

博士論文

アミノジエンおよび環状ジエノフィルを用いた
Diels-Alder 反応と天然物合成への適用

千葉大学大学院 医学薬学府

創薬生命科学専攻

薬品合成化学研究室

大房 俊行

2011 年(平成 23 年)修了

アミノジエンおよび環状ジエノフィルを用いた Diels-Alder 反応と

天然物合成への適用

目次	1
略語表	2
序章 Diels-Alder 反応について	4
第一章 環状ジエノフィルとアミノジエンを用いた Diels-Alder 反応	
第一節 背景	8
第二節 環状ジエノフィルおよびアミノジエンの合成	11
第三節 Diels-Alder 反応の検討	12
第二章 Diels-Alder 付加体の立体化学の決定	
第一節 背景	19
第二節 誘導体化および立体化学の決定	20
第三章 Lycopodium アルカロイドの全合成研究	
第一節 合成ターゲットについて	26
第二節 lycoposerramine-Q の全合成研究	27
第三節 lycoposerramine-R の全合成研究	30
総括	39
実験の部	40
参考文献および注	68
論文目録	71
学会発表	72
審査委員	73
謝辞	74

略語表

本文中、以下の略語を使用した。

Ac	acetyl
aq	aqueous
Ar	aryl group
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
Bu	butyl
Bs	benzenesulfonyl
calcd	calculated
CAN	cerium(IV) ammonium nitrate
CSA	camphor-10-sulfonic acid
DA	Diels-Alder
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	Dimethylsulfoxide
dr	diastereomer ratio
EDC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride
ee	enantiomeric excess
EI	electron ionization
eq	equivalent
Et	ethyl
ESI	electrospray ionization
EWG	electron withdrawing group
FAB	fast atom bombardment
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry
<i>i</i>	<i>iso</i>
IBX	<i>o</i> -iodoxybenzoic acid
IR	infrared
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide

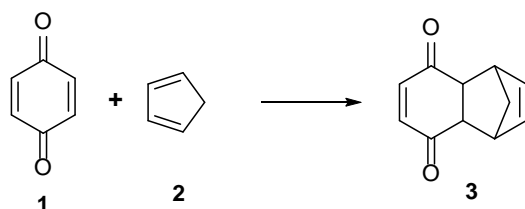
LA	Lewis acid
LHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
LRMS	low resolution mass spectrometry
mCPBA	m-chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
Mp	melting point
MPO	4-methoxypyridine <i>N</i> -oxide
MS	molecular sieve
Ms	methanesulfonyl
<i>n</i>	<i>normal</i>
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
NDMBA	1,3-dimethylbarbituric acid
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
Nu	nucleophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	phenyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
PMP	<i>p</i> -methoxyphenyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Pr	propyl
py	pyridine
quant	quantitative
RCM	ring closing metathesis
recryst.	recrystallization
SM	starting material
<i>t</i>	<i>tertiary</i>
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
TFAA	trifluoroacetic anhydride
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
TLC	thin-layer chromatography
Ts	toluenesulfonyl

序章 Diels-Alder 反応について

1928年にDielsおよびAlderによって

ベンゾキノン(1)とシクロペンタジエン(2)との[4+2]タイプの環化付加反応が報告されて以来(Scheme 1)¹⁾、Diels-Alder 反応はその実用性の高さから6員環構築法の第一選択肢と呼べるまでに発展した。発展の背景にはジエン-ジエノフィルの構造が反応性に与える影響の調査、フロンティア軌道論に基づく反応機構や立体選択性についての研究、反応を加速させるLewis酸添加条件検討、ヘテロDiels-Alder反応への展開、不斉化検討、計算化学によるモデリングなど多岐に渡る研究成果があり²⁻³⁾、Diels-Alder 反応は現在の有機化学を支える柱のひとつとなっている。

Scheme 1. First reported Diels-Alder reaction by O. Diels and K. Alder



本反応が発展した要因の一つとして「高い位置選択性および立体選択性を実現できる」ことが挙げられる。位置選択性については福井謙一らが提唱したフロンティア軌道論によって説明される(Fig. 1)⁴⁾。Diels-Alder 反応の立体選択性については多くの場合、ジエン-ジエノフィル間の軌道性相互作用によって、endo 付加が有利である(Fig. 2)。しかし、Diels-Alder 反応は立体的要因も受けやすく、置換基の高さを利用した exo 選択的な反応例も報告されている⁵⁾。

Fig. 1 Regioselectivity of DA reaction

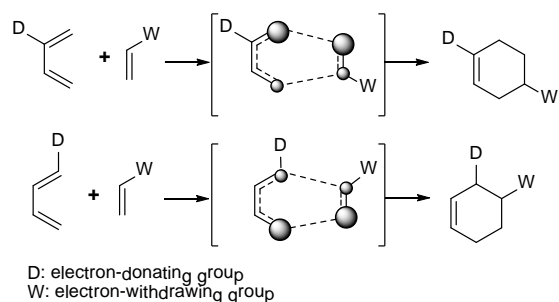
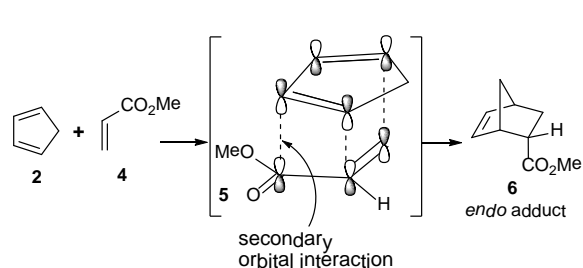
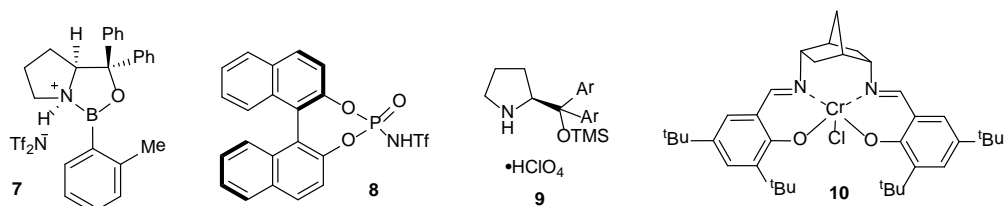


Fig. 2 Endo addition in DA reaction



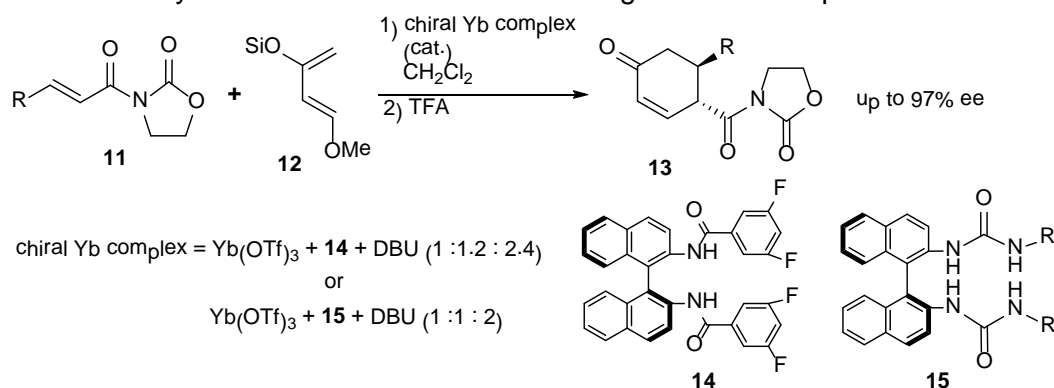
また、不斉化に関する研究も幅広く行われている。具体的には、キラル補助基をジエン部もしくはジエノフィル部に有する実用的なジアステレオ選択的 Diels-Alder 反応が数多く報告されている⁶⁾。また、キラルオキサザボロリジン、キラルピナフチル化合物、プロリン誘導体、キラルサレン錯体などに代表される不斉配位子を用いた不斉 Diels-Alder 反応開発は現在でも数多く報告されており、日々進歩を続けている分野である(Fig. 3)⁷⁾。

Fig. 3. Chiral catalysts for enantioselective Diels-Alder reaction



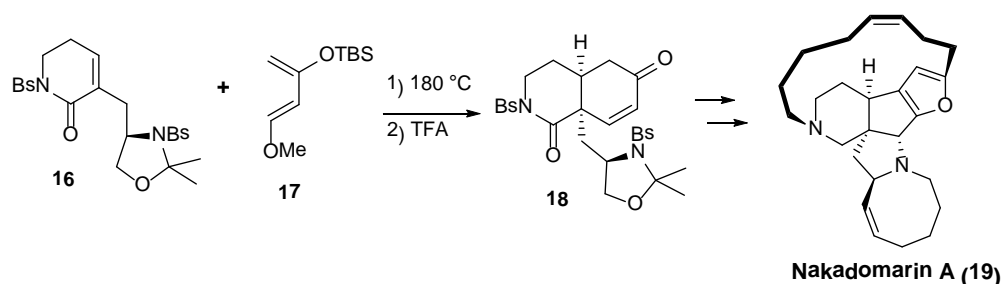
当研究室では須藤、原田、白崎、平岡、東道らによって $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ およびキラルピナフチルジアミド (BINAMIDE, **14**) やキラルピナフチルビスウレア (BINUREA, **15**) からなるキラル Yb 錯体を触媒として用いた Diels-Alder 反応を報告している (Scheme 2)⁸⁾。本反応は Danishefsky ジエン (**12**) を用いた不斉 Diels-Alder 反応によってエナンチオ選択的に炭素環を構築した初の例である。

Scheme 2. Asymmetric Diels-Alder reaction using chiral Yb complex



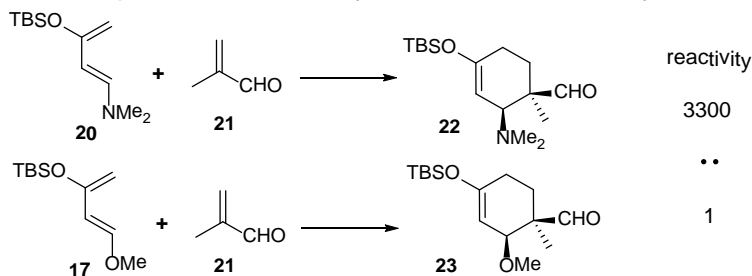
Danishefsky ジエンは 1 位と 3 位に酸素官能基を有するブタジエンであり、Diels-Alder 反応において非常に高い反応性を示すことが知られている⁹⁾。当研究室では Danishefsky ジエン (**17**) を用いた Diels-Alder 反応をマンザミンアルカロイドであるナカドマリン A (**19**) の骨格構築に適用しており、付加体 (**18**) からの全合成が小野らによって達成されている (Scheme 3)¹⁰⁾。

Scheme 3. Diels-Alder reaction using Danishefsky diene for total synthesis of nakadomarin A



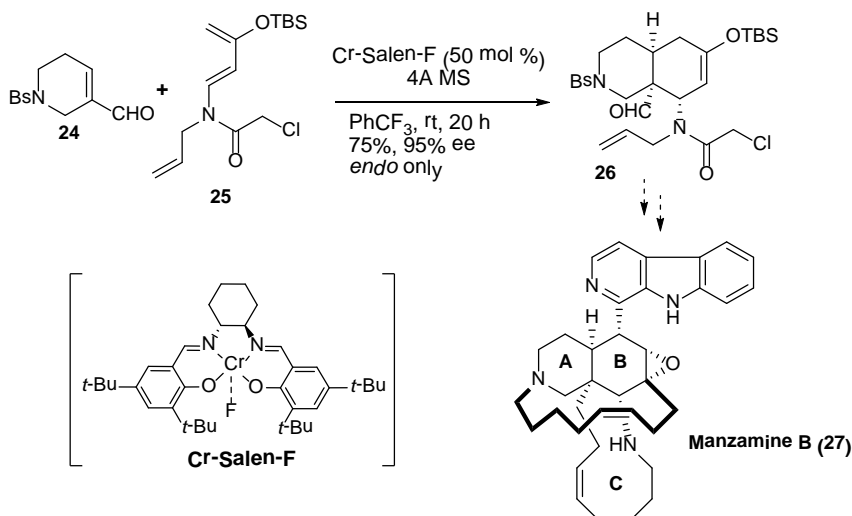
さらに、Danishefsky ジエンより反応性の高いジエンとして 1997 年 Rawal らは 1-amino-3-siloxy-butadiene (アミノジエン) の開発と、それを利用する Diels-Alder 反応を報告した^{11a)}。最も単純な構造を有するジメチルアミノジエン (**20**) は対応する Danishefsky ジエン (**17**) の 3300 倍もの反応性を示すとされている (Scheme 4)^{11b)}。また、Rawal らは反応性の調査だけではなく、不斉補助基を有するアミノジエンを用いたジアステレオ選択的な Diels-Alder 反応^{11c, 11d)} やキラルクロムサレン錯体を触媒として用いた触媒的不斉 Diels-Alder 反応も報告している^{11e-11g)}。以上の背景から近年、アミノジエンの有用性が認識され始め、天然物合成への適用例が数例報告されている¹²⁾。

Scheme 4. Comparison of reactivity between Danishefsky diene and aminodiene



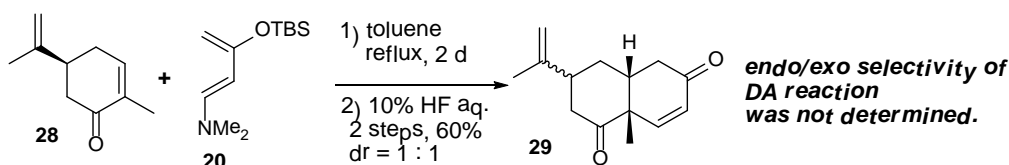
当研究室の松村、御原らは、本反応を用いて海洋産アルカロイドであるマンザミン B の AB 環に相当するヒドロイソキノリン環の立体選択的、エナンチオ選択的構築に成功している(Scheme 5)¹³⁾。

Scheme 5. Diels-Alder reaction using aminodiene for synthetic study of manzamine B

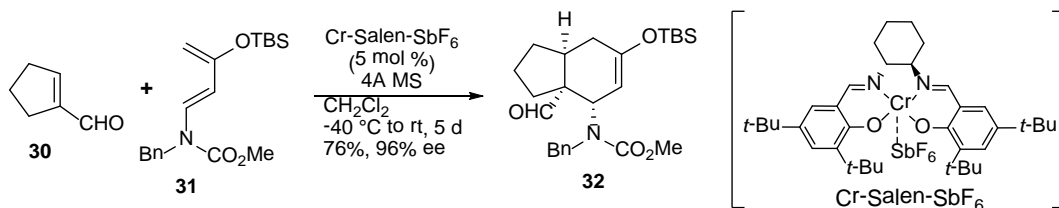


しかし、アミノジエンはその反応性の高さ故に非常に不安定で扱いが容易ではなく、アミノジエンを用いた Diels-Alder 反応の報告例は Danishefsky ジエンの例と比べ、ごく少ない。さらに、ジエノフィルに環状化合物を用いた際には付加体上の窒素官能基はエンオンへ変換するための脱離基として扱われている場合がほとんどであり(Scheme 6)¹⁴⁾、その立体選択性は不明であるか、反応機構から推察されているのみである(Scheme 7)^{11e)}。

Scheme 6.



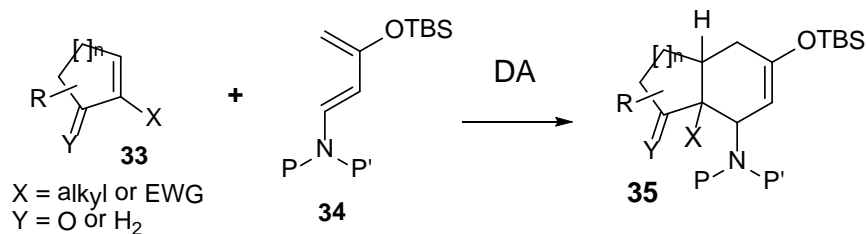
Scheme 7.



The stereochemistry of **32** was estimated on the basis of the reaction mechanism.

そこで筆者は **Scheme 8** に示すようにアミノジエン(**34**)と環状ジエノフィル(**33**)を用いた Diels-Alder 反応の立体選択性、反応性について詳細に検討し、得られた Diels-Alder 付加体の有用性についての調査を目的に研究を行った。

Scheme 8.



筆者は以下の検討を行い、その結果以下の結果を得た。

- (1) アミノジエンと種々の環状ジエノフィルを用いた Diels-Alder 反応を検討し、得られた付加体の立体化学を調査した。また、判明した Diels-Alder 付加体の立体化学から、ジエノフィルの構造の違いが立体選択性に及ぼす影響について考察を行った。さらに、反応性の低いジエノフィルについての反応促進を検討しマイクロ波照射を用いた条件を開発した。
- (2) (1)で得られた Diels-Alder 付加体からの天然物合成を目指し、Lycopodium アルカロイドである lycoserramine-R および lycoserramine-Q の全合成研究を行った。

本論文は以下の章により構成される。

- 第一章 環状ジエノフィルとアミノジエンを用いた Diels-Alder 反応
- 第二章 Diels-Alder 付加体の立体化学の決定
- 第三章 Lycopodium アルカロイドの全合成研究

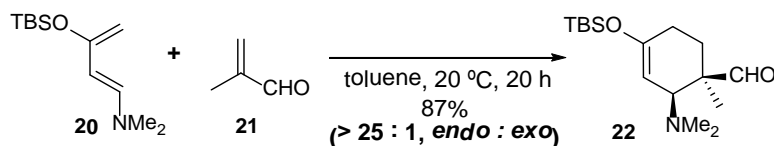
以下、詳細に述べる。

第一章 環状ジエノフィルとアミノジエンを用いた Diels-Alder 反応

第一節 背景

1997年、Rawalらはアミノジエンを用いた Diels-Alder 反応を初めて報告した^{11a)}。反応は室温条件下で容易に進行し、付加体を *endo* 選択的に収率良く与えた(Scheme 9)。また、前述の通り Rawalらは Danishefsky ジエンとの反応性の比較を行い、アミノジエンの優れた反応性を証明している(Scheme 4)^{11b)}。アミノジエンを用いた Diels-Alder 反応において、ジエノフィルとして不飽和アルデヒド体を用いた場合は高 *endo* 選択的に付加体を与えたが、不飽和ケトン体や不飽和エステル体を用いた場合は選択性が低下し、オレフィン上の置換基により反応性や立体選択性が変化することも判明した(Scheme 10)^{11a)}。また、アミノジエン上の窒素官能基の嵩高さが反応性、立体選択性に影響することも報告されている(Table 1)¹⁴⁾。

Scheme 9.



Scheme 10.

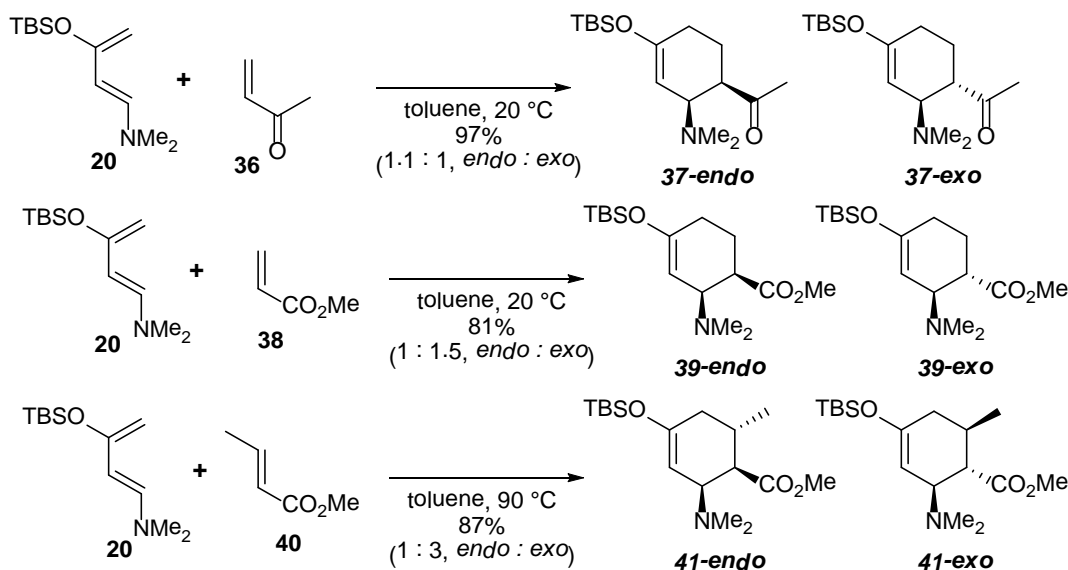
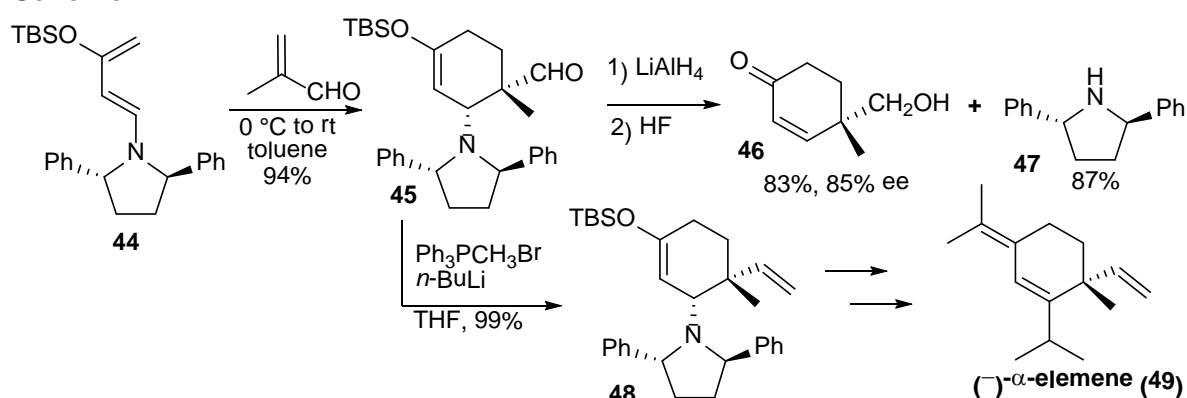


Table 1. Cyloaddition of methyl acrylate with aminodienes

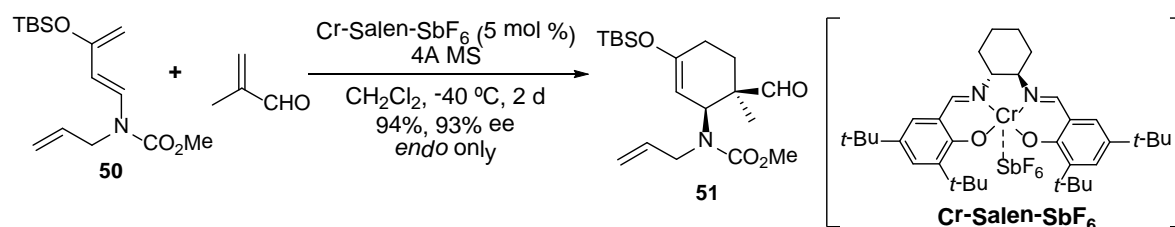
entry	NR ₂	time (h)	yield (%)	<i>endo</i> : <i>exo</i>
1	Et ₂ N	20	86	1:2.5
2	<i>i</i> Pr ₂ N	37	67	1.4:1

Rawal らはアミノジエンの反応性の調査とほぼ同時期に、窒素官能基上に不斉補助基を導入したアミノジエン(**44**)を用いてジアステレオ選択的な Diels-Alder 反応を報告している^{11c,11d}。得られた付加体上の不斉補助基であるキラルジフェニルピロリジン(**47**)は、付加体をエノンへと変換する際に脱離し回収可能である。彼らは本方法を用いて(-)- α -elemene(**49**)の全合成を達成している(Scheme 11)。また、2000 年にはキラルクロムサレン錯体を触媒として用いた触媒的不斉 Diels-Alder を報告している(Scheme 12)^{11e}。反応は低温下から室温下といった非常に温和な条件で進行し、高いエナンチオ選択性にて付加体を与えた。本反応には高度に官能基化されたアミノ基をもつアミノジエンを用いることができ、付加体の合成前駆体としての価値を高めている。実際に Rawal らは本反応によって得られる付加体から(+)-tabersonine(**54**)など 4 種の aspidosperma アルカロイドの不斉全合成に成功している(Scheme 13)^{12a}。

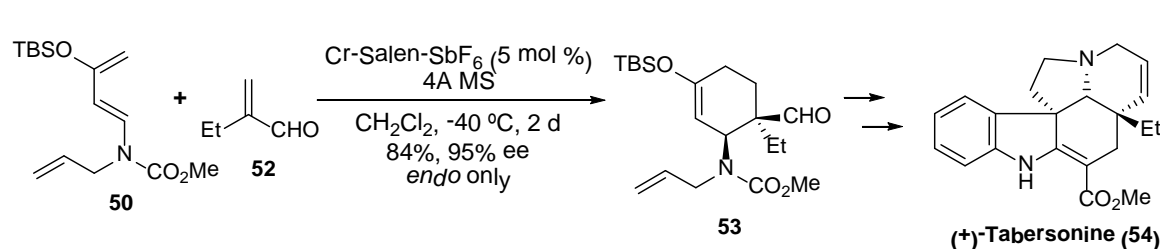
Scheme 11.



Scheme 12.



Scheme 13.



しかし、上記の Rawal らのエナンチオ選択的な Diels-Alder 反応の検討において、用いられているジエノフィルのほとんどが不飽和鎖状アルデヒド体であり、アキラルな検討ではジアステレオ選択性の低かった不飽和エステル体についての選択性は報告されていない。また、先にも述べたように環状ジエノフィルについては反応機構から立体化学を推察しているにすぎない(Scheme 7)。環状ジエノフィルを用いた場合、Scheme 14 に示すように、環状ジエノフィル(**33**)上の電子吸引性基 X や Y によって立体選択性がコントロール可能であれば、得られる双環性化合物(**35**)は Fig. 4 に示すような天然物の骨格と類似の構造を持つことが期待され、本法は有用なビルディングブロック合成法となりう

る¹⁵⁻¹⁸⁾。

Scheme 14.

