

平成 23 年度 博士論文

核間位不斉第四級炭素構築法の開発と
(+)-lycopoladine A および (–)-cepharamine の
不斉全合成研究

東北大学大学院薬学研究科

創薬化学専攻

市橋 佑介

略語表

Ac	acetyl
AD	asymmetric dihydroxylation
AIBN	2,2-azobisisobutyronitrile
aq.	aqueous
Ar	aryl
AZADO	2-azaadamantane <i>N</i> -oxyl
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
BOM	benzyloxymethyl
Bu	butyl
^t Bu	<i>tert</i> -butyl
°C	degree Celsius
calcd.	calculated value
Cbz	benzyloxycarbonyl
COSY	correlation spectroscopy
CSA	(±)-camphor-10-sulfonic acid
dba	dibenzylideneacetone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
d.e.	diastereomeric excess
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DFT	density functional theory
(DHQD) ₂ PHAL	bis(dihydroquinidino)phthalazine
(DHQ) ₂ PHAL	bis(dihydroquinino)phthalazine
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride
<i>dig.</i>	digonal
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	dimethyl sulfoxide
DPPA	diphenylphosphoryl azide
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
d.r.	diastereomeric ratio
<i>E</i>	entgegen
E2	bimolecular elimination

EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
e.e.	enantiomeric excess
Et	ethyl
equiv.	equivalent
FAB	fast atom bombardment
h	hour(s)
HMBC	heteronuclear multiple bond connectivity
HMDS	hexamethyldisilazide
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
HMPA	hexamethylphosphoramide
HPLC	high-performance liquid chromatography
Hz	hertz
IBX	2-iodoxybenzoic acid
IR	infrared spectroscopy
<i>J</i>	coupling constant
LAH	lithium aluminum hydride
liq.	liquid
<i>m</i>	meta
MCPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl
min	minutes
mol	mole(s)
MOM	methoxymethyl
mp	melting point
MPO	4-methoxypyridine <i>N</i> -oxide
Ms	methanesulfonyl
MS	molecular sieves / mass spectrometry
MTPA	α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetic acid
MW	microwave
m/z	mass to charge ratio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
<i>p</i>	para
P	protecting group
PCC	pyridinium chlorochromate
Ph	phenyl

S-Phos	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
Pin	pinacol
Piv	pivaloyl
ppm	parts per million
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Pr	propyl
ⁱ Pr	isopropyl
py.	pyridine
quant.	quantitative
R	alkyl
rt	room temperature
SM	starting material
TBAB	tetrabutylammonium bromide
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBAI	tetrabutylammonium iodide
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
TFAA	trifluoroacetic anhydride
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography
TMS	tetramethylsilane / trimethylsilyl
tol	<i>p</i> -tolyl
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
Z	zusammen

目次

1. 序論	1
2. 本論	
第一章 二環性 β -アルコキシエノンに対する Birch 還元を用いたジアステレオ選択的アルキル化反応の開発	
第一節 基質の効率的合成法の開発	38
第二節 ジアステレオ選択的な還元的アルキル化反応の検討	40
第三節 トリコテセン骨格構築への応用	46
第二章 ジアステレオ選択的なケタール化反応を基盤とした非対称化反応の開発	
第一節 対称性ジケトンの効率的合成法の開発	48
第二節 1,3-Cyclohexanedione 誘導体の非対称化反応の開発	53
第三節 1,3-Cyclopentanedione 誘導体の非対称化反応の開発	76
第三章 (+)-Lycopladine A の不斉全合成	
第一節 二環性エノンの両エナンチオマーの合成	88
第二節 (+)-Lycopladine A の不斉全合成および (-)-Lycopladine A の形式全合成	91
第四章 (-)-Cepharamine の不斉全合成研究	
第一節 モデル基質における BCD 環構築の検討	100
第二節 A 環の位置選択的な構築の検討	107
第三節 (-)-Cepharamine の不斉全合成研究	125

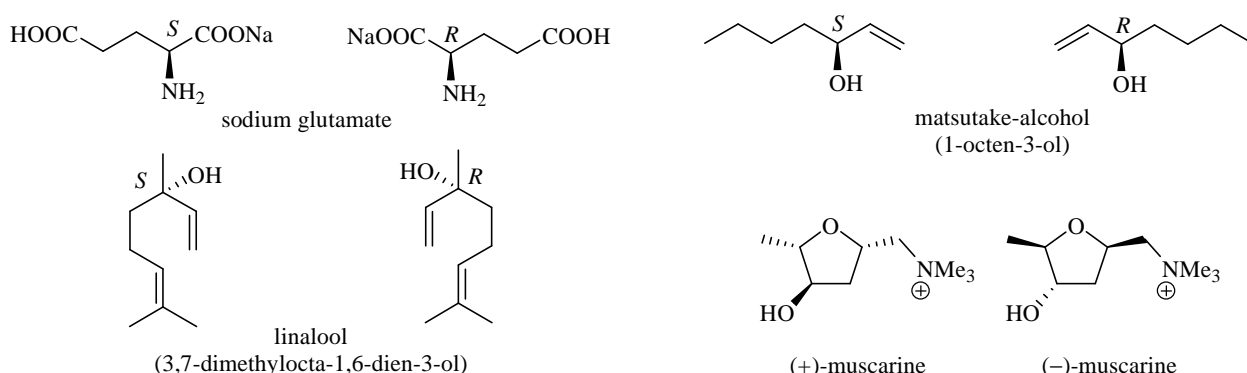
3. 結論	128
4. 実験の部	133
5. 引用文献	280
6. 原著論文リスト	284
7. 謝辞	285

序論

近年の医学の発展にはめざましいものがあるが、それは病気の治療において、直接的あるいは間接的に関与する薬学の発展と言い換えても過言ではない。医療の根幹を支える“薬学”という学問は、薬理学を初め、生物学、物理化学、統計学など様々な側面を持っている。その中でも、実際の医療に直接用いられる薬剤の供給に大きくかかわる“創薬”という分野において、有機化学の担う役割は大きい。創薬研究の進め方の一つとして、天然物を基に構造活性相関研究を行い、より薬理活性を高く、より毒性を低く、より ADME を改善し、新しいリード化合物を創製する方法がある。有機化学は、極性基の配置、不斉炭素や絶対配置のコントロール、水素結合形成のデザインなど、新しい医薬品のデザインという面で、科学者の試行錯誤が創薬に直接反映される、極めて重要な位置を占めている。

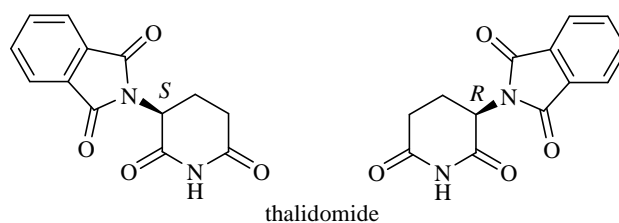
実際に生理活性を有する化合物は不斉炭素を有しているものも多く、またそのエナンチオマーは活性が全く異なる場合も多い。このことは、生体においては、生理活性化合物の受容体を構築するタンパク質、さらにはタンパク質を構築する各々のアミノ酸（グリシン除く）が光学活性体であることから容易に想像できる。キラリティーと生理活性の例には、例えば旨み成分のグルタミン酸ナトリウムは *S* 体が旨みを、*R* 体が苦味を示す。マツタケの香り成分であるマツタケアルコールは *S* 体のみがマツタケの香りを持ち、*R* 体は樹脂のような油くさいにおいを有する。香料として用いられるリナロールの *S* 体はオレンジ様の柑橘類の香りを、*R* 体はラベンダー様のハーブの香りをそれぞれ有する。ある種のキノコなどに含まれるムスカリンは (+)-体のみが副交感神経刺激作用を有している、というように絶対配置が異なることでその生理活性が異なる例は数多い (Figure 0-1)。

Figure 0-1



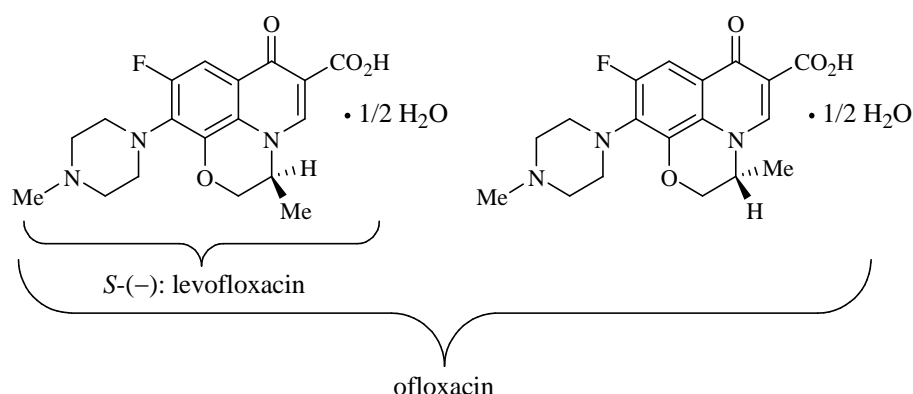
医薬品においても同様な例が知られている。サリドマイドは睡眠導入剤として用いられていたが、妊婦が服用すると胎児の催奇形性を引き起こす副作用が後に発見され、大きな薬害問題となった (**Figure 0-2**)。サリドマイドはラセミ体として販売されていたが、後に *R* 体が薬効を、*S* 体が催奇形性の副作用を有していることが報告された。しかし、両対掌体は体内で速やかに異性化しラセミ体となるため、一方の光学異性体のみを合成することができても、この副作用の発現を抑えることは不可能であったかもしれない。しかし、現在ではサリドマイドはハンセン病治療薬や新規血管新生阻害による抗がん作用を有するといった点で見直されており、副作用の少ない類似薬の開発が期待されている。

Figure 0-2



また、オフロキサシン（商品名：タリビット、**Figure 0-3**）は、1985 年に第一製薬株式会社（現 第一三共株式会社）から発売された母核にオキサジン環を有することを特徴とする三環性のニューキノロン系抗菌薬である。それまでの抗菌薬と比較して、抗菌力が強く、多種の細菌に有効であった。タリビットはオフロキサシンのラセミ体であり、開発当時の技術ではその光学異性体の分離が困難であったが、その後、光学分割が試みられ、結果として活性を持つ立体異性体は *S* 体であり、*R* 体はほとんど活性を示さないことが明らかになった。この結果を受けて、*S*-(-) 体の開発研究が行われ、*R*-(+) 体による副作用を軽減したレボフロキサシン（商品名：クラビット、**Figure 0-3**）が 1993 年に世界初の光学活性ニューキノロン合成抗菌薬として発売された。クラビットは、タリビットよりも強い抗菌活性を示すため、多くの感染症に有効な薬剤として医療現場に定着し、今日でも広く使用されている。

Figure 0-3

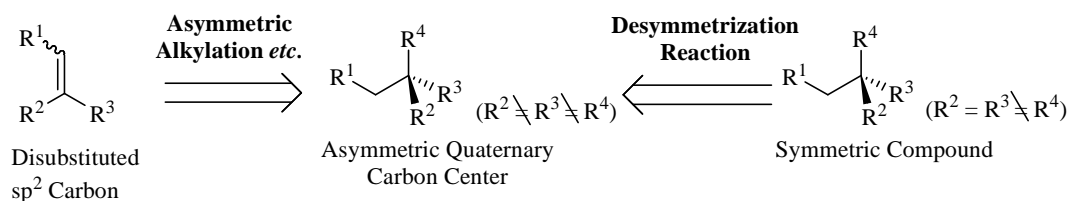


これらの例からも光学異性体は生体内での挙動が異なる場合があることを示しており、医薬品合成において高選択的に特定の立体異性体を合成することの重要性を表している。

ところで、第四級炭素とは sp^3 炭素に四つの炭素原子が結合している炭素であり、ステロイド、テルペノイド、アルカロイドといった様々な生理活性化合物中にも数多く存在していることから、その立体選択的な不斉合成法の研究はこれまでに数多くなされてきている。

不斉第四級炭素の構築法は、大きく分けて二つに分けられる。一つは、二置換の sp^2 炭素に対し、アルキル鎖などの置換基を面選択的に導入する方法であり、もう一つは、対称性の四置換の sp^3 炭素に対し、非対称化反応を行うことにより予め構築している第四級炭素を不斉第四級炭素に変換するという方法である。それぞれ以前より活発に研究がなされてきたが、前者には Tsuji-Trost 不斉アリル化反応や Claisen-Ireland 転位などが該当し、後者は Wieland-Miescher ケトンなどを構築できる Hajos-Parrish 反応が知られている (Figure 0-4)。

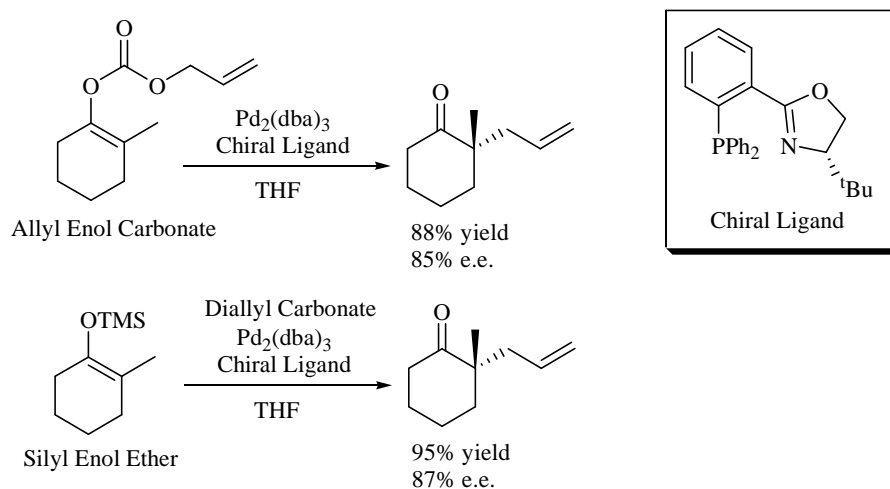
Figure 0-4



不斉第四級炭素を構築する前者の方法の一つとして、Stoltz らは不斉配位子を用いる Tsuji-Trost 不斉アリル化反応を報告している¹⁾。不斉配位子を有するパラジウム触媒存在下に、アリルエノールカーボネートを基質として用いると分子内の面選択的なアリル基転位反応が進行し、またシリルエノールエーテルを基質として用いた場合には diallyl carbonate をアリル化剤として加えることで

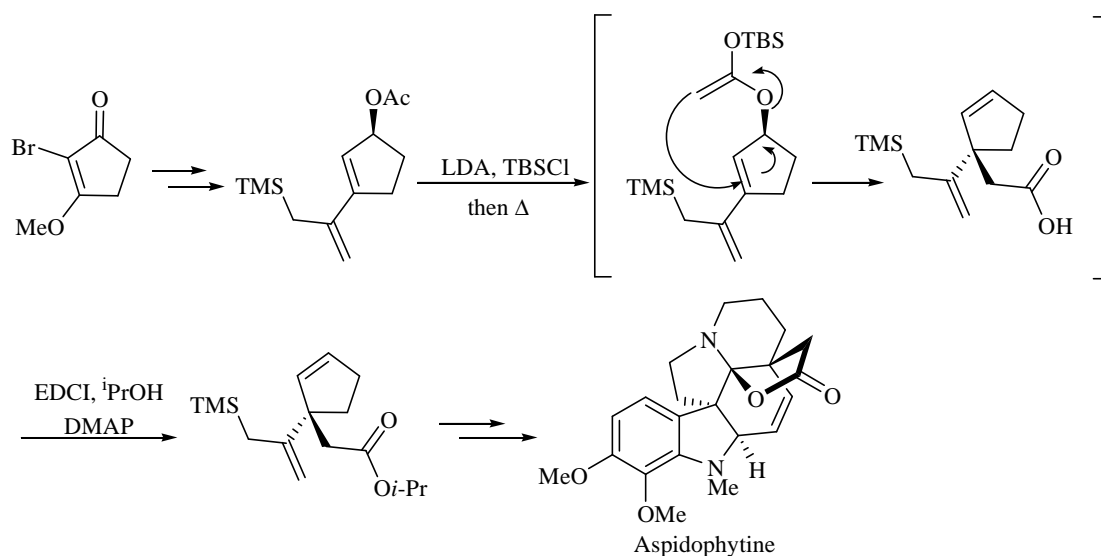
分子間反応が進行し，カルボニル基の α 位に不斉第四級炭素を構築できる (**Scheme 0-1**).

Scheme 0-1



不斉第四級炭素の構築を可能とする反応は，天然物の不斉全合成に度々用いられてきた．Corey らは Ireland-Claisen 転位を用いて不斉第四級炭素を立体選択的に構築し，さらに構築した不斉炭素を足がかりに立体化学を制御しながらインドールアルカロイドの一種である aspidophytine の不斉全合成を達成した (**Scheme 0-2**)²⁾.

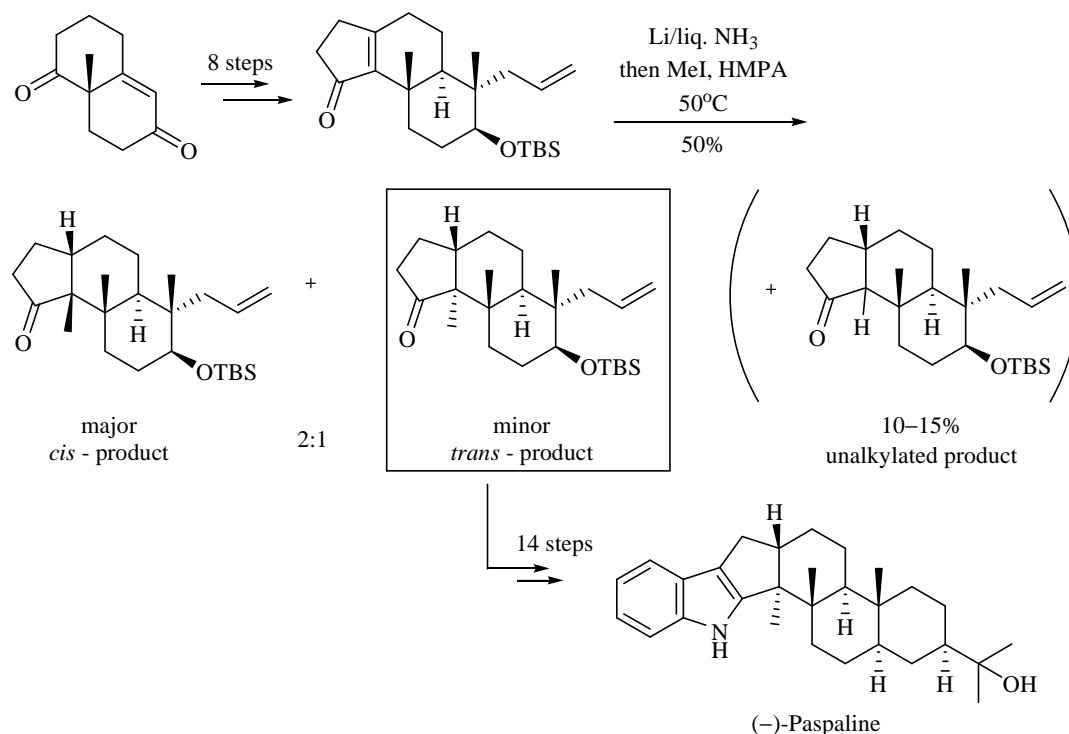
Scheme 0-2



また，Smith らは Wieland-Miescher ケトンから数工程で導かれる多環性エノンに対し，還元的アルキル化条件で 50 °C に加熱した結果，核間位にメチル基が導入され，シクロペンタノン環が *trans* に縮環した三環性化合物を副生成物ながら得ることに成功している (**Scheme 0-3**)³⁾. 得られた *trans* 体を用いて (–)-paspaline の全合成を達成したが，収率および選択性が低いといった問題が残されて

おり，改善の余地を残している．

Scheme 0-3



これまでは面選択的なアルキル化反応について述べてきたが，もう一つの不斉第四級炭素の構築法として，対称な四置換の sp^3 炭素を有する化合物に対して非対称化反応を適用する方法がある．非対称化反応は面選択的なアルキル化反応と比べると，対称構造の基質は一般的に大量合成が簡便であるという利点があることから，合成化学的に有用な手法であると認識されている．これまでに報告されている非対称化反応には，(1)～(3) に示したような **Reagent Control** による手法と，(4) のような **Substrate Control** による手法が挙げられる．

- (1) 酵素を用いる手法．
- (2) キラル配位子を持つ金属錯体を用いる手法．
- (3) 不斉有機触媒を用いる手法．
- (4) 分子内不斉転写反応による手法．

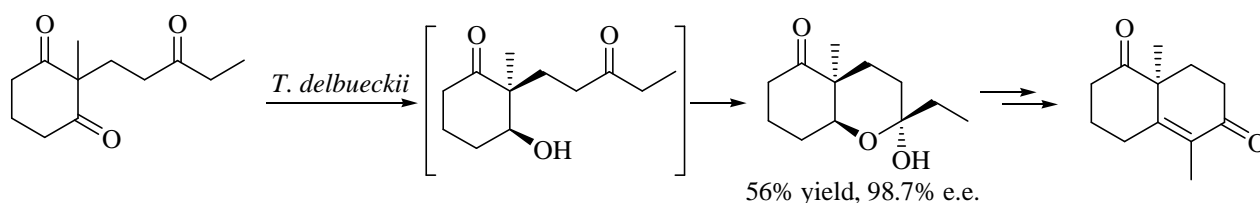
以下，核間位不斉第四級炭素構築法に焦点を絞り，順次最近の報告例を挙げてその特徴を述べる．

(1) 酵素を用いる手法

2003 年に Sugai らは，**Scheme 0-4** に示したトリケトンに対し，酵母の一種である *Torulaspora*

delbrueckii IFO10921 株を用いて還元を行うと、1,3-cyclohexanedione の一方のカルボニル基が、高ジアステレオおよび高立体選択的に還元されることを見出し、本化合物の **Wieland- Miescher** 型ケトンの不斉合成への適用を報告している⁴⁾。しかし、収率が中程度であり、また核間位の置換基がメチル基以外の場合の検討が行われておらず、基質一般性に検討の余地が残されている。

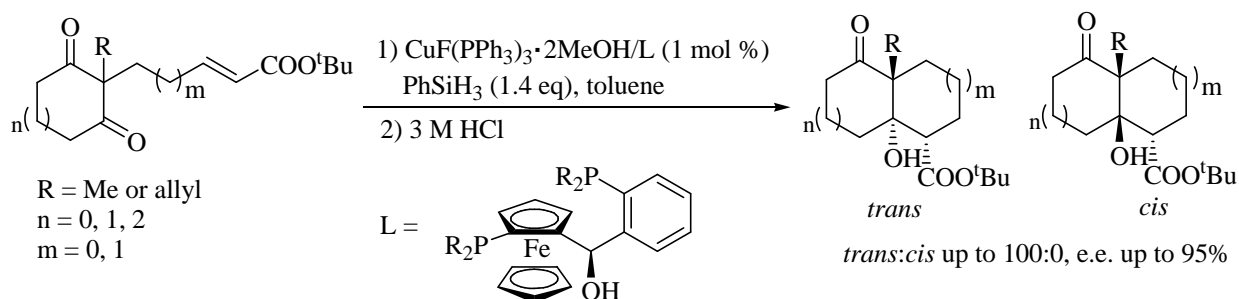
Scheme 0-4



(2) キラル配位子を持つ金属錯体を用いる手法

Deschamp と Riant は、銅-不斉ホスフィン錯体を用いて 2,2-二置換-1,3-cycloalkanedione の側鎖に存在する α,β -不飽和エステルを還元すると、連続的に二つのカルボニル基を区別してアルドール型の反応が進行し、高いジアステレオ選択性で *trans* 型縮環した二環性化合物が得られることを報告している (**Scheme 0-5**)⁵⁾。本反応では、核間位にメチル基の他にアリル基を有する基質への適用と両方の環のサイズが異なる基質への適用も報告されている。

Scheme 0-5



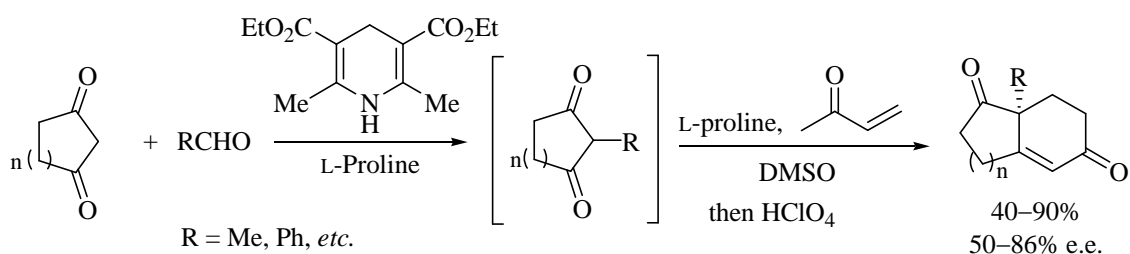
(3) 不斉有機触媒を用いる手法

Ramachary らは、1,3-cyclopentanedione または 1,3-cyclohexanedione に対して L-proline およびアルデヒド存在下 Hantzsch ピリジンを還元剤として用いる還元的カップリング反応を適用して、各種 2-置換-1,3-cyclopentanedione または 1,3-cyclohexanedione 誘導体に変換し、ワンポットで methyl vinyl ketone を用いる Robinson 環化反応を行い **Wieland-Miescher** 型ケトン誘導体あるいは

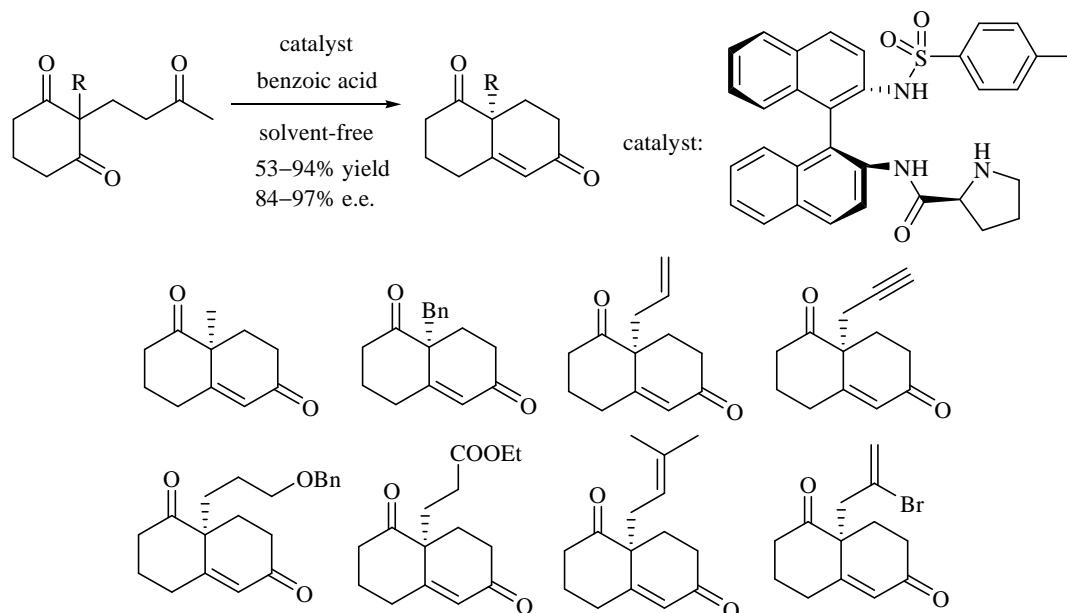
Hajos-Parrish-Wiechert 型ケトン誘導体の不斉合成を報告している (Scheme 0-6A)^{6a)}. この際、核間位にメチル基以外の置換基を導入した例を報告しているが、生成物の光学純度が高く無い例も多いこと、さらに環化反応に長い反応時間を有する点が問題である.

さらに近年、Bradshaw と Bonjoch らは prolinamide 誘導体を触媒として用い、核間位置置換基として様々な置換基を有する Wieland-Miescher ケトンを合成する方法を報告している^{6b)} (Scheme 0-6B). 様々な核間位置置換基を有する化合物に対し、高収率・高エナンチオ選択的に反応が進行するが、触媒の調製が必要であること、また反応時間が 4 日間、触媒量を減ずると 3 週間必要な反応もあり、その反応時間の短縮に課題が残されている.

Scheme 0-6A



Scheme 0-6B

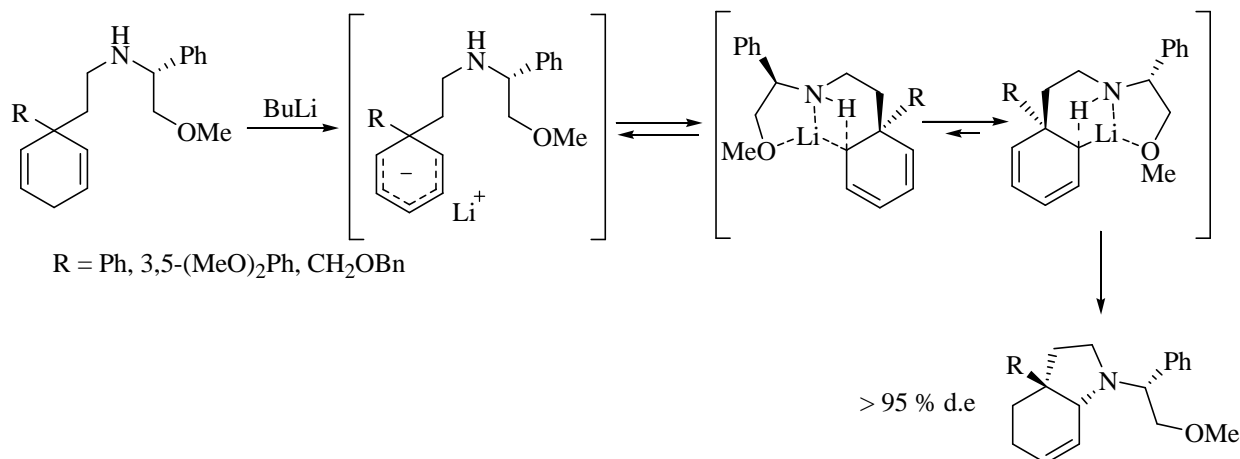


(4) 分子内不斉転写反応による手法

Landais らは 3,3-二置換-cyclohexa-1,4-diene 誘導体に対し強塩基を用いてシクロヘキサジエン上にカルボアニオンを発生させると環化反応が進行し、二環性ピロリジン誘導体が高ジアステレオ選択的に得られることを報告している (Scheme 0-7)^{7a)}. 選択性発現の理由は、側鎖上のキラリティーに

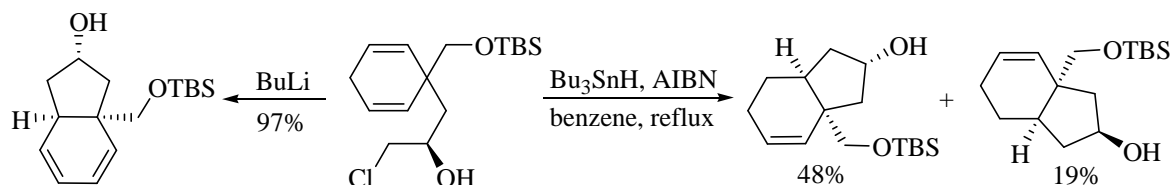
より中間体のジアステレオマーの安定性に違いが生じるためと説明されており、そのために五員環キレート錯体の形成が選択性発現に必須である。実際に、側鎖末端に Li と配位する官能基が存在していない場合には、選択性が約 2:1 まで低下するという結果もあわせて報告されている。

Scheme 0-7



また、Elliott らは、先の例と同様の 3,3-二置換-cyclohexa-1,4-diene 誘導体に対するカルボアニオン経由の反応およびラジカル反応による環化反応を報告している^{7b)}。前者では単一の化合物として閉環体が得られているが、後者では 5:2 程度の選択性が観察されている (**Scheme 0-8**)。

Scheme 0-8



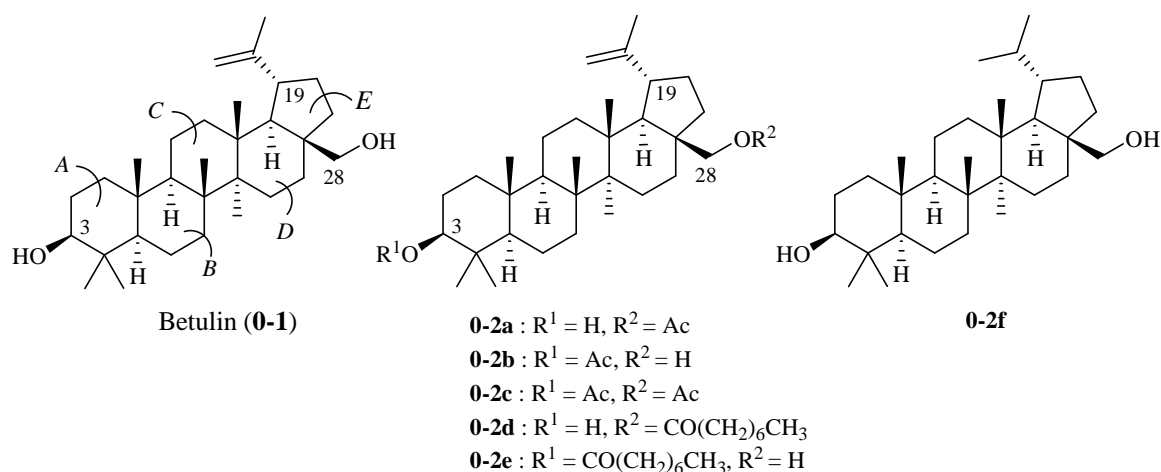
このような Substrate Control による不斉第四級炭素構築法は、前述の (1) ~ (3) に示したような Reagent Control の反応と比較して、場合によっては基質・反応に応じて触媒構造の最適化が必要な、複雑な不斉触媒が不要という大きな長所があるものの、絶対立体配置が逆の化合物を合成する際、その基質のエナンチオマーを別途調製する必要があることが短所として挙げられる。

上述のように、非対称化反応を利用する不斉第四級炭素、特に核間位不斉第四級炭素構築法の開発研究は、様々な手法により活発に研究が展開されている分野である。当研究室でも、前述の 2 つのアプローチから、不斉第四級炭素構築法の開発について研究を開始しているが、本研究を開始するに至った経緯を最初に紹介する。

トリテルペン的一种である betulin は、カドミウム毒性軽減作用という興味深い生理活性を持って

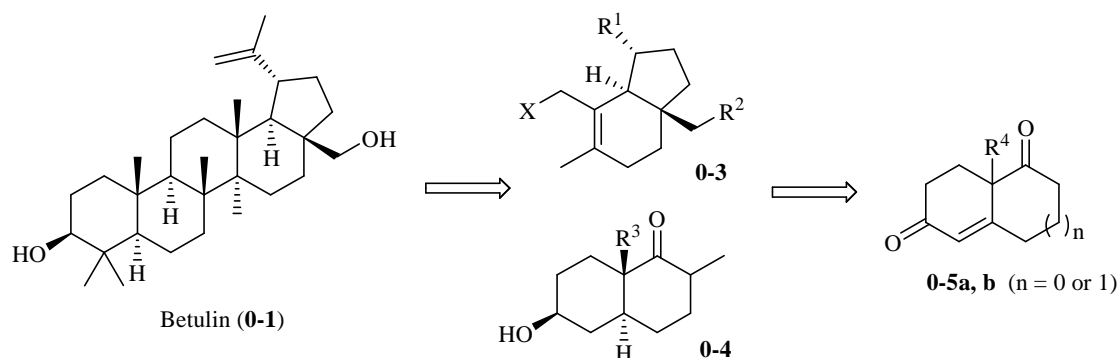
いることが、本学の永沼教授の研究グループにより明らかにされた⁸⁾。この活性発現には、これまでに知られていないタンパク質が関与している可能性も示唆されたことから、当研究室の高橋は、永沼教授の研究グループとの共同研究により、betulin (**0-1**) のカドミウム毒性軽減作用の発現機構の解明を目的として、構造活性相関研究を開始した。最終的には、betulin (**0-1**) をプローブとしてレセプターを同定するために、C3 位または C28 位の水酸基、あるいは C19 位イソプロペニル基にリンカーとなる炭素鎖を結合させ、アフィニティクロマトグラフィーを作成することを想定して、検討を行った。その結果、アセチル基のような小さな官能基を C3 位あるいは C28 位の水酸基のどちらか一方に導入した化合物 **0-2a** および **0-2b** は、活性は低下するものの保持されることが分かったが、両水酸基をアセテートに変換した化合物 **0-2c**、どちらかの水酸基を長鎖カルボン酸でエステル化した化合物 **0-2d**, **0-2e**, およびイソプロペニル基を還元してイソプロピル基に変換した化合物 **0-2f** では、全く活性を観察することは出来なかった⁹⁾ (Figure 0-5).

Figure 0-5



すなわち、betulin (**0-1**) が強い活性を維持するためには、betulin がもつ全ての官能基が必須であることが明らかになり、さらに研究を展開するためには、有機合成化学的手法による官能基化された betulin を不斉合成することが必須であることが判明した。実際の合成に当たっては、AB 環と DE 環を合成した後、合成の後半で C 環を構築する経路を考案したが、この経路を遂行するためには、**0-5** のような核環位に多彩な官能基を有する二環性化合物の不斉合成法の確立が必須である (Figure 0-6).

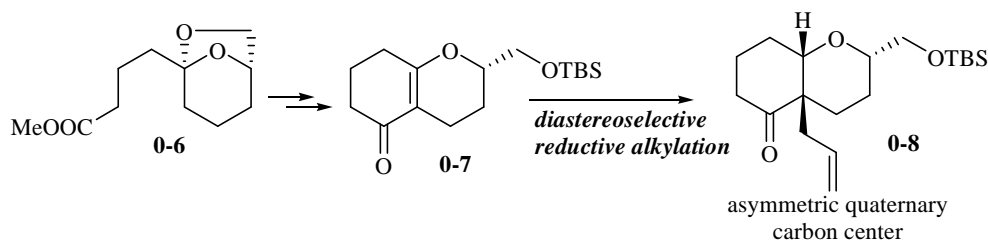
Figure 0-6



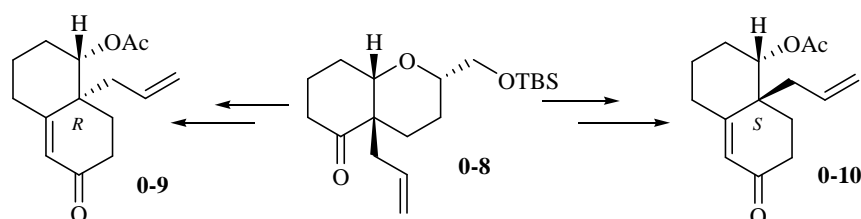
Wieland-Miescher ケトンは、ステロイド類や多環性テルペン類の不斉全合成の際に出発原料として用いられてきた化合物であるが、本研究を開始した時点では、核環位の官能基がメチル基以外の化合物を高い光学純度で合成する反応の報告は無かった¹⁰⁾。

それらの不斉合成法を確立するため、当研究室の高橋・下前は、核間位不斉第四級炭素構築法を開発する過程において、**0-6** に対し強酸性条件による分子内 Dieckmann 縮合により得られた二環性 β -オキシエノン **0-7** を Birch 還元－アルキル化反応に付すことにより、核間位にジアステレオ選択的にアリル基を導入できる手法を開発した¹¹⁾ (**Scheme 0-9**)。更に、得られたアリル体を共通中間体とし、各種官能基変換を経ることで Wieland-Miescher 型ケトンの本質的な両対掌性異性体に変換できることを既に報告している (**Scheme 0-10**)¹²⁾。これまでに二環性 β -オキシエノンに対して還元的アルキル化を行った例は報告されておらず、また光学収率を低下させる可能性が無い変換を経て、核間にメチル基以外の置換基を有する光学的に純粋な Wieland-Miescher 型ケトン誘導体の新しい合成経路が確立された。

Scheme 0-9

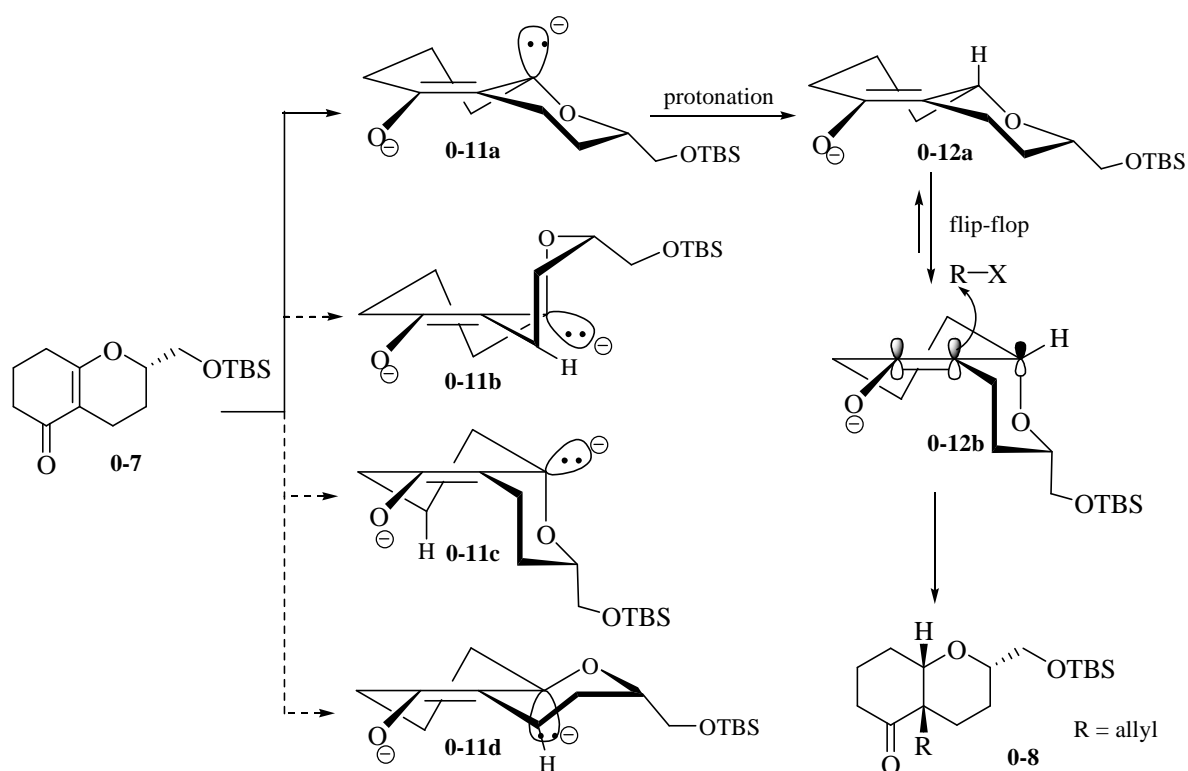


Scheme 0-10



Birch 還元-アルキル化反応のジアステレオ選択性の選択性発現機構については、次のように考察されている (Scheme 0-11). まず, β -オキシエノン **0-7** に対して金属 Li から電子が供給され, ジアニオンが生成する. この際, それぞれ二種の異なる配座をもつ四種のジアニオン **0-11a-d** が生成する可能性が考えられるが, これらの中ではかさ高い TBS オキシメチル基が equatorial 方向を向き, アニオンが axial 方向を占める **0-11a** が最も立体的に安定であると考えられる. **0-11a** にプロトン化が起こりエノレート **0-12a** が生成するが, アルキル化は **0-12a** の配座から進行せず, テトラヒドロピラン環部が flip-flop した **0-12b** の配座の立体電子的に有利な β 面から進行し, **0-8** の構造を有する化合物が得られてきたものと考えられる. 本反応で flip-flop が起こる理由は不明であるが, β 位酸素原子による炭素原子-酸素原子結合がエノレートと直交するため, 炭素原子-酸素原子結合の反結合性軌道とエノレートの π 軌道の相互作用により, より有利な配座と考えられる **0-12b** に異性化後アルキル化が進行したものと考えられている.

Scheme 0-11

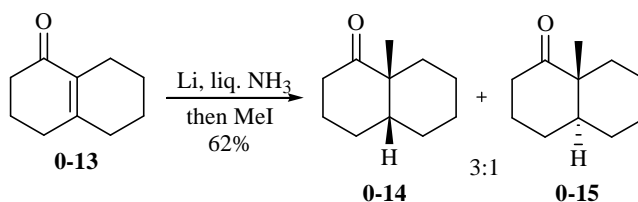


一般に多環性エノンに対する Birch 還元を用いたアルキル化反応では相対配置は *trans* 配置になることが知られているが, これまでに報告されている *cis* 配置が優先する例をいくつか紹介する.

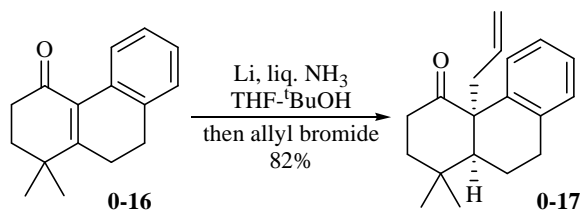
Stork らは二環性エノン **0-13** に対し Birch 還元を用いた還元的アルキル化反応により, 核間位の相対立体配置が *cis* 配置の **0-14** が優先して得られることを報告している^{13a)} (Scheme 0-12 A). 同様

に, Mukherjee らは三環性エノン **0-16** に対し還元的アリル化を行うことで, 核間位の相対配置が *cis* 配置である **0-17** が単一のジアステレオマーとして得られることを報告している^{13b)} (Scheme 0-12 B). しかし, このように *cis* 選択性が高い反応例に用いられている基質はエノンの α 位にベンゼン環やフラン環などの芳香環を有している基質が殆どであり, 前述の高橋・下前の例のような β -オキシエノンを用いて, またジアステレオ選択的な還元的アルキル化へ展開したものは今までに報告例はなく, その基質一般性や選択性の発現などに興味を持たれた.

Scheme 0-12 A

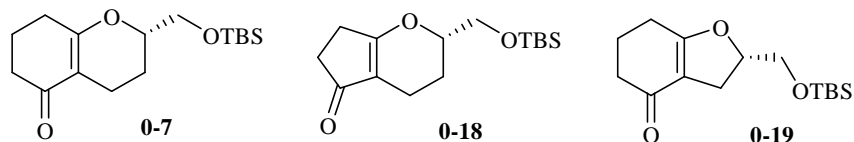


Scheme 0-12 B

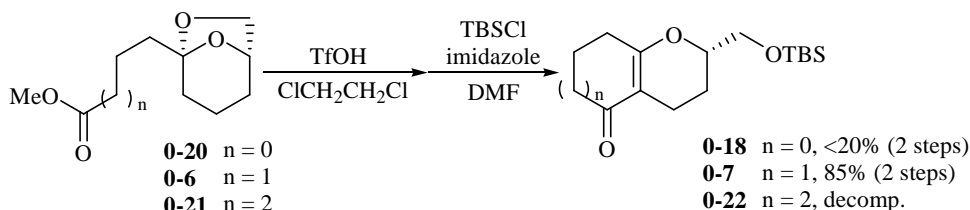


これらの知見を受けて, 著者は還元的アルキル化反応の allyl bromide 以外のアルキル化剤の検討を行うことにした. また, 基質としてこれまで用いてきた oxabicyclo[4.4.0] 骨格だけでなく, oxabicyclo[3.4.0], oxabicyclo[4.3.0] という環のサイズが異なる基質を合成し, 本反応の適用を検討することとした (Figure 0-7). しかし, 前任者の古殿の検討¹⁴⁾により, 分子内 Dieckmann 縮合を用いる閉環反応は oxabicyclo[4.4.0] 骨格合成以外の適用は困難であることが見出されており, 基質合成法の再検討を行う必要があった (Scheme 0-13).

Figure 0-7

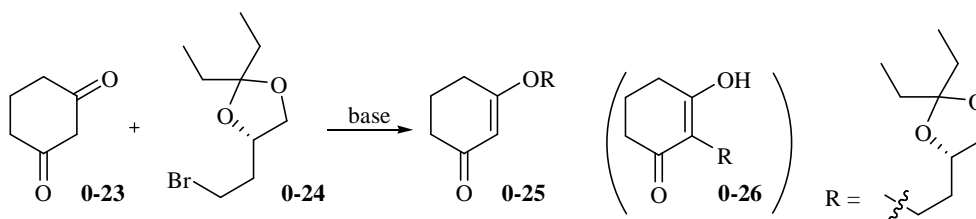


Scheme 0-13



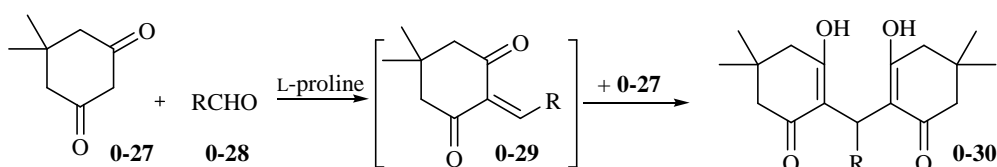
当研究室の高橋・下前は、1,3-cyclohexanedione (**0-23**) の 2 位に選択的にアルキル化を行うことで簡便に二環性 β -アルコキシエノン合成することを企画し、様々な検討を行った (Scheme 0-14). しかし、予想に反し実際に得られた化合物は O-アルキル化が進行した **0-25** のみであった¹¹⁾. 一般に環状 1,3-ジケトンに対し、アルキルハライドを用いて選択的に C-アルキル化する例はメチル化以外の報告例は少なく、この合成法を断念していた.

Scheme 0-14

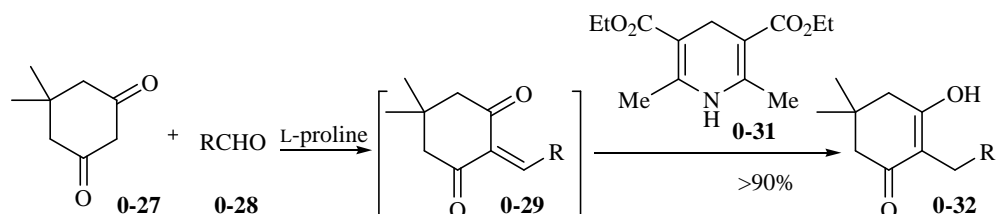


2007 年に Ramachary らは、画期的な 1,3-ジケトンの選択的 C-アルキル化法を報告した⁶⁾. 1,3-cyclohexanedione 誘導体 **0-27** とアルデヒド **0-28** との Knoevenagel 縮合では、直ちに二分子目の **0-27** が Michael 付加して二量化が進行する (Scheme 0-15 A). しかし、Hantzsch ピリジン **0-31** を系内に存在させると、中間体のエノン **0-29** が即座に還元され、2 位に選択的にアルキル基が一つだけ導入された **0-32** を高収率で合成できる (Scheme 0-15 B).

Scheme 0-15 A



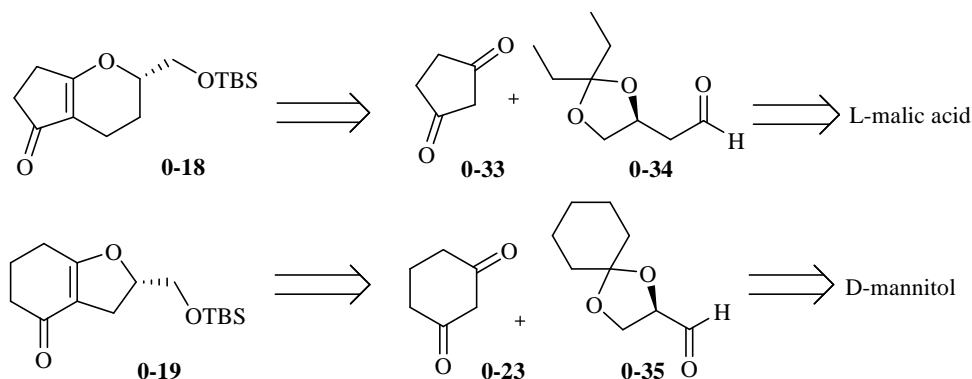
Scheme 0-15 B



著者はこの報告を基質合成に適用することにした. すなわち、1,3-cyclopentanedione (**0-33**) または 1,3-cyclohexanedione (**0-23**) に対し L-malic acid または D-mannitol から既知の手法で導かれるアルデヒド **0-34**¹⁵⁾ または **0-35**^{16a)} をカップリングさせた後、ジオールの保護基を除去し、ヘミケタールの形成と脱水反応を一挙に進行させ、二環性 β -アルコキシエノン **0-18** または **0-19** を得ることを

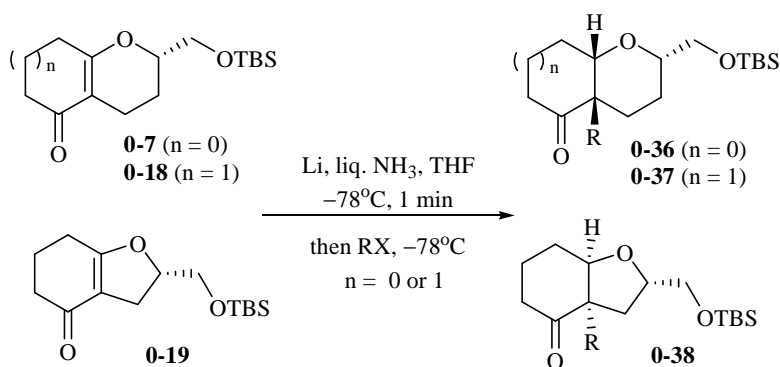
企画した (Scheme 0-16). 実際に短工程かつ高収率で目的の基質を合成することができたので、これらの基質合成の詳細を本論第一章第一節で述べる.

Scheme 0-16



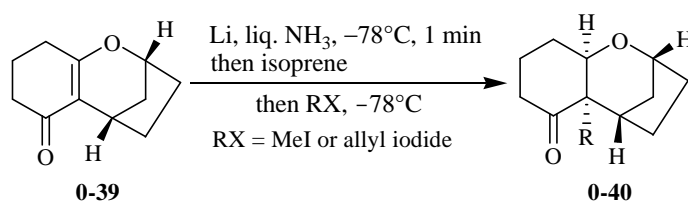
次に得られた oxabicyclo[4.4.0] 骨格を有する二環性 β -アルコキシエノン **0-7** を基質として還元的アルキル化反応に用いるアルキル化剤の検討と, **0-18** および **0-19** を用いて基質一般性の検討を行った (Scheme 0-17). 詳細な検討の結果, isoprene を加えると全体的な収率が向上することがわかった. また, ジヒドロピラン環を有する **0-36** および **0-37** とジヒドロフラン環を有する **0-38** では得られる化合物の相対立体配置が異なることがわかり, これらは統一した立体選択性発現機構で説明することができると考察した. アルキル化剤の検討の詳細と立体選択性の考察について, 本論第一章第二節で述べる.

Scheme 0-17



さらに, 本反応は高度に固定化された三環性 β -アルコキシエノン **0-39** にも適用可能であり, 核間位にアルキル基が導入された目的生成物 **0-40** を単一のジアステレオマーとして合成できることが分かった (Scheme 0-18). **0-39** の合成と立体選択性発現の考察について, 本論第一章第三節で述べる.

Scheme 0-18



これまで述べてきたように、前述 (Scheme 0-17) の還元的アルキル化反応はある程度の基質一般性があることが判明したが、同時に導入できるアルキル基に制限があることもわかった。また、不斉中心の絶対配置が同じでも、環サイズの違いにより核間位に導入される第四級炭素の絶対配置が異なってしまうため、逆の絶対配置の化合物の合成には基質のエナンチオマーを別途合成する必要がある。様々な天然物合成への応用を考慮し、より広範な置換基導入が可能な核間位不斉第四級炭素構築法の開発を行うこととした。そこで、これまでのような面選択的なアルキル化ではなく、あらかじめ四置換炭素を構築したのちに不斉の第四級炭素に変換する非対称化反応に着目した。その中でも前述の分子内不斉転写反応 [P.5, (4)] に注目し、次に示すようなアプローチにより任意の絶対配置を有する核間位不斉第四級炭素構築法を企画した。

すなわち、2,2-二置換-1,3-cyclohexanedione 誘導体の 2 位に光学的に純粋な第二級水酸基を有する側鎖を導入すると、その水酸基は A または B の矢印で示すようにどちらかのカルボニル基と分子内ヘミケタールを形成することが予想できる (Figure 0-8)。このとき、どちらかのカルボニル基と選択的にヘミケタール化を進行させることができれば、2 位の四置換炭素を高選択的に不斉第四級炭素に変換できることになる。ケトアルコール体とヘミケタール体は互いに平衡が存在すると考えられ、得られるヘミケタールは可能な四種のジアステレオマー **0-42A–D** の中で、最も熱力学的に安定な化合物が主生成物となることが予想される (Figure 0-9)。この際、ヘミケタール水酸基と側鎖水酸基との間で水素結合が形成されれば、ヘミケタール水酸基と側鎖水酸基が同一方向に存在するコンフォマー **0-43A** が安定化され、また水素結合形成が不可能な立体障害の大きいケタールに変換すれば、ヘミケタール水酸基と側鎖水酸基が逆を向くコンフォマー **0-44B** を優先的に取りうるのではないかと予想した (Figure 0-10)。

Figure 0-8

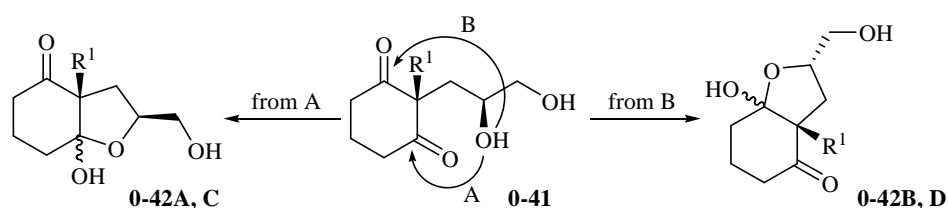


Figure 0-9

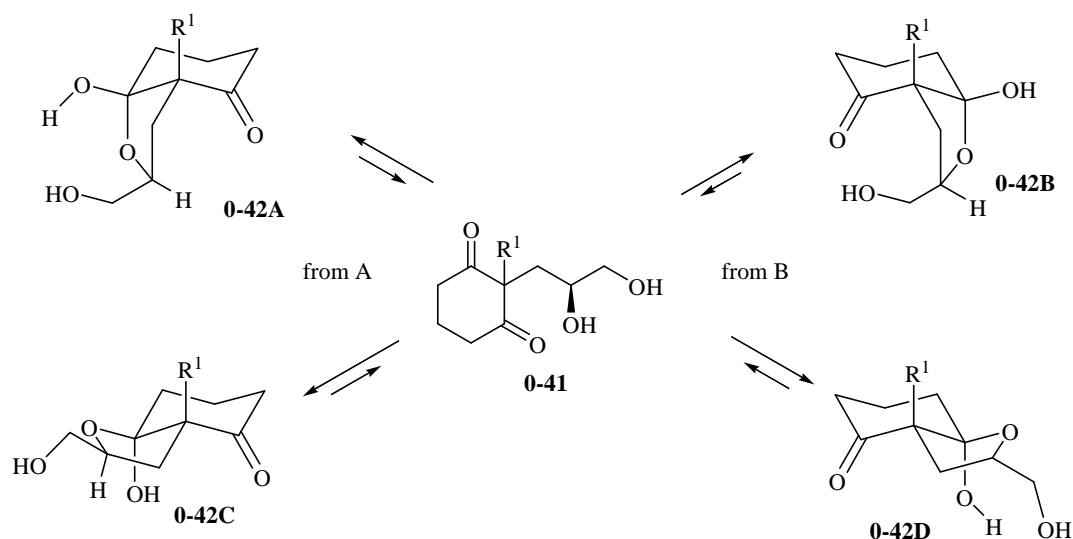
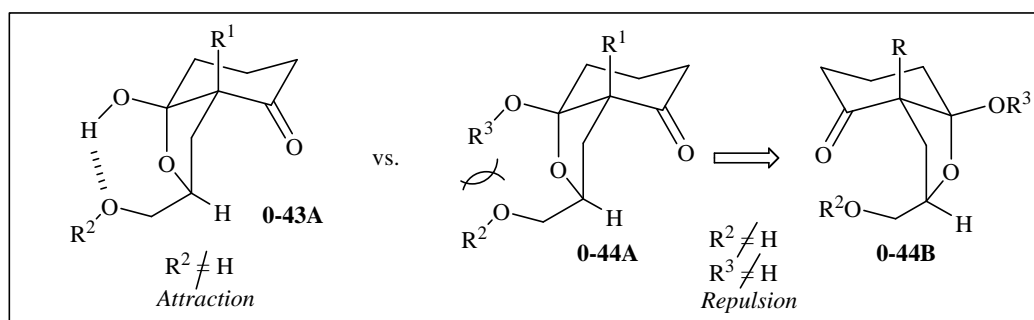
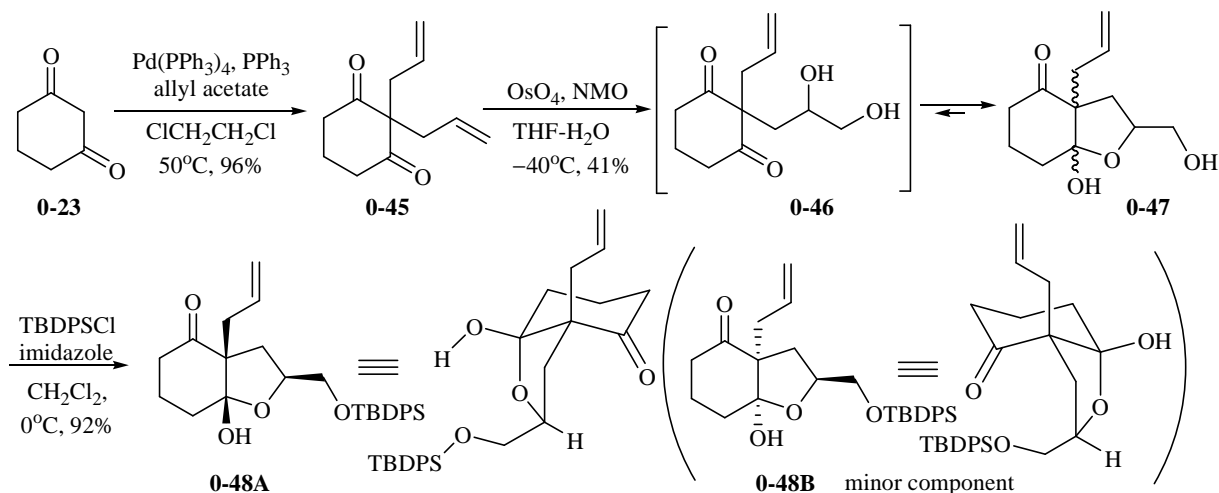


Figure 0-10



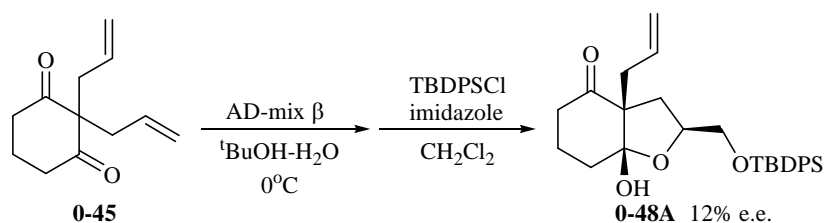
前任者である当研究室の瀧野は、ラセミ体の基質を用いて本反応のジアステレオ選択性に関して検討を行った¹⁷⁾。1,3-Cyclohexanedione (**0-23**) からジアリル化して得られる **0-45** に対し、OsO₄ を用いアリル基の一方のアルケンをジヒドロキシル化したところ、生じた第二級水酸基が速やかにカルボニル基と分子内でヘミケタールを形成し、**0-47** が得られた。**0-47** は複数のジアステレオマー混合物であったが、混合物のまま末端水酸基を TBDPS 化すると、**0-48A** がほぼ単一のジアステレオマーとして得られた (Scheme 0-19)。ヘミケタール **0-48A** の立体化学の決定および立体選択性発現理由に関しては後述する。

Scheme 0-19



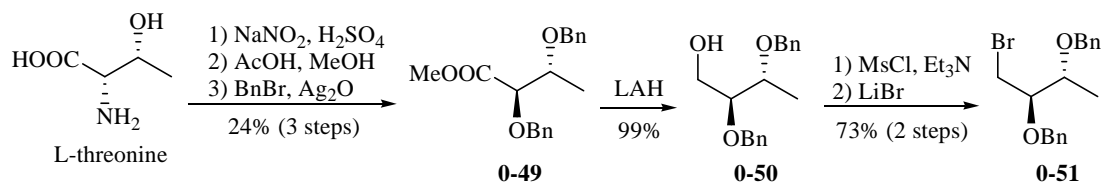
次に瀏野は本反応を不斉反応へ応用することを企画し、ビスアリル体に対して不斉ジヒドロキシル化反応を検討した。しかし末端アリル基に対しての不斉ジヒドロキシル化反応の光学収率は非常に低く、改善の余地を残していた (Scheme 0-20)。

Scheme 0-20

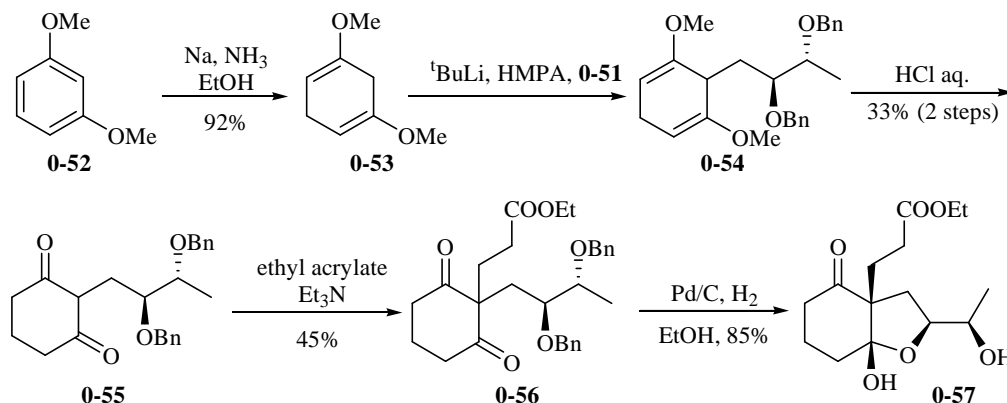


瀏野は、天然物から変換した基質を合成することで光学活性体の入手を試みることにし、不斉の水酸基を有する側鎖は L-threonine から誘導することにした。L-Threonine から三工程収率 24% でジベンジル体 **0-49** を得たのちに、**0-49** のエステルを LAH を用いて還元、続いて生じた水酸基をブロモ化することによりアルキルブロミド **0-51** を合成した (Scheme 0-21)。しかし、前述の高橋・下前らの検討により 1,3-cyclohexanedione の 2 位に **0-51** を用いて直接アルキル化することは困難が予想されたため、別の合成法を検討した。すなわち、レゾルシノール誘導体 **0-52** に対し Birch 還元を行うことで 2,4-dimethoxycyclohexa-1,4-diene 誘導体 **0-53** に変換後、^tBuLi を用いて 3 位をリチオ化、さらにアルキルブロミド **0-51** を作用させて **0-54** を合成した。続いて、得られた **0-54** のメチルエノールエーテルを酸加水分解し、光学活性な側鎖を有する 1,3-cyclohexanedione 誘導体 **0-55** に変換し、得られた **0-55** と ethyl acrylate との反応により第四級炭素を構築した化合物 **0-56** に導いた。最後に、加水素分解により **0-56** のベンジル基を除去するとこれまでと同様にヘミケタール化が進行し、ほぼ単一のジアステレオマーとして **0-57** を得ることに成功した (Scheme 0-22)。

Scheme 0-21



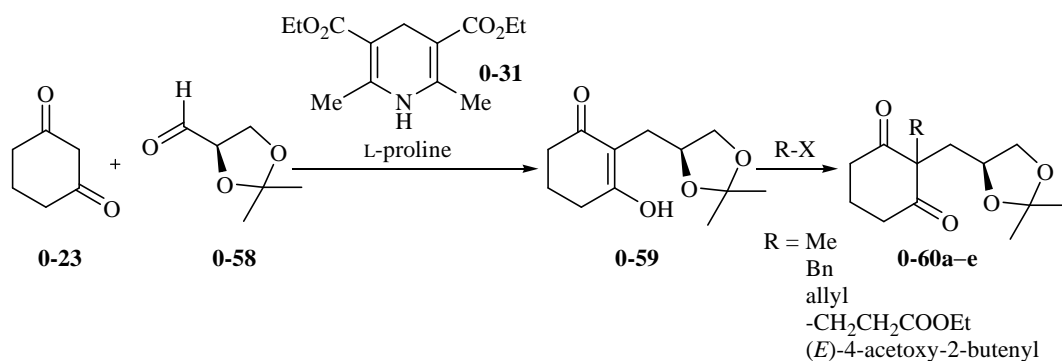
Scheme 0-22



上述のように光学活性体の入手には成功したものの、基質合成の収率や工程数など、改善を要する箇所が多々あり、多種多様な基質へ本反応の適用が可能かどうかを検討するためには、基質合成をより簡便に行える手法の確立が急務であった。

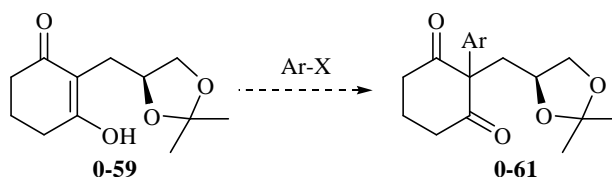
これらの問題点を解決するため、著者は基質合成法の再検討を行うことにした。合成法として還元的アルキル化反応の基質合成の際の中間体を利用することとした。すなわち、1,3-cyclohexanedione (**0-23**)と Hantzsch ピリジン (**0-31**) を用いて D-mannitol から誘導されるアルデヒド **0-58**^{16b, c)} とカップリングしたのちに、2 位にさらにアルキル化することにより基質を簡便に合成できると考えた。Knoevenagel 反応の際、アルデヒドの α 位のラセミ化が懸念されたが、検討の結果、ラセミ化は観測されず、四置換の炭素を有する光学的に純粋な 1,3-cyclohexanedione 誘導体 **0-60** の簡便な合成法を確立することができた (Scheme 0-23)。

Scheme 0-23

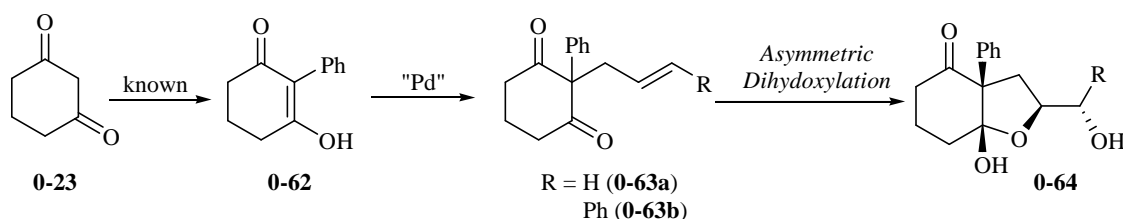


一方、上記の基質合成法では 2-alkylcyclohexanedione に導入できる置換基はアルキル基またはアリール基であることから、2 位に直接結合した炭素は sp^3 炭素のみであり、アリール基のような直接 sp^2 炭素が結合した側鎖を直接導入することは困難であった (Scheme 0-24). 2 位に直接アリール基を導入することができれば、一般的に立体選択的な構築が困難であるとされているベンジル位の不斉第四級炭素を構築できる手法になるだけでなく、本反応において C2 位の側鎖のかさ高さが及ぼす影響が観察できると考えた. これまでに 1,3-cyclohexanedione の 2 位に芳香環を導入する手法は報告されている¹⁸⁾ものの、予め 2 位に置換基が導入されている基質に対する置換基導入の報告例は今までにない. ベンジル位の不斉第四級炭素構築を達成するために、まず 1,3-cyclohexanedione (**0-23**) の 2 位に芳香環を導入した **0-62** にアリール単位を導入した基質 **0-63** に対し、前述の触媒的不斉ジヒドロキシル化反応を再検討することとした. 触媒的に水酸基の立体を制御しながら導入することができれば、同様の機構により四級炭素部位に不斉を誘起可能と期待し、シンナミル基を有する **0-63b** と、そのモデル基質である **0-63a** を合成し、本反応が適用可能か検討することとした (Scheme 0-25).

Scheme 0-24

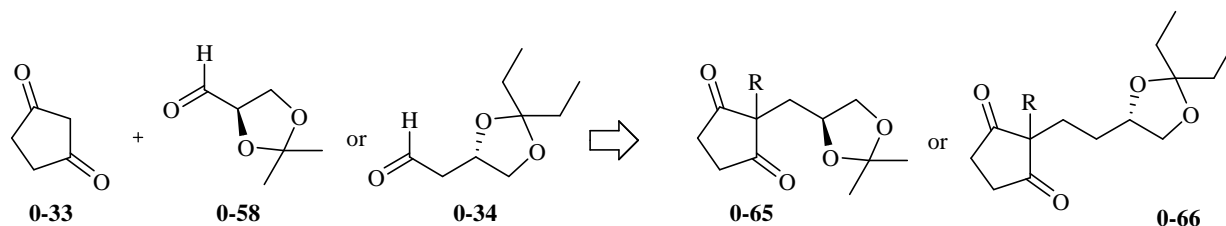


Scheme 0-25



さらに本反応をシクロペンタンジオン誘導体でも検討することとした. シクロヘキサンジオンの場合と同様に D-mannnitol から得られるアルデヒドだけでなく、L-malic acid から得られる一炭素伸長したアルデヒドから前述の方法を適用することで対称性ジケトン **0-65** と **0-66** をそれぞれ合成し、本反応を検討することにした (Figure 0-11). これらの基質合成の詳細を第二章第一節で述べる.

Figure 0-11



得られたシクロヘキサジオン誘導体を用いて、非対称化反応の検討を行った．ケタールを酸性条件下脱保護すると、速やかに五員環のヘミケタールが生成し、ジオールが複数のジアステレオマー混合物として得られた．次に、第一級水酸基のみをかさ高い TBDPS 基で保護すると、シリルエーテル **0-67A** がほぼ単一のジアステレオマーとして得られることが分かった．また、検討の結果、本非対称化反応は核間位置換基の影響を受けないが、TBDPS 基をアセチル基やトシル基などの電子求引性基に変換すると選択性が低下することがわかった (**Scheme 0-26**)．これらより、本反応の選択性の発現に関して、① bicyclo[4.3.0] 系化合物において *cis* 縮環が熱力学的に有利、② かさ高い側鎖置換基が外側を向く、③ 分子内水素結合を形成することで安定化する という三つの理由によりヘミケタール **0-67** が単一に収束していると考えられる (**Figure 0-12**)．また、電子求引性置換基の効果を考慮すると、特に「③ 分子内水素結合の形成」が本反応のジアステレオ選択性に大きく影響を及ぼしていることが予想できた．

Scheme 0-26

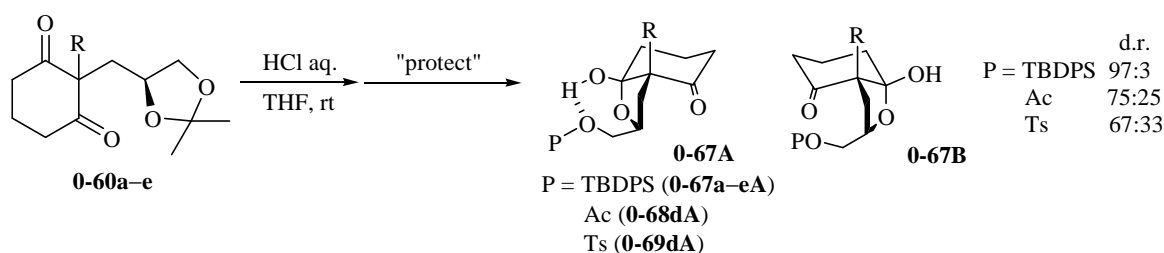
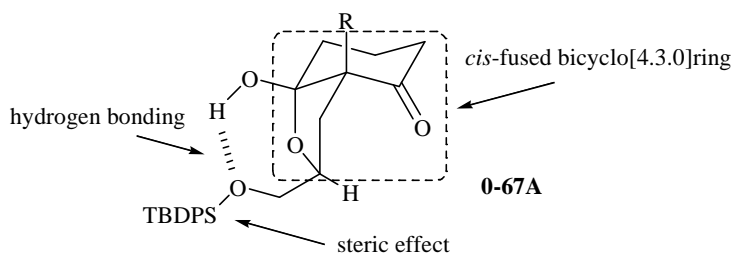


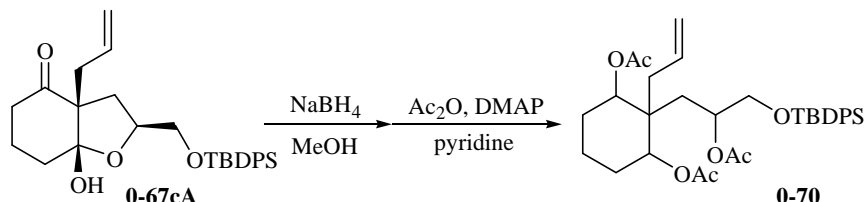
Figure 0-12



上述のように得られるシリルエーテル **0-67A** を合成化学的に応用する際、ヘミケタールの不安定さが問題となっていた．例えば、当研究室の分野はシリルエーテル **0-67cA** に対し NaBH_4 を用いて

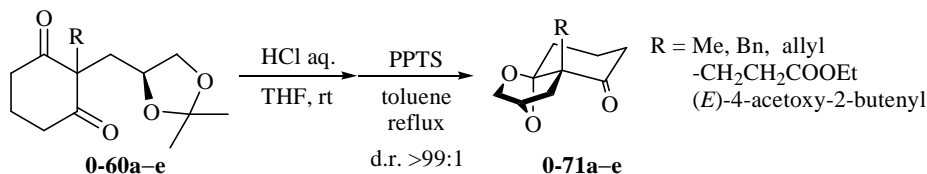
還元，続いてアセチル化したところ，トリアセテート体 **0-70** が数種のジアステレオマー混合物として得られることを明らかにしている．このことは，反応系中でケトアルコールとの平衡が存在していることを意味しており，反応条件によっては副反応が進行することにより，構築した不斉第四級炭素の光学純度が低下する可能性があった (**Scheme 0-27**).

Scheme 0-27



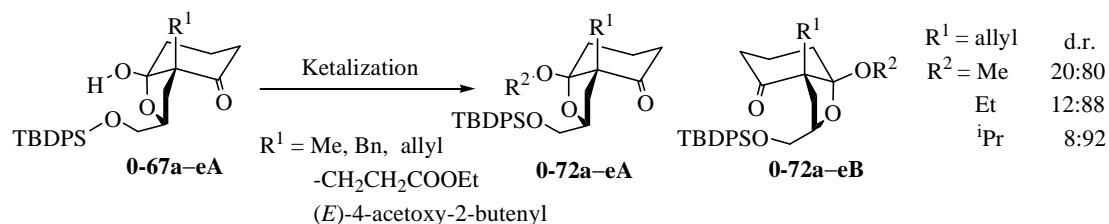
この問題を解決するため，著者はヘミケタールと比較し，様々な反応条件に安定な分子内ケタールへと変換する検討を行った．その結果，toluene 中触媒量の PPTS 存在下加熱還流条件下脱水することで，分子内ケタール **0-71** を単一のジアステレオマーとして得る手法を見出した (**Scheme 0-28**). 分子内ケタール **0-71** は，シリルエーテル **0-67** と比較し様々な反応条件下でより安定であり，シリル基を用いる必要がなく，またジアステレオ選択性も向上している．

Scheme 0-28



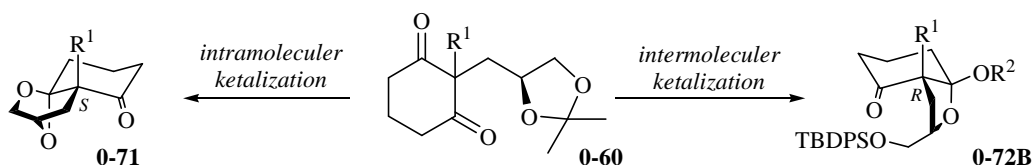
次に前述 (**Figure 0-10**) の核間位の絶対配置の反転が可能かどうかを確かめるため，得られたシリルエーテル **0-67A** に対し分子間ケタール化条件を検討した．その結果，得られた主生成物はヘミケタール **0-67** と比較し逆のカルボニル基とケタール化が進行した化合物 **0-72B** であった．この反応は用いるアルコールをかさ高くするほど選択性が向上することから，先の予想通り，分子内水素結合の寄与が無くなり，かつ立体障害が大きくなった結果，ヘミケタール **0-67** の場合とは逆のカルボニル基を選択したものと考察している．このケタール化条件も核間位置換基の影響をほとんど受けず，核間位の絶対配置が逆転したケタール **0-72B** をそれぞれ合成することに成功した (**Scheme 0-29**).

Scheme 0-29



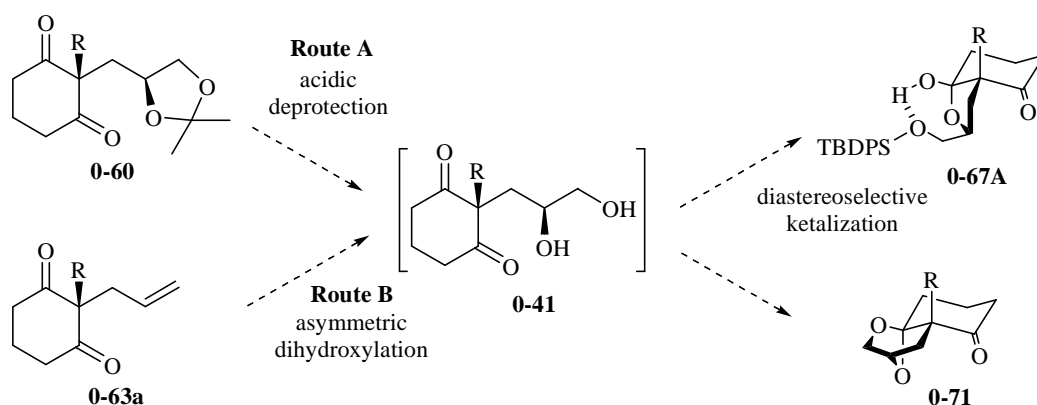
この分子間ケタール化反応と前述の分子内ケタール化反応とを使い分けることにより、対称な位置にある二つのカルボニル基の任意のカルボニル基をケタール保護することができ、すなわち核間位の絶対配置を任意に構築可能であることを示している (**Scheme 0-30**). これらの詳細を本論第二章第二節にて述べる.

Scheme 0-30



ところで、これまでに述べてきた反応は天然物から誘導したアルデヒドから不斉中心を導入した基質を用いてきた (**Figure 0-13, Route A**). プロキラルな化合物に対し、触媒的に不斉源を導入することが可能になれば、より簡便に核間位の絶対配置を制御でき、形式的な「エナンチオ選択的なケタール化」によりさらに効率的に核間位の不斉中心を構築可能であると考え、次に本反応を **Reagent Control** の反応へ展開することを検討した (**Figure 0-13, Route B**).

Figure 0-13

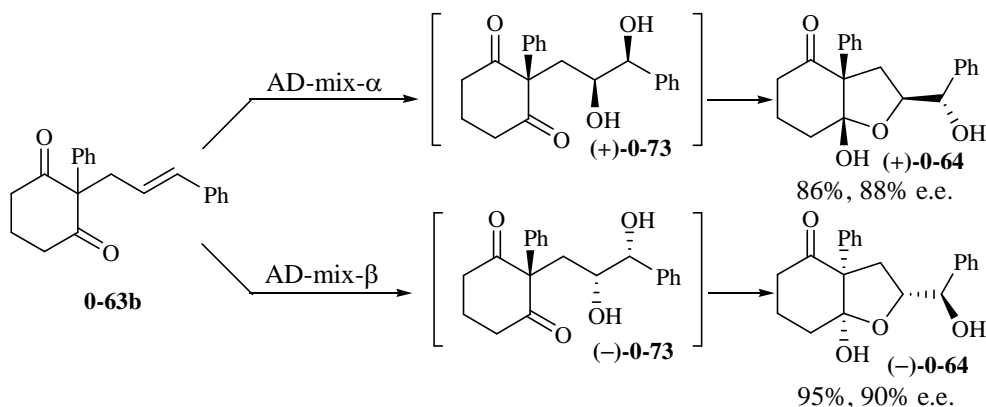


不斉導入法として Sharpless 不斉ジヒドロキシル化反応¹⁹⁾を選択し、市販されている AD-mix- α および AD-mix- β を用いて簡便な両対掌体の合成を企画した. 一般に不斉ジヒドロキシル化のエナンチオ選択性は *trans* 二置換オレフィン > *cis* 二置換オレフィン > 末端オレフィンの順になることが知られているため、触媒がオレフィンの面を確実に認識することを期待し, *trans* のシンナミル基

を導入することとした。また、核間位置換基として芳香環であるフェニル基を導入することでベンジル位の不斉第四級炭素を一挙に構築できると考えた。

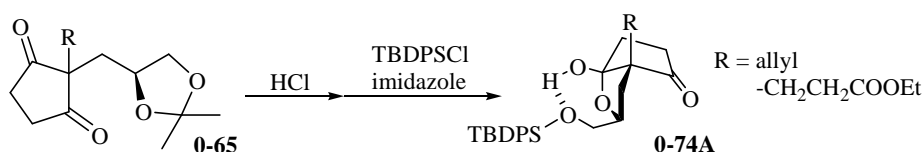
実際に検討した結果、市販の AD-mix を用いることで不斉ジヒドロキシ化とジアステレオ選択的なヘミケタール化が連続して進行し、**0-64** がそれぞれ高収率・高エナンチオ選択的に得られることがわかった (Scheme 0-31)。これらの詳細を第二章第二節で述べる。

Scheme 0-31



続いて、ジアステレオ選択的ケタール化反応をシクロペンタンジオン誘導体にも適用することにした。Bicyclo[3.3.0] 骨格を有する生成物を与える反応では、これまでと同様に分子内水素結合を形成する **0-74A** が単一の化合物として得られることがわかった (Scheme 0-32A)。しかし、側鎖を一炭素伸長した **0-66** を基質とした場合は、予想に反し水素結合を形成しない **0-75B** が主生成物として生成することが分かった (Scheme 0-32B)。Bicyclo[3.4.0] 系化合物が生成する場合には、*cis* 縮環している **0-75A** と **0-75B** が他のジアステレオマーより優先して生成すると考えられる。これらの化合物間の安定性を比較するためには、アノマー効果と 1,3-diaxial 反発を考慮する必要があるが、**0-75A** では 1,3-diaxial 反発が水素結合の安定化よりも影響が大きく、水素結合を形成しない側のカルボニル基と選択的にヘミケタールを形成し、**0-75B** が生成したものと考えられる (Figure 0-14)。また、前述の手法に倣い、シリル化後、イソプロピルケタールに変換することで単一のジアステレオマーとしてケタール **0-76B** を得る手法を確立した (Scheme 0-33)。

Scheme 0-32A



Scheme 0-32B

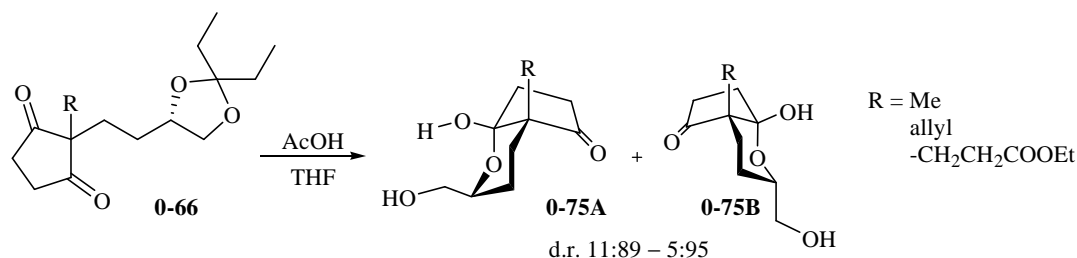
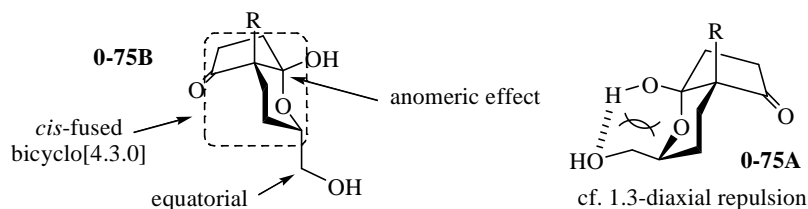
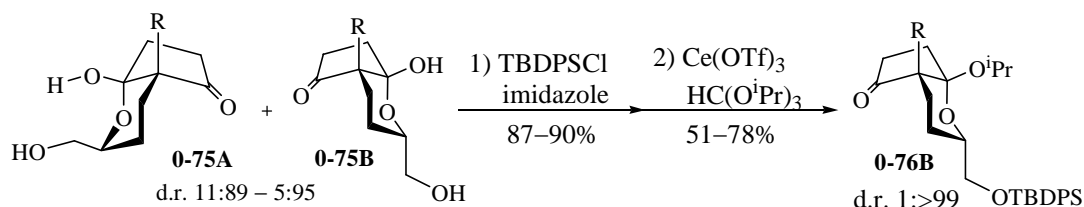


Figure 0-14

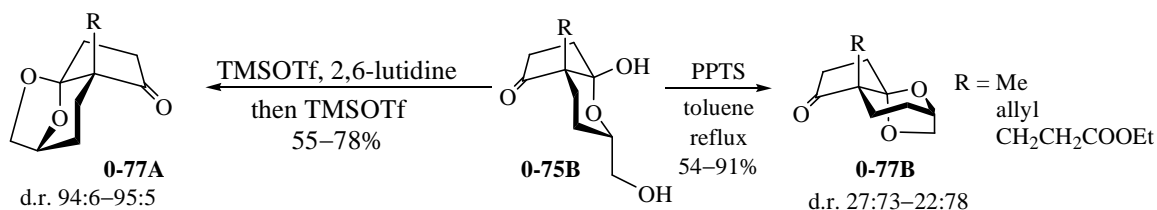


Scheme 0-33



また、ヘミケタール **0-75B** からの分子内ケタール化反応についても検討を行った。熱力学的な安定性から、シクロペンタノン環とテトラヒドロピラン環が *cis* に縮環した **0-77A** の方が *trans* に縮環した **0-77B** よりも有利になると期待し、前述の方法に倣い触媒量の PPTS 存在下、加熱還流による脱水反応を試みたところ、予想に反し主生成物は *trans* 縮環した化合物 **0-77B** であり、*cis* 縮環した化合物との比は約 3 : 1 であった。一方、TMSOTf を用いたケタール化反応²⁰⁾ では、熱力学的に安定な **0-77A** がほぼ単一のジアステレオマーとして生成することを見出した (Scheme 0-34)。これらの反応もシクロヘキサンジオン誘導体での反応と同様に、異なる反応条件を適用することによって二つのカルボニル基の一方を相補的にケタール化することができ、結果的に核間位の絶対配置をコントロールできる反応を開発できたことになる。これらの反応の選択性発現の機構を含め、詳細を第二章第三節で述べる。

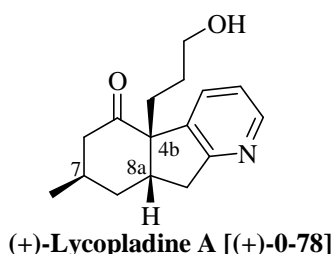
Scheme 0-34



著者は上記のような核間位不斉第四級炭素構築法を確立できたので、続いて合成化学的な有用性を示すべく、天然物の全合成研究に着手した。

(+)-Lycopladine A [(+)-**0-78**] は、2006 年に北海道大学の Kobayashi らによって Club moss *Lycopodium complanatum* から単離抽出されたヒカゲノカズラアルカロイドの一種であり、構造決定された時点では、その絶対配置は未決定であった²¹⁾。構造上の特徴として、シクロヘキサノンおよびシクロペンタンの核間の立体配置が *cis* であること、ベンジル位の核間位に不斉第四級炭素を有していること、および天然物には珍しいピリジン環が含まれていることが挙げられる (Figure 0-15)。なお **0-78** は、ネズミのリンパ腫 L1210 に対して弱い細胞毒性 ($IC_{50} = 7 \mu\text{g/ml}$) を示すことが確認されている。

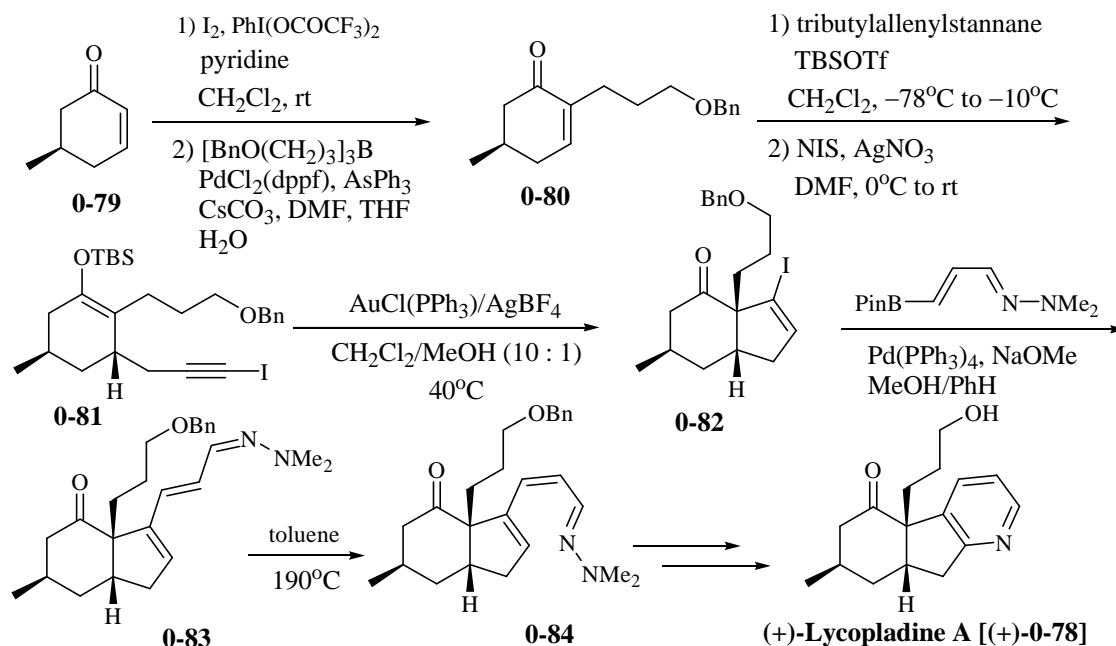
Figure 0-15



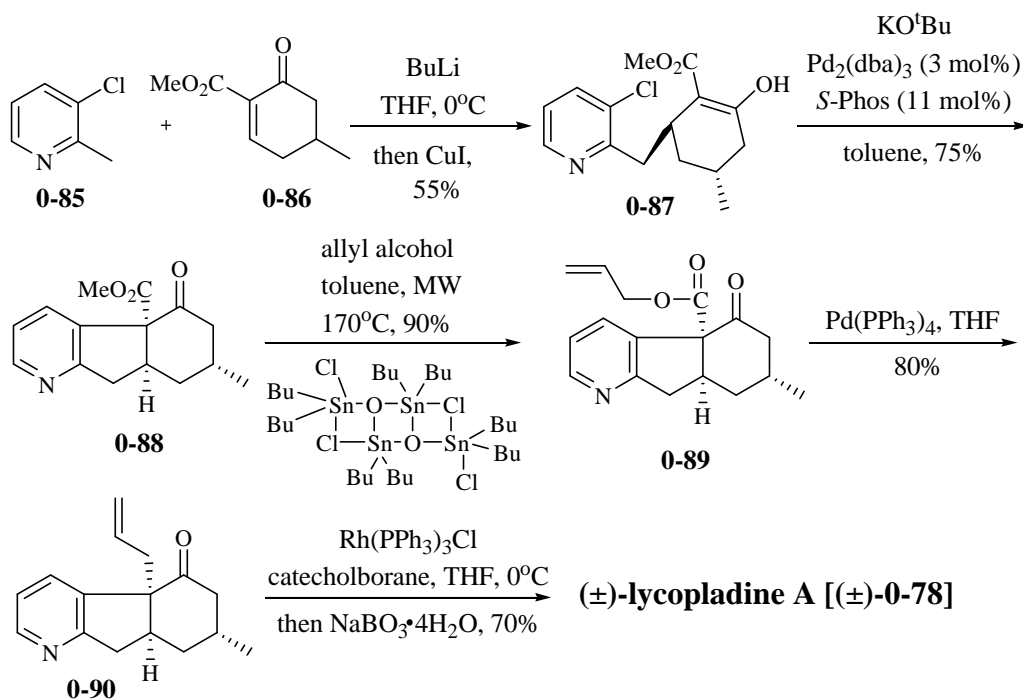
(+)-Lycopladine A [(+)-**0-78**] の最初の全合成は、単離・構造決定と同年に Toste らにより、シリルエノールエーテルの Au (I) による触媒環化反応を鍵反応として達成され、絶対配置が *4bS,7R,8aS* と決定された (Figure 0-15)^{22a)}。彼らの全合成の特徴は、あらかじめ天然物の C7 位に相当するメチル基を有する化合物から、その不斉点を利用して C4b と C8a 位の立体化学を制御していることが挙げられる。

まず、(*R*)-(+)-5-methyl-2-cyclohexen-1-one (**0-79**) の 2 位をヨード化、続いて *B*-alkyl Suzuki-Miyaura カップリング反応を行い、化合物 **0-80** を得ている。次に、**0-80** にプロパルギル基を共役付加し、生成した化合物の末端アルケンにヨード化を行なうことで、ヨードアセチレン **0-81** を合成した。得られた **0-81** に鍵反応である Au (I) の触媒環化反応を行うことで、核間位に不斉四級炭素を構築し、二環性化合物 **0-82** を得た後、Suzuki-Miyaura カップリング反応を行い、化合物 **0-83** を合成している。次に、二重結合の異性化、電子環状反応、続いてジメチルアミノ基の脱離によりピリジン環を構築、最後に脱ベンジル化を行い、(+)-lycopladine A [(+)-**0-78**] の不斉全合成を達成している (Scheme 0-35)。

Scheme 0-35



Scheme 0-36

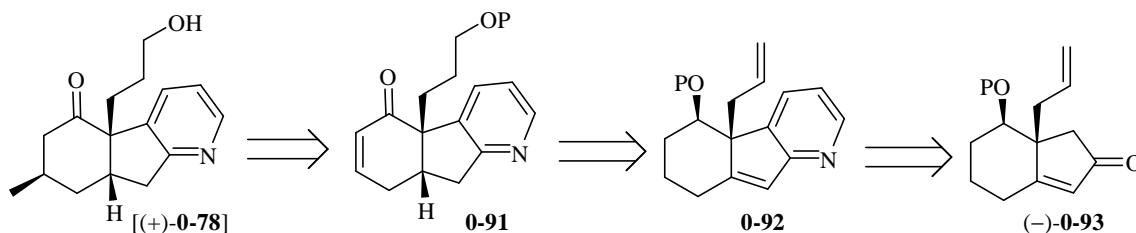


さらに、2010 年、Martin らのグループがラセミ体ではあるが、(±)-lycopladiene A [(±)-0-78] の短工程全合成を達成した^{22b)}。彼らは、Toste らの合成とは異なり、あらかじめ天然物の有するピリジン環を含んだ化合物と C7 位に相当するメチル基を持つ化合物をカップリングした後、順次骨格を構築している。まず、2-methyl-3-chloropyridine (**0-85**) のメチル基を脱プロトン化後、ヨウ化銅存在下、不飽和 β-ケトエステル **0-86** に対する共役付加反応を行い、ジアステレオ選択的に **0-87** へと変換した。次に、**0-87** を KO^tBu で処理することによりエノレートを調製後、触媒量の $Pd_2(dba)_3$ 存在下、

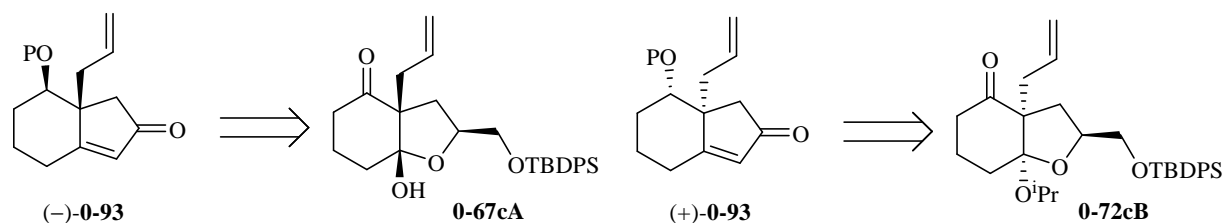
S-Phos を作用させて環化体 **0-88** を得ている。その後、**0-88** のメチルエステルをアリルエステルへと変換し、得られた **0-89** に対し脱炭酸と同時にアリル化を行うことで **0-90** へと導いた。最後に末端オレフィンに第一級アルコールに変換することで、(±)-lycopladiene A [(±)-**0-78**] を五工程総収率 21% で合成している (Scheme 0-36)。

著者の逆合成解析を Scheme 0-37 に示した。(+) -Lycopladiene A [(+)-**0-78**] は **0-91** にジアステレオ選択的にメチル基を 1,4 付加させることで得られると考え、**0-91** は **0-92** からに対して水酸基の位置選択的な導入、三置換オレフィンの立体選択的な還元、および α,β -不飽和ケトンの構築により得られると考えた。**0-92** のピリジン環は、鍵中間体となる (-)-**0-93** のカルボニル基を足場として位置選択的にピリジン環を構築することで得られるものと考えた (Scheme 0-37)。二環性化合物 (-)-**0-93** は前述のジアステレオ選択的なヘミケタール化反応により得られるシリルエーテル **0-67cA** から数工程で合成可能であると考えた。また、前述のイソプロピルケタール化された化合物 **0-72cB** から同様の手法により (+)-**0-93** を合成することにより、エナンチオマーである (-)-lycopladiene A [(-)-**0-78**] の形式合成も達成できることになる (Scheme 0-38)。上記の計画に基づき検討を行った結果、当初の目的を達成することができた。鍵中間体である二環性エノン (-)-**0-93** およびそのエナンチオマーである (+)-**0-93** の合成の詳細を本論第三章第一節にて、(-)-**0-93** から (+)-lycopladiene A [(+)-**0-78**] の不斉全合成および (-)-lycopladiene A [(-)-**0-78**] の形式合成の詳細を本論第三章第二節にて述べる。

Scheme 0-37



Scheme 0-38

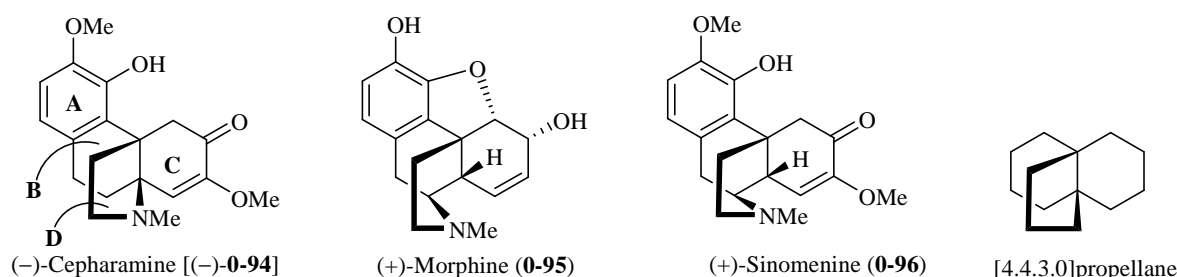


また、著者は前述の分子内ケタール化反応を用いて得られるケトン **0-71d** を出発原料として (-)-cepharamine [(-)-**0-94**] の不斉全合成研究にも着手した。

(-)-Cepharamine [(-)-**0-94**] は、 *Stephania cepharantha* から単離・構造決定されたハスバナンアルカロイドの一種²³⁾ であり、その構造が非天然型の (+)-morphine (**0-95**) や抗炎症作用などを有する (+)-sinomenine (**0-96**) などと類似していることから薬理学的興味を集めている (Figure 0-16)。

(-)-Cepharamine [(-)-**0-94**] の構造上の特徴として、① カテコールモノメチルエーテルを含む四環性アルカロイドである、② ベンジル位に不斉第四級炭素を含む、二つの不斉四級中心が存在する、③ BCD 環部は一つの炭素-炭素結合を共有するプロペラン型骨格を有する、という三つが挙げられる。核間位かつベンジル位の不斉第四級炭素の立体選択的な構築は一般に困難であるといわれており、本化合物のラセミ体での全合成が 1960–1970 年代に数例報告されているにもかかわらず、光学活性体の初の全合成は 1998 年であったことが困難性を示していると思われる。

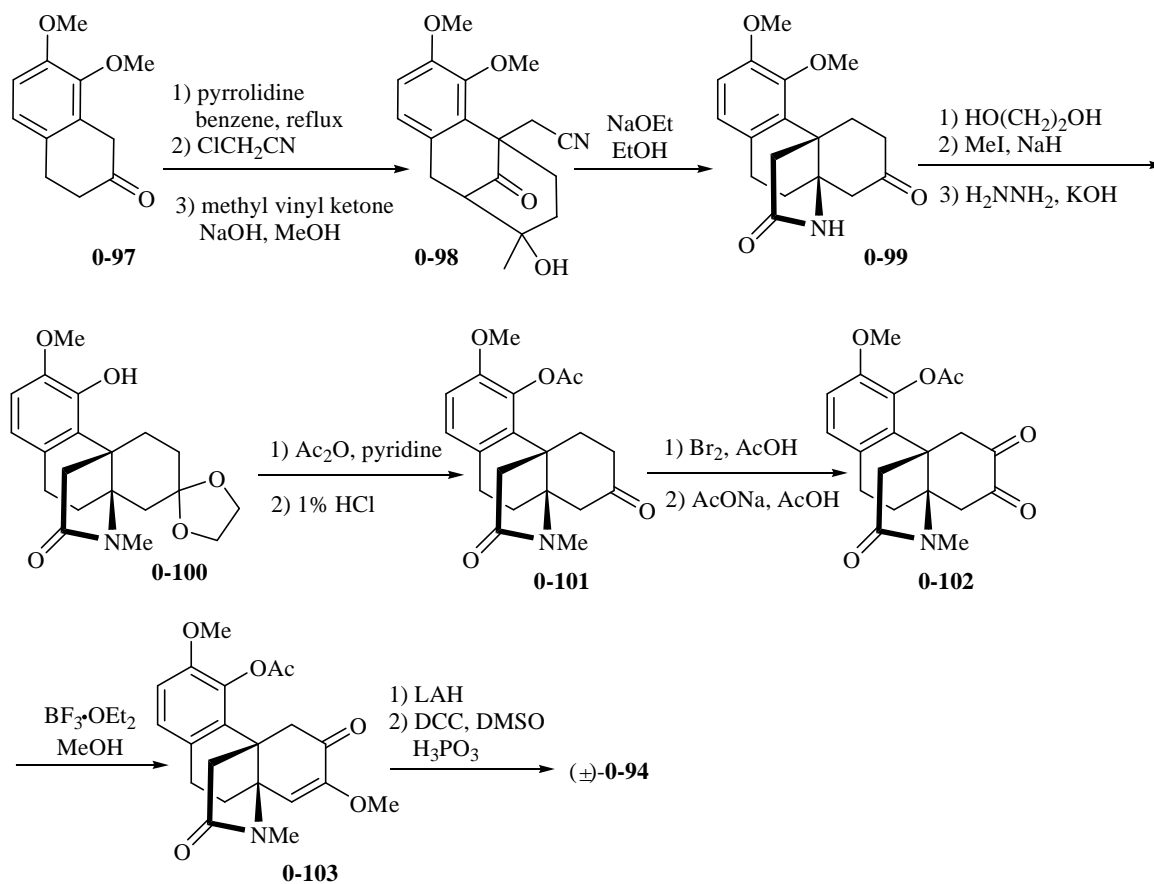
Figure 0-16



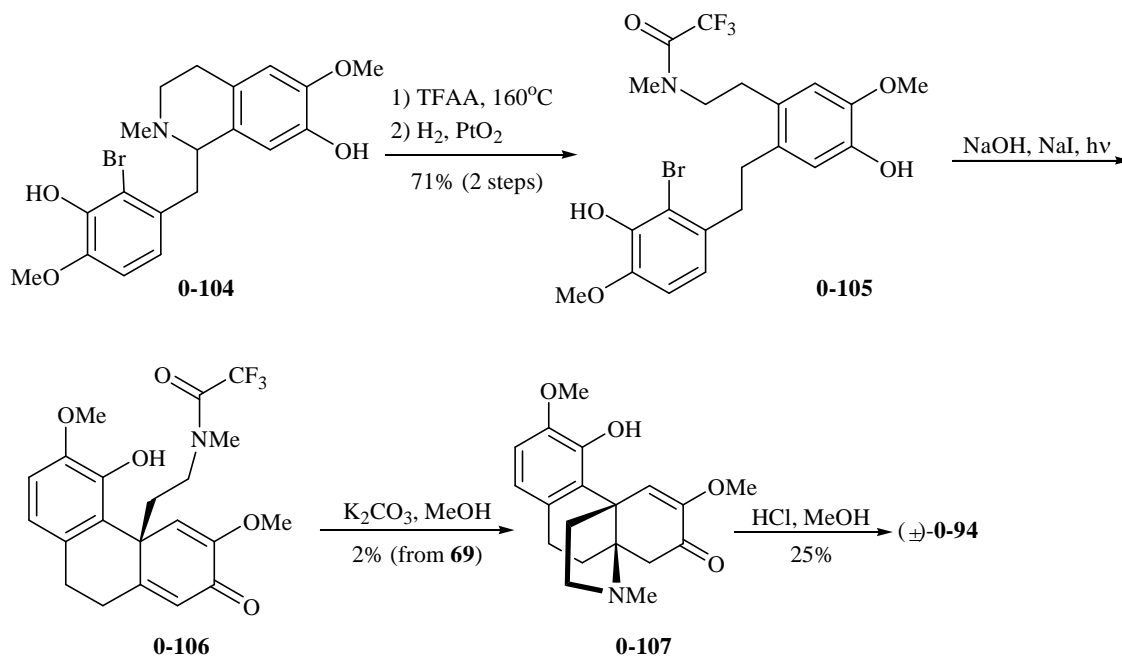
Cepharamine の全合成は、ラセミ体は Inubushi ら、Kametani ら、および Schwartz らによる合成が 1970 年代に報告されている^{24a-c)}。しかし、光学活性体の合成は、1998 年に Schultz らにより報告された非天然型の (+)-cepharamine [(+)-**0-94**] の全合成の一例しかない^{24d)}。

Inubushi らは、A 環部と B 環部に相当する骨格を有するテトラロン **0-97** を用いて、まずエナミン法によりシアノメチル基を導入した後、methyl vinyl ketone と反応させることで、**0-98** を得た。続いて NaOEt で処理し、retro-アルドール反応、アルドール反応により C 環、さらに Michael 付加反応により D 環を一気に構築して **0-99** を得ることに成功している。さらに、**0-99** から五工程で **0-101** へ導いた後、ジブロモ化に続く AcONa 処理により、ジケトン **0-102** に変換した。最後に、選択的なエノールエーテル化を行い **0-103** に変換後、LiAlH₄ による脱保護とアミドの還元、続く酸化により、(±)-cepharamine [(±)-**0-94**] の全合成を達成している。しかし、**0-101** から **0-103** までの収率が 10% と低く、工程数も多い (Scheme 0-39)^{24a)}。

Scheme 0-39



Scheme 0-40

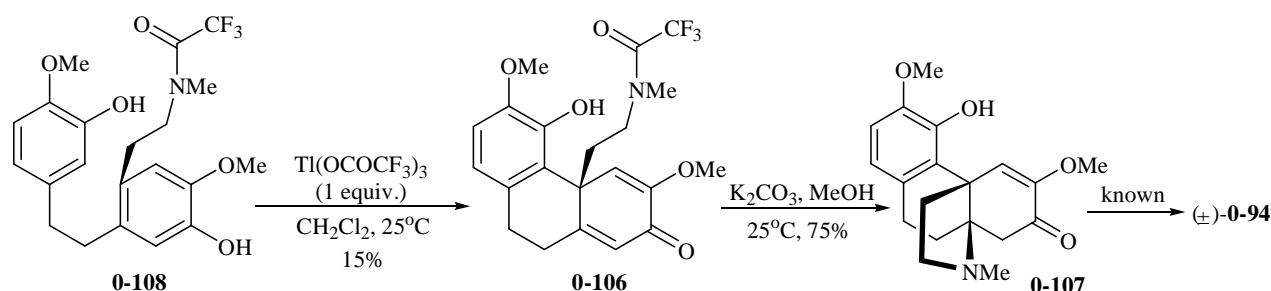


Kametani らは、ベンジルイソキノリン誘導体 **0-104** を出発物質として、脱離と還元によりジヒドロスチルベン **0-105** を合成した。続いて、ラジカルカチオン経由のフェノールの酸化を行うことで環化反応を行い **0-106** とし、methanol 中 K₂CO₃ で処理することにより D 環を構築して **0-107** を合成

し, methanol 中 HCl を用いてエノールエーテルの異性化を行い (±)-cepharamine [(±)-**0-94**] の全合成を達成した. **0-104** から非常に短工程で合成しているものの, 収率は非常に低い (Scheme 0-40)^{24b)}.

