

海洋天然物
ポリマキセノライドの合成研究

平成 25 年度

松田 豊

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 乙 第 号	氏 名	松田 豊
主論文題目：			
<h2>海洋天然物ポリマキセノライドの合成研究</h2>			
(内容の要旨)			
<p>本研究は海洋天然物ポリマキセノライドの合成研究に関するものである。ポリマキセノライド (1) は、軟体珊瑚のハイブリッド種のみから単離され、2つの異なるテルペノイドが連結しているという大変興味深い化学構造を有したハイブリッド型海洋天然物である。</p> <p>その全合成を目指し、両テルペノイドの連結部位であるに相当するジヒドロピラン環の構築を、Slatteryらによって報告された生合成仮説に基づき、エポキシドの開環反応と脱水を伴う環化反応によって行うことにした。そこで、モデルエポキシド (±)-4-(benzyloxymethyl)-1-oxaspiro[2.4]heptane (14) に対し、様々な求核剤の付加を検討したところ、アセチリドを用いた際に最も収率よくエポキシド開環体を与えた。次に、上記アセチリドによるエポキシドの開環反応、PCCを用いた脱水を伴った酸化反応を鍵反応として、モデル化合物に相当する (±)-methyl-(1<i>S</i>,5<i>R</i>,9<i>S</i>)-7-(3-benzyloxypropyl)-1-hexyl-9-vinyl-6-oxaspiro[4.5]dec-7-ene-8-carboxylate (23) を合成した。</p> <p>この知見を踏まえて、ポリマキセノライドの合成研究に着手した。まず、ポリマキセノライドのセスキテルペノイドユニットに相当し、天然物であると報告されていたアフリセンオキシド (2) を、三成分連結反応と閉環メタセシスを鍵反応として無保護合成した。また、2の構造確認のため、他のアフリカン型セスキテルペノイドの合成も行った。その結果、2は天然物ではないことが明らかになった。また、モデル実験の知見を活かして、2をポリマキセノライドの上部セグメント設定した (±)-methyl (1<i>aS</i>,5<i>R</i>,7<i>bR</i>)-3,3,7<i>b</i>-trimethyl-5-(triethylsilyloxy)decahydro-1<i>H</i>-cyclopropa[<i>e</i>]azulen-5-yl)-methyl)pent-4-enoate (126) へと導いた。</p> <p>続いて、ヨードアレノレート付加反応、鈴木-宮浦カップリングを経て、下部セグメントに相当する (R)-3-((Z)-2-((4<i>R</i>,5<i>S</i>)-4-(<i>tert</i>-butyldimethylsilyloxy)-5-((<i>S</i>)-2-hydroxy-2-methylbut-3-en-1-yl)-2-oxodihydrofuran-3(2<i>H</i>)-ylidene)ethyl)-4-methylpent-4-enal (41) の合成を達成した。</p> <p>次に、ポリマキセノライド (1) の全合成に向けて、上部セグメント 126 と下部セグメント 41 とのアルドール反応による連結を試みた。しかし、126 をアニオン化することが困難であり、望むカップリング体は得ることができなかった。そこで、上下セグメント連結方法を変更することにした。</p> <p>新たなジヒドロピラン環の構築方法として、アルキニルアルコールに対する Pd 触媒を用いた環化とメトキシカルボニル化を選択し、そのモデル実験を行った。アフリセンオキシド (2) より (±)-(1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>,8<i>S</i>,9<i>R</i>)-9-(((19<i>S</i>,20<i>R</i>)-19-hydroxy-(17<i>E</i>)-dec-17-en-21-yn-20-yl)methyl)-2,6,6-trimethyl-decahydro-1<i>H</i>-cyclopropa[<i>e</i>]azulen-9-ol (216) を合成し、Pd 触媒を用いた環化反応を行ったところ、ポリマキセノライド (1) と同じ相対立体配置のアフリカン-ジヒドロピラン縮環系を有する (±)-methyl (1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>,8<i>S</i>,9<i>R</i>)-4'-((15<i>S</i>,16<i>E</i>)-1-(<i>tert</i>-butyldimethylsilyloxy)but-16-en-15-yl)-2,6,6-trimethyl-6'-propyl-1,2,3,3',4,4',5,6,7,8,10,11-dodecahydrospiro[cyclopropa[<i>e</i>]azulene-9,2'-pyran]-5'-carboxylate (218) を合成することに成功した。また、この知見を本基質に応用することを計画し、上部セグメント (±)-(17<i>R</i>)-(((1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>,8<i>S</i>,9<i>R</i>)-2,6,6-trimethyl-9-(triethylsilyloxy)decahydro-1<i>H</i>-cyclopropa[<i>e</i>]azulen-9-yl)methyl)pent-18-ynal (229) と、上部セグメントの連結の足掛かりを有する下部セグメント (4<i>R</i>,5<i>S</i>,3<i>Z</i>)-4-(<i>tert</i>-butyldimethylsilyloxy)-5-(2-((<i>tert</i>-butyldiphenylsilyloxy)methyl)allyl)-3-((3<i>R</i>)-3-(prop-1-en-2-yl)hept-5-yn-1-ylidene)dihydrofuran-2(3<i>H</i>)-one (248) の合成に成功した。</p>			

SUMMARY OF Ph.D. DISSERTATION

School	Student Identification Number	SURNAME, First name
Keio University	81045246	Matsuda Yutaka
<p>Title</p> <h3 style="text-align: center;">Synthetic Studies on Marine Natural Product, Polymaxenolide</h3>		
<p>Abstract</p> <p>Synthetic studies on polymaxenolide (1) is described. Polymaxenolide (1) was isolated by Slattery and co-workers as the first hybrid marine natural product from the hybrid soft coral.</p> <p>With a goal of the total synthesis of polymaxenolide (1), the model studies for constructing the dihydropyran portion based on the originally proposed biosynthesis (C–C coupling followed by dehydrative cyclization) was planned. First, the ring-opening reactions of the model epoxide, (±)-4-(benzyloxymethyl)-1-oxaspiro[2.4]heptane (14) were conducted using several nucleophiles. Among them the acetylenic anion derived from 1-<i>tert</i>-butyldiphenylsilyloxy-2-propyne (22) afforded the desired coupling product in good yield. Next, (±)-methyl (1<i>S</i>,5<i>R</i>,9<i>S</i>)-7-(3-benzyloxypropyl)-1-hexyl-9-vinyl-6-oxaspiro[4.5]dec-7-ene-8-carboxylate (23) as a substrate for the model studies to construct the dihydropyran portion of polymaxenolide (1) was synthesized based on the above epoxide ring-opening reaction using the acetylenic anion followed by oxidative dehydrative cyclization using PCC reagent.</p> <p>On the basis of this model studies, progress toward the total synthesis of polymaxenolide (1) was conducted. A racemic total synthesis of the sesquiterpenoid unit, africene oxide (2) (together with five other africane-type sesquiterpenoids), was achieved based on a three-component assembly followed by ring-closing metathesis as the key steps and without the use of protecting groups. Results revealed that the africane-type sesquiterpenoid unit 2, claimed to have been isolated from the soft coral, was not the natural product. On the other hand, the upper half segment of polymaxenolide (1), (±)-methyl (1<i>aS</i>,5<i>R</i>,7<i>bR</i>)-3,3,7<i>b</i>-trimethyl-5-(triethylsilyloxy)decahydro-1<i>H</i>-cyclopropa[e]azulen-5-yl)-methyl)pent-4-enoate (126), was synthesized from 2.</p> <p>Next, the synthesis of the lower half segment, (<i>R</i>)-3-((<i>Z</i>)-2-((4<i>R</i>,5<i>S</i>)-4-(<i>tert</i>-butyldimethylsilyloxy)-5-((<i>S</i>)-2-hydroxy-2-methylbut-3-en-1-yl)-2-oxodihydrofuran-3(2<i>H</i>)-ylidene)ethyl)-4-methylpent-4-enal (41), based on an iodoallenolate addition followed by Suzuki–Miyaura cross coupling was achieved.</p> <p>The next crucial step for the total synthesis of 1 was the aldol coupling of the lower half segment 41 with the enolate prepared from the upper half segment 126. However, all attempts to realize this task were unsuccessful and the enolate could not be derived from the upper half segment 126. Therefore, the other method for the constructing the dihydropyran portion of polymaxenolide (1) was investigated.</p> <p>A new dihydropyran-ring formation via Pd-catalyzed cyclization-methoxycarbonylation of an alkynylalcohol was tested. (±)-(1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>,8<i>S</i>,9<i>R</i>)-9-(((19<i>S</i>,20<i>R</i>)-19-Hydroxy-(17<i>E</i>)-dec-17-en-21-yn-20-yl)methyl)-2,6,6-trimethyl-decahydro-1<i>H</i>-cyclopropa[e]azulen-9-ol (216) was synthesized from 2, could be transformed into (±)-methyl (1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>,8<i>S</i>,9<i>R</i>)-4'-((15<i>S</i>,16<i>E</i>)-1-(<i>tert</i>-butyldimethylsilyloxy)but-16-en-15-yl)-2,6,6-trimethyl-6'-propyl-1,2,3,3',4,4',5,6,7,8,10,11-dodecahydrospiro[cyclopropa[e]azulene-9,2'-pyran]-5'-carboxylate (218), possessing the africane-dihydropyran ring system. On the basis of this result, the syntheses of a new upper half segment, (±)-(17<i>R</i>)-(((1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>,8<i>S</i>,9<i>R</i>)-2,6,6-trimethyl-9-(triethylsilyloxy)decahydro-1<i>H</i>-cyclopropa[e]azulen-9-yl)methyl)pent-18-ynal (229), and a new lower half segment, (4<i>R</i>,5<i>S</i>,3<i>Z</i>)-4-(<i>tert</i>-butyldimethylsilyloxy)-5-(2-((<i>tert</i>-butyldiphenylsilyloxy)methyl)allyl)-3-((3<i>R</i>)-3-(prop-1-en-2-yl)hept-5-yn-1-ylidene)dihydrofuran-2(3<i>H</i>)-one (248) which has a foothold for connecting it with the upper half segment 229, were achieved.</p>		

学位論文 博士（工学）

海洋天然物

ポリマキセノライドの合成研究

平成 25 年度

慶應義塾大学大学院理工学研究科

松田 豊

略号一覽

Ac	acetyl
Ar	aryl
aq	aqueous
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
BHT	3,5-di- <i>t</i> -butyl-4-hydroxytoluene
Bu	butyl
Bn	benzyl
CD	circular dichroism
concd	concentrated
COSY	correlation spectroscopy
CSA	(1 <i>S</i>)-(+)-10-camphorsulfonic acid
Cp	cyclopentadienyl
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DIPEA	diisopropylethylamine
DMAP	<i>N,N</i> -dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess — Martin periodinane
DMPU	<i>N,N</i> -dimethylpropyleneurea
DMSO	dimethylsulfoxide
dppf	diphenylphosphinoferrrocene
dr	diastereomeric ratio
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
ee	enantiomeric excess
equiv	equivalents
Et	ethyl
HMPA	hexamethylphosphoramide
HMBC	hetero-nuclear multiple-bond connectivity
HMQC	hetero-nuclear multiple quantum coherence
HRMS	high resolution mass spectrometry
IR	infrared
<i>i</i> -Pr	isopropyl
LDA	lithium diisopropylamide
LHMDS	lithium hexamethyldisilazane
lit.	literature
LRMS	low resolution mass spectrometry
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid

Me	methyl
Mes	mesityl
MOM	methoxymethyl
Ms	methanesulfonyl
<i>n</i>	normal
NHMDS	sodium hexamethyldisilazane
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
PCC	pyridinium chlorochromate
PDC	pyridinium dichromate
Ph	phenyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
Py	pyridine
RCM	ring-closing metathesis
rt	room temperature
R_f	retention factor in chromatography
<i>t</i>	tertiary
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBAOH	tetrabutylammonium hydroxide
TBDPS	<i>t</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
temp	temperature
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropyran
TLC	thin layer chromatography
TMS	tetramethylsilane
TPAP	tetra- <i>n</i> -propylammonium perruthenate
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
TS	transition state

目次

序論	1
本論	
第一章 概要	
第一節 海洋天然物とその合成研究	2
第二節 ハイブリッド種とケミカルシグナル	4
第三節 ポリマキセノライド類について	5
第二章 ポリマキセノライドの上下セグメント連結のための基礎研究	
第一節 1,1-ジアルキルエポキシドの開環	9
第二節 モデルジヒドロピランの合成	11
第三節 ポリマキセノライドの合成計画	15
第三章 ポリマキセノライドのセスキテルペノイドユニットの合成と上部セグメントへの誘導	
第一節 アフリカン類について	17
第二節 アフリセンオキシドの合成と構造確認	26
第三節 アフリセンオキシドから上部セグメントへの誘導	29
第四章 ポリマキセノライドの下部セグメントの合成	
第一節 下部セグメントの合成計画	31
第二節 不斉ヨードアレノレート付加反応を用いた β ヨードラク톤の合成	32
第三節 鈴木-宮浦カップリングによるC13-C14位の連結	38
第四節 新たな経路による下部セグメントの合成	41
第五章 ポリマキセノライドの上下セグメント連結の検討	
第一節 TES基で保護した上部セグメントを用いたアルドール反応	45
第二節 MOM基で保護した上部セグメントを用いたアルドール反応	46
第六章 ポリマキセノライドのアフリカン-ジヒドロピラン縮環系の構築	
第一節 パラジウム触媒によるワンポット反応を用いたモデルジヒドロピランの合成	49
第二節 アフリカン-ジヒドロピラン縮環系の構築	54
第三節 ポリマキセノライドの合成への応用	66
総括	71

実験項	75
第二章 ポリマキセノライドの上下セグメント連結のための基礎研究	76
第三章 ポリマキセノライドのセスキテルペノイドユニットの合成と上部セグメントへの誘導	119
第四章 ポリマキセノライドの下部セグメントの合成	146
第五章 ポリマキセノライドの上下セグメント連結の検討	194
第六章 ポリマキセノライドのアフリカンージヒドロピラン縮環系の構築	198
参考文献	275
謝辞	281

序論

海洋生物は、人間の想像力を遥かに凌駕するユニークな化学構造と生物活性を合わせ持つ多種多様な二次代謝産物(海洋天然物)を生産する。人類は古くからこの海洋天然物を様々な用途に利用してきた。現代においても、医薬品およびそのリード化合物への応用が画期的に行われ、ますます海洋天然物への期待は高まっている¹。しかし、それらは変化する海洋環境の影響を受けやすいため、さらなる活性試験に必要な量の天然からの供給は極めて困難な場合が多い。そこで、有機合成化学の英知を結集して、有用物質供給に取り組むことは極めて大切な使命であると言える。

今日、有機合成化学は目覚ましい進歩を遂げ、優れた触媒反応などの開発により、多くの複雑な天然物の全合成が報告されるようになった。しかし、依然として全合成には膨大な労力とコストを必要とする。それゆえ、近年の有機合成化学分野では、安全性、操作性、経済性、環境への負荷軽減を考慮する「Ideal Synthesis (理想的合成)」を基盤とした高効率な合成経路の開発が重要であると指摘されている²。

そのような中、2004年に特異な分子骨格を有するハイブリッド型海洋天然物であるポリマキセノライド(1)(Figure 1)が、軟体珊瑚のハイブリッド種より単離、構造決定された³。

1は、セスキテルペノイドユニットであるアフリセンオキシド(2)とセンブラノイドユニット3がジヒドロピラン環を介して連結しているという、海洋環境由来としては初めてのハイブリッド型テルペノイドであり、その特徴的な骨格を構築する生合成を考えるうえでも大変興味深いターゲットであると言える。

そこで著者は、1の有する大変ユニークな構造に興味を持ち、その初の全合成を達成するための高効率な合成経路の確立を目指して、研究に着手した。

まず1の合成を行うに当たり、生合成仮説に基づいた上下テルペノイド連結の基礎研究を行った⁴。次に、1の上部アフリカン部分にあたり天然物であると報告されていたアフリセンオキシド2の合成を行い⁵、基礎研究に基づいて設定した1の上部セグメントへと誘導した。次に、下部セグメントの合成を行い⁴、これら上下セグメントを用いたカップリング反応の検討を行った。最後に、パラジウム触媒を用いたジヒドロピラン環構築法を考案し、1の全合成へと応用できる可能性を示した。

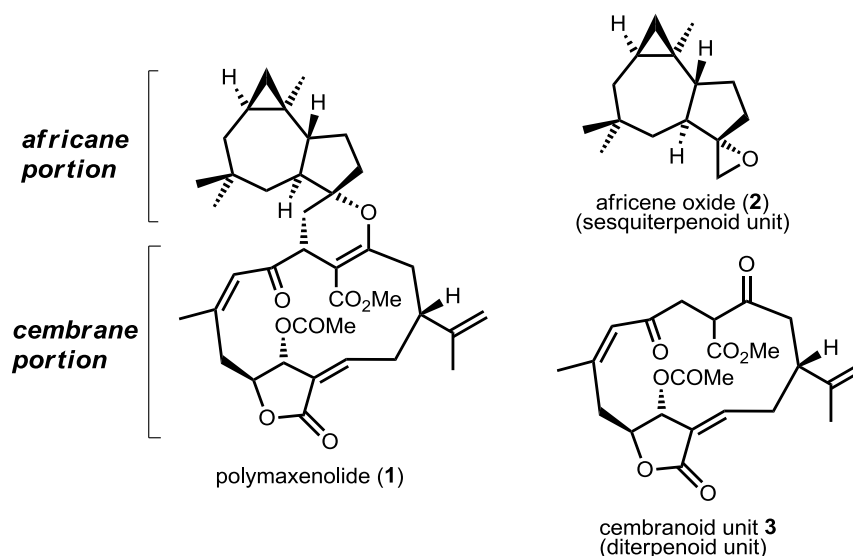


Figure 1 ポリマキセノライド

本論

第一章 概要

第一節 海洋天然物とその合成研究

天然物とは、様々な動物、微生物、植物などの天然資源から得られる有機化合物のことである。人類は古くから天然物を食品、香料、医薬、毒、染料などに利用してきた。例えば、古代ギリシアの Hippocrates（紀元前 460 年～377 年ごろ）は、医療用に用いる約 400 種の様々な植物を列挙し、植物および動物由来の医薬品天然物についての記述を残している^{1a}。このような天然有機化合物を利用する試行錯誤は、長い時間をかけ、中国における漢方に代表されるように体系化された生薬学として発達し、民間療法の根本として伝承されていった。

その後、20 世紀に入り大きく進歩を遂げた分野が天然物の医薬品への応用である。1928 年の Fleming らによるペニシリンの発見に端を発し、天然物は医薬品およびそのリード化合物の源泉であり続けてきた。現代においても、新規な合成低分子の医薬品候補を用いた医薬品開発への道筋を約束するはずのコンビナトリアルケミストリーが十分な成果を挙げられなかったことも影響して、自然が長い時間をかけて育ててきた多様な構造と活性を有する天然有機化合物に再び注目が集まっている¹。

そのような中、豊富な天然資源の宝庫として注目されているのが海洋環境である。海洋生物は自然界の中でも、地球全体の生物種の 4 / 5 にあたる 50 万種以上が相当すると言われ、興味深い研究対象であると言える⁶。

海洋生物やそれらに共生する微生物は、生物多様性や環境に由来する厳しい生存競争を勝ち抜くため、ユニークな生理活性や化学構造を有する多種多様な二次代謝産物（海洋天然物）を生産し、それらはしばしば有用な創薬指向リード化合物あるいは新たな薬理用反応剤として利用されている。しかしながら、一般に天然物は個体からごく微量しか単離することができず、大量に化合物を安定供給する手法の確立が求められている。この問題の確実な解決策は、天然物を有機合成化学の知識や技術を用いて人工的に合成する手法、すなわち天然物の全合成研究が考えられる。

海洋天然物の合成研究に関する最近の画期的業績は、抗がん剤ハラヴェン（エリブリンメシル酸塩）の開発⁷である（Figure 2）。ハラヴェンは海洋動物クロイソカイメンから 1985 年に平田、上村らによって単離された海洋天然物ハリコンドリン B⁸ をリード化合物とした完全化学合成による類縁体である。天然からの供給による必要量の確保が困難を極める中、ハリコンドリン B の安定的供給を可能にしたのが 1992 年に達成された岸らの全合成である⁹。この全合成法の開発によりハリコンドリン B の活性評価と、誘導体による構造活性相関研究への道が開かれた。その後、誘導体の構造活性研究によりハラヴェンが創出され、60 工程を超える合成プロセスを必要としながらも医薬品として市販された。この偉業はプロセス開発において全体の合成戦略と各工程収率が大変優れていたからこそ達成されたものであると言える。この岸らの全合成、エーザイのプロセス開発研究は海洋天然物をターゲットとした全合成研究が社会に対して極めて大きなインパクトを与えることを物語っている。

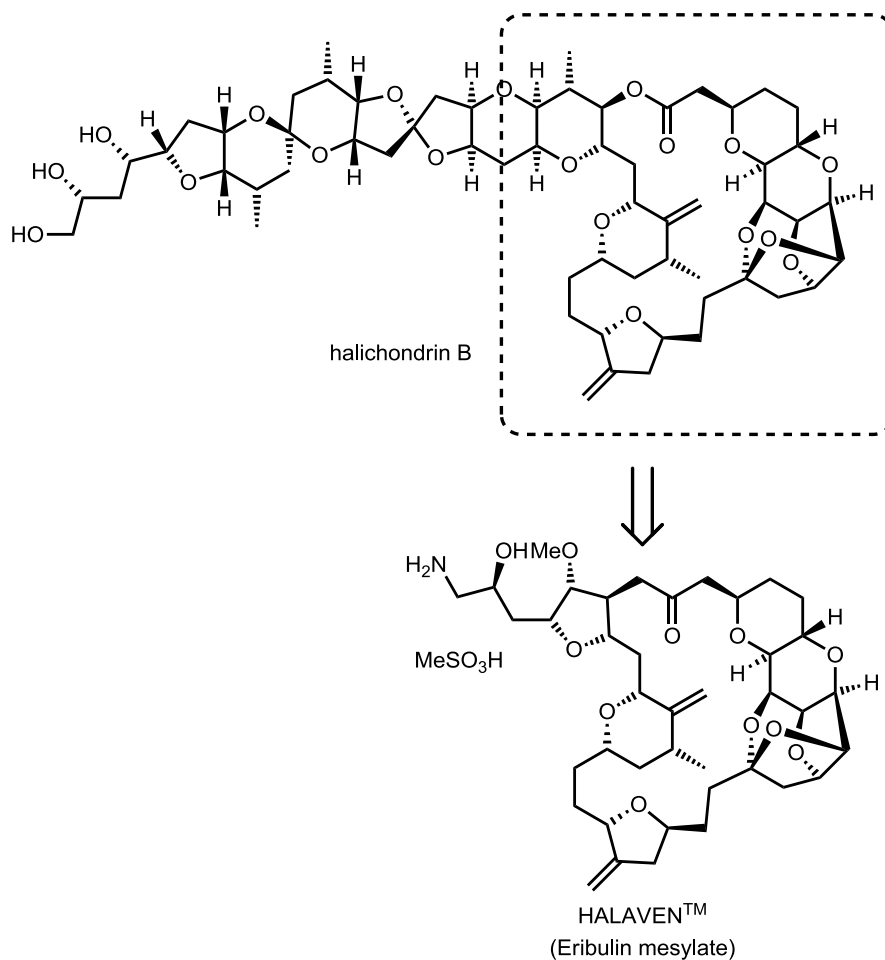
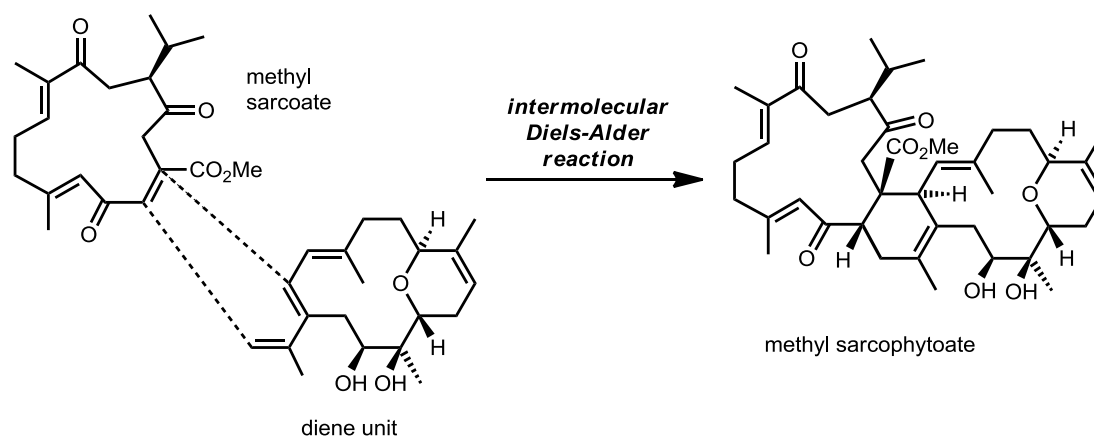


Figure 2 海洋天然物ハリコンドリン B と抗がん剤ハラヴェン

このような魅力的な合成ターゲットである海洋天然物の合成研究を、当研究室（慶應義塾大学工学部・天然物有機化学研究室）は以前より積極的に行っており、最近ではビスセンブラノイド型海洋天然物であるメチルサルコフィトエートの全合成を達成した¹⁰ (Scheme 1)。



Scheme 1 メチルサルコフィトエートの全合成

メチルサルコフィトエートは、14員環の異なるセンブラノイドが分子間 Diels-Alder 反応で生合成されたと考えられているユニークな化学構造を有している。当研究室の市毛らはジエンおよびジエノフィルに相当する 14 員環センブラノイドをそれぞれ合成し、最後に熱による分子間 Diels-Alder 反応により

全合成を達成した。この分子間 Diels-Alder 反応では天然型立体配置の付加体のみが生成し、生合成仮説の証明の一つになった。また、熱条件で Diels-Alder 反応が進行したことから、非酵素的にメチルサルコフィトエートが生合成されているという可能性が示唆された。

このように、ユニークな骨格を有した海洋天然物の全合成を達成することは、合成ターゲットの量的供給という目的だけではなく、生命現象のメカニズムを解明する足掛かりとなることも期待でき、チャレンジなテーマでありかつ大変価値の高いものであると言える。

第二節 ハイブリッド種とケミカルシグナル

一方、新しい医薬品素材、機能性素材やそのシーズ探しにおいて先端的な役割を持つ天然物化学の分野において、常に重要なトピックであるのが「新たな天然資源の探索」である。そこで、近年注目されているのがハイブリッド種（雑種）である。ハイブリッド種は比較的近縁の異なる種間での交配によって生まれ、異なる種の遺伝子を合わせ持つ2種間の合いの子のことである¹¹。18世紀、スウェーデンの植物学者である Linnaeus は異なる種の交配によって既存の種とは違うハイブリッド種が誕生するという説を唱えた。この Linnaeus の仮説は、19世紀に入り、Mendel がエンドウマメを用いた交配実験を行うことによって科学的に証明された。近年になってもハイブリッド種の研究は盛んに行われ、異種同士の交配が環境への適応^{12a}や生物の進化^{12b}に大きく関係があることが報告されている。また、ハイブリッド種の大きな特徴として、雑種強勢（ヘテロシス）が挙げられる¹¹。これは両親をしのぎ、大きさ・耐性・多産性などの点ではるかに優れた形質が雑種に現れることである。この現象はトウモロコシなどの作物やニワトリなどの家畜で実用化されている。この雑種強勢を利用した農作物はハイブリッド品種もしくは F1 作物と呼ばれ、例えば市販されているほとんどの米がその一種であるハイブリッドライスである。

また、このように既存の種より優れた機能を持つハイブリッド種は、新たな代謝物質を産出することが知られており¹³、これは魅力的な新規天然資源であるといえる。近年では、新たなハイブリッド種の研究が盛んに行われるようになり、これまで多くの報告があった陸上の生態系だけでなく、海洋環境における生態系においても行われるようになった¹⁴。この海洋環境におけるハイブリッド種形成を研究する上で、注目すべきなのが珊瑚の生態系である。

珊瑚礁の海における一大スペクタクルは珊瑚の一斉産卵である。例えば、南半球のグレートバリアリーフでは10月から11月のうちのある一週間に、100種類を超える珊瑚の卵と精子が一斉に放出されることが知られている¹⁵。この大規模な一斉放卵が、異種間の珊瑚によるハイブリッド種が生まれる機会となるのではないかと考えられている。この珊瑚の生殖行動の鍵になると考えられているのが、化学物質を媒体とする「ケミカルシグナル」である。1989年、Collらはグレートバリアリーフの軟体珊瑚の一種である *Simularia gibbertosum* のコロニーの成分探索を行ったところ、産卵前の最後の一週間にのみセンブラノイド型ジテルペノイドであるプカライドとエポキシプカライドが含まれていることが明らかになった¹⁶ (Figure 3)。また、他の数種の *Simularia* 類についても調べた結果、全てに両センブラノイドが含まれていた。これらの化合物は、珊瑚の非石灰質部位にあたるポリプに作用することが分かり、卵の放出に重要な働きをしている平滑筋の収縮を引き起こすことが認められた。この現象はヒト女性の月経周期に先立ち、一連の性ホルモン（プロゲステロン）などのレベルが上昇するのに類似しており興味深い現象である。また、*Simularia* 類は豊富に様々なテルペノイドが含まれており、外敵に対する化学防御物質としての利用など様々な用途に用いられている¹⁷。これらのことから、珊瑚のハイブリッド種形

成においてもテルペノイドに代表されるような何かしらのケミカルシグナルが関与している可能性があると考えられる。

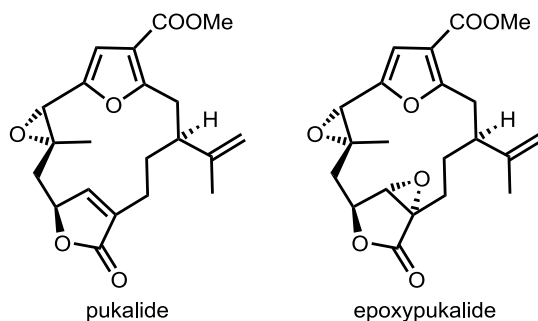


Figure 3 プカライドとエポキシプカライド

第三節 ポリマキセノライド類について

このような背景のもと、2004年 Slattery らによって海洋天然物ポリマキセノライドが *Sinularia maxima* と *Sinularia polydactyla* という二種類の軟体珊瑚のハイブリッド種から単離され、相対立体構造が NMR スペクトルや X 線結晶構造解析により決定された^{3a}(Figure 4)。

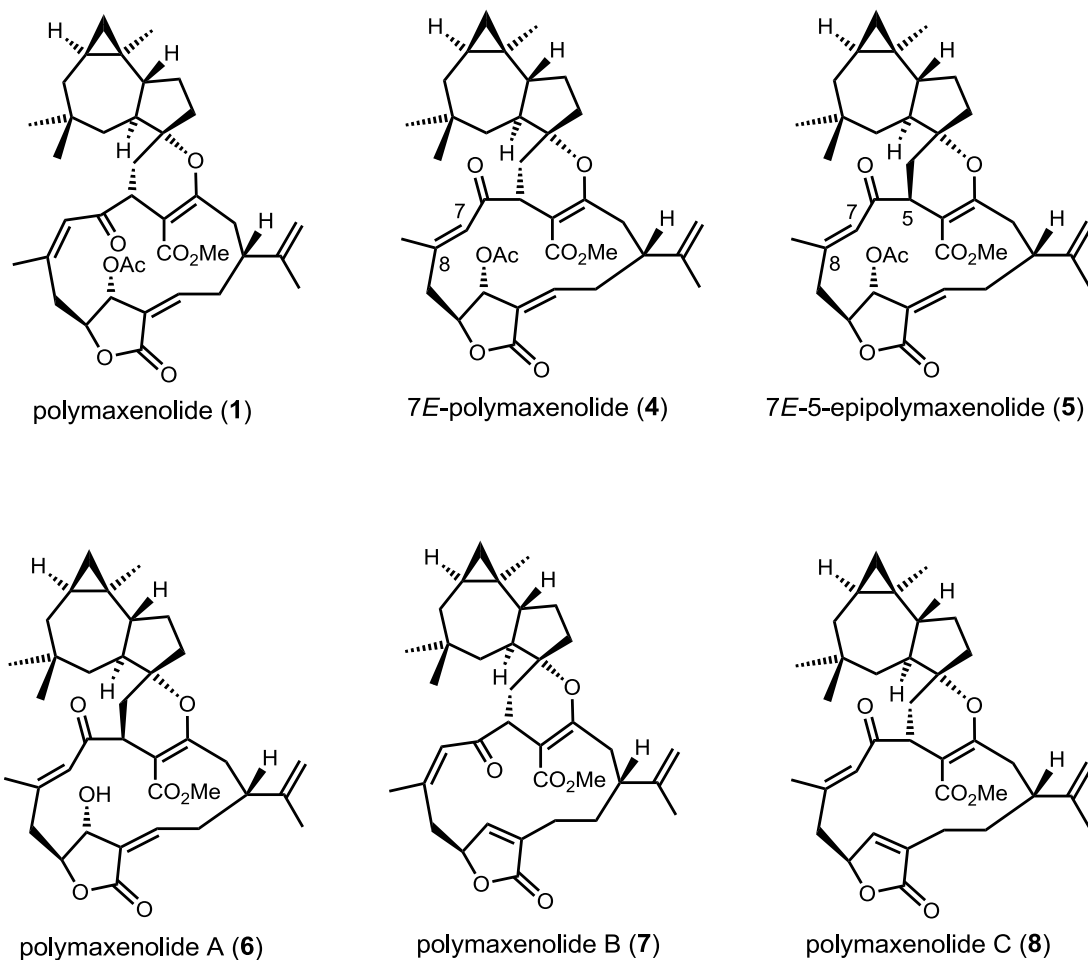


Figure 4 ポリマキセノライド類

さらに2009年にはKamel, Slatteryらによって、**1**の5種類の類縁体、7E-ポリマキセノライド (**4**)、7E-5-エピポリマキセノライド (**5**)、ポリマキセノライドA (**6**)、ポリマキセノライドB (**7**)、ポリマキセノライドC (**8**)が同じく *Sinnularia maxima* と *Sinnularia polydactyla* のハイブリッド種より単離された^{3b}。また、**6**はNMRスペクトル、X線結晶構造解析、CDスペクトルによって、その絶対立体構造が決定された。また、**4-8**に関してはNMRスペクトル、CDスペクトルによって**6**と同様の絶対立体配置であると推定された。**1**の絶対立体配置について記載は無いものの**4-8**と同様であると考えられる。

これらポリマキセノライド類の興味深い構造的特徴として、アフリカンと呼ばれるセスキテルペノイドと、センブラノイド型ジテルペノイドがジヒドロピラン環を介して連結しているハイブリッド型天然物であることが挙げられる (Figure 5)。ハイブリッド型天然物は、異なる生合成起源の分子骨格が連結した化合物のことであり¹⁸、その特異な骨格から既存の有機化合物とは全く異なる活性を有することが考えられ、新たな作用機序を有するリード化合物となる可能性を秘めていることから近年注目が集まっている¹⁹。これまで、ハイブリッド型天然物は多く単離報告があるが、その多くは陸上の植物から単離されたものであり²⁰、ポリマキセノライド類は海洋天然物として初のハイブリッド型のテルペノイドである。

また、ポリマキセノライド類は現在のところ、*Simularia* 類のハイブリッド種以外からは単離されておらず、これはハイブリッド軟体珊瑚からのみハイブリッド型テルペノイドが単離されたことになり、ポリマキセノライド類の生合成を考える上でも、軟体珊瑚のハイブリッド種形成にかかわる生殖機構を解明する上でも大変興味深い知見であると言える。

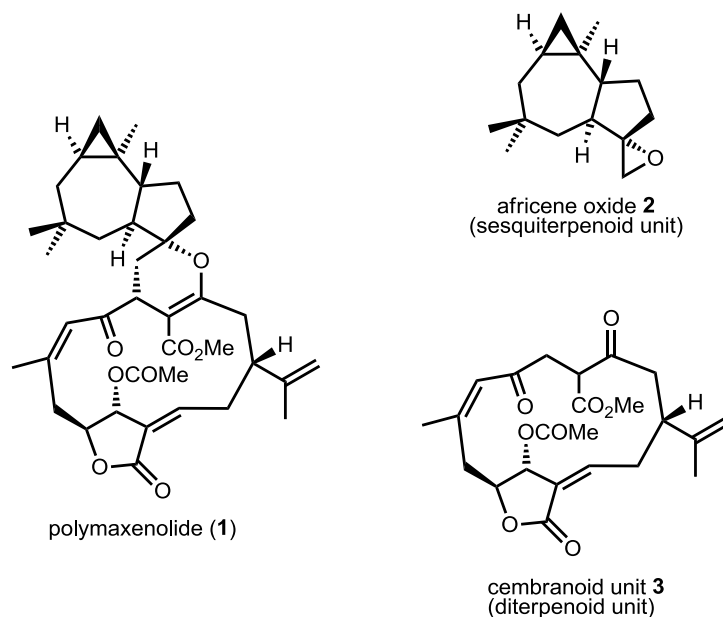
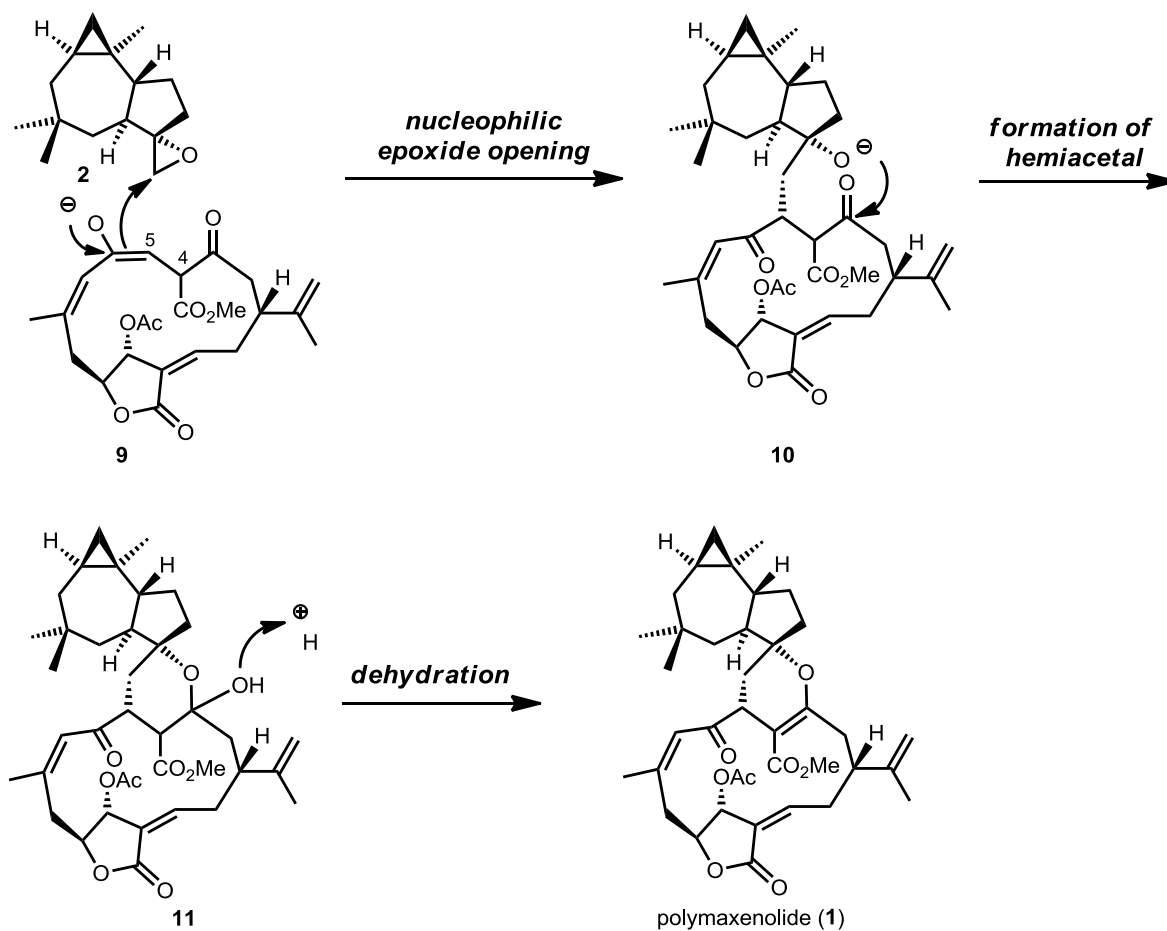


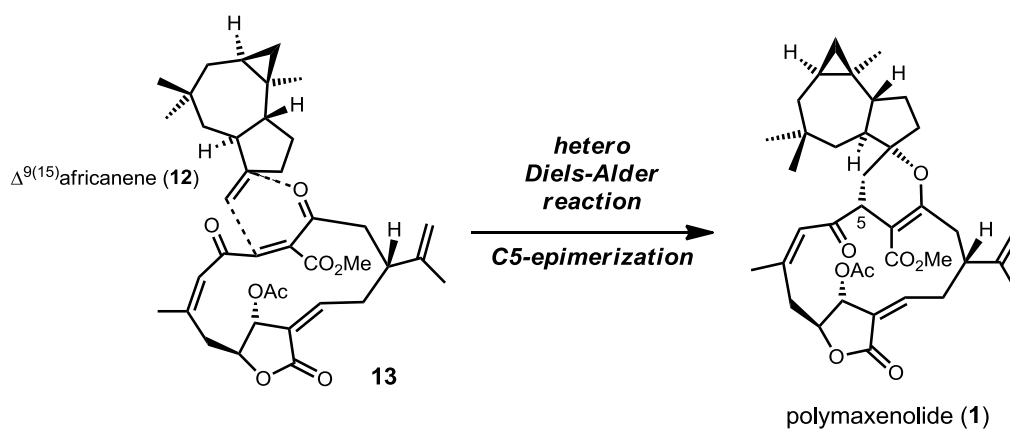
Figure 5 ポリマキセノライドの両テルペノイドユニット

また、Slatteryらは**1**が単離された *Sinnularia* 類からアフリカン類とセンブラノイド類が多く単離されていることを背景²¹に、**1**は2つの異なるテルペノイドが連結することにより生合成されると推定した^{3a}。以下にSlatteryらが提唱した生合成仮説を示す (Scheme 2)。まず、**3**のケトンより生じたエノラート**9**が**2**のエポキシドへ求核攻撃することにより中間体**10**が生成する。続いて生じたアルコキシドが**10**のもう一方のケトンへと求核攻撃することによって6員環ヘミアセタール**11**を生じる。このヘミアセタールが脱水することによって**1**が合成される。



この生合成仮説は、前駆体であるアフリセンオキシド (2) が天然物であると報告されていたこと²²から説得力のある仮説であった。

また、2011年にはLi、Pattendenによって、天然物 $\Delta^{9(15)}$ アフリカネン (12)²⁴とセンブラノイド部分13によるヘテロ Diels-Alder 反応を鍵反応とした生合成仮説が提唱されている²³ (Scheme 3)。



このヘテロ Diels-Alder 反応による生合成も、前駆体である $\Delta^{9(15)}$ アフリカネン (12) が天然物として

Sinularia 類から単離されていることなどから、説得力のある経路であると言える。

また、このヘテロ Diels–Alder 反応ではケトンの α 位である 5 位の不斉中心がポリマキセノライドとは逆のものが得られるが、ポリマキセノライド類に **5** や **6** が存在することに注目すると、5 位の不斉中心はヘテロ Diels–Alder 反応後に、容易にエピメリ化させることが可能であると推測できる。

しかし、どちらの生合成仮説においても、前駆体であるセンブラノイド部分の **9** や **13** に相当する化合物は単離されていないことから、ポリマキセノライドの生合成を決定するには至っていない。

このように、構造的にも、その生合成経路を考える上でも非常に興味深いポリマキセノライド類ではあるが、これまでに全合成や合成研究の報告はない。従って、著者はその初の全合成を達成するための高効率的な合成経路の確立を目指して、研究に着手した。

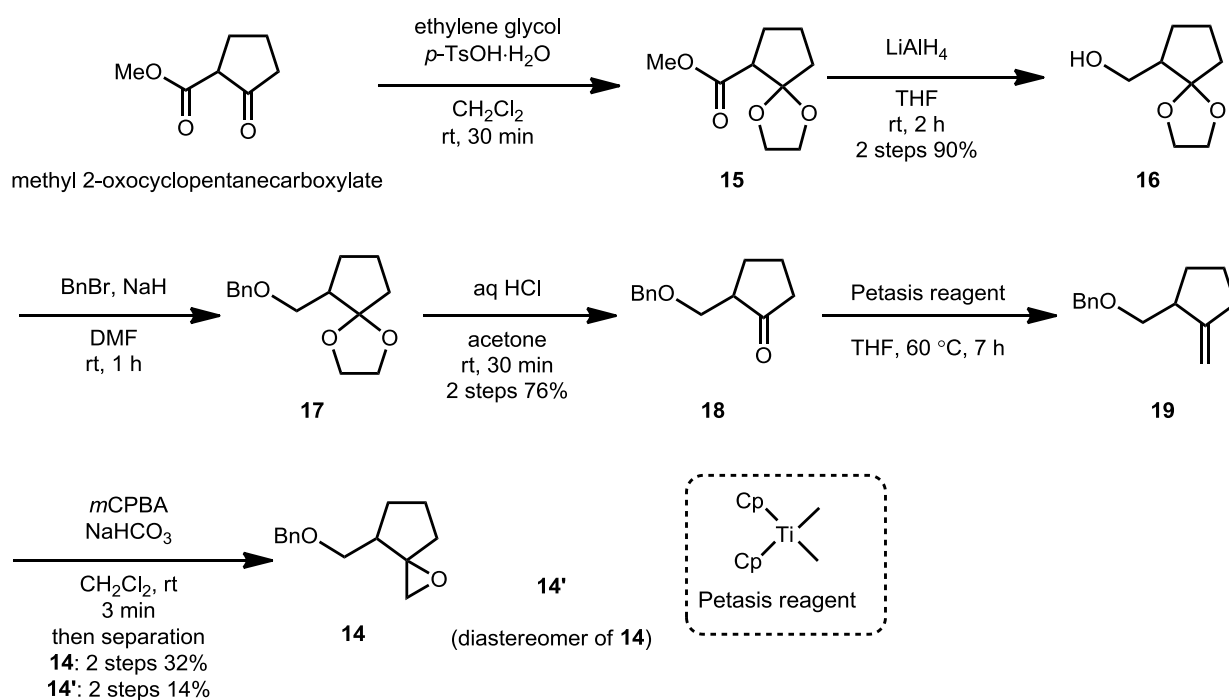
第二章 ポリマキセノライドの上下セグメント連結のための基礎研究

第一節 1,1-ジアルキルエポキシドの開環

ポリマキセノライドを合成するにあたり、著者は Slattery らの生合成仮説に着目した。この生合成仮説には、興味深い特徴が二つ挙げられる。一つは、センブライド部分より生じるエノラートが、1,1-ジアルキルエポキシドを開環させている点である。エポキシドは高い環ひずみによって酸性、塩基性を問わず開環反応が進行することが知られているが、炭素求核剤による開環反応はしばしば困難を伴う²⁵。また、Slattery らのポリマキセノライドの生合成仮説にある 1,1-ジアルキルエポキシドの開環反応は、エポキシドの低い求電子性に加え、一般的に大変進行しにくいといわれているネオペンチル位での求核置換反応であるとみなすことができるため、困難であると予想できる。また、生合成仮説の二つ目に挙げられる特徴として、エポキシドの開環で生じた 3 級アルコキシドがケトンとのヘミアセタール形成を経て、脱水反応が進行しジヒドロピラン環が構築されることである。この変換反応はラクトン化などの競合する副反応が予想されることから、確実に成功させるために条件の検討が必要であると考えられる。

このように、Slattery らの生合成仮説の特徴を踏まえたポリマキセノライドの合成が達成できれば、生合成解明の足掛かりとなるだけでなく、合成化学的な見地からも有用な知見になると考えられる。そこで、著者は Slattery らの生合成仮説を踏まえたポリマキセノライドの上下セグメントの連結を行うことにし、その詳細な知見を得るためにモデル実験を行った。なお、本章のモデル実験は全てラセミ化合物を用いて行った。

まず、1,1-ジアルキルエポキシドの求電子性を確かめるため、既知化合物より容易に誘導可能であると考えたエポキシド **14** をモデル化合物に設定し、その合成を行った (Scheme 4)

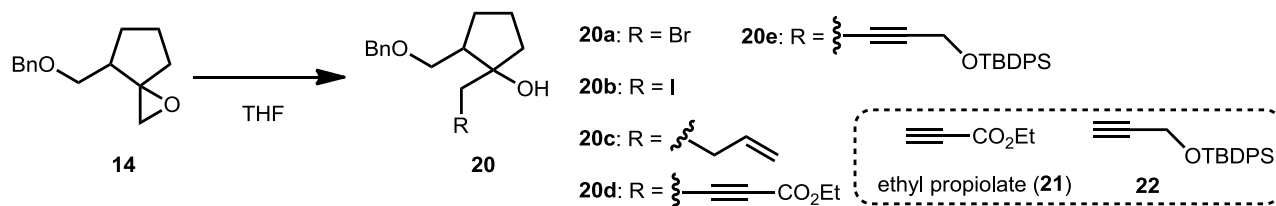


Scheme 4 エポキシド **14** の合成

まず、市販のケトエステルより既知の 2 工程によってエステル **15** を経てアルコール **16**²⁶ を得た。続いて、生じた 1 級水酸基をベンジル基にて保護し **17** を得た後に、ケタールを除去しケトン **18** とした。得られたケトンに対する Petasis オレフィン化²⁷ によってアルケン **19** を合成した。続いて、これに対してエポキシ化を行い、その後のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離してモデル化合物に相当するエポキシド **14**、およびそのジアステレオマーである **14'** を得た。なお、**14**、**14'** の相対立体配置は決定していない。

次に、主生成物である **14** を用いて、1,1-ジアルキルエポキシドの開環を検討した (Table 1)。

Table 1 1,1-ジアルキルエポキシドの開環



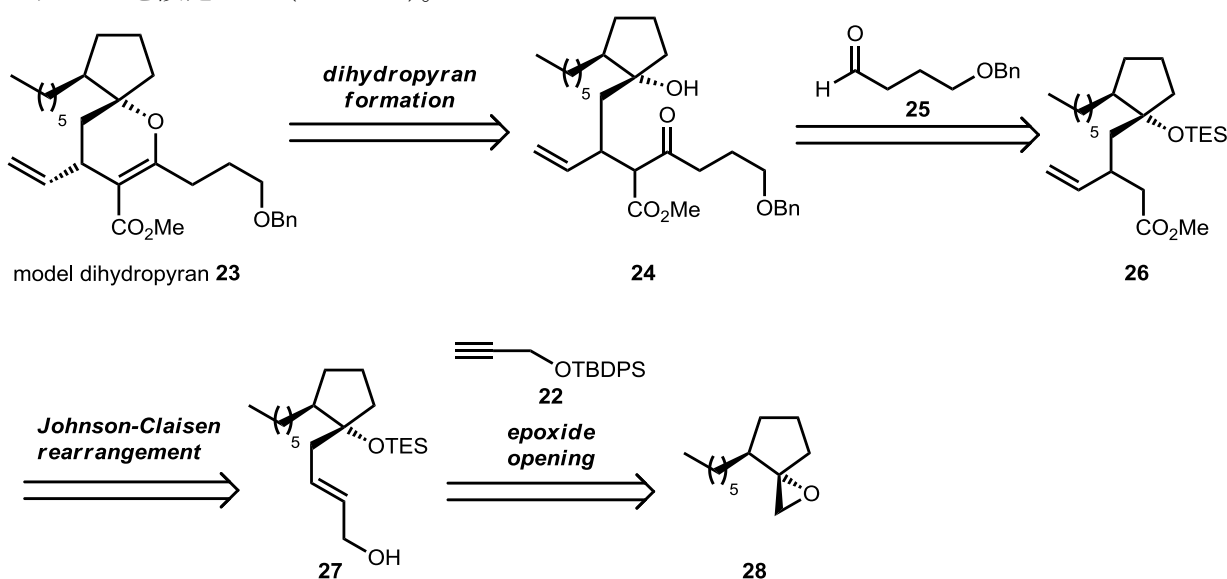
entry	reagents (equiv)	temp	time/h	comments
1	acetophenone (1.0), LDA (1.0), BF ₃ ·Et ₂ O (1.0)	0 °C	8	No reaction
2	MeMgBr (2.0)	0 °C	12	20a (60%)
3	MeMgBr (2.0), CuI (1.0)	0 °C	12	20b (22%)
4	MeMgBr (2.0), CuCN (1.0)	0 °C	12	No reaction
5	AllylMgBr (4.0)	0 °C	6	20c (39%), 20a (20%)
6	AllylMgBr (4.0)	0 °C to 60 °C	2	20c (78%), 20a (8%)
7	1,3-dithiane (1.0), <i>n</i> -BuLi (1.0), Bu ₂ Mg (0.3)	rt	12	No reaction
8	21 (5.0), <i>n</i> -BuLi (4.0), BF ₃ ·Et ₂ O (1.0)	-78 °C to rt	1.0	20d (40%)
9	22 (5.0), <i>n</i> -BuLi (4.0), BF ₃ ·Et ₂ O (1.0)	-78 °C to rt	1.5	20e (88%)

まず、ケトンエノラートを用いて開環を試みたが全く反応は進行しなかった (entry 1)。続いて、メチルマグネシウムブロミドを試みたところ、メチル基での開環体ではなくブロモヒドリン **20a** が得られた (entry 2)。このようにエポキシドに対する Grignard 試薬による開環反応において、ハロヒドリンが得られてしまう副反応はこれまでに多く報告されており²⁸、それらは銅試薬の添加によって抑えられることが知られている。よって、同様の条件をヨウ化銅の存在下で試みたところ、ヨードヒドリン **20b** が得られた (entry 3)。これらは Grignard 試薬の Schlenk 平衡によってマグネシウムハライドが系内に生じ、それによって開環が進行し得られたものと考え、銅試薬をシアン化銅に変更したところ全く反応は進行しなかった (entry 4)。また、三フッ化ホウ素の添加も効果はなく、メチル基での開環体は全く得られなかった。そこで、アリルマグネシウムブロミドを試みたところ、ブロモヒドリン **20a** も得られたものの、アリル基での開環体 **20c** を得ることができた (entry 5)。続いて、entry 5 の条件を高温下で行ったところ、飛躍的にアリル開環体 **20c** の収率は向上した (entry 6)。続いて本基質の応用を考慮し、他の求核剤も試みることにした。まず、当研究室で開発され、求電子性の乏しいエポキシドの開環反応に成功しているジチオアニオンと混合有機金属反応剤による開環反応²⁹を試みたが、求核剤が嵩高くなったためか全く反応は進行しなかった (entry 7)。次にアセチリドを試したところ³⁰、開環反応が進行し、プ

ロピオール酸エチル (21) 由来のアセチリドの際には中程度ながら開環体 20d が得られ (entry 8)、既知のアルキン 22³⁰ 由来のアセチリドを用いた際には高収率で開環体 20e を得ることができた (entry 9)。アセチリドは高い求核性を持つが塩基性はそれほど高くなく求核置換反応に適していること、そして、Grignard 試薬のようにハロゲンを持たないため、ハロヒドリンを得る副反応が進行しないことが高い開環収率の理由として考えられる^{30a}。

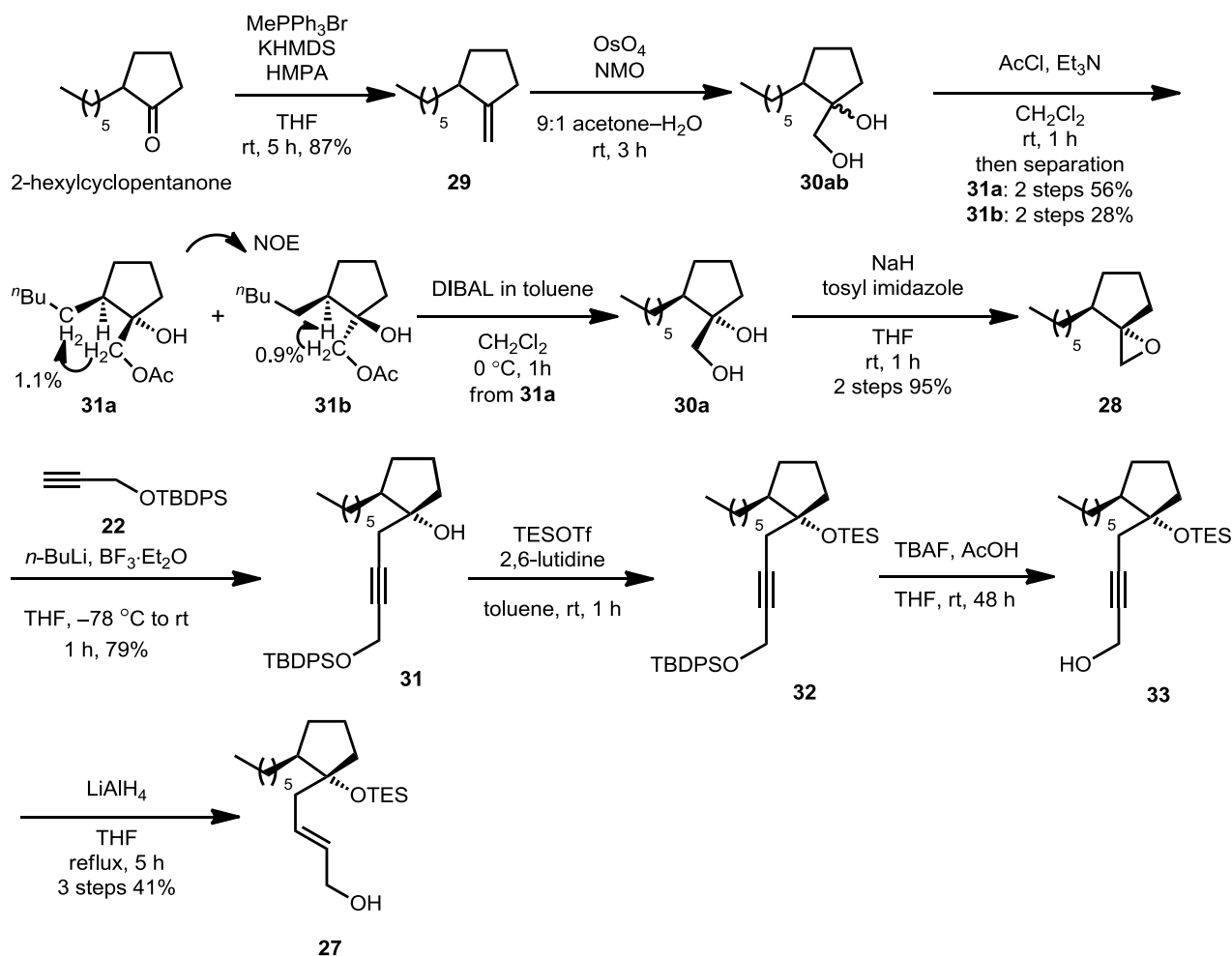
第二節 モデルジヒドロピランの合成

続いて、Slattery らの生合成仮説のもうひとつの特徴である、脱水を伴ったジヒドロピラン環の構築法について、新たなモデル実験を行うことにした。そこで、前節で 1,1-ジアルキルエポキシドより収率よく誘導可能であるとわかったアルキンを有する基質を合成中間体として用いることにし、モデルジヒドロピラン 23 を設定した (Scheme 5)。



モデルジヒドロピラン 23 はアルコール 24 より Slattery らの生合成仮説に従い、脱水環化することで得られると考えた。アルコール 24 は既知のアルデヒド 25³¹ とエステル 26 とのアルドール反応にて導けると考え、エステル 26 はアリルアルコール 27 より Johnson-Claisen 転位によって誘導できると考えた。アリルアルコール 27 は前節における 1,1-ジアルキルエポキシド開環の検討結果を踏まえ、エポキシド 28 に対してプロパルギルアルコール誘導体 22 より生じるアセチリドで開環し、導くことにした。なお、前節まではベンジルオキシエチル基を有していたモデル化合物の 5 員環の置換基を、本基質であり酸素官能基を持たないアフリカン骨格に近づけるためヘキシル基を有するものへと変更した。

モデル基質の合成を示す (Scheme 6)。

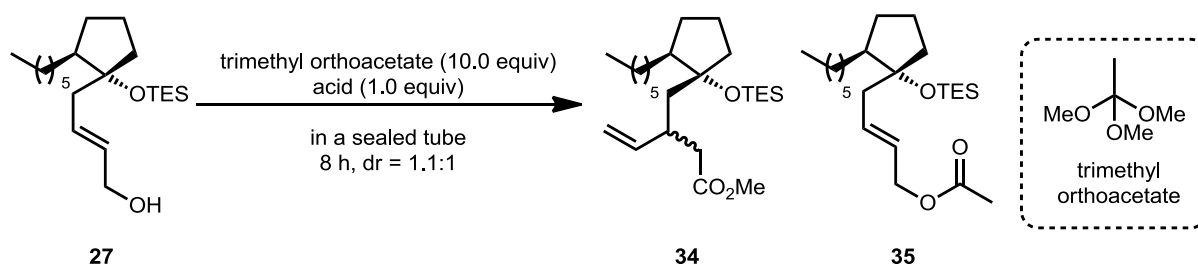


Scheme 6 アリルアルコール **27** の合成

まず、市販のケトンより Wittig 反応を行い既知のアルケン **29**³²を得た。続いて、ジヒドロキシ化を行い、ジオール **30ab** をジアステレオマー混合物として合成し、この粗生成物に対してアセチル化を行い、その後のシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離してアセテート **31a** とそのジアステレオマーである **31b** を得た。これら **31a**、**31b** の相対立体化学は NOE 実験によって決定することができた。続いて、**31a** のアセチル基を脱保護してジオール **30a** とした後にエポキシ化³³を行い、エポキシド **28** を得ることに成功した。続いて **22** より生じたアセチリドを用いてエポキシドの開環を行い、アルコール **33** を得た。続いて、生じた 3 級アルコールを TES 基で保護し **32** を得た後に、当研究室で開発した選択的な脱シリル化の条件³⁴にて TBDPS 基を脱保護しプロパルギルアルコール **33** とし、最後にヒドリド還元にてアリルアルコール **27** へと導いた。

次に Johnson–Claisen 転位の検討を行った (Table 2)。

Table 2 Johnson–Claisen 転位

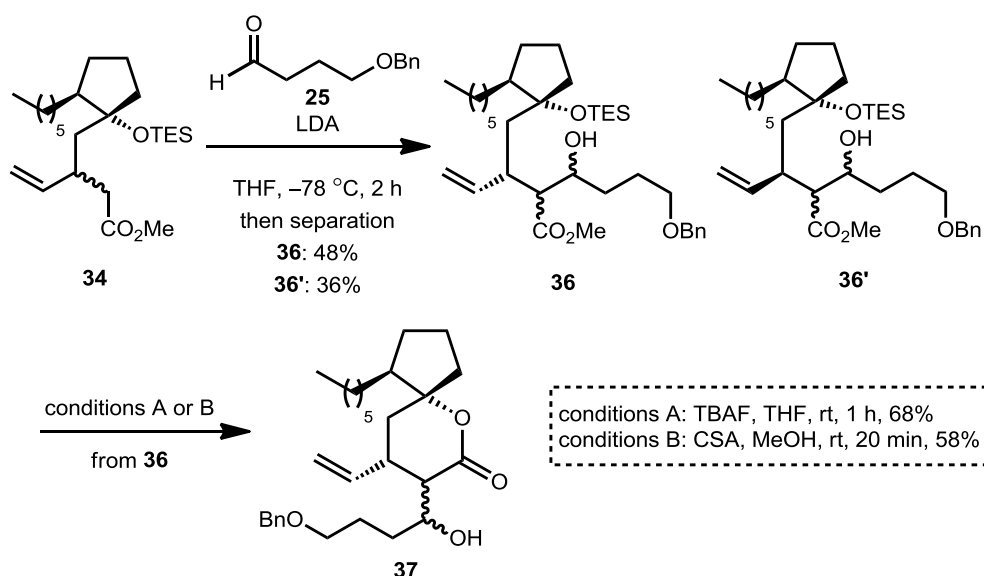


entry	acid	solvent	temp (°C)	Comments
1	propionic acid	xylene	110	multi spots
2	2-nitrophenol	xylene	110	34 (trace), 35 (20%)
3	phenol	xylene	110	34 (21%), 35 (40%)
4	phenol	xylene	140	34 (62%)、構造不明物
5	phenol	—	140	34 (33%)
6	phenol	<i>t</i> -BuPh	140	34 (68%)

まず、プロピオン酸を用いたところ、酸性が強すぎたためか多点化した (entry 1)。そこで千田らの報告³⁵に従いニトロフェノールをプロトン酸として用いたところ、望むエステル **34** が痕跡量得られたが原料がアセチル化された **35** が中程度得られた (entry 2)。続いて酸試薬をより弱酸であるフェノールへと変更したところ、**34** は中程度の収率で得ることができたが **35** が主生成物として得られた (entry 3)。**35** は試薬であるオルト酢酸トリメチルとアリルアルコール **27** とのエステル交換が進行するものの転位が進行していないと考えられる。よって 140°C へ昇温しシグマトロピー転位を促進させようと試みたところ、構造不明物混じりながらも **34** を中程度得ることができた (entry 4)。この構造不明物は溶媒であるキシレンのベンジル位が高温下、酸化して得られたのではないかと考え、次に溶媒を用いず反応を行ったが、**34** の収率が低下した (entry 5)。そこで、千田らの報告³⁶を参考に、ベンジル位を持たない *t*-ブチルベンゼンを溶媒として用いたところ、**34** のみを中程度ながら得ることができた (entry 6)。

また、得られたエステルは分離困難なジアステレオマー混じりであったが、後の工程で分離することにし、そのまま先へと進めることにした (Scheme 7)。

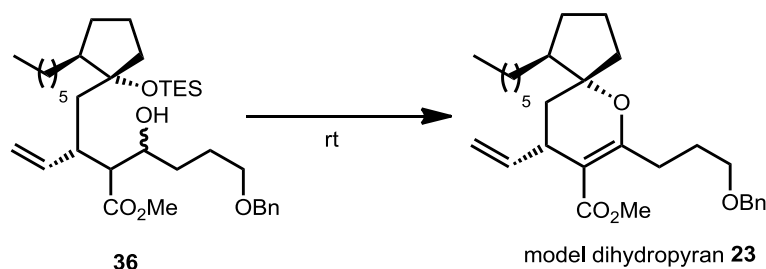
転位体 **34** および既知のアルデヒド **25**³¹ を用いてアルドール反応を行い、その後のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離にてヒドロキシエステル **36** およびそのジアステレオマー **36'** を得た。なお、**36**、**36'** はこの時点での構造決定は困難であったため、後の工程でこれら 2 つのジアステレオマーの構造決定を行った。続いて、主生成物として得られたヒドロキシエステル **36** の TES 基を脱保護したところ、TBAF を用いた際 (conditions A) にも、酸性条件下 (conditions B) であっても生じたアルコールとメチルエステルの間でラクトン化が進行し、望まないラクトン **37** を得る結果となった。



Scheme 7 アルドール反応およびラクトン **37** の生成

そこで、先にヒドロキシエステルの水酸基を酸化した後に TES 基を除去しようと考え、2 級アルコールの酸化の検討を行った (Table 3)。

Table 3 2 級アルコールの酸化



entry	reagents (equiv)	solvent (M)	time/h	comments
1	SO ₃ ·Py (3.0), Et ₃ N (5.0), DMSO (15.0)	CH ₂ Cl ₂ (0.4)	12	no reaction
2	TPAP (0.1), NMO (4.0)	CH ₂ Cl ₂ (0.2)	8	no reaction
3	DMP (2.0)	CH ₂ Cl ₂ (0.2)	12	no reaction
4	PDC (2.0)	CH ₂ Cl ₂ (0.2)	12	no reaction
5	PCC (2.0)	CH ₂ Cl ₂ (0.1)	8	23 (42%)
6	PCC (8.0), NaOAc (10.0)	CH ₂ Cl ₂ (0.1)	18	no reaction

まず、Parikh–Doering 酸化 (entry 1)、TPAP 酸化 (entry 2)、Dess–Martin 酸化 (entry 3)、PDC 酸化 (entry 4) を試みたが、反応は全く進行しなかった。次に PCC 酸化を試みたところ、酸化、TES 基の脱保護、環化、脱水の 4 工程がワンポットで進行し、望むモデルジヒドロピラン **23** を得ることができた (entry 5)。次に PCC の酸性を抑える目的で酢酸ナトリウムを添加したところ、反応は全く進行しなかった (entry 6)。これらのことから、このワンポット反応は PCC の有する酸性が反応に関与していると考えられるが、Scheme 7 で得られたようなラクトン **37** やその誘導体が得られていないことから、まず

2級アルコールの酸化が進行し、その後に TES 基の脱保護と脱水を伴った環化が進行していると考えられる。

続いて、得られたモデルジヒドロピラン **23** と、アルコール **36'** より同様の方法で得られたジヒドロピラン **23'**³⁷ に対して NOE 実験を行い、構造を決定した (Figure 6)。また、この NOE 実験の結果および Table 3 で得られたモデルジヒドロピラン **23**、**23'** は単一生成物であったことから、先のアldール反応の後にカラムクロマトグラフィーで分離したジアステレオマーは Johnson–Claisen 転位で生じたビニル基由来のジアステレオマーであると推測した。

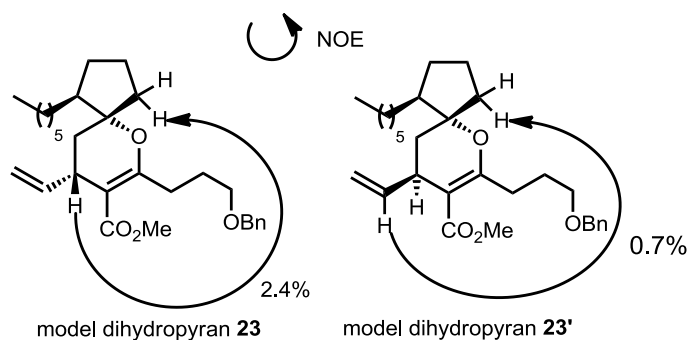


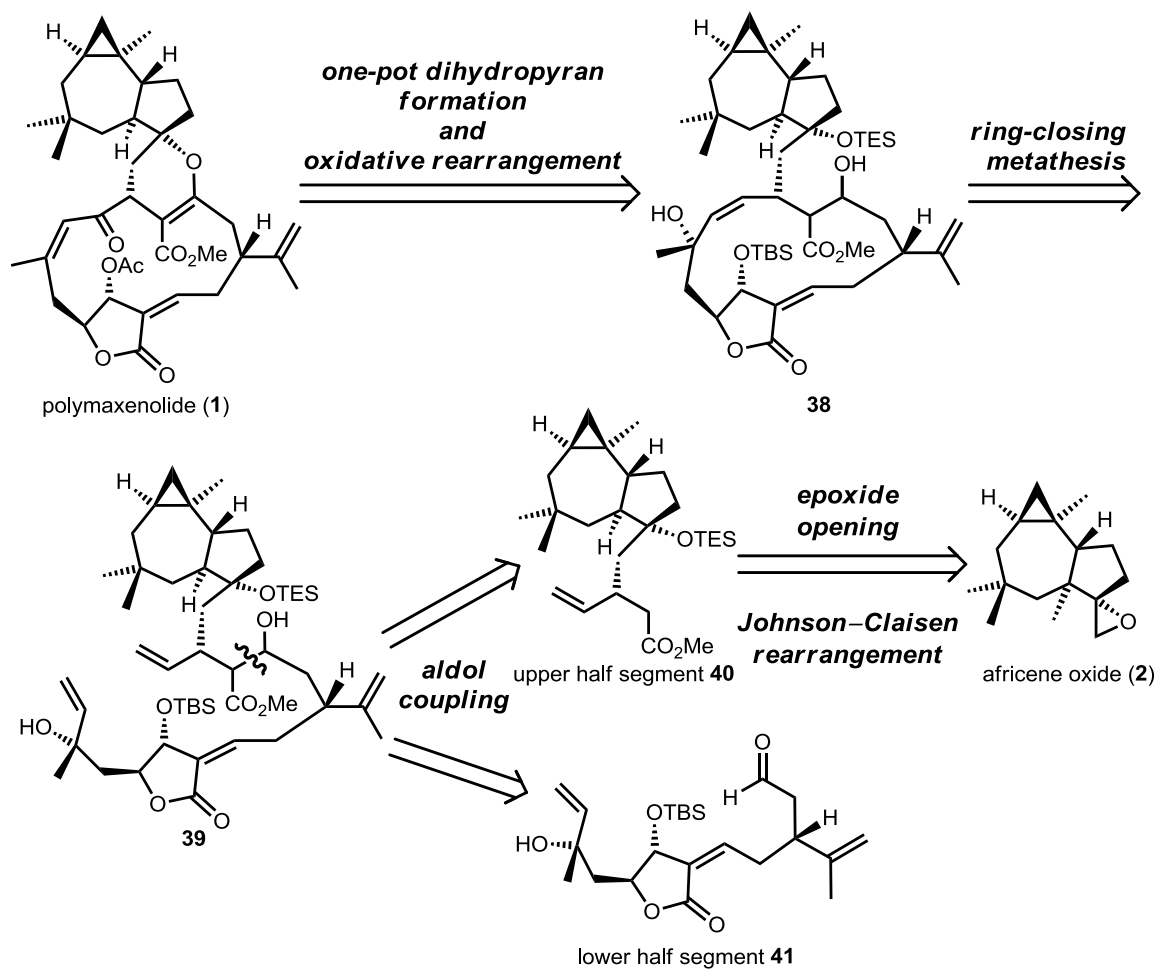
Figure 6 モデルジヒドロピラン **23** と **23'** の構造決定

以上のモデル実験の知見から、ポリマキセノライドのスピロ炭素を含むジヒドロピラン環を効率的に構築する方法を確立することができた。この、PCC を用いたジヒドロピラン環構築法は十分に本基質にも応用可能であると考え、ポリマキセノライドの合成に着手した。

第三節 ポリマキセノライドの合成計画

モデル実験によって得られた知見を活かしたポリマキセノライドの合成計画を示す (Scheme 8)。

まず、ポリマキセノライドの合成の最終段階において、モデル実験の知見を踏まえ、PCC によるジヒドロピラン環構築を行うことを計画した。また、PCC は 3 級アリルアルコールに用いると水酸基の転位を伴いながら酸化が進行するため、ジヒドロピラン環を構築する前駆体を **38** と設定することで、ジヒドロピラン環の構築と α,β -不飽和ケトンの導入を PCC によって一挙に行えると考えた。**38** は閉環メタセシスによる 14 員環の構築によって **39** より導けると考え、**39** はモデルの経路を踏まえ上部セグメントに相当するエステル **40** と、下部セグメントに相当するアルデヒド **41** とのアldール反応によって連結できると考えた。また、上部セグメント **40** はポリマキセノライドのセスキテルペノイドユニットであるアフリセンオキシド (**2**) よりモデル実験と同じく、1,1-ジアルキルエポキシドの開環や Johnson–Claisen 転位を経て合成できると考えた。



Scheme 8 ポリマキセノライドの合成計画

第三章 ポリマキセノライドのセスキテルペノイドユニットの合成と上部セグメントへの誘導

第一節 アフリカン類について

ポリマキセノライドのセスキテルペノイドユニットはアフリカンと呼ばれる天然物に属している。

1974年、Brackmanらは軟体サンゴである *Lemnalia africana* より基本骨格を持つセスキテルペノイドを単離、構造決定し、アフリカノール (42) と命名した^{38a}。この42と類似し、3員環、5員環、7員環を母骨格とするセスキテルペノイドはアフリカン類³⁸と呼ばれ、これまでに38種類の類縁体が天然より得られており、そのうち28種類が命名されている (2、12、42-67) (Figure 7)。

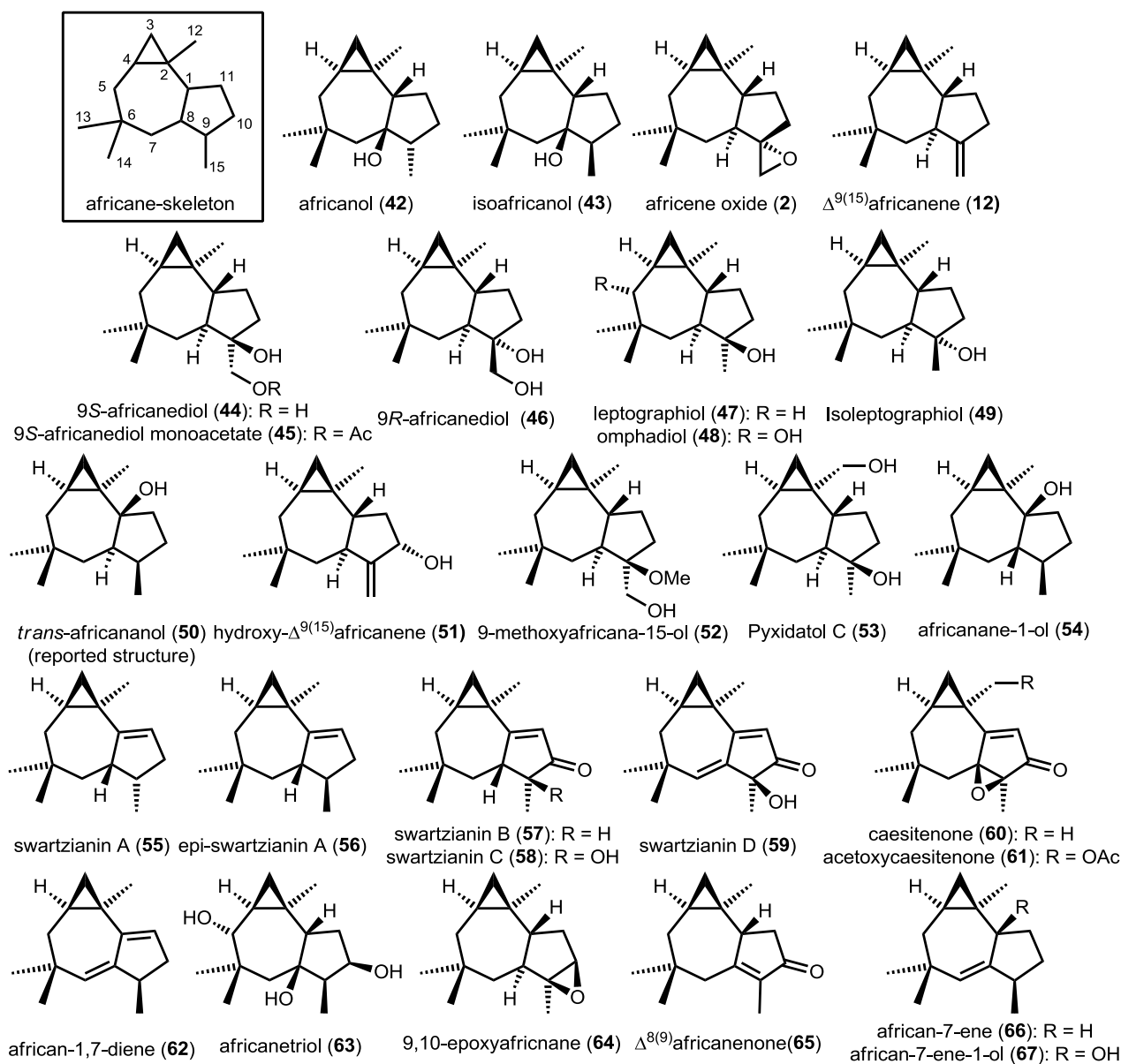
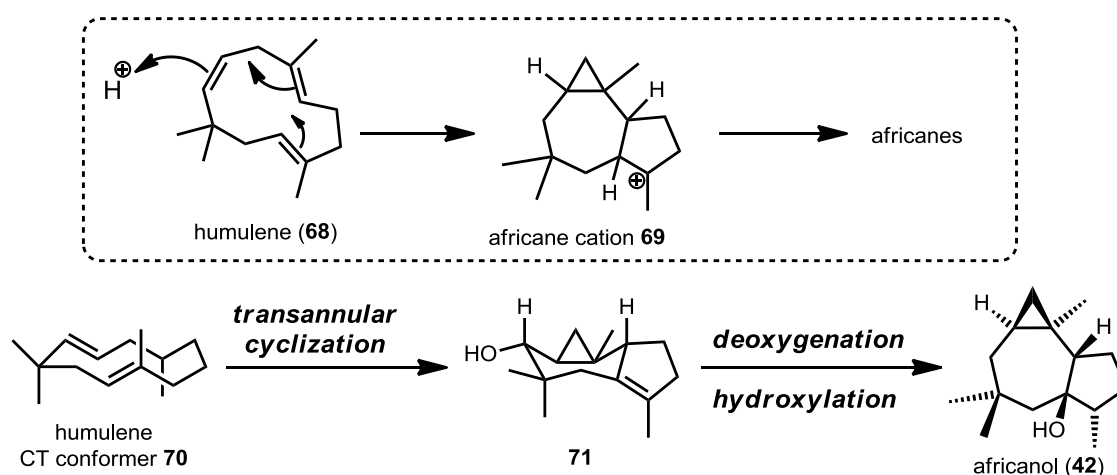


Figure 7 アフリカン類

アフリカン類の多くは海洋環境から得られており、ポリマキセノライドが単離された軟体珊瑚である *Sinularia* 類からも多くの単離報告がある。ポリマキセノライドのセスキテルペノイドユニットであるアフリセンオキシド (2) も、1999年に Venkatenswarlu らによってエポキシアフリカナンという名前で軟体珊瑚である *Sinularia dissecta* より単離された天然物であると報告されている²²。同じく、Li、Pattenden の提唱するポリマキセノライドの生合成前駆体に相当する $\Delta^{9(15)}$ アフリカネン (12) も、1985年の Clardy ら^{24a}、Brackman ら^{24b}の単離・構造決定をはじめとして、多くの単離報告がある。

また、Brackman らは、環状のセスキテルペノイドであるフムレン (68) が酸性条件下で環化することによってアフリカン骨格が形成されるという生合成仮説を、アフリカノール (42) の単離報告と合わせて報告した^{38a,38b} (Scheme 9)。この Brackman らの報告した仮説に基づいたアフリカン類の生合成研究はこれまで精力的に行われており³⁸、特に1980年に白濱らが達成したアフリカノール (42) の生合成模倣合成³⁹によって、より信頼性の高いものとなった (Scheme 9)。

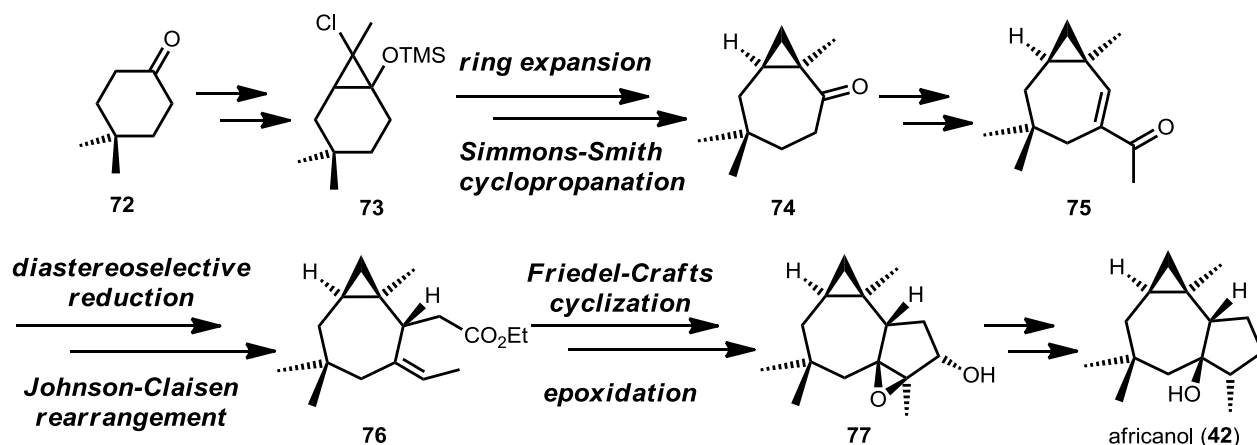


Scheme 9 アフリカン類の生合成と白濱らのアフリカノールの生合成模倣合成

白濱らは、フムレンの安定コンフォーマーである CT タイプ 70 の誘導化によって効率よく渡環環化が進行した 71 を得た。この 71 に対する脱酸素化、水和反応によってアフリカノール (42) の生合成模倣合成を達成した。

また、アフリカノール (42) やその C9 位異性体であるイソアフリカノール (43) は、これまで精力的に合成研究が展開されているため、順を追って紹介する。

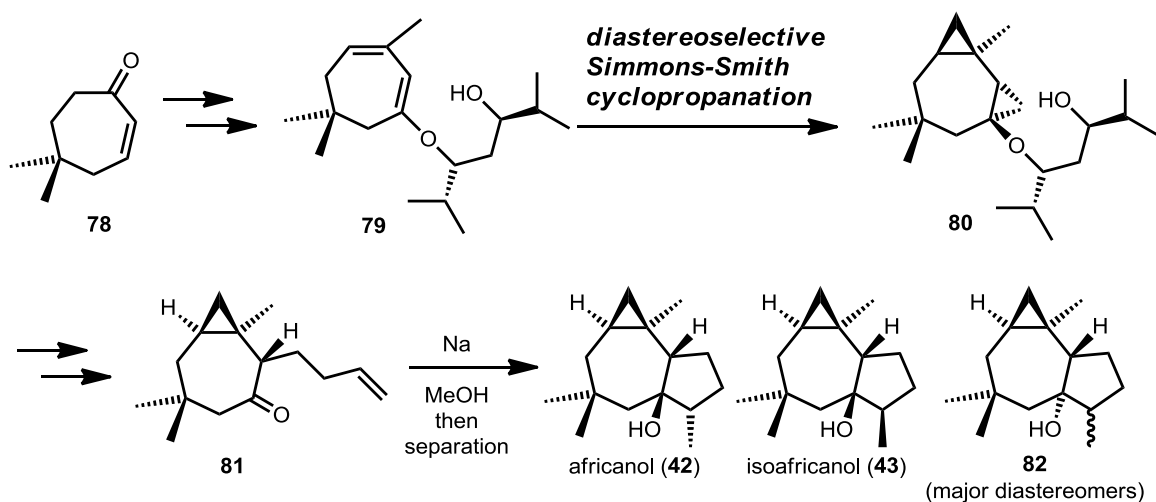
1986年、Paquette、Ham は環拡大反応、Johnson–Claisen 転位、Friedel–Crafts 反応を鍵反応とした、アフリカノール (42) の合成を報告した⁴⁰ (Scheme 10)。



Scheme 10 Paquette、Ham のアフリカノールのラセミ合成

既知のジメチルシクロヘキサノン **72** より誘導したシリルエーテル **73** に対して塩素の脱離を伴った環拡大反応、生じたオレフィンへの Simmons–Smith シクロプロパン化によって **74** とした。**74** を数工程でエノン **75** とした後に、これに対する基質制御によるジアステレオ選択的還元反応、Johnson–Claisen 転位によってエステル **76** へと導いた。続いて、分子内 Friedel–Crafts アシル化によって 5 員環を構築しエポキシ化によってオキシラン **77** とした。この **77** に数工程の誘導を行いアフリカノール (**42**) の合成を達成した。

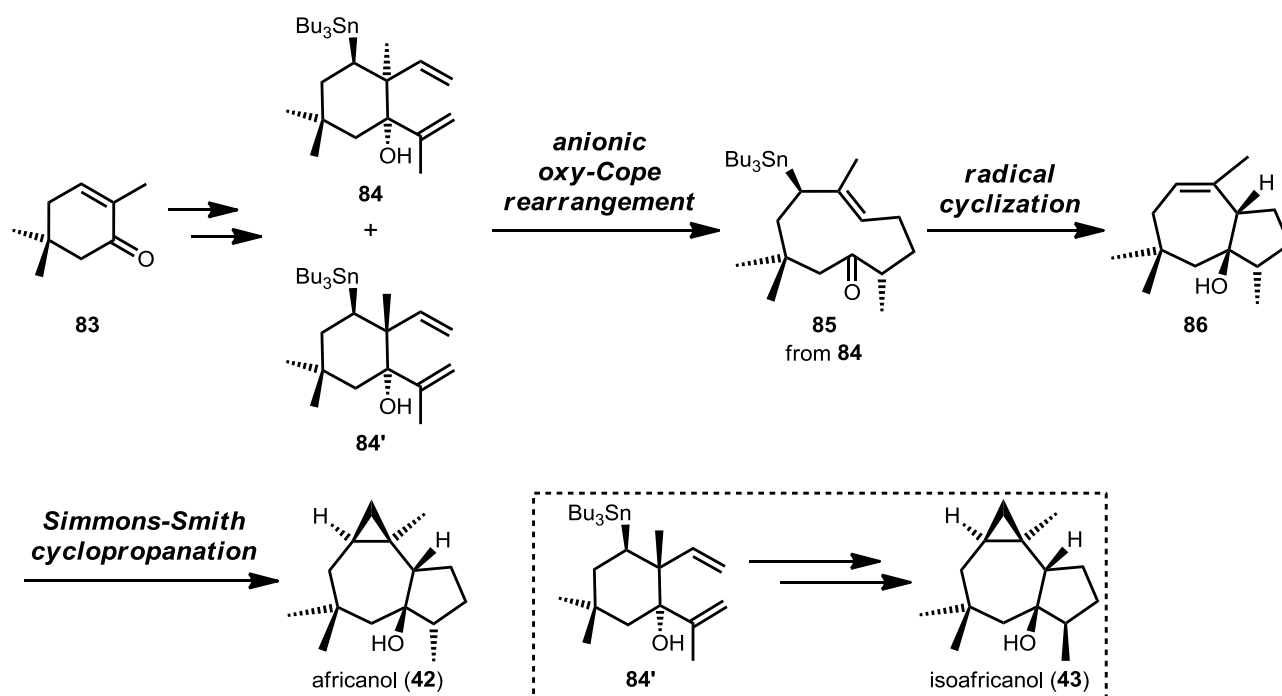
1990 年、田井らは独自に開発した光学活性な 2,6-ジメチルヘプタンジオールをキラルテンプレートとして用いるジアステレオ選択的 Simmons–Smith シクロプロパン化を鍵反応として、アフリカノール (**42**)、イソアフリカノール (**43**) の初の不斉合成を報告した⁴¹ (Scheme 11)。



Scheme 11 田井らによるアフリカノール、イソアフリカノールの不斉合成

まず、既知のエノン **78** より調製したキラルなエノールエーテル **79** に対して Simmons–Smith シクロプロパン化を行い、ジアステレオ選択的に **80** とした。その後、数工程の変換を経て **81** へと導き、ラジカル環化によって 5 員環の構築を試みたところ、トランス縮環型化合物であるアフリカノール (**42**) のジアステレオマー **82** を主生成物として得る結果となったが、アフリカノール (**42**) とイソアフリカノール (**43**) を合成することに成功した。

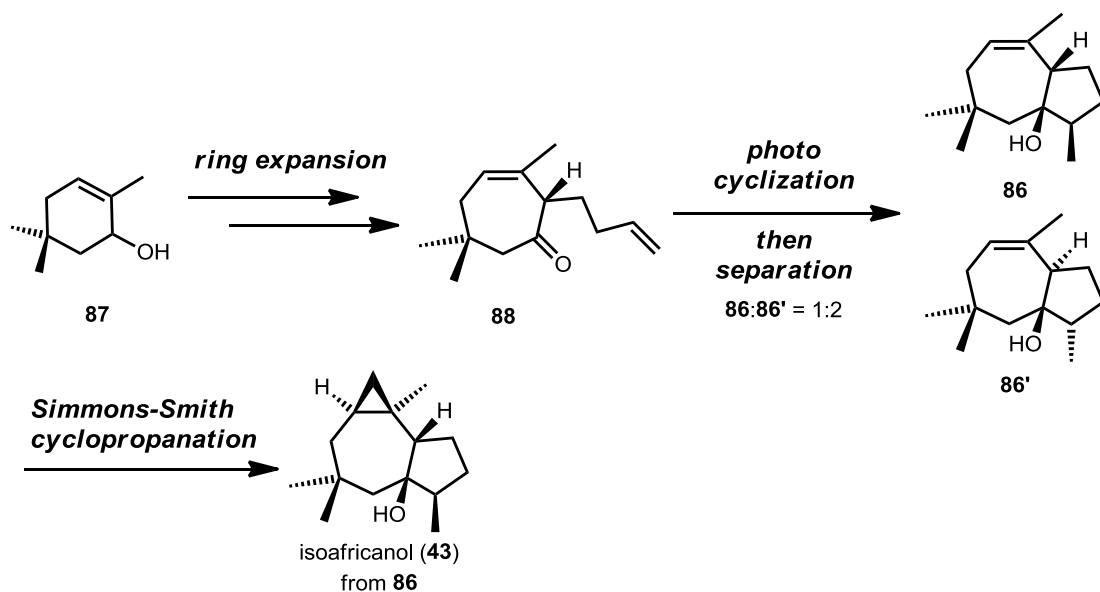
1993年、White らによって Cope 転位とラジカル渡環環化を鍵反応とするアフリカノール (42)、イソアフリカノール (43) のラセミ合成が報告された⁴² (Scheme 12)。



Scheme 12 White らによるアフリカノール、イソアフリカノールのラセミ合成

市販のエノン **83** より数工程でアリルアルコール **84**、および **84'**を合成した。これらを分離した後に、KH を塩基として用いる Cope 転位を行い、大環状ケトン **85** を合成した。これに対してトリブチルスズ基の脱離を伴うラジカル環化によってアズレン骨格を有する **86** とした。最後に Simmons-Smith シクロプロパン化を行うことでアフリカノール (**42**) のラセミ合成を達成した。また、**84'**より同様の手法にてイソアフリカノール (**43**) の合成も行った。

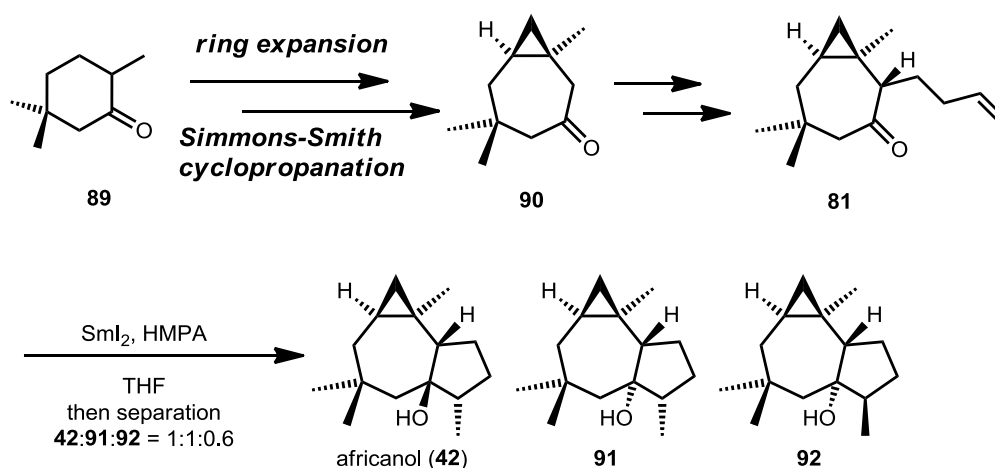
1998年、Cossy らは光条件によるラジカル環化を鍵反応としてイソアフリカノール (**43**) の短工程ラセミ合成を達成した⁴³ (Scheme 13)。



Scheme 13 Cossy らによるイソアフリカノールの短工程ラセミ合成

アリルアルコール **87** に対して環拡大反応を含む数工程でケトン **88** へと導いた。続いて、光環化を行ったところ、主生成物で得られたのは望まないジアステレオマーである **86'** であったものの、望む環化体 **86** を得ることに成功した。次に、この **86** に対して Simmons-Smith シクロプロパン化を行うことでイソアフリカノール (**43**) の合成を達成した。

2000年、Marques らによって、ケチルラジカルを用いた環化反応を鍵反応としたアフリカノール (**42**) のラセミ合成が報告された⁴⁴ (Scheme 14)。

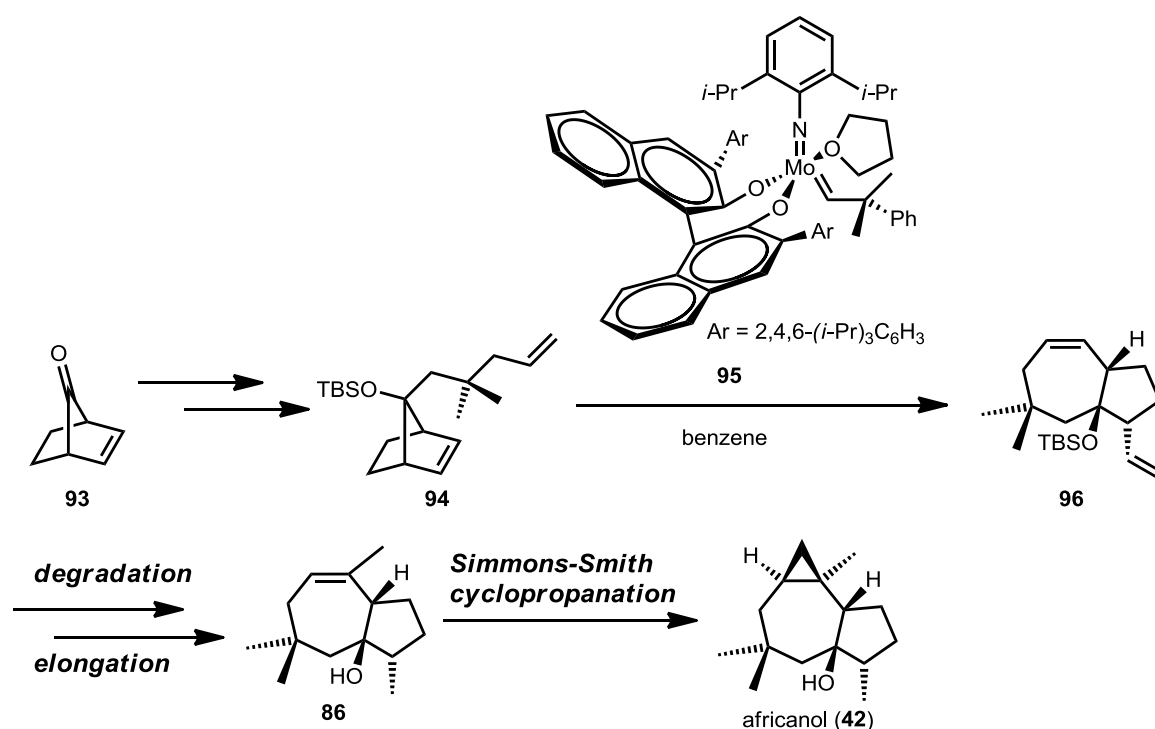


Scheme 14 Marques らによるアフリカノールのラセミ合成

ケトン **89** に対して、環拡大反応、Simmons-Smith シクロプロパン化を含む数工程でケトン **90** へと変換した後、増炭反応によって田井らの合成中間体である **81**⁴¹ へと導いた。最後にヨウ化サマリウムを用いるケチルラジカル環化を試したところ、トランス縮環したジアステレオマー **91**、**92** も生成したものの、望むシス縮環が進行したアフリカノール (**42**) のラセミ合成を達成した。なお、この条件ではイソアフリカノール (**43**) の生成は確認できなかった。

2004年、Hoveyda らは自らが開発したモリブデン触媒による不斉オレフィンメタセシス反応を用いた

アフリカノール (42) の不斉合成を報告した⁴⁵ (Scheme 15)。

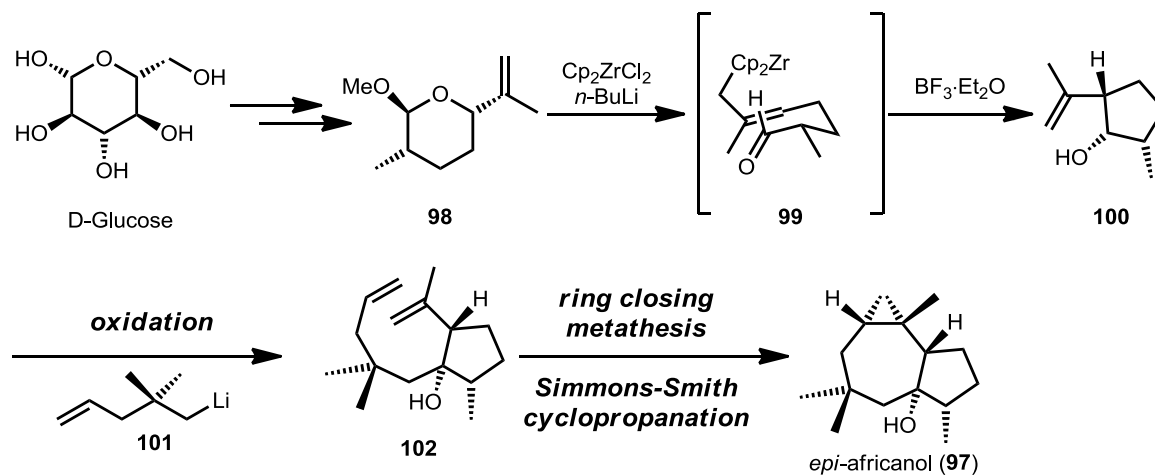


Scheme 15 Hoveyda らによるアフリカノールの不斉合成

ケトン **93** より導かれるシリルエーテル **94** に対して、モリブデン触媒 **95** を用いた不斉開環－閉環メタセシスを行うことでビシクロ環を有する **96** とした。これに対し段階的な減炭反応、増炭反応を行うことで White らの中間体である **86**⁴² へと導いた。これに Simmons–Smith シクロプロパン化を行うことでアフリカノール (**42**) の不斉合成を達成した。

続いて、他のアフリカン類の合成報告について紹介する。

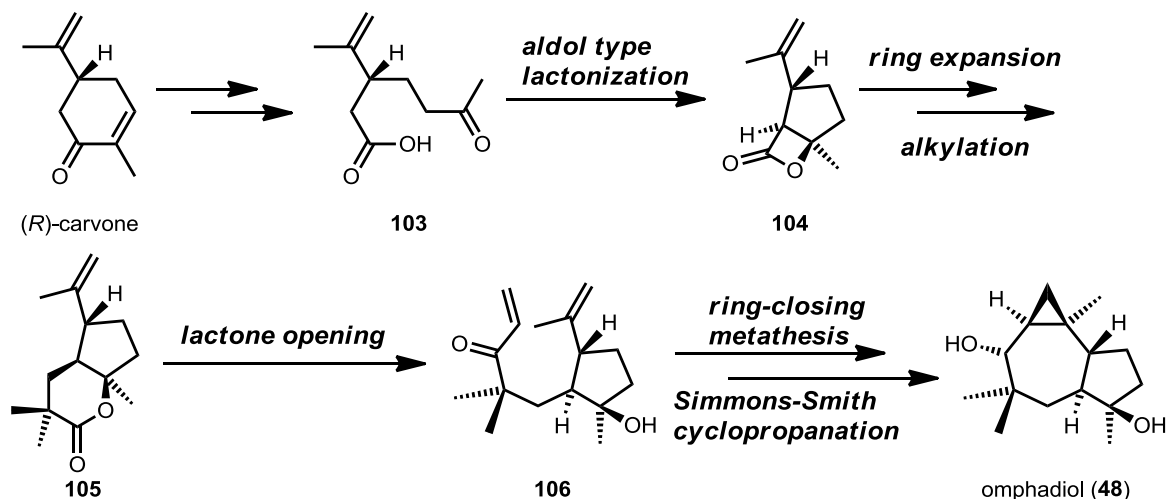
2002 年、Paquette らは田口らが開発したジルコニウム触媒による環縮小反応⁴⁶ を鍵反応とし、アフリカノールのジアステレオマーである非天然物、エピアフリカノール (**97**) の不斉合成を行った⁴⁷ (Scheme 16)。



Scheme 16 Paquette らによるエピアフリカノールの合成

出発原料である D-グルコースより誘導した **98** に対して、ジルコニウム試薬を用いた環縮小反応によって、中間体 **99** を経由してシクロペンタノール **100** を合成した。続いて、**100** を酸化することで得られたシクロペンタノンに対して、別途調製したアルキルリチウム **101** を 1,2-付加させアルコール **102** とした。続いて、閉環メタセシスを行うことで 7 員環を構築し、最後に Simmons–Smith シクロプロパン化を行いアフリカノールのジアステレオマーに相当するエピアフリカノール (**97**) の不斉合成を達成した。

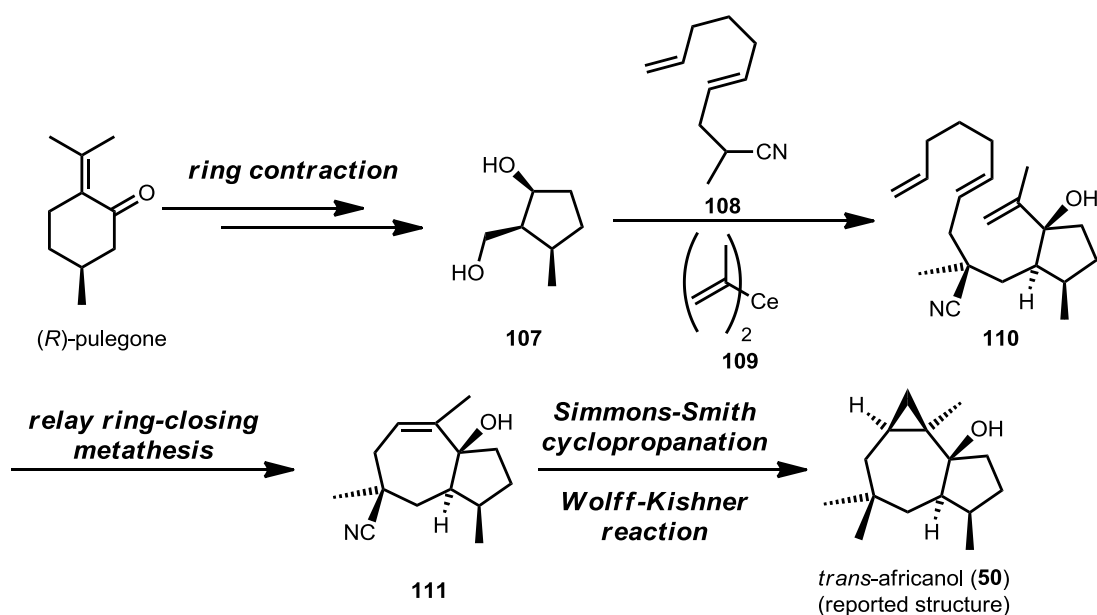
2011 年、Romo らは (*R*)-カルボンを原料とするオムファジオール (**48**) の無保護不斉合成を報告した⁴⁸ (Scheme 17)。



Scheme 17 Romo らによるオムファジオールの不斉合成

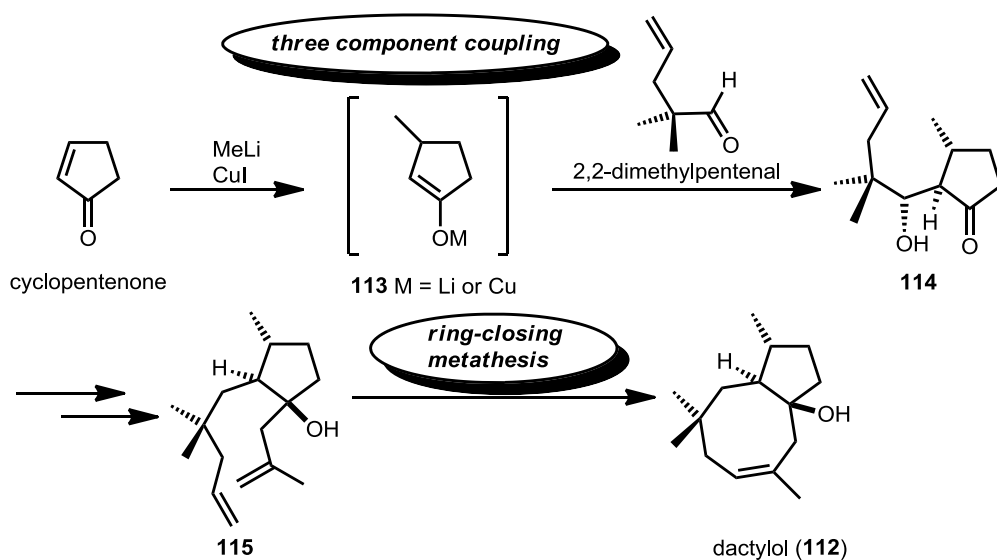
(*R*)-カルボンより数工程の誘導で得られるカルボン酸 **103** に対して、分子内アルドール反応に続くラクトン化によって 4 員環ラクトン **104** とした。**104** に対して環拡大反応を行った後にアルキル化を行うことで 5 員環ラクトン **105** とした。次に得られたラクトン部分を求核的に開環させ、エノン **106** とした後に閉環メタセシスによる 7 員環の構築、Simmons–Smith シクロプロパン化によってオムファジオール (**48**) の合成を達成した。

2011 年、Taber らによって、トランスアフリカノール (**50**) の提唱構造体の不斉合成が報告された⁴⁹ (Scheme 18)。



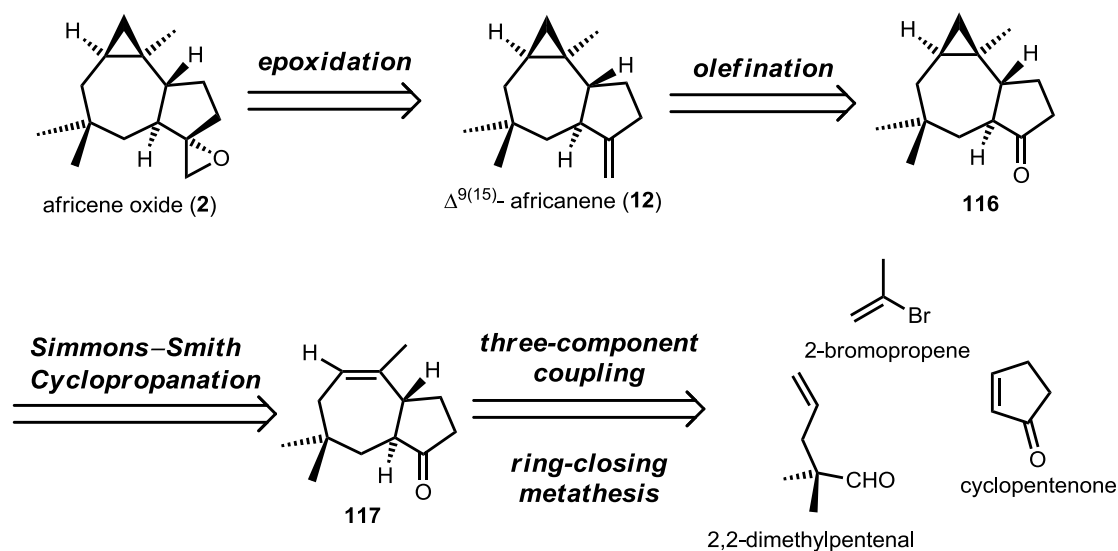
出発原料である(*R*)-プレゴンに対して環縮小反応を含む数工程でジオール **107** とした。これに対してアルキルニトリル **108**、イソプロペニルセリウム試薬 **109** を段階的に付加させることでアルコール **110** を得た。続いて、リレー閉環メタセシスによって7員環を構築し **111** を得た後に、Simmons-Smith シクロプロパン化、Wolff-Kishner 反応によってトランスアフリカノール (**50**) の提唱構造体の合成を達成した。しかし、合成した化合物の各種スペクトルは天然物とは一致しなかった。

以上の報告のようにアフリカン類は様々な報告があるものの、アフリセンオキシド **2**、 $\Delta^{9(15)}$ アフリカネン (**12**) とともに合成の報告はこれまでなかった。そこで著者は **2** および **12** の効率的な合成を目指し、鍵になると予想したビシクロ[5.3.0]デカン骨格の構築法について計画することにした。ビシクロ[5.3.0]デカン骨格に関しては多くの構築方法が報告されているが⁵⁰、著者は三成分連結反応と閉環メタセシスを鍵反応とすることで効率的に構築できると考えた。これらを鍵反応とする天然物合成の過去の知見として Fürstner らのダクチロール (**112**) のラセミ合成⁵¹を示す (Scheme 19)。



まず、シクロペンテノンへメチル基を Michael 付加させることにより系内で金属エノラート **113** を生成し、ここに 2,2-ジメチルペンテナールを加えることでアルドール反応が進行しワンポットでヒドロキシケトン **114** を合成した。続くこの **114** より数工程で **115** を合成し、**115** に対する閉環メタセシスによって 8 員環を構築しダクチロール (**112**) へと導いた。このように、三成分連結反応と閉環メタセシスを有効に利用することで Fürstner らは短工程でダクチロール (**112**) の合成に成功した。

これらの知見を踏まえたアフリセンオキシド (**2**) の合成計画を以下に示す (Scheme 20)。

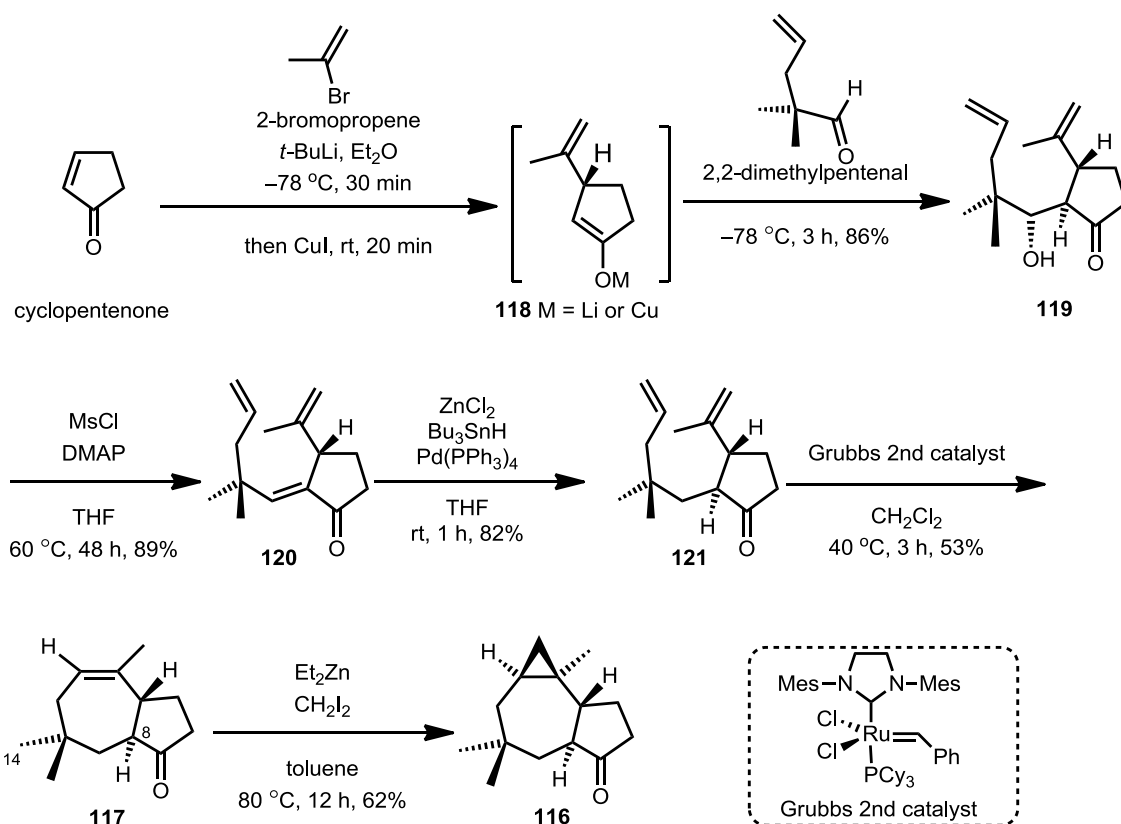


Scheme 20 アフリセンオキシドの合成計画

まず、Venkateswarlu らは *m*CPBA を用いて $\Delta^{9(15)}$ アフリカネン (**12**) のエポキシ化を行い **2** へと導いたと報告していたため²²、著者も同様の変換を行うことにした。そして、 $\Delta^{9(15)}$ アフリカネン (**12**) は三環性ケトン **116** をオレフィン化することで導けると考えた。三環性ケトン **116** は天然物ではないが、オゾン分解^{24a}や、ジヒドロキシ化に続く酸化的開裂^{24b}によってこれまでに $\Delta^{9(15)}$ アフリカネン (**12**) からの誘導化が報告されており、既知化合物である。よってまずは三環性ケトン **116** の合成を目指すことにした。三環性ケトン **116** はケトン **117** より Simmons–Smith シクロプロパン化によって導くことにし、ケトン **117** は Fürstner らの報告を参考に三成分連結反応と閉環メタセシスを鍵反応とすることで効率的かつ簡便に合成できると考えた。なお、この経路ではアフリセンオキシドはラセミ合成となるが、大変効率的な合成経路のため、経路を確立した後に光学分割を行うことでキラルなアフリセンオキシドを得ようと考えた。

第二節 アフリセンオキシドの合成と構造確認

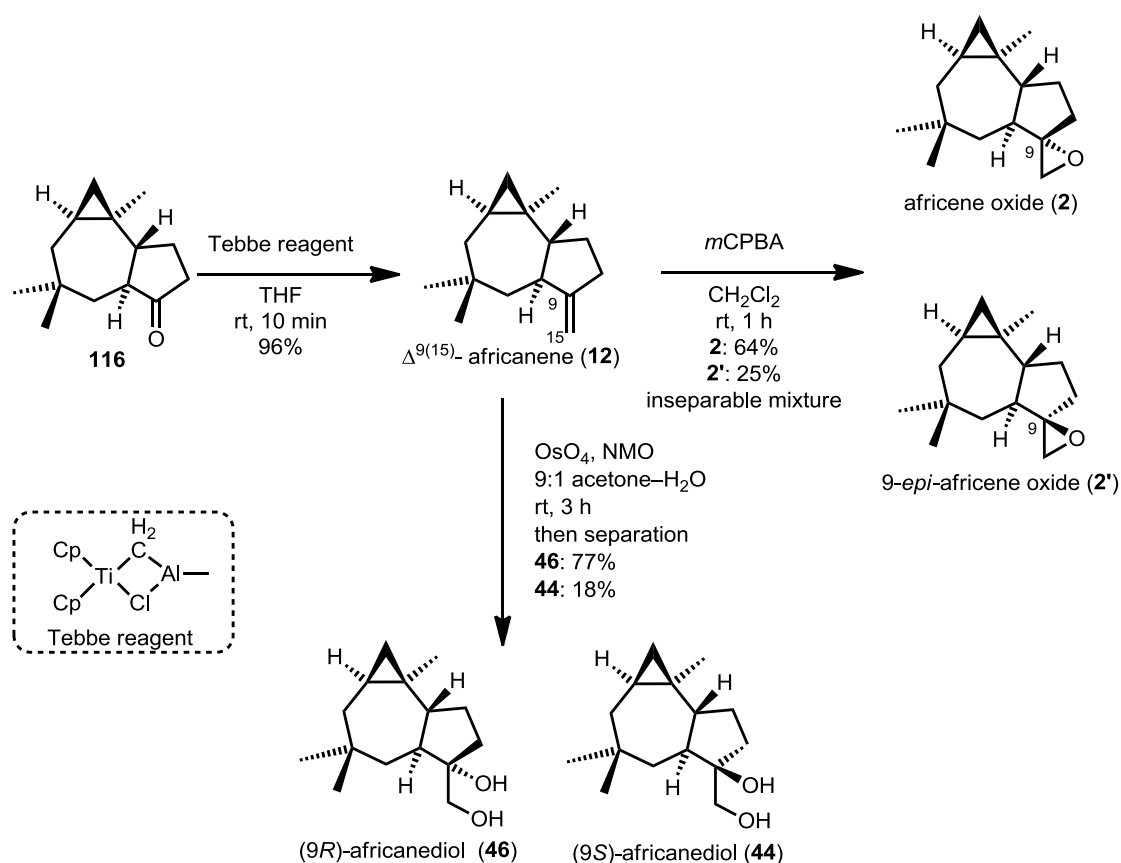
まず、三環性ケトン **116** の合成を行った (Scheme 21)。



Scheme 21 三環性ケトン **116** の合成

シクロペンテンノンへブプロモプロペンより調製した銅試薬を Michael 付加させることで金属エノラート **118** とし、そこに 2,2-ジメチルペンテナールを加えることで三成分連結反応がワンポットで進行し、ヒドロキシケトン **119** を単一ジアステロマーで合成した。続いて生じた水酸基をメシル化したところ、オレフィン化まで進行し、エノン **120** を得た。この生じたオレフィンの幾何異性や三成分連結反応で生じた水酸基の立体配置は類似する骨格を有する化合物の知見⁵²を参考に、Scheme 21 の表記のとおりであると推定した。次にパラジウム触媒によるヒドロスタニル化に続く速度論支配的なプロトン化⁵³によって、置換基がトランス配置をとった環化前駆体 **121** を単一生成物として得ることができた。**121** の相対立体配置についても類似する構造を有する化合物合成の知見^{51,52}を参考に望むものであると推定した。この **121** に第二世代 Grubbs 触媒を用いた閉環メタセシスを行い、ケトン **117** の合成に成功した。続いて面選択的に Simmons–Smith シクロプロパン化を行い、既知化合物である三環性ケトン **116** を単一生成物として得た。このシクロプロパン化の選択性は 14 位のメチル基と 8 位のプロトンがオレフィンの紙面下側を遮蔽していることにより、亜鉛カルベノイドが紙面上側からのみ接近し生じたのだと考えられる。このように合成した **116** の各種スペクトルデータは文献記載のデータ^{24b}と良い一致を示した。

続いて、三環性ケトン **116** をアフリセンオキシド (**2**) へと導いた (Scheme 22)。



まず、ケトン **116** に対して Tebbe オレフィン化⁵⁴を行い、 $\Delta^{9(15)}$ アフリカネン (**12**) の効率的な無保護合成に成功した。しかし、報告されている $\Delta^{9(15)}$ アフリカネン (**12**) のスペクトルデータ²⁴ はあいまいな記載が多く、¹H NMR スペクトルデータの全てのプロトンの帰属がされていなかった。よって、より信頼できるデータと照合させるべく、アフリセンオキシド (**2**) まで誘導することにした。Venkatenswarlu らの報告と同様に $\Delta^{9(15)}$ アフリカネン (**12**) に対して *m*CPBA を用いたエポキシ化を行ったところ、アフリセンオキシド (**2**) とそのエピマーである **2'** が分離困難な混合物として得られた。しかし、合成したどちらの化合物のスペクトルデータも、Venkatenswarlu らがエポキシアフリカネンという名前で単離した天然物のスペクトルデータと一致しなかった。特に、エポキシド由来のスペクトルにおいて顕著な差が見られた。そこで、他のアフリカン類の合成を行い、合成した **2** の構造を確認することにした。

まず、 $\Delta^{9(15)}$ アフリカネン (**12**) にジヒドロキシ化^{24b}を行ったところ、天然物である (9*R*)-アフリカンジオール (**46**)^{22, 24b, 55} とそのエピマーである (9*S*)-アフリカンジオール (**44**)⁵⁵ を得た。続いて得られたジオールをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離し、単離文献記載の各種スペクトルデータとの比較を行ったところ、それぞれ良い一致を見せた。また、(9*R*)-アフリカンジオール (**46**) に関しては Braekman らがその X 線結晶構造解析^{24b}を報告していたため、著者も同様に **46** の X 線結晶構造解析を行い、相対立体配置が望むものであることを確認した (Figure 8)。

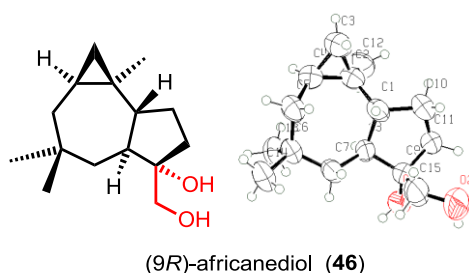
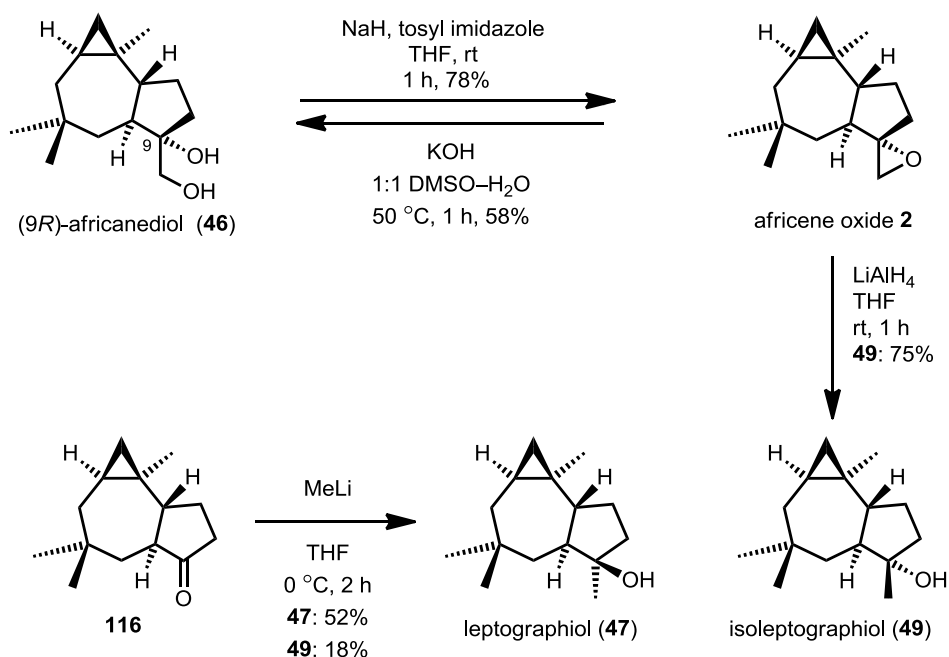


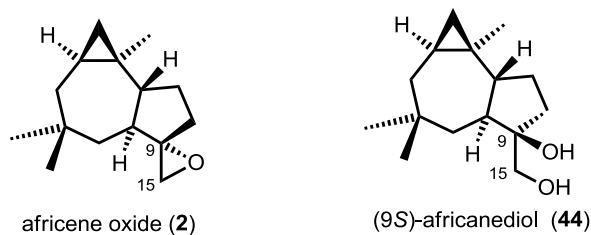
Figure 8 (9*R*)-アフリカンジオールの X 線結晶構造解析

続いて、得られた (9*R*)-アフリカンジオール (**46**) を用いてアフリセンオキシド (**2**) の単一ジアステレオマーを合成することにした (Scheme 23)。**46** に対してトシルイミダゾール³³ を作用させたところ、Scheme 22 で得られた混合物の主生成物と一致するアフリセンオキシド (**2**) の合成に成功した^{56a}。また、この **2** のエポキシドを水酸化カリウムで開環させたところ、再び (9*R*)-アフリカンジオール (**46**) が得られ、ヒドリドで開環させたところ、天然物であるイソレプトグラフィオール (**49**)^{57a} が得られた。このイソレプトグラフィオール (**49**) とその C9 位エピマーであるレプトグラフィオール (**47**)⁵⁷ は先の合成経路で用いた三環性ケトン **116** から誘導することに成功し、どちらの化合物も Abraham らの単離文献記載のデータ^{57a} と各種スペクトルが良い一致を示した。これらの結果から今回合成したアフリセンオキシド (**2**) の構造が望むものであることが確認できた。



次に、今回合成した **2** およびエポキシアフリカンと報告されていた天然物の各種スペクトルデータを他のアフリカン類と比較することにした (Table 4)。

Table 4 アフリセンオキシドと (9*S*)-アフリカンジオールとの特徴的なスペクトルデータの比較



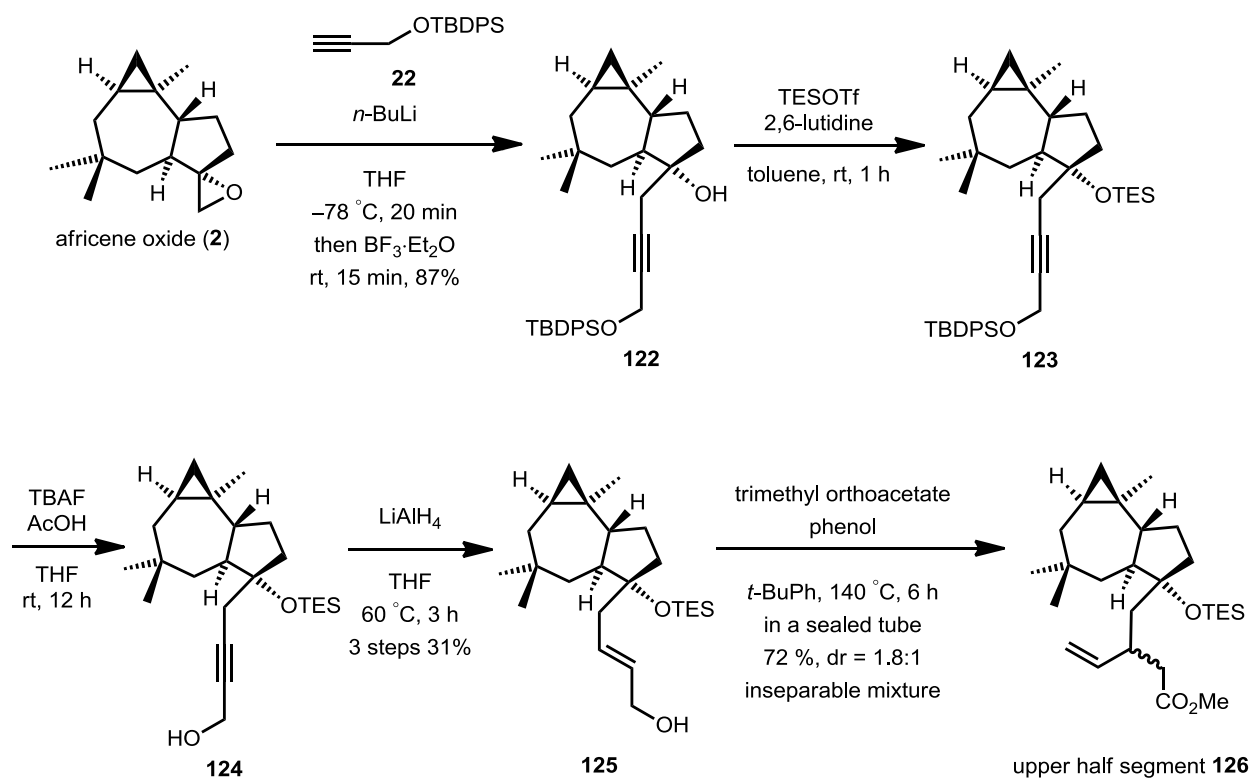
¹ H NMR	2 (synthetic)	2 (lit.)	44
position	δ/ppm (mult, <i>J</i> /Hz)	δ/ppm (mult, <i>J</i> /Hz)	δ/ppm (mult, <i>J</i> /Hz)
15-H	2.61 (d,4.3)	3.46 (d,13.5)	3.46 (d,11.0)
15-H	2.86 (d,4.3)	3.57 (d,13.5)	3.57 (d,11.0)
500 MHz, CDCl ₃		400 MHz, CDCl ₃	
¹³ C NMR	2 (synthetic)	2 (lit.)	44
position			
9	68.6	82.9	83.0
15	50.3	68.9	68.9
125 MHz, CDCl ₃		50 MHz, CDCl ₃	
	2 (synthetic)	2 (lit.)	44
mp	-	125 °C	122 °C ~125 °C

エポキシアフリカナンとして報告されていた天然物のスペクトルデータおよび融点は、天然物である (9*S*)-アフリカンジオール (**44**) と良い一致を見せた。このことから、Venkateswarlu らは (9*S*)-アフリカンジオール (**44**) をアフリセンオキシド (**2**) と誤認してしまったのではないかと考えられる^{56b}。

第三節 アフリセンオキシドから上部セグメントへの誘導

アフリセンオキシドの合成、構造確認に成功したので、これをモデル実験で得られた知見に従ってポリマキセノライドの上部セグメントへと誘導することにした (Scheme 24)。

まず、アルキン **22** より生じたアセチリドを用いたアフリセンオキシド (**2**) の開環を行い **122** を得た後に、生じた3級アルコールを TES 基で保護してシリルエーテル **123** とした。続いて選択的な脱シリル化³⁴を行いプロパルギルアルコール **124** とし、アルキンの還元を行いアリルアルコール **125** とした。最後に、Johnson–Claisen 転位を行い、分離困難なジアステレオマー混合物ながらも上部セグメントに相当するメチルエステル **126** の合成を達成した。なお、ここで生じたビニル基の立体化学は後の工程で収束させることが可能であると考え、ここでは混合物のまま先に進めることにした。

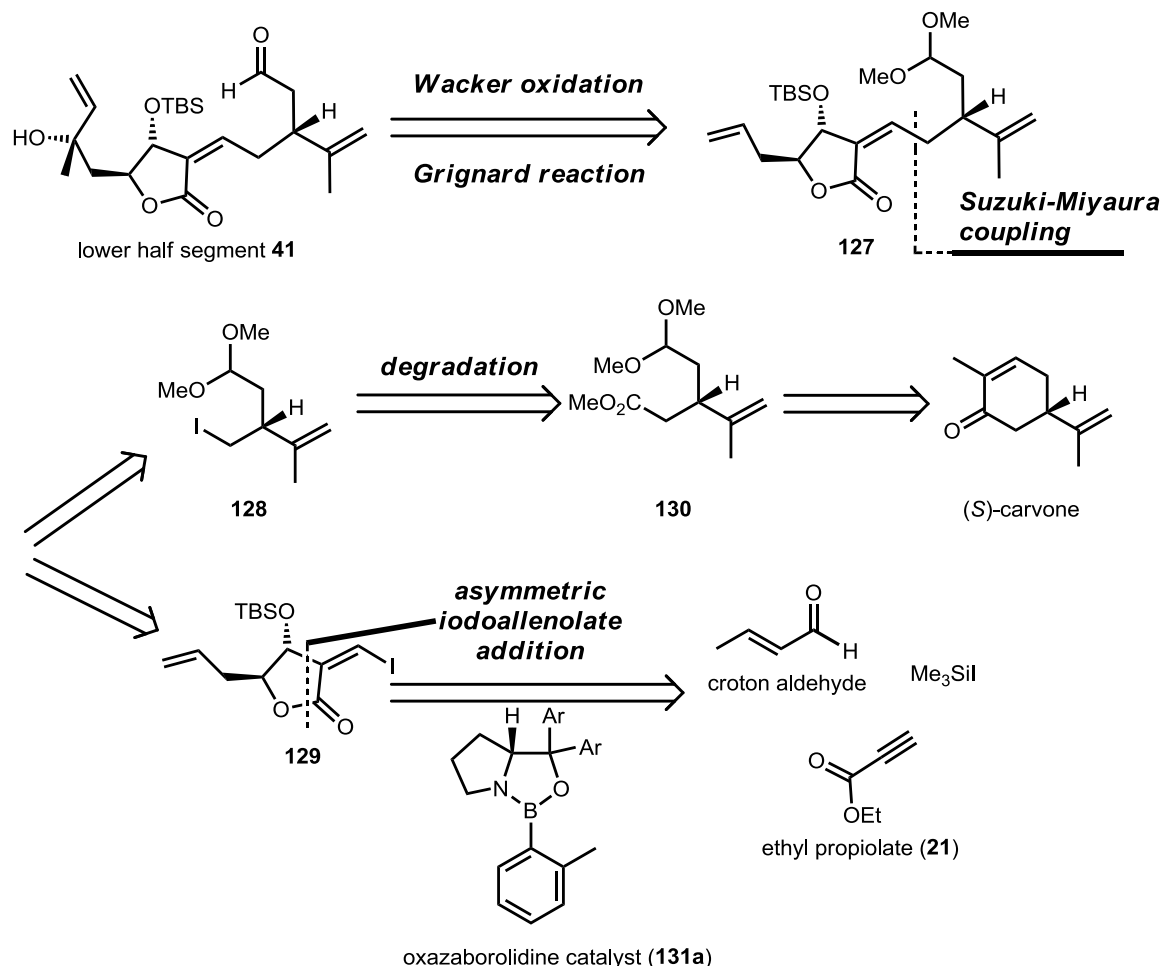


Scheme 24 上部セグメント **126** の合成

第四章 ポリマキセノライドの下部セグメントの合成

第一節 下部セグメントの合成計画

上部セグメントの合成が完了したため、続いて下部セグメント **41** の合成に着手した。合成計画を示す (Scheme 25)。

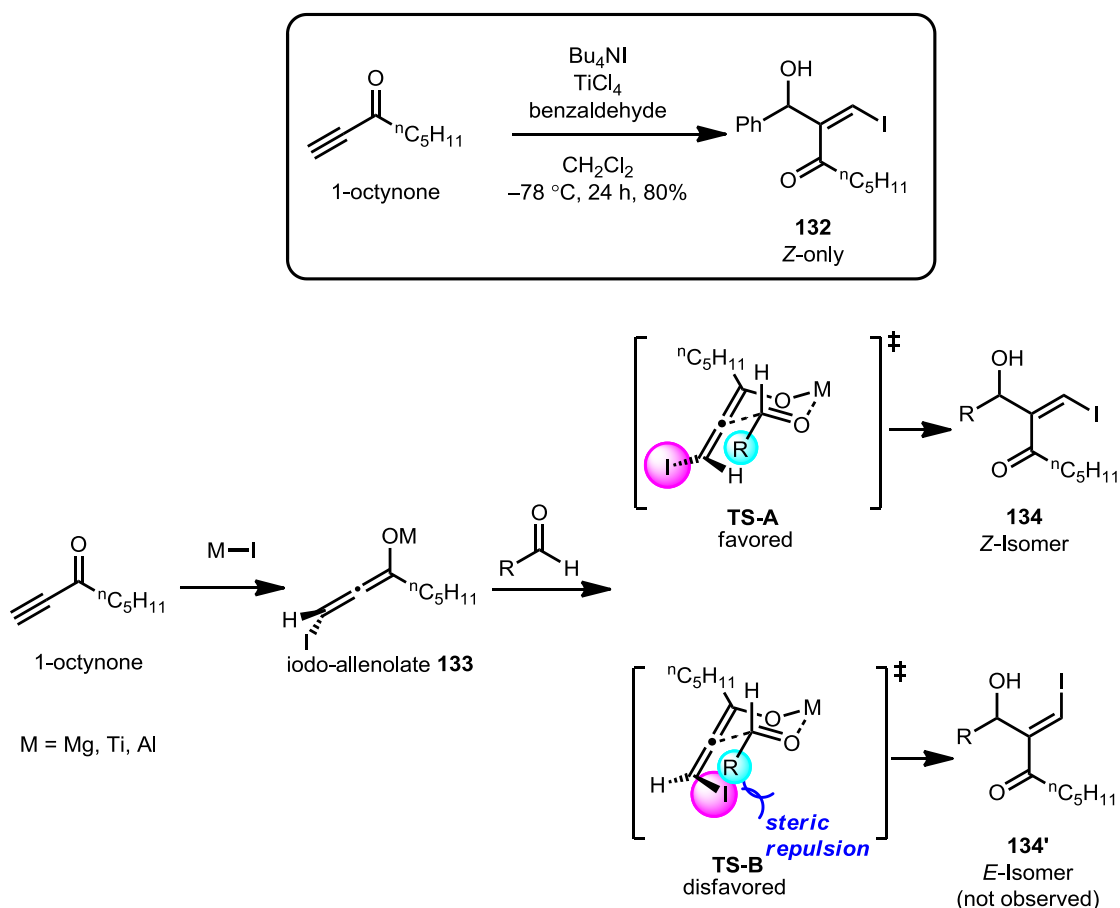


Scheme 25 下部セグメント **41** の合成計画

下部セグメント **41** の合成に当たって、酸素官能基の脱離を伴うオレフィンの内部への異性化や、*E* 体への異性化が懸念される *Z*-オレフィンを含む α -アルキリデン- γ -ブチロラクトン部位の構築が最も鍵であると考えた。そこで、下部セグメントはアルケン **127** から Wacker 酸化に続くビニル基の導入で得られると考え、アルケン **127** の有する *Z*-オレフィンを構築する鍵反応としてホウ素-アルキル型の鈴木-宮浦カップリング⁵⁸ を選択し、ヨウ化アルキル **128** と *Z*-ヨードオレフィンを有するラクトン **129** から得られると考えた。ヨウ化アルキル **128** は既知のエステル **130** を減炭することで誘導できると考え、ヨードラクトン **129** はオキサザボロリジン触媒 (**131a**) を用いた不斉のヨードアレノレート付加反応⁵⁹ によって *Z*-ヨードオレフィンを構築し、その後の数工程で合成できると考えた。

第二節 不斉ヨードアレノレート付加反応を用いた β ヨードラク톤の合成

1986年に谷口、岸らは、イノールの β 位にヨウ素が1,4-付加することで調製できる β -ヨードアレノレートが、アルデヒドと反応しアルドール付加体**132**が得られることを報告した⁶⁰ (Scheme 26)。また、この反応の特徴として、幾何異性選択的にZ体の付加体得られることが挙げられる。その反応機構として谷口、岸らは以下のように説明している。

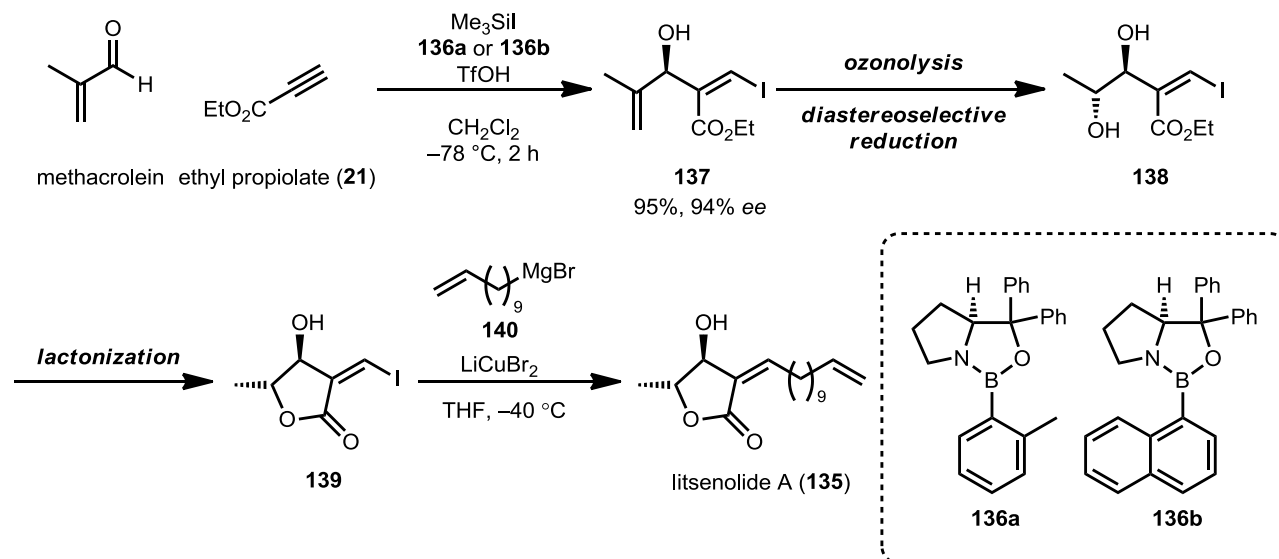


Scheme 26 谷口、岸らの開発したヨードアレノレート付加反応とその反応機構

まず、1-オクチノンと金属試薬が反応し、ヨードアレノレート**133**が生じる。この**133**がアルデヒドに求核攻撃することで付加体である森田-Baylis-Hillman (MBH) ケトンが生成する。その付加の遷移状態は二つ考えられ、それによって生成物の幾何異性が変わってくる。この時、**133**のヨウ素と置換基Rとの間で立体反発があるTS-Bより、立体反発が少ないTS-Aが有利となる。そのため、Z-オレフィンを有する付加体**134**が優先して生成する。

このヨードアレノレート付加反応の発展はめまぐるしく、原料にエステルを用いても進行すること⁶¹、金属試薬としてヨウ化マグネシウムを用いた時に最も基質一般性が高いこと⁶²などが報告された。また、2001年にはLiらによって立体選択的な付加反応が開発され⁶³、2009年にはRyuら^{59a}によって、トリメチルシリルヨージド (TMSI)、およびオキサザボロリジン触媒**131a**⁶⁴を用いると、ヨードアレノレート付加反応が高収率かつ高立体選択的に進行することが報告された。また、Ryuらは2013年、この手法を用いて天然物であるリトセノライドA (**135**)の合成を報告した^{59b} (Scheme 27)。オキサザボロリジン触媒**136a**もしくは**136b**を用いて高いエナンチオ選択性でMBHエステル**137**を合成し、得られたアル

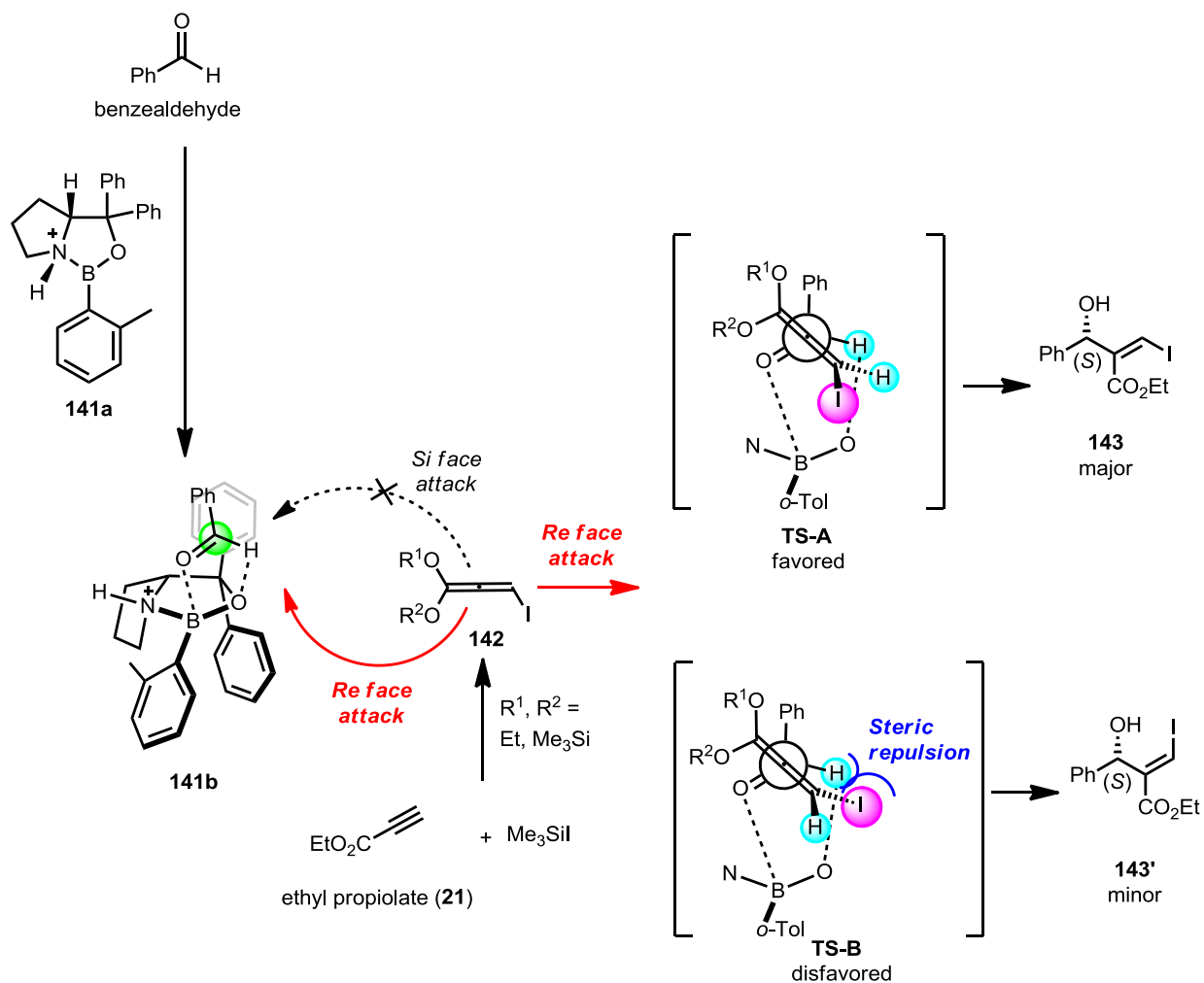
コールのイソプロペニル基をオゾン分解によってケトンとした後にジアステレオ選択的な還元を行い、アルコール **138** とした。**138** を酸性条件によるラクトン化を用い **139** とした後に、Grignard 試薬 **140** より調製した銅試薬とのカップリング反応によって、原料のヨードオレフィンの幾何異性を保ったまま、リトセノライド A の合成を達成した。この報告によってヨードアレノレート付加反応が広く天然物合成に応用できる可能性が示唆された。



Scheme 27 不斉ヨードアレノレート付加反応を鍵反応としたリトセノライド A の合成

このオキサザボロリジン触媒によるヨードアレノレート付加反応の高い立体選択性の発現機構は以下のように報告されている⁵⁹ (Scheme 28)。

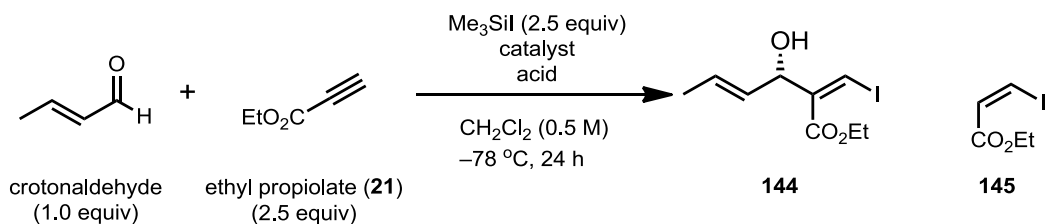
まずトリフルオロメタンスルホン酸により **131a** の窒素原子がプロトン化され、続いてこの活性化されたオキサザボロリジン **141a** とアルデヒドとの間で錯体 **141b** を形成する。これに対し、プロピオール酸エチル (**21**) と TMSI より生じた β -ヨード-TMS-アレノレート **142** が求核攻撃することで付加体が生成する。この求核攻撃の際に、アルデヒドの *Si* 面側は、オキサザボロリジンに結合したフェニル基により遮蔽されているため、*Re* 面側からの求核攻撃が進行し *S* 体が優先して得られる。また、 β -ヨード-TMS-アレノレート **142** が嵩高い置換基であるヨウ素とアルデヒドのプロトンとの立体反発を避けながら、TS-A の状態で接近するために、*Z* 体の β -ヨード MBH エステル **143** が優先して得られると考えられる。



Scheme 28 ヨードアレノレート付加反応の反応機構

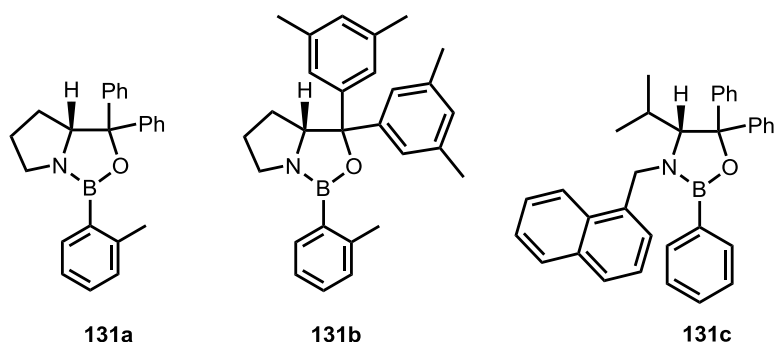
これらの報告を受け、筆者は本反応を用いれば効率的にヨードラクトン **129** の合成が達成できると考え、検討に着手した (Table 5)。

Table 5 不斉ヨードアレノレート付加反応の検討



entry	catalyst (mol%)	acid (mol%)	% yield of 144	Z/E	ee (%)	results
1	131a (24)	TfOH (20)	trace	>99/1	-	multispot, 145 (24%)
2	131a (48)	TfOH (40)	-	-	-	multispot, 145 (22%)
3	131a (24)	AlBr ₃ (20)	80	>99/1	56	
4	131a (100)	AlBr ₃ (100)	82	>99/1	56	
5	131b (24)	AlBr ₃ (20)	76	>99/1	50	
6	131c (24)	AlBr ₃ (20)	75	>99/1	0	
7	131c (24)	SnCl ₄ (20)	-	-	-	multispot, 145 (13%)

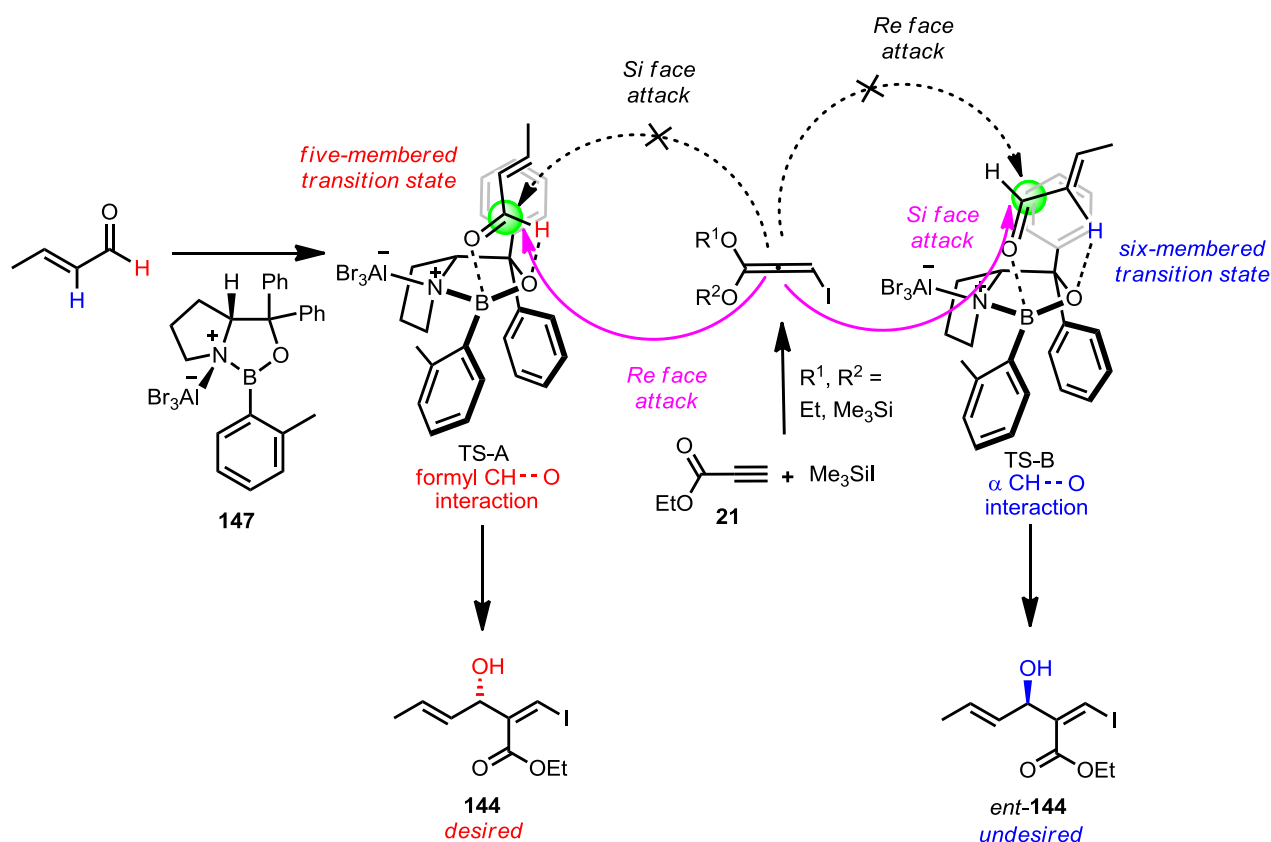
oxazaborolidine catalysts



全ての検討において、生じる不斉アルコールの絶対立体配置は Ryu ら^{59a}の報告に従って *S* 体であると推定した。また、エナンチオマー過剰率は生成した MBH エステル **144** と (*R*)-*O*-アセチルマンデル酸を縮合しエステル **146** へと導き、そのジアステレオマー比を ¹H NMR にて測定することにより算出した (Scheme 30、後述)。まず、Ryu ら^{59a}の報告に倣い、触媒としてオキサザボロリジン **131a** を用い、酸としてトリフルオロメタンスルホン酸を用いて反応を行ったところ、望む既知の (*Z*)-β-ヨード MBH エステル **144** が得られた (entry 1)。しかし、反応の再現性が無く、ほとんどの場合において既知のエステル **145**⁶⁵ を得るのみであった。これは、最初の段階であるプロピオール酸エチルに対するヨウ化物イオンの Michael 付加によって生じた β-ヨード-TMS-アレノレート **142** が、アルデヒドへ付加することなく、後処理の際にプロトン化されることによって生じたと考えた。そこで、反応性を向上させるために触媒と酸の当量を 2 倍に増やしたが、結果は変わらなかった (entry 2)。これらの結果より、不斉アルドール

反応の段階において、アルデヒドを活性化させるための触媒の活性が十分でないと考え、Corey らが Diels–Alder 反応において、オキサザボロリジン触媒の活性化能が高いと報告している⁶⁶ 臭化アルミニウムを用いたところ、80%という高収率で望む(*Z*)- β -ヨード MBH エステル **144** を得ることができた (entry 3, 4)。また、ほぼ完璧に *Z* 選択的なオレフィンの構築に成功し、エナンチオマー過剰率も中程度であった。次に、オキサザボロリジン **131a** の2つのフェニル基を、より嵩高い3,5-ジメチルフェニル基にかえた触媒 **131b**⁶⁶ を用いて反応を行ったが、収率、選択性ともに低下した (entry 5)。続いて、Diels–Alder 反応において高収率かつ高立体選択性を達成した山本ら⁶⁷ の報告に従って、触媒として **131c** を用いて反応を行ったが立体選択性は全く発現しなかった (entry 6, 7)。

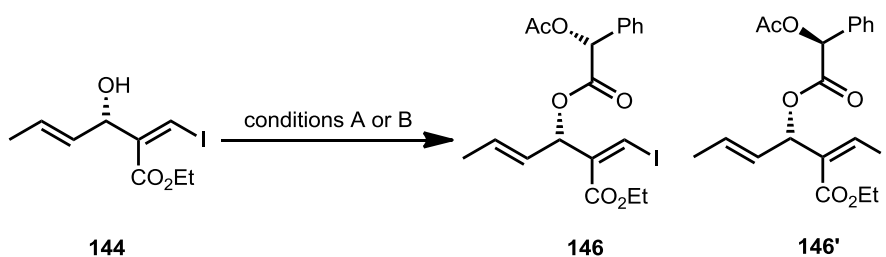
続いて、この不斉ヨードアレノレート付加反応の立体選択性が中程度にとどまったことに関して、以下のように考察した (Scheme 29)。



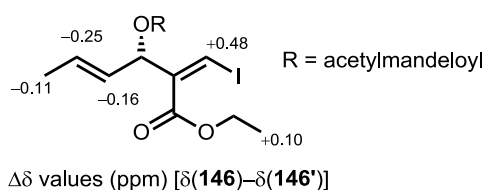
Scheme 29 立体選択性の低下を招いた推定反応機構

望む **144** は、Scheme 28 でも示したように、臭化アルミニウムで活性化されたオキサザボロリジン **147** がクロトンアルデヒドとの間で錯体を形成した TS-A を経由して得られる。この錯体は、クロトンアルデヒドのカルボニル酸素と **147** のホウ素、ホルミルプロトンと **147** の酸素がそれぞれ配位し5員環キレート中間体となることで安定化されている。しかし、ホルミルプロトンではなく、クロトンアルデヒドの α 位のビニルプロトンが **147** の酸素と配位すると、TS-B に示すように安定な6員環キレート中間体をとることになる。これが反応に関与すると *Si* 面からの付加反応が進行してしまい、望まない *ent*-**144** が得られてしまったのだと推測した。なお、このようなオキサザボロリジンを用いた不斉反応において、ホルミルプロトンが配位結合した5員環キレート中間体とビニルプロトンが配位結合した6員環キレート中間体が競合するような例は過去にも報告されている⁶⁸。

また、最も収率、エナンチオマー過剰率の高かった entry 3 の条件で得られた **144** は (*S*)-*O*-アセチルマンデル酸エステル **146'** へと誘導し、**146** と先に合成した **146'** の化学シフトの差分を計算することで⁶⁹ 新たに生じたアルコールの絶対立体配置が *S* であると決定した (Scheme 30)。

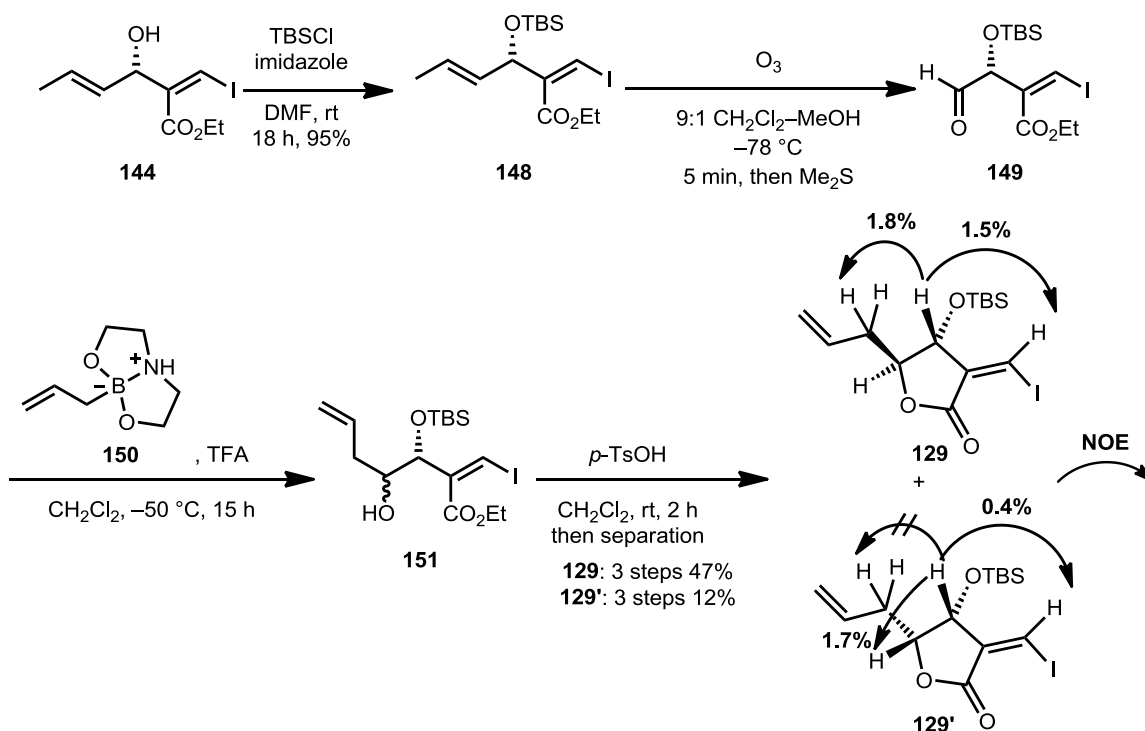


conditions A (**144** to **146**): (*R*)-*O*-acetyl mandelic acid, EDCI, DMAP, CH₂Cl₂, rt, 3 h, 100%
 conditions B (**144** to **146'**): (*S*)-*O*-acetyl mandelic acid, EDCI, DMAP, CH₂Cl₂, rt, 3 h, 100%



Scheme 30 マンデル酸エステルへの誘導と絶対立体配置の決定

このようにエナンチオマー過剰率は中程度であったが、高収率かつ *Z* 選択的に β-ヨード MBH エステル **144** を得ることができたため、先の知見を得るために、次の工程へと進めることにした (Scheme 31)。