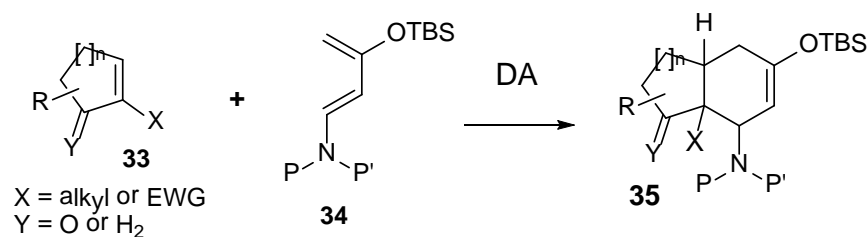
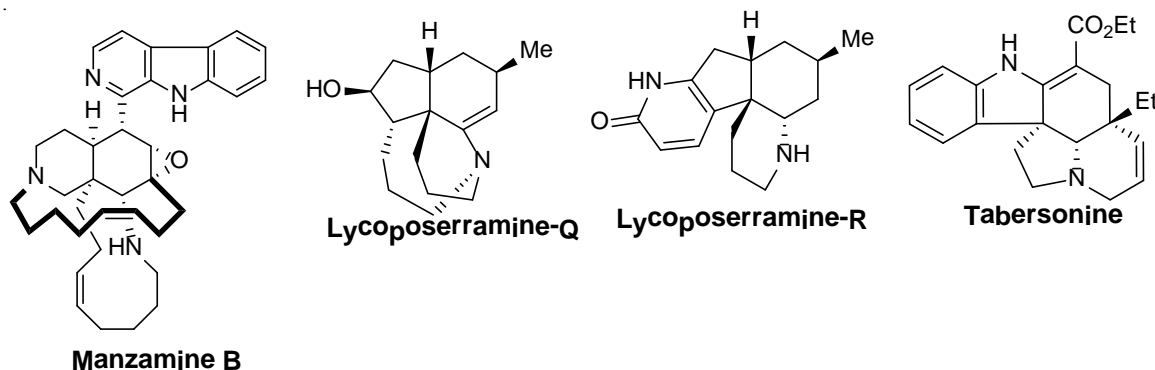


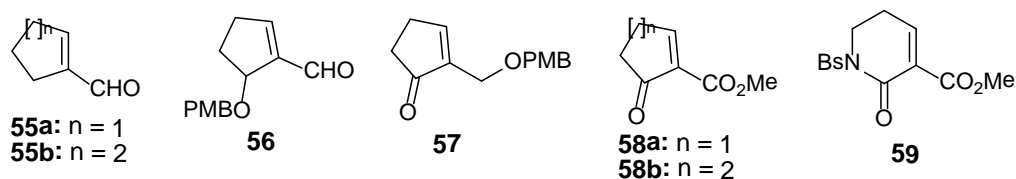
Fig. 4. Natural products that contain a bicyclic system 35



環状ジエノフィルとしては様々な構造が考えられるが、前述の通りシクロアルケンカルボキサリデヒドを用いた場合は、ジエンの *endo* 付加が進行していることが Rawal によって予測されている(Scheme 7)^{11e)}。実際に、当研究室のマンザミン B 合成研究ではアミノジエンおよびヒドロピリジンカルボキサリデヒド体を用いた Diels-Alder 反応を検討し、付加体の X 線結晶構造解析によりジエンの *endo* 付加が証明されている(Scheme 5)¹³⁾。しかし、アミノジエンを用いない Diels-Alder 反応において環状エノンをジエノフィルとして用いた場合、立体障害を避けケトンに対してジエンが *exo* 選択的に付加する例も知られている⁵⁾。また、交差共役構造を有する環状ジエノフィルとアミノジエンを用いた Diels-Alder 反応についての報告を行っているのは現在の所 1 グループのみであり、立体選択性についても詳細には検討されていない¹⁹⁾。

そこで筆者は Fig. 5 に示すようなシクロアルケンカルボキサリデヒド体(55a, 55b, 56)、シクロペンテンン体(57)、交差共役構造を有する環状ケトエステル体(58a, 58b)およびラクタム体(59)をジエノフィルとして選択し、アミノジエンとの Diels-Alder 反応を計画した。本研究で特に注目すべき点は Diels-Alder 反応におけるジアステレオ選択性、反応性である。

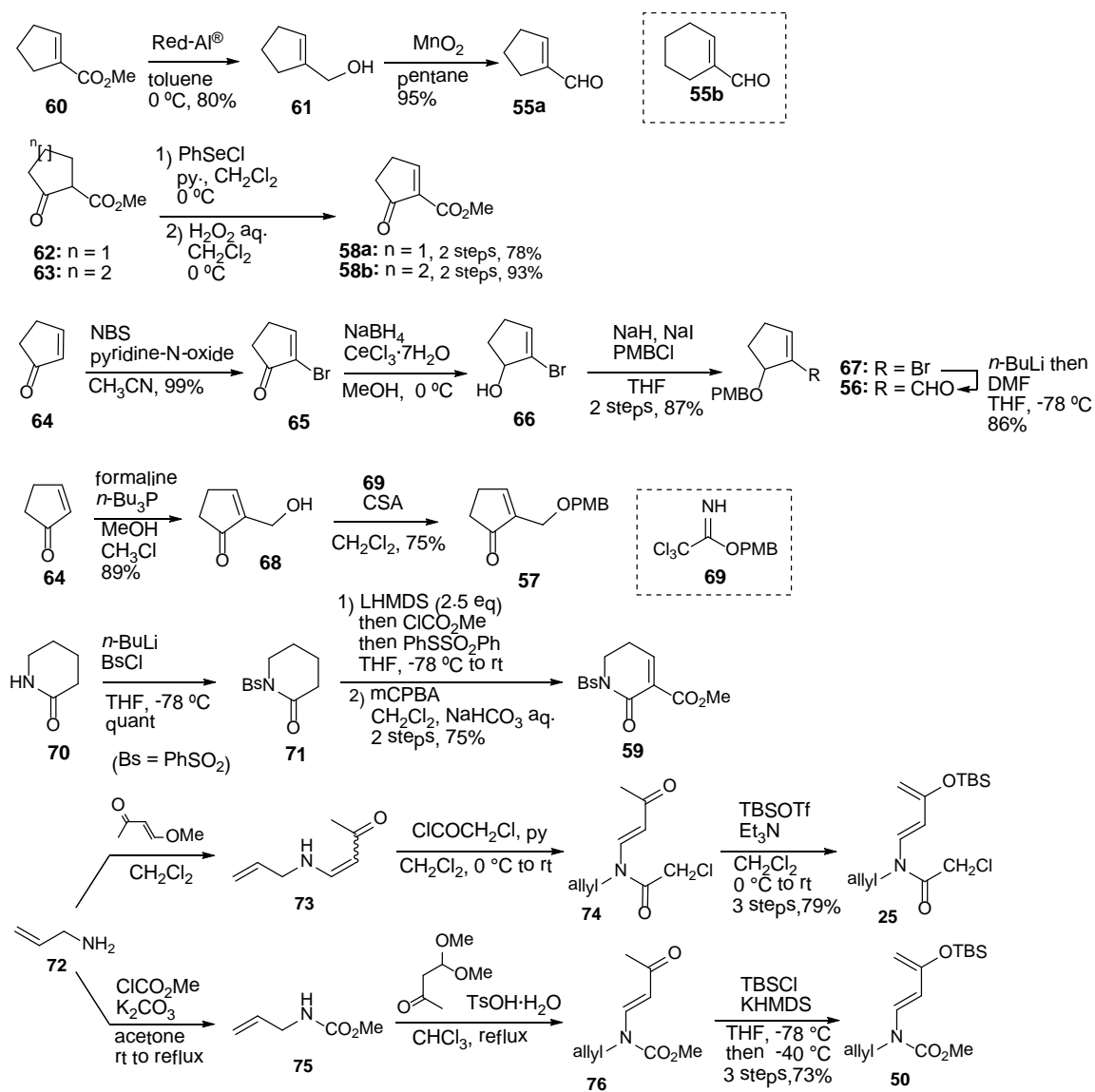
Fig 5. Designed dienophiles



第二節 環状ジエノフィルおよびアミノジエンの合成

まず筆者は前節で設定した環状ジエノフィルの合成を行った(**Fig. 6**)。シクロペンテンカルボキサルデヒド **55a**、環状ケトエステル体 **58a**、**58b** は既知の方法によって合成した^{20,21})。また、シクロヘキセンカルボキサルデヒド **55b** は Aldrich 社から購入した。環上に酸素官能基を有するシクロペンテンカルボキサルデヒド **56** は、既知のアルコール体 **66**²²)から二級水酸基の保護、ハロゲン-リチウム交換反応に続くホルミル化によって合成した。シクロペンテンオン体 **68**²³)は塩基性条件下では一級水酸基の保護を行うことができず、酸性条件下でイミデート **69** を用いた場合のみ **57** へと変換された。交差共役構造を有するラクタム体 **59** は当研究室で既に報告している化合物 **71**²⁴)からメキシカルボニル基およびフェニルチオ基の導入の後、酸化することで合成した。Diels-Alder 反応に用いるアミノジエン **25**、**50** は当研究室で確立された方法で合成した¹³)。以上、合成したアミノジエンおよび環状ジエノフィルを用いて Diels-Alder 反応の検討を行った。

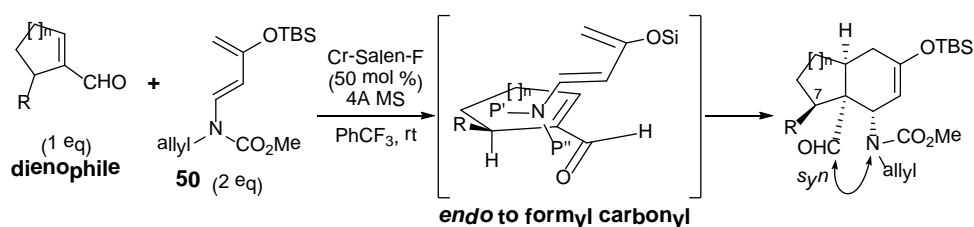
Fig. 6. Synthesis of aminodienes and cyclic dienophiles.



第三節 Diels-Alder 反応の検討

アミノジエンと環状ジエノフィルを用いた検討には、当研究室松村が用いた条件(Scheme 5)を適用した¹³⁾。すなわち、ジエノフィル1等量に対しアミノジエン 2 等量、クロムサレン錯体 50 mol %、4A MS 存在条件下で検討を行った。まずシクロアルケンカルボキサルデヒドを用いて検討した(Table 2)。どのジエノフィルを用いた場合でも反応は室温条件下で進行し、ホルミル基と窒素官能基がシンの関係にある付加体を与えた。(以下、このような相対立体配置を有する Diels-Alder 付加体をシン付加体と表記する。Diels-Alder 付加体の立体化学の決定方法については第二章に記載する。)これはジエンがジエノフィルのホルミル基に対して *endo* 付加したことを示している。また、環上に酸素官能基を有するジエノフィル **56** を用いた際には、高ジアステレオ選択的に反応が進行し、付加体 7 位におけるジアステレオ比は 7.3:1 であった。ジエンはジエノフィル 5 位の *pseudo axial* 水素を避け、OPMB 基側から接近したものと考察した。全ての検討において中程度から高いエナンチオ選択性にて付加体を与えているが、この選択性については Rawal らの提唱する反応機構に従い Fig. 7 のように説明できる^{11e)}。すなわち、考えられる二つの遷移状態 A と B を比較すると、B からの反応は窒素上の官能基とサレン錯体を構成するシクロヘキサン環の *axial* 水素との間に立体障害があり、進行しにくいものと考えられる。また、六員環ジエノフィル **55b** より五員環ジエノフィル **55a** の方が反応性が大幅に高いことが分かった。反応遷移状態を比較すると、Fig. 8 に示すように六員環ジエノフィル **55b** では 3 位 *pseudo axial* 水素によってβ面側が、6 位 *pseudo axial* 水素によってα面側が遮蔽されており、ジエンの接近を妨げるため反応性の差が現れたものと考察した。

Table 2. DA reaction using cycloalkene-carboxaldehydes



entry	dienophile	time (h)	yield (%) (% ee)
1	55a : n = 1, R = H	1	77 : 86% (79)
2	55b : n = 2, R = H	50	78 : 69%, (81)
3	56 : n = 1, R = OPMB	5	79 : 73% ^a , (59)

^a diastereo ratio was 7.3 : 1 at C7 position

Fig. 7. Proposed transition state in Diels-Alder reaction aminodiene

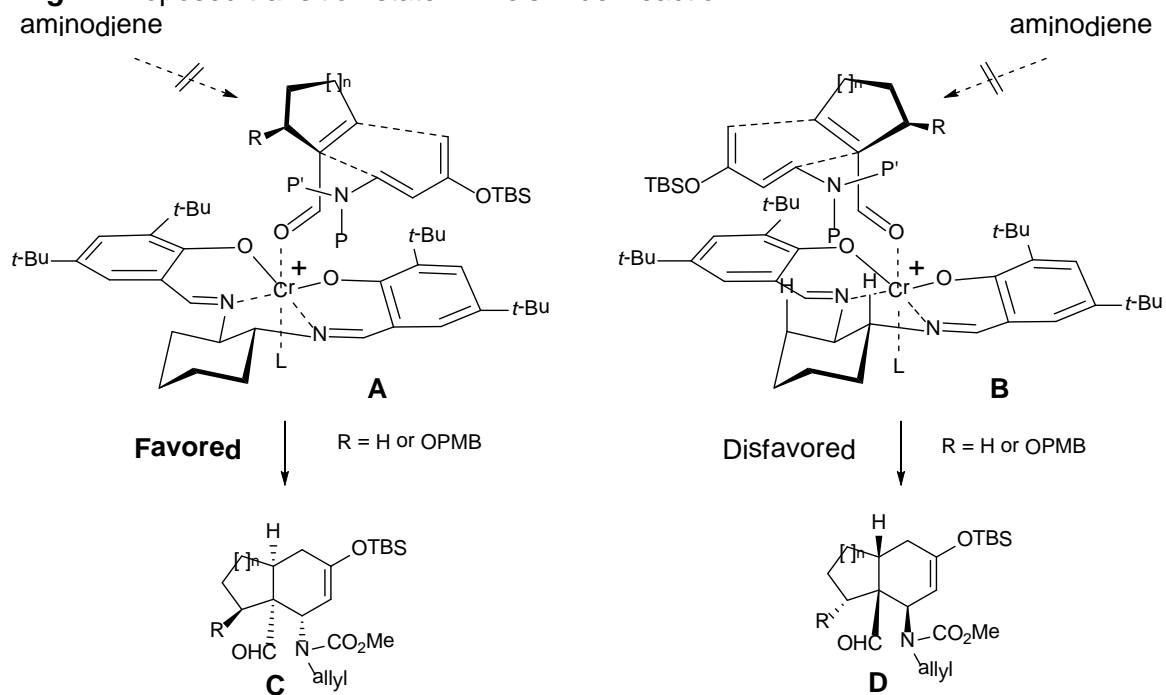
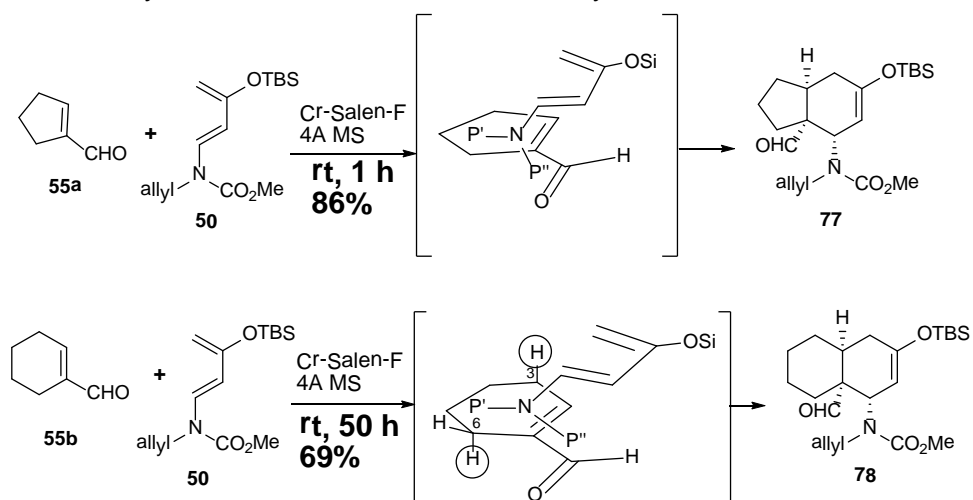
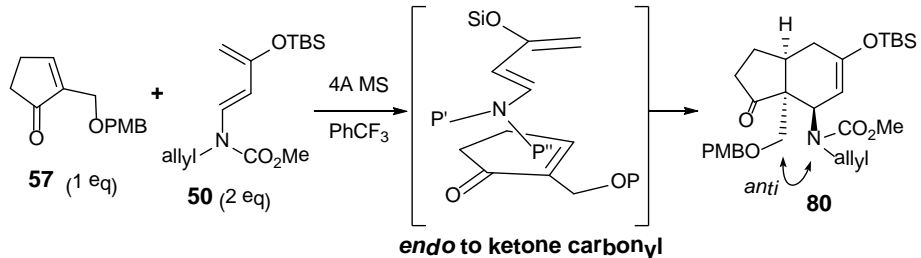


Fig. 8. Reactivity of 5 or 6-membered carboxaldehyde



一方シクロペンテン体 **57** は非常に反応性が低く、クロムサレン錯体存在下で 96 間加熱しても付加体は収率 4% で得られるのみであった(**Table 3**, entry 1)。そこで Diels-Alder 反応を加速させる条件を種々検討した。検討の結果、マイクロ波照射によって反応が加速されることが判明し、150 °C で 36 時間マイクロ波を照射し続けたところ最も良い結果を与えた(**Table 3**, entry 5)。得られた付加体 **80** は環接合部アルキル鎖と窒素官能基がアンチの関係にあり、環状エノン体を用いた場合でもジエンがケトンカルボニル基に対して *endo* 付加したことが分かった。(以下、このような相対立体配置を有する Diels-Alder 付加体をアンチ付加体と表記する。)

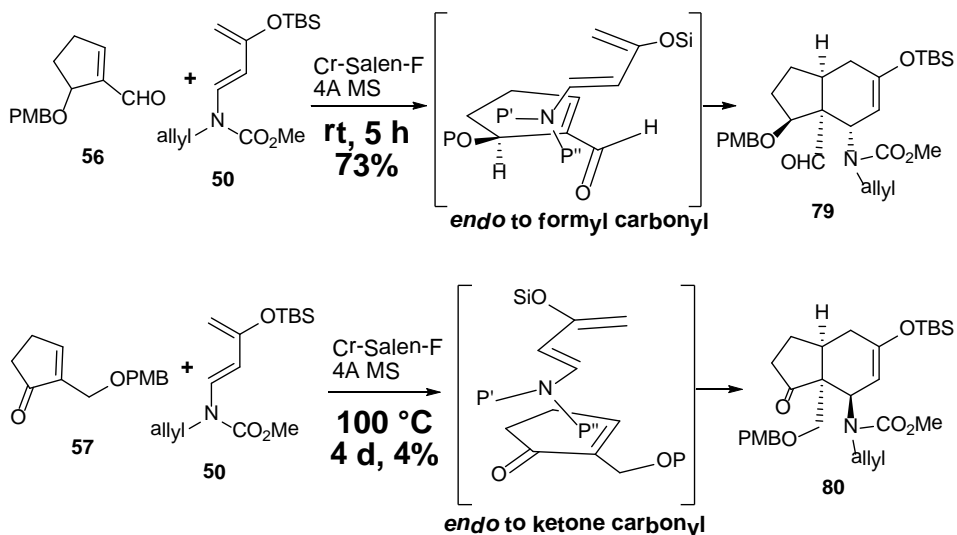
Table 3. DA reaction using cyclic enoe **57**



entry	conditions	yield	entry	conditions	yield
1	Cr-Salen (50 mol %), 100 °C, 96 h	4%	4	microwave (< 300 W, 150 °C, 24 h)	41%
2	xylene, 150 °C, 24 h	no reaction	5	microwave (< 300 W, 150 °C, 36 h)	61%
3	microwave (< 300 W, 150 °C, 10 h)	28%	6	microwave (< 300 W, 150 °C, 48 h)	52%

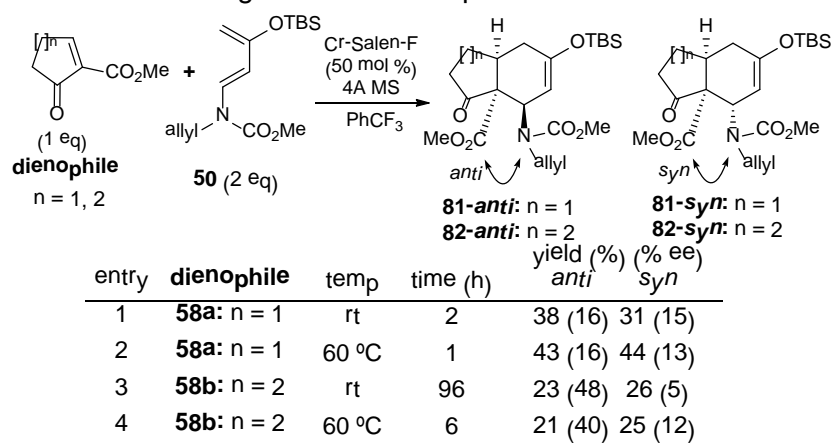
エノン体 **57** は **Table 2** に示したカルボキサリデヒド体より反応性が低く、反応加速にマイクロ波照射を必要とした。これは *endo* 付加する際に、ジエンと炭素環部分が大きく重なるために立体障害が生じ、大きな活性化エネルギーが必要になったためと考えられる(**Fig. 9**)。一方カルボキサリデヒド体では大きな立体障害がないため、室温下で円滑に反応が進行したと説明できる。

Fig. 9. Reactivity of carboxaldehyde and cyclic enone



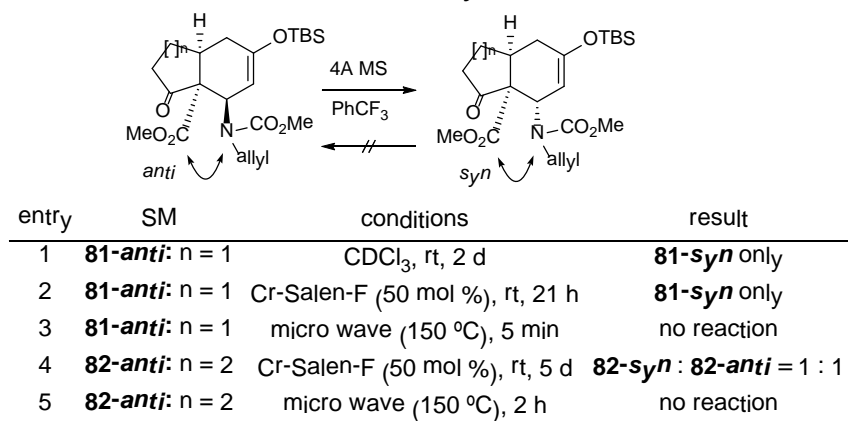
次に交差共役構造を有する環状ケトエステル体を用いて検討を行った。本基質は反応性の低いエノン構造にもう一つ電子吸引性基が導入された構造を有しているため、反応性の向上が期待された。検討の結果、反応は室温条件下でも進行しエノン体と比べ反応性の向上は確認されたが、得られた Diels-Alder 付加体はシン付加体、アンチ付加体の混合物であり、生成比はほぼ1:1であった (Table 4)。また、エナンチオ選択性も低いことが判明した。さらに、環状ケトエステルを用いた場合もシクロアルケンカルボキサリドの場合と同様に5員環ジエノフィルの方が6員環ジエノフィルよりも反応性が高いという性質が確認された。

Table 4. DA reaction using ketoester dienophiles **58a** and **58b**

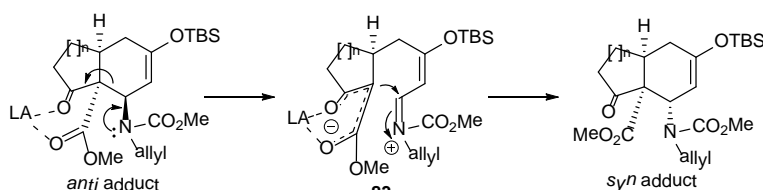


また、アンチ付加体は重クロロホルム中でシン付加体へと異性化することが判明した。溶液中にわずかに存在する塩酸によって異性化が進行したものと考えられる。そこで、異性化が進行する条件を調査した (Table 5)。検討の結果、Diels-Alder 反応条件であるクロムサレン錯体存在下でも異性化が進行する事が判明した (Table 5, entries 2 and 4)。一方、マイクロ波照射条件下では異性化は進行しなかった (Table 5, entries 3 and 5)。さらに、シン付加体からアンチ付加体への異性化は確認されなかった。本異性化の機構は次のように推察される (Scheme 15)。すなわち、アンチ付加体の二つのカルボニル基が酸により活性化され、窒素のローンペアから電子が流れることで開環反応が進行し、ツビッターイオン中間体 **83** となる。そこから、より安定なシン付加体へと再環化反応が進行することで異性化が進行するものと考えられる¹⁹⁾。

Table 5. Isomerization from *anti*-adduct to *syn*-adduct



Scheme 15.

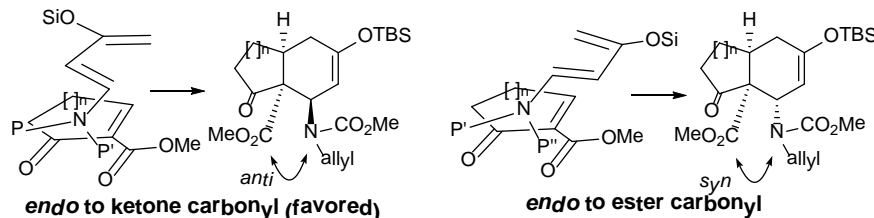


次に、異性化が生じない条件下における立体選択性を確認すべく、マイクロ波照射を用いた Diels-Alder 反応を検討した(**Table. 6**)。その結果、クロムサレン錯体を用いた場合に比べ反応は加速され、シン・アンチ両付加体の混合物が得られたものの、ケトンカルボニル基に対してジエンが *endo* 付加したアンチ付加体がやや多く得られてくることが判明した。環状ケトエステル体を用いた場合はケトンカルボニル基、エステルカルボニル基ともに反応を加速させると考えられるが、より LUMO の軌道が大きいケトンカルボニル基に対する *endo* 付加がやや優先したものと考察される(**Fig. 10**)。

Table 6. DA reaction using ketoester under microwave irradiation

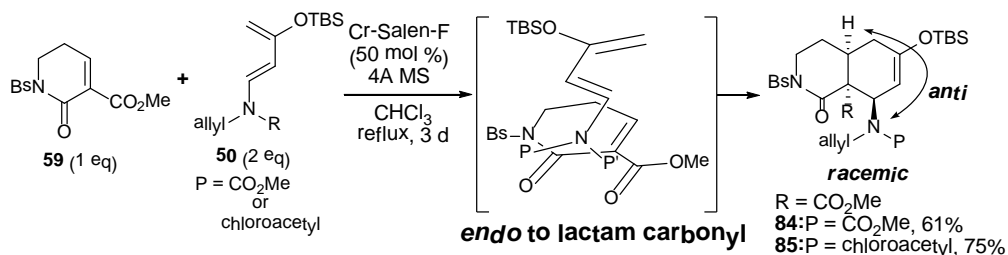
entry	dienophile	conditions	yield (%)	
			<i>anti</i>	<i>syn</i>
1	58a : n = 1	microwave (< 300W, 150 °C), 5 min	39	24
2	58b : n = 2	microwave (< 300W, 150 °C), 2 h	35	20

Fig. 10. Transition states of DA reaction using ketoester dienophiles



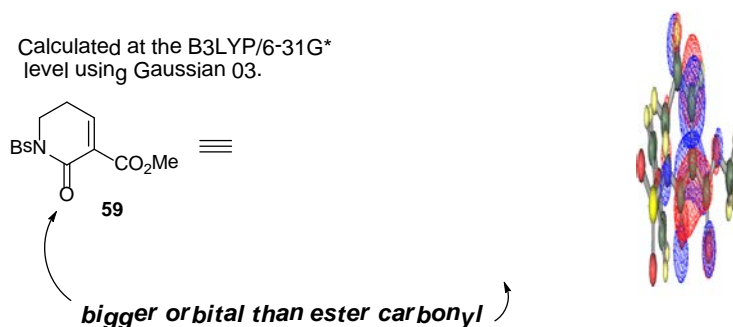
次にラクタムタイプのジエンフィル **59** を用いて検討したところ、反応はクロムサレン錯体存在下長時間加熱することにより進行し、アンチ付加体が単一生成物として得られた(**Scheme 16**)。また、キラルクロムサレン錯体を用いて反応を検討してもラセミ体が得られることが判明した。アンチ体が得られたことから、本基質ではジエンがエステルカルボニル基ではなく、ラクタムカルボニル基に対して *endo* 付加したことが示唆された。六員環構造を有するケトエステル体ではシン付加体、アンチ付加体の混合物が得られたのに対し(**Table 4**)、ラクタム体ではアンチ付加体のみが選択的に得られた。

Scheme 16. DA reaction using lactam dienophiles **59**



上記の立体選択性の差について考察すべく、ラクタムジエノフィル **59** の LUMO を計算化学ソフトである Gaussian 03 を用いて算出した (Fig. 11)。その結果、ラクタムカルボニル基はエステルカルボニル基よりも大きな軌道を有していることが判明した。そのため、ラクタム体を用いた場合はラクタムカルボニル基に対する *endo* 付加が進行することが判明した。しかし、環状ケトエステル体の場合に比べ選択性が非常に高い理由については現在の段階では不明であり、反応遷移状態についてより詳細な計算が必要になると考えられる。

Fig. 11. Calculated LUMO of **59**



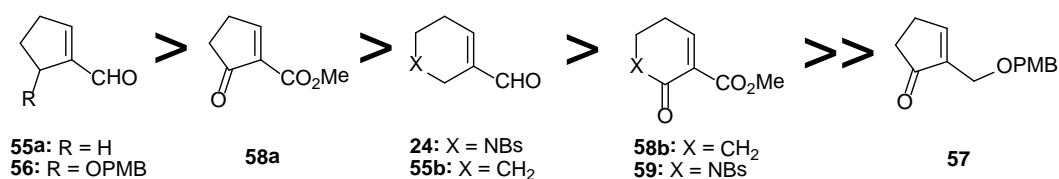
以上、アミノジエンと環状ジエノフィルを用いた Diels-Alder 反応の立体選択性について次頁 Table 7 にまとめる。本反応はジエン-ジエノフィル間の軌道性相互作用によって立体選択性が制御されており、ジエンがジエノフィル上のカルボニル基に対して *endo* 付加することで付加体が得られてくることが判明した。交差共役構造を有するラクタム体 **59** では、より LUMO の軌道が大きいラクタムカルボニル基に対して *endo* 付加が進行するが、ケトエステル体 **58a**, **58b** では選択性は発現せず、さらにアンチ付加体からのエピメリ化が進行することも確認された。また、ケトアルデヒドタイプのジエノフィル **86** は非常に不安定であり、本反応に用いることができなかった。

Table 7. Results of DA reaction using aminodiene

entry	dienophile	adduct	stereoselectivity
1	 55a: n = 1, R = H 55b: n = 2, R = H 56: n = 1, R = OPMB	 77: n = 1, R = H 78: n = 2, R = H 79: n = 1, R = OPMB	 endo to formyl carbonyl
2	 57	 80	 endo to ketone carbonyl
3	 24	 26	 endo to formyl carbonyl
4	 59	 84: P = CO ₂ Me 85: P = chloroacetyl (R = CO ₂ Me)	 endo to lactam carbonyl
5	 58a: n = 1 58b: n = 2	 n = 1; 81-anti n = 2; 82-anti n = 1; 81-syn n = 2; 82-syn	A mixture of <i>syn</i> / <i>anti</i> adduct (<i>anti</i> adduct epimerized to <i>syn</i> adduct.)
6	 86: X = CH ₂ , O, or NBs	Dienophile 86 was too unstable.	

