

Pd 触媒を用いたスピロクロヘキサジエノン類の不斉合成  
及び関連する反応の開発

2014 年

吉田 真理子



## 序論

中学一年生の時、授業で人生設計を行ったことがあった。あまり世の中の現実を知らず、想像の世界が狭いというのは恐ろしいもので、当時の私は大した根拠もなく、しかしまたほとんど何の疑いもなく、将来身長は 165cm くらいになり、25 歳前後で結婚すると思っていた。しかし現実には身長は 152cm で止まり、28 歳になった今結婚の予定は全くない。意識して伸ばせる訳ではない身長や相手ありきの結婚と比べ、進路は自分の意志や努力である程度変えていけるものである。それでも中学生の頃思い描いていた進路と現実との間にはやはり隔たりがある。そもそも中学一年生の私には本気で就きたいという職などなかった。遠い将来の目標に向かって頑張れない自分が嫌だった。

高校生になり真剣に進路を考えなければならなくなると、漠然と薬剤師になろうと思うようになった。大学に入学する頃には親戚の病気もあってその思いは強くなり、入学してすぐの面談で周りの学生が皆研究者になりたいと言う中、薬剤師になりたいと言ったのを覚えている。それから九年経った今、私は何故か数少ない博士課程の学生の一人となった。長い研究室生活は決して楽なものではなかった。研究では未だ明らかになっていないことを解明したり、全く新しい概念を生み出すことが求められる。それまで教えられたことを覚えるという作業しかしてこなかった私にはハードルが高く、相当な劣等感を抱いていた。またそれまで心優しい人に囲まれ、恵まれた環境で生きてきた私にとっては、信じがたい不条理が少なからず存在した。当然辛かったが、経験したことのない状況に置かれ、それまで理解できていなかった人の気持ちが少しは分かったような気がした。自分以外の人の気持ちは完全に理解することはできないが、自分が様々な状況に置かれた経験があることで、少しは人の気持ちに寄り添えることもあるのではないか。あの時もっと分かってあげられたらと後悔することが減らせるかもしれない。また人の気持ちに限らず、物事に対する考え方も色々経験する中で変化していく。研究室では体力的にかなり無理した生活を送った。一日一日頑張るので精一杯だったが、遠い未来まで見据える余裕もなく目先のことに一生懸命取り組むのも悪くないと思った。

私は三月で研究生生活を卒業する。会社に入ったらまた一から学び直した。今はまだこれから先の人生設計はできないが、気持ちに余裕を持って周りのことを考えられる人間でいたい。身長はもう伸びないが、できれば結婚はしたいかな。



## 目次

序論	1
略語表	5
第一部 Pd 触媒を用いたフェノール誘導体の分子内 <i>ipso</i> -Friedel-Crafts 型アリル位アルキル化反応によるスピロシクロヘキサジエノン類不斉合成法の開発	
第一章 スピロシクロヘキサジエノン類の合成法	9
第二章 当研究室におけるこれまでの研究成果	15
第三章 塩基非存在下におけるスピロ環構築反応	18
第四章 触媒的不斉合成への展開	28
第二部 スピロ環化-ジエノン-フェノール転位カスケードによるフェノール類の形式的メタ位選択的分子内 Friedel-Crafts 反応	
第五章 背景	43
第六章 Pd 触媒によるスピロ環化-Lewis 酸触媒によるジエノン-フェノール転位カスケードの開発	49
第七章 酸触媒によるスピロ環化-ジエノン-フェノール転位カスケードの開発	54
第三部 Pd 触媒によるエステルエノラートの分子内アリル位置換反応を利用した 3 置換シクロプロパン類の合成	
第八章 背景	59
第九章 シクロプロパン化の検討	62
第四部 キラルトリアリールメチルカチオン触媒の開発研究	
第十章 背景	71
第十一章 新規のキラルトリアリールメチルカチオン触媒の開発研究	72
結語	75
実験項	77
参考文献	118
主論文目録	131

謝辭 132

審查委員 133

## 略語表

便宜上、本論文全般において以下に示す略語、および略称を用いた。

AAA	asymmetric allylic alkylation
Ac	acetyl
( <i>R,R</i> )-ANDEN-phenyl Trost ligand	(+)-(11 <i>R</i> ,12 <i>R</i> )bis[2'-(diphenylphosphino)benzamido]-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene
Ar	aryl
BARF	(tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl])borate
( <i>S</i> )-BINOL	( <i>S</i> )-(-)-1,1'-bi-2-naphthol
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
<i>i</i> -Bu	isobutyl
<i>n</i> -Bu	normal butyl
<i>s</i> -Bu	secondary butyl
<i>t</i> -Bu	tertiary butyl
Bz	benzoyl
18-C-6	18-crown-6
cod	cyclooctadiene
Cp	cyclopentadienyl
CTH-( <i>R</i> )-3,5-xylyl-PHNEPHOS	( <i>R</i> )-(-)-4,12-bis(di(3,5-xylyl)phosphino)-[2,2]-paracyclophane
Cy	cyclohexyl
( <i>R,R</i> )-DACH-phenyl Trost ligand	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-(+)-1,2-diaminocyclohexane- <i>N,N'</i> -bis(2-diphenylphosphinobenzoyl)
dba	dibenzylidenacetone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCE	1,2-dichloroethane
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DFT	density functional theory
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride
(+)-DIOP	(+)- <i>O</i> -isopropylidene-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)-butane
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DME	1,2-dimethoxyethane

DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess–Martin periodinane
DMSO	dimethyl sulfoxide
dppb	1,4-bis(diphenylphosphino)butane
dppe	1,2-bis(diphenylphosphino)ethane
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
dppm	bis(diphenylphosphino)methane
dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propane
dr	diastereomeric ratio
dtbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butylbipyridine
( <i>R,R</i> )-Me-DUPHOS	(-)-1,2-bis[(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-2,5-dimethylphospholano]benzene
EDG	electron-donating group
ee	enantiomeric excess
EI	electron ionization
eq	equivalent
eq	equation
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
EWG	electron-withdrawing group
fod	6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-dimethyl-3,5-octanedionato
h	hour
<i>c</i> Hex	cyclohexyl
HFIP	1,1,1,,3,3,3-hexafluoroisopropanol
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HPLC	high performance liquid chromatography
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons reaction
L	ligand
LDA	lithium diisopropylamide
LHMDS	lithium hexamethyldisilazide
Ln	lanthanide
M	mol/L
<i>m</i>	<i>meta</i>
Me	methyl
MEAZ	methyl 2-oxaazetidine-4-carboxylate
MOM	methoxymethyl
( <i>R</i> )-MonoPhos	( <i>R</i> )-(-)-(3,5-dioxa-4-phosphacyclohepta[2,1- <i>a</i> ;3,4- <i>a'</i> ]dina

	phthalen-4-yl)dimethylamine
( <i>S</i> )-MOP	( <i>S</i> )-(-)-2-diphenylphosphino-2'-methoxy-1,1'-binaphthyl
Ms	methanesulfonyl
MS 4A	molecular sieves, 4A
MTPA	$\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -(trifluoromethyl)phenylacetic acid
( <i>S</i> )-(-)-9-NapBN	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-2,6-dimethyl-9-(1-naphthyl)-9-phosphabicyclo-[3.3.1]nonane
( <i>S</i> )-(+)-NMDPP	( <i>S</i> )-(+)-neomenthyl-diphenylphosphine
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear overhauser effect
n.r.	no reaction
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
( <i>S</i> )-(+)-9-PBN	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-2,6-dimethyl-9-phenyl-9-phosphabicyclo[3.3.1]-nonane
Ph	phenyl
( <i>S</i> )-PHOX	(4 <i>S</i> )-(-)-4,5-dihydro-2-[2'-(diphenylphosphino)phenyl]-4-isopropyl-oxazole
( <i>S</i> )- <i>t</i> -Bu-PHOX	( <i>S</i> )-4- <i>tert</i> -butyl-2-[2-(diphenylphosphino)phenyl]-2-oxazoline
PIFA	phenyliodine bis(trifluoroacetate)
pin	pinacolato
Piv	pivaloyl
PMB	<i>para</i> -methoxybenzyl
( <i>R</i> )-( <i>S</i> )-PPFA	( <i>R</i> )- <i>N,N</i> -dimethyl-1-[( <i>S</i> )-2-(diphenylphosphino)ferrocenyl]ethylamine
<i>i</i> -Pr	isopropyl
py	pyridine
( <i>R,R</i> )- <i>i</i> -Pr-pybox	(+)-2,6-bis[(4 <i>R</i> )-4-isopropyl-2-oxazolin-2-yl]pyridine
quant.	quantitative yield
<i>R</i>	<i>rectus</i>
rt	room temperature
<i>S</i>	<i>sinister</i>
( <i>S</i> )-SDP	( <i>S</i> )-(-)-7,7'-bis(diphenylphosphino)-2,2',3,3'-tetrahydro-1,1'-spirobiindane

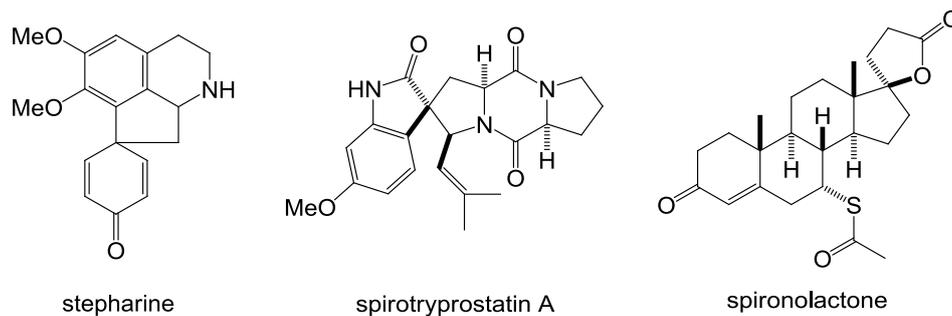
SEM	2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl
SES	2-[(trimethylsilyl)ethyl]sulfonyl
( <i>R</i> )-ShiP	(11 <i>aR</i> )-(+)-10,11,12,13-tetrahydroindeno[7,1-de:1',7'-f g][1.3.2]-dioxaphosphocin-5-phenoxy
( <i>R</i> )-SIPHOS	(11 <i>aR</i> )-(+)-10,11,12,13-tetrahydroindeno[7,1-de:1',7'-f g][1.3.2]-dioxaphosphocin-5-dimethylamine
SM	starting material
S <sub>N</sub> 1	unimolecular nucleophilic substitution
S <sub>N</sub> 2	bimolecular nucleophilic substitution
( <i>S,S</i> )-TADDOL	(4 <i>S,5S</i> )-(+)-2,2-dimethyl- $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetraphenyl-1,3-dioxo lane-4,5-dimethanol
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
temp.	temperature
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
TFAA	trifluoroacetic anhydride
TFE	2,2,2-trifluoroethanol
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
TMP	2,2,6,6-tetramethylpiperidine
TMS	trimethylsilyl
<i>o</i> -tol	<i>ortho</i> -tolyl
Tr	triphenylmethyl
Ts	<i>para</i> -toluenesulfonyl
UV	ultraviolet
XPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

第一部 Pd触媒を用いたフェノール誘導体の分子内 *ipso*-Friedel-Crafts 型アリル位アルキル化反応によるスピロシクロヘキサジエノン類不斉合成法の開発

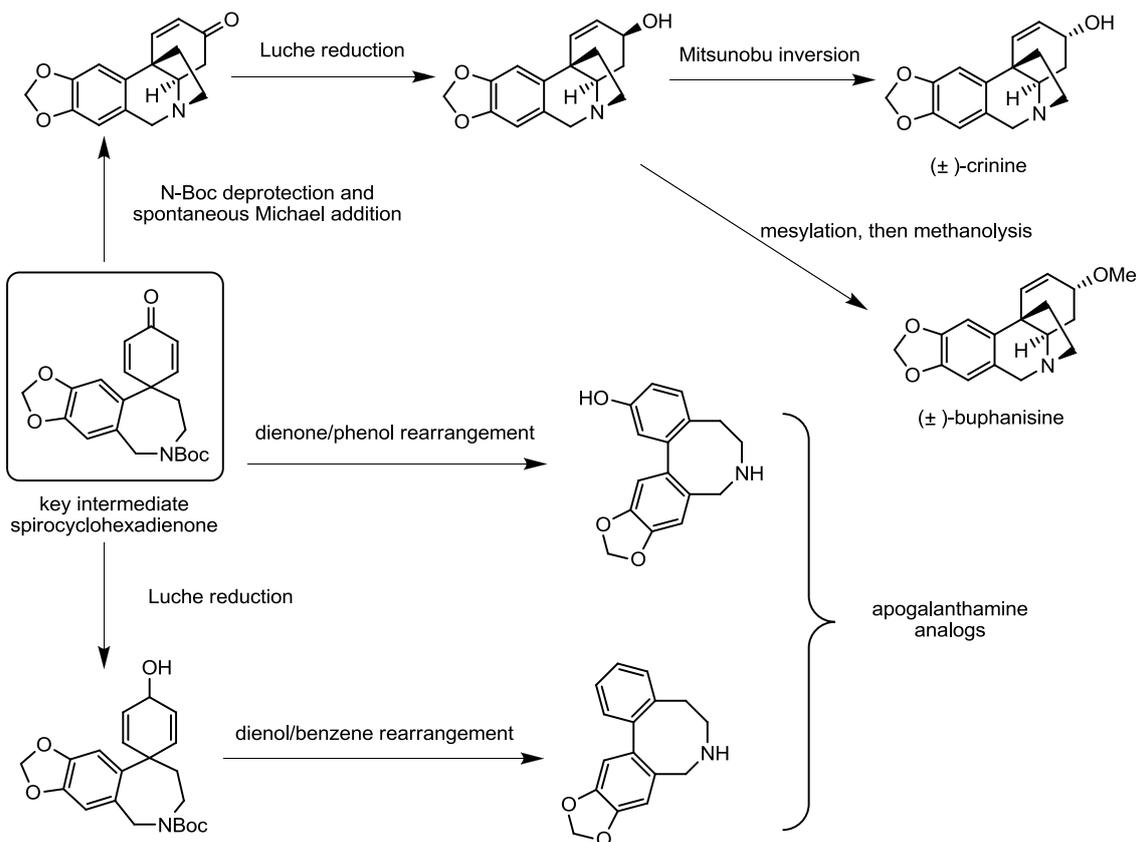
第一章 スピロシクロヘキサジエノン類の合成法

スピロ環骨格は生物活性を有する天然物、医薬品に広く見られる構造であり (Figure 1-1)、また複雑な構造を持つ分子の合成中間体としても有用である (Scheme 1-1)<sup>1</sup>。

Figure 1-1. Biologically active natural products and pharmaceuticals containing spirocycles



Scheme 1-1. Synthetic routes to crinine alkaloids and apogalanthamine analogs

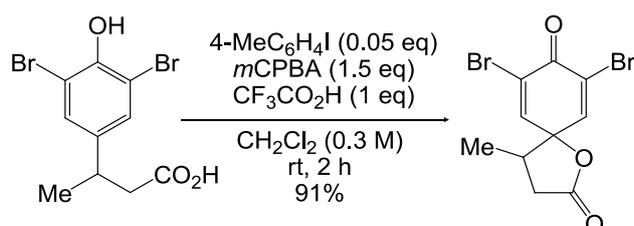


中でも、スピロシクロヘキサジエノン類は合成化学の分野において最も重要な化合物群の一つであり、その効率的合成法の開発が求められてきた<sup>2</sup>。現在までに報告されている方法を紹介する。

### 1-1 超原子価ヨウ素試薬を用いる酸化反応<sup>3</sup>

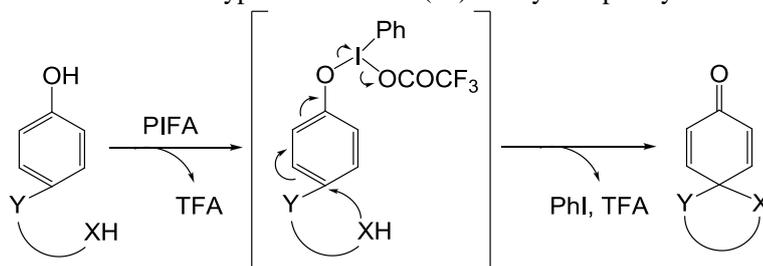
スピロシクロヘキサジエノン類を与える代表的な方法であり、近年複雑な構造を持つ化合物の合成に利用されている。従来から、超原子価ヨウ素試薬を化学量論量用いたフェノール類の酸化反応により、スピロ化合物を合成する方法は知られていたが、2005年に北らによって、*m*CPBAを共酸化剤として使用することで、触媒量の超原子価ヨウ素試薬により、C–O結合形成を伴うスピロラクトン環の構築が可能であることが報告された(Scheme 1-2)<sup>3a</sup>。実際には、超原子価ヨウ素試薬は系中で*m*CPBAによりヨードアレーンが酸化されることで生成するため、試薬を予め調製する必要はない。北らはまた、溶媒として2,2,2-トリフルオロエタノールを用いることで、強酸を用いない穏和な条件にて、C–N結合形成を伴うスピロラクタム環を構築することに成功し<sup>3b</sup>、さらには、共酸化剤として、過酸化水素とトリフルオロ酢酸無水物から生じるビス(トリフルオロアセチル)ペルオキシドを用いて低温下反応を行うことで、触媒プロセスをC–C結合形成反応にまで拡張した<sup>3c</sup>。

**Scheme 1-2.** Hypervalent-iodine(III)-catalyzed spirocyclization with *m*-chloroperbenzoic acid as a cooxidant



超原子価ヨウ素試薬は低毒性である、穏和な条件にて酸化反応を進行させるといった利点を持ち、またキラルな試薬を用いた不斉反応も報告され始めている。一方で、反応はフェノール部分のオルトもしくはパラ位に、カルボキシ基、アミド基、ヒドロキシ基、電子供与性の置換基をもつ芳香環等の電子豊富な X 部位が求核攻撃することにより進行するが(Scheme 1-3)、フェノール(pKa~10)との共存性から、プロトン化により求核性を失う塩基性の高い反応剤を用いることができないという制約がある。

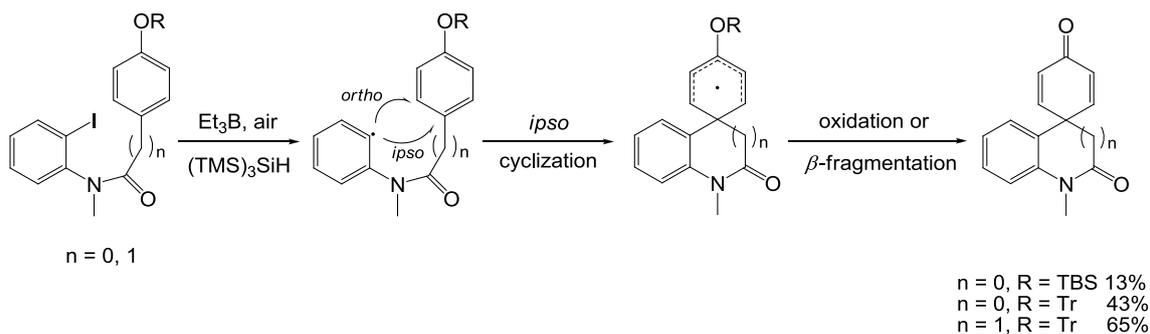
**Scheme 1-3.** Mechanism of hypervalent-iodine(III)-catalyzed spirocyclization



## 1-2 分子内イプソラジカル環化反応<sup>4</sup>

分子内ラジカル環化反応は、天然物の構造中に含まれるスピロ中心を構築する手段の一つとして利用されている<sup>2</sup>。同手法によるスピロシクロヘキサジエノンの合成に関しては1967年 Hey らによって初めて報告がなされ<sup>4a</sup>、それ以降複数の基質に反応を適用した報告例も散見されるが、この反応の合成的有用性はそれ程認められていなかった。そんな中、2005年に Curran らは *p*-アルコキシアール基で置換されたアセトアミド及びベンズアミドを基質としたラジカル環化反応により、生物活性を有する化合物合成において鍵中間体となるスピロオキシインドール及びスピロジヒドロキノロンを合成し、この手法の合成的有用性を示した。この分子内ラジカル環化反応においては、発生したアールラジカル反応経路としてイプソ環化とオルト環化が競合するため、その選択性を制御することが、この反応を効率的なものとするための鍵である。Curran らの条件では、オキシインドールを生成する五員環形成反応の場合、オルト環化体の副生が見られたが、イプソ環化の結果生じたラジカル中間体は $\beta$ -フラグメント化（または酸化）により生成物を与えるため、それを起こしやすいアルコキシ置換基を選択することでイプソ環化体を優先して得ている (scheme 1-4)<sup>4b</sup>。

**Scheme 1-4.** Approach to spirocyclohexadienones through radical *ipso*-cyclization



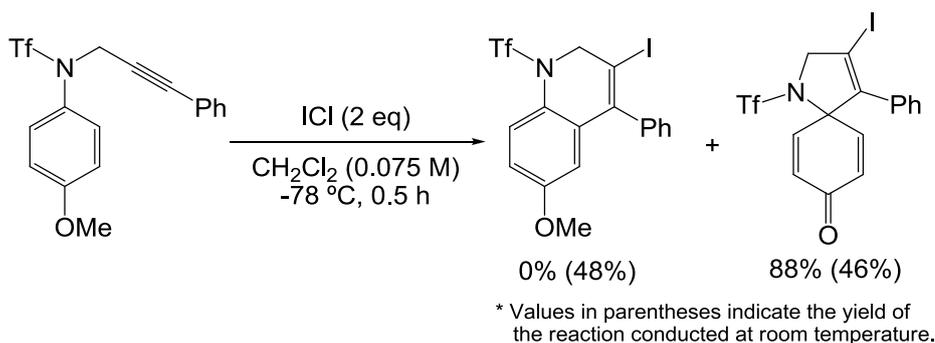
また Nanni、Spagnolo らは、*p*-アルコキシ基の代わりに、より合成が容易な *p*-アジド基を持つ基質を用い、イミニウム塩の加水分解を経ることで、この手法をより効率的なものとしている<sup>4c</sup>。

分子内イプソラジカル環化反応によるスピロシクロヘキサジエノン環の構築反応では、六員環の形成も達成されている。しかし、近年キラルな Lewis 酸を用いたエナンチオ選択的なラジカル環化反応が可能になったとはいえ、その報告数も少なく、触媒的不斉反応への展開は簡単ではない。

### 1-3 分子内イプソハロ環化反応<sup>5</sup>

2003年に Fanghänel らは、水存在下、bis(4-methoxybenzylthio)acetylene を一塩化ヨウ素で処理すると、期待した 1*H*-2-ベンゾチオピラン型の化合物ではなく、スピロシクロヘキサジエノン構造を持つジヒドロチオフェンが主生成物となることを見出した<sup>5a</sup>。Larock らはこの求電子的環化反応の適用範囲の拡大を目指して検討を行い、基質、求電子剤の種類により最適条件は異なるものの、様々な 4-(*p*-methoxyaryl)-1-alkynes について、-78 °C という非常に穏和な条件下、スピロ環化体が収率良く得られることを報告している(Scheme 1-5)<sup>5b</sup>。