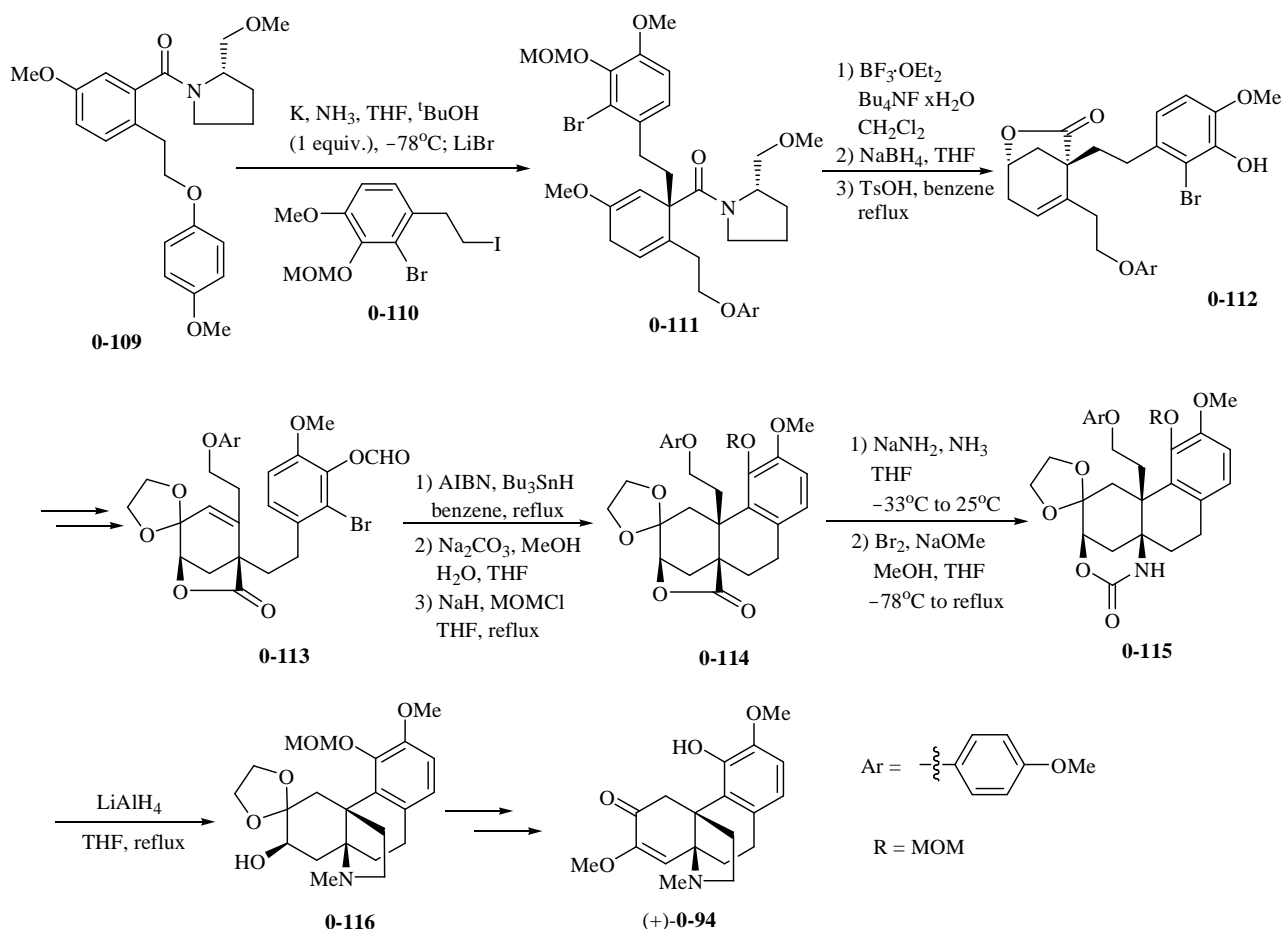
Schwartz らは Kametani らと非常に似た手法で (±)-cepharamine [(±)-**0-94**] の全合成を達成している. ジヒドロスチルベン **0-108** を用いて, $\text{Ti}(\text{OCOCF}_3)_3$ を用いた分子内フェノールカップリング反応を行うことで **0-106** を合成した. 以降は, Kametani らの方法と同様に methanol 中 K_2CO_3 で処理し, 酸性条件に付すことで (±)-cepharamine [(±)-**0-94**] の全合成を達成した^{24c)}. 彼らの合成では, **0-108** のベンゼン環上にハロゲン原子を導入することなく, 位置選択的に **0-106** を合成しており, Kametani らの報告と比べると総収率は向上しているが, B 環構築に相当する最初の環化反応の収率は低い (Scheme 0-41)^{24c)}.

Scheme 0-41



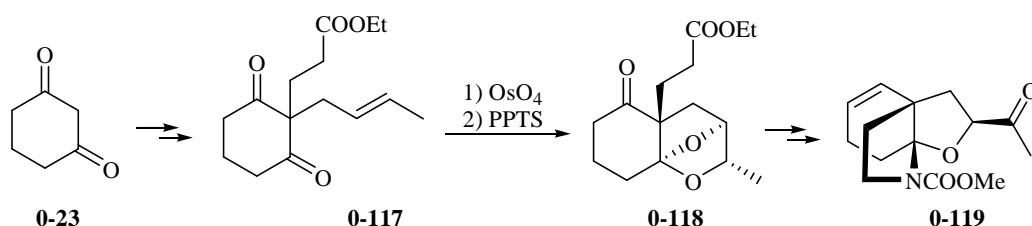
以上の三つの全合成はいずれもラセミ体の合成であり, これらの手法を光学活性体の合成へ応用することは非常に難しいと考えられる. 一方, Schultz らによる最初の光学活性体の合成では, まず光学活性体なベンズアミド **0-109** に, 本合成の鍵反応である Birch 還元と, 続く **0-110** を用いたアルキル化により 95% と高い収率で **0-111** へと導き, 核間位の不斉第四級炭素を高選択的に構築している. 続いて, 得られた **0-111** のエノールエーテルをケトンに変換後, NaBH_4 で還元を行い, 先に構築した不斉第四級炭素を足場にして, ジアステレオ選択的にラクトン **0-112** を合成している. さらに, 数工程で **0-113** へと導いた後に, ラジカル反応により B 環を構築し, 転位反応によりカーバメート **0-115** へと導き, LiAlH_4 によるカーバメートの還元を経て D 環を構築後, 数工程の化学変換を行い非天然型の (+)-cepharamine [(+)-**0-94**] を合成している (Scheme 0-42)^{24d)}. 本合成では, 不斉補助基を有する **0-109** に対して, 高立体選択的な Birch 還元を行うことにより, 巧みに不斉第四級炭素を構築しており, 総収率も非常に高く, **0-109** から 16 工程総収率 12% で (+)-cepharamine [(+)-**0-94**] の全合成を達成している.

Scheme 0-42

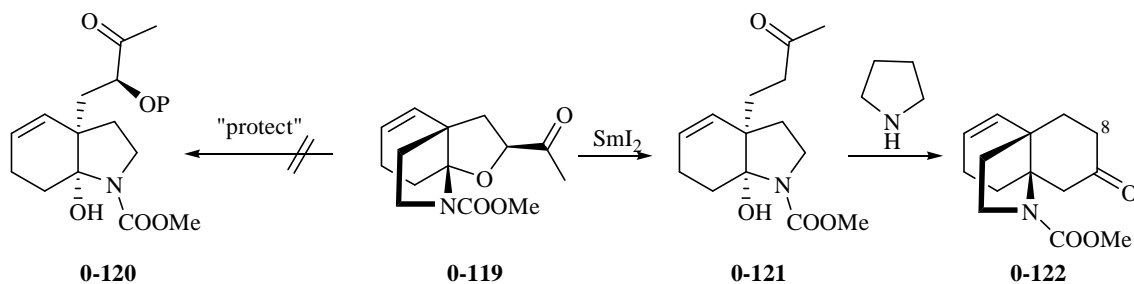


前任者である当研究室の関岡は合成経路確立のためラセミ体で **cepharamine** の合成研究を行った²⁵⁾。まず、1,3-cyclohexanedione (**0-23**) から二工程で得られる **0-117** に対してジオール化と分子内ケタール化反応を行い、**0-118** を得た。その後数工程を経て [4.3.3.0]プロペラン骨格を有する **0-119** を合成した (**Scheme 0-43**)。関岡は分子内 *N,O*-ケタールを加水分解し、生じる第二級水酸基を保護する検討を行ったが、予想に反してこの *N,O*-ケタールは非常に安定であり、望みのヘミアミナル **0-120** を得ることはできなかった (**Scheme 0-44**)。しかし、 SmI_2 を用いて還元的に炭素-酸素結合を切断することにより、ヘミアミナル **0-121** を得ることができ、**0-122** からエナミン法を用いて C8 位に酸素原子を持たない BCD 環に相当する [4.4.3.0]プロペラン骨格を合成した。

Scheme 0-43

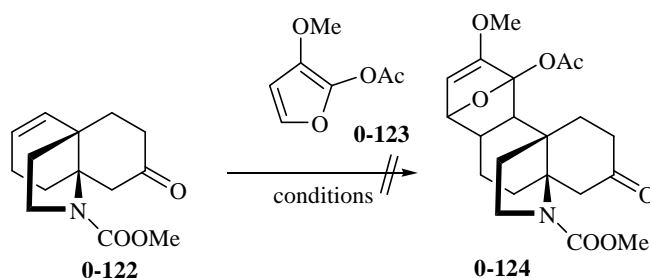


Scheme 0-44



続いて、**0-122** に対して様々なジエンを用いて Diels-Alder 反応を検討し、A 環構築を試みたが、未反応あるいは原料の分解を観察するのみであった (**Scheme 0-45**)。反応部位のオレフィンが第四級炭素に隣接していること、またプロペラン骨格がオレフィンの α 位と β 位を共に遮蔽していたため、ジエンの接近が妨げられ、反応が進行しなかったものと考察している。

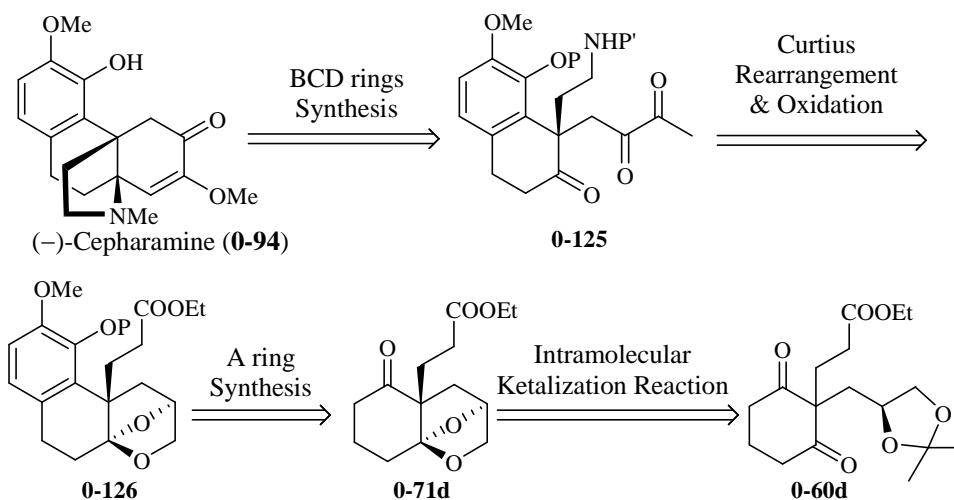
Scheme 0-45



関岡の知見より、A 環をあらかじめ構築後、BCD 環を構築する必要があることは明白である。また、関岡が確立した BCD 環の構築は 8 位の酸素原子を還元し除去してしまうため、後の位置選択的酸化が必須であるが、前述の Inubushi の例 (**Scheme 0-39**) では低収率に留まっており、真に効率的な BCD 環の構築法とは言い難い。著者は新しい BCD 環の構築法と A 環の構築法を含む、以下のような逆合成解析を行った。

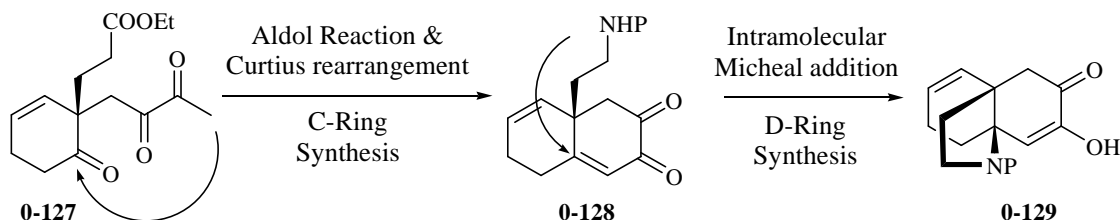
(-)Cepharamine [(**-**)-**0-94**] の BCD 環部はトリケトン **0-125** と側鎖アミンの連続的な閉環反応により構築できると考え、またトリケトン **0-125** は **0-126** の側鎖のエステル部を加水分解後、Curtius 転位による窒素原子の導入、また分子内ケタール部のジオールを段階的に酸化することで構築できると考えた。A 環を有する基質 **0-126** は、**0-60d** から鍵反応である分子内ケタール化反応により得られるケトン **0-71d** のカルボニル基を足場に、位置選択的に構築することで合成できると考えた (**Scheme 0-46**)。

Scheme 0-46



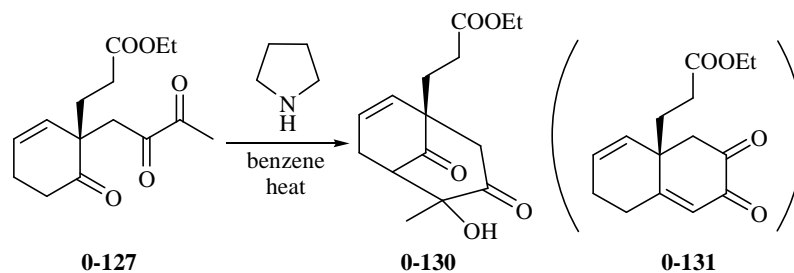
上記の逆合成解析をもとに、まず BCD 環の構築法の確立を目的とし、モデル実験を行うことにした。BCD 環の具体的な構築法として、まず先に C 環を構築後、D 環を構築するルートを検討した (Scheme 0-47)。すなわち、 α -ジケトン **0-127** のメチル基からシクロヘキサノンのカルボニル基へと求核付加する分子内アルドール反応により二環性エノン **0-128** を構築後、側鎖窒素原子からの 1,4-付加により一挙に BCD 環を構築できると考えた。このような α -ジケトン求核剤として用いるアルドール反応はこれまでに例がなく、 α -ケトエノンの新しい合成法となりうると考えた。

Scheme 0-47



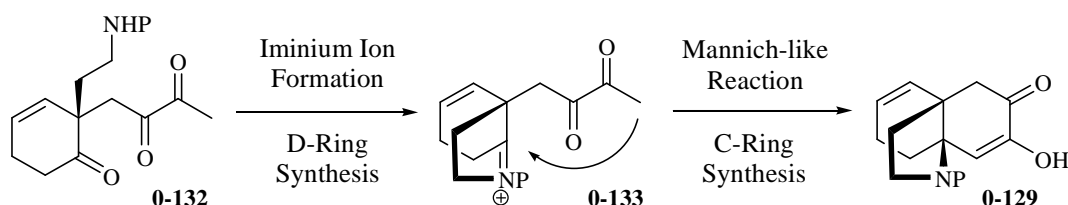
しかし、実際に分子内アルドール反応を検討したところ、得られた化合物は目的とした bicyclo[4.4.0] 骨格を有する **0-131** ではなく、シクロヘキサノンの α 位から α -ジケトンのメチルケトンのカルボニル基に求核付加が進行した bicyclo[3.3.1] 骨格を有する **0-130** であった (Scheme 0-48)。ネオペンチル位のカルボニル基はその立体障害により求核剤との反応性が低下していると考えられ、また α -ジケトンのメチルケトンは電子密度の低下により求電子性が向上し、望まない **0-130** が生成したものと考察している。

Scheme 0-48

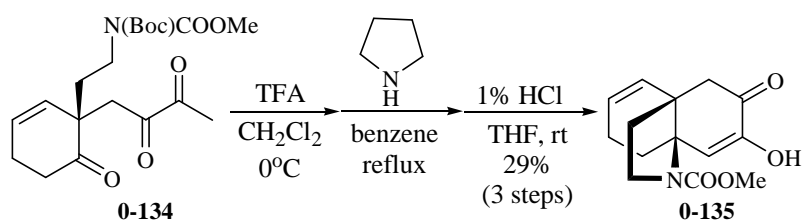


この問題を解決するため、先に D 環を構築した後、C 環を構築するルートを立案した。すなわち、あらかじめ側鎖に窒素原子を導入した **0-132** を基質として用い、系内でイミニウム中間体 **0-133** を経由して Mannich 様の反応を行うことで BCD 環の構築ができると期待した (Scheme 0-49)。イミニウムカチオンは通常のケトンと比較し、求核剤に対する反応性がより高いことから、前述の bicyclo[3.3.1] 骨格を有する副生成物の生成を抑え、目的化合物が得られると考えた。実際の検討の結果、収率に改善の余地を残すものの、予想通り BCD 環に相当するプロペラン型骨格を持つ化合物 **0-135** の合成に成功した (Scheme 0-50)。これらの詳細について本論第四章第一節で述べる。

Scheme 0-49

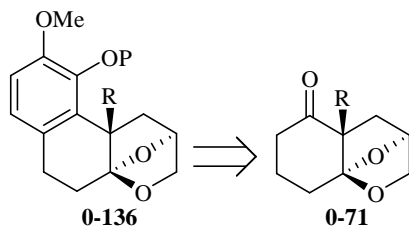


Scheme 0-50



以上のように、BCD 環の構築法の確立に成功したので、続いて (-)-cepharamine [(-)-**0-94**] の不斉全合成研究に着手した。次に困難が予想されるのは A 環のカテコールモノメチルエーテル構造の位置選択的な構築であり、立体障害の大きい側に二つの水酸基を有する A 環をネオペンチル位のカルボニル基を足場に位置選択的に導入する必要がある (Scheme 0-51)。

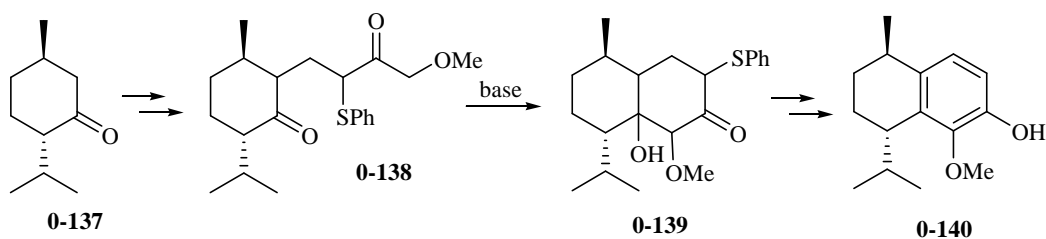
Scheme 0-51



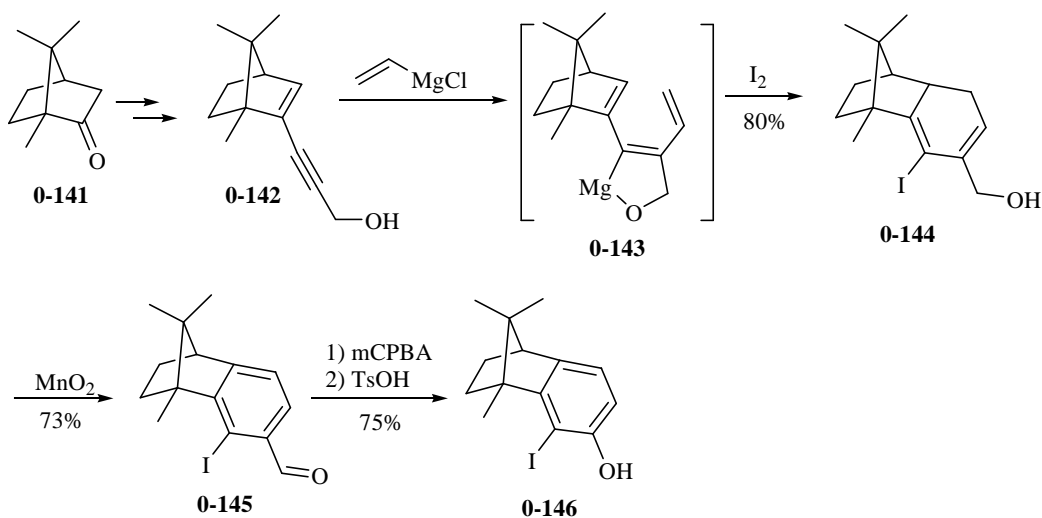
立体障害が大きい位置に存在するカルボニル基を足場に、位置選択的に水酸基を有する芳香環の構築法には以下のような報告例がある。

Corey らは (-)-menthone (**0-137**) を出発原料とし、 α -アルコキシケトン **0-138** の分子内アルドール縮合反応を用いて、かさ高いイソプロピル基に近接する位置に二つの水酸基を有するカテコール誘導体 **0-140** を構築する手法を報告している²⁶⁾ (Scheme 0-52).

Scheme 0-52



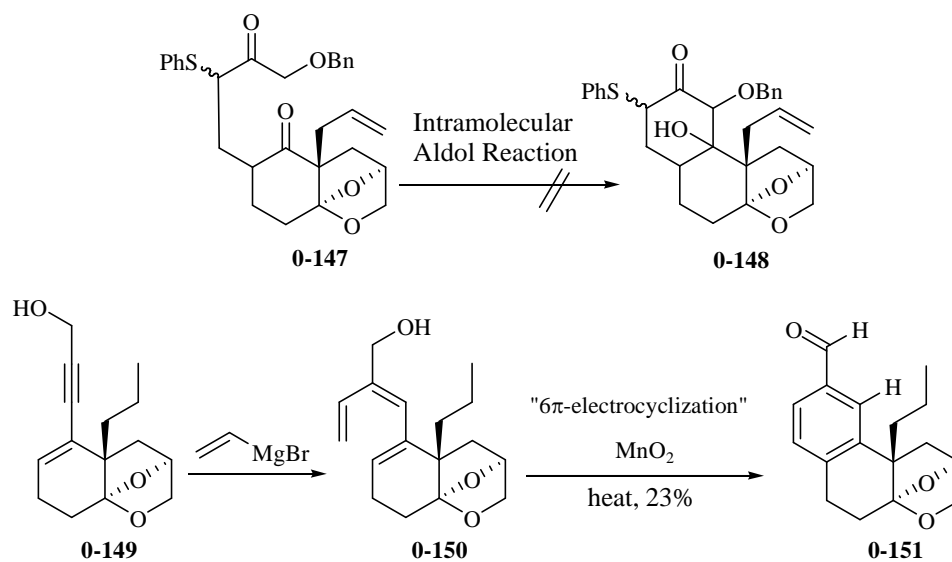
Scheme 0-53



また, Fallis らはカンファー誘導体 **0-141** からプロパルギルアルコール **0-142** へと誘導したのちに、ビニルマグネシウムクロリドのプロパルギルアルコールへの付加、続くヨウ素化と電子環状反応が同時に進行したジェン **0-144** を高収率で得る手法を報告している (Scheme 0-53). 得られたジェンから数工程を経てオルトヨードフェノール誘導体 **0-146** への変換に成功しており、ヨウ素原子は水酸基に変換可能であることからカテコール骨格前駆体を構築したとみなすことができる。

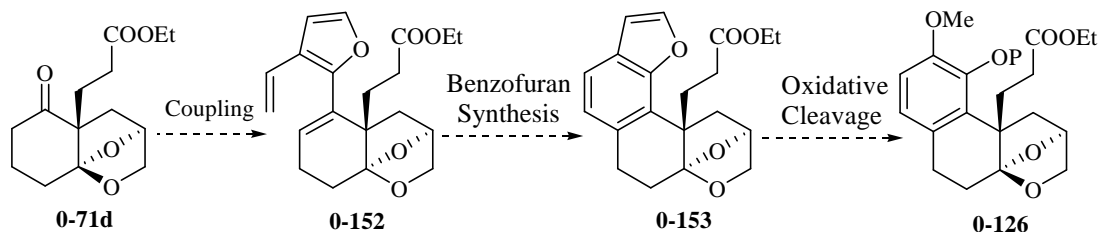
これらの報告をもとに、A 環構築のモデル実験を行った。分子内アルドール反応を指向し、側鎖に α -ベンジルオキシケトンを含む基質 **0-147** を、またトリエンからの電子環状反応を指向して **0-149** のような基質を合成し、芳香環の構築についての検討を行った。しかし、前者は反応が全く進行せず、後者はベンズアルデヒド誘導体は得られたものの、水酸基および水酸基に後に変換可能な官能基を導入することはできなかった (Scheme 0-54)。

Scheme 0-54



これらの知見から、あらかじめ後に水酸基に変換可能な官能基を有する骨格構築を検討することとし、ベンゾフラン環に着目した。まずケトン **0-71d** をエノールトリフラートへと変換後、パラジウム触媒を用いるカップリング反応によりフラン環を導入し、ベンゾフラン環 **0-153** を構築する。さらに、フラン環を酸化的に開裂させることができれば、フェノール性水酸基を位置選択的に導入することが可能であると考えた (Scheme 0-55)。

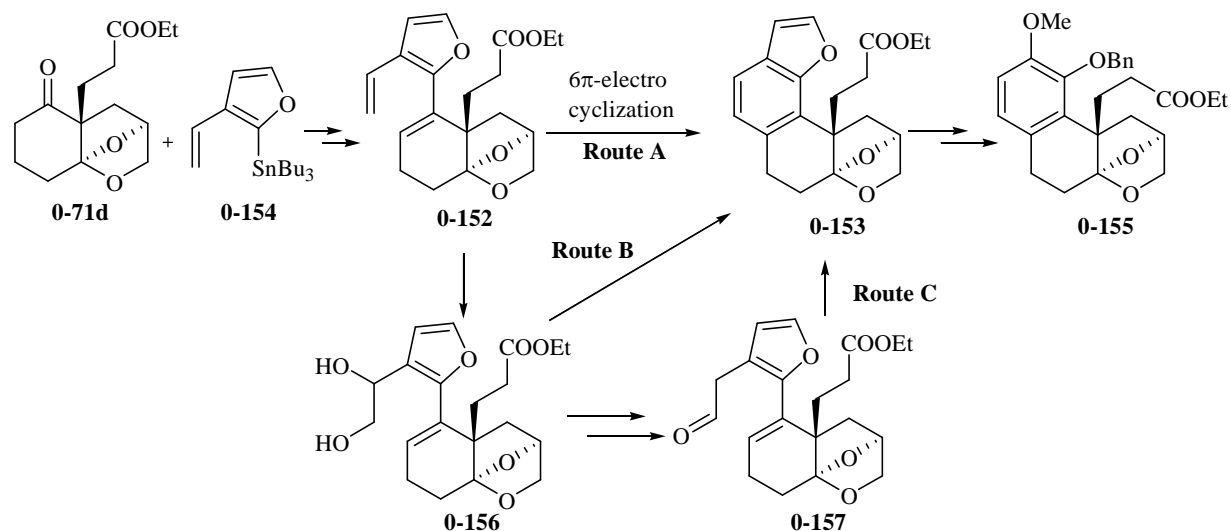
Scheme 0-55



上記の計画に基づき、まず既知物質であるビニルフラン誘導体 **0-154** を合成し、Corey らによって報告された改良 Stille カップリングの条件²⁸⁾ を用いてフラン環を導入した **0-152** を合成し、電子環状反応の条件を検討した (Scheme 0-56, Route A)。目的のベンゾフラン **0-153** は合成できたものの、低収率に留まり、また精製が困難であるなどの問題点を残していた。続いてビニル基を酸化し、

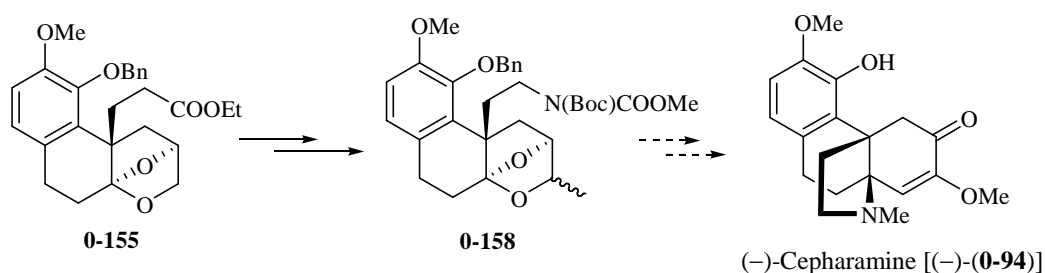
0-156 を得た後、酸触媒による環化反応を検討した (**Scheme 0-56**, Route B) . その結果、若干の収率改善が見られたものの再現性に乏しく、大量合成には不向きな反応であった. 最終的には **0-156** からアルデヒド **0-157** を合成後、弱酸存在下加熱することにより目的物を中程度の収率で得る手法を開発した (**Scheme 0-56**, Route C). 得られたベンゾフラン誘導体から、数工程を経て A 環を有する **0-155** の合成に成功した. 各反応の詳細な検討について、本論第四章第二節で述べる.

Scheme 0-56



(-)-Cepharamine [(-)-**0-94**] の不斉全合成を目指し、A 環を有する **0-155** に対し、モデル基質で確立した BCD 環の構築法の適用を検討した (**Scheme 0-57**). 現在は **0-155** から一炭素増炭したビスカーバメート **0-158** の合成を達成している. それらの詳細な検討を本論第四章第三節で述べる.

Scheme 0-57



最後に、結論において本論文を統括する.

本論

第一章 二環性 β -アルコキシエノンに対する Birch 還元を用いた

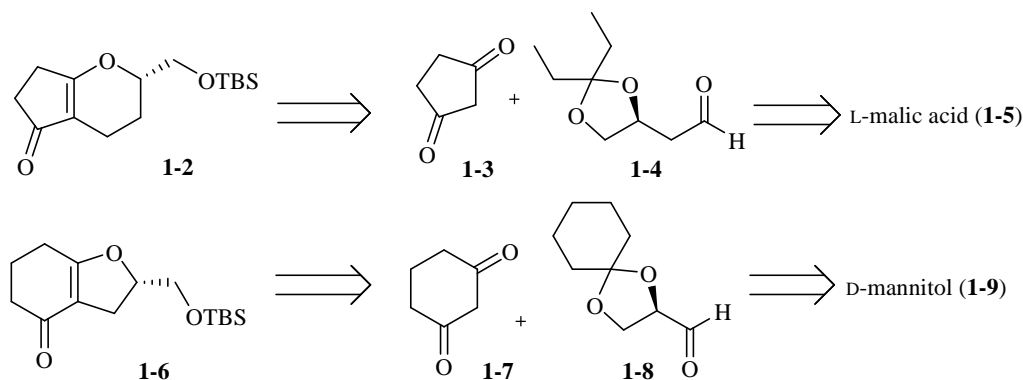
ジアステレオ選択的アルキル化反応の開発

第一節 基質の効率的合成法の開発

序論で述べたように、高橋・下前が開発した還元的アルキル化の基質一般性およびジアステレオ選択性と予想される反応機構を考察すべく、彼らが用いた oxabicyclo[4.4.0] 系化合物 **1-1** のほかに oxabicyclo[3.4.0] 系化合物である **1-2** と oxabicyclo[4.3.0] 系化合物である **1-6** をそれぞれ合成し、本反応を検討することにした。しかし、過去の検討^{9, 11, 12)}において、高橋・下前が基質合成の際に用いていた、強酸を用いる Dieckmann 縮合条件では六員環以外の基質への適用は困難であった¹⁴⁾。

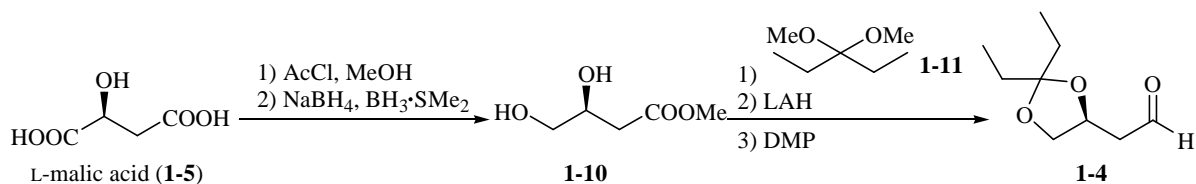
そこで、それぞれの基質を合成するにあたり、序論で述べた Ramachary らの手法⁶⁾を参考にして行うことにした。すなわち、環状ジケトンに対し L-malic acid や D-mannitol から既知の手法で導かれるアルデヒド **1-4** または **1-8** と **1-3** または **1-7** をカップリングさせた後、ジオールの保護基を除去し、ヘミケタールの形成と脱水反応を進行させ、二環性 β -アルコキシエノン **1-2** または **1-6** を得るという手法である (Figure 1-1)。

Figure 1-1

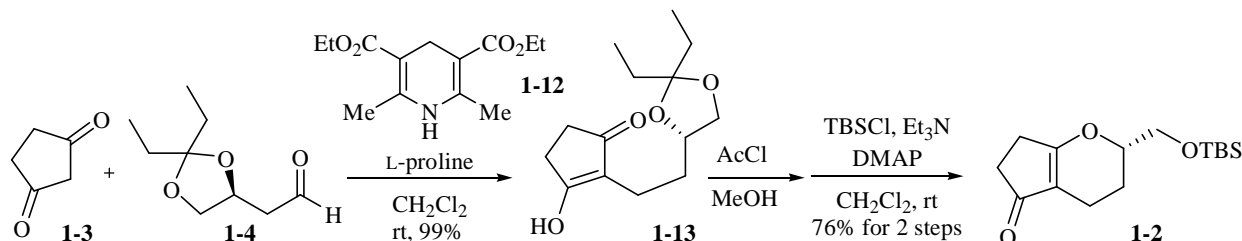


まず、**1-2** の合成を検討した。アルデヒド **1-4** は既知の手法¹⁵⁾を参考に、ジオール **1-10** を経由して Scheme 1-1 に示すように合成した。1,3-Cyclopentanedione (**1-3**) とアルデヒド **1-4** を序論で述べた手法を用いてカップリングし、一置換ジケトン **1-12** を収率 99% で得た。次に、methanol 中 HCl 処理によりジオールの脱保護と脱水反応を同時に行い、精製することなく第一級水酸基を TBS 基で保護し **1-2** を二工程収率 76% で得た (Scheme 1-2)。

Scheme 1-1

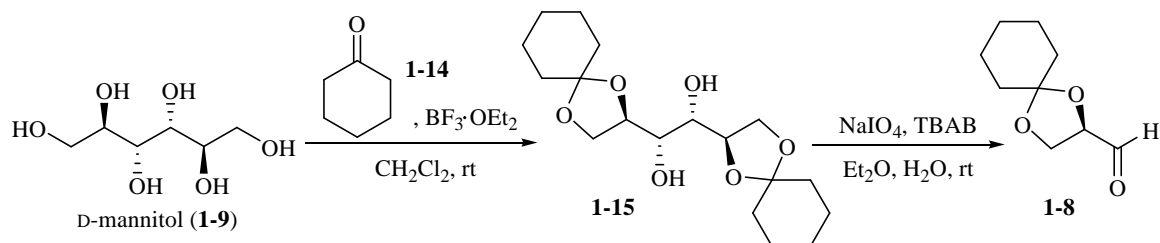


Scheme 1-2

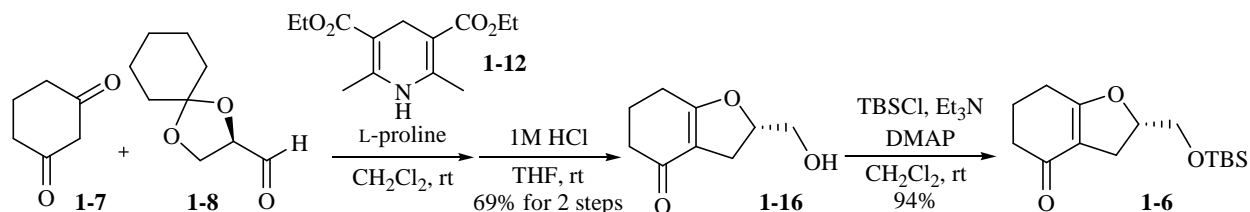


1-6 の合成は **1-2** の合成と同様に、以下のように行った。まず、**Scheme 1-3** に示したように合成したアルデヒド **1-8**¹⁶⁾ と 1,3-cyclohexanedione (**1-7**) をカップリングさせた後、HCl で脱保護を行い、アルコール **1-16** を二工程収率 69% で得た。さらに末端水酸基を TBS 基で保護し、**1-6** を収率 94% で得ることに成功した (**Scheme 1-4**)。それぞれの構造について、**1-2** は IR スペクトルにおいて 1697 cm^{-1} に、また **1-6** は 1657 cm^{-1} に共役 C=O 伸縮の吸収を確認したこと、またそれぞれの ^1H および ^{13}C NMR スペクトルにおいて本構造をよく支持する結果が得られたことから決定した。

Scheme 1-3



Scheme 1-4



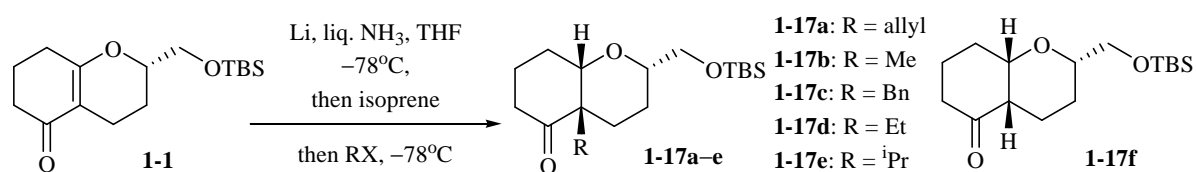
このようにして二つの基質を合成することに成功したので、これらの基質を用いて還元的アルキル化反応の検討を行った。反応条件等の詳細は第二節で述べる。

第二節 ジアステレオ選択的な還元的アルキル化反応の検討

第一節で述べたように、環サイズが異なる二環性 β -アルコキシエノン **1-1**, **1-2**, および **1-6** を効率よく合成する手法を確立することができたので、それらを用いて還元的アルキル化の基質一般性の検討を行った。

まず始めに oxabicyclo[4.4.0] 系化合物 **1-1** を基質として用い、様々なアルキル化剤を用いて還元的アルキル化の検討を行った。

Table 1-1



Entry	RX	Time	Product	Yield (%)
1 ^a	allyl bromide	1.5 h	1-17a	36
2 ^a	methyl iodide	40 min	1-17b	45
3	allyl bromide	1.5 h	1-17a	61
4	methyl iodide	40 min	1-17b	70
5	benzyl bromide	1 h	1-17c	53
6	ethyl iodide	1.5 h	1-17d	0
7	isopropyl iodide	1.5 h	1-17e	0
8	BOMCl	1 h	1-17f	67
9	MOMCl	1.5 h	1-17f	70
10	TMSCH ₂ Cl	1.25 h	1-17f	74

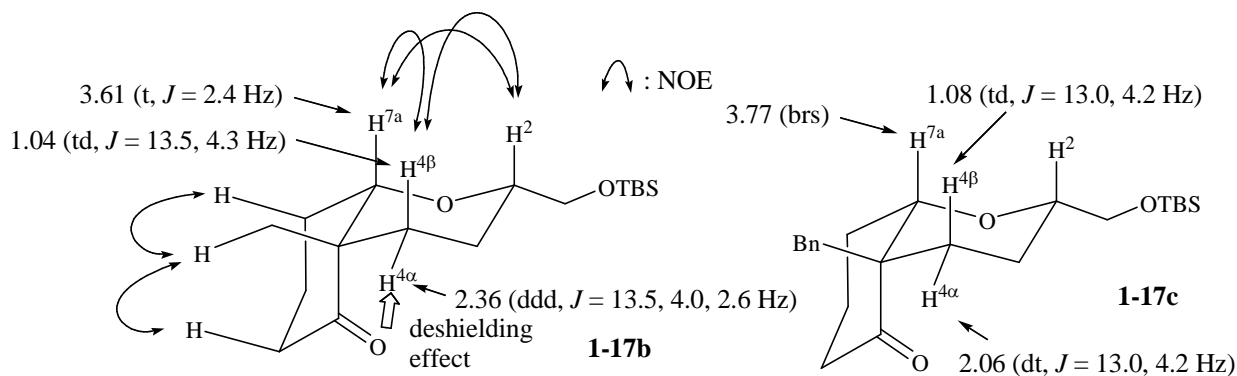
a : isoprene was not added.

高橋・下前の条件を参考に、allyl bromide および methyl iodide を用いて還元的アルキル化を行ったが、目的物 **1-17a** および **1-17b** の収率は低収率に留まった (Table 1-1, entries 1 and 2). この原因は、過剰量の Li が生成物と反応し、副反応が進行しているためと考えた。この副反応を抑制するため、過剰の Li を isoprene を用いて酸化した後にアルキル化剤を加えたところ、添加しない場合と比較し収率の改善が見られた¹⁴⁾ (Table 1-1, entry 1 vs. 3 and entry 2 vs. 4) ため、その後の検討は isoprene を添加して行っている。Entry 5 に示すように benzyl bromide を用いた場合も反応は進行し、目的物である **1-17c** を 53% の収率で得た。しかし、ethyl iodide や isopropyl iodide を用いた場合は目的物で

ある **1-17d, e** は得られず、カルボニル基の α 位がプロトン化された **1-17f** のジアステレオマー混合物を含む、分離不能な複数の生成物を得るに留まった (**Table 1-1**, entries 6 and 7). また、アルキル化剤として BOMCl や MOMCl, または TMSCH₂Cl などを用いた場合、核間位にアルキル基は導入されずにプロトン化された、核間の立体化学が *cis* の相対配置を持つ **1-17f** が単一のジアステレオマーとして得られた (**Table 1-1**, entries 8, 9, and 10). これらのアルキル化剤は反応性が非常に高くアンモニア中でアルキル化剤が分解するため、生成物にアルキル基が導入されなかったと考えている.

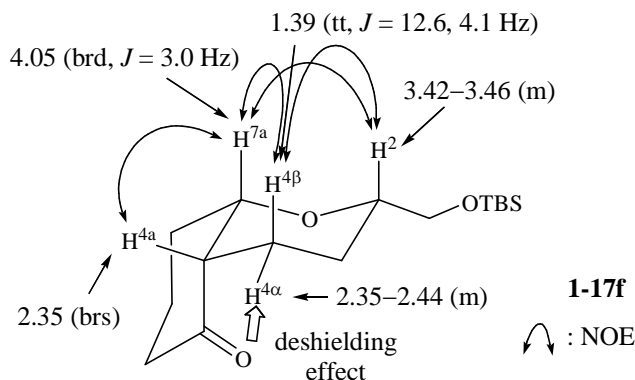
メチル基を導入した **1-17b** の立体構造は、次のように決定した. ¹H NMR スペクトルにおいて、カルボニル基の非遮蔽効果により 4α 位の水素は低磁場シフトが観測されるため、 4α 位と 4β 位の水素は区別できる ($H^{4\alpha}$: 2.36 ppm vs. $H^{4\beta}$: 1.04 ppm). また、**Figure 1-2** に示すようなピークと NOESY スペクトルにおける相関ピークがみられたことから立体化学を決定した. また、ベンジル基を導入した **1-17c** の構造についても ¹H NMR スペクトルにおいて、**Figure 1-2** に示すように、**1-17b** と同様のケミカルシフトとカップリングパターンを示すスペクトルが観測されたことから、核間位の立体化学は *cis* であると決定した.

Figure 1-2



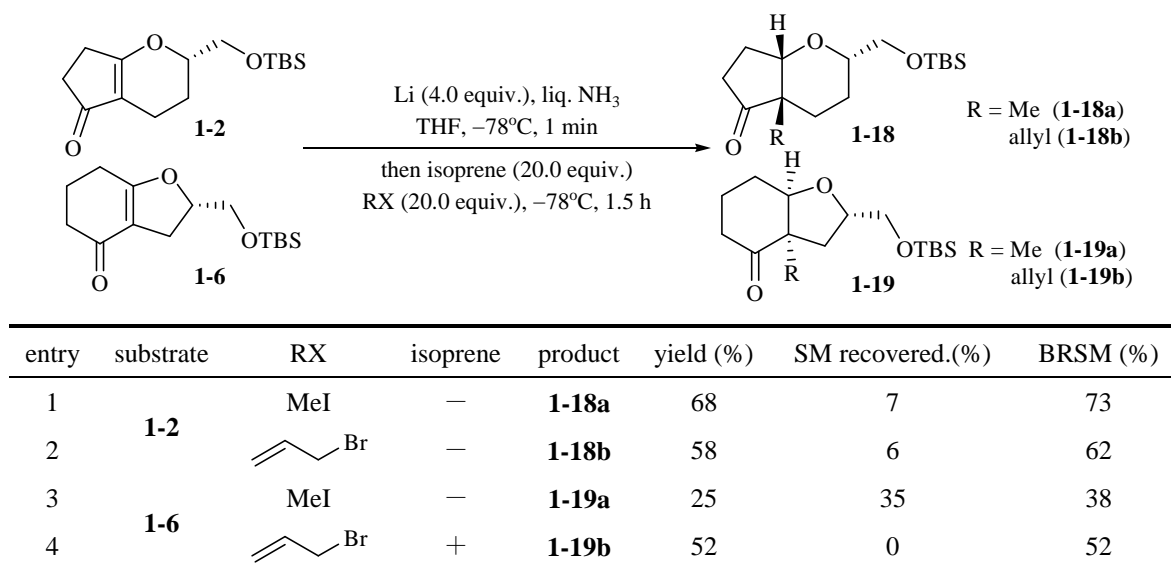
また、核間位に水素が導入された **1-17f** の立体化学は次のように決定した (**Figure 1-3**). ¹H NMR スペクトルにおいて、**1-17b** と同様、カルボニル基の非遮蔽効果により 4α 位の水素は低磁場シフトが観測されるため、 4α 位と 4β 位の水素は区別できる ($H^{4\alpha}$: 2.35–2.44 ppm vs. $H^{4\beta}$: 1.39 ppm). また、テトラヒドロピラン環の axial 水素 (H^2 , $H^{4\beta}$, H^{7a}) と核間位の水素 ($H^{4\alpha}$) 間で **Figure 1-3** に示したような NOE が観測されたことから、得られた **1-17f** は *cis* の立体配置を有する生成物と決定した.

Figure 1-3



次に bicyclo[3.4.0] および bicyclo[4.3.0] 系化合物についても同様にして、還元的アルキル化反応を検討した.

Table 1-2

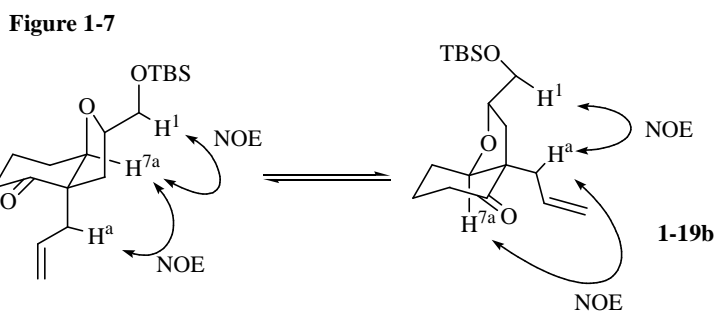
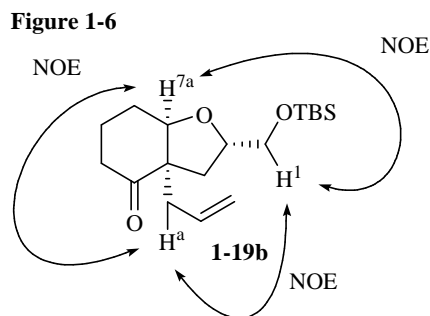
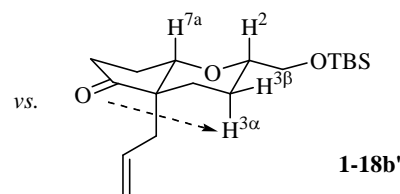
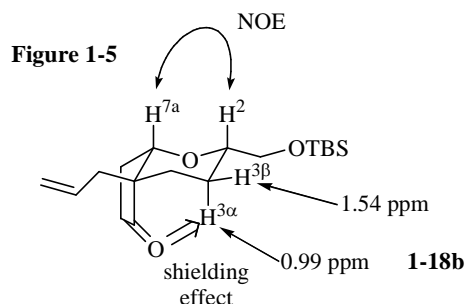
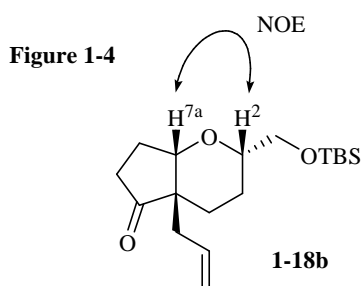


BRSM: The yield considering the recovered starting material.

Entries 1–3 に示した実験では、基質を加えた時点で青色が消え、金属 Li は既に系内に存在しないことが確認できたため、isoprene を加えずにアルキル化剤を加えた。以降の実験では、基質を加え終わった時点で青色が持続していた場合には、isoprene を入れることにし、例えば、entry 4 に示した反応の場合は溶液の色が青色を維持していたため、過剰量の isoprene を加え、溶液の色が無色透明になったことを確認してからアルキル化剤を加えた。

Table 1-2 に示したどの反応においても、原料回収考慮収率 (BRSM) は中程度～良好であることがわかる。それぞれの基質から単一のジアステレオマーが主生成物として得られ、またそれらの立体化学決定の根拠について Figures 1-4 – 1-7 に示した。1-18b の NOESY スペクトルでは H^{7a} と H^2

の間で相関ピークが観測されたことから H^{7a} と H^2 の関係は *cis* 配置と決定した (Figure 1-4). また, **1-18b** の 1H NMR スペクトルにおいて, $H^{3\alpha}$ のケミカルシフトは $H^{3\beta}$ に比べ通常観測されるよりも高磁場側へシフトしていることが観測されたことから, カルボニル基の遮蔽効果を受けていると考えられる. H^{7a} と H^2 の NOESY スペクトルでの相関を考慮した上で考えられる二つの構造のうち, 遮蔽効果が観察されると予想されるのは, 二つの環が *cis* 縮環した化合物 **1-18b** であることから, **1-18b** はアリル基が β 配置である構造と決定した (Figure 1-5). 一方, **1-19b** の NOESY スペクトルでは H^{7a} , H^1 , および H^a それぞれ相互に相関ピークが観測された (Figure 1-6). **1-19b** は Figure 1-7 に示すように flip-flop により二つの配座が可能であり, それぞれの相関ピークが観測されたものと考え, Figure 1-6 に示した立体化学を持つ化合物であると決定した. IR スペクトルでは, **1-2** の α,β 不飽和カルボニル基の $C=O$ 伸縮振動由来の 1697 cm^{-1} の吸収が消失し, 五員環の飽和カルボニル基の $C=O$ 伸縮振動である 1743 cm^{-1} (**1-18a**) および 1741 cm^{-1} (**1-18b**) が観測された. 同様に **1-6** の 1657 cm^{-1} の吸収が消失し, **1-19a, b** の 1713 cm^{-1} (**1-19a**) および 1708 cm^{-1} (**1-19b**) に新たに六員環の飽和カルボニル基の吸収が観測された. これら IR スペクトルの結果は還元的アルキル化により **1-18b** や **1-19b** の構造を有する化合物が得られていることを支持している.

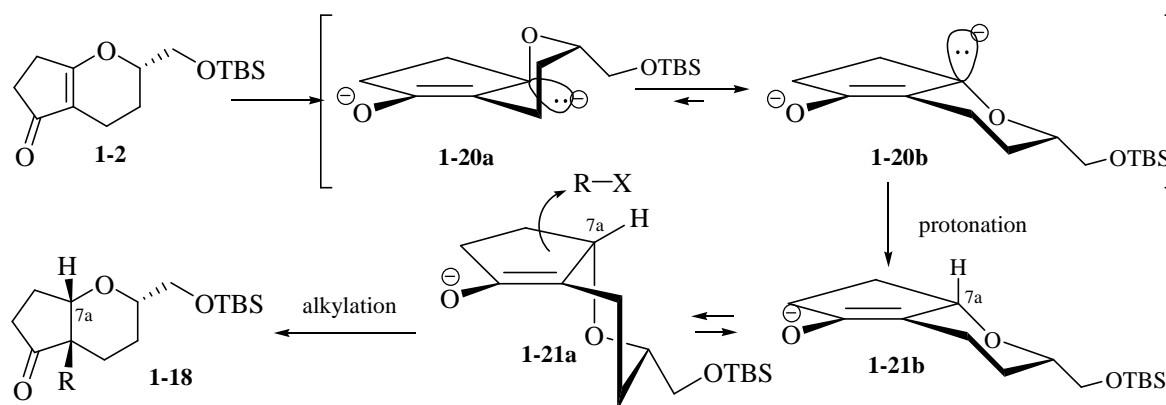


これら **1-18a, b** と **1-19a, b** とでは核間位の水素 (H^{7a}) とアルキル基の相対配置はどちらも *cis* 配置であるが, 側鎖と核間の置換基との相対配置は異なっており, **1-18** では *trans*, **1-19** では *cis* の関係になっている. 著者は, これらの違いが生じた理由を次のような選択性発現機構に基づき考察し

た (Figures 1-8 and 1-9).

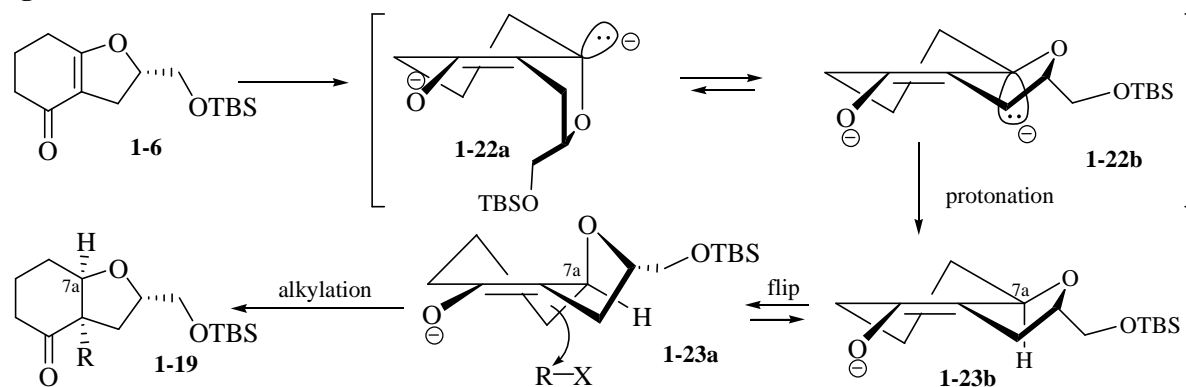
1-18a と **1-18b** に関しては, **1-2** から生成する可能性があるジアニオンの配座の中で, 最も安定な配座であると考えられる **1-20b** からプロトン化が進行して得られた **1-21b** のテトラヒドロピラン環が, 7a 位炭素原子 - β 位酸素原子結合がエノレートと直交するようにコンフォメーション変化し, **1-21a** に対し convex 面 (β 面) からアルキル化が進行することで, 側鎖と核間位置換基との相対配置が *trans* である化合物 **1-18** が得られたと考えられる. 炭素-酸素結合の反結合性軌道とエノレートの π 軌道との何らかの相互作用を介し, 安定化されているためコンフォメーションが変化するのはないかと予想しているが, 詳細についてはまだ明らかになっていない.

Figure 1-8



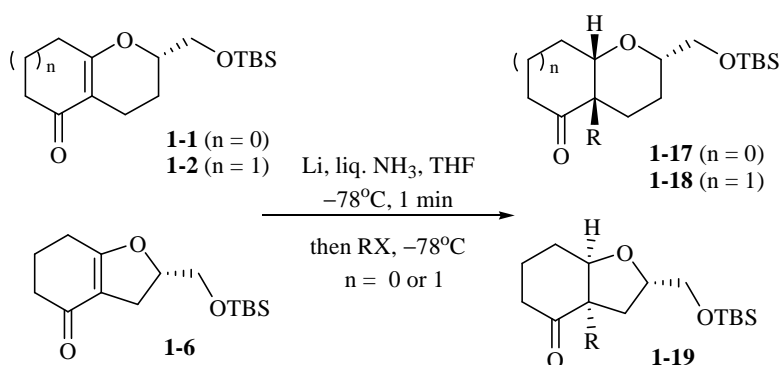
一方, **1-19a** と **1-19b** の場合では, テトラヒドロフラン環を有するため, ジアニオンの最安定配座が前述の **1-2** から生成した **1-20b** とは異なると考えられる. すなわち, 最安定ジアニオンの配座は, 7a 位炭素原子 - β 位酸素原子結合が equatorial 方向に配向している **1-22b** であると考えられ, この配座からプロトン化が進行し **1-23b** に変換された後, 7a 位炭素原子 - β 位酸素原子結合が **1-21a** と同様にエノレートと直交するように環反転が起こり生成した **1-23a** からアルキル化が進行することにより, 全ての置換基の相対配置が *cis* である **1-19** が得られたと考えている.

Figure 1-9



以上のように、著者は二環性 β -アルコキシエノンに対しジアステレオ選択的な還元的アルキル化反応を検討した。本反応は、 β 位に酸素原子を有する多環性エノンに対して還元的アルキル化を行った初めての例であり、核間位の相対立体配置が *cis* 選択的にアルキル化が進行することが分かった。これまでは β 位に酸素原子の無い二環性エノンを基質にした例においても、序論で述べたように、殆どが不斉中心を持たない基質でしか反応が検討されておらず¹³⁾、核間位におけるジアステレオ選択的アルキル化反応の例は大変稀有であり、新規性は高いと考えている。また、**Figure 1-10** に示すように、得られた生成物の相対配置は、ジヒドロピラン環を有する基質からは側鎖と核間の置換基が *trans* 配置の生成物が (**1-1**→**1-17** and **1-2**→**1-18**)、ジヒドロフラン環を有する基質からは側鎖と核間の置換基が *cis* 配置の生成物が (**1-6**→**1-19**) 得られた。これらは「それぞれの基質から得られるジアニオンの最安定配座からプロトン化が進行した後に flip-flop しプロトン化と同一面からアルキル化が進行する」というように、一貫した説明が可能な選択性発現機構を提唱することができた。

Figure 1-10

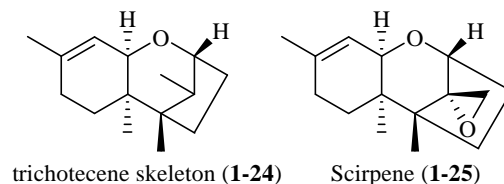


しかしながら、**Table 1-1** に示したように本反応で導入できるアルキル基には制限があることがわかった。反応性の低いアルキル化剤 (ethyl iodide および isopropyl iodide) および反応性が高すぎるアルキル化剤 (BOMCl, MOMCl, TMSCH₂Cl) などはプロトン化体が得られる結果であったため、今後の更なる改善が必要であると考えている。

第三節 トリコテセン骨格構築への応用

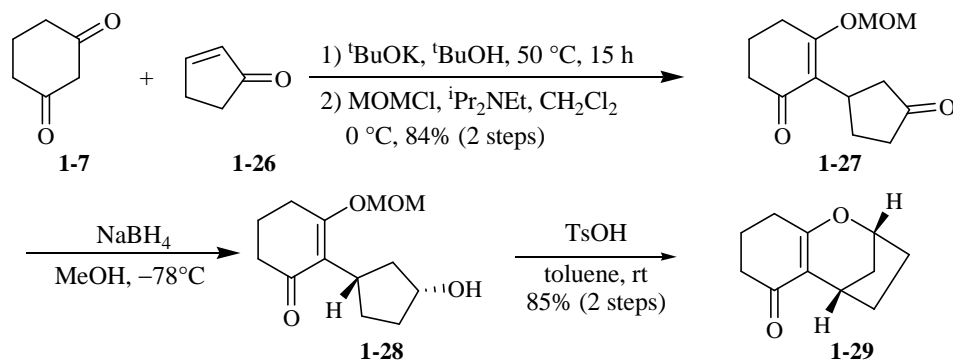
前節で述べたように、還元的アルキル化条件により、二環性 β -アルコキシエノンに対しジアステレオ選択的にアルキル化を行う手法を確立できたので、本反応を用いて scirpene (**1-25**) などの基本骨格であるトリコテセン骨格 (**1-24**) の合成に応用することとした (Figure 1-11).

Figure 1-11



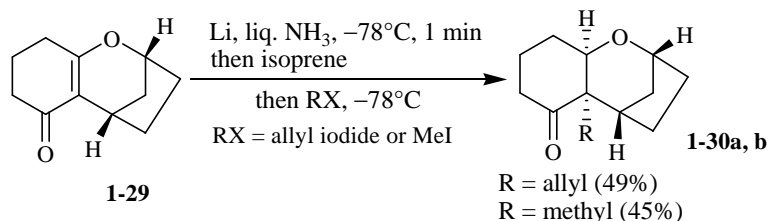
まず基質となる **1-29** の合成を行った (Scheme 1-5). t -BuOH 中 t -BuOK 存在下, 1,3-cyclohexanedione (**1-7**) を cyclopentenone (**1-26**) に 1,4-付加させた後, 生じたエノール性水酸基を MOM 基にて保護した **1-27** を二工程収率 84% で得た. その後 NaBH_4 を用いたケトンの選択的な還元と続く酸性条件下 MOM 基の除去と脱水縮合反応を同時に行い, 還元的アルキル化の基質となる **1-29** を二工程収率 85% で得た.

Scheme 1-5



次に, 得られた **1-29** に対し, 還元的アルキル化反応を検討した. アルキル化剤として allyl bromide と methyl iodide をそれぞれ用いたところ, アリル体を 49%, メチル体を 45% と中程度の収率ながら目的生成物 **1-30** を単一のジアステレオマーとして得ることに成功した (Scheme 1-6).

Scheme 1-6



得られた **1-30a** の立体化学を含む構造については, ^1H NMR スペクトルにおいて, Figure 1-12 に示すような, 本構造を支持するケミカルシフトとカップリング定数を示すピークが得られたこと,

および NOESY スペクトルにおける相関ピークが観測されたことから核間位の相対立体配置が *cis* であると決定した。

本反応の立体選択性発現についても、これまでと同様の反応機構で説明できる (Figure 1-13)。すなわち、2 当量の Li がエノンに作用して生成するジアニオンに対しエネルギー的に **1-31a** より有利な **1-31b** からプロトン化が進行したリチウムエノラート **1-32b** が生成する。その後エノラートと炭素-酸素結合が直交するように環が flip-flop した **1-32a** の α 面からアルキル化が進行し、目的生成物である **1-30** が得られたと考えることができる。

Figure 1-12

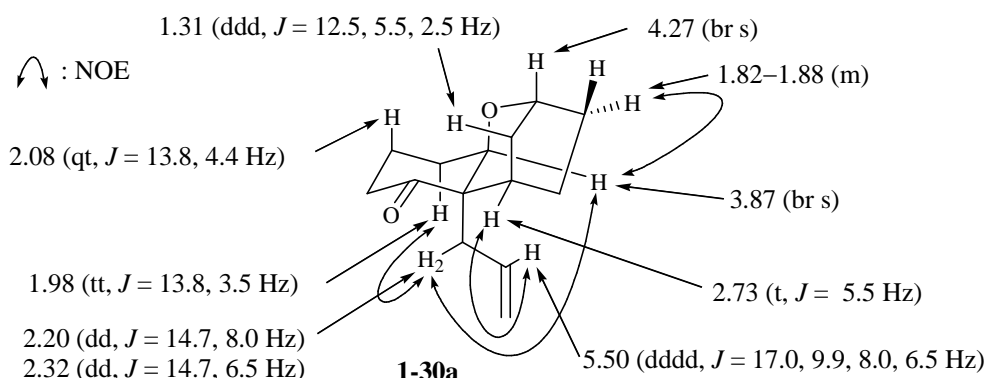
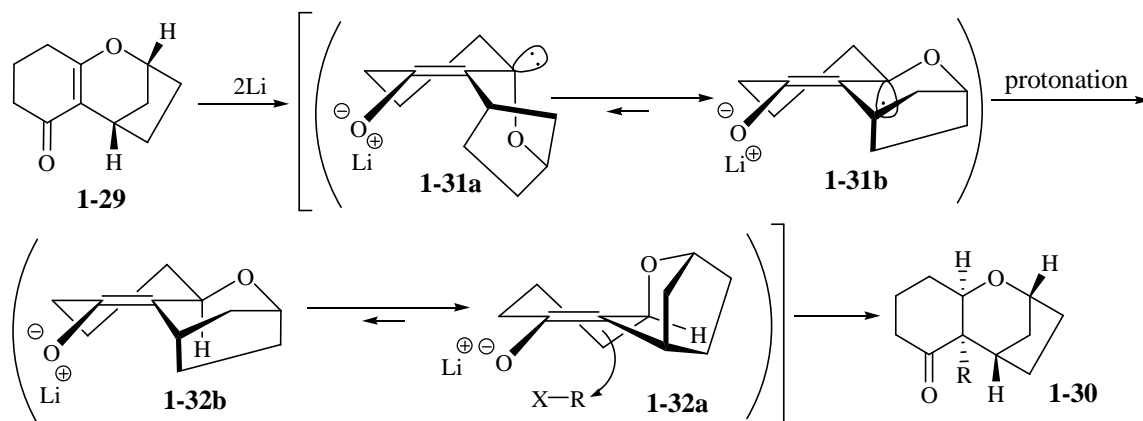


Figure 1-13



以上のように著者はジアステレオ選択的な還元的アルキル化について検討を行った。本反応は本節で述べたように固定された多環性 β -アルコキシエノンに対しても同様に反応が進行し、高ジアステレオ選択的に目的物が得られることを示した。また、第二節で述べたような環サイズの異なる基質と同様の機構で立体化学制御を説明することが可能である。さらに、天然物の骨格であるトリコテセン骨格の合成に本反応を適用し、不斉第四級炭素を含む三環性骨格を一挙に構築する手法を確立することができた。

第二章 ジアステレオ選択的なケタール化反応を基盤とした

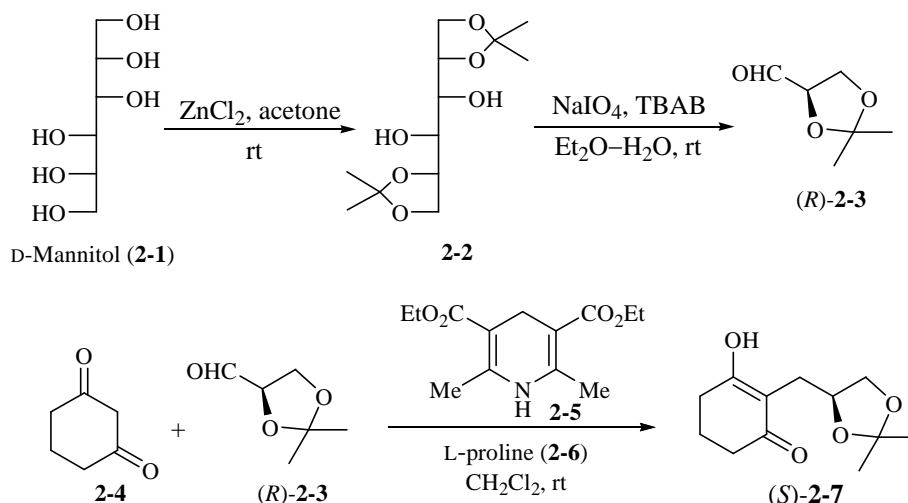
非対称化反応の開発

第一節 対称性ジケトンの効率的合成法の開発

序論でも述べたように、1,3-cyclohexanedione 誘導体を用いた非対称化反応の検討のため、まず基質の効率的な合成法について検討を行った。ジオールの保護基については、前節基質合成の際に用いたシクロヘキシルケタールと比較し、除去がより簡便に行うことができるジメチルケタールを選択した^{16d)}。

入手容易な D-mannitol (**2-1**) を Stille および Takano らの方法^{16b, c, d)} により、ビスアセトニド **2-2** へと導いた後に、NaIO₄ によるジオールの酸化開裂を行い、(*R*)-2,2-dimethyl[1,3]dioxolane-4-carbaldehyde [(*R*)-**2-3**] を合成した (Scheme 2-1)。なお、得られた (*R*)-**2-3** は精製せずに次の反応に用いた。続いて、第一章で述べた反応と同様に 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid diethyl ester (**2-5**) および触媒量の L-proline (**2-6**) 存在下に、1,3-cyclohexanedione (**2-4**) とアルデヒド (*R*)-**2-3** を還元的にカップリングさせ、エノール (*S*)-**2-7** を合成した (Scheme 2-1)。

Scheme 2-1



本反応条件では (*R*)-**2-3** と L-proline (**2-6**) を用いて Knoevenagel 縮合を行うため、ホルミル基の α 位がラセミ化する恐れがあったため、(*S*)-**2-7** へと変換してから光学純度の測定を行った。

(*S*)-**2-7** の光学純度は、glycerol (**2-8**) から (\pm)-**2-3** を経由し、三工程でラセミ体のエノール (\pm)-**2-7** を合成し (Scheme 2-2), (*S*)-**2-7** と (\pm)-**2-7** をキラル HPLC で分析して比較することにより行い、全

くラセミ化が進行していないことを確認した (Figure 2-1).

Scheme 2-2

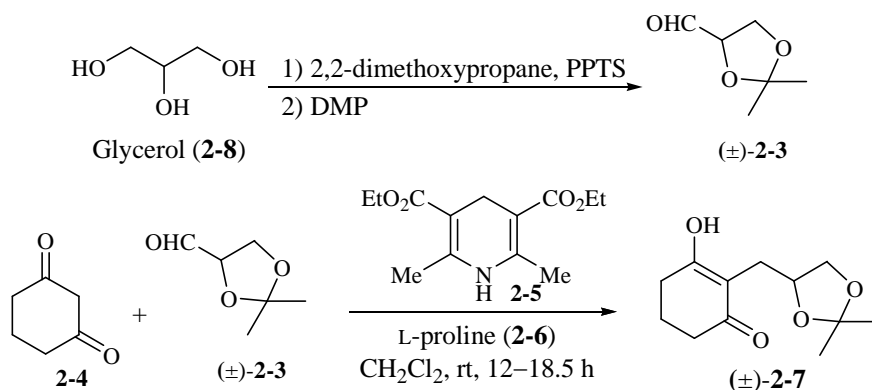
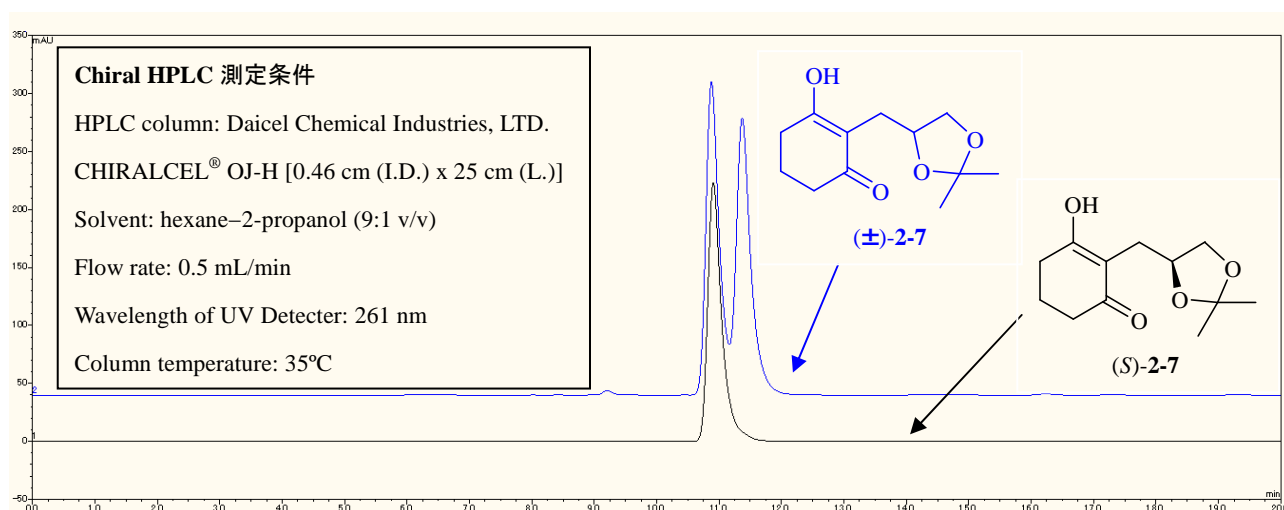
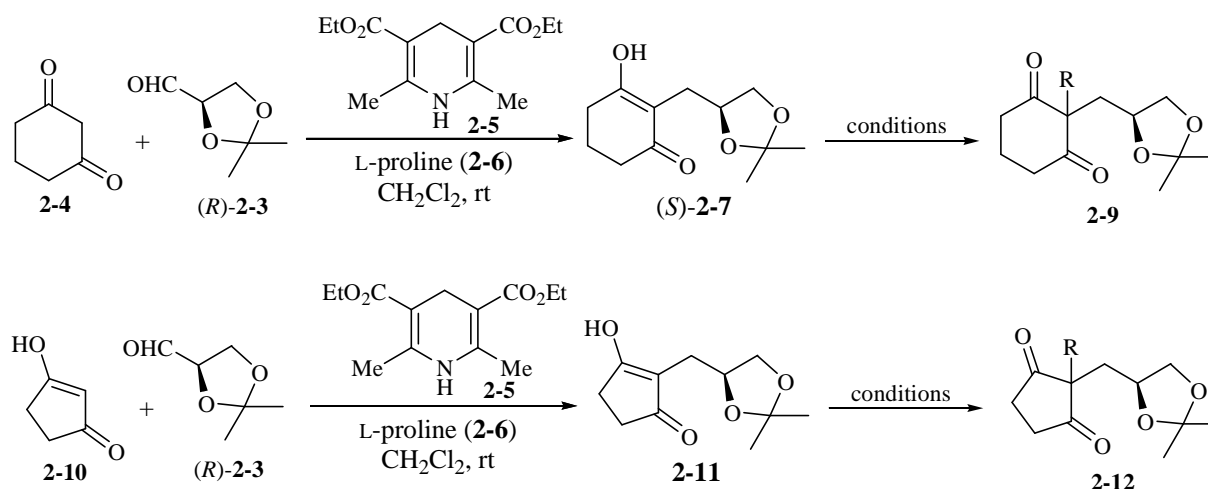


Figure 2-1



還元的カップリング反応でラセミ化が進行しないことを確認できたので、次に、C2 位の置換基の導入について検討を行った。メチル基およびベンジル基を導入した基質 **2-9a** および **2-9b** は、Fuji らの手法²⁹⁾を参考にして、DMF 中、DBU 存在下に (S)-**2-7** と methyl iodide あるいは benzyl bromide を反応させて合成した (Table 2-1, entries 1 and 2)。エトキシカルボニルエチル基の導入に関しては、triethylamine 中、ethyl acrylate を加え加熱還流することで行い、**2-9d** を合成した (Table 2-1, entry 4)。また、(S)-**2-7** に対するアリル基と (E)-4-acetoxy-2-butenyl 基の導入は、Pd(PPh₃)₄ を触媒として allyl methyl carbonate または (Z)-1,4-diacetoxybut-2-ene と反応させることで行い、**2-9c** と **2-9e** を合成した (Table 2-1, entries 3 and 5)。一方、2,2-二置換-1,3-cyclohexanedione 誘導体 **2-9c** および **2-9d** の合成法と同様の手法を用いて、1,3-cyclopentanedione (**2-10**) とアルデヒド(R)-**2-3** を還元的にカップリングさせた化合物 **2-11** に置換基を導入し、**2-12c** および **2-12d** を合成した (Table 2-1, entries 6 and 7)。

Table 2-1

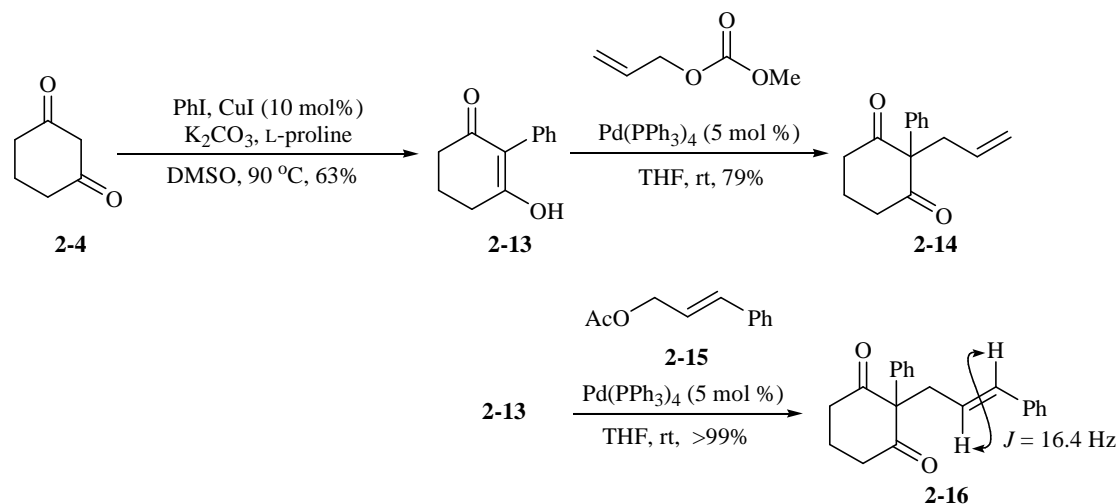


entry	substrate	R	conditions	product	yield (%) ^{a)}
1		Me	MeI, DBU, DMF, rt	2-9a	46
2		Bn	BnBr, DBU, DMF, rt	2-9b	45
3	(S)-2-7	allyl	allyl methyl carbonate Pd(PPh ₃) ₄ , THF, rt	2-9c	75
4		-CH ₂ CH ₂ COOEt	ethyl acrylate, Et ₃ N, reflux	2-9d	48
5	(E)-4-acetoxy-2-butenyl		(Z)-1,4-diacetoxy-2-butene	2-9e	70
			Pd(PPh ₃) ₄ , PPh ₃ , THF, rt		
6	2-11	allyl	allyl methyl carbonate Pd(PPh ₃) ₄ , THF, rt	2-12c	57
7		-CH ₂ CH ₂ COOEt	ethyl acrylate, Et ₃ N, reflux	2-12d	33

^{a)} Yield for two steps.

また, Sharpless 不斉ジヒドロキシル化を用いて触媒的に水酸基を導入する検討のための基質を次のように合成した. すなわち, 文献既知の手法¹⁸⁾により 1,3-cyclohexanedione (**2-4**) の 2 位にフェニル基を導入した **2-13** に対し, Pd(PPh₃)₄ 存在下, allyl methyl carbonate を作用させることにより **2-14** を得た. 同様に cinnamyl alcohol から合成した既知化合物 **2-15**³⁰⁾ を用いて **2-13** の 2 位をシンナミル化することにより **2-16** を得た. なお, **2-16** のオレフィンのプロトン間のカップリング定数は, 16.4 Hz であったことから, 生成物中のアルケンの立体化学を *E* と決定した.

Scheme 2-3



次に、1,3-cyclopentanedione 誘導体の基質合成について検討した。第一章で記述したように合成した **2-17** に対し、各種アルキル化の検討を行うこととした (Table 2-2)。アルキル化条件については 1,3-cyclohexanedione の際に用いた条件を適用した。

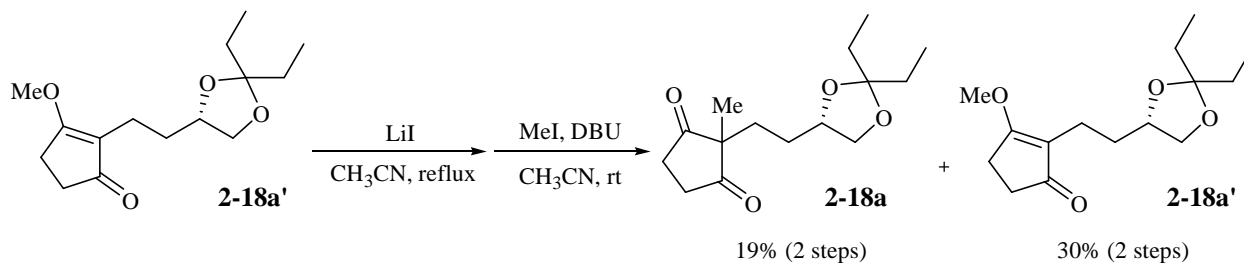
Table 2-2

entry	substrate	R	conditions	product	yield (%)
1	2-17	allyl	allyl methyl carbonate Pd(PPh ₃) ₄ , THF, rt	2-18c	92
2		-CH ₂ CH ₂ COOEt	ethyl acrylate, Et ₃ N reflux	2-18d	89
3		Me	MeI, DBU, DMF, rt	2-18a	35
4		Me	MeI, DBU, CH ₃ CN, rt	2-18a+2-18a'	32 (2-18a) + 51 (2-18a')

Entries 1 および 2 に示したように、アリル化およびエトキシカルボニルエチル化については収率よく目的物が得られたものの、メチル化に関しては低収率に留まった (entry 3)。反応条件の詳細な検討の結果、メチル化の場合 O-メチル化体 **2-18a'** が主生成物として得られていることが分かった (entry 4)。反応条件の検討を行っても C-メチル化体 **2-18a** を主生成物とすることは困難であったが、Danishefsky らの条件³¹⁾ を参考に、**2-18a'** は LiI 存在下、acetonitrile 中加熱還流する条件にて脱メチル

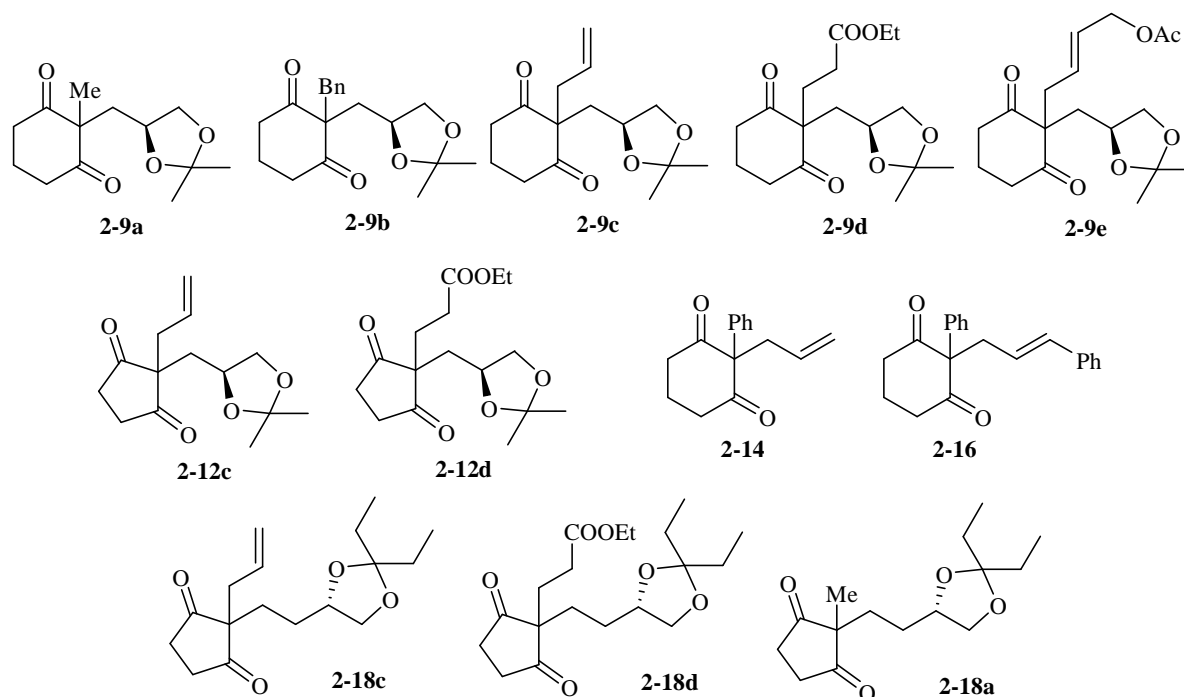
化可能であった。得られる **2-17** に対し再度メチル化条件に付すことにより、O-メチル化体 **2-18a'** から一部 C-メチル化体 **2-18a** を回収することに成功した (Scheme 2-4).

Scheme 2-4



以上のように、非対称化反応の基質となる 2,2-二置換-1,3-シクロアルカンジオンの効率的な合成を達成することができた (Figure 2-2). これら得られた基質を用いた非対称化反応の検討については第二節および第三節にて述べる.

Figure 2-2

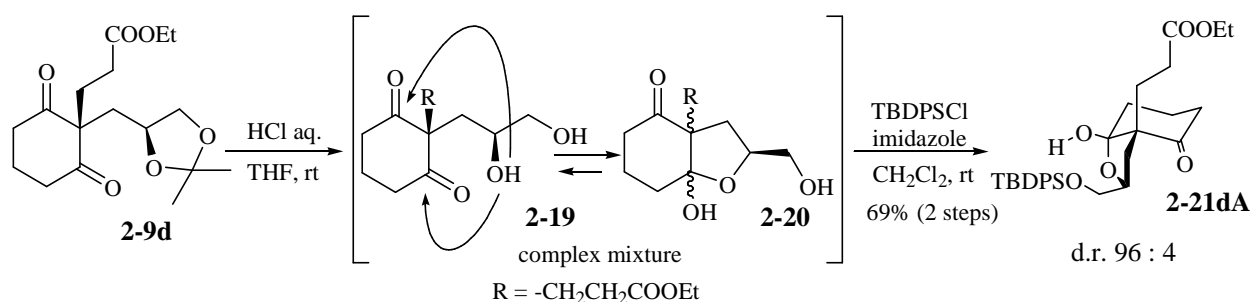


第二節 1,3-Cyclohexanedione 誘導体の非対称化反応の開発

前節で述べたように、短工程での基質合成法を確立することができたので、それらを用いて非対称化反応の検討を行った。

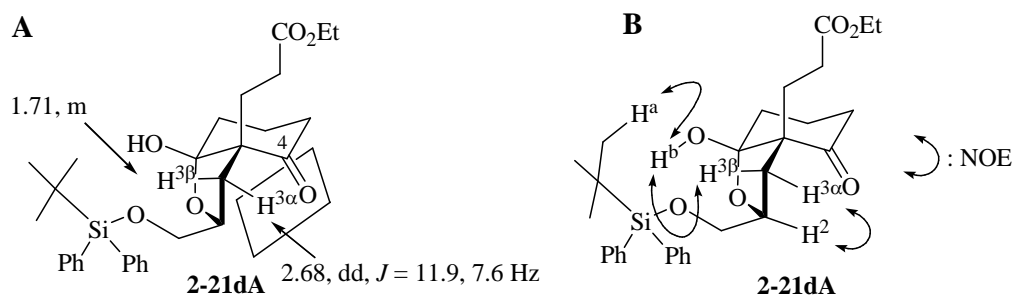
まず初めに核間位にエトキシカルボニルエチル基を有する 1,3-cyclohexanedione 誘導体 **2-9d** を用いて反応の検討を行った。**2-9d** を酸性条件下に付し側鎖のジオールの保護基の加水分解を行うと、得られた第二級水酸基が速やかにカルボニル基に求核付加し、五員環のヘミケタール **2-20** を形成した。実際に得られた **2-20d** は約 9:1 のジアステレオマー混合物であったが、混合物のまま第一級水酸基のみを TBDPS 化して得られたシリルエーテル **2-21dA** はジアステレオ選択比が 96:4 であり、ほぼ単一の化合物として得られた (Scheme 2-5)。

Scheme 2-5



2-9d より得られた主生成物 **2-21dA** の ¹H NMR スペクトルでは、H^{3α} (δ 2.68, dd, *J* = 11.9, 7.6 Hz) は C4 位のカルボニル基と同一平面に存在するために非遮蔽効果を受けて H^{3β} (δ 1.71, m) よりも著しく低磁場に観察されたことから、このメチレンの水素原子は立体化学を含めた帰属が可能であった (Figure 2-3A)。本化合物の立体構造は、NOESY スペクトルにおいて Figure 2-3B に示したように H^{3β} と H^b, H^a と H^b, および H^{3α} と H² との相関ピークが観察されたことより決定した。なお、**2-21dA** と **2-21dB** のジアステレオマー比は ¹H NMR スペクトルの 3.40 (dd, *J* = 11.2, 1.6 Hz) と 3.50 (d, *J* = 6.4 Hz) のピークの積分値の比較より、**2-21dA** : **2-21dB** = 96:4 と決定した。副生成物 **2-21dB** の立体化学については後述する。

Figure 2-3



次に核間位置換基の検討を行った. 核間位置換基が異なる **2-9a-e** について前述と同様な条件によりシリルエーテル **2-21** へと導いた (Table 2-3).

Table 2-3

entry	substrate	R	major product	yield (%) ^{a)}	d.r. (2-21A : 2-21B)
1	2-9a	Me	2-21aA	71	96:4
2	2-9b	Bn	2-21bA	97	95:5
3	2-9c	allyl	2-21cA	78	97:3
4	2-9d	-CH ₂ CH ₂ COOEt	2-21dA	69	96:4
5	2-9e	(<i>E</i>)-4-acetoxy-2-butenyl	2-21eA	73	96:4

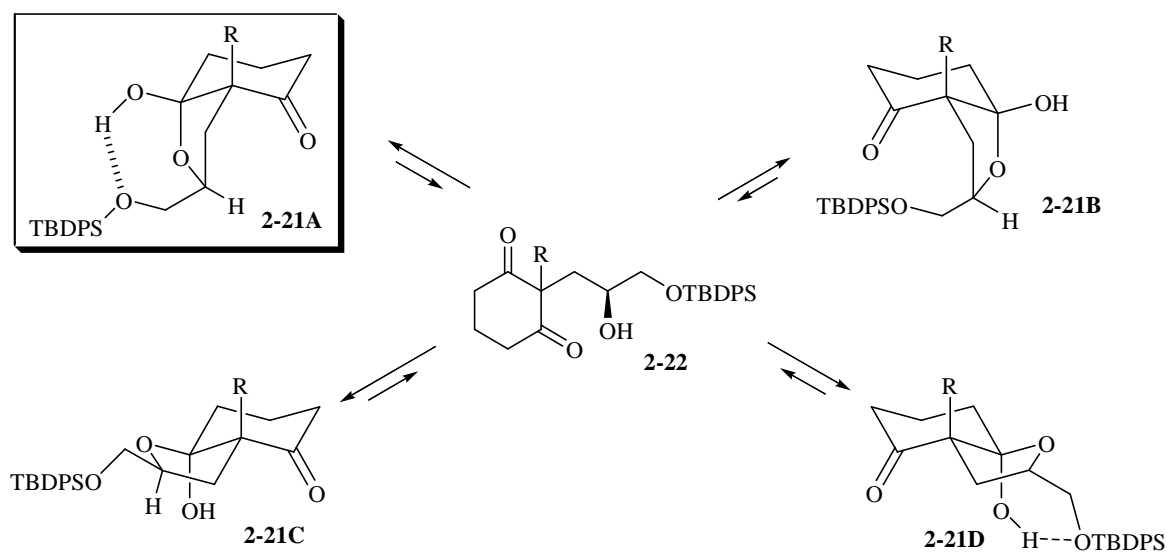
^{a)} Yield for two steps.

検討の結果, 核間位置換基としてエトキシカルボニルエチル基よりも立体的に小さいメチル基 (entry 1) や sp^2 炭素を有するベンジル基やアリル基 (entries 2 and 3), さらに (*E*)-4-アセトキシ-2-ブテニル基を有する **2-9e** (entry 5) に対しても本反応は円滑に進行し, 高収率かつ高ジアステレオ選択的にそれぞれ対応する目的物 **2-21A** が得られることが分かった. なお, **2-9a-e** より得られた主生成物 **2-21aA-eA** の立体化学は, ^1H NMR スペクトルが **2-21dA** のスペクトルと類似していることから同様の構造が得られたものと結論付けた.

本反応の選択性発現は以下のように考察した. シリル化の反応条件では, 得られた **2-21A** のヘミケタールはジケトアルコール体 **2-22** を介して各ジアステレオマー間で平衡が存在すると考えられ, 熱力学的な安定性の差異により目的物 **2-21A** がほぼ単一の化合物に収束したものと予想した (Scheme 2-6).

次に、これらの実験事実が化学計算で裏付けられるかどうかの検討を行った。モデルとして核間位がアリル基である **2-21c** を用いることとした。実際の計算に当たっては、まず半経験的分子軌道法 (MOPAC) を用いて回転可能な二面角を回転させてエネルギー計算を行い、計算結果から低エネルギー構造を抽出した。さらに、得られたエネルギーの低い数種の構造に対して DFT 計算を行い、最安定配座のエネルギーを算出した。なお、MOPAC を用いる計算では PM3 法を用い、DFT 計算での相関汎関数は B3LYP を、基底関数は 6-31G**を使用した。

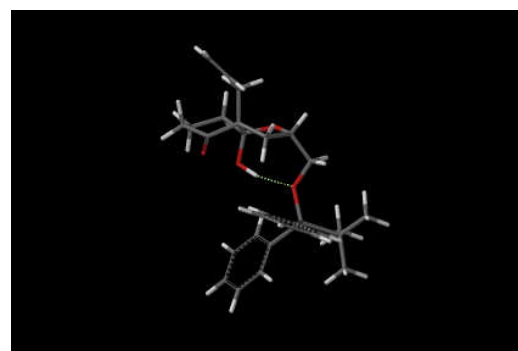
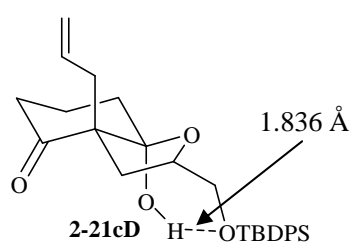
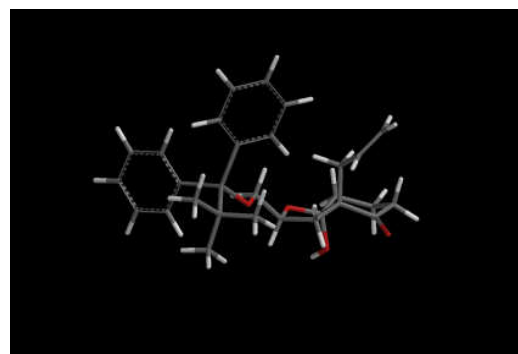
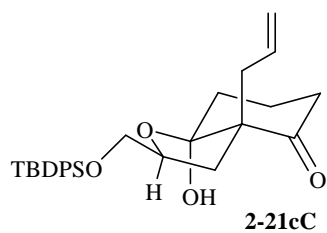
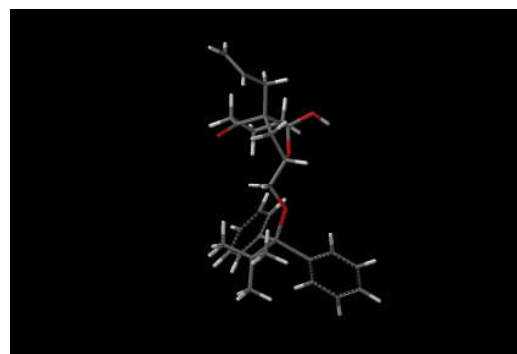
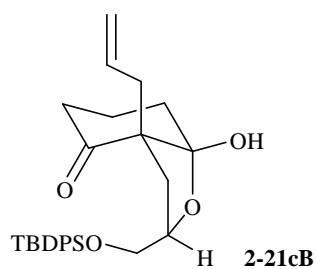
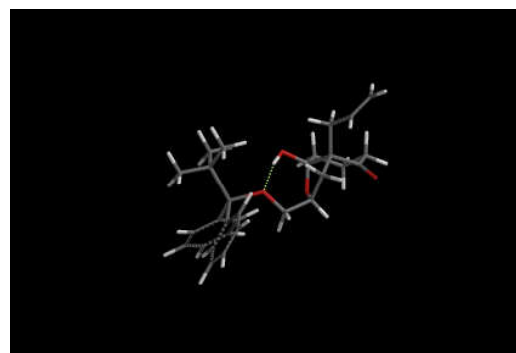
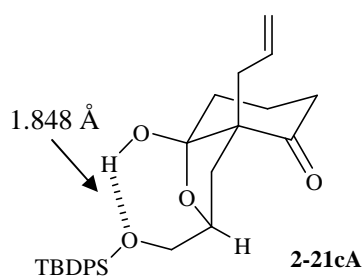
Scheme 2-6



計算結果を **Table 2-4** に示した。四つのジアステレオマー **2-21cA–2-21cD** 間には明白なエネルギー差が存在し、最安定配座の **2-21cA** と比較しそれぞれ 5.71, 13.29, 10.64 kcal/mol のエネルギー差があることがわかった。各ジアステレオマーの配座とエネルギー差を比較すると、bicyclo[4.3.0] の系では *cis* に縮環した **2-21cA** と **2-21cB** が *trans* に縮環した **2-21cC** と **2-21cD** よりも安定であることが示された。さらに興味深いことに、**2-21cA** と **2-21cD** では水素結合の形成を示唆しており、*cis* 縮環同士、*trans* 縮環同士で比較した場合、水素結合を形成した方がより安定であることがわかる (**2-21cA** vs. **2-21cB**, **2-21cC** vs. **2-21cD**)。実際に得られた **2-21cA** が計算結果でも最安定配座であることから先の予想を支持する結果、すなわち、「各ジアステレオマー間の熱力学的な安定性の差異により、本反応の選択性が制御されている」と結論付けた。

Table 2-4

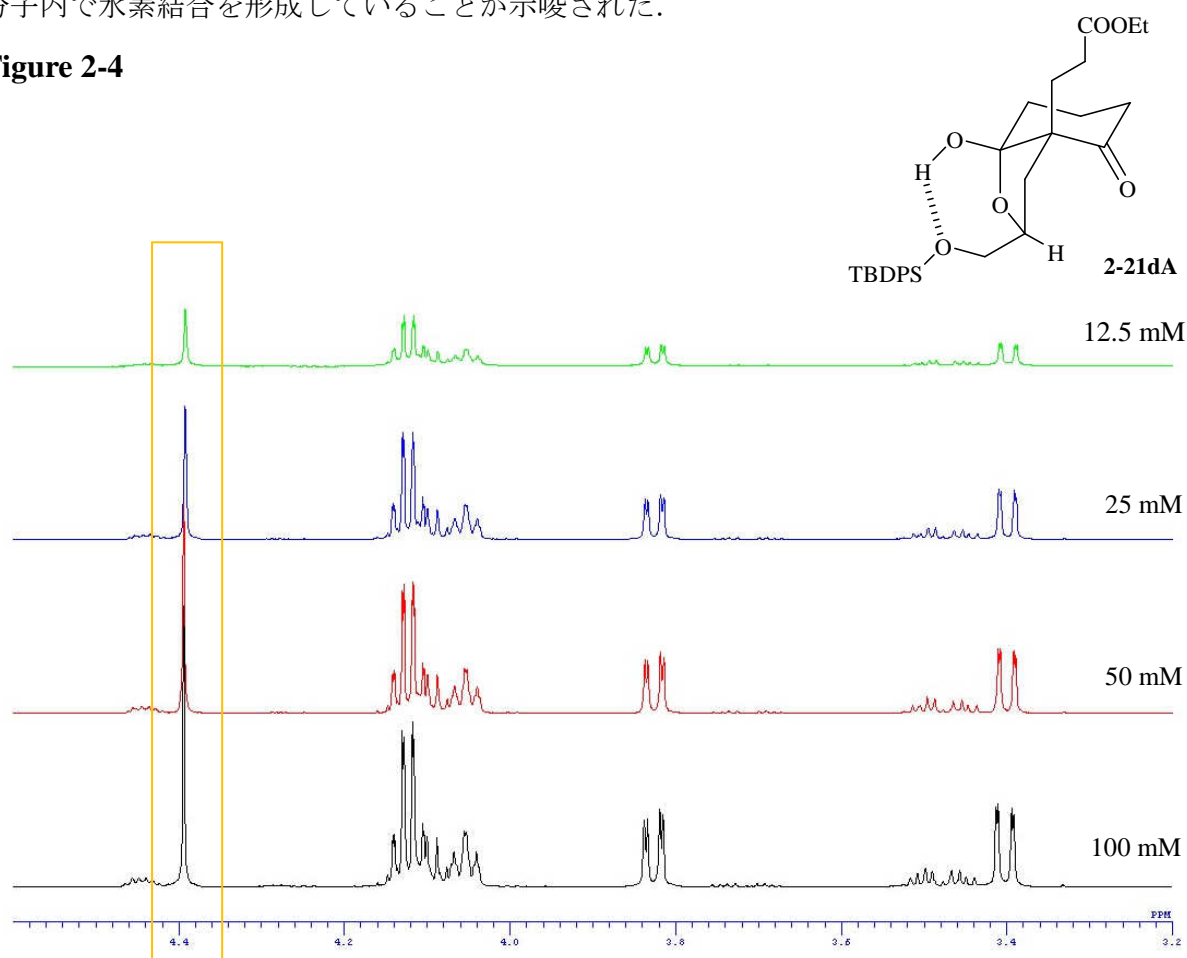
compound	bicyclo[4.3.0] ring	hydrogen bonding	relative energy (kcal / mol)
2-21cA	<i>cis</i> -fused	○	0.00
2-21cB	<i>cis</i> -fused	X	5.71
2-21cC	<i>trans</i> -fused	X	13.29
2-21cD	<i>trans</i> -fused	○	10.64



実際に得られた **2-21cA** の ^1H NMR スペクトルにおけるヘミケタール水酸基のシグナルは、比較的low磁場 (4.38 ppm) に鋭いシングレットとして観察され、また計算結果からも分子内水素結合を形成していることが示唆された。分子内水素結合の形成を確認するため、いくつかの検証実験を行った。まず **2-21dA** を CDCl_3 に 100 mM になるように溶解し、順に濃度が半分になるようにして CDCl_3 で希釈して ^1H NMR スペクトルの測定を行った。一般に分子間の水素結合の場合は濃度が薄くなることで水素結合様式が変化するために、 ^1H NMR スペクトルが変化するが、分子内水素結合の場合は濃度が変化してもスペクトルに変化は観察されないことが知られている。

^1H NMR 実験の結果を **Figure 2-4** に示した。濃度を変化させても、ヘミケタール水酸基に相当する 4.38 ppm の鋭いシングレットのピークの形状とケミカルシフトは変化しなかったため、**2-21dA** は分子内で水素結合を形成していることが示唆された。

Figure 2-4



次に水素結合の選択性への影響を確認するため、 D_2O 混入下での ^1H NMR スペクトルの測定を行った。

CDCl_3 中 **2-21cA** の ^1H NMR スペクトルを測定して純度の確認を行った後に重溶媒を留去し、同サンプルの 10% D_2O - CD_3CN 溶液を作成して、 ^1H NMR スペクトルの測定を行った。

2-21cA は CDCl_3 中ではほぼ単一のジアステレオマーであったが (Figure 2-5 A), 10% D_2O - CD_3CN 溶液ではヘミケタールの水酸基に相当する 4.38 ppm の鋭いシングレットが完全に消失し, 他のピークも約 3:1 のジアステレオマー混合物として観測された (Figure 2-5 B). このことから分子内の水素結合はジアステレオマーの安定化に大きく寄与しており, D_2O のような分子内水素結合を妨げる化合物が存在すると選択性が大きく低下することが判明した.

Figure 2-5 A (in CDCl_3)

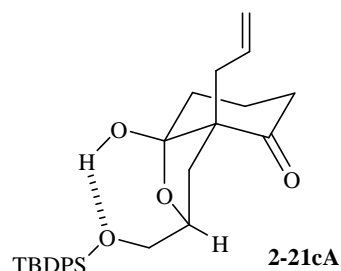
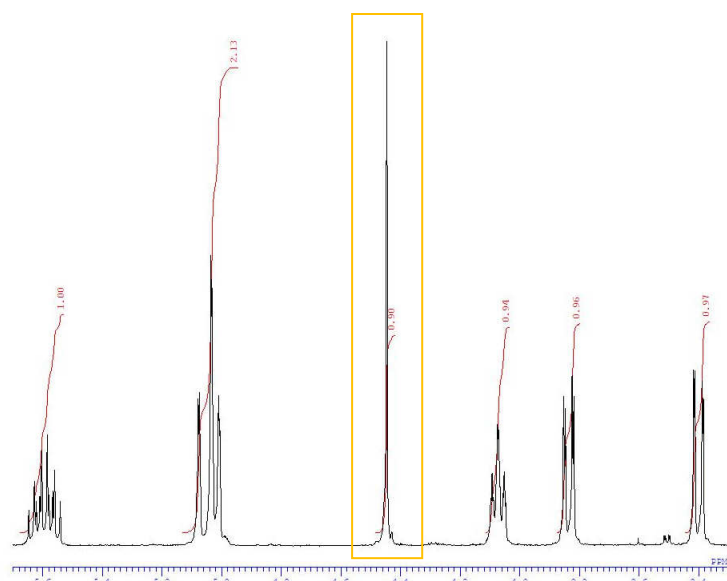
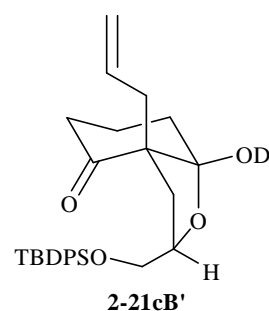
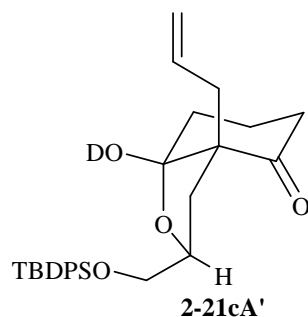
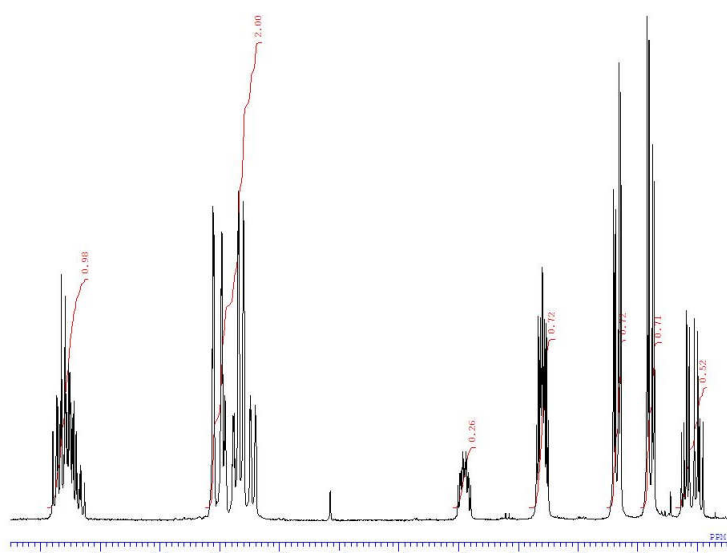


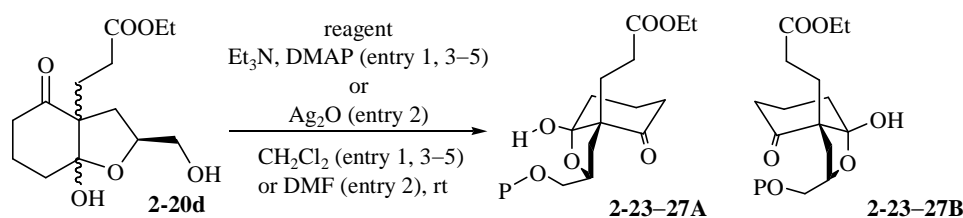
Figure 2-5 B (in 10% D_2O - CD_3CN)



また, TBDPS 基の代わりに, 立体的要因の比較のため TBS 基を, また電子的要因の比較のため, 電子供与性置換基であるベンジル基と, 電子求引性置換基としてエステルであるアセチル基とピバロイル基, さらにスルホン酸エステルであるトシル基を選択し, 選択性的変化を比較した (Table

2-5). その結果, TBS 基に変えた場合も TBDPS 基と同様高い選択性を維持することが判明した (**Table 2-5**, entry 1). 同じ電子供与性置換基であるベンジル基を用いた場合, ジアステレオ選択性は約 9:1 にとどまった (**Table 2-5**, entry 2). 電気陰性度を比較した場合炭素 (2.5) よりもケイ素 (1.8) のほうが小さく, また炭素-酸素結合はケイ素-酸素結合と比較し短いため, ベンジル基と核間位置置換基などとの立体障害の影響を大きく受けやすいと考えられ, **2-21A** や **2-23A** と比較し **2-24A** の選択性が低下したと予想している. このことから本反応にはベンジル系の置換基よりもシリル系の置換基の方が適していることが分かった. しかし, 一般的にシリルエーテルの酸素はベンジルエーテルの酸素より金属カチオンなどが配位しにくいと言われている. ケイ素原子に結合しているかさ高いアルキル置換基との立体反発がその原因の一つであると考えられるが, **2-21A** の場合, (1) 分子内で適切な距離に水素原子が存在すること, (2) 金属よりも原子半径が小さい水素原子は立体障害の影響を受けにくいと考えられ, 金属の配位と比較し **2-21A** では分子内水素結合を形成しやすくなっていると予想している. また, アセチル基やピバロイル基のようなエステルを導入した場合, 本反応のジアステレオ選択性が 3:1 まで低下した (**Table 2-5**, entries 3 and 4). さらに, トシル基を用いた場合は 2:1 まで低下した (**Table 2-5**, entry 5). これらの傾向から官能基の立体的要因は選択性に大きく影響を及ぼさず, ある程度の大きさがあればそれ以上選択性は変化しない (TBDPS vs. TBS and Ac vs. Piv) ことがわかり, また電子求引性の官能基 (Ac, Piv, and Ts) を用いた場合, 選択性が大きく低下することが分かった. 電子求引性の置換基が酸素原子の電子密度を低下させ, 分子内水素結合の形成能を減弱化しているものと考えている.

