



Title	エニンの環化異性化反応による置換インドール及び置換ベンゾシレピン新規合成法の開発
Author(s)	高本, 康平
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/69518
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

エニンの環化異性化反応による
置換インドール及び置換ベンゾシレピン
新規合成法の開発

2018 年 博士論文

分子合成化学分野

高本 康平

目次

総論		1
本論		
第一章	エナミドとシリルアルキンとの環化異性化反応による 2,3-二置換インドール合成法の開発	6
第一節	環化異性化の反応条件検討	13
第二節	ワンポット反応の開発	14
第三節	置換基効果	17
第四節	NMR 実験による反応活性種の同定と反応機構の考察	20
第五節	インドール 2 位ビニル基、3 位シリル基の化学変換	23
第二章	アリルシランとアルキンとのヒドロキシ環化反応による置換ベンゾシレピン合成法の開発	25
第一節	反応条件検討	30
第二節	置換基効果	33
第三節	反応機構の考察	35
結論		38
謝辞		39
実験の部		40
第一章の実験		41
第二章の実験		58
引用文献		69

略語

AIBN	2,2'-azodiisobutyronitrile
Ac	acetyl
Am	amyl
Ar	aryl
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BBEDA	bisbenzylidene ethylene diamine
Bn	benzyl
Bu	butyl
cod	1,5-cyclooctadienyl
COX	cyclooxygenase
Cp	η^5 -cyclopentadienyl
Cp*	η^5 -pentamethylcyclopentadienyl
CSA	camphorsulfonic acid
Cy	cyclohexyl
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DavePhos	2-dicyclohexylphosphino-2'-(<i>N,N</i> -dimethylamino)biphenyl
DCE	1,2-dichloroethane
dba	dibenzylideneacetone
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DART	direct analysis in real time
EI	electron ionization
eq.	equivalent
Et	ethyl
Grubbs 1st	Grubbs catalyst 1st generation
Grubbs 2nd	Grubbs catalyst 2nd generation
FAB	fast atom bombardment
FVP	flash vacuum pyrolysis
Hoveyda-Grubbs 1st	Hoveyda-Grubbs catalyst 1st generation
Hoveyda-Grubbs 2nd	Hoveyda-Grubbs catalyst 2nd generation

HRMS	high-resolution mass spectrometer
MALDI	matrix assisted laser desorption ionization
Me	methyl
Mes	mesityl
m.p.	melting point
MS 3A	molecular sieves 3A
MS 4A	molecular sieves 4A
NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene
NMR	nuclear magnetic resonance
Piv	pivaloyl
Ph	phenyl
Pr	propyl
quant.	quantitative
rt	room temperature
Ru-H	ruthenium hydride
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
THP	2-tetrahydropyranyl
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
TOF	time of flight
TPPTS	triphenylphosphine-3,3',3''-trisulfonic acid trisodium salt
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
XPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

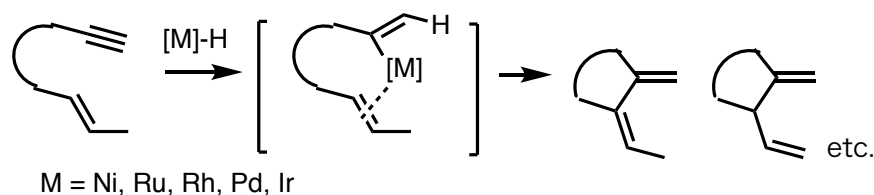
総論

医薬品・農薬といった機能性分子を創るためには、分子を精密に設計し合成する必要がある。そして、実際の合成研究では、これら分子の骨格を形成する炭素-炭素結合の形成が最も重要とされている¹。近年、遷移金属錯体を用いた化学合成の発展により、炭素同士の二重結合や三重結合を炭素-炭素結合形成に直接的に利用することが可能になってきており²、現在においても、さらなる新規様式の反応開発が精力的に行なわれている。

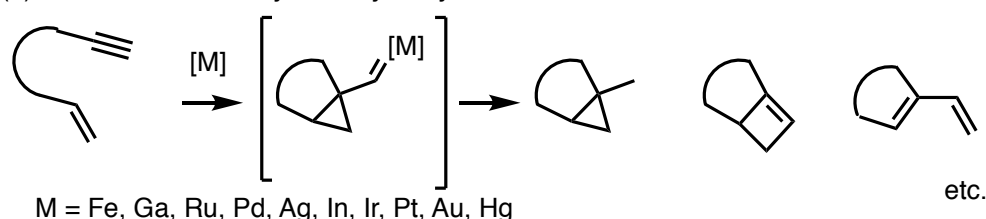
環化異性化反応³とは、2つ以上の不飽和結合を有する基質が、遷移金属触媒存在下、分子内炭素-炭素結合形成を伴う環化により、構造異性体となる反応である。環化異性化反応には様々な様式があり、環の大きさ、置換様式などが異なる多様な環状化合物を与える。さらに、環化に伴い官能基が導入される反応や、複素環構築反応もある。これらの組み合わせにより多様な環状化合物を与える環化異性化反応は、分子を精密に合成する際に有用な合成中間体を与える。

分子内に三重結合と二重結合を持つ enyne (エニン) 化合物は、環化異性化反応に適用される。エニン環化異性化反応の代表的な環化様式には、(1) 金属ヒドリド錯体を用いたヒドロメタル化-カルボメタル化によるもの^{3a,d,g}、(2) π -Lewis 酸触媒により活性化された三重結合に二重結合 π 電子が環化するもの^{3b,c,d,e,h}、(3) カルベン錯体を用いたエニンメタセシス反応^{3d,f}がある (Scheme 1)。これらの反応は、不飽和結合同士の炭素-炭素結合形成という、その他の方法では困難な環化反応を可能にし、類似したエニン化合物から多様な化合物を与える。

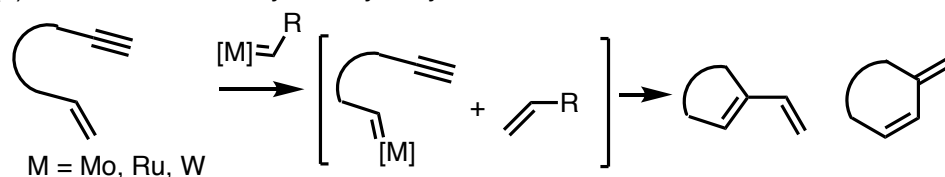
(1) Metal-hydride-catalyzed enyne cycloisomerization



(2) π -Lewis-acid-catalyzed enyne cycloisomerization



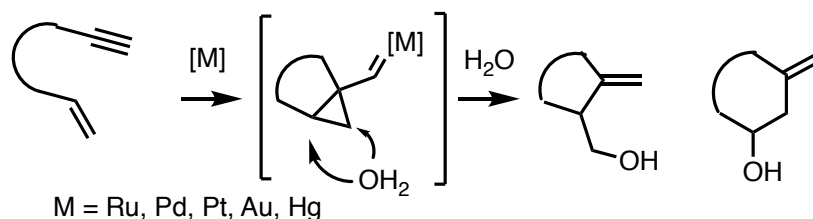
(3) Metal-carbene-catalyzed enyne cycloisomerization



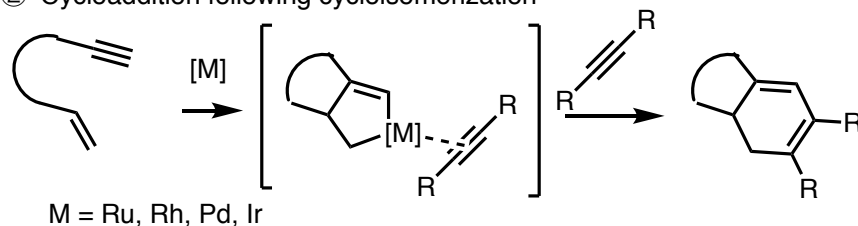
Scheme 1. エニン環化異性化反応の例

また環化異性化反応では、環状化合物にさらに官能基が導入される場合もある。代表例として ①環化異性化に伴いヒドロキシ基が導入されるヒドロキシ環化反応⁴、②反応中間体であるメタラサイクルと不飽和結合とによる環化付加反応⁵、③環化異性化に伴いヒドロシリル化が進行する反応⁶がある (**Scheme 2**)。

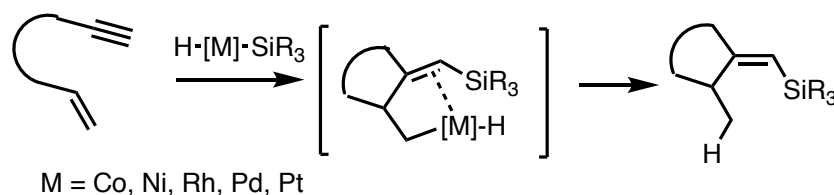
① Hydroxycyclization



② Cycloaddition following cycloisomerization

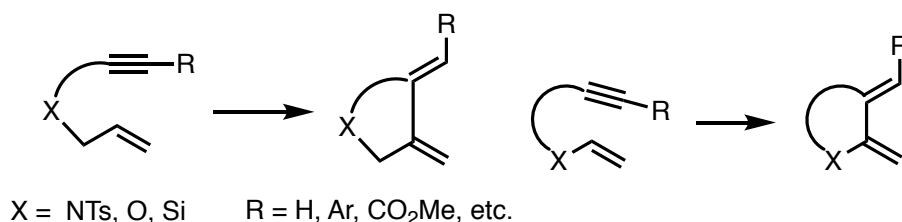


③ Hydrosilylation following cycloisimerization



Scheme 2. エニン環化異性化反応の応用反応の例

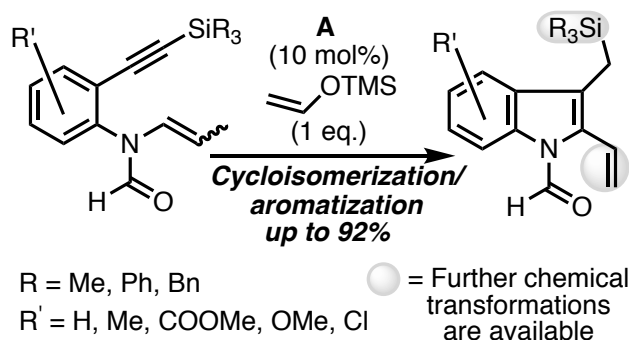
またヘテロ原子で官能基化されたオレフィンも環化異性化反応に適用される^{3,7} (**Scheme 3**)。官能基化された二重結合としてはアリルアルコール、エノールエーテル、アリルアミン、エナミド、アリルシラン、ビニルシランなどが、官能基化された三重結合としてはシリルアルキンなどが知られている。しかし、本論で後述するように、環化異性化反応に適用されている二重結合と三重結合との組み合わせは未だ限定的であることから、ヘテロ原子で官能基化された二重結合の環化異性化反応は未だ発展途上にあると言える。



Scheme 3. ヘテロ原子で官能基化された二重結合の環化異性化反応

以上の背景下、著者はヘテロ原子で官能基化された二重結合の新規エニン環化異性化反応を2つ見いだした。

1つ目は、窒素原子で官能基化された二重結合であるエナミドとケイ素原子で官能基化された三重結合であるシリルアルキンとの組み合わせによる初の環化異性化反応である⁸ (Scheme 4) (第一章)。



Scheme 4. エナミドとシリルアルキンとの環化異性化反応による置換インドール合成

1つ目の反応では、ルテニウム触媒^{注1}を用い、5員環化合物である2,3-二置換インドールが得られた (Scheme 4) (第一節、第二節、第三節)。また、重溶媒中での NMR 実験により、本反応の活性種は第二世代 Grubbs 触媒とトリメチルビニルオキシシランとの反応により生じたルテニウムヒドリドであることが示唆された (Figure 1) (第四節)。

注1 本論文で用いるルテニウムカルベン錯体の構造式

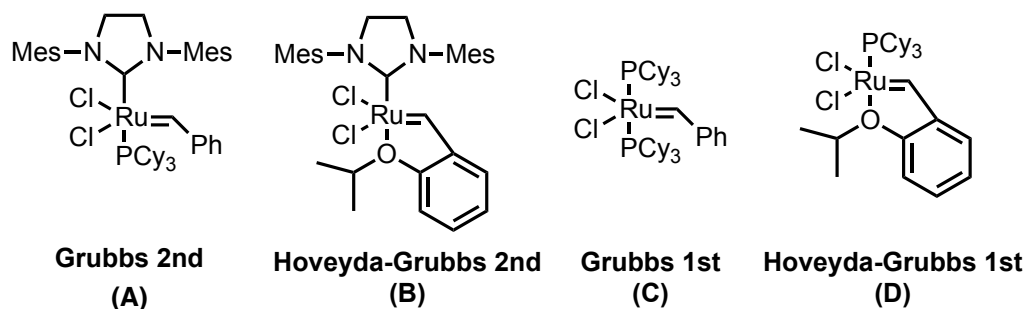
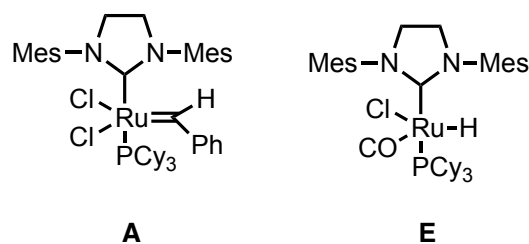
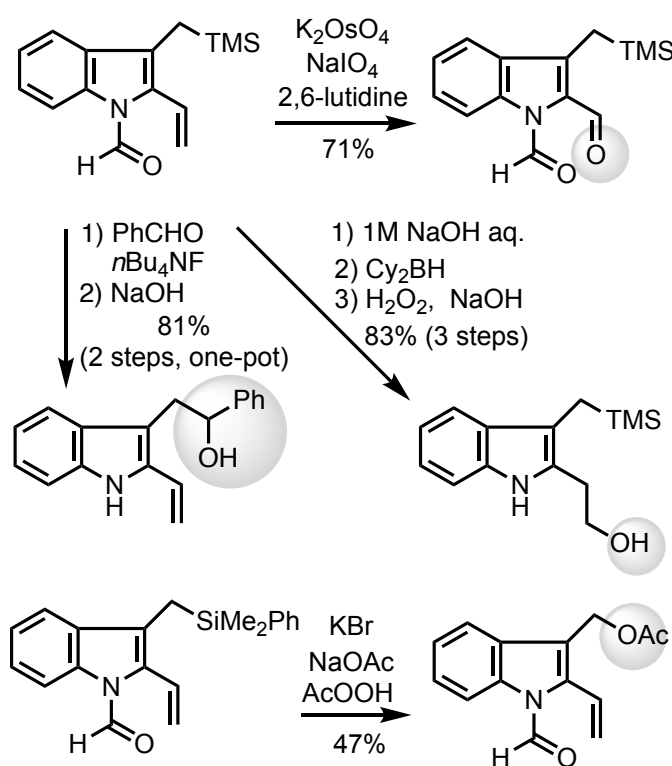


Figure 1. 第二世代 Grubbs 触媒、NHC 配位子を有するルテニウムヒドリドの構造式

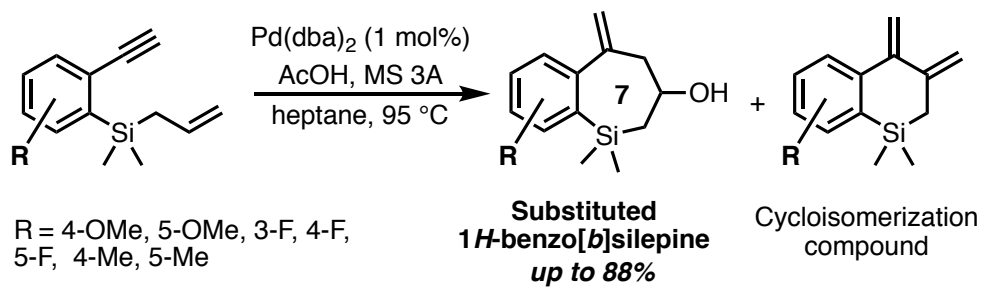


更に、得られたインドール体の 2 位ビニル基及び 3 位トリメチルシリル基の化学変換について検討した (Scheme 5) (第五節)。



Scheme 5. 2,3-二置換インドールの化学変換

また、2 つ目はケイ素で官能基化された二重結合であるアリルシランとアルキンとの組み合わせによる初のヒドロキシ環化反応である⁹ (Scheme 6) (第二章)。本反応では置換ベンゾシレピンが得られた (第一節、第二節)。ヒドロキシ環化反応を用いたベンゾシレピンの合成は今までに例がない。また、本反応はパラジウムを触媒とするエニンを用いた初の七員環構築反応であり、さらに、ヒドロキシ環化による初の七員環合成例でもある。



- Cycloisomerization compound is minor product
- First example of
- Seven-membered ring construction from enyne catalyzed by Pd
- Hydroxycyclization to give seven-membered ring

Scheme 6. アリルシランとアルキンとのヒドロキシ環化による置換ベンゾシレピン合成

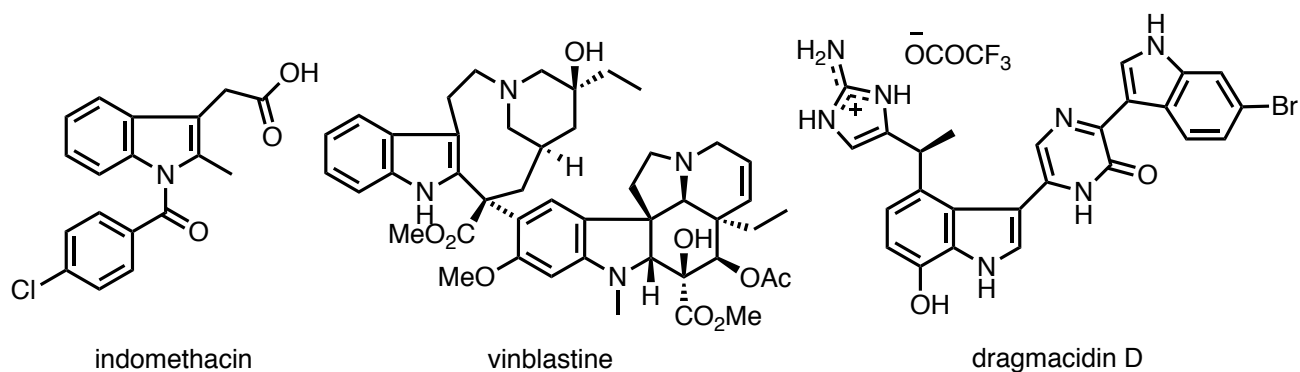
次頁よりこれら研究の詳細を示す。

本論

第一章 エナミドとシリルアルキンとの環化異性化反応による 2,3-二置換インドール合成法の開発⁸

多置換インドールの代表的なものには、インドメタシン¹⁰やビンブラスチン¹¹、ドラグマシジン¹²などがあり、それぞれ、COX 阻害による抗炎症作用、チューブリン重合阻害による細胞増殖抑制、プロテインホスファターゼ阻害などの生物活性を示す (Figure 2)。それ故、多置換インドールの新規合成法の開発は創薬の観点から極めて重要である¹³。

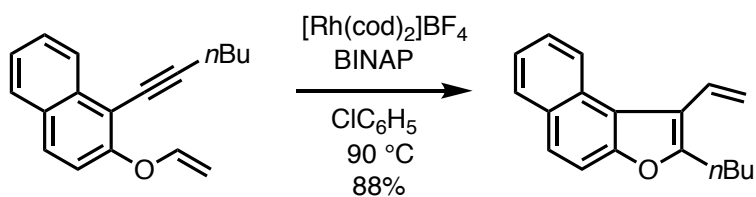
Figure 2. 代表的な多置換インドールの構造式



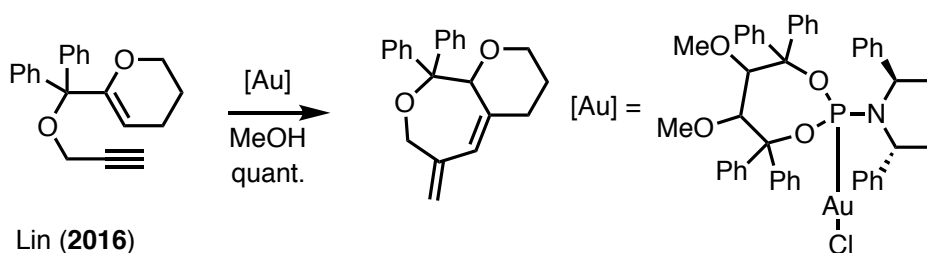
また近年、官能基化されたオレフィンがエニン環化異性化反応に用いられるようになり、ヘテロ環合成に応用されている。官能基化された二重結合としてはアリルアルコール、エノールエーテル、アリルアミン、エナミド、アリルシラン、ビニルシランなどが該当するが、これまでのエニン環化異性化反応に用いられている官能基化された二重結合はアリルアルコール、アリルアミンがほとんどであった。これらは既に多数の例が報告されており、優れた総説^{3,7}も数多く存在する。本論文では、官能基化された二重結合としてエノールエーテル、エナミド、ビニルシラン、アリルシランと、官能基化された三重結合であるシリルアルキンのエニン環化異性化反応の例を紹介する。

エノールエーテルのエニン環化異性化反応は以下の 3 例が報告されている⁴ (Scheme 7)。2012 年に田中らは、ロジウム触媒を用いてエノールエーテルとアルキンとのエニン環化異性化反応によるフラン環合成法を報告している^{14a}。また同年、Fürstner らは金触媒を用いてエノールエーテルとアルキンとのエニン環化異性化反応によるオキセピン環合成法を報告している^{14b}。2016 年に Lin らはルテニウム触媒を用いた環化異性化に伴うアルコキシ環化反応を報告している^{14c}。

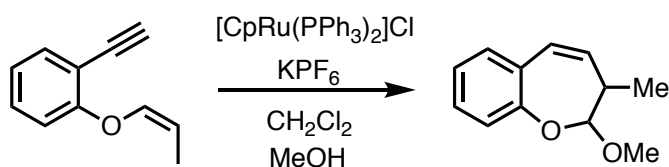
Tanaka (2012)



Fürstner (2012)

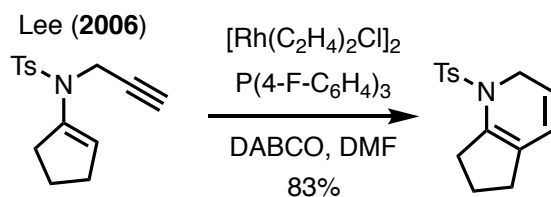


Lin (2016)

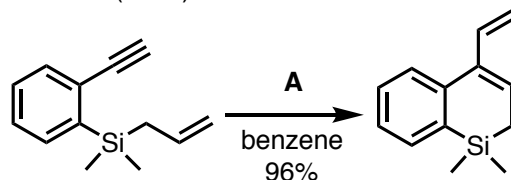


Scheme 7. エノールエーテルを用いたエニン環化異性化反応

エナミドの1,5-エニン環化異性化反応による、含窒素6員環であるピリジン合成法は、2006年に Lee らによりロジウム触媒を用いて開発された¹⁵ (Scheme 8)。一方、ビニルシランを用いた環化異性化反応の例はないが、アリルシランを用いたエニン環化異性化反応は2017年に有澤らによって報告されている¹⁶。

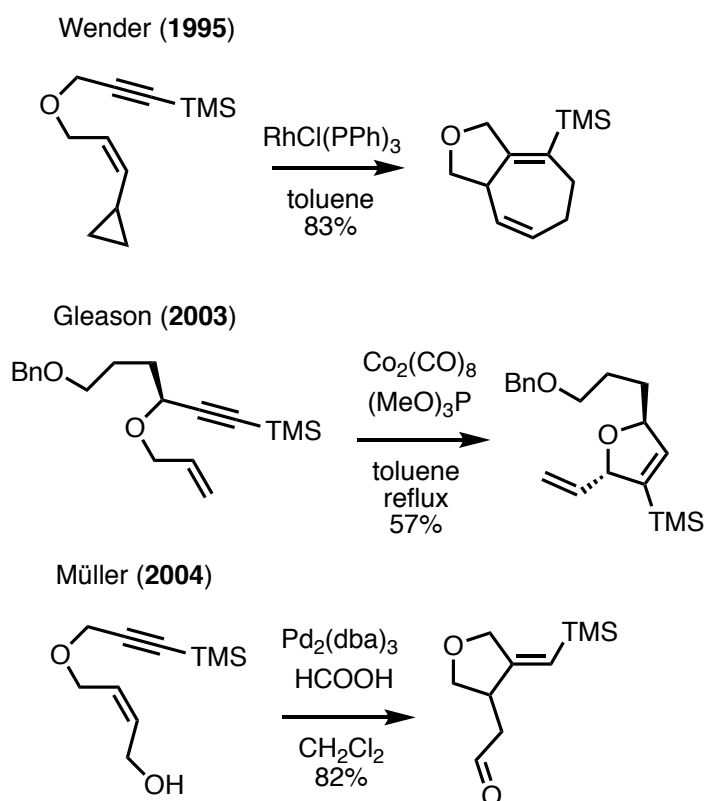


Arisawa (2017)



Scheme 8. エナミドまたはアリルシランを用いたエニン環化異性化反応

官能基化されたアルキンと官能基化されたオレフィンでのエニン環化異性化反応には以下のような例がある¹⁷ (**Scheme 9**)。1995 年、Wender らはシリルアルキンとシクロプロピル基を有するアリルエーテルとの、シクロプロピル環の開裂を伴う環化異性化反応を報告している^{17a}。2003 年、Gleason らはコバルト触媒を用いたシリルアルキンとアリルエーテルとの 1,6-エニン環化異性化反応を報告している^{17b}。また 2004 年、Müller らはパラジウム触媒を用いて、シリルアルキンとアリルアルコールの 1,6-エニン環化異性化を報告している。環化異性化後アリルアルコールはビニルアルコールとなるため、互変異性によりアルデヒドとなる^{17c}。



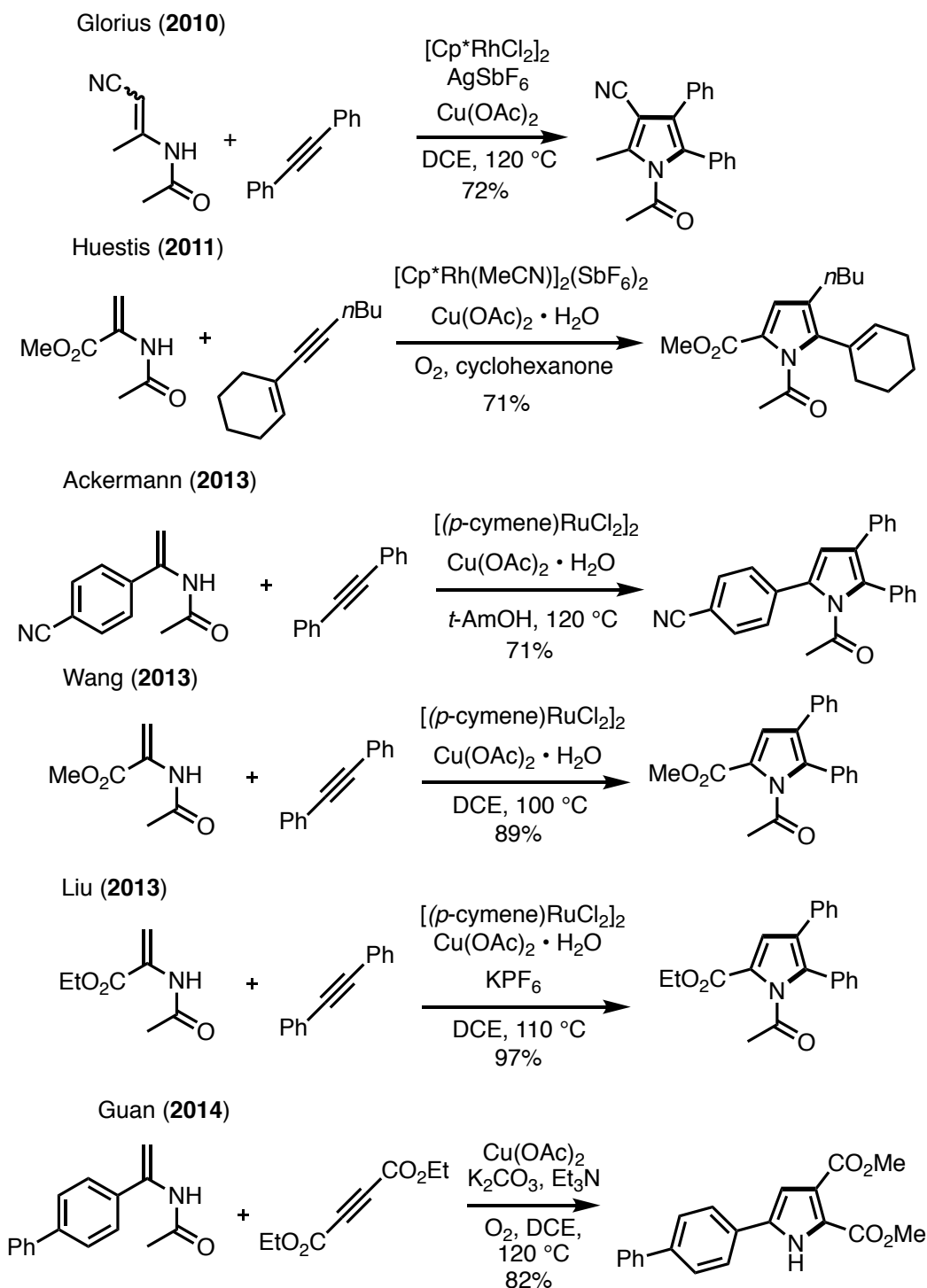
Scheme 9. 官能基化されたアルキンと官能基化されたオレフィンの環化異性化反応