ジエノフィルの反応性について **Fig. 12** にまとめる。**56**、**57** および **58a** は合成等価体とみなすことが可能であるが、反応性には大きな差があり、シクロペンテンカルボキサリデヒド体 **56** が最も高い反応性を示した。また、エノン体 **57** は反応性が低く、反応促進にマイクロ波照射を必要とした。さらに、五員環ジエノフィルは六員環ジエノフィルよりも反応性が高い傾向が確認された。

Fig. 12. Reactivity of dienophiles

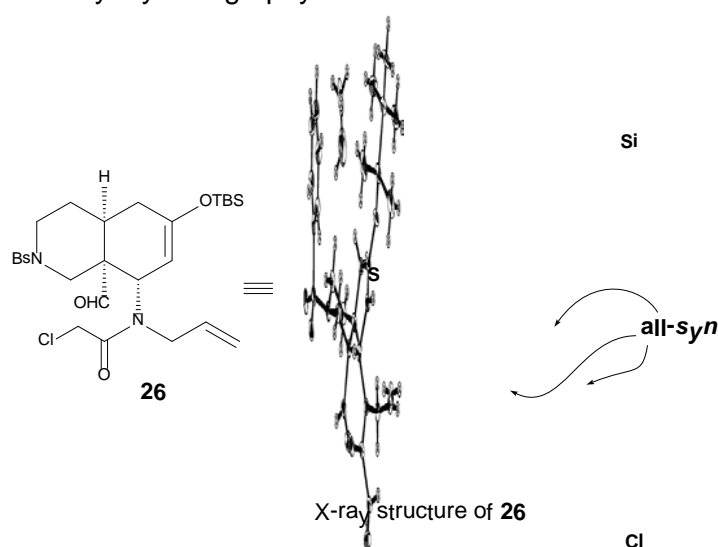


第二章 Diels-Alder 付加体の立体化学の決定

第一節 背景

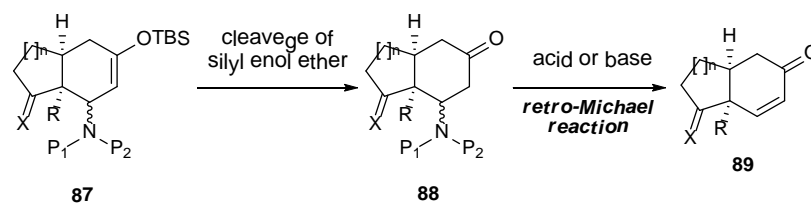
当研究室では既に、ヒドロピリジンカルボキサリデヒドとアミノジエンを用いた Diels-Alder 反応を報告している(Scheme 5)¹³⁾。得られた付加体上の窒素官能基部位には回転障害によるロータマーが存在し、NMR スペクトルの解析によって立体化学を決定することは困難であった。松村は Diels-Alder 付加体 **26** の X 線結晶構造解析によって立体化学および絶対立体配置を決定し、この問題を解決している(Fig. 13)。

Fig. 13. X-ray crystallography of DA adduct **26**



一方、前章で得られた Diels-Alder 付加体は全て結晶性が低く、X 線結晶構造解析によって立体化学を決定することは困難であった。そのため、付加体を誘導体へと変換した後に立体化学を決定する必要がある。また、Diels-Alder 付加体のシリルエノールエーテル部位の解裂を行った後に、酸性条件あるいは塩基性条件に付すと、ケトン体 **88** から retro-Michael 反応による窒素官能基の脱離が容易に進行し、エノン体 **89** へと変換されるため立体化学を決定することが不可能となる(Fig. 14)。以上の点に注意して Diels-Alder 付加体の変換および立体化学の決定を行った。本章では Diels-Alder 付加体の誘導体化および立体化学の決定法について詳細に述べる。

Fig. 14. Retro-Michael reaction from ketone **88**



第二節 誘導体化および立体化学の決定

まずシクロアルケンカルボキサリド由来の付加体の変換を行った。付加体 **77** および **78** のホルミル基を還元すると、生じた一級水酸基から窒素上のメキシカルボニル基に攻撃が進行し、環状カルバマートを形成した(Scheme 17)。得られた **90**、**91** の NMR 解析により付加体はシン付加体であることが判明した。すなわち、窒素付け根のメチンプロトン H_a と H_b のロングレンジカップリングと H_a 、 H_c 間の NOE 相関、 H_b と H_d ・ H_d 間の NOE 相関から立体化学を決定した(Fig. 15)。

Scheme 17.

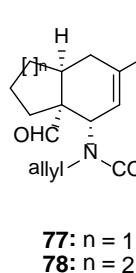
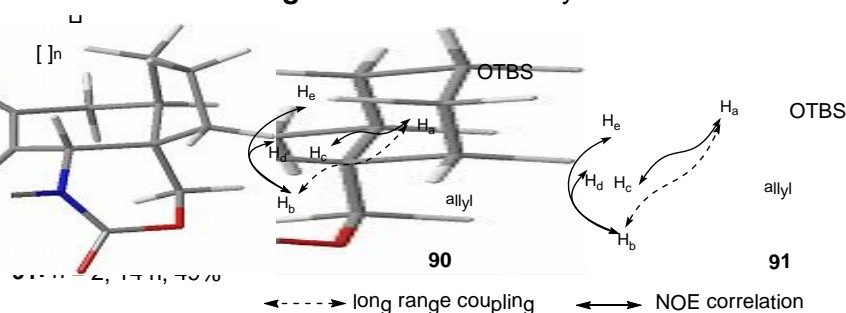


Fig. 15. Stereochemistry of **90** and **91**



また、付加体 **79** は Rawal らの変換方法に従って変換を行った^{12a)}。すなわち、環接合部ホルミル基を Wittig 反応によってビニル基へと変換し、アリル基との RCM によってヒドロピリジン環を構築した。その後、シリルエノールエーテル部位を解裂してケトン体 **94** へと変換し、生じたケトン還元することでジオール体 **95LP**、**95MP** を得た(Scheme 18)。ジオール体 **95MP** は結晶性化合物であり、X 線結晶構造解析によって付加体 **79** の立体化学を決定した(Fig. 16)。79 も 77、78 と同様にシン付加体であることが確認された。

Scheme 18.

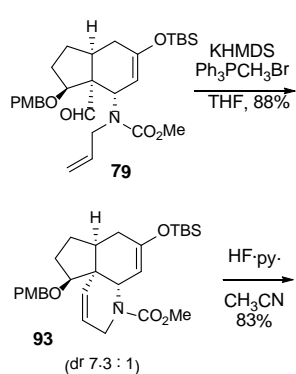
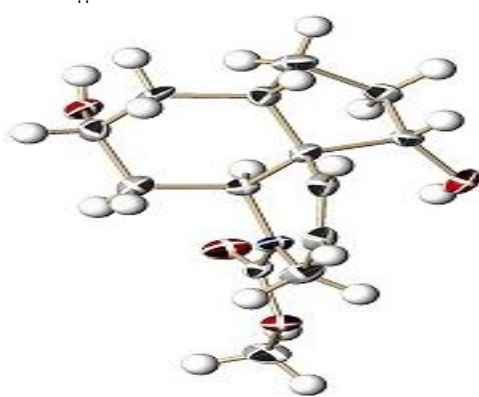


Fig. 16. X-ray crystallography of **95MP**



次に環状エノン **57** 由来の Diels-Alder 付加体 **80** の変換を行った(Scheme 19)。まず、シリルエノールエーテル部位をケトンへと変換した。変換に TBAF を用いると前節 Fig. 14 に示したように retro-Michael 反応によってエノン体へと変換されることが判明した。検討の結果、0 °C で HF·py を用いた場合に高収率でケトン体 **96** を得ることに成功した。その後 PMB 基の脱保護を行い、結晶性化合物への変換を行うべく水酸基のパラニトロベンゾイル化を行った。得られた **97** の X 線結晶構造解析によりその立体化学を決定し、付加体 **80** はアンチ付加体であることが判明した。なお、**97** は再結晶溶媒であるベンゼンを含む二量体として観測された(Fig. 17)。

Scheme 19.

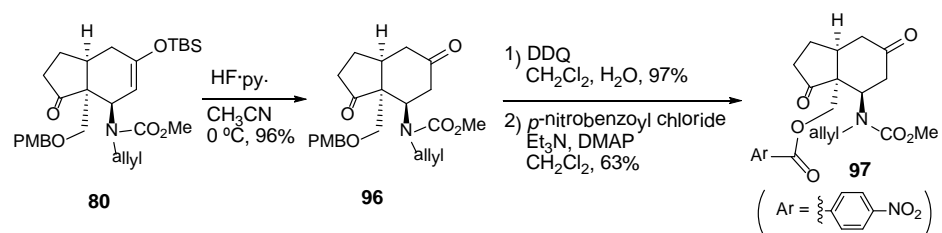
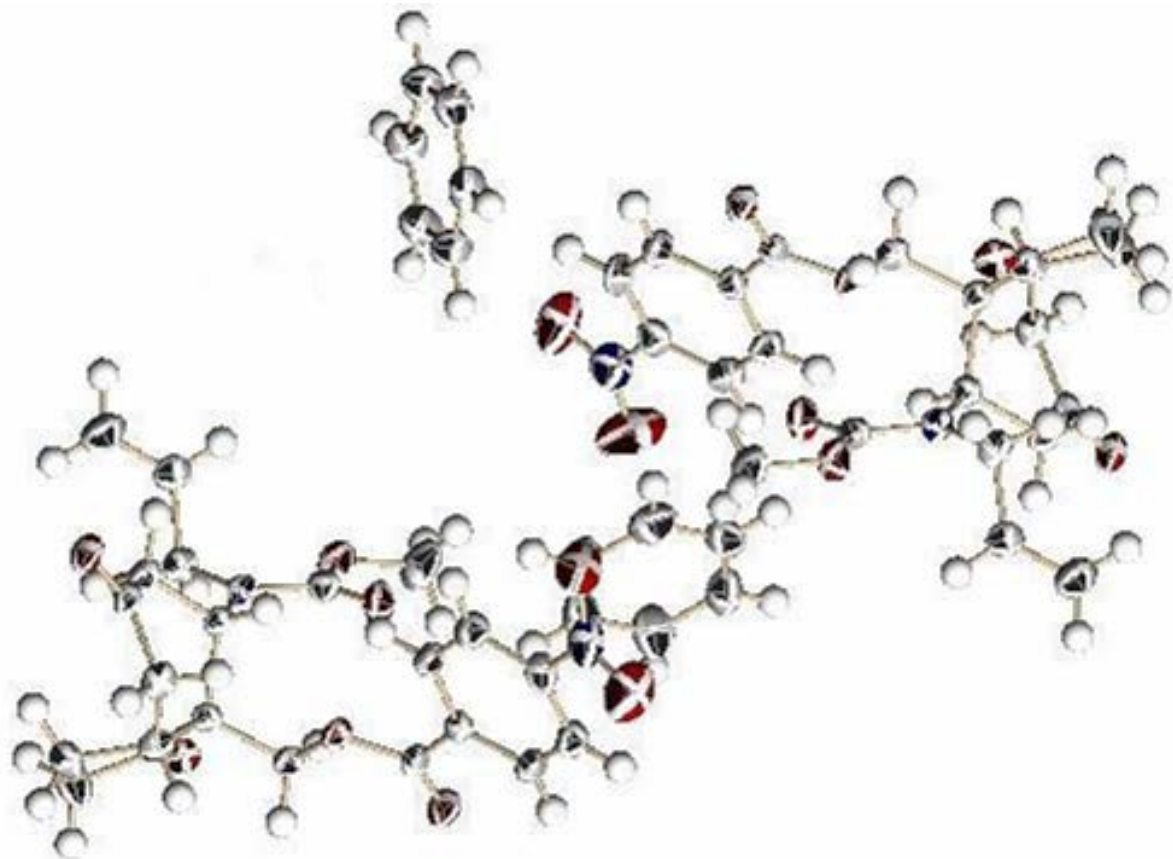
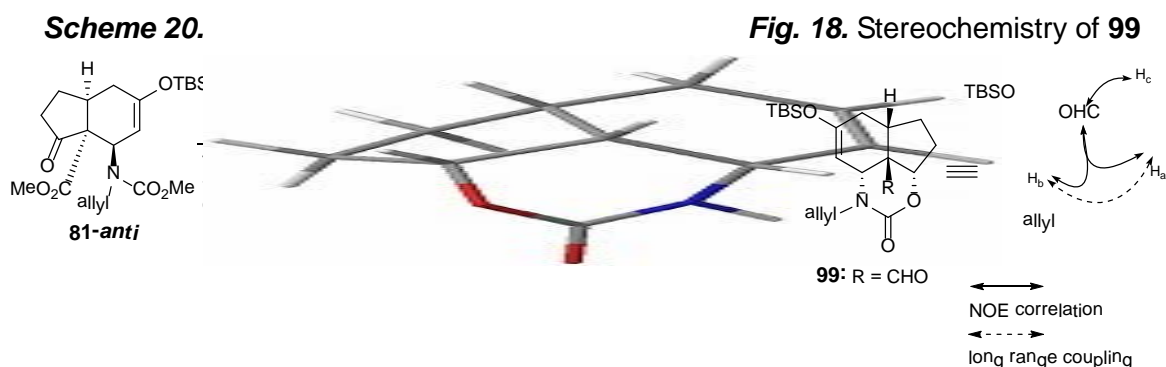


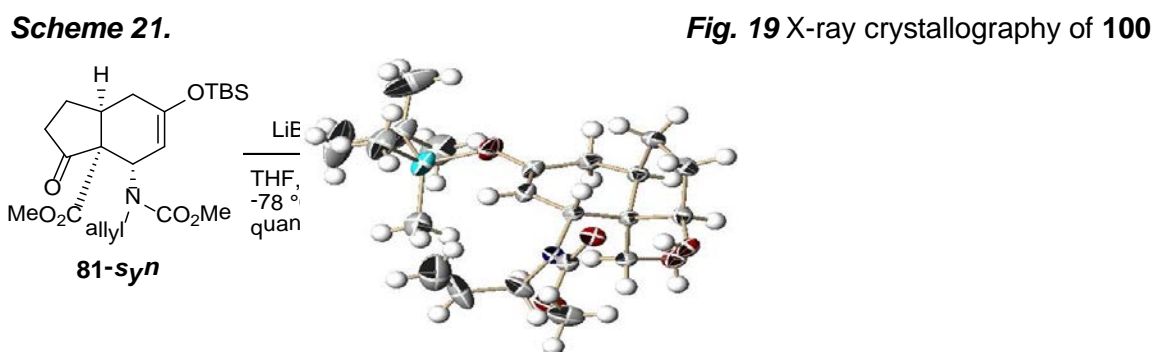
Fig. 17. X-ray crystallography of **97**



次にケトエステル由来の Diels-Alder 付加体について検討した。特に五員環ケトエステル由来のアンチ付加体 **81-anti** は長期間の保存が困難であり、容易にシン付加体へと異性化するため (Table 5)、合成直後に変換を行う必要があった。また、第一章 第三節 Scheme 15 に示すように異性化の要因は電子吸引性の二つのカルボニル基であると考えられるため、まず異性化を阻止すべくケトン部位および、メキシカルボニル基の還元を行った (Scheme 20)。その結果、ケトン由来の二級水酸基が窒素上のメキシカルボニル基に攻撃し、環状カルバメートを形成した化合物 **98** を得た。その後、一級水酸基をアルデヒドへと酸化し **99** として NMR スペクトルより立体化学の決定を行った。すなわち、窒素の付け根のメチンプロトン H_a と酸素付け根のメチンプロトン H_b とのロングレンジカップリング、アルデヒド部位の水素と H_a 、 H_b 、 H_c それぞれの水素との NOE 相関によって立体化学を決定した (Fig. 18)。



五員環ケトエステル由来のシン付加体 **81-syn** も同様に還元条件に付したところ (Scheme 21)、結晶性化合物であるジオール体 **100** を与え、X線結晶構造解析によってその立体化学を決定した (Fig. 19)。



続いて六員環ケトエステル由来の Diels-Alder 付加体についても検討した。五員環ケトエステル由来の付加体 **81** と同様にケトン部位およびメキシカルボニル基の還元を試みた。検討の結果、アンチ付加体 **82-anti** では環接合部位のメキシカルボニル基の反応性が低く、加熱しても還元反応が進行しなかった。そこでまず、0 °C でケトン部位のみを還元し、シリルエノールエーテル部位をケトンへと変換して **101** を得た。その後、生じたケトン部位をさらに還元しジオール体 **102** とした (Scheme 22)。得られた **102** は結晶性化合物であり、X線結晶構造解析によってその立体化学を決定した (Fig. 20)。なお、解析の結果、**102** は二量体として観測された。

Scheme 22.

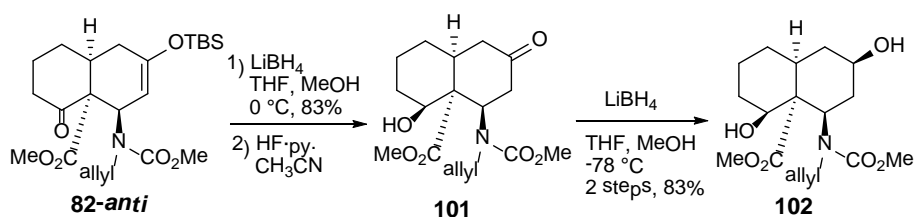
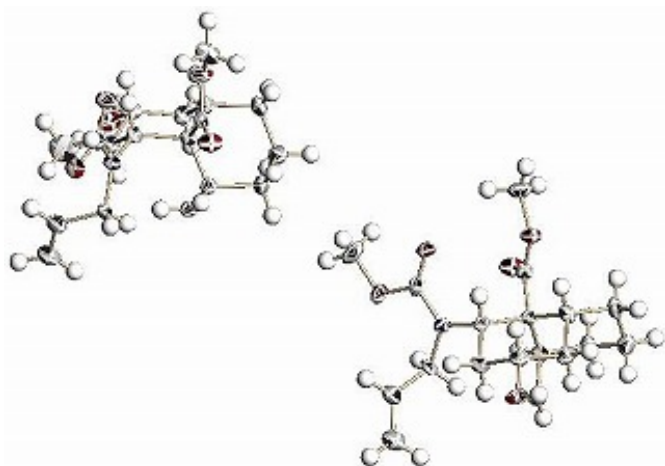


Fig. 20. X-ray crystallography of **102**



同様にシン付加体 **82-syn** についても誘導体化を行った(Scheme 23)。検討の結果、**82-syn** では環接合部のメキシカルボニル基は 45°C に加熱した条件下で還元されることが判明した。その後塩基性条件に付すことで、生じた一級水酸基から窒素上のメキシカルボニル基へと攻撃が進行し、環状カルバマートを形成した **103** が得られた。二級水酸基をケトンへと酸化して **104** を得、NMR スペクトルより立体化学の決定を行った。すなわち、窒素の付け根のメチンプロトン H_a および環状カルバマート上のメチレンプロトン H_b とのロングレンジカップリング、 H_a と六員環ケトン α 位の β プロトン H_c との NOE 相関、 H_b と環接合部のメチンプロトン H_d との NOE 相関から立体化学を決定した(Fig. 21)。

Scheme 23.

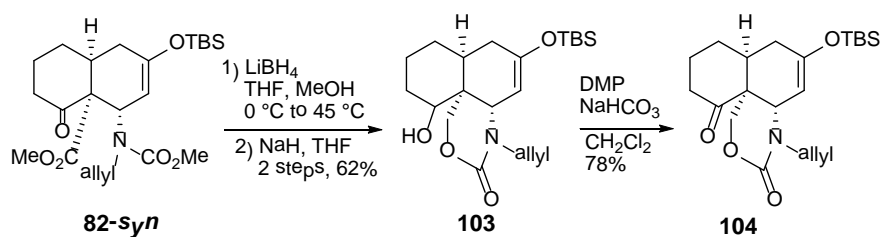
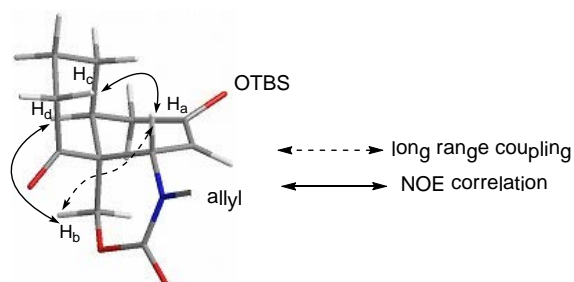


Fig. 21. Stereochemistry of **104**



最後に、ラクタムタイプのジエノフィル **59** 由来の Diels-Alder 付加体 **85** について検討した。当研究室松村らは、**85** と類似の構造を有するヒドロイソキノリン体 **26** からの脱アリル化を報告しており (Scheme 24)¹³、**85** にこの方法を適用出来れば窒素上に結晶性の官能基導入が可能になると考えた。そこで筆者も脱アリル化を検討したが目的の **106** は得られず、**85** を回収するかシリルエノールエーテル部位の解裂が進行したケトン体 **107** が得られるのみであった (Table 8, entries 1 and 2)。そこで、ギ酸を用いた方法²⁵や、NDMBA を用いた脱アリル化法²⁶も検討したが、反応は進行しなかった (Table 8, entries 3 and 4)。また、Ru 触媒を用いたオレフィンの異性化反応に続くエナミン分解反応も検討したが (Table 8, entry 5)²⁷、無反応であった。以上のように **85** のアリル基は非常に反応性が低いことが判明した。これは近傍の立体環境が非常に混み合っていることが原因と考えられる。以上の検討の末、脱アリル化については断念した。

Scheme 24.

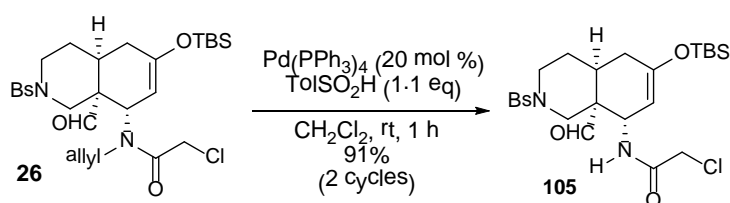
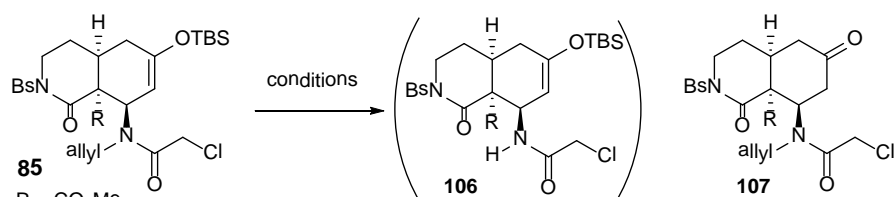


Table 8. Deallylation from DA adduct **85**



entry	conditions	result
1	Pd(PPh ₃) ₄ (100 mol %), TolSO ₂ H (1.1 eq), CH ₂ Cl ₂ , reflux	no reaction
2	Pd(PPh ₃) ₄ (100 mol %), TolSO ₂ H (2.0 eq), CH ₂ Cl ₂ , rt, 4 h	107 : 75%
3	Pd(PPh ₃) ₄ (100 mol %), HCO ₂ H (2 eq), Et ₃ N (2 eq), dioxane, 80 °C	no reaction
4	Pd(PPh ₃) ₄ (100 mol %), NDMBA* (1.5 eq), CH ₂ Cl ₂ , reflux	no reaction
5	RuClH(CO)(PPh ₃) ₃ (10 mol %), toluene, reflux	no reaction

* NDMBA = 1,3-Dimethylbarbituric acid

次に筆者は **Table 8** の検討で得られた **107** からの変換を検討した。**107** は酸性条件下でも retro-Michael 反応による窒素官能基の脱離が起こりにくく、安定な化合物であった。検討の結果、**85** から **107** への変換に HF·py を用いることで収率は 90% まで向上した。その後、ケトン部位を還元しアルコール体 **108** へと変換した後、メタノール中で生成物の再結晶を行った。スルホンアミド保護されたラクタム部位はメタノール中で容易に開環し、生じた **109** から分子内でラクトン環を形成してオキサビシクロ[2,2,2]オクタノン体 **110** へと変換された。得られた **110** は結晶性化合物であり、X 線結晶構造解析によってその立体化学を決定した(**Fig. 22**)。分子内ラクトン化反応は **109** から進行しているため、**84** はアンチ付加体であることが分かった。

Scheme 25.

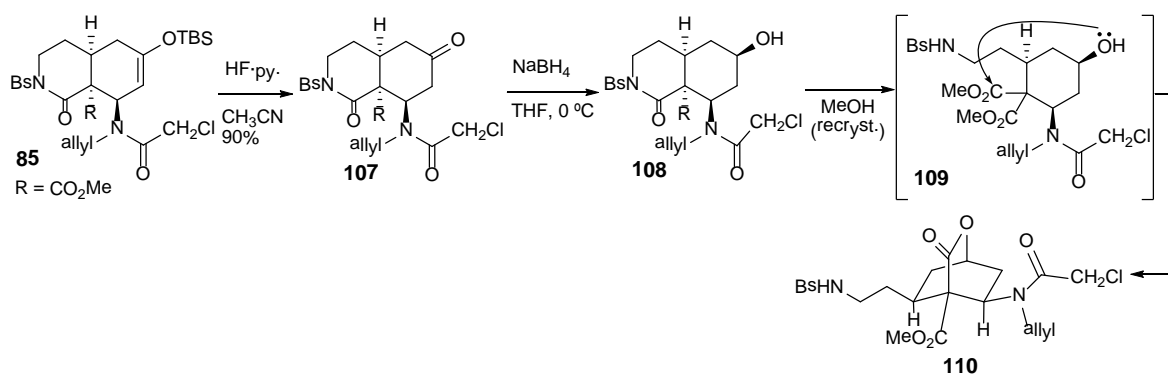
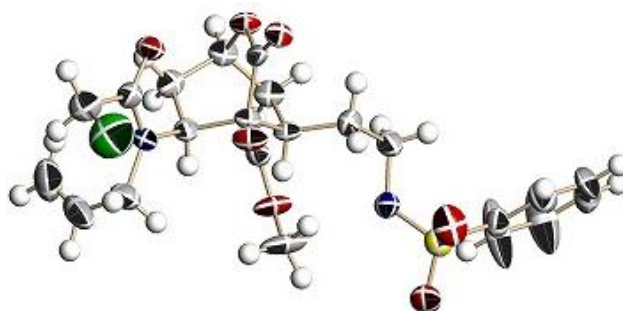


Fig. 22. X-ray crystallography of **110**



以上、誘導体化を行い、全ての Diels-Alder 付加体の立体化学を決定することに成功した。

第三章 Lycopodium アルカロイドの全合成研究

第一節 合成ターゲットについて

Lycopodium アルカロイドはヒカゲノカズラ科(Lycopodiaceae)植物から単離されるアルカロイドを指し、非常に大きな化合物群を成している²⁸⁾。膨大な数の lycopodium アルカロイドは Ayer らによって lycodine グループ、lycopodine グループ、fawcettimine グループ、その他のグループ(miscellaneous グループ)に分類されている(各グループの代表例として lycodine、lycopodine、fawcettimine を **Fig. 23** に示す)²⁸⁾。Lycopodium アルカロイドの多くが含窒素環を含む複雑な多環骨格を有しており、非常に魅力的な合成ターゲットである。また、1986年に単離構造決定された huperzine A はアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を示し、アルツハイマー病に有効であるとの興味深い生物活性も報告されている(**Fig. 24**)²⁹⁾。以上の背景から近年、lycopodium アルカロイドの全合成研究が数多く報告されている。

Fig. 23. Lycopodium alkaloids

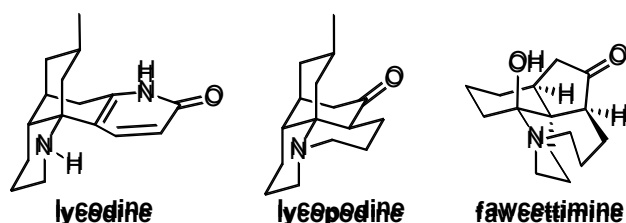
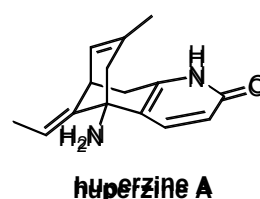
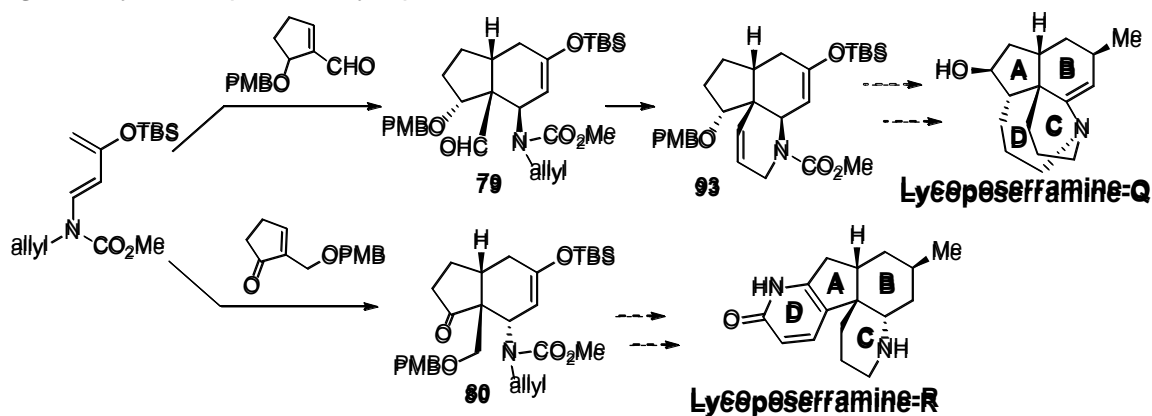


Fig. 24. Huperzine A



筆者は lycopodium アルカロイドの含窒素環を含む多環性骨格を、前章までに合成した Diels-Alder 付加体から構築することを計画し、合成ターゲットとして lycoposerramine-Q、および R を選択した。具体的には、シクロペンテンカルボキサルデヒド由来の Diels-Alder 付加体 **79** から誘導された **93** は lycoposerramine-Q¹⁶⁾、シクロペンテンン由来の Diels-Alder 付加体 **80** は lycoposerramine-R¹⁷⁾の骨格構築に有用であると考えた(**Fig. 25**)。

Fig. 25. Synthetic plans for lycoposerramine-Q and R.

