

博士学位論文 2017 (平成 29) 年度

酵素触媒を活用した新規五員環キラル合成中間体の創製と
天然物合成への応用

慶應義塾大学大学院薬学研究科

桑田 和明

目次

第一章 五員環キラル合成中間体の創製	1
第一節 緒言	1
第二節 五員環キラル合成中間体の例	6
第三節 新規五員環中間体の設計と合成計画	8
第四節 酵素還元を検討	9
第五節 五員環中間体の合成	11
第六節 五員環中間体の鏡像体合成	13
第二章 ハミゲラン B の合成	16
第一節 緒言	16
第二節 合成計画	19
第三節 三環性骨格の構築	20
第四節 ハミゲラン B の形式全合成	24
第三章 フシコッカ骨格を有する化合物の合成研究	29
第一節 緒言	29
第二節 1,2-セコフシコッカ骨格を有する化合物の合成計画	31
第三節 <i>trans</i> -ビニルスズの合成	32
第四節 Stille カップリング	35
第五節 ジエンの酸化の試み	37
第六節 1,2-セコフシコッカの再設計と合成計画	39
第七節 <i>cis</i> -ビニルスズの合成	40
第八節 Stille カップリングの検討	42
第九節 フシコッカ骨格の構築	43

第四章 総括	45
実験の部	48
引用文献	92
謝辞	95

略語表

Ac	acetyl
acac	acetylacetonato
aq.	aqueous
AZADO	2-azaadamantane- <i>N</i> -oxyl
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
Bu	butyl
Bz	benzoyl
Bn	benzyl
conv.	conversion
Comins reagent	<i>N</i> -(5-chloro-2-pyridyl)bis(trifluoromethylsulfonimide)
dba	dibenzylideneacetone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DHQD	hydroquinidine
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride
DIPEA	diisopropylethylamine
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMI	1,3-dimethyl-2-imidazolidinone
DMP	Dess–Martin periodinane
DMSO	dimethyl sulfoxide
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
EE	ethoxyethyl
Et	ethyl
eq.	equivalent
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HRMS	high resolution mass spectrometry
<i>i</i>	iso
IPent	1,3-bis(2,6-di-3-pentylphenyl)imidazo-2-ylidene
LDA	lithium diisopropylamide
<i>m</i>	meta
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
Mp	melting point
Ms	methylsulfonyl
NaHMDS	sodium hexamethyldisilazide
<i>n</i>	normal
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine- <i>N</i> -oxide
<i>p</i>	para
PEPPSI-IPr	[1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazo-2-ylidene](3-chloropyridyl)palladium(II) dichloride

Ph	phenyl
PHAL	phthalazine
pin	pinacolate
Pr	propyl
quant.	quantitative
SEM	2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl
SIPr	1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-2,4-dihydroimidazo-2-ylidene
solv.	solvent
<i>t</i>	tertiary
TBAI	tetra- <i>n</i> -butylammonium iodide
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
TBHP	<i>t</i> -butyl hydroperoxide
TES	triethylsilyl
temp.	temperature
Tf	trifluoromethylsulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
TPAP	tetra- <i>n</i> -propylammonium perruthenate
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
XPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

第一章 五員環キラル合成中間体の創製

第一節 緒言

自然界から有用な生物活性を有する二次代謝産物としてさまざまな有機化合物が単離され、医薬およびそのシード化合物として利用されてきた。たとえば、セイヨウイチの樹皮から単離、構造決定されたパクリタキセル (**1**, タキソール[®])¹⁾ は、微小管の脱重合を阻害し腫瘍細胞の増殖を抑制することから、卵巣がんなどの治療に用いられている (Figure 1-1)。一方、糸状菌 *Trichopeziza mollissima* SANK-13892 から単離、構造決定されたサイホスタチン (**2**)²⁾ は、中性スフィンゴミエリナーゼを選択的に阻害することから、神経変性疾患の治療薬候補として期待されている (Figure 1-1)。

創薬研究へ応用する際、多くの場合天然から得られる化合物量は十分とはいえず、全合成や半合成による供給が必要とされる。また、有機合成によって天然物の構造類縁体や分子プローブを調製すれば、構造活性相関研究の発展および活性機構の解明も期待される。

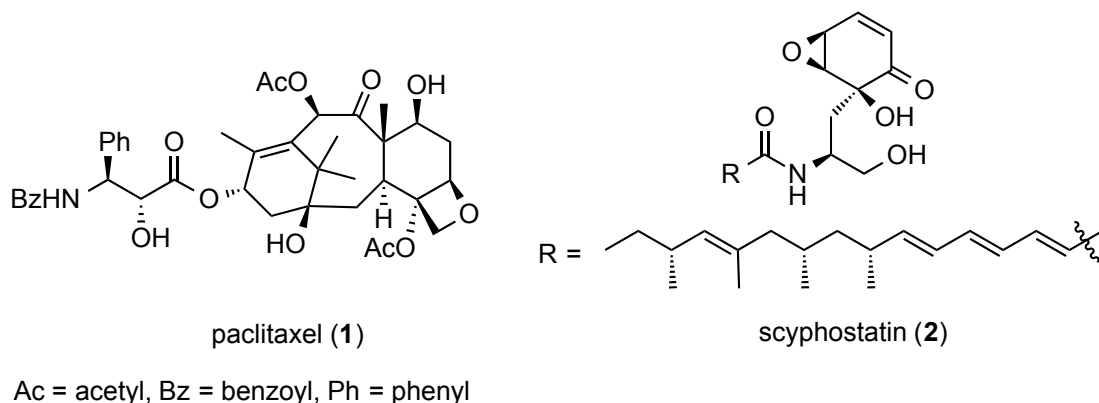
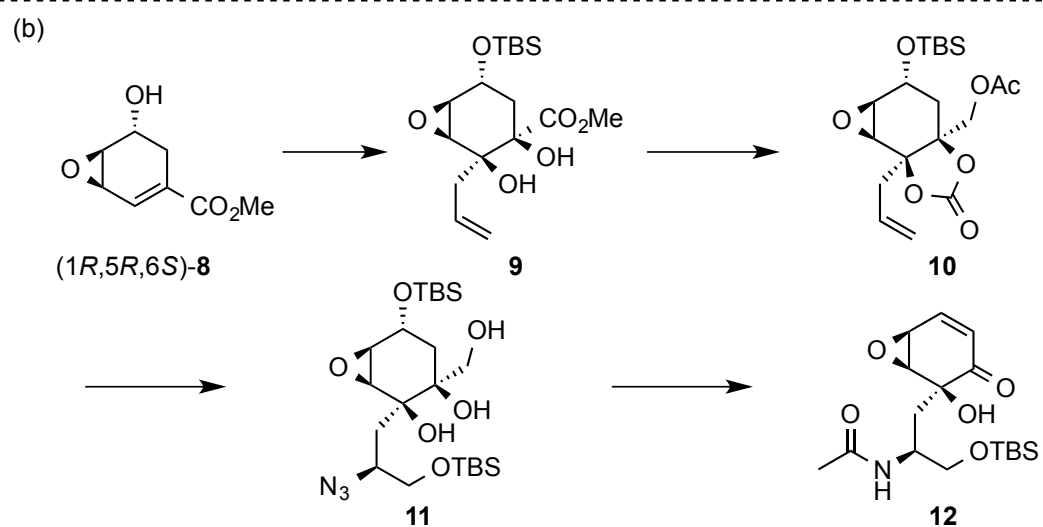
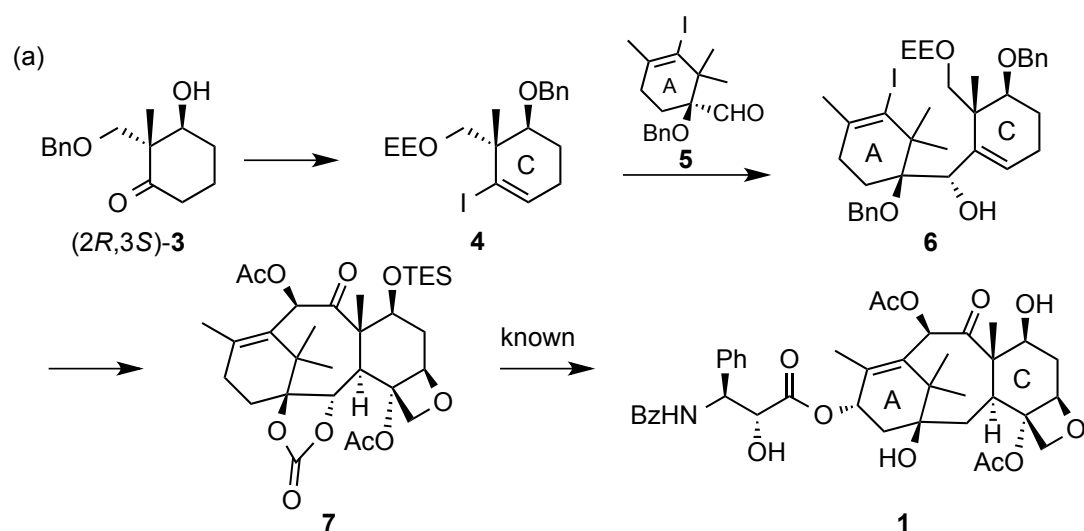


Figure 1-1

天然物やその構造類縁体などの複雑な化合物を純粋な立体異性体として合成するには、「不斉合成」、「光学分割」、あらかじめ望む立体化学を調べた天然由来の分子を出発原料とする「キラルプール法」が知られている。

まず、パクリタキセル (**1**) の合成において不斉合成が活用されている例を挙げる。中田らは、パン酵母による 2,2-二置換シクロヘキサンジオンの不斉還元で得られるアルコール (*2R,3S*)-**3**³⁾を **1** の C 環部に相当するヨウ化物 **4** に変換した (Scheme 1-1a)。この **4** を別途調製したアルデヒド **5** と連結し二環性化合物 **6** を得たのち、既知の中間体 **7** に導くことによって、**1** の形式全合成を達成した⁴⁾。

鏡像異性体の分離、すなわち光学分割を利用した例を次に挙げる。著者は修士課程在学時代、リパーゼを触媒とするラセミ体速度論的分割で得られたエポキシアルコール (*1R,5R,6S*)-**8**⁵⁾から、アリルアルコール **9**⁶⁾を経由し、環状炭酸エステル **10** を合成した。ついで、末端アルケンの官能基化でアジド **11** へ誘導し、アジドの還元およびエノンの構築でサイホスタチンの親水性部位 **12** の合成に成功した⁷⁾。



Bn = benzyl, EE = ethoxyethyl, Me = methyl, TES = triethylsilyl, TBS = *t*-butyldimethylsilyl

Scheme 1-1

以上の2例で示したように天然物の合成研究においては、最終化合物の立体化学・鏡像体純度などに重要な中間体を設計・合成する必要があり、本論文では以降それを「キラル合成中間体」と記述する。パクリタキセルの合成ではヒドロキシケトン $(2R,3S)$ -3が、サイホスタチン親水性部位の合成ではエポキシアルコール $(1R,5R,6S)$ -8がキラル合成中間体に相当する。天然物の構造は、生合成に起因する共通骨格とさまざまな立体化学および官能基を併せ持つ。これらを効率的に合成するには、共通性・汎用性の高い合

成中間体を設計・合成することが望ましい。

著者はテルペノイドの共通部分構造として、イソプロピル基およびメチル置換第四級不斉炭素を有する五員環部位に着目した (Figure 1-2)。この部分構造を有する天然物の中には有用な生物活性を示す化合物が知られている。例えば、ハミゲラン B (13) は海綿 *Hamigera tarangaensis* から得られ、ポリオウイルスおよびヘルペスウイルスの増殖を阻害する⁸⁾。軟体サンゴ *Clavularia* sp. から単離されたストロニジオールは白血病細胞 P-388 への細胞毒性を有している⁹⁾。一方、メチル置換第四級不斉炭素に関し、上記の化合物とは逆の立体化学を有する天然物も単離されている。エリナシン A はヤマブシタケ *Herisium erinaceum* の菌糸から単離されたサイアタンジテルペンであり、神経成長因子の合成を促進することが報告されている¹⁰⁾。ドラトリオールはタツナミガイ *Dolabella auricularia* より単離され、白血病細胞 P-388 に対し細胞毒性を示すことが知られている¹¹⁾。未同定の糸状菌 *Cladosporium* sp. が生産する植物成長調整物質であるコチレニン A (14)¹²⁾ は、白血病細胞 HL-60 の分化を誘導し¹³⁾、インターフェロン α の併用で動物実験においても抗がん作用を示した¹⁴⁾。この五員環部位を両鏡像体ともに天然物合成の中間体として調製すれば、五員環構造および嵩高いイソプロピル基、メチル置換第四級不斉炭素が同時に導入可能になり、収束的合成の観点から非常に有用であると考えられる。

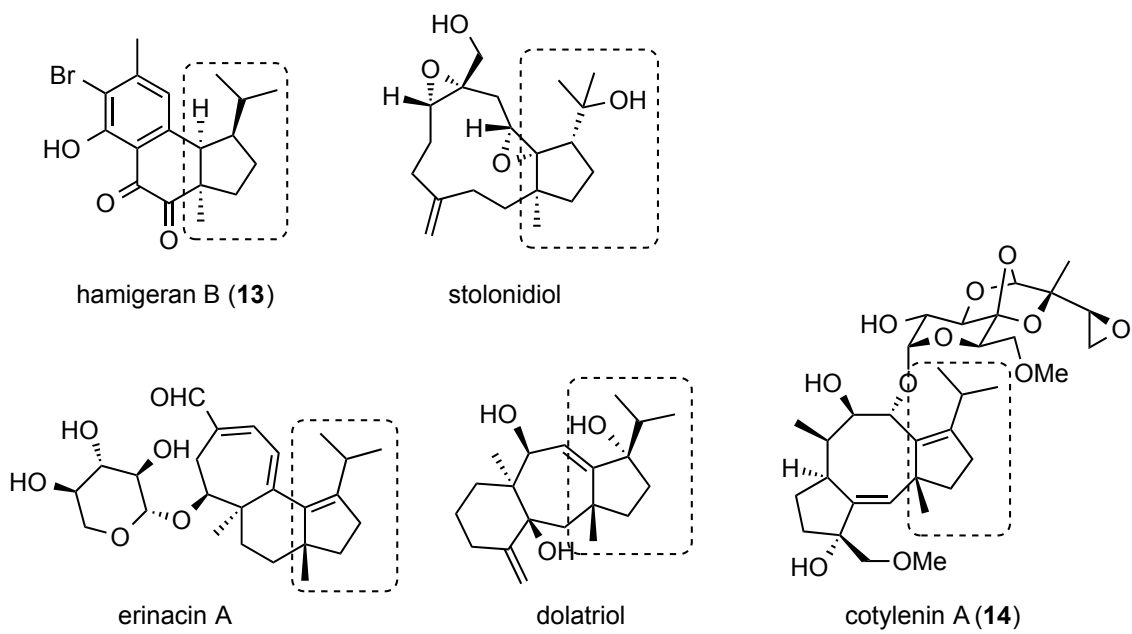
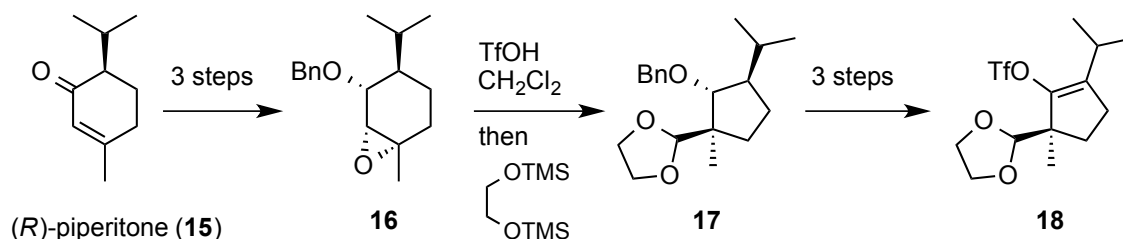


Figure 1-2

第二節 五員環キラル合成中間体の例

これまでに報告されたイソプロピル基および第四級不斉炭素を有する五員環キラル合成中間体へのアプローチを以下に示す。Gao らはハミゲラン類の合成において、(*R*)-ピペリトン **15** を 3 工程でエポキシド **16** へ導き、酸による 1,2-転位で五員環に変換しエチレンアセタール **17** を得た後、3 工程でアルケニルトリフラート **18** を合成した (Scheme 1-2)¹⁵⁾。トリフラート **18** はハミゲラン類および類似天然物の合成に適した立体化学を有しているものの、天然由来で市販されている **15** は鏡像体過剰率が十分とはいええず、ばらつきもあり (70.0% ee ~ 90.0% ee, TCI)、キラル合成中間体として適しているとは言いがたい。さらに、**15** の逆の鏡像異性体は自然界から純度の良いものが得られず、**18** の鏡像関係にある化合物を合成することは不可能である。

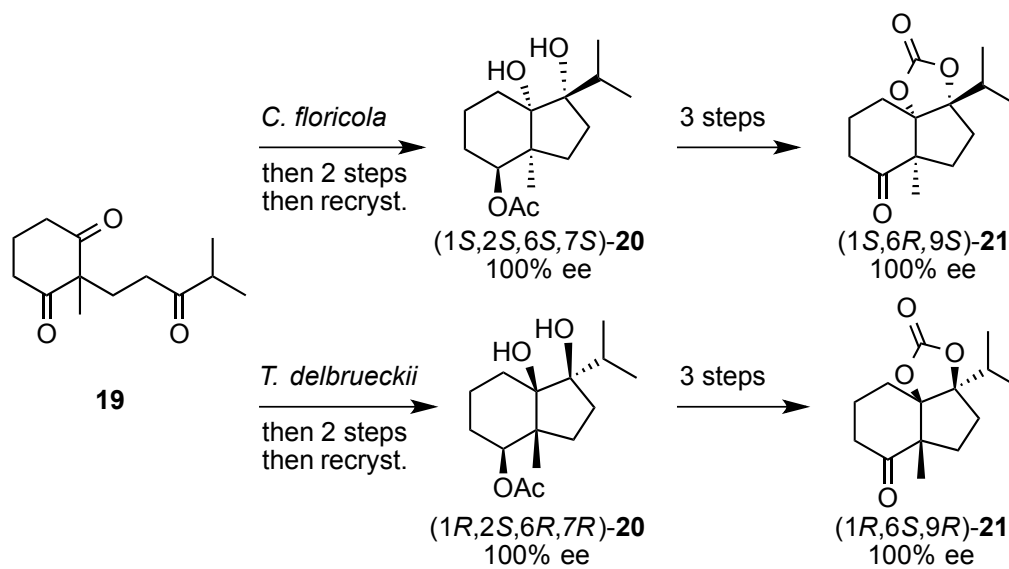


Tf = trifluoromethylsulfonyl, TMS = trimethylsilyl

Scheme 1-2

当研究室では、トリケトン **19** の微生物全菌体による還元と続く二工程の変換で五、六員環が縮環した構造を有する (1*S*,2*S*,6*S*,7*S*)-**20** および (1*R*,2*S*,6*R*,7*R*)-**20** をそれぞれ非常に高い鏡像体過剰率で合成した。ジオールを環状炭酸エステルとして保護し、アセチル基の除去と酸化でケトン (1*S*,6*R*,9*S*)-**21** および (1*R*,6*S*,9*R*)-**21** に導いた (Scheme 2-2)¹⁶⁾。本手法では、酵素触媒が高い鏡像選択性を示した上、菌株を使い分ければ **21** の両鏡像体を合成できる。しかし、**21** は出発原料の構造上、六員環と五員環が縮環した構造を有し、応用範囲は限定的で、合成標的の骨格にそぐわない場合は環拡大や環縮小によ

る構造の再構築も必要とされる。

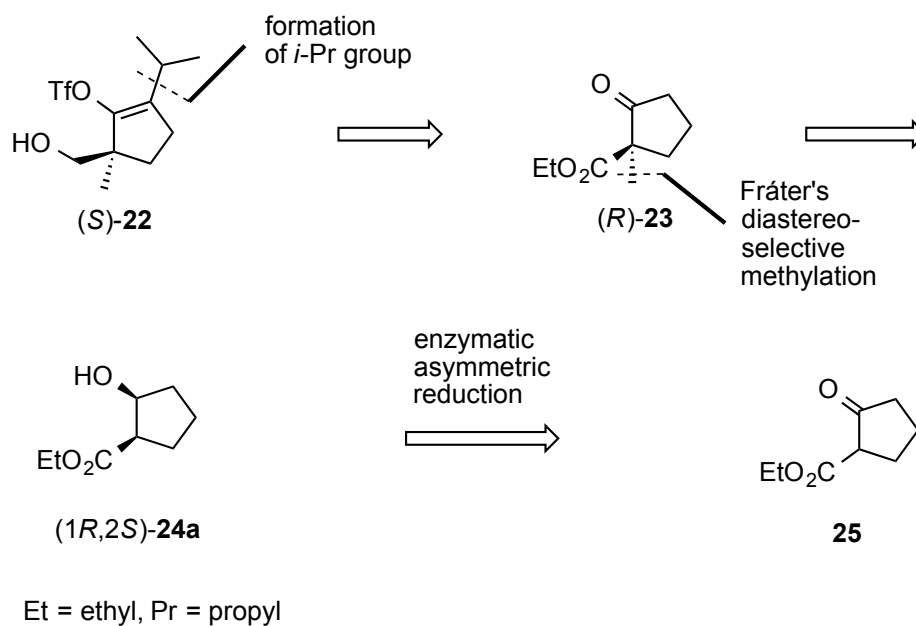


Scheme 1-3

第三節 新規五員環中間体の設計と合成計画

著者は、酵素触媒の高い立体選択性を活用した上で、より柔軟に利用可能な五員環中間体として、Scheme 1-4 に一方の鏡像異性体として示したアルケニルトリフラート (*S*)-**22** を設計した。アルケニルトリフラートは遷移金属触媒を用いる炭素-炭素結合形成反応に適用可能な官能基であり、**22** が有する第一級アルコールは天然物の合成ルートに合わせ適宜保護や酸化度の調整ができる。そのため、**22** は合成中間体として利用可能な範囲が広いと考えた。

五員環中間体 (*S*)-**22** の逆合成解析を以下に示した。アルケニルトリフラート **22** はケトン (*R*)-**23** にイソプロピル基を導入後、ケトンのエノールトリフリル化で得ることとした。 α -メチルエステル **23** の第四級不斉炭素は、Fráter の手法¹⁷⁾を参考に、エステル **24a** の β 位ヒドロキシ基を足がかりとする立体選択的メチル化で構築しようと考えた。本合成では、鍵中間体であるヒドロキシエステル (*1R,2S*)-**24a** をいかにして高い鏡像体純度で調製するかが重要である。そこで、酵素触媒の高い鏡像選択性を活用し、ケトエステル **25** の不斉還元による (*1R,2S*)-**24a** の合成を試みることにした。



Scheme 1-4

第四節 酵素還元の検討

酵素触媒によるケトエステルの不斉還元は長く、五員環ケトエステル **25** の還元も 1970 年代から研究されてきた¹⁸⁾。代表的な例として、Ridley らはパン酵母による **25** の還元で β -ヒドロキシエステル (1*R*,2*S*)-**24a** が優先して得られることを報告している^{18a)}。1998 年に森らは本反応を追試し、キラル固定相を有するガスクロマトグラフィーにて生成物の鏡像体比を 99:1 と決定した¹⁹⁾。しかし、パン酵母を用いた場合、基質に対し大量に菌体を用いる必要があり、後処理の際菌体を虚別するのに手間がかかることや、生成物の単離収率にばらつきがあることがしばしば問題とされてきた。

一方、当研究室では、ダイセルから市販されているカルボニル還元酵素スクリーニングキットであるキラルスクリーン® OH をケトンの不斉還元を用いると、立体選択性良く種々のアルコールが得られたことを報告している²⁰⁾。キラルスクリーン® OH はキットを水に溶解し基質を添加、攪拌するのみ、という簡便な実験操作でケトンの不斉還元が可能である。本合成においてもキラルスクリーンによる不斉還元を検討するとした。

キラルスクリーン® OH でケトエステル **25** を還元した結果を以下に示す (Table 1)。いずれの酵素も *cis* 体のアルコールのみを与え、*trans* 体のヒドロキシエステルは粗精製物の ¹H NMR 上観測されなかった。得られた *cis* 体の鏡像体比はキラル固定相を有する HPLC で決定した。なお、生成物の相対および絶対立体配置は文献既知の (1*R*,2*S*)-**24a**¹⁹⁾と ¹H NMR および旋光度を比較することによって確認した。各種酵素の中でも E001、E031 は優れた選択性と反応性を示し、特に E001 は目的とする(1*R*,2*S*)-**24a** をほぼ定量的に与えた (entry 1, 7)。E078 も良好な選択性を示したものの反応の転換率が低く (entry 14)、E007 では転換率・選択性ともに十分な値を得ることはできなかった (entry 4)。興味深いことに、転換率が低いため大量合成への応用は困難であるものの、検討した酵素の中で E039 のみが逆の選択性を有しており、(1*S*,2*R*)-**24a** を優先して与えた (entry 8)。最も優れた結果を示した E001 を用い、反応のスケールアップおよび五員

環中間体 (*S*)-**22** の合成を検討した。

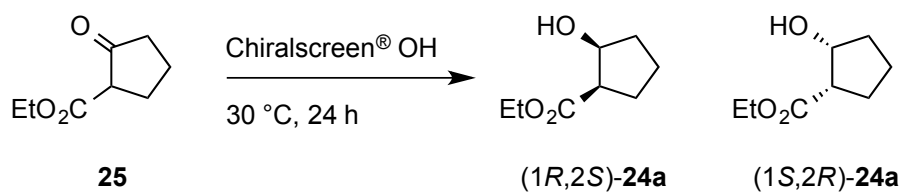
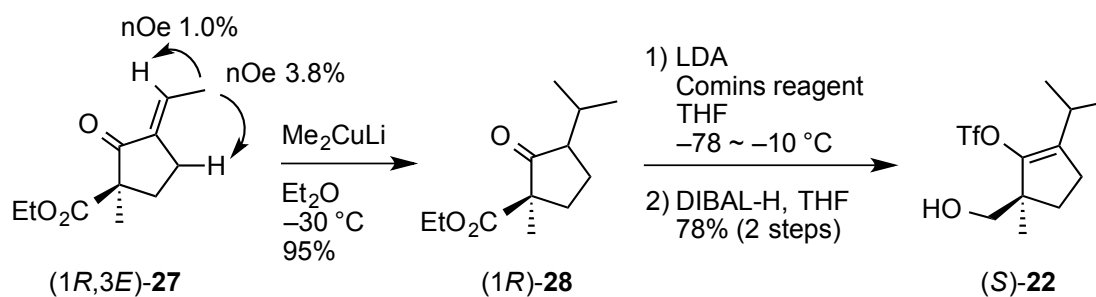
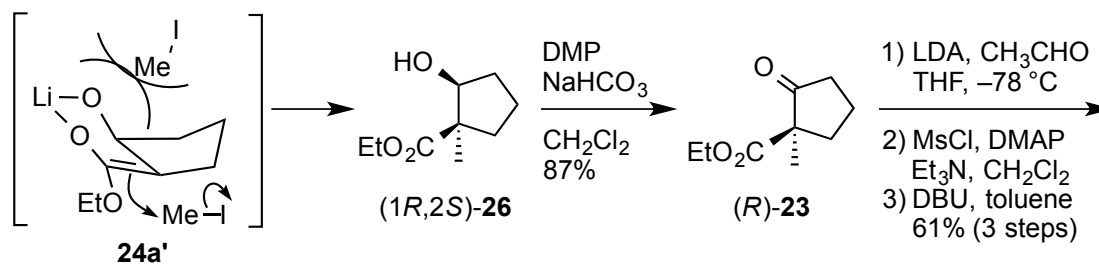
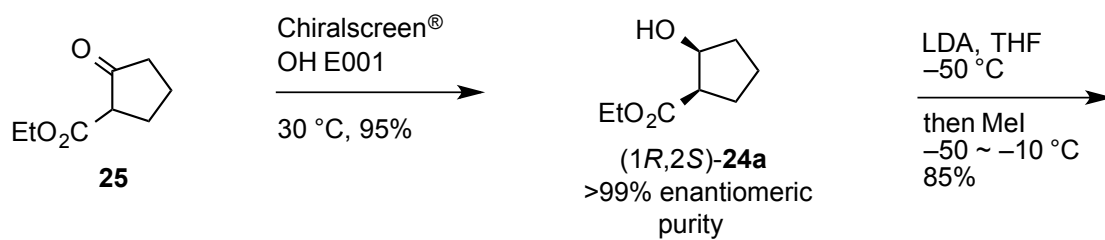


Table 1-1

entry	enzyme	conv. (%)	ratio of enantiomers		entry	enzyme	conv. (%)	ratio of enantiomers	
			(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)				(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)
1	E001	100	>99	0	11	E057	0	—	—
2	E003	0	—	—	12	E072	0	—	—
3	E005	0	—	—	13	E073	0	—	—
4	E007	67	73	27	14	E078	41	>99	0
5	E019	0	—	—	15	E080	0	—	—
6	E021	0	—	—	16	E082	0	—	—
7	E031	91	>99	0	17	E086	0	—	—
8	E039	22	4	96	18	E119	0	—	—
9	E041	0	—	—	19	E128	0	—	—
10	E051	0	—	—	20	E146	37	>99	0

第五節 五員環中間体の合成

ケトエステル **25** の仕込み量を 1.35 g (8.65 mmol) にあげた場合も E001 による還元は円滑に進行し、鏡像体純度よく (1*R*,2*S*)-**24a** が得られた (Scheme 1-5)。続いて、Fráter の手法¹⁷⁾を参考にエステル α 位をヒドロキシ基に対し *anti* 選択的にメチル化し、望む立体化学の第四級不斉炭素を有するエステル (1*R*,2*S*)-**26** を単一の異性体として得た。本反応は、LDA と(1*R*,2*S*)-**24a** から生じるアルコキシドおよびエステルエノラートがリチウムとキレーション構造 **24a'**をとることにより、立体障害がより小さい紙面奥側から進行したと考えられる。第二級アルコールを Dess-Martin 酸化しケトン (*R*)-**23** に変換した後、アセトアルデヒドとの交差アルドール反応による二炭素増炭、続くメシル基の導入、 β 脱離を経てエノン (1*R*,3*E*)-**27** を合成した。なお、エノン (1*R*,3*E*)-**27** の立体化学は、アリル位メチル基とシクロペンタン上のメチレン基プロトンとの間に nOe 相関が観測されたことから、*E* 体であることを確認した。得られたエノン (1*R*,3*E*)-**27** に対し、ヨウ化銅とメチルリチウムから調製したギルマン試薬を作用させたところ、すみやかに 1,4-付加が進行し望むイソプロピル基が構築された。ケトン (1*R*)-**28** をエノラートに変換後、*N*-(5-chloro-2-pyridyl)bis(trifluoromethylsulfonimide) (Comins reagent)²¹⁾ と反応させアルケニルトリフラートを得たのち、エステルを diisobutylaluminum hydride (DIBAL-H) でアルコールまで還元し、目的とする五員環中間体 (*S*)-**22** の合成を達成した。