このような背景下、著者は、これまでに前例のない、官能基化された二重結合であるエナミドと官能基化された三重結合であるシリルアルキンとの組み合わせによる初のエニン環化異性化反応の開発を目指す事にした。

エナミドはイミンやエナミンの安定等価体であり、天然に広く存在する¹⁸。イミンやエナミンの化学が 1890 年頃から発展した¹⁹のに対し、エナミドの新規合成法は 2000 年前後から発展し、また金属錯体との反応も多く報告されるようになった²⁰。また近年、エナミドを用いた遷移金属触媒による環化反応^{7,20}も報告されている。例えば、脂肪族エナミドとハロゲンとの溝呂木-Heck 反応²¹、エナミド-エン閉環メタセシス反応²²があげられる。また、アルキンとエナミドの環化反応によるヘテロ環構築法も報告されている。Scheme 8 に示したよ

うに、Lee らは 2006 年にエナミドのエニン環化異性化反応による、ピリジン骨格合成法を開発している¹⁴。

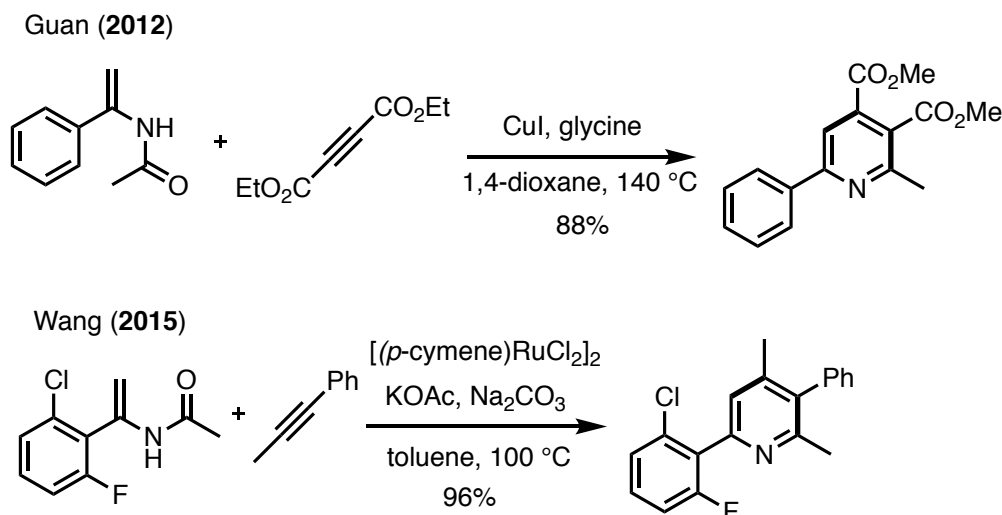
また、2010 年に Glorius らはロジウム触媒を用いる、エナミドとアルキンとの初の分子間環化反応を報告し、含窒素 5 員環であるピロール体を合成した^{23a} (**Scheme 10**)。翌年、Huestis



Scheme 10. エナミドとアルキンとの分子間環化反応によるピロール合成

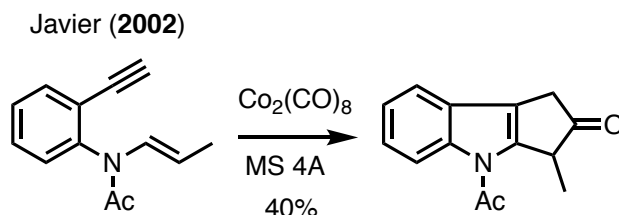
らも同様の反応を報告している^{23b}。2013年には、Ackermann、Wang、Liuらのグループがそれぞれルテニウム錯体を用いた分子間環化反応によるピロール合成^{23c, 23d, 23e}を報告している。さらに、2014年には、Guanは酢酸銅のみを触媒とする分子間環化反応によるピロール合成^{23f}を報告している。

2012年、Guanらはアルキンとエナミドとの分子間環化反応による初のピリジン合成を報告した^{24a} (Scheme 11)。また2015年、Wangらはルテニウム錯体を触媒とし、同様の反応によるピリジン環合成を報告している^{24b}。



Scheme 11. エナミドとアルキンとの分子間環化反応によるピリジン合成

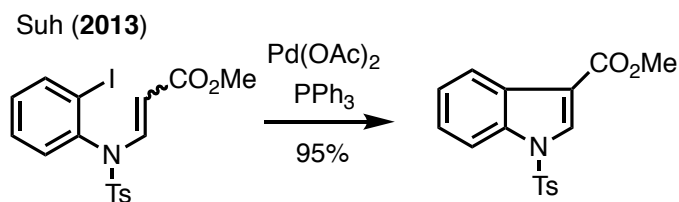
また、2002年、Javierらはコバルト錯体を用いる Pauson-Khand 反応により、含窒素三環性化合物を合成している²⁵ (Scheme 12)。本反応の様式上、得られるインドールの2位、3位はシクロペンタノン環に限定される。また、実施例は1例のみであり、生成物の収率も低い。



Scheme 12. 芳香族エナミドとアルキンの Pauson-Khand 反応

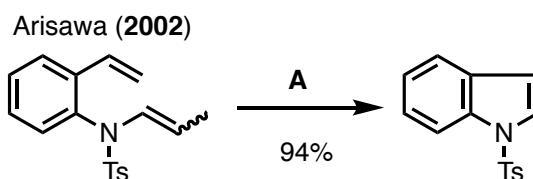
芳香族エナミドを用いたインドール合成法は上の Pauson-Khand 反応を用いる方法の他に以下の4例が報告されている。

2013年、Suhらは溝呂木-Heck反応を用いたインドール合成を報告している²⁶ (Scheme 13)。本反応は3位置換インドール合成に適しているが、エナミドの α 位に置換基を有する基質を用いた2位置換インドールの合成は検討されていない。



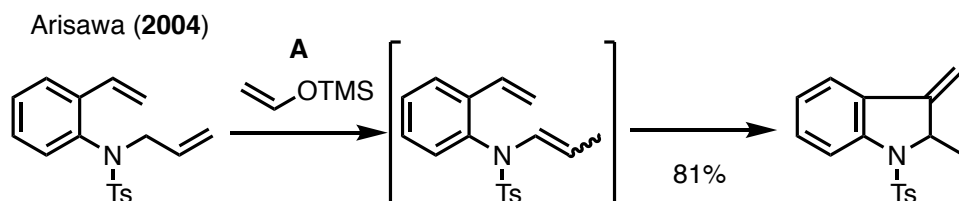
Scheme 13. 芳香族エナミドとアルキンの溝呂木-Heck 反応

また、有澤らは 2002 年にエナミドを閉環メタセシスに用いるインドール合成を報告している^{22h} (**Scheme 14**)。まず、ルテニウムカルベン錯体 (**A**) (3 頁注 1) がスチレンと、続いて、エナミドとメタセシス反応する。本法では、2,3 位が無置換のインドールが得られる。



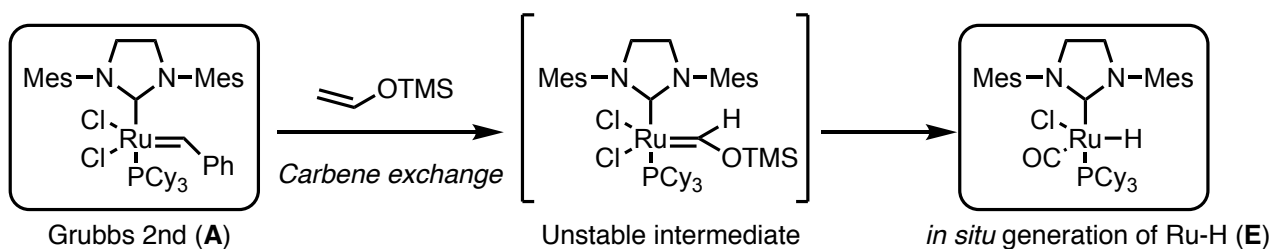
Scheme 14. 芳香族エナミドの閉環メタセシスによるインドール合成^{注1}

2004 年に有澤らは 1,6-ジエン環化異性化を用いるインドリン合成を報告している²⁷。本反応では NHC 配位子を有するルテニウムヒドリド錯体^{注2}が触媒活性種となり、アリルアミンの異性化と、続く環化異性化が一挙に進行する。**Scheme 14** と同一のエナミドを出発物質とし、触媒を変えることで異なる環化体を得られる。



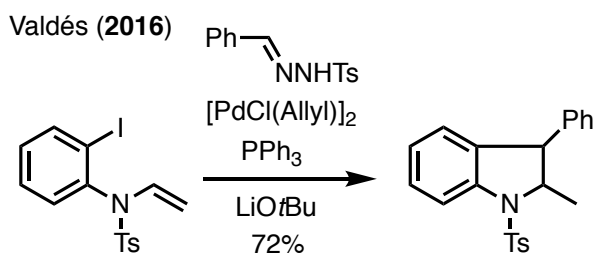
Scheme 15. 芳香族エナミドの 1,6-ジエン環化異性化によるインドール骨格構築

^{注2} 第二世代グラブス触媒 (**A**) はトリメチルシリルビニルオキシシランとカルベン交換したのち、ヒドリド転位によりルテニウムヒドリド触媒 (**E**) へと変換される²⁷。



本反応ではエナミドとルテニウムヒドリドがまずヒドロメタル化し、続くスチレンへのカルボメタル化により環化するため、インドリン 2 位の置換基はエチル基に限定される (**Scheme 15**)。

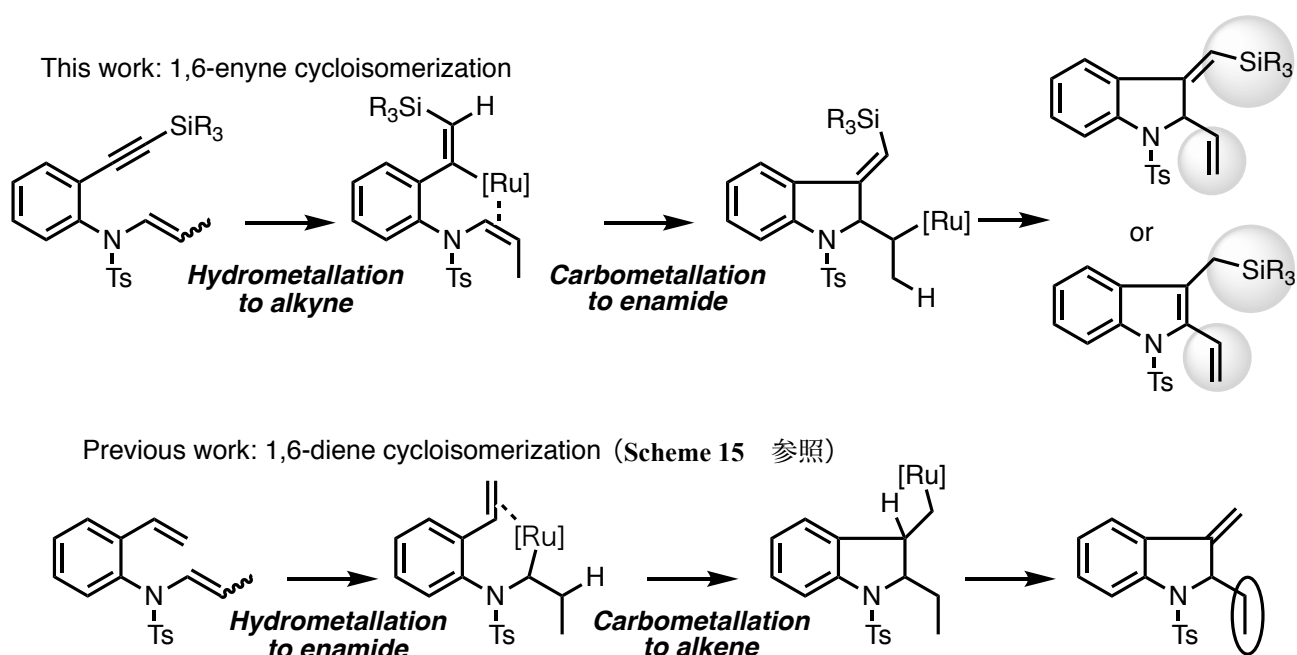
2016 年に Valdés らはオルト位にヨウ素を有する芳香族エナミドとトシルヒドラゾンとのパラジウム触媒環化反応により、インドール骨格を構築している²⁸。得られるインドリンの 2 位はメチル基に限定され、また 3 位は芳香環に限定される (**Scheme 16**)。



Scheme 16. *o*-ヨードフェニルエナミドとトシルヒドラゾンの環化によるインドール構築

今回著者が研究対象とした、芳香族エナミドとシリルアルキンとの環化異性化反応では、アルキンがエナミドよりも電子豊富であることから、エナミドよりも先にアルキンがルテニウムヒドリドと反応してヒドロメタル化が進行し、続くアルキンからエナミドへのカルボメタル化により、新たな環化様式での反応が進行するのではないかと考えた。また、この環化様式では、インドールの 2 位となる炭素と 3 位となる炭素で結合を形成すると考えられ、インドールの 2 位にビニル基、3 位にトリメチルシリル基を有するインドールが得られるのではないかと考えた (**Figure 3**)。

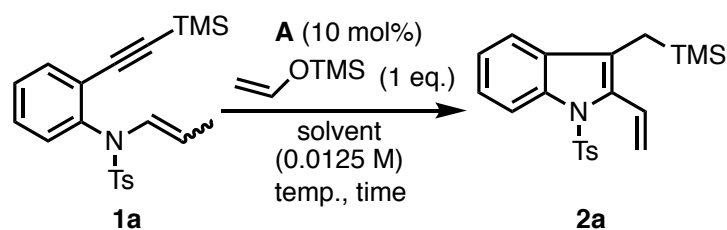
Figure 3. 著者の設計した 1,6-エニン環化異性化反応と従来の 1,6-ジエン環化異性化反応



第一節 環化異性化の反応条件検討

まず著者は、基質 **1a**^{注3}を用いて、芳香族エナミドとシリルアルキンとの環化異性化反応について検討した。触媒としては、NHC 配位子を有するルテニウムヒドリド錯体（11 頁、注 2）を選択し、まず、反応溶媒・温度について検討した（**Table 1**）。その結果、沸点が 100 °C 程度のトルエン、1,4-ジオキサンを溶媒として用いた場合には本反応はほとんど進行しなかった（entries 1, 2）が、マイクロ波反応装置を用いた高温・加圧条件を採用し、1,4-ジオキサ

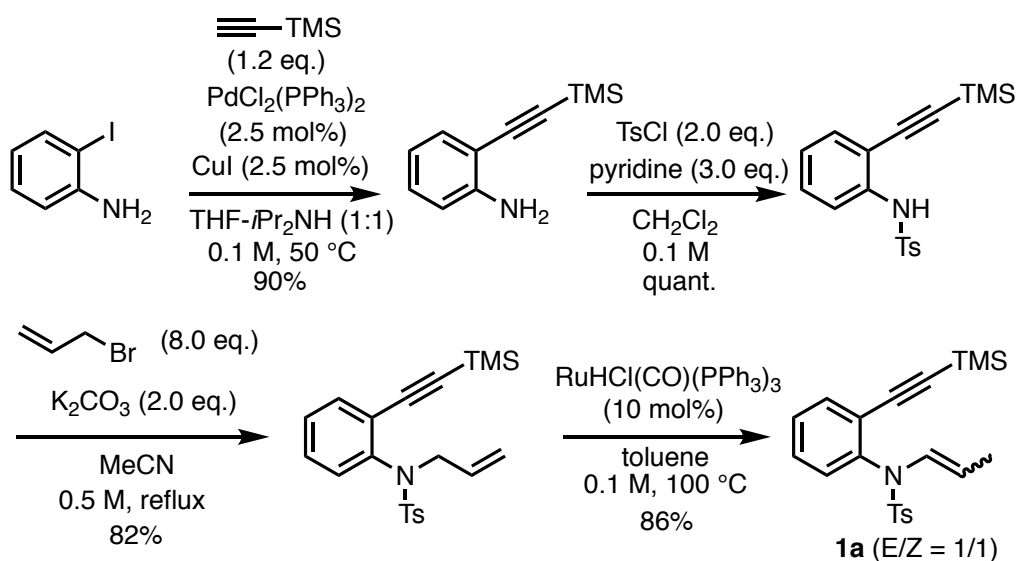
Table 1. 芳香族エナミドとシリルアルキンとの環化異性化反応



entry	solvent	temp. (°C)	time (h)	yield (%)	
				1a	2a
1 ^a	toluene	reflux	4.5		0
2 ^a	1,4-dioxane	reflux	4.5		0
3	1,4-dioxane	160 ^b	2	36	35
4	1,4-dioxane	200 ^b	2	30	69
5	1,4-dioxane	230 ^b	0.67	0	72

a) No reaction proceeded. b) Performed in a microwave reactor at 5-6 bar.

注3 エナミド **1a** は市販品の *o*-ヨードアニリンから 4 工程で合成した。



ン溶媒中 160 °C にて反応液を 2 時間攪拌したところ、目的のインドール体 **2a** が 35% の収率で得られた (entry 3)。さらに 200 °C および 230 °C にて本反応を検討したところ、230 °C の時にインドール体 **2a** の収率は 72% に向上した (entries 4, 5)。

続いて、より穏和かつ簡便な条件、すなわち、マイクロ波反応装置及びに 230 °C という高温を必要とせず、より低温下で進行する反応条件を探索した (Table 2)。まず、**1a** を *p*-キシレン溶媒中 3 時間加熱還流すると、対応する環化異性化体 **3a** が 41% の収率で得られた (entry 1)。続いて、芳香族アミノ基上の保護基が環化の際の回転障壁になる可能性に着目し、窒素原子上の保護基をトシル基からより立体的に嵩の小さいホルミル基とした *N*-ホルミル体 **1b** を検討すると、対応する環化異性化体 **3b** が 92% の収率で得られた (entry 2)。さらに、より沸点の低い 1,4-ジオキサン及びトルエン溶液の加熱還流を検討した (entries 3,4)。しかし、反応温度の低下に伴い、反応速度が遅くなったためか、**3b** の収率はそれぞれ 66%, 78% に低下した。また、系中にトリメチルビニルオキシシランを加えない場合は、20% の収率で **3b** が得られた (entry 5)。第二世代グラブス触媒 (**A**) は熱分解によりルテニウムヒドリド種となる事が知られており²⁹、これが反応活性種となっている可能性が考えられる。

Table 2. 芳香族エナミドとアルキンの環化異性化における窒素保護基の効果

entry	substrate	R	solvent	time (h)	yield (%)	1	3
1	1a	Ts	<i>p</i> -xylene	3	54		41
2	1b	CHO	<i>p</i> -xylene	0.5			92
3	1b	CHO	1,4-dioxane	4.5	20		66
4	1b	CHO	toluene	4.5			78
5 ^a	1b	CHO	<i>p</i> -xylene	4.5			20

a) Without trimethyl(vinyloxy)silane

第二節 ワンポット反応の開発

アリルアミン **4b** の異性化によるエナミド **1b** の生成において、過反応によりわずかながら環化異性化体 **3b** が副生する事を著者は観測していた。また、環化異性化体 **3b** は反応系中で芳香化し、インドール体 **2b** が副生する事も著者は観測していた。著者は、二重結合の異性化、1,6-エニン環化異性化反応と芳香化を one-pot で行う事により、アリルアミン **4b** を

効率良くインドール体 **2b** へ変換できるのではないかと考えた。NHC リガンドを有するルテニウムヒドリド錯体もオレフィンの異性化能を有する^{22h, 27}が、**4b** において **A** とトリメチルビニルオキシシランから調整したルテニウムヒドリドを用いて、*p*-キシレン中 100 °C で 1 時間反応を行うと、オレフィンの異性化反応が完結する前に触媒活性が失われ、アリルアミン **4b**、エナミド **1b**、環化異性化体 **3b**、インドール **2b** の混合物を与えた (entry 1)。そこで、まず RuHCl(CO)(PPh₃)₃ によって二重結合を異性化した後に、トリメチルビニルオキシシラン、第二世代 Grubbs 触媒 (**A**) を加え、環化異性化反応を行う事を検討した。その結果、アリルアミン **4b**、とエナミド **1b** は消失し、**2b** と **3b** の混合物が得られた (entry 2)。entry 2 の反応終了後、反応液に直接カンファースルホン酸を触媒量加え 1 時間加熱還流する事で、芳香化が効率よく進行し、インドール体 **2b** が 92%の収率で得られた (entry 3)。

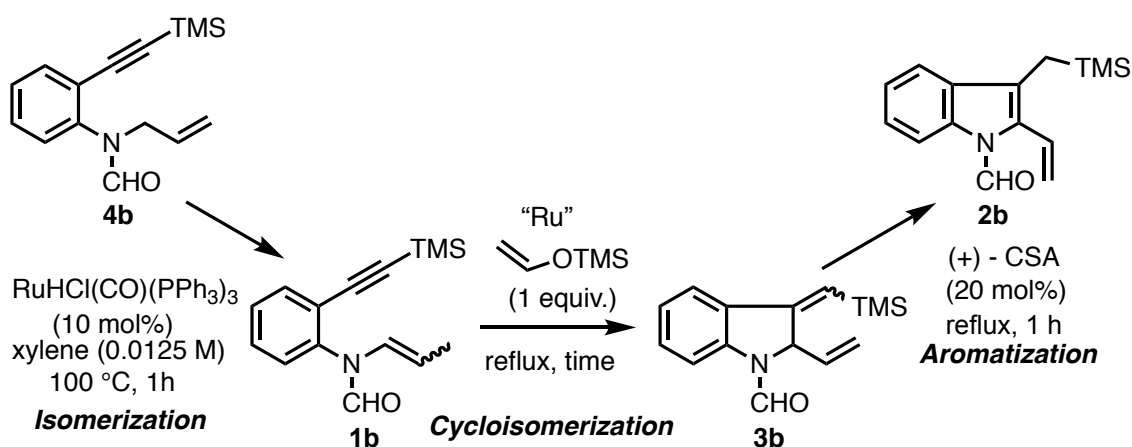
Table 3. ワンポット反応の開発

entry	catalyst I	catalyst II	catalyst III	yield	
				3b	2b
1	A (10 mol%), OTMS	-	-	mixture of 1b , 2b , 3b , 4b	
2	RuHCl(CO)(PPh ₃) ₃ (10 mol%)	A (10 mol%), OTMS	-	62	13
3	RuHCl(CO)(PPh ₃) ₃ (10 mol%)	A (10 mol%), OTMS	(+) - CSA (20 mol%)	-	92

本ワンポット反応の2段階目の反応について更に精査した (Table 4)。第二世代 Grubbs 触媒 (**A**) を 5 mol%に減らした場合でもインドール体 **2b** は 80%の収率で得られた (entry 2)。また、酸素濃度を 1 ppm 以下に保ったグローブボックスを用いると、第二世代 Grubbs 触媒 (**A**) の量を 2 mol%としても、インドール体 **2b** は 83%の収率で得られた (entry 3)。

続いて、異なるルテニウムカルベン錯体 (3 頁注 1) を用いて本環化異性化反応について検討した。NHC 配位子を有する第二世代 Hoveyda-Grubbs 触媒 (**B**) を用いた場合には、インドール体 **2b** が 80% の収率で得られた (entry 4)。一方、NHC 配位子を持たない第一世代 Grubbs 触媒 (**C**) や、第一世代 Hoveyda-Grubbs 触媒 (**D**)、あるいは市販の NHC 配位子を持たないルテニウムヒドリド錯体を用いた場合にはインドール体 **2b** の収率は低下した (entries 5-8)。以上の結果から、NHC 配位子を持つ第二世代 Grubbs 触媒 (**A**) 及び第二世代 Hoveyda-Grubbs 触媒 (**B**) が本環化異性化に有効であることが分かった。これは、NHC 配位子が 16 電子となったルテニウム錯体を安定化する³⁰ため、ルテニウム錯体は不飽和結合 π 電子の良い受容体となり、環化異性化反応が加速する為と考えられる。

Table 4. ワンポット反応での環化異性化の触媒検討



entry	"Ru" (mol%)	time (h)	yield	
			1b	2b
1	A (10)	0.5		92
2	A (5)	2		80
3 ^{a)}	A (2)	12		83
4	B (10)	1		80
5	C (10)	3		61
6	D (10)	3		71
7 ^{b)}	RuHCl(CO)(PPh ₃) ₃ (10)	3	44	18
8 ^{b)}	RuH ₂ (CO)(PPh ₃) ₃ (10)	3	42	16

a) Performed in a glove box. b) Without trimethyl(vinyloxy)silane.

また環化異性化反応で実績のある他の金属種、Pd(OAc)₂(PPh₃)₂^{31a}、Pd(OAc)₂-BBEDA-AcOH 系^{31b}、[IrCl(cod)]₂³²、PtCl-MeOH³³ 系についても検討したが、対応するインドール体 **2b** および **3b** は得られなかった。

第三節 置換基効果

以上の最適条件 (Table 4, entry 1) を用いて、三重結合上の置換基効果について検討した (Table 5)。その結果、本環化異性化反応は、ケイ素上の置換基がフェニル、ベンジルの基質 **4c**、**4d** でも首尾よく進行した (entries 2, 3)。また、ケイ素以外の置換基を有する基質についても検討した。*t*-ブチル基を持つ基質 **4e** の環化体 **1e** の収率は低下したことから、三重結合上の置換基はケイ素置換基が適している事が分かった (entry 4)。より嵩の小さい CH₂OTIPS 基がアルキンに結合した基質 **4f** の環化体の収率はさらに低下した^{注4} (entry 5)。また、末端三重結合である基質 **4g** を用いた場合には環化体は得られず、多量体化したと思われる複雑な混合物を与えた (entry 6)。この結果から、アルキン上のシリル基は本環化異性化反応において、アルキンの保護基としての役割も果たしているとも考えられる。

Table 5. 本環化異性化反応における三重結合上の置換基の検討

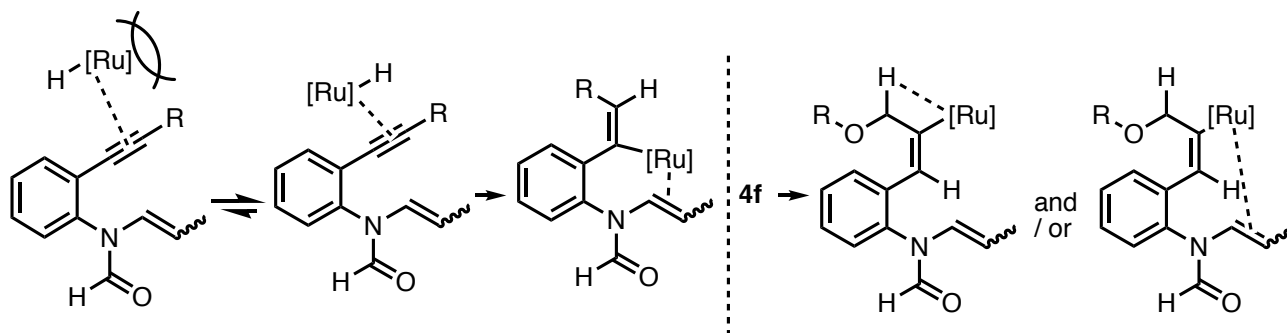
entry	substrate	R	time 1 (h)	(+) - CSA (mol%)	time 2 (h)	isolated yield (%) of 2
1	4b	TMS	0.5	20	1	92
2	4c	SiMe ₂ Ph	0.5	20	1	83
3	4d	SiMe ₂ Bn	1	20	1	89
4	4e	<i>t</i> Bu	1	100	8	70
5	4f	CH ₂ OTIPS	2	100	2	24
6	4g	H	1	-	-	0

続いて、芳香環上の置換基効果について検討した (Table 6)。まず、クロロ基を有する基質の位置異性体をそれぞれ合成し、環化異性化反応条件に付した。アニリンの 4 位または 5 位にクロロ基を有する基質 **4i**、**4j** は、対応するインドール **2i**、**2j** にそれぞれ良い収率で変換された (entries 3, 4)。しかし、3 位または 6 位にクロロ基を有する基質 **4h**、**4k** では、環化体 **2h**、**2k** の収率は低下した (entries 2, 5)。これは、3 位または 6 位の置換基が、エニンとル

Table 6. 芳香環上の置換基効果の検討

entry	substrate	R	time 1 (h)	(+) - CSA (mol%)	time 2 (h)	isolated yield (%) of 2
1	4a	H	0.5	20	1	92
2	4h	3-Cl	3	20	12	60
3	4i	4-Cl	3	20	6	73
4	4j	5-Cl	2.5	20	6	85
5	4k	6-Cl	3	40	12	62
6	4l	4-CO ₂ Me	3	20	1	64
7	4m	4-OMe	3	20	1	81
8	4n	4-Me	2.5	20	1	75
9	4o	5-Me	2	20	1	78

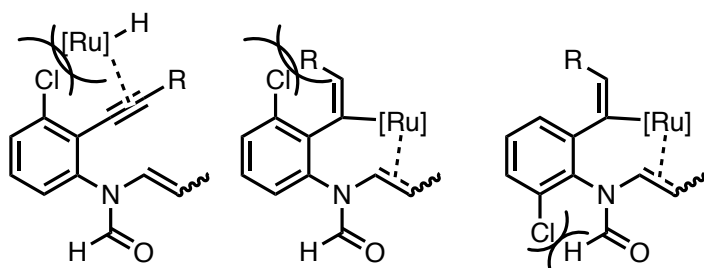
注4 R が嵩高い置換基である場合、ヒドロメタル化の位置選択性が向上し、対応する環化異性化体の収率が向上すると考えられる。一方、基質 **4f** では、ヒドロメタル化が不適切な位置で進行した場合、隣接するメチレンの水素原子との β ヒドリド脱離や、その位置での環化といった副反応が進行するため、複雑な混合物を与えたと考えられる。