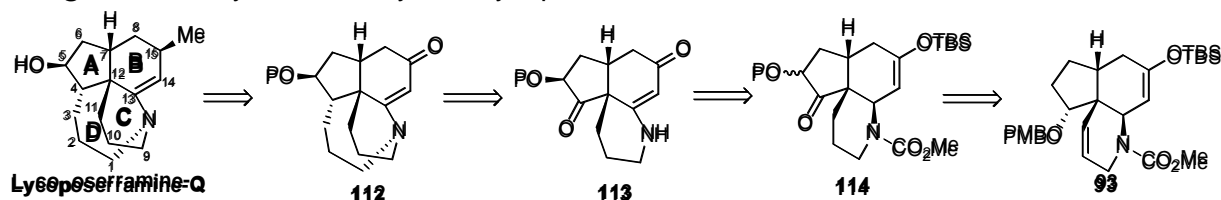


以下、各節でそれぞれの合成研究について詳細に述べる。

第二節 lycoposerramine-Q の全合成研究

Lycoposerramine-Q は 2002 年、高山らによって単離構造決定された四環性 lycopodium アルカロイドである¹⁶⁾。本合成研究では Fig. 26 に示すようにそれぞれの環を ABCD と定義し、化合物 93 からの合成を目指した(既に前章で Diels-Alder 付加体 79 から化合物 93 への変換は達成されている)。93 は lycoposerramine-Q の ABC 環骨格に相当する構造を有しており、93 から全合成のために必要となる変換は①B 環の 13-14 位へのオレフィン導入、②B 環 15 位への立体選択的なメチル基の導入③A 環の酸化④D 環の構築の四項目である。そこで筆者は Fig. 26 のように逆合成解析を行った。すなわち、最後に B 環にメチル基の導入を行うとし、エノン体 112 へ逆合成した。112 の D 環部はケトアルコール体 113 から構築できると考え、エノン部位は 114 のシリルエノールエーテル部位から誘導できると考えた。114 のケトアルコール部位は A 環の段階的な酸化により可能であると考え、前章で合成した 93 へと逆合成した。以上の計画に従って合成研究を行った。

Fig. 26. Retrosynthetic analysis of lycoposerramine-Q



まず、A 環の酸化について検討した。なお、A 環の酸化を行う際にシリルエノールエーテル部位が副反応の原因となることが懸念されたため、モデル基質としてシリルエノールエーテル部位をアセタール保護基に置き換えた 116 を合成した(Scheme 26, Table 9)。Diels-Alder 付加体 79 から誘導した 93 のシリルエノールエーテルの解裂と、PMB 基の脱保護の後、生じたケトン部位をアセタール保護し、得られた 115 の C 環オレフィン部の接触還元を試みた(Table 9)。5 mg スケールで Pd/C を用いた場合、反応は 3 時間で定量的に進行した(Table 9, entry 1)。しかし、スケールアップとともに反応時間の延長、収率の低下が確認された(Table 9, entry 2)。そのため、還元条件を種々検討し PtO₂ を用いた場合にスケールアップ時の収率低下の割合が少ないことが判明した(Table 9, entry 5)。

Scheme 26.

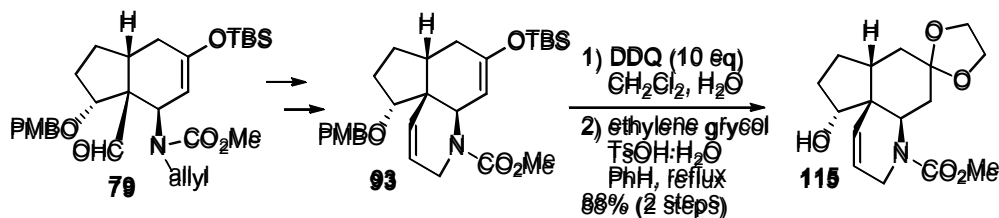
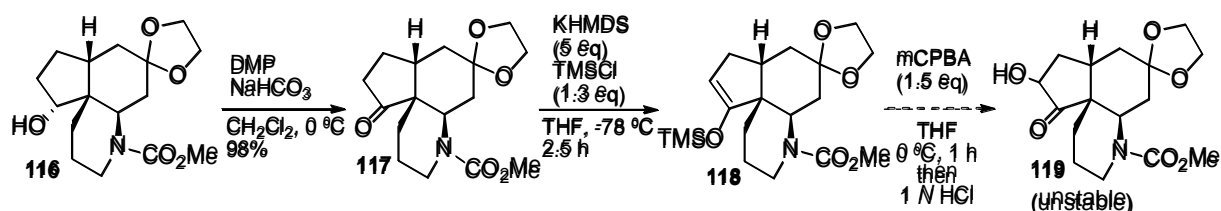


Table 9. Hydrogenation of C-ring

entry	115 (mg)	catalyst	time (h)	yield
1	5	Pd/C (100 W/W%)	3	quant
2	48	Pd/C (100 W/W%)	24	71%
3	5	Pd(OH) ₂ /C (30 W/W%)	—	no reaction
4	5	PtO ₂ (20 W/W%)	24	quant
5	915	PtO ₂ (20 W/W%)	16	86%

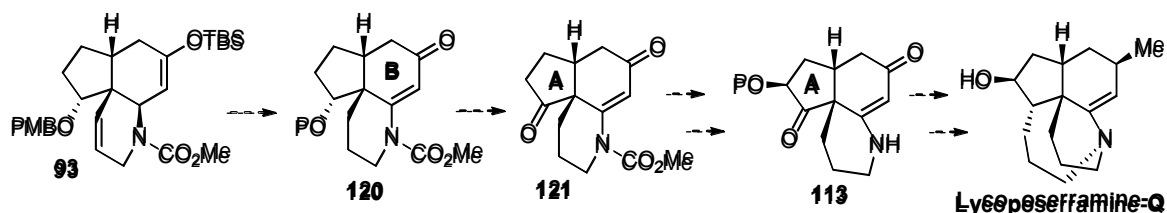
得られた **116** の二級水酸基の酸化を行いケトン体 **117** へと変化した後、A 環への酸素官能基導入を試みた(Scheme 27)。まずシクロペンテンン部位をシリルエノールエーテルへと変換し(**117**→**118**)、mCPBA を用いて酸素官能基の導入を行った。検討の結果、反応は複雑化し、混合物を与えることが判明した。わずかながら α -ヒドロキシケトン体 **119** と思われる化合物も得られたが、この化合物は非常に不安定であり構造の特定は現在のところ出来ていない。

Scheme 27.



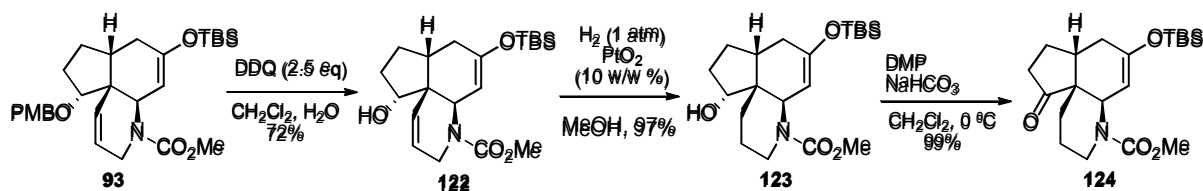
以上のように A 環部分の酸化により得られてくる化合物は非常に不安定であることが判明したため、合成経路を変更した。A 環の官能基化によって得られる化合物の安定性を懸念し、出来る限り後の段階で A 環の酸化を行う経路である。すなわち、まずシリルエノールエーテル部位を用いて B 環をエンオンへと酸化し、後の工程で A 環部の酸化を行う経路を立案した(Scheme 28)。

Scheme 28.



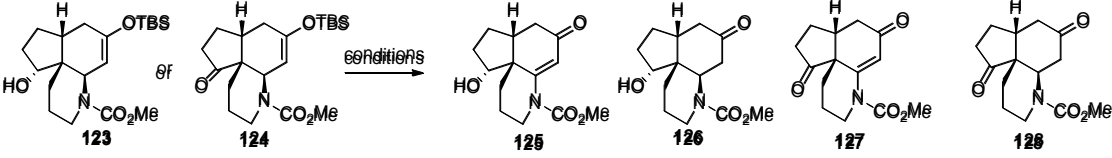
化合物 **93** の PMB 基を脱保護した後、C 環上のオレフィンの還元を行いエンオンへの酸化前駆体である **123** とした(Scheme 29)。その後、A 環上の水酸基を酸化し、酸化段階の異なるエンオン前駆体であるケトン体 **124** を得た。

Scheme 29.



続いて、合成した **123**、**124** を用いてエノン体への酸化を検討した(**Table 10**)。種々の条件を検討したが、現在のところ効率よくエノン体へと変換する方法を見出すことができていない。ケトン体 **124** に対し PhSeCl および TBAT を用いてフェニルセレン基を導入した後、酸化的脱離を行う方法では収率 54% でエノン体 **127** を与えたが、本方法は再現性に乏しく根本的な解決法にはなっていない。本工程はさらなる検討が必要である。

Table 10. Oxidation from silyl enol ether to enone.



entry	SM	conditions	result	entry	SM	conditions	result
1	123	Pd(OAc) ₂ (30 mol%), O ₂ , DMSO, rt, 18 h	124 : 84%	7	123	1) PhSeCl (2 eq), TBAF (1.2 eq), CH ₂ Cl ₂ , rt, 10 min 2) mCPBA (1.5 eq), CH ₂ Cl ₂ , 1 h	125 : 22% 126 : 42%
2	123	NBS (3 eq), THF, 3 h	many spot	8	123	1) PhSeCl (2 eq), TBAT* (1.1 eq), CH ₂ Cl ₂ , rt, 3.5 h 2) mCPBA (1.5 eq), CH ₂ Cl ₂ , rt, 1 h	125 : 15% 126 : 38%
3	123	1) PhSeCl (2 eq), CH ₂ Cl ₂ , rt, 1 h 2) H ₂ O ₂ eq. (1.5 eq), THF, rt, 1 h	125 : 7% 126 : 29%	9	124	Pd(OAc) ₂ (30 mol%), O ₂ , DMSO, rt, 18 h	no reaction
4	123	PhSeCl (2 eq), py, rt to reflux	no reaction	10	124	1) PhSeCl (2 eq), TBAT (1.1 eq) CH ₂ Cl ₂ , rt, 21 h 2) mCPBA (1.5 eq), CH ₂ Cl ₂ , 4 h	127 : 54% 128 : 39%
5	123	PhSeCl (2 eq), py, microwave 200 W, 1 h (in sealed tube)	no reaction				
6	123	PhSeCl (2 eq), BF ₃ ·Et ₂ O (1.1 eq) THF, -78 °C, 4 h	126 only				

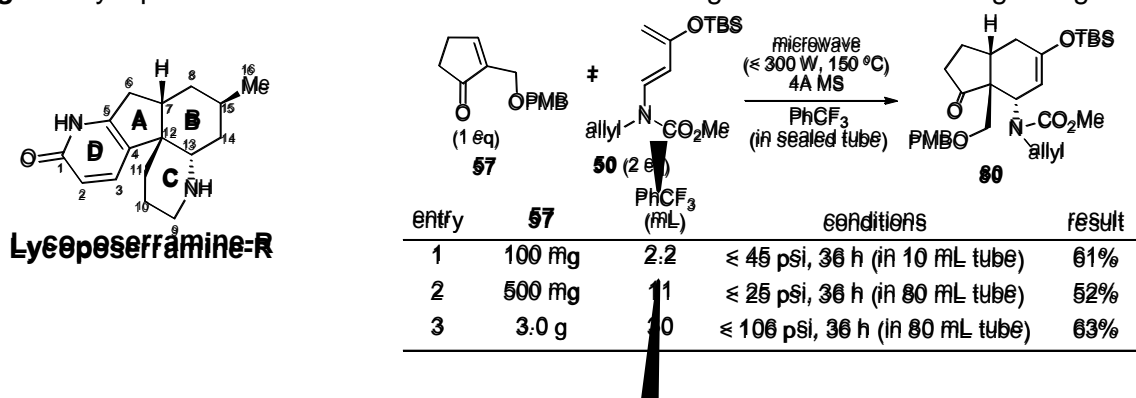
*TBAT = nBu₄NSiF₆Ph₃

以上のように、lycoposerramine-Q の ABC 環部に相当する三環性骨格の構築に成功した。今後は、**Table 10** で検討したエノン体への酸化反応の最適化を検討し、残る工程である A 環部の酸化、D 環の構築、および B 環へのメチル基の導入によって lycoposerramine-Q の全合成を目指す予定である。

第三節 lycoposerramine-R の全合成研究

Lycoposerramine-R は 2009 年、高山らによって単離構造決定された四環性 lycopodium アルカロイドである¹⁷⁾。本合成研究では **Fig. 27** に示すようにそれぞれの環を ABCD と定義した。本章第一節でシクロペンテンン体 **57** を用いた Diels-Alder 反応を経る lycoposerramine-R の合成計画を示した。ジェノフィルとして **57** を用いた Diels-Alder 反応はマイクロ波照射により収率が向上することが判明しているが、筆者が使用したマイクロ波照射装置(CEM Discover LabMate microwave reactor)には二種類の耐圧容器(10 mL もしくは 80 mL サイズ)しか用いることができず、反応スケールが異なる場合は攪拌状況や内圧を再現することが困難である。そのため、スケールアップの際に再現性が得られるかどうかは不明であった。そこでまず、本 Diels-Alder 反応のスケールアップを検討した(**Table 11**)。検討の結果、スケールに関わらず、300 W 以下の出力でのマイクロ波照射条件下、150 °C で 36 時間攪拌すると、中程度の収率で Diels-Alder 付加体 **80** が得られることが判明した。以上のように、スケールアップに成功し、得られた **80** から lycoposerramine-R の全合成研究を行った。

Fig. 27. Lycoposerramine R **Table 11.** DA reaction using microwave in 100 mg to 3 g scale



Lycoposerramine-R の C 環構築には、lycoposerramine-Q の C 環構築の際に用いた方法の適用を考えた。すなわち、環接合部のヒドロキシメチルユニットをアルデヒドに酸化し(**80**→**129**)、アルデヒド部位を Wittig 反応でビニル基へと変換後、得られた **130** からアリル基との RCM により C 環を形成して **131** を得るという経路である(**Scheme 30**)。しかし、アンチ付加体である **80** を用いた合成を行う上で、第一章 **Scheme 15** に示したシン体への異性化が懸念された。付加体 **80** からケトアルデヒド体 **129** のような構造に変換すると、異性化により望みとは異なる立体化学を有する化合物 **132** が得られることが予想される(**Fig. 28**)。そのため、ケトンおよび環接合部にアルデヒドが同時に存在しないような合成経路を立案する必要がある。

Scheme 30.

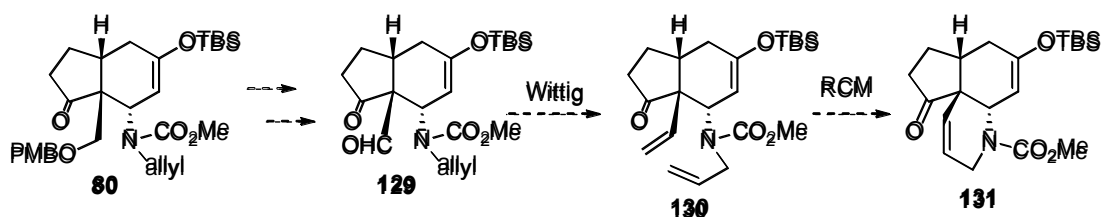
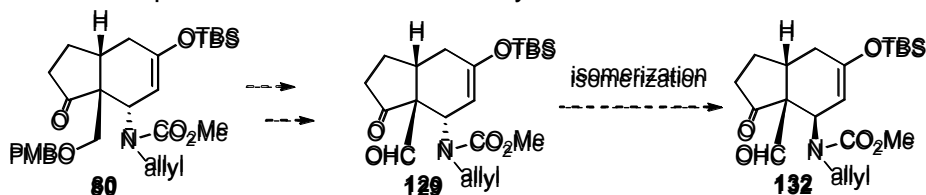
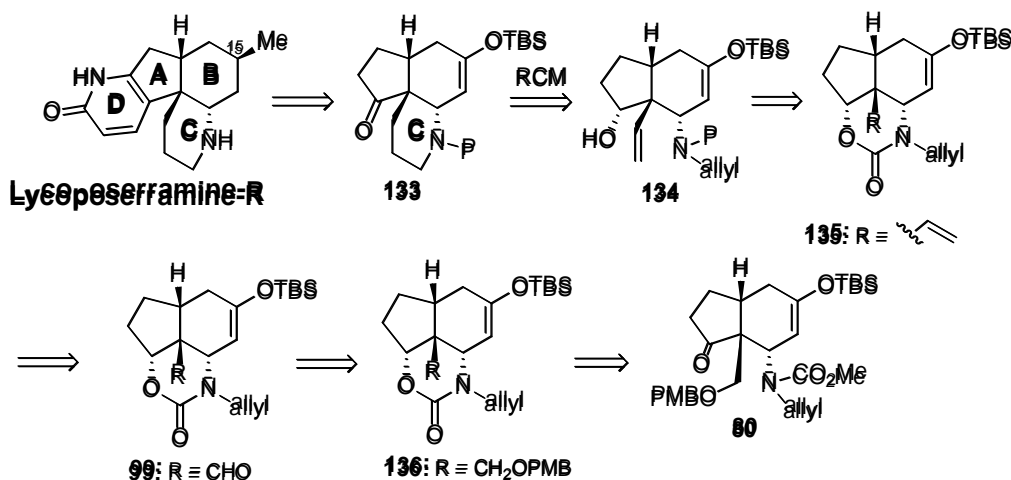


Fig. 28. Possible epimerization from ketoaldehyde **129** to **132**



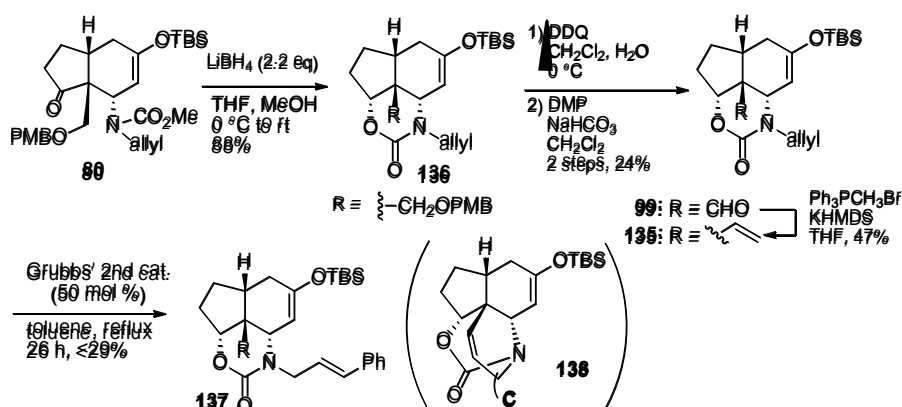
以上を考慮し、**Fig. 29** のように逆合成解析を行った。D 環部構築および B 環 15 位のメチル基導入を最終段階で行うとし、前駆体としてケトン体 **133** へ逆合成した。**133** の C 環は RCM によってジエン体 **134** から構築するものとし、**134** の前駆体として環状カルバマート体 **135** を考えた。カルバマート部位は A 環上の水酸基および B 環上の窒素官能基を一挙に保護し、環接合部のアルキル鎖の変換を容易にすることを目的として提案された。環接合部のビニル基は PMB 基で保護されたヒドロキシメチルユニットから変換可能と考えられ、アルデヒドを有する環状カルバマート体 **99**(本化合物は第二章、Scheme 20 で既に合成されている)およびその前駆体 **136** へと逆合成した。環状カルバマート構造をもつことで Scheme 30 で懸念した異性化の問題も解決可能であると予測される。**136** のカルバマート部位の構築は Diels-Alder 付加体である **80** のケトン部位を立体選択的に還元し、生じた二級水酸基から窒素上のメキシカルボニル基に分子内環化反応が進行することで達成できると考えた。実際に環状カルバマートの構築は同様の構造を有するケトエステル体 **81-anti** から進行することが確認されている(第二章、Scheme 20)。

Fig. 29. Retrosynthetic analysis of lycoposerramine-R



逆合成解析に従い、環状カルバメート部位の構築を検討した(Scheme 31)。Diels-Alder 付加体 **80** のケトン部位を立体選択的に還元し、環状カルバメートを構築した。ヒドリドは立体的に空いている convex 面側から攻撃したと考えられる。その後、PMB 基の脱保護および生じた一級水酸基の酸化を経て、第二章で合成した化合物 **99** へと導き、環状カルバメートの構築および立体化学を確認した。その後、ホルミル基を Wittig 反応によってビニル基へと変換し、RCM 前駆体 **135** を得た。得られた **135** から RCM による C 環構築を検討したが、目的とする **138** は得られず触媒とのクロスメタセシスが進行した **137** と思われる化合物がわずかに得られるのみであった。長時間加熱しても RCM が全く進行しなかったことから、環状カルバメート構造を有したままで C 環を構築することは困難であると予想される。また、本経路には **136**→**99** の脱保護工程の収率が低いという問題が残った。

Scheme 31.



そこでまず、化合物 **136** からの脱保護法、およびシリルエノールエーテル部位の適切な保護について検討した(Table 12)。PMB 基のみ脱保護する目的で、低温条件下 DDQ および CAN を用いる条件を検討したが、シリルエノールエーテル部位の解裂が先に進行した **140** や PMB 基の脱保護およびシリルエノールエーテルの解裂の両方が進行した **141** が副生し、収率は低かった(Table 12, entries 1 and 2)。そこで、シリルエノールエーテル部位のみをケトンへ変換後、アセタール保護を検討した(Table 12, entry 3)。その結果、アセタール保護と同時に PMB 基の脱保護も進行した **143** が収率 81% で得られた。entry 4 では 1 工程でのシリルエノールエーテルの解裂およびアセタール保護を検討した。その結果、TBS 基の転移した **142** と思われる化合物がわずかに観測されたため、粗生成物を TBAF で処理し 2 工程 90% の収率で **143** への変換に成功した。

Table 12. Cleavage of silyl enol ether and protection of ketone

entry	conditions	result
1	DDQ (2.2 eq), CH_2Cl_2 - H_2O (4:1), 0°C , 3 h	139 : 50%
2	CAN (2.2 eq), CH_3CN - H_2O (3:4), 0°C , 6 h	mixture of 139 , 140 , and 141
3	1) TBAF (1.1 eq), THF, 0°C , 50 min 2) ethylene glycol (3 eq), TsOH· H_2O (10 mol %), PhH, reflux, 24 h	143 : 81%
4	1) ethylene glycol (3 eq), TsOH· H_2O (10 mol %) PhH, reflux, 24 h 2) TBAF (1.1 eq), THF, 0°C , 30 min	143 : 90%

得られた **143** の一級水酸基をアルデヒドに酸化した後、Wittig 反応によってビニル基へと変換し、ジエン体 **145** を得た(Scheme 32)。Scheme 31 で得られた知見から、環状カルバメート部位が存在したままでは RCM 条件下に付しても C 環の構築は困難であると考え、まず **145** の環状カルバメートの解裂を検討した(Table 13)。検討の結果、強塩基性条件下で長時間加熱しても開環反応は進行しなかった(Table 13, entries 1 and 2)。次に、ヒドリド還元による開環を検討し、開環に成功した。しかし、生じた二級アミンに対し Schotten-Baumann 反応条件で Ts 基や Ns 基での保護を試みたところ、反応は進行しなかった(Table 13, entries 3 and 4)。さらに **146** は非常に極性が高い化合物で、水相からの抽出が困難であった。また、Schotten-Baumann 反応条件下では窒素原子が徐々に酸化されて求核性を失っている可能性が懸念されたため、ヒドリド還元を塩基性水溶液でクエンチせず、TsCl や TFAA を用いたワンポットでの保護を試みたが、保護は進行しなかった。以上の結果から開環後の窒素官能基近傍は非常に混み合っていることが予測される。今後も、環状カルバメートの開環および窒素官能基の保護について検討する予定である。

Scheme 32.

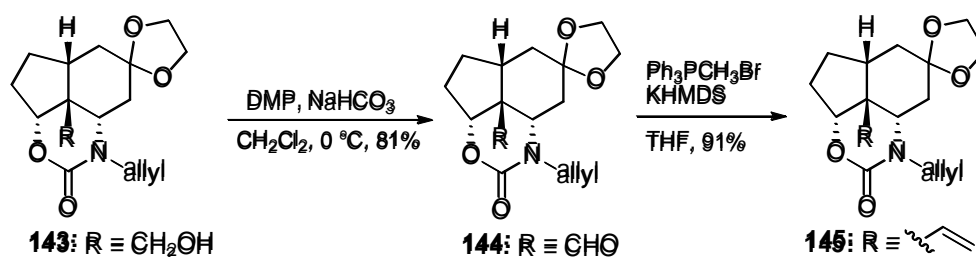
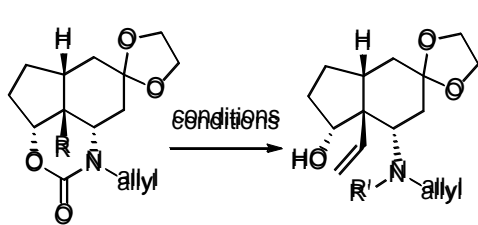


Table 13. Cleavage of cyclic carbamate from **145**



entry	conditions	result
1	KOH (5 eq), H ₂ O, THF, reflux	no reaction
2	CS ₂ CO ₃ (5 eq), H ₂ O, THF, reflux	no reaction
3	DIBAL(3 eq), THF, rt, 2 h then NaOH aq., TsCl (5 eq), reflux, 24 h	146: trace
4	DIBAL(3 eq), THF, rt, 2 h then NaOH aq., NsCl (5 eq), reflux, 24 h	146: trace
5	DIBAL(3 eq), THF, rt, 2 h then TsCl (3 eq), DMAP (1 eq), reflux, 24 h	146: trace
6	DIBAL(3 eq), THF, rt, 2 h then TFAA (3 eq), rt to reflux, 24 h	146: trace

145: R ≡
146: R' ≡ H
147: R' ≡ Ts
148: R' ≡ Ns

次に、D 環構築法を検討した。A 環構造を有するモデル基質として 2,2-dimethyl-cyclopentanone(**149**)を設定し、ピリドン体 **153** の合成を試みた(Scheme 33)。D 環構築を達成するためには、ケトン α 位の酸化、およびケトン部位への三炭素ユニットの導入、窒素原子の導入および分子内環化が必要となる。筆者は2つの経路で合成を計画した。1つ目の経路(ルートAとする)は、**149**のケトン α 位を酸化し**150**とした後に、脱離基 X を足がかりに窒素官能基を導入し**151**へと変換する。その後、ケトンへの求核攻撃により三炭素鎖を導入後、**152**を経て分子内環化反応により**153**を合成する経路である。2つ目の経路(ルートBとする)は**150**に対し先に三炭素鎖を導入し、**154**から末端アミド体**155**へと変換する。その後、分子内環化反応によって**153**へと導く経路である。また、**154**からは**152**への変換も考えられる。二つの経路に共通する問題点として、シクロペentan-2-オンのケトン α 位水素の酸性度が高いことが挙げられる。求核剤が塩基として作用しエノール化が進行し、ケトンへの求核攻撃が妨げられるケースが知られているため³⁰⁾、どのような求核剤を用いた時に収率良く目的物が得られるか検討する必要があった(**151**→**152** および **150**→**154**)。

筆者は **149** のケトン α 位の酸化法として、東郷らによって開発された超原子価ヨウ素を用いる方法を検討した(Table 14)³¹⁾。entry 1, 2 に示すように、PhI, TsOH、および mCPBA を用いる条件では反応時間を延長しても収率がほぼ変化せず、生成した **156** が反応条件下で分解していることが懸念された。そこで、反応系中で活性種を発生させるのではなく、反応活性種である Koser's 試薬を直接用いて検討した(entry 3)³²⁾。その結果、収率 71%で目的の **156** の合成に成功した。

Scheme 33.