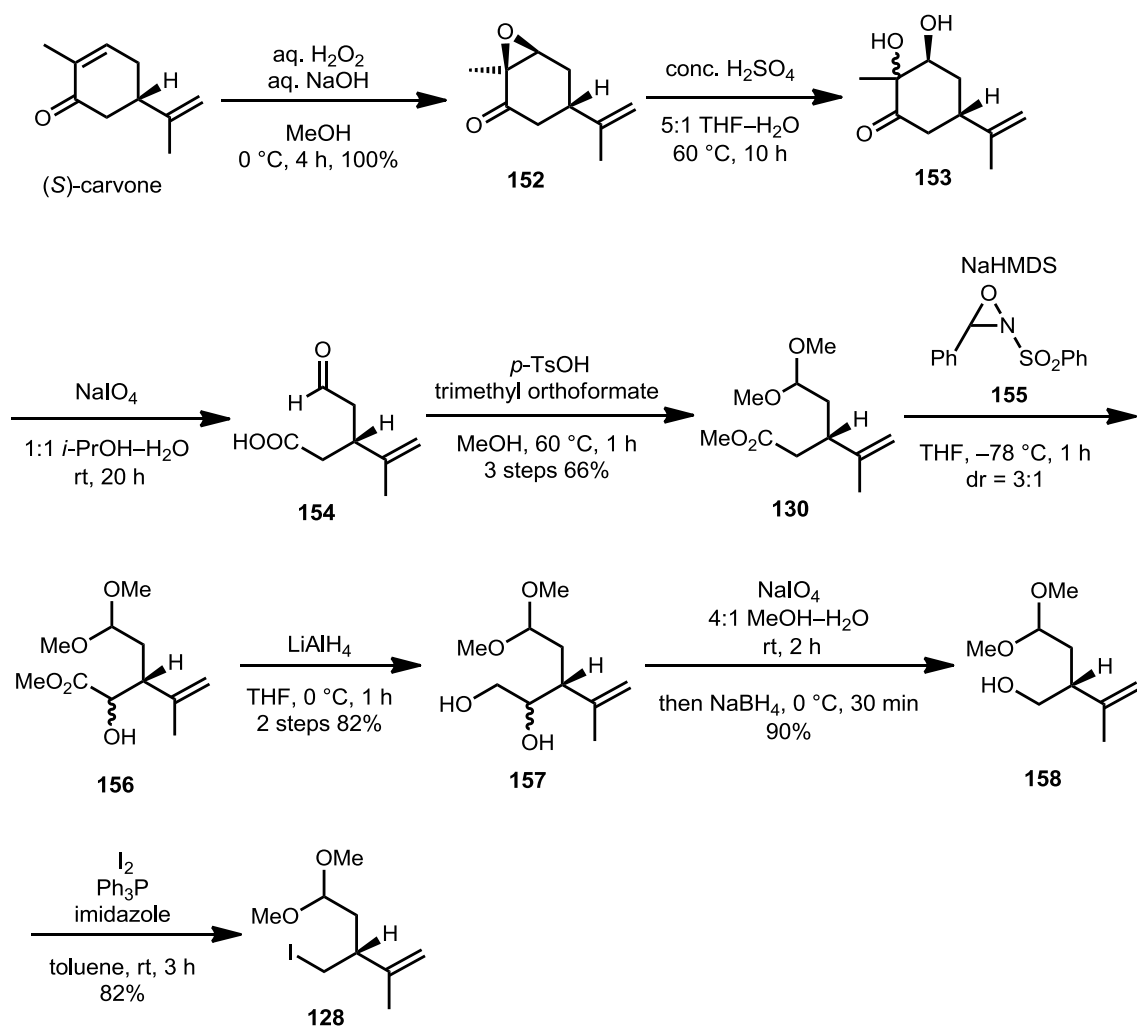


Scheme 31 γ-ラク톤の合成

まず、 β -ヨード MBH エステルの 2 級アルコールを TBS 基で保護し **148** を得た後に、電子密度の違いを利用したオレフィンの選択的な開裂によってアルデヒドを得ようと試みた。まずは Lemieux-Johnson 酸化を行ったところ、基質の分解が生じた。次にオゾン分解を行ったところ、アルデヒド **149** を合成することに成功した。また、得られた **149** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより容易に分解したため、粗生成物のまま次のアリル化へと用いることにした。まず、アリル化をアリルマグネシウムブロミドによって試みたが、**149** の分解がみられた。そこでより温和な条件である有機ホウ素試薬を用いることにし、Rychonovsky らによって報告されたアリルジオキサザボロリジン **150** を用いたアリル化⁷⁰を行ったところ、望む付加体 **151** をジアステレオマー混合物ながらも得ることができた。最後に **151** の粗生成物に対して酸性条件でのラクトン化を行い、その後のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離にてヨードラクトン **129** およびそのジアステレオマー**129'**を合成した。なお **129**、**129'**の相対立体配置、および幾何異性は図に示した NOE 相関がみられたことによって決定した。

第三節 鈴木-宮浦カップリングによる C13-C14 位の連結

ヨードラクトン **129** を得ることができたので、続いてヨウ化アルキル **128** の合成を行った (Scheme 32)。(S)-カルボンから既知のメチルエステル **130**⁷¹ までの 4 工程は森ら^{71b} 福山^{71d} らの報告に従って合成した。まず、市販の (S)-カルボンを立体選択的にエポキシ化し **152** を得た後、硫酸を用いてエポキシドの開環を行いジオール **153** を得た。得られたジオールを過ヨウ素酸ナトリウムで開裂し **154** とした後、酸性条件下、アルデヒドのジメチルアセタール化とカルボン酸のメチルエステル化を一挙に行いメチルエステル **130** を得た。得られた **130** に対し、Davis ら⁷² のオキサジリジン **155** を用いた Davis 酸化を行い、 α -ヒドロキシエステル **156** を得た後に水素化アルミニウムリチウムを用いて還元し、ジアステレオ混合物としてジオール **157** を得た。続いて、得られたジオールに対して過ヨウ素酸ナトリウムを用いて開裂し、アルデヒドが生じた系内に水素化ホウ素ナトリウムを加えることで、ジオール **157** からワンポットでアルコール **158** を得た。最後に水酸基をヨウ素で置換することでヨウ化アルキル **128** の合成に成功した。

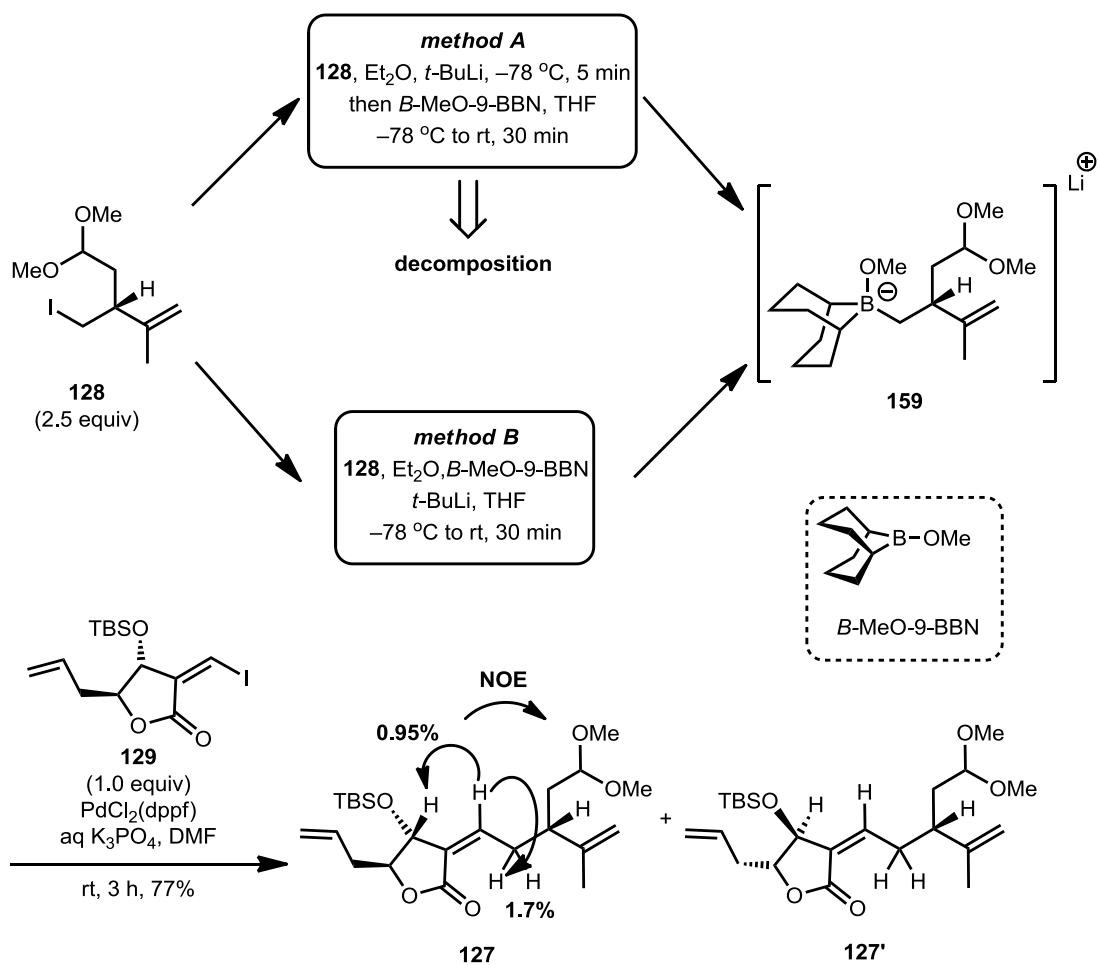


Scheme 32 ヨウ化アルキル **128** の合成

ヨウ化アルキル **128** およびヨードラクトン **129** の合成が完了したので、両ユニットを用いたホウ素-アルキル型の鈴木-宮浦カップリング^{58b}を行った(Scheme 33)。

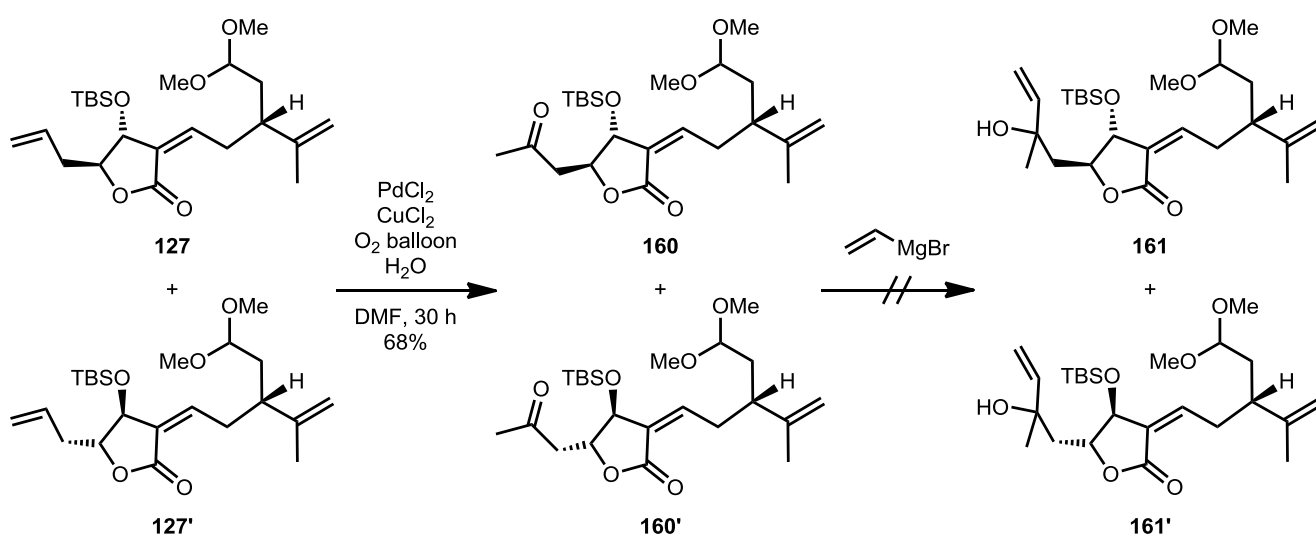
まず、ヨウ化アルキル **128** を *t*-BuLi によりリチオ化し、5 分後に *B*-MeO-9-BBN を加えて有機ホウ素試薬への変換を試みた (method A)。しかし、*t*-BuLi を加えた段階で、生じたアニオンが不安定であったためか **128** の分解が生じてしまった。

そこで、不破、佐々木ら⁷³の報告を参考に、*t*-BuLi を加える前に、あらかじめヨウ化アルキル **128** と *B*-MeO-9-BBN を共存させておき、**128** がリチオ化されると即座に系内の *B*-MeO-9-BBN と反応し、有機ホウ素試薬 **159** へ変換されるように条件を変更した (method B)。この条件ではヨウ化アルキル **128** の分解は見られず、その系内にヨードラクトン **129** を加えると、望む付加体 **127** およびそのジアステレオマーである **127'** を分離困難な混合物として得ることに成功した。この **127'** はラクトン **129** のエナンチオマーが **128** とカップリングしたことにより生じたものである。しかし、**127**、**127'** は不斉点 (C1 および C11) が離れているため、¹H NMR および ¹³C NMR スペクトルで判断する限り、**127** と **127'** の混合物は単一のジアステレオマーであるように見え、ジアステレオマー比を算出することはできなかった。また、得られた **127** の構造については NOE 実験により、3 置換オレフィンの異性化は起こっていないことを確かめた。



Scheme 33 鈴木—宮浦カップリング

続いて、この付加体を用いてビニル基の導入を試みた (Scheme 34)。



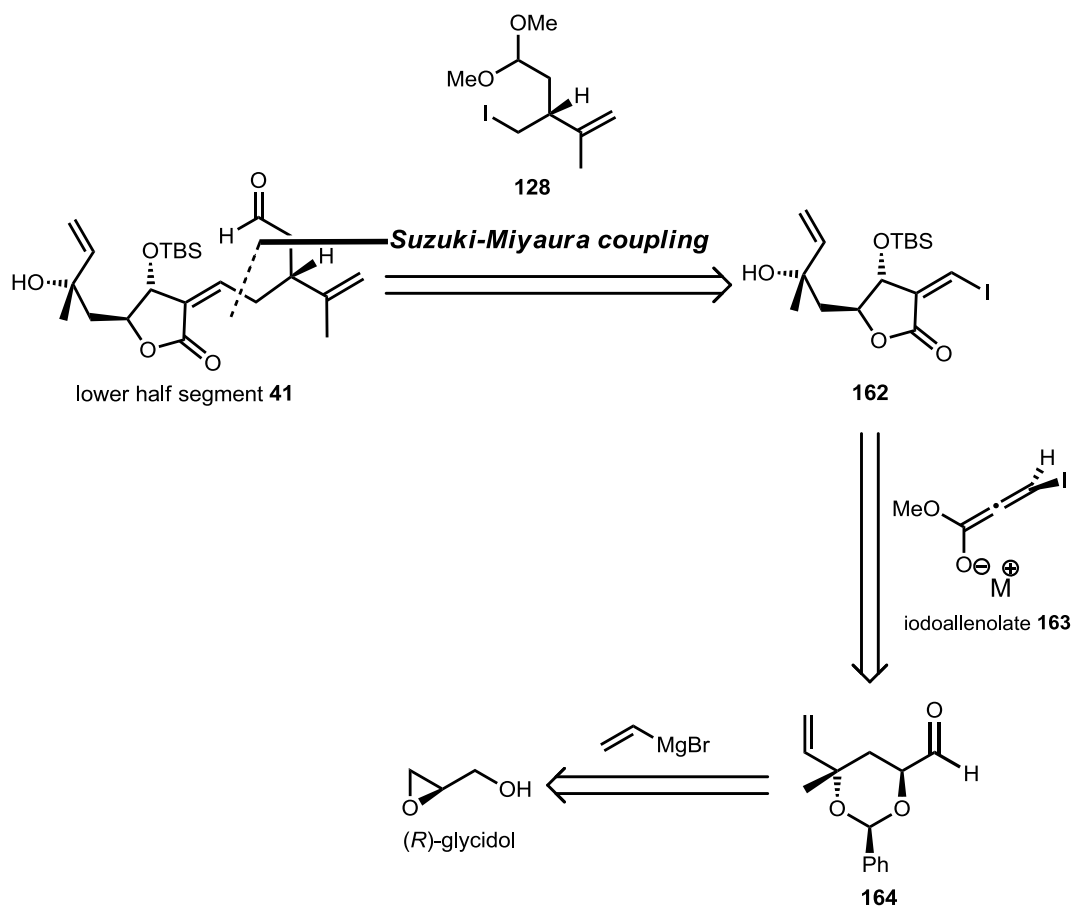
Scheme 34 ケトン **160** へのビニル基の付加

127、127'の末端オレフィンに対して Wacker 酸化を行い、ケトン 160 と 160'の分離困難な混合物を合成した。続いて、この混合物にビニルマグネシウムブロミドの付加を試みたが、望むアルコール 161、161'を得ることはできなかった。また、ビニルセリウム試薬への変換や添加剤などの検討も行ったが、望まない副反応のみが進行し付加体は全く得られなかった。

この予想される副反応として、求核剤の塩基性によって酸性度の高いケトンの α 位のプロトンが引き抜かれ、ラクトン環が β -脱離しながら開環したことが挙げられる。このようにビニル基の導入ができなかったこと、また先の不斉ヨードアレノレート付加反応のエナンチオマー過剰率が中程度だったことから、著者は下部セグメントの新たな経路を立案しその合成を行うことにした。

第四節 新たな経路による下部セグメントの合成

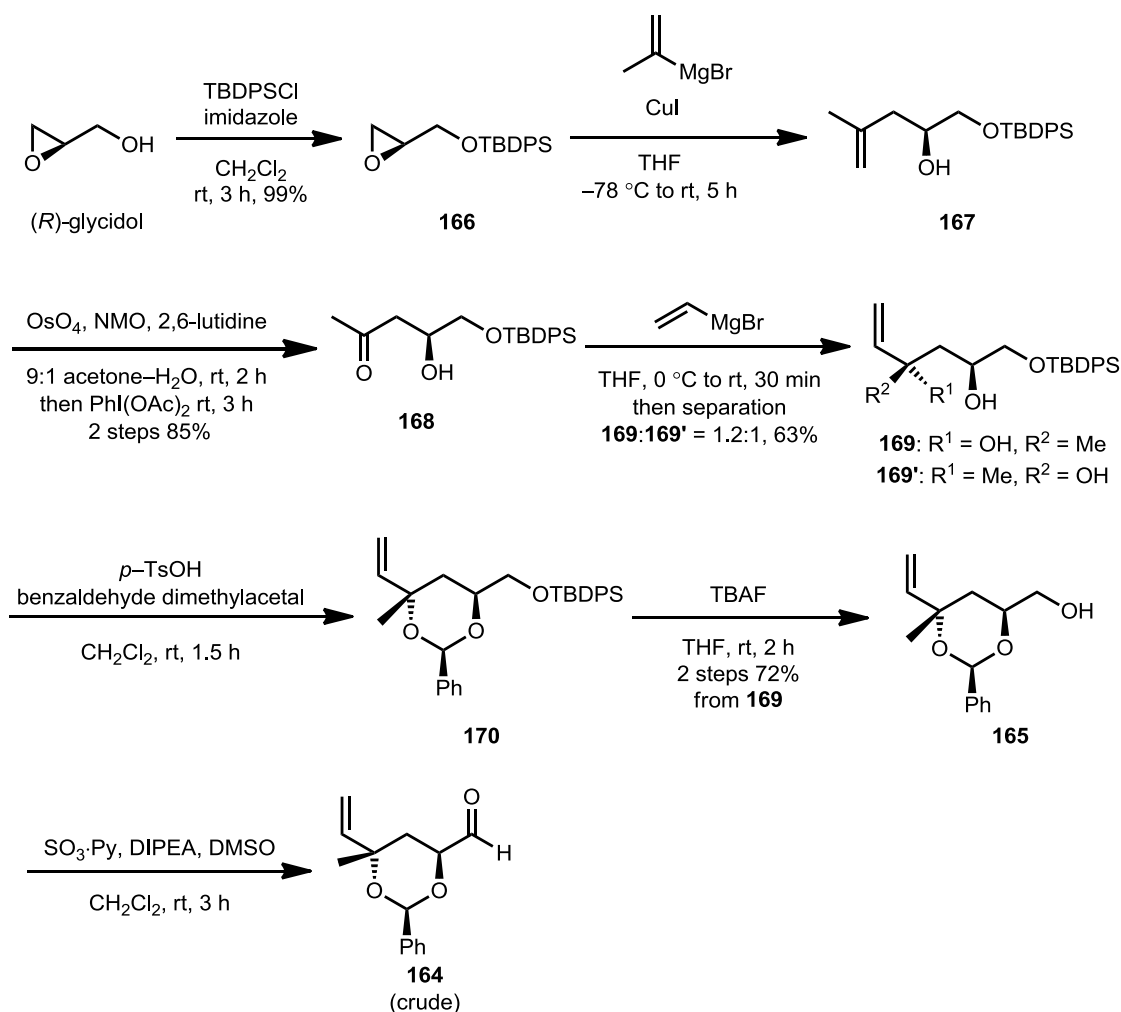
下部セグメントの新たな逆合成解析を以下に示す (Scheme 35)。



Scheme 35 下部セグメントの新たな逆合成解析

まず、旧経路で問題となっていたビニル基の導入は、 β -脱離を起こすと考えられるラクトン環を構築する前にすることにした。また、もう一つの課題であったヨードアレノレート付加反応において不斉収率が低かったことに対する改善策として、キラルプール法を採用することにした。下部セグメント 41 の有する Z 体の α -アルキリデン- γ -ブチロラクトン部位の構築には、旧経路と同様にヨウ素体 128 とヨードラクトン 162 を用いたホウ素-アルキル型の鈴木-宮浦クロスカップリングを選択した。ヨードラクトン 162 はヨードアレノレート 163 を用いた付加反応を鍵としてアルデヒド 164 より得られると考え、

164 は (R)-グリシドールよりビニル基の導入などの段階的な増炭により誘導できると考えた。まず、ヨードアレノレート付加反応に向けて、アルデヒド **164** を合成した (Scheme 36)。



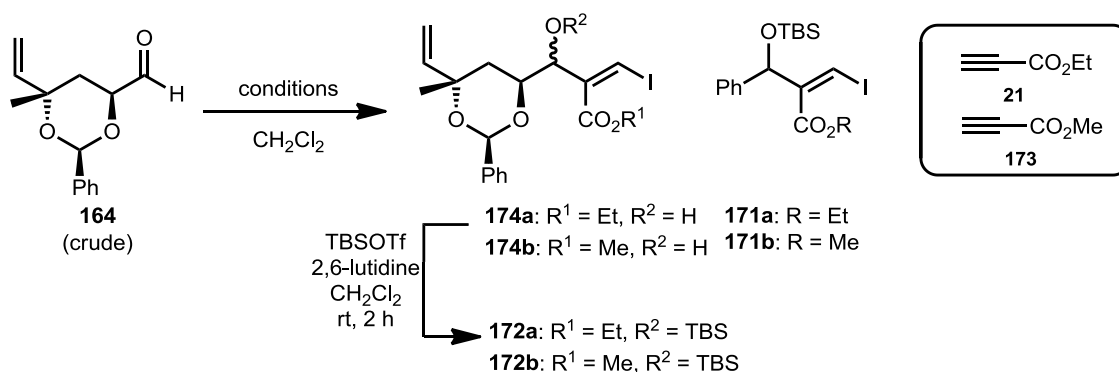
Scheme 36 アルデヒド **164** の合成

既知の手法に従って、(R)-グリシドールの TBDPS 化を行い **166**⁷⁴ とした後に、Grignard 試薬によるエポキシドの開環を行いアルコール **167**⁷⁴ とした。続いて、得られたオレフィンを経験的報告⁷⁵に従い酸化的に開裂させケトン **168** とした後に、ビニルマグネシウムブロミドを作用させ **169** と **169'** を 1.2:1 の比で得た。これらを分離した後に、**169** のジオールに対するベンジリデンアセタール化によって **170** を合成し、TBDPS 基を除去してアルコール **165** を得た。また、得られたアルコール **165** の立体化学は既知化合物⁷⁶からの誘導体とスペクトルデータを比較することで決定した。続いて、得られたアルコールに対して Parikh-Doering 酸化を行い、アルデヒド **164** とした。**164** はシリカゲルによる精製や濃縮乾固に不安定であったため、分液操作後にエバポレーターによる溶媒除去を行ったのみで、粗生成物のまま次のヨードアレノレート付加反応に用いた (Table 6)。

全ての検討において、ヨードアレノレート付加反応後の生成物は分離困難な副生成物との混合物であったため、この時点では精製を行わず、粗生成物のまま得られた 2 級アルコールの TBS 化を行い収率を算出した。また、付加体は分離困難なジアステレオマー混合物として得られた。まず、Table 5 において不斉ヨードアレノレート付加反応に用いた条件を試みたが、ヨードアレノレートがベンズアルデヒドへと付加したと考えられる **171a** が得られるのみで、主に原料の分解が進行した (entry 1)。そこで、オキ

サザボロリジン触媒の活性化を弱めようと考え、Ryu らの報告^{59a}に従いトルフルオロ酢酸を用いたが結果は同様であった (entry 2)。この **171a** は TMSI の強い酸性によってベンジリデンアセタールの脱保護が進行し、生じたベンズアルデヒドへヨードアレノレートが付加して生成したと考え、Pare らの条件に従い⁶²ルイス酸とヨウ素供給剤としてヨウ化マグネシウムを用いたところ、依然として **171a** も得られたものの、望む **172a** を得ることができた (entry 3)。次に、条件をより温和にするためにヨウ化マグネシウムのエーテル錯体を調製し用いたところ収率が低下した (entry 4)。そこで、Pare らの報告⁶²に従い、用いるプロピオール酸エステルとしてプロピオール酸メチル (**173**) を用いて試みたところ、付加体 **172b** の収率は中程度まで向上した (entry 5)。しかし、これまでと同様にベンジリデンアセタールの脱保護が進行し生成したと考えられる **171b** を得たため、温和なヨウ化マグネシウムのエーテル錯体を用いたところ、さらに収率を向上させることができた (entry 6)。また、ヨウ化マグネシウムを加える際の温度をより低温にすることでベンジリデンアセタールの脱保護が抑えられ、高収率で付加体を得ることに成功した (entry 7)。また、ジアステレオマー比は 1.2:1 であった。このジアステレオマーはこの時点での分離は困難であったため、混合物のまま次の反応へと用いた。

Table 6 ヨードアレノレート付加反応

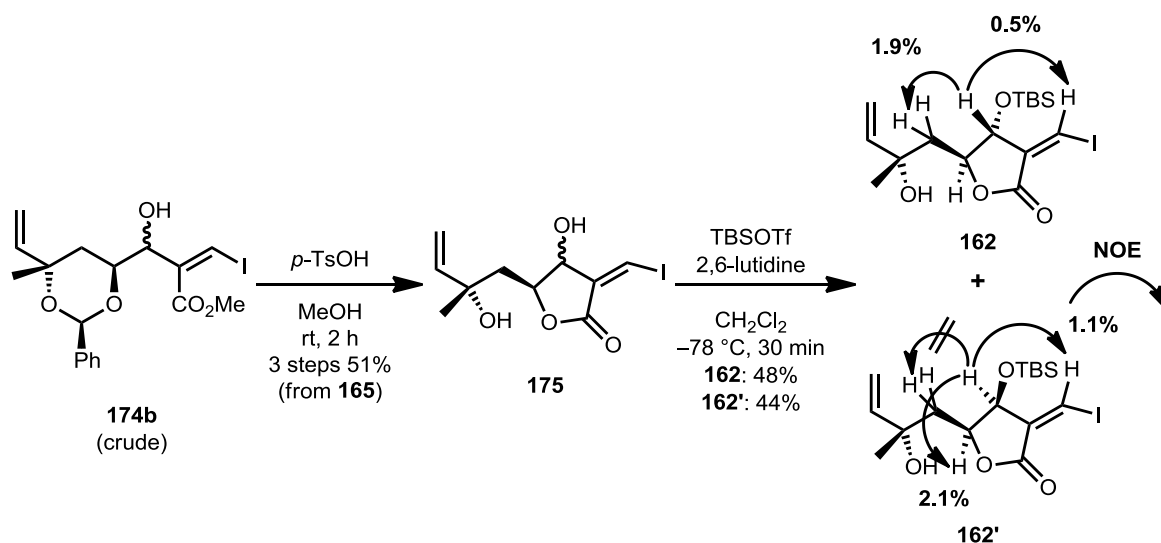


entry	conditions (equiv)	products (% yield for 3 steps) from 165
1	131a (0.24), AlBr ₃ (0.2), 21 (3.0), Me ₃ SiI (1.8), -78 °C, 18 h	171a (22%)
2	131a (0.24), TfOH (0.2), 21 (3.0), Me ₃ SiI (1.8), -78 °C, 18 h	171a (15%)
3	MgI ₂ (3.0), 0 °C, 5 min, then 21 (3.0), rt, 18 h	172a (18%), 171a (35%)
4	MgI ₂ ·Et ₂ O (3.0), 0 °C, 5 min, then 21 (3.0), rt, 18 h	172a (2%), 171a (15%)
5	MgI ₂ (3.0), 0 °C, 5 min, then 173 (3.0), rt, 18 h	172b (27%), 171b (38%)
6	MgI ₂ ·Et ₂ O (3.0), 0 °C, 5 min, then 173 (3.0), rt, 18 h	172b (43%), 171b (7%)
7	MgI ₂ ·Et ₂ O (3.0), -20 °C, 5 min, then 173 (3.0), rt, 18 h	172b (85%), 171b (trace)

次に、この付加体を用いてヨードラクトンへと導こうと考え、**172b** のベンジリデンアセタールの脱保護を試みたが、TBS 基も脱保護されたものや TBS 基のみが脱保護されたものとの混合物が得られた。よって、ヨードアレノレート付加体 **174b** の粗生成物を用いて TBS 化より先にベンジリデンアセタールの脱保護を行うことにした (Scheme 37)。

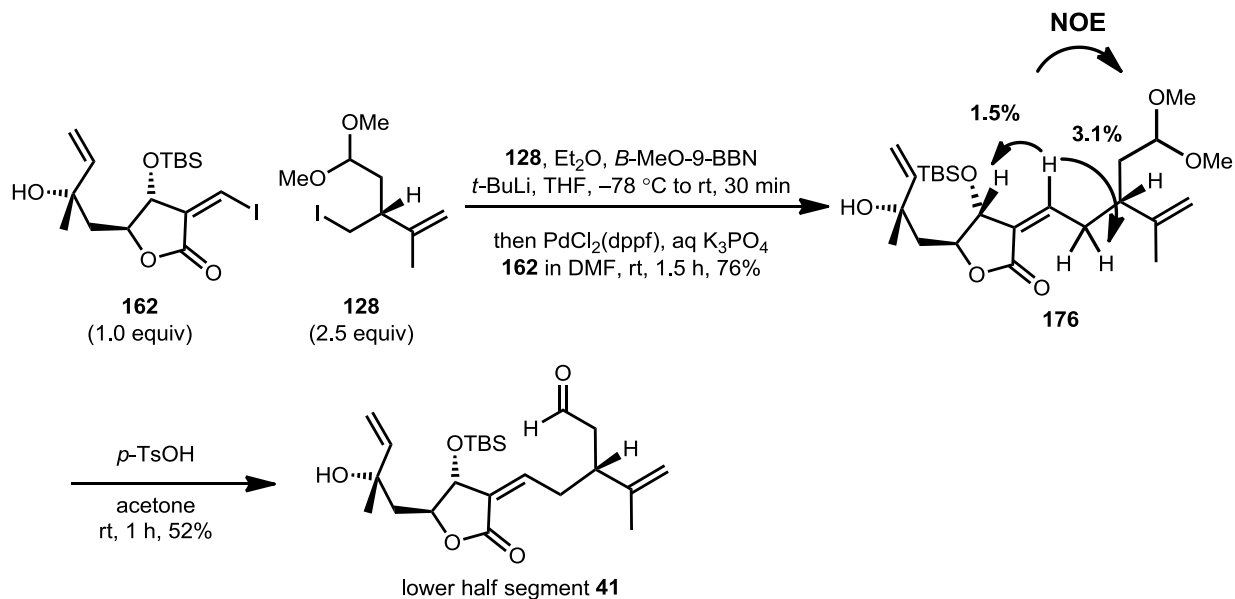
174b に対して、ベンジリデンアセタールの脱保護を行ったところ、脱保護とラクトン化がワンポットで進行し、ラクトン **175** が得られた。この時点でもジアステレオマーの分離は困難だったため、混合物

のまま次の選択的な TBS 化を行い、その後のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離にてヨードラクトン **162** およびそのジアステレオマーである **162'** が得られた。得られた **162**、**162'** の相対立体配置および幾何異性は NOE 実験によって決定した。



Scheme 37 ヨードラクトンの合成

ヨードラクトンを得ることができたのでこれを用いて下部セグメントの合成を行った (Scheme 38)。



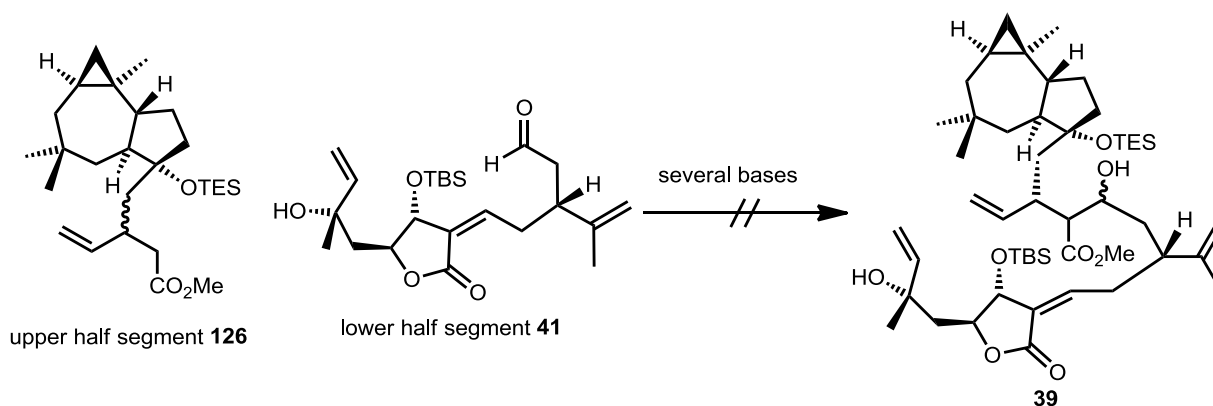
Scheme 38 下部セグメント **41** の合成

前節と同様に不破、佐々木ら⁶⁵の報告を参考に、鈴木-宮浦カップリングを行ったところ、付加体 **176** が得られた。最後に、ジメチルアセタールを脱保護することで下部セグメント **41** の合成に成功した。また、この下部セグメント **41** と Scheme 24 で得られた上部セグメント **126** を合わせることで、ポリマキセノライドの有する全炭素骨格の構築を完了した。

第五章 ポリマキセノライドの上下セグメント連結の検討

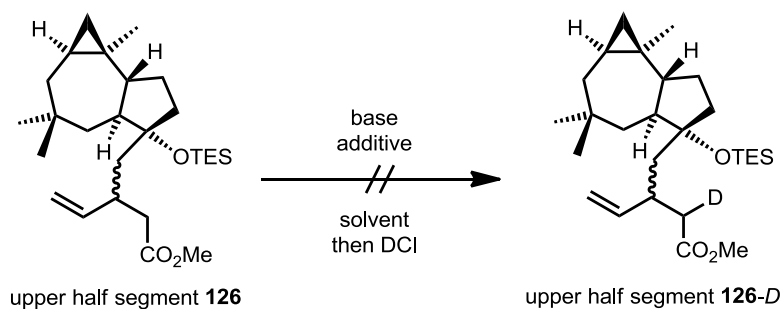
第一節 TES 基で保護した上部セグメントを用いたアルドール反応

上部セグメント、および下部セグメントの合成に成功したため、これらを用いて第 2 章のモデル実験 (Scheme 7) に従って、アルドール反応による連結を試みた (Scheme 39)。



Scheme 39 アルドール反応

塩基、添加剤などの検討を行ったが、付加体は全く得られず、下部セグメント **41** が分解し、上部セグメント **126** がほぼ定量的に回収されるだけであった。そこで、上部セグメント **126** がアニオン化されているかを調べるため、重水素化実験を試みた (Scheme 40)。



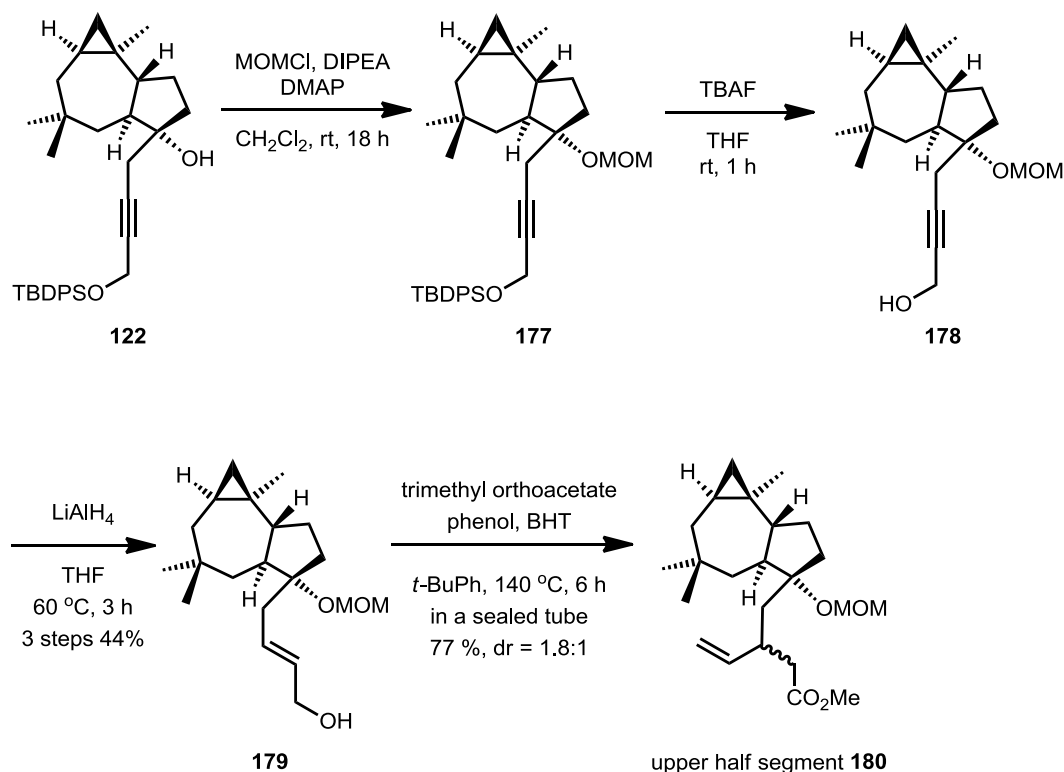
Scheme 40 上部セグメント **126** の重水素化

様々な塩基、温度による検討を試みたが、一部の強塩基条件で TES 基の脱保護などが観測されるだけであり、予想に反して重水素化は全く進行しなかった。また、コンホメーションを変えることで重水素化が可能になることを期待して、様々な溶媒の検討も試みたが、結果は変わらなかった。

これは、モデル実験 (Scheme 7) と違いアフリカン骨格を有していることにより立体障害が大きくなってしまったことが原因であると考えた。よって、3 級水酸基の保護基を TES 基から MOM 基へと変更することによって、立体障害が緩和され塩基の接近を受けやすくなることを期待し MOM 基を有する新たな上部セグメントを用いて検討することにした。

第二節 MOM 基で保護した上部セグメントを用いたアルドール反応

MOM 基を有する新たな上部セグメントの合成を示す (Scheme 41)。

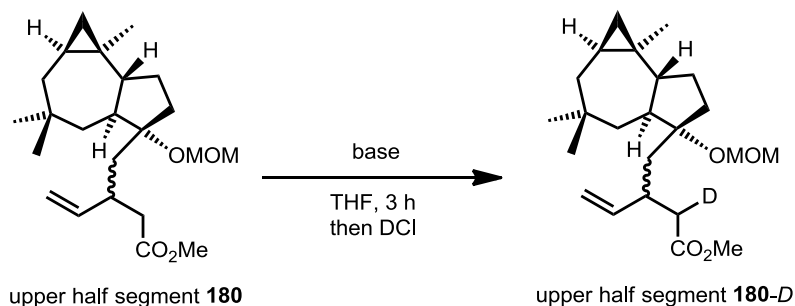


Scheme 41 新たな上部セグメント **180** の合成

アルコール **122** に対して、3 級水酸基の MOM 化によって **177** を得た後に、TBDPS 基を除去し **178** とした。続く、ヒドリド還元によってアリルアルコール **179** を合成し、Johnson-Claisen 転位によって上部セグメント **180** を合成した。なお、Johnson-Claisen 転位では高温下で生じたラジカルのためであると考えられる構造不明物が得られたが、BHT を添加すること⁷⁷によって副反応を抑えることに成功した。続いて、得られた **180** を用いて重水素化実験を行った (Table 7)。

まず、塩基として LDA を用い、 -78 °C で反応を行ったところ **180** は全く重水素化されなかった (entry 1)。よって、反応温度を -40 °C まで上げたところ、わずかではあるが重水素化が進行した (entry 2)。反応温度を 0 °C まで上げたところ、さらに重水素化率は向上し (entry 3)、LDA を 3 当量に増やしたところ、中程度まで重水素化率は向上した (entry 4)。次に LDA を 10 当量に増やし、同様の条件を試みたが結果はほとんど変わらなかった (entry 5)。また、NHMDS、LHMDS、KHMDS なども試みたが重水素化は全く進行しなかった (entries 6-8)。

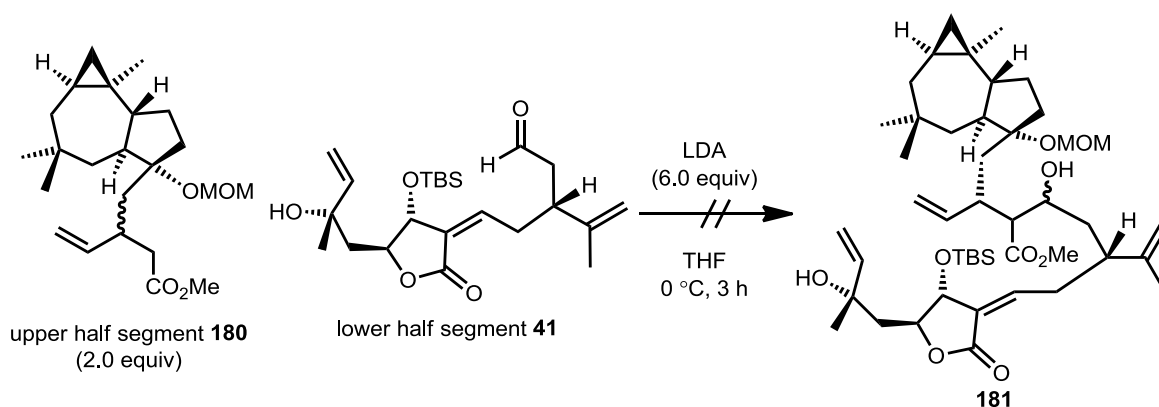
Table 7 上部セグメント **180** の重水素化



entry	base (equiv)	temp (°C)	%D ^{a)}
1	LDA (1.0)	-78	0%
2	LDA (1.0)	-40	8%
3	LDA (1.0)	0	18%
4	LDA (3.0)	0	66%
5	LDA (10.0)	0	67%
6	NHMDS (3.0)	0	0%
7	KHMDS (3.0)	0	0%
8	LHMDS (3.0)	0	0%

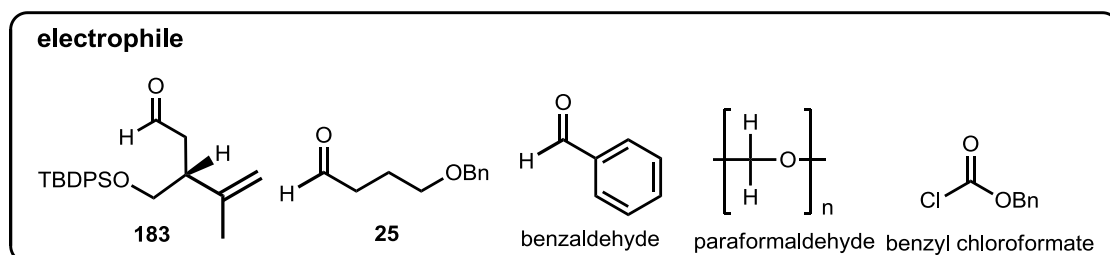
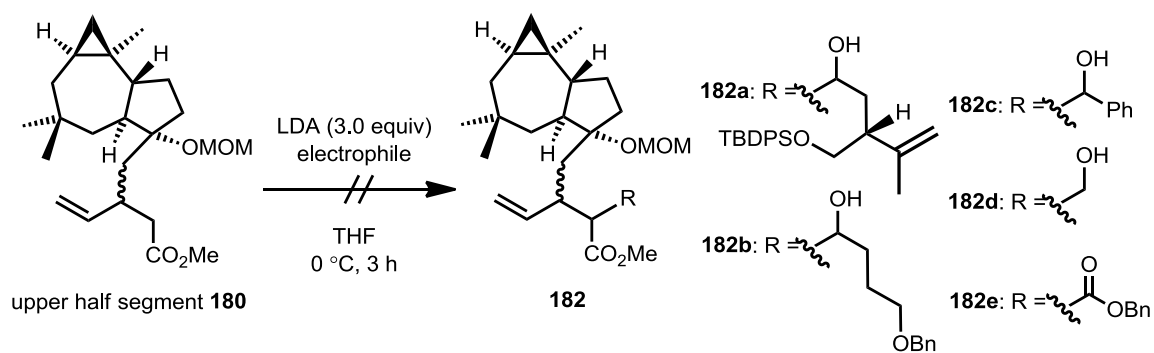
a) 粗生成物の ¹H NMR スペクトルの積分値より算出した

この重水素化の結果を踏まえ、下部セグメント **41** とのアルドール反応を試みた (Scheme 42)



Scheme 42 MOM 体を用いたアルドール反応

TES 体の上部セグメントを用いたときと同様に、付加体は全く得られなかった。また、添加剤などの検討や亜鉛エノラートへの変換なども試みたが、下部セグメント **41** が分解し、上部セグメント **180** がほぼ定量的に回収されるだけであった。以上の結果から下部セグメントは塩基条件に対して弱い基質であると考え、求電子剤を変更して上部セグメント **180** の増炭を試みた (Scheme 43)。



Scheme 43 上部セグメント **180** の増炭反応

しかし、下部セグメントの部分構造を有したアルデヒド **183** やモデル実験で用いたアルデヒド **25** (Scheme 7) を用いても全く付加体は得られなかった。そこで、より反応性が高い求電子剤であると考えられるベンズアルデヒド、ホルムアルデヒド、クロロギ酸ベンジルなどの試薬を用いたが結果は変わらなかった。また、Davis 試薬による α 位の酸化やハロゲン化など **180** のエステル α 位の官能基化も試みたが結果は同様であった。

この結果から、アフリカン骨格を有するエステル α 位のアニオンを用いた増炭反応は困難であると判断し、合成計画を変更することにした。

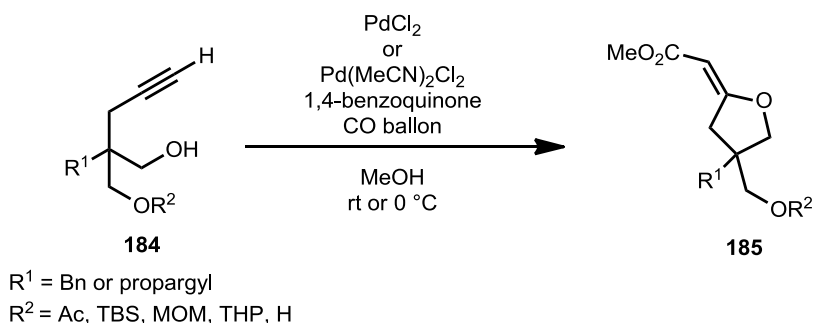
第六章 ポリマキセノライドのアフリカンージヒドロピラン縮環系の構築

第一節 パラジウム触媒によるワンポット反応を用いたモデルジヒドロピランの合成

本基質における上下のカップリングが進行しなかったことから、著者は **1** の新たなジヒドロピラン環の構築法として金属アルキン錯体を経由する手法に注目した。

遷移金属アルキン錯体を利用した環構築反応はこれまでに多くの報告⁷⁸がされており、その中でも多くの知見があるのが遷移金属アルキン錯体へアミノ基やヒドロキシ基のようなヘテロ原子が求核攻撃し、フランやピラン、ピロールなどの複素環を構築する手法である。この遷移金属アルキン錯体を経由する分子内環化反応の初めての例は、1981年に内本ら⁷⁹によるパラジウム触媒を用いてのピロール合成である。また、1982年にはSchwartzら⁸⁰がヒドロキシ基を求核剤として用いても内本らと同様にこの反応が進行しフランやピランが得られることを示し、その後も金属触媒や再酸化剤などの検討が多く報告されている⁸¹。

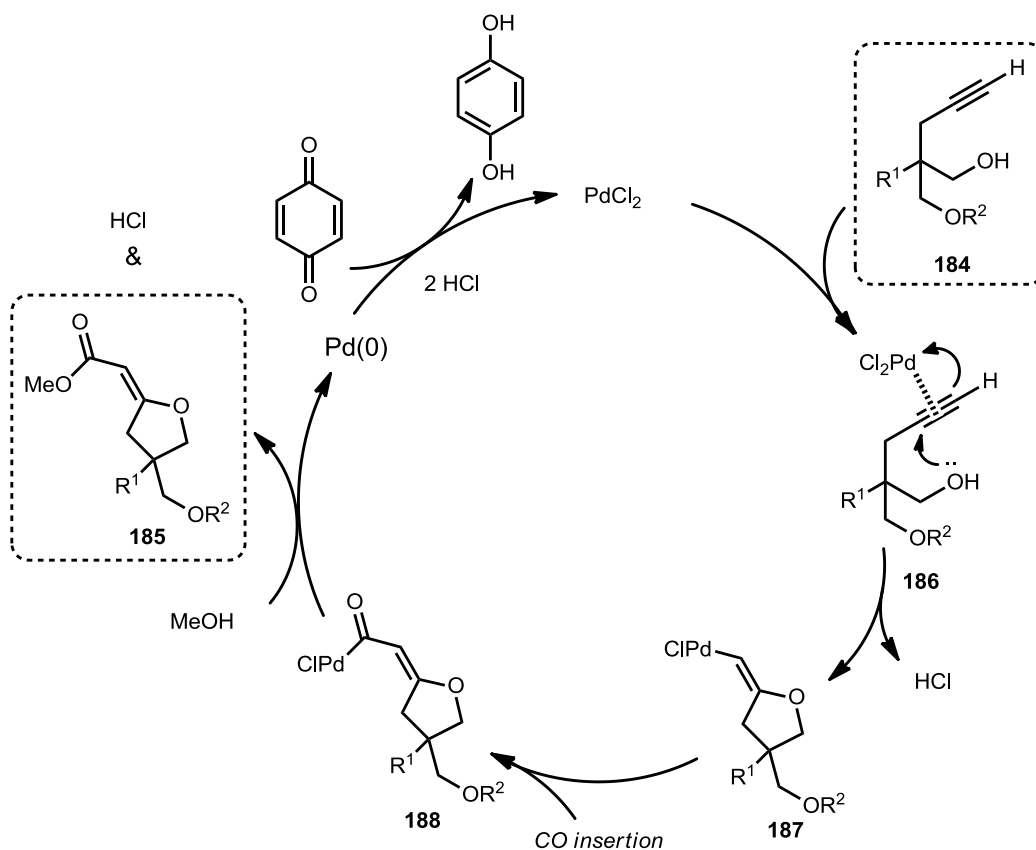
このように多くの知見がある遷移金属アルキン錯体の環化反応であるが、この手法をさらに改良し、ワンポットで環化と官能基化を行うという試みも報告されている⁸²。その中でも最も実用的な手法が2001年、秋田らによって報告された⁸³。秋田らはアルキニルアルコールの環化反応の際にパラジウムの再酸化剤として1,4-benzoquinoneを選択し、温和な条件にて環化反応が進行することを報告した(Scheme 44)。



Scheme 44 秋田らによるワンポット反応の開発

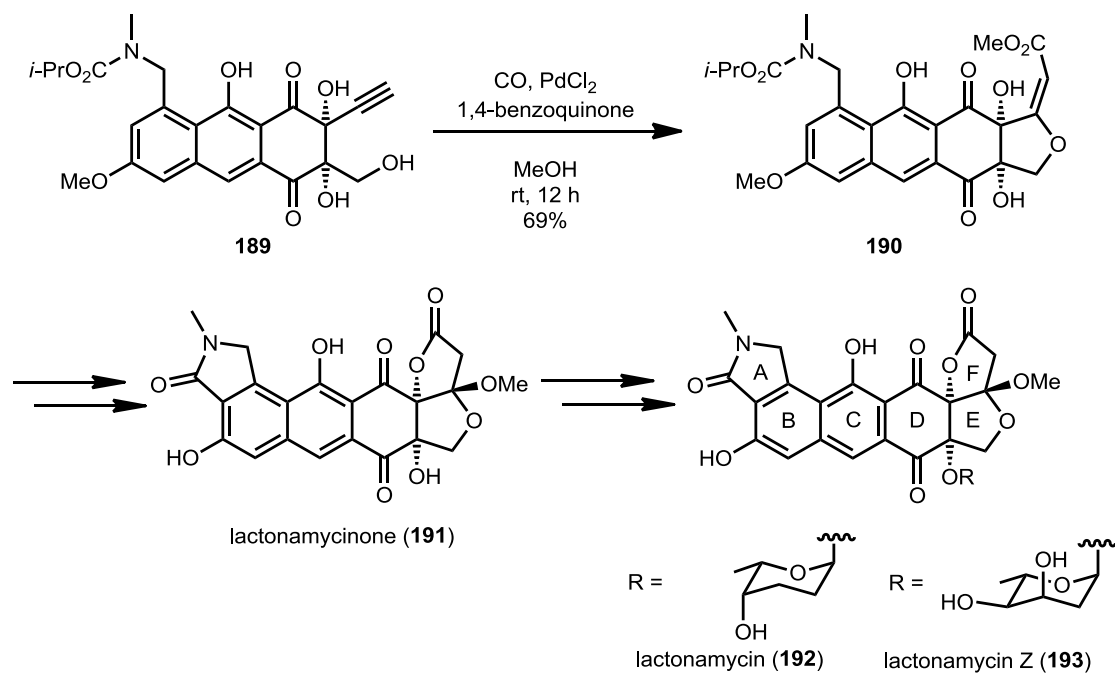
すなわち末端アルキンを持つ化合物 **184** を原料とし、一酸化炭素雰囲気下、メタノール中で2価パラジウム触媒を用いたところ、5-*exo* 環化と続くエステル化がワンポットで進行しエステル **185** が高収率で得られた。この反応機構は次のように提唱されている^{83c} (Scheme 45)。

まず、環化前駆体 **184** のアルキンに Pd (II) が配位し、活性化されたアルキン **186** に対して水酸基の非共有電子対が 5-*exo* 型の求電子付加反応を起こし、ビニルパラジウム中間体 **187** となる。その後、**187** の C-Pd 結合間に一酸化炭素が挿入され **188** が生成し、続くメタノールとの反応よりメチルエステル **185** を与える。Pd (0) は再酸化剤である 1,4-benzoquinone により Pd (II) へと酸化され、再び反応に関与する。



Scheme 45 秋田らの提唱する触媒サイクル

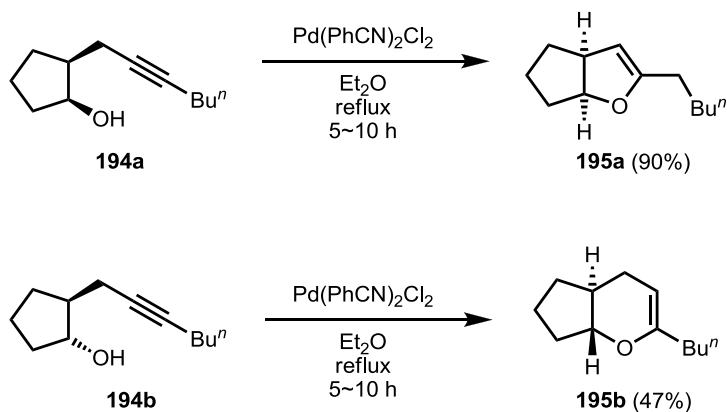
当研究室は以前からこの環構築法に注目しており、その手法を利用して 2012 年にはラクトナマイシン類の全合成を達成した⁸⁴ (Scheme 46)



Scheme 46 ラクトナマイシン類の全合成

当研究室の安達らはアルコール **189** に対して、秋田らの報告した 5-exo 型の分子内環化反応を用いることで、ラクトナマイシン類の有する E 環の構築を行いメチルエステル **190** を合成した。また、得られた α, β -不飽和エステルを足掛かりにした誘導化によって F 環の構築も達成し、ラクトナマイシノン **191** へと誘導した。この **191** に対する配糖化により、ラクトナマイシン (**192**)、ラクトナマイシン Z (**193**) の全合成を達成した。このように、秋田らの 5-exo 型の分子内環化反応は、複雑な天然物合成においても応用可能な優れた環構築法であると考え、著者はポリマキセノライドのジヒドロピラン環構築法として採用することにした。

本反応をポリマキセノライドに応用することを考えると、末端アルキンに対して 5-exo 型の分子内環化反応を経由する秋田らの例とは違い、内部アルキンに対して 6-endo 型の環化反応を進行させる必要があることがわかる。しかし、内部アルキンに対してこの分子内環化反応を行うと、望む 6-endo 型の環化反応と望まない 5-exo 型の環化反応が競合することが予想される。このような 5-exo 型の環化反応と 6-endo 型の選択性発現について、内本ら⁸⁵によって議論がされている (Scheme 47)。

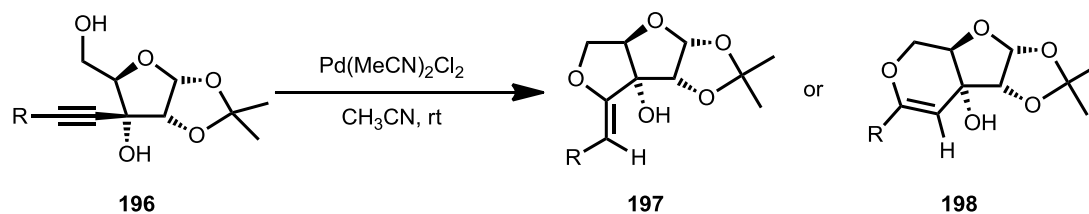


Scheme 47 立体化学の違いによるフラン環とピラン環の選択的な構築

内本らは環化の際に環化前駆体として既に5員環を有し、求核攻撃の際の自由度の少ない **194a** や **194b** を用いた時には、基質の立体化学の違いにより 5-exo 型の環化が進行して得られるフラン **195a** と 6-endo 型の環化反応が進行して得られるピラン **195b** との選択的な構築が可能であることを報告している。

また、この分子内環化反応における exo-endo 選択性については、Ramana ら⁸⁶が同様の相対立体配置を有する二種類の環化前駆体を用いた検討によって議論している (Table 8)。Ramana らはこの環化反応の位置選択性はアルキンの電子密度に依存して発現すると報告しており、末端アルキンを有する **196a** からは 5-exo 化合物であるエキソテトラヒドロフラン **197** を合成し、内部アルキンを有する **196b** からは 6-endo 化合物であるジヒドロピラン **198** を得た。

Table 8 Ramana らの知見



entry	substrate	% yield of 197	% yield of 198
1	196a : R = H	67	-
2	196b : R = <i>n</i> -hexyl	-	51

以上のような知見より、著者は適切な立体化学を有する基質に対して秋田らの条件によるワンポット反応を行うことで6-endo環化が進行し、ポリマキセノライドが有するスピロ炭素を含んだジヒドロピラン環の構築とメトキシカルボニル化を一挙に行えると考えた。しかし、これまで5員環形成とメトキシカルボニル化を行う前例はあるものの、6員環形成とメトキシカルボニル化を一挙に行った例は報告されていなかった。また、3級アルコールが求核攻撃しスピロ炭素を含んだ環構築を行った前例もなかった。そこでまず、これらの詳細な知見を得るためにモデル実験を行うことにした。

まず、秋田らの条件が6-endo型の反応に応用できるかどうか、そして3級アルコールが求核剤として用いることができるかどうかを確認するために、簡単な構造を有するモデルジヒドロピラン **199** を設定し、その合成を目指すことにした (Figure 9)。

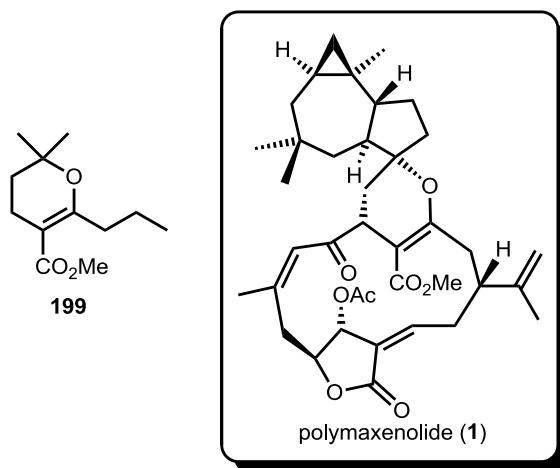
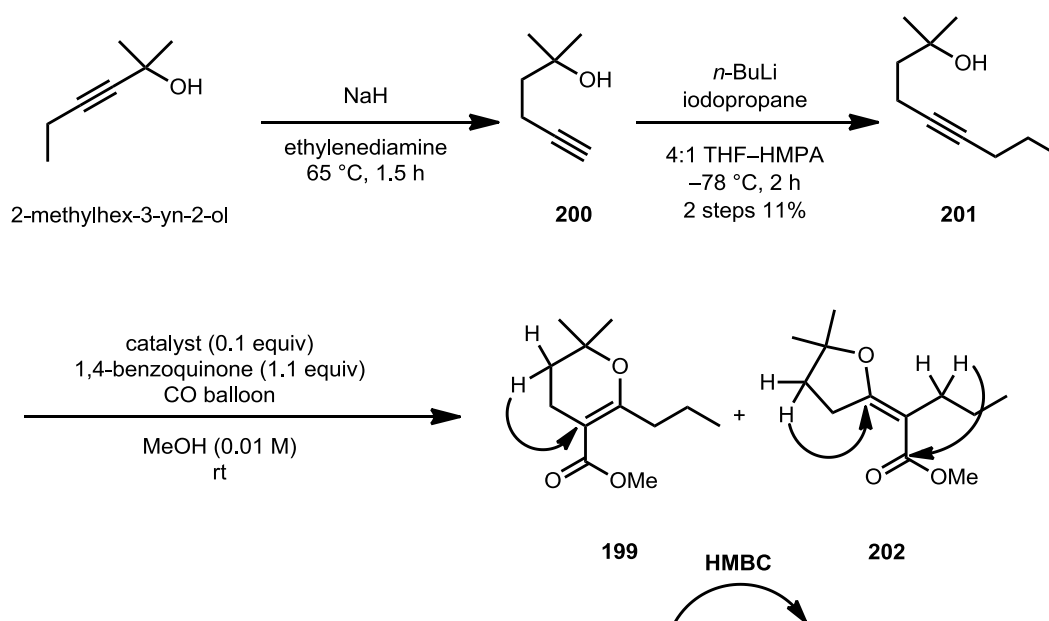


Figure 9 モデルジヒドロピラン **199** の設定

まず、環化前駆体の合成を行った。

市販のアルコールに対してアルキンの異性化反応を行い **200** を合成し、得られた末端アルキンより調製したアセチリドを用いたヨードプロパンとの置換反応を行うことで **201** を得た。その後、環化のモデル実験を行った (Table 9)。

Table 9 モデルジヒドロピランの合成



entry	catalyst	time (h)	% yield of 199	% yield of 202	recovered 201 (%)
1	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂	24	15	17	44
2	PdCl ₂	8	28	23	—
3	Pd(OAc) ₂	8.5	—	trace	—
4	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	24	7	5	62
5	Pd(dppf)Cl ₂	24	24	18	5
6	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	24	trace	trace	42

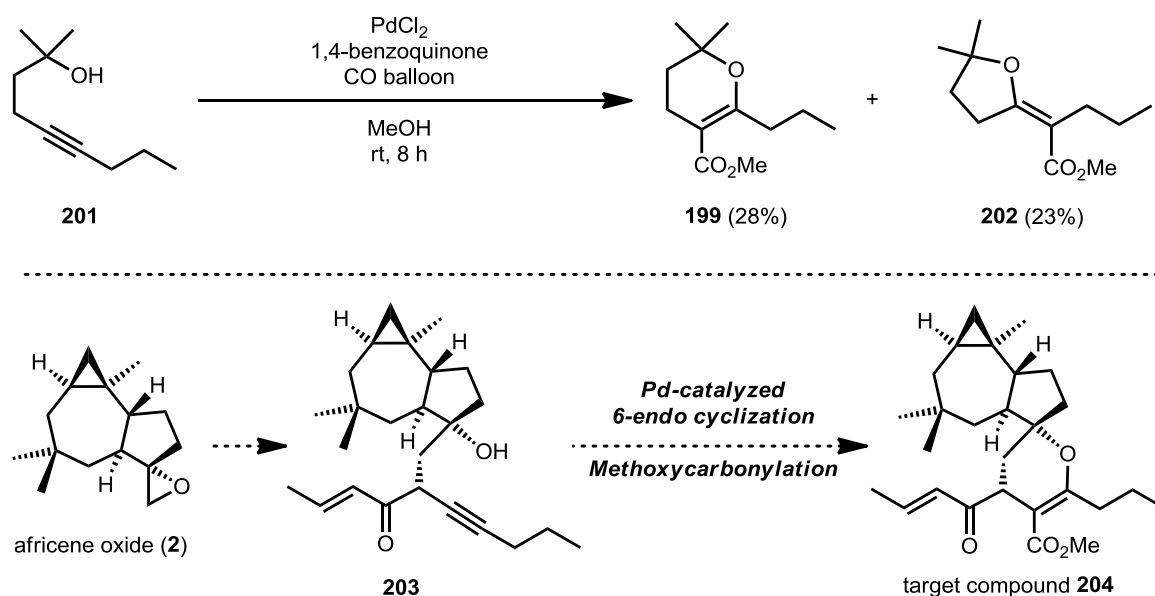
まず、秋田らの報告における最適条件を参考に、マイルドな反応性を有すると思われるビスアセトニトリルパラジウムジクロリド⁸³を用いたところ、原料が多く回収されたものの反応は進行した(entry 1)。また、望むジヒドロピラン **199** も得られたものの、5-*exo* 型に環化が進行したジヒドロフラン **202** がより多く得られる結果となった。次に、より高活性な触媒であると考えられる塩化パラジウムを用いたところ、僅かながらジヒドロピラン **199** が多く得られる結果となった (entry 2)。続いて、Ramana らの条件⁸⁶を参考に配位子を持たない2価パラジウムである酢酸パラジウムを用いたが原料の分解がみられた(entry 3)。続いて、内本らの条件⁸⁵を参考にビスフェニルニトリルパラジウムを用いたが反応は進行したものの、多く原料を回収する結果となった (entry 4)。次に嵩高いホスフィン配位子を有するパラジウム触媒を用い、パラジウム-アルキン中間体の立体環境を変化させることで *endo-exo* 選択性に変化が表れることを期待し、ジフェニルホスフィノフェロセンパラジウムジクロリドを用いた (entry 5)。すると反応の進行は穏やかであるが entry 2 と同様に原料がほとんど消失し、6-*endo* 体が優先して得られる結果となった。続いて同じくパラジウム-アルキン中間体の立体環境を変化させようと考え、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリドを用いたがこちらは反応が進行しなかった (entry 6)。以上の結果を踏まえると entry 2 が最適条件であると判断した。なお、**199**、**202** の構造は¹³C NMR スペクトルにおいてオレフィンのスペクトルがβ-オキシα-β不飽和エステルに特有のシフトを見せたこと、および原料 **201** と比較した際の生成物の極性の変化、マスマスペクトルで観測された分子量から、環化体であると

考えた。そして、図示した HMBC によってそれらの平面構造を決定し、**202** の幾何異性に関しては、反応機構 (Scheme 45) より推測して表記した。

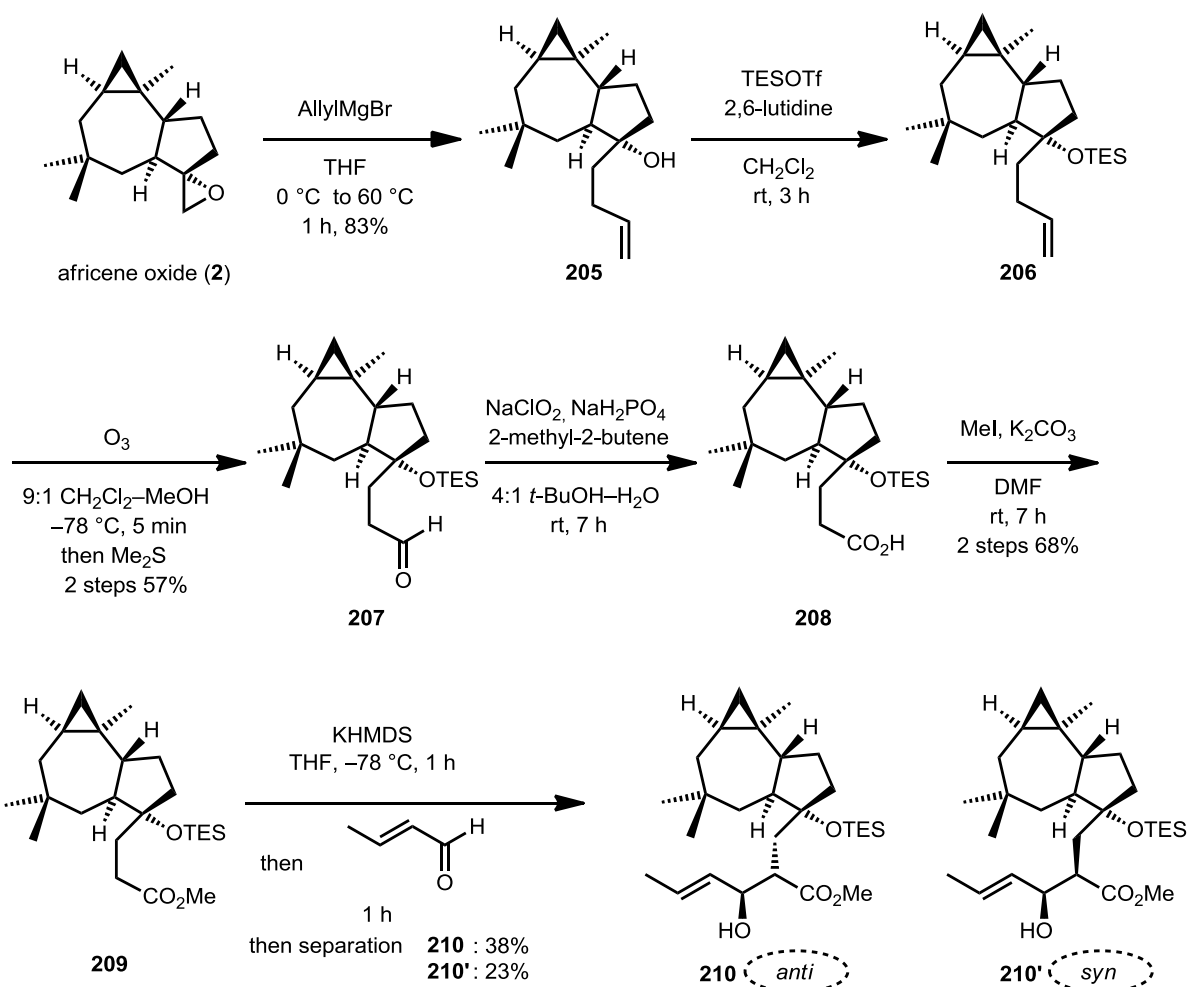
第二節 アフリカンージヒドロピラン縮環系の構築

前節において著者は 6-endo 環化が優先する条件を見つけたことから、続いて新たなモデル化合物を設定することにした。まず、5 章の知見 (Scheme 43) から嵩高いアフリカン骨格が反応性に関与することが予想できたため、ポリマキセノライドの全合成を指向すると前節で見出した 6-endo 環化反応がアフリカンージヒドロピラン縮環系を構築することができるかを確認する必要があると考えた。

そこで、既に合成経路が確立されているアフリセンオキシド (**2**) からセンブラノイド部分に相当するアルキンを増炭した環化前駆体 **203** を合成し、この環化反応を試し、アフリカンージヒドロピラン縮環系を有する **204** の合成を目指すことにした。(Scheme 48)。



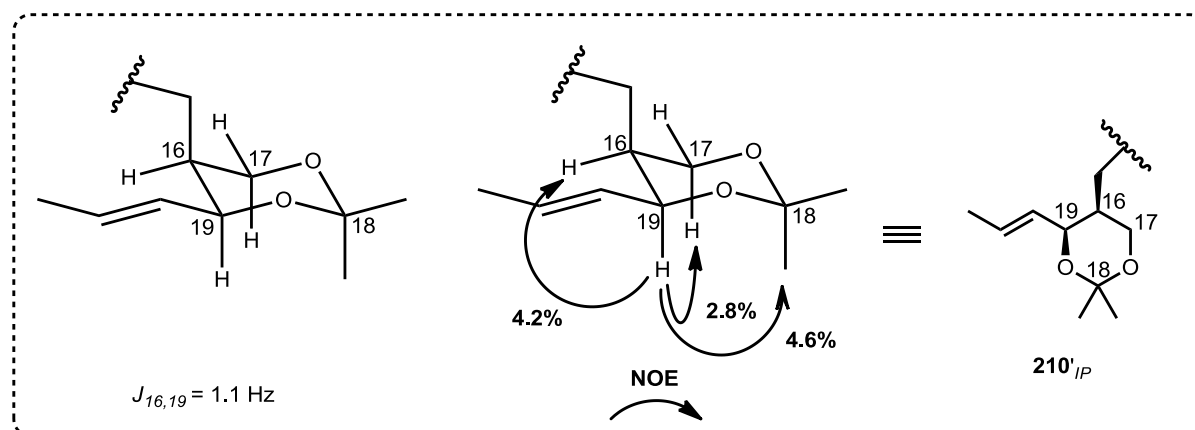
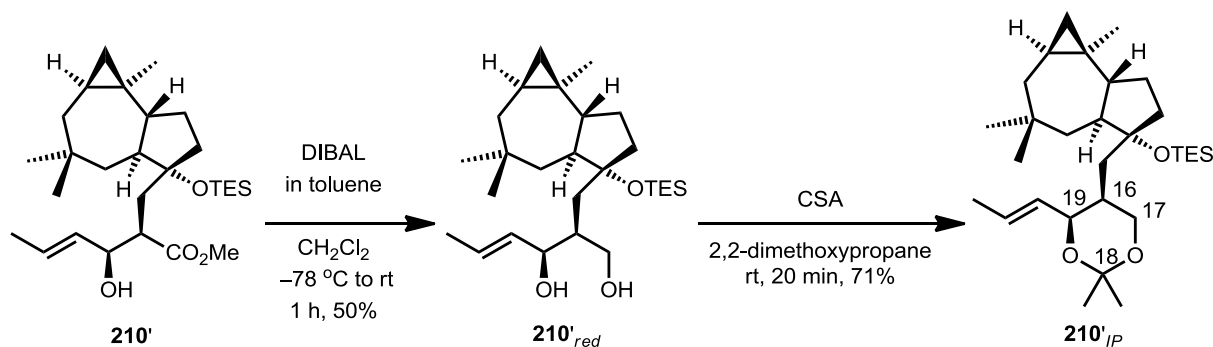
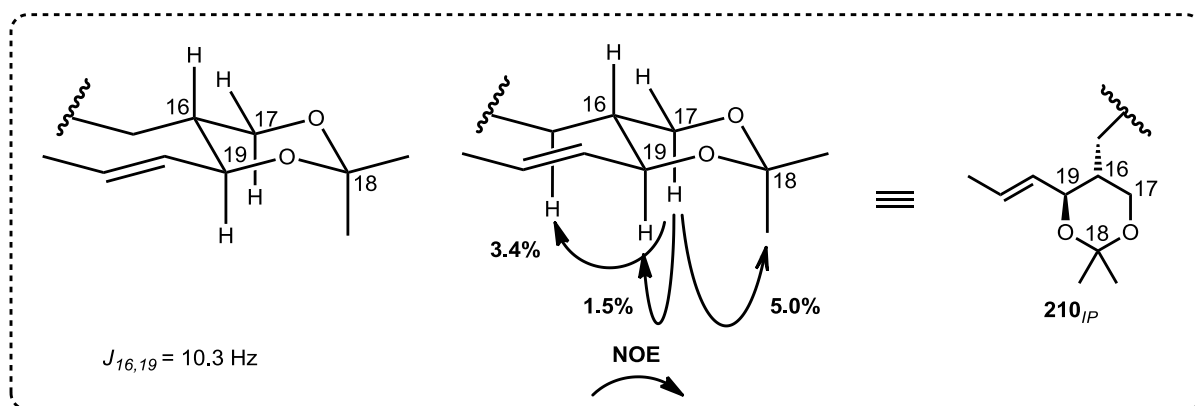
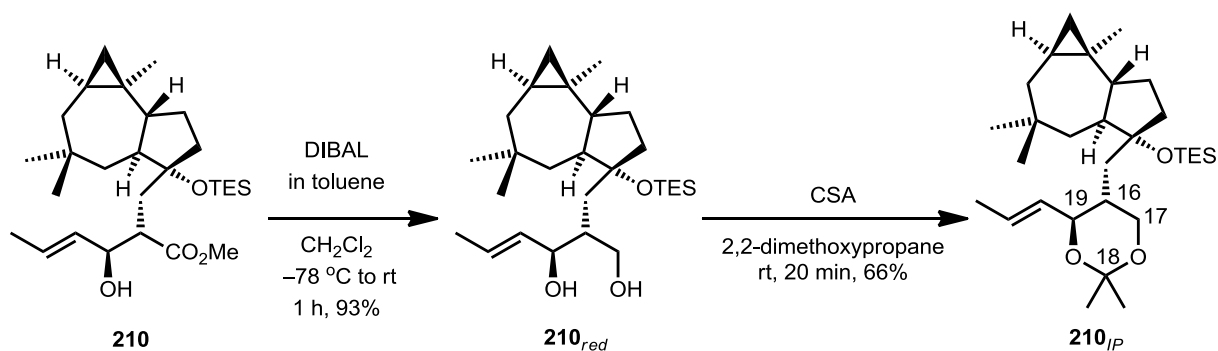
Scheme 48 新たなモデル化合物の設定



Scheme 49 ヒドロキシエステル **210**、**210'**の合成

2からの誘導を以下に示す (Scheme 49)。まず、アフリセンオキシド (**2**) に対して、アリルマグネシウムブロミドを用いたエポキシドの開環を行い高収率でアルコール **205** とした。続いて、生じた3級水酸基を TES 基にて保護し **206** とし、続くオゾン分解によってアルデヒド **207** を得ることに成功した。次にアルデヒド **207** に対して Kraus-Pinnick 酸化を行うことでカルボン酸 **208** へと誘導し、その粗生成物に対してヨードメタンを用いたメチル化を行い、メチルエステル **209** を得た。最後に、クロトンアルデヒドとのアルドール反応を行い、ヒドロキシエステル **210** および、そのジアステレオマー **210'** を得た。

次に得られた 2 つのヒドロキシエステルの立体化学を決定するため、誘導化を行うことにした (Scheme 50)。

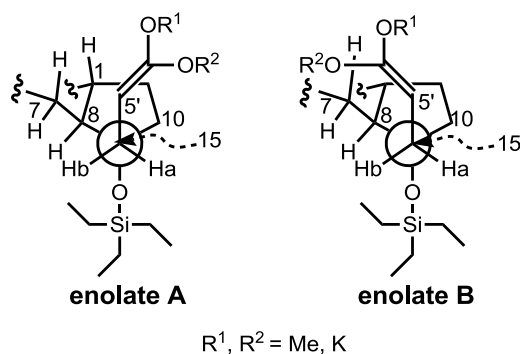


Scheme 50 ヒドロキシエステル **210**, **210'** の誘導化

まず、それぞれのエステルに対して DIBAL 還元を行った後、得られたジオール **210_{red}**, **210'_{red}** をアセトニド **210_{IP}**, **210'_{IP}** へと誘導した。得られたアセトニド **210_{IP}**, **210'_{IP}** に対して NOE 実験を行い、 β -ヒド

ロキシエステル **210** が *anti* 体で **210'** が *syn* 体であると決定した。また、アフリカン骨格との関係を含めた相対立体化学はこの時点では決定できなかったため後の工程で決定した。なお、構造の見やすさを考慮してここではアフリカン骨格との相対立体化学も決定した形で表記している。

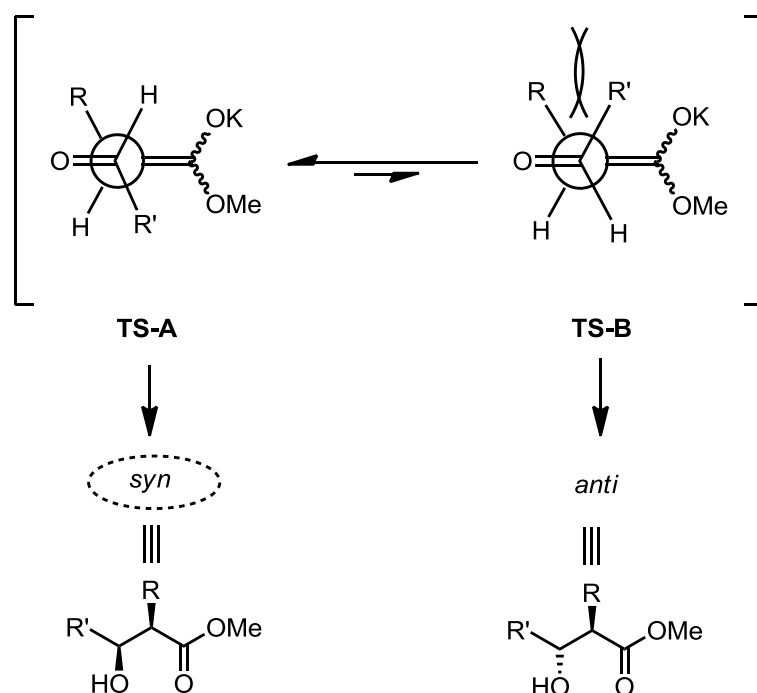
次にこのアルドール反応で生じた選択性について考察した。まず、エステル **209** のカリウムエノラートの安定なコンホメーションについて考えた (Scheme 51)。



Scheme 51 エステル **209** 由来のカリウムエノラートの予想される安定なコンホメーション

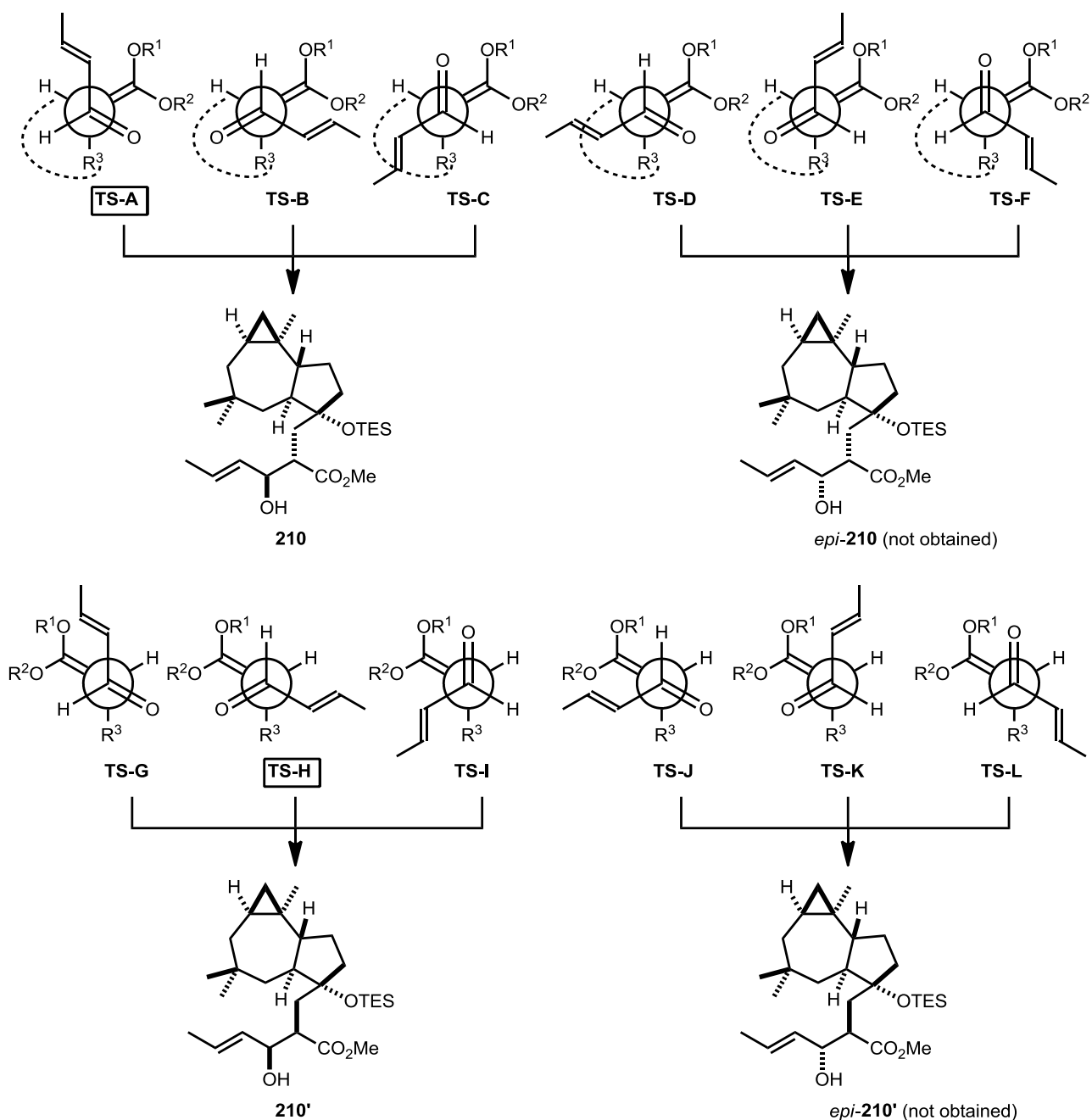
まず、エステル **209** 由来のカリウムエノラートには、エノラート置換基を立体障害の大きい TES 基と *anti* の関係に配置した上記の二つのコンホメーションが存在すると考えた。そして、エノラート A ではエノラートのオレフィンと同一平面上に C15 位のプロトン Ha が位置するように表記した。エノラート B ではエノラートのオレフィンと同一平面上にプロトン Hb が位置するように表記した。この二つのエノラートを比較すると、エノラート B はアフリカン骨格の C7 位メチレンとの立体障害があると考えられるため、エノラート A の方が多く存在できると推測した。よって、エノラート A は優先してアルデヒドと反応できると考えられる。

次にどのような遷移状態でエノラートのアルデヒドへの付加が進行するのかを考えた。アルドール反応に通常多く用いられ、Zimmerman-Traxler モデルで立体化学が議論されるリチウムエノラートとは異なり、今回反応が進行したカリウムエノラートはアルデヒドのカルボニルとキレーションを起こさない open-transition state (非環状遷移状態) で反応が進行すると言われている⁸⁷(Scheme 52)。すなわち、エノラートの C=C 二重結合とアルデヒドの C=O 二重結合が立体的な反発を避けるようにアンチペリプラナーの関係になり、次にエノラートの置換基 R とアルデヒドの置換基 R' との立体反発がある TS-B より、立体反発が少ない TS-A が優先し、アルデヒドへの求核攻撃が起こるとされている。そのため一般的には (*E*)-、(*Z*)-いずれのエノラートを用いても *syn* 生成物が優先して得られるという傾向がある言われているが⁸⁷、今回主生成物として得られた **210** は *anti* 体であった。



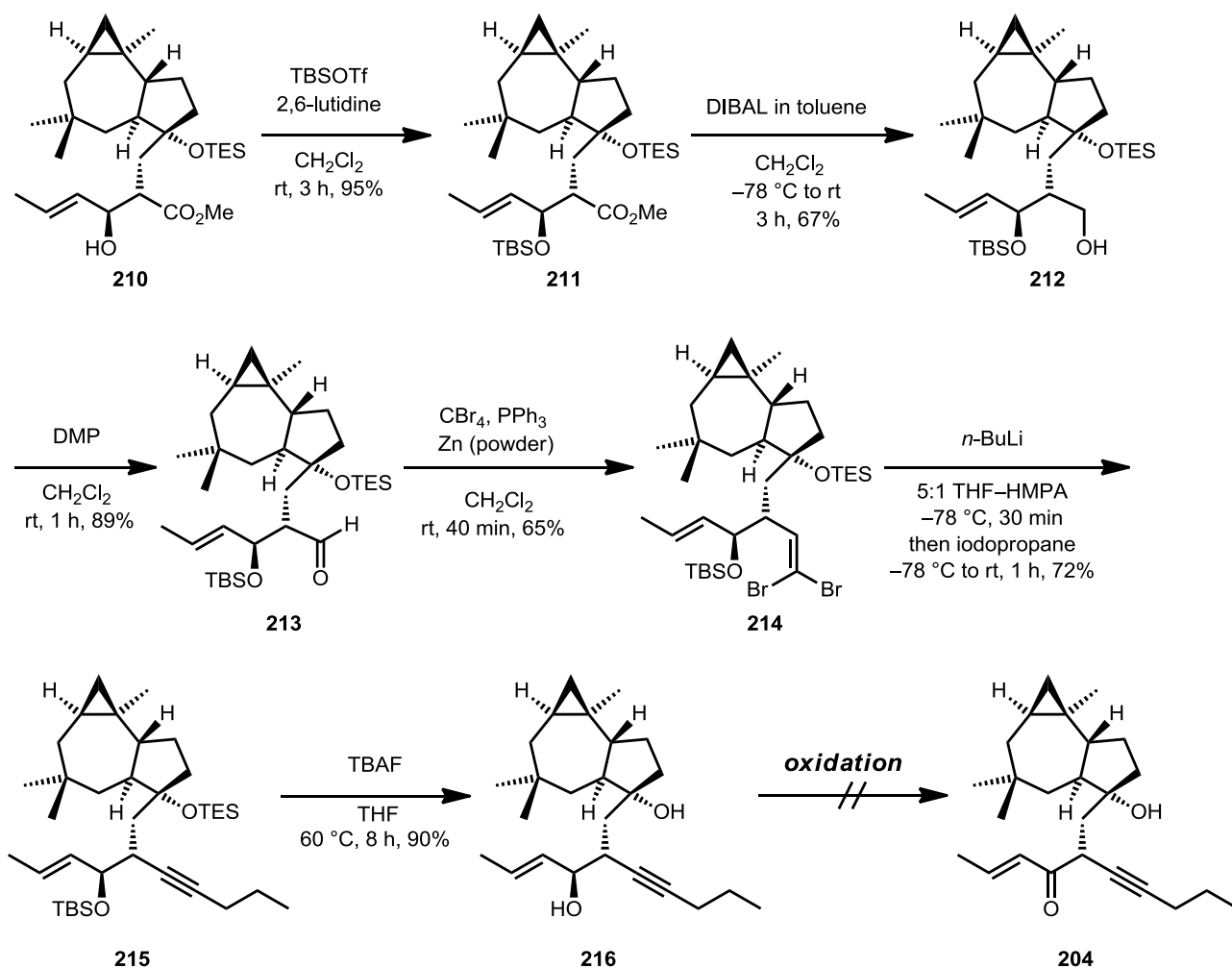
Scheme 52 カリウムエノラートを用いた際の非環状遷移状態

よって、考えられる本アールドール反応の遷移状態を全て列挙し、考察することにした (Scheme 53)。まず、本反応においてより多く存在するであろうと Scheme 51 で説明したエノラート A がクロトンアルデヒドと付加する際の遷移状態として、TS-A~TS-F の 6 つが考えられる。このとき、主生成物である **210** が得られる立体障害が最も少ない TS-A が最も有利な遷移状態であると考えた。TS-B と TS-F はアルキル基 R^3 とエノラート置換基に挟まれるような形でクロトンアルデヒドのビニル基が存在しており、それらの立体反発を考慮すると不利な遷移状態であるといえる。また、TS-C、TS-D は点線で示したアフリカン骨格とクロトンアルデヒドのビニル基との立体障害が存在し、不利な遷移状態であることがわかる。また、TS-E はエノラートの置換基とクロトンアルデヒドのビニル基およびメチル基との立体障害が考えられ、不利な遷移状態であると説明できる。また、Scheme 51 でエノラート A よりも少なく存在すると説明したエノラート B は、以下の TS-G~TS-L を経て反応が進行すると考えた。また、エノラート A とは違い、エノラート B においてアフリカン骨格は、エノラート平面の後ろ側に反応点に関与しない位置に隠れて存在していることから (Scheme 51 参照)、TS-G~TS-L では表記していない。TS-G、TS-J、TS-K はクロトンアルデヒドのビニル基とエノラート置換基との立体障害が考えられ不利な遷移状態であると言える。また、TS-I、TS-J はアルキル基 R^3 とエノラート置換基に挟まれるような形でクロトンアルデヒドのビニル基が存在しており、それらの立体障害から不利な遷移状態である。TS-L はアルキル基 R^3 とクロトンアルデヒドのビニル基およびメチル基との立体障害が考えられ、不利な遷移状態であると説明できる。よって、立体障害が最も少ないと予想できる TS-H より反応が進行し、**210'** が得られたと考えられる。



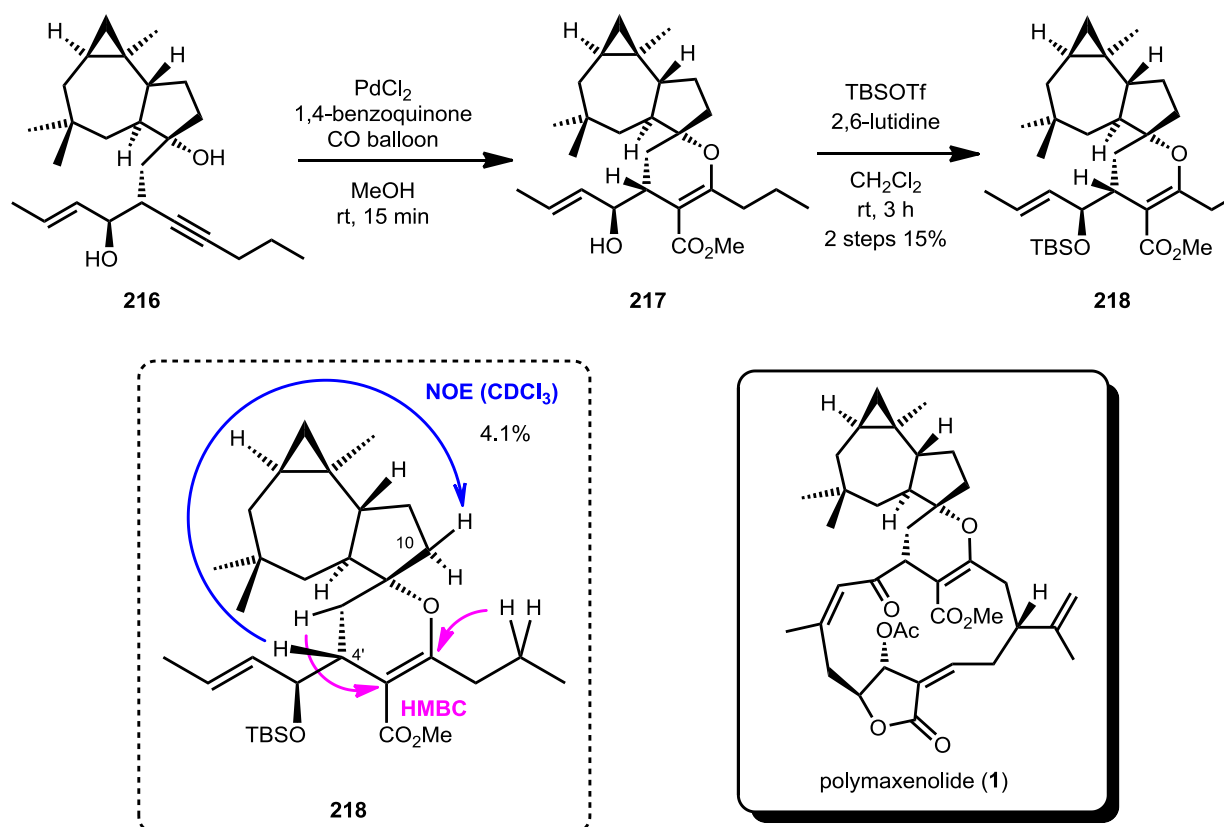
Scheme 53 エステル **209** 由来のエノラートがクロトンアルデヒドへ付加する際の非環状遷移状態

続いてアルドール反応で主生成物として得られた β -ヒドロキシエステル **210** を環化のための基質へと誘導した(Scheme 54)。



Scheme 54 ジオール **216** の合成

まず、**210** の 2 級水酸基を TBS 基で保護して **211** とし、続いて DIBAL 還元によりアルコール **212** とした後に Dess–Martin 酸化によってアルデヒド **213** を合成した。このアルデヒドをジブロモオレフィン **214** とした後に、アルキンの構築を行い、**215** とした。この **215** の二つのシリル基を除去し、ジオール **216** とした後に、酸化によってケトン **204** を得ようと試みたが、様々な酸化反応を試みたものの、望むケトン **204** は得られず、構造不明物が得られるのみであった。従って、ジオール **216** に対してパラジウム触媒による環化と一酸化炭素の挿入によるメトキシカルボニル化反応を試みることにした (Scheme 55)。

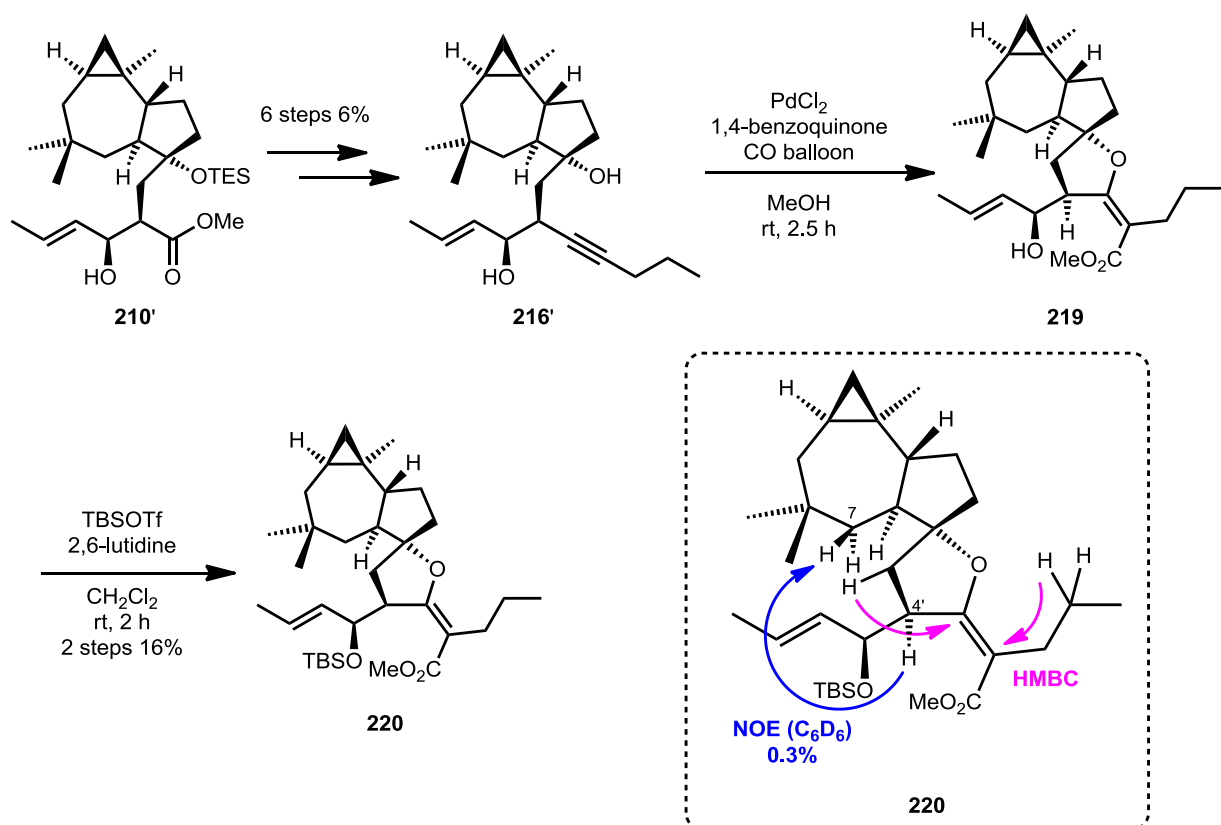


Scheme 55 アフリカンジヒドロピラン縮環系の構築と構造決定

Table 9 のモデル実験における最適条件にて反応を行ったところ、原料は 15 分で消失し、TLC 上で多点化が観察された。また、触媒や温度を変えての検討も行ったが、結果は変わらなかった。この多点化の原因は **216** のオレフィン部分や遊離の 2 級水酸基とパラジウムが反応してしまっているのではないかと考えられる。続いて、得られたジヒドロピランと考えられる混合物の精製と構造決定を目指し、2 級水酸基を TBS 化し、得られた生成物に対して TLC 分取による精製を行ったところ、単一化合物として TBS 体 **218** が得られた。

218 の構造は ^{13}C NMR スペクトル、マススペクトルなどの結果から、環化体であると考えた。また、HMBC において表記の相関が見られたことから、6-endo 型の環化が進行したジヒドロピランであると決定した。また、NOE 実験によりジヒドロピラン環の C4' 位のメチンプロトンが上部アフリカン骨格のペンタン環の C10 のメチレンプロトンとの相関を示したことから、ジヒドロピラン環の立体化学がポリマキセノライドと同様であることが判明した。また、先のアルドール反応(Scheme 49)で生じた生成物の相対立体化学を決定することができた。また、この反応において、**217** に対応する 5-exo 環化体を始めとする他の環化生成物は確認することができなかったものの、**217** は低収率でしか得られていないことから、**216** のオレフィン部分や遊離の 2 級水酸基とパラジウムが反応し望まない副反応が進行していると予想できる。

また、アルドール反応にて生成したジアステレオマー 2 種類のうちの副生成物 **210'** に対しても同様の経路を試みることにした(Scheme 56)。



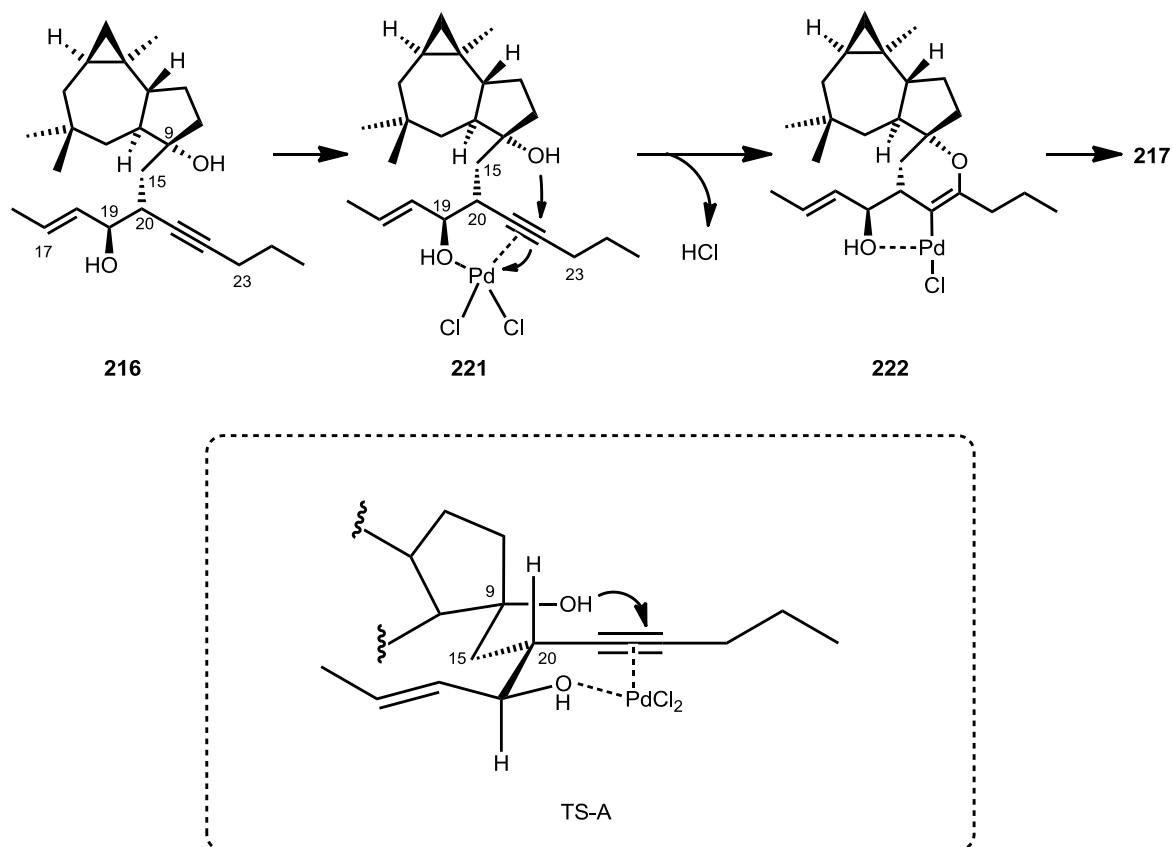
Scheme 56 ジヒドロフラン **220** の生成

主生成物と同様の経路にて進め、ジオール **216'**へと導き、同様の条件を試みたところ、環化体 **219** が得られた。**219** も同様に TBS 化を行うことで **220** へと誘導し、TLC 分取による精製を行うことで単一の生成物とした。得られた **220** の構造は、 ^{13}C NMR、マススペクトルなど環化体であることが分かり、HMBC によって表記の相関が見られたことにより望まない 5-exo 型の環化が進行したテトラヒドロフランであると決定した。そして、NOE 実験によりテトラヒドロフラン環の C4' 位のメチンプロトンが上部アフリカン骨格のヘプタン環の C7 位のメチレンプロトンとの相関をみせた。この結果から C4' 位の立体化学がポリマキセノライドと逆のものであることが判明した。

また、この反応においても、**219** に対応する 6-endo 環化体を得られないことを確認した。

以上のことからこの環化反応によって構築できる環の種類は C4' 位の立体化学の違いによって制御されていることが分かった。次にその機構について考察した。

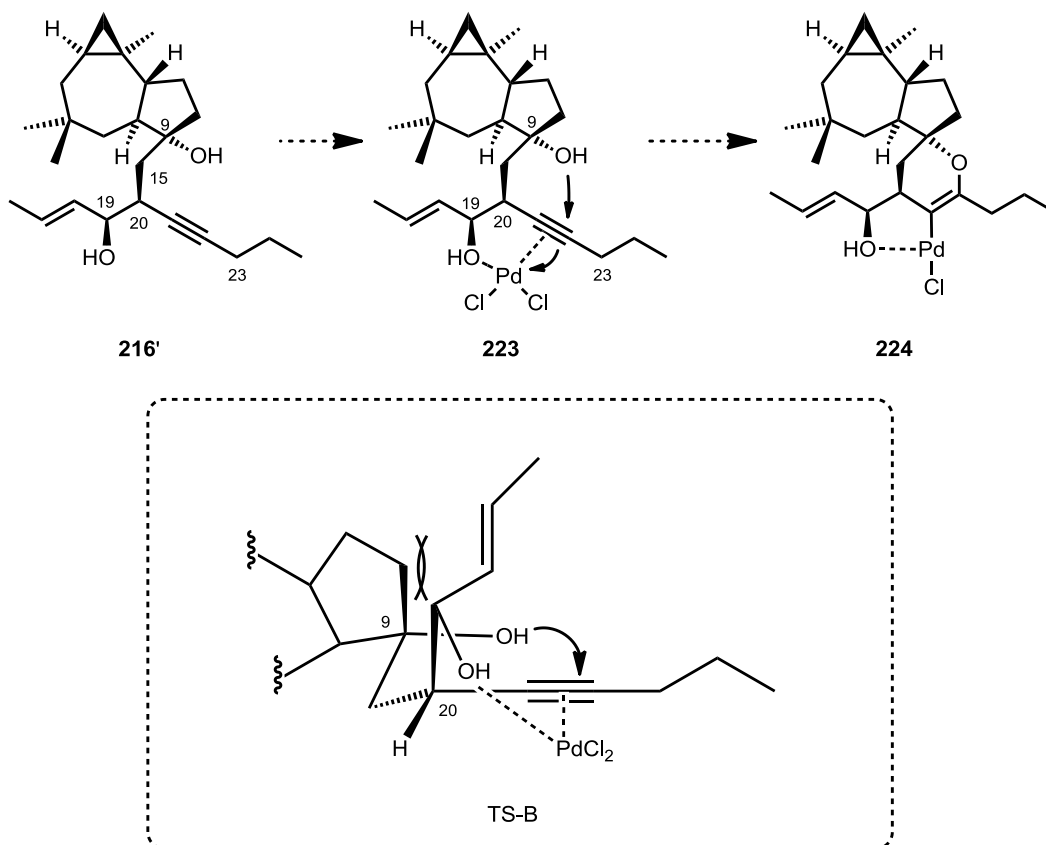
まず、**217** を与える際の遷移状態について考察した(Scheme 57)。



Scheme 57 216 から 217 を得る 6-endo 環化の遷移状態

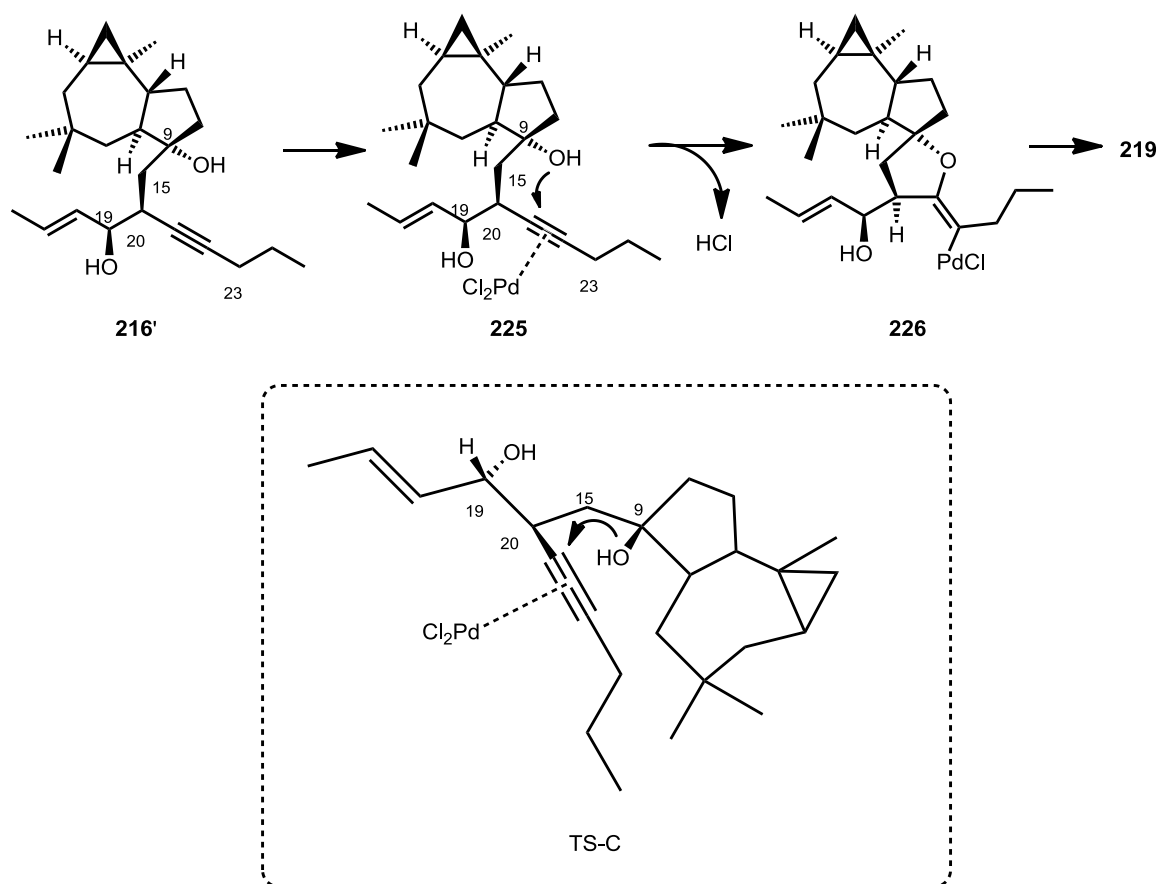
この環化反応の反応機構を考えるとパラジウムが配位して活性化されたアルキン **221** に対して 3 級水酸基が巻き込むことでビニルパラジウム中間体 **222** を得る。この 3 級水酸基がアルキンに巻き込む際に 6-endo 型で巻き込むか 5-exo 型で巻き込むかによって生成する環の大きさが変わる。また、一般的にパラジウムは酸素原子⁸⁸に配位することが知られているが、**216** も水酸基を有しているため、それにパラジウムが配位したと考えた。すなわち、アルキンに配位したパラジウムは同時に 19 位の水酸基にも配位している TS-A の状態にあると考えた。その結果、9 位の水酸基が 6-endo 型で巻きこむことでジヒドロピラン **217** が得られたのではないかと推測した。また、この水酸基のアシストがあるため、6-endo 環化は 5-exo 型環化化合物を与える TS より有利に進行したのだと考えられる。

一方、ジオール **216'** からヒドロフラン **220** が得られた機構について考えた (Scheme 58)。環化前駆体 **216'** においてもアルキンに配位したパラジウムが 19 位の水酸基にも配位している **223** を経由すると考えると、環化する際の TS-B の状態において側鎖のアリルアルコールが擬アキシカル位に向いており、アフリカンのペンタン環状部分と 1,3 擬アキシカル位の立体反発を受けることで 6-endo 型の環化が進行した中間体 **224** は得られないと考えられる (Scheme 58)。



Scheme 58 **216'**から 6-endo 環化が進行する際の遷移状態

そこで **216'** に対する環化反応が進行する際にはアルキンに配位したパラジウムが 19 位の 2 級水酸基やオレフィンへの配位から外れると仮定し、水酸基のアシストが無い状態で 6-endo 環化体を得る機構を考えた。しかし、アシストのない状態であっても、側鎖のアリルアルコールは Scheme 58 と同様に擬アキシャル位に向くことになり、アフリカンのペンタン環状部分と 1,3 擬アキシャルの立体反発が生じると推測された。そこで、次に 5-exo 環化体を得る機構を考えた (Scheme 59)。



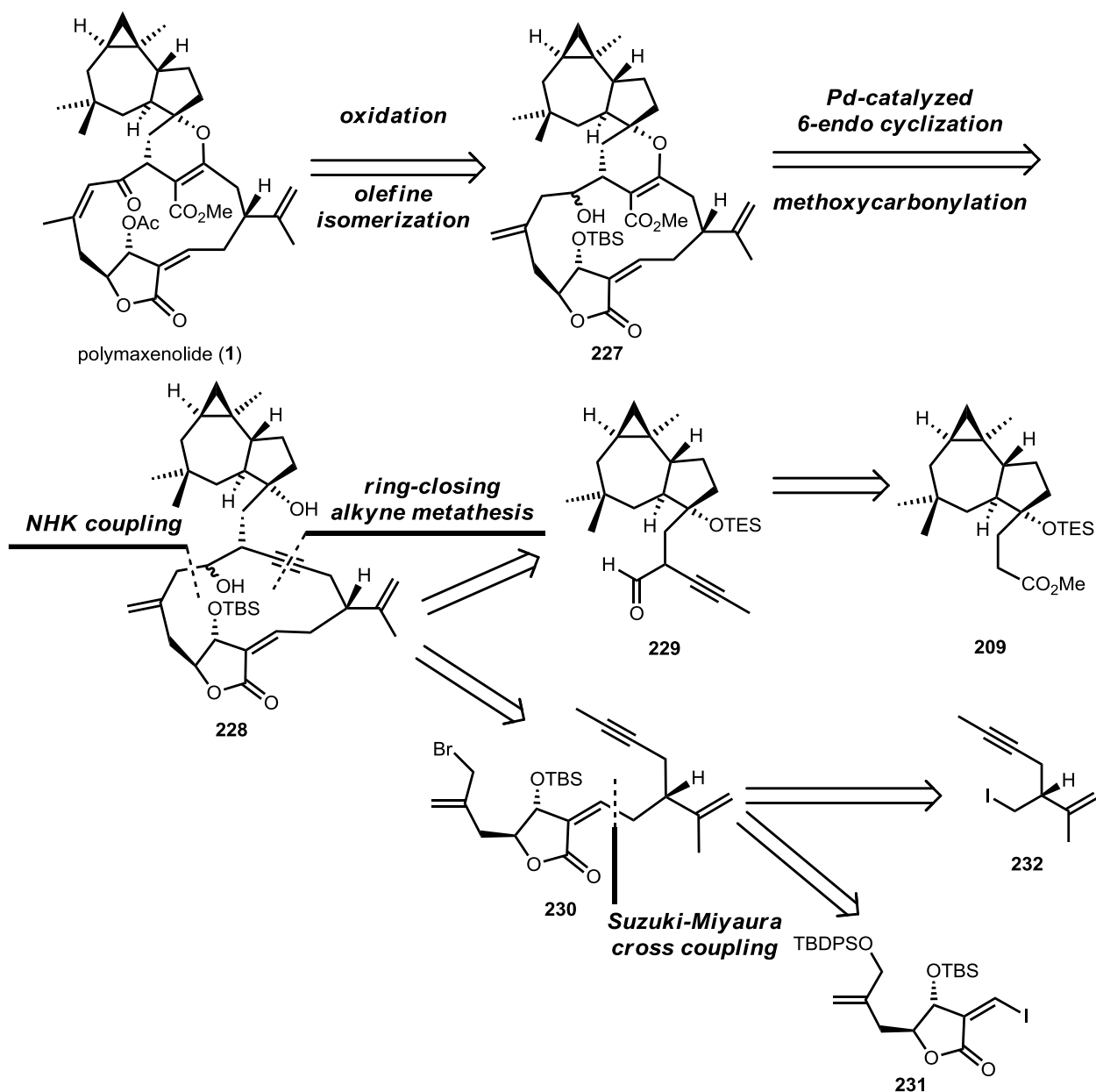
Scheme 59 216'から219を与える5-exo環化の遷移状態

5-exo環化が進行することを考えると、その遷移状態は水酸基のアシストのない**225**を経て、ビニルパラジウム中間体**226**が生じていると考えられる。また、**225**はTS-Cのような平面性の高い形をとると考えられる。この際にはC9位とC20位の置換基が外側に向かって位置し、Scheme 58のTS-Bよりも立体反発が少なくなることで、この遷移状態のまま環化が進行し5-exo型の生成物**219**が得られたと考えている。

このように、モデル実験を通して、アフリカン骨格を有する基質を用いた6-endo環化とメトキシカルボニル化のワンポット反応は、目的物を与えることが確認できた。また、側鎖の立体化学の違いによって6-endo環化と5-exo環化が進行するという知見が得られた。これらの結果を踏まえ、実際にポリマキセノライドの合成へと応用することにした。

第三節 ポリマキセノライド合成への応用

モデル実験の結果を踏まえたポリマキセノライドの合成計画を考案した (Scheme 60)。

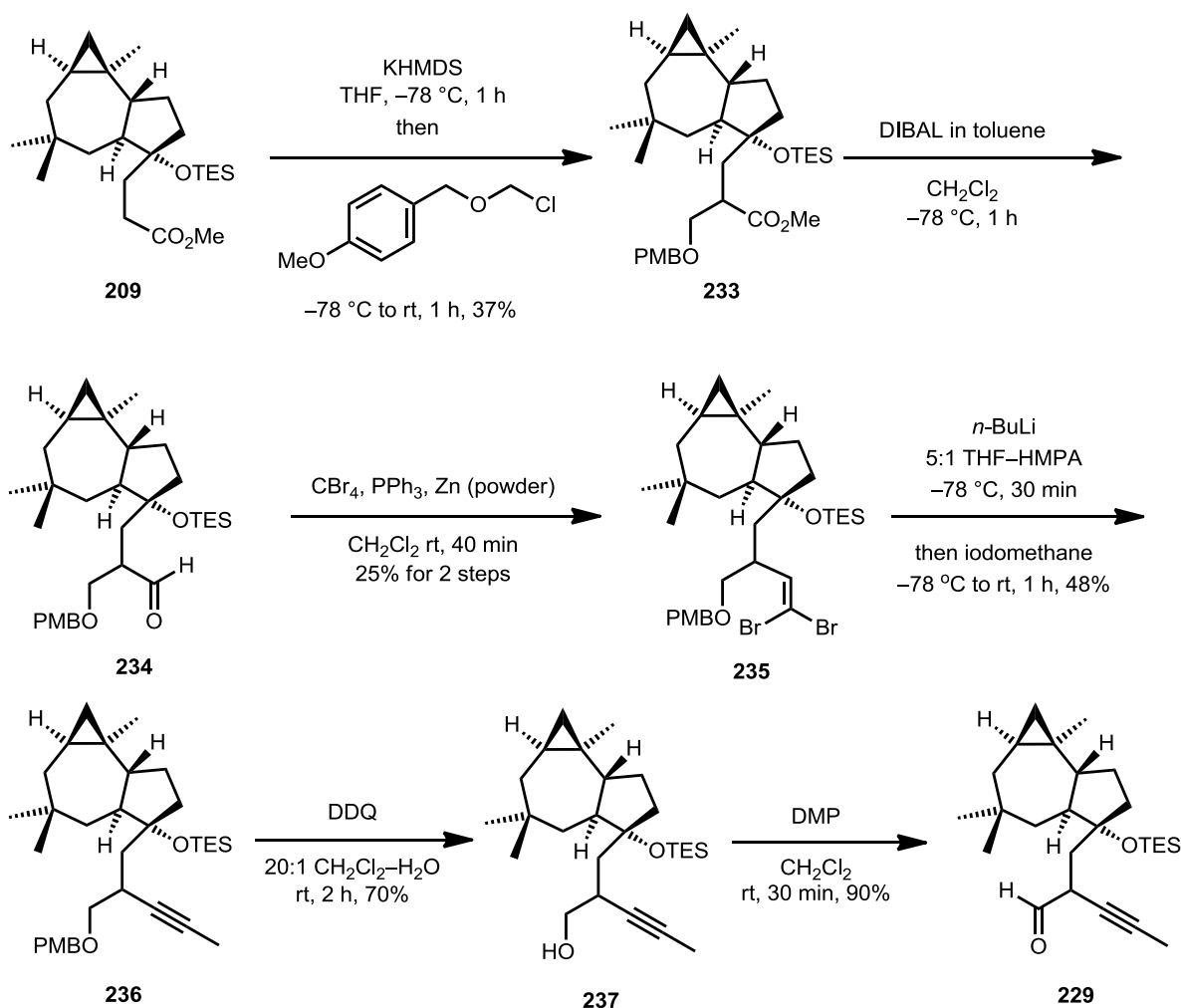


Scheme 60 ポリマキセノライドの新たな合成計画

ポリマキセノライド (1) はアルコール 227 の水酸基を酸化し、続いてエキソオレフィンに内部オレフィンへ異性化させることによって合成できると考えた。227 のジヒドロピラン環はモデル実験に基づき、6-endo 環化をアシストする 2 級の水酸基を有するジオール 228 に対する Pd 触媒を用いた環化とメトキシカルボニル化のワンポット反応によって得られると考えた。この鍵反応を行うために環化前駆体のジオール 228 は内部アルキンに有する基質を設定した。228 は上部セグメント 229 への下部セグメント 230 を用いた野崎-檜山-岸 (NHK) 反応に続く、閉環アルキンメタセシス反応⁸⁹を用いて構築することにした。上部セグメント 229 はこれまでの知見を基に、既に合成が完了しているメチルエステル 209

から誘導できると考えた。また、下部セグメントである臭化アリル **230** はラクトン **231** とヨウ化アルキル **232** との鈴木-宮浦クロスカップリングによって誘導できると考えた。

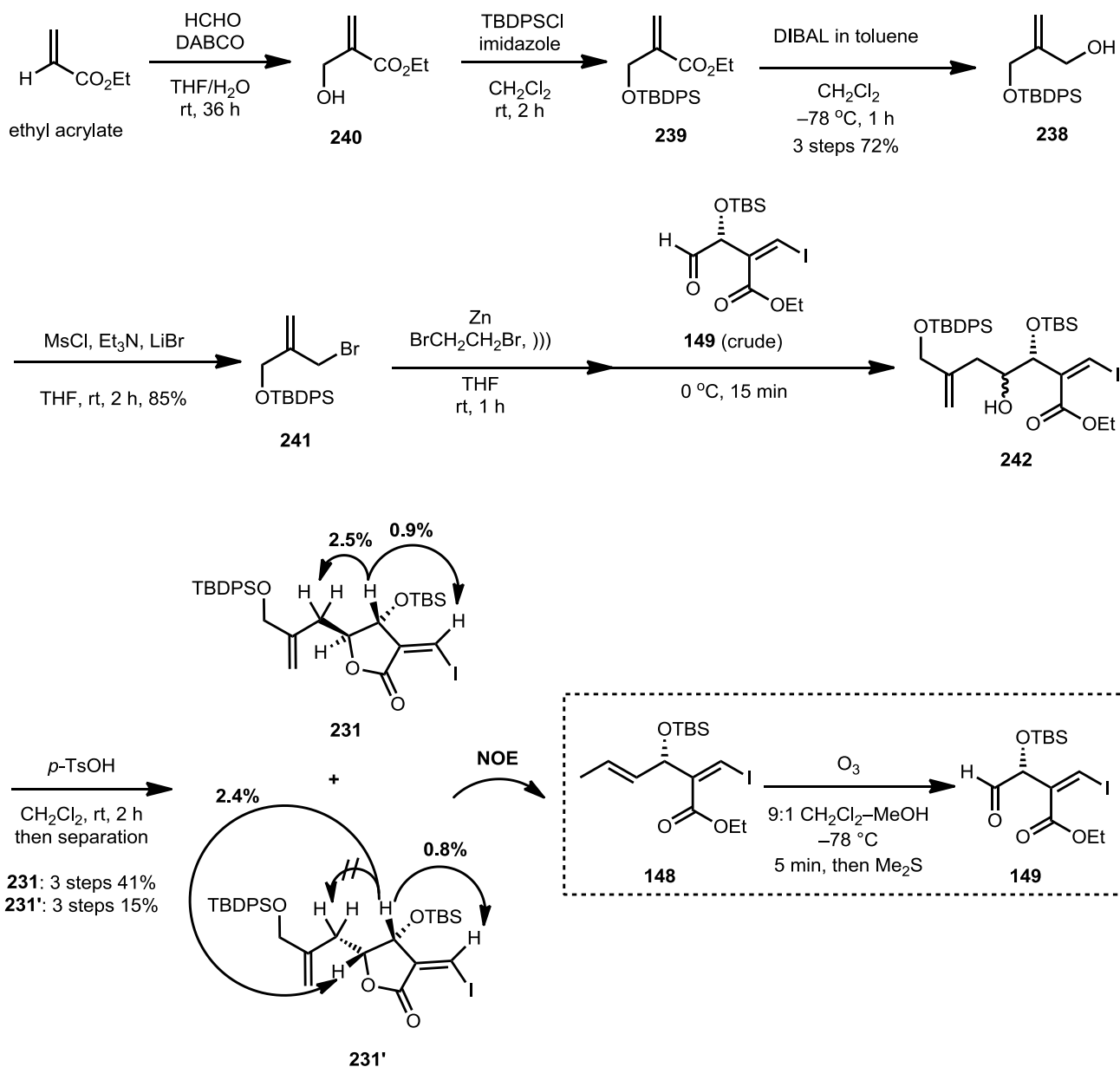
上部セグメントの合成を以下に示す (Scheme 61)。



Scheme 61 上部セグメント **229** の合成

メチルエステル **209** に対してアルキル化を行い、メトキシベンジルエーテル **233** を得た。得られた **233** は単一ジアステレオマーであることが $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ スペクトルより確認できたが、相対立体化学は未決定である。次に **233** のエステルをアルデヒド **234** へ還元したところ、生成物 **234** は回収エステル **233** と分離困難であったため、それらを混合物としたままジブロモオレフィン化を行い、ジブロモアルケン **235** を得た。また、ここで得られた **235** とエステル **233** は分離することができた。続いて、ジブロモアルケン **235** に対して塩基を作用させ、ワンポットでのアルキン化とメチル化を行い、中程度の収率で末端にメチル基を有する内部アルキン **236** を得た。その後、DDQ を用いて PMB 基の脱保護を行い、アルコール **237** とした。得られた **237** を Dess-Martin 試薬を用いてアルデヒドへと酸化することで上部セグメントである **229** を合成することに成功した。

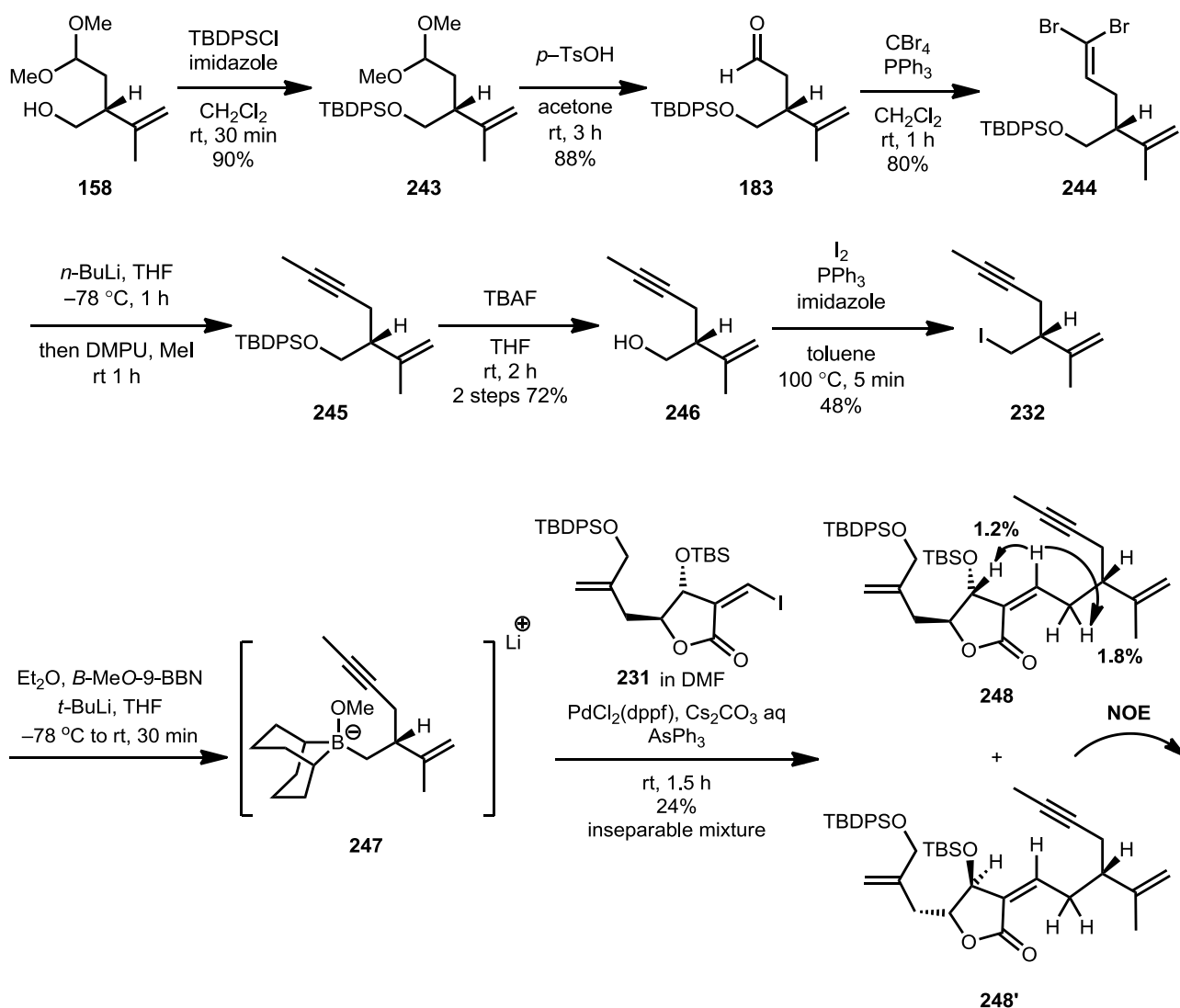
続いて、下部セグメントの合成を目指し、ラクトン **231** の合成を行った (Scheme 62)。



Scheme 62 ラクトン **231** の合成

まず、既知の手法に従い臭化アリル **241**⁹⁰ を合成した。アクリル酸エチルを出発原料に森田–Baylis–Hillman 反応にてアリルアルコール **240** を合成し、一級水酸基を TBDPS 基で保護し **239** とした後に DIBAL 還元を行いアリルアルコール **238**⁹¹ へと変換した。続いてプロモ化によって臭化アリル **241** を得た。次に、TBS 体 **148** からオゾン分解にて導かれる **149** の粗生成物に対して、臭化アリル **241** から調製したアリル亜鉛試薬を付加させ⁹²、アリルアルコール **242** とした。これに対して、酸性条件でラクトン化を行いヨードラクトン **231** とそのジアステロマー **231'** を得た。得られた **231**、**231'** の相対立体配置および幾何異性は図に示した NOE 実験によって決定した。

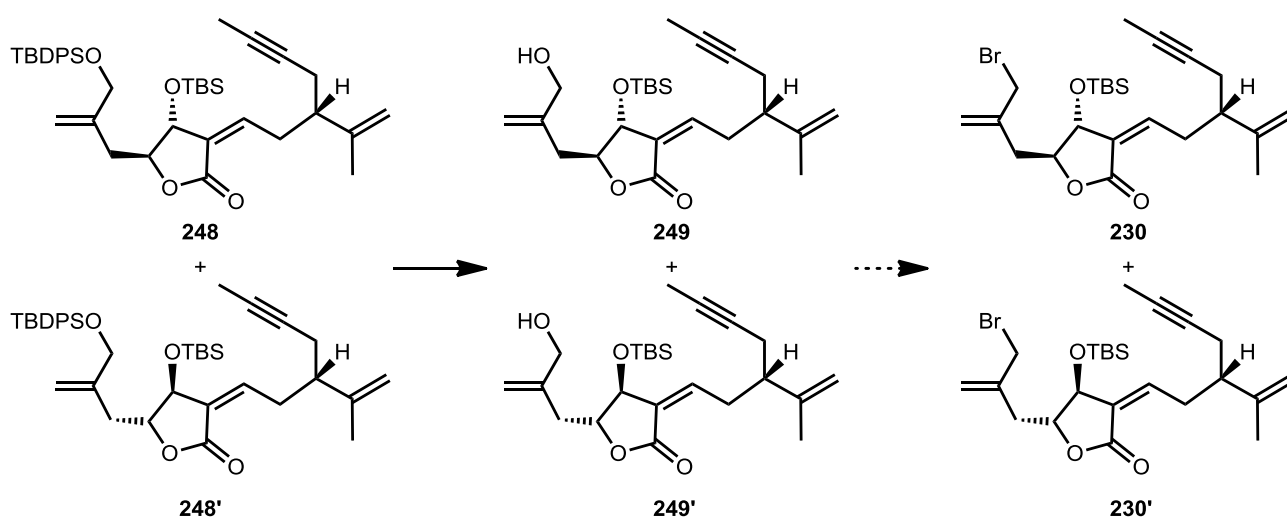
ヨードラクトン **231** を得ることができたので、続いてヨウ化アルキル **232** の合成を行い、鈴木–宮浦カップリングを行った (Scheme 63)。



Scheme 63 ヨウ素体 **232** の合成と鈴木-宮浦カップリング

アルコール **158** に対して、水酸基を TBDPS で保護し **243** とした後にジメチルアセタールを脱保護してアルデヒド **183** とした。このアルデヒドをジブromoオレフィン **244** とした後に、アルキンの構築を行い、**245** とし、シリル基を除去してアルコール **246** とした。最後に水酸基をヨウ素で置換することでヨウ化アルキル **232** の合成に成功した。続いて、得られたヨウ化アルキル **232** から調製した **247** とヨードラクトン **231** を用いて鈴木-宮浦カップリングを行い、カップリング体 **248**、**248'** を分離困難な混合物として得ることに成功した。また、この鈴木-宮浦カップリングはこれまでの条件とは違い、添加剤としてトリフェニルアルシンを用いた時⁹³のみ、中程度ながら反応が進行した。続いて、カップリング体 **248**、**248'** の混合物に対し選択的な TBDPS 基の脱保護を行い、下部セグメントの合成を目指した (Table 10)。

Table 10 選択的な TBDPS 基の脱保護



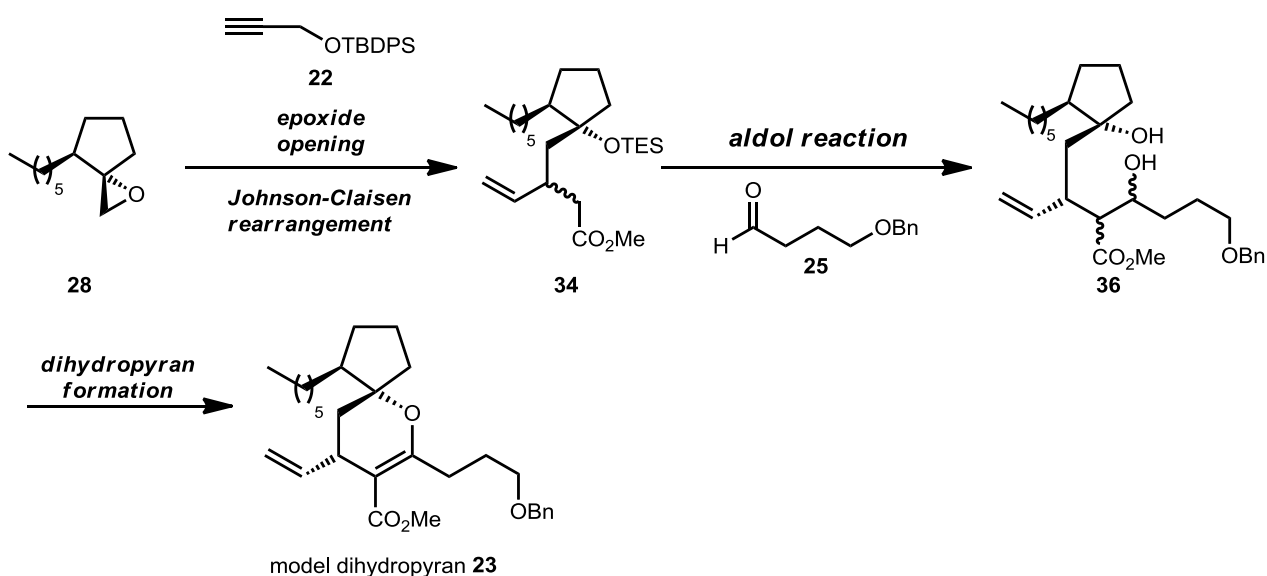
entry	reagents (equiv)	solvent (0.2 M)	temp	time/h	Comments
1	TBAF (1.4), AcOH (1.1)	THF	rt	8	decomposition
2	TBAF (1.4), AcOH (1.1)	THF	0 °C	12	decomposition
3	TBAF (1.4), AcOH (1.1)	THF	-78 °C	12	no reaction
4	TBAOH (1.1)	THF	-78 °C	2	decomposition
5	HF·Py (1.1)	THF	-78 °C	12	no reaction
6	HF·Py (1.1)	THF	0 °C	12	multispot
7	CSA (1.1)	MeOH	rt	12	multispot

まず、当研究室で開発した条件³⁴で選択的な脱保護を試みたが、基質が分解する結果となった (entry 1)。次に温度をより低温で行ったが、結果は同様であった (entry 2、3)。続いて、当研究室の知見で選択的に TBDPS 基を脱保護できた TBAOH を用いる条件³⁴を試みたところ、低温で反応を行ったにもかかわらず基質の分解がみられた (entry 4)。そこで、次に酸性条件もしくは中性条件での脱保護を試みた。まず、HF・ピリジンを用いて低温で反応を試みたが、全く反応は進行しなかった (entry 5)。次に、温度を上げて同条件を試みたところ、TLC 上で多点化が観測された (entry 6)。次に、CSA を用いて反応を試みたが、結果は同様であった (entry 7)。これらの結果から、**248**、**248'**の一級アルコールの保護基に TBDPS 基は適していないことが分かった。よってこの一級アルコールの保護基にはトリフェニルメチル基や THP 基など、TBS 基存在下で容易に脱保護可能な保護基を用いて経路を進める必要があると考えられる。

総括

● ポリマキセノライドの上下セグメント連結のための基礎研究

ポリマキセノライド (1) の上下テルペノイドの連結法に関して基礎研究を行った。まず、連結方法を Slattery らの報告した 1 の生合成仮説に基づくことを計画し、モデルジヒドロピラン 23 を設定しその合成を行った (Scheme 64)。

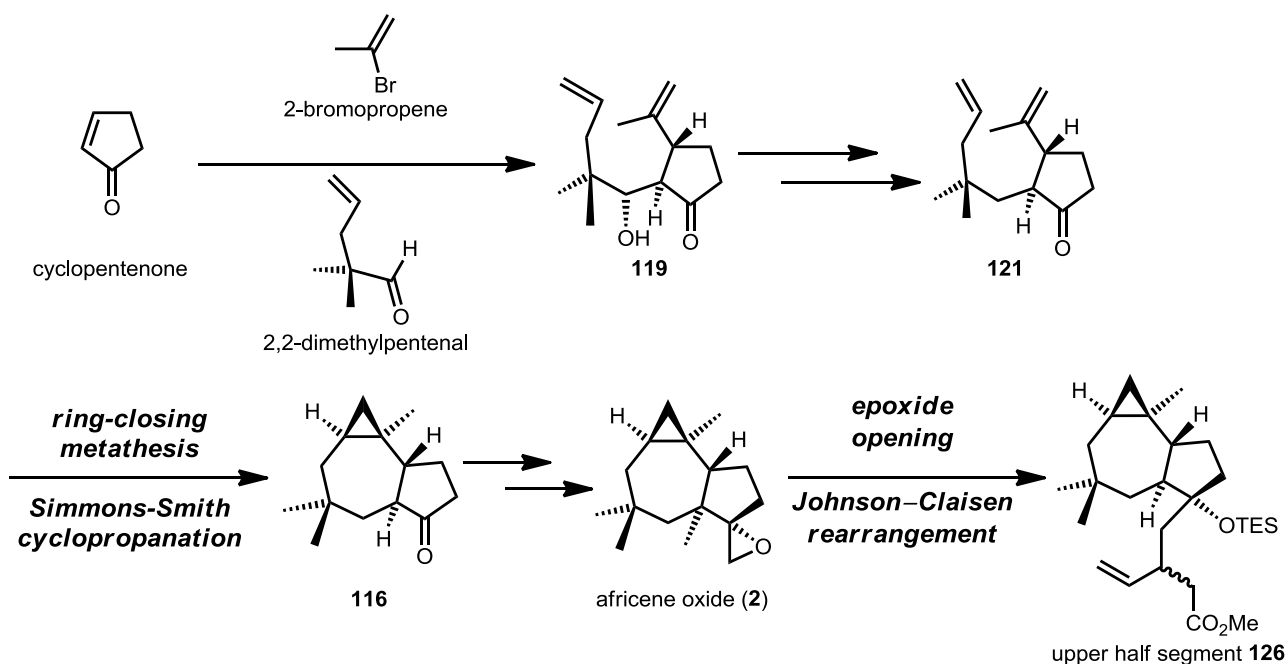


Scheme 64 モデルジヒドロピランの合成

まず、28 の 1,1-ジアルキルエポキシドをアルキン 22 由来のアセチリドで開環し、Johnson-Claisen 転位を含む数工程の誘導化によってメチルエステル 34 とした。これに対し、1 の下部セグメントに当たるモデルアルデヒド 25 とのアルドール反応によってヒドロキシケトン 36 を合成した。最後に 36 に対して PCC 酸化を行ったところ、脱水環化まで進行したモデルジヒドロピラン 23 を得ることができた。また、この合成経路を通じて 1 の上下セグメントの連結方法を確立することができた。

● ポリマキセノライドのセスキテルペノイドユニットの合成と上部セグメントへの誘導

ポリマキセノライドのセスキテルペノイドに当たるアフリセンオキシド (2) を合成し、それをモデル実験の知見に従って上部セグメントへと導いた (Scheme 65)。

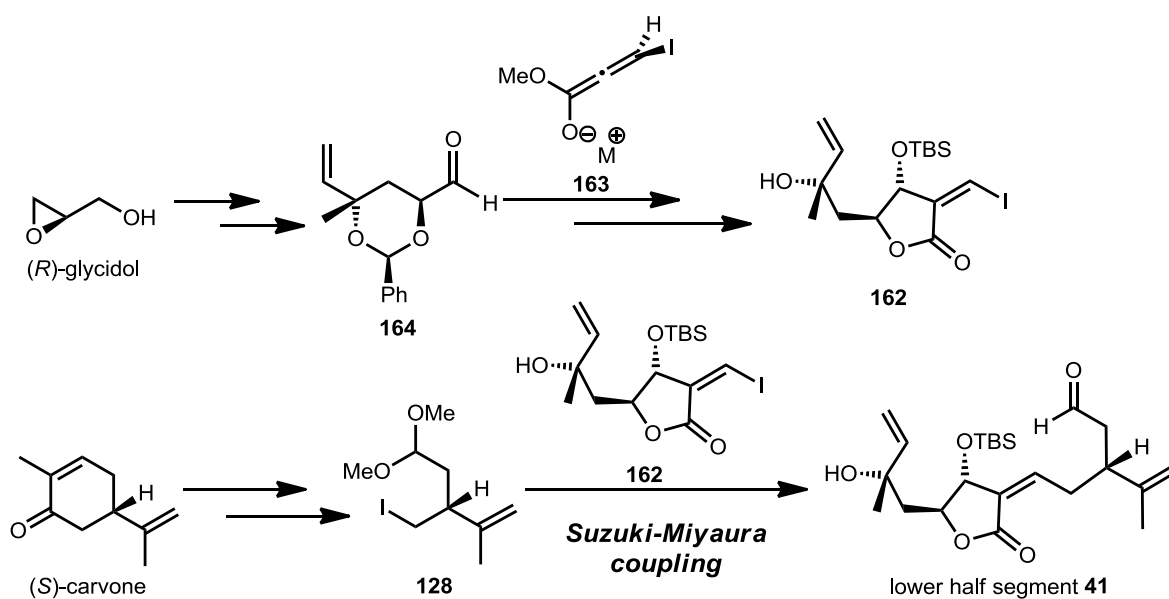


Scheme 65 アフリセンオキシドの合成とポリマキセノライド上部セグメントへの誘導

三成分連結反応によってヒドロキシケトン **119** を合成し、これを環化前駆体 **121** へと誘導した。続いて、閉環メタセシス、Simmons-Smith シクロプロパン化によって三環性ケトン **116** を合成し、天然物であると報告されていた **2** へと導いた。また、**2** の構造を決定するために他のアフリカン類も合成し、**2** が天然物として報告されていたエポキシアフリカナンとは異なることを明らかにした。最後に **2** よりモデル実験の知見に従い、ポリマキセノライドの上部セグメントに相当するエステル **126** へと誘導した。

● ポリマキセノライドの下部セグメントの合成

ポリマキセノライドの下部セグメント **41** の合成を行った (Scheme 66)。

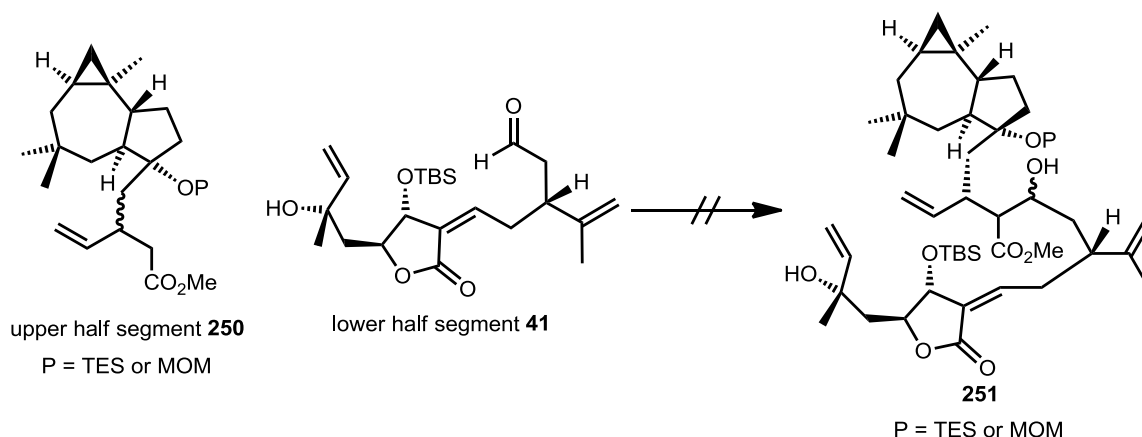


Scheme 66 ポリマキセノライドの下部セグメントの合成

市販の(*R*)-グリシドールより誘導したアルデヒド **164** に対して、別途調製したヨードアレンレート **163** を付加させ、その後の誘導で *Z*-ヨードオレフィンを含むラクトン **162** を幾何異性選択的に合成した。この **162** と(*S*)-カルボンから誘導したヨウ化アルキル **128** との鈴木-宮浦カップリングを行い、下部セグメント **41** の合成を達成した。

● ポリマキセノライドの上下セグメント連結の検討

合成した上下セグメントを用いて、アルドール反応による連結の検討を行った (Scheme 67)。

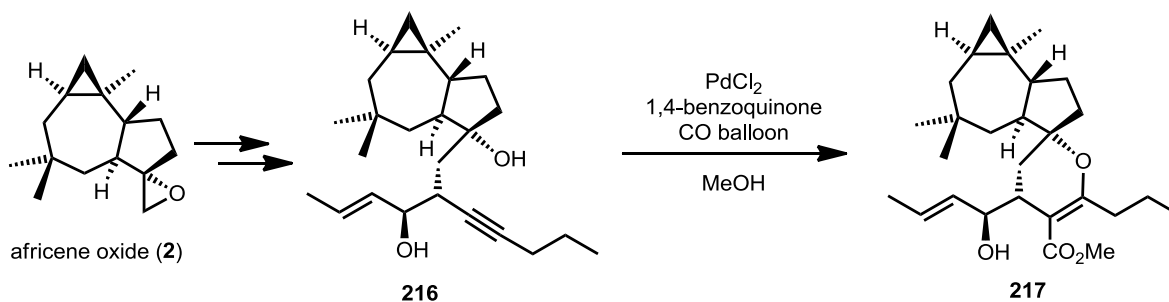


Scheme 67 上下セグメントを用いたアルドール反応

様々な条件を用いて上下セグメントの連結を試みたが、望むカップリング体を得ることはできなかった。重水素化実験や、より構造の単純なアルデヒドを用いた検討の結果より、上部セグメントに相当するエステル **250** の反応性は大変低いことが分かった。

● ポリマキセノライドのアフリカン-ジヒドロピラン縮環系の構築

パラジウム触媒を用いた、環化とメトキシカルボニル化のワンポット反応を鍵反応として、ポリマキセノライドのアフリカン-ジヒドロピラン縮環系を有する **217** の合成に成功した (Scheme 68)。



Scheme 68 ポリマキセノライドのアフリカン-ジヒドロピラン縮環系の構築

アフリセンオキシド (2) より誘導したアルキニルアルコール **216** に対して塩化パラジウムを触媒としてワンポット反応を試みたところ、ポリマキセノライドと同様の相対立体配置を有する **217** を唯一の環化体生成物として得ることができた。また、側鎖の立体化学の違いによって 6-endo 環化か 5-exo 環化が進行するという知見が得られた。

以上、著者が本研究を通して得られた成果は、海洋天然物ポリマキセノライドの全合成を達成するために有用だけでなく、他のテルペノイドやハイブリッド化合物の合成研究にも大いに役立つものと考えられる。

実験項

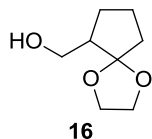
General information

Melting points were determined on a micro hot-stage Yanaco MP-S3 and were uncorrected. Optical rotations were measured on a JASCO DIP-360 polarimeter. IR spectra were obtained on a KBr cell and recorded on a Bruker ALPHA FT-IR spectrometer. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a JEOL Lambda 300, a Varian MERCURY plus 300, or a JEOL ECA-500. Chemical shifts of ^1H NMR spectra in CDCl_3 are expressed in ppm relative to tetramethylsilane 0.00 unless otherwise noted. Chemical shifts of ^{13}C NMR spectra were expressed in ppm relative to solvent signal = 77.00 in CDCl_3 , 128.06 in benzene- d_6 . The high and low resolution mass spectra were recorded on a JEOL GC mate (EI and FAB). Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed using pre-coated Merck TLC 60F-254 plates (0.25 mm), and visualization was accomplished with ethanolic phosphomolybdic acid. Column chromatography was performed on Fuji silysia PSQ 100B spherical silica gel. Experiments requiring anhydrous conditions were carried out in well-dried glassware under an argon atmosphere. Organic solvents were distilled by appropriate procedures and stored under argon atmosphere.

第二章 ポリマキセノライドの上下セグメント連結のための基礎研究

第一節 1,1-ジアルキルエポキシドの開環

(±)-1,4-Dioxaspiro[4.4]nonan-6-ylmethanol (**16**)

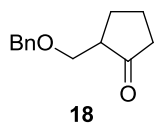


To a stirred solution of Methyl 2-Oxocyclopentanecarboxylate (8.70 mL, 70.3 mmol) in ethylene glycol (40.0 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid (11.0 g, 56.3 mmol) at rt. After 30 min at rt, saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added at rt and the mixture was extracted with hexane.

The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated to afford crude ester.

To a stirred solution of this crude ester in dry THF (200 mL) was added slowly LiAlH₄ (5.30 g, 141 mmol) at 0 °C. After stirring for 2 h at rt, potassium sodium-(+)-tartrate tetrahydrate, and water were added at 0 °C and the reaction mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (222 g, hexane/EtOAc = 1:2) to afford **16** (10.0 g, 2 steps 90 %) as a colorless syrup: *R*_f = 0.52 (hexane/EtOAc = 5:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.53–1.78 (m, 5H), 1.86 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.61 (br t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.59–3.72 (m, 2H), 3.90–4.00 (m, 4H).

(±)-2-(Benzyloxymethyl)cyclopentanone (**18**)



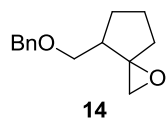
To a stirred solution of **16** (9.70 g, 61.0 mmol) in DMF (203 mL) were added sodium hydride (5.42 g, 122 mmol, 55% dispersion in paraffin liquid) and BnBr (18.3 mL, 153 mmol) at rt. After 1.5 h at rt, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added at 0 °C and the mixture was extracted

with hexane/EtOAc = 1:2. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated to afford the crude benzyl ether.

To a stirred solution of this crude benzyl ether in acetone (30.5 mL) was added aqueous solution of 1.0 M HCl (18.3 mL) at rt. After 20 h at rt, the solvent was removed under vacuum and the mixture was extracted with hexane. The extract was dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (370 g, hexane/EtOAc = 5:1) to afford **18** (10.3 g, 2 steps 82 %) as a colorless syrup: *R*_f = 0.33 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm⁻¹) 2963, 2865, 1738, 1454, 1362, 1155, 1113, 1028, 738, 698; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.79 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.14 (ddd, *J* = 18.6, 9.7, 8.6 Hz, 1H), 2.22–2.38 (m, 3H), 3.63 (dd, *J* = 9.2, 6.1 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 9.2, 3.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 7.26–7.35 (m, 5H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 20.89, 27.21, 38.69, 49.41, 69.18, 73.21, 127.51, 127.55, 128.33, 138.26, 219.53; LRMS (EI) *m/z* (*M*)⁺ 204.1; HRMS (EI) *m/z* (*M*)⁺ calcd for C₁₃H₁₆O₂ 204.1150, found 204.1125.

(±)-4-(Benzyloxymethyl)-1-oxaspiro[2.4]heptane (14)

(±)-4-(Benzyloxymethyl)-1-oxaspiro[2.4]heptane (14')



14

diastereomer of 14
14'

To a solution of **18** (390 mg, 1.91 mmol) in THF (6.37 mL) was added 1.0 M toluene solution of Petasis reagent (2.48 mL, 2.48 mmol) at rt. After 7 h at 60 °C, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed

with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to give a crude alkene as the colorless syrup, which was used to the next reaction without purification.

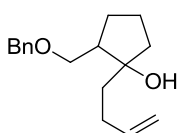
To a solution of this alkene in CH₂Cl₂ (19.1 mL) was added 3-chloroperoxybenzoic acid (584 mg, 1.86 mmol) at rt. After 1 h at rt, saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added at 0 °C and the mixture was extracted with CHCl₃. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (20.0 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **14** (133 mg, 2 steps 32%) and **14'** (41.5 mg, 10%) as a colorless syrups.

14: *R*_f = 0.48 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm⁻¹) 2959, 2865, 1453, 1365, 1102, 1075, 911, 737, 698; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.55–1.64 (m, 2H), 1.70 (ddd, *J* = 13.8, 8.0, 7.7 Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.96 (ddd, *J* = 14.0, 8.0, 6.6 Hz, 1H), 2.01 (ddd, *J* = 13.8, 8.0, 5.1 Hz, 1H), 2.35 (ddd, *J* = 14.3, 7.1, 6.6 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 9.4, 7.1 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 9.4, 6.6 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.26–7.35 (m, 5H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 22.77, 29.76, 33.06, 41.23, 51.07, 65.13, 69.90, 73.16, 127.44, 127.57, 128.30, 138.53; LRMS (EI) *m/z* (M)⁺ 218.1; HRMS (EI) *m/z* (M)⁺ calcd for C₁₄H₁₈O₂ 218.1307, found 218.1302.

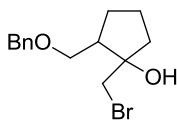
14': *R*_f = 0.44 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm⁻¹) 2958, 2859, 1496, 1454, 1384, 1363, 1270, 1207, 1100, 1028, 925, 737, 698; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.57 (m, 1H), 1.63 (ddd, *J* = 14.0, 7.2, 3.5 Hz, 1H), 1.73–1.84 (m, 2H), 1.97 (ddd, *J* = 14.0, 8.9, 8.9 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.18 (ddd, *J* = 12.0, 6.3, 6.0 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 9.1, 6.3 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.28–7.36 (m, 5H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 23.43, 29.06, 33.17, 43.24, 49.95, 66.42, 70.96, 73.01, 127.51, 127.56, 128.36, 138.38; LRMS (FAB) *m/z* (M+H)⁺ 219.1; HRMS (FAB) *m/z* (M+H)⁺ calcd for C₁₄H₁₉O₂ 219.1385, found 219.1383.

(±)-2-(Benzyloxymethyl)-1-(but-3-en-1-yl)cyclopentanol (20c)

(±)-2-(Benzyloxymethyl)-1-(bromomethyl)cyclopentanol (20a)



20c



20a

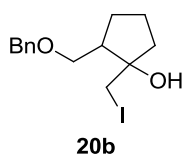
To a stirred solution of **19** (20.0 mg, 0.0916 mmol) in THF (0.458 mL) was added 1.0 M Et₂O solution of allylmagnesium bromide (0.366 mL, 0.366 mmol) at 0 °C. After 6 h at 60 °C, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **20a** (2.2 mg, 8%) as a colorless syrup and **20c** (18.6 mg, 78%) as a colorless syrup.

20a: *R*_f = 0.48 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm⁻¹) 3454, 2958, 2868, 1454, 1365, 1241,

1206, 1098, 1075, 1028, 737, 699; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.58 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.78–1.83 (m, 3H), 1.88 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 3.13 (br s, 1H), 3.48 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 9.4, 4.3$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 9.4, 9.4$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 7.28–7.37 (m, 5H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 21.78, 28.22, 39.60, 42.98, 45.48, 69.98, 73.37, 81.14, 127.59, 127.77, 128.47, 137.80; LRMS (EI) m/z (M) $^+$ 298.1; HRMS (EI) m/z (M) $^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrO}_2$ 298.0568, found 298.0558.

25c: $R_f = 0.53$ (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm^{-1}) 3490, 2956, 2868, 1640, 1454, 1365, 1270, 1101, 1074, 1028, 909, 735, 698; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.53 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.68–1.80 (m, 4H), 1.81 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.84 (br s, 1H), 3.64 (dd, $J = 9.7, 5.5$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 9.7, 4.9$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.93 (dd, $J = 10.1, 2.0$ Hz, 1H), 5.02 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 7.27–7.36 (m, 5H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 21.95, 27.57, 28.94, 39.31, 40.41, 47.39, 70.44, 73.35, 81.18, 114.03, 127.54, 127.68, 128.43, 137.99, 139.42; LRMS (EI) m/z (M) $^+$ 260.2; HRMS (EI) m/z (M) $^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2$ 260.1776, found 260.1783.

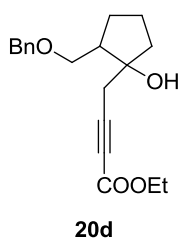
(±)-2-(Benzyloxymethyl)-1-(iodomethyl)cyclopentanol (**20b**)



To a stirred solution of **19** (20.5 mg, 0.0939 mmol) in THF (0.470 mL) was added 3.0 M Et_2O solution of methylmagnesium bromide (0.0626 mL, 0.188 mmol), CuI (22.0 mg, 0.117 mmol) at 0 °C. After 12 h at 0 °C, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl ,

dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **20b** (7.2 mg, 22%) as a colorless syrup: $R_f = 0.50$ (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm^{-1}) 3451, 2956, 2867, 1453, 1365, 1206, 1097, 1074, 1027, 773, 736, 698; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.56 (m, 1H), 1.70–1.89 (m, 5H), 2.23 (m, 1H), 3.07 (br s, 1H), 3.36 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 9.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 9.4, 4.6$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.28–7.37 (m, 5H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 20.10, 21.60, 28.72, 41.26, 45.65, 70.09, 73.38, 80.49, 127.60, 127.78, 128.48, 137.77; LRMS (EI) m/z (M) $^+$ 346.2; HRMS (EI) m/z (M) $^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{IO}_2$ 346.0430, found 346.0423.

(±)-Ethyl 4-(2-(benzyloxymethyl)-1-hydroxycyclopentyl)but-2-ynoate (**20d**)

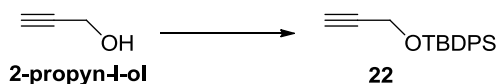


To a stirred solution of 1.6 M hexane solution of $n\text{-BuLi}$ (0.229 mL, 0.366 mmol) in THF (0.916 mL) was added ethyl propiolate (0.0467 mL, 0.458 mmol) at –78 °C. After 30 min at –78 °C, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.0103 mL, 0.109 mmol) and **19** (20.0 mg, 0.0916 mmol) in THF (0.183 mL) were added with stirring. After 30 min at rt, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added at 0 °C, and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl , dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The

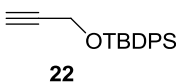
residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **20d** (11.6 mg, 40%) as a colorless syrup: $R_f = 0.23$ (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm^{-1}) 3472, 2960, 2871, 2234, 1711, 1454, 1367, 1254, 1073, 1028, 752, 736, 699; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.60 (m,

1H), 1.70–1.88 (m, 4H), 2.14 (m, 1H), 2.64 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 3.38 (br s, 1H), 3.66 (dd, $J = 9.7, 6.6$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 9.7, 4.3$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.28–7.37 (m, 5H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 14.03, 21.84, 27.34, 31.00, 39.79, 45.91, 61.83, 69.87, 73.45, 74.44, 81.01, 86.43, 127.62, 127.83, 128.50, 137.68, 153.69; LRMS (EI) m/z (M) $^+$ 316.1; HRMS (EI) m/z (M) $^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4$ 316.1675, found 316.1674.