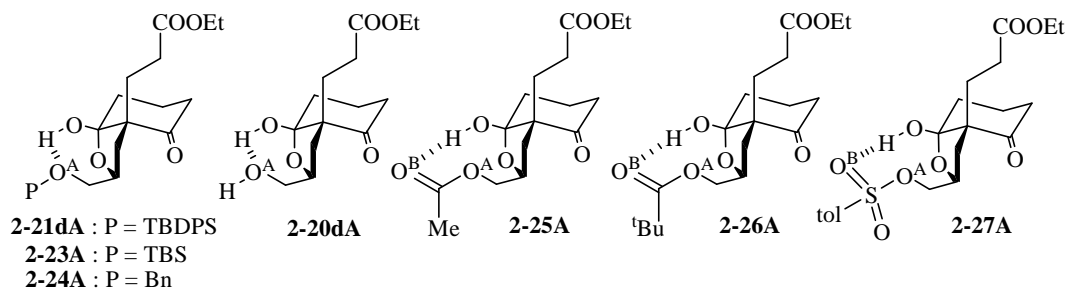
Table 2-5



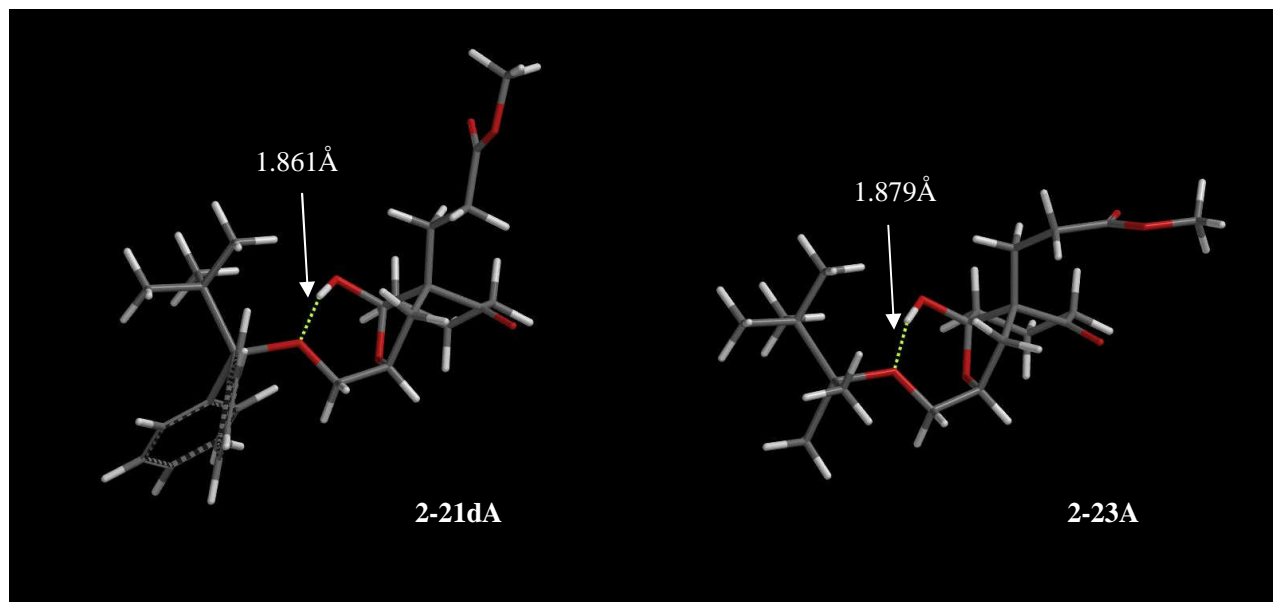
entry	P	reagent	major product	yield (%)	d.r.
1	TBS	TBSCl	2-23A	86	>99:1
2	Bn	BnBr	2-24A	40	90:10
3	Ac	Ac ₂ O	2-25A	85	75:25
4	Piv	PivCl	2-26A	65	75:25
5	Ts	TsCl	2-27A	78	67:33

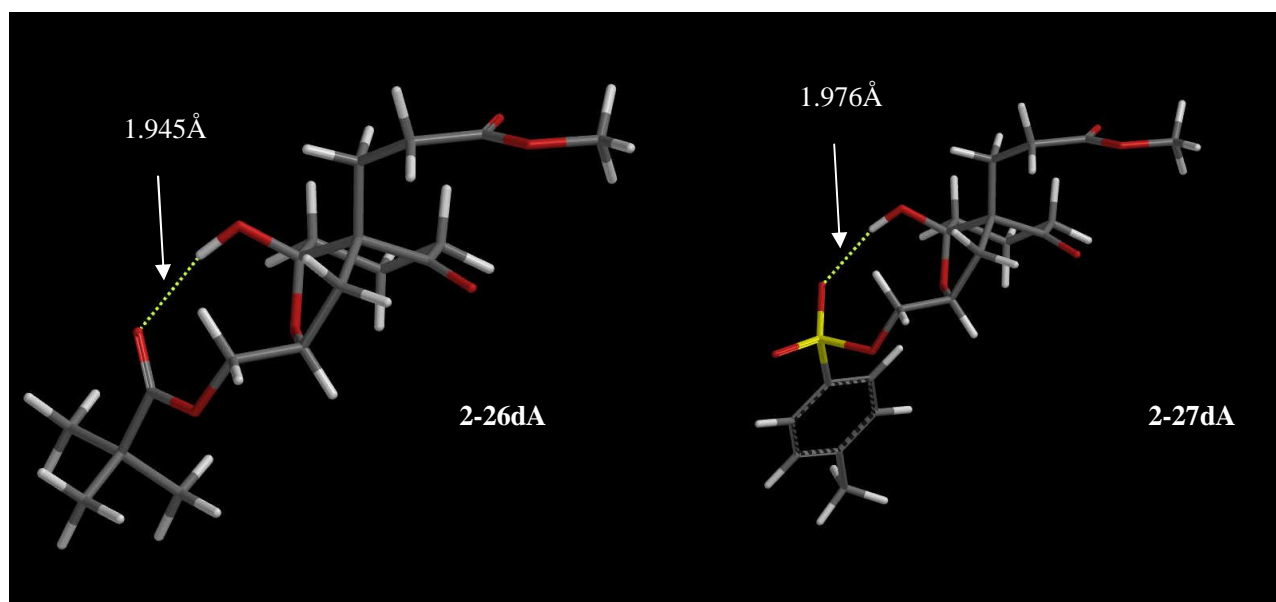
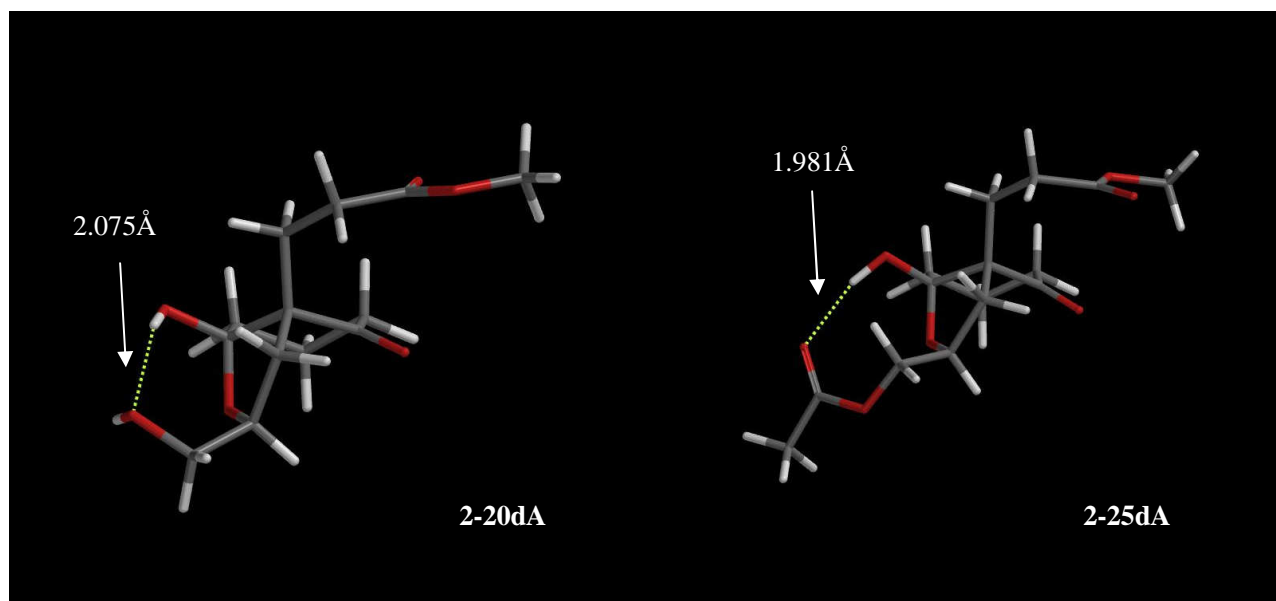
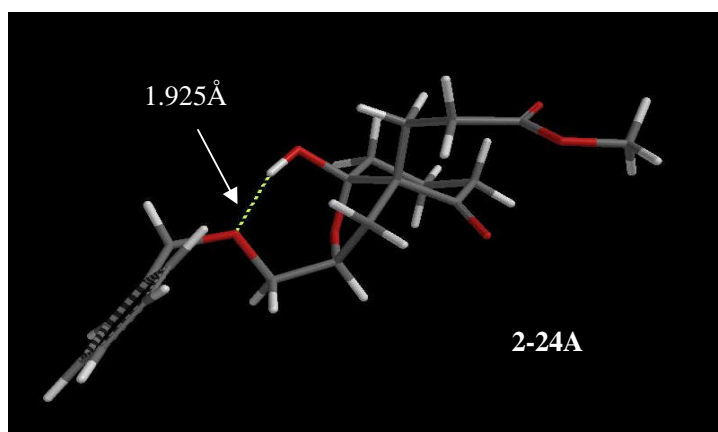
電子求引性置換基が酸素原子の電子密度に与える影響を比較するため、側鎖酸素原子上の Mulliken 電荷について DFT 計算を用いて算出を試みた。なお、この際の DFT 計算における相関汎関数は B3LYP を、基底関数は 6-31G**を使用した (Table 2-6)。

Table 2-6



entry	P	major product	Mulliken charge		d.r.
			oxygen A	oxygen B	
1	TBDPS	2-21dA	-0.645	—	96:4
2	TBS	2-23A	-0.630	—	>99:1
3	Bn	2-24A	-0.510	—	90:10
4	H	2-20dA	-0.544	—	ca.90:10
5	Ac	2-25A	-0.251	-0.490	75:25
6	Piv	2-26A	-0.477	-0.514	75:25
7	Ts	2-27A	-0.556	-0.563	67:33



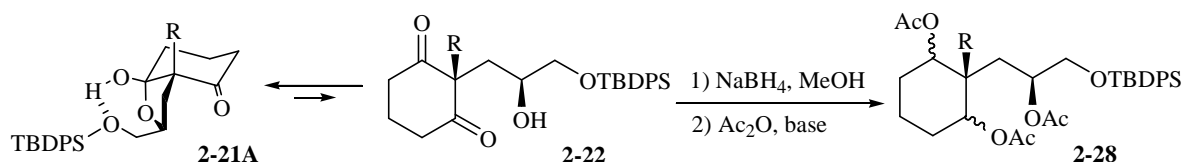


計算の結果、**2-21dA**、**2-23A** および **2-20dA** は第一級水酸基由来の酸素原子 (oxygen A) と 7 員環の分子内水素結合を形成しているのに対し、**2-25A**、**2-26A** および **2-27A** は側鎖のカルボニル基またはスルホニル基の酸素原子 (oxygen B) と 9 員環の水素結合を形成していることが示唆された。ま

た、ベンジルエーテル **2-24A** および第一級水酸基に置換基が結合していない **2-20dA** は約 9:1 のジアステレオマー混合物であり、Mulliken 電荷は -0.510 および -0.544 と同程度であったのに対し (Table 2-6, entries 3 and 4), 電子供与性置換基である TBDPS 基および TBS 基を結合させた **2-21dA** および **2-23A** の酸素原子の Mulliken 電荷は -0.645 および -0.630 であったことから、シリル基の導入により酸素原子の電子密度が上昇していることがわかる (Table 2-6, entries 1 and 2). また、第一級水酸基にアセチル基やピバロイル基、トシル基を結合させた場合、oxygen A の Mulliken 電荷はそれぞれ -0.251 , -0.477 , -0.556 であり、oxygen B と比較し負電荷の減少が示唆された (Table 2-6, entries 5, 6, and 7). これらは電子求引性置換基による影響であると考えられ、**2-25dA–2-27dA** がより電子密度の高い oxygen B と 9 員環水素結合を形成していることが示唆された. なお, entry 6 に示したトシル基の二つの酸素原子の電子密度が, entry 4 および 5 に示したカルボニル基の酸素原子より高いにも関わらず, ジアステレオ選択性が低い詳細な理由は不明であるが, 9 員環の分子内水素結合を形成するため 7 員環と比較し自由度が高く, 配座の固定が弱いと予想している. これらは先ほど示した分子内水素結合の選択性への寄与が非常に大きいという実験結果を支持する知見である.

ところで, 序論でも述べたように, ヘミケタール **2-21A** は不安定であり合成化学的な応用の際しばしば問題となった. ヘミケタール **2-21A** とケトアルコール **2-22** 間には平衡が存在するために, ケトン還元する条件では二つのカルボニル基のどちらも還元されてしまい, 構築した第四級炭素のキラリティーが失われてしまう知見が得られている¹⁷⁾. (Scheme 2-7).

Scheme 2-7



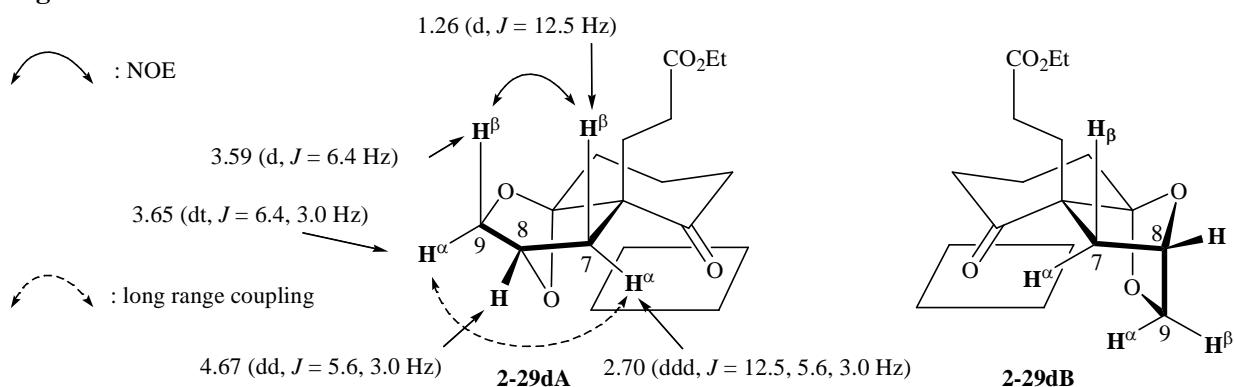
この問題点を解決するため, ヘミケタールと比較し, より安定な分子内ケタールに変換することを企画した. 実際の検討結果を Table 2-7 に示した. ジケトン **2-9** に対し, 塩酸を用いてジオールの保護基の除去, 続いて PPTS 存在下脱水条件に付すことにより, 目的の分子内ケタール化が進行した化合物 **2-29A** をほぼ単一のジアステレオマーとして得た. 収率に多少の変動が観測されたが, ジアステレオ選択性については核間位置換基の影響を受けず, 全て高ジアステレオ選択的に目的物が

得られることがわかった.

Table 2-7

entry	substrate	R	product	yield (2 steps) (%)	d.r.
1	2-9a	Me	2-29aA	45	>99:1
2	2-9b	Bn	2-29bA	58	>99:1
3	2-9c	allyl	2-29cA	86	>99:1
4	2-9d	-CH ₂ CH ₂ COOEt	2-29dA	95	>99:1
5	2-9e	(<i>E</i>)-4-acetoxy-2-butenyl	2-29eA	48	>99:1

Figure 2-6

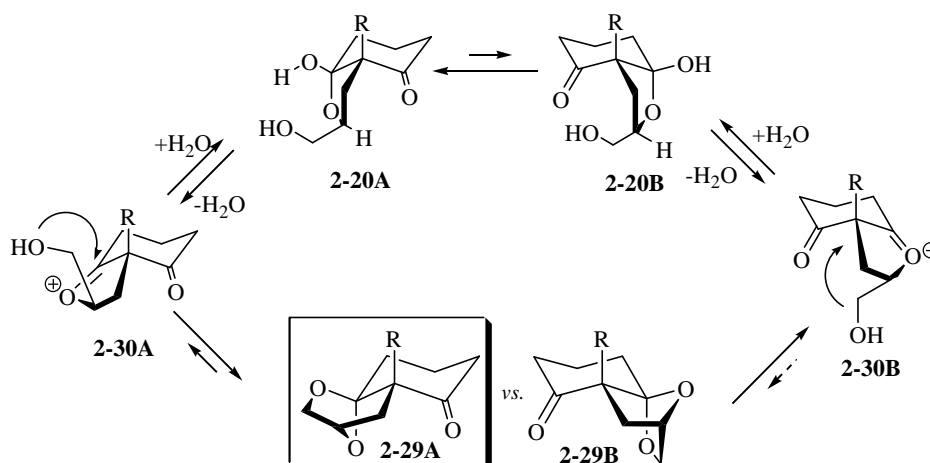


2-29dA の立体構造は COSY, HMQC, および HMBC スペクトルを用いて ¹H および ¹³C NMR スペクトルの各ピークを帰属し, ¹H NMR と NOESY スペクトルの詳細な解析により次のように決定した (**Figure 2-6**). C7 位 α 配置のプロトン H^{7α} は, カルボニル基と同一平面に位置しているため, H^{7β} より著しく低磁場に観測される (H^{7α}: δ 2.70 vs. H^{7β}: δ 1.26). また, H^{7α} は, geminal および vicinal プロトンと, さらに H^{9α} と W 字型のロングレンジカップリングするため, double double doublet に観測された (J = 12.5, 5.6, 3.0 Hz). H^{7β}-C⁷-C⁸-H⁸ および H^{9β}-C⁹-C⁸-H⁸ の二面角は約 90° であるため, H^{7β}-H⁸ および H^{9β}-H⁸ とのカップリングは観測されず, それぞれ geminal カップリングによる doublet として観測された (H^{7β}: J = 12.5 Hz and H^{9β}: J = 6.4 Hz). さらに, NOESY スペクトルにおいて H^{7β} と H^{9β} の間に相関ピークが観測されたことも本構造を支持している. なお, **2-29dB** のカルボニル基と同一平面に位置している H^{7α} は W 字型のロングレンジカップリングするプロトンは存在せず, H^{7β} と H^{9β} は NOE が観測される位置関係には無いことから, 本反応で得られてくる化合物は **2-29dA** のような立体構造を持つものと決定した (**Figure 2-6**). また, 他の核間位置換基を有する化合物は

2-29dA との $^1\text{H NMR}$ スペクトルの類似性により構造を決定した。

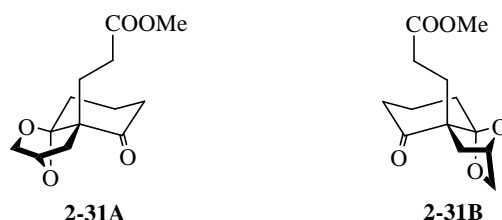
分子内ケタール化反応における選択性の発現については次のように考えている。本反応条件において出発物質、中間体、生成物がすべて平衡状態にあると考えられる。Bicyclo[4.3.0] 化合物は *cis* 縮環が *trans* 縮環よりも熱力学的に安定であることから、最終的には生成物の二つのジアステレオマーの熱力学的なエネルギー差により平衡が偏り、目的の **2-29A** に単一に収束したと考えている (Figure 2-7)。

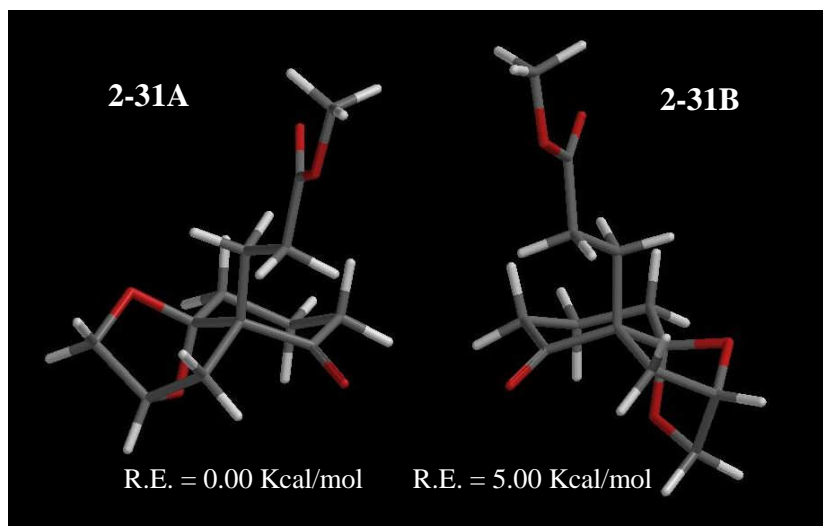
Figure 2-7



実際に DFT 計算 (相関汎関数: B3LYP, 基底関数: 6-31G**) を行い, **2-31dA** および **2-31dB** のエネルギーの比較を行った (Figure 2-8). なお核間位置換基は計算を簡略化するためにメチルエステルで近似している. 計算の結果, **2-31dA** および **2-31dB** の間で 5.00 kcal/mol のエネルギー差が観測された. シクロヘキサノン環とテトラヒドロフラン環の縮環様式の違いによりエネルギー差が生まれると考えており, このエネルギー差によりジアステレオ選択的な分子内ケタール化が進行したと考えている.

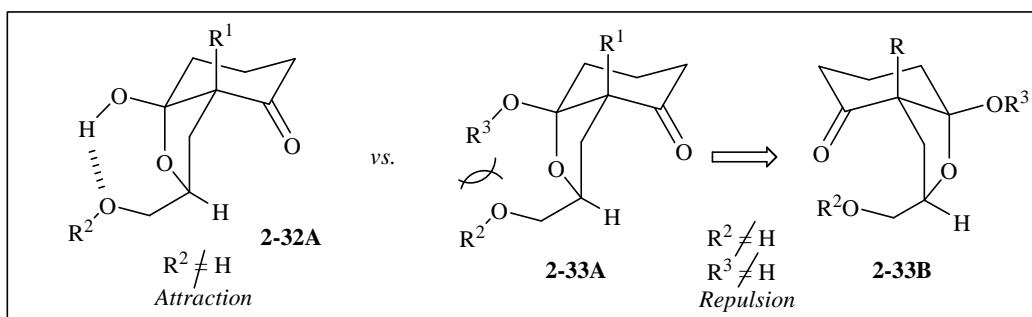
Figure 2-8





次に分子間ケタール化について検討することにした。序論でも述べたように、ヘミケタールは分子内水素結合を形成することによりその配座を安定化させるが、ヘミケタールをケタールに変換し、水素結合が形成不能になると、側鎖とケタールの R^3 との立体反発により、その配座が不利となり、もう一方のカルボニル基とケタール化し、立体障害の小さい配座に異性化すると考えた (Figure 2-9)。この異性化を達成することができれば、同一の出発原料から核間位の絶対配置を逆転させた化合物を合成することが可能である。

Figure 2-9



ケタール化の反応条件については、反応点がネオペンチル位のカルボニル基であり、反応性が低いことを考慮し、Ono らの報告した手法を参考にした³²⁾。すなわち、シリルエーテル **2-21cA** に対し、触媒量の $\text{Ce}(\text{OTf})_3$ と trimethylorthoformate 存在下, toluene–methanol 混合溶媒中反応を行うと、メチルケタール化が進行し, 20:80 のジアステレオマー混合物として **2-34cA** と **2-34cB** を得た (Table 2-8, entry 1)。本反応は溶媒および試薬の R^2 を順にかさ高くすると、ジアステレオ選択性が順に向上していくことから、立体障害がジアステレオ選択性に大きく寄与していることがわかる (Table 2-8, entries 1–3)。Entry 3 に示したように、アルコールとして 2-propanol を、脱水剤として isopropylorthoformate を用いた場合に最も良い選択性で **2-36cB** が得られた。また本反応でも基質一

般性を検討し、核間位置換基によらずに選択性が逆転することがわかった (Table 2-8, entries 3–7).

Table 2-8

entry	substrate	R ¹	R ²	major product	yield (%)	d.r.
1		allyl	Me	2-34cB	quant.	20:80
2	2-21cA	allyl	Et	2-35cB	98	12:88
3		allyl	ⁱ Pr	2-36cB	91	8:92
4	2-21aA	Me	ⁱ Pr	2-36aB	83	9:91
5	2-21bA	Bn	ⁱ Pr	2-36bB	92	13:87
6	2-21dA	-CH ₂ CH ₂ COOEt	ⁱ Pr	2-36dB	84	8:92
7	2-21eA	(<i>E</i>)-4-acetoxy-2-butenyl	ⁱ Pr	2-36eB	79	9:91

得られた **2-36cB** の構造は次のように決定した. それぞれのジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離し, それぞれ Figure 2-10 に示した NOESY スペクトルにおける相関ピークが観測されたことから, それぞれの立体構造を決定した. また, p.54 の **2-21B** の構造は, ¹H NMR スペクトルにおける **2-36cB** との類似性より決定した.

Figure 2-10 A

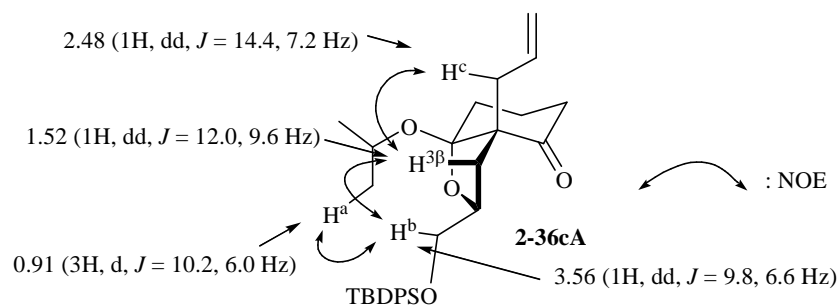
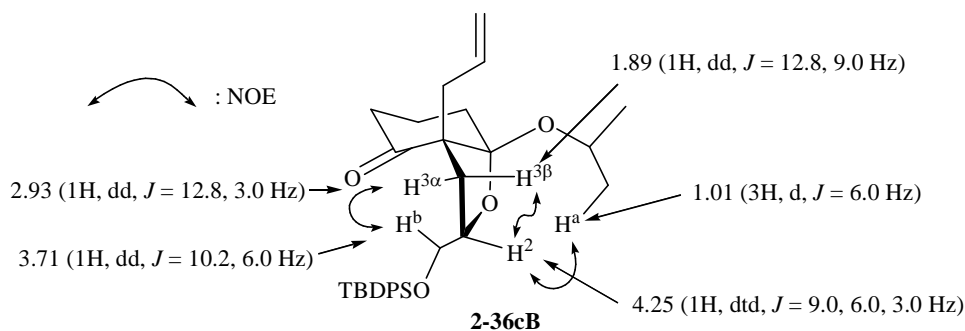


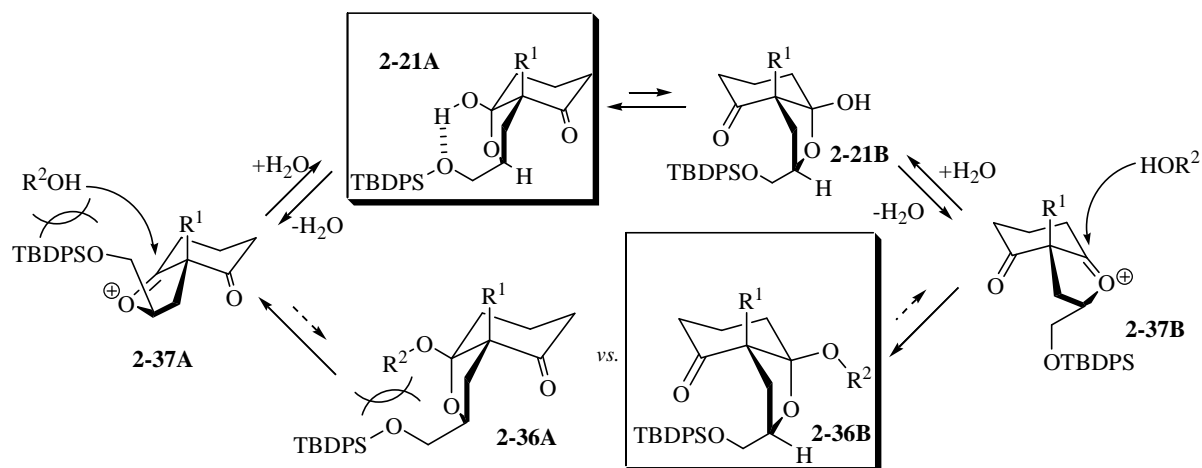
Figure 2-10 B



選択性の発現については次のように考えている (Scheme 2-8). 系内で二つのヘミケタール **2-21A** および **2-21B** はオキソニウム塩 **2-37A** および **2-37B** を経由してケタール **2-36A** および **2-36B** に変換

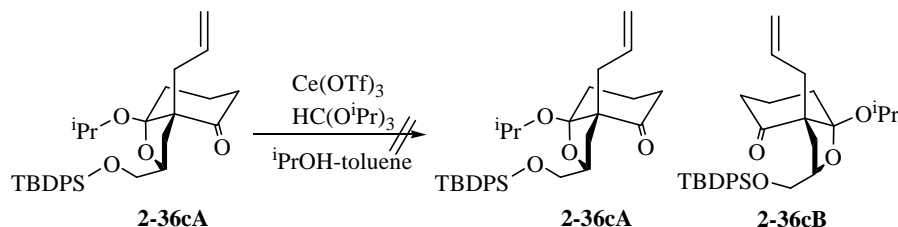
されることが考えられ、またヘミケタール **2-21A** および **2-21B** とオキシニウム **2-37A** および **2-37B** は反応系中において平衡状態にあると考えられる。オキシニウム塩 **2-37A** にアルコールが付加する際、側鎖 TBDPS オキシメチル基との立体障害によりアルコールは接近し難いため、より立体障害の少ないオキシニウム塩 **2-37B** から優先的にケタール化が進行し、**2-36B** が選択的に得られたと考えている。すなわち、分子間ケタール化反応は前述のヘミケタール形成反応とは異なり、速度論支配により選択性が発現していると考えた。

Scheme 2-8



上記の機構を確かめる検証実験を行った (**Scheme 2-9**)。すなわち、単離した **2-36cA** に対し、上記の条件において異性化が進行するか確かめたところ、**2-36cB** の生成は全く確認されなかった。このことから、**2-36cA** と **2-36cB** 間では平衡は存在せず、主生成物として得られる **2-36cB** は速度論的に有利な生成物であると結論付けた。

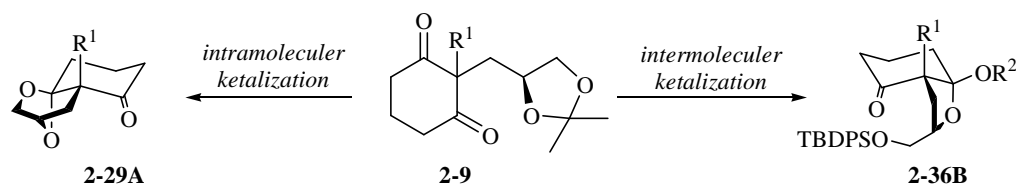
Scheme 2-9



上記の手法を確立できたことから、分子内・分子間ケタール化条件を相補的に用いることで、単一の対称性ジケトンから一方のカルボニル基と選択的にケタール化が進行した化合物を作り分けることが可能となった (**Scheme 2-10**)。すなわち、本反応は Substrate Control の非対称化反応でありながら、核間位の立体化学が逆の絶対配置を持つ化合物を簡便に作り分けることが可能であり、合

成化学的に有用な手法になると考えている。

Scheme 2-10

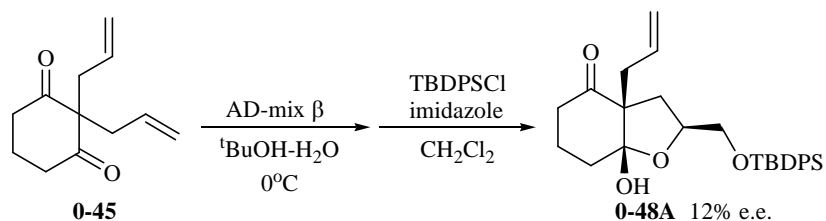


続いて、触媒的不斉導入の再検討を行った。プロキラルな基質に対し、触媒的に不斉源を導入することが可能になれば、より簡便に核間位の絶対配置を任意に構築でき、形式的な「エナンチオ選択的なケタール化」によりさらに効率的に核間位の不斉中心を構築可能であると考えた。しかし、序論でも述べたように前任者の渕野の検討¹⁷⁾では有機合成に応用可能な光学収率は得られておらず、改善の余地を残していた^{a)}。

光学収率の低下はオレフィンの立体認識が正確にできていないことに起因すると考え、前節で述べたように *trans*-シンナミル基を有する 1,3-cyclohexanedione 誘導体 **2-16** を用いて、不斉ジヒドロキシル化の検討を行うことにした。立体選択的に水酸基を導入することができれば、速やかにカルボニル基とジアステレオ選択的にヘミケタール化が進行し、核間位の四級炭素を不斉第四級炭素に変換することが可能であると考えた。また、これまでは 2 位に直接フェニル基が結合した基質でジアステレオ選択的なケタール化反応の検討は行っていなかったため、1,3-cyclohexanedione の 2 位に結合している炭素が sp^2 炭素である化合物に対し、本反応を適用した際のジアステレオ選択性にも興味を持たれた。そこで、まずアリル体 **2-14** に対して、 OsO_4 を用いジヒドロキシル化し、これまでの反応との挙動を比較することとした。

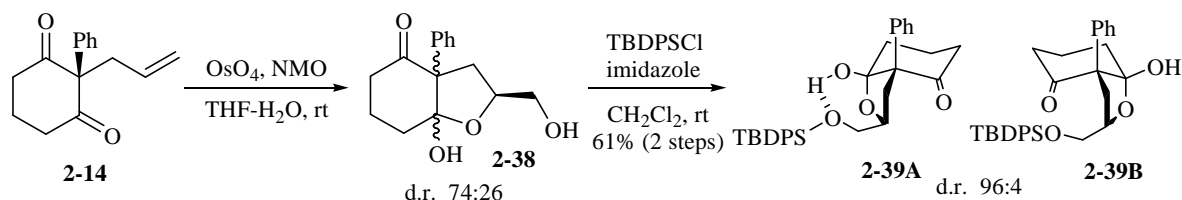
2-14 に対し触媒量の OsO_4 、酸化剤として NMO を用いてジヒドロキシル化したところ、ヘミケタール **2-38** が約 3:1 のジアステレオマー混合物として得られた。さらに、**2-38** を混合物のまま、第一級水酸基を TBDPS 基で保護したところ、シリルエーテル **2-39A** をジアステレオ比 96:4 とほぼ

a)

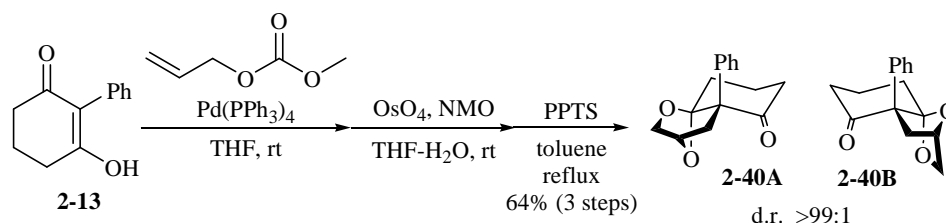


単一のジアステレオマーとして目的物を得ることができた (Scheme 2-11). またヘミケタールを得たのちに PPTS を用いた分子内ケタール化条件に付すことにより, **2-40A** を前述の **2-29A** とほぼ同等の高いジアステレオ選択性で得ることに成功した (Scheme 2-12).

Scheme 2-11



Scheme 2-12



2-39A および **2-40A** の構造決定は以下のようにして行った. **2-39A** は ^1H NMR スペクトルにおいて, カルボニル基の非遮蔽効果を受けて低磁場シフトが観察される $\text{H}^{3\alpha}$ や, シャープなシングレットとして観測されるヘミケタール水酸基のプロトンを含む, カップリングパターンおよびカップリング定数が前述の **2-21dA** とよい一致をしていたことから決定した (Figure 2-11). また **2-40A** は ^1H NMR スペクトルにおいて, カルボニル基の非遮蔽効果により $\text{H}^{7\alpha}$ は低磁場シフトが観測され, また $\text{H}^{7\alpha}$ と $\text{H}^{9\alpha}$ の W 型ロングレンジカップリングが観測され, これらは前述の **2-29cA** と良い一致を示したことから, 同様の構造を有する化合物と決定した (Figure 2-12).

Figure 2-11

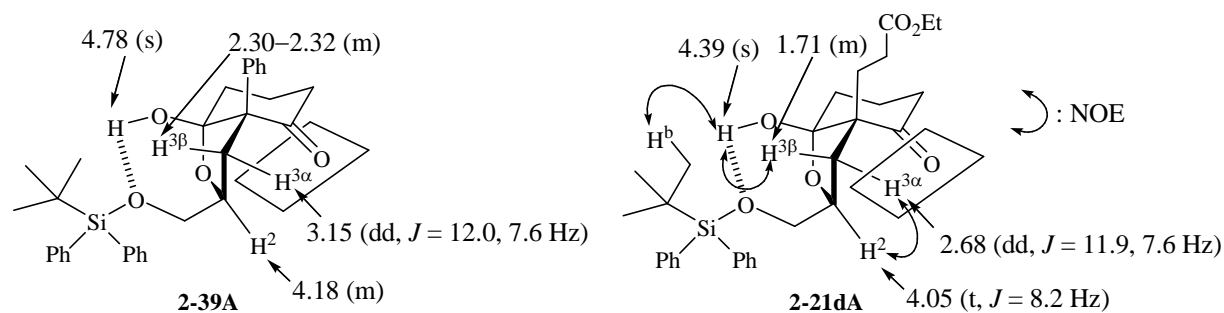
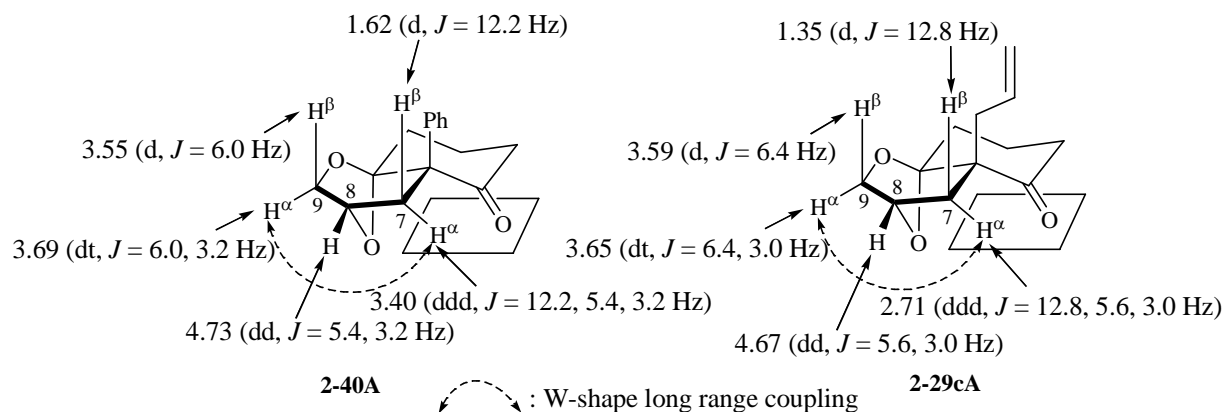


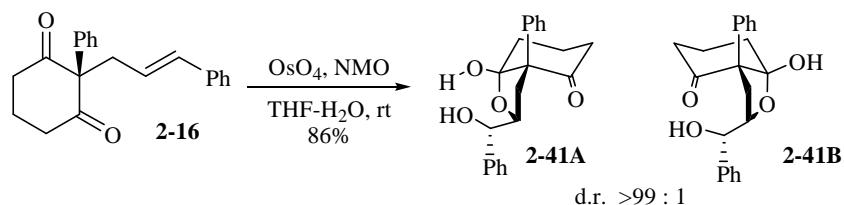
Figure 2-12



これらの結果より，核間位置換基がフェニル基のような sp^2 炭素が直接結合した基質に対しても，これまでと同様に非対称化反応が適用可能であることがわかった．

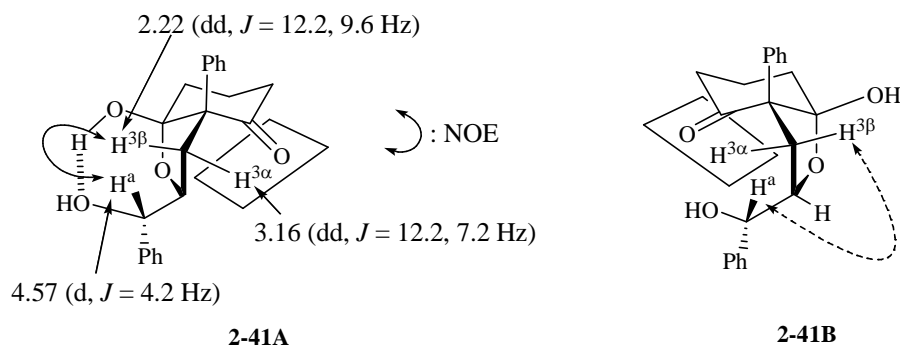
続いて，不斉ジヒドロキシル化による触媒的不斉導入について検討を行った．まず，オレフィンの置換基のかさ高さがジアステレオ選択性へどのように影響するかを調べるため，ラセミ体を用いて検討を行った．前節で合成したシンナミル基を有する **2-16** に対し，触媒量の OsO_4 ，酸化剤として NMO を用いてジヒドロキシル化を行うと，ヘミケタール **2-41A** がほぼ単一のジアステレオマーとして得られた (Scheme 2-13)．

Scheme 2-13



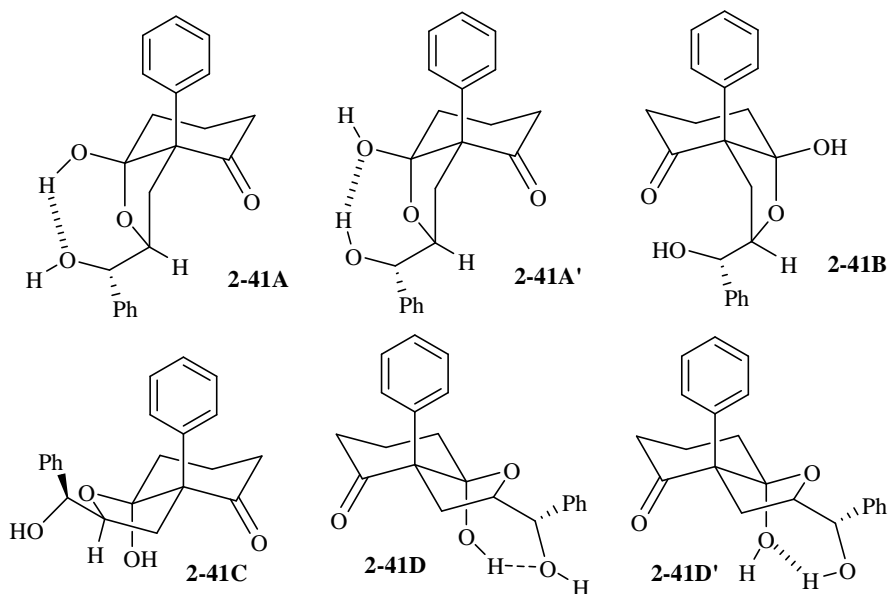
2-41A の 1H NMR スペクトルでは， $H^{3\alpha}$ がカルボニル基により非遮蔽効果を受けて低磁場シフトが観測され，また NOESY スペクトルにおいて H^a と $H^{3\beta}$ の間に相関ピークが確認されたことから，**2-41A** の立体構造は Figure 2-13 に示した構造であると決定した．なお，もう一方のカルボニル基とヘミケタールを形成した **2-41B** では， H^a と $H^{3\beta}$ は完全に逆側を向くため，NOESY スペクトルにおける相関ピークは観測されないことが予想できる．

Figure 2-13

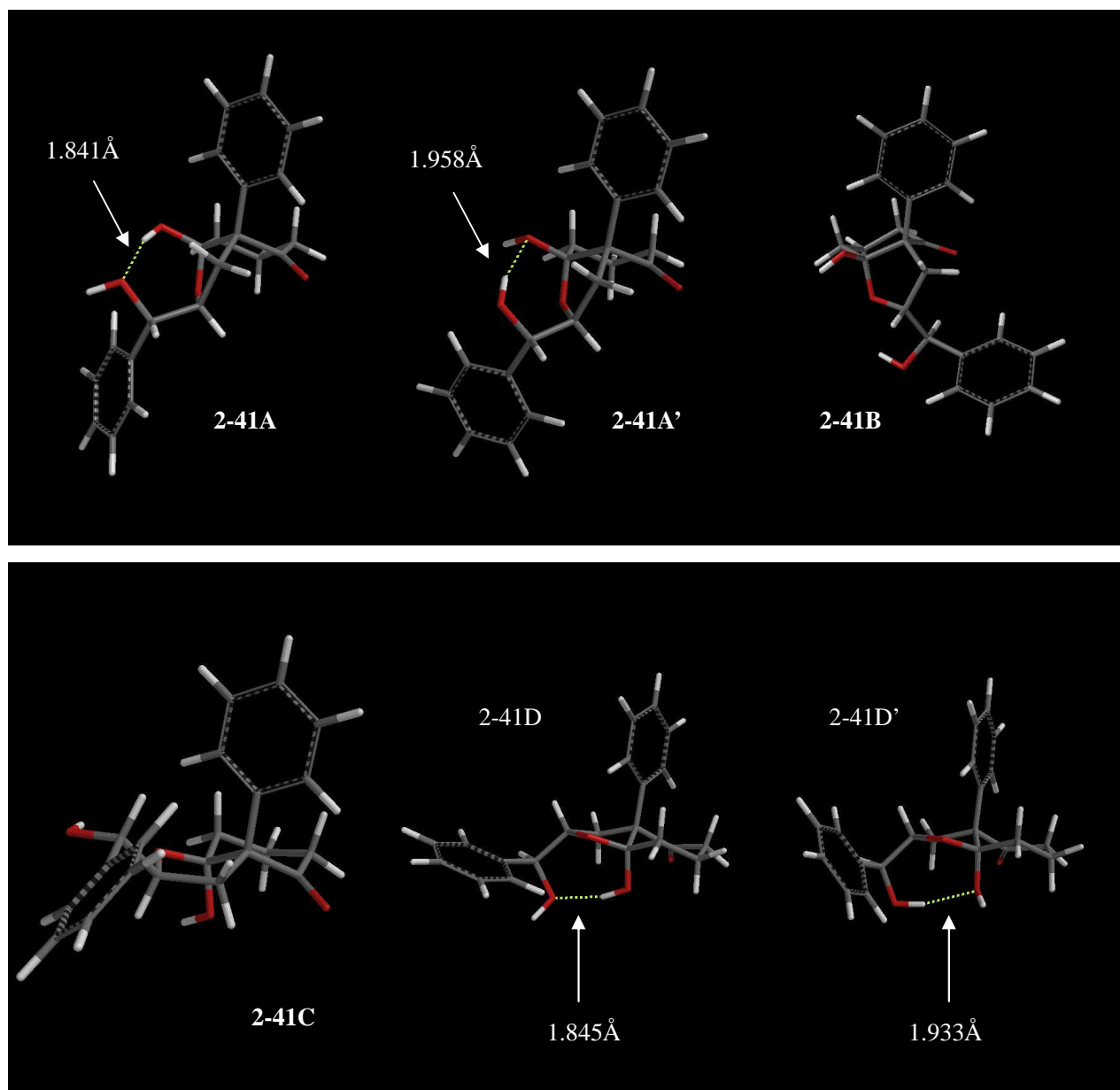


前述の **2-20** のように末端水酸基が無保護のヘミケタールではジアステロ選択性はそれほど高い値を示さなかったが、**2-41A** の場合はシリル化を行わなくても単一のジアステロオマーとして得られた。そこで、前述の **2-21** と同様に DFT 計算を行い、配座間のエネルギー差を比較することにした (Table 2-9)。

Table 2-9



compound	bicyclo[4.3.0] ring	hydrogen bonding	relative energy (kcal / mol)
2-41A	<i>cis</i> -fused	○ (hemiketal H to alcohol O)	0.00
2-41A'	<i>cis</i> -fused	○ (alcohol H to hemiketal O)	2.64
2-41B	<i>cis</i> -fused	X	3.15
2-41C	<i>trans</i> -fused	X	10.69
2-41D	<i>trans</i> -fused	○ (hemiketal H to alcohol O)	6.72
2-41D'	<i>trans</i> -fused	○ (alcohol H to hemiketal O)	9.10



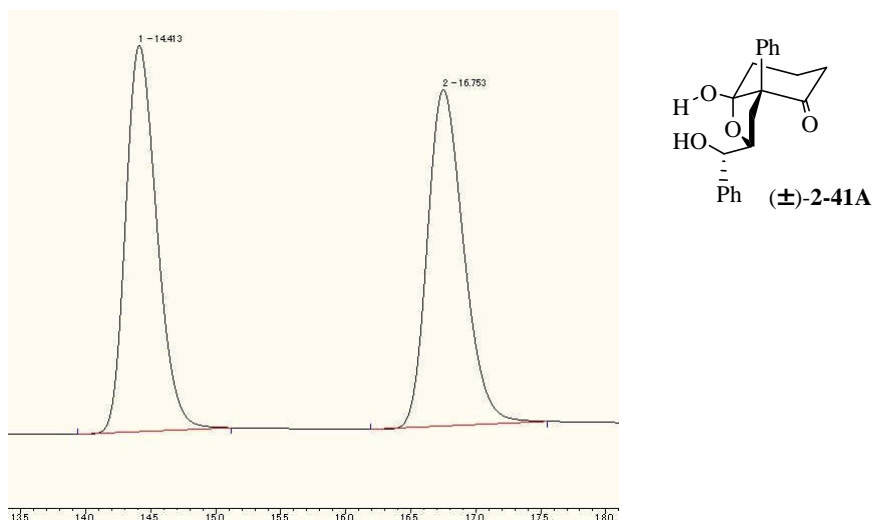
計算の結果を **Table 2-9** に示した。水素結合を形成する **2-41A** および **2-41D** については水素結合のドナー・アクセプターの組み合わせが二通り考えられるため、それぞれ安定配座のエネルギー差を記載している。全体の傾向として **2-21** の場合と同様、bicyclo[4.3.0] 骨格が *cis* に縮環した **2-41A**, **2-41A'** および **2-41B** が *trans* に縮環した **2-41C**, **2-41D**, および **2-41D'** よりも安定であり、また分子内で 7 員環の水素結合を形成する **2-41A**, **2-41A'**, **2-41D**, および, **2-41D'** は形成しない **2-41B** および **2-41C** よりも熱力学的に有利である。また水素結合の向きについて、シリルエーテル **2-21** の場合と同様にヘミケタール水酸基の水素と側鎖酸素原子との間で水素結合を形成している **2-41A** および **2-41D** のほうが側鎖水酸基の水素原子とヘミケタールの酸素原子との間で水素結合を形成している **2-41A'** および **2-41D'** より熱力学的に有利であった。 **2-21** の場合のエネルギー差と比較し小さくなっ

ているものの、実際に得られた **2-41A** または **2-41A'** が他のジアステレオマーと比較して最も熱力学的に安定であることがわかった (**Table 2-9**).

これらの結果から、本反応の選択性発現には側鎖にある程度のかさ高さが必要であり、フェニル基がその役割を示していることが示唆されたが、DFT 計算における **2-41A** と **2-41B** 間のエネルギー差は、**2-21** の計算で得られた値より小さく、詳細な理由は不明である。また **2-41** において、2 つの水酸基間で形成される水素結合の向きは DFT 計算の結果から **2-21** の場合と同様にヘミケタール水素原子が側鎖水酸基の酸素原子に配位している方向であることが示唆された。

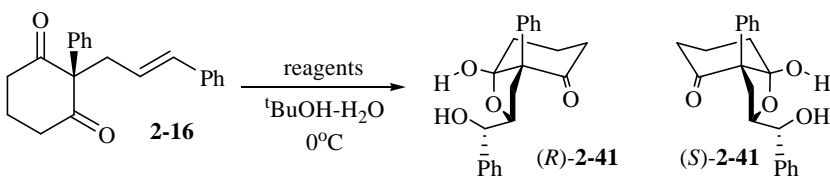
以上述べたように、オレフィンの置換基をかさ高くした **2-16** を用いた反応でも、ジアステレオ選択的にヘミケタール化が進行することが判明した。続いて Sharpless 不斉ジヒドロキシル化による触媒的不斉導入の検討を開始した。ヘミケタールの光学純度をキラル HPLC で決定するため、まず、ラセミ体の **2-41A** を用いてキラル HPLC の分析条件の検討を行った。種々のカラムと分析条件の検討の結果、キラルカラムとしてダイセル社 CHIRALPAK IC を使い、溶媒として hexane : THF (85 : 15, 0.5 mL / min) を用いた場合に、良好に **2-41A** のエナンチオマーが分離することを明らかにした (**Figure 2-14**)。そこで、以降の光学活性体の光学純度は、本条件を用いて算出することにした。

Figure 2-14



実際の検討は次のように行った。市販の AD-mix α または β のみを用いる場合、ジヒドロキシル化の反応を加速する methanesulfonamide を添加する場合、また、配位子である (DHQ)₂PHAL または (DHQD)₂PHAL と K₂OsO₄ を混合する "super AD-mix" を調製し用いる場合に、それぞれ *tert*-butyl alcohol-H₂O (1:1) を溶媒として、0°C で反応の検討を行った。なお、**Table 2-10** では生成物の旋光度の符号を光学収率と合わせて記載している。

Table 2-10



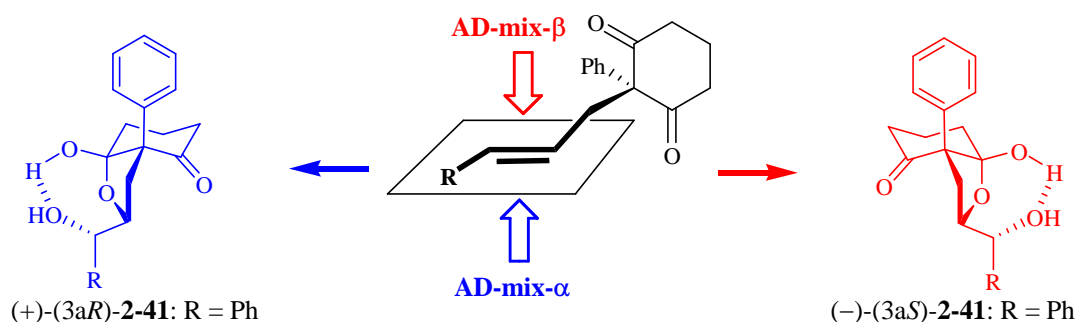
entry	reagents (mol%)	time (h)	yield (%)	product ^{a)}	e.e. ^{b)} (%)
1	AD-mix- α	20	86	(+)- 2-41	+88
2	AD-mix- α , MeSO ₂ NH ₂	18.5	46	(+)- 2-41	+86
3	(DHQ) ₂ PHAL (5), K ₂ OsO ₄ (1)	36	64	(+)- 2-41	+84
4	AD-mix- β	20	95	(-)- 2-41	-90
5	AD-mix- β , MeSO ₂ NH ₂	18.5	76	(-)- 2-41	-80
6	(DHQD) ₂ PHAL (5), K ₂ OsO ₄ (1)	36	40	(-)- 2-41	-92

^{a)} The absolute configuration was not determined.

^{b)} The enantiomeric excess (e.e.) was determined by chiral HPLC.

検討の結果、市販の AD-mix を用いた場合でも、高収率および高光学収率で目的物が得られることが分かった (Table 2-10, entries 1 and 4). 反応速度の加速を期待して methanesulfonamide を加えた entry 2 や entry 5 の条件では収率の低下が観察された. また、光学収率の向上を期待して "super AD-mix" を用いた entry 3 や entry 6 に示した実験では、光学収率は市販の AD-mix の場合と変化がなく、反応時間の延長および収率の低下が観察されたため、本基質を用いた場合は市販の AD-mix を用いる場合が最も良いことが分かった. なお、entries 1–3 で得られた生成物と entries 4–6 で得られた生成物は比旋光度の符号が逆転していたため、それぞれエナンチオマーが得られていることが確認できた. しかし、生成物の絶対配置は経験則により Figure 2-15 に示したように推定しているが、現段階では未決定である. MTPA エステルを用いる Moscher 法は第二級水酸基の両側のプロトンとも存在する場合以外では信頼性が低く ³³⁾、絶対配置の決定は今後の研究課題である.

Figure 2-15



これまで述べてきたように、著者が開発したジアステレオ選択的なケタール化を基盤とする非対称化反応は、① 特別な不斉触媒や試薬を用いる必要が無い、② 簡便な操作のみで様々な核間位置換基を有する基質に適用可能、③ 非常に高いジアステレオ選択性、④ ケタール保護を脱保護したのちに生じるカルボニル基を足場に、さらに別の骨格・官能基へと変換可能であること が特長として挙げられる。④ については、第三章および第四章で本反応の合成化学的応用を詳細に述べる。

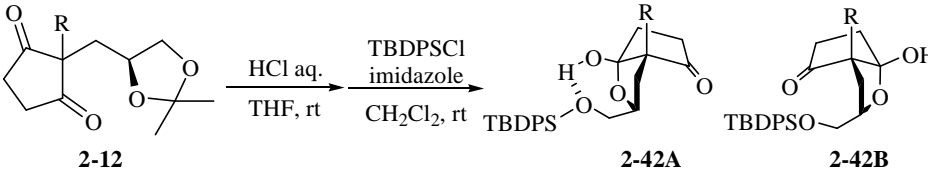
また、**2-16** のような基質に対しては不斉ジヒドロキシ化を用いてベンジル位不斉四級炭素を含む四つの不斉点を一挙に構築する手法も確立できた。より簡便に両エナンチオマーを合成することが可能となり、基質適用性を大幅に改善できたと考えている。

第三節 1,3-Cyclopentanedione 誘導体の非対称化反応の開発

前節で述べたように、1,3-cyclohexanedione 誘導体の非対称化反応を確立することができた。そこで、さらなる基質適用範囲の拡大をめざし、1,3-cyclopentanedione 誘導体に対して本反応の適用を検討した。

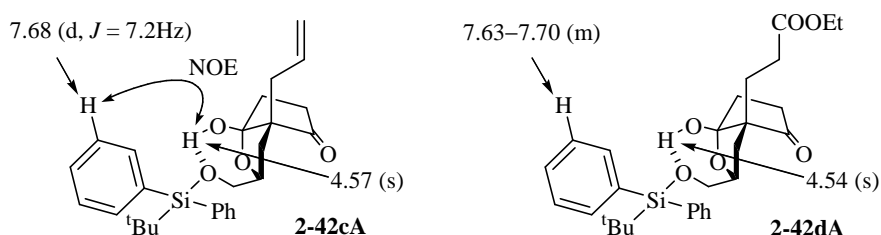
まず始めに **2-12** について検討した。前述の方法に倣い、ジオールの保護基の除去、続くシリルエーテル化を行ったところ、目的物 **2-42A** をほぼ単一のジアステレオマーとして得ることができた (Table 2-11)。

Table 2-11

					
entry	substrate	R	major product	yield (%)	d.r.
1	2-12c	allyl	2-42cA	91	94:6
2	2-12d	-CH ₂ CH ₂ COOEt	2-42dA	86	93:7

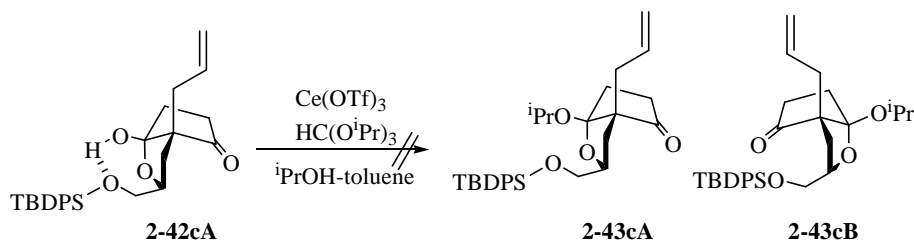
生成物 **2-42cA** の立体構造は NOESY スペクトルにおいて、Figure 2-16 に示すような NOE が観測されたことから決定し、また **2-42dA** は **2-42cA** に類似のスペクトルが得られたことから同様の立体化学であると判断した。

Figure 2-16



次に、得られた **2-42cA** に対し、前述のイソプロピルケタール化の条件を適用した。しかし、予想に反して目的物は全く得られず、原料回収のみが観察された (Scheme 2-14)。環サイズが小さくなることで立体障害および分子のひずみがより大きくなり、オキソニウム塩が生成し難くなったものと考えている。

Scheme 2-14



また、分子内ケタール化反応も同様に検討を行った (Table 2-12). しかし、目的物は単一のジアステレオマーとして得ることができたものの、その収率は非常に低かった. この理由に関しても、5員環を含む三環性化合物がひずみのために不安定化であり、分解反応が競合したものと考えている.

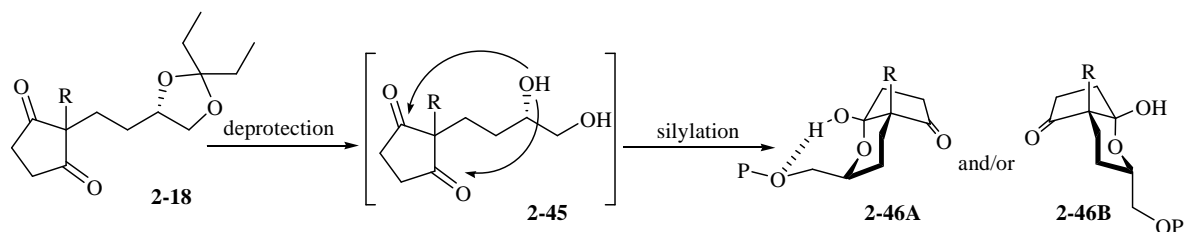
Table 2-12

entry	substrate	R	product	yield (%)	d.r.
1	2-12c	allyl	2-44cA	19	>99:1
2	2-12d	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$	2-44dA	27	>99:1

以上述べてきたように、oxabicyclo[3.3.0]系化合物を生成する非対称化反応を検討した. シリルエーテルの場合は oxabicyclo[4.3.0]系化合物と同様に、目的物はほぼ単一のジアステレオマーとして目的物が得られることがわかった. しかし、ケタール化反応は生成物のひずみの大きさゆえ反応がほとんど進行しないまたは低収率に留まるといった結果に終わった.

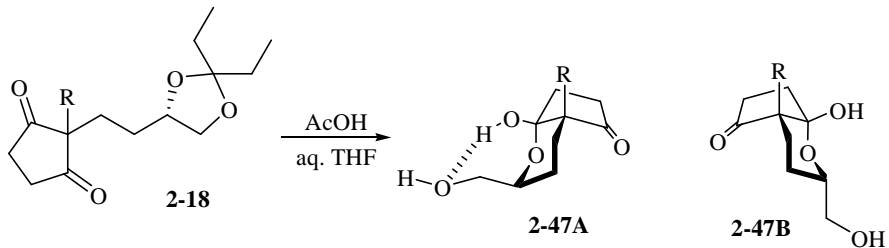
続いて、oxabicyclo[3.4.0]系化合物が得られる **2-18** を用いて同様に検討することにした. **2-18** は **2-12** より側鎖が一炭素伸長した化合物であり、oxabicyclo[3.3.0]系化合物が得られる **2-12** を用いた場合と比べ、生成物の分子のひずみがある程度解消されると予想できることから、これまでと同様にケタール化反応に付すことで単一の化合物に収束することを期待した (Scheme 2-15).

Scheme 2-15



実際の検討結果を **Table 2-13** に示した。 **2-18a** に対し、含水酢酸でジオールの保護基を除去すると、速やかにヘミケタールが得られた。しかし、第二節で得られたヘミケタール **2-21** とは異なり、得られたヘミケタールはほぼ単一であり、またその立体構造は水素結合を形成することが不可能な **2-47aB** であった。本反応はアリル基やエトキシカルボニルエチル基の場合でも同様に進行し、高収率・高ジアステレオ選択的に **2-47cB** および **2-47dB** を得ることができた。なお、**2-47B** の立体構造の決定については後述する。

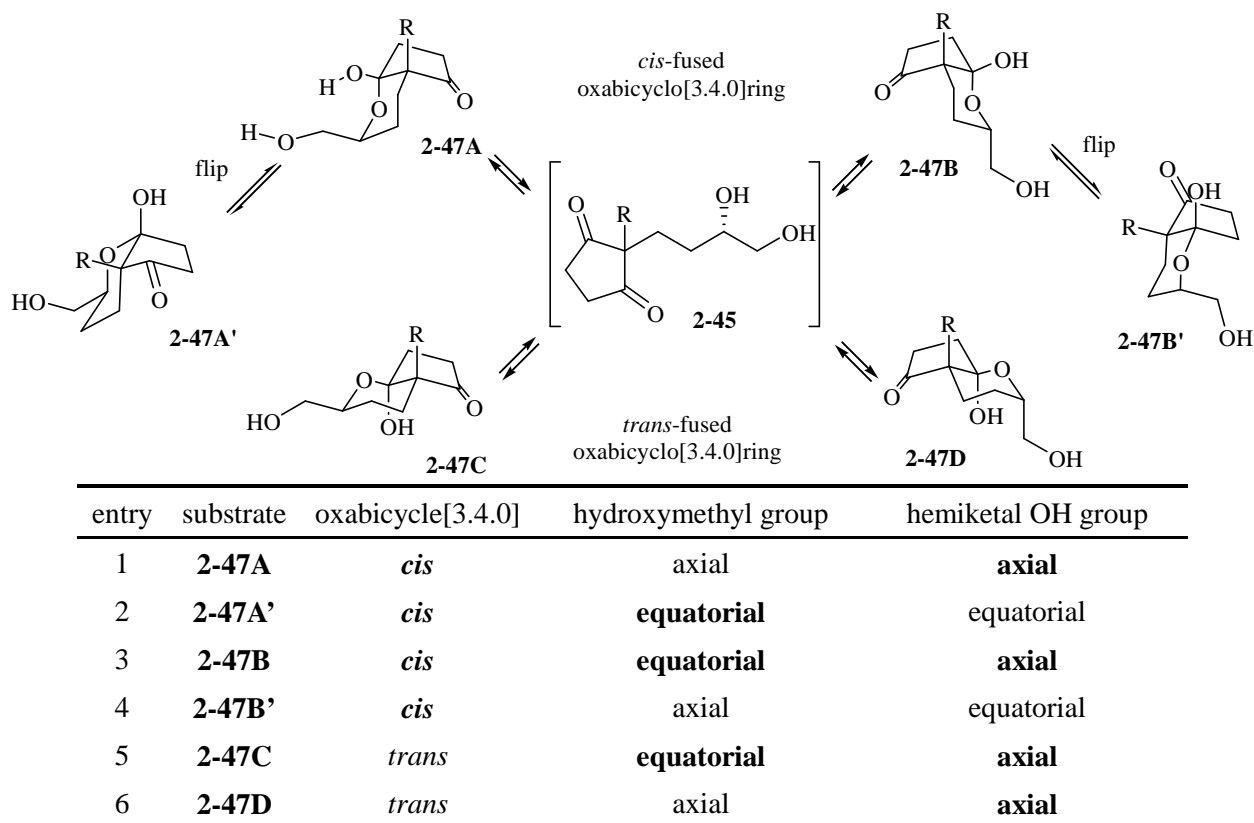
Table 2-13



entry	substrate	R	major product	yield (%)	d.r.
1	2-18a	Me	2-47aB	79	5:95
2	2-18c	allyl	2-47cB	88	11:89
3	2-18d	-CH ₂ CH ₂ COOEt	2-47dB	85	8:92

第二級水酸基の絶対配置が同じであるにもかかわらず、水酸基がこれまで述べてきた oxabicyclo[4.3.0] 系化合物や oxabicyclo[3.3.0] 系化合物とは異なるカルボニル基を選択してヘミケタールを形成した理由について以下のように考察した。ヘミケタール **2-47** は側鎖の第二級水酸基が二つのカルボニル基に対し α 面または β 面から求核付加して得られる四種のジアステレオマー **2-47A-D** が生成する可能性がある。さらに、**2-47A** および **2-47B** のヘミケタール水酸基がテトラヒドロピラン環の equatorial 方向に配向する配座に flip した **2-47A'** および **2-47B'** の二つの配座異性体を考慮して、それぞれの安定性を比較する必要がある (**Table 2-14**)。

Table 2-14



ヘミケタール **2-47A–D, A', B'** の熱力学的安定性に関しては、以下の三点を考慮する必要がある。

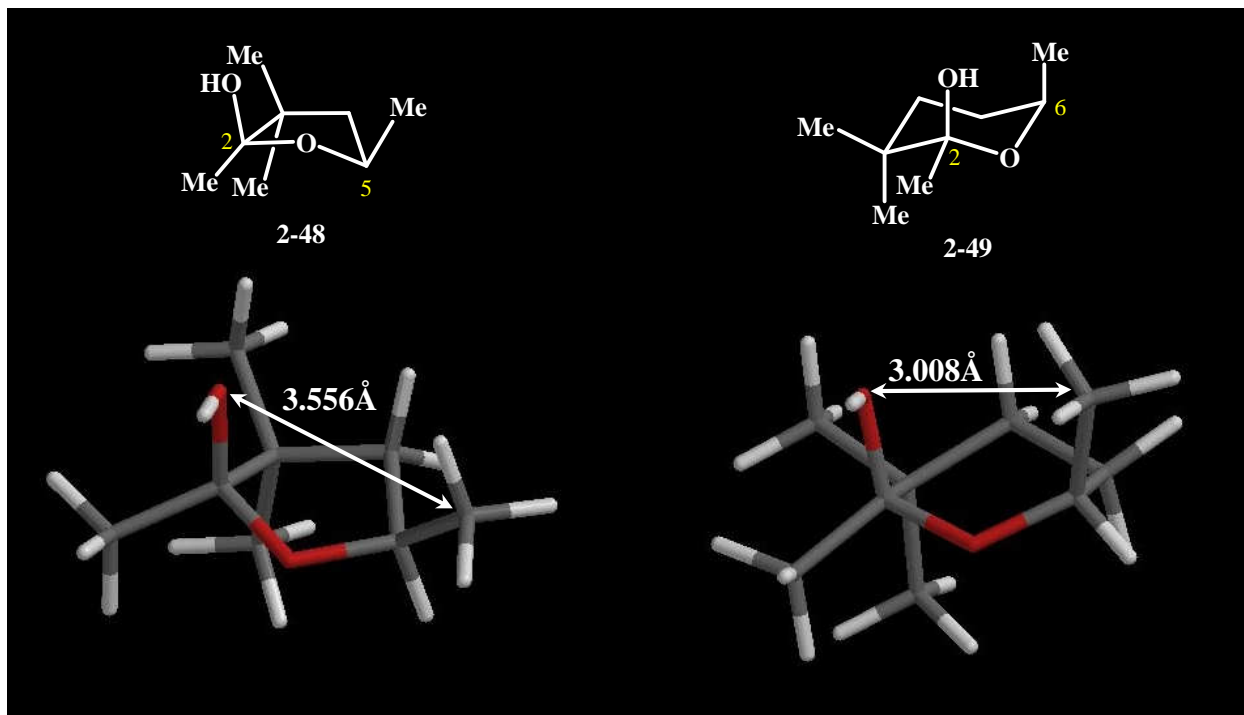
- ① Oxabicyclo[4.3.0] 骨格が *cis* に縮環した化合物 (**2-47A, A', B, and B'**) が *trans* に縮環した化合物 (**2-47C and D**) よりも熱力学的に有利である。
- ② 側鎖のヒドロキシメチル基は 1,3-ジアキシャル反発を避けるように equatorial 方向に配向する方が有利である (**2-47A', B, and C**)
- ③ いす型 6 員環のヘミケタールではアノマー効果によりヘミケタール水酸基は axial 方向に配向する方が有利である (**2-47A, B, C, and D**)

上記 ①–③ をすべて満たす化合物は **2-47B** であることから、**2-47B** がほぼ単一のジアステレオマーとして得られたと考えている。

前節で述べた oxabicyclo[4.3.0] 系化合物の場合は、分子内水素結合を形成することが選択性発現に重要であったが、本節で述べている oxabicyclo[3.4.0] 系化合物の場合は水素結合よりも 1,3-diaxial 反発の影響の方が大きく、立体障害を避ける配座がより安定であると考えられる。実際に、モデル基質 **2-48** および **2-49** を設定して DFT 計算を行った結果、テトラヒドロフラン環の 2 位と 5 位の距離 (3.556 Å) よりもテトラヒドロピラン環の 2 位と 6 位の距離 (3.008 Å) の方がより近いことから

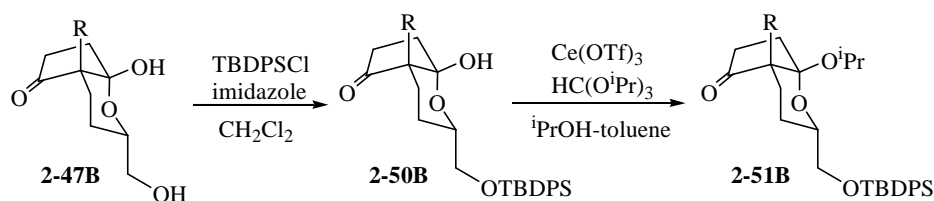
立体障害がより大きくなることが示唆され、選択性の逆転の要因になったと考えている (Figure 2-17). 2-9 と 2-18 の側鎖の第二級水酸基の絶対配置はどちらも *S* 配置であるが、ヘミケタールを形成した際選択するカルボニル基が異なる、すなわち核間位の絶対配置の誘起が逆転するという興味深い知見が得られた。

Figure 2-17



続いて、前節でも述べたように、ヘミケタールの不安定さと合成化学的応用を考慮して、ケタールへの変換を検討することにした。ヘミケタール **2-47B** を第二節と同様の条件にて TBDPS 化、続いてイソプロピルケタールへと変換した (Table 2-15).

Table 2-15

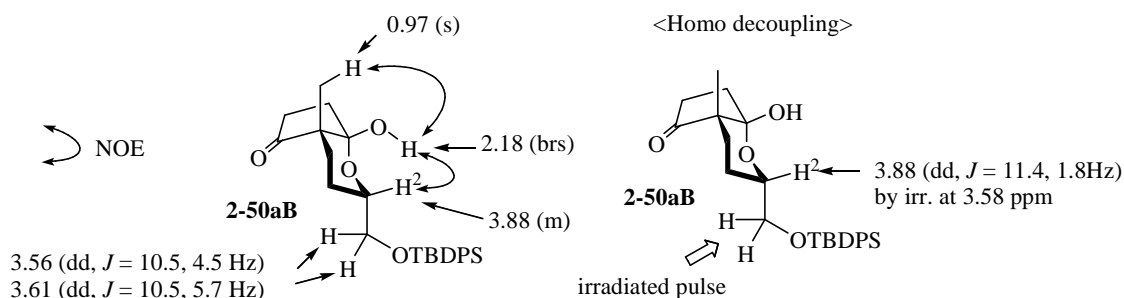


entry	substrate	R	silylation			ketalization		
			product	yield (%)	d.r.	product	yield (%)	d.r.
1	2-47aB	Me	2-50aB	87	3:97	2-51aB	78	1:>99
2	2-47cB	allyl	2-50cB	89	23:77	2-51cB	57	1:>99
3	2-47dB	-CH ₂ CH ₂ COOEt	2-50dB	90	6:94	2-51dB	51	1:>99

全体的な傾向として、側鎖ヒドロキシメチル基を TBDPS オキシメチル基に変換、およびヘミケタール水酸基をイソプロピルケタールに変換すると、立体的なかさ高さのために選択性が向上していることがわかり、立体障害を避けるように有利な配座が優先して得られていることがわかる。

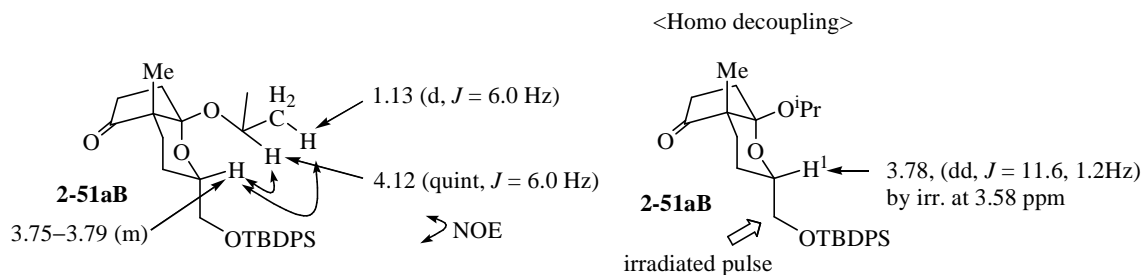
2-50aB の立体構造は以下のようにして決定した。C2 位のプロトン (H^2 : δ 3.88, m) は、隣接炭素原子に四つのプロトンが存在するため、 1H NMR スペクトルでの C2 位のプロトンのシグナルは複雑なカップリングを示し、axial と equatorial のどちらに配向しているかの判断は困難であった。しかし、TBDPS-oxymethyl 基のメチレンプロトン [δ 3.56 (1H, dd, $J = 10.5, 4.5$ Hz) and 3.61 (1H, dd, $J = 10.5, 5.7$ Hz)] を照射したデカップリング測定では、 H^2 が六員環上の典型的な axial プロトンであることを示す $J = 11.4, 1.8$ Hz の double doublet に観察された。このことより、TBDPS-oxymethyl 基は equatorial 側に配向していることを確認することができた (**Figure 2-18**)。さらに、NOESY スペクトルにおいて、 H^2 および methyl 基プロトンとヘミケタールの水酸基のプロトンとに相関ピークが観察されたことにより、**2-50aB** の立体化学を含めた構造を **Figure 2-18** に示したように決定した。なお、**2-50cB** および **2-50dB** の構造は、**2-50aB** との 1H NMR スペクトルの類似性から決定した。

Figure 2-18



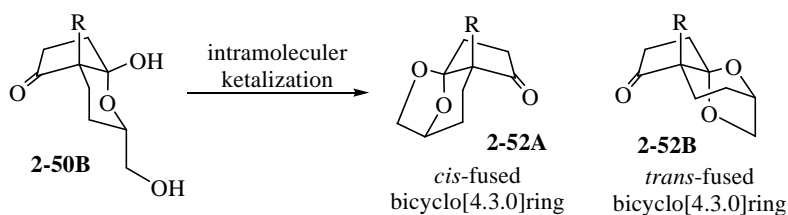
また、得られたイソプロピルケタール **2-51aB** は次のようにして構造を決定した。すなわち、**Figure 2-19** に示したように、イソプロピル基の水素 (1.13 ppm および 4.12 ppm) がそれぞれテトラヒドロピラン環の水素 (3.75–3.79 ppm) との NOESY スペクトルにおける相関ピークが観測されたこと、またデカップリング測定より H^1 のプロトンが、六員環上の典型的な axial プロトンであることを示す $J = 11.6, 1.2$ Hz の double doublet に観察されたことから、立体構造を決定した。

Figure 2-19



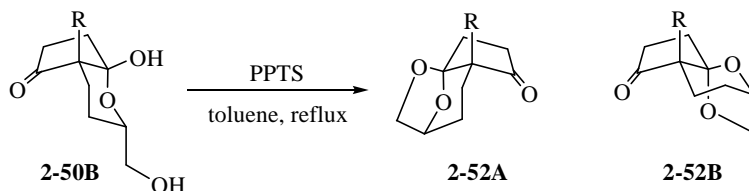
次に、分子内ケタール化反応を検討することにした。前節で述べたように分子内ケタール化反応の選択性は oxabicyclo[4.3.0] 系化合物の縮環形式で決まることが示唆されている。従って、イソプロピルケタール **2-51B** とは異なるカルボニル基を選択しケタール化が進行し、熱力学的に有利な *cis* 縮環化合物 **2-52A** を選択的に得ることができる可能性がある。すなわち、先ほどのイソプロピルケタール化の結果を考慮すると、カルボニル基を選択的にケタール化する相補的かつ有用な手段になると考えた (Scheme 2-16)。

Scheme 2-16



実際の検討は次のように行った。ヘミケタール **2-50B** に対し、前節の分子内ケタール化と同様に PPTS 存在下 toluene 中加熱還流したところ、得られた主生成物は予想に反し *trans* 縮環した **2-52B** であり、ジアステレオ選択性はおよそ 1:3 であった (Table 2-16)。

Table 2-16



entry	substrate	R	major product	total yield (%)	d.r.
1	2-50aB	Me	2-52aB	91	22:78
2	2-50cB	allyl	2-52cB	63	22:78
3	2-50dB	-CH ₂ CH ₂ COOEt	2-52dB	54	27:73

得られた **2-52a** の立体構造は、以下のように決定した (**Figure 2-20A and B**). まず、核間位がメチル基である **2-52aA** および **2-52aB** の ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HMQC, HMBC スペクトルを解析し、全プロトンを帰属した. また、**2-52aA** は NOESY スペクトルにおいて、**Figure 2-20A** に示したように $\text{H}^{5\text{a}}$ と $\text{H}^{6\text{b}}$ 間の相関ピークが観測されたことから、その立体構造を決定した. また、**2-52aB** は NOESY スペクトルにおいて $\text{H}^{6\alpha}$ と $\text{H}^{9\alpha}$ 間の相関ピークが観測されたことに加え、COSY スペクトルから $\text{H}^{7\text{b}}$ と $\text{H}^{9\text{b}}$ 間で W 型のロングレンジカップリングを観測したことから、立体構造を決定した (**Figure 2-20B**). 核間位が異なる化合物については ^1H NMR のスペクトルの類似性よりその構造を決定した.

Figure 2-20A

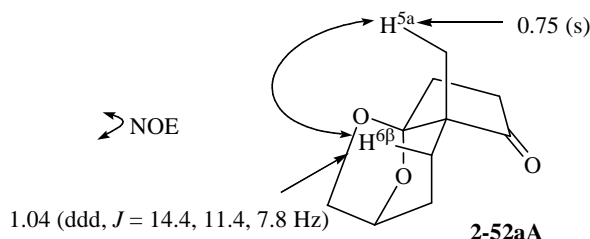
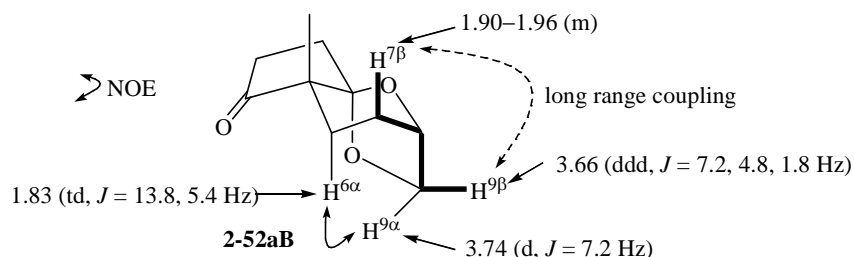


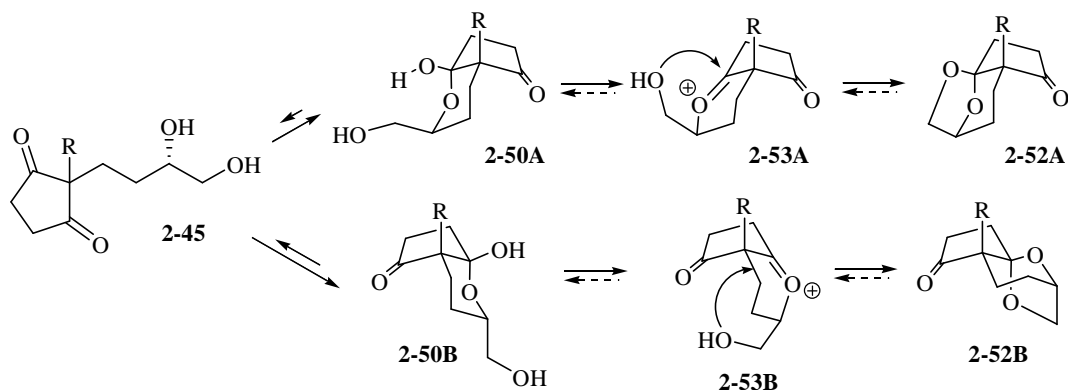
Figure 2-20B



熱力学的に不安定と考えられる **2-52B** が優先して生成した実験事実から、反応機構を次のように考察した (**Scheme 2-17**). 反応系中においてヘミケタール **2-50A** および **2-50B** はジオール **2-45** を経て互いに平衡関係にある. ヘミケタールから脱水反応が進行し、オキソニウム塩 **2-53A** または **2-53B** が生成すると加熱脱水条件下の反応のため本反応系内から水が除かれ、逆反応 (**2-53A**→**2-50A** および **2-53B**→**2-50B**) が進行し難くなる. そのためオキソニウム塩から分子内のケタール化が進行して **2-53A** からは **2-52A** が、また **2-53B** からは **2-52B** が得られるような速度論支配の反応であると考察した. **Table 2-12** に示したように、ヘミアセタールの段階では、**2-50A** と **2-50B** の比は 1:9 以上である. 分子内ケタール化反応により生成比が約 1:3 まで低下したのは、**2-52A** が生成する際、熱力学

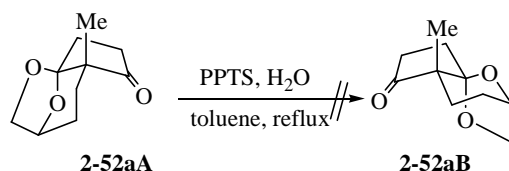
的には不利な **2-50A** が生成するために、相当量の **2-50A** が **2-45** を介して熱力学的に有利な **2-50B** に異性化が進行したためと考えている。

Scheme 2-17



上記の推測を確かめる検証実験を行った。副生成物 **2-52aA** に対し分子内ケタール化と同じ条件で反応を行った。もし熱力学的支配により **2-52B** が得られているならば、副生成物 **2-52A** から主生成物 **2-52B** への異性化が観察されるはずである。中間体のジオール **2-45** への変換を考慮し、触媒量の水を加え、PPTS 存在下加熱還流条件に付したが、異性化は全く確認できなかった (**Scheme 2-18**)。この実験事実から、本反応条件において **2-52aA** と **2-52aB** の間に平衡は存在せず、速度論的支配により反応が進行していると結論付けた。

Scheme 2-18



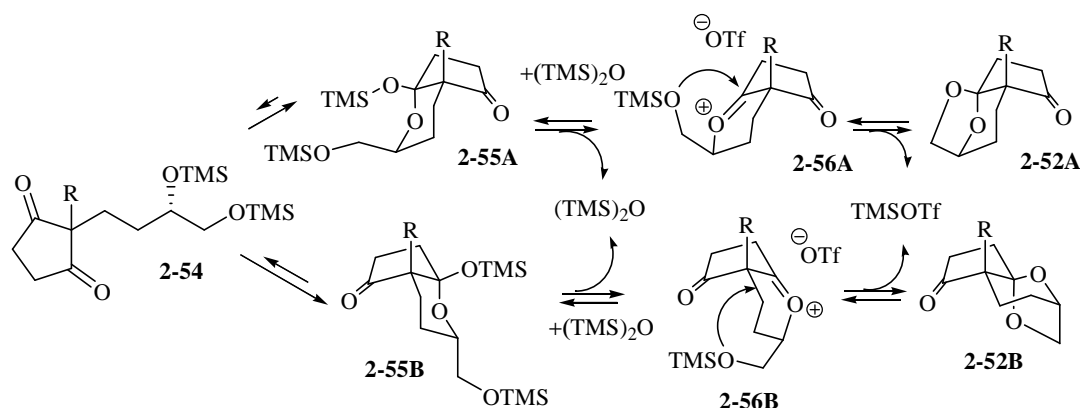
続いて、ジオール **2-50B** に対し、Lewis 酸を用いる分子内ケタール化反応を検討した (**Table 2-17**)。すなわち、TMSOTf と 2,6-lutidine を用いて二つの水酸基をビス TMS 化したのちに、さらに TMSOTf を加えて反応を試みた²⁰⁾。その結果、前述の PPTS を用いた場合とは別のカルボニル基を選択した **2-52A** を主生成物として得ることができた。本反応は核間位置換基の影響を受けず、これまでとは逆のカルボニル基と選択的に分子内ケタール化が進行することが分かった。

Table 2-17

entry	substrate	R	major product	yield (%)	d.r.
1	2-50aB	Me	2-52aA	78	94:6
2	2-50cB	allyl	2-52cA	55	95:5
3	2-50dB	-CH ₂ CH ₂ COOEt	2-52dA	72	94:6

本反応の機構は以下のように予想した (Scheme 2-19). ビス TMS エーテル化した際は, 二つのビス TMS ケタール **2-55A**, **2-55B**, およびこれらの異性体であるジケトビス TMS エーテル **2-54** は平衡状態にあると考えられる. この混合物にさらに TMSOTf を加えると, (TMS)₂O の脱離によりオキソニウム塩が生成し, 分子内ケタール化, TMSOTf の触媒再生により分子内ケタール化合物が得られると考えられる. 分子内ケタール **2-52A** または **2-52B** は TMSOTf を介して **2-56A** または **2-56B** と平衡関係にあり, また反応系内には (TMS)₂O が残存しており, オキソニウム塩 **2-56A** または **2-56B** に付加することでビス TMS エーテル **2-55A** または **2-55B** へと逆反応も起こり得るため, 分子内ケタールを含むすべての中間体が平衡状態にあると考えることができる. 最終的には oxabicyclo[3.4.0] 骨格が *cis* に縮環する方が *trans* よりも熱力学的に安定であることから, 有利な *cis* 縮環化合物が選択的に生成したと考えた.

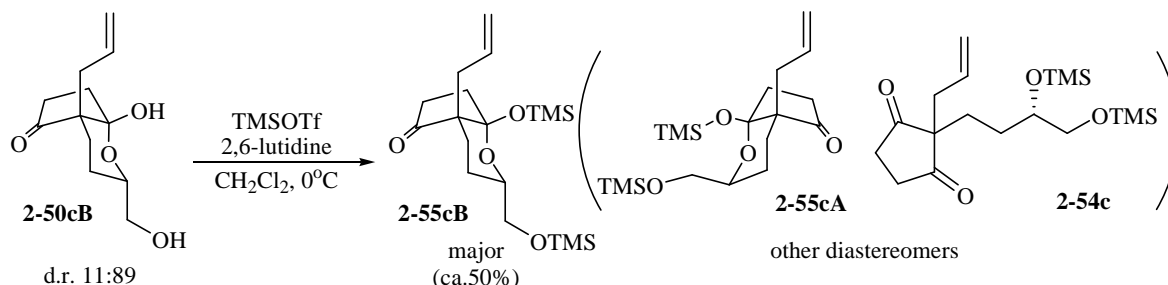
Scheme 2-19



この推測を確かめるための検証実験を行った. まずヘミケタール **2-50cB** からビス TMS エーテル **2-55cB** を調製し, 精製せずにシリルエーテルの生成比を確認した (Scheme 2-20). 本反応系中では二つの TMS ケタール **2-55cA** および **2-55cB** のほかにジケトビス TMS エーテル **2-54c** が生成する可

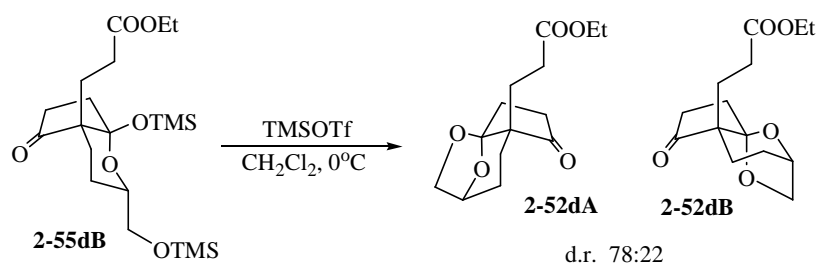
能性があり、実際に主生成物として観測されたのは **2-55cB** であったが、その生成比は約 50% であり、出発物質のジアステレオマー比が約 1:9 であることを考えると、反応系中で異性化が進行しているのは明白である。

Scheme 2-20

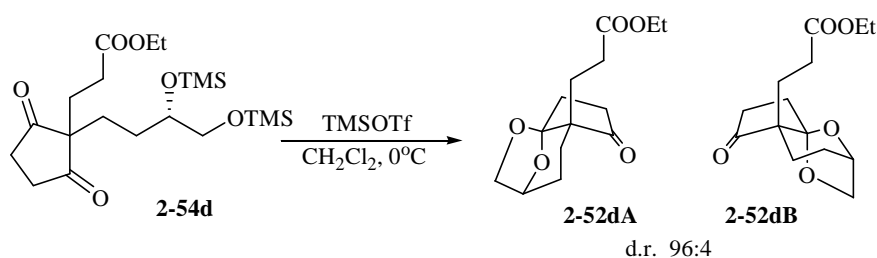


また、一部単離した **2-55dB** および **2-54d** に対して TMSOTf を作用させ、ジアステレオマーの生成比を確認した (Scheme 2-21A and B). TMS ケタール **2-55dB** から分子内ケタール化反応を行った場合、**2-52dA** : **2-52dB** = 78 : 22 の比で生成物を得た (Scheme 2-21A). 主生成物 **2-52dA** は出発物である TMS ケタール **2-55dB** がケタール化しているカルボニル基とは別のカルボニル基とケタール化していることから、TMS ケタール **2-55dB** から **2-55dA** への異性化が存在していることを示している。また、ジケトビス TMS エーテル **2-54d** からも同様に反応を行い、ジオール **2-50dB** からのケタール化と同程度の、**2-52dA** : **2-52dB** = 96 : 4 の比でケタールを得た (Scheme 2-21B). このことから、ジケトビス TMS エーテル **2-54d** は反応中間体であり、**2-54d** を介して平衡が移動していることが明らかになった。

Scheme 2-21A

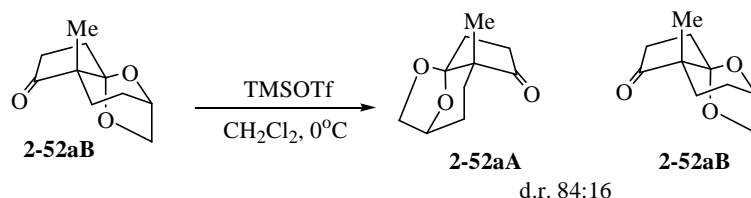


Scheme 2-21B



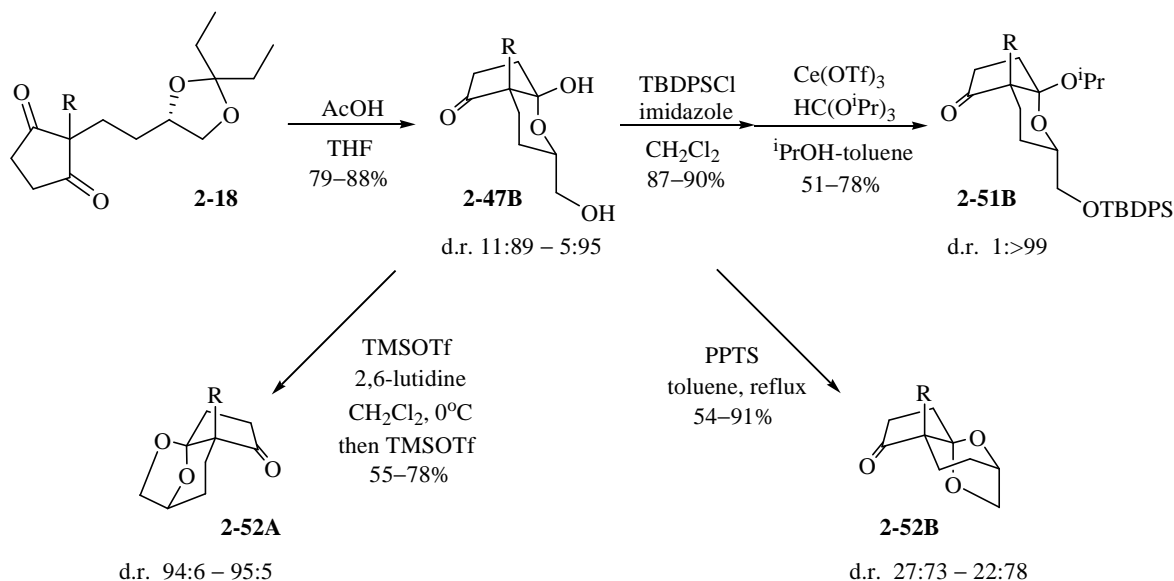
さらに TMSOTf を用いた反応の際の副生成物である **2-52B** に対し、同条件に付したところ、84 : 16 の比で異性化が進行した (**Scheme 2-22**)。副生成物から主生成物へ異性化が進行したことから、本反応は熱力学支配の反応であり、前述の推測が裏付けられた。

Scheme 2-22



以上、著者は 1,3-cyclopentanedione 誘導体の非対称化反応について検討を行った (**Scheme 2-23**)。本反応は oxabicyclo[3.3.0] 系化合物にも適用できることを示したが、その大きなひずみにより、イソプロピルケタール化は進行せず、また分子内ケタール化は低収率に留まった。また、oxabicyclo[3.4.0] 系化合物を生成する基質での反応では、oxabicyclo[4.3.0] 系化合物の場合と逆のカルボニル基を選択することがわかった。得られたヘミケタール **2-47B** に対し、イソプロピルケタール化および TMSOTf を用いた分子内ケタール化を行うことによって、二つのカルボニル基を選択的に保護し分け、核間位の絶対配置を任意に構築できる手法を確立することができた (**2-51B** vs. **2-52A**)。核間位に不斉第四級炭素を有する生理活性化合物には五員環を有する化合物も数多く存在することから、前節での手法と相補的に組み合わせることにより、より多様な生理活性化合物の合成へと応用できると期待している。

Scheme 2-23



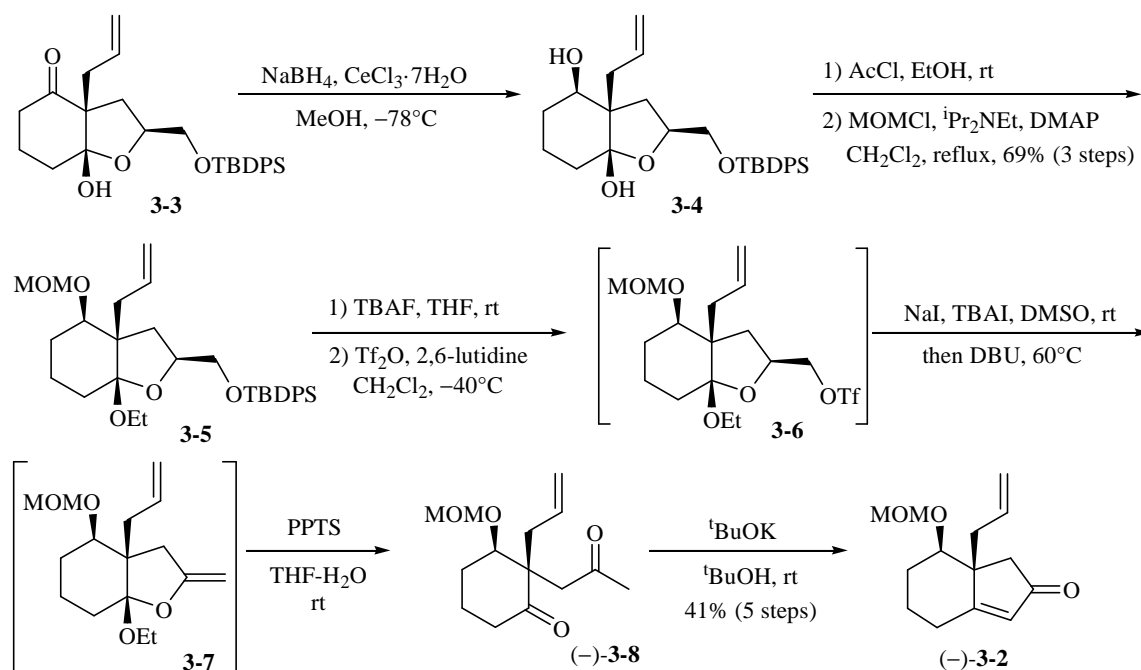
第三章 (+)-Lycopladiene A の不斉全合成

第一節 二環性エノンの両エナンチオマーの合成

第二章で述べたように、環状ジカルボニル化合物に対して非対称化反応を用いた不斉第四級炭素構築法を確立することができたので、本反応を用いてアルカロイドの一種である (+)-lycopladiene A (**3-1**) の不斉全合成に着手した。序論で示した逆合成解析に従い、まず鍵中間体である二環性エノン (-)-**3-2** の合成検討を行った。

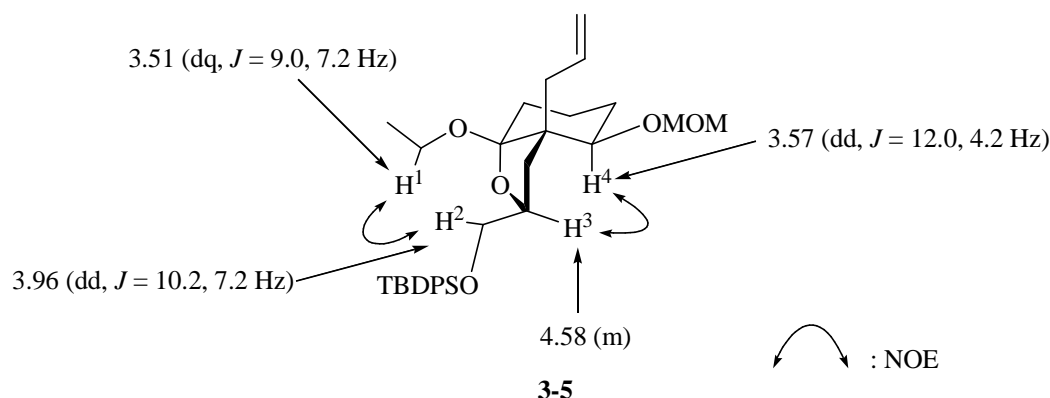
核間位がアリル基であるシリルエーテル **3-3** のカルボニル基のみを Luche 還元条件³⁴⁾ により立体選択的に還元した **3-4** に対し, ethanol 中 HCl を用いたエチルケタール化, 続く第二級水酸基の MOM 基での保護により, 三工程収率 69% で **3-5** を合成した。次いで, **3-5** の TBDPS 基を TBAF を用いて除去し, 生じた水酸基をトリフレート化することで **3-6** を得た。**3-6** のトリフレート NaI および TBAI を用いてヨウ素化した後, 系内に DBU を加えて加熱することで E2 脱離を進行させ, エキソオレフィン **3-7** を得た。最後に, **3-7** のエノールエーテルを酸加水分解することでジケトン (-)-**3-8** とし, 塩基性条件下で分子内アルドール反応を行い, エノン (-)-**3-2** を **3-5** から五工程収率 41% で合成することに成功した (Scheme 3-1)。

Scheme 3-1



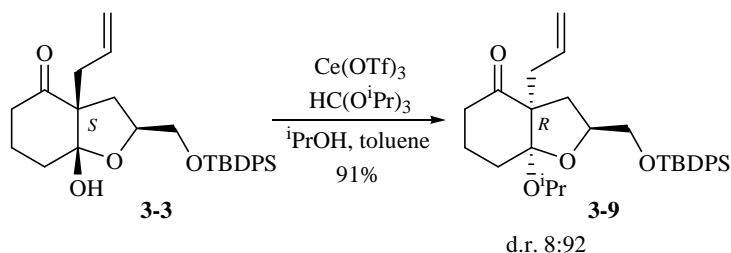
なお、**3-5** の立体化学は NOESY スペクトルにおいて、 H^1 と H^2 および H^3 と H^4 に相関が観測されたことから、**3-3** のカルボニル基の還元がアキシアル側から進行し、かつ **3-4** のエチルケタール化は bicyclo[4.3.0] 骨格が安定な *cis* 縮環するように進行した **Figure 3-1** に示した構造であると決定した。

Figure 3-1



また、第二章第二節でも述べたように、著者はシリルエーテル **3-3** を $Ce(OTf)_3$ と triisopropyl orthoformate で処理することにより、**3-3** とは核間位の絶対配置が逆である **3-9** を高選択的に得る手法を確立している (**Scheme 3-2**). そこで、**3-9** を上記と同様の変換により、二環性エノン (-)-**3-2** のエナンチオマー (+)-**3-2** へ導くことが可能であると考え、次に示す変換を検討した。

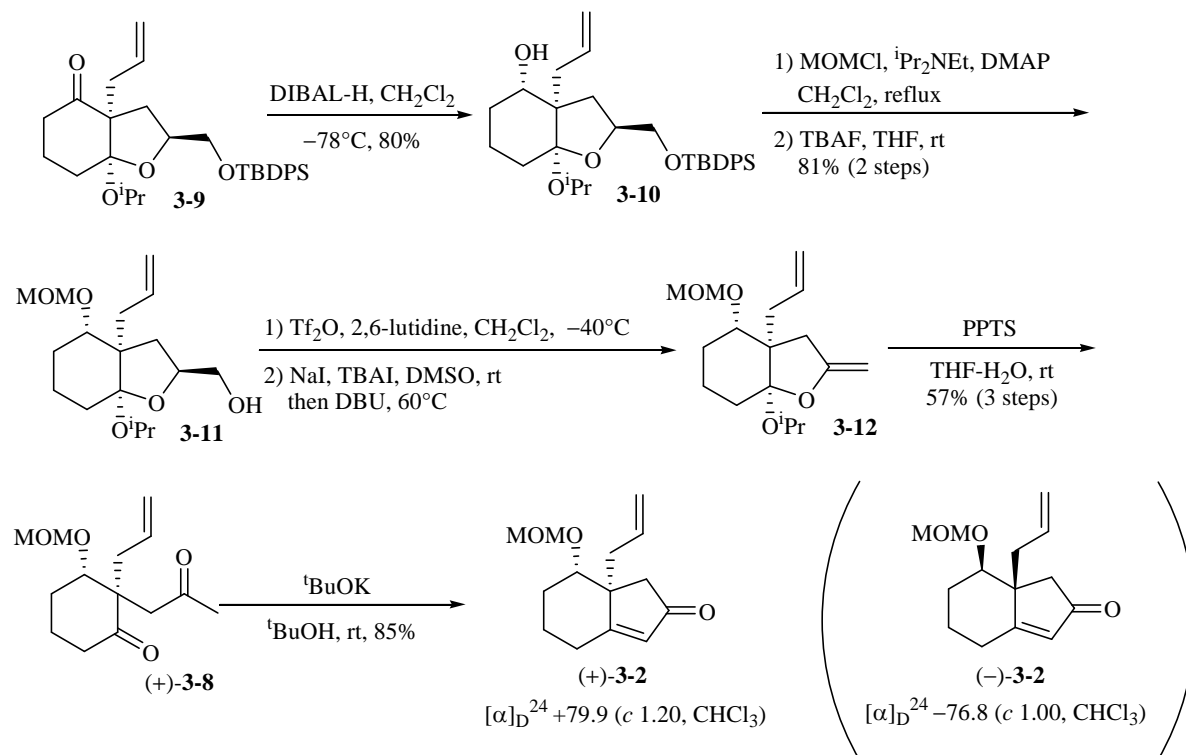
Scheme 3-2



3-3 の還元には $NaBH_4$ を用いたが (**Scheme 3-1**), 同様の条件を **3-9** に適用したところ、反応が完結しないという問題が生じたため、DIBAL を用いて還元し **3-10** へと変換した。なお、還元は $NaBH_4-CeCl_3 \cdot 7H_2O$ の反応と同様にアキシアル方向から試薬が接近し、水酸基がエクアトリアルに配向した **3-10** が立体選択的に得られた。**3-10** に対して、第二級水酸基の MOM 基による保護, TBAF を用いた TBDPS 基の脱保護を行い **3-11** とし、トリフレート化, ヨウ素化を経由したエキソオレフィン化により **3-12** へ導いた。最後に、**3-12** を酸加水分解しジケトン (+)-**3-8** に変換後、分子内アルドール縮合反応により (+)-**3-2** の合成に成功した (**Scheme 3-3**). なお、(+)-**3-2** の構造は 1H および

^{13}C NMR スペクトルの各ピークが (-)-**3-2** と完全に一致したことから、また絶対配置は旋光度の符号が逆転していることから確定した。これにより、シリルエーテル **3-3** を同一の出発物質とし、核間位の絶対配置が逆転した両エナンチオマーを作り分ける手法を確立することができた。(-)-**3-2** を用いた (+)-lycopladiene A (**3-1**) の不斉全合成の詳細は次節で述べる。

Scheme 3-3

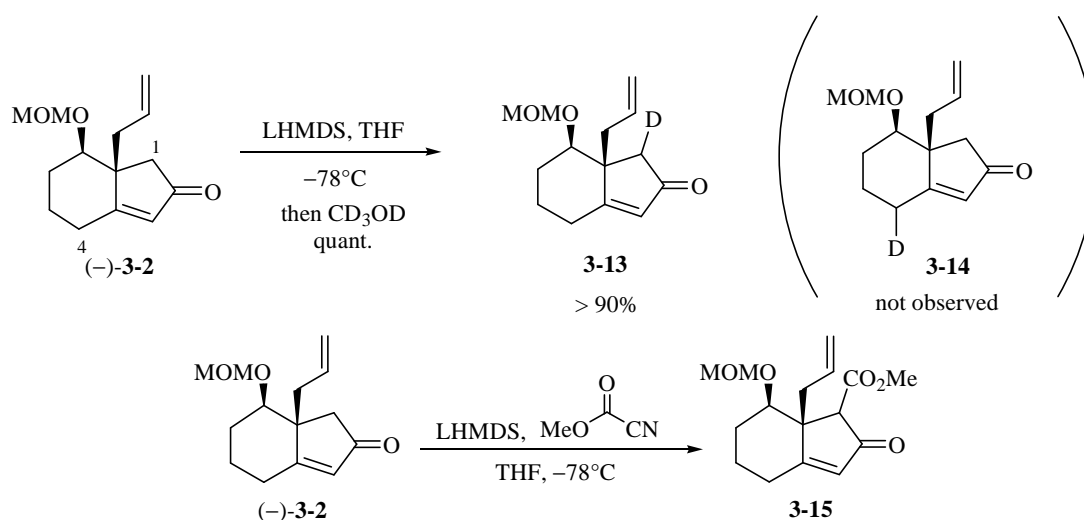


第二節 (+)-Lycopladine A の不斉全合成および (-)-Lycopladine A の形式全合成

第一節で述べたように、鍵中間体となる二環性エノン (-)-**3-2** を合成する手法を確立できたので、本化合物からの (+)-lycopladine A (**3-1**) の全合成研究に着手した。

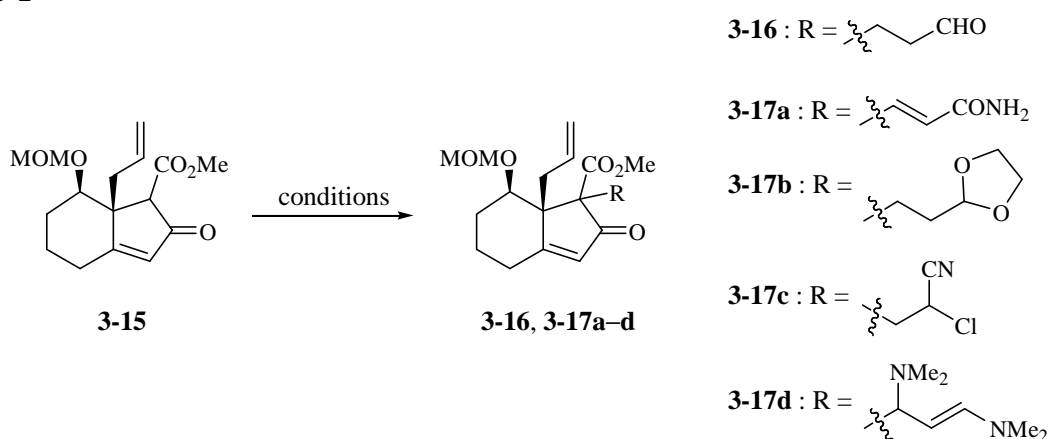
ピリジン環を位置選択的に合成するにあたり、まず (-)-**3-2** のエノレートが望む位置で生成するかを確認するため、(-)-**3-2** の重水素化実験を行った。(-)-**3-2** に対し、LHMDS を塩基として -78°C で反応させた後、CD₃OD を加えると 4 位で脱プロトン化され重水素化された **3-14** は観測されず、1 位での脱プロトン化が選択的に進行して重水素化された化合物 **3-13** が定量的に得られることが分かった (Scheme 3-4)。この結果を受けて、本条件でエノレートを調製後、methyl cyanoformate を作用させたところ、**3-15** を選択的に得ることに成功した (Scheme 3-4)。

Scheme 3-4



続いて、**3-15** と求電子剤とのカップリング反応を検討した (Table 3-1)。Entry 1 に示したように、**3-15** の acrolein (**3-18**) への Michael 付加反応により、二工程収率 50% で **3-16** を単一の化合物として得ることに成功した。さらに、acrolein (**3-18**) 以外の種々求電子剤とのカップリング反応も試みた。しかし、entry 2 および 4 に示した条件では試薬の重合が進行し、entry 3 および 5³⁵⁾ の条件では反応は進行せず原料回収に留まるのみであり、カップリング体 **3-17a-d** は全く得られなかった。これは、求電子剤が立体的にかさ高いことと求電子性が低いためであると考えている。なお、生成物 **3-16** の立体化学は、**3-15** のエノレートに対して acrolein (**3-18**) が反応点に隣接するアリル基を避けて、より立体的に空いた α 面から接近して生成した 1 位のメトキシカルボニル基が β 面に配向したものであると推定したが、立体化学に関する詳細は後述する。

Table 3-1

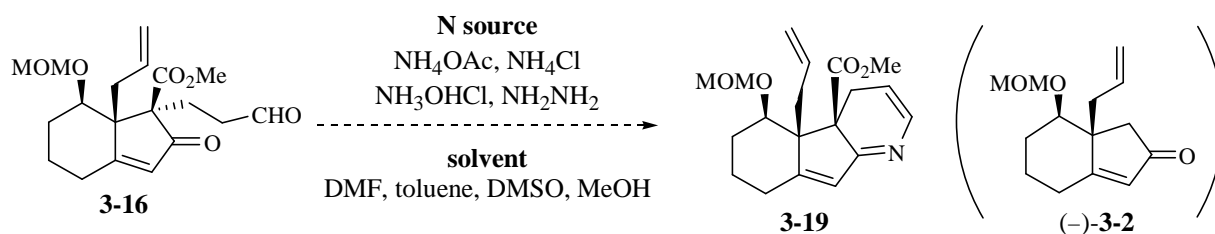


entry	base	electrophile	solvent	temp (°C)	yield (%) ^{a)}
1	DBU	acrolein (3-18)	MeCN	rt	50 (3-16)
2	Cs ₂ CO ₃		DMSO	rt to 80	N.R. (3-17a)
3	NaH		DMF	rt to 80	N.R. (3-17b)
4	DBU		MeCN	rt to reflux	N.R. (3-17c)
5	^t BuOK		THF	rt to reflux	N.R. (3-17d)

^{a)} N.R.: No reaction

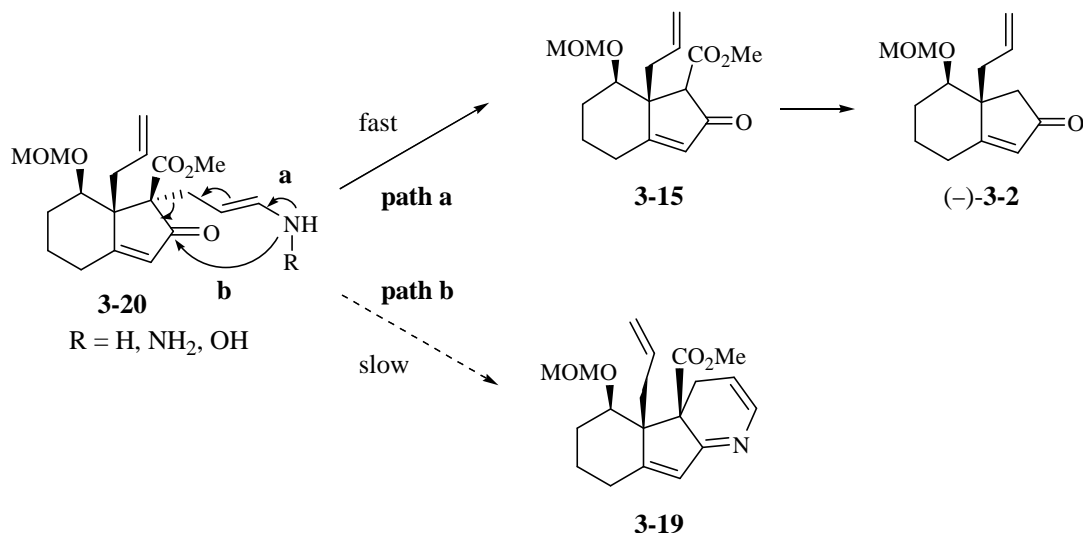
次に、得られた **3-16** に対するピリジン環の構築を検討した。まず、**3-16** を様々な溶媒中、ammonium acetate, ammonium chloride, または hydroxyamine chloride などの窒素源とともに加熱することで目的物を得ようと試みた³⁶⁾。しかし、目的とする反応は全く進行せず、retro-Michael 反応、さらに脱炭酸反応が進行し、(-)-**3-2** を回収するのみであった (Scheme 3-5)。

Scheme 3-5



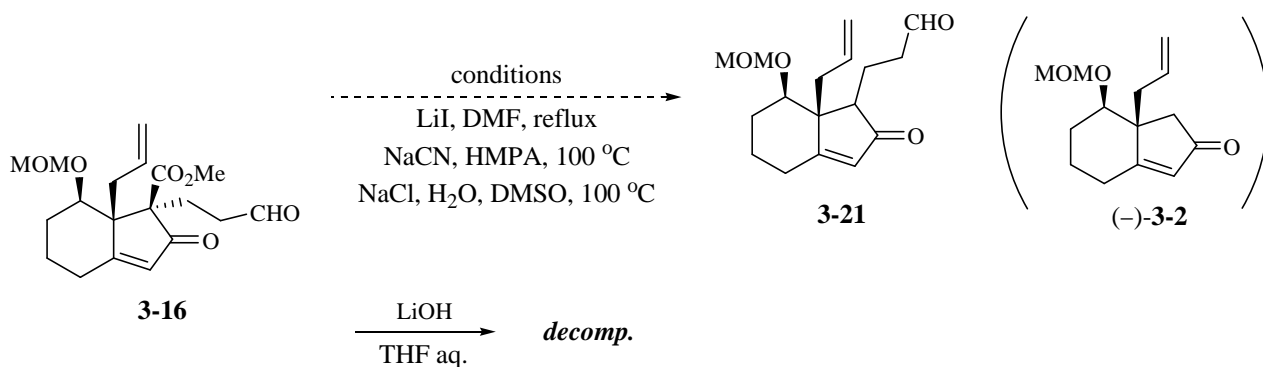
望む反応が進行しないのは、**3-16** が試薬と反応してできたエナミン **3-20** の窒素原子のカルボニル基への求核攻撃 (path b) よりも、path a に示した機構による側鎖の炭素-炭素結合の開裂の方が速いためであると考えた (Figure 3-2)。

Figure 3-2



そこで、**3-16** を脱アルコキシカルボニル反応に付し、**3-21** に変換すれば電子求引性が低下し、上記の **path a** のような反応が抑制されるのではないかと考えた. このような考えを基にして, Krapcho らによって報告されている手法³⁷⁾ に習い, **3-16** を様々な求核剤存在下, 加熱することで脱アルコキシカルボニル反応を試みたが, 望む **3-21** は全く観測されず, 先ほどと同様に **(-)-3-2** が回収されるのみであった. これは, 反応温度が高いため, 脱アルコキシカルボニル化反応が進行し **3-21** が生成した後に, ホルミル基がエノール化し, **retro-Michael** 反応が進行したためと考えた. そこで, 反応温度および反応時間を詳細に検討することで **3-21** を単離することも試みたが, 反応を制御することはできず **3-21** を得ることはできなかった. このことから, 先に **retro-Michael** 反応が起きた後, 脱炭酸が進行している可能性も示唆された. また, **3-16** のメチルエステルの塩基性条件下での加水分解を試みたが, 望む反応は進行せず, 複雑な分解物を与えるのみであった (**Scheme 3-6**).