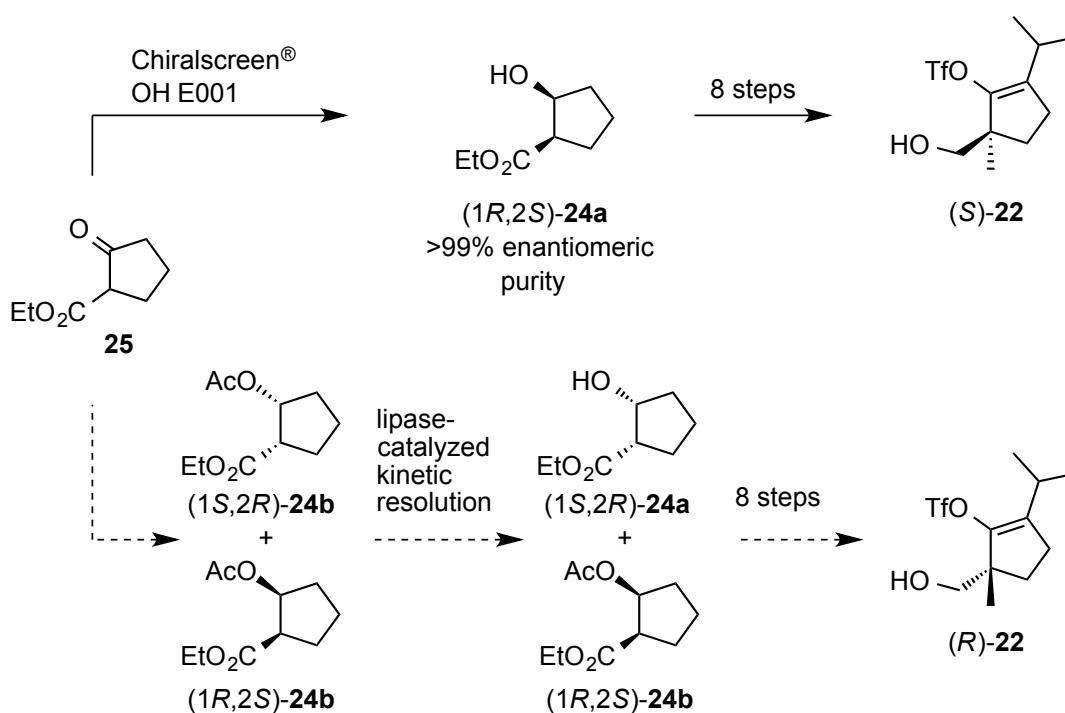


DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, DMAP = 4-(dimethylamino)pyridine,
 DMP = Dess-Martin periodinane, LDA = lithium diisopropylamide, Ms = methylsulfonyl,
 THF = tetrahydrofuran

Scheme 1-5

第六節 五員環中間体の鏡像体合成

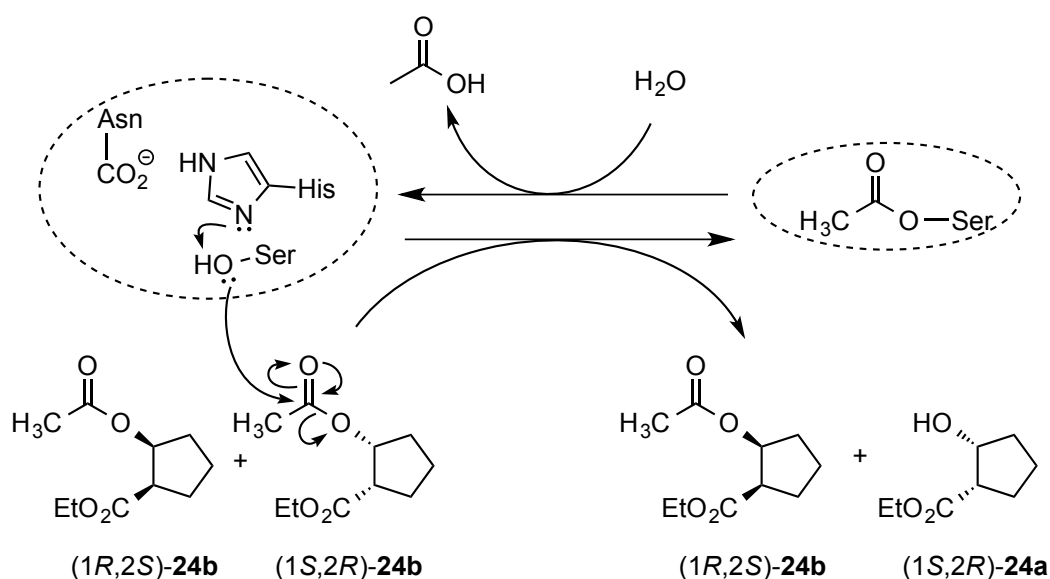
前節において設計した五員環中間体 (*S*)-**22** の合成法を確立したので、逆の鏡像体である五員環中間体 (*R*)-**22** の合成に着手した。本合成法に従えば、(*R*)-**22** はヒドロキシエステル (*1S,2R*)-**24a** から調製可能である (Scheme 1-6)。しかし、第四節で述べたように酵素触媒による還元では (*1S,2R*)-**24a** を収率よく得ることは困難であった。そこで、ケトエステルの不斉還元に加え、ラセミ体 *cis*-アセタート **24b** のリパーゼを触媒とする加水分解で、鏡像体の速度論的分割を試みることにした。



Scheme 1-6

リパーゼを触媒とする速度論的分割の機構を以下に示した (Scheme 1-7)。アセタートはリパーゼのセリン残基上のヒドロキシ基から攻撃を受け、アルコールに変換される。アセチル化されたセリン残基は水による加溶媒分解を受け、リパーゼが再生し触媒サイクルが成立する。リパーゼとアセタートの反応において、鏡像体間で四面体中間体へ至

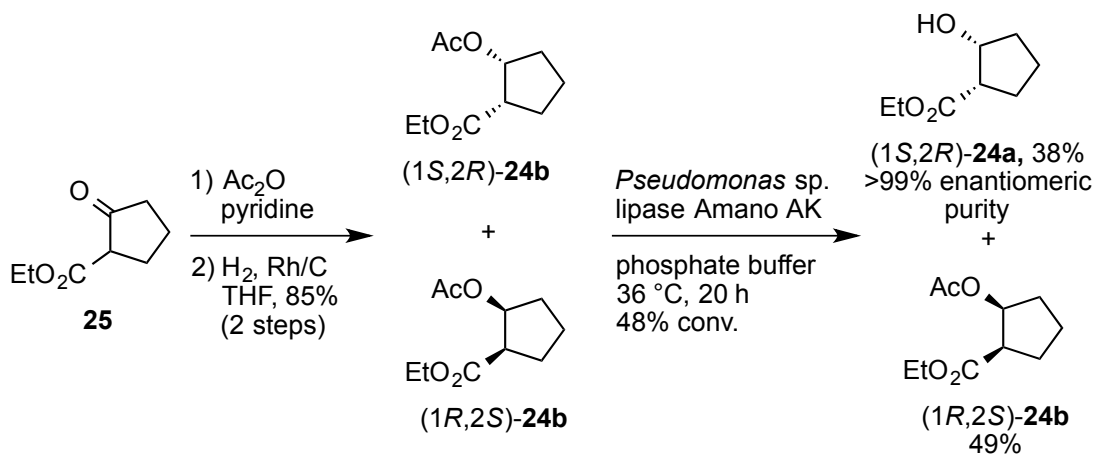
る遷移状態の安定性が異なるため、一方の鏡像体が優先的にエステル交換を受ける。従って、生成したアルコールと未反応回収物であるアセタートをシリカゲルカラムクロマトグラフィー等で分離すれば、鏡像体の分割が可能である²²⁾。リパーゼによる加水分解は、既知の経験則²³⁾に従えば (1*S*,2*R*)-**24b** で優先して進行すると予想できるため、本手法は (1*S*,2*R*)-**24a** の合成に適していると考えた。



Scheme 1-7

まず、速度論的分割の基質であるラセミ体混合物のアセタート (1*R**,2*S**)-**24b** を文献に従い調製した (Scheme 1-8)。ケトエステル **25** を無水酢酸、ピリジンで処理しエノールアセタートへ変換後、Rozzel らが報告した Rh/C 触媒による *syn* 選択的接触水素化²⁴⁾ でラセミ体混合物であるアセタート (1*R**,2*S**)-**24b** を得た。続いて、得られたラセミ体アセタート(1*R**,2*S**)-**24b** を、*Pseudomonas* sp. 由来のリパーゼ²⁵⁾と反応させたところ、(1*S*,2*R*)-**24b** が優先的に加水分解を受け、望む立体化学を有するヒドロキシエステル (1*S*,2*R*)-**24a** が 99% 以上の鏡像体純度で得られた。このものから、(S)-**22** の合成と同様の 8 工程で五員環中間体 (*R*)-**22** を調製し、設計した新規キラル中間体の両鏡像体調製

法を確立することに成功した。



Scheme 1-8

以上、酵素触媒による不斉還元と、リパーゼ触媒による速度論的分割を使い分け、天然物の五員環部位を有する合成中間体の両鏡像体合成法を確立した。

第二章 ハミゲラン B の合成

第一節 緒言

ハミゲラン B (**13**) は、海綿 *Hamigera tarangaensis* より単離・構造決定された三環性化合物である。ハミゲラン類に属する化合物は海綿から多数単離されており、例えば **13** に一炭素が導入されたハミゲラン A や環拡大を受けたハミゲラン C が知られている。ハミゲラン類の中で **13** のみがポリオウイルスおよびヘルペスウイルスに対し増殖阻害作用を示すことが報告されているが⁸⁾、その活性の発現機構および構造活性相関は未だ明らかになっていない。ハミゲラン B (**13**) の構造的特徴として、多置換芳香環、縮環部の第四級不斉炭素を含む C1・C3a・C9b 位の三連続不斉中心が挙げられる。特に第四級不斉炭素および三連続不斉中心は **13** の合成上最大の課題であり、これまでに多くの合成化学者が **13** の立体選択的な合成に挑んできた²⁶⁾。

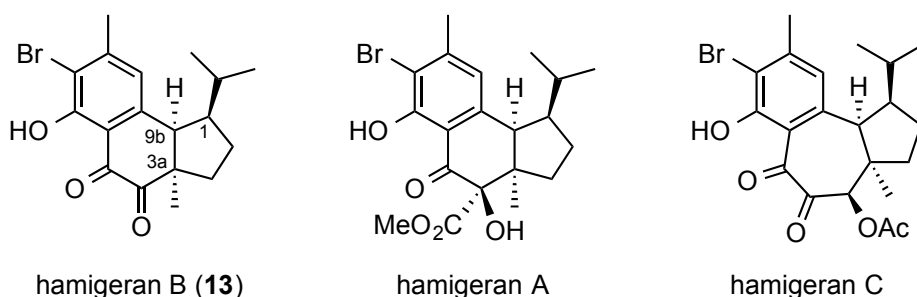
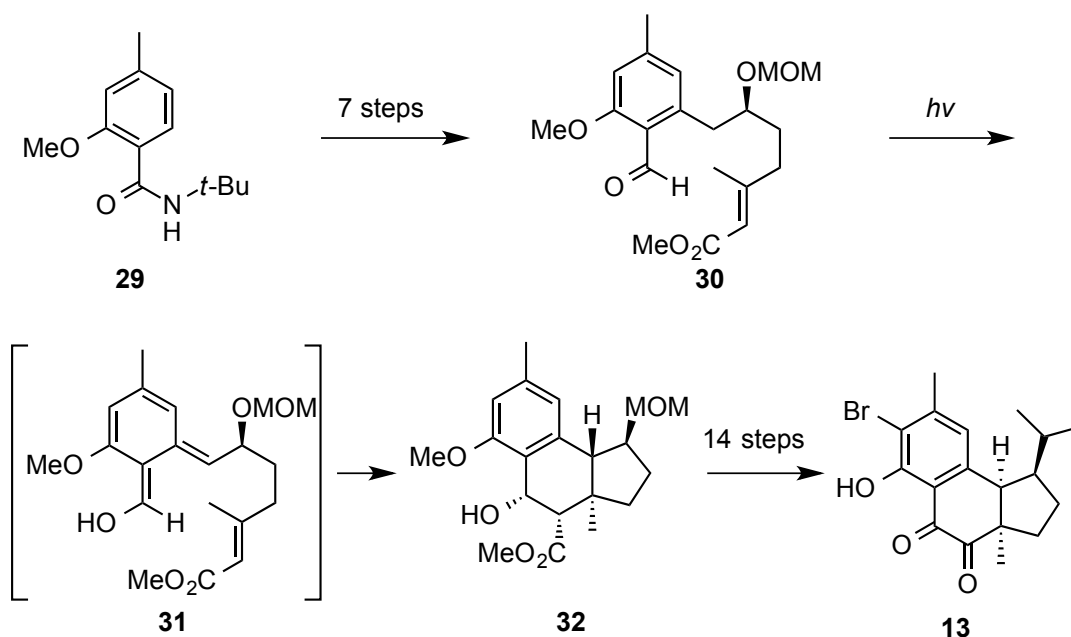


Figure 2-1

Nicolaou らは、多置換芳香族アミド **29** から 7 工程で導いた不飽和エステル **30** に対し、光照射でキノジメタン **31** を発生させ、分子内 Diels-Alder で三環性骨格を有するアルコール **32** を得た (Scheme 2-1)。生成物の C9b 位は望みと逆の立体化学を有していたため後に立体反転し、**32** から 14 工程でハミゲラン B (**13**) の初の全合成を達成した^{26a-c)}。

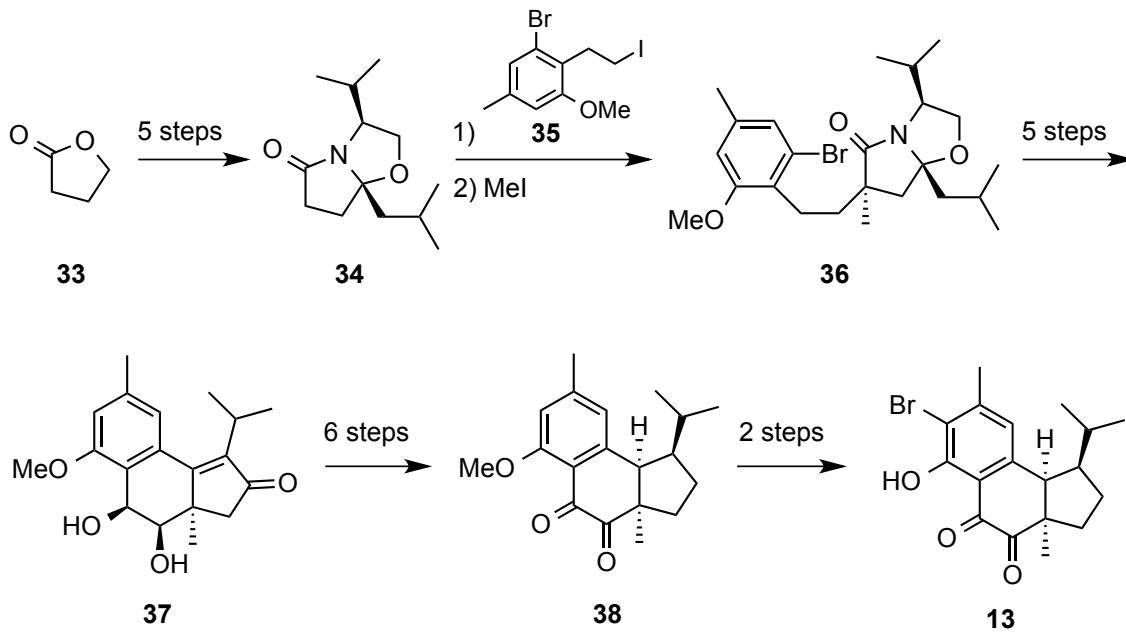


Bu = butyl, MOM = methoxymethyl

Scheme 2-1

Clive、Wang は、 γ -ブチロラクトン (33) から 5 工程で合成した不斉補助基を有するラクタム 34 とアルキルヨージド 35 を連結後、続くメチル化で 13 の第四級不斉炭素を有するヘミアミナル 36 を調製した (Scheme 2-2)。続く分子内環化で三環性骨格を構築した後、C4・5 位の酸化でジオール 37 を得た。ジオールの保護および四置換アルケンの水素添加を含む 6 工程を経て、望む立体化学と酸化度を調べたジケトン 38 を合成し、脱メチル化とブロモ化で 13 の全合成を達成した^{26d-f)}。

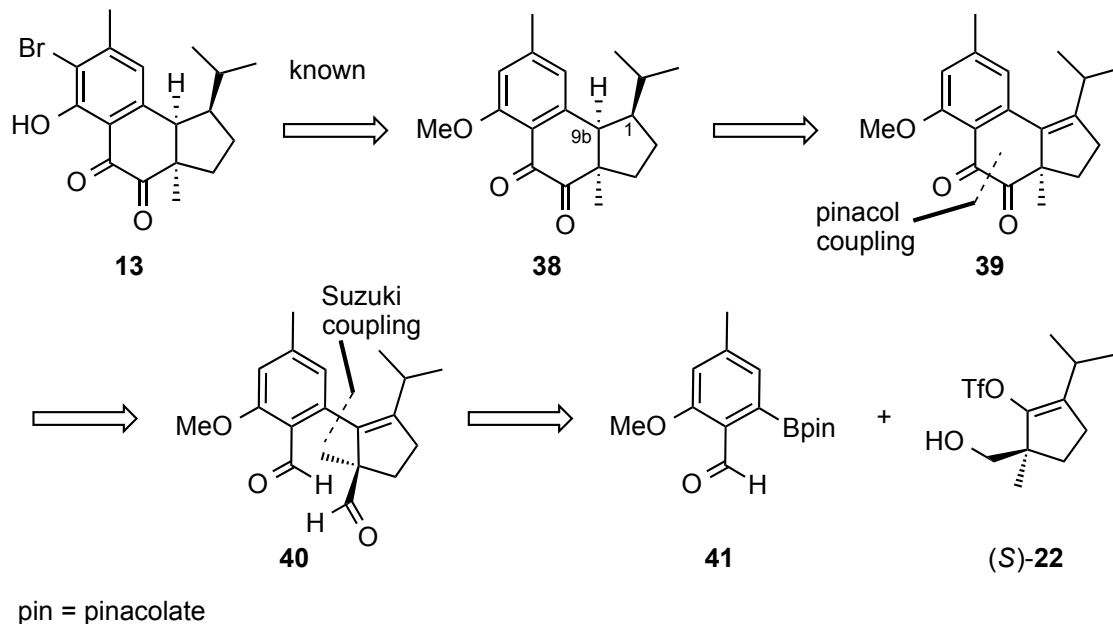
これらの手法は、いずれも 13 を直線的に合成するルートであり、より効率的に 13 を供給可能とする収束的な合成ルート開発が望まれる。



Scheme 2-2

第二節 合成計画

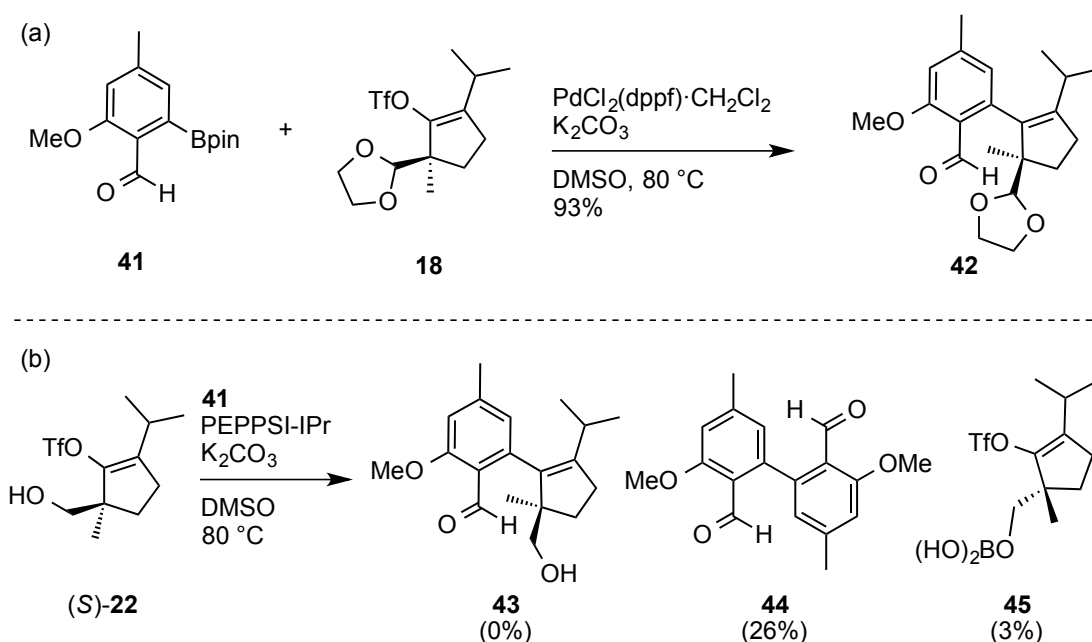
著者が第一章で創製した五員環中間体 (*S*)-**22** は、**13** の C3a 位に相当する第四級不斉炭素を有しており、**13** の合成に応用可能と考えられる。五員環中間体 (*S*)-**22** を經由する、ハミゲラン B (**13**) の逆合成解析を以下に示す (Scheme 2-3)。ハミゲラン B (**13**) は Clive らの中間体 **38**^{26f)} を経て導くこととし、C1・9b 位の立体化学は、四置換アルケン **39** を紙面奥側面から *syn* 選択的に接触水素化し構築しようと考えた。分子中央の六員環をジアルデヒド **40** の分子内ピナコールカップリングで得ることとし、**40** は、Gao らによる類似の反応を参考に、トリフラート (*S*)-**22** と既知の芳香族ボロン酸エステル **41**¹⁵⁾ の鈴木-宮浦カップリングで合成する。本計画は、セグメント **41** および (*S*)-**22** の連結後、短工程で **13** の骨格を構築する収束的な合成法であり、前節で示した既知の直線的合成法に比べ、効率的に **13** を供給できると考えられる。



Scheme 2-3

第三節 三環性骨格の構築

Gao らはハミゲラン類の合成において、エチレンアセタールを有するアルケニルトリフラート **18** とアリールボロン酸エステル **41** のカップリングで **42** を得た (Scheme 2-4a)¹⁵⁾。この反応を参考にトリフラート (*S*)-**22** と **41** の鈴木-宮浦カップリングを試みたが、予想に反し目的のカップリング体 **43** は全く得られなかった (Scheme 2-4b)。副生成物として、**41** のホモカップリングによりビアリール化合物 **44** が生じたほか、**22** のアルコールがホウ素に攻撃して生じるホウ酸エステル **45** が単離された。

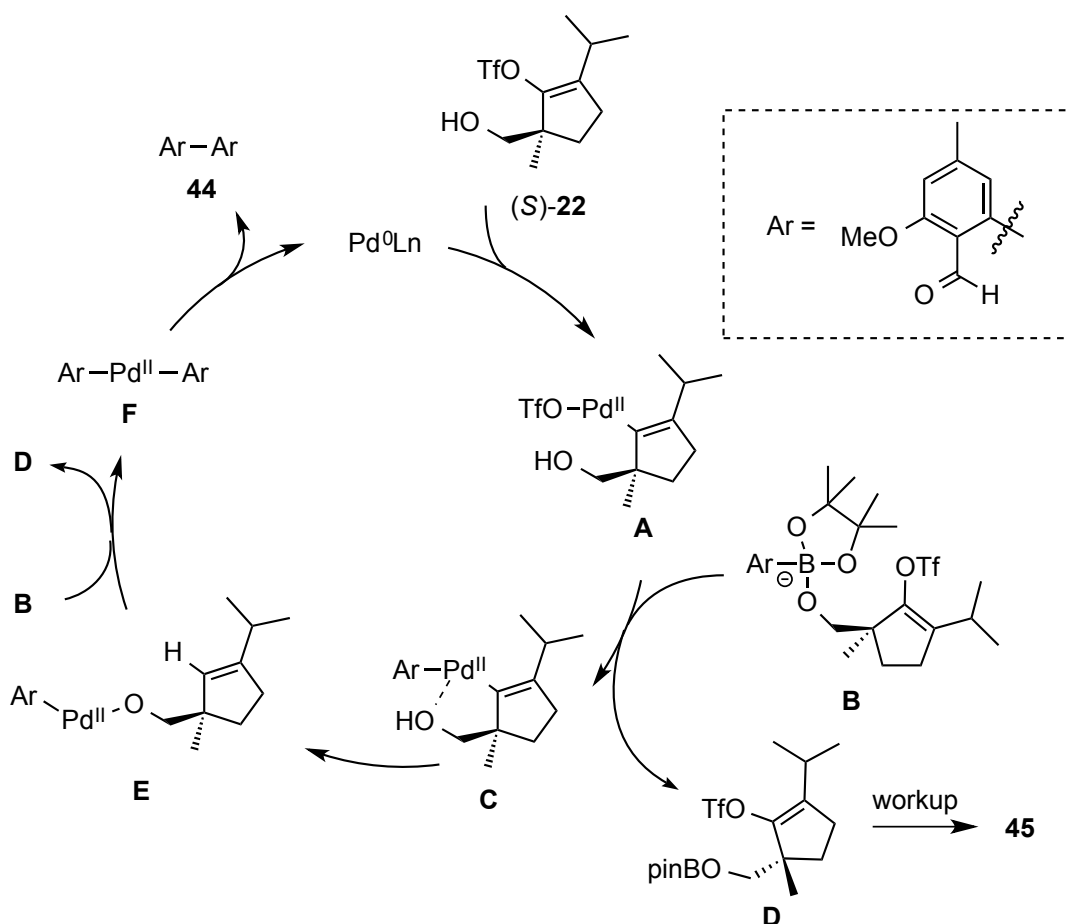


DMSO = dimethyl sulfoxide, dppf = 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene, PEPPSI-IPr = [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazo-2-ylidene](3-chloropyridyl)palladium(II) dichloride

Scheme 2-4

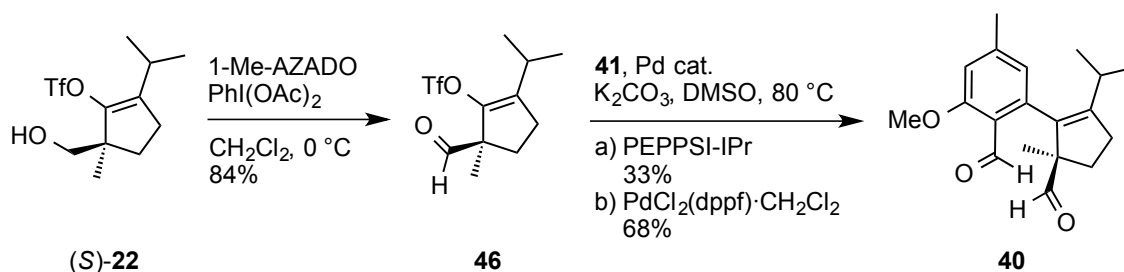
望むカップリングが進行せず、ビアリール化合物 **44** が生成した機構を以下のように考察した (Scheme 2-5)。まず、パラジウム触媒がアルケニルトリフラート (*S*)-**22** に酸化的付加しアルケニルパラジウムトリフラート **A** が生成する。続いて、塩基性条件下 (*S*)-**22** と **41** から生じるアルコキシボロン酸 **B** と **A** のトランスメタル化でアリールビニ

ルパラジウム **C** およびホウ酸ピナコール **D** が生じる。この際生じた **D** は反応後の後処理で加水分解されホウ酸エステル **45** として単離される。一方、アリールビニルパラジウム **C** は、五員環パラダサイクルを経てヒドロキシ基がパラジウムに攻撃しアルコキシパラジウム **E** へ異性化する。ここから再度 **B** とのトランスメタル化でビスアリールパラジウム **F** およびホウ酸ピナコール **D** が生じる。最後に **F** からパラジウムが還元的脱離し、ビアリール化合物 **44** の生成を伴いながら 0 価パラジウムが再生し触媒サイクルが成立する。この副反応を抑制するには、(S)-**22** が有する遊離のヒドロキシ基をカップリング前に酸化すれば良いと考えた。



Scheme 2-5

1-Me-AZADO²⁷⁾を触媒にアルコール (*S*)-**22** を酸化しアルデヒド **46** を得た (Scheme 2-6)。続いて先と同様の条件でカップリングを試みたところ、副反応は抑制され、ジアルデヒド **40** が得られた。触媒を PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂に変更したところ、収率は 68%にまで改善された。生成物は ¹H NMR より回転異性体混合物 (56:44) であると確認されたが、これらの分離は困難であったため、そのまま次の反応に用いることとした。

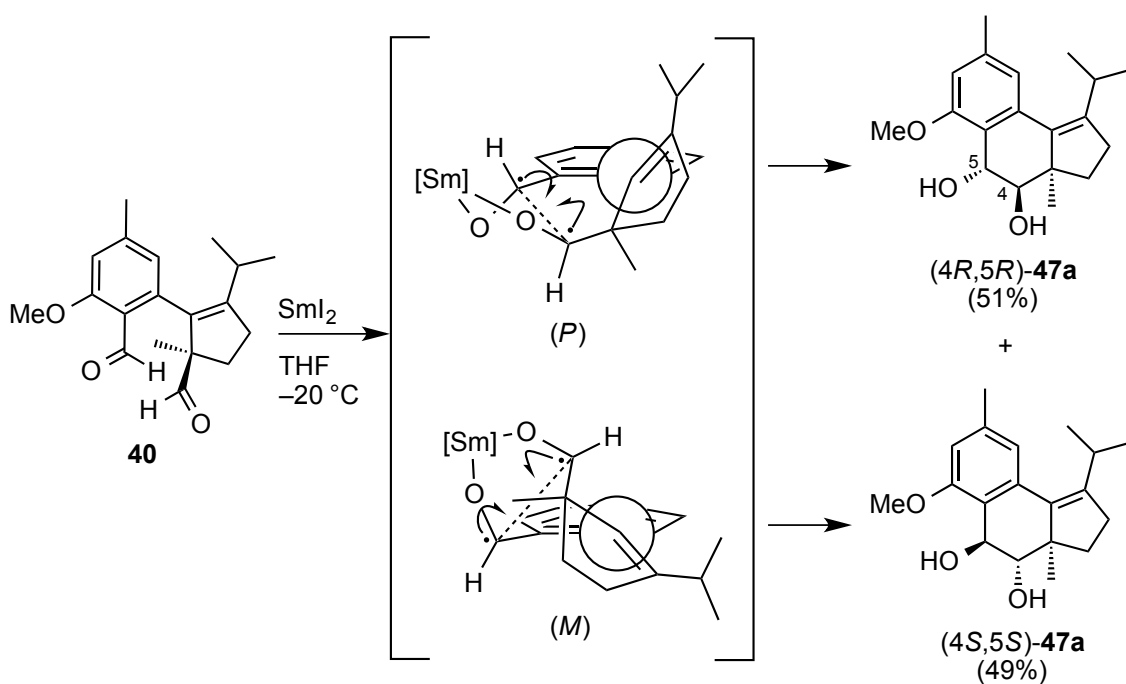


Scheme 2-6

ジアルデヒド **40** に対しヨウ化サマリウムを作用させると、分子内ピナコールカップリングが定量的に進行し、望むジオール (*4R,5R*)-**47a** および (*4S,5S*)-**47a** が得られた (Scheme 2-7)。本反応は、一電子還元で生じた中間体であるケチルラジカルがサマリウムとキレート構造を取りつつ進行する。そのため、(*P*)-体の回転異性体から (*4R,5R*)-**47a**、(*M*)-体の回転異性体から (*4S,5S*)-**47a** が生じたと考えた。