ニウムヒドリドが反応中間体を形成する際の立体障害になるからと考えられる^{注5}。また、アニリンの4、5位に電子供与基を有する基質 **4m**、**4n**、**4o** は、対応するインドール体 **2m**、**2n**、**2o** へと75%から81%の収率で変換された (entries 7, 8, 9)。一方で、電子求引性のメトキシカルボニル基を有する基質 **4l** では反応速度は低下し、対応するインドール **2l** の収率は低下した (entry 6)。これは、三重結合の電子密度の低下により、金属錯体との配位が弱くなった為と考えられる。

^{注5} 3位に置換基が存在する場合、ルテニウムヒドリド錯体が三重結合に接近する際に立体障害が生じると考えられる。また、三重結合にヒドロメタル化した後も、アルキン上の置換基と3位置換基とが回転障壁となり、環化中間体の形成を妨げると考えられる。

6位に置換基が存在する場合は、クロロ基とホルミル基とが回転障壁になり、環化中間体の形成を妨げると考えられる。

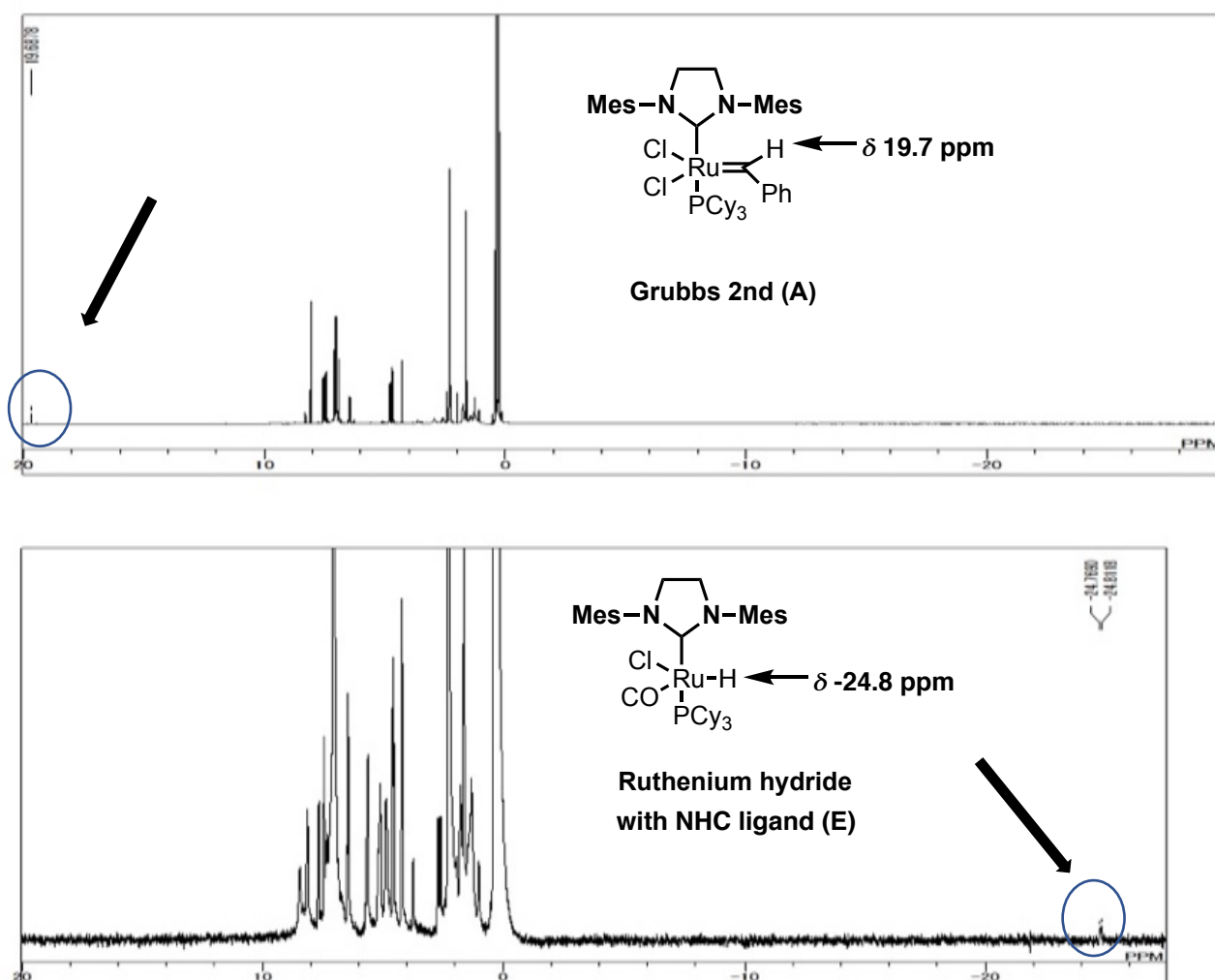


第四節 NMR 実験による反応活性種の同定と反応機構の考察

続いて、本反応の触媒活性種を同定すべく、NMR を用いて本反応を追跡した。昇温前の ^1H -NMR と、昇温後 7 分の ^1H -NMR を比較すると、後者でベンジリデンの水素原子のピーク (δ 19.7) の消失と、 δ -24.8 に新たなシグナルの生成を観測した (Figure 4)。 ^{31}P -NMR 測定では、11 分後の測定で第二世代 Grubbs 触媒の配位子トリシクロヘキシルホスフィン (PCy₃) のピーク (δ 29.8) の消失が見られ、 δ 32.8 に新たなシグナルを観測した (Figure 5)。すなわち、第二世代 Grubbs 触媒 (A) がトリメチルビニルオキシシランにより変換され、ルテニウムヒドリド (E) が生成していると考えられる。

さらに、原料 1b と生成物 3b の量変化、また第二世代 Grubbs 触媒 A およびルテニウムヒドリド E の量変化を ^1H -NMR のピークの積分比から各々求めた (Figure 6)。その結果、

Figure 4. 昇温前の ^1H -NMR (上図) と、昇温後 7 分の ^1H -NMR (下図)



A の消失と共に **E** の生成が確認され、また **1b** の減少と **3b** の生成が確認された。その後、時間経過と共にルテニウムヒドリドは減少し、それに伴い環化異性化は進行しなくなり、**1b** が 25%、**3b** が 59%の相対収率で得られた。

NMR 実験と置換基効果の検討から、本環化異性化反応の機構を以下のように考えた (Figure 7)。まず、ルテニウムヒドリド **E** がアルキンにヒドロメタル化し、続いてエナミドへのカルボメタル化に伴う環化が進行する。ルテニウムはメチル基の水素と β ヒドリド脱離し、環化異性化体 **3b** を与えると同時に、**E** が再生すると考えられる。さらに得られた **3b** は酸性条件下ケイ素の α 位でプロトン化され、芳香化する。

Figure 5. 昇温前の ^{31}P -NMR (上図)、昇温後 11 分の ^{31}P -NMR (下図)

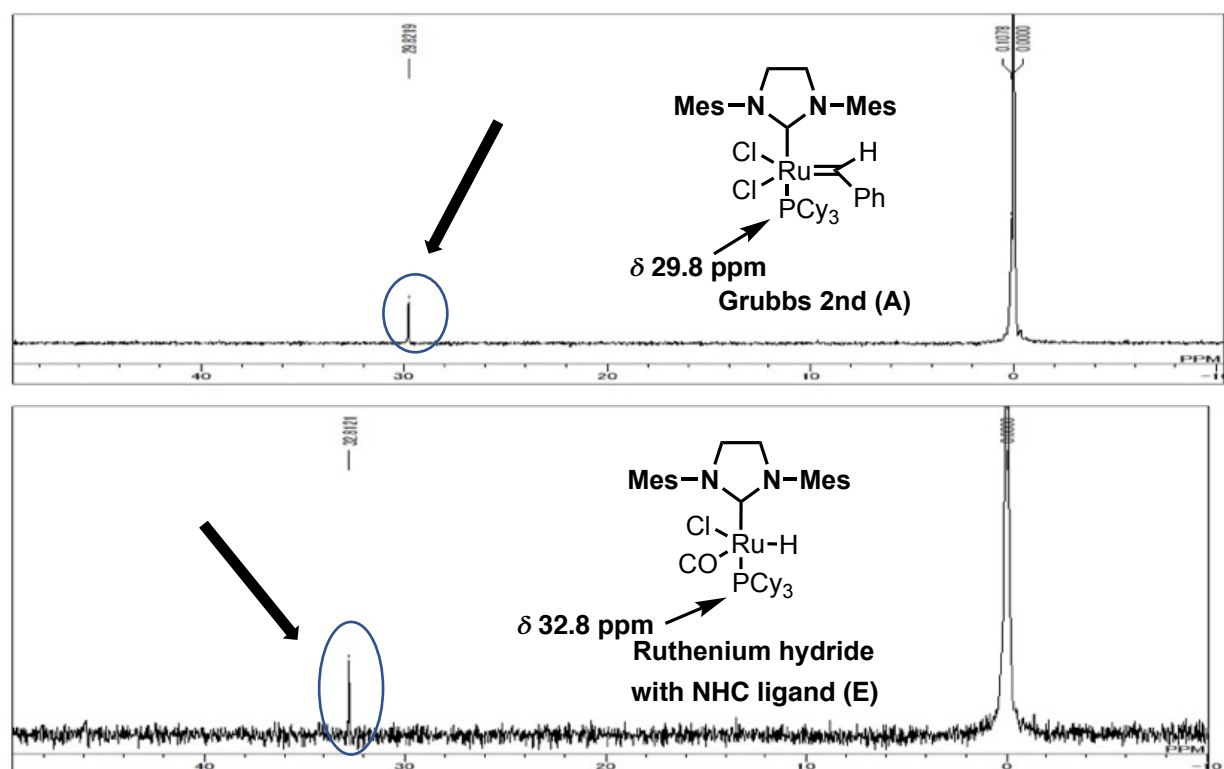


Figure 6. 基質 **1b**、環化異性化体 **3b**、触媒 (**A** 及び **E**) の相対的な量の経時変化

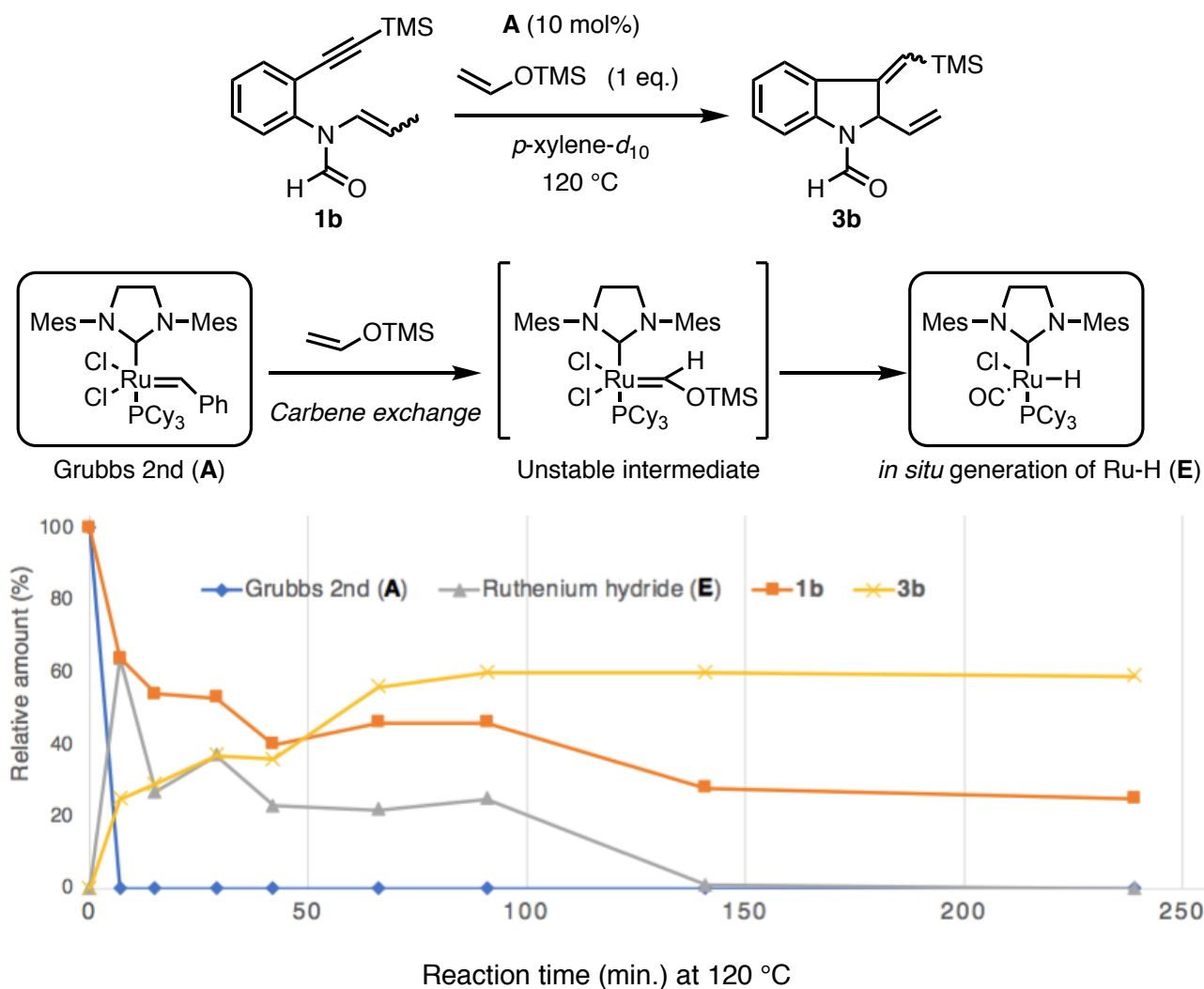
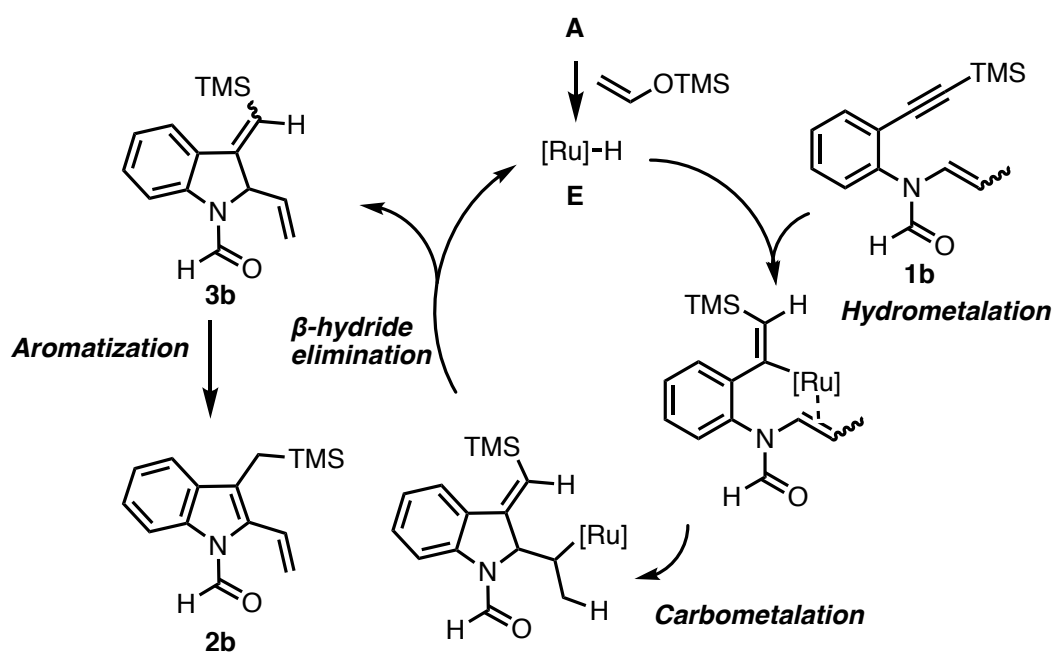


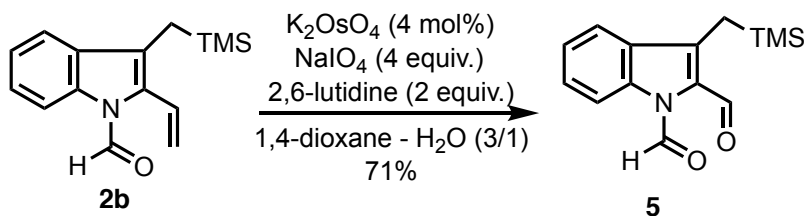
Figure 7. 本環化異性化反応の推定反応機構



第五節 インドール 2 位ビニル基、3 位シリル基の化学変換

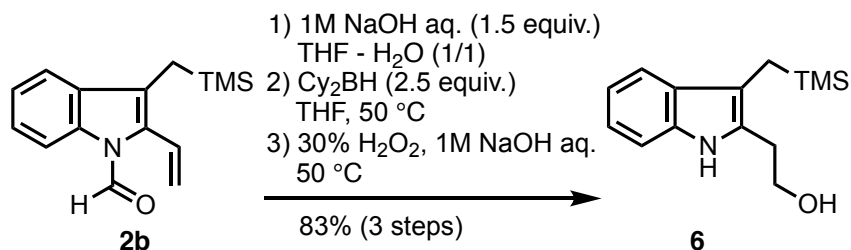
得られたインドール体 **2** の 2 位ビニル基及び 3 位トリメチルシリル基の官能基変換について検討した。

化合物 **2b** の 2 位ビニル基は Lemieux-Johnson 酸化³⁴により、アルデヒドへ変換することが出来た (Scheme 17)。



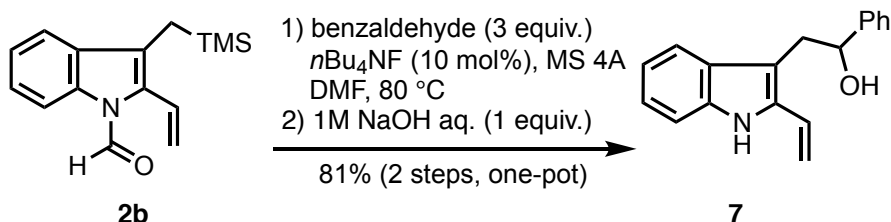
Scheme 17. インドール **2b** の Lemieux-Johnson 酸化

また、**2b** のホルミル基を塩基性水溶液で除去した後、インドール 2 位オレフィンをジシクロヘキシルボランによるヒドロホウ素化³⁵と、それに続く酸化反応に付すと、シリル基を損なう事なくヒドロキシ体 **6** に 83%の収率で変換された (Scheme 18)。



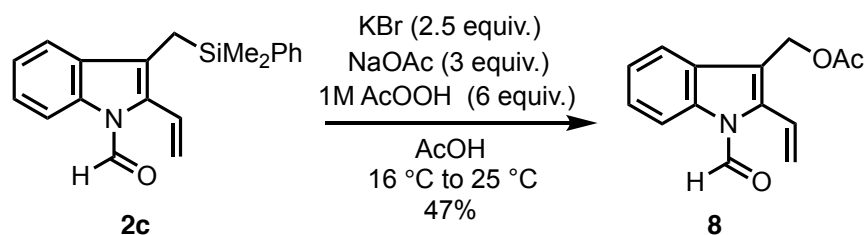
Scheme 18. インドール **2b** のヒドロホウ素化反応/酸化

続いて、3 位のトリメチルシリル基の変換について検討した。**2b**、触媒量のテトラブチルアンモニウムフルオリド、ベンズアルデヒド (3 当量)、モレキュラシーブス 4A を DMF 中で加熱すると、シリル基が結合した炭素がベンズアルデヒドと炭素-炭素結合を形成³⁶し、続く塩基性水溶液処理を経て、81%の収率で化合物 **7** が得られた (Scheme 19)。



Scheme 19. $n\text{Bu}_4\text{NF}$ 存在下でのインドール **2b** とベンズアルデヒドとの炭素-炭素結合形成

ケイ素置換基がジメチルフェニルの基質 **2c** では、玉尾-Fleming 酸化³⁷が進行し、アセトキシ体 **8** が 47%の収率で得られた (Scheme 20)。



Scheme 20. インドール **2c** の玉尾-Fleming 酸化

第一章をまとめると、著者はエナミドと置換アルキンとの組み合わせによる初の 1,6-エニン環化異性化反応を開発した。本反応はアルキンに置換したケイ素の置換基が異なる場合や、芳香環上に置換基が存在する場合でも進行し、様々な多置換インドールを与えた。さらに、得られたインドールの 2 位ビニル基や 3 位シリル基は変換が可能であった。本法は多置換インドール化合物の合成や、その誘導体合成への利用が期待できる。

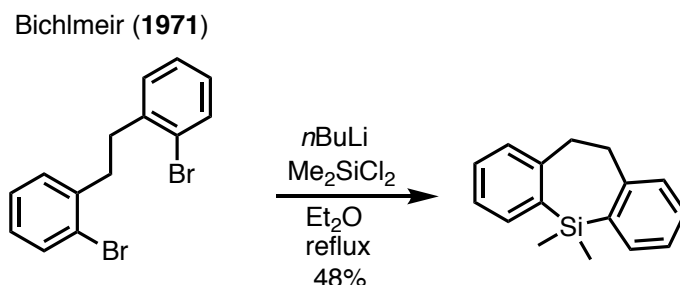
第二章 アリルシランとアルキンとのヒドロキシ環化反応による置換ベンゾシレピン合成法の開発⁹

ケイ素は炭素と比較して電子密度や共有結合半径などが異なっており、独特の反応性³⁸や物性³⁹を示す。例えば、アリルシランはシリル基の β 効果により、ルイス酸存在下、カルボニル化合物と炭素-炭素結合を形成する⁴⁰(細見-櫻井アリル化反応)。また、化合物中の炭素をケイ素に置き換える C-Si スイッチ⁴¹は化合物の化学特性や物理特性を劇的に変化させる。

C-Si スイッチは Barcza らのシラステロイドについての先駆的な研究⁴²により広く認知されるようになり、その後、医薬候補化合物⁴³や発色剤⁴⁴、着臭剤⁴⁵の開発に適用されている。また、含ケイ素化合物は、その物性も注目される。これらのことから、含ケイ素化合物の反応性の研究や合成法の開発は有機合成化学上重要な課題である。

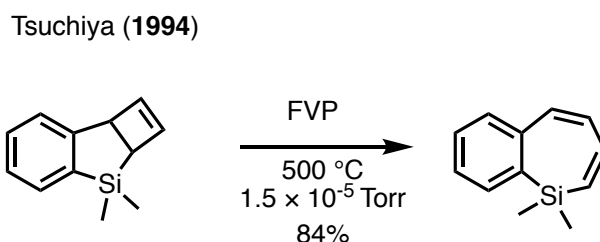
ここ 10 年ほどで、含ケイ素 5 員環⁴⁶、6 員環⁴⁷の合成法は発展した。一方、含ケイ素 7 員環の合成は、以下の 6 例が知られているのみである。アゼピンを始めとする含ヘテロ原子 7 員環は医薬化学上重要な骨格である⁴⁸が、含ケイ素 7 員環の合成法は乏しい為に、その物性についての研究は未開拓である。この事からも、含ケイ素 7 員環新規合成法の開発が求められている。

1971 年 Bichlmeir らはクロロシランへの求核反応による、古典的な合成法を報告した⁴⁹(Scheme 21)。



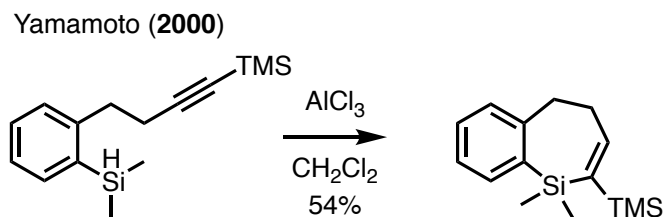
Scheme 21. クロロシランへの求核反応による含ケイ素 7 員環の合成

1994 年 Tsuchiya らは flash vacuum pyrolysis (FVP 法) を用いた[3,2,0]縮合環の環拡大による異性化によりベンゾシレピンを得た⁵⁰(Scheme 22)。



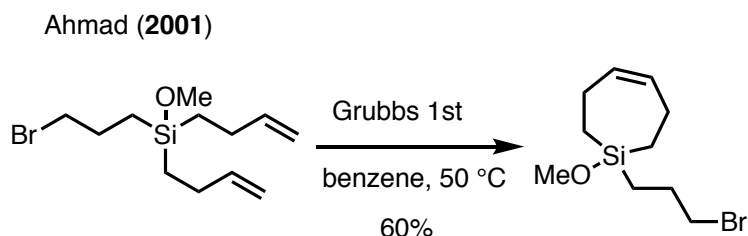
Scheme 22. FVP 法を用いた[3,2,0]縮合環の環拡大による含ケイ素 7 員環の合成

2000 年、山本らはシランの分子内ヒドロシリル化を報告しており、ベンゾシレピンの合成にも適用できることを報告している⁵¹ (**Scheme 23**)。



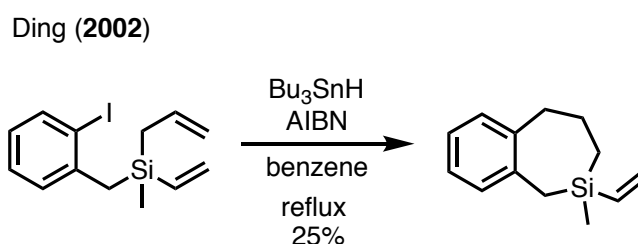
Scheme 23. 分子内ヒドロシリル化による含ケイ素 7 員環の合成

2001 年、Ahmad らは、ジホモアリルシランの開環メタセシスによるベンゾシレピンの合成を報告している⁵² (**Scheme 24**)。



Scheme 24. 開環メタセシスによる含ケイ素 7 員環の合成

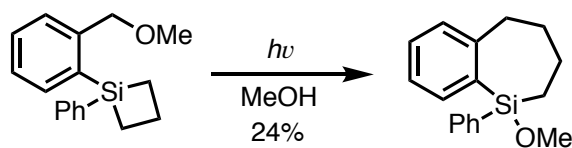
2002 年、Ding らは Scheme 25 の基質においてラジカル環化を検討し、生成物の一つとして、含ケイ素 7 員環を得ている⁵³。



Scheme 25. ラジカル環化による含ケイ素 7 員環の生成

2003 年、Li らはシラシクロブタンの環拡大に伴う異性化により、生成物の一つとして、ベンゾシレピンが得られることを報告している⁵⁴ (**Scheme 26**)。

Li (2003)

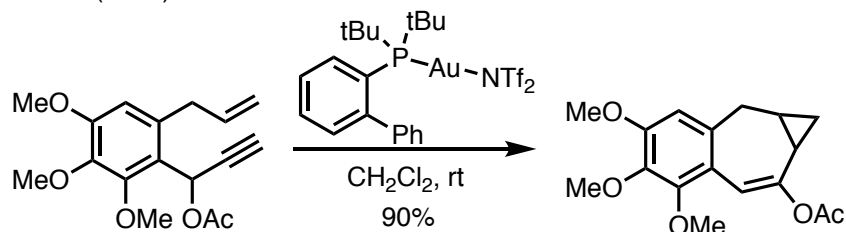


Scheme 26. シラシクロブタンの環拡大に伴う異性化による含ケイ素 7 員環の合成

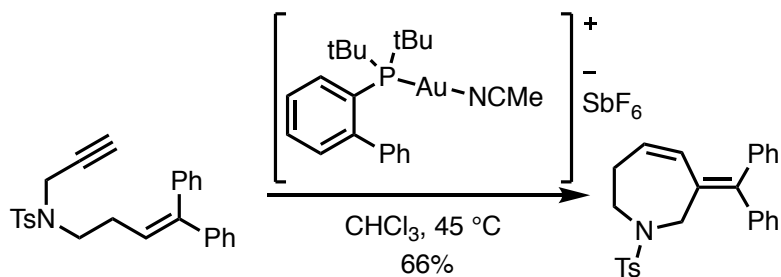
しかし、これらベンゾシレピン合成法は FVP を用いた方法以外、収率が低いという問題点を有している。

一方、エニンの環化異性化反応は単純な鎖状化合物から複雑な環状化合物を合成できる有用な方法である。しかし、1,7-エニンの環化異性化により 7 員環を与える例は π -ルイス酸触媒を用いる 2 例⁵⁵ (**Scheme 27**) と、モリブデンカルベン錯体を用いたエニンメタセシス反応⁵⁶ (**Scheme 28**) の計 3 例に限られており、パラジウム錯体を用いた例は存在しない。

Hanna (2008)

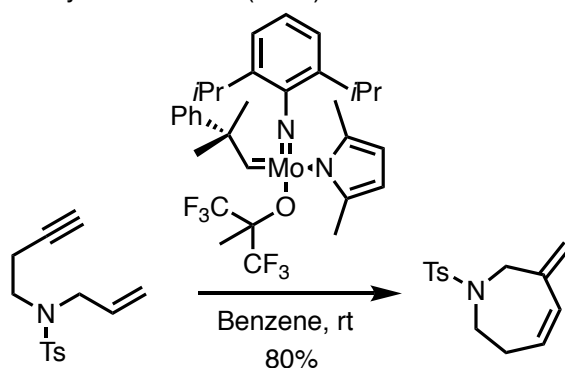


Chan (2012)



Scheme 27. π -ルイス酸触媒を用いる 1,7-エニンの環化による 7 員環合成

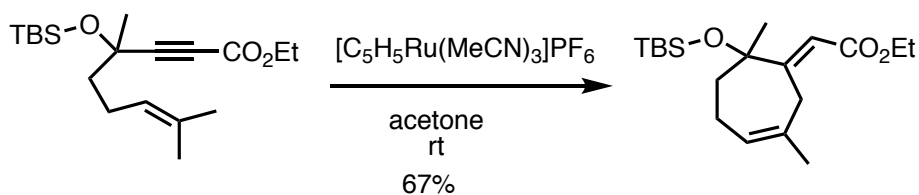
Hoveyda & Schrock (2009)