**Scheme 1-5.** Electrophilic *ipso*-halocyclizaion of 4-(*p*-methoxyaryl)-1-alkynes



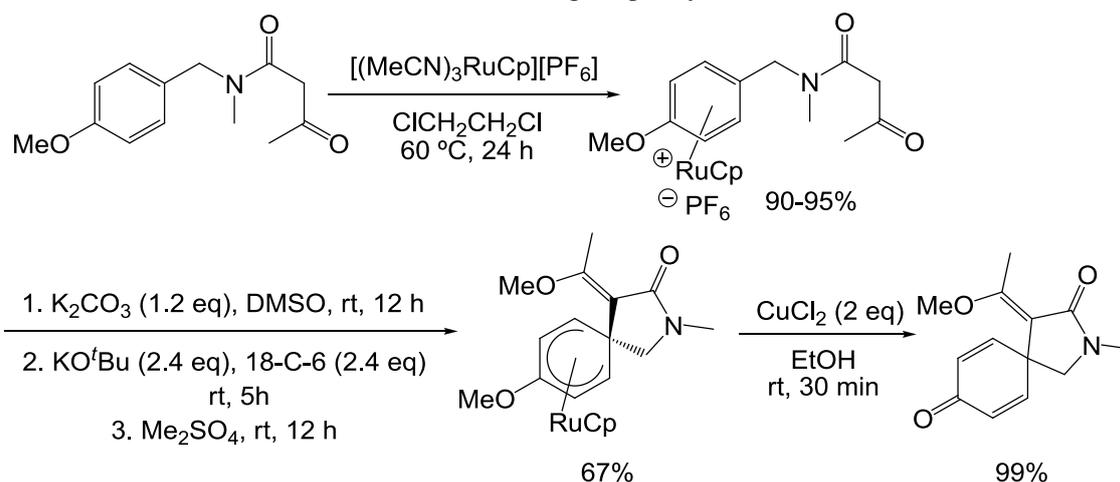
反応機構は、求電子的なヨウ素カチオンと基質のアルキン部分との相互作用により生じたヨードニウム中間体が、電子豊富な芳香環のイプソ位を分子内で攻撃してスピロ骨格が構築され、最後に系中に存在する求核剤により *O*-CH<sub>3</sub> 結合が切断されることで目的の化合物を与えることが説明される。ヨードニウム中間体による芳香環への求電子攻撃の過程は、分子内ラジカル環化反応と同様、イプソ位への攻撃とオルト位への攻撃（或いは、イプソ位への攻撃とそれに続く 1,2-転位）が競合するが、室温で反応を行うと、オルト攻撃の結果生成するジヒドロキノリン体の割合が増えることから、イプソ位への攻撃は速度論的に有利であることが分かる。また、窒素上に電子求引基がないと、オルト位への攻撃が促進される。このように分子内イプソハロ環化反応は、オルト攻撃に対してイプソ攻撃を優先させる戦略が必要となるものの、スピロシクロヘキサジエノン骨格を構築する強力な手段となる可能性を秘めている。しかし、今のところ報告例は少なく、五員環形成に限られている。

イプソハロ環化反応と同様に、芳香環から求電子中心に向かって電子が流れることでスピロシクロヘキサジエノン類を与える反応例として、酸触媒による芳香族ジアゾアセトアミドの環化反応<sup>6</sup>、過レニウム酸テトラブチルアンモニウム及びトリフルオロメタンスルホン酸を触媒とした *p*-ヒドロキシフェネチルケトンオキシムのアザスピロトリエノン類への変換反応<sup>7</sup>が挙げられる。

#### 1-4 アレーンルテニウム(II)錯体の脱芳香族化

アレーン-金属錯体は有機合成において広く用いられているが、アレーンルテニウム(II)錯体に関して言うと、その合成的有用性は明らかにされていない部分が多い。1999年に Pigge らは、*N*-ベンジルアセトアセトアミドから収率良く得られる $\eta^6$ -アレーンルテニウム(II)錯体に対して塩基を作用させると、スピロシクロヘキサジエニルルテニウム(II)錯体が生成することを報告した<sup>8a,b</sup>。これは $\beta$ -ジカルボニル部分に生じる安定エノラートが、まずルテニウムとの錯体形成により求電子的な性質を帯びた芳香環に対し、位置及び立体選択的な分子内求核付加反応を起こし、それに続いてトラップ剤(硫酸ジメチル)によるエノラートの *O*-アルキル化が進行することで得られたと考えられる。この基質に関しては、五員環形成が速度論的に有利であることに加えて、コンフォメーションの制約により求核付加反応生成物が熱力学的にも有利であるため、分子内芳香族求核置換反応の競合は起こらない。得られたシクロヘキサジエニルルテニウム(II)錯体から、塩化銅(II)により酸化的にルテニウム部分を除くと、オルトまたはパラ位にメトキシ基を持つ場合、スピロシクロヘキサジエノンを用いた良好な収率で与える。全体として、ルテニウム金属の介在により、脱芳香族化が達成されたことになる(Scheme 1-6)<sup>8c</sup>。

**Scheme 1-6.** Ru-mediated dearomatization leading to spirocyclohexadienones

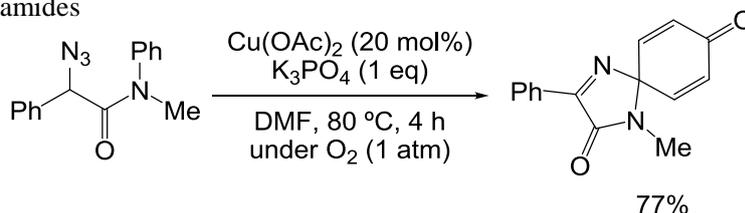


変法として、*N*-ベンジル- $\beta$ -アミドホスホネートを前駆体として連続的な分子内芳香族求核付加反応/分子間 HWE 反応を行う、または *N*-ベンジル- $\alpha,\beta$ -不飽和アミドを前駆体として Morita-Baylis-Hillman 型の反応を行うことにより、シクロヘキサジエニルルテニウム(II)錯体を合成する例も報告されている<sup>8d,e</sup>。この一連の反応の出発物質は容易に入手可能な芳香族化合物であり、中間体である $\eta^6$ -アレーンルテニウム(II)錯体及びシクロヘキサジエニルルテニウム(II)錯体ともに空気、湿気に安定で、取り扱いが容易である。反応条件が穏和であるため官能基化された脂環式化合物を合成でき、また大量スケールにも適用可能な反応である。しかし高価なルテニウムを量論量用いる必要があるため、ルテニウムの再利用法が確立されることが望まれる。

## 1-5 Cu 触媒による $\alpha$ -アジド-*N*-アリールアミドの酸化

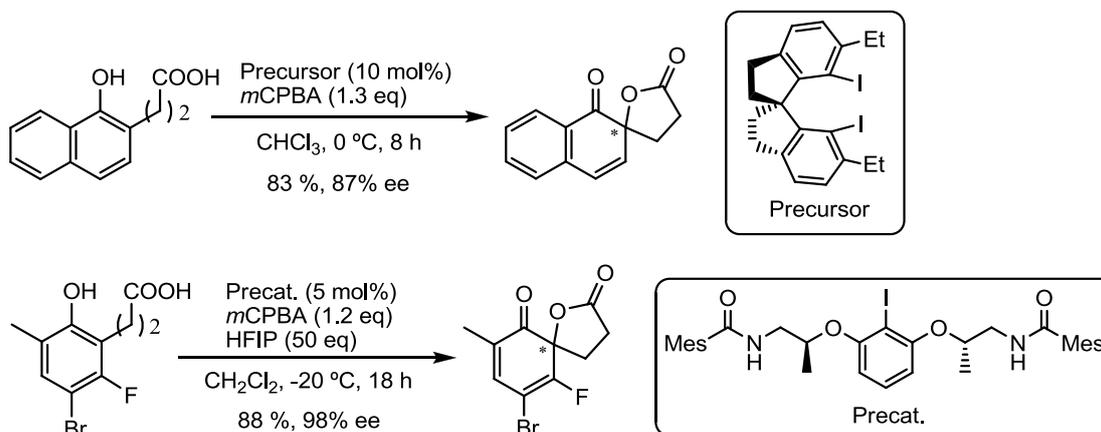
ごく最近千葉らによって、酸素雰囲気下、Cu 触媒の働きにより $\alpha$ -アジド-*N*-アリールアミドからアザスピロシクロヘキサジエノン合成する方法が報告された(Scheme 1-7)<sup>9</sup>。まず基質から窒素分子の脱離を伴ってイミン-銅(II)錯体が形成され、これに酸素分子が配位することによってペルオキシ銅(III)錯体となる。これが分子内ベンゼン環に対するイミノカップレーション反応を起こし、続いて C=O 結合が形成されることで、触媒サイクルが完結するとともに、目的の生成物を与えると考えられる。これまで紹介してきた手法では、基質としてフェノール誘導体を設定しているものがほとんどであったが、この反応ではパラ位酸素官能基を必要としない。イミン-銅(II)錯体の C-C 結合開裂、アミド窒素上アリール基のイミン窒素上への移動、オレフィン官能基に対するイミノカップレーション反応など起こりうる副反応が多く、その分基質の構造が制約されること、及び C-N 結合形成に限られることが欠点である。

**Scheme 1-7.** Synthesis of azaspirocyclohexadienones by Cu-catalyzed oxygenation of  $\alpha$ -azido-*N*-arylamides



ここまで、スピロシクロヘキサジエノン類の効率的な合成法を紹介してきたが、これらの方法は触媒的不斉合成への展開が困難であり、キラルな超原子価ヨウ素試薬を用いた成功例がわずかに報告されているだけである(Scheme 1-8)<sup>10</sup>。このような背景の下、当研究室では、容易に触媒的不斉合成へと応用可能な新規のスピロシクロヘキサジエノン骨格合成法の開発を目指すこととした。

**Scheme 1-8.** Examples of catalytic asymmetric synthesis of spirocyclohexadienones

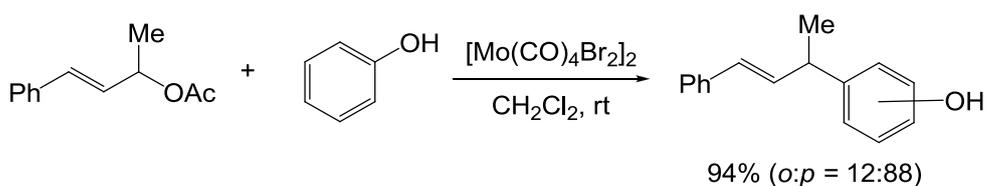


## 第二章 当研究室におけるこれまでの研究成果

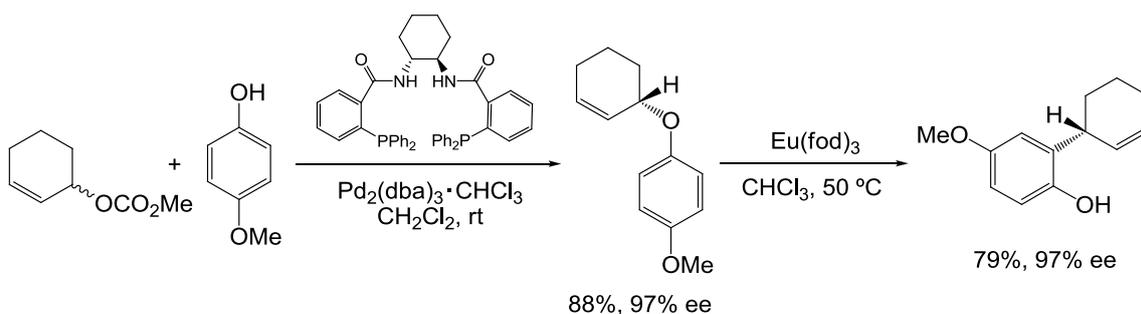
### 2-1 背景

フェノール類は、遷移金属触媒によるアリル位アルキル化反応において、一般的に酸素求核剤として利用される<sup>11</sup>が、炭素求核剤として働く例も Mo、Ru 触媒を用いたものが僅かながら知られている(Scheme 2-1)<sup>12</sup>。また、直接的なアリル基の導入ではないが、Pd 触媒を用いて *O*-アリル化とそれに続く Claisen 転位を行い、結果的に *C*-アリル化体を得ている例がある(Scheme 2-2)<sup>13</sup>。

**Scheme 2-1.** Mo (II)-catalyzed *C*-allylation of phenols

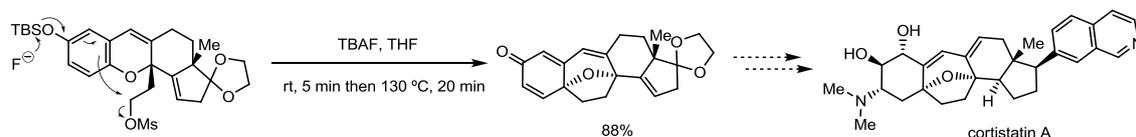


**Scheme 2-2.** Pd-catalyzed *C*-allylation of phenols via *O*-allylation–Claisen rearrangement sequence



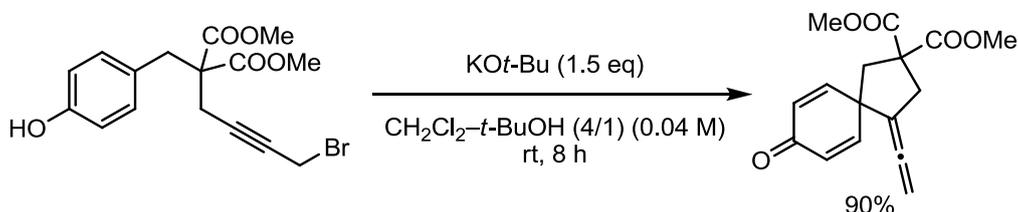
またフェノール類を塩基性条件下、アルキルハライドなどの求電子剤と反応させた場合にも、酸素上で S<sub>N</sub>2 反応が進行することが多いが、分子内 *ipso*-Friedel–Crafts 型の反応により、スピロシクロヘキサジエノンを得る例も知られている。これは 1957 年に Winstein、Baird らによって見出され、その後正宗の報告によって利用されるようになった、脱芳香族化を伴う分子内アルキル化反応であり、天然物合成において複雑な構造を持つ化合物にも適用されている(Scheme 2-3)<sup>14</sup>。

**Scheme 2-3.** Synthesis of the cortistatin core



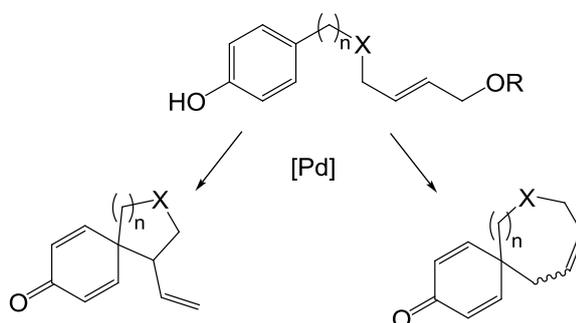
同タイプの反応として当研究室のウリリからはフェノール類の臭化アリル及び臭化プロパルギルに対する分子内 *ipso*-Friedel-Crafts 型  $S_N2'$  反応によりスピロシクロヘキサジエノン類を合成する方法を報告している(Scheme 2-4)<sup>15</sup>。

**Scheme 2-4.** Synthesis of allenyl spiro[4.5]cyclohexadienones via a base-promoted intramolecular *ipso*-Friedel-Crafts addition of phenols to propargyl bromides



以上の点を考慮すると、Pd 触媒を用いたフェノール誘導体のアリル位置換反応においても基質の構造と反応条件を適切に設定すれば、フェノール炭素上で Friedel-Crafts 型の反応が進行し、特にフェノールのオルト位やパラ位にアリルユニットを持つ基質を用いた場合には、シクロヘキサジエノン骨格を持つスピロ環形成が可能になると考えられる(Scheme 2-5)。

**Scheme 2-5.** Pd-catalyzed intramolecular *ipso*-Friedel-Crafts allylic alkylation of phenols



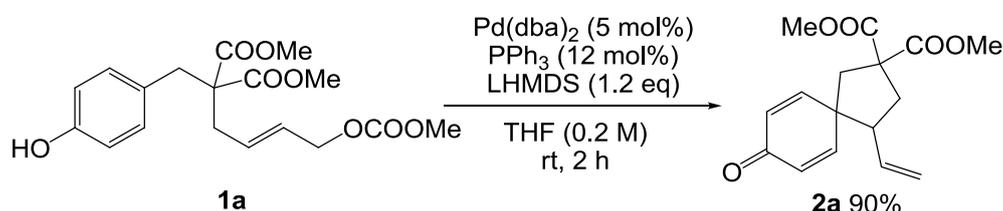
フェノールが求核剤として機能する本方法と、代表的なスピロシクロヘキサジエノン合成法である超原子価ヨウ素試薬を用いる方法とでは電子の流れが全く逆であり、互いに相補的な方法となり得る。またアリル位置換反応は非常に一般的な反応であり、不斉反応にも応用されている<sup>11,16</sup>ため、本反応は触媒的不斉合成へと展開される可能性を十分に秘め、不斉スピロ4級炭素中心を構築する<sup>17</sup>という面でも開発する意義は大きい。以上の背景を基に当研究室では、Pd 触媒を用いたフェノール誘導体の分子内 *ipso*-Friedel-Crafts 型アリル位アルキル化反応によるスピロシクロヘキサジエノン類の合成を検討することとした。

## 2-2 これまでの歩み<sup>18</sup>

当研究室の石毛は、パラ置換フェノール誘導体 **1a** を基質として詳細な条件検討を行い、Pd 源として Pd(dba)<sub>2</sub>、配位子としてトリフェニルホスフィン、溶媒として THF を使い、1.2 eq の LHMDS を添加する条件にて、90%の収率で目的のスピロ環化体 **2a** を得ることに成功した(Scheme 2-6)。これは Pd 触媒を用いたフェノール類の分子内 *ipso*-Friedel-Crafts 型アリル位アルキル化反応の初の成功例である。さらに、接合部を *N*-トシルに変換した基質、芳香環上あるいはアリル位に置換基を導入した基質においても高収率にて目的物が得られて

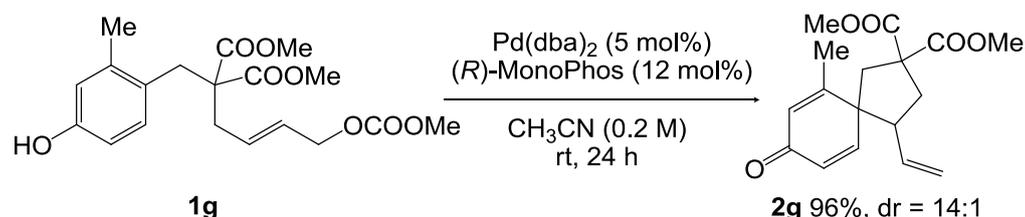
いる。一方、側鎖を増炭したパラ置換フェノール誘導体においても同様の条件にて反応を行ったが、六員環の形成は見られず、基質の *O*-アルキル化により主に二量体を与えるのみだった。

**Scheme 2-6.** Intramolecular *ipso*-Friedel–Crafts allylic alkylation of **1a**



続いて当研究室の兼松は、フェノールのメタ位にメチル基を有する化合物 **1g** を基質として用い、ジアステレオ選択的な反応の検討を行った。その結果、配位子として (*R*)-MonoPhos、溶媒としてアセトニトリルを用いることで、高収率かつ高ジアステレオ選択性にてスピロ環化体 **2g** を得ることに成功している (Scheme 2-7)。

**Scheme 2-7.** Diastereoselective spirocyclization



また、本反応ではカーボネートが脱離する際に発生するメトキシドアニオンが、フェノール性水酸基の脱プロトン化に必要な塩基としての役割を十分に果たすため、塩基の添加が不要であることを見出した。

以上のように、当研究室ではこれまでに Pd 触媒を用いたフェノール誘導体の分子内 *ipso*-Friedel–Crafts 型アリル位アルキル化反応により、スピロ[4.5]シクロヘキサジエノン類を効率的に得ることに成功している。そこで筆者は本反応の条件の最適化、基質一般性の検討を行い、さらに触媒的不斉合成へと展開することを目的として研究に着手した。

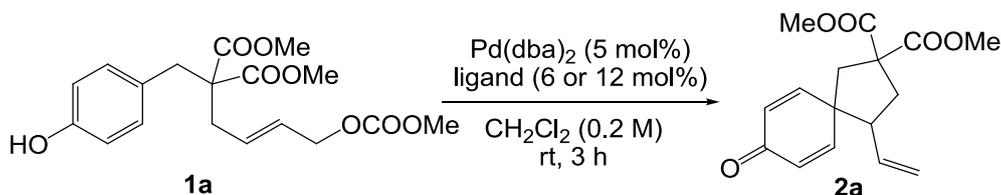
### 第三章 塩基非存在下におけるスピロ環構築反応

#### 3-1 反応条件の最適化

目的の反応の進行には塩基の添加が不要であることが分かったため、まずフェノール誘導体 **1a** をモデル基質として用い、塩基非存在下における反応条件の最適化を行うこととした。

初めに Pd 源として 5 mol% の Pd(dba)<sub>2</sub>、溶媒としてジクロロメタンを用い、リン配位子の検討を行った (Table 3-1)。

**Table 3-1.** Effect of phosphorus ligands

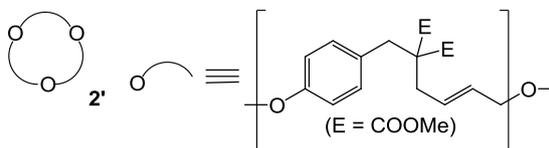


entry	ligand (mol%)	yield (%) <sup>a</sup>	
1	dppm (6)	33 (84) <sup>b</sup>	
2	dppe (6)	16	bidentate ligand
3	dppp (6)	trace	
4	dppb (6)	n.r.	
5	dppf (6)	5	
-----			
6	P(cHex) <sub>3</sub> (12)	trace	monodentate ligand
7	PPh <sub>3</sub> (12)	94 (1) <sup>c</sup>	
8	P(o-tol) <sub>3</sub> (12)	76	
9	P(2-furyl) <sub>3</sub> (12)	95	
10	P(4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> (12)	95	
11	P(4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> (12)	30 (93) <sup>b</sup>	
12	P(OPh) <sub>3</sub> (12)	95	

<sup>a</sup> Isolated yield.

<sup>b</sup> Yield in 24 h.

<sup>c</sup> Isolated yield of **2'**.



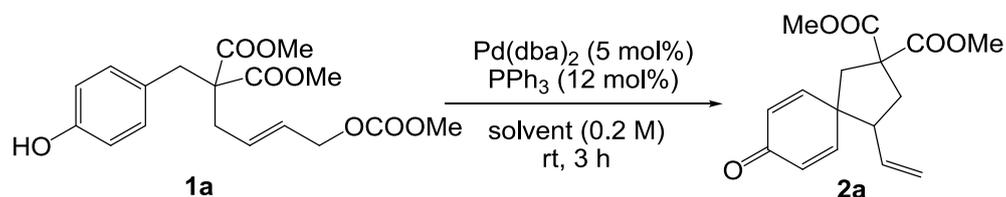
その結果、二座配位子を用いた場合に比べて単座配位子を用いた場合の方が反応性が良いことが分かった。二座のアルキルジアリールホスフィンでは、dppm から dppe、dppp、dppb と、二つのリン原子を架橋する炭素鎖が長くなるにつれて、反応性の低下がみられた (entries 1-4)。単座のホスフィン配位子では、電子供与能の高いトリアルキルホスフィンであるトリシクロヘキシルホスフィンを用いた場合にはほとんど反応の進行が見られなかった (entry 6) のに対し、トリアリールホスフィンではきれいに反応が進行した (entries 7-11)。トリアリールホスフィンの中でも、4-メトキシフェニル基で置換されたホスフィンより電子供与能が低

い4-クロロフェニル基で置換されたホスフィンを用いた方が反応性がよく (entries 10-11)、またリン上の3つの置換基がアルコキシ基となり強い $\pi$ 電子受容性をもつトリフェニルホスファイトで効率よくスピロ環化体が得られた(entry 12)ことから、電子的には、 $\pi$ -アリルパラジウムのアリル末端をより電子不足にする効果の大きい配位子が本反応を効率よく進行させると考えられる。実用性を考慮し、これ以降の検討にはトリフェニルホスフィン配位子として用いることとした。

Pd触媒によるアリル位アルキル化反応においては、*O*-アルキル化の競合が懸念されたが、entry 7において反応後の精製を慎重に行ったところ、環状三量体 **2'** がわずかに1% (用いた基質の3%分) 得られるのみであった。これは通常反応性で進行する経路も存在しているものの、それよりはるかに高い効率で *C*-アルキル化が進行していることを意味する。

次に、Pd源として Pd(dba)<sub>2</sub>、配位子としてトリフェニルホスフィンを用い、簡単に溶媒の検討を行った(Table 3-2)。以下に示すように溶媒効果はほとんど見られなかったが、その中でも最も高い収率を与えたジクロロメタンを最適溶媒として選択することとした。

**Table 3-2.** Solvent effect

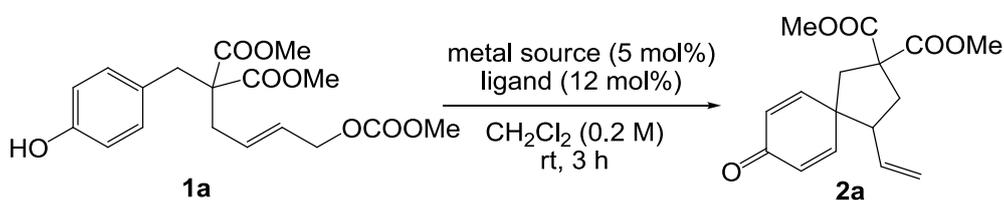


entry	solvent	yield (%) <sup>a</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	94
2	CH <sub>3</sub> CN	90
3	THF	88

<sup>a</sup> Isolated yield.