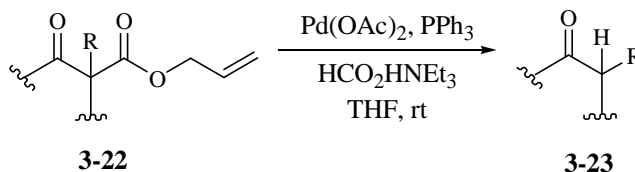
Scheme 3-6



以上のように, ケトエステル **3-16** の側鎖のホルミル基は非常に不安定であることが判り, ケトエステルを残したままピリジン環構築を行うことは困難であると結論づけた.

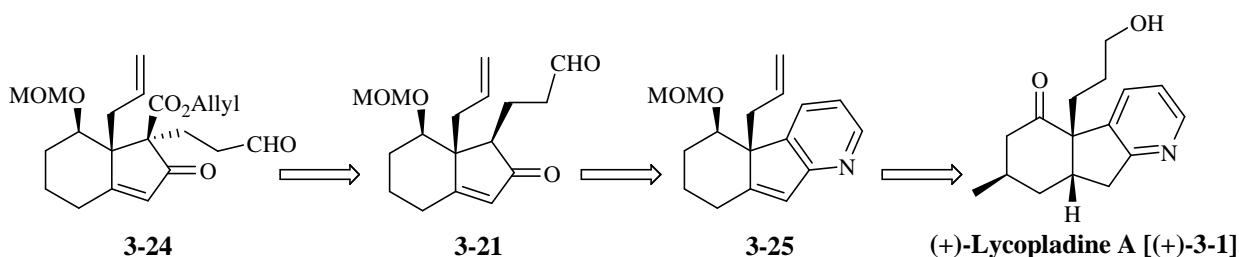
ところで、1985 年に Tsuji らは β -ケトアリルエステル **3-22** に対して triphenylphosphine および triethylammonium formate 存在下、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ を作用させることで、中性かつ温和な条件で脱アリルオキシカルボニル化反応が進行することを報告している (Scheme 3-7)^{38a)}。

Scheme 3-7



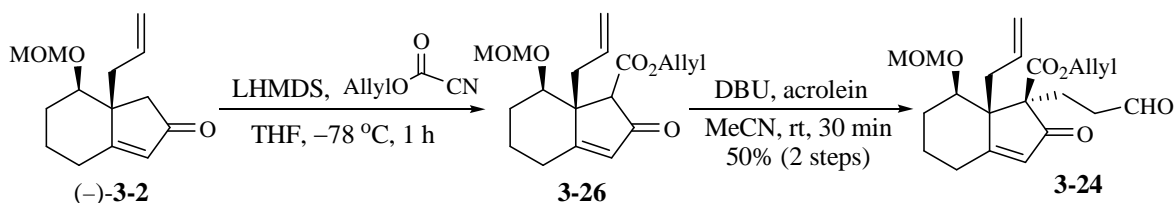
この手法に着目し、次のような合成戦略を考案した (Figure 3-2)。すなわち、アリルエステル **3-24** を合成し、前述の Tsuji らの手法を適用することで、より温和な条件でアルデヒド **3-21** へと導けると考えた。**3-21** は Scheme 3-5 に示した反応とは異なり、電子求引性基であるアルコキシカルボニル基を有していないため、retro-Michael 反応は進行せず、環化反応のみが起こり **3-25** が得られると考えた。さらに、**3-25** のアリル基をヒドロホウ素化・酸化反応に付し、環内の二重結合を接触水素化、続いて MOM エーテルを変換することで (+)-lycopladiene A [(+)-**3-1**] を合成できると考えた (Figure 3-3)。

Figure 3-3



エノン (-)-**3-2** のエノレートと allyl cyanofornate³⁹⁾ との反応、さらに得られた **3-26** の acrolein (**3-18**) に対する Michael 付加反応を行い、二工程収率 50%で単一の化合物としてエノン **3-24** を合成した (Scheme 3-8)。

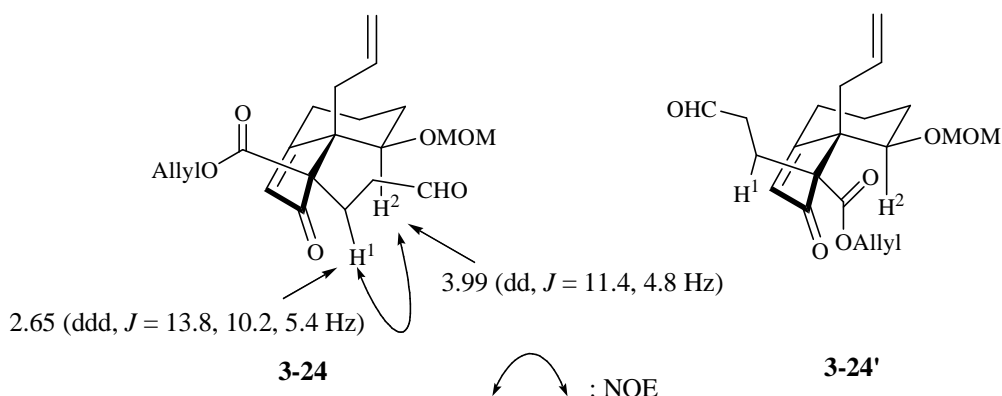
Scheme 3-8



なお、**3-24** の立体化学は COSY スペクトルによるプロトン間の相関および HMQC と HMBC スペクトルによる炭素とプロトン間の相関を解析して決定した (Figure 3-4)。**3-26** の acrolein (**3-18**) へ

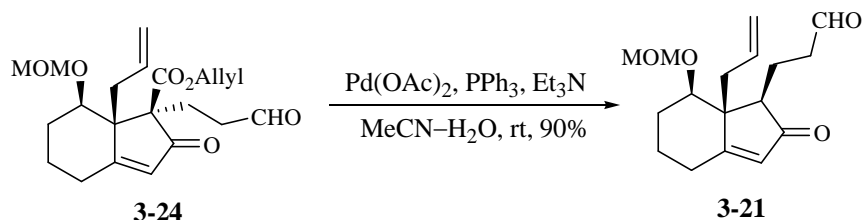
の Michael 付加反応では、**3-24** および **3-24'** の二種類の異性体の生成の可能性があるが、**Figure 3-4** に示したような NOESY スペクトルにおける相関ピークが観測されたことから、立体構造を **3-24** と決定した。なお、生成物が **3-24'** である場合には、 H^1 と H^2 はそれぞれ β 面、 α 面に存在するため、NOE が観測される位置関係にはない。また前述の **3-16** の構造は、 1H および ^{13}C NMR スペクトルが **3-24** と類似していることから、同様の立体化学を有しているものと推定している。

Figure 3-4



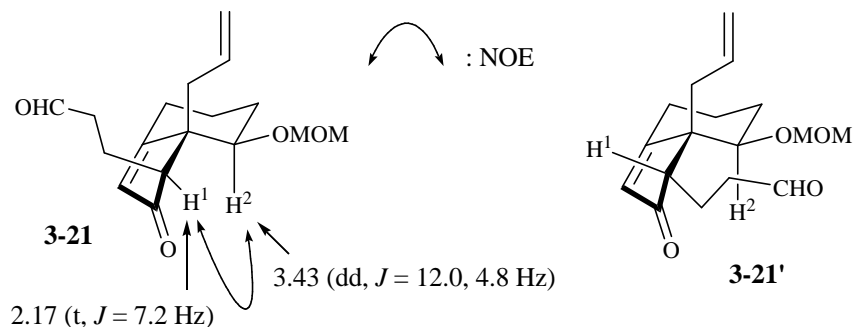
続いて、得られた β -ケトアリルエステル **3-24** に acetonitrile-水混合溶媒中、triethylamine, triphenylphosphine, および触媒量の $Pd(OAc)_2$ を作用^{38b)} させたところ、予想通り反応は良好に進行し、収率 90 % でアルデヒド **3-21** を単一の化合物として得ることに成功した (**Scheme 3-9**).

Scheme 3-9



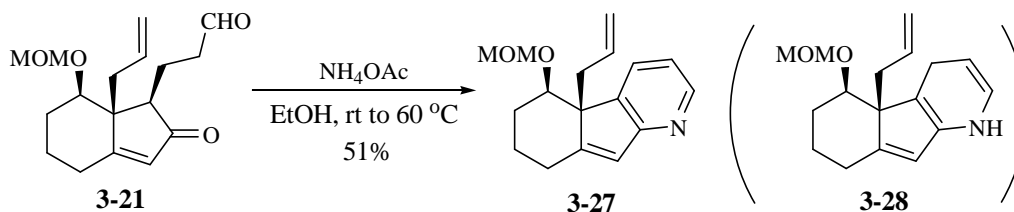
アルデヒド **3-21** の立体化学は、**Figure 3-5** に示したような NOESY スペクトルにおける H^1 と H^2 の相関ピークが観測されたことから、その位置関係が三次元的に遠い **3-21'** ではなく、 H^1 と H^2 の両方が α 面に存在する **3-21** であると決定した。**3-21** が選択的に生成した理由は、**3-21** のエノレートのプロトン化が立体的に空いている α 面から進行したためであると推測している。

Figure 3-5



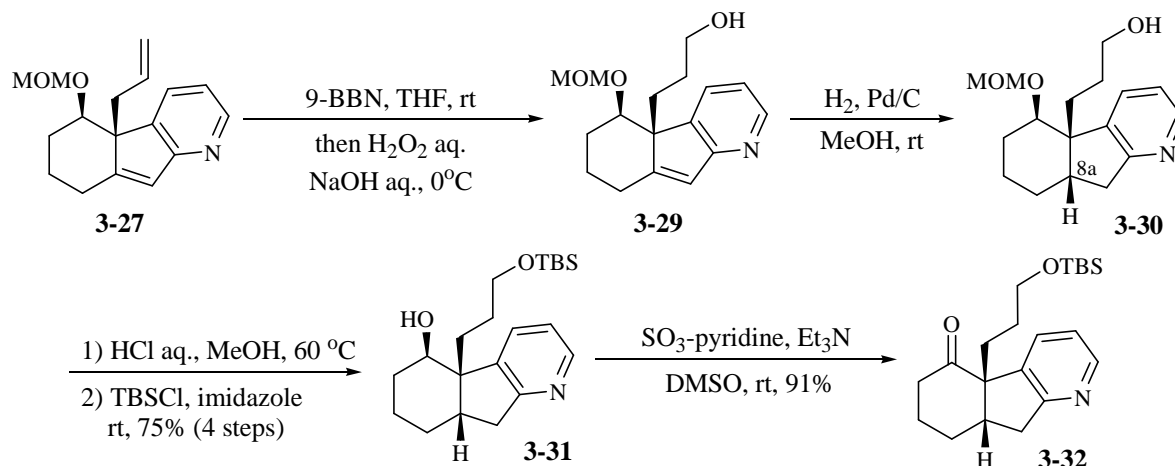
続いて、得られたアルデヒド **3-21** を用いてピリジン環の構築を試みた. **3-21** を ammonium acetate 存在下, ethanol 中で加熱したところ, ピリジン誘導体 **3-27** を得ることに成功した (Scheme 3-10). **3-27** の構造については, マススペクトルで m/z 271 (M^+) のピークが観察されたこと, 1H NMR スペクトルにおいて芳香環上の隣接する三つのプロトンを確認 [7.01 (1H, dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz), 7.77 (1H, ddd, $J = 7.6, 1.2, 0.8$ Hz), 8.39 (1H, dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz)] できたことから決定した. 予想通り, **3-21** の 1 位にアルコキシカルボニル基が存在しない場合は retro-Michael 反応は進行せず, エノン (+)-**3-2** は全く観測されなかった. なお, 本反応では, 反応機構を考えると一旦ジヒドロピリジン **3-28** が生成するはずであるが, **3-28** が系内で空気酸化され **3-27** が得られたものと考えている.

Scheme 3-10



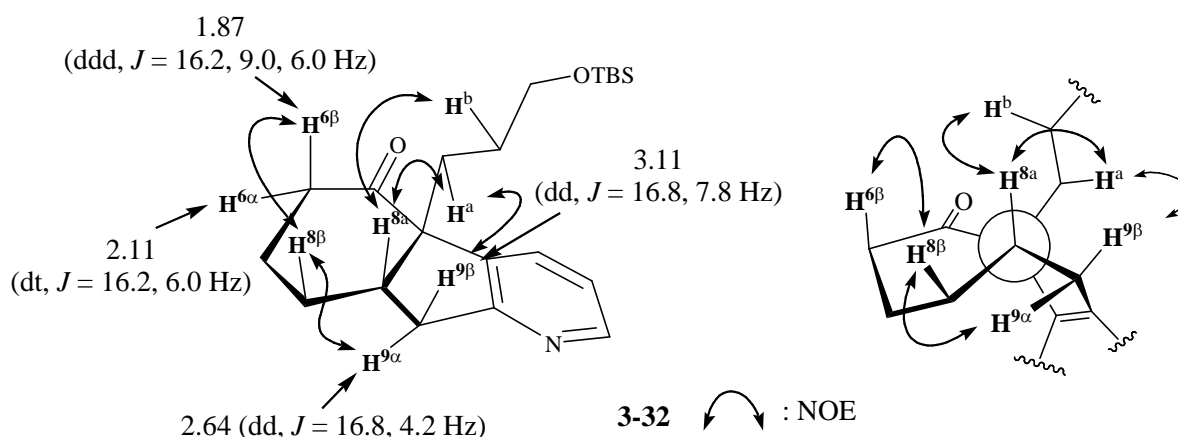
次に、得られた **3-27** を用いて (+)-lycopladiene A [(+)-**3-1**] の全合成を行った. **3-27** に対して 9-BBN を用いてヒドロホウ素化-酸化反応を行い, アルコール **3-29** へと変換した. この際, ピリジン環の窒素原子も N -オキシドに酸化される恐れがあったが, 低温下反応を行ったため, そのような副生成物は観測されなかった. さらに、得られた **3-29** に対して立体選択的な接触水素化を行い, **3-30** へと導いた. なお, この時点での 8a 位の立体化学の決定は困難であったため, 後の生成物で決定を行った. 続いて, **3-30** を酸性条件に付して MOM 基を除去, さらに一級水酸基のみを選択的に TBS 基で保護して **3-31** を得た. 次に, **3-31** を DMSO 中, Parikh-Doering 酸化に付すことにより, ケトン **3-32** を収率 91% で合成することに成功した (Scheme 3-11).

Scheme 3-11



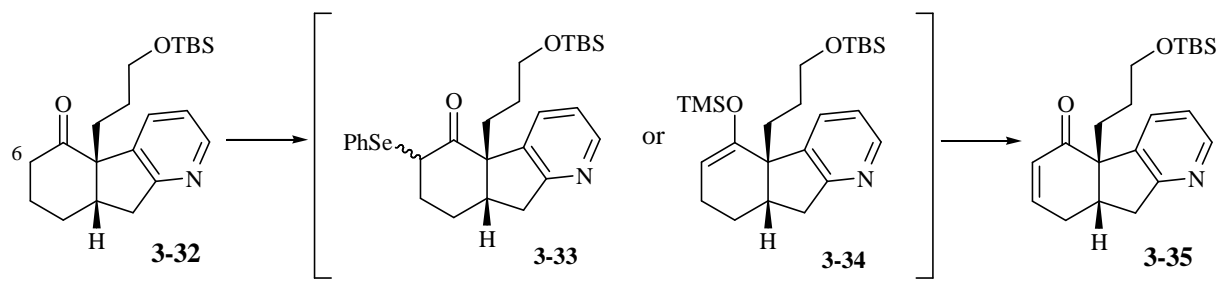
なお、ケトン **3-32** の立体化学は NOESY スペクトルの解析により決定した。すなわち、 H^a と H^{8a} の間に相関ピークが観測されたことから、**3-29** から **3-30** における接触水素化は望む β 面から進行し、*cis* 体が生成していると決定した (Figure 3-6)。

Figure 3-6



続いて、得られたケトン **3-32** のエノン **3-35** への酸化の検討を行った (Table 3-2)。Entry 1 に示したように Saegusa 酸化⁴⁰⁾を試みたが、反応は進行しなかった。これは Pd が基質であるピリジン環の窒素原子に配位してしまうことが原因であると推察している。続いて、entry 2 に示したように、**3-32** の 6 位にフェニルセレン基を導入後、酸化することで目的物を得ようと試みたが、目的とした **3-35** の収率は中程度に留まった。さらに、IBX 存在下、DMSO 中で加熱したが痕跡量の目的物しか与えなかった⁴¹⁾。しかし、Nicolaou らの手法⁴²⁾に倣い、**3-32** をシリルエノールエーテル **3-34** に変換後、IBX と配位子として MPO を添加し、反応を行ったところ、収率 80% で **3-35** を得ることに成功した。

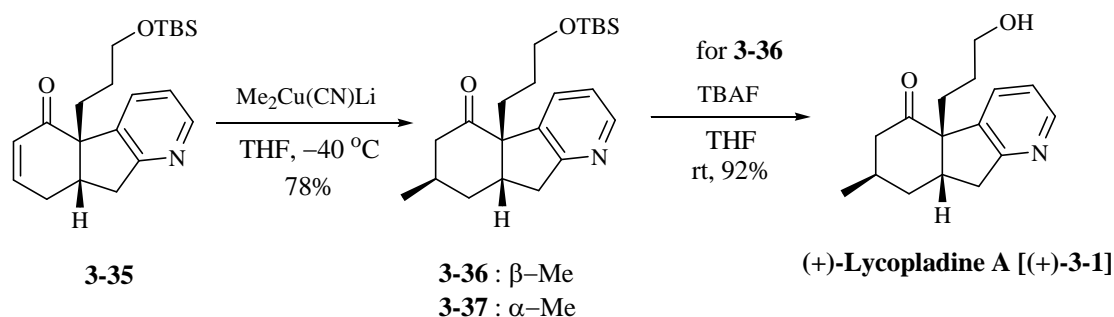
Table 3-2



entry	compounds	conditions	yield (%)
1	3-32 → 3-34 → 3-35	1) LHMDS, TMSCl, THF–HMPA, –40°C 2) Pd(OAc) ₂ , MeCN, rt	0
2	3-32 → 3-33 → 3-35	1) LHMDS, PhSeCl, THF, –78 to –40°C 2) NaIO ₄ , MeOH aq., rt	44
3	3-32 → 3-35	IBX, DMSO, 70°C	trace
4	3-32 → 3-34 → 3-35	1) LHMDS, TMSCl, THF–HMPA, –40°C 2) IBX, MPO, DMSO, rt	80

次に、**3-35** に対して、THF 中、–40°C で Me_2CuLi の共役付加反応を試みたところ、収率 38% で、**3-36** と **3-37** を分離不能な混合物として得た (**3-36** : **3-37** = 10 : 1)。しかし、高次有機銅試薬である $\text{Me}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ ⁴³⁾ を用いた際には、単一の化合物として **3-36**^{22b)} を得ることができた。最後に、TBAF を用いて TBS 基を除去することにより、(+)-lycopladiene A [(+)-**3-1**] の不斉全合成を達成した (Scheme 3-12)。なお、合成品は ¹H および ¹³C NMR スペクトルの各ピーク^{21, 22)} と旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{27}$ +155.5 (*c* 1.10, MeOH) が報告されたデータ [lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ +102 (*c* 1.0, MeOH)²¹⁾, $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ +144 (*c* 0.7, MeOH)^{22a)}] と良い一致を示したことから、その生成を確認した。

Scheme 3-12



以上のように、著者は当研究室で開発した非対称化反応により得られるシリルエーテル **3-3** から数工程で鍵中間体である二環性エノン (–)-**3-2** と、そのエナンチオマーである (+)-**3-2** を作り分ける手法を確立した。Bicyclo[4.3.0] 骨格は生物活性化合物に数多く見受けられる構造であり、入手容易

な単一の化合物から bicyclo[4.3.0] 骨格を有する二環性エノンの両対掌体を作り分ける手法は非常に有用であると考えている.

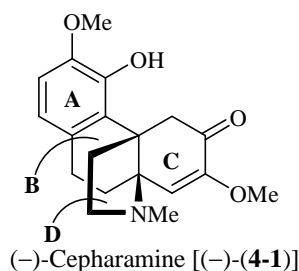
また (-)-**3-2** から (+)-lycopladine A の不斉全合成を達成することに成功し, 同時に中間体のエナントチオマーである (+)-**3-2** から (-)-lycopladine A の形式全合成を達成した.

第四章 (-)-Cepharamine の不斉全合成研究

第一節 モデル基質における BCD 環構築の検討

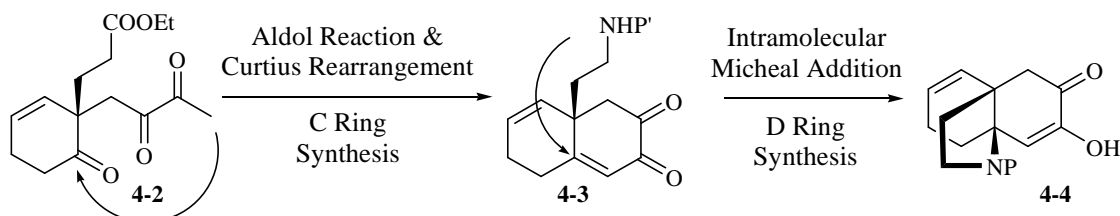
序論でも述べたように、第二章で確立することができた非対称化反応を用いて不斉第四級炭素を構築し，(-)-cepharamine [(-)-**4-1**] を不斉全合成することを企画した (**Figure 4-1**). まず，[4.4.3.0] プロペラン骨格を有する BCD 環の構築法を確立すべく，以下のようなモデル実験を行うことにした.

Figure 4-1



まず **4-2** のような化合物を合成し，**4-2** の側鎖の α -ジケトンにメチルケトンを加核剤とし，ネオペンチル位のカルボニル基を加電子剤とした分子内アルドール反応により得られるエノン **4-3** への窒素原子の分子内 Michael 型付加条件に付すことにより，三環性骨格 **4-4** が得られると期待した.

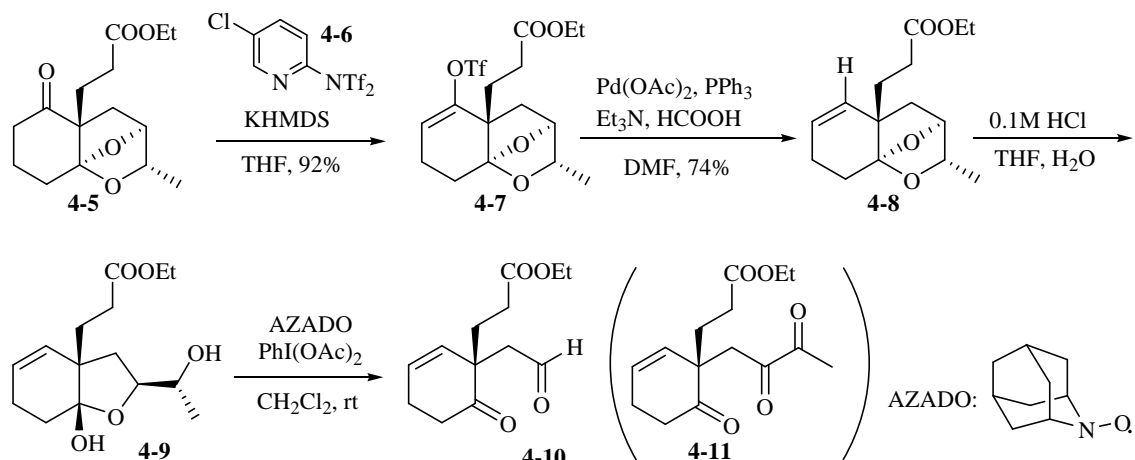
Scheme 4-1



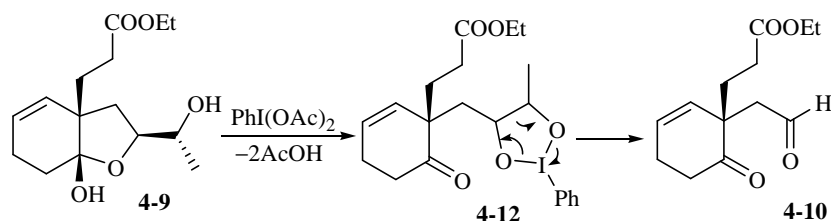
序論で述べたように (**Scheme 0-43**), 前任者の関岡によりラセミ体での **4-5** の合成法が確立されていたので²⁵⁾, 本法を用いてモデル基質の合成を行った (**Scheme 4-2**). まず，**4-5** のエノレートを Comins 試薬 (**4-6**) を用いてエノールトリフラート **4-7** に変換後，パラジウム触媒とギ酸を用いる還元によりオレフィンに変換し，**4-8** を得た. 続いて分子内ケタールを酸性条件下で部分加水分解したのち，二つの第二級水酸基を一挙にケトンへと酸化する目的で bisacetoxyiodobenzene を共酸化剤として用いる AZADO 酸化条件^{44a)} に付したところ，目的のトリケトン **4-11** は得られず，酸化的開裂が進行したケトアルデヒド **4-10** を得るにとどまった. この結果は，AZADO による水酸基の酸化よりも速く，bisacetoxyiodobenzene によるジオールの酸化的開裂^{44b)} が速く進行したため，**4-10** が

優先して得られたのではないかと考えた (Scheme 4-3).

Scheme 4-2

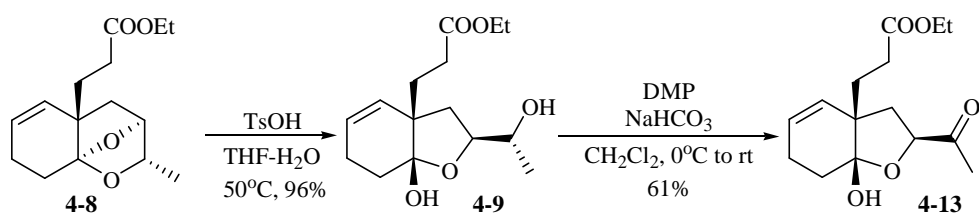


Scheme 4-3



そこで、二つの第二級水酸基を段階的に酸化することにした．分子内ケタール **4-8** を酸触媒を用いて部分加水分解を行い、得られたヘミケタール **4-9** に対し、Dess-Martin 試薬を用いて第二級水酸基を酸化し、メチルケトン **4-13** を得た (Scheme 4-4) ．

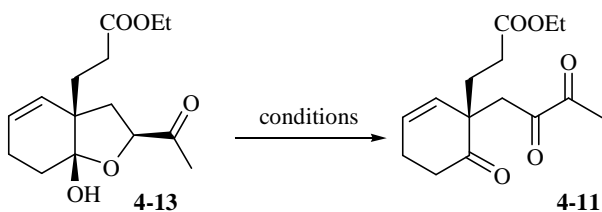
Scheme 4-4



続いて、メチルケトン **4-13** に対し五員環ヘミケタールを開環しながら第二級水酸基を酸化する検討を行った．五員環ヘミケタールはケトアルコールとの平衡状態が存在するが、ヘミケタールを形成していた方がより安定であることが一般に知られており、平衡により微量存在するケトアルコール体を速やかに酸化する条件が必須であると考えた．種々酸化剤の検討を行った結果、共酸化剤として bisacetoxyiodobenzene を用い、AZADO 酸化を行う条件が最も収率がよいことが分かった (Table 4-1, entry 4). メチルケトン **4-13** からの酸化では、前述の **4-9** の場合と異なり、酸化的開裂が

進行した **4-10** は得られなかった。

Table 4-1

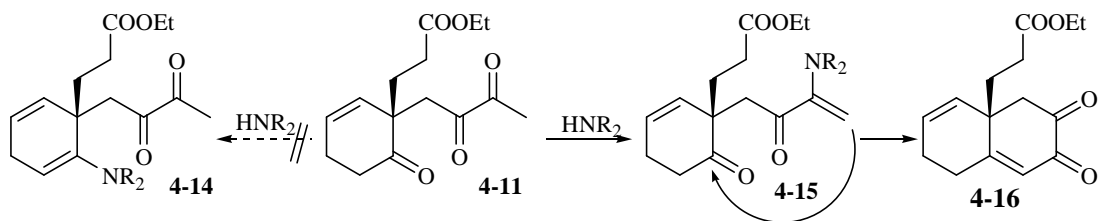


entry	conditions	yield (%) ^{a)}
1	PCC, DMF	0 (40)
2	TPAP, NMO, MS4Å	12 (37)
3	DMP, NaHCO ₃	20 (35)
4	AZADO, PhI(OAc) ₂	57 (27)

^{a)} Figure in parentheses is recovery yield of the starting material **4-13**.

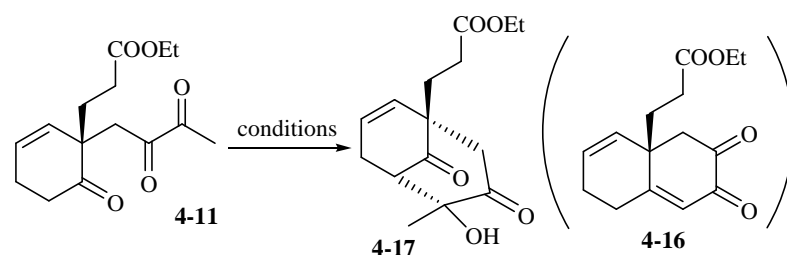
次に、得られたトリケトン **4-11** の分子内アルドール反応の検討を行った。 **4-11** はケトンカルボニル基が三つ存在し、反応の位置選択性が問題になることが予想されたため、まずエナミン法を用いたアルドール反応を検討することにした。第二級アミンとエナミンを形成後に反応が進行するため、ネオペンチル位のカルボニル基は立体障害によりエナミン **4-14** が形成されにくいことが予想でき、位置選択的なアルドール反応を行うことができると期待した (Scheme 4-5)。

Scheme 4-5



検討の結果、得られた化合物は目的の bicyclo[4.4.0] 骨格を有するエノン **4-16** ではなく、bicyclo[3.3.1] ノナン骨格を有する **4-17** を主生成物とする複数の混合物であった (Table 4-2, entry 1)。また、異なる塩基 (KHMDs) または酸 (PPTS) を用いた反応も検討したが、同様に目的物は得られなかった (Table 4-2, entries 2 and 3)。目的の **4-16** ではなく **4-17** が主生成物として得られた理由は不明であるが、 α -ジケトンのカルボニル基の求電子性が非常に高く、またネオペンチル位のカルボニル基の求電子性が非常に低いため、ネオペンチル位のケトンに対して第二級アミンが塩基として働き、望む反応とはドナー・アクセプターの関係が逆になった反応が進行したものと予想している。

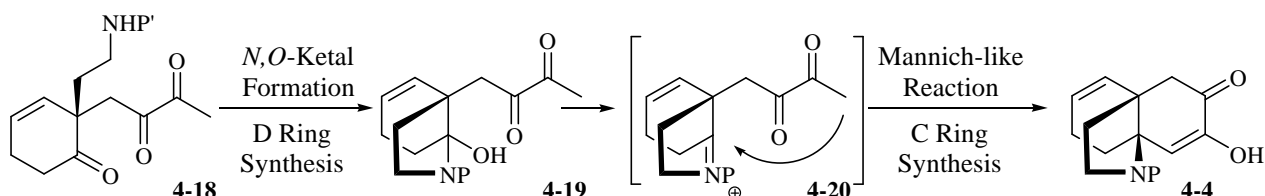
Table 4-2



entry	conditions	yield (%)
1	pyrrolidine, benzene, reflux	33 (4-17)
2	KHMDS, THF, -78°C	complex mixture
3	PPTS, benzene, reflux	90 (4-17)

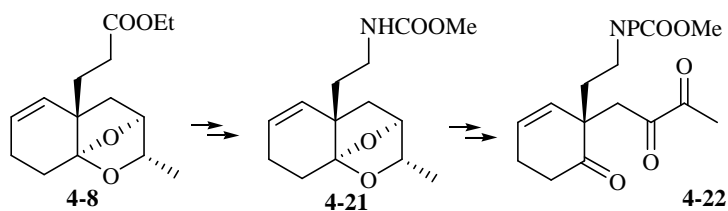
上述の結果から、ネオペンチル位のケトンの反応性を向上させるためにイミニウム塩への付加反応による変換を企画した。すなわち、先にエチルエステルをカーバメートへと変換し、D 環を先に構築するとヘミアミナール **4-19** が形成される。ヘミアミナール **4-19** からの環化反応は、より求電子性が高いと予想されるイミニウム中間体 **4-20** を経由するために、C 環の構築が可能ではないかと期待した (Scheme 4-6)。

Scheme 4-6



前述のトリケトン **4-11** に対する酸または塩基性条件下でのエチルエステルの加水分解は困難であると予想できたため、基質合成を再検討し、Curtius 転位により窒素原子を導入後、トリケトン **4-22** の構築を行うことにした (Scheme 4-7)。

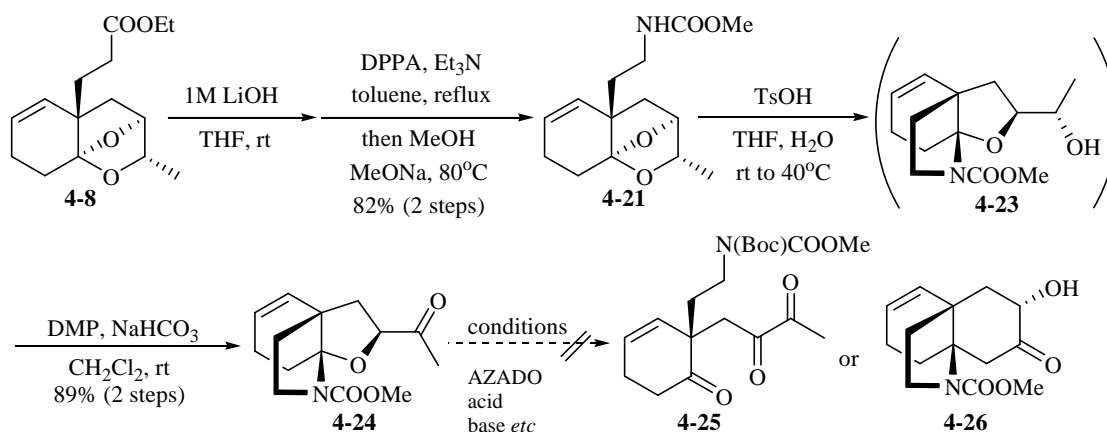
Scheme 4-7



実際の合成は次のようにして行った。まず、**4-8** のエチルエステルを LiOH を用いて加水分解した後に、DPPA を用いる Curtius 転位とメタノール処理によりメチルカーバメート **4-21** に変換した。

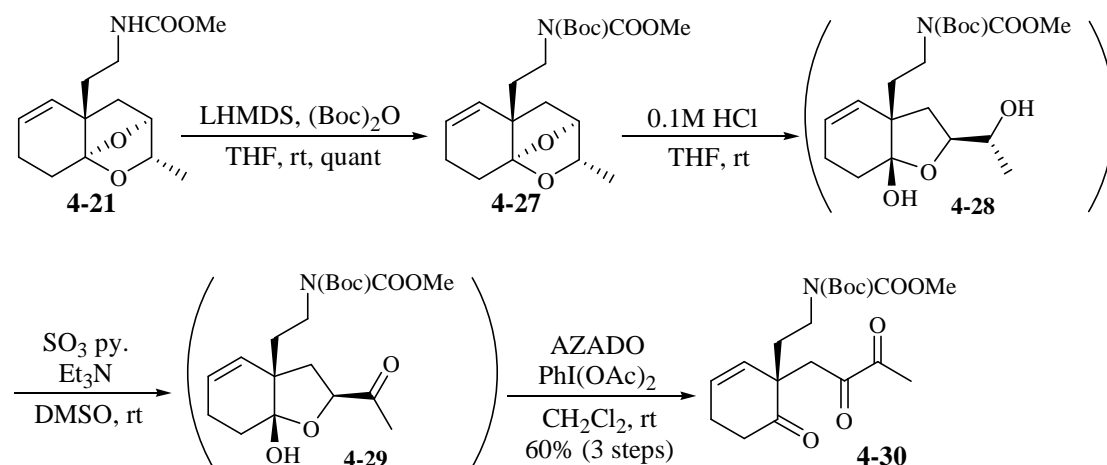
続いて酸性条件下分子内ケタールを加水分解すると、前述のエチルエステル **4-8** の場合と異なり、分子内で *N,O*-ケタール化が進行した **4-23** を得ることができた。生じた第二級水酸基を DMP で酸化し、メチルケトン **4-24** に変換した後、前述の AZADO を用いた酸化条件に付したが、予想に反し目的のトリケトン体 **4-25** は得られなかった。また、酸性および塩基性条件での分子内アルドール反応の検討も行ったが、目的物 **4-26** は全く得られなかった。これらの結果は五員環同士の *N,O*-ケタール **4-24** が非常に安定であるためと予想している (Scheme 4-8)。

Scheme 4-8



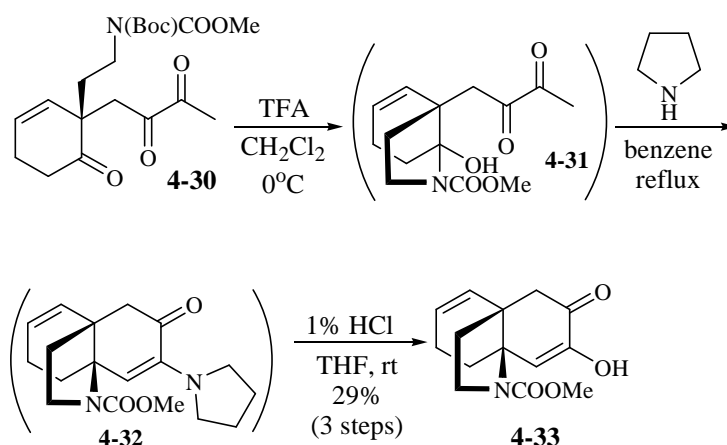
N,O-ケタールが形成されるとテトラヒドロフラン環の開環が進行しなくなることが明らかになったため、メチルカーバメートの NH に別の保護基を導入し、トリケトン形成後に脱保護することにした。カーバメート **4-21** に対し LHMDs および (Boc)₂O を用いて Boc 基を導入した後に、酸性条件下の加水分解、生じた第二級水酸基の Parikh-Doering 酸化、さらに AZADO 酸化により 5 員環のヘミケタールを開環しながら酸化し、トリケトン **4-30** を合成することに成功した (Scheme 4-9)。

Scheme 4-9



続いて、**4-30** を TFA で処理して Boc 基を選択的に除去した後、ピロリジン存在下に脱水条件に付すと、分子内 Mannich 型反応が進行したが、得られた化合物は分子内にピロリジン環を有していることが明らかになったため、希塩酸で加水分解することで三環性化合物 **4-33** の合成を達成した (Scheme 4-10).

Scheme 4-10



4-33 の構造決定は次のようにして行った (Figure 4-2). **4-33** は ^1H NMR および DEPT スペクトルにおいて、メチルカーバメートのメチル基に相当するシグナル (δ 3.66, s, δ 3.68, s, δ 3.73, s, δ 3.77, s) が四本観測され、分離不能な四種類の化合物の混合物の可能性が示唆されたが、60 °C に加温し測定したスペクトルではそれぞれのシグナルがシフトし、一本のみ (δ 3.69, brs) 観測されたことから、実際にはケトエノールが異性化した **4-33'** のほかに、それぞれの回転異性体が存在するために四本のメチルカーバメートのシグナルが観測されたと予想した. ^1H , ^{13}C NMR スペクトルおよび各種二次元 (COSY, HMQC, HMBC, NOESY) スペクトルの詳細な解析の結果, Figure 4-2A および B に示したような HMBC が観測されたことから、四つの混合物のうち主生成物の二つである **4-33** および **4-33'** がおよそ 1:1 の混合物として得られていることが分かった.

Figure 4-2A

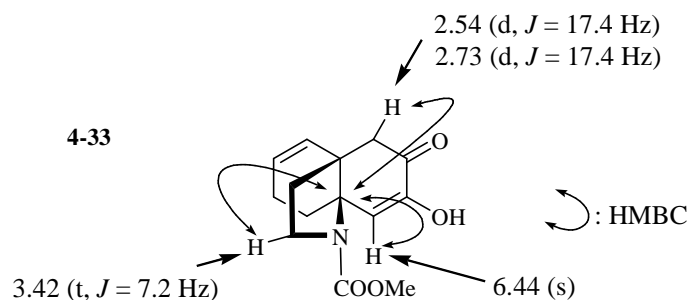
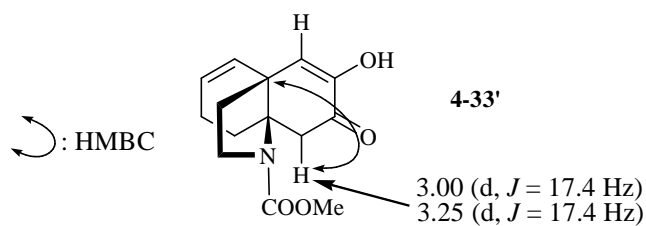
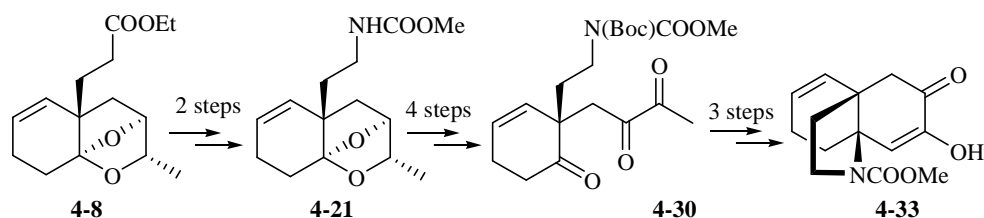


Figure 4-2B



以上述べてきたように、著者はモデル基質を用いて (-)-cepharamine [(-)-**4-1**] の BCD 環の構築法の検討を行った。α-ジケトンを用いたアルドール反応はその求電子性の高さにより予想と異なる化合物が得られたが、イミニウム中間体を経る Mannich 様の反応を用いることで問題を解決し、BCD 環に相当する三環性化合物の構築に成功した (**Scheme 4-11**)。この手法を光学活性な基質に適用し、(-)-cepharamine [(-)-**4-1**] の不斉全合成に応用することを企画した。詳細は第三節で述べる。

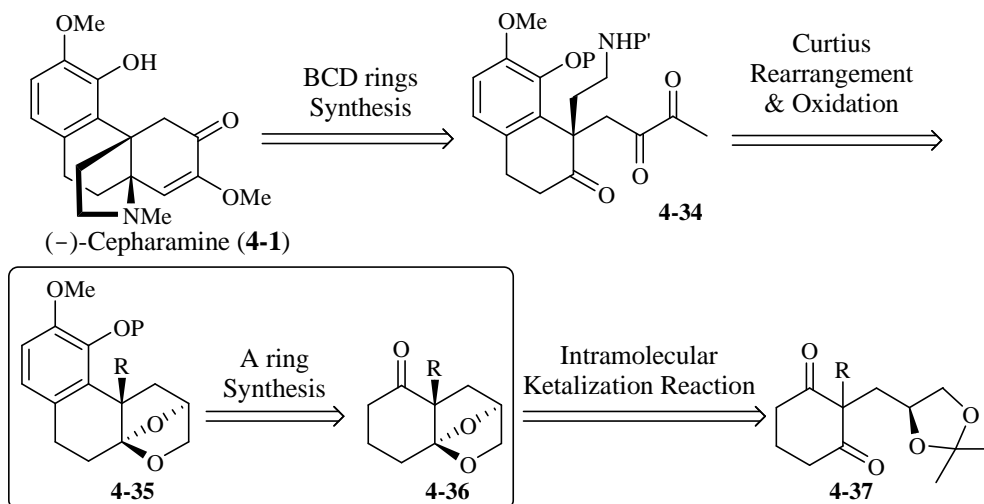
Scheme 4-11



第二節 A 環の位置選択的な構築の検討

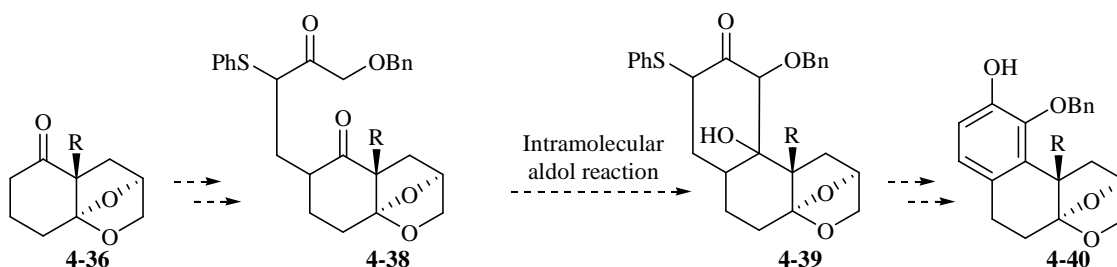
前節で述べたように、トリケトンを基質として BCD 環に相当する三環性骨格の構築が達成できたので、序論で述べた逆合成解析を基に、(-)-cepharamine (**4-1**) の A 環の位置選択的な構築の検討を開始した (Scheme 4-12).

Scheme 4-12



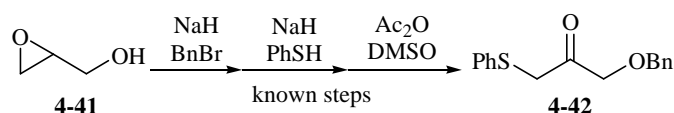
まず、序論で述べた Corey らの条件²⁶⁾を参考に A 環の構築を検討することにした。すなわち、分子内ケタール化で得られる **4-36** に対し、カルボニル基の α 位から側鎖を伸長後、分子内アルドール反応によりシクロヘキサノン環を有する **4-39** を構築し、芳香環化させることができれば、A 環を有する **4-40** が得られると期待した (Scheme 4-13).

Scheme 4-13

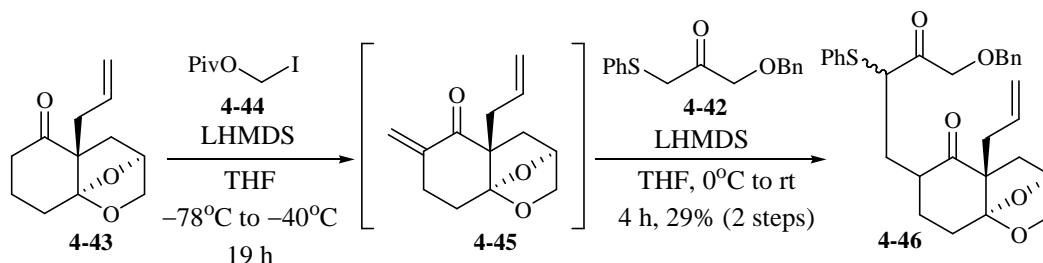


Glycidol (**4-41**) から既知の手法⁴⁵⁾により三工程で α -ベンジルオキシケトン **4-42** を調製した (Scheme 4-14). 次にケトン **4-43** に対し 2,2-dimethylpropionic acid iodomethyl ester (**4-44**)⁴⁶⁾ を用いてエキソオレフィンを含むエノン **4-45** へと変換後、**4-42** を塩基性条件下 Michael 付加することにより、分子内アルドール前駆体であるジケトン **4-46** を合成した (Scheme 4-15).

Scheme 4-14

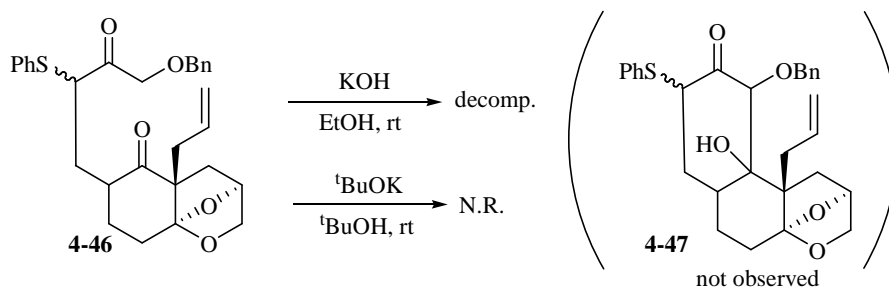


Scheme 4-15



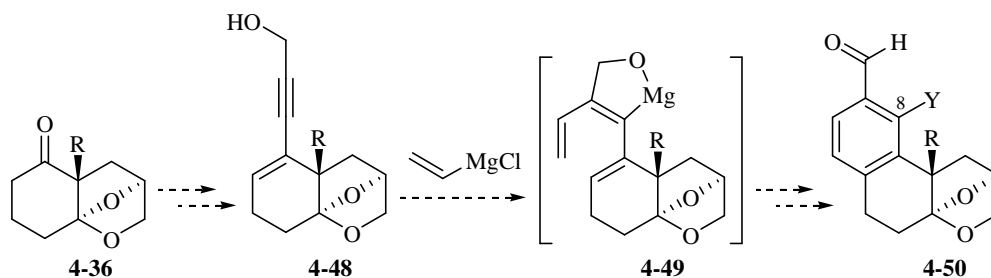
続いて、得られたジケトン **4-46** を用いて分子内アルドール反応の検討を行った。Corey らの報告で用いられていた ethanol 中 KOH を作用させる条件では、基質の分解が確認されたのみであった。系内に生成する EtOK の求核性が高いため、retro-Dieckmann 反応が進行し基質が分解した可能性を考慮し、求核性の低い ^tBuOK を用いて同様の反応を試みたが、反応は全く進行しなかった (Scheme 4-16)。

Scheme 4-16



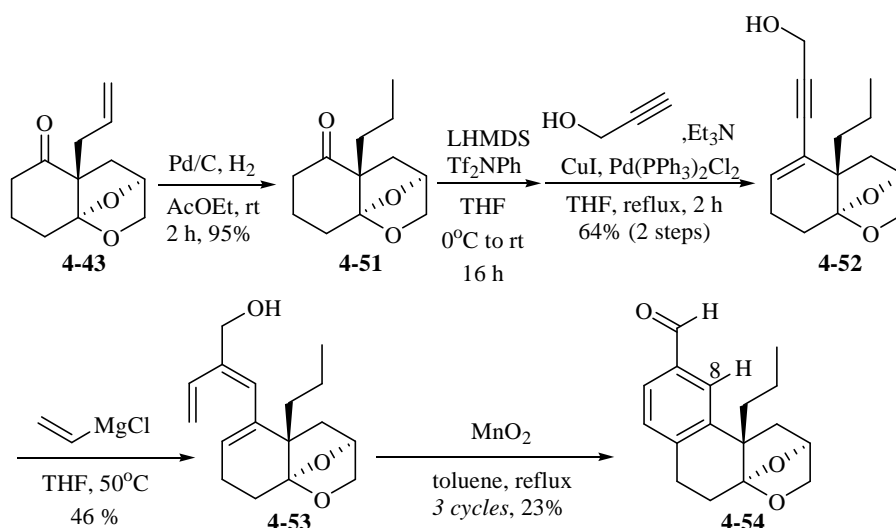
4-46 は Corey らが用いた基質と比較し、環が堅固に固定されているために、立体障害により求核剤である側鎖のベンジルオキシケトンが近づきにくくなっているものと考察した。これらの知見から分子内アルドール反応を断念し、次に Fallis らの条件²⁷⁾を検討することにした。すなわち、**4-36** からエノールトリフラートを經由してプロパルギルアルコール単位を導入した **4-48** を合成後、vinylmagnesium chloride を作用させトリエンを合成、電子環状反応と酸化を経て A 環前駆体であるベンズアルデヒド誘導体を合成するという経路である (Scheme 4-17)。Vinylmagnesium chloride を作用させたのち、ヨウ素やホウ素化合物などで後処理することで、後に水酸基に変換可能な官能基を位置選択的に導入できると期待した。

Scheme 4-17



まずモデル実験として、核間位の置換基としてプロピル基を有し、8 位が無置換のベンズアルデヒド誘導体 **4-54** の合成を検討した。 **4-43** のアリル基を接触水素化によりプロピル基へと変換後、 PhNTf_2 を用いてエノールトリフラートへと変換し、Sonogashira カップリングを用いてプロパルギルアルコールをカップリングし、エンイン化合物 **4-52** を合成した、次に **4-52** に vinylmagnesium chloride を作用させるとトリエン **4-53** を中程度の収率で得ることができた。得られたトリエン **4-53** に対し、 MnO_2 存在下加熱したところ、アリルアルコールの酸化と電子環状反応、さらに芳香環化が進行し、ベンズアルデヒド誘導体 **4-54** の生成を確認できたものの、一回の反応では目的のベンズアルデヒド **4-54** と構造未知の副生成物が分離不能の混合物として得られた。得られた副生成物は未反応の反応中間体であると考え、同条件にてさらに二回反応させたところ副生成物は消失し、目的のベンズアルデヒド誘導体 **4-54** を収率 23% で得ることができた (Scheme 4-18)。

Scheme 4-18



芳香環の構築に成功したので、次に Fallis らの例に倣って 8 位の官能基化の検討を行った (Table 4-3)。なお、核間位の置換基 R はアリル基またはプロピル基にて検討を行っている。まず、重水素化実験を行ったところ、低収率ながら重水素化された化合物 **4-56a** を重水素化率 85% で得た (Table

4-3, entry 1). 続いて、後に酸素原子に変換可能な、様々な官能基の導入を検討した. NBS を用いて臭素化したところ、目的物 **4-56b** の収率は非常に低く、また重クロロホルム中で NMR を測定した直後に、TLC で分解が確認されるほど不安定であった (Table 4-3, entry 2). 次に ZnCl_2 , trimethylsilyl chloride を用いて TMS 基の導入を検討したが、目的物は得られず、水素化体 **4-56c** が得られるのみであった (Table 4-3, entry 3). 次にホウ素化の検討を行った. Dibutylboryl triflate を用いたところ、ホウ素原子は導入されず、基質の分解が確認されたのみであった. Entry 5 に示したように、試薬として trimethyl borate を用いたところ、ホウ素原子が導入され、さらに過剰の vinylmagnesium chloride がホウ素上のメトキシ基と置換反応した化合物 **4-56d** が得られた. 各反応における目的物の収率が低い原因として、分子が高度に固定化され、かつ反応点近傍に第四級炭素を有するため、立体障害が非常に大きく、求電子剤が近づきにくくなっているためと考えられる.

Table 4-3

$\text{HO-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-R}$ (4-52 (R = propyl), 4-55 (R = allyl)) $\xrightarrow[\text{then reagent}]{\text{CH}_2=\text{CH-MgCl}}$ $\text{CH}_2=\text{CH-C(OH)=C(R)-Y}$ (4-56)

4-56a

4-56b

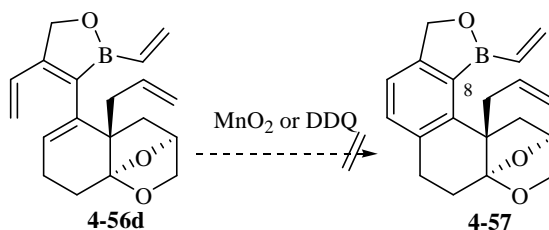
4-56c

4-56d

entry	R	Y	reagent	product	yield (%)
1	propyl	D	D_2O	4-56a	16 (D 化率 85%)
2	propyl	Br	NBS	4-56b	7
3	allyl	TMS	ZnCl_2 , TMSCl	4-56c	28
4	allyl	BR_2	Bu_2BOTf	—	decomposition
5	allyl	BR_2	B(OMe)_3	4-56d	34

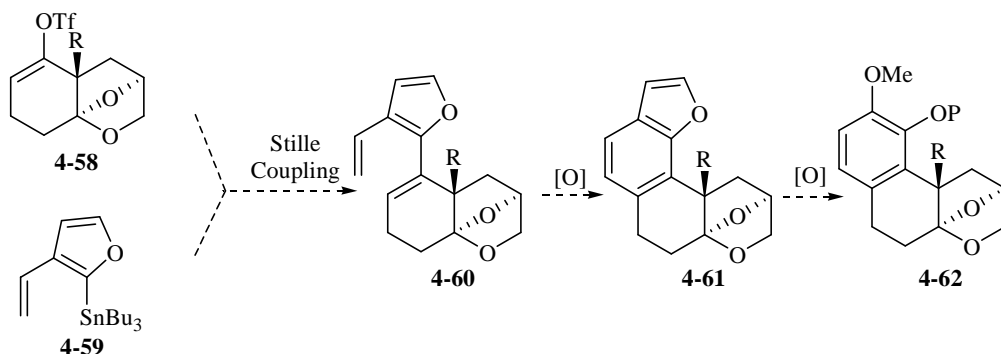
得られた **4-56d** を用いて、酸化剤存在下芳香環化反応を検討した. しかしながら、 MnO_2 を用いる条件、または DDQ を酸化剤として用いる条件いずれの場合も目的物 **4-57** を得ることはできなかった (Scheme 4-19).

Scheme 4-19



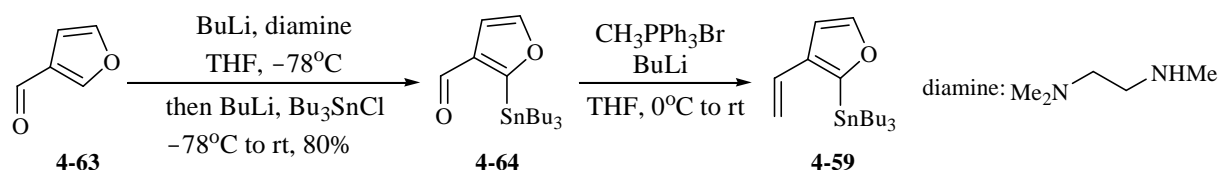
これらの結果から、8位は立体障害により後からの官能基の導入が非常に困難であると結論付け、本合成経路を断念した。8位に酸素官能基を導入するためには、予め酸素原子または後に酸素原子に変換可能な官能基を導入しておく必要がある。このような考えを基にして、著者は次のような合成経路を立案した (Scheme 4-20)。すなわち、ケトン **4-36** をエノールトリフラート **4-58** に変換後、既知化合物である 3-vinyl-2-tributylstannylfuran (**4-59**) との Stille カップリングによりビニルフラン誘導体を合成し、電子環状反応により炭素骨格を形成後、酸化することでベンゾフラン誘導体 **4-61** が得られると考えた。さらにベンゾフラン誘導体 **4-61** のフラン環部のみを酸化的に開裂することで、カテコール環上の二つの酸素原子を位置選択的に導入できると期待した。

Scheme 4-20



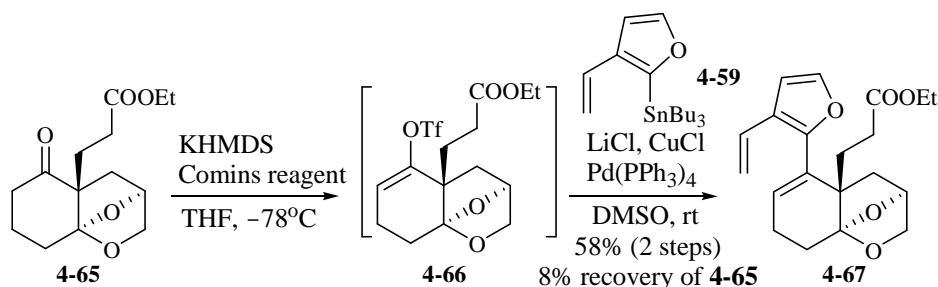
3-Formylfuran (**4-63**) から既知の手法^{47a)}により2位に選択的にトリブチルスタニル基を導入した **4-64** を合成した。続いて、ホルミル基を既知の手法^{47b)}によりオレフィンに変換した **4-59** を合成した (Scheme 4-21)。なお、この **4-59** は低沸点化合物であるため、ペンタンによる抽出操作のみ行い、次の反応に用いた。

Scheme 4-21



続いてケトン **4-65** からエノールトリフラートを調製後、先ほどの **4-59** を用いて Corey らが報告している CuCl を用いる改良 Stille カップリングの条件に付したところ²⁸⁾, ビニルフラン誘導体 **4-67** を二工程 58%の収率で得ることに成功した. また, 本反応ではエノールトリフラートの合成の際にケトン **4-65** を 8%回収している. なお, 本反応は CuCl の添加をしない場合目的物は全く生成せず, 原料の分解のみが進行することを確認している.

Scheme 4-22



得られたビニルフラン **4-67** に対し, 加熱による電子環状反応と酸化によるベンゾフラン誘導体 **4-68** への変換を検討した (Table 4-4). まず初めに前述の **4-53** の時と同様に (Scheme 4-18), 酸化剤存在下 toluene 中で加熱還流を行ったが, 目的物は全く得られなかった (Table 4-4, entry 1). 溶媒を xylene に変更し加熱還流すると基質の分解のみ確認され, また酸化剤を DDQ に変更した場合は構造未決定の複雑な混合物を与えるのみであった (Table 4-4, entries 2 and 3). 本反応では酸化剤の添加は基質の分解を促進すると考え, 酸化剤を加えずに, より高温での反応の検討を行った. 溶媒として mesitylene を用い加熱還流した場合, 痕跡量の目的物 **4-68** の生成を確認した (Table 4-4, entry 4). さらに類似反応の文献を精査したところ, 溶媒として nitrobenzene を用いると, 電子環状反応後の酸化を促進することが Leuson らによって報告されていた⁴⁸⁾ ことから, 本反応への適用を検討した. 反応温度が 160°C の場合では目的物は痕跡量しか確認できなかったが (Table 4-4, entry 5), 200°C まで昇温した結果収率 10–15%程度でベンゾフラン誘導体 **4-68** が得られることが分かった (Table 4-4, entry 6). さらに収率の改善をめざし, マイクロ波を照射しながら加熱したところ, 目的物の収率は 30%程度まで向上することが分かった (Table 4-4, entry 7). なお, マイクロ波を照射した条件でも 1,2-dichlorobenzene や diphenyl ether を溶媒として用いた場合では目的物はほとんど得られなかったことから, 本反応に nitrobenzene の使用は必須である (Table 4-4, entry 7 vs. entries 8 and 9). しかし, 目的物と原料または他の副生成物の極性が同程度であり, シリカゲルカラムクロマトグラフィーでの分離が大変困難であること, 高沸点溶媒である nitrobenzene を高希釈条件下で用いた

めに精製操作が煩雑であること、またこれ以上の収率の改善は見られなかったことから、より効率的にベンゾフラン誘導体を合成する経路を再検討することにした。

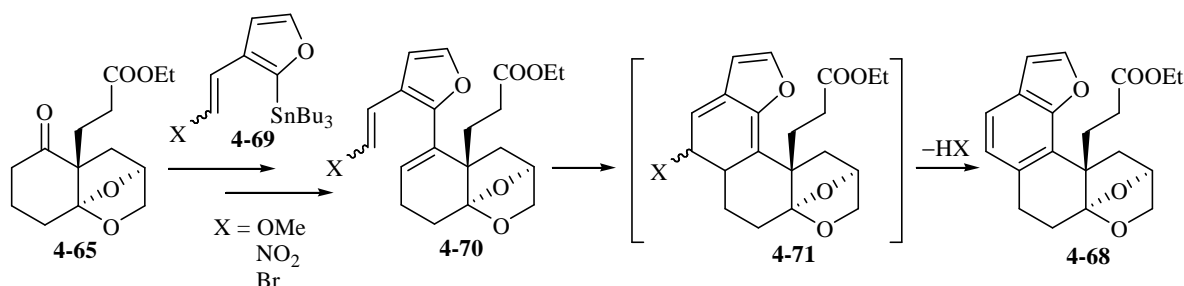
Table 4-4

entry	reagent	solvent	temp.	result
1	MnO ₂	toluene	reflux	N.R.
2	MnO ₂	xylene	reflux	decomp.
3	DDQ	toluene	reflux	complex mixture
4	none	mesitylene	reflux	4-67 + 4-68 (trace)
5	none	nitrobenzene	160 °C	4-67 + 4-68 (trace)
6	none	nitrobenzene	200 °C	4-68 (10–15%)
7	none	nitrobenzene	200 °C (MW)	4-68 (30%) + other product
8	none	1,2-dichlorobenzene	200 °C (MW)	4-67 (63%) + other product
9	none	diphenylether	200 °C (MW)	4-67 + 4-68 (trace)

N.R.:No Reaction

溶媒として nitrobenzene を用いた場合のみ反応が進行したことから、上記の反応は酸化反応が非常に遅く、加熱による基質の分解反応と競合するために低収率であると予想した。芳香環化がより進行しやすくなれば収率が改善できると期待し、ビニル基に脱離基をあらかじめ導入した **4-69** を合成し、同様に電子環状反応を検討することにした (Scheme 4-23)。

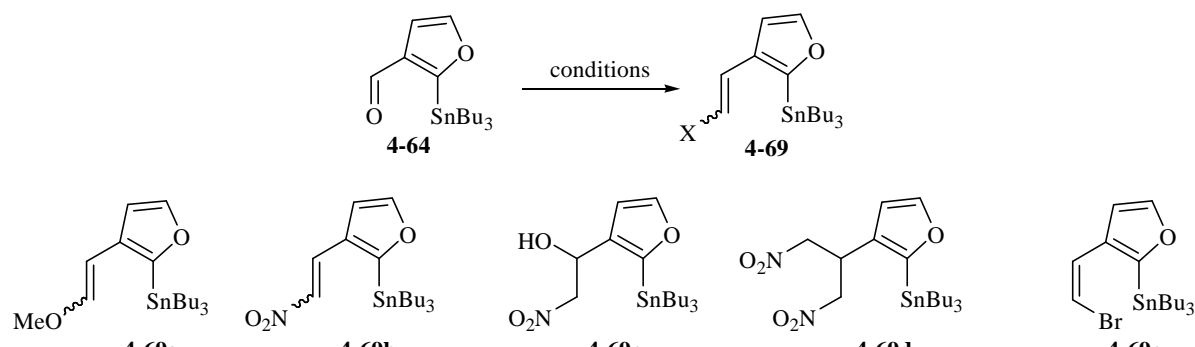
Scheme 4-23



脱離基の導入に関する検討結果を Table 4-5 に示した。ホルミルフラン誘導体 **4-64** に対し、まずメトキシ基を有する **4-69a** の合成を検討したが、目的物は得られず、生成物の分解のみが観察された (Table 4-5, entry 1)。電子供与基のメトキシ基によりフラン環の電子密度が上昇して不安定化

されているためと考え、電子求引基であるニトロ基の導入を検討した。しかし、目的の **4-69b** は得られず、アルコール体 **4-69c** と **4-69b** からさらにもう一分子の nitromethane が付加したビスニトロ体 **4-69d** が得られるのみであった (Table 4-5, entry 2)。続いてプロモオレフィン **4-69e** を構築するため、 $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{Br}(\text{Br}^-)$ を用いて Wittig オレフィン化条件に付したところ、粗生成物の ^1H NMR スペクトルにて Z 体選択的にプロモオレフィンが生成していることを確認できたため、精製せずに次の反応に用いた (Table 4-5, entry 3)。

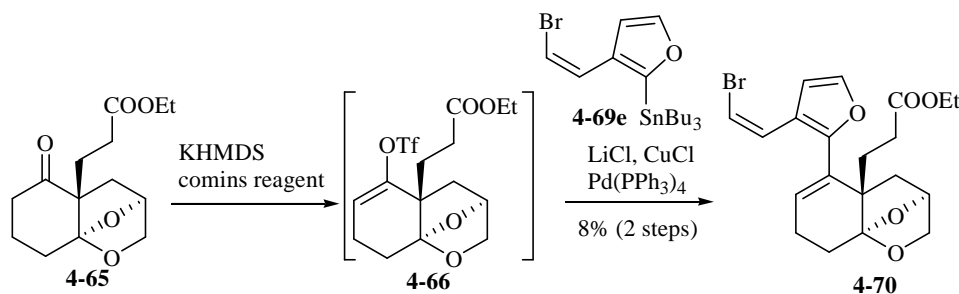
Table 4-5



entry	X	conditions	product	yield (%)
1	OMe	$\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Br}$, BuLi	4-69a	decomp.
2	NO_2	MeNO_2 , NaH	4-69c + 4-69d	7 (4-69c), 7 (4-69d)
3	Br	$\text{BrCH}_2\text{PPh}_3\text{Br}$, $^t\text{BuOK}$	4-69e	not purified

得られた **4-69e** を用いて Stille カップリングを検討した。前述の条件によりエノールトリフラートを調製後、**4-69e** を用いて反応を検討した (Scheme 4-24)。しかし、目的物 **4-70** の収率は極めて低く(8%)、この原因はネオペンチル位のエノールトリフラートは反応性が非常に低いことから、競合が予想されるプロモオレフィン **4-69e** の分解反応または重合化が進行したためと考えている。

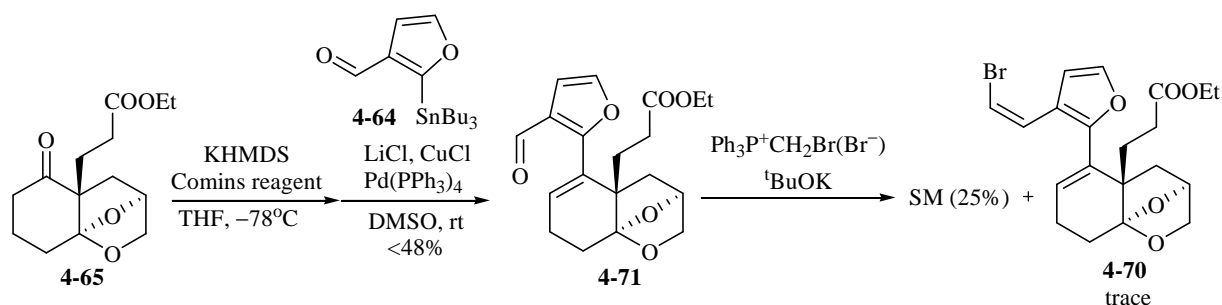
Scheme 4-24



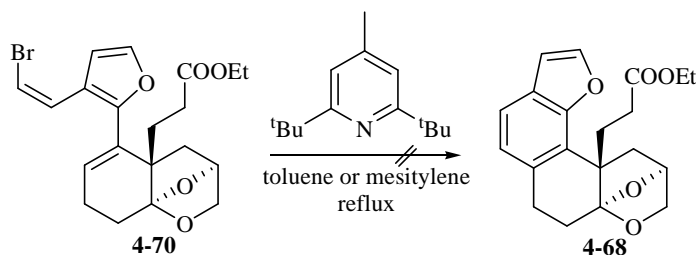
上記の検討より、ビニル基に脱離基を導入したスタニルフランは非常に不安定であり、大量合成に適していないと考え、次にホルミル基のまま Stille カップリングしたのちにプロモオレフィン **4-70**

に変換することを試みた。前述の条件によりエノールトリフラート **4-66** を調製後、ホルミルフラン **4-64** との Stille カップリングを行った (Scheme 4-25)。その結果、目的物の生成は確認できたものの、他の副生成物との分離が困難であったため、混合物のままブロモオレフィン化を行ったが、目的の **4-70** は痕跡量しか得られず、一部原料が回収される以外は原料または生成物の分解のみが観察された。また、少量得られた **4-70** から芳香環化反応を検討したが、目的のベンゾフラン体は得られなかったため、本合成経路を断念した (Scheme 4-26)。

Scheme 4-25

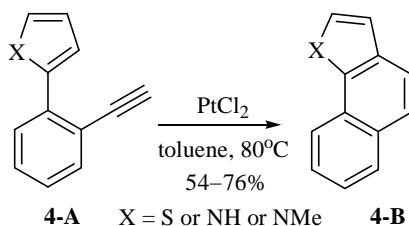


Scheme 4-26

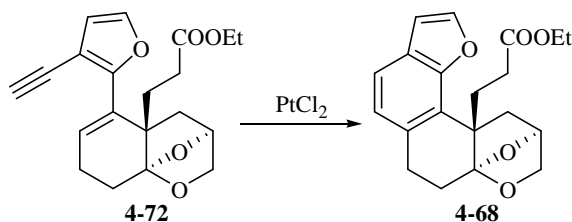


次にブロモオレフィンと酸化段階が等価である、アセチレン誘導体から芳香環化を検討することにした。Fürstner はチオフェンまたはピロール環を有するフェニルアセチレン誘導体に対し、 PtCl_2 を作用させると 6-endo-dig. の反応が進行し、ベンゾチオフェンまたはインドール誘導体を得られることを報告している^{49) a)}。この反応を参考に、フラニルアセチレン **4-72** を合成、同様の条件によりベンゾフラン誘導体 **4-68** が得られることを期待した (Scheme 4-27)。

a)

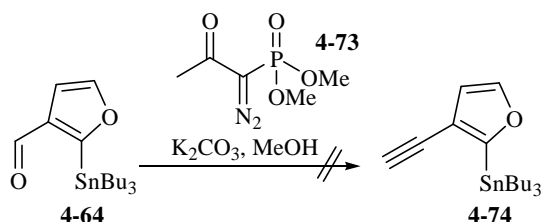


Scheme 4-27

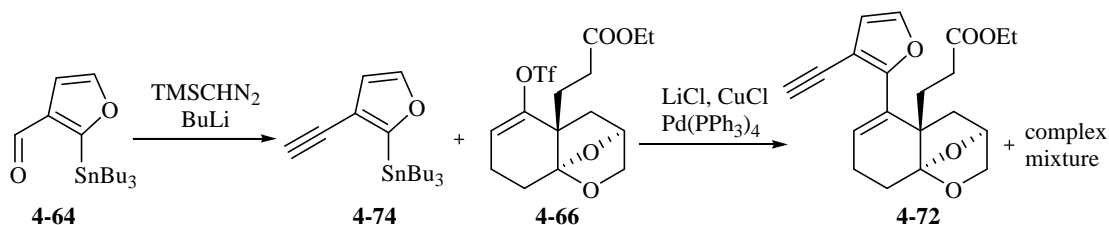


4-64 に対し、Ohira 試薬 **4-73**⁵⁰⁾ を用いた Seyferth-Gilbert 増炭反応の条件を検討したが、目的の **4-74** は得られなかった (Scheme 4-28). しかし、TMS ジアゾメタンを用いた Peterson 反応⁵¹⁾ を検討したところ、フラニルアセチレン **4-74** が合成できたことを ¹H NMR スペクトルにて確認した. なお、**4-74** も低沸点の化合物であったため、精製せずに次の反応に用いた. 得られた **4-74** をエノールトリフラート **4-66** と Stille カップリングの条件に付したところ、分離不可能の混合物として **4-72** と構造未知の副生成物が得られた (Scheme 4-29). 混合物のまま PtCl₂ を作用させたところ、ベンゾフラン誘導体 **4-68** が生成していることを ¹H NMR スペクトルにて確認できたものの、副生成物も同様に得られ、やはり分離が困難であった (Scheme 4-30). Stille カップリングの条件において、銅塩を用いているため Sonogashira カップリング反応が競合し、複雑な混合物となったものと予想している.

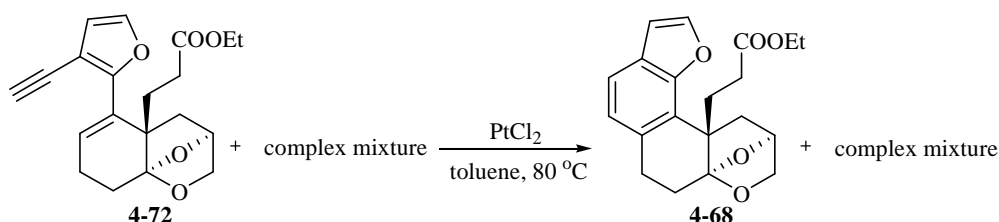
Scheme 4-28



Scheme 4-29



Scheme 4-30



ビニルフランのビニル基に対する脱離基の導入や、アセチレンからの芳香環化は収率や精製の面で問題があることが分かった。次に、ビニルフラン **4-67** のビニル基を選択的に酸化して酸化段階を上げ、その後酸触媒による芳香環化反応を検討することにした (Scheme 4-31)。

Scheme 4-31

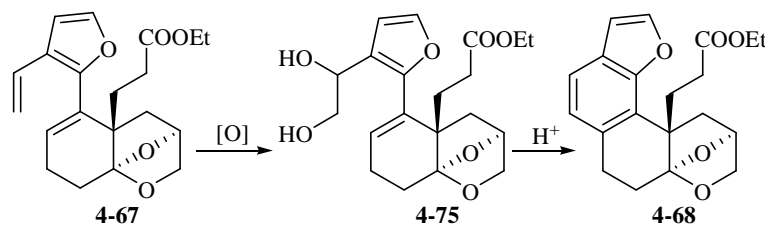
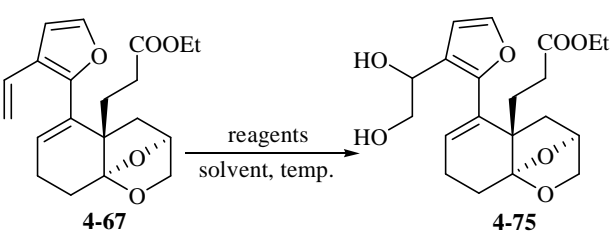


Table 4-6

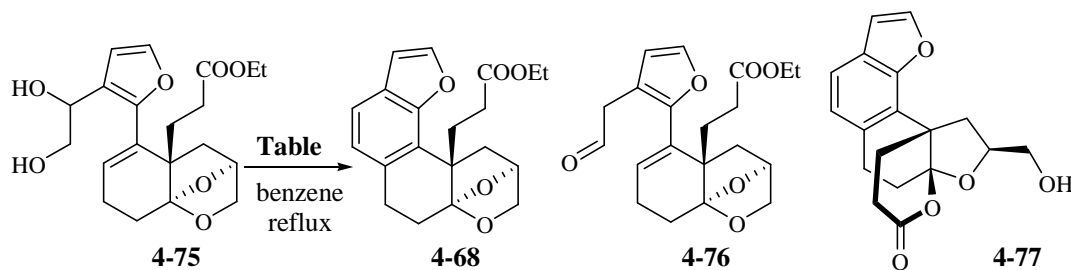
					
entry	reagents	solvent	temp. (°C)	yield (%)	d.r.
1		THF-H ₂ O		59	1:1
2	OsO ₄ , NMO	-----	0	79	1:1
3			rt	69	1:1
4	AD-mix-α, MeSO ₂ NH ₂	^t BuOH-H ₂ O	-----	78	1:0
5	AD-mix-β, MeSO ₂ NH ₂		0	89	0:1
6	AD-mix-β			94	0:1

まずビニル基選択的な酸化反応の検討を行った。OsO₄を触媒量、NMOを再酸化剤としてTHF-水混合溶媒中反応を行ったところ、ジオール **4-75** を収率 59% で、ジアステレオ比 1:1 の混合物として得た (Table 4-6, entry 1)。溶媒を *tert*-butyl alcohol-水に変更したところ、収率が 79% まで向上した (Table 4-6, entry 2) が、温度を室温まで上昇させた場合 0°C の時と比べ収率の低下が観察された (Table 4-6, entry 3)。この原因はフラン環や三置換オレフィンが酸化され分解しているためと考え、配位子の立体障害を利用し一置換オレフィンの選択的な酸化を行うことを目的として、市販されている AD-mix-α または β を用いてジヒドロキシ化の検討を行った (Table 4-6, entries 4 and 5)。特に、AD-mix-β を用いた場合に収率の改善が見られたが (Table 4-6, entry 5)、生成物であるジオールと methanesulfonamide との分離が困難であることがわかった。さらなる検討の結果、methanesulfonamide を添加せず AD-mix-β のみで反応を行うことにより収率 94% で目的のジオール体が得ら

れることが分かった。なお、AD-mix- α および β を用いてそれぞれ立体選択的に得られるジオールの絶対配置は決定していないが、 ^1H NMR スペクトルにおいて、 OsO_4 で得られる二つのジアステレオマーのそれぞれに一致することを確認している。

得られたジオール **4-75** に対し、酸性条件下ベンゾフラン環の構築について検討を行った。触媒量の CSA 存在下 benzene 中、30 分加熱還流したところ、目的物は痕跡量のみ得られ、また反応中間体であると考えられるアルデヒド **4-76** が収率 27% で得られた (Table 4-7, entry 1)。反応時間を 1 時間に延長したところ、**4-68** の収率が 37% まで向上した (Table 4-7, entry 2)。しかし、それ以上反応時間を延長したところ **4-68** の収率は低下し、ジオール **4-75** から脱水した水による加水分解と分子内ケタールの交換が進行したラクトン **4-77** が得られることが分かった (Table 4-7, entry 3)。加水分解を抑制するために弱酸である PPTS を用いて同反応を検討したが、目的物はほとんど得られず、複雑な混合物を得るにとどまった (Table 4-7, entry 4)。また、0.06 M で本反応を行うと二量体 **4-78** (Figure 4-3) が痕跡量確認されたことから、本反応では 0.02 M 以下の高希釈条件が必須である (Table 4-7, entry 5)。

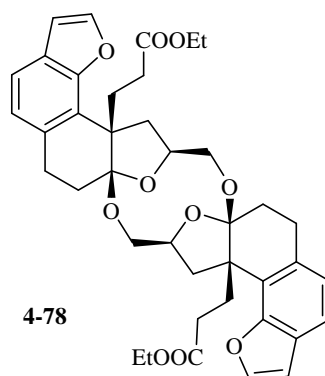
Table 4-7



entry	reagent	concentration (M)	time (h)	yield (%)		
				4-68	4-76	4-77
1	CSA	0.02	0.5	trace	27	ND
2	CSA	0.02	1	37%	ND	ND
3	CSA	0.02	3.5	16	ND	52
4	PPTS	0.08	4	trace	ND	ND
5 ^{a)}	CSA	0.06	1	trace	ND	30

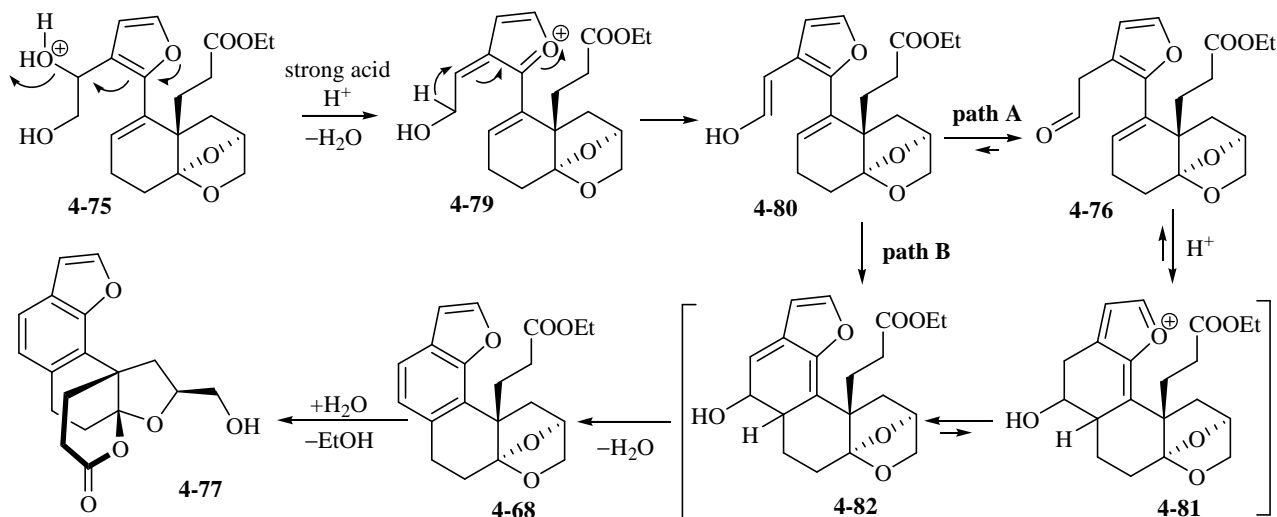
a) Trace amount of dimer **4-78** was detected.

Figure 4-3



アルデヒド **4-76** およびラクトン **4-77** が生成することを考慮し反応機構は以下のように考えた (Scheme 4-32). まず, フランの α 位に位置する水酸基にプロトン化した後, フラン環の酸素原子からの電子供与により脱水反応が進行し, カチオン **4-79** が生じる. ベンゾフラン **4-68** の生成には, フラン環が芳香族性を回復するように水酸基の α 位の水素原子が脱離し, エノール **4-80** を経由してアルデヒド **4-76** が生成し, プロトン化により活性化されたアルデヒドのカルボニル基に対して, 再びフラン環の酸素からの電子供与により 6 員環が形成されたカチオン中間体 **4-81** を経由して脱プロトン化と脱水により芳香環化が進行する **path A** が考えられる. しかし, エノールから電子環状反応により 6 員環が形成され, 脱水反応により **4-82** が得られる **path B** の可能性も否定できない. なお, どちらの経路でも一分子の **4-75** から二分子の水が生成するため, ケタールの一部が加水分解を受け, 副生成物であるラクトン体 **4-77** が得られたものと考察した.

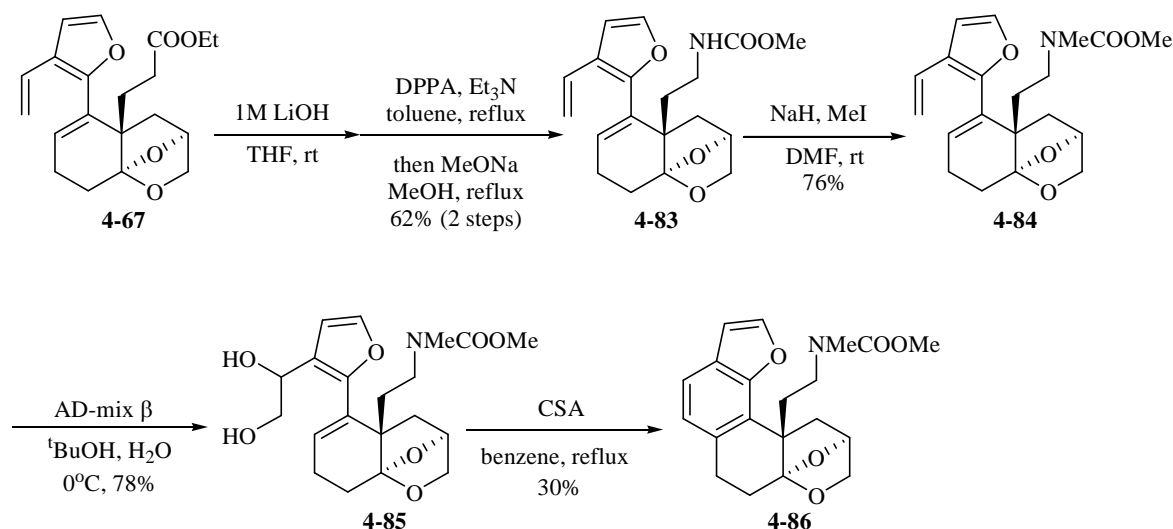
Scheme 4-32



酸性条件下エチルエステルの加水分解により収率が低下することを防ぐために, **4-67** のエチルエステルを先にメチルカーバメートへと変換したのちに, 酸触媒によるジオールからの芳香環化反応を検討することにした (Scheme 4-33). **4-67** のエチルエステルを塩基性条件下加水分解した後に,

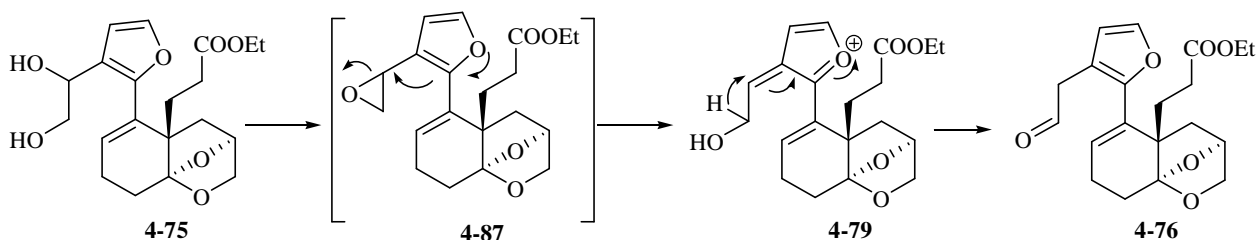
DPPA を用いて Curtius 転位の条件に付し、メチルカーバメート **4-83** を二工程収率 62% で得た。メチルカーバメートをさらに *N*-メチル化し **4-84** にしたのち、ビニル基を選択的にジヒドロキシル化して **4-85** を得た。得られた **4-85** に対し、前述の最適化条件である CSA 存在下 benzene 中加熱還流条件に付したところ、ベンゾフラン **4-86** は得られたがその収率は 30% と予想に反し低かった。構造未知の副生成物の存在が確認されたことから、エチルエステルだけではなく、分子内ケタールやフラン環など、他の官能基が酸性条件により分解していると予想している。収率の改善が認められなかったため、本経路を断念し、ジオール **4-75** からの変換をさらに精査することにした。

Scheme 4-33



ジオール **4-75** は分子内にケタール、エチルエステル、フラン環と酸性条件に弱い官能基を複数有している。本反応の収率を向上させるためには、初めの脱水反応をより温和な条件で行い、副反応である加水分解反応をできるかぎり抑制することが必要であると考えた。そこでジオール **4-75** からエポキシド **4-87** への変換を試みることにした (**Scheme 4-34**)。電子豊富なフラン環に隣接しているエポキシドは非常に不安定であると予想され、ジオール **4-75** を基質として用いた時と比較して、より温和な条件でアルデヒドへの変換が可能であり、また芳香環化の際、生じる水分子を一分子にすることができ、副反応を抑えることが可能であると期待した。

Scheme 4-34



エポキシド **4-87** の合成は、ジオールの第一級水酸基を選択的にトシル化した **4-88** に対し、NaH と処理することで行った。TLC 上では完全に分解しているように見られたが、分液操作のみを行った粗生成物では、ジオール **4-75** や原料のトシル体 **4-88** のどちらのスペクトルとも一致しない新しい ^1H NMR スペクトルを観測することができた (Figure 4-4)。エポキシド **4-87** は酸に非常に不安定であることが予想され、生成後 TLC 上で分解していると結論付けた。このことから、**4-87** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分解することを予想し、これ以上の精製を行わずに以降の検討に用いることにした。

Scheme 4-35

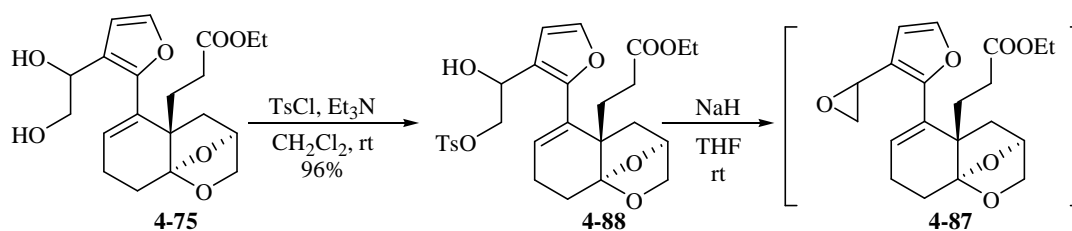
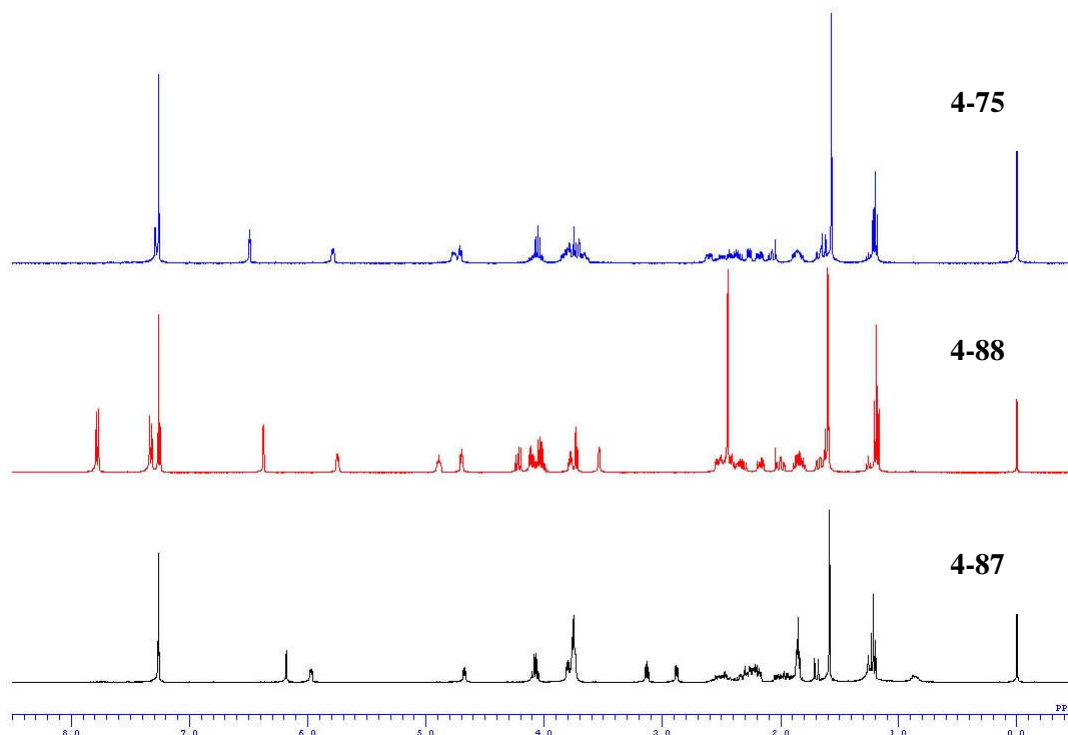


Figure 4-4

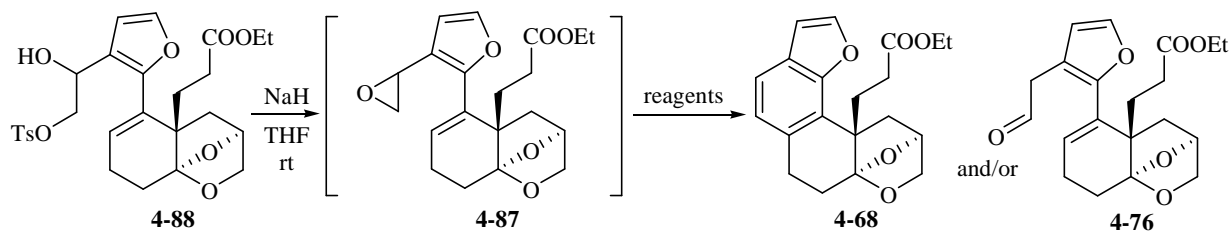


続いて、エポキシド **4-87** の芳香環化の検討を行った (Table 4-8)。エポキシド **4-87** を、 -78°C にて $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ と反応させたところ、原料の分解のみが確認された (Table 4-8, entry 1)。次に、 0°C で methanesulfonic acid を作用させたところ、ベンゾフラン **4-68** が 5%、ラクトン **4-77** が 6% 得られた (Table 4-8, entry 2)。ジオール **4-75** からの芳香環下での最適条件である CSA 触媒存在下 benzene 中

加熱還流を行ったが、**4-68**, **4-76**, および **4-77** が少量ずつ得られるのみであった (Table 4-8, entry 3).

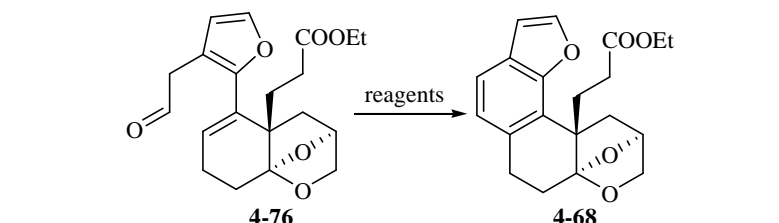
しかし、酸触媒を加えずに toluene 中加熱還流したところ、アルデヒド **4-76** が中程度の収率で得られることが分かった (Table 4-8, entry 4). このことはジオール **4-75** からの芳香環化の際と比較し、より温和な条件でアルデヒド **4-76** まで変換できたことを示している.

Table 4-8



entry	reagent	temp.	yield (%)		
			4-68	4-76	4-77
1	BF ₃ ·OEt ₂ , CH ₂ Cl ₂	−78°C	decomposition		
2	MeSO ₃ H, CH ₂ Cl ₂	0°C	5	ND	6
3	CSA, benzene	reflux	7	7	8
4	toluene	reflux	0	40	ND

Table 4-9



entry	reagent	temp.	yield (%)
1	BF ₃ ·OEt ₂ , CH ₂ Cl ₂	−78°C	decomposition
2	MgSO ₄ , toluene	reflux	complex mixture
3	SiO ₂ , toluene	rt	N.R.
4	PPTS, toluene	reflux	40

得られたアルデヒド **4-76** を用いて芳香環化の検討を行った. アルデヒド **4-76** に対し, −78°C にて BF₃·OEt₂ を作用させたが, 目的物は得られず, 原料の分解のみが確認された (Table 4-9, entry 1). 続いて, Lewis 酸かつ脱水反応を促進する目的で MgSO₄ を加え, toluene 中加熱還流したが, 複雑な混合物を与えるのみであった (Table 4-9, entry 2). また, Brønsted 酸としてシリカゲルを用い, 室温で反応させたが反応は全く進行しなかった (Table 4-9, entry 3). しかし, PPTS 存在下 toluene 中加熱還流することにより収率 40% でベンゾフラン誘導体 **4-68** を得ることに成功した (Table 4-9, entry

4). ジオール **4-75** からでは PPTS のような弱酸では環化反応は進行しなかったが、アルデヒド **4-76** からは環化反応が進行することが分かった。

アルデヒド **4-76** の精製段階での収率低下を防ぐことを目的とし、トシルエステル **4-88** からの環化・芳香化を連続的に進行させる条件検討を行った (Scheme 4-36)。トシルエステル **4-88** に対し、NaH を作用させてエポキシド **4-87** を調製後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでの精製を行わずに粗生成物のまま toluene 中加熱還流を行い、TLC にてエポキシドの消失を確認後、PPTS を加えさらに加熱還流を行った。その結果、二工程収率 47% で目的のベンゾフラン **4-68** の構築を達成することができた。

Scheme 4-36

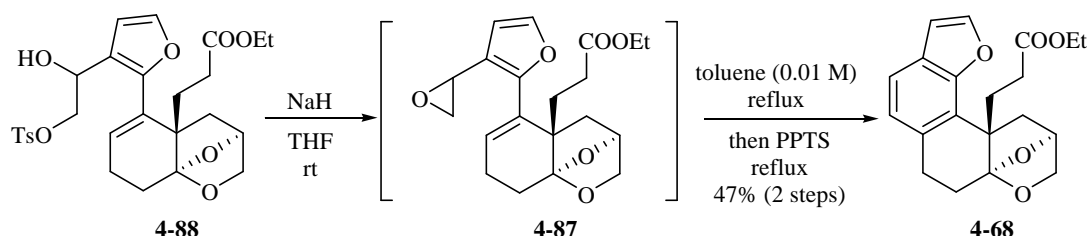


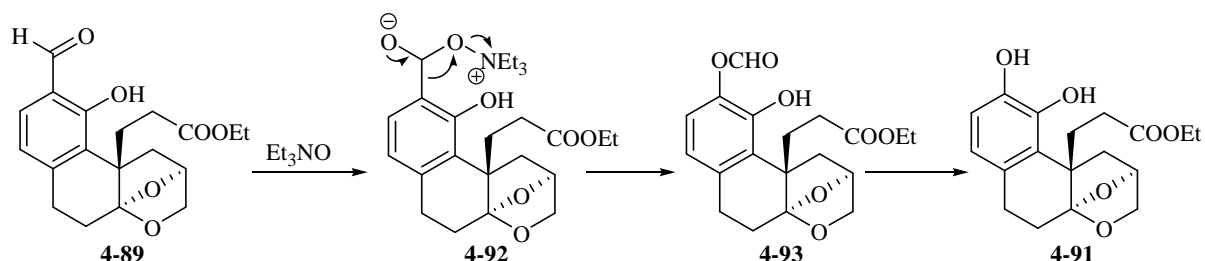
Table 4-10

entry	reagents	temp. (°C)	yield (%)		
			4-89	4-90	4-91
1	PPh ₃ , EtOH	rt	66	<10	0
2	Me ₂ S, EtOH, K ₂ CO ₃	50	59	trace	0
3	Et ₃ N	-78	36	0	22

上記のように鍵中間体であるベンゾフラン **4-68** の構築を達成することができたので、**4-68** を用いて cepharamine の A 環に相当する骨格の構築に着手した。まず、ベンゾフラン **4-68** のオゾン分解後の還元剤の検討を行った (Table 4-10)。オゾン分解後、ホルミルエステル **4-90** が加エタノール分解されたサリチルアルデヒド誘導体 **4-89** を得るために、還元剤と ethanol を加えて反応を検討したが、予想に反しホルミルエステル **4-90** も一部得られた (Table 4-10, entries 1 and 2)。また、還元剤として triethylamine を用いた場合、ホルミルエステル **4-90** は得られなかったが、目的物であるサリチルアルデヒド体 **4-89** の収率は低く、またカテコール体 **4-91** が収率 22% で得られた (Table 4-10,

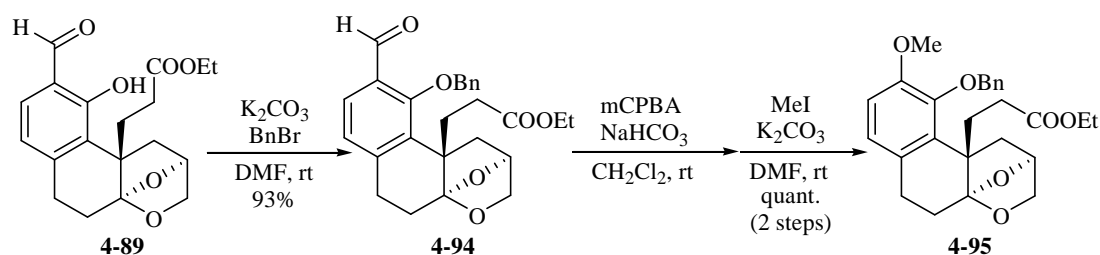
entry 3). **4-91** は triethylamine を用いた場合のみ得られることから、オゾニドを還元した際に生じる triethylamine *N*-oxide が Dakin 酸化様に **4-89** のホルミル基を酸化したのではないかと考えているが、詳細は不明である (Scheme 4-37).