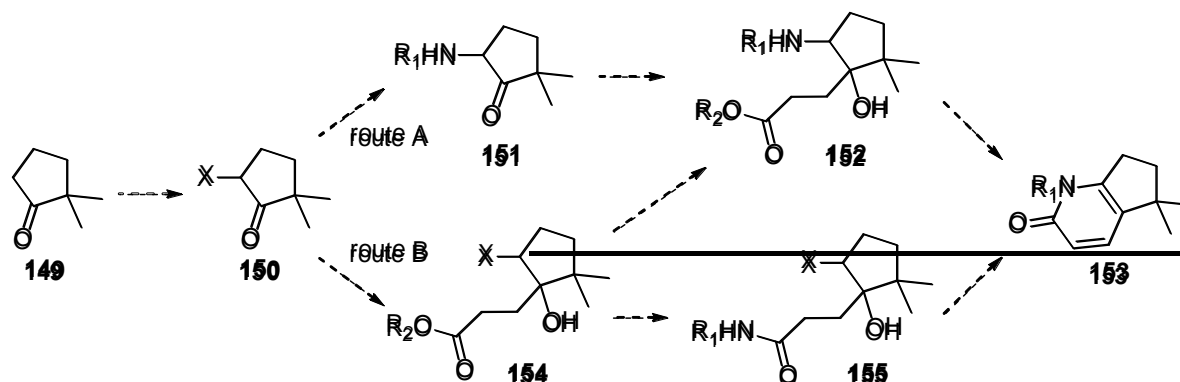
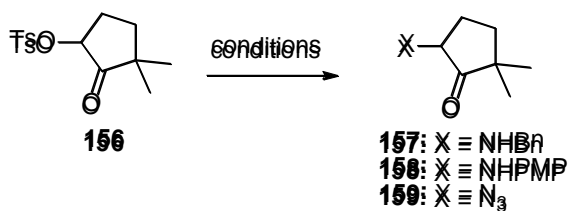


Table 14. α -tosylation from cyclopentanone **149**

entry	conditions	time (h)	yield
1	PhI (10 mol %), TsOH•H ₂ O (1:1 eq), mCPBA (1:1 eq)	6	41%
2	PhI (10 mol %), TsOH•H ₂ O (1:1 eq), mCPBA (1:1 eq)	22	36%
3	TsOI(OH)Ph (1.5 eq)	24	71%

Table 15. Introduction of nitrogen unit

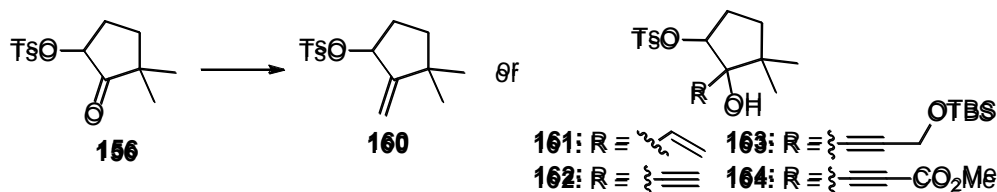


entry	conditions	result
1	BNH_2 (1:1 eq), toluene, reflux	no reaction
2	PMPNH_2 (1:1 eq), toluene, reflux	no reaction
3	NaN_3 , CH_3CN , reflux	no reaction

得られた **156** に対して、ルート A に従い、窒素官能基の導入を検討した(**Table 15**)。ベンジルアミン、*p*-メキシアニリン、アジ化ナトリウムを窒素求核剤としてそれぞれ検討したが、どの場合も反応は進行せず、**156** を回収するのみであった。そこで、ルート A を断念しルート B に従って **156** のケトンに対する求核付加反応を検討した(**Table 16**)。検討の結果、

Wittig 試薬では反応が進行せず(entry 1)、ビニルグリニア試薬は室温下で複雑な混合物を与えた(entries 2 and 3)。そして、リチウムアセチリドタイプの求核剤を用いた場合にのみ、望みの反応が進行した(entries 4 and 5)。また、リチウムメチルプロピオレートを用いた場合には $-78\text{ }^\circ\text{C}$ では反応が進行せず、昇温すると求核剤がポリマー化し反応が停止した(entry 6)。 **156** のケトン α 位は酸性度の高いプロトンが存在するため、容易にエノール化し求核攻撃の進行が妨げられるおそれがあったが、リチウムアセチリドタイプの求核剤を用いる場合、望みの求核攻撃が進行することが判明した。

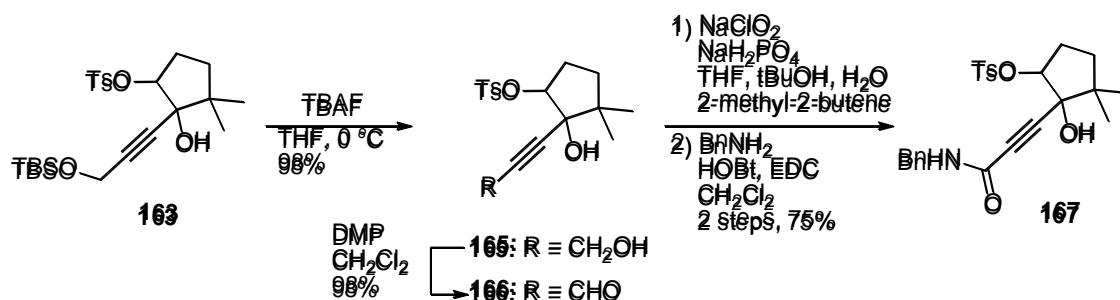
Table 16. Introduction of carbon unit to ketone



entry	conditions	result
1	$\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ (3 eq), $t\text{BuOK}$ (3 eq), THF, rt	no reaction
2	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{MgBr}$ (1:2 eq), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ to $0\text{ }^\circ\text{C}$	no reaction
3	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{MgBr}$ (1:2 eq), THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ rt, 24 h	complex mixture
4	1) $\text{TMS}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ (1.5 eq), $n\text{BuLi}$ (1.5 eq), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 2) TBAF, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 10 min	162 : 89%
5	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{OTBS}$ (1.5 eq), $n\text{BuLi}$ (1.5 eq), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$	163 : 84%
6	$\text{MeO}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ (1.5 eq), $n\text{BuLi}$ (1.5 eq) THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ to $-50\text{ }^\circ\text{C}$	no reaction

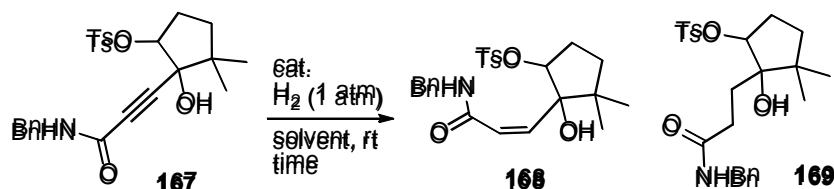
得られた **163** からアルキル鎖の酸化段階の調製を行った(Scheme 34)。TBAF を用いて TBS 基を除去し **165** を得、Dess-Martin 酸化に続く Pinnick 酸化により酸素官能基を段階的に酸化しカルボン酸へと導いた後に、ベンジルアミンとの縮合によって不飽和アミド体 **167** を得た。

Scheme 34.



続いて、合成した **167** から三重結合のシス還元を検討した(Table 17)。Lindlar 触媒を用いた接触水素化条件では反応は進行せず(entry 1)、水素雰囲気下 AcOEt 溶媒中で Pd/C を触媒として用いた条件でシス還元が進行した(entry 2)。また、Pd/C を使用する際に MeOH 溶媒を用いた場合は飽和炭素鎖まで還元された **169** と思われる化合物のみが観測された(entry 3)。

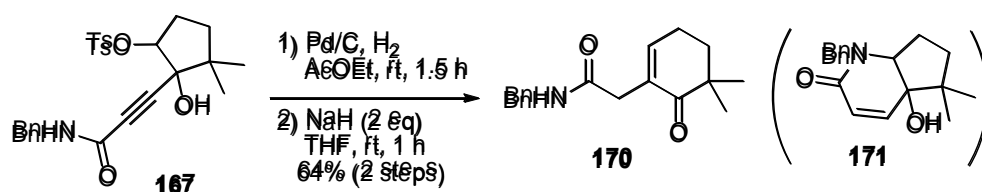
Table 17. Hydrogenation of alkyne **167**



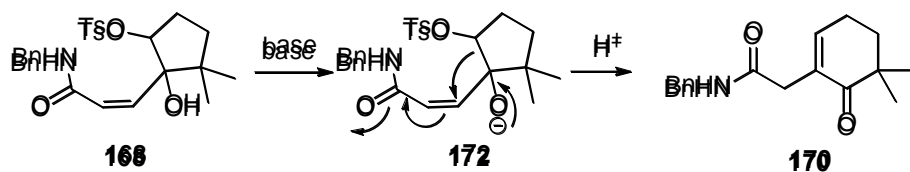
entry	cat.	solvent	time (h)	result
1	Lindlar cat. (50 w/w %)	MeOH	4	no reaction
2	10% Pd/C (50 w/w %)	AcOEt	1.5	168 only
3	10% Pd/C (50 w/w %)	MeOH	2	169 only

決定した還元条件を用いて **168** へと変換後、塩基性条件下で分子内環化を検討したところ、ラクタム環を構築した **171** は全く得られず、シクロヘキサノン体 **170** を 2 工程収率 64% で得た(Scheme 35)。考えられる **170** の生成経路を Scheme 36 に示す。塩基性条件下、**172** から目的の環拡大反応が進行し、エノン体 **170** が生成したと考察される。

Scheme 35.



Scheme 36.



そこで、副反応を抑制すべく三級水酸基の保護を検討した。先ほど合成した **164** に対し、塩基性条件で水酸基のアセチル化を検討した結果、反応は全く進行しなかった。しかし、Chakraborti らの報告した $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ をルイス酸として用いる条件で水酸基のアセチル化が定量的に進行した³³⁾。また、この際、TBS の脱保護、および生じた一級水酸基のアセチル化も同時に進行した。得られた **173** の二つのアセチル基のうち、一級水酸基上のアセチル基のみ脱保護し、DMP 酸化、Pinnick 酸化、ベンジルアミンとの縮合を経てアミド体 **176** を合成した。その後、三重結合の接触還元を検討した (Table 18)。アセチル基の導入により **167** と比べて三重結合の反応性は低下しており、MeOH 中 Pd/C を用いて接触還元を試みたが、反応は全く進行せず (entry 1)、加熱条件下でも原料が回収されるのみであった (entry 2)。そこで用いる触媒を検討したところ、酢酸エチル中で $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ を用いた場合に、目的の **177** を与えることが判明した (entry 3)。

Scheme 37.

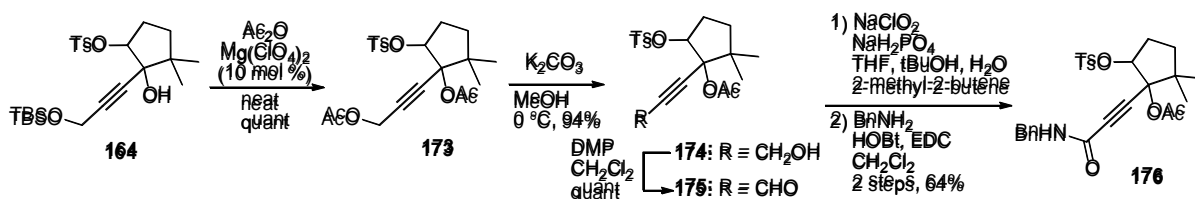
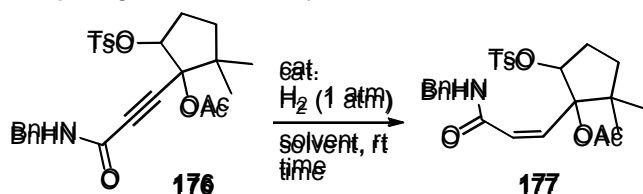


Table 18. Hydrogenation of alkyne **176**

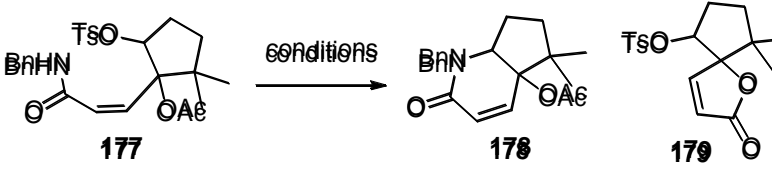


entry	cat.	solvent	time (min)	result
1	10% Pd/C (50 W/W %)	MeOH	30	no reaction
2*	10% Pd/C (50 W/W %)	MeOH	30	no reaction
3	10% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (50 W/W %)	AcOEt	30	177 only

* performed at 60 °C

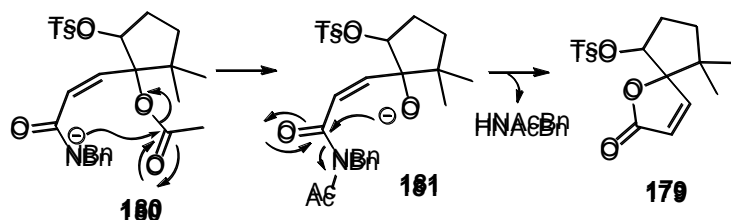
得られた不飽和アミド体 **177** を用いて環化を検討した。塩基性条件下ではラクタム環を構築した **178** は全く得られず、不飽和ラクトン体 **179** と思われる化合物を得た(**Table 19**, entry 1)。考えられる **179** の生成経路を **Scheme 38** に示す。塩基性条件下、**180** からエステル部位への攻撃が進行しアセチル基が窒素上に転移した **181** が生成後、アセチル基によって求電子性の向上したアミド部位へと酸素から攻撃が進行し、ラクトン体 **179** が得られたと考えられる。また、**177** を加熱したところ、反応は複雑化し、**178** と思われる化合物がわずかに生成したことがマスペクトル上で観測された。今後は効率的な **178** の合成法をさらに検討し D 環構築のモデル実験を完結させる予定である。

Table 19. Cyclization from **177**



entry	conditions	result
1	NaH, THF, rt, 30 min	179 only
2	THF, 50 °C	178 : trace

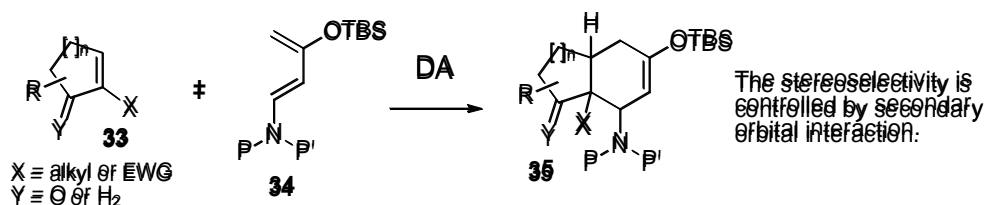
Scheme 38.



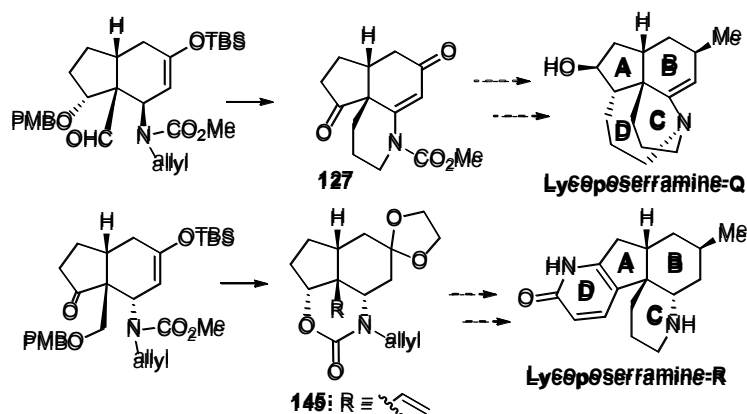
総括

筆者は、アミノジエンおよび種々の環状ジエノフィルを用いた Diels-Alder 反応を詳細に検討し、さらに得られた Diels-Alder 付加体からの天然物合成を目的として研究を行い、以下の成果を得た。

1. アミノジエンと環状ジエノフィルを用いた Diels-Alder 反応は軌道性相互作用によって立体選択性がコントロールされており、ジエノフィルの構造によって立体選択性を制御可能であることを見出した。また、6員環ジエノフィルより5員環ジエノフィルの方が高い反応性を示し、エノン構造を有するジエノフィルよりカルボキサリデヒド構造を有するジエノフィルの方が反応性が高いことが判明した。さらに、反応性が低いエノン体に対しては、マイクロ波照射により反応を加速させる方法を開発した(第一章)。



2. 得られた Diels-Alder 付加体を誘導体へと変換し、NMR スペクトルまたは X 線結晶構造解析により全ての付加体の相対立体配置の決定に成功した(第二章)。
3. 合成した Diels-Alder 付加体から lycoposerramine-R および lycoposerramine-Q の全合成研究を行い、三環性化合物である **127** および **145** の合成に成功した。今後も引き続き全合成研究を行う予定である。また、lycoposerramine-Q の D 環構築モデル実験を行い、閉環前駆体の合成に成功した(第三章)。

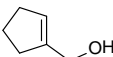



実験の部

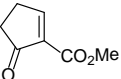
General: All reactions were performed under an argon atmosphere. Solvents and reagents were purified prior to use by the usual methods. Analytical thin-layer chromatography was performed on Merck Japan Limited silica gel 60 F₂₅₄ plates, and on Merck DC-Platten Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ plates. Silica gel column chromatography was performed using Fuji Silysia Chemical Ltd silica gel PSQ 60B. Alumina column chromatography was performed using Merck Aluminiumoxid 90 aktivbasisch. Melting points were determined on a Yanagimoto micro melting point apparatus. Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT/IR-230 spectrometer. ¹H NMR spectra were taken on 400 or 600 MHz instruments (JEOL JNM-GSX 400 α , JEOL JMN-ECP 400, JEOL JMN-ECP 600) in the indicated solvent at rt unless otherwise stated. ¹³C NMR spectra were taken at 100 or 150 MHz in the indicated solvent. Mass spectrometry was performed on a JEOL JMS-AX500 (LRFABMS), JEOL JMS-AX505 (LRFABMS), JEOL JMS-HX100 (HRFABMS), and JEOL JMS-T100LP (HRESIMS). X-ray crystallographic analyses were performed on a BRUKER SMART APEX II. Optical rotations were measured on a JASCO P-1000 polarimeter at 589 nm. Data are reported as follows: $[\alpha]_{\lambda}^{\text{temp}}$, concentration (*c* g/100 ml), and solvents.

Dienophile **55b** was available from Aldrich. Diene **25** and **50** were prepared as described in the literature.¹³ Microwave reactions were performed in a CEM Discover LabMate microwave reactor. Crystallographic data have been deposited with Cambridge Crystallographic Data Center: Deposition number CCDC-784190 for **95MP**, CCDC-784193 for **97**, CCDC-784191 for **100**, CCDC-784192 for **102**, and CCDC-784189 for **110**. Copies of the data can be obtained free of charge via <http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html> (or from the Cambridge Crystallographic Data Center, 12, Union Road, Cambridge, CB2 1EZ, UK; Fax: +44 1223 336033; email: deposit@ccdc.cam.ac.uk)

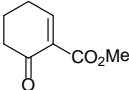
第一章の実験

 **(1-Cyclopentenyl)methanol, 61.** To a solution of methyl cyclopentene-1-carboxylate (0.73 mL, 5.35 mmol) in toluene (67 mL) was added dropwise Red-Al[®] (3.34 M in toluene, 3.6 mL, 11.7 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 3 h at the same temperature. Ice-cold H₂O (20 mL) was added to quench the reaction. The separated water layer was extracted with Et₂O, and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. After volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 9/1) to give **61** (419 mg, yield 80%) as a colorless oil. Spectral data were identical to the reported data.³³

 **Cyclopentene-1-carboxaldehyde, 55a.** To a solution of **61** (419 mg, 4.27 mmol) in pentane (14.2 mL) was added MnO₂ (2.1 g, 500 w/w %) at rt. The resulting mixture was stirred for 29 h at the same temperature. The mixture was filtered through a pad of Celite[®] and the pad was washed with Et₂O. The combined filtrates were distilled (at 35 °C, 1 atm) to remove pentane and Et₂O to give **55a** (391 mg, yield 95%) as a light yellow oil. The resulting residue was used in the next step without purification. Spectral data were identical to the reported data.³⁴

 **Methyl Cyclopentenone-2-carboxylate, 58a.** To a solution of PhSeCl (850 mg, 4.44 mmol) and pyridine (0.49 mL, 6.05 mmol) in CH₂Cl₂ (24 mL) was added dropwise methyl 2-cyclopentanonecarboxylate (0.5 mL, 4.03 mmol) at 0 °C. After stirring for 1.5 h, 1 N HCl (5 mL) was added to quench the reaction. The separated organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃ and dried over Na₂SO₄. After volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was used in the next step without purification.

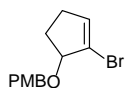
To a solution of crude product in CH₂Cl₂ (81 mL) was added dropwise 35% H₂O₂ aq (1.2 mL, 12.1 mmol) at 0 °C over 30 min. After stirring at the same temperature for further 2 h, the resulting mixture was washed with H₂O and saturated aqueous NaHCO₃ and dried over Na₂SO₄. After volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by Kugelrohr distillation (0.12 mmHg, 150-152 °C) to give **58a** (445 mg, yield 78%, 95% purity) as a yellow oil. Spectral data were identical to the reported data.³⁵

 **Methyl Cyclohexanone-2-carboxylate, 58b.** To a solution of PhSeCl (850 mg, 4.44 mmol) and pyridine (0.49 mL, 6.05 mmol) in CH₂Cl₂ (24 mL) was added dropwise methyl 2-cyclohexanonecarboxylate (0.64 mL, 4.03 mmol) at 0 °C. After stirring for 1.5 h, 1 N HCl (5 mL) was added to quench the reaction. The separated organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃ and dried over Na₂SO₄. After volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was used in the next step without purification.

To a solution of crude product in CH₂Cl₂ (81 mL) was added dropwise 35% H₂O₂ aq (1.2 mL, 12.1 mmol) at 0 °C over 30 min. After stirring at the same temperature for further 2 h, the resulting mixture was washed with H₂O and saturated aqueous NaHCO₃ and dried over Na₂SO₄. After volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by Kugelrohr distillation (0.12 mmHg, 155-157 °C) to give **58b** (575 mg, yield 93%, 95% purity) as a yellow oil. Spectral data were identical to the reported data.²¹

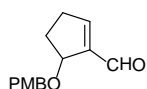


2-Bromo-2-cyclopentenone, 64. To a solution of cyclopentenone (500 mg, 6.09 mmol) and pyridine-*N*-oxide (870 mg, 9.14 mmol) in CH₃CN (30 mL) was added NBS (1.08 g, 6.09 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was warmed to rt and stirred for 24 h. After volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 7/1) to give **64** (967 mg, yield 99%) as a brown oil. Spectral data were identical to the reported data.³⁶



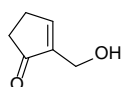
1-((2-Bromocyclopent-2-enyloxy)methyl)-4-methoxybenzene, 67. To a solution of **64** (100 mg, 0.62 mmol) and CeCl₃·7H₂O (278mg, 0.75 mmol) in MeOH (6.2 mL) was added NaBH₄ (35 mg, 0.93 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 20 min at the same temperature. Saturated aqueous NH₄Cl (3 mL) was added to quench the reaction. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was used in the next step without purification.

To a solution of crude product and NaI (138 mg, 0.92 mmol) in THF (6.1 mL) was added NaH (60% in oil, 37 mg, 0.92 mmol) at 0 °C. After stirring for 10 min, PMBCl (0.12 mL, 0.92 mmol) was added at 0 °C and the resulting mixture was warmed to rt and stirred for 8 h. Saturated aqueous NH₄Cl (4 mL) was added to quench the reaction. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 5/1) to give **67** (151 mg, yield 87%) as a brown oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.92-2.00 (m, 1H), 2.17-2.29 (m, 2H), 2.39-2.49 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.49-4.54 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 6.10 (dt, *J* = 0.6, 1.2 Hz, 1H), 6.88 (dt, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 2H), 7.30-7.34 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 29.3, 30.5, 55.1, 70.3, 85.2, 113.6, 122.4, 129.2, 130.3, 135.2, 159.0; IR (ATR): ν 2934, 2852, 1612, 1585 cm⁻¹; LRMS (FAB) *m/z* 321 (M+K); HRMS (FAB) *m/z* Calcd for C₁₃H₁₅O₂BrK (M+K) 320.9892, Found 320.9986.

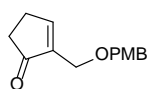


5-(4-Methoxybenzyloxy)cyclopent-1-enecarbaldehyde, 56. To a solution of **67** (20 mg, 0.071 mmol) in THF (0.71 mL) was added dropwise *n*-BuLi (1.65 M, in hexane, 56 μL, 92.3 μmol) at -78 °C. After stirring for 30 min, DMF (7.8 mg, 0.106 mmol) in THF (0.1 mL) was added at -78 °C and the resulting mixture was stirred for 1.5 h at the same temperature.

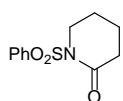
Saturated aqueous NH_4Cl (2 mL) was added to quench the reaction. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ AcOEt = 1/1) to give **56** (14.2 mg, yield 86%) as a colorless solid: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.00-2.18 (m, 2H), 2.46 (ddt, $J = 2.8, 8.4, 19.6$ Hz, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 4.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.02-7.05 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 9.82 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 30.8, 31.4, 55.0, 71.4, 79.3, 113.5, 129.1, 130.5, 147.2, 156.2, 158.8, 189.0; IR (ATR): ν 2936, 2834, 1679, 1612 cm^{-1} ; LRMS (FAB) m/z 271 (M+K); HRMS (FAB) m/z Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{K}$ (M+K) 271.0737, Found 271.0735.



2-(Hydroxymethyl)-cyclopent-2-enone, 68. To a solution of cyclopentenone (1 g, 12.2 mmol) in CHCl_3 (14.6 mL) and MeOH (9.8 mL) was added 37% HCHO aq. (1.2 mL, 14.6 mmol) and *n*- Bu_3P (0.15 mL, 0.61 mmol) at rt. The resulting mixture was stirred for 1 h. After volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ AcOEt = 1/3) to give **68** (1.10 g, yield 89%) as a colorless oil. Spectral data were identical to the reported data.²³

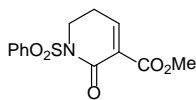


2-((4-Methoxybenzyloxy)methyl)cyclopent-2-enone, 57. To a solution of **68** (1.0 g, 8.92 mmol) and 4-methoxybenzyl 2,2,2-trichloroacetimidate **33** (6.85 g, 24.4 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) was added a solution of CSA (207 mg, 0.892 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL) at 0 °C. After stirring for 10 min, the resulting mixture was warmed to rt and stirred for 3 h. Saturated aqueous NaHCO_3 (10 mL) was added to quench the reaction. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ AcOEt = 3/1) to give **57** (1.55 g, yield 75%) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.43 (ddd, $J = 2.4, 2.4, 4.8$ Hz, 2H), 2.62 (ddt, $J = 2.4, 2.4, 4.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.17 (dd, $J = 2.4, 8.0$ Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.89-9.0 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.61 (tt, $J = 1.6, 2.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 26.7, 34.7, 55.1, 63.6, 72.6, 113.6, 128.3, 129.2, 143.2, 159.1, 159.6, 208.3; IR (ATR): ν 2931, 2857, 2836, 1690, 1612 cm^{-1} ; LRMS (EI) m/z 232 (M); HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (M) 232.1099, Found 232.1095.



(1-Benzensulfonyl)piperidin-2-one, 71. To a solution of piperidin-2-one (5.0 g, 50.4 mmol) in THF (250 mL) was added *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 37.8 mL, 60.5 mmol) at -78 °C. After stirring for 1 h at the same temperature, benzenesulfonyl chloride (9.7 mL, 75.7 mmol) was added dropwise at -78 °C and the resulting mixture was stirred for 4 h at the same temperature. Saturated aqueous NH_4Cl (30 mL) was added to quench the reaction. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried

over Na₂SO₄. After volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt/ CH₂Cl₂ = 1/1/1) to give **71** (12.05 g, yield quant) as a colorless oil. Spectral data were identical to the reported data.²⁴



Methyl 1-(Benzenesulfonyl)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate,

59. To a solution of **71** (7.0 g, 29.25 mmol) in THF (250 mL) was added LHMDS (1.0 M in THF, 73.1 mL, 73.1 mmol) at -78 °C. After stirring for 30 min at the same temperature, methyl chloroformate (2.5 mL, 32.2 mmol) was added dropwise at -78 °C. After stirring for 1 h at the same temperature, a solution of PhSSO₂Ph (8.06 g, 32.2 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise at -78 °C and the resulting mixture was warmed to rt and stirred for 17.5 h. Saturated aqueous NH₄Cl (30 mL) was added to quench the reaction. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was used in the next step without purification.

To a solution of mCPBA (10.82 g, 43.8 mmol) in CH₂Cl₂ (192 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (292 mL) was added a solution of crude product in CH₂Cl₂ (100 mL) at 0 °C over 30 min. The resulting mixture was warmed to rt and stirred vigorously for 15 h. Saturated aqueous sodium thiosulfate (50 mL) was added at 0 °C to quench the reaction and the resulting mixture was stirred at rt for 30 min. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 1/2) to give **59** (6.10 g, yield 75%, in 2 steps) as a colorless oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.68 (dt, *J* = 4.4, 6.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.12 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.59-7.66 (m, 2H), 8.05 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 25.4, 43.3, 52.4, 128.5, 128.74, 128.78, 133.8, 138.5, 151.3, 159.4, 163.4; IR (ATR): ν 2952, 1738, 1687 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₁₃H₁₃NO₅SNa (M+Na) 318.0412, Found 318.0431.

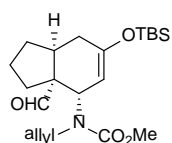
General procedure for the Diels-Alder reaction using Salen-Cr complex (1 mmol-scale experiments).¹³

After a mixture of Salen-Cr complex (50 mol %, based on dienophile) and oven-dried powdered 4A MS (0.8 g) was dried under vacuum for 20 min, a solution of dienophile (1 mmol) in PhCF₃ (5 ml) was added and the mixture was stirred for 30 min at rt. To this mixture was added aminodiene (2 mmol), and the resulting mixture was stirred at the temperature indicated. The reaction mixture was then filtered through a pad of Celite[®], the pad was washed with CH₂Cl₂, and volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 7/1) to give Diels-Alder adduct.

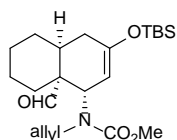
General procedure for the Diels-Alder reaction using microwave irradiation (1 mmol-scale

experiments)

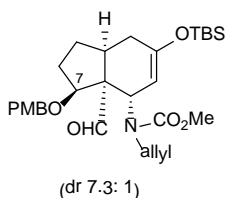
Oven-dried powdered 4A MS (0.8 g) was added to a solution of dienophile (1 mmol) in PhCF₃ (5 mL) and the mixture was stirred for 5 min at rt. To this mixture was added aminodiene (2 mmol), and the resulting mixture was irradiated by microwave (< 300 W, 150 °C, in a sealed tube) in a CEM Discover LabMate microwave reactor. The reaction mixture was then filtered through a pad of Celite[®], the pad was washed with CH₂Cl₂, and volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 7/1) to give Diels-Alder adduct.