最後に、配位子としてトリフェニルホスフィン、溶媒としてジクロロメタンを用いて、金属触媒の検討を行った(Table 3-3)。Pd 触媒として、[allylPdCl]<sub>2</sub>を用いた際には効率よく反応が進行した(entry 2)が、Pd(OAc)<sub>2</sub>では目的の化合物がほとんど得られなかった(entry 3)。また Ir 触媒として[Ir(cod)Cl]<sub>2</sub>を用いてスピロ環化体を得られないかと考え検討を行った。Ir 触媒によるアリル位アルキル化は、1997年に竹内らにより初めて報告された反応であり、立体的に空いている方のπ-アリル末端に求核剤の攻撃が起こることの多い Pd 触媒に対し、立体障害の大きなπ-アリル末端が選択的に求核攻撃される傾向がある<sup>19</sup>。スピロ環化体 **2a** は立体的に混んでいる方のπ-アリル末端にフェノールの攻撃が起こった結果生成するため、Ir 触媒が本反応の効果的な触媒として働くことが期待された。しかし、トリフェニルホスフィン、または Ir 触媒によるアリル位アルキル化反応の反応速度、位置選択性をあげるとされるトリフェニルホスファイト、いずれの配位子を用いた場合にも反応の進行は見られなかった(entries 4-5)。

**Table 3-3.** Effects of metal sources



entry	metal source	ligand	yield (%) <sup>a</sup>
1	Pd(dba) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	94
2	[allylPdCl] <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	84
3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	trace
4	[Ir(cod)Cl] <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	0
5	[Ir(cod)Cl] <sub>2</sub>	P(OPh) <sub>3</sub>	0

<sup>a</sup> Isolated yield.

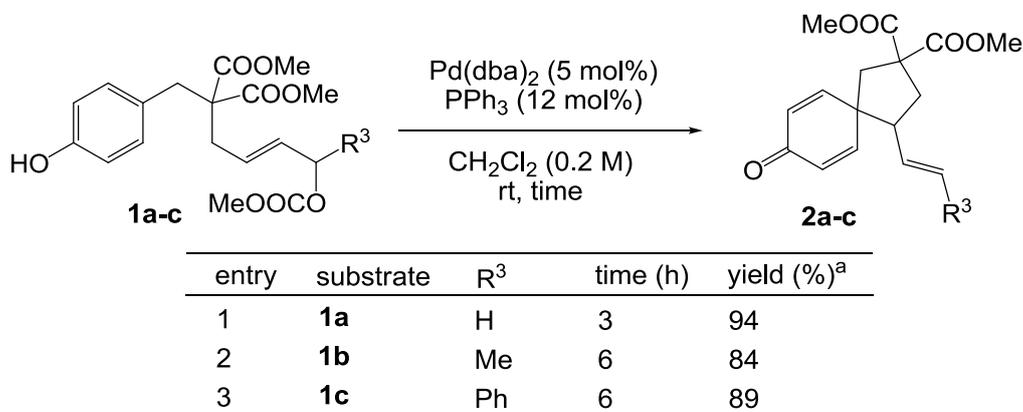
以上の結果より、Pd 源として 5 mol%の Pd(dba)<sub>2</sub>、配位子として 12 mol%のトリフェニルホスフィン、溶媒としてジクロロメタン(0.2 M)を用いる条件が、スピロ環構築のための最適条件であると決定した。

なお、本反応は Pd 触媒を 1 mol%にまで低減しても問題なく進行し、反応時間 24 時間にて、フェノール誘導体 **1a** から 89%の収率でスピロ環化体 **2a** を与える。

### 3-2 基質一般性の検討

続いて、最適化した条件を用いて基質一般性の検討を行った。カーボネートを有するアリル位に置換基の入った2級アルコール誘導体 **1b**、**1c** では問題なく反応が進行し、トランス体のオレフィンを持つスピロ環化体 **2b**、**2c** を与えた(Table 3-4, entries 2-3)。

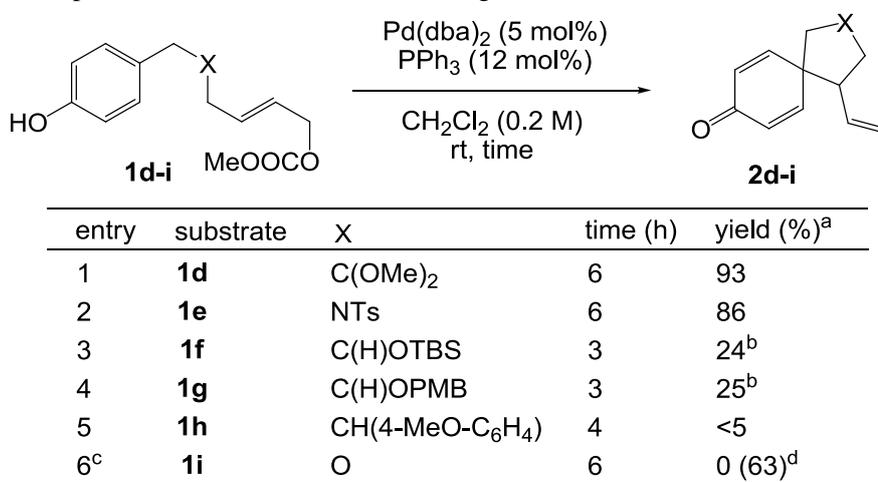
**Table 3-4.** Scope and limitations: secondary alcohol derivatives as substrates



<sup>a</sup> Isolated yield.

またフェノール部位とアリルカーボネート部位とをつなぐ部分の構造を種々変換して、反応性に対する影響を調べた(Table 3-5)。その結果、ジェミナル二置換のジメチルアセタールで架橋された基質 **1d**、*N*-トシルで架橋された基質 **1e** では反応は速やかに進行し、収率良くスピロ化合物が得られた(entries 1-2)。一方、3級炭素で架橋された化合物 **1f-h** を用いた場合には低い収率にとどまり(entries 3-5)、また酸素で架橋された基質 **1i** では反応が汚くなり、目的のスピロ環化体 **2i** は全く得られなかった(entry 6)。

**Table 3-5.** Scope and limitations: substrates bearing various tethers



<sup>a</sup> Isolated yield.

<sup>b</sup> Diastereomeric mixture.

<sup>c</sup> [**1i**] = 0.05 M.

<sup>d</sup> Isolated yield using triphenyl phosphite as the ligand.

以上の結果より、フェノール誘導体 **1** からスピロ環化体 **2** を与える過程は、Thorpe–Ingold 効果<sup>20</sup>により促進されると考えられる。Thorpe–Ingold 効果とは、環上の置換基により環化反応の速度と平衡定数が増大される効果のことであり、環形成に伴うひずみとエントロピーに対する影響によってもたらされる。つまり、ひずみへの影響とは、環上に置換基が多いと、置換基間の立体反発により出発物の結合角度が環状生成物のそれに近くなっているため、環形成に伴って生じるひずみは小さくて済むということである。またエントロピーへの影響とは、環上の置換基により出発物がとり得る立体配座が限定されるため、遷移状態に近い配座をとっているものが多くなり、遷移状態へ移行する際のエントロピー減少が少なくて済むという速度論的な効果と、生成物にも近い配座をとっているものが多くなり、出発物と生成物のエントロピー差が小さくて済むという熱力学的な効果の両方がある。フェノール誘導体 **1** の環化反応で形成されるのはひずみの小さい五員環であるので、特に接合部が4級炭素の基質では遷移状態で失われるエントロピーが少なく、環形成が速いと考えられる。*N*-トシルで架橋された基質 **1e** に関しては、スルホンアミドの窒素が  $sp^2$  混成しており、やはりとり得る立体配座が限られ、エントロピー項の不利な寄与が小さくなっている。なお、リン配位子としてトリフェニルホスフィンの代わりに $\pi$ 電子受容能の大きなトリフェニルホスファイトを用いると、酸素で架橋された基質 **1i** でも比較的きれいに反応が進行し、スピロ環化体 **2i** が63%の収率で得られた。

フェノール芳香環上に置換基を持つ基質についても検討を行ったところ、フェノールのオルト、メタいずれに置換基が入った基質においても高い収率で目的のスピロ環化体を与えた(Table 3-6)。ジアステレオ選択性については、フェノールのメタ位にメチル基またはクロロ基が入った基質 **1j-1** では比較的高かった(entries 1-3)のに対し、ナフトール型の基質 **1m** では配位子としてトリフェニルホスフィンを用いた場合が約1:1、(*R*)-MonoPhosを用いた場合が3.0:1と低下(entry 4)し、フェノールのオルト位にメチル基が入った基質 **1n** ではほとんど誘起されなかった(entry 5) (ジアステレオ選択性の発現については後述)。

**Table 3-6.** Scope and limitations: multi-substituted phenol derivatives

entry	substrate	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	time (h)	yield (%) <sup>a</sup>	dr <sup>b</sup>
1	<b>1j</b>	C(COOMe) <sub>2</sub>	H	Me	6	97	13.4:1
2	<b>1k</b>	C(COOMe) <sub>2</sub>	H	Cl	8	92	11.0:1
3	<b>1l</b>	NTs	H	Me	9	89	7.5:1
4 <sup>c</sup>	<b>1m</b>	NTs	–CH=CH–CH=CH–		24	97	3.0:1
5	<b>1n</b>	C(COOMe) <sub>2</sub>	Me	H	24	95	1.1:1

<sup>a</sup> Isolated yield.

<sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude mixture.

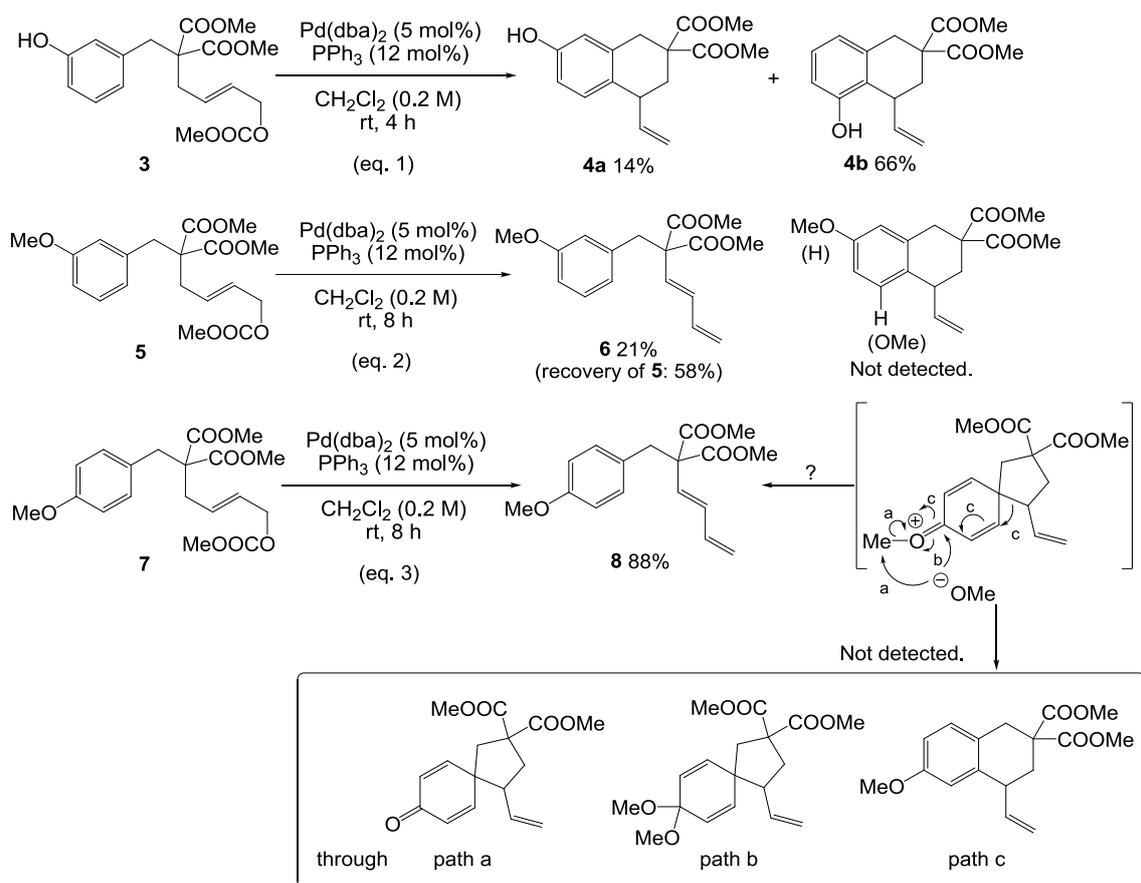
<sup>c</sup> (*R*)-MonoPhos was used as the ligand. Solvent: CH<sub>3</sub>CN.

### 3-3 フェノールの脱プロトン化の必要性

フェノール誘導体 **1** の分子内 *ipso*-Friedel-Crafts 型アリル位アルキル化反応の進行には塩基の添加が不要であることが分かったが、フェノールの水酸基が脱プロトン化されなくとも目的の反応が進行するのか、脱プロトン化は必要だが外から加える必要がないのかを調べる目的で、以下の実験を行った。

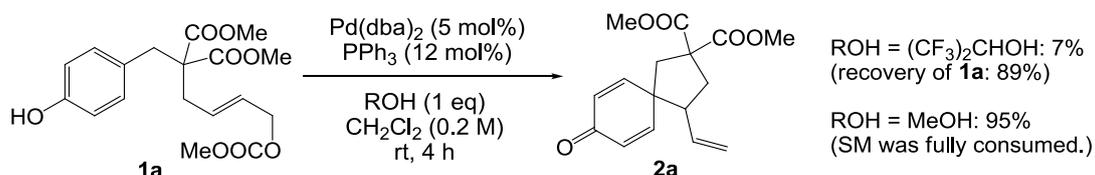
一つ目として、フェノール誘導体 **1** 及び **3** のアニソール型類縁体である化合物 **5** 及び **7** をスピロ環化反応の最適条件に付したところ、Friedel-Crafts 型の反応生成物は見られず、ジエン **6** 及び **8** を与えるのみだった(Scheme 3-1)。原料はメタ置換アニソール **5** では半分以上回収されるのに対し、パラ置換アニソール **7** では完全に消費されていることから、後者の場合、分子内 *ipso*-Friedel-Crafts 型の反応によりスピロ型オキソニウムイオン中間体が生じ、それが C-C 結合の開裂を伴ってジエン体 **8** を生成する可能性も否定できないが、オキソニウムイオン中間体からメトキシドアニオンの求核攻撃やジエノン-フェノール転位によって生成しうる化合物が全く得られていないことから、メトキシ基から芳香環への電子の押し出し効果のみでは、カチオン性π-アリルへの求核攻撃は起こらないと考えられる。

**Scheme 3-1.** Reactions of anisole variants of **1** and **3**

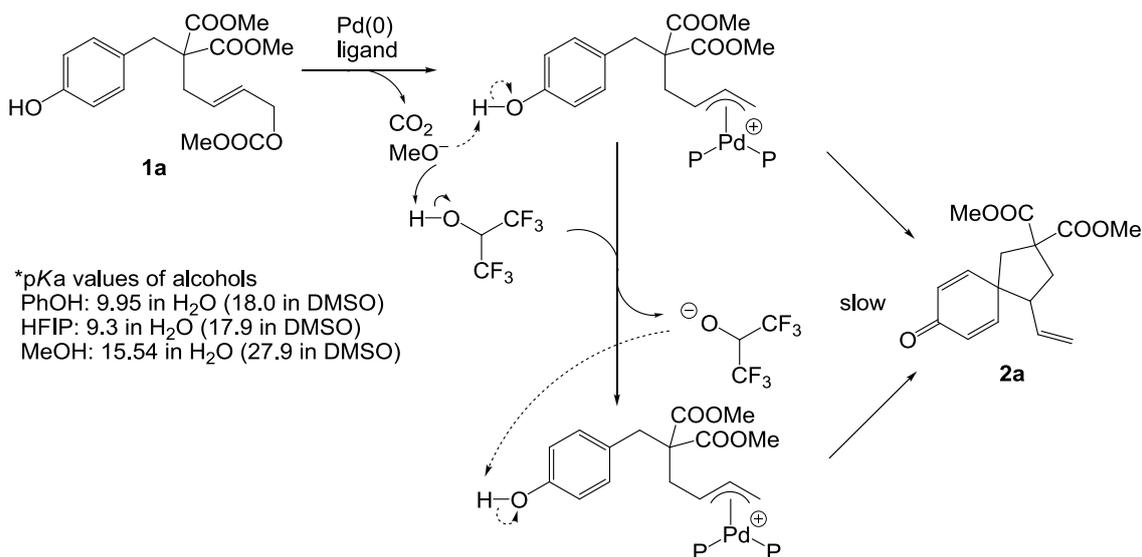


二つ目として、フェノール誘導体 **1** からカーボネートが脱離し $\pi$ -アリルパラジウム錯体を形成する際に発生するメトキシドアニオンの効果を調べることにした。フェノール誘導体 **1a** を基質とし最適条件の下、アルコールを 1 当量添加して反応を行った(Scheme 3-2)。その結果、メタノール(pKa 15.54)を添加した場合には 95%と非常に高い収率でスピロ環化体 **2a** が得られたのに対し、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール(HFIP, pKa 9.3)を添加した場合にはわずか 7%と、大幅な収率の低下が見られた。これは $\pi$ -アリルパラジウムができる際に発生するメトキシドアニオンがフェノール性水酸基のプロトンよりむしろ HFIP のプロトンを引き抜きやすいため、メトキシドアニオンもしくは HFIP の共役塩基がフェノールを脱プロトン化するのに時間がかかり、スピロ環化体の生成が遅くなった結果であると考えられる(Scheme 3-3)。

**Scheme 3-2.** Spirocyclization using 1 equiv of alcohols as additives



**Scheme 3-3.** Plausible reaction pathway in the presence of 1 equiv of HFIP

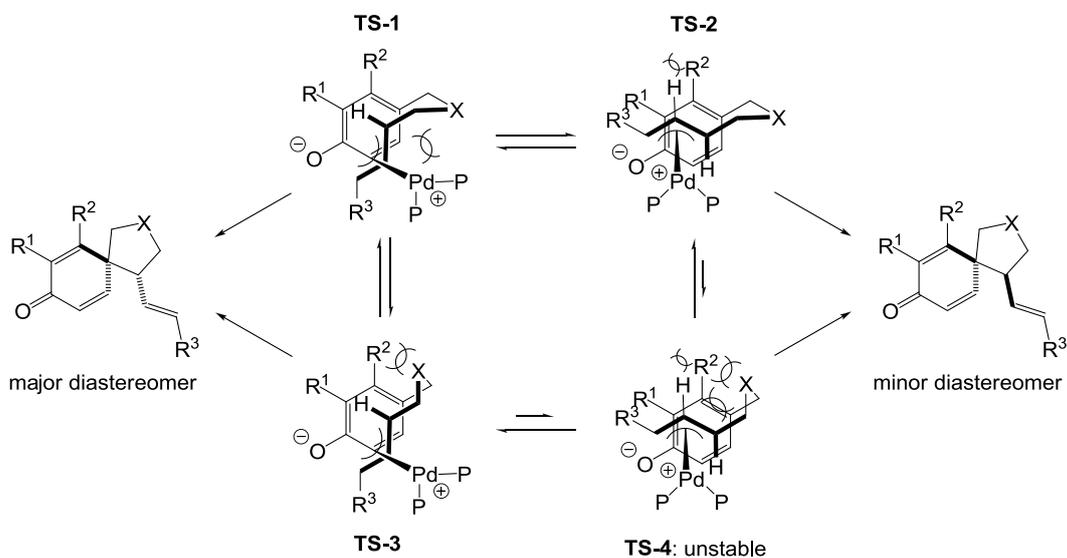


以上、二つの実験から、 $\pi$ -アリルパラジウムが形成される際に発生するメトキシドアニオンによりフェノール性水酸基のプロトンが引き抜かれ、パラ位の求核性が高められることが、*ipso*-Friedel-Crafts 型アリル位アルキル化反応を効率よく進めるのに必須であることが分かる。

### 3-4 反応の遷移状態とジアステレオ選択性

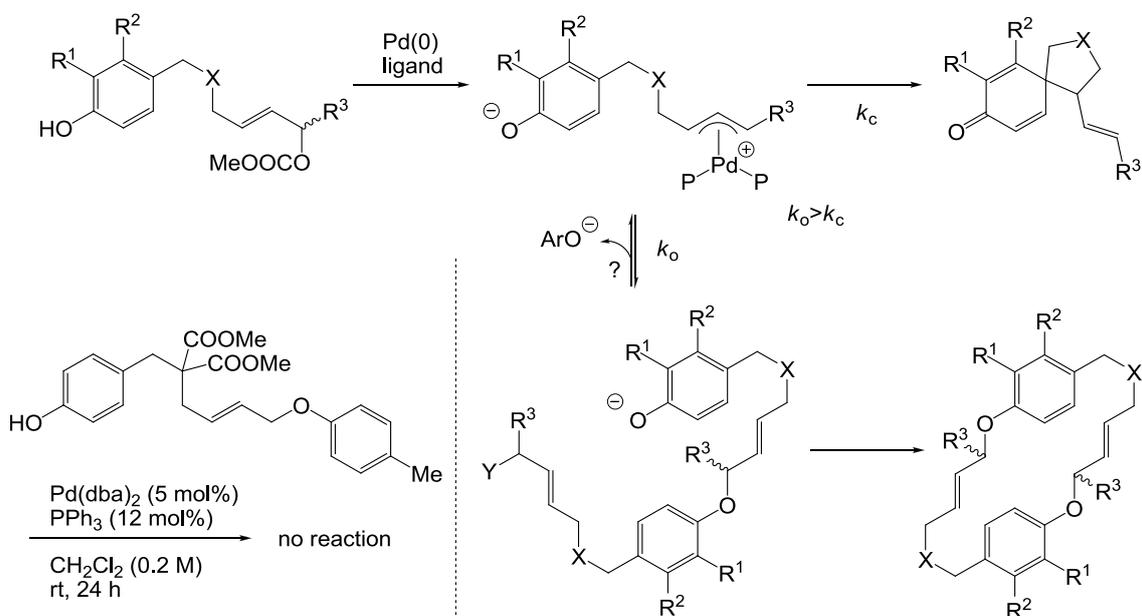
フェノールの脱プロトン化により、パラ位の電子密度の高くなった $\pi$ -アリルパラジウム錯体は、いす型様の五員環遷移状態を経由して目的のスピロ環化体を与える。この遷移状態においては、電子不足なカチオン性 $\pi$ -アリルパラジウムと電子豊富なフェノキシドの芳香環との間に $\pi$ 軌道間相互作用が働いており、反応点同士が近くに保持されている。 $\pi$ 電子受容能の高いトリフェニルホスファイトのような配位子はこの $\pi$ 軌道間相互作用を介した分子内の電荷移動を促進し、効率よく C-C 結合を形成させる。2級アルコール誘導体は *E* 体のオレフィンを持つスピロ環化体を与えることから、 $\pi$ -アリルパラジウム錯体においてアリル末端の置換基  $R^3$  はシンの位置を占める。以上のことを考慮すると、五員環遷移状態の構造としては、**TS-1** から **TS-4** の4種類が考えられる(Scheme 3-4)。遷移状態を不安定化する主な要素としては、(i)  $\pi$ -アリルと接合部の置換基との立体反発、(ii)  $\pi$ -アリルとフェノール芳香環上の置換基との立体反発、(iii) 接合部の置換基とフェノール芳香環上の置換基  $R^2$  との立体反発の3つが挙げられるが、**TS-4** には全ての立体反発が存在するため、その寄与は小さいと考えられる。NOE 測定により決定された相対立体配置から、**TS-1** 及び **TS-3** を経由してメジャーなジアステレオマーが、**TS-2** を経由してマイナーなジアステレオマーが生成したと説明できる。Table 3-6 に戻って考えると、基質 **1j-l** では置換基  $R^2$  がある程度の嵩を持つため **TS-1** が最も安定となり、比較的高いジアステレオ選択性が得られたと考えられる。一方ナフトール型の基質 **1m** では、芳香環が平面性を持つために(ii)の立体反発が小さく、**TS-2** の寄与が大きくなり、ジアステレオ選択性が低下したと考えられる。またフェノールのオルト位と置換基  $R^3$  を持つアリル末端との距離は、フェノールのメタ位と $\pi$ -アリルパラジウムの中心炭素との距離に比べ離れているため、(ii)の立体反発が小さくなり、ジアステレオ選択性がほとんど誘起されなかったと説明できる。