Scheme 4-37



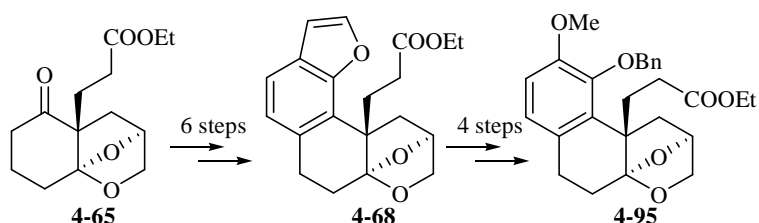
続いて、得られたサリチルアルデヒド誘導体 **4-89** のフェノール性水酸基を benzyl bromide を用いてベンジルエーテル **4-94** に変換した。さらに、**4-94** に対し mCPBA を用いて Dakin 酸化を行い、得られたフェノール性水酸基をメチル化して cepharamine の A 環と同じ構造を有する **4-95** の合成を達成した (Scheme 4-38).

Scheme 4-38



以上述べてきたように、ケトン **4-65** から A 環を有する **4-68** の合成を検討した。A 環に相当するカテコール骨格を位置選択的に導入し、また区別してエーテル化することは非常に困難を極めたが、その解決策としてベンゾフラン誘導体を鍵中間体として設定し、フラン環部のみを酸化的に開裂することにより A 環に相当するカテコール誘導体 **4-95** の合成に成功した (Scheme 4-39). **4-95** から (-)-cepharamine の全合成へ向けての検討は次節にて述べる。

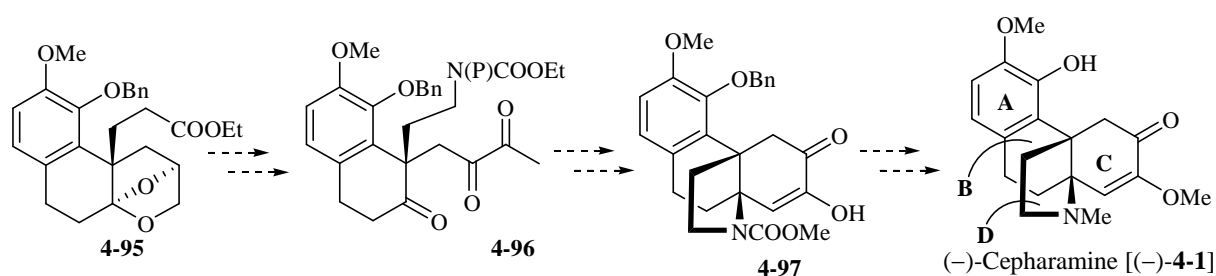
Scheme 4-39



第三節 (-)-Cepharamine の不斉全合成研究

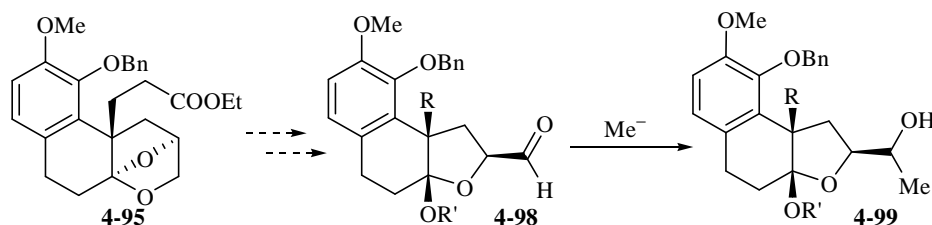
これまで述べてきたように、第四章第一節で BCD 環の構築法を確立し、第二節で A 環の構築法を確立することができたので、次にこれらを組み合わせた (-)-cepharamine [(-)-**4-1**] の不斉全合成を検討した。全合成研究に当たっては、**4-95** からトリケトン **4-96** を合成し、第一節で確立した方法により BCD 環を構築後、*N*-メチル化と脱ベンジル化を行えば (-)-cepharamine [(-)-**4-1**] の不斉全合成が達成可能であると考えた (Scheme 4-40)。

Scheme 4-40



トリケトン **4-96** を合成するためには **4-95** から一炭素増炭する必要がある。一炭素増炭は、分子内ケタールを加溶媒分解した後に生じる第一級水酸基をホルミル基へと酸化したアルデヒド **4-98** に対しメチルアニオン単位を付加させることにより可能であると考えた (Scheme 4-41)。

Scheme 4-41



実際の検討は以下のように行った (Scheme 4-42)。まず、**4-95** を酸触媒存在下に無水 ethanol 中反応させてエチルケタール **4-100** に変換した。続いて生じた第一級水酸基を Swern 酸化に付しアルデヒド **4-101** に変換後、精製せずに MeMgBr との反応させたところ、過剰量の MeMgBr を追加したにもかかわらず反応が完結せず、**4-102** が **4-101** との混合物として得られた。なお、この比は $^1\text{H NMR}$ スペクトルにおいて、ホルミル基のプロトン [δ 9.55 (d, $J = 2.4$ Hz)] とベンジル基のベンジル位のプロトン [δ 5.31–5.43 (m)] の積分値の比より、**4-101** と **4-102** が 1:5 の比で得られた。ホルミル基の α 位に存在している酸素原子のために、 α 位水素原子の酸性度が高くなり、 MeMgBr が塩基として作用してアルデヒドの一部がマグネシウムエノラートに変換されたために MeMgBr と反応しなかつ

たと予想している (Figure 4-5). そこで、同じ条件でもう一度反応を行った後、生じた第二級水酸基を Parikh-Doering 酸化することでメチルケトン **4-103** を四工程収率 37%で単一のジアステレオマーとして得た. 続いて、**4-103** のエチルエステルを加水分解した後、Curtius 転位反応と生成するイソシアネートに対する銅塩を用いた温和な条件⁵²⁾でのメチルカーバメートへの変換を試みたが、予想に反し目的物は痕跡量しか得ることはできなかった (Scheme 4-42). 得られた **4-104** はメチルケトンの α 位が異性化していたが、 ^1H NMR スペクトルにおいてそれぞれのシグナルが類似していたため、そのジアステレオ比を求めるのは困難であった.

Scheme 4-42

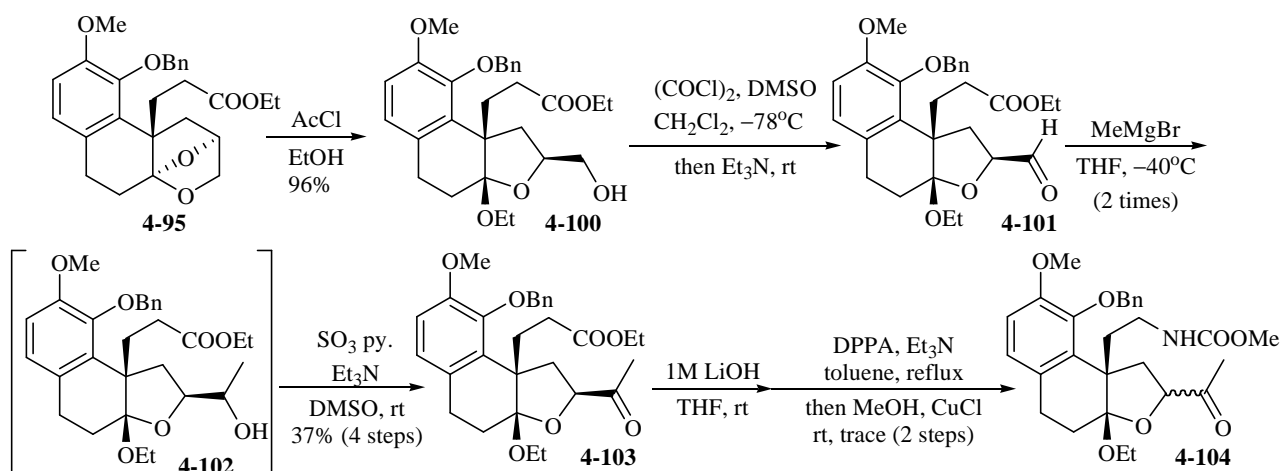
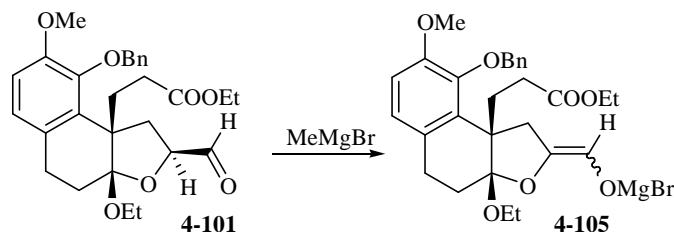
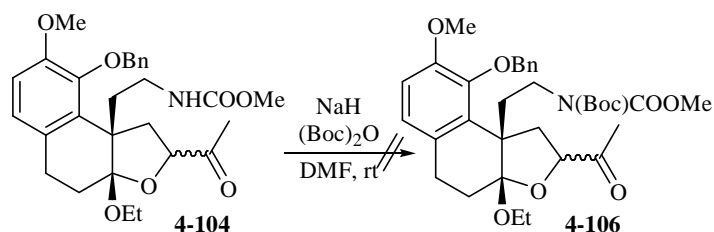


Figure 4-5



また、少量得られた **4-104** から、ビスカーバメート **4-106** への変換を行うため、塩基として NaH を用いて (Boc)₂O との反応を試みたが、目的物は全く得られなかった (Scheme 4-43). これらの知見よりこの合成経路を断念し、別経路でのトリケトンの合成を検討することにした.

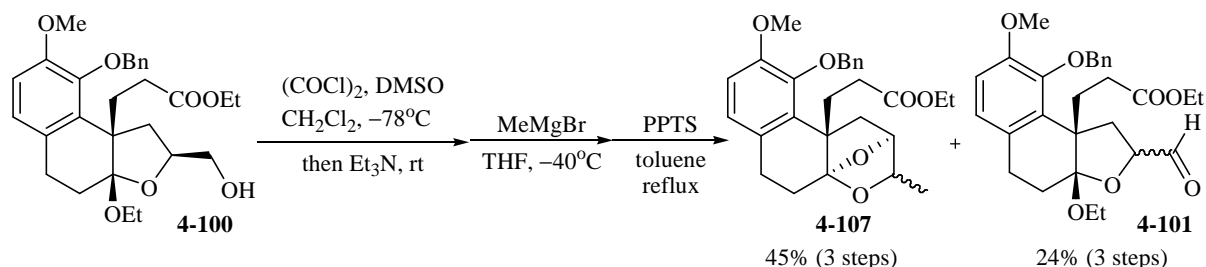
Scheme 4-43



次に、**4-100** から一炭素増炭後、第一節で述べた (Scheme 4-2) モデル基質のような分子内ケター

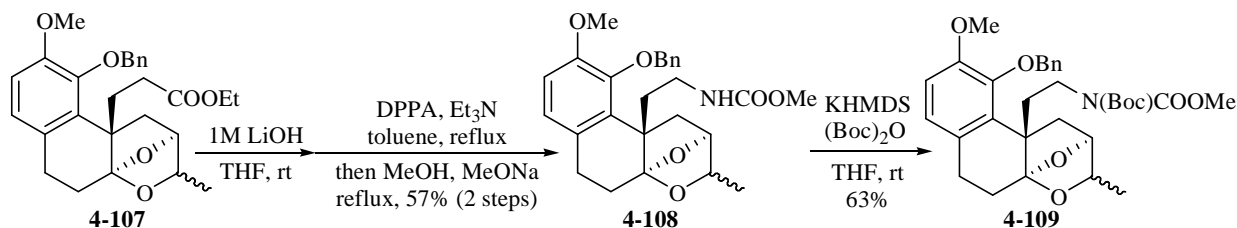
ルへの変換を検討した (Scheme 4-44). **4-100** に対し Swern 酸化を行った後に MeMgBr を作用させたところ、反応は完結せず第二級アルコールとアルデヒドの混合物が得られたが、混合物のまま触媒量の PPTS 存在下に toluene 中加熱還流したところ、分子内ケタール化が進行した **4-107** を三工程収率 45% で得た. **4-107** は [δ 4.38 (0.6H, dd, $J = 5.2, 3.2$ Hz)] と [δ 4.59 (0.4H, dd, $J = 4.8, 3.6$ Hz)] の積分値より、6:4 のジアステレオマー混合物であると判断した. また、本反応では **4-107** と未反応のアルデヒド **4-101** とのシリカゲルカラムクロマトグラフィーでの分離が非常に困難であり、 ^1H NMR スペクトルでの積分値で生成比および収率を計算し、アルデヒド **4-101** が 24% 回収されたことを確認した.

Scheme 4-44

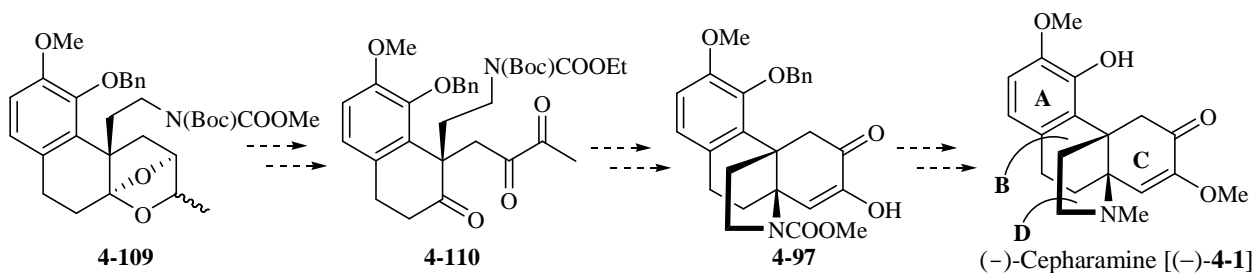


得られた **4-107** に対し、エチルエステルを塩基性条件下での加水分解後、DPPA を用いる Curtius 転位反応の条件に付すことによりメチルカーバメート **4-108** を二工程収率 57% で得た. **4-108** に対し塩基として KHMDS を作用させ、窒素原子上に Boc 基を導入し、ビスカーバメート **4-109** を収率 63% で得た (Scheme 4-45). 今後は第一節の方法に倣い、トリケトン合成後、BCD 環を構築し (-)-cepharamine [(-)-**4-1**] の不斉全合成を達成したいと考えている (Scheme 4-46).

Scheme 4-45



Scheme 4-46

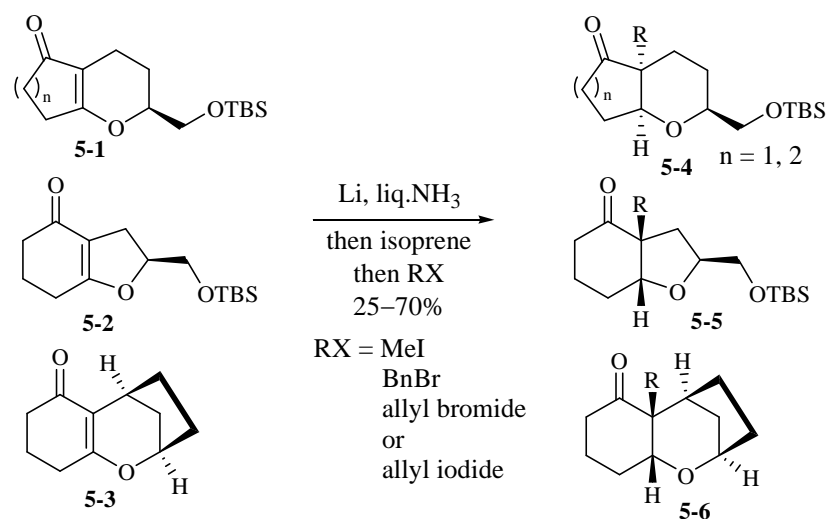


結論

著者は核間位不斉第四級炭素構築法の開発とそれを用いた天然物の不斉全合成について研究を行った。

まず、多環性 β -アルコキシエノンを経験とした Birch 還元-アルキル化反応により、カルボニル基の α 位に不斉第四級炭素を有するケトンを経験のジアステレオマーとして得る手法を確立した (Scheme 5-1). 本反応は、基質の環サイズに応じて置換基の相対立体配置が変化することがわかり、それらの立体選択性発現機構については、反応中間体における β 位酸素-炭素結合の反結合性軌道とエノラートの π 軌道との相互作用により制御されるという一貫した説明が可能である。 β 位に酸素原子を有する多環性エノンに対するジアステレオ選択的な還元的アルキル化反応はこれまでに報告例が無い。さらに、本法を利用してトリコテセン骨格の合成に成功し、多環性生理活性化合物の不斉全合成への適用が可能であることを示すことができた。しかし、検討の結果、本反応はアルキル化剤として methyl iodide, benzyl bromide, allyl bromide などを用いることが可能であるが、ethyl iodide や isopropyl iodide, methoxymethyl chloride などを用いた場合、目的物は得られず、導入可能な官能基に制限があることもわかった。

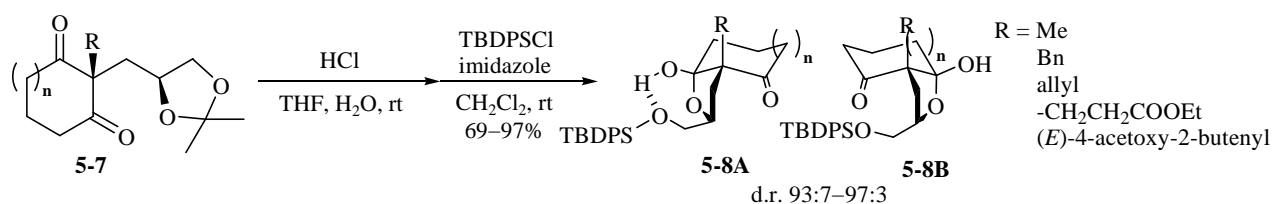
Scheme 5-1



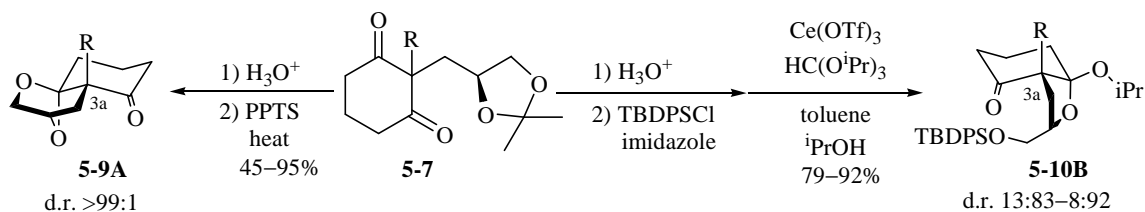
次に、より広範な核間位置置換基に適用可能な不斉第四級炭素構築法の確立を目指し、ジアステレオ選択的なケタール化を利用した非対称化反応を検討した。対称なジケトン **5-7** に対しジオールの保護基の除去と第一級水酸基のシリル化を行うと、**5-8A** が高選択的に得られた。選択性発現の理由は、**5-8A** が熱力学的に有利な *cis* 縮環の oxabicyclo[4.3.0] 骨格を有し、またヘミケタール水酸基と

側鎖酸素原子との間での水素結合の形成により熱力学的に安定であるためである (Scheme 5-2). 本反応はアルキル基だけでなくオレフィンやエステルなどを含む, 様々な核間位置換基を有する基質に対し適用可能であり, 高ジアステレオ選択性に **5-8A** を得た. また, 分子内ケタール化条件とイソプロピルケタールに変換する条件を使い分けることにより, 二つのカルボニル基どちらかを相補的に保護し, **5-9A** および **5-10B** をそれぞれ高選択的に得る手法を確立した. すなわち, 共通のケトン基を基質とし, 核間位 (3a 位) に任意の立体化学を制御して構築する手法を確立した (Scheme 5-3).

Scheme 5-2

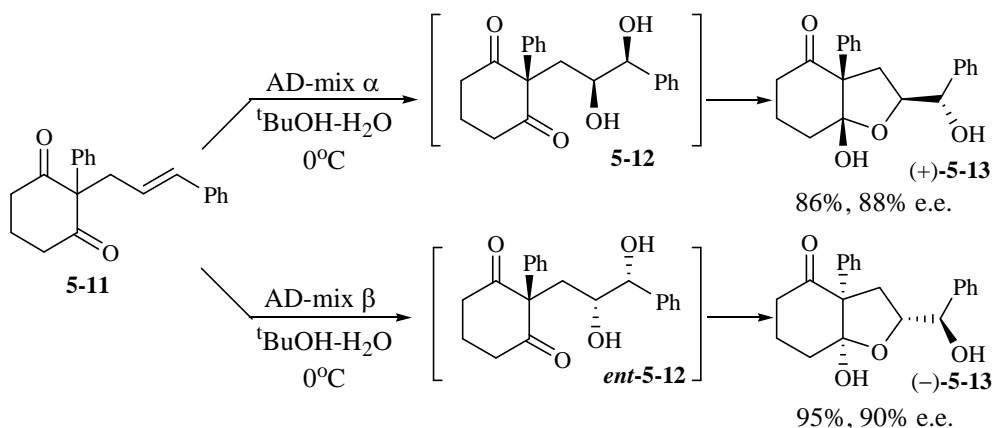


Scheme 5-3



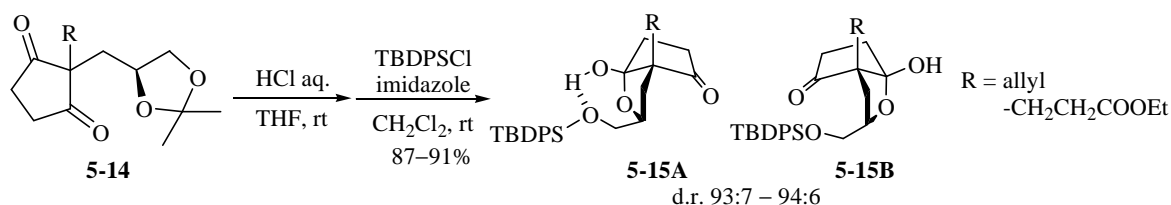
また, 本反応を触媒的不斉構築へ応用した. 不斉炭素を持たないジケトン **5-11** に対して市販の AD-mix α または β を作用させると, 不斉ジヒドロキシル化とジアステレオ選択的なヘミケタール化が連続的に進行し, それぞれ光学活性体を高収率・高エナンチオ選択的に得ることができた. このように1,3-シクロヘキサジオン誘導体を基質として用い, 触媒的にベンジル位不斉第四級炭素を構築する手法はこれまでに報告例がなく, この手法により, 簡便に任意の立体化学を構築することが可能になった (Scheme 5-4).

Scheme 5-4

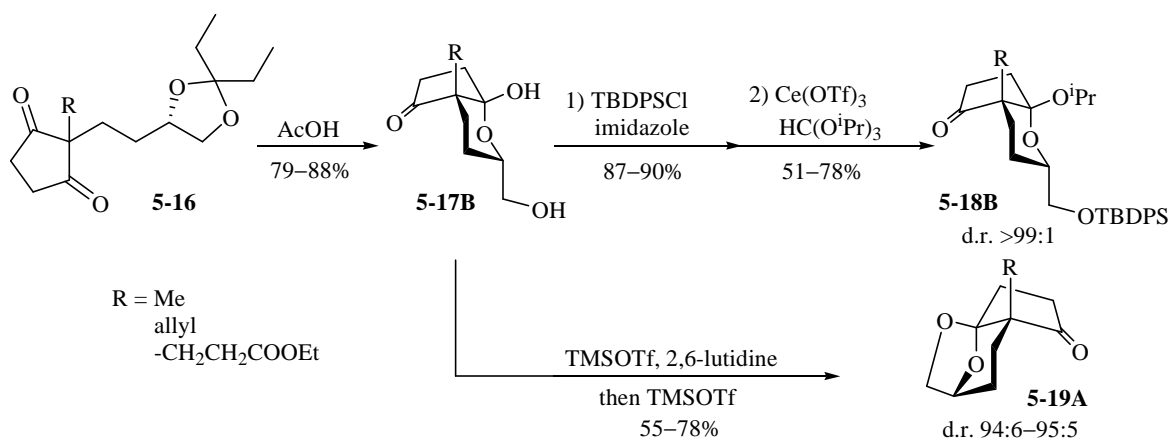


本反応を環サイズの異なる基質に対しても適用した. 1,3-シクロペンタンジオン誘導体 **5-14** ではシリルエーテル **5-15A** がほぼ単一のジアステレオマーとして得られた (Scheme 5-5). また, 側鎖を一炭素伸長した 1,3-シクロペンタンジオン誘導体 **5-16** に対し, 同様に非対称化反応を試みた結果, 第二級水酸基の絶対配置は **5-7** および **5-14** と同じであるにもかかわらず, ヘミケタールの核間位の絶対配置が逆である **5-17B** が優先して生成することが分かった (Scheme 5-6). これは **5-8A** や **5-15A** の場合と比較し選択するカルボニル基が逆であることを示しており, **5-16** を用いた場合は分子内水素結合の形成よりも 1,3-ジアキシャル反発およびアノマー効果による配座の固定がジアステレオ選択性に大きく影響することが分かった. なお, **5-17B** の場合もイソプロピルケタール化条件と TMSOTf を用いた分子内の野依ケタール化条件を相補的に使い分けることにより, 二つのカルボニル基を選択的に保護することができ, 核間位の絶対配置を任意に作り分けることが可能であることを明らかにした.

Scheme 5-5



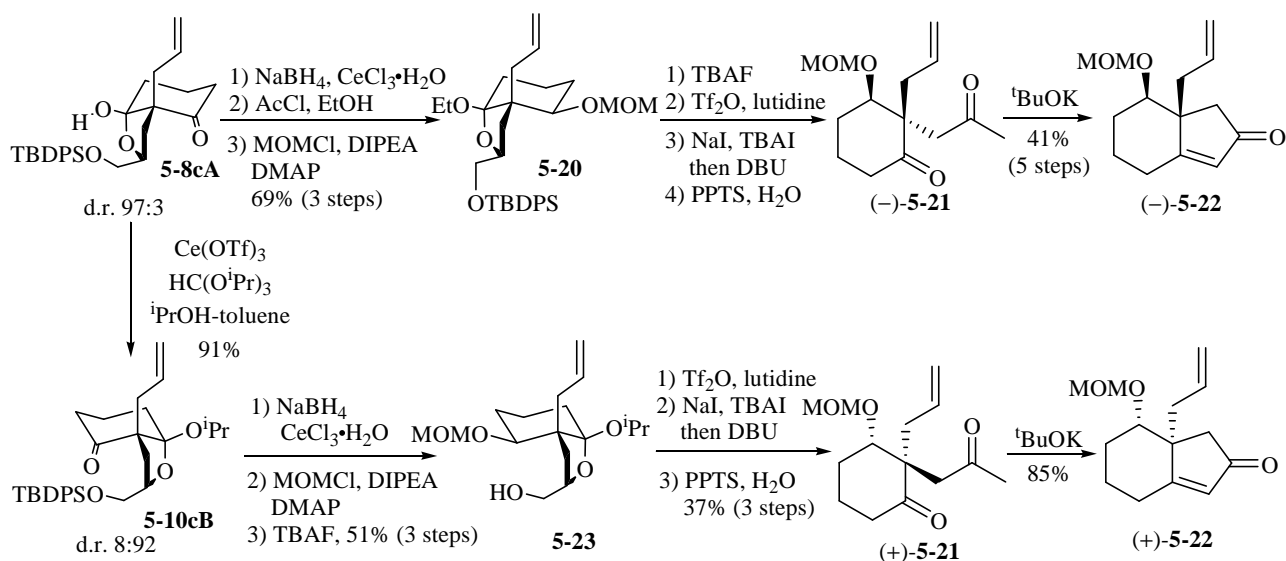
Scheme 5-6



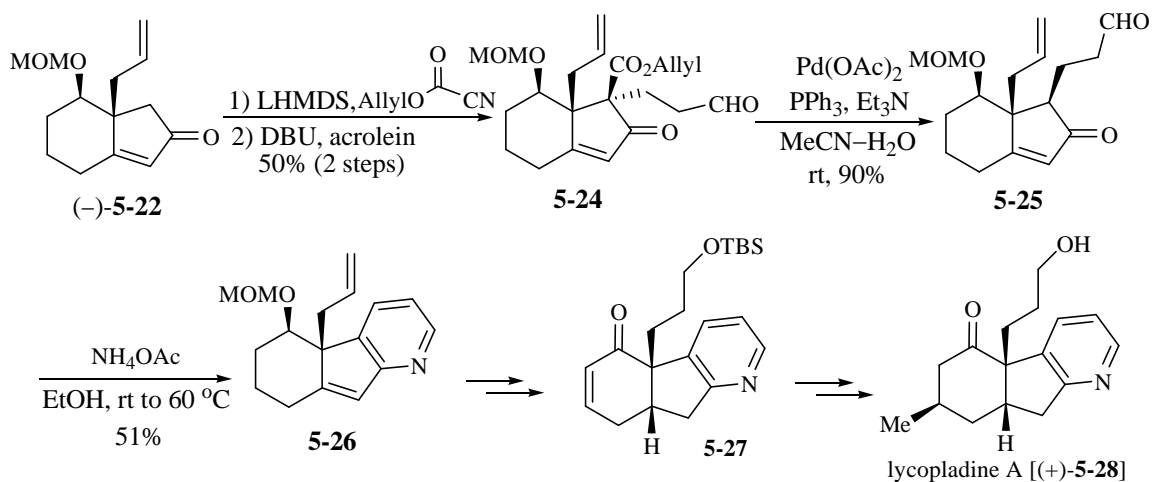
さらに, このように確立できた不斉炭素構築法を用いて, 天然物の不斉全合成研究を行った. まず, シリルエーテル **5-8cA** から各種官能基変換を経て二環性エノン (–)-**5-22** を, イソプロピルケタール **5-10cB** から同様の変換により (+)-**5-22** を合成した (Scheme 5-7). (–)-**5-22** から位置選択的なピリジン環の構築を行った後に, 水酸基の導入と立体選択的な水素添加およびメチル化を経て, (+)-lycopladiene A [(+)-**5-28**] の不斉全合成を達成した. また, (+)-**5-22** を共通の出発物質 **5-8cA** から

合成していることから, (-)-lycpladine A [(-)-**5-28**] の形式全合成も同時に達成することができた (Scheme 5-8).

Scheme 5-7

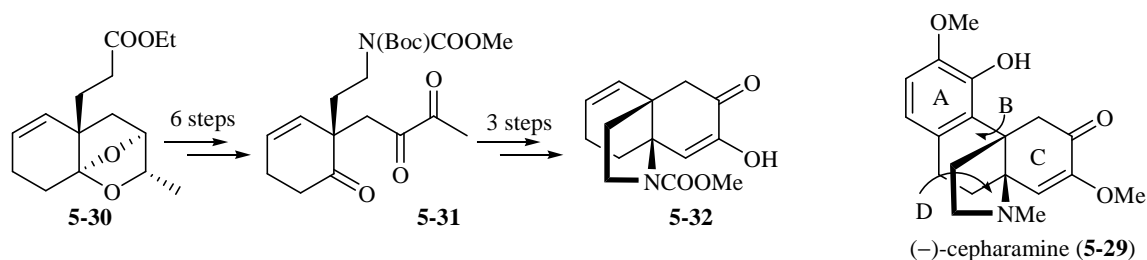


Scheme 5-8



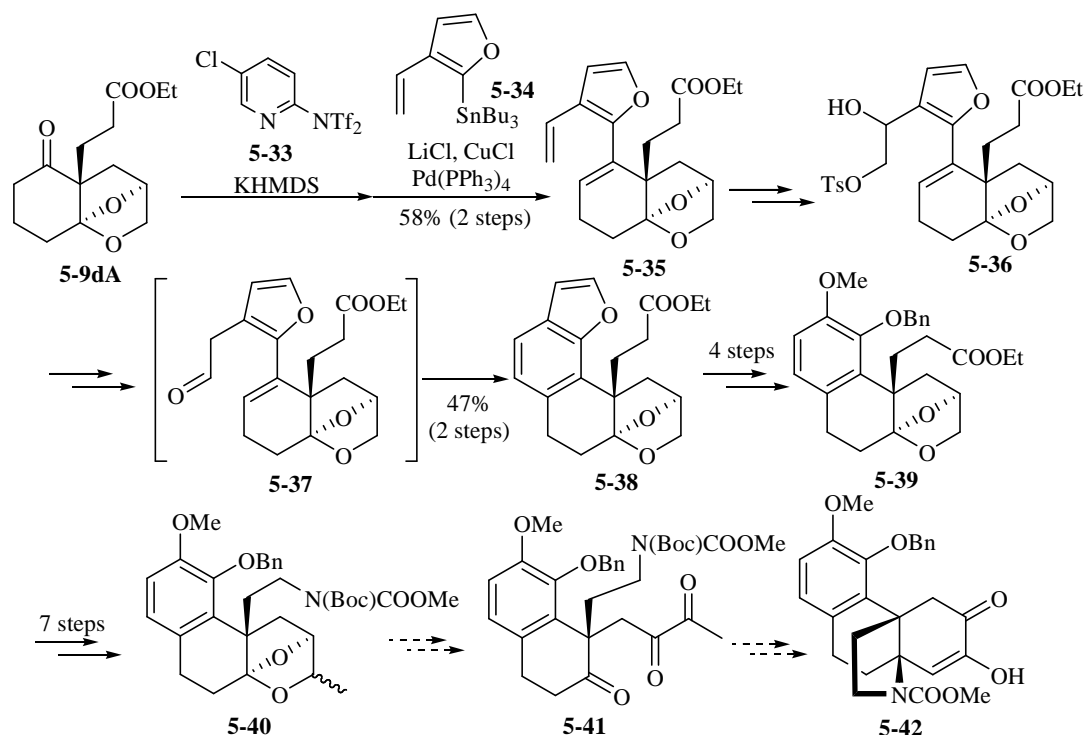
また, (-)-cepharamine (**5-29**) の不斉全合成研究も行った. まず **5-30** を出発原料として, α-ジケトン **5-31** の分子内 Mannich 様の反応により, BCD 環に相当するプロペラン型三環性骨格を有する **5-32** の構築に成功した (Scheme 5-9). α-ジケトン を求核剤として用いる分子内 Mannich 様の反応はこれまでに例がなく, 新しい骨格構築法を確立することができた.

Scheme 5-9



次に A 環の構築の検討を行った. 分子内ケタール化で得られるケトン **5-9dA** を出発物質として, ビニルフラン誘導体 **5-34** と Stille カップリングにより **5-35** を得た. A 環に相当する芳香環の構築は困難を極めたが, トシルエステル **5-36** から温和な条件で **5-37** を経由しベンゾフラン誘導体 **5-38** の合成に成功し, フラン環選択的な酸化と官能基変換を経て, A 環を有する **5-39** の合成を達成することができた (Scheme 5-10). 現在は **5-40** の合成を達成しており, 今後は既に確立した BCD 環の構築法を **5-41** に適用し, (-)-cepharamine (**5-29**) の不斉全合成を達成したいと考えている.

Scheme 5-10



著者が確立した非対称化反応は, 汎用されている Wieland-Miescher ケトン合成と比較し, 核間位置置換基として様々な置換基について適用可能であり, またケタール保護したカルボニル基を足場に, 核間位に不斉第四級炭素を有する多環性生理活性化合物の不斉全合成に応用することができる合成化学的に有用な反応であるといえる. 今後は本手法を用いて様々な生理活性化合物の不斉全合成へと展開されることを期待している.

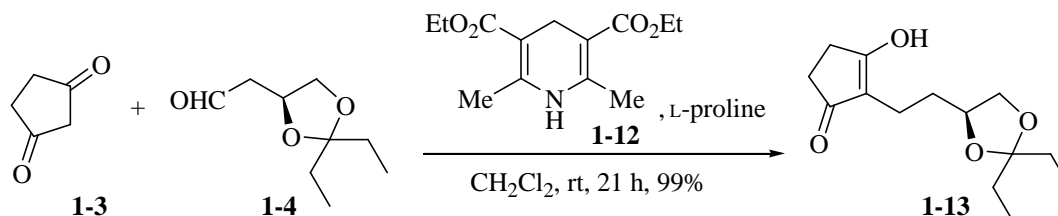
Experimental Section

General Procedures. All melting points were determined with Yazawa Micro Melting Point BY-2 and are uncorrected. ^1H NMR spectra (400 and 600 MHz) or ^{13}C NMR spectra (100 and 150 MHz) were recorded on JEOL JNM-AI400 or JEOL JNM-ECA600 spectrometers, respectively. Chemical shifts (δ) are given from TMS (0 ppm) as internal standard for ^1H NMR and $^{13}\text{CDCl}_3$ (77.0 ppm) for ^{13}C NMR. The following abbreviations are used: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), quint (quintet), sext (sextet), sept (septet), m (multiplet), dd (double doublet), dt (double triplet), td (triple doublet), dq (double quartet), tt (triple triplet), qd (quartet doublet), qt (quaternary triplet), ddd (double double doublet), tdd (triple double doublet), dtd (double triple doublet), ddt (double double triplet), dddd (double double double doublet), dqint (double quintet), brs (broad singlet), brd (broad doublet), brt (broad triplet). Low and high resolution mass spectra were measured on JEOL JMS-DX303 or MS-AX500 instruments, respectively. IR spectra were recorded on a Shimadzu FTIR-8400 or JASCO FT/IR-4100. The specific optical rotations were measured on a JASCO P-1010 polarimeter. HPLC was performed on a Dionex UltiMate 3000 system. The computational calculations were carried out by density functional theory (DFT) using the B3LYP functional with 6-31G** basis set in Spartan '06 or '08.

The First Chapter

The First Section

2-[2-((*S*)-2,2-Diethyl[1,3]dioxan-4-yl)ethyl]cyclopentane-1,3-dione (**1-13**)



(*S*)-(2,2-Diethyl[1,3]dioxan-4-yl)acetaldehyde ¹⁵⁾ (**1-4**) (983 mg, 5.71 mmol), 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid diethyl ester (**1-12**) (1.0 g, 4.19 mmol), and L-proline (132 mg, 1.14 mmol) were successively added to a solution of 1,3-cyclopentanone (**1-3**) (373 mg, 3.81 mmol) in anhydrous dichloromethane (12 mL). After being stirred for 21 h at room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography [ethyl acetate–hexane (2:1–1:0)] to afford **1-13** (961 mg, 99%) as a colorless solid.

mp 88–89°C (Recrystallized from hexane)

$[\alpha]_D^{19} -18.6$ (*c* 0.650, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 1578, 1385, 1080.

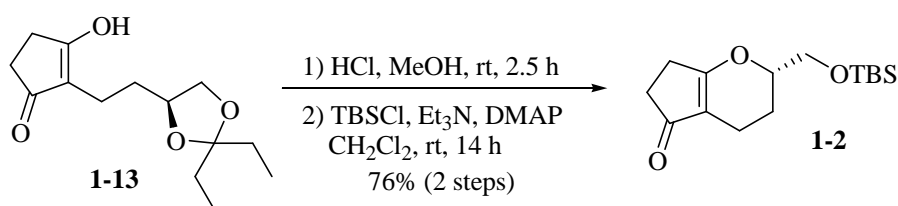
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 0.91 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 0.92 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.63–1.72 (6H, m), 2.25–2.39 (2H, m), 2.52 (4H, s), 3.56 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.02–4.13 (2H, m).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 8.0, 8.2, 16.7, 29.5, 29.8, 30.3, 31.2, 70.0, 75.6, 113.3, 116.7.

MS *m/z* (relative intensity): 254 (M⁺, 9.5%), 225 (77.0%), 151 (100%).

HRMS calcd. for C₁₄H₂₂O₄: 254.1518, found: 254.1504.

(S)-2-(tert-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-3,4,6,7-tetrahydro-2H-cyclopenta[b]pyran (1-2)



Acetyl chloride (54 μ L, 0.76 mmol) was added to a solution of 2-[2-((S)-2,2-diethyl[1,3]dioxan-4-yl)ethyl]cyclopentane-1,3-dione (**1-13**) (960 mg, 3.78 mmol) in methanol (10 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 2.5 h. Triethylamine was added to the mixture and the solution was concentrated under reduced pressure to afford the crude alcohol, which was used to the next reaction without further purification.

Triethylamine (1.30 mL, 9.45 mmol), DMAP (92 mg, 0.76 mmol), and TBSCl (1.14 g, 7.56 mmol) were successively added to a solution of the crude alcohol in anhydrous dichloromethane (10 mL) at room temperature. After stirring at the same temperature for 14 h, phosphate buffer (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with chloroform. The combined organic solution was dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel [ethyl acetate–hexane (1:4–1:3–1:2)] to afford **1-2** (810 mg, 76% for 2 steps) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{25} +82.7$ (*c* 1.02, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 1697, 1643, 1634, 1409, 1285, 1250, 1115, 839, 779.

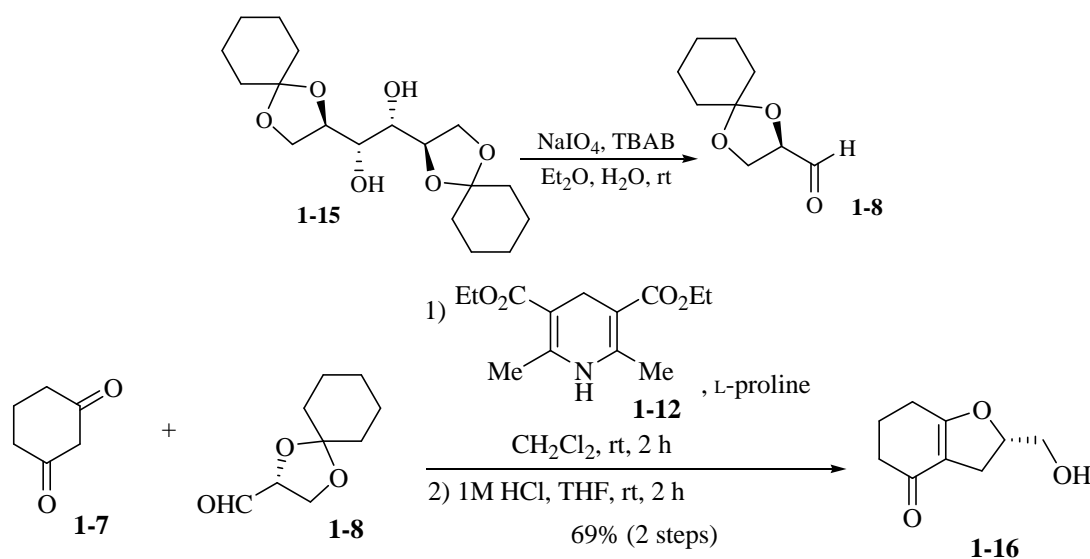
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 0.08 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.91 (9H, s), 1.63–1.73 (1H, m), 1.94–2.00 (1H, ddd, *J* = 14.4, 6.4, 2.8 Hz), 2.10–2.18 (1H, m), 2.27–2.34 (1H, m), 2.41 (1H, d, *J* = 4.4 Hz), 2.43 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 2.55 (2H, m), 3.78 (1H, dd, *J* = 10.8, 5.2 Hz), 3.84 (1H, dd, *J* = 10.8, 5.2 Hz), 4.18 (1H, dtd, *J* = 9.6, 4.8, 2.8 Hz).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : -5.3, -5.2, 15.9, 18.4, 22.7, 25.9, 26.4, 33.3, 64.6, 80.0, 114.8, 184.1, 203.6.

MS *m/z* (relative intensity): 267 (*M*⁺–Me, 5.2%), 225 (*M*⁺–^tBu, 100%), 183 (29.1%).

HRMS calcd. for C₁₄H₂₃O₃Si: 267.1416, found: 267.1407.

(S)-2-Hydroxymethyl-3,5,6,7-tetrahydro-2H-benzofuran-4-one (1-16)



A solution of a catalytic amount of TBAB and NaIO₄ (390 mg, 1.83 mmol) in water (4 mL) was added to a solution of (1R,2R)-1,2-di-(S)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-2-yl-ethane-1,2-diol ¹⁶⁾ (**1-15**) (521 mg, 1.52 mmol) in diethyl ether (5 mL) at room temperature and the stirring was continued for 2.5 h. Saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over MgSO₄, and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the crude aldehyde, which was used to the next reaction without further purification.

1,3-Cyclohexanedione (**1-7**) (227 mg, 2.00 mmol), 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid diethyl ester (**1-12**) (562 mg, 2.20 mmol), and L-proline (46 mg, 0.40 mmol) were successively added to a solution of the crude aldehyde in anhydrous dichloromethane (6 mL) at same temperature and the mixture was stirred for 2 h at the room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4–1:1–2:1)] to give the acetonide, which was used to the next reaction without further purification.

3M HCl solution (1.5 mL) was added to a solution of the acetonide in a mixture of THF (5 mL) and water (3.5 mL) at room temperature and the solution was stirred for 2 h at the same temperature. Saturated aqueous NaHCO₃ solution and NaCl (solid) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was

purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (2:1–1:0)] to afford **1-16** as a colorless solid (228 mg, 69% from **1-7**).

mp 105–106°C (Recrystallized from hexane).

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -87.9$ (c 0.350, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 3404, 1610, 1398, 1190, 1130.

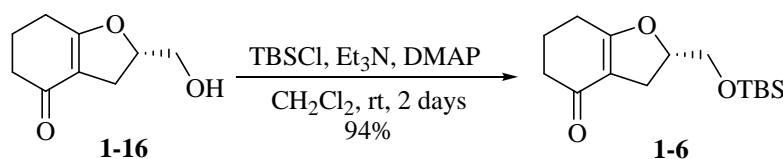
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.96 (2H, t, $J = 10.0$ Hz), 2.27–2.52 (6H, m), 3.2 (1H, brs), 3.99 (1H, ddd, $J = 11.2, 5.2, 2.0$ Hz), 4.04 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 4.17 (1H, brs).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 20.7, 26.6, 28.3, 36.5, 62.2, 70.2, 108.6, 171.2, 198.6.

MS m/z (relative intensity): 168 (M^+ , 70%), 151 (100%), 140 (61.6%), 125 (22.3%).

HRMS calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$: 168.0786, found : 168.0768.

(S)-2-tert-Butyldimethylsilanyloxymethyl-3,5,6,7-tetrahydro-2H-benzofuran-4-one (1-6)



Triethylamine (377 μL , 2.71 mmol), DMAP (8 mg, 0.07 mmol), and TBSCl (506 mg, 2.03 mmol) were successively added to a solution of (S)-2-hydroxymethyl-3,5,6,7-tetrahydro-2H-benzofuran-4-one (**1-16**) (228 mg, 1.36 mmol) in anhydrous dichloromethane (4 mL) at room temperature. After stirring for 24 h at the same temperature, the another portion of triethylamine (377 μL , 2.71 mmol), a catalytic amount of DMAP, and TBSCl (506 mg, 2.03 mmol) were added to the mixture and the stirring was continued for 24 h. Water was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with chloroform and ethyl acetate. The combined organic solution was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9–1:1)] to afford **1-6** (362 mg, 94%) as a colorless wax.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +79.6$ (c 1.02, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 1657, 1626, 1389, 1252, 1188, 1124, 1076, 1015, 837, 775.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 0.09 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.90–2.01 (2H, m), 2.11 (1H, dd, $J = 15.6, 7.2$ Hz), 2.34–2.40 (4H, m), 2.55–2.61 (1H, m), 3.66–3.71 (1H, m), 3.98–4.06 (2H, m).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : -4.9, -4.7, 18.0, 20.8, 25.7, 27.8, 28.2, 36.6, 63.5, 70.6, 109.2, 170.7, 198.2.

MS m/z (relative intensity): 225 ($\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$, 100%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{Si}$: 225.0947, found : 225.0939.

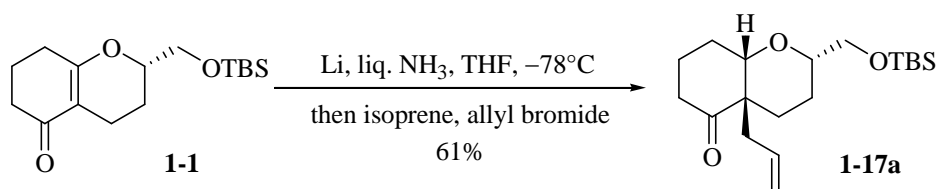
The First Chapter

The Second Section

General Procedure for the Birch Reduction–Alkylation Reaction. Under an argon atmosphere, lithium wire was added to liquid NH₃ at –78 °C, which was distilled over sodium. After stirring for 10–30 min at –78°C, a solution of the substrate in anhydrous THF or diethyl ether was added to the mixture. For entries 3–10 in **Table 1-1** and entry 4 in **Table 1-2**, isoprene was added to the mixture. Alkyl halide was added to the mixture and the stirring was continued for the time listed in **Tables 1-1** and **1-2** at –78°C. Saturated aqueous NH₄Cl solution was added to the mixture and NH₃ was evaporated at 40°C. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate for the reactions in **Table 1-1** and **1-2**. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product.

(2*S*,4*aR*,8*aS*)-4*a*-Allyl-2-(*tert*-butyldimethylsilanyloxymethyl)octahydrochromen-5-one (**1-17a**)

(**Table 1-1**, entry 3).



According to the general procedure, **1-1**^{9, 11, 12} (26.8 mg, 90.4 μmol) was reduced by lithium (4.9 mg, 0.706 mmol) in liquid NH₃ (5 mL) and anhydrous THF (1 mL). After addition of isoprene (0.10 mL, 1.00 mmol), allyl bromide (0.20 mL, 2.31 mmol), the reaction mixture was reacted at –78°C for 1.5 h. The crude product upon workup was chromatographed on silica gel [ethyl acetate–hexane (1:19)] to afford **1-17a** (18.8 mg, 61%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{17} -55.9$ (*c* 1.13, CHCl₃).

IR ν (neat, cm^{–1}): 1709, 1458, 1256, 1128, 1094, 1065, 837, 777.

600 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 0.03 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.09 (1H, td, *J* = 13.4, 4.5 Hz), 1.24–1.33 (1H, m), 1.48–1.52 (1H, m), 1.81–1.88 (2H, m), 2.09–2.16 (3H, m), 2.30 (1H, brd, *J* = 15.1 Hz), 2.41 (1H, dt, *J* = 13.4, 3.3

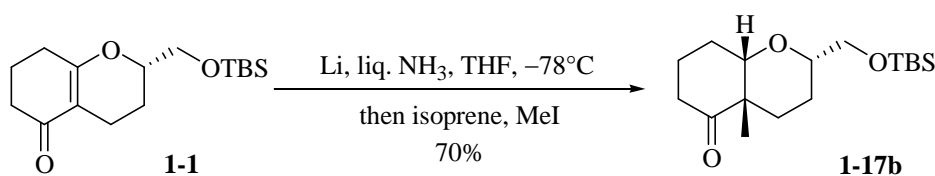
Hz), 2.44–2.51 (2H, m), 3.35–3.40 (1H, m), 3.44 (1H, dd, $J = 10.5, 5.5$ Hz), 3.58 (1H, dd, $J = 10.5, 5.5$ Hz), 3.71 (1H, brs), 5.01–5.07 (2H, m), 5.58 (1H, ddt, $J = 17.7, 9.9, 7.2$ Hz).

150 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : –5.3, –5.1, 18.4, 21.0, 25.2, 25.9, 26.4, 28.8, 38.3, 41.5, 51.8, 66.8, 78.7, 81.7, 118.3, 131.9, 212.9.

MS m/z : 339 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 3%), 281 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$, 59%), 197 (69%), 105 (60%), 75 (100%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$: 338.2277, found: 338.2231.

(2*S*,4*aS*,8*aS*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-4*a*-methyloctahydrochromen-5-one (1-17b) (Table 1-1, entry 4).



According to the general procedure, **1-1**^{9, 11, 12} (26.7 mg, 90.1 μmol) was reduced by lithium (3.6 mg, 0.52 mmol) in liquid NH_3 (5 mL) and anhydrous THF (1 mL). After addition of isoprene (0.20 mL, 2.0 mmol), methyl iodide (0.10 mL, 1.6 mmol), the reaction mixture was reacted at -78°C for 40 min. The crude product upon workup was chromatographed on silica gel [ethyl acetate–hexane (1:39)] to afford **1-17b** (19.8 mg, 70%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} -37.1$ (c 1.03, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 1711, 1462, 1254, 1134, 1092, 837.

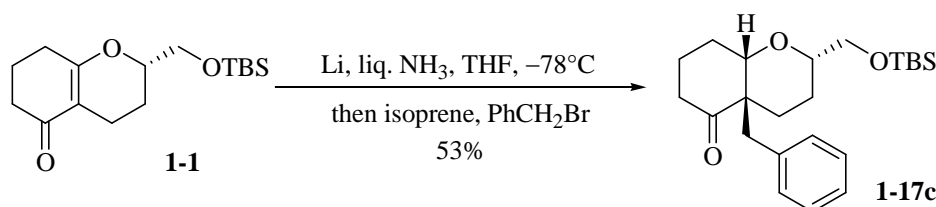
600 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 0.008 (3H, s), 0.010 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.04 (1H, td, $J = 13.5, 4.3$ Hz), 1.08 (3H, s), 1.27 (1H, tdd, $J = 13.5, 11.5, 4.0$ Hz), 1.45 (1H, ddt, $J = 13.5, 4.3, 2.6$ Hz), 1.76–1.86 (2H, m), 2.03 (1H, tdd, $J = 13.6, 4.2, 2.4$ Hz), 2.10 (1H, qt, $J = 13.6, 4.3$ Hz), 2.24 (1H, ddt, $J = 15.3, 4.3, 2.2$ Hz), 2.36 (1H, ddd, $J = 13.5, 4.0, 2.6$ Hz), 2.50 (1H, ddd, $J = 15.3, 13.6, 6.6$ Hz), 3.37 (1H, dddd, $J = 11.5, 6.2, 5.2, 2.6$ Hz), 3.42 (1H, dd, $J = 10.5, 5.2$ Hz), 3.56 (1H, dd, $J = 10.5, 6.2$ Hz), 3.61 (1H, t, $J = 2.4$ Hz).

150 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : –5.3, –5.1, 18.4, 20.9, 24.4, 25.6, 25.9, 26.6, 31.9, 37.9, 48.2, 66.8, 78.9, 83.0, 214.3.

MS m/z : 297 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 1%), 255 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$, 65%), 171 (100%).

HRMS calcd. for C₁₃H₂₃O₃Si: 255.1416, found: 255.1404.

(2*S*,4*aR*,8*aS*)-4*a*-Benzyl-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)octahydrochromen-5-one (1-17c) (Table 1-1, entry 5).



According to the general procedure, reduction of **1-1**^{9, 11, 12)} (19.6 mg, 66.1 μmol) was performed by lithium (4.3 mg, 0.62 mmol) in liquid NH₃ (5 mL) and anhydrous THF (1 mL). After addition of isoprene (0.10 mL, 1.0 mmol), benzyl bromide (0.10 mL, 0.84 mmol), the reaction mixture was reacted at -78°C for 1 h. The crude product upon workup was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:39)] to afford **1-17c** (13.7 mg, 53%) as a colorless oil.

[α]_D²⁶ -53.6 (*c* 0.690, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 1707, 1128, 1088, 837.

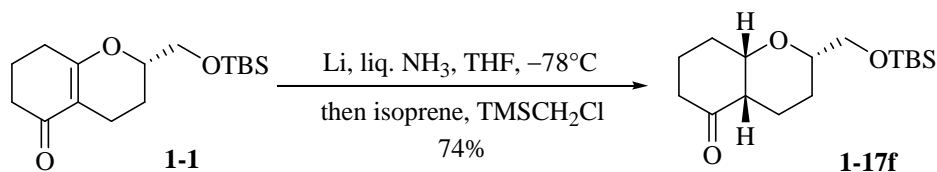
600 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ: 0.018 (3H, s), 0.021 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.08 (1H, td, *J* = 13.0, 4.2 Hz), 1.21 (1H, td, *J* = 13.0, 4.2 Hz), 1.43 (1H, ddt, *J* = 13.0, 4.2, 2.3 Hz), 1.90–1.96 (2H, m), 2.06 (1H, dt, *J* = 13.0, 4.2 Hz), 2.21 (1H, qt, *J* = 13.4, 4.5 Hz), 2.26–2.33 (1H, m), 2.38–2.43 (1H, m), 2.67 (1H, d, *J* = 13.8 Hz), 2.79 (1H, ddd, *J* = 14.7, 13.4, 6.6 Hz), 3.09 (1H, d, *J* = 13.8 Hz), 3.30–3.36 (1H, m), 3.41 (1H, dd, *J* = 10.7, 5.1 Hz), 3.56 (1H, dd, *J* = 10.7, 6.0 Hz), 3.77 (1H, brs), 6.98–7.00 (2H, m), 7.19–7.27 (3H, m).

150 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ: -5.3, -5.2, 18.4, 21.3, 25.1, 25.9, 26.6, 28.8, 38.6, 43.0, 52.5, 66.7, 78.7, 82.3, 126.8, 128.1, 129.8, 135.8, 212.8.

MS *m/z*: 373 (M⁺-Me, 2%), 331 (M⁺-^tBu, 100%), 313 (9%), 247 (30%), 197 (31%), 91 (90%).

HRMS calcd. for C₁₉H₂₇O₃Si: 331.1730, found: 331.1732.

(2*S*,4*aS*,8*aS*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)octahydrochromen-5-one (1-17f) (Table 1-1, entry 10).



According to the general procedure, **1-1**^{9, 11, 12)} (18.9 mg, 63.7 μmol) was reduced by lithium (3.7 mg, 0.53 mmol) in liquid NH_3 (5 mL) and anhydrous THF (1 mL). After addition of isoprene (0.64 mL, 0.64 mmol), trimethylsilylmethyl chloride (0.12 mL, 1.3 mmol) the reaction mixture was reacted at -78°C for 1.25 h. The crude product upon workup was chromatographed on silica gel [ethyl acetate–hexane (1:19)] to afford **1-17f** (14.1 mg, 74%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +12.4$ (c 1.09, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 1715, 1254, 1138, 1101, 1080, 1051, 837, 777.

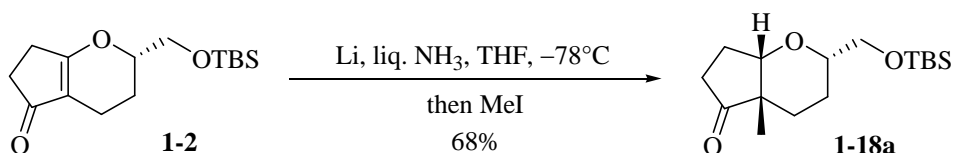
600 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 0.036 (3H, s), 0.037 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.25–1.35 (1H, m), 1.39 (1H, tt, $J = 12.6, 4.1$ Hz), 1.41–1.47 (1H, m), 1.79–1.88 (2H, m), 2.03–2.12 (2H, m), 2.26 (1H, td, $J = 13.8, 6.0$ Hz), 2.35 (1H, br.s), 2.35–2.44 (2H, m), 3.42–3.46 (2H, m), 3.59 (1H, td, $J = 8.5, 3.4$ Hz), 4.05 (1H, brd, $J = 3.0$ Hz).

150 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : –5.3, –5.2, 18.3, 21.4, 22.3, 24.0, 25.9, 31.0, 41.7, 48.1, 66.8, 77.9, 79.1, 210.7.

MS m/z : 283 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 2%), 241 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$, 100%), 157 (72%), 131 (43%), 117 (70%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{Si}$: 241.1260, found: 241.1252.

(2*S*,4*aS*,7*aS*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-4*a*,7*a*-dimethylhexahydrocyclopenta[*b*]pyran-5-one (1-18a) (Table 1-2, entry 1).



According to the general procedure, **1-2** (95 mg, 0.34 mmol) was reduced by lithium (9.1 mg, 1.3 mmol) in liquid NH_3 (5 mL) and anhydrous THF (1 mL). When the addition of **1-2** was finished, the blue color disappeared. Methyl iodide (650 μL , 6.51 mmol) was reacted at -78°C for 1.5 h. The crude product upon workup was

chromatographed on silica gel [ethyl acetate–hexane (1:4)] to afford **1-18a** (66 mg, 68%) as a colorless oil, unalkylated product (3 mg) and **1-2** (7 mg, 7%) was recovered.

$[\alpha]_D^{26} +39.3$ (c 0.400, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 1744, 1097, 837.

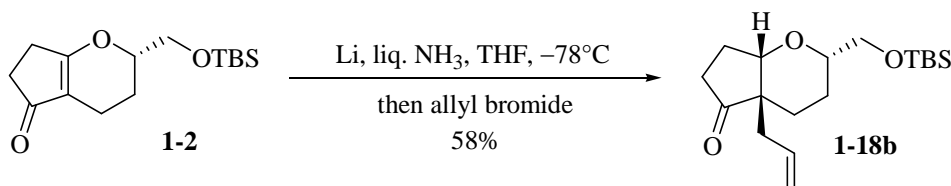
600 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 0.03 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.92 (3H, s), 0.94–1.02 (1H, m), 1.40 (1H, td, J = 13.2, 4.8 Hz), 1.52 (1H, dt, J = 13.2, 2.4 Hz), 2.01 (1H, ddd, J = 13.8, 9.0, 2.4 Hz), 2.15 (1H, m), 2.20 (1H, ddd, J = 13.8, 4.2, 2.4 Hz), 2.31–2.42 (2H, m), 3.28 (1H, m), 3.42 (1H, dd, J = 10.8, 5.4 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.8, 5.4 Hz), 3.85 (1H, d, J = 3.6 Hz).

150 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : –5.3, –5.2, 18.4, 21.6, 25.5, 25.8, 25.9, 28.8, 33.8, 49.1, 66.6, 76.8, 82.8, 220.3.

MS m/z (relative intensity): 283 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 1.8%), 241 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$, 100%), 223 (25.5%), 149 (38.7%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{Si}$: 283.1729, found: 283.1726.

(2*S*,4*aR*,7*aS*)-4*a*-Allyl-2-(*tert*-butyldimethylsilanyloxymethyl)-7*a*-methylhexahydrocyclopenta[*b*]pyran-5-one (1-18b) (Table 1-2, entry 2).



According to the general procedure, **1-2** (92 mg, 0.33 mmol) was reduced by lithium (9.4 mg, 1.4 mmol) in liquid NH_3 (5 mL) and anhydrous THF (1 mL). When the addition of **1-2** was finished, the blue color disappeared. Allyl bromide (580 μL , 6.72 mmol) was reacted at -78°C for 1.5 h. The crude product upon workup was chromatographed on silica gel [ethyl acetate–hexane (1:4)] to afford **1-18b** (63 mg, 58%) as a colorless oil and **1-2** (6 mg, 6%) was recovered.

$[\alpha]_D^{27} +22.2$ (c 0.460, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 1742, 1094, 837.

600 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 0.03 (6H, s), 0.87 (9H, s), 0.99 (1H, ddd, J = 24.0, 13.2, 4.8 Hz), 1.48 (1H, td, J = 13.8, 4.8 Hz), 1.55 (1H, ddd, J = 13.2, 4.8, 2.4 Hz), 1.97–2.04 (3H, m), 2.10–2.13 (1H, m), 2.14–2.19 (1H,

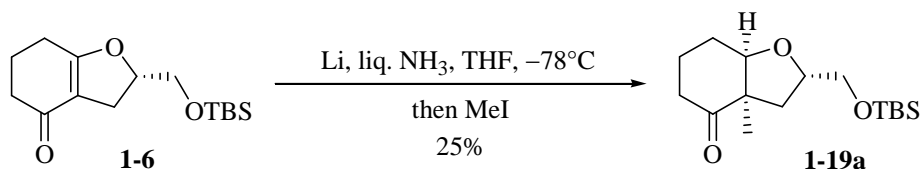
m), 2.33 (1H, dd, $J = 19.2, 10.2$ Hz), 2.41 (1H, dd, $J = 19.2, 10.2$ Hz), 3.24 (1H, quint, $J = 6.0$ Hz), 3.41 (1H, dd, $J = 10.8, 4.8$ Hz), 3.58 (1H, dd, $J = 10.8, 6.0$ Hz), 3.94 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 5.04 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 5.10 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 5.68 (1H, ddd, $J = 16.8, 10.2, 7.2$ Hz).

150 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : -5.3, -5.2, 18.3, 25.2, 25.6, 25.8, 25.9, 33.8, 38.7, 52.4, 66.5, 76.6, 81.1, 118.6, 132.1, 219.0.

MS m/z (relative intensity): 267 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$, 100%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{Si}$: 267.1416, found: 267.1413.

(2*S*,3*aR*,7*aS*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-3*a*-methyloctahydroinden-4-one (1-19a) (Table 1-2, entry 3).



According to the general procedure, **1-6** (46 mg, 0.16 mmol) was reduced by lithium (4.6 mg, 0.65 mmol) in liquid NH_3 (5 mL) and anhydrous THF (0.5 mL). When the addition of **1-6** was finished, the blue color disappeared. Methyl iodide (323 μL , 3.26 mmol) was reacted at -78°C for 1.5 h. The residue was purified by preparative TLC developed with ethyl acetate–hexane (1:4) to afford **1-19a** (12 mg, 25%) as a colorless wax and **1-6** (16 mg, 35%) was recovered.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -54.8$ (c 0.300, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 1713, 1096, 1070, 837, 775.

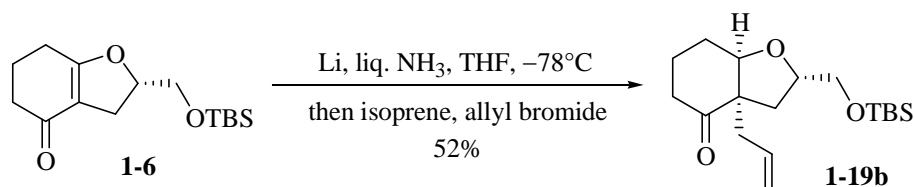
600 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 0.08 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.89 (9H, s), 0.98 (1H, dd, $J = 12.6, 10.8$ Hz), 1.14 (3H, s), 1.81–1.89 (2H, m), 2.02–2.09 (2H, m), 2.25–2.28 (1H, m), 2.55 (2H, ddd, $J = 12.6, 4.8, 2.4$ Hz), 3.03 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.52 (1H, s), 3.75 (1H, ddd, $J = 15.0, 10.2, 4.8$ Hz), 3.84 (1H, ddd, $J = 10.8, 5.4, 2.4$ Hz).

150 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : -4.8, -4.7, 18.1, 21.1, 24.4, 25.9, 26.3, 37.7, 41.7, 50.0, 64.0, 73.3, 83.1, 213.5.

MS m/z (relative intensity): 298 (M^+ , 2.0%), 241 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$, 11.4%), 117 (100%).

HRMS calcd. for C₁₆H₃₀O₃Si: 298.1964, found: 298.1988.

(2*S*,3*aR*,7*aS*)-3*a*-Allyl-2-(*tert*-butyldimethylsilanyloxymethyl)octahydroinden-4-one (**1-19b**) (Table 1-2, entry 4).



According to the general procedure, **1-6** (88 mg, 0.31 mmol) was reduced by lithium (8.7 mg, 1.3 mmol) in liquid NH₃ (5 mL) and anhydrous THF (1 mL). After addition of isoprene (650 μL, 6.51 mmol), allyl bromide (540 μL, 6.24 mmol) was reacted at -78°C for 40 min. The residue was purified by preparative TLC developed with ethyl acetate–hexane (1:9) to afford **1-19b** (53 mg, 52%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{23}$ -44.9 (*c* 1.06, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 1708, 1099, 856, 837, 775.

600 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 0.08 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.89 (9H, s), 0.99 (1H, t, *J* = 12.0 Hz), 1.86 (2H, m), 2.05–2.12 (2H, m), 2.19 (1H, dd, *J* = 13.8, 7.8 Hz), 2.27–2.30 (1H, m), 2.44 (1H, dd, *J* = 13.8, 7.8 Hz), 2.46–2.52 (1H, m), 2.55 (1H, dd, *J* = 12.0, 4.8 Hz), 3.01 (1H, t, *J* = 10.2 Hz), 3.59 (1H, brs), 3.76 (1H, ddt, *J* = 12.0, 10.2, 4.8 Hz), 3.81–3.84 (1H, m), 5.06 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 5.08 (1H, d, *J* = 10.2 Hz), 5.59 (1H, ddt, *J* = 16.8, 10.2, 7.8 Hz).

150 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : -4.8, -4.6, 18.1, 21.1, 25.9, 26.0, 38.2, 38.6, 41.5, 53.6, 64.2, 73.1, 81.7, 118.8, 131.4, 212.2.

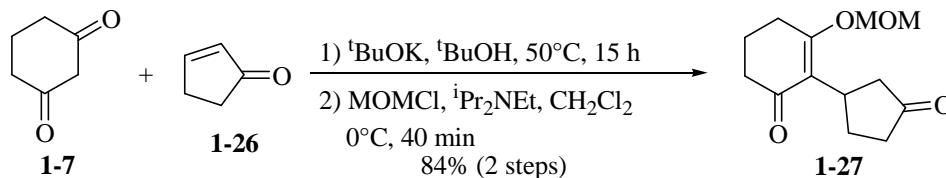
MS *m/z* (relative intensity): 267 (M⁺ - ^tBu, 52.0%), 131 (29.4%), 117 (100%).

HRMS calcd. for C₁₄H₂₃O₃Si: 267.1416, found: 267.1426.

The First Chapter

The Third Section

3-Methoxymethoxy-2-(3-oxocyclopentyl)cyclohex-2-enone (**1-27**).



1,3-Cyclohexanedione (**1-7**) (1.01 g, 9.05 mmol) and a solution of 2-cyclopenten-1-one (**1-26**) (0.99 mL, 12 mmol) in anhydrous *tert*-butyl alcohol (10 mL) were successively added to a solution of $t\text{BuOK}$ (0.103 g, 0.921 mmol) in anhydrous *tert*-butyl alcohol (20 mL) at room temperature. After stirring at 50°C for 15 h, phosphate buffer solution (pH 6.86) was added and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was passed through a silica gel pad eluting with ethyl acetate to afford the crude product, which was used to the next reaction without further purification.

Chloromethyl methyl ether (0.775 mL, 10.2 mmol) was added to a solution of the crude product and *N,N*-diisopropylethylamine (2.06 mL, 11.8 mmol) in anhydrous dichloromethane (25 mL) at 0°C . After stirring for 40 min at the same temperature, phosphate buffer (pH 6.86) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and the solvent was evaporated. The residue was chromatographed on silica gel [ethyl acetate–hexane (1:1)] to afford **1-27** (1.81 g, 84% from **1-7**) as a colorless oil.

IR ν (neat, cm^{-1}): 1738, 1651, 1606, 1367, 1157, 1013.

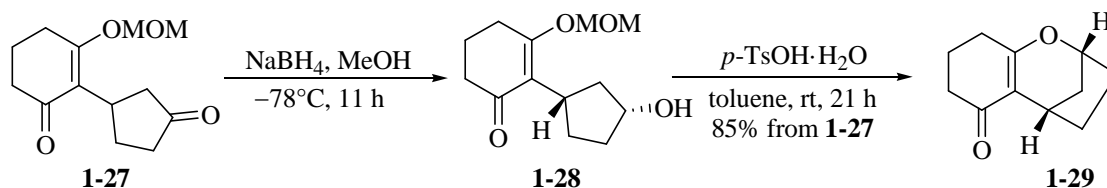
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.95–2.08 (3H, m), 2.10–2.27 (3H, m), 2.34–2.45 (3H, m), 2.62–2.71 (3H, m), 3.46 (3H, s), 3.72 (1H, quint, $J = 8.6$ Hz), 5.13 (2H, s).

150 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 20.8, 25.5, 27.1, 30.9, 37.1, 38.8, 42.0, 56.9, 92.6, 121.1, 170.6, 198.2, 220.1.

MS m/z (relative intensity): 238 (M^+ , 21%), 206 (8%), 193 (100%), 151 (20%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$: 238.1205, found: 238.1193.

(1*S,9*R**)-8-Oxatricyclo[7.2.1.0^{2,7}]dodec-2(7)-en-3-one (1-29).**



NaBH_4 (55.3 mg, 1.46 mmol) was added to a solution of **1-27** (0.313 g, 1.31 mmol) in methanol (4.5 mL) at -78°C and the mixture was stirred at the same temperature for 11 h. Acetone was added to the mixture and the solvent was evaporated to afford the crude **1-28**, which was used to the next reaction without further purification.

A mixture of the crude **1-28** and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (25 mg, 0.131 mmol) in anhydrous toluene (4.5 mL) was stirred at room temperature for 21 h. Phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture and the solution was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4)] to afford **1-29** (0.199 g, 85% from **1-27**) as a colorless oil.

IR ν (neat, cm^{-1}): 1651, 1614, 1393, 1161.

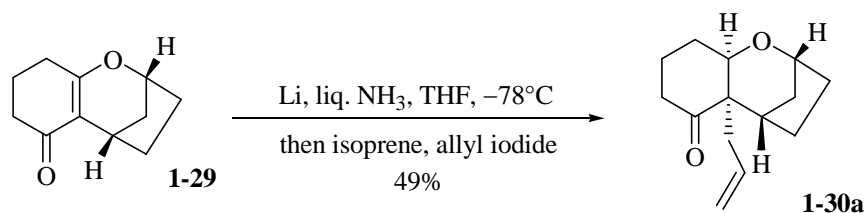
600 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.64 (1H, dt, $J = 12.0, 3.9$ Hz), 1.74–1.83 (2H, m), 1.86–1.96 (5H, m), 2.23–2.32 (4H, m), 3.21 (1H, t, $J = 3.9$ Hz), 4.78 (1H, brs).

150 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 21.0, 27.9, 29.4, 33.1, 33.4, 34.7, 36.4, 80.0, 119.5, 170.0, 196.0.

MS m/z (relative intensity): 178 (M^+ , 100%), 150 (87%), 149 (55%), 122 (53%), 107 (33%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 178.0993, found: 178.0995.

(1*S,2*R**,7*R**,9*R**)-2-Allyl-8-oxatricyclo[7.2.1.0^{2,7}]dodecan-3-one (1-30a)**



According to the general procedure, **1-29** (26.9 mg, 0.151 mmol) was reduced by lithium (4.2 mg, 0.60 mmol) in liquid NH_3 (5 mL) and anhydrous THF (2 mL). After addition of isoprene (0.151 mL, 1.51 mmol), allyl iodide (0.276 mL, 3.02 mmol) was reacted at -78°C for 1.5 h. The crude product upon workup was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:19)] to afford **1-30a** (16.3 mg, 49%) as a colorless needles.

mp $87\text{--}89^\circ\text{C}$ (Recrystallized from hexane).

IR ν (neat, cm^{-1}): 1699, 1614, 1454, 1069, 1007.

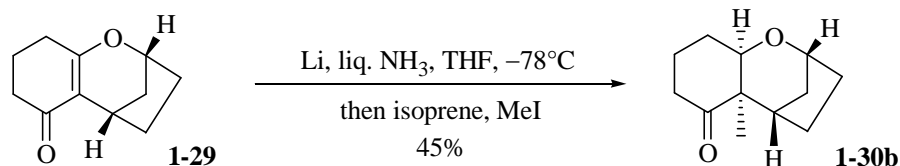
600 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.31 (1H, ddd, $J = 12.5, 5.5, 2.5$ Hz), 1.59–1.80 (6H, m), 1.82–1.88 (1H, m), 1.98 (1H, tt, $J = 13.8, 3.5$ Hz), 2.08 (1H, qt, $J = 13.8, 4.4$ Hz), 2.20 (1H, dd, $J = 14.7, 8.0$ Hz), 2.32 (1H, dd, $J = 14.7, 6.5$ Hz), 2.34–2.42 (2H, m), 2.73 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.87 (1H, brs), 4.27 (1H, brs), 4.97 (1H, dd, $J = 17.0, 1.0$ Hz), 5.03 (1H, dt, $J = 9.9, 1.0$ Hz), 5.50 (1H, dddd, $J = 17.0, 9.9, 8.0, 6.5$ Hz).

150 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 20.1, 22.6, 26.8, 28.9, 36.4, 36.8, 37.9, 39.4, 55.1, 74.7, 76.3, 118.0, 131.7, 212.8.

MS m/z (relative intensity): 220 (M^+ , 24%), 192 (7%), 178 (100%), 163 (11%), 149 (33%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 220.1464, found: 220.1462.

(1*S,2*R**,7*R**,9*R**)-2-Methyl-8-oxatricyclo[7.2.1.0^{2,7}]dodecan-3-one (1-30b)**



According to the general procedure, **1-29** (98.3 mg, 0.552 mmol) was reduced by lithium (15.3 mg, 2.21 mmol) in liquid NH_3 (15 mL) and anhydrous THF (6 mL). After addition of isoprene (0.552 mL, 5.52 mmol), methyl iodide (0.685 mL, 11.0 mmol) was reacted at -78°C for 1.5 h. The crude product upon workup was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:19)] to afford a mixture of **1-30b** (48.2 mg, 45%) as a colorless oil.

IR ν (neat, cm^{-1}): 1705, 1456, 1202, 1080, 1061, 1013.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.03 (3H, s), 1.29 (1H, ddd, $J = 14.0, 6.8, 3.2$ Hz), 1.61–1.98 (8H, m), 2.01–2.14 (1H, m), 2.33 (1H, ddt, $J = 15.9, 4.6, 2.3$ Hz), 2.46 (1H, ddd, $J = 15.9, 13.6, 6.0$ Hz), 2.61 (1H, brt, $J = 4.8$ Hz), 3.83 (1H, brt, $J = 3.0$ Hz), 4.28 (1H, brt, $J = 3.2$ Hz).

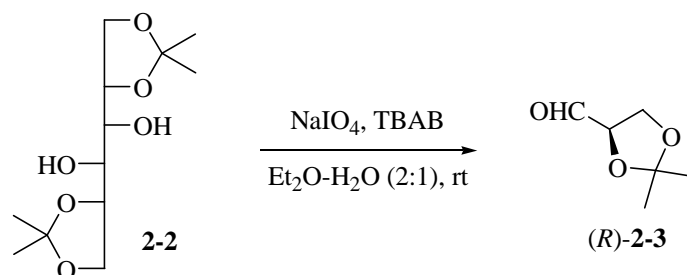
150 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 19.7, 22.6, 23.2, 26.7, 29.0, 37.3, 38.7, 40.5, 51.4, 74.6, 76.3, 215.1.

MS m/z (relative intensity): 194 (M^+ , 100%), 179 (7%), 166 (13%), 150 (22%), 138 (49%), 123 (96%).

HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 194.1307, found: 194.1295.

The Second Chapter

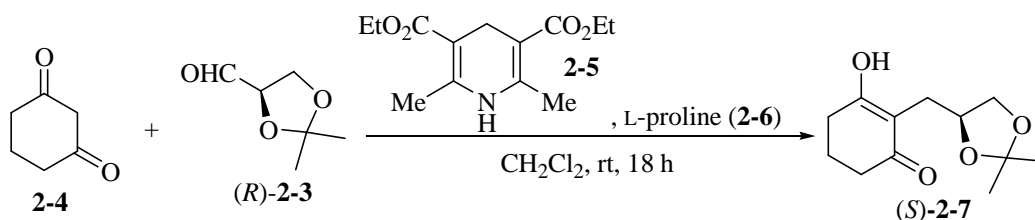
The First Section



Typical Procedure for the Synthesis of aldehyde (R)-2-3^{16b, c)}

A solution of a catalytic amount of TBAB and NaIO₄ (0.205 g, 0.961 mmol, 1.2 equiv.) in water (3 mL) was added to a solution of 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidene-D-mannitol (**2-2**) (0.210 g, 0.801 mmol, 1.0 equiv.) in diethyl ether (6 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 2 h. Saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over MgSO₄, and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the crude (*R*)-2,2-dimethyl[1,3]dioxolane-4-carbaldehyde [(*R*)-**2-3**], which was used to the next reaction without further purification.

2-((*S*)-2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-3-hydroxycyclohex-2-enone [(*S*)-**2-7**].



1,3-Cyclohexanedione (**2-4**) (0.120 g, 1.07 mmol), 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid diethyl ester (**2-5**) (0.296 g, 1.17 mmol), and L-proline (**2-6**) (0.025 g, 0.213 mmol) were successively added to a solution of the crude (*R*)-**2-3** (1.62 mmol) in anhydrous dichloromethane (5.0 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 18 h at the same temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4–1:1)] to afford (*S*)-**2-7** as a mixture of 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid diethyl ester (**2-5**), which was used to the next

reaction without further purification. The analytical sample was purified by repeating silica gel column chromatography to afford (*S*)-**2-7** as colorless powder.

mp 84–93°C (Recrystallized from hexane).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} +9.5$ (*c* 1.12, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 3132, 1601, 1379, 1265, 1188, 1057, 669.

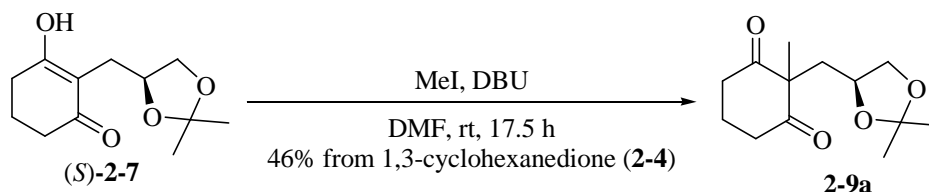
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.36 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.94 (2H, quint, *J* = 6.4 Hz), 2.36 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 2.45–2.55 (3H, m), 2.88 (1H, brd, *J* = 15.2 Hz), 3.52 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 4.05 (1H, dd, *J* = 8.0, 6.4 Hz), 4.20–4.28 (1H, m), 9.18 (1H, s).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 20.5, 25.1, 25.4, 26.2, 29.3, 36.4, 68.2, 77.1, 109.5, 111.5, 174.9, 198.1.

MS *m/z* (relative intensity): 226 (*M*⁺, 11.4%), 211 (32.4%), 168 (100.0%), 151 (97.7%).

HRMS calcd. for C₁₂H₁₈O₄: 226.1205; found: 226.1219.

2-((*S*)-2,2-Dimethyl[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-2-methylcyclohexane-1,3-dione (2-9a**) (Table 2-1, entry 1).**



DBU (0.154 g, 1.01 mmol) and methyl iodide (0.143 g, 1.01 mmol) were successively added to a solution of (*S*)-**2-7**, which was prepared from 1,3-cyclohexanedione (**2-4**) (0.082 g, 0.731 mmol), crude (*R*)-**2-3** (2.17 mmol), 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid diethyl ester (**2-5**) (0.222 g, 0.880 mmol), and L-proline (**2-6**) (0.017 g, 0.147 mmol), in anhydrous DMF (1.4 mL) at room temperature. After stirring for 17.5 h at the same temperature, phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and the solvent was evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9–1:4)] to afford **2-9a** (0.080 g, 46% from **2-4**) as a yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -29.3$ (*c* 0.940, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 1726, 1697, 1456, 1371, 1213, 1159, 1056, 1026.

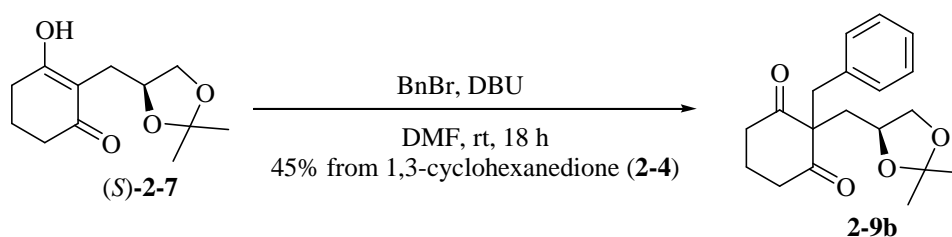
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.25 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.89–2.14 (3H, m), 2.29 (1H, m), 2.54–2.78 (4H, m), 3.47 (1H, m), 3.98–4.08 (2H, m).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 17.4, 23.6, 25.6, 26.1, 38.1, 38.5, 40.3, 61.5, 69.8, 72.2, 109.2, 210.5, 211.2.

MS m/z (relative intensity): 225 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 100.0%), 182 (24.0%), 165 (48.5%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_4$: 225.1127; found: 225.1156.

2-Benzyl-2-((*S*)-2,2-dimethyl[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)cyclohexane-1,3-dione (2-9b**) (Table 2-1, entry 2).**



DBU (0.235 g, 1.55 mmol) and benzyl bromide (0.266 g, 1.55 mmol) were successively added to a solution of (*S*)-**2-7**, which was prepared from 1,3-cyclohexanedione (**2-4**) (0.116 g, 1.04 mmol), crude (*R*)-**2-3** (1.56 mmol), 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid diethyl ester (**2-5**) (0.262 g, 1.04 mmol), and L-proline (**2-6**) (0.024 g, 0.208 mmol), in anhydrous DMF (2.0 mL) at room temperature. After stirring for 18 h at the same temperature, phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and the solvent was evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9)] to afford **2-9b** (0.148 g, 45% from **2-4**) as a colorless solid.

mp 82–83°C (Recrystallized from hexane).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -42.1$ (c 0.940, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 1720, 1693, 1371, 1258, 1219, 1157, 1084, 1051, 704.

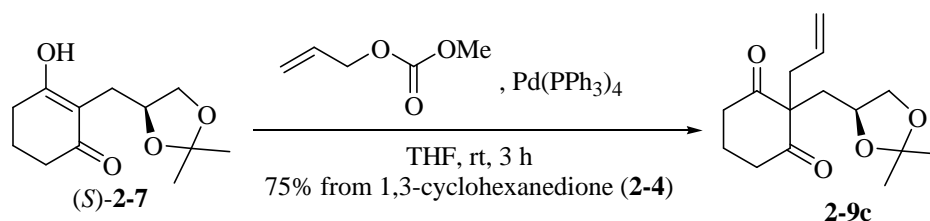
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.09 (1H, m), 1.23 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.72–1.84 (1H, m), 1.90–2.02 (2H, m), 2.11 (1H, dd, $J = 13.2, 3.2$ Hz), 2.34 (1H, dd, $J = 13.2, 10.8$ Hz), 2.45–2.54 (1H, m), 2.54–2.64 (1H, m), 2.97 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.12 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.48 (1H, dd, $J = 8.0, 6.0$ Hz), 3.94 (1H, m), 4.00 (1H, dd, $J = 8.0, 6.0$ Hz), 6.99 (2H, dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz), 7.18–7.26 (3H, m).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 15.8, 25.6, 26.0, 40.1, 41.3, 42.9, 46.8, 66.4, 69.6, 72.4, 109.6, 127.2, 128.6, 129.9, 136.2, 211.9, 213.4.

MS m/z (relative intensity): 316 (M^+ , 1.4%), 301 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 38.3%), 258 (31.8%), 230 (45.0%), 202 (46.0%), 91 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4$: 316.1675; found: 316.1670.

2-Allyl-2-((*S*)-2,2-dimethyl[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)cyclohexane-1,3-dione (2-9c**) (Table 2-1, entry 3).**



Allyl methyl carbonate (0.186 g, 1.61 mmol) was added to a solution of the acetone (*S*)-**2-7**, which was prepared from 1,3-cyclohexanedione (**2-4**) (0.120 g, 1.07 mmol), crude (*R*)-**2-3** (1.60 mmol), 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid diethyl ester (**2-5**) (0.296 g, 1.17 mmol), and L-proline (**2-6**) (0.025 g, 0.213 mmol), in THF (5.0 mL) and the reaction mixture was degassed and an argon gas was filled into the reaction vessel. $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.037 g, 0.032 mmol) was added and the mixture was stirred for 3 h. The reaction mixture was concentrated and the residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9–1:4)] to afford **2-9c** (214 mg, 75% from **2-4**) as a yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -37.2$ (c 0.470, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 1722, 1695, 1371, 1215, 1157, 1055.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.24 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.91–2.10 (3H, m), 2.20 (1H, m), 2.38–2.56 (4H, m), 2.64–2.78 (2H, m), 3.45 (1H, m), 3.95–4.00 (2H, m), 4.99–5.10 (2H, m), 5.55 (1H, ddt, $J = 16.8, 9.6, 7.2$ Hz);

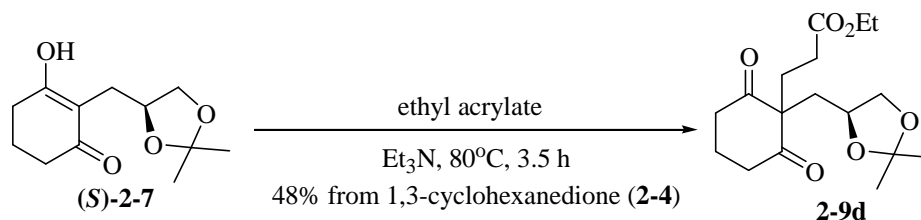
100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 16.8, 25.7, 26.1, 39.5, 40.5, 40.7, 43.9, 65.1, 69.7, 72.3, 109.3, 119.5, 132.0, 210.5, 211.5.

MS m/z (relative intensity): 266 (M^+ , 1.8%), 251 (100.0%), 153 (50.2%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$: 266.1518; found: 266.1501.

3-[1-((*S*)-2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-2,6-dioxocyclohexyl]propionic Acid Ethyl Ester (**2-9d**)

(Table 2-1, entry 4).



Ethyl acrylate (0.764 g, 7.63 mmol) was added to a solution of (*S*)-**2-7**, which was prepared from 1,3-cyclohexanedione (**2-4**) (0.086 g, 0.763 mmol), crude (*R*)-**2-3** (2.29 mmol), 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid diethyl ester (**2-5**) (0.231 g, 0.916 mmol), and L-proline (**2-6**) (0.018 g, 0.153 mmol), in triethylamine (2.1 mL) and the mixture was stirred at 80°C for 3.5 h. The mixture was concentrated and the residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:6–1:4)] to afford **2-9d** (0.120 g, 48% from **2-4**) as a yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -20.3$ (c 1.36, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 1734, 1730, 1692, 1371, 1213, 1180, 1159, 1055, 1028, 868.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.21–1.28 (6H, m), 1.30 (3H, s), 1.93–2.12 (5H, m), 2.14–2.28 (3H, m), 2.54–2.79 (4H, m), 3.45 (1H, m), 3.79–4.04 (2H, m), 4.09 (2H, q, $J = 7.2$ Hz).

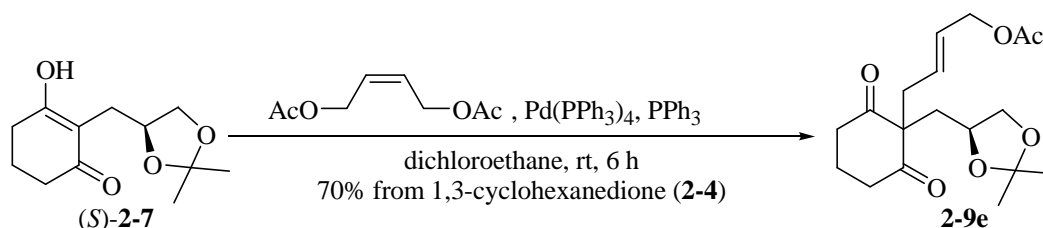
100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 14.2, 17.1, 25.6, 26.1, 29.4, 32.1, 38.7, 39.4, 39.5, 60.6, 64.2, 69.8, 72.1, 109.3, 172.2, 209.8, 210.7.

MS m/z (relative intensity): 311 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 100.0%), 281 (27.1%), 250 (35.3%), 223 (49.3%), 212 (75.6%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_6$: 311.1495; found: 311.1495.

Acetic Acid (*E*)-4-[1-((*S*)-2,2-Dimethyl[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-2,6-dioxocyclohexyl]but-2-enyl Ester (2-9e**)**

(Table 2-1, entry 5).



Bisacetoxy-(*Z*)-2-butene-1,4-diol (0.351 g, 2.05 mmol) and triphenylphosphine (0.013 g, 0.051 mmol) were successively added to a solution of (*S*)-**2-7**, which was prepared from 1,3-cyclohexanedione (**2-4**) (0.115 g, 1.03 mmol), crude (*R*)-**2-3** (1.538 mmol), 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid diethyl ester (**2-5**) (0.283 g, 1.13 mmol), and L-proline (**2-6**) (0.024 g, 0.20 mmol), in anhydrous dichloroethane (5.0 mL). The reaction mixture was degassed and an argon gas was filled into the reaction vessel. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.040 g, 0.031 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 6 h. Phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4–1:2)] to afford **2-9e** (0.240 g, 70% from **2-4**) as a yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -27.4$ (*c* 1.58, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 1740, 1693, 1381, 1371, 1231, 1051, 1028.

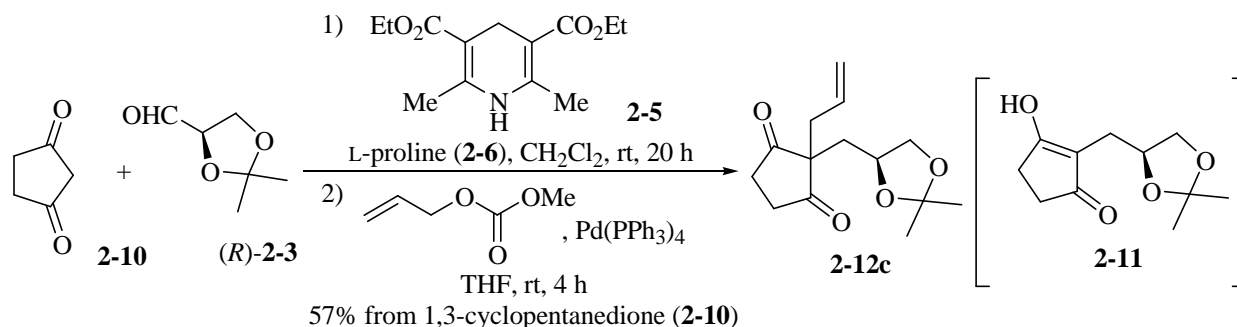
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.24 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.88–2.10 (3H, m), 2.04 (3H, s), 2.18 (1H, dd, $J = 12.8, 10.4$ Hz), 2.37–2.55 (4H, m), 2.65–2.79 (2H, m), 3.42–3.48 (1H, m), 3.92–4.02 (2H, m), 4.47 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 5.44–5.60 (2H, m).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 16.6, 20.8, 25.5, 25.9, 39.3, 40.3, 40.9, 41.9, 64.0, 64.8, 69.5, 72.1, 109.2, 128.3, 128.8, 170.3, 210.4, 211.3.

MS m/z (relative intensity): 338 (M^+ , 7.0%), 323 (95.4%), 280 (31.6%), 278 (29.6%), 220 (78.0%), 192 (38.0%), 151 (67.9%), 113 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_6$: 338.1730; found: 338.1733.

2-Allyl-2-((*S*)-2,2-dimethyl[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)cyclopentane-1,3-dione (2-12c**) (Table 2-1, entry 6).**



According to typical procedure, a solution of a catalytic amount of TBAB and NaIO_4 (0.203 g, 0.929 mmol) in water (3.0 mL) was added to a solution of 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidene-D-mannitol (0.203 g, 0.774 mmol) in diethyl ether (6.0 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 2.5 h. Afforded the crude (*R*)-2,2-dimethyl[1,3]dioxolane-4-carbaldehyde [(*R*)-**2-3**] was used to the next reaction without further purification.

1,3-Cyclopentanedione (**2-10**) (0.101 g, 1.03 mmol), 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid diethyl ester (**2-5**) (0.286 g, 1.14 mmol), and L-proline (**2-6**) (0.024 g, 0.21 mmol) were successively added to a solution of the crude (*R*)-**2-3** in anhydrous dichloromethane (5.0 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 20 h at the same temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:1–1:0)] to afford a mixture of the acetonide **2-11** and **2-5**, which was used to the next reaction without further purification.

Allyl methyl carbonate (0.180 g, 1.55 mmol) was added to a solution of the acetonide **2-11** in anhydrous THF (5.0 mL) and the reaction mixture was degassed and an argon gas was filled into the reaction vessel. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (36 mg, 0.031 mmol) was added and the mixture was stirred for 4 h. The reaction mixture was concentrated and the residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9–1:4)] to afford **2-12c** (0.148 g, 57% from **2-10**) as a yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -76.5$ (*c* 1.00, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 1724, 1211, 1069.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.22 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.89 (1H, dd, $J = 13.6, 3.6$ Hz), 2.05 (1H, dd, $J = 13.6, 10.4$ Hz), 2.27 (1H, dd, $J = 12.4, 7.6$ Hz), 2.32 (1H, dd, $J = 12.4, 7.6$ Hz), 2.50–2.66 (2H, m), 2.70–2.90 (2H, m), 3.43–3.50 (1H, m), 3.96–4.04 (2H, m), 5.02–5.12 (2H, m), 5.57 (1H, ddt, $J = 16.4, 10.0, 7.2$ Hz).

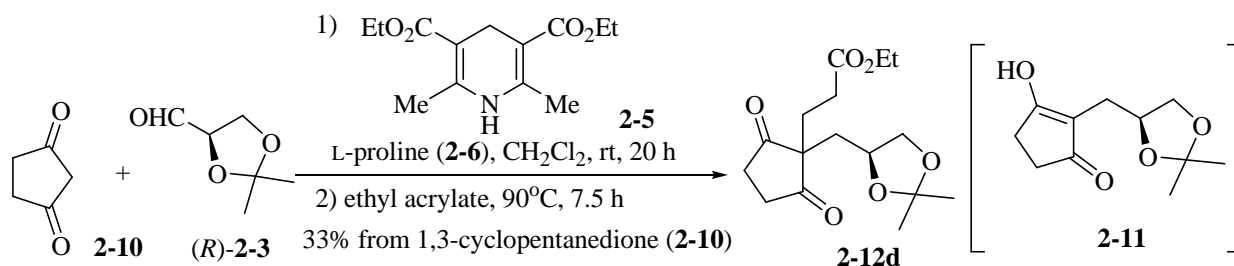
100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 25.4, 25.8, 35.7, 36.1, 39.1, 41.3, 58.3, 69.4, 72.0, 109.5, 120.2, 130.8, 215.9, 217.9.

MS m/z (relative intensity): 252 (M^+ , 2.4%), 237 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$: 252.1362; found: 252.1366.

3-[1-((*S*)-2,2-Dimethyl[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-2,5-dioxocyclopentyl]propionic Acid Ethyl Ester (**2-12d**)

(Table 2-1, entry 7).



Ethyl acrylate (0.798 g, 7.97 mmol) was added to a solution of **2-11**, which was prepared from 1,3-cyclopentanedione (**2-10**) (0.0780 g, 0.797 mmol), crude *(R)*-**2-3** (1.59 mmol), 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-di-carboxylic acid diethyl ester (**2-5**) (0.201 g, 0.797 mmol), and L-proline (**2-6**) (0.018 g, 0.16 mmol), in triethylamine (2.2 mL) and the mixture was stirred at 90°C for 7.5 h. The mixture was concentrated and the residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:5–1:4)] to afford **2-12d** (0.102 g, 33% from **2-10**) as a yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -58.9$ (c 0.610, CHCl_3).

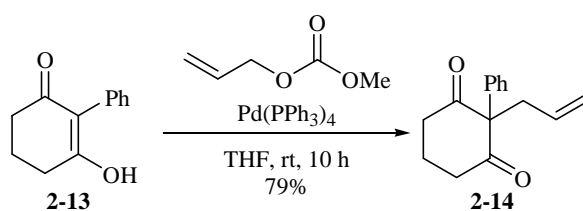
IR ν (neat, cm^{-1}): 1724, 1418, 1373, 1209, 1157, 1070, 1030.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.22 (3H, s), 1.23 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.29 (3H, s), 1.84–1.96 (3H, m), 2.00–2.08 (1H, m), 2.27 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.66–2.90 (4H, m), 3.42–3.52 (1H, m), 3.97–4.03 (2H, m), 4.09 (2H, q, $J = 7.2$ Hz).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 14.2, 25.5, 25.9, 28.6, 30.5, 35.4, 35.8, 38.8, 56.5, 60.7, 69.4, 71.9, 109.5, 172.1, 215.2, 217.0.

MS m/z (relative intensity): 297 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 100.0%), 267 (18.1%), 219 (27.5%), 209 (49.2%), 199 (76.9%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_6$: 297.1338 ; found: 297.1356.

2-Phenyl-2-(prop-2-en-1-yl)cyclohexane-1,3-dione (2-14).

Allyl methyl carbonate (46.0 μ L, 0.406 mmol) was added to a solution of 3-hydroxy-2-phenylcyclohex-2-en-1-one (**2-13**) (51.0 mg, 0.271 mmol) in anhydrous THF (1.4 mL) and the mixture was degassed. Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0.013 mmol) was added and the mixture was stirred for 10 h under an Ar atmosphere. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:19–1:9)] to afford **2-14** (49 mg, 79%) as a yellow oil.

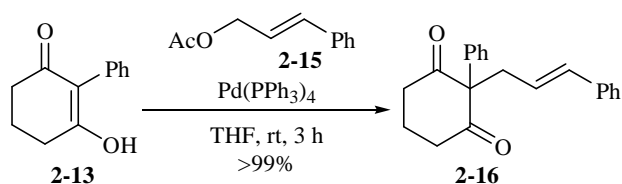
IR ν (neat, cm^{-1}): 1729, 1700, 760, 702.

400 MHz ^1H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.67–1.78 (1H, m), 1.84–1.94 (1H, m), 2.54 (2H, ddd, J = 16.2, 6.2, 5.8 Hz), 2.71–2.79 (4H, m), 4.91–4.97 (2H, m), 5.61–5.71 (1H, m), 7.03 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.27–7.37 (3H, m).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 17.3, 39.2, 39.3, 75.5, 118.3, 126.6, 127.8, 129.4, 134.3, 137.4, 207.2.

MS m/z (relative intensity): 228 (M^+ , 100.0%), 200 (24.7%), 172 (45.2%), 129 (47.7%).

HRMS calcd. for C₁₅H₁₆O₂: 228.1150, found: 228.1141.

2-Phenyl-2-[(*E*)-3-phenylprop-2-en-1-yl]cyclohexane-1,3-dione (2-16).

(*E*)-3-Phenylprop-2-en-1-yl acetate (**2-15**) (947 mg, 5.31 mmol) was added to a solution of 3-hydroxy-2-phenylcyclohex-2-en-1-one (**2-13**) (574 mg, 3.05 mmol) in anhydrous THF (15 mL) and the mixture was degassed. Pd(PPh₃)₄ (172 mg, 0.149 mmol) was added and the mixture was stirred for 3 h under an Ar atmosphere. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:19–1:9)] to afford **2-16** (1.09 g, >99%) as a yellow oil.

IR ν (neat, cm^{-1}): 1728, 1699, 1597, 745, 695.

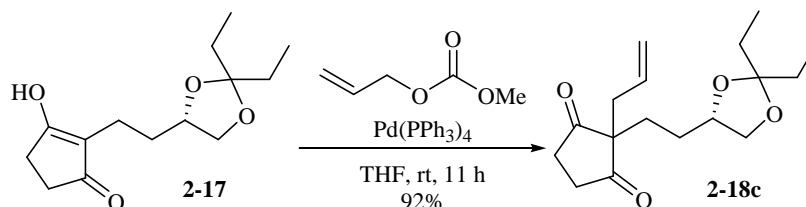
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.71 (1H, m), 1.88 (1H, m), 2.53 (2H, ddd, $J = 16.4, 6.9, 4.9$ Hz), 2.74 (2H, ddd, $J = 16.4, 9.8, 6.0$ Hz), 2.89 (2H, dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz), 6.08 (1H, dt, $J = 16.4, 7.4$ Hz), 6.28 (1H, brd, $J = 16.4$ Hz), 7.04–7.06 (2H, m), 7.13–7.37 (8H, m).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 17.4, 38.4, 39.3, 75.9, 126.0, 126.1, 126.7, 126.9, 127.9, 128.3, 129.4, 133.7, 137.5, 137.6, 207.2.

MS m/z (relative intensity): 304 (M^+ , 29.4%), 276 (30.4%), 117 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 304.1463, found: 304.1476.

2-Allyl-2-[2-((*S*)-2,2-diethyl[1,3]dioxolan-4-yl)ethyl]cyclopentane-1,3-dione (2-18c) (Table 2-2, entry 1).



2-[2-((*S*)-2,2-Diethyl[1,3]dioxolan-4-yl)ethyl]-3-hydroxycyclopent-2-en-1-one (**2-17**) (202 mg, 0.800 mmol) and allyl methyl carbonate (135 μL , 1.20 mmol) were dissolved in THF (3.0 mL) and the mixture was degassed. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9.2 mg, 0.010 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 11 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9–1:2)] to give **2-18c** (216.6 mg, 92%) as a yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +15$ (c 0.020, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 2360, 2342, 1724, 1457, 1418, 1082, 922.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 0.90 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 0.91 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.11–1.19 (1H, m), 1.37–1.45 (1H, m), 1.48–1.62 (5H, m), 1.81–1.88 (1H, m), 1.97–2.10 (4H, m), 2.13 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.15 (1H, t, $J = 10.4$ Hz), 3.61–3.68 (2H, m), 4.87 (1H, dd, $J = 10.4, 0.8$ Hz), 4.91 (1H, dd, $J = 17.2, 0.8$ Hz), 5.46–5.55 (1H, m).

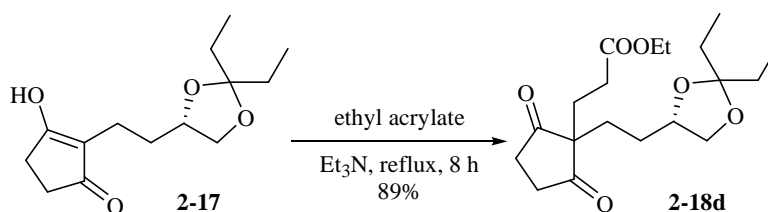
100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 8.2, 8.4, 28.8, 30.2, 30.5, 30.6, 35.8, 35.8, 40.0, 60.2, 70.1, 76.2, 113.0, 119.4, 131.9, 214.4, 214.7.

MS m/z (relative intensity): 295 (M^+ , 1.5%), 265 ($\text{M}^+ - \text{Et}$, 100.0%), 209 (13.2%), 191 (20.6%).

HRMS calcd. for C₁₅H₂₁O₄: 265.1437; found: 265.1440.

3-{1-[2-((*S*)-2,2-Diethyl[1,3]dioxolan-4-yl)ethyl]-2,5-dioxocyclopentyl}propionic Acid Ethyl Ester (2-18d**)**

(Table 2-2, entry 2).



2-[2-((*S*)-2,2-Diethyl[1,3]dioxolan-4-yl)ethyl]-3-hydroxycyclopent-2-en-1-one (**2-17**) (88 mg, 0.346 mmol), and ethyl acrylate (347 mg, 3.46 mmol) were dissolved in triethylamine (0.97 mL). The mixture was heated under reflux for 8 h. After cooling to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4)] to give **2-18d** (109 mg, 89%) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{27} +9.8$ (*c* 0.84, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 1723, 1465, 1419, 1377, 1272, 1190, 1083, 919.

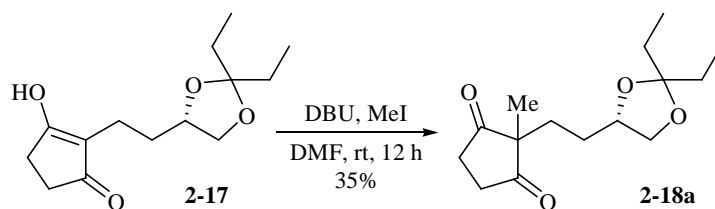
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 0.86 (6H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.23 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.25–1.64 (7H, m), 1.85 (1H, ddd, *J* = 13.6, 11.0, 5.6 Hz), 1.94 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.28 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.65–2.86 (4H, m), 3.38 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 3.91 (1H, m), 3.99 (1H, dd, *J* = 7.2, 6.0 Hz), 4.07 (2H, q, *J* = 7.2 Hz).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 7.9, 8.1, 14.1, 28.1, 28.4, 28.6, 29.7, 30.0, 30.3, 35.3, 58.9, 60.7, 69.9, 75.8, 113.1, 172.7, 215.0, 215.3.

MS *m/z* (relative intensity): 325 (M⁺–Et, 100.0%), 251 (14.7%), 223 (27.3%), 205 (61.4%), 177 (28.5%).

HRMS calcd. for C₁₇H₂₅O₆: 325.1651; found: 325.1642.

2-[2-((S)-2,2-Diethyl[1,3]dioxolan-4-yl)ethyl]-2-methylcyclopentane-1,3-dione (2-18a**) (Table 2-2, entry 3).**



DBU (88 mg, 0.58 mmol) and methyl iodide (83 mg, 0.58 mmol) were successively added to a solution of 2-[2-((S)-2,2-diethyl[1,3]dioxolan-4-yl)ethyl]-3-hydroxycyclopent-2-enone (**2-17**) (99 mg, 0.39 mmol) in DMF (0.78 mL) under argon atmosphere at room temperature. The resulting mixture was stirred at same temperature for 12 h. A phosphate buffer (pH 6.86) was added. The aqueous phase was extracted with ethyl ether. After the solution was dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure, the residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9)] to give **2-18a** (37 mg, 35%) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{27} +18.1$ (*c* 0.740, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 1723, 1457, 1419, 1076, 918.

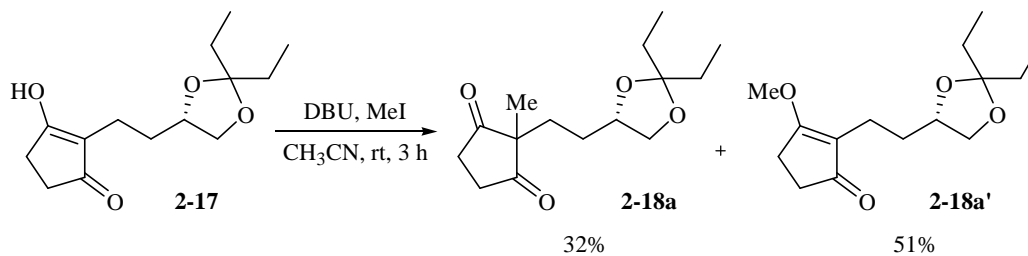
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 0.86 (6H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.13 (3H, s), 1.38–1.68 (7H, m), 1.89 (1H, m), 2.63 (4H, m), 3.38 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 3.92 (1H, m), 4.00 (1H, dd, *J* = 7.6, 6.0 Hz).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 8.0, 8.2, 20.4, 28.5, 29.9, 30.1, 31.0, 34.9, 35.0, 56.3, 70.0, 75.9, 113.0, 215.5, 215.9.