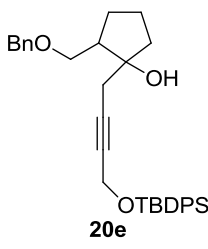
22の合成

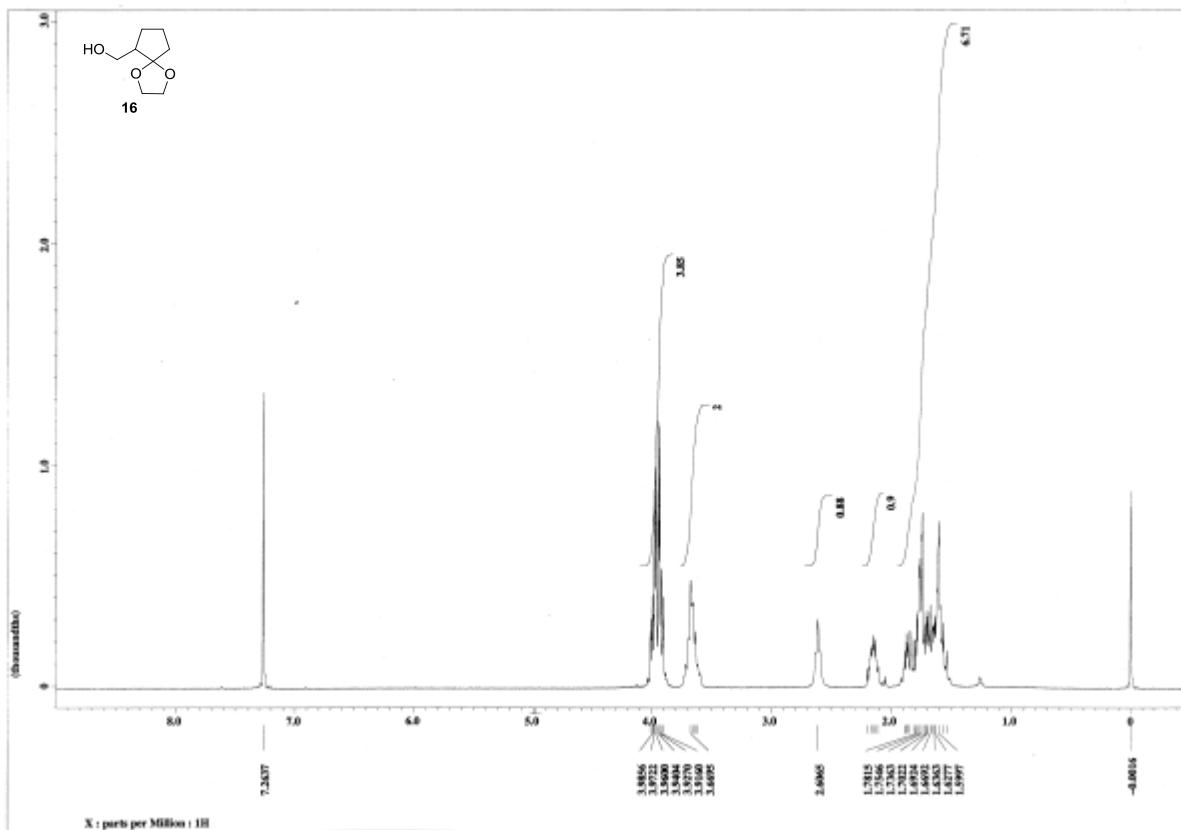


1-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-2-propyne (22)

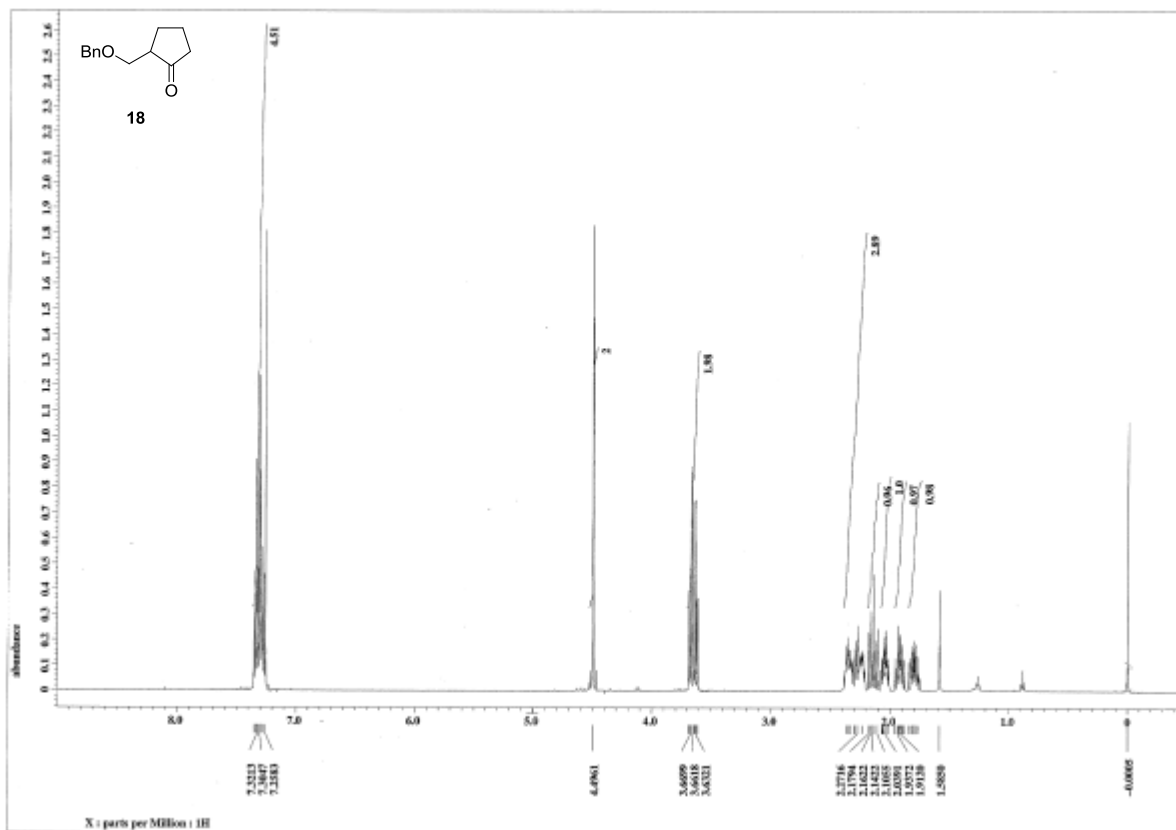
 To a stirred solution of 2-propyn-1-ol (5.43 g, 96.9 mmol) in CH_2Cl_2 (50.0 mL) were added imidazole (6.66 g, 97.8 mol) and TBDPSCl (22.7 mL, 87.3 mol). After 3 h at rt, water was added and the mixture was extracted with hexane. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel to afford **22** (23.3 g, 91%) as white crystals: $R_f = 0.59$ (hexane/ $\text{Et}_2\text{O} = 20:1$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.07 (s, 9H), 2.38 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 7.35–7.48 (m, 6H), 7.67–7.75 (m, 4H).

(±)-2-(Benzyloxymethyl)-1-(4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)but-2-yn-1-yl)cyclopentanol (20e).

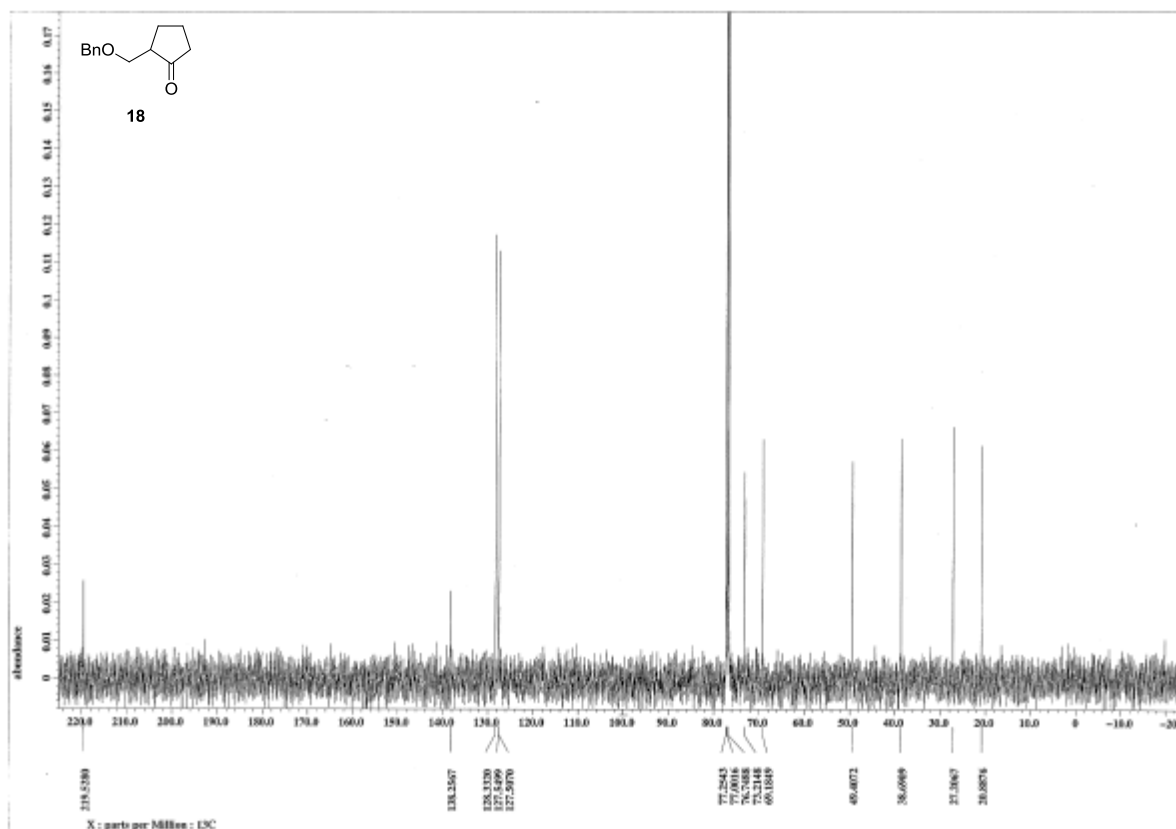
 To a stirred solution of 1.6 M hexane solution of *n*-BuLi (0.229 mL, 0.366 mmol) in THF (0.916 mL) was added **22** (135 mg, 0.458 mmol) at -78 °C. After 1 h at -78 °C, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.0103 mL, 0.109 mmol) and **19** (20.0 mg, 0.0916 mmol) in THF (0.183 mL) were added with stirring. After 30 min at rt, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added at 0 °C, and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, hexane/ $\text{EtOAc} = 10:1$) to afford **20e** (41.3 mg, 88%) as a colorless syrup: $R_f = 0.59$ (hexane/ $\text{EtOAc} = 5:1$); IR (neat, cm^{-1}) 3474, 3071, 2958, 2859, 1472, 1454, 1428, 1391, 1372, 1261, 1217, 1186, 1140, 1112, 1073, 998, 909, 824, 757, 738, 702; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.05 (s, 9H), 1.55 (m, 1H), 1.65–1.85 (m, 5H), 2.10 (m, 1H), 2.45 (dt, $J = 16.6, 2.3$ Hz, 1H), 2.59 (dt, $J = 16.6, 2.0$ Hz, 1H), 3.10 (br s, 1H), 3.63 (dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 9.7, 4.9$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 2.3, 2.0$ Hz, 2H), 4.47 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 7.26–7.33 (m, 5H), 7.35–7.43 (m, 6H), 7.69–7.72 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 19.15, 21.88, 26.67, 27.62, 30.97, 39.52, 45.50, 52.94, 70.11, 73.34, 80.08, 81.25, 82.65, 127.55, 127.63, 127.68, 128.43, 129.71, 133.30, 135.57, 137.94; LRMS (EI) m/z (M) $^+$ 512.2; HRMS (EI) m/z (M) $^+$ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$ 512.2747, found 512.2756.



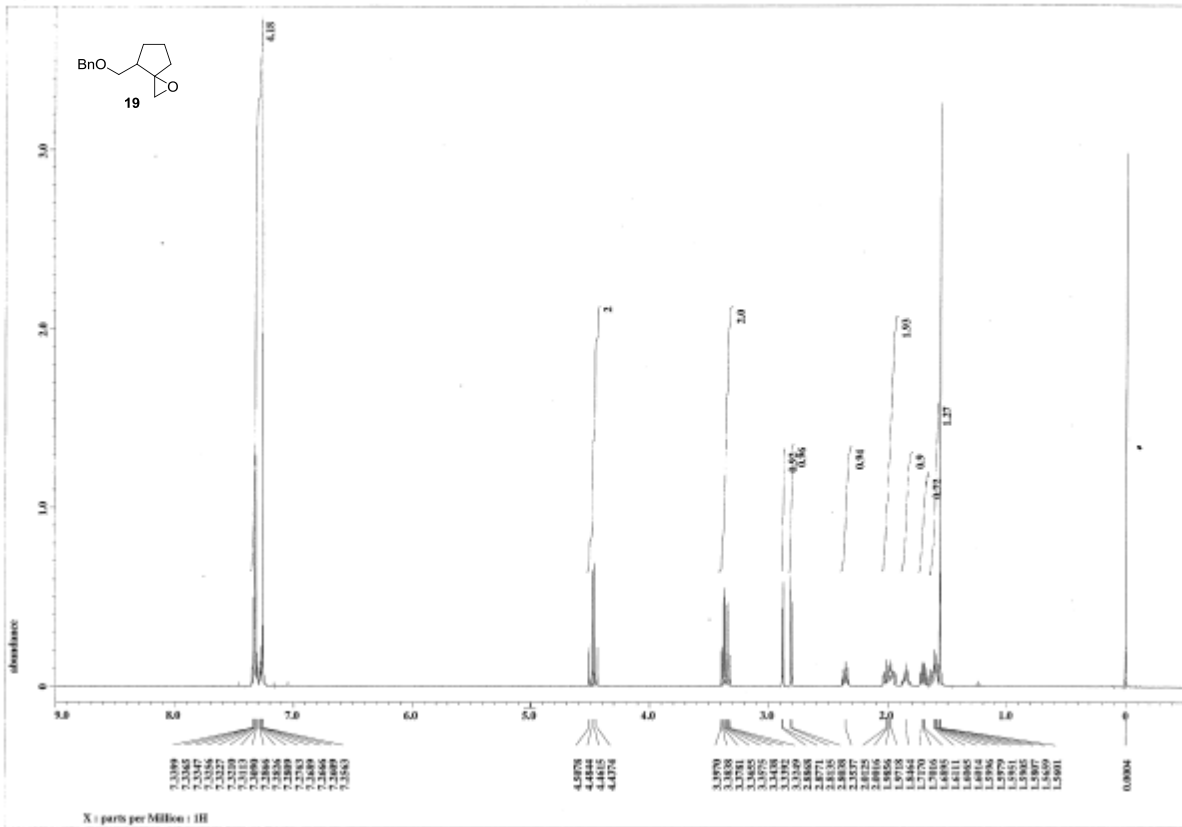
¹H NMR Spectrum of 16 (300 MHz, CDCl₃)



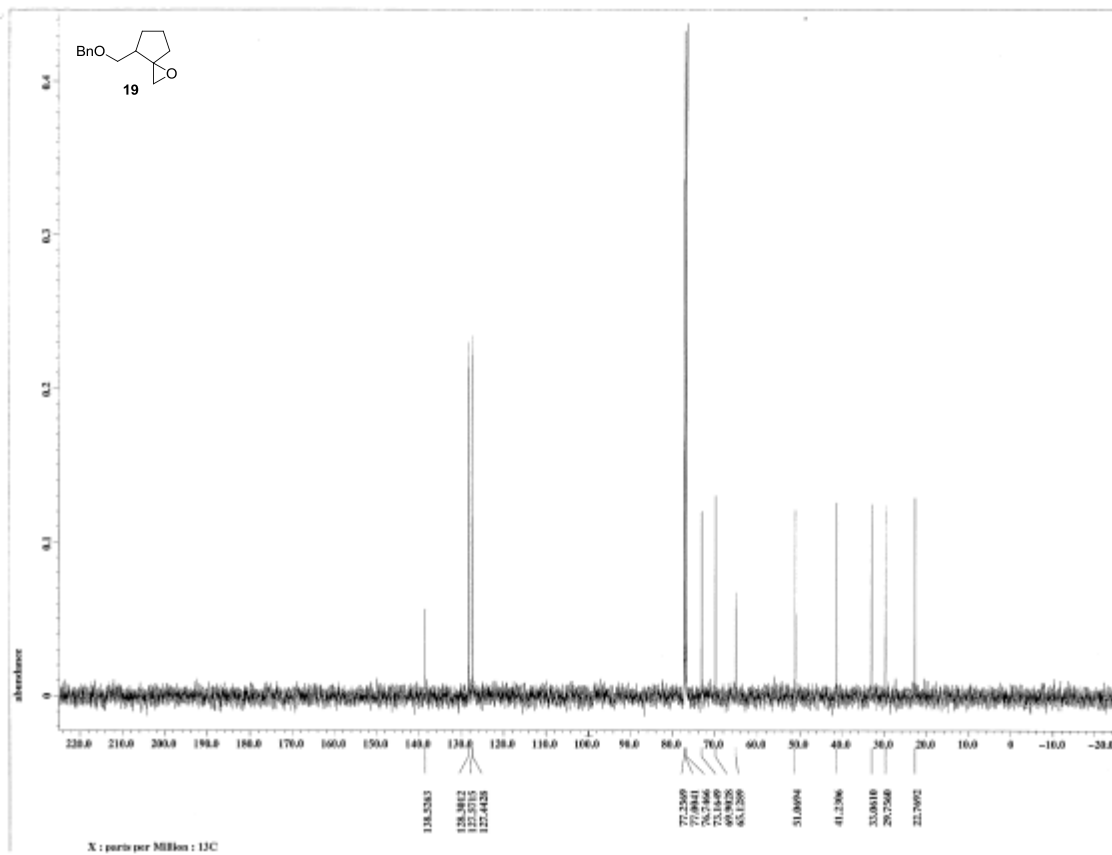
¹H NMR Spectrum of 18 (500 MHz, CDCl₃)



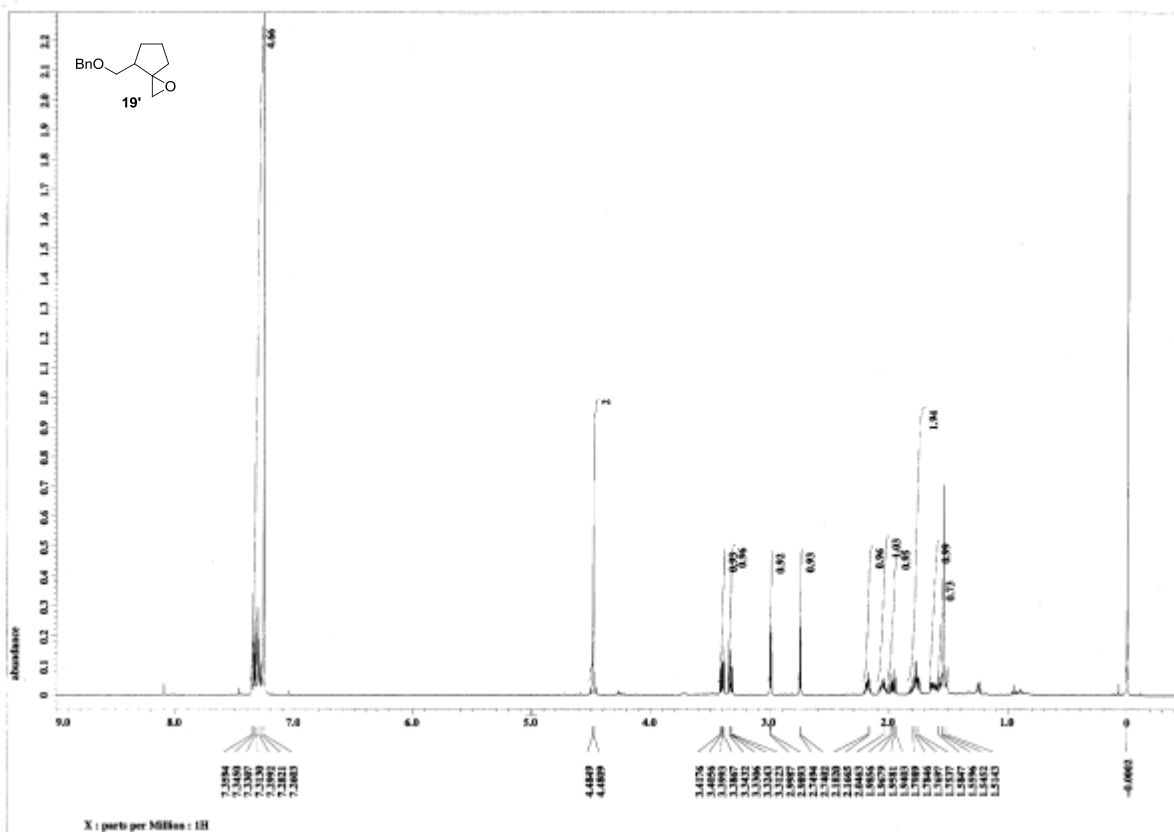
¹³C NMR Spectrum of 18 (125 MHz, CDCl₃)



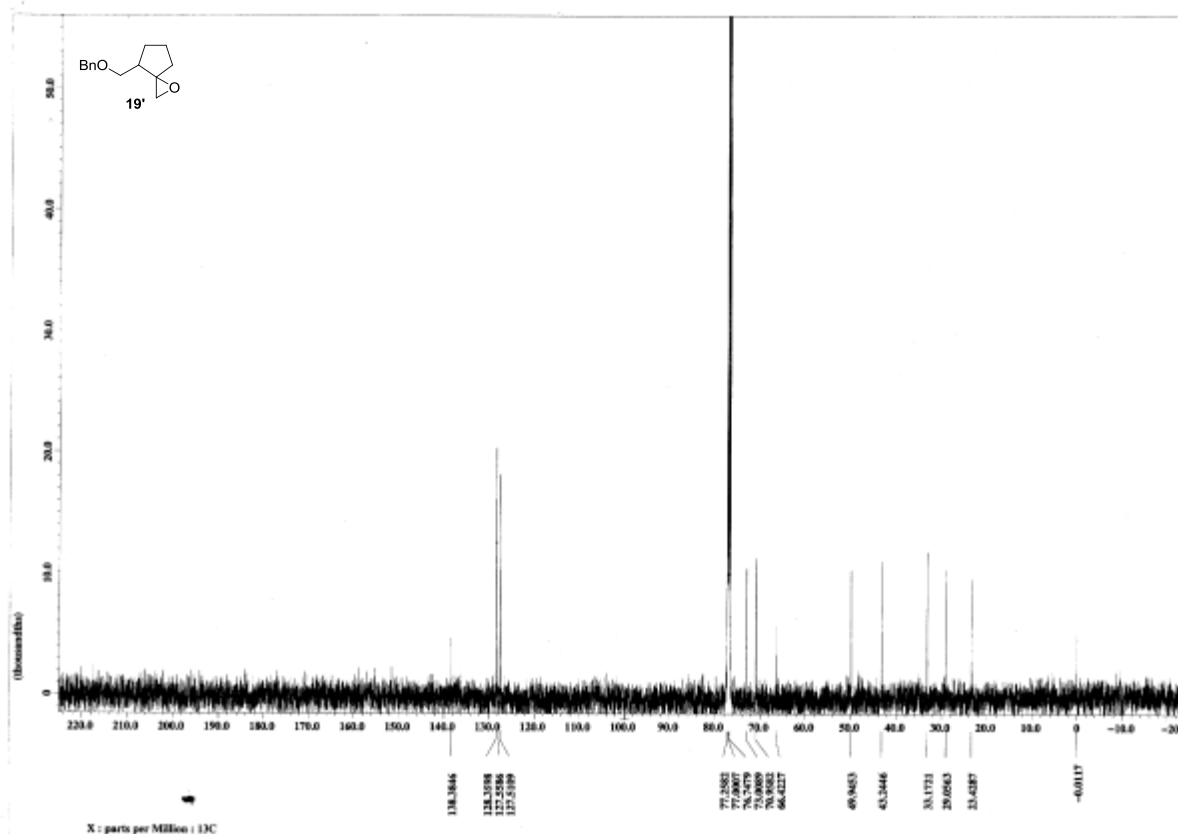
¹H NMR Spectrum of 19 (500 MHz, CDCl₃)



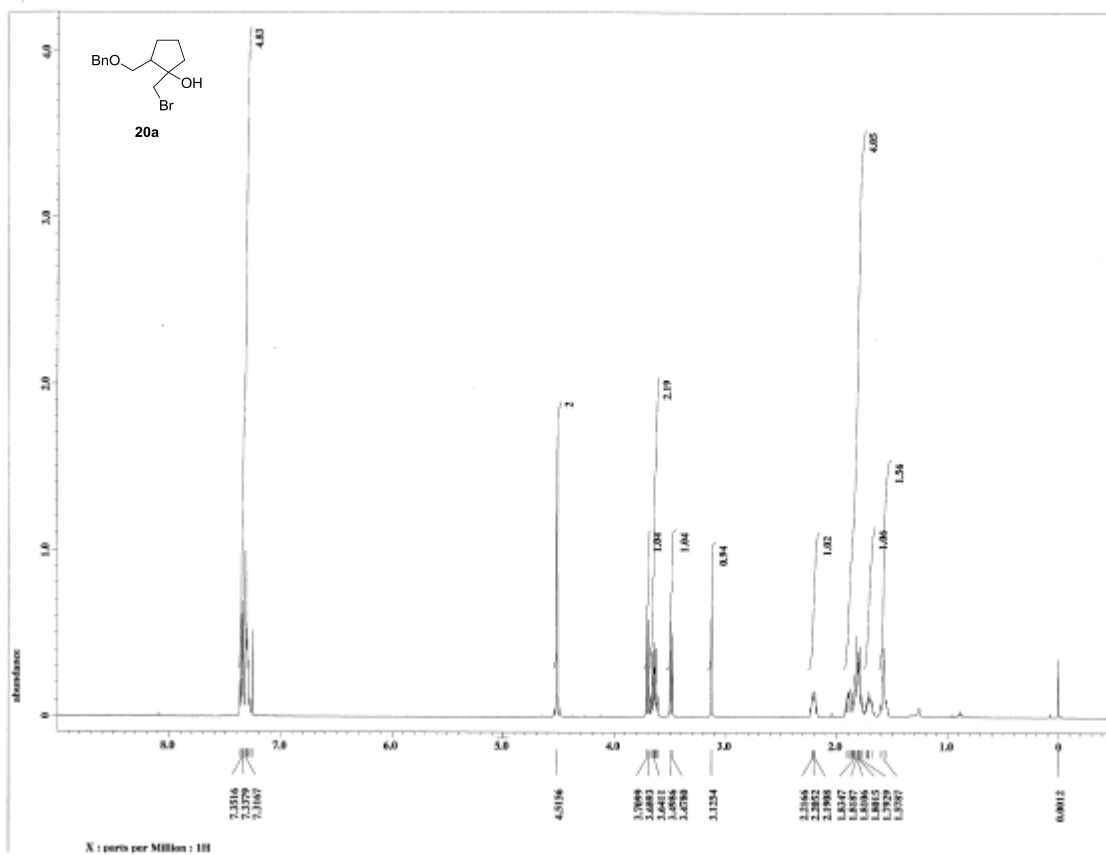
¹³C NMR Spectrum of 19 (125 MHz, CDCl₃)



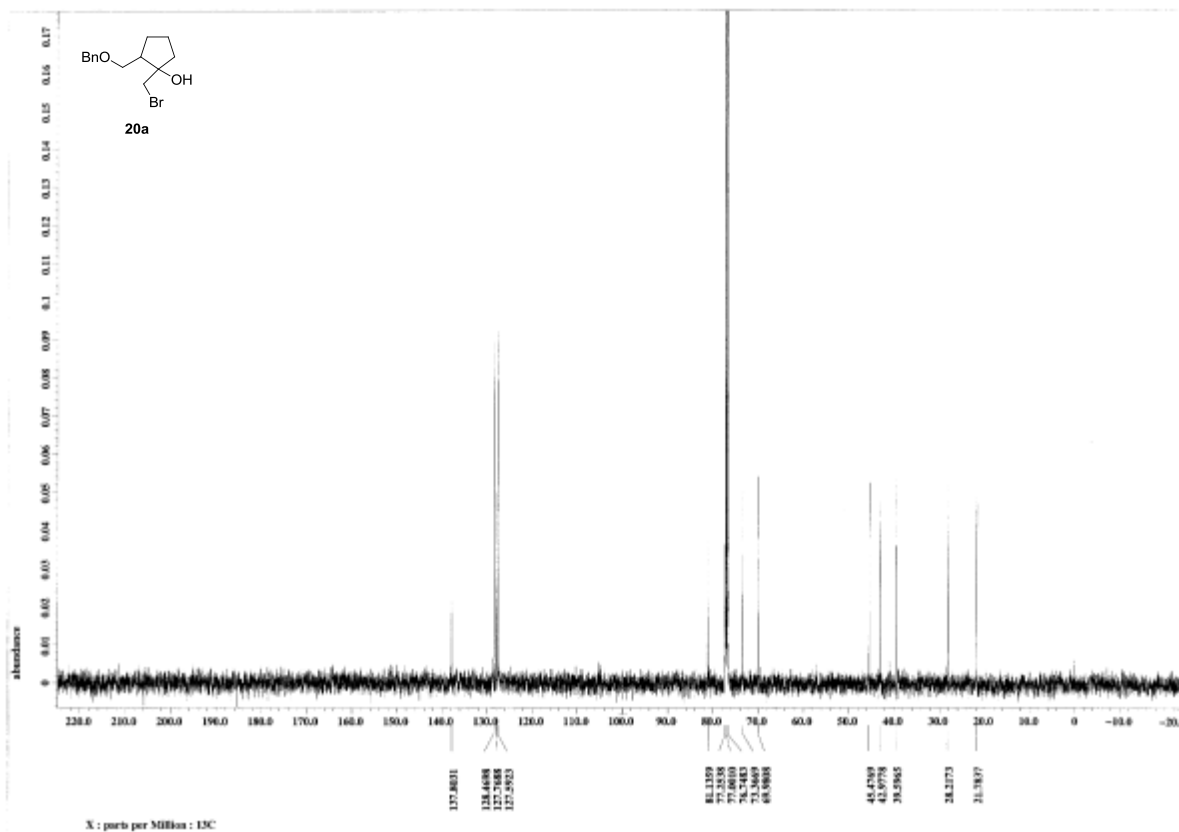
¹H NMR Spectrum of 19' (500 MHz, CDCl₃)



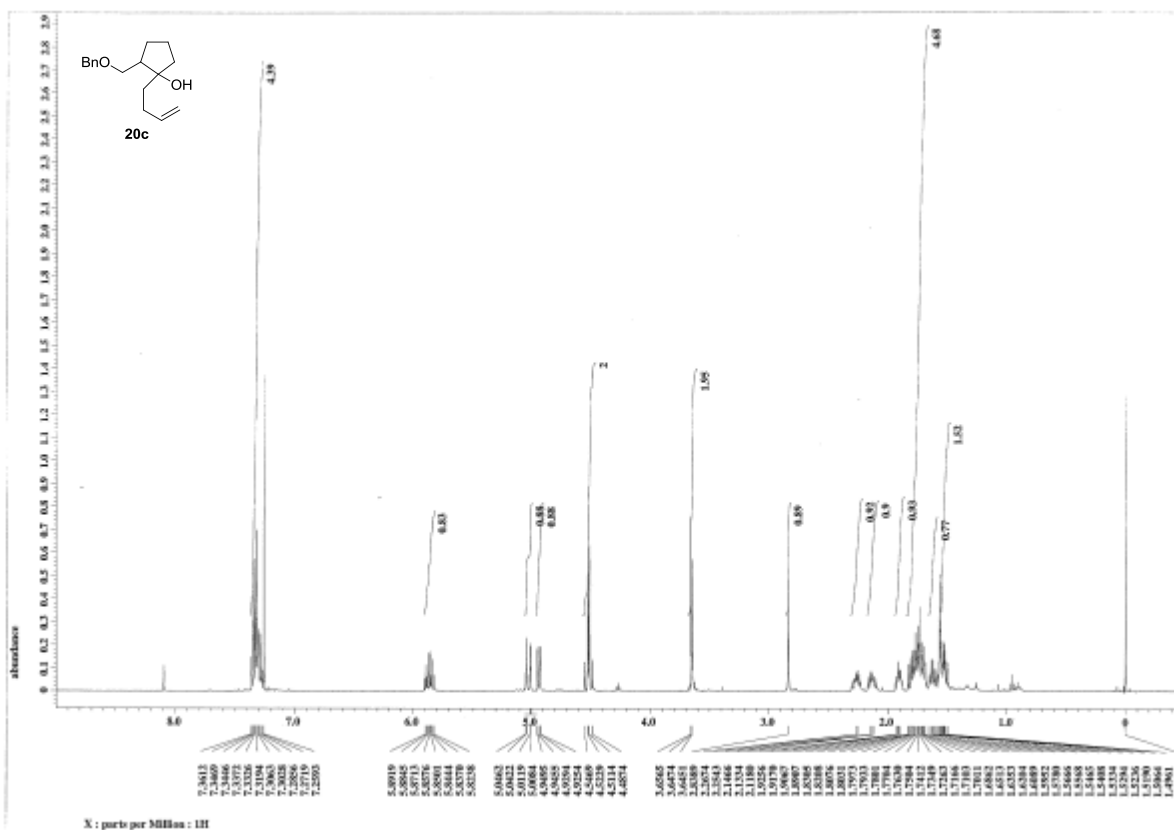
¹³C NMR Spectrum of 19' (125 MHz, CDCl₃)



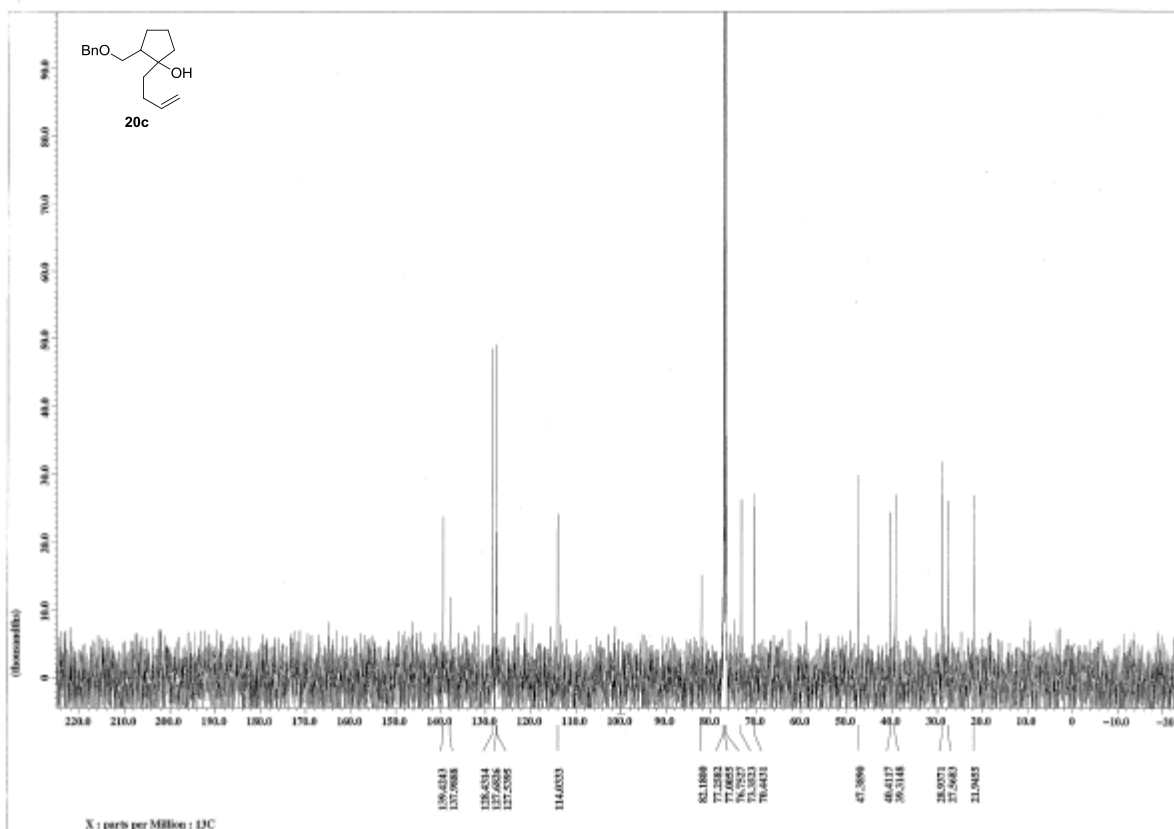
¹H NMR Spectrum of 20a (500 MHz, CDCl₃)



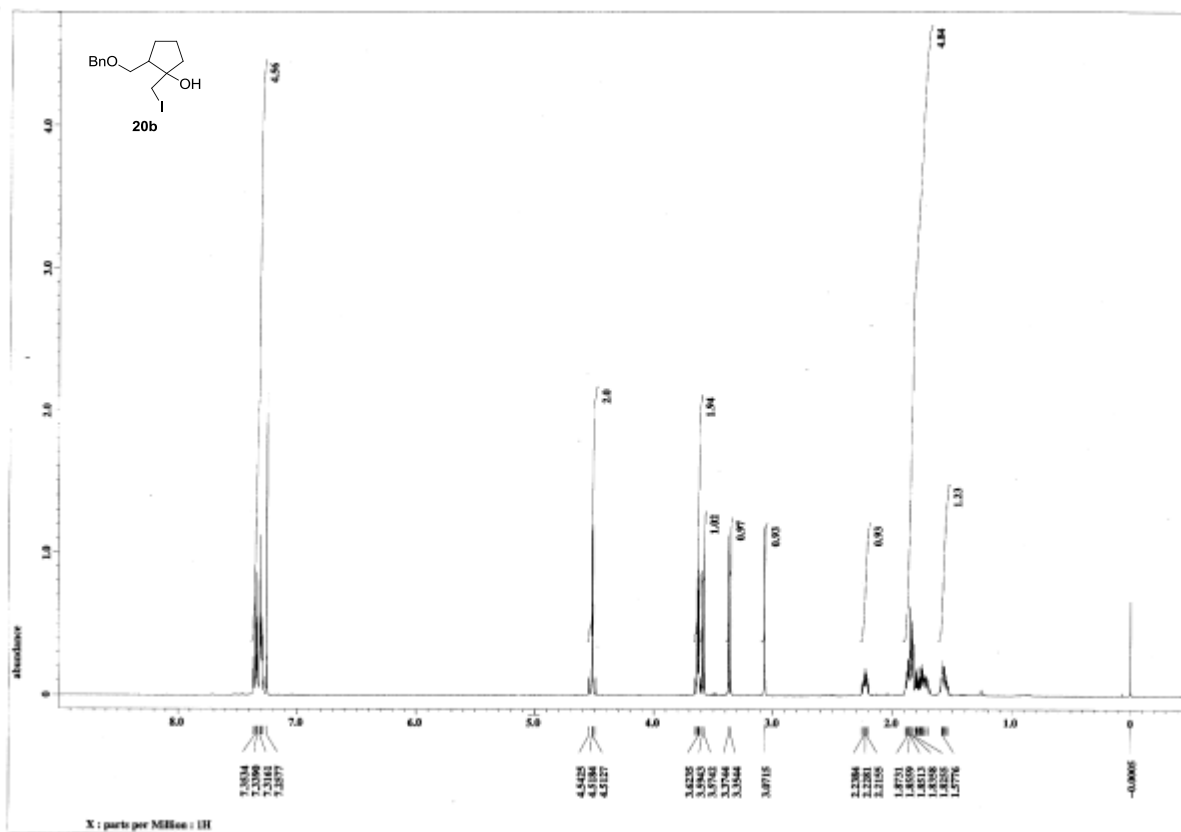
¹³C NMR Spectrum of 20a (125 MHz, CDCl₃)



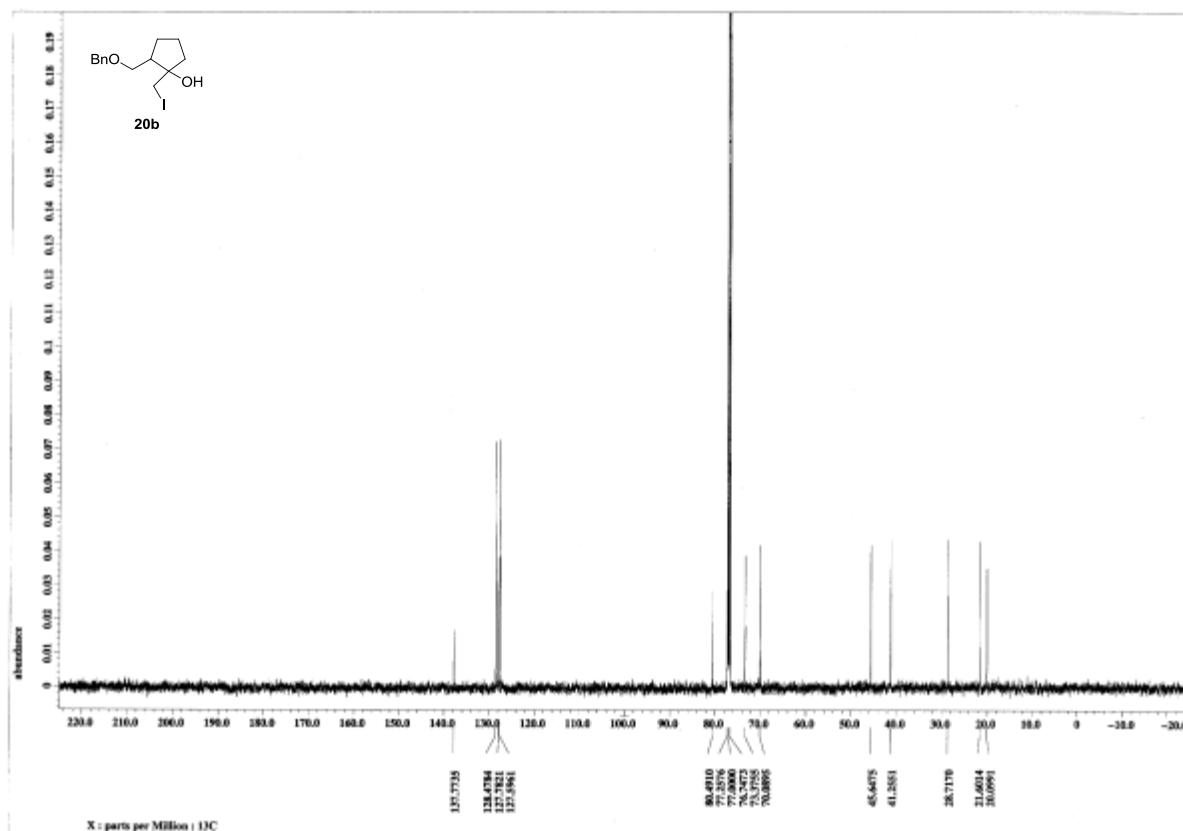
¹H NMR Spectrum of 20c (500 MHz, CDCl₃)



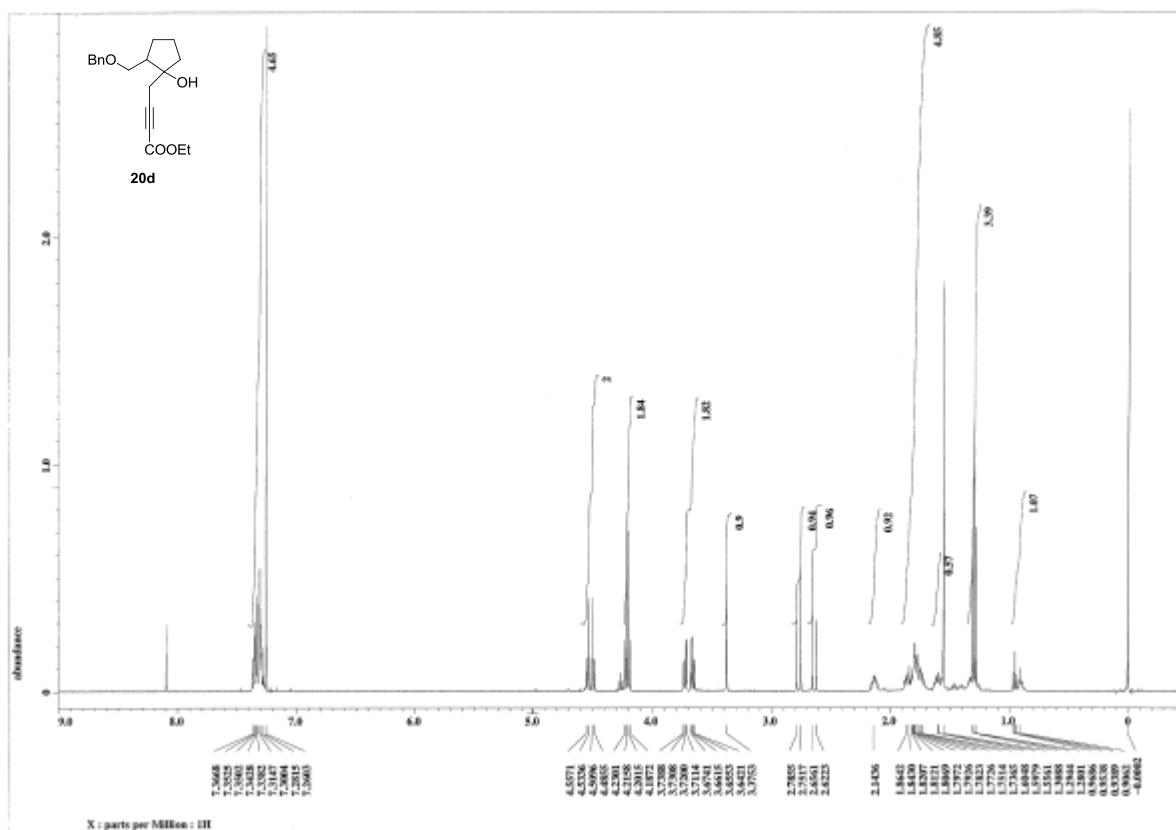
¹³C NMR Spectrum of 20c (125 MHz, CDCl₃)



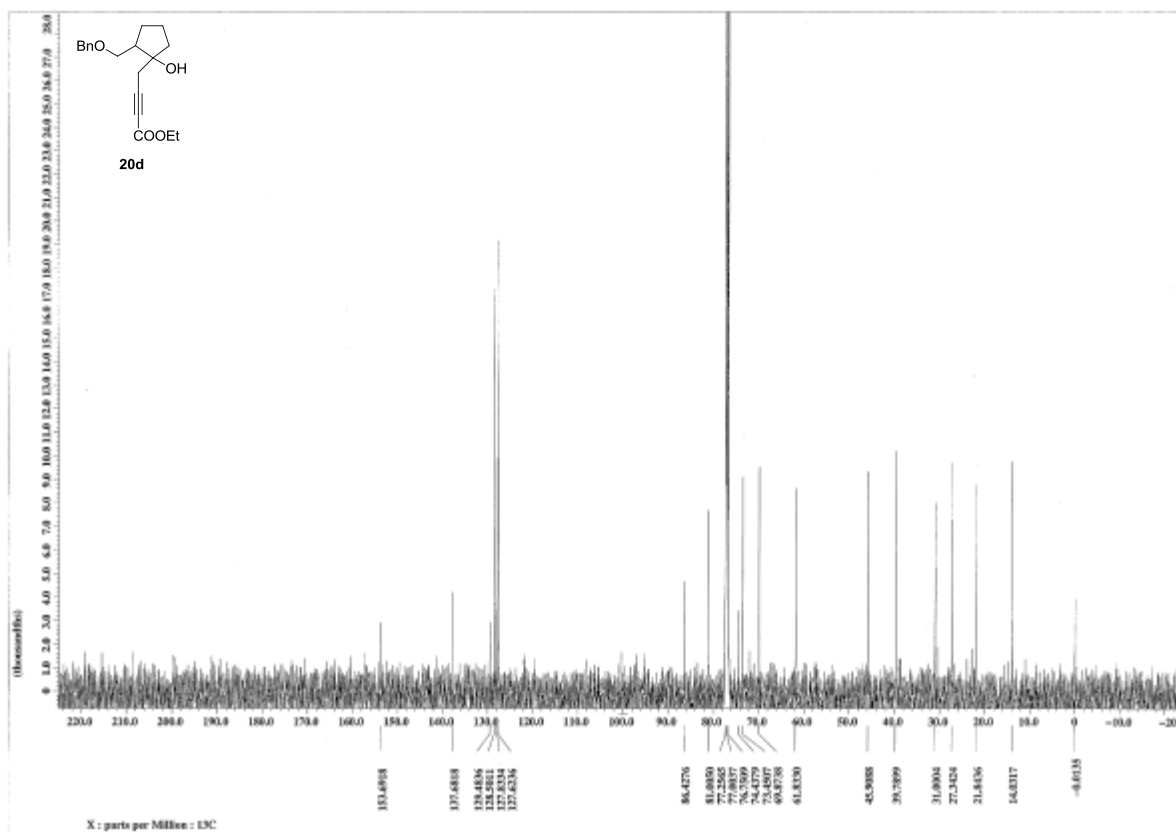
¹H NMR Spectrum of 20b (500 MHz, CDCl₃)



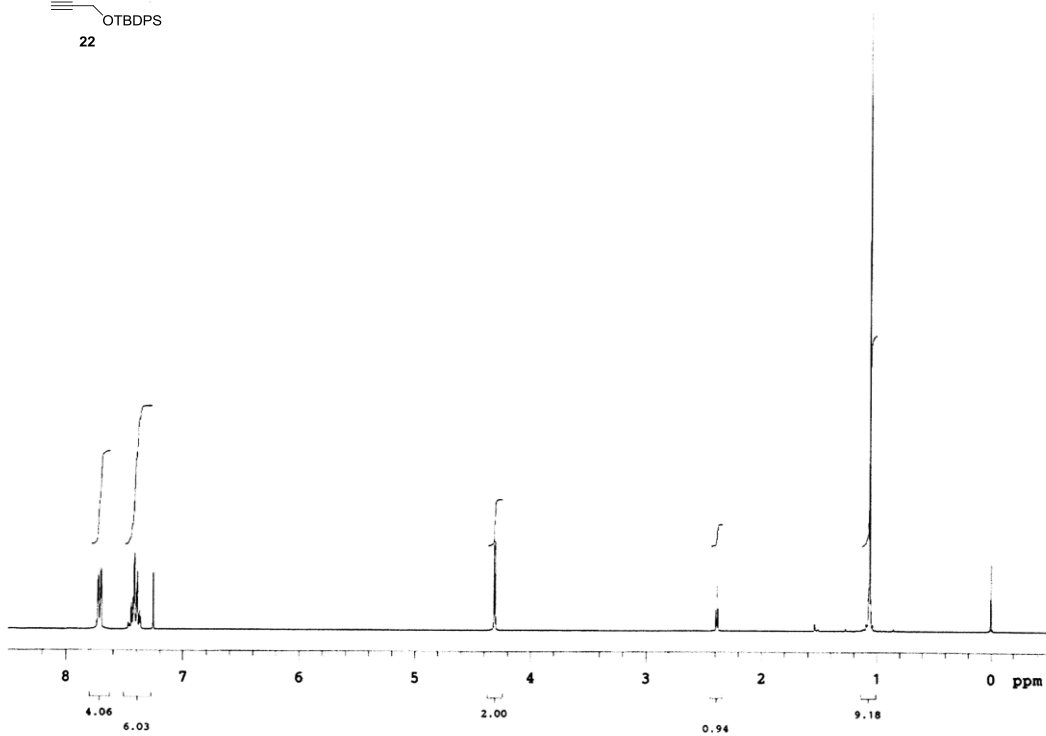
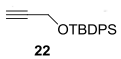
¹³C NMR Spectrum of 20b (125 MHz, CDCl₃)



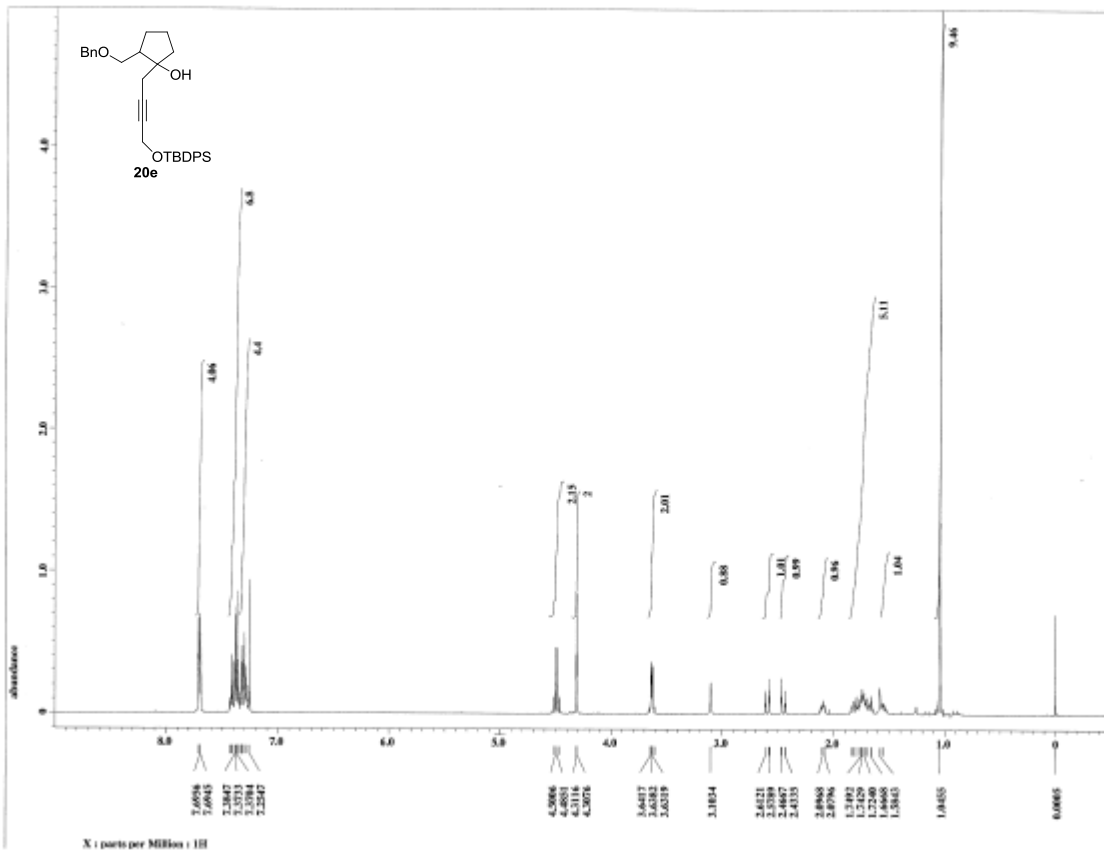
¹H NMR Spectrum of 20d (500 MHz, CDCl₃)



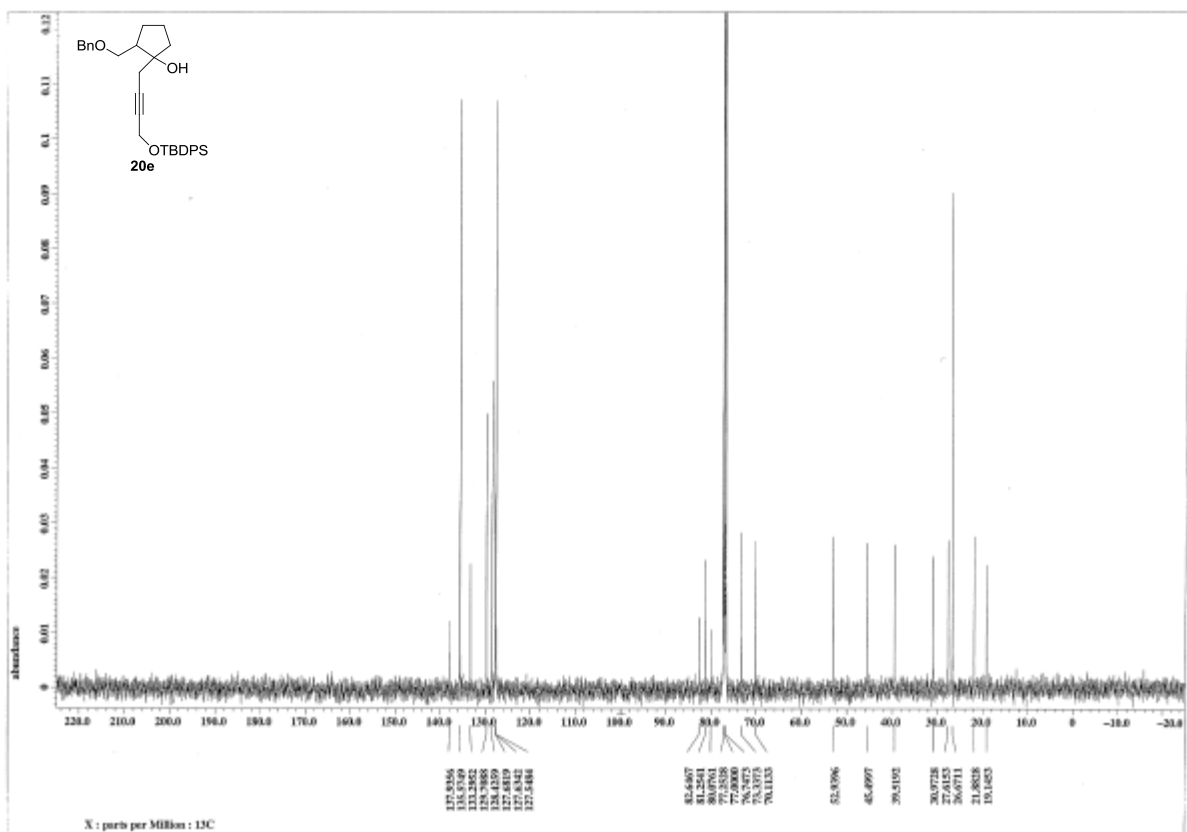
¹³C NMR Spectrum of 20d (125 MHz, CDCl₃)



¹H NMR Spectrum of 22 (300 MHz, CDCl₃)



¹H NMR Spectrum of 20e (500 MHz, CDCl₃)

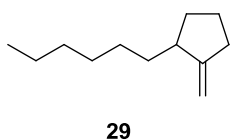


¹³C NMR Spectrum of 20e (125 MHz, CDCl₃)

第二章 ポリマキセノライドの上下セグメント連結のための基礎研究

第三節 モデルジヒドロピランの合成

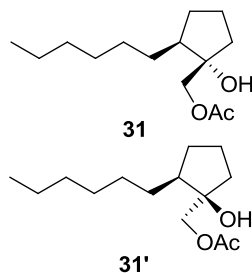
(±)-1-Hexyl-2-methylenecyclopentane (**29**)



To a suspension of $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ (7.22 g, 20.2 mmol) in dry THF (59.4 mL) was added 0.5 M toluene solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide (35.6 mL, 17.8 mmol) at 0 °C. After 45 min at 0 °C, HMPA (2.98 mL, 17.0 mmol) and 2-hexylcyclopentanone (2.00 g, 11.9 mmol) in dry THF (11.9 mL) were added at 0 °C. After 5 h at rt, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (40.0 g, hexane) to afford **29** (1.72 g, 87 %) as a colorless syrup: $R_f = 0.98$ (hexane); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.25–1.62 (m, 10H), 1.46–1.58 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 4.77 (dd, $J = 1.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.86 (br s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3)

(±)-((1*S*,2*S*)-2-Hexyl-1-hydroxycyclopentyl)methyl acetate (**31**)

(±)-((1*R*,2*S*)-2-Hexyl-1-hydroxycyclopentyl)methyl acetate (**31'**)



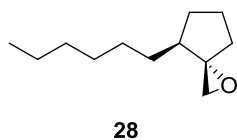
To a stirred solution of **29** (1.58 g, 9.51 mmol) in acetone (44.0 mL) and water (3.00 mL) were added OsO_4 (24.1 mg, 0.0951 mmol) and 4-methylmorpholine *N*-oxide (2.99 g, 19.2 mmol) at rt. After 3 h at rt, saturated aqueous solution of sodium thiosulfate and saturated aqueous solution of NaHCO_3 were added and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure to give a crude diol as a colorless syrup, which was used to the next reaction without purification. To a stirred solution of this crude diol in CH_2Cl_2 (47.5 mL) were added Et_3N (1.90 mL, 19.2 mmol) and AcCl (0.965 mL, 14.2 mmol) at rt. After 1 h at rt, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added at 0 °C and the mixture was extracted with CHCl_3 . The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (100 g, hexane/EtOAc = 5:1) to afford **31** (1.28 g, 2 steps 56 %) as a colorless syrup and **31'** (647 mg, 2 steps 28%) as a colorless syrup.

31: $R_f = 0.22$ (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm^{-1}) 3468, 2957, 2928, 2857, 1744, 1460, 1378, 1240, 1041, 981; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.02 (m, 1H), 1.21–1.37 (m, 9H), 1.47 (m, 1H), 1.59–1.67 (m, 2H), 1.73–1.79 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.03 (br s, 1H), 2.12 (s, 3H), 4.07 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 14.07, 20.86, 20.94, 22.62, 28.42, 29.45, 29.54, 29.66, 31.78, 36.13, 49.24, 68.09, 81.72, 171.37; LRMS (EI) m/z (M^+) 242.0; HRMS (EI) m/z (M^+) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3$ 242.1882, found 242.1860.

31': $R_f = 0.28$ (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm^{-1}) 3490, 2957, 2928, 2858, 1729, 1459, 1378, 1241, 1039; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.24–1.33 (m, 9H), 1.42 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.59 (br s, 1H), 1.68–1.83 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 3.99 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 11.2$ Hz,

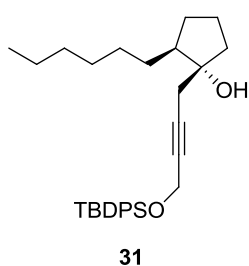
1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 14.08, 20.92, 21.48, 22.64, 28.54, 29.02, 29.61, 30.53, 31.79, 37.95, 46.32, 70.55, 80.68, 171.25; LRMS (EI) m/z (M) $^+$ 242.2; HRMS (EI) m/z (M) $^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3$ 242.1882, found 242.1896.

(±)-(3*S*,4*S*)-4-Hexyl-1-oxaspiro[2.4]heptane (28)



To a stirred solution of **31** (670 mg, 2.76 mmol) in CH_2Cl_2 (6.90 mL) was added 1.0 M toluene solution of DIBAL (4.14 mL, 4.14 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and warmed to rt. After 1.5 h at rt, potassium sodium (+)-tartrate tetrahydrate and water were added at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and the mixture was extracted with CHCl_3 . The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure to give a crude diol as a colorless syrup, which was used to the next reaction without purification. To a stirred solution of this crude diol in dry THF (13.8 mL) were added sodium hydride (314 mg, 6.90 mmol, 55% dispersion in paraffin liquid) and 1-(*p*-toluenesulfonyl)imidazole (1.23 g, 5.52 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and then the mixture was warmed to rt. After 2 h at rt, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (15.0 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **28** (480 mg, 2 steps 95%) as a colorless syrup: R_f = 0.78 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm^{-1}) 2957, 2926, 2857, 1466, 1380, 1286, 940; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , solvent residual peak = 7.26) δ 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.08 (m, 1H), 1.18–1.34 (m, 10H), 1.64 (m, 1H), 1.69–1.76 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.92 (ddd, J = 13.8, 8.6, 8.6 Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.68 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 4.9 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 14.03, 22.60, 22.71, 27.75, 29.43, 31.16, 31.61, 31.76, 32.34, 42.82, 50.43, 68.13; LRMS (EI) m/z (M) $^+$ 182.0; HRMS (EI) m/z (M) $^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}$ 182.1671, found 182.1660.

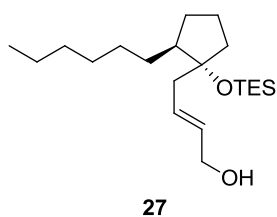
(±)-(1*R*,2*S*)-1-(4-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)but-2-yn-1-yl)-2-hexylcyclopentanol (31)



To a stirred solution of **22** (2.80 g, 9.51 mmol) in THF (15.9 mL) was added 1.6 M hexane solution of *n*-BuLi (5.94 mL, 9.51 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After 1 h at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.43 mL, 9.51 mmol) and **28** (580 mg, 3.18 mmol) in THF (6.20 mL) were added with stirring and the reaction mixture was warmed to rt. After 20 min at rt, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (75.0 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **31** (1.20 g, 79%) as a colorless syrup: R_f = 0.75 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm^{-1}) 3457, 2958, 2930, 2858, 1464, 1428, 1375, 1262, 1142, 1112, 1073, 998, 823, 759, 740, 702, 612; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.16–1.39 (m, 10H), 1.40 (m, 1H), 1.44–1.55 (m, 2H), 1.59–1.82 (m, 4H), 1.88 (m, 1H), 2.32 (dt, J = 16.3 Hz, 2.0 Hz, 1H), 2.50 (dt, J = 16.3, 2.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 2.0, 2.0 Hz, 2H), 7.36–7.45 (m, 6H), 7.70–7.72 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 14.11, 19.15, 21.07, 22.65, 26.54, 26.68, 28.57, 29.70, 30.03, 30.36, 31.85, 39.48, 47.26, 52.90, 80.62, 80.88, 82.26, 127.66, 129.74, 133.26, 134.78, 135.58; LRMS (EI) m/z ($\text{M}-t\text{Bu}$) $^+$ 419.1; HRMS (EI) m/z ($\text{M}-t\text{Bu}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{Si}$

419.2406, found 419.2429.

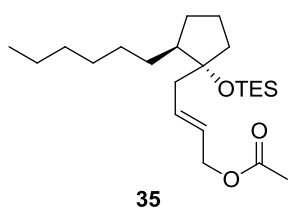
(±)-(E)-4-((1R,2S)-2-Hexyl-1-(triethylsilyloxy)cyclopentyl)but-2-en-1-ol (27)



To a stirred solution of **31** (620 mg, 1.30 mmol) in toluene (6.50 mL) were added 2,6-lutidine (0.957 mL, 9.10 mmol) and TESOTf (1.03 mL, 3.90 mmol) at rt. After 30 min, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added and the mixture was extracted with CHCl₃. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to give a crude silyl ether as a colorless syrup, which was used to the next reaction without purification. To

a stirred solution of this crude ether in dry THF (6.50 mL) were added AcOH (0.158 mL, 2.60 mmol) and 1.0 M TBAF in THF (2.60 mL, 2.60 mmol) at 0 °C and then the reaction mixture was warmed to rt. After 2 h at rt, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to give a crude alcohol as a colorless syrup, which was used to the next reaction without purification. To a stirred solution of this crude alcohol in THF (6.50 mL) was added LiAlH₄ (123 mg, 3.25 mmol) at rt and the reaction mixture was warmed to 60 °C. After 1.5 h at 60 °C, potassium sodium-(+)-tartrate tetrahydrate and water were slowly added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (15.0 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **27** (210 mg, 3 steps 46%) as a colorless syrup: *R*_f = 0.52 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm⁻¹) 3357, 2956, 2927, 2875, 2857, 1458, 1415, 1378, 1320, 1238, 1123, 1104, 1010, 974, 742, 724; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.56 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.92–1.00 (m, 3H), 0.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 1.13 (m, 1H), 1.20–1.35 (m, 8H), 1.47 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.71–1.77 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.96 (dd, *J* = 14.0, 8.3 Hz, 1H), 2.22 (dd, *J* = 14.0, 5.7 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 5.65 (dt, *J* = 15.5, 6.3 Hz, 1H), 5.81 (ddd, *J* = 15.5, 8.3, 5.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 6.69, 7.17, 14.09, 20.07, 22.66, 28.34, 28.67, 29.52, 29.70, 31.84, 37.06, 38.19, 50.49, 64.03, 84.37, 130.51, 130.92; LRMS (EI) *m/z* (M)⁺ 354.1, (M-Et)⁺ 325.1; HRMS (EI) *m/z* (M-Et)⁺ calcd for C₁₉H₃₇O₂Si 325.2563, found 325.2582.

(±)-(E)-4-((1R,2S)-2-hexyl-1-(triethylsilyloxy)cyclopentyl)but-2-en-1-yl acetate (35)



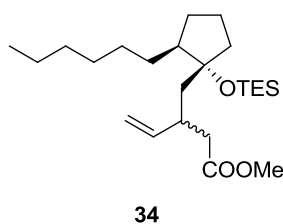
To a stirred solution of **27** (10.4 mg, 0.0293 mmol) in *m*-xylene (0.0293 mL) was added trimethyl orthoacetate (0.0368 mL, 0.293 mmol) and phenol (2.8 mg, 0.0293 mmol) at rt. The resulting solution was degassed with argon and warmed to 110 °C. After 8 h at 110 °C, the resulting mixture was directly purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, hexane/EtOAc = 20:1) to afford **35** (4.7 mg, 40%)

and a 1.5:1 inseparable mixture (judged by ¹H NMR spectrum) of **34** (2.5 mg, 21%) as a colorless syrups. Data for **34** is shown in the next paragraph.

35: *R*_f = 0.82 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm⁻¹) 2956, 2928, 2876, 1744, 1697, 1459, 1380, 1237, 1151, 1103, 1017, 976, 742, 725; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.56 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.94 (t, *J* =

8.0 Hz, 9H), 0.99 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.17–1.36 (m, 9H), 1.43–1.53 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.69–1.77 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.97 (dd, $J = 14.0, 8.3$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.23 (dd, $J = 14.0, 6.0$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 12.9, 7.4$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 12.9, 6.3$ Hz, 1H), 5.57 (m, 1H), 5.88 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 6.70, 7.16, 14.09, 20.08, 20.98, 22.67, 28.34, 28.67, 29.54, 29.70, 31.85, 37.12, 38.29, 50.55, 65.34, 84.32, 125.70, 133.43, 170.91; LRMS (EI) m/z (M) $^+$ 396.5; HRMS (EI) m/z (M) $^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}$ 396.3060 found 396.3043.

(±)-Methyl 3-(((1*R*,2*S*)-2-hexyl-1-(triethylsilyloxy)cyclopentyl)methyl)pent-4-enoate (34)



To a stirred solution of **27** (104 mg, 0.293 mmol) in *t*-butylbenzene (0.293 mL) were added trimethyl orthoacetate (0.368 mL, 2.93 mmol) and phenol (27.5 mg, 0.293 mmol) at rt. The resulting solution was degassed with argon and warmed to 140 °C. After 8 h at 140 °C, the mixture was directly purified by column chromatography on silica gel (10.0 g, hexane/EtOAc = 20:1) to afford a 1.1:1 inseparable mixture (judged

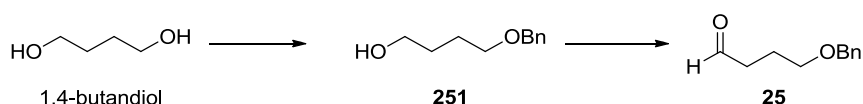
by ^1H NMR spectrum) of **34** (62.0 mg, 51%) as a colorless syrup.

Major isomer of 34: $R_f = 0.80$ (hexane/EtOAc = 5:1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.64 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 1.08 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.22–1.34 (m, 10H), 1.42–1.48 (m, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.79–1.92 (m, 2H), 2.25 (dd, $J = 14.9, 10.0$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 14.9, 4.6$ Hz, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.93 (br d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 5.01 (br d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.75 (ddd, $J = 17.2, 10.6, 8.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 6.68, 7.17, 14.08, 20.00, 22.66, 28.25, 28.77, 29.45, 29.78, 31.84, 36.37, 37.02, 38.73, 41.42, 51.12, 51.20, 85.14, 113.81, 143.19, 173.07.

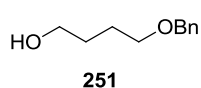
Minor isomer of 34: $R_f = 0.80$ (hexane/EtOAc = 5:1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.64 (q, $J = 7.7$ Hz, 6H), 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 7.7$ Hz, 9H), 1.08 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.22–1.34 (m, 10H), 1.42–1.48 (m, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.79–1.92 (m, 2H), 2.33 (dd, $J = 14.6, 8.3$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 14.6, 6.3$ Hz, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.89 (br d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.95 (br d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.83 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 6.68, 7.21, 14.08, 19.93, 22.66, 28.12, 28.67, 29.45, 29.78, 31.84, 36.31, 37.53, 39.31, 41.32, 50.61, 51.32, 85.00, 112.87, 143.03, 173.07.

Mixture of two isomers of 21: IR (neat, cm^{-1}) 2955, 2929, 2876, 1744, 1460, 1437, 1416, 1239, 1168, 1065, 1012, 916, 741, 724; LRMS (EI) m/z (M) $^+$ 410.3; HRMS (EI) m/z (M) $^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}$ 410.3216, found 410.3222.

アルデヒド **25** の合成



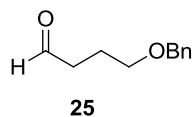
4-Benzyloxybutan-1-ol (251)



To a stirred solution of sodium hydride (2.44 g, 56.0 mmol, 55% dispersion in paraffin liquid) in DMF (50.0 mL) was added 1,4-butanediol (4.90 mL, 55.4 mmol) at 0 °C. After 10

min at 0 °C, benzyl bromide (7.50 mL, 63.1 mmol) was added at 0 °C. After 1 h at rt, water was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (150 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **25** (5.97 g, 60%) as a colorless syrup: *R*_f = 0.52 (hexane/EtOAc = 2:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.65–1.75 (m, 4H), 2.17 (br s, 1H), 3.53 (t, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.65 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 7.28–7.38 (m, 4H).

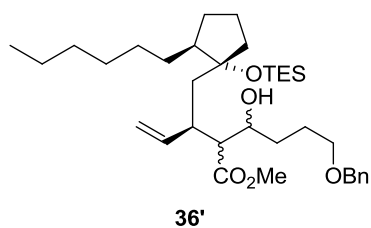
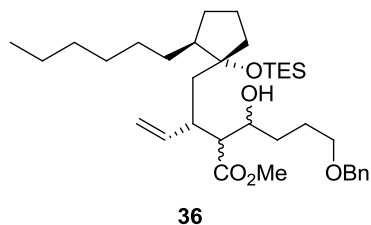
4-Benzyloxy-butylaldehyde (**25**)



To a stirred solution of **25** (200 mg, 1.11 mmol) in CH₂Cl₂ (222 mL) was added Dess-Martin periodinane (706 mg, 1.67 mmol) at rt. After 1 h rt, the resulting mixture was directly purified by column chromatography on silica gel (10.0 g, hexane/EtOAc = 5:1) to afford **25** (138 mg, 70%) as a colorless syrup: *R*_f = 0.32 (hexane/EtOAc = 5:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.95 (tt, *J* = 11.6, 10.4 Hz, 2H), 2.55 (dt, *J* = 11.6, 2.4 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.26–7.37 (m, 4H), 9.78 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H).

(±)-Methyl 6-(benzyloxy)-2-((*S*)-1-((1*R*,2*S*)-2-hexyl-1-(triethylsilyloxy)cyclopentyl)but-3-en-2-yl)-3-hydroxyhexanoate (**36**)

(±)-Methyl 6-(benzyloxy)-2-((*R*)-1-((1*R*,2*S*)-2-hexyl-1-(triethylsilyloxy)cyclopentyl)but-3-en-2-yl)-3-hydroxyhexanoate (**36'**)



To a stirred solution of diisopropylamine (0.137 mL, 0.951 mmol) in dry THF (1.50 mL) was added 1.65 M hexane solution of *n*-BuLi (0.558 mL, 0.920 mmol) at 0 °C. After 45 min at 0 °C, **34** (126 mg, 0.307 mmol) in dry THF (0.307 mL) was added at –78 °C. After 1 h at –78 °C, **25** (274 mg, 1.54 mmol) in dry THF (0.307 mL) was added at –78 °C. After 1 h, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (10.0 g, hexane/EtOAc = 20:1) to afford **36** (86.4 mg, 48%, a diastereomer ratio was not determined) as a colorless syrup and **36'** (64.8 mg, 36%, a diastereomer ratio was not

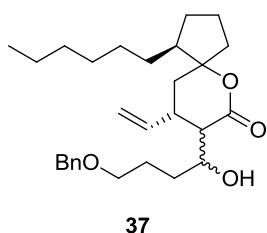
determined) as a colorless syrup.

36: *R*_f = 0.58 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm⁻¹) 3448, 2954, 2928, 2875, 2856, 1733, 1456, 1435, 1415, 1361, 1238, 1198, 1160, 1102, 1007, 915, 736, 698; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.51–0.71 (m, 6H), 0.85–0.90 (m, 3H), 0.91–1.00 (m, 9H), 1.12 (m, 1H), 1.23–1.32 (m, 10H), 1.41–1.57 (m, 6H), 1.60–2.01 (m, 6H), 2.40–2.57 (m, 1H), 2.78–2.87 (m, 1H), 3.46–3.52 (m, 2H), 3.60 (s, 1.95H), 3.67 (s, 1.05H), 3.67 (br s, 0.23H), 3.72 (br s, 0.77H), 3.90 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.95–5.11 (m, 2H), 5.69–5.93 (m, 1H), 7.31–7.34 (m, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 6.36, 6.53, 7.07, 7.14, 14.06, 19.09, 19.48, 22.64, 26.00, 26.29, 27.88, 28.83, 28.78, 28.92, 29.01, 29.66, 29.78, 31.10, 31.62, 31.86, 32.27, 35.39, 36.00, 36.10, 37.26, 40.13, 50.14, 50.73, 51.02, 51.09, 58.02, 58.28,

69.52, 70.32, 72.21, 72.71, 72.82, 86.39, 86.46, 114.86, 114.99, 127.37, 127.43, 127.54, 127.58, 128.26, 138.47, 138.64, 142.38, 142.64, 173.70, 173.78; LRMS (EI) m/z (M)⁺ 588.4; HRMS (EI) m/z (M)⁺ calcd for C₃₅H₆₀O₅Si 588.4210, found 588.4192.

36': R_f = 0.50 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm⁻¹) 3443, 2954, 2929, 2875, 2857, 1733, 1456, 1436, 1415, 1362, 1237, 1201, 1157, 1103, 1011, 913, 737, 698; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.56 (q, J = 8.0 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 8.0 Hz, 9H), 0.95 (m, 1H), 1.10–1.17 (m, 2H), 1.22–1.34 (m, 8H), 1.41–1.54 (m, 4H), 1.64–1.99 (m, 6H), 2.49 (dd, J = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 2.55 (ddd, J = 7.1, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 2.62 (br d, J = 5.1, 1H), 2.79 (br d, J = 9.7, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.94 (dddd, J = 8.9, 8.7, 4.6, 4.6 Hz, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.48–3.52 (m, 2H), 3.66 (s, 2.27H), 3.70 (s, 0.53H), 3.84 (m, 1H), 4.44–4.51 (m, 2H), 5.00 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 0.82H), 5.07 (dd, J = 17.4, 2.0 Hz, 0.82H), 5.08 (d, J = 1.4 Hz, 0.18H), 5.12 (d, J = 1.7 Hz, 0.18H), 5.60 (ddd, J = 17.2, 10.0, 10.0 Hz, 0.18H), 5.90 (ddd, J = 17.4, 10.1, 8.7 Hz, 0.82H), 7.27–7.36 (m, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 6.69, 7.25, 14.09, 19.70, 19.86, 22.67, 26.09, 28.16, 28.58, 29.39, 29.76, 31.88, 32.57, 37.59, 37.69, 38.61, 50.41, 51.17, 57.44, 70.15, 70.41, 72.98, 85.23, 115.17, 127.51, 127.60, 127.66, 128.37, 130.20, 140.91, 173.62; LRMS (EI) m/z (M)⁺ 588.4; HRMS (EI) m/z (M)⁺ calcd for C₃₅H₆₀O₅Si 588.4210, found 588.4210.

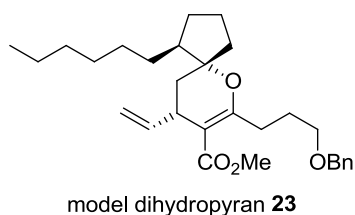
(±)-(1*S*,5*R*,9*S*)-8-(4-(Benzyloxy)-1-hydroxybutyl)-1-hexyl-9-vinyl-6-oxaspiro[4.5]decan-7-one (37)



To a stirred solution of **36** (25.6 mg, 0.0435 mmol) in THF (0.435 mL) was added 1.0 M TBAF in THF (0.0870 mL, 0.0870 mmol) at rt. After 1 h, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, hexane/EtOAc = 5:1) to afford **37** (13.1 mg, 68%)

as a colorless syrup: R_f = 0.51 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm⁻¹) 3440, 2954, 2928, 2856, 1699, 1454, 1364, 1266, 1204, 1102, 1028, 994, 968, 919, 735, 698; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (m, 1H), 1.18–1.39 (m, 9H), 1.45–1.52 (m, 2H), 1.62–1.82 (m, 7H), 1.87–1.96 (m, 2H), 1.99–2.08 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.57 (dd, J = 11.2, 3.1 Hz, 1H), 3.46–3.56 (m, 2H), 3.75 (br s, 1H), 3.77 (br s, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.47–4.52 (m, 2H), 5.11 (br d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.12 (br d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.65 (ddd, J = 16.9, 10.3, 7.7 Hz, 1H), 7.27–7.35 (m, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 14.06, 21.16, 22.62, 26.46, 28.08, 28.89, 29.43, 29.50, 29.57, 31.75, 34.57, 36.22, 37.85, 49.59, 51.28, 69.84, 70.49, 72.82, 93.19, 116.78, 127.52, 127.62, 127.72, 128.34, 138.52, 139.60, 173.91; LRMS (EI) m/z (M)⁺ 442.4; HRMS (EI) m/z (M)⁺ calcd for C₂₈H₄₂O₄ 442.3083, found 442.3088.

(±)-(1*S*,5*R*,9*S*)-Methyl 7-(3-benzyloxypropyl)-1-hexyl-9-vinyl-6-oxaspiro[4.5]dec-7-ene-8-carboxylate (23)

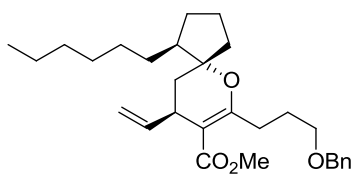


To a stirred solution of **36** (59.0 mg, 0.100 mmol) in CH₂Cl₂ (1.00 mL) was added PCC (43.2 mg, 0.200 mmol) at rt. After 8 h, the mixture was directly purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **23** (19.1 mg, 42%) as a colorless syrup: R_f = 0.72 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm⁻¹) 2953, 2928, 2856, 1710, 1641, 1615, 1454, 1434, 1268,

1188, 1096, 912, 735, 698; ¹H NMR (500 MHz, benzene-*d*₆, solvent residual peak = 7.16) δ 0.81 (m, 1H), 0.91 (t,

$J = 7.1$ Hz, 3H), 1.06–1.14 (m, 2H), 1.20–1.30 (m, 7H), 1.32–1.45 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.52–1.61 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.96–2.11 (m, 2H), 2.80 (ddd, $J = 14.6, 9.2, 5.8$ Hz, 1H), 3.13 (ddd, $J = 14.6, 8.6, 6.6$ Hz, 1H), 3.34 (dt, $J = 9.2, 7.7$ Hz, 1H), 3.44 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 5.02 (dd, $J = 10.0, 1.1$ Hz, 1H), 5.18 (br d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 5.76 (ddd, $J = 17.7, 10.0, 7.7$ Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.15–7.18 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, benzene- d_6) δ 14.38, 21.51, 23.12, 28.55, 28.57, 29.68, 30.01, 30.08, 30.19, 32.27, 34.35, 35.47, 36.20, 48.62, 50.51, 70.21, 72.93, 87.81, 104.98, 114.39, 127.49, 127.77, 128.49, 139.56, 142.22, 164.53, 168.47; LRMS (EI) m/z (M) $^+$ 454.3; HRMS (EI) m/z (M) $^+$ calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_4$ 454.3083 found 454.3082.

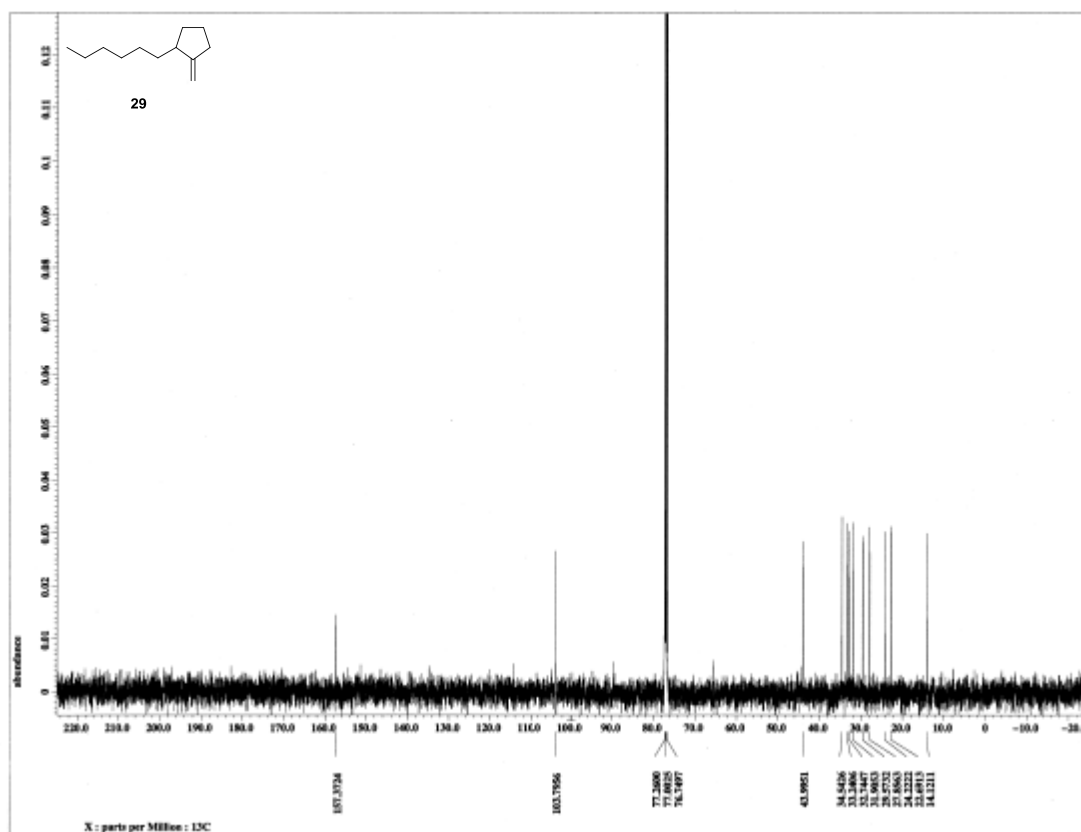
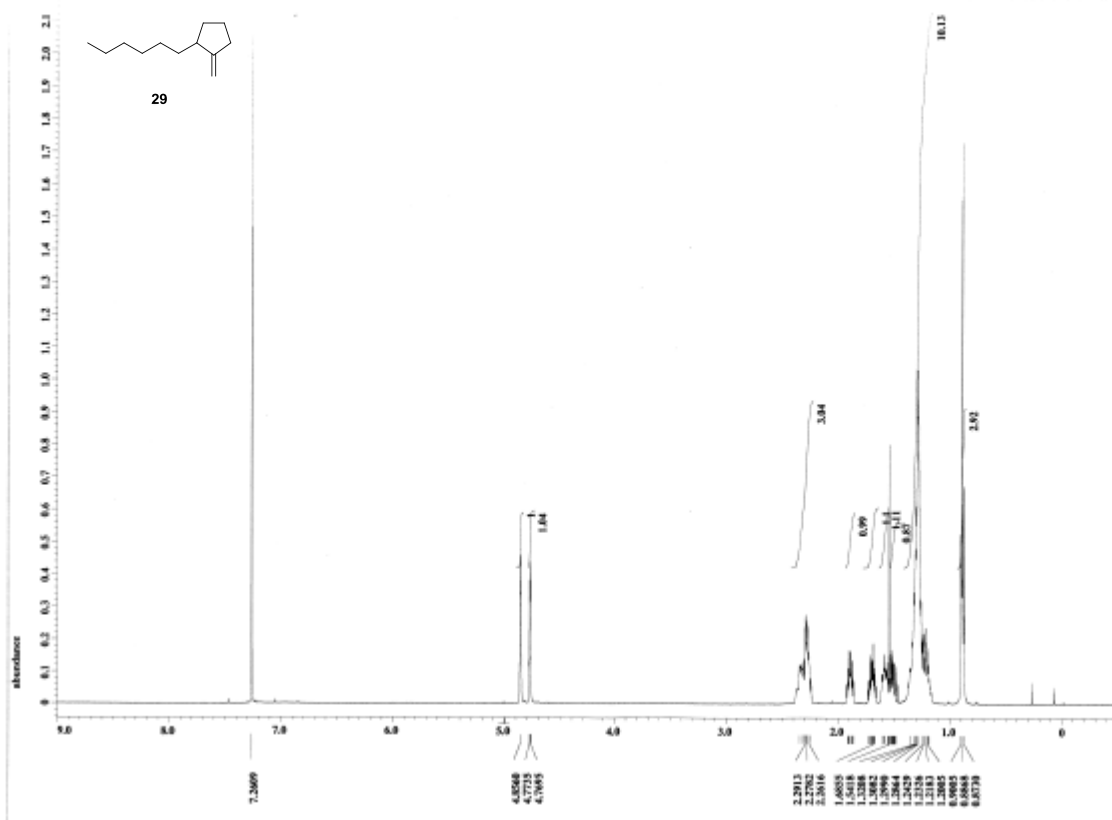
(±)-(1*S*,5*R*,9*R*)-Methyl 7-(3-benzyloxypropyl)-1-hexyl-9-vinyl-6-oxaspiro[4.5]dec-7-ene-8-carboxylate (23'**)**

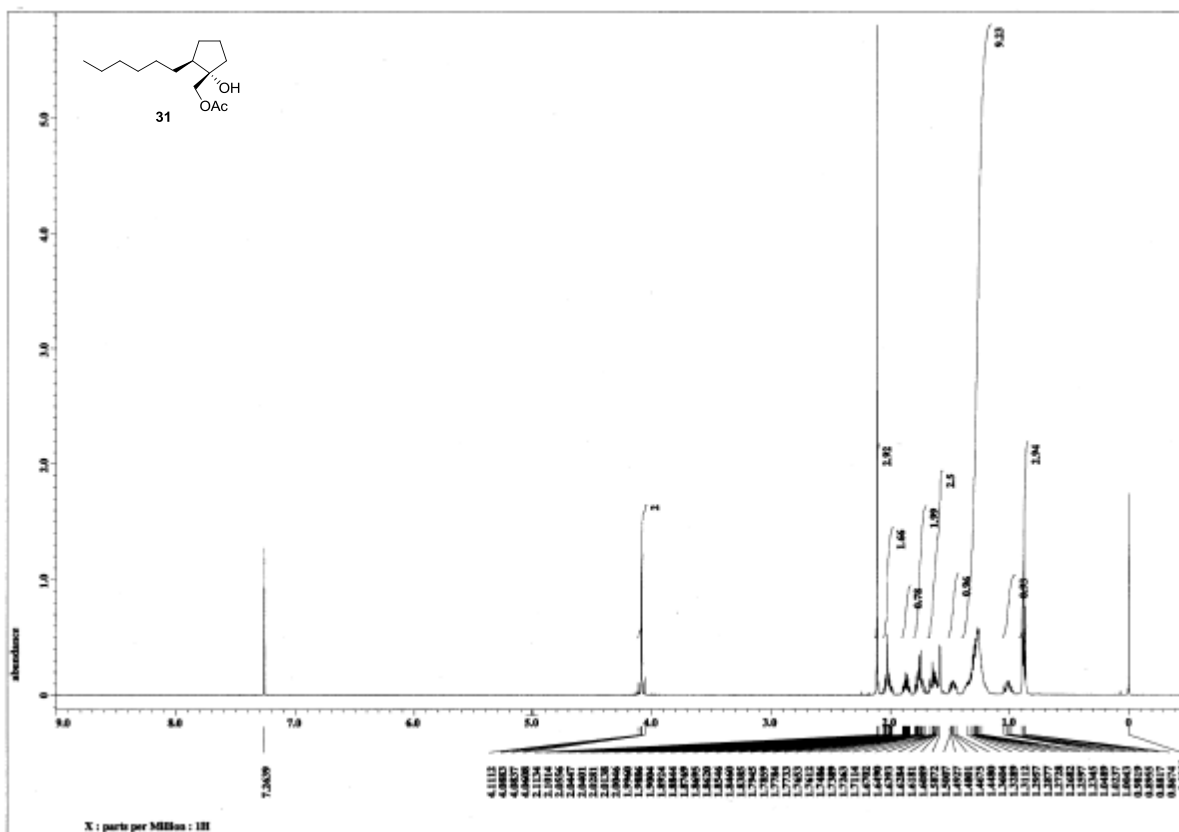


model dihydropyran **23'**

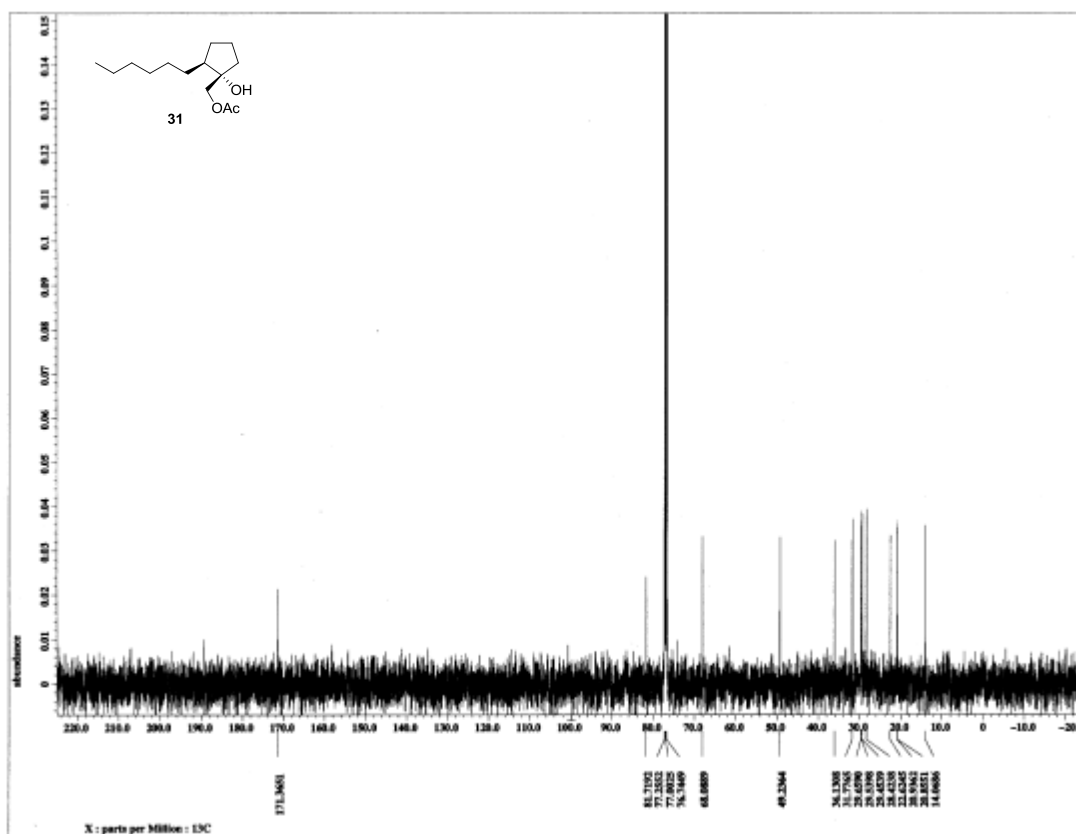
To a stirred solution of **36** (64.8 mg, 0.110 mmol) in CH_2Cl_2 (1.10 mL) was added PCC (47.4 mg, 0.220 mmol) at rt. After 8 h, the mixture was directly purified by column chromatography on silica gel (1.50 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **23'** (20.0 mg, 40%) as a colorless syrup: $R_f = 0.72$ (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm^{-1}) 2954, 2928, 2856, 1707, 1612, 1454, 1437, 1271, 1089, 913,

737, 698; ^1H NMR (500 MHz, benzene- d_6 , solvent residual peak = 7.16) δ 0.75 (m, 1H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.22–1.34 (m, 9H), 1.41 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.56 (dd, $J = 13.7, 4.6$ Hz, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.75 (dd, $J = 13.7, 7.1$ Hz, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.06 (ddd, $J = 13.2, 9.2, 5.8$ Hz, 1H), 3.48 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 5.00 (ddd, $J = 10.2, 1.4, 1.4$ Hz, 1H), 5.14 (ddd, $J = 16.9, 1.7, 1.4$ Hz, 1H), 5.81 (ddd, $J = 16.9, 10.2, 6.3$ Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.14–7.18 (m, 2H), 7.30–7.32 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, benzene- d_6) δ 14.39, 21.94, 23.12, 28.36, 28.73, 28.81, 29.92, 30.14, 30.61, 32.25, 32.81, 35.41, 36.63, 48.48, 50.68, 70.31, 72.93, 88.65, 103.61, 114.23, 127.49, 128.35, 128.49, 139.59, 142.80, 165.45, 168.64; LRMS (EI) m/z (M) $^+$ 454.4; HRMS (EI) m/z (M) $^+$ calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_4$ 454.3083, found 454.3075.

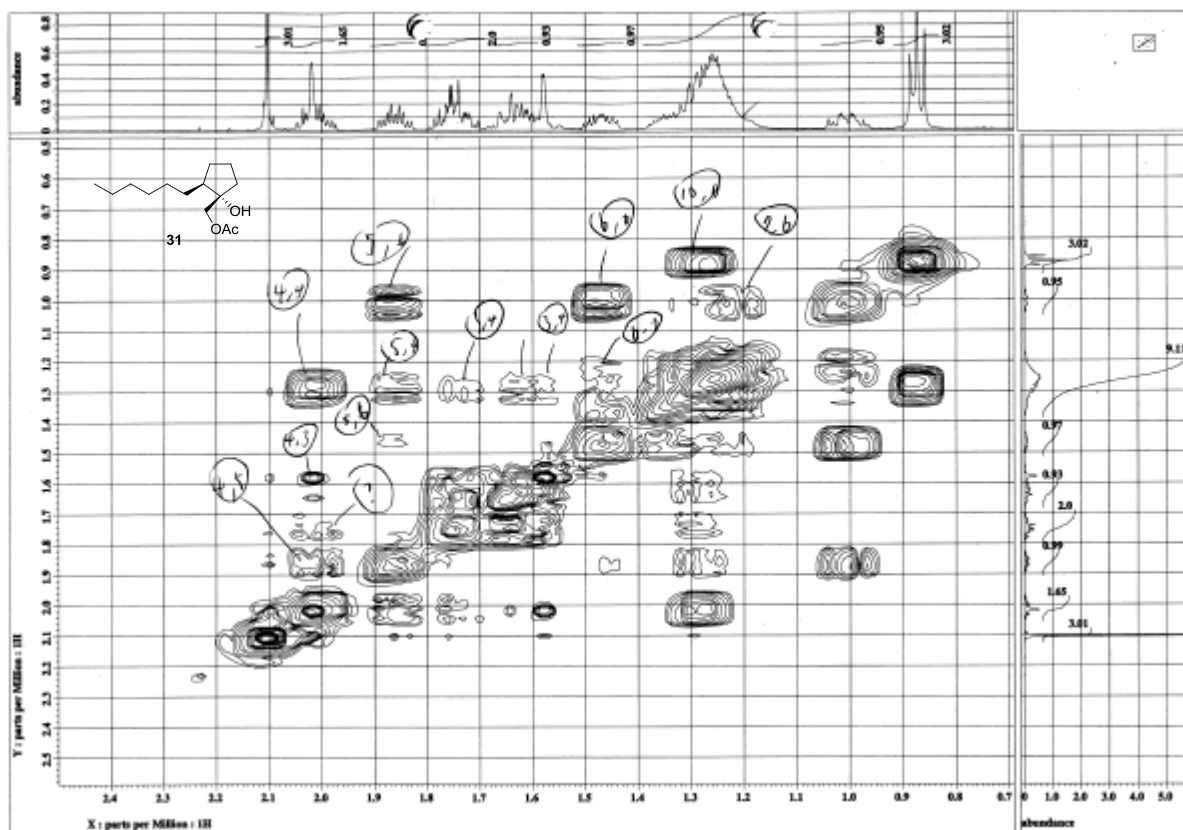




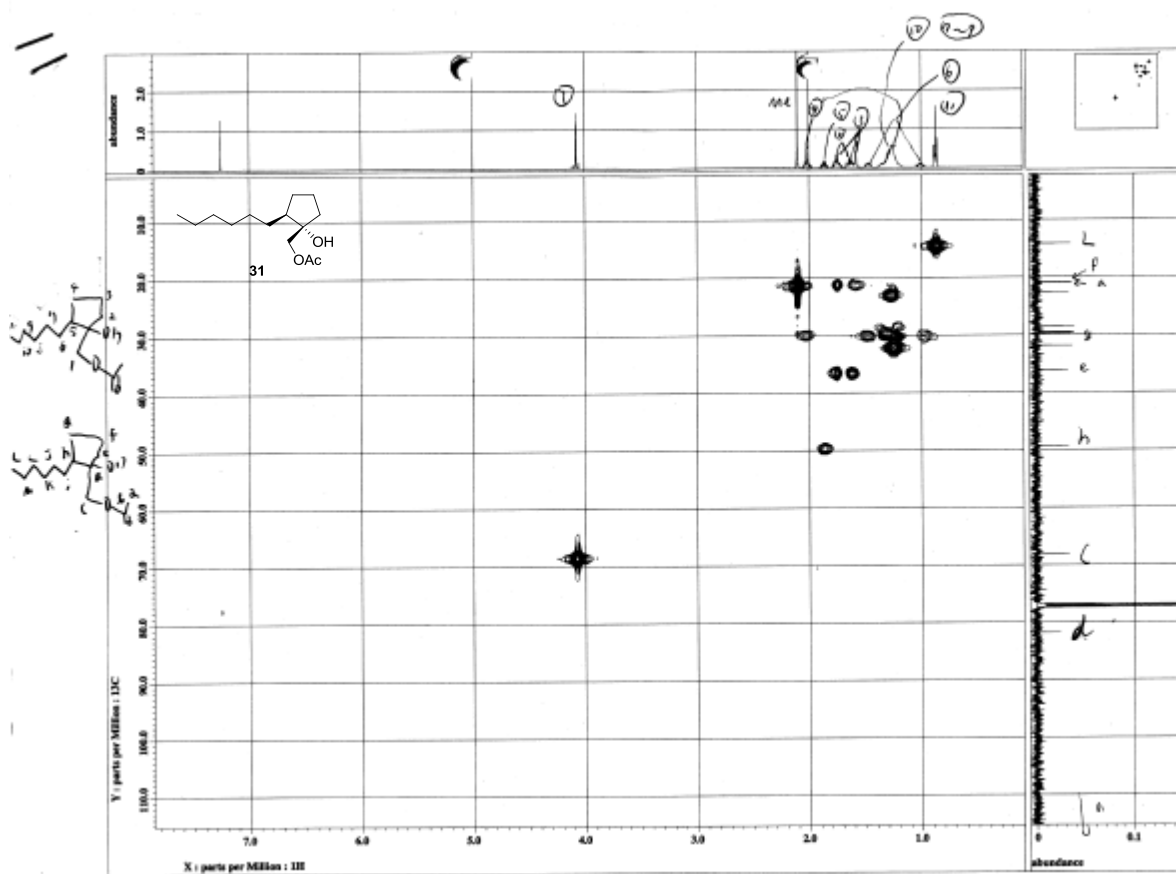
¹H NMR Spectrum of 31 (500 MHz, CDCl₃)



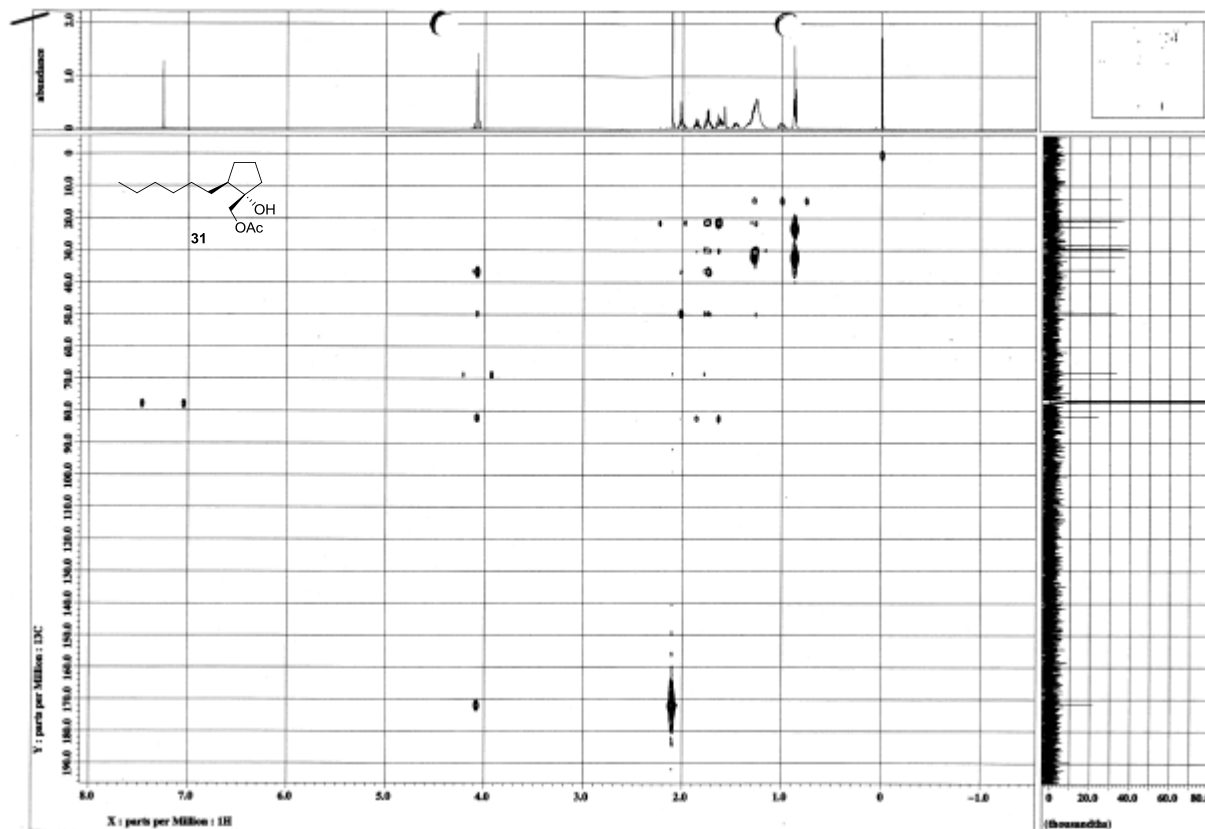
¹³C NMR Spectrum of 31 (125 MHz, CDCl₃)



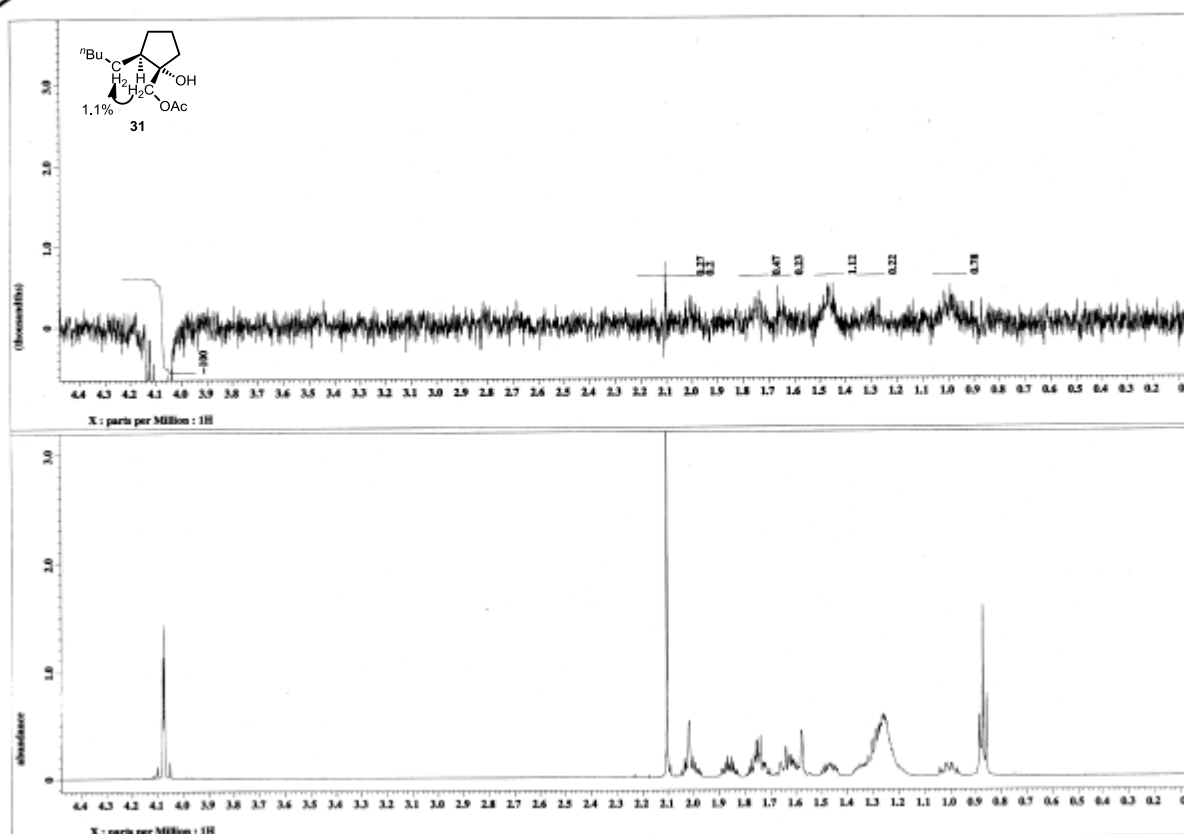
COSY Spectrum of 31 (500 MHz, CDCl₃)



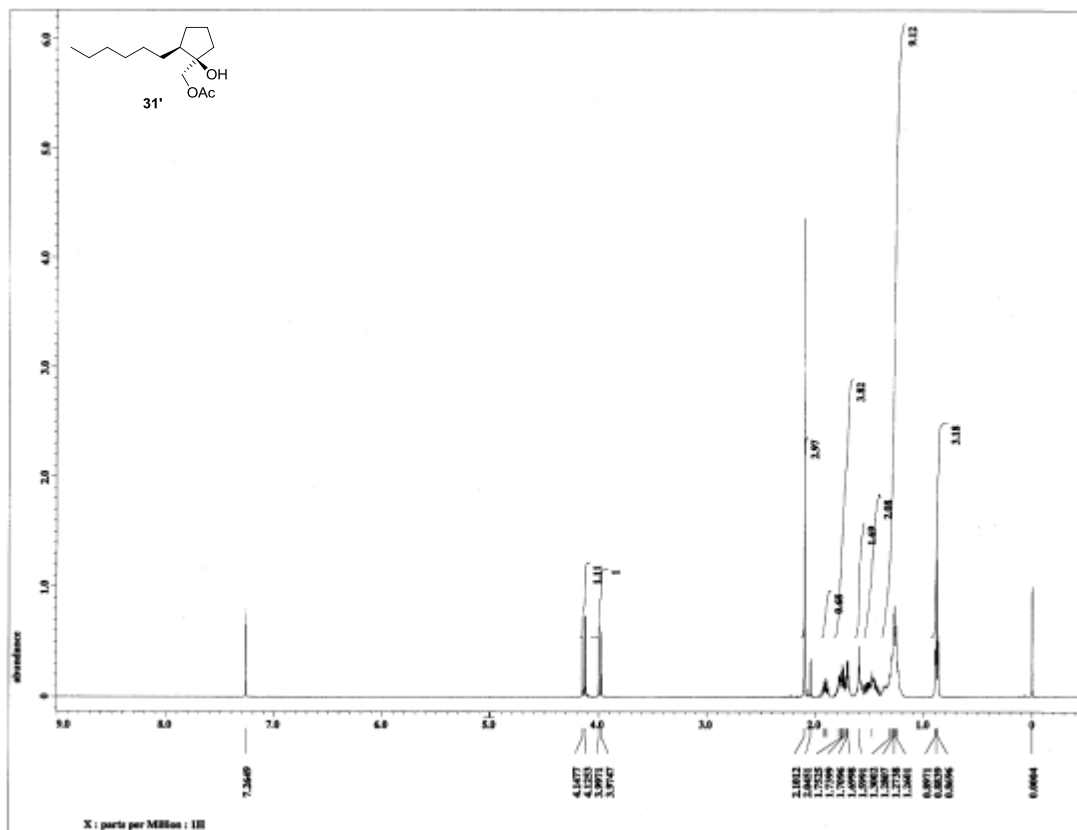
HMQC Spectrum of 31 (500 MHz, CDCl₃)



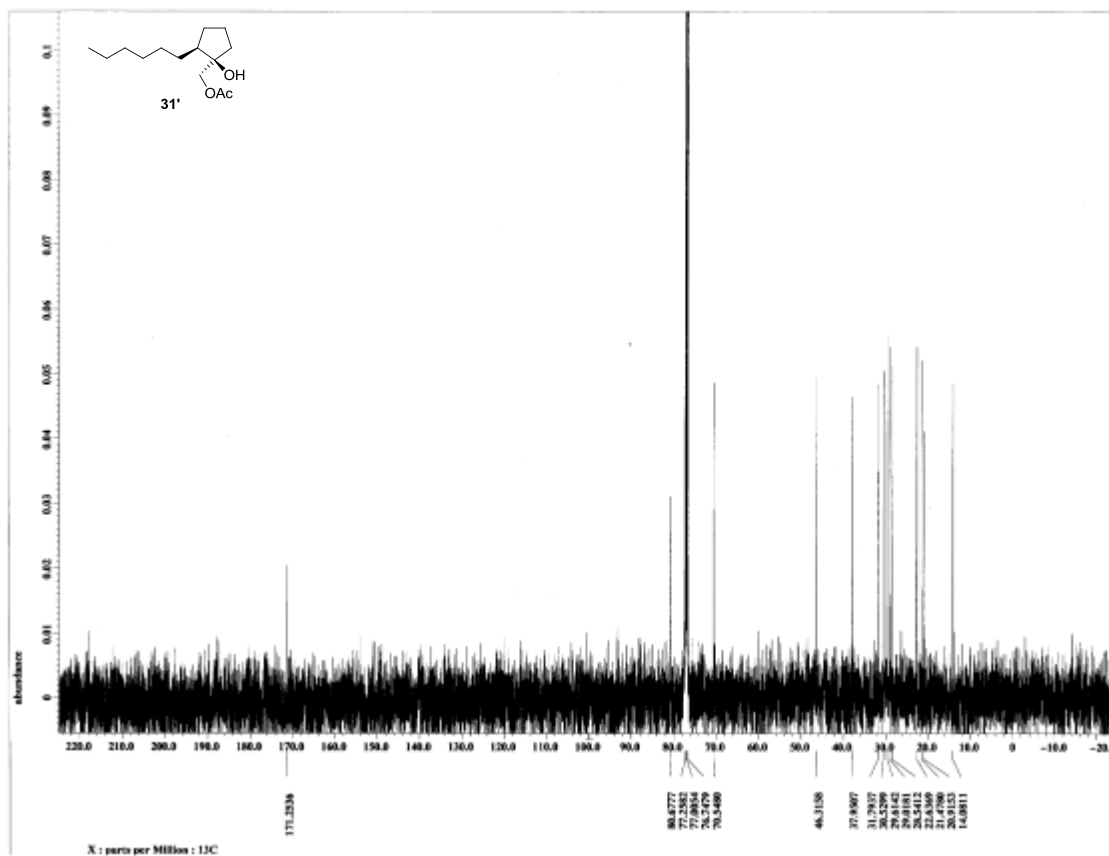
HMBC Spectrum of 31 (500 MHz, CDCl₃)



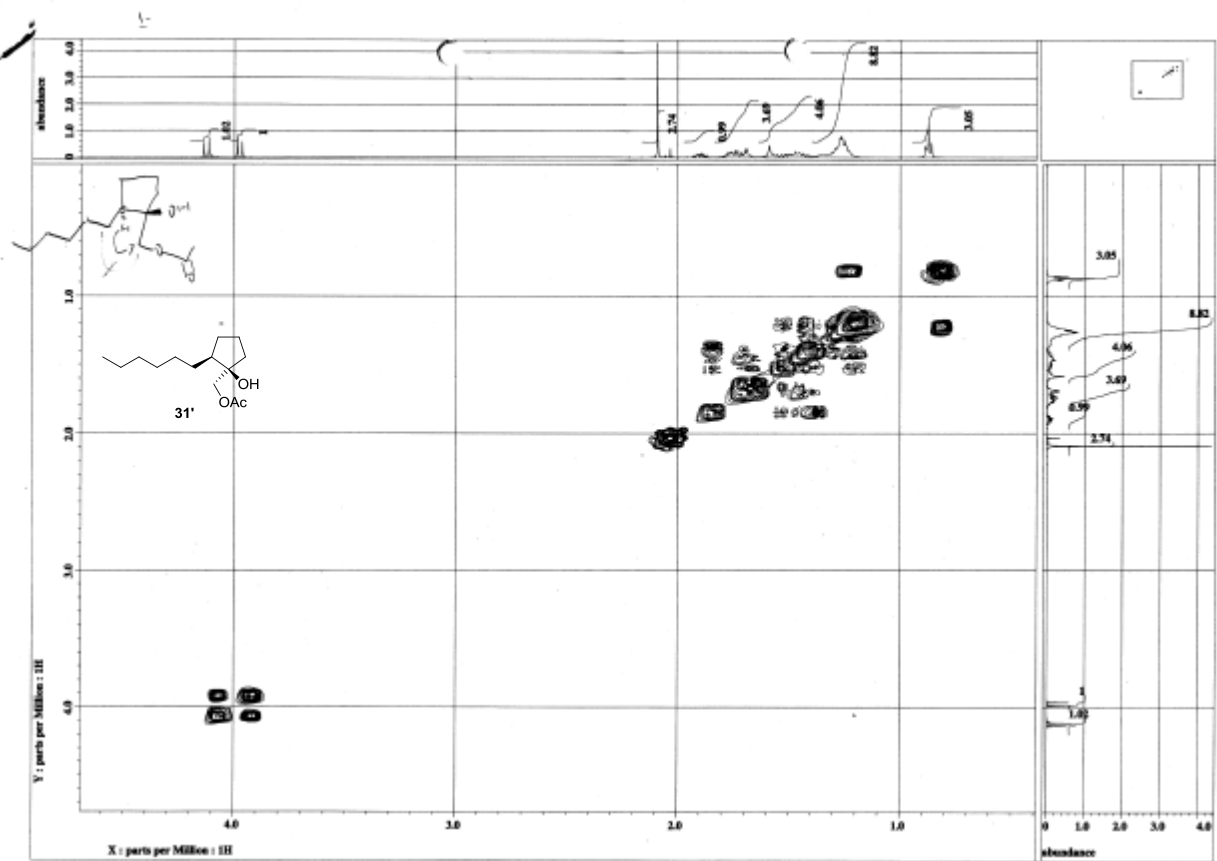
NOE Spectrum of 31 (500 MHz, CDCl₃)



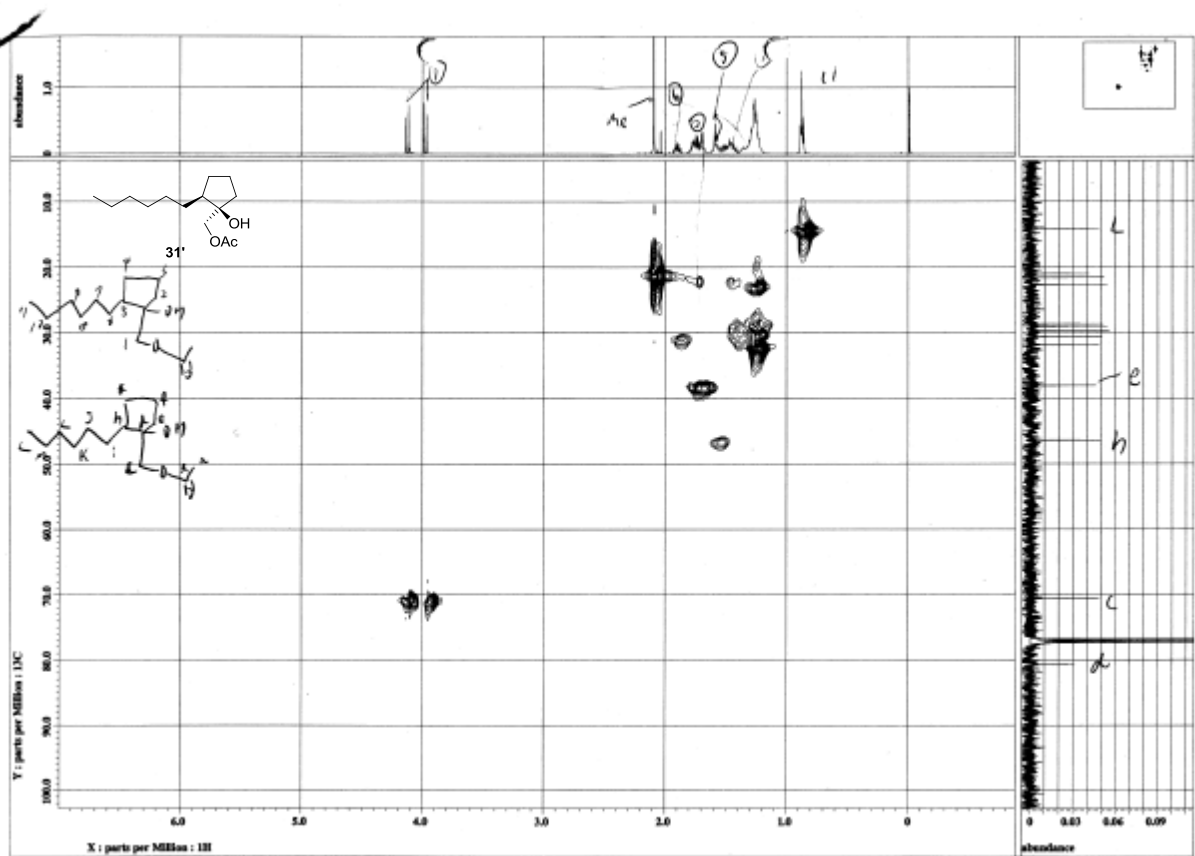
¹H NMR Spectrum of 31' (500 MHz, CDCl₃)



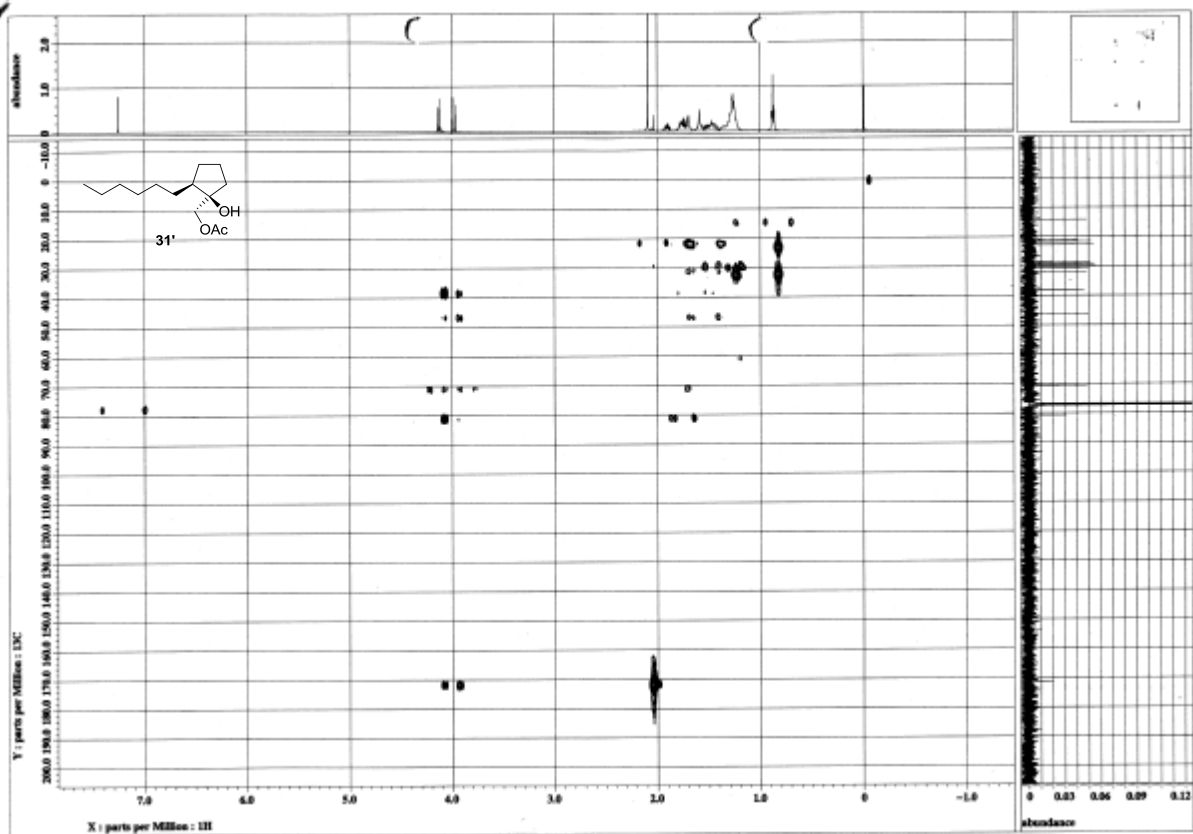
¹³C NMR Spectrum of 31' (125 MHz, CDCl₃)



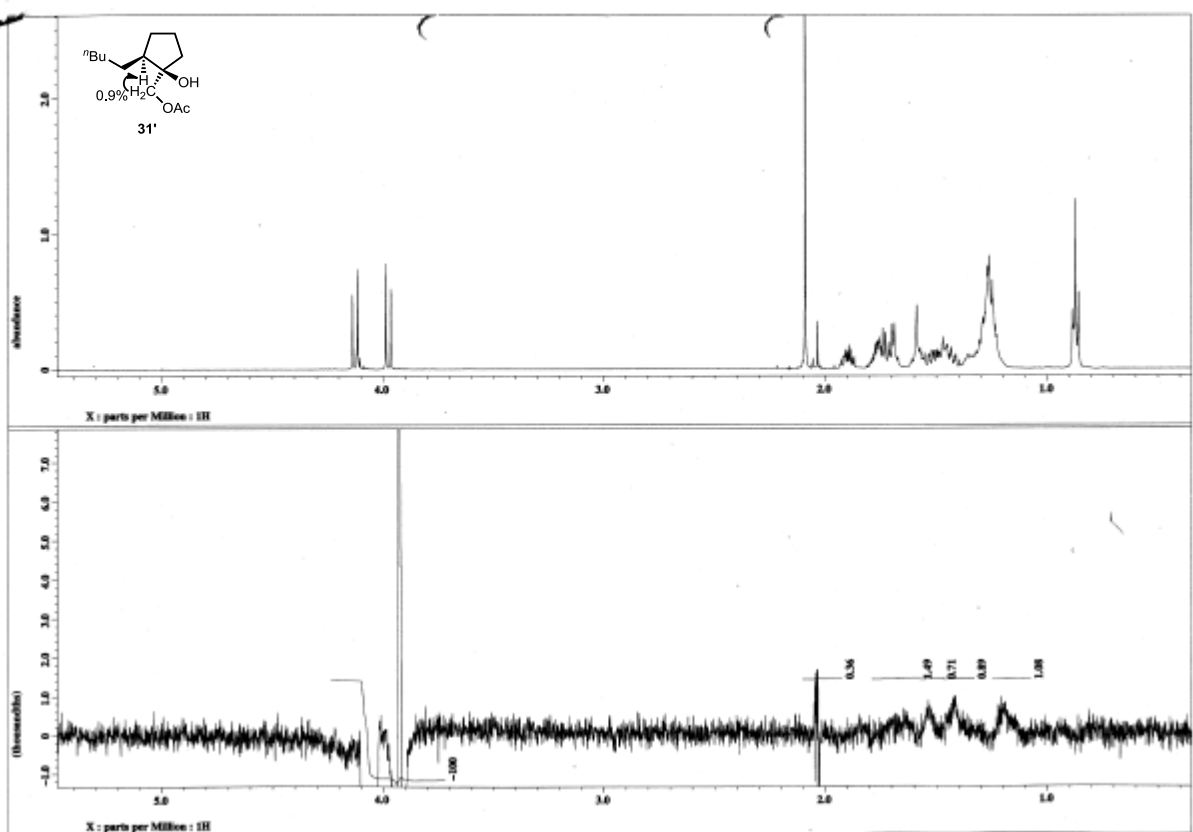
COSY Spectrum of 31' (500 MHz, CDCl₃)



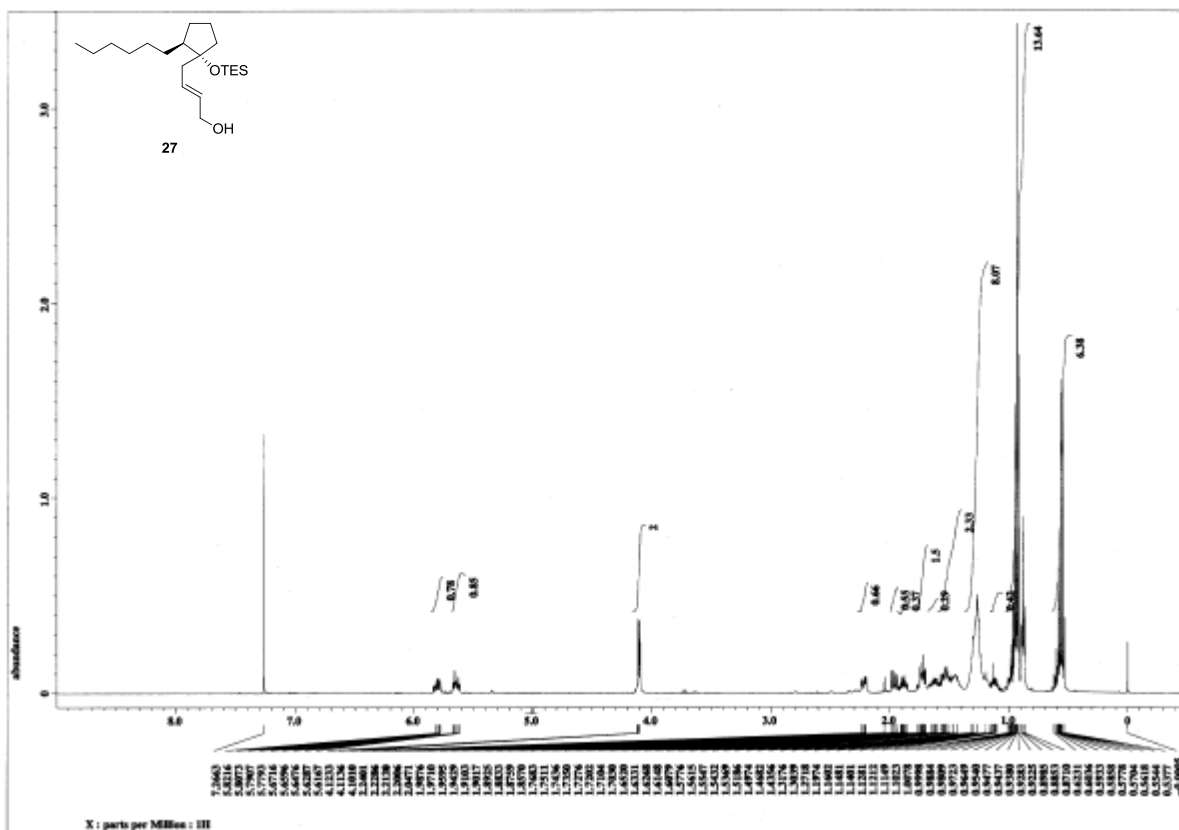
HMQC Spectrum of 31' (500 MHz, CDCl₃)



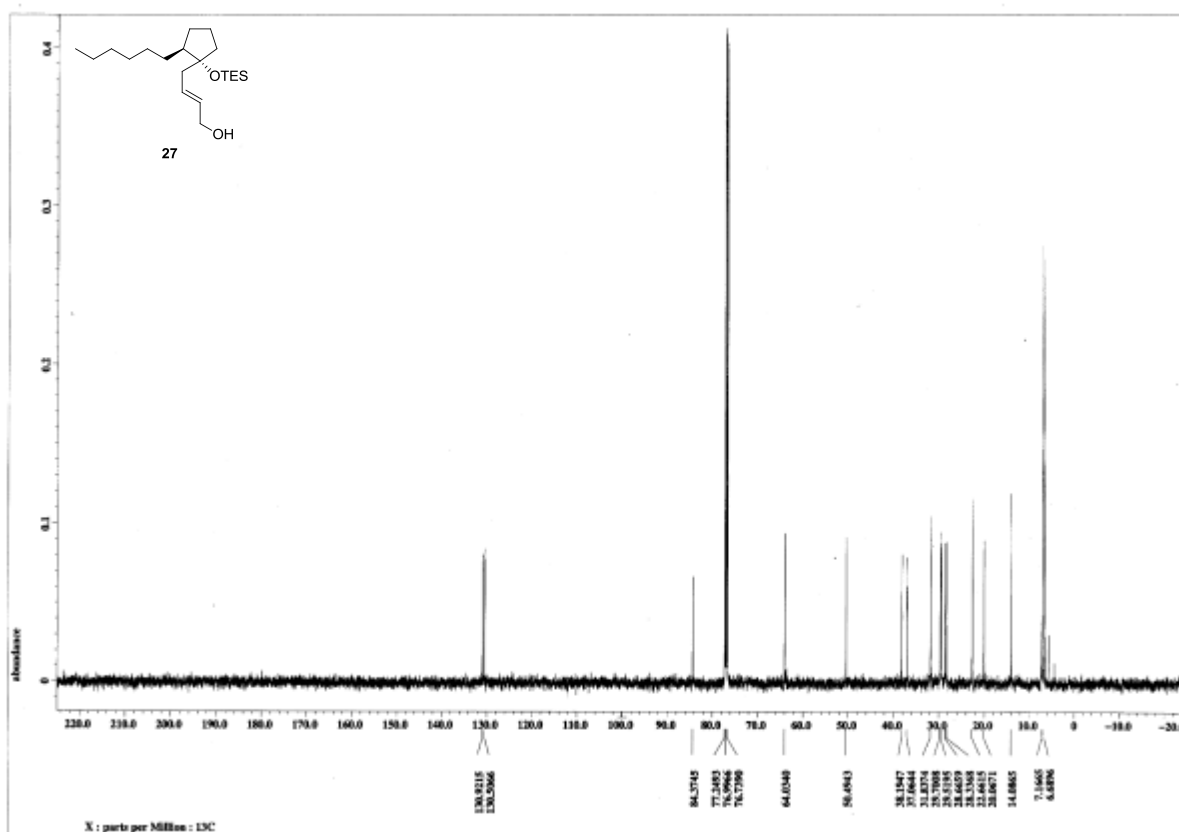
HMBC Spectrum of 31' (500 MHz, CDCl₃)



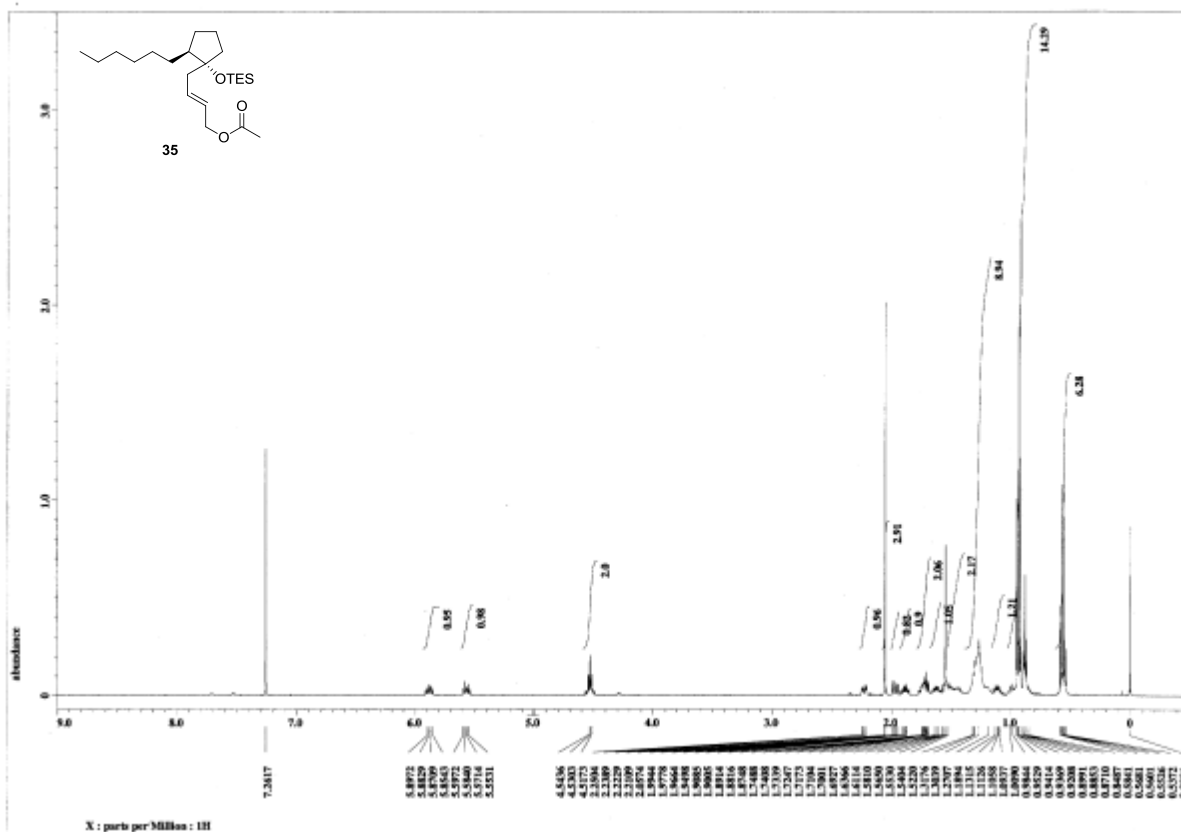
NOE Spectrum of 31' (500 MHz, CDCl₃)



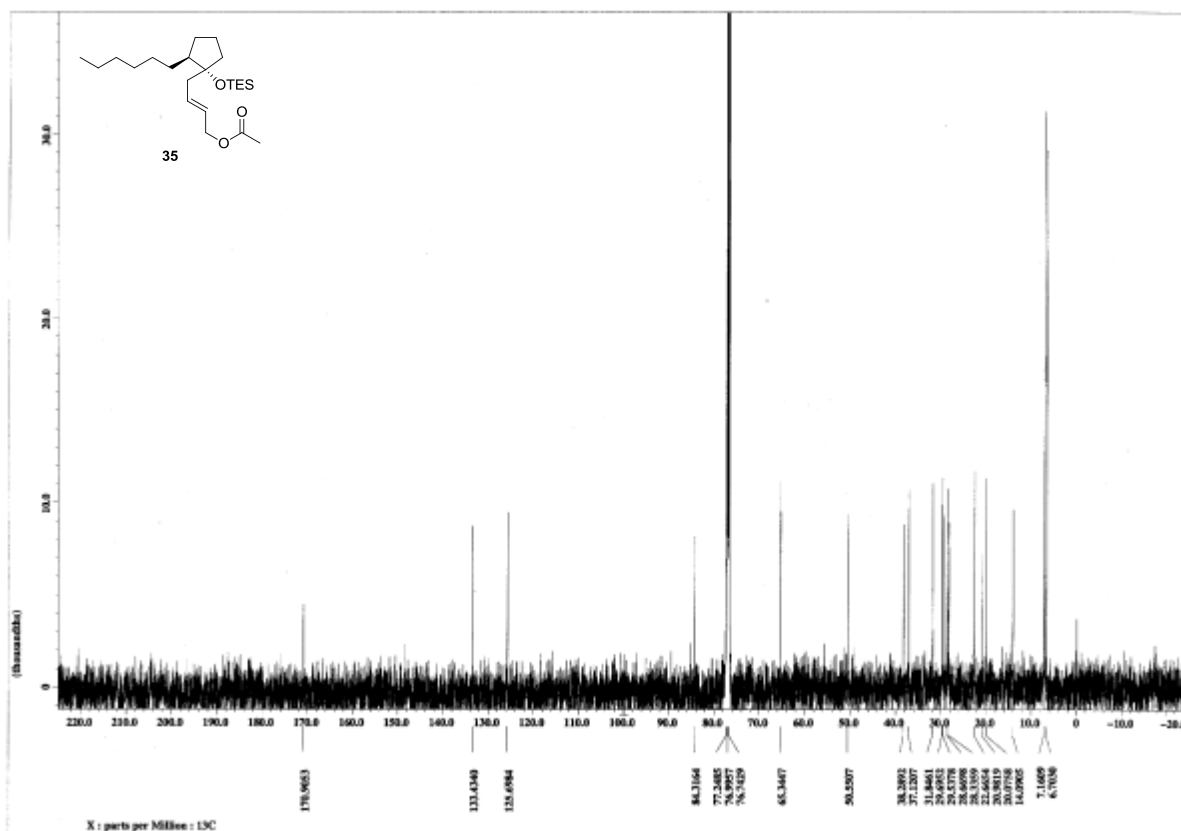
¹H NMR Spectrum of 27 (500 MHz, CDCl₃)



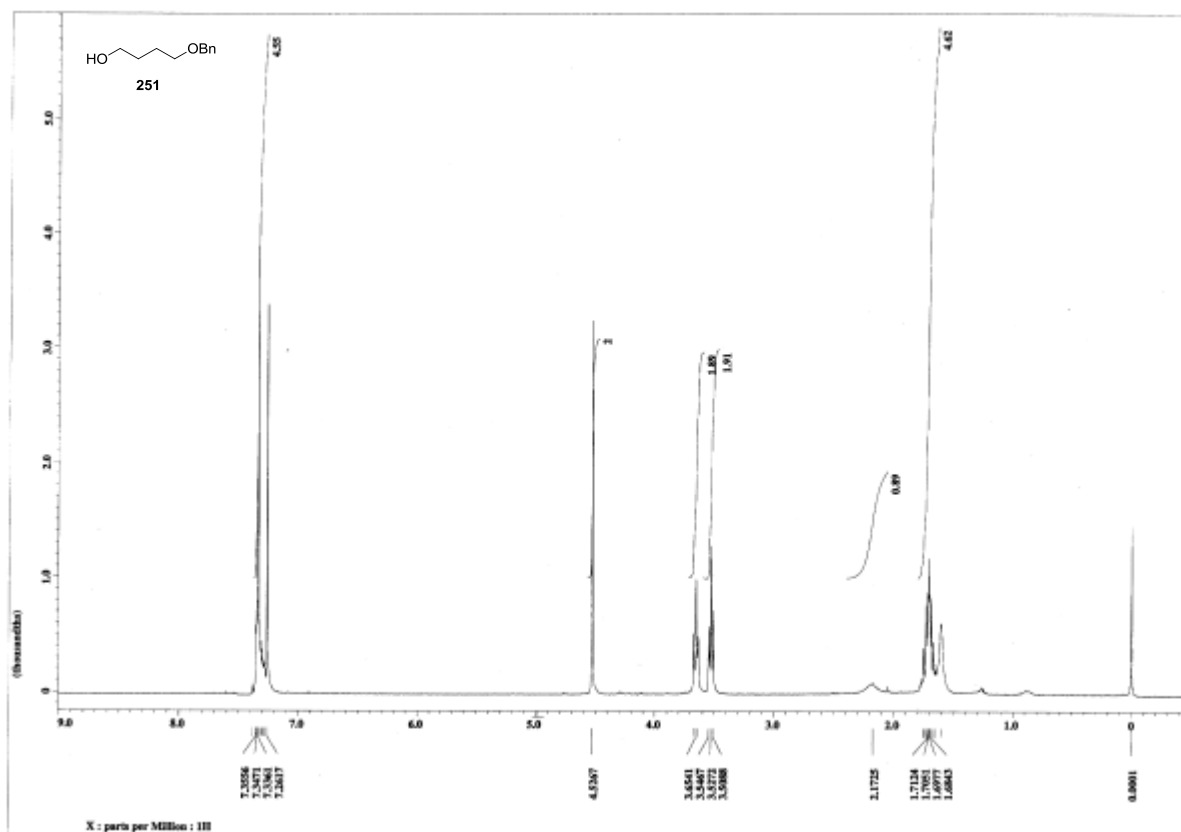
¹³C NMR Spectrum of 27 (125 MHz, CDCl₃)



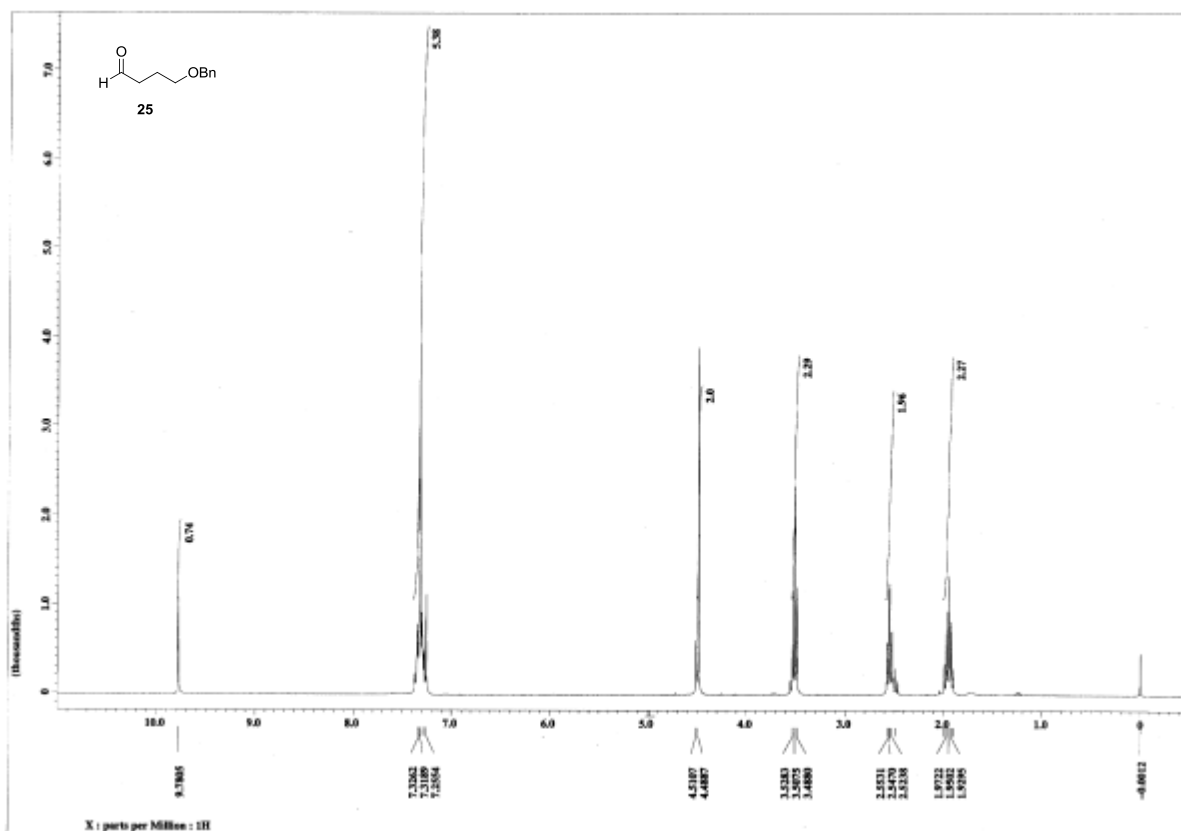
¹H NMR Spectrum of 35 (500 MHz, CDCl₃)



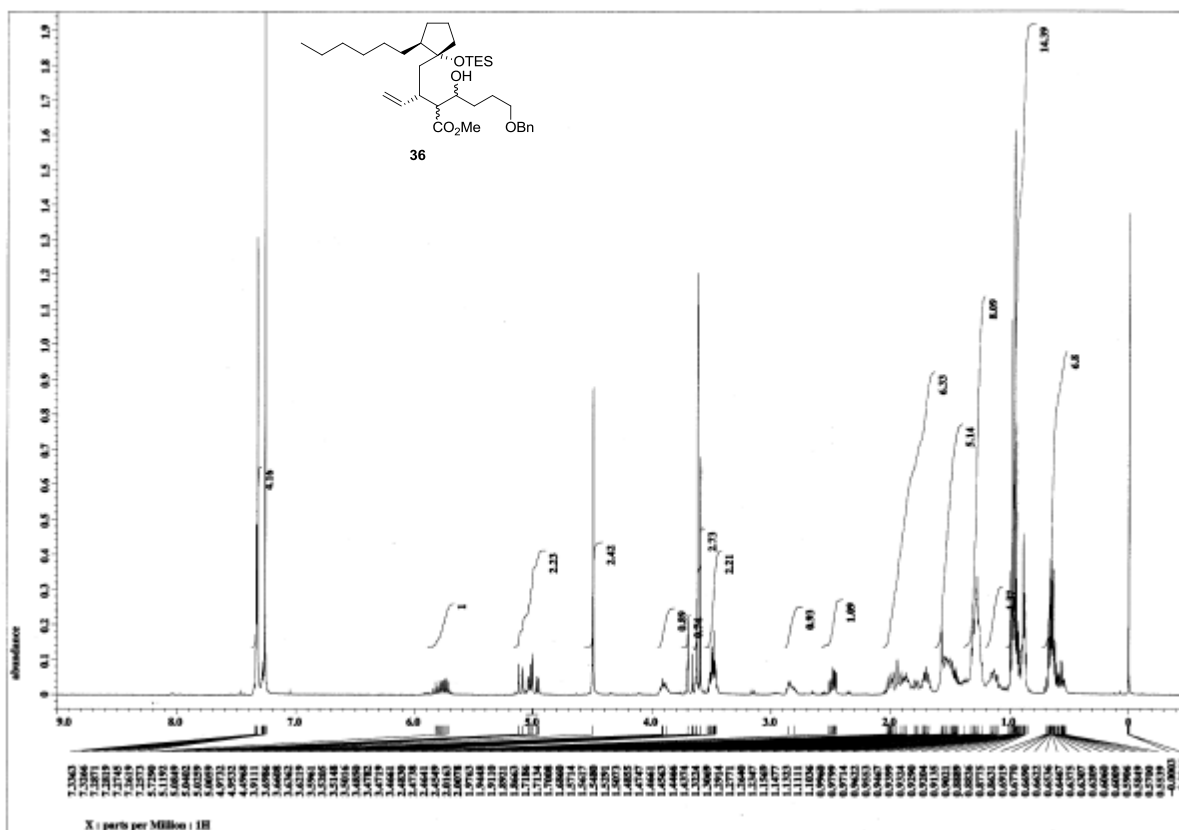
¹³C NMR Spectrum of 35 (125 MHz, CDCl₃)



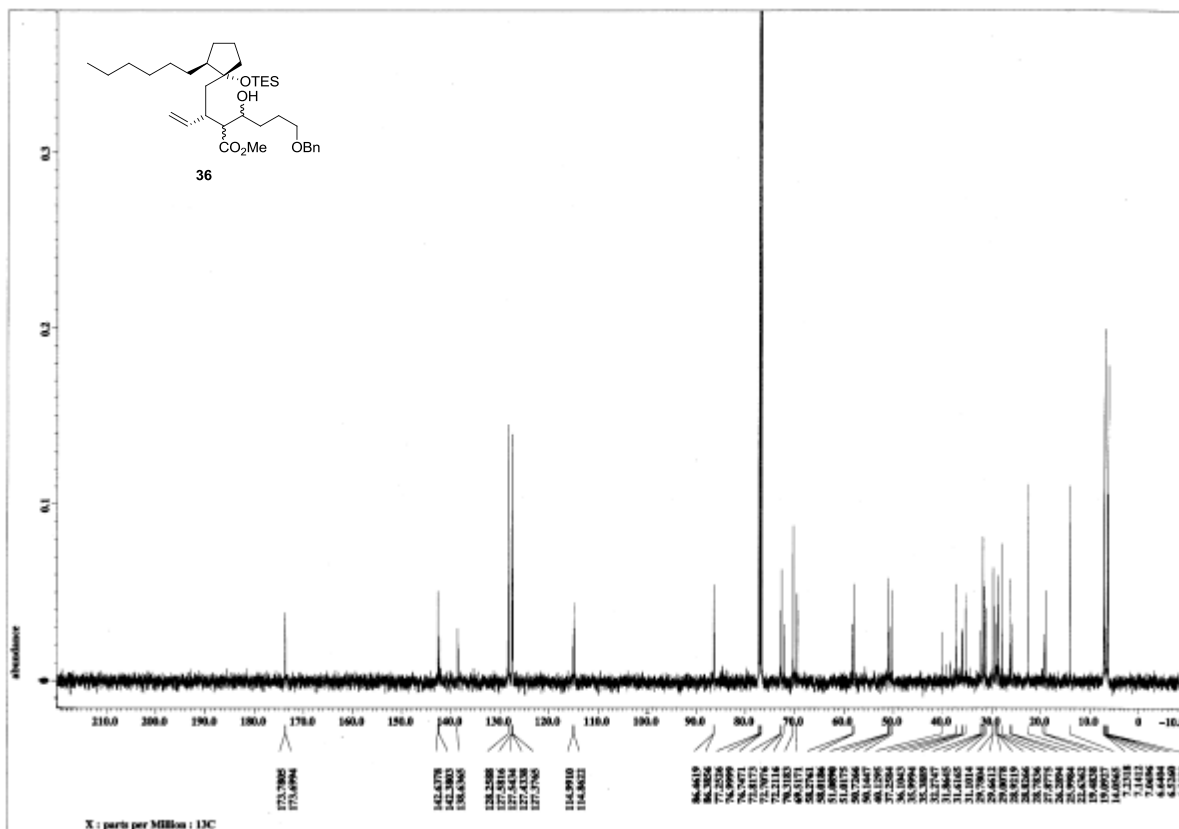
¹H NMR Spectrum of 251 (300 MHz, CDCl₃)



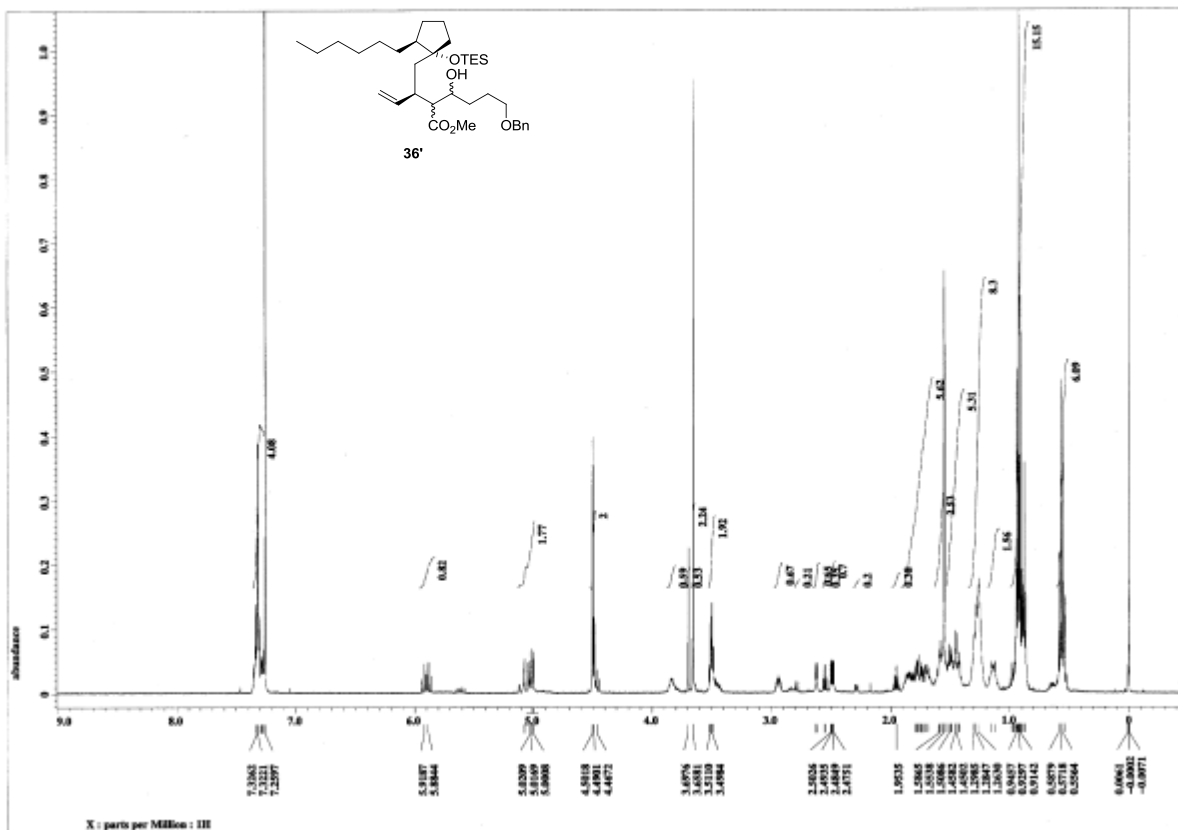
¹H NMR Spectrum of 25 (300 MHz, CDCl₃)



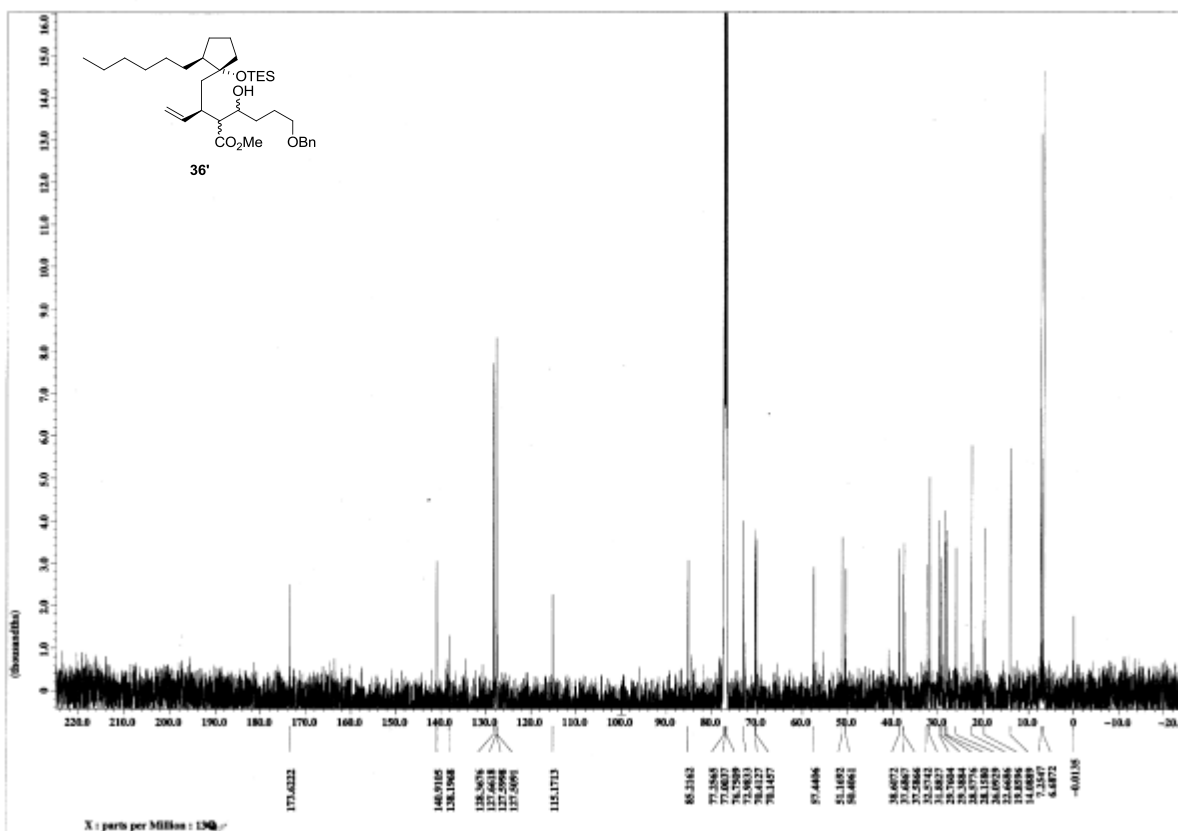
¹H NMR Spectrum of 36 (500 MHz, CDCl₃)



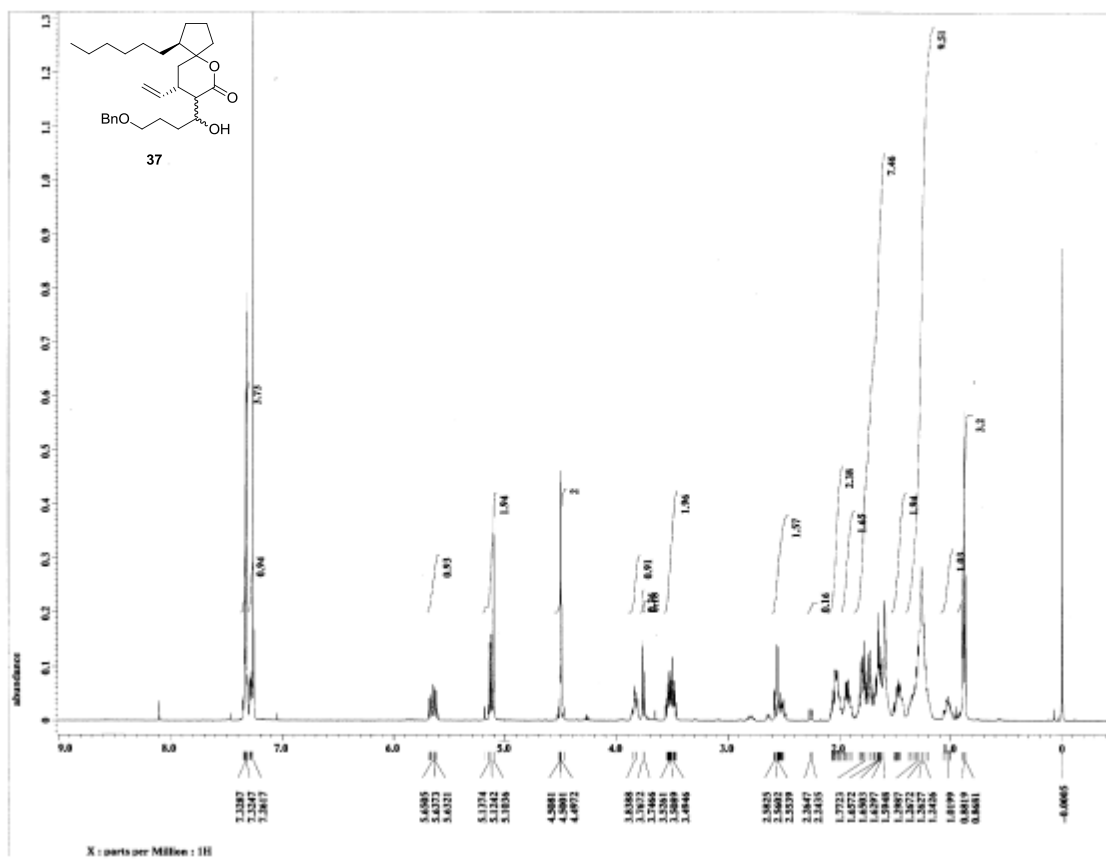
¹³C NMR Spectrum of 34 (125 MHz, CDCl₃)