Scheme 28. モリブデン錯体を用いる 1,7-エニンのメタセシス反応による 7 員環合成

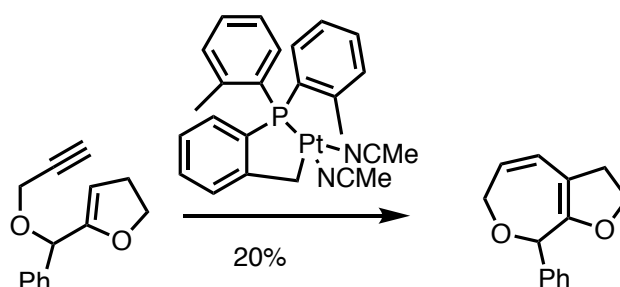
またルテニウム触媒を用いる 1,6-エニン環化異性化反応⁵⁷ (**Scheme 29**)、白金を用いる 1,6-エニン環化異性化反応⁵⁸ (**Scheme 30**)、金触媒を用いる 1,8-エニン環化異性化反応⁵⁹ (**Scheme 31**) によるエニンの 7 員環構築法も報告されているが、同様にパラジウムを用いた 7 員環構築の例は存在しない。

Trost & Toste (2002)

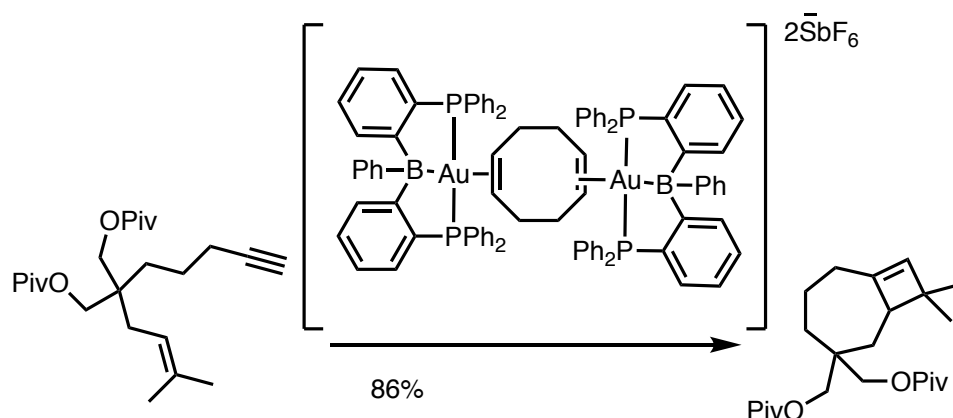


Scheme 29. ルテニウム錯体を用いる 1,6-エニン環化異性化による 7 員環合成

Echavarren (2007)



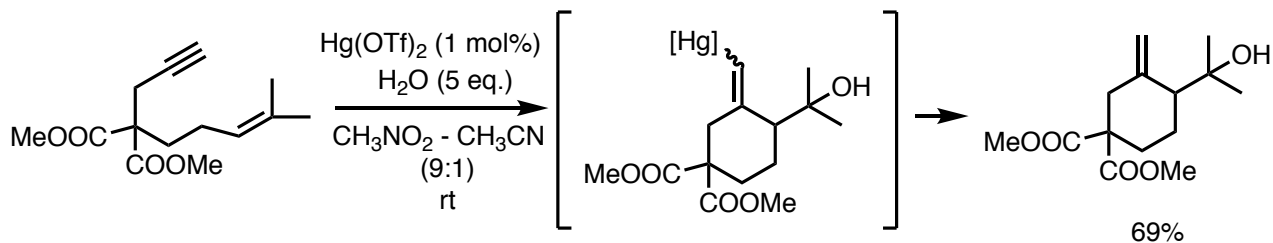
Scheme 30. 白金錯体を用いる 1,6-エニン環化異性化による 7 員環合成

**Scheme 31.** 金錯体を用いる 1,8-エニン環化異性化による 7 員環合成

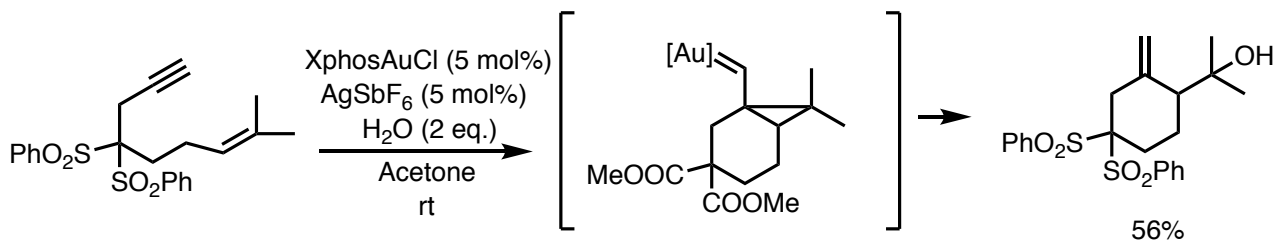
一方、環化異性化に伴い官能基が導入されるヒドロキシ環化においても、1,7-エニン化合物のヒドロキシ環化は水銀を使う例^{4b}、金を使う例^{4a}の 2 例に限られている(**Scheme 32**)。

また、1,7-エニン以外のヒドロキシ環化は次のように、Pt^{4i, 4j, 4k}、Pd^{4f, 4g, 4h}、Au^{4c, 4d}、Ru^{4e}による例もある。しかし同様に 7 員環を構築するような方法は報告されていなかった(**Scheme 33**)。

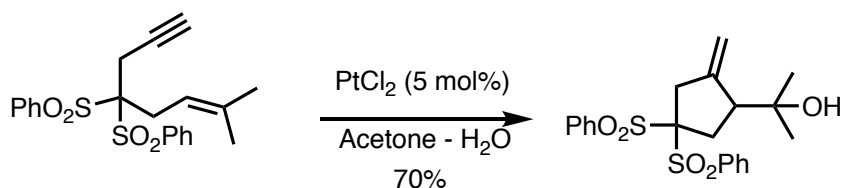
Nishizawa (2003)



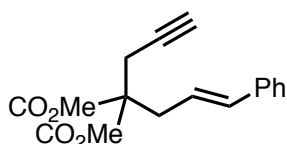
Echavarren (2007)

**Scheme 32.** 1,7-エニンのヒドロキシ環化反応

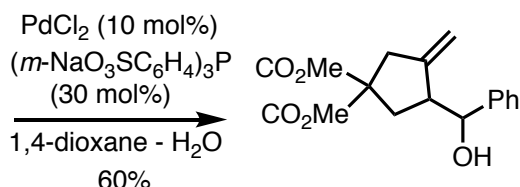
Echavarren (2000)



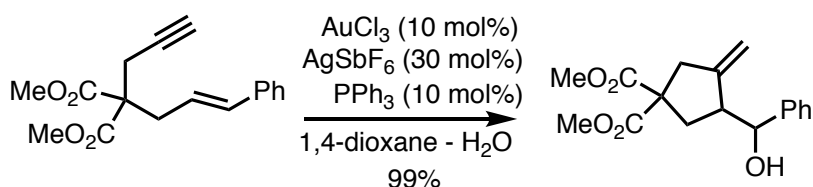
Genet (1997)



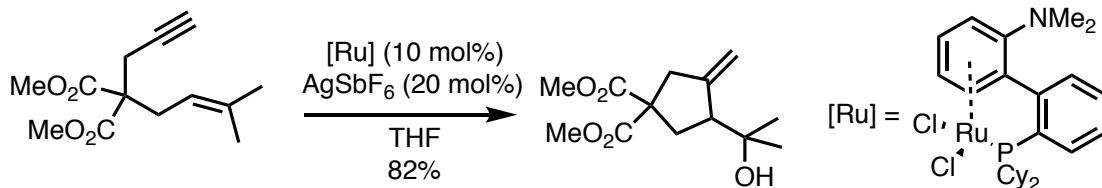
Echavarren (2003)



Genet & Michelet (2007)



Faller (2006)



Scheme 33. エニンのヒドロキシ環化反応

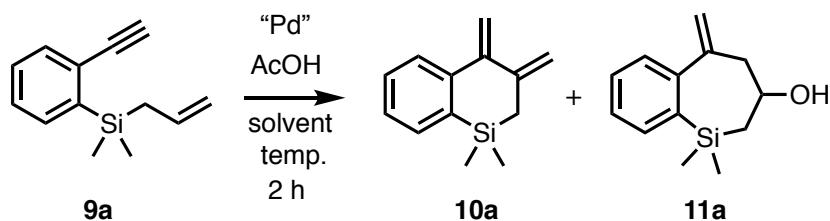
以上の背景下、著者は官能基化された二重結合としてアリルシランを用いる 1,7-エニンの環化異性化反応に着目した。アリルシランのエニン環化異性化反応としては、2017 年の有澤らによるエニンメタセシス反応¹⁶が報告されていた (7 頁、**Scheme 8**)。著者は、アリルシランの二重結合が金属触媒に配位した後、ケイ素の β 効果によりケイ素の β 位炭素のカチオン中間体が安定化されるのではないかと仮説を立て、新たな環化反応を探索した。

第一節 反応条件検討

まず、基質 **9a** を用いて、アリルシランとアルキンとの反応について検討した (**Table 7**)。 **9a**、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 mol%)、酢酸 (2 当量) のトルエン溶液 (0.05 M) を 60 °C で 2 時間攪拌したところ、環化異性化した 6 員環化合物 **10a** とヒドロキシ環化した 7 員環化合物 **11a** がそれぞれ 32%、27% の収率で得られた (entry 1)。続いて、酢酸の量を 30 当量としたところ、**10a** と **11a** がそれぞれ 16%、51% の収率で得られ、ヒドロキシ環化体の収率が向上した (entry 2)。反応溶液の濃度を 0.01 M としたところ、**10a**、**11a** の収率はさらに向上した (entry 3)。し

かし、(*o*-tolyl)₃P をパラジウムの配位子として加えたところ、ヒドロキシ環化異性化体は得られず、環化異性化体 **10a** のみが 72% の収率で得られた (entry 4)。続いて、パラジウム種を Pd(dba)₂ (10 mol%) に変更し、溶媒について検討した (entries 5-9)。その結果、*n*-ヘプタンやトルエンといった低極性溶媒を用いた時に **11a** が高収率で得られる傾向が見られた。反応系を 95 °C とした場合、環化体の収率に変化はなかったが、反応の加速が見られたため、以後は 95 °C で検討した (entry 10)。モレキュラシーブスを加えた場合 (entry 11)、反応は加

Table 7. 基質 **9a** のアリルシランとアルキンとのヒドロキシ環化反応の検討

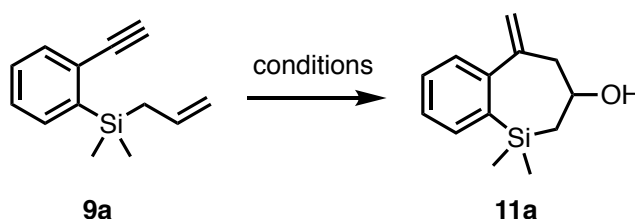


entry	"Pd"		AcOH	solvent	temp.	additive	yields		
	(mol%)		(equiv.)		°C		9a	10a	11a
1	Pd ₂ (dba) ₃	(5)	2	toluene (0.05)	60			32	27
2	Pd ₂ (dba) ₃	(5)	30	toluene (0.05)	60			16	51
3	Pd ₂ (dba) ₃	(5)	30	toluene (0.01)	60			20	62
4	Pd ₂ (dba) ₃	(5)	30	toluene (0.01)	60	(<i>o</i> -tolyl) ₃ P (20 mol%)		72	0
5	Pd(dba) ₂	(10)	30	toluene (0.01)	60			11	67
6	Pd(dba) ₂	(10)	30	CF ₃ C ₆ H ₅ (0.01)	60		57	trace	23
7	Pd(dba) ₂	(10)	30	AcOEt (0.01)	60		60	trace	16
8	Pd(dba) ₂	(10)	30	THF (0.01)	60		82	trace	trace
9	Pd(dba) ₂	(10)	30	heptane (0.01)	60			8	77
10	Pd(dba) ₂	(10)	30	heptane (0.01)	95			8	77
11	Pd(dba) ₂	(10)	30	heptane (0.01)	95	MS 3A		9	83
12	Pd(dba) ₂	(2)	30	heptane (0.01)	95	MS 3A		6	85
13	Pd(dba) ₂	(1)	30	heptane (0.01)	95	MS 3A		6	88
14	Pd(dba) ₂	(1)	30	heptane (0.02)	95	MS 3A		6	75
15	Pd(dba) ₂	(1)	10	heptane (0.01)	95	MS 3A		11	73
16	Pd(dba) ₂	(1)	2	heptane (0.01)	95	MS 3A	11	6	66
17	Pd(dba) ₂	(1)	1	heptane (0.01)	95	MS 3A	39	7	24

速し、**11a**の収率はわずかながら向上した^{注6}。続いて、触媒量について検討したところ、触媒量を低減すると**11a**の収率は向上した (entries 12, 13)。また、溶媒量や酢酸量を低減した場合には**11a**の収率が低下した (entries 14-17)。さらに、他金属種についても検討したが、パラジウムの代わりにルテニウムヒドリド⁶² $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 、 $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 、あるいは第一章にて触媒として用いた第二世代 Grubbs 触媒 (**A**) とトリメチルビニルオキシシラン^{10, 27}の混合系を用いた場合には、全く反応は進行しなかった。

以上に加えて、既知のヒドロキシ環化反応条件についても検討した (**Table 8**)。塩化金 (I)^{4d} (entry 1)、塩化白金 (II)⁴ⁱ (entry 2)、XPhosを配位子とする塩化金 (I)^{4a} (entry 3)、水銀トリフルオロメタンスルホン酸 (II)^{4b} (entry 4)、塩化パラジウム(II)^{4f, 4g, 4h} (entry 5)、DavePhosを配位子とするルテニウム (II)^{4e} (entry 6)を用いて検討したが、いずれの条件においてもヒドロキシ環化体**11a**を得ることはできなかった。

Table 8. 既知条件でのアリルシランとアルキンとのヒドロキシ環化の検討



entry	conditions	11a
1	AuCl_3 (10 mol%), AgSbF_6 (30 mol%), PPh_3 (10 mol%) 1,4-dioxane - H_2O (1:1, 0.57M) RT, 4.5 h	N.R.
2	PtCl_2 (5 mol%), H_2O (2 equiv.), acetone (0.1 M), RT, 16 h	N.R.
3	XphosAuCl (5 mol%), AgSbF_6 (5 mol%), H_2O (2 equiv.), acetone (0.1 M), RT, 24 h	0 ^a
4	$\text{Hg}(\text{OTf})_2$ (10 mol%), H_2O (5 equiv.), CH_3NO_2 - CH_3CN (9:1, 0.1M), RT, 3 h	0 ^b
5	PdCl_2 (10 mol%), TPPTS (30 mol%), 1,4-dioxane - H_2O (6:1, 0.5M) 80 °C, 2 h	N.R.
6	[DavephosRu] Cl_2 (10 mol%), AgSbF_6 (20 mol%), THF (0.03 M), RT, 16 h	N.R.

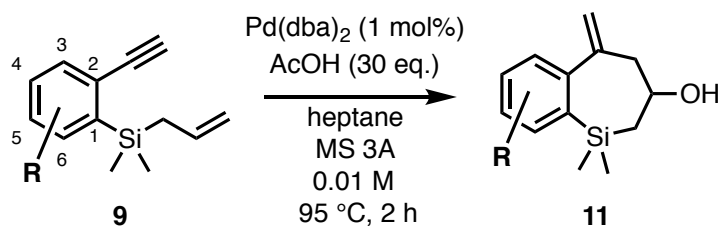
a) Unidentified compounds were obtained. b) Complex mixture

^{注6} 水分子が存在する場合、パラジウム錯体は新たな会合体を形成する事がある。例えば、 $[\text{Pd}_3(\mu^2\text{-OH})(\text{OAc})_5]$ ⁶⁰が知られている。また、このような会合体が存在するために、水分子の存在はパラジウムヒドリドの環化異性化の反応速度に影響を与える⁶¹。

第二節 置換基効果

続いて、芳香環上の置換基効果について、Table 7, entry 13 の条件を用いて検討した (Table 9)。4 位または 5 位に電子供与性のメトキシ基、メチル基を持つ基質 **9c**、**9d**、**9j**、**9k** からそれぞれ 47%、72%、73%、69%の収率で対応する環化体 **11c**、**11d**、**11j**、**11k** が得られた (entries 3,4,10,11)。一方、3 位にメトキシ基を有する基質 **9b**、6 位にフッ素基やメトキシ基を有する基質 **9e**、**9i** では反応が進行しなかった (entries 2, 5, 9)。しかし、3 位にフッ素基を持つ基質 **9f** では反応が進行した (entry 6) ことから、立体障害の影響が大きいと考えられる^{注7}。電子求引基を有する基質 **9g**、**9h**、**9i** の場合、対応する環化体 **11f**、**11g**、**11h**、**11i** の収率は低下した (entries 6, 7, 8, 12)。これは三重結合の電子密度が低下し、金属との配位が弱くなり、反応性が低下した為と考えられる。そこで、生成物の収率向上を目指し、**9a**、**9c**、**9f**、**9g**、**9h**、**9i** のヒドロキシ環化反応を、より高沸点溶媒である *p*-キシレンを用いて、2 時間加熱還流したところ、**11a** の収率は低下したが、**11c**、**11f**、**11g**、**11h**、**11i** の収率は向上した (entries 1, 3, 6, 7, 8, 12)。

Table 9 ヒドロキシ環化反応における、芳香環上の置換基効果



entry	substrate	R	isolated yield (%) of 11
1	9a	H	88 (59) ^a
2	9b	3-OMe	0 (0) ^a
3	9c	4-OMe	47 (58) ^a
4	9d	5-OMe	72
5	9e	6-OMe	0 (0) ^a
6	9f	3-F	35 (54) ^a
7	9g	4-F	39 (57) ^a
8	9h	5-F	12 (56) ^a
9	9i	6-F	0 (0) ^a
10	9j	4-Me	73
11	9k	5-Me	69
12	9l	4-CHO	trace (40) ^a

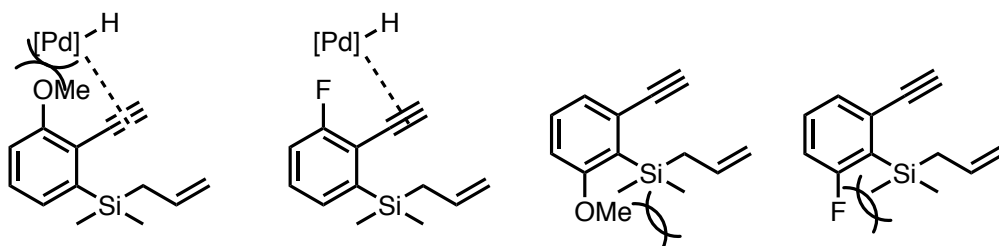
a) A similar reaction using *p*-xylene was used as a solvent at reflux for 2 hours was also conducted and the isolated yield is shown in the parentheses.

続いて、三重結合、ケイ素、アリルシランの置換基効果について検討した (Table 10)。まず、三重結合上に置換基が存在する **9m**、**9n** ではわずかに環化が進行する、あるいは原料回収という結果になった (entries 1, 2)。続いて、アリルシランにメチル基が置換している基質 **9o** を用いたところ、環化体 **11o** は低収率に止まった^{注8} (entry 3)。ケイ素上に2つフェニル基が置換した基質 **9p** の場合には、中程度の収率で環化が進行した (entry 4)。

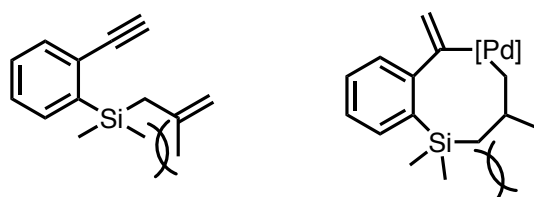
Table 10 三重結合、ケイ素、アリルシランの置換基効果についての検討

entry	substrate	R ¹	R ²	R ³	yield (%)
1	9m	Me	H	Me	trace
2	9n	TMS	H	Me	N.R.
3	9o	H	Me	Me	22
4	9p	H	H	Ph	60

^{注7} 3位メトキシ基はパラジウムヒドリドの三重結合へのヒドロメタル化の際に立体障害となる。また6位メトキシ基やフルオロ基は、炭素-ケイ素結合の回転障壁となる。

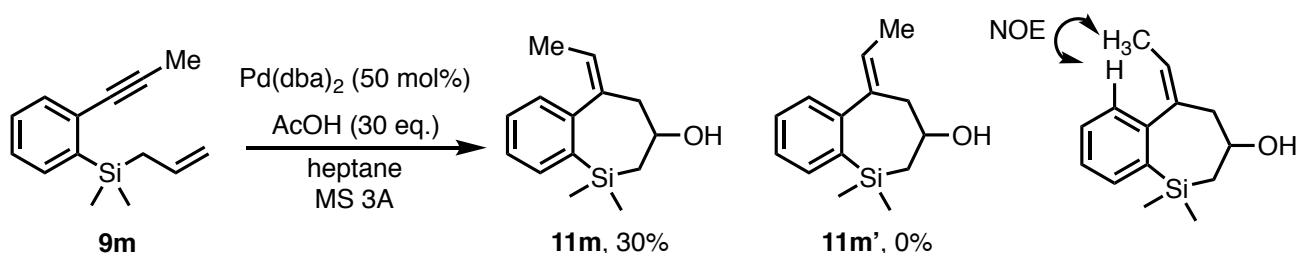


^{注8} 原因として、アリルシランに結合するメチル基とケイ素上の置換基との立体障害が大きくなることから、環化中間体の形成が困難になっていることが考えられる。



第三節 反応機構の考察

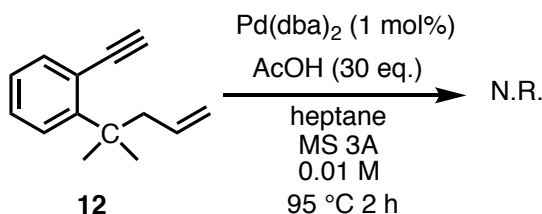
続いて、アルキンとパラジウム触媒との反応性を考察すべく、アルキン上にメチル基を有する基質 **9m** を用いて、触媒量を 50 mol% として本反応を検討した (Scheme 34)。その結果、メチルとフェニルが *cis* 置換の **11m** が選択的に得られた。このことから、0 価パラジウムと酢酸との反応により生じたパラジウムヒドリドが、三重結合に *syn* 付加していると考えられる。



Scheme 34. アルキン上にメチル基を持つ基質での検討

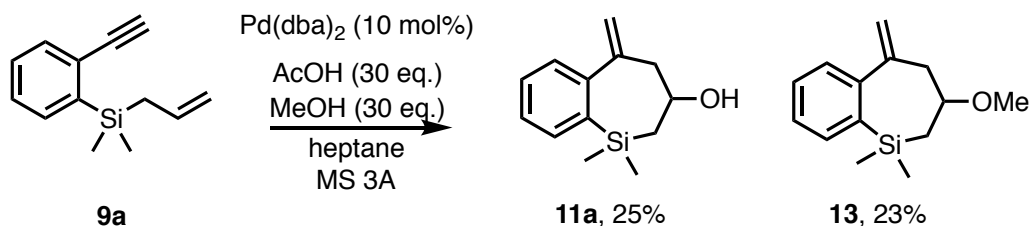
また、ヒドロキシ基が導入される過程を考察すべく、次に示す2種類の実験を実施した。

まず、炭素アナログである化合物 **12** を用いた場合、本触媒系では対応するヒドロキシ環化体は得られなかった (Scheme 35)。このことから、ケイ素の β 効果による二重結合の電子密度の変化が、アリルシランと遷移金属との配位に影響を与え、水酸基の導入、七員環構築に寄与していると考えられる。



Scheme 35. 炭素アナログ **12** のヒドロキシ環化の検討

次に、酢酸とメタノールの混合系にてヒドロキシ環化反応を試みた (Scheme 36)。その結果、ヒドロキシ体 **11a** とメトキシ体 **13** とがそれぞれ 25%、23%の収率で得られた。Scheme 35、36 の結果から、本ヒドロキシ環化反応はアルキンへのヒドロメタル化に続く、ケイ素の β 位への求核攻撃によりヒドロキシ基が導入されていると考えられる。

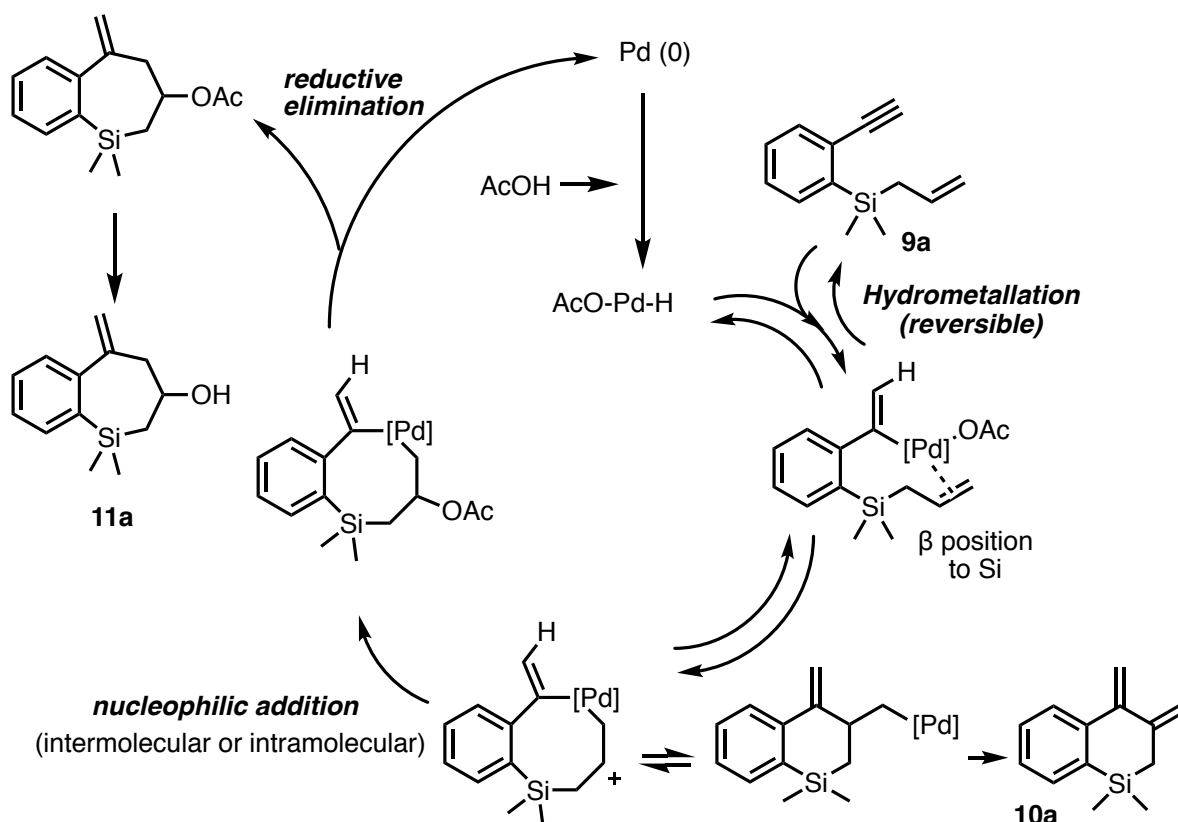


Scheme 36. メタノールを添加した対照実験

本反応の提唱機構を (Figure 8) に示す。

まず、0 価パラジウムと酢酸からパラジウムヒドリド種が生成する^{注9}。このパラジウムヒドリド種が基質の三重結合にヒドロメタル化しつつ、アリルシランに配位する。ここからカルボメタル化ではなく、ケイ素の β 効果によりカチオン中間体が安定化された炭素に酢酸が求核攻撃する。その後、パラジウムは還元的脱離し、0 価パラジウムが再生する。また、基質のアセチル体は加水分解され、ヒドロキシ環化した化合物が得られる。

Figure 8. アリルシランとアルキンとのヒドロキシ環化の推定反応機構



注9 パラジウムヒドリド種を触媒とする環化異性化反応の正確な機構は未だ明らかになっていない。それは $\text{Pd}(\text{dba})_2$ と酢酸との系では NMR の変化が確認できない⁶³ からである。Trost らは詳細な重水素標識実験を行い、反応活性種がパラジウムヒドリドであると提唱⁶³ している。

Amaotre、Jutand らは DMF 溶媒中、パラジウムとトリフェニルホスフィン、および酢酸または蟻酸が、パラジウムヒドリド錯体を形成することを報告⁶⁴ している。

最近、Anderson らが、環化異性化の反応活性種はパラジウムヒドリドであると、重水素標識実験や計算科学を根拠に報告している⁶¹。

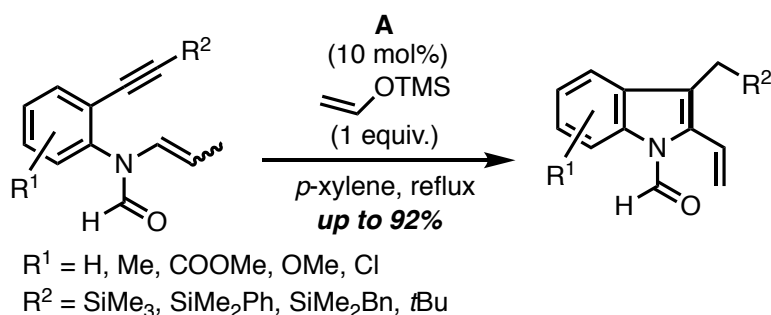
第二章をまとめると、著者は官能基化された二重結合であるアリルシランとアルキンとの1,7-エニンヒドロキシ環化反応による、ベンゾシレピンの新規合成法を開発した。本反応ではアリルシランのケイ素の β 位がヒドロキシ化され、それに伴い7員環が構築される。1,7-エニンとパラジウムとの反応としては初の7員環構築の例であり、ヒドロキシ環化による初の7員環構築の例でもある。