生成物の立体化学は、それぞれ Figure 2-2 に示した、¹H NMR スペクトルにおける結合定数および NOE 相関より決定した。ジアステレオマーのうち (*4R,5R*)-**47a** の ¹H NMR スペクトルでは、C3a 位メチル基と C4 位プロトンの間に nuclear Overhauser effect (nOe) 相関が観測され、C4 位プロトンと C5 位プロトンの結合定数が 0 Hz であった。従って、C4-C5 位間の水素原子の二面角はほぼ 90° であり、二つのヒドロキシ基が *pseudo*-アキシナルに配向した (*4R,5R*) 体である考えられる。一方、(*4S,5S*)-**47a** では、C3a 位メチ

ル基は C5 位プロトンと nOe 相関を示し、C4 位プロトンと C5 位プロトンの結合定数は 7.4 Hz であった。このことから、(4*S*,5*S*)-47a の立体化学を二つのヒドロキシ基が *pseudo*-エカトリアルに配向した構造であると推定した。



Scheme 2-7

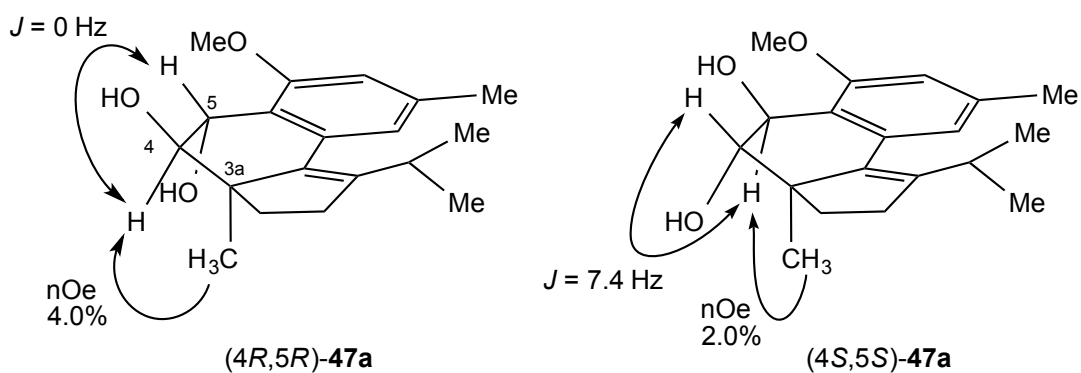
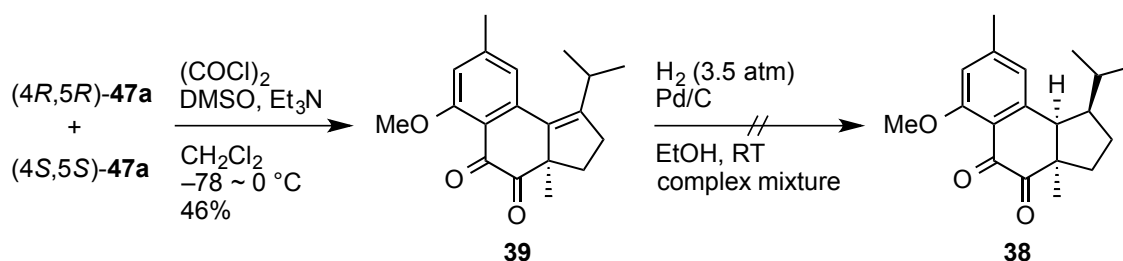


Figure 2-2

第四節 ハミゲラン B の形式全合成

Clive らの中間体 **38** に向け残す工程はジオールの酸化と四置換アルケンへの水素付加のみである。そこで、ジオール (**4R,5R**)-**47a** および (**4S,5S**)-**47a** の混合物を Swern 酸化でジケトン **39** に導いた後、パラジウム炭素を触媒に接触還元を試みた (Scheme 2-8)。しかし、反応は複雑な混合物を与えるのみで望む **38** は全く得られなかった。分子内にケトンを含む基質の接触還元は困難と判断し、二つのヒドロキシ基を保護した後に接触還元を試みることにした。



Scheme 2-8

ジオールの保護にあたり、のちの接触還元における立体選択性を考察することとした。上述のように (**4R,5R**) 体のジアステレオマーは、二つのヒドロキシ基が *pseudo*-アキシャルに位置している。そのため、C4 位ヒドロキシ基に C5 位ヒドロキシ基よりも立体的にかさ高い保護基を導入すれば、水素の付加は C4 位との立体障害を避け、望む分子下側から進行すると考えられる (Figure 2-3)。一方、(**4S,5S**) 体のジアステレオマーは二つのヒドロキシ基が *pseudo*-エクatorialに位置しており、保護基の立体障害による水素添加の立体制御は困難と考えた。

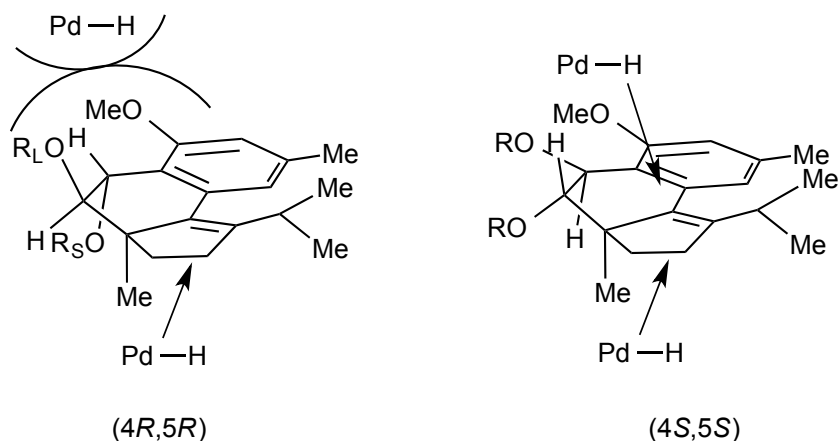
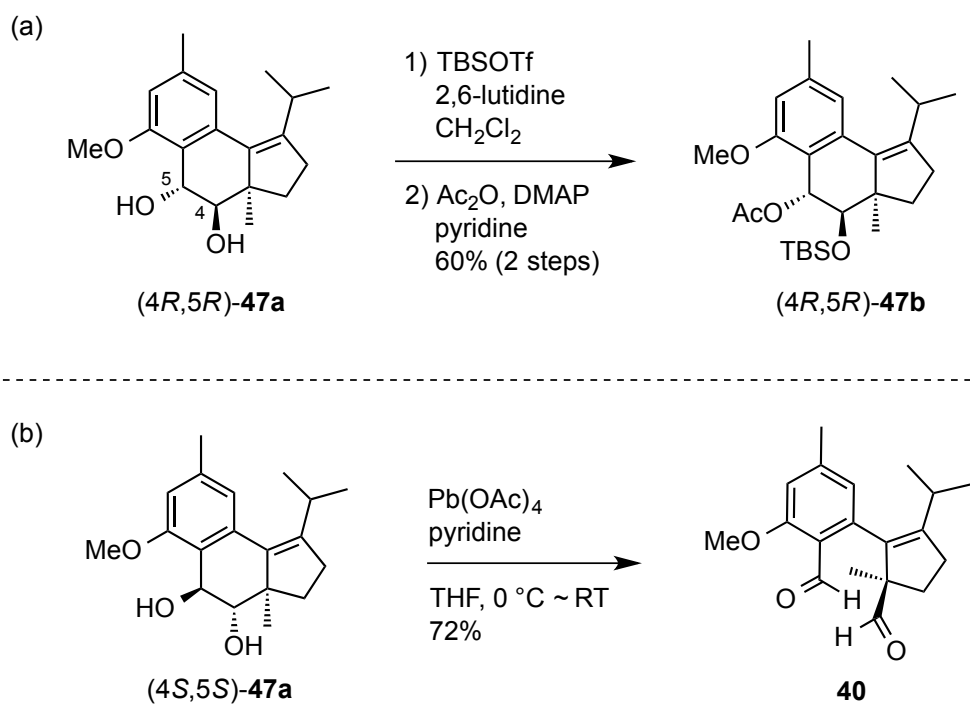


Figure 2-3

そこでまず、(4*R*,5*R*)-**47a** の C4 位ヒドロキシ基をかさ高い TBS 基で位置選択的に保護後、残る遊離の C5 位ヒドロキシ基に立体障害の小さいアセチル基を導入しアセタート (4*R*,5*R*)-**47b** を合成した (Scheme 2-9a)。なお、得られた (4*R*,5*R*)-**47b** が望む立体配座を有することは MM 法によって算出した最安定配座からも支持され、嵩高い TBS 基が四置換アルケンの紙面手前側を遮蔽することが期待された (Figure 2-4)。

一方、(4*S*,5*S*)-**47a** は環化前駆体であるジアルデヒド **40** に戻し再利用することとした。ジオール (4*S*,5*S*)-**47a** を四酢酸鉛で処理したところ、酸化開裂により目的のジアルデヒド **40** が生成した (Scheme 2-9b)。本反応で得られた **40** は、上述の鈴木-宮浦カップリングで調製したものと同様の回転異性体混合物であることを ¹H NMR スペクトルより確認した。



Scheme 2-9

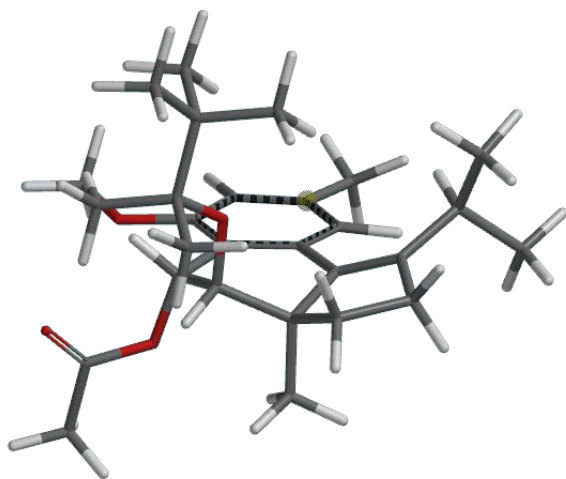
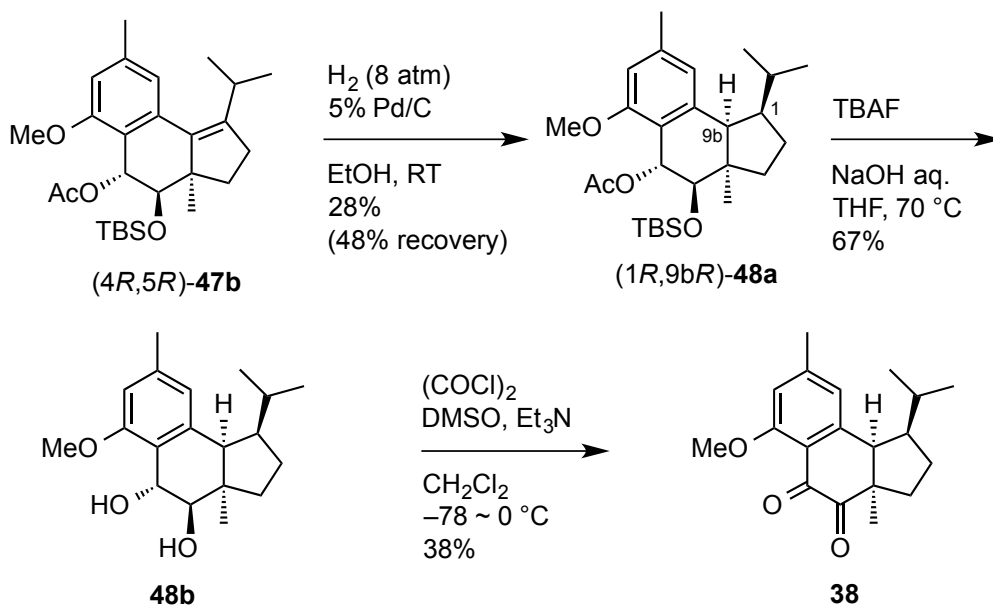


Figure 2-4 Calculated by MMFF in Spartan'08

アセタート (4*R*,5*R*)-**47b** の接触還元を試みたところ、期待通り望む面からのみ水素の付加が進行し、C1・C9b 位に望む立体化学を有する (1*R*,9*bR*)-**48a** を得ることに成功した (Scheme 2-10)。続いて、tetra-*n*-butylammonium fluoride (TBAF) および水酸化ナトリ

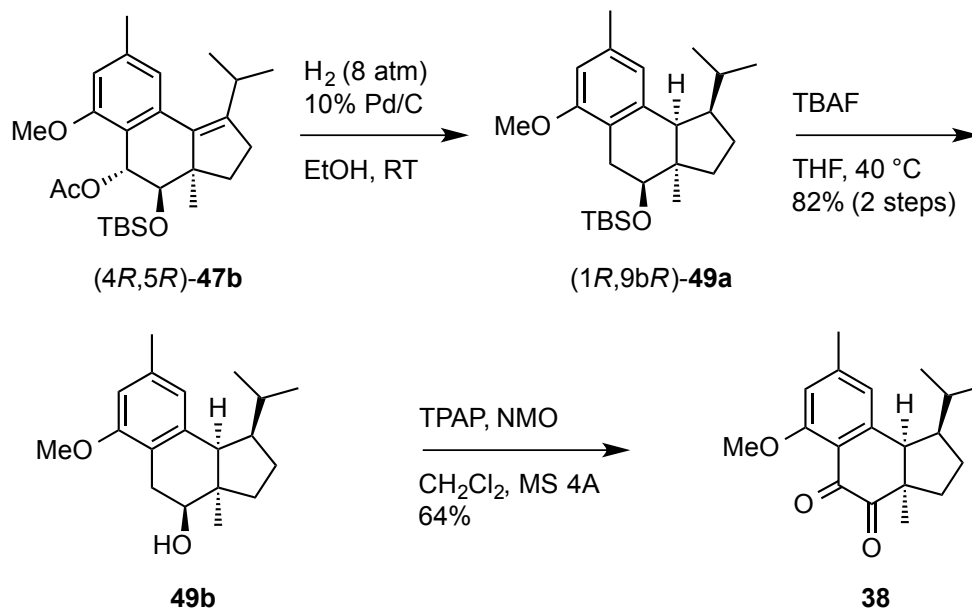
ウム水溶液で **48a** を処理し、TBS 基およびアセチル基を同時に除去した。最後に、ジオール **48b** を酸化し、Clive らの中間体であるジケトン **38** を合成、**13** の形式全合成を達成した。



Scheme 2-10

標的化合物として設定した **38** を得ることに成功したものの、本ルートでは四置換アルケンの立体障害のため接触還元の出率は 28% と低く、原料が 48% 残存するという問題があった。そこで、より効率的な合成法を検討した。触媒のパラジウム担持量を 5% から 10% に上げ接触還元を試みたところ、ベンジル位の脱酸素化が併発したものの、原料である (4*R*,5*R*)-**47b** は完全に消失し、望む立体化学を有する (1*R*,9*bR*)-**49a** がほぼ定量的に得られた (Scheme 2-11)。TBAF でヒドロキシ基を脱保護してアルコール **49b** へ変換後、Taber らの報告²⁶ⁱ⁾を参考に、tetra-*n*-propylammonium perruthenate (TPAP) でアルコールとベンジル位メチレン基を同時に酸化しジケトン **38** を得た。本ルートでは、(4*R*,5*R*)-**47b** から **38** の 3 工程収率は 52% であり、Scheme 2-10 に示したルート (3 工程、

7%) と比べ大幅に効率を改善することに成功した。なお、合成したジケトン **38** の各種スペクトルデータは Clive らの報告と良い一致を示した。



MS = molecular sieves, NMO = *N*-methylmorpholine-*N*-oxide

Scheme 2-11

以上、創製した五員環キラル中間体 (*S*)-**22** からハミゲラン B (**13**) の形式全合成を達成した。本合成ルートは、市販のケトエステル **6** から **13** まで最長 19 工程であり、第一節で示した Nicolaou ら (22 工程) および Clive ら (20 工程) の手法と比較し工程数の削減に成功した。また、五員環キラル中間体とボロン酸エステル **41** のカップリングから 8 工程で **13** へ誘導可能であることから、収束性の面で優れたルートであると考えられる。

第三章 フシコッカンを有する化合物の合成研究

第一節 緒言

フシコッカンはジテルペンの基本骨格の一種であり、特徴的かつ化学合成困難な 5-8-5 員環構造を有している (Figure 3-1)。フシコッカン型天然物には、興味深い生物活性が報告されている化合物が知られ、多くの研究者の注目を集めている。代表的な例として、*Cladosporium* 属の糸状菌が産生するコチレニン A (**14**) が挙げられる。コチレニン A は最初に植物成長調整物質として単離されたが¹²⁾、のちにヒト急性白血病細胞 HL-60 に対する分化誘導活性が明らかになり¹³⁾、インターフェロン α と併用すると卵巣がん移植マウスおよび肺がん移植マウスに対し治療効果を示すことが報告された¹⁴⁾。生物活性の作用機序として、**14** が真核細胞に普遍的に存在する 14-3-3 タンパク質および未同定のリン酸化タンパク質と三者会合体を形成し、細胞内シグナル伝達に関与すると提唱されており²⁸⁾、生化学的にも **14** は興味深い。

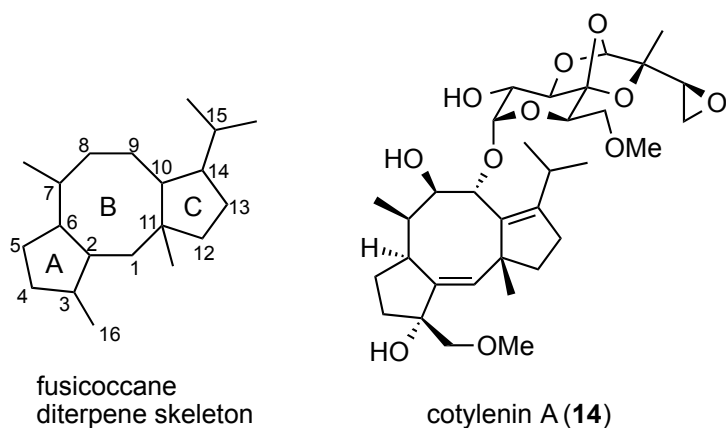


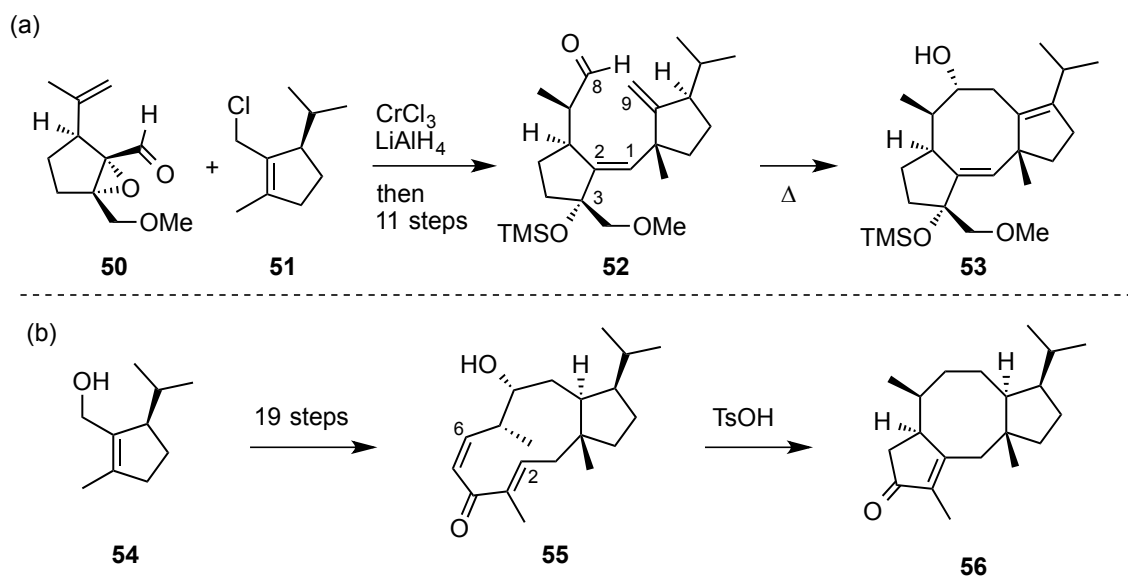
Figure 3-1

フシコッカンを有する天然物は複数の不斉中心や酸素官能基に加え、構築困難な 5-8-5 員環を含んでいるため合成の難易度が非常に高く、これまでに多くの有機合成化学者がその構築に取り組んできた²⁹⁾。例えば、加藤らは、アルデヒド **50** と塩化アリ

ル **51** を、低原子価クロムを用いて連結させた後、11 工程の変換を経て、8,9-セコフシコッカ **52** を合成した²⁹⁾ (Scheme 3-1a)。このもののエン反応で C8・C9 位間の結合を形成しフシコッカ骨格を有するジエン **53** を得た。

Williams らは、アリルアルコール **54** から出発し、増炭を繰り返して 19 工程で、2,6-セコフシコッカ **55** を調製した (Scheme 3-1b)。続いて、**55** を *p*-toluenesulfonic acid (TsOH) による Nazarov 環化でエノン **56** へ変換し、フシコッカ骨格を構築した。

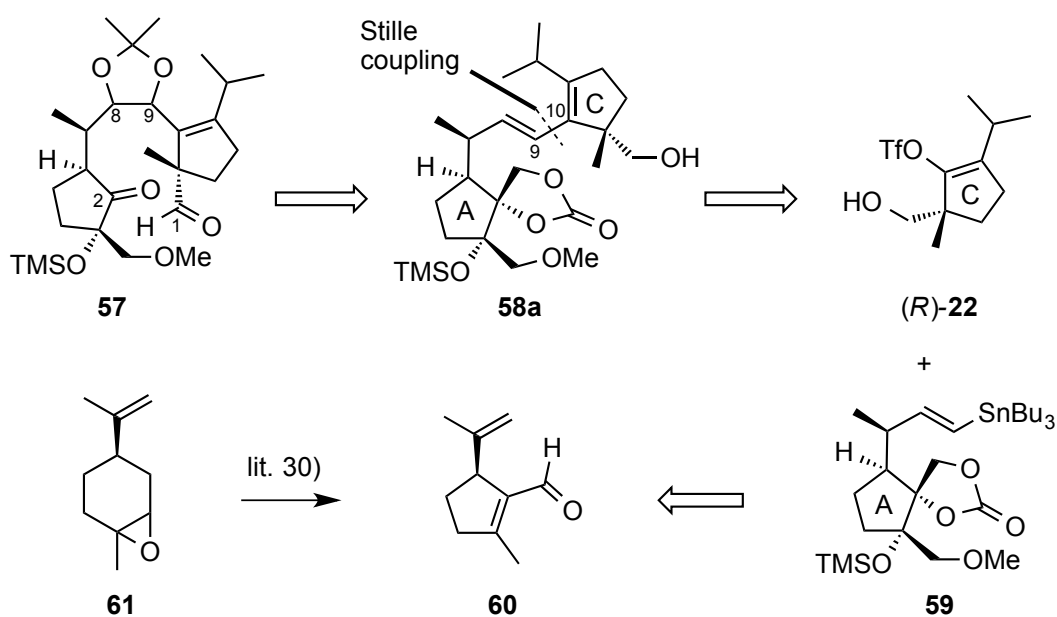
しかし、Scheme 3-1a に示した合成ルートは二つのセグメントを連結後、8,9-セコフシコッカ **52** への誘導に多工程を要し、Scheme 3-1b の手法では **54** から環化前駆体である 2,6-セコフシコッカ **55** を直線的に合成する必要がある。そのため、効率的にフシコッカ骨格を構築する、より収束的な合成法が求められる。



Scheme 3-1

第二節 1,2-セコフシコッカシコカン骨格を有する化合物の合成計画

著者は、フシコッカシコカン構築に有用な、1,2-セコフシコッカシコカン骨格の合成を目指すこととした。五員環中間体 (*R*)-**22** を利用する収束的な合成計画を Scheme 3-2 に示す。具体的な標的化合物として、アセトニド **57** を設定した。**57** は C8・C9 位間の結合が環構造により固定され、鎖状化合物と比較して C1・C2 位が接近しやすい立体配座を有するため、フシコッカシコカン前駆体として利用できると考えた。アセトニド **57** は *trans*-ジエン **58a** のジヒドロキシ化を経て合成しようと考え、**58a** は (*R*)-**22** と *trans*-ビニルスズ **59** を Stille カップリングで連結し得ることとした。一方、カップリングの相手となるビニルスズ **59** は、天然物由来の骨格と立体化学を活用し調製することとした。すなわちリモネンオキシド **54** から既知の手法³⁰⁾で調製可能なアルデヒド **60** から誘導するという計画である。

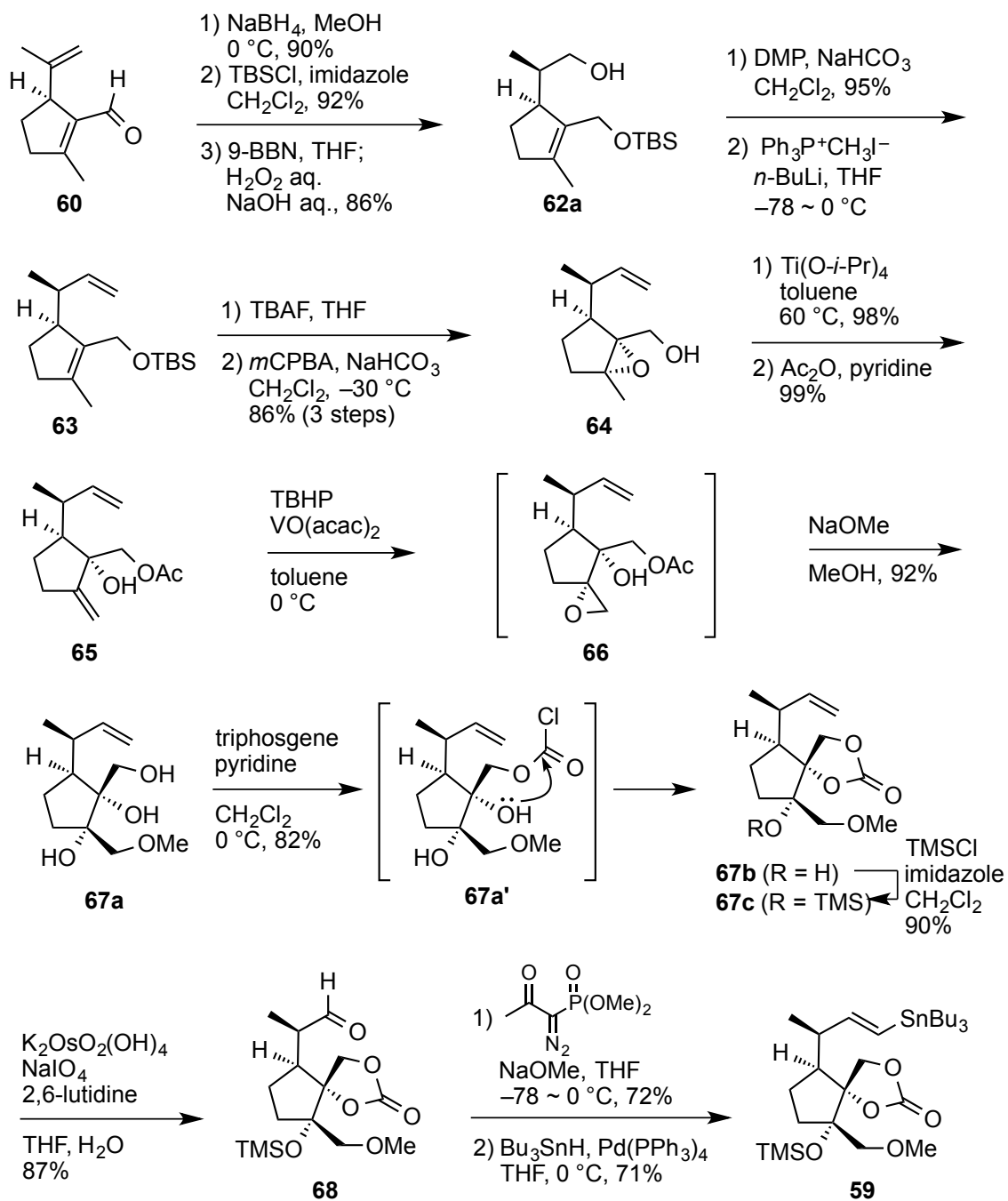


Scheme 3-2

第三節 *trans*-ビニルスズの合成

リモネンオキシド **61** (98% ee, Sigma-Aldrich) から既知法で誘導した **60** を水素化ホウ素ナトリウムで 1,2-還元し、生じたヒドロキシ基を TBS 基で保護した (Scheme 3-3)。続いてプロペニル基を 9-borabicyclo[3.3.1]nonane (9-BBN) で位置・立体選択的にヒドロホウ素化・酸化し、第一級アルコール **62a** を単一のジアステレオマーとして合成した。Dess-Martin 酸化でアルコールをアルデヒドへ変換後、Wittig 反応による増炭を経てアルケン **63** を合成した。TBS 基を TBAF で除去した後、*m*-chloroperoxybenzoic acid (*m*CPBA) を作用させたところ、嵩高いアルキル側鎖を避けるようにエポキシ化が紙面奥側から立体選択的に進行し、エポキシアルコール **64** を単一のジアステレオマーとして与えた。得られたエポキシアルコール **64** をチタニウムテトライソプロポキシドでアリルアルコールへ異性化し、位置選択的にアセチル化してアセタート **65** へ誘導した。続いて、酸化バナジウムアセチルアセトナートを触媒に、遊離の第三級アルコールに隣接するアルケンのみをエポキシ化したところ、反応はヒドロキシ基を足がかりに完全なジアステレオ面選択性で進行した。生じたエポキシド **66** は不安定であったため、単離することなくそのまま同一容器内でナトリウムメトキシドを作用させトリオール **67a** へ変換した。