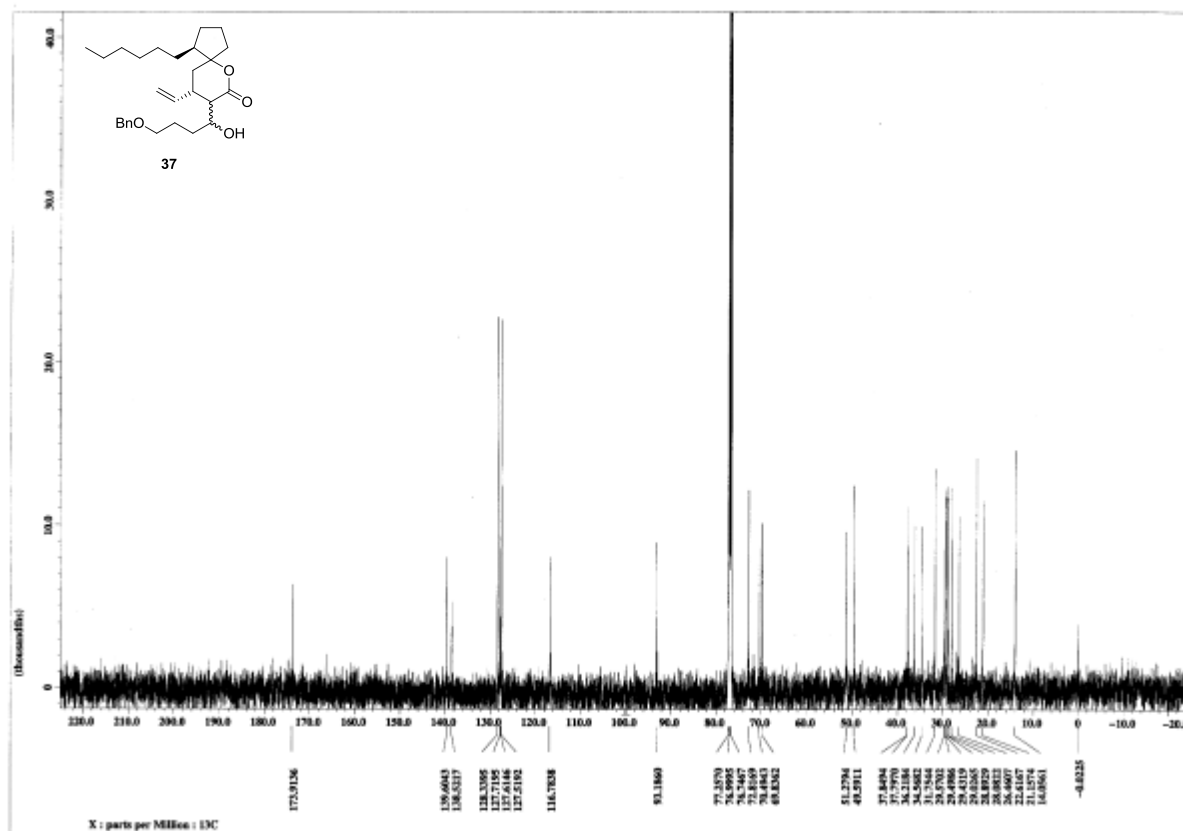
¹H NMR Spectrum of 36' (500 MHz, CDCl₃)



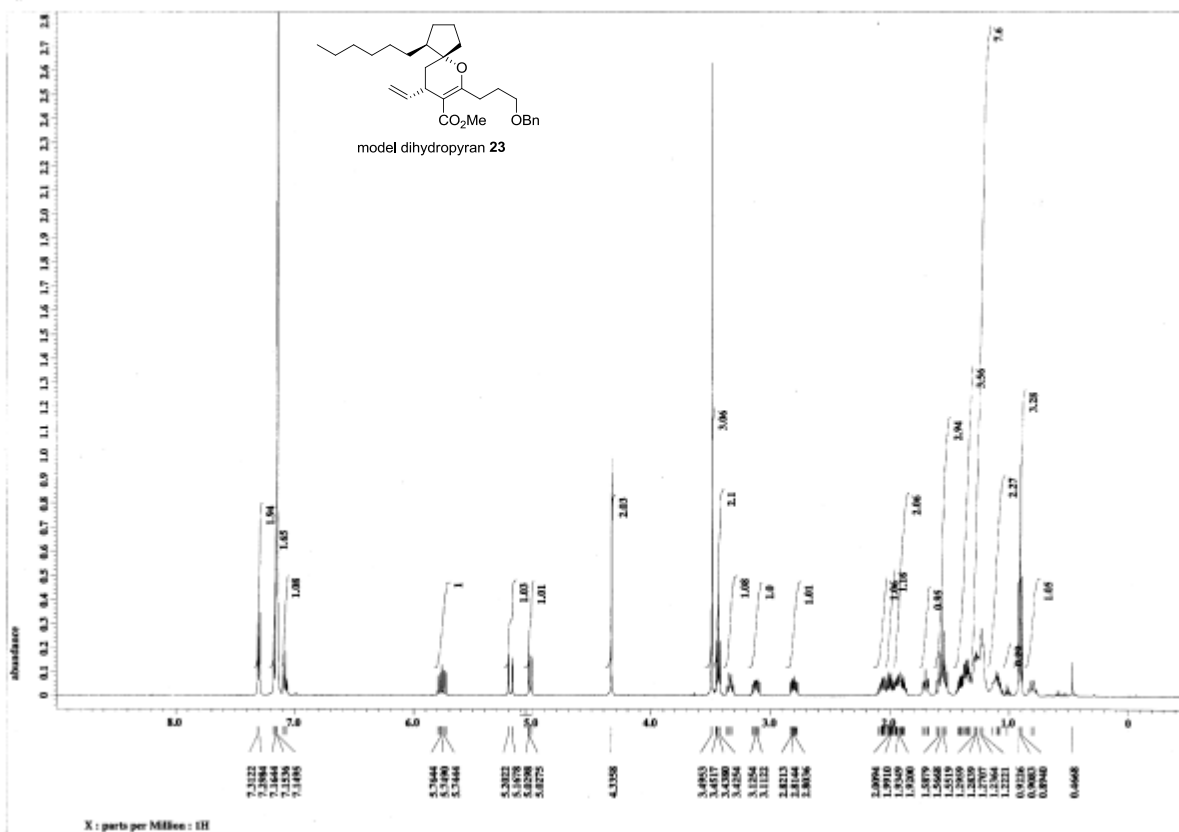
¹³C NMR Spectrum of 36' (125 MHz, CDCl₃)



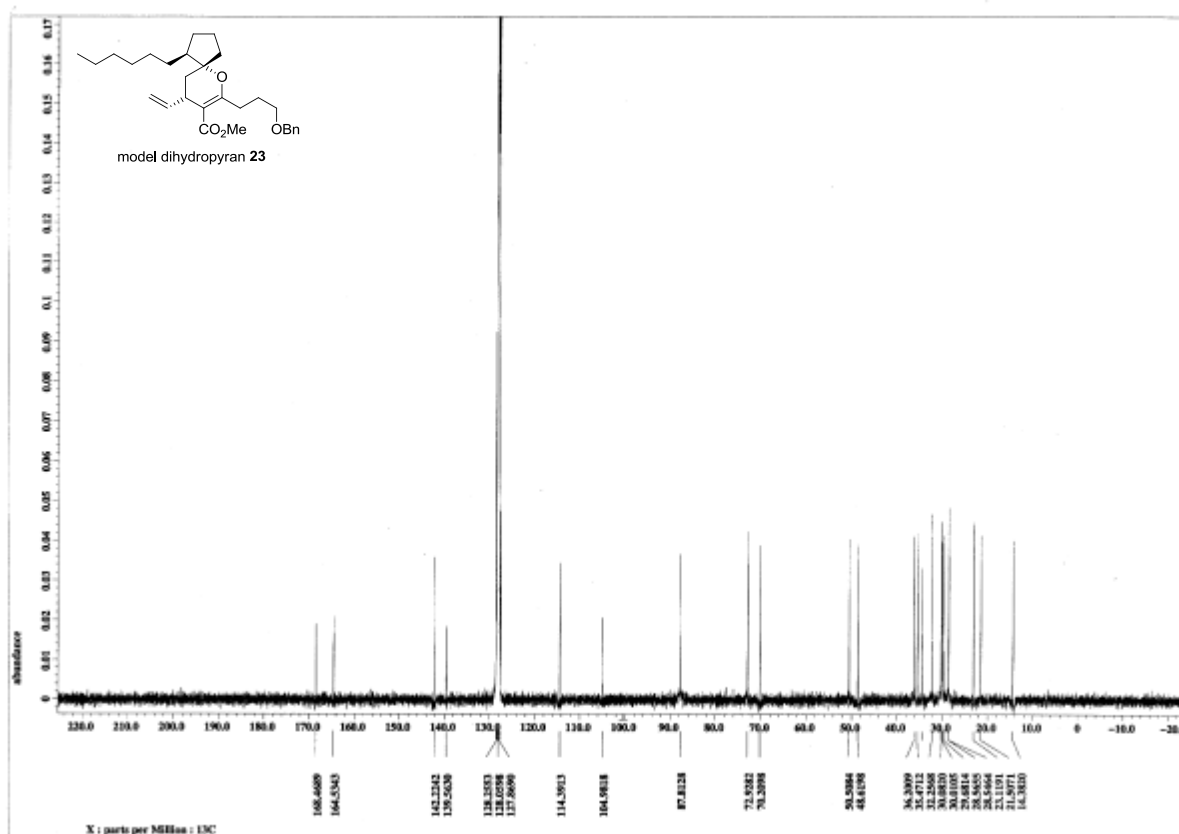
¹H NMR Spectrum of 37 (500 MHz, CDCl₃)



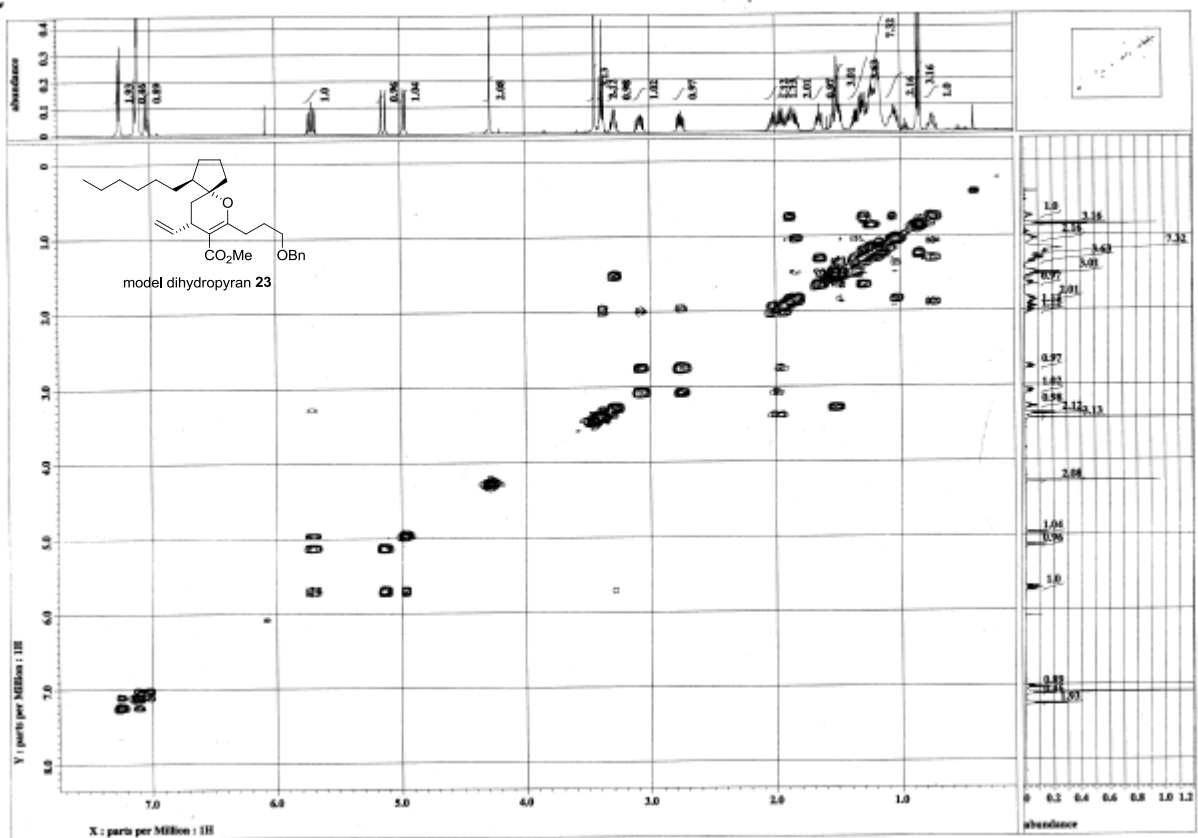
¹³C NMR Spectrum of 37 (125 MHz, CDCl₃)



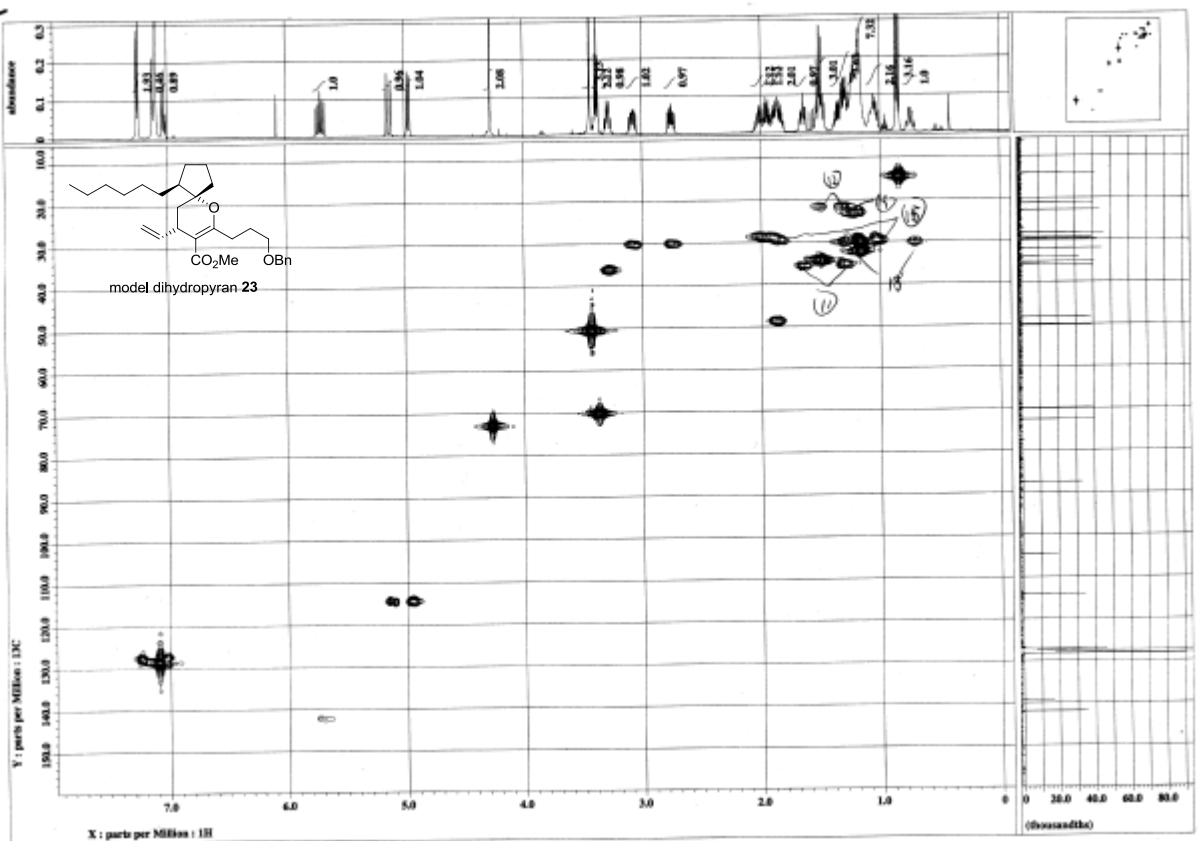
¹H NMR Spectrum of 23 (500 MHz, benzene-*d*₆)



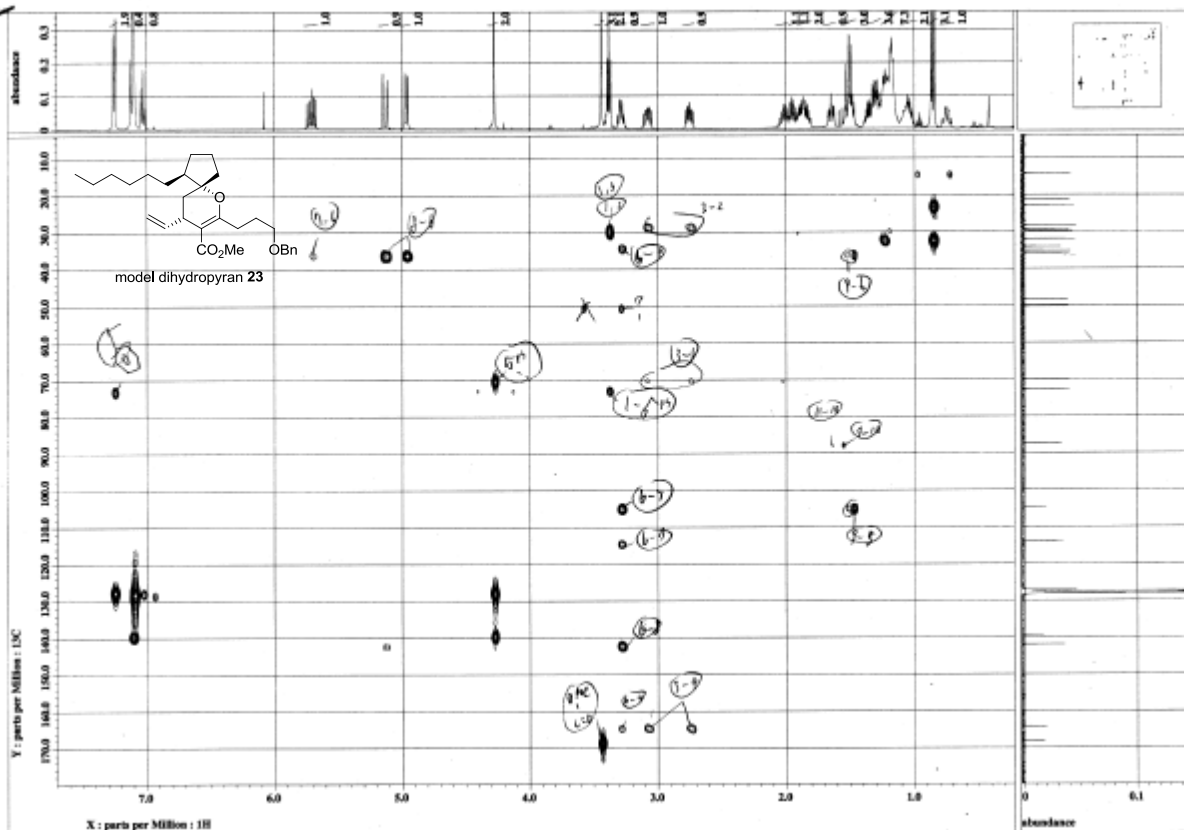
¹³C NMR Spectrum of 23 (125 MHz, benzene-*d*₆)



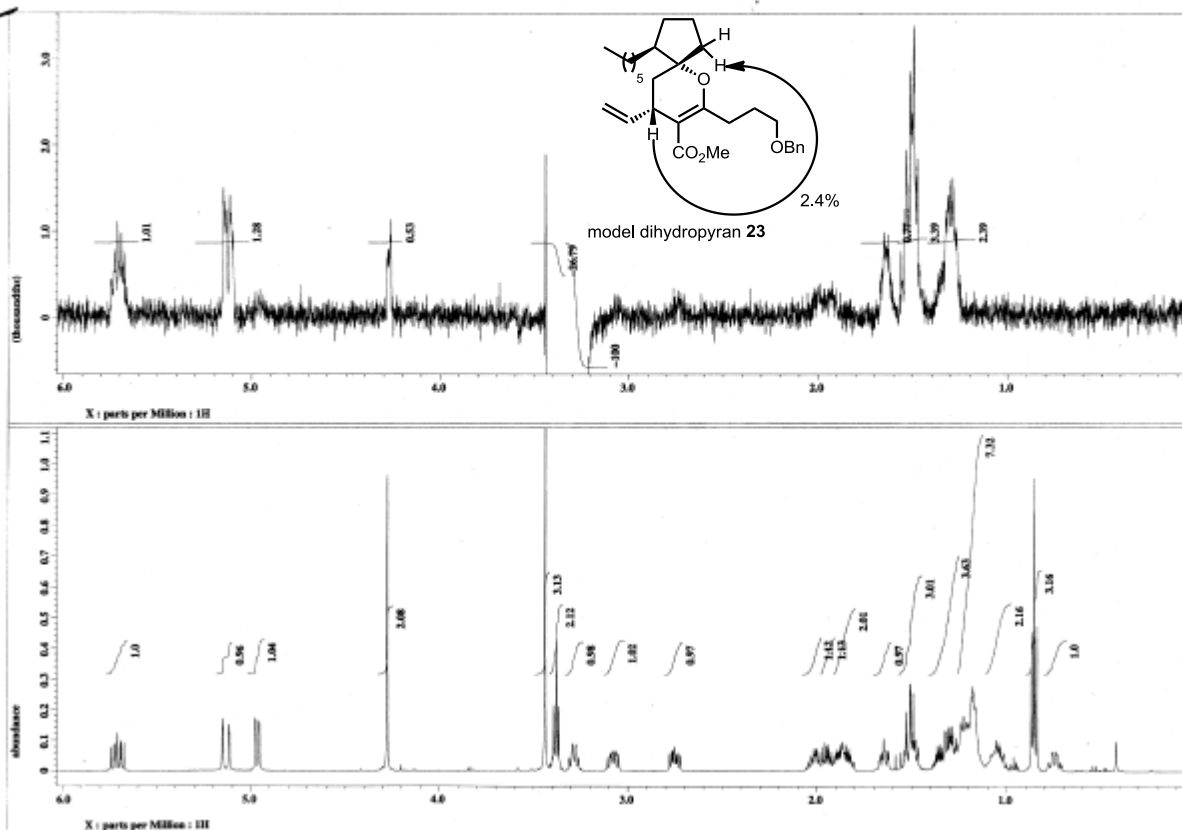
COSY Spectrum of 23 (500 MHz, benzene- d_6)



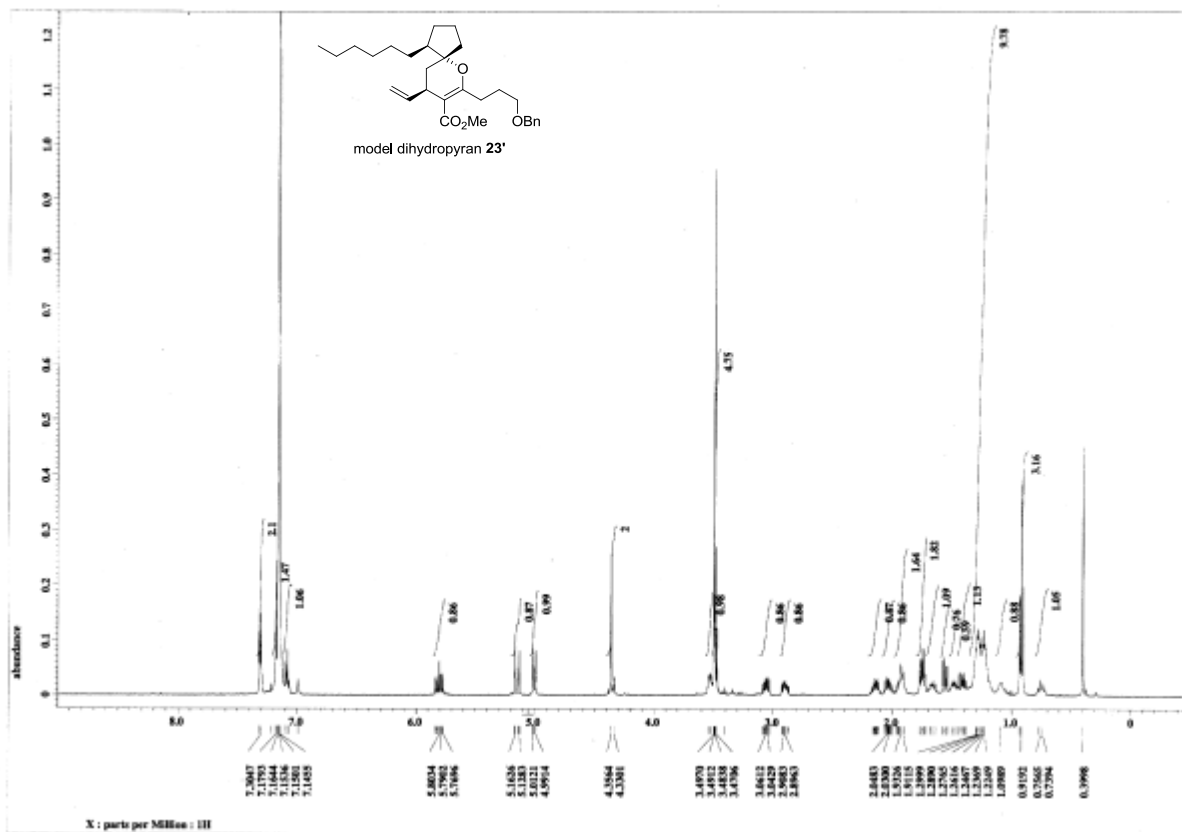
HMBC Spectrum of 23 (500 MHz, benzene- d_6)



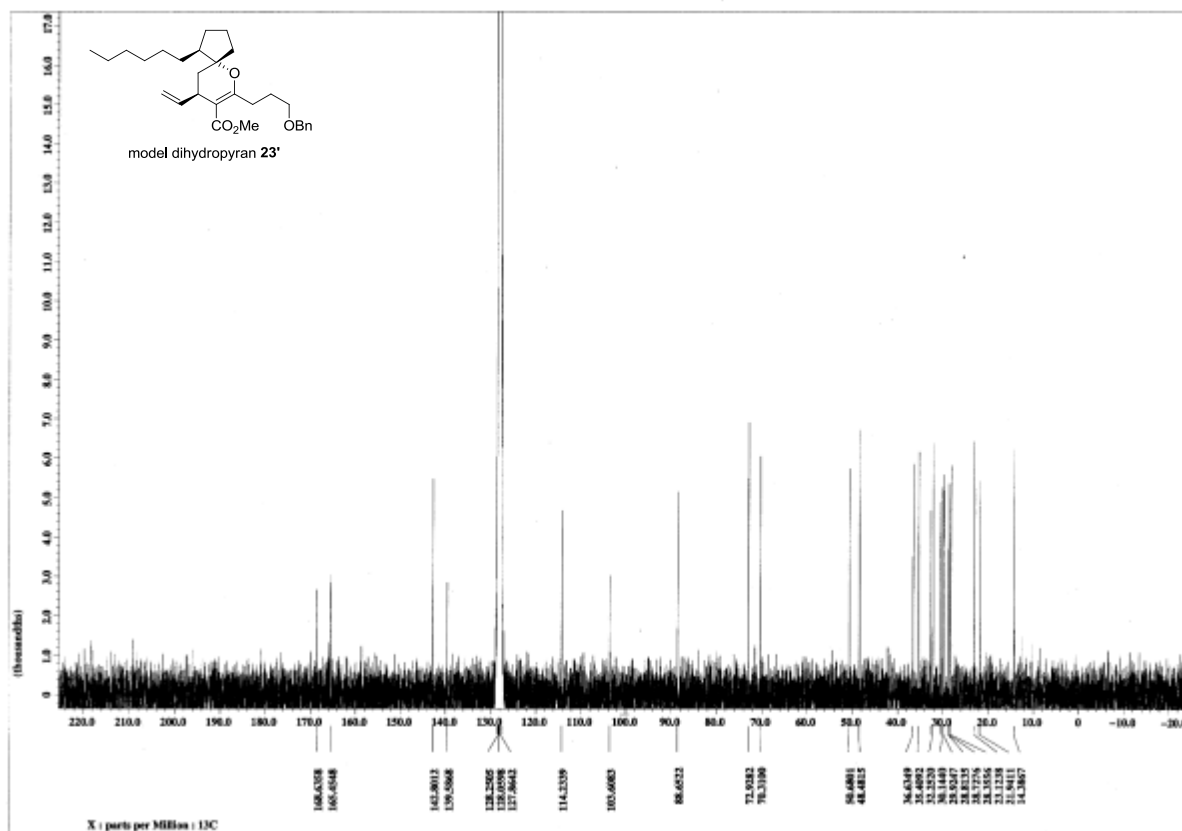
HMBC Spectrum of 23 (500 MHz, benzene- d_6)



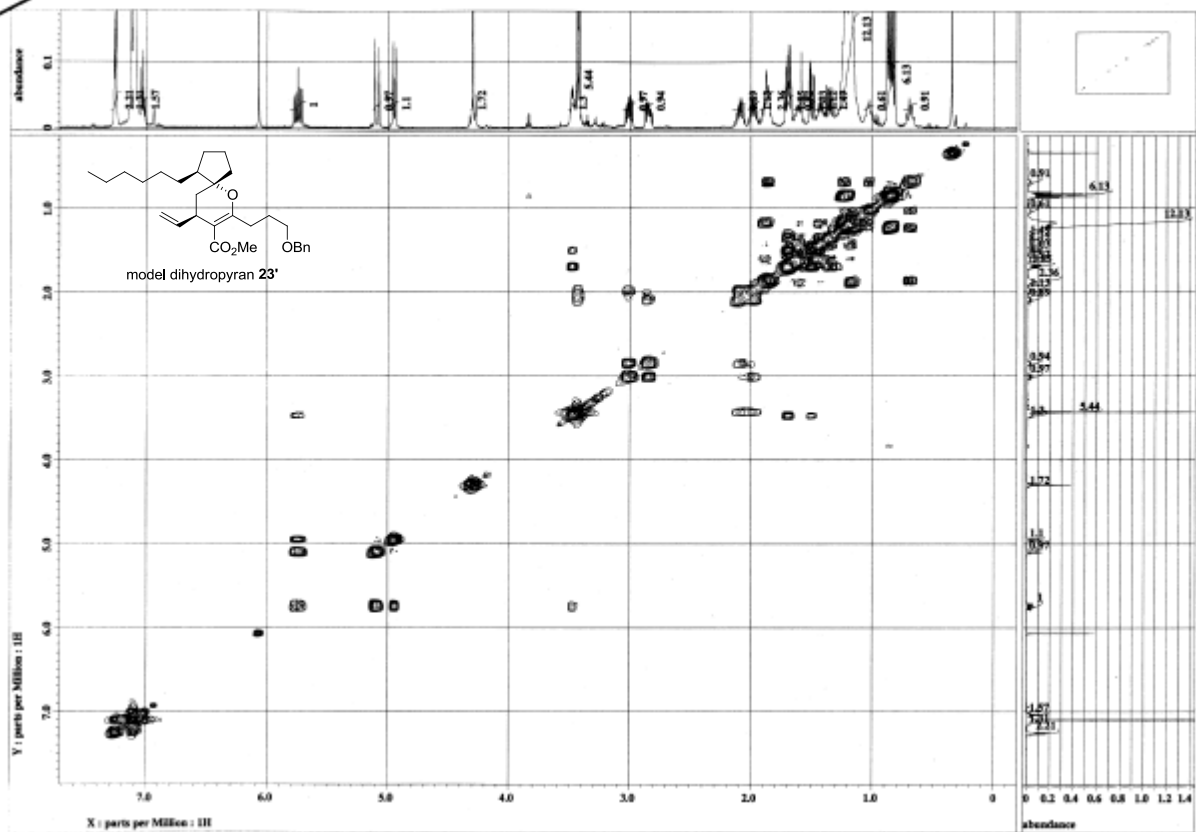
NOE Spectrum of 23 (500 MHz, benzene- d_6)



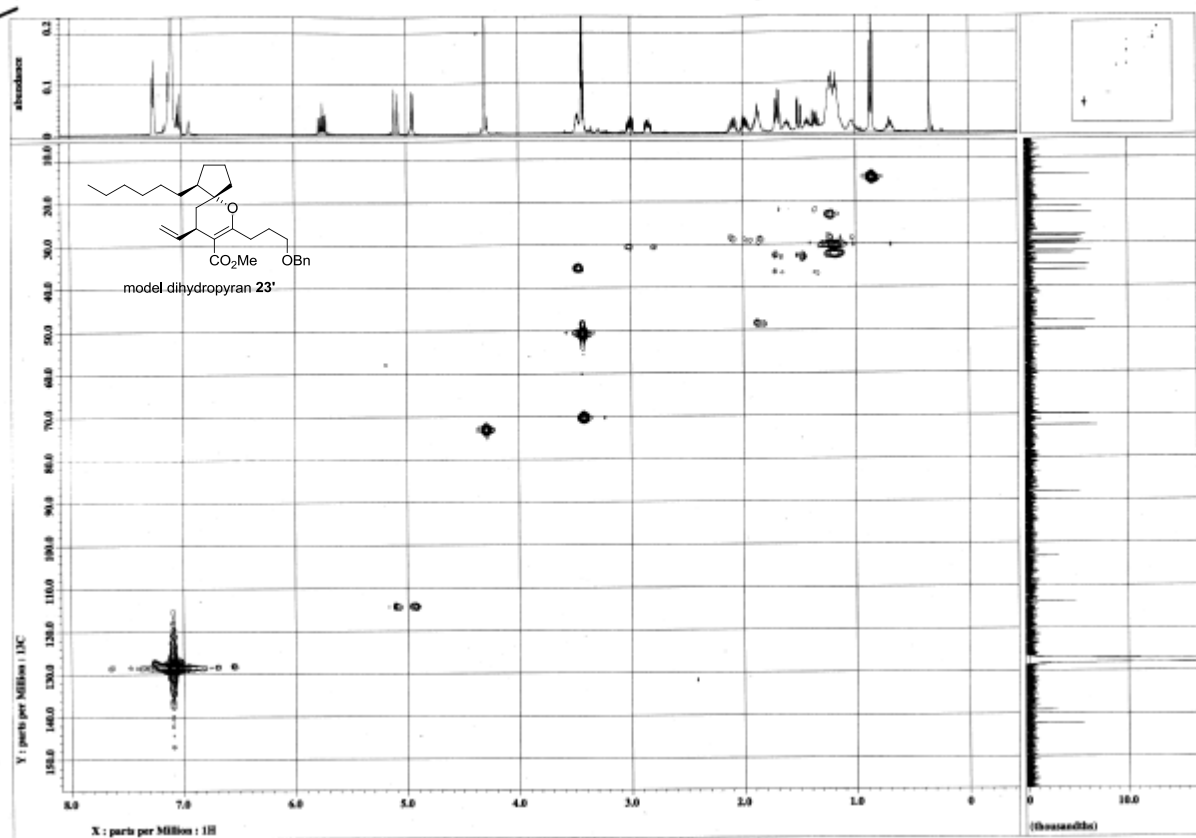
^1H NMR Spectrum of 23' (500 MHz, benzene- d_6)



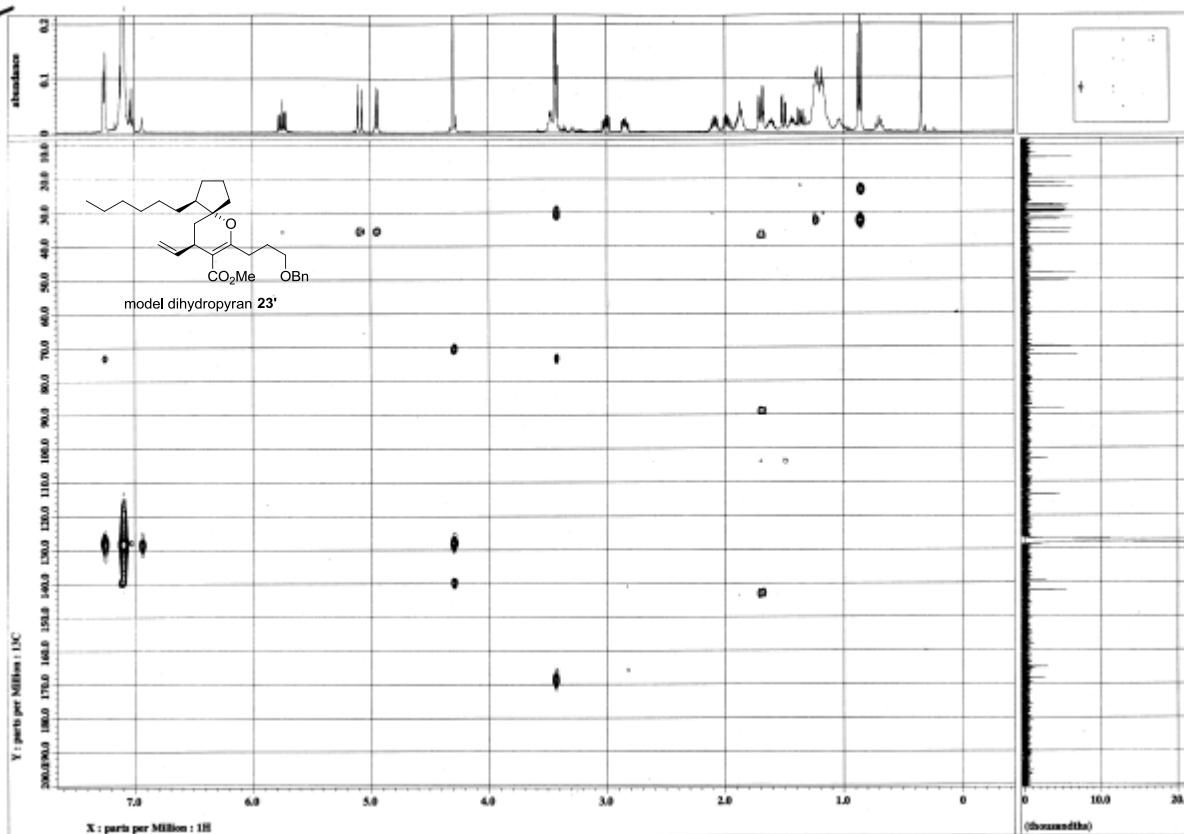
^{13}C NMR Spectrum of 23' (125 MHz, benzene- d_6)



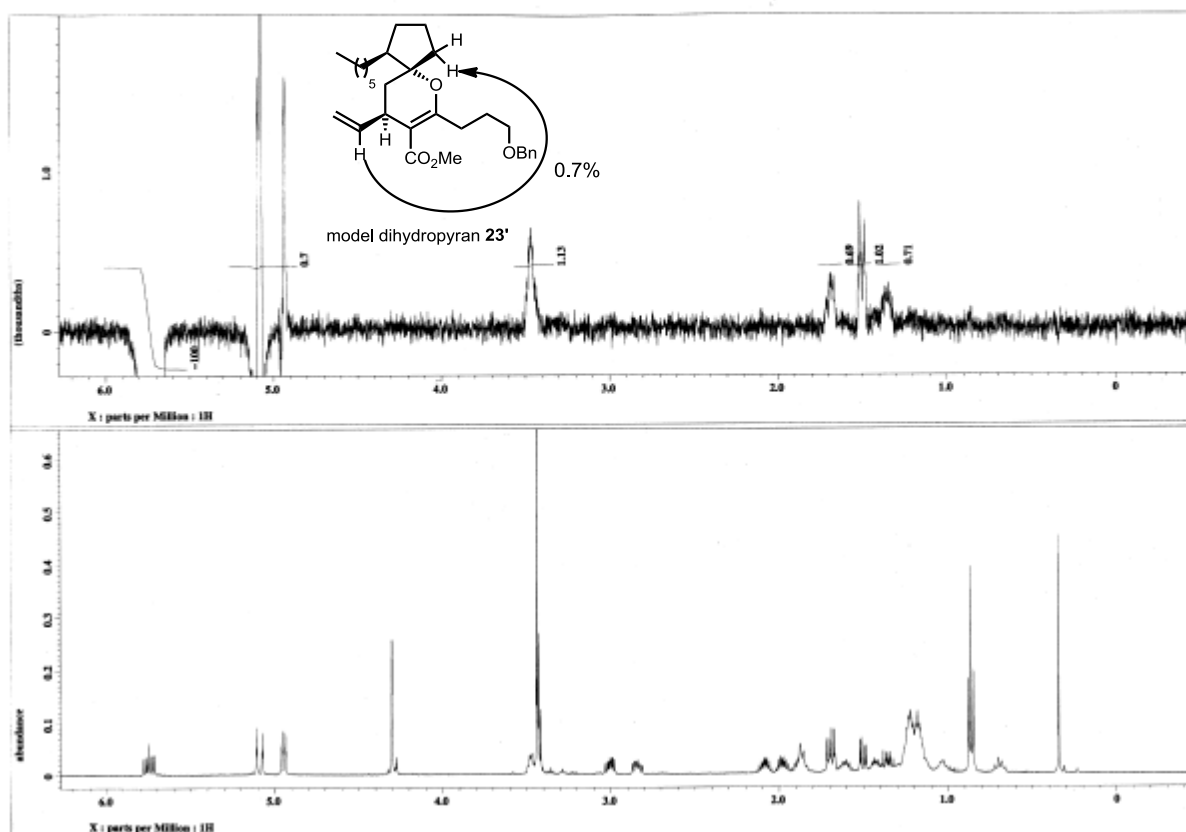
COSY Spectrum of 23' (500 MHz, benzene- d_6)



HMBC Spectrum of 23' (500 MHz, benzene- d_6)



HMBC Spectrum of 23' (500 MHz, benzene- d_6)

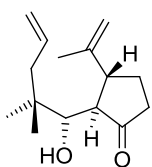


NOE Spectrum of 23' (500 MHz, benzene- d_6)

第三章 ポリマキセノライドのセスキテルペノイドユニットの合成と上部セグメントへの誘導

第二節 アフリセンオキシドの合成と構造確認

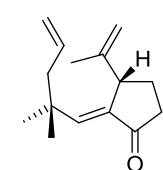
(±)-(2*R*,3*R*)-2-(1-Hydroxy-2,2-dimethylpent-4-enyl)-3-(prop-1-en-2-yl)cyclopentanone (**119**)



119

To a stirred solution of 2-bromopropene (242 mL, 2.00 mmol) in Et₂O (25.0 mL) was added 1.60 M pentane solution of *t*-BuLi (2.50 mL, 4.00 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 30 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, this yellow solution was warmed to rt and CuI (190 mg, 1.00 mmol) was added with stirring. After 15 min at rt, this dark black solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and cyclopentenone (0.164 mL, 2.00 mmol) was added with stirring. After 2 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2,2-dimethyl-4-pentenal (0.114 mL, 1.00 mmol) was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the resulting mixture was stirred for additional 3 h. Saturated aqueous solution of NH₄Cl was then added at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (10.2 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **119** (203 mg, 86%) as a colorless syrup: R_f = 0.28 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm⁻¹) 3457, 3074, 2964, 1732, 1640, 1466, 1404, 1285, 1145, 1054, 997, 910; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.82 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.82 (ddd, J = 13.8, 11.7, 8.9 Hz, 1 H), 1.97 (dd, J = 13.5, 7.5 Hz, 1 H), 2.05 (ddd, J = 13.8, 9.0, 7.4 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 13.5, 7.8 Hz, 1 H), 2.21 (ddd, J = 18.9, 11.3, 8.9 Hz, 1 H), 2.29 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 2.38 (dd, J = 18.9, 8.9 Hz, 1 H), 2.56 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 2.82 (ddd, J = 11.7, 11.7, 6.3 Hz, 1 H), 3.31 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 4.90 (br s, 1H), 4.92 (br s, 1H), 5.03 (br d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.04 (br d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.75 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 18.08, 22.85, 23.55, 25.49, 38.34, 38.49, 43.47, 51.14, 52.98, 77.41, 114.23, 117.39, 135.19, 144.00, 219.04; LRMS (EI) m/z (M)⁺ 236.2; HRMS (EI) m/z (M)⁺ calcd for C₁₅H₂₄O₂ 236.1776, found 236.1776.

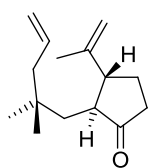
(±)-(2*E*)-2-(2,2-Dimethylpent-4-enylidene)-3-(prop-1-en-2-yl)cyclopentanone (**120**)



120

To a stirred solution of **119** (49.6 mg, 0.21 mmol) in THF (5.25 mL) was added 4-(dimethylamino)pyridine (128 mg, 1.05 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.0411 mL, 0.532 mmol) at $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 48 h at $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, water was added at rt and the mixture was extracted with hexane. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.50 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **120** (40.8 mg, 89%) as a colourless syrup: R_f = 0.66 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm⁻¹) 3075, 2960, 2927, 1742, 1640, 1467, 1409, 1386, 1368, 1146, 997, 893; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.09 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.91–1.97 (m, 2H), 2.14 (br d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.22 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H), 3.73 (br t, J = 3.7 Hz, 1H), 4.55 (brs, 1H), 4.82 (brs, 1H), 5.02 (br d, J = 18.9 Hz, 1H), 5.03 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.71 (m, 1H), 6.63 (d, J = 1.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 22.13, 25.15, 25.76, 26.77, 34.37, 37.20, 45.33, 47.31, 111.80, 117.60, 134.64, 136.53, 146.17, 147.29, 208.43; LRMS (EI) m/z (M)⁺ 218.2; HRMS (EI) m/z (M)⁺ calcd for C₁₅H₂₂O 218.1671, found 218.1679.

(±)-(2*S*,3*R*)-trans-2-(2,2-Dimethylpent-4-enyl)-3-(prop-1-en-2-yl)cyclopentanone (121)

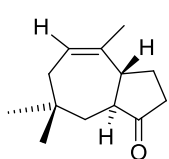


121

To a stirred solution of **120** (269 mg, 1.23 mmol) in THF (4.13 mL) degassed with argon were added ZnCl₂ (369 mg, 2.71 mmol), (PPh₃)₄Pd (42.7 mg, 0.0369 mmol) at rt. This solution was again degassed with argon and then added tributyltin hydride (0.716 mL, 2.46 mmol) with stirring and the resulting mixture was stirred for additional 1 h. Water was added at rt and the mixture was extracted with Et₂O. The organic layer was washed with saturated aqueous solution

of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on the 10% w/w anhydrous K₂CO₃-silica gel^{53b} (27.1 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **121** (222 mg, 82%) as a colorless syrup: *R*_f = 0.62 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm⁻¹) 3075, 2960, 1742, 1640, 1466, 1409, 1368, 1282, 1146, 997, 911, 893; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.81 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 1.15 (dd, *J* = 14.1, 2.6 Hz, 1H), 1.59 (dd, *J* = 14.1, 6.3 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.90 (dd, *J* = 13.5, 7.5 Hz, 1H), 1.95–2.04 (m, 3H), 2.13 (ddd, *J* = 18.9, 10.1, 10.1 Hz, 1H), 2.34–2.42 (m, 2H), 4.83 (brs, 1H), 4.86 (brs, 1H), 4.98 (br d, *J* = 16.9, 1H), 5.00 (br d, *J* = 8.9, 1H), 5.82 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 18.53, 25.55, 26.66, 26.76, 33.18, 36.77, 40.54, 47.24, 49.06, 52.67, 113.22, 116.78, 135.66, 144.71, 219.99; LRMS (EI) *m/z* (M)⁺ 220.2; HRMS (EI) *m/z* (M)⁺ calcd for C₁₅H₂₄O 220.1827, found 220.1833.

(±)-(3*aR*,8*aS*)-4,7,7-Trimethyl-3,3*a*,6,7,8,8*a*-hexahydroazulen-1-one (117)

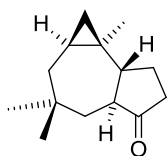


117

To a stirred solution of **121** (57.2 mg, 0.26 mmol) in dry CH₂Cl₂ (26.0 mL) degassed with argon was added Grubbs second generation catalyst (11.0 mg, 0.0130 mmol). The resulting purple solution was again degassed with argon and warmed to 40 °C (bath temperature). After 1.5 h at 40 °C, the reaction mixture was cooled to rt, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (500 mg,

hexane/EtOAc = 10:1) to afford **117** (26.4 mg, 53%) as a yellow syrup: *R*_f = 0.52 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm⁻¹) 2954, 1741, 1635, 1462, 1365, 1283, 1159, 1104, 1078; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.85 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.22 (dd, *J* = 13.7, 13.0 Hz, 1H), 1.80 (br d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.80–1.89 (m, 3H), 2.03 (ddd, *J* = 13.7, 2.7, 2.3 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.09–2.16 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.71 (ddd, *J* = 12.9, 12.6, 4.9 Hz, 1H), 5.49 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 21.27, 24.34, 24.65, 30.54, 33.35, 38.13, 40.73, 45.20, 45.76, 48.78, 124.83, 138.99, 221.11; LRMS (EI) *m/z* (M)⁺ 192.1; HRMS (EI) *m/z* (M)⁺ calcd for 192.1514, found 192.1519.

(±)-(1*aS*,4*aS*,7*aR*,7*bR*)-3,3,7*b*-Trimethyloctahydro-cyclopropa[e]azulen-5-one (116)



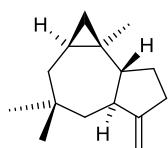
116

To a stirred solution of **117** (48.0 mg, 0.250 mmol) in dry toluene (1.25 mL) was added 1.0 M hexane solution of diethylzinc (2.50 mL, 2.50 mmol) and diiodomethane (1.34 mL, 5.00 mmol) at rt. After 12 h at 80 °C (bath temperature), water was added at rt and the mixture was extracted with hexane, and the organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column

chromatography on silica gel (10.3 g, hexane/EtOAc = 40:1) to afford **116** (32.0 mg, 62%) as a white solids and

recovered **117** (2.59 mg, 15%) as a colorless syrup: $R_f = 0.55$ (hexane/EtOAc = 5:1); mp 61–63 °C (colorless crystals recrystallized from benzene; lit. 63 °C ^{24a}, 62–64 °C ^{24b}); IR (KBr, cm^{-1}) 2989, 1739, 1456, 1385, 1240, 1139, 1019, 877, 757; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.27 (dd, 1H, $J = 4.6, 4.4$ Hz), 0.54 (m, 1H), 0.63 (dd, 1H, $J = 8.3, 4.4$ Hz), 0.91 (s, 3H), 0.95 (dd, $J = 13.1, 12.9$ Hz, 1H), 1.00 (s, 6H), 1.06 (dd, $J = 14.6, 10.8$ Hz, 1H), 1.57 (ddd, $J = 11.5, 11.5, 6.3$ Hz, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.86 (ddd, $J = 14.6, 6.3, 2.6$ Hz, 1H), 1.90 (ddd, $J = 13.1, 2.9, 2.6$ Hz, 1H), 1.97 (ddd, $J = 12.6, 8.9, 6.3$ Hz, 1H), 2.08–2.17 (m, 2H), 2.38 (dd, $J = 18.6, 8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 18.76, 20.44, 21.95, 23.26, 23.48, 23.53, 33.17, 33.34, 38.92, 43.25, 45.73, 48.08, 49.74, 222.34; LRMS (EI) m/z (M^+) 206.1; HRMS (EI) m/z (M^+) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$ 206.1671, found 206.1692.

(\pm)- $\Delta^{9(15)}$ -Africanene (12**).**



$\Delta^{9(15)}$ -africanene (**12**)

To a stirred solution of **116** (52.0 mg, 0.252 mmol) in THF (2.52 mL) was added 1.0 M toluene solution of Tebbe reagent (0.328 mL, 0.328 mmol) at 0 °C and the mixture warmed to rt. After 10 min at rt, Et_2O (5.04 mL) and 1.0 M aqueous solution of NaOH (0.492 mL) were added at 0 °C, and the mixture was extracted with Et_2O . The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and

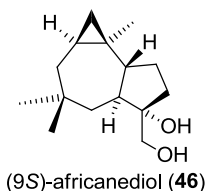
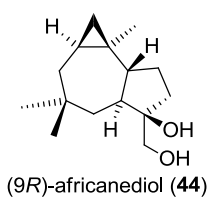
concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.00 g, hexane) to afford **4** (49.4 mg, 96 %) as a colorless syrup: $R_f = 0.95$ (hexane); IR (neat, cm^{-1}) 3056, 2950, 1651, 1470, 1384, 1363, 1162, 1017, 875; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.19 (dd, 1H, $J = 4.0, 4.0$ Hz), 0.46–0.55 (m, 2H), 0.89 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.03 (dd, $J = 13.1, 12.9$ Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.10 (dd, $J = 14.6, 10.5$ Hz, 1H), 1.31 (ddd, $J = 11.2, 11.0, 6.6$ Hz, 1H), 1.55 (dddd, $J = 12.1, 12.0, 11.2, 7.7$ Hz, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.73 (ddd, 1H, $J = 13.5, 3.1, 2.3$ Hz), 1.81 (ddd, 1H, $J = 14.6, 6.3, 2.3$ Hz), 2.25 (m, 1H), 2.37–2.45 (m, 2H), 4.71 (br s, 1H), 4.87 (br s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 18.99, 20.51, 22.05, 23.32, 24.09, 27.72, 33.64, 33.67, 33.90, 42.22, 43.22, 51.26, 52.66, 104.41, 158.46; LRMS (EI) m/z (M^+) 204.2; HRMS (EI) m/z (M^+) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$ 204.1878, found 204.1891.

Epoxidation of (\pm)- $\Delta^{9(15)}$ -Africanene (12**) to africene oxide (\pm)-**2** and its epimer (\pm)-**2'****

To a stirred solution of **12** (40.0 mg, 0.196 mmol) in CH_2Cl_2 (0.980 mL) was added 3-chloroperoxybenzoic acid (78.1 mg, 0.294 mmol) at rt. After 1 h at rt, saturated aqueous solution of NaHCO_3 was added and the mixture was extracted with CHCl_3 . The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford a 2.5:1 inseparable mixture of **2** and **2'** (38.0 mg 88% combined yield) as a colorless syrup. Data for each are shown below.

(±)-(9R)-Africanediol (44)

(±)-(9S)-Africanediol (46)

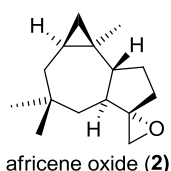


To a stirred solution of **4** (49.4 mg, 0.242 mmol) in acetone (2.18 mL) and water (0.241 mL) was added OsO₄ (6.2 mg, 0.024 mmol) and 4-methylmorpholine *N*-oxide (144 mg, 1.21 mmol) at rt. After 3 h at rt, saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (10.0 g, hexane/EtOAc = 1:1) to afford **44** (10.4 mg, 18%) as a colourless solids and **46** (44.4 mg, 77 %) as a colourless solids.

44: R_f = 0.51 (hexane/EtOAc = 1:2); mp 123–124 °C (colorless crystals recrystallized from hexane/acetone; lit. 122–125 °C^{51b}); IR (neat, cm⁻¹) 3430, 2950, 2855, 1457, 1382, 1261, 1103, 1078, 1063, 1041, 805; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.22 (dd, 1H, J = 4.3, 4.3 Hz), 0.48 (m, 1H), 0.54 (dd, 1H, J = 8.3, 4.0 Hz), 0.91 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.09 (dd, J = 14.6, 10.6 Hz, 1H), 1.17 (dd, J = 12.9, 12.6 Hz, 1H), 1.42 (ddd, J = 12.9, 2.3, 2.3 Hz, 1H), 1.59–1.75 (m, 6H), 1.81 (ddd, J = 14.6, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 3.46 (br d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.57 (br d, J = 10.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 19.73, 20.16, 21.76, 23.60, 23.94, 24.32, 33.39, 34.00, 37.39, 43.27, 44.07, 44.44, 49.78, 68.81, 82.90; LRMS (EI) m/z (M)⁺ 238.2; HRMS (EI) m/z (M)⁺ calcd for C₁₅H₂₆O₂ 238.1933, found 238.1932.

46: R_f = 0.53 (hexane/EtOAc = 1:2); mp 112–114 °C (colorless crystals recrystallized from hexane; lit. 112–114 °C^{24b,50a}); IR (neat, cm⁻¹) 3385, 3057, 2951, 2865, 1463, 1381, 1319, 1135, 1108, 1075, 1045, 912; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.18 (dd, 1H, J = 4.3, 4.0 Hz), 0.47 (m, 1H), 0.55 (dd, 1H, J = 8.3, 4.0 Hz), 0.89 (s, 3H), 0.90 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 1.03 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.52–1.61 (m, 2H), 1.61 (ddd, J = 12.8, 2.8, 2.6 Hz, 1H), 1.76–1.82 (m, 3H), 1.85 (br s, 1H), 2.01 (ddd, 1H, J = 12.8, 9.9, 2.8 Hz), 2.08 (br s, 1H), 3.43 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 10.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 19.69, 20.44, 21.66, 23.52, 23.59, 23.87, 33.50, 33.99, 36.74, 43.46, 44.30, 48.05, 50.00, 65.26, 82.53; LRMS (EI) m/z (M)⁺ 238.2; HRMS (EI) m/z (M)⁺ calcd for C₁₅H₂₆O₂ 238.1933, found C₁₅H₂₆O₂ 238.1922.

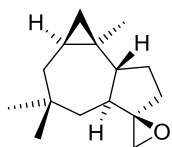
(±)-africene oxide (2)



To a stirred solution of **46** (30.0 mg, 0.126 mmol) in dry THF (0.629 mL) was added sodium hydride (8.3 mg, 0.189 mmol, dispersion in paraffin liquid) and 1-(*p*-toluenesulfonyl)-imidazole (56.0 mg, 0.252 mmol) at 0 °C and the mixture was warmed to rt. After 1 h at rt, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **2** (21.7 mg, 78%) as a colorless syrup; R_f = 0.73 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm⁻¹) 2952, 1457, 1385, 1261, 1096, 1018, 954, 921, 875, 795; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.20 (dd, J = 4.3, 4.0 Hz, 1H), 0.50 (m, 1H), 0.56 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.99 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 1.09 (dd, J = 14.6, 10.3 Hz, 1H), 1.33 (ddd, J = 12.9, 3.3, 3.3 Hz, 1H), 1.36 (ddd, J = 10.6, 10.6, 6.6 Hz, 1H), 1.62

(ddd, $J = 13.2, 7.4, 2.3$ Hz, 2H), 1.68 (m, 1H(11a))1.76–1.85 (m, 2H), 1.92 (ddd, $J = 13.2, 11.5, 6.9$ Hz, 1H), 2.07 (ddd, $J = 10.6, 10.3, 3.3$ Hz, 1H), 2.61 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 19.19, 20.21, 21.89, 23.30, 23.91, 26.02, 33.42, 33.90, 33.93, 40.97, 43.14, 47.50, 50.28, 52.38, 68.53; LRMS (EI) m/z (M^+) 220.2; HRMS (EI) m/z (M^+) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$ 220.1827, found 220.1842.

(±) 9-*epi*-africene oxide (2')



9-*epi*-africene oxide 2'

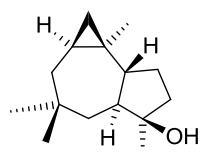
To a stirred solution of **9** (5.0 mg, 0.021 mmol) in dry THF (0.105 mL) was added sodium hydride (1.4 mg, 0.031 mmol, dispersion in paraffin liquid) and 1-(*p*-toluenesulfonyl)-imidazole (9.3 mg, 0.042 mmol) at 0 °C and the mixture was warmed to rt. After 1 h at rt, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over

Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (100 mg, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **2'** (3.5 mg, 75%) as a colorless syrup: $R_f = 0.73$ (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm^{-1}) 2925, 2854, 1463, 1382, 1261 1075, 1038, 803; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.23 (dd, $J = 4.3, 3.7$ Hz, 1H), 0.51 (m, 1H), 0.56 (dd, $J = 8.3, 3.7$ Hz, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.89 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.00 (m, 1H), 1.09 (dd, $J = 14.6, 10.6$ Hz, 1H), 1.52 (ddd, $J = 10.6, 10.6, 6.9$ Hz, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.74–1.84 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.12 (ddd $J = 11.3, 10.6, 3.4$ Hz, 1H), 2.62 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 19.17, 20.37, 22.07, 23.32, 23.93, 25.30, 32.86, 33.01, 33.92, 38.87, 43.18, 44.17, 51.45, 51.51, 66.05; LRMS (EI) m/z (M^+) 220.2; HRMS (EI) m/z (M^+) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$ 220.1827, found 220.1810.

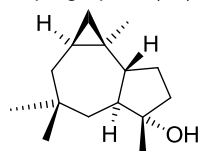
From africene oxide (2) to (9*S*)-Africanediol (46)

To a stirred solution of **2** (10.0 mg, 0.0454 mmol) in DMSO (0.227 mL) and H_2O (0.227 mL) was added potassium hydroxide (3.8 mg, 0.068 mmol) at rt and the reaction mixture was warmed to 50 °C. After 1 h at 50 °C, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added at rt and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, hexane/EtOAc = 2:1) to afford **46** (5.8 mg, 58%) as a colorless syrup.

(±)-Leptographiol (**47**) and (±)-Isoleptographiol (**49**) from ketone **116**



leptographiol (**47**)



isoleptographiol (**49**)

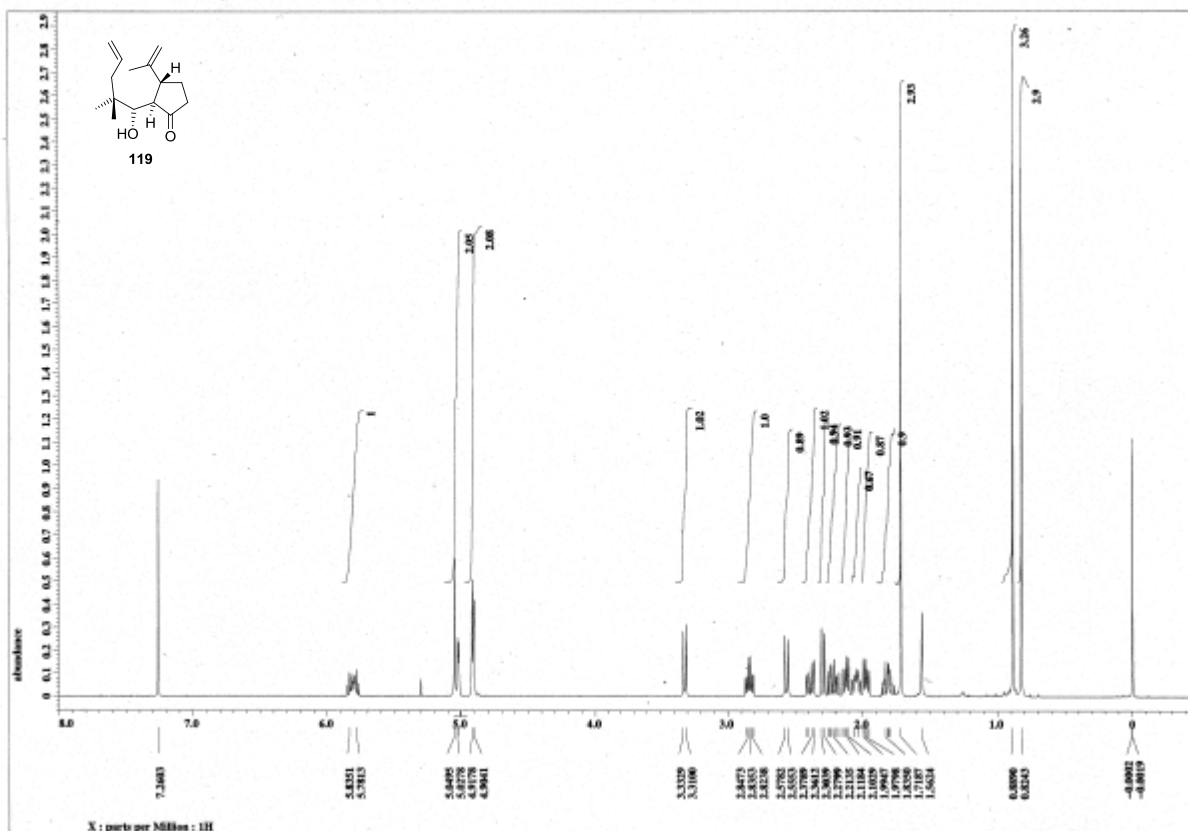
To a stirred solution of **116** (20.0 mg, 0.097 mmol) in THF (0.485 mL) was added 1.12 M Et₂O solution of MeLi (0.113 mL, 0.126 mmol) at -78 °C and the mixture was warmed to 0 °C with stirring. After 2 h at 0 °C, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **47** (11.2 mg, 52%) as a colorless syrup and **49** (3.9 mg, 18%) as a colorless syrup.

47: R_f = 0.33 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm⁻¹) 3442, 2925, 2853, 1463, 1382, 1262, 1075, 1017, 938, 920, 804; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.21 (dd, J = 4.3, 4.0 Hz, 1H), 0.45 (m, 1H), 0.53 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.09 (dd, J = 14.6, 10.6 Hz, 1H), 1.10 (dd, J = 13.0, 12.9 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.44 (ddd, J = 13.0, 2.6, 2.6 Hz, 1H), 1.57–1.64 (m, 3H), 1.67–1.75 (m, 3H), 1.77–1.87 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 19.56, 20.55, 21.78, 23.27, 23.66, 24.44, 25.65, 33.33, 34.01, 41.44, 43.23, 43.27, 48.03, 48.57, 81.26; LRMS (EI) m/z (M)⁺ 222.2; HRMS (EI) m/z (M)⁺ calcd for C₁₅H₂₆O 222.1984, found 222.1985.

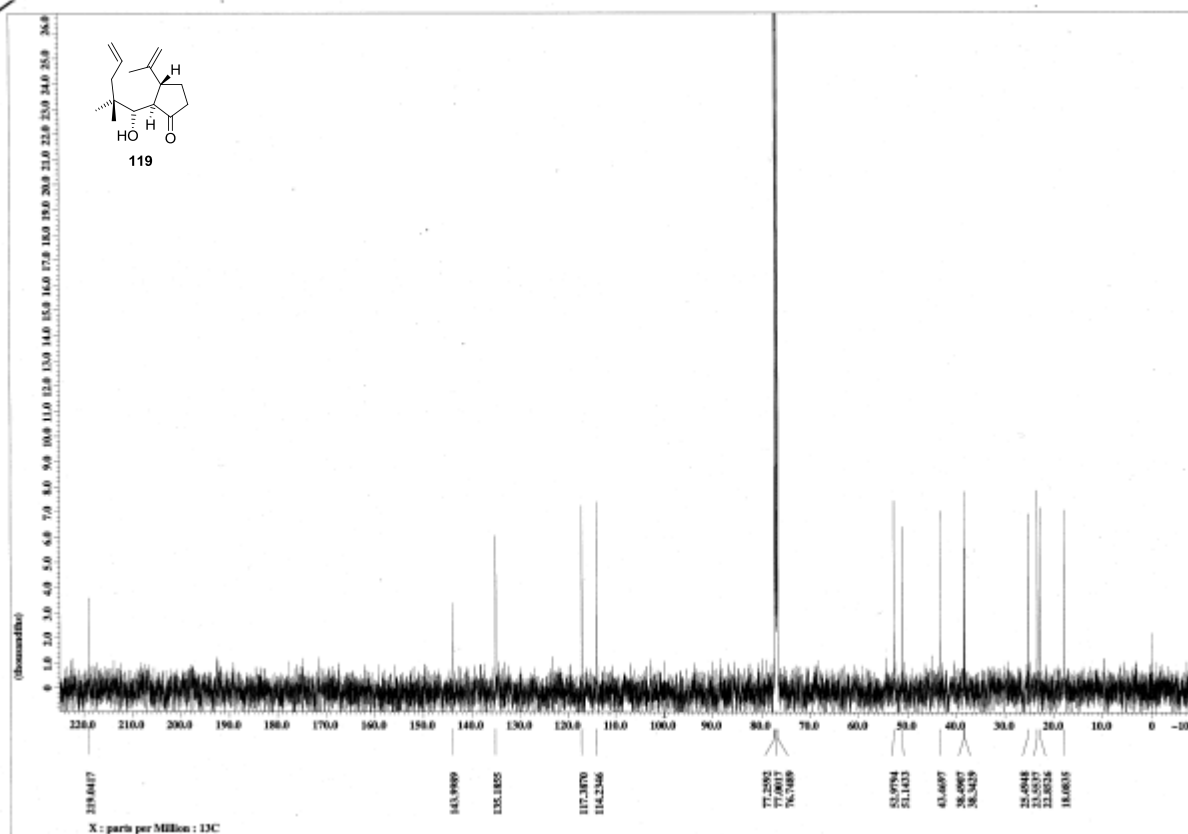
49: R_f = 0.18 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm⁻¹) 3406, 2925, 2855, 1463, 1384, 1261, 1098, 1030, 803, 758; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.17 (dd, 1H, J = 4.6, 4.6 Hz), 0.46 (m, 1H), 0.53 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 0.92 (dd, J = 12.6, 12.6 Hz, 1H), 0.90 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.02 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.31 (ddd, J = 10.0, 10.0, 5.2 Hz, 1H), 1.52 (ddd, J = 12.6, 2.5, 2.3 Hz, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.62 (ddd, J = 11.7, 11.7, 3.4 Hz, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.79 (ddd, J = 14.6, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 1.86 (ddd, J = 12.6, 10.0, 2.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 19.72, 20.70, 21.76, 22.37, 22.94, 23.58, 24.13, 33.39, 34.00, 41.97, 43.52, 44.90, 48.47, 48.73, 80.20; LRMS (EI) m/z (M)⁺ 222.2; HRMS (EI) m/z (M)⁺ calcd for C₁₅H₂₆O 222.1984, found 222.1983.

From africene oxide (**2**) to Isoleptographiol (**49**).

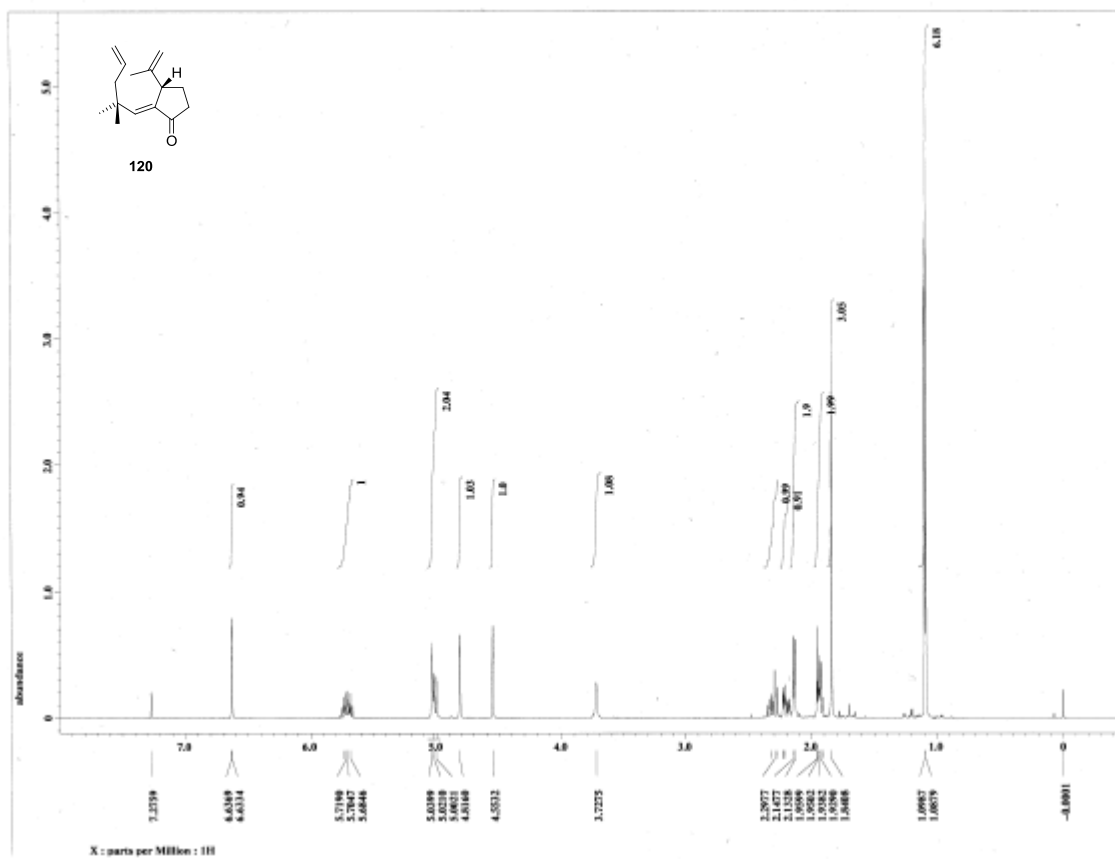
To a stirred solution of **2** (5.0 mg, 0.0227 mmol) in THF (0.227 mL) was added LiAlH₄ (1.3 mg, 0.034 mmol) at 0 °C and the mixture was warmed to rt. After 1 h at rt, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (100 mg, hexane/EtOAc = 5:1) to afford **49** (3.8 mg, 75%) as a colorless syrup.



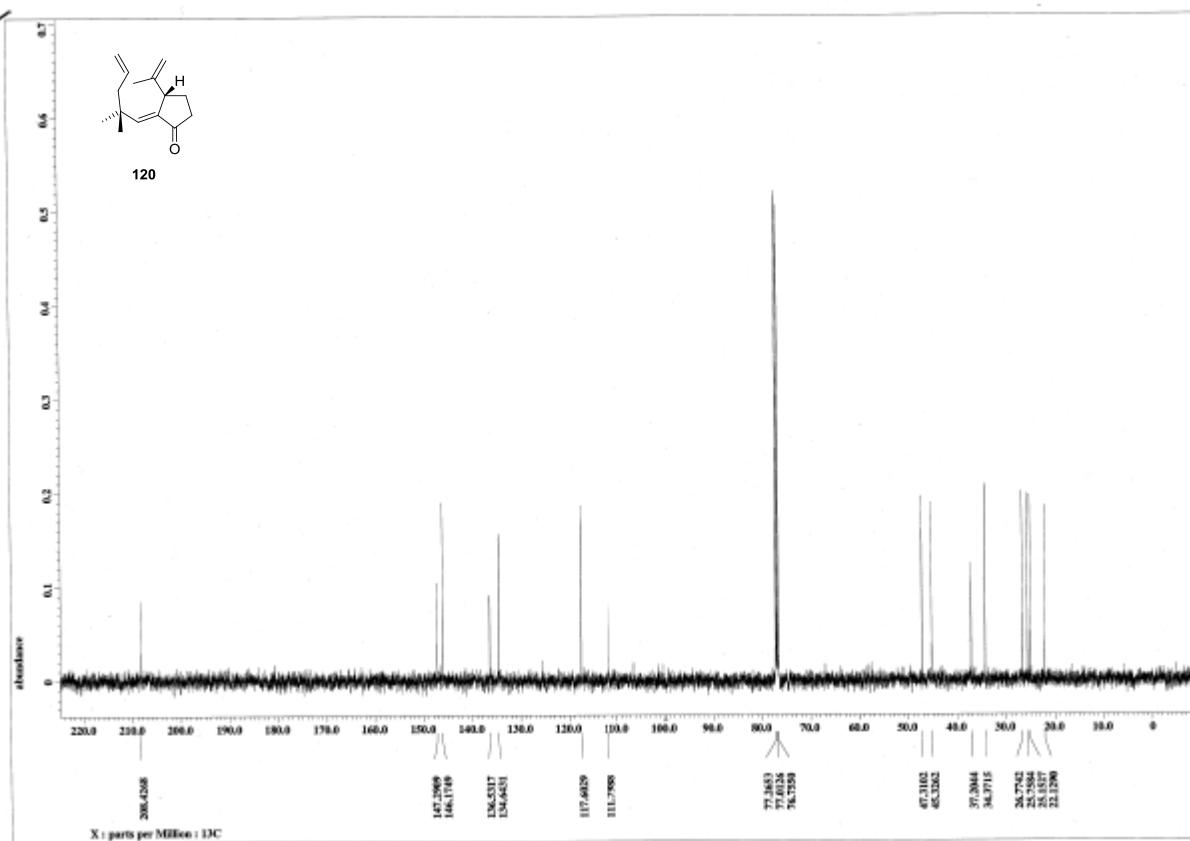
¹H NMR Spectrum of 119 (500 MHz, CDCl₃)



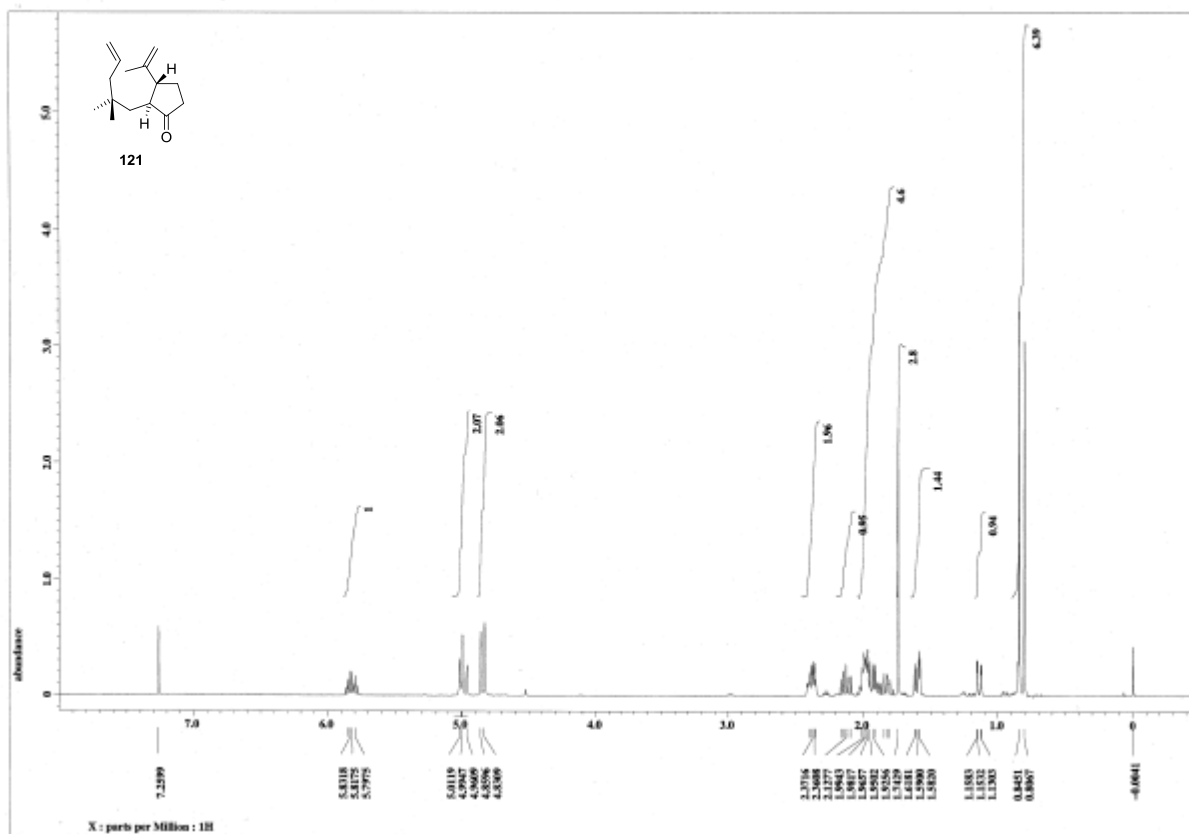
¹³C NMR Spectrum of 119 (125 MHz, CDCl₃)



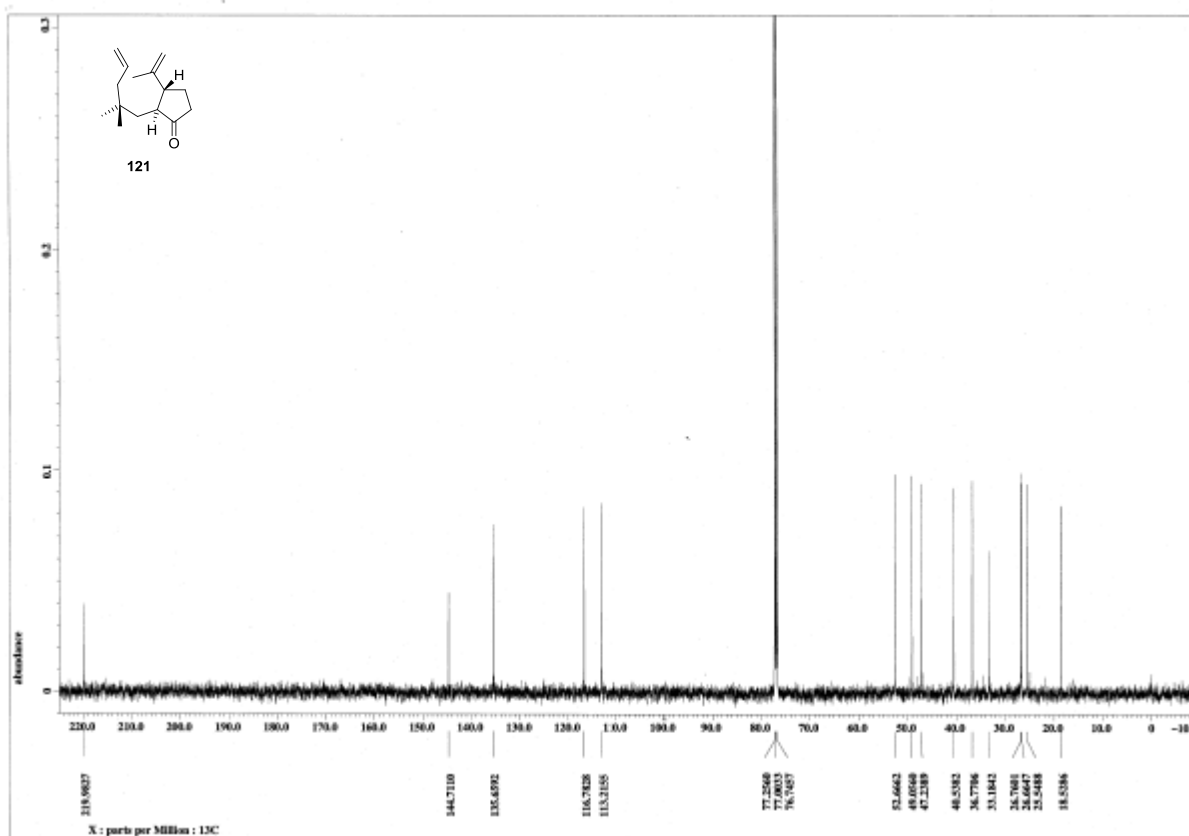
¹H NMR Spectrum of 120 (500 MHz, CDCl₃)



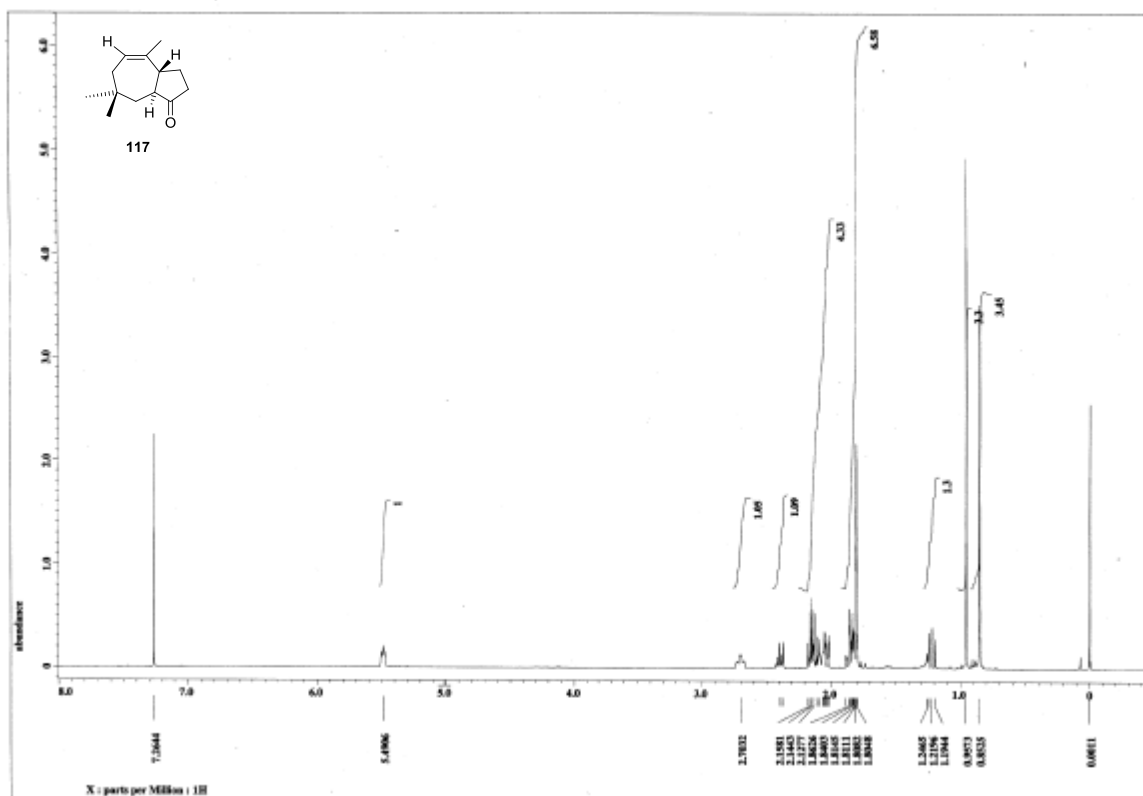
¹³C NMR Spectrum of 120 (125 MHz, CDCl₃)



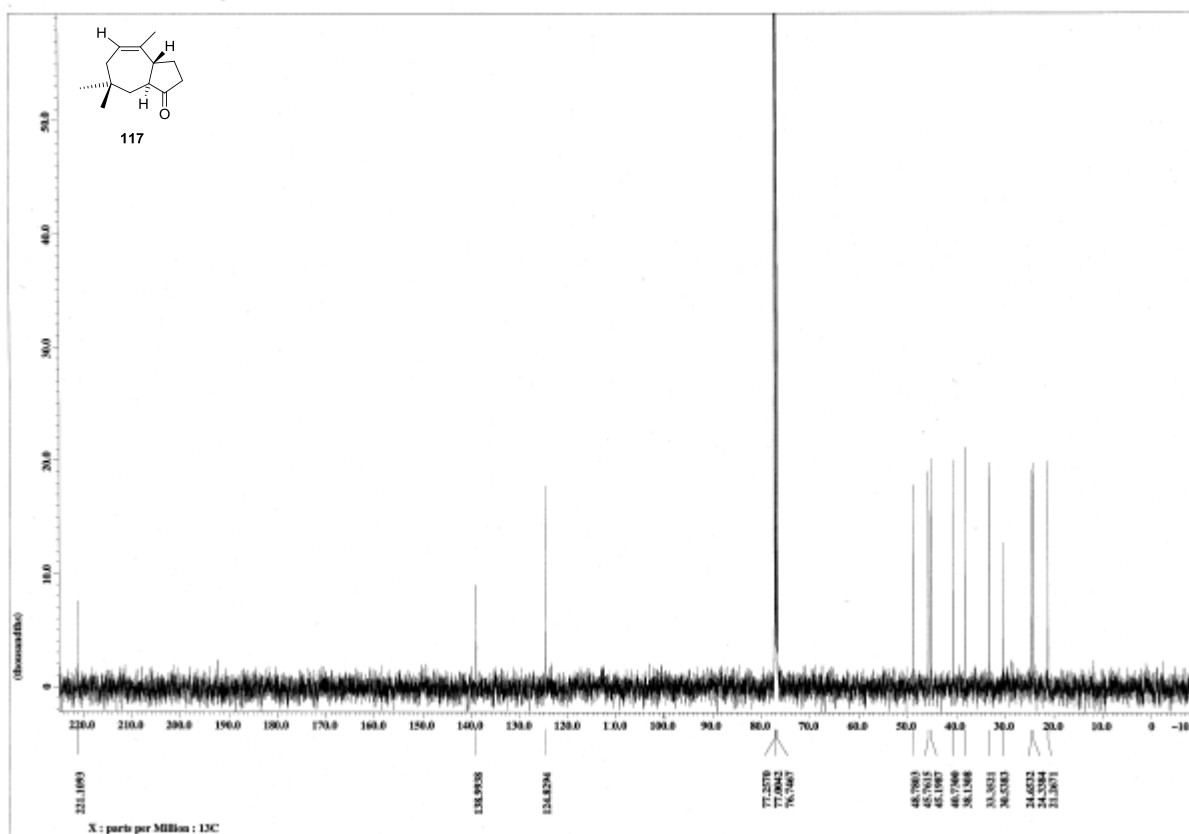
¹H NMR Spectrum of 121 (500 MHz, CDCl₃)



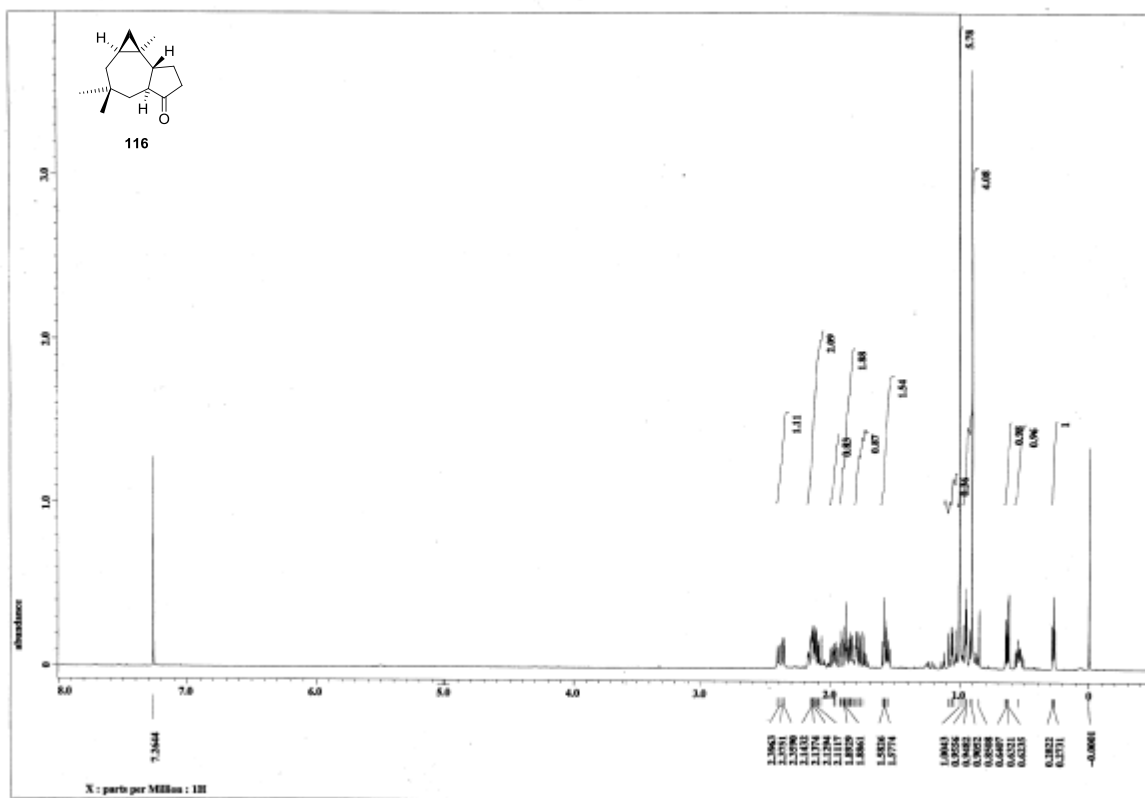
¹³C NMR Spectrum of 121 (125 MHz, CDCl₃)



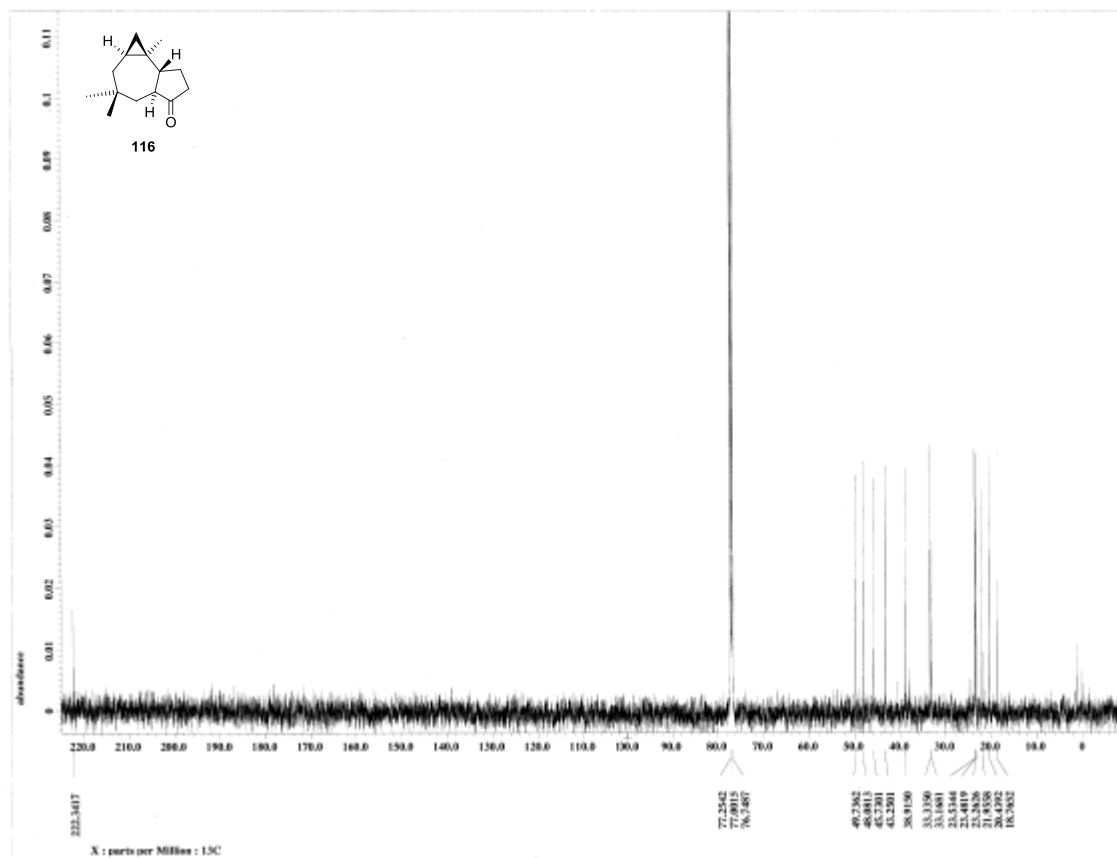
¹H NMR Spectrum of 117 (500 MHz, CDCl₃)



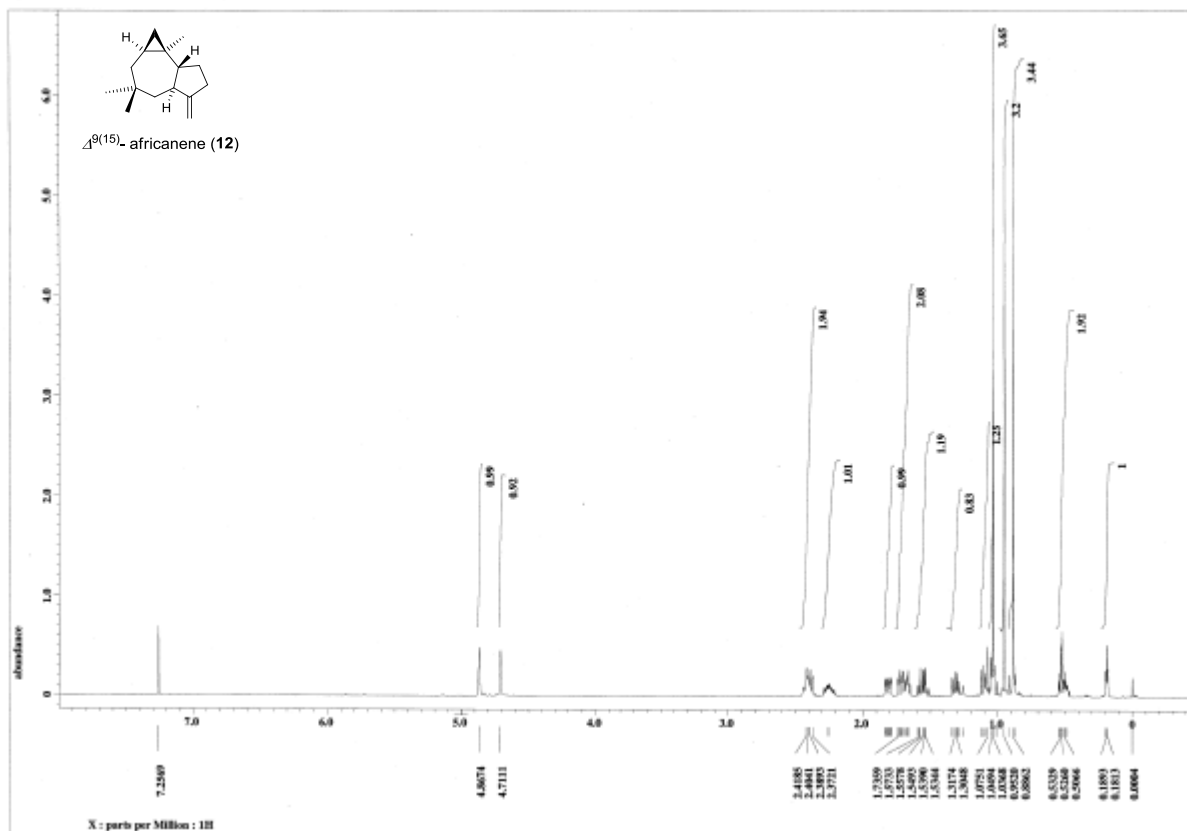
¹³C NMR Spectrum of 117 (125 MHz, CDCl₃)



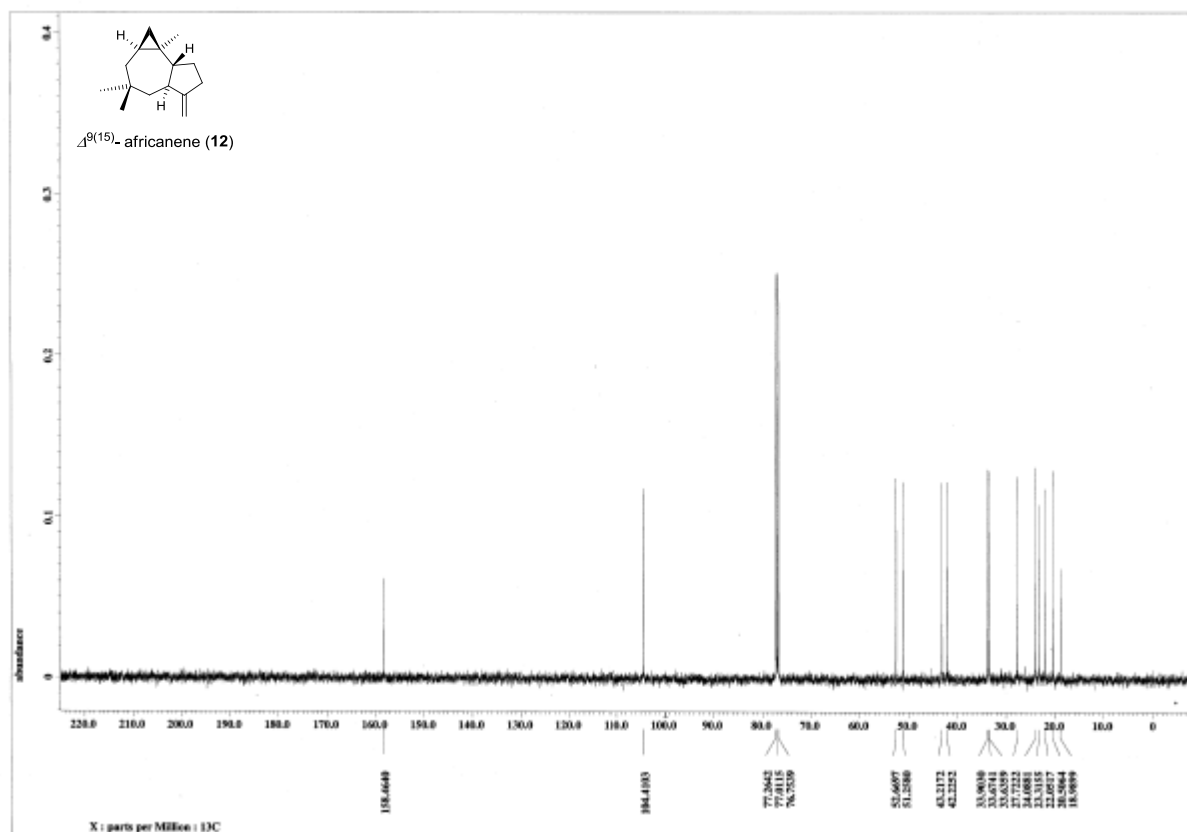
¹H NMR Spectrum of 116 (500 MHz, CDCl₃)



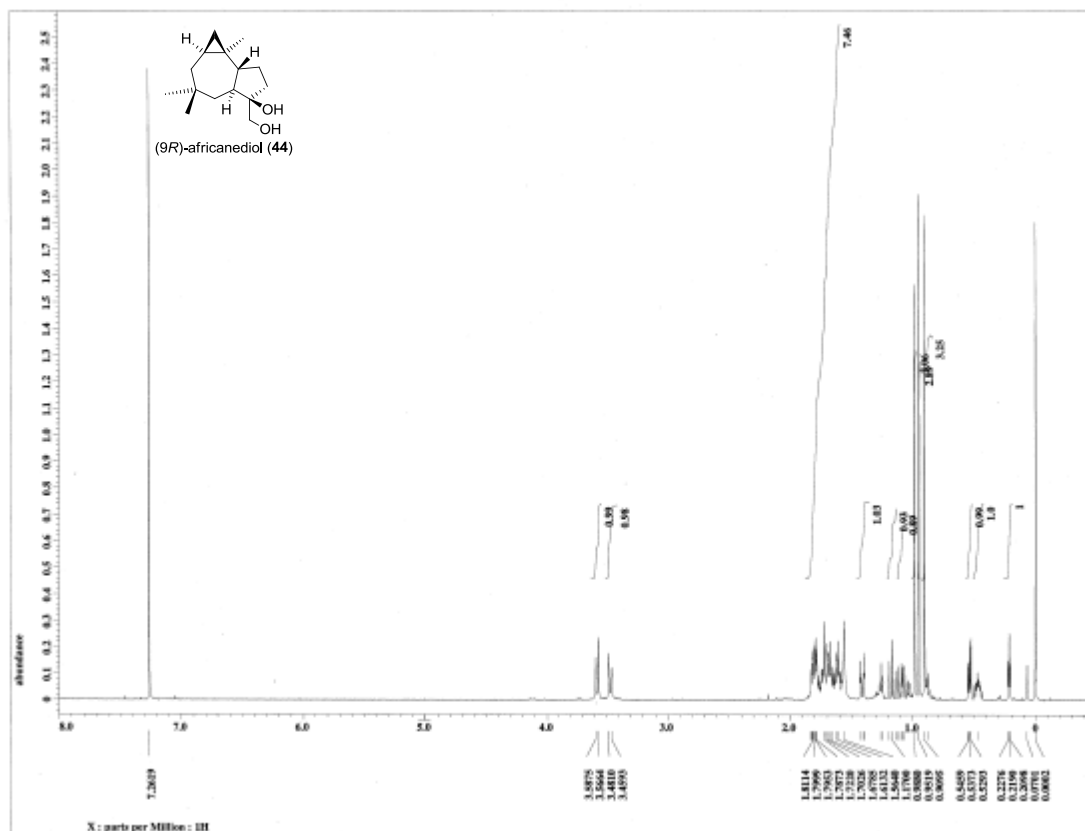
¹³C NMR Spectrum of 116 (125 MHz, CDCl₃)



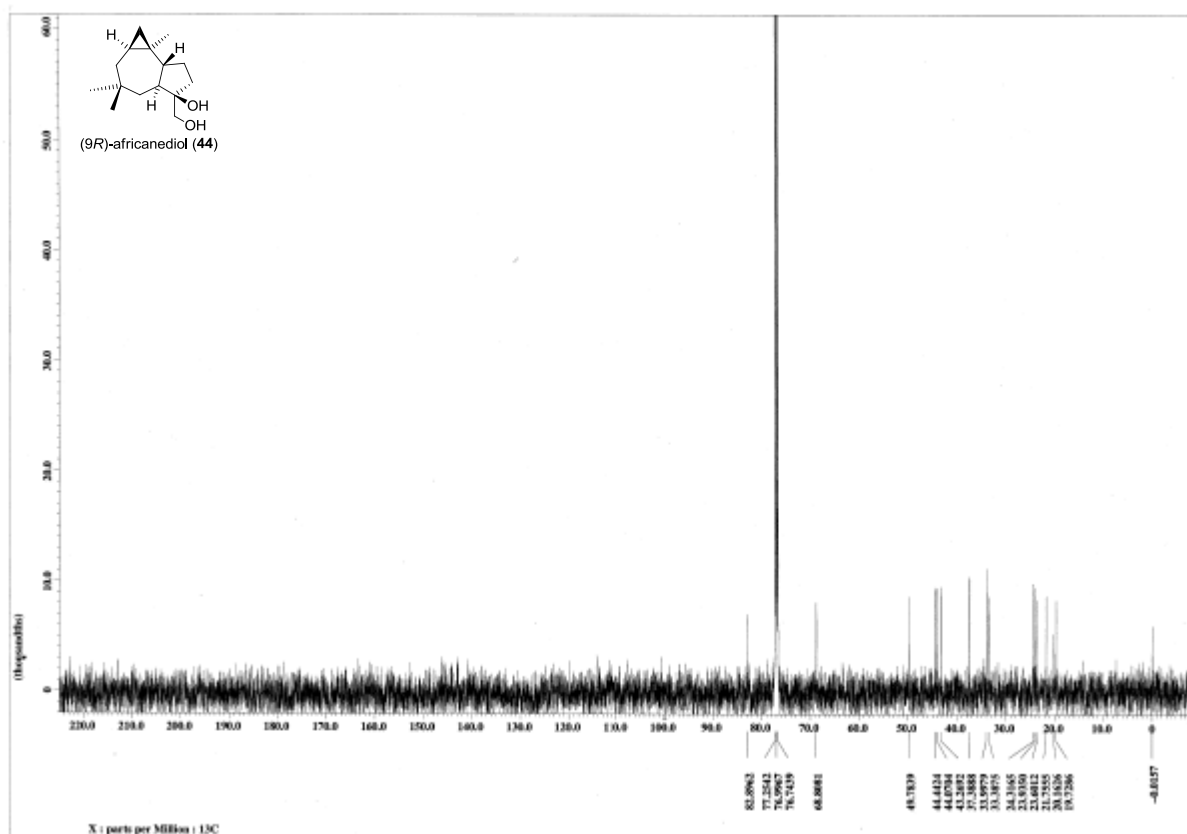
^1H NMR Spectrum of 12 (500 MHz, CDCl_3)



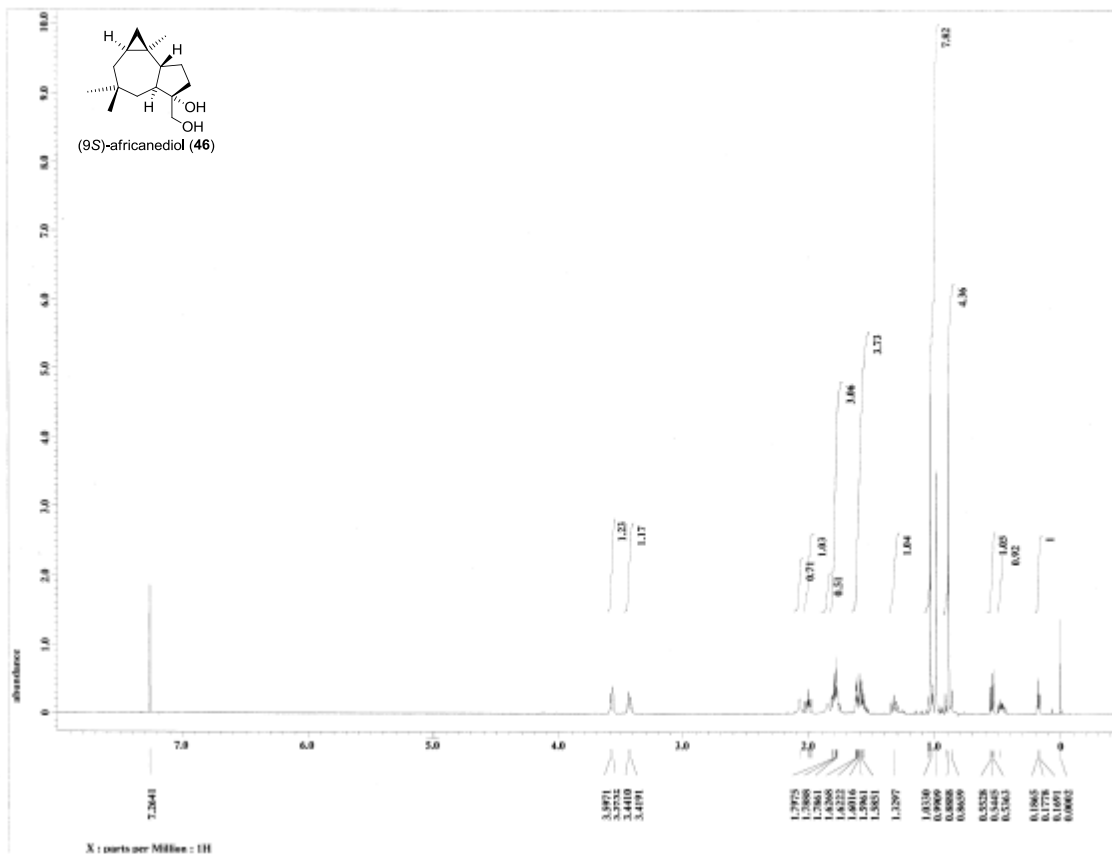
^{13}C NMR Spectrum of 12 (125 MHz, CDCl_3)



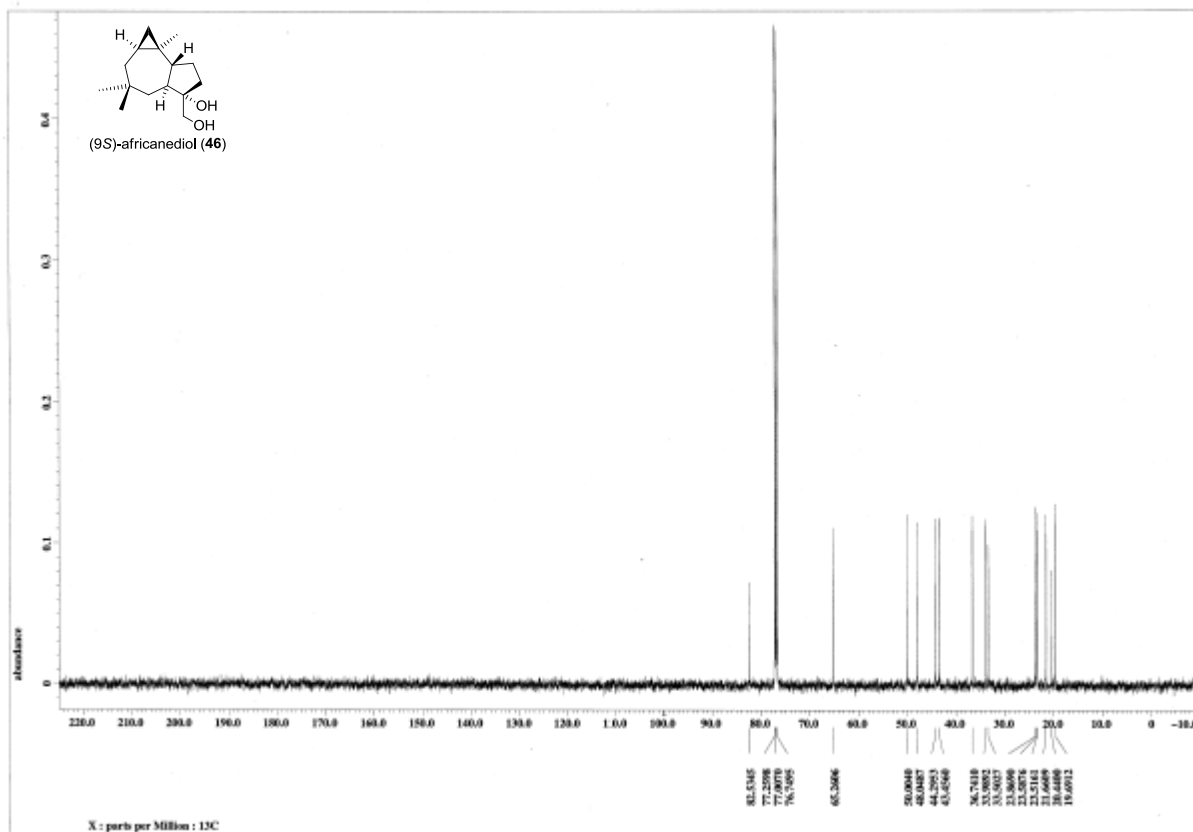
¹H NMR Spectrum of 44 (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR Spectrum of 44 (125 MHz, CDCl₃)



¹H NMR Spectrum of 46 (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR Spectrum of 46 (125 MHz, CDCl₃)

X-Ray Crystallographic Analysis of 46

Racemic single crystals of **46** suitable for X-ray crystallography were obtained by recrystallization from hexane. X-ray data at 298 K were measured using a Rigaku four-circle AFC-7R diffractometer with graphite monochromated Mo K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$).

Crystallographic parameters of **46**: $C_{15}H_{26}O_2$, $M_w = 238.37$, Crystal system: monoclinic, Space group $P21/n$, $a = 16.377(3) \text{ \AA}$, $b = 5.927(2) \text{ \AA}$, $c = 29.072(7) \text{ \AA}$, $\beta = 87.537(17)^\circ$, $V = 2819.5(13) \text{ \AA}^3$, $Z = 8$, $D = 1.123 \text{ g cm}^{-3}$, $T = 298 \text{ K}$, $R1 = 0.1146$ ($I > 2 \sigma(I)$), $wR2 = 0.3713$ (all data), $GOF = 1.627$. The crystal lattice consists of two kinds of independent molecules. One is highly disordered, causing the high R values. The other clear molecular structure is shown in Figure 10.

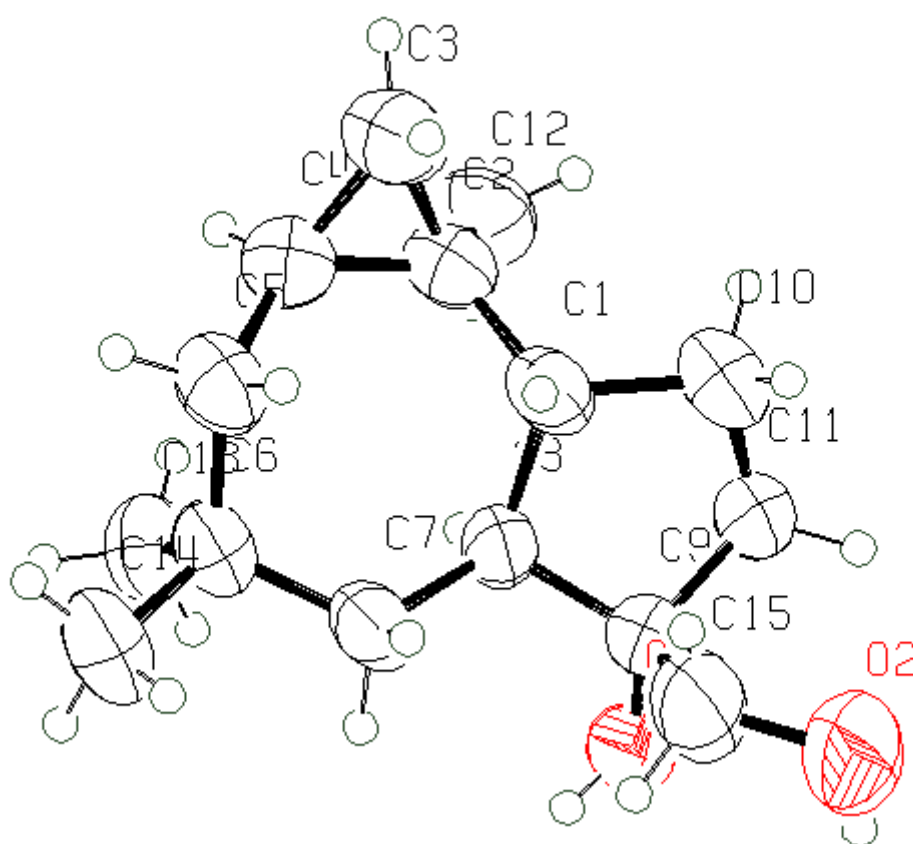
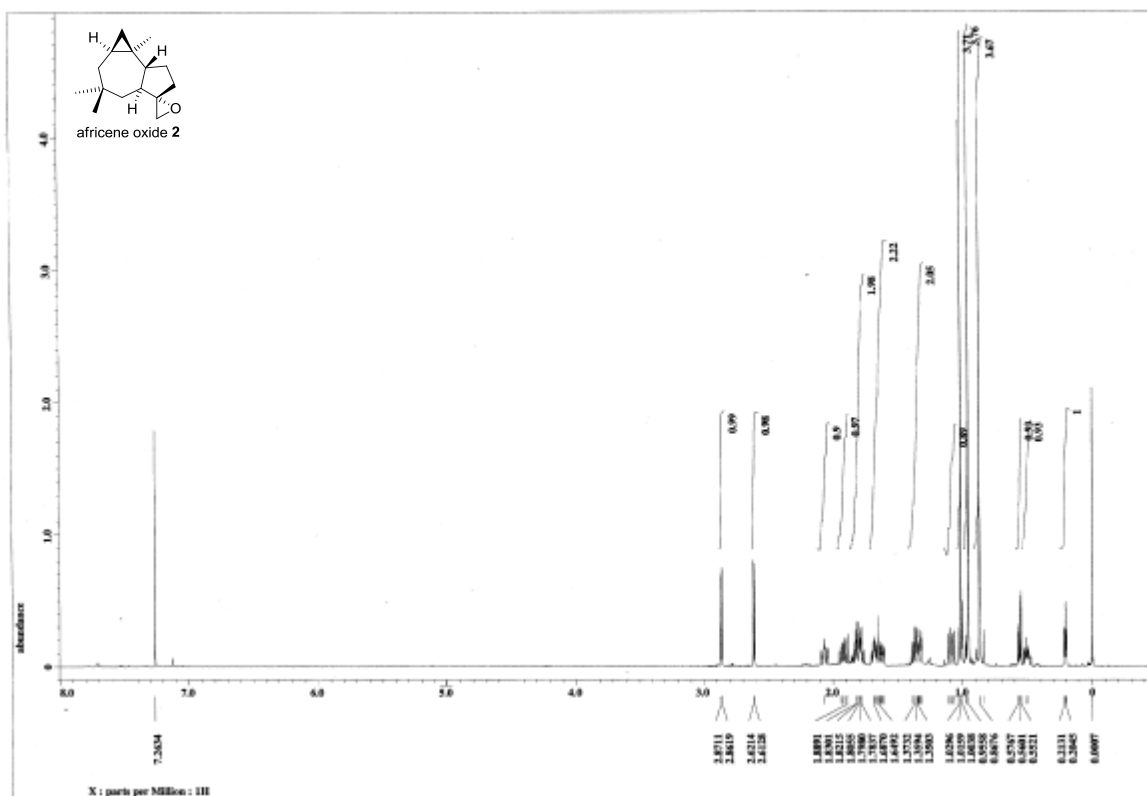
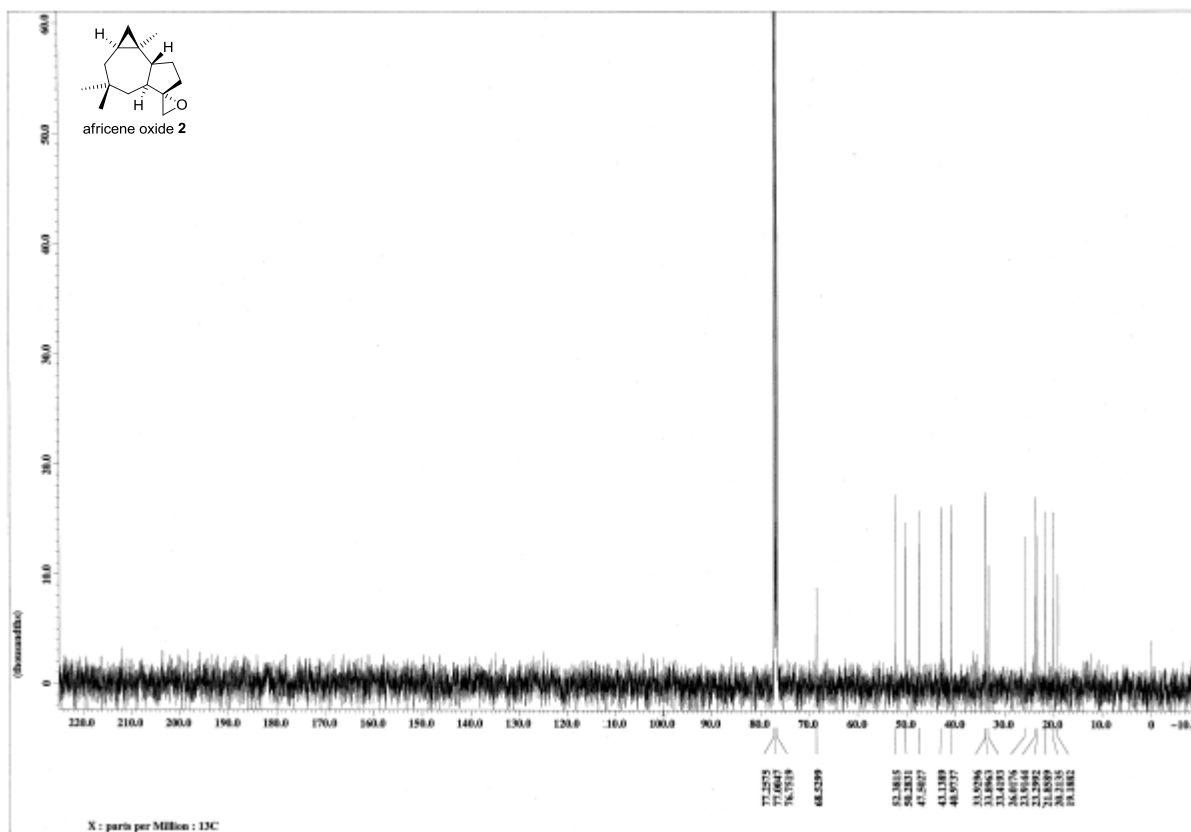


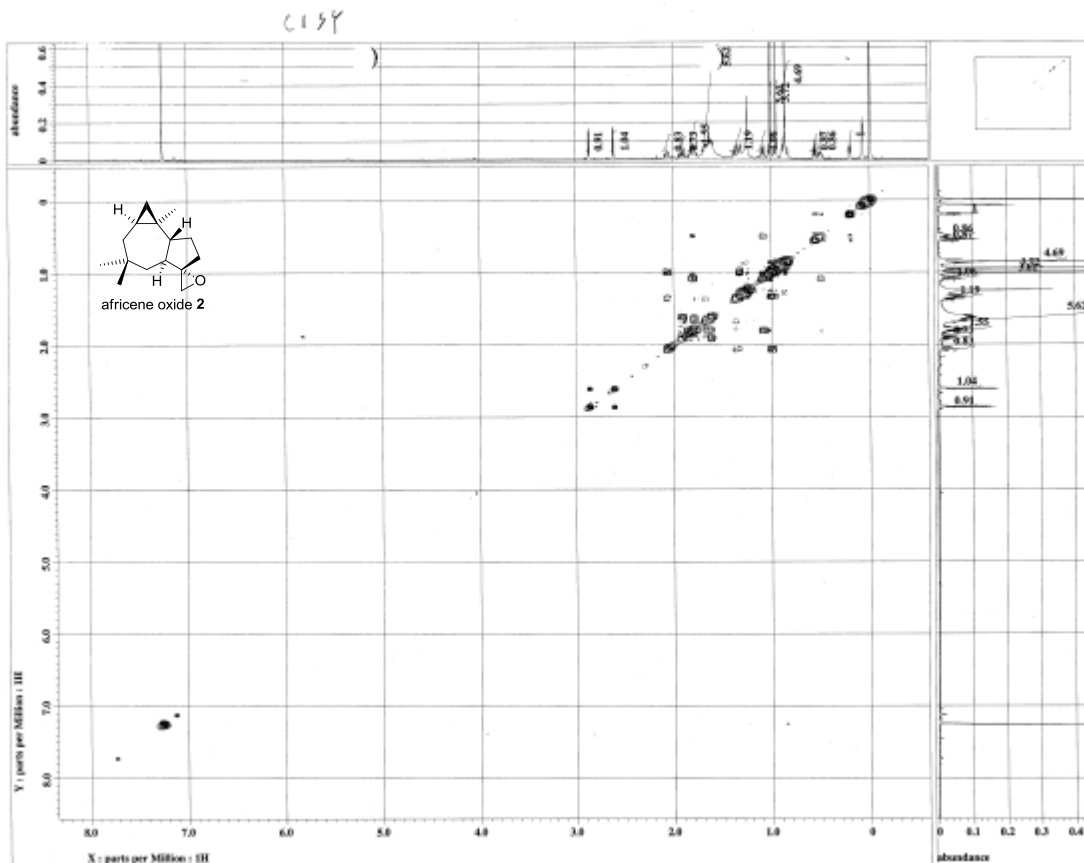
Figure 10. Crystal structure of 9*R*-africanediol (**46**).



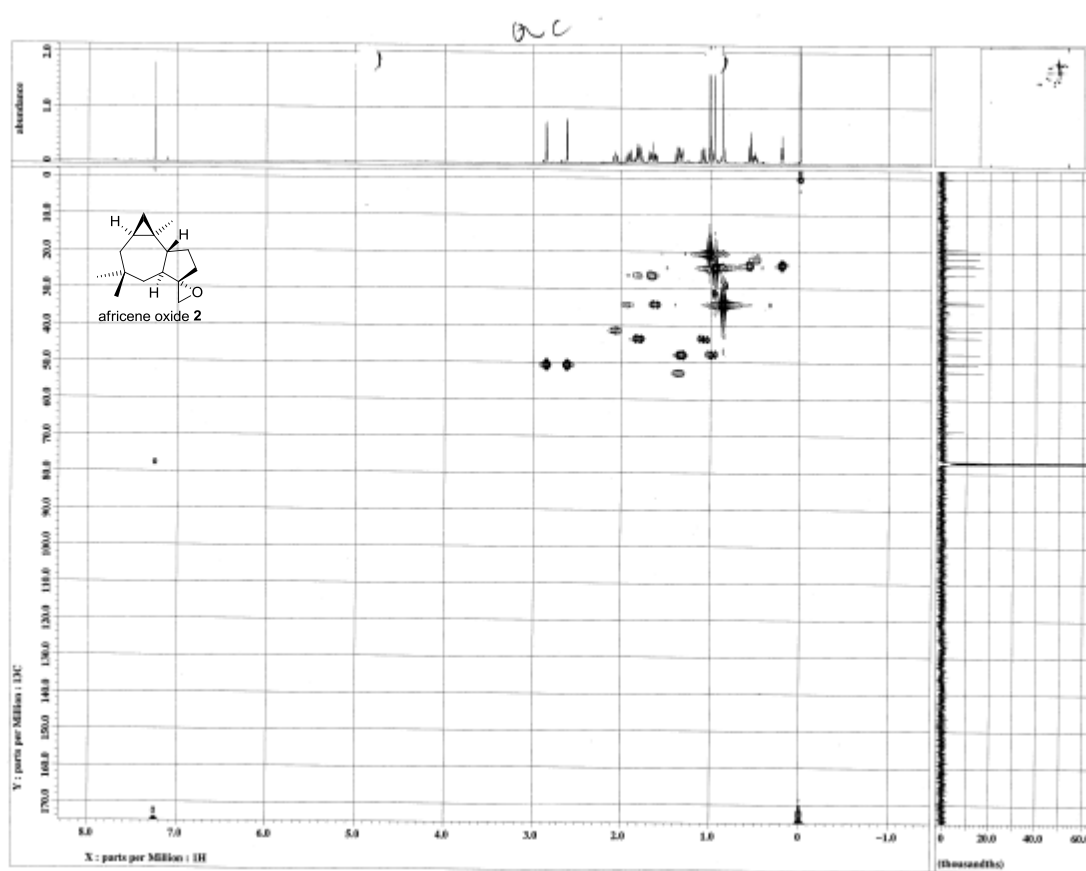
¹H NMR Spectrum of 2 (500 MHz, CDCl₃)



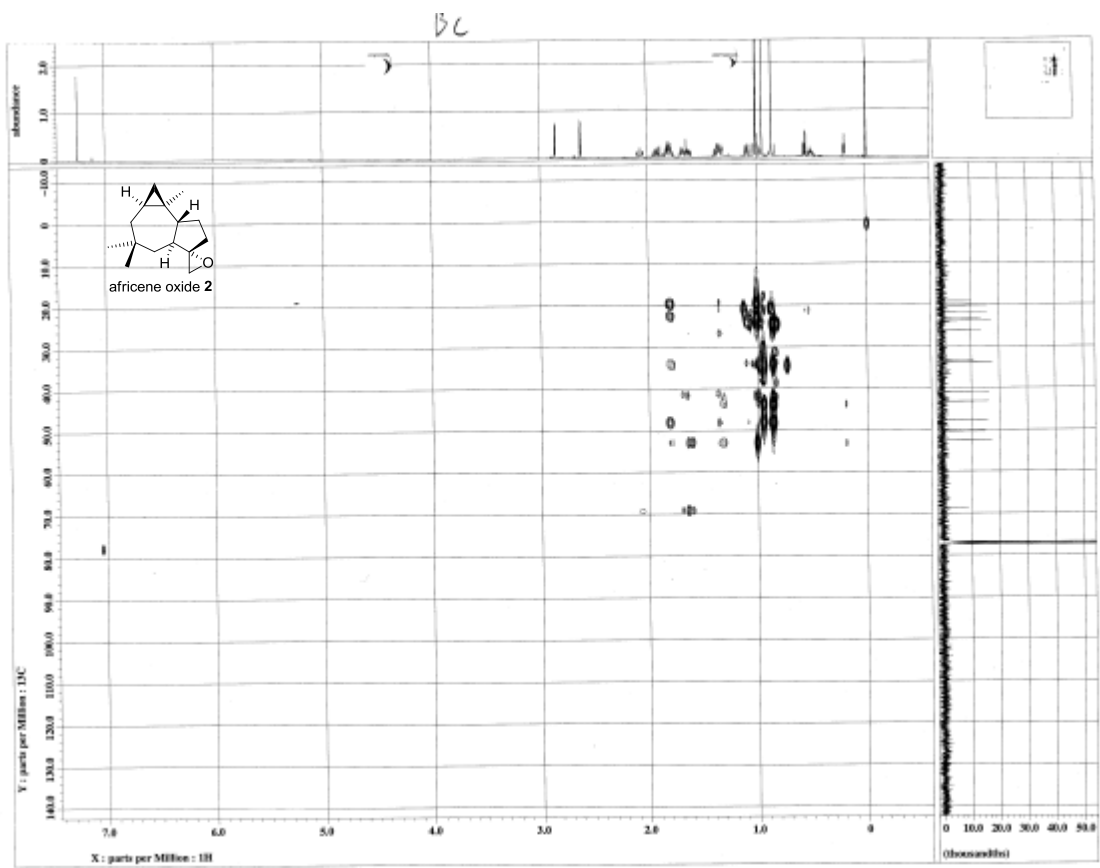
¹³C NMR Spectrum of 2 (125 MHz, CDCl₃)



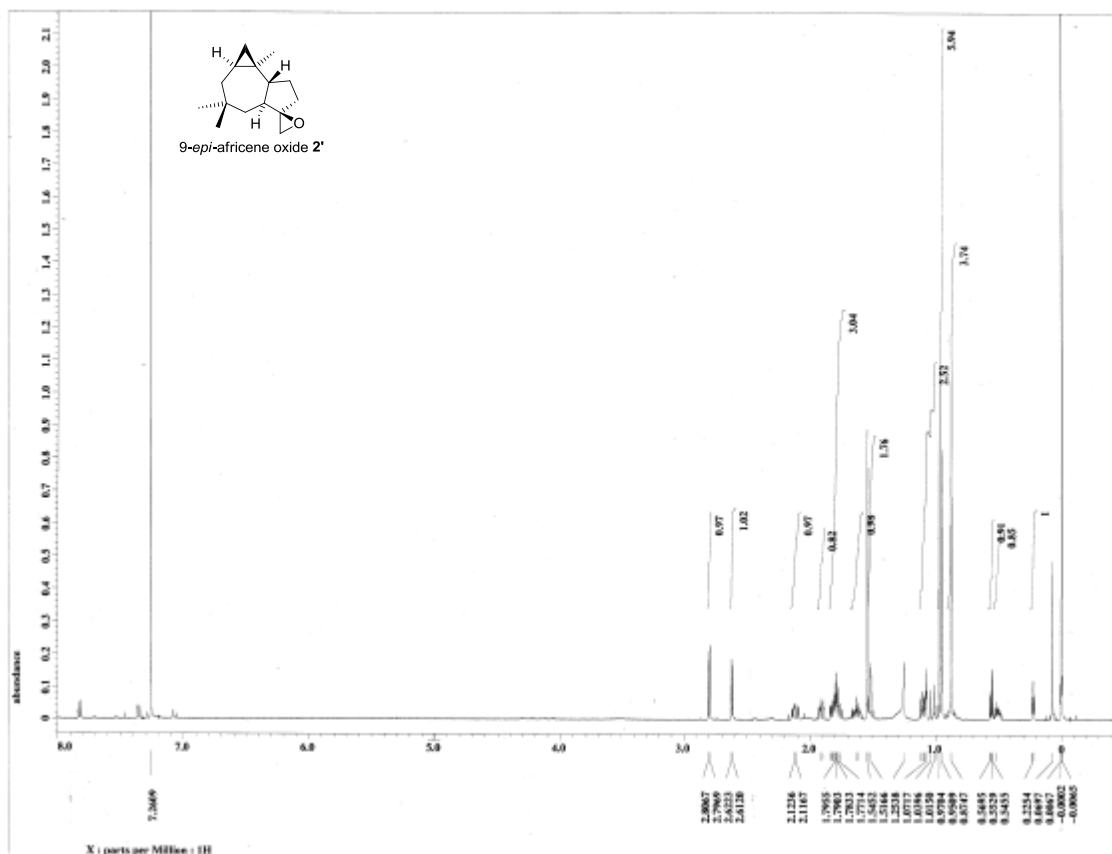
COSY Spectrum of 2 (500 MHz, CDCl₃)



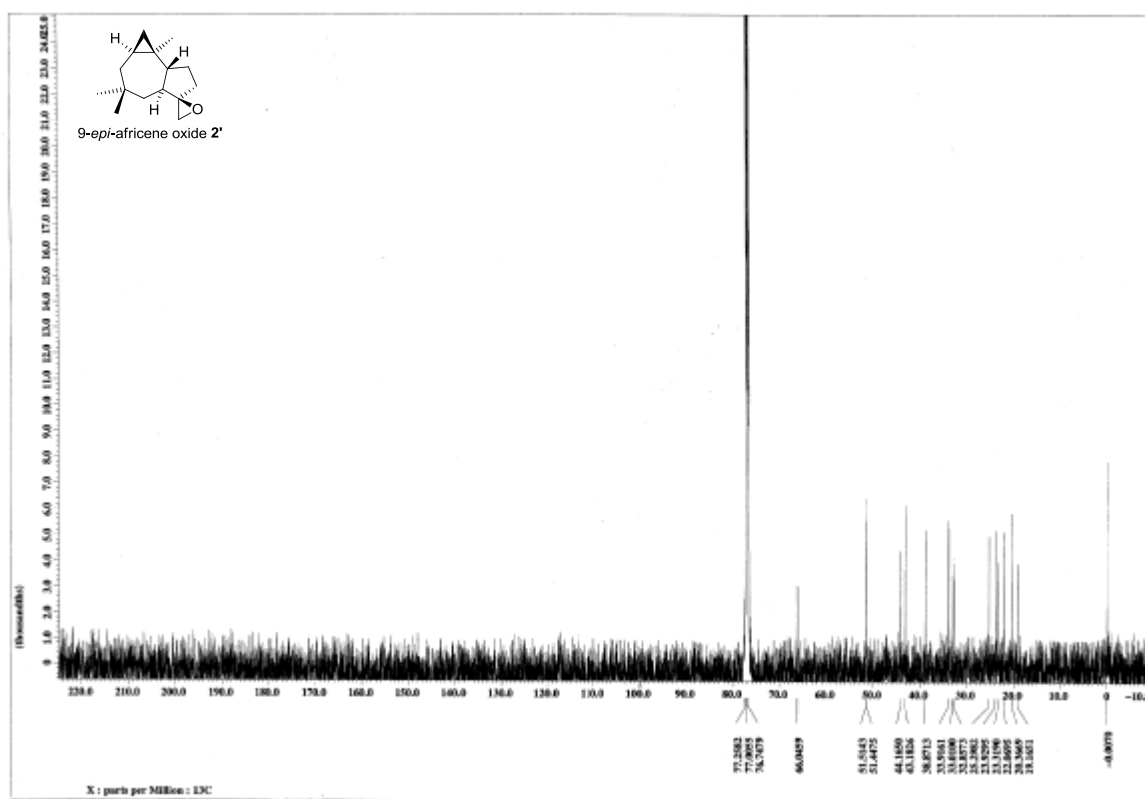
HMBC Spectrum of 2 (500 MHz, CDCl₃)



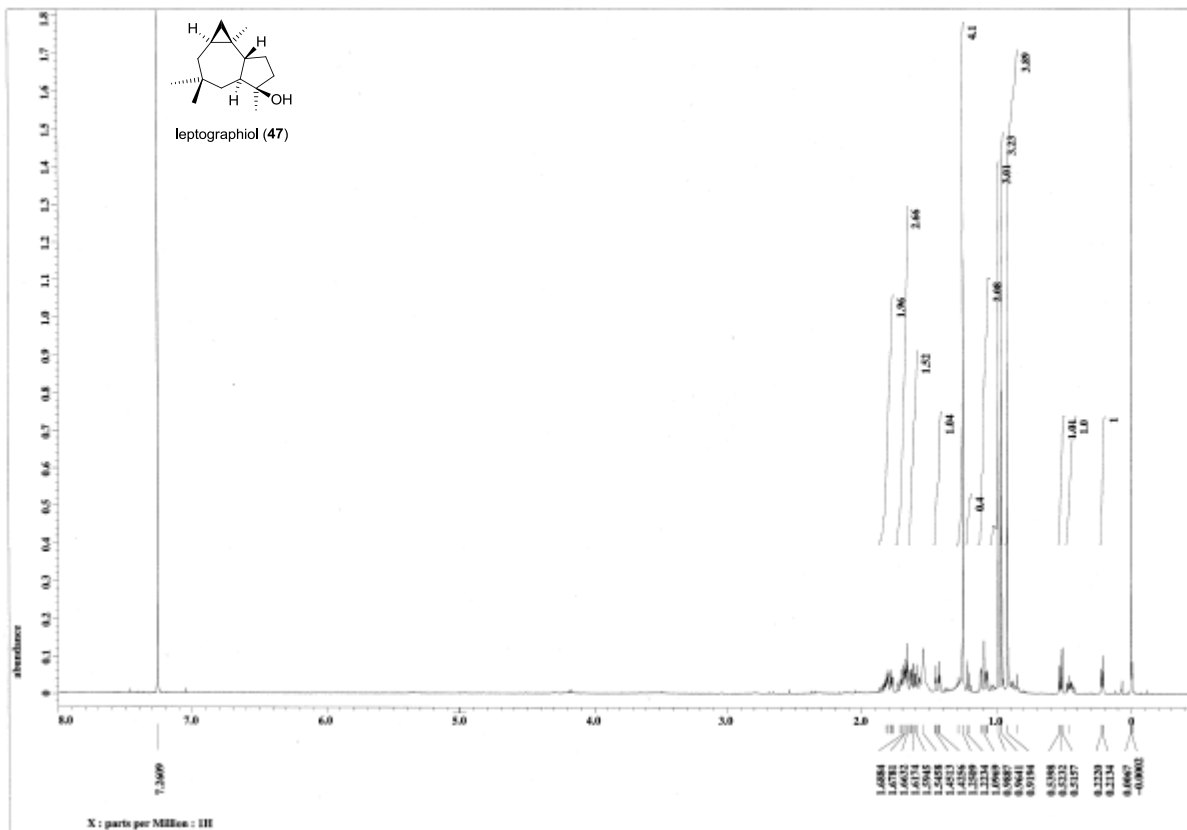
HMBC Spectrum of 2 (500 MHz, CDCl₃)



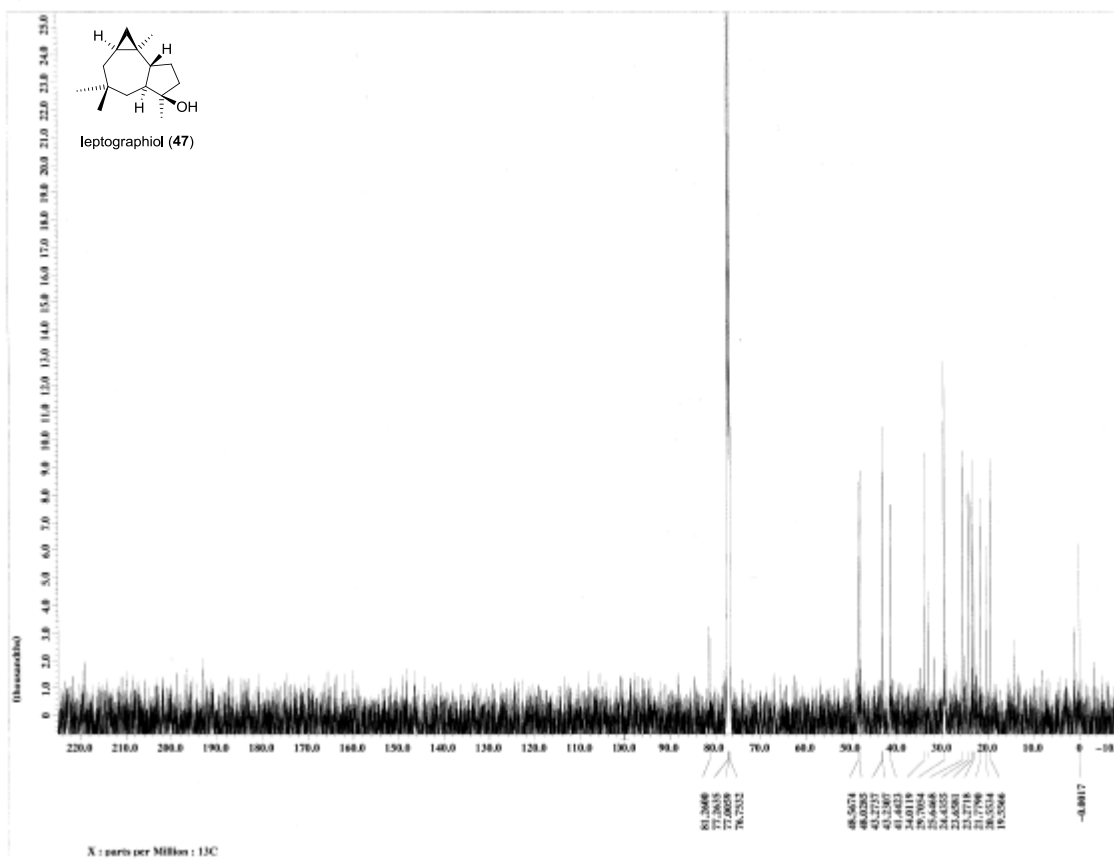
¹H NMR Spectrum of 2' (500 MHz, CDCl₃)



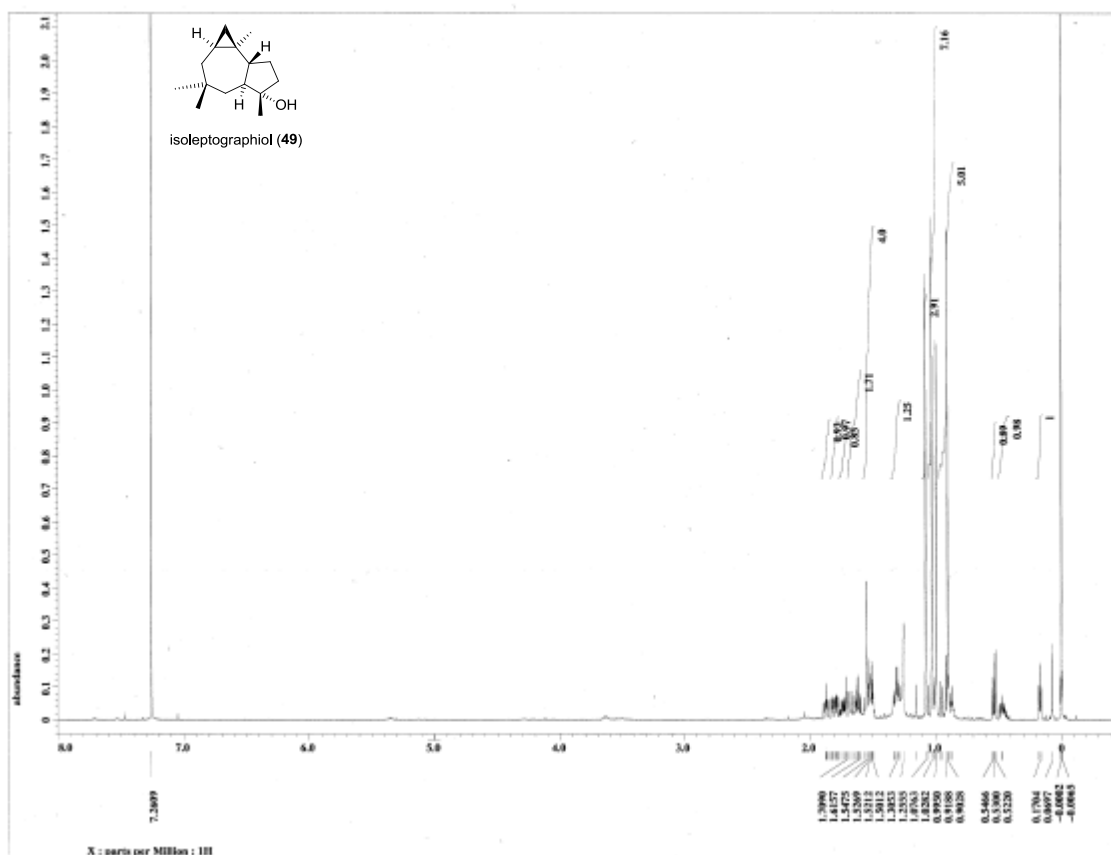
¹³C NMR Spectrum of 2' (125 MHz, CDCl₃)



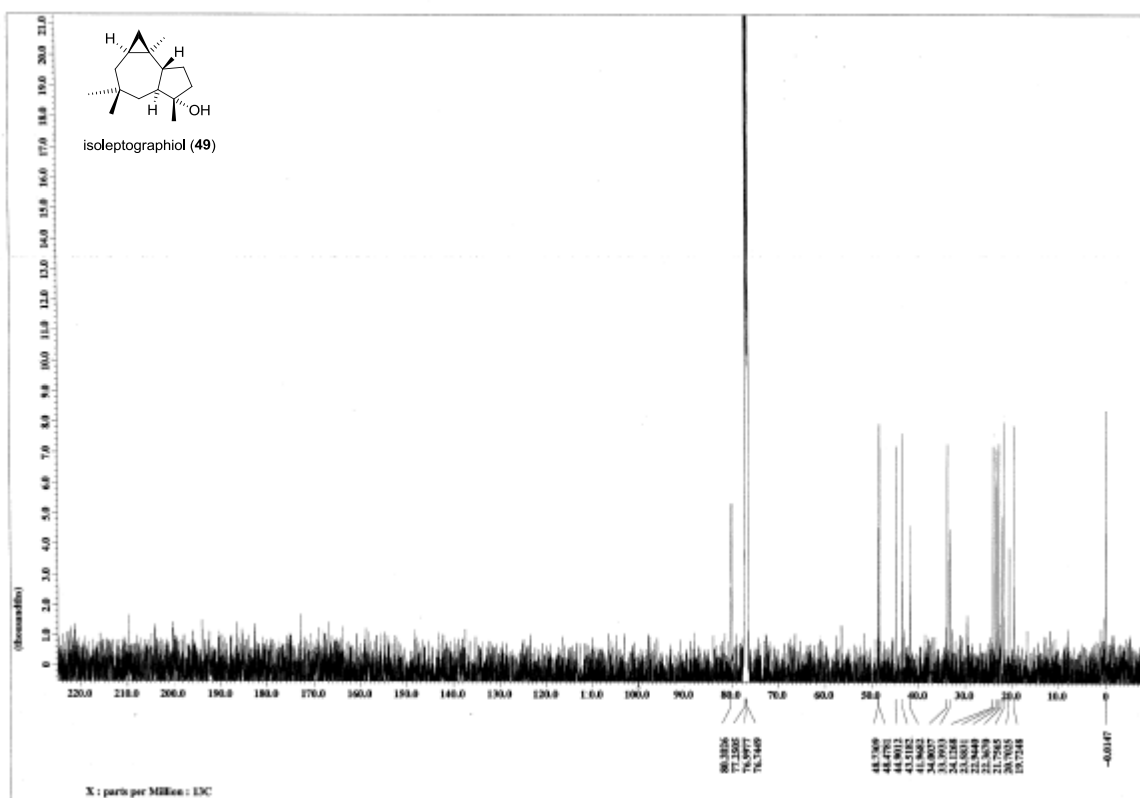
¹H NMR Spectrum of 47 (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR Spectrum of 47 (125 MHz, CDCl₃)



^1H NMR Spectrum of 49 (500 MHz, CDCl_3)



^{13}C NMR Spectrum of 49 (125 MHz, CDCl_3)

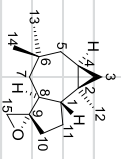
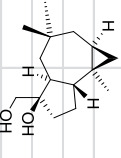
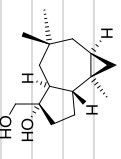
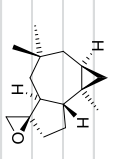
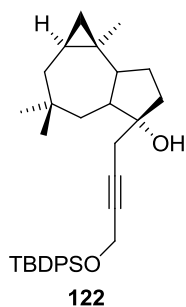
							
¹ H, 500 MHz, CDCl ₃	¹ H, 400 MHz, CDCl ₃	¹ H, 300 MHz, CDCl ₃	¹ H, 500 MHz, CDCl ₃	¹ H, 400 MHz, CDCl ₃	¹ H, 90 MHz, CDCl ₃	¹ H, 500 MHz, CDCl ₃	¹ H, 500 MHz, CDCl ₃
0.20, 1H, dd, 4.3, 4.0, 3a-H	0.21, 1H, m, 3b-H	0.22, t, 1H, 3.6, 3b-H	0.22, dd, 4.3, 4.3, 1H	0.21, 1H, m	0.2, m, 1H, 3b-H	0.18, dd, 4.3, 4.0, 1H	0.23, dd, 4.3, 3.7, 1H
0.50, 1H, m, 4b-H	0.55, 2H, m, 3a-H, 4a-H	0.49, m, 1H, 4b-H	0.48, m, 1H	0.55, 2H, m	0.55, m, 2H, 3a-H	0.47, m, 1H	0.51, m, 1H
0.56, 1H, dd, 8.3, 4.0, 3b-H		0.54, dd, 1H, 3.6, 6.5, 3a-H	0.54, dd, 8.3, 4.0			0.55, dd, 8.3, 4.0, 1H	0.56, dd, 8.3, 3.7, 1H
0.86, 3H, s, 14-Me		0.88, m, 1a-H		0.91, 3H, s	0.90, s, 3H, 13-Me	0.89, s, 3H	0.87, s, 3H
0.95, 3H, s, 13-Me	0.92, 3H, s, 13-Me	0.91, s, 3H	0.91, s, 3H	0.96, 3H, s	0.95, s, 3H, 12-Me	0.90, m, 1H	0.89, m, 1H
0.99, 1H, m, 7a-H	0.95, 3H, s, 12-Me	0.95, s, 3H, 12-Me	0.95, s, 3H	0.99, 3H, s	0.95, s, 3H, 12-Me	0.99, s, 3H	0.95, s, 3H
1.01, 3H, s, 12-Me	1.00, 3H, s, 14-Me	0.99, s, 3H, 14-Me	0.99, s, 3H			1.03, m, 1H	0.97, s, 3H
1.09, 1H, dd, 14.6, 10.3, 5a-H	1.02-1.21, 2H, m, 7a-H, 5b-H	1.1, m, 1H, 10a-H	1.1, m, 1H, 10a-H	1.05, 3H, s	1.0, s, 3H, 14-Me	1.03, s, 3H	1.00, m, 1H
1.33, 1H, ddd, 12.9, 3.3, 3.3, 7b-H		1.12, m, 5a-H	1.09, dd, 1H	1.22-1.38, 2H, m		1.32, m, 1H	1.09, dd, 14.6, 10.6, 1H
1.36, 1H, ddd, 10.6, 10.6, 6.6, 1a-H	1.25, 1H, m, 11a-H	1.15, m, 7a-H	1.17, dd, 1H	1.54-1.64, 2H, m	1.5-1.8, m, 4H	1.52-1.61, 2H, 10a-H	1.52, ddd, 10.6, 10.6, 6.9
1.62, 1H, ddd, 13.2, 7.4, 2.3, 10a-H	1.38-1.44, 1H, m, 7b-H	1.39, dt, 1H, 3, 12, 7b-H	1.42, ddd, 12.9, 2.3, 2.3			1.61, ddd, 12.8, 2.8, 2.6, 1H	1.64, m, 1H
1.68, 1H, m, 11a-H	1.58-1.66, 2H, m, 8a-H, 11b-H	1.4, m, 10b-H	1.4, m, 10b-H	1.76-1.86, 4H, m	1.81, m, 1H, 1b-H	1.76-1.82, m, 3H	1.74-1.84, m, 3H
1.76-1.85, 2H, m, 5b-H, 11b-H	1.66-1.76, 2H, m, 10b-H, 1b-H	1.77, m, 1H, 11b-H	1.59-1.75, m, 6H		1.82, m, 1H, 8a-H	1.85, br s, 1H	1.92, m, 1H
1.92, 1H, ddd, 13.2, 11.5, 6.9, 10b-H	1.76-1.86, 2H, m, 10a-H, 5a-H	1.79, m, 1H, 5b-H		2.00, 2H, m		2.01, ddd, 12.8, 9.9, 2.8, 1H	2.12, ddd, 1H, 11.3, 10.6, 3.4
2.07, 1H, ddd, 10.6, 10.3, 3.3, 8a-H		1.80, m, 1H, 1a-H	1.81, ddd, 14.6, 6.3, 2.3			2.08, br s, 1H	2.62, 1H, d, 5.1
2.61, 1H, d, 4.6, 15-H	3.46, 1H, d, 13.5, 15-H	1.82, m, 1H, 8b-H	3.46, br d, 10.9	3.43, 1H, d, 13.0, H-15	3.55, m, 2H, 2aH-15	3.43, d, 10.8, 1H	2.80, 1H, d, 5.1
2.86, 1H, d, 4.6, 15-H	3.57, 1H, d, 13.5, 15-H	3.58, d, 1H, 10.8, 15-H	3.57, br d, 10.9	3.56, 1H, d, 13.0, H-15		3.58, d, 10.8, 1H	
¹³ C, 125 MHz, CDCl ₃	¹³ C, 50 MHz, CDCl ₃	¹³ C, 22.5 MHz, CDCl ₃	¹³ C, 125 MHz, CDCl ₃	¹³ C, 50 MHz, CDCl ₃	¹³ C, 22.5 MHz, CDCl ₃	¹³ C, 125 MHz, CDCl ₃	¹³ C, 125 MHz, CDCl ₃
19.2 (C2)	19.7	19.7	19.7	19.7	19.7	19.7	19.2
20.2 (C12)	19.7	20.1	2.0	21.7	20.4	20.4	20.4
21.9 (C4)	21.8	21.8	21.8	23.3	21.7	21.7	22.1
23.3 (C3)	23.6	23.6	23.6	23.6	23.5	23.5	23.3
23.9 (C9)	24.2	23.9	23.9	23.8	23.8	23.6	23.9
26.0 (C11)	29.6	24.2	24.3	29.6	24.3	23.9	25.3
33.4 (C6)	33.3	33.3	33.4	33.5	33.5	33.5	32.9
33.90 (C13)	33.9	33.9	34.0	34.0	34.0	34.0	33.0
33.92 (C10)	37.3	37.3	37.4	36.8	36.7	36.7	33.9
41.0 (C8)	43.2	43.3	43.3	43.5	43.3	43.5	38.9
43.1 (C5)	44.4	44.1	44.1	44.4	44.5	44.3	43.2
47.5 (C7)	44.4	44.4	44.4	48.2	48.3	48.0	44.2
50.3 (C15)	49.8	49.8	49.8	50.1	50.1	50.0	51.5
52.4 (C1)	68.9	68.7	68.8	65.3	65.3	65.3	51.5
68.5 (C9)	82.9	82.9	82.9	82.6	82.6	82.5	66.1
	mp 125 °C	mp 122-125 °C	mp 123-124 °C	mp 113 °C	mp 112-114 °C	mp 112-114 °C	
	[α] _D ²⁵ +16.2° (c 1.1, CHCl ₃)	[α] _D ²⁵ +15.3° (c 1.2, CHCl ₃)		[α] _D ²⁵ +13.8° (c 1.25, CHCl ₃)	[α] _D ²⁵ +53.4° (c 0.05, CHCl ₃)		
synthetic	ref. 22	ref. 55	synthetic	ref. 22	ref. 55	synthetic	synthetic

Table 11 アフリセンオキシド (2) と他のアフリカン類との比較

第三章 ポリマキセノライドのセスキテルペノイドユニットの合成と上部セグメントへの誘導

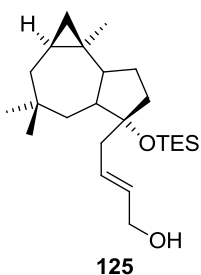
第三節 アフリセンオキシドから上部セグメントへの誘導

(±)-(1a*S*,5*R*,7*bR*)-5-(4-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)but-2-yn-1-yl)-3,3,7*b*-trimethyldecahydro-1*H*-cyclopropa[e]azulen-5-ol (**122**)



To a stirred solution of **22** (109 mg, 0.372 mmol) in THF (0.620 mL) was added 1.6 M hexane solution of *n*-BuLi (0.232 mL, 0.372 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 1 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0.0116 mL, 0.123 mmol), and **2** (27.3 mg, 0.124 mmol) in dry THF (0.248 mL) were sequentially added with stirring and the mixture was warmed to rt. After 20 min at rt, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (10.0 g, hexane/EtOAc = 15:1) to afford **122** (55.5 mg, 87 %) as a colorless syrup: $R_f = 0.68$ (hexane/EtOAc = 1:2); IR (neat, cm^{-1}) 3563, 3071, 2954, 2897, 2860, 1472, 1428, 1375, 1364, 1262, 1217, 1139, 1112, 1072, 998, 910, 824, 759, 737, 703; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.16 (dd, $J = 4.6, 3.7$ Hz, 1H), 0.46 (m, 1H), 0.54 (dd, $J = 8.1, 3.7$ Hz, 1H), 0.84 (dd, $J = 12.6, 12.6$ Hz, 1H), 0.88 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.99 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.27 (ddd, $J = 10.0, 9.8, 6.3$ Hz, 1H), 1.45–1.63 (m, 2H), 1.54 (ddd, $J = 12.6, 2.6, 2.6$ Hz, 1H), 1.70–1.84 (m, 3H), 1.97 (br s, 1H), 2.01 (ddd, $J = 12.6, 10.0, 2.6$ Hz, 1H), 2.16 (dt, $J = 16.3, 2.0$ Hz, 1H), 2.32 (br d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 2.0, 2.0$ Hz, 2H), 7.37–7.45 (m, 6H), 7.70–7.72 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 19.15, 19.68, 20.60, 21.70, 23.15, 23.55, 24.03, 26.26, 26.69, 33.47, 34.98, 39.02, 43.51, 44.65, 47.45, 49.06, 52.90, 80.91, 81.47, 82.05, 127.69, 129.77, 133.23, 135.57; LRMS (EI) m/z ($\text{M}-t\text{Bu}$) $^+$ 457.3; HRMS (EI) m/z ($\text{M}-t\text{Bu}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{Si}$ 457.2563, found 457.2539.

(±)-(E)-4-((1a*S*,5*R*,7*bR*)-3,3,7*b*-Trimethyl-5-(triethylsilyloxy)decahydro-1*H*-cyclopropa[e]azulen-5-yl)but-2-en-1-ol (**125**)



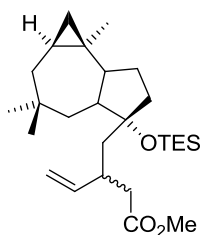
To a stirred solution of **122** (55.0 mg, 0.107 mmol) in toluene (0.535 mL) were added 2,6-lutidine (0.0753 mL, 0.749 mmol) and TESOTf (0.0848 mL, 0.321 mmol) at rt. After 30 min, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added at rt and the mixture was extracted with CHCl_3 . The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure to give a crude silyl ether as a colorless syrup, which was used to the next reaction without purification.

To a stirred solution of this crude ether in dry THF (0.535 mL) were added AcOH (0.0131 mL, 0.214 mmol) and 1.0 M TBAF in THF (0.214 mL, 0.214 mmol) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the reaction mixture was warmed to rt. After 12 h at rt, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure to give a crude alcohol as a colorless syrup, which was used to the next reaction without purification.

To a stirred solution of this crude alcohol in THF (0.523 mL) was added LiAlH_4 (10.1 mg, 0.267 mmol) at rt and

warmed to 60 °C. After 1.5 h at 60 °C, potassium sodium-(+)-tartrate tetrahydrate, and water were slowly added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.50 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **125** (8.7 mg, 3 steps 31%) as a colorless syrup: *R*_f = 0.48 (hexane/EtOAc = 2:1); IR (neat, cm⁻¹) 3357, 2953, 2876, 1461, 1416, 1238, 1121, 1087, 1016, 974, 742, 725; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.17 (dd, *J* = 4.4, 4.3 Hz, 1H), 0.44 (m, 1H), 0.53 (dd, *J* = 4.3, 4.0 Hz, 1H), 0.58 (q, *J* = 7.7 Hz, 6H), 0.89 (s, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.7 Hz, 9H), 0.91 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 1.01 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 1.27 (ddd, *J* = 14.4, 10.3, 4.1 Hz, 1H), 1.27 (br s, 1H), 1.38–1.52 (m, 2H), 1.57 (ddd, *J* = 12.9, 2.5, 2.5 Hz, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.72–1.81 (m, 2H), 1.85 (br dd, *J* = 13.7, 8.6 Hz, 1H), 1.94 (ddd, *J* = 12.9, 10.3, 2.6 Hz, 1H), 2.15 (br dd, *J* = 13.7, 5.4 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 5.61 (br dd, *J* = 15.4, 5.7 Hz, 1H), 5.78 (br ddd, *J* = 15.4, 8.6, 5.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 6.76, 7.20, 19.76, 21.10, 21.71, 22.34, 23.65, 24.17, 33.47, 34.04, 36.81, 37.49, 43.61, 43.67, 46.36, 49.34, 64.04, 83.71, 130.44, 130.92; LRMS (EI) *m/z* (M)⁺ 392.4; HRMS (EI) *m/z* (M)⁺ calcd for C₂₄H₄₄O₂Si 392.3111, found 392.3097.

(±)-Methyl (((1*aS*,5*R*,7*bR*)-3,3,7*b*-trimethyl-5-(triethylsilyloxy)decahydro-1*H*-cyclopropa[*e*]azulen-5-yl)-methyl)pent-4-enoate (126**)**



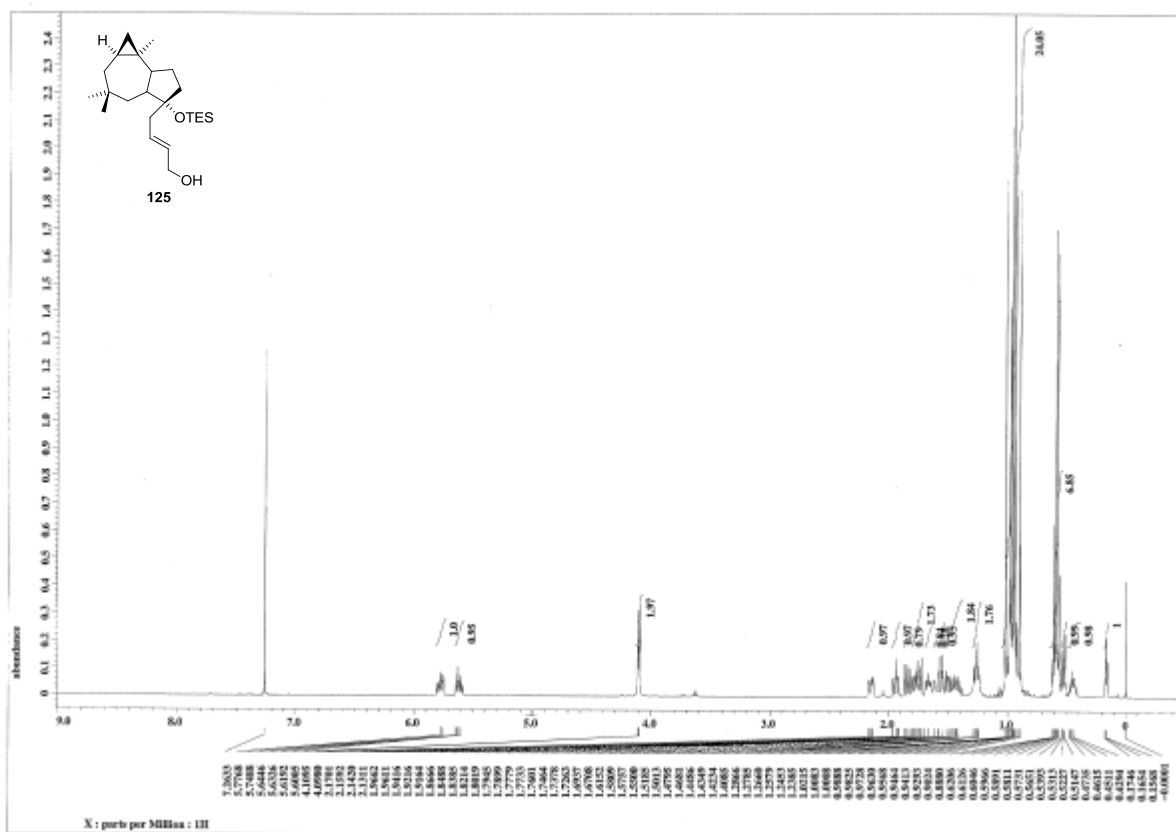
To a stirred solution of **125** (7.5 mg, 0.0285 mmol) in *t*-butylbenzene (0.0820 mL) were added trimethyl orthoacetate (0.0360 mL, 0.0285 mmol) and phenol (2.7 mg, 0.0285 mmol) at rt. The resulting solution was degassed with argon and warmed to 140 °C. After 8 h at 140 °C, the resulting mixture was directly purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, hexane/toluene = 2:1) to afford a 1.8:1 inseparable mixture (judged by ¹H

upper half segment **126** NMR spectrum) of **126** (6.5 mg, 72%) as a colorless syrup.