**Scheme 3-4.** Transition states of spirocyclization reaction

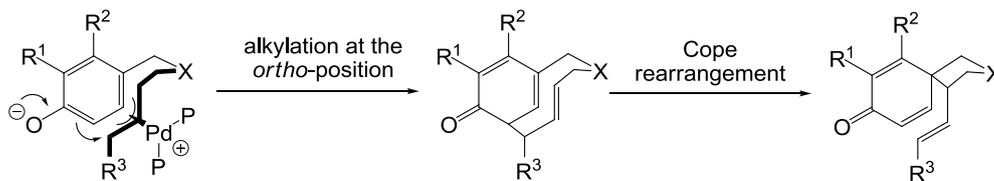


また、直接的な C-アルキル化以外の反応機構として、(i) 可逆的な O-アルキル化が起こった後、フェノキシドアニオンを脱離基として $\pi$ -アリルパラジウムが再び形成され、それが C-アルキル化を受けるという機構(Scheme 3-5)、(ii) フェノールのオルト位で分子内アリル C-アルキル化反応が起こった後、Cope 転位によりスピロ五員環を得る機構(Scheme 3-6)が考えられる。(i)の反応経路の有無を調べるため、フェノキシドを脱離基としてもつ基質を合成し、スピロ環化反応の最適条件を適用した。結果、スピロ環化体は全く得られず、原料を回収するのみであった。よって、最適条件においては、O-アルキル化体のフェノキシド部分は脱離基として働かず、 $\pi$ -アリルパラジウム錯体は再生されないと考えられる。また(i)では、O-アルキル化体が速度論的生成物、C-アルキル化体が熱力学的生成物となるが、二量体、三量体としては、鎖状のものより環状のもの形成が多く見られるので、仮に初めに O-アルキル化が起こって鎖状の多量体が形成され、それからフェノキシドを脱離して $\pi$ -アリルパラジウムを再生するという経路が存在しているにしても、その平衡から抜け出すにはスピロ環を巻くよりむしろ環状オリゴマーを生成する方が優先するのではないかと考えている。また反応機構(ii)を経る場合にジアステレオ選択性に影響を及ぼす立体因子は、パラ位で反応が起こる場合と同様であるが、オルト位に置換基を持つフェノール誘導体 **1n** を基質として用いた際にはほとんどジアステレオ選択性が誘起されなかったことから、環化反応の遷移状態においてフェノールのオルト位と置換基  $R^3$  を持つアリル末端とはそれ程近い位置にないと予想される。反応には電子密度の問題も絡んでくるが、反応点が離れていることから、機構(ii)によりスピロ環化反応が進行する可能性は低いと考えられる。

**Scheme 3-5.** Possible reaction mechanism (i)



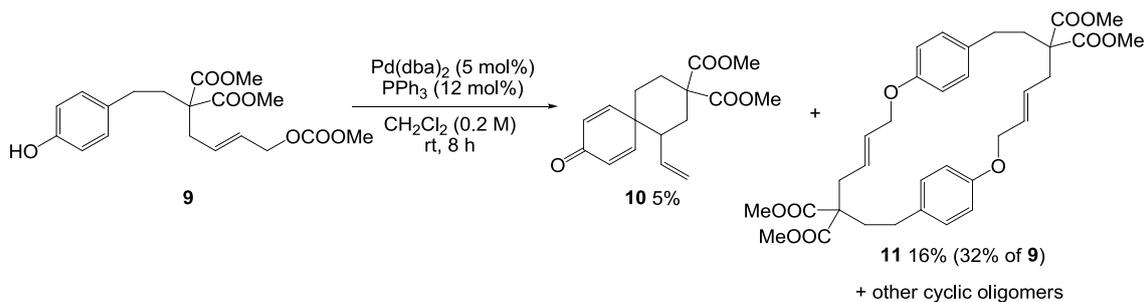
**Scheme 3-6.** Possible reaction mechanism (ii)



### 3-5 [5.5]スピロ構造の構築

ラセミ体のスピロ化合物を与える反応の最後の例として、フェノールの芳香環から接合部の間で1炭素増炭した基質 **9** に対し最適化条件を適用し、六員環-六員環のスピロ縮環系の構築を試みた(Scheme 3-7)。その結果、LHMDS を添加した場合と同様、*O*-アルキル化が主に進行し環状二量体 **11** が主生成物として得られた。一方、これまで生成の確認されていなかった六員環スピロ化合物 **10** も生成していることが分かったが、収率はわずか 5%にとどまった<sup>21</sup>。これは、側鎖が1炭素分伸びたことで、 $\pi$ -アリルパラジウムと芳香環との間で効果的な $\pi$ 軌道間相互作用が得られなくなったためと考えられる。

**Scheme 3-7.** A reaction expected to give a compound with [5.5]spirocyclic core



Pd 触媒を用いたフェノール誘導体の分子内 *ipso*-Friedel-Crafts 型アリル位アルキル化反応について、塩基非存在下での最適条件を決定し、反応の適用範囲を考察した結果、反応機構とジアステレオ選択性の誘起に関する知見を得ることができた。続いて、この反応の有用性を高めるため、触媒的不斉合成への展開を目指し検討を行った。

## 第四章 触媒的不斉合成への展開

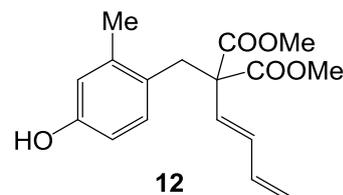
### 4-1 (*R*)-MonoPhos 及びその他のホスホルアミダイト誘導体、ホスファイト誘導体を配位子として用いた条件検討

まず、フェノール誘導体 **1j** を基質として、高収率、高ジアステレオ選択性にてスピロ環化体 **2j** を与えることが示されていた(*R*)-MonoPhos を用いて不斉反応の検討を行った(Table 4-1)。初めに配位子以外の条件について、ラセミ体のスピロ環化体を合成するのに定めた最適化条件を適用した(entry 1)。しかし得られたのはほぼラセミ体であった。溶媒をアセトニトリルに変えても結果はほとんど変化しなかった(entry 2)が、THF を用いるとある程度の量のジエン体 **12** の副生を伴うものの、わずかながらエナンチオ選択性が誘起された(entry 3)。反応性の最も良かったアセトニトリルを溶媒として用い、塩基を添加してみたものの、収率、ジアステレオ選択性、エナンチオ選択性全てにおいてほとんど変化が見られず、添加剤の効果はあまり期待できなかった(entries 4-5)。THF 中、Pd 源として[allylPdCl]<sub>2</sub> を用いたところ、Pd(dba)<sub>2</sub> を用いた場合と同程度のエナンチオ選択性しか誘起されなかったものの、ジエン体 **12** の副生はほとんど見られなくなった(entry 6)。

**Table 4-1.** First attempts to induce enantioselectivity using (*R*)-MonoPhos as a ligand

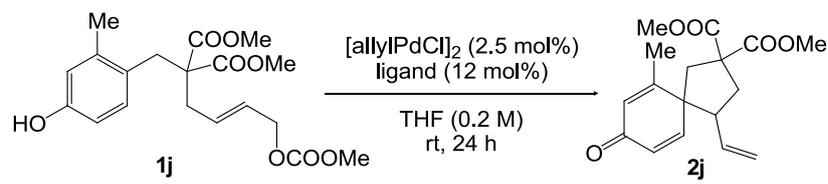
entry	[Pd]	additive	solvent	yield (%) <sup>a</sup>	dr <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	Pd(dba) <sub>2</sub>	–	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	88	12.6:1	1
2	Pd(dba) <sub>2</sub>	–	CH <sub>3</sub> CN	96	13.7:1	1
3	Pd(dba) <sub>2</sub>	–	THF	75 <sup>d</sup>	28.7:1	13
4	Pd(dba) <sub>2</sub>	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN	95	14.0:1	0
5	Pd(dba) <sub>2</sub>	LiOt-Bu	CH <sub>3</sub> CN	89 <sup>e</sup>	13.4:1	0
6	[allylPdCl] <sub>2</sub>	–	THF	89	3.2:1	17

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude mixture. <sup>c</sup> Enantiomeric excess of the major isomer determined by chiral HPLC. Absolute configuration is (4*R*, 5*R*). <sup>d</sup> Diene **12** was obtained in 17% yield. <sup>e</sup> Yield in 2 h.



(*R*)-MonoPhos で期待の持てる結果が得られなかったため、Pd 源として[allylPdCl]<sub>2</sub>、溶媒として THF を用い、各種ホスホルアミダイト誘導体<sup>22</sup> 及びホスファイト誘導体の配位子としての効果を調べた(Table 4-2)。ホスホルアミダイト及びホスファイト誘導体は優れたπ電子受容能を持ち、フェノキシドの芳香環からπ-アリルパラジウムへのπ軌道間相互作用を介した電荷移動を促進するため、これらを配位子として用いれば、高い反応性は保証されると思われた。しかし、(*S*)-MonoPhos の窒素上の置換基を変換したホスホルアミダイト誘導体 **A–C**、キラル骨格を変換したホスホルアミダイト誘導体 **D**、及びホスファイト誘導体である(*R*)-ShiP では、立体的な影響のためか、(*R*)-MonoPhos に比べて反応性が大幅に低下する結果となった(entries 2-5,7)。MonoPhos のビナフチル骨格をスピロインダン骨格に変換した構造をもつ(*R*)-SIPHOS を用いた時には効率よくスピロ環化体が得られ、エナンチオ選択性も上昇したが、さらなる改善が見込める可能性は低いと判断し、他のタイプの配位子を用いた検討に移ることとした。

**Table 4-2.** Screening of phosphoramidite or phosphite ligands

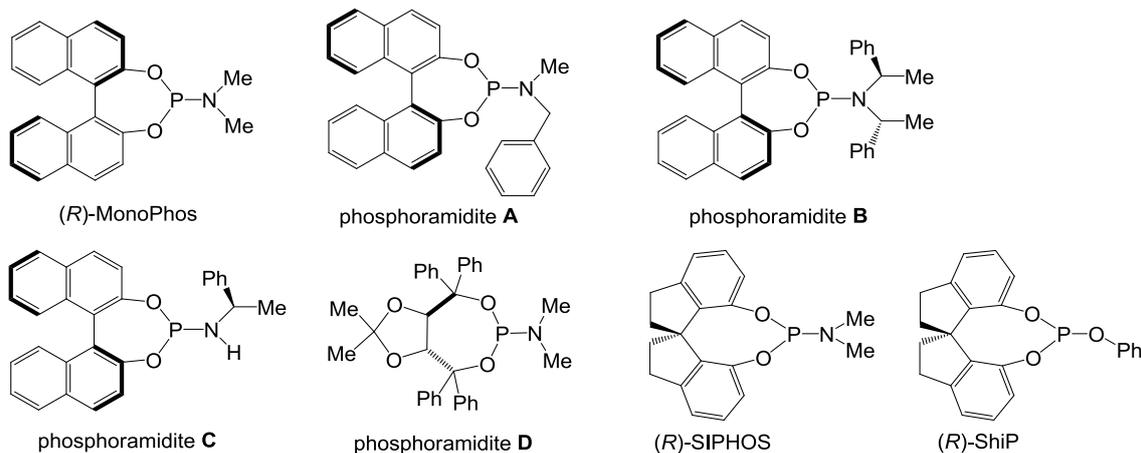


entry	ligand	yield (%) <sup>a</sup>	dr <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	( <i>R</i> )-MonoPhos	89	3.2:1	17 ( <i>R,R</i> )
2	phosphoramidite <b>A</b>	38	1.4:1	<17
3	phosphoramidite <b>B</b>	8	8.1:1	36
4	phosphoramidite <b>C</b>	n.r.	–	–
5	phosphoramidite <b>D</b>	n.r.	–	–
6	( <i>R</i> )-SIPHOS	88	13.0:1	46
7	( <i>R</i> )-ShiP	<6	3.4:1	59

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude mixture.

<sup>c</sup> Enantiomeric excess of the major isomer determined by chiral HPLC.

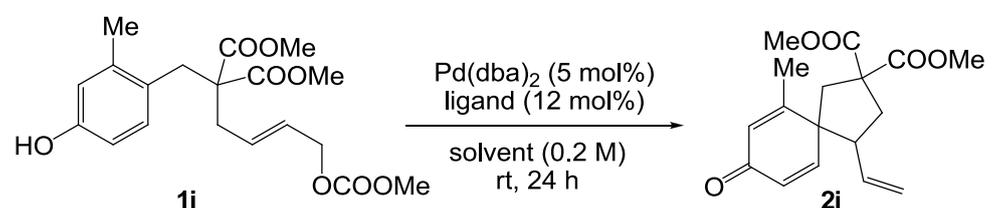
Absolute configuration is (4*S*,5*S*) unless otherwise noted.



## 4-2 (S)-(-)-9-NapBN を配位子として用いた条件検討

配位子としてホスホルアミダイト及びホスファイト誘導体を用いた場合には、低いエナンチオ選択性しか得られなかったため、他の単座配位子を用いて検討を行うこととした。まず、Pd 源として Pd(dba)<sub>2</sub>、溶媒としてジクロロメタンまたはアセトニトリルを用いる条件にて、配位子のスクリーニングを行った(Table 4-3)。その結果、溶媒により反応性、選択性に大きな差が生じ、同じ配位子を用いても安定な遷移状態の構造が異なる可能性が示唆された。この初めのスクリーニングでは飛び抜けて高いエナンチオ選択性を示す配位子はなかったが、当研究室で開発された (S)-(+)-9-PBN 及び(S)-(-)-9-NapBN<sup>23</sup> で中程度の収率とエナンチオ選択性が同時に得られた。実用性の観点から、空气中で安定な固体として扱うことのできる(S)-(-)-9-NapBN を配位子として選択し、詳細な条件検討を行うこととした。

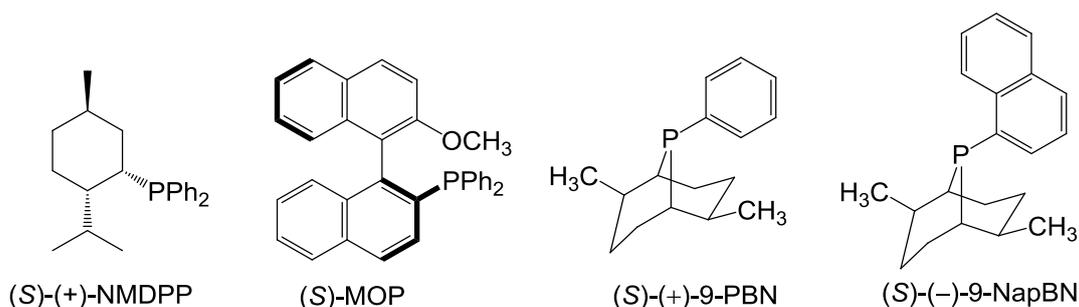
**Table 4-3.** Screening of chiral monodentate phosphine ligands



entry	ligand	solvent	yield (%) <sup>a</sup>	dr <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	(S)-(+)-NMDPP	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	31	7.3:1	33
2	(S)-(+)-NMDPP	CH <sub>3</sub> CN	48	2.6:1	3 ( <i>R,R</i> )
3	(S)-MOP	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	91	14.2:1	24
4	(S)-MOP	CH <sub>3</sub> CN	41	3.2:1	6 ( <i>R,R</i> )
5	(S)-(+)-9-PBN	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	44	13.0:1	0
6	(S)-(+)-9-PBN	CH <sub>3</sub> CN	73	9.2:1	36
7	(S)-(-)-9-NapBN	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	50	9.2:1	34
8	(S)-(-)-9-NapBN	CH <sub>3</sub> CN	82	16.1:1	4 ( <i>R,R</i> )

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude mixture.

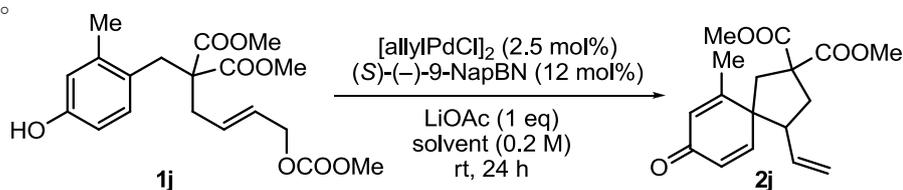
<sup>c</sup> Enantiomeric excess of the major isomer determined by chiral HPLC. Absolute configuration is (4*S*,5*S*) unless otherwise noted.



(S)-(-)-9-NapBN は、分子内窒素求核剤のアリル位置換反応による高エナンチオ選択的なテトラヒドロキノリン環の構築を触媒することが示されている<sup>23d</sup>。この反応の条件を参考に、Pd 源として[allylPdCl]<sub>2</sub>(Pd/配位子 = 1:2.4)、溶媒として THF を用い、1 当量の酢酸リチウム存在下反応を行った。結果、未反応の基質が多く、アセテートアニオンがπ-アリルパラジウムに求核攻撃したと思われる化合物、並びに基質の多量体の生成も若干見られ、収率は 10%と低いものであったが、92% ee という高いエナンチオ選択性が得られた(Table 4-4, entry 1)。そこでこの条件を基に、溶媒、Pd 源、添加剤といった各種反応条件の検討を行うこととした。

初めに溶媒の検討を行ったところ、ジクロロメタンまたはアセトニトリル溶媒では、THF を用いた場合と異なり、アセテートアニオンの求核攻撃並びに基質のフェノール性水酸基の *O*-アルキル化は観測されず、またジクロロメタンを用いた際には反応性の向上が見られた。しかしエナンチオ選択性が大きく低下したため、以降の検討は THF を用いて進めることとした(Table 4-4)。

**Table 4-4.**  
Solvent  
screening

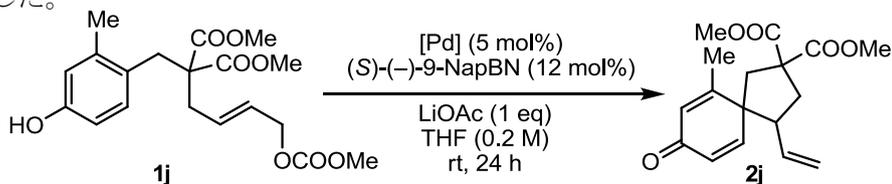


entry	solvent	yield (%) <sup>a</sup>	dr <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	THF	10	3.2:1	92
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	35	6.5:1	63
3	CH <sub>3</sub> CN	10	5.9:1	35

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude mixture. <sup>c</sup> Enantiomeric excess of the major isomer determined by chiral HPLC. Absolute configuration is (4*S*,5*S*).

次に、Pd 源の検討を行った(Table 4-5)。dba 錯体では反応性の向上が見られたが、*ipso*-Friedel-Crafts 型の反応だけでなく、アセテートアニオンの求核攻撃及びフェノール性水酸基の *O*-アルキル化も促進する結果となった。一方、Pd(OAc)<sub>2</sub> を用いた場合には反応の進行がほとんど見られず基質が回収されるのみであった。よって、Pd 源としては[allylPdCl]<sub>2</sub> を選択することとした。

**Table 4-5.**  
Screening of  
Pd source

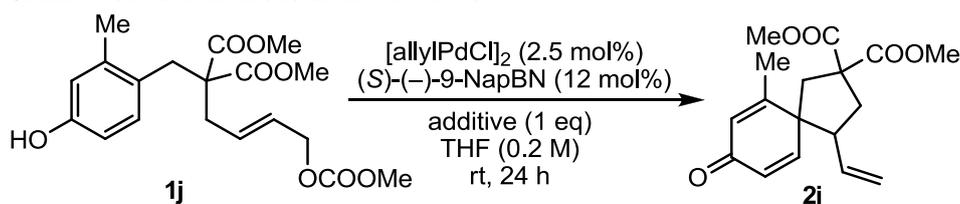


entry	solvent	yield (%) <sup>a</sup>	dr <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	[allylPdCl] <sub>2</sub>	10	3.2:1	92
2	Pd(dba) <sub>2</sub>	44	7.7:1	52
3	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	38	5.9:1	61
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	1	3.0:1	83

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude mixture. <sup>c</sup> Enantiomeric excess of the major isomer determined by chiral HPLC. Absolute configuration is (4*S*,5*S*).

続いて添加剤の検討を行った。まずはカウンターアニオンの効果を調べるため、主にリチウム塩を用いた(Table 4-6)。全体的に反応性が低いものの、酢酸リチウムに加え、過塩素酸ナトリウム、フッ化リチウム、リチウム *tert*-ブトキシドを添加した際に、添加剤を加えない場合に比べ高いエナンチオ選択性が得られた(entries 1-3,6,10)。カウンターアニオンを酢酸イオンからトリフルオロ酢酸イオンに変えたところ、収率、エナンチオ選択性ともに低下する結果となった(entry 5)。炭酸リチウムを添加剤として用いた際には、エナンチオ選択性が大幅に低下し(entry 8)、臭化リチウム及びカウンターアニオンが求核性を持たない NaBARF では、スピロ環化体は得られなかった(entries 4,11)。

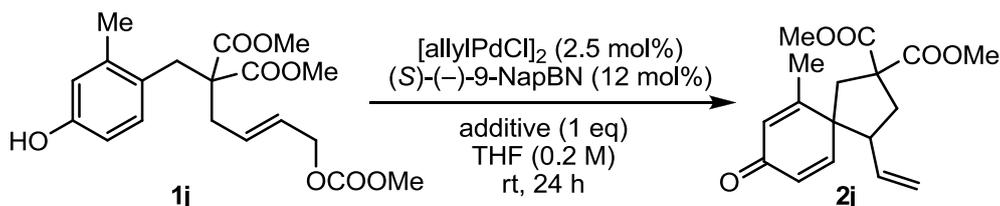
**Table 4-6.** Effect of counteranions of the additives



entry	additive	yield (%) <sup>a</sup>	dr <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	LiOAc	10	3.2:1	92
2	–	10	2.7:1	75
3	NaClO <sub>4</sub>	17	4.6:1	91
4	LiBr	n.r.	–	–
5	LiOC(=O)CF <sub>3</sub>	4	2.6:1	78
6	LiF	15	2.7:1	90
7	NaOBz	22	5.1:1	70
8	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	17	2.6:1	32
9	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ·nH <sub>2</sub> O	36	2.7:1	70
10	LiO <i>t</i> -Bu	27	2.9:1	88
11	NaBARF	not obtained	–	–

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude mixture. <sup>c</sup> Enantiomeric excess of the major isomer determined by chiral HPLC. Absolute configuration is (4*S*,5*S*).