MS *m/z* (relative intensity): 239 (M⁺–Et, 100.0%), 225 (3.2%), 183 (20.0%), 165 (33.6%).

HRMS calcd. for C₁₃H₁₉O₄: 239.1283; found: 239.1286.

2-[2-((S)-2,2-Diethyl[1,3]dioxolan-4-yl)ethyl]-2-methylcyclopentane-1,3-dione (2-18a) and 2-[2-((S)-2,2-Diethyl[1,3]dioxolan-4-yl)ethyl]-3-methoxycyclopent-2-enone (2-18a') (Table 2-2, entry 4).



DBU (218 μ L, 1.46 mmol) and methyl iodide (181 μ L, 2.92 mmol) were successively added to a solution of 2-[2-((S)-2,2-diethyl[1,3]dioxolan-4-yl)ethyl]-3-hydroxycyclopent-2-enone (**2-17**) (247.0 mg, 1.02 mmol) in acetonitrile (2.0 mL) under an argon atmosphere at 0°C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h. A phosphate buffer (pH 6.86) was added. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate. After solution was dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure, the residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (2:1–1:0)] to give **2-18a** (84.5 mg, 32%) as a yellow oil and **2-18a'** (133.5 mg, 51%) as a yellow oil.

2-18a': $[\alpha]_D^{24} +26.9$ (*c* 0.840, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 2972, 2940, 2880, 1688, 1634, 1463, 1367, 1257, 1078, 922.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 0.89 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 0.90 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.57–1.66 (5H, m), 1.73–1.82 (1H, m), 2.42–2.45 (2H, m), 2.66 (2H, t, *J* = 4.8 Hz), 3.48 (1H, t, *J* = 6.4 Hz), 3.95 (3H, s), 3.98–4.07 (2H, m).

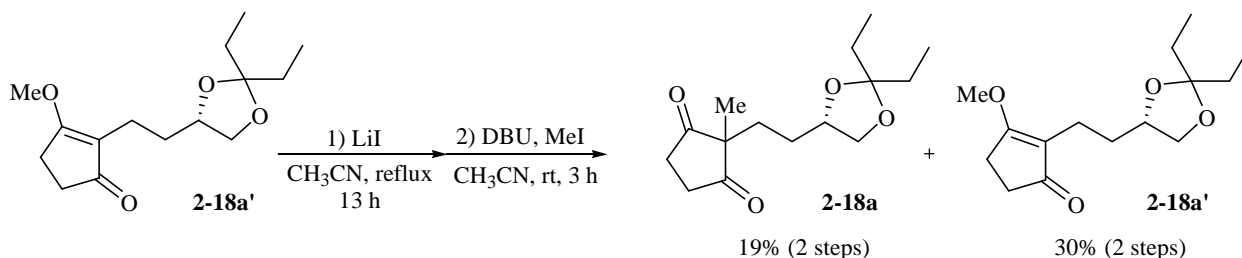
100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 7.9, 8.2, 17.6, 24.4, 29.7, 29.9, 31.5, 33.4, 56.3, 70.0, 76.0, 112.4, 119.8, 184.7, 204.5.

MS *m/z* (relative intensity): 239 (M⁺–Et, 94.7%), 183 (29.1%), 165 (100.0%).

HRMS calcd. for C₁₃H₁₉O₄: 239.1283; found: 239.1273.

2-[2-((S)-2,2-Diethyl[1,3]dioxolan-4-yl)ethyl]-2-methylcyclopentane-1,3-dione (2-18a**) from **2-18a'****

(recovery from *O*-methyl compound)



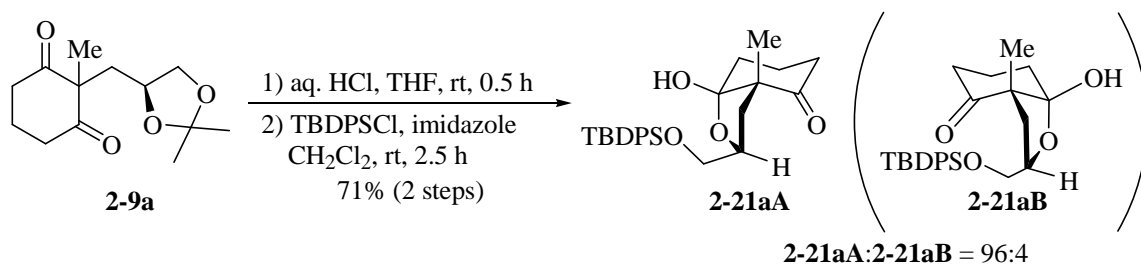
Lithium iodide (333.2 mg, 2.45 mmol) was added to a solution of 2-[2-((*S*)-2,2-diethyl[1,3]dioxolan-4-yl)-ethyl]-3-methoxycyclopent-2-enone (**2-18a'**) (134 mg, 0.500 mmol) in acetonitrile (5 mL) and the mixture was heated under reflux for 13 h. After cooling to room temperature, resulting mixture was diluted with ethyl acetate, dried over MgSO₄, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was passed through a silica gel pad to afford the crude **2-17** (116.7 mg) as a yellow oil, which was used to the next reaction without further purification.

The crude ketone (**2-17**) (116.7 mg) in acetonitrile (1.0 mL) was added DBU (103 μ L, 0.690 mmol) and iodomethane (86.0 μ L, 1.38 mmol) under an argon atmosphere at 0°C, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h. A phosphate buffer (pH 6.86) was added and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The organic solution was dried with MgSO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (2:1)–ethyl acetate] to give (**2-18a**) (25.1 mg, 19% from **2-18a'**, **starting material**) as a yellow oil and **2-18a'** (40.2 mg, 30% from **2-18a'**, **starting material**) as a yellow oil.

The Second Chapter

The Second Section

(2*S*,3*aS*,7*aR*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-7*a*-hydroxy-3*a*-methylhexahydrobenzofuran-4-one
(**2-21aA**) (Table 2-3, entry 1).



A solution of **2-9a** (0.0610 g, 0.254 mmol) in a mixture of THF (0.63 mL) and 1% aqueous HCl solution (1.89 mL) was stirred at room temperature for 0.5 h. Phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated to afford the crude hemiketal, which was used to the next reaction without further purification.

To a solution of the crude hemiketal in anhydrous dichloromethane (2.5 mL) were successively added imidazole (0.026 g, 0.381 mmol) and TBDPSCl (0.105 g, 0.381 mmol) at room temperature. After stirring for 2.5 h at the same temperature, phosphate buffer (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9–1:4)] to afford **2-21aA** and **2-21aB** (0.079 g, 71%) as a colorless oil. The ratio for **2-21aA**:**2-21aB**, which was determined by integration values in enlarged ¹H NMR spectra [3.39 (dd, *J* = 11.2, 1.2 Hz) vs. 3.49 (d, *J* = 4.4 Hz)], was found to be 96:4.

2-21aA: [α]_D²⁴ +15.6 (*c* 1.14, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 3410, 1711, 1427, 1113, 1053, 1009, 702.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.09 (9H, s), 1.31 (3H, s), 1.70 (1H, qt, *J* = 13.6, 4.0 Hz), 1.85 (1H, m), 1.96 (1H, dd, *J* = 12.4, 4.8 Hz), 2.07 (1H, td, *J* = 13.2, 4.4 Hz), 2.16 (1H, m), 2.30 (1H, brd, *J* = 14.0 Hz), 2.55 (1H, td,

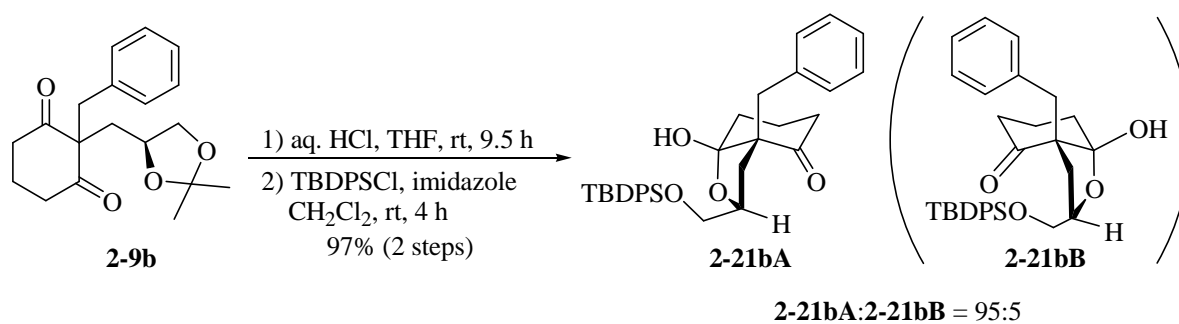
$J = 14.0, 6.0$ Hz), 2.75 (1H, dd, $J = 12.4, 7.6$ Hz), 3.39 (1H, dd, $J = 11.2, 1.2$ Hz), 3.82 (1H, dd, $J = 11.2, 2.8$ Hz), 4.05 (1H, m), 4.35 (1H, s), 7.35–7.48 (6H, m), 7.63–7.72 (4H, m).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 19.1, 19.2, 20.0, 26.9, 30.4, 30.8, 37.2, 61.9, 64.5, 76.8, 106.3, 127.8, 127.9, 129.9, 130.1, 131.9, 135.5, 135.6, 211.8.

MS m/z (relative intensity): 381 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$, 35.2%), 363 (100.0%), 325 (41.2%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{Si}$: 381.1522; found: 381.1522.

(2*S*,3*aS*,7*aR*)-3*a*-Benzyl-2-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-7*a*-hydroxyhexahydrobenzofuran-4-one
(2-21bA) (Table 2-3, entry 2).



A solution of **2-9b** (0.129 g, 0.294 mmol) in a mixture of THF (0.75 mL) and 1% aqueous HCl solution (2.25 mL) was stirred at room temperature for 9.5 h. Saturated aqueous NaHCO_3 solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated. The residue was filtered through a silica gel pad eluting with ethyl acetate–hexane (1:3) to afford the hemiketal, which was used to the next reaction without further purification.

To a solution of the crude hemiketal in anhydrous dichloromethane (3.0 mL) were successively added imidazole (0.0300 g, 0.441 mmol) and TBDPSCl (0.121 g, 0.440 mmol) at room temperature. After stirring for 4 h at the same temperature, phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9–1:4)] to afford **2-21bA** and **2-21bB** (0.146 g, 97%) as a yellow wax. The ratio for **2-21bA:2-21bB**, which was determined by integration values in enlarged ^1H NMR spectra [3.37 (d, $J = 11.4$ Hz) vs. 3.49 (d, $J = 4.4$ Hz)], was found to be 95:5.

2-21bA: $[\alpha]_D^{24} +28.8$ (*c* 0.230, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 3400, 1709, 1427, 1113, 1020, 982, 756, 702.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.13 (9H, s), 1.73 (1H, m), 1.87 (1H, m), 2.05 (1H, dd, *J* = 12.4, 8.8 Hz), 2.12–2.26 (2H, m), 2.35 (1H, brd, *J* = 13.6 Hz), 2.45 (1H, dd, *J* = 12.4, 7.2 Hz), 2.62 (1H, td, *J* = 14.0, 6.0 Hz), 3.16 (2H, s), 3.37 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 3.84 (1H, dd, *J* = 11.4, 2.0 Hz), 4.02 (1H, m), 4.54 (1H, s), 7.01–7.10 (2H, m), 7.19–7.30 (3H, m), 7.39–7.50 (6H, m), 7.68–7.72 (4H, m).

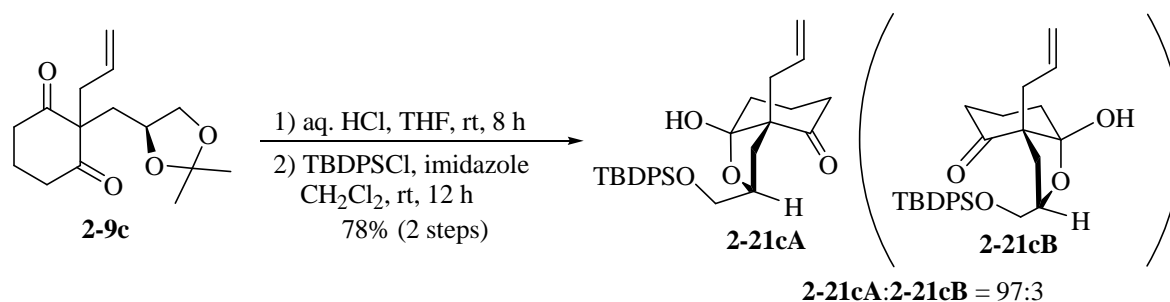
100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 19.3, 20.4, 26.9, 29.5, 30.8, 38.3, 39.6, 64.5, 67.2, 77.1, 106.7, 126.6, 127.8, 127.9, 128.2, 129.3, 130.0, 130.1, 131.9, 135.5, 135.7, 137.2, 210.1.

MS *m/z* (relative intensity): 457 (M⁺–^tBu, 19.0%), 440 (37.9%), 439 (100.0%), 401 (13.5%), 361 (13.2%).

HRMS calcd. for C₂₈H₂₉O₄Si: 457.1835; found: 457.1833.

(2*S*,3*aS*,7*aR*)-3*a*-Allyl-2-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-7*a*-hydroxyhexahydrobenzofuran-4-one

(2-21cA) (Table 2-3, entry 3).



A solution of **2-9c** (0.188 g, 0.706 mmol) in a mixture of THF (2.0 mL) and 0.1 M aqueous HCl solution (6.0 mL) was stirred at the room temperature for 8 h. Phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the crude hemiketal, which was used to the next reaction without further purification.

TBDPSCl (0.291 g, 1.06 mmol) and imidazole (0.0960 g, 1.412 mmol) were successively added to a solution of the crude hemiketal in anhydrous dichloromethane (4.0 mL). After stirring for 12 h at room temperature, phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure.

The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9–1:4)] to afford **2-21cA** and **2-21cB** (0.255 g, 78% from **2-9c**) as a colorless oil. The ratio for **2-21cA**:**2-21cB**, which was determined by integration values in enlarged ^1H NMR spectra [δ 3.40 (dd, $J = 11.6, 1.6$ Hz) vs. 3.51 (dd, $J = 6.0, 1.6$ Hz)], was found to be 97:3.

2-21cA: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +25.4$ (c 1.33, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 3404, 1711, 1427, 1113, 984, 702.

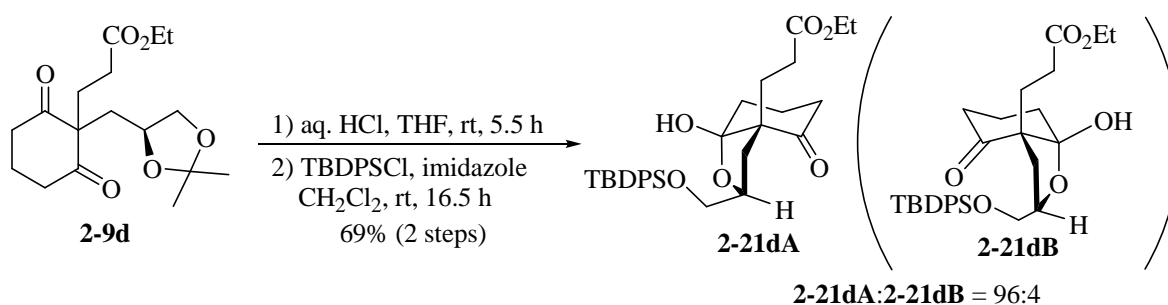
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.09 (9H, s), 1.70 (1H, qt, $J = 13.6, 4.4$ Hz), 1.85 (1H, m), 1.93 (1H, dd, $J = 12.4, 8.4$ Hz), 2.05–2.22 (2H, m), 2.31 (1H, brd, $J = 14.0$ Hz), 2.44–2.68 (3H, m), 2.72 (1H, dd, $J = 12.4, 7.6$ Hz), 3.40 (1H, dd, $J = 11.6, 1.6$ Hz), 3.84 (1H, dd, $J = 11.6, 2.4$ Hz), 4.07 (1H, m), 4.45 (1H, s), 5.00–5.10 (2H, m), 5.59 (1H, ddt, $J = 17.2, 9.6, 7.6$ Hz) 7.39–7.47 (6H, m), 7.65–7.71 (4H, m).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 19.2, 20.2, 26.8, 29.0, 30.6, 37.9, 38.2, 64.4, 65.9, 77.2, 106.5, 117.3, 127.79, 127.84, 129.9, 130.1, 131.8, 133.5, 135.5, 135.6, 210.2.

MS m/z (relative intensity): 407 ($\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$, 28.1%), 389 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{Si}$: 407.1679; found: 407.1655.

3-[(2*S*,3*aS*,7*aR*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-7*a*-hydroxy-4-oxohexahydrobenzofuran-3*a*-yl]-propionic Acid Ethyl Ester (2-21dA**) (Table 2-3, entry 4).**



A solution of **2-9d** (0.12 g, 0.39 mmol) in a mixture of THF (1.0 mL) and 1% aqueous HCl solution (3.0 mL) was stirred at room temperature for 5.5 h. Saturated aqueous NaHCO_3 solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated. The residue was used to the next reaction without further purification.

To a solution of the crude hemiketal in anhydrous dichloromethane (3.9 mL) were successively added imidazole (0.040 g, 0.58 mmol) and TBDPSCl (0.107 g, 0.39 mmol) at room temperature. After stirring for 16.5 h at the same temperature, phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9–1:4)] to afford **2-21dA** and **2-21dB** (0.141 g, 69% from **2-9d**) as a yellow wax. The ratio for **2-21dA:2-21dB**, which was determined by integration values in enlarged ¹H NMR spectra [3.39 (dd, *J* = 11.2, 1.5 Hz) vs. 3.47 (dd, *J* = 10.5, 5.7 Hz)], was found to be 96:4.

2-21dA: [α]_D²⁸ +22.4 (*c* 4.35, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 3408, 1734, 1707, 1427, 1180, 1113, 1022.

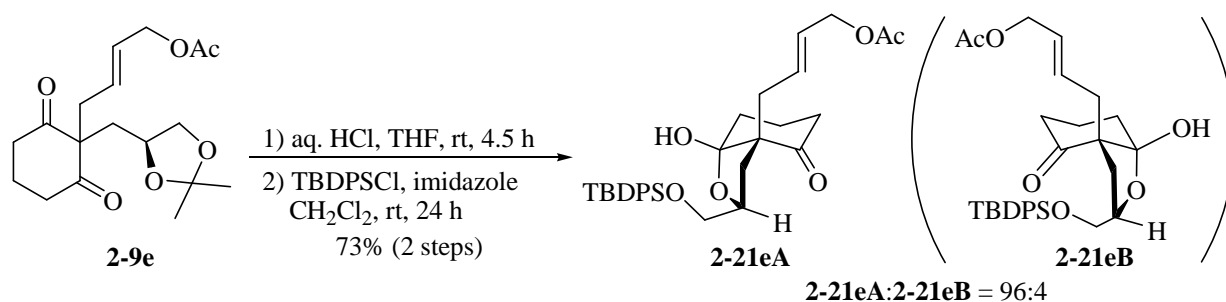
600 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.08 (9H, s), 1.26 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.71 (1H, m), 1.83–1.88 (2H, m), 2.04–2.27 (6H, m), 2.30 (1H, brd, *J* = 13.6 Hz), 2.59 (1H, td, *J* = 13.6, 6.2 Hz), 2.68 (1H, dd, *J* = 11.9, 7.6 Hz), 3.39 (1H, dd, *J* = 11.2, 1.5 Hz), 3.82 (1H, dd, *J* = 11.2, 2.4 Hz), 4.05 (1H, t, *J* = 8.2 Hz), 4.12 (2H, qd, *J* = 7.6, 0.2 Hz), 4.39 (1H, s), 7.42 (6H, m), 7.67 (4H, m).

150 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 14.1, 19.1, 20.0, 26.8, 27.9, 28.4, 30.4, 30.5, 37.6, 60.5, 64.4, 65.5, 77.1, 106.6, 127.87, 127.93, 130.0, 130.1, 131.9, 132.0, 135.6, 135.7, 172.7, 210.9.

MS *m/z* (relative intensity): 449 (M⁺–^tBu–H₂O, 100.0%), 403 (34.2%), 393 (51.8%), 199 (29.9%).

HRMS calcd. for C₂₆H₂₉O₅Si: 449.1784, found : 449.1783.

Acetic Acid (*E*)-4-[(2*S*,3*aS*,7*aR*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-7*a*-hydroxy-4-oxohexahydrobenzo-furan-3*a*-yl]but-2-enyl Ester (2-21eA) (Table 2-3, entry 5).



A solution of **2-9e** (0.073 g, 0.216 mmol) in a mixture of THF (1.0 mL) and 0.1 M aqueous HCl solution (3.0 mL) was stirred at the room temperature for 4.5 h. Saturated aqueous NaHCO₃ solution was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the crude hemiketal, which was used to the next reaction without further purification.

TBDPSCl (0.0890 g, 0.324 mmol) and imidazole (0.0290 g, 0.432 mmol) were successively added to a solution of the crude hemiketal in anhydrous dichloromethane (3.0 mL). After stirring for 24 h at room temperature, phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4)] to afford **2-21eA** and **2-21eB** (0.085 g, 73% from **2-9e**) as a colorless oil. The ratio for **2-21eA:2-21eB**, which was determined by integration values in enlarged ¹H NMR spectra [δ 3.40 (dd, *J* = 11.2, 1.6 Hz) vs. 3.50 (d, *J* = 6.4 Hz)], was found to be 96:4.

2-21eA: [α]_D²⁴ +19.3 (*c* 1.38, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 3406, 1740, 1711, 1427, 1231, 1113, 1024, 704.

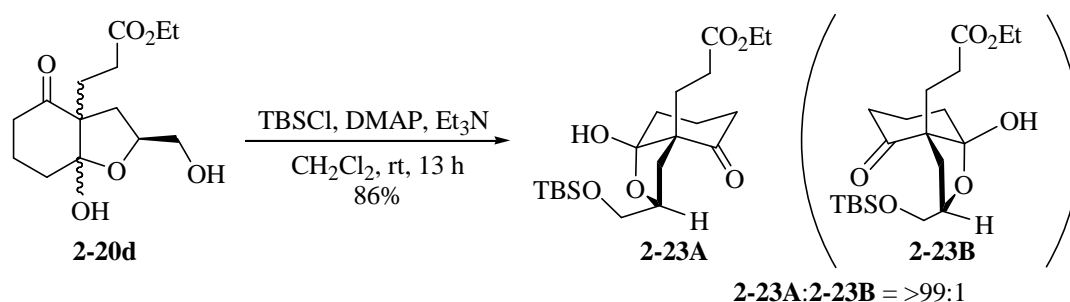
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.09 (9H, s), 1.70 (1H, qt, *J* = 13.6, 4.0 Hz), 1.85–1.90 (1H, m), 1.90 (1H, dd, *J* = 12.4, 8.0 Hz), 2.04–2.12 (1H, m), 2.06 (3H, s), 2.17 (1H, brd, *J* = 14.4 Hz), 2.31 (1H, brd, *J* = 13.6 Hz), 2.45 (1H, dd, *J* = 14.0, 6.0 Hz), 2.49–2.63 (2H, m), 2.69 (1H, dd, *J* = 12.4, 7.2 Hz), 3.40 (1H, dd, *J* = 11.2, 1.6 Hz), 3.83 (1H, dd, *J* = 11.2, 2.0 Hz), 4.07 (1H, brt, *J* = 8.0 Hz), 4.46 (1H, s), 4.48 (2H, d, *J* = 5.6 Hz), 5.50–5.65 (2H, m), 7.39–7.50 (6H, m), 7.64–7.74 (4H, m).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 19.2, 20.2, 21.0, 26.9, 29.0, 30.6, 36.5, 37.9, 64.4, 64.6, 65.8, 77.2, 106.5, 126.8, 127.8, 127.9, 130.0, 130.1, 130.5, 131.9, 135.5, 135.6, 170.6, 210.0.

MS m/z (relative intensity): 518 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 0.4%), 461 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - ^t\text{Bu}$, 56.8%), 401 (100.0%), 241 (62.5%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}$: 518.2488; found: 518.2463.

3-[(2*R*,3*aS*,7*aR*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-7*a*-hydroxy-4-oxohexahydrobenzofuran-3*a*-yl]propionic Acid Ethyl Ester (2-23A) (Table 2-5, entry 1).



Triethylamine (0.148 g, 1.47 mmol), DMAP (0.014 g, 0.117 mmol), and TBSCl (0.150 g, 0.998 mmol) were successively added to a solution of **2-20d** (0.168 g, 0.587 mmol) in anhydrous dichloromethane (3.0 mL) at room temperature. After stirring for 13 h, water was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:3)] to afford **2-23A** (0.203 g, 86%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +35.0$ (c 0.960, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 3398, 1736, 1709, 1256, 1180, 1113, 1096, 837, 773.

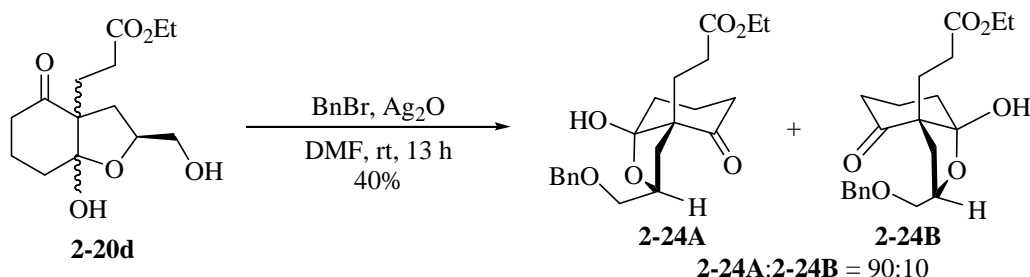
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 0.127 (3H, s), 0.132 (3H, s), 0.85–0.95 (1H, m), 0.94 (9H, s), 1.24 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.59–1.73 (2H, m), 1.80–1.87 (1H, m), 2.03–2.32 (6H, m), 2.58 (1H, td, J = 14.0, 6.4 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 12.0, 7.2 Hz), 3.46 (1H, dd, J = 11.0, 1.2 Hz), 3.81 (1H, dd, J = 11.0, 2.0 Hz), 4.07 (3H, m), 4.58 (1H, s).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : –5.6, –5.5, 14.2, 18.4, 20.1, 25.9, 27.9, 28.2, 30.3, 30.6, 37.6, 60.5, 63.4, 65.6, 77.2, 106.4, 172.6, 210.9.

MS m/z (relative intensity): 400 (M^+ , 4.6%), 343 (79.0%), 325 (52.2%), 279 (65.2%), 241 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Si}$: 400.2281; found: 400.2309.

3-((2*S*,3*aS*,7*aR*)-2-Benzylloxymethyl-7*a*-hydroxy-4-oxohexahydrobenzofuran-3*a*-yl)propionic Acid Ethyl Ester (2-24A) and 3-((2*S*,3*aR*,7*aS*)-2-Benzylloxymethyl-7*a*-hydroxy-4-oxohexahydrobenzofuran-3*a*-yl)-propionic Acid Ethyl Ester (2-24B) (Table 2-5, entry 2).



Benzyl bromide (30 μL , 0.25 mmol) and Ag_2O (177 mg, 0.763 mmol) were successively added to a solution of **2-20d** (36.4 mg, 0.127 mmol) in anhydrous DMF (1 mL) at room temperature. After stirring for 13 h, the mixture was filtered through a pad of Celite[®] eluting with diethyl ether and water was added to the filtrate and the aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:3)] to afford **2-24A** and **2-24B** {inseparable mixture, 0.019 g, 40%, **2-24A:2-24B** = 90:10 (the ratio was determined by integration values in enlarged ^1H NMR spectra [4.48 (d, J = 12.0 Hz) vs. 4.66 (d, J = 12.0 Hz))}] as a colorless oil.

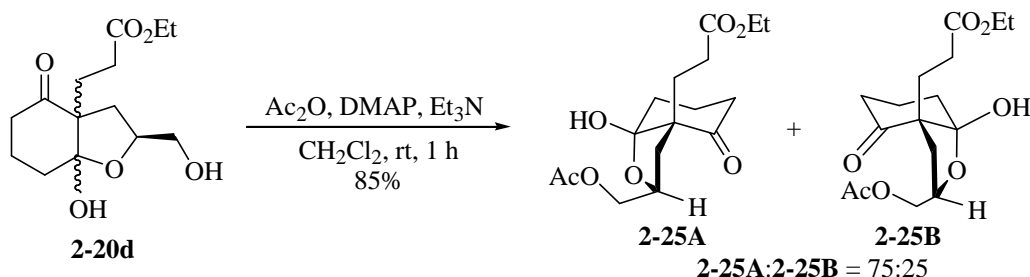
IR ν (neat, cm^{-1}): 3414, 1734, 1707, 1455, 1376, 1259, 1183, 1098, 1026, 957.

600 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.24 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.65–1.86 (2H, m), 2.01–2.31 (8H, m), 2.50–2.56 (0.2H, m), 2.57 (0.9H, td, J = 14.0, 6.4 Hz), 2.71 (0.9H, dd, J = 12.0, 8.0 Hz), 3.26 (0.1H, dd, J = 10.0, 8.8 Hz), 3.34 (0.1H, dd, J = 10.0, 4.4 Hz), 3.40 (0.9H, dd, J = 10.4, 2.0 Hz), 3.64 (0.9H, dd, J = 10.0, 2.4 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.11–4.16 (1H, m), 4.36 (1H, s), 4.48 (0.1H, d, J = 12.0 Hz), 4.56 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.66 (0.9H, d, J = 12.0 Hz), 7.31–7.39 (5H, m).

MS m/z (relative intensity): 376 (M^+ , 21.3%), 237 (90.8%), 91 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_6$: 328.1522; found: 328.1521.

3-((2*S*,3*aS*,7*aR*)-2-Acetoxyethyl-7*a*-hydroxy-4-oxohexahydrobenzofuran-3*a*-yl)propionic Acid Ethyl Ester (2-25A) and 3-((2*S*,3*aR*,7*aS*)-2-Acetoxyethyl-7*a*-hydroxy-4-oxohexahydro-benzofuran-3*a*-yl)propionic Acid Ethyl Ester (2-25B) (Table 2-5, entry 3).



Triethylamine (0.122 g, 1.19 mmol), a catalytic amount of DMAP, and acetic anhydride (0.0910 g, 0.896 mmol) were successively added to a solution of **2-20d** (0.171 g, 0.597 mmol) in anhydrous dichloromethane (3.0 mL) at room temperature. After stirring for 1 h, phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:1)] to afford **2-25A** and **2-25B** {inseparable mixture, 0.167 g, 85%, **2-25A:2-25B** = 75:25 (the ratio was determined by integration values in enlarged ^1H NMR spectra [2.64 (dd, J = 12.6, 3.6 Hz) vs. 2.82 (dd, J = 12.0, 6.6 Hz))}] as a colorless oil.

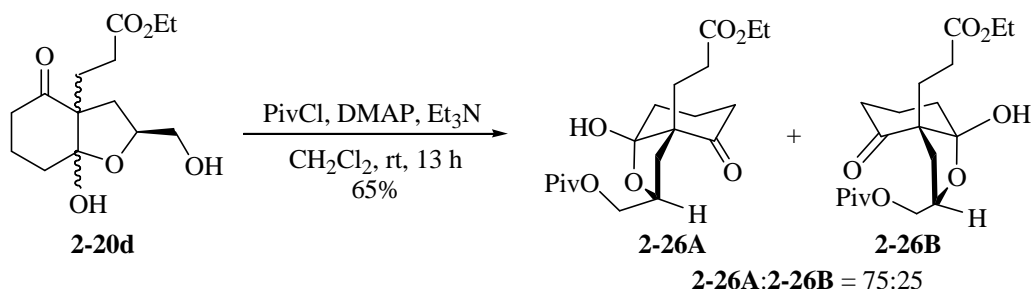
IR ν (neat, cm^{-1}): 3466, 1734, 1710, 1236, 1184, 1040, 955.

600 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.237 (0.75H, t, J = 7.2 Hz), 1.243 (2.25H, t, J = 7.2 Hz), 1.54–1.61 (1.5H, m), 1.66–1.85 (1.75H, m), 1.94–2.25 (9H, m), 2.33 (0.75H, brd, J = 14.4 Hz), 2.37 (0.25H, brd, J = 14.4 Hz), 2.53 (0.25H, td, J = 14.4, 6.0 Hz), 2.56 (0.75H, td, J = 14.4, 6.0 Hz), 2.64 (0.25H, dd, J = 12.6, 3.6 Hz), 2.79 (0.75H, s), 2.82 (0.75H, dd, J = 12.0, 6.6 Hz), 3.89 (0.25H, dd, J = 12.0, 7.2 Hz), 4.04 (0.25H, dd, J = 12.0, 3.6 Hz), 4.08–4.20 (4.25H, m), 4.35 (0.25H, ddd, J = 13.2, 7.2, 3.6 Hz).

MS m/z (relative intensity): 328 (M^+ , 27.4%), 283 (50.8%), 237 (100.0%), 225 (97.5%), 181 (76.5%), 179 (51.9%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_7$: 328.1522; found: 328.1521.

2,2-Dimethylpropionic Acid (2*S*,3*aS*,7*aR*)-3*a*-(2-Ethoxycarbonylethyl)-7*a*-hydroxy-4-oxooctahydrobenzofuran-2-ylmethyl Ester (2-26A) and 2,2-Dimethylpropionic Acid (2*S*,3*aR*,7*aS*)-3*a*-(2-Ethoxycarbonylethyl)-7*a*-hydroxy-4-oxooctahydrobenzofuran-2-ylmethyl Ester (2-26B) (Table 2-5, entry 4).



Triethylamine (0.061 g, 0.60 mmol), a catalytic amount of DMAP, and pivaloyl chloride (0.054 g, 0.45 mmol) were successively added to a solution of **2-20d** (0.086 g, 0.30 mmol) in anhydrous dichloromethane (3.0 mL) at room temperature. After stirring for 13 h, phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4–1:3)] to afford **2-26A** and **2-26B** {inseparable mixture, 0.072 g, 65%, **2-26A:2-26B** = 75:25 (the ratio was determined by integration values in enlarged ^1H NMR spectra [3.95 (dd, J = 11.4, 6.8 Hz) vs. 4.01 (dd, J = 11.4, 4.0 Hz)]} as a colorless oil.

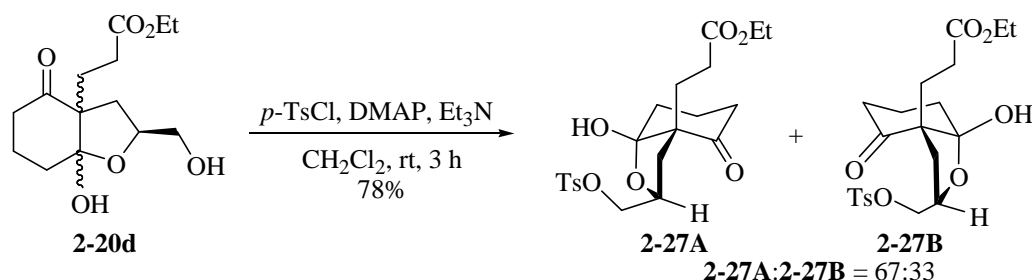
IR ν (neat, cm^{-1}): 3466, 1732, 1709, 1286, 1163, 1034, 1022, 955.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.19–1.24 (12H, m), 1.50–1.88 (2H, m), 1.93–2.42 (7.5H, m), 2.48–2.61 (1H, m), 2.67 (0.25H, dd, J = 12.4, 2.4 Hz), 2.80 (0.75H, dd, J = 12.0, 6.8 Hz), 2.86 (0.75H, s), 3.00 (0.75H, brs), 3.88 (0.25H, dd, J = 11.4, 5.2 Hz), 3.95 (0.25H, dd, J = 11.4, 6.8 Hz), 4.01 (0.75H, dd, J = 11.4, 4.0 Hz), 4.06–4.15 (2.75H, m), 4.25 (0.75H, dd, J = 11.4, 5.6 Hz), 4.30–4.32 (0.25H, m).

MS m/z (relative intensity): 370 (M^+ , 7.9%), 325 (19.0%), 237 (50.8%), 150 (57.3%), 57 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_7$: 370.1991; found: 370.1992.

3-[(2*S*,3*aS*,7*aR*)-7*a*-Hydroxy-4-oxo-2-(toluene-4-sulfonyloxymethyl)hexahydrobenzofuran-3*a*-yl]propionic Acid Ethyl Ester (2-27A) and 3-[(2*S*,3*aR*,7*aS*)-7*a*-Hydroxy-4-oxo-2-(toluene-4-sulfonyloxymethyl)hexahydrobenzofuran-3*a*-yl]propionic Acid Ethyl Ester (2-27B) (Table 2-5, entry 5).



Triethylamine (0.0980 g, 0.969 mmol), a catalytic amount of DMAP, and *p*-toluenesulfonyl chloride (0.148 g, 0.775 mmol) were successively added to a solution of **2-20d** (0.185 g, 0.646 mmol) in anhydrous dichloromethane (3.0 mL) at room temperature. After stirring for 3 h, phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9–1:3)] to afford **2-27A** and **2-27B** {inseparable mixture, 0.223 g, 78%, **2-27A:2-27B** = 67:33 (the ratio was determined by integration values in enlarged ^1H NMR spectra [2.75 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz) vs. 3.74 (dd, J = 10.6, 8.4 Hz))]} as a colorless oil.

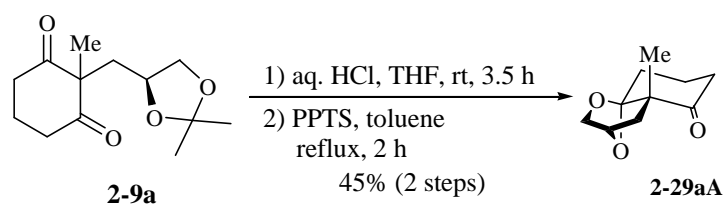
IR ν (neat, cm^{-1}): 3485, 1732, 1709, 1599, 1454, 1361, 1177, 1097, 1040, 1020, 975, 953, 816, 760, 665.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.21–1.28 (3H, m), 1.51–2.57 (15.33H, m), 2.75 (0.67H, dd, J = 12.0, 6.4 Hz), 3.74 (0.33H, dd, J = 10.6, 8.4 Hz), 3.91 (0.33H, dd, J = 10.6, 4.0 Hz), 4.03–4.15 (4.01H, m), 4.34 (0.33H, ddt, J = 10.0, 8.0, 4.0 Hz), 7.32–7.36 (2H, m), 7.77–7.80 (2H, m).

MS m/z (relative intensity): 440 (M^+ , 4.7%), 422 (21.1%), 377 (20.1%), 321 (22.0%), 208 (79.3%), 149 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_8\text{S}$: 440.1505; found: 440.1502.

(1*R*, 6*S*, 8*S*)-6-Methyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undecan-5-one (2-29aA) (Table 2-7, entry 1).



A solution of **2-9a** (0.0820 g, 0.341 mmol) in a mixture of THF (1.0 mL) and 0.1 M HCl solution (3.0 mL) was stirred at room temperature for 3.5 h. Aqueous NaHCO₃ solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated to afford the crude hemiketal, which was used to the next reaction without further purification.

A catalytic amount of PPTS was added to a solution of crude hemiketal in toluene (4 mL). After being refluxed for 2 h, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4)] to afford **2-29aA** (28 mg, 45% from **2-9a**) as a colorless wax.

$[\alpha]_D^{27} -7.0$ (*c* 0.6, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 1713, 1456, 1376, 1282, 1175, 1102, 1010, 965, 937.

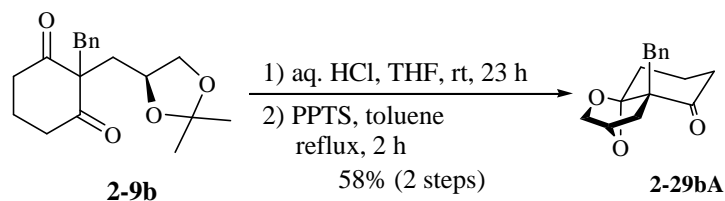
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.27 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 1.29 (3H, s), 1.81 (1H, qt, *J* = 13.6, 4.4 Hz), 1.94–2.01 (1H, m), 2.15 (1H, td, *J* = 13.6, 4.8 Hz), 2.20–2.26 (1H, m), 2.32–2.38 (1H, m), 2.53 (1H, td, *J* = 14.4, 5.6 Hz), 2.78 (1H, dq, *J* = 12.8, 2.8 Hz), 3.60 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.66 (1H, quint, *J* = 3.2 Hz), 4.65 (1H, dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 20.1, 20.8, 25.6, 36.9, 38.1, 60.3, 71.0, 75.8, 110.9, 212.0.

MS *m/z* (relative intensity): 182 (M⁺, 100.0%), 95.0 (97.8%).

HRMS calcd. for C₁₀H₁₄O₃: 182.0981, found :182.0935.

(1*R*, 6*S*, 8*S*)-6-Benzyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undecan-5-one (2-29bA) (Table 2-7, entry 2).



A solution of **2-9b** (0.0380 g, 0.120 mmol) in a mixture of THF (1.0 mL) and 0.1M HCl solution (3.0 mL) was stirred at room temperature for 23 h. Aqueous NaHCO₃ solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated to afford the crude hemiketal, which was used to the next reaction without further purification.

A catalytic amount of PPTS was added to a solution of crude hemiketal in toluene (1.5 mL). After being refluxed for 2 h, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4)] to afford **2-29bA** (18 mg, 58% from **2-9b**) as a colorless wax.

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} +24$ (*c* 0.90, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 1698, 1036, 1004, 963, 933, 703.

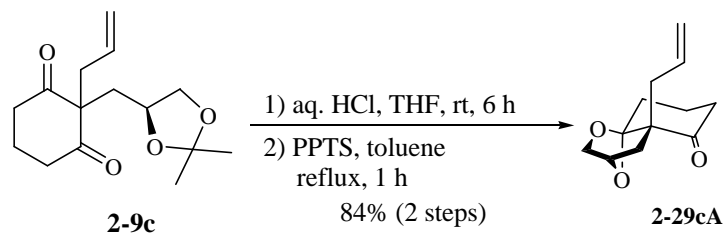
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.48 (1H, d, *J* = 12.8 Hz), 1.79, (1H, qt, *J* = 12.8, 5.2 Hz), 1.88–1.95 (1H, m), 2.13–2.25 (2H, m), 2.35–2.45 (2H, m), 2.65 (1H, dq, *J* = 12.8, 2.8 Hz), 3.02 (1H, d, *J* = 14.4 Hz), 3.13 (1H, d, *J* = 14.4 Hz), 3.67 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.71 (1H, quint, *J* = 3.2 Hz), 4.66 (1H, dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz), 7.05–7.07 (2H, m), 7.18–7.27 (3H, m).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 20.3, 26.2, 36.4, 38.5, 40.8, 65.5, 71.2, 75.6, 111.2, 126.8, 128.3, 129.6, 137.2, 210.6.

MS *m/z* (relative intensity): 258 (M⁺, 62.4%), 230 (83.7%), 91 (100%).

HRMS calcd. for C₁₆H₁₈O₃: 258.1256, found :258.1242.

(1*R*, 6*S*, 8*S*)-6-Allyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undecan-5-one (2-29cA) (Table 2-7, entry 3).



A solution of **2-9c** (2.23 g, 8.37 mmol) in a mixture of THF (30 mL) and 0.1 M aqueous HCl solution (90 mL) was stirred at room temperature for 6 h. Aqueous NaHCO₃ solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated to afford the crude hemiketal, which was used to the next reaction without further purification.

PPTS (210 mg, 0.837 mmol) was added to a solution of crude hemiketal in toluene (200 mL). After being refluxed for 1 h, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4)] to afford **2-29cA** (1.47 g, 84% from **2-9c**) as a colorless wax.

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} +50.9$ (*c* 1.15, CHCl₃).

IR ν (CDCl₃, cm⁻¹): 1713, 1376, 1044, 1009, 966, 935.

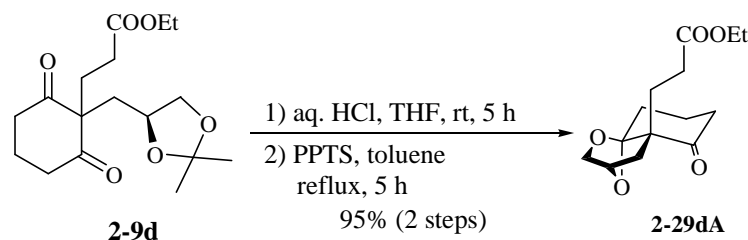
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.35 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 1.73–1.86 (1H, m), 1.96–2.03 (1H, m), 2.15–2.23 (2H, m), 2.34–2.39 (1H, m), 2.41–2.53 (3H, m), 2.71 (1H, dq, *J* = 12.4, 2.8 Hz), 3.58 (1H, d, *J* = 5.6 Hz), 3.65 (1H, quint, *J* = 2.8 Hz), 4.68 (1H, dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz), 5.01 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 5.04 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 5.70 (1H, qt, *J* = 10.0, 6.8 Hz).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 20.2, 25.9, 35.2, 37.6, 38.9, 64.5, 71.0, 75.8, 110.9, 117.6, 133.5, 210.0

MS *m/z* (relative intensity): 208 (M⁺, 100.0%).

HRMS calcd. for C₁₂H₁₆O₃: 208.1163, found :208.1083.

3-((1*R*, 6*S*, 8*S*)-5-Oxo-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-6-yl)propionic acid ethyl ester (2-29dA) (Table 2-7, entry 4).



A solution of **2-9d** (2.94 g, 9.01 mmol) in a mixture of THF (30 mL) and 0.1 M HCl aqueous solution (90 mL) was stirred at room temperature for 5 h. Aqueous NaHCO₃ solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated to afford the crude hemiketal, which was used to the next reaction without further purification.

PPTS (23 mg, 0.090 mmol) was added to a solution of crude hemiketal in toluene (100 mL). After being refluxed for 5 h, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4)] to afford **2-29dA** (2.3 g, 95%) as a colorless solid.

mp 54–57°C (recrystallized in ethyl acetate–hexane at –20°C).

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} +38.5$ (*c* 0.780, CHCl₃).

IR ν (neat, cm^{–1}): 1732, 1709, 1376, 1185, 1039, 1017.

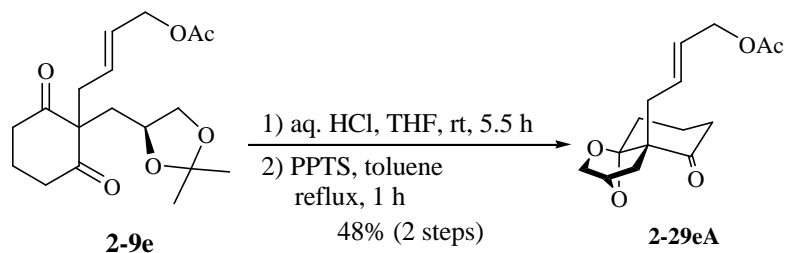
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.24 (3H, t, *J* = 6.8 Hz), 1.27 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.76–1.85 (1H, m), 1.95–2.25 (7H, m), 2.34–2.37 (1H, m), 2.55 (1H, td, *J* = 14.0, 6.0 Hz), 2.70 (1H, dq, *J* = 12.4, 2.8 Hz), 3.59 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.65 (1H, quint, *J* = 4.8 Hz), 4.10 (2H, q, *J* = 6.8 Hz), 4.67 (1H, dd, *J* = 5.2, 3.6 Hz).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 14.1, 20.2, 25.8, 28.8, 30.7, 35.0, 37.4, 60.6, 64.2, 71.1, 75.7, 111.0, 172.7, 210.5.

MS *m/z* (relative intensity): 268 (M⁺, 20.8%), 223 (49.4%), 181 (100.0%).

HRMS calcd. for C₁₄H₂₀O₅: 268.1311, found :268.1313.

Acetic acid 4-((1*R*, 6*S*, 8*S*)-5-oxo-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-6-yl)but-2-enyl Ester (**2-29eA**) (Table 2-7, entry 5).



A solution of **2-9e** (68 mg, 0.20 mmol) in a mixture of THF (1 mL) and 0.1M HCl aqueous solution (3 mL) was stirred at room temperature for 5.5 h. Aqueous NaHCO₃ solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated to afford the crude hemiketal, which was used to the next reaction without further purification.

A catalytic amount of PPTS was added to a solution of crude hemiketal in toluene (2 mL). After being refluxed for 1 h, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4–1:3)] to afford **2-9e** (27 mg, 48% from **2-29eA**) as a colorless wax.

$[\alpha]_D^{30} +23.6$ (*c* 1.35, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 1738, 1711, 1242, 1027, 1007, 967, 935.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.33 (1H, d, *J* = 12.8 Hz), 1.80 (1H, qt, *J* = 13.2, 4.8 Hz), 1.96–2.03 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.17–2.23 (2H, m), 2.35–2.39 (1H, m), 2.41–2.53 (3H, m), 2.69 (1H, dq, *J* = 12.8, 2.8 Hz), 3.57 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.65 (1H, quint, *J* = 3.2 Hz), 4.47 (2H, d, *J* = 5.6 Hz), 4.67 (1H, dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz), 5.52 (1H, dt, *J* = 15.2, 6.8 Hz), 5.60 (1H, dt, *J* = 15.2, 6.0 Hz).

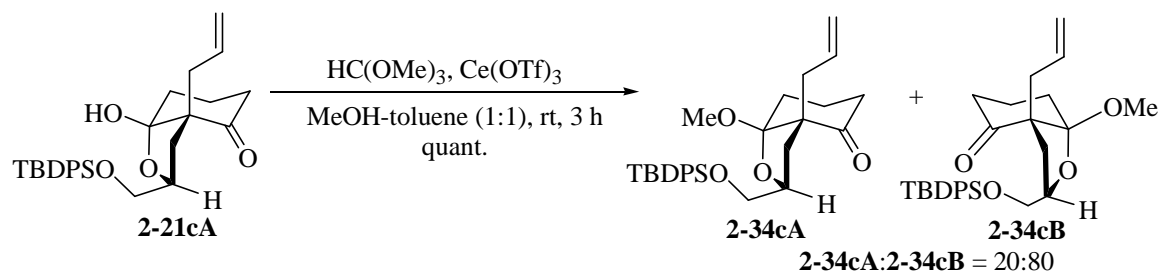
100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 20.2, 20.9, 25.9, 35.3, 37.2, 37.6, 64.3, 64.5, 71.0, 75.8, 110.8, 127.2, 130.4, 170.7, 209.9.

MS *m/z* (relative intensity): 280.1 (M⁺, 10.5%), 221 (81.5%), 168 (100%).

HRMS calcd. for C₁₅H₂₀O₅: 280.1311, found :280.1304.

(2*S*,3*aS*,7*aR*)-3*a*-Allyl-2-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-7*a*-methoxyhexahydrobenzofuran-4-one

(**2-34cA**) and (2*S*,3*aR*,7*aS*)-3*a*-Allyl-2-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-7*a*-methoxyhexahydrobenzofuran-4-one (**2-34cB**) (Table 2-8, entry 1).



Trimethyl orthoformate (0.328 mL, 3.00 mmol) and Ce(OTf)_3 (0.059 g, 0.10 mmol) were successively added to a solution of **2-21cA** (0.464 g, 0.999 mmol) in a mixture of anhydrous methanol and anhydrous toluene (1:1, 6.0 mL) at room temperature. After stirring at the same temperature for 3 h, triethylamine (1.0 mL) was added and the mixture was concentrated. Saturated aqueous NaCl solution was added to the residue and the aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:19–1:9)] to afford **2-34cA** and **2-34cB** [0.482 g, quant, an inseparable diastereomeric mixture (20:80) (the ratio was determined by integration values in enlarged ^1H NMR spectra [2.67 (dd, $J = 12.4, 8.0$ Hz) vs. 2.78 (dd, $J = 12.0, 7.2$ Hz)))] as a colorless oil.

IR ν (neat, cm^{-1}): 1712, 1427, 1113, 1072, 702, 608.

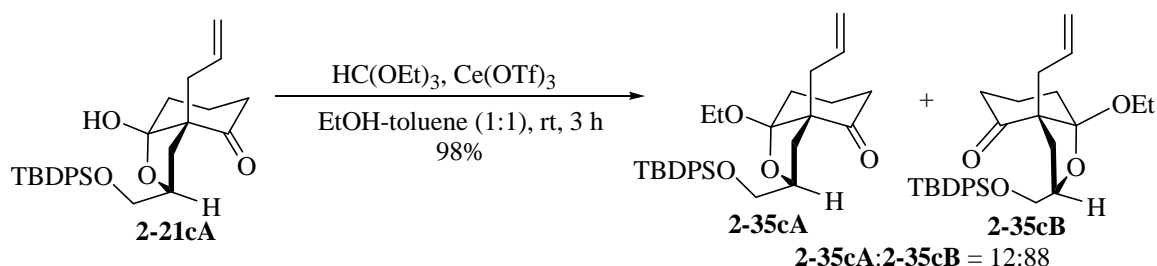
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.04 (7.2H, s), 1.05 (1.8H, s), 1.53–1.60 (1.4H, m), 1.66–1.80 (1.8H, m), 1.86 (0.8H, dd, $J = 12.4, 9.6$ Hz), 2.28 (1H, brd, $J = 14.4$ Hz), 2.32–2.53 (4H, m), 2.67 (0.8H, dd, $J = 12.4, 8.0$ Hz), 2.78 (0.2H, dd, $J = 12.0, 7.2$ Hz), 3.11 (0.6H, s), 3.24 (2.4H, s), 3.49–3.58 (1.8H, m), 3.66 (0.2H, dd, $J = 10.0, 6.0$ Hz), 4.03 (1H, m), 4.95–4.99 (2H, m), 5.49–5.60 (1H, m), 7.25–7.41 (6H, m), 7.64–7.72 (4H, m).

MS m/z 447 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 1.2%), 421 ($\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$, 48.1%), 389 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{Si}$: 447.2356; found: 447.2336.

(2*S*,3*aS*,7*aR*)-3*a*-Allyl-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-7*a*-ethoxyhexahydrobenzofuran-4-one

(**2-35cA**) and (2*S*,3*aR*,7*aS*)-3*a*-Allyl-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-7*a*-ethoxyhexahydrobenzofuran-4-one (**2-35cB**) (Table 2-8, entry 2).



Triethyl orthoformate (0.491 mL, 2.95 mmol) and Ce(OTf)_3 (0.058 g, 0.098 mmol) were successively added to a solution of **2-21cA** (0.457 g, 0.983 mmol) in a mixture of anhydrous ethanol and anhydrous toluene (1:1, 6.0 mL) at room temperature. After stirring at the same temperature for 3 h, triethylamine (1.0 mL) was added and the mixture was concentrated. Saturated aqueous NaCl solution was added to the residue and the aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:19–1:9)] to afford **2-35cA** and **2-35cB** [0.474 g, 98%, an inseparable diastereomeric mixture (12:88) (the ratio was determined by integration values in enlarged ^1H NMR spectra [2.66 (dd, $J = 12.4, 4.0$ Hz) vs. 2.82 (dd, $J = 12.0, 7.2$ Hz))]] as a colorless oil.

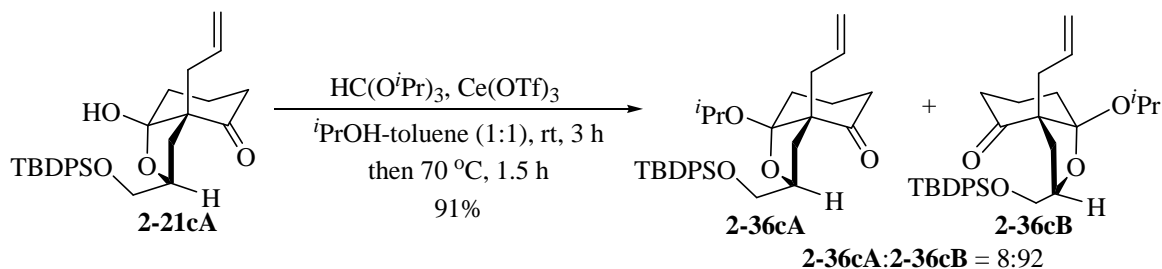
IR ν (neat, cm^{-1}): 1711, 1427, 1113, 1072, 702, 606.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 0.94 (0.36H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.04 (7.92H, s), 1.07 (1.08H, s), 1.16 (2.64H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.50–1.62 (1.36H, m), 1.69–1.78 (1.76H, m), 1.89 (0.88H, dd, $J = 12.4, 9.6$ Hz), 2.25–2.41 (4H, m), 2.47–2.59 (1H, m), 2.66 (0.88H, dd, $J = 12.4, 4.0$ Hz), 2.82 (0.12H, dd, $J = 12.0, 7.2$ Hz), 3.33–3.62 (3.88H, m), 3.67 (0.12H, dd, $J = 10.0, 6.4$ Hz), 3.99–4.07 (1H, m), 4.94–5.00 (2H, m), 5.56 (1H, ddt, $J = 17.2, 9.6, 7.6$ Hz), 7.32–7.42 (6H, m), 7.64–7.72 (4H, m).

MS m/z (relative intensity): 435 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$, 4.4%), 389 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{Si}$: 435.1992; found: 435.1999.

(2*S*,3*aS*,7*aR*)-3*a*-Allyl-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-7*a*-isopropoxyhexahydrobenzofuran-4-one (2-36*cA*) and (2*S*,3*aR*,7*aS*)-3*a*-Allyl-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-7*a*-isopropoxyhexahydrobenzofuran-4-one (2-36*cB*) (Table 2-8, entry 3).



Triisopropyl orthoformate (0.71 mL, 0.78 mmol) and Ce(OTf)_3 (0.015 g, 0.026 mmol) were successively added to a solution of **2-21cA** (0.120 g, 0.258 mmol) in a mixture of anhydrous 2-propanol and anhydrous toluene (1:1, 2.0 mL) at room temperature. After stirring at the same temperature for 3 h and at 70 °C for 1.5 h, triethylamine (1.0 mL) was added and the mixture was concentrated. Saturated aqueous NaCl solution was added to the residue and the aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:19–1:9)] to afford **2-36cA** and **2-36cB** [0.119 g, 91%, diastereomeric mixture (8:92) (the ratio was determined by integration values in enlarged ^1H NMR spectra [2.66 (dd, $J = 12.4, 3.2$ Hz) vs. 2.79 (dd, $J = 11.6, 6.4$ Hz)]] as a colorless oil.

IR ν (neat, cm^{-1}): 1713, 1427, 1113, 1065, 702, 606.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.04 (8.28H, s), 1.06 (0.72H, s), 1.10–1.29 (6H, m), 1.49–1.59 (1H, m), 1.70–1.81 (2.08H, m), 1.89 (0.92H, dd, $J = 12.4, 9.2$ Hz), 2.23–2.42 (4H, m), 2.44–2.54 (1H, m), 2.66 (0.92H, dd, $J = 12.4, 3.2$ Hz), 2.79 (0.08H, dd, $J = 11.6, 6.4$ Hz), 3.47 (0.92H, dd, $J = 9.6, 6.0$ Hz), 3.53 (0.92H, dd, $J = 9.6, 6.0$ Hz), 3.75 (0.08H, dd, $J = 10.0, 6.0$ Hz), 3.95–4.16 (2.08H, m), 4.94–4.99 (2H, m), 5.57 (1H, ddt, $J = 17.2, 9.6, 7.6$ Hz), 7.34–7.40 (6H, m), 7.65–7.72 (4H, m).

MS m/z (relative intensity): 449 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$, 0.5%), 389 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{Si}$: 449.2148; found: 449.2149.

The analytical sample of **2-36cA** and **2-36cB** were afforded by repeating silica gel chromatography.

2-36cA:

600 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 0.91 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.04 (9H, s), 1.07 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.52 (1H, dd, $J = 12.0, 9.6$ Hz), 1.66 (1H, qt, $J = 13.2, 4.2$ Hz), 1.78 (1H, td, $J = 13.2, 4.2$ Hz), 1.82–1.86 (1H, m), 2.30–2.40 (4H, m), 2.48 (1H, dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 12.0, 6.0$ Hz), 3.56 (1H, dd, $J = 10.2, 6.6$ Hz), 3.76 (1H, dd, $J = 9.6, 6.0$ Hz), 3.98–4.02 (2H, m), 4.97 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.98 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 5.78 (1H, m), 7.34–7.41 (6H, m), 7.65–7.66 (4H, m).

150 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 19.3, 20.5, 24.5, 24.7, 26.9, 29.9, 34.6, 37.7, 39.0, 63.4, 64.8, 68.2, 78.4, 109.2, 117.1, 127.58, 127.62, 129.56, 129.59, 133.75, 133.78, 134.2, 135.6, 210.6.

MS m/z (relative intensity): 506 (M^+ , 0.6%), 449 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$, 77.0%), 389 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}$: 506.2853; found: 506.2837.

2-36cB:

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -14$ (c 0.60, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 1713, 1427, 1113, 1065, 702.

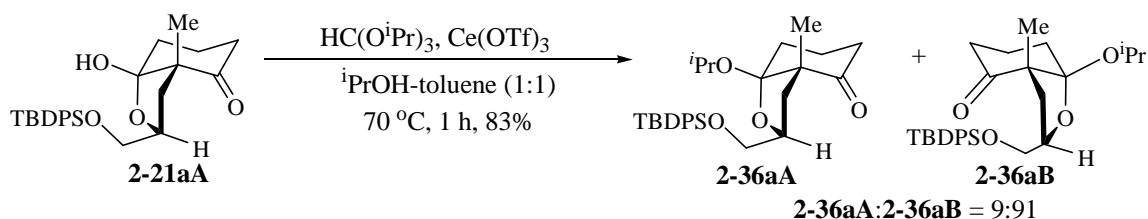
600 MHz ^1H NMR (C_6D_6) δ : 1.01 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.07 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.20 (9H, s), 1.22–1.28 (1H, m), 1.35 (1H, td, $J = 13.2, 4.2$ Hz), 1.45 (1H, qt, $J = 13.2, 3.6$ Hz), 1.89 (1H, dd, $J = 13.2, 9.0$ Hz), 1.94 (1H, td, $J = 13.2, 6.0$ Hz), 2.01 (1H, brd, $J = 13.2$ Hz), 2.13 (1H, brd, $J = 13.2$ Hz), 2.23 (1H, dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz), 2.55 (1H, dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz), 2.93 (1H, dd, $J = 12.6, 3.0$ Hz), 3.71 (1H, dd, $J = 10.2, 6.0$ Hz), 3.82 (1H, dd, $J = 10.2, 6.0$ Hz), 3.97 (1H, septet, $J = 6.0$ Hz), 4.25 (1H, dtd, $J = 9.0, 6.0, 3.0$ Hz), 4.88–4.92 (2H, m), 5.61 (1H, ddt, $J = 17.4, 10.2, 7.2$ Hz), 7.20–7.24 (4H, m), 7.27 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.81–7.85 (4H, m).

150 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 19.3, 19.7, 24.3, 24.6, 26.8, 29.2, 33.1, 38.3, 38.9, 63.2, 64.3, 66.4, 76.9, 108.9, 117.0, 127.5, 127.6, 129.5, 133.8, 133.9, 134.4, 135.7, 210.5.

MS m/z (relative intensity): 506 (M^+ , 0.1%), 449 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$, 28.5%), 389 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}$: 506.2853; found: 506.2836.

(2*S*,3*aS*,7*aR*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-7*a*-isopropoxy-3*a*-methylhexahydrobenzofuran-4-one (2-36*aA*) and (2*S*,3*aR*,7*aS*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-7*a*-isopropoxy-3*a*-methylhexahydrobenzofuran-4-one (2-36*aB*) (Table 2-8, entry 4).



Triisopropyl orthoformate (35 μL , 0.16 mmol) and Ce(OTf)_3 (3.0 mg, 5.2 μmol) were successively added to a solution of **2-21aA** (0.023 g, 0.052 mmol) in a mixture of anhydrous 2-propanol and anhydrous toluene (1:1, 1.0 mL) at room temperature. After stirring at 70 $^\circ\text{C}$ for 1 h, phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9)] to afford **2-36aA** and **2-36aB** [21 mg, 83%, diastereomeric mixture (9:91) (the ratio was determined by integration values in enlarged ^1H NMR spectra [2.72 (dd, $J = 12.0, 3.2$ Hz) *vs.* 2.80 (dd, $J = 12.0, 6.4$ Hz))]] as a colorless oil.

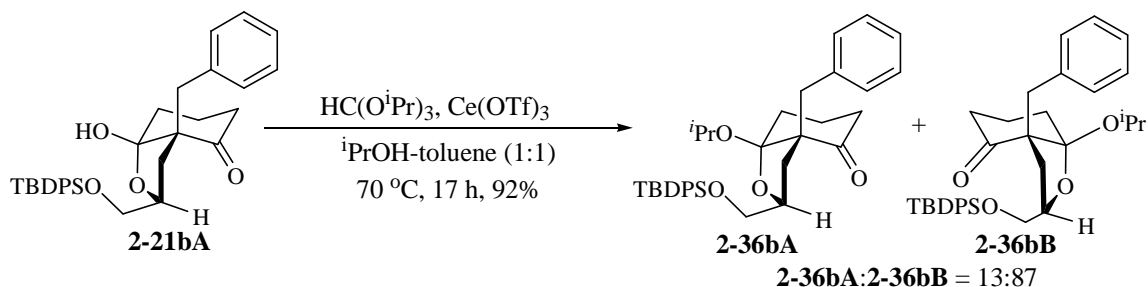
IR ν (neat, cm^{-1}): 1713, 1427, 1113, 1070, 702.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.04 (9H, s), 1.11 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.13 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.20 (3H, s), 1.53–1.58 (1H, m), 1.68–1.80 (2H, m), 1.89 (1H, dd, $J = 12.4, 9.2$ Hz), 2.23–2.31 (2H, m), 2.40–2.43 (0.09H, m), 2.41 (0.91H, td, $J = 14.4, 5.6$ Hz), 2.72 (0.91H, dd, $J = 12.0, 3.2$ Hz), 2.80 (0.09H, dd, $J = 12.0, 6.4$ Hz), 3.45 (0.91H, dd, $J = 10.4, 6.4$ Hz), 3.52–3.55 (0.09H, m), 3.53 (0.91H, dd, $J = 10.4, 6.4$ Hz), 3.75 (0.09H, dd, $J = 9.6, 6.0$ Hz), 3.95–4.01 (0.18H, m), 4.04–4.11 (1.82H, m), 7.33–7.40 (6H, m), 7.65–7.69 (4H, m).

MS m/z (relative intensity): 423 ($\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$, 30.6%), 363 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{Si}$: 423.1992; found: 423.1984.

(2*S*,3*aS*,7*aR*)-3*a*-Benzyl-2-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-7*a*-isopropoxyhexahydrobenzofuran-4-one (2-36*bA*) and (2*S*,3*aR*,7*aS*)-3*a*-Benzyl-2-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-7*a*-isopropoxyhexahydrobenzofuran-4-one (2-36*bB*) (Table 2-8, entry 5).



Triisopropyl orthoformate (25.8 μ L, 0.117 mmol) and $\text{Ce}(\text{OTf})_3$ (2.3 mg, 3.9 μ mol) were successively added to a solution of **2-21*bA*** (0.020 g, 0.039 mmol) in a mixture of anhydrous 2-propanol and anhydrous toluene (1:1, 1.0 mL) at room temperature. After stirring at 70 $^{\circ}\text{C}$ for 1 h, another portion of triisopropyl orthoformate (26 μ L, 0.12 mmol) was added to the mixture. After stirring at same temperature for 16 h, phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9)] to afford **2-36*bA*** and **2-36*bB*** [20 mg, 92%, diastereomeric mixture (13:87) (the ratio was determined by integration values in enlarged ^1H NMR spectra [2.58 (dd, $J = 12.4$, 3.6 Hz) vs. 2.64 (dd, $J = 11.6$, 6.4 Hz)]] as a colorless oil.

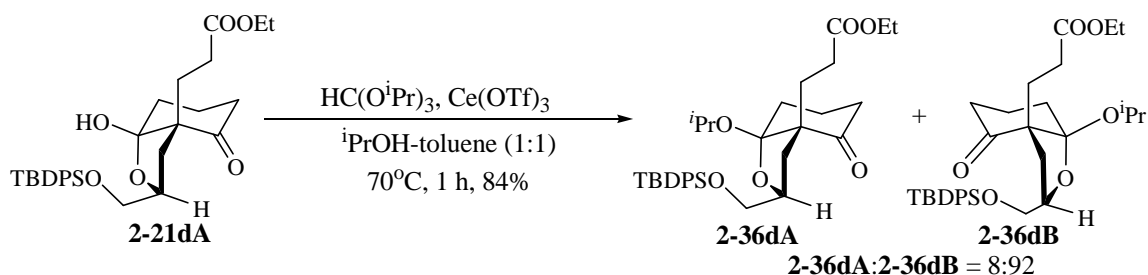
IR ν (neat, cm^{-1}): 1711, 1427, 1113, 1065, 702.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.03 (7.83H, s), 1.04 (1.17H, s), 1.15–1.25 (0.78H, m), 1.18 (2.61H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.24 (2.61H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.49–1.73 (3H, m), 1.96 (0.87H, td, $J = 14.8$, 6.4 Hz), 2.08 (0.87H, dd, $J = 12.4$, 9.6 Hz), 2.19–2.28 (2.26H, m), 2.58 (0.87H, dd, $J = 12.4$, 3.6 Hz), 2.64 (0.13H, dd, $J = 11.6$, 6.4 Hz), 2.96–3.01 (0.26H, m), 2.98 (0.87H, d, $J = 13.6$ Hz), 3.10 (0.87H, d, $J = 13.6$ Hz), 3.43 (0.87H, dd, $J = 10.4$, 5.6 Hz), 3.49 (0.87H, dd, $J = 10.4$, 6.4 Hz), 3.56 (0.13H, dd, $J = 10.0$, 6.4 Hz), 3.76 (0.13H, dd, $J = 10.0$, 6.4 Hz), 3.96 (0.13H, dq, $J = 10.0$, 6.4 Hz), 4.10–4.13 (1H, m), 4.16 (0.87H, quint, $J = 6.4$ Hz), 7.07–7.22 (5H, m), 7.30–7.40 (6H, m), 7.63–7.66 (4H, m).

MS m/z (relative intensity): 439 ($\text{M}^+ - \text{tBu} - \text{iPrOH}$, 100%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{Si}$: 439.1730; found: 439.1716.

3-[(2*S*,3*aS*,7*aR*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-7*a*-isopropoxy-4-oxohexahydrobenzofuran-3*a*-yl]propionic Acid Ethyl Ester (**2-36dA**) and 3-[(2*S*,3*aR*,7*aS*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-7*a*-isopropoxy-4-oxohexahydrobenzo- furan-3*a*-yl]propionic Acid Ethyl Ester (**2-36dB**) (Table 2-8, entry 6).



Triisopropyl orthoformate (26.6 μL , 0.120 mmol) and Ce(OTf)_3 (2.4 mg, 4.0 μmol) were successively added to a solution of **2-21dA** (0.021 g, 0.040 mmol) in a mixture of anhydrous 2-propanol and anhydrous toluene (1:1, 1.0 mL) at room temperature. After stirring at 70°C for 1 h, phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4)] to afford **2-36dA** and **2-36dB** [21 mg, 84%, diastereomeric mixture (8:92) (the ratio was determined by integration values in enlarged ^1H NMR spectra [2.63 (dd, $J = 12.4, 3.2$ Hz) *vs.* 2.75 (dd, $J = 12.0, 3.2$ Hz)))] as a colorless oil.

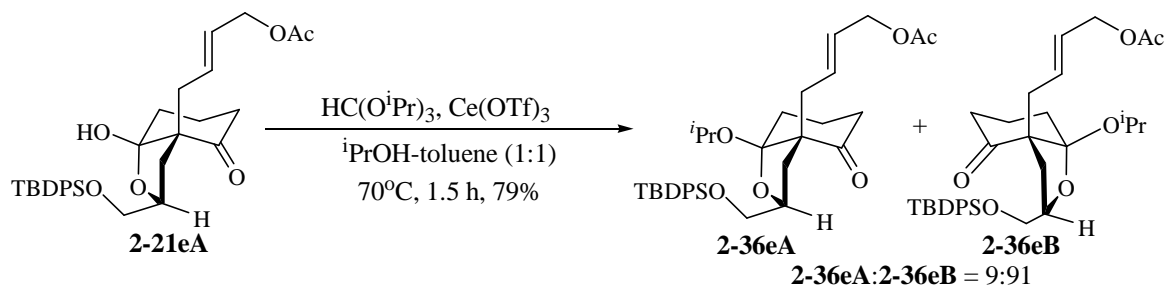
IR ν (neat, cm^{-1}): 1738, 1711, 1427, 1183, 1113, 1067, 966, 704, 611.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 0.89 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.04 (9H, s), 1.10 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.13 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.22–1.25 (1H, m), 1.24 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.53 (1H, dt, $J = 14.4, 4.0$ Hz), 1.75–1.99 (3H, m), 2.00–2.32 (4H, m), 2.44 (0.92H, td, $J = 14.0, 6.0$ Hz), 2.63 (0.92H, dd, $J = 12.4, 3.2$ Hz), 2.75 (0.08H, dd, $J = 12.4, 3.2$ Hz), 3.45 (0.92H, dd, $J = 10.4, 6.4$ Hz), 3.50–3.56 (0.16H, m), 3.53 (0.92H, dd, $J = 10.4, 6.4$ Hz), 3.74 (0.08H, dd, $J = 9.6, 6.4$ Hz), 3.90–4.12 (4H, m), 7.32–7.41 (6H, m), 7.65–7.68 (4H, m).

MS m/z (relative intensity): 509 ($\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$, 100%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{O}_6\text{Si}$: 509.2360; found: 509.2357.

Acetic Acid (*E*)-4-[(2*S*,3*aS*,7*aR*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-7*a*-isopropoxy-4-oxohexahydrobenzofuran-3*a*-yl]but-2-enyl Ester (**2-36eA**) and Acetic Acid (*E*)-4-[(2*S*,3*aR*,7*aS*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-7*a*-isopropoxy-4-oxohexahydrobenzofuran-3*a*-yl]but-2-enyl Ester (**2-36eB**) (Table 2-8, entry 7).



Triisopropyl orthoformate (17 μL , 0.078 mmol) and Ce(OTf)_3 (1.5 mg, 2.6 μmol) were successively added to a solution of **2-21eA** (0.014 g, 0.026 mmol) in a mixture of anhydrous 2-propanol and anhydrous toluene (1:1, 1.0 mL) at room temperature. After stirring at 70°C for 1.5 h, phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4)] to afford **2-36eA** and **2-36eB** [12 mg, 79%, diastereomeric mixture (9:91) (the ratio was determined by integration values in enlarged ^1H NMR spectra [2.62 (dd, $J = 12.8, 4.0$ Hz) vs. 2.76 (dd, $J = 11.6, 6.4$ Hz)]] as a colorless oil.

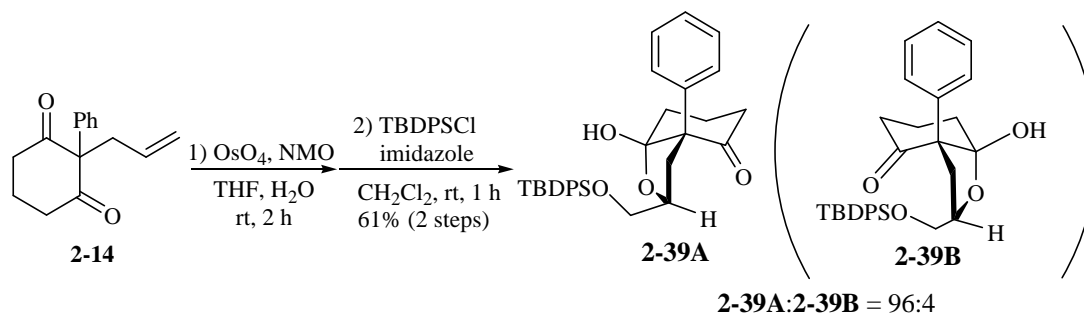
IR ν (neat, cm^{-1}): 1742, 1711, 1427, 1230, 1113, 1067, 966, 704, 610.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.04 (9H, s), 1.11 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.13 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.50–1.58 (1H, m), 1.71–1.77 (2H, m), 1.88 (1H, dd, $J = 12.4, 9.6$ Hz), 2.04 (3H, s), 2.27–2.38 (4H, m), 2.51–2.54 (1H, m), 2.62 (0.91H, dd, $J = 12.8, 4.0$ Hz), 2.76 (0.09H, dd, $J = 11.6, 6.4$ Hz), 3.46 (0.91H, dd, $J = 10.0, 5.6$ Hz), 3.52 (0.91H, dd, $J = 10.0, 6.4$ Hz), 3.53–3.33 (0.09H, m), 3.74 (0.09H, dd, $J = 10.0, 6.0$ Hz), 3.96–4.02 (0.18H, m), 4.09 (1.82H, m), 4.46 (2H, m), 5.53 (2H, m), 7.34–7.39 (6H, m), 7.66 (4H, d, $J = 7.2$ Hz).

MS m/z (relative intensity): 521 ($\text{M}^+ - t\text{Bu}$, 45.1%), 401 (100%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_6\text{Si}$: 521.2359; found: 521.2349.

(2*S**,3*aR**,7*aR**)-2-[[*tert*-Butyldiphenylsilyl]oxy]methyl]-7*a*-hydroxy-3*a*-phenyloctahydro-1-benzofuran-4-one (**2-39A**).



NMO (25 mg, 0.213 mmol) and OsO₄ (0.05 M solution in THF, 140 μ L, 70.0 μ mol) were successively added to a solution of 2-phenyl-2-(prop-2-en-1-yl)cyclohexane-1,3-dione (**2-14**) (16 mg, 0.0700 mmol) in a mixture of THF (1.3 mL) and water (0.2 mL) at room temperature. After stirring for 2 h at the same temperature, an aqueous Na₂S₂O₃ solution was added to the mixture and the aqueous solution was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated NaCl solution, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the crude hemiketal **2-38**, which was used to the next reaction without further purification.

TBDPSCl (27 μ L, 0.10 mmol) and imidazole (9.0 mg, 0.13 mmol) were successively added to a solution of the crude hemiketal **2-38** in anhydrous dichloromethane (0.3 mL) under an Ar atmosphere. After stirring for 1 h at the same temperature, phosphate buffer (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was washed with NaCl solution, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC developed with ethyl acetate–hexane (1:4) to afford **2-39A** (21 mg, 61% from **2-14**) as a colorless wax.

IR ν (neat, cm⁻¹): 3397, 1713, 1428, 1105, 742, 700.

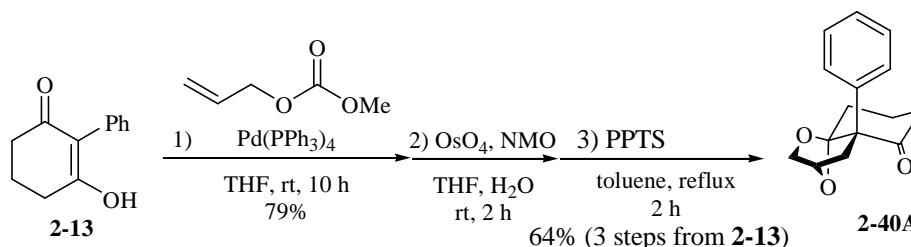
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.02 (9H, s), 1.77 (1H, tt, *J* = 13.6, 4.0 Hz), 1.83–1.88 (1H, m), 2.26 (1H, brd, *J* = 12.8 Hz), 2.30–2.38 (3H, m), 2.48 (1H, td, *J* = 13.6, 5.6 Hz), 3.15 (1H, dd, *J* = 12.0, 7.6 Hz), 3.45 (1H, dd, *J* = 11.2, 2.0 Hz), 3.87 (1H, dd, *J* = 11.2, 2.0 Hz), 4.18 (1H, m), 4.78 (1H, brs), 7.32–7.45 (9H, m), 7.56–7.68 (6H, m).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 19.1, 20.5, 26.7, 32.4, 32.6, 37.5, 64.5, 69.6, 76.5, 106.4, 126.9, 127.7, 127.9, 128.1, 128.6, 130.0, 130.1, 132.0, 134.8, 135.6, 135.7, 137.5, 208.5.

MS m/z (relative intensity): 500 (M^+ , 1.4%), 443 (61.1%), 425 (100.0%), 365 (45.9%), 199 (58.8 %).

HRMS calcd. for $C_{31}H_{36}O_4Si$: 500.2383, found: 500.2358.

(1*R,6*R**,8*S**)-6-phenyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undecan-5-one (2-40A).**



Allyl methyl carbonate (0.548 mL, 4.84 mmol) was added to a solution of 3-hydroxy-2-phenyl-2-cyclohexene-1-one (**2-13**) (607 mg, 3.23 mmol) in anhydrous THF (16 mL) and the mixture was degassed. $Pd(PPh_3)_4$ (189 mg, 0.164 mmol) was added and the mixture was stirred for 10 h under an Ar atmosphere. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the crude diketone **2-14**, which was used to the next reaction without further purification.

NMO (1.02 g, 0.0875 mol) and OsO_4 (0.05 M solution in THF, 6.4 mL, 0.320 mmol) were successively added to a solution of the crude diketone **2-14** in a mixture of THF (14.4 mL) and water (1.6 mL) at room temperature. After stirring for 2 h at the same temperature, an aqueous $Na_2S_2O_3$ solution was added to the mixture and the aqueous solution was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated NaCl solution, dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure to afford the crude hemiketal **2-38**, which was used to the next reaction without further purification.

PPTS (100 mg, 0.398 mmol) was added to a solution of the crude hemiketal **2-38** in toluene (50 mL) and the mixture was refluxed for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9–1:5)] to afford **2-40A** (506 mg, 64% from **2-13**) as a colorless powder.

IR ν (neat, cm^{-1}): 1712, 1042, 1020, 760, 702.

400 MHz 1H NMR ($CDCl_3$ / TMS) δ : 1.62 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 1.84 (1H, qt, $J = 13.2, 4.6$ Hz), 1.91–2.01 (1H, m), 2.20–2.33 (2H, m), 2.40 (1H, dt, $J = 14.0, 2.7$ Hz), 2.57 (1H, td, $J = 14.0, 5.3$ Hz), 3.40 (1H, ddd, $J = 12.2, 5.4,$

3.2 Hz), 3.55 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.69 (1H, dt, $J = 6.0, 3.2$ Hz), 4.73 (1H, dd, $J = 5.4, 3.2$ Hz), 7.21 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.28 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 7.4$ Hz).

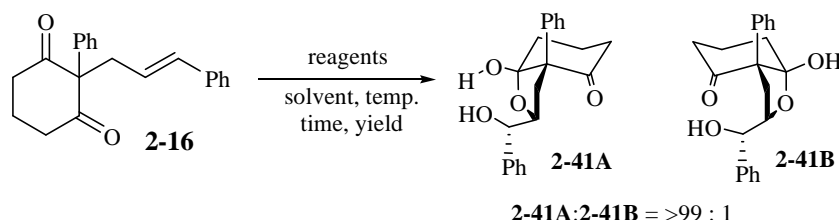
100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 20.5, 28.2, 37.4, 40.0, 68.8, 71.5, 75.7, 111.0, 126.9, 128.0, 128.6, 139.1, 207.6.

MS m/z (relative intensity): 244 (M^+ , 100.0%), 170 (23.7%), 157 (58.3%), 129 (38.2%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 244.1099, found: 244.1092.

(2*R*,3*aR*,7*aR*)-7*a*-Hydroxy-2-(*S*)-hydroxyl(phenyl)methyl-3*a*-phenyloctahydro-1-benzofuran-4-one

[(+)-2-41A] and (2*R*,3*aS*,7*aS*)-7*a*-Hydroxy-2-(*R*)-hydroxyl(phenyl)methyl-3*a*-phenyloctahydro-1-benzofuran-4-one [(-)-2-41A].



General Procedure for Work-up of Dihydroxylation.

The aqueous solution was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with NaCl solution, dried over MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:5–1:3)]

(±)-2-41A (Scheme 2-13).

NMO (1.23 g, 0.01 mol) and OsO_4 (0.05 M in solution THF, 7.70 mL, 0.385 mmol) were successively added to a solution of 2-phenyl-2-[(*E*)-3-phenylprop-2-en-1-yl]cyclohexane-1,3-dione (**2-16**) (1.17 g, 3.84 mmol) in a mixture of THF (26 mL) and water (2.8 mL) at room temperature. After stirring for 2.5 h at the same temperature, the reaction was quenched by the addition of an aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution. Further operation was carried out according to the general procedure to afford (±)-**2-41A** (1.12 g, 86%) as colorless needles.

(+)-2-41 (Table 2-10, entry 1).

AD-mix- α (674 mg) was added to a solution of 2-phenyl-2-[(*E*)-3-phenylprop-2-en-1-yl]cyclohexane-1,3-dione (**2-16**) (143 mg, 0.470 mmol) in a mixture of *tert*-butyl alcohol (2.3 mL) and water (2.3 mL) at 0°C. After stirring for 20 h at the same temperature, the reaction was quenched by the addition of an aqueous Na₂S₂O₃ solution. Further operation was carried out according to the general procedure to afford (+)-**2-41** (136 mg, 86%) as a colorless wax.

(+)-2-41 (Table 2-10, entry 2).

Methanesulfonamide (22 mg, 0.23 mmol) and AD-mix- α (238 mg) were successively added to a solution of 2-phenyl-2-[(*E*)-3-phenylprop-2-en-1-yl]cyclohexane-1,3-dione (**2-16**) (58 mg, 0.19 mmol) in a mixture of *tert*-butyl alcohol (0.8 mL) and water (0.8 mL) at 0°C. After stirring for 18.5 h at the same temperature, the reaction was quenched by the addition of an aqueous Na₂S₂O₃ solution. Further operation was carried out according to the general procedure to afford (+)-**2-41** (56 mg, 46%) as a colorless wax.

(+)-2-41 (Table 2-10, entry 3).

K₂CO₃ (93 mg, 0.673 mmol), K₃[Fe(CN)₆] (186 mg, 0.565 mmol), (DHQ)₂PHAL (6.0 mg, 7.7 μ mol) and K₂OsO₄·2H₂O (1.0 mg, 2.7 μ mol) were successively added to a solution of 2-phenyl-2-[(*E*)-3-phenylprop-2-en-1-yl]cyclohexane-1,3-dione (**2-16**) (41 mg, 0.135 mmol) in a mixture of *tert*-butyl alcohol (0.7 mL) and water (0.7 mL) at 0°C. After stirring for 36 h at the same temperature, the reaction was quenched by the addition of an aqueous Na₂S₂O₃ solution. Further operation was carried out according to the general procedure to afford (+)-**2-41** (31 mg, 64%) as a colorless wax.

(-)-2-41 (Table 2-10, entry 4).

AD-mix- β (878 mg) was added to a solution of 2-phenyl-2-[(*E*)-3-phenylprop-2-en-1-yl]cyclohexane-1,3-dione (**2-16**) (191 mg, 0.628 mmol) in a mixture of *tert*-butyl alcohol (3.1 mL) and water (3.1 mL) at 0°C. After stirring for 20 h at the same temperature, the reaction was quenched by the addition of an aqueous Na₂S₂O₃ solution. Further operation was carried out according to the general procedure to afford (-)-**2-41** (202 mg, 95%) as a colorless wax.

(-)-2-41 (Table 2-10, entry 5).

Methanesulfonamide (21 mg, 0.20 mmol) and AD-mix- β (218 mg) were successively added to a solution of 2-phenyl-2-[(*E*)-3-phenylprop-2-en-1-yl]cyclohexane-1,3-dione (**2-16**) (56 mg, 0.18 mmol) in a mixture of *tert*-butyl alcohol (0.8 mL) and water (0.8 mL) at 0°C. After stirring for 18.5 h at the same temperature, the reaction was quenched by the addition of an aqueous Na₂S₂O₃ solution. Further operation was carried out according to the general procedure to afford (-)-**2-41** (45 mg, 76%) as a colorless wax.

(-)-2-41 (Table 2-10, entry 6).

K₂CO₃ (114 mg, 0.825 mmol), K₃[Fe(CN)₆] (192 mg, 0.583 mmol), (DHQD)₂PHAL (6.0 mg, 7.7 μ mol) and K₂OsO₄·2H₂O (1.0 mg, 2.7 μ mol) were successively added to a solution of 2-phenyl-2-[(*E*)-3-phenylprop-2-en-1-yl]cyclohexane-1,3-dione (**2-16**) (40 mg, 0.131 mmol) in a mixture of *tert*-butyl alcohol (0.7 mL) and water (0.7 mL) at 0°C. After stirring for 36 h at the same temperature, the reaction was quenched by the addition of an aqueous Na₂S₂O₃ solution. Further operation was carried out according to the general procedure to afford (-)-**2-41** (28 mg, 40%) as a colorless wax.

(+)-**2-41**: [α]_D²⁷ +110 (*c* 0.690, CHCl₃, 88% e.e.).

(-)-**2-41**: [α]_D²⁶ -121 (*c* 0.410, CHCl₃, 90% e.e.).

IR ν (neat, cm⁻¹) 3382, 1711, 1109, 1022, 757, 700.

600 MHz ¹H NMR (THF-d₈/ TMS) δ : 1.72–1.85 (2H, m), 2.17 (1H, brd, *J* = 13.2 Hz), 2.22 (1H, dd, *J* = 12.2, 9.6 Hz), 2.34 (2H, m), 2.46 (1H, td, *J* = 13.8, 5.2 Hz), 3.00 (1H, brs), 3.16 (1H, dd, *J* = 12.2, 7.2 Hz), 4.20 (2H, m), 4.57 (1H, brd, *J* = 4.2 Hz), 7.18–7.40 (8H, m), 7.47–7.50 (2H, m).

150 MHz ¹³C NMR (THF-d₈/ TMS) δ : 20.5, 33.5, 34.9, 37.2, 68.9, 76.0, 80.2, 106.7, 126.9, 127.1, 128.1, 128.2, 128.4, 128.6, 137.1, 140.7, 207.8.

MS *m/z* (relative intensity): 338 (M⁺, 6.8%), 320 (17.2%), 231 (100.0%), 213 (35.3%), 201 (44.1%).

HRMS calcd. for C₂₁H₂₂O₄: 338.1518, found: 338.1501.

Chiral HPLC condition

HPLC column: Daicel Chemical Industries, LTD. CHIRALPAK® IC [0.46 cm (I.D.) x 25 cm (L.)]

Solvent: hexane–THF (85:15 v/v)

Flow rate: 0.5 mL/min

Wavelength of UV Detector: 220 nm

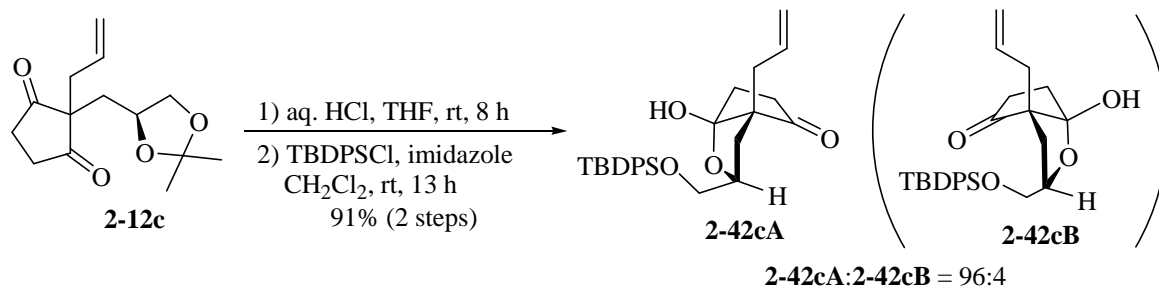
Column temperature: 35 °C

Retention time: (+)-**2-41A** (14.4 min), (–)-**2-41A** (16.8 min)

The Second Chapter

The Third Section

(2*S*,3*aS*,6*aR*)-3*a*-Allyl-2-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-6*a*-hydroxyhexahydrocyclopenta[*b*]furan-4-one (**2-42cA**) (Table 2-11, entry 1).



A solution of **2-12c** (0.0730 g, 0.289 mmol) in a mixture of THF (1.0 mL) and 1.0 M aqueous HCl solution (3.0 mL) was stirred at room temperature for 8 h. Saturated aqueous NaHCO₃ solution was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the crude hemiketal, which was used to the next reaction without further purification.

TBDPSCl (0.119 g, 0.434 mmol) and imidazole (0.0400 g, 0.578 mmol) were successively added to a solution of the crude hemiketal in anhydrous dichloromethane (3.0 mL). After stirring for 13 h at room temperature, phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9–1:4)] to afford **2-42cA** and **2-42cB** (0.118 g, 91% from **2-12c**) as a colorless oil. The ratio for **2-42cA:2-42cB**, which was determined by integration values in enlarged ¹H NMR spectra [δ 3.36 (dd, J = 11.2, 1.0 Hz) vs. 3.49 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz)], was found to be 96:4.

2-42cA: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -43.2$ (c 0.400, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 3396, 1744, 1427, 1113, 702.

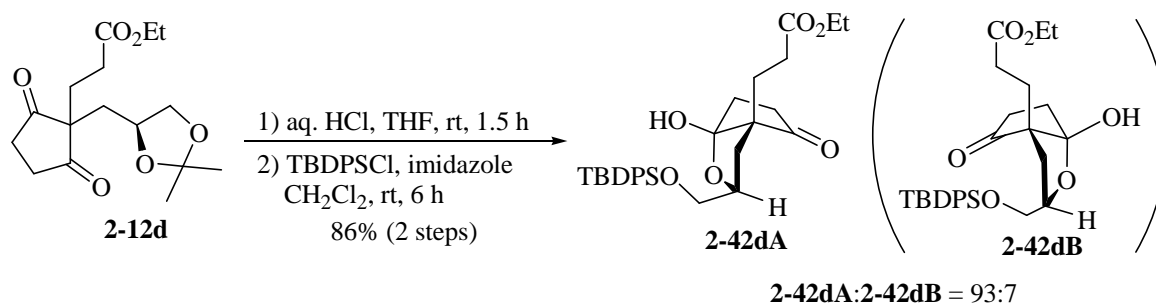
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.12 (9H, s), 2.02 (1H, dd, J = 13.2, 7.2 Hz), 2.19–2.44 (7H, m), 3.36 (1H, dd, J = 11.4, 1.0 Hz), 3.83 (1H, dd, J = 11.4, 2.4 Hz), 4.09–4.13 (1H, m), 4.62 (1H, s), 5.04–5.13 (2H, m), 5.76–5.87 (1H, m), 7.36–7.47 (6H, m), 7.64–7.69 (4H, m).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 19.2, 26.9, 29.0, 32.7, 35.6, 35.9, 63.0, 65.3, 77.2, 78.4, 110.9, 118.3, 127.99, 128.02, 130.1, 130.3, 131.8, 133.0, 135.6, 135.8, 218.8.

MS m/z (relative intensity): 393 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$, 49.8%), 337 (79.3%), 315 (81.1%), 255 (59.8%), 199 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{Si}$: 393.1522; found: 393.1529.

3-[(2*S*,3*aS*,6*aR*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-6*a*-hydroxy-4-oxohexahydrocyclopenta[*b*]furan-3*a*-yl]propionic Acid Ethyl Ester (2-42dA) (Table 2-11, entry 2).



A solution of **2-12d** (0.0580 g, 0.185 mmol) in a mixture of THF (0.45 mL) and 1% aqueous HCl solution (1.35 mL) was stirred at room temperature for 1.5 h. Saturated aqueous NaHCO_3 solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated to afford the crude hemiketal, which was passed through a silica gel pad eluting with ethyl acetate–hexane (1:2–1:0) to afford the hemiketal, which was used to the next reaction without further purification.

To a solution of the crude hemiketal in anhydrous dichloromethane (1.9 mL) were successively added imidazole (0.019 g, 0.28 mmol) and TBDPSCl (0.076 g, 0.28 mmol) at room temperature. After stirring for 6 h at the same temperature, phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9–1:4–1:2)] to afford **2-42dA** and **2-42dB** (0.082 g, 86% from **2-12d**) as a yellow oil. The ratio for **2-42dA:2-42dB**, which was determined by integration values in enlarged ^1H NMR spectra [3.36 (dd, $J = 11.2, 1.6$ Hz) vs. 3.49 (dd, $J = 11.2, 5.6$ Hz)], was found to be 93:7.

2-42dA: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -48.4$ (c 2.35, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 3404, 1738, 1732, 1427, 1186, 1113, 704, 613.

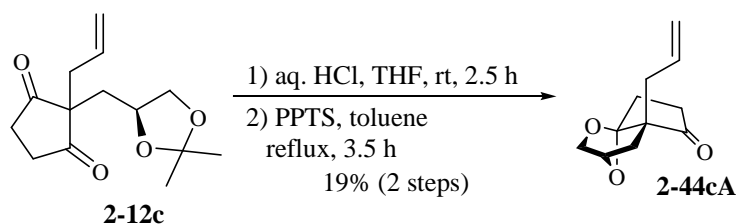
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.10 (9H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.84–2.00 (3H, m), 2.20–2.56 (7H, m), 3.36 (1H, dd, $J = 11.2, 1.6$ Hz), 3.83 (1H, dd, $J = 11.2, 2.0$ Hz), 4.10 (1H, m), 4.13 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.54 (1H, s), 7.36–7.49 (6H, m), 7.63–7.70 (4H, m).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 14.3, 19.2, 25.9, 27.0, 28.7, 29.8, 31.8, 35.3, 60.5, 62.0, 65.1, 78.4, 110.9, 127.90, 127.95, 130.0, 130.2, 131.67, 131.72, 135.5, 135.6, 172.7, 218.0.

MS m/z (relative intensity): 492 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 6.6%), 435 (28.7%), 407 (25.3%), 397 (34.6%), 375 (100.0%), 351 (36.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Si}$: 492.2332; found: 492.2309.

(1*R*,5*S*,7*S*)-5-Allyl-9,10-dioxatricyclo[5.2.1.0^{1,5}]decan-4-one (2-44cA) (Table 2-12, entry 1).



A solution of **2-12c** (0.12 g, 0.48 mmol) in a mixture of THF (1.2 mL) and 1% aqueous HCl aqueous solution (3.6 mL) was stirred at room temperature for 2.5 h. Aqueous NaHCO_3 solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated to afford the crude hemiketal, which was used to the next reaction without further purification.

PPTS (9.6 mg, 48 μmol) was added to a solution of the crude hemiketal in toluene (9.6 mL). After being refluxed for 3.5 h, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9)] to afford **2-44cA** (19 mg, 19% from **2-12c**) as a yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -137$ (c 0.960, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 1744, 1640, 1449, 1352, 1294, 1100, 1015, 948.

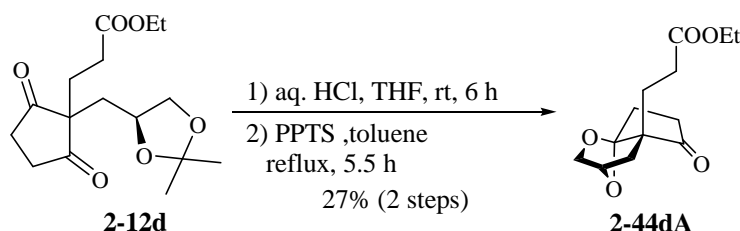
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.66 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 2.20–2.44 (5H, m), 2.55–2.59 (2H, m), 3.68 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.78 (1H, m), 4.67 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 5.07–5.20 (2H, m), 5.72–5.82 (1H, m).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 22.3, 36.5, 37.0, 40.0, 61.5, 70.7, 76.3, 115.6, 118.6, 132.9, 215.7.

MS m/z (relative intensity): 194 (M^+ , 100.0%), 166 (21.6%), 138 (35.9%), 135 (31.6%), 121 (51.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$: 194.0943; found: 194.0941.

3-((1*R*,5*S*,7*S*)-4-Oxo-9,10-dioxatricyclo[5.2.1.0^{1,5}]dec-5-yl)propionic Acid Ethyl Ester (2-44dA) (Table 2-12, entry 2).



A solution of **2-12d** (0.115 g, 0.37 mmol) in a mixture of THF (0.9 mL) and 1% HCl aqueous solution (2.7 mL) was stirred at room temperature for 6 h. Aqueous NaHCO_3 solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated to afford the crude hemiketal which was used to the next reaction without further purification.

PPTS (9.2 mg, 37 μmol) was added to a solution of the crude hemiketal in toluene (7.4 mL). After being refluxed for 5.5 h, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4)] to afford **2-44dA** (34 mg, 27% from **2-12d**) as a yellow oil.

IR ν (neat, cm^{-1}): 1734, 1449, 1377, 1298, 1188, 1106, 1018, 948, 874.

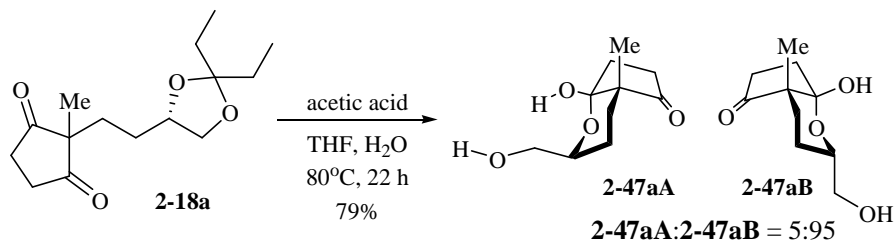
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.62 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 1.78 (1H, ddd, $J = 15.2, 9.6, 6.0$ Hz), 1.90 (1H, ddd, $J = 15.2, 9.6, 6.8$ Hz), 2.22 (1H, ddd, $J = 12.4, 4.8, 2.8$ Hz), 2.30–2.41 (4H, m), 2.54 (1H, m), 2.67 (1H, ddd, $J = 19.2, 7.2, 6.0$ Hz), 3.69 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.77 (1H, m), 4.11 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.70 (1H, t, $J = 4.4$ Hz).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 14.3, 22.0, 26.5, 30.0, 36.7, 39.2, 60.6, 60.8, 70.8, 76.3, 115.6, 172.7, 215.1.

MS m/z (relative intensity): 254 (M^+ , 54.7%), 226 (25.5%), 209 (81.0%), 196 (100.0%), 180 (51.5%), 153 (68.3%).

HRMS calcd. for C₁₃H₁₈O₅: 254.1154; found: 254.1140.

(2*S*,4*aS*,7*aR*)-7a-Hydroxy-2-hydroxymethyl-4a-methylhexahydrocyclopenta[b]pyran-5-one (2-47aA) and **(2*S*,4*aR*,7*aS*)-7a-Hydroxy-2-hydroxymethyl-4a-methylhexahydrocyclopenta[b]pyran-5-one (2-47aB)** (Table 2-13, entry 1).



A solution of 2-[2-((*S*)-2,2-diethyl[1,3]dioxolan-4-yl)ethyl]-2-methylcyclopentane-1,3-dione (**2-18a**) (183.0 mg, 0.68 mmol) in a mixture of aqueous acetic acid solution (60% v/v, 8.4 mL) and THF (5.6 mL) was stirred at 80°C for 22 h. Saturated aqueous NaHCO₃ solution was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:2–2:1)] to give **2-47aA** and **2-47aB** (107.6 mg, 79%) as a colorless needles. The ratio for **2-47aA:2-47aB**, which was determined by integration values in enlarged ¹H NMR spectra [δ 3.70–3.75 (m) vs. 3.93–3.97 (m)], was found to be 5:95.

mp 116–118°C (Recrystallized from acetone–hexane).

IR ν (neat, cm⁻¹): 3399, 2934, 1733, 1052.

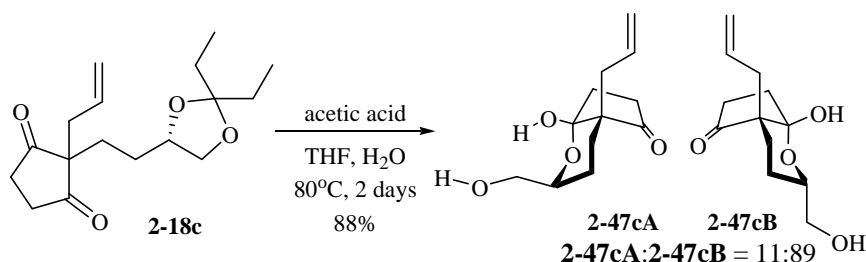
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.01 (2.85H, s), 1.03–1.11 (1.15H, m), 1.23–1.25 (0.05H, m), 1.33–1.39 (1H, m), 1.56 (0.95H, dt, *J* = 13.6, 4.8 Hz), 2.03–2.23 (3H, m), 2.37 (0.95H, dd, *J* = 18.8, 9.6 Hz), 2.48 (0.95H, ddd, *J* = 18.8, 9.6, 2.4 Hz), 2.70 (1H, brs), 2.76–2.84 (0.1H, m), 3.44 (1H, dd, *J* = 11.2, 8.4 Hz), 3.55 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 3.70–3.75 (0.05H, m), 3.92 (1H, s), 3.93–3.97 (0.95H, m).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 20.6, 24.2, 26.4, 32.9, 35.3, 50.9, 65.8, 70.5, 103.4, 218.0.

MS *m/z* (relative intensity): 200 (M⁺, 22.7%), 169 (33.5%), 151 (32.3%), 125 (100.0%), 113 (81.5%).

HRMS calcd. for C₁₀H₁₆O₄: 200.1054; found: 200.1049.

(2*S*,4*aR*,7*aR*)-4*a*-Allyl-7*a*-hydroxy-2-hydroxymethylhexahydrocyclopenta[*b*]pyran-5-one (**2-47cA**) and (2*S*,4*aS*,7*aS*)-4*a*-Allyl-7*a*-hydroxy-2-hydroxymethylhexahydrocyclopenta[*b*]pyran-5-one (**2-47cB**) (Table 2-13, entry 2).



A solution of 2-allyl-2-[2-((*S*)-2,2-diethyl[1,3]dioxolan-4-yl)ethyl]cyclopentane-1,3-dione (**2-18c**) (95 mg, 0.32 mmol) in a mixture of aqueous acetic acid solution (60% v/v, 4.2 mL) and THF (2.8 mL) was stirred at 80°C for 2 days. Saturated aqueous NaHCO₃ solution was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:2–2:1)] to give **2-47cA** and **2-47cB** (64.3 mg, 88%) as a yellow oil. The ratio for **2-47cA**:**2-47cB**, which was determined by integration values in enlarged ¹H NMR spectra [δ 3.69–3.73 (m) vs. 3.89–3.95 (m)], was found to be 11:89.

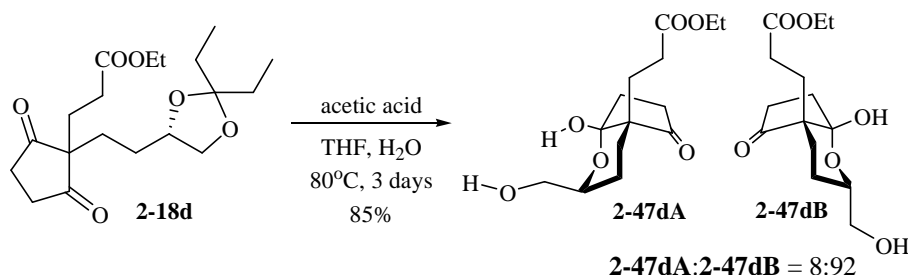
IR ν (neat, cm⁻¹): 3398, 2924, 1735, 1092, 1049, 993.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.03 (0.89H, qd, *J* = 12.8, 4.0 Hz), 1.22–1.31 (0.33H, m), 1.35–1.40 (0.89H, m), 1.48 (0.89H, td, *J* = 14.0, 4.8 Hz), 1.62–1.68 (0.11H, m), 1.68–1.94 (0.11H, m), 2.05–2.13 (2H, m), 2.18–2.48 (4.78H, m), 3.01 (1H, brs), 3.43 (1H, dd, *J* = 11.2, 8.8 Hz), 3.54 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 3.69–3.73 (0.11H, m), 3.89–3.95 (0.89H, m), 4.32 (1H, brs), 5.03 (1H, dd, *J* = 15.6, 0.8 Hz), 5.07 (1H, dd, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 5.57 (0.11H, ddt, *J* = 15.6, 9.2, 7.6 Hz), 5.67 (0.89H, ddt, *J* = 15.6, 9.2, 7.6 Hz).

MS *m/z* (relative intensity): 226 (M⁺, 29.2%), 208 (30.2%), 195 (38.4%), 151 (57.4%), 139 (100.0%).

HRMS calcd. for C₁₂H₁₈O₄: 226.1216; found: 226.1205.

3-((2*S*,4*aR*,7*aR*)-7*a*-Hydroxy-2-hydroxymethyl-5-oxohexahydrocyclopenta[*b*]pyran-4*a*-yl)propionic Acid Ethyl Ester (2-47dA) and 3-((2*S*,4*aS*,7*aS*)-7*a*-Hydroxy-2-hydroxymethyl-5-oxohexahydrocyclopenta[*b*]pyran-4*a*-yl)propionic Acid Ethyl Ester (2-47dB) (Table 2-13, entry 3).



A solution of 3-{1-[2-((*S*)-2,2-diethyl[1,3]dioxolan-4-yl)ethyl]-2,5-dioxocyclopentyl}propionic acid ethyl ester (**2-18d**) (112.0 mg, 0.33 mmol) in a mixture of aqueous acetic acid solution (60% v/v, 4.2 mL) and THF (2.8 mL) was stirred at 80°C for 3 days. Saturated aqueous NaHCO₃ solution was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:2–2:1)] to give **2-47dA** and **2-47dB** (80.5 mg, 85%) as a colorless oil. The ratio for **2-47dA:2-47dB** which was determined by integration values in enlarged ¹H NMR spectra [δ 3.71–3.73 (m) vs. 3.90–3.95 (m)], was found to be 8:92.

IR ν (neat, cm⁻¹): 3424, 2939, 1734, 1189, 1042.