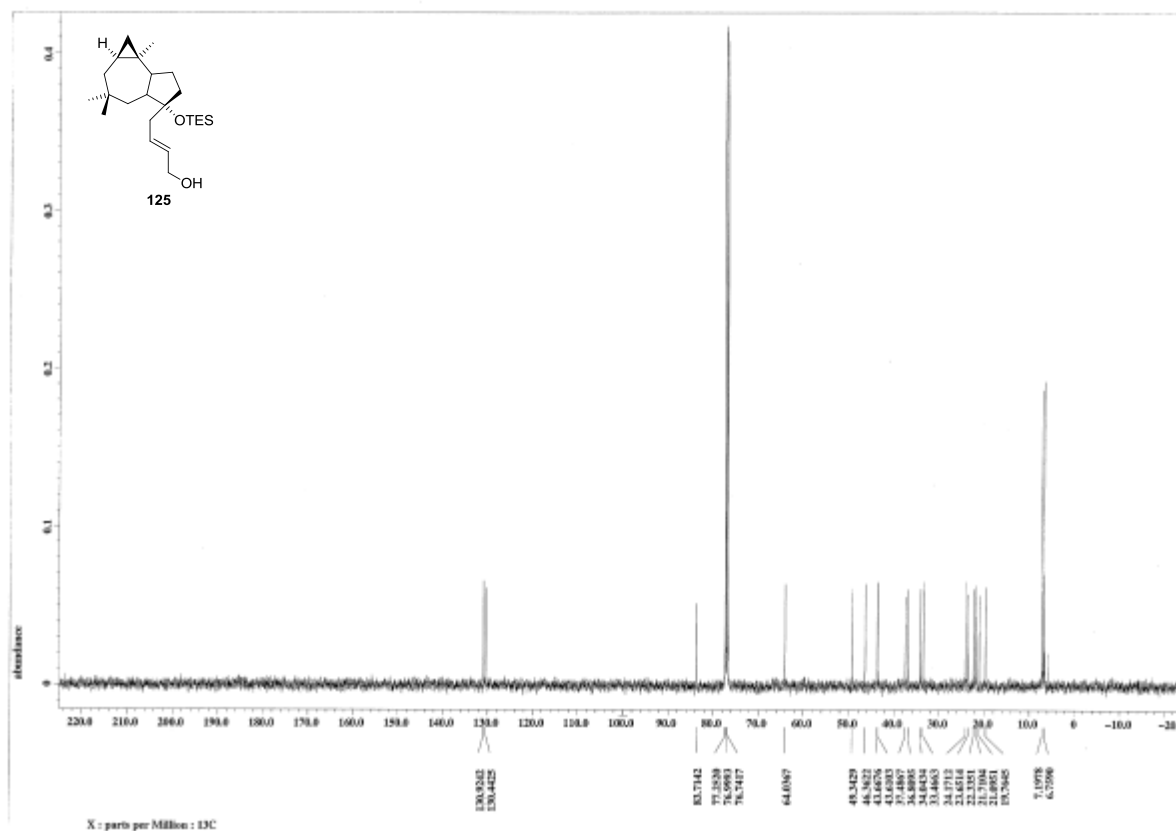
Major isomer of 126: *R*_f = 0.28 (hexane/toluene = 2:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.15 (dd, *J* = 4.6, 4.0 Hz, 1H), 0.43 (m, 1H), 0.51 (dd, *J* = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 0.53–0.65 (m, 6H), 0.90 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 1.02 (s, 3H), 1.18–1.29 (m, 3H), 1.35–1.45 (m, 2H), 1.47–1.53 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.76 (br dd, *J* = 14.4, 6.3 Hz, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.24 (dd, *J* = 14.9, 10.0 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 14.9, 2.5 Hz, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.92 (dd, *J* = 10.3, 1.4 Hz, 1H), 5.01 (ddd, *J* = 17.2, 1.4, 1.1 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 17.2, 10.3, 8.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 6.77, 7.24, 19.81, 21.15, 21.74, 22.25, 23.67, 24.28, 33.56, 34.10, 36.32, 36.48, 38.11, 41.46, 43.30, 46.06, 49.73, 51.21, 84.73, 113.87, 143.20, 173.06.

Minor isomer of 126: *R*_f = 0.28 (hexane/toluene = 2:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.15 (dd, *J* = 4.0, 2.9 Hz, 1H), 0.43 (m, 1H), 0.51 (dd, *J* = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 0.53–0.65 (m, 6H), 0.90 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 1.02 (s, 3H), 1.18–1.29 (m, 3H), 1.35–1.45 (m, 2H), 1.47–1.53 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.76 (br dd, *J* = 14.4, 6.3 Hz, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.88 (br d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.97 (ddd, *J* = 17.4, 1.7, 1.4 Hz, 1H), 5.82 (ddd, *J* = 17.4, 10.4, 7.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 6.77, 7.28, 19.81, 21.14, 21.74, 22.31, 23.67, 24.34, 33.56, 34.10, 36.08, 37.07, 38.60, 1.50, 43.37, 46.05, 49.57, 51.37, 84.21, 112.60, 143.28, 173.05;

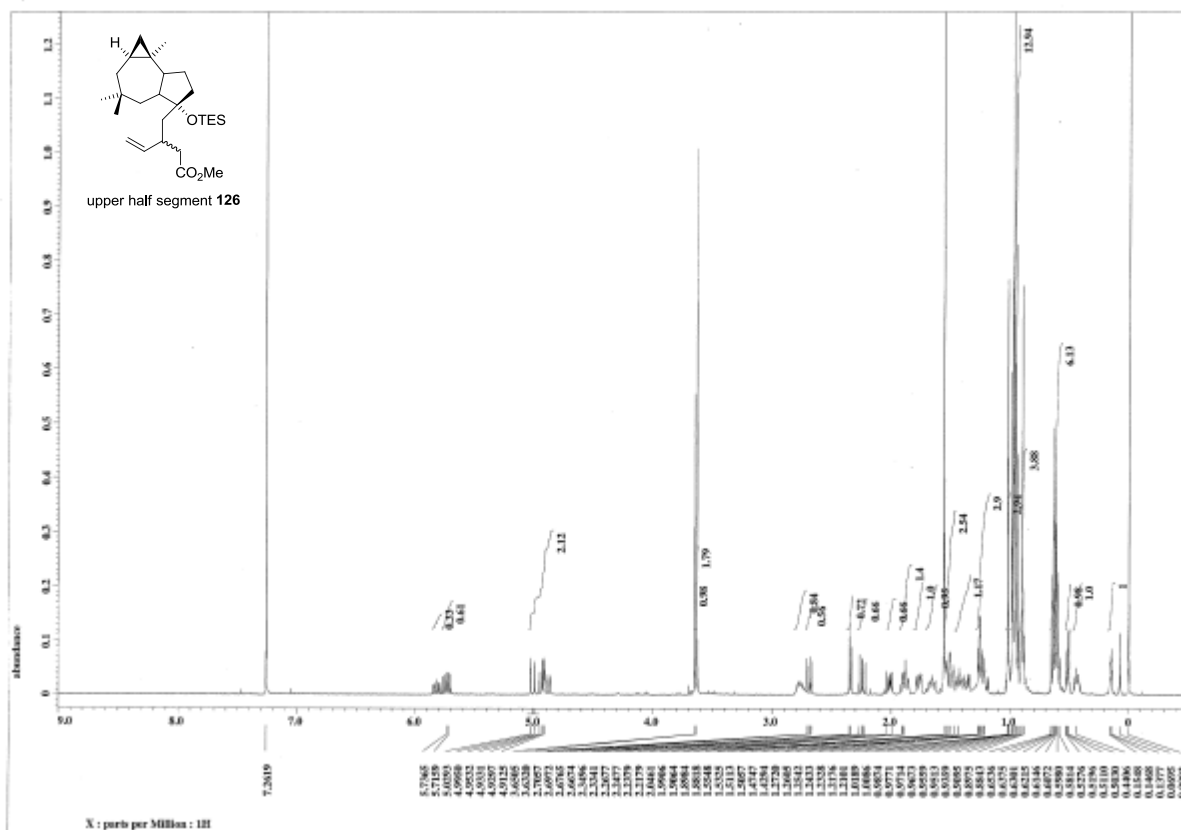
Mixture of two isomers of 126: IR (neat, cm⁻¹) 2955, 2926, 2876, 1741, 1461, 1382, 1365, 1261, 1241, 1108, 1017, 804, 743, 724; LRMS (EI) *m/z* (M)⁺ 448.3; HRMS (EI) *m/z* (M)⁺ calcd for C₂₇H₄₈O₃Si 448.3373, found 448.3345.



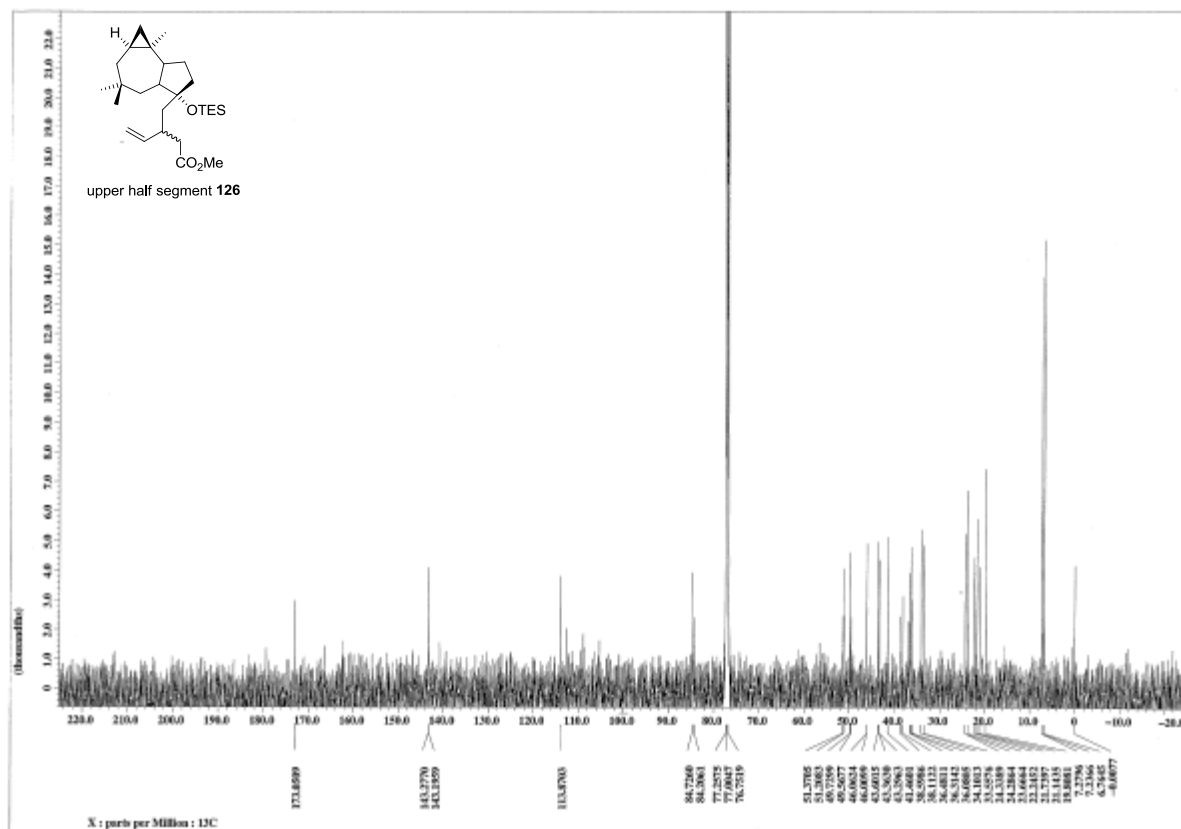
¹H NMR Spectrum of 125 (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR Spectrum of 125 (125 MHz, CDCl₃)



¹H NMR Spectrum of 126 (500 MHz, CDCl₃)

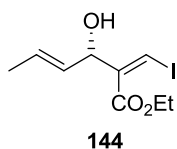


¹³C NMR Spectrum of 126 (125 MHz, CDCl₃)

第四章 ポリマキセノライドの下部セグメントの合成

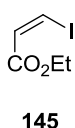
第二節 不斉ヨードアレノレート付加反応を用いた β ヨードラク톤の合成

Ethyl (3*S*,2*Z*,4*E*)-3-hydroxy-2-(iodomethylene)hex-4-enoate (**144**)



To a stirred solution of oxazaborolidinium catalyst **131a** (120 mg, 0.339 mmol) in CH_2Cl_2 (1.41 mL) was added at -40°C AlBr_3 (58.5 mg, 0.282 mmol). After 20 min at -40°C , a pale yellow homogeneous catalyst solution was obtained. The catalyst solution was cooled to -78°C and crotonaldehyde (0.120 mL, 1.41 mmol) was then added dropwise to the mixture. After 20 min stirring at -78°C , ethyl propiolate (0.358 mL, 3.53 mmol) and TMSI (0.442 mL, 2.82 mmol) were added sequentially and quickly to the mixture. After 24 h at -78°C , water was added and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (20.0 g, hexane/EtOAc = 4:1) to afford **144** (334 mg, 80%) as a yellow syrup: $R_f = 0.51$ (hexane/EtOAc = 3:1); $[\alpha]_D^{20.1} +2.35$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.70 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.77 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.88 (m, 1 H), 5.50 (ddq, $J = 15.4, 6.6, 1.2$ Hz, 1H), 5.78 (ddq, $J = 15.4, 6.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 14.11, 17.72, 61.43, 75.00, 85.26, 129.52, 129.86, 145.34, 166.14.

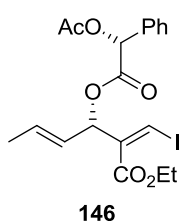
(*S*,2*Z*,4*E*)-Ethyl 3-hydroxy-2-(iodomethylene)hex-4-enoate (**145**)



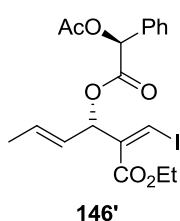
To a stirred solution of oxazaborolidinium catalyst (24.0 mg, 0.0678 mmol) in CH_2Cl_2 (0.141 mL) was at -40°C added TfOH (0.005 mL, 0.0564 mmol). After 20 min at -40°C , the reaction mixture was cooled to -78°C and crotonaldehyde (0.0240 mL, 0.282 mmol) was added dropwise. After 20 min at -78°C , ethyl propiolate (0.0716 mL, 0.716 mmol) and TMSI (0.0884 mL, 0.564 mmol) were added to the reaction mixture. After 24 h at -78°C , water was added and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, hexane/EtOAc = 5:1) to afford **83** (3.1 mg, 24%) as a colourless syrup: $R_f = 0.78$ (hexane/EtOAc = 5:1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz,) δ , 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.25 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 14.16, 60.77, 94.59, 129.90, 164.57.

(S,2Z,4E)-Ethyl 3-((R)-2-acetoxy-2-phenylacetoxy)-2-(iodomethylene)hex-4-enoate (146)

(S,2Z,4E)-Ethyl 3-((S)-2-acetoxy-2-phenylacetoxy)-2-(iodomethylene)hex-4-enoate (146')



To a stirred solution of **144** (9.80 mg, 0.0331 mmol) in CH₂Cl₂ (0.662 mL) were added DMAP (0.4 mg, 0.003 mmol), EDCI (12.7 mg, 0.0662 mmol), and (*R*)-*O*-acetyl mandelic acid (12.9 mg, 0.0662 mmol) at rt. After 3 h at rt, water was added at rt and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (0.782 mg, hexane/EtOAc = 4:1) to afford a 3.5:1 inseparable mixture (judged by ¹H NMR spectrum) of **146** and its **diastereomer** (15.6 mg, 100% combined yield) as a yellow syrup.



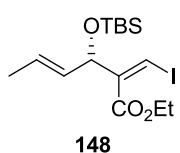
146: *R*_f = 0.50 (hexane/EtOAc = 3:1); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.60 (dd, *J* = 6.4, 1.4 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.06–4.32 (m, 2H), 5.28 (ddq, *J* = 15.0, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 5.59 (ddq, *J* = 15.0, 6.4, 1.0 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.13 (br d, *J* = 7.0, 1H), 7.22 (d, *J* = 1.0

Hz, 1H), 7.36–7.45 (m, 5H).

Using (*S*)-*O*-acetyl mandelic acid, a 3.5:1 inseparable mixture (judged by ¹H NMR spectrum) of **146'** and its **diastereomer** was obtained.

146': *R*_f = 0.50 (hexane/EtOAc = 3:1); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, solvent residual peak = 7.26) δ 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.71 (dd, *J* = 6.4, 1.4 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.90–4.16 (m, 2H), 5.44 (ddq, *J* = 15.0, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 5.84 (ddq, *J* = 15.0, 6.4, 1.0 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 6.13 (br d, *J* = 7.0, 1H), 6.74 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.36–7.45 (m, 5H).

Ethyl (S,2Z,4E)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(iodomethylene)hex-4-enoate (148)

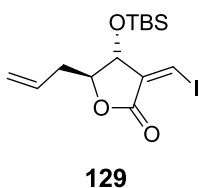


To a stirred solution of **144** (70.0 mg, 0.236 mmol) in DMF (0.788 mL) were added imidazole (32.2 mg, 0.473 mmol) and TBSCl (53.4 mg, 0.355 mmol) at rt. After 1 h at rt, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added and the mixture was extracted with hexane. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under

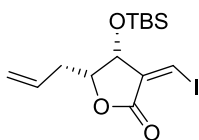
reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2.9 g, hexane/EtOAc = 5:1) to afford **148** (92.2 mg, 95%) as a yellow syrup: *R*_f = 0.75 (hexane/EtOAc = 3:1); [α]_D^{24.2} +2.3 (*c* 0.50, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 2957, 2931, 2887, 2858, 1728, 1472, 1464, 1367, 1304, 1275, 1257, 1183, 1097, 1039, 965, 871, 837, 778; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, CDCl₃, solvent residual peak = 7.26) δ 0.047 (s, 3H), 0.053 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.67 (dd, *J* = 6.6, 0.7 Hz, 3H), 4.21–4.32 (m, 2H), 4.91 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.36 (ddq, *J* = 15.5, 7.2, 0.7 Hz, 1H), 5.65 (ddq, *J* = 15.5, 6.6, 1.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ -5.05, -4.51, 14.13, 17.56, 18.18, 25.75, 61.10, 75.23, 81.87, 127.88, 131.00, 147.15, 166.24; LRMS (EI) *m/z* (M-*t*Bu)⁺ 353.0; HRMS (EI) *m/z* (M-*t*Bu)⁺ calcd for C₁₁H₁₈O₃Si 353.0070, found 353.0068.

(4*R*,5*S*,3*Z*)-5-(Prop-2-enyl)-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-(iodomethylene)dihydrofuran-2(3*H*)-one (129)

(4*R*,5*R*,3*Z*)-5-(Prop-2-enyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-(iodomethylene)dihydrofuran-2(3*H*)-one (129')



129



129'

A stirred solution of **148** (60.0 mg, 0.146 mmol) in CH₂Cl₂ (1.33 mL) and MeOH (0.132 mL) was cooled to -78 °C and O₃/O₂ was bubbled through the solution. After 5 min at -78 °C, oxygen was bubbled through the solution. After 5 min at -78 °C, dimethyl sulfide (0.0763 mL, 1.46 mmol) was added and the mixture was warmed to rt. Saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a crude aldehyde as a yellow oil, which was used to the next reaction without purification.

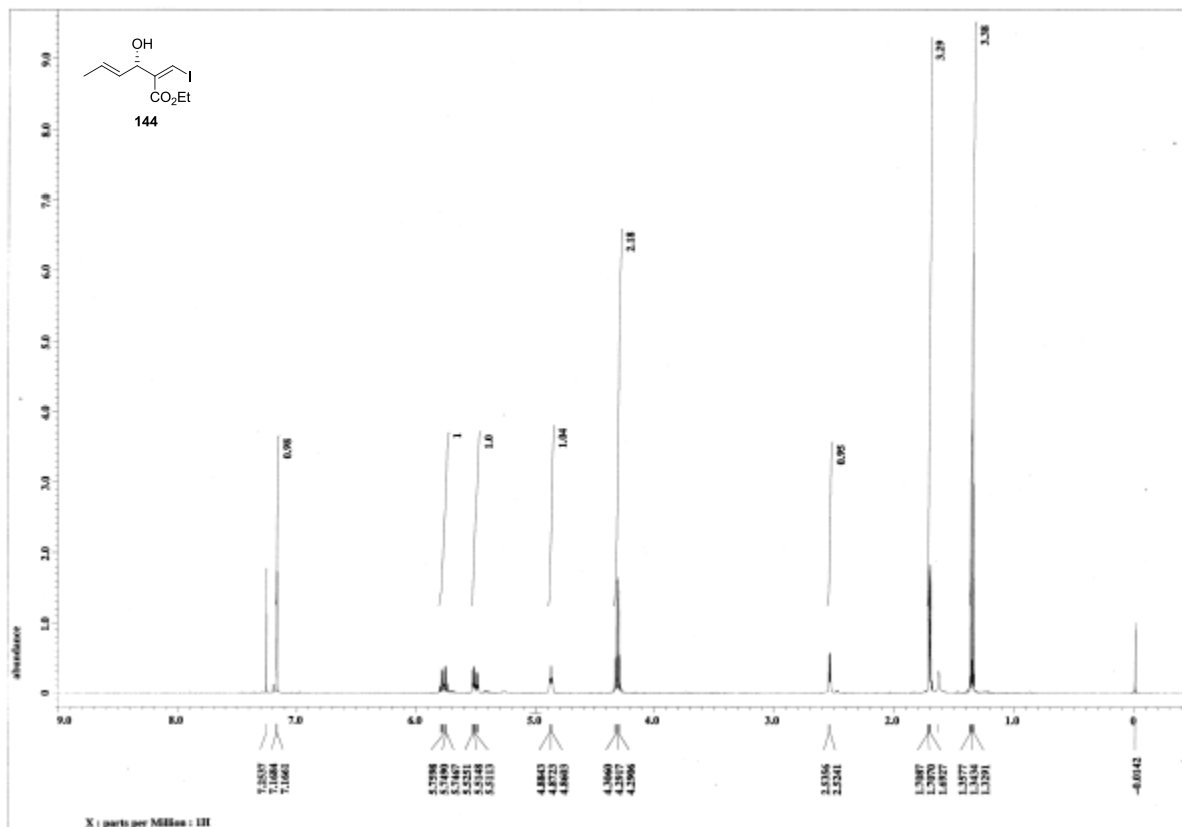
To a stirred solution of this crude aldehyde and allyldioxaborolidine **150** (27.2 mg, 0.175 mmol) in CH₂Cl₂ (0.243 mL) was added trifluoroacetic acid (0.0130 mL, 0.175 mmol) at -

50 °C. After 15 h at -50 °C, water was added at rt and the reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to give a crude alcohol as a yellow oil, which was used to the next reaction without purification.

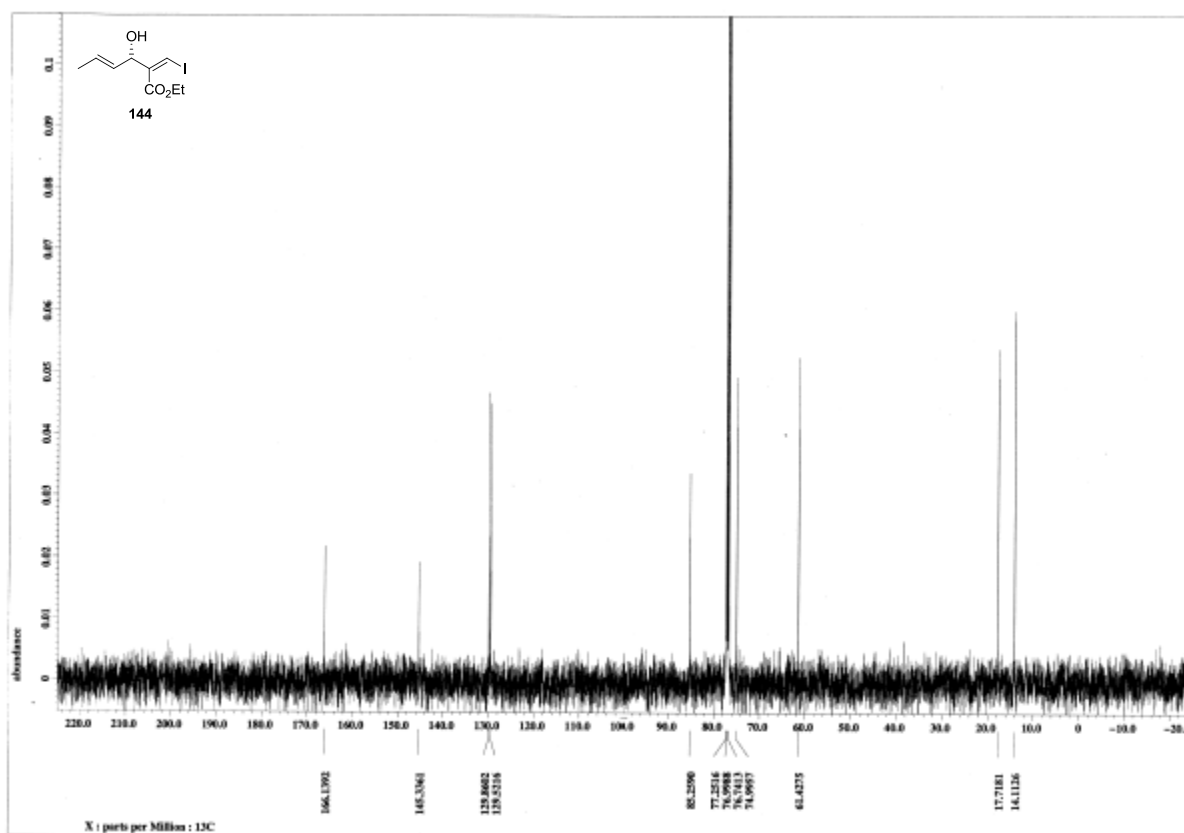
To a stirred solution of this crude alcohol in CH₂Cl₂ (1.46 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid (2.8 mg, 0.0146 mmol) at rt. After 2 h at rt, saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added and the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (24.0 g, hexane/EtOAc = 5:1) to afford **129** (27.1 mg, 3 steps 47%) as a colorless syrup and **129'** (6.9 mg, 3 steps 12%) as a colorless syrup.

129: $R_f = 0.71$ (hexane/EtOAc = 3:1); $[\alpha]_D^{22.5} +27.7$ (c 0.50, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 2955, 2930, 2897, 2858, 1767, 1626, 1471, 1385, 1353, 1259, 1152, 1118, 1090, 839, 778; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, solvent residual peak = 7.26) δ 0.12 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 2.39 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.52 (dd, $J = 4.3, 2.1$ Hz, 1H), 5.19 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ -4.27, -4.21, 17.88, 25.59, 36.50, 75.61, 82.64, 91.31, 119.61, 131.36, 139.22, 166.51; LRMS (EI) m/z (M-*t*Bu)⁺ 337.0; HRMS (EI) m/z (M-*t*Bu)⁺ calcd for C₁₀H₁₄O₃Si 336.9757, found 336.9754.

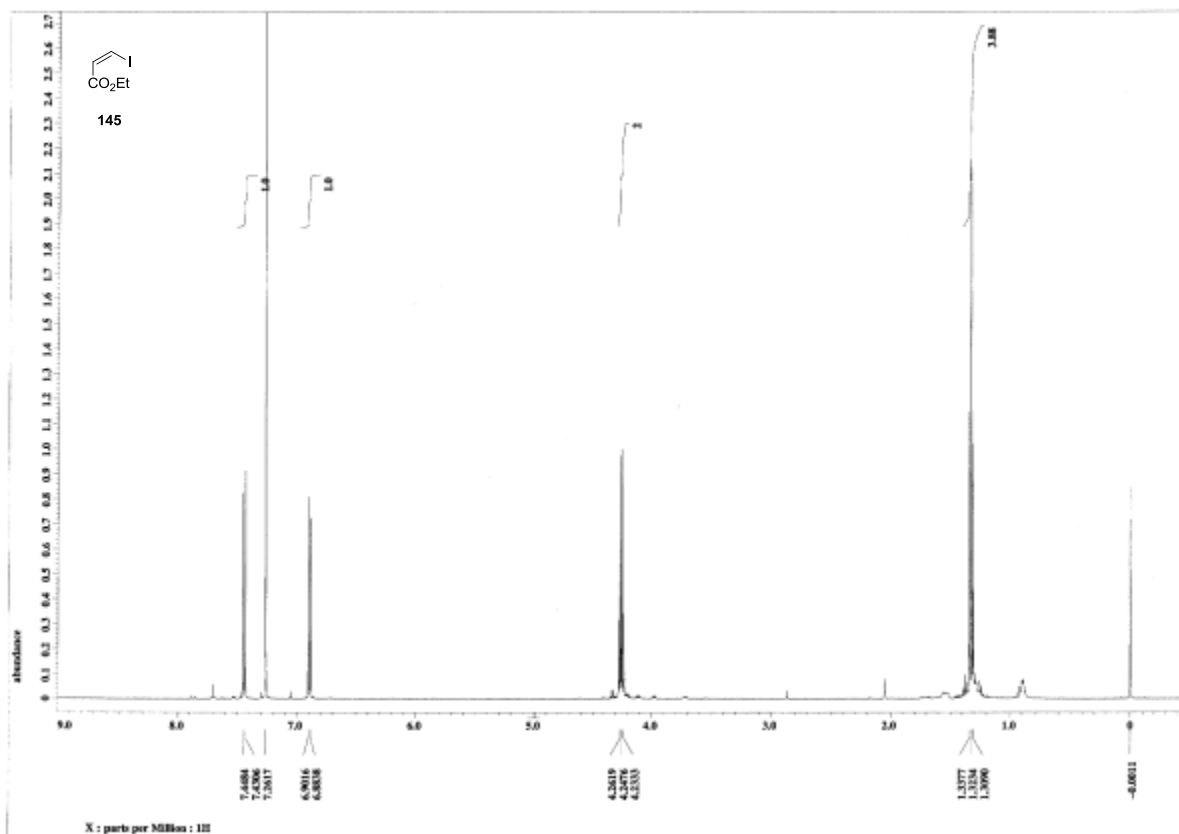
129': $R_f = 0.64$ (hexane/EtOAc = 3:1); $[\alpha]_D^{22.6} +5.9$ (c 0.50, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 2956, 2859, 1763, 1630, 1471, 1363, 1340, 1259, 1165, 1124, 1079, 1004, 919, 839, 779; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, solvent residual peak = 7.26) δ 0.11 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.92 (s, 9H) 2.38–2.50 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.83 (dd, $J = 5.7, 1.7$ Hz, 1H), 5.14 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ -4.65, -4.48, 18.11, 25.64, 33.63, 73.90, 79.87, 89.68, 118.84, 132.34, 139.12, 166.60; LRMS (EI) m/z (M-*t*Bu)⁺ 337.0; HRMS (EI) m/z (M-*t*Bu)⁺ calcd for C₁₀H₁₄O₃Si 336.9757, found 336.9763.



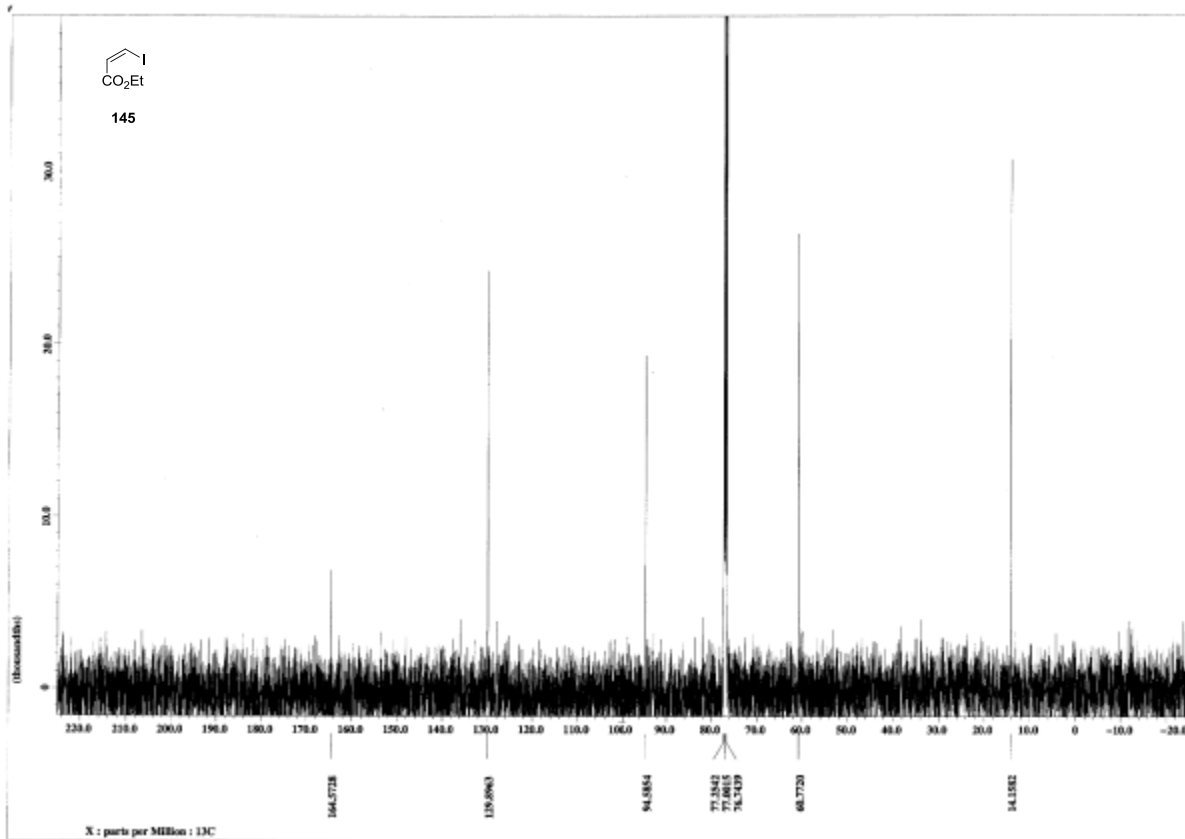
¹H NMR Spectrum of 144 (500 MHz, CDCl₃)



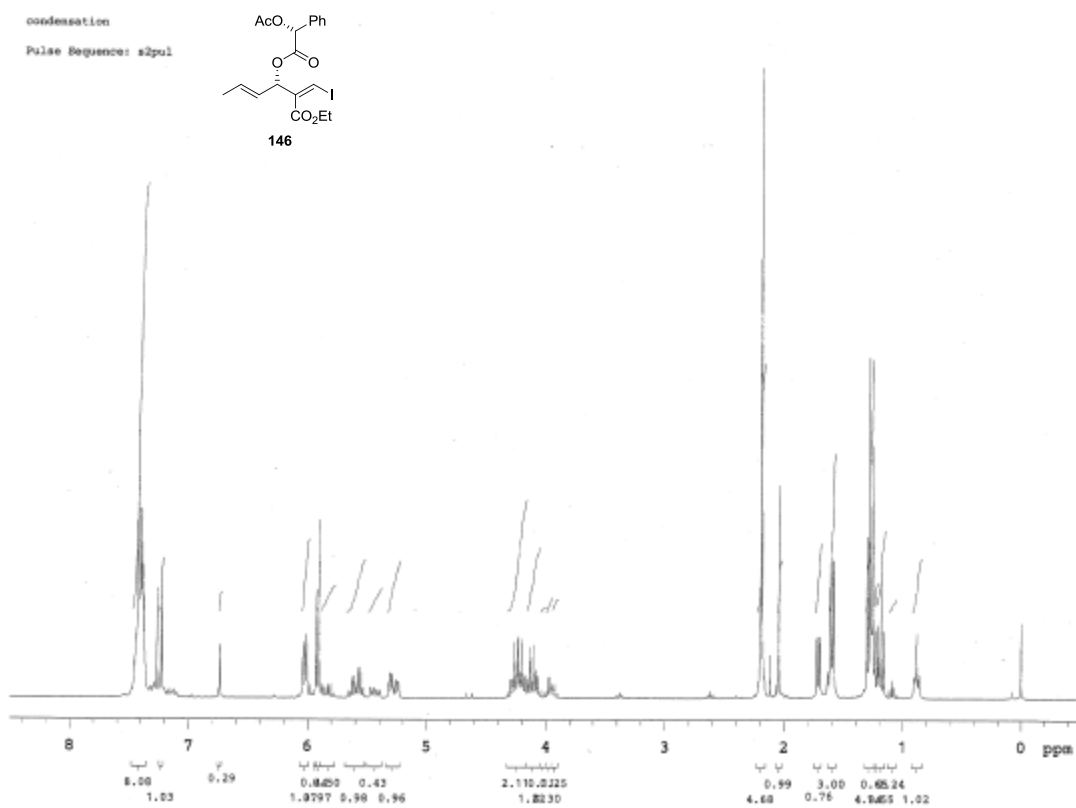
¹³C NMR Spectrum of 144 (125 MHz, CDCl₃)



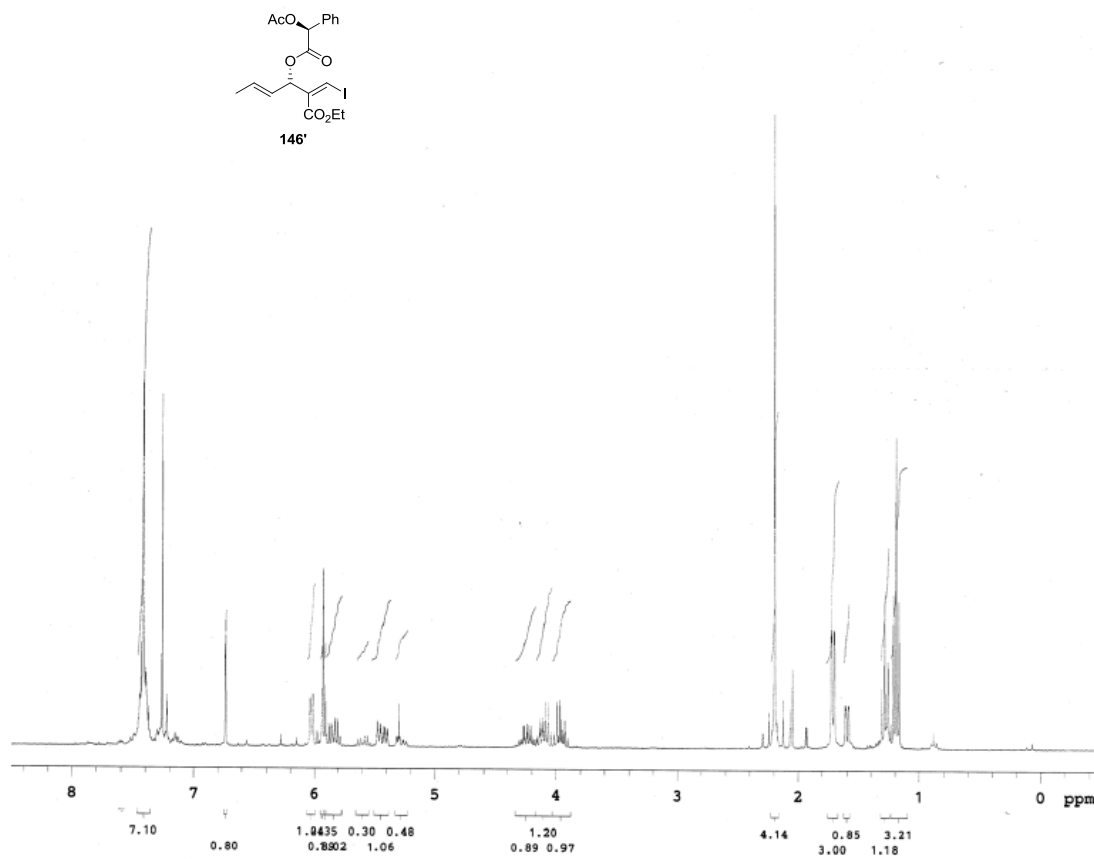
¹H NMR Spectrum of 145 (500 MHz, CDCl₃)



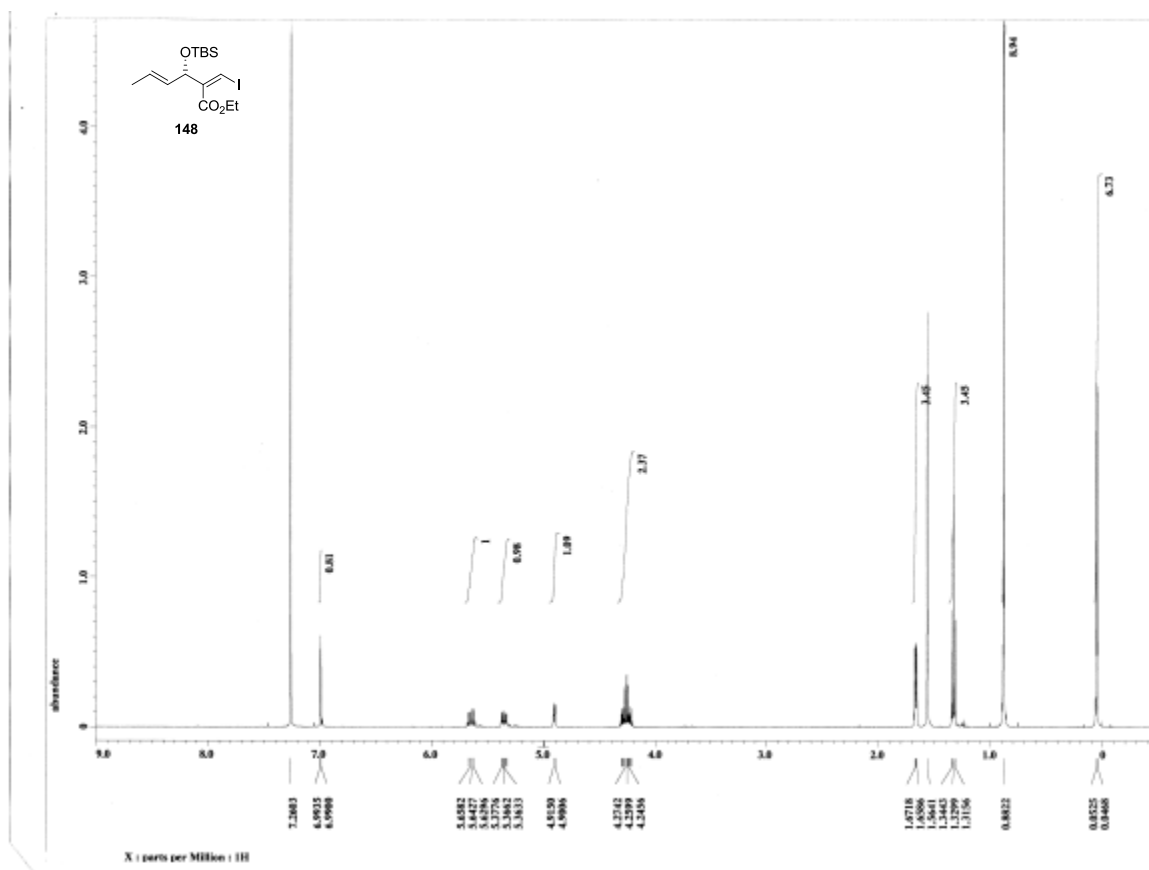
¹³C NMR Spectrum of 145 (125 MHz, CDCl₃)



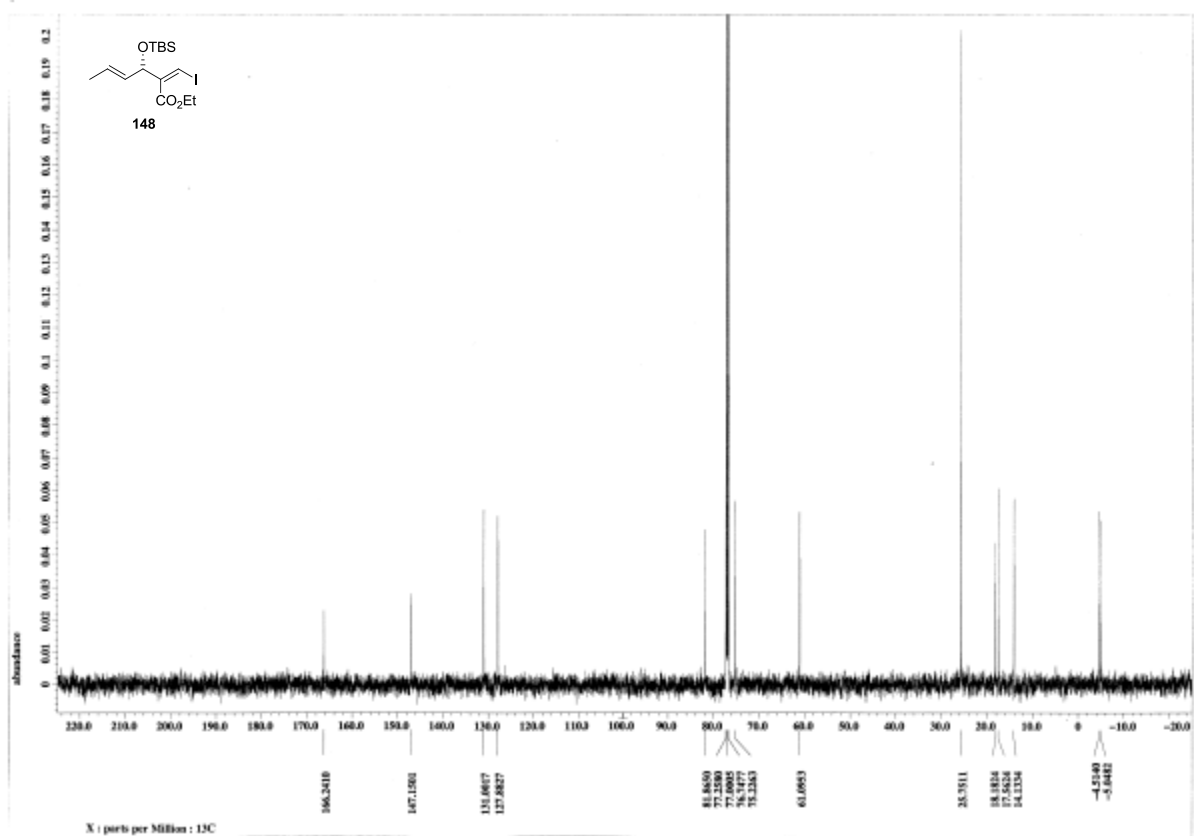
¹H NMR Spectrum of 146 (300 MHz, CDCl₃)



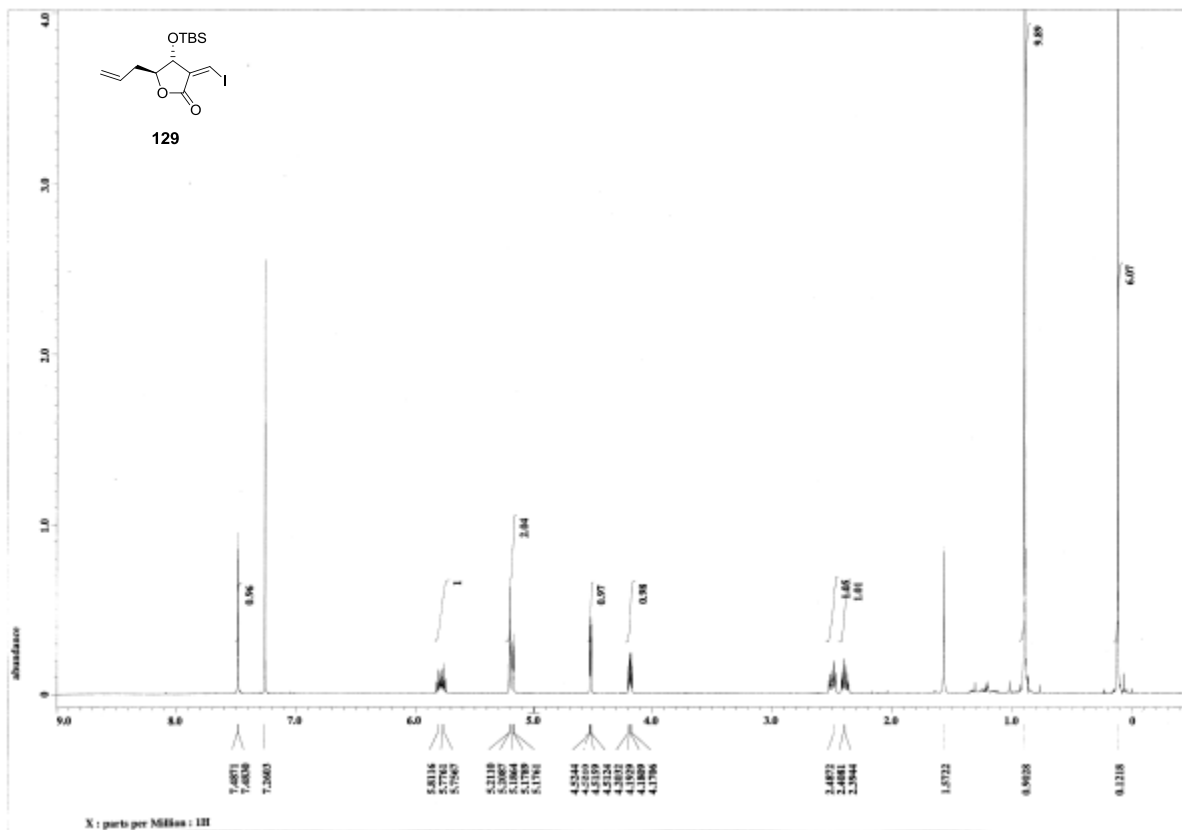
¹H NMR Spectrum of 146' (300 MHz, CDCl₃)



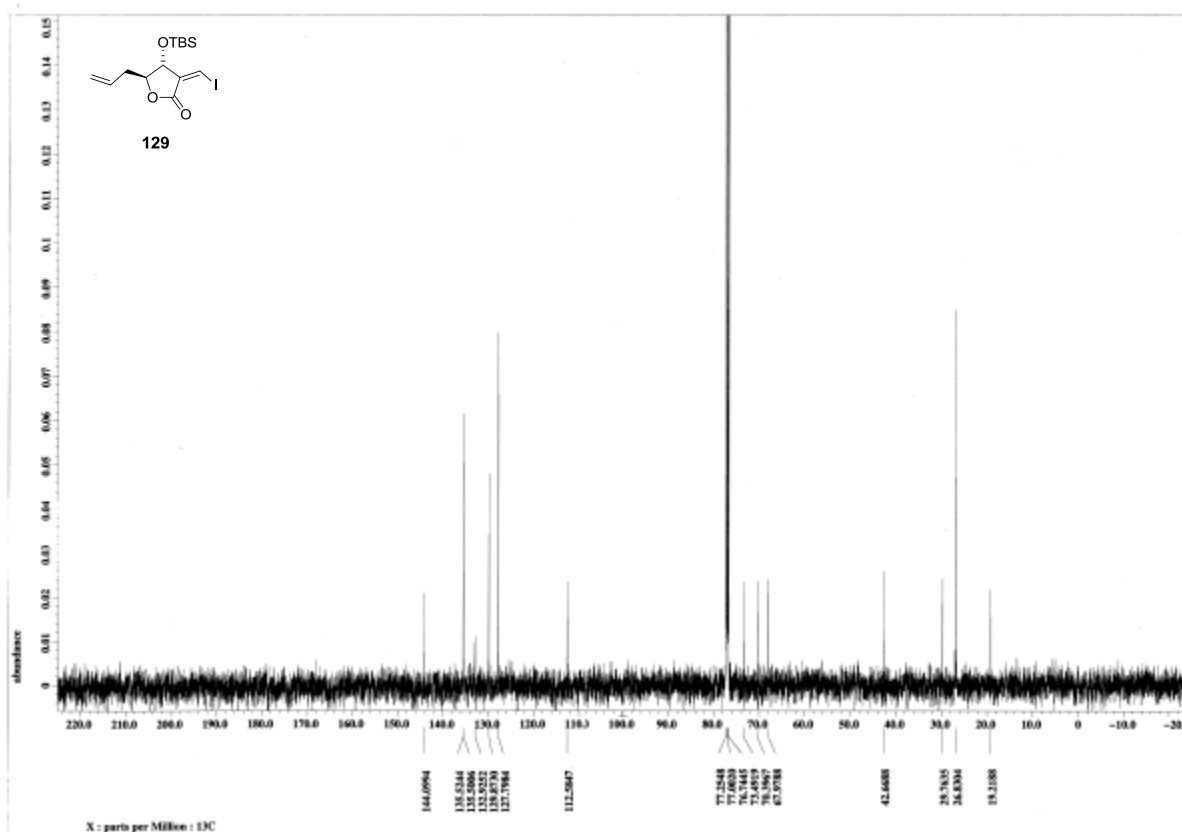
¹H NMR Spectrum of 148 (500 MHz, CDCl₃)



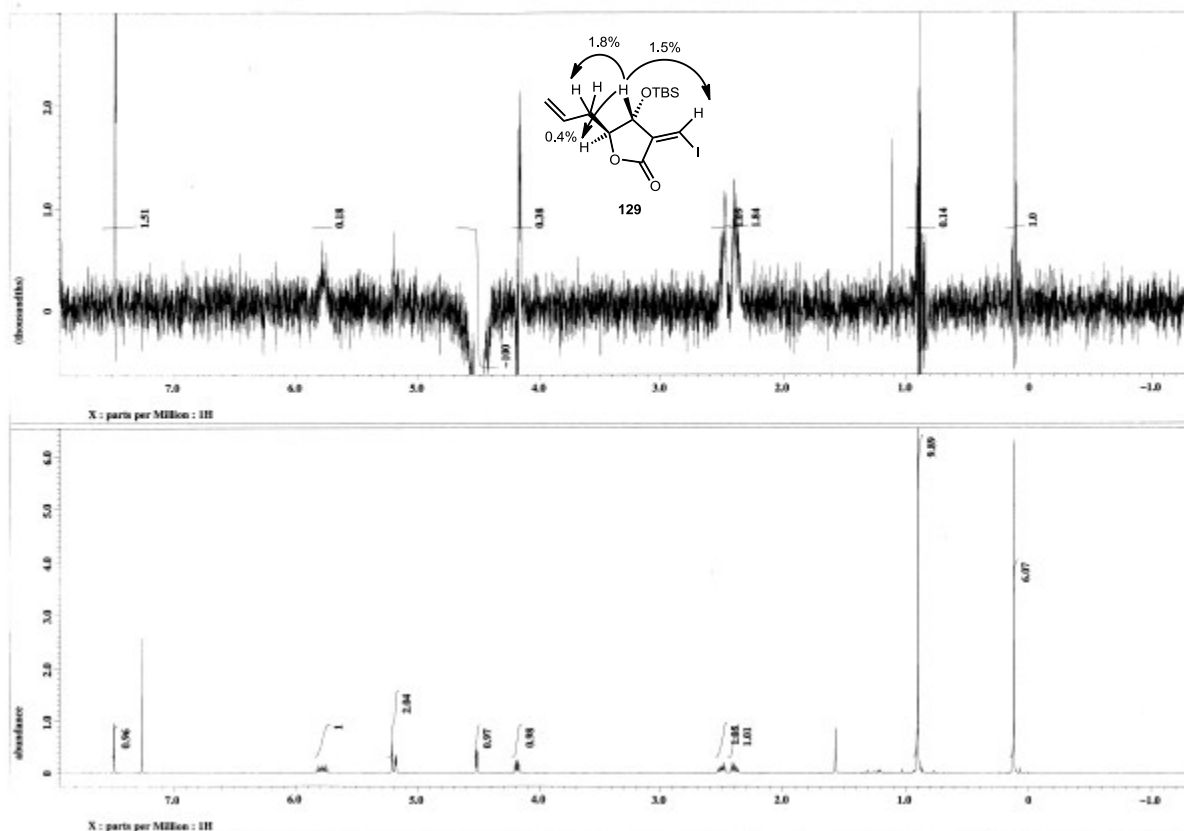
¹³C NMR Spectrum of 148 (125 MHz, CDCl₃)



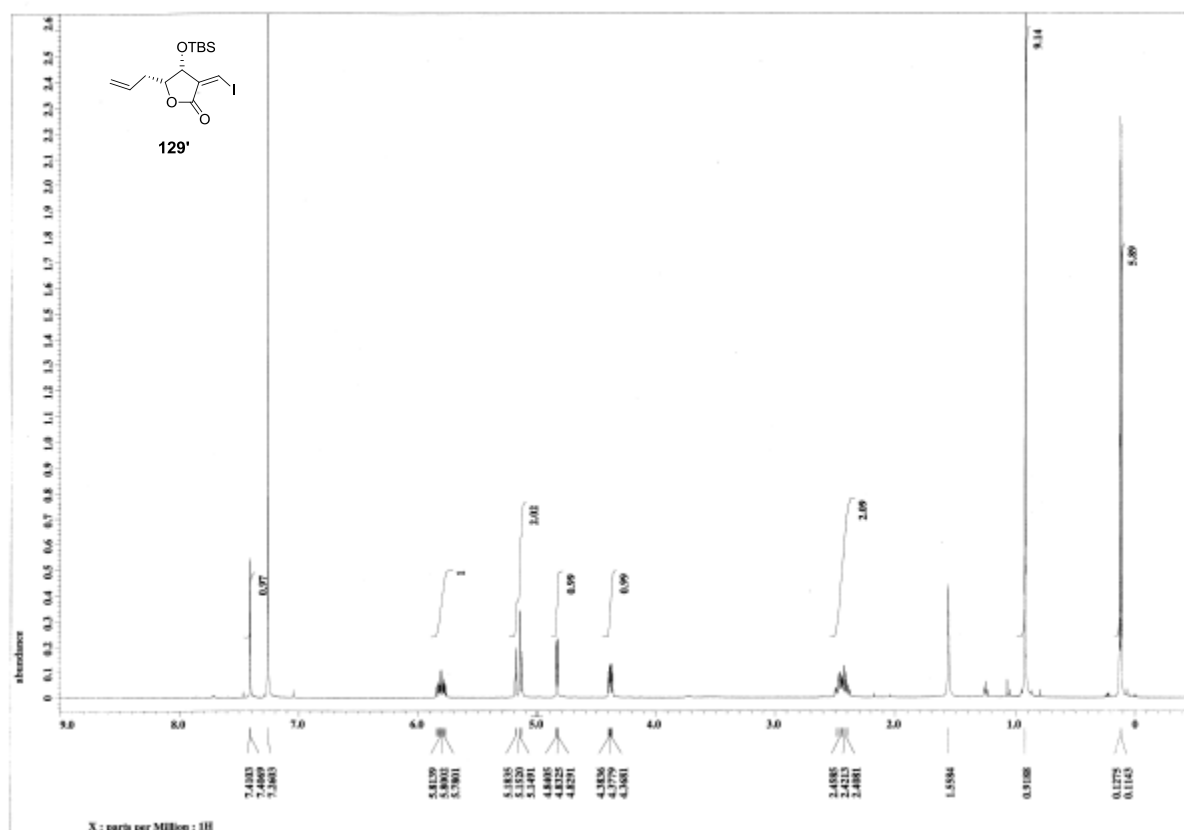
¹H NMR Spectrum of 129 (500 MHz, CDCl₃)



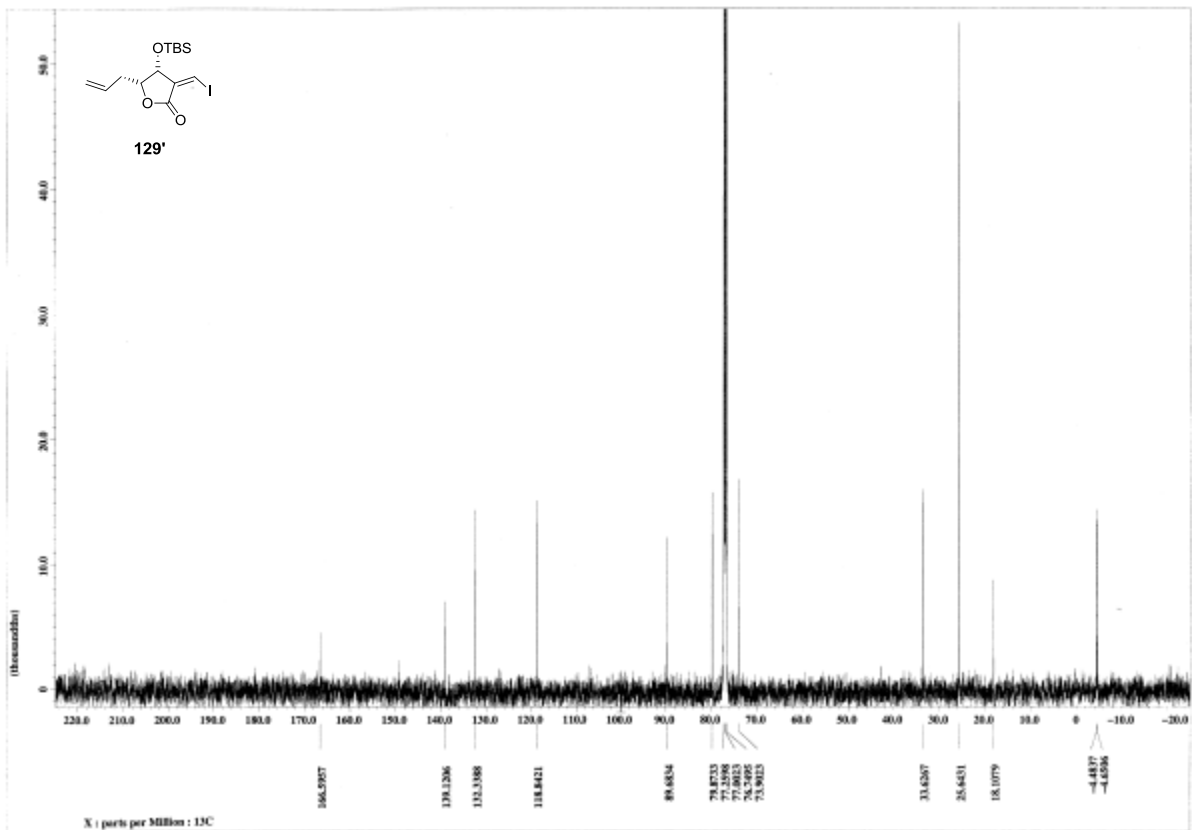
¹³C NMR Spectrum of 129 (125 MHz, CDCl₃)



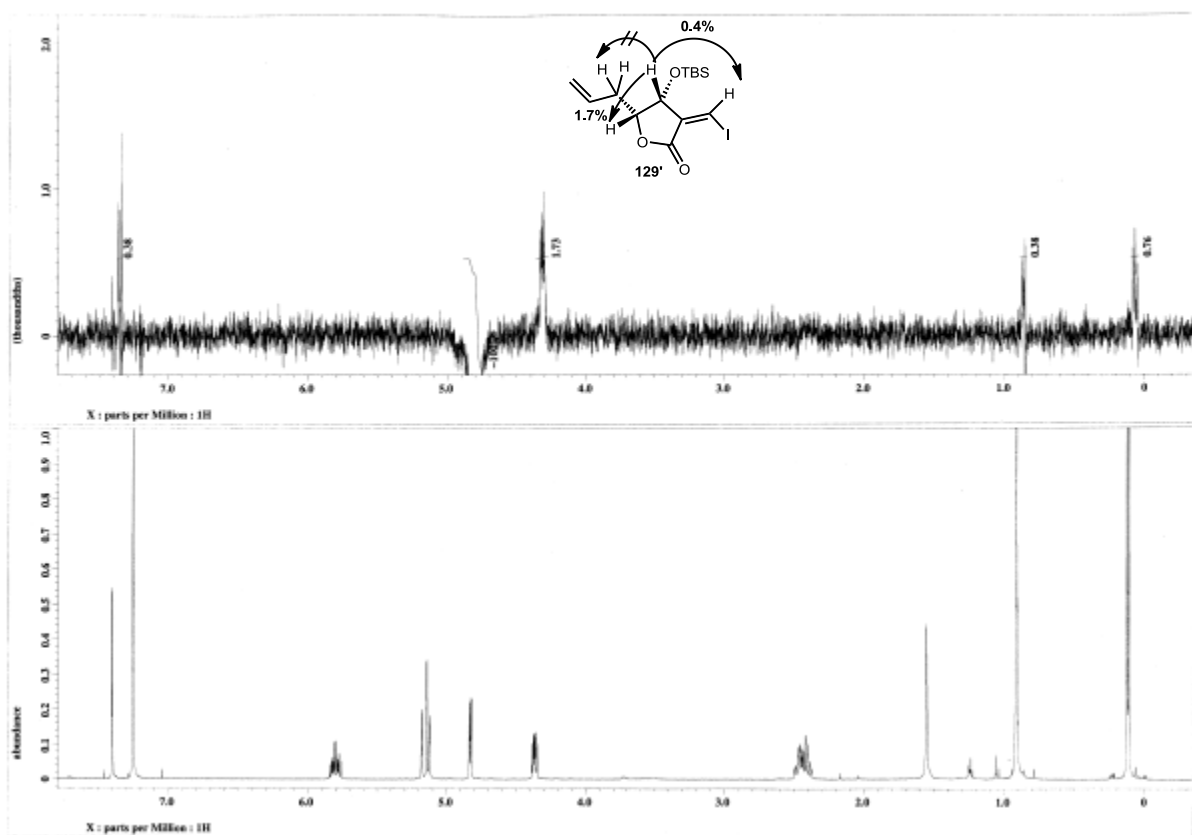
NOE NMR Spectrum of 129 (500 MHz, CDCl₃)



¹H NMR Spectrum of 129' (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR Spectrum of 129' (125 MHz, CDCl₃)

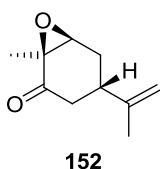


NOE NMR Spectrum of 129' (500 MHz, CDCl₃)

第四章 ポリマキセノライドの下部セグメントの合成

第三節 鈴木-宮浦カップリングによる C13-C14 位の連結

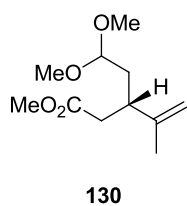
(1*S*,4*S*,6*S*)-1-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one (**152**)



To a stirred solution of (*S*)-carvone (10.0 g, 66.6 mmol) in MeOH (150 mL) was added 4.0 M aqueous sodium hydroxide (5.79 mL, 1.45 mmol) at 0 °C. To the resulting solution was added 35w% hydrogen peroxide (9.00 mL, 87.4 mmol) dropwise over a period of 0.5 h at 0 °C. After 4 h at 0 °C, saturated aqueous solution of sodium thiosulfate was added and the mixture was extracted with CHCl₃. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl,

dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (100 g, hexane/EtOAc = 7:1) to afford **152** (11.1 g, 100%) as a colorless syrup: *R*_f = 0.46 (hexane/EtOAc = 7:1); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.42 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.90 (dd, *J* = 14.7, 11.5 Hz, 1H), 2.03 (dd, *J* = 17.6, 11.5 Hz, 1H), 2.38 (dt, *J* = 14.7, 3.0 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 17.6, 4.8 Hz, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.45 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz), 4.72 (s, 1H), 4.79 (s, 1H).

(*S*)-Methyl 3-(2,2-dimethoxyethyl)-4-methylpent-4-enoate (**130**)



To a stirred solution of **152** (10.0 g, 60.2 mmol) in THF (50.8 mL) and water (10.2 mL) was added concentrated sulfuric acid (0.962 mL, 18.1 mmol). After stirring for 10 h at reflux, the reaction mixture was neutralized with saturated aqueous solution of NaHCO₃. After removal of the organic solvent of the mixture under reduced pressure, the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over

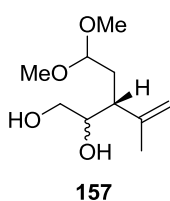
Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to give a crude diol as a yellow oil, which was used to the next reaction without purification.

To a stirred solution of the crude diol in 2-propanol (102 mL) and H₂O (102 mL) was added sodium periodate (29.6 g, 138 mmol) at 0 °C. After stirring for 4 h at 0 °C, the reaction mixture was warmed to rt and stirred for 16 h. This mixture was filtered through a Celite pad, and the organic solvent of the filtrate was removed under reduced pressure. The aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were extracted with aqueous saturated solution of NaHCO₃. The aqueous extract was saturated with NaCl, acidified with concentrated HCl until pH 2, and then extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give a crude carboxylic acid as a yellow oil.

To a stirred solution of this carboxylic acid in methanol (42.9 mL) were added *p*-toluenesulfonic acid (1.04 g, 6.01 mmol) and trimethyl orthoformate (44.1 mL, 403 mmol) and stirred under reflux for 2 h. The reaction mixture was extracted with Et₂O. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaHCO₃ and saturated aqueous solution of NaCl, then dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (100 g, hexane/EtOAc = 6:1) to afford **130** (8.59 g, 3 steps 66%) as a colorless syrup: *R*_f = 0.48 (hexane/EtOAc = 3:1); [α]_D^{28.0} +1.03 (*c* 1.70, MeOH); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.69 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.65 (s,

3H), 4.30 (dd, $J = 7.0, 4.4$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H).

(3R)-3-(2,2-Dimethoxyethyl)-4-methylpent-4-ene-1,2-diol (**157**)



To a stirred solution of **130** (2.00 g, 9.25 mmol) in THF (46.2 mL) was added 1.0 M THF solution of sodium bis(trimethylsilyl)amide (18.5 mL, 18.5 mmol) at -78 °C. After 20 min at -78 °C, Davis' oxaziridine **155** (3.62 g, 13.9 mmol) was added. After 3 h at -78 °C, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added at 0 °C and the reaction mixture was extracted with hexane. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl , dried over

Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure to give a crude hydroxyester as a colorless oil, which was used to the next reaction without purification.

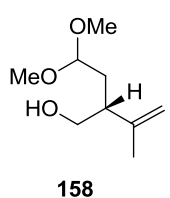
To a stirred solution of this crude hydroxyester in dry THF (40.0 mL) was added LiAlH_4 (363 mg, 9.55 mmol) at 0 °C. After 1 h at 0 °C, potassium sodium (+)-tartrate tetrahydrate and water were added at 0 °C and the reaction mixture was warmed up to rt. After 2 h at rt, water was added and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl , dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (100 g, hexane/EtOAc = 1:1) to afford a 3:1 inseparable mixture (judged by ^1H NMR spectrum) of **157** (1.55 g, 2 steps 82%) as a colorless syrup.

Major isomer of 157: $R_f = 0.32$ (EtOAc); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.66 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 2.11 (ddd, $J = 14.3, 8.0, 4.6$ Hz, 1H), 2.26 (ddd, $J = 14.3, 13.5, 4.3$ Hz, 1H), 2.29 (br s, 1H), 2.79 (br s, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.55–3.64 (m, 2H), 4.37 (dd, $J = 8.0, 3.7$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.84 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.00$) δ 19.85, 32.81, 46.23, 52.76, 53.22, 65.28, 73.28, 103.30, 113.60, 144.67.

Minor isomer of 157: $R_f = 0.32$ (EtOAc); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.66 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.77 (m, 1H), 2.29 (br s, 1H), 2.37 (ddd, $J = 12.3, 7.8, 4.6$ Hz, 1H), 2.60 (br s, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.55–3.64 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.31 (dd, $J = 8.0, 3.4$ Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.97 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.00$) δ 19.54, 32.05, 45.85, 52.89, 53.31, 64.52, 72.52, 103.16, 115.15, 144.43.

Mixture of two isomers of 157: IR (neat, cm^{-1}) 3418, 2938, 2832, 1645, 1443, 1380, 1192, 1129, 1057, 897, 756; LRMS (EI) m/z (M^+) 204.1; HRMS (EI) m/z (M^+) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_4$ 204.1362, found 204.1355.

(R)-2-(2,2-Dimethoxyethyl)-3-methylbut-3-en-1-ol (**158**)

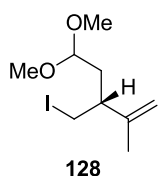


To a stirred solution of **157** (1.21 g, 5.92 mmol) in MeOH (19.0 mL) and H_2O (4.75 mL) was added NaIO_4 (1.67 g, 6.75 mmol) at 0 °C and the reaction mixture was warmed up to rt. After 2 h at rt, NaBH_4 (1.38 g, 36.5 mmol) was added at 0 °C. After 30 min at 0 °C, water was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl , dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The

residue was purified by column chromatography on silica gel (40.0 g, hexane/EtOAc = 3:1) to afford **47** (903 mg, 90%) as a colorless syrup: $R_f = 0.52$ (hexane/EtOAc = 1:2); $[\alpha]_D^{21.6} -8.2$ (c 1.00, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3425, 2941, 2831, 1646, 1443, 1383, 1192, 1129, 1051, 960, 893; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.67 (ddd, $J = 14.0, 8.0, 4.4$ Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.74 (ddd, $J = 14.0, 7.2, 6.2$ Hz, 1H), 1.83 (br s, 1H), 2.41 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.34 (s,

3H), 3.54 (br, 1H), 4.39 (dd, $J = 7.2, 4.3$ Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.93 (br s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 19.60, 32.89, 45.48, 52.57, 53.17, 64.20, 103.11, 113.37, 144.96; LRMS (FAB) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 175.1; HRMS (FAB) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{O}_3$ 175.1334, found 175.1307.

(*R*)-3-(Iodomethyl)-5,5-dimethoxy-2-methylpent-1-ene (128)

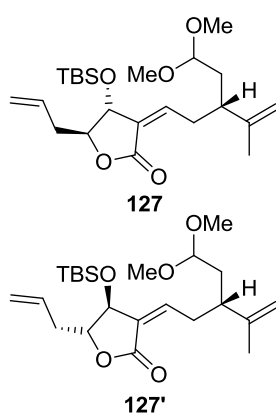


To a stirred solution of **158** (575 mg, 3.30 mmol) and Ph_3P (1.56 g, 5.94 mmol) in toluene (11.0 mL) were added imidazole (806 mg, 13.2 mmol) and iodine (1.59 g, 6.27 mmol) at 0 °C. After 1.5 h at rt, saturated aqueous solution of sodium thiosulfate and saturated aqueous solution of NaHCO_3 were added and the mixture was extracted with hexane. The extracts were washed with saturated aqueous solution of NaCl , dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure.

The residue was purified by column chromatography on silica gel (10.0 g, hexane/ $\text{CHCl}_3 = 5:2$) to afford **128** (773 mg, 82%) as a colorless syrup: $R_f = 0.75$ (hexane/ $\text{EtOAc} = 4:1$); $[\alpha]_D^{19.5} +9.6$ (c 1.00, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 2952, 2830, 1646, 1437, 1378, 1190, 1125, 1059, 899; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.66 (ddd, $J = 14.1, 9.8, 4.0$ Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.91 (ddd, $J = 14.1, 7.7, 4.8$ Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.18 (dd, $J = 9.8, 7.7$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 9.8, 6.3$ Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.34 (dd, $J = 7.7, 4.0$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.93 (br s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 10.95, 18.70, 35.80, 45.22, 52.71, 52.80, 102.68, 113.65, 144.72; LRMS (EI) m/z (M) $^+$ 284.1; HRMS (EI) m/z (M) $^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{IO}_2$ 284.0274, found 284.0246.

(4*R*,5*S*,3*Z*)-5-Prop-2-enyl-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-[(*R*)-3-(2,2-dimethoxyethyl)-4-methyl-pent-4-en-1-ylidene]dihydrofuran-2(3*H*)-one (127)

(4*S*,5*R*,3*Z*)-5-Prop-2-enyl-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-[(*R*)-3-(2,2-dimethoxyethyl)-4-methyl-pent-4-en-1-ylidene]dihydrofuran-2(3*H*)-one (127')



To a stirred solution of **128** (8.0 mg, 0.0316 mmol) and 1.0 M hexane solution of *B*-MeO-9-BBN (0.0762 mL, 0.0762 mmol) in dry Et_2O (0.0975 mL) were rapidly added at -78 °C 1.58 M pentane solution of *t*-BuLi (0.0401 mL, 0.0635 mmol) and dry THF (0.0975 mL). After 10 min at -78 °C, the resulting suspension was warmed to rt. After 30 min at rt, 3.0 M aqueous K_3PO_4 (0.0210 mL, 0.0635 mmol) was added and then a solution of **129** (5.0 mg, 0.0127 mmol) and $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1.0 mg, 0.00126 mmol) in DMF (0.127 mL) was added. After 3 h at rt, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added and the mixture was extracted with Et_2O . The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl , dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica

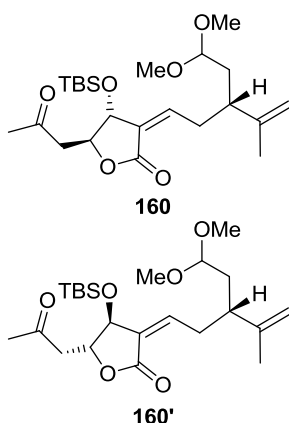
gel (1.00 g, hexane/ $\text{EtOAc} = 5:1$) to afford an inseparable mixture of **127** and **127'** (5.4 mg, 77% combined yield) as a colorless syrup. Judging from ^1H and ^{13}C NMR spectra, it seems to be only one diastereomer. Therefore, the diastereomer ratio could not be determined.

127: $R_f = 0.74$ (hexane/ $\text{EtOAc} = 4:1$); IR (neat, cm^{-1}) 2953, 2931, 2858, 1761, 1677, 1645, 1472, 1464, 1442, 1374, 1254, 1167, 1127, 1092, 893, 839, 778; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , solvent residual peak = 7.26) δ 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.64 (br s, 3H), 1.68–1.72 (m, 2H), 2.32–2.46 (m, 3H), 2.76–2.87 (m, 2H), 3.29 (s,

3H), 3.31 (s, 3H), 4.19 (m, 1H), 4.35 (dd, $J=6.9, 4.8$ Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.81 (brs, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 6.24 (dt, $J=7.4, 1.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ -4.28, -4.17, 17.88, 18.15, 25.65, 30.87, 35.82, 36.96, 42.95, 52.49, 53.06, 73.58, 83.87, 102.74, 112.87, 119.10, 129.61, 131.91, 145.33, 145.88, 168.21; LRMS (EI) m/z ($\text{M}-t\text{Bu}$) $^+$ 367.2; HRMS (EI) m/z ($\text{M}-t\text{Bu}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{Si}$ 367.1941, found 367.1966.

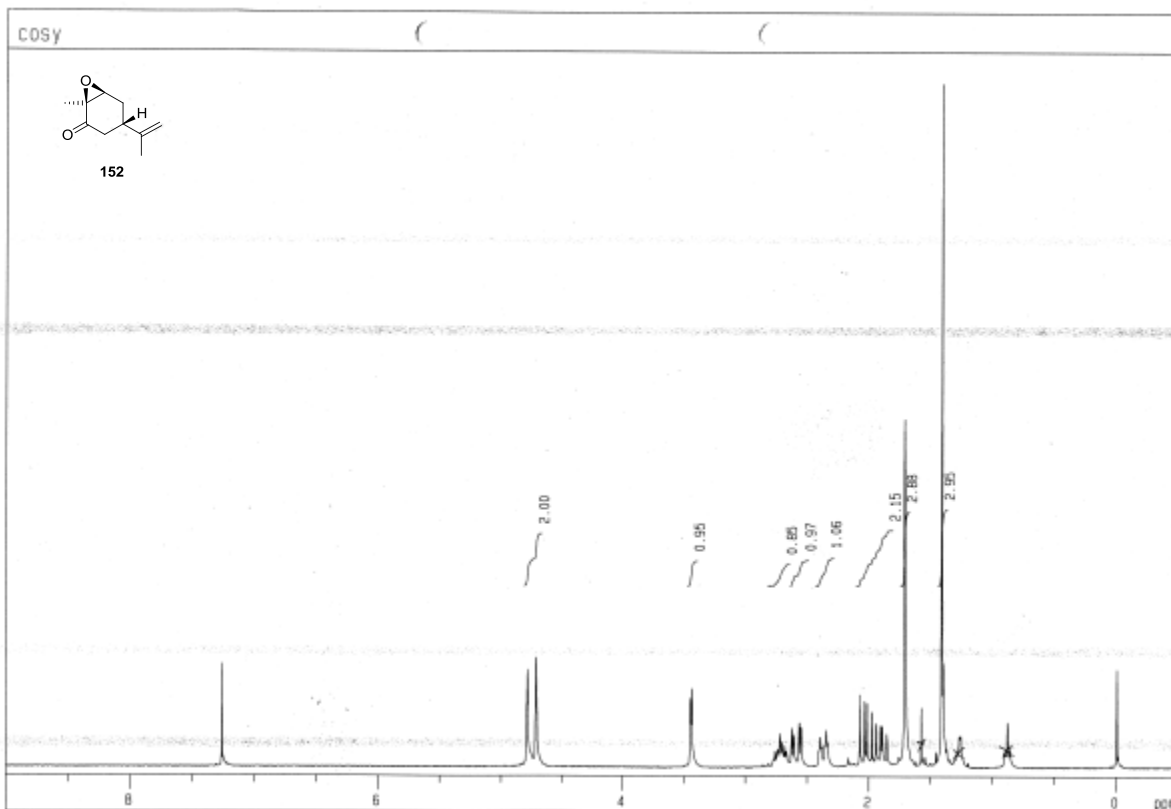
(4*R*,5*S*,3*Z*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-((*R*)-3-(2,2-dimethoxyethyl)-4-methylpent-4-en-1-ylidene)-5-(2-oxopropyl)dihydrofuran-2(3H)-one (160)

(4*S*,5*R*,3*Z*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-((*R*)-3-(2,2-dimethoxyethyl)-4-methylpent-4-en-1-ylidene)-5-(2-oxopropyl)dihydrofuran-2(3H)-one (160')

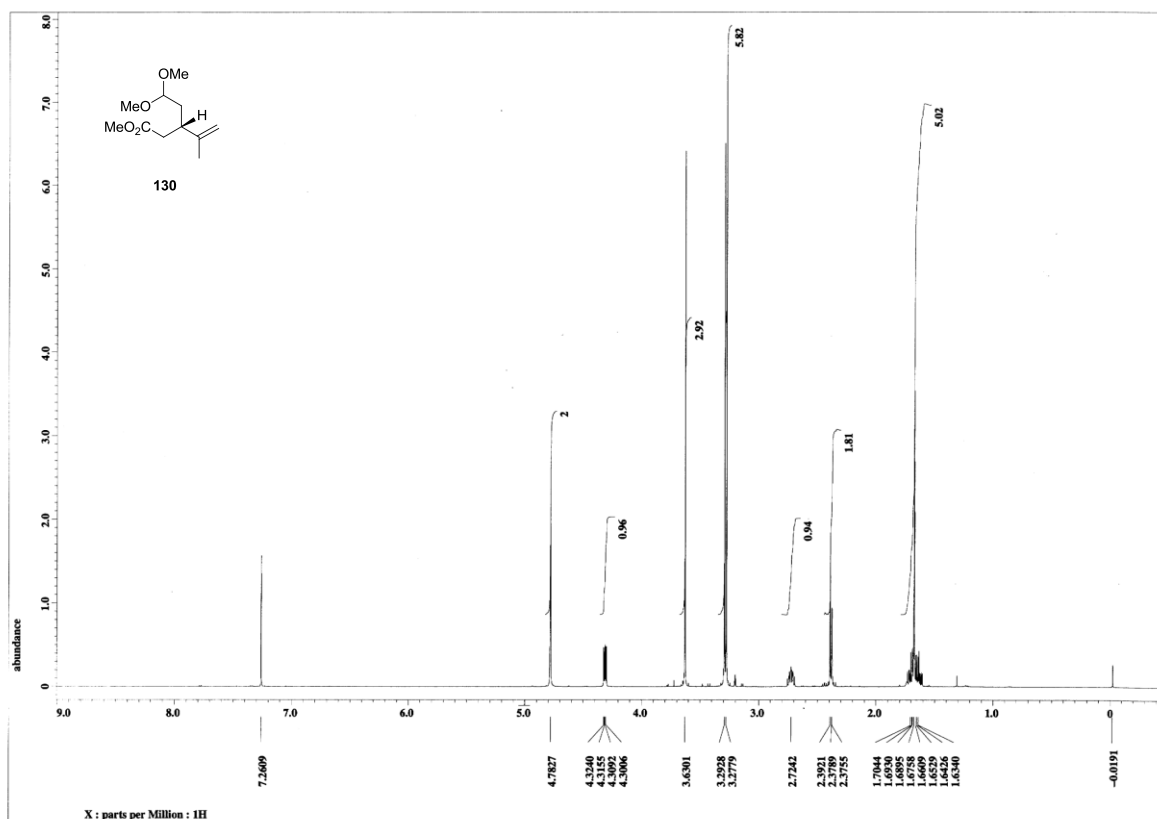


To a stirred solution of an inseparable mixture of **127** and **127'** (12.0 mg, 0.0282 mmol) in dry DMF (0.141 mL) and water (0.0282 mL) bubbled with oxygen was added PdCl_2 (2.0 mg, 0.11 mmol) and CuCl_2 (0.8 mg, 0.056 mmol) at rt. This solution was again bubbled with oxygen and the resulting mixture was stirred for additional 48 h. 1.0 M Aqueous solution of HCl was then added at rt and the mixture was extracted with Et_2O . The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.00 g, hexane/ EtOAc = 5:1) to afford an inseparable mixture (the diastereomer ratio could not be determined) of **160** and **160'** (8.5 mg, 68% combined yield) as a colorless syrup: R_f = 0.50 (hexane/ EtOAc = 2:1);

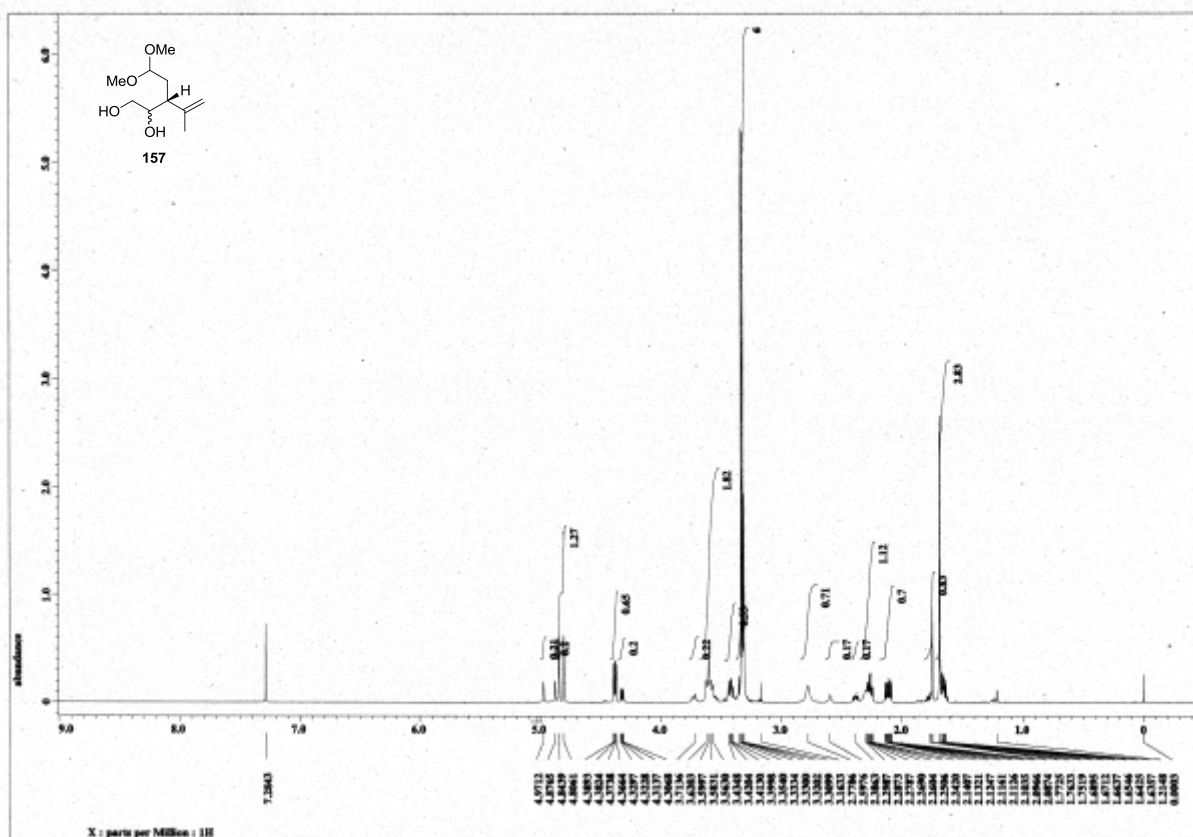
IR (neat, cm^{-1}) 2953, 2931, 2857, 1759, 1721, 1677, 1448, 1374, 1257, 1162, 1128, 1092, 839, 779; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, CDCl_3 , solvent residual peak = 7.26) δ 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.65 (br s, 3H), 1.69–1.72 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.67 (dd, $J=16.9, 5.1$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J=16.9, 7.1$ Hz, 1H), 2.81 (br dd, $J=7.4, 7.4$ Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 4.35 (dd, $J=6.9, 4.8$ Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.81 (br s, 1H), 6.26 (dt, $J=7.4, 1.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ -4.41, -4.34, 17.84, 18.10, 25.60, 30.84, 35.85, 42.90, 45.90, 52.59, 53.26, 74.09, 80.57, 102.85, 113.09, 128.98, 145.64, 145.79, 167.83, 204.52; LRMS (FAB) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 441.1; HRMS (FAB) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{Si}$ 441.2672, found 441.2698.



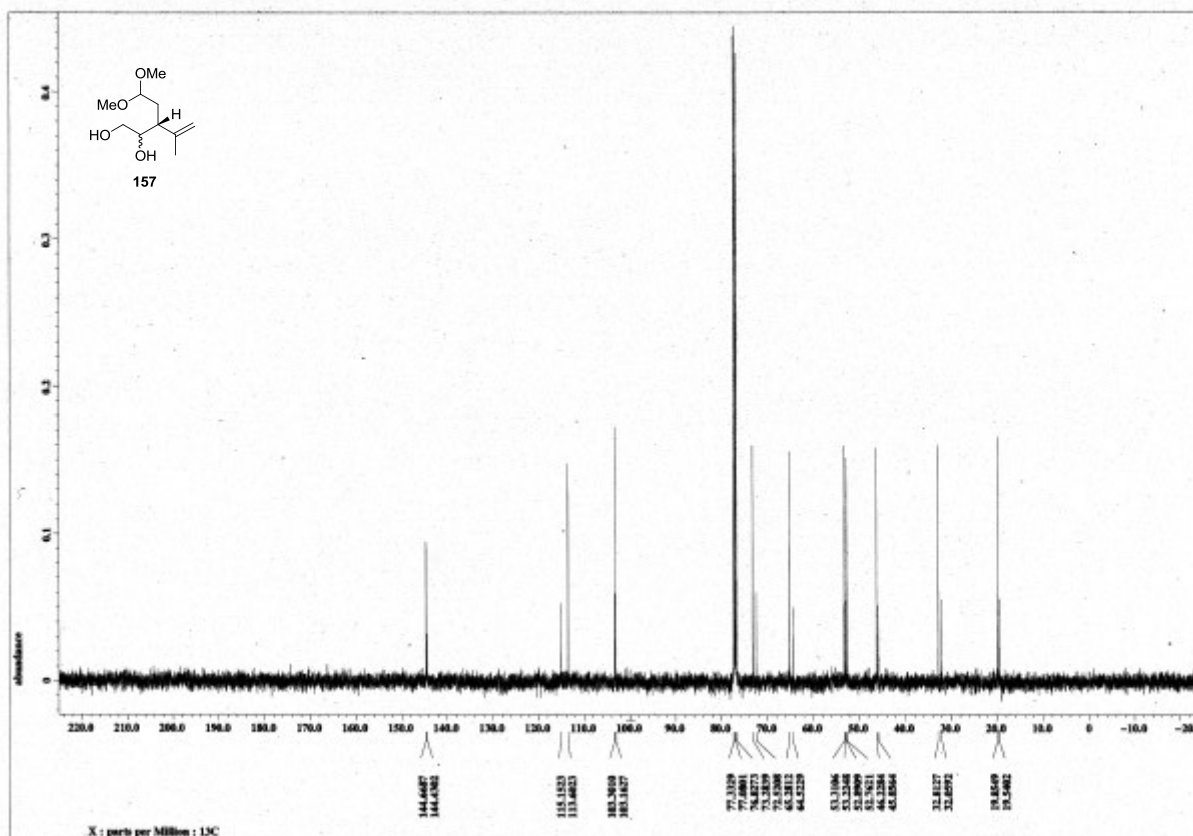
¹H NMR Spectrum of 152 (300 MHz, CDCl₃)



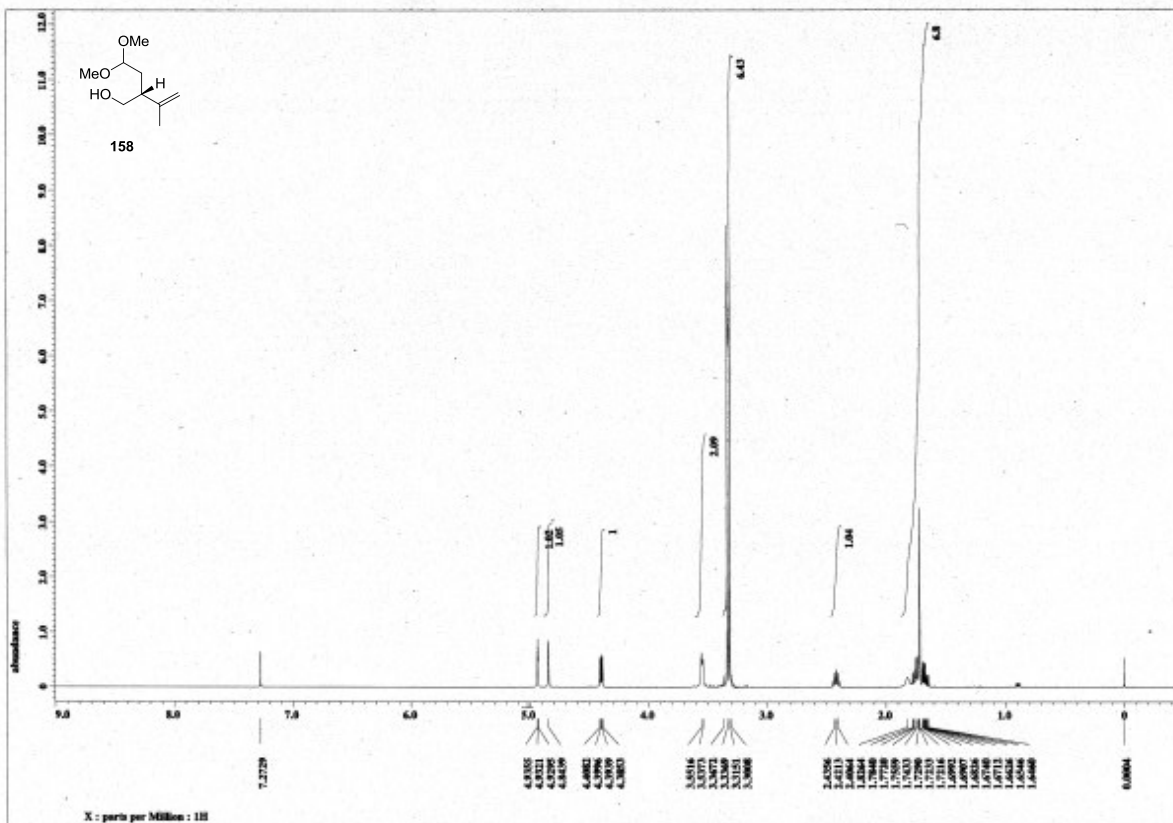
¹H NMR Spectrum of 130 (500 MHz, CDCl₃)



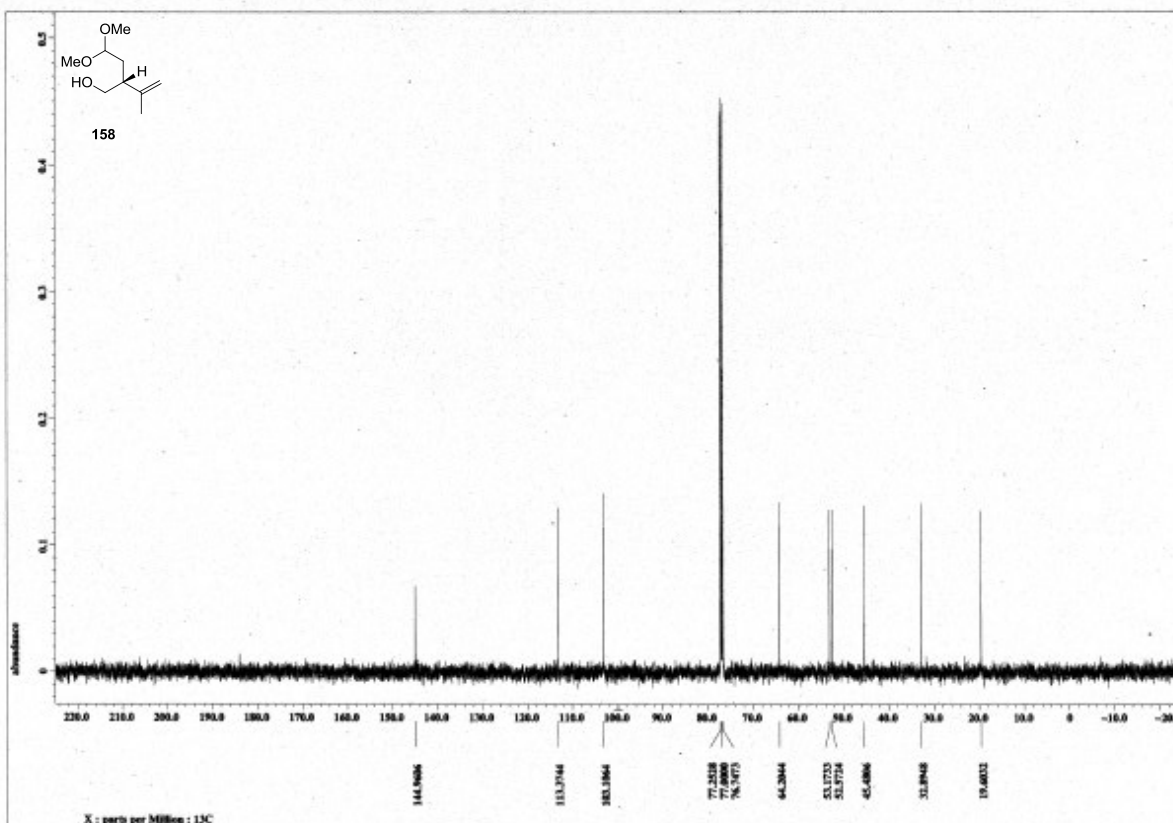
¹H NMR Spectrum of 157 (500 MHz, CDCl₃)



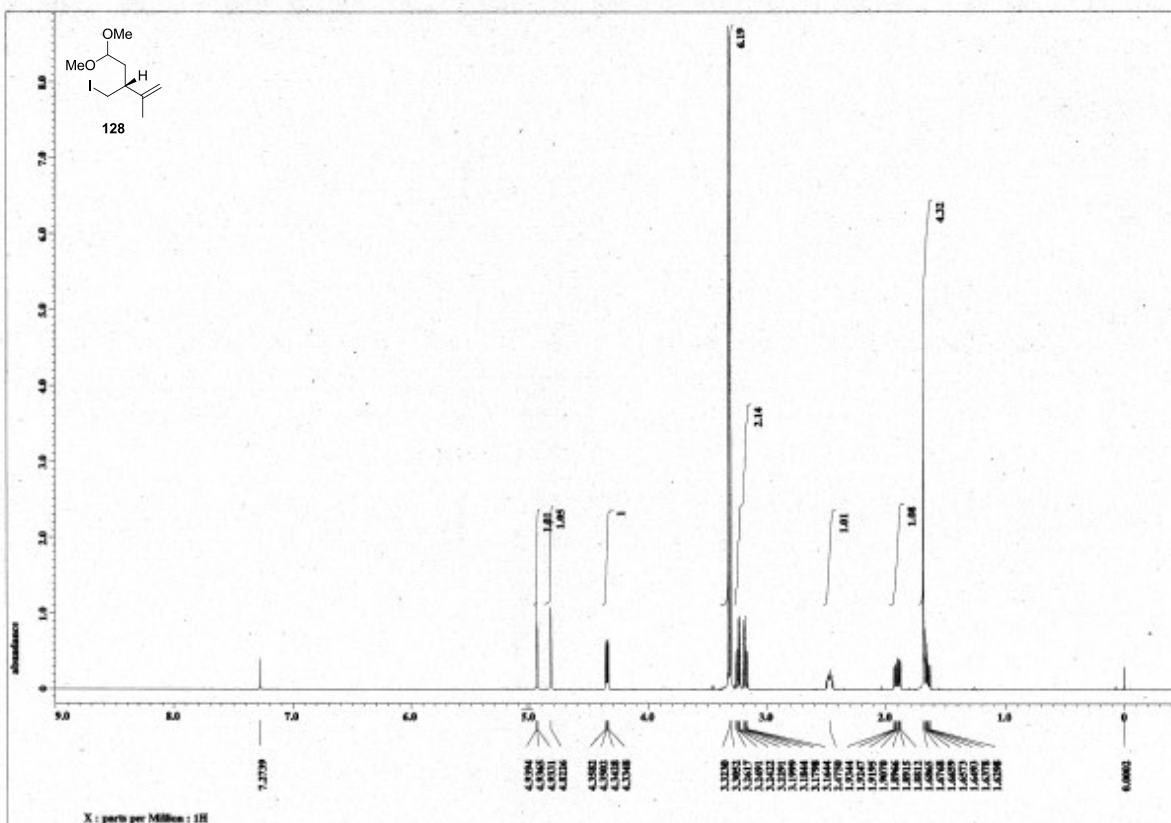
¹³C NMR Spectrum of 157 (125 MHz, CDCl₃)



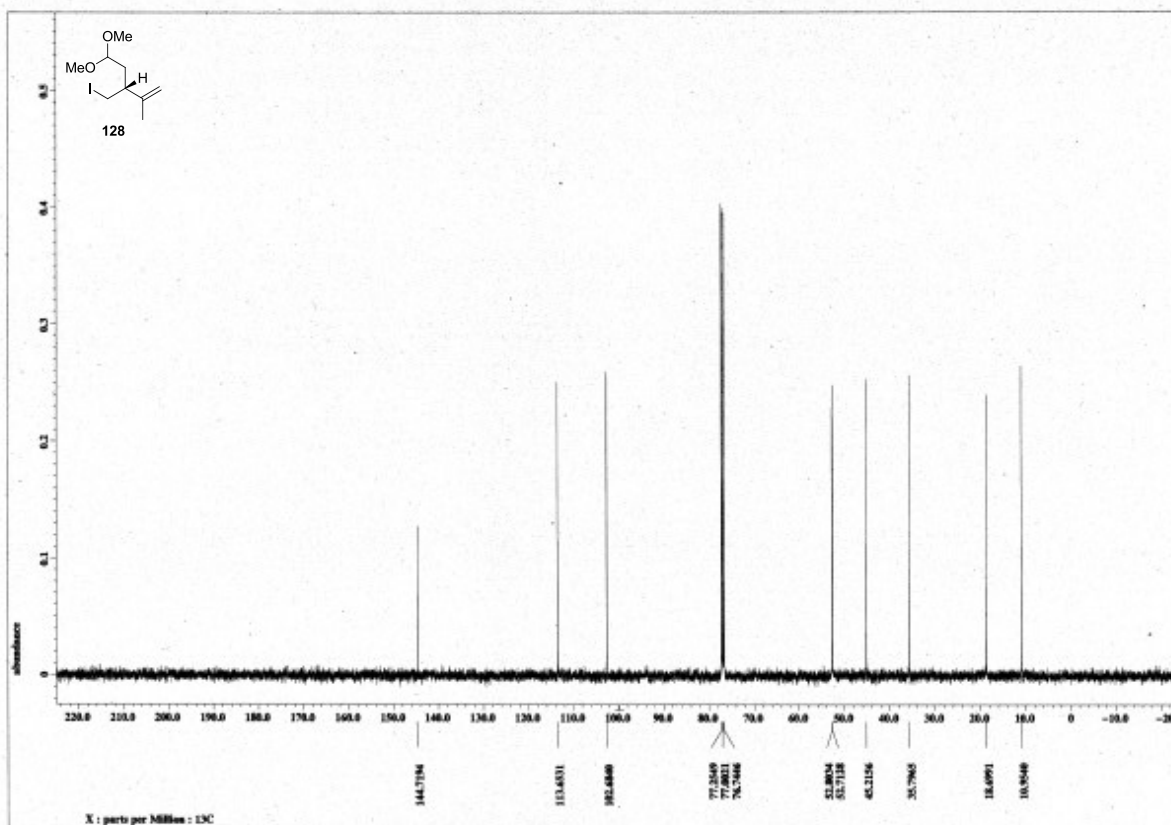
¹H NMR Spectrum of 158 (500 MHz, CDCl₃)



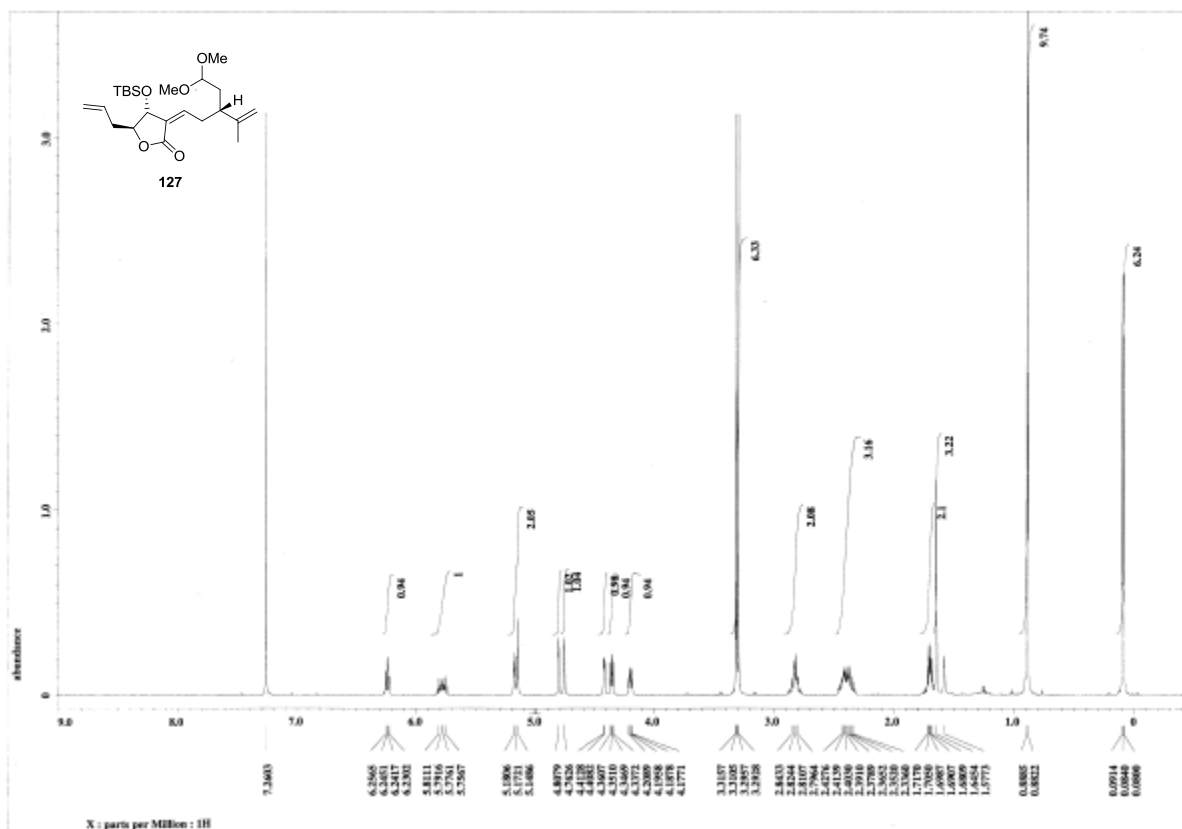
¹³C NMR Spectrum of 158 (125 MHz, CDCl₃)



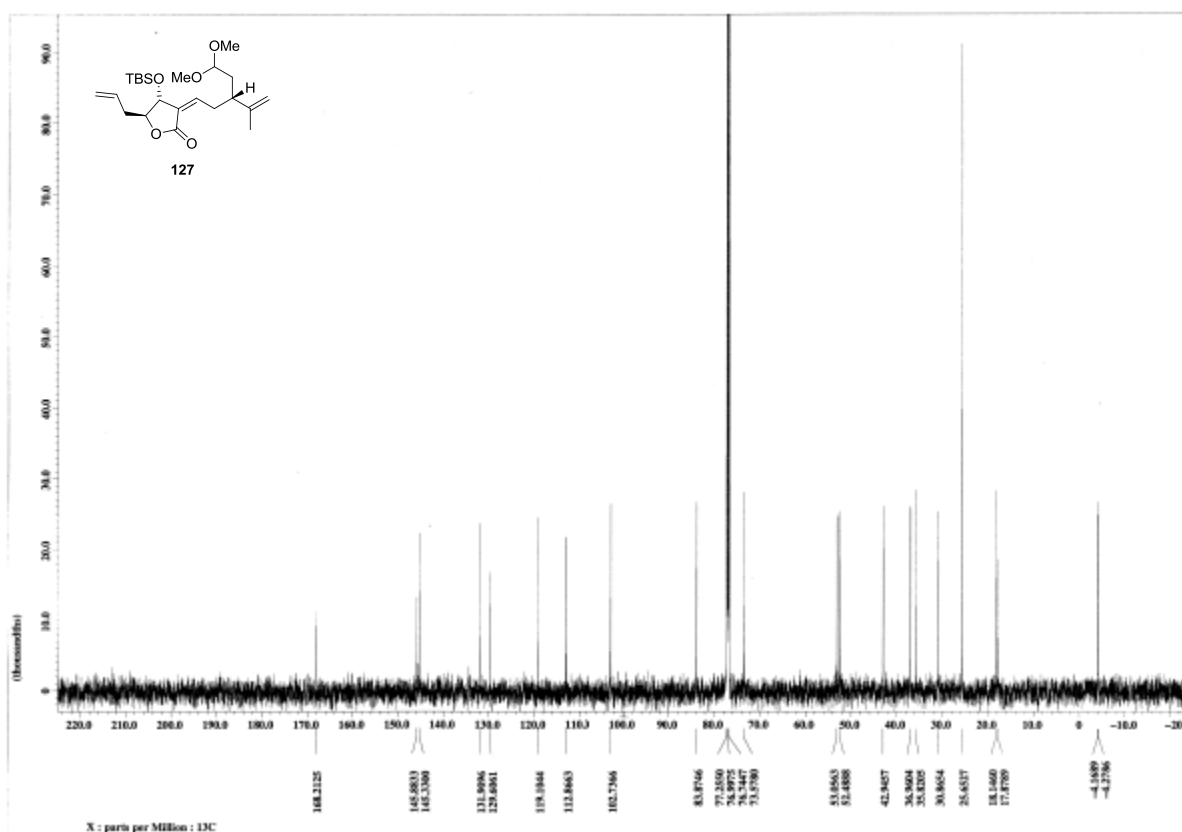
¹H NMR Spectrum of 128 (500 MHz, CDCl₃)



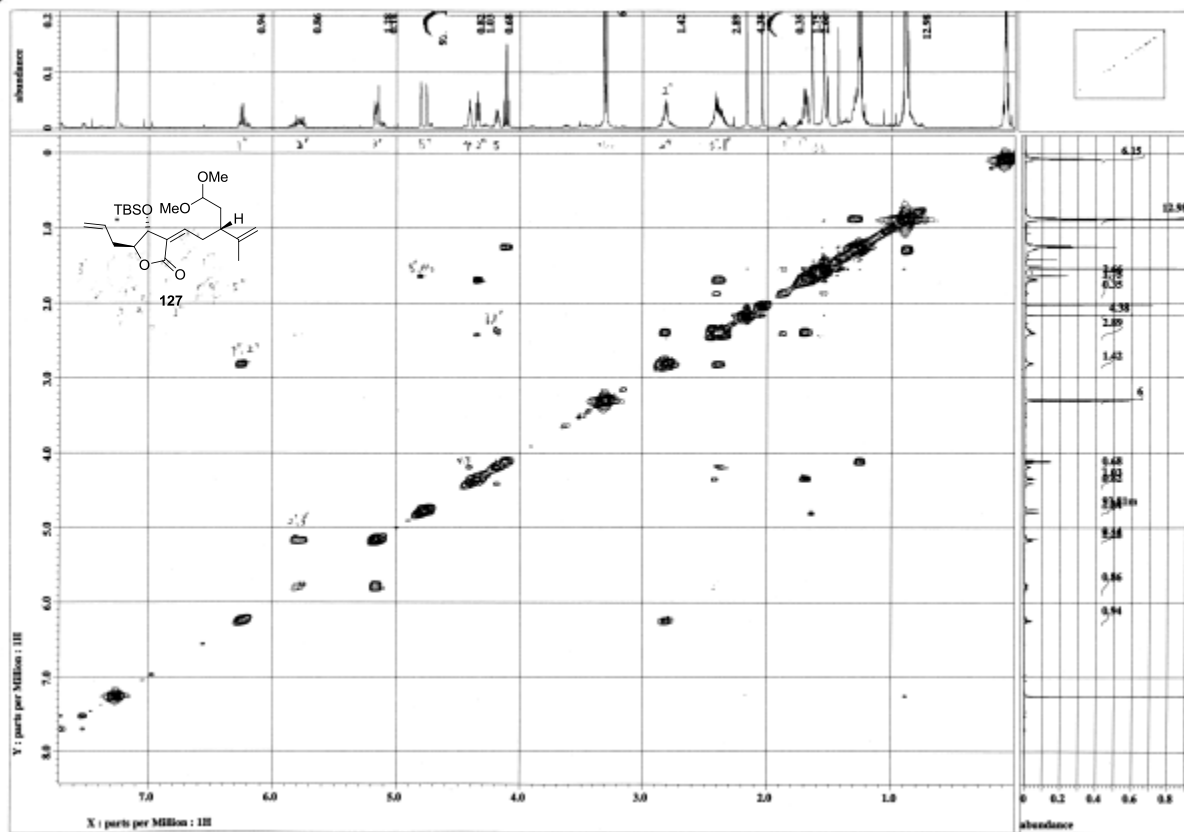
¹³C NMR Spectrum of 128 (125 MHz, CDCl₃)



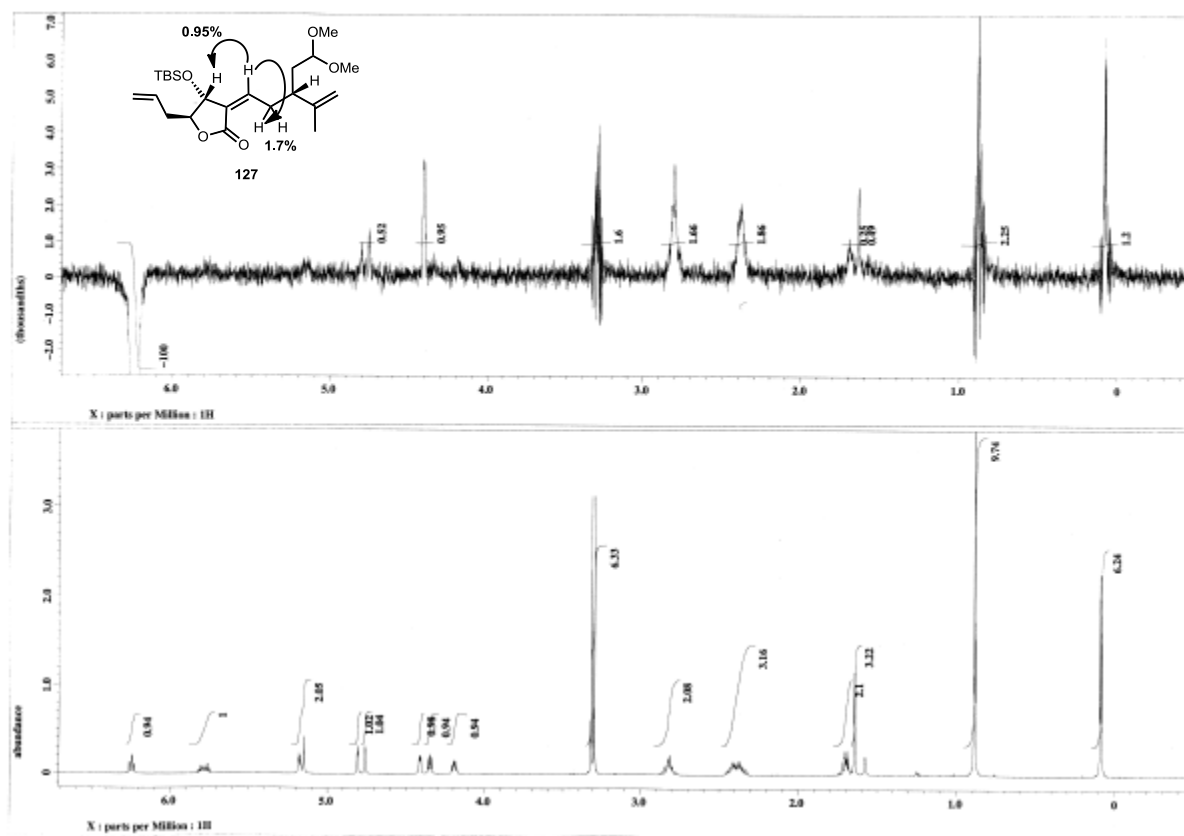
¹H NMR Spectrum of 127 (500 MHz, CDCl₃)



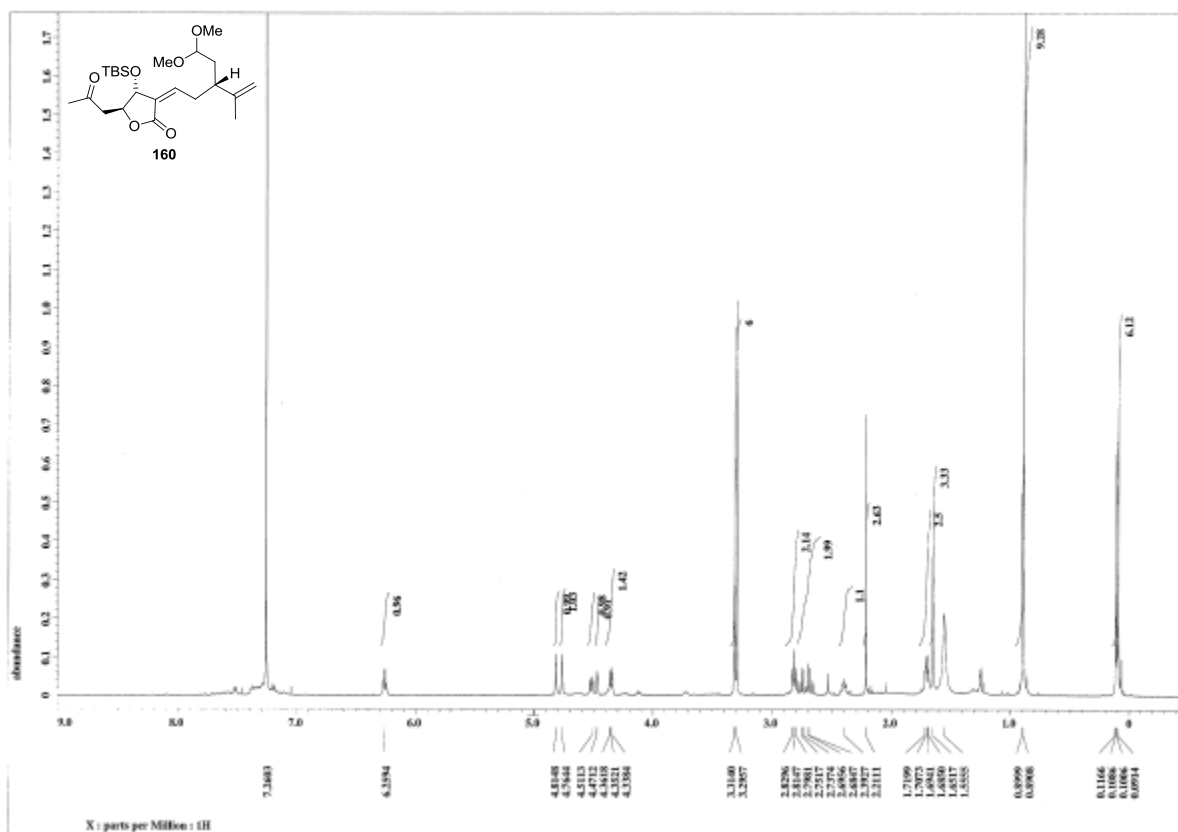
¹³C NMR Spectrum of 128 (125 MHz, CDCl₃)



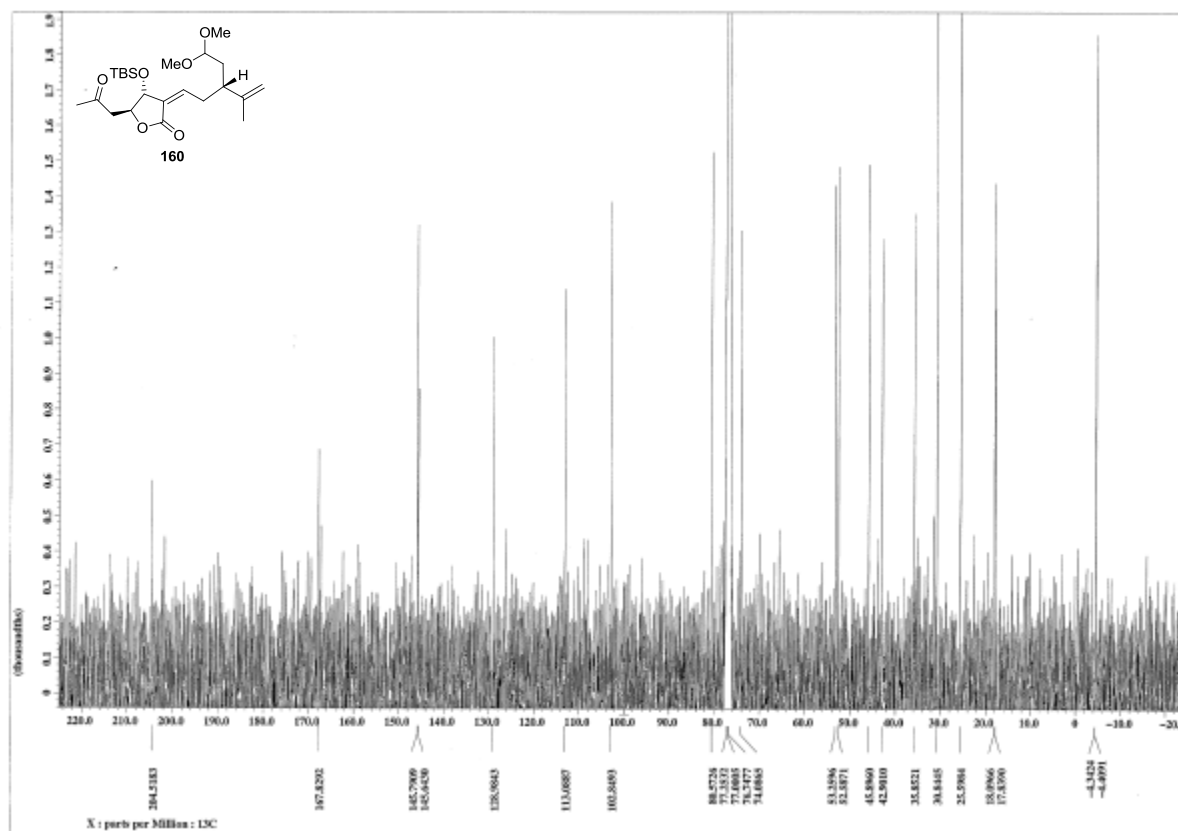
COSY Spectrum of 127 (500 MHz, CDCl₃)



NOE Spectrum of 127 (500 MHz, CDCl₃)



¹H NMR Spectrum of 160 (500 MHz, CDCl₃)

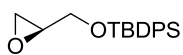


¹³C NMR Spectrum of 160 (125 MHz, CDCl₃)

第四章 ポリマキセノライドの下部セグメントの合成

第四節 新たな経路による下部セグメントの合成

(*S*)-*tert*-Butyl(oxiran-2-ylmethoxy)diphenylsilane (**166**)

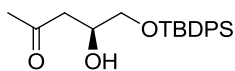


166

To a stirred solution of (*R*)-glycidol (15.0 mL, 202 mmol) in CH₂Cl₂ (288 mL) were added imidazole (23.4 g, 343 mmol) and TBDPSCI (55.0 mL, 212 mmol) at rt. After 3 h, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added and the mixture was extracted with CHCl₃. The organic

layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.70 Kg, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **166** (56.8 g, 99%) as a colorless syrup: $[\alpha]_D^{28.2} -2.3$ (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.06 (s, 9H), 2.61 (dd, *J* = 5.2, 2.6 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 5.2, 4.8, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.71 (dd, *J* = 11.8, 4.6 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 11.8, 3.1 Hz, 1H), 7.37–7.45 (m, 6H), 7.67–7.70 (m, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 19.23, 26.74, 44.45, 52.27, 64.28, 127.70, 129.73, 133.26, 135.55, 135.61, .

(*S*)-5-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-4-hydroxypentan-2-one (**168**)



168

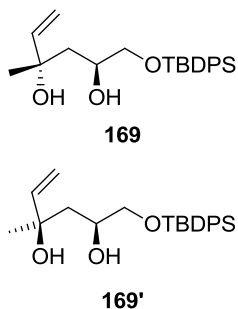
To a stirred solution of CuI (9.50 g, 49.9 mmol) in THF (400 mL) was added 0.5 M THF solution of isopropenylmagnesium bromide (800 mL, 440 mmol) at 0 °C. After 5 min at 0 °C, this black solution was cooled to –78 °C and **168** (56.8 g, 200 mmol) in THF (250

mL) was added with stirring and the reaction mixture was warmed to 0 °C. After 1.5 h at 0 °C, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to give a crude alcohol as a colorless oil, which was used to the next reaction without purification.

To a stirred solution of this crude alcohol in acetone (1.71 L) and water (151 mL) were added 2,6-lutidine (36.3 mL, 338 mmol), OsO₄ (861 mg, 3.39 mmol), and 4-methylmorpholine *N*-oxide (29.7 g, 254 mmol) at rt. After 2 h at rt, PhI(OAc)₂ (126 g, 391 mmol) was added with stirring. After 2 h at rt, saturated aqueous solution of sodium thiosulfate and saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added and the mixture was extracted with hexane. The extracts were washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2.65 kg, hexane/EtOAc = 5:1) to afford **168** (55.2g, 3 steps 85%) as white solids: *R*_f = 0.50 (hexane/EtOAc = 2:1); mp 41–43 °C (not recrystallized); $[\alpha]_D^{29.0} -12.3$ (*c* 1.00, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 3453, 3072, 2932, 2859, 1714, 1472, 1428, 1362, 1113, 1077, 824, 742, 704; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.07 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.60 (dd, *J* = 16.9, 4.6 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 16.9, 7.4 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 10.0, 6.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 10.0, 5.1 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 7.36–7.46 (m, 6H), 7.63–7.66 (m, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 19.24, 26.83, 30.82, 46.44, 66.99, 68.23, 127.78, 129.84, 133.03, 133.07, 135.51, 208.39; LRMS (EI) *m/z* (*M*-*t*Bu)⁺ 299.1; HRMS (EI) *m/z* (*M*-*t*Bu)⁺ calcd for C₁₇H₁₉O₃Si 299.1104, found 299.1119.

(2*S*,4*S*)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-4-methylhex-5-ene-2,4-diol (169)

(2*S*,4*R*)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-4-methylhex-5-ene-2,4-diol (169')

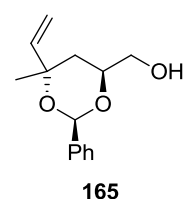


To a stirred solution of **168** (44.8 g, 0.126 mmol) in THF (630 mL) was added 1.0 M vinylmagnesium bromide in THF (252 mL, 0.252 mmol) at 0 °C. After 15 min at rt, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 kg, hexane/EtOAc = 5:1) to afford **169** (15.8 g, 33%), **169'** (14.7 g, 30%) as a colorless syrup and **168** (11.0 g, 23%) as colorless solids.

169: $R_f = 0.63$ (hexane/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{29.1} +11.0$ (c 1.00, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 3424, 2859, 1640, 1462, 1428, 1391, 1364, 1113, 824, 741, 702; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.06 (s, 9H), 1.25 (s, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.69 (dd, $J = 14.3, 10.8$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 10.0, 7.1$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 10.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.82 (br s, 1H), 3.97 (m, 1H), 5.13 (dd, $J = 10.6, 1.7$ Hz, 1H), 5.36 (dd, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.86 (dd, $J = 17.2, 10.6$ Hz, 1H), 7.37–7.46 (m, 6H), 7.63–7.66 (m, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 19.22, 26.83, 29.76, 42.67, 67.98, 70.40, 73.49, 112.58, 127.80, 129.87, 132.93, 133.00, 135.52, 144.10; LRMS (EI) m/z (M-*t*Bu)⁺ 327.1; HRMS (EI) m/z (M-*t*Bu)⁺ calcd for C₁₉H₂₃O₃Si 327.1417, found 327.1408.

169': $R_f = 0.55$ (hexane/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{29.1} -1.83$ (c 1.00, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 3383, 2931, 2859, 1472, 1428, 1391, 1363, 1113, 824, 758, 740, 703; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.07 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.54 (dd, $J = 14.6, 2.9$ Hz, 1H), 1.65 (dd, $J = 14.6, 10.0$ Hz, 1H), 3.03 (br s, 1H), 3.21 (br s, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.1, 7.2$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 10.1, 4.3$ Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 5.01 (dd, $J = 10.9, 1.1$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J = 17.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.91 (dd, $J = 17.4, 10.9$ Hz, 1H), 7.36–7.46 (m, 6H), 7.64–7.67 (m, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 19.22, 26.84, 26.92, 42.93, 68.15, 69.69, 72.73, 111.33, 127.79, 129.86, 133.08, 135.53, 145.57; LRMS (EI) m/z (M-*t*Bu)⁺ 327.1; HRMS (EI) m/z (M-*t*Bu)⁺ calcd for C₁₉H₂₃O₃Si 327.1417, found 327.1408.

((2*R*,4*S*,6*S*)-6-Methyl-2-phenyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl)methanol (165)

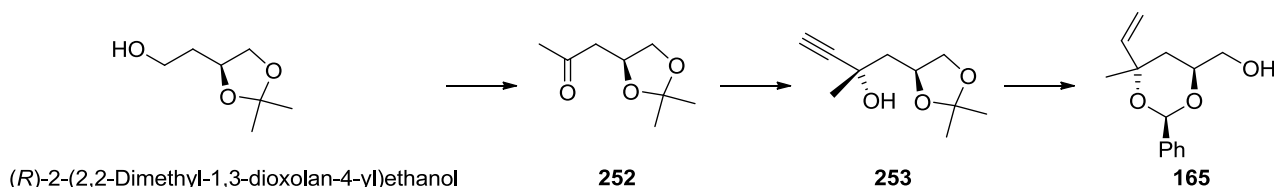


To a stirred solution of **169** (13.5 g, 35.1 mmol) in CH₂Cl₂ (70.0 mL) were added benzaldehyde dimethylacetal (7.98 mL, 52.5 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (665 mg, 3.51 mmol) at rt. After 2 h at rt, the mixture was filtered through a short column of silica gel (30.0 g, hexane/EtOAc = 5:1). The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude dioxane as a yellow oil, which was used to the next reaction without purification.

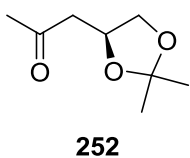
To a solution of this crude dioxane in THF (170 mL) was added 1.0 M TBAF in THF (52.5 mL, 52.5 mmol) at 0 °C. After 2 h at rt, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (400 g, hexane/EtOAc = 5:1) to afford **165** (5.90 g, 2 steps 72%) as a colorless syrup: $R_f = 0.35$ (hexane/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{26.6} +47.3$ (c 1.00, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 3444, 3036, 2976, 2928, 2877, 1454, 1404, 1366, 1217, 1140, 1085, 1060, 1004, 926, 757; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (s, 3H), 1.77 (d, $J = 17.2, 13.5$ Hz, 1H), 1.80 (dd, $J = 13.5, 8.5$ Hz, 1H), 2.05 (br s, 1H), 3.62 (dd, $J = 11.6, 6.5$ Hz, 1H), 3.69 (br d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 5.25

(d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 5.36 (dd, $J = 11.2, 0.6$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.92 (dd, $J = 17.8, 11.2$ Hz, 1H), 7.32–7.41 (m, 6H), 7.50–7.53 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 30.92, 34.98, 65.83, 73.98, 75.42, 96.08, 116.24, 126.22, 128.29, 128.84, 138.64, 141.65; LRMS (EI) m/z (M) $^+$ 234.1; HRMS (EI) m/z (M) $^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 234.1256, found 234.1234.

既知化合物**253**から**165**への誘導



(*S*)-1-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)propan-2-one (**252**)



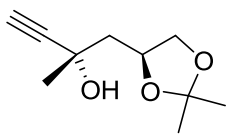
To a stirred solution of at oxalyl chloride (2.84 g, 22.4 mmol) in CH_2Cl_2 (92.0 mL) was slowly added DMSO (2.80 mL, 35.8 mmol) at -78 °C. After 15 min at -78 °C, (*R*)-2-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethanol (2.18 g, 14.9 mmol) in CH_2Cl_2 (46.0 mL) was added and stirred at -78 °C. After 30 min at -78 °C, Et_3N (10.0 mL, 71.5 mmol) was added

and warmed to rt. After 15 min at rt, water was added and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure to afford the crude aldehyde, which was used to the next reaction without purification.

To a stirred solution of this crude aldehyde in dry Et_2O (90.0 mL) was added 3.0 M Et_2O solution of methylmagnesium bromide (10.5 mL, 31.4 mmol) at -78 °C. After 3 h at -78 °C, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added at 0 °C and the mixture was extracted with Et_2O . The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure to give a crude alcohol, which was used to the next reaction without purification.

To a stirred solution of this crude alcohol in CH_2Cl_2 (8.00 mL) was added a PCC reactant-mixture (1:1:1 mixture by weight of PCC : 4A molecular sieve : NaOAc, 24.2 g, 37.4 mmol) in CH_2Cl_2 (40.0 mL). The resulting dark solution was stirred at rt. After 3 h at rt, the mixture was filtered and washed with ether. The combined organic filtrate was dried and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (100 g, hexane/ $\text{EtOAc} = 5:1$) to afford the methyl ketone **252** (306 mg, 3 steps 13%) as a colorless oil: $R_f = 0.35$ (hexane/ $\text{EtOAc} = 2:1$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.60 (dd, $J = 6.9, 16.9$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 6.1, 16.7$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 6.09, 8.37$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 6.09, 8.22$ Hz, 1H), 4.2–4.48 (m, 1H).

(S)-1-((S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methylbut-3-yn-2-ol (253)



253

To a solution of methyl ketone **252** (100 mg, 0.630 mmol) in dry Et₂O (2.50 mL) was added 0.5 M THF solution of ethynylmagnesium bromide (3.16 mL, 1.58 mmol) at -78°C. After 15 min at -78°C, the reaction mixture was warmed to rt and was stirred. After 5 h at rt, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added and the mixture was extracted with Et₂O. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over

Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (10 g, hexane/EtOAc = 5:1) to afford **253** (83.6 mg, 72%) as a colorless syrup: *R*_f = 0.35 (hexane/EtOAc = 2:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.84 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 1.87 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.49 (s, 1H), 3.61 (dd, *J* = 6.6, 8.3 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 6.0, 8.0 Hz, 1H), 4.20 (br s, 1H), 4.70 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 25.68, 26.93, 30.51, 45.51, 67.41, 69.47, 71.78, 74.30, 86.84, 109.86.

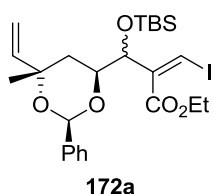
From alkynylalcohol 253 to 165.

To a stirred solution of **253** (21.0 mg, 0.114 mmol) in THF (0.570 mL) was added LiAlH₄ (8.7 mg, 0.224 mmol) at rt. After 2 h, saturated aqueous solution of potassium sodium tartrate (0.570 mL) was added at 0 °C and the mixture was warmed to rt. After 2 h at rt, water was added and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to give a crude alcohol, which was used to the next reaction without purification.

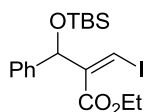
To a solution of this crude alcohol in CH₂Cl₂ (0.570 mL) were added benzaldehyde dimethylacetal (0.173 ml, 1.14 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (21.6 mg, 0.114 mmol) at rt. After 3 h at rt, saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, hexane/EtOAc = 5:1) to afford **165** (17.6 mg, 2 steps 66%) as a colorless syrup.

Ethyl (3Z)-2-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-((2R,4S,6S)-6-methyl-2-phenyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl]-3-iodoacrylate (172a)

Ethyl (3Z)-2-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-(phenyl)methyl]-3-iodoacrylate (171a)



172a



171a

To a stirred solution of **165** (20.0 mg, 0.0852 mmol) in CH₂Cl₂ (0.133 mL) and DMSO (0.0806 mL) was added (*i*-Pr)₂EtN (1.10 ml, 0.596 mmol) and SO₃·py (54.2 mg, 0.340 mmol) at rt. After 2 h, water was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to give a crude aldehyde as a yellow oil, which was used to the next reaction without purification.

To a stirred solution of magnesium iodide (71.1 mg, 0.256 mmol) in CH₂Cl₂ (0.426 mL) was added the crude aldehyde in CH₂Cl₂ (0.085 mL) at 0 °C. After 5 min, ethyl propiolate (0.0261 mL, 0.256 mmol) was added at 0 °C. After 18 h at rt, saturated aqueous solution of sodium thiosulfate and saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added and the mixture was extracted with

EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to give a crude ester as an orange oil, which was used to the next reaction without purification.

To a stirred solution of this crude ester in dry CH₂Cl₂ (0.426 mL) were added 2,6-lutidine (0.0137 mL, 0.128 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.0293 mL, 0.111 mmol) at rt. After 2 h, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added and the mixture was extracted with CHCl₃. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.50 g, hexane/EtOAc = 20:1) to afford a 1.3:1 inseparable mixture (judged by ¹H NMR spectrum) of **172a** (8.8 mg, 3 steps 18%) as a colorless syrup and **171a** (13.3 mg, 3 steps 35%) as a colorless syrup.

Major isomer of 172a: *R*_f = 0.82 (hexane/EtOAc = 5:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, solvent residual peak = 7.26) δ 0.05 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.57 (dd, *J* = 13.2, 12.0 Hz, 1H), 1.86 (dd, *J* = 13.2, 2.3 Hz, 1H), 4.05 (ddd, *J* = 12.0, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 4.08–4.22 (m, 2H), 4.62 (dd, *J* = 6.3, 1.1 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J* = 11.2, 0.9 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.88 (dd, *J* = 17.7, 11.2 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.28–7.35 (m, 3H), 7.44–7.46 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ –5.11, –5.04, 13.97, 18.15, 25.64, 30.97, 33.43, 61.20, 75.57, 75.89, 76.36, 82.99, 96.11, 116.24, 126.27, 127.95, 128.51, 138.77, 141.71, 145.20, 166.28.

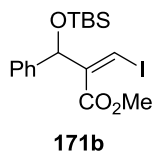
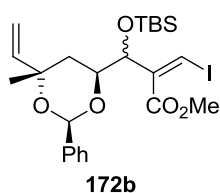
Minor isomer of 172a: *R*_f = 0.82 (hexane/EtOAc = 5:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, solvent residual peak = 7.26) δ 0.05 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.73 (dd, *J* = 13.5, 11.8 Hz, 1H), 1.94 (dd, *J* = 13.5, 2.3 Hz, 1H), 3.88 (ddd, *J* = 11.8, 5.7, 2.3 Hz, 1H), 4.08–4.22 (m, 2H), 4.58 (dd, *J* = 5.7, 1.1 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.87 (dd, *J* = 17.7, 11.2 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.28–7.35 (m, 3H), 7.44–7.46 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ –4.96, –4.89, 13.97, 18.15, 25.76, 31.02, 34.21, 61.20, 75.66, 75.89, 76.14, 83.29, 96.06, 116.15, 126.20, 127.97, 128.49, 138.73, 141.71, 145.86, 166.23.

Mixture of two isomers of 172a: IR (neat, cm⁻¹) 2955, 2930, 2886, 2857, 1723, 1472, 1462, 1391, 1367, 1307, 1280, 1255, 1216, 1189, 1127, 1058, 1005, 859, 838, 780, 756, 699; LRMS (EI) *m/z* (M-*t*Bu)⁺ 515.1; HRMS (EI) *m/z* (M-*t*Bu)⁺ calcd for C₂₁H₂₈O₅Si 515.0751, found 515.0745.

171a: *R*_f = 0.87 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm⁻¹) 2955, 2930, 2857, 1724, 1471, 1367, 1306, 1257, 1183, 1113, 1096, 1057, 861, 838, 778, 699; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, solvent residual peak = 7.26) δ –0.14 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.11–4.21 (m, 2H), 5.52 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.23–7.32 (m, 5H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ –5.17, –4.87, 13.97, 18.14, 25.68, 61.12, 76.32, 82.88, 127.04, 127.92, 128.25, 140.84, 147.48, 166.00; LRMS (EI) *m/z* (M-*t*Bu)⁺ 389.8; HRMS (EI) *m/z* (M-*t*Bu)⁺ calcd for C₁₄H₁₈ISiO₃ 389.0070, found 389.0076.

Methyl (3Z)-2-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-((2*R*,4*S*,6*S*)-6-methyl-2-phenyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl]-3-iodoacrylate (172b)

Methyl (3Z)-2-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-(phenyl)methyl]-3-iodoacrylate (171b)



To a stirred solution of **165** (200 mg, 0.852 mmol) in CH₂Cl₂ (1.33 mL) and DMSO (0.806 mL) were added (*i*-Pr)₂EtN (11.0 mL, 5.96 mmol) and SO₃·py (542 mg, 3.40 mmol) at rt. After 2 h at rt, water was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to give a crude aldehyde as yellow oil, which was used to the next reaction without purification.

To a stirred suspension of magnesium (103 mg, 2.56 mmol) in Et₂O (0.853 mL) was added iodine (325 mg, 2.56 mmol) at rt. After 3 h at rt, the crude aldehyde in CH₂Cl₂ (1.33 mL) was added at -20 °C. After 5 min, methyl propiolate (0.215 mL, 2.56 mmol) was added at -

20 °C. After 18 h at rt, saturated aqueous solution of sodium thiosulfate and saturated aqueous solution of NaHCO₃ were added and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to give a crude ester as orange oil, which was used to the next reaction without purification.

To a stirred solution of this crude ester in dry CH₂Cl₂ (4.26 mL) were added 2,6-lutidine (0.142 mL, 0.128 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.293 mL, 0.111 mmol) at rt. After 2 h, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added and the mixture was extracted with CHCl₃. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (40.0 g, hexane/EtOAc = 20:1) to afford a 1.2:1 inseparable mixture (judged by ¹H NMR spectrum) of **172b** (200 mg, 3 steps 85 %) as a colorless syrup and **171b** (trace) as a colorless syrup.

Major isomer of 172b: *R*_f = 0.82 (hexane/EtOAc = 5:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, solvent residual peak = 7.26) δ 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.57 (dd, *J* = 13.2, 12.3 Hz, 1H), 1.85 (dd, *J* = 13.2, 2.3 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.03 (ddd, *J* = 11.8, 6.0, 2.3 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 6.0, 1.1 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 10.3, 0.8 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.87 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.28–7.34 (m, 3H), 7.43–7.46 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ -5.08, -4.89, 18.14, 25.64, 30.98, 33.06, 51.75, 75.63, 76.26, 76.40, 83.20, 96.21, 116.21, 126.21, 128.00, 128.60, 138.72, 141.75, 145.09, 166.74.

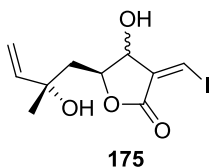
Minor isomer of 172b: *R*_f = 0.82 (hexane/EtOAc = 5:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, solvent residual peak = 7.26) δ 0.04 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.71 (dd, *J* = 13.5, 12.4 Hz, 1H), 1.94 (dd, *J* = 13.5, 2.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.83 (ddd, *J* = 11.8, 5.9, 2.3 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 6.0, 1.5 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.86 (dd, *J* = 18.6, 10.3 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.28–7.34 (m, 3H), 7.43–7.46 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ -5.13, -4.94, 18.14, 25.75, 31.03, 34.50, 51.79, 75.66, 75.73, 76.42, 83.78, 95.98, 116.21, 126.35, 128.00, 128.51, 138.68, 141.67, 145.86, 166.61.

Mixture of two isomers of 172b: IR (neat, cm⁻¹) 2954, 2930, 2858, 1729, 1460, 1435, 1401, 1364, 1308, 1281, 1257, 1199, 1126, 1058, 1005, 839, 780, 755, 699; LRMS (EI) *m/z* (M-*t*Bu)⁺ 501.0; HRMS (EI) *m/z* (M-*t*Bu)⁺ calcd for C₂₀H₂₆O₅Si 501.0595, found 501.0566.

171b: *R*_f = 0.85 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm⁻¹) 2953, 2930, 2857, 1728, 1471, 1455, 1434, 1313, 1257,

1198, 1173, 1114, 1058, 838, 779, 757, 699; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , solvent residual peak = 7.26) δ -0.14 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 3.71 (s, 3H), 5.53 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.25–7.34 (m, 5H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ -5.22, -4.89, 18.11, 25.66, 51.70, 76.25, 83.38, 126.95, 127.95, 128.31, 140.78, 147.52, 166.43; LRMS (EI) m/z ($\text{M}-t\text{Bu}$) $^+$ 375.0; HRMS (EI) m/z ($\text{M}-t\text{Bu}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ISiO}_3$ 374.9914, found 374.9907.

(5S,3Z)-4-Hydroxy-5-((S)-2-hydroxy-2-methylbut-3-en-1-yl)-3-(iodomethylene)dihydrofuran-2(3H)-one (175)



To a stirred solution of **165** (1.00 g, 4.26 mmol) in CH_2Cl_2 (6.67 mL) and DMSO (4.03 mL) were added (*i*-Pr) $_2$ EtN (55.0 mL, 29.8 mmol) and $\text{SO}_3 \cdot \text{py}$ (2.71 g, 17.0 mmol) at rt. After 2 h at rt, water was added and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure to give a crude aldehyde as a yellow oil, which was

used to the next reaction without purification.

To a stirred suspension of magnesium (513 mg, 21.3 mmol) in Et_2O (14.2 mL) was added iodine (2.70 g, 21.3 mmol) at rt. After 3 h at rt, the crude aldehyde in CH_2Cl_2 (20.3 mL) was added at -20 °C. After 5 min, methyl propiolate (2.15 mL, 25.6 mmol) was added at -20 °C. After 18 h at rt, saturated aqueous solution of sodium thiosulfate and saturated aqueous solution of NaHCO_3 were added and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure to give a crude ester as an orange oil, which was used to the next reaction without purification.

To a stirred solution of this crude ester in MeOH (7.99 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid (30.2 mg, 0.159 mmol) at rt. After 2 h at rt, saturated aqueous solution of NaHCO_3 was added and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (20.0 g, hexane/EtOAc = 5:1) to afford a 1.1:1 inseparable mixture (judged by ^1H NMR spectrum) of **175** (714 mg, 3 steps 51%) as a colorless syrup.

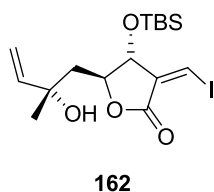
Major isomer of 175: $R_f = 0.56$ (hexane/EtOAc = 1:2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (s, 3H), 2.03 (dd, $J = 14.6, 5.1$ Hz, 1H), 2.22 (dd, $J = 14.6, 8.9$ Hz, 1H), 2.26 or 2.28 (br s, 1H), 3.89 (br s, 1H), 4.61 (ddd, $J = 8.9, 5.1, 4.9$ Hz, 1H), 4.87 (br d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.98 (dd, $J = 17.4, 11.1$ Hz, 1H), 7.83 (s, $J = 1.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 27.23, 38.72, 72.19, 72.43, 78.00, 95.01, 112.62, 138.22 or 137.78, 144.34, 167.00.

Minor isomer of 175: $R_f = 0.56$ (hexane/EtOAc = 1:2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (s, 3H), 1.95 (dd, $J = 14.3, 8.6$ Hz, 1H), 2.12 (dd, $J = 14.3, 4.9$ Hz, 1H), 2.26 or 2.28 (br s, 1H), 4.08 (br s, 1H), 4.33 (ddd, $J = 8.6, 6.9, 4.9$ Hz, 1H), 4.54 (br d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J = 17.5, 10.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 27.13, 44.12, 72.75, 77.86, 80.36, 90.83, 112.84, 138.22 or 137.78, 144.49, 166.23.

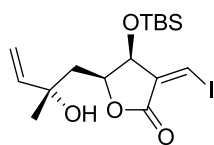
Mixture of two isomers of 175: IR (neat, cm^{-1}) 3406, 2971, 2930, 1755, 1626, 1451, 1413, 1378, 1349, 1265, 1164, 1116, 1084, 993, 929, 845, 820, 756, 658; LRMS (EI) m/z (M) $^+$ 324.0; HRMS (EI) m/z (M) $^+$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{IO}_4$ 323.9859, found 323.9851.

(4*R*,5*S*,3*Z*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-((*S*)-2-hydroxy-2-methylbut-3-en-1-yl)-3-(iodomethylene)dihydrofuran-2(3*H*)-one (162)

(4*S*,5*S*,3*Z*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-((*S*)-2-hydroxy-2-methylbut-3-en-1-yl)-3-(iodomethylene)dihydrofuran-2(3*H*)-one (162')



162



162'

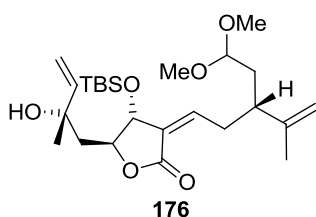
To a stirred solution of **175** (20.0 mg, 0.0617 mmol) in dry CH₂Cl₂ (0.309 mL) were added 2,6-lutidine (0.013 mL, 0.123 mmol) and *t*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.019 mL, 0.0736 mmol) at -78 °C. After 30 min, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added and the mixture was extracted with CHCl₃. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.50 g, hexane/EtOAc = 5:1) to afford **162** (12.9 mg, 48 %) as a colorless syrup and **162'** (11.7 mg, 44 %) as a colorless syrup.

162: $R_f = 0.57$ (hexane/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{27.3} -13.1$ (c 1.80, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 3473, 2957, 2929, 2857, 1764, 1628, 1463, 1376, 1363, 1260, 1153, 1119, 1089, 863, 839, 779; ¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃, solvent residual peak = 7.26) δ 0.12 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.84 (dd, $J = 14.9, 10.0$ Hz, 1H), 1.93 (dd, $J = 14.9, 2.9$ Hz, 1H), 2.23 (br s, 1H), 4.28 (ddd, $J = 10.0, 5.1, 2.9$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 5.1, 1.7$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 10.9, 0.8$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J = 17.2, 0.8$ Hz, 1H), 5.90 (dd, $J = 17.2, 10.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ -4.27, -4.24, 17.88, 25.57, 28.72, 44.29, 72.47, 77.64, 80.92, 90.89, 113.18, 138.57, 143.53, 165.86; LRMS (EI) m/z (M-*t*Bu)⁺ 381.0; HRMS (EI) m/z (M-*t*Bu)⁺ calcd for C₁₂H₁₈IO₄Si 381.0019, found 381.0004.

162': $R_f = 0.53$ (hexane/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{27.2} +3.7$ (c 1.76, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 3456, 2958, 2929, 2857, 1764, 1727, 1630, 1462, 1378, 1261, 1163, 1120, 1074, 994, 837, 779; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, solvent residual peak = 7.26) δ 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.88 (dd, $J = 15.5, 8.9$ Hz, 1H), 1.94 (dd, $J = 15.5, 3.2$ Hz, 1H), 2.12 (br s, 1H), 4.57 (ddd, $J = 8.9, 5.5, 3.2$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.90 (dd, $J = 17.2, 10.6$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ -4.62, -4.36, 18.14, 25.63, 28.74, 40.14, 72.23, 74.48, 78.24, 90.68, 112.80, 138.87, 144.16, 166.36; LRMS (EI) m/z (M-*t*Bu)⁺ 381.0; HRMS (EI) m/z (M-*t*Bu)⁺ calcd for C₁₂H₁₈IO₄Si 381.0019, found 381.0004.

(4*R*,5*S*,3*Z*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-((*R*)-3-(2,2-dimethoxyethyl)-4-methylpent-4-en-1-ylidene)-5-((*S*)-2-hydroxy-2-methylbut-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (176)

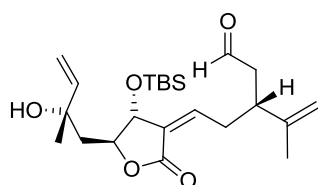


176

To a stirred solution of **128** (20.0 mg, 0.0456 mmol) and 1.0 M hexane solution of *B*-MeO-9-BBN (0.273 mL, 0.273 mmol) in dry Et₂O (0.351 mL) were added at -78 °C 1.58 M pentane solution of *t*-BuLi (0.115 mL, 0.182 mmol) and dry THF (0.351 mL). After 10 min at -78 °C, the resulting suspension was warmed to rt. After 30 min at rt, 3.0 M aqueous K₃PO₄ (0.091 mL, 0.274 mmol) was added and then a solution of **162** (23.1 mg, 0.0912 mmol) and PdCl₂(dppf) (3.7 mg, 0.00456 mmol) in DMF (0.456 mL) was added at rt. After 3 h at rt, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added and the mixture was extracted with Et₂O. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under

reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.00 g, hexane/EtOAc = 5:1) to afford **176** (11.3 mg, 53 %) as a colorless syrup: $R_f = 0.24$ (hexane/ EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{27.3} -18.7$ (c 0.50, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3453, 2953, 2931, 2858, 1758, 1677, 1645, 1463, 1448, 1374, 1254, 1179, 1127, 1091, 1005, 940, 893, 861, 839, 779; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , solvent residual peak = 7.26) δ 0.088 (s, 3H), 0.092 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.81 (dd, $J = 14.6, 10.3$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J = 14.6, 2.6$ Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.40 (br s, 1H), 2.80 (br t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 4.27 (ddd, $J = 10.3, 5.1, 2.6$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 6.5, 4.8$ Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.76 (br s, 1H), 4.81 (br s, 1H), 5.15 (dd, $J = 10.6, 1.1$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J = 17.2, 1.1$ Hz, 1H), 5.89 (dd, $J = 17.2, 10.6$ Hz, 1H), 6.23 (ddd, $J = 7.4, 7.1, 2.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ -4.27, -4.23, 17.88, 18.17, 25.64, 28.88, 30.78, 35.83, 42.93, 44.69, 52.52, 53.07, 72.61, 75.35, 82.13, 102.75, 112.94, 113.12, 128.74, 143.55, 144.93, 145.82, 167.34; LRMS (EI) m/z (M^+) 468.3; HRMS (EI) m/z (M^+) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{Si}$ 468.2907, found 468.2908.

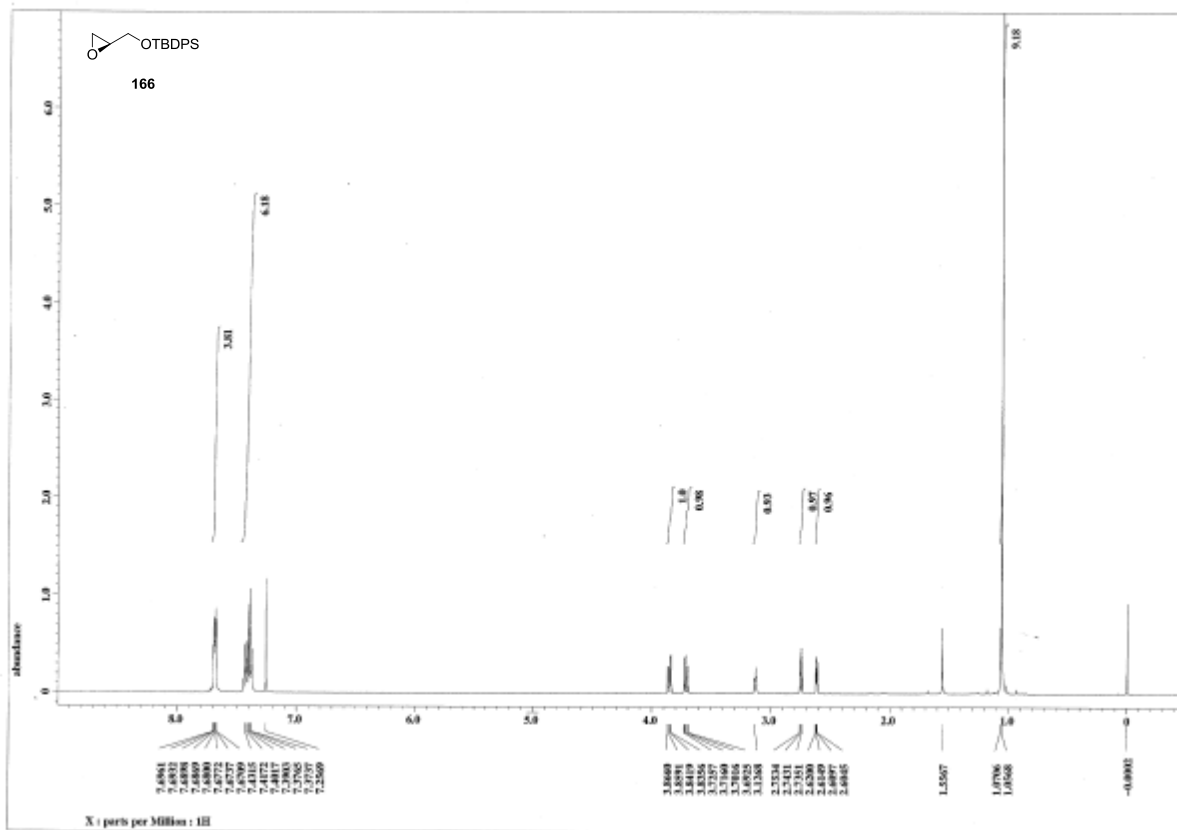
(R)-3-((Z)-2-((4R,5S)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-((S)-2-hydroxy-2-methylbut-3-en-1-yl)-2-oxodihydrofuran-3(2H)-ylidene)ethyl)-4-methylpent-4-enal (41)



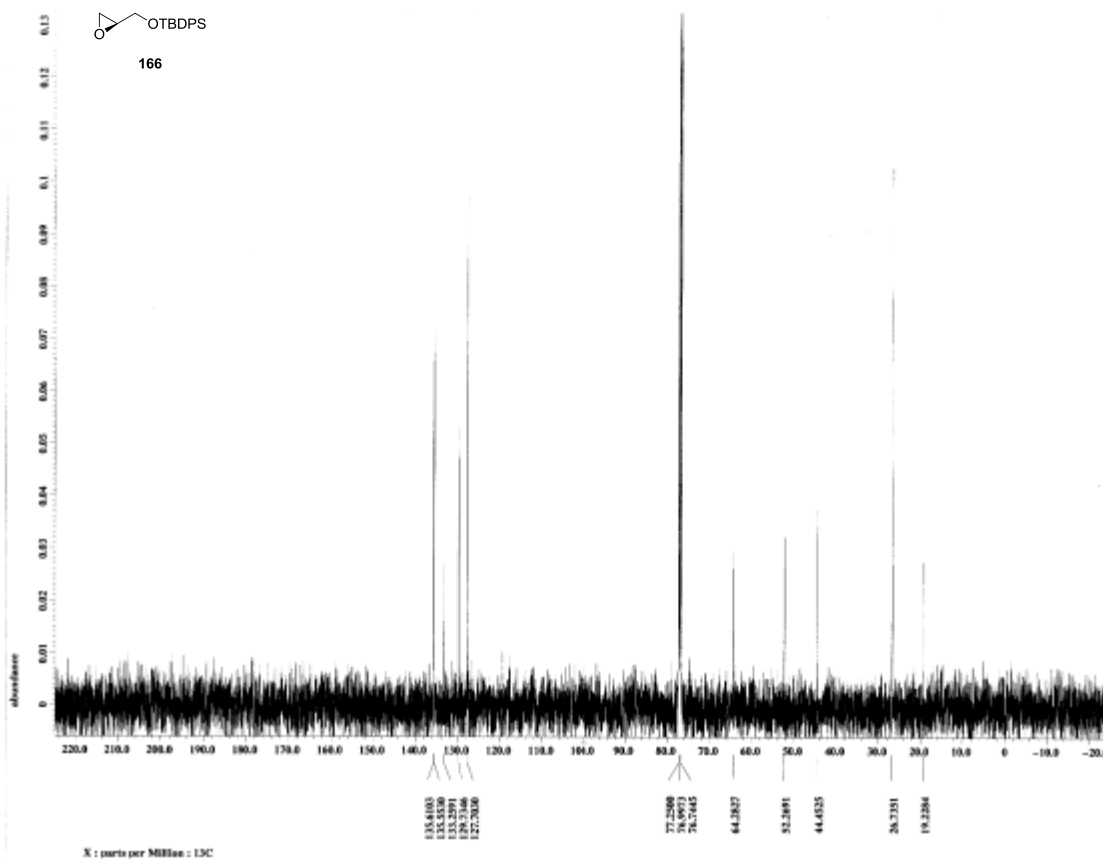
Lower half segment **41**

To a stirred solution of **176** (9.0 mg, 0.019 mmol) in acetone (0.096 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid (0.4 mg, 0.0021 mmol) at rt. After 1 h at rt, saturated aqueous solution of NaHCO_3 was added and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl , dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by

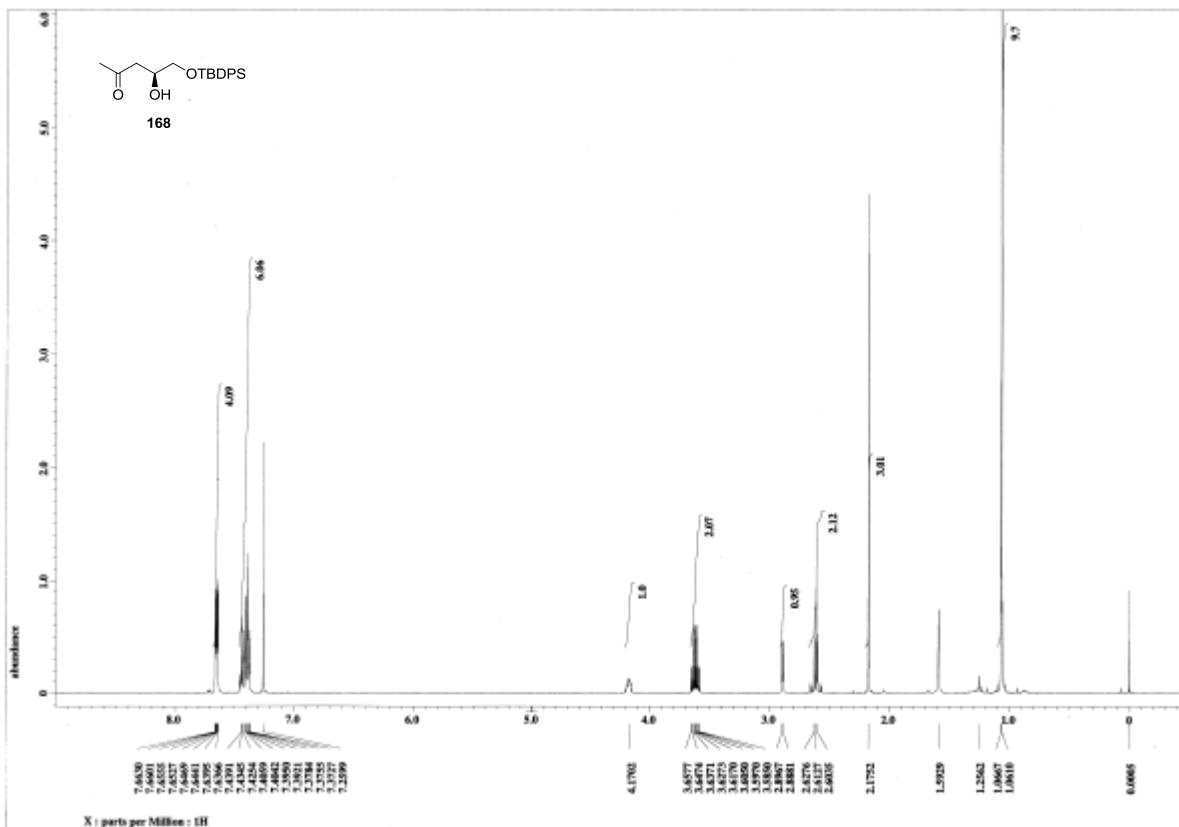
column chromatography on silica gel (0.1 g, hexane/EtOAc = 5:1) to afford **41** (4.2 mg, 52 %) as a colorless syrup: $R_f = 0.69$ (hexane/ EtOAc = 1:2); $[\alpha]_D^{26.6} -10.1$ (c 0.50, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3443, 3075, 2958, 2929, 2857, 1755, 1726, 1679, 1462, 1452, 1376, 1260, 1170, 1094, 1031, 861, 839, 779; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , solvent residual peak = 7.26) δ 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.69 (br s, 3H), 1.81 (dd, $J = 14.6, 10.0$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J = 14.6, 2.5$ Hz, 1H), 2.36 (br s, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.81–2.87 (m, 3H), 4.29 (ddd, $J = 10.0, 5.1, 2.5$ Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.84 (br s, 1H), 5.15 (dd, $J = 10.6, 1.1$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J = 17.2, 1.1$ Hz, 1H), 5.90 (dd, $J = 17.2, 10.6$ Hz, 1H), 6.21 (m, 1H), 9.69 (dd, $J = 2.3, 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ -4.25, 17.88, 19.01, 25.62, 28.83, 30.54, 40.93, 44.68, 46.90, 72.59, 75.28, 82.22, 113.14, 113.17, 129.69, 143.55, 143.60, 144.95, 167.29, 201.30; LRMS (EI) m/z ($\text{M}-t\text{Bu}^+$) 365.1; HRMS (EI) m/z ($\text{M}-t\text{Bu}^+$) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{Si}$ 365.1784, found 365.1763.