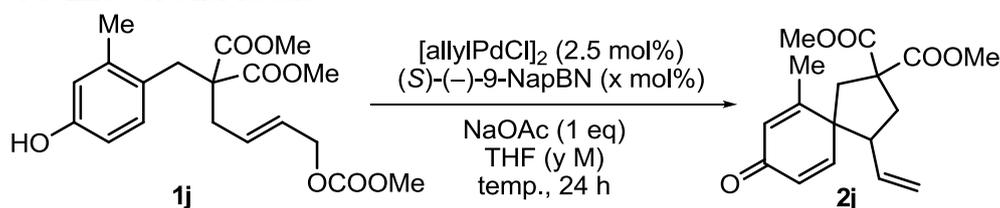
次にカウンターカチオンの効果を調べるため、酢酸塩、フッ化物、*tert*-ブトキシドを用いて反応を行った(Table 4-7)。酢酸塩、*tert*-ブトキシドにおいて、カウンターカチオンがアルカリ金属の場合には、その金属イオン半径が増してフェノキシドアニオンがよりソフトな求核剤になるにつれ、*ipso*-Friedel-Crafts 型の反応を起こす炭素求核剤としての反応性が増すと同時に酸素求核剤としての反応性も増してしまい、かつそれでも依然として結構な量の原料が残ることが多く、スピロ環化体の収率は最高で酢酸ナトリウムを添加した場合の 37%にとどまった(entries 1-4,8)。エナンチオ選択性に関しては、金属イオンが大きくなるにつれ低下する結果となった。2 価の金属イオンをもつ酢酸亜鉛(II)を用いた場合には、収率、エナンチオ選択性ともに低下した(entry 5)。金属カチオンを持たない TBAF を添加すると、高いエナンチオ選択性は得られたものの、収率の大幅な改善は見られなかった(entry 7)。

**Table 4-7.** Effect of counteranions of the additives

entry	additive	yield (%) <sup>a</sup>	dr <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	LiOAc	10	3.2:1	92
2	NaOAc	37	2.8:1	90
3	KOAc	35	3.5:1	86
4	RbOAc	25	6.4:1	70
5	Zn(OAc) <sub>2</sub>	5	2.3:1	48
6	NaF	12	3.0:1	79
7	TBAF	21	2.1:1	89
8	NaOt-Bu	22	4.6:1	31 ( <i>R,R</i> )

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude mixture. <sup>c</sup> Enantiomeric excess of the major isomer determined by chiral HPLC. Absolute configuration is (4*S*,5*S*) unless otherwise noted.

最後に、これまで選択してきた Pd 源、溶媒、添加剤を用いて、その他の反応条件の検討を行った(Table 4-8)。パラジウムと配位子の割合を 1:1.2 にしたところ反応の進行はほとんど見られず、THF 溶媒中ではパラジウム上にリン配位子が 2 つ配位した錯体が活性な触媒として機能することが示唆される(entry 2)。反応温度を 50 °C まで上げた時には、収率、ジアステレオ選択性は改善されたが、*O*-アルキル化の割合も増し、β脱離体の生成も見られた(entry 3)。基質濃度 0.2 M では酢酸ナトリウムが溶けきっていないため、濃度を下げて反応を行ったが、収率は改善されなかった(entry 4)。溶媒として脱気したものをを用いたところ、収率に変化はなかったものの、エナンチオ選択性は 93% とこれまでで最も良い結果を与えた(entry 5)。

**Table 4-8.** Effect of other factors

entry	x (mol%)	y (M)	temp.	yield (%) <sup>a</sup>	dr <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	12	0.2	rt	37	2.8:1	90
2	6	0.2	rt	trace	–	–
3	12	0.2	50 °C	55	11.2:1	33
4	12	0.1	rt	13	3.3:1	77
5 <sup>d</sup>	12	0.2	rt	37	2.9:1	93

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude mixture.

<sup>c</sup> Enantiomeric excess of the major isomer determined by chiral HPLC. Absolute configuration is (4*S*,5*S*). <sup>d</sup> Degassed solvent.

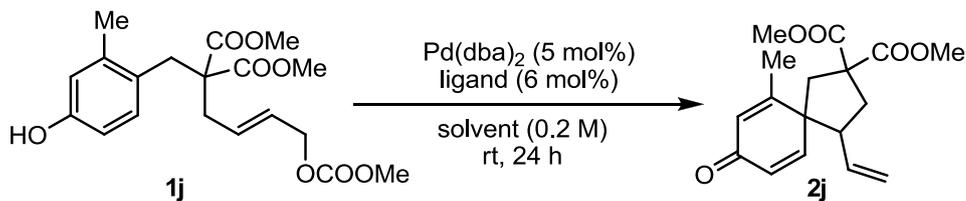
配位子として(*S*)-(-)-9-NapBN を用いた反応では、(*S*)-(-)-9-NapBN の3つの置換基のうち2つがアルキル基であり配位子の電子供与能が高いためか、全体的に反応性が低かった。エナンチオ選択性に関しては、メジャーなジアステレオマーで高い選択性が得られている条件では、マイナーなジアステレオマーでも同様に高い選択性が得られていた。ジアステレオ選択性は全体的に低い傾向にあり、収率が上がるとジアステレオ選択性も上がるが、エナンチオ選択性は逆に低下したが多かった。単座配位子は配位様式の自由度も高く、錯体構造の予想が困難であることから、これらの結果、傾向を系統だって説明することは難しい。

### 4-3 (*R,R*)-ANDEN-phenyl Trost ligand を配位子として用いた条件検討

#### 4-3-1 二座配位子の検討

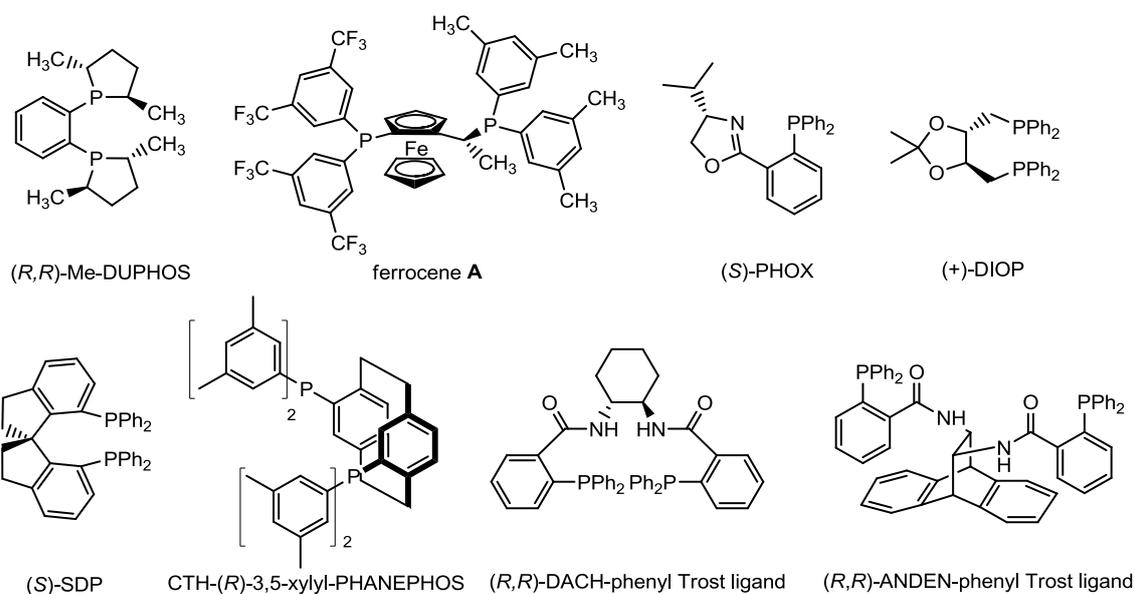
単座配位子はラセミ体のスピロ環化体合成においては高い反応性を示していたものの、不斉合成においてはよい結果を与えなかったため、収率、エナンチオ選択性ともに満足のいく結果を求め、各種二座配位子を用いて反応を行った(Table 4-9)。Pd 源としては Pd(*dba*)<sub>2</sub>、溶媒としてはジクロロメタンまたはアセトニトリルを用いた。ラセミ体合成の最適化条件の検討で示された通り、二座配位子を用いた場合には単座配位子を用いた場合に比べ、全体的に反応性が低かった。そんな中(+)-DIOP はジクロロメタン中、アセトニトリル中、ともに高い反応性を示したが、得られたのはほぼラセミ体であった(entries 7-8)。唯一、比較的高いエナンチオ選択性を与えたのは、Trost タイプの配位子だった。アセトニトリル中、(*R,R*)-DACH-phenyl Trost ligand を配位子として用いたところ、収率も 68%と、比較的高い収率かつエナンチオ選択性が同時に得られた(entry 14)。さらに Trost タイプの配位子の中でも大きな配位挟角を持つ(*R,R*)-ANDEN-phenyl Trost ligand<sup>24</sup>を用い、アセトニトリル中で反応を行ったところ、収率、エナンチオ選択性ともに(*R,R*)-DACH-phenyl Trost ligand より優れた結果を与えた(entry 16)ため、(*R,R*)-ANDEN-phenyl Trost ligand を配位子として選択し、詳細な条件検討を行うこととした。

**Table 4-9.** Screening of chiral bidentate phosphine ligands



entry	ligand	solvent	yield (%) <sup>a</sup>	dr <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	( <i>R,R</i> )-Me-DUPHOS	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	n.r.	–	–
2	( <i>R,R</i> )-Me-DUPHOS	$\text{CH}_3\text{CN}$	trace	–	–
3	ferrocene <b>A</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	trace	–	–
4	ferrocene <b>A</b>	$\text{CH}_3\text{CN}$	15	2.4:1	31
5	( <i>S</i> )-PHOX	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	trace	–	–
6	( <i>S</i> )-PHOX	$\text{CH}_3\text{CN}$	trace	–	–
7	(+)-DIOP	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	88	13.5:1	1 ( <i>R,R</i> )
8	(+)-DIOP	$\text{CH}_3\text{CN}$	88	15.2:1	0
9	( <i>S</i> )-SDP	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	5	8.9:1	9
10	( <i>S</i> )-SDP	$\text{CH}_3\text{CN}$	trace	–	–
11	CTH-( <i>R</i> )-3,5-xylyl-PHANEPHOS	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	28	4.6:1	3 ( <i>R,R</i> )
12	CTH-( <i>R</i> )-3,5-xylyl-PHANEPHOS	$\text{CH}_3\text{CN}$	31	3.3:1	0
13	( <i>R,R</i> )-DACH-phenyl Trost ligand	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	96	5.1:1	2
14	( <i>R,R</i> )-DACH-phenyl Trost ligand	$\text{CH}_3\text{CN}$	68	4.0:1	77
15	( <i>R,R</i> )-ANDEN-phenyl Trost ligand	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	86	9.7:1	63
16	( <i>R,R</i> )-ANDEN-phenyl Trost ligand	$\text{CH}_3\text{CN}$	90	6.7:1	81

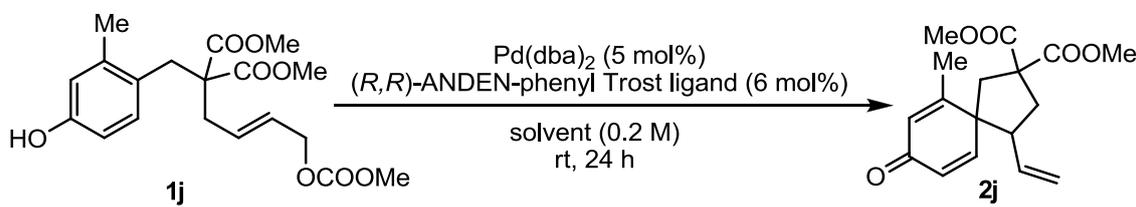
<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude mixture. <sup>c</sup> Enantiomeric excess of the major isomer determined by chiral HPLC. Absolute configuration is (4*S*,5*S*).



### 4-3-2 溶媒の検討

まずは溶媒の検討から開始した(Table 4-10)。その結果、非プロトン性の極性溶媒であるアセトニトリル、DMF、アセトン、ニトロメタンを用いた際に高い収率、比較的高いエナンチオ選択性でスピロ環化体が得られ、特に DMF 中では未反応の原料及び副生成物はほとんど確認されず、きれいに反応が進行した(entries 1-4)。ピリジン中では溶媒のパラジウムに対する配位能が高すぎたためか反応性、エナンチオ選択性ともに大幅な低下が見られた(entry 5)。プロトン性の極性溶媒であるエタノールでは、反応性は高かったものの、エナンチオ選択性はほとんど誘起されなかった(entry 6)。エーテル系の溶媒では結構な量の原料が未反応のまま残り、エナンチオ選択性も entries 1-4 に比べて若干低下した(entries 7-8)。以上の結果より、溶媒をアセトニトリル、アセトン、DMF に絞って以降の検討を行うこととした。

Table 4-10. Solvent screening



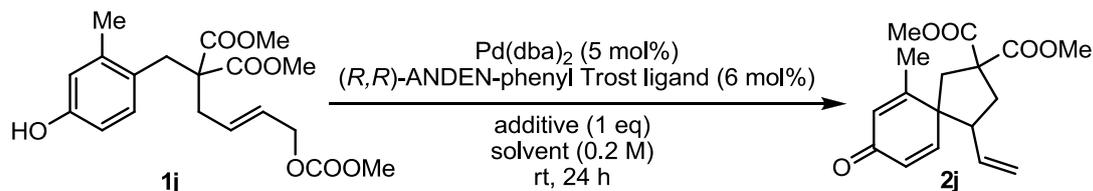
entry	solvent	yield (%) <sup>a</sup>	dr <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	CH <sub>3</sub> CN	90	6.7:1	81
2	DMF	95	5.1:1	78
3	acetone	94	7.5:1	83
4	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	85	8.3:1	76
5	pyridine	27	4.0:1	44
6	EtOH	83	12.2:1	3
7	THF	33	2.4:1	73
8	DME	75	4.2:1	68

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude mixture. <sup>c</sup> Enantiomeric excess of the major isomer determined by chiral HPLC. Absolute configuration is (4*S*,5*S*).

### 4-3-3 添加剤の検討

続いてエナンチオ選択性を向上させることを目指し、添加剤の検討を行った(Table 4-11)。まず各種リチウム塩を添加した。強酸の共役塩基をカウンターアニオンとして持つものでは、収率、エナンチオ選択性ともに低下する結果となった(entries 1-4)。一方、弱酸の共役塩基をカウンターアニオンとして持つリチウム塩は、同時に反応性の低下を招くものの、わずかながらエナンチオ選択性を向上させた(entries 5-10)。特に炭酸リチウムでは溶媒がアセ

**Table 4-11.** Effect of additives



entry	additive	solvent	yield (%) <sup>a</sup>	dr <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	LiClO <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> CN	48	4.7:1	60
2	LiClO <sub>4</sub>	acetone	47	5.7:1	75
3	LiCl	CH <sub>3</sub> CN	45	4.1:1	59
4	LiCl	acetone	12	2.9:1	76
5	LiF	CH <sub>3</sub> CN	70	6.5:1	85
6	LiF	acetone	90	7.3:1	82
7	LiOAc	CH <sub>3</sub> CN	62	6.1:1	85
8	LiOAc	acetone	87	8.0:1	78
9	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>d</sup>	CH <sub>3</sub> CN	72	6.0:1	86
10	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>d</sup>	acetone	71	6.5:1	85
11	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>e</sup>	CH <sub>3</sub> CN	92	7.3:1	83
12 <sup>f</sup>	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>d</sup>	CH <sub>3</sub> CN	94	10.1:1	80
13	LiBF <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> CN	53 <sup>g</sup>	>99:1	54
14	LiBF <sub>4</sub>	acetone	62 <sup>g</sup>	8.8:1	74
15	KBF <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> CN	96	8.2:1	80
16	NaPF <sub>6</sub>	CH <sub>3</sub> CN	n.r.	–	–
17	( <i>n</i> -Bu) <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> CN	100	8.5:1	76
18	B(OMe) <sub>3</sub>	DMF	24	2.0:1	85
19	LDA, B(OMe) <sub>3</sub>	DMF	49	3.0:1	81
20	Mg(OTf) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN	trace	–	–
21	proton sponge	CH <sub>3</sub> CN	49	5.2:1	83
22	proton sponge	acetone	44	5.9:1	88
23	TMP	CH <sub>3</sub> CN	55	4.8:1	85
24	TMP	acetone	93	7.8:1	78
25	<i>N,N</i> -dimethylaniline	CH <sub>3</sub> CN	70	6.4:1	84

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude mixture.

<sup>c</sup> Enantiomeric excess of the major isomer determined by chiral HPLC. Absolute configuration is (4*S*,5*S*). <sup>d</sup> 1.2 eq. <sup>e</sup> 0.5 eq. <sup>f</sup> 7.5 mol% of Pd(dba)<sub>2</sub> was used. <sup>g</sup> Dienone–phenol rearrangement product of **2j** was obtained.

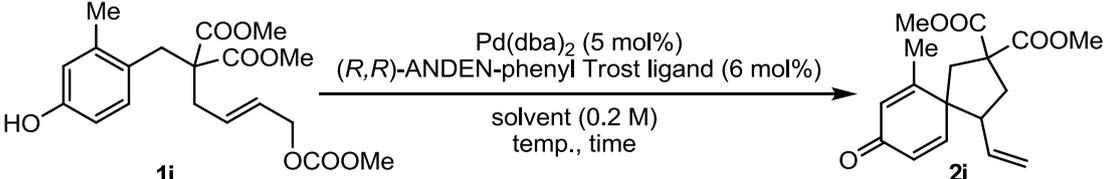
トニトリル、アセトンどちらの場合にもエナンチオ選択性の改善が見られた。選択性を損なわずに収率を上げるべく、アセトニトリル中、炭酸リチウムの当量数を減らしたり、Pd触媒の量を増やしてみたが、高い収率は得られるものの、エナンチオ選択性は entry 9 に比べて若干低下する結果となった(entries 11-12)。続いて、配位能の低いカウンターアニオンを持つ添加剤を検討した(entries 13-17)。テトラフルオロホウ酸アニオンを持つものとして、リチウム塩では他の強酸の共役塩基をカウンターアニオンに持つリチウム塩と同様、収率、エナンチオ選択性両方の低下が見られたが、カリウム塩及びテトラブチルアンモニウム塩では、エナンチオ選択性はわずかに低下するものの、非常に良い反応性を示した。フェノキシド–金属間の結合の性質を変えることで良い結果が得られないかとホウ酸トリメチル

を添加したが、フェノキシドの電子密度が減少したためか収率を大幅に低下させる結果となった(entries 18-19)。最後にアミンの効果を検証したところ、わずかながらエナンチオ選択性を向上させたものの、entries 5-10 のリチウム塩よりさらに反応性を低下させる割合が大きかった。以上のように、検討した添加剤の中にはエナンチオ選択性を若干向上させる効果を持つものはあるものの、同時に反応性の低下を招いてしまった。また、エナンチオ選択性を劇的に向上させる添加剤を見出すことはできなかった。

#### 4-3-4 その他の反応条件の検討

溶媒、添加剤以外の反応条件の検討を行った(Table 4-12)。モレキュラーシーブスの使用は反応性を低下させるのみであった(entry 1)。反応温度を 4°C にまで下げたところ、エナンチオ選択性は若干向上したものの、反応性が大きく低下し、反応時間を 72 時間まで延長しても多くの原料が未反応のまま残った(entries 2-3)。そこで脱気した溶媒を用いたところ、収率は改善したが、逆にエナンチオ選択性は下げる結果となり、反応温度を下げたことによる効果をほとんど相殺してしまった(entries 4-5)。添加剤として炭酸リチウムを用いたが、脱気溶媒によるエナンチオ選択性に対する負の効果を打ち消すことはできなかった (entry 6)。

**Table 4-12.** Effect of other reaction conditions



entry	solvent	temp.	time (h)	yield (%) <sup>a</sup>	dr <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1 <sup>d</sup>	CH <sub>3</sub> CN	rt	24	76	6.8:1	81
2	CH <sub>3</sub> CN	4 °C	72	59	8.2:1	84
3	acetone	4 °C	72	45	8.5:1	89
4	CH <sub>3</sub> CN (degassed)	4 °C	24	73	8.4:1	82
5	acetone (degassed)	4 °C	24	59	10.4:1	87
6 <sup>e</sup>	CH <sub>3</sub> CN (degassed)	rt	18	99	9.0:1	71

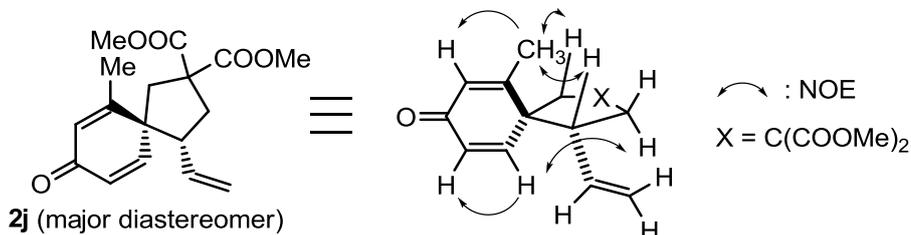
<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude mixture. <sup>c</sup> Enantiomeric excess of the major isomer determined by chiral HPLC. Absolute configuration is (4S,5S). <sup>d</sup> In the presence of MS 4A (1000 mg/mmol SM). <sup>e</sup> 1 eq of Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> was added.