本法は、従来報告例の乏しかった多置換ベンゾシレピンの合成法であり、その物性や生物活性の解明のため、ベンゾシレピンの供給が可能である。また、アリルシランの反応性を利用した新規様式の環化反応開発への応用も期待される。

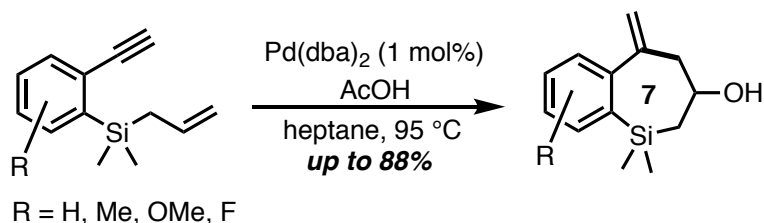
結論

著者は、ヘテロ原子により官能基化された二重結合の新規環化異性化反応とそれを用いた新規ヘテロ環合成法の開発を目指した結果、以下2つの反応を開発した。すなわち、

- 1) エナミドとシリルアルキンの1,6-エニン環化異性化反応によるインドール合成法の開発に成功した。本反応は芳香環上に置換基を有する場合にも進行し、得られたインドールの2位及び3位化学変換も可能であったことから、様々な置換インドールを合成することができる。



- 2) アリルシランとアルキンとの、1,7-エニンヒドロキシ環化反応を見出し、これを用いて含ケイ素七員環ベンゾシレピンの合成に成功した。我々の知る限り、本反応はエニンとパラジウムの初の七員環構築反応であり、またヒドロキシ環化による初の七員環合成例でもある。



謝辞

本研究に際して終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました、大阪大学大学院薬学研究科
藤岡弘道 教授、並びに有澤光弘 准教授に心より感謝致します。

種々御便宜を図って頂きました、村井健一 博士に感謝致します。

本研究において御協力を頂きました、兵後訓道 修士、大野祥平 修士、吉岡祥平 学士に
感謝致します。また、日々激励を頂きました大阪大学大学院薬学研究科分子合成化学分野の
方々に感謝致します。

本研究に関する質量分析スペクトルを測定して頂きました大阪大学大学院薬学研究科
千原容子 氏、東山律子 氏、山内佳子 氏に感謝致します。

博士後期課程の3年間、経済的支援を賜りました日本学生支援機構に感謝致します。

最後に、学生生活をあらゆる面から暖かく支援してくれた家族、友人に心より感謝します。

実験の部

本研究では以下の機器、担体及び化合物を用いた。

Melting Point	Yanaco MP-J3
Mass Spectrometer	JEOL JMS-3000 (MALDI) JEOL JMS-700 MStation (EI) JEOL JMS-T100LP4G (DART)
¹ H NMR	JEOL JNM-LA 500 (500 MHz) JEOL JMN-ECS 400 (400 MHz) JEOL JMN-AL-300 (300 MHz)
¹³ C NMR	JEOL JNM-LA 500 (125 MHz) JEOL JMN-ECS 400 (100 MHz)
¹⁹ F NMR	JEOL JNM-LA 500 (470 MHz) JEOL JMN-ECS 400 (376 MHz)
³¹ P NMR	JEOL JNM-ECS 400 (162 MHz)
Glove box	DBO-1NKP-TA (MIWA MFG CO., LTD)
Microwave	Biotage initiator ⁺
Column	Merck Kieselgel 60 Mesh (40-63 μ m)
Chromatography	Kanto silica gel 60N (spherical, neutral, 40 - 50 μ m)
PTLC Plate	Merck PLC silica gel 60 F ₂₅₄ (0.5 mm)
TLC Plate	Merck DC Kieselgel 60 F ₂₅₄
Celite	Kishida Celite 545

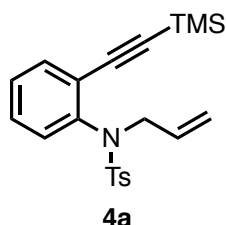
反応溶媒は適切なモレキュラシーブスで脱水、及びにグローブボックス内で窒素ガスを吹き込む事で脱気し、使用した。

その他の試薬は高純度の市販品を購入し、再精製することなく利用した。

第一章の実験

Preparation of **4**

Preparation of **4a**



To a stirring solution of 2-iodoaniline (664 mg, 3.03 mmol, 1.0 eq.) in a mixture of THF (15 ml) and *i*Pr₂NH (15 ml) were added trimethylsilylacetylene (0.50 ml, 3.6 mmol 1.2 eq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (53 mg, 0.076 mmol 2.5 mol%), CuI (14 mg, 0.076 mmol 2.5 mol%), and the mixture was stirred at 50 °C for 1 h. The mixture was filtered through a celite pad and the filtrate was concentrated to remove the solvent. The residue was purified by column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 12:1) to give 2-[(trimethylsilyl)ethynyl]aniline. (516 mg, 2.73 mmol, 90%)

To a stirring solution of 2-[(trimethylsilyl)ethynyl]aniline (516 mg, 2.73 mmol 1.0 eq.) in CH₂Cl₂ (27 ml, 0.1 M), were added pyridine (0.66 ml 8.2 mmol 3.0 eq.) and TsCl (1.04 g, 5.46 mmol, 2.0 eq.). The mixture was stirred for 8 h. at room temperature. The reaction was quenched by the addition of sat. NaHCO₃ aq. and the organic compounds were extracted with CH₂Cl₂. The organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The obtained residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 8:1) to give *N*-tosyl-2-[(trimethylsilyl)ethynyl]aniline (938 mg, 2.73 mmol, quant.).

To a stirring solution of *N*-tosyl-2-[(trimethylsilyl)ethynyl]aniline (938 mg, 2.73 mmol, 1.0 eq.) in MeCN (5.5 ml, 0.50 M), were added K₂CO₃ (755 mg, 5.46 mmol 2.0 eq.) and allyl bromide (1.9 ml 22 mmol, 8.0 eq.) and the mixture was refluxed for 9 h. After the mixture was cooled to room temperature, the reaction was quenched by the addition of H₂O and the organic compounds were extracted with Et₂O. The organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The obtained residue was subjected to column chromatography (*n*-hexane:AcOEt = 10:1) to give **4a** (860 mg, 2.24 mmol, 82%)

Pale yellow oil; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.63 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.45 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.32-7.24 (5H, m), 5.86 (1H, ddt, *J* = 17.2, 10.3, 6.3 Hz), 5.08 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 5.05 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 4.33 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 2.43 (3H, s), 0.17 (9H, s) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ: 143.1, 140.1, 137.1, 133.9, 133.3, 132.0, 129.4, 128.9, 127.8, 127.7, 123.6, 118.5, 101.7, 99.7, 52.9,

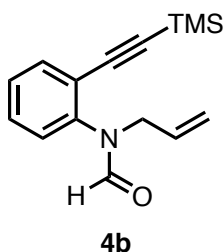
21.6, -0.3.; HRMS (MALDI-TOF) calcd for $C_{21}H_{25}NO_2NaSiS$ $[M+Na]^+$ 406.1267, found 406.1267.; Anal calcd for $C_{21}H_{25}NO_2SiS$: C, 65.76; H, 6.57; N, 3.65, found: C, 65.69; H, 6.68; N, 3.73.

General procedure A; for preparation of **4b-4e**, **4h-4o**

A mixture of formic acid (3.0 eq.) and acetic anhydride (3.6 eq.) was stirred at 60 °C for 3 h. To the resulting mixture was added a solution of 2-iodoaniline compound (1.0 eq.) in THF (0.1 M) at room temperature and the mixture was stirred for 1 h. Then the solvent was removed in reduced pressure. To the residue, toluene was added and removed in reduced pressure to give *N*-formyl-2-iodoaniline compound.

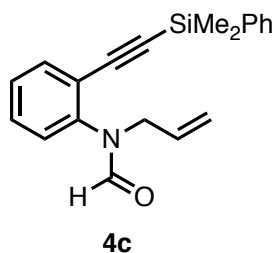
To a stirred solution of above *N*-formyl-2-iodoaniline compound (1.0 eq.) in a mixture of THF and *i*Pr₂NH (1:1) were added acetylene compound (1.2 eq.), CuI (5 mol%) and PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mol%). The mixture was stirred at 50 °C for 1 h. The mixture was filtered through a celite pad and concentrated to remove the solvent. The residue was purified by column chromatography to give *N*-formyl-2-[(trialkylsilyl)ethynyl]aniline.

To a stirred solution of *N*-formyl-2-[(trialkylsilyl)ethynyl]aniline (1.0 eq.) in THF were added NaH (1.3 eq.) and allyl bromide (2.0 eq.). The mixture was stirred at 50 °C for 1.5 h. To the mixture, was added of sat. NH₄Cl aq. The organic compounds were extracted with Et₂O. The organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give **4**.



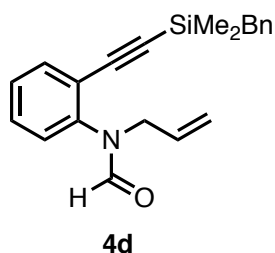
Following the general procedure A, **4b** (1.08 g, 4.18 mmol 46%) was prepared from 2-iodoaniline (2.00 g, 9.10 mmol) and trimethylsilylacetylene (1.5 ml, 11 mmol) after column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 8:1).

Colorless oil; ¹H-NMR (130 °C, DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 8.26 (1H, s), 7.53 (1H, d, *J* = 7.4 Hz), 7.46 (1H, dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz), 7.34 (2H, m), 5.81 (1H, br m), 5.17 (1H, d, *J* = 17 Hz), 5.08 (1H, d, *J* = 5 Hz), 4.37 (2H, d, *J* = 5.5 Hz), 0.24 (9H, s) ppm; ¹³C-NMR (70 °C, DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 161.7, 141.9, 132.63, 132.57, 129.8, 127.3, 127.2, 120.3, 117.2, 101.6, 99.5, 47.0, -0.7 ppm; HRMS (MALDI-TOF) calcd for $C_{15}H_{20}NOSi$ $[M+H]^+$ 258.1309, found 258.1307.; Anal calcd for $C_{15}H_{19}NOSi$: C, 69.99; H, 7.44; N, 5.44, found: C, 70.29; H, 7.46; N, 5.44.



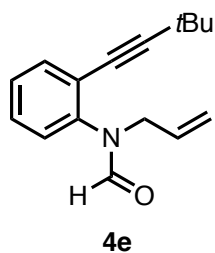
Following the general procedure A, **4c** (176 mg, 0.551 mmol 27%) was prepared from 2-iodoaniline (442 mg, 2.02 mmol) and dimethylphenylsilylacetylene (0.43 ml, 2.42 mmol) after column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 8:1).

Pale yellow oil; $^1\text{H-NMR}$ (130 °C, DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 8.13 (1H, s), 7.50-7.20 (9H, m), 5.62 (1H, br m), 4.99 (1H, d, J = 17.2 Hz) 4.90 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.21 (2H, br m), 0.32 (6H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (115 °C, DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 161.4, 141.7, 135.5, 132.9, 132.7, 132.3, 129.6, 128.9, 127.3, 127.2, 127.0, 120.1, 117.0, 102.9, 97.4, 46.8, -1.8. HRMS (MALDI-TOF) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NONaSi} [\text{M}+\text{Na}]^+$ 342.1285, found 342.1272.; Anal calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NOSi}$: C, 75.19; H, 6.63; N, 4.38, found: C, 75.45; H, 6.76; N, 4.58.



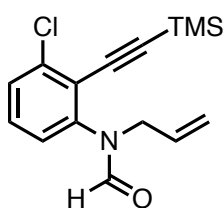
Following the general procedure A, **4d** (1.55 g, 4.64 mmol 70%) was prepared from 2-iodoaniline (1.44 g, 6.59 mmol) and benzyldimethylsilylacetylene⁶⁵ (1.38 g, 7.91 mmol) after column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 7:1).

Pale yellow oil; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.43 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 7.53 (1H, ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7 Hz), 7.43 (1H, ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7 Hz) 7.41-7.37 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.0), 7.25 (2H, d, J = 8.0), 5.93 (1H, ddd, J = 16.8, 10.3, 6.3 Hz), 5.31 (1H, dd, J = 16.8, 1.3 Hz), 5.25 (1H, dd, J = 10.3, 1.3 Hz), 4.55 (2H, d, J = 6.3 Hz), 2.43 (2H, s), 0.36 (6H, s) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 162.6, 142.1, 138.6, 133.7, 132.4, 129.6, 128.3, 128.2, 127.5, 127.5, 124.4, 121.6, 118.2, 102.2, 99.1, 48.2, 25.9, -2.3. HRMS (MALDI-TOF) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NOSi} [\text{M}+\text{H}]^+$ 334.1622, found 334.1621.



Following the general procedure A, **4e** (460 mg, 1.91 mmol 94%) was prepared from 2-iodoaniline (442 mg, 2.02 mmol) and 3,3-Dimethyl-1-butyne (0.30 ml, 2.4 mmol) after column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 8:1).

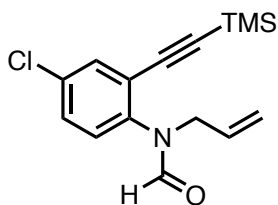
Pale yellow oil; ¹H-NMR (110 °C, DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 8.17 (1H, s), 7.40-7.25 (4H, m), 5.73 (1H, ddt, *J* = 16.6, 10.3, 5.7 Hz), 5.12 (1H, d, *J* = 16.6 Hz), 5.02 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 4.31 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 1.24 (9H, s); ¹³C-NMR (110 °C, DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ: 161.4, 141.1, 132.5, 132.0, 128.3, 127.0, 126.9, 121.3, 116.8, 103.2, 75.4, 46.8, 29.9, 27.2.; HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₆H₂₀NO [M+H]⁺ 242.1539, found 242.1539.



4h

Following the general procedure A, **4h** (483 mg, 1.66 mmol 42%) was prepared from 3-chloro-2-iodoaniline (1.00 g, 3.95 mmol) trimethylsilylacetylene (0.65 ml, 4.7 mmol) after column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 8:1).

Pale yellow oil; ¹H-NMR (130 °C, DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 8.28 (1H, s), 7.51 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.44 (1H, dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz), 7.34-7.32 (1H, br m), 5.81-5.79 (1H, br m), 5.19 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 5.10 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 4.36 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 0.26 (9H, s). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ: 162.3, 143.9, 135.6, 132.6, 130.6, 128.2, 126.3, 120.6, 117.9, 105.6, 98.3, 47.2, -0.5.; HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₅H₁₈ClNOSi [M+Na]⁺ 314.0738, found 314.0730.; Anal calcd for C₁₅H₁₈ClNOSi: C, 61.73; H, 6.22; N, 4.80, found: C, 61.79; H, 6.26; N, 4.80.

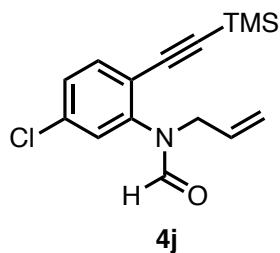


4i

Following the general procedure A, **4i** (112 mg, 0.384 mmol 17%) was prepared from 4-chloro-2-iodoaniline (573 mg, 2.26 mmol) trimethylsilylacetylene (0.38 ml, 2.7 mmol) after column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 8:1).

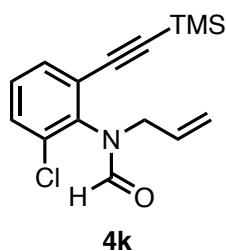
Colorless oil; ¹H-NMR (130 °C, DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 8.26 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.49 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.36 (1H, br m), 5.79 (1H, br m), 5.18 (1H, d, *J* = 17 Hz), 5.10 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 4.35 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 0.25 (9H, s) ppm; ¹³C-NMR (70 °C DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 161.6, 140.8, 132.3, 131.8, 131.5, 129.8, 129.0, 122.1, 117.5, 101.1, 100.1, 46.9, -0.9 ppm; HRMS (MALDI-TOF) calcd

for $C_{15}H_{19}ClNOSi$ $[M+H]^+$ 292.0919, found 292.0921.; Anal calcd for $C_{15}H_{18}ClNOSi$: C, 61.73; H, 6.22; N, 4.80, found: C, 61.95; H, 6.33; N, 4.78.



Following the general procedure A, **4j** (112 mg, 0.384 mmol 17%) was prepared from 5-chloro-2-iodoaniline (573 mg, 2.26 mmol) trimethylsilylacetylene (0.38 ml, 2.7 mmol) after column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 8:1).

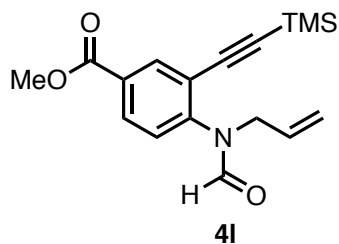
Colorless oil; 1H -NMR (130 °C, DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 9.32 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.38 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 18.0, 12.0 Hz), 5.66 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.53 (1H, d, J = 18.0 Hz), 2.16 (2H, s), 0.05 (9H, s) ppm; ^{13}C -NMR (70 °C, DMSO- d_6 , 125 MHz): δ 161.7, 143.2, 133.94, 133.92, 132.4, 127.3, 127.1, 119.1, 117.4, 100.7, 100.6, 46.8, -0.8 ppm; HRMS (MALDI-TOF) calcd for $C_{15}H_{19}ClNOSi$ $[M+H]^+$ 292.0919, found 292.0919.; Anal calcd for $C_{15}H_{18}ClNOSi$: C, 61.73; H, 6.22; N, 4.80, found: C, 61.86; H, 6.27; N, 4.91.



Following the general procedure A, **4k** (377 mg, 1.29 mmol 33%) was prepared from 6-chloro-2-iodoaniline (1.00 g, 3.95 mmol) trimethylsilylacetylene (0.65 ml, 4.7 mmol) after column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 8:1).

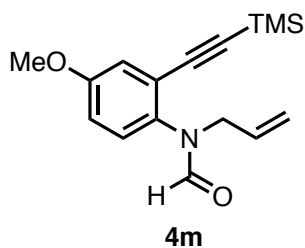
Colorless oil; 1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 8.38 (0.3H, s), 8.09 (0.7H, s), 7.65 (0.7H, dd, J = 8.0, 1.1 Hz), 7.59 (0.3H, dd, J = 8.0, 1.1 Hz), 7.55 (0.7H, dd, J = 8.0, 1.1 Hz), 7.50 (0.3H, dd, J = 8.0, 1.1 Hz), 7.43 (0.7H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 7.38 (0.3H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 5.94 (0.3H, ddt, J = 16.9, 9.7, 6.8 Hz), 5.84-5.76 (0.7H, ddt, J = 17.2, 10.3, 6.8 m), 5.18-5.04 (2H, m), 4.44 (0.7H, dd, J = 14.9, 6.8 Hz), 4.37 (0.3H, dd, J = 15.1, 6.8 Hz), 4.30 (0.3H, dd, J = 15.1, 6.8 Hz), 4.164 (0.7H, dd, J = 14.9, 6.8 Hz), 0.24 (3H, s), 0.23 (6H, s).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 161.9, 161.5, 138.7, 138.3, 133.1, 132.9, 132.8, 132.0, 131.3, 131.2, 130.6, 130.2, 129.6, 129.1, 124.8, 124.2, 118.6, 118.5, 100.90, 100.87, 100.5, 99.9, 51.1, 47.0, -0.8, -0.9.; HRMS (MALDI-TOF) calcd for $C_{15}H_{19}ClNOSi$ $[M+H]^+$ 292.0919, found 292.0918.; Anal calcd for $C_{15}H_{18}ClNOSi$: C, 61.73; H, 6.22; N, 4.80, found: C, 62.03; H, 6.39; N, 4.83.



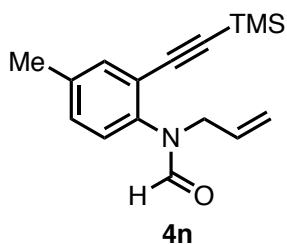
Following the general procedure A, **4l** (90 mg, 0.29 mmol 17%) was prepared from Methyl 4-amino-3-iodobenzoate (460 mg, 1.66 mmol) trimethylsilylacetylene (0.28 ml, 2.0 mmol) after column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 8:1).

Colorless plates; m.p.: 56-58 °C; (from *n*-hexane) ¹H-NMR (65 °C, DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 8.37 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.98 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.55 (1H, d, *J* = 8.6 Hz) 5.75 (1H, ddt, *J* = 16.9, 10.6, 5.2 Hz), 5.18 (1H, d, *J* = 16.9 Hz), 5.08 (1H, d, *J* = 10.6 Hz), 4.43 (2H, d, *J* = 5.2 Hz), 3.88 (3H, s), 0.23 (9H, s); ¹³C-NMR (65 °C, DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ: 164.0, 161.2, 145.2, 133.0, 131.8, 129.7, 127.7, 126.5, 119.4, 116.9, 100.14, 100.07, 51.6, 46.2, -1.3; HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₇H₂₂NO₃Si [M+H]⁺ 316.1363 found 316.1363.



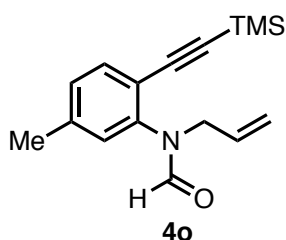
Following the general procedure A, **4m** (251 mg, 0.872 mmol 30%) was prepared from 2-iodo-4-methoxyaniline (735 mg, 2.95 mmol) trimethylsilylacetylene (0.49 ml, 3.5 mmol) after column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 8:1).

Pale yellow oil; ¹H-NMR (130 °C, DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ: 8.15 (1H, s), 7.25 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.04-7.01 (2H, br m), 5.79 (1H, br m), 5.16 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 5.08 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 4.29 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 3.81 (3H, s), 0.24 (9H, s); ¹³C-NMR (120 °C, DMSO-*d*₆) δ: 161.9, 157.9, 134.9, 132.7, 129.0, 121.8, 117.3, 116.6, 116.2, 101.5, 99.3, 55.4, 47.2, -0.7; HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₆H₂₂NO₂Si [M+H]⁺ 288.1414, found 288.1415; Anal calcd for C₁₆H₂₁NO₂Si: C, 66.86; H, 7.36; N, 4.87, found: C, 66.85; H, 7.49; N, 4.85.



Following the general procedure A, **4n** (611 mg, 2.25 mmol 55%) was prepared from 4-methyl-2-iodoaniline (1.00 g, 4.29 mmol) trimethylsilylacetylene (0.71 ml, 5.2 mmol) after column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 8:1).

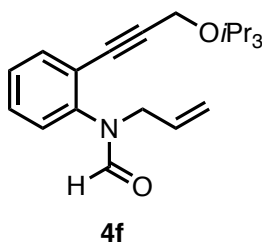
Pale yellow oil; ¹H-NMR (110 °C, DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 8.20 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.24 (2H, m), 5.77 (1H, br m), 5.16 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 5.06 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 4.33 (2H, d, *J* = 5.2 Hz), 2.31 (3H, s), 0.23 (9H, s); ¹³C-NMR (110 °C, DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ: 161.4, 139.2, 136.7, 132.7, 132.5, 130.1, 127.0, 120.2, 116.9, 101.5, 98.9, 46.8, 19.5, -1.0; HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₆H₂₂NOSi [M+H]⁺ 272.1465 found 272.1464.



Following the general procedure A, **4o** (421 mg, 1.55 mmol 36%) was prepared from 4-methyl-2-iodoaniline (1.00 g, 4.29 mmol) trimethylsilylacetylene (0.71 ml, 5.2 mmol) after column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 8:1).

Pale yellow oil; ¹H-NMR (110 °C, DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 8.23 (1H, s), 7.41 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.16 (2H, m), 5.78 (1H, br m), 5.18 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 5.07 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 4.36 (2H, d, *J* = 5.2 Hz), 2.35 (3H, s), 0.22 (9H, s); ¹³C-NMR (110 °C, DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ: 161.3, 141.6, 139.8, 132.5, 132.2, 127.6, 127.5, 117.3, 116.8, 101.6, 98.5, 46.8, 20.2, -1.0. HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₆H₂₂NOSi [M+H]⁺ 272.1465 found 272.1465.

Preparation of **4f**



A mixture of formic acid (0.23 ml, 6.1 mmol, 3.0 eq.) and acetic anhydride (0.69 ml, 7.3 mmol, 3.6 eq.) was stirred at 60 °C for 3 h. To the resulting mixture was added a solution of 2-iodoaniline (442 mg, 2.02 mmol, 1.0 eq.) in THF (20 ml, 0.1 M) at room temperature and the mixture was stirred for 1 h. Then the solvent was removed in reduced pressure. To the residue, toluene was added and removed in reduced pressure to give *N*-formyl-2-iodoaniline (500 mg, 2.02 mmol, quant.)

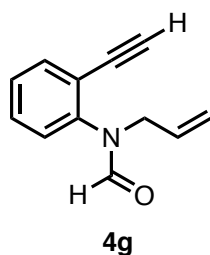
To a stirred solution of above *N*-formyl-2-iodoaniline (500 mg, 2.02 mmol 1.0 eq.) in a mixture of THF-*i*Pr₂NH (1:1) (20 ml, 0.1 M) were added 3-propyn-1-ol (0.14 ml, 2.4 mmol, 1.2 eq.), CuI (19

mg, 0.10 mmol, 5 mol%) and $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (28 mg, 0.040 mmol, 2 mol%). The mixture was stirred at 50 °C for 1 h. The mixture was filtered on celite pad and concentrated to remove the solvent.

To a stirred solution of above residue (2.02 mmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 were added Et_3N (0.42 ml, 3.0 mmol, 1.5 eq.) and triisopropylsilyl chloride (0.52 ml, 2.4 mmol, 1.2 eq.). The mixture was refluxed for 6 h. To the resulting mixture were added additional Et_3N (0.42 ml, 3.0 mmol, 1.5 eq.) and triisopropylsilyl chloride (0.52 ml, 2.43 mmol, 1.2 eq.). The mixture was refluxed for 12 h. To the mixture, was added of sat. NaHCO_3 aq. The organic compounds were extracted with CH_2Cl_2 . The organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/ AcOEt = 1:2) to give (329 mg, 0.992 mmol, 49% (2 steps)). To a stirred solution of *N*-(2-(3-((triisopropylsilyl)oxy)prop-1-yn-1-yl)phenyl)formamide (329 mg, 0.992 mmol, 1.0 eq.) in THF (10 ml, 0.1 M) were added NaH (52 mg, 1.3 mmol, 1.3 eq.) and allyl bromide (0.17 ml, 2.0 mmol, 2.0 eq.). The mixture was stirred at 50 °C for 1.5 h. To the mixture, was added of sat. NH_4Cl aq. The organic compounds were extracted with Et_2O . The organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/ AcOEt = 4:1) to give **4f** (315 mg, 0.846 mmol 42%).

Pale yellow oil $^1\text{H-NMR}$ (115 °C, DMSO-d_6 , 500 MHz) δ : 8.24 (1H, s), 7.55-7.30 (4H, m) 5.77 (1H, br m), 5.14 (1H, d, J = 17.2 Hz), 5.06 (1H, d, J = 9.7 Hz), 4.64 (2H, s), 4.38 (2H, br m), 1.11-1.06 (21H, m).; $^{13}\text{C-NMR}$ (115 °C, DMSO-d_6 , 125 MHz) δ : 161.2, 141.1, 132.6, 132.4, 129.1, 127.3, 127.0, 120.2 116.9, 92.9, 80.4, 51.5, 46.7, 17.1, 11.1.; HRMS (MALDI-TOF) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{NaSi}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 394.2173, found 394.2172.

Preparation of **4g**



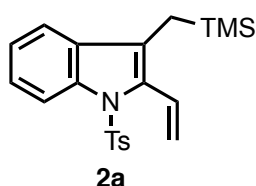
To a stirred solution of **4b** (91 mg, 0.35 mmol) in THF (3.5 mL) was added *n*- Bu_4NF (0.42 ml, 0.42 mmol, 1.0 M in THF). The mixture was stirred at 0 °C for 0.5 h. To the mixture, was added of sat. NH_4Cl aq. The organic compounds were extracted with Et_2O . The organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/ AcOEt = 4:1) to give **4g** (63 mg, 0.85 mmol 96%).

Pale yellow oil $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.31 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 7.4, 1.7 Hz), 7.40 (1H, ddd J = 7.7, 7.4, 1.7 Hz), 7.31 (1H, ddd, J = 7.4, 7.4, 1.1 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 7.7, 1.1 Hz),

5.86-5.79 (1H, ddt, $J = 16.9, 10.3, 3.9$ Hz), 5.15 (1H, dd, $J = 16.9, 1.4$ Hz), 5.10 (1H, dd, $J = 10.3, 1.4$ Hz), 4.43 (2H, d, $J = 3.9$ Hz), 3.30 (1H, s); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 162.6, 142.2, 134.0, 132.3, 129.8, 127.6, 127.6, 120.7, 118.3, 82.8, 79.8, 48.2; HRMS (MALDI-TOF) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO} [\text{M}+\text{H}]^+$ 186.0913, found 186.0914.