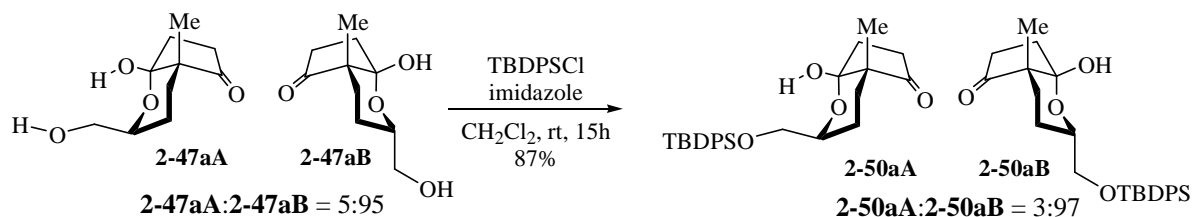
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 0.98–1.09 (0.92H, qd, J = 13.2, 4.4 Hz), 1.23 (0.24H, t, J = 7.2 Hz), 1.24 (2.76H, td, J = 7.2 Hz), 1.37–1.50 (2.08H, m), 1.85 (1.84H, t, J = 8.0 Hz), 1.97 (0.16H, t, J = 8.0 Hz), 2.05–2.12 (2H, m), 2.18–2.50 (4.92H, m), 2.69 (1H, brs), 2.77 (0.08H, dt, J = 12.0, 3.2 Hz), 3.43 (1H, dd, J = 11.2, 8.4 Hz), 3.54 (1H, d, J = 9.6 Hz), 3.71–3.73 (0.08H, m), 3.90–3.95 (0.92H, m), 4.03 (1H, brs), 4.10 (2H, q, J = 7.2 Hz).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 14.0, 23.3, 23.7, 27.8, 32.6, 35.3, 53.0, 60.5, 65.6, 70.0, 77.2, 103.3, 173.4, 216.8.

MS m/z (relative intensity): 286 (M⁺, 32.5%), 209 (87.0%), 199 (85.2%), 153 (100.0%).

HRMS calcd. for C₁₄H₂₂O₆: 286.1425; found: 286.1416.

(2*S*,4*aS*,7*aR*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-7*a*-hydroxy-4*a*-methylhexahydrocyclopenta[*b*]pyran-5-one (**2-50aA**) and (2*S*,4*aR*,7*aS*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-7*a*-hydroxy-4*a*-methylhexahydrocyclopenta[*b*]pyran-5-one (**2-50aB**) (Table 2-15, entry 1, silylation).



To a solution of **2-47a** (17.5 mg, 0.090 mmol) in dichloromethane (1.0 mL) were successively added imidazole (8.9 mg, 0.13 mmol) and TBDPSCl (25 μ L, 0.10 mmol) at 0°C and the mixture was stirred for 15 h at room temperature. Water was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:19–1:4)] to give **2-50aA** and **2-50aB** (33.2 mg, 87%) as a yellow oil. The ratio for **2-50aA:2-50aB**, which was determined by integration values in enlarged ^1H NMR spectra [δ 3.79 (q, J = 4.8 Hz) vs. 3.88 (m)], was found to be 3:97.

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} +55.1$ (c 1.47, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 3421, 1734, 1472, 1428, 1113, 1047, 998, 702.

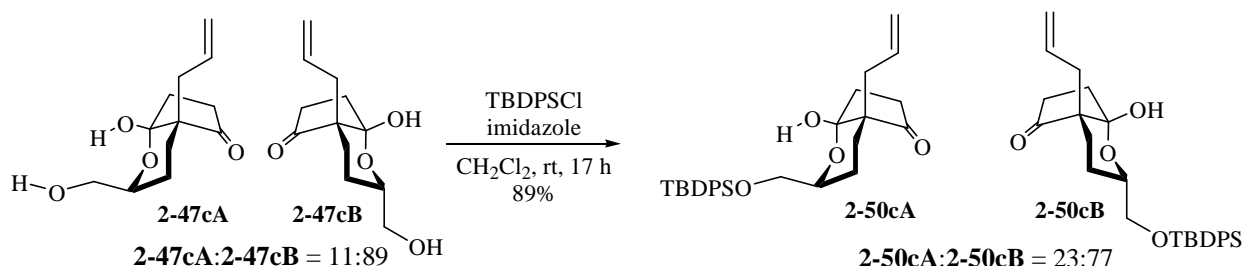
600 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 0.97 (3H, s), 1.03 (9H, s), 1.09 (1H, m), 1.45–1.54 (2H, m), 1.94 (1H, dd, J = 11.7, 9.9 Hz), 2.02–2.10 (2H, m), 2.18 (1H, brs), 2.29 (1H, dt, J = 19.2, 9.6 Hz), 2.39 (1H, ddd, J = 19.2, 10.2, 1.2 Hz), 3.56 (1H, dd, J = 10.5, 4.5 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 10.5, 5.7 Hz), 3.88 (1H, m), 7.34–7.45 (6H, m), 7.65–7.69 (4H, m).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 19.3, 20.6, 24.8, 26.5, 26.8 (3C), 33.0, 35.4, 50.7, 67.2, 70.6, 103.2, 127.5 (2C), 127.6 (2C), 129.6 (2C), 133.7, 134.1, 135.6 (2C), 135.7 (2C), 218.0.

MS m/z (relative intensity): 381 ($\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$, 37.0%), 303 (40.4%), 199 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{Si}$: 381.1522; found: 381.1505.

(2*S*,4*aR*,7*aR*)-4*a*-Allyl-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-7*a*-hydroxyhexahydrocyclopenta[*b*]pyran-5-one (2-50*cA*) and (2*S*,4*aS*,7*aS*)-4*a*-Allyl-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-7*a*-hydroxyhexahydrocyclopenta[*b*]pyran-5-one (2-50*cB*) (Table 2-15, entry 2, silylation).



To a solution of **2-47c** (15 mg, 0.070 mmol) in dichloromethane (1.0 mL) were successively added imidazole (68 mg, 0.10 mmol) and TBDPSCl (19 μL , 0.070 mmol) at 0°C and the mixture was stirred for 17 h at room temperature. Water was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:19–1:4)] to give **2-50cA** and **2-50cB** (27.5 mg, 89%). The ratio for **2-50cA**:**2-50cB**, which was determined by integration values in enlarged ^1H NMR spectra [δ 5.56 (0.23H, dddd, $J = 17.4, 15.0, 10.2, 7.2$ Hz) vs. 5.67 (0.77H, dddd, $J = 16.8, 14.4, 9.6, 6.6$ Hz)], was found to be 23:77.

IR ν (neat, cm^{-1}): 3420, 2930, 2858, 2362, 2357, 2342, 1733, 1428, 1113, 702.

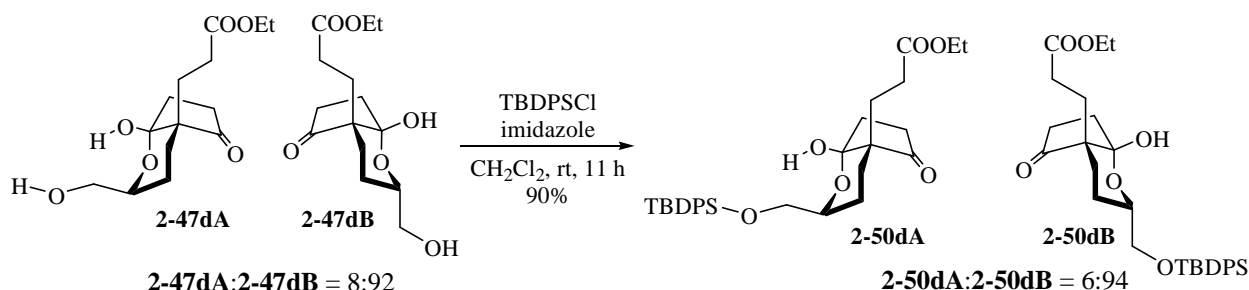
600 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.03 (9H, s), 1.04–1.09 (1H, m), 1.20–1.29 (0.77H, m), 1.43 (0.77H, dd, $J = 13.8, 4.8$ Hz), 1.47–1.50 (1.23H, m), 1.88 (0.23H, ddd, $J = 13.8, 10.2, 6.6$ Hz), 1.95 (0.77H, ddd, $J = 11.4, 9.0, 1.8$ Hz), 2.04–2.23 (3.23H, m), 2.26–2.38 (3H, m), 3.39 (0.23H, dd, $J = 10.2, 5.4$ Hz), 3.54–3.57 (1.23H, m), 3.60 (0.77H, dd, $J = 10.2, 5.4$ Hz), 3.85–3.89 (0.77H, m), 5.00–5.07 (2H, m), 5.56 (0.23H, dddd, $J = 17.4, 15.0, 10.2, 7.2$ Hz), 5.67 (0.77H, dddd, $J = 16.8, 14.4, 9.6, 6.6$ Hz), 7.36–7.47 (6H, m), 7.61–7.70 (4H, m).

150 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 19.3, 20.6, 24.8, 26.5, 26.8 (3C), 33.0, 35.4, 50.7, 67.2, 70.6, 103.2, 127.5 (2C), 127.6 (2C), 129.6 (2C), 133.7, 134.1, 135.6 (2C), 135.7 (2C), 218.0.

MS m/z (relative intensity): 381 ($\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$, 37.0%), 303 (40.4%), 199 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{Si}$: 381.1522; found: 381.1505.

3-[(2*S*,4*aR*,7*aR*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-7*a*-hydroxy-5-oxohexahydrocyclopenta[*b*]pyran-4*a*-yl]propionic acid ethyl ester (**2-50dA**) and 3-[(2*S*,4*aS*,7*aS*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-7*a*-hydroxy-5-oxohexahydrocyclopenta[*b*]pyran-4*a*-yl]propionic acid ethyl ester (**2-50dB**) (Table 2-15, entry 3, silylation).



To a solution of **2-47d** (51.1 mg, 0.179 mmol) in dichloromethane (1.0 mL) were successively added imidazole (18.2 mg, 0.268 mmol) and TBDPSCl (50 μL , 0.20 mmol) at 0°C and the mixture was stirred for 11 h at room temperature. Water was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:19–1:9)] to give **2-50dA** and **2-50dB** (84.7 mg, 90%) as a yellow oil. The ratio for **2-50dA:2-50dB**, which was determined by integration values in enlarged ^1H NMR spectra [δ 3.32 (dd, $J = 11.2, 8.8$ Hz) vs. 3.77–3.83 (m)], was 6:94.

IR ν (neat, cm^{-1}): 3447, 1735, 1472, 1457, 1428, 1377, 1305, 1261, 1239, 1190, 1113, 1043, 823, 742, 702.

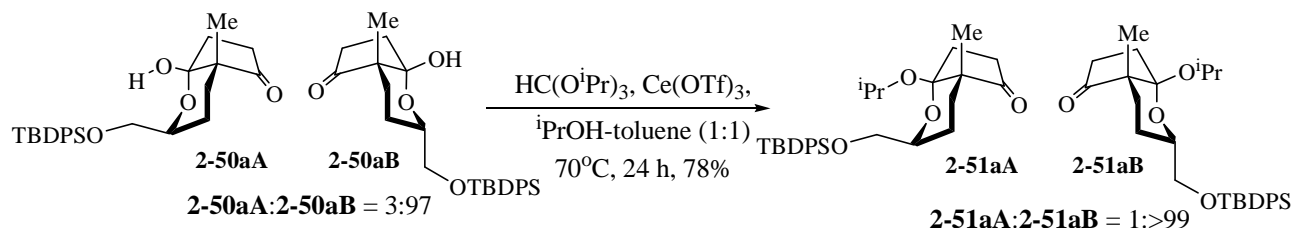
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 0.95 (9H, s), 1.16 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.34 (0.94H, dd, $J = 13.6, 5.2$ Hz), 1.39–1.45 (2.06H, m), 1.72–1.77 (2H, m), 1.84–1.89 (1H, m), 1.98–2.37 (6H, m), 3.32 (0.06H, dd, $J = 11.2, 8.8$ Hz), 3.47 (1H, dd, $J = 10.8, 5.2$ Hz), 3.53 (1H, dd, $J = 10.8, 5.2$ Hz), 3.77–3.83 (0.94H, m), 4.02 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.28–7.37 (6H, m), 7.54–7.61 (4H, m).

150 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 14.2, 19.3, 23.5, 24.2, 26.8 (3C), 27.8, 27.9, 33.0, 35.5, 52.8, 60.5, 67.1, 70.2, 103.2, 127.5 (2C), 127.6 (2C), 127.8, 129.6, 133.6, 134.1, 135.6 (2C), 135.7 (2C), 173.4, 216.4.

MS m/z (relative intensity): 506 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 3.0%), 449 (14.8%), 421 (41.4%), 389 (43.5%), 343 (38.7%), 267 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}$: 506.2489; found: 506.2474.

(2*S*,4*aR*,7*aS*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-4*a*-methyl-7*a*-propoxyhexahydrocyclopenta[*b*]pyran-5-one (2-51aB) (Table 2-15, entry 1, ketalization).



To a solution of **2-50a** (82.3 mg, 0.190 mmol) in 2-propanol (1.0 mL) and anhydrous toluene (1.0 mL) were successively added triisopropyl orthoformate (125 μL , 0.560 mmol) and Ce(OTf)_3 (11 mg, 0.020 mmol) at room temperature and the reaction mixture was stirred at 70°C for 24 h. Saturated aqueous NaHCO_3 solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:19)] to afford **2-51aB** (70.2 mg, 78%) as a colorless prism.

mp $104\text{--}108^\circ\text{C}$ (Recrystallized from diethyl ether).

$[\alpha]_D^{24} +57.3$ (c 1.94, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 2963, 2931, 2857, 1746, 1113, 1039, 701.

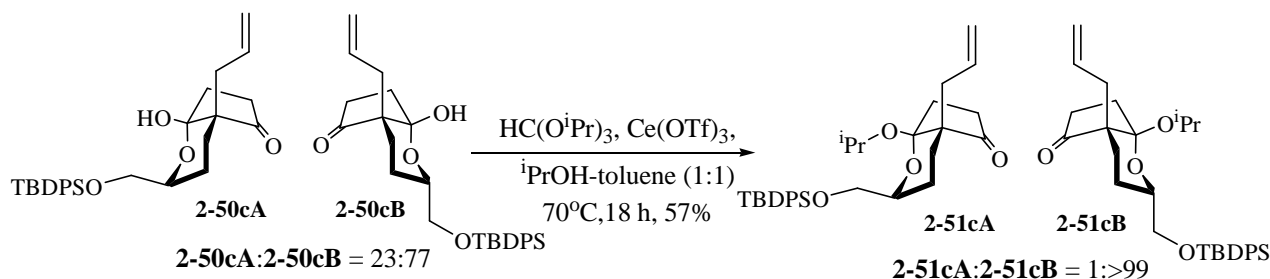
600 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 0.85 (3H, s), 0.96 (9H, s), 0.97–0.99 (1H, m), 1.09 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.13 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.36 (1H, ddt, $J = 13.2, 4.2, 2.4$ Hz), 1.43 (1H, td, $J = 13.8, 4.8$ Hz), 1.90 (1H, ddd, $J = 13.8, 4.2, 2.4$ Hz), 1.97 (1H, dt, $J = 12.6, 10.2$ Hz), 2.12 (1H, dd, $J = 12.6, 9.0$ Hz), 2.21–2.28 (1H, m), 2.34 (1H, ddd, $J = 19.2, 10.2, 1.2$ Hz), 3.43 (1H, dd, $J = 10.8, 1.8$ Hz), 3.49 (1H, dd, $J = 10.8, 5.4$ Hz), 3.75–3.79 (1H, m), 4.12 (1H, quint, $J = 6.0$ Hz), 7.26–7.34 (6H, m), 7.59–7.63 (4H, m).

150 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 19.2, 20.6, 24.2, 24.3, 24.8, 26.7 (3C), 26.8, 29.6, 35.3, 51.7, 64.4, 67.1, 70.3, 105.9, 127.5 (2C), 127.6 (2C), 129.50, 129.53, 133.68, 133.70, 135.58 (2C), 135.62 (2C), 218.6.

MS m/z (relative intensity): 423 ($\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$, 88.4%), 381 (62.4%), 303 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{Si}$: 423.1992; found: 423.1978.

(2*S*,4*aS*,7*aS*)-4*a*-Allyl-2-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-7*a*-propoxyhexahydrocyclopenta[*b*]pyran-5-one (**2-51cB**) (Table 2-15, entry 2, ketalization).



To a solution of **2-50c** (41 mg, 0.090 mmol) in 2-propanol (0.5 mL) and anhydrous toluene (0.5 mL) were successively added triisopropyl orthoformate (59 μL , 9.3 mmol) and Ce(OTf)_3 (5.2 mg, 0.090 μL) at room temperature and the reaction mixture was stirred at 70°C for 18 h. Saturated aqueous NaHCO_3 solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:19)] to afford **2-51cB** (25.0 mg, 57 %) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{25} +53.1$ (c 1.23, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 2958, 2930, 2857, 2360, 2342, 1743, 1114, 701.

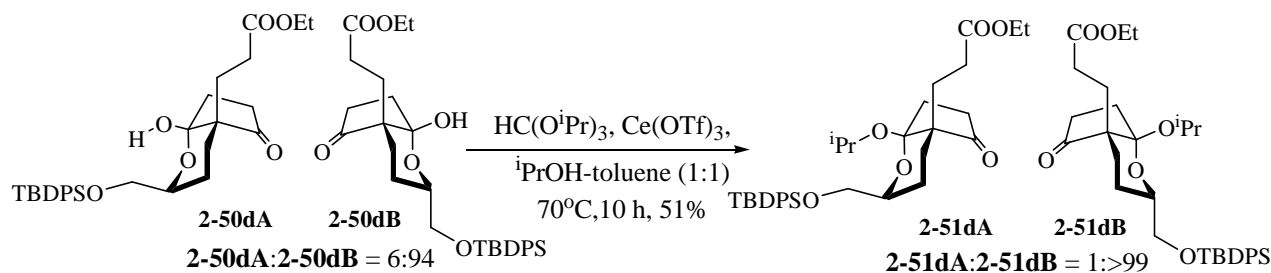
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.03 (9H, s), 1.05–1.07 (1H, m), 1.18 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.24 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.24–1.27 (1H, m), 1.39–1.47 (2H, m), 1.99–2.03 (1H, m), 2.09–2.26 (3H, m), 2.31–2.36 (2H, m), 3.50 (1H, dd, $J = 10.4, 4.4$ Hz), 3.57 (1H, dd, $J = 10.4, 6.4$ Hz), 3.80–3.86 (1H, m), 4.18–4.24 (1H, m), 4.99 (1H, dd, $J = 11.2, 2.0$ Hz), 5.03 (1H, dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz), 5.62–5.73 (1H, m), 7.33–7.43 (6H, m), 7.66–7.71 (4H, m).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 19.2, 24.2, 24.3, 24.5, 24.9, 26.8 (3C), 29.7, 35.7, 38.4, 55.0, 64.6, 67.1, 70.1, 105.8, 117.9, 127.5 (2C), 127.6 (2C), 129.5, 130.0, 133.2, 133.72, 133.74, 135.6 (2C), 135.7 (2C), 217.1.

MS m/z (relative intensity): 506 (M^+ , 506, 3.6%), 449 ($\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$, 90.9%), 407 (80.7%), 329 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{Si}$: 449.2148; found: 449.2162.

3-[(2*S*,4*aS*,7*aS*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-5-oxo-7*a*-propoxyhexahydrocyclopenta[*b*]pyran-4*a*-yl]-propionic Acid Ethyl Ester (2-51dB**) (Table 2-15, entry 3, ketalization).**



To a solution of **2-50dB** (21 mg, 0.040 mmol) in 2-propanol (0.5 mL) and anhydrous toluene (0.5 mL) were successively added triisopropyl orthoformate (27 μL , 0.12 mmol) and Ce(OTf)_3 (2.3 mg, 0.010 mmol) at room temperature and the reaction mixture was stirred at 70°C for 10 h. Saturated aqueous NaHCO_3 solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:19)] to afford **2-51dB** (11.6 mg, 51%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +33.5$ (c 0.840, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 2930, 2361, 2356, 1740, 1114, 702.

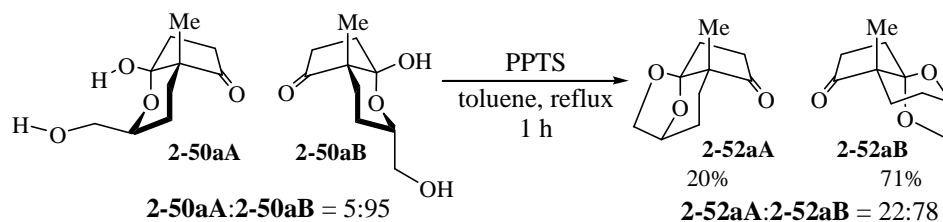
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.03 (9H, s), 1.04–1.06 (1H, m), 1.17 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.20 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.24 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.38–1.48 (2H, m), 1.73 (1H, ddd, $J = 16.4, 10.4, 6.4$ Hz), 1.86 (1H, ddd, $J = 14.8, 10.0, 6.0$ Hz), 2.00–2.05 (1H, m), 2.14–2.22 (3H, m), 2.25–2.35 (2H, m), 2.43 (1H, ddd, $J = 19.2, 8.0, 3.6$ Hz), 3.50 (1H, dd, $J = 10.8, 4.8$ Hz), 3.56 (1H, dd, $J = 10.8, 6.0$ Hz), 3.80–3.85 (1H, m), 4.10 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.20 (1H, qq, $J = 6.4, 6.0$ Hz), 7.33–7.43 (6H, m), 7.65–7.70 (4H, m).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 14.2, 19.2, 23.6, 24.18, 24.24, 24.3, 26.7 (3C), 27.7, 28.0, 29.5, 35.4, 53.8, 60.4, 64.6, 67.0, 70.0, 106.0, 127.5 (2C), 127.6 (2C), 129.5, 129.6, 133.68, 133.70, 133.59 (2C), 135.64 (2C), 173.6, 217.0.

MS m/z (relative intensity): 566 (M^+ , 1.6%), 509 ($\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$, 100.0%), 389 (96.5%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{O}_6\text{Si}$: 509.2359; found: 509.2366.

(1*R*,5*S*,8*S*)-5-Methyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,5}]undecan-4-one (**2-52aA**) and (1*R*,5*R*,8*S*)-5-methyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,5}]undecan-4-one (**2-52aB**) (Table 2-16, entry 1).



PPTS (3.3 mg, 0.010 mmol) was added to a solution of **2-50a** (53 mg, 0.26 mmol) in anhydrous toluene (2.5 mL) at room temperature and the reaction mixture was refluxed for 1 h. Saturated aqueous NaHCO₃ solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:19–1:9)] to afford **2-52aB** (34.2 mg, 71%) as colorless prisms and **2-52aA** (9.7 mg, 20%) as a colorless wax.

(1*R*,5*S*,8*S*)-5-Methyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,5}]undecan-4-one (**2-52aA**).

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} -112$ ($c = 0.750$, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 2973, 2940, 1740, 991.

400 MHz ¹H NMR (C₆D₆ / TMS) δ : 0.75 (3H, s), 0.80 (1H, ddt, $J = 15.6, 7.8, 1.8$ Hz), 1.04 (1H, ddd, $J = 14.4, 11.4, 7.8$ Hz), 1.55 (1H, dddd, $J = 15.6, 11.4, 4.2, 1.8$ Hz), 1.85 (1H, ddd, $J = 12.0, 9.6, 1.2$ Hz), 1.99–2.10 (3H, m), 2.27 (1H, dt, $J = 19.2, 9.6$ Hz), 3.27 (1H, dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 3.53 (1H, dd, $J = 7.2, 0.6$ Hz), 3.87–3.89 (1H, m).

¹³C NMR (150Mz, C₆D₆) δ : 21.4, 22.0, 26.3, 27.1, 35.1, 50.8, 68.1, 71.3, 112.6, 212.9.

MS m/z (relative intensity): 182 (M⁺, 100%).

HRMS calcd. for C₁₀H₁₄O₃: 182.0943; found: 182.0916.

(1*R*,5*R*,8*S*)-5-Methyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,5}]undecan-4-one (**2-52aB**).

mp 78–80°C (Recrystallized from diethyl ether).

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +32.9$ ($c 0.540$, CHCl₃).

IR ν (neat, cm^{-1}): 3744, 3675, 1734, 1653, 1559.

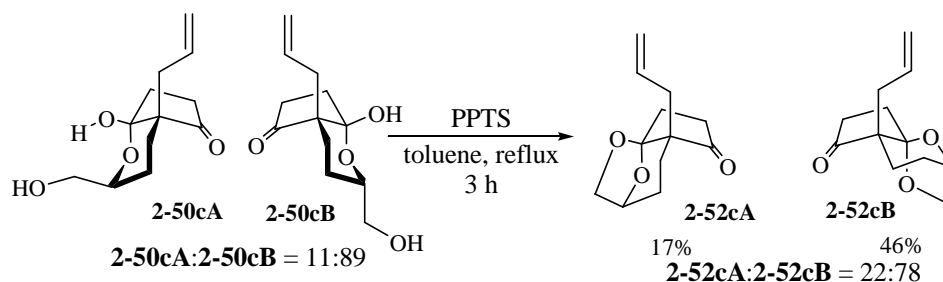
400 MHz ^1H NMR (acetone- d_6 / TMS) δ : 1.07 (3H, s), 1.44–1.49 (2H, m), 1.83 (1H, td, $J = 13.8, 5.4$ Hz), 1.90–1.96 (1H, m), 1.95 (1H, ddd, $J = 13.2, 9.0, 1.8$ Hz), 2.16 (1H, dt, $J = 18.6, 9.0$ Hz), 2.39 (1H, ddd, $J = 13.2, 10.2, 9.0$ Hz), 2.48 (1H, ddd, $J = 18.6, 10.2, 1.8$ Hz), 3.66 (1H, ddd, $J = 7.2, 4.8, 1.8$ Hz), 3.74 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.61–4.62 (1H, m).

150 MHz ^{13}C NMR (acetone- d_6 / TMS) δ : 19.1, 24.9, 25.4, 28.1, 34.4, 51.3, 68.1, 77.9, 113.1, 215.6.

MS m/z (relative intensity): 182 (M^+ , 100%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$: 182.0943; found: 182.0951.

(1*R*,5*R*,8*S*)-5-Allyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,5}]undecan-4-one (2-52cA) and (1*R*,5*S*,8*S*)-5-Allyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,5}]undecan-4-one (2-52cB) (Table 2-16, entry 2).



PPTS (1.5 mg, 0.010 mmol) was added to a solution of **2-50c** (27 mg, 0.12 mmol) in anhydrous toluene (2.0 mL) at room temperature and the reaction mixture was refluxed for 3 h. Saturated aqueous NaHCO_3 solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:19–1:9)] to afford **2-52cB** (11.5 mg, 46%) as a colorless oil and **2-52cA** (4.2 mg, 17%) as a colorless oil.

(1*R*,5*R*,8*S*)-5-Allyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,5}]undecan-4-one (2-52cA).

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -124$ (c 1.08, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 2959, 2895, 1744, 1041, 991.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.41–1.52 (2H, m), 1.83 (1H, dtd, $J = 13.6, 9.6, 4.8$ Hz), 1.93–2.08 (2H, m), 2.19 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 2.38–2.57 (3H, m), 3.86 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 3.99 (1H, ddd, $J = 7.6, 6.4, 1.6$ Hz),

4.48–4.51 (1H, m), 5.04 (1H, dd, $J = 17.6, 1.6$ Hz), 5.07 (1H, dd, $J = 10.4, 1.6$ Hz), 5.64 (1H, ddt, $J = 17.6, 10.4, 7.6$ Hz).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 19.7, 26.1, 27.0, 35.3, 39.2, 54.2, 68.5, 71.2, 112.2, 118.5, 132.1, 213.7.

MS m/z (relative intensity): 208 (M^+ , 100.0%), 167 (38.0%), 152 (49.6%), 149 (57.8%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 208.1099; found: 208.1091.

(1*R*,5*S*,8*S*)-5-Allyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,5}]undecan-4-one (2-52cB).

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +45.7$ (c 0.480, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 2956, 2890, 1741, 1452, 1207, 1015, 916.

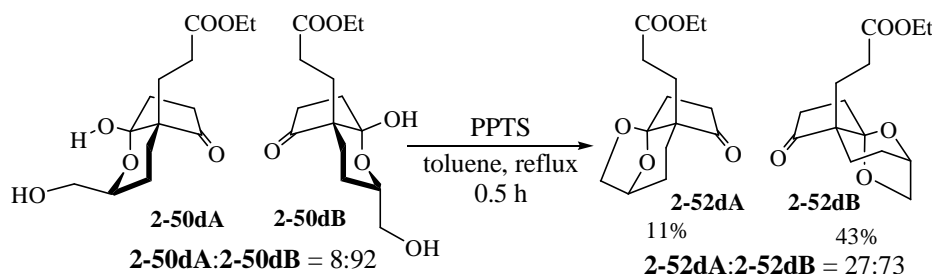
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.40 (1H, ddt, $J = 14.4, 4.4, 2.4$ Hz), 1.72–1.83 (2H, m), 1.87–1.96 (1H, m), 2.10–2.18 (2H, m), 2.30–2.56 (4H, m), 3.75 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.78 (1H, dd, $J = 6.8, 1.6$ Hz), 4.64–4.66 (1H, m), 5.06 (1H, dd, $J = 15.2, 1.2$ Hz), 5.09 (1H, dd, $J = 6.4, 1.2$ Hz), 5.61 (1H, dtd, $J = 15.2, 10.4, 6.4$ Hz).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 19.9, 24.2, 27.2, 34.2, 34.8, 51.2, 67.6, 77.3, 112.2, 118.3, 132.4, 214.6.

MS m/z (relative intensity): 208 (M^+ , 100.0%), 167 (38.6%), 152 (48.1%), 149 (59.9%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 208.1099; found: 208.1088.

3-((1*R*,5*R*,8*S*)-4-Oxo-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,5}]undec-5-yl)-propionic Acid Ethyl Ester (2-52dA) and 3-((1*R*,5*S*,8*S*)-4-Oxo-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,5}]undec-5-yl)-propionic Acid Ethyl Ester (2-52dB) (Table 2-16, entry 3).



PPTS (1.0 mg, 0.010 mmol) was added to a solution of **2-50d** (23 mg, 0.080 mmol) in anhydrous toluene (1.0 mL) at room temperature and the reaction mixture was refluxed for 30 min. Saturated aqueous NaHCO_3 solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated. The residue

was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate:hexane (1:4–1:2)] to afford **2-52dB** (9.3 mg, 43%) as a colorless oil and **2-52dA** (2.6 mg, 11%) as a colorless oil.

3-((1*R*,5*R*,8*S*)-4-Oxo-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,5}]undec-5-yl)propionic acid ethyl ester (2-52dA).

$[\alpha]_D^{28} -75.4$ (*c* 0.440, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 2961, 2359, 2343, 1735, 1183, 1041, 990.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.24 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.37–1.52 (2H, m), 1.75–1.87 (3H, m), 1.99–2.08 (2H, m), 2.15 (1H, ddd, *J* = 16.4, 10.0, 6.8 Hz), 2.29 (1H, ddd, *J* = 12.4, 10.0, 6.4 Hz), 2.40–2.52 (3H, m), 3.85 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 3.99 (1H, dd, *J* = 7.6, 6.8 Hz), 4.08 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.48–4.51 (1H, m).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 14.2, 19.4, 26.0, 26.9, 27.8, 29.3, 35.3, 53.2, 60.5, 68.4, 71.1, 112.3, 173.1, 213.7.

MS *m/z* (relative intensity): 268 (M⁺, 55.4%), 240 (43.4%), 223 (75.3%), 209 (100.0%).

HRMS calcd. for C₁₄H₂₀O₅: 268.1311; found: 268.1305.

3-((1*R*,5*S*,8*S*)-4-Oxo-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,5}]undec-5-yl)propionic acid ethyl ester (2-52dB).

$[\alpha]_D^{27} +4.1$ (*c* 0.57, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 2960, 2360, 2342, 1739, 1188, 1011.

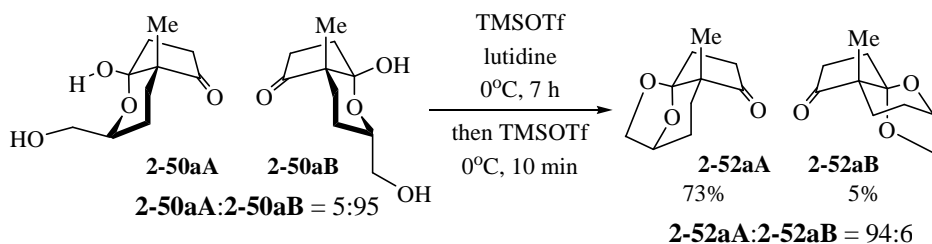
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.24 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.42 (1H, ddt, *J* = 14.0, 4.8, 1.6 Hz), 1.69 (1H, dd, *J* = 14.0, 5.2 Hz), 1.73–1.85 (2H, m), 1.90–2.00 (1H, m), 2.09–2.22 (3H, m), 2.25–2.40 (2H, m), 2.48–2.58 (2H, m), 3.75 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.78 (1H, dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz), 4.11 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.63–4.55 (1H, m).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 14.2, 19.7, 24.55, 24.61, 27.4, 28.8, 29.3, 34.4, 53.6, 60.6, 67.6, 112.4, 173.0, 215.0.

MS *m/z* (relative intensity): 268 (M⁺, 76.1%), 209 (100.0%).

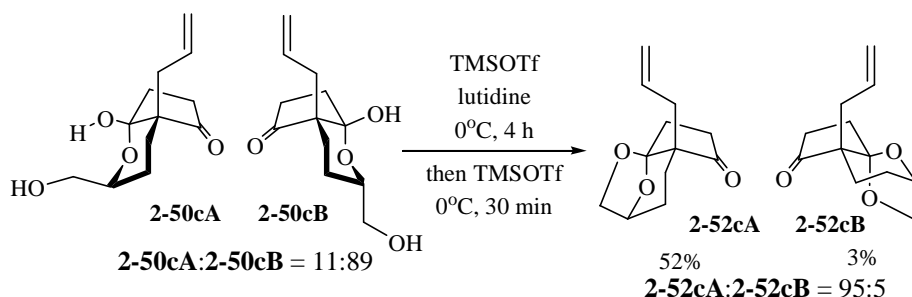
HRMS calcd. for C₁₄H₂₀O₅: 268.1311; found: 268.1315.

(1*R*,5*S*,8*S*)-5-Methyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,5}]undecan-4-one (**2-52aA**) and (1*R*,5*R*,8*S*)-5-Methyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,5}]undecan-4-one (**2-52aB**) (Table 2-17, entry 1).



To a solution of **2-50a** (20.9 mg, 0.10 mmol) in dichloromethane (1.5 mL) were successively added 2,6-lutidine (122 μ L, 1.04 mmol) and trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (57 μ L, 0.31 mmol) at 0°C and the mixture was stirred for 7 h at same temperature. Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (190 μ L, 1.04 mmol) was added at 0°C and the mixture was stirred for 10 min at the same temperature. A phosphate buffer (pH 6.86) was added. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:19–1:9)] to give **2-52aB** (0.9 mg, 5%) as colorless prisms and **2-52aA** (13.8 mg, 73%) as a colorless wax.

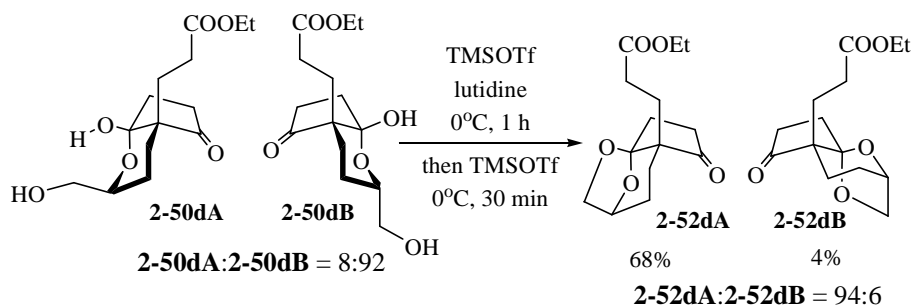
(1*R*,5*R*,8*S*)-5-Allyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,5}]undecan-4-one (**2-52cA**) and (1*R*,5*S*,8*S*)-5-Allyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,5}]undecan-4-one (**2-52cB**) (Table 2-17, entry 2).



To a solution of **2-50c** (23 mg, 0.10 mmol) in dichloromethane (1.0 mL) were successively added 2,6-lutidine (41 μ L, 0.35 mmol) and trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (54 μ L, 0.30 mmol) at 0°C and the mixture was stirred for 4 h at the same temperature. Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (27 μ L, 0.15 mmol) was added at 0°C and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. A phosphate buffer (pH 6.86) was added. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl

acetate–hexane (1:19–1:9)] to give **2-52cB** (0.6 mg, 3%) as a colorless oil and **2-52cA** (10.7 mg, 52%) as a colorless oil.

3-((1*R*,5*R*,8*S*)-4-Oxo-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,5}]undec-5-yl)-propionic Acid Ethyl Ester (2-52dA) and 3-((1*R*,5*S*,8*S*)-4-Oxo-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,5}]undec-5-yl)-propionic Acid Ethyl Ester (2-52dB) (Table 2-17, entry 3).

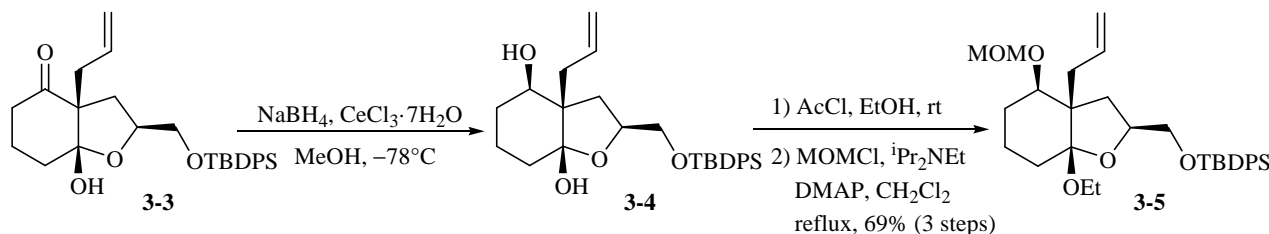


To a solution of **2-50d** (66 mg, 0.25 mmol) in dichloromethane (2.5 mL) were successively added 2,6-lutidine (0.10 mL, 0.86 mmol) and trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (135 μL , 0.75 mmol) at 0°C and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (45 μL , 0.25 mmol) was added at 0°C and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. A phosphate buffer (pH 6.86) was added. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9–1:4)] to give **2-52dB** (2.2 mg, 4%) as a colorless oil and **2-52dA** (42.1 mg, 68%) as a colorless oil.

The Third Chapter

The First Section

((2*S*,3*aS*,4*R*,7*aR*)-3*a*-Allyl-7*a*-ethoxy-4-methoxymethoxyoctahydrobenzofuran-2-ylmethoxy)-*tert*-butyldi-phenylsilane (3-5).



A suspension of $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.847 g, 2.27 mmol) in methanol (20 mL) was added to a solution of ((2*S*,3*aS*,7*aR*)-3*a*-allyl-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-7*a*-hydroxyhexahydrobenzofuran-4-one (**3-3**) (2.11 g, 4.55 mmol) in methanol (25 mL) at -78°C and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. NaBH_4 (0.138 g, 3.64 mmol) was added in a portion and the mixture was stirred for 1.75 h at the same temperature. Acetone was added to quench the excess amount of NaBH_4 and water was added to the mixture. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated. The residue was passed through a silica gel pad to afford the crude alcohol **3-4** (1.81 g) as a colorless oil, which was used to the next reaction without further purification.

Acetyl chloride (0.011 g, 0.14 mmol) was added to a solution of the crude alcohol **3-4** (1.81 g) in anhydrous ethanol (45 mL) at room temperature. After stirring for 25 min, one drop of *N,N*-diisopropylethylamine was added to the mixture to neutralize the reaction mixture. The solvent and the excess amount of reagent were evaporated to give the residue which was passed through a silica gel pad to afford the crude acetal (1.64 g) as a colorless oil, which was used to the next reaction without further purification.

N,N-Diisopropylethylamine (2.54 g, 19.6 mmol), chloromethyl methyl ether (1.32 g, 16.4 mmol), and DMAP (0.040 g, 0.33 mmol) were successively added to a solution of the crude acetal (1.64 g) in anhydrous dichloromethane (13 mL) at 0°C and the mixture was refluxed for 11 h. Saturated aqueous NH_4Cl solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with chloroform. The combined organic solution was

washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:15)] to afford **3-5** (1.68 g, 69% from **3-3**) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -33.2$ (c 1.00, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 1146, 1113, 1078, 1042, 702.

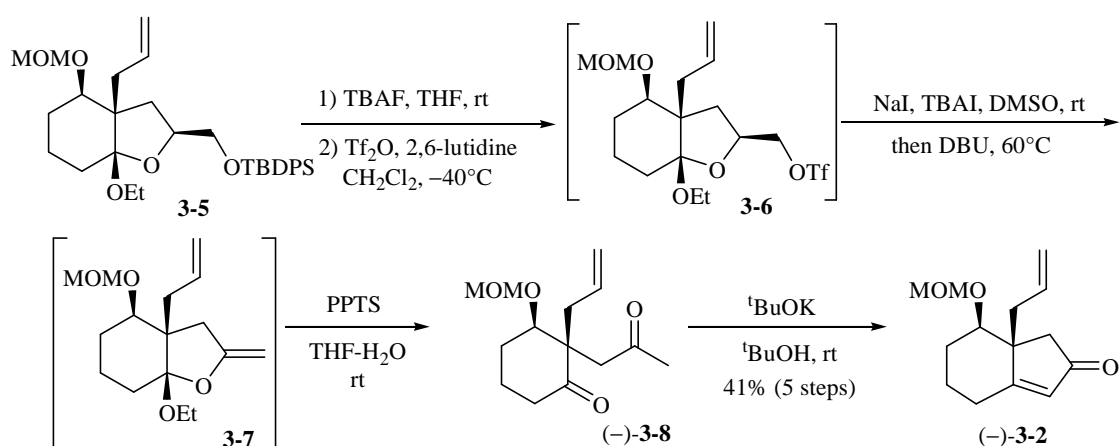
600 MHz ^1H NMR ($\text{C}_6\text{D}_5\text{N}$) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.14 (9H, s), 1.27–1.41 (2H, m), 1.44–1.56 (2H, m), 1.82 (1H, m), 1.88 (1H, dd, $J = 12.0, 8.4$ Hz), 2.08 (1H, brd, $J = 12.0$ Hz), 2.30 (1H, dd, $J = 12.0, 7.2$ Hz), 2.61 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 3.33 (1H, dq, $J = 9.0, 7.2$ Hz), 3.38 (3H, s), 3.51 (1H, dq, $J = 9.0, 7.2$ Hz), 3.57 (1H, dd, $J = 12.0, 4.2$ Hz), 3.81 (1H, dd, $J = 10.2, 5.4$ Hz), 3.96 (1H, dd, $J = 10.2, 7.2$ Hz), 4.55–4.62 (1H, m), 4.70 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.81 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 5.02–5.06 (1H, m), 5.10–5.16 (1H, m), 6.29 (1H, ddt, $J = 18.0, 10.2, 7.8$ Hz), 7.14–7.50 (6H, m), 7.82–7.91 (4H, m).

150 MHz ^{13}C NMR ($\text{C}_6\text{D}_5\text{N}$) δ : 15.7, 19.5, 20.2, 27.1, 27.4, 28.3, 33.3, 36.1, 53.9, 55.2, 55.5, 69.5, 78.1, 80.4, 96.3, 108.8, 115.5, 123.1, 128.2, 128.3, 130.2, 135.1, 136.1, 139.4.

MS m/z (relative intensity): 538 (M^+ , 9.4%), 481 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$, 100.0%), 435 (60.6%), 373 (47.4%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Si}$: 538.3114; found: 538.3091.

(7*R*,7*aR*)-7*a*-Allyl-7-methoxymethoxy-1,4,5,6,7,7*a*-hexahydroinden-2-one [(-)-3-2**].**



TBAF (1.0 M solution in THF, 2.54 mL, 2.54 mmol) was added to a solution of ((2*S*,3*aS*,4*R*,7*aR*)-3*a*-allyl-7*a*-ethoxy-4-methoxymethoxyoctahydrobenzofuran-2-ylmethoxy)-*tert*-butyldiphenylsilane (**3-5**) (0.94 g, 1.6 mmol) in THF (8.5 mL) at room temperature. After stirring for 3 h, phosphate buffer solution (pH 6.86) was added

to the mixture. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the combined extract was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated. The residue was passed through a silica gel pad to afford the crude alcohol (0.423 g) as a colorless oil, which was used to the next reaction without further purification.

2,6-Lutidine (0.362 g, 3.38 mmol) and trifluoromethanesulfonic anhydride (0.477 g, 1.69 mmol) were successively added to a solution of the crude alcohol (0.423 g) in anhydrous dichloromethane (14 mL) at -40°C and the mixture was stirred for 20 min at the same temperature. Diethyl ether was added to the mixture and the precipitate was filtered through a pad of Celite[®] eluting with diethyl ether. The filtrate was concentrated to afford the crude triflate **3-6** as a yellow oil, which was immediately subjected to the next reaction.

Tetrabutylammonium iodide (0.111 g, 0.282 mmol) and sodium iodide (0.634 g, 4.22 mmol) were successively added to a solution of the crude triflate **3-6** in anhydrous DMSO (14 mL) at room temperature. After stirring for 10 min, DBU (2.14 g, 14.1 mmol) was added and the mixture was stirred at 60°C for 8 h. Saturated aqueous NH₄Cl solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was successively washed with saturated aqueous NH₄Cl solution and saturated aqueous NaCl solution. The organic solution was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated to give the crude enol ether **3-7** as a yellow oil, which was immediately used to the next reaction.

A solution of the crude enol ether **3-7** and PPTS (0.171 g, 0.282 mmol) in a mixture of THF and water (1:1, 14 mL) was stirred for 12 h at room temperature. Saturated aqueous NaHCO₃ solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:6)] to afford (-)-**3-8** (0.220 g) as a yellow oil with inseparable impurities. It was used to the next reaction without further purification.

Potassium *tert*-butoxide (0.097 g, 0.87 mmol) was added to a solution of (-)-**3-8** (0.220 g) in anhydrous *tert*-butyl alcohol (8.6 mL) at room temperature. After stirring for 5 h at the same temperature, saturated aqueous NH₄Cl solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic phase was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated

to afford the solid, which was recrystallized from hexane to provide (–)-**3-2** (0.150 g, 41% from **3-5**) as colorless needles.

mp 104–105 °C.

$[\alpha]_D^{24}$ –76.8 (*c* 1.00, CHCl₃).

IR ν (neat, cm^{–1}): 1703, 1624, 1097, 1028, 910.

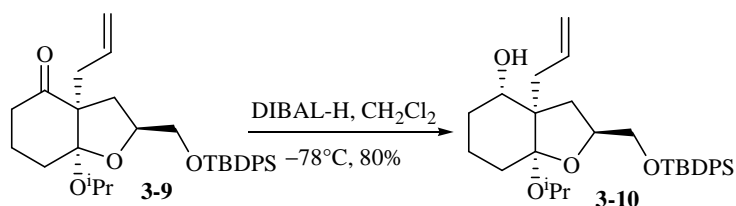
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.38 (1H, qt, *J* = 13.6, 4.0 Hz), 1.65–1.83 (1H, m), 1.92–2.11 (2H, m), 2.23 (1H, td, *J* = 13.6, 6.8 Hz), 2.35 (1H, d, *J* = 19.2 Hz), 2.44 (1H, d, *J* = 19.2 Hz), 2.50 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 2.61 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.38–3.45 (1H, m), 4.58 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 4.73 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 5.04 (1H, dd, *J* = 9.6, 1.6 Hz), 5.08 (1H, dd, *J* = 17.2, 1.6 Hz), 5.47 (1H, ddt, *J* = 17.2, 9.6, 7.2 Hz), 5.88 (1H, d, *J* = 1.2 Hz).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 24.0, 26.9, 27.1, 34.1, 46.6, 51.7, 55.6, 83.7, 95.3, 118.8, 129.4, 132.1, 182.6, 207.5.

MS *m/z* (relative intensity): 236 (*M*⁺, 66.1%), 204 (*M*⁺–MeOH, 19.3%), 174 (42.3%).

HRMS calcd. for C₁₄H₂₀O₃; 236.1412; found: 236.1400.

(2*S*,3*aR*,4*S*,7*aS*)-3*a*-Allyl-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxyethyl)-7*a*-isopropoxyoctahydrobenzofuran-4-ol (3-10**).**



DIBAL (0.99 M solution in toluene, 1.6 mL, 1.6 mmol) was added to a solution of (2*S*,3*aR*,7*aS*)-3*a*-allyl-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxyethyl)-7*a*-isopropoxyhexahydrobenzofuran-4-one (**3-9**) (0.540 g, 1.07 mmol) in anhydrous dichloromethane (20 mL) at –78°C. After stirring for 1.5 h at the same temperature, diethyl ether and phosphate buffer solution (pH 6.86) were successively added to the mixture. The precipitate was filtered through a pad of Celite[®] eluting with ethyl acetate and the filtrate was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:12)] to afford **3-10** (0.435 g,

80%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{25} +9.3$ (c 1.40, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 3425, 1113, 702.

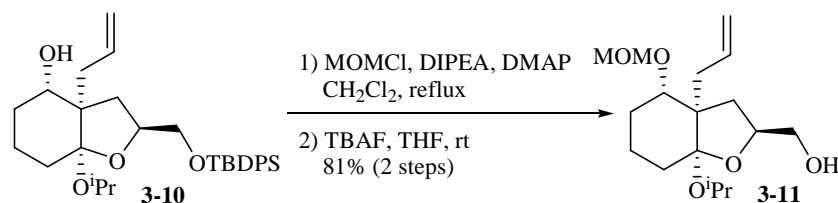
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.06 (9H, s), 1.09 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.10 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.32–1.70 (5H, m), 1.95–2.08 (2H, m), 2.12 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 2.41 (1H, dd, $J = 14.8, 8.8$ Hz), 2.53 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.76 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.06 (1H, quint, $J = 2.4$ Hz), 4.20 (1H, m), 4.97 (1H, brd, $J = 10.0$ Hz), 5.09 (1H, dd, $J = 17.2, 1.2$ Hz), 6.00–6.14 (1H, m), 7.31–7.47 (6H, m), 7.62–7.79 (4H, m).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 19.2, 19.8, 24.4, 24.7, 26.8, 29.2, 30.6, 33.4, 34.7, 53.6, 62.7, 66.6, 75.4, 76.9, 108.8, 115.6, 127.60, 127.63, 129.6, 133.66, 133.71, 135.68, 135.70, 139.4.

MS m/z (relative intensity): 451 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$, 21.0%), 391 ($\text{M}^+ - \text{tBu} - \text{PrOH}$, 100.0%), 373 (32.4%), 335 (29.9%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}^+ - \text{tBu}$): 451.2305; found: 451.2289.

((2*S*,3*aR*,4*S*,7*aS*)-3*a*-Allyl-7*a*-isopropoxy-4-methoxymethoxyoctahydrobenzofuran-2-yl)methanol (3-11**).**



N,N-Diisopropylethylamine (0.126 g, 0.971 mmol), chloromethyl methyl ether (1.32 g, 16.4 mmol), and DMAP (4 mg, 0.03 mmol) were successively added to a solution of ((2*S*,3*aR*,4*S*,7*aS*)-3*a*-allyl-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-7*a*-isopropoxyoctahydrobenzofuran-4-ol (**3-10**) (0.141 g, 0.278 mmol) in anhydrous dichloromethane (2.8 mL) at 0°C and the mixture was refluxed for 15 h. Saturated aqueous NH_4Cl solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was successively washed with saturated aqueous NH_4Cl solution (2 times), saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated. The residue (0.160 g) was used to the next reaction without further purification.

TBAF (1.0 M solution in THF, 0.416 mL, 0.416 mmol) was added to a solution of the crude product (0.160 g) in THF (2.8 mL) at room temperature. After stirring for 2 h, water was added to the mixture and the aqueous

phase was extracted with diethyl ether. The combined extract was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4–1:2)] to afford **3-11** (0.071 g, 81% from **3-10**) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{23} +80.6$ (*c* 1.05, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 3450, 1070, 1036.

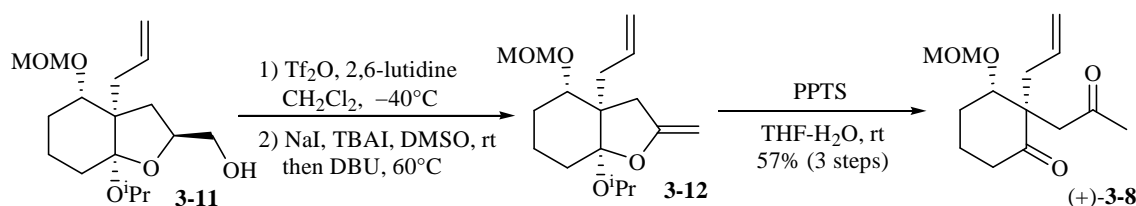
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.11 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.13 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.32–1.55 (3H, m), 1.61 (1H, m), 1.66 (1H, dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz), 1.75 (1H, m), 2.05 (1H, dd, *J* = 8.8, 6.0 Hz), 2.10–2.26 (2H, m), 2.35–2.44 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.49 (1H, dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz), 3.65–3.72 (2H, m), 4.08 (1H, sept, *J* = 6.8 Hz), 4.15–4.24 (1H, m), 4.56 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 4.70 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 4.92 (1H, m), 5.00 (1H, m), 6.08 (1H, ddt, *J* = 13.2, 10.0, 7.6 Hz).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 19.9, 24.5, 24.7, 27.1, 29.1, 33.1, 34.6, 53.1, 55.6, 62.7, 65.8, 81.4, 95.7, 109.2, 115.2, 138.9.

MS *m/z* (relative intensity): 314 (M⁺, 3.5%), 283 (M⁺–MeO, 84.1%), 255 (76.9%), 197 (100.0%), 179 (86.6%).

HRMS calcd. for C₁₇H₃₀O₅: 314.2094; found: 314.2086.

(2*R*,3*S*)-2-Allyl-3-methoxymethoxy-2-(2-oxopropyl)cyclohexanone [(+)-3-8].



2,6-Lutidine (0.030 g, 0.28 mmol) and trifluoromethanesulfonic anhydride (0.041 g, 0.15 mmol) were successively added to a solution of ((2*S*,3*aR*,4*S*,7*aS*)-3*a*-allyl-7*a*-isopropoxy-4-methoxymethoxyoctahydrobenzofuran-2-yl)methanol (**3-11**) (0.035 g, 0.11 mmol) in anhydrous dichloromethane (1.1 mL) at –40°C and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. Diethyl ether was added to the mixture and the precipitate was filtered through a pad of Celite[®] eluting with diethyl ether. The filtrate was concentrated to afford the crude triflate as a yellow oil, which was immediately subjected to the next reaction.

TBAI (0.009 g, 0.02 mmol) and sodium iodide (0.050 g, 0.33 mmol) were successively added to a solution of

the crude triflate in anhydrous DMSO (1.1 mL) at room temperature. After stirring for 5 min, DBU (0.169 g, 1.11 mmol) was added and the mixture was stirred at 60°C for 7.5 h. Saturated aqueous NH₄Cl solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was successively washed with saturated aqueous NH₄Cl solution (3 times) and saturated aqueous NaCl solution. The organic solution was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated to give the crude enol ether **3-12** as a yellow oil, which was immediately used to the next reaction.

A solution of the crude enol ether **3-12** and PPTS (0.006 g, 0.02 mmol) in a mixture of THF and water (1:1, 2.2 mL) was stirred for 20 h at room temperature. Saturated aqueous NaHCO₃ solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4)] to afford (+)-**3-8** (0.016 g, 57% from **3-11**) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{21} +116$ (*c* 1.02, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 1715, 1705, 1030.

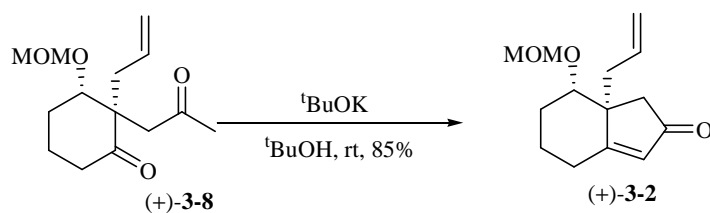
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.64–1.77 (1H, m), 1.80–1.96 (2H, m), 2.09 (1H, m), 2.14 (3H, s), 2.27 (1H, ddd, *J* = 16.0, 12.8, 6.0 Hz), 2.32–2.43 (2H, m), 2.46 (1H, dd, *J* = 14.4, 6.8 Hz), 2.57 (1H, d, *J* = 17.6 Hz), 3.06 (1H, d, *J* = 17.6 Hz), 3.35 (3H, s), 4.24 (1H, dd, *J* = 11.2, 5.2 Hz), 4.58 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 4.65 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 5.01–5.08 (2H, m), 5.50–5.62 (1H, m).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 19.5, 26.9, 30.7, 35.7, 38.3, 44.3, 55.6, 56.5, 79.3, 96.4, 118.4, 133.0, 207.0, 210.0.

MS *m/z* (relative intensity): 254 (M⁺, 30.2%), 211 (60.5%), 209 (M⁺ – MeOCH₂, 100.0%).

HRMS calcd. for C₁₄H₂₂O₄: 254.1518; found: 254.1517.

(7*S*,7*aS*)-7*a*-Allyl-7-methoxymethoxy-1,4,5,6,7,7*a*-hexahydroinden-2-one [(+)-3-2**].**



Potassium *tert*-butoxide (0.026 g, 0.23 mmol) was added to a solution of (2*R*,3*S*)-2-allyl-3-methoxymethoxy-2-(2-oxopropyl)cyclohexanone [(+)-**3-8**] (0.059 g, 0.23 mmol) in anhydrous *tert*-butyl alcohol (1.5 mL) at room temperature. After stirring for 4 h at the same temperature, saturated aqueous NH₄Cl solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic phase was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4)] to afford (+)-**3-2** (0.047 g, 85%) as a colorless solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +79.9$ (*c* 1.20, CHCl₃).

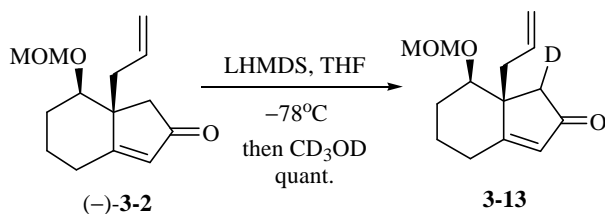
mp 103–105°C (Recrystallized from hexane).

IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, and MS spectra were identified with those of (–)-**3-2**.

The Third Chapter

The Second Section

(7*R*,7*aR*)-7*a*-Allyl-1-deuterio-7-methoxymethoxy-1,4,5,6,7,7*a*-hexahydroinden-2-one (**3-13**).



LHMDS (1.0 M solution in THF, 0.279 mL, 0.279 mmol) was added to a solution of (7*R*,7*aR*)-7*a*-allyl-7-methoxymethoxy-1,4,5,6,7,7*a*-hexahydroinden-2-one [**(-)-3-2**] (0.044 g, 0.19 mmol) in THF (1.9 mL) at -78°C . After stirring for 1 h at the same temperature, methanol- d_4 (0.5 mL) was added and the mixture was stirred for 5 min. Phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4)] to afford **3-13** (0.043 g, 99%) as a colorless solid.

IR ν (neat, cm^{-1}): 1701, 1624, 1097, 1028, 911.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.38 (1H, qt, $J = 13.2, 4.4$ Hz), 1.65–1.82 (1H, m), 1.94–2.08 (2H, m), 2.23 (1H, tdd, $J = 13.6, 6.0, 2.0$ Hz), 2.30–2.46 (1H, m), 2.50 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 2.57–2.65 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.42 (1H, dd, $J = 11.6, 4.4$ Hz), 4.59 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.73 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.04 (1H, brd, $J = 9.6$ Hz), 5.09 (1H, dd, $J = 17.2, 1.6$ Hz), 5.47 (1H, ddt, $J = 17.2, 9.6, 7.2$ Hz), 5.88 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 24.0, 26.9, 27.0, 34.1, 46.2 (t, $J = 19.7$ Hz), 51.7, 55.6, 83.8, 95.4, 118.9, 129.5, 132.3, 182.8, 207.8.

MS m/z (relative intensity): 237 (M^+ , 72.6%), 181 (41.4%), 175 (48.1%), 45 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{DO}_3$: 237.1475; found: 237.1473.

(-)-3-2 $\xrightarrow[\text{THF, } -78^\circ\text{C}]{\text{LHMDS, MeO-C}\equiv\text{N}}$ 3-15 $\xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN, rt}]{\text{acrolein, DBU}}$ 3-16
 50% (2 steps)

DBU (0.464 g, 3.05 mmol) was added to a solution of the crude **3-15** (1.01 g) in anhydrous acetonitrile (20 mL) at room temperature. After stirring for 5 min, a solution of acrolein monomer (90%, 0.158 g, 2.54 mmol) in anhydrous acetonitrile (5 mL) was dropped over 30 min and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. Saturated aqueous NH₄Cl solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4–1:1)] to afford **3-16** (0.445 g, 50% from (–)-**3-2**) as a pale yellow oil.

IR ν (neat, cm^{-1}): 1741, 1726, 1701, 1633, 1039.

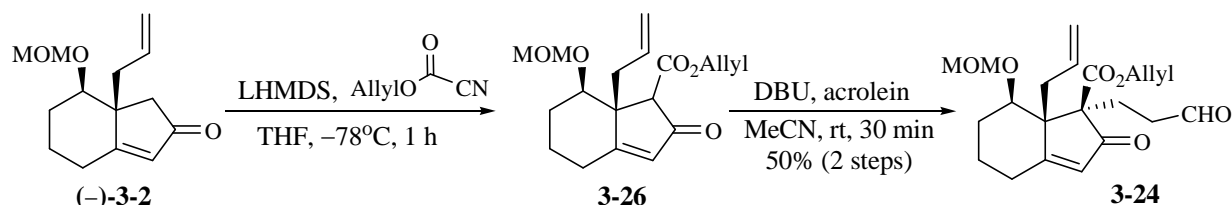
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.35 (1H, qt, $J = 13.7, 3.9$ Hz), 1.70–1.90 (2H, m), 1.96 (1H, m), 2.08 (1H, tdd, $J = 14.2, 5.6, 1.6$ Hz), 2.25 (1H, m), 2.45–2.72 (5H, m), 2.92 (1H, ddd, $J = 18.6, 10.0, 4.6$ Hz), 3.44 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.98 (1H, dd, $J = 11.2, 5.2$ Hz), 4.72 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.79 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.93 (1H, brd, $J = 10.8$ Hz), 4.99 (1H, dd, $J = 16.8, 1.2$ Hz), 5.60 (1H, m), 5.80 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 9.74 (1H, s).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 22.2, 25.7, 27.3, 28.4, 34.3, 39.5, 51.7, 56.1, 58.2, 64.3, 77.4, 95.5, 117.1, 126.3, 133.2, 170.8, 179.1, 200.8, 203.7.

MS m/z (relative intensity): 350 (M^+ , 5.6%), 294 (34.1%), 262 (69.7%), 232 (84.9%), 200 (100.0%).

HRMS calcd. for $C_{19}H_{26}O_6$: 350.1729; found: 350.1719.

(1*R*,7*R*,7*aS*)-7*a*-Allyl-7-methoxymethoxy-2-oxo-1-(3-oxo-propyl)-2,4,5,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-indene-1-carboxylic Acid Allyl Ester (3-24**).**



LHMDs (1.0 M solution in THF, 19.8 mL, 19.8 mmol) was added to a solution of (7*R*,7*aR*)-7*a*-allyl-7-methoxymethoxy-1,4,5,6,7,7*a*-hexahydroinden-2-one [**(-)-3-2**] (3.12 g, 13.2 mmol) in THF (132 mL) at -78°C . After stirring for 1 h at the same temperature, allyl cyanofornate (7.33 g, 66.0 mmol) was added and the mixture was stirred for 30 min. Saturated aqueous NH_4Cl solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated. The residue was passed through a silica gel pad to afford the crude **3-26** (4.20 g) as a yellow oil, which was used to the next reaction without further purification.

DBU (2.54 mL, 17.0 mmol) was added to a solution of the crude **3-26** (4.20 g) in anhydrous acetonitrile (130 mL) at room temperature. After stirring for 5 min, a solution of acrolein monomer (90%, 0.953 g, 17.0 mmol) in anhydrous acetonitrile (40 mL) was dropped over 30 min and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. Saturated aqueous NH_4Cl solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4–1:1)] to afford **3-24** (2.48 g, 50% from **(-)-3-2**) as a yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -124$ (c 0.98, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 1739, 1724, 1703, 1040.

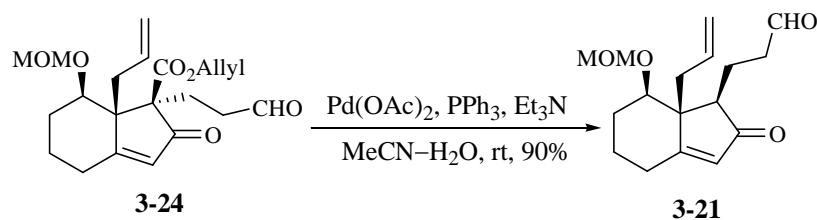
600 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.35 (1H, qt, $J = 13.8, 3.6$ Hz), 1.75–1.88 (2H, m), 1.95 (1H, m), 2.07 (1H, tdd, $J = 14.1, 5.6, 1.8$ Hz), 2.25 (1H, m), 2.54 (1H, ddd, $J = 19.0, 10.5, 4.8$ Hz), 2.59 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.60 (1H,

m), 2.65 (1H, ddd, $J = 13.7, 10.1, 5.0$ Hz), 2.93 (1H, ddd, $J = 19.0, 10.1, 4.7$ Hz), 3.43 (3H, s), 3.99 (1H, dd, $J = 11.4, 4.8$ Hz), 4.53 (1H, ddt, $J = 13.2, 5.4, 1.2$ Hz), 4.67–4.76 (2H, m), 4.77 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 4.91 (1H, dd, $J = 10.2, 1.8$ Hz), 4.97 (1H, dd, $J = 16.8, 1.8$ Hz), 5.25 (1H, dd, $J = 10.2, 1.2$ Hz), 5.39 (1H, dd, $J = 16.8, 1.2$ Hz), 5.62 (1H, ddt, $J = 16.8, 10.2, 7.2$ Hz), 5.79 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 5.91 (1H, ddt, $J = 16.8, 10.8, 6.0$ Hz), 9.74 (1H, s).
 150 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 22.2, 25.7, 27.4, 28.4, 34.4, 39.6, 56.1, 58.3, 64.3, 65.5, 77.4, 95.6, 117.0, 118.8, 126.3, 131.5, 133.5, 169.9, 179.0, 200.9, 203.5.

MS m/z (relative intensity): 376 (M^+ , 3.5%), 320 (33.3%), 288 (36.7%), 262 (41.5%), 258 (73.4%), 230 (51.6%), 217 (39.8%), 200 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_6$: 376.1886; found: 376.1869.

3-((1*R*,7*R*,7*aR*)-7*a*-Allyl-7-methoxymethoxy-2-oxo-2,4,5,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-inden-1-yl)propionaldehyde (3-21).



Palladium acetate (0.0224 g, 0.0999 mmol), triphenylphosphine (0.052 g, 0.20 mmol), and triethylamine (0.121 g, 1.20 mmol) were successively added to a solution of (1*R*,7*R*,7*aS*)-7*a*-allyl-7-methoxymethoxy-2-oxo-1-(3-oxopropyl)-2,4,5,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-indene-1-carboxylic acid allyl ester (**3-24**) (0.376 g, 0.999 mmol) in a mixture of acetonitrile and water (9:1, 22 mL) at room temperature. After stirring for 1 h at the same temperature, saturated aqueous NH_4Cl solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:2–1:1)] to afford **3-21** (0.263 g, 90%) as a yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +8.5$ (c 1.28, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 1720, 1701, 1626, 1036.

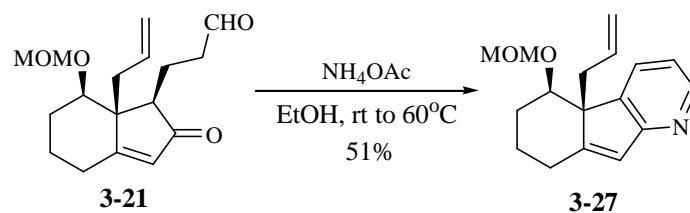
600 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.40 (1H, qt, $J = 13.8, 4.2$ Hz), 1.75 (1H, tdd, $J = 13.5, 11.8, 4.2$ Hz), 1.94–2.15 (5H, m), 2.17 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.48 (1H, dd, $J = 15.6, 7.8$ Hz), 2.60 (1H, m), 2.64 (1H, dd, $J = 15.6, 6.6$ Hz), 2.75 (1H, dtd, $J = 18.0, 7.2, 1.2$ Hz), 3.06 (1H, dtd, $J = 18.0, 7.2, 1.2$ Hz), 3.37 (3H, s), 3.43 (1H, dd, $J = 11.8, 4.2$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.75 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.97 (1H, dd, $J = 9.6, 1.8$ Hz), 5.07 (1H, dd, $J = 16.8, 1.8$ Hz), 5.29 (1H, ddt, $J = 16.8, 9.6, 7.2$ Hz), 5.89 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 9.81 (1H, s).

150 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 19.0, 23.3, 27.3, 27.4, 31.1, 43.0, 54.5, 55.6, 57.5, 86.2, 95.9, 118.0, 128.1, 133.2, 179.7, 202.4, 209.0.

MS m/z (relative intensity): 292 (M^+ , 5.8%), 260 (13.0%), 230 (15.2%), 149 (21.4%), 45 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$: 292.1674; found: 292.1670.

(4*bS*,5*R*)-4*b*-Allyl-5-methoxymethoxy-5,6,7,8-tetrahydro-4*bH*-indeno[2,1-*b*]pyridine (3-27**).**



Ammonium acetate (4.40 g, 57.5 mmol) was added to a solution of 3-((1*R*,7*R*,7*aR*)-7*a*-allyl-7-methoxy-methoxy-2-oxo-2,4,5,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-inden-1-yl)propionaldehyde (**3-21**) (2.80 g, 9.58 mmol) in anhydrous ethanol (479 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 12 h at 60°C. Saturated aqueous NaHCO_3 solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over MgSO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4–1:1)] to afford **3-27** (1.33 g, 51%) as a yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +51.9$ (c 1.20, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 1408, 1146, 1137, 1103, 1037, 916.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.26 (1H, qt, $J = 13.5, 4.4$ Hz), 1.79 (1H, tdd, $J = 13.5, 11.6, 4.4$ Hz), 1.94–2.08 (2H, m), 2.19 (1H, tdd, $J = 13.5, 5.4, 1.8$ Hz), 2.60–2.73 (2H, m), 2.90–3.00 (2H, m), 3.33 (3H, s), 4.55

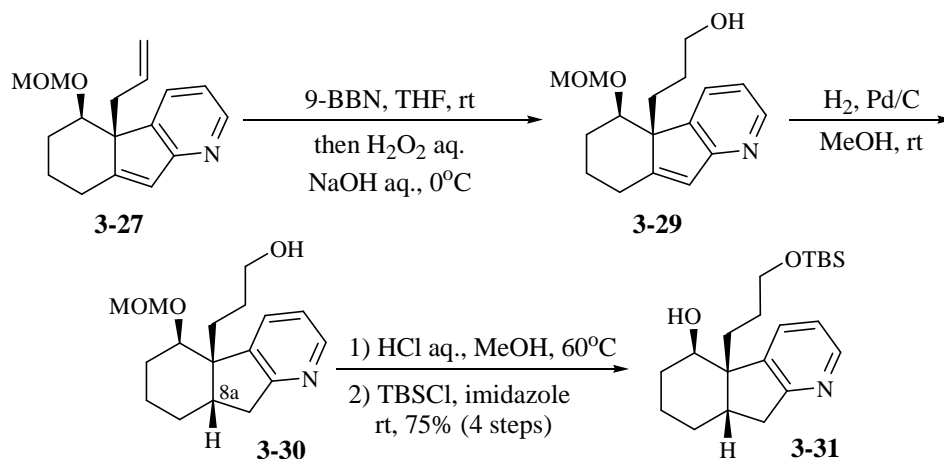
(1H, d, J = 6.8 Hz), 4.69 (1H, dd, J = 9.6, 2.8 Hz), 4.75 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.80–5.00 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 7.5, 5.2 Hz), 7.77 (1H, ddd, J = 7.5, 1.4, 0.6 Hz), 8.39 (1H, dd, J = 5.2, 1.4 Hz).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 25.6, 26.1, 27.6, 32.2, 55.6, 57.2, 83.1, 96.3, 117.0, 118.5, 125.3, 130.6, 132.2, 143.4, 147.1, 158.5, 163.2.

MS m/z (relative intensity): 271 (M^+ , 81.3%), 243 (100.0%), 215 (73.8%), 210 (62.7%), 209 (79.7%), 200 (51.3%), 170 (69.6%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$: 271.1572; found: 271.1577.

(4*bS*,5*R*,8*aS*)-4*b*-[3-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)propyl]-5,6,7,8,8*a*,9-hexahydro-4*bH*-indeno[2,1-*b*]-pyridin-5-ol (3-31).



9-BBN (0.5 M solution in THF, 1.65 mL, 0.825 mmol) was added to a solution of (4*bS*,5*R*)-4*b*-allyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*bH*-indeno[2,1-*b*]pyridin-5-ol (**3-27**) (0.0320 g, 0.118 mmol) in anhydrous THF (3.0 mL) at 0°C. After stirring for 1 h at the same temperature, a mixture of 6.0 M aqueous NaOH solution (1.0 mL) and 30% aqueous H_2O_2 solution (1.0 mL) was added and the solution was stirred for 10 min. Water was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with dichloromethane. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was passed through a silica gel pad to afford the crude alcohol **3-29** as a yellow oil, which was used to the next reaction without further purification.

A solution of the crude alcohol **3-29** in methanol (5.0 mL) was hydrogenated in the presence of 10% Pd/C (0.0630 g, 0.0590 mmol) under atmospheric pressure of H_2 . After stirring for 12 h, the mixture was filtered

through a pad of Celite[®] eluting with ethyl acetate and the filtrate was concentrated to give the crude alcohol **3-30** as a yellow oil, which was used to the next reaction without further purification.

A solution of the crude alcohol **3-30** in a mixture of methanol (2.6 mL) and 3.0 M aqueous HCl solution (1.3 mL) was stirred at 60°C for 1 h. Saturated aqueous NaHCO₃ solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with dichloromethane. The combined organic solution was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated to afford the crude diol as a yellow oil, which was used to the next reaction without further purification.

To a solution of the crude diol in anhydrous dichloromethane (4.0 mL) were successively added imidazole (0.024 g, 0.35 mmol) and TBSCl (0.0270 g, 0.177 mmol) at room temperature. After stirring for 5 h at the same temperature, phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with dichloromethane. The combined organic solution was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:1)] to afford **3-31** (0.032 g, 75% from **3-27**) as a colorless solid.

mp 93–95°C (recrystallized in ethyl acetate–hexane).

$[\alpha]_D^{22} +1.7$ (*c* 0.80, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 3375, 1256, 1099, 835, 775.

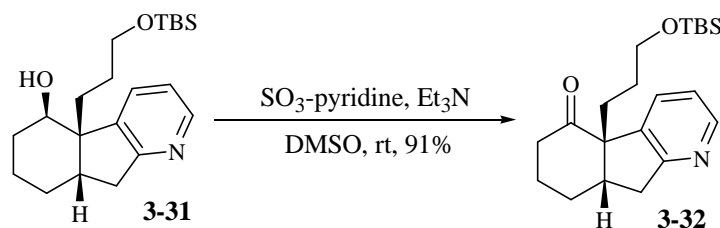
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 0.03 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.18–1.41 (2H, m), 1.47–1.78 (7H, m), 1.80 (1H, brs), 2.08 (1H, ddd, *J* = 14.2, 11.8, 4.4 Hz), 2.49–2.62 (1H, m), 2.86 (1H, dd, *J* = 16.8, 10.2 Hz), 2.93 (1H, dd, *J* = 16.8, 8.6 Hz), 3.54–3.67 (3H, m), 7.05 (1H, dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz), 7.43 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 8.33 (1H, dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : –5.3, 18.3, 20.1, 22.8, 24.5, 25.9, 27.4, 29.6, 36.6, 40.8, 52.2, 63.5, 72.5, 120.9, 131.5, 142.4, 147.5, 164.3.

MS *m/z* (relative intensity): 361 (M⁺, 2.8%), 346 (4.2%), 304 (M⁺–^tBu, 100.0%), 212 (39.9%), 170 (25.5%).

HRMS calcd. for C₂₁H₃₅O₂NSi: 361.2437; found: 361.2432.

(4*b*S,8*a*S)-4*b*-[3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propyl]-4*b*,6,7,8,*8a*,9-hexahydroindeno[2,1-*b*]pyridin-5-one
(3-32).



Sulfur trioxide pyridine complex (0.180 g, 1.13 mmol) and triethylamine (0.229 g, 2.27 mmol) were added to a solution of (4*b*S,5*R*,8*a*S)-4*b*-[3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propyl]-5,6,7,8,*8a*,9-hexahydro-4*bH*-indeno[2,1-*b*]pyridin-5-ol (**3-31**) (0.164 g, 0.454 mmol) in anhydrous DMSO (10 mL) at room temperature and the mixture was stirred at the same temperature for 12 h. Water was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:3)] to afford **3-32** (0.148 g, 91%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{22} +28.8$ (*c* 1.24, MeOH).

IR ν (neat, cm⁻¹): 1703, 1421, 1256, 1097, 835.

600 MHz ¹H NMR (C₆D₆) δ : 0.02 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.95 (9H, s), 0.97–1.07 (1H, m), 1.15–1.31 (2H, m), 1.32–1.51 (3H, m), 1.57 (1H, td, *J* = 12.6, 4.2 Hz), 1.87 (1H, ddd, *J* = 16.2, 9.3, 6.3 Hz), 1.95 (1H, td, *J* = 12.6, 4.6 Hz), 2.11 (1H, dt, *J* = 16.2, 6.0 Hz), 2.33 (1H, ddd, *J* = 13.1, 8.2, 4.9 Hz), 2.64 (1H, dd, *J* = 16.8, 4.2 Hz), 3.11 (1H, dd, *J* = 16.8, 7.8 Hz), 3.40 (1H, dt, *J* = 10.2, 6.6 Hz), 3.46 (1H, dt, *J* = 10.2, 6.1 Hz), 6.65 (1H, ddd, *J* = 7.6, 4.8, 0.9 Hz), 7.41 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.40 (1H, d, *J* = 4.8 Hz).

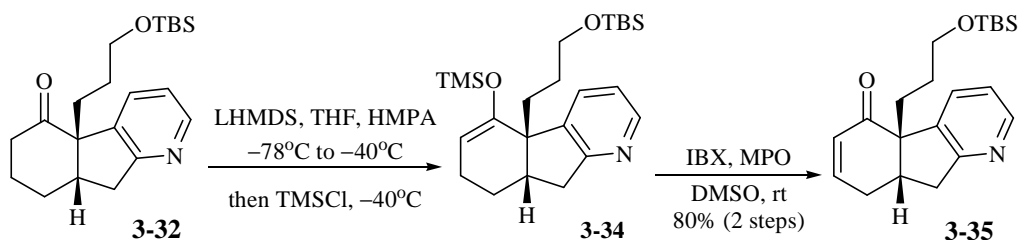
150 MHz ¹³C NMR (C₆D₆) δ : –5.24, –5.22, 18.4, 21.5, 26.1, 28.4, 29.3, 34.5, 39.1, 39.5, 42.6, 62.3, 63.3, 121.6, 132.5, 138.2, 149.3, 164.1, 210.4.

MS *m/z* (relative intensity): 344 (M⁺–Me, 8.6%), 302 (M⁺–^tBu, 100.0%), 210 (46.6%), 171 (30.0%).

HRMS calcd. for C₁₇H₂₄NO₂Si (M⁺–^tBu): 302.1576; found: 302.1565.

(4*b*S,8*a*S)-4*b*-[3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propyl]-4*b*,8,8*a*,9-tetrahydroindeno[2,1-*b*]pyridin-5-one

(3-35) (Table 3-2, entry 4).



LHMDs (1.0 M solution in THF, 1.0 mL, 1.0 mmol) was added to a solution of (4*b*S,8*a*S)-4*b*-[3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propyl]-4*b*,6,7,8,8*a*,9-hexahydroindeno[2,1-*b*]pyridin-5-one (**3-32**) (0.073 g, 0.20 mmol) in THF (2.8 mL) at -78°C . After stirring for 1 h at -40°C , HMPA (0.3 mL) was added and the mixture was stirred for 30 min. Chlorotrimethylsilane (0.22 g, 2.0 mmol) was added at -40°C and the stirring was continued for further 1 h at the same temperature. Triethylamine (0.5 mL) and phosphate buffer solution (pH 6.86) were added to the mixture and the aqueous phase was extracted with hexane. The combined was dried over K_2CO_3 and concentrated to afford the crude silyl enol ether **3-34** as a yellow oil, which was used to the next reaction without further purification.

To a solution of 2-iodoxybenzoic acid (0.227 g, 0.812 mmol) and MPO (0.102 g, 0.812 mmol) in anhydrous DMSO (0.70 mL) was successively added a solution of the crude **3-34** in anhydrous DMSO (0.30 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 2 days at the same temperature. Water was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel [ethyl acetate–hexane (1:3)] to provide **3-35** (0.058 g, 80% from **3-32**) as a yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} +150$ (*c* 1.46, MeOH).

IR ν (neat, cm^{-1}): 1666, 1097.

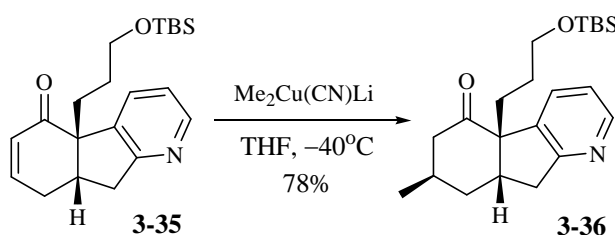
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 0.03 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.43–1.59 (2H, m), 1.86 (1H, ddd, $J = 13.8, 11.2, 5.1$ Hz), 2.11 (1H, ddd, $J = 13.8, 11.2, 5.7$ Hz), 2.41–2.54 (1H, m), 2.74 (1H, dq, $J = 18.0, 2.8$ Hz), 2.87–3.07 (2H, m), 3.19 (1H, dd, $J = 14.6, 6.6$ Hz), 3.51–3.67 (2H, m), 6.17 (1H, dt, $J = 10.4, 1.9$ Hz), 6.95 (1H, m), 7.14 (1H, dd, $J = 7.6, 5.0$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 8.38 (1H, dd, $J = 5.0, 1.6$ Hz).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : -5.4, 18.3, 25.9, 27.2, 28.1, 33.4, 38.9, 39.7, 58.5, 63.0, 122.0, 130.8, 133.4, 138.3, 148.2, 148.4, 162.7, 198.6.

MS m/z (relative intensity): 342 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 3.7%), 300 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$, 100.0%), 232 (14.1%), 208 (28.0%) 182 (14.0%), 180 (8.8%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{NSi}$: 300.1420; found: 300.1403.

(4*bS*,7*R*,8*aS*)-4*b*-[3-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)propyl]-7-methyl-4*b*,6,7,8*a*,9-hexa-hydroindeno[2,1-*b*]-pyridin-5-one (3-36).



A solution of methyllithium (1.0 M in diethyl ether, 0.738 ml, 0.738 mmol) was added to a suspension of cuprous cyanide (0.033 g, 0.37 mmol) in anhydrous THF (2.0 mL) at 0°C and the mixture was stirred for 30 min. A solution of (4*bS*,8*aS*)-4*b*-[3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propyl]-4*b*,8,8*a*,9-tetrahydroindeno[2,1-*b*]pyridin-5-one (**3-35**) (0.033 g, 0.092 mmol) in anhydrous THF (1.0 mL) was added at -40°C and the resulting mixture was stirred for 1 h at the same temperature. Phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4)] to afford **3-36** (0.027 g, 78%) as a yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} +112$ (c 0.700, MeOH).

IR ν (neat, cm^{-1}): 1704, 1424, 1255, 1098, 836, 776.

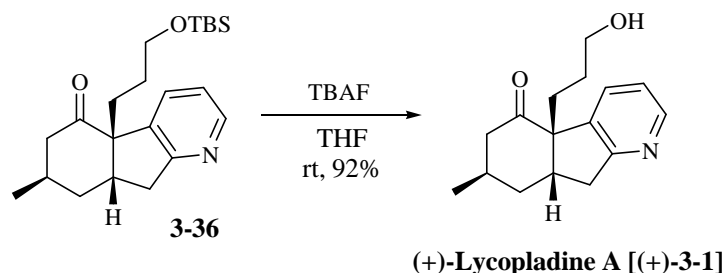
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 0.02 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.06 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.30–1.41 (1H, m), 1.47–1.58 (1H, m), 1.72 (1H, ddd, $J = 14.4, 10.0, 5.0$ Hz), 1.78–1.90 (2H, m), 1.98 (1H, ddd, $J = 14.4, 12.2, 5.0$ Hz), 2.05–2.20 (2H, m), 2.30–2.41 (1H, m), 2.83 (1H, dd, $J = 15.6, 8.8$ Hz), 2.85–2.94 (1H, m), 3.12 (1H, dd, $J = 15.6, 7.2$ Hz), 3.53–3.62 (2H, m), 7.11 (1H, dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 8.38 (1H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : -5.4, 18.3, 21.7, 25.9, 28.0, 28.3, 32.7, 34.4, 38.4, 41.8, 46.9, 61.3, 62.8, 121.5, 133.6, 137.8, 148.6, 163.3, 212.8.

MS m/z (relative intensity): 358 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 4.2%), 316 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$, 100.0%), 224 (16.8%), 185 (12.5%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{NSi}$: 316.1732; found: 316.1715.

(+)-Lycopladiene A [(+)-3-1**].**



TBAF (1.0 M solution in THF, 0.217 mL, 0.217 mmol) was added to a solution (4*bS*,7*R*,8*aS*)-4*b*-[3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propyl]-7-methyl-4*b*,6,7,8*a*,9-hexahydroindeno[2,1-*b*]pyridin-5-one (**3-36**) (0.054 g, 0.15 mmol) in THF (2.0 mL) at room temperature. After stirring for 5.5 h at the same temperature, phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the combined extract was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:1) \rightarrow chloroform–methanol (95:5)] to afford (+)-lycopladiene A [(+)-**3-1**] (0.034 g, 92%) as a colorless solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +156$ (c 1.10, MeOH) [lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +102$ (c 1.0, MeOH)²¹], $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +144$ (c 0.7, MeOH)^{22a}].

mp 153–155°C [lit.^{22b}] 119–121 °C for (\pm)-(**3-1**).

IR ν (neat, cm^{-1}): 3363, 1700, 1424.

400 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.07 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.27–1.39 (1H, m), 1.49–1.61 (1H, m), 1.76–1.91 (3H, m), 2.05 (1H, ddd, $J = 13.7, 12.5, 4.7$ Hz), 2.09–2.15 (1H, m), 2.25–2.30 (2H, m), 2.82 (1H, dd, $J = 16.3, 9.0$ Hz), 2.88–2.99 (1H, m), 3.08 (1H, dd, $J = 16.3, 8.0$ Hz), 3.47–3.56 (2H, m), 7.23 (1H, dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 8.29 (1H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz).

100 MHz ^{13}C NMR (CD_3OD) δ : 22.0, 29.1, 29.5, 33.4, 34.8, 38.6, 43.4, 47.7, 62.6, 62.8, 123.0, 136.1, 140.0, 148.7, 164.3, 214.5.

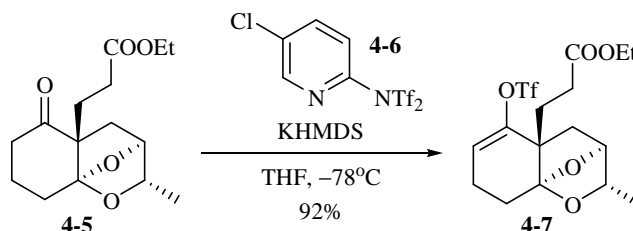
MS m/z (relative intensity): 259 (M^+ , 45.4%), 241 (40.1%), 215 (100.0%), 172 (53.9%), 144 (43.3%), 131 (36.6%), 130 (29.7%).

HRMS calcd. for $C_{16}H_{21}O_2N$: 259.1572; found: 259.1584.

The Fourth Chapter

The First Section

3-[(1*R,6*S**,8*S**,9*S**)-9-Methyl-5-trifluoromethanesulfonyloxy-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-6-yl]propionic Acid Ethyl Ester (4-7).**



Under an argon atmosphere, KHMDS (0.5 M solution in toluene, 72.6 ml, 36.3 mmol) was dropped to a solution of 3-[(1*R**,6*S**,8*S**,9*S**)-9-methyl-5-oxo-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-6-yl]propionic acid ethyl ester (**4-5**) (6.8 g, 24 mmol) in anhydrous THF (55.0 mL) at -78°C. After stirring at the same temperature for 1.5 h, a solution of 2-[*N,N*-bis(trifluoromethanesulfonyl)amino]pyridine (**4-6**) (10.4 g, 26.5 mmol) in anhydrous THF (25.0 mL) was dropped to the mixture over 10 min and the stirring was continued for 14.5 h at the same temperature. Water was added to the mixture and the organic solution was washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and the solvent was evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9)] to afford **4-7** (9.27 g, 92%) as a colorless oil.

IR ν (neat, cm⁻¹): 1736, 1412, 1213, 1142, 984, 887, 606.

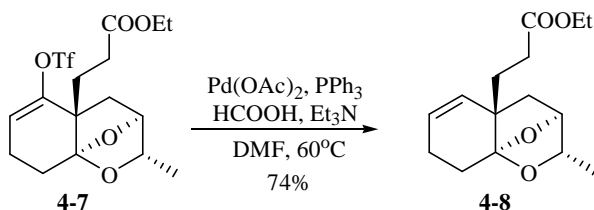
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.16 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.25 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.51 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 1.81–1.95 (2H, m), 2.09–2.18 (3H, m), 2.26–2.49 (4H, m), 3.95 (1H, q, *J* = 6.3 Hz), 4.12 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.29 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 5.77 (1H, dd, *J* = 5.2, 2.4 Hz).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 14.2, 20.4, 20.9, 24.2, 29.7, 31.1, 40.5, 51.8, 60.5, 77.7, 79.3, 109.7, 116.0, 118.2 (CF₃, q, *J* = 317 Hz), 149.5, 172.5.

MS *m/z* (relative intensity): 414 (M⁺, 11.2%), 369 (M⁺ – OEt, 84.9%), 281 (M⁺ – Tf, 100.0%), 269 (79.5%), 219 (97.2%).

HRMS calcd. for C₁₆H₂₁O₇F₃S: 414.0960, found: 414.0944.

3-[(1*R,6*S**,8*S**,9*S**)-9-Methyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-6-yl]propionic Acid Ethyl Ester (4-8).**



Under an argon atmosphere, Pd(OAc)₂ (247 mg, 1.12 mmol), triphenylphosphine (581 mg, 2.24 mmol), triethylamine (9.3 mL, 67.2 mmol), and formic acid (1.80 mL 44.8 mmol) were successively added to a solution of 3-[(1*R**,6*S**,8*S**,9*S**)-9-methyl-5-trifluoromethanesulfonyloxy-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-6-yl]-propionic acid ethyl ester (**4-7**) (9.27 g, 22.4 mmol) in anhydrous DMF (100 mL). After stirring at 60°C for 1 h, water was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and the solvent was evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9)] to afford **4-8** (4.42 g, 74%) as a colorless oil.

IR ν (neat, cm⁻¹): 1732, 1447, 1373, 1209, 1178, 1040.

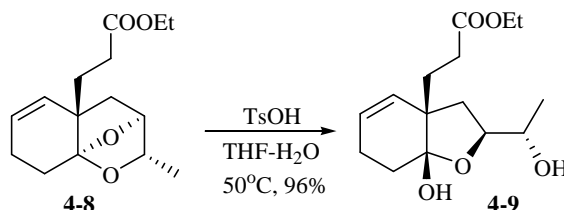
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.15 (3H, d, *J* = 6.1 Hz), 1.25 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.53 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 1.72–1.96 (4H, m), 2.06 (1H, dd, *J* = 14.0, 6.4 Hz), 2.15–2.45 (4H, m), 3.88 (1H, q, *J* = 6.1 Hz), 4.11 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.24 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 5.31 (1H, m), 5.57 (1H, ddd, *J* = 10.0, 4.8, 2.4 Hz).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 14.2, 20.5, 23.86, 23.88, 31.4, 33.0, 42.0, 48.1, 60.3, 77.2, 79.3, 109.7, 124.3, 132.7, 173.5.

MS *m/z* (relative intensity): 266 (M⁺, 70.0%), 221 (M⁺ – OEt, 41.1%), 133 (84.2%), 132 (73.5%), 121 (68.0%), 119 (100.0%).

HRMS calcd. for C₁₅H₂₂O₄: 266.1518, found: 266.1523.

3-[(2*S,3*aS**,7*aR**)-7*a*-Hydroxy-2-((*S**)-1-hydroxyethyl)-2,3,7,7*a*-tetrahydro-6*H*-benzofuran-3*a*-yl]-propionic Acid Ethyl Ester (**4-9**).**



p-Toluenesulfonic acid mono hydrate (10 mg, 58 μmol) was added to a solution of 3-[(1*R**,6*S**,8*S**,9*S**)-9-methyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-6-yl]propionic acid ethyl ester (**4-8**) (98 mg, 0.37 mmol) in a mixture of THF–H₂O (9:1, 2.5 mL) at room temperature. After stirring at the same temperature for 50 min, the mixture was warmed up to 50°C and the stirring was continued for 2.5 h. Saturated aqueous NaHCO₃ solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and the solvent was evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:1)] to afford **4-9** (100 mg, 96%) as a colorless oil.

IR ν (neat, cm^{−1}): 3393, 1734, 1375, 1178, 1061.

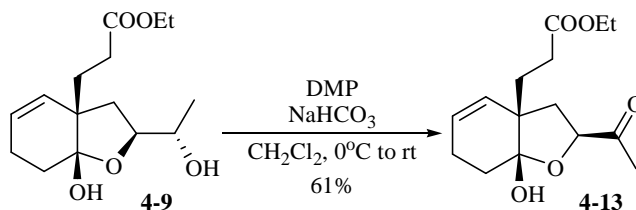
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.17 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.67–1.76 (2H, m), 1.87–1.98 (4H, m), 2.04 (1H, dt, J = 17.6, 6.0 Hz), 2.20–2.30 (1H, m), 2.33 (1H, dd, J = 9.6, 6.4 Hz), 2.42 (1H, dd, J = 9.6, 7.4 Hz), 2.46 (1H, dd, J = 10.0, 6.4 Hz), 2.86 (1H, brs), 3.63 (1H, br quint, J = 6.0 Hz), 3.76 (1H, ddd, J = 10.0, 6.4, 4.8 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.27 (1H, dd, J = 10.2, 1.6 Hz), 5.74 (1H, ddd, J = 10.2, 4.8, 1.6 Hz).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 14.3, 19.9, 23.5, 30.3, 30.6, 31.2, 38.7, 49.9, 60.4, 70.4, 81.9, 104.6, 127.7, 130.6, 173.8.

MS m/z (relative intensity): 284 (M^+ , 3.2%), 266 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$, 26.4%), 239 ($M^+ - \text{OEt}$, 36.5%), 221 (100%), 193 (44.8%), 147 (60.4%).

HRMS calcd. for C₁₅H₂₄O₅: 284.1623, found: 284.1607.

3-[(2*S,3*aS**,7*aR**)-2-Acetyl-7*a*-hydroxy-2,3,7,7*a*-tetrahydro-6*H*-benzofuran-3*a*-yl]propionic Acid Ethyl Ester (**4-13**).**



A solution of 3-[(2*S**,3*aS**,7*aR**)-7*a*-hydroxy-2-((*S*)-1-hydroxyethyl)-2,3,7,7*a*-tetrahydro-6*H*-benzofuran-3*a*-yl]propionic acid ethyl ester (**4-9**) (100 mg, 0.350 mmol) in dichloromethane (3.5 mL) was treated with Dess-Martin periodinane (323 mg, 706 μ mol) and NaHCO_3 (292 mg, 3.50 mmol) at 0°C and the mixture was stirred at 0°C for 5 min and at room temperature for 20 h. Diethyl ether and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ solution were added to the mixture at 0°C and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was successively washed with saturated NaHCO_3 solution and saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:2)] to afford **4-13** (60.6 mg, 61%) as a colorless oil.

IR ν (neat, cm^{-1}): 3433, 2930, 1734, 1717, 1375, 1356, 1246, 1178, 1088, 1049.

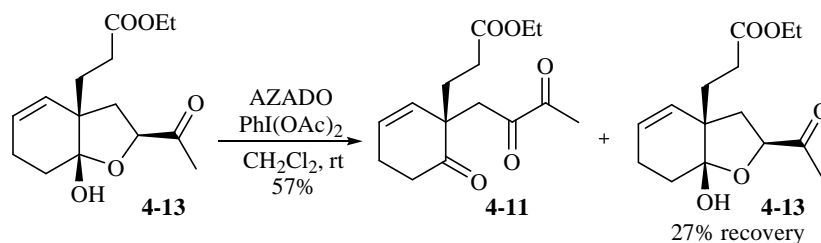
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.75 (1H, ddd, $J = 13.6, 12.0, 6.4$ Hz), 1.92–2.11 (6H, m), 2.17–2.29 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.33 (1H, dd, $J = 9.2, 6.4$ Hz), 2.44 (1H, ddd, $J = 15.6, 10.0, 7.2$ Hz), 2.73 (1H, brs), 4.12 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.35 (1H, dd, $J = 10.2, 7.2$ Hz), 5.28 (1H, dd, $J = 10.2, 1.6$ Hz), 5.78 (1H, ddd, $J = 10.2, 5.2, 1.6$ Hz).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 14.2, 22.5, 23.4, 25.9, 30.5, 30.7, 39.8, 49.8, 60.4, 82.1, 106.1, 128.5, 129.7, 173.7, 210.2.

MS m/z (relative intensity): 265 ($\text{M}^+ - \text{OH}$, 1.2%), 237 ($\text{M}^+ - \text{OEt}$, 24.2%), 221 (100%), 193 (40.8%), 149 (64.4%), 147 (52.9%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_4$: 237.1127, found: 237.1119.

(±)-3-[1-(2,3-Dioxobutyl)-6-oxocyclohex-2-enyl]propionic Acid Ethyl Ester (**4-11**) (Table 4-1, entry 4).



A solution of 3-[(2*S**,3*aS**,7*aR**)-2-acetyl-7*a*-hydroxy-2,3,7*a*-tetrahydro-6*H*-benzofuran-3*a*-yl]-propionic acid ethyl ester (**4-13**) (70.0 mg, 0.248 mmol) in anhydrous dichloromethane (1.0 mL) was treated with a catalytic amount of AZADO and bisacetoxiodobenzene (160 mg, 0.496 mmol) at room temperature and the mixture was stirred at same temperature for 12 h. Saturated aqueous Na₂S₂O₅ solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4 – 1:2)] to afford **4-11** (0.030 g, 43%) as a colorless oil and inseparable mixture of **4-11** (10 mg, 14%) and **4-13** (19 mg, 27%). Ratio of **4-11**: **4-13** was calculated by ¹H NMR spectrum.

IR ν (neat, cm⁻¹): 3456, 1731, 1715, 1446, 1376, 1182, 1097, 1038.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.24 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.85 (1H, dq, J = 13.6, 5.6 Hz), 1.98 (1H, dq, J = 13.6, 5.6 Hz), 2.28 (3H, s), 2.18–2.37 (2H, m), 2.45–2.54 (2H, m), 2.60–2.70 (2H, m), 3.08 (1H, d, J = 18.0 Hz), 3.18 (1H, d, J = 18.0 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.38 (1H, dd, J = 9.6, 2.0 Hz), 5.97–6.01 (1H, m).

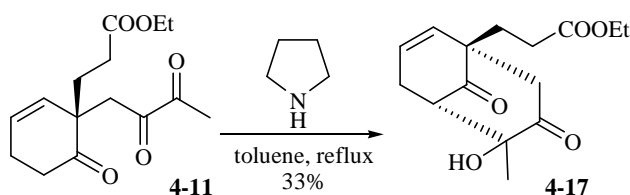
100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 14.1, 23.4, 25.0, 29.6, 34.3, 37.8, 43.8, 49.0, 60.6, 129.0, 130.8, 172.6, 196.1, 196.9, 212.9.

MS m/z (relative intensity): 237 (M⁺–Ac, 100%).

HRMS calcd. for C₁₃H₁₇O₄: 237.1127; found: 237.1120.

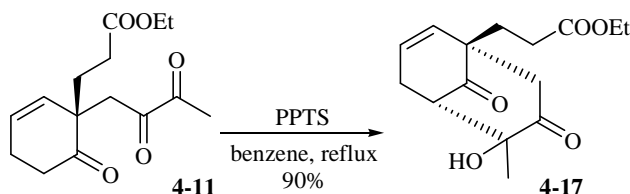
3-[(1S*, 5S*)-6-Hydroxy-6-methyl-7,9-dioxobicyclo[3.3.1]non-2-en-1-yl]propionic Acid Ethyl Ester (4-17).

Table 4-2, entry 1



Pyrrolidine (200 μ L) was added to a solution of 3-[1-(2,3-dioxobutyl)-6-oxocyclohex-2-enyl]propionic acid ethyl ester (**4-11**) (7.0 mg, 25 μ mol) in toluene (1 mL). After reflux for 6 h, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC developed with ethyl acetate–hexane (1:2) to afford **4-17** (2 mg, 33%) as a colorless oil.

Table 4-2, entry 3



A catalytic amount of PPTS was added to a solution of **4-11** (10 mg, 36 μ mol) in benzene (1.0 mL). After reflux for 1 h, the solution was concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by preparative TLC developed with ethyl acetate–hexane (1:2) to give **4-17** (9 mg, 90%) as a yellow oil.

IR ν (neat, cm^{-1}): 3441, 1727, 1444, 1377, 1306, 1184, 1107.

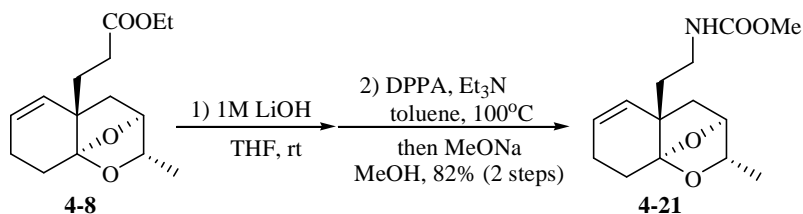
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.38 (3H, s), 1.75 (1H, ddd, $J = 13.6, 10.8, 4.8$ Hz), 2.09 (1H, ddd, $J = 13.6, 10.8, 5.6$ Hz), 2.29 (1H, ddd, $J = 16.0, 10.8, 5.6$ Hz), 2.37 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 2.45–2.56 (2H, m), 2.70 (1H, ddt, $J = 19.2, 6.8, 2.8$ Hz), 2.77 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.29 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.13 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.45 (1H, dd, $J = 9.6, 2.4$ Hz), 5.68 (1H, dq, $J = 9.6, 4.0, 2.4$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 0.0, 14.2, 20.8, 29.4, 31.6, 48.4, 50.0, 58.4, 60.5, 80.2, 126.4, 132.8, 173.4, 205.4, 209.8.

FABMS m/z (relative intensity): 281 ($\text{M}^+ + 1$, 55.0%).

FABHR calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_5$: 281.1389; found: 281.1394.

{2-[(1*R,6*S**,8*S**,9*S**)-9-Methyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-6-yl]ethyl}carbamic Acid Methyl Ester (**4-21**).**



1M aqueous LiOH solution (40.0 mL) was added to a solution of 3-[(1*R**,6*S**,8*S**,9*S**)-9-methyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-6-yl]propionic acid ethyl ester (**4-8**) (2.36 g, 8.86 mmol) in THF (40.0 mL) at room temperature. After stirring at the same temperature for 24 h, the aqueous phase was extracted with diethyl ether. A 3M aqueous HCl solution was added to the aqueous phase at 0°C and pH value of a solution was adjusted to 4. The aqueous solution was extracted with ethyl acetate and the combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and the solvent was evaporated to afford the crude carboxylate (1.55 g), which was used to the next reaction without further purification.

Under an argon atmosphere, diphenylphosphoryl azide (2.10 mL, 9.75 mmol) and triethylamine (1.40 mL, 9.75 mmol) were successively added to a solution of the crude carboxylate (1.55 g) in anhydrous toluene (100 mL) at room temperature. After stirring at the same temperature for 2.5 h, the mixture was warmed up to 80°C and the stirring was continued for 2.5 h at the same temperature and for additional 1.5 h at 100°C. After cooling, NaOMe (2.1g) and anhydrous methanol (46.5 mL) were successively added to the mixture. After stirring at 80 °C for 1 h, the solvent was evaporated. Water was added to the residue and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and the solvent was evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:2)] to afford **4-21** (1.87 g, 82% from **4-8**) as a colorless wax.

IR ν (neat, cm⁻¹): 3342, 1701, 1533, 1261, 1032.

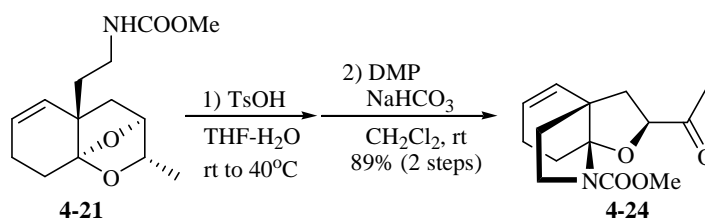
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.15 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 1.55–1.78 (4H, m), 1.91 (1H, ddd, *J* = 13.6, 12.0, 7.2 Hz), 2.06 (1H, dd, *J* = 13.6, 6.4 Hz), 2.18–2.38 (2H, m), 3.10–3.30 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.86 (1H, q, *J* = 6.2 Hz), 4.26 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 4.79 (1H, br. s), 5.35 (1H, brd, *J* = 10.0 Hz), 5.57 (1H, ddd, *J* = 10.0, 4.8, 2.4 Hz).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 20.4, 23.7, 23.8, 38.2, 38.5, 41.9, 47.7, 52.0, 77.4, 79.4, 109.8, 124.3, 133.0, 156.9.

MS m/z (relative intensity): 267 (M^+ , 6.0%), 236 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 5.2%), 179 (58.7%), 166 (42.3%), 132 (100%), 117 (62.3%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: 267.1471, found: 267.1474.

(1*S,6*R**,8*S**)-8-Acetyl-7-oxa-12-azatricyclo[4.3.3.0^{1,6}]dodec-2-ene-12-carboxylic Acid Methyl Ester (4-24).**



p-Toluenesulfonic acid mono hydrate (150 mg, 870 μmol) was added to a solution of {2-[(1*R**,6*S**,8*S**,9*S**)-9-methyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-6-yl]ethyl}carbamic acid methyl ester (**4-21**) (2.32 g, 8.69 mmol) in a mixture of $\text{THF-H}_2\text{O}$ (9:1, 71 mL) at room temperature. After stirring at the same temperature for 22 h, the mixture was warmed up to 40°C and the stirring was continued for 2 h. Saturated aqueous NaHCO_3 solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and the solvent was evaporated to afford the crude alcohol **4-23** (2.24 g), which was used to the next reaction without further purification.

A solution of the crude alcohol **4-23** (2.24 g) in anhydrous dichloromethane (87 mL) was treated with Dess–Martin periodinane (7.9 g, 17 mmol) and NaHCO_3 (7.2 g, 87 mmol) at 0°C and the mixture was stirred at the same temperature for 5 min and at 25°C for 6 h. Diethyl ether and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ solution were added at 0°C and the mixture was stirred for 30 min. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was successively washed with saturated NaHCO_3 solution and saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:2)] to afford **4-24** (2.2 g, 89% for 2 steps) as a colorless wax.

IR ν (neat, cm^{-1}): 1717, 1699, 1448, 1373, 1099.

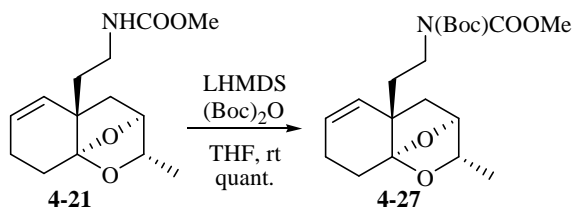
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS, 60 $^\circ\text{C}$) δ : 1.65–1.74 (2H, m), 1.91 (1H, dt, J = 12.8, 4.4 Hz), 1.90–2.05 (2H, m), 2.05 (1H, dd, J = 13.0, 7.8 Hz), 2.13–2.20 (1H, m), 2.17 (3H, s), 2.79 (1H, brs), 3.52 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.33 (1H, t, J = 8.4 Hz), 5.55 (1H, d, J = 10.0 Hz), 5.81 (1H, m).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS, 60 $^\circ\text{C}$) δ : 11.0, 13.9, 23.0, 25.3, 29.1, 39.1, 52.1, 53.5, 84.0, 101.0, 131.5, 134.2, 168.3, 209.7.

MS m/z (relative intensity): 266 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 0.4%), 248 (38.3%), 222 (100%), 178 (45.8%), 146 (33.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_4$: 266.1392; found: 266.1364.

(1*R,6*S**,8*S**,9*S**)-tert-Butyl N-(Methoxycarbonyl)-N-[2-(9-methyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-6-yl)ethyl] Carbamate (4-27).**



Under an argon atmosphere, LHMDS (1.0 M solution in THF, 60 μL , 60 μmol) was dropped to a solution of {2-[(1*R**,6*S**,8*S**,9*S**)-9-methyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-6-yl]ethyl}carbamic acid methyl ester (**4-21**) (8.0 mg, 30 μmol) in anhydrous THF (0.5 mL) at room temperature. After stirring at the same temperature for 0.5 h, $(\text{Boc})_2\text{O}$ (20 mg, 0.089 mmol) was added to the mixture and the stirring was continued for 2 h at the same temperature. Phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated. The residue was purified by preparative TLC developed with ethyl acetate–hexane (1:4) to afford **4-27** (11 mg, quant.) as a colorless oil.

IR ν (neat, cm^{-1}): 1792, 1750, 1722, 1695, 1450, 1368, 1297, 1211, 1162, 1135.

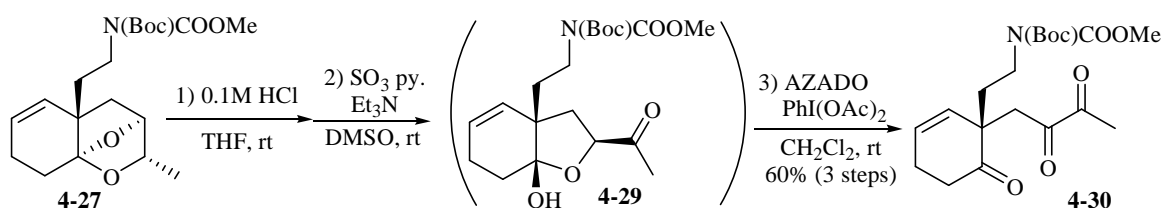
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 60 $^\circ\text{C}$) δ : 1.13 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.50 (9H, s), 1.65–1.81 (4H, m), 1.91 (1H, ddd, J = 13.6, 12.0, 7.2 Hz), 2.04 (1H, dd, J = 13.6, 6.4 Hz), 2.17–2.25 (1H, m), 2.27–2.35 (1H, m), 3.61–3.84 (3H, m), 3.80 (3H, s), 4.23 (1H, d, J = 5.2 Hz), 5.37 (1H, dq, J = 9.6, 1.2 Hz), 5.55 (1H, dq, J = 9.6, 2.4 Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 60 $^\circ\text{C}$) δ : 20.5, 23.7, 23.9, 28.1, 36.9, 41.2, 44.4, 47.8, 53.4, 77.3, 79.6, 82.6, 109.8, 124.0, 133.0, 151.9, 154.7.