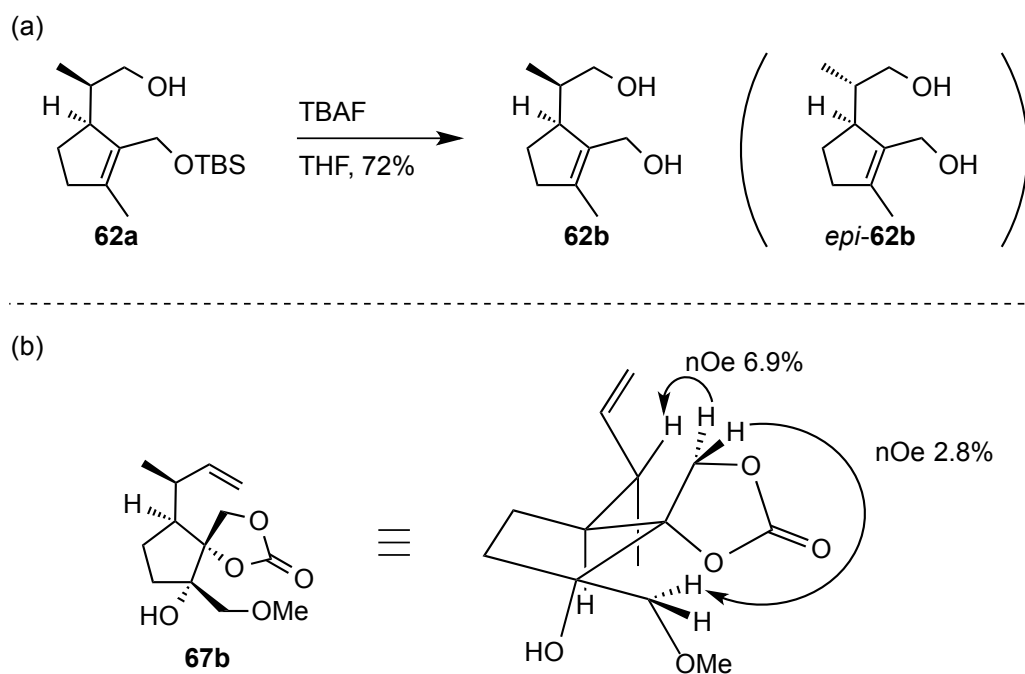
トリオール **67a** を位置選択的に環状炭酸エステル **67b** に変換後、遊離の第三級アルコールを TMS 基で保護し **67c** を得た。なお、保護における位置選択性は、立体障害の少ない第一級アルコールがホスゲンに攻撃し生じる塩化物 **67a'** に対し速度論的に有利な五員環形成が進行することによって発現したと考えられる。続いて、**67c** のオスミウムを触媒とする酸化開裂でアルデヒド **68** を得た。アルデヒド **68** を Ohira-Bestmann 試薬³¹⁾でアルキンへ誘導し、続くパラジウム触媒を用いるヒドロスタニル化で目的とする *trans*-ビニルスズ **59** の合成を完了した。



acac = acetylacetonate

Scheme 3-3

なお、立体選択的ヒドロホウ素化および二度の立体選択的エポキシ化で生じた不正点の立体化学は以下のように決定した。ヒドロホウ素化・酸化で得た **62a** を TBAF と反応させ既知のジオール **62b** へ誘導し、文献³²⁾に報告された **62b** および *epi-62b* と ¹H NMR スペクトルを比較することにより、側鎖メチル基が望む立体化学を有することを確認した (Scheme 3-4a)。エポキシ化により生じた立体化学は、環状炭酸エステル **67b** の nOe 実験により確認した (Scheme 3-4b)。すなわち、五員環炭酸エステル上に存在する二つのプロトンがそれぞれ側鎖のアリル位プロトンおよびメトキシ基の付け根のプロトンと nOe 相関を示したことから、**67b** の相対立体配置を決定した。このことから、アルケン **63** および **65** に対するエポキシ化はいずれも期待通り α 面から進行したと考えられる。



Scheme 3-4

第四節 Stille カップリング

ビニルトリフラート (*R*)-**22** は立体的にかさ高く、望む Stille カップリングは困難が予想された。そこで実際の合成に先立ち、構造を簡略化したモデル基質としてスチリルスズ (**69**) を用いカップリングの条件を検討した。

スチリルスズ (**69**) とビニルトリフラート (*R*)-**22** の Stille カップリングの結果を Table 3-1 に示す。スタンナン **69** は DMSO に難溶であったため、トルエンを共溶媒とし反応を試みた。Dibenzylideneacetone (dba) palladium で反応させたところ、望むカップリング体である **70** に加え、**69** のホモカップリングによる二量体 **71** が副生した (entry 1)。トリフェニルヒ素を添加すると (*R*)-**22** の残存量が多くなり、望まないホモカップリング体 **71** の生成する割合が上昇した (entry 2)。一方、電子豊富な配位子である XPhos³³⁾ を添加したところ、**71** の副生を抑えることはできなかったものの、生成した **70** の割合が向上した (entry 3)。そこで、さらに電子豊富な触媒である、*N*-ヘテロサイクリックカルベン配位子を有する PEPPSI-IPr³⁴⁾を用いたところ、反応は完全に進行し、副生成物を伴うことなくカップリング体 **70** を得ることに成功した (entry 4)。

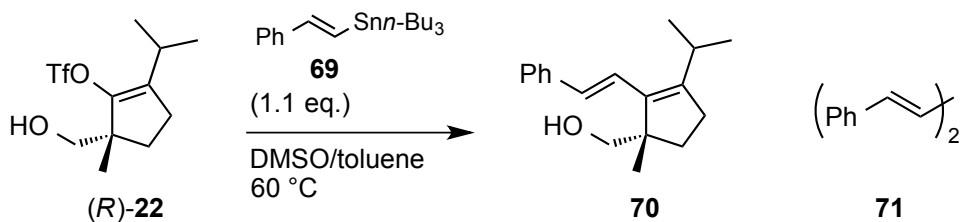


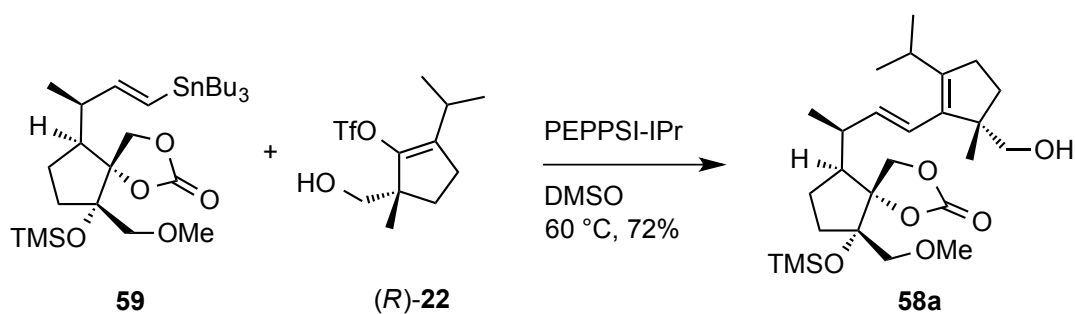
Table 3-1

entry	Pd cat.	additive	ratio of products*
			(<i>R</i>)-22 : 70 : 71
1	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃	—	1 : 1 : 1
2	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃	Ph ₃ As	5 : 1 : 3
3	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃	XPhos	2 : 2 : 3
4	PEPPSI-IPr	—	0 : 1 : 0

* determined by ¹H NMR spectra.

XPhos = 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

以上の検討により最適化した反応条件で、(*R*)-22 と *trans*-ビニルスズ 59 を Stille カップリングさせたところ、反応は副生成物を伴うことなく進行し、*trans*-ジエン 58a を良好な収率で得た (Scheme 3-5)。



Scheme 3-5

第五節 ジエンの酸化の試み

アルコール **58a** をベンゾイル基で保護した後、オスミウムを触媒、NMO を再酸化剤としてジエン **58b** のジヒドロキシ化を試みたが、目的物は全く得られず、反応は複雑な混合物を与えるのみであった (Table 3-2, entry 1)。不斉配位子を含むジヒドロキシ化剤である AD-mix β を用いた場合、反応は全く進行しなかった (entry 2)。唯一反応が進行したのは、四酸化オスミウムを基質に対し化学量論量用いた場合のみであった (entry 3)。しかし、ジヒドロキシ化の位置選択性は全く発現せず、C8,C9 位ジオール **72** および C10,C14 位ジオール **73** がほぼ 1:1 の異性体混合物として生じた。位置選択性が生じなかったのは A 環部周辺の立体障害が原因と考え、ジヒドロキシ化に先立って、環状炭酸エステルの除去とジオールの酸化開裂を試みた。

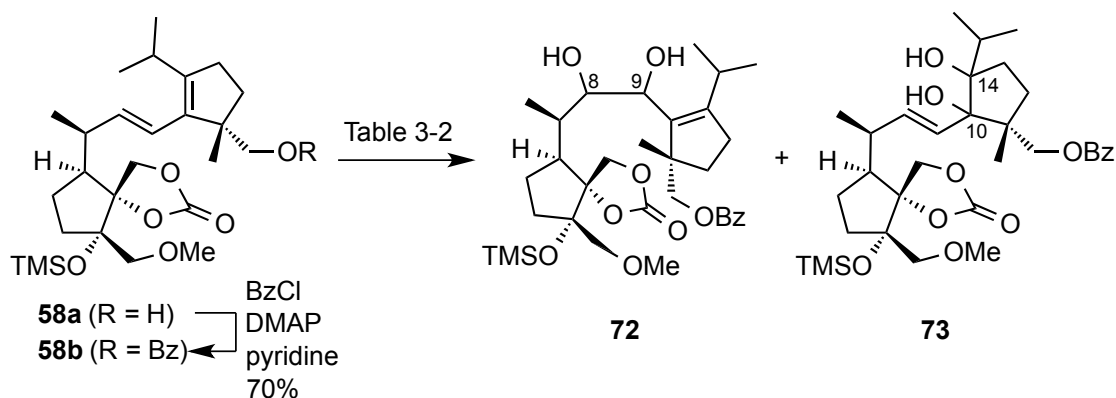


Table 3-2

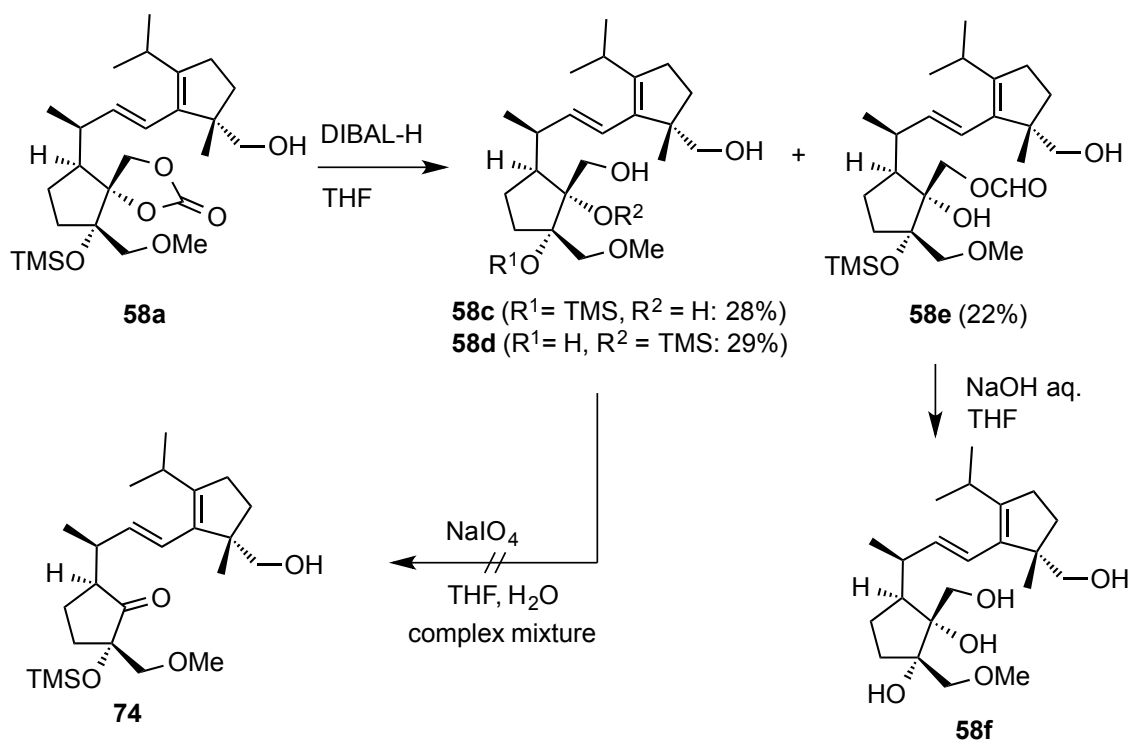
entry	reagents	solvent	result
			72 : 73
1	K ₂ OsO ₂ (OH) ₄ , NMO	<i>t</i> -BuOH, H ₂ O	complex mixture
2	AD-mix β	<i>t</i> -BuOH, H ₂ O	no reaction
3	OsO ₄	pyridine	1 : 1

AD-mix β = (DHQD)₂PHAL, K₂OsO₂(OH)₄, K₂CO₃, K₃Fe(CN)₆

(DHQD)₂PHAL = hydroquinidine 1,4-phtalazinediyl diether

塩基性条件下における脱保護では TMS 基の脱落が懸念されたため、還元的条件で環状炭酸エステルの除去を検討した (Scheme 3-6)。DIBAL-H を用いたところ、目的とするジオール **58c** に加え、反応中に TMS 基が転位した **58d** および環状炭酸エステルの還元が途中で停止した **58e** も副生した。これらの生成物を分離した後、**58c** の酸化開裂を試みたが、目的とするケトン **74** は全く得られず複雑な混合物になってしまった。これは、反応中に TMS 基が転位あるいは脱落し、望まない位置で酸化開裂が進行したことが原因と考えられる。また、ギ酸エステル **58e** の加溶媒分解を試みたところ、TMS 基の脱落も併発した。

以上の結果から、*trans*-ジエン **58a** を経由しフシコッカ前駆体を合成するのは困難と結論し、別種の 1,2-セコフシコッカを合成標的にすることとした。

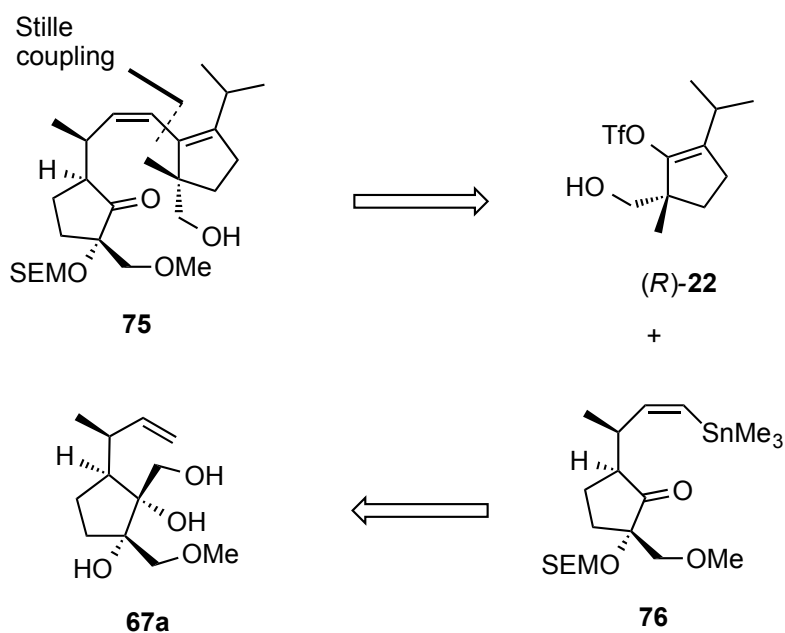


Scheme 3-6

第六節 1,2-セコフシコッカンの再設計と合成計画

新たに1,2-セコフシコカンとして、*cis*-ジエン **75** を設計した (Scheme 3-7)。ジエン **75** は、C8・C9 位間の結合が *cis* 体のアルケンにより固定され、C1・C2 位が接近しやすいと考えられる。そのため、**75** は分子内環化によるフシコカン骨格構築の前駆体として有用と考えた。

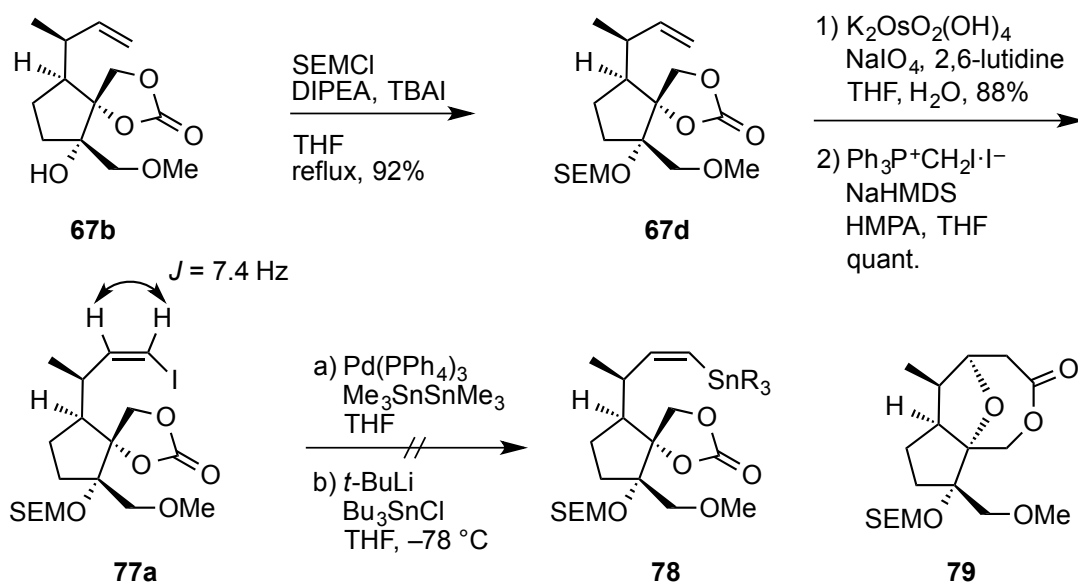
cis-ジエン **75** は *trans* 体の合成と同様、Stille カップリングで調製することとし、カップリング前駆体を *cis*-ビニルスタンナン **76** と設定した。Stille カップリングにおいて、*cis*-ビニルスタンナンはスズ原子近傍の立体障害が *trans* 体と比較して大きいいため、反応性の低下が予想される。そこで、立体障害を軽減すべく、**66** はあらかじめ環状炭酸エステルを除いて設計した。また、第三級アルコールの保護基として、先の検討で転位が問題になった TMS 基に替え、移動しにくい 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl (SEM) 基を用いることとした。*cis*-ビニルスタンナン **76** は、*trans* 体と同様、トリオール **67a** から合成しようと考えた。



Scheme 3-7

第七節 *cis*-ビニルスズの合成

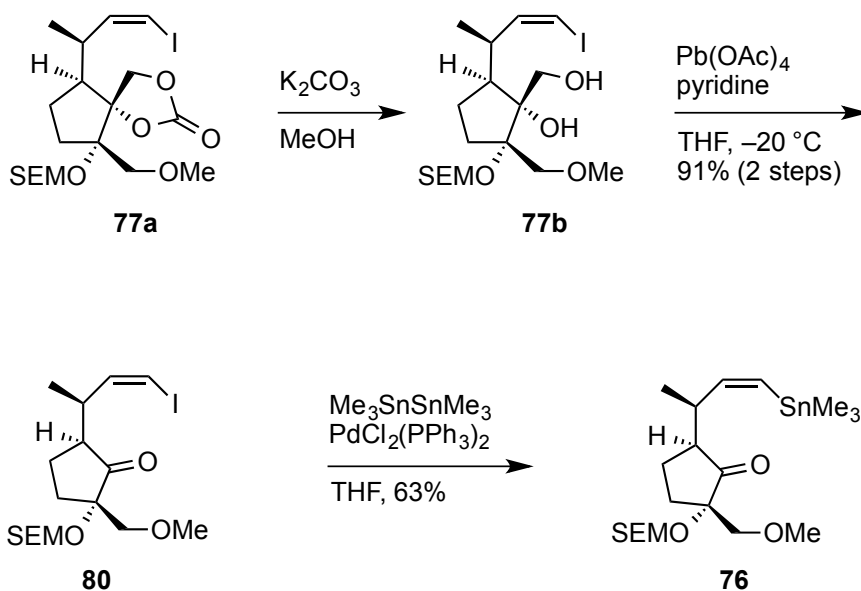
先に合成した第三級アルコール **67b** に SEM 基を導入し **67d** を得た (Scheme 3-8)。アルケン **67d** のアルデヒドへの酸化開裂と、続くヨウ化ヨードメチルトリフェニルホスホニウム³⁵⁾を用いた Wittig 反応でヨウ化ビニル **77a** を単一の幾何異性体として合成した。なお、得られたヨウ化ビニルが望む *cis* の立体化学を有することは ¹H NMR におけるビニルプロトン間の結合定数が 7.4 Hz であったことから決定した。しかし、**77a** に対するパラジウム触媒によるスタニル化は、予想に反し構造不明の副生成物を複数与えたのみで、目的とするビニルスズ **78** は得られなかった。一方、*tert*-ブチルリチウムでヨウ化ビニル **77a** をハロゲン-金属交換させる条件では、環状炭酸エステルへの分子内攻撃が進行し、ラクトン **79** のみが生じた。



DIPEA = , diisopropylethylamine, HMPA = hexamethylphosphoric triamide
 NaHMDS = sodium bis(trimethylsilyl)amide, TBAI = tetrabutylammonium iodide

Scheme 3-8

スタニル化が進行しなかったのはヨウ化ビニル周辺の立体障害が原因と考え、環状炭酸エステルを除去することとした。メタノール溶媒中、**77a** に炭酸カリウムを作用させたところ、環状炭酸エステルの除去が円滑に進行した (Scheme 3-9)。続いて、粗精製物のままジオール **77b** を四酢酸鉛で酸化開裂し、ケトン **80** を良好な収率で合成した。ケトン **80** に対し、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ を触媒としスタニル化を試みたところ、目的の反応が進行し望む *cis*-ビニルスズ **76** を得ることに成功した。カップリング前駆体を合成できたため、続いて Stille カップリングを検討した。



Scheme 3-9

第八節 Stille カップリングの検討

上述の *cis*-ビニルスズ **76** とトリフラート (*R*)-**22** を *trans*-ジエンの合成と同様の条件で反応させたところ、目的とするジエン **75** はわずか 11% しか得られず、副生成物としてビニルスズ **76** のホモカップリング体 **81** が生じた (Table 3-3, entry 1)。より立体的に嵩高い配位子を有する PEPPSI-IPent に触媒を変更すると、**81** の副生は抑えられたものの、目的物である **75** は痕跡量しか得られなかった (entry 2)。しかし、より電子供与性の高い触媒である PEPPSI-SIPr を用いた場合、反応は劇的に改善され、収率 85% で目的の *cis*-ジエン **75** が得られた (entry 3)。本反応により、標的化合物である 1,2-セコフシコッカンを得ることに成功した。

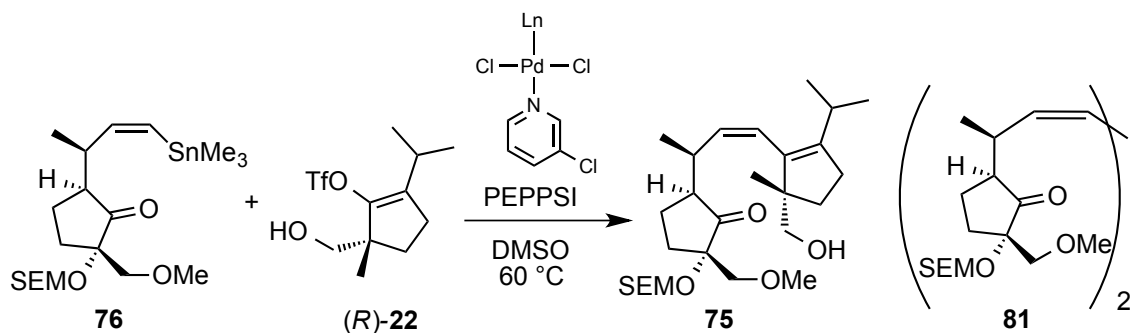
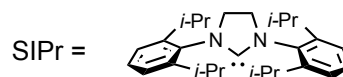
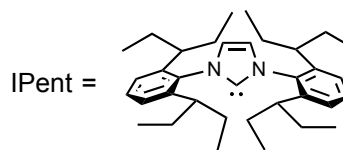
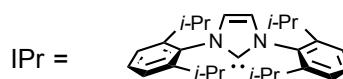


Table 3-3

entry	ligand	result (%)	
		75	81
1	IPr	11	4
2	IPent	trace	0
3	SIPr	85	0



第九節 フシコッカンの骨格構築

合成した 1,2-セコフシコカン **75** は C8・C9 位間の結合が *cis* 体の二重結合により固定され、分子内環化によるフシコカン骨格構築が期待される。そこでアルコール **75** を Dess-Martin 酸化でケトアルデヒド **82** へ誘導後、分子内環化を検討することとした。四塩化チタンと亜鉛から発生させた低原子価チタンによる McMurry カップリングは複雑な混合物を与えるのみであった (Table 3-4, entry 1)。中員環形成に応用例が多い三塩化チタン・DME 錯体および Zn-Cu による条件³⁶⁾に変更しても反応は改善されなかった (entry 2)。より温和な条件である、ヨウ化サマリウムによる反応を試みたところ、環化より先にケトン α 位の過剰還元が進行した **85** および **86** が生成した (entry 3)。

そこで、低原子価金属を、 α 位の過剰還元が進行しにくいとされるバナジウム³⁷⁾に変更したところ、目的とする分子内環化が進行し、収率 12%ながらもフシコカン **83** を得ることができた (entry 4)。なお、**83** はそのトリエン構造が不安定で、分析困難であったため、接触還元により **84** に誘導し構造を確認した。これにより、1,2-セコフシコカンの環化前駆体としての有用性を示すことができた。

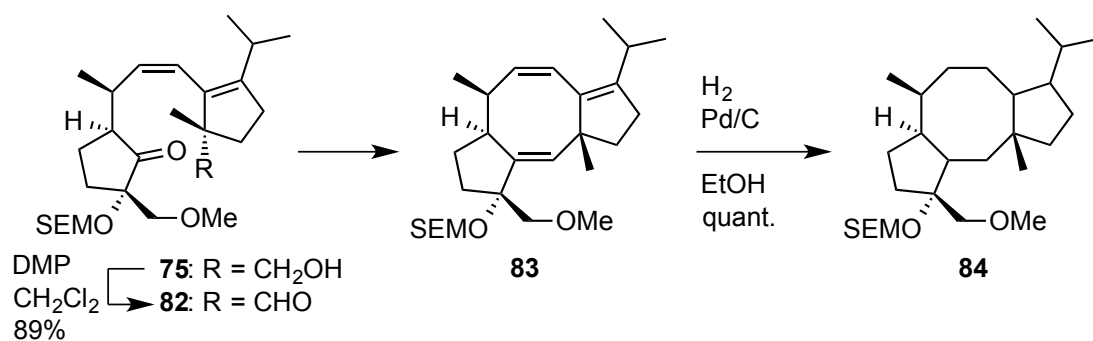
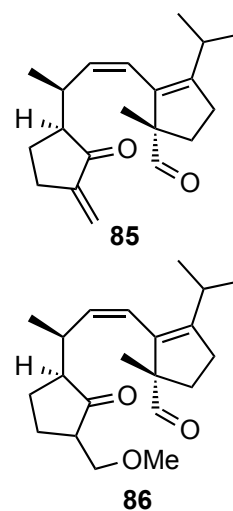


Table 3-4

entry	reag. (eq.)	solv.	temp. ($^{\circ}\text{C}$)	result (%)		
				83	85	86
1	TiCl_4 , Zn, pyr.	THF	reflux	complex mixture		
2	$\text{TiCl}_3 \cdot (\text{DME})_{1.5}$, Zn-Cu	DME	reflux	complex mixture		
3	SmI_2	THF	$-78 \sim 0$	0	14	44
4	$\text{VCl}_3 \cdot (\text{THF})_3$, Zn, DMI	THF	45	12	0	0

DME = dimethoxyethane
 DMI = 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone

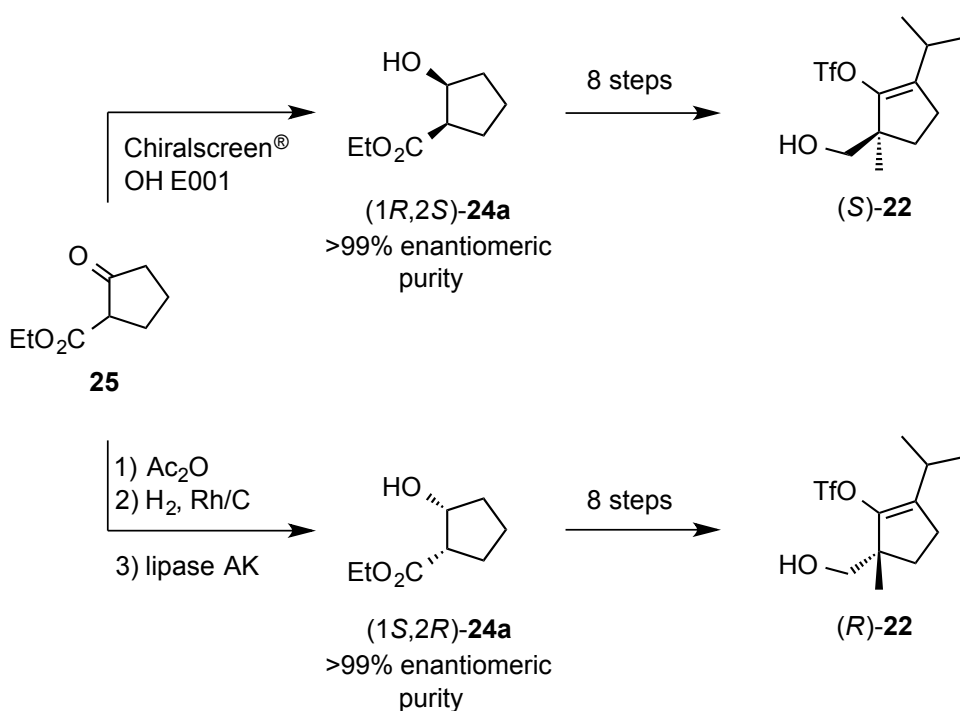


以上、創製したキラル中間体 (*R*)-**22** を活用し、ビニルスズ **76** とのカップリングを経て 1,2-セコフシコッカ **75** の収束的合成を達成し、分子内環化によるフシコッカ骨格構築にも成功した。本手法では **76** と (*R*)-**22** の連結後わずか二工程でフシコッカ骨格への誘導が可能であり、収束性の高いフシコッカ骨格構築法を実現した。

