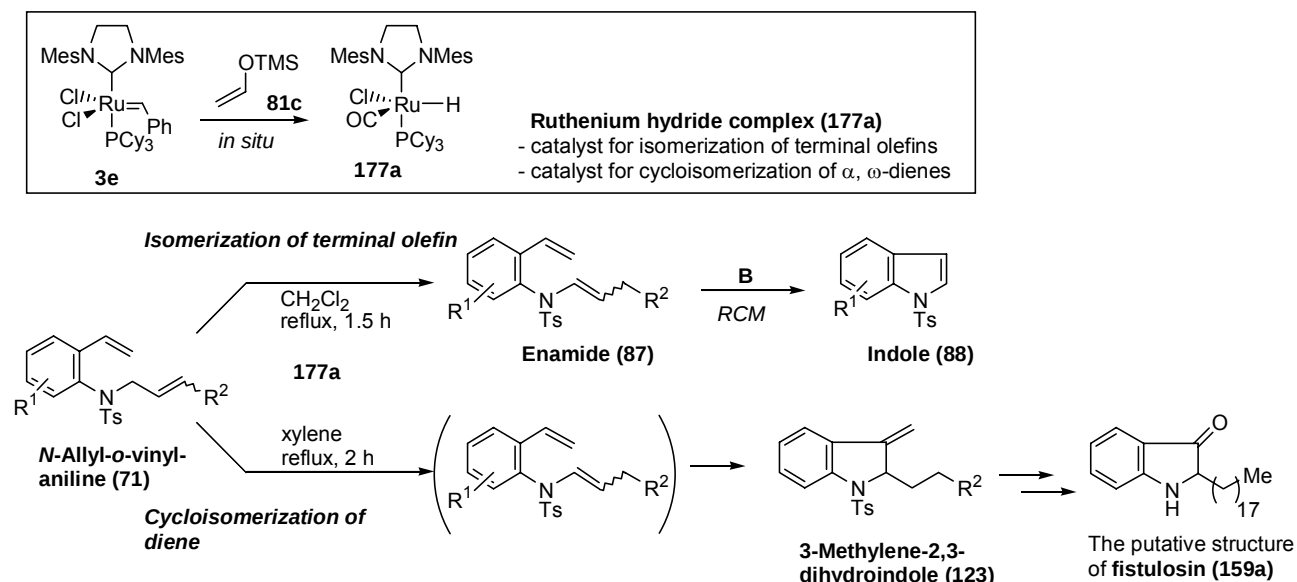
b) TOF values for hydrogenation; TOF values for isomerization are given in parentheses.

総括

筆者は、第二世代 Grubbs 触媒 (**3e**) とビニロキシトリメチルシラン (**81c**) を用いる新反応として、二つの新反応 (末端二重結合の選択的異性化と α, ω -ジエンの環化異性化反応) を世界で初めて見出し、これら新反応を用いて医薬合成中間体として重要な含窒素複素環化合物であるインドール (**88**) 及び、3-メチレンインドリン誘導体 (**123**) の新規合成法の開発に成功した。

また、 α, ω -ジエンの環化異性化反応を鍵反応とする、抗菌活性インドールアルカロイド、fistulosin 提唱構造化合物 (**159a**) の初の合成を行い、天然体 fistulosin が、今回筆者が合成に成功した化合物とは異なる構造を有していることを明らかにした。

さらに、Grubbs 錯体とビニロキシトリメチルシランから、ルテニウムヒドリド錯体 (**177a**) を高純度で得ることに成功し、本錯体が、これまでに報告されていない、二重結合異性化、及び、環化異性化活性を有していることを明らかにした。この結果から、Grubbs 錯体 (**3e**) とビニロキシトリメチルシラン (**81c**) を用いる、二重結合異性化と α, ω -ジエンの環化異性化反応を促進している触媒活性種は、反応系中で生成する、ルテニウムヒドリド錯体 (**177a**) であることを明らかにした。



Experimental Section

The following machines, equipments and reagents were used for experiments.

Melting Point	Yanagimoto micro melting point apparatus (uncorrected)
Infrared Spectrometer ($\nu_{\max}$)	JASCO FT/IR-230 Fourier Transform infrared spectrophotometer
Mass Spectrometer M/S (m/z)	JEOL BU-20 (LR-EI), JEOL HX-110A (LR-FAB, HR-EI, HR-FAB)
Nuclear Magnetic Resonance ^1H NMR	JEOL JNM-GSX 400A spectrometer (400 MHz), JEOL JNM-GSX ECP400 spectrometer (400 MHz) Recorded in CDCl_3 at 25 °C unless otherwise noted, with TMS as an internal standard.
Nuclear Magnetic Resonance ^{13}C NMR	JEOL JNM-GSX 400A spectrometer (100 MHz), JEOL JNM-GSX ECP400 spectrometer (100 MHz) Recorded in CDCl_3 at 25 °C unless otherwise noted.
Nuclear Magnetic Resonance ^{31}P NMR	JEOL JNM-GSX ECP400 spectrometer (161 MHz) Recorded at 25 °C unless otherwise noted, with 80% H_3PO_4 ($\delta = 0$) as an external standard.
Elemental Analysis Anal.	Perkin-Elmer 2400
Column Chromatography	Silica Gel 60N (spherical, neutral) 63-210 μm , Silica Gel 60N (spherical, neutral) 40-50 μm (Kanto)
TLC Plate	TLC plate 1.05715. Silica gel 60 F ₂₅₄ (Merck)
Glovebox	Miwa, DBO-1NKP-TA

Solvents and Reagents

Dichloromethane, THF, toluene.....Kanto
Benzene, Acetonitrile, MeOH.....Kokusan
Dimethylsulfoxide.....Kishida
Vinyloxytrimethylsilane (**81c**).....Aldrich
Ethyl vinyl ether (**40**).....TCI
Grubbs catalysts (**2c** and **3e**)Aldrich
Hoveyda-Grubbs catalysts (**4a** and **4b**)Aldrich

Chapter 1. Selective isomerization of a terminal olefin using Grubbs catalyst.

Preparation of substrates.

85a-c and **85d** were obtained commercially. **71c**^{31j}, **71f**^{31j}, **71h**^{31j}, **71i**^{31j}, **71s**^{31j}, **71t**^{31j}, **80**⁶⁸, **85e**⁶⁹, and **85f**⁷⁰ were prepared according to the reported procedures.

N-Allyl-*N*-*p*-toluenesulfonyl-2-ethenylaniline (**71a**)

To a stirring solution of *N*-*p*-toluenesulfonyl-2-ethenylaniline^{31k} (779 mg, 2.85 mmol) in CH₃CN (63 mL) were added K₂CO₃ (3.94 g, 28.5 mmol) and allyl bromide (0.74 mL, 8.55 mmol), and the mixture was stirred for 12 hours at rt. The solution was filtrated through a celite pad and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained crude residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 20:1) to give **71a** (849 mg, 95%). Mp 65-66 °C (MeOH), colorless needles; ¹H NMR δ 7.64 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 7.59 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.26-7.30 (m, 3H), 7.13 (ddd, 1H, *J* = 7.8, 7.8, 1.5 Hz), 7.04 (dd, 1H, *J* = 17.6, 11.0 Hz), 6.68 (dd, 1H, *J* = 7.8, 1.0 Hz), 5.73 (ddt, 1H, *J* = 16.8, 10.0, 6.8 Hz), 5.73 (dd, 1H, *J* = 17.6, 1.0 Hz), 5.30 (dd, 1H, *J* = 12.0, 1.0 Hz), 4.99 (dd, 1H, *J* = 10.0, 1.5 Hz), 4.97 (dd, 1H, *J* = 17.1, 1.5 Hz), 4.25 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 2.45 (s, 3H); ¹³C NMR δ 143.49, 138.64, 136.66, 136.10, 132.73, 132.38, 129.49, 129.02, 128.49, 127.93, 127.89, 126.03, 119.25, 115.75, 54.76, 21.56; IR (KBr) cm⁻¹ 1340, 1157; LRMS (EI) *m/z* 313 (M⁺+H); HRMS (FAB) calcd for C₁₈H₂₀NO₂S (M⁺+H) 314.1215, found 314.1234; Anal. Calcd for C₁₈H₁₉NO₂S: C 68.98 H 6.11 N 4.47, found: C 69.01 H 6.20 N 4.47.

N-Allyl-*N*-*p*-toluenesulfonyl-2-ethenyl-6-methoxyaniline (**71e**)

To a cooled (0 °C) solution of BrPh₃PMe (6.97 g, 19.5 mmol) in THF (120 mL) under an Ar atmosphere, NaN(TMS)₂ (1.0 M, THF solution, 19.5 mL, 19.5 mmol) was added. The solution was stirred for 1 hour at 0 °C. To the solution was added a solution of commercially available 3-methoxy-2-nitrobenzaldehyde (2.65 g, 14.6

mmol) in THF (20 + 10 mL), and the mixture was stirred for 11 hours at rt. The reaction was quenched by sat. aq. NH_4Cl . The organic compounds were extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 2:1) to give 2-ethenyl-6-methoxynitrobenzene (2.40 g, 92%). Mp 58-59 °C (MeOH), colorless needles; ^1H NMR δ 7.38 (dd, 1H, J = 8.1, 8.1 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.94 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.59 (dd, 1H, J = 17.3, 11.0 Hz), 5.84 (d, 1H, J = 17.3 Hz), 5.47 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 3.89 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 150.67, 140.40, 130.81, 130.69, 129.28, 119.74, 117.76, 111.44, 56.39; IR (KBr) cm^{-1} 1528, 1372, 1065; LRMS (EI) m/z 179 (63%, M^+), 77 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 180.0661, found 180.0651; Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3$: C 60.33 H 5.06 N 7.82, found: C 60.29 H 4.88 N 7.81.

To a solution of 2-ethenyl-6-methoxynitrobenzene (2.40 g, 13.4 mmol) in EtOH (77 mL) were added AcOH (77 mL) and iron powder (2.99 g, 53.6 mmol), and the mixture was refluxed for 6 hours, then cooled to rt. After addition of water and K_2CO_3 to neutralize the aqueous layer, the organic compounds were extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with brine, and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent, the residue was resolved in CH_2Cl_2 (23 mL). To the solution, *p*-toluenesulfonyl chloride (2.57 g, 13.6 mmol) and pyridine (2.74 mL, 33.9 mmol) were added, and the mixture was stirred for 20 hours at rt. After addition of sat. aq. NH_4Cl , the organic compounds were extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 4:1) to give *N-p*-toluenesulfonyl-2-ethenyl-6-methoxyaniline (1.56 g, 38%, 2 steps). Mp 146-147 °C (MeOH), colorless needles; ^1H NMR δ 7.49 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.36 (dd, 1H, J = 17.8, 11.0 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.17 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.16 (dd, 1H, J = 8.5, 7.6 Hz), 6.53 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.24 (brs, 1H), 5.78 (dd, 1H, J = 17.6, 1.0 Hz), 5.35 (dd, 1H, J = 11.2, 1.0 Hz), 3.21 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 154.08, 143.23, 137.53, 136.44, 133.19, 128.76, 127.99, 127.64, 122.24, 117.78, 115.05, 109.18, 54.86, 21.45; IR (KBr) cm^{-1} 3265, 2972, 1331, 1164; LRMS (EI) m/z 303 (18%, M^+), 148 (100%, base peak); Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$: C 63.34 H 5.65 N 4.62, found: C 63.48 H 5.61 N 4.53.

To a stirring solution of *N*-*p*-toluenesulfonyl-2-ethenyl-6-methoxyaniline (200 mg, 0.66 mmol) in CH₃CN (20 mL) were added K₂CO₃ (182 mg, 1.32 mmol) and allyl bromide (0.10 mL, 1.32 mmol), and the mixture was refluxed for 2 hours. The solution was filtrated through a celite pad and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained crude residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 3:1) to give **71e** (212 mg, 93%). Mp 95-96 °C (AcOEt/*n*-hexane), colorless prisms; ¹H NMR δ 7.63 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.23-7.27 (m, 4H), 7.21 (dd, 1H, *J* = 17.6, 11.0 Hz), 6.66 (dd, 1H, *J* = 7.1, 2.4 Hz), 5.74-5.81 (m, 1H), 5.77 (dd, 1H, *J* = 17.8, 1.1 Hz), 5.34 (dd, 1H, *J* = 11.0, 1.1 Hz), 4.93-4.98 (m, 2H), 4.39-4.44 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H, *J* = 14.1, 8.1 Hz), 3.26 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); ¹³C NMR δ 156.84, 142.60, 140.80, 137.88, 133.59, 133.25, 129.17, 128.90, 127.75, 124.84, 118.48, 117.55, 115.87, 110.14, 54.59, 53.06, 21.44; IR (KBr) cm⁻¹ 2924, 1574, 1339, 1158; LRMS (EI) *m/z* 188 (100%, base peak), 343 (0.6%, M⁺); HRMS (FAB) calcd for C₁₉H₂₂NO₃S (M⁺+H) 344.1320, found 344.1317; Anal. Calcd for C₁₉H₂₁NO₃S: C 66.45 H 6.16 N 4.08, found: C 66.53 H 6.14 N 4.03.

***N*-Allyl-*N*-*p*-toluenesulfonyl-2-ethenyl-3-chloroaniline (71g)**

To a cooled (0°C) solution of commercially available 2-chloro-6-nitrotoluene (25.0 mmol, 4.29 g) and HCHO (35% in water, 75.0 mmol, 6.43 mL) in DMSO (63 mL) was added a solution of KOH (62.5 mmol, 3.51 g) in water (4.4 mL), and the mixture was stirred for 1 hour at rt. After addition of sat. aq. NH₄Cl, the organic compounds were extracted with ether. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent, the residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 4:1) to give 3-chloro-2-(2-hydroxyethyl)nitrobenzene (4.12 g, 82%). Mp 60-61 °C (*n*-hexane/AcOEt), colorless plates; ¹H NMR δ 7.72 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.0 Hz), 7.64 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.2 Hz), 7.34 (dd, 1H, *J* = 8.1, 8.1 Hz), 3.96 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.28 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz), 1.69 (brs, 1H); ¹³C NMR δ 152.04, 136.68, 133.78, 131.04, 127.94, 122.94, 61.16, 32.66; IR (KBr) cm⁻¹ 3305, 1529, 1360, 1042; LRMS (FAB) *m/z* 202 (85%, M⁺+H); HRMS (FAB) calcd for C₈H₉ClNO₃ (M⁺+H) 202.0271, found 202.0276; Anal. Calcd for C₈H₈ClNO₃: C 47.66 H 4.00 N 6.95, found: C 47.63 H 4.08 N 6.86.

To a solution of 3-chloro-2-(2-hydroxyethyl)nitrobenzene (19.8 mmol, 4.00 g) and Et₃N (33.7 mmol, 4.70 mL) in

CH₂Cl₂ (20 mL) was added dropwise methanesulfonyl chloride (21.8 mmol, 1.69 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred for 2 hours at rt. After addition of sat. aq. NH₄Cl (15 mL), the organic compounds were extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with 1N HCl, sat. aq. NaHCO₃ and brine, and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent, the residue was resolved in CH₂Cl₂ (20 mL), and DBU (37.6 mmol, 5.62 mL) was added to the solution at 0 °C. The mixture was stirred for 12 hours at rt, and refluxed for 2 hours. After addition of sat. aq. NH₄Cl, the organic compounds were extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with 1N HCl and brine, and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent, the residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 20:1) to give 3-chloro-2-ethenylnitrobenzene (3.00 g, 82%, 2 steps) as a yellow oil. ¹H NMR δ 7.63 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.2 Hz), 7.61 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.2 Hz), 7.34 (dd, 1H, *J* = 8.1, 8.1 Hz), 6.80 (dd, 1H, *J* = 17.8, 11.5 Hz), 5.63 (dd, 1H, *J* = 11.7, 0.5 Hz), 5.47 (dd, 1H, *J* = 17.8, 0.5 Hz); ¹³C NMR δ 150.58, 134.95, 133.13, 131.56, 129.28, 128.35, 122.29, 121.97; IR (KBr) cm⁻¹ 3087, 2875, 1526, 1360, 949; LRMS (EI) *m/z* 183 (26%, M⁺), 154 (100%, base peak).

To a solution of 3-chloro-2-ethenylnitrobenzene (0.56 mmol, 102 mg) in EtOH (3.2 mL) were added AcOH (3.2 mL) and iron powder (2.23 mmol, 125 mg), and the mixture was refluxed for 2.5 hours, then cooled to rt. After addition of water (5 mL), and K₂CO₃ to neutralize the aqueous layer, the organic compounds were extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent, the residue was resolved in CH₂Cl₂ (2 mL). To the solution, *p*-toluenesulfonyl chloride (0.67 mmol, 128 mg) and pyridine (1.68 mmol, 0.14 mL) were added, and the mixture was stirred for 3 days at rt. After addition of sat. aq. NH₄Cl, the organic compounds were extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 10:1) to give *N*-*p*-toluenesulfonyl-3-chloro-2-ethenylaniline (120 mg, 70%). Mp 137-138 °C (*n*-hexane/AcOEt), colorless needles; ¹H NMR δ 7.64 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.54 (dd, 1H, *J* = 7.8, 1.5 Hz), 7.24 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.15 (dd, 1H, *J* = 8.1, 8.1 Hz), 7.11 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 7.02 (brs, 1H), 6.34 (dd, 1H, *J* = 18.1, 11.5 Hz), 5.65 (dd, 1H, *J* = 11.5, 1.2 Hz), 5.20 (dd, 1H, *J* = 18.3, 1.5 Hz), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR δ 144.28,

135.99, 135.22, 133.65, 130.80, 129.76, 128.77, 128.44, 127.16, 125.37, 123.08, 118.81, 21.55; IR (KBr) cm^{-1} 3264, 1566, 1337, 1166, 940; LRMS (EI) m/z 307 (17%, M^+), 252 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2\text{S}$ (M^++H) 308.0512, found 308.0520; Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S}$: C 58.53 H 4.58 N 4.55, found: C 58.68 H 4.70 N 4.52.

To a stirring solution of *N*-*p*-toluenesulfonyl-3-chloro-2-ethenylaniline (40.1 mg, 0.13 mmol) in CH_3CN (5 mL) were added K_2CO_3 (35.9 mg, 0.26 mmol) and allyl bromide (0.06 mL, 0.65 mmol), and the mixture was refluxed for 1 hour. The solution was filtrated through a celite pad and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained crude residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 10:1) to give **71g** (44.3 mg, 98%). Mp 80-81 °C (*n*-hexane/AcOEt), colorless plates; ^1H NMR δ 7.62 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.30 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.05 (dd, 1H, J = 8.1, 8.1 Hz), 6.70 (dd, 1H, J = 18.1, 11.7 Hz), 6.67 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 5.79 (dd, 1H, J = 17.8, 1.5 Hz), 5.70 (tdd, 1H, J = 17.1, 10.2, 6.6 Hz), 5.63 (dd, 1H, J = 12.0, 1.5 Hz), 5.00 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 4.96 (d, 1H, J = 17.1 Hz), 4.09 (brs, 2H), 2.45 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 143.70, 138.61, 138.21, 136.29, 134.05, 132.06, 130.73, 130.30, 129.56, 127.90, 127.84, 127.43, 122.38, 119.59, 54.59, 21.56; IR (KBr) cm^{-1} 3023, 2915, 1341, 1163, 663; LRMS (FAB) m/z 348 (41%, M^++H), 192 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClNO}_2\text{S}$ (M^++H) 348.0825, found 348.0807; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{S}$: C 62.15 H 5.22 N 4.03, found: C 62.19 H 5.30 N 3.97.

***N*-Acetyl-*N*-allyl-2-ethenylaniline (71m)**

To a solution of *N*-acetyl-2-ethenylaniline⁷¹ (242 mg, 1.50 mmol) and NaH (60% in mineral oil, 120 mg, 3.00 mmol) in THF (5 mL) was added allyl bromide (0.26 mL, 3.00 mmol), and the mixture was stirred for 11 hours at rt. After addition of sat. aq. NH_4Cl , the organic compounds were extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent, The obtained crude residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 3:1) to give **71m** (287 mg, 95%) as a colorless oil. ^1H NMR δ 7.65 (dd, 1H, J = 7.8, 2.0 Hz), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.10 (dd, 1H, J = 7.6, 1.3 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 17.5, 11.2 Hz), 5.82-5.92 (m, 1H), 5.79 (dd, 1H, J = 17.5, 1.1 Hz), 5.38 (dd, 1H, J = 11.3, 1.0 Hz), 5.03-5.11 (m, 2H),

4.63 (dd, 1H, $J = 14.7, 6.1$ Hz), 3.83 (dd, 1H, $J = 14.4, 7.3$ Hz), 1.77 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 170.48, 140.14, 135.48, 132.66, 131.66, 129.30, 128.79, 128.44, 126.32, 118.46, 117.07, 51.63, 22.46; IR (neat) cm^{-1} 3488, 3068, 3016, 2924, 1666; LRMS (EI) m/z 118 (100%, base peak), 201 (M^+ , 7.9%); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 202.1232, found 202.1226.

***N*-Allyl-*N*-benzoyl-2-ethenylaniline (71n)**

To a stirring solution of NaH (60% in mineral oil, 80.0 mg, 2.00 mmol) in THF (1 mL) were added *N*-benzoyl-2-ethenylaniline⁷² (223 mg, 1.00 mmol) in THF (5 mL) and allyl bromide (0.17 mL, 2.00 mmol), and the mixture was stirred for 12 hours at rt. After addition of sat. aq. NH_4Cl , the organic compounds were extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent, The obtained crude residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 10:1) to give **71n** (251.2 mg, 95%). Mp 66 °C (AcOEt/*n*-hexane), colorless prisms; ^1H NMR δ 7.48 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.26 (d, 2H, $J = 7.1$ Hz), 7.07-7.19 (m, 5H), 6.91 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 6.86 (dd, 1H, $J = 17.3, 11.0$ Hz), 5.99 (dddd, 1H, $J = 17.2, 10.0, 7.1, 5.9$ Hz), 5.73 (d, 1H, $J = 17.3$ Hz), 5.37 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz), 5.14 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 5.12 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz), 4.85 (dd, 1H, $J = 14.4, 5.9$ Hz), 3.97 (dd, 1H, $J = 14.4, 7.1$ Hz); ^{13}C NMR δ 170.39, 140.34, 135.71, 134.70, 132.20, 131.87, 129.98, 129.40, 128.11, 128.06, 127.60, 127.31, 126.08, 118.52, 116.73, 52.73; IR (KBr) cm^{-1} 3068, 2979, 1646, 1384; LRMS (EI) m/z 263 (100%, M^+ , base peak), 235 (100%); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 264.1388, found 264.1377; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}$: C 82.10 H 6.51 N 5.32, found: C 82.14 H 6.52 N 5.19.