MS m/z (relative intensity): 367 (M^+ , 38.2%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_6$: 367.1995; found: 367.1998.

(\pm)-*tert*-Butyl *N*-{2-[1-(2,3-Dioxobutyl)-6-oxocyclohex-2-en-6-yl]ethyl}-*N*-methoxycarbonyl Carbamate (4-30**).**



A solution of (1*R**,6*S**,8*S**,9*S**)-*tert*-butyl *N*-(methoxycarbonyl)-*N*-[2-(9-methyl-10,11-dioxatricyclo-[6.2.1.0^{1.6}]undec-4-en-6-yl)ethyl] carbamate (**4-27**) (16.0 mg, 0.0435 mmol) in a mixture of THF (2.0 mL) and 0.1 M aqueous HCl solution (6.0 mL) was stirred at the room temperature for 1 h. Phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to afford the crude hemiketal **4-28**, which was used to the next reaction without further purification.

Sulfur trioxide pyridine complex (27.7 mg, 0.174 mmol) and triethylamine (48.5 μL , 0.348 mmol) were added to a solution of the crude hemiketal **4-28** in anhydrous DMSO (0.5 mL) at room temperature and the mixture was stirred at the same temperature for 16 h. Saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was successively washed with saturated aqueous NaCl solution and CuSO_4 solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure to afford the crude ketone **4-29**, which was used to the next reaction without further purification.

The crude ketone **4-29** in dichloromethane (1.0 mL) was treated with a catalytic amount of AZADO and bis(acetoxy)iodobenzene (40.0 mg, 0.125 mmol) at room temperature and the mixture was stirred at same temperature for 24 h. Saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution was added to the mixture and the aqueous phase

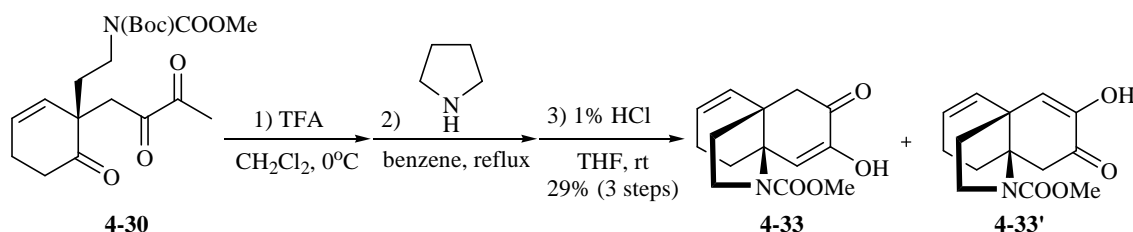
was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4 – 1:1)] to afford **4-30** (0.010 g, 60% from **4-27**) as a colorless oil.

IR ν (neat, cm^{-1}): 1789, 1750, 1715, 1444, 1368, 1129.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 60 $^\circ\text{C}$) δ : 1.50 (9H, s), 1.76 (1H, ddd, $J = 12.8, 11.2, 4.8$ Hz), 1.95 (1H, dq, $J = 12.8, 5.6$ Hz), 2.26 (3H, s), 2.50–2.65 (3H, m), 3.05 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 3.16 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 3.50–3.64 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.80 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.48 (1H, dd, $J = 9.6, 1.2$ Hz), 5.96 (1H, dt, $J = 9.6, 4.0$ Hz).

FABMS m/z (relative intensity): 404 ($\text{M}^+ + 23$, 3.0%).

(1*R,6*S**)-3-Hydroxy-4-oxo-11-azatricyclo[4.4.3.0^{1,6}]trideca-2,7-diene-11-carboxylic Acid Methyl Ester (4-33) and (1*R**,6*R**)-4-Hydroxy-3-oxo-11-azatricyclo[4.4.3.0^{1,6}]trideca-4,7-diene-11-Carboxylic Acid Methyl Ester (4-33').**



A solution of (\pm)-*tert*-butyl *N*-{2-[1-(2,3-dioxobutyl)-6-oxocyclohex-2-en-6-yl]ethyl}-*N*-methoxycarbonyl carbamate (**4-30**) (0.010 g, 0.0262 mmol) in a mixture of dichloromethane (0.95 mL) and trifluoroacetic acid (0.05 mL) was stirred at 0 $^\circ\text{C}$ for 10 min. Saturated aqueous NaHCO_3 solution was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was washed saturated aqueous NaCl solution, dried over MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure to afford the crude hemiaminal **4-31**, which was used to the next reaction without further purification.

Pyrrolidine (86.0 μL , 1.05 mmol) was added to a solution of the crude hemiaminal **4-31** in benzene (1 mL). After reflux for 3 h, the mixture was concentrated under reduced pressure to afford the crude enamine **4-32**, which was used to the next reaction without further purification.

A solution of the crude enamine **4-32** in a mixture of THF (0.5 mL) and 1% aqueous HCl solution (0.5 mL) was stirred at room temperature for 1 h. Phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture

and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (2:1)] to afford **4-33** and **4-33'** (2 mg, 29% from **4-30**, inseparable mixture) as a colorless wax. **4-33**, **4-33'**, and both rotation isomers were identified in ^1H NMR spectrum.

IR ν (neat, cm^{-1}): 3403, 1685, 1680, 1448, 1375, 1216, 1124, 1043, 772.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ :

For Compound **4-33**: 1.90–2.05 (6H, m), 2.54 (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 2.73 (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 3.26 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.66 (3H, s), 5.27 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 5.80–5.85 (1H, m), 6.44 (1H, s).

For Compound **4-33'**: 1.90–2.05 (6H, m), 3.00 (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 3.25 (1H, m), 3.42 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.63 (3H, s), 5.43 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 5.72 (1H, s), 5.79–5.81 (1H, m).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ :

For Compound **4-33**: 21.5, 33.0, 36.0, 43.0, 45.0, 46.7, 52.1, 63.3, 119.4, 128.6, 130.5, 144.5, 154.4, 193.2.

For Compound **4-33'**: 22.3, 32.6, 35.3, 41.3, 45.5, 47.5, 52.0, 64.3, 118.9, 127.7, 129.2, 144.8, 154.4, 193.4.

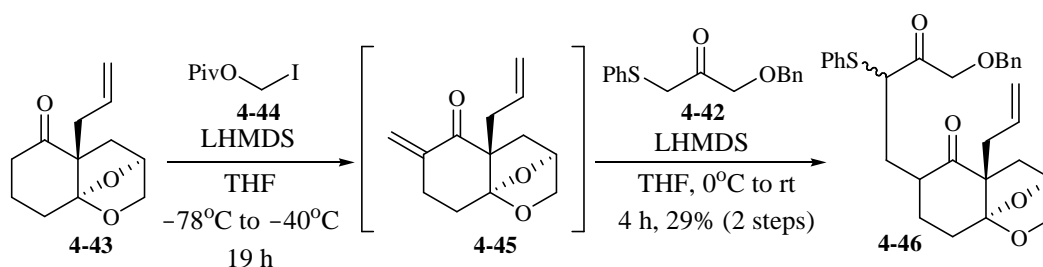
FABMS m/z (relative intensity): 264 ($\text{M}^+ + 1$, 66.0%).

FABHR calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}$: 264.1236; found: 264.1197.

The Fourth Chapter

The Second Section

(1*R*,6*S*,8*S*)-6-Allyl-4-(4-benzyloxy-3-oxo-2-phenylsulfanylbutyl)-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undecan-5-one (**4-46**).



Under an argon atmosphere, LHMDS (1.0 M solution in THF, 3.0 mL, 3.0 mmol) was dropped to a solution of (1*R*,6*S*,8*S*)-6-allyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undecan-5-one (**4-43**) (309 mg, 1.48 mmol) in anhydrous THF (5 mL) at -78°C . After stirring at the same temperature for 30 min, a solution of 2,2-dimethylpropionic acid iodomethyl ester ⁴⁶⁾ (1.08 g, 4.45 mmol) in anhydrous THF (5.0 mL) was added to the mixture and the stirring was continued for 3 h at same temperature. After stirring at -40°C for 16 h, phosphate buffer (pH 6.86) was added to the mixture and an aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure to afford the crude enone **4-45**, which was used to the next reaction without further purification.

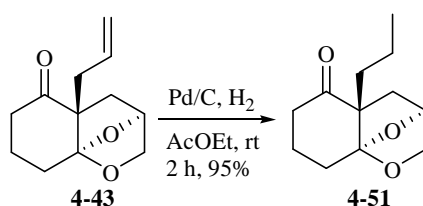
Under an argon atmosphere, LHMDS (1.0 M solution in THF, 1.5 mL, 1.5 mmol) was dropped to a solution of 1-benzyloxy-3-phenylsulfanylpropan-2-one ⁴⁵⁾ (306 mg, 1.13 mmol) in anhydrous THF (5 mL) at 0°C . After stirring at the same temperature for 30 min, a solution of the crude enone **4-45** in anhydrous THF (5.0 mL) was added to the mixture and the stirring was continued for 4 h at room temperature. Phosphate buffer (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9–1:4–1:2)] to give **4-46** (inseparable diastereomeric mixture, 210 mg, 29% from **4-46**, major : minor = 6 : 4) as a colorless oil. The diastereomeric ratio was calculated by the integration value in ^1H NMR spectrum.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.27–1.33 (1H, m), 1.41–1.59 (1H, m), 1.77 (0.6H, ddd, J = 14.0, 6.0, 4.4 Hz), 1.83–1.96 (1H, m), 2.09–2.61 (6H, m), 2.75–2.83 (1H, m), 2.95–3.03 (0.4H, m), 3.55–3.65 (2.4H, m), 3.91 (0.4H, dd, J = 10.0, 4.4 Hz), 4.04–4.15 (1H, m), 4.22–4.32 (1.2H, m), 4.48–4.66 (3H, m), 4.84–4.94 (1.6H, m), 5.05 (0.4H, dd, J = 16.8, 0.8 Hz), 5.40–5.54 (1H, m), 7.24–7.39 (10H, m).

MS m/z (relative intensity): 492 (M^+ , 100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{S}$: 492.1970; found: 492.1959.

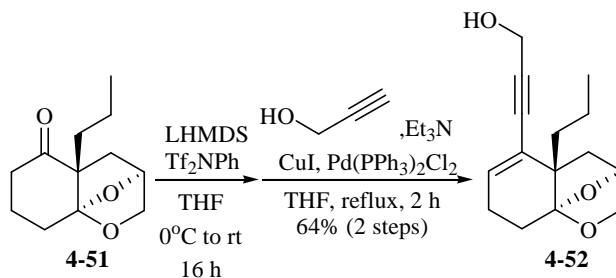
(1*R*,6*S*,8*S*)-6-Propyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undecan-5-one (4-51).



Pd-C (10% Pd on carbon, 35 mg, 34 μmol) was added to a solution of (1*R*,6*S*,8*S*)-6-allyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undecan-5-one (**4-43**) (70 mg, 0.34 mmol) in ethyl acetate (1 mL) and the reaction mixture was stirred under a hydrogen atmosphere. After stirring for 2 h, the reaction solution was filtered through a pad of Celite[®] washing with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the ketal **4-51** (67 mg, 95%) as a colorless wax.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 0.89 (3H, t, J = 6.8 Hz), 0.99–1.07 (1H, m), 1.12–1.22 (1H, m), 1.25 (1H, d, J = 12.4 Hz), 1.57 (1H, ddd, J = 14.0, 12.4, 4.0 Hz), 1.73–1.83 (2H, m), 1.95–2.04 (1H, m), 2.18 (1H, brd, J = 4.4 Hz), 2.21 (1H, brd, J = 4.0 Hz), 2.33 (1H, dt, J = 14.0, 3.2 Hz), 2.47 (1H, td, J = 14.0, 6.0 Hz), 2.75 (1H, dq, J = 8.4, 2.8 Hz), 3.57 (1H, d, J = 6.4 Hz), 3.63 (1H, quint, J = 3.2 Hz), 4.66 (1H, dd, J = 5.6, 3.2 Hz).

3-[(1*R*,6*S*,8*S*)-6-Propyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-5-yl]prop-2-yn-1-ol (4-52).



Under an argon atmosphere, LHMDS (1.0 M solution in THF, 0.48 mL, 0.48 mmol) was dropped to a solution of (1*R*,6*S*,8*S*)-6-propyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undecan-5-one (**4-51**) (67 mg, 0.32 mmol) in anhydrous THF (0.5 mL) at 0°C. After stirring at the same temperature for 15 min, a solution of *N,N*-bis-(trifluoromethanesulfonyl)aniline (171 mg, 0.478 mmol) in anhydrous THF (1.5 mL) was added to the mixture and the stirring was continued for 13 h at the room temperature. LHMDS (1.0 M solution in THF, 0.16 mL, 0.16 mmol) and *N,N*-bis(trifluoromethanesulfonyl)aniline (57 mg, 0.16 mmol) were added to the reaction mixture and the stirring was continued for 3 h at the same temperature. Phosphate buffer (pH 6.86) was added to the mixture and an aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the crude enol triflate, which was used to the next reaction without further purification.

Under an argon atmosphere, Pd(PPh₃)₂Cl₂ (11 mg, 16 μmol), CuI (6.0 mg, 32 μmol), and triethylamine (1 mL) were successively added to a solution of the crude triflate in degassed anhydrous THF (2 mL). After the reaction mixture was degassed, 2-propynol (28 μg, 0.48 mmol) was added to the mixture and the stirring was continued for 2 h under reflux. Saturated aqueous NaCl solution was added to the mixture and an aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4–1:2)] to give **4-52** (51 mg, 64% for 2 steps) as a yellow oil.

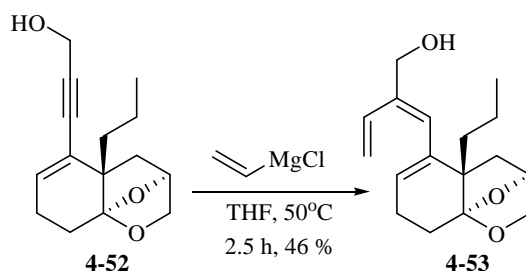
IR ν (neat, cm⁻¹): 3408, 1446, 1378, 1213, 1076, 1028, 979, 950, 755.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 0.90 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.18–1.55 (5H, m), 1.77 (1H, td, *J* = 13.2, 3.6 Hz), 1.85 (1H, brs), 1.95–2.14 (2H, m), 2.27–2.43 (1H, m), 3.66 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.73 (1H, quint, *J* = 3.2 Hz), 4.37 (2H, s), 4.66 (1H, brt, *J* = 4.4 Hz), 6.02 (1H, dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz).

MS *m/z* (relative intensity): 248 (M⁺, 100.0%).

HRMS calcd. for C₁₅H₂₀O₃: 248.1412; found: 248.1404.

(*E*)-2-[(1*R*,6*S*,8*S*)-6-Propyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-5-ylmethylene]but-3-en-1-ol (4-53).

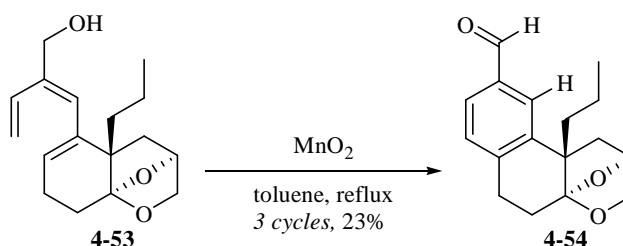


Vinylmagnesium chloride (560 μL , 1.46 M in THF, 0.822 mmol) was added to a solution of 3-[(1*R*,6*S*,8*S*)-6-propyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-5-yl]prop-2-yn-1-ol (**4-52**) in anhydrous THF (2.0 mL) at room temperature under an argon atmosphere. After stirring at the 50°C for 2.5 h, phosphate buffer (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [diethyl ether–hexane (2:1), 3 times] to give **4-53** (26 mg, 46%) as a yellow oil.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 0.83 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.12–1.35 (3H, m), 1.42 (1H, d, J = 11.6 Hz), 1.50–1.60 (2H, m), 1.96 (1H, dq, J = 11.6, 2.8 Hz), 2.01–2.13 (2H, m), 2.32–2.43 (2H, m), 3.67 (1H, d, J = 6.8 Hz), 3.75 (1H, quint, J = 3.2 Hz), 4.36 (2H, s), 4.64 (1H, t, J = 4.4 Hz), 5.14 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.35 (1H, d, J = 18.0 Hz), 5.55 (1H, brs), 6.00 (1H, s), 6.75 (1H, dd, J = 18.0, 11.2 Hz).

MS m/z (relative intensity): 276 (M^+ , 17.1%), 233 (100.0%).

(1*R*,10*S*,12*S*)-10-propyl-14,15-dioxatetracyclo[10.2.1.0^{1,10}.0^{4,9}]pentadeca-4(9),5,7-triene-7-carboxyaldehyde (4-54).



MnO₂ (78 mg, 0.90 mmol) was added to a solution of 2-(6-propyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-5-ylmethylene)but-3-en-1-ol (**4-53**) (26 mg, 0.094 mmol) in anhydrous toluene (2 mL). After stirring for 1.5 h,

the reaction mixture was filtered through a pad of Celite® eluted with diethyl ether and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was passed through a short path silica gel column chromatography to give an inseparable mixture of **4-54** and the unidentified compound. After being repeated the same reaction twice, the unidentified compound was consumed and **4-54** (6 mg, 23%) was afforded as a yellow wax.

IR ν (neat, cm^{-1}): 1696, 1605, 1225, 1193, 1162, 1121, 1020, 964, 905.

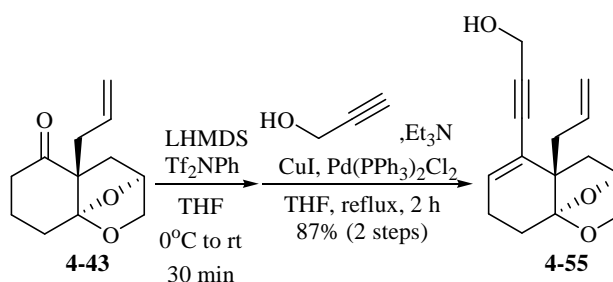
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 0.79 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 0.82–0.90 (1H, m), 1.26–1.33 (3H, m), 1.78–1.91 (2H, m), 1.99 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 2.23–2.32 (3H, m), 3.04 (1H, dq, $J = 18.0, 3.2$ Hz), 3.16 (1H, ddd, $J = 19.2, 11.6, 8.0$ Hz), 4.70 (1H, dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 9.94 (1H, s).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 14.9, 20.1, 24.8, 28.3, 43.5, 47.1, 52.8, 71.0, 75.8, 109.6, 127.1, 129.0, 129.3, 135.1, 142.0, 145.4, 191.9.

MS m/z (relative intensity): 272 (M^+ , 100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 272.1412; found: 272.1407.

(1R, 6S, 8S)-3-(6-Allyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-5-yl)prop-2-yn-1-ol (4-55).



Under an argon atmosphere, LHMDS (1.0 M solution in THF, 4.0 mL, 4.0 mmol) was dropped to a solution of (1R,6S,8S)-6-allyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undecan-5-one (**4-43**) (550 mg, 2.64 mmol) in anhydrous THF (8.0 mL) at 0°C. After stirring at the same temperature for 10 min, a solution of *N,N*-bis(trifluoromethanesulfonyl)aniline (171 mg, 0.478 mmol) in anhydrous THF (2.0 mL) was added to the mixture and the stirring was continued for 30 min at the room temperature. Phosphate buffer (pH 6.86) was added to the mixture and an aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over MgSO_4 and

concentrated under reduced pressure to afford crude enol triflate, which was used to the next reaction without further purification.

Under an argon atmosphere, Pd(PPh₃)₂Cl₂ (185 mg, 0.264 mmol), CuI (101 mg, 0.528 mmol), and triethylamine (10 mL) were added to a solution of crude enol triflate in degassed anhydrous THF (15 mL). After the reaction mixture was degassed, 2-propynol (171 μ L, 2.91 mmol) was added to the mixture and the solution was refluxed for 2.5 h. After cooling, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4–1:2)] to give **4-55** (568 mg, 87% for 2 steps) as a yellow oil.

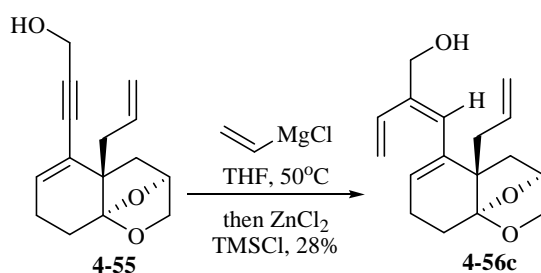
IR ν (neat, cm⁻¹): 3389, 1446, 1027, 955, 920, 848.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.52 (1H, d, J = 12.0 Hz), 2.00–2.05 (2H, m), 2.11 (1H, dq, J = 12.4, 2.4 Hz), 2.25–2.39 (3H, m), 2.63–2.68 (1H, m), 3.67 (1H, d, J = 6.4 Hz), 3.74 (1H, quint, J = 3.2 Hz), 4.37 (2H, s), 4.67 (1H, dd, J = 4.8, 3.6 Hz), 5.02 (1H, brd, J = 10.0 Hz), 5.09 (1H, brd, J = 16.8 Hz), 5.78 (1H, dddd, J = 16.4, 10.0, 8.8, 6.0 Hz), 6.02 (1H, dd, J = 4.8, 3.2 Hz).

MS m/z (relative intensity): 246 (M⁺, 88.4%), 225 (86.4%), 145 (100%).

HRMS calcd. for C₁₅H₁₈O₃: 246.1256; found: 246.1236.

(1*R*, 6*S*, 8*S*)-2-(6-Allyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-5-ylmethylene)but-3-en-1-ol (4-56c) (Table 4-3, entry 3).



Vinylmagnesium chloride (140 μ L, 1.16 M in THF, 0.158 mmol) was added to a solution of (1*R*,6*S*,8*S*)-3-(6-allyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-5-yl)prop-2-yn-1-ol (**4-55**) (13 mg, 0.053 mmol) in anhydrous THF (2.0 mL) at room temperature under an argon atmosphere. After stirring at 50°C for 3.5 h, vinylmagnesium chloride (140 μ L, 1.16 M in THF, 0.158 mmol) was added to the reaction mixture. After stirring at the same temperature for 1.5 h, ZnCl₂ (160 mL, 1.0 M in diethyl ether, 0.158 mmol) and TMSCl (73.6 μ L, 0.528 mmol) were added to the reaction mixture. After stirring at the same temperature for 1.5 h, phosphate buffer (pH 6.86)

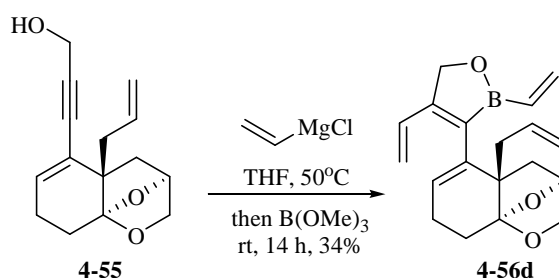
was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC developed with ethyl acetate–hexane (1:1) to afford **4-56c** (4 mg, 28%) as a colorless oil.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.48 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 1.97 (1H, dq, $J = 12.0, 2.4$ Hz), 2.00–2.13 (2H, m), 2.28 (1H, dd, $J = 14.0, 8.8$ Hz), 2.36–2.42 (2H, m), 2.47 (1H, dd, $J = 6.0$ Hz), 3.67 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.75 (1H, quint, $J = 3.2$ Hz), 4.37 (2H, s), 4.67 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 5.00 (1H, brd, $J = 8.8$ Hz), 5.03 (1H, brd, $J = 14.4$ Hz), 5.15 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 5.35 (1H, d, $J = 18.4$ Hz), 5.56 (1H, brs), 5.65–5.76 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.75 (1H, dd, $J = 18.4, 11.2$ Hz).

MS m/z (relative intensity): 274 (M^+ , 33.9%), 233 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3$; 274.1569; found: 274.1567.

(1*R*,6*S*,8*S*)-6-Allyl-5-(2,4-divinyl-2,5-dihydro[1,2]oxaborol-3-yl)-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-ene (4-56d) (Table 4-3, entry 5).



Vinylmagnesium chloride (200 μL , 1.46 M in THF, 0.284 mmol) was added to a solution of (1*R*,6*S*,8*S*)-3-(6-allyl-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-5-yl)prop-2-yn-1-ol (**4-55**) (14 mg, 0.057 mmol) in anhydrous THF (1.0 mL) at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at 50°C for 2.5 h, trimethyl borate (12.7 μL , 0.114 mmol) was added to the reaction mixture at 0°C. After being stirred at room temperature for 14 h, saturated aqueous NH_4Cl solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9–1:4–1:1)] to give **4-56d** (6 mg, 34%) as a yellow oil.

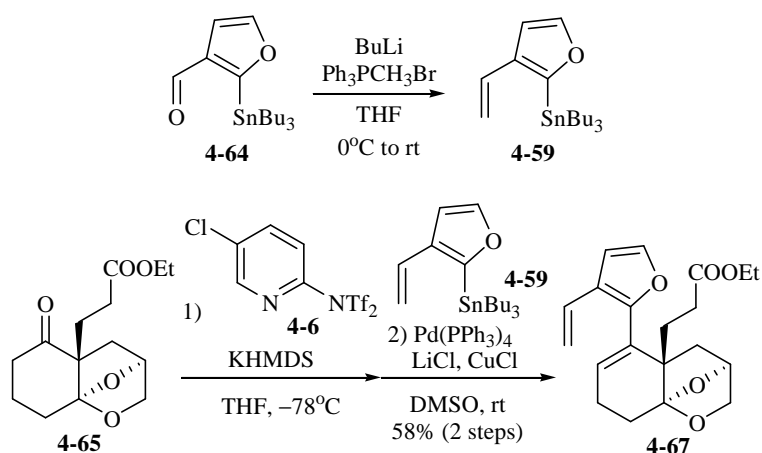
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.16 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 1.95 (1H, dq, $J = 12.4, 2.8$ Hz), 2.04 (1H, dd, $J = 13.6, 6.8$ Hz), 2.18–2.46 (4H, m), 2.52 (1H, dq, $J = 14.4, 6.0$ Hz), 3.60 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.69 (1H, quint, $J =$

3.2 Hz), 4.64, (1H, dd, $J = 5.2, 3.6$ Hz), 4.99 (2H, s), 5.04–5.11 (2H, m), 5.20 (1H, dd, $J = 4.8, 2.8$ Hz), 5.32 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.36 (1H, dd, $J = 18.0, 0.8$ Hz), 5.95–6.06 (2H, m), 6.25–6.27 (2H, m), 6.65 (1H, dd, $J = 18.0, 10.8$ Hz).

MS m/z (relative intensity): 310 (M^+ , 64.5%), 280 (100.0%).

HRMS calcd. for $C_{19}H_{23}O_3B$: 310.1740; found: 310.1722.

3-[(1*R*,6*S*,8*S*)-5-(3-Vinylfuran-2-yl)-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-6-yl]propionic Acid Ethyl Ester (4-67).



Under an argon atmosphere, BuLi (1.6 M solution in hexane, 8.6 mL, 19 mmol) was dropped to a suspension of methyl triphenylphosphonium bromide (8.1 g, 23 mmol) in anhydrous THF (20 mL) at 0°C. After 1 h, 4-64⁴⁷⁾ (2.9 g, 7.6 mmol) in anhydrous THF (20 mL) was added to the reaction mixture at the same temperature. After stirring for 30 min at room temperature, water was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with pentane. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure to afford the crude 2-tributylstannyl-3-vinylfuran (4-59), which was used to the next reaction without further purification.

Under an argon atmosphere, KHMDS (0.5 M solution in toluene, 22.5 mL, 11.3 mmol) was dropped to a solution of 3-((1*R*,6*S*,8*S*)-5-oxo-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-6-yl)propionic acid ethyl ester (4-65) (2.0 g, 7.5 mmol) in anhydrous THF (45 mL) at -78°C. After stirring at the same temperature for 1.5 h, a solution of 5-chloro-2- N,N -bis(trifluoromethanesulfonyl)amino)pyridine (4-6) (3.26 g, 8.30 mmol) in anhydrous THF (30 mL) was added to the mixture over 1 h and the stirring was continued for 13 h at the same temperature. Phosphate

buffer (pH 6.86) was added to the mixture and an aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by short path silica gel column chromatography to afford crude enol triflate **4-66** and **4-65** (150 mg, 8% recovery) as a light yellow oil, which was used to the next reaction without further purification.

Under an argon atmosphere, LiCl (1.9 g, 45 mmol) and CuCl (3.7g, 38 mmol) were added to a solution of **4-66** in DMSO (10 mL). After the reaction mixture was degassed, Pd(PPh₃)₄ (435 mg, 0.377 mmol) and **4-59** in degassed DMSO (20 mL) were successively added to the reaction mixture and the stirring was continued for 1 h at room temperature. Water and aqueous NH₃ solution were added to the mixture and the aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:3)] to give **4-67** (1.5 g, 58% for 2 steps) as a yellow solid.

mp 85–89°C (Recrystallized from ethyl acetate–hexane at –20°C).

$[\alpha]_D^{26} -169$ (*c* 0.320, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 1733, 1445, 1377, 1248, 1179, 981, 971, 852.

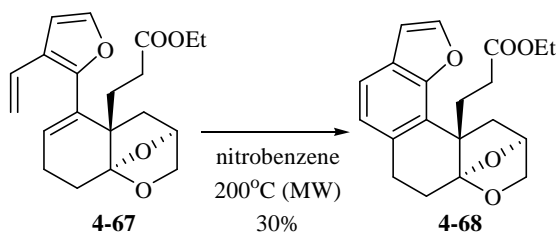
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.21 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.28–1.37 (1H, m), 1.91 (1H, ddd, *J* = 15.2, 10.8, 4.8 Hz), 2.00 (1H, dd, *J* = 12.0, 5.6 Hz), 2.14–2.37 (5H, m), 2.39–2.54 (2H, m), 3.72 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 3.75–3.78 (1H, m), 4.07 (2H, qd, *J* = 7.2, 1.2 Hz), 4.66 (1H, t, *J* = 4.4 Hz), 5.11 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 5.44 (1H, d, *J* = 17.6 Hz), 5.87 (1H, dd, *J* = 5.2, 2.8 Hz), 6.53 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.57 (1H, dd, *J* = 17.6, 11.2 Hz), 7.25 (1H, d, *J* = 2.0 Hz).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 14.2, 23.9, 24.5, 31.4, 31.6, 43.8, 51.1, 60.2, 70.7, 75.6, 108.2, 109.5, 113.2, 122.1, 128.0, 129.9, 131.9, 141.0, 151.6, 173.4.

MS *m/z* (relative intensity): 344 (*M*⁺, 36.2%), 243 (100.0%).

HRMS calcd. for C₂₀H₂₄O₅: 344.1624; Found : 344.1616.

3-[(1*R*,13*S*,15*S*)-10,17,18-trioxapentacyclo[13.2.1.0^{1,13}.0^{4,12}.0^{7,11}]octadeca-4(12),5,7(11),8-tetraen-13-yl]-propionic acid ethyl ester (**4-68**) (Table 4-4, entry 7).



A solution of 3-[(1*R*,6*S*,8*S*)-5-(3-vinylfuran-2-yl)-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-6-yl]propionic acid ethyl ester (**4-67**) (30 mg, 87 μ mol) in nitrobenzene (4 mL) was heated at 200°C under microwave irradiation. After stirring for 1 h at the same temperature, the mixture was directly purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:2)] to give **4-68** (9 mg, 30%) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{26} - 139$ (*c* 0.200, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 1733, 1447, 1378, 1261, 1179, 1026, 961, 912.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.13 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.85 (1H, ddd, *J* = 16.0, 11.6, 4.4 Hz), 2.08–2.45 (6H, m), 2.87 (1H, td, *J* = 13.2, 4.4 Hz), 3.09 (1H, dd, *J* = 16.0, 6.4 Hz), 3.22 (1H, ddd, *J* = 16.8, 12.8, 6.4 Hz), 3.81–3.86 (2H, m), 3.93 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.70 (1H, t, *J* = 4.4 Hz), 6.69 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.98 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.36 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 2.0 Hz).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 14.1, 25.4, 27.7, 32.03, 32.05, 45.8, 49.4, 60.2, 71.1, 75.7, 106.4, 109.5, 119.4, 123.7, 126.0, 126.3, 131.1, 144.1, 152.8, 173.3.

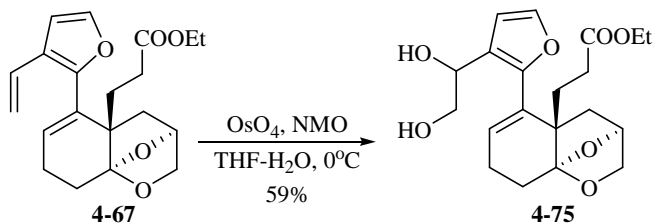
MS *m/z* (relative intensity): 342 (*M*⁺, 23.2%), 284 (100.0%).

HRMS calcd. for C₂₀H₂₂O₅: 342.1467; found: 342.1469.

General Procedure for the Dihydroxylation Reaction (Table 4-6).

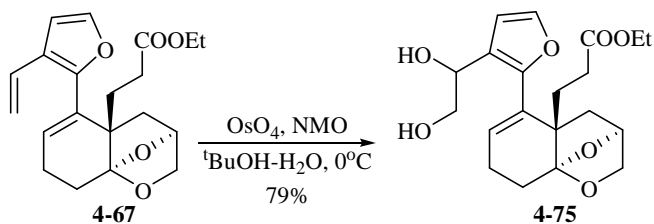
Reagents were added to a solution of 3-[(1*R*,6*S*,8*S*)-5-(3-vinylfuran-2-yl)-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-6-yl]propionic acid ethyl ester (**4-67**) in THF or *tert*-butyl alcohol–water (1:1). After stirring at each reaction temperature shown in Table 4-6, aqueous Na₂S₂O₃ solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the crude product.

Table 4-6, entry 1.



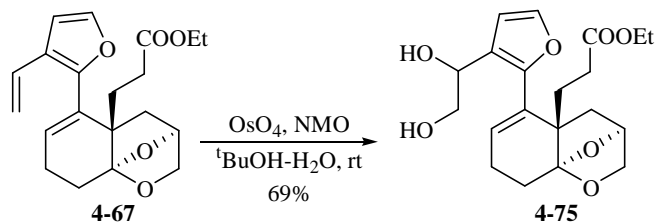
According to the general procedure, OsO_4 (81 μL , 4.1 μmol , 0.05 M in THF) and NMO (57 mg, 0.49 mmol) were added to a solution of **4-67** (140 mg, 0.407 mmol) in THF–water (1:1, 4 mL) and reacted for 12 h at 0°C . The crude product upon workup was chromatographed on silica gel [ethyl acetate–hexane (2:1–1:0)] to afford **4-75** (91 mg, 59%) as a colorless oil. The ratio for **4-75a**:**4-75b**, which was determined by integration values in enlarged ^1H NMR spectrum [δ 5.94 (dd, $J = 5.6, 2.4$ Hz) vs. 5.79 (d, $J = 2.8$ Hz)], was found to be 1:1.

Table 4-6, entry 2.



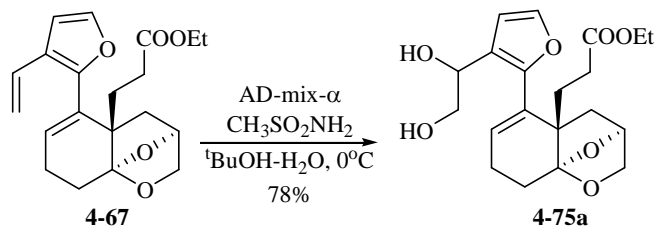
According to the general procedure, OsO_4 (51 μL , 2.6 μmol , 0.05 M in THF) and NMO (36 mg, 0.31 mmol) were added to a solution of **4-67** (88.0 mg, 0.256 mmol) in *tert*-butyl alcohol–water (1:1, 2 mL) and reacted for 19.5 h at 0°C . The crude product upon workup was chromatographed on silica gel [ethyl acetate–hexane (2:1–1:0)] to afford **4-75** (77 mg, 79%) as a colorless oil. The ratio for **4-75a**:**4-75b**, which was determined by integration values in enlarged ^1H NMR spectrum [δ 5.94 (dd, $J = 5.6, 2.4$ Hz) vs. 5.79 (d, $J = 2.8$ Hz)], was found to be 1:1.

Table 4-6, entry 3.



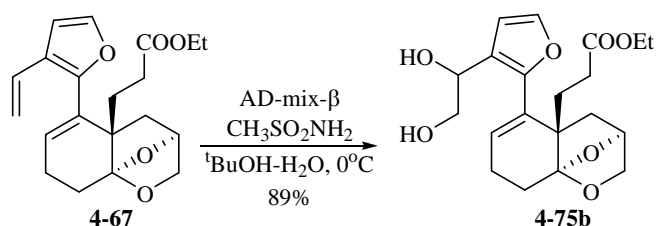
According to the general procedure, OsO₄ (27 μ L, 1.4 μ mol, 0.05 M in THF) and NMO (19 mg, 0.16 mmol) were added to a solution of **4-67** (47.0 mg, 0.137 mmol) in *tert*-butyl alcohol–water (1:1, 1 mL) and reacted for 19 h at room temperature. The crude product upon workup was chromatographed on silica gel [ethyl acetate–hexane (1:1–1:0)] to afford **4-75** (36 mg, 69%) as a colorless oil. The ratio for **4-75a**:**4-75b**, which was determined by integration values in enlarged ¹H NMR spectrum [δ 5.94 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz) vs. 5.79 (d, J = 2.8 Hz)], was found to be 1:1.

Table 4-6, entry 4.



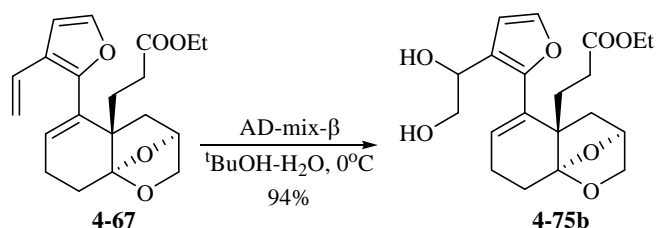
According to the general procedure, AD-mix- α (220 mg, 1.4 g/mmol) and methanesulfonamide (15 mg, 0.16 mmol) were added to a solution of **4-67** (54 mg, 0.16 mmol) in *tert*-butyl alcohol–water (1:1, 1 mL) and reacted for 19 h at 0°C. The crude product upon workup was chromatographed on silica gel [ethyl acetate–hexane (1:1–1:0)] to afford an inseparable mixture (51 mg) of **4-75a** and methanesulfonamide as a colorless oil. The yield of **4-75a** (46.5 mg, 78%) was calculated by the integration values of ¹H NMR spectrum.

Table 4-6, entry 5.



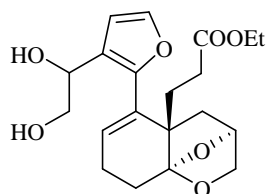
According to the general procedure, AD-mix- β (171 mg, 1.4 g/mmol) and methanesulfonamide (11.6 mg, 0.122 mmol) were added to a solution of **4-67** (42 mg, 0.12 mmol) in *tert*-butyl alcohol–water (1:1, 1.2 mL) and reacted for 12 h at 0°C. The crude product upon workup was chromatographed on silica gel [ethyl acetate–hexane (1:1–1:0)] to afford an inseparable mixture (44 mg) of **4-75b** and methanesulfonamide as a colorless oil. The yield of **4-75b** (41.0 mg, 89%) was calculated by the integration values of ^1H NMR spectrum.

Table 4-6, entry 6.



According to the general procedure, AD-mix- β (4.07 g, 1.4 g/mmol) was added to a solution of **4-67** (1.0 g, 2.9 mmol) in *tert*-butyl alcohol–water (1:1, 20 mL) and reacted for 23 h at 0°C. The crude product upon workup was chromatographed on silica gel [ethyl acetate–hexane (1:0) \rightarrow CHCl_3 –methanol (95:5)] to afford **4-75b** (1.03 g, 94%) as a colorless oil.

3-(1*R*,6*S*,8*S*)-{5-[3-(1,2-Dihydroxyethyl)furan-2-yl]-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-6-yl}propionic Acid Ethyl Ester (4-75).



The diastereomer **4-75a** obtained by the reaction with AD-mix- α .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -121$ (c 0.530, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 3441, 1731, 1446, 1377, 1248, 1181, 1031, 980, 856, 757.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.21 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.60 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 1.86–2.00 (2H, m), 2.09–2.22 (2H, m) 2.26 (1H, dq, $J = 12.0, 2.8$ Hz), 2.30–2.35 (1H, m), 2.37–2.75 (4H, m), 3.66–3.78 (5H, m), 4.07 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.66 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 4.76 (1H, dd, $J = 8.0, 4.4$ Hz), 5.94 (1H, dd, $J = 5.6, 2.4$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 14.1, 23.7, 24.4, 31.7, 31.9, 43.7, 51.2, 60.4, 66.6, 67.2, 70.7, 75.6, 109.1, 109.5, 122.1, 129.3, 131.7, 141.1, 152.0, 173.6.

MS m/z (relative intensity): 378 (M^+ , 2.4%), 360 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 51.8%), 259 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_7$: 378.1679; found : 378.1678.

The diastereomer **4-75b** obtained by the reaction with AD-mix- β .

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} - 233$ (c 0.360, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 3445, 1732, 1446, 1377, 1303, 1255, 1181, 1113, 1075, 1031, 980, 951, 854.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.20 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.63 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 1.69 (1H, td, $J = 12.8, 2.0$ Hz), 1.81–1.90 (2H, m), 2.04–2.11 (1H, m) 2.17 (1H, dd, $J = 14.0, 6.0$ Hz), 2.32–2.60 (5H, m), 3.65 (1H, dd, $J = 11.2, 4.0$ Hz), 3.73–3.84 (4H, m), 4.01–4.13 (2H, m), 4.71 (1H, t, $J = 4.0$ Hz), 4.76 (1H, q, $J = 4.0$ Hz), 5.79 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 14.1, 23.7, 24.6, 32.8, 32.9, 43.9, 51.6, 60.9, 66.5, 66.7, 70.8, 75.5, 109.4, 109.5, 123.4, 130.1, 131.6, 141.2, 151.6, 174.8.

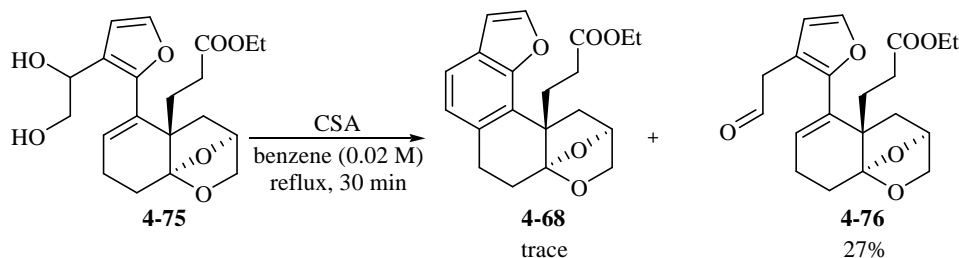
MS m/z (relative intensity): 378 (M^+ , 1.2%), 360 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 46.7%), 259 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_7$: 378.1679; found : 378.1678.

General Procedure for the Aromatization Reaction from Diol (Table 4-7).

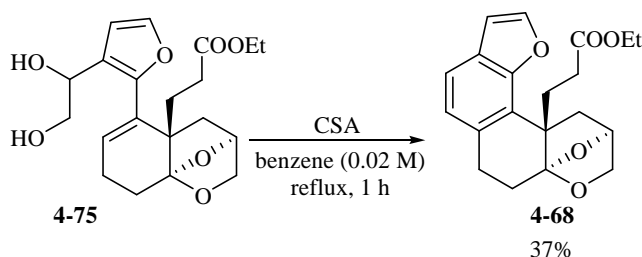
A solution of a catalytic amount of acid and 3-(1*R*,6*S*,8*S*)-{5-[3-(1,2-dihydroxyethyl)furan-2-yl]-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-6-yl}propionic acid ethyl ester (**4-75**) in benzene was refluxed for each reaction times shown in **Table 4-7**. Excess amount of Et_3N was added to the mixture and concentrated under reduced pressure to afford the crude product.

Table 4-7, entry 1.



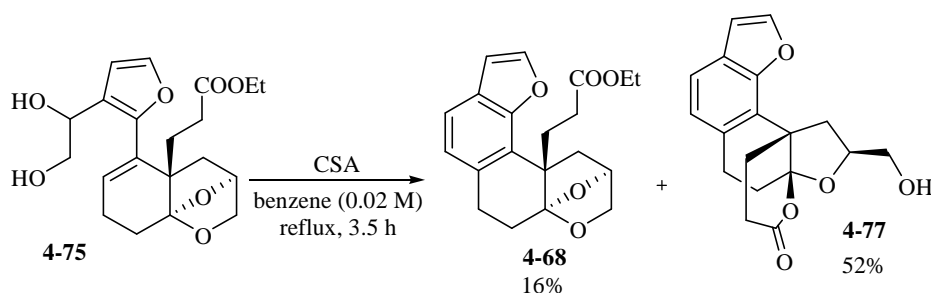
According to the general procedure, a solution of a catalytic amount of CSA and **4-75** (77 mg, 0.20 mmol) in benzene (10.2 mL) was refluxed for 0.5 h. The crude product upon workup was chromatographed on silica gel [ethyl acetate–hexane (1:3)] to afford the benzofuran **4-68** (trace) and the aldehyde **4-76** (20 mg, 27%) as a colorless oil, respectively.

Table 4-7, entry 2.



According to the general procedure, a solution of a catalytic amount of CSA and **4-75** (9.0 mg, 0.024 mmol) in benzene (1.2 mL) was refluxed for 1 h. The residue was purified by preparative TLC developed with ethyl acetate–hexane (1:4) to afford the benzofuran **4-68** (3 mg, 37%) as a colorless oil.

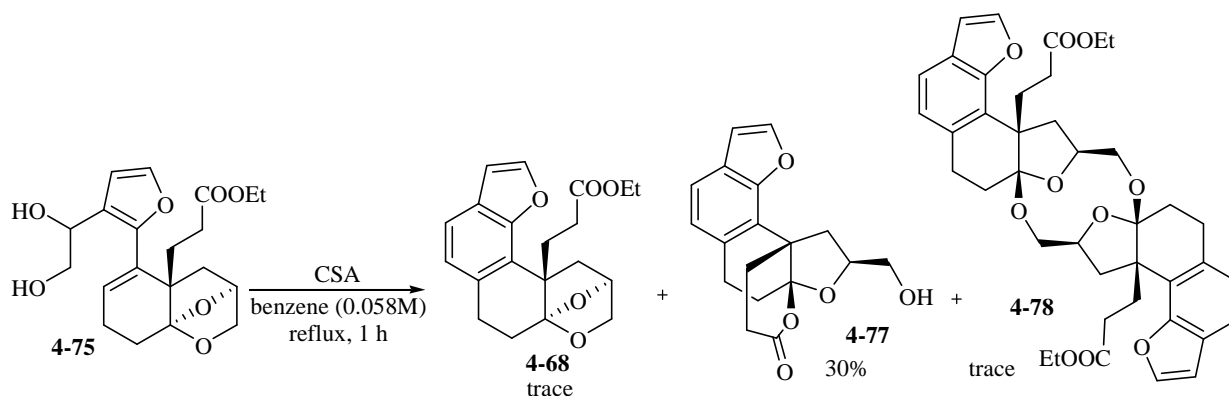
Table 4-7, entry 3.



According to the general procedure, a solution of a catalytic amount of CSA and **4-75** (14 mg, 37 μ mol) in benzene (2 mL) was refluxed for 3.5 h. The crude product upon workup was chromatographed on silica gel [ethyl

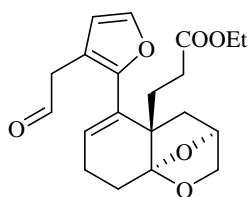
acetate–hexane (1:3–1:1)] to afford the benzofuran **4-68** (2 mg, 16%) and the lactone **4-77** (6 mg, 52%) as colorless oils, respectively.

Table 4-7, entry 5.



According to the general procedure, a solution of a catalytic amount of CSA and **4-75** (44.0 mg, 0.116 mmol) in benzene (2 mL) was refluxed for 1 h. The crude product upon workup was chromatographed on silica gel [ethyl acetate–hexane (1:3–1:1)] to afford the benzofuran **4-68** (trace), the dimer **4-78** (trace), and the lactone **4-77** (11 mg, 30%) as colorless oils, respectively.

3-[(1*R*,6*S*,8*S*)-5-[3-(2-Oxoethyl)furan-2-yl]-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-6-yl]propionic Acid Ethyl Ester (4-76**).**



$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -53.7$ (c 0.200, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 1733, 1729, 1446, 1377, 1255, 1180, 1114, 1029, 980, 756.

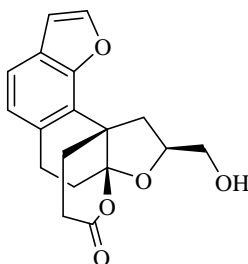
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.22 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.86–2.01 (2H, m), 2.12–2.52 (8H, m), 3.53 (2H, t, $J = 2.4$ Hz), 3.72 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.76 (1H, quint, $J = 3.2$ Hz), 4.07 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.66 (1H, t, $J = 4.0$ Hz), 5.75 (1H, dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz), 6.31 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 9.68 (1H, t, $J = 2.4$ Hz).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 14.2, 23.7, 24.4, 31.4, 31.8, 41.2, 43.7, 51.2, 60.3, 70.7, 75.5, 77.2, 90.4, 109.4, 112.4, 113.1, 128.7, 141.0, 199.0.

MS m/z (relative intensity): 360 (M^+ , 13.9%), 259 (100.0%).

HRMS calcd. for $C_{20}H_{24}O_6$: 360.1573; found : 360.1560.

(1S,13S,19S)-19-(Hydroxymethyl)-4,14,20-trioxapentacyclo[11.4.3.0^{1.13}.0^{2.10}.0^{3.7}]icosa-2(10),3(7),5,8-tetraen-15-one (4-77).



$[\alpha]_D^{26} -64.5$ (c 0.440, $CHCl_3$).

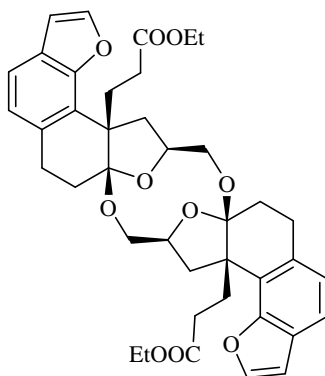
IR (neat, cm^{-1}): 3433, 1728, 1314, 1189, 1030, 990, 968, 940, 748.

400 MHz 1H NMR ($CDCl_3$ / TMS) δ : 1.97–2.17 (3H, m), 2.44 (1H, ddd, $J = 13.2, 6.0, 2.4$ Hz), 2.60–2.96 (6H, m), 3.19 (1H, dd, $J = 17.2, 12.0, 5.2$ Hz), 3.51 (1H, brs), 3.84 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.96–4.03 (1H, m), 6.76 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

MS m/z (relative intensity): 314 (M^+ , 45.0%), 256 (100.0%).

HRMS calcd. for $C_{18}H_{18}O_5$: 314.1154; found : 314.1133.

The Dimer (4-78).



IR ν (neat, cm^{-1}): 1736, 1115, 1029.

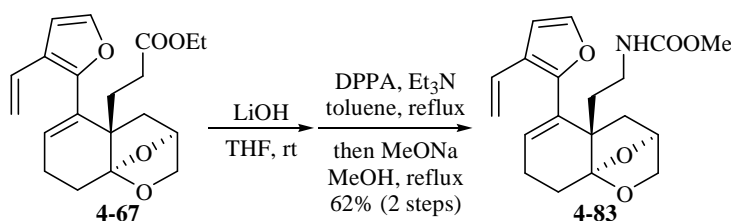
400 MHz 1H NMR ($CDCl_3$ / TMS) δ : 1.17 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.73 (2H, td, $J = 13.2, 5.2$ Hz), 1.86 (2H, ddd, $J = 16.0, 11.6, 4.4$ Hz), 2.38–2.45 (4H, m), 2.52 (2H, ddd, $J = 13.2, 12.0, 5.2$ Hz), 2.67 (2H, q, $J = 6.4$ Hz), 2.85 (2H,

dd, $J = 13.2, 4.4$ Hz), 2.93–3.01 (4H, m), 3.12 (2H, ddd, $J = 16.8, 13.2, 5.2$ Hz), 3.33 (2H, dd, $J = 13.2, 2.0$ Hz), 3.71 (2H, q, $J = 5.6$ Hz), 3.97 (4H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.15 (2H, d, $J = 13.2$ Hz), 6.72 (2H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 2.0$ Hz).

FABMS m/z (relative intensity): 683 ($M^+ - 1$, 3.4%), 639 ($M^+ - OEt$, 4.0%), 343 (100.0%).

{2-[(1*R*,6*S*,8*S*)-5-(3-Vinylfuran-2-yl)-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-6-yl]ethyl}carbamic Acid

Methyl Ester (4-83).



1M aqueous LiOH solution (6.0 mL) was added to a solution of 3-[(1*R*,6*S*,8*S*)-5-(3-vinylfuran-2-yl)-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-6-yl]propionic acid ethyl ester (**4-67**) (201 mg, 0.584 mmol) in THF (6.0 mL) at room temperature. After stirring at the same temperature for 9.5 h, the aqueous phase was extracted with diethyl ether. 3M aqueous HCl solution was added to the aqueous phase at 0°C and pH value of a solution was adjusted to 4. The aqueous solution was extracted with ethyl acetate and the combined organic solution was dried over anhydrous MgSO₄ and the solvent was evaporated to afford the crude carboxylate, which was used to the next reaction without further purification.

Under an argon atmosphere, diphenylphosphoryl azide (151 μL , 0.700 mmol) and triethylamine (0.980 μL , 0.700 mmol) were successively added to a solution of the crude carboxylate in anhydrous toluene (5.8 mL) at room temperature. After reflux for 2 h, NaOMe in methanol (1.2 mL, ca. 1.0 M) was added to the mixture and stirred at same temperature for 2 h. The solvent was evaporated and the residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4 to 1:3)] to afford **4-83** (126 g, 62% from **4-67**) as a colorless wax.

IR ν (neat, cm^{-1}): 3358, 1710, 1447, 1249, 1024, 980, 758.

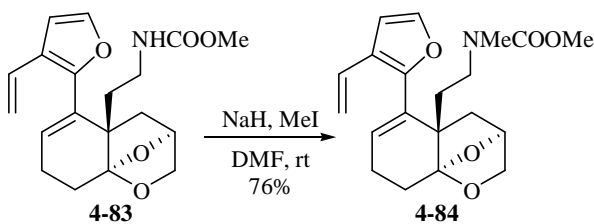
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.56 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 1.77 (1H, dq, $J = 8.4, 7.2$ Hz), 1.98–2.02 (2H, m), 2.17 (1H, dd, $J = 13.6, 6.8$ Hz), 2.24 (1H, ddd, $J = 12.4, 5.6, 2.8$ Hz), 2.42 (1H, dddd, $J = 19.2, 6.8, 5.6, 1.6$ Hz), 2.53 (1H, dddd, $J = 19.2, 11.6, 6.8, 2.8$ Hz), 3.05–3.20 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.68 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.75 (1H, dt,

$J = 6.4, 3.2$ Hz), 4.62–4.64 (1H, m), 4.71 (1H, brs), 5.11 (1H, dd, $J = 11.2, 1.2$ Hz), 5.43 (1H, dd, $J = 17.2, 1.2$ Hz), 5.85 (1H, dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J = 17.2, 11.2$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

MS m/z (relative intensity): 345 (M^+ , 43.1%), 243 (100.0%).

HRMS calcd. for $C_{19}H_{23}NO_5$: 345.1576; found : 345.1561.

***N*-Methyl-{2-[(1*R*,6*S*,8*S*)-5-(3-vinylfuran-2-yl)-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-6-yl]ethyl}carbamic Acid Methyl Ester (**4-84**).**



NaH (44.0 mg, 1.09 mmol, 60% in mineral oil,) and iodomethane (155 mg, 1.09 mmol) were successively added to a solution of {2-[(1*R*, 6*S*, 8*S*)-5-(3-vinylfuran-2-yl)-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-6-yl]-ethyl}carbamic acid methyl ester (**4-83**) (126 mg, 0.365 mmol) in anhydrous DMF (4 mL) under an argon atmosphere at room temperature. After stirring at the same temperature for 6 h, phosphate buffer (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:3–1:1)] to give **4-84** (112 mg, 76%) as a colorless wax.

$[\alpha]_D^{26} -189$ (c 0.200, $CHCl_3$).

IR ν (neat, cm^{-1}): 1704, 1486, 1446, 1399, 1230, 1025, 981, 853, 771.

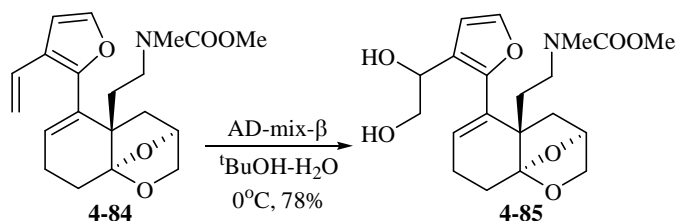
400 MHz 1H NMR ($CDCl_3$ / TMS) ($60^\circ C$) δ : 1.62 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 1.84–1.95 (3H, m), 2.18 (1H, dd, $J = 13.6, 6.8$ Hz), 2.30 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 2.41 (1H, dddd, $J = 18.8, 6.8, 5.6, 1.6$ Hz), 2.54 (1H, dddd, $J = 18.8, 12.0, 6.8, 2.4$ Hz), 2.72 (3H, s), 2.99 (1H, brt, $J = 10.8$ Hz), 3.28 (1H, brs), 3.59 (3H, s), 3.70 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.76 (1H, dt, $J = 6.4, 3.2$ Hz), 4.63–4.65 (1H, m), 5.12 (1H, dd, $J = 10.8, 1.2$ Hz), 5.44 (1H, dd, $J = 17.2, 1.2$ Hz), 5.85 (1H, dd, $J = 5.6, 2.4$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J = 17.2, 10.8$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) (60°C) δ : 20.0, 24.0, 24.6, 29.9, 44.1, 46.9, 51.0, 52.3, 70.9, 75.6, 108.5, 109.7, 113.2, 122.3, 128.2, 129.5, 132.4, 140.8, 152.0, 156.6.

MS m/z (relative intensity): 359 (M^+ , 69.6%), 243 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5$: 359.1733 found : 359.1742.

(2-{5-(1*R*,6*S*,8*S*)-[3-(1,2-Dihydroxyethyl)furan-2-yl]-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-6-yl}ethyl)-methylcarbamic Acid Methyl Ester (4-85).



AD-mix- β (129 mg, 1.4 g/mol) was added to a solution of *N*-methyl-{2-[(1*R*,6*S*,8*S*)-5-(3-vinylfuran-2-yl)-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-6-yl]ethyl}carbamic acid methyl ester (**4-84**) (33 mg, 0.092 mmol) in a mixture of *tert*-butyl alcohol–water (1:1, 2.0 mL) at 0°C . After stirring for 12.5 h at same temperature, aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate (1:0)] to give **4-85** (28 mg, 78%) as a yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -209$ (c 0.620, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 3439, 1687, 1493, 1447, 1398, 1226, 1074, 1030, 980, 756.

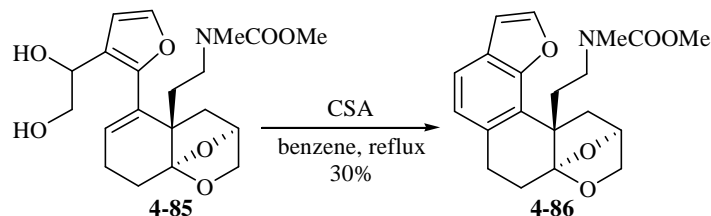
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) (60°C) δ : 1.23–1.27 (2H, m), 1.68–1.73 (2H, m), 1.89 (1H, dt, $J = 13.2, 6.4$ Hz), 2.18 (1H, dd, $J = 13.6, 6.0$ Hz), 2.39 (1H, dt, $J = 18.4, 5.2$ Hz), 2.52 (1H, dddd, $J = 18.4, 12.4, 6.8, 2.4$ Hz), 2.66–2.78 (2H, m), 2.78 (3H, s), 3.42–3.50 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.65 (1H, dd, $J = 11.2, 4.0$ Hz), 3.72–3.80 (1H, m), 4.69 (1H, t, $J = 4.0$ Hz), 4.84 (1H, q, $J = 4.0$ Hz), 4.99 (1H, brs), 5.72 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) (60°C) δ : 23.8, 25.2, 29.7, 33.8, 35.1, 45.0, 47.3, 50.9, 52.6, 66.5, 67.1, 70.9, 75.6, 109.9, 110.0, 128.9 (br), 132.1, 140.6, 151.8.

MS m/z (relative intensity): 375 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 54.9%), 116 (100.0%).

HRMS calcd. for C₂₀H₂₅NO₆: 375.1681; found : 375.1697.

Methyl N-{2-[(1*R*,13*S*,15*S*)-10,17,18-Trioxapentacyclo[13.2.1.0^{1,13}.0^{4,12}.0^{7,11}]octadeca-4(12),5,7(11),8-tetraen-13-yl]ethyl}carbamate (4-86**).**



A catalytic amount of CSA was added to a solution of (2-{5-(1*R*,6*S*,8*S*)-[3-(1,2-dihydroxyethyl)furan-2-yl]-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-6-yl}ethyl)methylcarbamic acid methyl ester (**4-85**) (11 mg, 28 μmol) in benzene (2.8 mL). After reflux for 1 h, the excess amount of triethylamine was added to the mixture and the solution was concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:1)] to give **4-86** (3 mg, 30%) as a yellow oil.

[α]_D²⁷ –98 (*c* 0.090, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 1702 1487, 1447, 1398, 1216, 1027, 960.

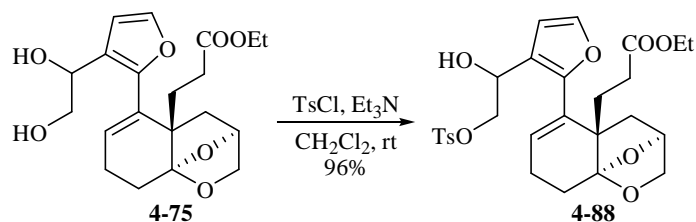
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) (60°C) δ: 2.08–2.22 (4H, m), 2.31–2.40 (2H, m), 2.58–2.65 (3H, m), 2.72–2.80 (1H, m), 3.07 (1H, dd, *J* = 10.4, 6.0 Hz), 3.10–3.28 (2H, m), 3.45 (3H, brs), 3.81–3.82 (2H, m), 4.66–4.65 (1H, m), 6.69 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.97 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.36 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.55 (1H, d, *J* = 2.4 Hz).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) (60°C) δ: 25.4, 27.9, 44.2, 47.2, 49.4, 52.2, 53.2, 71.2, 75.8, 106.6, 107.3, 109.6, 119.3, 122.7, 123.9, 126.1, 131.1, 142.7, 143.9.

MS *m/z* (relative intensity): 357 (*M*⁺, 89.9%), 299 (100.0%).

HRMS calcd. for C₂₀H₂₃NO₅: 357.1576; found: 357.1577.

3-(1*R*,6*S*,8*S*)-(5-{3-[1-Hydroxy-2-(toluene-4-sulfonyloxy)ethyl]furan-2-yl}-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-6-yl)propionic Acid Ethyl Ester (4-88).



Triethylamine (1.07 mL, 7.65 mmol) and *p*-toluenesulfonyl chloride (0.730 g, 3.83 mmol) were successively added to a solution of 3-(1*R*,6*S*,8*S*)-{5-[3-(1,2-dihydroxyethyl)furan-2-yl]-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-6-yl}propionic acid ethyl ester (**4-75**) (0.362 g, 0.957 mmol) in anhydrous dichloromethane (9.0 mL) at room temperature under an argon atmosphere. After stirring for 5 h, water was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organic solution was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4–1:2)] to afford **4-88** (0.521 g, 96%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{27} -181$ (*c* 0.460, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 3449, 1730, 1709, 1362, 1189, 1177, 969, 853, 816, 755, 663.

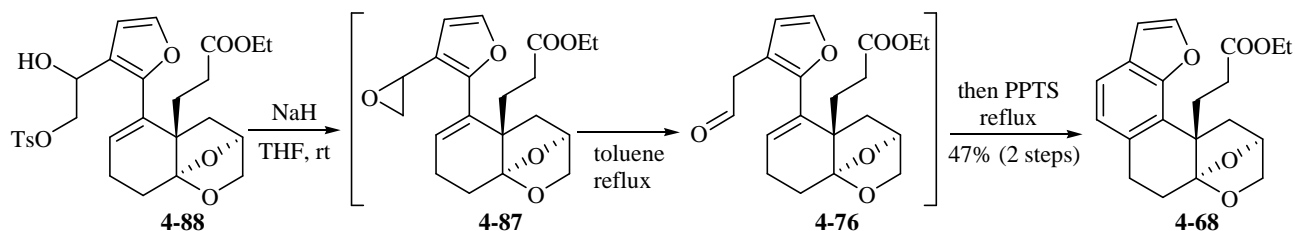
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.19 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.62–1.70 (1H, m), 1.82 (1H, q, *J* = 7.2 Hz), 1.86 (1H, q, *J* = 7.2 Hz), 2.00 (1H, td, *J* = 14.4, 2.8 Hz), 2.17 (1H, dd, *J* = 13.6, 6.4 Hz), 2.29–2.43 (3H, m), 2.45 (3H, s), 2.52–2.55 (2H, m), 3.53 (1H, s), 3.73 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 3.78 (1H, quint, *J* = 3.2 Hz), 4.02–4.12 (3H, m), 4.22 (1H, dd, *J* = 10.0, 7.2 Hz), 4.70 (1H, t, *J* = 4.0 Hz), 4.87–4.91 (1H, m), 5.74 (1H, dd, *J* = 6.0, 2.0 Hz), 6.37 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.25 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.33 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.78 (2H, d, *J* = 8.0 Hz).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 14.1, 21.6, 23.7, 24.6, 32.7, 32.8, 43.9, 51.5, 60.9, 64.2, 70.8, 72.6, 75.4, 77.2, 108.9, 109.4, 122.1, 127.9, 129.8, 130.6, 131.3, 141.4, 144.8, 151.9, 174.6.

MS *m/z* (relative intensity): 532 (M⁺, 0.2%), 514 (M⁺–H₂O, 4.4%), 259 (100.0%).

HRMS calcd. for C₂₇H₃₂O₉S: 532.1767; found : 532.1760.

Synthesis of the Benzofuran 4-68 from the Tosylate 4-88.



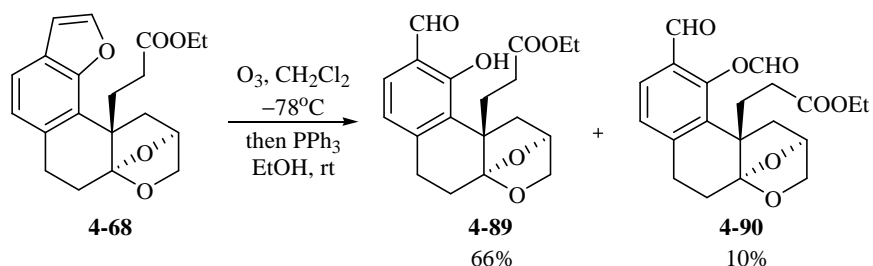
NaH (90.0 mg, 2.25 mmol, 60% in mineral oil) was added to a solution of 3-(1*R*,6*S*,8*S*)-(5-{3-[1-hydroxy-2-(toluene-4-sulfonyloxy)ethyl]furan-2-yl}-10,11-dioxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-6-yl)propionic acid ethyl ester (**4-88**) (0.308 g, 0.562 mmol) in anhydrous THF (5.6 mL) at room temperature under an argon atmosphere. After stirring for 1 h, phosphate buffer (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was washed saturated aqueous NaCl solution, dried over MgSO₄, and the solvent was evaporated to afford the crude epoxide **4-87**, which was used to the next reaction without further purification.

Under an argon atmosphere, the crude epoxide **4-87** in anhydrous toluene (56 mL) was refluxed for 2.5 h. PPTS (141 mg, 0.562 mmol) was added to the reaction mixture and stirred at the same temperature. After stirring for 4.5 h, saturated aqueous NaCl solution was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4)] to afford **4-68** (91 mg, 47% for 2 steps) as a colorless oil.

3-[(1*R*,10*S*,12*S*)-7-formyl-8-hydroxy]-14,15-dioxatetracyclo[10.2.1.0^{1.10}.0^{4.9}]pentadeca-4(9),5,7-trien-10-yl]

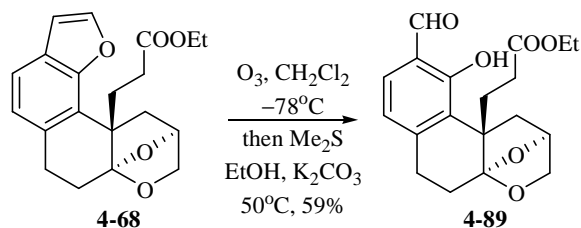
- propionic acid ethyl ester (**4-89**).

Table 4-10, entry 1.



An ozone gas was bubbled into a solution of 3-[(1*R*,13*S*,15*S*)-10,17,18-trioxapentacyclo[13.2.1.0^{1.13}.0^{4.12}.0^{7.11}]-octadeca-4(12),5,7(11),8-tetraen-13-yl]propionic acid ethyl ester (**4-68**) (130 mg, 0.380 mmol) in anhydrous dichloromethane (15 mL) at -78°C . After stirring at the same temperature until **4-68** was undetectable by TLC, triphenylphosphine (200 mg, 0.760 mmol) and ethanol (3 mL) were added to the reaction mixture at room temperature. After stirring for 1 h at the same temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9–1:4–1:1)] to give **4-89** (87.4 mg, 66%) and **4-90** (14 mg, 10%) as colorless oils, respectively.

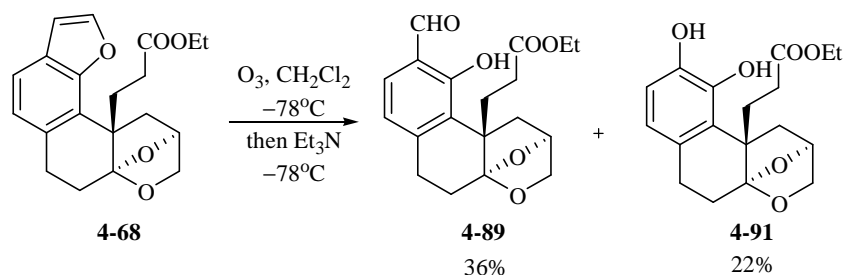
Table 4-10, entry 2.



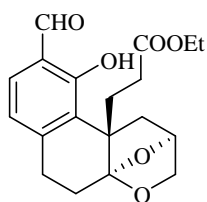
An ozone gas was bubbled into a solution of 3-[(1*R*,13*S*,15*S*)-10,17,18-trioxapentacyclo[13.2.1.0^{1.13}.0^{4.12}.0^{7.11}]-octadeca-4(12),5,7(11),8-tetraen-13-yl]propionic acid ethyl ester (**4-68**) (25 mg, 73 μmol) in anhydrous dichloromethane (2.5 mL) at -78°C . After stirring at the same temperature until **4-68** was undetectable by TLC, dimethyl sulfide (0.5 mL), ethanol (0.5 mL), and K_2CO_3 (12 mg, 87 μmol) were successfully added to the reaction mixture at 50°C and the mixture was stirred for 1.5 h at the same temperature. Saturated aqueous NaCl solution was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic solution

was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC developed with ethyl acetate–hexane (1:1) to afford **4-89** (15 mg, 59%) as a colorless oil.

Table 4-10, entry 3.



An ozone gas was bubbled into a solution of 3-[(1*R*,13*S*,15*S*)-10,17,18-trioxapentacyclo[13.2.1.0^{1.13}.0^{4.12}.0^{7.11}]-octadeca-4(12),5,7(11),8-tetraen-13-yl]propionic acid ethyl ester (**4-68**) (91 mg, 0.27 mmol) in anhydrous dichloromethane (15 mL) at -78°C . After stirring at the same temperature until **4-68** was undetectable by TLC, triethylamine (1.0 mL) was added to the reaction mixture at the same temperature. After being stirred for 1.5 h at the same temperature, aqueous NH_4Cl solution was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organic solution was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4–1:3–1:1)] to give **4-89** (32.8 mg, 36%) and **4-91** (19.3 mg, 22%) as colorless oils, respectively.



$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -145$ (c 1.15, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 1733, 1645, 1619, 1381, 1310, 1178, 1023, 964, 910, 756.

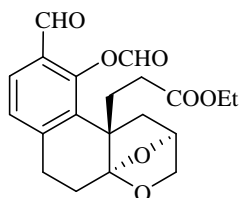
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.18 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.84–2.35 (7H, m), 2.89 (1H, td, $J = 12.8, 4.0$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 13.6, 6.0$ Hz), 3.09–3.19 (1H, m), 3.80 (2H, brs), 4.00 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.66 (1H, brs), 6.76 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 9.79 (1H, s), 11.72 (1H, s).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 14.1, 24.7, 28.9, 30.0, 32.3, 45.4, 49.6, 60.2, 71.0, 75.7, 109.1, 118.9, 120.4, 130.0, 131.3, 145.4, 160.5, 173.2, 196.1.

MS m/z (relative intensity): 346 (M^+ , 69.0%), 245 (100.0%).

HRMS calcd. for $C_{19}H_{22}O_6$: 346.1416; Found : 346.1420.

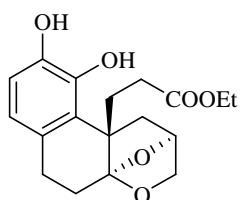
3-[(1R,10S,12S)-7-formyl-8-(formyloxy)-14,15-dioxatetracyclo[10.2.1.0^{1,10}.0^{4,9}]pentadeca-4,6,8-trien-10-yl]-propionic acid ethyl ester (4-90).



400 MHz 1H NMR ($CDCl_3$ / TMS) δ : 1.18 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.87 (1H, ddd, J = 16.0, 11.6, 4.4 Hz), 2.00–2.05 (1H, m), 2.08 (1H, d, J = 13.2 Hz), 2.19 (1H, td, J = 13.6, 6.8 Hz), 2.27–2.35 (3H, m), 2.89 (1H, td, J = 13.2, 4.8 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 18.0, 5.6 Hz), 3.09–3.19 (1H, m), 3.80 (2H, s), 4.00 (2H, q, J = 6.8 Hz), 4.66 (1H, dd, J = 3.2, 2.0 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.79 (1H, s), 11.71 (1H, s).

FABMS m/z (relative intensity): 375 ($M^+ - 1$, 5.0%), 55 (100.0%).

3-[(1R,10S,12S)-7,8-Dihydroxy]-14,15-dioxatetracyclo[10.2.1.0^{1,10}.0^{4,9}]pentadeca-4(9),5,7-trien-10-yl]propionic Acid Ethyl Ester (4-91).



$[\alpha]_D^{27}$ -134 (c 0.970, $CHCl_3$).

IR ν (neat, cm^{-1}): 3377, 1714, 1494, 1290, 1036, 943.

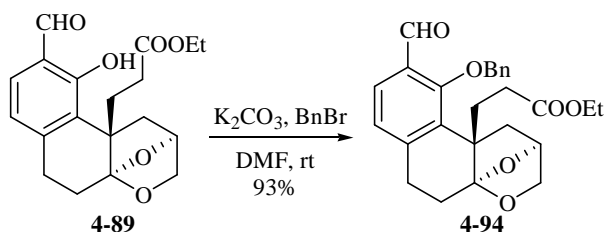
400 MHz 1H NMR ($CDCl_3$ / TMS) δ : 1.20 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.97–2.41 (7H, m), 2.78–2.89 (2H, m), 3.00–3.09 (1H, m), 3.75–3.80 (2H, m), 4.05 (2H, qd, J = 7.2, 3.6 Hz), 4.67 (1H, dd, J = 4.8, 3.6 Hz), 6.03 (2H, brs), 6.49 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.64 (1H, t, J = 8.0 Hz).

100 MHz ^{13}C NMR ($CDCl_3$ / TMS) δ : 14.1, 25.1, 27.4, 30.5, 32.1, 45.0, 49.8, 60.7, 71.0, 75.7, 77.2, 110.0, 113.5, 119.7, 127.8, 141.8, 142.2, 175.0.

MS m/z (relative intensity): 334 (M^+ , 100.0%).

HRMS calcd. for C₁₈H₂₂O₆: 334.1416; found : 334.1399.

3-[(1*R*,10*S*,12*S*)-7-Formyl-8-(benzyloxy)-14,15-dioxatetracyclo[10.2.1.0^{1.10}.0^{4.9}]pentadeca-4,6,8-trien-10-yl]-propionic Acid Ethyl Ester (4-94**).**



K₂CO₃ (28.7 mg, 0.208 mmol) and benzyl bromide (17 μ L, 0.14 mmol) were successively added to a solution of 3-[(1*R*,10*S*,12*S*)-7-formyl-8-hydroxy]-14,15-dioxatetracyclo[10.2.1.0^{1.10}.0^{4.9}]pentadeca-4(9),5,7-trien-10-yl]-propionic acid ethyl ester (**4-89**) (24 mg, 0.069 mmol) in anhydrous DMF (0.7 mL) under an argon atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 4 h, water was added to the mixture and an aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9 to 1:2)] to give **4-94** (28 mg, 93%) as a colorless wax.

$[\alpha]_{\text{D}}^{31} -99.6$ (*c* 0.900, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 1730, 1685, 1594, 1368, 1252, 1198, 1022, 964, 901.

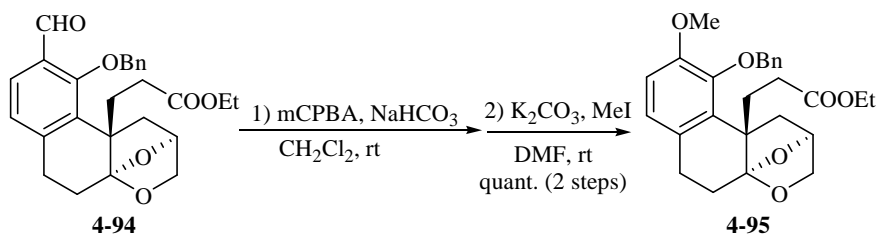
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 1.18 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.86 (1H, ddd, *J* = 16.0, 12.0, 4.0 Hz), 1.97 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 2.05–2.13 (1H, m), 2.19 (1H, dd, *J* = 13.6, 6.8 Hz), 2.26–2.36 (3H, m), 2.77 (1H, td, *J* = 13.6, 4.0 Hz), 3.02 (1H, dd, *J* = 17.6, 6.0 Hz), 3.17 (1H, ddd, *J* = 19.2, 12.8, 6.4 Hz), 3.72–3.76 (2H, m), 4.01 (2H, qd, *J* = 7.2, 2.0 Hz), 4.62 (1H, dd, *J* = 4.8, 3.2 Hz), 5.10 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 5.19 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 7.00 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.37–7.45 (3H, m), 7.51 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.65 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 10.23 (1H, s).

100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃ / TMS) δ : 14.1, 24.9, 28.7, 32.2, 32.3, 47.2, 50.4, 60.3, 70.7, 75.7, 79.7, 109.3, 124.7, 127.1, 127.7, 128.2, 128.3, 128.7, 136.2, 136.4, 144.2, 161.2, 173.1, 189.4.

MS *m/z* (relative intensity): 436 (M⁺, 8.5%), 91 (100.0%).

HRMS calcd. for C₂₆H₂₈O₆: 436.1886; Found : 436.1892.

3-[(1*R*,10*S*,12*S*)-8-(Benzyloxy)-7-methoxy-14,15-dioxatetracyclo[10.2.1.0^{1.10}.0^{4.9}]pentadeca-4,6,8-trien-10-yl]propionic Acid Ethyl Ester (4-95**).**



mCPBA (70%, 4.7 mg, 0.028 mmol) and NaHCO₃ (15.4 mg, 0.183 mmol) were successively added to a solution of 3-[(1*R*,10*S*,12*S*)-7-formyl-8-(benzyloxy)-14,15-dioxatetracyclo[10.2.1.0^{1.10}.0^{4.9}]pentadeca-4,6,8-trien-10-yl]propionic acid ethyl ester (**4-94**) (8.0 mg, 0.018 mmol) in anhydrous dichloromethane (1 mL) under an argon atmosphere at room temperature. After stirring at the same temperature for 4 h, Na₂S₂O₃ solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the crude phenol, which was used to the next reaction without further purification.

K₂CO₃ (7.6 mg, 55 μmol) and methyl iodide (2.3 μL, 37 μmol) were successively added to a solution of the crude phenol in anhydrous DMF (0.5 mL) under an argon atmosphere at room temperature. After stirring at the same temperature for 3 h, water was added to the mixture and an aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9 to 1:2)] to give **4-95** (8 mg, quant.) as a colorless wax.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -88.5$ (*c* 0.630, CHCl₃).

IR ν (neat, cm⁻¹): 1732, 1484, 1372, 1276, 1174, 1020, 965.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS) δ: 1.18 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.81–1.86 (1H, m), 1.90 (1H, d, *J* = 12.8 Hz), 2.02 (1H, td, *J* = 12.8, 5.2 Hz), 2.13 (1H, td, *J* = 13.6, 6.8 Hz), 2.22–2.31 (3H, m), 2.74 (1H, td, *J* = 13.2, 3.6 Hz), 2.91 (1H, dd, *J* = 16.0, 6.0 Hz), 3.07 (1H, ddd, *J* = 16.0, 13.2, 6.8 Hz), 3.69–3.75 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.01 (2H, qd, *J* = 7.2, 2.0 Hz), 4.59 (1H, dd, *J* = 4.8, 3.2 Hz), 5.14 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 5.20 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 6.80 (2H, s), 7.32 (1H, t, *J* = 6.8 Hz), 7.39 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 7.49 (2H, d, *J* = 6.8 Hz).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 14.2, 25.5, 27.4, 32.1, 32.4, 47.2, 50.4, 55.8, 60.1, 70.7, 73.3, 75.7, 109.7, 111.6, 123.5, 127.4, 127.5, 128.1, 128.3, 135.9, 138.4, 146.1, 151.2, 173.4.

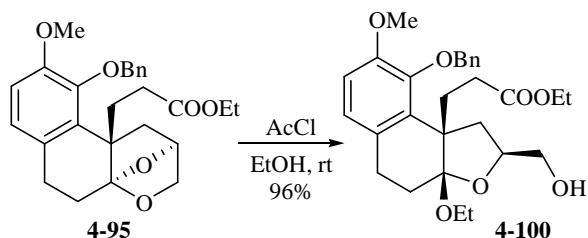
MS m/z (relative intensity): 438 (M^+ , 38.2%), 347 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_6$: 438.2042; Found : 438.2031.

The Fourth Chapter

The Third Section

(2*S*,3*aR*,9*bS*)-3-(9-Benzyloxy-3*a*-ethoxy-2-hydroxymethyl-8-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3*aH*-naphtho-[2,1-*b*]furan-9*b*-yl)propionic Acid Ethyl Ester (**4-100**).



A catalytic amount of acetyl chloride was added to a solution of **4-95** (17.9 mg, 0.0408 mmol) in anhydrous ethanol (2 mL) at room temperature. After stirring for 2 h, excess triethylamine was added to the mixture to neutralize the reaction mixture. The solvent and the excess reagent were evaporated and the residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:3)] to give **4-100** (18.9 mg, 96%) as a colorless wax.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} -97.5$ (c 1.574, CHCl_3).

IR ν (neat, cm^{-1}): 3447, 1734, 1483, 1275, 1047.

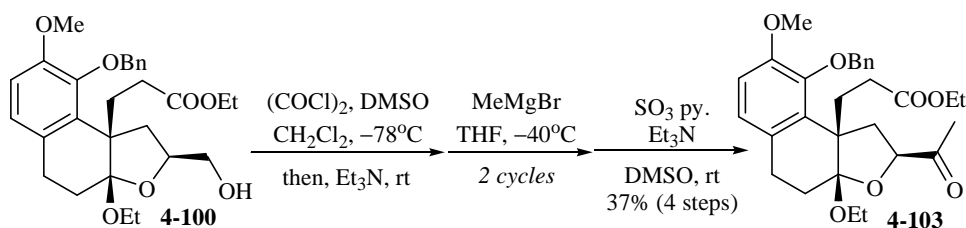
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.16 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.18 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.69 (1H, td, $J = 13.2, 6.0$ Hz), 1.93–2.05 (2H, m), 2.08 (1H, dd, $J = 12.0, 10.8$ Hz), 2.28–2.37 (3H, m), 2.54–2.62 (1H, m), 2.69–2.77 (2H, m), 2.94 (1H, ddd, $J = 16.0, 14.8, 5.6$ Hz), 3.41 (1H, dd, $J = 11.2, 6.0$ Hz), 3.55–3.71 (3H, m), 3.78–3.83 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.02 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.98 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 5.39 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.29 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.38 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 7.2$ Hz).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 14.1, 15.6, 25.7, 26.9, 29.3, 31.6, 37.6, 52.3, 55.7, 55.8, 60.1, 65.8, 73.4, 78.9, 107.5, 111.7, 123.6, 127.6, 128.3, 130.1, 132.7, 138.1, 146.7, 151.2, 173.8.

MS m/z (relative intensity): 438 ($\text{M}^+ - \text{EtOH}$, 64.7%), 347 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_7$: 484.2461; found: 438.2461.

(2*S*,3*aR*,9*bS*)-3-(2-Acetyl-9-benzyloxy-3*a*-ethoxy-8-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3*aH*-naphtho[2,1-*b*]furan-9*b*-yl)propionic Acid Ethyl Ester (4-103).



Anhydrous DMSO (11.1 μL , 0.156 mmol) was added to a solution of oxalyl chloride (8.4 μL , 78 μmol) in anhydrous dichloromethane (0.2 mL) at -78°C under an argon atmosphere. After stirring at the same temperature for 30 min, (2*S*,3*aR*,9*bS*)-3-(9-benzyloxy-3*a*-ethoxy-2-hydroxymethyl-8-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3*aH*-naphtho[2,1-*b*]furan-9*b*-yl)propionic acid ethyl ester (**4-100**) (18.9 mg, 39.0 μmol) in anhydrous dichloromethane (0.6 mL) was added to the reaction mixture. After stirring at the same temperature for 1 h, triethylamine (43.5 μL , 0.312 mmol) was added to the reaction mixture and stirred at the room temperature for 30 min. Aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure to afford the crude aldehyde **4-101**, which was used to the next reaction without further purification.

Methylmagnesium bromide (56 μL , 0.90 M in THF, 51 μmol) was added to a solution of the crude aldehyde **4-101** in anhydrous THF (1.0 mL) at -40°C under an argon atmosphere. After stirring at the same temperature for 2 h, aqueous NH_4Cl solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to afford a mixture of desired alcohol **4-102** and the aldehyde **4-101** (alcohol : aldehyde = 5 : 1 calculated by ^1H NMR spectrum), which was used to the next reaction without further purification. After being repeated the same reaction, a mixture of the alcohol **4-102** and the aldehyde **4-101** (alcohol : aldehyde = 12.5 : 1 calculated by ^1H NMR spectrum) was afforded. The mixture was used to the next reaction without further purification.

Sulfur trioxide pyridine complex (25 mg, 78 μmol) and triethylamine (44 μL , 0.31 mmol) were added to a solution of the crude alcohol **4-102** in anhydrous DMSO (0.5 mL) at room temperature and the mixture was stirred at the same temperature for 1 h. Aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution was added to the mixture and the aqueous

phase was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution and dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:9 to 1:2)] to afford **4-103** (7.5 mg, 37% for 4 steps) as a colorless wax.

IR ν (neat, cm^{-1}): 1729, 1484, 1456, 1277, 1216, 1180, 1121, 1050, 757.

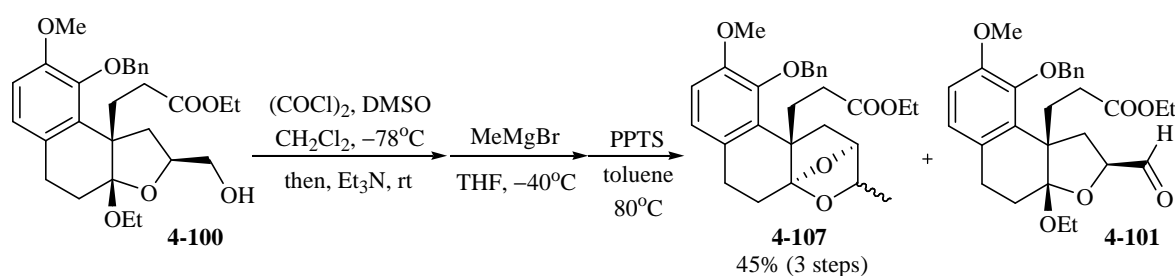
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.15 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.17 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.69 (1H, td, $J = 13.0, 6.0$ Hz), 1.97–2.04 (1H, m), 2.09 (3H, s), 2.20 (1H, t, $J = 12.0$ Hz), 2.27–2.33 (2H, m), 2.42 (1H, dd, $J = 13.6, 5.6$ Hz), 2.54–2.60 (1H, m), 2.73 (1H, dd, $J = 12.0, 5.2$ Hz), 2.93 (1H, ddd, $J = 17.2, 13.2, 6.0$ Hz), 3.01 (1H, dd, $J = 12.0, 6.0$ Hz), 3.59–3.65 (1H, m), 3.79–3.85 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.98 (1H, dd, $J = 11.2, 6.4$ Hz), 4.02 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.99 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 5.38 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.39 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 7.6$ Hz).

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 14.2, 15.5, 25.5, 25.7, 26.8, 29.0, 31.4, 39.3, 52.2, 55.9, 56.1, 60.1, 77.2, 83.0, 108.6, 112.0, 123.6, 127.8, 128.4, 130.2, 131.6, 138.1, 146.9, 151.2, 173.7, 209.2.

MS m/z (relative intensity): 496 (M^+ , 9.3%), 149 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_7$: 496.2461; found : 496.2450.

3-[(1*R*,10*S*,12*S*)-8-(Benzyloxy)-7-methoxy-13-methyl-14,15-dioxatetracyclo[10.2.1.0^{1.10}.0^{4.9}]pentadeca-4,6,8-trien-10-yl]propionic Acid Ethyl Ester (4-107**).**



Anhydrous DMSO (37 μL , 0.56 mmol) was added to a solution of oxalyl chloride (30 μL , 0.28 mmol) in anhydrous dichloromethane (1.0 mL) at -78°C under an argon atmosphere. After stirring at the same temperature for 30 min, (2*S*,3*aR*,9*bS*)-3-(9-benzyloxy-3*a*-ethoxy-2-hydroxymethyl-8-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3*aH*-naphtha[2,1-*b*]furan-9*b*-yl)propionic acid ethyl ester (**4-100**) (34.2 mg, 0.0705 mmol) in anhydrous dichloromethane (2.0 mL) was added to the reaction mixture. After stirring at the same temperature for 1 h, triethylamine (157 μL , 1.13 mmol) was added to the reaction mixture and stirred at room temperature for 30 min. Aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the crude aldehyde, which was used to the next reaction without further purification.

Methylmagnesium bromide (120 μ L, 0.90 M in THF, 0.106 mmol) was added to a solution of the crude aldehyde in anhydrous THF (3.0 mL) at -40°C under an argon atmosphere. After stirring at the same temperature for 2.5 h, phosphate buffer (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford a mixture of the alcohol **4-102** and the aldehyde **4-101**, which was used to the next reaction without further purification.

A catalytic amount of PPTS was added to a solution of the crude alcohol in anhydrous toluene (7 mL) under an argon atmosphere. After stirring at 80°C for 2.5 h, saturated aqueous NaCl solution was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:4–1:2)] to afford the fraction A [16.2 mg, **4-107**:**4-101** = 25:3, **4-107** (14.4 mg, 45% for 3 steps, diastereomeric ratio: 6:4), and **4-101** (1.8 mg)] and the fraction B [**4-101** (6.2 mg)].

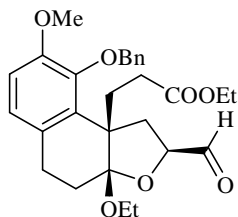
IR ν (neat, cm^{-1}): 1732, 1484, 1276, 1174, 1019.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.15 (1.2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.17 (1.8H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.32 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.75–1.88 (1H, m), 1.90 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 2.00–2.41 (5H, m), 2.68–2.75 (1H, m), 2.86–2.93 (1H, m), 3.00–3.13 (1H, m), 3.69–3.72 (1H, m), 3.82 (1.8H, s), 3.85 (1.2H, s), 3.98–4.03 (2H, m), 4.38 (0.6H, dd, $J = 5.2$, 3.2 Hz), 4.59 (0.4H, dd, $J = 4.8$, 3.6 Hz), 5.19 (1.2H, s), 5.12–5.21 (0.8H, m), 6.80 (2H, s), 7.30–7.34 (1H, m), 7.37–7.42 (2H, m), 7.51 (2H, t).

MS m/z (relative intensity): 452 (M^+ , 28.0%), 149 (100.0%).

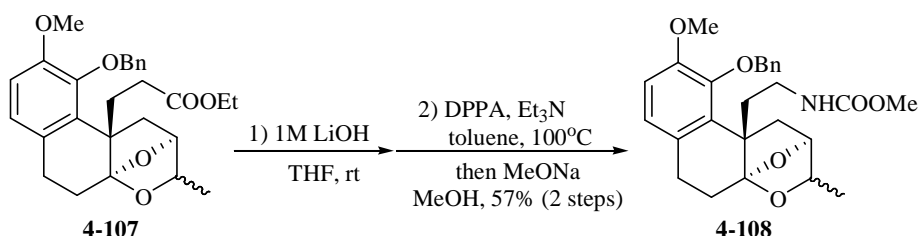
HRMS calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_6$: 452.2199; found: 452.2180.

(2*S*,3*aR*,9*bS*)-3-(9-Benzyloxy-3*a*-ethoxy-2-formyl-8-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3*aH*-naphtho[2,1-*b*]furan-9*b*-yl)propionic Acid Ethyl Ester (4-101)



400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS) δ : 1.15 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.17 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.73 (1H, td, $J = 13.2, 6.4$ Hz), 1.94–2.05 (1H, m), 2.24–2.32 (3H, m), 2.42 (1H, dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz), 2.53–2.61 (1H, m), 2.75 (1H, dd, $J = 16.0, 5.2$ Hz), 2.89–2.97 (1H, m), 3.01 (1H, dd, $J = 12.8, 8.0$ Hz), 3.58–3.65 (1H, m), 3.74–3.81 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.96 (1H, ddd, $J = 10.0, 8.0, 2.0$ Hz), 4.02 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.98 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 5.41 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.38 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.50 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 9.55 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

Methyl *N*-{2-[(1*R*,10*S*,12*S*)-8-(Benzyloxy)-7-methoxy-13-methyl-14,15-dioxatetracyclo[10.2.1.0^{1,10}.0^{4,9}]penta-deca-4(9),5,7-trien-10-yl]ethyl}carbamate (4-108).



1M aqueous LiOH solution (1.5 mL) was added to a solution of 3-[(1*R*,10*S*,12*S*)-8-(benzyloxy)-7-methoxy-13-methyl-14,15-dioxatetracyclo[10.2.1.0^{1,10}.0^{4,9}]penta-deca-4,6,8-trien-10-yl]propionic acid ethyl ester (**4-107**) (16.2 mg, 0.0293 mmol) in THF (1.5 mL) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 4 h, the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The 3M aqueous HCl solution was added to the aqueous phase at 0°C and pH value of a solution was adjusted to 4. The aqueous solution was extracted with ethyl acetate and the combined organic solution was dried over anhydrous MgSO_4 . The solvent was evaporated to afford the crude carboxylate, which was used to the next reaction without further purification.

Under an argon atmosphere, diphenylphosphoryl azide (11 μL , 0.051 mmol) and triethylamine (7.2 μL , 0.051 mmol) were successively added to a solution of the crude carboxylate in anhydrous toluene (1.0 mL). After

stirring at 100°C for 2 h, NaOMe in methanol (0.1 mL, ca. 1.0 M) was added to the mixture and stirred at same temperature for 1 h. Water was added to the residue and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic solution was dried over anhydrous MgSO₄ and the solvent was evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography [ethyl acetate–hexane (1:1)] to afford **4-108** (7.6 mg, 57% for 2 steps as a diastereomixture, d.r. 7:3) as a colorless wax.

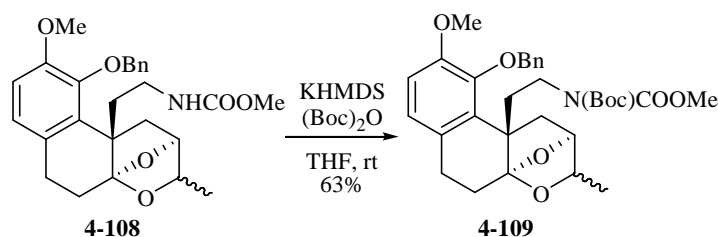
IR ν (neat, cm⁻¹): 3347, 1722, 1716, 1485, 1276, 1062, 1018.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃ / TMS, 60 °C,) δ : 1.28 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.82–1.87 (1H, m), 2.02–2.22 (4H, m), 2.43–2.57 (1H, m), 2.70–3.10 (4H, m), 3.57 (3H, m), 3.64 (0.3H, d, J = 6.8 Hz), 3.71 (0.3H, m), 3.81 (3H, s), 4.15 (0.7H, m), 4.37–4.50 (1.4H, m), 4.57 (0.3H, t, J = 4.0 Hz), 5.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.12 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.25 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.75–6.81 (2H, m), 7.05–7.32 (1H, m), 7.34 (1H, brt, J = 7.6 Hz), 7.45 (2H, brt, J = 6.4 Hz).

MS m/z (relative intensity): 453 (M^+ , 19.5%), 348 (100.0%).

HRMS calcd. for C₂₆H₃₁NO₆: 453.2151; found : 453.2137.

Methyl *N*-{2-[(1*R*,10*S*,12*S*)-8-(Benzyloxy)-7-methoxy-13-methyl-14,15-dioxatetracyclo[10.2.1.0^{1.10}.0^{4.9}]penta-deca-4(9),5,7-trien-10-yl]ethyl}-*N*-[(*tert*-butoxy)carbonyl]carbamate (4-109**).**



Under an argon atmosphere, KHMDS (0.5 M solution in toluene, 75 μ L, 38 μ mol) was dropped to a solution of methyl *N*-{2-[(1*R*,10*S*,12*S*)-8-(benzyloxy)-7-methoxy-13-methyl-14,15-dioxatetracyclo[10.2.1.0^{1.10}.0^{4.9}]penta-deca-4(9),5,7-trien-10-yl]ethyl}carbamate (**4-108**) (1.7 mg, 3.8 μ mol) in anhydrous THF (0.4 mL) at room temperature. After stirring at the same temperature for 15 min, (Boc)₂O (4.1 mg, 19 μ mol) was added to the mixture and the stirring was continued for 1 h at the same temperature. Phosphate buffer solution (pH 6.86) was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic solution

was dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated. The residue was purified by preparative TLC developed with ethyl acetate–hexane (1:3) to afford **4-109** (1.3 mg, 63%) as a colorless oil.

IR ν (neat, cm^{-1}): 1785, 1735, 1484, 1438, 1369, 1279, 1215, 1128, 1061.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 / TMS, 60°C) δ : 1.26 (3H, brs), 1.43 (3.6H, s), 1.44 (5.4H, s), 2.04–2.37 (4H, m), 2.46–2.58 (1H, m), 2.87–2.94 (1H, m), 3.03–3.18 (3H, m), 3.54–3.71 (1H, m), 3.67 (1.2H, s), 3.68 (1.8H, s), 3.80 (3H, s), 4.13 (0.6H, m), 4.30–4.34 (1H, m), 4.56 (0.4H, m), 5.03 (0.4H, d, $J = 11.6$ Hz), 5.09 (0.6H, d, $J = 11.6$ Hz), 5.36 (0.6H, d, $J = 11.6$ Hz), 5.37 (0.4H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.77–6.78 (2H, m), 7.28 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.36 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.45 (2H, t, $J = 7.6$ Hz).

MS m/z (relative intensity): 553 (M^+ , 0.8%), 129 (100.0%).

HRMS calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{NO}_8$: 553.2676; found : 553.2683.

引用文献

- 1) Mohr, J. T.; Stolz, B. M. *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 1476–1491.
- 2) Feng, H.; Yunxin, B.; Jason, D. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6771–6772.
- 3) Smith, A. B., III; Richard, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1769–1771.
- 4) Fuhshuku, K.-i.; Tomita, M.; Sugai, T. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 766–774.
- 5) Deschamp, J.; Riant, O. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1217–1220.
- 6) (a) Ramachary, D. B.; Kishor, M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5056–5068.
(b) Bradshaw, B.; Etxebarria-Jardi, G.; Bonjoch, J.; Vióquez, S.; Guillena, G.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2482–2490.
- 7) (a) Lebeuf, R.; Robert, F.; Schenk, K.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4755–4758.
(b) Elliott, M. C.; Sayed, N. N. E. E.; Paine, J. S. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 2611–2618.
- 8) Miura, N.; Matsumoto, Y.; Miyairi, S.; Nishiyama, S.; Naganuma, A. *Mol. Pharmacol.* **1999**, 56, 1324–1328.
- 9) (a) 高橋 泰輔, 東北大学院薬学研究科博士論文, **2005**.
(b) Hiroya, K.; Takahashi, T.; Miura, N.; Naganuma, A.; Sakamoto, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 3229–3236.
- 10) (a) Hanselmann, R.; Benn, M. *Synth. Commun.* **1996**, 26, 945–961.
(b) Buchschacher, P.; Fürst, A.; Gutzwiller, J. *Org. Synth. Coll. Vol.* 7 **1984**, 368–372.
(c) Hagiwara, H.; Uda, H. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2308–2311.
- 11) 下前 勝成, 東北大学院薬学研究科修士論文, **2004**.
- 12) Hiroya, K.; Takahashi, T.; Shimomae, K.; Sakamoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, 53, 207–213.
- 13) (a) Stork, G.; Rosen, P.; Goldman, N.; Coombs, R. V.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 275–286.
(b) Gupta, P. D.; Pal, A.; Mukherjee, D. *Ind. J. Chem.* **2001**, 40B, 1033–1035.
- 14) 古殿 愛, 東北大学院薬学研究科修士論文, **2008**.
- 15) Smith, A. B., III; Chen, S. S.-Y.; Nelson, F. C.; Reichert, J. M.; Salvatore, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10935–10946.
- 16) (a) Sugiyama, T.; Sugahara, H.; Watanabe, M.; Yamashita, K. *Agric. Biol. Chem.* **1984**, 48, 1841–1844.

- (b) Amma, J. P.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 468–473.
- (c) Takano, S.; Goto, E.; Hiram, M.; Ogasawara, K. *Heterocycles* **1981**, *16*, 381–385.
- (d) 猪飼 哲朗, 東北大学薬学部学士論文, **2010**.
- 17) 浏野 光記, 東北大学大学院薬学研究科修士論文, **2007**.
- 18) Jiang, Y.; Wu, N.; Wu, H.; He, M. *Synlett* **2005**, *18*, 2731–2734.
- 19) Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schroder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968–1970.
- 20) Noyori, R.; Murata, S.; Suzuki, M. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3899–3910.
- 21) Ishiuchi, K.; Morita, H.; Kobayashi, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3287–3289.
- 22) (a) Staben, S. T.; Kennedy-Smith, J. J.; Huang, D.; Corkey, B. K.; LaLonde, R. L.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5991–5994.
- (b) DeLorbe, J. E.; Lotz, M. D.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1576–1579.
- 23) Tomita, M.; Kozuka, M. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 6229–6232.
- 24) (a) Inubushi, Y.; Kitano, M.; Ibuka, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 1820–1841.
- (b) Kametani, T.; Nemoto, H.; Koari, T.; Shishido, K.; Fukumoto, K. *Chem. Ind. (London)* **1972**, 538–540.
- (c) Schwartz, A. M.; Wallace, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3254–3260.
- (d) Schultz, A. G.; Wang, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8259–8260.
- 25) 関岡 竜一, 東北大学大学院薬学研究科修士論文, **2009**.
- 26) Corey, E. J.; Palani, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2397–2400.
- 27) Tessier, P. E.; Nguyen, N.; Clay, M. D.; Fallis, A. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 767–770.
- 28) Han, X.; Stoltz, B. M.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7600–7605.
- 29) Bedekar V, A.; Watanabe, T.; Tanaka, K.; Fuji, K. *Synthesis* **1995**, 1069–1070.
- 30) Oestreich, M.; Auer, G. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 637–640.
- 31) Tsukano, C.; Siegel, D. R.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8840–8844.
- 32) Ono, F.; Takenaka, H.; Eguchi, Y.; Endo, M.; Sato, T. *Synlett* **2009**, 487–489.
- 33) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519.
- 34) Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226–2227.

- 35) Wypych, J.; Nguyen, T. M.; Benechie, M.; Marazano, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1169–1172.
- 36) Schiess, P.; Huys-Francotte, M.; Vogel, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3959–3962.
- 37) (a) Krapcho, A. P.; Glynn, G. A.; Grenon, B. J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *3*, 215–217.
- (b) Krapcho, A. P.; Jahngen, E. G. E.; Lovey, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *13*, 1091–1094.
- 38) (a) Tsuji, J.; Mohammad Nisar, M.; Shimizu, I. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3416–3417.
- (b) Gowrisankar, S.; Kim, K. H.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6241–6244.
- 39) Donnelly, D. M. X.; Finet, J.-P.; Rattigen, B. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1729–1735.
- 40) (a) Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011–1013.
- 41) (a) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245–2258 and references cited therein.
- (b) Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596–7597.
- 42) (a) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 993–996.
- (b) Nicolaou, K. C.; Gray, D. L. F.; Montagnon, T.; Harrison, S. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 996–1000.
- 43) Lipshutz, B. H. In *Organometallics in Synthesis: A Manual*; Schlosser, M. Ed.; John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, England, **1994**, 283–382.
- 44) (a) Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412–8413.
- (b) Nicolau, K. C.; Adsool, V. A.; Hale, C. R. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1552–1555.
- 45) Apparao, S.; Schmidt, R. R. *Synthesis* **1987**, 896–899.
- 46) Bodor, N.; Sloan, K. B.; Kaminski, J. J.; Shih, C.; Pogany, S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5280–5284.
- 47) (a) Comins, D. L.; Killpack, M. O. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 104–109.
- (b) Cordonnier, M.-C. A.; Ken, S. B. J.; Anderson, E. A. *Chem. Comm.* **2008**, 5818–5820.
- 48) ten Have, R.; van Leusen, A. M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1913–1920.
- 49) Fürstner, A.; Mamane, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6264–6267.
- 50) Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561–564.
- 51) van der Ohe, F.; Brückner, R. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 659–669.
- 52) Morimoto, Y.; Iwahashi, M.; Nishida, K.; Hayashi, Y.; Shirahama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*,

904-906.

原著論文リスト

本学位論文は下記の原著論文を基に作成され,

東北大学大学院薬学研究科に提出されたものである.

1. Development of Diastereoselective Birch Reduction-Alkylation Reactions of Bi- and Tricyclic β -Alkoxy- α,β -unsaturated Ketones
Hiroya, K.; Ichihashi, Y.; Furutono, A.; Inamoto, K.; Sakamoto, T.; Doi, T.
J. Org. Chem. 74, 6623–6630, **2009**.
2. Facile synthesis of asymmetric quaternary centers based on diastereoselective protection of the carbonyl group at the symmetrical position
Hiroya, K.; Ichihashi, Y.; Suwa, Y.; Ikai, T.; Inamoto, K.; Doi, T.
Tetrahedron Lett. 51, 3728–3731, **2010**.
3. Total Synthesis of Optically Active Lycopladiene A by Utilizing Diastereoselective Protection of Carbonyl Group in a 1,3-Cyclohexanedione Derivative
Hiroya, K.; Suwa, Y.; Ichihashi, Y.; Inamoto, K.; Doi, T.
J. Org. Chem. 76, 4522–4532, **2011**.

謝辞

本研究の遂行にあたり、御懇意なる御指導と御鞭撻を賜りました本学薬学研究科教授 土井隆行先生、東北大学大学院薬学研究科名誉教授 坂本尚夫先生に厚く御礼申し上げます。また、本研究に際し、実験計画や実験操作、論文の書き方の細部にいたるまで御指導、御助言を賜りました武蔵野大学薬学部教授 廣谷功先生に心より感謝致します。実験計画や研究室生活において、貴重な御助言を賜りました本学薬学研究科分子変換化学分野助教 稲本浄文先生ならびに本学薬学研究科助教 吉田将人先生、塚本裕一先生、増田裕一先生に感謝致します。

本論文の審査にあたり多大なる御助言および御指導を頂きました、本学薬学研究科合成制御化学分野教授 岩渕好治先生、ならびに本学薬学研究科医薬製造化学分野教授 徳山英利先生に深く感謝申し上げます。

また、韓国への短期留学、外国人受け入れ支援など英語を使う機会、数々の発表機会を提供してくださいましたグローバル COE プログラム、ならびに拠点リーダーである本学薬学研究科分子設計化学分野教授 山口雅彦先生に厚く御礼申し上げます。数々の製薬・化学企業への社会見学会の機会を与えてくださった本学理学研究科・薬学研究科客員教授 長秀連先生に感謝致します。

質量分析の労をとられました東北大学大学院薬学部中央分析室の諸氏に心からお礼申し上げます。

また、本研究を進める上で、渕野光記修士、中村優子修士をはじめ、貴重な御助言および多大なる御指導を賜りました反応制御化学の諸先輩方に深く感謝致します。第四章の研究の前任者である関岡竜一修士を始め、荒井ゆかり修士、荻原謙太郎修士、の三人の同期と切磋琢磨できたことをここに篤く御礼申し上げます。共同研究者として第二章の実験に携わってくれた猪飼哲朗学士、高橋絵里菜学士、三原健修士、第三章の実験に携わってくれた諏訪好泰修士、ならびに若輩者の私を先輩として慕ってくれたすべての後輩諸氏に感謝します。さらに、研究室生活において様々な面で与えてくださった反応制御化学分野・合成制御化学分野事務補佐員、佐藤由紀氏に深く感謝致します。

本研究の一部は東北大学グローバル COE プログラム特別研究奨励費の交付を受けたものであり、ここに感謝いたします。

最後に、9年間という長い大学・大学院生活の中で、多大な支援と援助を与えてくださった父・和幸、母・美枝子、妹・絵梨、弟・達也に心から感謝申し上げます。