第四章 総括

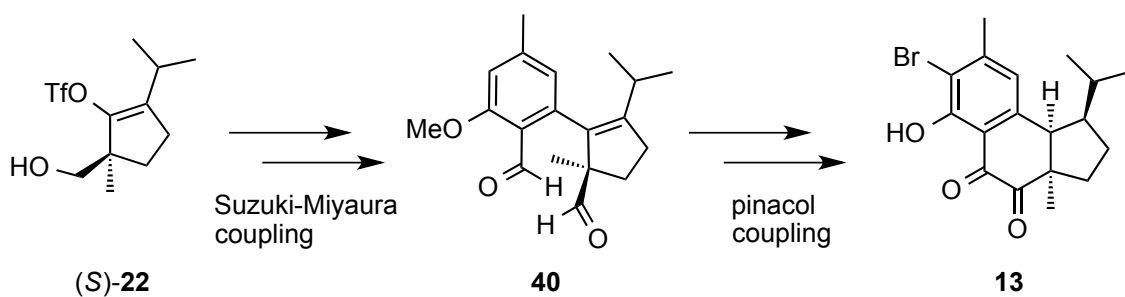
博士課程研究において、天然物合成に広く利用可能な五員環中間体の創製および応用を目的とし、以下の成果を上げた。

天然物に共通する五員環部位に着目し、新規五員環中間体としてビニルトリフラート (*S*)-**22** および (*R*)-**22** を設計した (Scheme 4-1)。合成上鍵となるヒドロキシエステル (*1R,2S*)-**24a** および (*1S,2R*)-**24a** は、それぞれケトエステル **26** から酵素触媒を用いる不斉還元とリパーゼによる速度論的分割を使い分けることにより、高い鏡像体純度で得ることに成功した。これらヒドロキシエステルに対する Fráter の立体選択的メチル化で第四級不斉炭素を構築し、続くイソプロピル基構築を経て、設計した五員環中間体 (*S*)-**22** および (*R*)-**22** の合成を達成した。



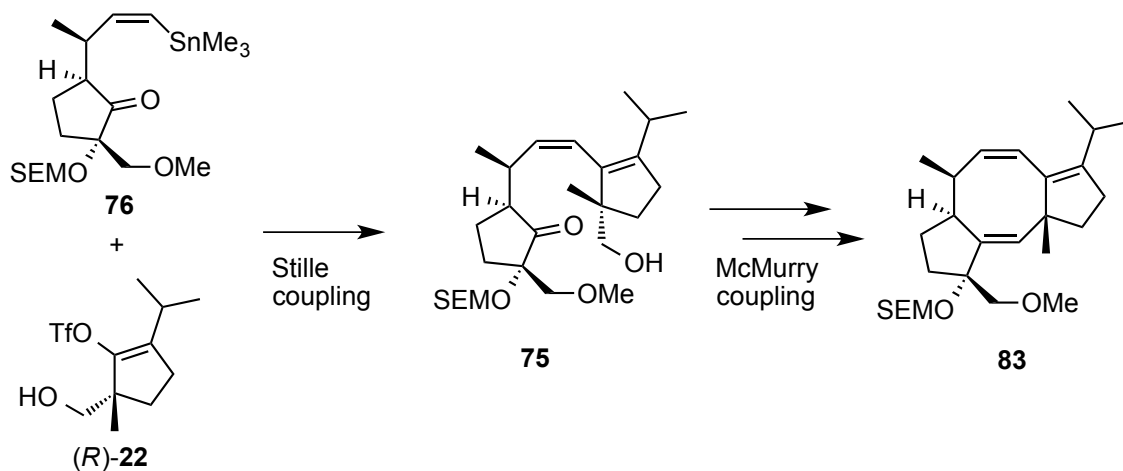
Scheme 4-1

合成したトリフラート (**S**)-**22** をハミゲラン **B** (**13**) の形式全合成に応用した (Scheme 4-2)。芳香族ボロン酸エステルを用いる鈴木-宮浦カップリングを経てジアルデヒド **40** を得た。このものからピナコールカップリングで三環性骨格を構築し、ハミゲラン **B** (**13**) の形式全合成を達成した。



Scheme 4-2

一方、(**R**)-**22** はフシコッカ骨格を有する化合物の合成研究に応用した。立体選択的に調製した *cis*-ビニルスズ **76** との Stille カップリングの条件を最適化し、1,2-セコフシコッカ **75** を得ることに成功し、分子内 McMurry カップリングによるフシコッカ骨格 **83** の構築を達成した。



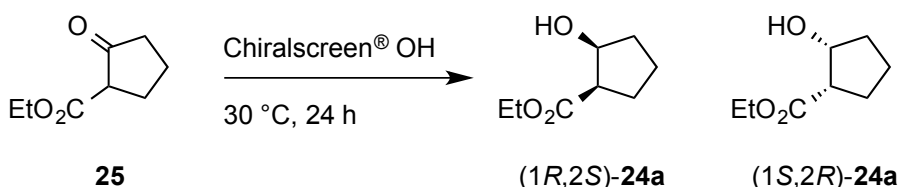
Scheme 4-3

以上、酵素触媒による不斉還元・速度論的分割を経て新規五員環中間体 (**S**)-**3** および (**R**)-**3** を創製した。このものから、それぞれハミゲラン **B** (**13**) の形式全合成およびフシコッカン骨格 (**83**) の合成を達成し、酵素触媒によるキラル合成中間体の調製と有機合成を組み合わせる天然物へのアプローチ法の有用性を示した。

実験の部

General Methods

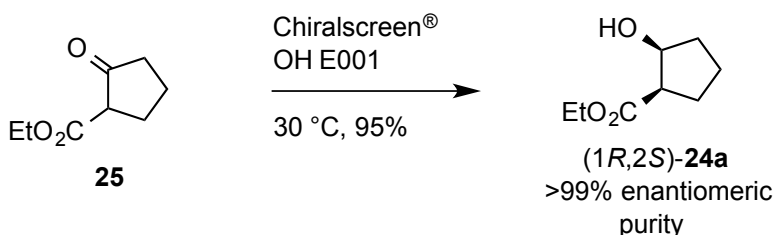
Hydrogenation under high pressure was performed in a pressure vessel with inner vessel and impeller, EYELA HIP-60. IR spectra were measured as ATR on a JASCO FT/IR 4700 spectrometer. ^1H NMR spectra were measured in CDCl_3 at 400 MHz on a VARIAN 400-MR spectrometer or at 500 MHz on a VARIAN 500-MR spectrometer and ^{13}C NMR spectra were measured in CDCl_3 at 100 MHz on a VARIAN 400-MR spectrometer or at 125 MHz on a VARIAN 500-MR spectrometer. Silica gel 60 N (spherical, neutral, 40-50 μm , 37563-84) from Kanto Chemical Co. was used for column chromatography. HPLC data were recorded on SHIMADZU SPD-M20A multi-channel detector. “Chiralscreen[®] OH” was purchased from Daicel Corp.



Examination of “Chiralscreen[®] OH” on the reduction of **25**

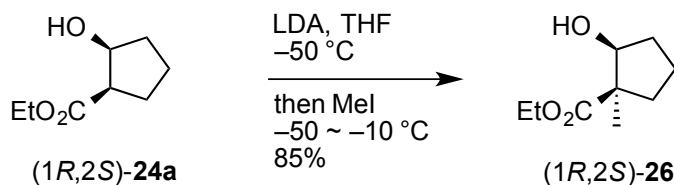
The mixture of carbonyl reductase, formate or glucose dehydrogenase, oxidoreductive coenzyme such as NADH or NADPH, and buffer ingredient was dissolved in each vial with purified water (1 mL) involved in “Chiralscreen[®] OH” (E001, E007, E031, E039, E078, E087, and E146). Ketone **25** (10 mg) was added to each vial. The mixture was stirred at 30 °C for 24 h. After extractive workup, the conversion were estimated by ^1H NMR spectra with the comparison of authentic signals (CDCl_3): δ 3.15 (dd, 1H, $J = 9.1, 8.8$ Hz, for **25**), 4.43 [ddd, 1H, $J = 4.1, 3.9, 3.9$ Hz, for **(1R,2S)-24a**]. The enantiomeric ratio was confirmed by HPLC

analysis: [column, Daicel Chiralcel[®] OD-H, 0.46 cm x 25 cm; hexane/2-propanol = 98:2, flow rate 0.5 mL/min, detected at 210 nm], t_R (min) = 16.8 for (1*R*,2*S*)-**24a**, 22.5 for (1*S*,2*R*)-**24a**.



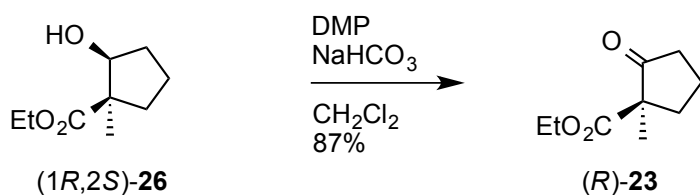
Scale-up of the reduction of **25** with “ChiralScreen[®] OH”-E001: ethyl (1*R*,2*S*)-2-hydroxycyclopentanecarboxylate **24a**

To a buffered solution (diluted up to 50 mL), in which NAD⁺ and formate dehydrogenase are pre-installed in the kit, was added “ChiralScreen[®] OH”-E001 (250 mg) and ketone **25** (1.35 g, 8.64 mmol) and the mixture was stirred at 30 °C under argon atmosphere for 17 h. During the reaction, its pH was kept to be 6.5 with continuous addition of formic acid aq. solution (1.0 M) by pH controller. Then the organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extract was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give (1*R*,2*S*)-**24a** (1.30 g, 95%) as a colorless oil. $[\alpha]_D^{22}$ -15.1 (*c* 1.11, CHCl₃) {lit.¹⁹ $[\alpha]_D^{24}$ -14.1 (*c* 1.11, CHCl₃) for (1*R*,2*S*)-**24a**}. Its enantiomeric purity (>99%) was confirmed by HPLC analysis as described above. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.28 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.60–1.68 (2H, m), 1.76–1.82 (2H, m), 1.88–2.06 (3H, m), 2.67 (1H, ddd, *J* = 10.0, 7.8, 4.1 Hz), 4.18 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.43 (1H, ddd, *J* = 4.1, 3.9, 3.9 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 14.2, 22.0, 26.4, 33.9, 49.5, 60.6, 73.7, 175.0; IR ν_{\max} 3447, 2958, 2876, 1714, 1190 cm⁻¹. Its NMR spectra were identical with those reported previously for (1*S*,2*R*)-**24a**.¹⁹



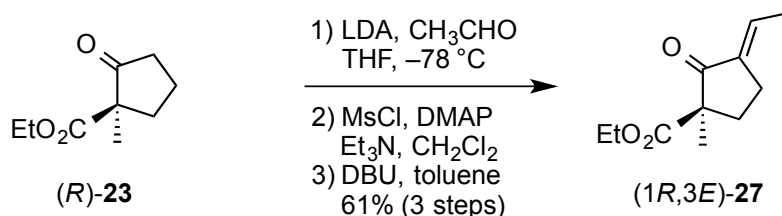
Ethyl (1R,2S)-2-hydroxy-1-methylcyclopentanecarboxylate 26

To a solution of LDA (8.11 mmol) in THF (12.5 mL) was added a solution of (1R,2S)-**24a** (613 mg, 3.88 mmol) at $-50\text{ }^\circ\text{C}$ and the reaction temperature was raised to $-10\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was further stirred for 1 h at $-10\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction was cooled to $-50\text{ }^\circ\text{C}$ and methyl iodide (360 mL, 5.78 mmol) was added to the solution. The mixture was warmed to $-10\text{ }^\circ\text{C}$ over 1 h and the reaction was quenched with saturated NH_4Cl aq. solution. The organic materials were extracted with EtOAc three times, and the combined extract was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (30:1–4:1) to furnish (1R,2S)-**26** (709 mg, 85%) as a colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +27.4$ (c 1.24, CHCl_3) {lit.¹⁹ $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +27.8$ (c 1.27, CHCl_3)}. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.19 (3H, s), 1.28 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.54–1.60 (1H, m), 1.64–1.74 (2H, m), 1.81–1.90 (1H, m), 1.96–2.04 (1H, m), 2.22 (1H, ddd, $J = 13.2, 10.0, 7.1$ Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 4.6, 1.2$ Hz), 3.97–4.00 (1H, m), 4.18 (2H, q, $J = 7.3$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 14.1, 20.4, 22.3, 31.9, 33.1, 54.0, 60.6, 79.9, 177.2; IR ν_{max} 3445, 2965, 1712, 1264. Its ^1H NMR and IR spectra were identical with those reported previously.¹⁹



Ethyl (*R*)-2-methyl-2-oxocyclopentanecarboxylate 23

To a solution of (*1R,2S*)-**26** (591 mg, 3.43 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) were added NaHCO_3 (1.56 g, 18.5 mmol) and Dess-Martin periodinane (2.19 g, 5.17 mmol) at 0 °C under argon atmosphere. The mixture was stirred at room temperature for 2 h. Then the reaction was quenched with a mixture of saturated NaHCO_3 aq. solution and saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq. solution. The organic materials were extracted with EtOAc twice. The combined extract was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (50:1–10:1) to furnish (*R*)-**23** (507 mg, 87%) as a colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -15.7$ (c 1.12, CHCl_3) {lit.¹⁹ $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -15.9$ (c 1.72, CHCl_3)}. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.25 (3H, dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 1.31 (3H, s), 1.83–1.97 (2H, m), 2.02–2.08 (1H, m), 2.28–2.35 (1H, m), 2.41–2.54 (2H, m), 4.15 (1H, qd, $J = 7.4, 3.2$ Hz), 4.17 (1H, qd, $J = 7.4, 3.2$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 14.0, 19.4, 19.6, 36.2, 37.7, 55.9, 61.3, 172.4, 215.9; IR ν_{max} 2976, 1748, 1728, 1267, 1153 cm^{-1} . Its $^1\text{H NMR}$ and IR spectra were identical with those reported previously.¹⁹⁾



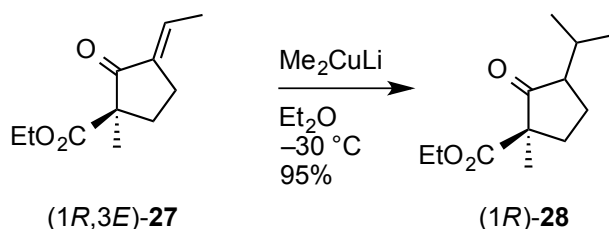
Ethyl (*1R,3E*)-3-ethylidene-1-methyl-2-oxocyclopentanecarboxylate 27

To a solution of LDA (3.42 mmol) in THF (10 mL) was added a solution of (*R*)-**23** (482 mg,

2.83 mmol) in THF (6 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 1 h, to the reaction mixture was added acetaldehyde (480 μL , 8.50 mmol) and the mixture was warmed to $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 1 h. Then the reaction was quenched with saturated NH_4Cl aq. solution and the organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extract was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with EtOAc and filtered through a pad of silica gel. The combined filtrate and washings were concentrated under reduced pressure to give a crude alcohol. This was employed for the next reaction without further purification.

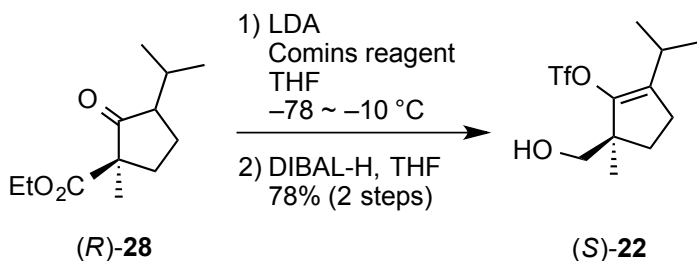
To a solution of the crude alcohol in CH_2Cl_2 (7 mL) were added Et_3N (530 μL , 3.82 mmol), methylsulfonyl chloride (223 μL , 2.86 mmol) and DMAP (28 mg, 0.23 mmol). After stirring for 1 h at room temperature, the reaction was quenched with phosphate buffer solution (pH 7.0, 0.1 M), and the mixture was extracted with EtOAc twice. The combined extract was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with toluene (7 mL) and DBU (343 μL , 2.28 mmol) was added to it, and the mixture was stirred for 1 h at room temperature. The mixture was diluted with H_2O and the organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extract was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (30:1–10:1) to furnish (1*R*,3*E*)-**27** (315 mg, 61%) as a colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -2.8$ (c 1.11, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.23 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.35 (3H, s), 1.77 (1H, ddd, $J = 13.5, 8.3, 6.4$ Hz), 1.84 (3H, ddd, $J = 7.4, 1.9, 1.7$ Hz), 2.52 (1H, ddd, $J = 13.5, 8.6, 5.2$ Hz), 2.56–2.70 (2H, m), 4.15 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.74 (1H, ddq, $J = 7.4, 2.7, 2.7$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 14.0, 15.4, 19.8, 23.7, 32.7, 56.7, 61.3, 134.1, 137.2, 172.4, 202.8; IR ν_{max} 2978, 2935, 1738, 1713, 1650, 1446, 1374, 1261, 1220, 1175, 1084 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for

C₁₁H₁₆NaO₃: 219.0997, found: 219.1018.



Ethyl (1R)-3-isopropyl-1-methyl-2-oxocyclopentanecarboxylate 28

To a suspension of CuI (471 mg, 2.47 mmol) in Et₂O (10 mL) was added a solution of methyllithium (4.9 mL, 1.1 M in Et₂O) at -30 °C, and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 20 min. To the above-mentioned solution of (CH₃)₂CuLi was added a solution of (1R,3E)-27 (431 mg, 2.20 mmol) in Et₂O (12 mL) at -30 °C. After stirring for 1 h at that temperature, the reaction was quenched with saturated NH₄Cl aq. solution, and the organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extract was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (40:1–20:1) to furnish (1R)-28 (442 mg, 95%) as a colorless oil. $[\alpha]_D^{21} -78.6$ (*c* 1.07, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0.82 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.00 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.22 (3H, s), 1.25 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.69 (1H, dddd, *J* = 12.7, 11.3, 11.3, 7.1 Hz), 1.86 (1H, ddd, *J* = 12.9, 7.0, 2.6 Hz), 2.02–2.09 (1H, m), 2.17 (1H, dq, *J* = 7.1, 6.9, 6.8 Hz), 2.33–2.41 (2H, m), 4.15 (2H, q, *J* = 7.1 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 14.0, 18.3, 18.4, 21.0, 21.1, 27.1, 33.5, 55.5, 56.3, 61.2, 172.7, 216.1; IR ν_{\max} 2960, 2873, 1747, 1728, 1466, 1372, 1266, 1172, 1152 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calculated for C₁₂H₂₀NaO₃: 235.1310, found: 235.1328.

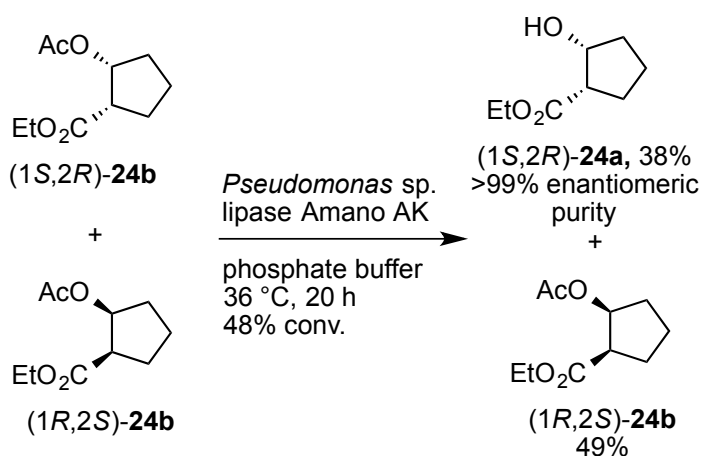


(S)-5-Hydroxymethyl-2-isopropyl-5-methylcyclopent-1-en-1-yl trifluoromethylsulfonate 22

To a solution of LDA (1.12 mmol) in THF (3.5 mL) was added a solution of (1*R*)-**28** (183 mg, 0.861 mmol) at -78 °C with stirring. After 1 h, to the mixture was added a solution of 2-[bis(trifluoromethylsulfonyl)amino]-5-chloropyridine (522 mg, 1.33 mmol) in THF (2.0 mL) and the reaction mixture was gradually warmed to -10 °C over 3 h. Then the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ aq. solution. The organic materials were extracted with EtOAc twice. The combined extract was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was filtered through a pad of silica gel with hexane/EtOAc (20:1) to give crude triflate. This was employed for the next step without further purification.

To a solution of above-mentioned triflate in THF (8 mL) was added DIBAL-H (solution in hexane, 1.0 M, 1.8 mL) at -78 °C with stirring and the reaction mixture was gradually warmed to 0 °C over 1 h. The reaction was quenched with saturated sodium/potassium tartrate aq. solution and the organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extract was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (60:1–10:1) to furnish (*S*)-**22** (204 mg, 78%) as a colorless oil. $[\alpha]_D^{22} -1.7$ (*c* 1.01, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.04 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.05 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.06 (3H, s), 1.70 (1H, ddd, *J* = 12.8, 9.2, 6.1 Hz), 2.20 (1H, ddd, *J* = 12.8, 9.0, 4.1 Hz), 2.27 (1H, ddd, *J* = 15.9, 9.2, 4.1 Hz), 2.38 (1H, ddd, *J* = 15.9, 9.0, 6.1 Hz), 2.88 (2H, qq, *J* = 6.8, 6.6 Hz), 3.32 (1H,

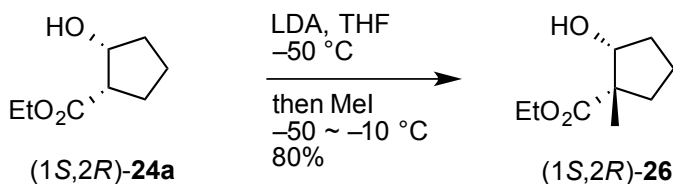
d, $J = 12.3$ Hz), 3.59 (1H, d, $J = 12.3$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 20.3, 20.5, 20.9, 24.2, 25.9, 31.6, 49.1, 67.4, 118.5 (1C, q, $J = 319.6$ Hz), 141.7 (2C); IR ν_{max} 3402, 2966, 2936, 2874, 1458, 1405, 1209, 1140, 1048, 1027, 889, 849 cm^{-1} .



Ethyl (1*S*,2*R*)-2-hydroxy-1-methylcyclopentanecarboxylate **24a**

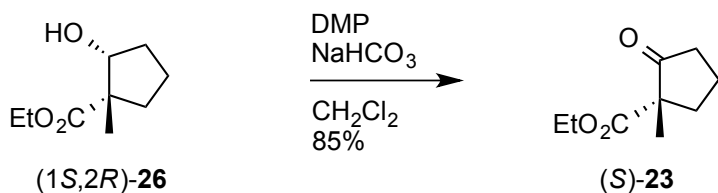
According to the reported procedure, **24b** was prepared by Rh/C-catalyzed hydrogenation.²³⁾ Then, to a solution of acetate (1*R**,2*S**)-**24b** (2.02 g, 10.08 mmol) in phosphate buffered solution (200 mL, 0.1 M, pH = 7.0) was added lipase AK (199 mg) and the mixture was stirred at 36 °C. After 20 h, the organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extract was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (30:1–5:1) to furnish (1*S*,2*R*)-**24a** (613 mg, 38%) as a colorless oil and (1*R*,2*S*)-**24b** (1.04 g, 49%) as a colorless oil. The conversion (48%) was estimated by area of signals in ^1H NMR spectrum of the crude mixture with the comparison of authentic signals (CDCl_3): δ 5.42 (ddd, 1H, $J = 8.5, 5.4, 2.9$ Hz for **24b**) and 4.43 (ddd, 1H, $J = 4.1, 3.9, 3.9$ Hz for **24a**). The enantiomeric purity was confirmed by HPLC analysis as

described above. Its NMR spectrum was identical with above-mentioned that of (1*R*,2*S*)-**24a**.



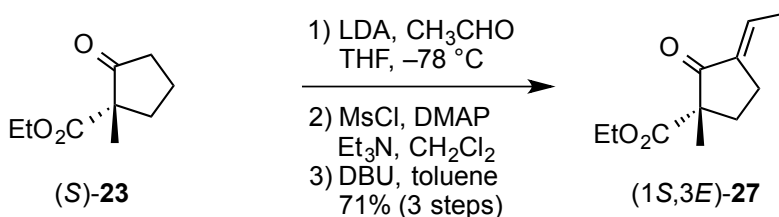
Ethyl (1*S*,2*R*)-2-hydroxy-1-methylcyclopentanecarboxylate **26**

According to above-mentioned procedure for (1*R*,2*S*)-**26**, from (1*S*,2*R*)-**24a** (579 mg, 3.36 mmol) was synthesized (1*S*,2*R*)-**26** (456 mg, 80%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -28.5$ (*c* 1.19, CHCl_3). Its NMR spectrum was identical with above-mentioned that of (1*R*,2*S*)-**26**.



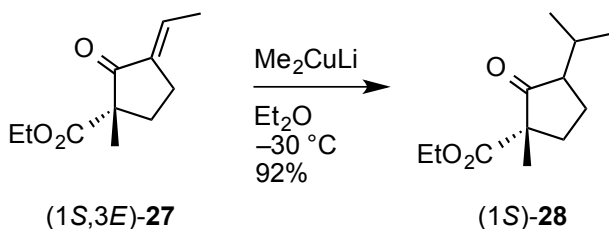
Ethyl (*S*)-2-methyl-2-oxocyclopentanecarboxylate **23**

According to above-mentioned procedure for (*R*)-**23**, from (1*S*,2*R*)-**26** (66.5 mg, 0.386 mmol) was synthesized (*S*)-**23** (55.9 mg, 85%). $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +13.9$ (*c* 1.25, CHCl_3). Its NMR spectrum was identical with above-mentioned that of (*R*)-**23**.



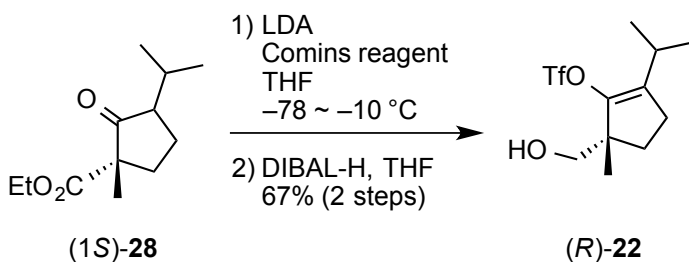
Ethyl (1S,3E)-3-ethylidene-1-methyl-2-oxocyclopentanecarboxylate **27**

According to above-mentioned procedure for (1R,3E)-**27**, from (S)-**23** (55.9 mg, 0.328 mmol) was synthesized (1S,3E)-**27** (45.7 mg, 71%). $[\alpha]_D^{20} +1.9$ (*c* 1.22, CHCl₃). Its NMR spectrum was identical with above-mentioned that of (1R,3E)-**27**.



Ethyl (1S)-3-isopropyl-1-methyl-2-oxocyclopentanecarboxylate **28**

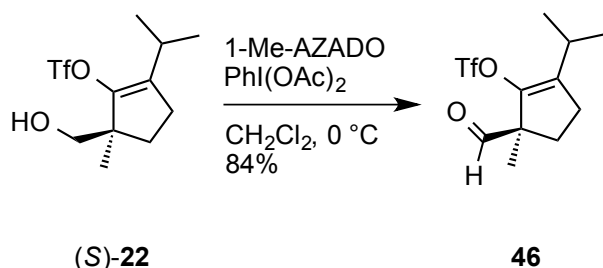
According to above-mentioned procedure for (R)-**28**, from (1S,3E)-**27** (454 mg, 2.304 mmol) was synthesized (1S)-**28** (454 mg, 92%). $[\alpha]_D^{21} +64.4$ (*c* 1.18, CHCl₃). Its NMR spectrum was identical with above-mentioned that of (1R)-**28**.



(R)-5-Hydroxymethyl-2-isopropyl-5-methylcyclopent-1-en-1-yl trifluoromethylsulfonate **22**

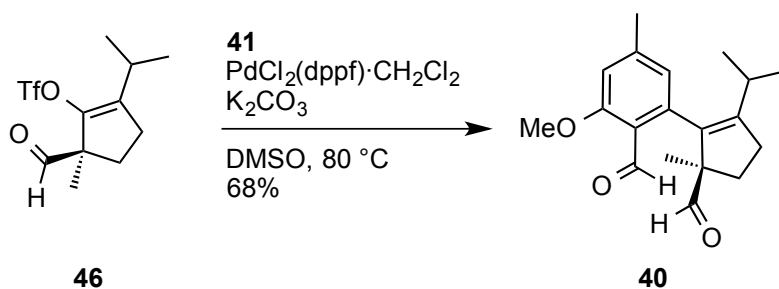
According to above-mentioned procedure for (S)-**22**, from (1S)-**28** (454 mg, 2.140 mmol)

was synthesized (*R*)-**22** (431 mg, 67%). $[\alpha]_D^{22} +2.5$ (*c* 1.24, CHCl₃). Its NMR spectrum was identical with above-mentioned that of (*S*)-**22**.



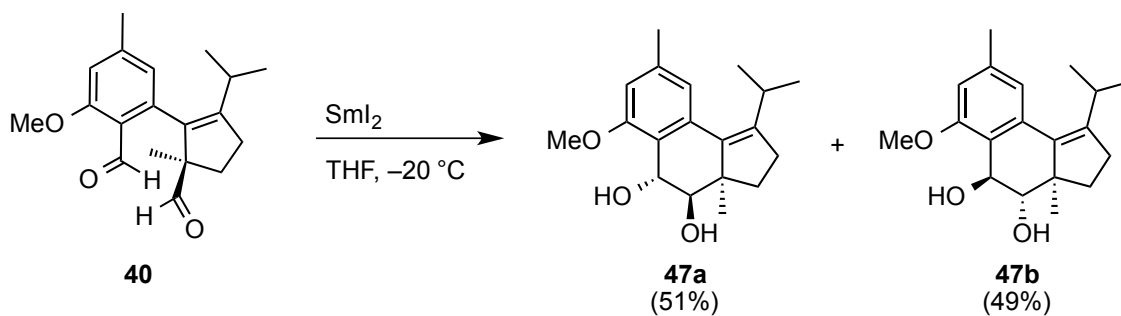
(*R*)-5-Formyl-2-isopropyl-5-methylcyclopent-1-ene-1-yl trifluoromethylsulfonate 46

To a solution of alcohol (*S*)-**22** (71.8 mg, 0.238 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) were added 1-Me-AZADO (1.1 mg, 0.006 mmol) and PhI(OAc)₂ (81.0 mg, 0.251 mmol) at 0 °C and stirred for 4 h at that temperature. The reaction was quenched with saturated Na₂S₂O₃ aq. solution and organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extract was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (60:1–10:1) to give an aldehyde (*R*)-**46** (60.2 mg, 84%) as a colorless oil. $[\alpha]_D^{24} +125.5$ (*c* 1.14, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.07 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.08 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.29 (3H, s), 1.80 (1H, ddd, *J* = 13.4, 8.0, 4.4 Hz), 2.31 (1H, ddd, *J* = 13.5, 8.0, 4.4 Hz), 2.38–2.48 (2H, m), 2.92 (1H, qq, *J* = 6.9, 6.9 Hz), 9.56 (1H, s); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 17.2, 20.2, 20.5, 24.4, 26.1, 31.0, 58.0, 117.1, 118.3 (q, *J* = 319.6 Hz), 139.3, 144.5, 199.2; IR ν_{\max} 2970, 2937, 1732, 1410, 1212 cm⁻¹; HRMS (DART) [M+H]⁺ calculated for C₁₁H₁₆F₃O₄S₁: 301.0721, found: 301.0719.