#### 4-3-5 絶対立体配置の決定と遷移状態の推測

反応条件の検討では満足のいく結果を得るに至らなかったため、エナンチオ選択性の発現に影響を与える因子について探るべく、スピロ環化体 **2j** のメジャーなエナンチオマーの絶対立体配置を決定することとした。化合物 **2j** は固体であったが、X線回折法により絶対立体配置を決定することはできなかった。そこで新 Mosher 法<sup>25</sup>を用いることとした。なお、

相対立体配置については、メジャーなジアステレオマーにおいて Scheme 4-1 に示した NOE 相関が観測されたことから決定している。

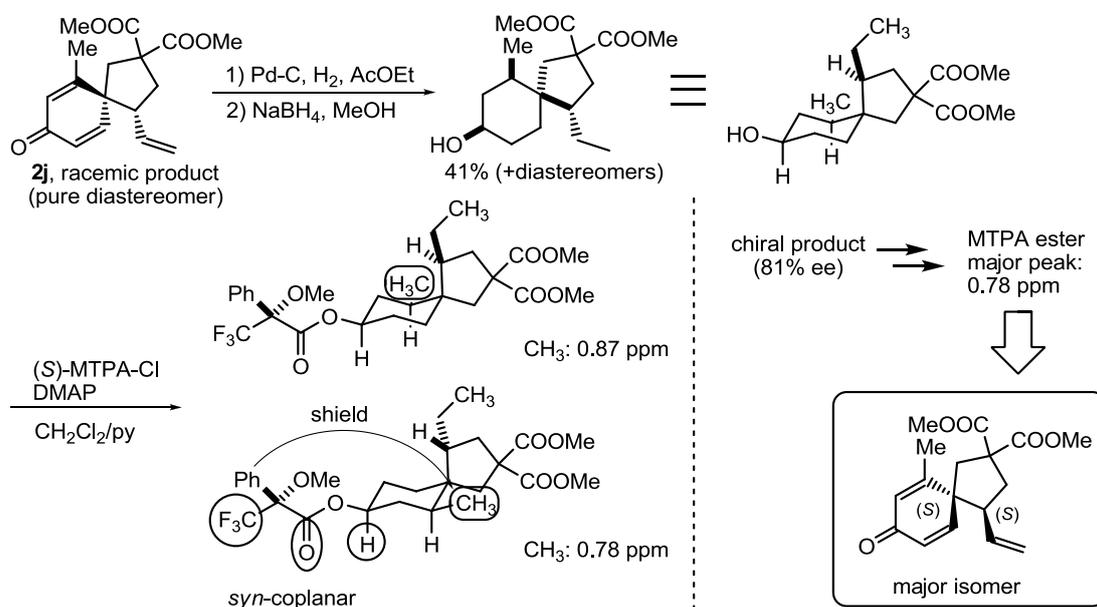
**Scheme 4-1.** Determination of the relative configuration



新 Mosher 法では 2 級アルコールと Mosher 試薬(MTPA-Cl)からできる MTPA エステルの水素の化学シフト値から、元のアロコールの絶対立体配置を決定する。つまり、MTPA エステルではエステル部分が *s-trans* で、カルビニルプロトン、カルボニル基、トリフルオロメチル基が同一平面上にくる配座が安定であり、その配座においてベンゼン環と同じ側にあるか反対側にあるかにより、ジアステレオマー間で水素の化学シフト値に差が生じる。ベンゼン環側にあるプロトンは磁気異方性効果により高磁場シフトを起こす。よって、ラセミ体の 2 級アルコールと *S* 体または *R* 体の MTPA-Cl とを反応させ、MTPA エステルの 2 種類のジアステレオマーの化学シフト値を調べた後、今度は光学活性な 2 級アルコールから MTPA エステルを作り、そのメジャーなピークの化学シフト値を先の値と照らし合わせることで 2 級アルコールの絶対立体配置を決定できる。

実際の絶対配置決定までの流れを示す(Scheme 4-2)。まず、ラセミ体のスピロ環化体 **2j** のジエノン部分及びビニル基を還元して 2 級アルコールを得た。最も多く生成したジアステレオマーの相対立体配置は二次元 NMR と NOE の測定により決定した。続いて、この 2 級

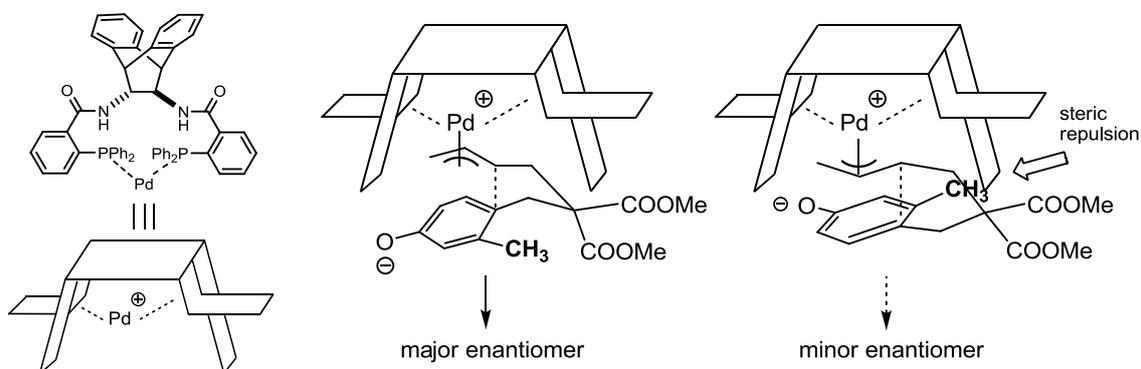
**Scheme 4-2.** Determination of the absolute configuration



アルコールを *S* 体の MTPA-Cl と反応させ、*R* 体の MTPA エステルとし、 $\gamma$ 位のメチル基の水素の化学シフト値を測定した。次に 81% ee と光学活性な **2j** に対し同じ処理を行った。*(R)*-MTPA エステルのメジャーなジアステレオマーによるピークは 0.78 ppm に観測され、メチル基はフェニル基と同じ側に存在することが示された。これによりスピロ環化体 **2j** のメジャーな立体異性体の絶対配置は(4*S*,5*S*)と決定できる。本来新 Mosher 法ではなるべく多くのプロトンの帰属を行い、ジアステレオマー間の化学シフト値の差に矛盾がないか確かめるべきであるが、化合物 **2j** から導いた MTPA エステルにおいてはシクロヘキサン環上のプロトンのピークが分離せず、 $\gamma$ 位のメチル基のプロトンの化学シフト値のみから元のアルコールの絶対立体配置を決定している。

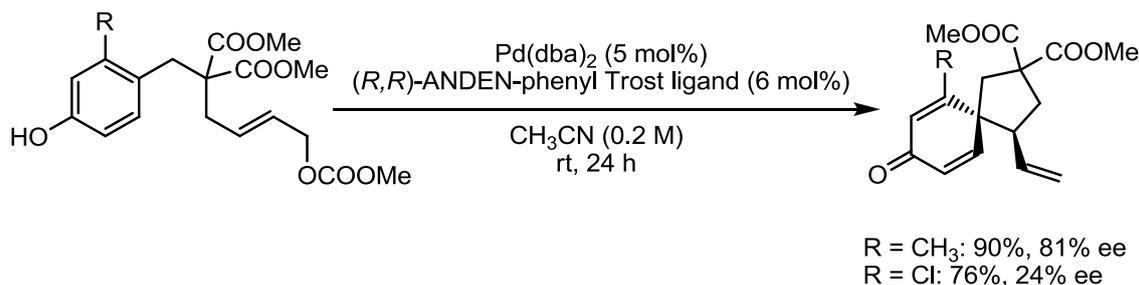
決定した絶対立体配置から、メジャーなエナンチオマー及びマイナーなエナンチオマーを与える遷移状態の構造はそれぞれ Scheme 4-3 に示すようになると考えられる。嵩高いジエステル置換基を配位子とぶつからない位置に配置すると、メジャーなエナンチオマーを与える遷移状態においては、芳香環上のメチル基が空いた空間に位置する。なお、この時 Scheme 3-4 に示す TS-1 の構造をとろうとすると、エステル部分と配位子との間に立体障害が生じるため、TS-3 の構造が安定であると考えられる。一方、マイナーなエナンチオマーを与える遷移状態においては、芳香環上のメチル基と配位子との間に立体障害が生じる。パラジウムとアリル基の両端炭素を含む平面は、アリル基の3つの炭素を含む平面と 90°の角を成しているのではなく、アリル配位子の中心炭素から離れる方向に傾いているため、このマイナーなエナンチオマーを与える遷移状態におけるメチル基と配位子との立体障害は深刻であると考えることができる。この時は TS-1 の構造をとっている。

**Scheme 4-3.** Transition state model of asymmetric reaction



この考えは、メチル基の代わりにより小さなクロロ基で置換された基質を用いて、同じ条件にて反応を行った場合には、エナンチオ選択性が大きく低下することからも支持される [ファンデルワールス半径: I (2.15 Å) > CH<sub>3</sub> (2.0 Å) > Br (1.95 Å) > Cl (1.8 Å)] (Scheme 4-4)。

**Scheme 4-4.** Asymmetric reaction using substrate with chloride group



#### 4-3-6 基質の構造修飾

遷移状態の推察から、エステル部分を嵩高くすれば、マイナーなエナンチオマーを与える遷移状態において、エステル部分と配位子との立体反発を避けるため、メチル基の位置がより配位子側にずれると予想される。その結果、メチル基と配位子との立体反発が大きくなり、エナンチオ選択性が向上するのではないかと考えた。そこで基質のマロネート部分の構造を変換し検討を行うこととした(Table 4-13)。なお、メチル基をより嵩高い置換基に変えた場合にもマイナーなエナンチオマーを与える遷移状態はエネルギー的に不利になると考えられる。検討を行って見ないと実際にどうなるかは分からないが、その場合には同時にメジャーなエナンチオマーを与える遷移状態において、エステル部分とメチル基に代わる置換基との立体障害も増すことが考えられる。

**Table 4-13.** Effect of malonate ester

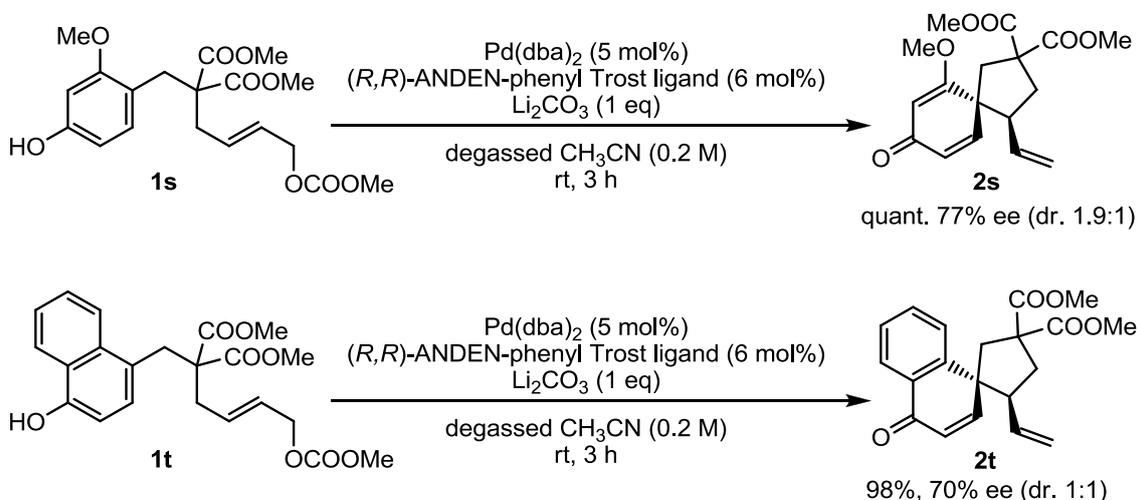
entry	substrate	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	solvent	temp.	time (h)	yield (%) <sup>a</sup>	dr <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1 <sup>d</sup>	<b>1o</b>	Me	Et	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	2.5	98	16.0:1	–
2	<b>1o</b>	Me	Et	CH <sub>3</sub> CN	rt	24	41	4.6:1	79
3 <sup>d</sup>	<b>1p</b>	Me	<i>i</i> -Pr	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	2.5	94	11.3:1	–
4	<b>1p</b>	Me	<i>i</i> -Pr	CH <sub>3</sub> CN	rt	24	57	5.5:1	84
5 <sup>d</sup>	<b>1q</b>	Me	<i>t</i> -Bu	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	2.5	91	14.3:1	–
6	<b>1q</b>	Me	<i>t</i> -Bu	CH <sub>3</sub> CN	rt	24	51 <sup>e</sup>	6.4:1	85
7	<b>1q</b>	Me	<i>t</i> -Bu	CH <sub>3</sub> CN (degassed)	rt	1	99	10.6:1	82
8 <sup>d</sup>	<b>1r</b>	Me	Bn	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	2.5	91	16.0:1	–
9	<b>1r</b>	Me	Bn	CH <sub>3</sub> CN	rt	24	93	7.5:1	<83
10	<b>1a</b>	H	Me	CH <sub>3</sub> CN	rt	24	62	–	64
11	<b>1q</b>	Me	<i>t</i> -Bu	CH <sub>3</sub> CN (degassed)	4 °C	24	51	9.0:1	90
12	<b>1q</b>	Me	<i>t</i> -Bu	CH <sub>3</sub> CN (degassed)	4 °C	48	77	8.4:1	87
13	<b>1q</b>	Me	<i>t</i> -Bu	CH <sub>3</sub> CN (degassed)	10 °C	48	88	9.2:1	87
14 <sup>f</sup>	<b>1q</b>	Me	<i>t</i> -Bu	CH <sub>3</sub> CN (degassed)	10 °C	48	80	9.2:1	89
15 <sup>f</sup>	<b>1q</b>	Me	<i>t</i> -Bu	CH <sub>3</sub> CN (degassed)	rt	18	99	7.6:1	84

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude mixture. <sup>c</sup> Enantiomeric excess of the major isomer determined by chiral HPLC. Absolute configuration is (4*S*,5*S*). <sup>d</sup> PPh<sub>3</sub> was used as a ligand. <sup>e</sup> Determined by crude <sup>1</sup>H NMR. <sup>f</sup> 1 eq of Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> was added.

エチル、イソプロピル、*tert*-ブチル、ベンジルの各マロネートで架橋された基質を合成し、検討を行った。ラセミ体合成の最適化条件にて反応を行った際には、どの基質でも 90%以上の高い収率でスピロ環化体が得られた。一方、(*R,R*)-ANDEN-phenyl Trost ligand を配位子として用いた場合には、ベンジルマロネート型の基質 **1r** を除いて大幅な収率の低下が見られ、エナンチオ選択性もメチルマロネート型の基質とそれほど変わらなかった。それでも *tert*-ブチルマロネート型の基質 **1q** を用いた場合に、85% ee と若干の向上が見られた(entry 6)ため、これ以降は **1q** を基質として用い、検討を続けることとした。反応性の低さは脱気した溶媒を用いることで改善することができたが、同時にエナンチオ選択性の低下を招いた(entry 7)。そこで反応温度を下げたところ、エナンチオ選択性は改善され、10°Cにて反応を行った際には収率も 88%と良好な反応性でスピロ環化体が得られた (entry 13)。さらに **1eq** の炭酸リチウムを添加すると、収率は若干低下するものの、エナンチオ選択性を 89%にまで上げることに成功した (entry 14)<sup>26,27,28</sup>。

最後に、最適化した条件を他のフェノール誘導体 **1s**、**1t** に適用した(Scheme 4-6)。室温にて反応を行ったところ、フェノールのメタ位にメトキシ基を有する基質 **1s** では反応は定量的に進行し、メジャーなジアステレオマーが 77%のエナンチオ選択性で得られた。ナフトール型の基質 **1t** のスピロ環化反応も同条件下速やかに進行し、対応する環化体が高収率にて得られたが、ジアステレオ選択性は誘起されなかった。ナフトール誘導体 **1t** をラセミ体のスピロ環合成の最適条件 (Pd 源として 5 mol% の Pd(dba)<sub>2</sub>、配位子として 12 mol% のトリフェニルホスフィン、溶媒としてジクロロメタンを用いる条件) に付した際にメジャーなジアステレオマーとして得られる立体異性体の光学純度は 70%であった。

**Scheme 4-6.** Spirocyclization reactions of **1s** and **1t**



## 第二部 スピロ環化-ジエノン-フェノール転位カスケードによるフェノール類の形式的メ タ位選択的分子内 Friedel-Crafts 反応

### 第五章 背景

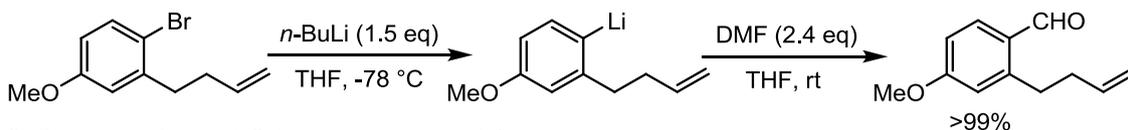
天然物、医薬品、機能性材料の多くはその構造中に芳香環を有している。そのため C-C 結合形成反応による芳香環の官能基化は合成化学上重要なプロセスであり、様々な方法が開発されている。代表的なものを以下に簡単に示す。

#### 1. 金属化-アルキル化

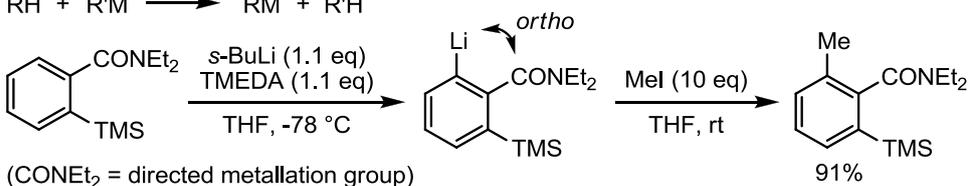
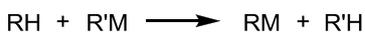
ハロゲン-金属交換<sup>29</sup>または水素-金属交換<sup>30</sup>により芳香環を金属化し、続いて求電子剤と反応させることで芳香環に置換基を導入する(Scheme 5-1)。金属化のためには、R-H の pKa 値より塩基の共役酸 R'-H の pKa 値が大きいことが必須であるため、強塩基を用いる必要がある。ハロゲン-金属交換では金属化される位置が明確であるため、目的とする位置で官能基化を達成することができる。欠点は、市販されているのが単純な構造のハロアレーンに限られ、市販されていても安価でないことも多いため、必要な出発物質を手に入れるのが困難な場合がある点である。そのため水素-金属交換の方が簡単で経済的なことも多い。これは官能基化ベンゼン誘導体の位置選択的合成法として最もポピュラーな方法である。配向性の置換基を利用することによりそのオルト位を高い選択性で金属化できる。40 を超える置換基が配向基として働くことが知られている。そのオルト位活性化効果の序列は条件によっても異なるが、 $\text{SO}_2\text{NR}_2 > \text{SO}_2\text{Ar} > \text{CONR}_2 > \text{CONHR} > \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 > \text{OR} > \text{NHAr} > \text{SR} > \text{NR}_2 > \text{CR}_2\text{O}^-$ とされている。

Scheme 5-1. Lithiation-alkylation sequence

#### 1) Halogen-metal exchange



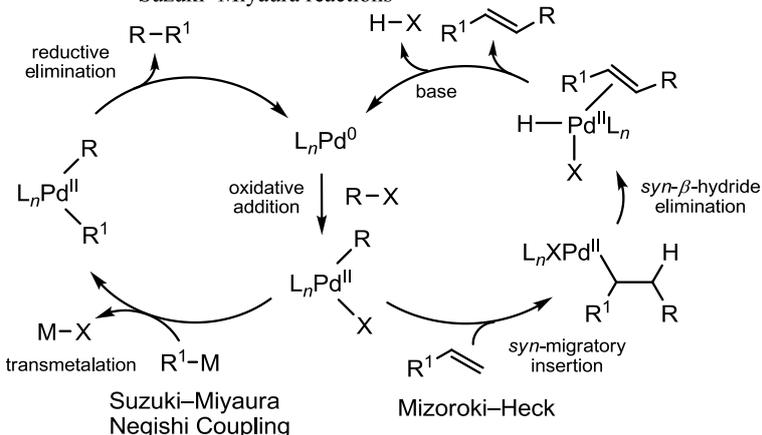
#### 2) Directed *ortho*-metallation (hydrogen-metal exchange)



## 2. 遷移金属触媒によるカップリング反応<sup>31</sup>

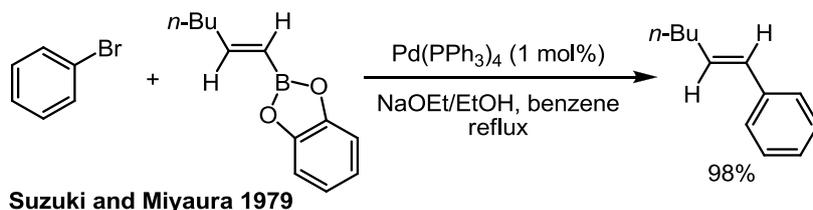
Ar-Ar 結合をつくるのに強力で、最もよく利用される手法である。大半は前もって活性化された基質、ハロゲン化物または擬ハロゲン化物と有機金属化合物(または不飽和炭化水素)を用いる (Scheme 5-2)。用いる有機金属化合物により、鈴木-宮浦カップリング(有機ホウ素化合物) (Scheme 5-3)、根岸カ

**Scheme 5-2.** General catalytic cycles for Mizoroki-Heck, Negishi, and Suzuki-Miyaura reactions



ップリング (有機亜鉛化合物)、Stille カップリング (有機スズ化合物)、溝呂木-Heck 反応 (アルケン) などに分類される。2分子のハロゲン化アリール同士、2分子の有機金属化合物同士によるホモカップリング反応も知られている。カップリング反応が開発されたことで、ハロゲン化アリールやハロゲン化ビニルのように古典的な  $S_N2$  反応を起こさない化合物における  $sp^2$  炭素、 $sp$  炭素での求核置換が可能になった。また金属触媒や配位子に関する研究が進み、従来は反応性が低いとされていた基質でも効率よく反応が進む例が報告され、クロスカップリング反応の適用範囲や有用性が増している。また高価な遷移金属を用いないクロスカップリング反応が最近報告されている<sup>32</sup>。

**Scheme 5-3.** Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction



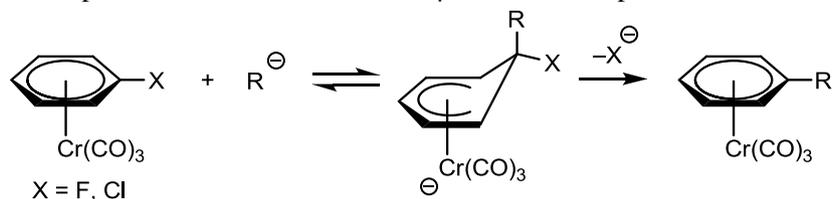
## 3. $\eta^6$ -アレーン金属錯体を利用する反応<sup>33</sup>

電子豊富なアレーンは Cr, Fe, Ru, Mn, Mo などの遷移金属と  $\eta^6$ -アレーン金属錯体を容易に形成する。錯体中の芳香環は電子不足であり、求核攻撃に対して活性である、芳香環に直接結合している水素、ベンジル位の水素の酸性度が上がっている、酸化的付加を起こしやすくなっているなどの特徴がある。これらの特徴により起こる3つの反応により芳香環を官能基化できる。(錯体中の芳香環は還元を受けて  $\eta^4$ -アレーン金属錯体となり、その錯体化されていない部分のアルケンが求電子剤に付加することが知られているが、このプロセスの  $\eta^6$ -ベンゼン-金属錯体以外の有機合成への応用はまだない。) 3つの反応とは、(i) 芳香族求核置換反応、(ii) 求核付加-酸化的脱金属化、(iii) リチオ化-求電子剤による捕捉である。

(i) 芳香族求核置換反応

単純なハロゲン化アリールは芳香族求核置換反応に対してあまり活性ではないが、 $\eta^6$ -アレーン金属錯体になると非常に容易になる(Scheme 5-4)。脱離基はクロロ基よりフルオロ基の方が反応性が良い。カルボアニオンによる置換は錯体中のアレーンに可逆的に付加できる安定化カルボアニオンに限られる。

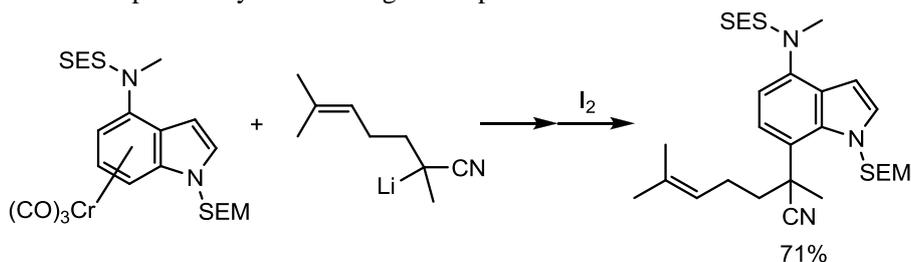
**Scheme 5-4.** Nucleophilic aromatic substitution of  $\eta^6$ -arene-Cr complexes



(ii) 求核付加-酸化的脱金属化

幅広い種類のカルボアニオンが $\eta^6$ -アレーン金属錯体中のアレーンを金属の反対側から攻撃し、アニオン性 $\eta^5$ -シクロヘキサジエニル錯体を与える。これをヨウ素などを用いて酸化すると、全体として芳香族求核置換反応が起こった生成物を与える。アルキル化の位置選択性は単純ではないが、数多くの複雑な分子の合成に用いられている(Scheme 5-5)<sup>34</sup>。

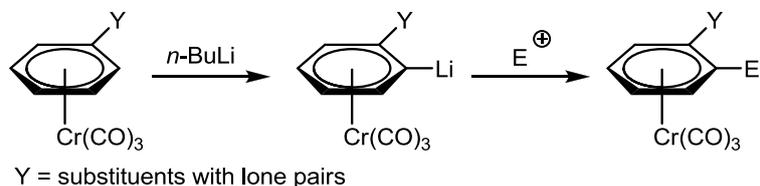
**Scheme 5-5.** Natural product synthesis using nucleophilic addition-oxidative demetallation sequence



(iii) リチオ化-求電子剤による捕捉

アレーンが $\eta^6$ -アレーン金属錯体を形成すると、リチオ化に対して活性化される。リチオ化されたアレーンは、二酸化炭素、ハロゲン化アルキル、アルデヒド、ケトンなど種々の求電子剤と反応する(Scheme 5-6)。-OR, -NMe<sub>2</sub>, -NHBoc, -CH<sub>2</sub>OMe, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CONEt<sub>2</sub>, -F, -Clなどの孤立電子対をもつ置換基がある場合、リチオ化はそのオルト位で起こる。