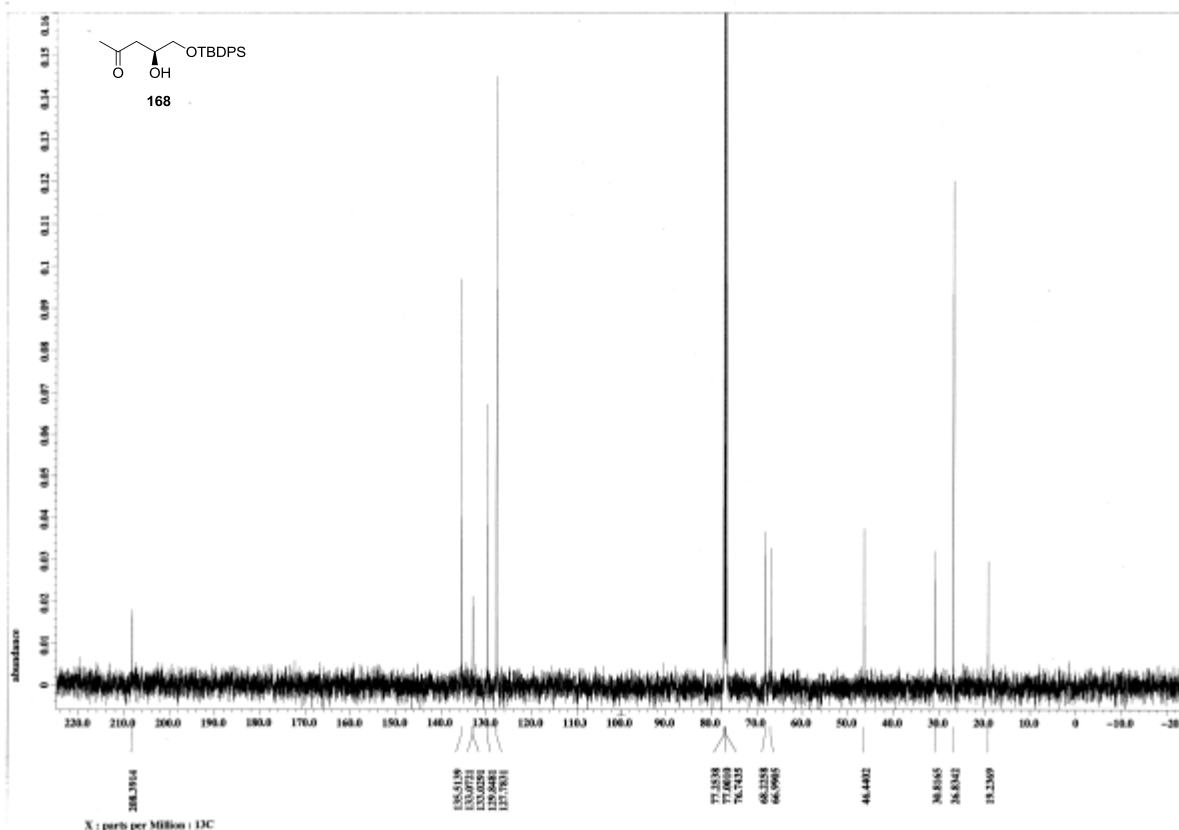
¹H NMR Spectrum of 166 (500 MHz, CDCl₃)



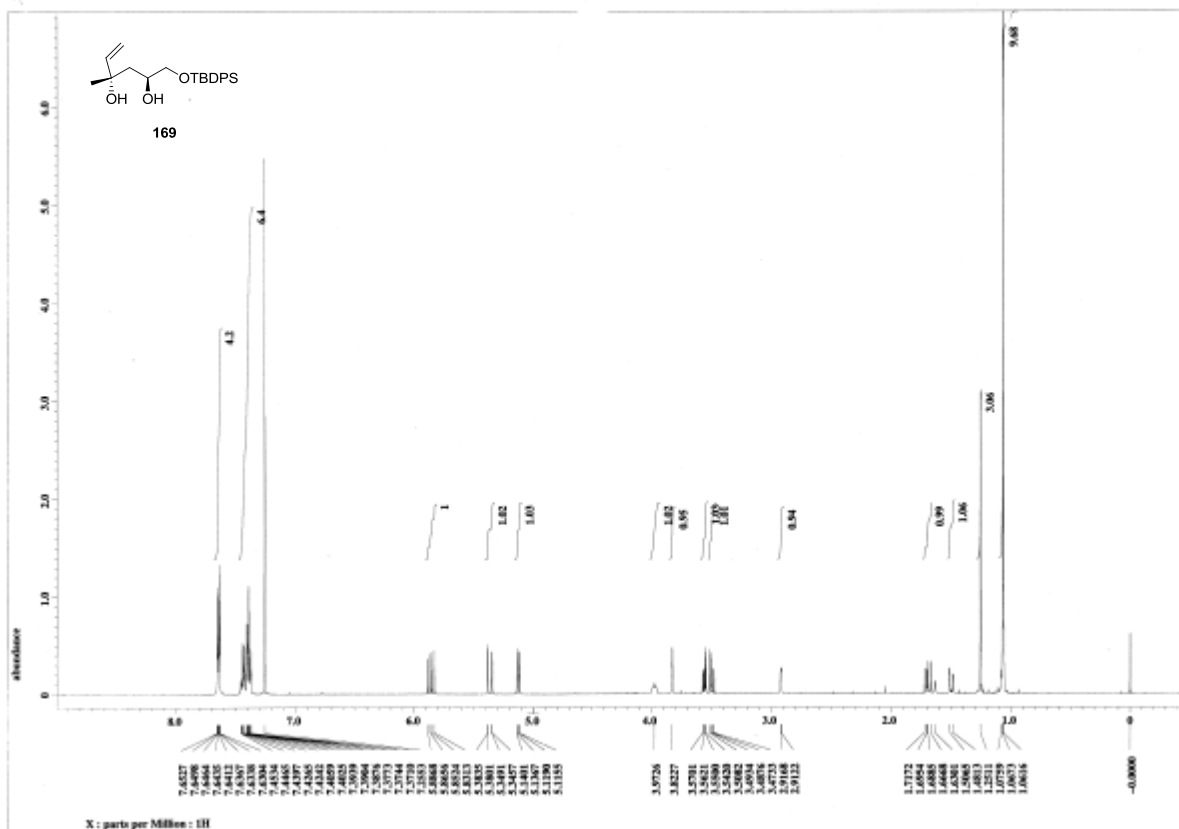
¹³C NMR Spectrum of 166 (125 MHz, CDCl₃)

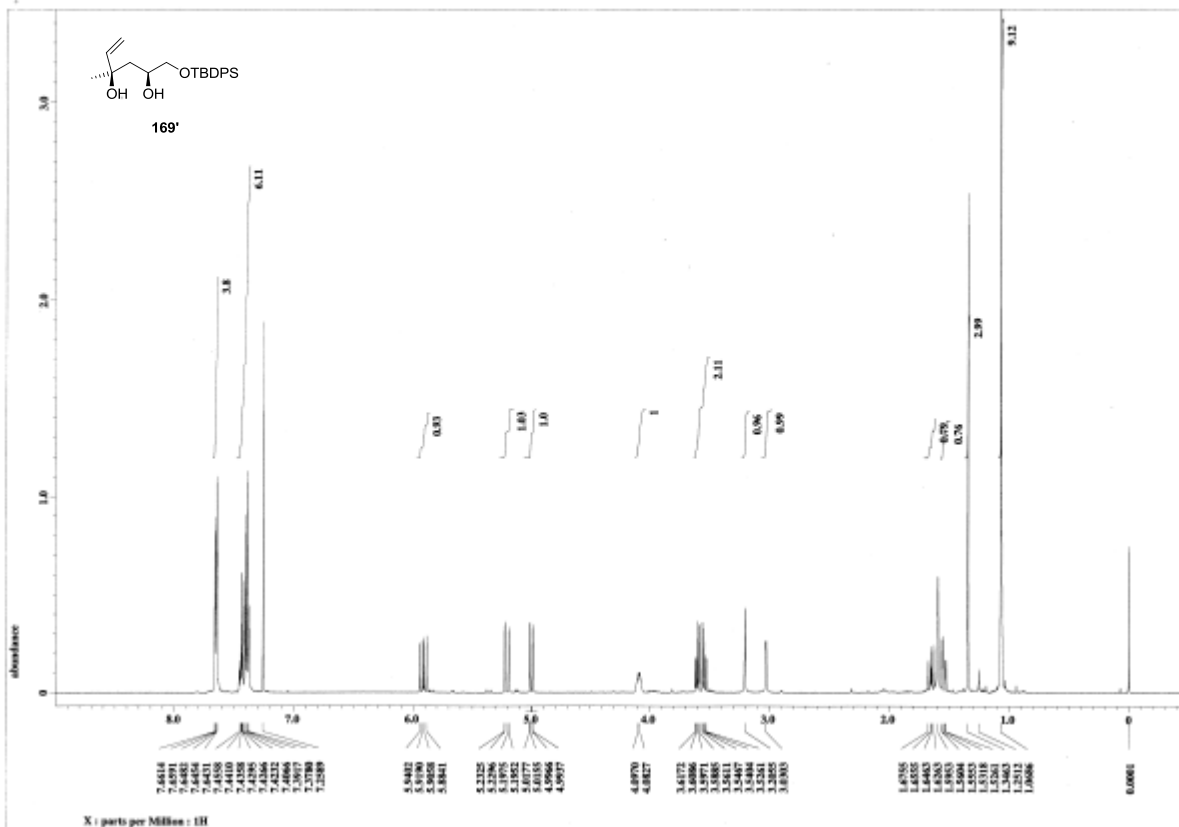


¹H NMR Spectrum of 168 (500 MHz, CDCl₃)

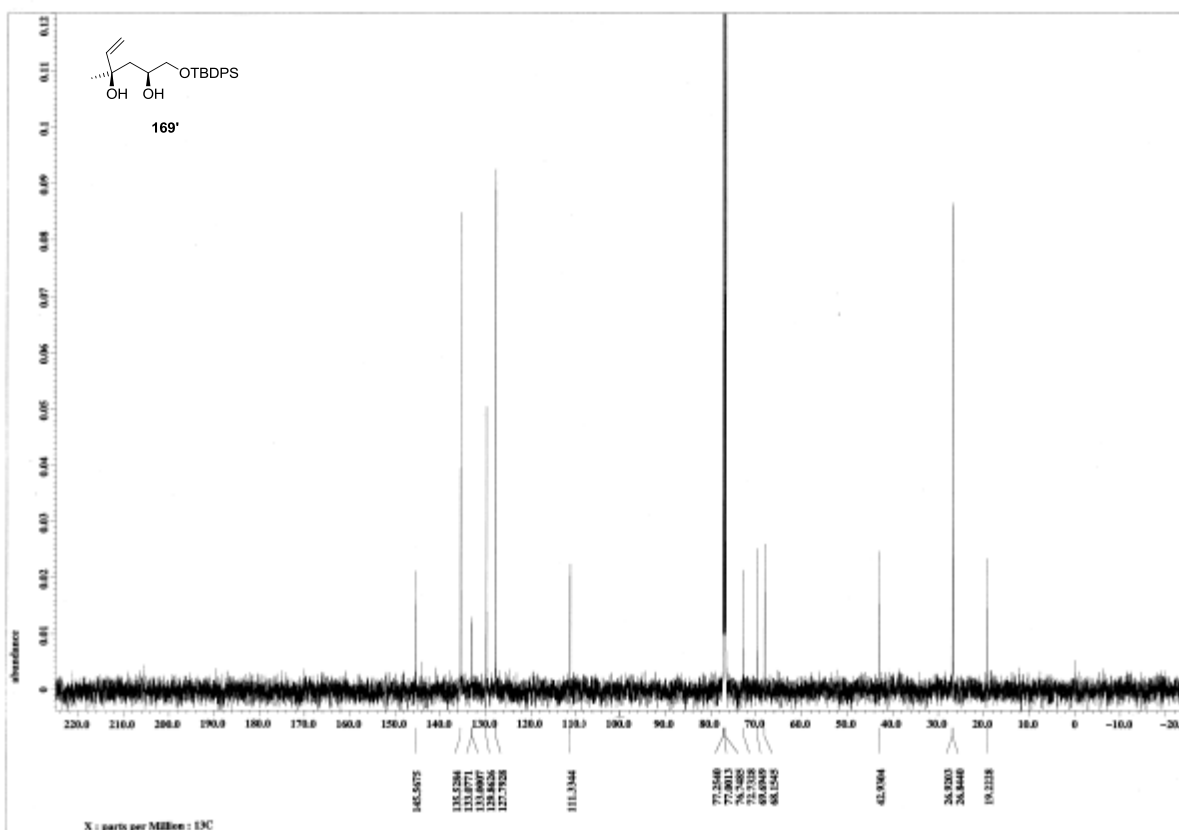


¹³C NMR Spectrum of 168 (125 MHz, CDCl₃)

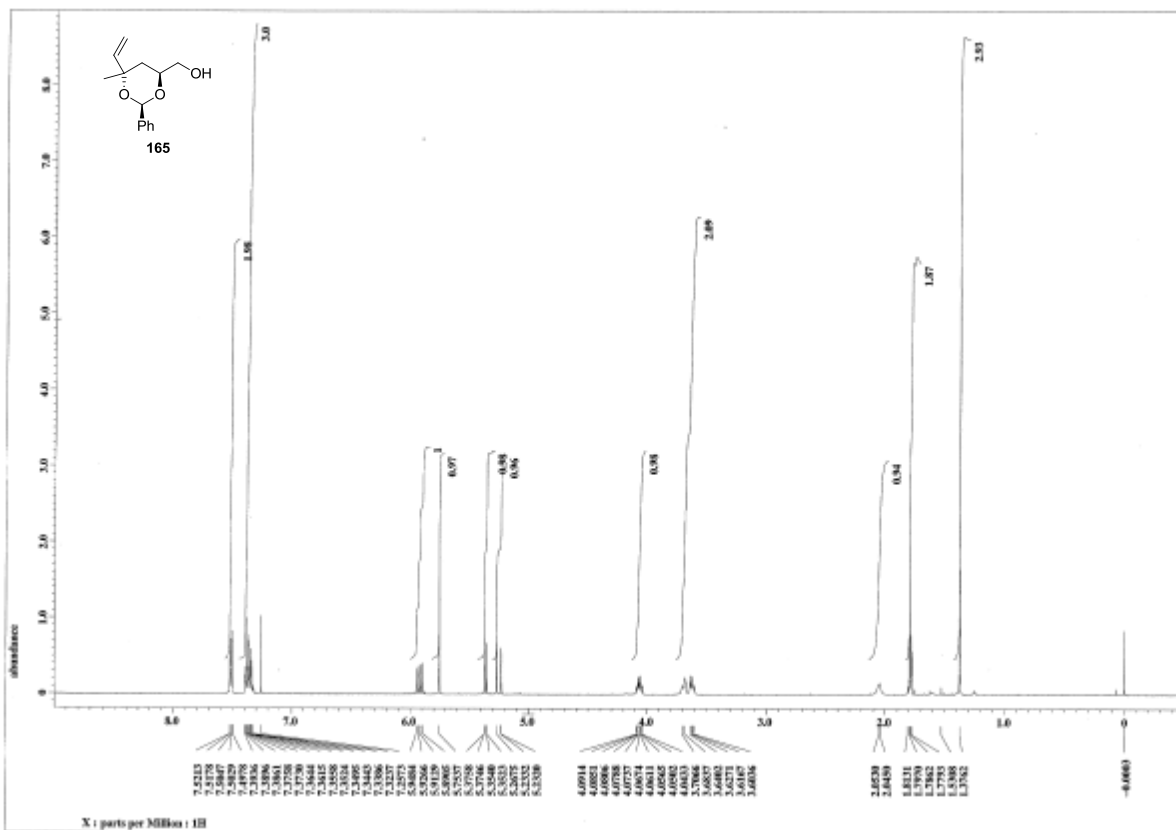




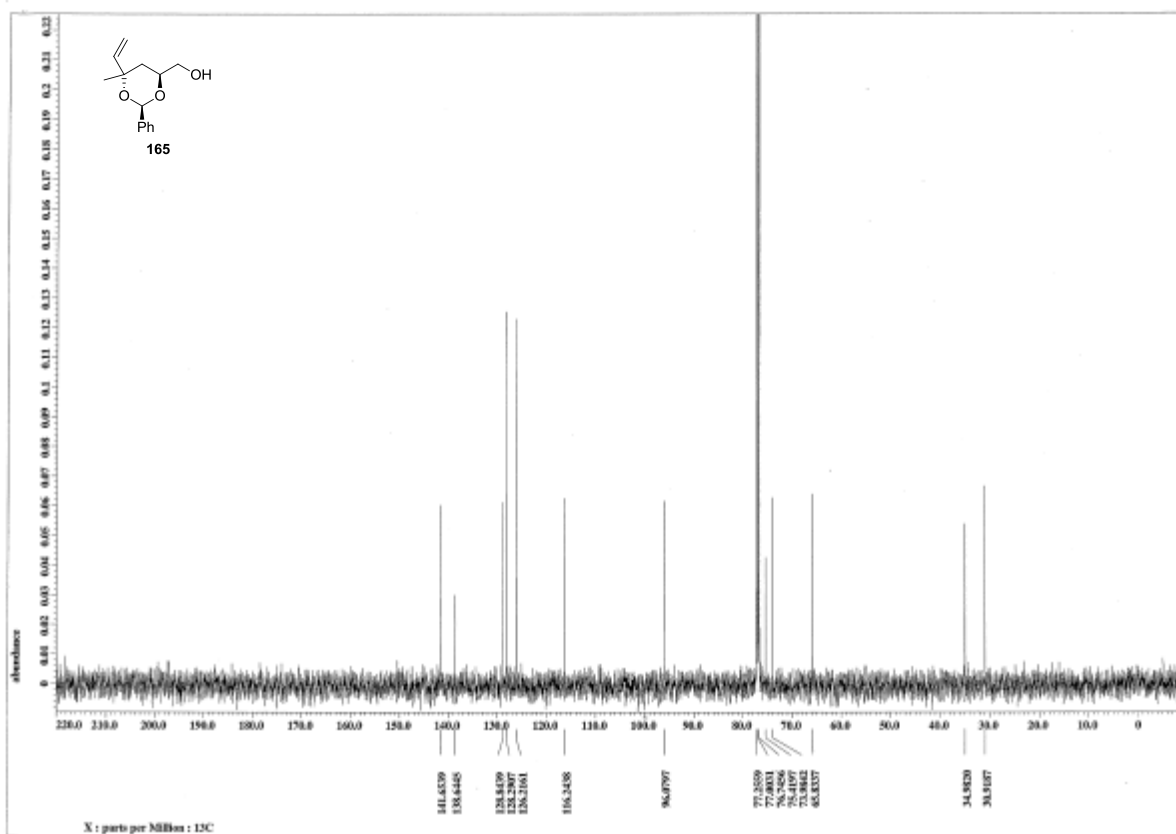
¹H NMR Spectrum of 169' (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR Spectrum of 169' (125 MHz, CDCl₃)

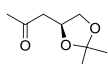


¹H NMR Spectrum of 165 (500 MHz, CDCl₃)

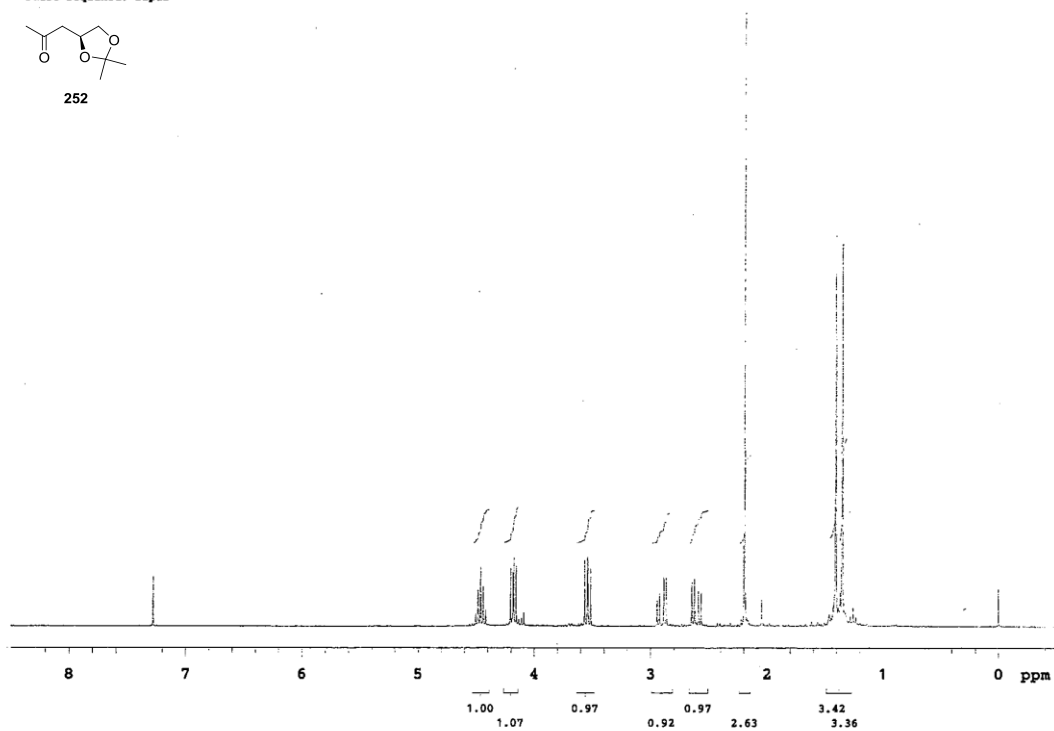


¹³C NMR Spectrum of 165 (125 MHz, CDCl₃)

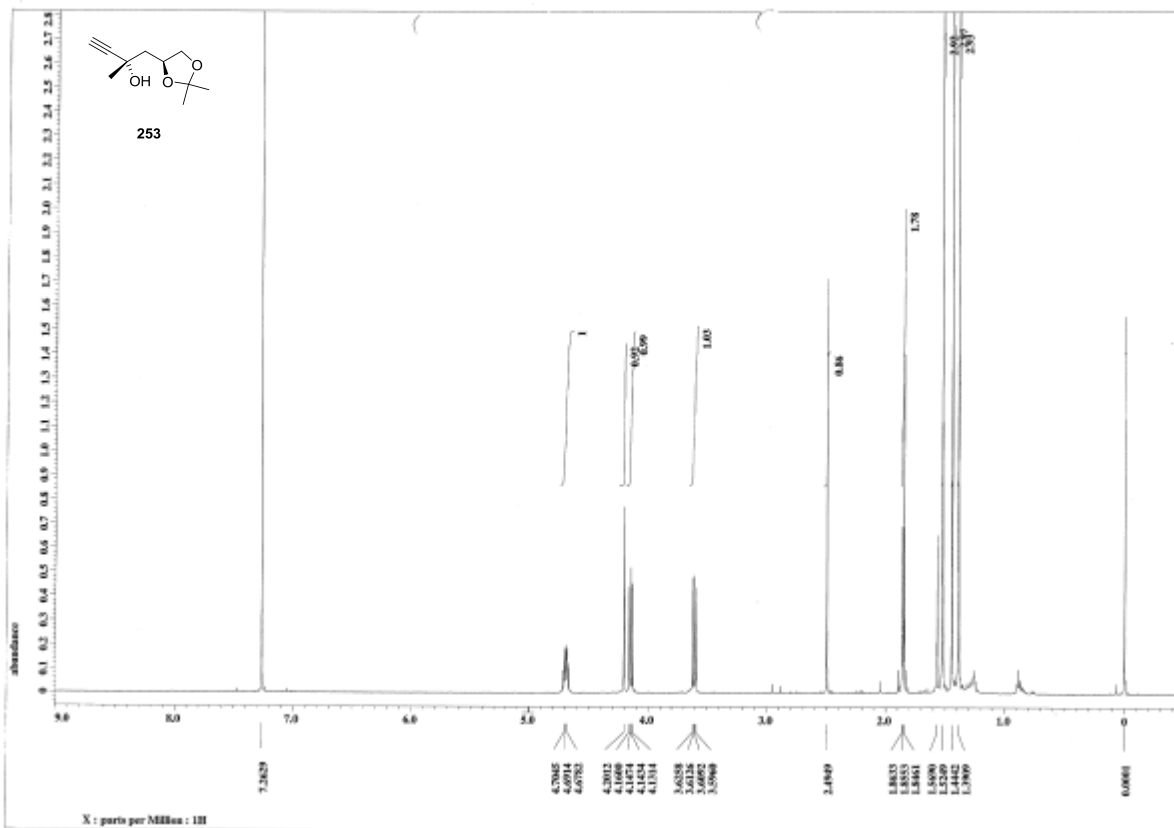
81-02 FCC main
Pulse Sequence: s2pul



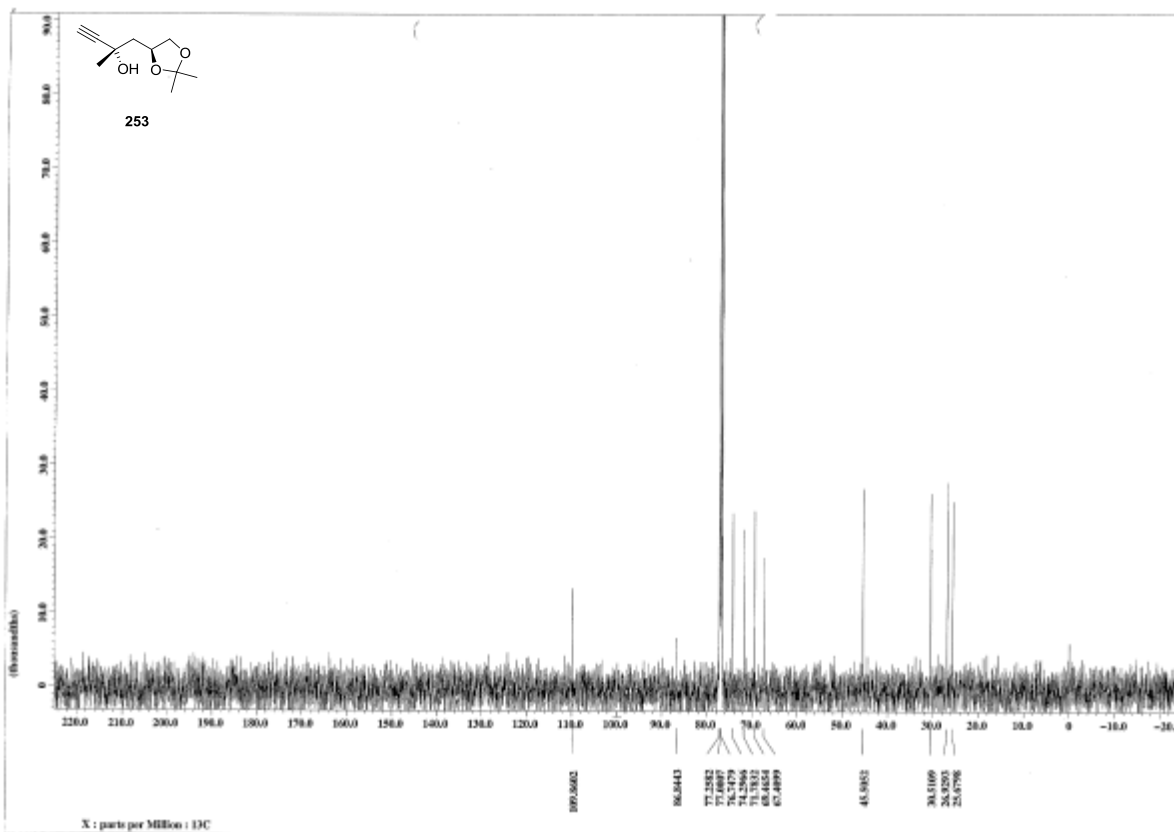
252



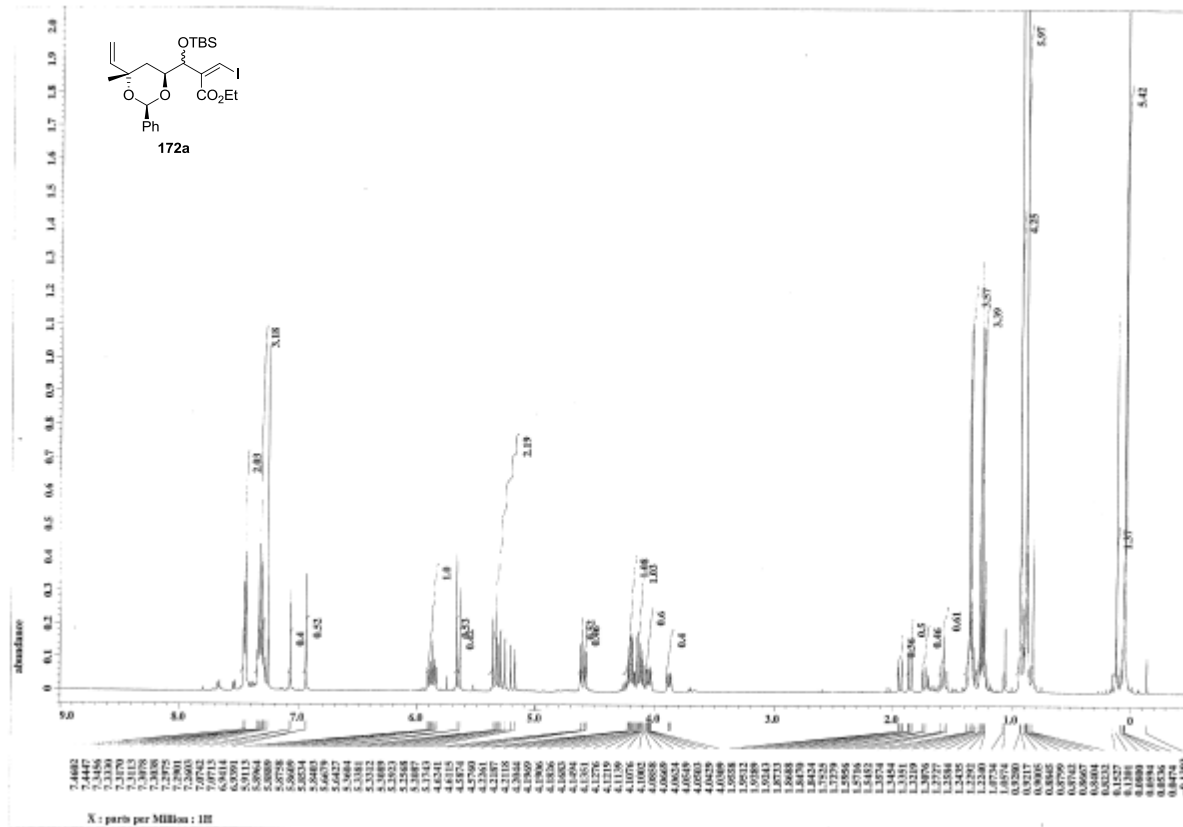
^1H NMR Spectrum of 252 (300 MHz, CDCl_3)



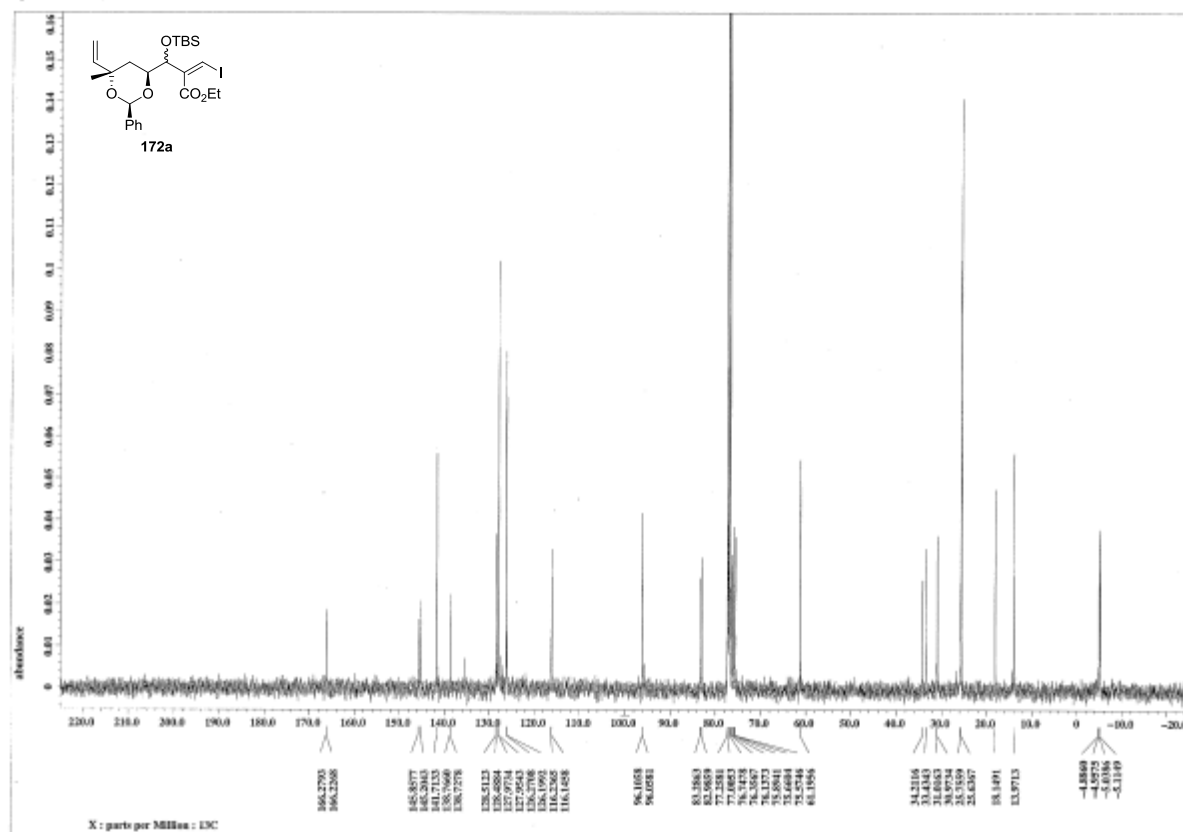
¹H NMR Spectrum of 253 (500 MHz, CDCl₃)



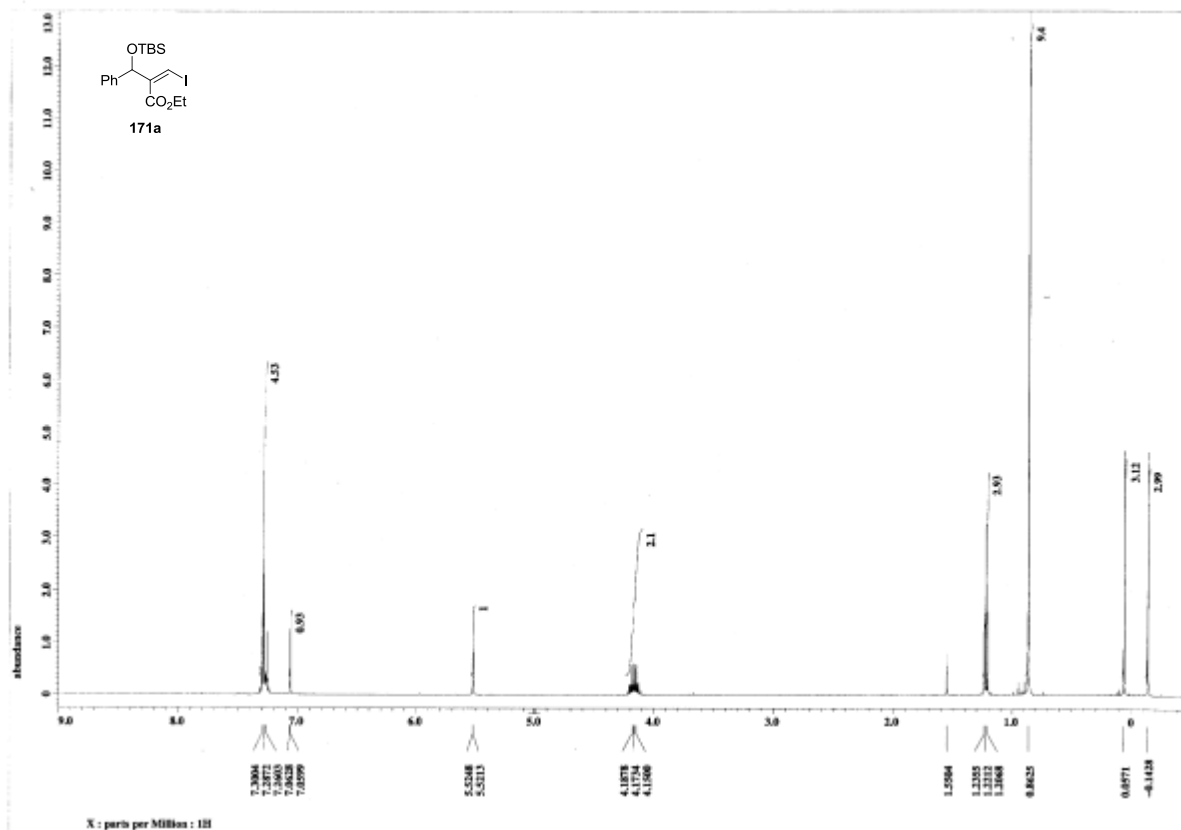
¹³C NMR Spectrum of 253 (125 MHz, CDCl₃)



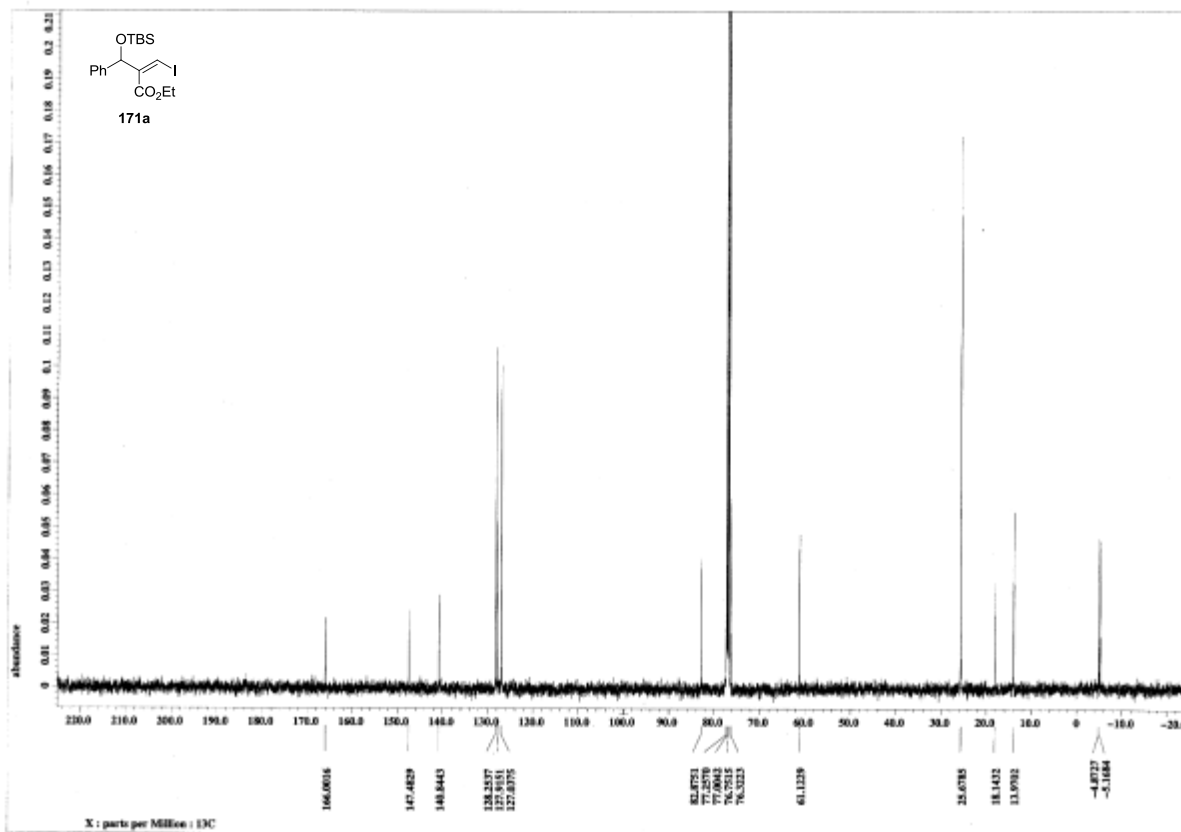
¹H NMR Spectrum of 172a (500 MHz, CDCl₃)



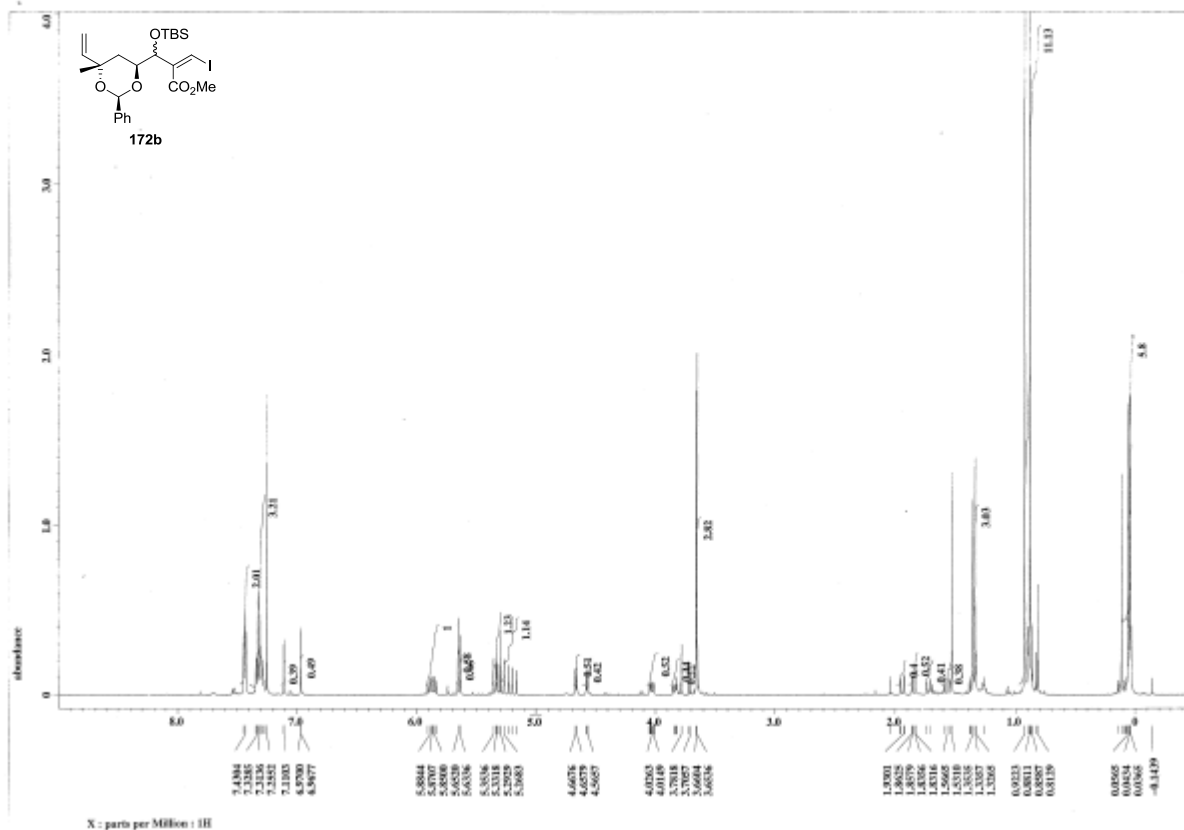
¹³C NMR Spectrum of 172a (125 MHz, CDCl₃)



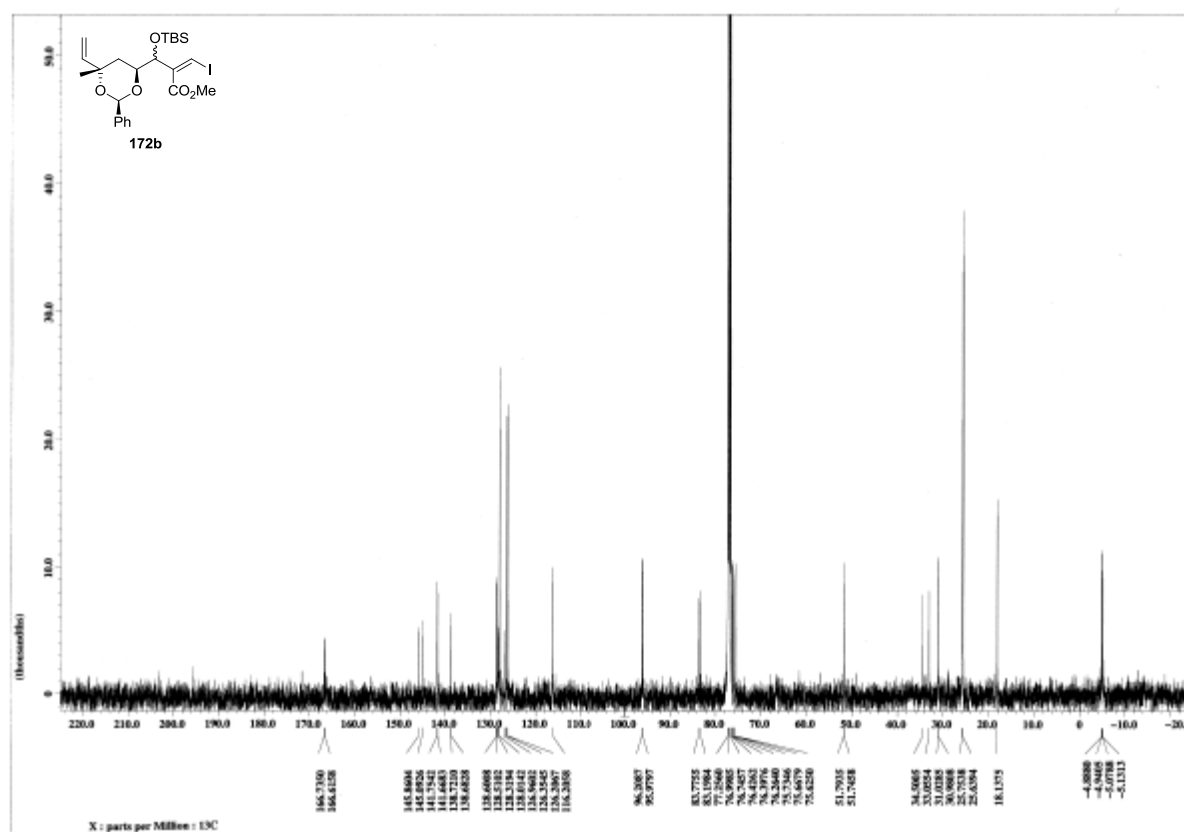
¹H NMR Spectrum of 171a (500 MHz, CDCl₃)



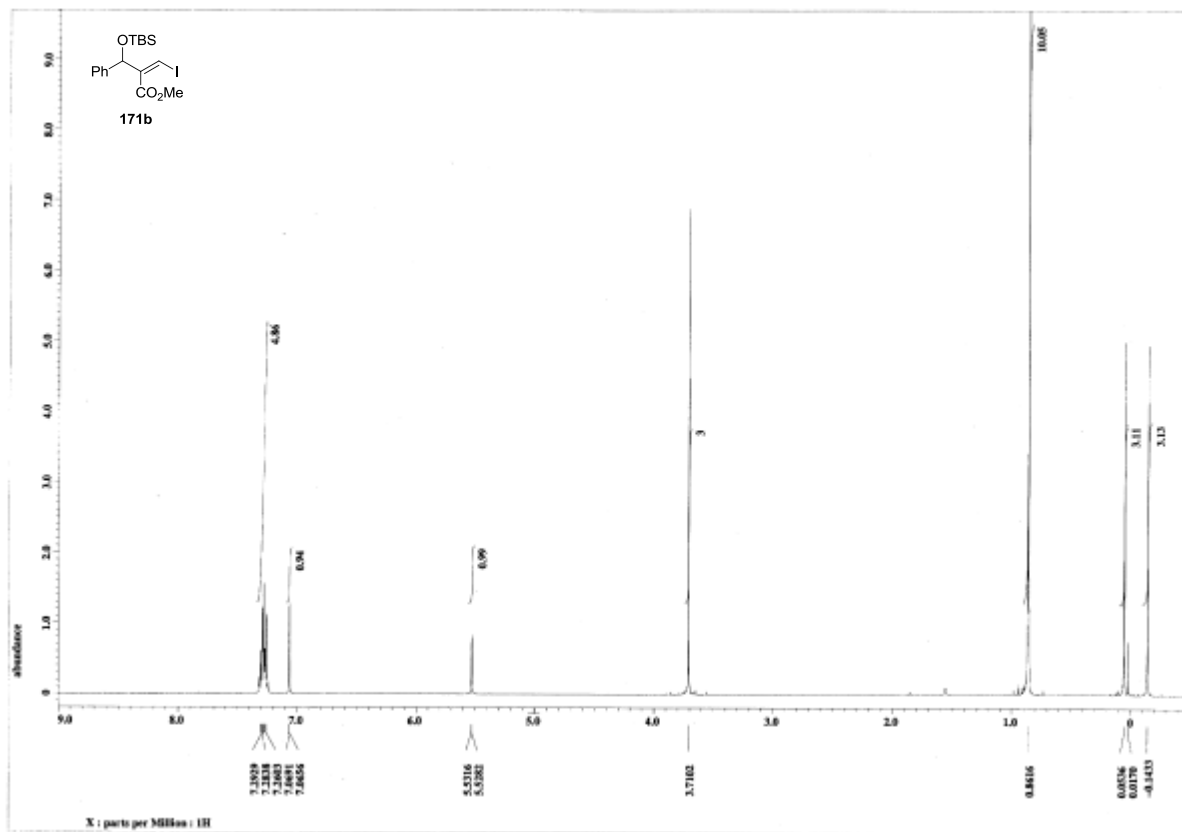
¹³C NMR Spectrum of 171a (125 MHz, CDCl₃)



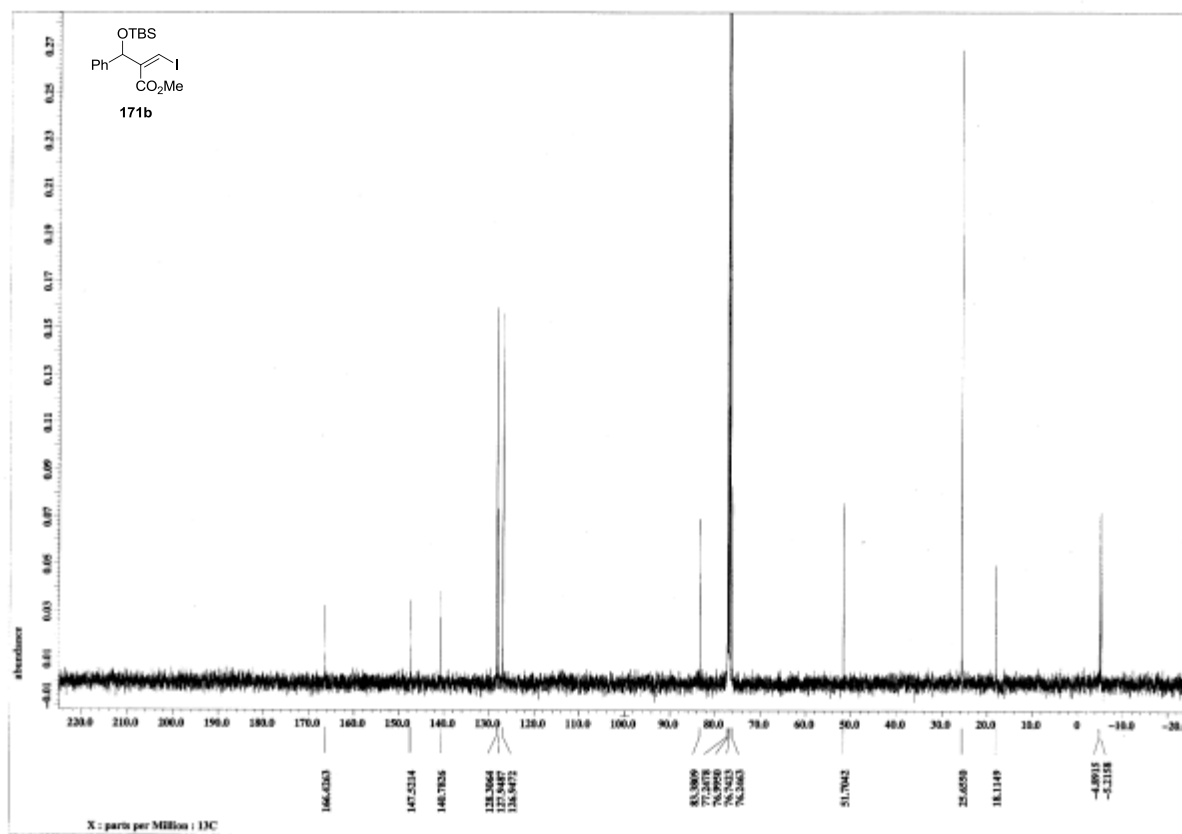
¹H NMR Spectrum of 172b (500 MHz, CDCl₃)



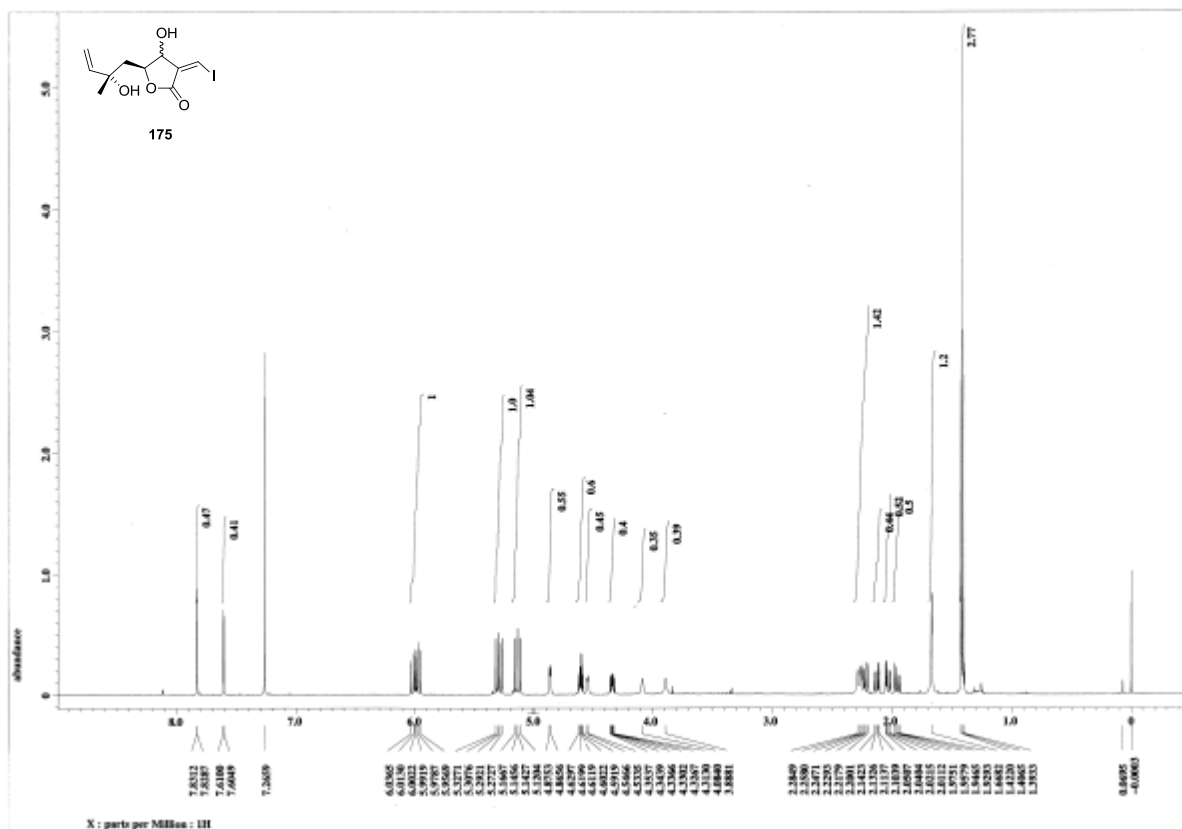
¹³C NMR Spectrum of 172b (125 MHz, CDCl₃)



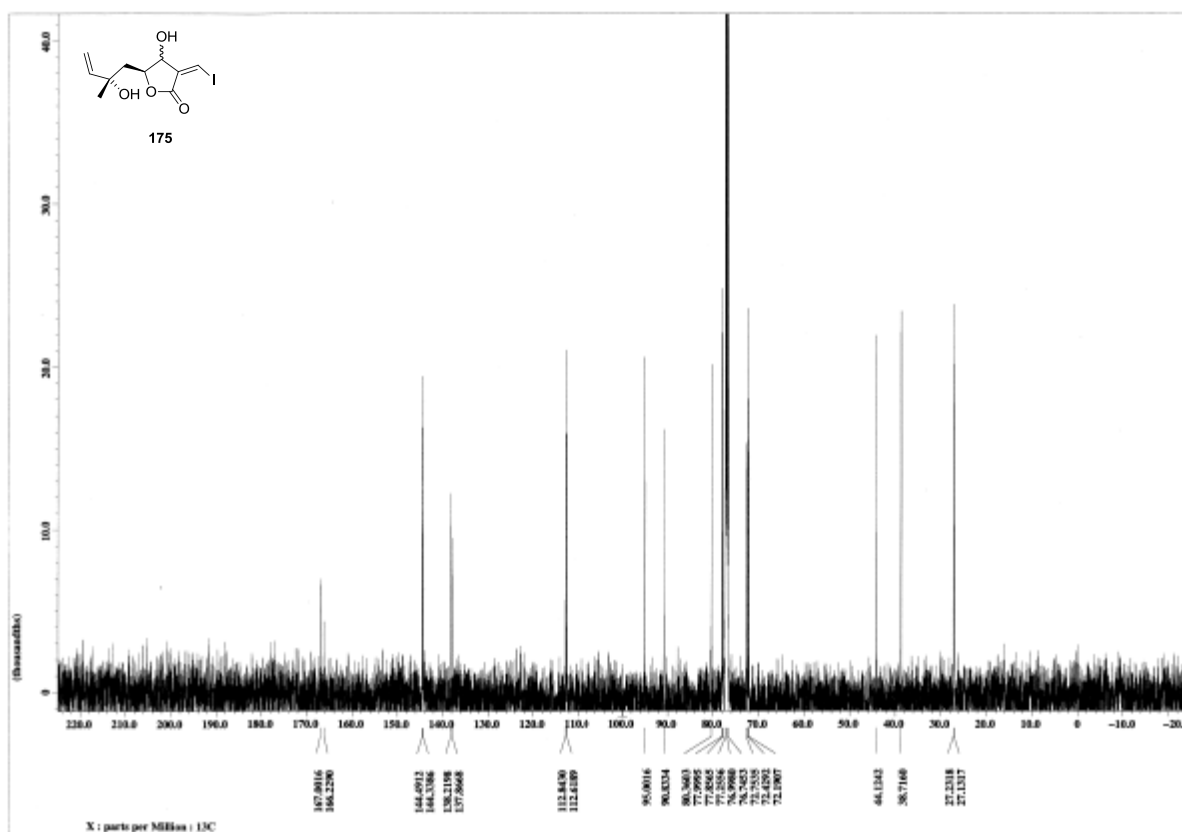
¹H NMR Spectrum of 171b (500 MHz, CDCl₃)



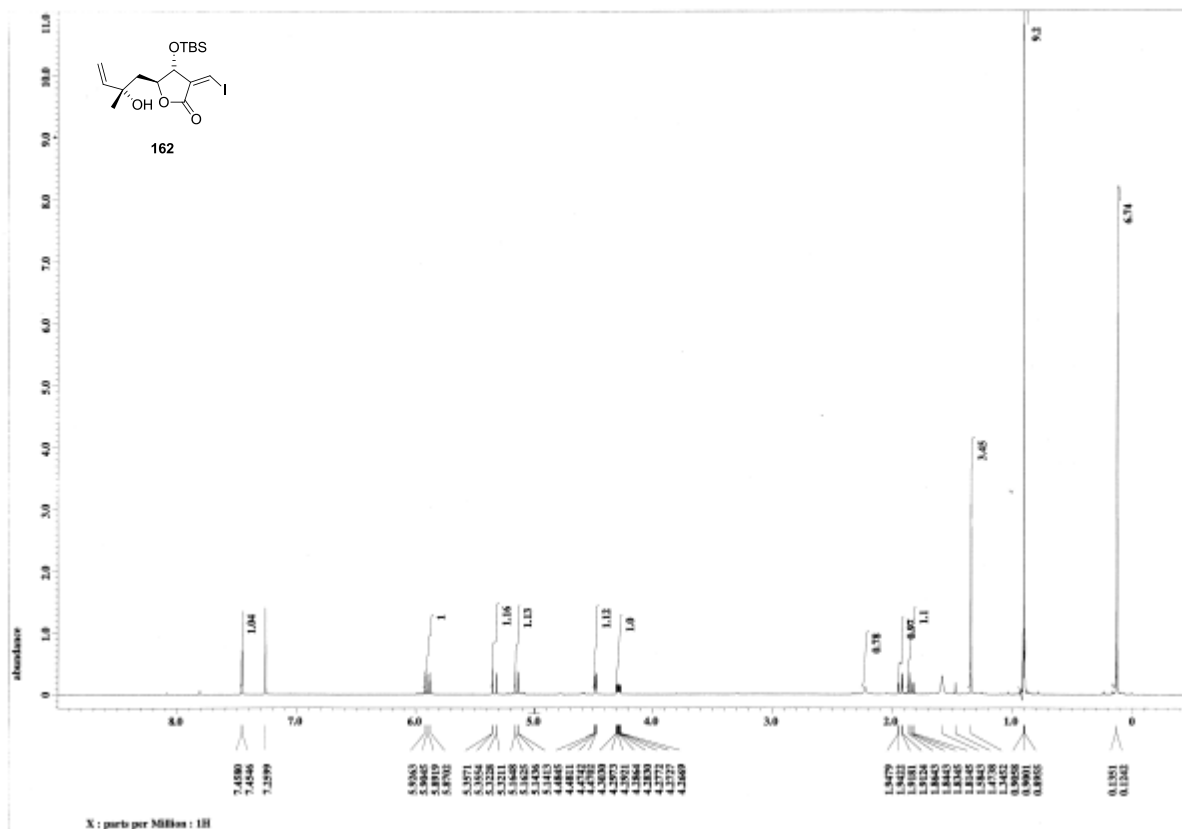
¹³C NMR Spectrum of 171b (125 MHz, CDCl₃)



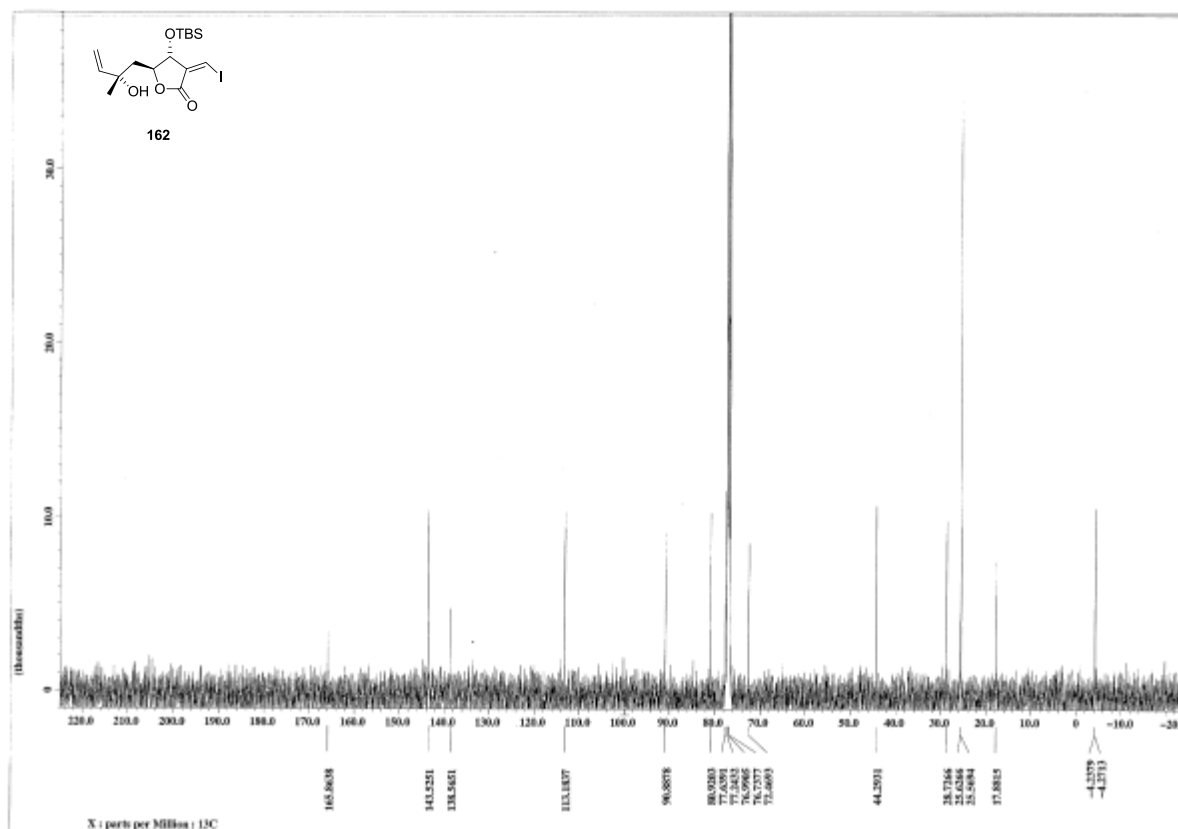
¹H NMR Spectrum of 175 (500 MHz, CDCl₃)



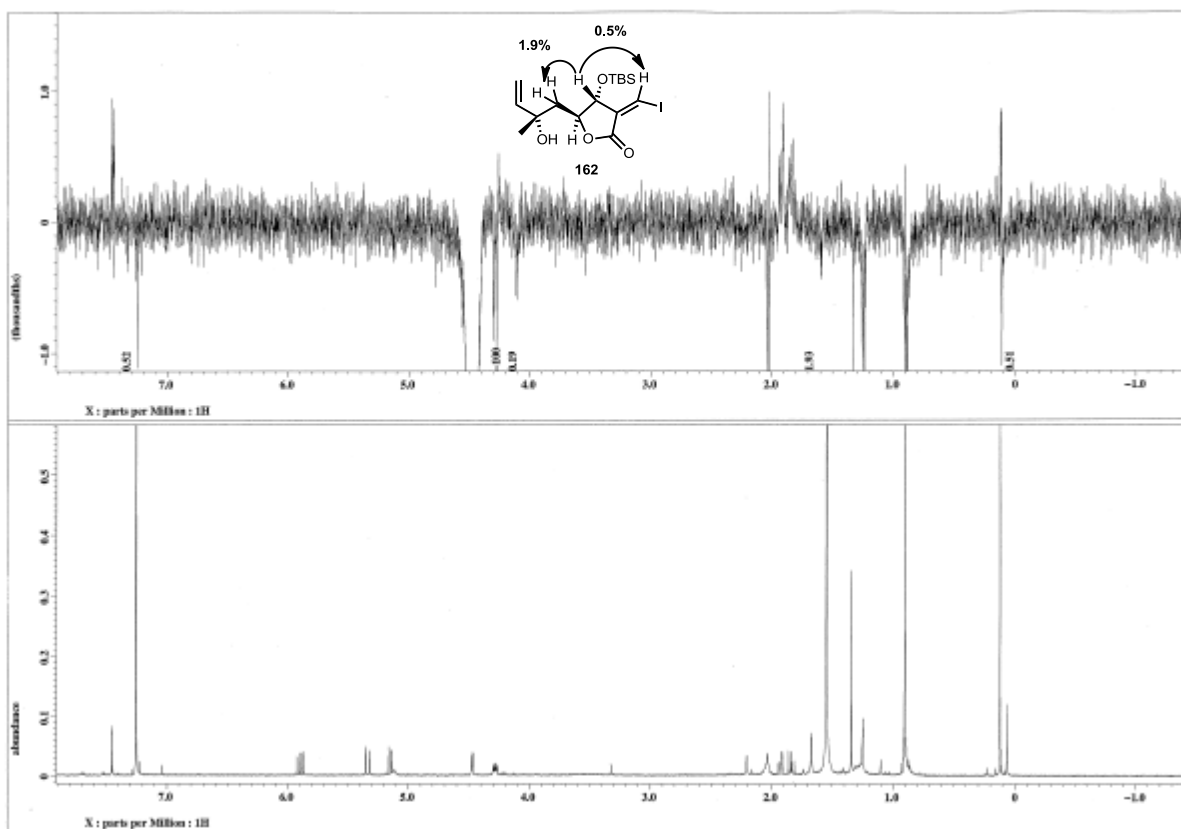
¹³C NMR Spectrum of 175 (125 MHz, CDCl₃)



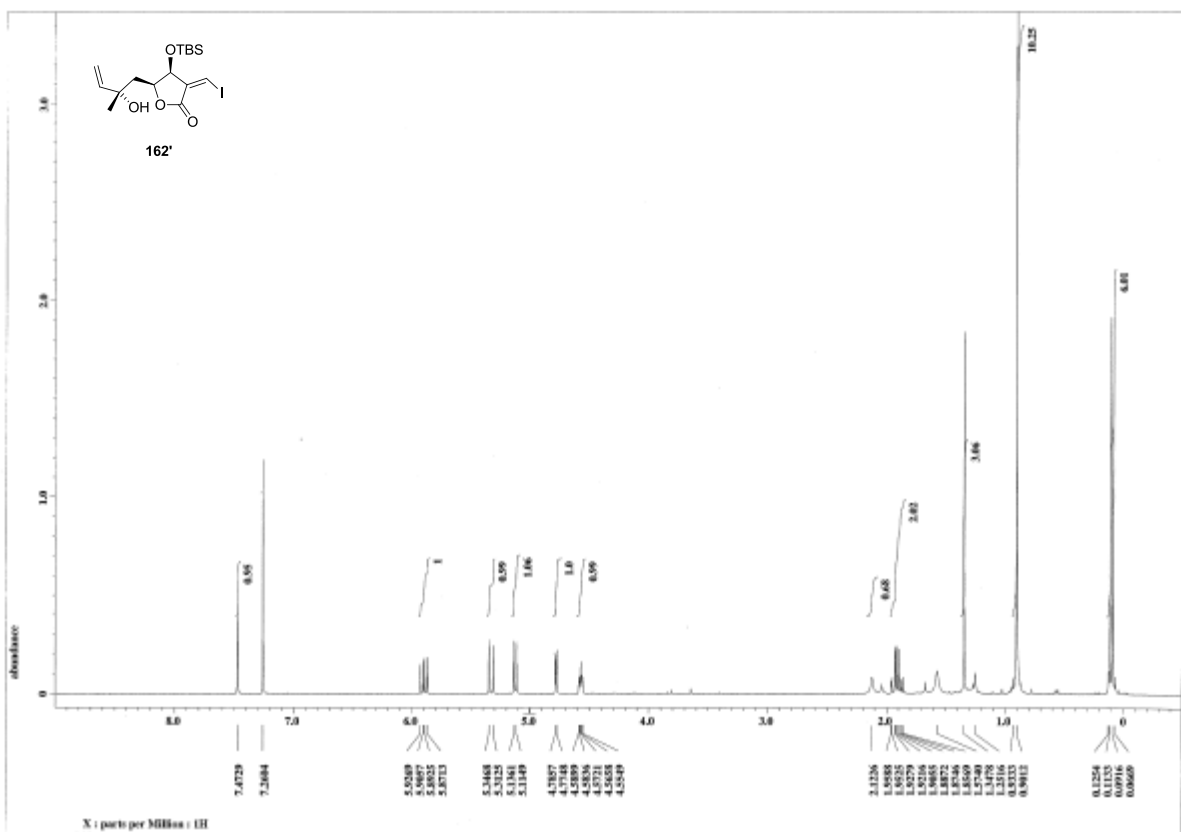
¹H NMR Spectrum of 162 (500 MHz, CDCl₃)



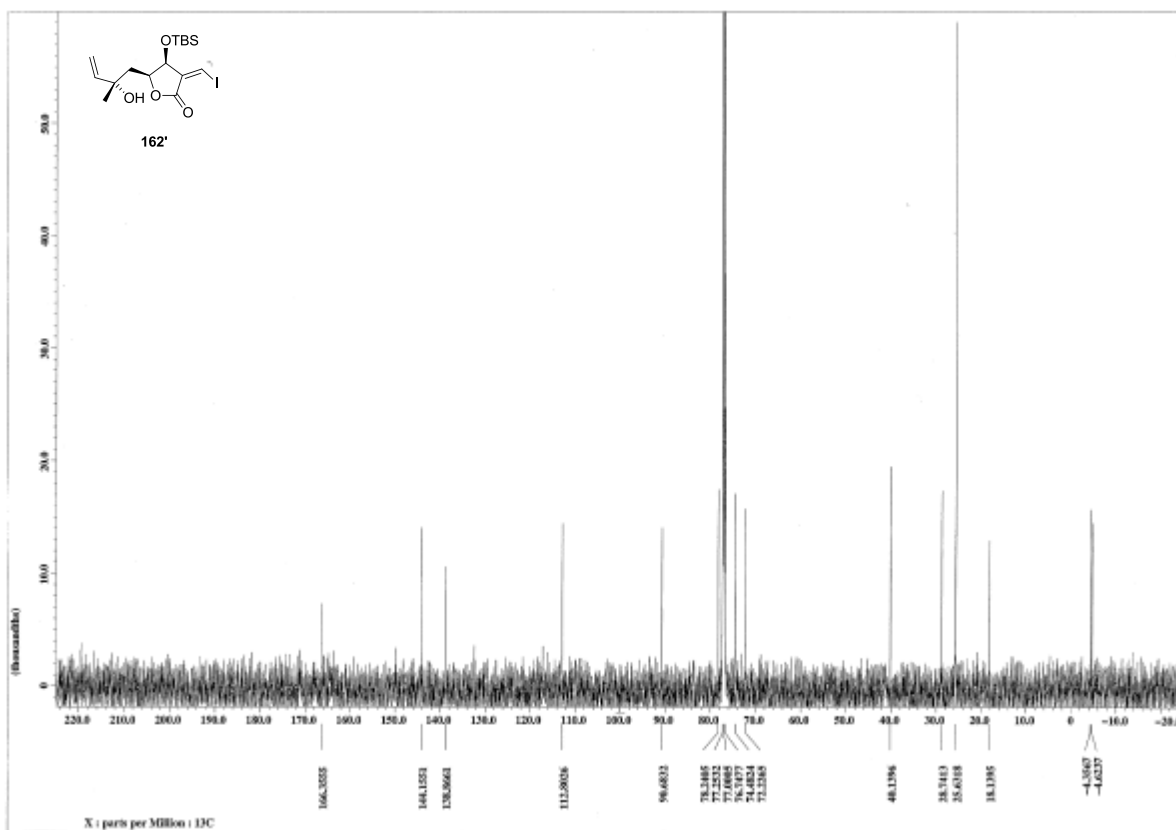
¹³C NMR Spectrum of 162 (125 MHz, CDCl₃)



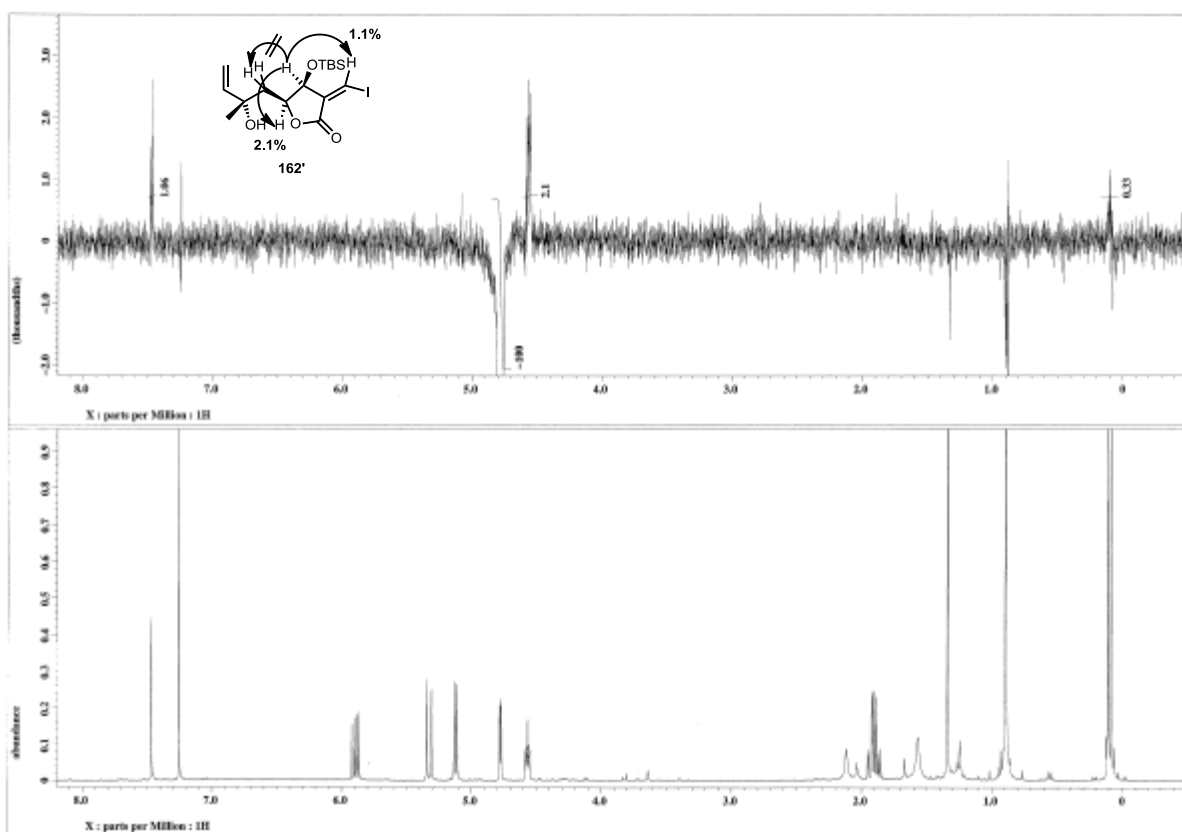
NOE Spectrum of 162 (500 MHz, CDCl₃)



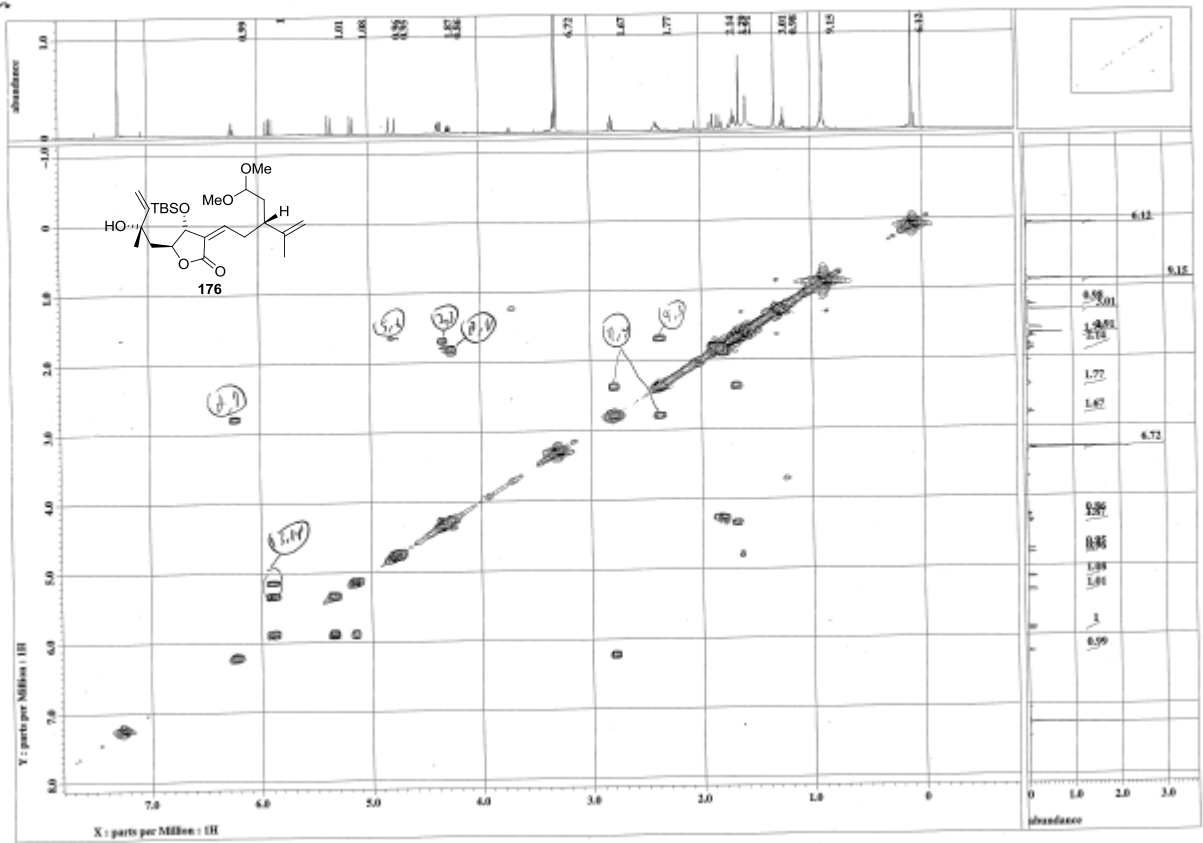
¹H NMR Spectrum of 162' (500 MHz, CDCl₃)



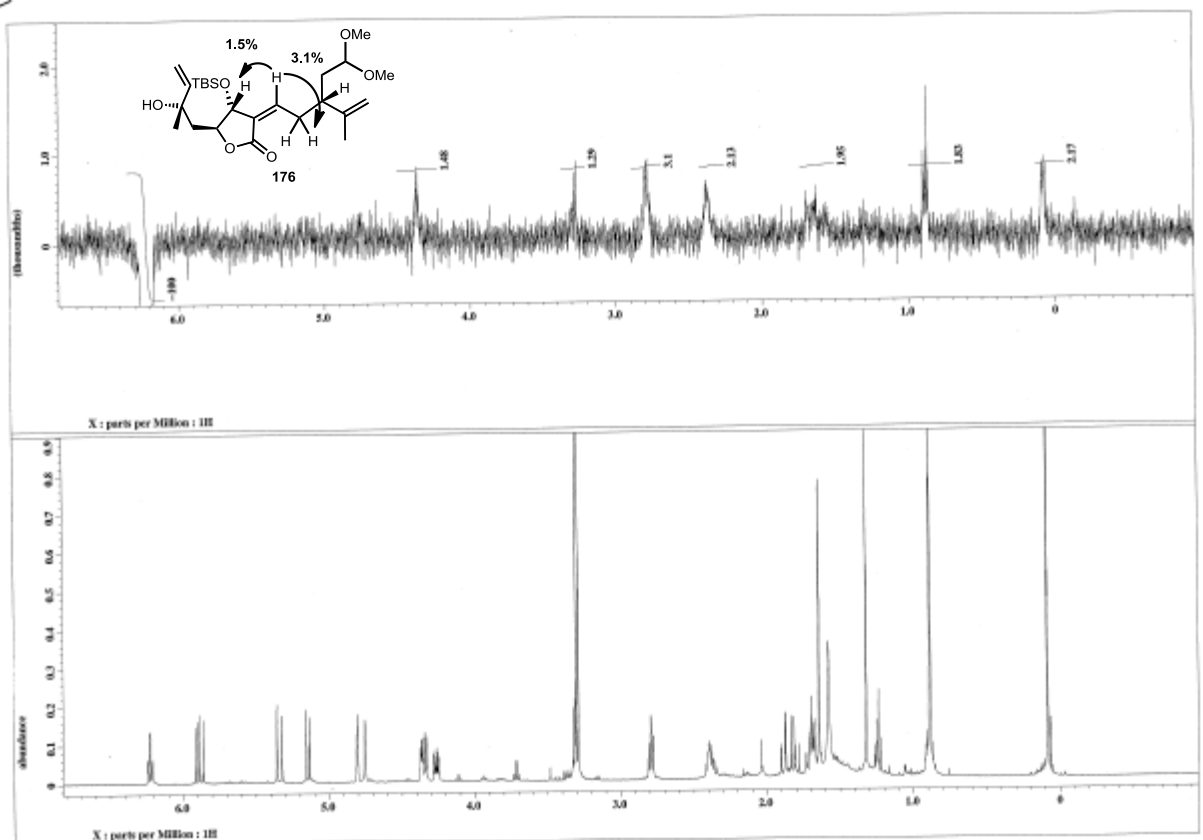
^{13}C NMR Spectrum of 162' (125 MHz, CDCl_3)



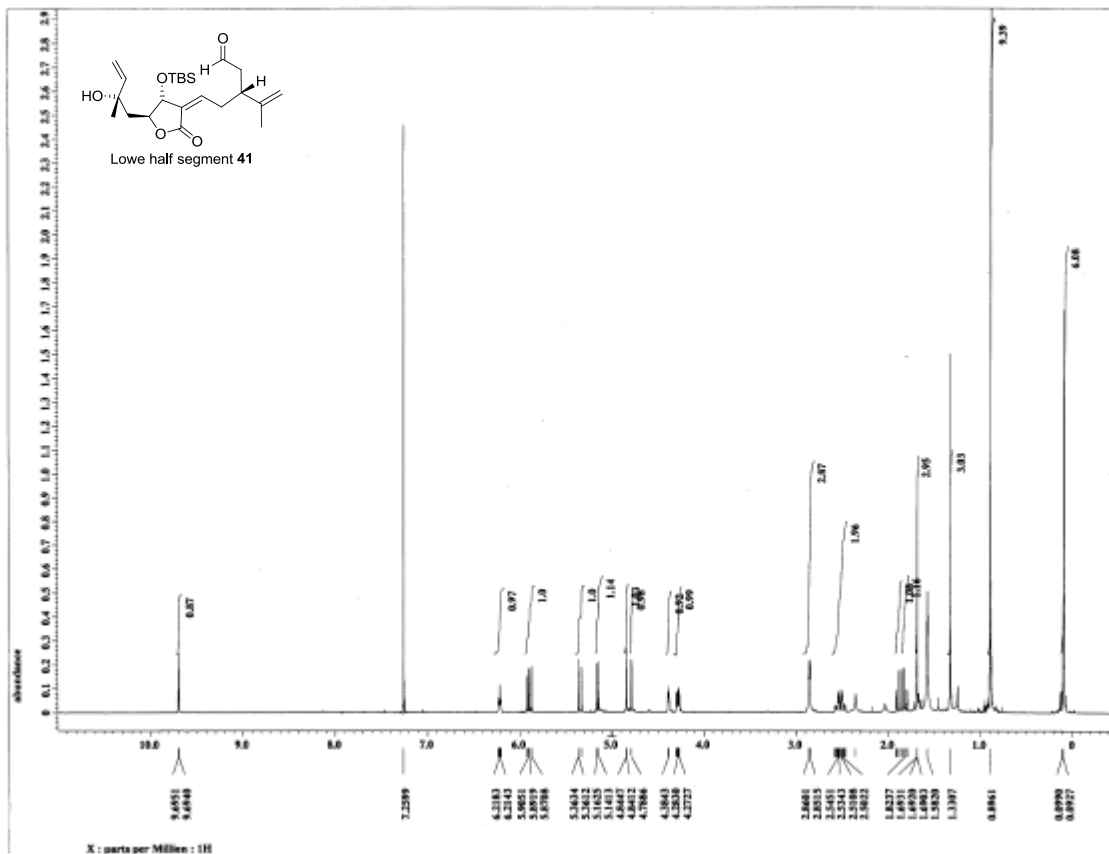
NOE Spectrum of 162' (500 MHz, CDCl_3)



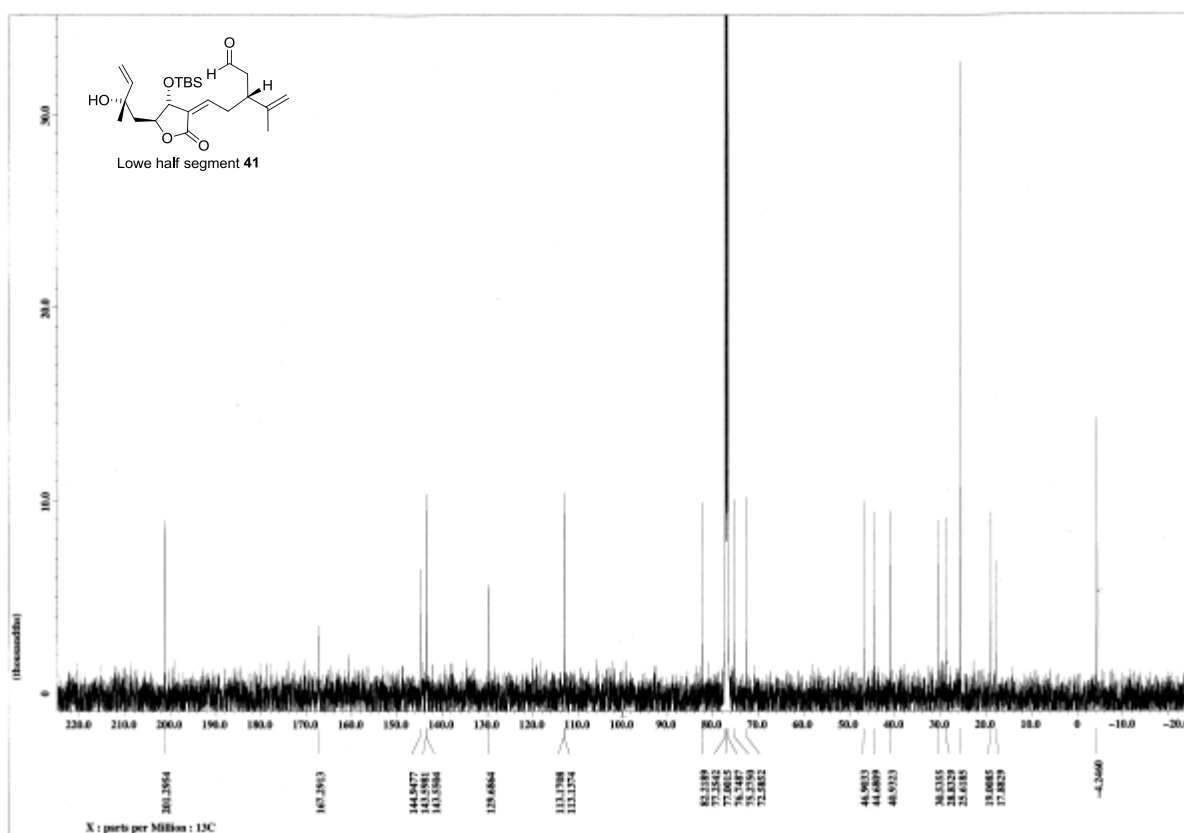
COSY Spectrum of 176 (500 MHz, CDCl₃)



NOE Spectrum of 176 (500 MHz, CDCl₃)



¹H NMR Spectrum of 41 (500 MHz, CDCl₃)

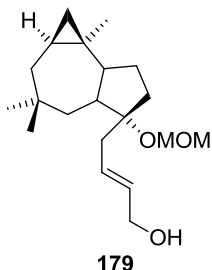


¹³C NMR Spectrum of 41 (125 MHz, CDCl₃)

第五章 ポリマキセノライドの上下セグメント連結の検討

第二節 MOM 基で保護した上部セグメントを用いたアルドール反応

(±)-(E)-4-((1a*S*,5*R*,7*bR*)-5-(Methoxymethoxy)-3,3,7*b*-trimethyldecahydro-1*H*-cyclopropa[e]azulen-5-yl)but-2-en-1-ol (**179**)



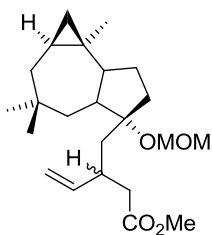
To a stirred solution of **122** (100 mg, 0.194 mmol) in CH₂Cl₂ (0.970 mL) were added (*i*-Pr)₂EtN (0.125 mL, 0.970 mmol), MOMCl (0.0848 mL, 0.321 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (23.7 mg, 0.194 mmol) at rt. After 18 h, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added and the mixture was extracted with CHCl₃. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to give a crude silyl ether as a colorless syrup, which was used to

the next reaction without purification.

To a stirred solution of this crude ether in dry THF (0.970 mL) was added 1.0 M TBAF in THF (0.388 mL, 0.388 mmol) at 0 °C. After 1 h at rt, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to give a crude alcohol as a colorless syrup, which was used to the next reaction without purification.

To a stirred solution of this crude alcohol in THF (0.970 mL) was added LiAlH₄ (36.8 mg, 0.970 mmol) at rt and warmed to 60 °C. After 3 h at 60 °C, potassium sodium-(+)-tartrate tetrahydrate and water were slowly added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (5.0 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **179** (27.5 mg, 3 steps 44%) as a colorless syrup: *R*_f = 0.47 (hexane/ EtOAc = 2:1); IR (neat, cm⁻¹) 3407, 2988, 2950, 1457, 1384, 1365, 1148, 1094, 1040, 974, 917; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.18 (dd, *J* = 4.3, 4.0 Hz, 1H), 0.46 (m, 1H), 0.54 (dd, *J* = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.95 (dd, *J* = 12.6, 9.7, 1H), 1.00 (s, 3H), 1.01 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 1.28 (ddd, *J* = 15.2, 9.8, 5.7 Hz, 1H), 1.45–1.52 (m, 2H), 1.57 (ddd, *J* = 12.9, 2.6, 2.6 Hz, 1H), 1.61 (ddd, *J* = 10.9, 6.9, 4.0 Hz, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.77–1.83 (m, 2H), 1.95 (dd, *J* = 14.6, 8.0 Hz, 1H), 2.20 (ddd, *J* = 10.9, 6.9, 4.0 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J* = 14.6, 5.7 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 4.11 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.69 (d, *J* = 7.2, 1H), 4.74 (d, *J* = 7.2, 1H), 5.65 (br dt, *J* = 15.8, 5.7 Hz, 1H), 5.76 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 19.77, 20.90, 21.67, 22.93, 23.56, 23.94, 33.54, 34.02, 34.10, 36.22, 43.57, 44.81, 45.58, 48.45, 55.29, 63.77, 87.39, 91.15, 129.14, 131.49; LRMS (EI) *m/z* (M)⁺ 322.2; HRMS (EI) *m/z* (M)⁺ calcd for C₂₀H₃₄O₃ 322.2508, found 322.2514.

(±)-Methyl 3-(((1aS,5R,7bR)-5-(methoxymethoxy)-3,3,7b-trimethyldecahydro-1H-cyclopropa[e]azulen-5-yl)methyl)pent-4-enoate (180)



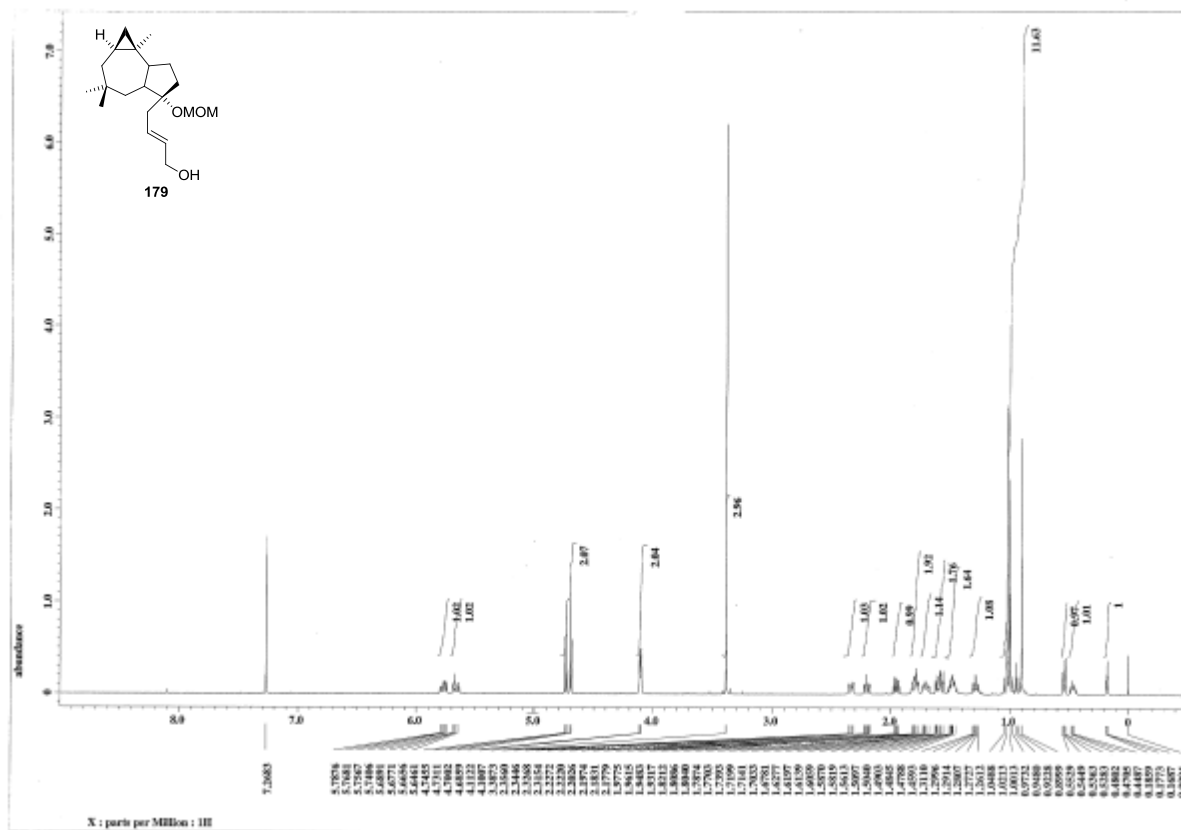
upper half segment **180**

To a stirred solution of **179** (25.1 mg, 0.0778 mmol) in *t*-butylbenzene (0.0778 mL) were added trimethyl orthoacetate (0.100 mL, 0.778 mmol), phenol (7.4 mg, 0.0778 mmol) and BHT (1.7 mg, 0.00778 mmol) at rt. The resulting solution was warmed to 140 °C. After 6 h at 140 °C, the mixture was directly purified by column chromatography on silica gel (2.5 g, hexane/EtOAc = 20:1) to afford a 1.8:1 inseparable mixture (judged by ¹H NMR spectrum) of **180** (22.7 mg, 77%) as a colorless syrup.

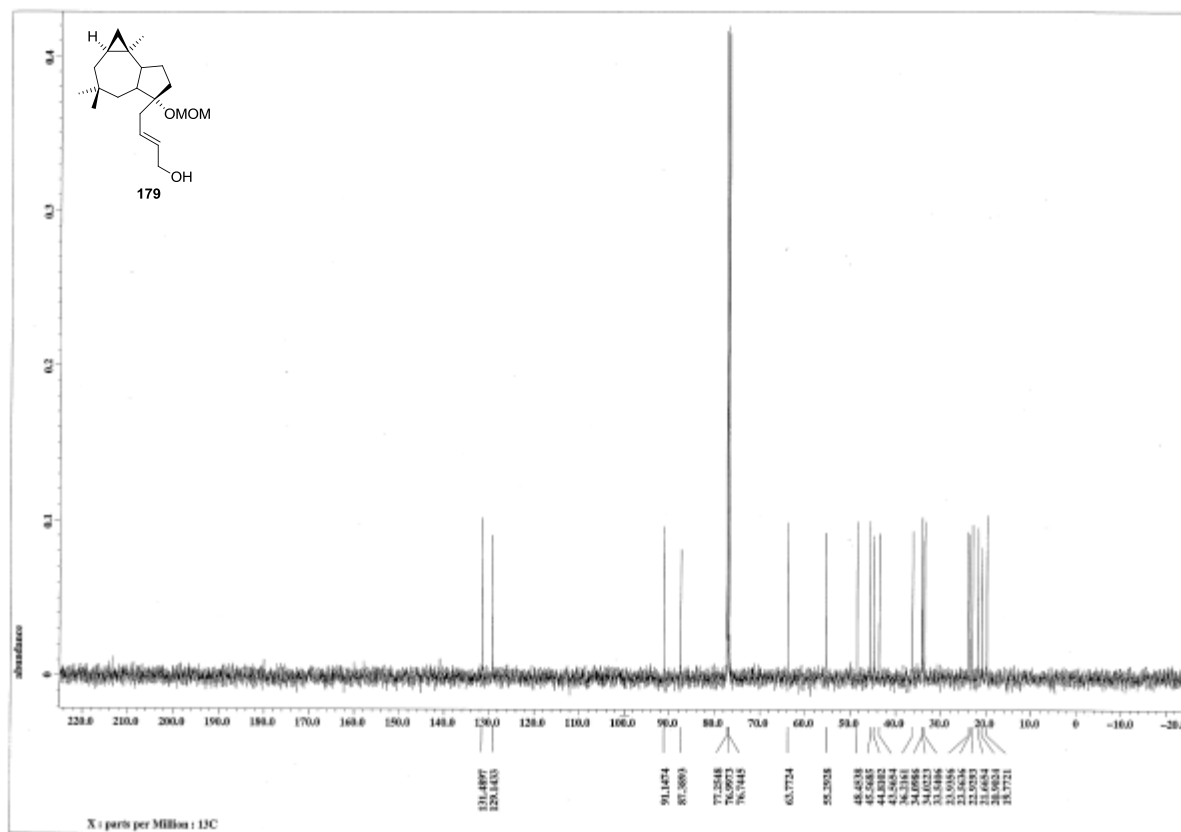
Major isomer of 180: $R_f = 0.49$ (hexane/EtOAc = 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.16 (dd, $J = 4.6, 4.0$ Hz, 1H), 0.44 (m, 1H), 0.52 (dd, $J = 8.3, 4.0$ Hz, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.91 (dd, $J = 12.6, 12.6$ Hz, 1H), 0.98 (s, 3H), 1.00 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.33 (dd, $J = 14.6, 6.0$ Hz, 1H), 1.42–1.57 (m, 3H), 1.48 (ddd, $J = 12.9, 2.6, 2.2$ Hz, 1H), 1.66–1.96 (m, 3H), 1.78 (ddd, $J = 14.6, 6.3, 2.2$ Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.28 (dd, $J = 14.9, 9.4$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 14.9, 4.9$ Hz, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.67 (d, $J = 7.1, 1$ Hz), 4.73 (d, $J = 7.1, 1$ Hz), 4.95 (dd, $J = 10.3, 1.2$ Hz, 1H), 5.04 (ddd, $J = 17.2, 0.8, 0.8$ Hz, 1H), 5.75 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 8.6$ Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 19.80, 20.98, 21.68, 23.02, 23.57, 23.92, 33.31, 33.59, 34.06, 36.30, 37.44, 41.02, 43.56, 44.55, 45.32, 48.04, 51.25, 55.41, 88.08, 90.77, 114.26, 142.88, 172.99.

Minor isomer of 180: $R_f = 0.49$ (hexane/EtOAc = 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.17 (dd, $J = 4.6, 4.0$ Hz, 1H), 0.44 (m, 1H), 0.53 (dd, $J = 8.3, 4.0$ Hz, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.91 (dd, $J = 12.6, 12.6$ Hz, 1H), 0.98 (s, 3H), 1.00 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.33 (dd, $J = 14.6, 6.0$ Hz, 1H), 1.42–1.57 (m, 3H), 1.48 (ddd, $J = 12.9, 2.6, 2.2$ Hz, 1H), 1.66–1.96 (m, 3H), 1.78 (ddd, $J = 14.6, 6.3, 2.2$ Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.34 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.74 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.57 (d, $J = 7.4, 1$ Hz), 4.67 (d, $J = 7.4, 1$ Hz), 4.90 (dd, $J = 10.3, 1.2$ Hz, 1H), 4.95 (br d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.76 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 8.6$ Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 19.70, 21.15, 21.64, 22.90, 24.00, 23.92, 32.22, 33.59, 34.00, 36.61, 37.44, 41.39, 43.56, 44.12, 45.32, 47.33, 51.41, 55.33, 87.47, 91.48, 113.03, 142.53, 172.76.

Mixture of two isomers of 180: IR (neat, cm⁻¹) 2952, 2928, 1741, 1459, 1384, 1364, 1239, 1147, 1103, 1078, 1040, 964, 916; LRMS (EI) m/z (M)⁺ 378.3; HRMS (EI) m/z (M)⁺ calcd for C₂₃H₃₈O₄ 378.2770, found 378.2781.



¹H NMR Spectrum of 179 (500 MHz, CDCl₃)

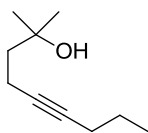


¹³C NMR Spectrum of 179 (125 MHz, CDCl₃)

第六章 ポリマキセノライドのアフリカンージヒドロピラン縮環系の構築

第一節 パラジウム触媒によるワンポット反応を用いたモデルジヒドロピランの合成

2-Methyl-non-5-yne-2-ol (**201**)



201

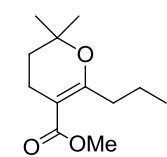
To a stirred solution of 2-methyl-hex-3-yn-2-ol (100 mg, 0.892 mmol) in ethylene diamine (1.78 mL) was added sodium hydride (195 mg, 4.46 mmol, 55% dispersion in paraffin liquid) at rt. After 1.5 h at 65 °C, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added at 0 °C, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to give a crude alcohol as a colorless

symp, which was used to the next reaction without purification.

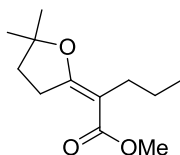
To a stirred solution of this crude alcohol in dry THF (1.02 mL) and dry HMPA (1.02 mL) were added 1.6 M hexane solution of *n*-BuLi (0.781 mL, 1.25 mmol) and iodopropane (0.182 mL, 1.07 mmol) at -78 °C. After 2 h at -78 °C, saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added at 0 °C, and the mixture was extracted with EtOAc. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (5.0 g, hexane/EtOAc = 20:1) to afford **201** (15.1 mg, 2 steps 11%) as a colorless syrup: *R*_f = 0.16 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm⁻¹) 3407, 2968, 2935, 2874, 1637, 1466, 1379, 1366, 1218, 1136, 929, 909; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, solvent residual peak = 7.26) δ 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.21 (s, 6H), 1.50 (tq, *J* = 7.5, 7.2 Hz, 2H), 1.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.06 (br s, 1H), 2.10 (tt, *J* = 7.2, 2.3 Hz, 2H), 2.26 (tt, *J* = 7.8, 2.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 13.44, 13.89, 20.67, 22.34, 29.02, 41.99, 70.80, 80.16, 81.04; LRMS (EI) *m/z* (M)⁺ 154.1; HRMS (EI) *m/z* (M)⁺ calcd for C₁₀H₁₈O 154.1358, found 154.1361.

Methyl 2,2-dimethyl-6-propyl-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylate (**199**)

Methyl (*E*)-2-(5,5-dimethyldihydrofuran-2(3H)-ylidene)pentanoate (**202**)



199

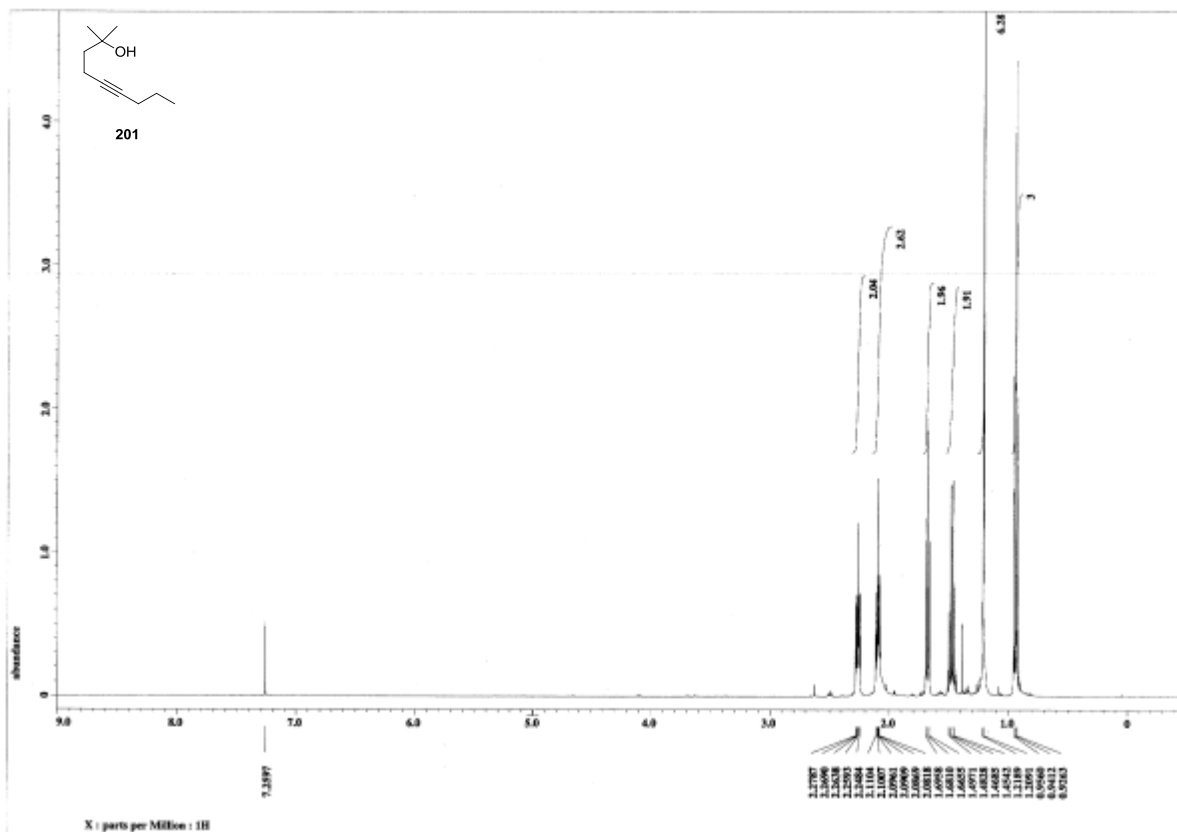


202

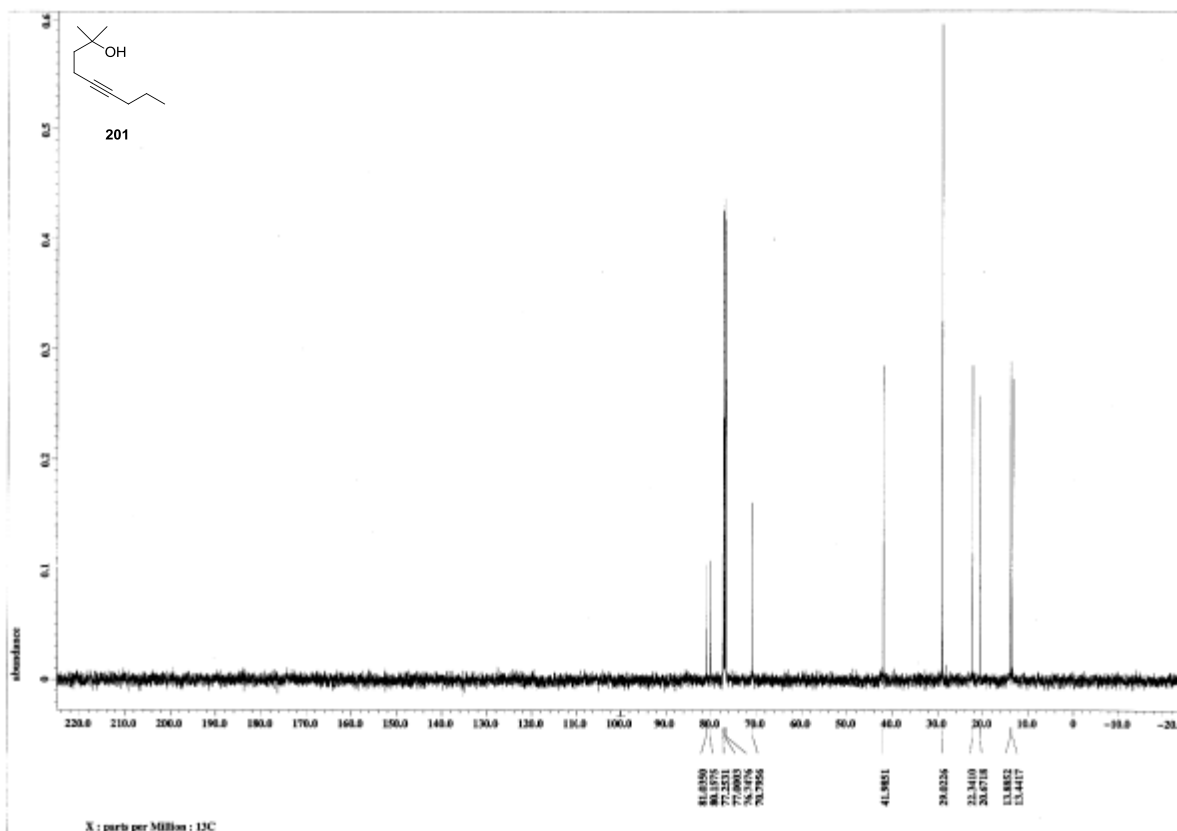
To a stirred solution of 1,4-benzoquinone (11.4 mg, 0.0105 mmol) and PdCl₂ (1.7 mg, 0.0105 mmol) in dry MeOH (0.479 mL) degassed with CO was added a solution of **33** (14.8 mg, 0.0959 mmol) in dry MeOH (9.59 mL). The resulting red solution was again degassed with CO and stirred in the presence of an atmospheric pressure of CO (balloon) at rt. After 8 h at rt, saturated aqueous solution of NaHCO₃ (10.0 mL) was added at rt and the mixture was extracted with EtOAc (10 mL×3). The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl (10.0 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2.0 g, hexane/EtOAc = 5:1) to afford **199** (5.4 mg, 28 %) as a colorless syrup and **202** (4.3 mg, 23 %) as a colorless syrup.

199: *R*_f = 0.66 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm⁻¹) 2961, 2934, 1710, 1614, 1432, 1293, 1275, 1258, 1160, 1114, 1089, 1062; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.24 (s, 6H), 1.54 (tq, *J* = 7.7, 7.6 Hz, 2H), 1.61 (t, *J* = 6.95 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz) δ 14.01, 19.64, 21.17, 26.56, 32.36, 35.31, 50.94, 98.97, 167.77, 169.04; LRMS (EI) *m/z* (M)⁺ 212.1; HRMS (EI) *m/z* (M)⁺ calcd for C₁₂H₂₀O₃ 212.1413, found 212.1412.

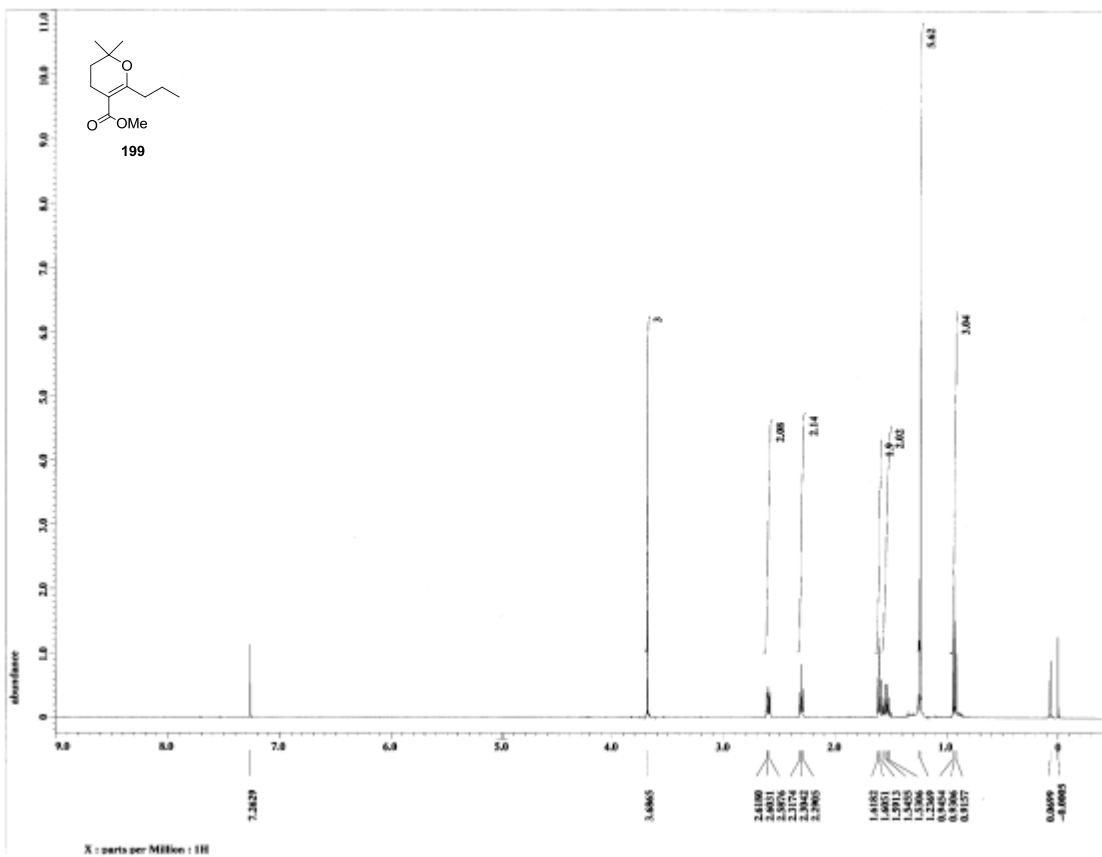
202: $R_f = 0.47$ (hexane/EtOAc = 5:1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.34 (s, 6H), 1.39 (tq, $J = 7.7, 7.2$ Hz, 2H), 1.87 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.25 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.15 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H) 3.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz) δ 13.86, 22.36, 27.13, 27.81, 31.68, 36.35, 50.65, 86.23, 101.85, 169.97, 170.68; LRMS (EI) m/z (M) $^+$ 212.1; HRMS (EI) m/z (M) $^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ 212.1413, found 212.1408.



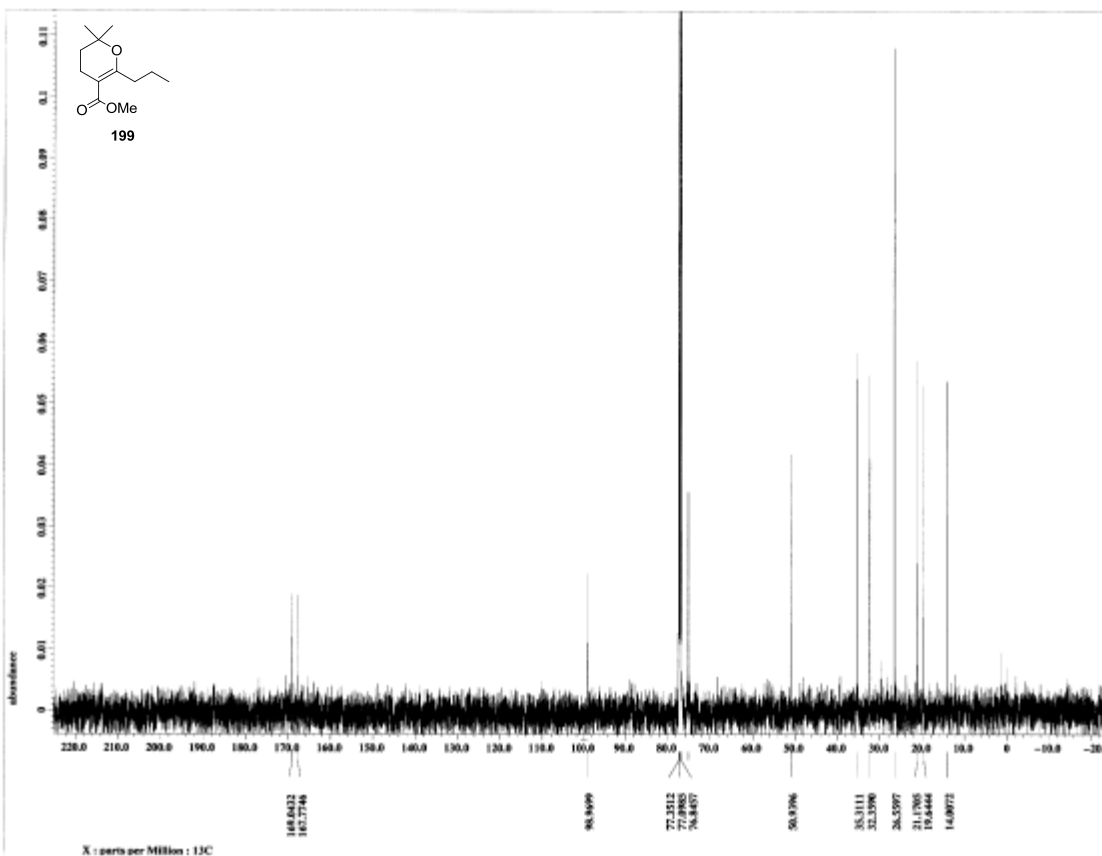
¹H NMR Spectrum of 201 (500 MHz, CDCl₃)



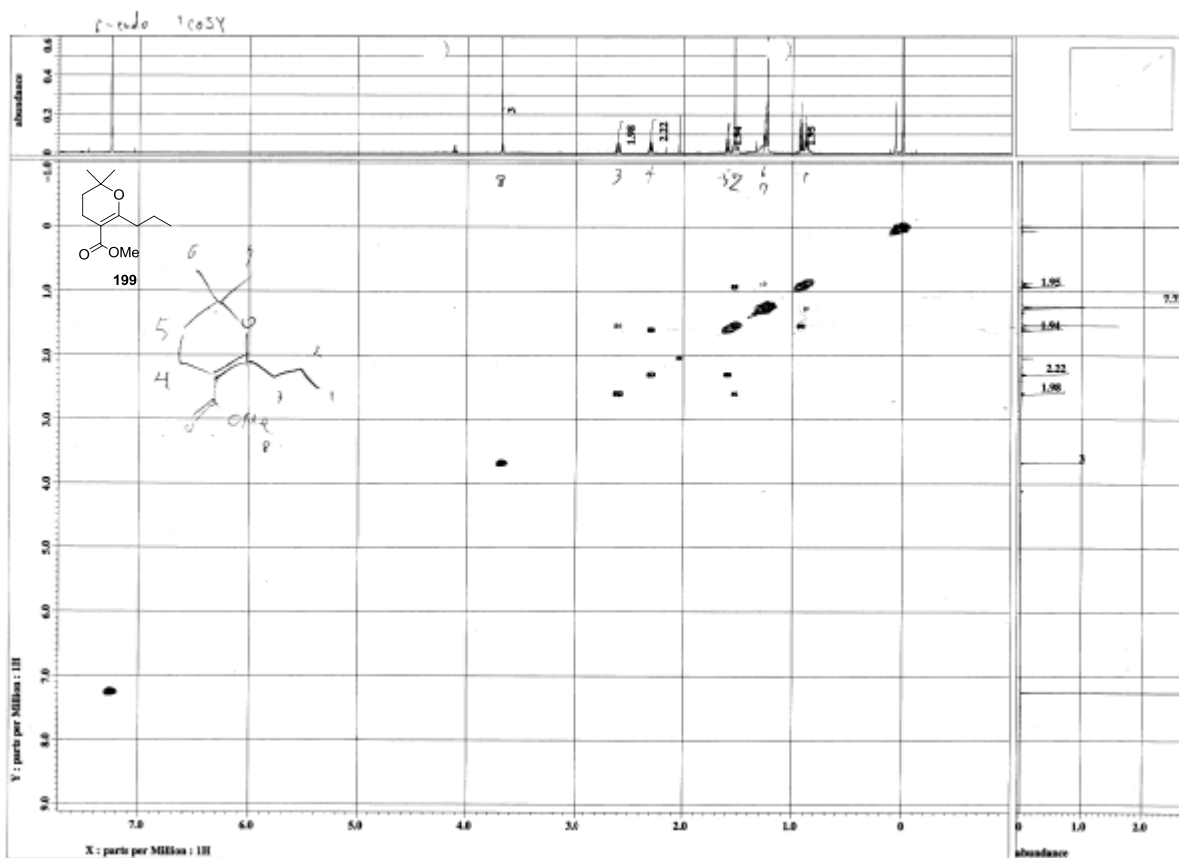
¹³C NMR Spectrum of 201 (125 MHz, CDCl₃)



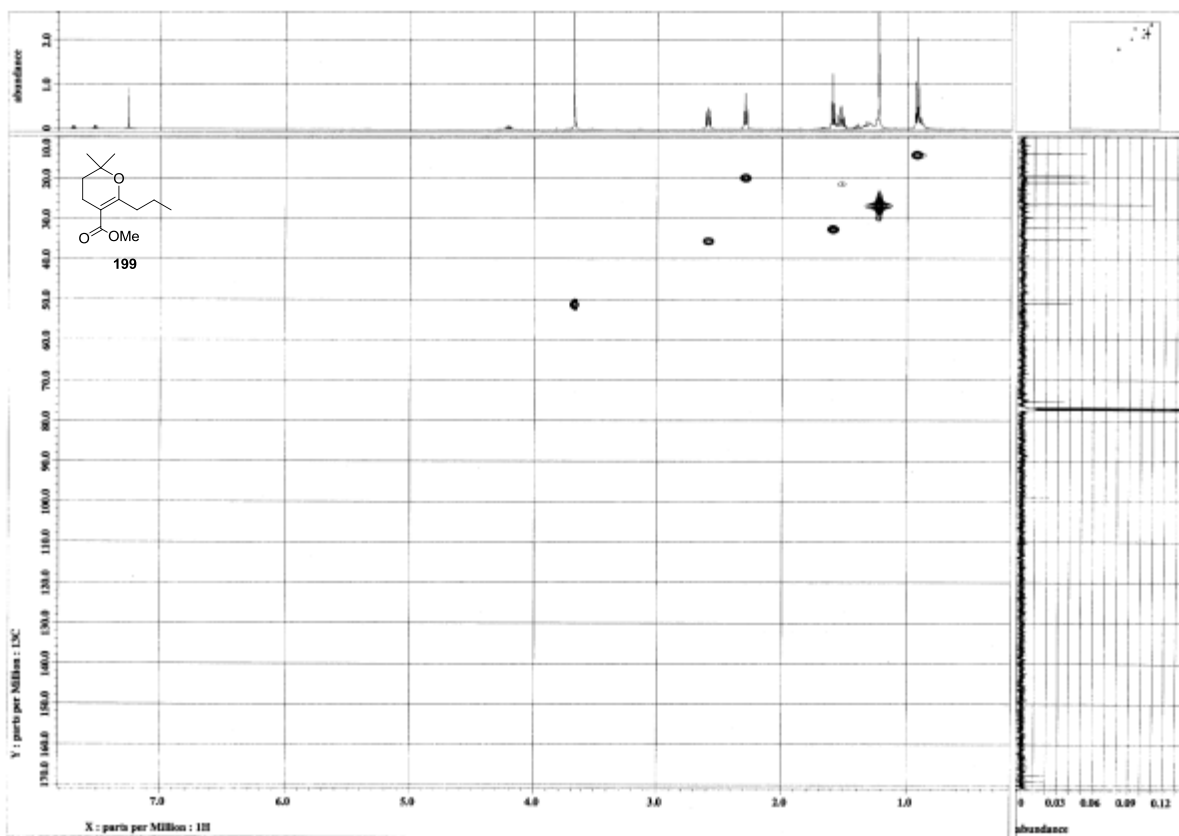
¹H NMR Spectrum of 199 (500 MHz, CDCl₃)



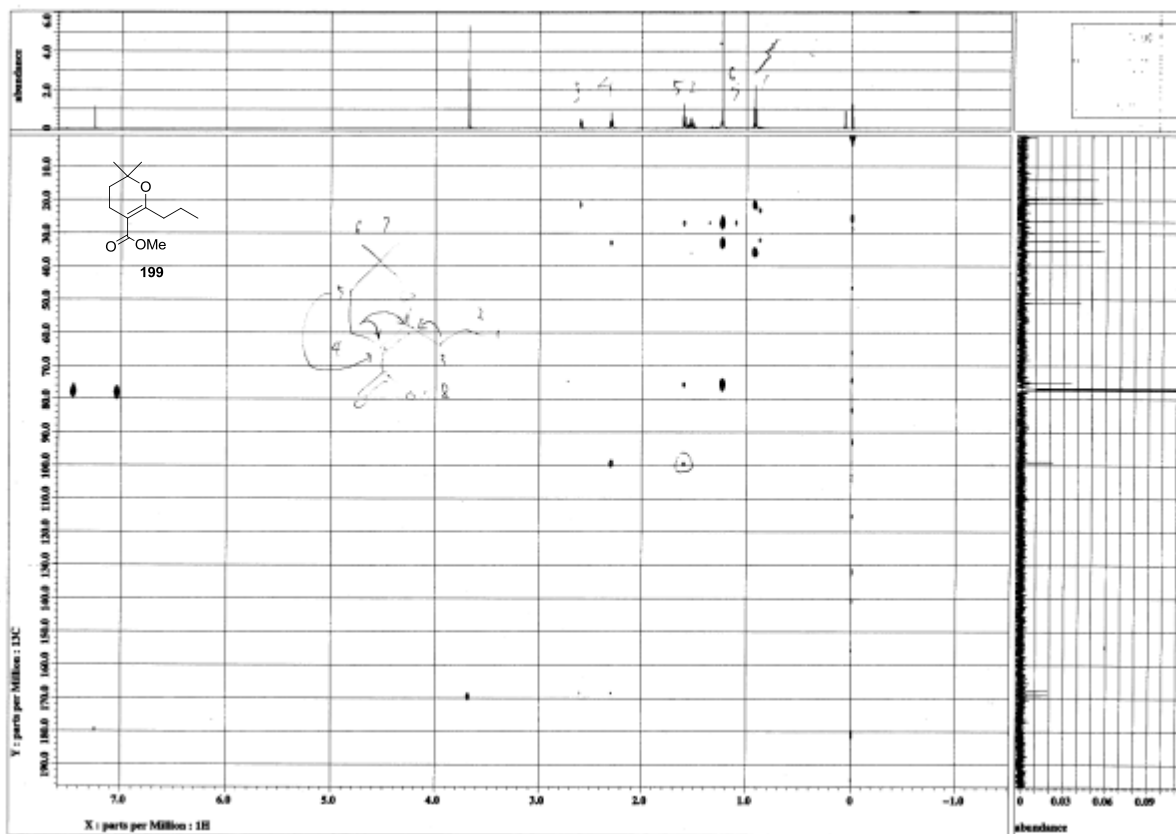
¹³C NMR Spectrum of 199 (125 MHz, CDCl₃)



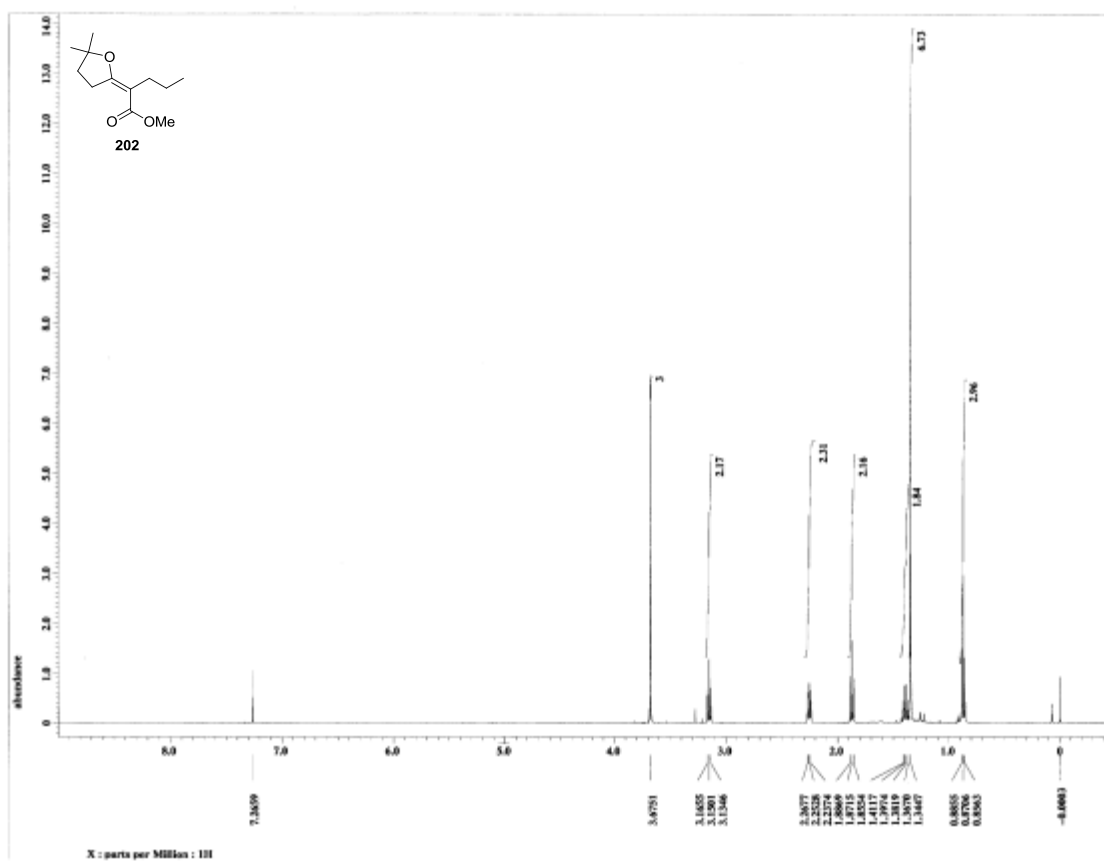
COSY Spectrum of 199 (500 MHz, CDCl₃)



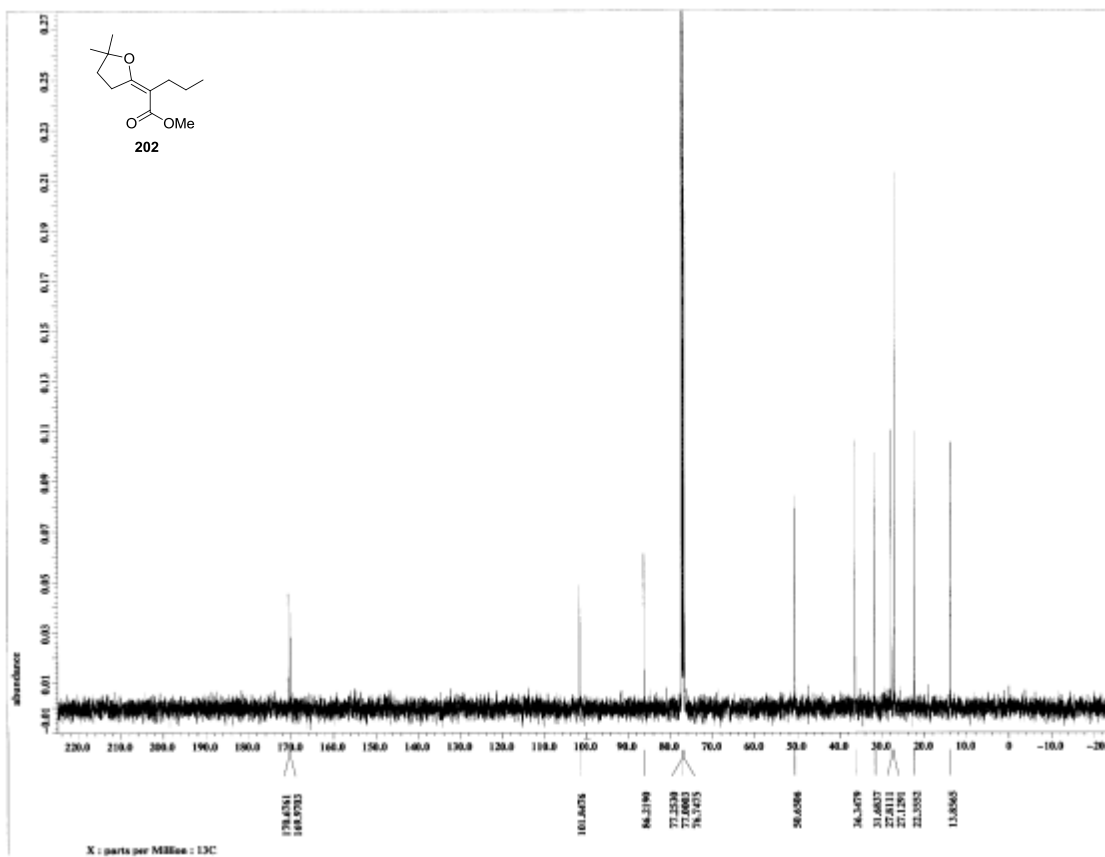
HMQC Spectrum of 199 (500 MHz, CDCl₃)



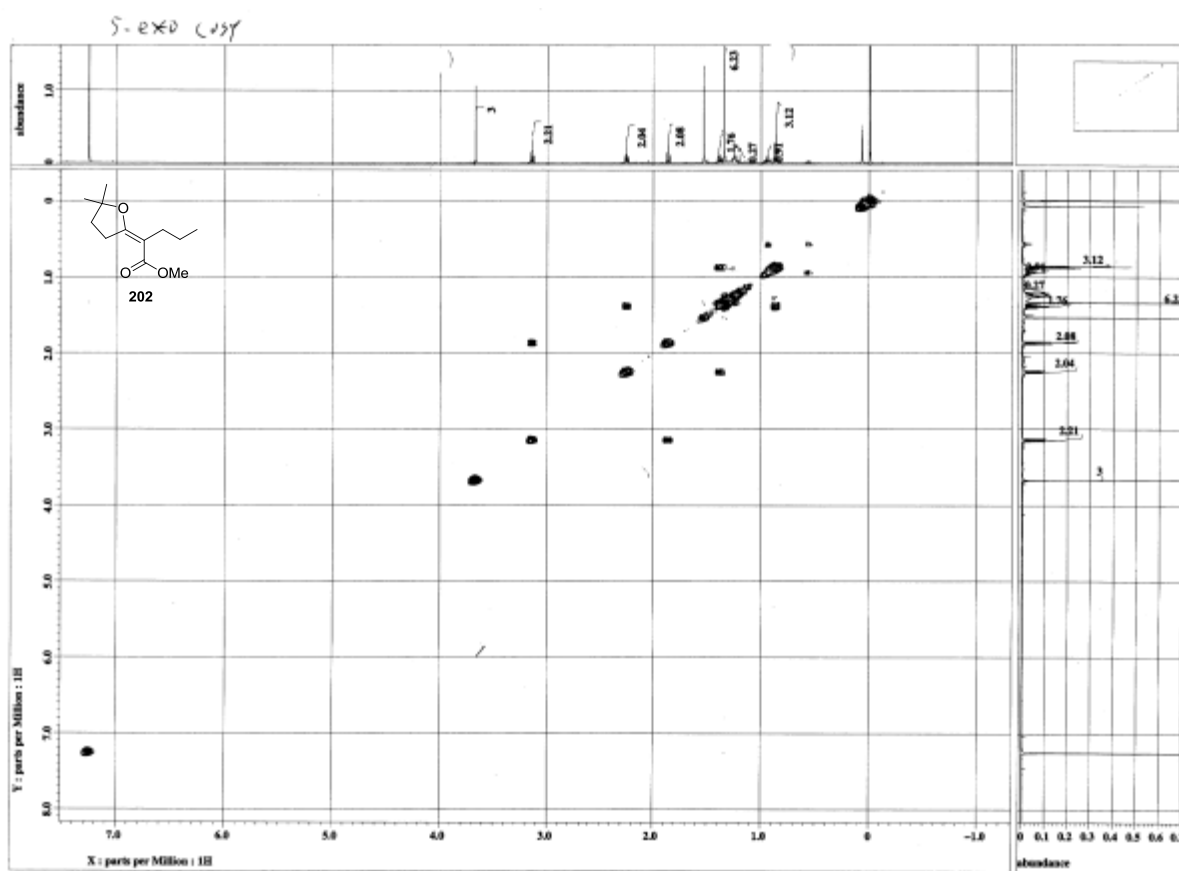
HMBC Spectrum of 199 (500 MHz, CDCl₃)



¹H NMR Spectrum of 202 (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR Spectrum of 202 (125 MHz, CDCl₃)

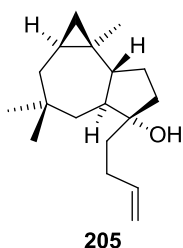


COSY Spectrum of 202 (500 MHz, CDCl₃)

第六章 ポリマキセノライドのアフリカンージヒドロピラン縮環系の構築

第二節 アフリカンージヒドロピラン縮環系の構築

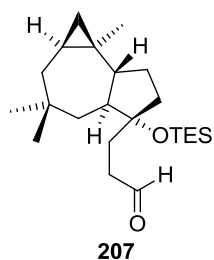
(±)-(1*R*,2*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-9-(But-17-en-15-yl)-2,6,6-trimethyldecahydro-1*H*-cyclopropa[*e*]azulen-9-ol (**205**)



To a stirred solution of **2** (1.50 g, 6.80 mmol) in dry THF (68.0 mL) was added 1.0 M Et₂O solution of allyl magnesium bromide (27.2 mL, 27.2 mmol) at 0 °C. The resulting gray solution was warmed to 60 °C immediately. After 40 min at 60 °C, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added at 0 °C, and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (100 g, 10:1

hexane/EtOAc) to afford **87c** (1.68 g, 94%) as a colorless syrup: *R*_f = 0.66 (5:1 hexane/EtOAc); IR (neat, cm⁻¹) 3446, 3056, 2989, 2951, 2923, 2870, 1640, 1458, 1384, 1364, 1216, 911, 758; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, solvent residual peak = 7.26) δ 0.16 (dd, *J* = 4.3, 4.0 Hz, 1H), 0.46 (m, 1H), 0.53 (dd, *J* = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.94 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 1.02 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 1.24–1.39 (m, 3H, H-1), 1.46–1.56 (m, 3H), 1.60 (brs, 1H), 1.70–1.75 (m, 2H), 1.79 (ddd, *J* = 14.5, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 1.89 (ddd, *J* = 12.6, 10.0, 2.5 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 4.96 (ddt, *J* = 10.1, 2.0, 1.1 Hz, 1H), 5.05 (ddt, *J* = 17.2, 2.0, 1.4 Hz, 1H), 5.87 (ddt, *J* = 17.2, 10.1, 6.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 19.72, 20.56, 21.72, 23.30, 23.54, 24.06, 28.25, 33.46, 33.77, 34.07, 37.72, 43.47, 44.59, 48.98, 49.95, 82.17, 114.45, 139.45; LRMS (EI) *m/z* (*M*)⁺ 262.2; HRMS (EI) *m/z* (*M*)⁺ calcd for C₁₈H₃₀O 262.2297, found 262.2309.

(±)-((1*R*,2*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-2,6,6-Trimethyl-9-(triethylsilyloxy)decahydro-1*H*-cyclopropa[*e*]azulen-9-yl)propanal (**207**)



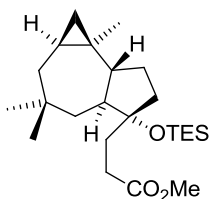
To a stirred solution of **205** (484 mg, 1.85 mmol) in dry CH₂Cl₂ (7.60 mL) were added 2,6-lutidine (2.03 mL, 18.5 mmol) and TESOTf (2.51 mL, 9.25 mmol) at rt. After 3 h at rt, saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added at 0 °C, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was filtered through a short column of silica gel (21.0 g, hexane). The filtrate was concentrated under reduced

pressure to give a crude silyl ether as a colorless syrup, which was used to the next reaction without purification.

A stirred solution of this crude silyl ether in CH₂Cl₂ (6.60 mL) and MeOH (0.740 mL) was cooled to -78 °C and O₃/O₂ was bubbled through the solution. After 30 min at -78 °C, oxygen was bubbled through the solution. After 5 min at -78 °C, dimethyl sulfide (4.59 mL, 74.0 mmol) was added slowly at -78 °C and the mixture was warmed to rt and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (42.0 g, 20:1 hexane/EtOAc) to afford **207** (483 mg, 2 steps 69%) as a colorless syrup: *R*_f = 0.56 (10:1 hexane/EtOAc); IR (neat, cm⁻¹) 2954, 2877, 2847, 1726, 1459, 1414, 1385, 1364, 1237, 1217, 1117, 1084, 1052, 1016, 758, 744, 724; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, solvent residual peak = 7.26) δ 0.15 (dd, *J* = 4.3, 4.0 Hz, 1H), 0.45 (m, 1H), 0.52 (dd, *J* = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 0.60 (q, *J* = 8.1 Hz), 0.90 (s, 3H), 0.95 (m, 1H), 0.94 (t, *J* = 8.1 Hz), 0.98 (s, 3H), 0.99 (dd, *J* = 6.8, 3.1 Hz, 1H), 1.01 (s, 3H), 1.28 (ddd, *J* = 10.3, 10.0, 3.7 Hz, 1H), 1.38–1.48 (m, 2H),

1.53–1.60 (m, 2H), 1.63–1.71 (m, 2H), 1.73–1.81 (m, 2H), 1.96 (ddd, $J = 12.3, 10.0, 2.6$ Hz, 1H), 2.38 (dddd, $J = 16.6, 9.1, 5.7, 1.7$ Hz, 1H), 2.54 (dddd, $J = 16.6, 9.2, 6.3, 2.0$ Hz, 1H), 9.76 (dd, $J = 2.0, 1.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 6.65, 7.18, 19.75, 20.98, 21.72, 22.35, 23.65, 24.18, 26.50, 33.54, 34.05, 36.97, 39.23, 43.55, 43.73, 46.28, 48.93, 83.48, 203.48; LRMS (EI) m/z (M^+) 349.3; HRMS (EI) m/z ($\text{M}-\text{Et}^+$) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}$ 349.2563, found, 349.2592.

(±)-Methyl ((1*R*,2*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-2,6,6-trimethyl-9-(triethylsilyloxy)decahydro-1*H*-cyclopropa[e]azulen-9-yl)propanoate (209**)**



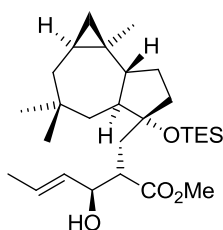
209

To a stirred solution of **207** (491 mg, 1.30 mmol) in *t*-BuOH (10.4 mL) and H_2O (2.60 mL) were added 2-methyl-2-butene (0.650 mL, 5.72 mmol) and NaHPO_4 (156 mg, 1.30 mmol) and NaClO_2 (820 mg, 7.80 mmol) at rt. After 12 h at rt, water was added and the mixture was extracted with Et_2O . The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl , dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure to afford crude carboxylic acid as a colorless syrup.

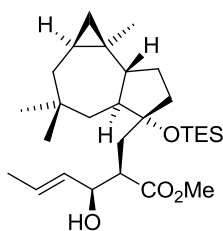
To a stirred solution of this crude carboxylic acid in DMF (8.70 mL) were added K_2CO_3 (179 mg, 1.30 mmol) and iodomethane (0.239 mL, 1.69 mmol) at rt. After 7 h at rt, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added and the mixture was extracted with Et_2O . The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl , dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (26.0 g, 10:1 hexane/ EtOAc) to afford **209** (379 mg, 2 steps 71%) as a colorless syrup: $R_f = 0.77$ (5:1 hexane/ EtOAc); IR (neat, cm^{-1}) 2988, 2952, 2876, 2846, 1743, 1458, 1436, 1416, 1383, 1364, 1298, 1238, 1198, 1168, 1115, 1083, 1016, 743, 723; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , solvent residual peak = 7.26) δ 0.15 (dd, $J = 4.3, 4.0$ Hz, 1H), 0.45 (m, 1H), 0.52 (dd, $J = 8.3, 4.0$ Hz, 1H), 0.60 (q, $J = 8.0$ Hz), 0.90 (s, 3H), 0.95 (m, 1H), 0.95 (t, $J = 8.0$ Hz), 0.97 (s, 3H), 0.99 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 1.28 (ddd, $J = 10.3, 10.1, 4.1$ Hz, 1H), 1.41–1.50 (m, 2H), 1.52–1.59 (m, 2H), 1.63–1.75 (m, 3H), 1.77 (ddd, $J = 14.6, 6.3, 2.3$ Hz, 1H), 1.93 (ddd, $J = 12.3, 10.3, 2.5$ Hz, 1H), 2.28 (ddd, $J = 15.7, 11.5, 5.5$ Hz, 1H), 2.44 (ddd, $J = 15.7, 11.2, 5.0$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 6.71, 7.20, 19.78, 20.98, 21.75, 22.49, 23.65, 24.18, 29.11, 29.37, 33.53, 34.05, 36.86, 43.56, 43.71, 46.37, 49.21, 51.49, 83.44, 175.13; LRMS (EI) m/z (M^+) 408.4; HRMS (EI) m/z (M^+) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}$ 408.3060, found 408.3068.

(±)-Methyl (17*S*,18*S*,19*E*)-18-hydroxy-17-(((1*R*,2*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-2,6,6-trimethyl-9-(triethylsilyloxy)decahydro-1*H*-cyclopropa[*e*]azulen-9-yl)methyl)hex-19-enoate (210**)**

(±)-Methyl (17*R*,18*S*,19*E*)-18-hydroxy-17-(((1*R*,2*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-2,6,6-trimethyl-9-(triethylsilyloxy)decahydro-1*H*-cyclopropa[*e*]azulen-9-yl)methyl)hex-19-enoate (210'**)**



210



210'

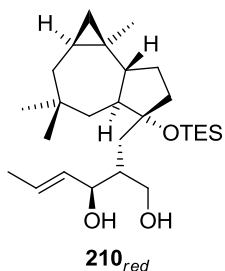
To a stirred solution of **209** (886 mg, 2.17 mmol) in dry THF (8.67 mL) was added 0.5 M toluene solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide (9.11 mL, 4.56 mmol) at -78 °C. After 1 h at -78 °C, crotonaldehyde (0.720 mL, 8.68 mmol) in dry THF (2.17 mL) was added at -78 °C. After 1 h at -78 °C, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added at -78 °C, and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (100 g, hexane/EtOAc = 20:1) to afford **210** (395 mg, 38%) as a colorless syrup and **210'** (239 mg, 23%) as a colorless syrup.

210: R_f = 0.36 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm^{-1}) 3510, 2988, 2953, 2916, 2877, 1736, 1674, 1459, 1438, 1381, 1365, 1314, 1300, 1255, 1238, 1197, 1167, 1116, 1085, 1041, 1017, 966, 813, 743, 724; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , solvent residual peak = 7.26) δ 0.14 (dd, J = 4.3, 4.0 Hz, 1H), 0.43 (m, 1H), 0.51 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 0.63 (q, J = 7.7 Hz), 0.89 (s,

3H), 0.95 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.7 Hz), 0.97 (s, 3H), 1.00 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 1.28 (ddd, J = 10.3, 10.1, 3.4 Hz, 1H), 1.36–1.46 (m, 1H), 1.47–1.58 (m, 2H), 1.60–1.74 (m, 3H), 1.69 (br d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.71–1.80 (m, 2H), 1.92 (ddd, J = 12.3, 10.1, 2.6 Hz, 1H), 2.60 (br s, 1H), 2.77 (dt, J = 6.9, 2.3 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.17 (dd, J = 6.5, 6.3 Hz, 1H), 5.44 (ddq, J = 15.2, 6.5, 1.4 Hz, 1H), 5.70 (ddq, J = 15.2, 6.6, 1.1 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 6.63, 7.17, 17.66, 19.75, 21.03, 21.70, 22.01, 23.63, 24.22, 32.70, 33.52, 34.04, 37.03, 43.33, 43.53, 46.01, 46.67, 49.05, 51.67, 74.41, 84.08, 128.10, 131.49, 176.16; LRMS (EI) m/z (M^+) 478.4; HRMS (EI) m/z (M^+) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{Si}$ 478.3478, found 478.3485.

210': R_f = 0.47 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm^{-1}) 3464, 2988, 2953, 2877, 1737, 1674, 1459, 1437, 1414, 1381, 1364, 1315, 1300, 1238, 1196, 1164, 1137, 1115, 1085, 1042, 1017, 966, 813, 799, 744, 725; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , solvent residual peak = 7.26) δ 0.15 (dd, J = 4.3, 4.0 Hz, 1H), 0.43 (m, 1H), 0.51 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 0.64 (q, J = 8.0 Hz), 0.89 (s, 3H), 0.90–0.95 (m, 1H), 0.97 (t, J = 8.0 Hz), 0.97 (s, 3H), 0.98–1.02 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 1.20–1.31 (m, 2H), 1.36–1.47 (m, 1H), 1.48–1.60 (m, 2H), 1.60–1.69 (m, 2H), 1.68 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.71–1.87 (m, 2H), 1.95 (ddd, J = 12.6, 10.0, 2.3 Hz, 1H), 2.68 (dt, J = 6.6, 3.2 Hz, 1H), 3.00 (br s, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.13 (br dd, J = 7.2 Hz, 1H), 5.44 (ddq, J = 15.2, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 5.70 (ddq, J = 15.2, 6.6, 0.9 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 6.53, 7.14, 17.69, 19.79, 21.04, 21.73, 21.96, 23.66, 24.23, 32.55, 33.54, 34.04, 36.95, 43.34, 43.54, 45.94, 47.42, 48.87, 51.69, 74.55, 84.39, 128.35, 131.06, 175.62; LRMS (EI) m/z (M^+) 478.5; HRMS (EI) m/z (M^+) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{Si}$ 478.3478, found 478.3483.

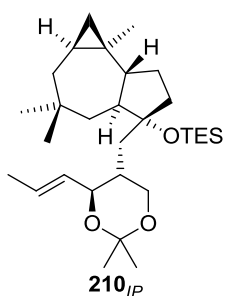
(±)-(17R,18S,19E)-17-(((1R,2R,4S,8S,9R)-2,6,6-Trimethyl-9-(triethylsilyloxy)decahydro-1H-cyclopropa[e]azulen-9-yl)methyl)hex-19-ene-16,18-diol (210_{red}**)**



To a stirred solution of **210** (6.4 mg, 0.0134 mmol) in dry CH₂Cl₂ (0.134 mL) was added 1.01 M toluene solution of DIBAL (0.133 mL, 0.134 mmol) at -78 °C, and the mixture were warmed to rt. After 1 h at rt, potassium sodium (+)-tartrate tetrahydrate and water were added at 0 °C and the mixture was stirred at rt. After 2 h at rt, the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.50 g, hexane/EtOAc = 5:1) to afford

210_{red} (5.6 mg, 93%) as a colorless syrup: *R*_f = 0.48 (hexane/EtOAc = 2:1); IR (neat, cm⁻¹) 3368, 2953, 2876, 1458, 1414, 1384, 1364, 1260, 1237, 1114, 1076, 1062, 1035, 1017, 965, 743, 725; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, solvent residual peak = 7.26) δ 0.16 (dd, *J* = 4.3, 4.0 Hz, 1H), 0.46 (m, 1H), 0.53 (dd, *J* = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 0.67 (q, *J* = 8.0 Hz), 0.91 (s, 3H), 0.98 (m, 1H), 0.97 (t, *J* = 8.0 Hz), 0.99 (s, 3H), 1.01 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.14 (dd, *J* = 14.9, 4.3 Hz, 1H), 1.29 (ddd, *J* = 10.6, 9.8, 3.4 Hz, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.66–1.73 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.79 (ddd, *J* = 14.6, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 1.85 (dd, *J* = 12.0, 7.1 Hz, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.97 (ddd, *J* = 12.4, 9.8, 2.6 Hz, 1H), 2.24 (brs, 1H), 3.15 (brs, 1H), 3.48 (br dd, *J* = 10.9, 6.0 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 10.9, 4.3 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 6.9, 6.0 Hz, 1H), 5.57 (ddd, *J* = 15.2, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 5.73 (ddq, *J* = 15.2, 6.3, 0.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 6.58, 7.21, 17.80, 19.85, 21.08, 21.76, 22.19, 23.71, 24.34, 30.33, 33.59, 34.08, 36.37, 41.29, 43.20, 43.60, 45.90, 48.87, 65.66, 74.96, 85.05, 127.57, 131.85; LRMS (EI) *m/z* (M)⁺ 450.4; HRMS (EI) *m/z* (M)⁺ calcd for C₂₇H₅₀O₃Si 450.3529, found, 450.3510.

(±)-(((1R,2R,4S,8S,9R)-9-(((4S,5R)-2,2-Dimethyl-4-((1E)-prop-1-en-1-yl)-1,3-dioxan-5-yl)methyl)-2,6,6-trimethyl-9-((triethylsilyl)oxy)decahydro-1H-cyclopropa[e]azulene (210_{IP}**))**

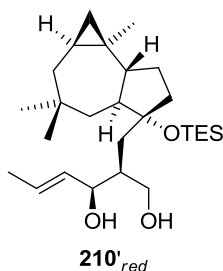


To a stirred solution of **210_{red}** (5.6 mg, 0.0124 mmol) in 2,2-dimethoxypropane (0.124 mL) was added (+)-10-camphorsulfonic acid (0.1 mg, 0.0004 mmol) at rt. After 30 min at rt, saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added at 0 °C, and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **210_{IP}** (4.0 mg, 66%) as a colorless syrup: *R*_f = 0.85 (hexane/EtOAc = 2:1); IR (neat, cm⁻¹) 2953, 2876,

1730, 1459, 1414, 1380, 1367, 1259, 1236, 1198, 1164, 1119, 1101, 1082, 1058, 1017, 964, 941, 874, 799, 757, 724; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, solvent residual peak = 7.26) δ 0.13 (dd, *J* = 4.3, 4.0 Hz, 1H), 0.44 (m, 1H), 0.52 (dd, *J* = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 0.63 (q, *J* = 8.0 Hz), 0.70 (dd, *J* = 14.6, 7.8 Hz, 1H), 0.88 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.95 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.97 (t, *J* = 8.0 Hz), 1.00 (s, 3H), 1.20 (ddd, *J* = 10.8, 10.3, 3.1 Hz, 1H), 1.25–1.39 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.64–1.71 (m, 2H), 1.71 (dd, *J* = 6.6, 1.5 Hz, 3H), 1.77 (ddd, *J* = 14.3, 6.3, 2.0 Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.87 (ddd, *J* = 10.3, 7.3, 2.3 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 11.7, 11.0 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 10.3, 7.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 11.7, 5.1 Hz, 1H), 5.41 (ddq, *J* = 15.2, 7.7, 1.4 Hz, 1H), 5.71 (dq, *J* = 15.2, 6.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 6.74, 7.31, 17.83, 19.40, 19.79, 21.14, 21.72,

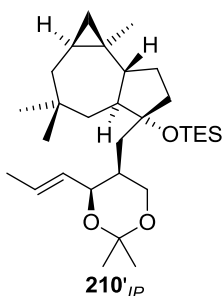
22.19, 23.73, 24.19, 29.59, 31.95, 33.51, 34.10, 35.11, 37.97, 43.56, 43.66, 46.07, 49.25, 66.43, 76.13, 83.69, 97.96, 129.90, 130.67; LRMS (EI) m/z (M)⁺ 490.5; HRMS (EI) m/z (M)⁺ calcd for C₃₀H₅₄O₃Si 490.3842, found, 450.3853.

(±)-(17S,18S,19E)-17-(((1R,2R,4S,8S,9R)-2,6,6-trimethyl-9-(triethylsilyloxy)decahydro-1H-cyclopropa[e]azulen-9-yl)methyl)hex-19-ene-16,18-diol (210'**_{red})**



To a stirred solution of **210'** (8.6 mg, 0.0178 mmol) in dry CH₂Cl₂ (0.178 mL) was added 1.01 M toluene solution of DIBAL (0.176 mL, 0.178 mmol) at -78 °C and warmed to rt. After 1 h at rt, potassium sodium (+)-tartrate tetrahydrate and water were added at 0 °C, and the mixture was stirred at rt. After 2 h at rt, the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.50 g, hexane/EtOAc = 5:1) to afford **210'**_{red} (4.0 mg, 50%) as a colorless syrup: R_f = 0.40 (hexane/EtOAc = 2:1); IR (neat, cm⁻¹) 3400, 2953, 2925, 2876, 1636, 1458, 1414, 1383, 1364, 1312, 1260, 1237, 1061, 965, 804, 745; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, solvent residual peak = 7.26) δ 0.16 (dd, J = 4.3, 4.0 Hz, 1H), 0.46 (m, 1H), 0.53 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 0.68 (q, J = 8.0 Hz, 6H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (m, 1H), 0.97 (m, 1H), 0.98 (t, J = 8.0 Hz, 9H), 0.99 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.22 (dd, J = 14.8, 3.4 Hz, 1H), 1.29 (ddd, J = 10.6, 10.0, 3.7 Hz, 1H), 1.45–1.64 (m, 5H), 1.69 (m, 1H), 1.72 (dd, J = 6.3, 1.4 Hz, 3H), 1.79 (ddd, J = 14.6, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.98 (ddd, J = 12.3, 10.0, 2.3 Hz, 1H), 3.47 (br dd, J = 10.9, 5.1 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 10.9, 6.3 Hz, 1H), 3.68 (br s, 1H), 3.91 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 5.52 (ddq, J = 15.2, 7.7, 1.4 Hz, 1H), 5.71 (dq, J = 15.2, 5.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 6.46, 7.17, 17.81, 19.89, 21.10, 21.78, 22.16, 23.72, 24.26, 32.01, 33.56, 34.04, 36.47, 42.43, 43.43, 43.59, 45.90, 48.65, 65.91, 76.19, 85.30, 128.26, 133.05; LRMS (EI) m/z (M)⁺ 450.3; HRMS (EI) m/z (M)⁺ calcd for C₂₇H₅₀O₃Si 450.3529, found, 450.3522.