***N*-Allyl-*N*-benzyloxycarbonyl-2-ethenylaniline (71p)**

To a solution of 2-ethenylaniline^{31k} (100 mg, 0.84 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) were added a solution of Na_2CO_3 (106 mg, 1.00 mmol) in water (2 mL) and benzyloxycarbonyl chloride (0.14 mL, 1.00 mL), and the mixture was stirred for 12 hours at rt. After the organic compounds were extracted with CH_2Cl_2 , the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent, The obtained crude residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 5:1) to give *N*-benzyloxycarbonyl-2-ethenylaniline (156

mg, 73%). Mp 81-82 °C (*n*-hexane), colorless needles; ^1H NMR δ 7.82 (brs, 1H), 7.26-7.41 (m, 7H), 7.11 (dd, 1H, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 6.79 (dd, 1H, $J = 17.2, 11.0$ Hz), 6.63 (brs, 1H), 5.65 (d, 1H, $J = 17.4$ Hz), 5.40 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz), 5.21 (s, 2H); ^{13}C NMR δ 153.65, 135.97, 134.37, 131.94, 129.48, 128.50, 128.46, 128.38, 128.25, 126.81, 124.44, 121.85, 117.98, 67.04; IR (KBr) cm^{-1} 3276, 1690, 1523, 1239; LRMS (FAB) m/z 253 (M^+ , 32%), 91 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ ($\text{M}^+\text{+H}$) 254.1181, found 254.1192; Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: C 75.87 H 5.97 N 5.53, found: C 75.68 H 6.02 N 5.49.

To a stirring solution of NaH (60% in mineral oil, 32.4 mg, 0.81 mmol) in THF (1 mL) were added *N*-benzyloxycarbonyl-2-ethenylaniline (88.7 mg, 0.35 mmol) in THF (1 mL) and allyl bromide (0.07 mL, 0.81 mmol), and the mixture was stirred for 12 hours at rt. After addition of sat. aq. NH_4Cl , the organic compounds were extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent, The obtained crude residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 10:1) to give **71p** (94.3 mg, 92%) as a colorless oil. ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 120 °C) δ 7.60-7.62 (m, 1H), 7.16-7.30 (m, 8H), 6.72 (dd, 1H, $J = 17.6, 10.5$ Hz), 5.87 (ddt, 1H, $J = 16.8, 10.3, 6.4$ Hz), 5.72 (dd, 1H, $J = 17.6, 1.3$ Hz), 5.29 (dd, 1H, $J = 11.2, 1.3$ Hz), 5.06-5.11 (m, 4H), 4.17 (brs, 2H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 150 °C) δ 154.17, 138.92, 136.27, 134.92, 132.90, 132.02, 128.29, 127.62, 127.48, 126.93, 126.92, 126.59, 125.62, 116.85, 115.39, 66.09, 52.26; IR (neat) cm^{-1} 3066, 3033, 1704, 1398; LRMS (EI) m/z 158 (100%, base peak), 293 (17.5%, M^+); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ ($\text{M}^+\text{+H}$) 294.1494, found 294.1511.

***N*-2-(3-butenyl)-*N*-*p*-toluenesulfonyl-2-ethenylaniline (71u)**

To a solution of *N*-*p*-toluenesulfonyl-2-ethenylaniline^{31k} (1.00 mmol, 273.0 mg), 3-buten-2-ol (1.10 mmol, 79.3 mg), and triphenylphosphine (1.10 mmol, 288.5 mg) in THF (1.0 mL) was added a solution of diethyl azodicarboxylate (1.10 mmol, 0.17 mL) in THF (5 mL) dropwise, and the mixture was stirred for 2.5 hours at rt. After removal of the solvent, the residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 20:1) to give **71u** (242.3 mg, 74%) as a colorless oil. ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 150 °C, major and minor rotamers) δ 7.67 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.36 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.23 (dd, 1H, $J = 7.7, 7.7$

Hz), 6.83-7.00 (m, 2H), 5.69-5.76 (m, 1H), 5.69 (d, 1H, $J = 17.4$ Hz), 5.22 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 5.03 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz), 4.98 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 4.77 (dq, 0.66H, $J = 6.6, 6.6$ Hz), 4.04 (d, 0.34H, $J = 6.4$ Hz), 2.42 (s, 0.51H), 2.41 (s, 2.49H), 1.49 (d, 0.51H, $J = 5.9$ Hz), 1.13 (d, 2.49H, $J = 6.7$ Hz); IR (neat) cm^{-1} 2980, 1598, 1342, 1162; LRMS (EI) m/z 172 (100%, base peak), 327 (35%, M^+); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{S}$ ($M^+ + \text{H}$) 328.1371, found 328.1385.

General procedure of isomerization of a terminal olefin.

To a stirred solution of terminal olefin (substrate) and vinyloxytrimethylsilane (**81c**) (10 eq.) in CH_2Cl_2 was added ruthenium carbene catalyst (**3e**) (0.05 eq.) under an Ar atmosphere and the mixture was refluxed for 1.5 – 3 hours. The solvent was removed under vacuum and the resulting crude residue was subjected to column chromatography to give the corresponding isomerized product.

Ethyl 1-(2-butenyl)-2-oxocyclohexanecarboxylate (83a)⁷³ (a mixture of *E*- and *Z*-isomers): a colorless oil. ^1H NMR δ 5.23-5.52 (m, 2H), 4.14-4.08 (m, 2H), 2.55-2.41 (m, 4.2H), 2.27-2.22 (m, 0.8H), 1.97-2.01 (m, 1H), 1.74-1.57 (m, 6H), 1.47-1.39 (m, 1H), 1.21-1.26 (m, 3H); ^{13}C NMR δ 207.81, 207.69, 171.59, 128.81, 127.05, 125.60, 124.51, 61.17, 61.12, 61.06, 60.90, 41.14, 38.06, 35.70, 35.51, 31.89, 27.53, 22.47, 22.44, 17.88, 14.17, 14.08, 12.79; IR (neat) cm^{-1} 2937, 2859, 1713, 1438, 1197.

1-Phenyl-1-propene (86a)⁷⁴ (a mixture of *E*- and *Z*-isomers): a colorless oil. ^1H NMR δ 7.09-7.31 (m, 5H), 6.31-6.38 (m, 1H), 6.17 (qd, 0.93H, $J = 15.6, 6.4$ Hz), 5.68-5.77 (m, 0.07H), 1.84-1.80 (m, 3H).

4-(1-Propenyl)anisole (86b)⁷⁴ (a mixture of *E*- and *Z*-isomers): a colorless oil. ^1H NMR δ 7.23-7.28 (m, 2H), 6.81-6.85 (m, 2H), 6.32-6.36 (m, 1H), 6.09 (dq, 0.9H, $J = 15.7, 6.6$ Hz), 5.70 (dq, 0.1H, $J = 11.6, 7.2$ Hz), 3.82 (0.3H, s), 3.80 (2.7H, s), 1.85-1.90 (m, 3H).

1-Phenyl-2-butene (86c)⁷⁵ (a mixture of *E*- and *Z*-isomers): a colorless oil. ^1H NMR δ 7.10-7.28 (m, 5H), 5.40-5.56 (m, 2H), 3.34 (d, 0.53H, $J = 5.1$ Hz), 3.24 (d, 1.47H, $J = 6.2$ Hz), 1.66-1.61 (m, 3H).

4-Hexen-1-ol (86d)⁷⁶ (a mixture of *E*- and *Z*-isomers), a colorless oil. ¹H NMR δ 5.40-5.48 (m, 2H), 3.62 (t, 1.73H, *J* = 6.6 Hz), 3.55 (t, 0.27H, *J* = 6.6 Hz), 2.02-2.14 (m, 4H), 1.62-1.69 (m, 3H).

1-Benzyloxy-4-hexene (86e)⁷⁷ (a mixture of *E*- and *Z*-isomers), a colorless oil. ¹H NMR δ 7.25-7.37 (m, 5H), 5.35-5.57 (m, 2H), 4.52 (s, 0.26H), 4.50 (s, 1.74H), 3.45-3.50 (m, 2H), 2.29-2.40 (m, 0.26H), 1.98-2.17 (m, 1.74H), 1.61-1.71 (m, 5H).

1-Benzyloxypentene (86f)⁷⁸ (a mixture of *E*- and *Z*-isomers), colorless oil. ¹H NMR δ 7.27-7.38 (m, 5H), 6.31 (qd, 0.44H, *J* = 12.4, 1.5 Hz), 6.30 (qd, 0.56H, *J* = 6.10, 1.7), 4.87 (qd, 0.44H, *J* = 12.4, 6.7 Hz), 4.80 (s, 1.12H), 4.70 (s, 0.88H), 4.44 (qd, 0.56H, *J* = 6.8, 6.1 Hz), 1.63 (dd, 1.68H, *J* = 6.8, 1.7 Hz), 1.57 (dd, 1.32H, *J* = 6.7, 1.5 Hz); ¹³C NMR δ 146.26, 145.17, 137.82, 137.36, 128.45, 128.44, 127.79, 127.77, 127.52, 127.56, 101.85, 99.47, 73.49, 71.10, 12.59, 9.32.

Synthesis of indoles.

To a stirred solution of *N*-allyl-2-ethenylaniline (substrate) and **81c** (1 eq.) in CH₂Cl₂ was added **3e** (0.05 eq.) under an Ar atmosphere and the mixture was refluxed for 1.5–4 hours. After the removal of solvent, the obtained enamide was subjected to RCM under the conditions indicated in the tables. The solvent was removed under vacuum and the residue was purified by column chromatography to give the corresponding indoles.

***N*-p-Toluenesulfonylindole (88a)**⁷⁹: a colorless needle. Mp 87-88 °C (MeOH), lit.⁷⁹ Mp 78.5-79.5 °C; ¹H NMR δ 7.99 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.75 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.56 (d, 1H, *J* = 3.7 Hz), 7.51 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.19-7.32 (m, 4H), 6.64 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 2.31 (s, 3H); ¹³C NMR δ 143.87, 135.27, 134.78, 130.71, 129.82, 126.77, 126.29, 124.50, 123.22, 121.32, 113.50, 108.98, 21.50; LRMS (EI) *m/z* 271 (100%, base peak, M⁺).

***N*-p-Toluenesulfonyl-5-methoxyindole (88c)**⁸⁰: a colorless needle. Mp 112-113 °C (MeOH), lit.⁸⁰ Mp 92.5-93.5 °C; ¹H NMR δ 7.87 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.72 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.51 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz), 7.20 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.96 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 6.92 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.2 Hz), 6.57 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz), 3.80 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); ¹³C NMR δ 156.38, 144.78, 135.27, 131.74, 129.79, 129.58, 127.11, 126.72, 114.40, 113.66, 109.14, 103.61,

55.61, 21.52; LRMS (EI) m/z 301 ($M^+ + H$); LRMS (EI) m/z 301 (93%, M^+), 146 (100%, base peak).

N-p-Toluenesulfonyl-7-methoxyindole (88e)⁸⁰: a colorless solid. Mp 50-52 °C, lit.⁸⁰ Mp 50-52 °C; ¹H NMR δ 7.83 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.73 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.16 (dd, 1H, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.11 (dd, 1H, J = 7.6, 7.6 Hz), 6.67 (dd, 1H, J = 7.8, 1.2 Hz), 6.63 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 3.68 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR δ 147.34, 144.07, 137.33, 133.64, 129.28, 128.62, 127.27, 124.53, 123.98, 113.91, 106.91, 106.75, 55.40, 21.57.

N-p-Toluenesulfonyl-5,6,7-trimethoxyindole (88f): a colorless oil. ¹H NMR δ 7.75 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.24 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.96 (s, 1H), 6.53 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR δ 151.19, 144.10, 141.47, 140.61, 136.77, 129.46, 128.77, 127.97, 127.23, 122.53, 107.18, 98.08, 61.09, 60.88, 56.10, 21.54; IR (neat) cm^{-1} 2938, 1581; LRMS (EI) m/z 361 (100%, base peak, M^+); HRMS (FAB) calcd for C₁₈H₁₉NO₅S (M^+) 361.0984, found 361.0961.

N-p-Toluenesulfonyl-4-chloroindole (88g): a colorless solid. Mp 118-119 °C; ¹H NMR δ 7.89 (ddd, 1H, J = 6.0, 2.9, 0.7 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.20-7.25 (m, 4H), 6.77 (dd, 1H, J = 3.7, 0.7 Hz), 2.33 (s, 3H); ¹³C NMR δ 145.28, 135.35, 134.94, 129.95, 129.48, 126.82, 126.80, 126.47, 125.21, 123.03, 112.00, 107.06, 21.54; IR (neat) cm^{-1} 2925, 1355, 1165, 751; LRMS (EI) m/z 305 (63%, M^+), 91 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for C₁₅H₁₂ClNO₂S (M^+) 305.0277, found 305.0256.

N-p-Toluenesulfonyl-6-chloroindole (88i): a colorless needle. Mp 153-153 °C (MeOH); ¹H NMR δ 8.01 (brs, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.19 (dd, 1H, J = 8.3, 1.7 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 2.33 (s, 3H); ¹³C NMR δ 145.25, 135.12, 135.03, 130.55, 130.01, 129.16, 126.86, 126.79, 123.96, 122.08, 113.69, 108.68, 21.56; IR (KBr) cm^{-1} 1424, 1364, 1172; LRMS (EI) m/z 305 (100%, base peak, M^+), 152 (100%); HRMS (FAB) calcd for C₁₅H₁₂ClNO₂S (M^+) 305.0277, found 305.0295.

N-Acetylindole (88m)⁸¹: a colorless oil. ¹H NMR δ 8.44 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.33-7.44 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H, J = 7.6, 7.6 Hz), 6.63 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 2.63 (s, 3H); ¹³C NMR δ 168.64, 135.55, 130.41, 125.21, 125.13, 123.67, 120.84, 116.54, 109.19, 24.01; LRMS (EI) m/z 159 (34%, M^+), 117 (100%, base peak).

***N*-Benzoylindole (88n)**⁸²: a colorless prism. Mp 59 °C (*n*-hexane/AcOEt), lit.⁸² Mp 41-43 °C; ¹H NMR δ 8.41 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.74 (dd, 2H, *J* = 8.1, 1.2 Hz), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, *J* = 6.3 Hz), 7.51 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz), 7.39 (ddd, 1H, *J* = 7.3, 7.3, 1.2 Hz), 7.33 (dd, 1H, *J* = 7.3, 1.2 Hz), 7.30 (d, 1H, *J* = 3.7 Hz), 6.62 (d, 1H, *J* = 3.7 Hz); ¹³C NMR δ 168.71, 135.99, 134.57, 131.87, 130.75, 129.15, 128.57, 127.58, 124.91, 123.93, 120.86, 116.38, 108.54; LRMS (EI) *m/z* 221 (100%, base peak, M⁺), 105 (100%).

***N*-Benzyloxycarbonylindole (88p)**: a colorless solid. Mp 42-44 °C; ¹H NMR δ 8.18 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.62 (d, 1H, *J* = 3.7 Hz), 7.56 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.48 (d-like, 2H, *J* = 6.3 Hz), 7.29-7.43 (m, 3H), 7.22-7.26 (m, 2H), 6.59 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 5.46 (s, 2H); ¹³C NMR δ 150.84, 135.20, 135.07, 130.46, 128.72, 128.67, 128.41, 125.49, 124.49, 123.00, 120.97, 115.14, 108.16, 68.63; IR (KBr) cm⁻¹ 3152, 3034, 2962, 1736; LRMS (EI) *m/z* 251 (100%, base peak, M⁺), 207 (100%); HRMS (FAB) calcd for C₁₆H₁₃NO₂ (M⁺) 251.0946, found 251.0938.

***N*-Acetyl-3-methylindole (88t)**⁸³: a colorless solid. ¹H NMR δ 8.41 (brs, 1H), 7.50 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.35 (dd, 1H, *J* = 8.1, 8.1 Hz), 7.29 (dd, 1H, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 7.17 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ¹³C NMR δ 168.26, 135.81, 131.89, 125.12, 123.34, 122.17, 118.77, 118.36, 116.53, 23.95, 9.65; LRMS (FAB) *m/z* 174 (33%, M⁺+H).

***N*-*p*-Toluenesulfonyl-2-methylindole (88u)**⁷⁹: a colorless solid. ¹H NMR δ 8.15 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.66 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.40 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.26 (ddd, 1H, *J* = 7.8, 7.8, 1.3 Hz), 7.20 (dd, 1H, *J* = 7.3, 1.3 Hz), 7.20 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 6.34 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz), 2.60 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); LRMS (EI) *m/z* 285 (96%, M⁺), 130 (100%, base peak).

Chapter 2. Cycloisomerization of α , ω -dienes using Grubbs catalyst.

Preparation of substrates.

92b was obtained commercially. **92c**⁸⁴, **92u**⁸⁵, **92v**⁸⁶, **125a**⁸⁷, and *N*-*tert*-butoxycarbonyl-*p*-toluene-sulfonamide⁸⁸ were prepared according to the reported procedures.

N, *N*-Diallyl-*p*-toluenesulfonamide (**92f**)

To a solution of *p*-toluenesulfonamide (684.9 mg, 4.0 mmol) and K₂CO₃ (1.38 g, 10.0 mmol) in CH₃CN (40 mL) was added allyl bromide (0.87 mL, 10.0 mmol), and the mixture was refluxed for 4 hours. The solution was filtrated through a celite pad and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 5:1) to give **92f**⁸⁹ (957.6 mg, 95%) as a colorless oil. ¹H NMR δ 7.71 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 5.61 (tdd, 2H, *J* = 17.3, 9.8, 6.3 Hz), 5.15-5.67 (m, 2H), 5.12-5.13 (m, 2H), 3.80 (d, 4H, *J* = 6.4 Hz), 2.43 (t, 3H); ¹³C NMR δ 143.09, 137.19, 132.47, 129.53, 126.96, 118.78, 49.17, 21.31.

N-Allyl-*N*-(3-butenyl)-*p*-toluenesulfonamide (**92x**)

To a solution of *N*-*tert*-butoxycarbonyl-*p*-toluenesulfonamide⁸⁸ (400 mg, 1.47 mmol) and K₂CO₃ (406 mg, 2.94 mmol) in CH₃CN (15 mL) was added allyl bromide (0.25 mL, 2.94 mmol), and the mixture was refluxed for 1.5 hours. The solution was filtrated through a celite pad and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give *N*-allyl-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-*p*-toluenesulfonamide quantitatively.

To a solution of *N*-allyl-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-*p*-toluenesulfonamide in CH₂Cl₂ (15 mL) was added trifluoroacetic acid (1.7 mL, 22.1 mmol), and the mixture was stirred for 40 hours at rt. The reaction was quenched by addition of K₂CO₃ and water. The organic compounds were extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and filtered. The solvent was removed under reduced pressure and the crude residue was

subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 2:1) to give *N*-allyl-*p*-toluenesulfonamide⁹⁰ (306.2 mg, 98%) as a colorless solid. ¹H NMR δ 7.76 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 5.73 (ddt, 1H, *J* = 17.1, 10.2, 5.9 Hz), 5.17 (ddt, 1H, *J* = 17.1, 2.7, 1.5 Hz), 5.11 (ddt, 1H, *J* = 10.3, 2.9, 1.5 Hz), 4.38 (brs, 1H), 3.59 (m, 2H), 2.44 (s, 3H).

To a solution of *N*-allyl-*p*-toluenesulfonamide (100 mg, 0.47 mmol) and K₂CO₃ (196 mg, 1.42 mmol) in CH₃CN (5.0 mL) was added 4-bromo-1-butene (0.14 mL, 1.42 mmol), and the mixture was refluxed for 6 hours. The solution was filtrated through a celite pad and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 10:1) to give **92x** (111.6 mg, 89%) as a colorless oil. ¹H NMR δ 7.70 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 5.70 (tdd, 1H, *J* = 17.2, 10.3, 6.8 Hz), 5.64 (tdd, 1H, *J* = 17.0, 10.3, 6.4 Hz), 5.18 (d, 1H, *J* = 18.5 Hz), 5.14 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz), 5.04 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz), 5.02 (d, 1H, *J* = 10.3 Hz), 3.81 (d, 2H, *J* = 6.2 Hz), 3.18 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.42 (s, 3H), 2.28 (td, 2H, *J* = 7.5, 7.0 Hz); ¹³C NMR δ 143.12, 137.03, 134.64, 133.12, 129.60, 127.06, 118.71, 116.89, 50.62, 46.59, 32.78, 21.43; IR (neat) cm⁻¹ 3079, 2979, 2925, 1344, 1159; LRMS (EI) *m/z* 265 (20%, M⁺), 224 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for C₁₄H₂₀NO₂S; 266.1215, found 266.1209.