**Scheme 5-6.** Lithiation-electrophilic quench sequence



#### 4. 遷移金属触媒による C-H 活性化<sup>35</sup>

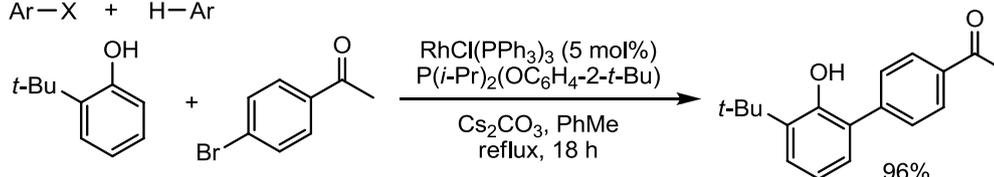
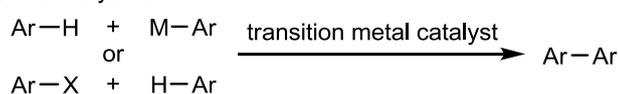
遷移金属を用いて炭素-水素結合を活性化し、直接官能基化する手法である。現在最も汎用されている従来のクロスカップリング反応では活性化型基質を用いている [Scheme 5-7 (a)]。活性化型基質を用いる問題点として、活性化基を導入する際の位置選択性を制御する必要があり、合成ステップが長くなること、導入された量論量の活性化基はカップリング反応で除かれるため原子効率が悪いことが挙げられる。そこで 2000 年代に入り、より環境に優しく、経済的な手法である C-H 活性化が盛んに研究されてきた。C-H 活性化には、一方は活性化型基質を用い、もう一方は単純なアレーンを用いる direct arylation [Scheme 5-7 (b)<sup>36</sup>] と活性化されていない基質同士を反応させる dehydrogenative cross-coupling [Scheme 5-7 (c)<sup>37</sup>] がある。C-H 活性化では反応する C-H 結合の位置選択性の制御やホモカップリング体の副生を抑えることが課題となる。また C-H 結合は強く、数多の反応条件に不活性であるため、反応には通常 100°C 以上の高温を要する。化学選択性を実現し反応性を上げるためには、一般にアミド、ピリジン、アセトアニリドなどの配向基のアシストを必要とする。配向基のない基質でうまくいっている例も知られているが、まだ数は少ない。このような例では基質の電子的な性質により位置選択性が制御されることが多いが、立体効果が効いてくる場合もある。環境への影響、経済効率を考慮すると dehydrogenative cross-coupling が理想ではあるが、現状では銀塩や銅塩のような酸化剤を必要とすること（より環境に優しい酸化剤を用いた反応の開発が進んできてはいる）、一方のアレーンを大過剰用いる必要があることが多いこと、化学選択性の制御、低反応性の克服が難しいことから広くは用いられていない。

#### Scheme 5-7. Transition-metal catalyzed C-H activation

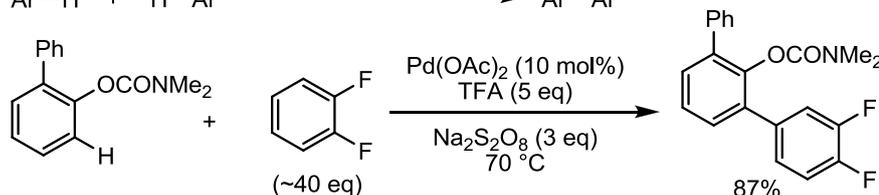
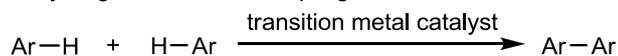
(a) traditional cross-coupling reaction



(b) direct arylation

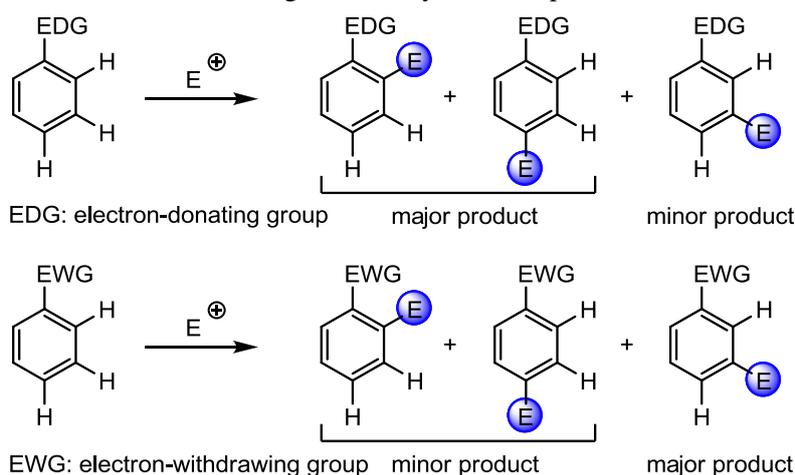


(c) dehydrogenative cross-coupling



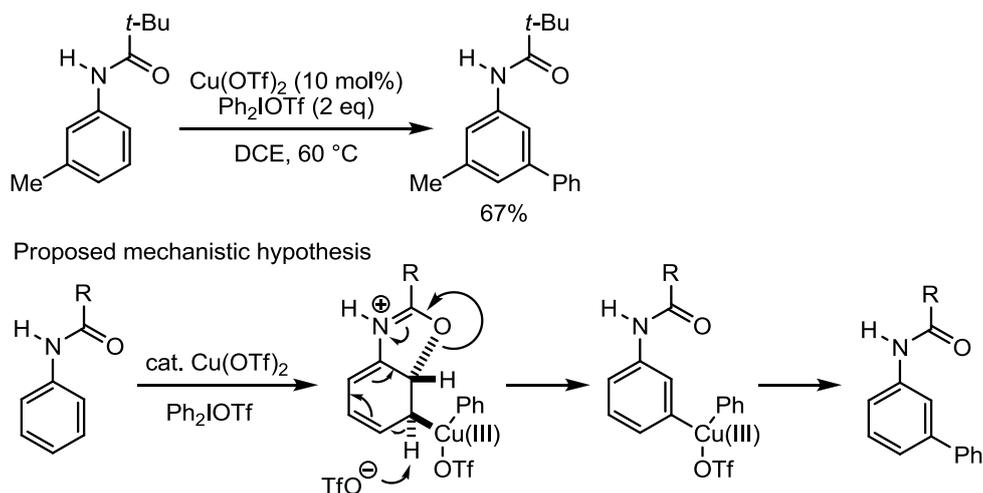
上記で述べた以外に芳香環を官能基化する方法として、Friedel–Crafts 反応がある<sup>38</sup>。Friedel–Crafts 反応は古典的な反応であるが、現在でも官能基化された芳香環を合成する有用な方法の一つであり、有機合成に広く用いられている。Friedel–Crafts 反応は芳香族求電子置換反応であるため、電子供与基で置換された電子豊富な芳香環の方が反応性が高い。芳香環上の置換基の電子的効果は反応の位置選択性にも影響を与える(Scheme 5-8)。電子供与基があると、そのオルト位及びパラ位での置換が優先し、電子求引基があると、そのメタ位での置換が優先する(ハロゲンは弱い電子求引基だが、オルト–パラ配向性である)。多置換ベンゼンでは、最も強力な電子供与基の配向性が優先される。位置選択性には求電子剤や置換基の立体効果、置換基の配位も影響する。

**Scheme 5-8.** Substituent effect on the regioselectivity of electrophilic aromatic substitution

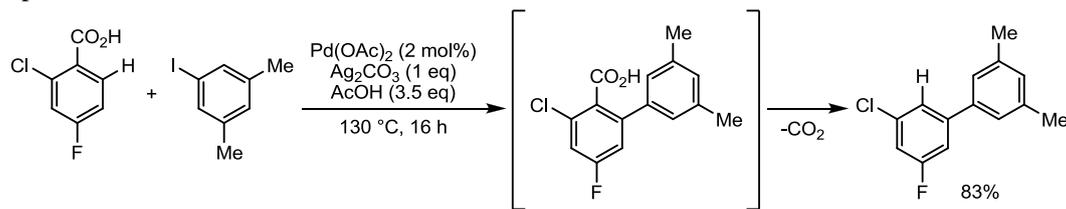


フェノールを Friedel–Crafts 反応の基質として用いると、反応は電子供与基であるヒドロキシ基のオルト及びパラ位で進行する。それに対し、ヒドロキシ基のメタ位へ選択的に置換基を導入することは現在においても困難なままである。オルト–パラ配向性置換基のメタ位を選択的に官能基化する例として、以下のものが報告されている<sup>39</sup>。

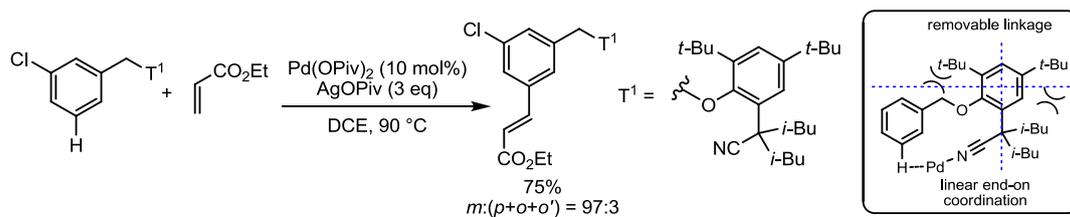
**Scheme 5-9.** *Meta*-selective copper-catalyzed C–H bond arylation of acetanilides via dearomatizing oxy-cupration<sup>40</sup>



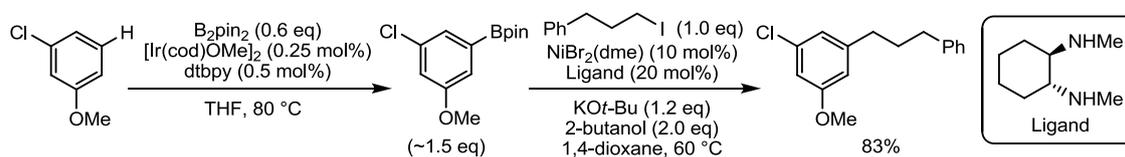
**Scheme 5-10.** Formal *meta*-selective C–H arylation using carboxylic acids as traceless directing groups<sup>41</sup>



**Scheme 5-11.** Activation of remote *meta*-C–H bonds assisted by an end-on template<sup>42</sup>

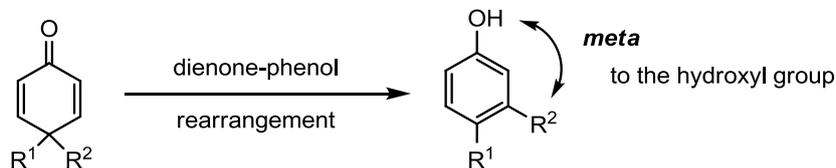


**Scheme 5-12.** *Meta*-selective alkylation of arenes through Ir-catalyzed C–H borylation and Ni-catalyzed coupling process<sup>43</sup>



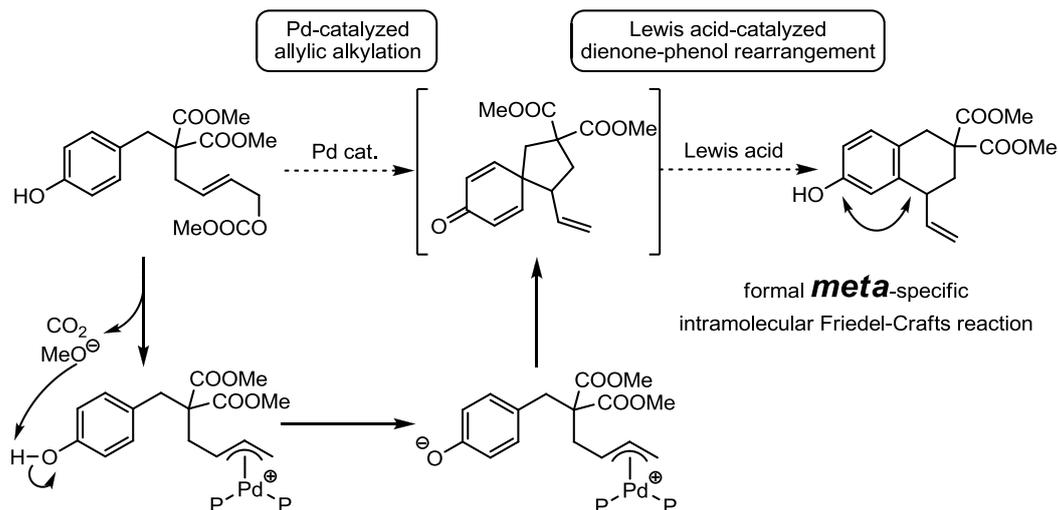
一方、古くから知られている炭素骨格の変換法であるジエノン–フェノール転位ではシクロヘキサ-2,5-ジエノンの4位の置換基が3または5位に転位し、メタ位にアルキル基を有するフェノールが生成する(Scheme 5-13)<sup>44</sup>。

**Scheme 5-13.** Dienone–phenol rearrangement



このことから、第一部で述べたスピロ環化反応とジエノン–フェノール転位とが連続的に進行すれば、形式的にフェノールのメタ位で Friedel–Crafts 反応が進行した形の生成物を one-pot で得ることができると考え、研究に着手した(Scheme 5-14)。

**Scheme 5-14. Reaction design**

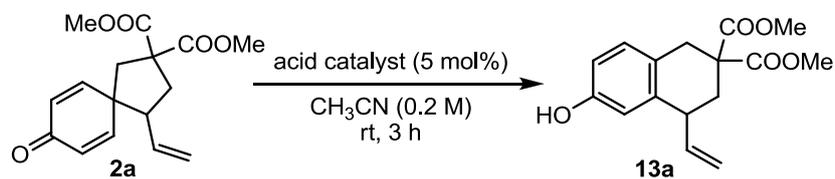


**第六章 Pd 触媒によるスピロ環化-Lewis 酸触媒によるジエノン-フェノール転位カスケードの開発**

**6-1 ジエノン-フェノール転位の検討**

スピロ環化体 **2a** を基質として、アセトニトリル中、酸触媒によるジエノン-フェノール転位反応を検討した。初めに酸触媒のスクリーニングを行った(Table 6-1)。まず古くからジエノン-フェノール転位を促進する触媒として知られている TsOH·H<sub>2</sub>O を 5 mol% 用いたところ、反応は速やかに進行し、テトラリノール誘導体 **13a** が 91% の収率で得られた(entry 1)。

**Table 6-1. Screening of the acid catalyst**



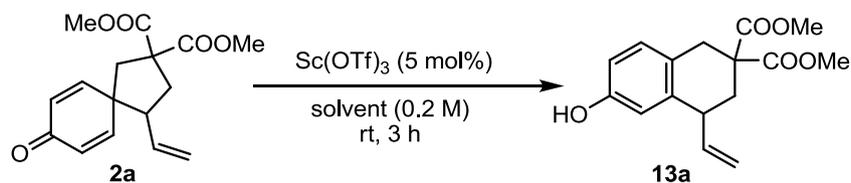
entry	acid	yield (%) <sup>a</sup>
1	TsOH·H <sub>2</sub> O	91
2	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	92
3	LiBF <sub>4</sub>	n.r.
4	Mg(OTf) <sub>2</sub>	n.r.
5	Zn(OTf) <sub>2</sub>	9
6	Cu(OTf) <sub>2</sub>	84
7	Sc(OTf) <sub>3</sub>	91
8	Yb(OTf) <sub>3</sub>	90
9	FeCl <sub>3</sub>	90
10	AuCl <sub>3</sub>	89

<sup>a</sup> Isolated yield.

酸触媒によるジエノン-フェノール転位の遷移状態はカチオン性であるので、第一級アルキル基と第二級アルキル基とでは、カチオン安定化能のより高い第二級アルキル基の方が移動しやすいと予想される。予想通り、テトラリノール誘導体 **13a** はフェノールのメタ位が第二級アルキル基で置換された構造をしていた。**13a** は単一の位置異性体として得られた。ジエノン-フェノール転位の触媒としては、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  や  $\text{BCl}_3$  のような Lewis 酸も用いられる。そこで entry 2 で  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  存在下反応を行ったところ、 $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  を用いた場合と同程度の収率で目的物が得られた。さらに他の Lewis 酸触媒についても検討を行った (entries 3-10)<sup>45</sup>。その結果、13 族以外の典型元素を中心金属とする Lewis 酸はほとんど反応を触媒しなかった (entries 3-5)。それに対し、希土類金属トリフレートは非常に効果的な触媒として機能することが分かった (entries 7-8)。ソフトな Lewis 酸<sup>46</sup> を用いた場合にも、少し収率は劣るが満足の結果が得られた (entries 6, 10)。以上の結果を踏まえ、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  を、(i) 高い収率で転位体を与えたこと、(ii) 水溶液中やプロトン性溶媒中で安定であること、(iii) 空气中で安定な固体であり、取り扱いが容易であることから最適な Lewis 酸触媒として選択した<sup>47</sup>。 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  は他にも以下のような特徴を持つ: (i) 多くの Lewis 酸を失活させるような含窒素化合物も少量で活性化することができる、(ii) 反応完結後、回収し再利用できる、(iii) 類似の性質を示す  $\text{Ln}(\text{OTf})_3$  に比べ、触媒活性が強い場合がある [ $\text{Ln}(\text{III})$  に比べ  $\text{Sc}(\text{III})$  のイオン半径が小さいため、Lewis 酸性が強い]、(iv) キラルな Sc 触媒が開発されている。

次に 5 mol% の  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  を使い、溶媒の検討を行った (Table 6-2)。その結果、ニトロメタン中ではアセトニトリル中と同様高い収率にて転位体得られることが分かった (entry 2)。一方、極性の低い溶媒中では分子間反応の割合が増加し、副生成物として転位生成物が *O*-アルキル化または *C*-アルキル化された化合物が得られた (entries 3-4)。配位性の溶媒である THF 中では反応性が低下し、原料が 58% 回収された (entry 5)。目的とする連続反応の一段階目の Pd 触媒によるスピロ環化反応がアセトニトリル中で効率よく進行することが分かっていたため、以降の検討にはアセトニトリルを溶媒として用いることとした。

**Table 6-2.** Solvent effect

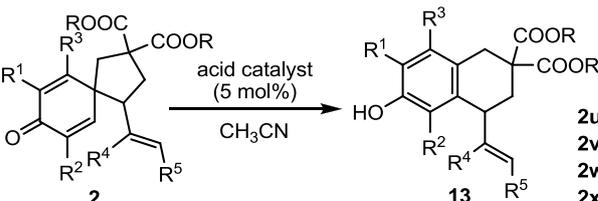


entry	solvent	yield (%) <sup>a</sup>
1	$\text{CH}_3\text{CN}$	91
2	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	91
3	toluene	64
4	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	75
5	THF	38

<sup>a</sup> Isolated yield.

最適化した条件を用い、基質一般性の検討を行った(Table 6-3)。ケトンの $\alpha$ 位がともに置換された基質では TsOH·H<sub>2</sub>O、Sc(OTf)<sub>3</sub> どちらを用いても非常に高い収率で転位生成物が得られた(entries 2-3)。片方の $\alpha$ 位にのみメチル基を有する基質については Sc(OTf)<sub>3</sub> を用いた検討しか行っていないが、反応は定量的に進行し、第二級アルキル基が 6 位または 10 位に転位した化合物が約 1:1 の比で得られた(entry 4)。これらの基質では超共役や共鳴効果によりカチオン性の遷移状態を安定化できるため、反応速度が速いと考えられる<sup>48</sup>。一方、ケトンの $\beta$ 位に置換基を有する基質では反応性の著しい低下がみられ、TsOH·H<sub>2</sub>O に比べて Sc(OTf)<sub>3</sub> の方が優れた結果を与えた(entries 5-7)。基質 **2j** を用いて Sc(OTf)<sub>3</sub> 存在下、0.2 M で反応を行った場合には、転位が遅い分、転位体が酸素上もしくは芳香環の炭素上で原料と反応した化合物がそれぞれ 5% (原料の 10%分) 程度副生した。濃度を 0.02 M にまで落とすと分子間反応の割合は減少し、80%の収率で転位体を得ることができた(entry 5)。基質 **2j** の反応時間が長いのは、メジャーなジアステレオマーの転位が遅いためと考えられる。この理由としてはメジャーなジアステレオマーが転位する際に、転位先の 10 位の炭素上の $\pi$ 軌道とビニル基との間に静電反発が生じることが挙げられる(Scheme 6-1)。ナフトキノン型の基質 **2t** でも、希釈条件下、Sc(OTf)<sub>3</sub> を用いると、良い収率で転位体を得られたが(entry 7)、 $\beta$ 位がヘテロ原子で置換された基質では加熱還流を行っても低い収率にとどまった(entries 6,8)。ヘテロ原子の誘起的な電子求引効果により、カチオン性の遷移状態が不安定化されたためと考えられる。

**Table 6-3.** Scope and limitation



**2u, 13u:** R = Me, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = H  
**2v, 13v:** R = Me, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = OMe, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = H  
**2w, 13w:** R = Me, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = Ph, R<sup>5</sup> = H  
**2x, 13x:** R = *t*-Bu, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = H

entry	substrate	temp, time	yield (%) <sup>a</sup>	
			catalyst: TsOH·H <sub>2</sub> O	catalyst: Sc(OTf) <sub>3</sub>
1	<b>2a</b>	rt, 3 h	91	91
2	<b>2u</b>	rt, 3 h	98	98
3	<b>2v</b>	rt, 3 h	91	93
4 <sup>b</sup>	<b>2n</b>	rt, 6 h	–	quant. <sup>e</sup>
5 <sup>b,c</sup>	<b>2j</b>	rt, 14 h	26	80
6 <sup>b,c,d</sup>	<b>2s</b>	reflux, 57 h	31	53
7 <sup>b,c</sup>	<b>2t</b>	rt, 30 h	4	80
8 <sup>b</sup>	<b>2k</b>	rt, 3 h then reflux, 24 h	–	17
9 <sup>c</sup>	<b>2b</b>	rt, 3 h	65	93
10 <sup>c</sup>	<b>2c</b>	rt, 3 h	74	93
11	<b>2w</b>	rt, 2 h	39	77
12	<b>2x</b>	rt, 0.5 h	96	17 <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Isolated yield.

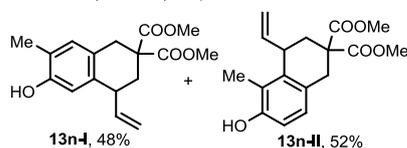
<sup>b</sup> Diastereomeric mixtures were used as substrates. **2n** (dr. 1.2:1), **2j** (dr. 14:1), **2s** (dr. 1.3:1), **2t** (dr. 2.1:1), **2k** (dr. 8.8:1)

<sup>c</sup> Reactions were carried out under diluted conditions (0.02 M) to prevent the formation of side products.

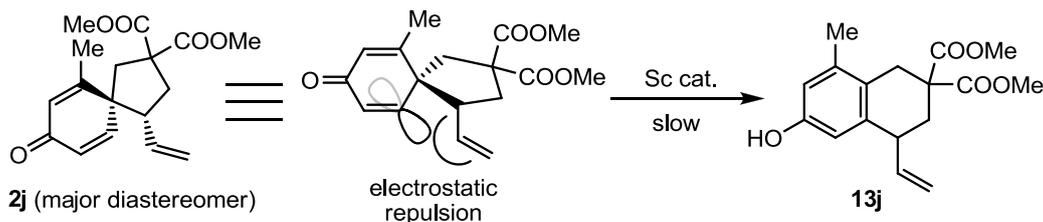
<sup>d</sup> 20 mol% of acid catalyst was used.

<sup>e</sup> A mixture of regioisomers was obtained.

<sup>f</sup> Reaction time: 15 h.