General procedure B: One-pot isomerization/cycloisomerization/aromatization of **4** to **2**

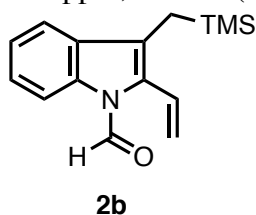
To a stirred solution of **4** (1.0 eq.) in degassed *p*-xylene (0.0125 M) was added $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (10 mol%) under an Ar atmosphere and the mixture was stirred at 100 °C for 1 h. The reaction mixture was added vinyloxytrimethylsilane (1.0 eq.) and Grubbs II (10 mol%) at room temperature. The mixture was refluxed until TLC showed complete consumption of the isomerization product, or for 3 h. Then to the reaction mixture was added (+)-CSA (20 mol%) and the mixture was refluxed until TLC showed complete consumption of the cycloisomerization product. The reaction mixture was concentrated in vacuo to remove the solvent, and the obtained residue was purified by flash column chromatography on silica gel to give **2**.



Following the general procedure B, **2a** (7.4 mg, 0.019 mmol 41%) was obtained from **4a** (18 mg 0.047 mmol), $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (4.5 mg, 0.0047 mmol), Grubbs 2nd catalyst (4.0 mg, 0.0047 mmol), trimethyl(vinyloxy)silane (7 μl , 0.05 mmol), (+)-10-canphorsulfonic acid (0.9 mg, 0.004 mmol).

reaction time in cyclization = 3 h. and in aromatization = 1 h. after column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 20:1).

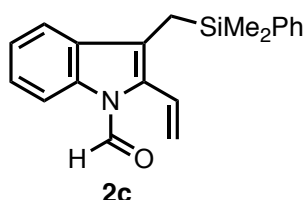
Colorless needles; m.p.: 77-81 °C (from *n*-hexane); ^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.20 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.32-7.06 (6H, m), 5.53 (1H, dd, $J = 11.7, 1.7$ Hz), 5.37 (1H, dd, $J = 17.9, 1.7$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.18 (2H, s), -0.13 (9H, s) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 144.3, 136.8, 134.6, 132.2, 132.0, 129.2, 128.6, 126.6, 125.1, 123.6, 123.4, 119.7, 117.8, 115.9, 21.4, 14.5, -0.8 ppm; HRMS (MALDI-TOF) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{NaSiS} [\text{M}+\text{Na}]^+$ 406.1267, found 406.1253.



Following the general procedure B, **2b** (14 mg, 0.055 mmol 92%) was obtained from **4b** (16 mg 0.060 mmol), RuHCl(CO)(PPh₃)₃ (5.7 mg, 0.0060 mmol), Grubbs 2nd catalyst (5.1 mg, 0.0060 mmol), trimethyl(vinyloxy)silane (9 µl, 0.06 mmol), (+)-10-canphorsulfonic acid (2.8 mg, 0.012 mmol).

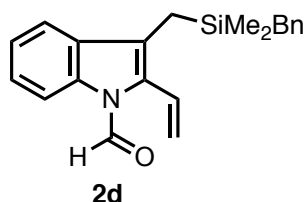
reaction time in cyclization = 0.5 h. and in aromatization = 1 h. after column chromatography on silica gel (n-hexane/AcOEt = 25:1).

Pale yellow oil; ¹H-NMR (55 °C, CDCl₃, 500 MHz): δ 9.37 (1H, s), 8.37 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.43 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.35 (1H, dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz), 7.29 (1H, dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz), 6.82 (1H, dd, *J* = 17.5, 11.5 Hz), 5.62 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 5.51 (1H, d, *J* = 17.5 Hz), 2.22 (2H, s), 0.05 (9H, s) ppm; ¹³C-NMR (55 °C, CDCl₃, 125 MHz): δ 159.4, 135.4, 131.0, 130.2, 125.6, 125.5, 124.1, 121.7, 120.2, 119.6, 115.7, 14.3, -0.6 ppm; HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₅H₂₀NOSi [M+H]⁺ 258.1309, found 258.1307.; Anal calcd for C₁₅H₁₉NOSi: C, 69.99; H, 7.44; N, 5.44, found: C, 70.31; H, 7.55; N, 5.40.



Following the general procedure B, **2c** (171 mg, 0.535 mmol 83%) was obtained from **4c** (206 mg 0.646 mmol), RuHCl(CO)(PPh₃)₃ (62 mg, 0.065 mmol), Grubbs 2nd catalyst (55 mg, 0.065 mmol), trimethyl(vinyloxy)silane (96 µl, 0.65 mmol), (+)-10-canphorsulfonic acid (30 mg, 0.13 mmol). reaction time in cyclization = 0.5 h. and in aromatization = 1 h. after column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 25:1).

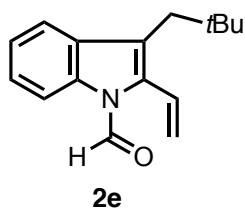
Pale yellow oil; ¹H-NMR (55 °C, CDCl₃, 400 MHz) δ: 9.25 (1H, s), 8.31 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.40-7.14 (8H, m), 6.54 (1H, dd, *J* = 17.9, 11.9 Hz), 5.43 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 5.29 (1H, d, *J* = 17.9 Hz), 2.35 (2H, s), 0.25 (6H, s); ¹³C-NMR (55 °C, CDCl₃, 100 MHz) δ: 159.3, 138.3, 135.3, 133.6, 130.9, 130.6, 129.3, 127.9, 125.5, 125.2, 124.0, 120.7, 120.4, 119.7, 115.6, 14.0, -2.4.; HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₂₀H₂₁NONaSi [M+Na]⁺ 342.1285, found 342.1289.; Anal calcd for C₂₀H₂₁NOSi: C, 75.19; H, 6.63; N, 4.38, found: C, 75.24; H, 6.59; N, 4.49.



Following the general procedure B, **2d** (29 mg, 0.085 mmol 89%) was obtained from **4d** (32 mg 0.97 mmol), RuHCl(CO)(PPh₃)₃ (9.2 mg, 0.0097 mmol), Grubbs 2nd catalyst (8.2 mg, 0.0097 mmol), trimethyl(vinyloxy)silane (14 µl, 0.097 mmol), (+)-10-canphorsulfonic acid (4.5 mg, 0.019 mmol).

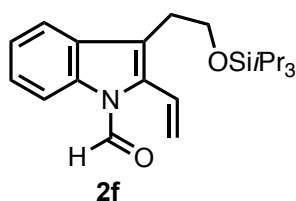
reaction time in cyclization = 3 h. and in aromatization = 1 h. after column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 25:1).

Pale yellow oil; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 9.37 (1H, s), 8.41 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.40-7.01 (8H, m), 6.76 (1H, dd, *J* = 17.8, 11.8 Hz), 5.60 (1H, dd, *J* = 11.8, 1.0 Hz), 5.45 (1H, dd, *J* = 17.8, 1.0 Hz), 2.26 (2H, s), 2.20 (2H, s), 0.00 (6H, s).; ¹³C-NMR (70 °C, DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ: 159.7, 139.1, 134.2, 130.2, 130.1, 127.75, 127.66, 125.0, 124.8, 123.7, 123.5, 119.8, 119.6, 119.3, 114.4, 25.1, 11.6, -3.0. HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₂₁H₂₄NOSi [M+H]⁺ 334.1622, found 334.1622.



Following the general procedure B, **2e** (38 mg, 0.16 mmol 70%) was obtained from **4e** (54 mg 0.22 mmol), RuHCl(CO)(PPh₃)₃ (21 mg, 0.022 mmol), Grubbs 2nd catalyst (19 mg, 0.022 mmol), trimethyl(vinyloxy)silane (33 μl, 0.22 mmol), (+)-10-canphorsulfonic acid (52 mg, 0.22 mmol). reaction time in cyclization = 3 h. and in aromatization = 4 h. after column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 25:1).

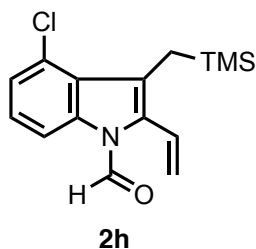
Pale yellow oil; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 9.39 (1H, s), 8.44 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.55 (1H, dd, *J* = 7.7 Hz, 1.1 Hz), 7.33 (1H, ddd, *J* = 7.7, 7.4, 1.1 Hz), 7.31 (1H, ddd, *J* = 7.7, 7.4, 1.1 Hz), 6.84 (1H, dd, *J* = 17.6, 12.2 Hz), 5.70 (1H, d, *J* = 12.2 Hz), 5.49 (1H, d, *J* = 17.6 Hz), 2.67 (2H, s), 0.99 (9H, s).; ¹³C-NMR (55 °C, CDCl₃, 125 MHz) δ: 160.0, 135.3, 133.9, 131.7, 126.1, 125.3, 124.1, 122.1, 121.0, 120.4, 115.8, 37.3, 34.1, 30.4. HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₆H₂₀NO [M+H]⁺ 242.1539, found 242.1530.



Following the general procedure B, **2f** (16 mg, 0.043 mmol 24%) was obtained from **4f** (66 mg 0.18 mmol), RuHCl(CO)(PPh₃)₃ (17 mg, 0.018 mmol), Grubbs 2nd catalyst (15 mg, 0.018 mmol), trimethyl(vinyloxy)silane (27 μl, 0.18 mmol), (+)-10-canphorsulfonic acid (42 mg, 0.18 mmol). reaction time in cyclization = 2 h. and in aromatization = 4 h. after column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 20:1).

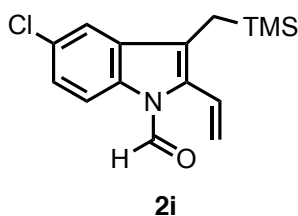
Colorless oil; m.p.: 53 °C; ¹H-NMR (40 °C, CDCl₃, 500 MHz) δ: 9.33 (1H, s), 8.34 (1H, d, *J* = 7 Hz), 7.55 (1H, d, *J* = 7 Hz), 7.34 (1H, t, *J* = 7 Hz), 7.30 (1H, t, *J* = 7 Hz), 6.85 (1H, dd, *J* = 17, 12 Hz), 5.68 (1H, d, *J* = 12 Hz), 5.67 (1H, d, *J* = 17 Hz), 3.95 (2H, t, *J* = 7 Hz), 3.02 (2H, t, *J* = 7 Hz), 1.09-0.98 (21H, m); ¹³C-NMR (75 °C, DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 159.7, 134.0, 133.6, 130.1, 124.8,

124.6, 123.6, 121.4, 119.0, 118.1, 114.3, 62.3, 27.3, 17.3, 11.1.; HRMS (MALDI-TOF) calcd for $C_{22}H_{33}NO_2Si [M]^+$ 371.2275, found 371.2274.



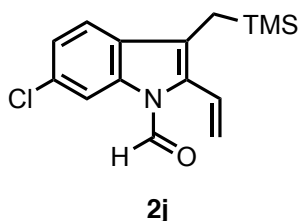
Following the general procedure B, **2h** (35 mg, 0.12 mmol 60%) was obtained from **4h** (58 mg 0.20 mmol), $RuHCl(CO)(PPh_3)_3$ (19 mg, 0.020 mmol), Grubbs 2nd catalyst (17 mg, 0.020 mmol), trimethyl(vinyloxy)silane (30 μ l, 0.20 mmol), (+)-10-canphorsulfonic acid (9.2 mg, 0.040 mmol). reaction time in cyclization = 3 h. and in aromatization = 12 h. after column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 25:1).

Colorless plates; m.p.: 52-54 °C (from *n*-hexane); 1H -NMR (55 °C, $CDCl_3$, 500 MHz) δ : 9.37 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.28-7.24 (2H, m), 6.79 (1H, dd, J = 17.8, 12.0 Hz), 5.73 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.54 (1H, d, J = 17.8 Hz), 2.62 (2H, s), 0.07 (9H, s).; ^{13}C -NMR (55 °C, $CDCl_3$, 500 MHz) δ : 159.6, 136.9, 131.2, 127.3, 126.9, 126.1, 125.9, 125.3, 121.9, 121.6, 114.6, 14.9, -0.7.; HRMS (MALDI-TOF) calcd for $C_{15}H_{19}ClNOSi [M+H]^+$ 292.0919, found 292.0917.; Anal calcd for $C_{15}H_{18}ClNOSi$: C, 61.73; H, 6.22; N, 4.80, found: C, 61.75; H, 6.41; N, 4.90.



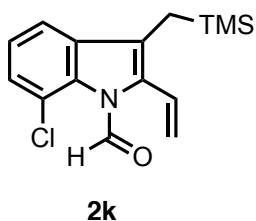
Following the general procedure B, **2i** (40 mg, 0.14 mmol 73%) was obtained from **4i** (55 mg 0.19 mmol), $RuHCl(CO)(PPh_3)_3$ (18 mg, 0.019 mmol), Grubbs 2nd catalyst (16 mg, 0.019 mmol), trimethyl(vinyloxy)silane (28 μ l, 0.19 mmol), (+)-10-canphorsulfonic acid (8.7 mg, 0.037 mmol). reaction time in cyclization = 3 h. and in aromatization = 6 h. after column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 40:1).

Colorless needles; m.p.: 75-76 °C (from *n*-hexane); 1H -NMR (55 °C, $CDCl_3$, 500 MHz): δ 9.32 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.38 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 18.0, 12.0 Hz), 5.66 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.53 (1H, d, J = 18.0 Hz), 2.16 (2H, s), 0.05 (9H, s) ppm; ^{13}C -NMR (55 °C, $CDCl_3$, 125 MHz): δ 159.3, 133.7, 132.6, 131.6, 130.0, 125.8, 125.2, 121.4, 121.0, 119.5, 117.0, 14.4, -0.5 ppm; HRMS (MALDI-TOF) calcd for $C_{15}H_{19}ClNOSi [M+H]^+$ 292.0919, found 292.0916.; Anal calcd for $C_{15}H_{18}ClNOSi$: C, 61.73; H, 6.22; N, 4.80, found: C, 62.08; H, 6.43; N, 4.65.



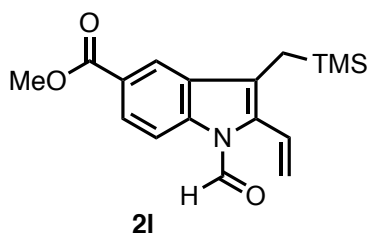
Following the general procedure B, **2j** (34 mg, 0.12 mmol 85%) was obtained from **4j** (40 mg 0.14 mmol), RuHCl(CO)(PPh₃)₃ (13 mg, 0.014 mmol), Grubbs 2nd catalyst (12 mg, 0.014 mmol), trimethyl(vinyloxy)silane (22 μ l, 0.14 mmol), (+)-10-canphorsulfonic acid (6.3 mg, 0.027 mmol). reaction time in cyclization = 2.5 h. and in aromatization = 6 h. after column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 40:1).

Colorless needles; m.p.: 65-67 °C; ¹H-NMR (55 °C, CDCl₃, 500 MHz): δ 9.32 (1H, s), 8.48 (1H, s), 7.32 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.27 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz), 6.77 (1H, dd, *J* = 17.5, 11.8 Hz), 5.64 (1H, d, *J* = 11.8 Hz), 5.51 (1H, d, *J* = 17.5 Hz), 2.18 (2H, s), 0.04 (9H, s) ppm; ¹³C-NMR (55 °C, CDCl₃, 125 MHz): δ 159.4, 135.7, 131.7, 130.9, 129.7, 125.3, 124.8, 121.4, 120.9, 120.4, 116.3, 14.5, -0.5 ppm; HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₅H₁₉ClNOSi [M+H]⁺ 292.0919, found 292.0917.; Anal calcd for C₁₅H₁₈ClNOSi: C, 61.73; H, 6.22; N, 4.80, found: C, 61.92; H, 6.49; N, 4.73.



Following the general procedure B, **2k** (23 mg, 0.078 mmol 62%) was obtained from **4k** (37 mg 0.13 mmol), RuHCl(CO)(PPh₃)₃ (12 mg, 0.013 mmol), Grubbs 2nd catalyst (11 mg, 0.013 mmol), trimethyl(vinyloxy)silane (19 μ l, 0.13 mmol), (+)-10-canphorsulfonic acid (12 mg, 0.050 mmol) reaction time in cyclization = 3 h. and in aromatization = 12 h. after column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 25:1).

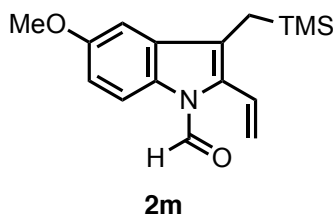
Colorless plates; m.p.: 56-57 °C(from *n*-hexane); ¹H-NMR (55 °C, CDCl₃, 500 MHz): 10.44 (1H, s), 7.37 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.32 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.19 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.15 (1H, dd, *J* = 17.8, 11.2 Hz), 5.52 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 5.49 (1H, d, *J* = 17.8 Hz), 2.27 (2H, s), 0.03 (9H, s).; ¹³C-NMR (55 °C, CDCl₃, 125 MHz) δ : 159.9, 134.5, 133.0, 131.6, 129.0, 127.1, 124.0, 121.6, 119.2, 118.1, 117.9, 14.1, -0.3. HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₅H₁₉ClNOSi [M+H]⁺ 292.0919, found 292.0918.; Anal calcd for C₁₅H₁₈ClNOSi: C, 61.73; H, 6.22; N, 4.80, found: C, 61.85; H, 6.44; N, 4.74.



Following the general procedure B, **2l** (8.3 mg, 0.026 mmol 64%) was obtained from **4l** (13 mg 0.041 mmol), RuHCl(CO)(PPh₃)₃ (3.9 mg, 0.0041 mmol), Grubbs 2nd catalyst (3.5 mg, 0.0041 mmol), trimethyl(vinyloxy)silane (6 µl, 0.04 mmol), (+)-10-canphorsulfonic acid (1.9 mg 0.0082 mmol)

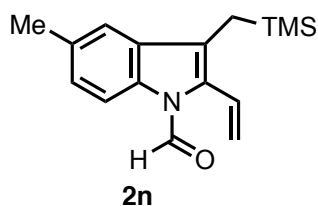
reaction time in cyclization = 3 h. and in aromatization = 1 h. after column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 25:1).

Yellow oil; ¹H-NMR (50 °C, CDCl₃, 400 MHz) δ: 9.37 (1H, s), 8.40 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.16 (1H, s), 8.04 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz), 6.81 (1H, dd, *J* = 17.9, 11.7 Hz), 5.67 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 5.55 (1H, d, *J* = 17.9 Hz), 3.96 (3H, s), 2.25 (2H, s), 0.05 (9H, s).; ¹³C-NMR (50 °C, CDCl₃, 100 MHz) δ: 167.5, 159.7, 138.2, 131.6, 131.2, 127.2, 126.5, 125.4, 122.13, 122.05, 121.4, 115.6, 52.4, 14.6, -0.4.; HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₇H₂₂NO₃Si [M+H]⁺ 316.1363 found 316.1363.



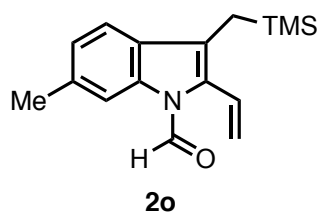
Following the general procedure B, **2m** (37 mg, 0.13 mmol 81%) was obtained from **4m** (45 mg 0.16 mmol), RuHCl(CO)(PPh₃)₃ (15 mg, 0.016 mmol), Grubbs 2nd catalyst (13 mg, 0.016 mmol), trimethyl(vinyloxy)silane (24 µl, 0.16 mmol), (+)-10-canphorsulfonic acid (7.3 mg, 0.032 mmol). reaction time in cyclization = 2.5 h. and in aromatization = 1 h. after column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 25:1).

Colorless needles; m.p.: 50-52 °C (from *n*-hexane); ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 9.31 (1H, s), 8.33 (1H, br s), 6.97 (1H, dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz), 6.89 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 6.80 (1H, br m), 5.64 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 5.51 (1H, d, *J* = 17.8 Hz), 3.89 (3H, s), 2.19 (2H, s), 0.07 (9H, s).; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 159.5, 157.0, 132.2, 131.1, 130.0, 125.3, 125.3, 121.7, 120.6, 113.5, 103.2, 55.9, 14.5, -0.4.; HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₆H₂₂NO₂Si [M+H]⁺ 288.1414, found 288.1413.; Anal calcd for C₁₆H₂₁NO₂Si: C, 66.86; H, 7.36; N, 4.87, found: C, 67.06; H, 7.57; N, 4.80.



Following the general procedure B, **2n** (50 mg, 0.18 mmol 75%) was obtained from **4n** (66 mg 0.24 mmol), RuHCl(CO)(PPh₃)₃ (23 mg, 0.024 mmol), Grubbs 2nd catalyst (20 mg, 0.024 mmol), trimethyl(vinyloxy)silane (36 μ l, 0.24 mmol), (+)-10-canphorsulfonic acid (11 mg, 0.048 mmol). reaction time in cyclization = 3 h. and in aromatization = 1 h. after column chromatography on silica gel (n-hexane/AcOEt = 25:1).

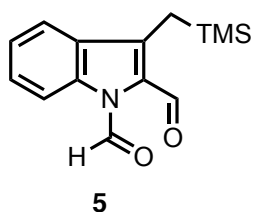
Colorless needles; m.p.: 63-65 °C (from *n*-hexane); ¹H-NMR (55 °C, CDCl₃, 500 MHz) δ : 9.33 (1H, s), 8.24 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.21 (1H, s), 7.16 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.80 (1H, dd, *J* = 17.8, 11.8 Hz), 5.59 (1H, d, *J* = 11.8 Hz), 5.49 (1H, d, *J* = 17.8 Hz), 2.46 (3H, s), 2.19 (2H, s), 0.06 (9H, s).; ¹³C-NMR (55 °C, CDCl₃, 125 MHz) δ : 159.1, 133.6, 133.5, 131.2, 130.3, 126.7, 125.5, 121.5, 119.8, 119.6, 115.3, 21.5, 14.3, -0.7. HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₆H₂₂NOSi [M+H]⁺ 272.1465 found 272.1464.



Following the general procedure B, **2o** (53 mg, 0.19 mmol 78%) was obtained from **4o** (68 mg 0.25 mmol), RuHCl(CO)(PPh₃)₃ (24 mg, 0.025 mmol), Grubbs 2nd catalyst (21 mg, 0.025 mmol), trimethyl(vinyloxy)silane (37 μ l, 0.25 mmol), (+)-10-canphorsulfonic acid (12 mg, 0.050 mmol). reaction time in cyclization = 3 h. and in aromatization = 1 h. after column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 25:1).

Pale yellow oil; ¹H-NMR (55 °C, CDCl₃, 500 MHz): δ : 9.35 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.30 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.12 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.80 (1H, dd, *J* = 17.8, 12.0 Hz), 5.58 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 5.47 (1H, d, *J* = 17.8 Hz), 2.49 (3H, s), 2.19 (2H, s), 0.05 (9H, s).; ¹³C-NMR (55 °C, CDCl₃, 125 MHz) δ : 159.4, 135.8, 135.7, 129.6, 128.8, 125.5, 125.4, 121.7, 119.4, 119.2, 116.0, 21.8, 14.4, -0.7. HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₆H₂₂NOSi [M+H]⁺ 272.1465 found 272.1460.

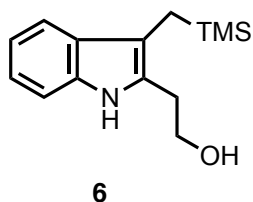
Preparation of 5



To a solution of **2b** (16 mg, 0.063 mmol) and 2,6-lutidine (14 mg, 0.13 mmol) in a mixture of H₂O (0.30 ml) and 1,4-dioxane (0.90 mL) was added potassium osmate(VI) dihydrate (1 mg, 0.003 mmol) and sodium periodate (54 mg, 0.25 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 1 h. The

mixture was diluted with EtOAc and the organic layer was washed with sat. Na₂S₂O₃ aq. and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The obtained residue was purified by column chromatography on silica gel *n*-hexane/AcOEt = 8:1) to give **5** (12 mg, 0.045 mmol, 71%). Colorless crystal; m.p. 102-103 °C (from CH₂Cl₂/*n*-hexane); ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 10.26 (1H, s), 10.05 (1H, s), 8.53 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.62 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.57 (1H, ddd, *J* = 7.9, 7.9, 1.1 Hz), 7.37 (1H, ddd, *J* = 7.9, 7.9, 1.1 Hz), 2.60 (2H, s), 0.08 (9H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 180.4, 161.8, 141.1, 137.2, 131.1, 129.1, 128.8, 124.8, 121.9, 117.7, 15.7, -1.1.; HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₄H₁₇NO₂NaSi [M+Na]⁺ 282.0921, found 282.0920.; Anal calcd for C₁₄H₁₇NO₂Si: C, 64.83; H, 6.61; N, 5.40, found: C, 64.62; H, 6.86; N, 5.27.

Preparation of **6**

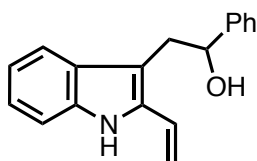


To a stirred solution of **2b** (28 mg, 0.11 mmol) in a mixture of THF (0.55 ml) and H₂O (0.55 mL) was added dropwise a solution of 1M NaOH aq. (0.16 mL, 0.16 mmol,) at 0 °C. The mixture was stirred at ambient temperature for 2 h, and then sat. NH₄Cl aq. was added. The mixture was diluted with AcOEt and washed with water and brine. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. To the residue, toluene was added and removed in reduced pressure to give 2-vinyl-3-[(trimethylsilyl)methyl]indole.

To a stirred solution of above 2-vinyl-3-[(trimethylsilyl)methyl]indole in anhydrous THF (1.1 ml, 0.1 M) was added Cy₂BH (48 mg, 0.27 mmol, 2.5 eq.) at room temperature. The mixture stirred at 50 °C for 2 h. After cooling, H₂O (1.1 ml), 1M NaOH (1.1 ml), 30% H₂O₂ (1.1 ml) was added at 0 °C. After stirred at room temperature for 0.5 h., to the mixture was added sat. Na₂S₂O₃ aq. The mixture was diluted with AcOEt and washed with water and brine. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The obtained residue was purified by column chromatography on silica gel *n*-hexane/AcOEt = 2:1) to give **6** (22 mg, 0.089 mmol, 83%).

Colorless oil; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 10.47 (1H, br s), 7.29 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.20 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.94 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 6.87 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 4.77 (1H, br m), 3.66 (2H, dt, *J* = 12.4, 7.3 Hz), 2.78 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.02 (2H, s), -0.04 (9H, s).; ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 135.4, 131.3, 128.2, 119.8, 118.1, 117.5, 110.3, 107.7, 60.5, 29.9, 12.8, -1.0.; HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₄H₂₁NOSi [M]⁺ 247.1387, found 247.1387.

Preparation of **7**

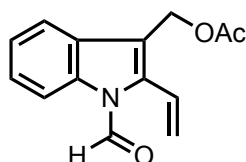


7

To a stirred solution of **2b** (27 mg, 0.11 mmol) in anhydrous DMF (0.43 mL) was added MS 4A (55 mg 200 w%), benzaldehyde (34 mg, 0.32 mmol) and *n*-Bu₄NF (11 μl, 0.011 mmol, 1.0 M in THF). The resulting mixture was stirred at 80 °C for 6 h, and then 1M NaOH (0.16 mL) was added at room temperature. After stirred for 0.5 h, the mixture was added sat. NH₄Cl aq. The organic compounds were extracted with Et₂O. The organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 4:1) to give **7** (23 mg, 0.086 mmol 81%).

Pale yellow oil; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 8.13 (1H, br s), 7.57 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 7.43-7.27 (6H, m), 7.20 (1H, ddd, *J* = 10.3, 8.6, 1.2 Hz), 7.10 (1H, ddd, *J* = 10.3, 8.6, 1.2 Hz), 6.76 (1H, dd, *J* = 17.8, 11.5, Hz), 5.48 (1H, d, *J* = 17.8 Hz), 5.24 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 4.96 (1H, dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz), 3.17 (2H, ddd, 14.3, 8.6, 4.6); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 143.9, 136.2, 133.8, 128.9, 128.4, 127.5, 125.7, 125.3, 123.3, 119.8, 119.1, 111.7, 111.6, 110.7, 74.4, 34.9; HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₈H₁₇NONa [M+Na]⁺ 286.1202, found 286.1201.

Preparation of **8**



8

To a stirred solution of **2c** (12 mg, 0.039 mmol) in AcOH (0.40 ml, 0.1 M) was added KBr (6 mg 0.05 mmol, 1.2 eq.), NaOAc (10 mg, 0.12 mmol), and 1N AcOOH (0.24 ml, 0.24 mmol 6 eq.) at 16 °C. The mixture was stirred at 25 °C for 3 h, and then sat. Na₂S₂O₃ aq. was added. The mixture was diluted with Et₂O and washed with water and brine. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The obtained residue was purified by column chromatography on silica gel *n*-hexane/AcOEt = 6:1) to give **8** (4.4 mg, 0.018 mmol, 47%).

Colorless needles; m.p.: 81-84 °C (from *n*-hexane); ¹H-NMR (40 °C, DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 9.44 (1H, s), 8.27 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.71 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.41-7.33 (2H, m), 7.13 (1H, dd, *J* = 17.6, 11.6 Hz), 5.79 (1H, dd, *J* = 11.6, 1.3 Hz), 5.72 (1H, dd, *J* = 17.6, 1.3 Hz), 5.25 (2H, s), 2.04 (3H, s); ¹³C-NMR (40 °C, DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 170.1, 160.4, 136.7, 133.9, 129.1, 125.4, 124.2, 124.1,

123.9, 119.5, 115.0, 114.6, 56.4, 20.5.; HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₄H₁₃NO₃ [M]⁺ 243.0890, found 243.0890.