***N*-Allyl-*N*-(2-butenyl)-*p*-toluenesulfonamide (92y)**

To a solution of *N*-allyl-*p*-toluenesulfonamide (96.0 mg, 0.45 mmol) and K₂CO₃ (187 mg, 1.35 mmol) in CH₃CN (4.6 mL) was added crotyl bromide (0.16 mL, 1.35 mmol), and the mixture was refluxed for 2 hours. The solution was filtrated through a celite pad and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 10:1) to give **92y** (106 mg, 89%) as a colorless oil (*E*:*Z* = 4.8:1, 89%). ¹H NMR δ 7.69 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.29 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 5.51-5.69 (m, 2H), 5.17-5.28 (m, 1H), 5.11-5.14 (m, 2H), 3.85 (d, 0.70H, *J* = 7.0 Hz), 3.79 (d, 2H, *J* = 6.2 Hz), 3.74 (d, 1.30H, *J* = 1.7 Hz), 2.43 (s, 3H), 1.63 (d, 2.48H, *J* = 6.4 Hz), 1.58 (d, 0.52H, *J* = 6.2 Hz); ¹³C NMR δ 143.06, 143.01, 137.48, 137.42, 132.96, 132.83, 132.57, 130.46, 129.57, 129.51, 128.45, 127.11, 125.13, 124.53, 118.88, 118.54, 49.31, 49.25, 48.95, 48.60, 43.04, 21.41, 17.54, 12.81; IR (neat) cm⁻¹ 2920, 2856, 1341, 1159; LRMS (EI) *m/z* 265 (21%, M⁺), 91

(100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for $C_{14}H_{20}NO_2S$; 266.1215, found 266.1190.

2-Allyloxy-5-methoxystyrene (125b)

To a stirring solution of commercially available 2-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde (1.00 g, 6.57 mmol) in CH_3CN (66 mL) were added K_2CO_3 (1.82 g, 13.1 mmol) and allyl bromide (1.14 mL, 13.1 mmol), and the mixture was refluxed for 1 hour. The solution was filtrated through a celite pad and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained crude residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 30:1) to give 2-allyloxy-5-methoxybenzaldehyde (1.25 g, 99%) as a yellow oil. 1H NMR δ 10.5 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 9.0, 3.2 Hz), 6.94 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 6.07 (tdd, 1H, J = 17.1, 10.5, 5.1 Hz), 5.43 (dd, 1H, J = 17.3, 1.5 Hz), 5.32 (dd, 1H, J = 10.5, 1.2 Hz), 4.62 (d, 2H, J = 5.1 Hz), 3.81 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 189.47, 155.69, 153.70, 132.60, 125.30, 123.37, 117.93, 114.83, 110.15, 69.88, 55.72; IR (neat) cm^{-1} 2864, 1683, 1495; LRMS (EI) m/z 192 (51%, M^+), 151 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for $C_{11}H_{12}O_3$; 192.0786, found 192.0799.

To a cooled (0 °C) solution of $BrPh_3PMe$ (1.10 g, 3.10 mmol) in THF (20 mL), $KN(TMS)_2$ (20w/v%, toluene solution, 3.57 mL, 3.10 mmol) was added. The solution was stirred for 1 hour at 0 °C. To the solution was added a solution of 2-allyloxy-5-methoxybenzaldehyde (500 mg, 2.60 mmol) in THF (2 mL x 3), and the mixture was stirred for 12 hours at rt. The reaction was quenched by sat. aq. NH_4Cl . The organic compounds were extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography (*n*-hexane : AcOEt = 30 : 1) to give **125b** (430 mg, 87%) as a colorless oil. 1H NMR δ 7.07 (dd, 1H, J = 17.8, 11.2 Hz), 7.04 (dd, 1H, J = 2.9, 2.9 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 6.76 (dd, 1H, J = 9.0, 2.9 Hz), 6.07 (tdd, 1H, J = 17.2, 10.6, 5.1 Hz), 5.73 (dd, 1H, J = 17.6, 1.3 Hz), 5.40 (ddd, 1H, J = 17.2, 3.3, 1.7 Hz), 5.27 (dd, 1H, J = 11.0, 1.3 Hz), 5.26 (ddd, 1H, J = 10.4, 2.3, 1.5 Hz), 4.50 (ddd, 2H, J = 5.1, 1.7, 1.7 Hz), 3.79 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 153.87, 150.14, 133.60, 131.47, 128.05, 117.14, 114.55, 114.16, 113.79, 111.57, 70.14, 55.62; IR (neat) cm^{-1} 3085, 2939, 1493, 1215; LRMS (FAB) m/z 190 (M^+ , 53%); HRMS (EI) calcd for $C_{12}H_{14}O_2$ 190.0994, found 190.1006.

2-(3-Butenyloxy)-5-methoxystyrene (125c)

To a stirring solution of commercially available 2-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde (365 mg, 2.40 mmol) in CH₃CN (24 mL) were added K₂CO₃ (663 mg, 4.80 mmol) and 4-bromo-1-butene (0.49 mL, 4.80 mmol), and the mixture was refluxed for 23 hours. The solution was filtrated through a celite pad and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained crude residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 7:1) to give 2-(3-butenyloxy)-5-methoxybenzaldehyde (323 mg, 65%) as a yellow oil. ¹H NMR δ 10.5 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H, *J* = 3.1 Hz), 7.11 (d, 1H, *J* = 9.0, 3.3 Hz), 6.94 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 5.90 (ddt, 1H, *J* = 17.0, 10.3, 6.8 Hz), 5.18 (ddt, 1H, *J* = 17.2, 3.3, 1.7 Hz), 5.13 (ddt, 1H, *J* = 10.3, 1.6, 1.1 Hz), 4.10 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.80 (s, 3H), 2.58 (dtdd, 2H, *J* = 6.8, 6.6, 1.3, 1.3 Hz); ¹³C NMR δ 189.60, 156.06, 153.61, 134.02, 125.18, 123.49, 117.44, 114.50, 109.99, 68.34, 55.73, 33.59; IR (neat) cm⁻¹ 3077, 2941, 2866, 1683, 1495, 1278, 1219; LRMS (EI) *m/z* 206 (35%, M⁺), 152 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for C₁₂H₁₄O₃ 206.0943, found 206.0931.

To a cooled (0 °C) solution of BrPh₃PMe (722 mg, 2.00 mmol) in THF (5 mL), KN(TMS)₂ (0.5 M, toluene solution, 4.00 mL, 2.00 mmol) was added. The solution was stirred for 30 minutes at 0 °C. To the solution was added a solution of 2-(3-butenyloxy)-5-methoxybenzaldehyde (209 mg, 1.00 mmol) in THF (2 mL x 3), and the mixture was stirred for 1 hour at rt. The reaction was quenched by sat. aq. NH₄Cl. The organic compounds were extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography (*n*-hexane : AcOEt = 15 : 1) to give **125c** (201 mg, 97%) as a colorless oil. ¹H NMR δ 7.03 (dd, 1H, *J* = 17.6, 11.2 Hz), 7.03 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz), 6.79 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 6.75 (dd, 1H, *J* = 9.0, 2.9 Hz), 5.91 (ddt, 1H, *J* = 17.1, 10.2, 6.8 Hz), 5.73 (dd, 1H, *J* = 17.6, 1.2 Hz), 5.25 (dd, 1H, *J* = 11.0, 1.2 Hz), 5.16 (ddt, 1H, *J* = 17.3, 1.7, 1.5 Hz), 5.10 (ddt, 1H, *J* = 10.3, 1.7, 1.2 Hz), 3.97 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.77 (s, 3H), 2.54 (dddt, 2H, *J* = 6.8, 6.6, 1.5, 1.2 Hz); ¹³C NMR δ 153.76, 150.47, 134.65, 131.53, 127.87, 116.89, 114.49, 113.82 (2C), 111.63, 68.59, 55.64, 33.87; IR (neat) cm⁻¹ 3082, 2937, 1495, 1215; LRMS (EI) *m/z* 204 (73%, M⁺), 150 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for C₁₃H₁₆O₂ 204.1150, found 204.1146.

General procedure of cycloisomerization.

To a solution of diene (substrate) and **81c** (1.0 eq.) was added **3e** (5-10 mol%) under an Ar atmosphere and the mixture was refluxed. The solvent was removed under vacuum and the resulting crude residue was subjected to column chromatography to give the corresponding cycloisomerized product.

3-Methyl-4-methylene-1-*p*-toluenesulfonylpyrrolidine (93f)^{51e}: a colorless prism. Mp 60-61 °C (AcOEt/*n*-hexane), ¹H NMR δ 7.71 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.33 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 4.90 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 4.85 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 3.95 (d, 1H, *J* = 14.1 Hz), 3.74 (dd, 1H, *J* = 14.1, 1.8 Hz), 3.58 (qt, 1H, *J* = 6.4, 5.1 Hz), 2.67-2.71 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.04 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz); ¹³C NMR δ 149.29, 143.56, 132.90, 129.64, 127.76, 105.96, 55.03, 52.14, 37.43, 21.51, 16.04; LRMS (EI) *m/z* 251 (65%, M⁺), 91 (100%, base peak).

3,4-Dimethyl-1-*p*-toluenesulfonyl-2,5-dihydropyrrole (94f)⁹¹: a colorless plate. Mp 153-154 °C (AcOEt/*n*-hexane), ¹H NMR δ 7.72 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 3.97 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.54 (s, 6H); ¹³C NMR δ 143.23, 134.25, 129.66, 127.45, 126.17, 58.78, 21.48, 11.08; LRMS (EI) *m/z* 251 (58%, M⁺), 236 (100%, base peak).

1-*p*-Toluenesulfonyl-2,5-dihydropyrrole (107f)²²: a colorless needle. Mp 131-132 °C (AcOEt/*n*-hexane), ¹H NMR δ 7.72 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 5.65 (s, 2H), 4.12 (s, 4H), 2.43 (s, 3H).

4, 4-Bis(ethoxycarbonyl)-1-methyl-2-methylenecyclopentane (93b)⁹²: a colorless oil. ¹H NMR δ 4.91 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 4.80 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 4.19 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 4.18 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 2.91-3.07 (m, 2H), 2.52-2.58 (m, 2H), 1.72-1.79 (m, 1H), 1.25 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.24 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.11 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz); ¹³C NMR δ 171.95, 171.83, 153.36, 105.35, 61.39 (2C), 58.14, 42.05, 40.43, 37.22, 17.91, 13.98 (2C).

1, 1-Diacetyl-3-methyl-4-methylenecyclopentane (93c)^{43c}: a colorless oil. ¹H NMR δ 4.91 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 4.78 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 2.96 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz), 2.88 (dd, 1H, *J* = 16.8, 2.0 Hz), 2.58 (dd, 1H, *J* = 12.6, 7.7 Hz), 2.42 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.59 (dd, 1H, *J* = 12.6, 11.0 Hz), 1.08 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz); ¹³C NMR δ 153.02, 105.66, 72.92, 39.60, 37.54, 37.16, 26.65, 26.23, 17.81; IR (neat) cm⁻¹ 2981, 2934, 1732 1252, 1177.

3-Methyl-4-methylene-1-benzoylpyrrolidine (93u)^{44b}: a colorless oil. ¹H NMR (major and minor rotamers) δ 7.27-7.52 (major and minor, m, 5H), 5.08 (major, d, 0.62H, J = 1.5 Hz), 4.98 (major, d, 0.62H, J = 2.0 Hz), 4.92 (minor, s, 0.38H), 4.89 (minor, s, 0.38H), 4.44 (major, d, 0.62H, J = 16.6 Hz), 4.30 (major, d, 0.62H, J = 16.6 Hz), 4.15 (minor, dd, 0.38H, J = 11.2, 8.1 Hz), 4.13 (minor, d, 0.38H, J = 12.0 Hz), 4.04 (minor, d, 0.38H, J = 14.4 Hz), 3.72 (major, dd, 0.62H, J = 10.0, 8.1 Hz), 3.21 (minor, dd, 0.38H, J = 9.0, 9.0 Hz), 3.13 (major, dd, 0.62H, J = 9.5, 9.5 Hz), 2.72-2.87 (major and minor, m, 1H), 1.20 (minor, d, 1.14H, J = 7.1 Hz), 1.10 (major, d, 1.86H, J = 6.6 Hz); ¹³C NMR δ 169.93 (minor), 169.39 (major), 150.05 (minor), 149.06 (major), 136.70 (minor), 136.41 (major), 129.89 (major and minor), 128.26 (major and minor), 127.17 (major), 126.93 (minor), 105.78 (major), 105.57 (minor), 56.53 (major), 53.83 (minor), 52.93 (minor), 50.80 (major), 38.01 (major), 36.17 (minor), 15.92 (minor), 15.18 (major); IR (neat) cm^{-1} 3059, 2963, 2931, 2869, 1633, 1417.

***N*-tert-Butoxycarbonyl-3-methyl-4-methylenepyrrolidine (93v)**: a colorless oil. ¹H NMR (55 °C) δ 4.94 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 4.89 (dd, 1H, J = 4.6, 2.2 Hz), 4.02 (d, 1H, J = 15.1 Hz), 3.94 (d, 1H, J = 15.4 Hz), 3.71 (dd, 1H, J = 8.8, 8.8 Hz), 2.92 (dd, 1H, J = 8.5, 8.5 Hz), 2.69-2.75 (brm, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.12 (d, 3H, J = 6.6 Hz); IR (neat) cm^{-1} 3082, 2973, 2931, 2870, 1703, 1407, 1365, 1173, 1110; LRMS (EI) m/z 197 (60%, M^+), 140 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ ($M^+ - \text{H}$); 196.1338, found 196.1331.

***N*-*p*-Toluenesulfonyl-3-ethyl-4-methylenepyrrolidine (93x)**: a colorless solid. ¹H NMR δ 7.71 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 4.91 (dd, 1H, J = 4.2, 2.2 Hz), 4.87 (dd, 1H, J = 4.3, 2.2 Hz), 3.87 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 13.9, 2.0 Hz), 3.50 (dd, 1H, J = 9.3, 7.3 Hz), 2.86 (dd, 1H, J = 9.3, 7.1 Hz), 2.50 (brm, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.53-1.62 (m, 1H), 1.22-1.32 (m, 1H), 0.89 (t, 3H, J = 7.6 Hz); ¹³C NMR δ 147.89, 143.56, 132.76, 129.63, 127.78, 106.58, 53.19, 52.21, 44.45, 25.13, 21.53, 11.80; IR (KBr) cm^{-1} 2958, 2925, 2856, 1341, 1164, 1096, 664, 550; LRMS (EI) m/z 265 (98%, M^+), 266 (100%, base peak, $M^+ + \text{H}$); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{S}$ ($M^+ + \text{H}$); 266.1215, found 266.1211.

***N*-*p*-Toluenesulfonyl-2-ethyl-3-methylene-2,3-dihydroindole (123a)**: a colorless oil. ¹H NMR δ 7.75 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.54 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.27 (dd, 1H, J = 7.3, 7.3 Hz), 7.15 (d, 2H, J = 8.2 Hz),

7.04 (ddd, 1H, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 5.37 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 4.86 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 4.60 (ddd, 1H, $J = 4.2, 4.2, 2.2, 2.2$ Hz), 2.33 (s, 3H), 2.17 (dq, 1H, $J = 7.3, 4.2$ Hz), 1.80 (dq, 1H, $J = 7.3, 4.2$ Hz), 0.87 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz); ^{13}C NMR δ 144.73, 144.08, 143.88, 134.44, 130.37, 129.95, 129.53, 127.15, 124.33, 120.15, 116.83, 102.66, 67.32, 29.99, 21.50, 7.18; IR (neat) cm^{-1} 3065, 3031, 2967, 2926, 1599, 1462, 1358, 1170; LRMS (EI) m/z 313 (55%, M^+), 158 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ 313.1137, found 313.1112.

***N-p*-Toluenesulfonyl-2-ethyl-5-methoxy-3-methylene-2,3-dihydroindole (123c)**: a colorless oil. ^1H NMR δ 7.67 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.49 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 6.85 (dd, 1H, $J = 7.0, 2.2$ Hz), 6.78 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 5.31 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 4.84 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 4.55 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.02-2.14 (m, 1H), 1.75-1.81 (m, 1H), 0.88 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR δ 157.17, 145.02, 143.74, 137.80, 134.06, 131.78, 129.48, 127.28, 118.29, 116.54, 104.90, 102.86, 67.70, 55.59, 30.08, 21.52, 7.42; IR (neat) cm^{-1} 2961, 2924, 2854, 1482, 1355, 1167, 668; LRMS (EI) m/z 343 (18%, M^+), 188 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$, 343.1242, found 343.1247.

***N-p*-Toluenesulfonyl-4-chloro-2-ethyl-3-methylene-2,3-dihydroindole (123g)**: a colorless oil. ^1H NMR δ 7.68 (dd, 1H, $J = 8.1, 0.7$ Hz), 7.54 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.17 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.16 (dd, 1H, $J = 8.1, 8.1$ Hz), 7.01 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.0$ Hz), 6.10 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 5.08 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 4.62 (dddd, 1H, $J = 4.9, 4.4, 2.4, 2.0$ Hz), 2.35 (s, 3H), 2.13 (ddq, 1H, $J = 13.9, 7.3, 5.1$ Hz), 1.80 (ddq, 1H, $J = 14.6, 7.3, 4.6$ Hz), 0.88 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz); ^{13}C NMR δ 146.07, 144.22, 143.07, 134.36, 130.21, 129.99, 129.68, 127.13, 126.55, 126.10, 115.10, 109.32, 67.76, 30.55, 21.54, 7.22; IR (neat) cm^{-1} 2970, 2926, 2875, 1736, 1591, 1435, 1360, 1168, 667; LRMS (EI) m/z 347 (100%, M^+ , base peak); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{S}$ 347.0747, found 347.0718.

***N-p*-Toluenesulfonyl-5-chloro-2-ethyl-3-methylene-2,3-dihydroindole (123h)**: a colorless oil. ^1H NMR δ 7.68 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.53 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.25 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.22 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 7.18 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 5.37 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 4.91 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 4.61 (dddd, 1H, $J = 4.9, 4.4, 2.0, 1.5$ Hz), 2.35 (s, 3H), 2.16 (ddq, 1H, $J = 13.8, 7.3, 5.4$ Hz), 1.79 (ddq, 1H, $J = 13.9, 7.3, 4.2$ Hz), 0.86 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz); ^{13}C NMR δ 144.18, 143.65, 142.66, 134.12, 132.05, 129.94, 129.85, 129.68, 127.14, 120.85, 117.89, 104.21, 67.68, 29.99,

21.53, 7.12; IR (neat) cm^{-1} 2969, 2924, 1591, 1360, 1168, 667; LRMS (EI) m/z 347 (100%, M^+ , base peak); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{S}$ 347.0747, found 347.0756.

***N*-p-Toluenesulfonyl-6-chloro-2-ethyl-3-methylene-2,3-dihydroindole (123i)**: a colorless oil. ^1H NMR δ 7.77 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 7.57 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.19 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.00 (dd, 1H, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 5.36 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 4.88 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 4.62 (dddd, 1H, $J = 5.1, 3.9, 2.0, 1.5$ Hz), 2.35 (s, 3H), 2.18 (ddq, 1H, $J = 14.2, 7.3, 5.4$ Hz), 1.79 (ddq, 1H, $J = 13.9, 7.6, 4.2$ Hz), 0.85 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz); ^{13}C NMR δ 145.04, 144.24, 143.59, 135.62, 134.26, 129.72, 128.87, 127.12, 124.57, 121.48, 116.83, 103.24, 67.74, 29.91, 21.54, 6.98; IR (neat) cm^{-1} 2968, 2925, 2854, 1597, 1361, 1170, 667; LRMS (EI) m/z 347 (6.4%, M^+), 314 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{S}$ 347.0747, found 347.0746.

2-Ethyl-3-methylene-2,3-dihydrobenzofuran (126a): a colorless oil. ^1H NMR (C_6D_6) δ 7.32 (dd, 1H, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.09 (ddd, 1H, $J = 8.3, 8.3, 1.5$ Hz), 6.96 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.82 (ddd, 1H, $J = 7.3, 7.3, 0.7$ Hz), 5.36 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 4.99 (ddd, 1H, $J = 4.2, 3.9, 2.7$ Hz), 4.71 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz), 1.74 (ddq, 1H, $J = 14.9, 7.6, 4.2$ Hz), 1.63 (dq, 1H, $J = 7.3, 14.6$ Hz), 1.03 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz); ^{13}C NMR δ 162.47, 147.36, 130.48, 126.03, 120.92, 120.37, 110.38, 99.83, 86.82, 29.04, 8.62; IR (neat) cm^{-1} 2970, 2936, 2878, 1608, 1465, 1229, 939, 747; LRMS (EI) m/z 160 (31%, M^+), 131 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}$ ($M^+ - \text{H}$) 159.0810, found 159.0802.

2-Ethyl-5-methoxy-3-methylene-2,3-dihydrobenzofuran (126b): a colorless oil. ^1H NMR δ 6.90 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz), 6.79 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 6.75 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 5.37 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 5.11 (dddd, 1H, $J = 6.8, 3.9, 2.9, 2.4$ Hz), 4.88 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 3.78 (s, 3H), 1.89 (ddq, 1H, $J = 14.6, 7.3, 4.2$ Hz), 1.74 (ddq, 1H, $J = 14.4, 7.3, 7.1$ Hz), 1.01 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz); ^{13}C NMR δ 156.95, 154.10, 147.88, 126.39, 117.33, 110.67, 105.24, 99.80, 87.12, 56.00, 29.07, 8.59; IR (neat) cm^{-1} 2970, 2936, 1639, 1485, 1198; LRMS (EI) m/z 190 (83%, M^+), 175 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2$ ($M^+ - \text{H}$); 189.0916, found 189.0915.

3-Methylene-5-methoxy-2-propyl-2,3-dihydrobenzofuran (126c): a colorless oil. ^1H NMR (C_6D_6) δ 7.04 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz), 6.87 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.81 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 5.34 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 5.12 (m, 1H), 4.75

(d, 1H, $J = 2.7$ Hz), 3.43 (s, 3H), 1.51-1.73 (m, 4H), 0.94 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR δ 156.84, 154.10, 148.30, 126.28, 117.33, 110.71, 105.25, 99.68, 86.00, 56.00, 38.48, 17.85, 13.98; IR (neat) cm^{-1} 2958, 2934, 1636, 1485, 1198; LRMS (EI) m/z 204 (100%, M^+ , base peak); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2$ ($\text{M}^+ - \text{H}$) 203.1072, found 203.1078.

Chapter 3. Application of cycloisomerization of dienes to a synthesis of natural product.

Preparation of substrate.