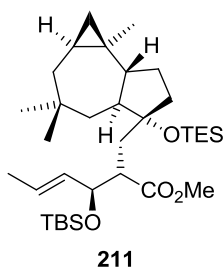
(±)-(((1R,2R,4S,8S,9R)-9-(((4S,5S)-2,2-dimethyl-4-((1E)-prop-1-en-1-yl)-1,3-dioxan-5-yl)methyl)-2,6,6-trimethyl-9-((triethylsilyloxy)decahydro-1H-cyclopropa[e]azulene (210'**_{IP})**



To a stirred solution of **210'**_{red} (4.0 mg, 0.00887 mmol) in 2,2-dimethoxypropane (0.0887 mL) was added (+)-10-camphorsulfonic acid (0.1 mg, 0.0003 mmol) at rt. After 30 min at rt, saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added at 0 °C, and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.00 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **210'**_{IP} (3.1 mg, 71%) as a colorless syrup: R_f = 0.72 (hexane/EtOAc = 2:1); IR (neat, cm⁻¹) 2953, 2874, 2855, 1726, 1458, 1414, 1382, 1364, 1261, 1238, 1216, 1197, 1141, 1097, 1061, 1020, 965, 944, 911, 873, 803, 759, 724; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, solvent residual peak = 7.26) δ 0.18 (dd, J = 4.3, 4.0 Hz, 1H), 0.44 (m, 1H), 0.51 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 0.59 (q, J = 8.0 Hz), 0.88 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.95 (t, J = 8.0 Hz, 9H), 0.98 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.04 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 1.35 (ddd, J = 10.3, 10.0, 3.4 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.49–1.58 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.59–1.70 (m, 4H), 1.71 (ddd, J = 6.3, 1.4, 1.1 Hz, 3H), 1.77 (ddd,

$J = 14.6, 6.3, 2.3$ Hz, 1H), 1.92 (ddd, $J = 12.4, 10.3, 2.6$ Hz 1H), 3.57 (dd, $J = 11.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.10 (ddd, $J = 11.2, 2.0, 1.7$ Hz, 1H), 4.43 (ddd, $J = 5.7, 1.1, 1.1$ Hz, 1H), 5.54 (ddq, $J = 15.2, 5.7, 1.4$ Hz, 1H), 5.71 (ddq, $J = 15.2, 6.3, 1.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 6.66, 7.28, 17.91, 19.16, 19.86, 21.18, 21.80, 22.25, 23.58, 24.28, 27.92, 29.69, 29.88, 33.56, 34.14, 37.02, 43.35, 43.57, 45.82, 49.46, 66.60, 73.92, 84.44, 98.50, 127.76, 130.38; LRMS (EI) m/z (M^+) 490.5; HRMS (EI) m/z (M^+) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{Si}$ 490.3842, found, 490.3854.

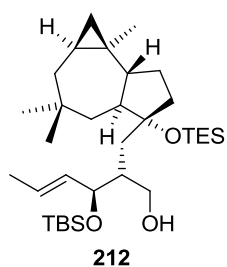
(±)-Methyl (17*S*,18*S*,19*E*)-18-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-17-(((1*R*,2*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-2,6,6,-trimethyl-9-(triethylsilyloxy)decahydro-1*H*-cyclopropa[e]azulen-9-yl)methyl)hex-19-enoate (211)



To a stirred solution of **210** (395 mg, 0.825 mmol) in dry CH_2Cl_2 (3.30 mL) were added 2,6-lutidine (0.271 mL, 2.48 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.333 mL, 1.24 mmol) at rt. After 30 min at rt, saturated aqueous solution of NaHCO_3 was added at 0 °C, and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl , dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (14.0 g,

hexane/EtOAc = 10:1) to afford **211** (465 mg, 95%) as a colorless syrup: $R_f = 0.70$ (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm^{-1}) 2953, 2878, 2859, 1736, 1461, 1435, 1384, 1363, 1253, 1166, 1117, 1087, 1017, 1006, 968, 837, 776, 742, 723; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , solvent residual peak = 7.26) δ -0.03 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), 0.12 (dd, $J = 4.3, 4.0$ Hz, 1H), 0.41 (m, 1H), 0.49 (dd, $J = 8.3, 4.0$ Hz, 1H), 0.59 (q, $J = 8.0$ Hz), 0.83 (s, 9H), 0.88 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.96 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 1.24 (ddd, $J = 10.3, 10.3, 3.4$ Hz, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.40–1.52 (m, 3H), 1.54–1.62 (m, 3H), 1.67 (dd, $J = 6.3, 1.5$ Hz, 3H), 1.75 (ddd, $J = 14.6, 6.3, 2.3$ Hz, 1H), 1.85 (ddd, $J = 12.4, 10.0, 2.3$ Hz 1H), 2.66 (dt, $J = 9.3, 1.4$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.99 (dd, $J = 8.3, 8.3$ Hz, 1H), 5.30 (ddq, $J = 15.3, 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 5.54 (ddq, $J = 15.3, 6.3, 0.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ -5.00, -3.97, 6.71, 7.21, 17.51, 18.00, 19.75, 21.07, 21.70, 22.04, 23.63, 24.19, 25.74, 33.45, 33.50, 34.06, 37.55, 43.44, 43.59, 46.11, 48.13, 49.41, 51.30, 76.92, 83.39, 128.21, 133.05, 176.63; LRMS (EI) m/z (M^+) 592.4; HRMS (EI) m/z (M^+) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{64}\text{O}_4\text{Si}_2$ 592.4343, found 592.4340.

(±)-(17*R*,18*S*,19*E*)-18-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-17-(((1*R*,2*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-2,6,6,-trimethyl-9-(triethylsilyloxy)decahydro-1*H*-cyclopropa[e]azulen-9-yl)methyl)hex-19-en-16-ol (212)

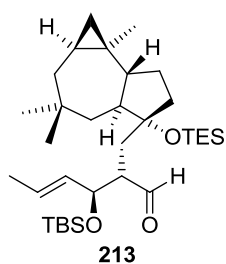


To a stirred solution of **211** (485 mg, 0.818 mmol) in dry CH_2Cl_2 (4.09 mL) was added 1.01 M toluene solution of DIBAL (1.07 mL, 1.08 mmol) at -78 °C, and the mixture was warmed to rt. After 1 h at rt, potassium sodium (+)-tartrate tetrahydrate and water were added at 0 °C, and the mixture was stirred at rt. After 2 h at rt, the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl , dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by

column chromatography on silica gel (14.0 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **212** (300 mg, 65%) as a colorless syrup: $R_f = 0.40$ (hexane/EtOAc = 10:1); IR (neat, cm^{-1}) 3433, 3054, 2953, 2877, 2857, 1730, 1595, 1460, 1414, 1383, 1363, 1316, 1252, 1112, 1079, 1047, 1018, 970, 939, 906, 872, 835, 807, 775, 723; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , solvent residual peak = 7.26) δ 0.01 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.15 (dd, $J = 4.3, 4.0$ Hz, 1H), 0.43 (m, 1H),

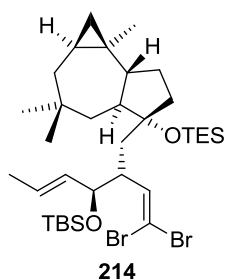
0.50 (dd, $J = 8.3, 4.0$ Hz, 1H), 0.61 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.88 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.93–0.99 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.98 (s, 3H), 1.00 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.45–1.58 (m, 3H), 1.60–1.65 (m, 2H), 1.70 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 1.71–1.80 (m, 2H), 1.92 (ddd, $J = 12.0, 10.3, 2.0$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 10.9, 3.7$ Hz, 1H), 3.40 (br s, 1H), 4.04 (br d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.58 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ –5.01, –4.05, 6.80, 7.29, 17.64, 18.01, 19.85, 21.09, 21.77, 22.29, 23.61, 24.19, 25.86, 31.83, 33.50, 34.01, 36.69, 41.12, 43.52, 44.06, 45.83, 49.25, 65.31, 80.25, 85.36, 125.98, 133.15; LRMS (EI) m/z (M) $^+$ 564.4; HRMS (EI) m/z (M) $^+$ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{64}\text{O}_3\text{Si}_2$ 564.4394, found 564.4390.

(±)-(17S,18S,19E)-18-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-17-(((1R,2R,4S,8S,9R)-2,6,6-trimethyl-9-(triethylsilyloxy)decahydro-1H-cyclopropa[e]azulen-9-yl)methyl)hex-19-enal (213)



To a stirred solution of **212** (300 mg, 0.531 mmol) in dry CH_2Cl_2 (10.6 mL) was added Dess-Martin periodinane (1.24 g, 2.92 mmol) at rt. After 1 h at rt, saturated aqueous solution of sodium thiosulfate and saturated aqueous solution of NaHCO_3 were added at 0 °C, and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (30.0 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **213** (254 mg, 85%) as a colorless syrup: $R_f = 0.82$ (hexane/EtOAc = 10:1); IR (neat, cm^{-1}) 3055, 2955, 1710, 1471, 1462, 1413, 1384, 1364, 1260, 1095, 1020, 969, 874, 837, 805, 778, 743, 725; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , solvent residual peak = 7.26) δ –0.02 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.16 (dd, $J = 4.3, 4.0$ Hz, 1H), 0.43 (m, 1H), 0.51 (dd, $J = 8.3, 4.0$ Hz, 1H), 0.61 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.85 (s, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.87–1.02 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.97 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.29 (ddd, $J = 10.3, 10.0, 3.7$ Hz, 1H), 1.41–1.56 (m, 5H), 1.61 (m, 1H), 1.70 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.72 (dd, $J = 14.3, 7.1$ Hz, 1H), 1.77 (ddd, $J = 14.3, 6.3, 2.3$ Hz, 1H), 1.96 (ddd, $J = 12.3, 10.3, 2.6$ Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 4.22 (dd, $J = 7.2, 6.0$ Hz, 1H), 5.50 (ddq, $J = 15.5, 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.61 (ddq, $J = 15.2, 6.3, 0.6$ Hz, 1H), 9.78 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ –4.98, –3.98, 6.70, 7.24, 17.56, 18.10, 19.78, 21.09, 21.71, 21.91, 23.66, 24.21, 25.79, 30.88, 33.53, 34.04, 38.17, 43.55, 44.09, 46.06, 49.13, 54.06, 76.83, 84.12, 127.15, 132.62, 205.80; LRMS (EI) m/z (M) $^+$ 562.4; HRMS (EI) m/z (M) $^+$ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{62}\text{O}_3\text{Si}_2$ 562.4238, found 562.4237.

(±)-(1R,2R,4S,8S,9R)-9-(((18R,19S)-16,16-Dibromo-19-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-(20E)-hepta-16,20-dien-18-yl)methyl)-2,6,6-trimethyl-9-(triethylsilyloxy)decahydro-1H-cyclopropa[e]azulene (214)

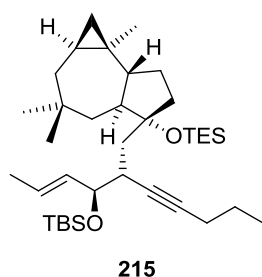


To a stirred solution of **213** (254 mg, 0.451 mmol) in dry CH_2Cl_2 (5.64 mL) were added tetrabromomethane (3.00 g, 9.02 mmol) and zinc powder (590 mg, 9.02 mmol) at rt. This reaction mixture was stirred while triphenylphosphine (1.80 g, 9.02 mmol) was added three times (total 5.40 g, 27.06 mmol) over a period of 10 min. After 40 min at rt, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added at 0 °C, and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was filtered through Celite with 4:1 hexane–diethyl ether and concentrated under reduced pressure. This procedure was repeated three times. The

residue was purified by column chromatography on silica gel (15.0 g, hexane/EtOAc = 20:1) to afford **214** (163 mg, 50%) as a colorless syrup and the recovered **213** (117 mg, 46%) as a colorless syrup.

214: R_f = 0.93 (hexane/EtOAc = 10:1); IR (neat, cm^{-1}) 2954, 2878, 1628, 1460, 1412, 1383, 1363, 1253, 1145, 1119, 1085, 1056, 1017, 1005, 966, 835, 796, 775, 742, 723; ^1H NMR (500 MHz, benzene- d_6 , solvent residual peak = 7.16) δ 0.11 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.20 (m, 1H), 0.43 (m, 1H), 0.57 (dd, J = 8.3, 4.0, 1H), 0.77 (q, J = 7.8, 6H), 0.91–1.16 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 1.10 (t, J = 7.8, 9H), 1.28–1.44 (m, 3H), 1.56 (br d, J = 4.6, 3H), 1.59–1.68 (m, 2H), 1.71 (br dd, J = 12.9, 2.3, 1H), 1.82 (ddd, J = 14.6, 6.3, 2.3, 1H), 1.97–2.04 (m, 3H), 2.86 (dddd, J = 10.1, 7.2, 3.7, 3.7, 1H), 4.29 (dd, J = 6.0, 3.7, 1H), 5.59–5.62 (m, 2H), 6.66 (d, J = 10.1, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, benzene- d_6) δ -4.46, -3.63, 7.29, 7.73, 17.74, 18.51, 20.04, 21.42, 22.08, 22.77, 23.99, 24.50, 26.25, 33.75, 34.34, 35.50, 37.93, 43.82, 44.52, 46.49, 47.05, 49.98, 77.39, 85.07, 88.14, 126.83, 133.40, 142.35; LRMS (EI) m/z ($M-t\text{-Bu}$) $^+$ 659.2; HRMS (EI) m/z ($M-t\text{-Bu}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{53}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Br}_2$ 659.1951, found 659.1926.

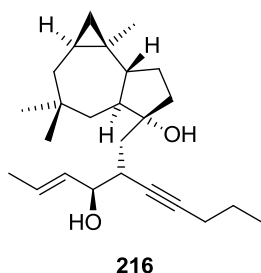
(±)-(1*R*,2*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-9-(((19*S*,20*R*)-19-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-(17*E*)-dec-17-en-21-yn-20-yl)methyl)-2,6,6-trimethyl-9-(triethylsilyloxy)decahydro-1*H*-cyclopropa[*e*]azulene (215**)**



To a stirred solution of **214** (73.2 mg, 0.102 mmol) in dry THF (1.70 mL) and HMPA (0.340 mL) was added 1.62 M hexane solution of *n*-BuLi (0.525 mL, 0.857 mmol) at -78 °C. After 30 min at -78 °C, iodopropane (0.346 mL, 2.04 mmol) was added at -78 °C and the mixture was warmed to rt. After 1 h at rt, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added at 0 °C, and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica

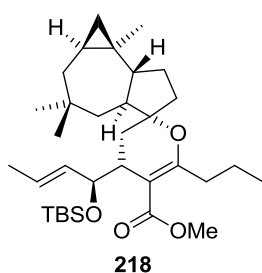
gel (3.0 g, hexane) to afford **215** (38.0 mg, 62%) as a colorless syrup: R_f = 0.30 (hexane); IR (neat, cm^{-1}) 2955, 2930, 2876, 2857, 1734, 1598, 1461, 1382, 1363, 1253, 1110, 1083, 1017, 967, 875, 836, 775, 742, 722; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , solvent residual peak = 7.26) δ 0.01 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.17 (dd, J = 4.3, 4.0 Hz, 1H), 0.43 (m, 1H), 0.51 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 0.61 (q, J = 8.0 Hz), 0.88 (s, 3H), 0.89 (s), 0.86–1.01 (m, 2H), 0.96 (t, J = 8.0 Hz), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.26 (dd, J = 13.8, 9.1 Hz, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.44–1.52 (m, 2H), 1.48 (tq, J = 7.2, 7.1 Hz, 2H), 1.60–1.68 (m, 3H), 1.69 (br d, J = 4.3, 3H), 1.77 (ddd, J = 14.6, 6.3, 2.1 Hz, 1H), 1.90 (ddd, J = 12.3, 10.3, 2.6 Hz, 1H), 2.10 (dt, J = 7.1, 2.3 Hz, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.55 (ddd, J = 9.1, 4.3, 2.0 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 5.54–5.56 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ -4.72, -4.15, 6.80, 7.30, 13.54, 17.69, 18.25, 19.89, 20.97, 21.32, 21.81, 22.36, 22.47, 23.67, 24.20, 25.91, 33.46, 34.06, 34.45, 35.10, 36.81, 43.52, 43.67, 46.10, 49.99, 76.94, 81.15, 83.01, 84.18, 126.08, 132.87; LRMS (EI) m/z ($M-t\text{-Bu}$) $^+$ 543.4; HRMS (EI) m/z ($M-t\text{-Bu}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{59}\text{O}_2\text{Si}_2$ 543.4054, found 543.4049.

(±)-(1*R*,2*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-9-(((19*S*,20*R*)-19-Hydroxy-(17*E*)-dec-17-en-21-yn-20-yl)methyl)-2,6,6,-trimethyl-decahydro-1*H*-cyclopropa[*e*]azulen-9-ol (216)



To a stirred solution of **215** (61.0 mg, 0.101 mmol) in dry THF (0.505 mL) was added 1.0 M TBAF in THF (0.505 mL, 0.505 mmol) at rt and the mixture was warmed to 60 °C. After 8 h at 60 °C, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added at 0 °C, and the new mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.90 g, hexane/EtOAc = 4:1) to afford **216** (33.9 mg, 90%) as colorless syrup: *R*_f = 0.47 (hexane/EtOAc = 2:1); IR (neat, cm⁻¹) 3347, 2988, 2954, 2871, 1456, 1383, 1364, 1098, 1071, 1044, 1019, 968, 914, 758; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, solvent residual peak = 7.26) δ 0.16 (dd, *J* = 4.3, 4.0 Hz, 1H), 0.45 (m, 1H), 0.53 (dd, *J* = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.94 (m, 1H), 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.01 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 1.31 (ddd, *J* = 9.7, 9.7, 5.1 Hz, 1H), 1.46 (ddd, *J* = 8.0, 2.6, 2.3 Hz, 1H), 1.50 (tq, *J* = 7.2, 7.1 Hz, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.53–1.60 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.73 (d, *J* = 6.3, 3H), 1.78 (ddd, *J* = 14.6, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 1.88 (ddd, *J* = 12.4, 9.7, 2.6 Hz, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.14 (dt, *J* = 7.1, 2.3 Hz, 2H), 2.18 (br s, 2H), 2.74 (m, 1H), 4.09 (br ddd, *J* = 15.7, 6.6, 1.1 Hz, 1H), 5.61 (ddq, *J* = 15.2, 6.6, 1.5 Hz, 1H), 5.73 (ddq, *J* = 15.2, 6.3, 0.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 13.48, 17.80, 19.65, 20.72, 20.77, 21.73, 22.36, 22.94, 23.57, 24.04, 33.46, 34.03, 34.37, 35.95, 37.73, 43.48, 44.05, 48.19, 50.53, 74.81, 80.97, 81.78, 83.46, 128.14, 131.37; LRMS (EI) *m/z* (M)⁺ 372.4; HRMS (EI) *m/z* (M)⁺ calcd for C₂₅H₄₀O₂ 372.3028, found 372.3021.

(±)-Methyl (1*R*,2*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-4'-((15*S*,16*E*)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)but-16-en-15-yl)-2,6,6,-trimethyl-6'-propyl-1,2,3,3',4,4',5,6,7,8,10,11-dodecahydrospiro[cyclopropa[*e*]azulene-9,2'-pyran]-5'-carboxylate (218)

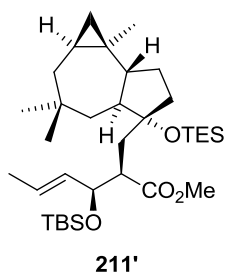


To a stirred solution of 1,4-benzoquinone (3.1 mg, 0.0283 mmol) and PdCl₂ (0.5 mg, 0.00258 mmol) in dry MeOH (2.58 mL) degassed with CO was added **216** (9.6 mg, 0.0258 mmol) in dry MeOH (0.100 mL) at rt. This resulting red solution was again degassed with CO. After 15 min at rt, saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added at 0 °C, and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl solution, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, hexane/EtOAc = 20:1) to afford **217** including inseparable mixture as colorless syrup.

To a stirred solution of **217** and inseparable mixture in dry CH₂Cl₂ (0.125 mL) were added 2,6-lutidine (0.0083 mL, 0.0774 mmol) and *t*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.0102 mL, 0.0387 mmol) at rt. After 2.5 h at rt, saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added at 0 °C, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by plate thin layer chromatography (hexane/CHCl₃ = 2:1) to afford **218** (2.1 mg, 2 steps 15%) as colorless syrup : *R*_f = 0.63 (hexane/CHCl₃ = 2:1); IR (neat, cm⁻¹) 2954, 2930, 2857,

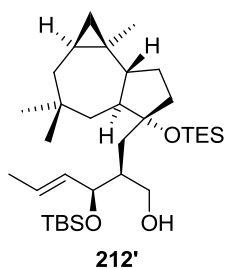
1693, 1635, 1471, 1462, 1435, 1383, 1364, 1313, 1255, 1216, 1194, 1099, 1079, 1042, 1006, 966, 947, 925, 834, 771, 759; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , solvent residual peak = 7.26) δ 0.06 (s, 3H), 0.16 (dd, J = 4.3, 4.0 Hz, 1H), 0.24 (s, 3H), 0.43 (m, 1H), 0.52 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.93 (m, 1H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.00 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.40 (dd, J = 14.6, 1.7 Hz, 1H), 1.47–1.52 (m, 2H), 1.61 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.68 (br dd, J = 6.6, 1.4 Hz, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.77 (ddd, J = 14.6, 6.3, 2.2 Hz, 1H), 1.97 (ddd, J = 12.3, 9.9, 2.3 Hz, 1H), 2.01 (dt, J = 9.7, 5.4 Hz, 1H), 2.55 (ddt, J = 13.7, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 2.70 (ddt, J = 13.7, 7.1, 0.6 Hz, 1H), 2.93 (br d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.01 (m, 1H), 5.49 (ddq, J = 15.5, 5.4, 1.7 Hz, 1H), 5.69 (ddq, J = 15.5, 6.6, 1.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ -1.92, -1.11, 13.82, 17.75, 18.30, 19.96, 20.34, 21.22, 21.74, 21.95, 23.81, 24.19, 26.29, 29.94, 33.54, 34.04, 35.89, 37.14, 43.20, 43.57, 43.60, 45.71, 48.97, 50.53, 85.32, 86.68, 105.63, 126.40, 129.81, 166.49, 171.48; LRMS (EI) m/z ($M-t\text{-Bu}$) $^+$ 487.2; HRMS (EI) m/z ($M-t\text{-Bu}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{O}_4\text{Si}$ 487.3244, found 487.3269.

(±)-Methyl (17*R*,18*S*,19*E*)-18-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-17-(((1*R*,2*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-2,6,6-trimethyl-9-(triethylsilyloxy)decahydro-1*H*-cyclopropa[e]azulen-9-yl)methyl)hex-19-enoate (211'**)**



To a stirred solution of **210'** (300 mg, 0.626 mmol) in dry CH_2Cl_2 (2.50 mL) were added 2,6-lutidine (0.270 mL, 2.48 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.250 mL, 1.24 mmol) at rt. After 30 min at rt, saturated aqueous solution of NaHCO_3 was added at 0 °C, and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl , dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (12.0 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **211'** (215 mg, 58%) as a colorless syrup: R_f = 0.75 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm^{-1}) 2952, 2877, 1737, 1471, 1461, 1435, 1384, 1363, 1254, 1193, 1163, 1137, 1114, 1065, 1017, 1006, 967, 837, 776, 742, 724; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , solvent residual peak = 7.26) δ -0.03 (s, 3H), -0.16 (s, 3H), 0.15 (dd, J = 4.3, 4.0 Hz, 1H), 0.42 (m, 1H), 0.49 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 0.59 (q, J = 8.0 Hz, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.88 (m, 1H), 0.88 (s, 3H), 0.96 (t, J = 8.0 Hz), 0.97 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.29 (ddd, J = 10.3, 10.3, 4.6 Hz, 1H), 1.40–1.55 (m, 4H), 1.56–1.62 (m, 2H), 1.65 (dt, J = 6.3, 0.9 Hz, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.76 (ddd, J = 14.6, 6.3, 2.1 Hz, 1H), 1.88 (ddd, J = 12.3, 9.8, 2.3 Hz, 1H), 2.74 (ddd, J = 10.0, 7.5, 1.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.99 (dd, J = 7.5, 7.4 Hz, 1H), 5.40–5.52 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ -5.02, -4.06, 6.69, 7.21, 17.53, 18.06, 19.77, 21.12, 21.74, 22.11, 23.60, 24.20, 25.76, 32.71, 33.51, 34.05, 37.73, 43.52, 43.81, 45.92, 48.51, 49.69, 51.11, 76.10, 83.37, 126.83, 132.14, 175.89; LRMS (EI) m/z ($M-t\text{-Bu}$) $^+$ 535.5; HRMS (EI) m/z ($M-t\text{-Bu}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{64}\text{O}_4\text{Si}_2$ 535.3639, found 535.3638.

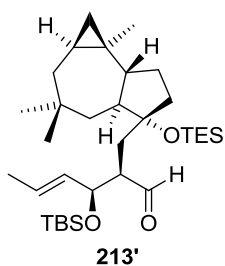
(±)-(17*S*,18*S*,19*E*)-18-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-17-(((1*R*,2*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-2,6,6-trimethyl-9-(triethylsilyloxy)decahydro-1*H*-cyclopropa[e]azulen-9-yl)methyl)hex-19-en-16-ol (212'**)**



To a stirred solution of **211'** (256 mg, 0.432 mmol) in dry CH₂Cl₂ (2.16 mL) was added 1.01 M toluene solution of DIBAL (1.07 mL, 1.08 mmol) at -78 °C, and the mixture was warmed to rt. After 1 h at rt, potassium sodium (+)-tartrate tetrahydrate and water were added at 0 °C and the mixture was stirred at rt. After 2 h at rt, the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column

chromatography on silica gel (12.0 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **212'** (122 mg, 50%) as a colorless syrup: *R*_f = 0.73 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm⁻¹) 3444, 2955, 2878, 2857, 1462, 1415, 1383, 1364, 1317, 1286, 1254, 1216, 1111, 1079, 1045, 1018, 971, 873, 836, 808, 776, 759, 725; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, solvent residual peak = 7.26) δ 0.02 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.13 (dd, *J* = 4.3, 4.0 Hz, 1H), 0.43 (m, 1H), 0.50 (dd, *J* = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 0.64 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.88 (s, 3H), 0.83–1.01 (m, 3H), 0.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.97 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.14 (ddd, *J* = 14.6, 3.2, 1.5 Hz, 1H), 1.21 (ddd, *J* = 10.6, 10.6, 3.2 Hz, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.48 (ddd, *J* = 12.9, 2.3, 2.3 Hz, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.67 (ddd, *J* = 13.2, 8.6, 3.1 Hz, 1H), 1.72 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.75 (ddd, *J* = 14.6, 6.3, 2.0 Hz, 1H), 1.84–1.92 (m, 2H), 2.14–2.20 (m, 1H), 3.42 (dd, *J* = 10.6, 3.4 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 10.6, 10.6 Hz, 1H), 3.79 (br s, 1H), 4.34 (br dd, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 1H), 5.55 (ddq, *J* = 15.5, 6.6, 1.5 Hz, 1H), 5.65 (ddq, *J* = 15.5, 6.3, 0.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ -5.09, -4.17, 6.82, 7.32, 17.81, 17.91, 19.79, 21.12, 21.71, 22.26, 23.66, 24.32, 25.77, 31.27, 33.51, 34.08, 36.94, 41.18, 43.23, 43.54, 45.91, 49.18, 66.02, 78.86, 84.37, 127.90, 129.77; LRMS (EI) *m/z* (M)⁺ 564.4; HRMS (EI) *m/z* (M)⁺ calcd for C₃₃H₆₄O₃Si₂ 564.4394, found 564.4391.

(±)-(17*R*,18*S*,19*E*)-18-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-17-(((1*R*,2*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-2,6,6-trimethyl-9-(triethylsilyloxy)decahydro-1*H*-cyclopropa[e]azulen-9-yl)methyl)hex-19-enal (213'**)**

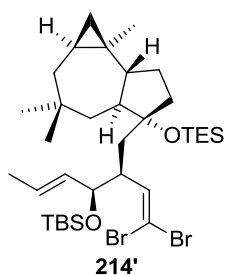


To a stirred solution of **212'** (120 mg, 0.212 mmol) in dry CH₂Cl₂ (4.24 mL) was added Dess-Martin periodinane (0.497 g, 1.17 mmol) at rt. After 1 h at rt, saturated aqueous solution of sodium thiosulfate and saturated aqueous solution of NaHCO₃ were added at 0 °C, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (100 g,

hexane/EtOAc = 10:1) to afford **213'** (100 mg, 84%) as a colorless syrup: *R*_f = 0.83 (hexane/EtOAc = 10:1); IR (neat, cm⁻¹) 2954, 1708, 1470, 1461, 1384, 1363, 1254, 1114, 1017, 1006, 967, 837, 776, 760, 725; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, solvent residual peak = 7.26) δ -0.01 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.17 (dd, *J* = 4.3, 4.0 Hz, 1H), 0.43 (m, 1H), 0.51 (dd, *J* = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 0.60 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.90 (s, 3H), 0.84–1.01 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.97 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.32 (ddd, *J* = 10.3, 10.1, 3.1 Hz, 1H), 1.41–1.44 (m, 2H), 1.49–1.64 (m, 4H), 1.67 (ddd, *J* = 6.3, 0.9, 0.6 Hz, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.77 (ddd, *J* = 14.3, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 1.90 (ddd, *J* = 12.3, 10.1, 2.6 Hz, 1H), 2.78 (m, 1H), 4.30 (br dd, *J* = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 5.39 (ddq, *J* = 15.5, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 5.58

(ddq, $J = 15.5, 6.3, 0.9$ Hz, 1H), 9.83 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ -5.04, -4.07, 6.69, 7.24, 17.59, 18.05, 19.77, 21.10, 21.73, 21.83, 23.64, 24.28, 25.76, 29.62, 33.56, 34.09, 38.54, 43.50, 43.79, 45.90, 49.16, 54.40, 75.52, 83.66, 127.50, 131.35, 206.31; LRMS (EI) m/z (M) $^+$ 562.4; HRMS (EI) m/z (M) $^+$ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{62}\text{O}_3\text{Si}_2$ 562.4238, found 562.4233.

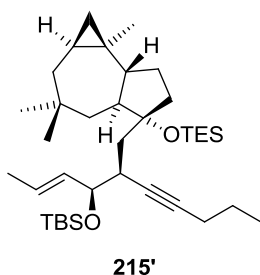
(±)-(1*R*,2*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-9-(((18*S*,19*S*)-16,16-Dibromo-19-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-(20*E*)-hepta-16,20-dien-18-yl)methyl)-2,6,6-trimethyl-9-(triethylsilyloxy)decahydro-1*H*-cyclopropa[e]azulene (214')



To a stirred solution of **213'** (180 mg, 0.319 mmol) in dry CH_2Cl_2 (3.98 mL) were added tetrabromomethane (2.12 g, 1.33 mmol) and zinc powder (418 mg, 1.33 mmol) at rt. This reaction mixture was stirred while triphenylphosphine (1.29 g, 1.33 mmol) was added three times (total 3.87 g, 3.99 mmol) over a period of 10 min. After 40 min at rt, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added at 0 °C and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl , dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was filtered through Celite with 4:1

hexane–diethyl ether and concentrated under reduced pressure. This procedure was repeated three times. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2.0 g, hexane/EtOAc = 20:1) to afford **214'** (91.7 mg, 40%) as a colorless syrup and the recovered **213'** (50.0 mg, 28%) as a colorless syrup: $R_f = 0.66$ (hexane); IR (neat, cm^{-1}) 2953, 2877, 2858, 1470, 1461, 1383, 1363, 1254, 1198, 1144, 1119, 1084, 1058, 1016, 1006, 967, 871, 836, 795, 776, 742, 723; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , solvent residual peak = 7.26) δ -0.01 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.16 (dd, $J = 4.3, 4.0$ Hz, 1H), 0.44 (m, 1H), 0.52 (dd, $J = 8.3, 4.0$ Hz, 1H), 0.63 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.92 (s, 3H), 0.86–1.08 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.98 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.24 (ddd, $J = 10.3, 10.0, 3.4$ Hz, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.48–1.57 (m, 3H), 1.62–1.71 (m, 2H), 1.70 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.74–1.81 (m, 2H), 1.89 (ddd, $J = 12.4, 10.0, 2.6$ Hz, 1H), 2.67 (m, 1H), 4.11 (dd, $J = 6.3, 5.1$ Hz, 1H), 5.46 (ddq, $J = 15.2, 6.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.58 (ddq, $J = 15.2, 6.3, 0.8$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ -4.88, -4.23, 6.78, 7.35, 17.68, 18.16, 19.82, 21.16, 21.74, 22.36, 23.68, 24.28, 25.89, 33.54, 33.67, 34.11, 37.28, 43.46, 43.61, 46.11, 46.28, 49.56, 76.02, 83.98, 87.48, 126.49, 131.79, 143.29; LRMS (EI) m/z ($\text{M}-t\text{-Bu}$) $^+$ 659.6; HRMS (EI) m/z ($\text{M}-t\text{-Bu}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{53}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Br}_2$ 659.1951, found 659.1952.

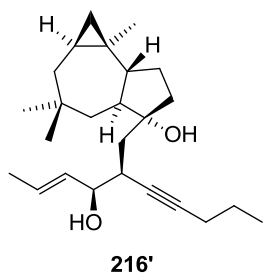
(±)-(1*R*,2*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-9-(((19*S*,20*S*)-19-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-(17*E*)-dec-17-en-21-yn-20-yl)methyl)-2,6,6-trimethyl-9-(triethylsilyloxy)decahydro-1*H*-cyclopropa[e]azulene (215')



To a stirred solution of **214'** (131 mg, 0.183 mmol) in dry THF (3.00 mL) and HMPA (0.600 mL) was added 1.62 M hexane solution of *n*-BuLi (0.951 mL, 1.54 mmol) at -78 °C. After 30 min at -78 °C, iodopropane (0.621 mL, 3.66 mmol) was added at -78 °C and the mixture was warmed to rt. After 1 h at rt, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added at 0 °C, and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl , dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (3.5 g, hexane) to afford **215'** (44.0 mg, 40%) as a colorless syrup: $R_f = 0.47$

(hexane); IR (neat, cm^{-1}) 2955, 2930, 2877, 1461, 1383, 1363, 1314, 1253, 1111, 1083, 1067, 1016, 964, 836, 775, 742, 723; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , solvent residual peak = 7.26) δ -0.01 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.17 (dd, $J = 4.3, 4.0$ Hz, 1H), 0.43 (m, 1H), 0.51 (dd, $J = 8.3, 4.0$ Hz, 1H), 0.60 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.88 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.86–1.01 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.97 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.16 (dd, $J = 13.7, 9.8$ Hz, 1H), 1.28 (ddd, $J = 10.3, 10.3, 4.3$ Hz, 1H), 1.47 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.43–1.52 (m, 2H), 1.61–1.70 (m, 3H), 1.69 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.76 (ddd, $J = 14.6, 6.3, 2.3$ Hz, 1H), 1.90 (ddd, $J = 12.3, 10.3, 2.3$ Hz, 1H), 2.08 (dt, $J = 7.2, 2.3$ Hz, 2H), 2.41 (ddd, $J = 11.5, 6.3, 1.1$ Hz, 1H), 2.54 (m, 1H), 3.86 (dd, $J = 6.6, 6.3$ Hz, 1H), 5.49 (ddq, $J = 15.5, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 5.56 (dq, $J = 15.5, 6.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ -4.83, -3.99, 6.81, 7.28, 13.55, 17.69, 18.17, 19.84, 20.92, 21.34, 21.79, 22.30, 22.45, 23.66, 24.20, 25.89, 33.48, 34.08, 34.48, 35.10, 36.79, 43.50, 43.64, 45.99, 50.10, 76.94, 81.05, 83.45, 83.98, 126.35, 132.84; LRMS (EI) m/z (M) $^+$ 600.6; HRMS (EI) m/z ($\text{M}-t\text{-Bu}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{68}\text{O}_2\text{Si}_2$ 600.4758, found 600.4757.

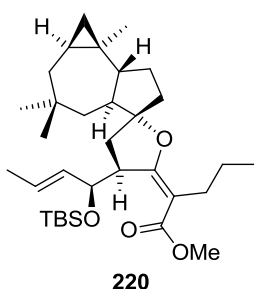
(±)-(1*R*,2*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-9-(((19*S*,20*S*)-19-Hydroxy-(17*E*)-dec-17-en-21-yn-20-yl)methyl)-2,6,6-trimethyl-decahydro-1*H*-cyclopropa[*e*]azulen-9-ol (216')



To a stirred solution of **215'** (43.1 mg, 0.0715 mmol) in dry THF (0.350 mL) was added 1.0 M TBAF in THF (0.357 mL, 0.357 mmol) at rt and the mixture was warmed to 60 °C. After 8 h at 60 °C, saturated aqueous solution of $\text{s NH}_4\text{Cl}$ was added at 0 °C, and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.3 g, hexane/EtOAc = 4:1) to afford **216'** (24.8 mg, 93%) as a colorless syrup: $R_f = 0.45$ (hexane/EtOAc =

2:1); IR (neat, cm^{-1}) 3355, 2956, 2872, 1728, 1456, 1383, 1364, 1261, 1216, 1096, 1072, 1029, 965, 915, 803, 758; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , solvent residual peak = 7.26) δ 0.17 (dd, $J = 4.3, 4.0$ Hz, 1H), 0.45 (m, 1H), 0.53 (dd, $J = 8.3, 4.0$ Hz, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.88–1.04 (m, 3H), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.31 (ddd, $J = 9.7, 9.4, 5.1$ Hz, 1H), 1.44–1.50 (m, 1H), 1.49 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.51–1.66 (m, 3H), 1.69–1.71 (m, 1H), 1.73 (dd, $J = 6.3, 0.9$ Hz, 3H), 1.78 (ddd, $J = 14.4, 6.3, 2.1$ Hz, 1H), 1.90 (ddd, $J = 12.3, 9.7, 2.6$ Hz, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.12 (dt, $J = 7.1, 2.3$ Hz, 2H), 2.21 (br s, 2H), 2.70 (m, 1H), 3.96 (dd, $J = 6.9, 6.8$ Hz, 1H), 5.62 (ddq, $J = 15.2, 6.9, 1.7$ Hz, 1H), 5.74 (ddq, $J = 15.2, 6.3, 0.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 13.44, 17.82, 19.67, 20.77, 20.79, 21.73, 22.35, 22.90, 23.56, 24.03, 33.47, 34.03, 34.34, 37.01, 37.96, 43.49, 44.05, 48.13, 50.25, 75.74, 81.68, 81.70, 83.08, 128.33, 131.54; LRMS (EI) m/z (M) $^+$ 372.3; HRMS (EI) m/z (M) $^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_2$ 372.3028, found 372.3020.

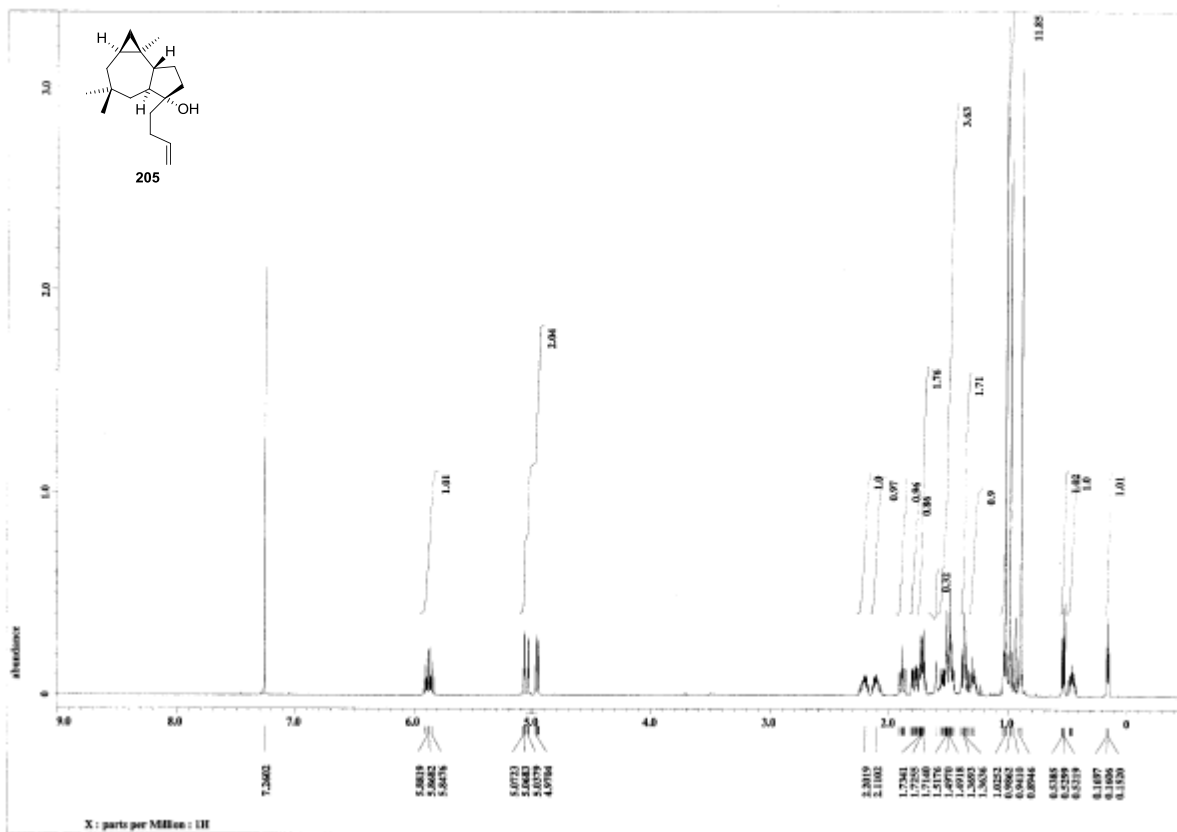
(±)-Methyl (2E)-2-((1R,2R,4S,8S,9R)-4'-((15S,16E)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)but-16-en-15-yl)-2,6,6-trimethyl-decahydro-3'H-spiro[cyclopropa[e]azulene-5,2'-furan]-5'(4'H)-ylidene)pentanoate (220**)**



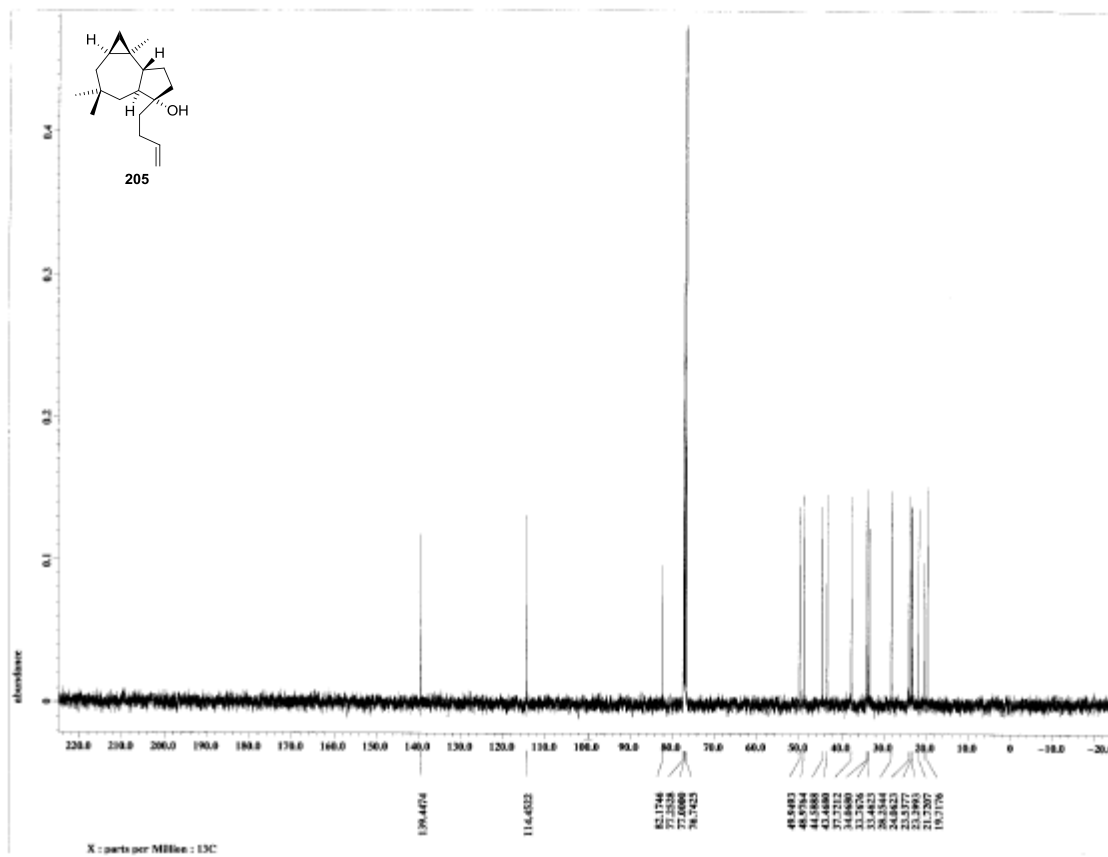
To a stirred solution of 1,4-benzoquinone (3.2 mg, 0.0294 mmol) and PdCl₂ (0.5 mg, 0.003 mmol) in dry MeOH (2.68 mL) degassed with CO was added **216'** (10.0 mg, 0.0268 mmol) in dry MeOH (0.1 mL) at rt. This resulting red solution was again degassed with CO. After 2.5 h at rt, saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added at 0 °C, and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, 20:1

hexane/EtOAc) to afford **219** including inseparable mixture as colorless syrup.

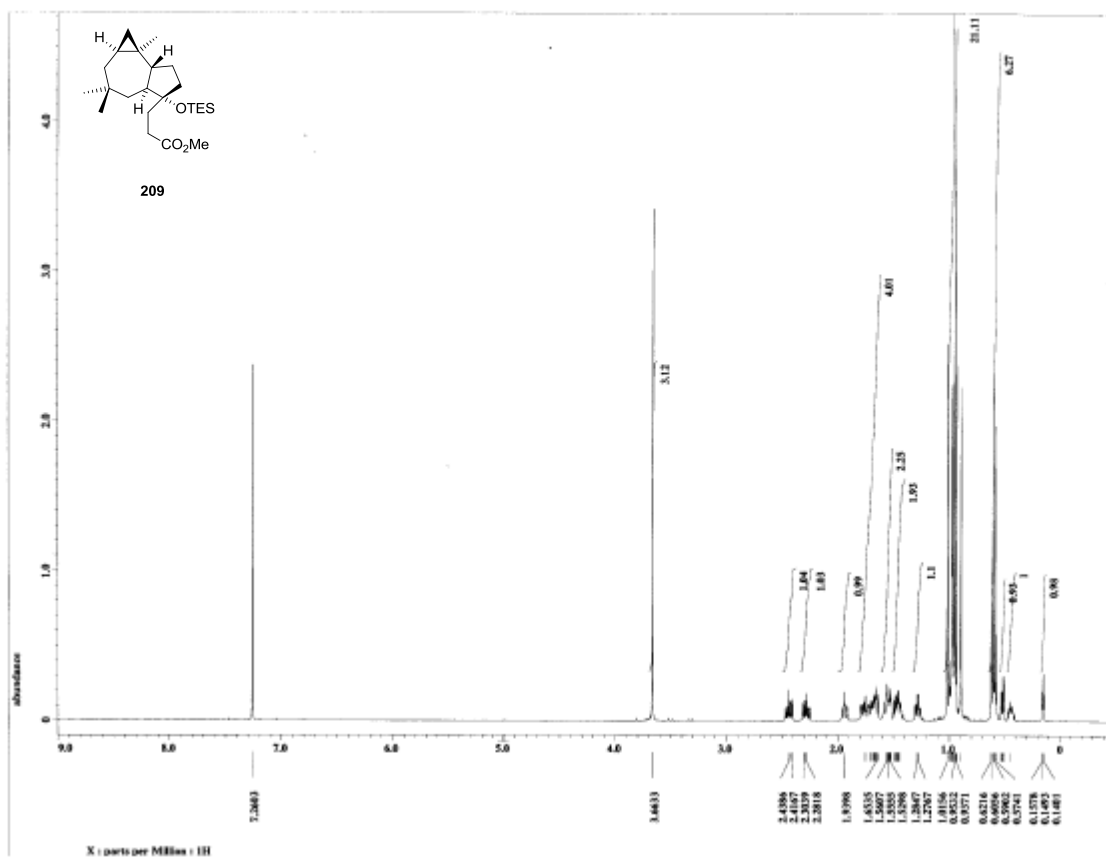
To a stirred solution of **219** and inseparable mixture in dry CH₂Cl₂ (0.130 mL) were added 2,6-lutidine (0.00700 mL, 0.0744 mmol) and *t*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.00919 mL, 0.0387 mmol) at rt. After 2.5 h at rt, saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added at 0 °C, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by plate thin layer chromatography (hexane/CHCl₃ = 2:1) to afford **220** (2.4 mg, 16%) as colorless syrup: *R*_f = 0.63 (hexane/CHCl₃ = 1:1); IR (neat, cm⁻¹) 2956, 2926, 2855, 1730, 1715, 1698, 1652, 1614, 1463, 1412, 1384, 1364, 1313, 1291, 1260, 1220, 1187, 1111, 1038, 965, 803, 758; ¹H NMR (500 MHz, benzene-*d*₆, solvent residual peak = 7.16) δ 0.13 (dd, *J* = 0.43, 0.40 Hz, 1H), 0.13 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.40 (m, 1H), 0.51 (dd, *J* = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 0.75 (m, 1H), 0.81 (m, 1H), 0.82 (s, 3H), 0.87 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 1.00 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.63 (br dd, *J* = 6.6, 1.4 Hz, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.78–1.86 (m, 2H), 1.91 (dd, *J* = 12.9, 10.6 Hz, 1H), 2.02 (dd, *J* = 12.9, 2.3 Hz, 1H), 2.05 (dd, *J* = 5.1, 2.6 Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.25 (ddd, *J* = 12.6, 10.0, 2.6 Hz, 1H), 2.70 (ddd, *J* = 13.2, 8.3, 6.6 Hz, 1H), 2.79 (ddd, *J* = 13.2, 8.6, 6.9 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 4.03 (ddd, *J* = 10.6, 5.5, 2.0 Hz, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.62 (ddq, *J* = 15.2, 5.5, 1.8 Hz, 1H), 5.85 (ddq, *J* = 15.2, 6.6, 1.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, benzene-*d*₆) δ –4.68, –3.98, 14.64, 17.75, 18.59, 19.50, 21.10, 22.05, 23.14, 23.51, 24.03, 24.30, 26.29, 28.65, 29.25, 32.36, 39.02, 34.20, 43.70, 44.69, 46.66, 47.50, 48.97, 50.60, 50.86, 72.98, 96.46, 102.75, 125.40, 134.34, 169.36, 173.55; LRMS (EI) *m/z* (M)⁺ 544.3; HRMS (EI) *m/z* (M)⁺ calcd for C₃₃H₅₆O₄Si 544.3948, found 544.3952.



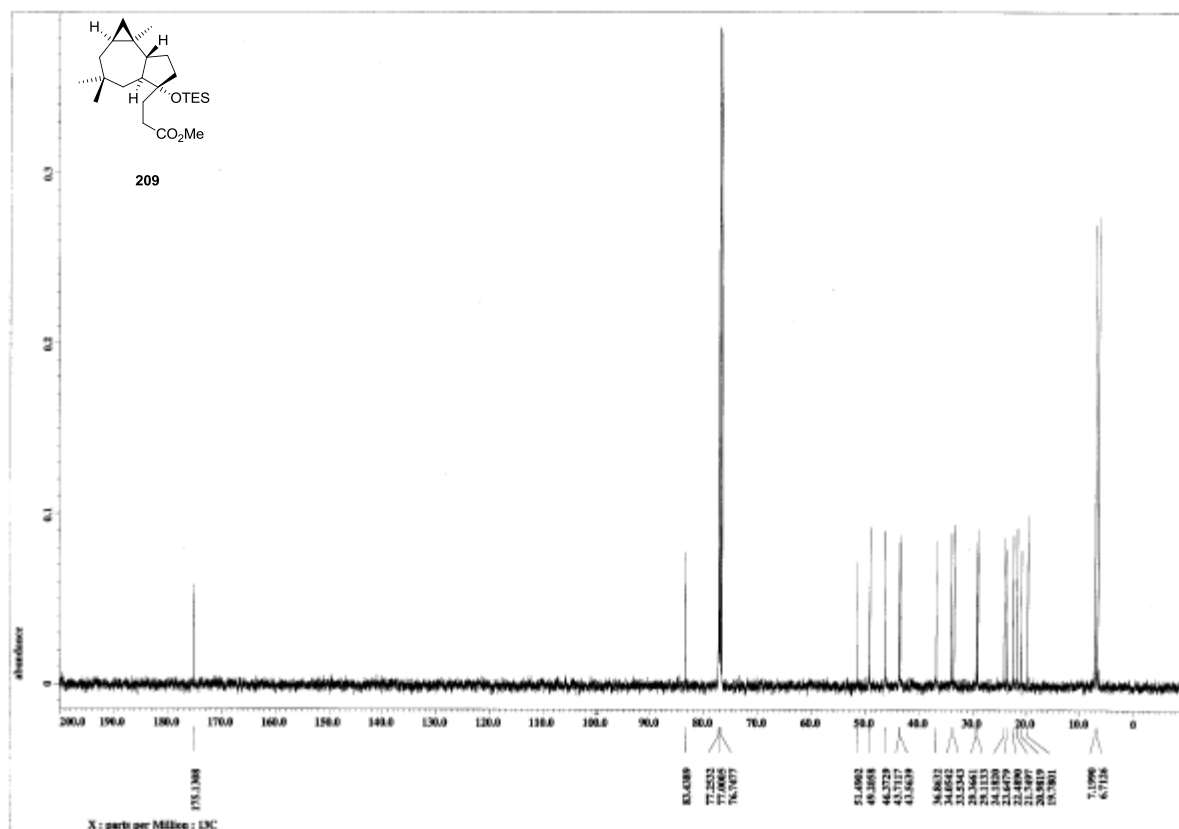
¹H NMR Spectrum of 205 (500 MHz, CDCl₃)



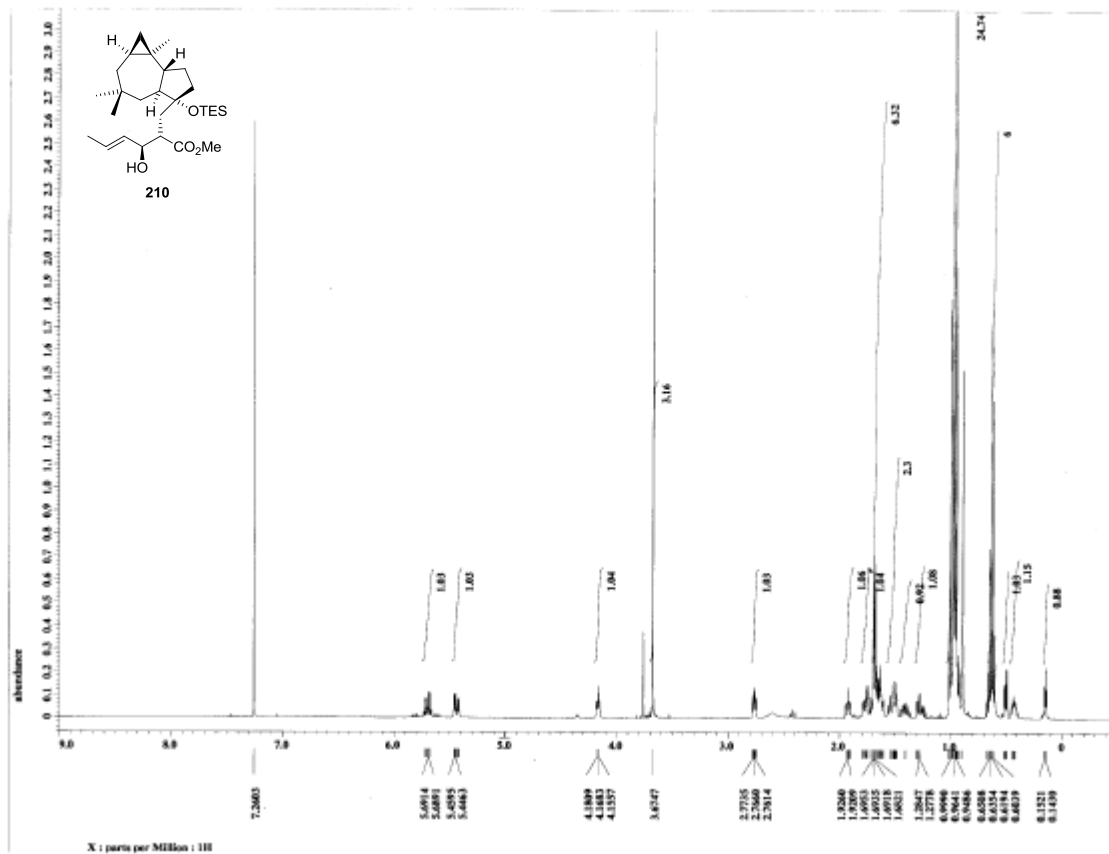
¹³C NMR Spectrum of 205 (125 MHz, CDCl₃)



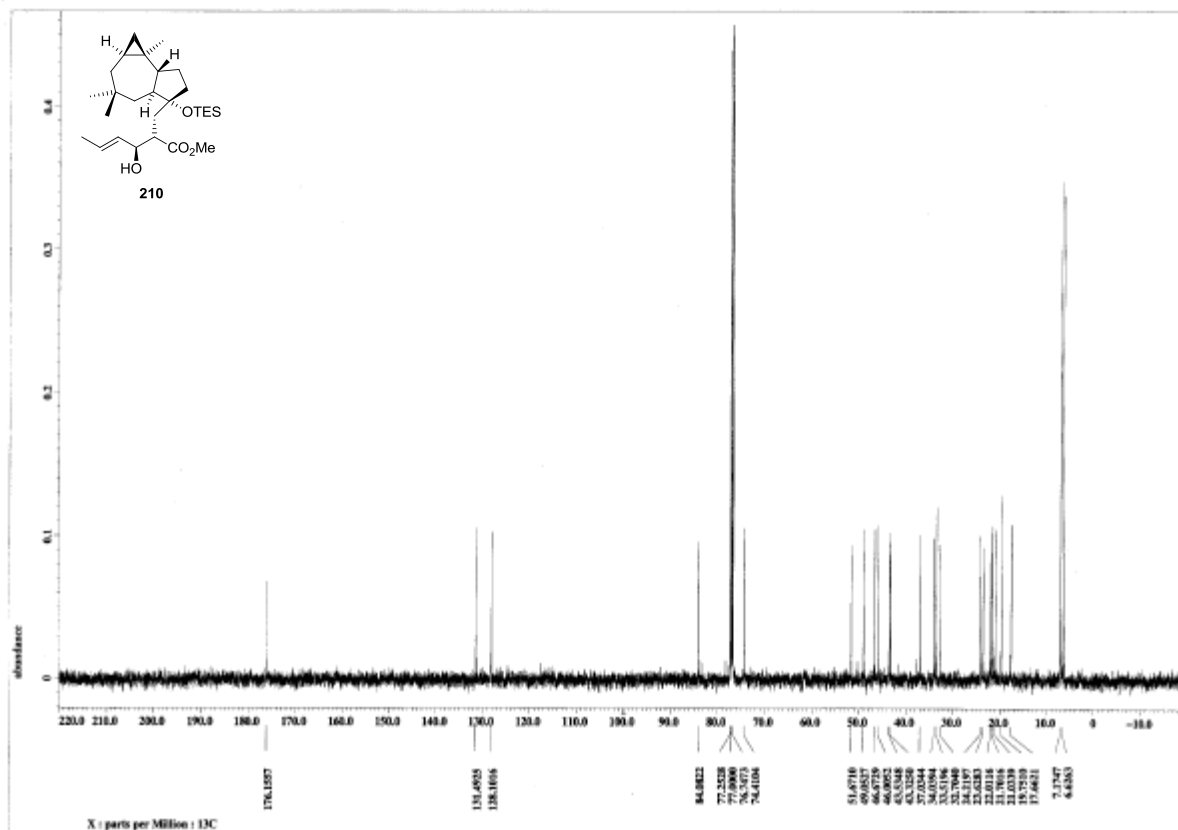
¹H NMR Spectrum of 209 (500 MHz, CDCl₃)



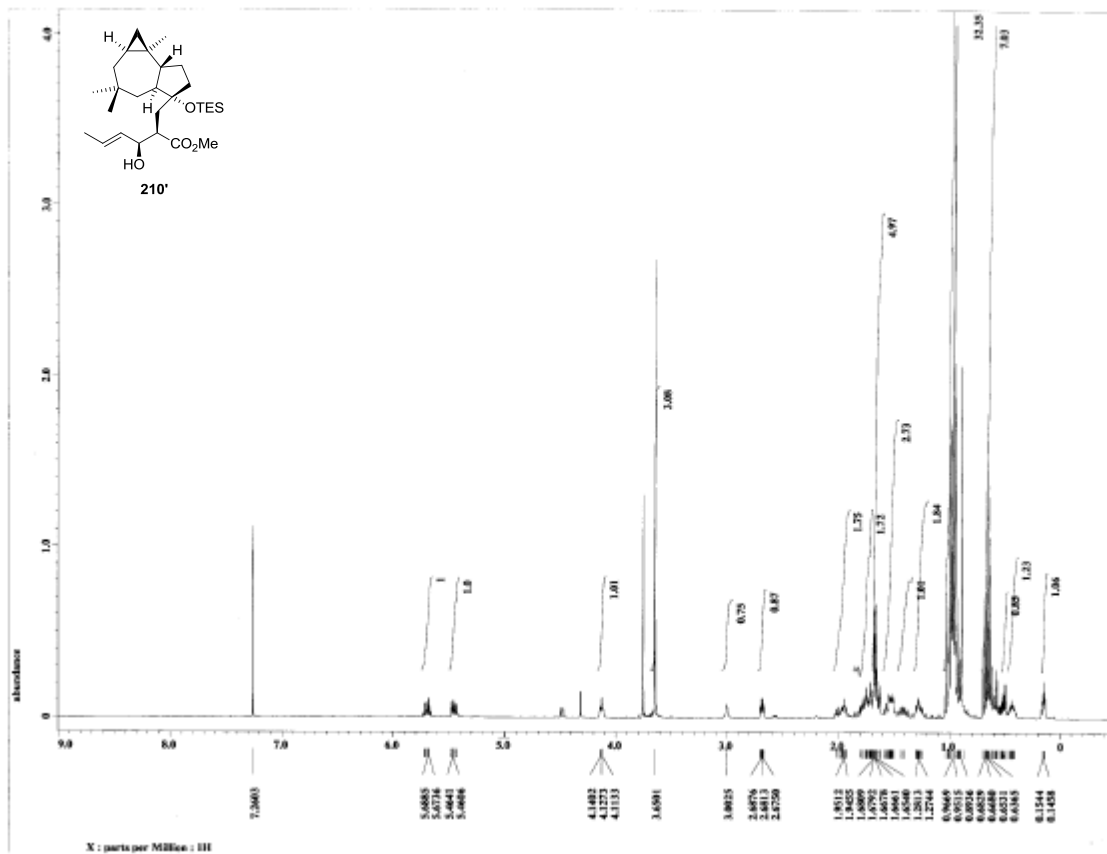
¹³C NMR Spectrum of 209 (125 MHz, CDCl₃)



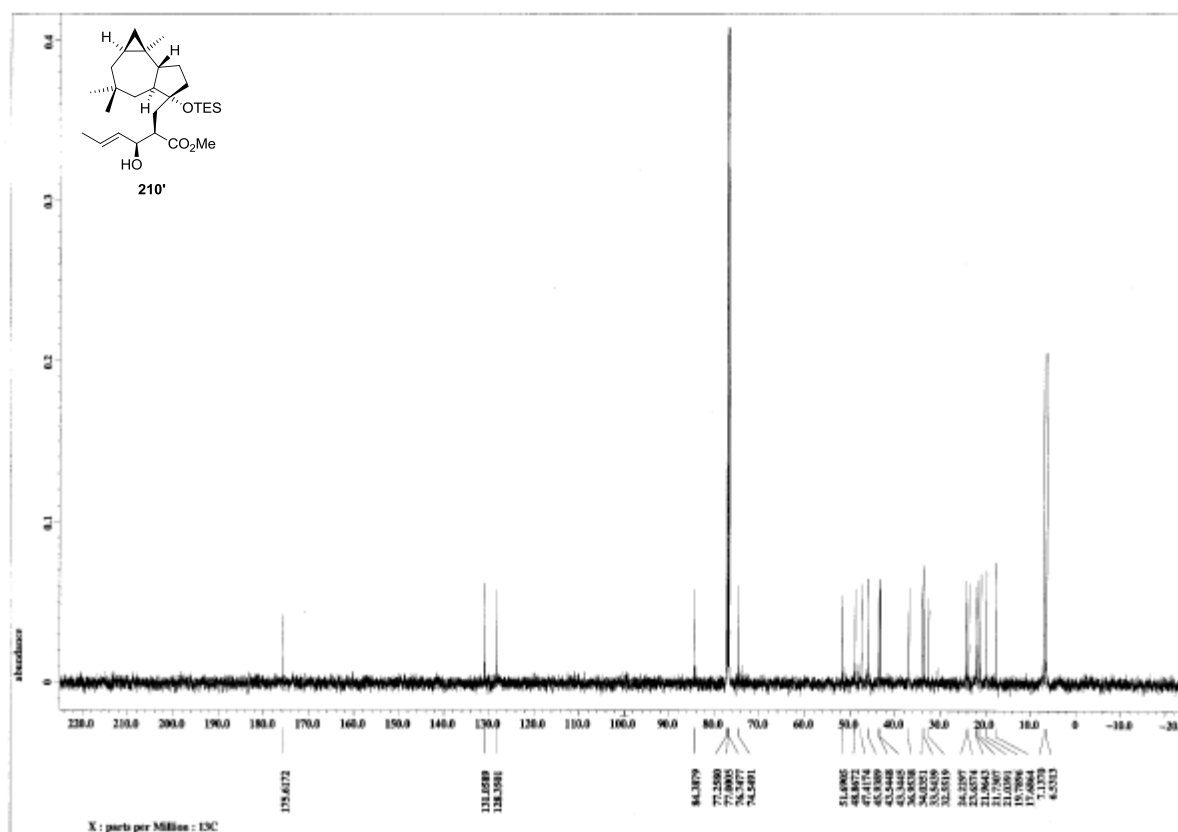
¹H NMR Spectrum of 210 (500 MHz, CDCl₃)



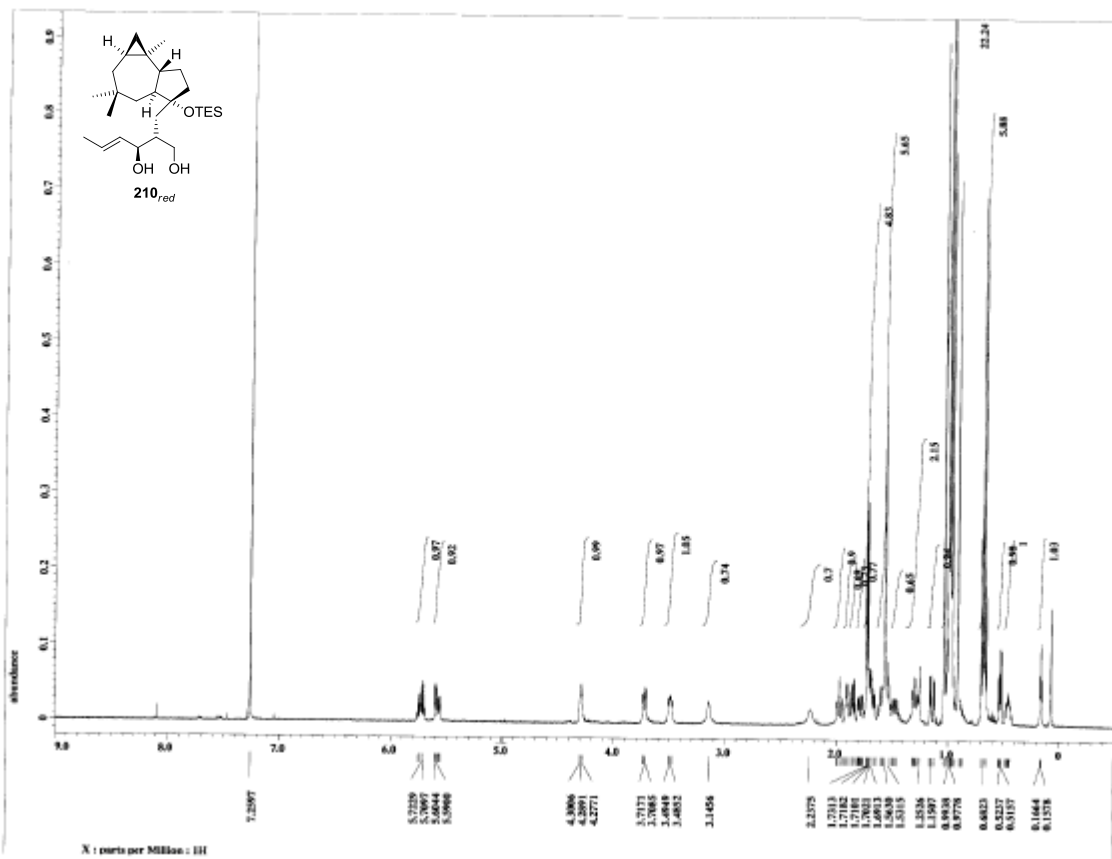
¹³C NMR Spectrum of 210 (125 MHz, CDCl₃)



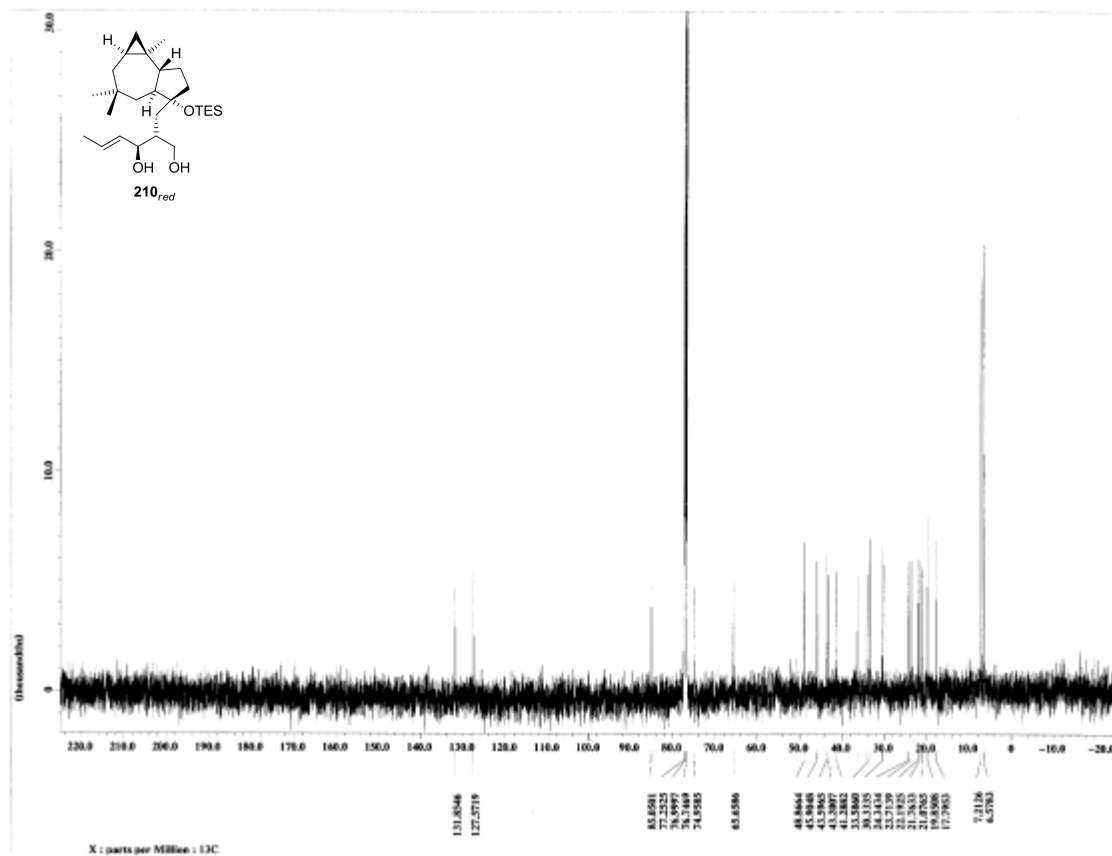
¹H NMR Spectrum of 210' (500 MHz, CDCl₃)



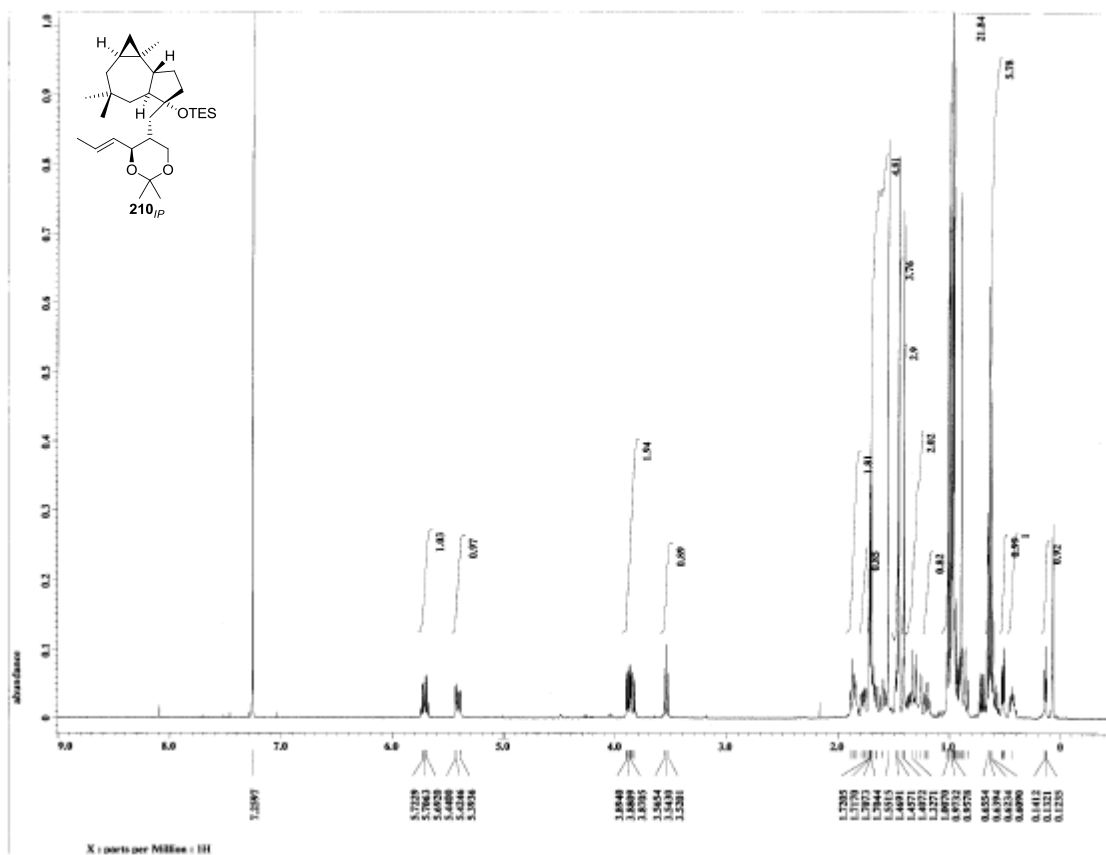
¹³C NMR Spectrum of 210' (125 MHz, CDCl₃)



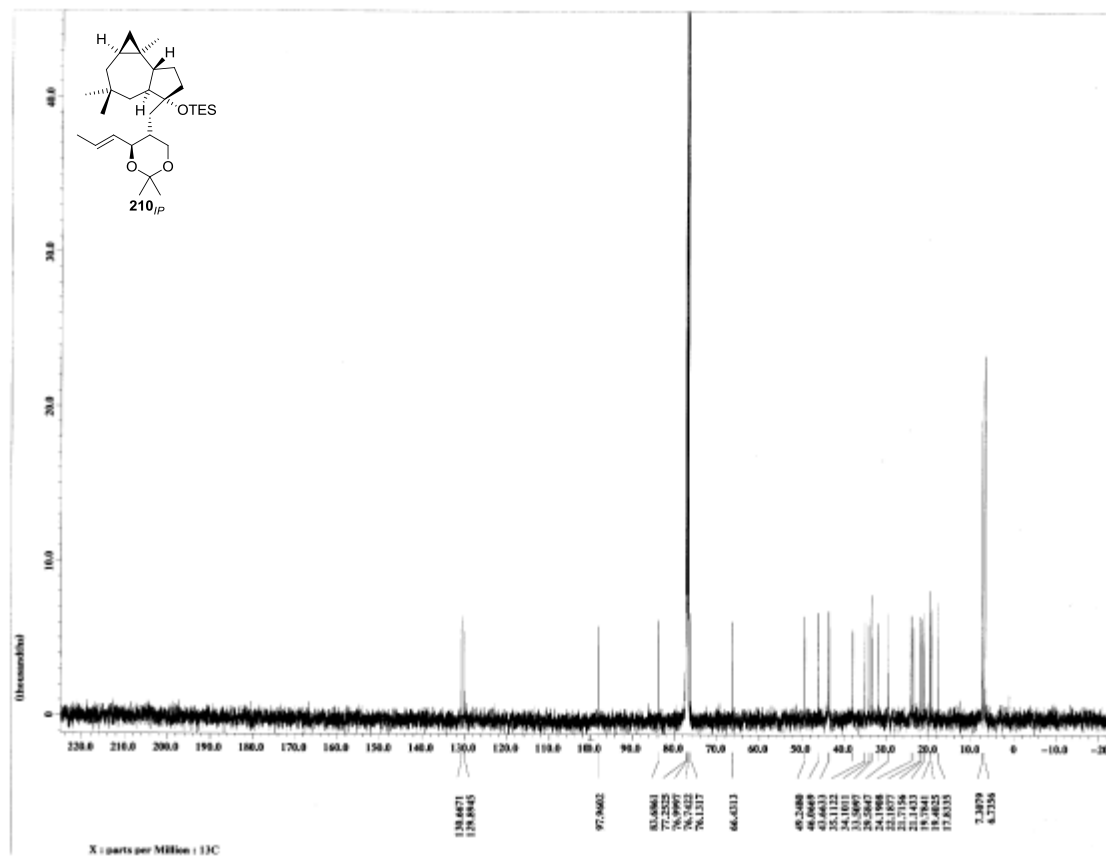
¹H NMR Spectrum of 210_{red} (500 MHz, CDCl₃)



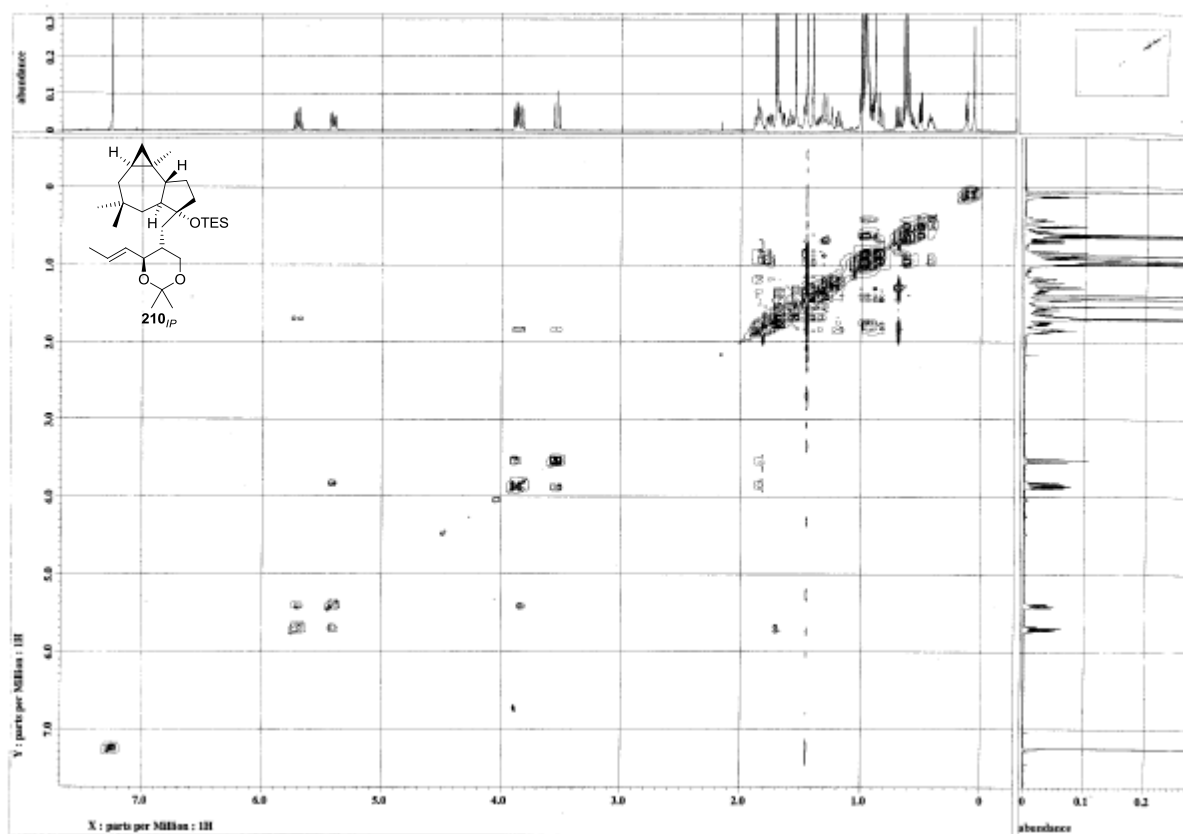
¹³C NMR Spectrum of 210_{red} (125 MHz, CDCl₃)



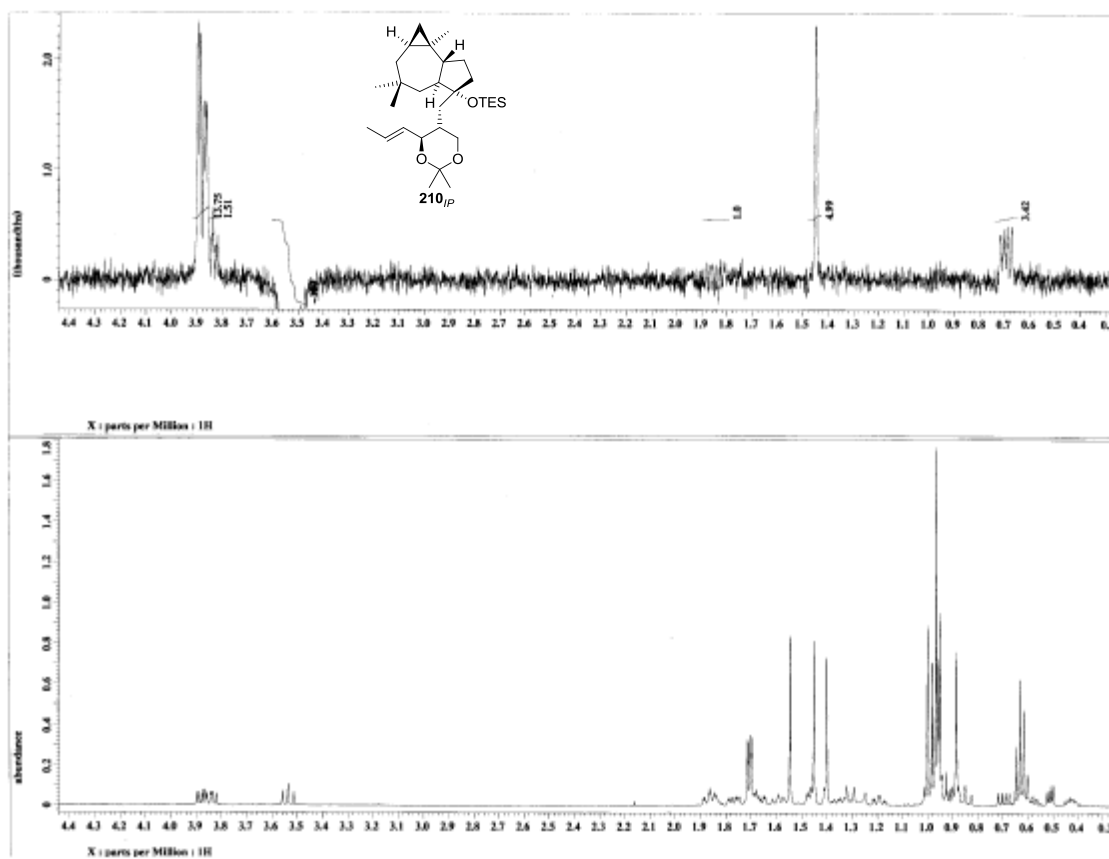
¹H NMR Spectrum of 210_{IP} (500 MHz, CDCl₃)



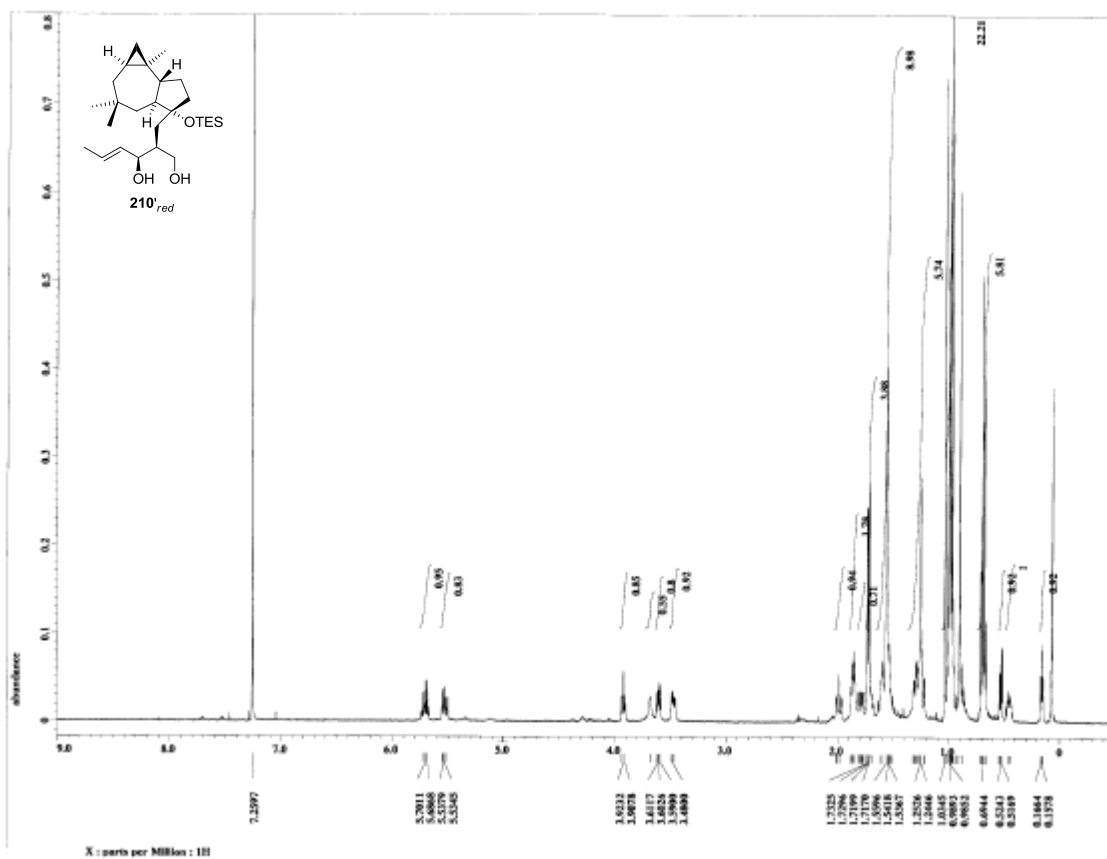
¹³C NMR Spectrum of 210_{IP} (125 MHz, CDCl₃)



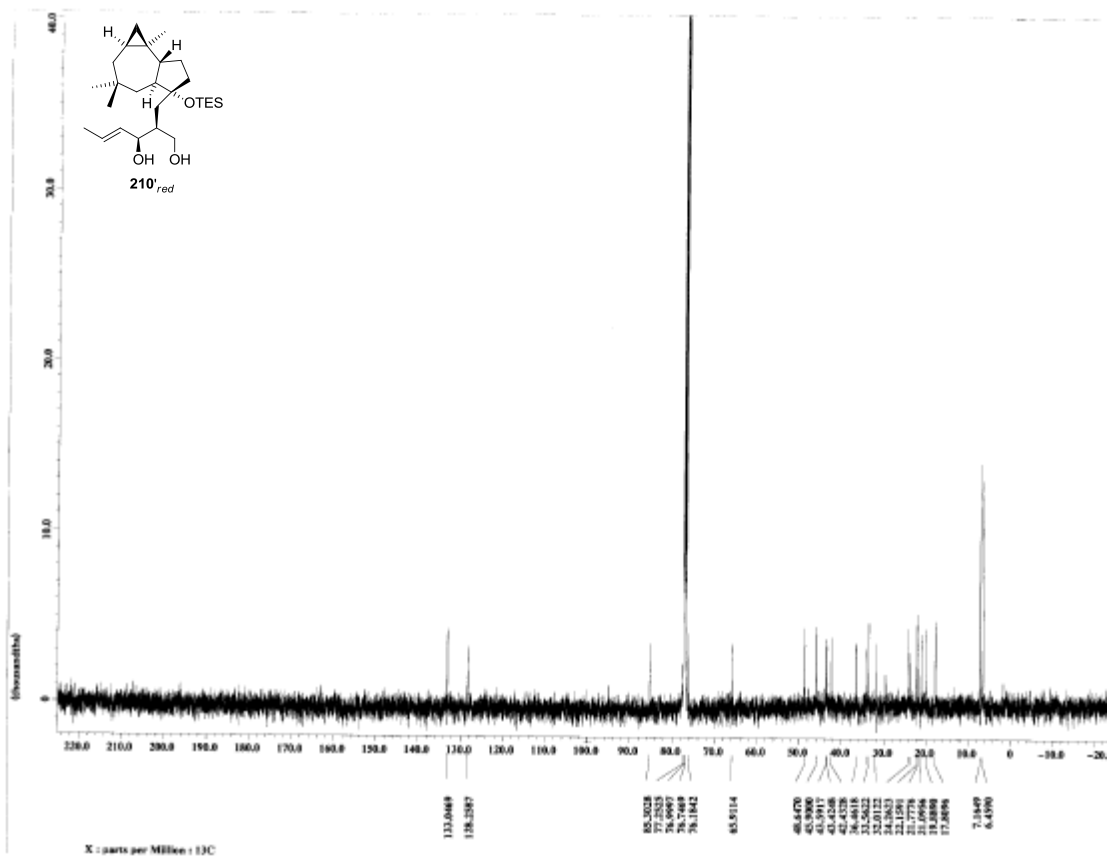
COSY Spectrum of 210_{IP} (500 MHz, CDCl₃)



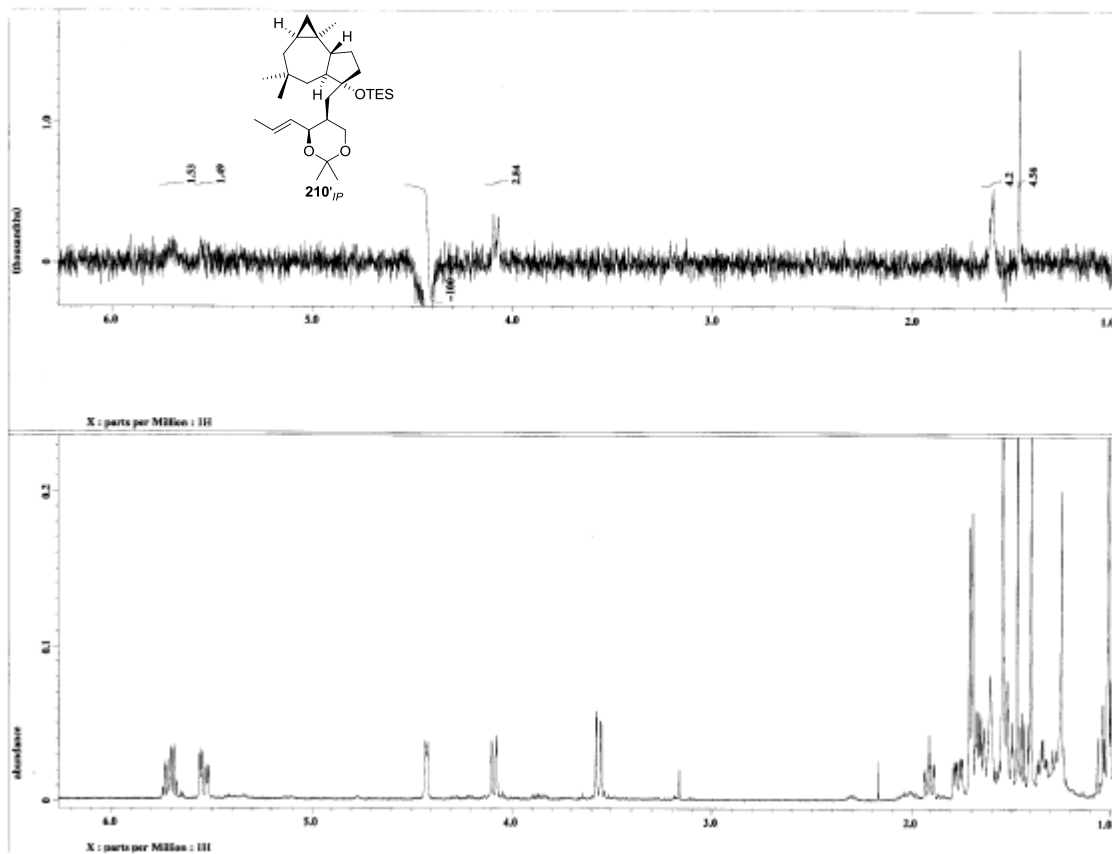
NOE Spectrum of 210_{IP} (500 MHz, CDCl₃)



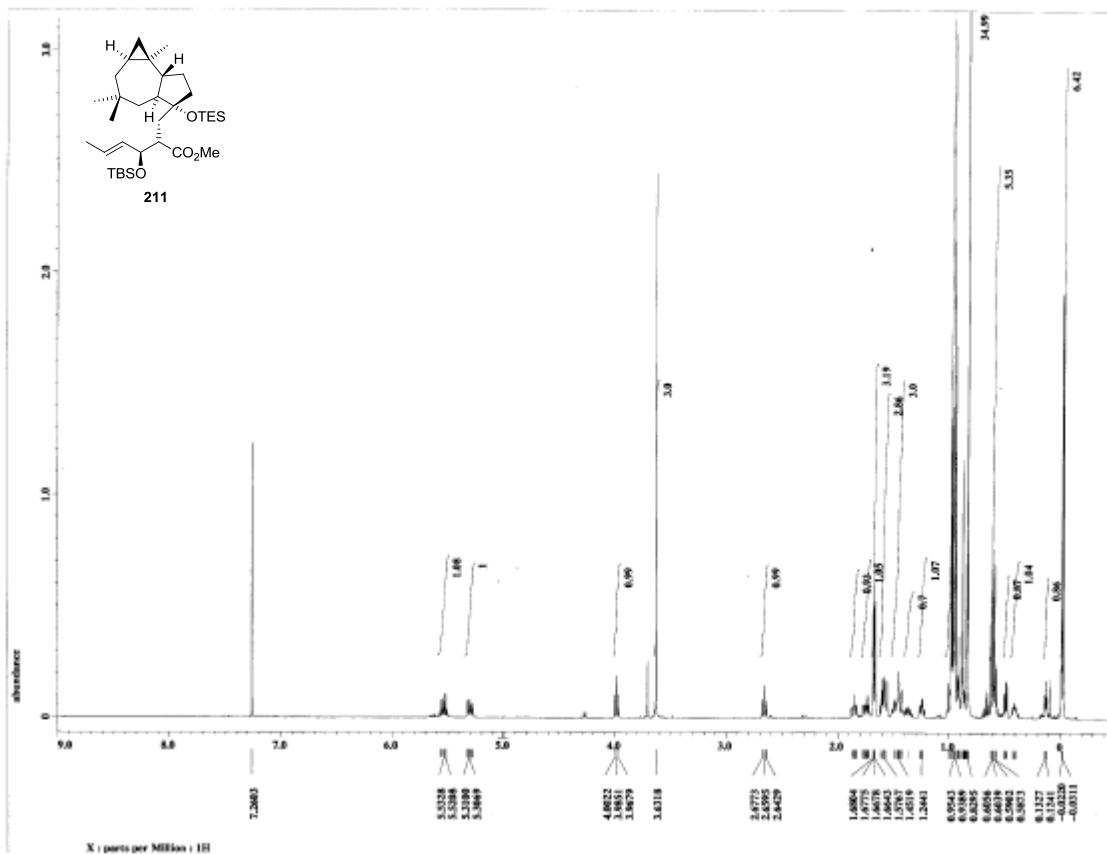
¹H NMR Spectrum of 210' *red* (500 MHz, CDCl₃)



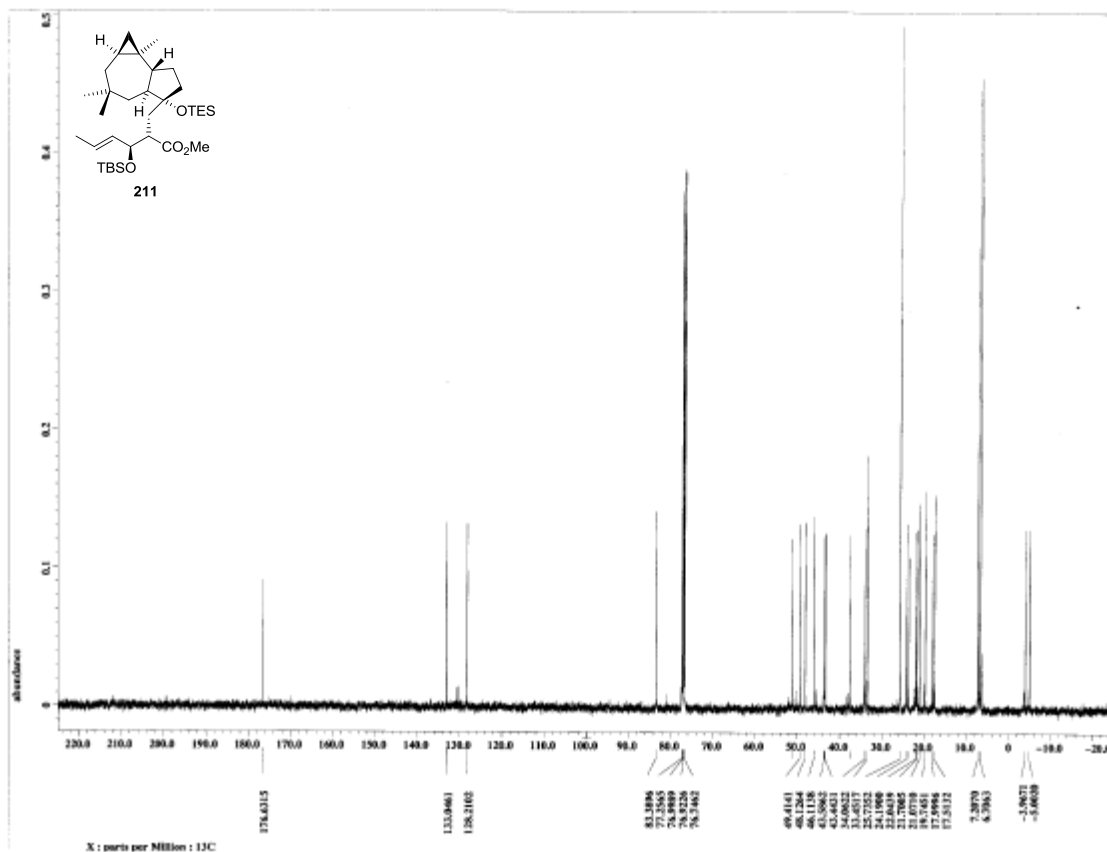
¹³C NMR Spectrum of 210' *red* (125 MHz, CDCl₃)



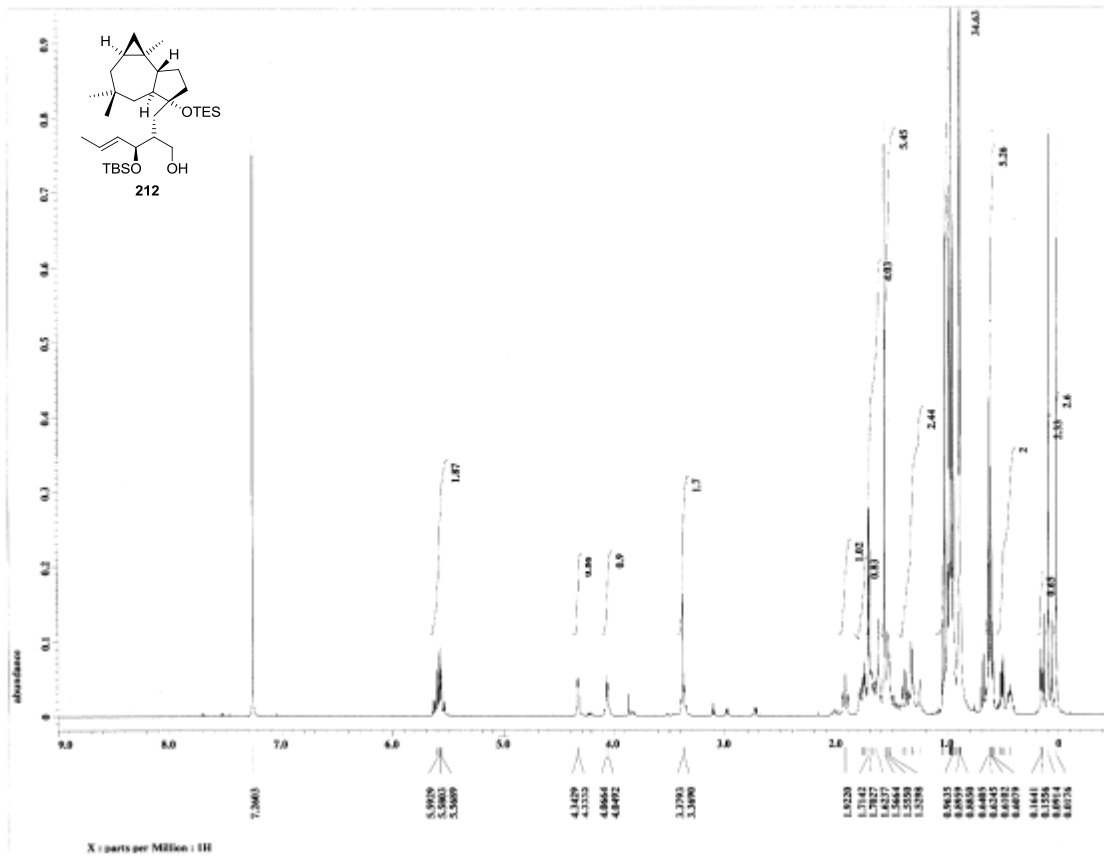
NOE Spectrum of 210'IP (500 MHz, CDCl₃)



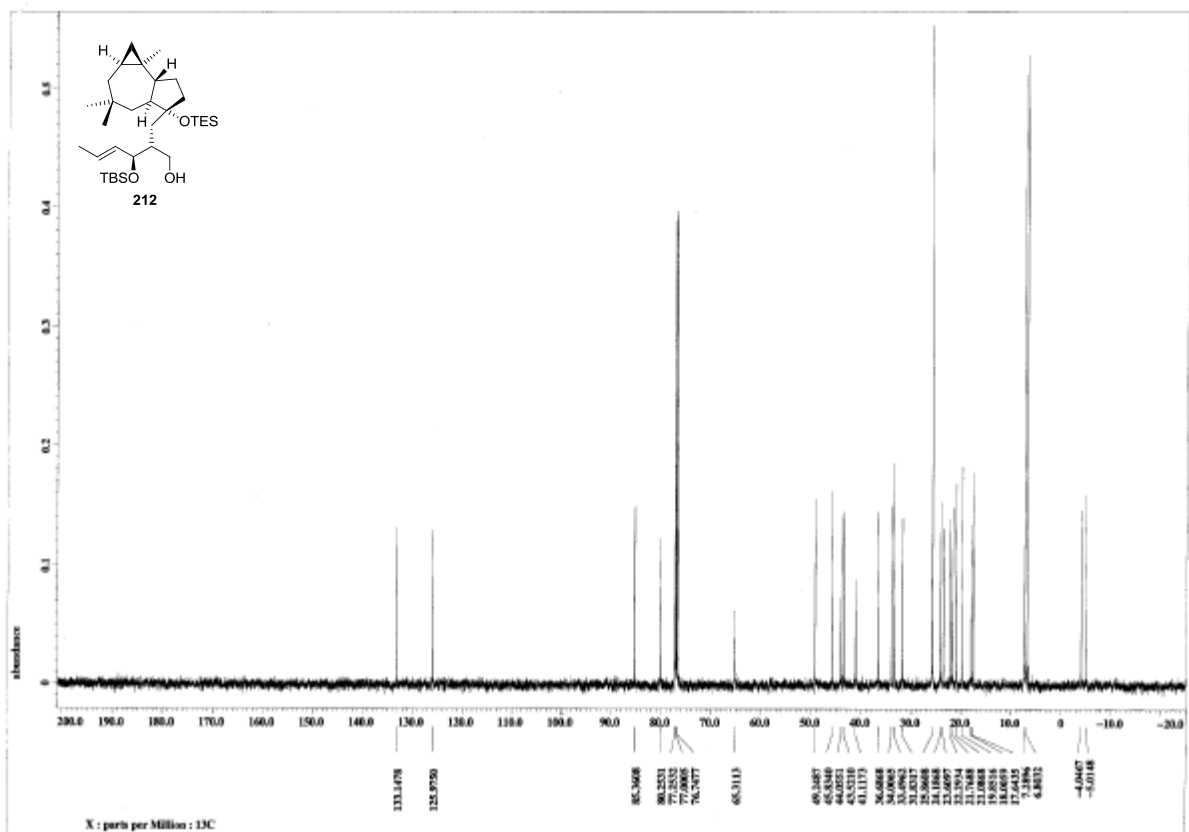
¹H NMR Spectrum of 211 (500 MHz, CDCl₃)



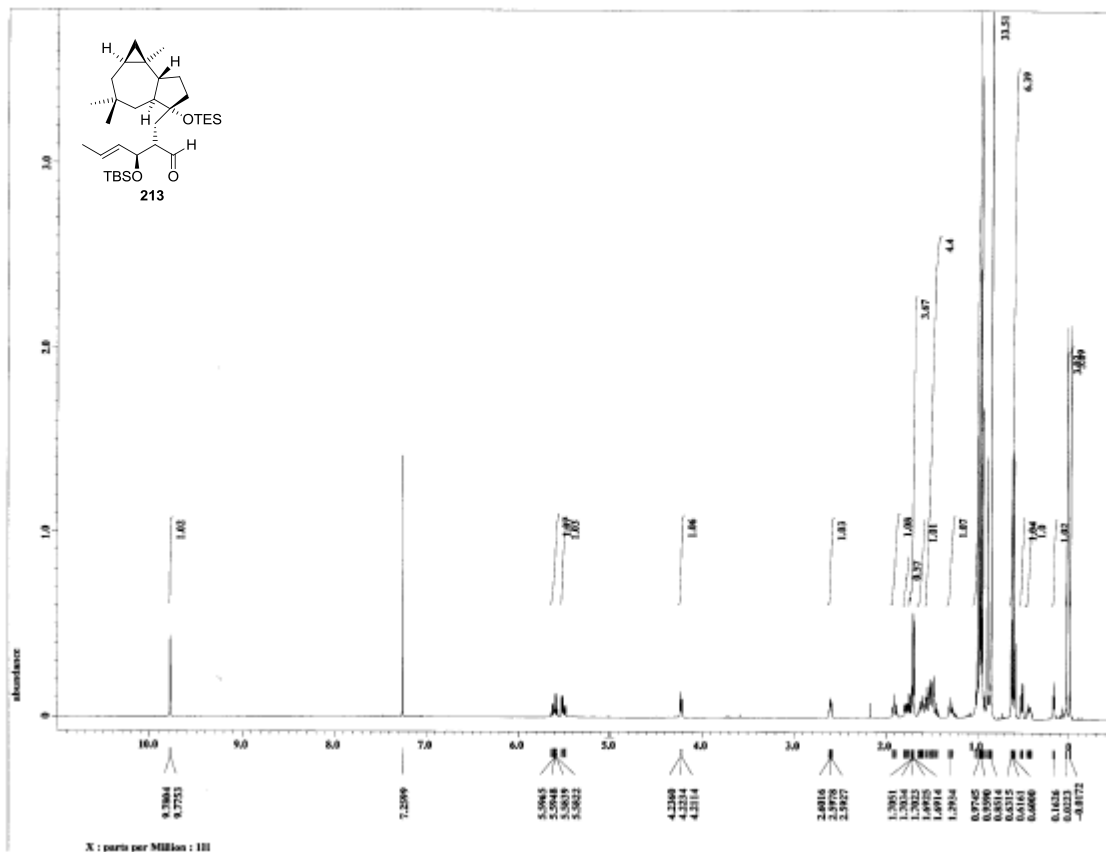
¹³C NMR Spectrum of 211 (125 MHz, CDCl₃)



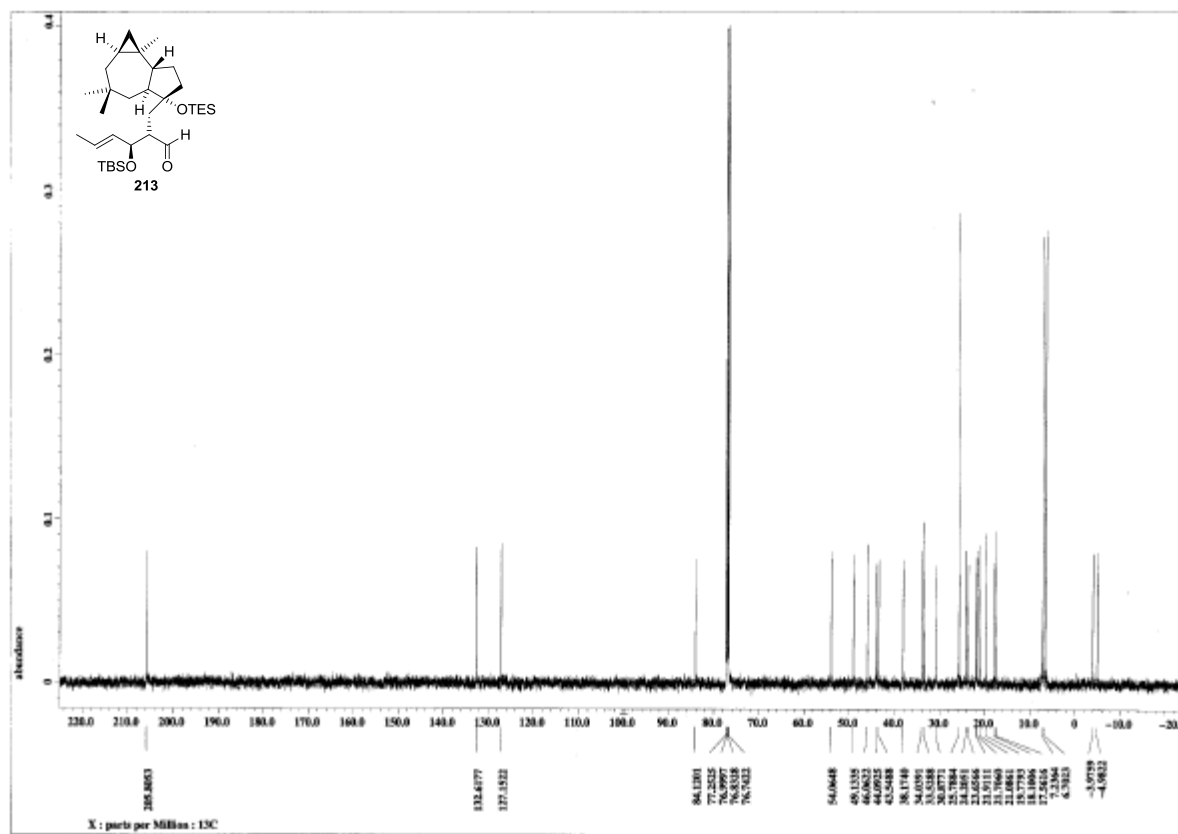
¹H NMR Spectrum of 212 (500 MHz, CDCl₃)



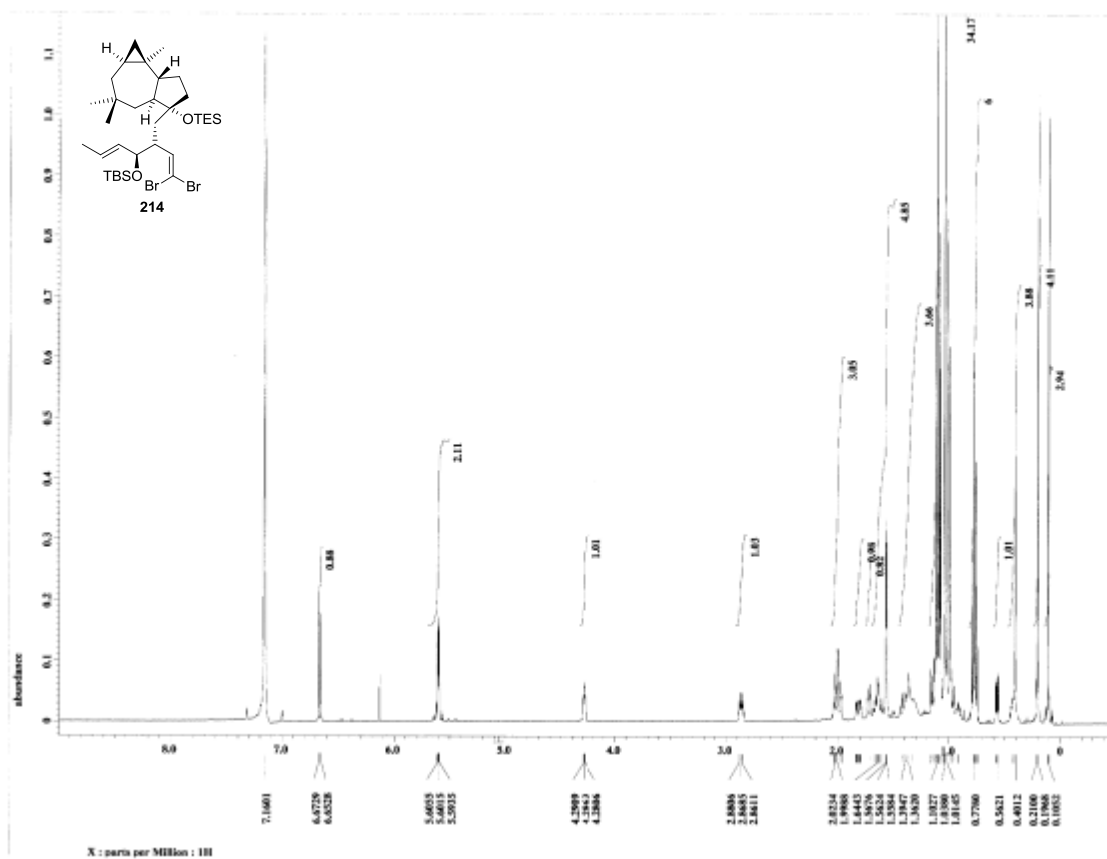
¹³C NMR Spectrum of 212 (125 MHz, CDCl₃)



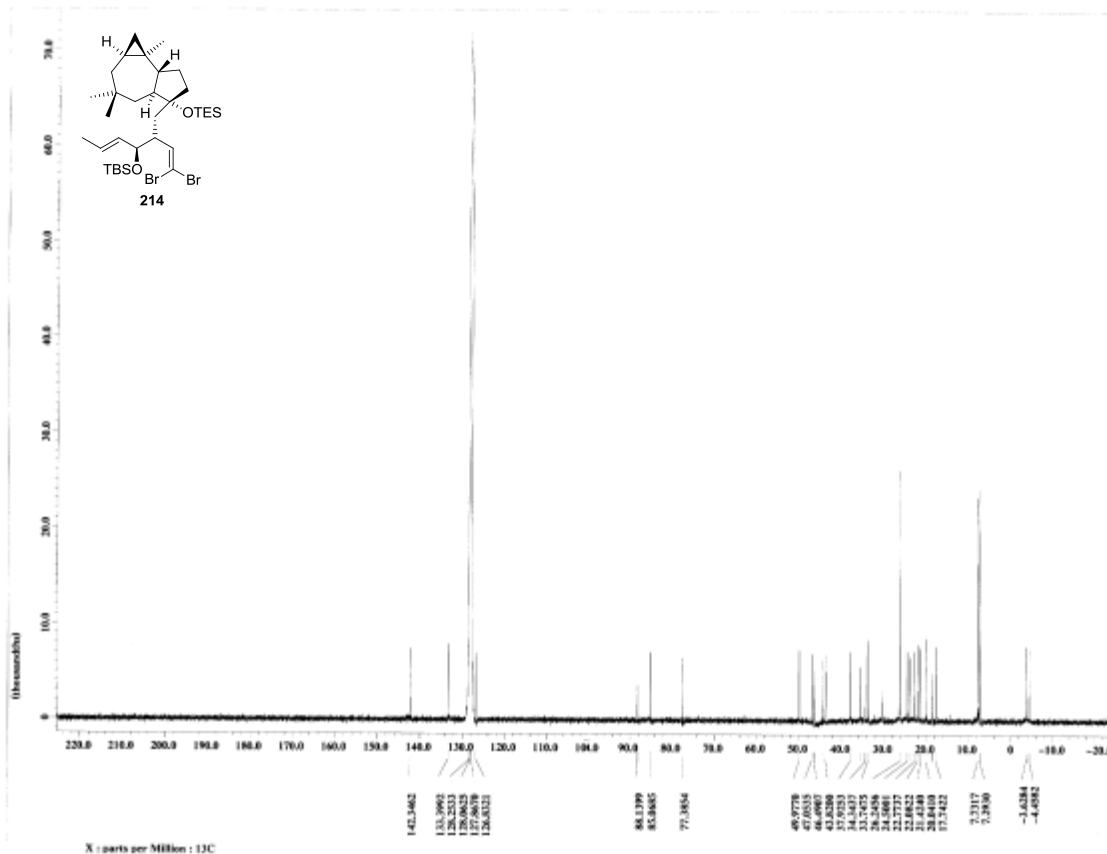
¹H NMR Spectrum of 213 (500 MHz, CDCl₃)



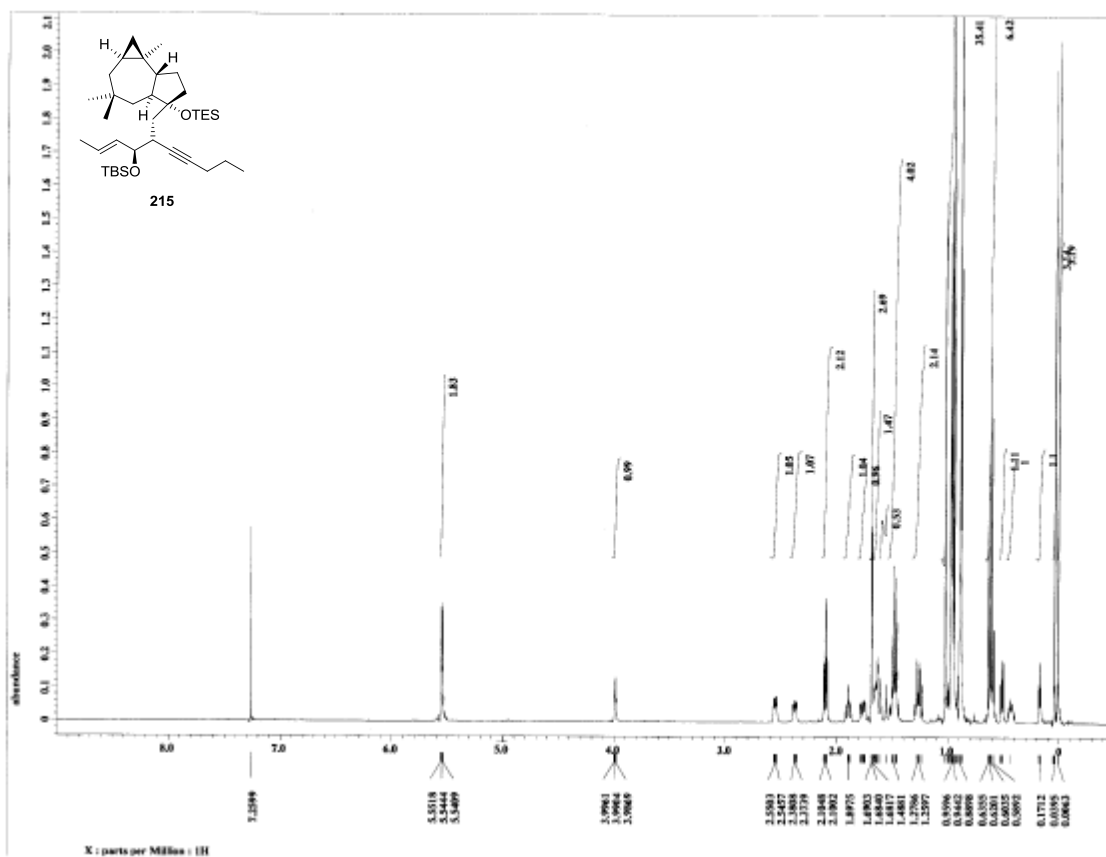
¹³C NMR Spectrum of 213 (125 MHz, CDCl₃)



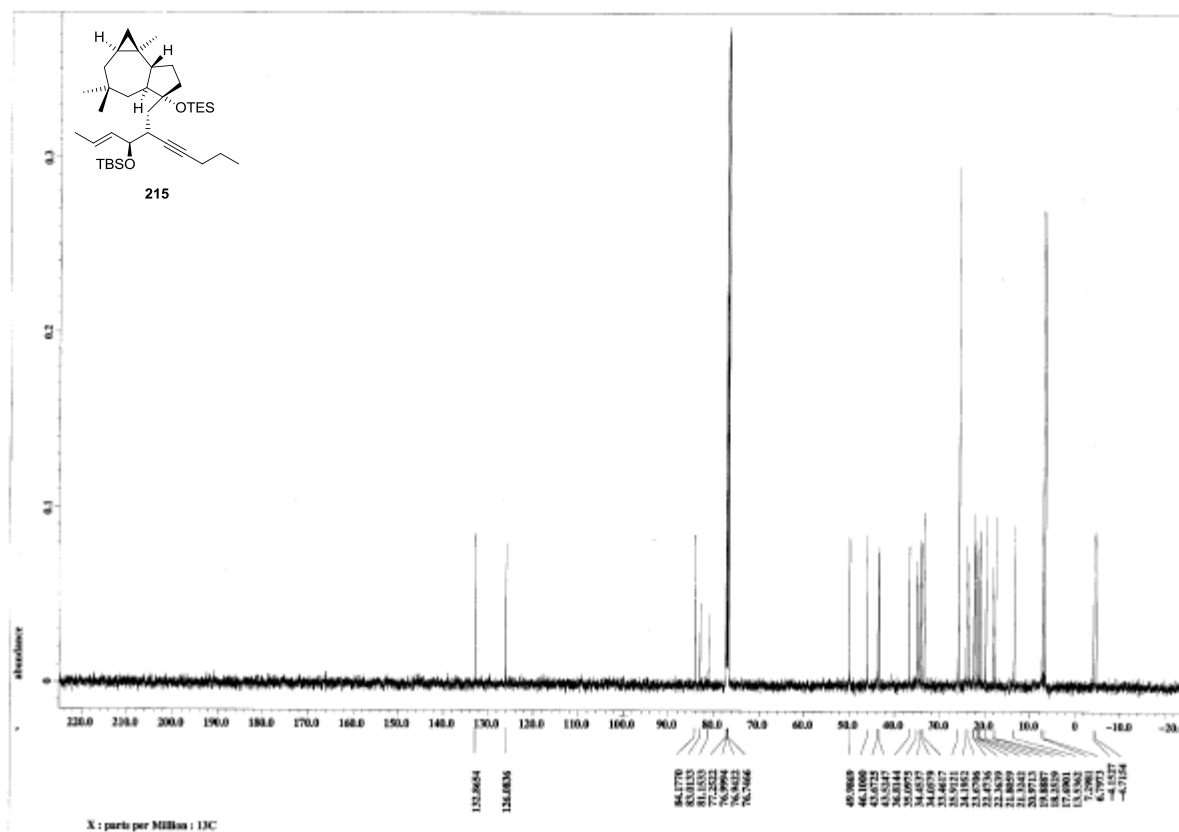
¹H NMR Spectrum of 214 (500 MHz, benzene-*d*₆)



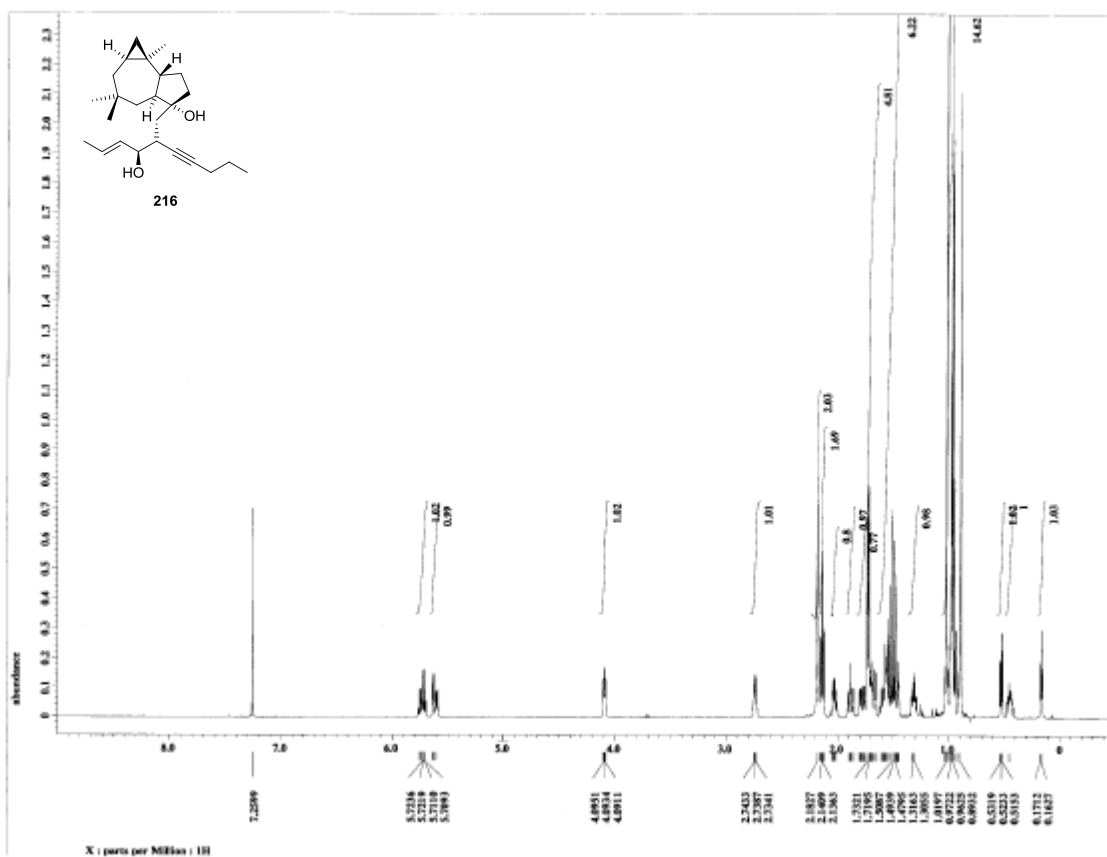
¹³C NMR Spectrum of 214 (125 MHz, benzene-*d*₆)



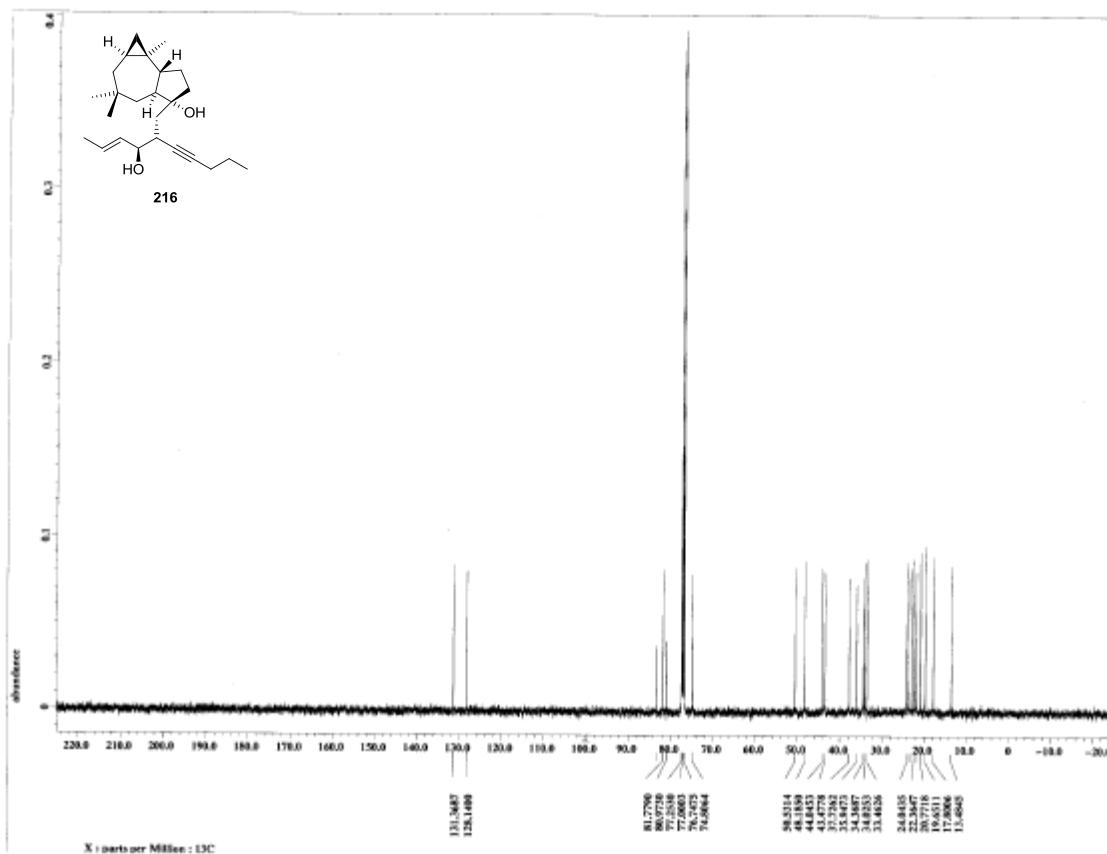
¹H NMR Spectrum of 215 (500 MHz, CDCl₃)



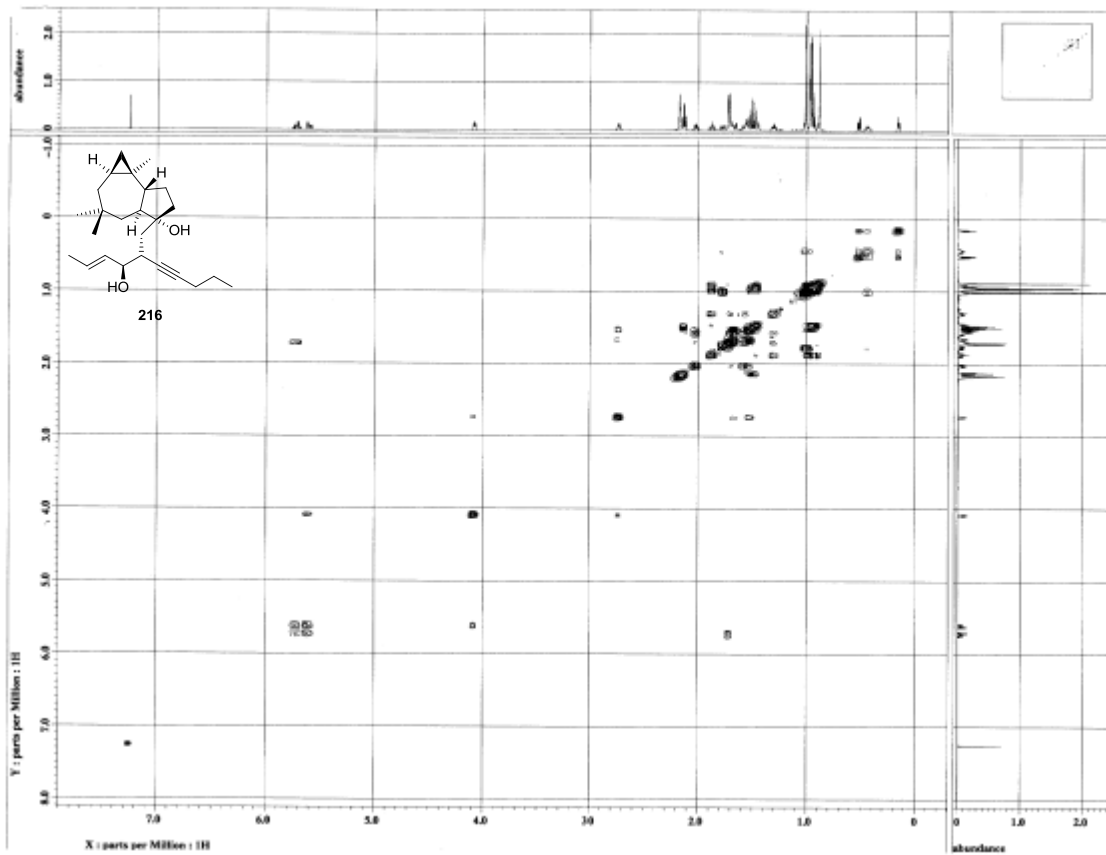
¹³C NMR Spectrum of 215 (125 MHz, CDCl₃)



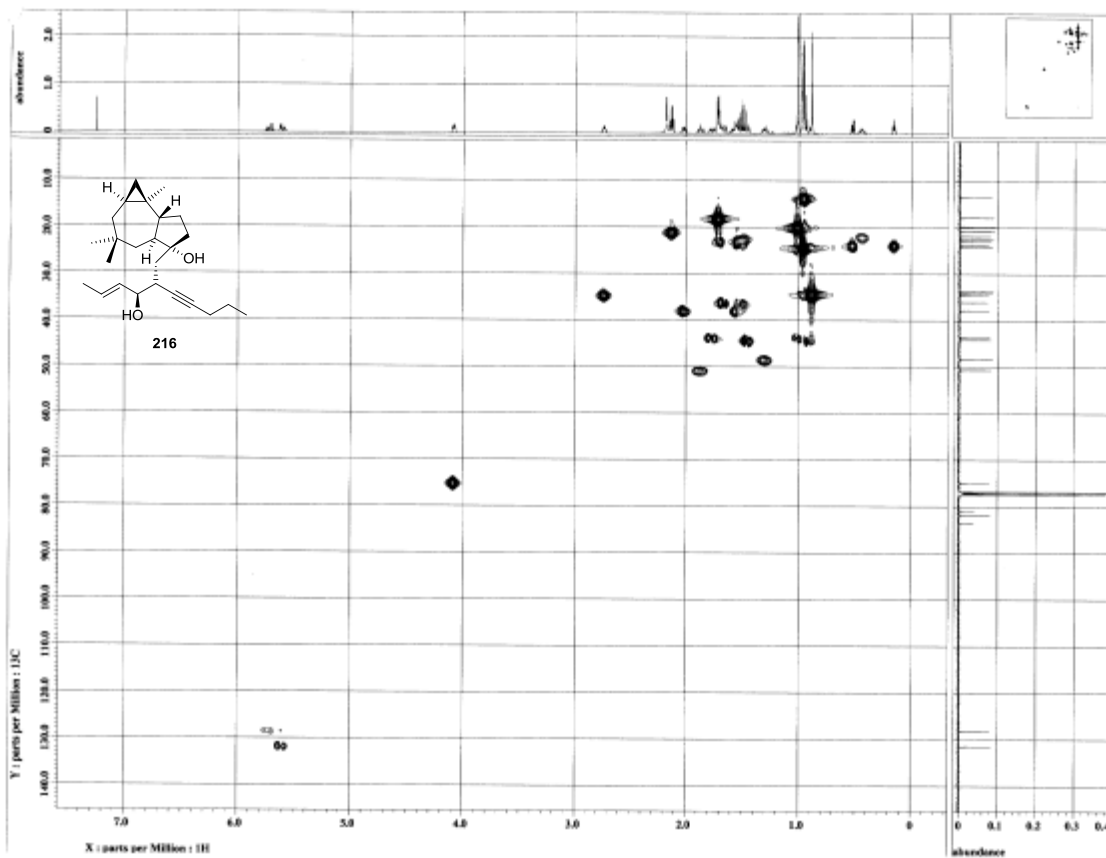
¹H NMR Spectrum of 216 (500 MHz, CDCl₃)



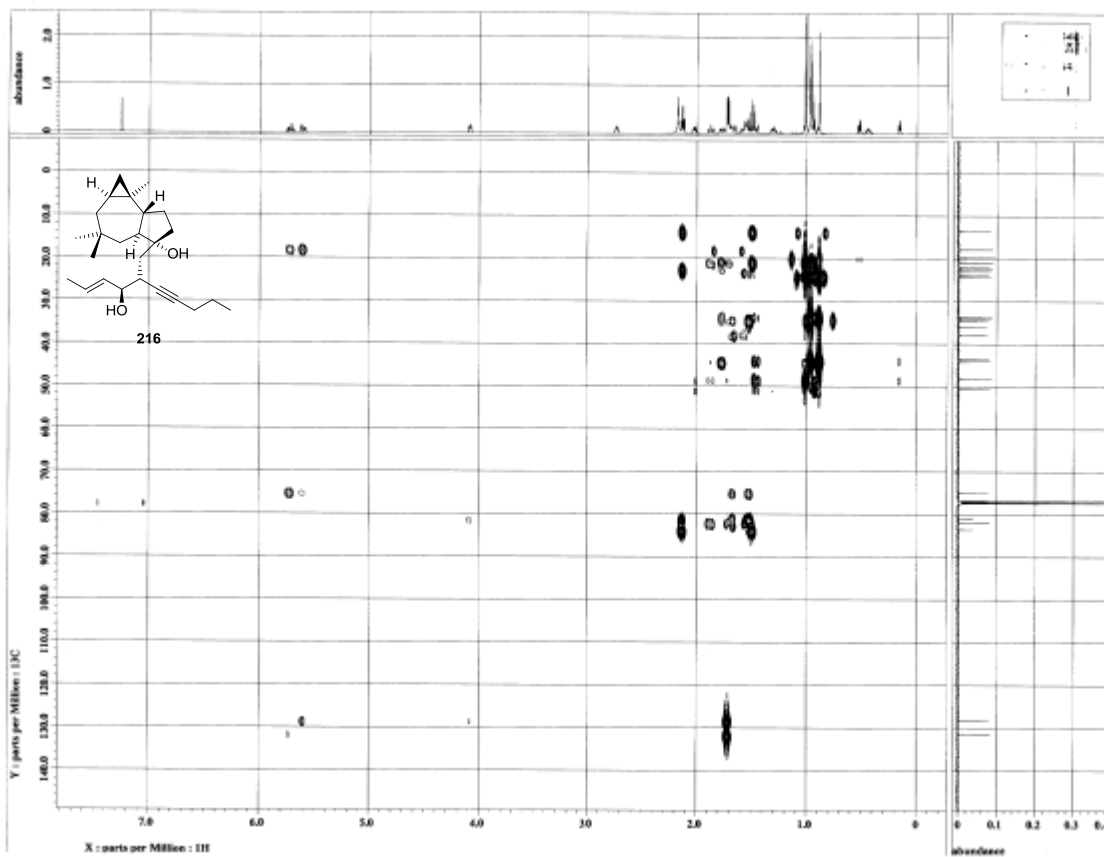
¹³C NMR Spectrum of 216 (125 MHz, CDCl₃)



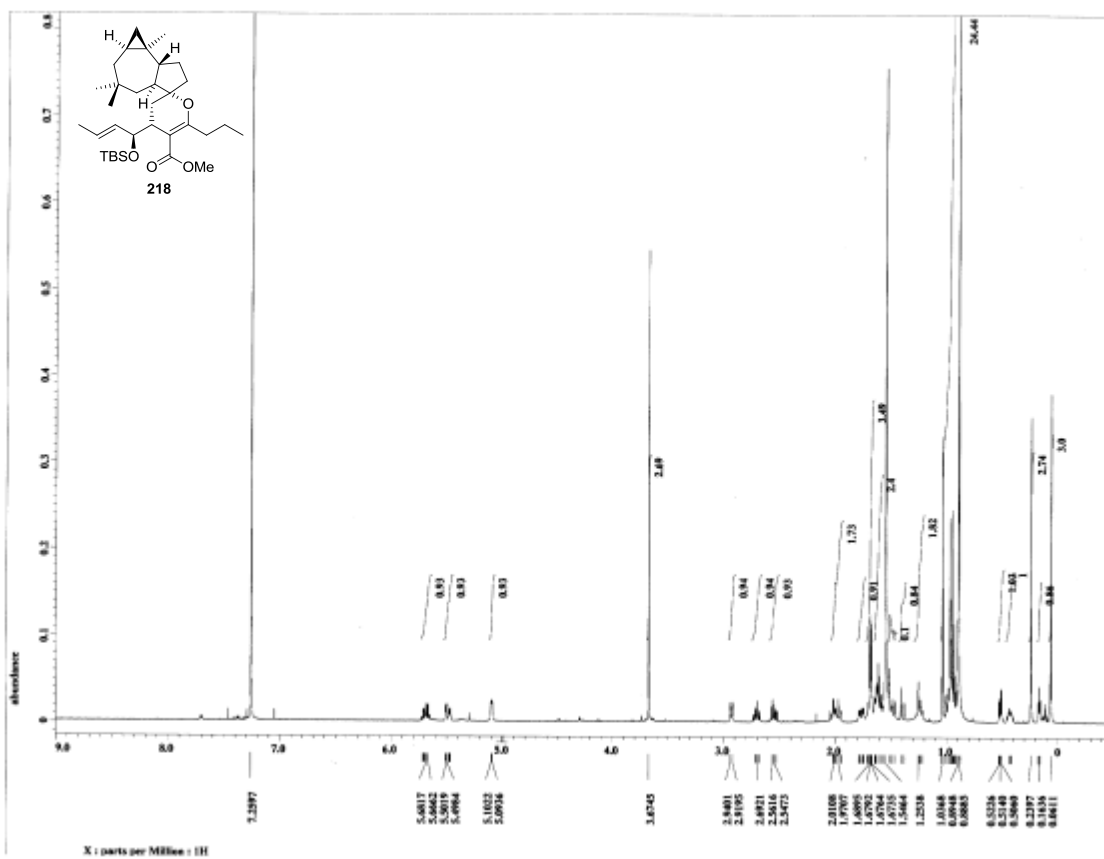
COSY Spectrum of 216 (500 MHz, CDCl₃)



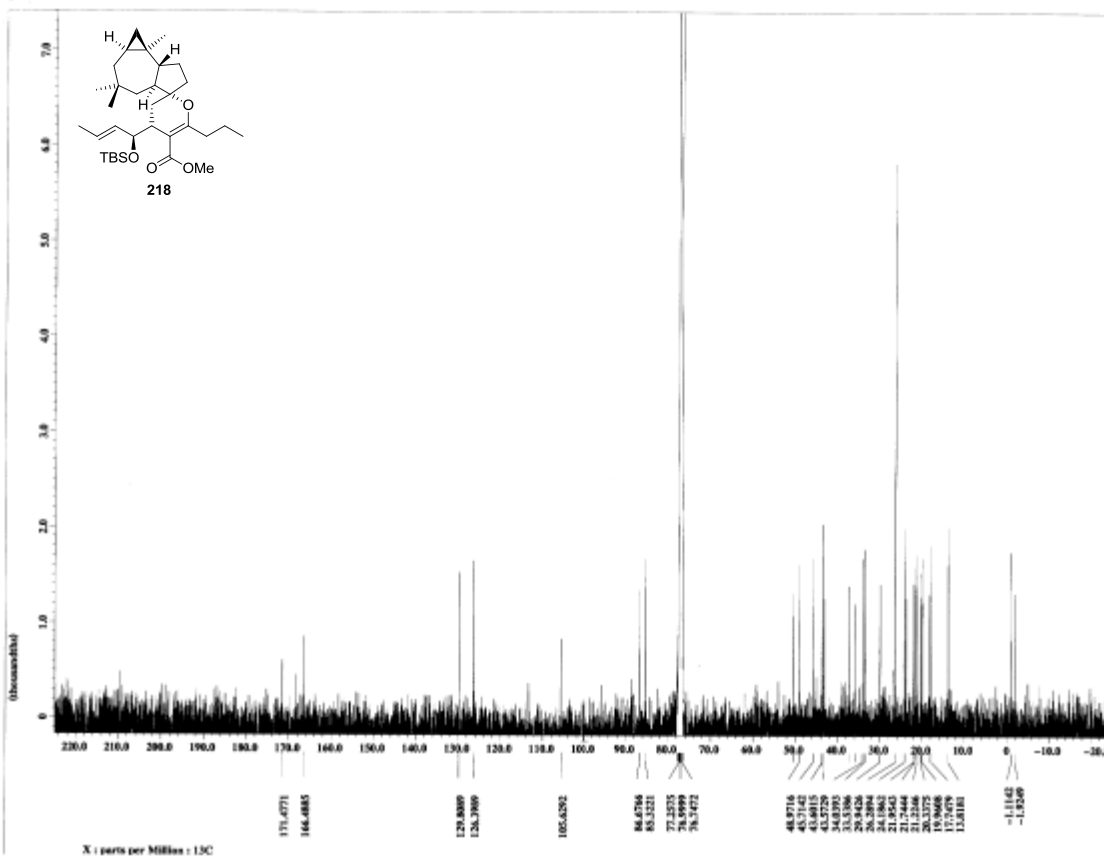
HMQC Spectrum of 216 (500 MHz, CDCl₃)



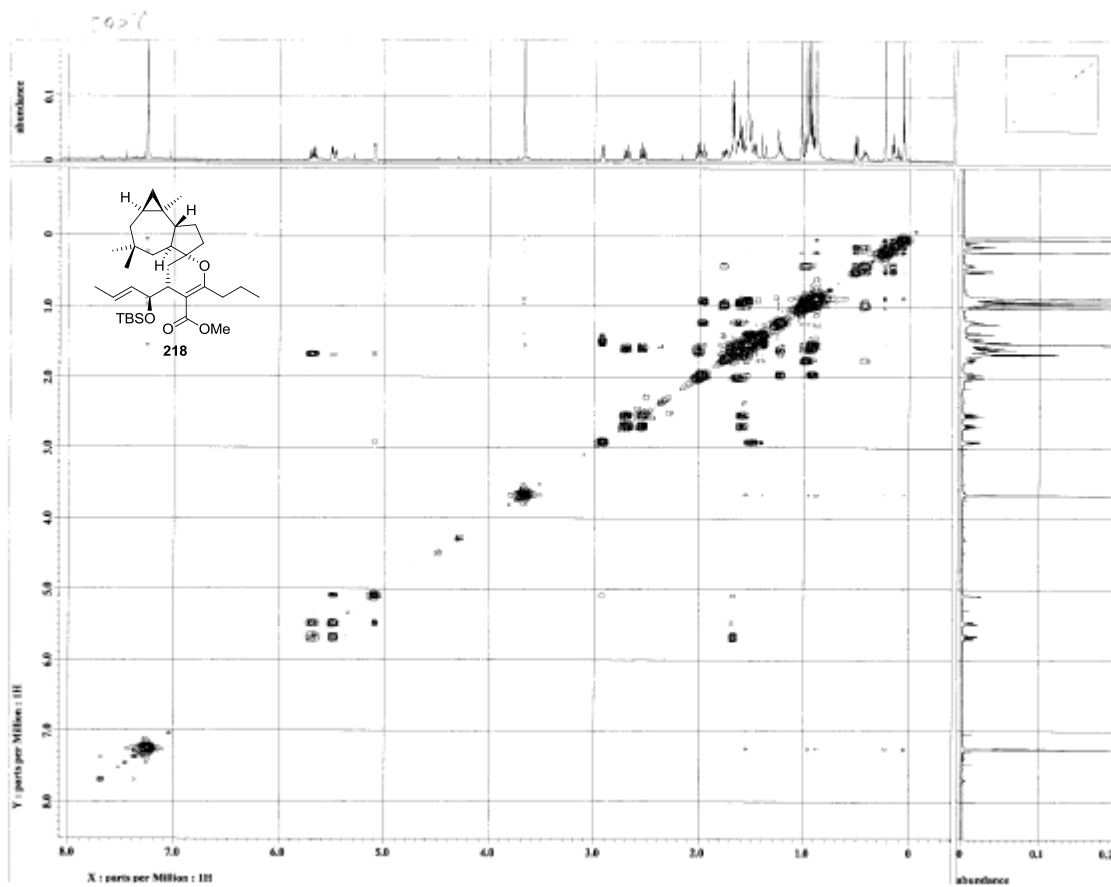
HMBC Spectrum of 216 (500 MHz, CDCl₃)



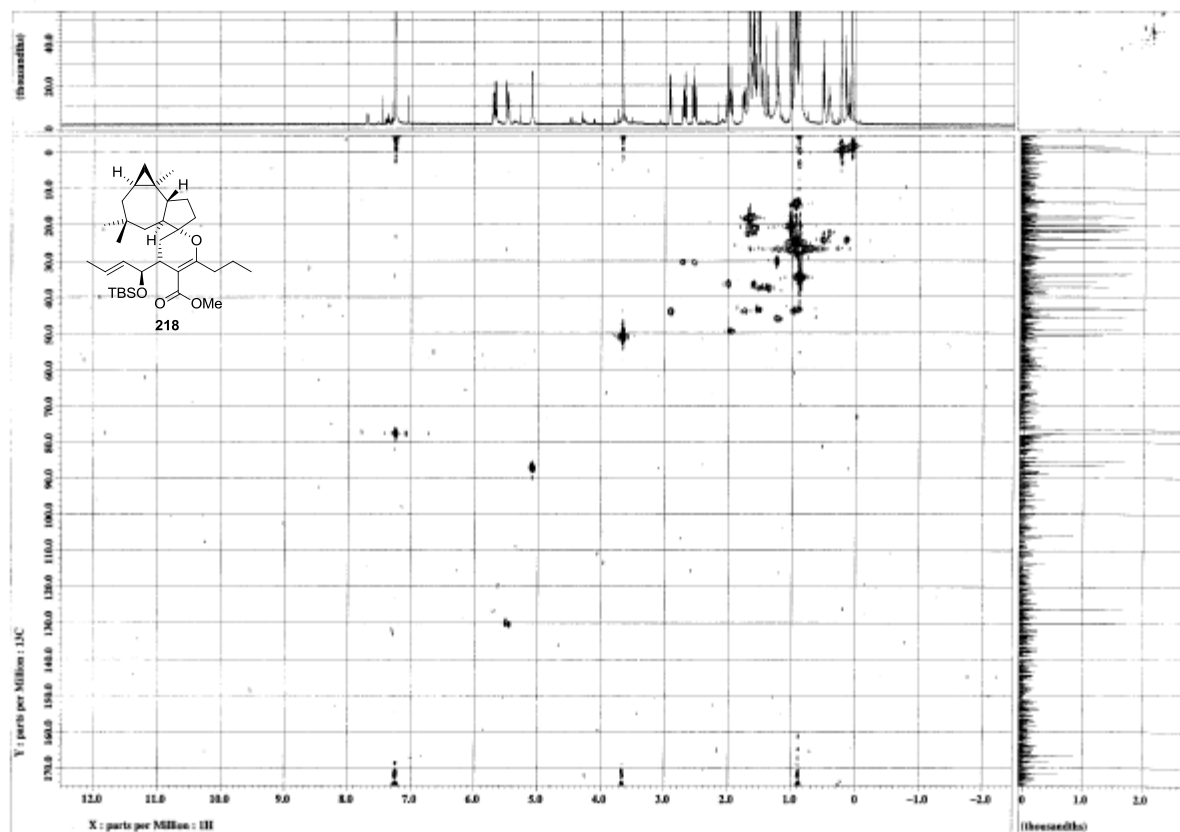
¹H NMR Spectrum of 218 (500 MHz, CDCl₃)



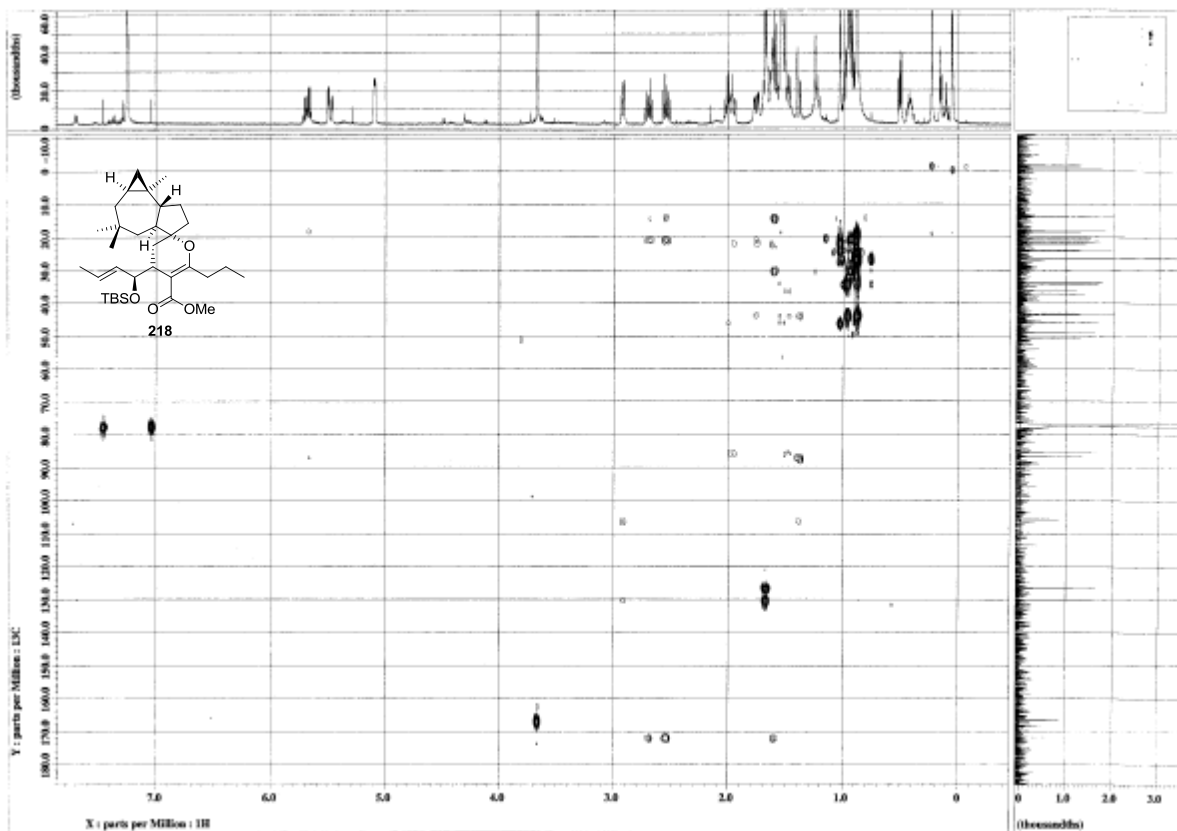
¹³C NMR Spectrum of 218 (125 MHz, CDCl₃)



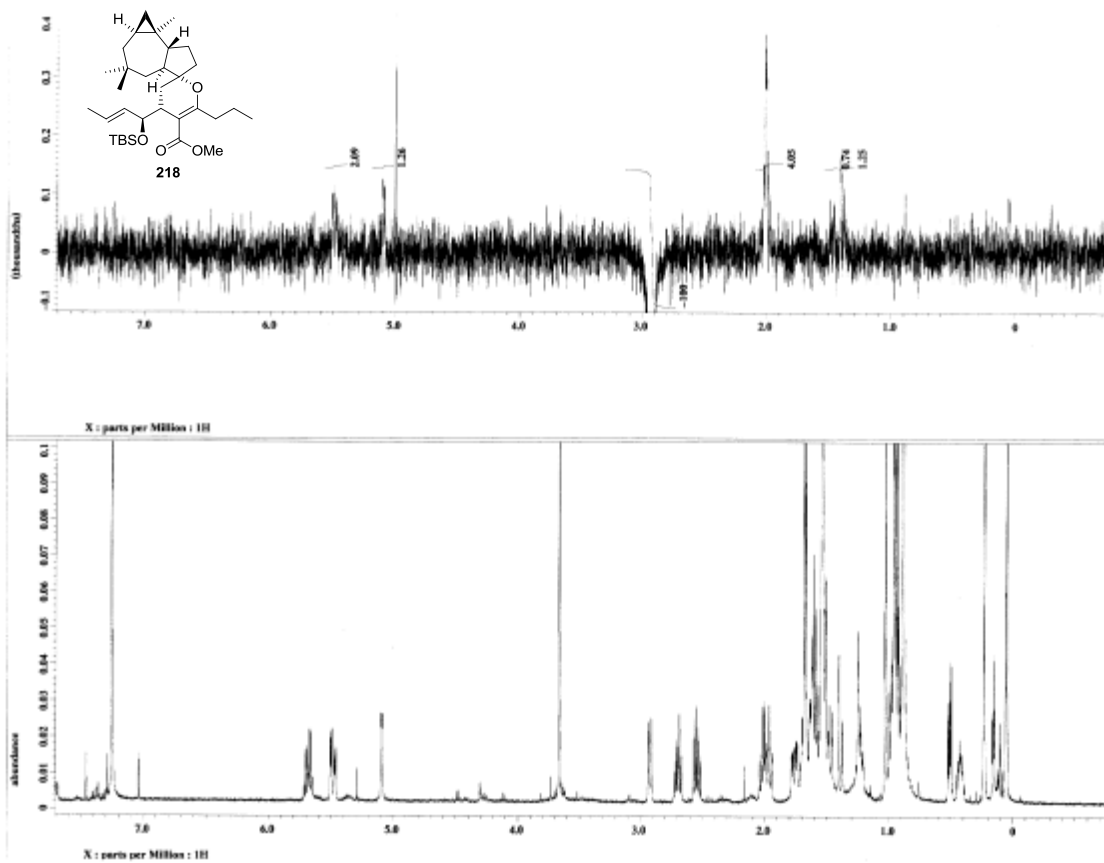
COSY Spectrum of 218 (500 MHz, CDCl₃)



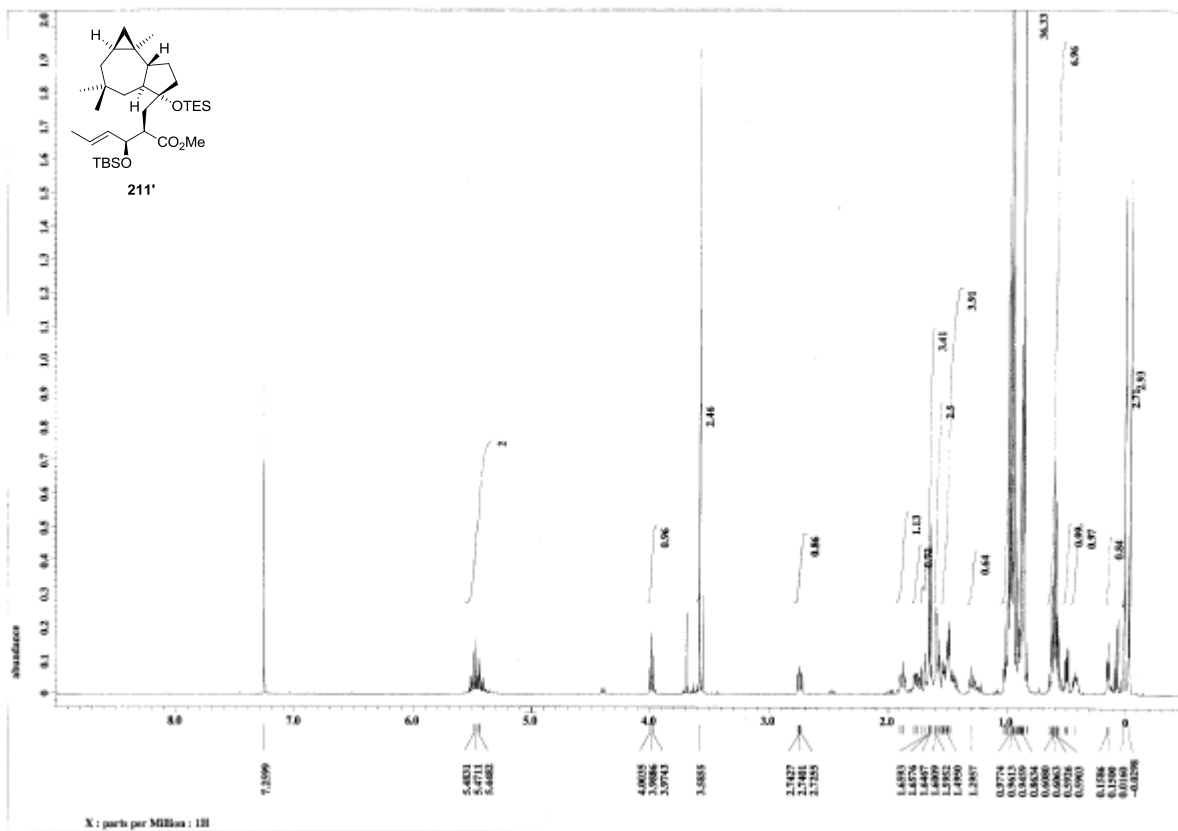
HMBC Spectrum of 218 (500 MHz, CDCl₃)



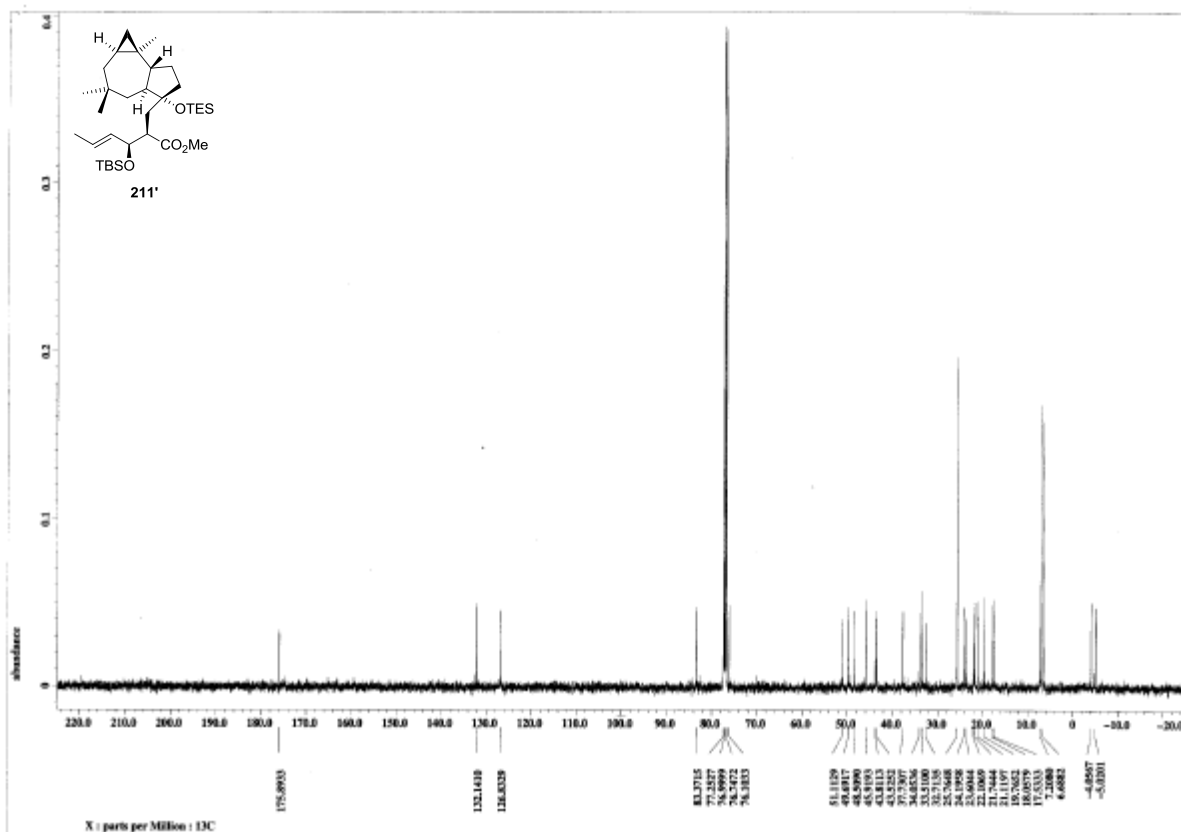
HMBC Spectrum of 218 (500 MHz, CDCl₃)