第二章の実験

Preparation of known compounds 9a, 9c, 9d, 9g, 9h, 9m, 9o and 12

Please see reference [16]

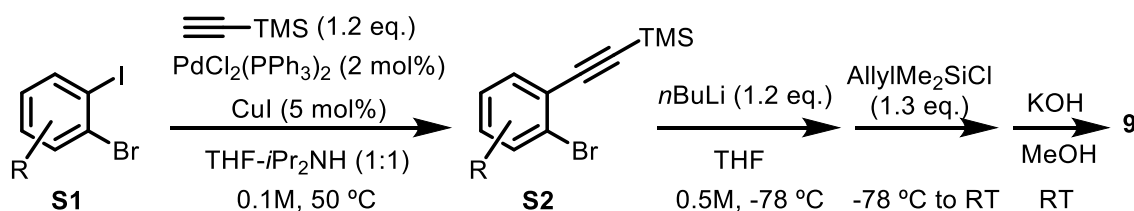
Preparation of known compounds 9l

Please see reference [66]

Preparation of 9

Preparation of **9b**, **9e**, **9f**, **9l**, **9j**, **9k**

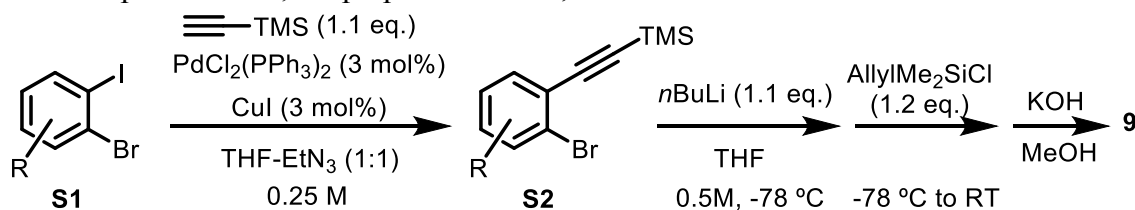
General procedure C; for preparation of **9b**, **9f**, **9j**, **9k**



To a solution of compound **S1**, PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mol %) and CuI (5 mol%) in a mixture of THF and *i*Pr₂NH (1:1, 0.1 M) was added trimethylsilylacetylene (1.2 eq.) at room temperature. After the mixture was stirred at 50 °C for 2 h, the mixture was filtered through a celite pad and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography on silica gel to give above compound **S2**.

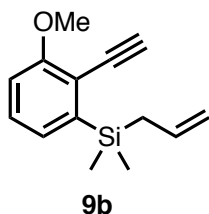
To a solution of compound **S2** in THF (0.5 M) was dropwisely added *n*-BuLi (1.2 eq.) at -78 °C, After the mixture was stirred at -78 °C for 1 h, allyldimethylchlorosilane (1.3 eq.) was dropwisely added to the mixture. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h, and warmed to room temperature. After then, saturated KOH in MeOH (0.5 M) was added to the reaction mixture and the whole was stirred at room temperature for 10 min. The mixture was diluted with H₂O and organic compounds were extracted with Et₂O. The organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was evaporated. The residue was subjected to column chromatography on silica gel to give allyl(2-ethynylphenyl)dimethylsilane compound **9**.

General procedure D; for preparation of **9e**, **9l**



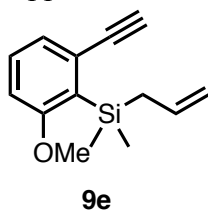
To a solution of above compound **S1**, PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mol %) and CuI (3 mol%) in a mixture of Et₃N and THF (1:1, 0.25 M) was added trimethylsilylacetylene (1.1 eq.) at room temperature. After the mixture was stirred for 2 h, the mixture was filtered through a celite pad and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography on silica gel to give above compound **S2**.

To a solution of above compound **S2** in THF (0.5 M) was dropwisely added *n*-BuLi (1.1 eq.) at -78 °C. After the mixture was stirred at -78 °C for 1 h, allylchlorodimethylsilane (1.2 eq.) was dropwisely added to the mixture. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h, and warmed to room temperature. After then, saturated KOH in MeOH (0.5 M) was added to the reaction mixture and the whole was stirred at room temperature for 10 min. The mixture was diluted with H₂O and organic compounds were extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was evaporated. The residue was subjected to column chromatography on silica gel to give allyl(2-ethynylphenyl)dimethylsilane compound **9**.



9b (46 mg, 0.20 mmol, 15%) was prepared from 1-bromo-2-iodo-3-methoxybenzene⁶⁷ (418 mg, 1.34 mmol) by general procedure C.

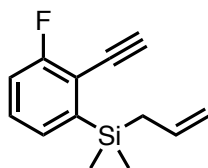
Pale yellow oil; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 7.30 (1H, dd, *J* = 8.0, 7.7 Hz), 7.06 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 6.91 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 5.82-5.74 (1H, brm), 4.88 (1H, dt, *J* = 18.5, 1.4 Hz), 4.82 (1H, dt, *J* = 10.3, 1.4 Hz), 3.90 (3H, s), 3.52 (1H, s), 1.98 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 0.38 (6H, s) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 161.2, 143.9, 135.0, 129.4, 126.6, 116.0, 113.5, 111.5, 85.3, 81.3, 55.9, 22.9, -3.1 ppm; HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₄H₁₉OSi [M+H]⁺ 231.1200, found 231.1200.



9e (171 mg, 0.741 mmol, 80%) was prepared from 2-bromo-1-iodo-3-methoxybenzene⁶⁸ (289 mg, 0.922 mmol) by general procedure D.

Pale yellow oil; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.24 (1H, dd, *J* = 8.2, 7.8 Hz), 7.14 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz), 6.80 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz), 5.81 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.1, 8.1 Hz), 4.85 (1H, ddd, *J* = 17.0, 1.1, 0.9 Hz), 4.80 (1H, ddd, *J* = 10.1, 1.1, 0.9 Hz), 3.75 (3H, s), 3.15 (1H, s), 1.95 (2H, ddd, *J* = 8.1, 1.1, 0.9 Hz), 0.39 (6H, s) ppm;

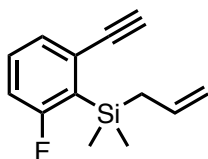
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.4, 135.9, 130.3, 128.8, 128.6, 127.5, 113.0, 110.7, 85.5, 80.5, 55.2, 24.9, -0.5 ppm; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{OSi}$: 230.1121, found 230.1114



9f

9f (443 mg, 2.03 mmol, 71%) was prepared from 1-bromo-3-fluoro-2-iodobenzene⁶⁹ (861 mg, 2.86 mmol) by general procedure C.

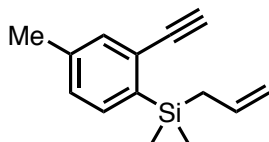
Pale yellow oil; ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.30-7.27 (2H, m), 7.13-7.07 (1H, m), 5.85-5.71 (1H, brm), 4.88 (1H, dd, $J = 14.8, 1.2$ Hz), 4.85 (1H, dd, $J = 9.3, 1.2$ Hz), 3.52 (1H, s), 1.98 (2H, dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz), 0.40 (6H, s) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 164.2 (d, $J = 254.3$ Hz), 144.7 (d, $J = 2.4$ Hz), 134.6, 130.0 (d, $J = 3.6$ Hz), 129.8 (d, $J = 8.4$ Hz), 116.2 (d, $J = 21.6$ Hz), 115.2, 113.8, 86.2 (d, $J = 4.8$ Hz), 78.4, 22.8, -3.1 ppm; ^{19}F -NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : -113.1 ppm; HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 219.1000, found 219.1003.



9l

9l (845 mg, 3.87 mmol, 54%) was prepared from 2-bromo-1-fluoro-3-iodobenzene⁷⁰ (2.16 g, 7.18 mmol) by general procedure D.

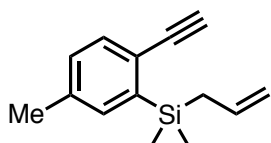
Pale yellow oil; ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.32 (1H, dd, $J = 7.3, 0.9$ Hz), 7.27 (1H, ddd, $J = 7.8, 7.3, 5.9$ Hz), 6.97 (1H, ddd, $J = 9.6, 7.8, 0.9$ Hz), 5.79 (1H, ddt, $J = 18.4, 10.1, 7.8$ Hz), 4.88 (1H, dd, $J = 18.4, 0.9$ Hz), 4.84 (1H, dd, $J = 10.1, 0.9$ Hz), 3.24 (1H, s), 1.99 (2H, dd, $J = 7.8, 0.9$ Hz), 0.44 (6H, d, $J = 2.4$ Hz) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 167.0 ($J = 240.3$ Hz), 134.6, 130.8 ($J = 9.53$ Hz), 130.3 ($J = 2.9$ Hz), 128.9 ($J = 12.6$ Hz), 126.7 ($J = 30.5$ Hz), 115.9 ($J = 27.7$), 113.6, 84.4 ($J = 3.8$ Hz), 81.3, 23.9 ($J = 3.8$ Hz), -1.5 ($J = 4.8$ Hz) ppm; ^{19}F -NMR (CDCl_3 , 470 MHz) δ : -100.4 ppm; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FSi}$: 218.0922, found 218.0906



9j

9j (163 mg, 0.762 mmol, 80%) was prepared from commercially available 1-bromo-2-iodo-4-methylbenzene (297 mg, 1.00 mmol) by general procedure C.

Pale yellow oil; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.37-7.34 (2H, m), 7.14 (1H, dd, $J = 7.6, 1.0$ Hz), 5.77 (1H, ddt, $J = 17.2, 8.1, 5.5$ Hz), 4.87 (1H, dd, $J = 17.2, 1.6$ Hz), 4.81 (1H, dd, $J = 5.5, 1.6$ Hz), 3.21 (1H, s), 2.32 (3H, s), 1.95 (2H, dt, $J = 8.1, 1.2$ Hz), 0.36 (6H, s) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 139.0, 137.8, 135.1, 134.6, 134.2, 129.1, 127.4, 113.4, 85.4, 80.1, 23.1, 21.2, -3.0 ppm; HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{Si}$: 215.1251, found 215.1250

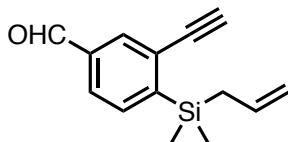


9k

9k (533 mg, 2.49 mmol, 80%) was prepared from commercially available 2-bromo-1-iodo-4-methylbenzene (1.00 g, 3.37 mmol) by general procedure C.

Pale yellow oil; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.43 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.26 (1H, m), 7.13 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.79 (1H, $J = 17.2, 9.7, 8.0$ Hz), 4.88 (2H, dt, $J = 17.2, 1.4$ Hz), 4.83 (2H, dd, $J = 9.7, 1.4$ Hz), 3.20 (1H, s), 2.35 (3H, s), 1.97 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 0.38 (6H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 141.2, 137.9, 135.2, 135.1, 133.5, 129.8, 124.4, 113.4, 85.4, 79.8, 23.0, 21.7, -3.1 ppm; HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{Si}$: 215.1251, found 215.1253

Preparation of **9l**



9l

To a solution of 4-bromo-3-iodobenzoic acid⁷¹ (139 mg, 0.425 mmol) in THF (4.3 mL) at 0 °C, THF solution of BH_3 -THF complex (1.0 M, 2.60 mL, 2.56 mmol) was dropwisely added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and left stirring for 3 h. The reaction was quenched by the addition of sat. NH_4Cl and the organic compounds were extracted with Et_2O . The organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The mixture was filtered on silica pad to give the desired product (4-bromo-3-iodophenyl)methanol which was used without further purification.

To a solution of above (4-bromo-3-iodophenyl)methanol, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (6 mg, 0.0085 mmol) and CuI (4 mg, 0.0213 mmol) in THF/ $i\text{Pr}_2\text{NH}$ = 1/1 (4.3 mL) was added trimethylsilylacetylene (73 μL , 0.510 mmol) at room temperature. After the mixture was stirred at 45 °C for 6 h, the mixture was filtered through Celite cake and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography on silica gel ($n\text{-Hexane}/\text{AcOEt}$ = 4:1) to give the desired

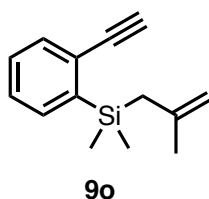
product (4-bromo-3-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)methanol. (120 mg, 0.424 mmol, quant. (2 steps))

To a solution of above (4-bromo-3-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)methanol (117 mg) in THF (4.1 ml) was dropwisely added *n*-BuLi (2.65 M THF solution, 1.0 ml, 0.991 mmol) at -78 °C, After the mixture was stirred at -78 °C for 1 h, allylchlorodimethylsilane (160 μ l, 1.07 mmol) was dropwisely added to the mixture. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h, and warmed to room temperature. After then, saturated KOH in MeOH (0.5 M) was added to the reaction mixture and the whole was stirred at room temperature for 10 min. The mixture was diluted with H₂O and organic compounds were extracted with Et₂O. The organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was evaporated. The residue was subjected to column chromatography on silica gel (*n*-Hexane/AcOEt = 4:1) to give (4-(allyldimethylsilyl)-3-ethynylphenyl)methanol (51 mg, 0.219 mmol, 53%).

To a solution of (4-(allyldimethylsilyl)-3-ethynylphenyl)methanol (51 mg, 0.219 mmol) and pyridine (53 μ l, 0.657 mmol) in 1,2-dichloroethane (2.2 ml) at 0 °C, Dess-Martin periodinane (139 mg, 0.329 mmol) was added. After the mixture was stirred at room temperature for 8 h, the reaction was quenched by the addition of sat.Na₂S₂O₃ and the organic compounds were extracted with CHCl₃. The organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography on silica gel (*n*-Hexane/AcOEt = 25:1) to give **1r** (38 mg, 0.166 mmol, 76%).

Pale yellow oil; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 9.99 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.79 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.64 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 5.74 (1H, ddt, *J* = 17.7, 9.0, 7.9 Hz), 4.86 (2H, m), 3.34 (1H, s), 1.98 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 0.41 (6H, s) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 191.8, 149.4, 136.6, 135.2, 134.4, 134.2, 128.5, 128.2, 114.0, 83.9, 82.0, 22.6, -3.3 ppm; HRMS (FAB) calcd for C₁₄H₁₇OSi [M+H] 229.1049, found 229.1045

Preparation of **9o**



To a suspension of 3-chloro-2-methyl-1-propene (0.10 ml, 1.0 mmol), I₂ (5 mg) and magnesium turnings (486 mg, 20.0 mmol) in THF (15 ml) was stirred at 50 °C until disappearing color of the I₂ solution. After then, additional 3-chloro-2-methyl-1-propene (0.40 ml, 4.1 mmol) was dropwisely added to the mixture and stirred for 2 h to give corresponding Grignard reagent.

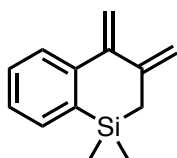
To a solution of ((2-bromophenyl)ethynyl)trimethylsilane^[43j] (500 mg, 1.97 mmol) in THF (20.0 ml, 0.1 M) was added dropwise *n*-BuLi (0.90 ml, 2.4 mmol, 1.2 eq.) at -78 °C. After the mixture was stirred at -78 °C for 1 h, Me₂SiCl₂ (0.30 ml, 2.6 mmol, 1.3 eq.) was dropwisely added to the mixture

and stirred for 1.5 h. After then, prepared Grignard reagent was dropwisely added to the mixture at -78 °C, and warmed to room temperature. Saturated KOH in MeOH (0.5 M) was added to the reaction mixture. The mixture was diluted with H₂O, and the organic compounds were extracted with Et₂O. The organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was evaporated. The residue was subjected to column chromatography on silica gel (*n*-hexane) to give compound **9o** (303 mg, 1.42 mmol, 71%).

Pale yellow oil; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.53 (1H, dd, *J* = 5.7, 3.4 Hz), 7.48 (1H, dd, *J* = 5.7, 3.1 Hz), 7.32 (1H, d, *J* = 3.4 Hz), 7.30 (1H, d, *J* = 3.1 Hz), 4.58 (1H, br s), 4.49 (1H, br s), 3.25 (1H, s), 2.00 (2H, d, *J* = 1.0 Hz), 1.63 (3H, s), 0.40 (6H, s) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 143.6, 141.8, 134.4, 133.6, 129.0, 128.1, 127.5, 109.0, 85.4, 80.6, 26.8, 25.2, -2.6 ppm; HRMS (DART) calcd for C₁₄H₁₈Si [M+H]⁺ 215.1251, found 215.1253.

Preparation of 10

Preparation of **10a**



10a

To a stirred solution of **9a** (24 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.), AcOH (0.20 ml, 2.3 mmol, 30 eq.), (*o*-tolyl)₃P (7.2 mg, 0.024 mmol, 20 mol%), in toluene (11.8 ml, 0.01 M) was added Pd₂(dba)₃ (5.4 mg, 0.0059 mmol, 10 mol%). The mixture was stirred at 60 °C for 2 h. The mixture was concentrated to remove the solvent. The residue was purified by column chromatography (*n*-hexane) to give **10a** (17 mg, 0.086 mmol, 72%).

Colorless oil; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 7.68 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.44 (1H, dd, *J* = 7.1, 1.1 Hz), 7.34 (1H, ddd, *J* = 7.9, 7.1, 1.7 Hz), 7.26 (1H, ddd, *J* = 7.9, 7.1, 1.1 Hz), 5.54 (1H, d, *J* = 1.1 Hz), 5.26 (1H, d, *J* = 1.1 Hz), 4.96 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 4.74 (1H, dd, *J* = 1.1, 1.1 Hz), 1.97 (2H, s), 0.29 (6H, s) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 150.6, 148.7, 143.6, 135.5, 133.9, 129.6, 127.2, 124.3, 111.2, 109.1, 25.4, -2.1 ppm; HRMS (DART) calcd for C₁₃H₁₇Si [M+H]⁺ 201.1094, found 201.1095.

Preparation of 11

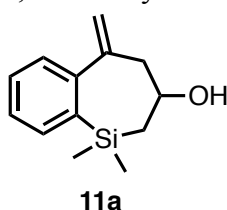
Preparation of **11a**, **11c**, **11d**, **11f**, **11g**, **11h**, **11j**, **11k**, **11l**, **11o** and **11p**.

General procedure E

To a stirred solution of allyl(2-ethynylphenyl)dimethylsilane compound **9** (1.0 eq.), AcOH (30 eq.), MS 3A (300 w/w%) in heptane (0.01 M) was added Pd(dba)₂ (1 mol%). The mixture was stirred at 95 °C for 2 h. The mixture was filtered on cotton to remove MS 3A and concentrated to remove the solvent. The residue was purified by column chromatography to give 1,1-dimethyl-5-methylene-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]silepin-3-ol compound **11**.

General procedure F

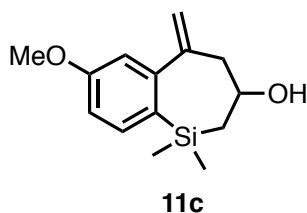
To a stirred solution of allyl(2-ethynylphenyl)dimethylsilane compound **9** (1.0 eq.), AcOH (30 eq.), MS 3A (300 w/w%) in *p*-xylene (0.01 M) was added Pd(dba)₂ (1 mol%). The mixture was refluxed for 2 h. The mixture was filtered on cotton to remove MS 3A and concentrated to remove the solvent. The residue was purified by column chromatography to give 1,1-dimethyl-5-methylene-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]silepin-3-ol compound **11**.



Following the general procedure E, **11a** (20 mg, 0.093 mmol 88%) was obtained from **9a** (21 mg 0.111 mmol), Pd(dba)₂ (0.6 mg, 0.001 mmol), AcOH (0.18 ml, 3.2 mmol), MS 3A (64 mg) and heptane (10.6 ml) after column chromatography on silica gel (*n*-Hexane/AcOEt =6:1).

Following the general procedure F, **11a** (13 mg, 0.060 mmol 59%) was obtained from **9a** (21 mg 0.10 mmol), Pd(dba)₂ (0.6 mg, 0.001 mmol), AcOH (0.18 ml, 3.1 mmol), MS 3A (62 mg) and *p*-xylene (10.2 ml) after column chromatography on silica gel (*n*-Hexane/AcOEt =6:1).

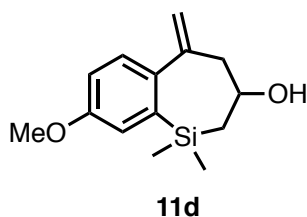
Colorless oil; ¹H-NMR (C₆D₆, 500 MHz) δ: 7.43 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.09-7.06 (3H, m), 5.50 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 5.03 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 3.02-2.98 (2H, m), 2.54 (1H, dd, *J* = 10.6, 2.6 Hz), 1.06 (1H, dd, *J* = 14.9, 3.4 Hz), 0.70 (1H, ddd, *J* = 14.9, 10.6, 3.2 Hz), 0.04 (3H, s), 0.03 (3H, s) ppm; ¹³C-NMR (C₆D₆, 125 MHz) δ: 157.2, 144.9, 141.0, 128.5, 126.7, 125.2, 121.0, 101.8, 39.5, 39.4, 23.9, 0.7, 0.4 ppm; HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₃H₁₇OSi [M-H]⁺ 217.1043, found 217.1047.



Following the general procedure E, **11c** (10 mg, 0.041 mmol 47%) was obtained from **9c** (20 mg 0.087 mmol), Pd(dba)₂ (0.5 mg, 0.0009 mmol), AcOH (0.15 ml, 2.6 mmol), MS 3A (60 mg) and heptane (8.7 ml) after column chromatography on silica gel (*n*-Hexane/AcOEt =5:1).

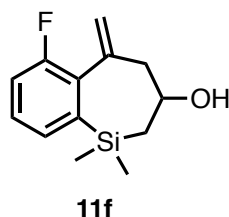
Following the general procedure F, **11c** (15 mg, 0.061 mmol 58%) was obtained from **9c** (24 mg 0.11 mmol), Pd(dba)₂ (0.6 mg, 0.001 mmol), AcOH (0.18 ml, 3.2 mmol), MS 3A (73 mg) and *p*-xylene (10.6 ml) after column chromatography on silica gel (*n*-Hexane/AcOEt =4:1).

Colorless oil; ¹H-NMR (C₆D₆, 500 MHz) δ: 7.10 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.00 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.84 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz), 5.49 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 5.04 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 3.36 (3H, s), 3.01 (2H, m), 2.52 (1H, dd, *J* = 14.3, 4.6 Hz), 1.09 (1H, dd, *J* = 14.9, 3.4 Hz), 0.75 (1H, dd, *J* = 14.9, 10.9 Hz), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s) ppm; ¹³C-NMR (C₆D₆, 125 MHz) δ: 159.8, 157.8, 142.4, 137.4, 126.2, 116.4, 105.4, 102.0, 55.0, 40.3, 39.0, 24.3, 1.0, 0.7 ppm; HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₄H₂₁O₂Si [M+H]⁺ 249.1306, found 249.1304.



Following the general procedure E, **11d** (14 mg, 0.056 mmol 72%) was obtained from **9d** (18 mg 0.077 mmol), Pd(dba)₂ (0.4 mg, 0.0008 mmol), AcOH (0.13 ml, 2.3 mmol), MS 3A (53 mg) and heptane (7.7 ml) after column chromatography on silica gel (*n*-Hexane/AcOEt =4:1).

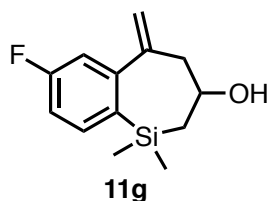
Colorless oil; ¹H-NMR (C₆D₆, 500 MHz) δ: 7.36 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.77 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz), 6.69 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 5.43 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 4.98 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 3.34 (3H, s), 3.02 (2H, m), 2.56 (1H, dd, *J* = 14.9, 4.6 Hz), 1.10 (1H, dd, *J* = 14.9, 3.4 Hz), 0.76 (1H, dd, *J* = 14.9, 10.9 Hz), 0.07 (3H, s), 0.06 (3H, s) ppm; ¹³C-NMR (C₆D₆, 125 MHz) δ: 161.2, 157.0, 147.0, 134.1, 122.3, 113.9, 110.0, 99.8, 55.0, 40.0, 39.9, 24.3, 1.0, 0.7 ppm; HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₄H₂₀O₂Si [M]⁺ 248.1227, found 248.1225.



Following the general procedure E, **11f** (9.1 mg, 0.039 mmol 35%) was obtained from **9f** (24 mg 0.11 mmol), Pd(dba)₂ (0.6 mg, 0.001 mmol), AcOH (0.19 μl, 3.3 mmol), MS 3A (73 mg) and heptane (11.1 ml) after column chromatography on silica gel (*n*-Hexane/AcOEt =4:1).

Following the general procedure F, **11f** (13 mg, 0.054 mmol 54%) was obtained from **9f** (22 mg 0.099 mmol), Pd(dba)₂ (0.6 mg, 0.001 mmol), AcOH (0.17 μl, 3.0 mmol), MS 3A (65 mg) and *p*-xylene (9.9 ml) after column chromatography on silica gel (*n*-Hexane/AcOEt =4:1).

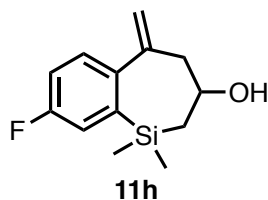
Colorless oil; ^1H -NMR (Acetone- d_6 , 400 MHz) δ : 7.23 (1H, dd, $J = 7.8, 5.5$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J = 10.5, 8.7$ Hz), 5.65 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 5.24 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 4.48 (1H, br s), 3.27 (1H, dd, $J = 16.3, 8.5$ Hz), 3.10 (1H, dddd, $J = 11.4, 8.5, 6.2, 3.2$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 16.3, 6.2$ Hz), 1.17 (1H, dd, $J = 14.7, 3.2$ Hz), 0.78 (1H, dd, $J = 14.7, 11.4$ Hz), 0.16 (3H, s), 0.14 (3H, s) ppm; ^{13}C -NMR (Acetone- d_6 , 100 MHz) δ : 160.4 ($J = 250.6$ Hz), 154.9 ($J = 4.3$ Hz), 149.4 ($J = 4.8$ Hz), 130.6 ($J = 7.7$ Hz), 128.3 ($J = 12.9$ Hz), 121.9 ($J = 3.4$ Hz), 114.1 ($J = 20.6$ Hz), 107.9 ($J = 9.1$ Hz), 40.6, 40.2 ($J = 1.4$ Hz), 24.8, 1.1, 0.7 ppm; ^{19}F -NMR (Acetone- d_6 , 470 MHz) δ : -120.7 ppm; HRMS (MALDI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{OFSi}$ $[\text{M}-\text{H}]^+ 235.0949$ found 235.0958.



Following the general procedure E, **11g** (7.8 mg, 0.0330 mmol 39%) was obtained from **9g** (19 mg 0.086 mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (0.5 mg, 0.0009 mmol), AcOH (0.15 ml, 2.6 mmol), MS 3A (56 mg) and heptane (8.6 ml) after column chromatography on silica gel (n -Hexane/AcOEt =4:1).

Following the general procedure F, **11g** (14 mg, 0.060 mmol 57%) was obtained from **9g** (23 mg 0.11 mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (0.6 mg, 0.001 mmol), AcOH (0.18 ml, 3.2 mmol), MS 3A (69 mg) and p -xylene (10.5 ml) after column chromatography on silica gel (n -Hexane/AcOEt =4:1).

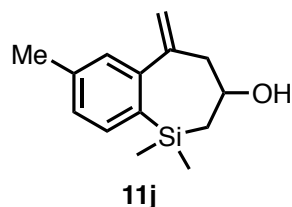
Colorless oil; ^1H -NMR (Acetone- d_6 , 500 MHz) δ : 7.27-7.23 (2H, m), 6.98 (1H, dt, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 5.54 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 4.48 (1H, br s), 3.20 (1H, dd, $J = 15.6, 8.2$ Hz), 3.12 (1H, dddd, $J = 11.0, 8.2, 5.5, 3.4$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J = 15.6, 5.5$ Hz), 1.17 (1H, dd, $J = 14.8, 3.4$ Hz), 0.78 (1H, dd, $J = 14.8, 11.0$ Hz), 0.15 (3H, s), 0.14 (3H, s) ppm; ^{13}C -NMR (Acetone- d_6 , 125 MHz) δ : 163.1 ($J = 241.1$ Hz), 157.6 ($J = 2.9$ Hz), 143.7 ($J = 8.1$ Hz), 141.3 ($J = 1.9$ Hz), 127.3 ($J = 8.6$ Hz), 116.1 ($J = 23.0$ Hz), 107.9 ($J = 22.0$ Hz), 103.8 ($J = 1.0$ Hz), 40.7, 39.3, 24.8, 1.0, 0.7 ppm; ^{19}F -NMR (Acetone- d_6 , 470 MHz) δ : -118.9 ppm; HRMS (MALDI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{OFSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ 237.1106$, found 237.1102.



Following the general procedure E, **11h** (3.0 mg, 0.013 mmol 12%) was obtained from **9h** (24 mg 0.11 mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (0.6 mg, 0.001 mmol), AcOH (0.19 ml, 3.2 mmol), MS 3A (71 mg) and heptane (10.8 ml) after column chromatography on silica gel (n -Hexane/AcOEt =4:1).

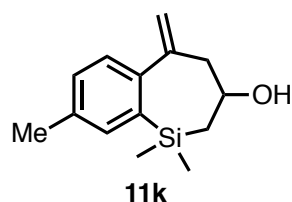
Following the general procedure F, **11h** (15 mg, 0.064 mmol 56%) was obtained from **9h** (25 mg 0.12 mmol), Pd(dba)₂ (0.7 mg, 0.001 mmol), AcOH (0.20 ml, 3.5 mmol), MS 3A (76 mg) and heptane (11.5 ml) after column chromatography on silica gel (*n*-Hexane/AcOEt =4:1).