N-(3-Butenyl)-*N*-*p*-toluenesulfonyl-2-ethenylaniline (**142b**)

To a stirring solution of *N*-*p*-toluenesulfonyl-2-ethenylaniline^{31k} (300 mg, 1.10 mmol) in CH₃CN (22 mL) were added K₂CO₃ (304 mg, 2.20 mmol) and 4-bromo-1-butene (0.22 mL, 2.20 mmol), and the mixture was refluxed for 4 hours. The solution was filtrated through a celite pad and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained crude residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 20:1) to give **142b** (279 mg, 77%) as a colorless oil. ¹H NMR δ 7.67 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.57 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.31 (dd, 1H, *J* = 7.7, 7.7 Hz), 7.27 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.15 (dd, 1H, *J* = 7.7, 7.7 Hz), 7.06 (dd, 1H, *J* = 17.6, 11.0 Hz), 6.68 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 5.73 (d, 1H, *J* = 17.8 Hz), 5.68 (ddt, 1H, *J* = 17.4, 10.1, 7.0 Hz), 5.29 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz), 5.00 (d, 1H, *J* = 17.4 Hz), 4.99 (d, 1H, *J* = 10.1 Hz), 3.76 (brs, 1H), 3.33 (brs, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.22 (brs, 1H), 2.12 (brs, 1H); ¹³C NMR δ 143.43, 138.80, 136.79, 135.72, 134.44, 132.80, 129.42, 128.54, 128.45, 128.08, 127.84, 126.00, 117.06, 115.58, 51.36, 32.66, 21.5; IR (KBr) cm⁻¹ 3067, 2865, 1638, 1596, 1484, 1346, 1163; LRMS (EI) *m/z* 327 (2%, M⁺), 130 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for C₁₉H₂₂NO₂S (M⁺+H) 328.1371, found 328.1360.

N-(3-Methoxycarbonyl-2-propenyl)-*N*-*p*-toluenesulfonyl-2-ethenylaniline (**142d**)

To a stirring solution of *N*-*p*-toluenesulfonyl-2-ethenylaniline^{31k} (200 mg, 0.73 mmol) in CH₃CN (15 mL) were added K₂CO₃ (131 mg, 0.95 mmol) and methyl 4-bromocrotonate (0.17 mL, 1.46 mmol), and the mixture was refluxed for 40 minutes. The solution was filtrated through a celite pad and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained crude residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 5:1) to give **142d** (255 mg, 94%). (*E*)-Isomer, mp 97-98 °C (*n*-hexane/AcOEt), colorless plates; ¹H NMR δ 7.62 (dd, 1H, *J* = 7.9, 1.5 Hz), 7.58 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.31 (ddd, 1H, *J* = 8.0, 8.0, 1.0 Hz), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.15

(ddd, 1H, $J = 7.7, 7.7, 1.5$ Hz), 6.93 (dd, 1H, $J = 17.6, 11.0$ Hz), 6.79 (dt, 1H, $J = 15.7, 6.4$ Hz), 6.75 (dd, 1H, $J = 7.9, 1.1$ Hz), 5.80 (dt, 1H, $J = 15.7, 1.3$ Hz), 5.71 (dd, 1H, $J = 17.6, 1.1$ Hz), 5.30 (dd, 1H, $J = 11.2, 1.1$ Hz), 4.26 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 165.90, 143.85, 141.89, 138.32, 136.45, 135.82, 132.39, 129.61, 129.16, 128.85, 128.24, 127.81, 126.45, 123.89, 116.47, 52.72, 51.61, 21.55; IR (neat) cm^{-1} 1724, 1340, 1260, 1155; LRMS (EI) m/z 216 (100%, base peak), 340 (35%), 371 (4%, M^+); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 372.1270, found 372.1286.

***N*-(3-Methoxycarbonyl-1-propenyl)-*N*-*p*-toluenesulfonyl-2-ethenylaniline (142f)** (mixture of *E*- and *Z*-isomers)

To a stirred solution of **142d** (51.2 mg, 0.14 mmol) in toluene (2.8 mL), was added $\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (26.3 mg, 27.5 μmol) under an Ar atmosphere. The solution was degassed three times by the freeze-pump-thaw (FTP) method and the mixture was refluxed for 5 hours. The solvent was removed under reduced pressure and obtained crude residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 5:1) to give **142f** (35.3 mg, 69%) as a colorless oil. For *E*-isomer; ^1H NMR δ 7.68 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.36 (dd, 1H, $J = 7.9, 7.9$ Hz), 7.28 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.19 (dd, 1H, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.08 (d, 1H, $J = 14.1$ Hz), 6.69 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.68 (dd, 1H, $J = 17.6, 11.0$ Hz), 5.69 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz), 5.19 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz), 4.27 (dt, 1H, $J = 13.9, 7.3$ Hz), 3.60 (s, 3H), 2.98 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.44 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 172.15, 144.03, 138.02, 136.09, 133.50, 131.70, 131.22, 130.15, 129.67, 129.48, 128.56, 127.57, 126.38, 116.14, 103.06, 51.76, 34.97, 21.58; IR (neat) cm^{-1} 1735, 1360, 1162, 1131, 662; LRMS (EI) m/z 371 (19%, M^+), 216 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 372.1270, found 372.1289.

***N*-(4-Methoxycarbonyl-3-butenyl)-*N*-*p*-toluenesulfonyl-2-ethenylaniline (142e)**

To a solution of *N*-*p*-toluenesulfonyl-2-ethenylaniline^{31k} (8.80 mmol, 2.40 g), methyl *trans*-5-hydroxy-2-pentenoate (26.3 mmol, 3.42 g), and triphenylphosphine (26.3 mmol, 6.90 g) in THF (88 mL) was added diethyl azodicarboxylate (40%, toluene solution, 26.3 mmol, 13.2 mL) dropwise, and the mixture was stirred for 4 hours at rt. After removal of the solvent, the residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 5:1)

to give **142e** (3.30 g, 99%) as a colorless oil. ^1H NMR δ 7.66 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.56 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.31 (ddd, 1H, J = 7.3, 7.3, 0.7 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.16 (ddd, 1H, J = 8.1, 8.1, 1.7 Hz), 7.02 (dd, 1H, J = 17.6, 11.0 Hz), 6.78 (ddd, 1H, J = 15.9, 6.8, 6.8 Hz), 6.67 (dd, 1H, J = 7.8, 1.2 Hz), 5.77 (ddd, 1H, J = 15.9, 1.5, 1.5 Hz), 5.71 (dd, 1H, J = 17.6, 1.0 Hz), 5.30 (dd, 1H, J = 11.0, 1.0 Hz), 3.83 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.30-2.37 (m, 2H); ^{13}C NMR δ 166.39, 144.59, 143.65, 138.76, 136.49, 135.47, 132.64, 129.49, 128.66, 128.53, 128.20, 127.83, 126.19, 122.97, 115.96, 51.40, 50.34, 31.19, 21.48; IR (neat) cm^{-1} 2950, 1722, 1346, 1158; LRMS (EI) m/z 131 (100%, base peak), 385 (3%, M^+); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 386.1426, found 386.1411.

***N*-(4-Methoxycarbonyl-1-butenyl)-*N*-*p*-toluenesulfonyl-2-ethenylaniline (142g)** (mixture of *E*- and *Z*- isomer)
 To a stirred solution of **142e** (332 mg, 0.86 mmol) in toluene (17 mL), was added $\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (81.9 mg, 86.0 μmol) under an Ar atmosphere. The solution was degassed three times by the freeze-pump-thaw (FTP) method and the mixture was refluxed for 15 hours. The solvent was removed under reduced pressure and obtained crude residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 7:1) to give **142g** (*E*- and *Z*-mixture, 274 mg, 83%) as a colorless solid. (*E*)-**142g** was obtained by recrystallization from *n*-hexane/AcOEt. For *E*-isomer; Mp 80-81 °C (*n*-hexane/AcOEt), colorless needles; ^1H NMR δ 7.66 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.59 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.35 (dd, 1H, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.18 (dd, 1H, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 6.67 (dd, 1H, J = 17.6, 11.0 Hz), 6.64 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 5.68 (d, 1H, J = 17.6 Hz), 5.19 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 4.11-4.20 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (m, 4H); ^{13}C NMR δ 173.09, 143.85, 138.00, 136.29, 133.88, 131.80, 130.05, 129.60, 129.37, 129.30, 128.43, 127.50, 126.27, 115.99, 109.76, 51.41, 34.57, 25.29, 21.54; IR (neat) cm^{-1} 1732, 1344, 1156, 1131, 664; LRMS (EI) m/z 385 (19%, M^+), 230 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 386.1426, found 386.1424; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$: C 65.43 H 6.01 N 3.63, found: C 65.43 H 6.22 N 3.62.

Spectral data of 3-methylene-2,3-dihydroindoles.

***N-p*-Toluenesulfonyl-3-methylene-2-propyl-2,3-dihydroindole (143b):** a colorless oil. ^1H NMR δ 7.74 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.26 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.14 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.04 (dd, 1H, J = 7.5, 7.5 Hz), 5.34 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 4.86 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 4.62 (ddt, 1H, J = 5.1, 2.4, 2.0 Hz), 2.33 (s, 3H), 2.00-2.07 (m, 1H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.21-1.49 (m, 2H), 0.90 (t, 3H, J = 7.3 Hz); ^{13}C NMR δ 145.23, 143.94, 143.85, 134.45, 130.39, 129.93, 129.51, 127.15, 124.41, 120.75, 117.06, 102.66, 66.63, 39.49, 21.50, 16.28, 14.00; IR (neat) cm^{-1} 2959, 2930, 2872, 1599, 1463, 1356, 1170; LRMS (EI) m/z 327 (100%, M^+ , base peak); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ 327.1293, found 327.1322.

***N-p*-Toluenesulfonyl-2-(2-methoxycarbonyl)ethyl-3-methylene-2,3-dihydroindole (143d):** a colorless oil. ^1H NMR δ 7.75 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.50 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.28 (dd, 1H, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.06 (dd, 1H, J = 7.5, 7.5 Hz), 5.37 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 4.92 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 4.70 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.29-2.46 (m, 2H), 1.97-2.06 (m, 1H); ^{13}C NMR δ 173.81, 144.52, 144.08, 143.72, 133.91, 130.15, 130.12, 129.56, 127.25, 124.79, 120.89, 117.48, 103.42, 65.38, 51.60, 32.36, 28.20, 21.52; IR (neat) cm^{-1} 1733, 1354, 1163, 661; LRMS (EI) 371 (M^+ , 8%), 18 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}^+\text{+H}$) 372.1270, found 372.1256.

***N-p*-Toluenesulfonyl-2-(3-methoxycarbonyl)propyl-3-methylene-2,3-dihydroindole (143e):** a colorless prism. Mp 140-141 $^{\circ}\text{C}$ (*n*-hexane/AcOEt); ^1H NMR 7.75 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.14 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.05 (dd, 1H, J = 7.7, 7.7 Hz), 5.37 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 4.88 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 4.61 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.25-2.44 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.09-2.17 (m, 1H), 1.71-1.86 (m, 2H), 1.61-1.68 (m, 1H); ^{13}C NMR δ 173.80, 144.63, 143.99, 143.81, 134.10, 130.13, 130.04, 129.54, 127.16, 124.54, 120.85, 117.04, 103.00, 66.08, 51.46, 36.43, 33.81, 21.48, 18.56; IR (neat) cm^{-1} 2947, 1732, 1460, 1352, 1163, 662; LRMS (EI) 385 (M^+ , 41%), 230 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}^+\text{+H}$) 386.1426, found 386.1420; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$: C 65.43 H 6.01 N 3.63, found: C 65.48 H 6.09 N 3.62.

Transformations of 3-methylene-2,3-dihydroindoles.

N-p-Toluenesulfonyl-2-ethyl-3-indolinone (**144**)

To a cooled (-78 °C) solution of **123a** (46.5 mg, 0.15 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL), O₃ gas was bubbled until the color of the solution turned to blue. After the addition of dimethyl sulfide (0.75 mL, 0.75 mmol), it was stirred at rt for 3 hours. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 10:1) to give **144** (35.4 mg, 75%). Mp 146-147 °C (AcOEt / *n*-hexane), colorless needles; ¹H NMR δ 8.09 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.68 (ddd, 1H, *J* = 8.8, 7.6, 1.6 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.21 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.19 (ddd, 1H, *J* = 7.6, 7.6, 0.8 Hz), 3.97 (dd, 1H, *J* = 5.6, 3.2 Hz), 2.35 (s, 3H), 2.32 (ddq, 1H, *J* = 14.8, 7.6, 6.0 Hz), 2.19 (ddq, 1H, *J* = 14.8, 7.6, 3.6 Hz), 0.85 (dd, 3H, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR δ 198.73, 153.69, 144.92, 137.12, 133.43, 129.91, 127.19, 125.31, 124.51, 124.15, 117.05, 67.98, 25.23, 21.51, 7.40; IR (neat) cm⁻¹ 2922, 2849, 1715, 1602, 1460, 1351, 1168; LRMS (EI) 315 (M⁺, 46%), 160 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for C₁₇H₁₈NO₃S (M⁺+H) 316.1007, found 316.1005; Anal. Calcd for C₁₇H₁₇NO₃S: C 64.74 H 5.43 N 4.44, found: C 64.77 H 5.69 N 4.44.

N-p-Toluenesulfonyl-2-(4-pentenyl)-3-methylene-2,3-dihydroindole (**146**)

To a cooled (-78 °C) solution of **143e** (159 mg, 0.41 mmol) in toluene (25 mL), was added DIBAL (1.01 M, toluene solution, 0.49 mL, 0.49 mmol). The mixture was stirred at -78 °C for 20 min. and the reaction was quenched by the addition of MeOH and sat. aq. Rochelle's salt. Then the solution was allowed to stir at rt until separation of organic and water layers. The mixture was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine and dried. After removal of the solvent, the residue was subjected to column chromatography (AcOEt:*n*-hexane = 1:4) to give 4-(*N-p*-toluenesulfonyl-3-methylene-2,3-dihydroindolyl)butanal (**156**) (126 mg, 87%) as a colorless oil. ¹H NMR δ 9.72 (dd, 1H, *J* = 1.5, 1.5 Hz), 7.75 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.14 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.05 (dd, 1H, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 5.38 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 4.89 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 4.62 (m, 1H), 2.40-2.48 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.10-2.16 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 1H); ¹³C NMR δ 202.36, 144.64, 144.08, 143.81, 134.02, 130.13, 130.10, 129.57, 127.17, 124.62,

120.88, 117.05, 103.04, 66.07, 43.61, 36.45, 21.50, 15.82; IR (neat) cm^{-1} 1720, 1460, 1351, 1163, 661; LRMS (EI) 355 (M^+ , 36%), 200 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$ ($\text{M}^+\text{+H}$) 356.1320, found 356.1309.

To a cooled (0 °C) solution of BrPh_3PMe (321 mg, 0.90 mmol) in THF (7 mL), KHMDS (0.7 M, toluene solution, 1.29 mL, 0.90 mmol) was added. The solution was stirred for 30 min. at 0 °C, then to the solution was added a solution of **156** (106 mg, 0.30 mmol) in THF (2 + 0.5 + 0.5 mL), and the mixture was stirred for 20 min. at rt. The reaction was quenched by addition of sat. aq. NH_4Cl . The organic compounds were extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 20:1) to give **146** (84.2 mg, 79%) as a colorless oil. ^1H NMR δ 7.74 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.29 (dd, 1H, J = 6.3, 1.0 Hz), 7.27 (dd, 1H, J = 6.8, 6.1 Hz), 7.14 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.04 (ddd, 1H, J = 7.6, 7.6, 0.7 Hz), 5.75 (ddt, 1H, J = 17.1, 10.2, 6.6 Hz), 5.35 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 4.97 (dd, 1H, J = 17.1, 2.0 Hz), 4.92 (dd, 1H, J = 10.2, 2.0 Hz), 4.86 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 4.62 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.00-2.13 (m, 4H), 1.42-1.57 (m, 1H), 1.26-1.31 (m, 1H); ^{13}C NMR δ 145.07, 143.94, 143.91, 138.56, 134.36, 130.30, 129.98, 129.53, 127.15, 124.44, 120.79, 117.03, 114.65, 102.73, 66.51, 36.70, 33.64, 22.19, 21.51; IR (neat) cm^{-1} 2927, 1460, 1353, 1164, 750; LRMS (EI) 353 (M^+ , 51%), 198 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{S}$ ($\text{M}^+\text{+H}$) 354.1528, found 354.1533.

***N*-*p*-Toluenesulfonyl-1,2,3,9a-tetrahydrocarbazole (147)**

To a solution of **146** (15.8 mg, 45.0 μmol) in toluene (4.5 mL), **3e** (1.9 mg, 5 mol%) was added and the solution was refluxed for 1 hour. After the removal of solvent, the residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 10:1) to give **147** (13.7 mg, 94%) as a colorless solid. ^1H NMR δ 7.76 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.70 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 7.22 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.19 (dd, 1H, J = 7.3, 7.3 Hz), 6.97 (ddd, 1H, J = 7.5, 7.5, 0.9 Hz), 5.84 (ddd, 1H, J = 3.7, 3.7, 3.5 Hz), 4.17 (ddd, 1H, J = 7.9, 7.9, 3.7 Hz), 2.78-2.82 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.25-2.36 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.63-1.71 (m, 2H); ^{13}C NMR δ 144.16, 143.37, 135.67, 133.35, 129.61, 129.40, 128.90, 127.70, 123.89, 119.98, 118.02, 115.41, 64.08, 29.09, 24.49, 21.51, 20.18; IR

(neat) cm^{-1} 2923, 1458, 1351, 1167, 764, 660; LRMS (EI) 325 (M^+ , 31%), 170 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ 325.1137, found 325.1137.

N-p-Toluenesulfonyl-2-ethyl-3-hydroxymethyl-2,3-dihydroindole (148)

To a cooled (0 °C) solution of **123a** (65.4 mg, 0.21 mmol) in THF (4 mL), was added a solution of borane-dimethyl sulfide complex (1.05 mmol, 0.11 mL). The mixture was stirred at rt for 1.5 hours. After being cooled to 0 °C, it was treated sequentially with H_2O (1 mL), 1N aq. NaOH (1 mL) and 30% aq. H_2O_2 (0.34 mL). Then the solution was stirred at rt for 12 hours. The mixture was diluted with brine and extracted with AcOEt, and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent, the residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt= 3:1) to give **148** (55.2 mg, 79%, single diastereomer) as a colorless oil. ^1H NMR δ 7.66 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.25 (m, 1H), 7.12 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.03-7.09 (m, 2H), 4.33 (ddd, 1H, J = 10.4, 8.2, 3.7 Hz), 3.94 (dd, 1H, J = 10.6, 6.4 Hz), 3.80 (dd, 1H, J = 10.6, 8.6 Hz), 2.92 (ddd, 1H, J = 8.1, 8.1, 6.8 Hz), 2.34 (s, 3H), 1.62-1.70 (m, 1H), 1.43-1.47 (m, 1H), 1.10 (t, 3H, J = 7.3 Hz); ^{13}C NMR δ 143.69, 141.55, 135.76, 135.02, 129.51, 128.09, 126.88, 125.44, 123.69, 119.53, 67.01, 60.57, 46.11, 22.15, 21.50, 10.73; IR (neat) cm^{-1} 3298, 2930, 1461, 1343, 1160, 769; LRMS (EI) 331 (M^+ , 100%, base peak), 300 (100%), 272 (100%); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$ ($\text{M}^+\text{+H}$) 332.1320, found 332.1301.

N-p-Toluenesulfonyl-4-hydroxy-1,2,3,4a,9a-pentahydrocarbazole (149b)

To a cooled (0 °C) solution of borane-THF complex (1.09 M, THF solution, 3.50 mmol, 3.50 mL) in THF (8 mL) was added 2,3-dimethyl-2-butene (4.20 mmol, 0.50 mL), and the mixture was stirred at 0 °C for 1 hour. To the mixture, a solution of **147** (0.70 mmol, 229.2 mg) in THF (4+1+1 mL) was added dropwise, and the mixture was stirred at rt for 3 hours. After being cooled to 0 °C, it was treated sequentially with 1N aq. NaOH (4 mL) and 30% aq. H_2O_2 (1.40 mL). Then the solution was stirred at rt for 1.5 hours. The mixture was diluted with brine and H_2O , and extracted with AcOEt, and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent, the residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt= 2:1) to give **149b** (198.7 mg, 83%, single diastereomer) as a colorless amorphous; ^1H NMR δ 7.68 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.60 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.24 (ddd,

1H, $J = 8.1, 7.3, 1.0$ Hz), 7.18 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.04 (ddd, 1H, $J = 7.3, 7.3, 0.7$ Hz), 4.35 (dt, 1H, $J = 7.6, 6.6$ Hz), 4.16 (dt, 1H, $J = 8.8, 4.4$ Hz), 2.88 (dd, 1H, $J = 7.3, 4.4$ Hz), 2.35 (s, 3H), 2.01-2.07 (m, 1H), 1.69-1.79 (m, 1H), 1.48-1.60 (m, 5H); ^{13}C NMR δ : 143.81, 141.49, 135.71, 133.63, 129.63, 128.12, 126.88, 124.58, 123.68, 117.65, 68.33, 62.47, 47.67, 29.61, 28.33, 21.52, 16.75; IR (neat) cm^{-1} 3474, 3409, 2926, 1339, 1156, 668; LRMS (EI) 343 (M^+ , 51%), 170 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$ ($\text{M}^+\text{+H}$) 344.1320, found 344.1290.

N-p-Toluenesulfonyl-4-oxo-1,2,3,4a,9a-pentahydrocarbazole (151)

To a cooled (0 °C) solution of Dess-Martin periodinane (freshly prepared, 101.8 mg, 0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL), was added a solution of **149b** (40.2 mg, 0.12 mmol) in CH_2Cl_2 (2+1+1 mL), and then the mixture was stirred at rt for 1 hour. After additions of sat. aq. NaHCO_3 and sat. aq. $\text{Na}_2\text{S}_3\text{O}_3$, the organic compounds were extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent, the residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt= 4:1) to give **151** (32.8 mg, 82%) as a colorless solid; ^1H NMR δ 7.70 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.53 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.30 (ddd, 1H, $J = 7.1, 7.1, 1.0$ Hz), 7.17 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.07 (ddd, 1H, $J = 7.6, 7.6, 1.0$ Hz), 6.99 (dd, 1H, $J = 7.6, 1.0$ Hz), 4.62 (dt, 1H, $J = 8.5, 6.8$ Hz), 3.55 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 2.36 (s, 3H), 2.20-2.28 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 1.61-1.70 (m, 2H); ^{13}C NMR δ : 207.56, 144.26, 141.34, 135.27, 129.78, 129.68, 129.09, 126.76, 125.32, 124.36, 117.89, 63.96, 54.18, 38.42, 29.63, 21.51, 18.79; IR (KBr) cm^{-1} 2932, 2880, 1700, 1356, 1172, 7673; LRMS (EI) m/z 186 (100%, base peak), 341 (50%, M^+); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}$ ($\text{M}^+\text{+H}$) 342.1164, found 342.1162.