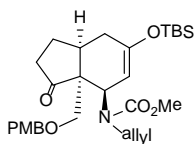
DA Adduct 77. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, 55 °C): δ 0.14 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.41-1.56 (m, 2H), 1.67-1.79 (m, 4H), 2.11 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.31 (dd, *J* = 8.0, 18.0 Hz, 1H), 2.57-2.64 (m, 1H), 3.53-3.64 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.74 (dd, *J* = 5.6, 16.0 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 8.4, 17.6 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.09 (brs, 1H), 5.73 (ddd, *J* = 5.6, 10.4, 23.2 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz, 55 °C): δ -4.51, -4.28, 17.9, 19.4, 25.6, 31.1, 32.1, 32.3, 34.7, 46.9, 52.5, 54.8, 60.1, 100.3, 115.8, 135.4, 153.3, 157.2, 203.3; IR (ATR): ν 2953, 2930, 2883, 2857, 1726, 1697, 1671 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₄₂H₇₀N₂O₈Si₂Na (2M+Na) 809.4568, Found 809.4545; HPLC: DAICEL CHIRALCEL OD-H, 210 nm, flow rate 1.0 mL/min, hexane/*i*-PrOH = 99:1, retention time: 6.4 min and 7.1 min; [α]_D²⁵ 36.4 (*c* 1.00, CHCl₃, 79% ee).



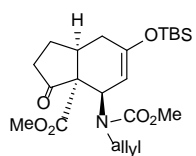
DA Adduct 78. ¹H NMR (C₆D₆, 400MHz, 75 °C): δ 0.21 (s, 6H), 1.06 (s, 9H), 1.27 (brs, 4H), 1.51-1.84 (m, 4H), 2.07 (brd, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.23 (brd, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.48 (brs, 1H), 3.57 (brs, 3H), 3.74 (brd, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.96 (brd, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.81 (brs, 1H), 5.11 (brd, *J* = 18.0 Hz, 3H), 5.80-5.97 (m, 1H), 9.80 (brs, 1H); ¹³C NMR (C₆D₆, 100MHz, 75 °C): δ -4.29, -4.13, 18.1, 21.4, 22.7, 25.8, 27.6, 28.6, 30.9, 31.6, 47.8, 52.3, 53.3, 57.3, 101.2, 115.2, 136.6, 153.5, 157.3, 204.0; IR (ATR): ν 2928, 2857, 1723, 1695, 1674 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₂₂H₃₇NO₄SiNa (M+Na) 430.2389, Found 430.2408; HPLC: DAICEL CHIRALCEL OD-H, 210 nm, flow rate 1.0 mL/min, hexane/*i*-PrOH = 99:1, retention time: 6.1 min and 7.1 min; [α]_D²⁵ 43.7 (*c* 0.83, CHCl₃, 81% ee).



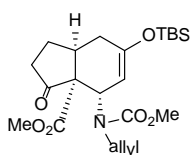
DA Adduct 79. Adduct **79** was obtained as inseparable diastereomixtures at C7 position. Good ¹H and ¹³C NMR spectra were difficult to obtain due to the presence of rotamers and diastereomers, even at elevated temperatures. The structure of **79** was determined after it was converted to **95** or **186** via **93**.



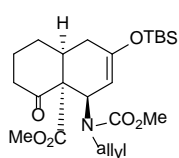
DA Adduct 80. ^1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz, 75 °C): δ 0.15 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.77 (brs, 1H), 1.94 (dt, $J = 9.2, 19.2$ Hz, 1H), 1.99 (brd, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.26 (dd, $J = 7.6, 17.6$ Hz, 1H), 2.45 (ddt, $J = 2.4, 6.8, 16.4$ Hz, 1H), 2.60 (ddt, $J = 2.4, 6.8, 13.2$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.58 (dd, $J = 8.4, 17.6$ Hz, 2H), 3.64 (brs, 1H), 3.79 (brd, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.89 (brd, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 11.6, 20.4$ Hz, 1H), 4.66 (brs, 1H), 4.90 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.01 (dd, $J = 1.2, 10.4$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J = 1.2, 17.2$ Hz, 1H), 5.85 (ddt, $J = 5.2, 5.2, 22.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 100MHz, 75 °C): δ -4.16, -4.14, 18.2, 25.9, 26.5, 32.1, 38.0, 38.3, 45.5, 52.1, 54.9, 56.1, 56.9, 73.6, 75.2, 114.3, 115.4, 128.5, 129.4, 131.1, 136.4, 151.6, 156.9, 160.0, 216.0; IR (ATR): ν 2929, 1736, 1702 cm^{-1} ; LRMS (FAB) m/z 552 (M+Na); HRMS (FAB) m/z Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_6\text{SiNa}$ (M+Na) 552.2757, Found 552.2737.



DA Adduct 81-anti. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 55 °C): δ 0.14 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.94-2.02 (m, 3H), 2.22-2.25 (m, 0.5H), 2.27-2.30 (m, 0.5H), 2.31-2.40 (m, 2H), 2.94-3.01 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.79-3.93 (m, 2H), 4.77 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 1.6, 5.6$ Hz, 1H), 5.13 (dt, $J = 1.6, 13.2$ Hz, 1H), 5.19 (brs, 1H), 5.76 (ddd, $J = 5.6, 10.4, 22.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 55 °C): δ -4.36, 18.0, 25.6, 26.0, 31.1, 37.6, 41.3, 50.0, 52.2, 52.9, 55.7, 62.4, 103.6, 115.8, 135.3, 149.7, 156.6, 172.8, 211.4; IR (ATR): ν 2952, 2930, 2857, 1734, 1701, 1678 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{70}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{Si}_2\text{Na}$ (2M+Na) 897.4365, Found 897.4339; HPLC: DAICEL CHIRALPAK IA, 210 nm, flow rate 0.5 mL/min, hexane/*i*-PrOH = 95:5, retention time: 12.2 min and 13.3 min; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 9.6 (*c* 1.00, CHCl_3 , 16% ee).

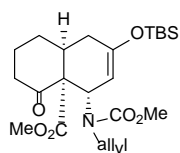


DA Adduct 81-syn. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 55 °C): δ 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.50-1.73 (m, 2H), 1.96-2.09 (m, 1H), 2.18 (dt, $J = 9.6, 19.2$ Hz, 1H), 2.37 (dt, $J = 9.6, 19.2$ Hz, 2 H), 3.27 (dd, $J = 8.4, 14.4$ Hz, 1H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.78 (dd, $J = 6.0, 16.0$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 1.2, 4.8$ Hz, 1H), 5.06 (brd, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.09 (brd, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.36 (brs, 1H), 5.76 (ddd, $J = 6.0, 11.2, 22.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100MHz, 55 °C): δ -4.58, -4.33, 17.9, 25.6, 25.9, 31.0, 32.2, 35.0, 48.3, 52.4, 52.5, 54.0, 64.8, 101.8, 115.8, 135.32, 151.9, 156.5, 168.6, 208.7; IR (ATR): ν 2949, 2932, 2857, 1750, 1728, 1695, 1677 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{SiNa}$ (M+Na) 460.2131, Found 460.2142; HPLC: DAICEL CHIRALPAK IA, 210 nm, flow rate 0.5 mL/min, hexane/*i*-PrOH = 95:5, retention time: 14.1 min and 17.3 min; $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ -28.4 (*c* 1.00, CHCl_3 , 15% ee).

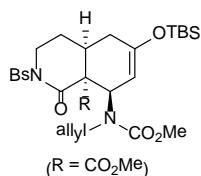


DA Adduct 82-anti. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 55 °C): δ 0.117 (s, 3H), 0.126 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.54 (brd, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.80-2.05 (m, 5H), 2.26 (brd, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.96-3.04 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.10 (brd, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 3.2, 17.6$ Hz, 1H), 4.78 (brs, 1H), 5.00 (brd, $J = 16.0$

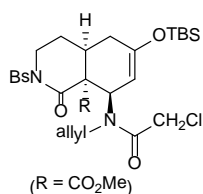
H_z, 1H), 5.04 (brd, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.21 (brs, 1H), 5.76 (ddd, *J* = 4.8, 10.0, 22.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz, 55 °C): δ -4.65, -4.38, 17.9, 23.4, 25.6, 26.6, 30.5, 39.8, 41.1, 48.4, 52.4, 52.6, 58.1, 64.8, 101.7, 113.8, 137.4, 149.8, 157.8, 171.7, 205.6; IR (ATR): ν 2950, 2930, 2858, 1743, 1717, 1682 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₄₆H₇₄N₂O₁₂Si₂Na (2M+Na) 925.4678, Found 925.4674; HPLC: DAICEL CHIRALPAK IA, 210 nm, flow rate 0.5 mL/min, hexane/*i*-PrOH = 95:5, retention time: 13.6 min and 18.4 min; [α]_D²⁵ -59.9 (*c* 0.60, CHCl₃, 48% ee).



DA Adduct 82-syn. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 55 °C): δ 0.13 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.57 (brd, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.85-1.97 (m, 4H), 2.08-2.19 (m, 1H), 2.37-2.44 (m, 2H), 3.13 (brs, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.65 (brs, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.79 (brs, 1H), 4.71 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.05 (brd, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.05 (brd, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.67-5.80 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz, 55 °C): δ -4.59, -4.24, 17.9, 22.7, 25.6, 26.4, 30.1, 40.2, 47.8, 52.2, 52.4, 53.4, 64.8, 101.8, 115.6, 135.6, 151.5, 156.5, 170.3, 204.0; IR (ATR): ν 2950, 2929, 2898, 2857, 1745, 1717, 1682 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₂₃H₃₇NO₆SiNa (M+Na) 474.2288, Found 474.2306; HPLC: DAICEL CHIRALPAK IA, 210 nm, flow rate 0.5 mL/min, hexane/*i*-PrOH = 95:5, retention time: 14.3 min and 25.3 min; [α]_D²⁵ -52.5 (*c* 0.615, CHCl₃, 12% ee).

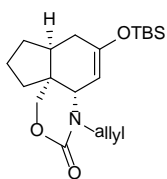


DA Adduct 84. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ -0.01 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.71-1.85 (m, 2H), 2.02 (dd, *J* = 4.8, 17.6 Hz, 1H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.92 (brtd, *J* = 5.6, 11.6 Hz, 1H), 3.30 (brtd, *J* = 8.8, 14.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.88 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.12 (brd, *J* = 19.6 Hz, 1H), 4.39 (ddd, *J* = 2.0, 8.8, 13.6 Hz, 1H), 4.47 (brd, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.61 (brs, 1H), 5.02 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.85 (ddt, *J* = 3.6, 9.6, 16.8 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -4.8, -4.5, 14.2, 17.8, 21.0, 33.6, 34.5, 41.9, 42.2, 49.5, 53.6, 56.5, 59.2, 60.4, 100.2, 115.3, 128.4, 128.6, 133.7, 136.7, 138.4, 151.0, 166.9, 166.9, 168.7, 169.3; IR (ATR): ν 2991, 1754, 1724, 1698 cm⁻¹; LRMS (FAB) *m/z* 649 (M+K); HRMS (FAB) *m/z* Calcd for C₂₈H₃₉ClN₂O₇SSiK (M+K) 649.1573, Found 649.1588.

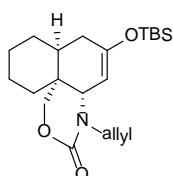


DA Adduct 85. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 55 °C): δ 0.01 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.74-1.94 (m, 2H), 2.02 (dd, *J* = 6.4, 18.0 Hz, 1H), 2.15 (dt, *J* = 3.2, 14.0 Hz, 1H), 2.84 (ddd, *J* = 4.0, 6.4, 10.4 Hz, 1H), 3.40 (ddd, *J* = 6.8, 9.2, 13.6 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.94-3.99 (m, 1H), 4.33 (ddd, *J* = 3.6, 8.4, 13.6 Hz, 1H), 4.70 (brs, 1H), 4.97 (brd, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.00 (brd, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.72 (ddd, *J* = 5.2, 10.4, 17.2 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 55 °C): δ -4.7, -4.5, 17.9, 25.4, 25.6, 33.8, 34.2, 42.5, 49.2, 52.4, 53.1, 57.9, 60.2, 102.0, 114.2, 128.55, 128.60, 133.5, 136.9, 139.1, 149.7, 160.8, 166.7, 169.8; IR (ATR): ν 2950, 1745, 1711, 1697 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₂₈H₄₀N₂O₈SSiNa (M+Na) 615.2172, Found 615.2162.

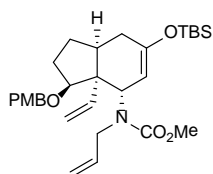
第二章の実験



Cyclic carbamate 90. To a solution of **77** (40 mg, 0.102 mmol) in THF (1.0 mL) were added MeOH (1 drop) and NaBH₄ (7.7 mg, 0.203 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was warmed to rt and stirred for 14 h at the same temperature. Saturated aqueous NH₄Cl (1 mL) was added to quench the reaction at rt. The separated water layer was extracted with AcOEt, and combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. Volatile material was removed under reduced pressure, and the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 3/1) to give **90** (19 mg, yield 51%) as a colorless foam: ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 0.14 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.43 (dt, *J* = 9.6, 19.2 Hz, 1H), 1.59-1.65 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 2H), 1.95 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 7.2, 17.4 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 7.8, 15.0 Hz, 1H), 3.62 (brs, 1H), 3.69 (dd, *J* = 1.8, 10.2 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 4.8, 15.0 Hz, 1H), 4.88 (brs, 1H), 5.21 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.87 (ddd, *J* = 5.4, 9.6, 16.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150MHz): δ -4.51, -4.35, 18.0, 20.8, 25.5, 30.6, 31.3, 34.0, 39.5, 41.5, 50.3, 56.4, 71.5, 101.9, 118.2, 133.0, 150.6, 153.5; IR (ATR): ν 2952, 2928, 2857, 1695, 1666 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₂₀H₃₃NO₃SiNa (M+Na) 386.2127, Found 386.2142.

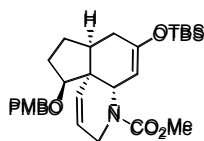


Cyclic carbamate 91. To a solution of **78** (40 mg, 98.1 μmol) in THF (0.98 mL) were added MeOH (1 drop) and NaBH₄ (7.4 mg, 0.196 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was warmed to rt and stirred for 14 h at the same temperature. Saturated aqueous NH₄Cl (1 mL) was added to quench the reaction at rt. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. Volatile material was removed under reduced pressure, and the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 3/1) to give **91** (18 mg, yield 49%) as a colorless form: ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 0.14 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.10-1.15 (m, 1H), 1.25-1.39 (m, 3H), 1.46-1.53 (m, 1H), 1.59-1.69 (m, 3H), 1.72-1.79 (m, 1H), 2.00 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.31 (dt, *J* = 3.0, 18.0 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 7.2, 15.0 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 1.8, 10.8 Hz, 1H), 3.97 (brs, 1H), 4.35-4.40 (m, 2H), 4.89 (brs, 1H), 5.21 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.86 (ddd, *J* = 5.4, 9.6, 16.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150MHz): δ -4.46, -4.29, 18.0, 20.9, 25.6, 25.6, 29.4, 30.2, 33.5, 33.7, 36.3, 50.1, 52.7, 72.2, 101.1, 118.2, 133.3, 149.8, 153.1; IR (ATR): ν 2927, 2856, 1693, 1667 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₂₁H₃₅NO₃SiNa (M+Na) 400.2284, Found 400.2274.

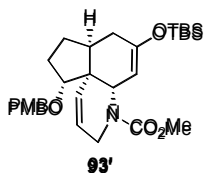


Diene 92. To a solution of $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ (2.02 g, 5.66 mmol) in THF (10 mL) was added KHMDS (0.5 M in toluene, 11.3 mL, 5.66 mmol) at 0 °C. After stirring for 1 h at rt, to the resulting mixture was added a solution of **79** (1.0 g, 1.89 mmol) in THF (9 mL) at 0 °C and the resulting mixture was stirred for 1.5 h at rt. Saturated aqueous NH_4Cl (10 mL) were added to quench the reaction at 0 °C. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . Volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ AcOEt = 5/1) to give inseparable diastereomixture of **92** (874 mg, yield 88%) as a colorless oil.

RCM of 92. To a solution of **92** (691 mg, 1.31 mmol) in CH_2Cl_2 (131 mL) was added Grubbs' 2nd cat. (111 mg, 0.131 mmol) at rt. The resulting mixture was warmed to reflux temperature and stirred for 6 h. The mixture was filtered through a pad of Celite[®] and volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ AcOEt = 7/1) to give **93** (545 mg, yield 84%) and **93'** (< 75 mg, yield 11%, inseparable with Ru residue and a small amount of **93**) as a colorless oil.

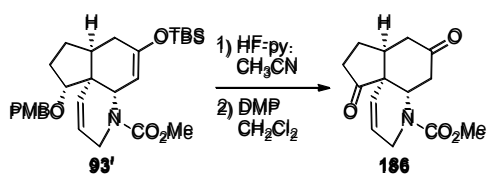


93 (mixture of rotamers): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.59-1.75 (m, 3H), 1.75-1.95 (m, 2H), 2.04-2.2.20 (m, 2H), 3.50-3.56 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.74-3.83 (m, 1H), 4.19-4.36 (m, 1H), 4.38-4.53 (m, 3H), 5.07 (brs, 0.5H), 5.24 (brs, 0.5H), 5.38 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J = 1.6, 4.0, 10.0$ Hz, 0.5H), 5.81 (ddd, $J = 1.6, 4.0, 10.0$ Hz, 0.5H), 6.78-6.83 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 55 °C): δ -4.6, -4.3, 18.0, 25.7, 25.9, 28.1, 28.4, 29.4, 39.6, 42.8, 45.4, 47.2, 47.5, 52.2, 53.4, 55.2, 71.7, 72.1, 86.5, 86.7, 104.1, 113.7, 125.2, 125.7, 128.5, 128.9, 131.2, 131.4, 131.6, 150.6, 159.1; IR (ATR): ν 2952, 2931, 1699, 1671, 1512, 1445, 1324, 1246 cm^{-1} ; LRMS (FAB) m/z 522 (M+Na); HRMS (FAB) m/z Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{SiNa}$ (M+Na) 522.2652, Found 522.2639; HPLC: DAICEL CHIRALPAK IB, 254 nm, flow rate 1.0 mL/min, hexane/*i*-PrOH = 97:3, retention time: 5.9 min and 6.3 min.



Good ^1H and ^{13}C NMR spectra were difficult to obtain due to the presence of rotamers and inseparable impurity. The structure of **93'** was determined after it was converted to diketone **186** by cleavage of silyl enol ether and the PMB group followed by oxidation of the secondary alcohol (**Scheme 39**).

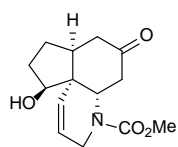
Scheme 39



Diketone 186. To a solution of **93'** (25 mg, < 50 μmol , impure) in CH_3CN (0.5 mL) was added $\text{HF}\cdot\text{py}$ (20 μL , 0.75 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. The resulting mixture was warmed to rt and stirred for 19 h at the same temperature. Saturated aqueous NaHCO_3 (1 mL) was added to quench the reaction at 0 $^\circ\text{C}$. The separated water layer was extracted with AcOEt , and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Volatile material was removed under reduced pressure, and the resulting residue was used in the next step without purification.

To a solution of crude product in CH_2Cl_2 (0.5 mL) was added DMP (69 mg, 0.15 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. The resulting mixture was warmed to rt and stirred for 18 h at the same temperature. Saturated aqueous NaHCO_3 (1 mL) and sodium thiosulfate (1 mL) were added to quench the reaction and the resulting mixture was stirred for 30 min. The separated water layer was extracted with AcOEt , and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . Volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ AcOEt = 1/3) to give **186** (7 mg, yield 54%, in 2 steps) as a colorless form: ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6 , 75 $^\circ\text{C}$): δ 1.19-1.33 (m, 1H), 1.34-1.48 (m, 1H), 1.77-1.92 (m, 2H), 2.02-2.18 (m, 2H), 2.19-2.37 (m, 3H), 3.30 (ddd, J = 2.4, 4.8, 19.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 4.44 (brs, 1H), 4.72 (brs, 1H), 5.06 (brd, J = 10.0 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 2.4, 10.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6 , 75 $^\circ\text{C}$): δ 24.4, 35.8, 40.5, 40.9, 42.4, 43.5, 48.7, 52.5, 53.2, 124.5, 128.5, 138.3, 204.8, 211.1; IR (ATR): ν 3365, 2922, 2851, 1735, 1682, 1457, 1363 cm^{-1} ; LRMS (FAB) m/z 268 (M+H); HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$ (2M+Na) 549.2213, Found 549.2239

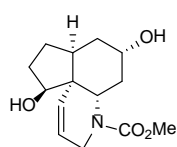
Compound **93** (103 mg, 0.206 mmol) was also converted to **186** (44 mg, yield 81%, in 2 steps) by the same method as shown above.



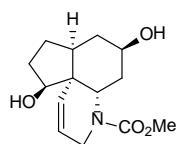
Secondary alcohol 94. To a solution of **93** (1.20 g, 2.4 mmol) in CH_3CN (24 mL) was added $\text{HF}\cdot\text{py}$ (0.31 mL, 7.2 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. The resulting mixture was warmed to rt and stirred for 17.5 h at the same temperature. Saturated aqueous NaHCO_3 (1 mL) was added to quench the reaction at 0 $^\circ\text{C}$. The separated water layer was extracted with AcOEt , and combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Volatile material was removed under reduced pressure, and the resulting residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ AcOEt = 1/4) to give **94** (529 mg, yield 85%) as a colorless oil: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 55 $^\circ\text{C}$): δ 1.67 (brs, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 1H), 2.04 (brs, 2H), 2.31 (dd, J = 4.4, 16.4 Hz, 1H), 2.35-2.42 (m, 1H), 2.45 (dd, J = 4.8, 15.2 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 13.2, 16.0 Hz, 1H), 3.18 (brs, 1H), 3.55 (t, J = 2.0 Hz, 0.5H), 3.60 (t, J = 2.0 Hz, 0.5H), 3.75 (s, 3H), 3.94 (brs, 1H), 4.32 (brd, J =

18.8 Hz, 1H), 4.98 (brd, , $J = 10.4$ Hz 1H), 5.48 (ddd, $J = 2.0, 3.6, 10.0$ Hz, 1H), 5.75 (brs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 55 °C): δ 29.0, 31.2, 40.1, 40.4, 41.7, 44.4, 47.0, 49.9, 53.0, 79.6, 123.4, 131.3, 156.4, 209.0; IR (ATR): ν 3442, 2953, 1699, 1681, 1448, 1239 cm^{-1} ; LRMS (FAB) m/z 266 (M+H); HRMS (FAB) m/z Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ (M+H) 266.1392, Found 266.1394

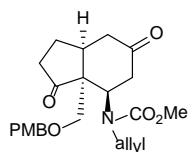
Reduction of 94. To a solution of **94** (50 mg, 0.188 mmol) in THF (24 mL) were added MeOH (1 drop) and NaBH_4 (29 mg, 0.754 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was warmed to rt and stirred for 3.5 h at the same temperature. Then reaction mixture was added NaBH_4 (29 mg, 0.745 mmol) again at 0 °C and stirred 1.5 h at rt. H_2O (10 mL) was added to quench the reaction at 0 °C. The separated water layer was extracted with AcOEt, and combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Volatile material was removed under reduced pressure, and the resulting residue was purified by column chromatography (SiO_2 , AcOEt) to give **95LP** (27 mg, yield 55%) as a colorless amorphous solid and **95MP** (23mg, yield 45%) as a colorless form. Then **95MP** was recrystallized from *i*-Pr $_2$ O. The stereochemistry of **95MP** was determined by X-ray crystallography.



Diol 95LP. (mixture of rotamers) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 55 °C): δ 1.59 (dt, $J = 3.6, 14.0$ Hz, 1H), 1.61 (dt, $J = 3.6, 14.0$ Hz, 1H), 1.69 (t, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.81-1.92 (m, 4H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H), 3.52 (t, $J = 2.4$ Hz, 0.5H), 3.57 (t, $J = 2.4$ Hz, 0.5H), 3.73 (s, 3H), 3.83 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.12-4.17 (m, 1H), 4.25 (dt, $J = 2.4, 18.8$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 3.6, 12.0$ Hz, 1H), 5.39 (ddd, $J = 2.0, 3.6, 10.0$ Hz, 1H), 5.73 (brd, $J = 4.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 55 °C): δ 27.5, 31.0, 33.6, 33.8, 40.4, 42.0, 44.1, 47.0, 48.8, 52.9, 67.3, 80.7, 123.7, 131.9, 156.6; IR (ATR): ν 3393, 3015, 2969, 2938, 2921, 2886, 2857, 1738, 1661 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_8$ (2M+H) 535.3019, Found 535.3044

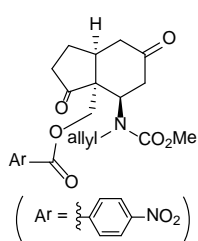


Diol 95MP. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 55 °C): δ 1.35 (ddd, $J = 5.2, 10.8, 24.0$ Hz, 2H), 1.48-1.89 (m, 8H), 1.99-2.09 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 3.54 (t, $J = 2.0$ Hz, 0.5H), 3.59 (t, $J = 2.0$ Hz, 0.5H), 3.73 (s, 3H), 3.87 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.97 (tt, $J = 4.8, 10.8, 21.6$ Hz, 1H), 4.26 (brd, $J = 2.4, 18.0$ Hz, 1H), 4.45 (brd, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.39 (dd, $J = 1.6, 10.4$ Hz, 1H), 5.86 (brd, $J = 8.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 55 °C): δ 24.4, 30.3, 34.5, 36.3, 40.1, 43.0, 46.9, 47.1, 52.8, 80.6, 125.5, 130.8, 156.4; IR (ATR): ν 3365, 2922, 2851, 1735, 1682, 1457, 1363 cm^{-1} ; LRMS (FAB) m/z 268 (M+H); HRMS (FAB) m/z Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ (M+H) 268.1549, Found 268.1543; mp: 70 - 71.5 °C (*i*-Pr $_2$ O).



Diketone 96. To a solution of **80** (200 mg, 0.378 mmol) in CH_3CN (3.8 mL) was added $\text{HF}\cdot\text{py}$ (29 μL , 1.13 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was warmed to rt and stirred for 4 h at the same temperature. Saturated aqueous NaHCO_3 (1 mL) was added to quench the reaction at 0 °C. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Volatile material was removed

under reduced pressure, and the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 3/2) to give **96** (152 mg, yield 96%) as a colorless oil: ¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz, 75 °C): δ 1.53 (brs, 1H), 1.65-1.74 (m, 1H), 1.98 (dt, *J* = 9.6, 16.4 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 2.4, 17.2 Hz, 1H), 2.43-2.58 (m, 3H), 2.65 (dd, *J* = 5.2, 17.2 Hz, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.68 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.71 (brs, 1H), 4.00 (brs, 2H), 4.35 (s, 2H), 5.01 (dq, *J* = 1.6, 10.4 Hz, 1H), 5.06 (dq, *J* = 1.6, 17.2 Hz, 1H), 5.76 (ddt, *J* = 5.6, 10.4, 17.2 Hz, 1H), 6.88 (dt, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 2H), 7.20 (dt, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (C₆D₆, 100MHz, 75 °C): δ 27.2, 38.1, 40.2, 41.5, 42.9, 52.1, 52.9, 54.8, 55.0, 56.3, 73.7, 75.1, 114.5, 116.6, 129.6, 130.6, 135.4, 156.7, 160.3, 207.4, 215.7; IR (ATR): ν 2952, 1692, 1611 cm⁻¹; LRMS (FAB) *m/z* 438 (M+Na) ; HRMS (FAB) *m/z* Calcd for C₂₃H₂₉NO₆Na (M+Na) 438.1893, Found 438.1903.

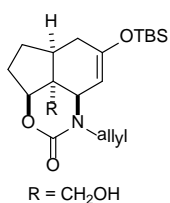


***p*-Nitorobenzoate 97.** To a solution of **96** (152 mg, 0.366 mmol) in CH₂Cl₂ (5.9 mL) and H₂O (1.5 mL) was added DDQ (166 mg, 0.732 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was warmed to rt and stirred for 1 h at the same temperature. Saturated aqueous sodium thiosulfate (3 mL) was added to quench the reaction and the resulting mixture was stirred for 30 min at rt. The separated water layer was extracted with CH₂Cl₂, and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄.

Volatile material was removed under reduced pressure, and the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 1/3) to give deprotected alcohol (105 mg, yield 97%) as a colorless oil: ¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz, 75 °C): δ 1.24 (brs, 1H), 1.69 (brs, 1H), 1.82-1.94 (m, 1H), 2.12 (brd, *J* = 15.6 Hz, 2H), 2.35-2.47 (m, 2H), 2.55 (brs, 1H), 2.68 (brs, 1H), 3.34 (brs, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.65 (brd, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.80 (brd, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.04 (brd, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.40 (brs, 1H), 5.00 (brd, *J* = 12.0 Hz, 2H), 5.62-5.76 (m, 1H); ¹³C NMR (C₆D₆, 100MHz, 75 °C): δ 26.5, 37.6, 38.0, 42.4, 49.9, 50.9, 52.6, 54.4, 57.9, 65.2, 116.1, 135.8, 158.2, 206.4, 217.5; IR (ATR): ν 3430, 2953, 1712, 1691 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₃₀H₄₂N₂O₁₀Na (2M+Na) 613.2737, Found 613.2728.