(*R*)-5-(5'-Formyl-2'-isopropyl-5'-methylcyclopent-1'-enyl)-6-methoxy-4-methylbenzaldehyde **40**

To a mixture of PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (10.5 mg, 0.013 mmol) and K₂CO₃ was added a solution of boronate **3** (81.5 mg, 0.295 mmol) and triflate (*R*)-**40** (80.5 mg, 0.268 mmol) in DMSO (4.0 mL) and stirred for 12 h at 80 °C under argon atmosphere. The reaction was quenched with H₂O and organic materials were extracted with EtOAc twice. The combined extract was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (1:0–20:1) to furnish a 56:44 rotamer mixture of **40** (55.1 mg, 68%,) as a pale-yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.87 (1.32H, d, *J* = 8.7 Hz), 0.89 (1.32H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.91 (1.68H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.93 (1.68H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.04 (1.68H, s), 1.10 (1.32H, s), 1.77–1.81(0.44H, m), 1.88 (0.56H, ddd, *J* = 13.2, 9.3, 9.3 Hz), 2.17–2.20 (0.56H, m), 2.28–2.38 (1H, m), 2.34 (1.68H, s), 2.38 (1.32H, s), 2.47–2.60 (2.56H, m), 3.88 (1.32H, s), 3.91 (1.68H, s), 6.25 (0.56H, s), 6.40 (0.44H, s), 6.72 (0.56H, s), 6.73 (0.44 H, s), 9.53 (0.44H, s), 9.61 (0.56H, s), 10.25 (0.56H, s), 10.31 (0.44H, s); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 17.5, 19.8, 19.9, 20.4, 21.1, 21.7, 22.3, 22.3, 28.2, 28.5, 28.7, 28.9, 32.7, 33.2, 55.7, 55.8, 63.7, 64.1, 111.5, 111.5, 121.2, 121.9, 123.2, 124.9, 131.9, 134.9, 139.0, 141.3, 145.4, 146.0, 147.9, 152.4, 161.1, 162.3, 190.2, 190.9, 201.9, 203.7; IR ν_{\max} 2958, 2927, 1718, 1688, 1599, 1568, 1449, 1401, 1289 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calculated for C₁₉H₂₄NaO₃: 323.1623, found: 323.1650.



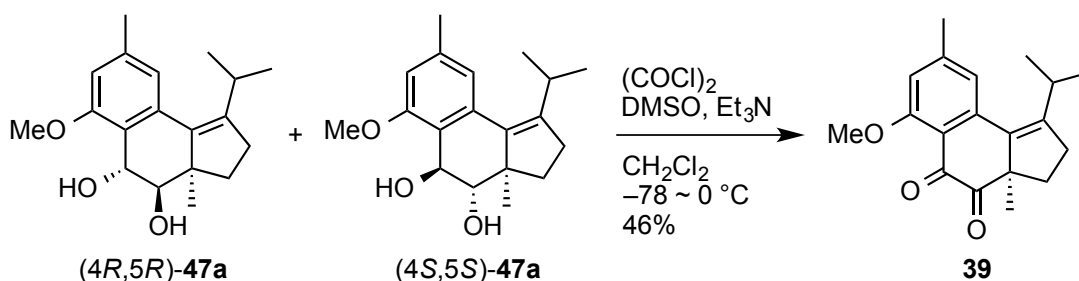
(3aR,4R,5R)-1-Isopropyl-6-methoxy-3a,8-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-3aH-cyclopenta[a]naphthalene-4,5-diol (47a) and (3aR,4S,5S)-47a

To a solution of SmI_2 (0.1 M in THF, 1.9 mL) was added a solution of aldehyde **40** (5.8 mg, 0.019 mmol) at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred at that temperature for 5 h under argon atmosphere. The reaction was quenched with saturated sodium/potassium tartrate aq. solution and the organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extract was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (1:0–1:1) to furnish (3aR,4R,5R)-**47a** (3.0 mg, 51%) and (3aR,4S,5S)-**47a** (2.9 mg, 49%) as colorless oil.

(3aR,4R,5R)-**47a**: $R_f = 0.50$ (hexane:EtOAc = 2:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -154$ (c 0.50, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.05 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.15 (3H, s), 1.22 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.25 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 1.63 (1H, ddd, $J = 13.2, 9.8, 4.9$ Hz), 2.22 (1H, ddd, $J = 13.2, 10.0, 6.8$ Hz), 2.35 (3H, s), 2.46–2.60 (2H, m), 3.16 (1H, s), 3.24 (1H, qq, $J = 6.8, 6.6$ Hz), 3.76 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.83 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.88 (1H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 21.5, 21.9, 22.0, 23.4, 27.4, 29.8, 31.8, 51.4, 55.4, 70.3, 76.8, 110.1, 120.4, 121.6, 130.5, 132.5, 138.2, 148.5, 158.4; IR ν_{max} 3427, 2956, 1607, 1572, 1455, 1343 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NaO}_3$: 325.1779, found: 325.1773.

(3aR,4S,5S)-**47a**: $R_f = 0.20$ (hexane:EtOAc = 2:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -158$ (c 0.64, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.95 (3H, s), 1.01 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.18 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.72

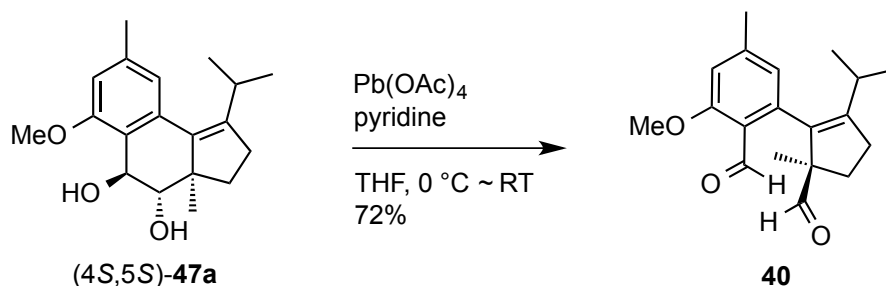
(1H, ddd, $J = 13.2, 8.8, 4.4$ Hz), 1.99 (1H, ddd, $J = 13.2, 9.5, 8.1$ Hz), 2.35 (3H, s), 2.40–2.43 (1H, br-s) 2.49–2.59 (2H, m), 3.20 (1H, qq, $J = 6.8, 6.6$ Hz), 3.76 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.03 (1H, s), 4.84 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.60 (1H, s), 6.85 (1H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 17.2, 21.2, 21.5, 21.9, 27.4, 29.7, 33.8, 53.2, 55.4, 73.0, 81.0, 109.6, 120.7, 122.6, 133.3, 134.7, 138.3, 145.0, 157.9; IR ν_{max} 3437, 2958, 1607, 1573, 1456, 1342 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NaO}_3$: 325.1779, found: 325.1787.



(*R*)-1-isopropyl-6-methoxy-3a,8-dimethyl-2,3-dihydro-3a*H*-cyclopenta[*a*]naphthalene-4,5-dione **39**

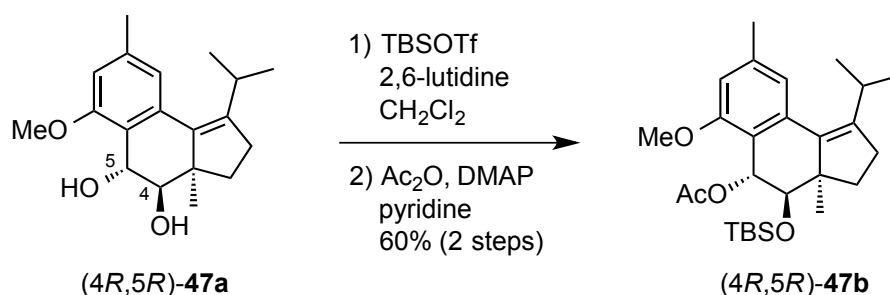
To a solution of $(\text{COCl})_2$ (20 μL , 0.233 mmol) in CH_2Cl_2 (200 μL) was added a solution of dimethyl sulfoxide (DMSO, 25 μL , 0.352 mmol) in CH_2Cl_2 (200 μL) at -78°C , and the mixture was stirred under argon atmosphere at that temperature for 30 min. To the mixture was added a solution of diol (3*aR*,4*R*,5*R*)-**47a** and (3*aR*,4*S*,5*S*)-**47a** (6.9 mg, 0.023 mmol) in CH_2Cl_2 (200 μL) and the stirring was continued at the same temperature. After 1 h, Et_3N (95 μL , 0.635 mmol) was added to the mixture, and the temperature was gradually raised to 0°C for over 2 h with stirring. The reaction was quenched with saturated NH_4Cl aq. and the organic materials were extracted with EtOAc twice. The combined extract was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/ EtOAc (40:1–3:1) to furnish (*R*)-**39** (3.1 mg, 46%) as a pale-yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.94 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.21 (3H, d, $J = 6.8$

Hz), 1.29 (3H, s), 1.80 (1H, ddd, $J = 14.2, 9.0, 4.9$ Hz), 2.45 (3H, s), 2.49–2.68 (3H, m), 3.08 (1H, qq, $J = 6.8, 6.8$ Hz), 3.95 (3H, s), 6.74 (1H, s), 6.80 (1H, s).



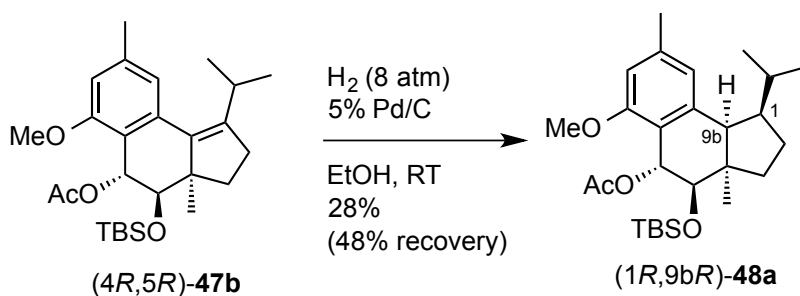
C-C bond cleavage of (3aR,4S,5S)-47a

To a solution of (3aR,4S,5S)-47a (7.8 mg, 0.026 mmol) in THF (600 μL) was added pyridine (50 μL , 0.619 mmol) and Pb(OAc)_4 (41 mg, 0.092 mmol) at 0 °C, and the mixture was gradually warmed to room temperature with stirring for 2 h. The reaction was quenched with saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq. solution and organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extract was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (20:1–10:1) to furnish **40** (5.6 mg, 72%) as a pale-yellow oil. The ^1H NMR spectrum was identical to that of the above-mentioned **40**.



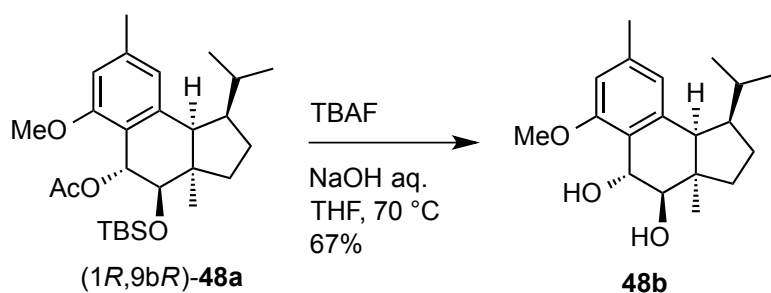
(3aR,4R,5R)-4-tert-Butyldimethylsilyloxy-1-isopropyl-6-methoxy-3a,8-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-3aH-cyclopenta[a]naphthalene-5-yl acetate 47b

To a solution of (3a*R*,4*R*,5*R*)-**47a** (9.2 mg, 0.030 mmol) in CH₂Cl₂ (0.7 mL) was added 2,6-lutidine (21 μL, 0.179 mmol) and TBSOTf (17 μL, 0.074 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 30 min at that temperature. The reaction was quenched with phosphate buffer solution (pH 7.0, 0.1 M), and the organic materials were extracted with EtOAc twice. The combined extract was washed with brine and dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to furnish crude TBS ether. To this was added pyridine (0.4 mL), Ac₂O (0.4 mL) and DMAP (4.6 mg, 0.038 mmol), and the mixture was stirred for 16 h at room temperature. The reaction was quenched with H₂O and the organic materials were extracted with EtOAc twice. The combined extract was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (1:0–20:1) to furnish (3a*R*,4*R*,5*R*)-**47b** (8.4 mg, 60%) as a colorless amorphous powder. $[\alpha]_D^{22}$ -129 (*c* 0.32, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.12 (3H, s), 0.20 (3H, s), 0.78 (9H, s), 0.97 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.05 (3H, s), 1.19 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.44 (1H, ddd, *J* = 12.7, 9.0, 3.9 Hz), 2.00 (3H, s), 2.12 (1H, ddd, *J* = 12.7, 10.0, 7.5 Hz), 2.37 (3H, s), 2.40–2.51 (2H, m), 3.26 (1H, qq, *J* = 7.0, 6.8 Hz), 3.69 (1H, d, *J* = 1.7 Hz), 3.78 (3H, s), 5.88 (1H, d, *J* = 1.7 Hz), 6.60 (1H, s), 6.91 (1H, s); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ -5.2, -4.0, 18.0, 21.1, 21.5, 22.1, 23.4, 25.9 (3C), 27.5, 29.6, 31.7, 51.4, 55.4, 70.0, 75.7, 109.6, 117.6, 120.1, 131.2, 134.8, 138.3, 145.9, 158.8, 170.0; IR ν_{\max} 2955, 2928, 1732, 1607, 1574, 1462, 1235 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calculated for C₂₇H₄₂NaO₄Si: 481.2750, found: 481.2718.



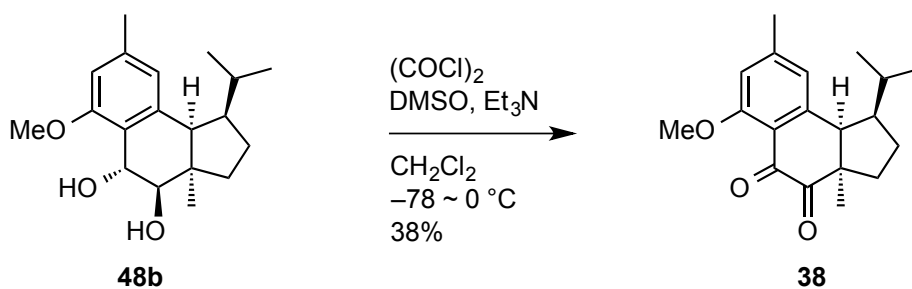
(1*R*,3*aR*,4*R*,5*R*,9*bR*)-4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-1-isopropyl-6-methoxy-3*a*,8-dimethyl-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphthalene-5-yl acetate 48a

To a solution of **47b** (6.4 mg, 0.014 mmol) in EtOH (2.0 mL) was added Pd/C (5% on carbon, 10.2 mg) in a pressure vessel as shown in General Methods. The mixture was stirred under H₂ atmosphere (8 atm) for 39 h. Then the mixture was then filtered through a pad of Celite, and the combined filtrate and washings were concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (1:0–40:1) to furnish (1*R*,3*aR*,4*R*,5*R*,9*bR*)-**48a** (1.8 mg, 28%) as a colorless oil and (3*aR*,4*R*,5*R*)-**47b** (3.1 mg, 48% recovery). (1*R*,3*aR*,4*R*,5*R*,9*bR*)-**48a**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.06 (6H, s), 0.59 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 0.89 (9H, s), 0.97 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.97–1.54 (3H, m), 1.23 (3H, s), 1.34–1.42 (1H, m), 1.85–1.91 (1H, m), 2.07 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.29–2.34 (1H, m), 3.02 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 3.65 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 3.74 (3H, s), 6.13 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.52 (1H, s), 6.61 (1H, s); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ –3.8, –3.7, 18.3, 21.5, 21.6, 21.9, 23.8, 26.0 (3C), 26.4, 28.4, 30.8, 33.1, 43.8, 53.9, 53.2, 55.3, 70.4, 77.8, 109.4, 121.4, 122.8, 137.0, 138.2, 157.2, 170.9; IR ν_{max} 2954, 2928, 1745, 1610, 1579, 1235 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calculated for C₂₇H₄₄NaO₄Si: 483.2907, found: 483.2906.



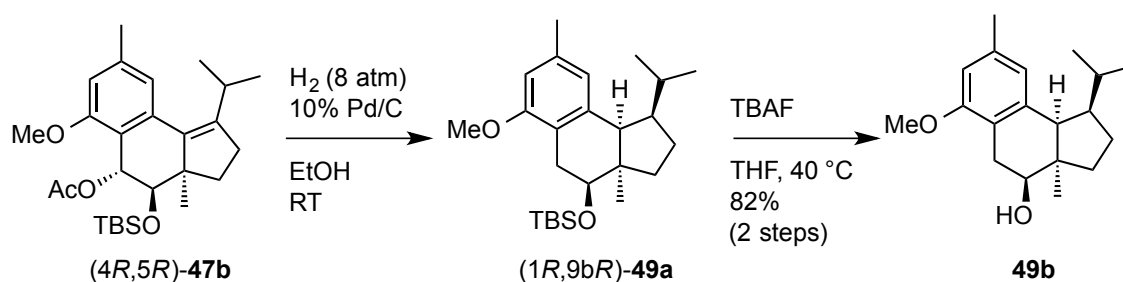
(1*R*,3*aR*,4*R*,5*R*,9*bR*)-1-Isopropyl-6-methoxy-3*a*,8-dimethyl-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphthalene-4,5-diol **48b**

To (*1R,3aR,4R,5R,9bR*)-**48a** (1.8 mg, 3.9 μ mol) were added TBAF (1.0 M in THF, 500 μ L) and NaOH (2.0 M in H₂O, 120 μ L) and the mixture was stirred at 70 °C for 45 h. The reaction was quenched with H₂O and organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extract was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (10:1–2:1) to furnish (*1R,3aR,4S,9bR*)-**48b** (0.8 mg, 67%) as a colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.61 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 0.75–0.85 (1H, m), 1.07 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.18 (1H, ddd, *J* = 14.1, 12.0, 7.3 Hz), 1.31–1.39 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.54–1.60 (1H, m), 1.60–1.68 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.30 (3H, s), 3.01 (1H, d, *J* = 6.7 Hz), 3.46 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 3.87 (3H, s), 4.73 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.58 (1H, s), 6.64 (1H, s); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 21.4, 21.6, 23.8, 26.3, 28.8, 29.6, 32.3, 43.0, 53.0, 53.1, 55.4, 69.5, 79.9, 109.4, 123.7, 124.4, 136.7, 137.5, 156.8; IR ν_{\max} 3493, 2952, 2866, 1612, 1577, 1462 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calculated for C₁₉H₂₈NaO₃: 327.1936, found: 327.1955.



(1*R*,3*aR*,9*bR*)-1-Isopropyl-6-methoxy-3*a*,8-dimethyl-2,3,3*a*,9*b*-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphthalene-4,5-dione **38**

To a solution of $(\text{COCl})_2$ (5 μL , 0.058 mmol) in CH_2Cl_2 (200 μL) was added a solution of dimethyl sulfoxide (DMSO, 6 μL , 0.084 mmol) in CH_2Cl_2 (200 μL) at $-78 \text{ } ^\circ\text{C}$, and the mixture was stirred under argon atmosphere at that temperature for 30 min. To the mixture was added a solution of the diol (1*R*,3*aR*,4*S*,9*bR*)-**48b** (0.8 mg, 2.6 μmol) in CH_2Cl_2 (200 μL) and the stirring was continued at the same temperature. After 30 min, Et_3N (40 μL , 0.288 mmol) was added to the mixture, and the temperature was gradually raised to $0 \text{ } ^\circ\text{C}$ for over 2 h with stirring. The reaction was quenched with saturated NH_4Cl aq. and the organic materials were extracted with EtOAc twice. The combined extract was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/ EtOAc (1:0–20:1) to furnish (1*R*,3*aR*,9*bR*)-**38** (0.3 mg, 38%) as a pale-yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.44 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.57 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.14–1.23 (1H, m), 1.27 (3H, s), 1.48–1.59 (2H, m), 1.75–1.81 (1H, m), 2.20–2.28 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.47–2.52 (1H, m), 3.35 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 3.93 (3H, s), 6.71 (1H, s), 6.77 (1H, s); HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$: 323.1623, found: 323.1639. This ^1H NMR spectrum was identical with that reported previously.^{26f)}

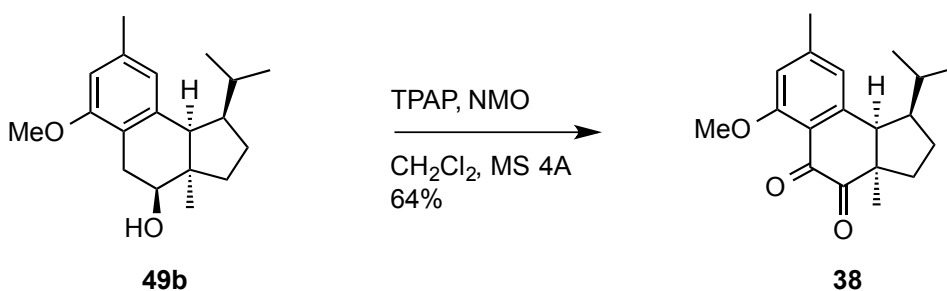


(1R,3aR,4S,9bR)-1-Isopropyl-6-methoxy-3a,8-dimethyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[a]naphthalen-4-ol 49b

In a similar manner to the synthesis of **48a**, a mixture of **47b** (22.0 mg, 0.048 mmol) and Pd/C (10% on carbon, 21.0 mg) in EtOH (3.0 mL) was stirred under H₂ atmosphere (8 atm) for 20 h. The mixture was filtered through a pad of Celite, and the combined filtrate and washings were concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in a mixture of hexane/EtOAc (40:1), and the solution was filtered through short pad of silica gel to furnish **49a**. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.00 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.63 (1H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.91 (9H, s), 0.97–1.03 (1H, m), 1.07 (1H, d, *J* = 6.2 Hz), 1.19 (3H, s), 1.39–1.43 (1H, m), 1.79–1.88 (1H, m), 2.21–2.27 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.34 (1H, dd, *J* = 15.6, 11.2 Hz), 2.90 (1H, dd, *J* = 15.6, 4.3 Hz), 2.95 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 3.48 (1H, dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz), 3.79 (3H, s), 6.50 (1H, s), 6.60 (1H, s); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ -4.9, -3.9, 18.1, 21.5, 21.7, 23.9, 25.9 (3C), 26.5, 28.6, 29.8, 30.4, 32.6, 46.1, 53.7, 53.8, 55.4, 76.0, 108.2, 122.8, 123.1, 134.8, 138.5, 156.4. This was employed for the next step without further purification.

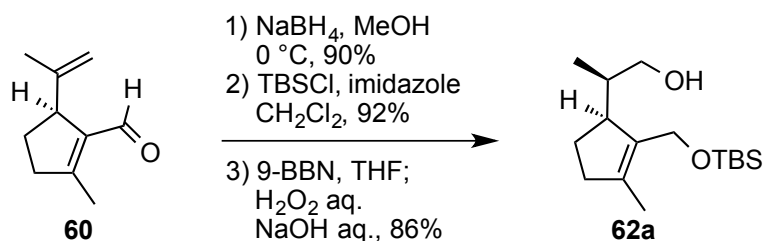
To a solution of the above-mentioned **49a** in THF (400 μL) was added TBAF (1.0 M in THF, 400 μL) and the mixture was stirred at 40 °C for 15 h. The reaction was quenched with H₂O and organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extract was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (20:1–5:1) to furnish (1R,3aR,4S,9bR)-**49b** (11.3 mg, 82% from **47b**) as a

colorless solid. $[\alpha]_D^{21} +70$ (c 0.56, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.66 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.96 (1H, m), 1.09 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.13 (1H, m), 1.30 (3H, s), 1.48 (1H, m), 1.61 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.38 (1H, dd, $J = 15.4, 11.5$ Hz), 3.00 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 15.4, 4.4$ Hz), 3.55 (1H, dd, $J = 11.5, 4.4$ Hz), 3.79 (3H, s), 6.51 (1H, s), 6.60 (1H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 21.5, 21.7, 23.9, 26.4, 28.3, 29.6, 29.7, 31.9, 45.7, 53.4, 53.9, 55.3, 75.7, 108.3, 122.5, 122.7, 135.0, 138.2, 156.3; IR ν_{max} 2939, 2867, 1463, 1272 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NaO}_2$: 311.1987, found: 311.1962. Its NMR and IR spectra were identical with those reported previously.²⁶ⁱ⁾



(1*R*,3*aR*,9*bR*)-1-Isopropyl-6-methoxy-3*a*,8-dimethyl-2,3,3*a*,9*b*-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphthalene-4,5-dione **38**

To a suspension of **49b** (8.5 mg, 0.030 mmol) and powdered 4A molecular sieve (93.6 mg) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) were added NMO (41.0 mg, 0.350 mmol) and TPAP (6.0 mg, 0.017 mmol), and stirred under argon atmosphere for 4 h. The reaction mixture was directly purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (10:1-2:1) to furnish **38** (5.7 mg, 64%) as a pale-yellow oil. $[\alpha]_D^{21} -228$ (c 0.35, CH_2Cl_2). $^1\text{H NMR}$ spectrum was identical with above-mentioned that of **38**. $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 20.4, 22.4, 23.1, 24.2, 28.0, 28.6, 35.4, 51.9, 55.1, 56.0 (2C), 110.9, 120.6, 124.4, 145.9, 147.2, 161.4, 180.8, 201.7; IR ν_{max} 2955, 1721, 1677, 1604 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$: 323.1623, found: 323.1639. Its NMR, IR and MS spectra were identical with those reported previously.^{26f)}



(1'*S*,2*R*)-2-(2'-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-3'-methylcyclopent-2'-enyl)-2-methylpropanol 62a

To a solution of **60** (4.30 g, 28.6 mmol) in MeOH (50 mL) was added NaBH₄ (875 mg, 23.1 mmol) and stirred at 0 °C for 1 h. The reaction was quenched with saturated NH₄Cl aq. solution and organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extract was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (2:1) to give an alcohol (3.92 g, 90%) as a colorless oil. ¹H NMR spectrum was identical with that reported previously.^{30c} This was employed for the next step without further purification.

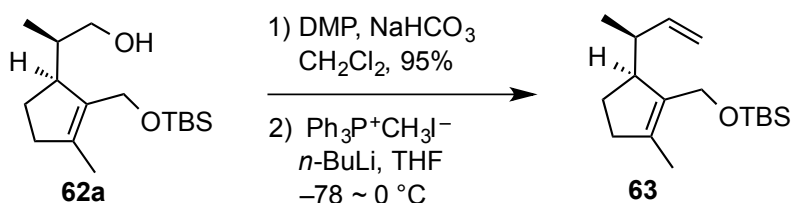
To a solution of the alcohol (7.13 mg, 7.42 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) was added imidazole (1.04 g, 15.3 mmol) and TBSCl (1.66 g, 11.0 mmol) at 0 °C and stirred for 29 h at room temperature under argon atmosphere. The reaction was quenched with phosphate buffered solution (pH 7.0, 0.2 M) and organic materials were extracted with EtOAc twice. The combined extract was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (1:0–20:1) to furnish TBS ether (1.82 g, 92%) as a colorless oil. [α]_D²⁰ +98.3 (*c* 1.14, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.03 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.59–1.71 (4H, m), 1.72 (3H, s), 2.03 (1H, m), 2.23 (1H, ddd, *J* = 15.5, 9.0, 3.5 Hz), 2.33–2.39 (1H, m), 3.45 (1H, dd, *J* = 9.0, 0.0 Hz), 3.93 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 4.23 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 4.65–4.68 (2H, m); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ -5.4, -5.3, 14.1, 18.5, 19.3, 26.0 (3C), 28.0,

37.9, 54.0, 58.2, 110.2, 135.6, 136.7, 148.1; IR ν_{\max} 2953, 2927, 2895, 2856, 1471, 1438, 1371 cm^{-1} .

To the solution of the above-mentioned TBS ether (1.82 g, 6.83 mmol) in tetrahydrofuran (THF, 27 mL) was added 9-BBN dimer (1.76 g, 14.4 mmol) at 0 °C and stirred at room temperature for 2 h under argon atmosphere. The reaction was treated with NaOH aq. solution (3 M, 30 mL) and H₂O₂ aq. solution (30%, 30 mL) and stirred for 1 h at room temperature. The organic materials were extracted with EtOAc three times and the combined extract was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (100:1–10:1) to furnish **62a** (1.68 g, 86%) as a colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +20.4$ (*c* 1.22, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.08 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.85 (3H, d, *J* = 7 Hz), 0.91 (9H, s), 1.61–1.66 (4H, m), 1.91 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.21 (1H, ddd, *J* = 14.5, 9.5, 4.5 Hz), 2.31–2.38 (1H, m), 2.97 (1H, m), 3.43 (1H, dd, *J* = 11.0, 6.0 Hz), 3.52 (1H, dd, *J* = 11.0, 8.0 Hz), 4.24 (2H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -5.5, -5.3, 14.1, 15.1, 18.3, 24.1, 25.9 (3C), 37.9, 38.5, 49.2, 56.4, 66.1, 135.2, 136.1; IR ν_{\max} 3375, 2953, 2927, 2883, 2856, 1471, 1462, 1377, 1361, 1251 cm^{-1} ; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calculated for C₁₆H₃₂NaO₂Si: 307.2069, found: 307.2014.

To a solution of **62a** (40.4 mg, 0.142 mmol) in THF (1.0 mL) was added TBAF (1 M solution in THF, 300 μL) and stirred at room temperature for 2 h. The reaction was quenched with saturated NH₄Cl aq. solution and organic materials were extracted with EtOAc four times. The combined extract was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (10:1–1:1) to afford **62b** (17.7 mg, 72%). The stereochemistry of 1'-position was determined by ¹H NMR spectra with the comparison of authentic signals (CDCl₃): δ 0.89 (d, 3H, *J* = 7 Hz, for **62b**), 0.67 (d, 3H, *J* = 7 Hz, for

epi-62b).³²

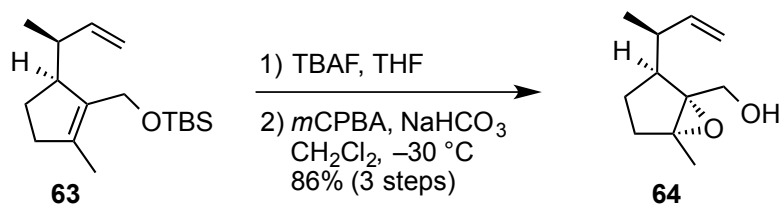


(1'*S*,3*S*)-3-(1'-methylprop-2'-enyl)-2-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-1-methylcyclopentene 63

To a solution of alcohol **62a** (197 mg, 0.693 mmol) in CH₂Cl₂ (7.0 mL) were added NaHCO₃ (312 mg, 3.72 mmol) and Dess-Martin periodinate (517 mg, 1.22 mmol) at 0 °C and stirred at room temperature for 2 h. The reaction was quenched with a mixture of saturated NaHCO₃ aq. solution and saturated Na₂S₂O₃ aq. solution, and the organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extract was washed with brine and dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (1:0–50:1) to furnish an aldehyde (185 mg, 95%) as a colorless oil. $[\alpha]_D^{21}$ -65.1 (*c* 1.14, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.05 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.03 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.54 (1H, m), 1.66 (3H, s), 1.96–2.16 (1H, m), 2.17–2.27 (2H, m), 2.75 (1H, dddd, *J* = 12.8, 6.8, 3.6, 1.2 Hz), 3.21 (1H, m), 4.15 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 4.28 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 9.71 (1H, d, *J* = 1.2 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -5.4 (2C), 11.2, 14.0, 18.3, 25.0, 25.9 (3C), 37.5, 48.4, 48.6, 58.3, 134.3, 136.8, 206.8; IR ν_{\max} 32953, 2030, 2895, 2885, 2857, 1722, 1471, 1462, 1251 cm⁻¹; HRMS (ESI) $[M+Na]^+$ calculated for C₁₆H₃₀NaO₂Si: 305.1913, found: 305.1866.