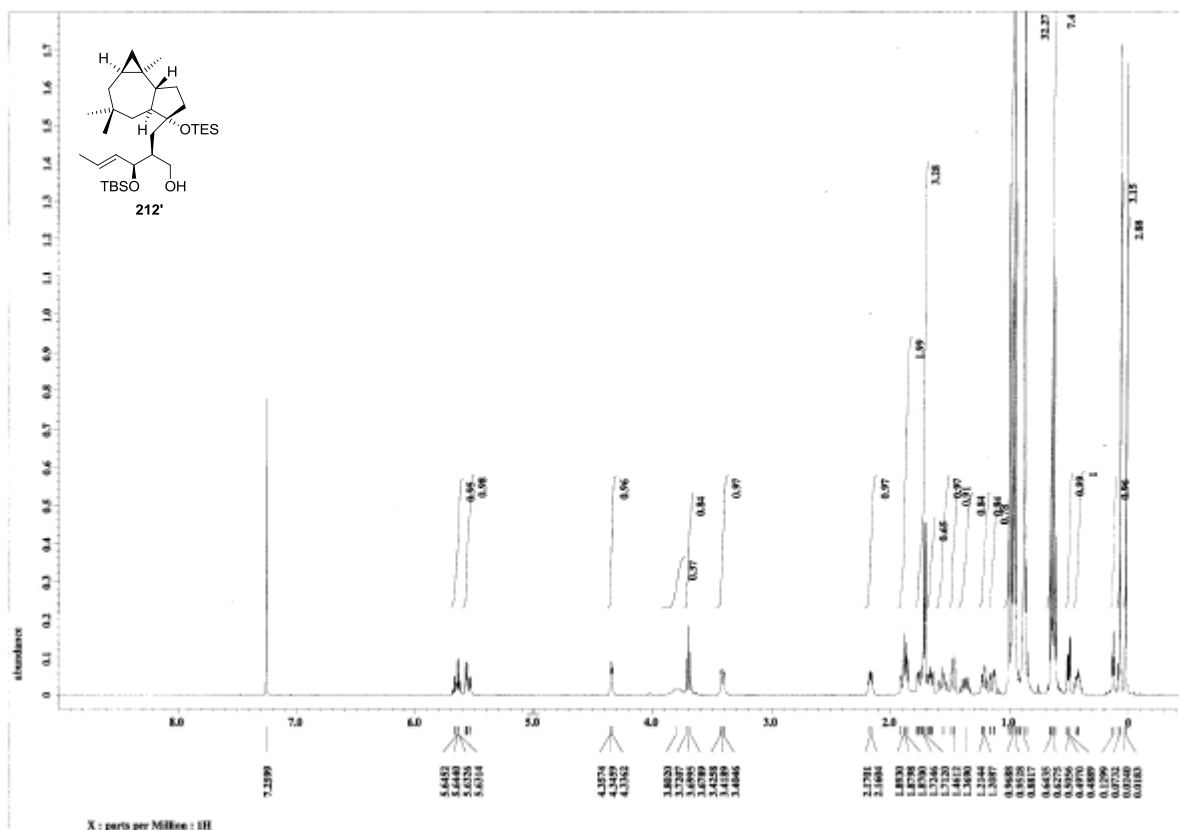
NOE Spectrum of 218 (500 MHz, CDCl₃)



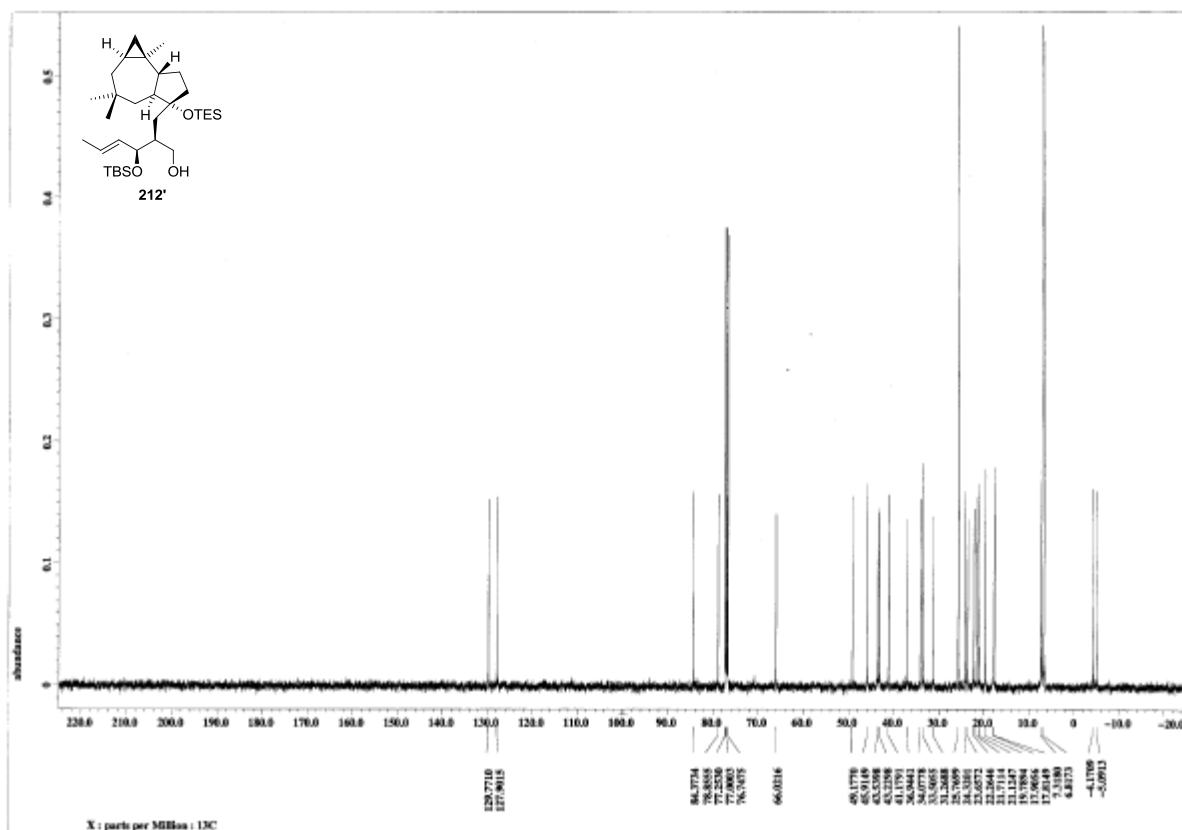
¹H NMR Spectrum of 211' (500 MHz, CDCl₃)



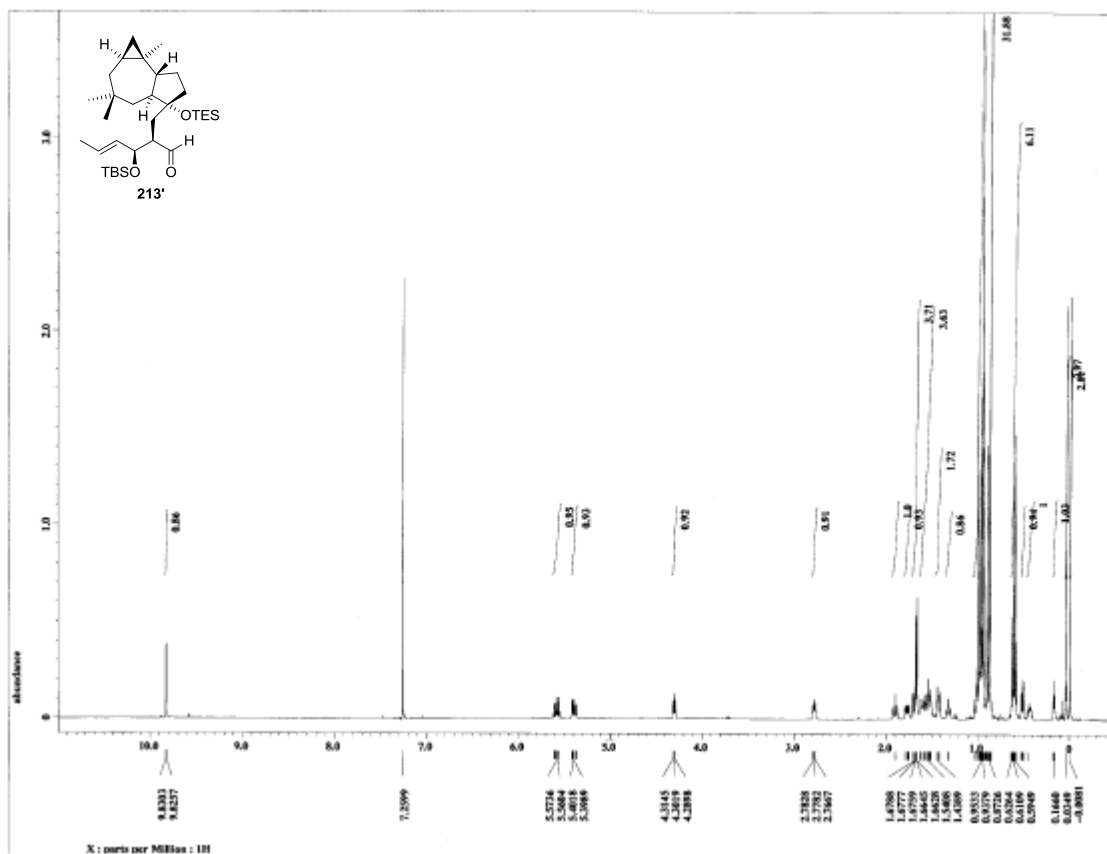
¹³C NMR Spectrum of 211' (125 MHz, CDCl₃)



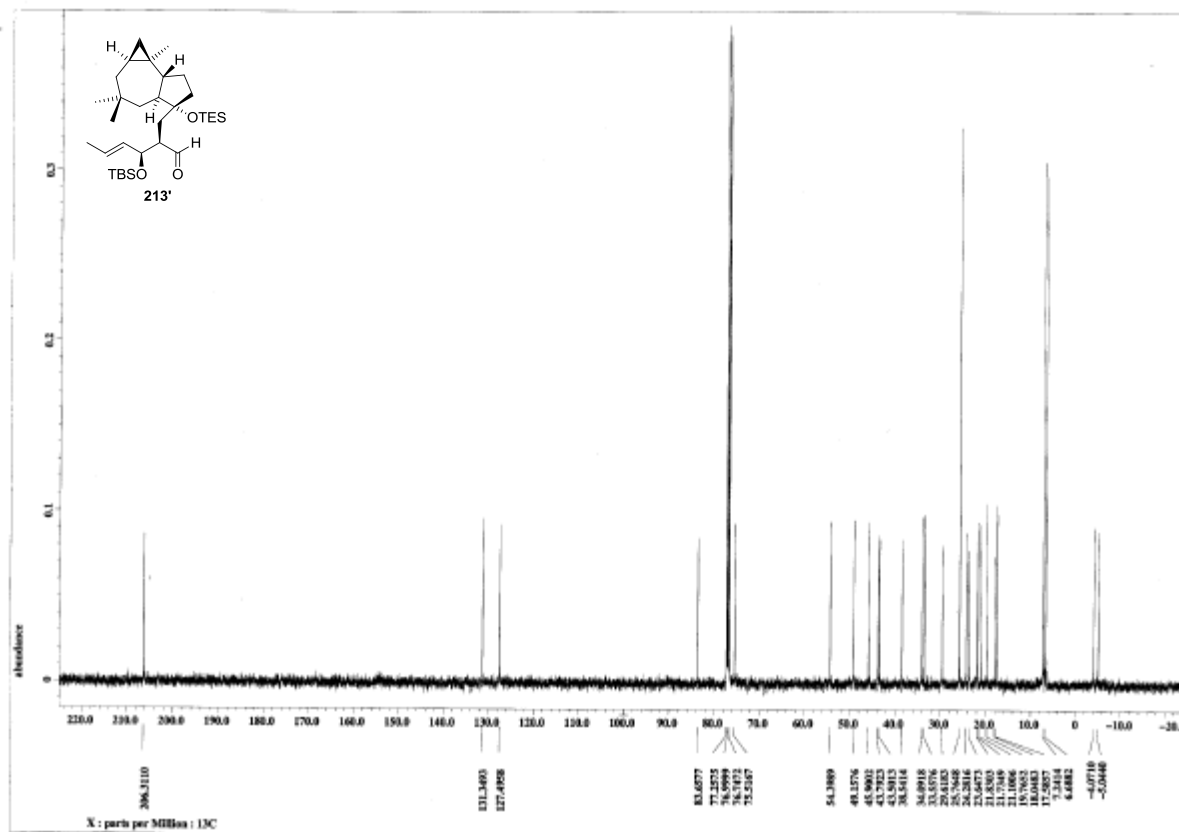
¹H NMR Spectrum of 212' (500 MHz, CDCl₃)



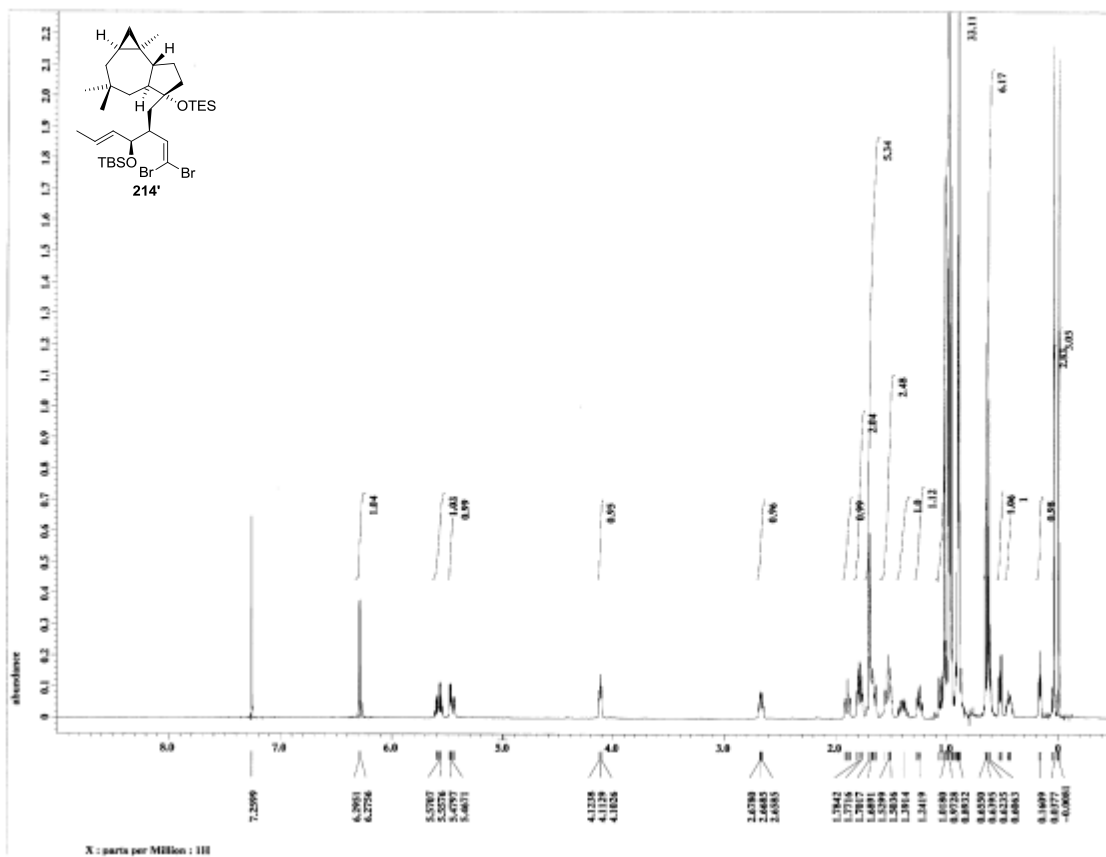
¹³C NMR Spectrum of 212' (125 MHz, CDCl₃)



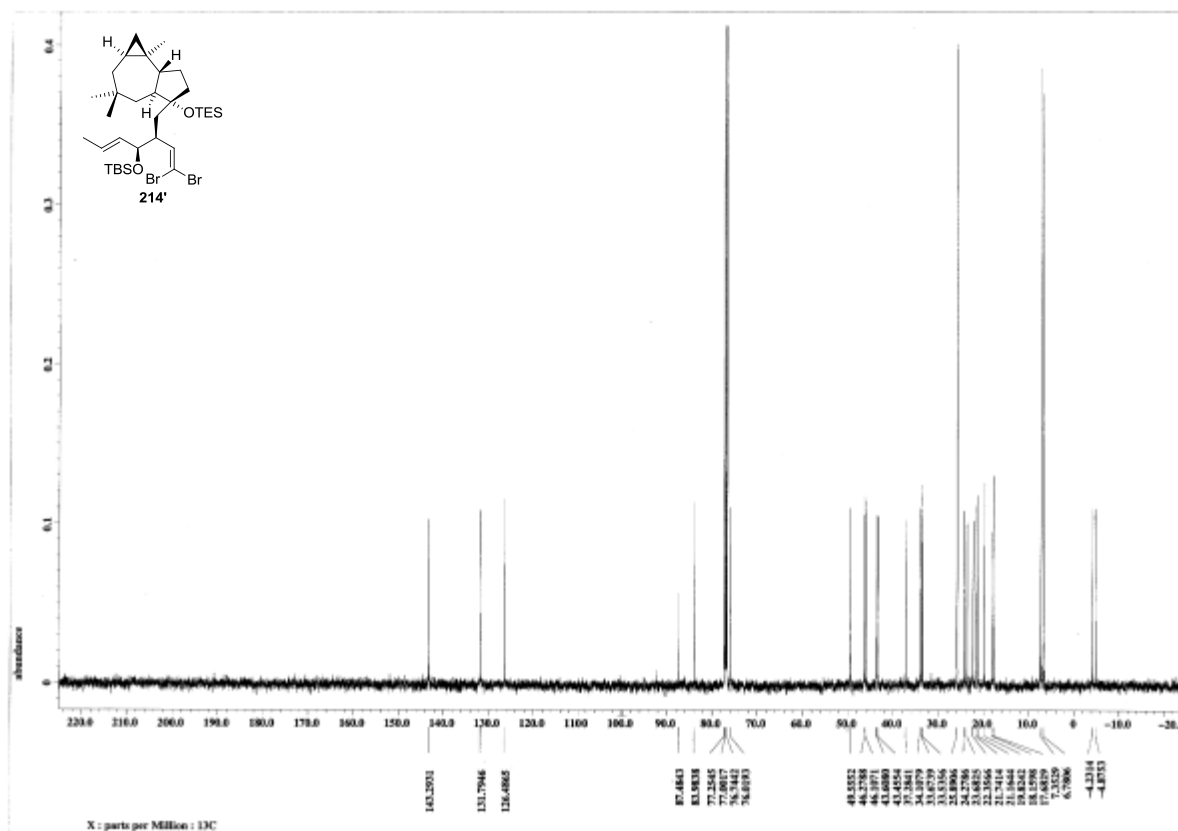
¹H NMR Spectrum of 213' (500 MHz, CDCl₃)



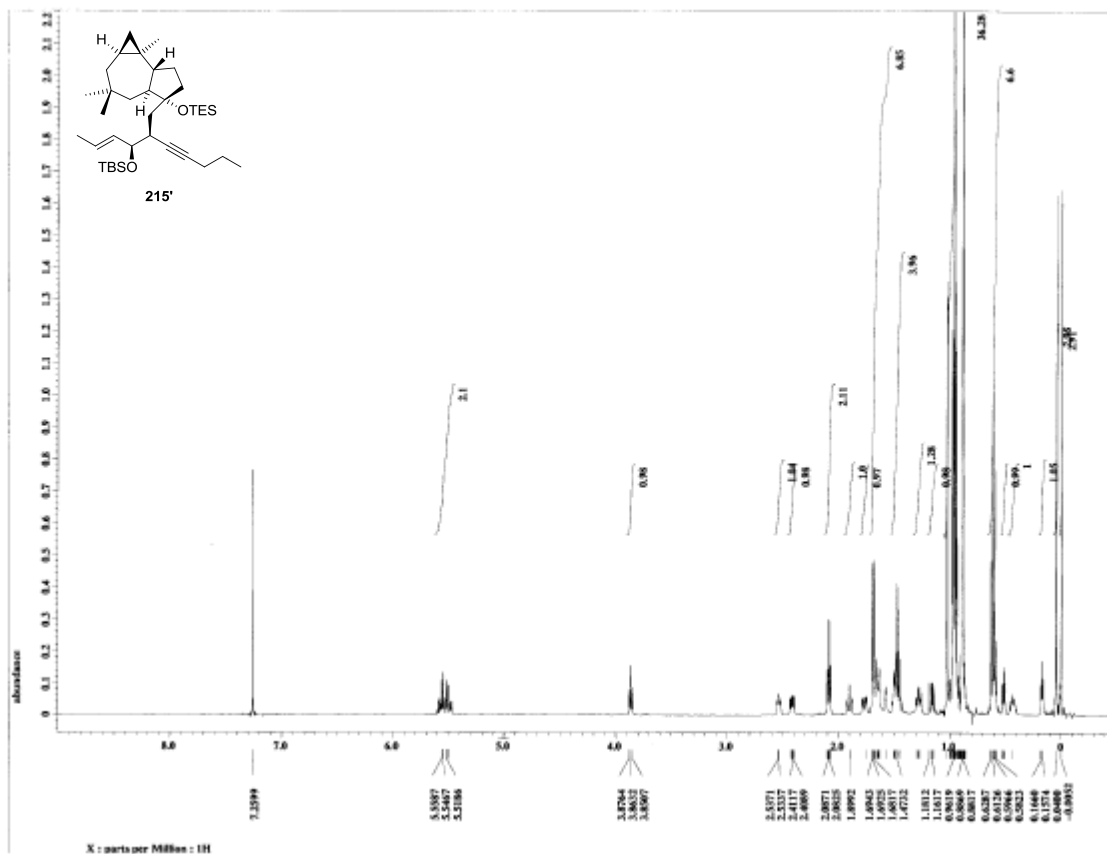
¹³C NMR Spectrum of 213' (125 MHz, CDCl₃)



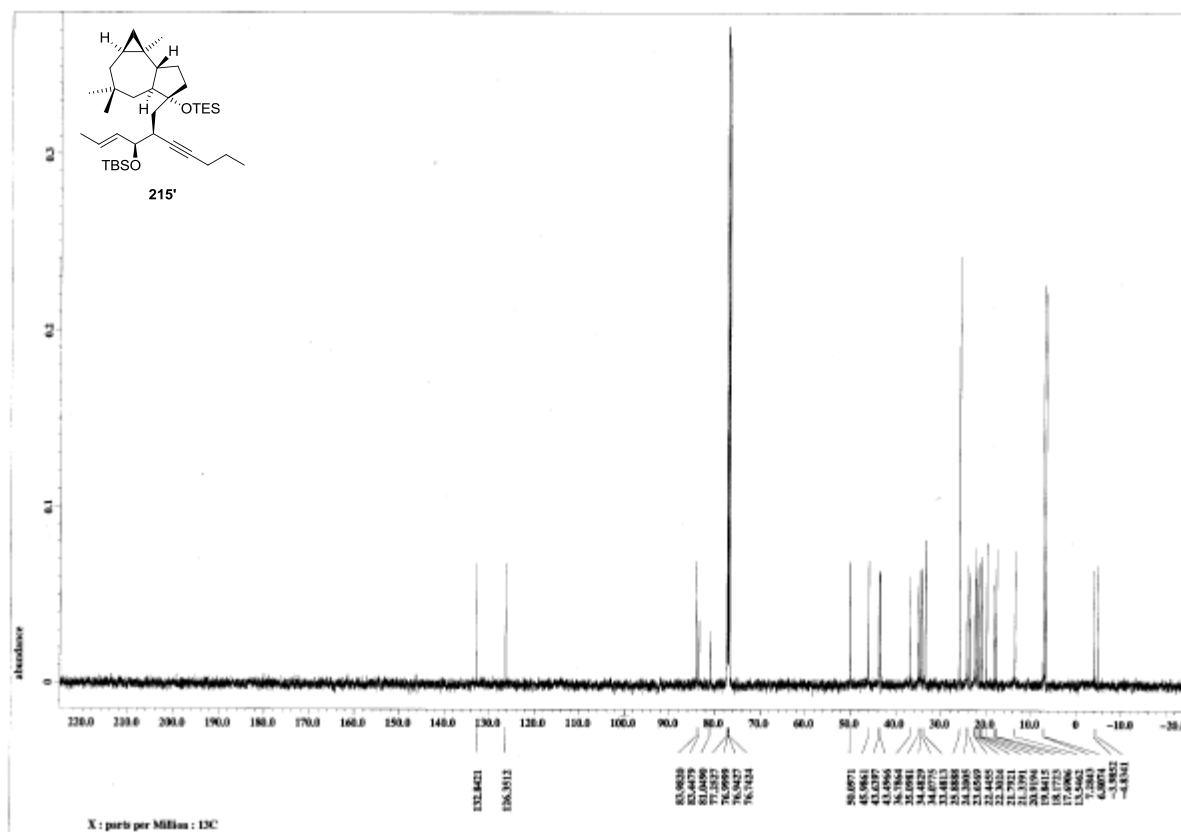
¹H NMR Spectrum of 214' (500 MHz, CDCl₃)



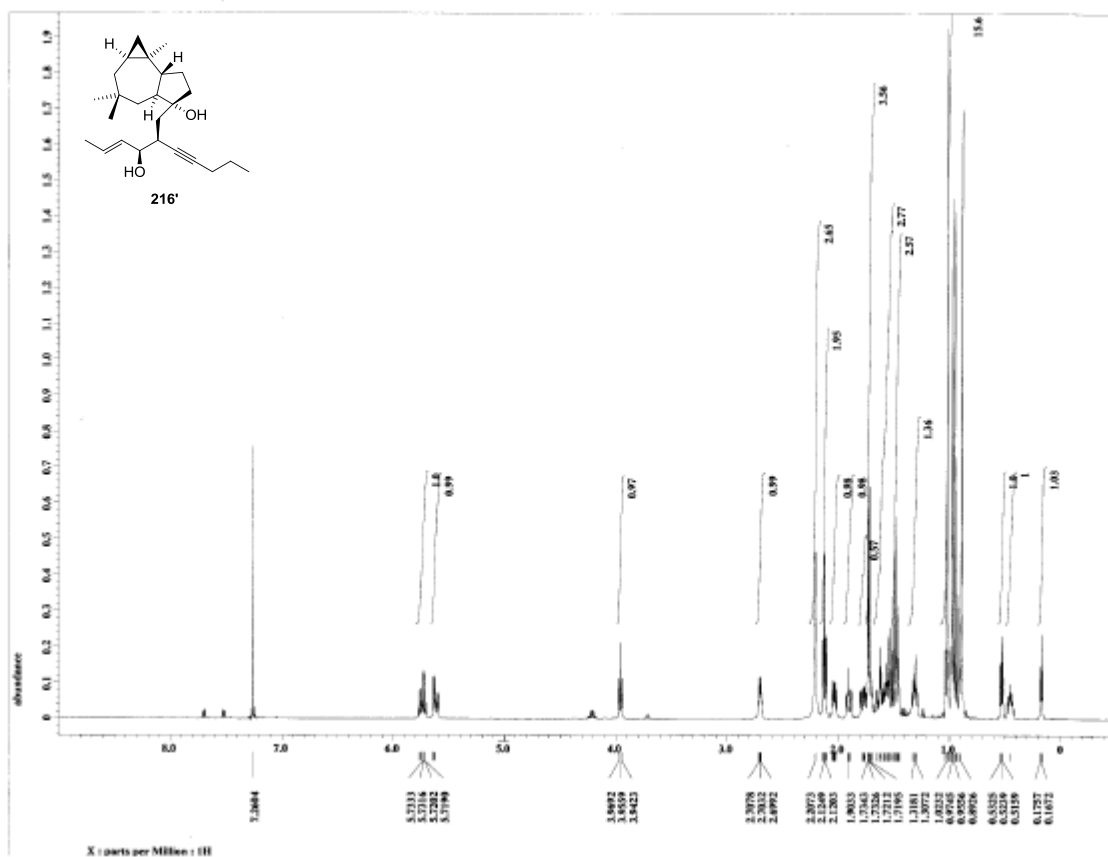
¹³C NMR Spectrum of 214' (125 MHz, CDCl₃)



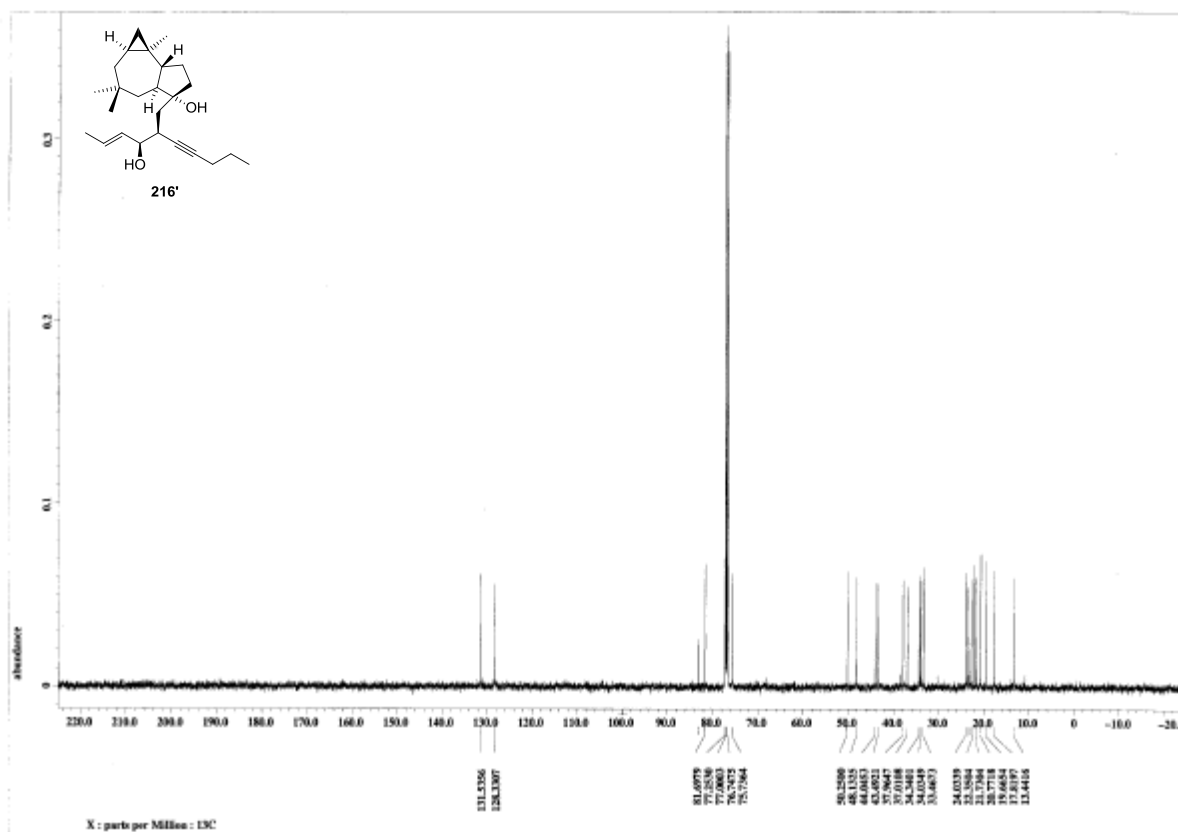
¹H NMR Spectrum of 215' (500 MHz, CDCl₃)



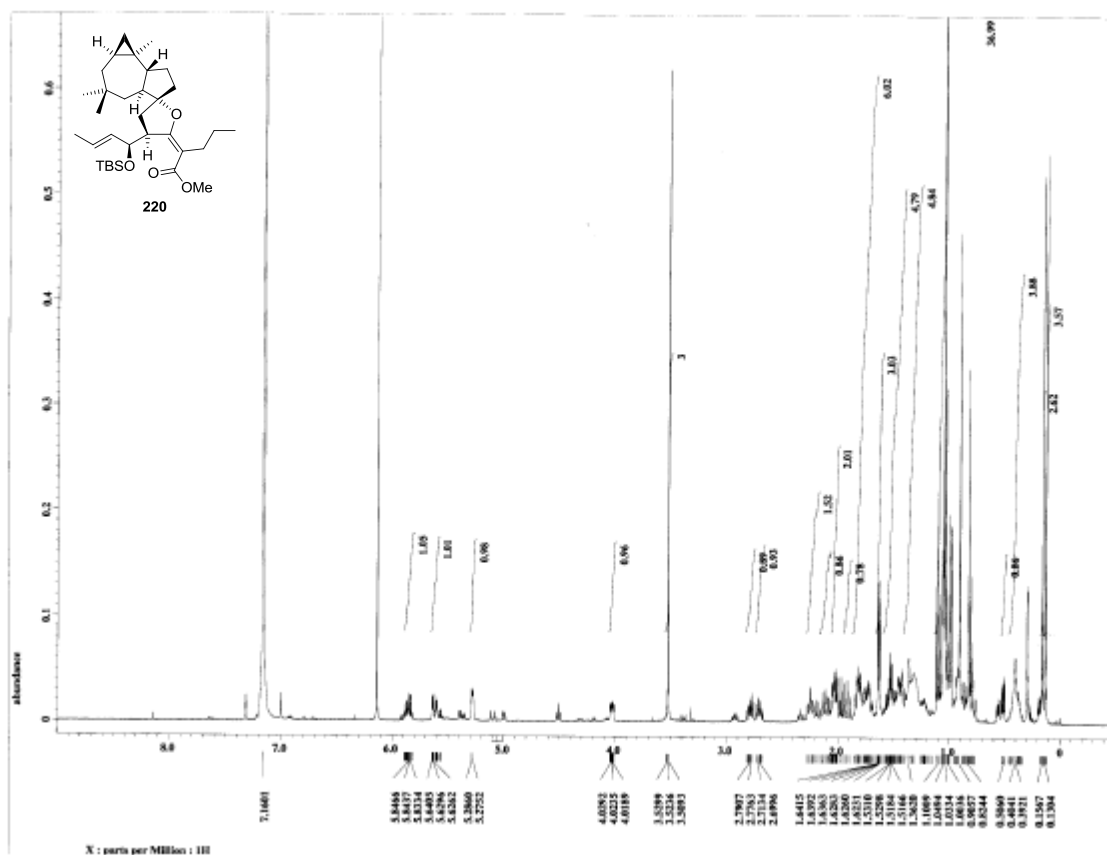
¹³C NMR Spectrum of 215' (125 MHz, CDCl₃)



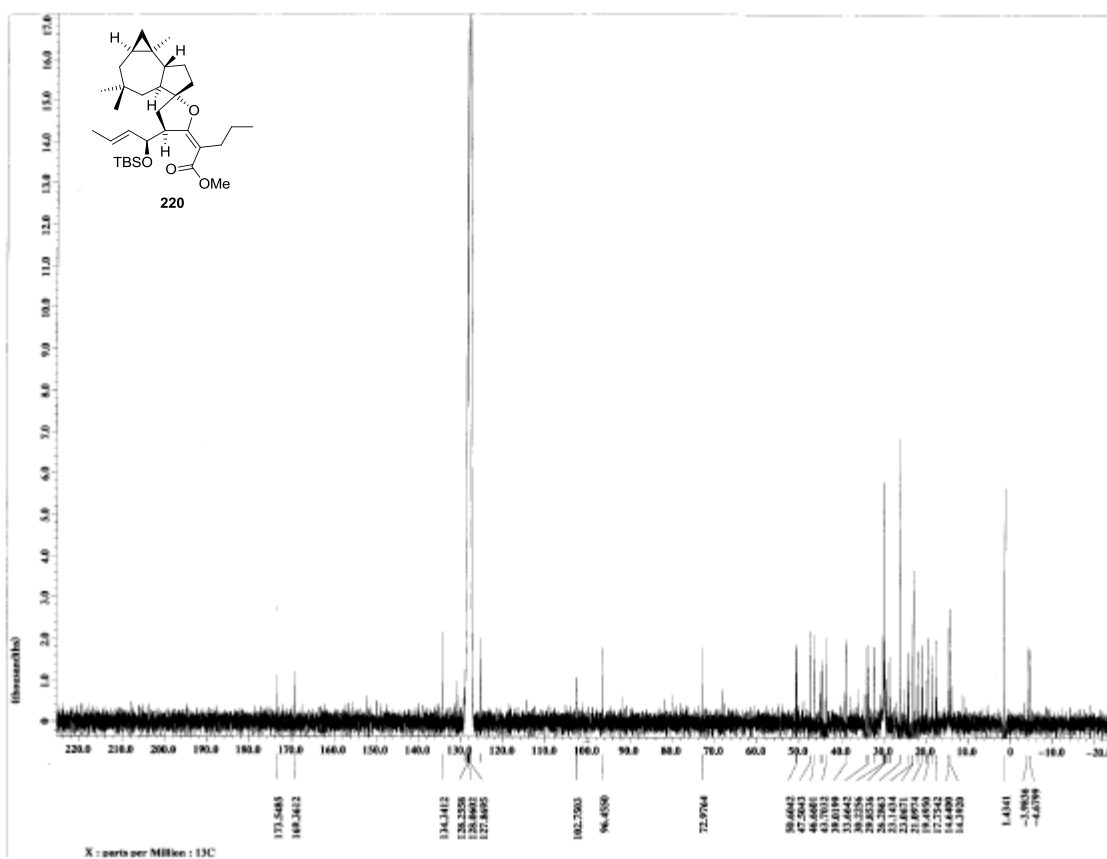
¹H NMR Spectrum of 216' (500 MHz, CDCl₃)



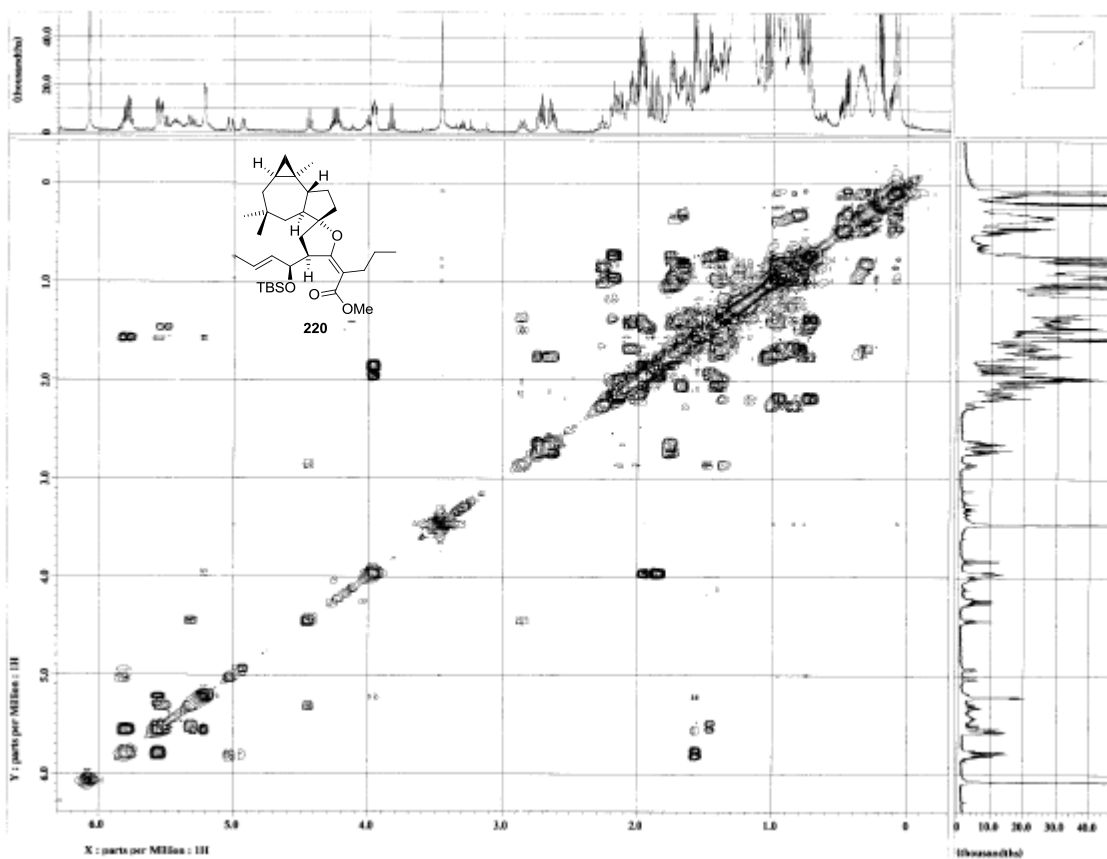
¹³C NMR Spectrum of 216' (125 MHz, CDCl₃)



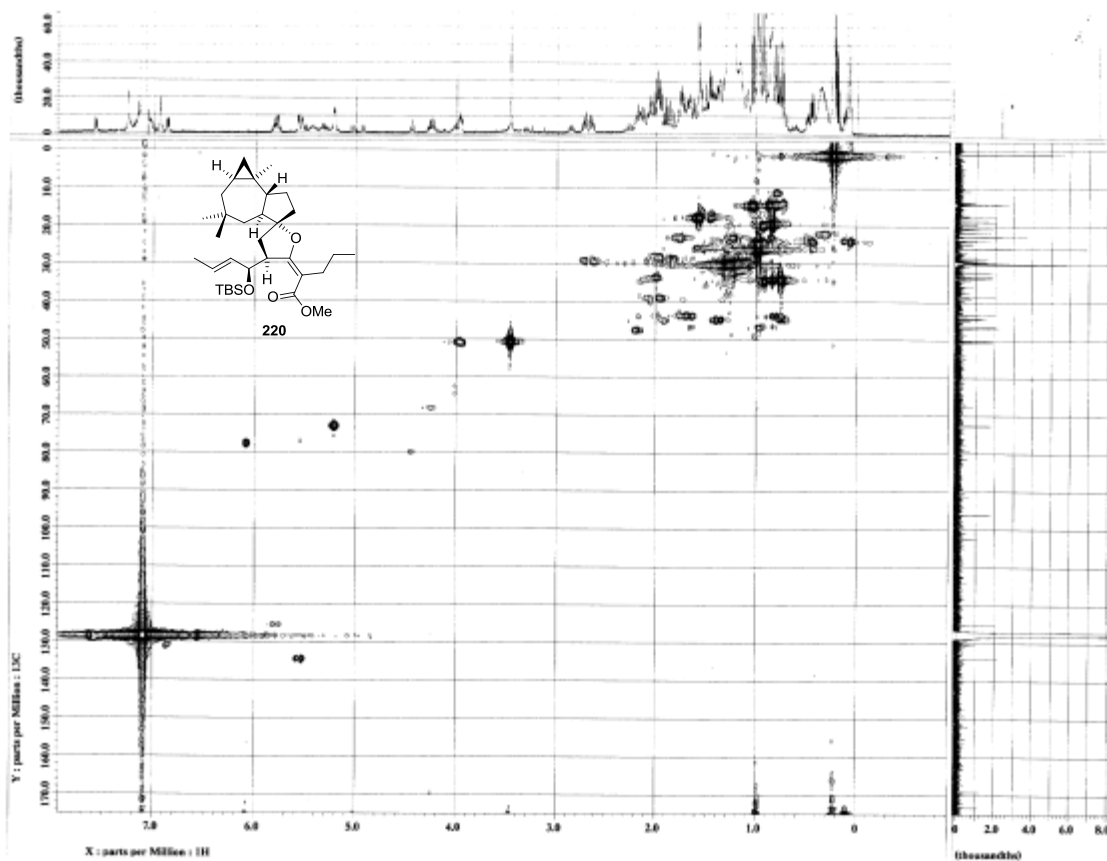
¹H NMR Spectrum of 220 (500 MHz, benzene-*d*₆)



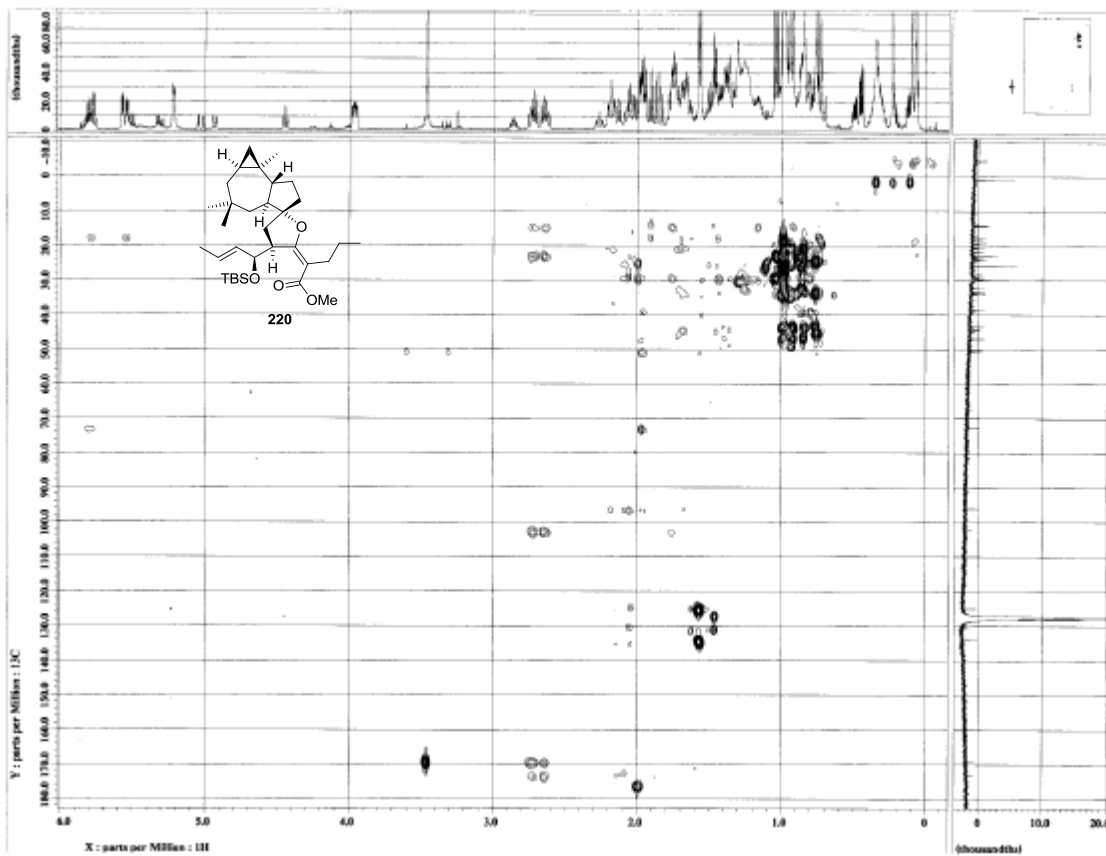
¹³C NMR Spectrum of 220 (125 MHz, benzene-*d*₆)



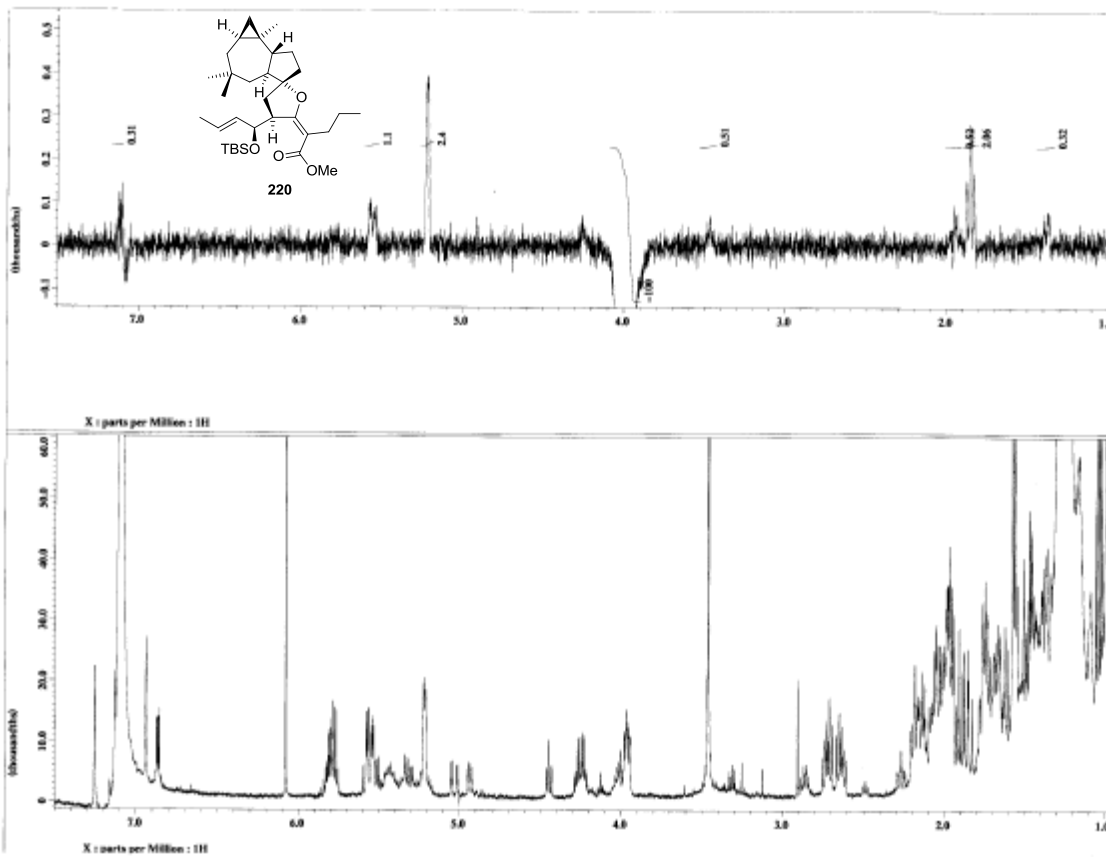
COSY Spectrum of 220 (500 MHz, benzene- d_6)



HMBC Spectrum of 220 (500 MHz, benzene- d_6)



HMBC Spectrum of 220 (500 MHz, benzene- d_6)

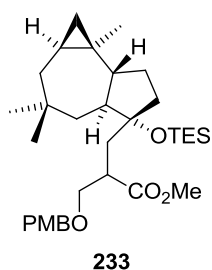


NOE Spectrum of 220 (500 MHz, benzene- d_6)

第六章 ポリマキセノライドのアフリカンージヒドロピラン縮環系の構築

第三節 ポリマキセノライド合成への応用

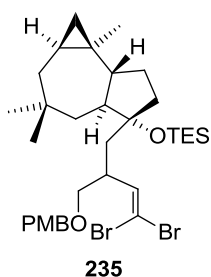
(±)-Methyl 18-(4-methoxybenzyloxy)-(17*S*)-(((1*R*,2*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-2,6,6-trimethyl-9-(triethylsilyloxy)decahydro-1*H*-cyclopropa[e]azulen-9-yl)methyl)propanoate (**223**)



To a stirred solution of **209** (30.0 mg, 0.0734 mmol) in dry THF (0.290 mL) was added 0.5 M toluene solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide (0.308 mL, 0.154 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 1 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 4-methoxybenzylmethylchloride (0.0210 mL, 0.110 mmol) was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 1 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue

was purified by column chromatography on silica gel (3.0 g, hexane/EtOAc = 20:1) to afford **223** (15.2 mg, 37%) as colorless syrup: R_f = 0.62 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm^{-1}) 2953, 2876, 1737, 1613, 1587, 1514, 1459, 1438, 1415, 1384, 1364, 1302, 1248, 1216, 1197, 1171, 1115, 1096, 1038, 1016, 973, 813, 757; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , solvent residual peak = 7.26) δ 0.14 (dd, J = 4.3, 4.0 Hz, 1H), 0.43 (m, 1H), 0.50 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 0.59 (q, J = 8.0 Hz, 6H), 0.89 (s, 3H), 0.87–1.01 (m, 2H), 0.94 (t, J = 8.0 Hz, 9H), 0.96 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.26 (ddd, J = 10.3, 10.3, 3.5 Hz, 1H), 1.35 (ddd, J = 14.3, 3.4, 1.4 Hz, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.61 (dd, J = 14.3, 7.2 Hz, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.76 (ddd, J = 14.3, 6.0, 2.3 Hz, 1H), 1.90 (ddd, J = 12.6, 10.0, 2.6 Hz, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.85 (m, 2H), 7.22 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 6.65, 7.19, 19.71, 21.00, 21.66, 22.07, 23.59, 24.19, 33.12, 33.50, 34.04, 37.10, 41.53, 43.42, 43.48, 46.00, 49.24, 51.68, 55.19, 72.14, 72.34, 83.80, 113.65, 129.13, 130.25, 159.08, 176.51; LRMS (EI) m/z (M)⁺ 558.2; HRMS (EI) m/z (M)⁺ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{Si}$ 558.3741, found 558.3748.

(±)-((1*R*,2*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-9-(((17*R*)-19,19-Dibromo-16-(4-methoxybenzyloxy)but-18-enyl)methyl)-2,6,6-trimethyl-9-(triethylsilyloxy)decahydro-1*H*-cyclopropa[e]azulene (**235**)



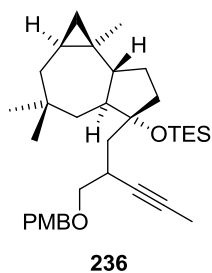
To a stirred solution of **223** (14.6 mg, 0.0261 mmol) in dry CH_2Cl_2 (0.130 mL) was added 1.01 M toluene solution of DIBAL (0.0309 mL, 0.0313 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 1 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, potassium sodium (+)-tartrate tetrahydrate and water were added at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the mixture was stirred at rt. After 2 h at rt, the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure to give a crude aldehyde **122** as a colorless syrup, which was used to the next reaction without purification.

To a stirred solution of this crude aldehyde **122** in dry CH_2Cl_2 (0.160 mL) were added tetrabromomethane (86.0 mg, 0.260 mmol) and zinc powder (17.0 mg, 0.260 mmol) at rt. This reaction mixture was stirred while triphenylphosphine (52.5 mg, 0.260 mmol) was added three times (total 158 mg, 0.780 mmol) over a period of 10 min. After 40 min at rt, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and

concentrated under reduced pressure. The residue was filtered through Celite with 4:1 hexane–diethyl ether and concentrated under reduced pressure. This procedure was repeated three times. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.5 g, hexane/EtOAc = 20:1) to afford **235** (4.5 mg, 2 steps 25%) as a colorless syrup and the recovered **233** (4.4 mg, 31%) as a colorless syrup.

235: R_f = 0.66 (hexane/EtOAc = 10:1); IR (neat, cm^{-1}) 2953, 2875, 1733, 1610, 1586, 1513, 1460, 1415, 1384, 1363, 1300, 1250, 1175, 1145, 1093, 1037, 961, 941, 864, 797, 745, 724; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , solvent residual peak = 7.26) δ 0.15 (dd, J = 4.3, 4.0 Hz, 1H), 0.44 (m, 1H), 0.52 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 0.60 (q, J = 8.0 Hz, 6H), 0.90 (s, 3H), 0.89–1.01 (m, 2H), 0.94 (t, J = 8.0 Hz, 9H), 0.97 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.20 (dd, J = 14.6, 6.3 Hz, 1H), 1.25 (ddd, J = 10.3, 10.3, 3.8 Hz, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.47–1.59 (m, 3H), 1.69 (ddd, J = 12.6, 8.3, 3.5 Hz, 1H), 1.77 (ddd, J = 14.6, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 1.83–1.92 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 3.33 (dd, J = 9.6, 6.9 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.40–4.46 (m, 2H), 6.86–6.89 (m, 2H), 7.23–7.27 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 6.74, 7.31, 19.79, 21.06, 21.71, 22.37, 23.66, 24.27, 33.56, 34.11, 35.42, 37.13, 40.03, 43.42, 43.55, 46.17, 49.40, 55.25, 72.26, 72.81, 84.14, 87.70, 113.70, 129.09, 130.57, 142.83, 159.07; LRMS (EI) m/z (M^+) 682.1; HRMS (EI) m/z (M^+) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{SiBr}_2$ 682.2053, found 682.2035.

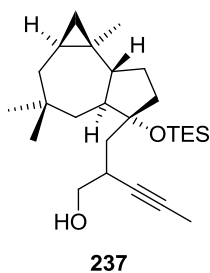
(±)-(1*R*,2*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-9-(((17*R*)-16-(4-Methoxybenzyloxy)pent-18-yn-17-yl)methyl)-2,6,6-trimethyl-9-(triethylsilyloxy)decahydro-1*H*-cyclopropa[e]azulene (236**)**



To a stirred solution of **235** (51.4 mg, 0.0154 mmol) in dry THF (0.880 mL) and HMPA (0.180 mL) was added 1.62 M hexane solution of *n*-BuLi (0.267 mL, 0.432 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After 30 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, iodomethane (0.150 mL, 1.05 mmol) was added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, and the resulting mixture was warmed to rt. After 1 h at rt, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added at $0\text{ }^\circ\text{C}$, and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced

pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2.0 g, hexane) to afford **236** (13.3 mg, 48%) as a colorless syrup: R_f = 0.36 (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm^{-1}) 2953, 2875, 2361, 2342, 1612, 1587, 1512, 1459, 1415, 1384, 1363, 1302, 1247, 1172, 1117, 1095, 1040, 1017, 972, 830, 743, 724; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , solvent residual peak) δ 0.15 (dd, J = 4.3, 4.0 Hz, 1H), 0.44 (m, 1H), 0.51 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 0.59 (q, J = 8.0 Hz, 6H), 0.89 (s, 3H), 0.87–1.01 (m, 2H), 0.94 (t, J = 8.0 Hz, 9H), 0.97 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.36 (dd, J = 13.8, 8.6 Hz, 1H), 1.43–1.59 (m, 3H, H-7b), 1.60–1.70 (m, 2H), 1.72–1.80 (m, 1H), 1.78 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 1.90 (ddd, J = 12.6, 10.0, 2.6 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = 11.5, 6.0, 2.6 Hz, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.49 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 6.27 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 3.67, 6.76, 7.26, 19.82, 21.19, 21.75, 22.22, 23.65, 24.22, 27.22, 33.51, 34.11, 36.43, 36.80, 43.30, 43.61, 46.11, 49.69, 55.25, 72.05, 73.73, 76.01, 82.26, 84.11, 113.65, 129.21, 130.66, 159.04, 159.07; LRMS (EI) m/z (M^+) 538.3; HRMS (EI) m/z (M^+) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{Si}$ 538.3842, found 538.3840.

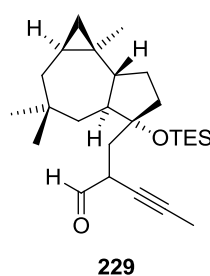
(±)-(17R)-(((1R,2R,4S,8S,9R)-2,6,6-Trimethyl-9-(triethylsilyloxy)decahydro-1H-cyclopropa[e]azulen-9-yl)methyl)pent-18-yn-16-ol (237)



To a stirred solution of **236** (13.8 mg, 0.0256 mmol) in dry CH_2Cl_2 (0.100 mL) and H_2O (0.0050 mL) was added DDQ (34.0 mg, 0.154 mmol) at rt. After 2 h at rt, saturated aqueous sodium thiosulfate and saturated aqueous solution of NaHCO_3 were added to the reaction mixture at 0°C , and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl , dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **237** (7.5 mg, 70%) as a colorless syrup: $R_f = 0.40$

(hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm^{-1}) 3431, 2953, 2922, 2876, 1459, 1414, 1384, 1364, 1313, 1301, 1238, 1199, 1115, 1083, 1052, 1017, 973, 943, 818, 744, 724; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , solvent residual peak = 7.26) δ 0.16 (dd, $J = 4.3, 4.0$ Hz, 1H), 0.45 (m, 1H), 0.52 (dd, $J = 8.3, 4.0$ Hz, 1H), 0.63 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.89 (s, 3H), 0.88–1.03 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.98 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.29 (ddd, $J = 10.0, 10.0, 3.8$ Hz, 1H), 1.47 (br d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 1.49 (ddd, $J = 14.3, 2.6, 2.3$ Hz, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.76 (dd, $J = 6.3, 2.3$ Hz, 1H), 1.79 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 1.94 (ddd, $J = 12.6, 10.0, 2.6$ Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.22 (br s, 1H), 2.67 (m, 1H), 3.48–3.58 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 3.54, 6.68, 7.70, 19.81, 21.13, 21.74, 22.18, 23.65, 24.27, 30.35, 33.55, 34.07, 36.65, 36.73, 43.21, 43.61, 46.10, 49.30, 66.80, 77.49, 81.26, 84.31; LRMS (EI) m/z (M^+) 418.3; HRMS (EI) m/z (M^+) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{Si}$ 418.3267, found 418.3258.

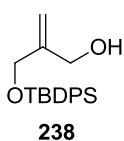
(±)-(17R)-(((1R,2R,4S,8S,9R)-2,6,6-Trimethyl-9-(triethylsilyloxy)decahydro-1H-cyclopropa[e]azulen-9-yl)methyl)pent-18-ynal (229)



To a stirred solution of **237** (1.0 mg, 0.00239 mmol) in dry CH_2Cl_2 (0.10 mL) was added Dess-Martin periodinane (5.0 mg, 0.0120 mmol) at rt. After 1 h at rt, saturated aqueous solution of sodium thiosulfate and saturated aqueous solution of NaHCO_3 were added to the reaction mixture at 0°C , and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl , dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **229** (0.9 mg, 90%) as a colorless syrup: $R_f = 0.70$ (hexane/EtOAc = 5:1); IR (neat, cm^{-1})

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , solvent residual peak = 7.26) δ 0.16 (dd, $J = 4.3, 4.0$ Hz, 1H), 0.45 (m, 1H), 0.53 (dd, $J = 8.3, 4.0$ Hz, 1H), 0.61 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.86–1.03 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.99 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.46 (dd, $J = 14.3, 5.7$ Hz, 1H), 1.50–1.61 (m, 2H), 1.65–1.73 (m, 1H), 1.76–1.82 (m, 2H), 1.82 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.96 (ddd, $J = 12.3, 10.3, 2.6$ Hz, 1H), 2.04 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 9.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H).

2-(*tert*-Butyldiphenylsiloxymethyl)prop-2-en-1-ol (**238**)

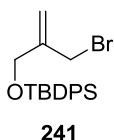


To a stirred solution of paraformaldehyde (330 mg, 11.0 mmol) in H₂O (1.00 mL) was added 1 M phosphoric acid (0.0400 mL) and the mixture was heated at 90 °C to form a clear aqueous formaldehyde solution. After 1 h at 90 °C, the reaction mixture was cooled to rt, THF (1.00 mL), ethyl acrylate (1.09 mL, 10.0 mmol), and DABCO (113 mg, 1.00 mmol) were added, and the reaction mixture was stirred at rt. After 36 h at rt, water was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a crude alcohol as a colorless oil, which was used to the next reaction without purification.

To a solution of this crude alcohol in CH₂Cl₂ (10.0 mL) were added imidazole (1.36 g, 20.0 mmol) and TBDPSCl (3.93 mL, 15.0 mmol) at 0 °C. After 2 h at rt, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added and the mixture was extracted with hexane. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a crude ester as a colorless oil, which was used to the next reaction without purification.

To a solution of this crude ester in CH₂Cl₂ (10.0 mL) was added 1.03 M hexane solution of DIBAL (12.6 mL, 13.0 mmol) at -78 °C. After 1 h at -78 °C, potassium sodium (+)-tartrate tetrahydrate and water were added at 0 °C, and the mixture was stirred at rt. After 2 h at rt, the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (97.8 g, hexane/EtOAc = 7:1) to afford **238** (2.37 g, 3 steps 72%) as a colorless syrup: *R*_f = 0.50 (hexane/EtOAc = 3:1); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, solvent residual peak = 7.26) δ 1.07 (s, 9H), 4.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 5.12 (br s, 1H), 5.16 (br s, 1H), 7.48–7.36 (m, 6H), 7.72–7.66 (m, 4H).

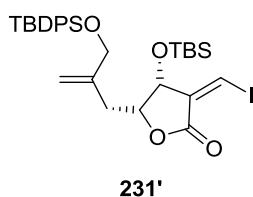
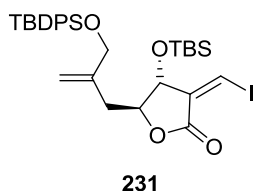
2-(Bromomethyl)prop-2-enyloxy-(*tert*-butyl)diphenylsilane (**241**)



To a stirred solution of **238** (500 mg, 1.53 mmol) in THF (7.65 mL) were added Et₃N (0.425 mL, 3.06 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.178 mL, 2.23 mmol) at 0 °C. After 1 h at rt, lithium bromide (265 mg, 3.06 mmol) was added at 0 °C. After 1 h at rt, water was added and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (17.9 g, hexane/EtOAc = 6:1) to afford **241** (506 mg, 85 %) as a colorless syrup: *R*_f = 0.80 (hexane/EtOAc = 3:1); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.08 (s, 9H), 4.03 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 5.32–5.28 (m, 2H), 7.48–7.36 (m, 6H), 7.72–7.66 (m, 4H).

(4*R*,5*S*,*Z*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-[2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl)prop-2-enyl]-3-(iodomethylene)dihydrofuran-2(3*H*)-one (231)

(4*R*,5*S*,*Z*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-[2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl)prop-2-enyl]-3-(iodomethylene)dihydrofuran-2(3*H*)-one (231')



A solution of **148** (60.0 mg, 0.146 mmol) in CH₂Cl₂ (1.32 mL) and MeOH (0.132 mL) was cooled to -78 °C and O₃/O₂ was bubbled through the solution. After 5 min at -78 °C, oxygen was bubbled through the solution. After 5 min at -78 °C, dimethyl sulfide (0.0763 mL, 1.46 mmol) was added and the mixture was warmed to rt. Saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a crude aldehyde as a yellow oil, which was used to the next reaction without purification.

To a stirred solution of **241** (85.4 mg, 0.219 mmol) in THF (0.146 mL) was added Zn powder (13.9 mg, 0.204 mmol) and a few drops of 1,2-dibromoethane at rt. The reaction mixture was irradiated in water bath of an ultrasonic cleaner at rt. After 1h, a solution of the crude aldehyde in THF (0.146 mL) was added and the reaction mixture was irradiated in water bath of an ultrasonic cleaner at 0 °C. After 15 min at 0 °C, water was added and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a crude hydroxyester.

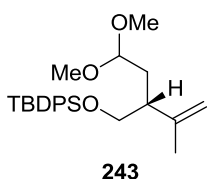
To a stirred solution of this crude hydroxyester in CH₂Cl₂ (1.46 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid (2.6 mg, 0.0146 mmol) at rt. After 2 h at rt, saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (10.0 g, hexane/toluene = 1:1) to afford **231** (39.7 mg, 3 steps 41%) as a colorless syrup and **231'** (14.5 mg, 3 steps 15%) as a colorless syrup.

231: *R*_f = 0.74 (hexane/EtOAc = 3:1); [α]_D^{21.9} -3.1 (*c* 1.0, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 2956, 2931, 2858, 1766, 1627, 1472, 1259, 1112, 908, 838, 779, 759, 702; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, solvent residual peak = 7.26) δ 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 2.33 (dd, *J* = 15.2, 8.0 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 15.2, 5.5 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.27 (ddd, *J* = 8.0, 5.5, 4.0 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 5.00 (br s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 7.37–7.45 (m, 6H), 7.46 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.65–7.67 (m, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ -4.17, -4.10, 17.99, 19.35, 25.69, 26.92, 36.08, 66.65, 76.66, 81.17, 91.43, 113.36, 127.84, 129.87, 133.34, 135.60, 139.18, 142.61, 166.51; LRMS (EI) *m/z* (M-*t*Bu)⁺ 605.0; HRMS (EI) *m/z* (M-*t*Bu)⁺ calcd for C₂₇H₃₄IO₄Si₂ 605.1041, found 605.1029.

231': *R*_f = 0.63 (hexane/EtOAc = 3:1); [α]_D^{18.7} +1.5 (*c* 1.0, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 2956, 2930, 2857, 1766, 1472, 1428, 1258, 1113, 1074, 837, 778, 702; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, solvent residual peak = 7.26) δ 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 2.32 (dd, *J* = 15.6, 9.0 Hz, 1H), 2.50 (dd, *J* = 15.6, 4.0 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.44 (ddd, *J* = 9.0, 5.4, 4.0 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 5.4, 1.4 Hz, 1H), 5.00 (br s, 1H), 5.23 (br s, 1H), 7.36–7.45 (m, 6H), 7.42 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.65–7.68 (m, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ -4.64, -4.39, 18.12, 19.24, 25.66, 26.81, 32.11, 66.68, 74.12, 79.11, 89.95, 112.77, 127.70, 129.72, 133.33, 135.50, 139.24, 142.84, 166.63; LRMS (EI) *m/z* (M-*t*Bu)⁺ 605.1; HRMS (EI) *m/z* (M-*t*Bu)⁺ calcd for

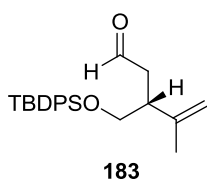
C₂₇H₃₄IO₄Si₂ 605.1041, found 605.1049.

(2*R*)-*tert*-Butyl((2-(2,2-dimethoxyethyl)-3-methylbut-3-en-1-yl)oxy)diphenylsilane (**243**)



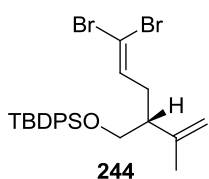
To a stirred solution of **158** (100 mg, 0.574 mmol) in CH₂Cl₂ (1.91 mL) were added imidazole (58.6 mg, 0.861 mmol), TBDPSCl (0.173 mL, 0.631 mmol) at rt. After 30 min at rt, water was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (5.0 g, hexane/EtOAc = 10:1) to afford **243** (213 mg, 90%) as a colorless syrup: *R*_f = 0.75 (hexane/EtOAc = 5:1) [α]_D^{28.5} +1.1 (*c* 1.0, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 3072, 2933, 2898, 2859, 2830, 1472, 1428, 1389, 1190, 1112, 1074, 962, 893, 824, 740, 703; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.04 (s, 9H), 1.59 (ddd, *J* = 14.0, 10.0, 4.1 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.91 (ddd, *J* = 14.0, 7.7, 4.9 Hz, 1H), 2.40 (m, 1H), 3.278 (s, 3H), 3.283 (s, 3H), 3.55 (dd, *J* = 9.7, 6.6 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 10.1, 6.6 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 7.7, 4.1 Hz, 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.83 (br s, 1H), 7.35–7.44 (m, 6H), 7.64–7.68 (m, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 19.25, 20.34, 26.83, 32.48, 45.14, 52.20, 52.80, 66.38, 102.90, 112.41, 127.59, 129.56, 133.76, 135.62, 145.34; LRMS (EI) *m/z* (M-*t*Bu)⁺ 355.2; HRMS (EI) *m/z* (M-*t*Bu)⁺ calcd for C₂₁H₂₇O₃Si 355.1730, found 355.1754.

(3*R*)-3-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-4-methylpent-4-enal (**183**)



To a stirred solution of **243** (50.0 mg, 0.121 mmol) in acetone (0.605 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid (23.0 mg, 0.121 mmol) at rt. After 3 h at rt, saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (5.0 g, hexane/EtOAc = 20:1) to afford **101** (39.0 mg, 88%) as a colorless syrup: *R*_f = 0.73 (hexane/EtOAc = 5:1) [α]_D^{29.0} +4.2 (*c* 1.0, CHCl₃); IR (neat, cm⁻¹) 2959, 2932, 2858, 1727, 1472, 1428, 1390, 1112, 1074, 823, 741, 703; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.04 (s, 9H), 1.65 (br s, 3H), 2.51 (ddd, *J* = 16.3, 8.0, 2.3 Hz, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 16.3, 6.3, 2.0 Hz, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.54 (dd, *J* = 10.0, 7.7 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 10.0, 5.1 Hz, 1H), 4.73 (br s, 1H), 4.83 (br s, 1H), 7.37–7.45 (m, 6H), 7.63–7.65 (m, 4H), 9.72 (dd, *J* = 2.3, 2.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 19.20, 21.14, 26.80, 43.76, 44.81, 66.05, 112.60, 127.70, 129.73, 133.34, 135.59, 144.20, 202.20; LRMS (EI) *m/z* (M-*t*Bu)⁺ 309.1; HRMS (EI) *m/z* (M-*t*Bu)⁺ calcd for C₁₉H₂₁O₂Si 309.1311, found 309.1308.

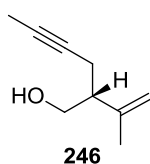
(*R*)-*tert*-Butyl((5,5-dibromo-2-(prop-1-en-2-yl)pent-4-en-1-yl)oxy)diphenylsilane (**103**)



To a stirred solution of **183** (305 mg, 0.833 mmol) in CH₂Cl₂ (8.33 mL) was added tetrabromomethane (552 mg, 1.67 mmol) and triphenylphosphine (655 mg, 2.52 mmol) at rt. After 40 min at rt, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added at 0 °C, and the new mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue

was purified by column chromatography on silica gel (15.0 g, hexane/EtOAc = 20:1) to afford **244** (348 mg, 80%) as a colorless syrup: $R_f = 0.78$ (hexane/EtOAc = 5:1) $[\alpha]_D^{22.0} -3.1$ (c 1.0, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3072, 2959, 2931, 2858, 1472, 1428, 1389, 1260, 1187, 1112, 1029, 1008, 896, 823, 799, 739, 702; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.05 (s, 9H), 1.62 (br s, 3H), 2.16 (ddd, $J = 15.2, 8.9, 6.6$ Hz, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.43 (ddd, $J = 15.2, 6.9, 5.5$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 10.0, 7.2$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 10.0, 5.8$ Hz, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.83 (br s, 1H), 7.36–7.46 (m, 6H), 7.64–7.66 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 19.24, 20.55, 26.85, 33.51, 48.01, 65.89, 88.82, 112.79, 127.66, 129.66, 133.57, 135.62, 137.26, 144.40; LRMS (EI) m/z ($\text{M}-t\text{Bu}$) $^+$ 463.0; HRMS (EI) m/z ($\text{M}-t\text{Bu}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{SiO}$ 462.9729, found 462.9736.

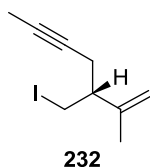
(2R)-2-(Prop-1-en-2-yl)hex-4-yn-1-ol (**246**)



To a stirred solution of **244** (300 mg, 0.574 mmol) in dry THF (5.74 mL) and DMPU (0.143 ml) was added 1.62 M hexane solution of *n*-BuLi (0.710 mL, 1.15 mmol) at -78 °C. After 1 h at -78 °C, iodomethane (0.809 mL, 5.74 mmol) was added at -78 °C, and the resulting mixture was warmed to rt. After 1 h at rt, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added at 0 °C, and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure to give a crude alkyne as a colorless syrup, which was used to the next reaction without purification.

To a stirred solution of this crude alkyne in dry THF (5.74 mL) was added 1.0 M TBAF in THF (1.15 mL, 1.15 mmol) at rt. After 2 h at rt, saturated aqueous solution of NH_4Cl was added at 0 °C, and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, hexane/EtOAc = 4:1) to afford **246** (57.1 mg, 72%) as colorless syrup: $R_f = 0.44$ (hexane/EtOAc = 2:1) $[\alpha]_D^{16.5} -0.7$ (c 1.0, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3364, 2920, 1647, 1437, 1376, 1041, 893; ^1H NMR (500 MHz, benzene- d_6 , solvent residual peak = 7.16) δ 1.51 (dd, $J = 2.6, 2.6$, 3H), 1.52 (br s, 3H), 2.14–2.33 (m, 3H), 3.44–3.54 (m, 2H), 4.74 (br s, 1H), 4.81 (br s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, benzene- d_6) δ 3.37, 20.37, 20.48, 48.95, 63.77, 76.86, 77.62, 112.75, 145.11 LRMS (EI) m/z (M) $^+$ 138.1; HRMS (EI) m/z (M) $^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}$ 138.1045, found 138.1046.

(3R)-3-(Iodomethyl)-2-methylhept-1-en-5-yne (**232**)

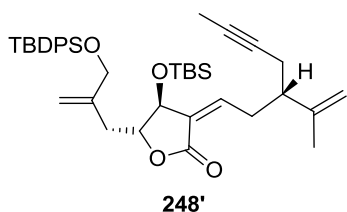
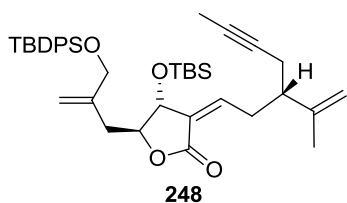


To a stirred solution of **246** (20.0 mg, 0.144 mmol) and Ph_3P (56.6 mg, 0.216 mmol) in toluene (0.722 mL) were added imidazole (29.4 mg, 0.216 mmol) and iodine (31.0 mg, 0.245 mmol) at rt. After 5 min at 100 °C, saturated aqueous solution of sodium thiosulfate and saturated aqueous solution of NaHCO_3 were added and the mixture was extracted with hexane. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, hexane/ Et_3N = 100:1) to afford **232** (17.1 mg, 48%) as a colorless syrup: $R_f = 0.32$ (hexane); $[\alpha]_D^{21.7} +5.3$ (c 0.5, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 2967, 2918, 2855, 1647, 1432, 1376, 1232, 1177, 896; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.72 (br s, 3H), 1.78 (dd, $J = 2.6, 2.3$, 3H), 2.31–2.42 (m, 3H), 3.32 (dd, $J = 10.0, 6.9$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 10.0, 6.9$ Hz, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.93 (br s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 3.53, 10.19, 20.02, 23.59, 47.63, 76.14, 77.59, 112.93, 144.75; LRMS

(EI) m/z (M)⁺ 386.4; HRMS (EI) m/z (M)⁺ calcd for C₁₈H₂₇IO 386.1107, found 386.1108.

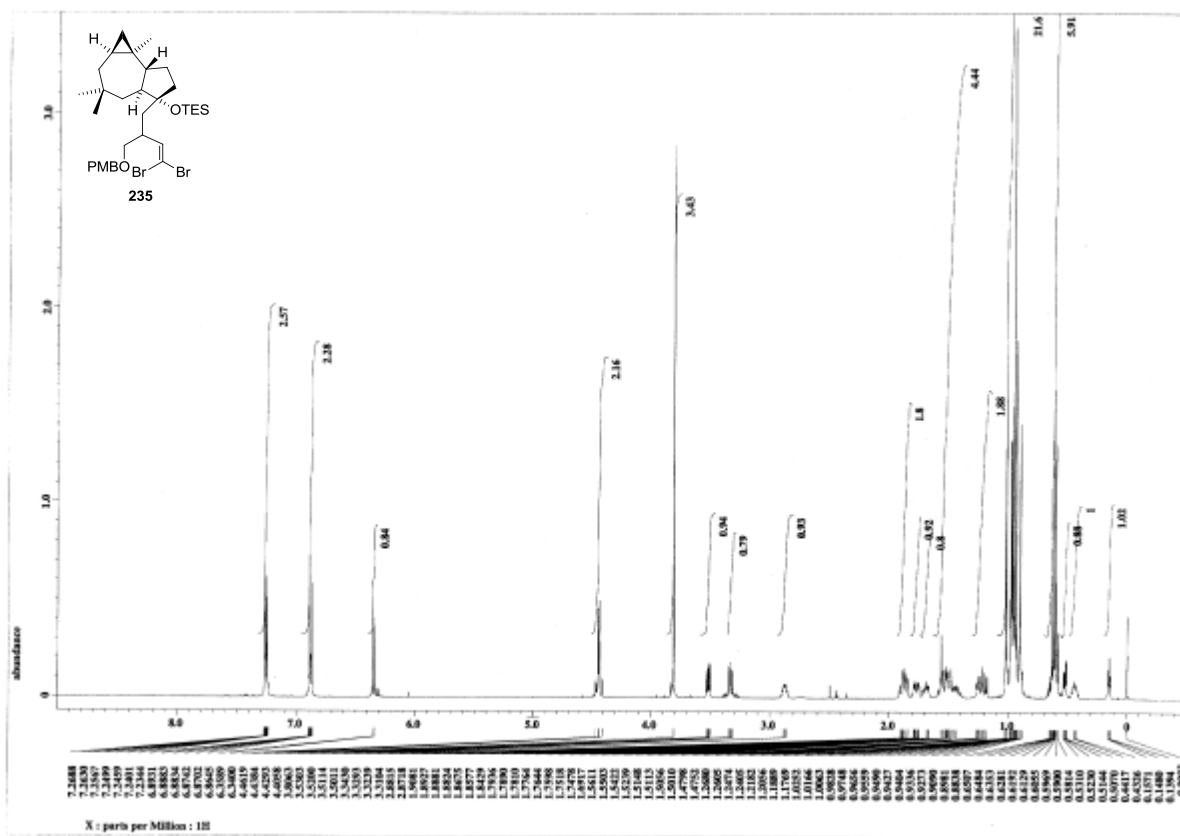
(4*R*,5*S*,3*Z*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-(2-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)allyl)-3-((3*R*)-3-(prop-1-en-2-yl)hept-5-yn-1-ylidene)dihydrofuran-2(3*H*)-one (248)

(4*S*,5*R*,3*Z*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-(2-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)allyl)-3-((3*R*)-3-(prop-1-en-2-yl)hept-5-yn-1-ylidene)dihydrofuran-2(3*H*)-one (248')

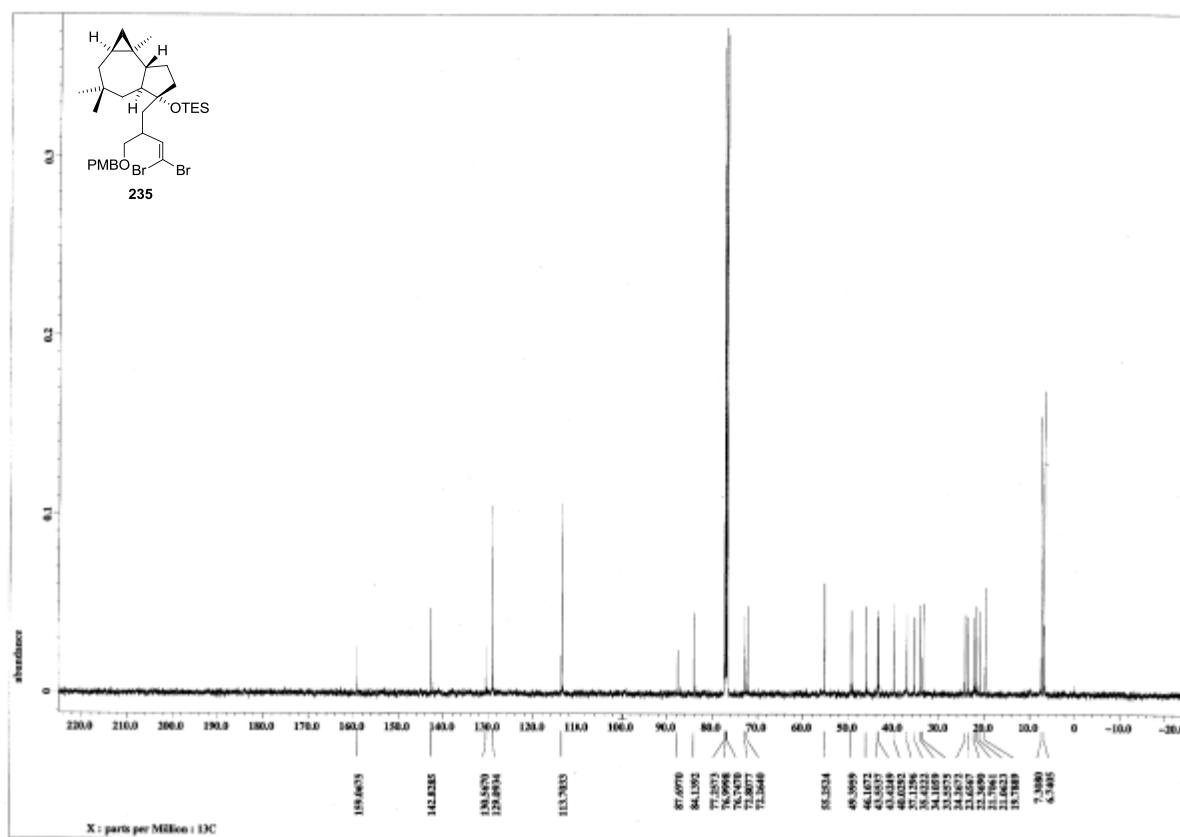


To a stirred solution of **232** (11.0 mg, 0.0443 mmol) and 1.0 M THF solution of *B*-MeO-9-BBN (0.177 mL, 0.177 mmol) in dry Et₂O (0.260 mL) were added at -78 °C 1.58 M pentane solution of *t*-BuLi (0.224 mL, 0.354 mmol) and dry THF (0.260 mL). After 10 min at -78 °C, the resulting suspension was warmed to rt. After 30 min at rt, 3.0 M aqueous solution of CsCO₃ (0.118 mL, 0.354 mmol), AsPh₃ (2.0 mg, 0.00661 mmol), and a solution of **231** (29.4 mg, 0.0443 mmol) and PdCl₂(dppf) (3.6 mg, 0.0222 mmol) in DMF (0.440 mL) were added at rt. After 1.0 h at rt, saturated aqueous solution of NH₄Cl was added and the mixture was extracted with Et₂O. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure.

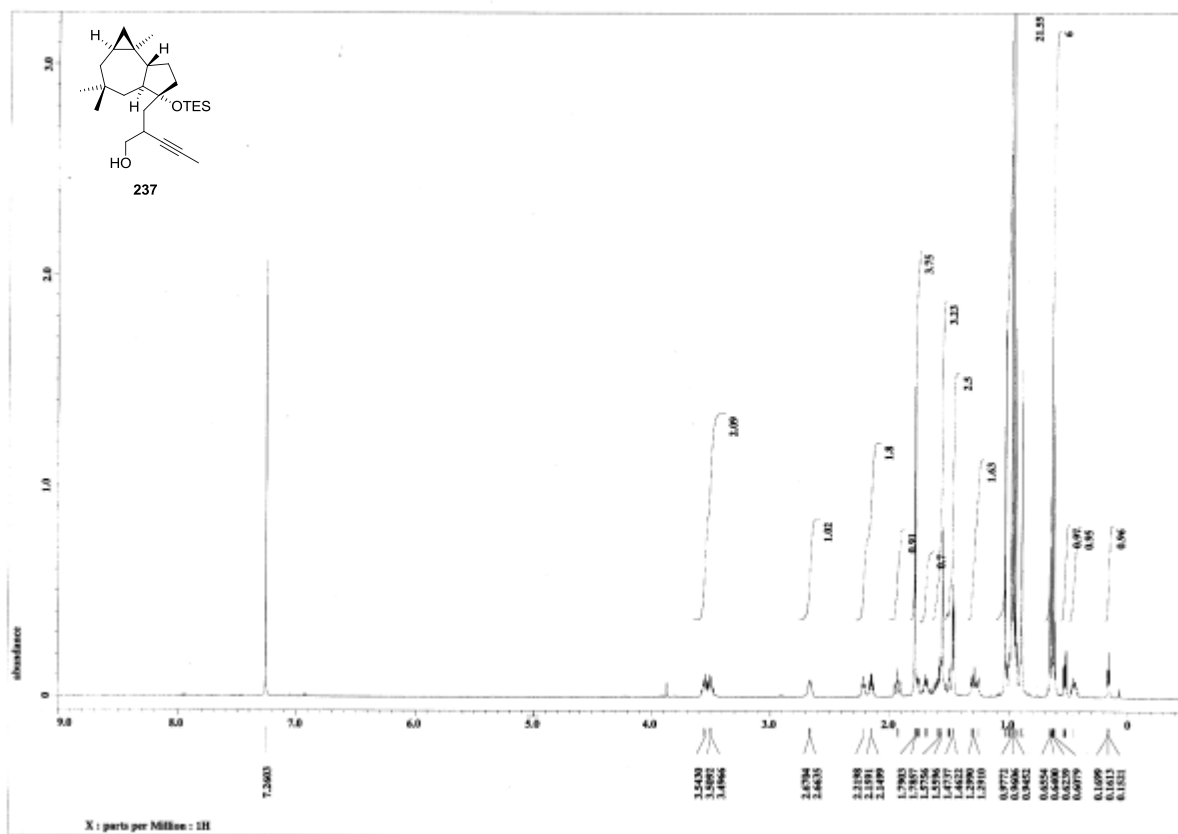
The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.00 g, hexane/EtOAc = 5:1) to afford an inseparable mixture of **248** and **248'** (7.0 mg, 24 %) as a colorless syrup. Judging from ¹H and ¹³C NMR spectra, it seems to be only one diastereomer. Therefore, the diastereomer ratio could not be determined. **248**: *R*_f = 0.60 (hexane/ EtOAc = 5:1); IR (neat, cm⁻¹) 2959, 2926, 2855, 2361, 2342, 1771, 1723, 1459, 1384, 1261, 1101, 1023, 801, 776, 732, 703; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, solvent residual peak = 7.26) δ 0.05 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 1.65 (br s, 3H), 1.77 (br s, 3H), 2.23–2.39 (m, 5H), 2.86–2.96 (m, 2H), 4.08–4.11 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 5.24 (br s, 1H), 6.24 (m, 1H), 7.36–7.44 (m, 6H), 7.65–7.67 (m, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ -4.27, -4.13, 3.51, 17.87, 19.01, 19.24, 23.61, 25.65, 26.79, 29.69, 36.34, 46.35, 66.52, 74.61, 76.45, 77.66, 83.19, 112.42, 112.84, 127.71, 129.57, 129.72, 133.32, 135.50, 142.85, 145.31, 145.79, 168.11; LRMS (EI-*t*Bu) m/z (M)⁺ 599.3; HRMS (EI) m/z (M-*t*Bu)⁺ calcd for C₃₆H₄₇O₄Si₂ 599.3013, found 599.2997.



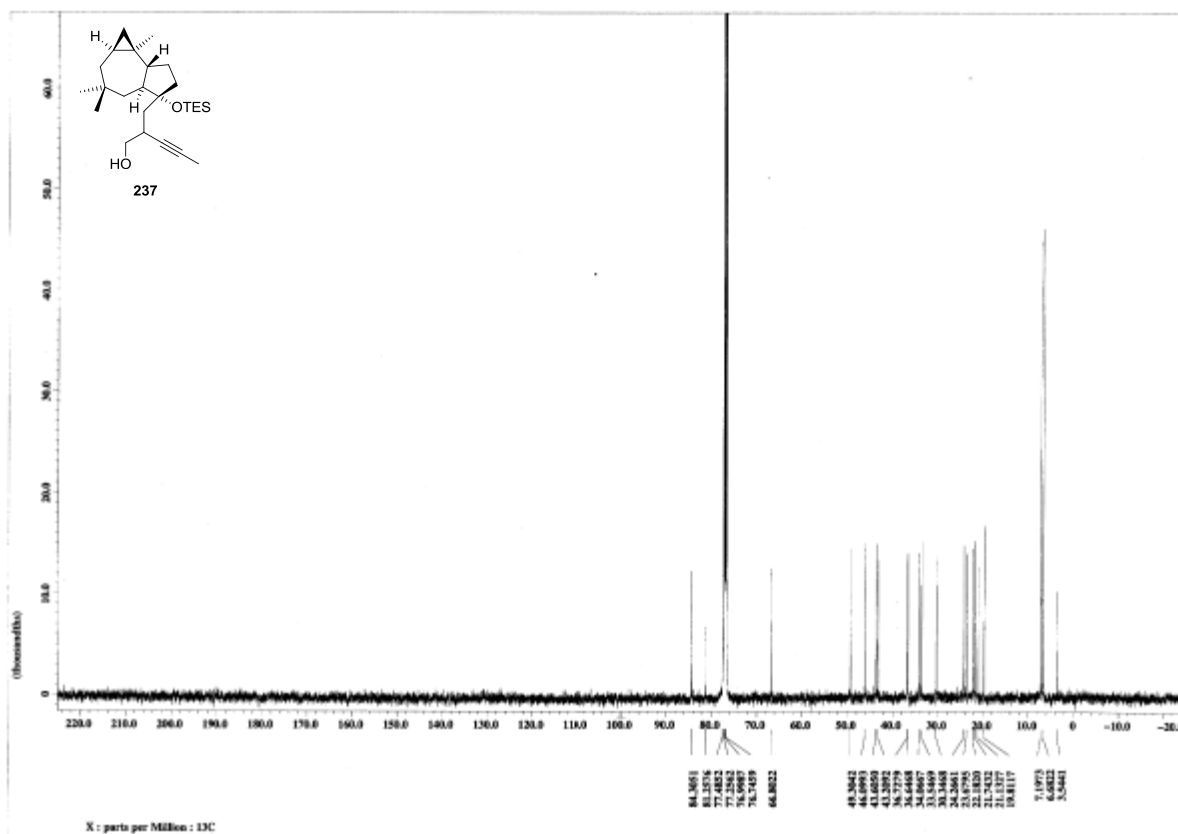
¹H NMR Spectrum of 235 (500 MHz, CDCl₃)



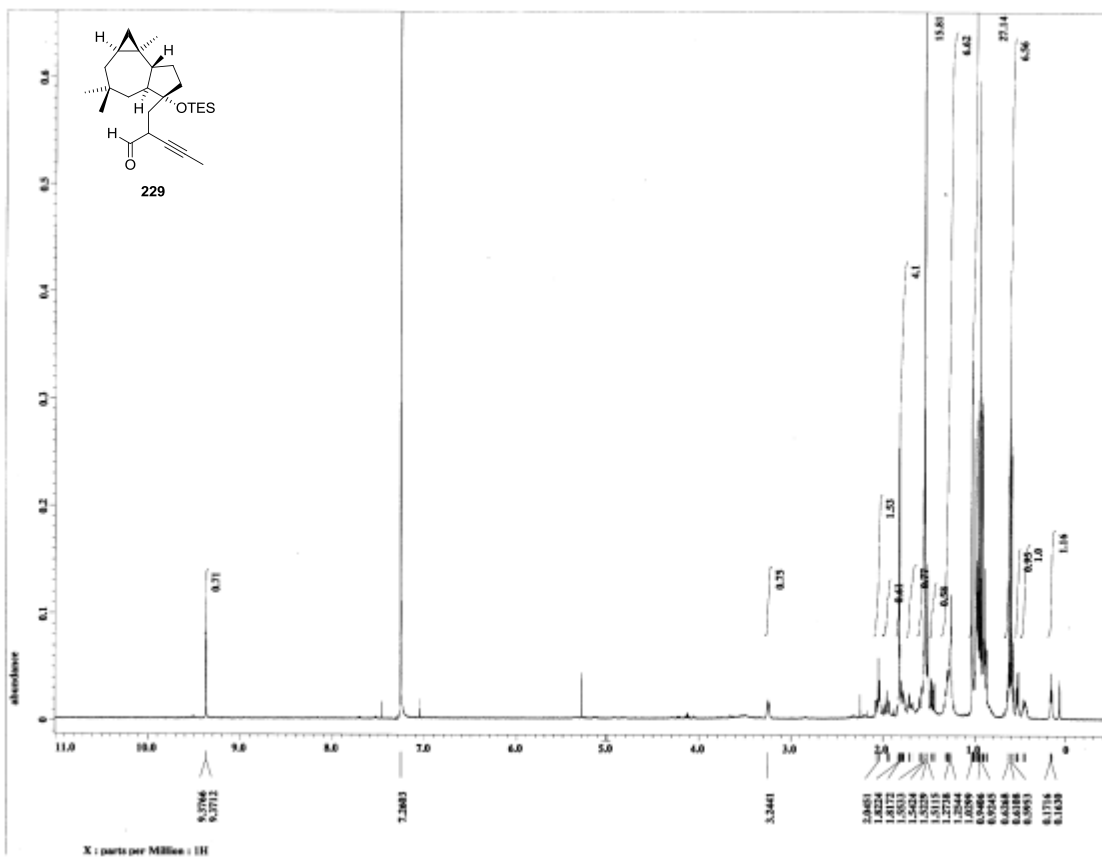
¹³C NMR Spectrum of 235 (125 MHz, CDCl₃)



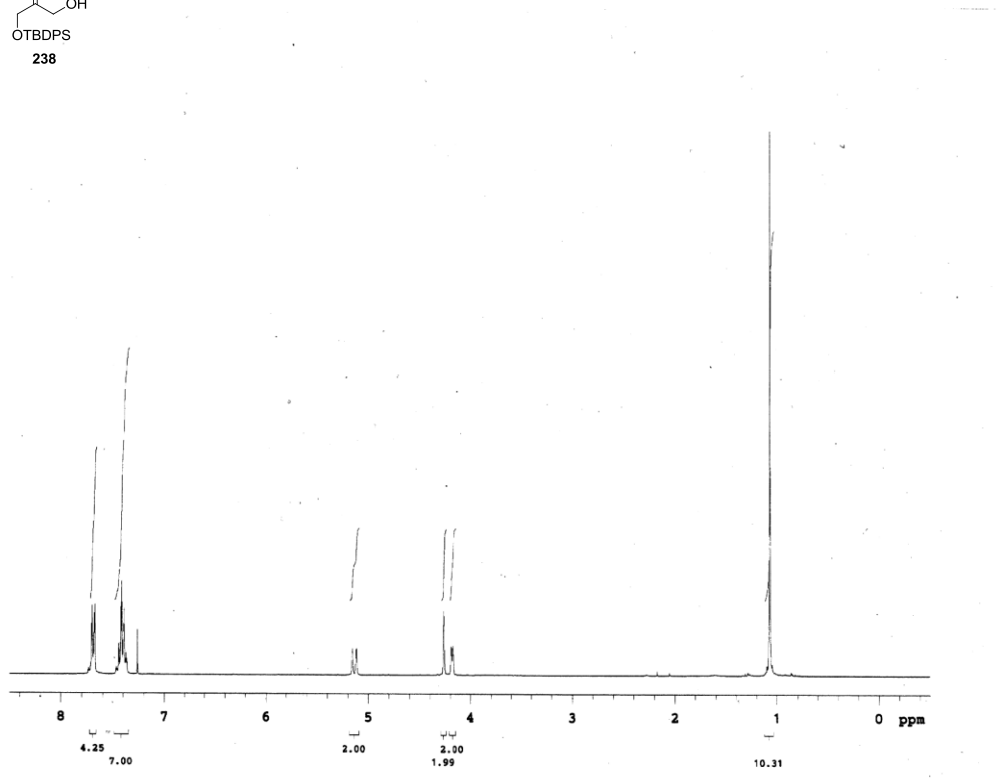
¹H NMR Spectrum of 237 (500 MHz, CDCl₃)



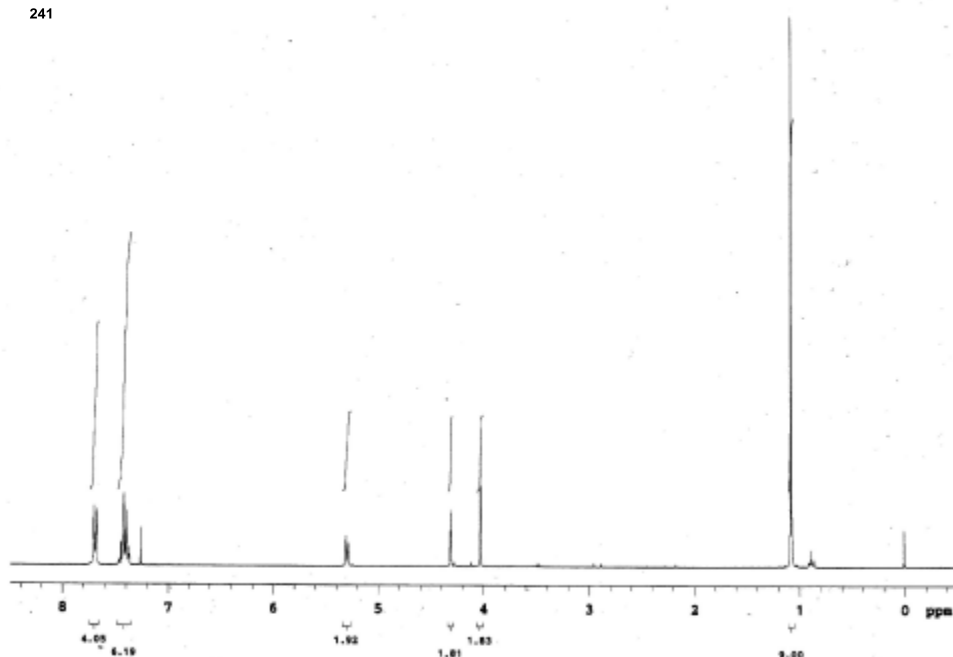
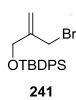
¹³C NMR Spectrum of 237 (125 MHz, CDCl₃)



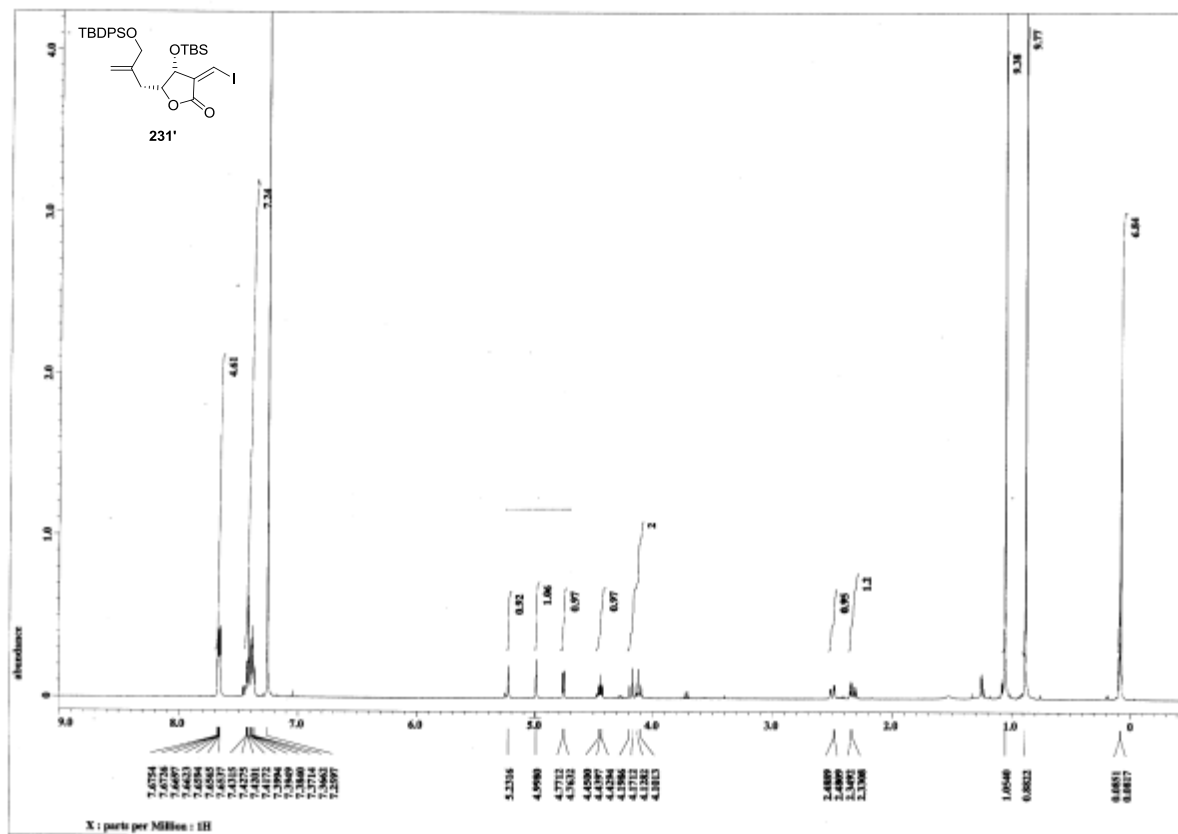
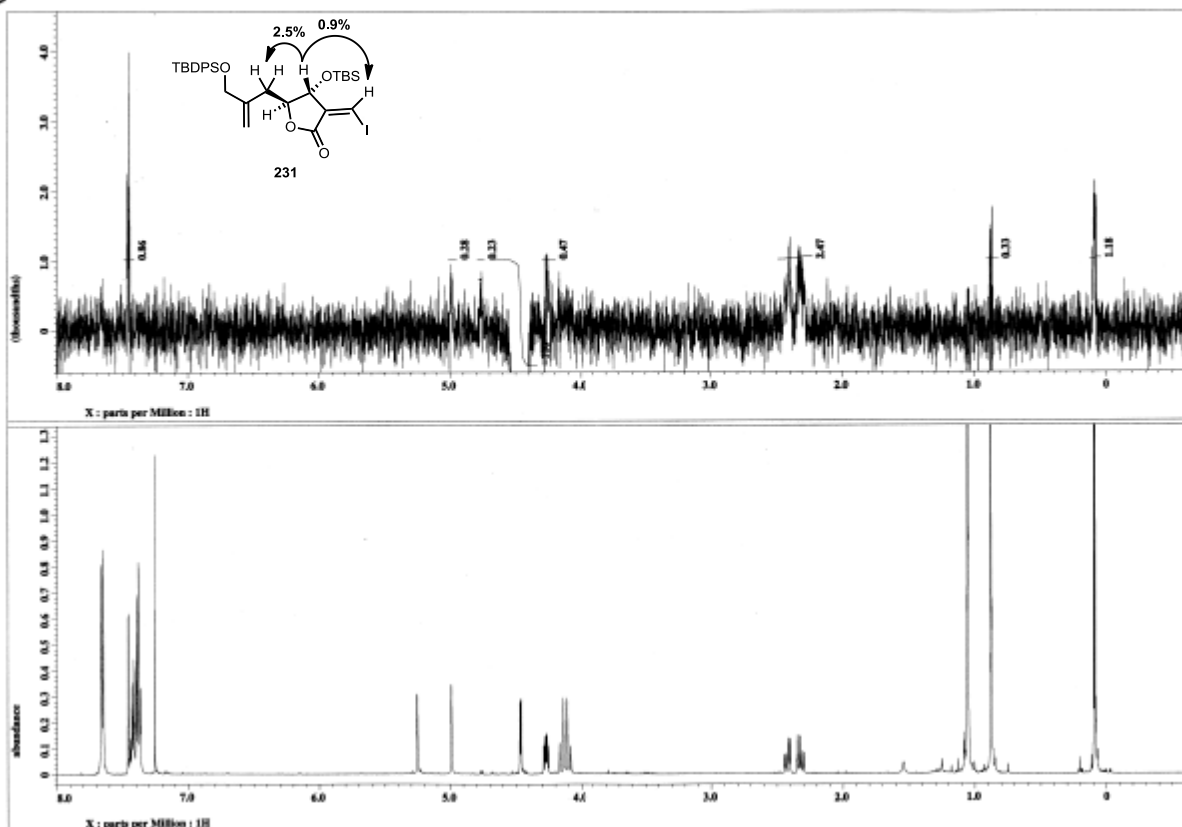
¹H NMR Spectrum of 229 (500 MHz, CDCl₃)

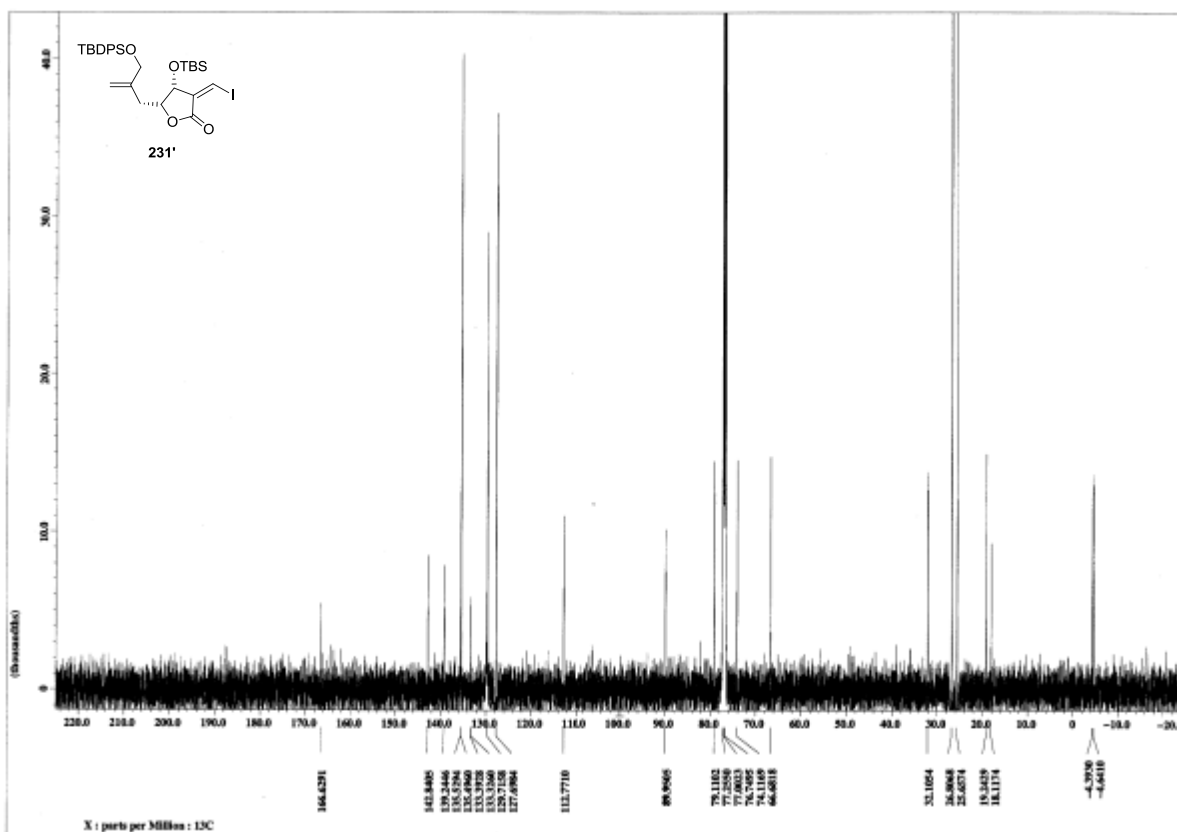


¹H NMR Spectrum of 238 (300 MHz, CDCl₃)

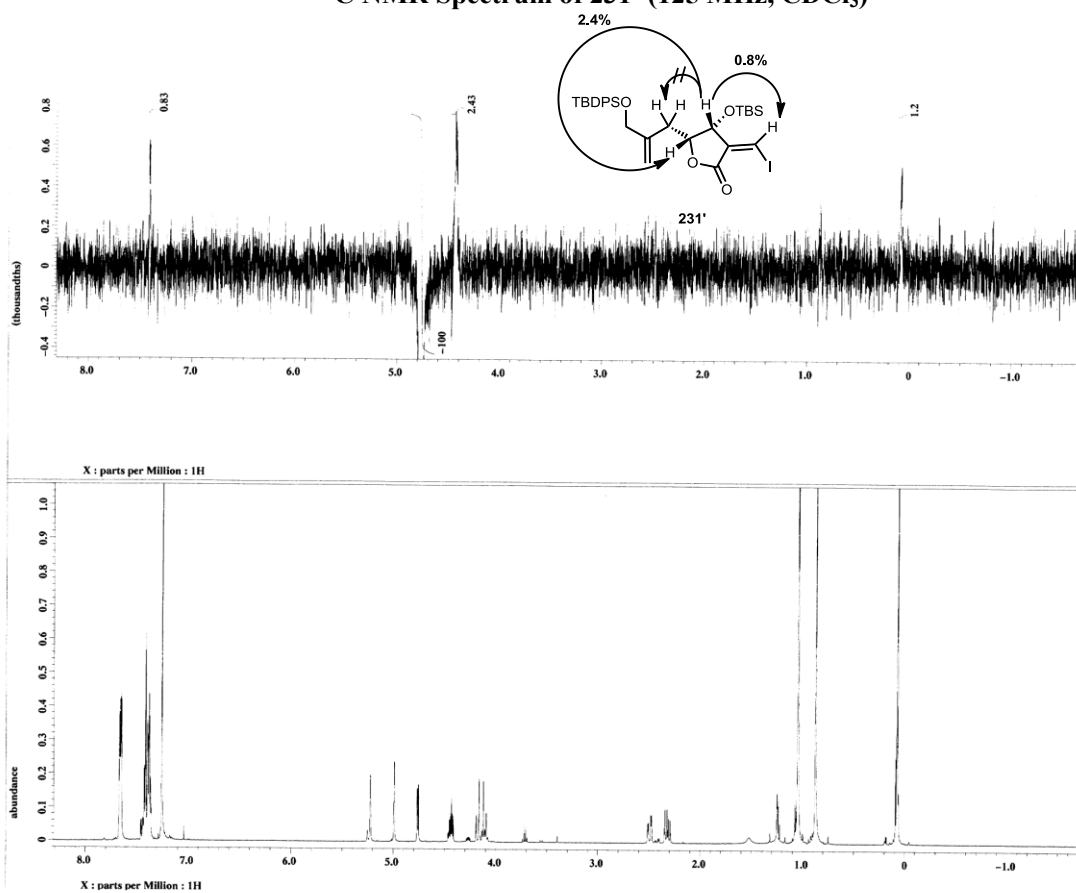


¹H NMR Spectrum of 241 (300 MHz, CDCl₃)

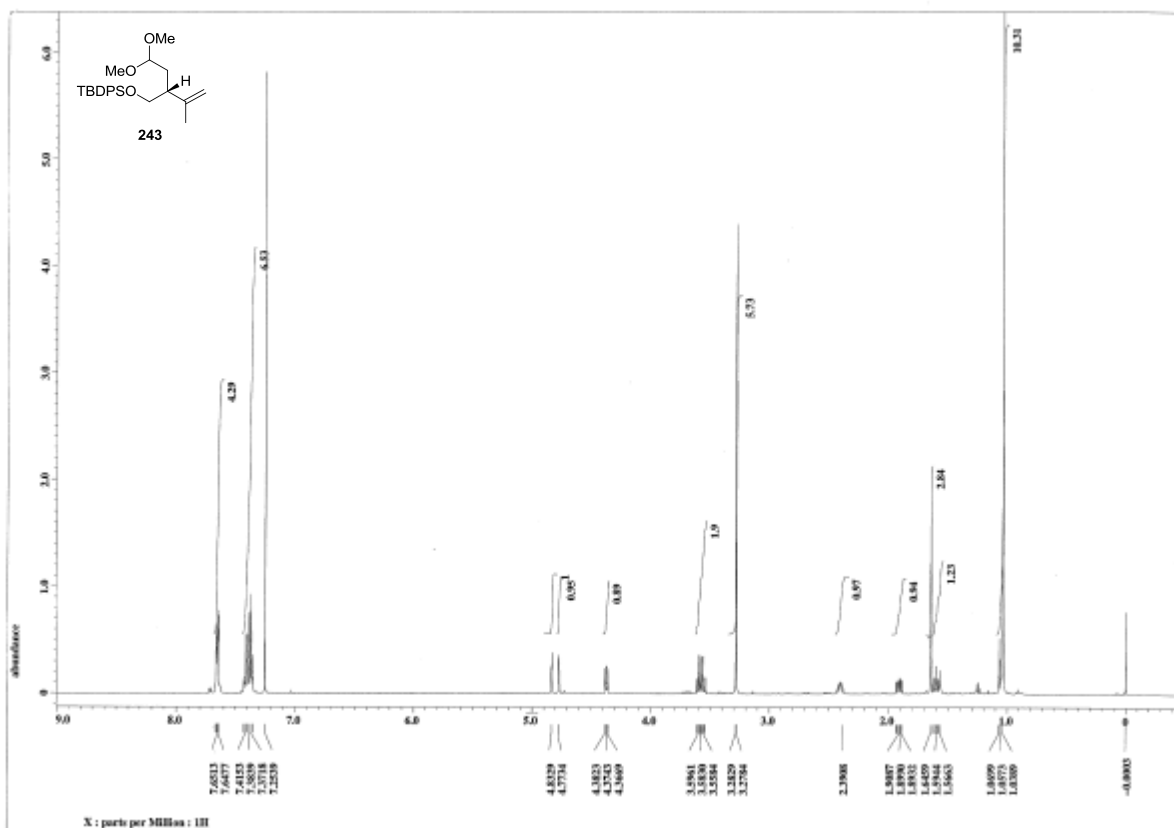




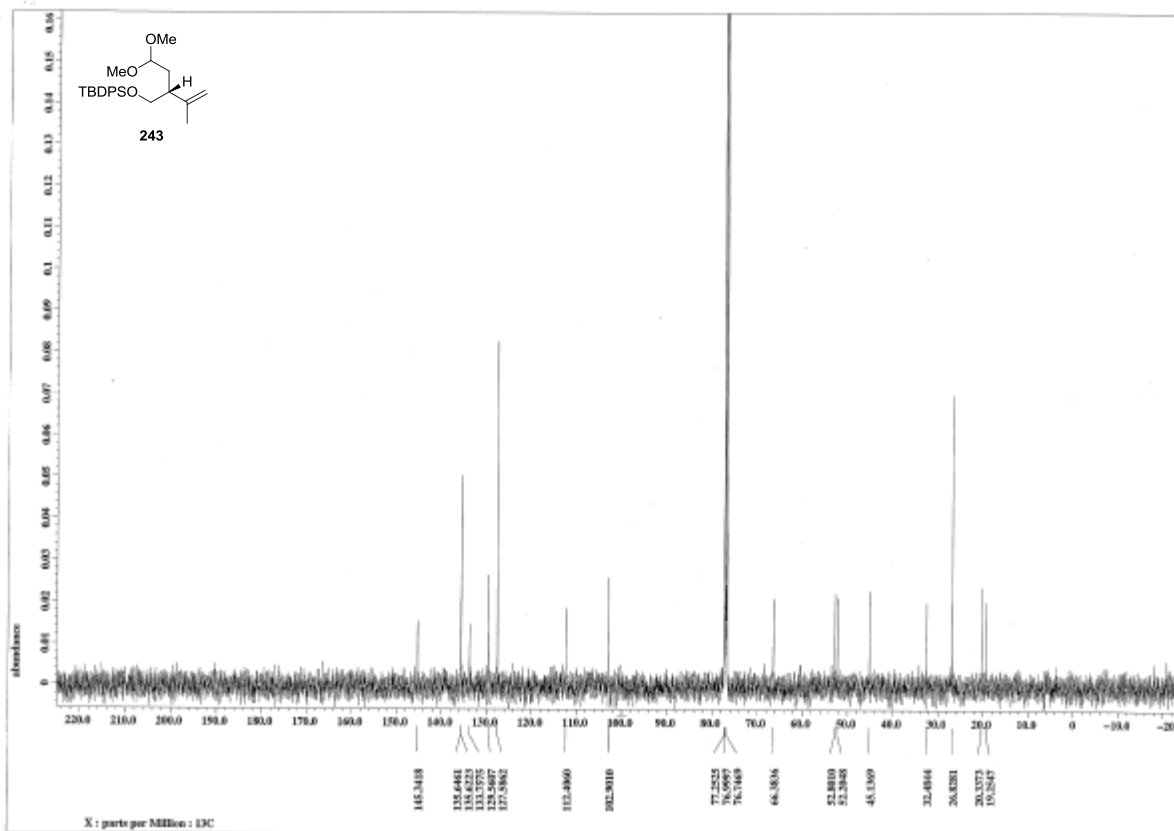
¹³C NMR Spectrum of 231' (125 MHz, CDCl₃)



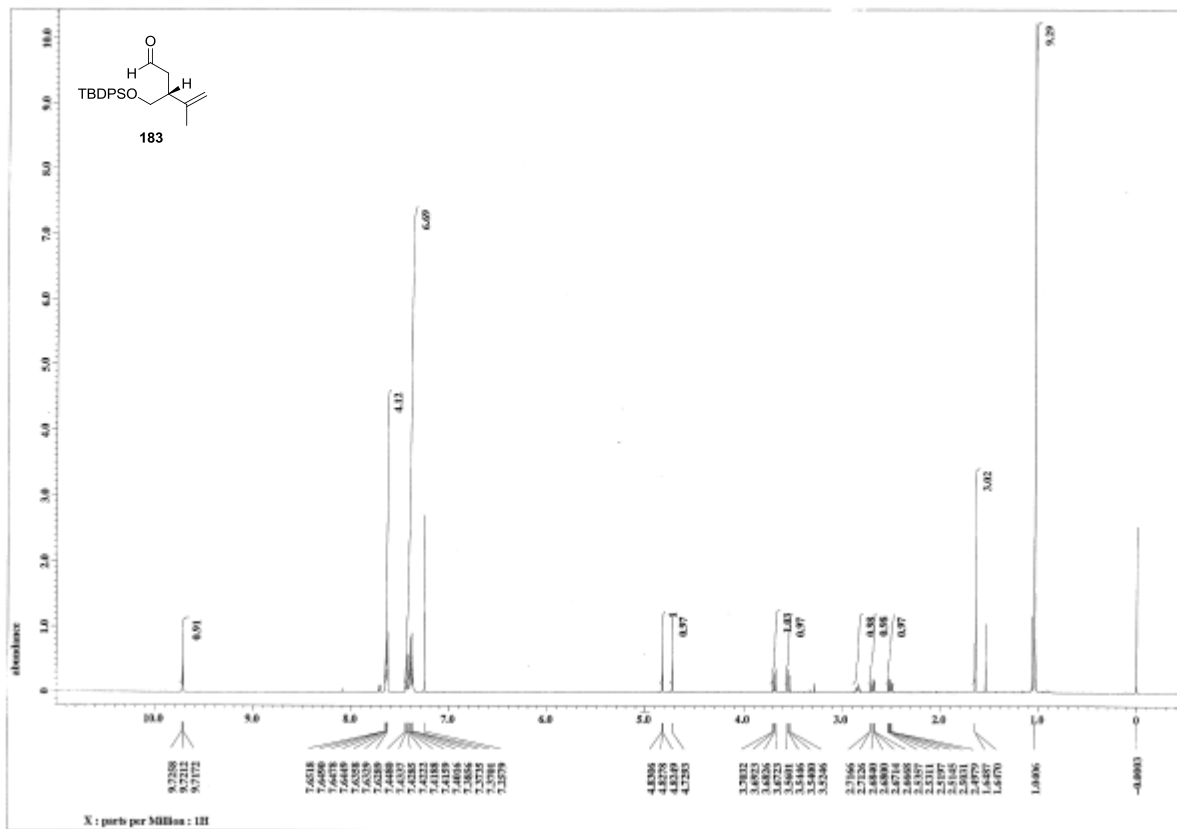
NOE Spectrum of 231' (500 MHz, CDCl₃)



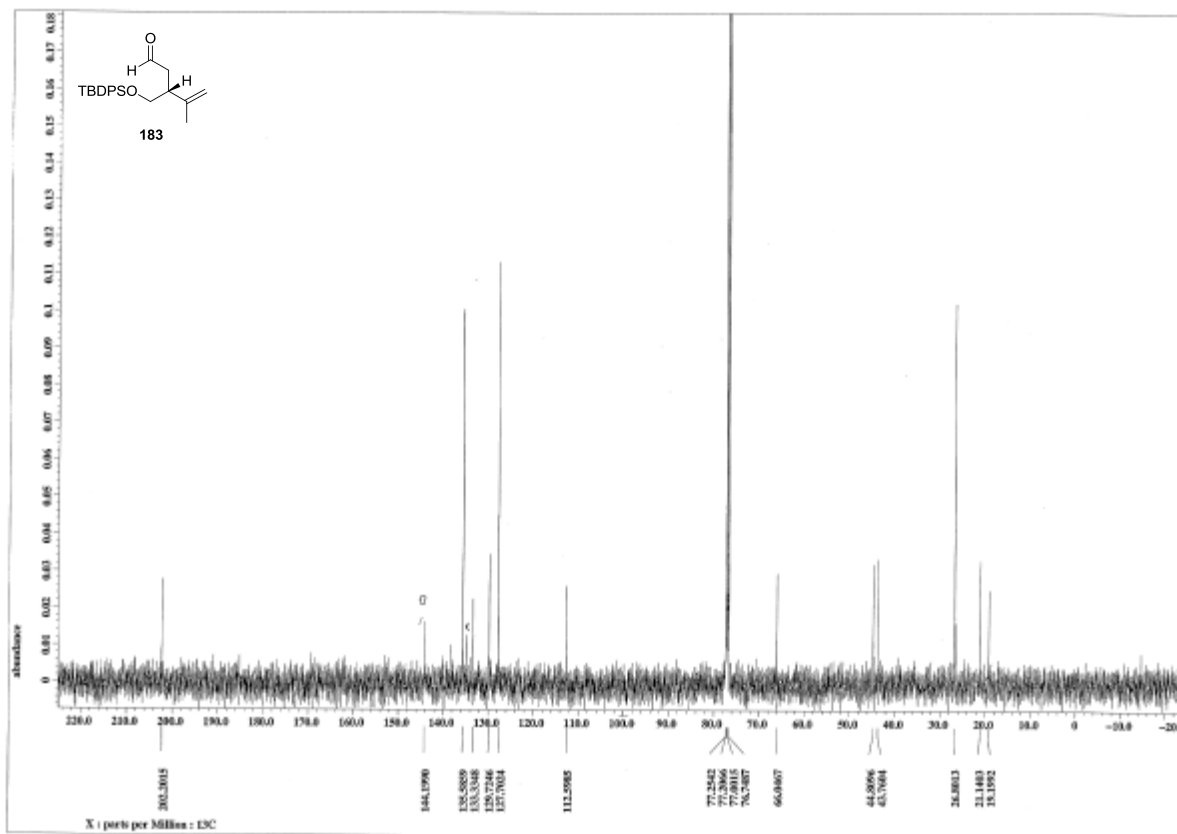
¹H NMR Spectrum of 243 (500 MHz, CDCl₃)



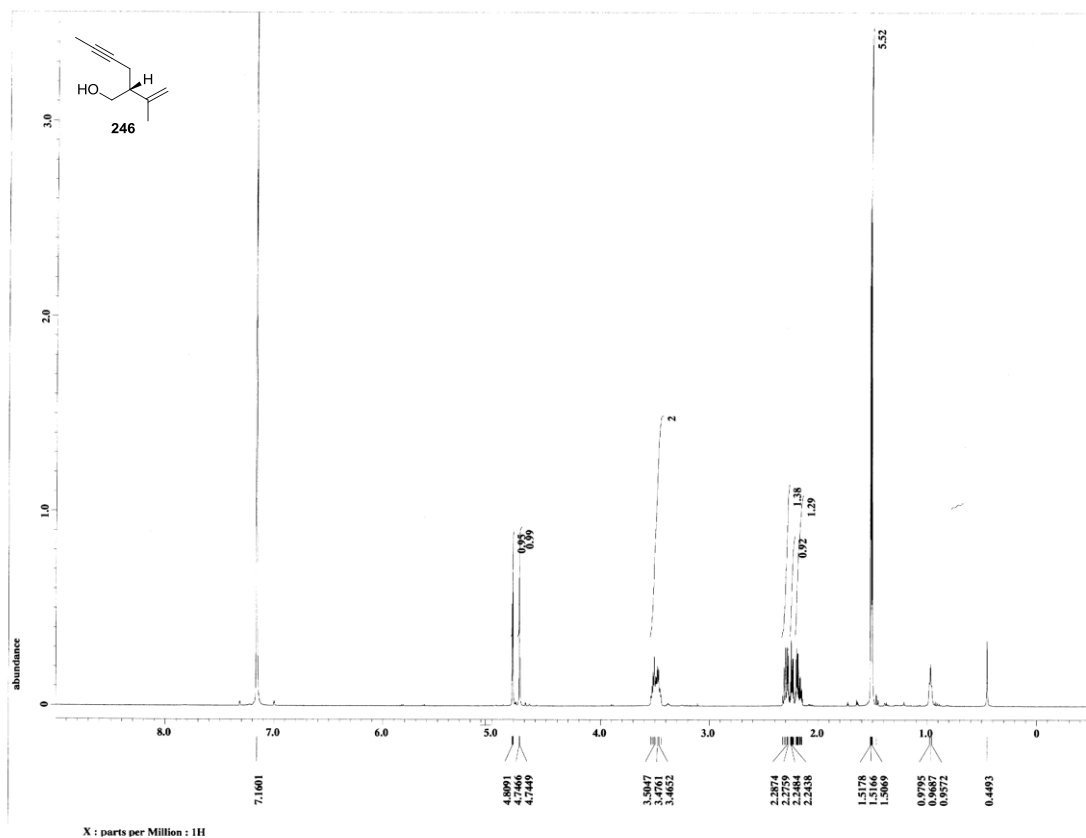
¹³C NMR Spectrum of 243 (125 MHz, CDCl₃)



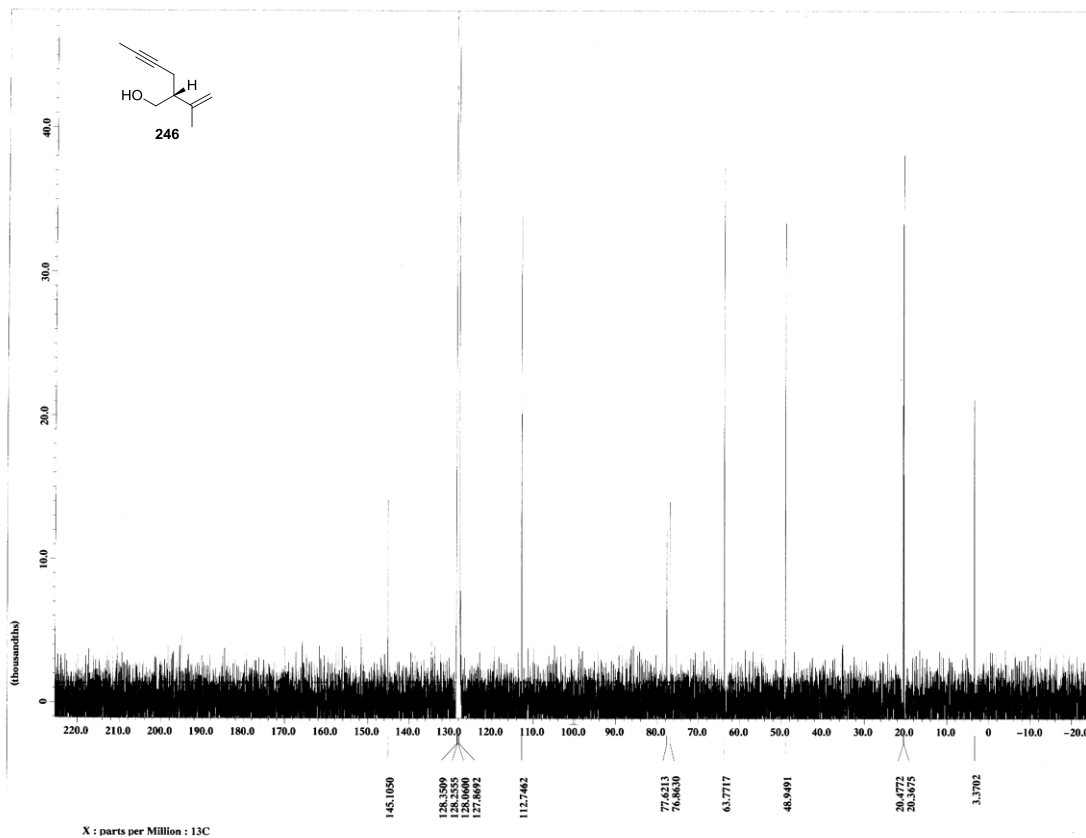
¹H NMR Spectrum of 183 (500 MHz, CDCl₃)



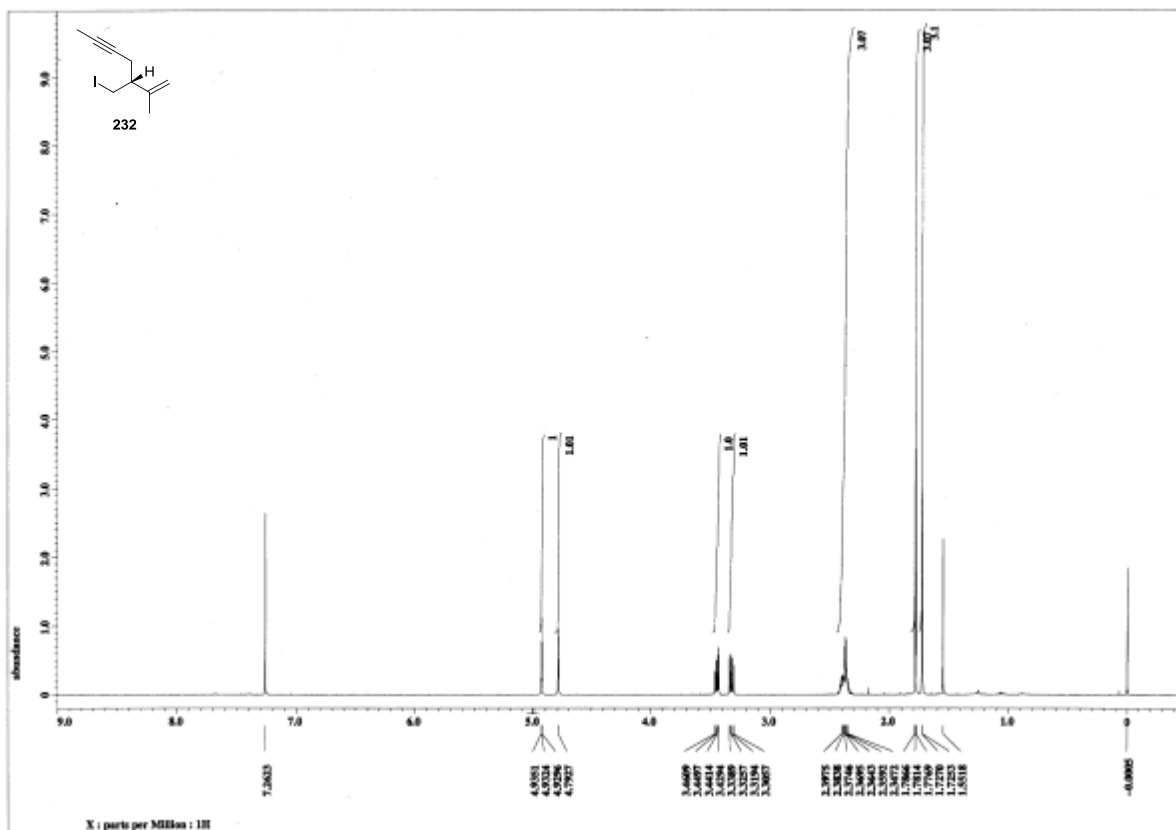
¹³C NMR Spectrum of 183 (125 MHz, CDCl₃)



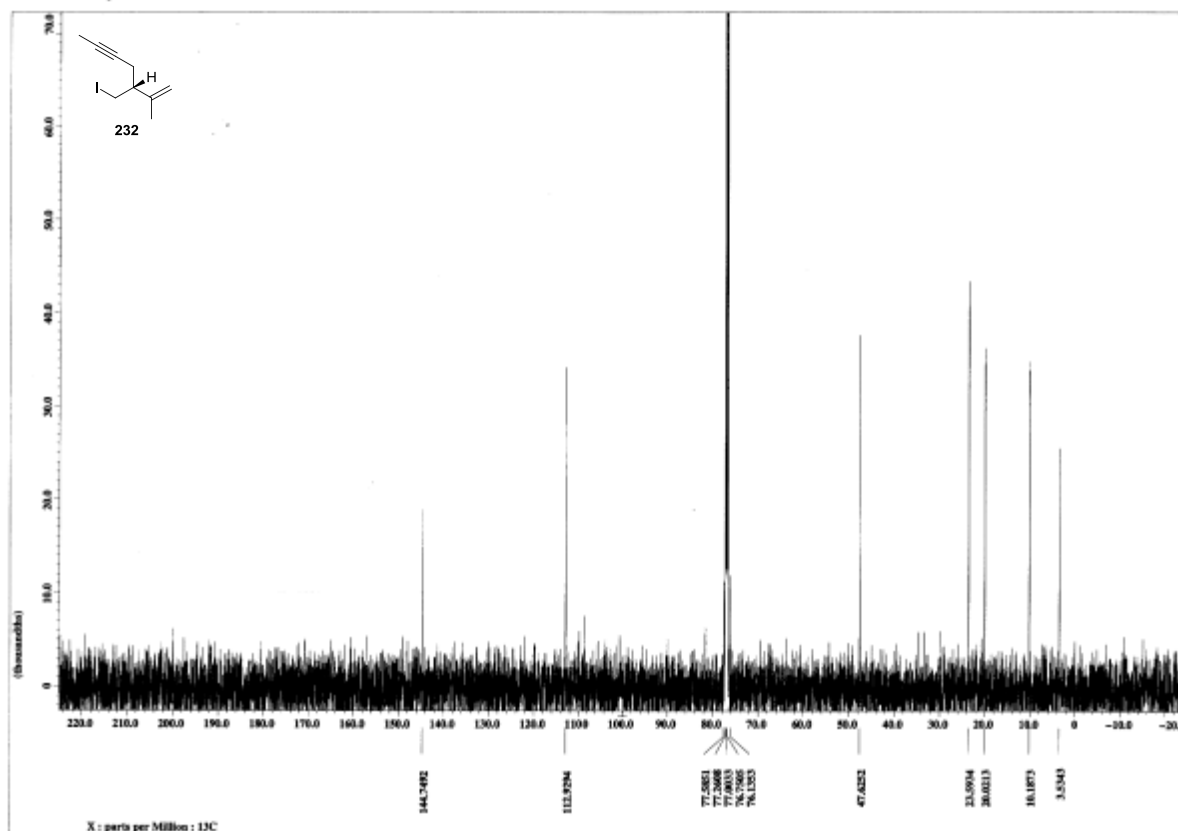
¹H NMR Spectrum of 246 (500 MHz, benzene-*d*₆)



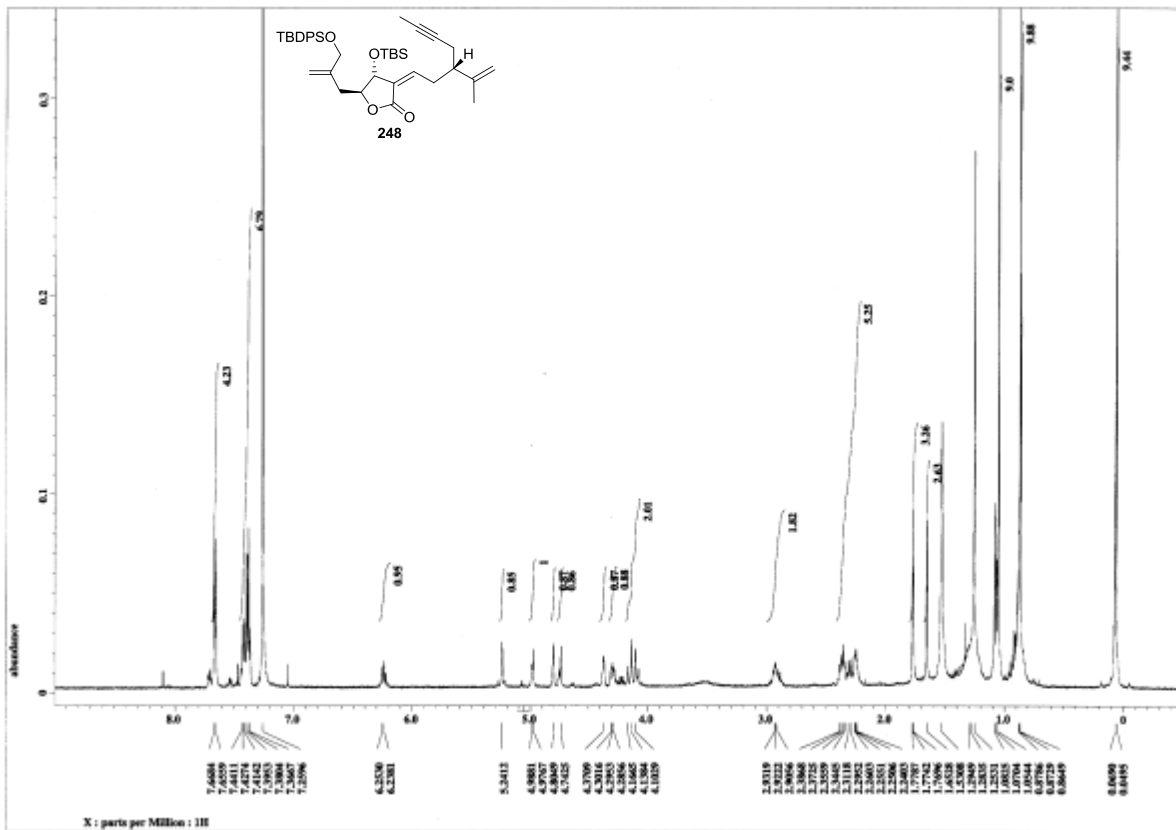
¹³C NMR Spectrum of 246 (125 MHz, benzene-*d*₆)



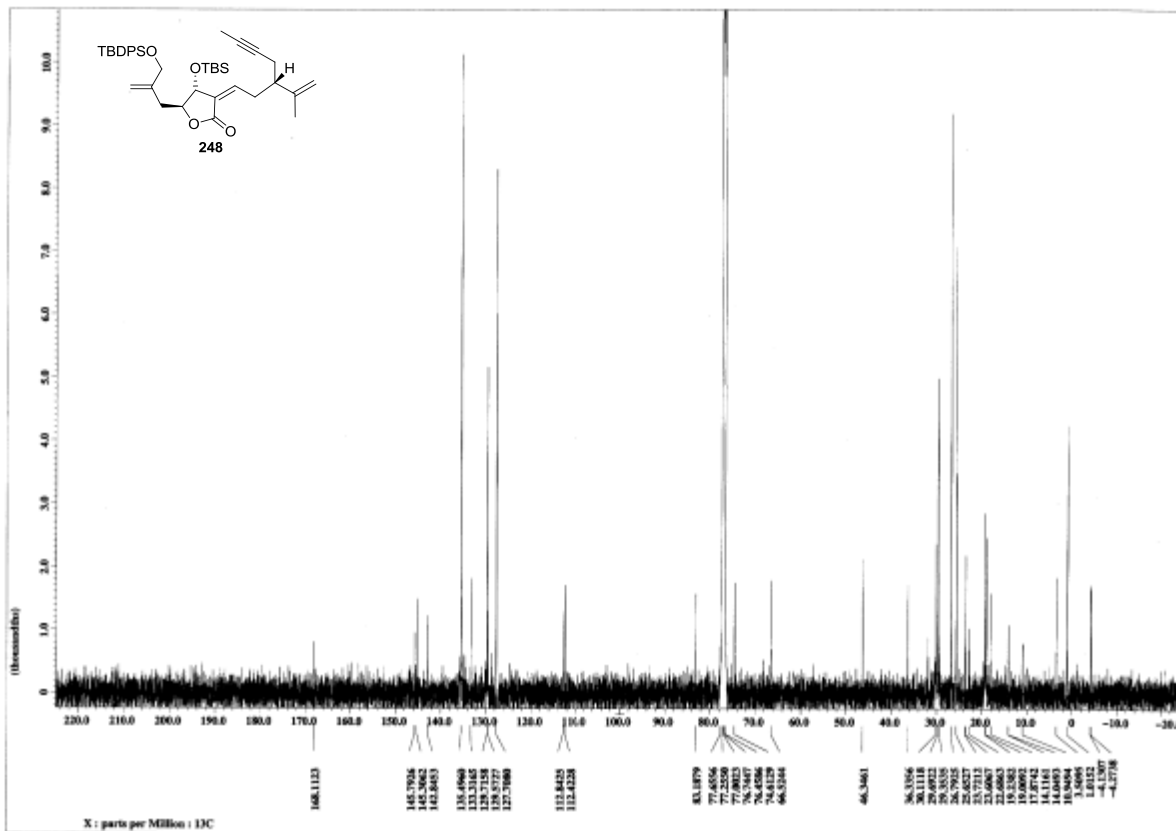
¹H NMR Spectrum of 232 (500 MHz, CDCl₃)



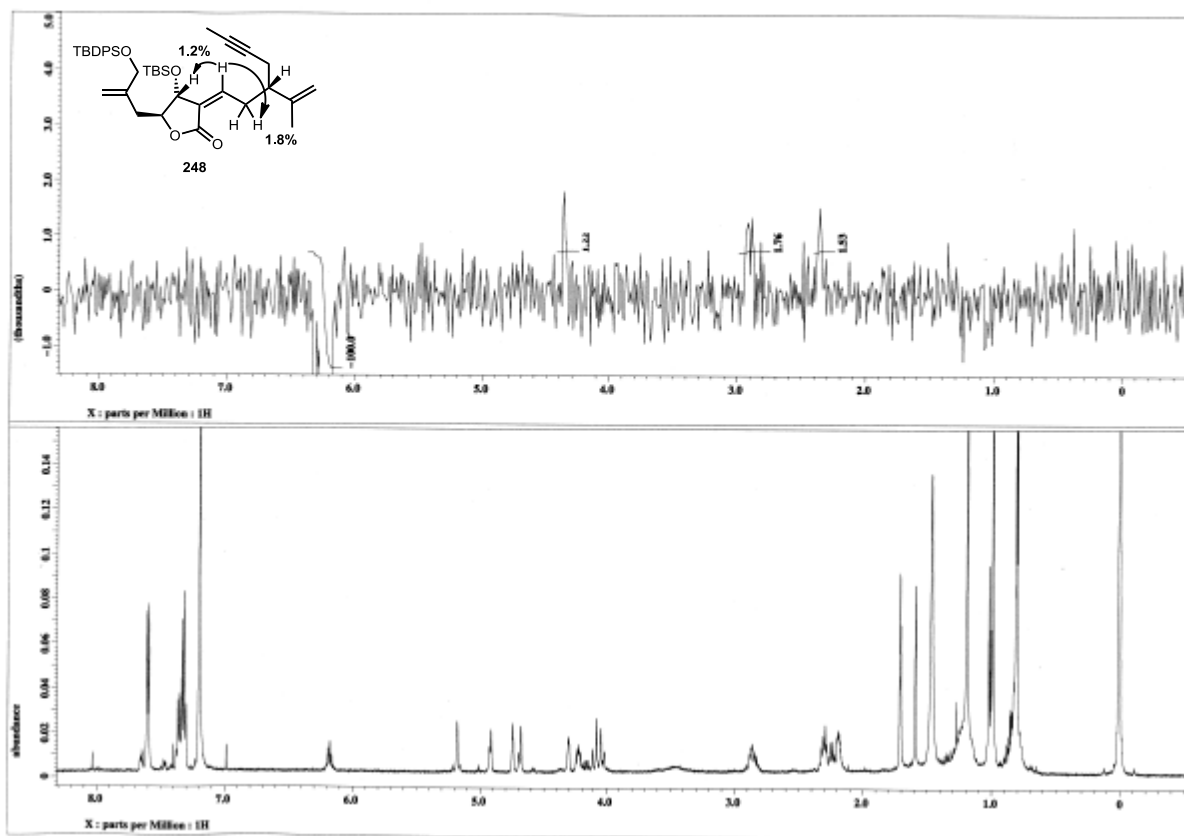
¹³C NMR Spectrum of 232 (125 MHz, CDCl₃)



¹H NMR Spectrum of 248 (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR Spectrum of 248 (125 MHz, CDCl₃)



NOE Spectrum of 248 (500 MHz, CDCl_3)

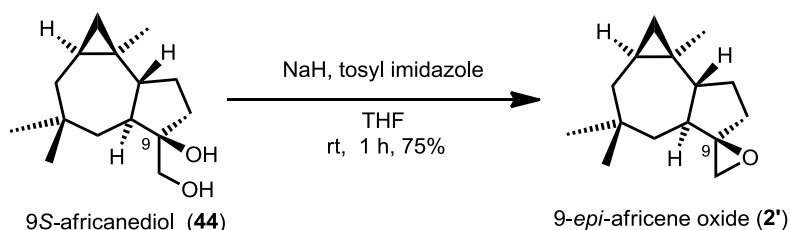
参考文献

- 1) (a) Satyajit D. Sarker; Luftfun Nahar 「薬学・生命科学のための有機化学・天然物化学」東京化学同人、2012年 (b) 秋久俊博、小池一男、木島孝夫、羽野芳生、堀田清、増田和夫、宮澤三雄、安川憲「資源天然物化学」、共立出版、2002年 (c) 吉川雅之「生薬学・天然物化学」、化学同人、2008年
- 2) (a) 中田雅也、有機合成化学協会誌、2012年、70巻、2号(巻頭言) (b) Gaichi, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657–4673. (c) Newhouse, T.; Baran, P. S.; Hoffman, R. W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *39*, 3010–3021. (d) Burns, N. Z.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2854–2867. (e) Wender, P. A.; Miller, B. L. *Nature*, **2009**, *460*, 197–201 (f) Trost, B. M. *Science*, **1991**, *254*, 1471–1477.
- 3) (a) Kamel, H. N.; Fronczek, F. R.; Fischer, N. H.; Slattery, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1995–1997. (b) Kamel, H. N.; Ding, Y.; Li, X.-C.; Ferreira, D.; Fronczek, F. R.; Slattery, M. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 900–905.
- 4) Matsuda, Y.; Kato, M.; Kawaguchi, T.; Koyama, T.; Saikawa, Y.; Nakata, M. in press.
- 5) Matsuda, Y.; Endo, Y.; Saikawa, Y.; Nakata, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6258–6263.
- 6) (a) 林七雄、内尾康人、岡野正義、貫名学、平田敏文、深谷斉彦、本田計一、松尾昭彦「天然物化学への招待」三共出版、1998年 (b) Anthony T. Tu; 比嘉辰雄「海から生まれた毒と薬」丸善出版、2012年
- 7) 千葉博之、田上克也、有機合成化学協会誌、**2011**, *69*, 600–610.
- 8) Uemura, D.; Takahashi, K.; Yamamoto, T.; Katayama, C.; Tanaka, J.; Okumura, Y.; Hirata, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4796–4798.
- 9) Aicher, T. D.; Buszek, K. R.; Fang, F. G.; Forsyth, C. J.; Jung, S. H.; Kishi, Y.; Matelich, M. C.; Scola, P. M.; Spero, D. M.; Yoon, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3162–3164.
- 10) (a) Ichige, T.; Okano, Y.; Kanoh, N.; Nakata, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9862–9863. (b) Ichige, T.; Okano, Y.; Kanoh, N.; Nakata, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 230–243.
- 11) 田中一郎 「よくわかる遺伝学—染色体と遺伝子—」サイエンス社、2003年
- 12) (a) Fritz, R. S.; Moullia, C.; Newcombe, G. *Ann. Rev. Ecol. Evol. Syst.* **1999**, *30*, 565–591. (b) Kirk, H.; Cho, Y. H.; Kim, H. K.; Verpoorte, R.; Meijden, E. *New Phytol.* **2005**, *167*, 613–622.
- 13) Oriens, C. M. *Am. J. Bot.* **2000**, *87*, 1749–1756.
- 14) Willis, B. L.; van Oppen, M. J. H.; Miller, D. J.; Vollmer, S. V.; Ayre, D. J. *Ann. Rev. Ecol. Evol. Syst.* **2006**, *37*, 489–517.
- 15) 内尾康人、みどりいし、**1993**, *4*, 10–12.
- 16) (a) Coll, J. C.; Bowden, B. F.; Heaton, A.; Scheuer, P. J.; Li, M. K. W.; Clardy, J.; Schulte, G. K.; Finer-Moore, J. *J. Chem. Ecol.* **1989**, *15*, 1177–1191. (b) Gerhart, D. J.; Coll, J. C. *J. Chem. Ecol.* **1993**, *19*, 2697–2704.
- 17) (a) Kamel, H. N.; Slattery, M. *Pharm. Biol.* **2005**, *43*, 253–269. (b) 北川勲、伏谷伸宏「海洋生物のケミカルシグナル」、講談社、1989年
- 18) (a) 鈴木啓介、化学と生物、**2006**, *44*, 135–141. (b) Suzuki, K. *Chem. Record* **2010**, *10*, 291–307.

- 19) Tietze, L. F.; Bell, H. P.; Chandrasekhar, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3996–4028.
- 20) Gademann, K. *Chimia* **2006**, *60*, 841–845.
- 21) Kamel, N. H.; Ferreira, K.; Garcia-Fernandez, L. F.; Slattey, M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1223–1227.
- 22) Ramesh, P.; Reddy, N. S.; Rao, T. P.; Venkateswarlu, Y. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1019–1021.
- 23) Li, Y.; Pattenden, G. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 429–440.
- 24) (a) Kashman, Y.; Bodner, M.; Finer-Moore, J. S.; Clardy, J. *Experientia* **1980**, *36*, 891–892. (b) Braekman, J. C.; Daloz, D.; Tursch, B.; Hull, S. E.; Declercq, J. P.; Germain, G.; Van Meerssche, M. *Experientia* **1980**, *36*, 893. (c) Anjaneyulu, A. S. R.; Venkateswara Rao, G.; Prakash, C. V. S. *Ind. J. Chem.* **1994**, *33B*, 1165–1169. (d) Venkateswarlu, Y.; Ramesh, P.; Reddy, P. S.; Jamil, K. *Phytochemistry* **1999**, *52*, 1275–1277.
- 25) (a) Dörwald, F. D. 「有機合成の落とし穴 –失敗例から学ぶ成功への近道–」、丸善出版、2009年 (b) Smith, A. B.; Sfougataki, C.; Risatti, C. A.; Sperry, J. B.; Zhu, W.; Doughty, V. A.; Tomioka, T.; Gotchev, D. B.; Bennet, C. S.; Sakamoto, S.; Atasoylu, O.; Shirakami, S.; Bauer, D.; Takeuchi, M.; Koyanagi, J.; Sakamoto, Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6489–6509. (c) Capriati, V.; Florio, S.; Luisi, R.; Russo, V.; Salomone, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8835–8838.
- 26) Wang, S.; Chen, G.; Kayser, M. M.; Iwaki, H.; Lau, C. K.; Hasegawa, Y. *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 613–621.
- 27) Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392–6394.
- 28) Alam, M.; Wise, C.; Baxter, C. A.; Cleator, E.; Walkinshaw, A. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 435–441.
- 29) (a) Ide, M.; Yasuda, M.; Nakata, M. *Synlett* **1998**, 936–938. (b) Ide, M.; Nakata, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2491–2499.
- 30) (a) アセチリドと三フッ化ホウ素から生じるアルキニルホウ素が真の求核剤であり、それが高い反応性を示しているという報告もある Yamaguchi, M.; Hirao, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 391–394. (b) Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7440–7441. (c) Toshima, K.; Ohta, K.; Ohashi, A.; Nakamura, T.; Nakata, M.; Tatsuta, K.; Matsumura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4822–4831. (d) **22** の合成については実験項を参照。
- 31) (a) Fadeyi, O. O.; Lindsley, C. W. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3950–3952. (b) **25** の合成については実験項を参照。
- 32) Fujioka, T.; Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2257–2259.
- 33) Hicks, D. R.; Fraser-Reid, B. *Synthesis* **1974**, 203.
- 34) Higashibayashi, S.; Shinko, K.; Ishizu, T.; Hashimoto, K.; Shirahama, H.; Nakata, M. *Synlett* **2000**, 1306–1308.
- 35) Tanimoto, H.; Saito, R.; Chida, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 358–362.
- 36) Momose, T.; Kaiya, Y.; Hasegawa, J.; Sato, T.; Chida, N. *Synthesis* **2009**, 2983–2991.
- 37) **23'**は **23** と同様に PCC 酸化によってアルコール **36'**より導いた。

55) Anjaneyulu, A. S. R.; Gowri, P. M.; Murthy, M. V. R. K. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1600–1604.

56) (a) ジオール **44** も同様の手法により、アフリセンオキシド (**2'**) へと変換した。



(b) アフリセンオキシド (**2**) と他のアフリカン類とのより詳細なスペクトルデータの比較は実験項に記載した。

57) (a) Abraham, W.-R.; Ernst, L.; Witte, L.; Hanssen, H.-P.; Sprecher, E. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4475–4480.

(b) Reddy, N. S.; Goud, T. V.; Venkateswarlu, Y. *J. Chem. Research (S)* **2000**, 438–439.

58) (a) Chemler, S. E.; Trauner, D.; Danichefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544–4568. (b) Marshall, J. A.; Johns, B. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885–7892.

59) (a) Senapati, B. K.; Hwang, G.-S.; Lee, S.; Ryu, D. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4398–4401. (b) Lee, S. I.; Jang, J. H.; Hwang, G.-S.; Ryu, D. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 770–775.

60) (a) Taniguchi, M.; Kobayashi, S.; Nakagawa, M.; Hino, T.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4763–4766. (b) Taniguchi, M.; Hino, T.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4767–4770.

61) Zhang, C.; Lu, X.-Y. *Synthesis* **1996**, 586–588.

62) Wei, H.-X.; Hu, J.; Purkiss, D. W.; Paré, P. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 949–952.

63) (a) Li, G.; Wei, H.-X.; Phelps, B. S.; Purkiss, D. W.; Kim, S. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 823–826. (b) Chen, D.; Timmons, C.; Liu, J.; Headley, A.; Li, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3330–3335. (c) Chen, D.; Guo, L.; Saibabu Kotti, S. R. S.; Li, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1757–1762.

64) Corey, E. J.; Shibata, T.; Lee, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3808–3809.

65) Piers, E.; Wong, T.; Coish, P. D.; Rogers, C. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1816–1819.

66) Liu, D.; Canales, E.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1498–1499.

67) Futatsugi, K.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1484–1487.

68) (a) Corey, E. J.; Lee, T. W. *Chem. Commun.* **2001**, 1321–1329. (b) Ryu, D. H.; Lee, T. W.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9992–9993. (c) Paddon-Row, M. N.; Kwan, L. C. H.; Willis, A. C.; Sherburn, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7013–7017. (d) アルデヒド α 位にビニルプロトンを持たないような基質^{59b} (Scheme 27) であれば、より不斉収率は向上することが予想される。なお、オキサザボロリジン触媒 **131a**~**131c** を用いずに本反応を行うと痕跡量でしか付加体は得られないことから、触媒 **131a**~**131c** によるアルデヒドの活性化は本反応に不可欠であることがわかる。

69) Chataigner, I.; Lebreton, J.; Durand, D.; Guingant, A.; Villiéras, J.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1759–1762.

70) Reilly, M. K.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4892–4895.

71) (a) Lavallée, J.-F.; Spino, C.; Ruel, R.; Hogan, K. T.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1406–1426. (b) Mori, K.; Fukamatsu, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 489–493. (c) Pattenden, G.; Winne, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5044–5047. (d) Takita, S.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2068–2070.

72) Davis, F. A.; Jenkins, R., Jr.; Yocklovich, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 5171–5174.

- 73) Fuwa, H.; Naito, S.; Goto, T.; Sasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4737–4739.
- 74) (a) Mori, Y.; Asai, M.; Okumura, A.; Furukawa, H. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5299–5314. (b) Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Reynolds, D. J. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1621–1636.
- 75) Nicolaou, K. C.; Adsool, V. A.; Hale, C. R. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1552–1555.
- 76) (a) Miao, R.; Gramani, S. G.; Lear, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1731–1733. (b) 既知化合物^{76a}からの誘導化については実験項を参照。
- 77) (a) Ammenn, J.; Altmann, K.-H.; Bellus, D. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1589–1606. (b) Hama, N.; Aoki, T.; Miwa, S.; Yamazaki, M.; Sato, T.; Chida, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 616–619.
- 78) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079–3159.
- 79) Utimoto, K.; Miwa, H.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4277–4278.
- 80) Riediken, M.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5842–5844.
- 81) (a) タングステン触媒を用いた環化例 Macdonald, F. E. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3103–3106. (b) 金触媒を用いた例 Arcadi, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266–3325. (c) Alcaide, B. Almendros, P. Alonso, M. P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4405–4416. (d) 銀触媒を用いた例 Pale, P.; Chucho, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6447–6448. (f) 再酸化剤として KI を用いる例 Gabriele, B.; Salerno, S.; De Pascali, F.; Costa, M.; Chiusoli, G. P. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *593–594*, 409–415. (g) 再酸化剤として CuCl₂ を用いる例 Li, J.; Jiang, H.; Feng, A.; Jia, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5984–5987. (h) Alper, H.; Despeyroux, B.; Woell, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5691–5694. (i) 再酸化剤として酢酸を用いる例 Asao, N.; Nogami, T.; Takahashi, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 764–765. (j) 1,4-benzoquinone を再酸化剤として用いる例 Hegedus, L. S.; McKearin, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2444–2451. (k) Marshall, J. A.; Yanik, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4717–4721.
- 82) (a) Utimoto, K.; Wakabayashi, Y.; Fukuda, Y.; Shiragami, H.; Nozaki, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3655–3661. (b) Gabriele, B.; Salerno, G.; Costa, M. *Organomet. Chem.* **2006**, *18*, 239–272.
- 83) (a) Kato, K.; Nishimura, A.; Yamamoto, Y.; Akita, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4203–4205. (b) Kato, K.; Nishimura, A.; Yamamoto, Y.; Akita, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 643–645. (c) Kato, K.; Sasaki, T.; Takayama, H.; Akita, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2679–2685.
- 84) (a) Adachi, S.; Watanabe, K.; Iwata, Y.; Kameda, S.; Miyaoka, Y.; Onozuka, M.; Mitsui, R.; Saikawa, Y.; Nakata, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2087–2091. (b) Watanabe, K.; Iwata, Y.; Adachi, S.; Nishikawa, T.; Yoshida, Y.; Kameda, S.; Ide, M.; Saikawa, Y.; Nakata, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5573–5579.
- 85) Utimoto, K. *Pure & Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1845–1852.
- 86) (a) Ramana, C. V.; Mallik, R.; Gonnade, R. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 219–223. (b) Ramana, C. V.; Induvadana, B.; Srinivas, B.; Yadagiri, K.; Deshmukh, M. N.; Gonnade, R. G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9819–9832.
- 87) Hanessian, S.; Ma, J.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4631–4634.
- 88) (a) Miyazawa, M.; Hirose, Y.; Narantsetseg, M.; Yokoyama, H.; Yamaguchi, S.; Hirai, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2883–2886. (b) Uenishi, J.; Ohmi, M.; Ueda, A.; *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 1299–1303.
- 89) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2794–2819.
- 90) Craig, D.; Henry, G. D.; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *16*, 3558–3561.

- 91) Byun, H-S.; Reddy, K. C.; Bittman, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1371–1374.
- 92) (a) Han, B. H.; Boudjouck, P. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5030–5034. (b) Erdik, E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2203–2212. (c) Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117–2188. (d) Knochel, P.; Millot, N.; Rodriguez, A. L.; Tucker, C. E. *Org. React.* **2001**, *58*, 417–731.
- 93) (a) Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585–9595. (b) Johnson, C. R.; Braun, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11014–11015.

謝辞

本研究を行うにあたり、終始御指導、御鞭撻を賜りました慶應義塾大学理工学部・中田雅也教授に深く感謝いたします。

本研究に関して有益な御助言を賜りました慶應義塾大学理工学部・戸嶋一敦教授、慶應義塾大学理工学部・末永聖武准教授、慶應義塾大学理工学部・高尾賢一准教授に深く感謝いたします。

本研究を行うにあたり、多くの御助言をいただきました慶應義塾大学理工学部・犀川陽子専任講師に深く感謝いたします。

(9R) -アフリカンジオールの X 線結晶構造解析の測定、解析をして頂きました慶應義塾大学理工学部・吉岡直樹教授、岡山大学工学部・前田千尋助教（元慶應義塾大学理工学部助教）に深く感謝いたします。

本研究の成果は、良き共同実験者であった川口朋章氏、加藤幹也氏、小山貴之氏の賜物であり、ここに深く感謝いたします。本研究は彼らの弛まぬ情熱、アイデアと努力なしには完成することはなかったと思います。心から感謝いたします。

貴重な時間を共に過ごし、常に良い刺激とご助言を与えてくださいました松浦正憲博士、田中教介博士、遠藤勇介氏を始めする多くの先輩の方々に深く感謝いたします。

数少ない博士課程に進学した同期として、常に切磋琢磨した慶應義塾大学薬学部・蛭田勇樹助教、法政大学デザイン工学部・川久保俊助教、谷本周穂博士に感謝と敬意を表します。

研究生生活を共に過ごした同期の伊藤阿良加氏、内田明子氏、大川裕樹氏、小澤友宏氏、金泰亭氏、加藤優氏、渡部孝洋氏に深く感謝いたします。

研究生生活において苦楽を共にし、支えてくれた安達智史氏、秋吉佑磨氏、佐藤智麻氏を始めとする天然物有機化学研究室の後輩の方々に深く感謝いたします。

最後に、博士課程まで進学するチャンスを与えてくれ、大学生活、研究生生活を終始支え続けてくれた家族に特に心より深く感謝します。