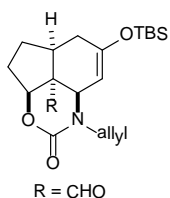
To a solution of the alcohol (105 mg, 0.356 mmol) in CH₂Cl₂ (3.6 mL) was added Et₃N (0.15 mL, 1.07 mmol) at rt. After stirring for 5 min, *p*-nitrobenzoyl chloride (79 mg, 0.427 mmol) and DMAP (4.4 mg, 35.6 μmol) were added at 0 °C. The resulting mixture was warmed to rt and stirred for 1.5 h at the same temperature. Saturated aqueous NH₄Cl (2 mL) was added to quench the reaction. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Volatile material was removed under reduced pressure, and the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt/ CH₂Cl₂ = 1/1/1) to give **97** (100 mg, yield 63%) as a colorless solid. Then **97** was recrystallized from benzene. The Stereochemistry of **97** was determined by X-ray crystallography: ¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz, 75 °C): δ 1.54 (brs, 1H), 1.62-1.74 (m, 1H), 1.98 (dt, *J* = 9.2, 18.8 Hz, 1H), 2.23-2.34 (m, 2H), 2.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.40-2.44 (m, 1H), 2.52 (brs, 1H), 3.18-3.51 (brs, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.88 (m, 3H), 4.49 (dd, *J* = 11.2, 20.0 Hz, 2H), 5.01 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 5.04 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.74 (ddd, *J* = 5.6, 10.8, 22.4 Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.84 (dd,

$J = 8.8, 12.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 100MHz, 75 °C): δ 26.9, 37.9, 38.0, 38.9, 40.9, 42.5, 52.3, 54.2, 56.6, 68.7, 116.9, 123.7, 128.5, 135.0, 135.1, 151.1, 156.8, 164.4, 206.2, 212.2; IR (ATR): ν 2958, 1727, 1706, 1694 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) 467.1430, Found 467.1446; mp 137.5-139.5 °C (benzene).



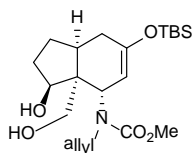
Cyclic carbamate 98. To a solution of **81-anti** (20 mg, 45.7 μmol) in THF (0.46 mL) was added LiBH_4 (2.0 M in THF, 23 μL , 46.0 μmol) at -78 °C. After stirring for 30 min at the same temperature, MeOH (1 drop) was added and the resulting mixture was warmed to rt and stirred for 1 h. The reaction was quenched by addition of H_2O (3 mL) at 0 °C. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the

combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . Volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ AcOEt = 1/3) to give **98** (16 mg, yield quant) as a colorless oil: ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ 0.14 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.67-1.73 (m, 1H), 1.82-1.93 (m, 3H), 2.00-2.05 (m, 1H), 2.04 (dd, $J = 4.0, 10.4$ Hz, 1H), 2.17 (dd, $J = 4.4, 6.6$ Hz, 1H), 2.24 (dt, $J = 4.4, 9.6$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 5.2, 10.0$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.28-4.35 (m, 2H), 4.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.85 (dddd, $J = 4.0, 5.2, 6.8, 18.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150MHz): δ -4.35, -4.21, 18.1, 25.6, 25.7, 31.0, 31.3, 33.0, 41.1, 49.5, 52.5, 54.5, 66.9, 84.9, 101.5, 118.7, 133.5, 154.5, 157.4; IR (ATR): ν 3409, 2951, 2928, 2888, 2859, 1708, 1665 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{67}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}_2$ ($2\text{M}+\text{H}$) 759.4436, Found 759.4424.

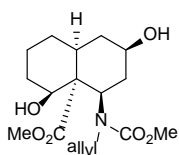


Aldehyde 99. To a solution of **98** (14 mg, 36.9 μmol) in CH_2Cl_2 (0.4 mL) was added DMP (34 mg, 79 μmol) at 0 °C. After stirring for 10 min, the resulting mixture was warmed to rt and stirred for 1.5 h. Saturated aqueous NaHCO_3 (2 mL) and aqueous sodium thiosulfate (2 mL) were added to quench the reaction and the resulting mixture was stirred for 30 min. The separated water layer was extracted with AcOEt,

and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . Volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ AcOEt = 2/1) to give **99** (11 mg, yield 79%) as a colorless oil: ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ 0.15 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.78 (dt, $J = 7.8, 13.2$ Hz, 2H), 2.00-2.07 (m, 1.5H), 2.08-2.14 (m, 1.5H), 2.16 (dt, $J = 6.6, 16.8$ Hz, 1H), 2.59 (dt, $J = 6.6, 13.2$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 7.2, 15.0$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.30 (ddt, $J = 1.8, 5.4, 15.6$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 3.0, 6.6$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J = 0.6, 8.4$ Hz, 1H), 5.80 (ddd, $J = 4.8, 8.4, 17.4$ Hz, 1H), 9.52 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150MHz): δ -4.52, -4.36, 18.0, 25.5, 30.5, 31.3, 31.9, 39.4, 49.2, 51.8, 61.7, 81.9, 100.2, 118.8, 133.0, 154.5, 156.5, 198.7; IR (ATR): ν 2930, 2857, 1716, 1665 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) 400.1920, Found 400.1939.



Diol 100. To a solution of **81-syn** (151 mg, 0.345 mmol) in THF (3.5 mL) was added LiBH_4 (2.0 M in THF, 0.35 mL, 0.70 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring for 1 h at the same temperature, MeOH (1 drop) was added and the resulting mixture was warmed to rt and stirred for 2 h. Saturated aqueous NH_4Cl (3 mL) was added to quench the reaction at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ AcOEt = 1/2) to give **100** (121 mg, yield 85%) as a colorless solid. Then **100** was recrystallized from AcOEt-hexane. The stereochemistry of **100** was determined by X-ray crystallography: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.13 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.62-1.86 (m, 3H), 1.94-2.09 (m, 1H), 2.15 (ddd, $J = 4.4, 9.6, 18.4$ Hz, 1H), 2.21-2.38 (m, 1H), 2.78 (brs, 1H), 3.51-3.62 (m, 2H), 3.65-3.85 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.99 (dd, $J = 4.8, 15.2$ Hz, 1H), 4.33 (brs, 1H), 4.74 (tt, $J = 2.4, 14.0$ Hz, 1H), 5.03-5.19 (m, 3H), 5.85 (ddt, $J = 5.2, 10.0, 16.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100MHz): δ -4.46, 17.9, 25.5, 26.0, 29.2, 30.5, 37.2, 47.8, 48.9, 53.1, 53.2, 64.4, 77.9, 102.3, 115.3, 135.8, 152.1, 159.2; IR (ATR): ν 3396, 2956, 2928, 2857, 1736, 1660 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{74}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Si}_2\text{Na}$ (2M+Na) 845.4780, Found 845.4762; mp 116 - 118.5 $^\circ\text{C}$ (AcOEt/ hexane).

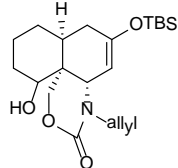


Diol 102. To a solution of **82-anti** (93 mg, 0.206 mmol) in THF (3.5 mL) was added LiBH_4 (2.0 M in THF, 0.10 mL, 0.20 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring for 1 h at the same temperature, ice-cold H_2O (3 mL) was added to quench the reaction at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ AcOEt = 4/1) to give secondary alcohol (77 mg, yield 83%) as a colorless oil: ^1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz, $75\text{ }^\circ\text{C}$): δ 0.36 (s, 6H), 1.11 (s, 9H), 1.27-1.59 (m, 2.8H), 1.59-1.74 (d, 1.2H), 1.80-2.10 (m, 3H), 2.18 (brs, 1H), 2.87 (brs, 1.3H), 3.10 (brs, 1.7H), 3.50 (brs, 7H), 4.31 (brd, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.69 (brs, 1H), 5.00-5.16 (m, 3H), 5.80 (brs, 1H); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz, $75\text{ }^\circ\text{C}$): δ -4.2, -4.0, 15.6, 18.2, 26.0, 28.6, 31.8, 33.5, 34.4, 51.4, 52.5, 52.9, 65.6, 67.9, 104.3, 116.2, 134.8, 152.3, 157.4, 175.6; IR (ATR): ν 3447, 2929, 2856, 1727, 1702 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{Si}_2\text{Na}$ (2M+Na) 929.4991, Found 929.4973. Only broad peaks were observed in ^{13}C NMR spectra due to the presence of rotamers, even at elevated temperatures. Three carbons were not determined in ^{13}C NMR spectra.

To a solution of the alcohol (70 mg, 0.154 mmol) in CH_3CN (1.5 mL) was added $\text{HF}\cdot\text{py}$ (20 μL , 0.772 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring for 10 min, the resulting mixture was warmed to rt and stirred for 16 h. Saturated aqueous NaHCO_3 (2 mL) was added to quench the reaction at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Volatile material was removed under reduced pressure to give crude **101** which was used in the next step without purification.

To a solution of crude **101** in THF (1.5 mL) were added MeOH (1 drop) and LiBH_4 (2.0 M in THF,

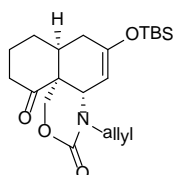
0.15 mL, 0.30 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring for 1 h at the same temperature, ice-cold H_2O (3 mL) was added to quench the reaction at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The resulting mixture was slowly warmed to rt. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Volatile material was removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ AcOEt = 2/3) to give **102** (24 mg, yield 52%, in 2 steps) as a colorless solid. Then **102** was recrystallized from AcOEt- *i*-PrOH. The stereochemistry of **102** was determined by X-ray crystallography: ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz, $100\text{ }^{\circ}\text{C}$): δ 1.33 (dt, $J = 3.2$, 12.8 Hz, 1H), 1.41-1.65 (m, 4H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.93 (ddt, $J = 4.4$, 13.2, 26.4 Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 11.2$, 24.4 Hz, 1H), 3.41 (brs, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.67-3.77 (m, 1H), 4.15 (dd, $J = 4.0$, 15.6 Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 4.0$, 15.6 Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 5.6$, 16.4 Hz, 1H), 4.55 (brs, 1H), 5.15 (dd, $J = 1.6$, 7.6 Hz, 1H), 5.19 (dd, $J = 1.6$, 14.4 Hz, 1H), 5.94 (ddt, $J = 5.6$, 10.4, 17.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6 , 100MHz, $100\text{ }^{\circ}\text{C}$): δ 14.1, 28.8, 31.5, 33.7, 35.7, 36.5, 45.7, 51.0, 51.6, 52.3, 58.9, 67.0, 67.9, 114.2, 136.4, 155.8, 173.7; IR (ATR): ν 3437, 3324, 2926, 2860, 1695 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{Na}$ (M+Na) 364.1736, Found 364.1751; mp $174 - 175.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (AcOEt/ *i*-PrOH).



Secondary alcohol 103. To a solution of **82-syn** (69 mg, 0.153 mmol) in THF (1.5 mL) were added MeOH (1 drop) and LiBH_4 (2.0 M in THF, 0.23 mL, 0.46 mmol) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring for 1 h at the same temperature, the resulting mixture was warmed to $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred for 1.5 h. Saturated aqueous NH_4Cl (2 mL) was added at rt to quench the reaction at rt. The separated water layer was extracted with AcOEt,

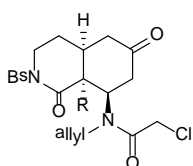
and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Volatile material was removed under reduced pressure, and the resulting residue was used in the next step without purification.

To a solution of crude product in THF (1.5 mL) was added NaH (60% in oil, 6.7 mg, 0.168 mmol) at rt. After stirring for 10 min at the same temperature, saturated aqueous NH_4Cl (2 mL) was added to quench the reaction at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Volatile material was removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ AcOEt = 2/3) to give **103** (37 mg, yield 62%, in 2 steps) colorless oil: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.14 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.22-1.39 (m, 2H), 1.41-1.55 (m, 2H), 1.56-1.66 (m, 1H), 1.65 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 1.70-1.82 (m, 2H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.15-2.27 (m, 1H), 3.06 (brs, 1H), 3.54 (dd, $J = 8.0$, 15.2 Hz, 1H), 3.91 (brs, 1H), 3.94 (brs, 1H), 4.16 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.34 (dt, $J = 1.2$, 4.8 Hz, 1H), 4.87 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.20-5.27 (m, 1H), 5.83 (dtt, $J = 4.8$, 9.6, 11.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100MHz): δ -4.44, -4.29, 17.9, 19.3, 25.5, 28.6, 28.9, 30.3, 33.3, 37.7, 50.0, 53.8, 63.8, 66.9, 101.0, 118.4, 133.0, 150.5, 153.9; IR (ATR): ν 3404, 2932, 2857, 1734, 1654 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{SiNa}$ (M+Na) 416.2233, Found 416.2242.

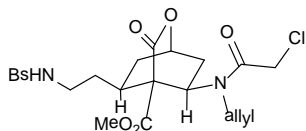


Ketone 104. To a solution of **103** (30 mg, 76.2 μmol) in CH_2Cl_2 (0.76 mL) were

added NaHCO₃ (13 mg, 0.152 mmol) and DMP (65 mg, 0.152 mmol) at 0 °C. After stirring for 10 min, the resulting mixture was warmed to rt and stirred for 5.5 h. Saturated aqueous sodium thiosulfate (2 mL) was added to quench the reaction and the resulting mixture was stirred for 30 min. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. Volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 1/1) to give **104** (21 mg, yield 78%) as a colorless oil: ¹H NMR (CD₃CN, 600 MHz): δ 0.18 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.77-1.87 (m, 2H), 2.03-2.09 (m, 2H), 2.25 (brd, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.33 (ddt, *J* = 2.0, 4.4, 12.4 Hz, 1H), 2.71 (dt, *J* = 4.4, 17.2 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 4.4, 10.4 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.17 (ddt, *J* = 0.8, 3.2, 14.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 4.45 (brs, 1H), 5.00 (dt, *J* = 0.8, 1.2 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 1.2, 3.2 Hz, 1H), 5.19 (ddd, *J* = 0.8, 1.6, 7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CD₃CN, 150MHz): δ -4.5, -4.3, 18.5, 25.8, 26.3, 28.4, 33.0, 38.3, 38.6, 49.9, 50.7, 54.4, 67.0, 102.9, 118.17, 134.4, 150.8, 152.7, 210.8; IR (ATR): ν 2928, 2856, 1697, 1660 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₄₂H₆₆N₂O₈Si₂Na (2M+Na) 805.4255, Found 805.4223.



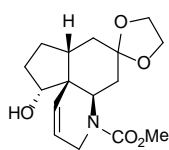
Ketone 107. To a solution of **85** (26 mg, 42.5 μmol) in CH₃CN (0.5 mL) was added HF·py (2 mg, 98.2 μmol) at 0 °C. After stirring for 10 min, the resulting mixture was warmed to rt and stirred for 13 h. Saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL) was added to quench the reaction. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. Volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 1/3) to give **107** (19 mg, yield 90%) as a colorless form: ¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz, 75 °C): δ 1.42 (brs, 1H), 1.74 (brs, 1H), 1.92 (brt, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.07 (brd, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.38 (brd, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.58 (brs, 1H), 3.03 (brt, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.33 (brs, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.69 (brd, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.79 (brd, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.84-3.96 (m, 1H), 4.11-4.30 (m, 2H), 4.88 (brt, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.08 (brs, 1H), 5.43 (brs, 1H), 7.14 (brs, 3H), 8.05 (brd, *J* = 5.2 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆, 75 °C): δ 26.5, 35.5, 41.6, 42.2, 43.0, 44.3, 48.8, 53.2, 55.9, 61.7, 116.3, 128.6, 128.9, 133.4, 135.6, 139.7, 167.7, 168.3, 169.4, 202.4; IR (ATR): ν 2924, 1710, 1661 cm⁻¹; LRMS (FAB) *m/z* 535 (M+K); HRMS (FAB) *m/z* Calcd for C₂₂H₂₅ClN₂O₇SK (M+K) 535.0708, Found 535.0715.



Oxabicyclo[2.2.2]octanone 110. To a solution of **107** (14 mg, 28.2 μmol) in THF (0.3 mL) was added NaBH₄ (2 mg, 56.3 μmol) at 0 °C. After stirring for 35 min at the same temperature, H₂O (1 mL) was added to quench the reaction. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. Volatile material was removed under reduced pressure. Crude **108** was dissolved in MeOH for 2 days to give **110** (10 mg, yield 71%) as a colorless crystal. The stereochemistry of **110** was determined by X-ray

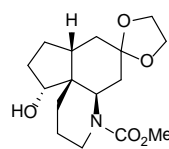
crystallography: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.04 (dd, $J = 13.2, 24.8$ Hz, 1H), 1.66 (dddd, $J = 2.4, 7.2, 9.6, 12.0$ Hz, 1H), 1.83 (dd, $J = 12.0, 24.0$ Hz, 1H), 1.88-2.01 (m, 3H), 2.28-2.38 (m, 1H), 2.72-2.2.82 (m, 1H), 3.33 (ddd, $J = 6.4, 9.6, 14.4$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.77 (tt, $J = 4.0, 15.2$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.16 (dt, $J = 2.0, 18.8$ Hz, 1H), 4.27 (ddd, $J = 4.0, 7.6, 14.0$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 4.8, 19.2$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 3.2, 13.2$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.65 (ddd, $J = 4.8, 10.4, 17.2$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 8.0$ Hz, 2.6H), 7.67 (t, $J = 7.2$ Hz, 1.4H), 7.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 27.1, 34.4, 34.9, 40.0, 42.1, 42.2, 47.7, 53.6, 55.0, 61.4, 68.0, 115.6, 128.4, 128.6, 133.8, 136.3, 138.2, 168.0, 168.5, 169.0; IR (ATR): ν 3447, 2928, 1707, 1652 cm^{-1} ; LRMS (FAB) m/z 499 (M+H); HRMS (FAB) m/z Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{S}$ (M+H) 499.1306, Found 499.1281; mp 157.5-159 $^\circ\text{C}$ (MeOH).

第三章の実験



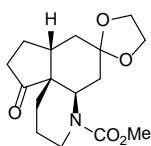
Ketal 115. To a solution of **93** (566 mg, 1.13 mmol) in CH_2Cl_2 (22.6 mL) and H_2O (4.5 mL) was added DDQ (2.56 g, 11.3 mmol) at 0°C . After stirring for 10 min, the resulting mixture was warmed to rt and stirred for 3.5 h. Saturated aqueous NaHCO_3 (2 mL) was added to quench the reaction. The separated water layer was extracted with AcOEt , and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . Volatile material was removed under reduced pressure, and the resulting residue was used in the next step without purification.

To a solution of crude product in PhH (11.3 mL) was added $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (21.5 mg, 0.113 mmol) at rt. After stirring for 23 h at the reflux temperature, saturated aqueous NaHCO_3 (10 mL) was added to quench the reaction at rt. The separated water layer was extracted with AcOEt , and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Volatile material was removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ AcOEt = 1/2) to give **115** (309 mg, yield 88%, in 2 steps) colorless oil: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 55°C): δ 1.61-1.74 (m, 4H), 1.77-1.89 (m, 2H), 1.96-2.16 (m, 3H), 2.22-2.60 (m, 1H), 3.53 (dt, J = 2.0, 18.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.81-3.89 (m, 3H), 3.93-3.98 (m, 2H), 4.25 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 2.4, 12.4 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 1.6, 10.4 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, 55°C): δ 24.8, 30.6, 34.7, 35.5, 40.2, 42.3, 46.8, 47.7, 52.8, 63.5, 64.5, 80.5, 109.3, 124.7, 131.3, 156.3; IR (ATR): ν 3461, 2920, 2881, 1738, 1691 cm^{-1} ; LRMS (FAB) m/z 310 (M+H); HRMS (FAB) m/z Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ (M+H) 310.1654, Found 310.1645.



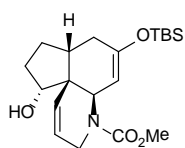
Ketal 116. To a solution of **115** (658 mg, 2.13 μmol) in MeOH (0.76 mL) was added PtO_2 (92 mg) and the resulting mixture was stirred under H_2 atmosphere for 15 h at room temperature. The mixture was filtered through a pad of Celite[®]. Volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by

column chromatography (SiO_2 , hexane/ AcOEt = 1/3) to give **116** (571 mg, yield 86%) as a colorless oil: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 55°C): δ 1.32 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.61-1.78 (m, 6H), 1.80-1.96 (m, 4H), 2.15 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.54 (brs, 1H), 2.87 (dt, J = 3.2, 13.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.82-4.02 (m, 6H), 4.62 (dd, J = 4.0, 13.2 Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, 55°C): δ 22.4, 26.7, 31.3, 32.1, 34.6, 35.4, 38.9, 43.6, 44.9, 48.3, 52.8, 63.7, 64.4, 80.7, 109.6, 156.6; IR (ATR): ν 3458, 2949, 2881, 1672 cm^{-1} ; LRMS (FAB) m/z 312 (M+H); HRMS (FAB) m/z Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ (M+H) 312.1811, Found 312.1808.

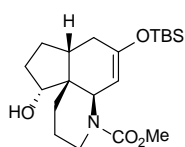


Ketal 117. To a solution of **116** (82 mg, 0.263 mmol) in CH_2Cl_2 (2.6 mL) were added NaHCO_3 (88 mg, 1.05 mmol) and DMP (447 mg, 1.05 mmol) at 0°C . After stirring for 2 h at the same temperature, saturated aqueous sodium thiosulfate (3 mL) was added at 0°C to quench the reaction and the resulting mixture was stirred for 15 min. The

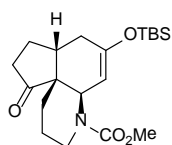
separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. Volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 1/2) to give **117** (79 mg, yield 98%) as a colorless oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 55 °C): δ 1.35-1.48 (m, 2H), 1.64 (brd, *J* = 12.4, 1H), 1.68-1.88 (m, 4H), 1.98-2.22 (m, 3H), 2.31-2.61 (m, 3H), 2.85 (brt, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.65 (brs, 3H), 3.83-3.93 (m, 2H), 3.97-4.04 (m, 2.5H), 4.13 (brs, 0.5H), 4.34 (brs, 0.4H), 4.54 (brs, 0.6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 55 °C): δ 20.3, 23.2, 25.1, 33.1, 33.3, 34.0, 36.5, 38.2, 43.5, 47.2, 47.4, 52.5, 63.6, 64.8, 108.9, 156.0, 219.1; IR (ATR): ν 2930, 2870, 1730, 1688 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₁₆H₂₃N₁O₅Na (M+Na) 332.1474, Found 332.1500.



Alcohol 122. To a solution of **93** (100 mg, 0.20 mmol) in CH₂Cl₂ and H₂O (3.2 + 0.8 mL) was added DDQ (114 mg, 0.50 mmol) at rt. After stirring for 20 min, saturated aqueous sodium thiosulfate (2 mL) was added to quench the reaction and the resulting mixture was stirred for 15 min. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. Volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 1/1) to give **122** (55 mg, yield 72%) as a colorless oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 55 °C): δ 0.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.91 (s, 6H), 1.61-1.83 (m, 4H), 1.95 (dt, *J* = 7.2, 12.4 Hz, 1H), 2.17-2.30 (m, 2H), 3.54 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.91 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 4.0, 18.0 Hz, 1H), 4.50 (brs, 1H), 5.08 (brs, 1H), 5.29 (brd, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 4.0, 10.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 55 °C): δ -4.55, -4.37, 17.9, 25.6, 25.9, 29.8, 30.4, 39.5, 41.9, 46.1, 47.5, 52.8, 80.5, 103.2, 126.4, 130.6, 151.5, 156.5; IR (ATR): ν 3442, 2952, 2929, 2884, 2856, 1738, 1699, 1667 cm⁻¹; LRMS (FAB) *m/z* 380 (M+H); HRMS (FAB) *m/z* Calcd for C₂₀H₃₄NO₄Si (M+H) 380.2257, Found 380.2245.

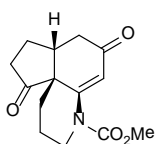


Alcohol 123. To a solution of **122** (515 mg, 1.36 mmol) in MeOH (13.6 mL) was added PtO₂ (52 mg) and the mixture was stirred under H₂ atmosphere for 2.5 h at room temperature. The mixture was filtered through a pad of Celite[®]. Volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 3/2) to give **123** (475 mg, yield 92%) as a colorless oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 55 °C): δ 0.11 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.34 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.50-1.73 (m, 5H), 1.76 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 1.92 (dtt, *J* = 4.0, 12.8, 12.8 Hz, 1H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.81 (dt, *J* = 2.0, 12.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.84 (brd, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.93 (brd, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.51 (brs, 1H), 4.98 (brs, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 55 °C): δ -4.42, -4.34, 17.9, 22.6, 25.6, 26.1, 30.4, 31.24, 31.31, 40.2, 41.9, 42.0, 48.8, 52.6, 83.6, 104.6, 150.4, 156.9; IR (ATR): ν 3457, 2951, 2928, 2857, 1666 cm⁻¹; LRMS (FAB) *m/z* 382 (M+H); HRMS (FAB) *m/z* Calcd for C₂₀H₃₆NO₄Si (M+H) 382.2431, Found 382.2414.



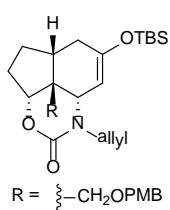
Ketone 124. To a solution of **123** (558 mg, 76.2 μmol) in CH_2Cl_2 (14.6 mL) was added NaHCO_3 (369 mg, 4.39 mmol) and DMP (1.86 g, 4.39 mmol) at 0°C . After stirring for 30 min at the same temperature, saturated aqueous sodium thiosulfate (10 mL) was added to quench the reaction and the resulting mixture was stirred for

30 min. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . Volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ AcOEt = 4/1) to give **124** (551 mg, yield 99%) as a colorless oil: $^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 400 MHz, 75°C): δ 0.17 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.25-1.33 (m, 1H), 1.37-1.49 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 3H), 1.79 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 1.89 (ddt, $J = 4.0, 5.6, 19.2$ Hz, 1H), 2.12-2.25 (m, 1H), 2.36-2.69 (m, 2H), 2.80 (dq, $J = 2.4, 13.6$ Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 4.13 (brs, 1H), 4.77 (brs, 1H), 5.17 (brs, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (C_6D_6 , 100 MHz, 75°C): δ -4.31, -4.20, 18.1, 21.6, 24.8, 25.8, 26.0, 29.9, 35.1, 40.0, 41.6, 46.9, 48.0, 52.3, 104.2, 150.6, 156.1, 215.7; IR (ATR): ν 2953, 2928, 2857, 1738, 1698, 1669 cm^{-1} ; LRMS (FAB) m/z 380 (M+H); HRMS (FAB) m/z Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NO}_4\text{Si}$ (M+H) 380.2257, Found 380.2264.



Enone 127. To a solution of **124** (10 mg, 26.3 μmol) in CH_2Cl_2 (0.53 mL) was added PhSeCl (10 mg, 52.6 μmol) and $n\text{-Bu}_4\text{NSiF}_2\text{Ph}_3$ (28 mg, 52.6 μmol) at rt. After stirring for 21 h, the resulting mixture was added mCPBA (11 mg, 65.8 μmol) at rt and stirred for 4 h. Saturated aqueous sodium thiosulfate (2 mL) was added to quench

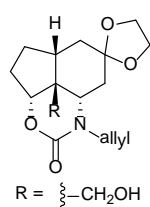
the reaction and the resulting mixture was stirred for 30 min. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . Volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ AcOEt = 1/3) to give **127** (3.7 mg, yield 54%) as a colorless amorphous solid (mixture of rotamers): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.50-1.61 (m, 1H), 1.71-1.81 (m, 2H), 1.92-1.99 (m, 1H), 2.35-2.50 (m, 2H), 2.68-2.89 (m, 4H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.71 (brs, 1.5H), 3.78 (brs, 1.5H), 4.13-4.21 (m, 0.5H), 4.28-4.36 (m, 0.5H), 4.61 (dd, $J = 4.8, 13.6$ Hz, 0.5H), 4.82 (dd, $J = 4.8, 13.6$ Hz, 0.5H), 6.05 (brs, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 19.0 (d, $J = 9.9$ Hz), 26.5 (d, $J = 12.3$ Hz), 27.2 (d, $J = 11.5$ Hz), 35.8 (t, $J = 2.8$ Hz), 36.8, 38.1 (d, $J = 2.1$ Hz), 49.4 (d, $J = 4.5$ Hz), 50.3 (d, $J = 4.9$ Hz), 53.0, 124.4, 155.6, 168.5 (d, $J = 0.4$ Hz), 197.0 (d, $J = 0.4$ Hz), 212.1 (d, $J = 1.7$ Hz); IR (ATR): ν 2953, 2924, 2852, 1740, 1690, 1660 cm^{-1} ; LRMS (EI) m/z 263 (M^+); HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (M^+) 263.1157, Found 263.1155.