To a solution of Ph₃P⁺CH₃I⁻ (734 mg, 1.82 mmol) in THF (7 mL) was added *n*-BuLi solution in hexane (1.56 M, 1.20 mL) at 0 °C and stirred for 30 min. The mixture was cooled to -78 °C, added a solution of the above-mentioned aldehyde (391 mg, 1.39 mmol) in THF (7 mL) and

warmed to 0 °C in 1 h. The reaction was quenched with saturated NH₄Cl aq. solution and organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extract was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was filtered through a short pad of silica gel with hexane/EtOAc (100:1) to furnish a crude **63**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.05 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.01 (3H, d, *J* = 6.8), 1.56 (1H, dddd, *J* = 13.6, 7.6, 5.6, 5.2 Hz), 1.65 (3H, s), 1.72–1.82 (1H, m), 2.14–2.21 (2H, m), 2.56–2.62 (1H, m), 2.86–2.94 (1H, m), 4.11 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.29 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.92–4.97 (2H, m), 5.75 (1H, m); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ –5.4, –5.3, 14.0, 17.7, 18.4, 22.6, 25.8 (3C), 37.6, 37.9, 51.4, 58.3, 113.5, 135.5, 135.8, 141.1; IR ν_{max} 2956, 2927, 2885, 2856, 1471, 1462, 1371 cm⁻¹. This was employed for the next step without purification.

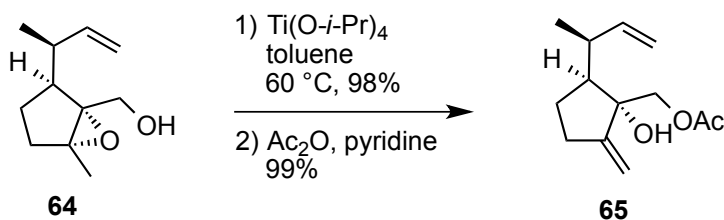


(1*R*,1'*S*,2*R*,5*S*)-1,2-epoxy-2-methyl-5-(1'-methylprop-2'-enyl)cyclopentanemethanol **64**

To a solution of the above-mentioned crude **63** in THF (3.5 mL) was added TBAF solution in THF (1 M, 2.50 mL) at 0 °C and stirred at room temperature for 2 days. The reaction was quenched with phosphate buffered solution (pH 7.0, 0.2 M) and organic materials were extracted with EtOAc four times. The combined extract was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was filtered through short pad silica gel hexane/EtOAc (5:1) to furnish crude alcohol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.03 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.58 (1H, dddd, *J* = 14.0, 9.0, 5.5, 5.5 Hz), 1.80–1.88 (1H, m), 2.20–2.24 (2H, m), 2.56–2.61 (1H, m), 2.92 (1H, m), 4.10 (1H, d, *J* = 12.0

Hz), 4.25 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.96–5.10 (2H, m), 5.77 (1H, ddd, $J = 17.0, 10.5, 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.0, 17.5, 23.2, 37.7, 38.4, 51.5, 57.6, 114.0, 135.6, 138.4, 141.2; IR ν_{max} 3310, 2958, 2914, 2870, 2841, 1637, 1456, 1436, 1413, 1379, 1371 cm^{-1} .

To a solution of the above-mentioned crude alcohol in CH_2Cl_2 (12 mL) was added NaHCO_3 (230 mg, 2.74 mmol) and *m*CPBA (417 mg, 1.69 mmol) at -30 °C and stirred for 3 h. The reaction was quenched with saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq. solution and organic materials were extracted with EtOAc twice. The combined extract was washed with 2 M NaOH aq. solution and brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (20:1–4:1) to furnish **64** (217 mg, 86% over three steps) as a colorless solid. Mp 71.3 – 71.9 °C (colorless fine needles from hexane). $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -29.1$ (c 1.08, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.04 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.36 (3H, s), 1.44–1.47 (2H, m), 1.56–1.63 (1H, m), 1.85–1.89 (1H, m), 2.37–2.40 (1H, m), 2.53–2.61 (1H, m), 3.64 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.15 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.99–5.06 (2H, m), 5.64 (1H, ddd, $J = 17.5, 10.5, 7.5$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 15.5, 18.7, 20.4, 33.6, 37.2, 46.3, 60.4, 70.2, 72.8, 114.5, 140.1; IR ν_{max} 3296, 2958, 2939, 2927, 1639, 1460, 1425, 1379 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$: 205.1205, found: 205.1147.



(1*S*,1'*S*,5*S*)-1-hydroxy-2-methylene-5-(1'-methylprop-2'-enyl)cyclopentanemethyl acetate

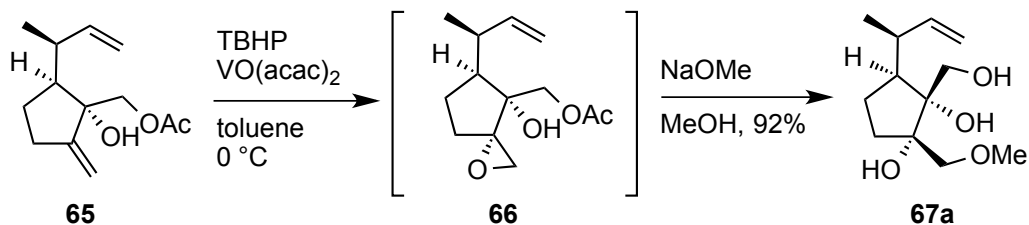
65

To a solution of **64** (409 mg, 2.24 mmol) in toluene (13 mL) was added $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ (670 μL ,

2.26 mmol) at room temperature and stirred at 60 °C for 2 h under argon atmosphere. The reaction was quenched with 1 M HCl aq. solution and organic materials were extracted with EtOAc five times. The extract was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (6:1–2:1) to furnish a diol (402 mg, 98%) as a colorless oil. $[\alpha]_D^{21} -3.2$ (*c* 1.08, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.18 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.30–1.36 (1H, m), 1.72 (1H, dd, *J* = 8.3, 4.4 Hz), 1.76–1.87 (2H, m), 2.23 (1H, s), 3.28 (1H, ddd, *J* = 15.4, 15.4, 6.9 Hz), 2.38–2.42 (2H, m), 3.45 (1H, dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz), 3.73 (1H, dd, *J* = 11.2, 8.3 Hz), 4.90 (1H, dd, *J* = 10.2, 1.7 Hz), 4.99 (1H, dd, *J* = 16.2, 1.7 Hz), 5.04–5.09 (2H, m), 5.68 (1H, ddd, *J* = 16.2, 10.2, 8.8 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 19.9, 25.5, 27.5, 38.7, 53.2, 63.4, 82.1, 108.0, 113.1, 143.6, 155.4; IR ν_{\max} 3390, 3074, 2958, 2931, 2875, 1456, 1375 cm⁻¹; HRMS (ESI) $[M+Na]^+$ calculated for C₁₁H₁₈NaO₂: 205.1205, found: 205.1206.

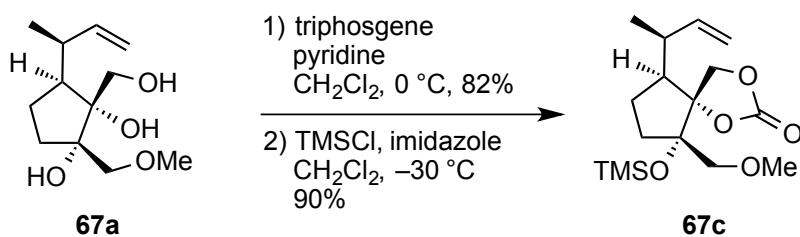
To a solution of the above-mentioned diol (402 mg, 2.21 mmol) in pyridine (2.2 mL) was added Ac₂O (2.2 mL) and stirred for 1 h at room temperature. The reaction was quenched with water and organic materials were extracted with EtOAc four times. The combined extract was washed with 2 M HCl aq. solution and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (20:1–5:1) to furnish **65** (490 mg, 99%) as a colorless oil. $[\alpha]_D^{21} -25.8$ (*c* 1.11, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.20 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.36 (1H, dddd, *J* = 12.2, 12.2, 9.7, 9.7 Hz), 1.60–1.80 (1H, br-s), 1.74 (1H, ddd, *J* = 11.9, 9.7, 7.5 Hz), 1.80–1.87 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.22–2.28 (1H, m), 2.37–2.41 (2H, m), 4.11 (1H, d, *J* = 12.3 Hz), 4.24 (1H, d, *J* = 12.3 Hz), 4.90 (1H, dd, *J* = 10.1, 2.0 Hz), 4.96–5.00 (2H, m), 5.08 (1H, dd, *J* = 2.5, 2.5 Hz), 5.65 (1H, ddd, *J* = 18.6, 10.1, 8.6); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 19.8, 20.9, 25.8, 27.5, 39.1, 54.3, 65.5, 81.0, 108.1, 113.2, 143.3, 155.0, 171.2; IR ν_{\max} 3479, 2970, 1732, 1373, 1224 cm⁻¹;

HRMS (ESI) $[M+Na]^+$ calculated for $C_{13}H_{20}NaO_3$: 247.1310, found: 247.1301.



(1*R*,1'*S*,2*S*)-1-hydroxymethyl-2-methoxymethyl-5-(1'-methylprop-2'-enyl)cyclopentane-1,2-diol **67a**

To a solution of **65** (21.8 mg, 0.097 mmol) in toluene (1.5 mL) were added TBHP (solution in toluene, 2 M, 53 μ L) and VO(acac)₂ (4.8 mg, 0.018 mmol) at 0 °C and stirred under argon atmosphere. After 2 h, to the reaction was added NaOMe solution in MeOH (0.5 M, 1.9 mL, 0.95 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was quenched with brine and organic materials were extracted with EtOAc eight times. The combined extract was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (5:1–2:1) to furnish **67a** (20.5 mg, 92%) as a colorless oil. $[\alpha]_D^{21}$ -26.7 (c 1.20, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.12 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.16–1.20 (1H, m), 1.63–1.69 (1H, m), 1.78–1.87 (2H, m), 2.08–2.22 (2H, m), 3.36 (1H, d, J = 10.0 Hz), 3.41 (3H, s), 3.46 (1H, d, J = 10.0 Hz), 3.64 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.71 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.86 (1H, dd, J = 10.0, 1.8 Hz), 4.96 (1H, ddd, J = 17.1, 1.8, 0.8 Hz), 5.62 (1H, ddd, J = 17.1, 10.0, 8.3 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 19.5, 24.4, 29.7, 39.4, 48.5, 59.5, 61.1, 75.4, 81.1, 82.3, 112.8, 143.9; IR ν_{\max} 3432, 2952, 2896, 1637, 1456, 1375, 1338 cm⁻¹; HRMS (ESI) $[M+Na]^+$ calculated for C₁₂H₂₂NaO₄: 253.1416, found: 253.1395.

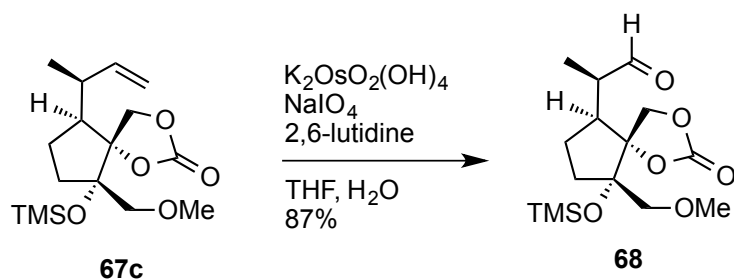


(1'S,5R,6S,9S)-6-Methoxymethyl-9-(1'-methylprop-2'-enyl)-6-trimethylsiloxy-1,3-dioxabicyclo[4.4]nonan-2-one 67c

To a solution of **67a** (33.1 mg, 0.144 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) was added pyridine (115 μL , 1.42 mmol) and triphosgene (24.7 mg, 0.0832 mmol) at 0 °C and stirred for 1 h under argon atmosphere. The reaction was quenched with saturated NH_4Cl aq. solution and organic materials were extracted with EtOAc four times. The combined extract was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (10:1–3:1) to furnish carbonate **67b** (30.2 mg, 82%) as a colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -55.6$ (c 1.14, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.09 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.10–1.16 (1H, m), 1.47 (1H, ddd, $J = 14.9, 11.5, 4.9$ Hz), 1.72 (1H, ddd, $J = 14.9, 10.3, 5.9$ Hz), 1.99 (1H, dddd, $J = 10.3, 10.3, 5.1, 4.9$ Hz), 2.13–2.19 (1H, m), 2.67 (1H, m), 3.15–3.20 (1H, br-s), 3.36 (3H, s), 3.44 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 3.53 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 4.43 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 4.45 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 4.95 (1H, dd, $J = 10.1, 1.5$ Hz), 5.01 (1H, ddd, $J = 16.9, 1.5, 0.8$ Hz), 5.65 (1H, ddd, $J = 16.9, 10.1, 8.6$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 19.2, 23.6, 28.4, 39.5, 45.0, 59.3, 66.0, 74.8, 80.4, 92.3, 114.2, 142.2, 154.3; IR ν_{max} 3500, 2969, 2933, 1877, 1793, 1735, 1637, 1456, 1375, 1241 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NaO}_5$: 279.1208, found: 279.1173.

To a solution of above-mentioned **67b** (30.3 mg, 0.118 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) was added imidazole (48.3 mg, 0.710 mmol) and TMSCl (45 μL , 0.356 mmol) at -30 °C and stirred for 16 h. The reaction was quenched with phosphate buffered solution (pH 7.0, 0.2 M) and organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extracts were washed

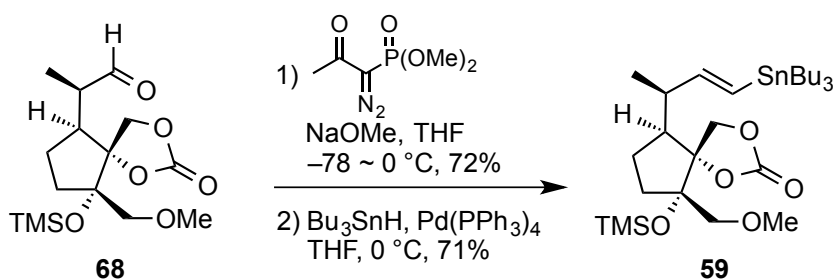
with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (30:1–10:1) to furnish TMS ether **67c** (34.4 mg, 90%) as a colorless solid. Mp 51.5–52.5 °C (colorless fine needles from hexane). $[\alpha]_D^{21}$ –63.6 (*c* 1.31, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.15 (9H, s), 1.07 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.13–1.23 (1H, m), 1.67–1.79 (2H, m), 1.89 (1H, dddd, *J* = 14.2, 9.3, 9.3, 4.7 Hz), 2.20–2.25 (1H, m), 2.52 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.36 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 3.43 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 4.34 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.46 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.98 (1H, dd, *J* = 10.3, 1.5 Hz), 5.02 (1H, dd, *J* = 17.1, 1.5 Hz), 5.65 (1H, ddd, *J* = 17.2, 10.3, 8.3 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 2.1 (3C), 19.6, 23.3, 30.6, 39.0, 46.2, 59.0, 65.9, 74.5, 83.8, 92.4, 114.5, 141.7, 154.7; IR ν_{\max} 2958, 2892, 1799, 1454, 1247 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calculated for C₁₆H₂₈NaO₅Si: 351.1604, found: 351.1660.



(1'*R*,5*R*,6*S*,9*S*)-6-Methoxymethyl-9-(1'-methyl-2'-oxo-ethyl)-6-trimethylsiloxy-1,3-dioxabicyclo[4.4]nonan-2-one **68**

To a solution of **67c** (280 mg, 0.863 mmol) in THF (6.0 mL) and H₂O (3.0 mL) were added 2,6-lutidine (255 μL, 2.17 mmol), NaIO₄ (470 mg, 2.20 mmol) and K₂OsO₂(OH)₄ (15.5 mg, 0.042 mmol), and stirred for 5 h at room temperature. The reaction was quenched with saturated Na₂S₂O₃ aq. solution and organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extract was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with

hexane/EtOAc (30:1–2:1) to furnish **68** (248 mg, 87%) as a colorless oil. $[\alpha]_D^{21} -29.4$ (*c* 1.06, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.16 (9H, s), 1.09 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.19–1.24 (1H, m), 1.21 (3H, d, *J* = 7.1 Hz) 1.72–1.84 (2H, m), 2.09 (1H, dddd, *J* = 13.5, 9.8, 9.5, 5.6 Hz), 2.43 (1H, dqd, *J* = 9.8, 7.1, 2.7 Hz), 2.86 (1H, ddd, *J* = 9.8, 9.8, 9.8 Hz), 3.33 (3H, s), 3.42 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 3.51 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 4.20 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 4.50 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 9.56 (1H, d, *J* = 2.7 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 2.1 (3C), 12.8, 23.1, 30.9, 42.3, 47.1, 59.0, 66.3, 74.5, 83.2, 92.0, 154.3, 202.5; IR ν_{\max} 2953, 1800, 1724, 1457, 1390, 1249, 1182 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calculated for C₁₅H₂₆NaO₆Si: 353.1396, found: 353.1411.

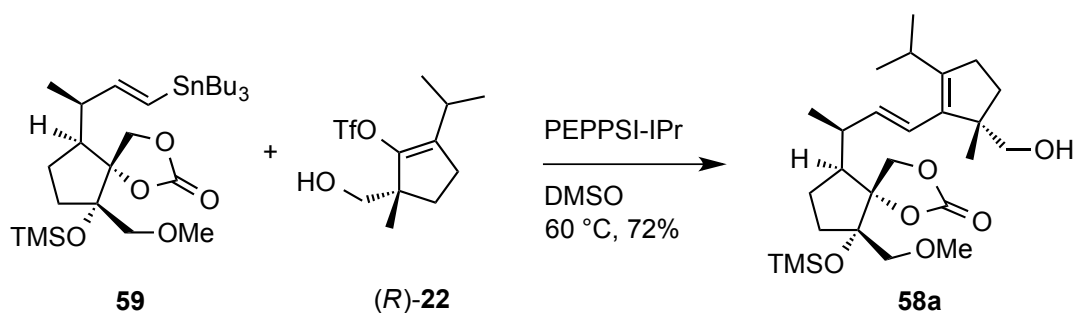


(1'*R*,2'*E*,5*R*,6*S*,9*S*)-6-Methoxymethyl-9-[1'-methyl-3'-(tributylstannyl)prop-2'-enyl]-6-trimethylsilyloxy-1,3-dioxabicyclo[4.4]nonan-2-one 59

To a solution of Ohira-Bestmann reagent (90 μ L, 0.599 mmol) in THF (2.5 mL) was added NaOMe (solution in MeOH, 0.5 M, 1.0 mL) at -78 °C and stirred under argon atmosphere. After 30 min, to the mixture was added a solution of **68** (153 mg, 0.462 mmol) in THF (2.5 mL) and the reaction mixture was gradually warmed to 0 °C over 3 h. The reaction was quenched with phosphate buffered solution (0.1 M, pH 7.0) and organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extract was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (60:1–5:1) to furnish alkyne (108 mg, 72%) as a colorless

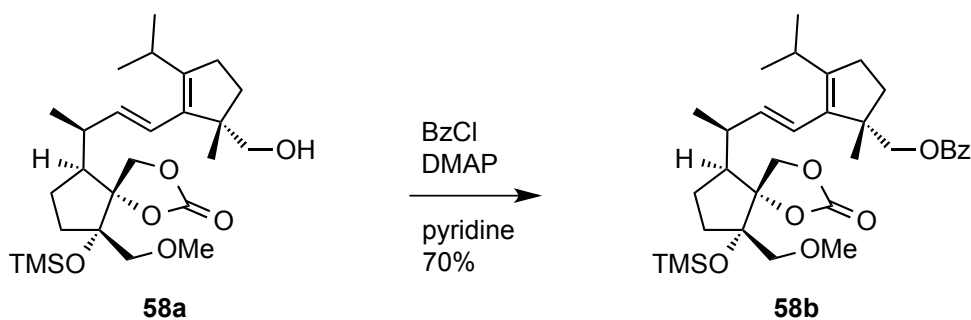
oil. $[\alpha]_D^{21} -92.1$ (*c* 1.20, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.14 (9H, s), 1.24 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.51–1.60 (1H, m), 1.74 (1H, ddd, $J = 13.0, 8.3, 8.0$ Hz), 1.87–2.00 (2H, m), 2.13 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 2.58 (1H, ddd, $J = 9.8, 9.5, 3.9$ Hz), 2.74–2.81 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.39 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 3.55 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 4.60 (1H, d, $J = 9.8$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 2.0 (3C), 20.8, 21.3, 25.4, 31.4, 47.1, 58.9, 66.4, 71.8, 74.0, 83.5, 85.8, 92.0, 154.5; IR ν_{max} 3281, 2956, 1802, 1658, 1584, 1451, 1386, 1249, 1179 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NaO}_5\text{Si}$: 349.1447, found: 349.1464.

To $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7.0 mg, 0.006 mmol) were added a solution of above-mentioned alkyne (43.4 mg, 0.133 mmol) in THF (1.5 mL) and Bu_3SnH (53 μL , 0.202 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$ and stirred for 2 h under argon atmosphere. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by 10w/w% K_2CO_3 on silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (1:0–40:1) to furnish **59** (59.0 mg, 71%) as a colorless oil. $[\alpha]_D^{18} -44.5$ (*c* 1.11, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.15 (9H, s), 0.81–0.94 (15H, m), 1.06 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.16–1.24 (1H, m), 1.25–1.34 (6H, m), 1.43–1.52 (6H, m), 1.67 (1H, ddd, $J = 13.7, 9.5, 7.1$ Hz), 1.77 (1H, ddd, $J = 13.7, 10.0, 4.9$ Hz), 1.83–1.91 (1H, m), 2.18–2.24 (1H, m), 2.47–2.54 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.34 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 3.44 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 4.35 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 4.41 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 5.73 (1H, dd, $J = 18.8, 8.1$ Hz), 4.89 (1H, d, $J = 18.8$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 2.1 (3C), 9.5 (3C), 13.7 (3C), 19.8, 23.5, 27.2 (3C), 29.1 (3C), 30.5, 43.1, 46.1, 59.1, 66.0, 74.5, 83.9, 92.4, 127.9, 151.8, 154.7; IR ν_{max} 2954, 2924, 1807, 1457, 1377, 1249, 1179 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{54}\text{NaO}_5\text{SiSn}$: 641.2660, found: 641.2632.



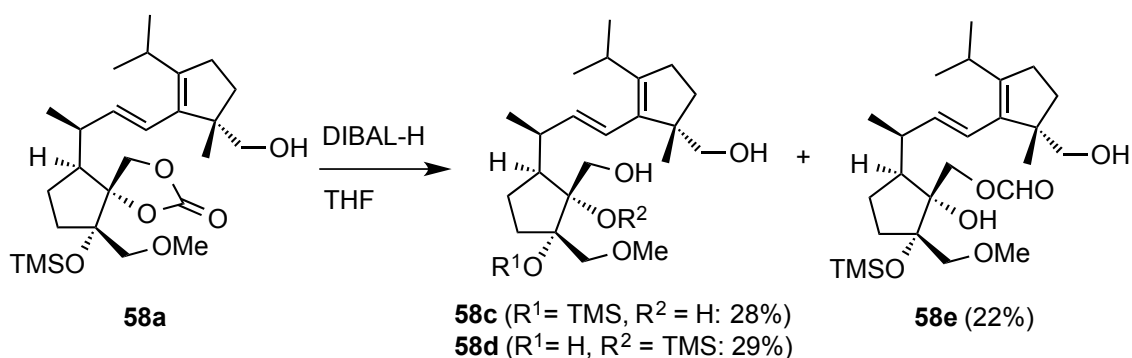
(1'*R*,2'*E*,5*R*,5''*S*,6*S*,9*S*)-9-[3'-(5''-Hydroxymethyl-2''-isopropyl-5''-methylcyclopent-1''-enyl)-1'-methylprop-2'-enyl]-6-methoxymethyl-6-trimethylsiloxy-1,3-dioxabicyclo[4.4]nonan-2-one **58a**

To PEPPSI-IPr (6.0 mg, 0.009 mmol) was added a solution of **59** (49.0 mg, 0.079 mmol) and **(R)-22** (25.1 mg, 0.078 mmol) in DMSO (1.5 mL) and stirred for 18 h at 60 °C under argon atmosphere. The reaction was quenched with H₂O and organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extract was washed with brine and dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (30:1–2:1) to furnish **58a** (26.5 mg, 72%) as a colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.16 (9H, s), 1.00 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.01 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.07 (3H, s), 1.10 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.16–1.22 (1H, m), 1.49–1.54 (1H, m), 1.66–1.79 (2H, m), 1.84–1.91 (1H, m), 1.97 (1H, ddd, *J* = 12.7, 8.5, 6.1 Hz), 2.19–2.26 (1H, m), 2.28–2.32 (2H, m), 2.50–2.57 (1H, m), 2.85 (1H, qq, *J* = 6.9, 6.8 Hz), 3.30 (3H, s), 3.35–3.40 (2H, m), 3.44 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 3.61 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 4.35 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 4.45 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 5.48 (1H, dd, *J* = 16.1, 8.8 Hz), 5.97 (1H, d, *J* = 16.1 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 2.1 (3C), 20.3, 21.3, 21.7, 22.3, 23.6, 27.4, 28.4, 30.6, 34.3, 39.3, 46.5, 52.8, 59.1, 65.9, 69.3, 74.5, 83.8, 92.3, 123.0, 133.6, 133.9, 150.2, 154.7; IR ν_{max} 3464, 2958, 1793, 1454, 1383, 1249, 1180, 1108, 1061 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calculated for C₂₆H₄₄NaO₆: 503.2805, found: 503.2783.



(1'*R*,2'*E*,5*R*,5''*S*,6*S*,9*S*)-9-[3'-(5''-Benzoyloxymethyl-2''-isopropyl-5''-methylcyclopent-1''-enyl)-1'-methylprop-2'-enyl]-6-methoxymethyl-6-trimethylsilyloxy-1,3-dioxabicyclo[4.4]nonan-2-one **58b**

To a solution of alcohol **58a** (9.3 mg, 0.019 mmol) in pyridine (300 μ L) was added benzoyl chloride (7 μ L, 0.060 mmol) and DMAP (1.8 mL, 0.015 mmol) and stirred for 2 h at room temperature. The reaction was quenched with H₂O and organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extract was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (30:1–10:1) to furnish **58b** (7.9 mg, 70%) as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.14 (9H, s), 0.96 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.01 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.07 (3H, d, $J = 9.7$ Hz), 1.11–1.17 (1H, m), 1.20 (3H, s), 1.49–1.68 (3H, m), 1.79–1.90 (1H, m), 1.99–2.05 (1H, m), 2.17–2.24 (1H, m), 2.30–2.39 (2H, m), 2.47–2.54 (1H, m), 2.83 (1H, qq, $J = 6.8, 6.8$ Hz), 3.30 (3H, s), 3.32 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.39 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 4.17 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.26 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.33 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 5.44 (1H, dd, $J = 16.0, 8.6$ Hz), 5.95 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.40–7.50 (3H, m), 7.99–8.01 (2H, m).



(1*R*,1'*R*,2*S*,2'*E*,5*S*,5''*S*)-1-Hydroxymethyl-5-[3'-(5''-hydroxymethyl-2''-isopropyl-5''-methylcyclopent-1''-enyl)-1'-methylprop-2'-enyl]-2-methoxymethyl-2-trimethylsilyloxy-cyclopentan-1-ol (58c)

(1*S*,1'*R*,2*R*,2'*E*,3*S*,5''*S*)-2-Hydroxymethyl-3-[3'-(5''-hydroxymethyl-2''-isopropyl-5''-methylcyclopent-1''-enyl)-1'-methylprop-2'-enyl]-1-methoxymethyl-2-trimethylsilyloxy-cyclopentan-1-ol (58d)

(1*R*,1'*R*,2*S*,2'*E*,5*S*,5''*S*)-1-Formyloxymethyl-5-[3'-(5''-hydroxymethyl-2''-isopropyl-5''-methylcyclopent-1''-enyl)-1'-methylprop-2'-enyl]-2-methoxymethyl-2-trimethylsilyloxy-cyclopentan-1-ol (58e)

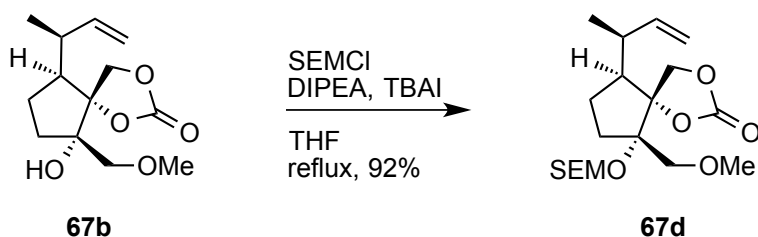
To a solution of alcohol **58a** (13.4 mg, 0.028 mmol) in THF (500 μL) was added DIBAL-H (solution in hexane, 1.0 M, 1.8 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ with stirring and the reaction mixture was gradually warmed to $-30\text{ }^\circ\text{C}$ over 1 h. The reaction was quenched with saturated sodium/potassium tartrate aq. solution and organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extract was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (10:1–3:1) to furnish **58c** (3.5 mg, 28%), **58d** (3.7 mg, 29%) and **58e** (2.9 mg, 22%).

58c: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.17 (9H, s), 0.99 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.00 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.06 (3H, s), 1.14 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39–1.51 (2H, m), 1.59–1.80 (3H, m),

1.88–2.05 (2H, m), 2.24–2.29 (2H, m), 2.32–2.38 (1H, m), 2.89 (1H, qq, $J = 7.1, 6.9$ Hz), 3.28 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 3.30–3.37 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.48 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 3.59 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 3.69 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 5.55 (1H, dd, $J = 16.1, 9.0$ Hz), 6.04 (1H, d, $J = 16.1$ Hz).