N-p-Toluenesulfonyl-4a-cyanomethyl-4-hydroxy-3-methoxycarbonyl-1,2,4a,9a-tetrahydro-carbazole (152)

To a solution of KH (30% in mineral oil, 160.3 mg, 1.20 mmol) in THF (10 mL) was added a solution of **151** (370.7 mg, 1.09 mmol) in THF (5+1+1 mL), and the mixture was stirred for 15 minutes at rt. To the mixture, a solution of iodoacetonitrile (218.4 mg, 1.31 mmol) in THF (3+1+1 mL) was added, and the mixture was stirred for 1 hour at rt. After the addition of sat. aq. NH_4Cl , the organic compounds were extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent, the

obtained crude residue was dissolved in THF (17 mL), and cooled to -78 °C. To the solution, LHMDs (1.0 M, THF solution, 1.31 mL, 1.31 mmol) was added, and the mixture was stirred for 20 min. at -78 °C. Then, a solution of methyl cyanoformate (111.4 mg, 1.31 mmol) in THF (3+1+1 mL) was added to the mixture, and the mixture was stirred for 1 hour at -78 °C. After addition of sat. aq. NH₄Cl, the organic compounds were extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent, the obtained crude the residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt= 5:1) to give **152** (207.8 mg, 43%, 2 steps) as a colorless solid; ¹H NMR δ 12.65 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.72 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.54 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.33 (dd, 1H, *J* = 7.7, 7.7 Hz), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.06 (dd, 1H, *J* = 7.7, 7.7 Hz), 4.32 (dd, 1H, *J* = 10.6, 4.6 Hz), 3.78 (s, 3H), 2.74 (d, 1H, *J* = 16.7 Hz), 2.39 (s, 3H), 2.26-2.48 (m, 3H), 1.74-1.86 (m, 1H), 1.06 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz); IR (KBr) cm⁻¹ 2954, 2849, 2242, 1740, 1655, 1207; LRMS (EI) *m/z* 91 (100%, base peak), 438 (52%, M⁺); HRMS (FAB) calcd for C₂₃H₂₃N₂O₅S (M⁺+H) 439.1328, found 439.1302.

Synthesis of the putative structure of fistulosin

4-(*N*-*p*-toluenesulfonyl-3-methylene-2,3-dihydroindolyl)butanal (**156**)

To a cooled (-78 °C) solution of **143e** (159 mg, 0.41 mmol) in toluene (25 mL), was added DIBAL (1.01 M, toluene solution, 0.49 mL, 0.49 mmol). The mixture was stirred at -78 °C for 20 min. and the reaction was quenched by the addition of MeOH and sat. aq. Rochelle's salt. Then the solution was allowed to stir at rt until separation of organic and water layers. The mixture was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine and dried. After removal of the solvent, the residue was subjected to column chromatography (AcOEt:*n*-hexane = 1:4) to give **156** (126 mg, 87%) as a colorless oil. ¹H NMR δ 9.72 (dd, 1H, *J* = 1.5, 1.5 Hz), 7.75 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.14 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.05 (dd, 1H, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 5.38 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 4.89 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 4.62 (m, 1H), 2.40-2.48 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.10-2.16 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 1H); ¹³C NMR δ 202.36, 144.64, 144.08, 143.81, 134.02, 130.13, 130.10, 129.57, 127.17, 124.62, 120.88, 117.05, 103.04, 66.07, 43.61, 36.45, 21.50, 15.82; IR

(neat) cm^{-1} 1720, 1460, 1351, 1163, 661; LRMS (EI) 355 (M^+ , 36%), 200 (100%, base peak); HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$ (M^++H) 356.1320, found 356.1309.

***N*-*p*-Toluenesulfonyl-2-octadecyl-3-methylene-2,3-dihydroindole (155)**

To a cooled ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) solution of **156** (106 mg, 0.30 mmol) in THF (3.0 mL) was slowly dropped $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgBr}$ (0.5 M, THF solution, 1.80 mL, 0.90 mmol). The mixture was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 min. and the reaction was quenched by sat. aq. NH_4Cl . The organic compounds were extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent, the residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 6:1) to give **157** (153 mg, 93%) as a colorless oil.

To a solution of **157** (209 mg, 0.38 mmol), DMAP (46.1 mg, 0.38 mmol) and Et_3N (0.26 mL, 1.89 mmol) in CH_2Cl_2 (9.0 mL) was added methanesulfonyl chloride (0.09 mL, 1.13 mmol) dropwise, and the mixture was stirred for 30 min. at rt. After addition of sat. aq. NH_4Cl , the organic compounds were extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent, the residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 5:1) to give the mesylate (204 mg, 86%) as a colorless oil.

To a solution of mesylate (104 mg, 0.17 mmol) in HMPA (2.2 mL) was added NaBH_4 (24.9 mg, 0.66 mmol), and the mixture was stirred at $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h. After addition of sat. aq. NaHCO_3 , the organic compounds were extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent, the residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 40:1) to give **155** (62.6 mg, 71%) as a colorless oil. ^1H NMR δ 7.74 (d, 1H, $J = 8.1\text{ Hz}$), 7.53 (d, 2H, $J = 8.1\text{ Hz}$), 7.29 (d, 1H, $J = 7.1\text{ Hz}$), 7.27 (dd, 1H, $J = 7.5, 7.5\text{ Hz}$), 7.13 (d, 2H, $J = 8.2\text{ Hz}$), 7.04 (dd, 1H, $J = 7.5, 7.5\text{ Hz}$), 5.34 (d, 1H, $J = 2.4\text{ Hz}$), 4.85 (d, 1H, $J = 1.8\text{ Hz}$), 4.61 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.03-2.09 (m, 1H), 1.73-1.79 (m, 1H), 1.22-1.43 (m, 32H), 0.88 (t, 3H, $J = 6.4\text{ Hz}$); ^{13}C NMR δ 145.16, 143.95, 143.82, 134.44, 130.34, 129.91, 129.49, 127.13, 124.35, 120.74, 116.96, 102.62, 66.68, 37.19, 31.91, 29.35-29.68 (m), 22.82, 22.67, 21.48, 14.10; IR (neat) cm^{-1} 2920, 2850, 1457, 1353, 1167; LRMS (EI) m/z 537 (M^+ , 100%, base peak), 382 (44%); HRMS (FAB) calcd for

$C_{34}H_{52}NO_2S$ ($M^+ + H$) 538.3719, found 538.3732.

***N-p*-Toluenesulfonyl-2-octadecyl-3-indolinone (158)**

To a cooled (-78 °C) solution of **155** (137 mg, 0.25 mmol) in CH_2Cl_2 (25.0 mL), O_3 gas was bubbled until the color of the solution turned to blue. After the addition of PPh_3 (200 mg, 0.76 mmol), it was stirred at rt for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 30:1 to 8:1) to give **158** (94.0 mg, 70%) as a red oil. 1H NMR δ 8.08 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.67 (ddd, 1H, J = 7.3, 7.3, 1.5 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.19 (ddd, 1H, J = 7.1, 7.1, 0.7 Hz), 3.98 (dd, 1H, J = 6.1, 3.7 Hz), 2.35 (s, 3H), 2.08-2.27 (m, 2H), 1.06-1.44 (m, 32H), 0.88 (t, 3H, J = 6.6 Hz); ^{13}C NMR δ 198.83, 153.53, 144.91, 137.09, 133.46, 129.91, 127.19, 125.20, 124.52, 124.22, 117.12, 67.41, 32.01, 31.92, 29.32-29.69 (m), 23.04, 22.68, 21.53, 14.11; IR (neat) cm^{-1} 2915, 2848, 1733, 1604, 1355, 1151; LRMS (EI) m/z 539 (M^+ , 100%, base peak), 384 (100%); HRMS (FAB) calcd for $C_{33}H_{50}NO_3S$ ($M^+ + H$) 540.3511, found 540.3535.

2-Octadecyl-3-indolinone (159a)

A mixture of **158** (90.0 mg, 0.17 mmol) and concentrated H_2SO_4 (2.0 mL) was stirred at 0 °C for 1.5 h. To the solution was poured into cooled water at 0 °C slowly and the aqueous layer was neutralized with sat. aq. $NaHCO_3$. The organic compounds were extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with sat. aq. $NaHCO_3$ and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo to give **159a** (66.0 mg, 100%) as an orange solid. Mp 100-102 °C; 1H NMR δ 7.61 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.44 (dd, 1H, J = 8.2, 7.1 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 6.82 (dd, 1H, J = 7.3, 7.3 Hz), 4.70 (brs, 1H), 3.75 (dd, 1H, J = 8.4, 4.2 Hz), 1.83-1.96 (m, 1H), 1.55-1.64 (m, 1H), 1.25-1.40 (m, 32H), 0.88 (t, 3H, J = 6.8 Hz); ^{13}C NMR δ 202.74, 161.31, 136.94, 124.49, 121.47, 118.85, 112.56, 64.25, 32.04, 31.90, 29.34-29.68 (m), 25.80, 22.67, 14.10; IR (neat) cm^{-1} 3394, 2914, 2848, 1675, 1469, 1321, 734; LRMS (EI) m/z 385 (M^+ , 18%), 161 (15%), 133 (10%), 84 (34%), 18 (100%, base peak).

2-Octadecyl-3-hydroxyindole (159b)

A mixture of **158** (20.7 mg, 38.3 μ mol) and concentrated H_2SO_4 (1.0 mL) was stirred at 0 °C for 1.5 h. To the

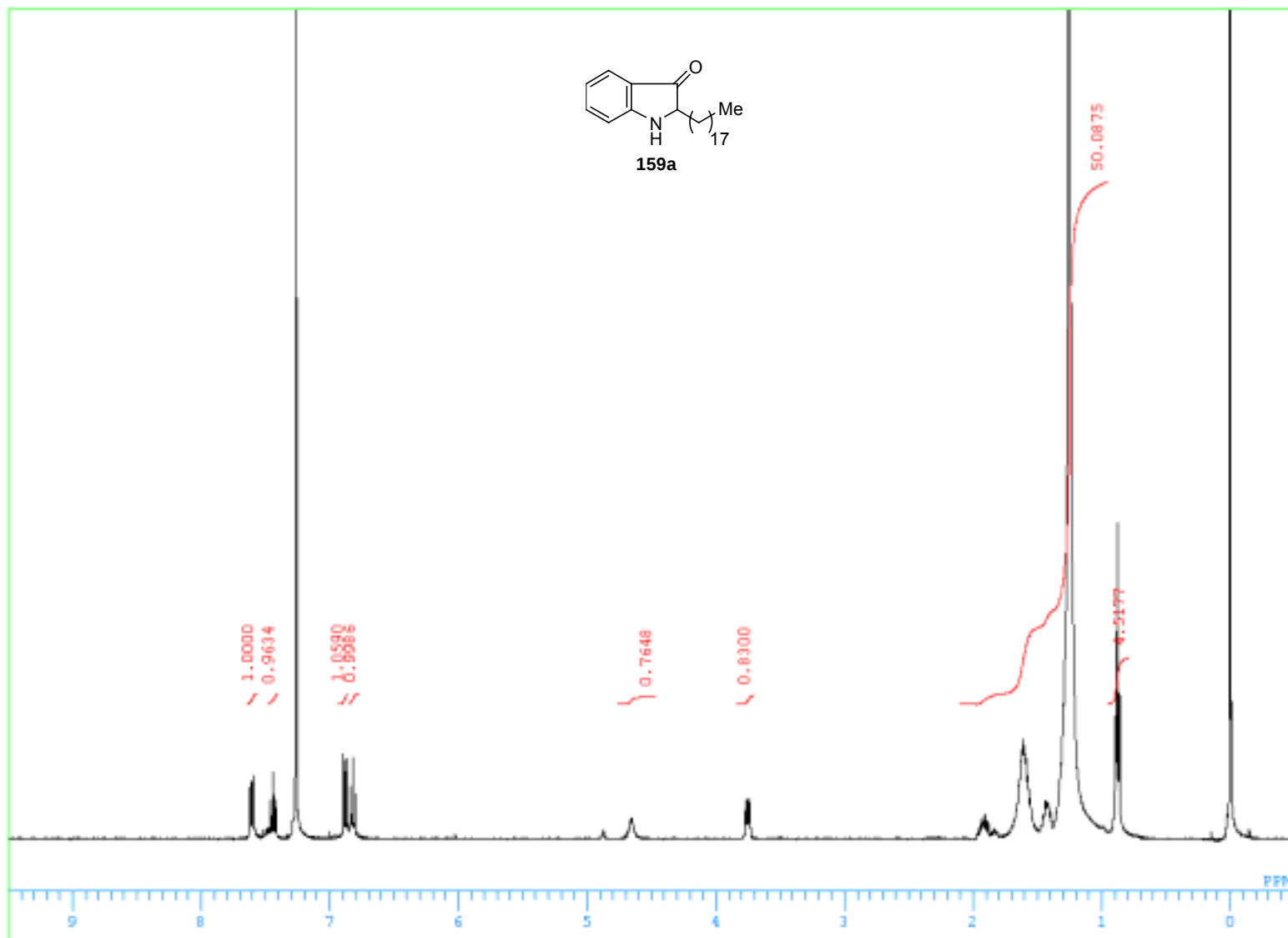
solution was added cooled water (3.0 mL) and AcOEt (4.0 mL) at 0 °C slowly and the mixture was stirred at rt for 1 h. After the aqueous layer was neutralized with sat. aq. NaHCO₃, the organic compounds were extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with sat. aq. NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo to give **159b** (13.3 mg, 91%, estimated by ¹H NMR). Mp 107-108 °C (*n*-hexane/AcOEt), a yellow needle; ¹H NMR δ 7.56 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.49 (dd, 1H, *J* = 8.1, 8.1 Hz), 6.95 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 6.78 (dd, 1H, *J* = 7.1, 7.1 Hz), 6.08 (brs, 1H), 1.84-1.90 (m, 1H), 0.99-1.31 (m, 34H), 0.88 (t, 3H, *J* = 6.4 Hz). The peak at 6.08 ppm was disappeared in CDCl₃/D₂O (10/1); ¹³C NMR δ 204.57, 162.00, 138.06, 124.16, 121.54, 118.27, 111.97, 72.51, 32.00, 31.94, 29.33-29.78 (m), 22.95, 22.70, 14.13, IR (neat) cm⁻¹ 2915, 2848, 1674, 1613, 1484, 1327, 740; LRMS (EI) *m/z* 385 (M⁺, 20%), 383 (100%, base peak), 172 (45%), 146 (53%); Anal. Calcd for C₂₆H₄₃NO: C 80.98 H 11.24 N 3.63, found: C 80.97 H 10.93 N 3.49.

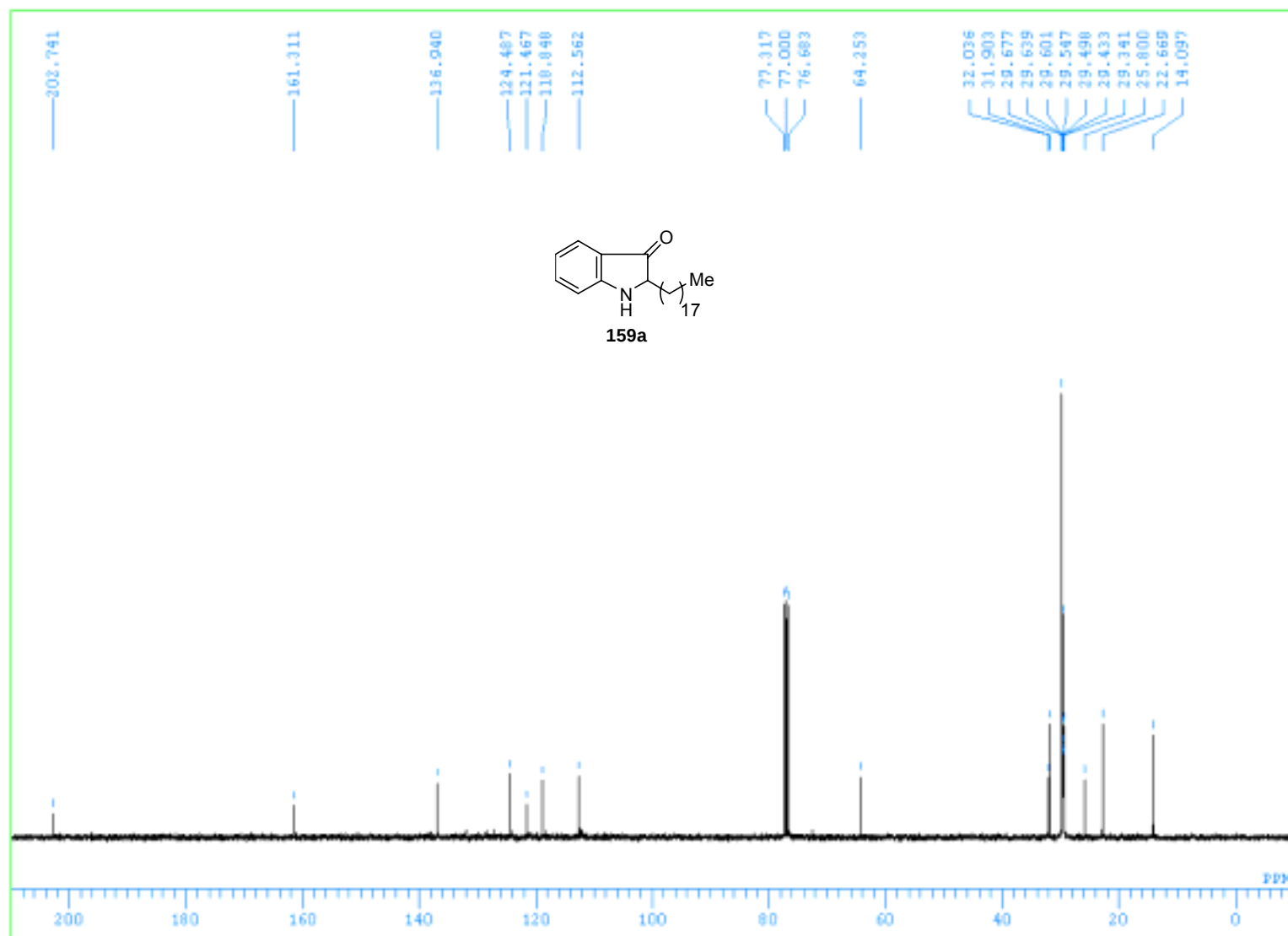
3-Octadecyl-1,3-dihydroindol-2-one (162)