***p*-Methoxybenzylether 136.** To a solution of **80** (1.0 g, 1.89 mmol) in THF (19 mL) was added LiBH_4 (2.0M in toluene, 1.42 mL, 2.83 mmol) and MeOH (0.1 mL) at 0°C . After stirring for 10 min, the resulting mixture was warmed to rt and stirred for 20 h. Saturated aqueous NH_4Cl (5 mL) was added to quench the reaction at 0°C . The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined

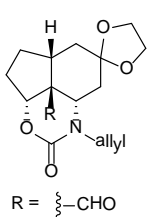
organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . Volatile material was removed under

reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 3/1) to give **136** (910 mg, yield 96%) as a colorless oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.13 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.55-1.74 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 1.92-2.04 (m, 2H), 2.16 (dd, *J* = 6.4, 16.0 Hz, 1H), 2.27 (dt, *J* = 6.4, 14.0 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 7.6, 15.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.23 (ddt, *J* = 1.6, 5.6, 15.2 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 11.6, 15.2 Hz, 2H), 4.73 (dd, *J* = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 5.17 (ddd, *J* = 1.2, 2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.21 (ddd, *J* = 1.2, 2.4, 17.6 Hz, 1H), 5.77 (dddd, *J* = 5.6, 7.6, 10.4, 17.6 Hz, 1H), 6.88 (dt, *J* = 2.4, 9.2 Hz, 2H), 7.21 (dt, *J* = 2.4, 9.2 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ -4.49, -4.31, 18.0, 25.6, 31.0, 31.1, 32.9, 41.5, 49.4, 51.7, 54.7, 55.3, 73.0, 73.7, 85.1, 101.6, 113.8, 118.4, 129.1, 129.9, 133.5, 154.3, 157.3, 159.2; IR (ATR): ν 2930, 2856, 1715 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₂₈H₄₁NO₅SiNa (M+Na) 522.2652, Found 522.2638.



alcohol 143. To a solution of **136** (500 mg, 1.0 mmol) in benzene (20 mL) was added ethylene glycol (0.16 mL, 3.0 mmol) and *p*-TsOH·H₂O (0.1 mL) at rt. After stirring for 10 min, the resulting mixture was warmed to reflux and stirred for 22 h. Saturated aqueous NaHCO₃ (5 mL) was added to quench the reaction at rt. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with

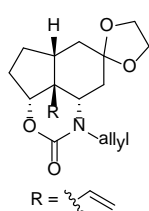
brine and dried over Na₂SO₄. Volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in THF (10 mL) and added TBAF (1.0 M in THF, 1.1 mL, 1.1 mmol) at rt. After stirring for 30 min, saturated aqueous NH₄Cl (5 mL) was added to quench the reaction at rt. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. Volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 1/4) to give **143** (279 mg, yield 90%) as a colorless oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.57-1.69 (m, 2H), 1.76 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.78-1.91 (m, 2H), 2.00 (dd, *J* = 6.0, 13.2 Hz, 1H), 2.02-2.07 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.24-2.34 (m, 1H), 3.36 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 5.6, 12.0 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 7.2, 14.8 Hz, 1H), 3.88-3.97 (m, 4H), 4.16 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 6.0, 15.2 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.77 (dddd, *J* = 6.8, 6.8, 10.0, 16.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ 29.4, 31.2, 36.3, 38.4, 49.9, 50.3, 54.1, 63.6, 64.1, 64.2, 65.6, 84.8, 107.9, 119.1, 133.1, 156.3; IR (ATR): ν 3420, 2952, 2879, 1682 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₁₆H₂₃NO₅Na (M+Na) 332.1474, Found 332.1476.



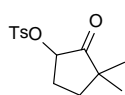
Aldehyde 144. To a solution of **143** (272 mg, 0.879 mmol) in CH₂Cl₂ (8.8 mL) was added NaHCO₃ (111 mg, 1.32 mmol) and DMP (745 mg, 1.76 mmol) at 0 °C. After stirring for 3 h at the same temperature, saturated aqueous sodium thiosulfate (5 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (5 mL) were added at 0 °C to quench the reaction and the resulting mixture was stirred for 30 min at rt. The separated water layer was

extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over

Na₂SO₄. Volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 1/2) to give **144** (220 mg, yield 81%) as a colorless oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.52-1.75 (m, 4H), 1.86 (ddd, *J* = 2.0, 7.2, 13.6 Hz, 1H), 1.99-2.08 (m, 1H), 2.09 (ddd, *J* = 2.0, 5.6, 12.8 Hz, 1H), 2.27-2.36 (m, 1H), 2.37-2.45 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 3.6, 15.2 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 6.0, 12.0 Hz, 1H), 3.91-4.00 (m, 4H), 4.21 (ddt, *J* = 1.2, 6.0, 15.2 Hz, 1H), 4.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 1.2, 10.4 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J* = 1.2, 17.6 Hz, 1H), 5.71 (dddd, *J* = 5.6, 7.2, 10.4, 17.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ 28.4, 31.3, 35.6, 36.3, 37.6, 49.6, 52.8, 59.7, 64.39, 64.55, 80.4, 107.4, 119.4, 132.8, 155.7, 198.7; IR (ATR): ν 2956, 2883, 1709, 1645 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₁₆H₂₁NO₅Na (M+Na) 330.1317, Found 330.1321.

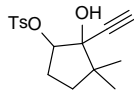


Diene 145. To a solution of Ph₃PCH₃Br (349 mg, 0.976 mmol) in THF (3 mL) was added KHMDS (0.5 M in toluene, 1.95 mL, 0.976 mmol) at 0 °C. After stirring for 30 min at rt, to the resulting mixture was added dropwise a solution of **144** (200 mg, 0.651 mmol) in THF (3.5 mL) at 0 °C and stirred for 3 h at rt. Saturated aqueous NH₄Cl (3 mL) were added to quench the reaction at 0 °C. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. Volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 1/2) to give **145** (181 mg, yield 91%) as a colorless oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.56-1.69 (m, 3H), 1.79-1.88 (m, 2H), 1.94 (ddd, *J* = 1.2, 5.2, 13.6 Hz, 1H), 1.97-2.15 (m, 2H), 2.32 (ddt, *J* = 4.4, 6.4, 15.2 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 5.2, 10.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 7.2, 14.8 Hz, 1H), 3.88-3.97 (m, 4H), 4.26 (ddt, *J* = 1.6, 5.6, 15.2 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 0.8, 4.8 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 1.2, 10.8 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J* = 1.2, 17.6 Hz, 1H), 5.79 (dddd, 1H, *J* = 5.6, 7.6, 10.8, 17.6 Hz), 5.85 (dd, *J* = 10.8, 17.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ 29.0, 31.0, 36.1, 36.6, 40.6, 49.4, 50.9, 58.0, 64.0, 64.2, 85.7, 107.9, 113.7, 118.5, 133.3, 143.3, 156.0; IR (ATR): ν 2959, 2875, 1707 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₁₇H₂₃NO₄Na (M+Na) 328.1525, Found 328.1523.



2,2-Dimethyl-5-tosyloxy-cyclopentanone 156. To a solution of 2,2-dimethyl-cyclopentanone (50 mg, 0.446 mmol) in CH₃CN (4.5 mL) was added TsOI(OH)Ph (262 mg, 0.669 mmol) at rt. After stirring for 5 min, the resulting mixture was warmed to 50 °C and stirred for 24 h. Saturated aqueous NaHCO₃ (3 mL) were added to quench the reaction at rt. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. Volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 4/1) to give **156** (89 mg, yield 71%) as a colorless amorphous solid: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.06 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.66 (dt, *J* = 6.4, 18.8, 2H), 1.88-2.04 (m, 2H), 2.34-2.44 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 4.80 (dd, *J* = 8.4, 10.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ 21.7, 24.7, 26.5, 32.8, 42.5, 79.9, 128.0, 129.8, 133.4, 145.0, 213.7; IR (ATR): ν 2966,

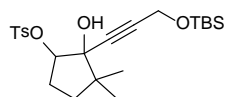
1752 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) 305.0824, Found 305.0827.



Tertiary alcohol 162. To a solution of TMS acetylene (46 μL , 0.452 mmol) in THF (1.5 mL) was added *n*-BuLi (1.65 M in hexane, 0.27 mL, 0.452 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring for 5 min, the resulting mixture was warmed to $0\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring for 30 min,

156 (85 mg, 0.301 mmol) in THF (1.5 mL) was added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and the resulting mixture was stirred for 2 h at the same temperature. Saturated aqueous NH_4Cl (3 mL) were added to quench the reaction at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . Volatile material was removed under reduced pressure and the resulting residue was used in the next step without purification.

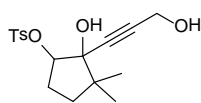
To a solution of crude product in THF (3.0 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 0.36 mL, 0.36 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring for 10 min at the same temperature, saturated aqueous NH_4Cl (3 mL) was added to quench the reaction at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Volatile material was removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ AcOEt = 3/1) to give **162** (81 mg, yield 87%, in 2 steps) as a colorless amorphous solid: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.99 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.43 (ddd, $J = 4.0, 9.2, 12.0$ Hz, 1H), 1.76 (dddd, $J = 4.0, 6.8, 11.2, 13.6$ Hz, 1H), 1.88 (dt, $J = 6.0, 12.0$ Hz, 1H), 2.06 (ddt, $J = 6.0, 9.2, 13.6$, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.55 (brs, 1H), 4.96 (dd, $J = 6.8, 9.2$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100MHz): δ 21.64, 21.66, 26.3, 26.7, 35.1, 44.5, 74.4, 78.6, 81.8, 86.9, 128.1, 129.8, 133.6, 144.9; IR (ATR): ν 3502, 3288, 2979, 2945 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) 331.0980, Found 331.1006.



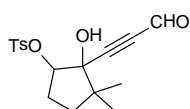
Tertiary alcohol 163.

To a solution of tert-butyldimethyl(2-propynyloxy)silane (48 mg, 0.284 mmol) in THF (0.7 mL) was added *n*-BuLi (1.65 M in hexane, 0.17 mL, 0.284 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring for 30 min, dropwise **156** (40 mg, 0.142 mmol) in THF (0.7 mL) was added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and the resulting mixture was stirred for 2 h at the same temperature. Saturated aqueous NH_4Cl (1 mL) were added to quench the reaction at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . Volatile material was removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ AcOEt = 4/1) to give **163** (58 mg, yield 91%) as a colorless amorphous solid: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.11 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.98 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.42 (ddd, $J = 4.0, 9.2, 12.8$ Hz, 1H), 1.74 (dddd, $J = 4.0, 6.8, 12.0, 13.6$ Hz, 1H), 1.86 (dt, $J = 6.0, 12.0$ Hz, 1H), 2.04 (ddt, $J = 6.0, 13.6$, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.47 (brs, 1H), 4.22 (dd, $J = 16.4, 19.6$, 2H), 4.92 (dd, $J = 6.8, 9.2$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100MHz): δ -5.15, 18.2, 21.65, 21.77, 25.7, 26.4, 26.8, 35.2, 44.6, 51.5, 78.7, 82.5, 85.1, 87.1, 128.0, 129.7, 133.7, 144.8; IR (ATR): ν 3487, 2951, 2858 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{SSiNa}$

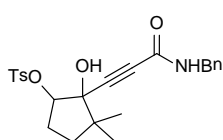
(M+Na) 475.1950, Found 475.1940.



Propalgyl alcohol 165. To a solution of **163** (58 mg, 0.128 mmol) in THF (1.3 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 0.14 mL, 0.14 mmol) at 0 °C. After stirring for 10 min at the same temperature, saturated aqueous NH₄Cl (1.5 mL) was added to quench the reaction at 0 °C. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Volatile material was removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 1/1) to give **165** (42 mg, 98%) as a colorless oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.98 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.42 (ddd, *J* = 3.6, 9.2, 12.4, 1H), 1.75 (dddd, *J* = 3.6, 6.0, 12.4, 13.6, 1H), 1.86 (dt, *J* = 6.8, 12.4 Hz, 1H), 2.01 (ddt, *J* = 6.0, 9.2, 13.6 Hz, 1H), 2.05 (brs, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.75 (brs, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.95 (dd, *J* = 6.8, 9.2, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ 21.6, 21.8, 25.7, 26.53, 26.56, 35.0, 44.4, 50.8, 78.7, 83.8, 85.0, 87.2, 128.0, 129.8, 133.5, 145.0; IR (ATR): ν 3507, 3390, 2955, 2871 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₁₇H₂₂O₅SNa (M+Na) 361.1086, Found 361.1091.

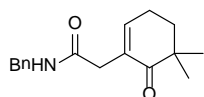


Alkynal 166. To a solution of **165** (42 mg, 0.124 mmol) in CH₂Cl₂ (1.24 mL) was added DMP (105 mg, 0.248 mmol) at 0 °C. After stirring for 15 h at rt, saturated aqueous NaHCO₃ (1 mL) and sodium thiosulfate (1 mL) were added to quench the reaction and the resulting mixture was stirred for 30 min. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. Volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 2/1) to give **166** (41 mg, yield 98%) as a colorless form: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.01 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.48 (ddd, *J* = 3.2, 8.4, 12.0, 1H), 1.81-1.90 (m, 1H), 1.95 (dt, *J* = 5.6, 12.0 Hz, 1H), 2.18 (ddd, *J* = 6.4, 9.2, 20.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.74 (brs, 1H), 4.97 (dd, *J* = 6.4, 9.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 9.08 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ 21.62, 21.71, 26.2, 27.2, 35.3, 45.7, 78.7, 84.6, 86.2, 93.6, 128.1, 129.9, 133.0, 145.4, 175.8; IR (ATR): ν 3529, 2965, 2874, 2202, 1672 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₃₄H₄₀O₅S₂Na (2M+Na) 695.1961, Found 695.1922.



Amide 167. To a solution of **166** (28 mg, 83.2 μmol) in THF (0.67 mL), *t*-BuOH (0.17 mL), and 2-methyl-2-butene (0.17 mL) was added a solution of NaClO₂ (75 mg, 0.832 mmol) and NaH₂PO₄ (200 mg, 1.66 mmol) in H₂O (0.67 mL) at 0 °C. After stirring for 5 min, the resulting mixture was warmed to rt and stirred for 5.5 h. 1N HCl (2 mL) and brine (2 mL) were added to quench the reaction. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Volatile material was removed under reduced pressure and the resulting residue was used in the next step without purification.

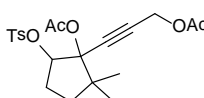
To a solution of crude product in CH₂Cl₂ (1.7 mL) was added HOBt (22 mg, 0.166 mmol) and EDC (32 mg, 0.166 mmol) at 0 °C. After stirring for 10 min at the same temperature, benzylamine (18 μL) in CH₂Cl₂ (0.1 mL) was added at the same temperature. After stirring for 3 h at rt, saturated aqueous NH₄Cl (3 mL) was added to quench the reaction at rt. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Volatile material was removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 3/2) to give **167** (81 mg, yield 87%, in 2 steps) as a colorless oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.01 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.43 (ddd, *J* = 4.0, 9.2, 11.6, 1H), 1.70-1.93 (m, 2H), 1.95-2.07 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.87 (brd, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.98 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 6.51 (brs, 1H), 7.26-7.39 (m, 7H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ 21.7, 21.8, 26.4, 26.6, 35.1, 43.8, 45.0, 78.6, 80.6, 83.4, 86.5, 127.68, 127.85, 127.87, 128.73, 128.81, 129.9, 133.0, 137.2, 145.3, 152.3; IR (ATR): ν 3356, 3065, 2961, 2233, 1654 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₂₄H₂₇NO₅Na (M+Na) 464.1508, Found 464.1490.



Enone 170. To a solution of **167** (25 mg, 56.6 μmol) in AcOEt (1.13 mL) was added 10 % Pd/C (12.5 mg) and the mixture was stirred under H₂ atmosphere for 1.5 h at room temperature. The mixture was filtered through a pad of Celite®.

Volatile material was removed under reduced pressure and the resulting residue was used in the next step without purification.

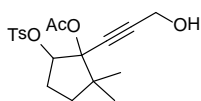
To a solution of crude product in THF (1.13 mL) was added NaH (4.5 mg, 0.113 mmol) at 0 °C. After stirring for 1 h at rt, saturated aqueous NaHCO₃ (1.5 mL) was added to quench the reaction at 0 °C. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Volatile material was removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 3/2) to give **170** (9.8 mg, yield 64%, in 2 steps) as a colorless oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.07 (s, 6H), 1.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.53 (dt, *J* = 1.6, 2.8, 7.2 Hz, 2H), 3.17 (dt, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 2H), 4.44 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 5.83 (brs, 1H), 6.68 (tt, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1H), 7.24-7.37 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ 23.2, 23.7, 35.1, 37.3, 43.9, 45.7, 127.62, 127.70, 127.87, 128.80, 137.8, 140.5, 168.8, 210.0; IR (ATR): ν 3303, 3064, 2959, 2927, 2867, 1717, 1645 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₁₇H₂₁NO₅Na (M+Na) 294.1470, Found 294.1480.



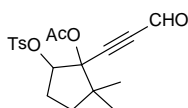
Diacetate 173. To a solution of **164** (63 mg, 0.139 mmol) in Ac₂O (39 μL, 0.418 mmol) was added Mg(ClO₄)₂ (3 mg, 13.9 μmol) at rt. After stirring for 20 h, volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was

purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 1/1) to give **173** (59 mg, yield quant) as a colorless oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.09 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.55-1.68 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.98 (ddt, *J* = 2.8, 9.2, 15.2 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.22-2.33 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 5.34 (dd, *J* = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ 20.6, 20.7, 21.6, 22.8, 25.1, 28.9, 34.9, 45.5, 52.1, 82.0, 82.79, 82.87, 83.7, 127.9, 129.5,

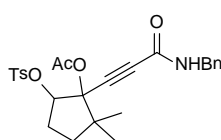
134.0, 144.5.7, 168.3, 170.0; IR (ATR): ν 2949, 1745 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) 445.1297, Found 445.1296.



Propargyl alcohol 174. To a solution of **173** (59 mg, 88.6 μmol) in MeOH (1.4 mL) was added K_2CO_3 (23 mg, 0.168 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. After stirring for 15 min at the same temperature, saturated aqueous NH_4Cl (1 mL) was added to quench the reaction. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . Volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ AcOEt = 1/2) to give **174** (50 mg, yield 94%) as a colorless oil: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.08 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.61 (dd, J = 2.8, 9.2, 1H), 1.63 (d, J = 9.2, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.52 (brs, 1H), 4.23 (s, 2H), 5.31 (dd, J = 2.8, 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100MHz): δ 20.9, 21.6, 22.8, 25.2, 28.7, 34.9, 45.4, 50.8, 81.5, 82.4, 84.0, 87.3, 127.9, 129.6, 130.0, 144.6, 168.7; IR (ATR): ν 3483, 2950, 1747 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) 403.1191, Found 403.1196.



Alkynal 175. To a solution of **174** (50 mg, 0.131 mmol) in CH_2Cl_2 (2.6 mL) was added DMP (111 mg, 0.263 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. After stirring for 1.5 h at rt, saturated aqueous NaHCO_3 (1 mL) and sodium thiosulfate (1 mL) were added to quench the reaction and the resulting mixture was stirred for 30 min. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . Volatile material was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ AcOEt = 2/1) to give **175** (50 mg, yield quant) as a colorless oil: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.11 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.62 (dt, J = 8.8, 13.2, 1H), 1.73 (dt, J = 4.0, 9.6, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.97-2.08 (m, 1H), 2.32 (dddd, J = 4.0, 4.0, 9.6, 15.2, 1H), 2.45 (s, 3H), 5.29 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 9.15 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100MHz): δ 20.6, 21.6, 22.9, 25.1, 29.0, 35.0, 46.2, 81.8, 83.0, 87.4, 91.8, 127.98, 128.02, 129.7, 133.5, 144.9, 168.4, 175.8; IR (ATR): ν 2975, 2875, 2210, 1752, 1666 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) 401.1035, Found 401.1037.



Amide 176. To a solution of **175** (50 mg, 0.132 mmol) in THF (1.1 mL), *t*-BuOH (0.26 mL), and 2-methyl-2-butene (0.26 mL) was added a solution of NaClO_2 (119 mg, 1.32 mmol) and NaH_2PO_4 (317 mg, 2.64 mmol) in H_2O (1.1 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. After stirring for 5 min, the resulting mixture was warmed to rt and stirred for 1.5 h. 1N HCl (2 mL) and brine (2 mL) were added to quench the reaction. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Volatile material was removed under reduced pressure and the resulting residue was used in the next step without purification.

To a solution of crude product in CH₂Cl₂ (2.34 mL) was added HOBt (36 mg, 0.264 mmol) and EDC (51 mg, 0.264 mmol) at 0 °C. After stirring for 10 min at the same temperature, benzylamine (29 μL) in CH₂Cl₂ (0.3 mL) was added at the same temperature. After stirring for 1.5 h at rt, saturated aqueous NH₄Cl (3 mL) was added to quench the reaction at rt. The separated water layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Volatile material was removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 3/2) to give **176** (41 mg, yield 64%, in 2 steps) as a colorless solid: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.09 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.57-1.72 (m, 2H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 4.44 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 5.30 (dd, *J* = 3.6, 7.6 Hz, 1H), 6.24 (brs, 1H), 7.25-7.39 (m, 7H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ 20.8, 21.6, 22.9, 25.2, 28.8, 34.9, 43.8, 45.9, 81.4, 82.0, 82.5, 83.3, 127.79, 127.89, 128.0, 128.8, 129.7, 133.8, 137.0, 144.8, 152.0, 168.5; IR (ATR): ν 3266, 2976, 2230, 1752, 1637 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₂₆H₂₉NO₆SNa (M+Na) 506.1613, Found 506.1616.

参考文献および注

- 1) Diels, O.; Alder, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98.
- 2) (a) Organic Reactions; Vol. IV, Chapters 1 and 2; Vol. V, Chapter 3; Wiley, New York. (b) COMPREHENSIVE ORGANIC SYNTHESIS; Vol. 5, Chapter 4; Pergamon Press: Elmsford, NY, 1991.
- 3) (a) Chandrasekhar, J.; Shariffskul, S.; Jorgensen, W. L. *J. Phys. Chem. B* **2002**, 106, 8078. (b) Acevedo, O.; Jorgensen, W. L. *J. Chem. Theory Comput.*, **2007**, 3, 1412.
- 4) (a) Fukui, K.; Yonezawa, T.; Shingu, H. *Journal of Chemical Physics*, April **1952**, 20, 722. (b) Fukui, K. *Science*, **1982**, 218, 747.
- 5) Tanaka, K.; Nakashima, H.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1915.
- 6) (a) Franck, R. W.; Argade, S.; Subramaniam, C. S.; Frechet, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3187. (b) Fisher, M. J.; Hehre, W. J. Kahn, S. D. Overman, L. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4625. (c) Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 876. (d) Katagiri, K.; Haneda, T.; Hayasaka, E.; Watanabe, N. Kaneko, C. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 226. (e) Evans, D. A.; Chapuis, C. Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4261. (f) Oppolzer, W. *Tetrahedron* **1987**, 43, 1969.
- 7) (a) Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2100. (b) Nakashima, D.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9626. (c) Hayashi, Y.; Samanta, S.; Gotoh, H.; Ishikawa, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6634. (d) Berkessel, A.; Vogl, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5029.
- 8) (a) Sudo, Y.; Shirasaki, D.; Harada, S.; Nishida, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12588. (b) Harada, S.; Toudou, N.; Hiraoka, S.; Nishida, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5652.
- 9) Danishefsky, S.; Kitahara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7807.
- 10) (a) Ono, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2020. (b) Nakagawa, M.; Ono, K.; Nagata, T.; Nishida, A. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2005**, 63, 200.
- 11) (a) Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5252. (b) Kozmin, S. A.; Green, M. T.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8045. (c) Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7165. (d) Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9562. (e) Huang, Y.; Iwama, T.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7843. (f) Huang, Y.; Iwama, T.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5950. (g) Huang, Y.; Iwama, T.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1163.
- 12) (a) Kozmin, S. A.; Iwama, T.; Huang, Y.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4628. (b) Gagnon, A.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1581. (c) Yun, H.; Gagnon, A.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5311. (d) Smith, A. B. III; Basu, K.; Bosanac, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14872. (e) Smith, A. B. III; Bosanac, T.; Basu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2348. (f) Nicolaou, K. C.; Tria, G. S.; Edmonds, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1780. (g) Kita, Y.; Toma, T.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3251. (h) Martin, D. B. C.; Vanderwal, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3472.

- 13) (a) Matsumura, T.; Akiba, M.; Arai, S.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1265; (b) Mihara, Y.; Matsumura, T.; Terauchi, Y.; Akiba, M.; Arai, S.; Nishida, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 1520.
- 14) Kozmin, S. A.; Janey, J. M.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3039.
- 15) Manzamine B: Sakai, R.; Kohmoto, S.; Higa, T.; Jefford, C. W.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5493.
- 16) Lycoserramine Q: Takayama, H.; Katakawa, K.; Kitajima, M.; Yamaguchi, K.; Aimi, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8307.
- 17) Lycoserramine R: Katakawa, K.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 445.
- 18) Tabersonine: Janot, M.-M.; Pourrat, H., Le Men, *J. Bull. Soc. Chim. Fr.* **1954**, 707.
- 19) (a) Seth, P. P.; Totah, N. I. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1411; (b) Seth, P. P.; Chen, D.; Wang, J.; Gao, X.; Totah, N. I. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 10185.
- 20) Starkenmann, C.; Mayenzet, F.; Brauchli, R.; Wunsche, L.; Vial, C. *J. Agric. Food. Chem.* **2007**, *55*, 10902.
- 21) Liotta, D.; Barnum, C.; Puleo, R.; Zima, G.; Bayer, C.; Kezar, H. S. III. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2920.
- 22) Schinzer, D.; Bärmann, H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8607.
- 23) Ito, H.; Takenaka, Y.; Fukunishi, S.; Iguchi, K. *Synthesis* **2005**, *18*, 3035.
- 24) Nakagawa, M.; Uchida, H.; Ono, K.; Kimura, Y.; Yamabe, M.; Watanabe, T.; Tsuji, R.; Akiba, M.; Terada, Y.; Nagaki, D.; Ban, S.; Miyashita, N.; Kano, T.; Theeraladanon, C.; Hatakeyama, K.; Arisawa, M.; Nishida, A. *Heterocycles* **2003**, *59*, 721.
- 25) Koch, T.; Hesse, M. *Synthesis* **1995**, 251.
- 26) Garro-Helion, F.; Merzouk, A.; Guibe, F. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6109.
- 27) Wakamatsu, H.; Nishida, M.; Adachi, N.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3966.
- 28) For review, see; (a) Kobayashi, J.; Morita, H.; In *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: New York, 2005; Vol. 61, pp 1-57. (b) Ayer, W. A.; Trifonov, L. S. In *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Brossi, A., Eds.; Academic Press: New York, 1994; Vol. 45, pp 233-266. (c) Ma, X.; Gang, D. R.; The *Lycopodium* alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 752.
- 29) (a) Liu, J.-S.; Zhu, Y.-L.; Yu, C.-M.; Zhou, Y.-Z.; Han, Y.-Y.; Wu, F.-W.; Qi, B.-F. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 837. (b) Kozikowski, A. P.; Thiels, E.; Tang, X.-C.; Hanin, I. In *Advances in Medicinal Chemistry*; Maryanoff, B. E., Maryanoff, C. A., Eds.; JAI Press: Greenwich, CT, 1992; Vol. 1, pp 175.
- 30) Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K.; Hatajima, T.; Kamiya, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4392.
- 31) Yamamoto, Y.; Kawano, Y.; Toy, P. H.; Togo, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4680.
- 32) Lazbin, I. M.; Koser, G. F. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2669.
- 33) Kapat, A.; Nyfeler, E.; Giuffredi, T. G.; Renaud, P. *J. Am. Soc. Chem.* **2009**, *131*, 17746.

- 34) Kozikowski, A. P.; Tuckmantel, W. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2826.
- 35) Ley, S. V.; Murray, P. J.; Palmer, B. D. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4765.
- 36) Smith, A. B. III; Branca, S. J.; Guaciaro, M. A.; Wovkulich, P. M.; Korn, A. *Org. Synth.* **1983**, *61*, 65.

論文目録

本学位論文の内容は下記の発表論文による。

Ohfusa, T.; Nishida, A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1893-1906.

Reactivity and stereoselectivity of the Diels-Alder reaction using cyclic dienophiles and siloxyaminobutadienes.

学会発表

○大房俊行、松村知亮、御原康洋、西田篤司

電子豊富アミノジエンを用いた Diels-Alder 反応の立体選択性

第 58 回有機化学協会関東支部シンポジウム 新潟 2009 年 11 月

○大房俊行、西田篤司

環状ジエノフィルおよびアミノジエンを用いた Diels-Alder 反応の面選択性

日本薬学会 第 130 年会 岡山 2010 年 3 月

○大房俊行、西田篤司

アミノジエンを用いた Diels-Alder 反応の立体選択性および多環性骨格構築

第 40 回複素環化学討論会 仙台 2010 年 10 月

審査委員

本学位論文の審査は千葉大学大学院薬学研究院で指名された下記の審査委員により行われた。

主査:千葉大学教授(薬学研究院)薬学博士 石川 勉

副査:千葉大学教授(薬学研究院)薬学博士 高山 廣光

副査:千葉大学教授(薬学研究院)薬学博士 石橋 正己

謝辞

本研究を行うにあたり、終始御指導御鞭撻を賜りました西田篤司教授に心より御礼申し上げます。

種々の御指導、御助言、御討論を頂きました荒井秀准教授、原田真至助教に厚く御礼申し上げます。

各種スペクトルデータを測定していただいた本学分析センターの先生方に厚く御礼申し上げます。

在学中お世話になりました千葉大学 薬品合成化学研究室の諸先輩、後輩方、並びに友人に感謝致します。

最後に、長年に亘る学生生活を支えてくれた両親に感謝します。

2011年3月 大房 俊行