Colorless oil; ¹H-NMR (Acetone-d₆, 500 MHz) δ: 7.53 (1H, dd, *J* = 8.3, 5.4 Hz), 7.01 (1H, dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz), 6.95 (1H, dt, *J* = 8.9, 2.1 Hz), 5.43 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 4.99 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 4.43 (1H, br s), 3.23 (1H, dd, *J* = 16.5, 8.6 Hz), 3.11 (1H, dddd, *J* = 11.5, 8.6, 6.0, 3.4 Hz), 2.68 (1H, dd, *J* = 16.5, 6.0 Hz), 1.17 (1H, dd, *J* = 14.9, 3.4 Hz), 0.78 (1H, dd, *J* = 14.9, 11.5 Hz), 0.15 (3H, s), 0.14 (3H, s) ppm; ¹³C-NMR (Acetone-d₆, 125 MHz) δ: 164.9 (*J* = 243.5 Hz), 157.8, 149.0 (*J* = 8.4 Hz), 138.6 (*J* = 2.4 Hz), 123.9 (*J* = 9.6 Hz), 115.2 (*J* = 22.8 Hz), 113.3 (*J* = 21.6 Hz), 102.7, 41.2, 40.7, 25.7, 1.9, 1.5 ppm; ¹⁹F-NMR (Acetone-d₆, 376 MHz) δ: -115.9 ppm; HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₃H₁₈OFSi [M+H]⁺ 237.1106, found 237.1100.



Following the general procedure E, **11j** (20 mg, 0.087 mmol 73%) was obtained from **9j** (26 mg 0.12 mmol), Pd(dba)₂ (0.7 mg, 0.001 mmol), AcOH (0.21 ml, 3.6 mmol), MS 3A (77 mg) and heptane (12.0 ml) after column chromatography on silica gel (*n*-Hexane/AcOEt =6:1).

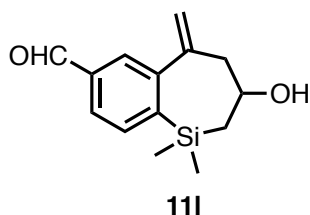
Colorless oil; ¹H-NMR (C₆D₆, 300 MHz) δ: 7.36 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.76 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz), 6.68 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 5.42 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 4.98 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 3.34 (3H, s), 3.02 (2H, m), 2.55 (1H, dd, *J* = 13.9, 3.6 Hz), 1.10 (1H, dd, *J* = 14.9, 3.6 Hz), 0.75 (1H, dd, *J* = 14.9, 10.3 Hz), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s) ppm; ¹³C-NMR (C₆D₆, 125 MHz) δ: 157.7, 142.4, 141.3, 136.2, 129.9, 125.2, 121.8, 101.7, 40.0, 39.4, 24.3, 21.4, 1.0, 0.7 ppm; HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₄H₂₀OSi [M]⁺ 232.1278, found 232.1273.



Following the general procedure E, **11k** (41 mg, 0.18 mmol 69%) was obtained from **9k** (55 mg 0.26 mmol), Pd(dba)₂ (1.5 mg, 0.0026 mmol), AcOH (0.44 ml, 7.7 mmol), MS 3A (164 mg) and heptane (25.5 ml) after column chromatography on silica gel (*n*-Hexane/AcOEt =6:1).

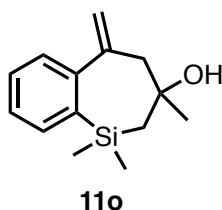
Colorless oil; ¹H-NMR (C₆D₆, 300 MHz) δ: 7.39 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.91 (2H, m), 5.51 (1H, d, *J* = 1.9 Hz), 5.02 (1H, d, *J* = 1.9 Hz), 3.03 (2H, m), 2.56 (1H, dd, *J* = 18.9, 8.6 Hz), 2.16 (3H, s), 1.08 (1H, dd, *J* = 14.8, 3.4 Hz), 0.74 (1H, dd, *J* = 14.8, 10.3 Hz), 0.05 (3H, s), 0.04 (3H, s) ppm; ¹³C-NMR (C₆D₆, 125 MHz) δ: 157.4, 145.4, 138.7, 138.5, 127.9, 126.1, 121.1, 101.1, 39.8, 39.7,

24.3, 21.6, 1.0, 0.7 ppm; HRMS (MALDI-TOF) calcd for $C_{14}H_{20}OSi [M]^+$ 232.1278, found 232.1271.



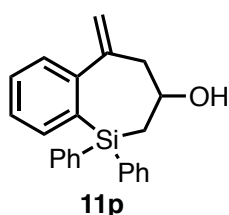
Following the general procedure D, **3r** (7 mg, 0.0264 mmol 40%) was obtained from **1r** (15 mg 0.061 mmol), $Pd(dba)_2$ (0.4 mg, 0.000661 mmol), AcOH (110 μ l, 1.98 mmol), MS 3A (45 mg) and heptane (6.6 ml) after column chromatography on silica gel (*n*-Hexane/AcOEt = 3:1).

Colorless oil; 1H -NMR (C_6D_6 , 300 MHz) δ : 9.73 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 7.7, 1.3 Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.7 Hz), 5.43 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.99 (1H, d, J = 2.3 Hz), 2.90-2.82 (2H, m), 2.41 (1H, d, J = 11.0 Hz), 0.97 (1H, dd, J = 14.9, 3.6 Hz), 0.60 (1H, dd, J = 14.9, 10.7 Hz), 0.015 (3H, s), 0.006 (3H, s) ppm; ^{13}C -NMR (C_6D_6 , 125 MHz) δ : 191.2, 155.8, 151.6, 142.0, 136.4, 130.0, 125.8, 122.5, 104.0, 39.7, 39.6, 23.9, 0.9, 0.6 ppm; HRMS (MALDI-TOF) calcd for $C_{14}H_{19}O_2Si [M+H]^+$ 247.1149, found 247.1148.



Following the general procedure E, **11o** (5.2 mg, 0.022 mmol 22%) was obtained from **9o** (22 mg 0.10 mmol), $Pd(dba)_2$ (0.6 mg, 0.001 mmol), AcOH (0.18 ml, 3.1 mmol), MS 3A (67 mg) and heptane (10.4 ml) after column chromatography on silica gel (Toluene/*n*-hexane/ Et_2O = 15:4:1).

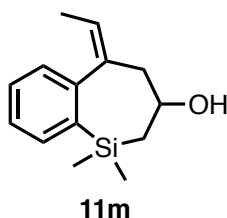
Colorless oil; 1H -NMR (C_6D_6 , 500 MHz) δ : 7.38 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.10-7.05 (3H, m), 5.43 (1H, brs), 4.91 (1H, brs), 2.96 (1H, d, J = 16.6 Hz), 2.69 (1H, d, J = 16.6 Hz), 1.23 (3H, s), 1.00 (1H, d, J = 14.6 Hz), 0.92 (1H, d, J = 14.6 Hz), 0.01 (3H, s), -0.01 (3H, s) ppm; ^{13}C -NMR (C_6D_6 , 125 MHz) δ : 161.5, 144.0, 140.6, 129.1, 127.1, 125.7, 121.6, 101.4, 46.9, 44.8, 32.8, 31.8, 2.1, 2.0 ppm; HRMS (MALDI-TOF) calcd for $C_{14}H_{21}OSi [M+H]^+$ 233.1356 found 233.1355.



Following the general procedure E, **11p** (24 mg, 0.074 mmol 60%) was obtained from **9p** (15 mg 0.044 mmol), Pd(dba)₂ (0.4 mg, 0.0007 mmol), AcOH (0.13 ml, 2.2 mmol), MS 3A (72 mg) and heptane (7.4 ml) after preparative thin layer chromatography (*n*-Hexane/Toluene/AcOEt = 20:4:1).

Colorless oil; ¹H-NMR (Acetone-d₆ 500 MHz, 48°C) δ: 7.74-7.69 (4H, m), 7.48 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 7.42-7.35 (6H, m), 7.19-7.13 (3H, m), 5.47 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 5.45 (1H, br s), 5.07 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 3.14 (1H, dddd, 11.2, 8.3, 5.7, 3.2), 3.04 (1H, dd, *J* = 16.3, 8.3 Hz), 2.65 (1H, dd, *J* = 16.3, 5.7 Hz), 1.76 (1H, dd, *J* = 15.2, 3.2 Hz), 1.32 (1H, dd, *J* = 15.2, 11.2 Hz) ppm; ¹³C-NMR (Acetone-d₆, 125 MHz, 48°C) δ: 158.3, 145.8, 141.5, 139.2, 138.7, 135.1, 135.0, 130.38, 130.37, 129.3, 128.70, 128.66, 127.4, 126.0, 121.7, 102.3, 40.2, 40.2, 22.8 ppm; HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₂₃H₂₂ONaSi [M+Na]⁺ 365.1332, found 365.1338.

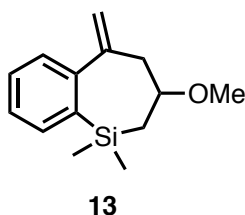
Preparation of 11m: hydroxycyclization of methyl-substituted alkyne **9m** (Scheme 34).



To a stirred solution of **9m** (20 mg, 0.095 mmol, 1.0 eq.), AcOH (0.16 ml, 2.8 mmol, 30 eq.), MS 3A (60 mg, 300 w/w%) in heptane (9.5 ml, 0.01 M) was added Pd(dba)₂ (27 mg, 0.048 mmol 10 mol%). The mixture was stirred at 95 °C for 6 h. The mixture was filtered on cotton to remove MS 3A and concentrated to remove the solvent. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-Hexane/AcOEt = 4:1) to give **11m** (6.6 mg, 0.29 mmol, 30%).

Colorless oil; ¹H-NMR (C₆D₆, 300 MHz) δ: 7.60 (1H, d, *J* = 6.2 Hz), 7.14-7.10 (3H, m), 5.55 (1H, dq, *J* = 7.3, 1.7 Hz), 3.03 (2H, m), 2.53 (1H, dd, *J* = 14.8, 4.8 Hz), 1.92 (3H, dd, *J* = 7.3, 1.5 Hz), 0.95 (1H, dd, *J* = 14.7, 3.8 Hz), 0.69 (1H, dd, *J* = 14.7, 10.1 Hz), 0.05 (3H, s), 0.04 (3H, s) ppm; ¹³C-NMR (C₆D₆, 100 MHz) δ: 148.3, 146.1, 141.1, 127.6, 126.6, 125.5, 125.4, 116.2, 41.4, 39.9, 24.5, 14.5, 1.0, 0.7 ppm; HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₄H₂₀OSi [M-H]⁺ 232.1278, found 232.1270.

Preparation of 13: hydroxycyclization in the presence of MeOH (Scheme 36).



To a stirred solution of **9a** (15 mg, 0.076 mmol, 1.0 eq.), AcOH (0.13 ml, 2.3 mmol, 30 eq.), MeOH (0.09 ml, 2 mmol, 30 eq.), MS 3A (45 mg, 300 w/w%) in heptane (7.6 ml 0.01 M) was added Pd(dba)₂ (4.4 mg, 0.0076 mmol, 10 mol%). The mixture was stirred at 95 °C for 2 h. The mixture was concentrated to remove the solvent. The residue was purified by column chromatography to give **11a** (4.2 mg, 0.019 mmol, 25%) and **13** (4.2 mg, 0.017 mmol, 23%).

Pale yellow oil; ¹H-NMR (C₆D₆, 500 MHz) δ: 7.44 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz), 7.10-7.08 (3H, m), 5.53 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 5.05 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 3.23 (3H, s), 3.09-3.05 (2H, m), 2.58 (1H, dd, *J* = 15.1, 4.9 Hz), 1.14 (1H, dd, *J* = 15.0, 3.4 Hz), 0.78 (1H, dd, *J* = 15.0, 10.9 Hz), 0.07 (3H, s), 0.06 (3H, s) ppm; ¹³C-NMR (C₆D₆, 125 MHz) δ: 157.5, 145.1, 141.2, 128.8, 126.9, 125.5, 121.3, 102.0, 50.0, 39.7, 39.5, 22.4, -1.6, -1.7 ppm; HRMS (MALDI-TOF) calcd for C₁₄H₂₀OSi [M]⁺ 232.1278, found 232.1278.

引用文献

- [1] For the "Nobel Lecture", see: Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722-6737.
- [2] Tsuji, J. *Acc. Chem. Res.* **1969**, *2*, 144-152.
- [3] For selected recent reviews of the transition-metal-catalyzed cycloisomerization, see: (a) Stathakis, C. I.; Gkizis, P. L.; Zografos, A. L. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 1093-1117 (b) Fang, G.; Bi, X. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8124-8173 (c) Neff, R. K.; Frantz, D. E. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7-18 (d) Michelet, V. in *Comprehensive Organic Synthesis II. Knochel, P.; Molander G. A.* Eds.; Elsevier, 2014, Vol. 5, p 1483-1536 (e) Fürstner, A. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 925-938 (f) Olszewski, T. K.; Bieniek, M.; Skowerski, K.; Grela, K. *Synlett* **2013**, *24*, 903-919 (g) Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 4736-4769 (h) Fehr, C. *Synlett* **2012**, *23*, 990-1006.
- [4] (a) Cabello, N.; Rodríguez, C.; Echavarren, A. M. *Synlett* **2007**, *11*, 1753-1758 (b) Nishizawa, M.; Yadav, V. K.; Skwarczynski, V. K.; Takao, H.; Imagawa, H.; Sugihara, T. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1609-1611 (c) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A. M. **2006**, *12*, 1677-1693 (d) Genin, E.; Leseurre, L.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *Synlett* **2007**, *11*, 1780-1784 (e) Faller, J.W.; Fontaine, P. P. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 1912-1918 (f) Galland, J.-C.; Savignac, M.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8695-8698 (g) Charruault, L.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4757-4760 (h) Nevado, C.; Charruault, L.; Michelet, V.; Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Méndez, M.; Rager, M.-N.; Genêt, J.-P.; Echavarren, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 706-713 (i) Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11549-11550 (j) Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10511-10520 (k) Charruault, L.; Michelet, V.; Taras, R.; Gladiali, S.; Genêt, J.-P. *Chem. Commun.*, **2004**, 850-851.
- [5] (a) Mallagaray, A.; Mohammadiannejad-Abbasabadi, K.; Medina, S.; Dominguez, G.; Perez-Castells, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6665-6672 (b) Michelet, V.; Toullec, P. Y.; Genet, J.-P.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268-4315 and reference cited. (c) Kezuka, S.; Okado, T.; Niou, E.; Takeuchi R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1711-1714.
- [6] (a) Xi, T.; Lu, Z.; *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 8858-8866 (b) Marciniak, B. In *a Comprehensive Review on Recent Advances. Matison, J.* Ed.; Springer Science, 2009; Vol 1, p 78-82 (c) Widenhoefer, R.A.; Bender, C. F. In *Comprehensive Organometallic Chemistry III. Crabtree, R.; Mingos, M.* Eds.; Elsevier, 2007; Vol. 11, p 367-410.
- [7] For reviews of the transition-metal-catalyzed intramolecular heterocyclization of enyne, see: (a) Wei, Y.; Shi, M. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2515-2524 (b) Harris, R. J.; Widenhoefer, R. A. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4533-4551 (c) Dorel, R.; Echavarren, A. M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7321-7332 (d)

- Obradors, C.; Echavarren, A. M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 902-912 (e) Braun, I.; Asiri, A. M.; Hashmi, A. S. K. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1902-1907 (f) Zhang, D. H.; Zhang, Z.; Shi, M. *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 10271-10279.
- [8] Takamoto, K.; Ohno, S.; Hyogo, N.; Fujioka, H.; Arisawa, M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8733-8742.
- [9] Takamoto, K.; Yoshioka, S.; Fujioka, H.; Arisawa, M. *in revision*.
- [10] Kamijo, K.; Koelle, G. B. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1955**, *88*, 565-568.
- [11] Moncrief, J. W.; Lipscomb, W. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4963-4964.
- [12] Kohmoto, S.; Kashman, Y.; McConnell, O. J.; Rinehart, K. L., Jr.; Wright, A.; Koehn, F. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3116-3118.
- [13] For selected recent reviews of medicinal applications of indole, see: (a) Patil, S. A.; Patil, S. A.; Patil, R. *Chem Biol Drug Des.* **2017**, *89*, 639-649 (b) Patil, R.; Patil, S. A.; Beaman, K. D.; Patil, S. A. *Future Med. Chem.* **2016**, *8*, 1291-1316 (c) Shafakat A., Nasir A.; Dar, B. A.; Pradhan, V.; Farooqui, M. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1792-1800 (d) Kochanowska-Karamyan, A. J.; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489-4497.
- [14] (a) Sakiyama, N.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5976-5980 (b) Teller, H.; Corbet, M.; Mantilli, L.; Gopakumar, G.; Goddard, R.; Thiel, W.; Fuerstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15331-15342 (c) Chen, C.-R.; Lai, Y.-X.; Wu, R.-Y.; Liu, Y.-H.; Lin, Y.-C. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 2193-2196.
- [15] Kim, H.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6336-6337.
- [16] Yoshioka, S.; Fuji, Y.; Tsujino, H.; Uno, T.; Fujioka, H.; Arisawa, M. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5970-5973.
- [17] (a) Wender, P. A.; Takahashi, H.; Witulski, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4720-4721 (b) Ajamian, A.; Gleason, J. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2409-2411 (c) Kressierer, C. J.; Müller, T. J. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5997-6000.
- [18] (a) Okamoto, K.; Sakagami, M.; Feng, F.; Togame, H.; Takemoto, H.; Ichikawa, S.; Matsuda, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5240-5243 (b) Villa, M. V. J.; Targett, S. M.; Barnes, J. C.; Whittingham, W. G.; Marquez, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1631-1633 (c) Mathieson, J. E.; Crawford, J. J.; Schmidtman, M.; Marquez, R. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2170-2175 (d) Wang, X.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6040-6041 (e) Kuranaga, T.; Sesoko, Y.; Sakata, K.; Maeda, N.; Hayata, A.; Inoue, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5467-5474 and references cited therein.
- [19] Knorr, L. *Chem. Ber.* **1895**, *28*, 706-714.
- [20] For selected recent reviews of the enamides see: (a) Courant, T.; Dagousset, G.; Masson, G. *Synthesis* **2015**, *47*, 1799-1826 (b) Gigant, N.; Chausset-Boissarie, N.; Gillaizeau, I. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7548-7564 (c) Bernadat, G.; Masson, G. *Synlett* **2014**, *25*, 2842-2867 (d) Gopalaiah, K.;

- Kagan, H. B. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4599-4657 (e) Ninomiya, K.; Naito, T. *J. Syn. Org. J.* **1984**, *42*, 225-246.
- [21] For reviews see: (a) Dounay, A. B.; Overman, L. E.; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945-2964 (b) Zhou, F.; Liu, Y.-L.; Zhou, J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1381-1407 (c) Steven, A.; Overman, L. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5488-5508 (d) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489 (e) Kawagishi, F.; Toma, T.; Inui, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13684-13687 (f) Tsukano, C.; Zhao, L.; Takemoto, Y.; Hiram, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4198-4200 (g) Ding, R.; Sung, B.-F.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4446-4449.
- [22] (a) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043 (b) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H.; *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29 (c) Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900-1923 (d) Schrock, R. E.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592-4633 (e) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140 (f) Schrodi, Y.; Pederson, R. L. *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 45 (g) Kinderman, S. S.; Maarseveen, J. H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2045-2048 (h) Arisawa, M.; Terada, Y.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4732-4734 (i) Chen, Y.; Zhang, H.; Nan, F. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 684-687 (j) Manzoni, L.; Colombo, M.; Scolastico, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2623-2625 (k) Benasar, M. L.; Roca, T.; Monerris, M.; Garcia-Diaz, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7028-7034 (l) Toumi, M.; Couty, F.; Evano, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1270-1281.
- [23] (a) Rakshit, S.; Patureau, F. W.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9585-9587 (b) Huestis, M. P.; Chan, L.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1338-1341 (c) Wang, L.; Ackermann, L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 176-179 (d) Li, B.; Wang, N.; Liang, Y.; Xu, S.; Wang, B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 136-139 (e) Murugan, K.; Liu, S.-T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2608-2611 (f) Zhao, M.-N.; Ren, Z.-H.; Wang, Y.-Y.; Guan, Z.-H. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1839-1842.
- [24] (a) Zhao, M.-N.; Ren, Z.-H.; Wang, Y.-Y.; Guan, Z.-H. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8105-8107 (b) Wu, J.; Xu, W.; Yu, Z.-X.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9489-9496.
- [25] Domínguez, G.; Casarrubios, L.; Rodríguez-Noriega, J.; Pérez-Castells, J. *Helv. Chim. Acta*, **2002**, *85*, 2856-2861.
- [26] Lee, W.-I.; Jung, J.-W.; Sim, J.; An, H.; Suh, Y.-G. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7211-7219.
- [27] (a) Terada, Y.; Arisawa, M.; Nishida, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4063-4067 (b) Arisawa, M.; Terada, Y.; Takahashi, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4255-4261.
- [28] Paraja, M.; Vardés, C. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6312-6315.
- [29] (a) Hong, S. H.; Wenzel, A. G.; Salguero, T. T.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7961-7968 (b) Herbert, M. B.; Lan, Y.; Keitz, B. K.; Endo, K.; Day, M. W.; Houk, K. N.;

- Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7861-7866 (c) Young, A.; Vincent, M. A.; Hillier, I. H.; Percy, J. M.; Tuttle, T. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 8493-8498 (d) Engel, J.; Smit, W.; Foscatto, M.; Occhipinti, G.; Törnroos, K. W.; Jensen, V. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 16609-16619.
- [30] Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *510*, 486-496.
- [31] (a) Trost, B. M.; Chen, S. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6053-6054 (b) Trost, B. M.; Pedregal, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7292-7294.
- [32] Chatani, N.; Inoue, H.; Morimoto, T.; Muto, T.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4433-4436.
- [33] Harrison, T. J.; Patrick, B. O.; Dake, G. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 367-370.
- [34] (a) Pappo, R.; Allen, D. S., Jr.; Lemieux, R. U.; Johnson, W. S. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478-479 (b) Yu, W.; Mei, Y.; Kang, Y.; Hua, Z.; Jin, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217-3219.
- [35] Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3834-3840.
- [36] Das, M.; O'Shea, D. F. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6448-6460.
- [37] Fleming, I.; Sanderson, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4229-4232.
- [38] Hiyama, T. In *Organometallics in synthesis: third manual*. Schlosser M. Ed.; Wiley-VCH, Weinheim 2013, p 373-544.
- [39] For selected recent reviews on the synthesis and properties of silacyclic compounds, see: (a) Shainyan, B. A.; Kleinpeter, E. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5927-5936 (b) Cusak, A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5800-5824 (c) Gluyas, J. B. G.; Burschka, C.; Dörrich, S.; Vallet, J.; Gronemeyer H.; Tacke, R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6914-6929 (d) Bracegirdle, C.; Anderson E. A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4114-4129.
- [40] Hosomi, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1295-1298.
- [41] For a review on organosilicon molecules with medicinal applications, see: Franz, A. K.; Wilson, S. O. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 388-405.
- [42] Barcza, S.; Hoffman, C. W. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2363-2367.
- [43] (a) Tacke, R.; Nguyen, B.; Burschka, C.; Lippert, W. P.; Hamacher, A.; Urban, C.; Kassack, M. U. *Organometallics* **2010**, *29*, 1652-1660 (b) Tacke, R.; Bertermann, R.; Burschka, C.; Dörrich, S.; Fisher, M.; Müller, B.; Meyerhans, G.; Schepmann, D.; Wunsch, B.; Arnason I.; Björnsson, R. *ChemMedChem* **2012**, *7*, 523-532 (c) Geyer, M.; Karlsson, O.; Baus, J. A.; Wellner E.; Tacke, R. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5804-5811 (d) Jachak, G.; Ramesh, R.; Sant, D. G.; Jorwekar, S. U.; Jadhav, M. R.; Tupe, S. G.; Deshpande, M. V.; Reddy, D. S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 1111-1116.
- [44] Shimizu M.; Hiyama, T. *Synlett* **2012**, 973-989.
- [45] (a) Junhui, L.; Yue, Z.; Wu, F.; Jian, M.; Guobi, C.; Peng, L.; Zhan, Q.; Yongli, Z.; Jianxun, Z.; Kraft, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 976-982; (b) Förster, B.; Bertermann, R.; Kraft, P.; Tacke, R. *Organometallics* **2014**, *33*, 338-346 (c) Dörrich, S.; Ulmer, A.; Mahler, C.; Burschka, C.; Baus, J.

- A.; Tacke, R.; Chai, A.; Ding, C.; Zou, Y.; Brunner, G.; Goeke A.; Kraft, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 4394-4407.
- [46] (a) Lin, X.; Gan, Z.; Lu, J.; Su, Z.; Hu, C.; Zhang, Y.; Wu, Y.; Gaoand, L.; Song, Z. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 6189-6192 (b) Wu, B.; Yoshikai, N. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 5402-5416.
- [47] (a) Hitchcock, C. H. S.; Mann, F. G.; Vanterpool, A. *J. Chem. Soc.* **1957**, 4537-4546 (b) Oita, K.; Gilman, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 339-342 (c) Oba, M.; Kawahara, Y.; Yamada, R.; Mizuta, H.; Nishiyama, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 1843-1848 (d) Lee, M. E.; Cho, H. M.; Kim, C. H.; Ando, W. *Organometallics* **2001**, 20, 1472-1475 (e) Agenet, N.; Mirebeau, J.-H.; Petit, M.; Thouvenot, R.; Gandon, V. Malacria, M.; Aubert, C. *Organometallics* **2007**, 26, 819-830 (f) Fessenden, R. J.; Coon, M. D. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1607-1610 (g) Voronkov, M. G.; Kirpichenko, S. V.; Keiko, V. V.; Albanov, A. I. *J. Organomet. Chem.* **1992**, 427, 289-292 (h) Liang, Y.; Geng, W.; Wei, J.; Ouyang, K.; Xi, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 1537-1542 (i) Ouyang, K.; Liang, Y.; Xi, Z. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4572-4575.
- [48] (a) Wilson, D. M.; Apps, J.; Bailey, N.; Bamford, M. J.; Beresford, I. J.; Briggs, M. A.; Calver, A. R.; Crook, B.; Davis, R. P.; Davis, S.; Dean, D. K.; Harris, L.; Heightman, T. D.; Panchal, T.; Parr, C. A.; Quashie, N.; Steadman, J. G. A.; Schogger, J.; Sehmi, S. S.; Stean, T. O.; Takle, A. K.; Trail, B. K.; White, T.; Witherington, J.; Worby, A.; Medhurst, A. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 6897-6901 (b) Wilson, D. M.; Apps, J.; Bailey, N.; Bamford, M. J.; Beresford, I. J.; Brackenborough, K.; Briggs, M. A.; Brough, S.; Calver, A. R.; Crook, B.; Davis, R. K. ;Davis, R. P.; Davis, S.; Dean, D. K.; Harris, L.; Heslop, T.; Holland, V.; Jeffrey, P.; Panchal, T. A.; Parr, C. A.; Quashie, N.; Schogger, J.; Sehmi, S. S.; Stean, T. O.; Steadman, J. G. A.; Trail, B.; Wald, J.; Worby, A.; Takle, A. K.; Witherington, J.; Medhurst, A. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 6890-6896 (c) Hino, K.; Matsumoto, J. *Prog. Med. Chem.* **1990**, 27, 123-141.
- [49] Corey, J. Y.; Dueber, M.; Bichlmeir, B. *J. Organomet. Chem.* **1971**, 26, 167-173.
- [50] Shiratori, S.; Yasuike, S.; Kurita, J.; Tsuchiya, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 2441-2448.
- [51] Sudo, T.; Asao, N.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8919-8923.
- [52] Ahmad, I.; Falck-Pedersen, M. L.; Undheim, K. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 160-172.
- [53] Ding, B.; Teng, Z.; Keese, R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8906-8910.
- [54] Leigh, W. J.; Li, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8096-8097.
- [55] (a) Huang, C.; Kothandaraman, P.; Koh, B. Q. Chan, P. W. H.; *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 9067-9078 (b) Boyer, F.-D.; Goff, X. L.; Hanna, I. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5163-5166.
- [56] Lee, Y.-J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10652-10661.
- [57] Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5025-5036.
- [58] Ferrer, C.; Raducan, M.; Nevado, C.; Claverie, C. K.; Echavarren, A. M *Tetrahedron* **2007**, 63, 6306-6316.

- [59] Inagaki, F.; Matsumoto, C.; Okada, Y.; Maruyama, N.; Mukai, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 818-822.
- [60] Bedford, R. B.; Bowen, J. G.; Davidson, R. B.; Haddow, M. F.; Seymour-Julen, A. E.; Sparkes, H. A.; Webster, R. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6591-6594.
- [61] Mekareeya, A.; Walker, P. R.; Couce-Rios, A.; Campbell, C. D.; Steven, A.; Paton, R. S.; Anderson, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10104-10114.
- [62] Mori, M.; Kozawa, Y.; Nishida, M.; Kanamaru, M.; Onozuka, K.; Takimoto, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3245-3247.
- [63] (a) Trost, B. M.; Romero, D. L.; Rise, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4268-4278.
- [64] Amatore, C.; Jutand, A.; Meyer, G.; Carelli, I.; Chiarotto, I. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1855-1859.
- [65] Trost, B. M.; Frederiksen, M. U.; Papillon, J. P. N.; Harrington, P. E.; Shin, S.; Shireman, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3666-3667.
- [66] Matsuda, T.; Kadowaki, S.; Yamaguchi, Y.; Murakami, M. *Chem. Commun.* **2008**, *24*, 2744-2746.
- [67] Sanz, R.; Castroviejo, M. P.; Guilarte, V.; Pérez, A.; Fañanás, F. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5113-5118.
- [68] Ooi, T.; Takahashi, M.; Yamada, M.; Tayama, E.; Omoto, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1150-1160.
- [69] Li, Z.; Twieg, R. J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 15534-15539.
- [70] Heiss, C.; Rausis, T.; Schlosser, M. *Synthesis*, **2005**, *4*, 617-621.
- [71] Kraszkiewicz, L.; Sosnowski, M.; Skulski, L. *Synthesis* **2006**, *7*, 1195-1199.