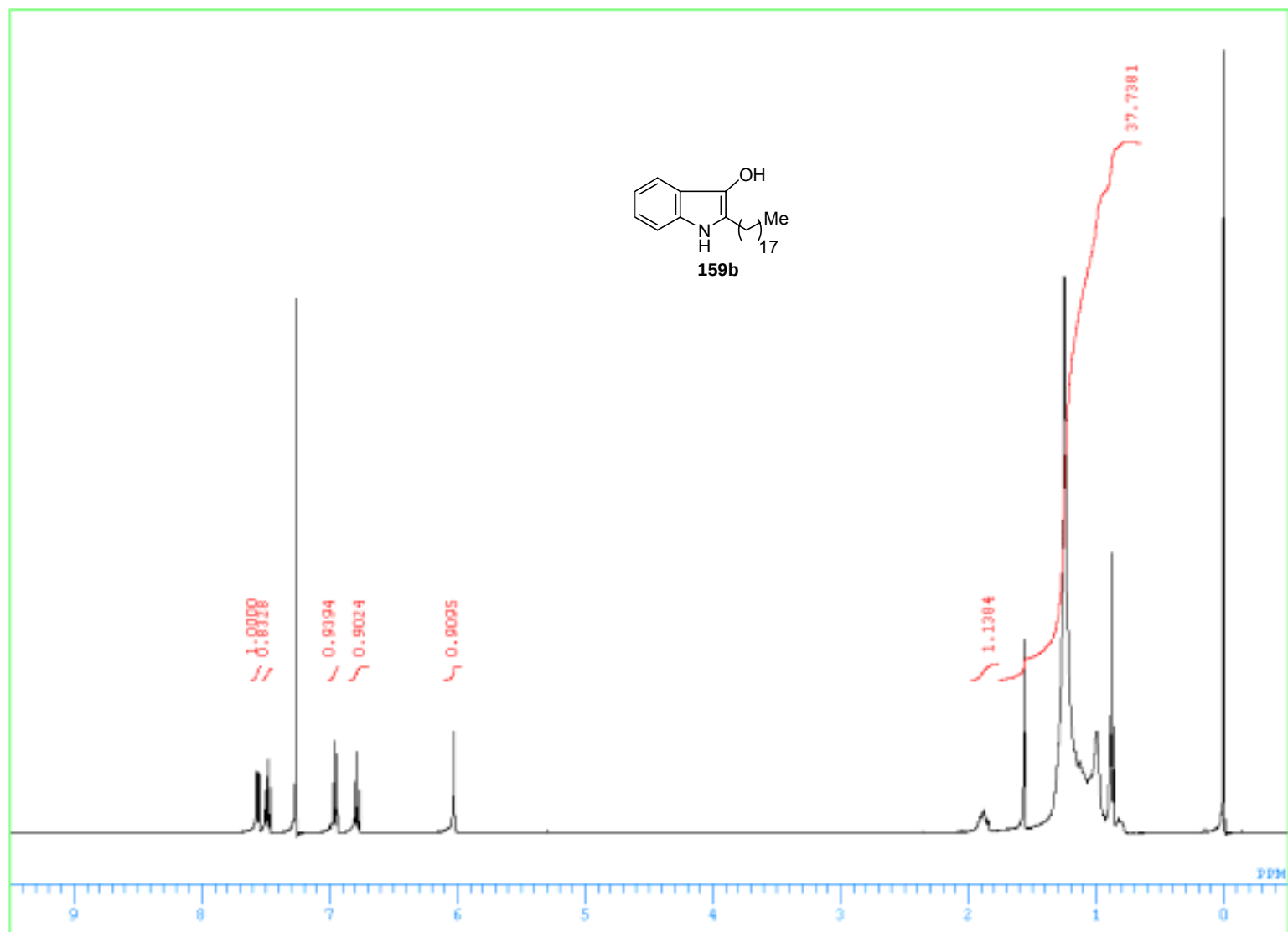
To a solution of oxindole (11.5 mg, 0.086 mmol) and 1-octadecanal (23.1 mg, 0.086 mmol) in EtOH (8.0 mL) was added piperidine (42 μL, 0.43 mmol) in EtOH (0.1 mL), and the mixture was refluxed for 12 h. After the removal of solvent, the residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 4:1) to give isomers of **161** (less polar, 5.4 mg, 16% and more polar, 26.3 mg, 80%). Less polar isomer: Mp 84-85 °C (*n*-hexane), a yellow prism; ¹H NMR δ 7.57 (brs, 1H), 7.38 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.19 (ddd, 1H, *J* = 7.7, 7.7, 1.3 Hz), 6.99 (ddd, 1H, *J* = 7.5, 7.5, 0.9 Hz), 6.89 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 6.81 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 2.99 (dt, 2H, *J* = 7.5, 7.5 Hz), 1.25-1.60 (m, 30H), 0.88 (t, 3H, *J* = 6.6 Hz); ¹³C NMR δ 169.38, 143.58, 139.36, 128.41, 127.12, 123.86, 121.67, 119.13, 109.60, 31.91, 29.65-29.69 (m), 29.57, 29.49, 29.42, 29.34, 29.18, 27.81, 22.67, 14.09; IR (neat) cm⁻¹ 3169, 2918, 2846, 1704, 1647, 1617, 1469, 742; LRMS (EI) *m/z* 383 (100%, base peak, M⁺). More polar isomer: Mp 92-94 °C (*n*-hexane/MeOH), a yellow prism; ¹H NMR δ 8.66 (brs, 1H), 7.54 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.22 (dd, 1H, *J* = 7.7, 7.7 Hz), 7.05 (dd, 1H, *J* = 7.7, 7.7 Hz), 7.03 (dd, 1H, *J* = 7.5, 7.5 Hz), 6.92 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 2.68 (dt, 2H, *J* = 7.5, 7.5 Hz), 1.61-1.71 (m, 2H), 1.26-1.46 (m, 28H), 0.88 (t, 3H, *J* = 6.4 Hz); ¹³C NMR δ 170.02, 142.83, 141.08, 128.76, 128.10, 123.61, 122.87, 121.96, 110.12, 31.90, 29.64-29.67 (m), 29.51, 29.49, 29.42, 29.37, 29.33, 28.57,

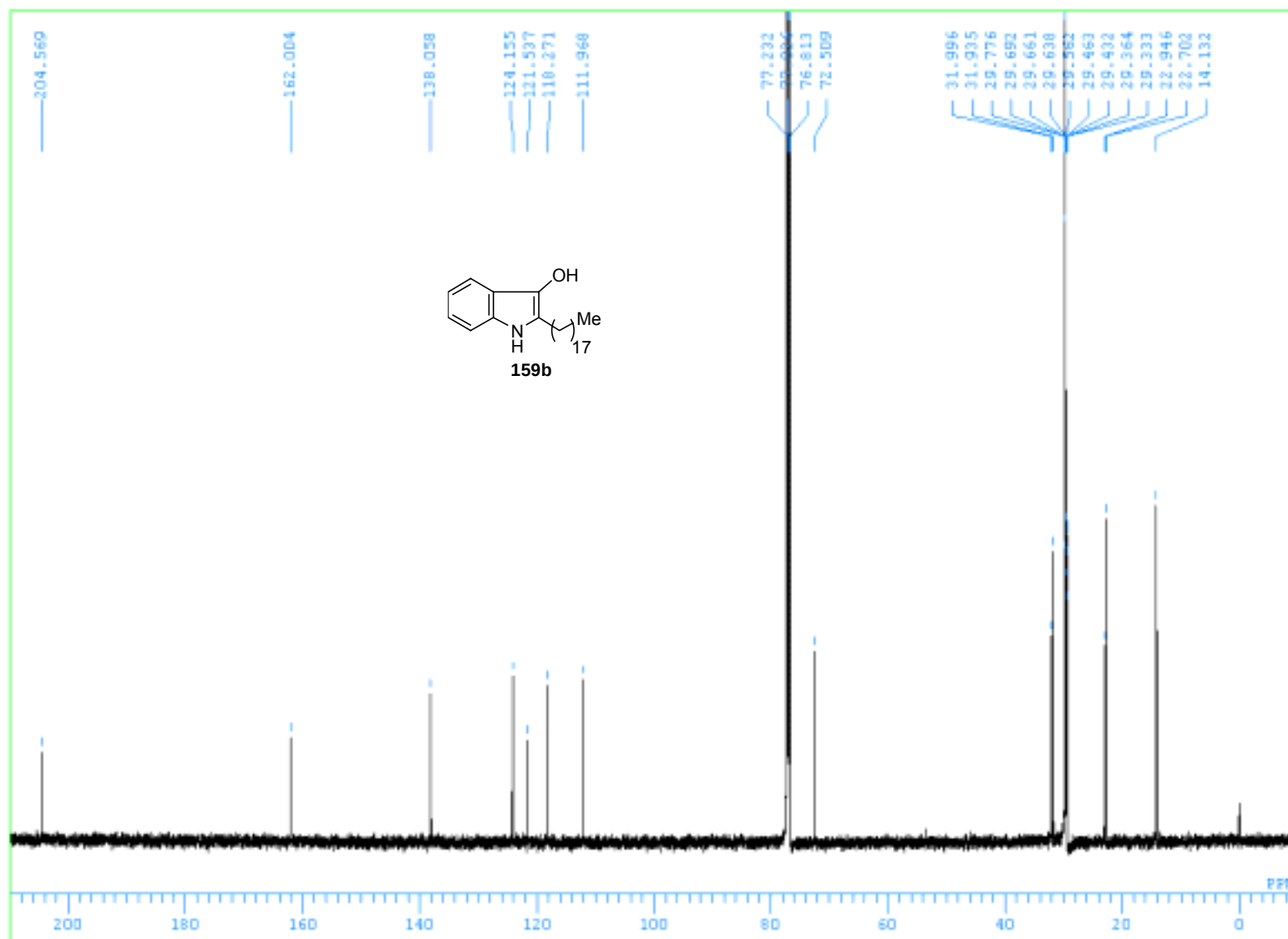
22.66, 14.08; IR (neat) cm^{-1} 3153, 2919, 2847, 1698, 1648, 1614, 1465, 1220, 745; LRMS (EI) m/z 383 (95%, M^+), 146 (100%, base peak).

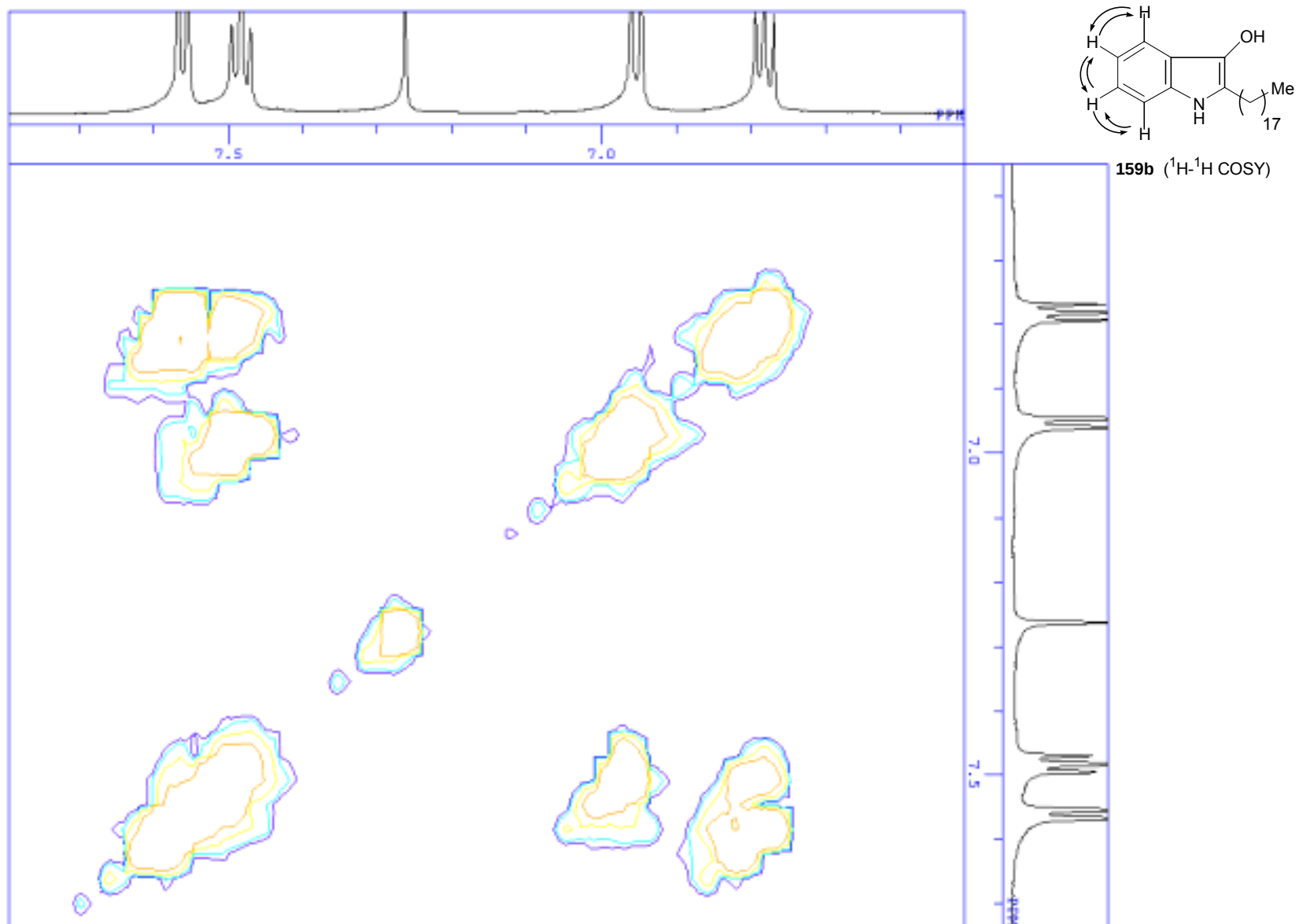
To a solution of **161** (more polar isomer, 26.3 mg, 0.069 mmol) in MeOH/ CH_2Cl_2 (7 mL/7 mL), was added Pd/C (10%, 5.3 mg), and the mixture was stirred at rt for 2 h under H_2 atmosphere. After the filtration through a celite pad, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography (n -hexane:AcOEt = 4:1) to give **162** (25.9 mg, 98%). Mp 95-96 °C (hexane), a colorless prism; ^1H NMR δ 8.63 (brs, 1H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H), $J = 7.2, 7.2$ Hz), 6.91 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.23-1.41 (m, 32H), 0.88 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz); ^{13}C NMR δ 180.73, 141.57, 129.91, 127.72, 124.10, 122.17, 109.66, 46.11, 31.90, 30.53, 29.56-29.67 (m), 29.34, 25.77, 22.67, 14.10; IR (neat) cm^{-1} 2916, 2847, 1698, 1618, 1469, 747; LRMS (EI) m/z 385 (8%, M^+), 146 (10%), 18 (100%, base peak); Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{NO}$: C 80.98 H 11.24 N 3.63, found: C 81.02 H 11.17 N 3.57.

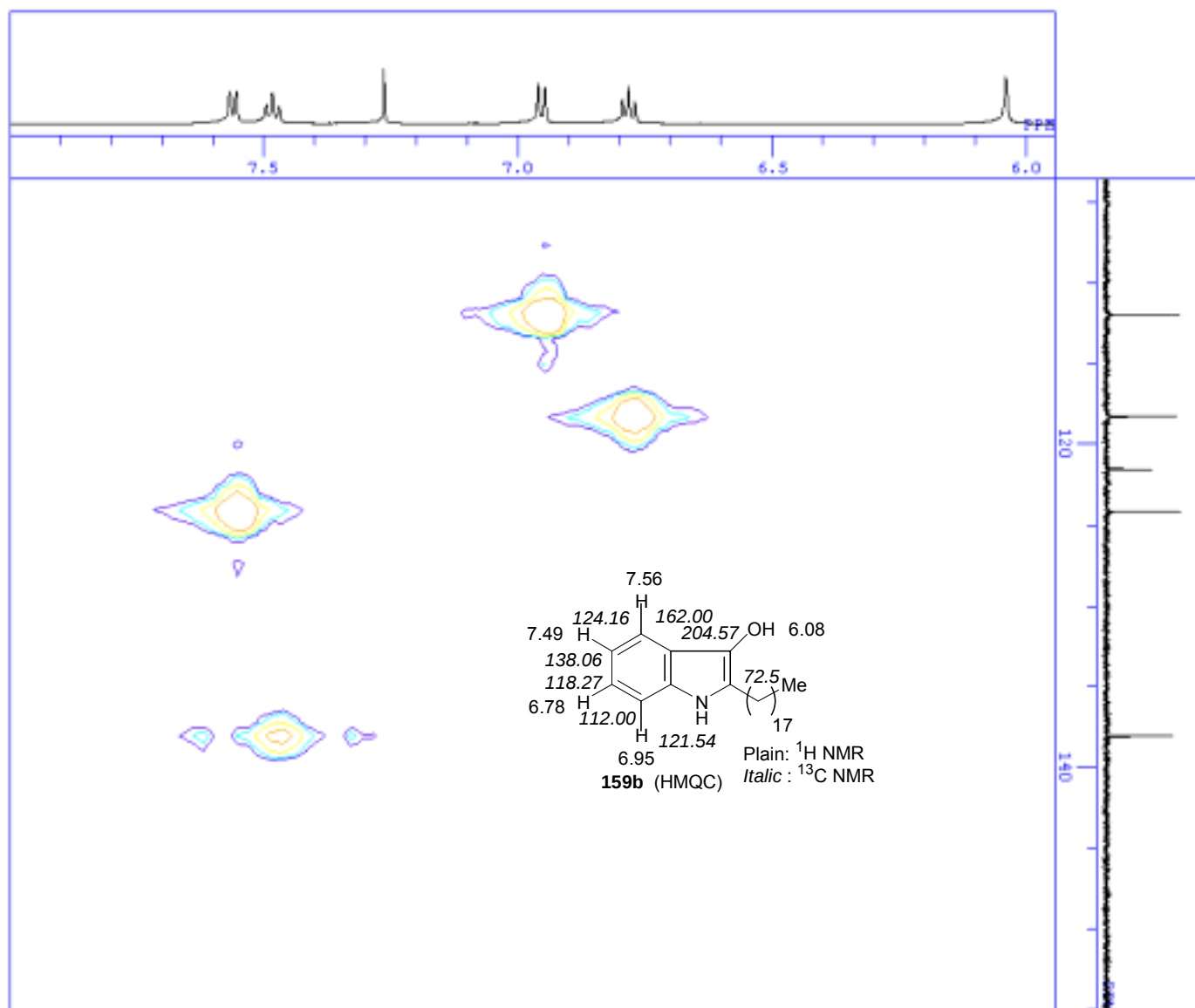


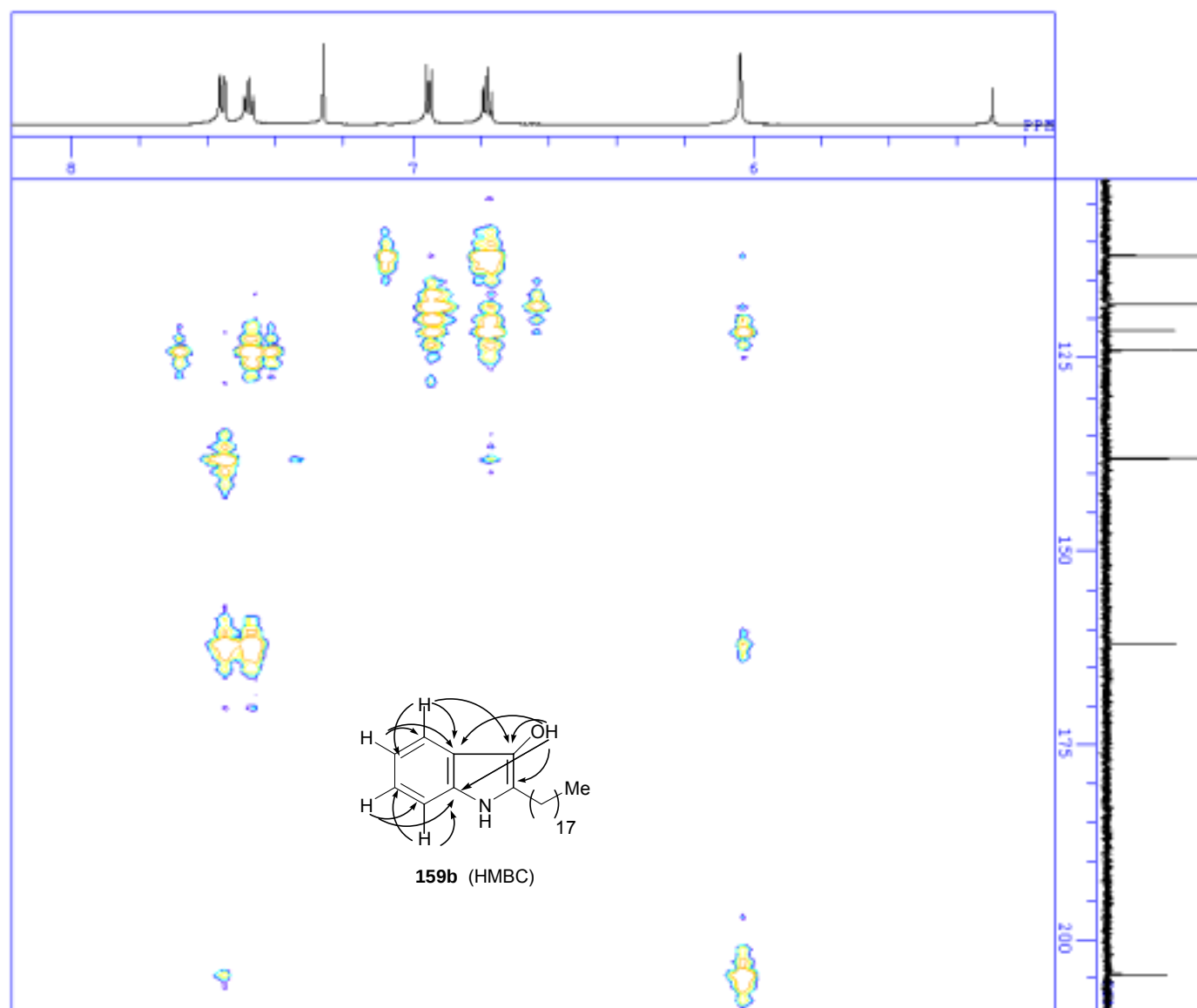












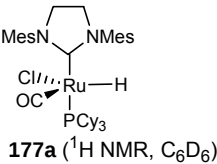
Chapter 4. Investigation of active species.