58d: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.16 (9H, s), 0.98 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.00 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.05 (3H, s), 1.14 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.19–1.28 (2H, m), 1.46–1.68 (3H, m), 1.79–1.83 (1H, m), 1.95 (1H, ddd, $J = 12.7, 8.5, 6.6$ Hz), 2.14–2.30 (3H, m), 2.86 (1H, qq, $J = 6.9, 6.8$ Hz), 3.32 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.34 (3H, s), 3.40 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 3.54 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 3.61 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.64–3.69 (2H, m), 5.48 (1H, dd, $J = 15.8, 8.3$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 15.8$ Hz).

58e: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.16 (9H, s), 0.98 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.01 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.07 (3H, s), 1.17 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.26–1.33 (1H, m), 1.50 (1H, ddd, $J = 12.6, 7.4, 6.1$ Hz), 1.69–1.84 (2H, m), 1.88–2.03 (3H, m), 2.20–2.30 (3H, m), 2.87 (1H, qq, $J = 6.8, 6.4$ Hz), 3.30 (3H, s), 3.34–3.40 (3H, m), 3.64 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 4.17 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.30 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 5.48 (1H, dd, $J = 16.1, 8.8$ Hz), 5.95 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 8.12 (1H, s).

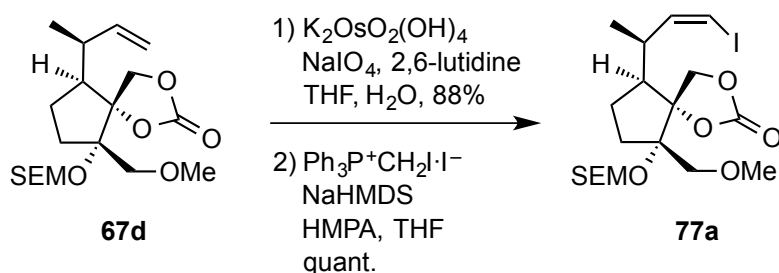


(1'S,5R,6S,9S)-6-Methoxymethyl-9-(1'-methylprop-2'-enyl)-6-

[(2''-trimethylsilyloxy)methoxy]-1,3-dioxabicyclo[4.4]nonan-2-one 67d

To a solution of the above-mentioned carbonate **67b** (391 mg, 1.53 mmol) in THF (4.0 mL) was added DIPEA (1.40 mL, 8.02 mmol), SEMCl (800 μL , 4.56 mmol) and TBAI (178 mg,

0.477 mmol) and stirred for 14 h at 80 °C under argon atmosphere. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ aq. solution and organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extract was washed with 1 M HCl aq. solution, 1 M NaOH aq. solution and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (30:1–3:1) to furnish **67d** (543 mg, 92%) as a colorless solid. Mp 85.3–86.0 °C (colorless fine needles from hexane). $[\alpha]_D^{22}$ –29 (*c* 0.75, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.02 (9H, s), 0.87–0.97 (2H, m), 1.08 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.19–1.27 (1H, m), 1.55–1.62 (1H, m), 1.89–2.05 (2H, m), 2.21 (1H, ddq, *J* = 8.6, 8.6, 6.8 Hz), 2.58 (1H, ddd, *J* = 8.6, 8.6, 8.6 Hz), 3.33 (3H, s), 3.46 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 3.64 (1H, ddd, *J* = 10.2, 10.2, 6.4 Hz), 3.67 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 3.73 (1H, ddd, *J* = 10.2, 10.2, 6.4 Hz), 4.38 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 4.47 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 4.83 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 4.95–5.04 (3H, m), 5.65 (1H, ddd, *J* = 18.6, 10.3, 8.6 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ –1.43 (3C), 18.3, 19.4, 23.4, 26.5, 39.2, 46.2, 59.2, 65.8, 65.9, 72.6, 85.5, 90.6, 92.6, 114.4, 141.8, 154.5; IR ν_{\max} 2953, 2925, 2893, 1789, 1248, 1181 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calculated for C₁₉H₃₄NaO₆Si: 409.2022, found: 409.2024.



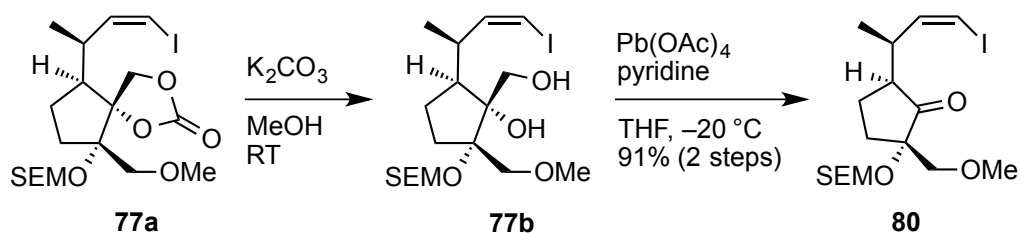
(1'R,2'Z,5R,6S,9S)-6-Methoxymethyl-9-(3'-iodo-1'-methylprop-2'-enyl)-6-(((2''-trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)-1,3-dioxabicyclo[4.4]nonan-2-one 77a

To a solution of **67d** (297 mg, 0.767 mmol) in THF (1.4 mL) and H₂O (0.7 mL) was added K₂OsO₂(OH)₄ (17.6 mg, 0.0478 mmol), 2,6-lutidine (225 μL, 1.91 mmol) and NaIO₄ (420 mg,

1.96 mmol) and stirred for 3 h at room temperature. The reaction was quenched with saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq. solution and organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extract was washed with brine and dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (20:1–3:2) to give aldehyde (261 mg, 88%) as a colorless solid. Mp 81.8–83.1 °C (colorless fine needles from hexane). $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +1.12$ (*c* 1.08, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.03 (9H, s), 0.92–0.96 (2H, m), 1.23 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.24–1.27 (1H, m), 1.64 (1H, ddd, $J = 14.4, 10.5, 5.6$ Hz), 2.50 (1H, ddd, $J = 14.4, 9.7, 4.6$ Hz), 2.10–2.18 (1H, m), 2.40–1.48 (1H, m), 2.95 (1H, ddd, $J = 10.0, 9.8, 9.8$ Hz), 3.34 (3H, s), 3.52 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.65 (1H, ddd, $J = 9.8, 9.8, 7.1$ Hz), 3.72–3.77 (2H, m), 4.24 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 4.52 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 4.84 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 4.99 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 9.56 (1H, d, $J = 2.6$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ -1.4 (3C), 12.6, 18.3, 23.1, 26.7, 42.1, 47.4, 59.3, 65.9, 66.6, 72.5, 84.9, 90.6, 92.3, 154.1, 202.1; IR ν_{max} 2951, 2892, 1800, 1724, 1457, 1393, 1248, 1179 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NaO}_7\text{Si}$: 411.1815, found: 411.1797.

To a suspension of $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{I}\cdot\text{I}$ (206 mg, 0.388 mmol) in THF (1.5 mL) was added NaHMDS (solution in THF, 1.0 M, 385 μL) and stirred at room temperature under argon atmosphere. After 1 h, the red solution was cooled to -78 °C and added a solution of HMPA (24 μL , 0.138 mmol) in THF (400 μL) and a solution of the above-mentioned aldehyde (75.3 mg, 0.194 mmol) in THF (800 μL) successively. The reaction mixture was warmed to -10 °C over 2 h and quenched with saturated NH_4Cl aq. solution and organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extract was washed with brine and dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (30:1–4:1) to furnish **77a** (104 mg, quant.) as a colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -19.2$ (*c* 1.53, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.02 (9H, s),

0.86–0.96 (2H, m), 1.21–1.30 (1H, m), 1.61 (1H, ddd, $J = 14.4, 10.7, 5.4$ Hz), 1.87–1.93 (1H, m), 1.98 (1H, ddd, $J = 14.4, 9.5, 5.1$ Hz), 2.65–2.76 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.49 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.64 (1H, ddd, $J = 9.6, 9.6, 6.1$ Hz), 3.69–3.74 (2H, m), 4.42 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 4.49 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 4.84 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.97 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 5.96 (1H, dd, $J = 9.1, 7.4$ Hz), 6.21 (1H, d, $J = 7.4$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ -1.4 (3C), 18.2, 18.3, 23.3, 26.7, 40.2, 45.9, 59.3, 65.7, 66.1, 72.8, 81.7, 85.4, 90.6, 92.4, 144.1, 154.3; IR ν_{max} 2953, 2888, 1806, 1246, 1075 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NaO}_6\text{Si}$: 535.0989, found: 535.0964.

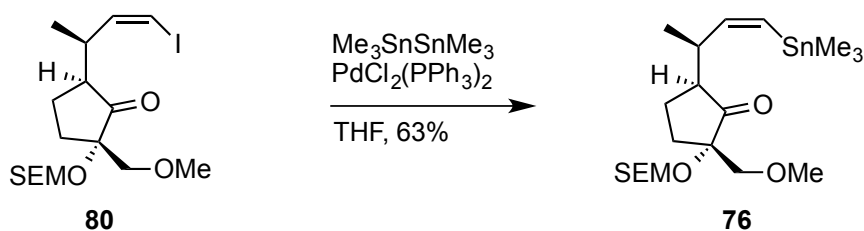


**(1'*R*,2*S*,2'*Z*,5*S*)-2-Methoxymethyl-5-(3'-iodo-1'-methylprop-2'-enyl)-2-
 [((2''-trimethylsilyl)ethoxy)methoxy]cyclopentanone 80**

To a solution of **77a** (64.0 mg, 0.125 mmol) in MeOH (1.5 mL) was added K_2CO_3 (97.4 mg, 0.705 mmol) and stirred for 13 h at room temperature. The mixture was diluted with H_2O and organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extract was washed with brine and dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure to give a crude **77b**. This was employed for the next reaction without further purification.

To the solution of the above-mentioned crude **77b** in THF (1.5 mL) were added pyridine (100 μL , 1.24 mmol) and Pb(OAc)_4 (95.4 mg, 0.215 mmol) at -20°C and stirred for 1 h. The reaction was quenched with a mixture of saturated NaHCO_3 aq. solution and saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq. solution and organic materials were extracted with EtOAc twice. The combined extract was washed with brine and dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced

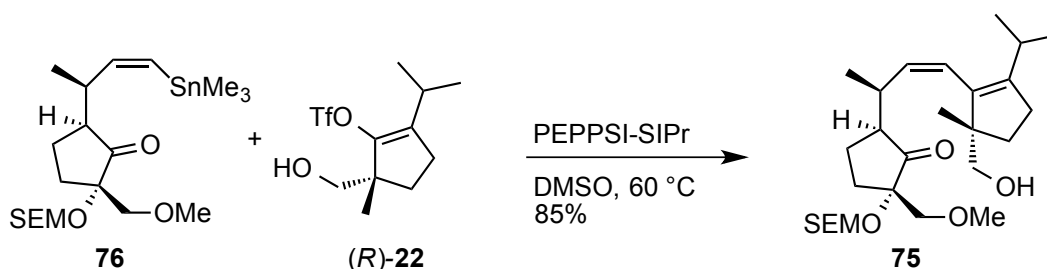
pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (20:1–6:1) to give **80** (51.8 mg, 91% over 2 steps) as a colorless oil. $[\alpha]_D^{22} -1.07$ (c 1.19, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.01 (9H, s), 0.77–0.88 (2H, m), 1.10 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.64–1.72 (1H, m), 2.02–2.18 (2H, m), 2.23 (1H, ddd, $J = 13.6, 7.5, 4.1$ Hz), 2.42 (1H, ddd, $J = 9.3, 7.1, 7.1$ Hz), 2.76–2.82 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.43–3.47 (2H, m), 3.50 (1H, ddd, $J = 11.0, 9.5, 6.1$ Hz), 3.61 (1H, ddd, $J = 11.0, 9.5, 5.8$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.87 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.14 (1H, dd, $J = 9.1, 7.3$ Hz), 6.19 (1H, d, $J = 7.3$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ -1.4 (3C), 16.5, 18.0, 22.7, 27.7, 39.6, 50.9, 59.6, 65.7, 74.3, 81.5, 82.0, 90.1, 144.1, 215.9; IR ν_{max} 2952, 2891, 1743, 1456, 1249, 1111 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{INaO}_4\text{Si}$: 477.0934, found: 477.0921.



(1'*R*,2*S*,2'*Z*,5*S*)-2-Methoxymethyl-5-[1'-methyl-3'-(trimethylstannyl)prop-2'-enyl]-2-[[2''-trimethylsilyl]ethoxy]methoxy]cyclopentanone **76**

To $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (23.8 mg, 0.034 mmol) was added a solution of the ketone **80** (317 mg, 0.697 mmol) and hexamethylditin (230 μL , 1.11 mmol) in THF (7 mL) and stirred 39 h at room temperature under argon atmosphere. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by 10w/w% K_2CO_3 on silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (1:0–40:1) to give a crude alkenyl stannane **76** and the crude **76** was further purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (1:0–40:1) to furnish **76** (220 mg, 64%). $[\alpha]_D^{23} -24.8$ (c 1.32, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.01 (9H, s), 0.17

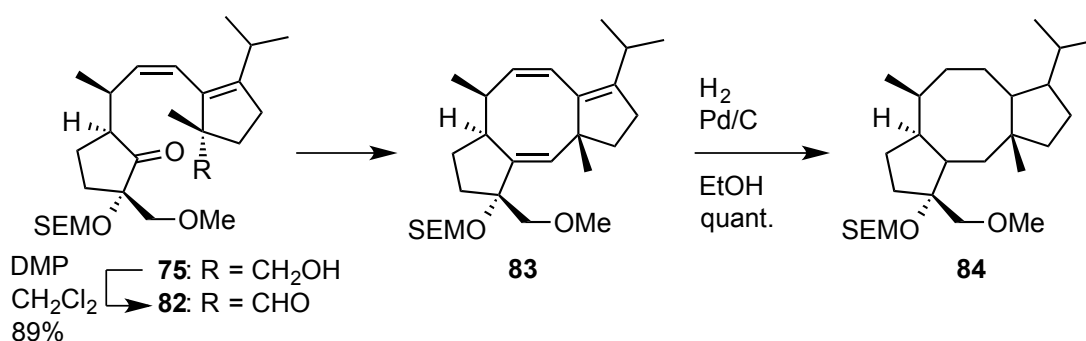
(9H, t, $J = 26.4$ Hz), 0.79–0.90 (2H, m), 1.12 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.60–1.67 (1H, m), 2.04–2.21 (3H, m), 2.28–2.32 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.38–3.40 (2H, m), 3.49 (1H, ddd, $J = 10.9, 9.5, 6.1$ Hz), 3.64 (1H, ddd, $J = 10.9, 9.5, 5.9$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.88 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.76 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 6.27 (1H, dd, $J = 12.5, 9.5$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ -8.4 (3C), -1.4 (3C), 18.0, 19.4, 22.5, 27.3, 41.0, 52.0, 59.5, 65.7, 73.8, 82.0, 90.1, 128.8, 151.3, 215.9; IR ν_{max} 2954, 2893, 1743, 1598, 1250 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{NaO}_4\text{SiSn}$: 515.1616, found: 516.1613.



**1-Hydroxy-14-isoprpyl-3 β -methoxymethyl-7 β ,11 β -dimethyl-3 α -
 [(2-trimethylsilyl)ethoxy)methoxy]-1,2-secofusococca-8,10(14)-dien-2-one 75**

To PEPPSI-SIPr (8.8 mg, 0.013 mmol) was added a solution of **76** (124 mg, 0.252 mmol) and (*R*)-**22** (114 mg, 0.376 mmol) in DMSO (5 mL) and stirred for 42 h at 60 °C under argon atmosphere. The reaction was quenched with H_2O and organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extract was washed with brine and dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (40:1–3:1) to furnish **75** (103 mg, 85%) as a colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -53.2 (c 1.17, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.01 (9H, s), 0.79–0.89 (2H, m), 0.94 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.96 (3H, s), 0.99 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.05 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.50–1.58 (1H, m), 1.64–1.73 (1H, m), 1.80–1.84 (1H, m), 1.97 (1H, ddd, $J = 12.7, 8.8, 6.4$ Hz), 2.02–2.09 (1H, m), 2.10–2.22 (2H, m), 2.26–2.34 (2H, m), 2.39 (1H, ddd, $J = 10.8,$

9.3, 5.4 Hz), 2.60–2.68 (2H, m), 3.28–3.33 (4H, m), 3.37 (1H, dd, $J = 10.7, 4.6$ Hz), 3.40–3.43 (2H, m), 3.49 (1H, ddd, $J = 11.0, 9.8, 6.3$ Hz), 3.62 (1H, ddd, $J = 11.0, 9.5, 5.8$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.87 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.58 (1H, ddd, $J = 11.7, 2.5, 2.2$ Hz), 5.64 (1H, dd, $J = 11.7, 10.3$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ -1.5 (3C), 17.9, 18.0, 20.9, 21.0, 21.8, 22.1, 27.5, 27.8, 28.0, 32.7, 33.2, 52.6, 53.4, 59.6, 65.7, 69.3, 73.8, 82.3, 90.2, 122.5, 134.1, 135.8, 146.3, 216.6; IR ν_{max} 3460, 2953, 2893, 1740, 1455, 1249 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{NaO}_5\text{Si}$: 503.3169, found: 503.3170.



14-isoprpyl-3 β -methoxymethyl-7 β ,11 β -dimethyl-3 α -[((2-trimethylsilyl)ethoxy)methoxy]fusicoccane **84**

To a solution of **75** (22.0 mg, 0.046 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) were added NaHCO_3 (26.7 mg, 0.318 mmol) and Dess-Martin periodinate (29.9 mg, 0.070 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$ and stirred at room temperature for 2 h. The reaction was quenched with a mixture of saturated NaHCO_3 aq. solution and saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq. solution, and the organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extract was washed with brine and dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/ EtOAc (60:1–10:1) to furnish **82** (19.4 mg, 89%). $[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ -202 (c 0.88, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.01 (9H, s), 0.78–0.86 (2H, m), 0.98

(3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.00 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.04 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.21 (3H, s), 1.59–1.65 (1H, m), 1.97–2.04 (1H, m), 2.08–2.19 (2H, m), 2.22–2.32 (2H, m), 2.42–2.45 (2H, m), 2.54 (1H, ddd, $J = 10.7, 6.6, 6.3$ Hz), 2.66 (1H, qq, $J = 6.9, 6.8$ Hz), 3.33 (3H, s), 3.37 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 3.40 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 5.48 (1H, ddd, $J = 11.5, 2.5, 2.5$ Hz), 5.65 (1H, dd, $J = 11.5, 10.7$ Hz), 9.40 (1H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ -1.5 (3C), 17.8, 18.0, 20.9, 21.0, 22.4, 27.3, 28.0, 28.6, 31.7, 32.9, 52.2, 59.5, 62.8, 65.7, 73.8, 82.1, 90.1, 121.2, 131.2, 137.5, 149.4, 203.3, 215.9; IR ν_{max} 2957, 2893, 1741, 1722, 1455, 1375, 1248 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{NaO}_5\text{Si}$: 501.3012, found: 501.3004.

To a solution of $\text{VCl}_3 \cdot (\text{THF})_3$ (86.7 mg, 0.232 mmol) in THF (1.5 mL) was added Zn powder (11.0 mg, 0.168 mmol) and stirred at 75 °C under argon atmosphere. After 14 h, the solution was cooled to 45 °C, and to it were added THF (1.0 mL) and DMI (70 μL , 0.650 mmol) successively. Then, to the mixture was added a solution of **82** (12.6 mg, 0.026 mmol) in THF (1.0 mL) over 5 h. The reaction was quenched with saturated sodium/potassium tartrate aq. solution and organic materials were extracted with EtOAc for three times. The combined extract was washed with brine and dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was filtered through a short pad of silica gel with hexane/EtOAc (10:1) to furnish a crude **83** (1.4 mg, 12%).

The triene **83** was immediately dissolved to EtOAc (1.0 mL) and to the solution was added Pd/C (1.6 mg), stirred under H_2 atmosphere. After 14 h, the mixture was filtered through a pad of Celite and washed with EtOAc. The combined filtrate and washings were concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/EtOAc (1:0–40:1) to furnish a diastereomeric mixture of **84** (1.4 mg, quant.) as a colorless oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.01 (9H, s), 0.61–1.01 (14H, m), 1.20–1.43 (3H, m), 1.47–1.74 (3H, m), 1.79–2.00 (4H, m), 2.02–2.09 (2H, m), 2.10–2.23 (4H, m), 2.28–2.38

(2H, m), 2.28–2.38 (2H, m), 2.52–2.68 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.50–3.56 (1H, m), 3.59–3.64 (1H, m), 4.66–4.69 (1H, m), 4.85–4.88 (1H, m); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ -1.4 (3C), 15.6, 17.2, 17.5, 18.0, 19.4, 21.5, 26.9, 27.8, 28.5, 28.8, 29.7, 31.2, 32.3, 33.4, 37.5, 41.0, 41.7, 52.9, 53.3, 59.5, 65.6, 73.6, 82.6, 90.3; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{52}\text{NaO}_3\text{Si}$: 475.3583, found: 475.3572.

引用文献

1. (a) Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; Mcphail, A.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327. (b) Runowicz, C. D.; Wiernik, P. H.; Einzig, A. I.; Goldberg, G. L.; Horwitz, S. B. *Cancer*, **1993**, *71*, 1591-1596.
2. Tanaka, M.; Nara, F.; Suzuki-Konagai, K.; Hosoya, T.; Ogita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7871-7872.
3. Iwamoto, M.; Kawada, H.; Tanaka, T.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7239-7243.
4. Hirai, S.; Utsugi, M.; Iwamoto, M.; Nakada, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 355-359.
5. Shoji, M.; Imai, H.; Mukaida, M.; Sakai, K.; Kakeya, H.; Osada, H.; Hayashi, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 79-91.
6. 鈴木健, 慶應義塾大学 卒業論文 (2012).
7. (a) 桑田和明, 慶應義塾大学大学院薬学研究科 修士論文 (2015). (b) Kuwata, K.; Suzuki, M.; Inami, Y.; Hanaya, K.; Sugai, T.; Shoji, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2856-2858.
8. Wellington, K. D.; Cambie, R. C.; Rutledge, P. S.; Bergquist, P. R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 79-85.
9. Mori, K.; Iguchi, K.; Yamada, N.; Yamada, Y.; Inoue, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5673-5676.
10. Kawagishi, H.; Shimada, A.; Shirai, R.; Okamoto, K.; Ojima, F.; Sakamoto, H.; Ishiguro, Y.; Furukawa, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1569-1572.
11. Pettit, G. R.; Ode, R. H.; Herald, C. L.; Von Dreele, R. B.; Michel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4677-4678.
12. (a) Sassa, T.; Tojyo, T.; Munakata, K. *Nature*. **1970**, *227*, 379. (b) Sassa, T.; Ooi, T.; Nukina, M.; Ikeda, M.; Kato, N. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1998**, *62*, 1815-1818.
13. Asahi, K.; Honma, Y.; Yamamoto-Yamaguchi, Y.; Sassa, T.; Kubohara, Y.; Sakurai, A.; Takahashi, N. *Biochem. Biophys Res. Commun.* **1997**, *238*, 758-763.
14. (a) Honma, Y.; Ishii, Y.; Yamamoto-Yamaguchi, Y.; Sassa, T.; Asahi, K. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 3659-3666. (b) Honma, Y.; Kusakabe, T.; Yamori, T.; Kato, N.; Sassa, T. *Gynecol. Oncol.* **2005**, *99*, 680-688.
15. Li, X.; Xue, D.; Wang, C.; Gao, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9942-9946.
16. Fujieda, S.; Tomita, M.; Fuhshuku, K.; Ohba, S.; Nishiyama, S.; Sugai, T. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1099-1109.
17. Fráter, G. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1383-1390.
18. (a) Deol, B. S.; Ridley, D. D.; Simpson, G. W. *Aust. J. Chem.* **1976**, *29*, 2459-2467. (b) Seebach, D.; Roggo, S.; Maetzke, T. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1605-1615.

19. Nishimura, Y.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 233-236.
20. Nagai, T.; Sakurai, S.; Natori, N.; Hataoka, M.; Kinoshita, T.; Inoue, H.; Hanaya, K.; Shoji, M.; Sugai, T. *Bioorg. Med. Chem.* in press: doi.org/10.1016/j.bmc.2017.03.067.
21. Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6299-6302.
22. 古田未有、桑田和明、花屋賢悟、庄司満、須貝威、生物工学会誌、**2014**, 92, 298-302.
23. (a) Xie, Z.-F.; Nakamura, I.; Suemune, H.; Sakai, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 966-967. (b) Kazlauskas, R. J.; Weissfloch, A. N. E.; Rappaport, A. T.; Cuccia, L. A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2656-2665. (c) Ema, T.; Yamaguchi, K.; Wakasa, Y.; Yabe, A.; Okada, R.; Fukumoto, M.; Yano, F.; Korenaga, T.; Utaka, M.; Sakai, T. *J. Mol. Catal. B: Enzymatic* **2003**, 22, 181-192.
24. Rozzell, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1767-1770.
25. (a) Xie, Z.-F.; Suemune, H.; Nakamura, I.; Sakai, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 4454-4459. (b) Bartley, D. M.; Coward, J. K. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6757-6774.
26. (a) Nicolaou, K. C.; Gray, D.; Tae, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3675-3678. (b) Nicolaou, K. C.; Gray, D.; Tae, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3679-3683. (c) Nicolaou, K. C.; Gray, D. L. F.; Tae, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 613-627. (d) Clive, D. L. J.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7731-7733. (e) Clive, D. L. J.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3406-3409. (f) Clive, D. L. J.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2773-2784. (g) Trost, B. M.; Pissot-Soldermann, C.; Chen, I.; Schroeder, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4480-4481. (h) Trost, B. M.; Pissot-Soldermann, C.; Chen, I. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 951-959. (i) Taber, D. F.; Tian, W. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7560-7564. (j) Miesch, L.; Welsch, T.; Rietsch, V.; Miesch, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 4394-4401. (k) Mukherjee, H.; McDougal, N. T.; Virgill, S. C.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 825-827. (l) Lau, S. W. L. *Org. Lett.* **2011**, 13, 347-349. (m) Jiang, B.; Li, M.-M.; Xing, P.; Huang, Z.-G. *Org. Lett.* **2013**, 15, 871-873. (n) Lin, H.; Xiao, L.-J.; Zhou, M.-J.; Yu, H.-M.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1434-1437.
27. Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8412-8413.
28. Ottmann, C.; Weyand, M.; Sassa, T.; Inoue, T.; Kato, N.; Wittinghofer, A.; Oecking, J. *Mol. Biol.* **2009**, 386, 913-919.
29. (a) Kato, N.; Tanaka, S.; Takeshita, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 1109-1123. (b) Kato, N.; Tanaka, S.; Takeshita, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 3231-3237. (c) Kato, N.; Wu, X.; Tanaka, S.; Takeshita, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 1729-1734. (d) Jamison, T. F.; Shambayati, S.; Crowe, W. F.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5505-5506. (e) Paquette, L. A.; Sun, L.-Q.; Friedrich, D.; Savage, P. B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 195-198. (f) Kato, N.; Okamoto, H.; Takeshita, H. *Tetrahedron* **1996**, 52,

- 3921-3932. (g) Williams, D. R.; Robinson, L. A.; Nevill, C. R.; Reddy, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 915-918.
30. (a) Wolinsky, J.; Barker, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 636-637. (b) Wolinski, J.; Slabaugh, M. R.; Gibson, T. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3740-3742. (c) Zimmermann, N.; Hilgraf, R.; Lehmann, L.; Ibarra, D.; Francke, W. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1246-1255.
31. Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561-564.
32. Sakai, T.; Nakajima, K.; Yoshihara, K.; Sakan, T.; Isoe, S. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3115-3119.
33. (a) Billingsley, K.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3358-3366. (b) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *47*, 6338-6361.
34. Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768-2813.
35. Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173-2174.
36. (a) McMurry, J. E.; Lectka, T.; Rico, J. G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3748-3749. (b) McMurry, J. E. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513-1524.
37. (a) Freudenberg, J. H.; Konradi, A. W.; Pedersen, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8014-8016. (b) Raw, A. S.; Pedersen, S. F.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 830-833.

謝辞

本研究を行うにあたり、多くの方々からご援助を賜りました。心より感謝申し上げます。

長い研究期間にわたり、終始熱心なご助言を賜り、主査として本論文の執筆を指導してくださいました、慶應義塾大学薬学部教授 須貝 威 博士に深く感謝致します。先生は研究のみならず、著者の進路や将来について親身に考え、常に支えてくださいました。

本論文の執筆にあたり、副査として有益なご指導、ご助言を賜りました、慶應義塾大学薬学部教授 木内 文之 博士、同大学薬学部教授 増野 匡彦 博士に感謝申し上げます。

著者を有機合成化学の道に導いてくださり、化学者としての姿勢、有機合成化学の考え、複雑な合成標的に対する向き合い方を示してくださいました、慶應義塾大学薬学部准教授 (現 横浜薬科大学薬学部教授) 庄司 満 博士に心より感謝致します。

著者に、有機化学者が備えるべき深い知識と見識を示してくださり、研究者として見習うべき存在になってくださった、慶應義塾大学薬学部准教授 東林 修平 博士に感謝いたします。

いつも適切なお助言、ご協力をいただき、困難に陥った時には励ましの言葉をかけてくださいました、慶應義塾大学薬学部助教 花屋 賢悟 博士に深く感謝致します。

一部の化合物について、HRMS 測定にご協力賜りました、慶應義塾大学理工学部教授 垣内 史敏 博士をはじめ垣内研究室の皆様感謝申し上げます。

酵素 (*Pseudomonas fluorescens* lipase: Lipase AK “Amano”)をご恵与いただきました、天野エンザイム株式会社に厚く御礼申し上げます。

実験技術から、研究生生活にいたるまで、さまざまな知識や技術を賜り、大学院生としての手本となってくださいました、猪俣 翔 博士、鈴木 恵理子 博士、古田 未有 博士、山下 泰信 博士に心より感謝致します。

研究の進め方について多くのご指導をいただいた有機薬化学講座の先輩方、小林 遼平 博士、町田 卓也 博士、菅原 貴宏 修士、武富 昇平 修士、中川原 薫子 学士、鈴木 健 学士に深く感謝致します。

研究生生活を温かく見守って下さいました、小川 洋子 学士に深く感謝致します。

研究生生活において、共に困難を乗り越え、応援して下さいました、堀口 剛伸 学士、松内 佑輔 学士、浅見 賢仁 修士、岡崎 隼人 修士、萩原 秀一 修士、床島 大輔 学士、宮澤 雅典 学士に感謝致します。

ともに研究室生活を送り、著者を支えてくださった有機薬化学講座の後輩達に感謝申し上げます。特に、藤谷 万 学士、恒川 龍二 学士、名取 直輝 修士、花村 駿 修士、野城 和貴 修士、藤田 理愛 氏には、指導の機会を通じ数多くのことを学ばせていただき、支えていただきました。深く感謝致します。

申請書・報告書作成を引き受け、実験・研究に集中できる環境づくりにご尽力いただきました、鳥海 千夏子様、岡屋 めぐみ様に深く感謝致します。

研究費および研究奨励金を支給してくださいました日本学術振興会に感謝申し上げます。

最後に、これまでの学生生活において、いつでも著者を応援し続けてくれた家族に最大の感謝を捧げます。