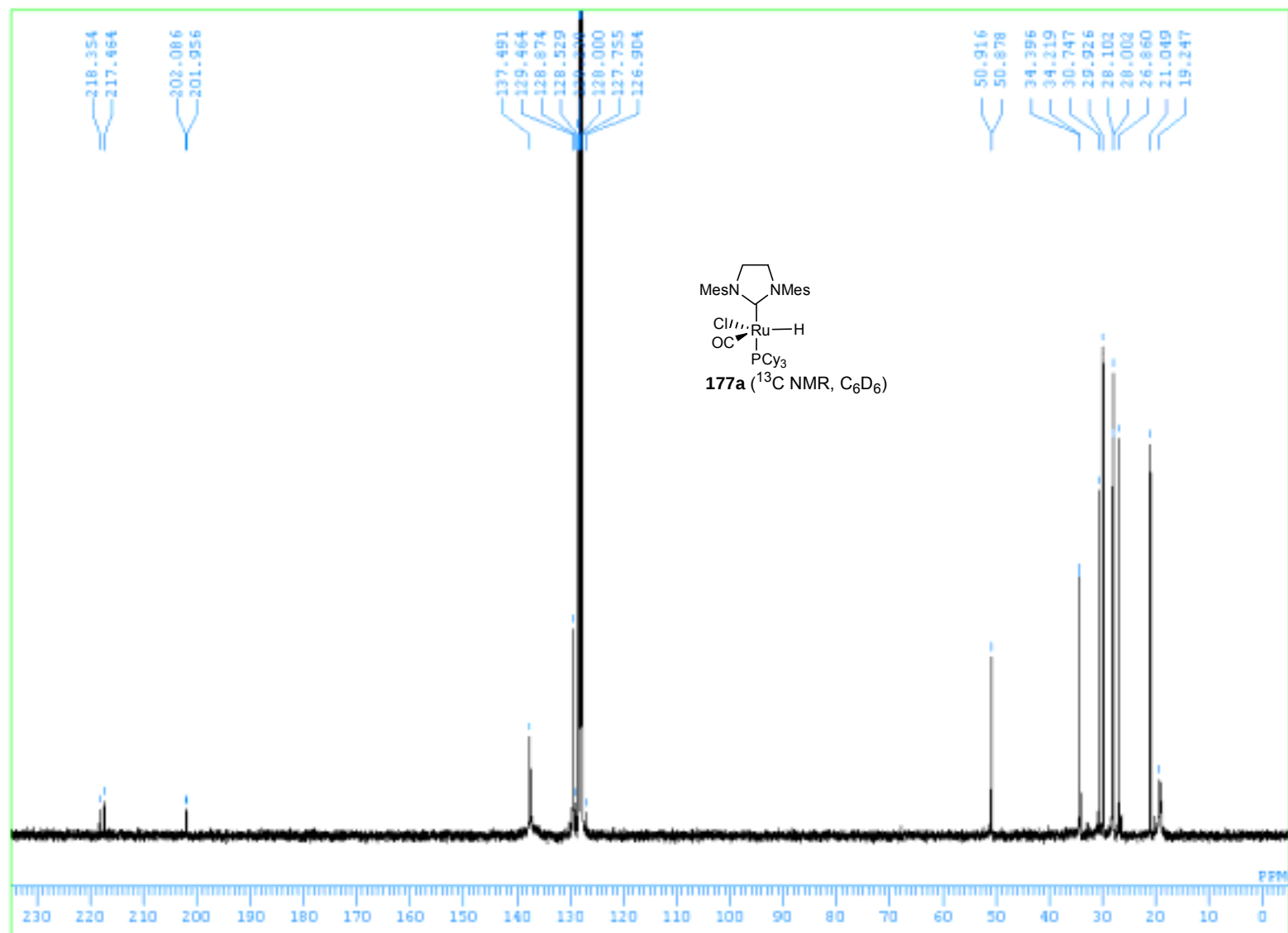
(H₂IMes)(PCy₃)Cl₂Ru=C(H)OEt (3f)

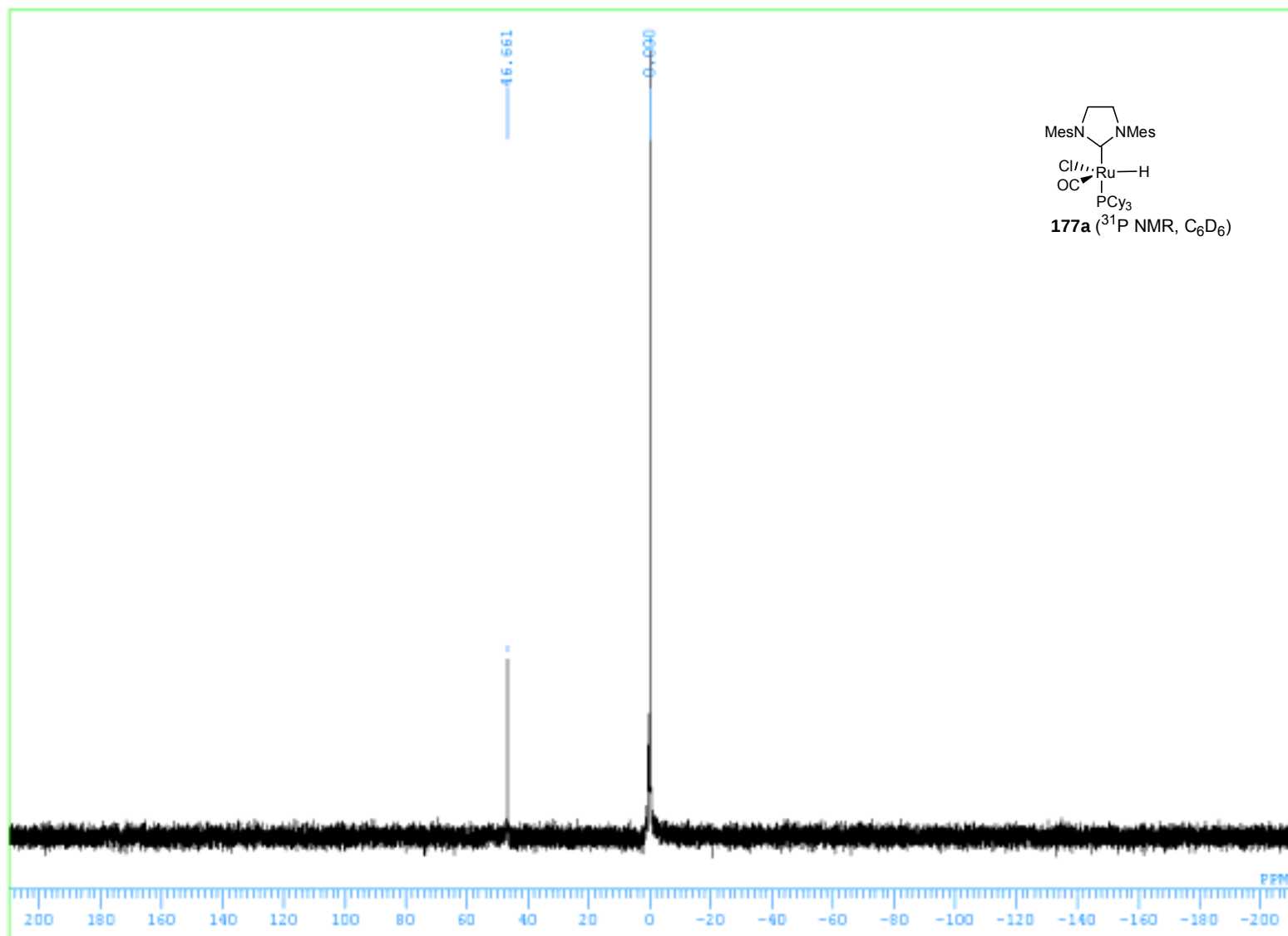
In a glovebox, to a solution of **40** (2.30 mL, 24.0 mmol) in toluene (24 mL), **3e** (204 mg, 0.24 mmol) was added and the solution was stirred at 50 °C for 1 hour upon which the solution changed color from dark red to bright red. Removal of solvent under vacuum gave **3f**^{65c} (195 mg, 100%) as a red powder. ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 13.64 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 3.89 (m, 4H), 3.24 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz), 2.59 (s, 6H), 2.48 (s, 6H), 2.26 (s, 6H), 1.61 (m, 16H), 1.12 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.01-1.13 (brm, 17H); ¹³C NMR (CD₂Cl₂) δ 277.38 (d, *J* = 9.2 Hz), 221.11 (d, *J* = 83.6 Hz), 139.01, 138.50, 138.30, 137.86, 137.75, 135.22, 129.97, 129.50, 74.97, 52.13 (d, *J* = 3.9 Hz), 51.89 (d, *J* = 2.3 Hz), 31.36 (d, *J* = 16.1 Hz), 29.31, 28.16 (d, *J* = 9.9 Hz), 26.55, 21.12, 20.94, 19.85, 18.90, 14.66; ³¹P NMR (CD₂Cl₂) δ 30.14 (s); LRMS (FAB) 816 (M⁺, 10%), 307 (80%), 538 (9%), 281 (100%, base peak).

(H₂IMes)(PCy₃)(CO)ClRuH (177a)

In a glovebox, to a solution of **81c** (34.9 mg, 0.30 mmol) in toluene (3 mL), **3e** (25.5 mg, 0.03 mmol) was added and the solution was stirred at 50 °C for 1 hour, upon which the solution changed color from dark red to bright orange. Removal of solvent under vacuum gave **177a**⁶⁶ (22.6 mg, 100%) as an orange amorphous. ¹H NMR (C₆D₆) δ 6.97 (s, 2H), 6.92 (s, 2H), 3.42 (brs, 4H), 1.23-2.78 (m, 51H), -24.79 (d, 1H, *J* = 22.0 Hz); ¹³C NMR (C₆D₆) δ 217.91 (d, *J* = 89.0 Hz), 202.02 (d, *J* = 13.0 Hz), 137.49, 129.46, 128.87, 128.53, 126.90, 50.90 (d, *J* = 3.8 Hz), 34.31 (d, *J* = 17.7 Hz), 30.75, 29.93, 28.10, 28.00, 26.86, 21.05, 19.25; ³¹P NMR (C₆D₆) δ 46.66 (s); ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 6.91 (s, 2H), 6.88 (s, 2H), 3.96 (brs, 4H), 2.50 (s, 6H), 2.39 (s, 6H), 2.25 (s, 6H), 1.07-1.98 (brm, 33H), -25.43 (d, 1H, *J* = 21.6 Hz); ³¹P NMR (CD₂Cl₂) δ 46.23 (s); IR (toluene) cm⁻¹ 2935, 1897, 1585, 1265.







References

- (1) "Advanced information on the Nobel Prize in Chemistry 2005" THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCE.
- (2) For reviews of olefin metathesis, see: a) J. Tsuji, *有合化* **1997**, 55, 1101-1113; b) M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 2036-2056; c) S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 371-388; d) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413-4450; e) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012-3043; f) H. Katayama, F. Ozawa, *有合化* **2001**, 59, 40-53; g) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18-29; h) S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1900-1923; i) R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4592-4633; j) R. H. Grubbs, *Tetrahedron* **2004**, 60, 7117-7140; k) A. Deiters, S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2199-2238; l) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4490-4527.
- (3) *Handbook of Metathesis* (Ed.: R. H. Grubbs), WILEY-VCH, **2003**.
- (4) G. Natta, G. Dall'Asta, G. Mazzanti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, 3, 723-729.
- (5) a) N. Calderon, H. Y. Chen, K. W. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 34, 3327-3329; b) N. Calderon, E. A. Ofstead, J. P. Ward, W. A. Judy, K. W. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4133-4140; c) N. Calderon, *Acc. Chem. Res.* **1972**, 5, 127-132.
- (6) J. C. Mol, J. A. Moulijn, C. Boelhouwer, *Chem. Commun.* **1968**, 633.
- (7) a) R. H. Grubbs, T. K. Brunck, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2538-2540; b) J. L. Hérisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1970**, 141, 161-176.
- (8) P. E. Romero, W. E. Piers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5032-5033.
- (9) J. Tsuji, S. Hashiguchi, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2955-2958.
- (10) a) R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6796-6797; b) R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875-3886; c) G. C. Bazan, E. Khosravi, R. R. Schrock, W. J. Feast, V. C. Gibson, M. B. O'Regan, J. K. Thomas, W. M. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8378-8387; d) G. C. Bazan, J. H. Oskam, H.-N. Cho, L. Y. Park, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6899-6907.
- (11) a) B. M. Novak, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 960-961; b) S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3974-3975; c) S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9858-9859.
- (12) a) P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 2039-2041; b) P.

- Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110.
- (13) a) T. Weskamp, W. C. Schattenmann, M. Spiegler, W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2490-2493; b) L. Ackermann, A. Fürstner, T. Weskamp, F. J. Kohl, W. A. Herrmann, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787-4790.
- (14) a) J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674-2678; b) M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247-2250.
- (15) M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.
- (16) a) H. M. Lee, T. Jiang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2001**, *20*, 1255-1258; b) A. C. Hillier, H. M. Lee, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2001**, *20*, 4246-4252; c) L. D. Vázquez-Serrano, B. T. Owens, J. M. Buriak, *Chem. Commun.* **2002**, 2518-2519; d) I. E. Markò, S. Stérin, O. Buisine, G. Mignani, P. Branlard, B. Tinant, J.-P. Declercq, *Science* **2002**, *298*, 204-206; e) G. A. Grasa, M. S. Viciu, J. Huang, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7729-7737; f) G. A. Grasa, M. S. Viciu, J. Huang, C. Zhang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, *21*, 2866-2873; g) M. S. Viciu, R. F. Germaneau, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4053-4056; h) O. Navarro, R. A. Kelly, III, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16194-16195; i) Y. Sato, T. Yoshino, M. Mori, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5753-5758; j) N. M. Scott, S. P. Nolan, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 1815-1828.
- (17) J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, Jr., A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791-799.
- (18) S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.
- (19) a) J. J. V. Veldhuizen, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954-4955; b) J. J. van Veldhuizen, D. G. Gillingham, S. B. Garber, O. Kataoka, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12502-12508; c) A. H. Hoveyda, D. G. Gillingham, J. J. van Veldhuizen, O. Kataoka, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 8-23; d) D. G. Gillingham, O. Kataoka, S. B. Garber, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12288-12290.
- (20) a) H. Wakamatsu, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 794-795; b) H. Wakamatsu, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2403-2405.
- (21) a) K. Grela, S. Harutyunyan, A. Michrowska, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4038-4040; b) K. Grela, M. Kim, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 963-966; c) A. Michrowska, R. Bujok, S. Harutyunyan, V. Sashuk, G. Dolgonos, K. Grela, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9318-9325.
- (22) A. Fürstner, M. Liebl, C. W. Lehmann, M. Picquet, R. Kunz, C. Bruneau, D. Touchard, P. H. Dixneuf, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1847-1857.
- (23) P. E. Romero, W. E. Piers, R. McDonald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6161-6165.
- (24) a) T. J. Seiders, D. W. Ward, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225-3228; b) J. A. Love, J. P. Morgan, T. M.

Trnka, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 4035-4037; c) J. A. Love, M. S. Sanford, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10103-10109; d) J. Yun, E. R. Marinez, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2004**, *23*, 4172-4173; e) T. Ung, A. Hejl, R. H. Grubbs, Y. Schrodi, *Organometallics* **2004**, *23*, 5399-5401; f) E. Despagne-Ayoub, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2005**, *24*, 338-340; g) T. W. Funk, J. M. Berlin, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1840-1846.

(25) For reviews: a) B. Alcaide, P. Almendros, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1259-1262; b) B. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *9*, 1865-1880.

(26) Olefin isomerization: a) S. J. Miller, H. E. Blackwell, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9606-9614; b) Y.-J. Hu, R. Dominique, S. K. Das, R. Roy, *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 838-845; c) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, M. F. Aly, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3781-3784; d) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8693-8695; e) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5793-5799; f) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, A. Luna, *Synthesis* **2005**, *4*, 668-672; g) C. Cadot, P. I. Dalko, J. Cossy, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1839-1841; h) A. E. Sutton, B. A. Seigal, D. F. Finnegan, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13390-13391; i) B. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 816-819; j) B. Schmidt, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7672-7687; k) B. Schmidt, *Chem. Commun.* **2004**, 742-743; l) B. Schmidt, *Synlett* **2004**, *9*, 1541-1544; m) S. S. Kinderman, J. H. van Maarseveen, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. J. T. Rutjes, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2045-2048; n) T. R. Hoye, H. Zhao, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1123-1125; o) A. Fürstner, O. R. Thiel, L. Ackermann, H.-J. Schanz, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204-2207; p) D. Bourgeois, A. Pancrazi, S. P. Nolan, J. Prunet, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *643-644*, 247-252; q) J. C. Sworen, J. H. Pawlow, W. Case, J. Lever, K. B. Wagener, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *194*, 69-78; r) P. Wipf, S. R. Rector, H. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14848-14849; s) P. Wipf, S. R. Spencer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 225-235.

(27) Hydrogenation: a) C. W. Bielawski, J. Louie, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12872-12873; b) J. Louie, C. W. Bielawski, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11312-11313; c) B. Schmidt, M. Pohler, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2512-2517; d) S. D. Drouin, F. Zamanian, D. E. Fogg, *Organometallics* **2001**, *20*, 5495-5497; e) J. Cossy, F. Bargiggia, S. BouzBouz, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 459-462.

(28) Radical reactions: a) J. A. Tallarico, L. A. Malnick, M. L. Snapper, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 344-345; b) B. T. Lee, T. O. Schrader, B. Martín-Matute, C. R. Kauffman, P. Zhang, M. L. Snapper, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7391-7396; c) B. A. Seigal, C. Fajardo, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16329-16332; d) B. Schmidt, M. Pohler, B. Costisella, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1421-1424; e) F. Simal, A. Demonceau, A. F. Noels, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5689-5693; f) J. Faulkner, C. D. Edlin, D. Fengas, I. Preece, P. Quayle, S. N. Richards, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2381-2385.

(29) Activation of silanes: a) S. V. Maifeld, R. L. Miller, D. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6363-6366; b) C. S.

Aricó, L. R. Cox, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2558-2562; c) S. V. Maifeld, M. N. Tran, D. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 105-108; d) C. Menozzi, P. I. Dalko, J. Cossy, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10717-10719.

(30) a) B. G. Kim, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 52-53; b) B. P. Peppers, S. T. Diver, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9524-9525.

(31) a) M. Arisawa, E. Takezawa, A. Nishida, M. Mori, M. Nakagawa, *Synlett* **1997**, 1179-1180; b) M. Nakagawa, Y. Torisawa, H. Uchida, A. Nishida, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **1999**, 57, 1004-1015; c) M. Arisawa, C. Kato, H. Kaneko, A. Nishida, M. Nakagawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1873-1876; d) M. Arisawa, H. Kaneko, A. Nishida, K. Yamaguchi, M. Nakagawa, *Synlett* **2000**, 841-843; e) M. Arisawa, M. Takahashi, E. Takezawa, T. Yamaguchi, Y. Torisawa, A. Nishida, M. Nakagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 1593-1596; f) M. Arisawa, C. Theeraladanon, A. Nishida, M. Nakagawa, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8029-8033; g) M. Arisawa, H. Kaneko, A. Nishida, M. Nakagawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 959-964; h) T. Nagata, M. Nakagawa, A. Nishida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7484-7485; i) K. Ono, M. Nakagawa, A. Nishida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2020-2023; j) C. Theeraladanon, M. Arisawa, A. Nishida, M. Nakagawa, *Tetrahedron* **2004**, 60, 3017-3035; k) C. Theeraladanon, M. Arisawa, M. Nakagawa, A. Nishida, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 827-831; l) M. Arisawa, C. Theeraladanon, A. Nishida, *Heterocycles* **2005**, 66, 683-688; m) A. Nishida, M. Yamanaka, M. Nakagawa, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1555-1558.

(32) Reactions of silyl enol ethers: a) P. Brownbridge, *Synthesis*, **1983**, 1-28; b) J. K. Rasmussen, *Synthesis*, **1977**, 91-110; c) T. Mukaiyama, K. Bannno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7503-7509; d) T. Mukaiyama, *Org. React.* **1982**, 28, 203.

(33) K. Ishihara, H. Nakamura, S. Nakamura, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6444-6445.

(34) a) A. Okada, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8025-8028; (b) V. K. Aggarwal, A. M. Daly, *Chem. Commun.* **2002**, 2490-2491.

(35) Reviews of olefin isomerization: a) A. J. Hubert, H. Reimlinger, *Synthesis* **1969**, 97-112; b) A. J. Hubert, H. Reimlinger, *Synthesis* **1969**, 405-430.

(36) a) C. F. Lochow, R. G. Miller, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3020-3022; b) H. Suzuki, H. Yashima, T. Hirose, M. Takahashi, Y. Moro-oka, T. Ikawa, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4927-4930; c) J. K. Stille, Y. Becker, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2139-2145; d) I. Matsuda, T. Kato, S. Sato, Y. Izumi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5747-5750; e) A. Zoran, Y. Sasson, J. Blum, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 255-260; f) M. Sodeoka, H. Yamada, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4906-4911; g) J. E. Bäckvall, U. Andreasson, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5459-5462; h) F. Guibé, *Tetrahedron* **1997**, 53, 13509-13556; i) F. Guibé, *Tetrahedron* **1998**, 54, 2967-3042; j) T. Taniguchi, K. Ogasawara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1136-1137; k) T. Taniguchi, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4679-4682; l) T. Ohmura, Y. Shirai, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Chem. Commun.* **1998**, 1337-1338; m) P.

- Ribéreau, M. Delamare, S. Célanière, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3571-3573; o) B. Neugnot, J.-C. Cintrat, B. Rousseau, *Tetrahedron* **2004**, 60, 3575-3579; p) S. Krompiec, M. Pigulla, M. Krompiec, S. Baj, J. Mrowiec-Bialoń, J. Kasperczyk, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5257-5261.
- (37) T. Bach, J. Schröder, K. Harms, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9003-9004.
- (38) a) *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Indoles* (Ed.: W. J. Houlihan), Wiley-International, Toronto, **1972**; b) G. W. Gribble, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1045-1075; c) 新編 ヘテロ環化合物基礎編, 山中宏, 日野亨, 中川昌子, 坂本尚夫, 講談社, **2004**.
- (39) Recent reports of indole synthesis: a) H. Kusama, J. Takaya, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11592-11593; b) J. R. Dunetz, R. L. Danheiser, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5776-5777; B. Witulski, C. Alayrac, L. Tevzadze-Saefel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4257-4260; c) M. C. Willis, G. N. Brace, I. P. Holmes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 403-406; d) M. Shen, G. Li, B. Z. Lu, A. Hossain, F. Roschangar, V. Farina, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4129-4132; e) H. Siebeneicher, I. Bytschkov, S. Doye, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3042-3044; f) M. Alfonsi, A. Arcadi, M. Aschi, G. Bianchi, F. Marinelli, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2265-2273; g) K. Hiroya, S. Itoh, T. Sakamoto, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1126-1136; h) K. R. Campos, J. C. S. Woo, S. Lee, R. D. Tillyer, *Org. Lett.* **2004**, 6, 79-82; i) M. Nazaré, C. Schneider, A. Lindenschmidt, D. W. Will, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4526-4528; j) Y.-Q. Fang, M. Lautens, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3549-3552; k) G. Babu, A. Orita, J. Otera, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4641-4643; l) C. Mukai, Y. Takahashi, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5793-5796.
- (40) a) H. Wakamatsu, M. Nishida, N. Adachi, M. Mori, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3966-3970; b) W. A. L. van Otterlo, E. L. Ngidi, C. B. de Koning, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6483-6486; c) W. A. L. van Otterlo, R. Pathak, C. B. de Koning, *Synlett* **2003**, 12, 1859-1861; d) W. A. L. van Otterlo, G. L. Morgans, S. D. Khanye, B. A. A. Aderibigbe, J. P. Michael, D. G. Billing, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9171-9175.
- (41) For recent reviews, see: a) B. M. Trost, M. J. Krische, *Synlett* **1998**, 1-16; b) C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 813-834; c) G. C. Lloyd-Jones, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 215-236; d) I. J. S. Fairlamb, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1048-1052; e) C. Bruneau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2328-2334.
- (42) a) B. M. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471-1477; b) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 695-705.
- (43) a) A. Bright, J. F. Malone, J. K. Nicholson, J. Powell, B. L. Shaw, *Chem. Commun.* **1971**, 712-713; b) R. Grigg, T. R. B. Mitchell, A. Ramasubbu, *J. C. S. Chem. Commun.* **1980**, 27-28; c) R. Grigg, J. F. Malone, T. R. B. Mitchell, A. Ramasubbu, R. M. Scott, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 1745-1754; d) E. Schmitz, R. Urban, U. Heuck, G. Zimmermann, E. Gründemann, *J. Prakt. Chem.* **1976**, 318, 185-192; e) E. Schmitz, U. Heuck, D. Habisch, *J. Prakt. Chem.* **1976**, 318, 471-478; f) R. Grigg, R. Scott, P. Stevenson, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2691-2692.

- (44) a) B. Bogdanovic, *Advances in Organometallic Chemistry* **1975**, *17*, 104-140; b) B. Radetich, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8007-8008; c) C. Böing, G. Franciò, W. Leitner, *Chem. Commun.* **2005**, 1456-1458; d) C. Böing, G. Franciò, W. Leitner, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1537-1541.
- (45) a) S. Okamoto, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1223-1224; b) S. Okamoto, T. Livinghouse, *Organometallics* **2000**, *19*, 1449-1451; c) M. Akita, H. Yasuda, K. Nagasuna, A. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 554-558; d) H. Lehmkuhl, Y.-L. Tsien, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 2437-2446; e) M. G. Thorn, J. E. Hill, S. A. Waratuke, E. S. Johnson, P. E. Fanwick, I. P. Rothwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8630-8641.
- (46) R. Grigg, T. R. B. Mitchell, A. Ramasubbu, *J. C. S. Chem. Commun.* **1979**, 669-670.
- (47) a) A. Heumann, M. Moukhliiss, *Synlett* **1998**, 1211-1212; b) A. Heumann, L. Giordano, A. Tenaglia, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1515-1518.
- (48) a) R. Widenhoefer, N. S. Perch, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1103-1105; b) P. Kisanga, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10017-10026; c) P. Kisanga, L. A. Goj, R. A. Widenhoefer, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 635-637; d) L. A. Goj, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11133-11147; e) R. A. Widenhoefer, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 905-913.
- (49) a) K. L. Bray, I. J. S. Fairlamb, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Commun.* **2001**, 187-188; b) K. L. Bray, J. P. H. Charmant, I. J. S. Fairlamb, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4205-4215.
- (50) a) Y. Yamamoto, N. Ohkoshi, M. Kameda, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2178-2179; b) Y. Yamamoto, Y. Nakagai, N. Ohkoshi, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6372-6380; c) M. Michaut, M. Santelli, J.-L. Parrain, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2157-2159; d) Y. Yamamoto, Y. Nakagai, K. Itoh, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 231-236.
- (51) a) M. Picquet, D. Touchard, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *New J. Chem.* **1999**, *23*, 141-143; b) A. Fürstner, M. Liebl, C. W. Lehmann, M. Picquet, R. Kunz, C. Bruneau, D. Touchard, P. H. Dixneuf, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1847-1857; c) B. Çetinkaya, S. Demir, I. Özdemir, L. Toupet, D. Sémeril, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 519-521; d) B. Çetinkaya, S. Demir, I. Özdemir, L. Toupet, D. Sémeril, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2323-2330; e) D. Sémeril, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3335-3341.
- (52) Y. Miyaki, T. Onishi, S. Ogoshi, H. Kurosawa, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *616*, 135-139.
- (53) [Sc] a) E. Bunel, B. J. Burger, J. E. Bercaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 976-978; b) W. E. Piers, J. E. Bercaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9406-9407; c) W. E. Piers, P. J. Shapiro, E. E. Bunel, J. E. Bercaw, *Synlett* **1990**, 74-84; [Zr] d) J. Christoffers, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4715-4716.
- (54) a) S.-K. Kang, B.-S. Ko, D.-M. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6693-6696; b) T. Makino, K. Itoh, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6335-6338; c) T. Makino, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 395-405; d) K. Närhi, J. Franzén, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6937-6943.

(55) [Rh] a) H. Kim, C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10180-10181; [Fe] b) A. Fürstner, R. Martin, K. Majima, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12236-12237; [Pt] c) F. Marion, J. Coulomb, C. Courillon, L. Fensterbank, M. Malacria, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1509-1511; d) N. Cadran, K. Cariou, G. Hervé, C. Aubert, L. Fensterbank, M. Malacria, J. Marco-Contelles, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3408-3409; e) Y. Harrak, C. Blaszykowski, M. Bernard, K. Cariou, E. Mainetti, V. Mouriès, A.-L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8656-8657; f) V. Mamane, T. Gress, H. Krause, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654-8655; g) A. Fürstner, P. W. Davies, T. Gress, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8244-8245; h) T. J. Harrison, G. R. Dake, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5023-5026; [Au] i) L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11806-11807; j) A. Fürstner, P. Hannen, *Chem. Commun.* **2004**, 2546-2547; k) N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133-4136; [Ir] l) S. Kezuka, T. Okado, E. Niou, R. Takeuchi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1711-1714; m) T. Shibata, Y. Kobayashi, S. Maekawa, N. Toshida, K. Takagi, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9018-9024, [Ni] n) S. Ikeda, N. Daimon, R. Sanuki, K. Odashima, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1797-1806.

(56) a) W. D. Kerber, J. H. Koh, M. R. Gagné, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3013-3015; b) W. D. Kerber, M. R. Gagné, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3379-3381.

(57) a) D. L. Boger, T. Ishizaki, R. J. Wysocki Jr., S. A. Munk, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6461-6463; b) D. L. Boger, T. Ishizaki, P. A. Kitos, O. Suntornwat, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5823-5832; c) T. Sakamoto, Y. Kondo, M. Uchiyama, H. Yamanaka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1941-1942; d) J. H. Tidwell, D. R. Senn, S. L. Buckwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4685-4686; e) J. H. Tidwell, S. L. Buckwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11797-11810; f) W. J. Drury III, D. Ferraris, C. Cox, B. Young, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11006-11007; g) D. Ferraris, B. Young, C. Cox, T. Dudding, W. J. Drury III, L. Ryzhkov, A. E. Taggi, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 67-77; h) M. Yamanaka, A. Nishida, M. Nakagawa, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 159-161; i) M. Yamanaka, A. Nishida, M. Nakagawa, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3112-3120; j) M. Yamanaka, M. Arisawa, A. Nishida, M. Nakagawa, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2403-2406.

(58) About *aspidosperma* alkaloids, see: a) *The Alkaloids*, J. E. Saxton, Academic Press, New York, **1998**, Vol. 51, 1-197; b) N. B. Benchechrone-Mounir, D. Dugat, J.-C. Gramain, H.-P. Husson, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6457-6465; c) M. G. Banwell, D. W. Lupton, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 213-215; d) M. G. Banwell, J. A. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2613-2618; e) M. A. Toczko, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2642-2645; f) B. Patro, J. A. Murphy, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3599-3601. Asymmetric synthesis of aspidospermidine; g) M. Node, H. Nagasawa, K. Fuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7901-7903; h) M. Node, H. Nagasawa, K. Fuji, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 517-521; i) D. Desmaële, J. d'Angelo, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2292-2303; j) A. G. Schultz, L. Pettus, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6855-6861; k) R. Iyengar, K. Schildknecht, J. Aubé, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1625-1627; l) S. A. Kozmin, T. Iwama, Y. Huang, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4628-4641; m) J. P. Marino, M. B.

- Rubio, G. Cao, A. de Dios, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13398-13399; n) R. Iyengar, K. Schildknecht, M. Morton, J. Aubé, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10645-10652.
- (59) N. Phay, T. Higashiyama, M. Tsuji, H. Matsuura, Y. Fukushi, A. Yokota, F. Tomita, *Phytochemistry* **1999**, *52*, 271-274.
- (60) For a review of biologically active compounds in onions, see: G. Griffiths, L. Trueman, T. Crowther, B. Thomas, B. Smith, *Phytother. Res.* **2002**, *16*, 603-615.
- (61) M. Tada, Y. Hiroe, S. Kiyohara, S. Suzuki, *Agric. Biol. Chem.* **1988**, *52*, 2383-2385.
- (62) Y. Hirokawa, H. Harada, T. Yoshikawa, N. Yoshida, S. Kato, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 941-959.
- (63) About 3-hydroxyindoles, see: a) B. Capon, F.-C. Kwok, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5346-5356; b) Z. L. Hickman, C. F. Sturino, N. Lachance, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8217-8220; c) G. W. Kirby, S. W. Shah, *Chem. Commun.* **1965**, 381.
- (64) A. Huang, J. J. Kodanko, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14043-14053.
- (65) a) Z. Wu, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5503-5511; b) M. Ulman, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7202-7207; c) J. Louie, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2002**, *21*, 2153-2164; d) S. H. Hong, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414-7415; e) S. H. Hong, D. P. Sanders, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160-17161.
- (66) a) T. M. Trnka, J. P. Morgan, M. S. Sanford, T. E. Wilhelm, M. Scholl, T.-L. Choi, S. Ding, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546-2558; b) M. B. Dinger, J. C. Mol, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 2827-2833.
- (67) a) C. S. Yi, D. W. Lee, *Organometallics* **1999**, *18*, 5152-5156; b) H. M. Lee, D. C. Smith, Jr., Z. He, E. D. Stevens, C. S. Yi, S. P. Nolan, *Organometallics* **2001**, *20*, 794-797; c) M. B. Dinger, J. C. Mol, *Organometallics* **2003**, *22*, 1089-1095; d) U. L. Dharmasena, H. M. Foucault, E. N. dos Santos, D. F. Fogg, S. P. Nolan, *Organometallics* **2005**, *24*, 1056-1058.
- (68) D. Belotti, J. Cossy, J. P. Pete, C. Portella, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4196-4200.
- (69) J. F. Garst, C. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *17*, 1526-1537.
- (70) R. Menicagli, C. Malanga, M. Dell'Innocenti, L. Lardicci, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5700-5704.
- (71) T. Izumi, M. Sugano, T. Konno, *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, *29*, 899-904.
- (72) A. Padwa, D. J. Austin, A. T. Price, M. D. Weingarten, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3247-3260.
- (73) B. M. Cole, L. Han, B. B. Snider, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7832-7847.
- (74) N. J. Lawrence, F. Muhammad, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15345-15360.
- (75) D. Crich, X. S. Mo, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8298-8304.
- (76) E. Wenkert, E. L. Michelotti, C. S. Swindell, M. Tingoli, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4894-4899.

- (77) S. E. Denmark, D. C. Forbes, D. S. Hays, J. S. DePue, R. G. Wilde, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1391-1407.
- (78) J. M. Dickinson, J. A. Murphy, C. W. Patterson, N. F. Wooster, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1179-1184.
- (79) R. C. Larock, T. R. Hightower, L. A. Hasvold, K. P. Peterson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3584-3585.
- (80) Y. Murai, S. Kobayashi, S. Inoue, K. Sato, *Heterocycles* **1992**, *34*, 1017-1029.
- (81) O. Ottoni, R. Cruz, R. Alves, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13915-13928.
- (82) V. O. Illi, *Synthesis* **1979**, 387-388.
- (83) R. C. Larock, E. K. Yum, M. D. Refvik, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652-7662.
- (84) M. Feuerstein, D. Laurenti, H. Doucet, M. Santelli, *Synthesis* **2001**, 2320-2326.
- (85) N. O. Brace, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3187-3191.
- (86) R. Stürmer, B. Schäfer, V. Wolfart, H. Stahr, U. Kazmaier, G. Helmchen, *Synthesis* **2001**, 46-48.
- (87) T. Okamoto, K. Kobayashi, S. Oka, S. Tanimoto, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4897-4901.
- (88) J. R. Henry, L. R. Marcin, M. C. McIntosh, P. M. Scola, G. D. Harris, Jr., S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5709-5712.
- (89) a) B. C. Gilbert, W. Kalz, C. I. Lindsay, P. T. McGrail, A. F. Parsons, D. T. E. Whittaker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1187-1194; b) S. Cerezo, J. Cortés, M. Moreno-Mañas, R. Pleixats, A. Roglans, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14869-14884.
- (90) A. Lei, X. Lu, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2357-2360.
- (91) M. E. Krafft, L. V. R. Boñaga, J. A. Wright, C. Hirose, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1233-1246.
- (92) D. Crich, J.-T. Hwang, S. Gastaldi, F. Recupero, D. J. Wink, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2877-2882.

略語表

本文中、以下の略語を用いた。

*n*Bu : butyl

Cy, *c*-Hex: cyclohexyl

Et : ethyl

Me : methyl

Mes : 2, 4, 6-trimethylphenyl, mesityl

Ph : phenyl

*i*Pr : isopropyl

Bn : benzyl

cod : 1,5-cyclooctadiene

Cp : cyclopentadienyl

Cp* : 1,2,3,4,5-pentamethylcyclopentadienyl

dba : dibenzylideneacetone

Ac : acetyl

Boc : *tert*-butoxycarbonyl

Bs : benzenesulfonyl

Bz : benzyl

Cbz : benzyloxycarbonyl

Ms : methanesulfonyl, mesyl

TBS : *tert*-butyldimethylsilyl

Tf : trifluoromethanesulfonyl, triflyl

TIPS : triisopropylsilyl

TMS : trimethylsilyl

Ts : *p*-toluenesulfonyl, tosyl

DMF : *N, N*-dimethylformamide

DMSO : dimethylsulfoxide

HMPA : hexamethylphosphoric triamide

NMP : *N*-methyl-2-pyrrolidone

THF : tetrahydrofuran

THP : tetrahydropyran, tetrahydropyranyl

AIBN : 2,2'-azobisisobutyronitrile

9-BBN : 9-borabicyclo[3.3.1]nonane

BHT : 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenol

DBU : 1, 8-diazabicyclo[5. 4. 0]undec-7-ene

DEAD : diethyl azodicarboxylate

DIBAL : diisobutylaluminium hydride

KHMDS : potassium bis(trimethylsilyl)amide

NBS : *N*-bromosuccinimide

Py : pyridine

TFA : trifluoroacetic acid

rt : room temperature

quant. : quantitative

h : hour(s)

min. : minute(s)

主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

1. “Selective Isomerization of a Terminal Olefin Catalyzed by a Ruthenium Complex:
The Synthesis of Indoles through Ring-Closing Metathesis”

Mitsuhiro Arisawa, Yukiyoshi Terada, Masako Nakagawa, Atsushi Nishida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4732-4734.

2. “Cycloisomerization Promoted by the Combination of a Ruthenium Carbene Catalyst and Vinyloxytrimethylsilane, and its Application to the Synthesis of Heterocyclic Compounds: 3-Methylene-2, 3-dihydroindoles and 3-Methylene-2, 3-dihydrobenzofurans”

Yukiyoshi Terada, Mitsuhiro Arisawa, Atsushi Nishida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4063-4067.

3. “Synthesis of the putative structure of fistulosin using the ruthenium-catalyzed cycloisomerization of diene”

Yukiyoshi Terada, Mitsuhiro Arisawa, Atsushi Nishida, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1269-1272.

4. “Development of novel reactions using ruthenium carbene catalyst and its application to novel methods for preparing nitrogen-containing heterocycles”

Mitsuhiro Arisawa, Yukiyoshi Terada, Chumpol Theeraladanon, Kazuyuki Takahashi, Masako Nakagawa, Atsushi Nishida, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5398-5406. (short accounts of recent personal research)

参考論文

1. “Practical Synthesis of a 3,4,4a,5,8,8a-Hexahydro-2*H*-isoquinolin-1,6-dione Ring System by the Diels-Alder Reaction of an Optically Active Dienophile, a 5,6-Dihydro-1*H*-pyridine-2-one Derivative, with Siloxydiene”

Masako Nakagawa, Hideharu Uchida, Koji Ono, Yoshiyuki Kimura, Mariko Yamabe, Takeshi Watanabe, Riichiro Tsuji, Masakatsu Akiba, Yukiyoshi Terada, Dai Nagaki, Sachiko Ban, Naoki Miyashita, Takuya Kano, Chumpol Theeraladanon, Keisuke Hatakeyama, Mitsuhiro Arisawa, Atsushi Nishida, *Heterocycles* **2003**, *59*, 721-733.

2. “Cycloisomerization of α , ω -Dienes Using Organometallic Catalysts”

Yukiyoshi Terada, Mitsuhiro Arisawa, Atsushi Nishida, *Chemical Times* **2004**, *194*, 2-10.

学会発表

○有澤光弘、チュンボル・ティララダノン、寺田幸芳、中川昌子、西田篤司
メタセシスを用いる置換キノリン及び置換インドール類の高効率的新規合成法の開発
第 81 回 有機合成シンポジウム（東京）2002 年 7 月

○寺田幸芳、有澤光弘、中川昌子、西田篤司
ルテニウムカルベン錯体を用いる新規インドール合成法の開発
第 46 回 日本薬学会 関東支部大会（東京）

○寺田幸芳、有澤光弘、中川昌子、西田篤司
ルテニウム触媒を用いる二重結合異性化反応と複素環合成への応用
日本薬学会 第 123 年会（長崎）

チュンボル・ティララダノン、寺田幸芳、有澤光弘、中川昌子、○西田篤司
Grubbs 触媒を用いる新規含窒素複素環合成
第 33 回 複素環化学討論会（札幌）2003 年 10 月

○寺田幸芳、有澤光弘、中川昌子、西田篤司
新規含窒素複素環合成を指向したルテニウムカルベン錯体を用いるノンメタセシス反応の開発
第 21 回 有機合成夏季大学（京都）2004 年 7 月

○有澤光弘、チュンボル・ティララダノン、寺田幸芳、中川昌子、西田篤司
ルテニウムカルベン錯体を用いるノンメタセシス反応の開発
第 51 回 有機金属化学討論会（東京）2004 年 10 月

○Mitsuhiro Arisawa, Yukiyoshi Terada, Masako Nakagawa, Atsushi Nishida
Non-metathetic Reactions, Isomerisation and Cycloisomerisation, Using Ruthenium Carbene Catalyst and Vinyl Ether
15th International Conference on Organic Synthesis (IUPAC ICOS-15)（名古屋）2004 年 8 月

○寺田幸芳、有澤光弘、中川昌子、西田篤司
新規ノンメタセシス反応の開発とそれらの含窒素複素環合成法への応用
第 34 回 複素環化学討論会（金沢）2004 年 11 月

○寺田幸芳、有澤光弘、中川昌子、西田篤司

Grubbs 触媒を用いる新反応の開発とそれらの置換インドール合成への応用

日本化学会 第 85 春季年会 (東京) 2005 年 3 月

○高橋和之、寺田幸芳、帯津紀子、有澤光弘、西田篤司

Grubbs 触媒を用いる含窒素複素環新規合成法の開発

日本薬学会 第 125 年会 (東京) 2005 年 3 月

○寺田幸芳、有澤光弘、高橋和之、帯津紀子、中川昌子、西田篤司

Grubbs 触媒を用いる新規置換インドール合成法の開発とその応用

第 87 回 有機合成シンポジウム (東京) 2005 年 6 月

○Yukiyoshi Terada, Mitsuhiro Arisawa, Kazuyuki Takahashi, Masako Nakagawa, Atsushi Nishida

Developments of Novel Olefin Isomerisation and Cycloisomerisation using Ruthenium Carbene Catalyst

13th International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (IUPAC OMCOS 13) (ジュネーブ) 2005 年 7 月

○高橋和之、寺田幸芳、有澤光弘、西田篤司

Grubbs 触媒を用いる異性化、環化異性化反応：置換インドール誘導体新規合成法の開発とその応用

第 52 回 有機金属化学討論会 (京田辺) 2005 年 9 月

○有澤光弘、寺田幸芳、高橋和之、帯津紀子、中川昌子、西田篤司

ルテニウムハイドライドを用いる新反応の開発とそれを用いる含窒素複素環の合成

第 31 回 反応と合成の進歩シンポジウム (神戸) 2005 年 11 月

○帯津紀子、高橋和之、寺田幸芳、有澤光弘、西田篤司

ルテニウム触媒を用いる新規ピロール合成法の開発

第 49 回 日本薬学会 関東支部大会 (東京) 2005 年 10 月

○高橋和之、寺田幸芳、有澤光弘、西田篤司

Grubbs 触媒を用いる異性化、環化異性化反応：置換インドール新規合成法の開発とその応用

第 49 回 日本薬学会 関東支部大会 (東京) 2005 年 10 月

○寺田幸芳、高橋和之、有澤光弘、西田篤司

Grubbs 触媒を用いるジエンの環化異性化反応とその天然物合成への応用

日本薬学会 第 126 年会 (仙台) 2006 年 3 月

受賞

平成 1 6 年度千葉大学大学院薬学研究院重点経費事業

謝辞

本研究に際し、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました、恩師、西田篤司教授に心から御礼申し上げます。

また、種々の御指導と御助言頂きました、神奈川大学理学部、中川昌子教授、北海道大学大学院薬学研究科、有澤光弘助教授、千葉大学大学院薬学研究院、荒井秀助教授に深く感謝致します。

実験に際し、御協力頂きました、高橋和之修士に感謝致します。

貴重なルテニウム錯体 (**4b**) を御恵与頂きました、Boston 大学、Amir H. Hoveyda 教授に深く御礼申し上げます。

Fistulosin の同定に際し、御助言頂きました、富田房男元北海道大学副学長 (現放送大学北海道学習センター長) に感謝致します。

「第 13 回有機合成化学を指向した有機金属化学国際学会 (OMCOS-13)」への参加に際し、渡航費を援助して下さいました、財団法人 井上科学振興財団に御礼申し上げます。

高分解能質量分析、元素分析を測定して頂きました、本学分析センター、関宏子博士、原律子氏、平本由希子氏に感謝致します。

在学中お世話になりました薬品合成化学研究室の皆様に感謝致します。

最後にながきに亘る学生生活をあらゆる面から支援してくれた友人、そして家族に心から感謝致します。

2006 年 寺田幸芳

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 千葉大学教授（薬学研究院） 薬学博士 濱田 康正

副査 千葉大学教授（薬学研究院） 薬学博士 石川 勉

副査 千葉大学教授（薬学研究院） 理学博士 石橋 正己