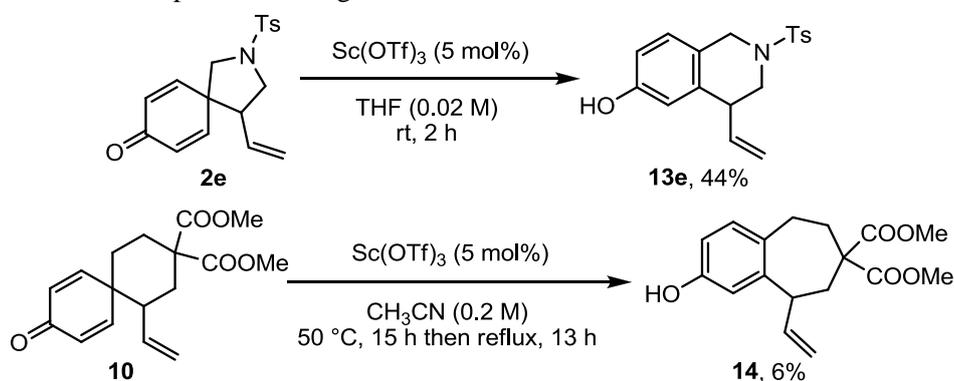
**Scheme 6-1.** Rearrangement of the major diastereomer of substrate **2j**



さらに  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  はトランスオレフィンやジェミナル二置換オレフィンを有する基質の反応にも適していた(entries 9-11)。一方、*tert*-ブチルエステル型の基質に  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  を用いると転位自体は速やかに進行するものの、*tert*-ブチルカチオンの脱離が見られ、 $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  の方が遥かに良い結果を与えた(entry 12)。なお、Lewis 酸触媒としてソフトな  $\text{AuCl}_3$  を用いると、76%の収率で転位体を得ることができた。以上のことから、スピロ環化体 **2** のジエノン-フェノール転位を促進する触媒としては、 $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  に比べ  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  の方が活性が高いと推測できる。

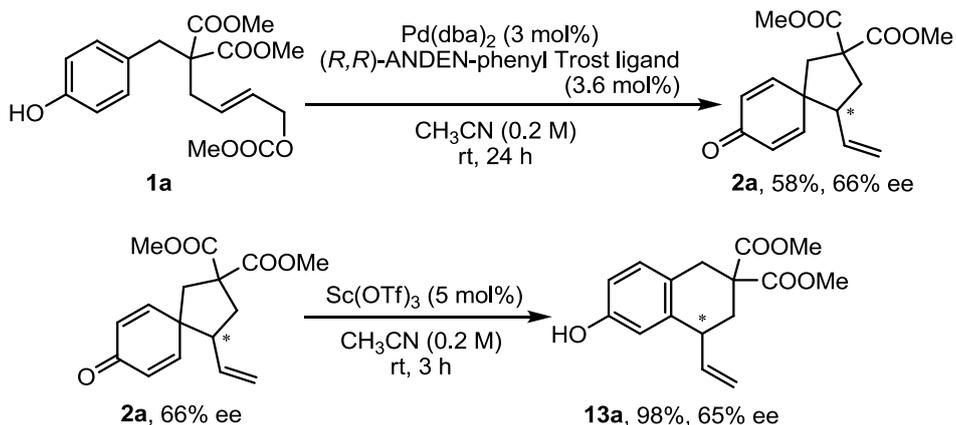
架橋部分をマロネートから N-Ts に変換した基質 **2e**、スピロ[5.5]シクロヘキサジエノン **10** の転位反応についても検討を行った(Scheme 6-2)。 **2e** に  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  を用いた最適条件を適用すると、分子間反応やアミド窒素からの電子の押し出しによるピロリジン環の開環反応が競合し、目的とする転位体の収率はわずか 8%弱にとどまった。そこで Lewis 酸性を弱めるため THF 溶媒を用い、希釈条件下反応を行うと、中程度の収率で転位体 **13e** が得られた。スピロ[5.5]シクロヘキサジエノンでは転位により生成するのが 7 員環であるためか反応性が低く、加熱還流しても転位体は 6%しか得られなかった。

**Scheme 6-2.** Dienone-phenol rearrangement of **2e** and **10**



また、(*R,R*)-ANDEN-phenyl Trost ligand を用い 66%のエナンチオ選択性で合成したスピロ環化体 **2a** を転位反応の最適条件に付したところ、65% ee とほとんど光学純度を損なうことなく転位体 **13a** が得られた(Scheme 6-3)。このことからスピロ環化-ジエノン-フェノール転位の連続反応は不斉反応に発展させられる可能性のあることが示唆された。

**Scheme 6-3.** Dienone–phenol rearrangement using an optically active substrate



## 6-2 連続反応への展開

連続反応への展開を目指し、一段階目の Pd 触媒によるスピロ環化反応の反応剤及び共生生成物存在下、転位反応が進行するのかどうか確認を行った (Table 6-4)。酸触媒として TsOH·H<sub>2</sub>O を用いた場合には、5 mol% の Pd(dba)<sub>2</sub> 及び 12 mol% の PPh<sub>3</sub> の添加により大きく触媒活性が低下した (entries 2-3)。これは TsOH·H<sub>2</sub>O が Pd(0) に酸化的付加したり、ジベンジリデンアセトンやトリフェニルホスフィンをプロトン化することで、ジエノンを活性化しにくくなったためと考えられる。一方、酸触媒として Sc(OTf)<sub>3</sub> を用いた場合には、パラジウム金属や Lewis 塩基であるメタノールの共存は問題ないものの、同じく Lewis 塩基であるホスフィン配位子の添加により反応が遅くなることが分かった (entries 6-8)。しかし反応時間を延長すれば原料は徐々に消費されたため、PPh<sub>3</sub> に対して Sc(OTf)<sub>3</sub> を少し多めに用いれば

**Table 6-4.** Compatibility of the reaction conditions

entry	acid catalyst	additive (mol%)	yield (%) <sup>a</sup>
1	TsOH·H <sub>2</sub> O	–	>99
2	TsOH·H <sub>2</sub> O	Pd(dba) <sub>2</sub> (5)	9
3	TsOH·H <sub>2</sub> O	PPh <sub>3</sub> (12)	14
4	TsOH·H <sub>2</sub> O	MeOH (100)	94
5	Sc(OTf) <sub>3</sub>	–	>99
6	Sc(OTf) <sub>3</sub>	Pd(dba) <sub>2</sub> (5)	>99
7	Sc(OTf) <sub>3</sub>	PPh <sub>3</sub> (12)	50 (78) <sup>b</sup>
8	Sc(OTf) <sub>3</sub>	MeOH (100)	97

<sup>a</sup> Yields indicate the percentage of **13a** among the crude <sup>1</sup>H NMR sample.

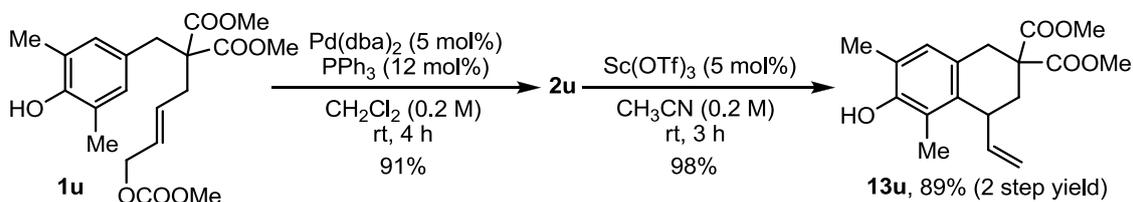
<sup>b</sup> Reaction time: 12 h.

目的とする連続反応が達成できると考えた。なおどちらの酸触媒を用いた場合にも、トリフェニルホスフィン及びメタノールが基質の末端オレフィンに求核攻撃した化合物が数%程度生成している。

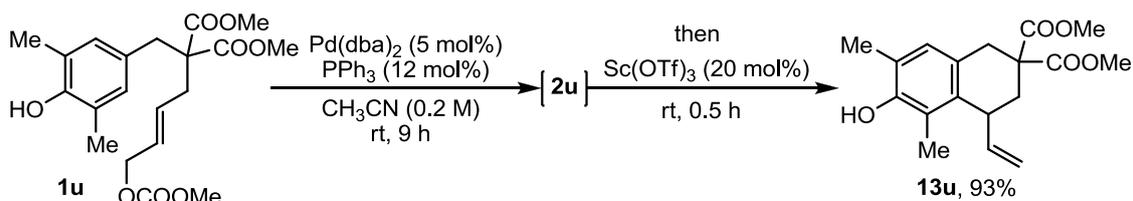
カーボネート体 **1u** を基質として用い、連続反応の検討を行った。TLC にて Pd 触媒によるスピロ環化反応の完結を確認した後、20 mol% の Sc(OTf)<sub>3</sub> を加えると転位が速やかに進行し、93% の収率で化合物 **13u** が得られた [Scheme 6-4(b)]。それぞれの反応の最適条件を用い、two-pot で反応を行うと、一段階目の Pd 触媒によるスピロ環化反応の収率が 91%、二段階目の Sc 触媒による転位反応の収率が 98% であるため、全体では 89% 収率である [Scheme 6-4(a)]。つまり two-pot で反応を行った場合と同程度の収率で形式的にフェノールのメタ位で Friedel-Crafts 反応が進行した形の化合物を one-pot で得られたことになる<sup>49</sup>。

#### Scheme 6-4. One-pot multi-catalytic sequential process

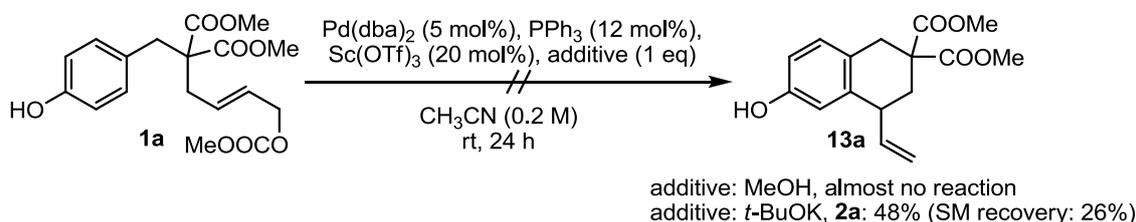
(a) Two-pot process



(b) One-pot process (Two-step procedure)



(c) One-step procedure

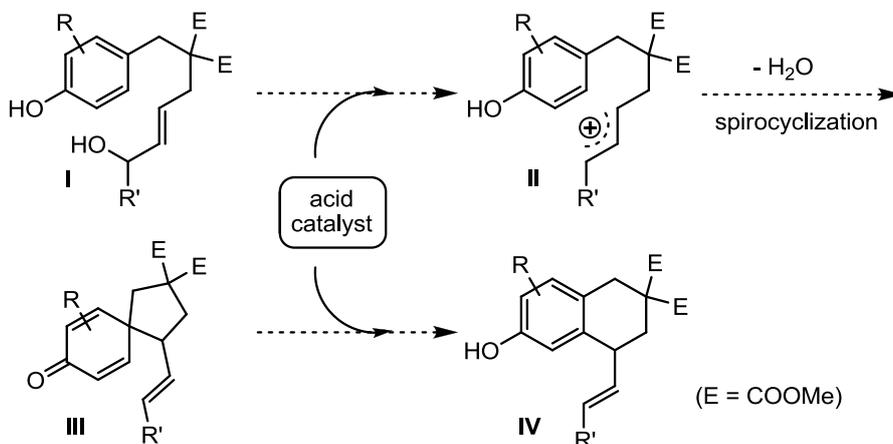


## 第七章 酸触媒によるスピロ環化-ジエノン-フェノール転位カスケードの開発

スピロ環化の完了後、Sc 触媒を加えるという手順を踏んだ場合 (two-step procedure) には連続反応を達成することができたが、初めから Pd 触媒と Sc 触媒とを共存させた場合 (one-step procedure) には目的の転位体を得ることができなかつた [Scheme 6-4(c)]。そこで単一の触媒により同様の連続反応が行えないか検討することとした。これはアリルアルコール体 **I** を基質とし、酸触媒を用いることで達成可能であると考えた (Scheme 7-1)。つまり、TFA のような

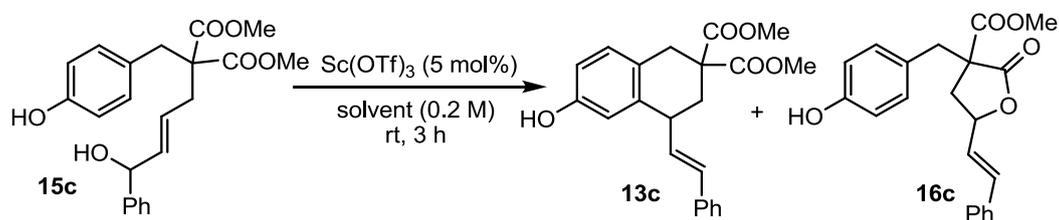
Brønsted 酸や  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  といった Lewis 酸によりヒドロキシ基の脱離能を上げてアリルカチオンを生成し、求核剤をアルキル化する例が知られていることから<sup>50,51</sup>、分子内 *ipso*-Friedel-Crafts 型反応によるスピロ環形成は酸により触媒されると考えられる。また生じたスピロシクロヘキサジエノン **III** のジエノン-フェノール転位は同一の酸触媒により促進される。

**Scheme 7-1.** Reaction design of a single-catalyst system



初めに安定なアリルカチオンを生成しやすいと考えられるアリル位にフェニル基を有するアルコール体 **15c** を基質として反応条件の検討を行った。まず Lewis 酸触媒として  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  を用い、溶媒の検討を行った (Table 7-1)。先の転位反応において良好な結果を与えたアセトニトリルでは、結構な量の  $\mu$ -ラクトン体 **16c** の副生が見られ、転位体の収率は 60% にとどまった (entry 1)。ニトロメタンを用いた際にも  $\mu$ -ラクトン体の生成は見られたものの、他の溶媒に比べて良好な結果を与えたため、これを最適溶媒として選択した (entry 4)。

**Table 7-1.** Solvent effect



entry	solvent	<b>13c</b> (%)	<b>16c</b> (%) (dr)
1	$\text{CH}_3\text{CN}$	60	31 (7.0:1)
2	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	22	10 (2.6:1)
3	THF	4	32 (3.0:1)
4	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	69	12 (1:1.2)
5 <sup>a</sup>	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	4	–

<sup>a</sup> In the presence of MS 4A (1000 mg/mmol SM).

次に酸触媒のスクリーニングを行った(Table 7-2)。TsOH·H<sub>2</sub>O 以外の Brønsted 酸を用いた場合には反応が汚くなり、転位体は低収率にとどまった(entries 7-9)。TsOH·H<sub>2</sub>O を用い、ジクロロメタン中、反応を行った場合には反応は比較的きれいだったが、主生成物として得られたのは $\gamma$ -ラクトン体 **16c** であり、また基質のアリル位のヒドロキシ基がメトキシ基で置換された化合物の副生も見られた(entry 6)。金属 Lewis 酸触媒においても収率は中程度だったが(entries 1-4)、金属元素を含まない Lewis 酸である TrClO<sub>4</sub> を用いた場合には $\gamma$ -ラクトン体がほとんど副生せず、良好な収率で転位体が得られることが分かった(entry 5)。

**Table 7-2.** Screening of acid catalysts

entry	acid (mol%)	solvent	time (h)	<b>13c</b> (%)	<b>16c</b> (%) (dr)
1	Sc(OTf) <sub>3</sub> (5)	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	3	69	12 (1:1.2)
2	Yb(OTf) <sub>3</sub> (5)	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	3	45	13 (12.3:1)
3	Cu(OTf) <sub>2</sub> (5)	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	3	54	10 (2.9:1)
4	Zn(OTf) <sub>2</sub> (5)	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	3	39	7 (4.6:1)
5	TrClO <sub>4</sub> (5)	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	3	85	—
6	TsOH·H <sub>2</sub> O (20)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	31	57 (1:1.1)
7	TFA (20)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	7	15 (2.0:1)
8	hydrogenphosphate <b>A</b> (20)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	7	37 (1.8:1)
9	hydrogenphosphate <b>A</b> (20)	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	24	<13	n.d.

hydrogenphosphate **A**

アリル位に置換基を持たない単純なアリルアルコール型基質 **15a** の反応についても検討を行った(Table 7-3)。Lewis 酸として、最適な TrClO<sub>4</sub> を用いた場合には 59% と中程度の収率が得られたのに対し、Sc(OTf)<sub>3</sub> では原料が多く残り、転位体の収率は 20% と、基質が **15c** の場合に比べより顕著な差が見られた(entries 1-2)。収率の向上を目指し、トリアリールメチ

**Table 7-3.** Reaction using substrate difficult to generate an allylic cation

entry	Lewis acid	yield (%)
1	Sc(OTf) <sub>3</sub>	20
2	TrClO <sub>4</sub>	59 <sup>a</sup>
3	TrPF <sub>6</sub>	51
4	TrBF <sub>4</sub>	45
5	Ar <sub>3</sub> CClO <sub>4</sub> (Ar = <i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	n.r.

<sup>a</sup> 15% of lactone **16a** (dr. 1.2:1) and 5% of aldehyde were obtained.

ルカチオンのカウンターアニオンやアリール基の構造を変換した触媒を試したが、 $\text{TrClO}_4$ を用いた場合に比べ原料が多く残る結果となった(entries 3-5)。しかしアリルカチオンを生成しにくいと考えられる一級のアリルアルコールを基質として中程度の収率で目的の転位体が得られたことから、この触媒的カスケード反応は広い基質に適用できる可能性が示唆される<sup>52</sup>。

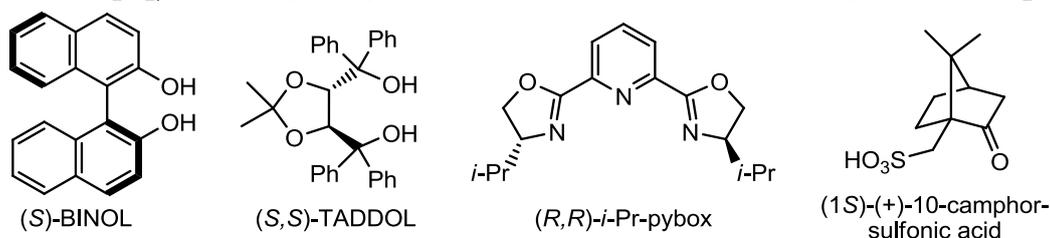
最後に、この連続反応がキラルな Lewis 酸を用いることで不斉反応に展開できるかどうか検討を行った(Table 7-4)。不斉配位子を利用したキラルな Sc 触媒によるエナンチオ選択的な反応はこれまでに多く報告されている<sup>53</sup>。それらを参考に  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  と不斉二座配位子を用いて連続反応を行ったが、どの条件においても得られた生成物はラセミ体であった(entries 1-4)。反応がアリルカチオンを経由して進行しているのであれば、キラルなカウンターアニオンの存在によりエナンチオ選択性が誘起される可能性があると考え、キラルなカウンターアニオンを持つトリチルカチオンを添加してみたが、得られた生成物はやはりラセミ体であった(entry 5)。アリルカチオンが生成していたとしても、キラルなイオンペアを中間体とする反応はイオン間の距離と方向が曖昧で制御が難しく、そのような中間体を経る不斉反応は限られている<sup>54</sup>。

**Table 7-4.** Chiral Lewis acid-catalyzed spirocyclization–dienone–phenol rearrangement cascade

entry	acid catalyst (mol%)	time (h)	13c (%)	16c (%) (dr)	ee
1 <sup>a</sup>	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (20), (S)-BINOL (24)	6	80	6 (1:1.9)	racemate
2 <sup>a</sup>	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (20), (S)-BINOL (24), <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt (48)	24	40	9 (4.0:1)	racemate
3	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (20), (S,S)-TADDOL (24)	3	89	trace	racemate
4	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (20), (R,R)- <i>i</i> -Pr-pybox (24)	12	24	3 (2.8:1)	racemate
5	$\text{Tr}^{\oplus} \text{O}_3\text{S}^{\ominus}$ (+)-camphor (20) <sup>b</sup>	12	62	n.d.	racemate

<sup>a</sup> 0.05 M.

<sup>b</sup> 0.2 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Prepared by mixing silver (1S)-(+)-10-camphorsulfonate and trityl chloride in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



基質 **15c** に比べて **15a** の方が目的とする連続反応の反応性が低かったことから、初めに酸触媒によりヒドロキシ基の脱離が起り、完全にアリルカチオンが生成しているか、または C–O 結合が大きく分極しカチオンに近い構造をとっていると考えられる。**15c** から生じ

るカチオン（または部分正電荷）はフェニル基の共鳴効果により安定化されている。このアリルカチオンに対し、フェノールが分子内 *ipso*-Friedel-Crafts 型反応を起こすことでスピロ環化体が生成する。つまり酸触媒によるスピロ環化反応は  $S_N2'$ 型ではなく  $S_N1'$ 型であると考えている。これは関連する研究により提唱されている反応機構と一致する<sup>51</sup>。またカチオン性中間体の形成を促進する非プロトン性の極性溶媒で反応がうまくいったことも  $S_N1'$ 型の機構を支持している。 $S_N2'$ 型機構の可能性を排除するため、光学活性なアリルアルコール体 **15c** を合成し反応を行おうと考えたが、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンの不斉 1,2-還元がうまくいかなかった。生じたスピロ環化体は同一の酸触媒によりジエノン-フェノール転位を起こし、テトラリノール誘導体を与える。 $\text{TrClO}_4$  を触媒として用いた反応においては実際にスピロ環化体を観測してはいないが、スピロ環化体 **2a** にニトロメタン中  $\text{TrClO}_4$  を作用させると速やかに転位が進行することから、アリルカチオンに対しフェノールのメタ位から直接求核攻撃が起こっているのではなく、スピロ環化体を經由していると考えている。

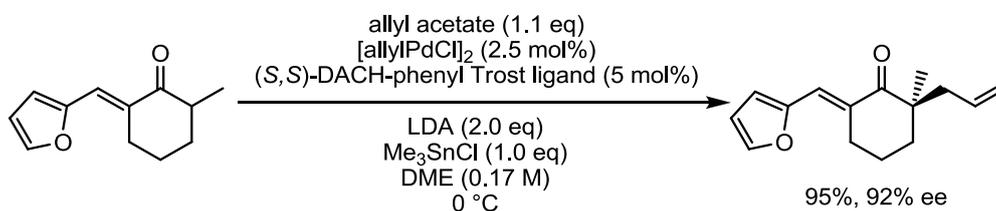
基質 **15a** の反応では **15c** の反応に比べて、生成したラクトン体の割合が多かった。フェノールの *ipso*-Friedel-Crafts 型反応は完全にカチオンが生成した方が進行しやすいのに対し、ラクトン化は部分的に分極した状態の方が進行しやすいのかもしれない。またはどちらの求核剤もアリルカチオンが生成した方が反応しやすいが、*ipso*-Friedel-Crafts 型の反応の方が相対的に速いかもしれない。アリルカチオンが生成すると、フェノール芳香環との間で $\pi$ 軌道間相互作用が強まり、スピロ環化の遷移状態に近い構造をとるためとも考えられる。この考えに基づくと、 $\text{TrClO}_4$  は完全にアリルカチオンを生成させる能力が高いために、ほとんどラクトン体の生成を伴わずに転位体を与えたと考えることができる。

### 第三部 Pd 触媒によるエステルエノラートの分子内アリル位置換反応を利用した 3 置換シクロプロパン類の合成

#### 第八章 背景

遷移金属触媒によるアリル位置換反応は炭素-炭素結合を形成する非常に有用な方法の一つである<sup>11,16</sup>。しかし炭素求核剤としては、 $pK_a$  が 20 より小さい酸の共役塩基であるソフトなカルボアニオンが用いられる場合が圧倒的に多く、利用できる求核剤の更なる多様化が求められている。よりハードな求核剤である安定化されていないケトンのエノラートを用いたアリル位アルキル化反応<sup>56</sup>は、初期の試みがうまくいかなかったことから、有機化学者たちに敬遠されていた。1999 年になって Trost らにより安定化を受けていないケトンを求電子剤とするエナンチオ選択的なアリル位アルキル化反応が初めて報告され(Scheme 8-1)<sup>55</sup>、そこから発展を遂げてきた<sup>57,58</sup>。

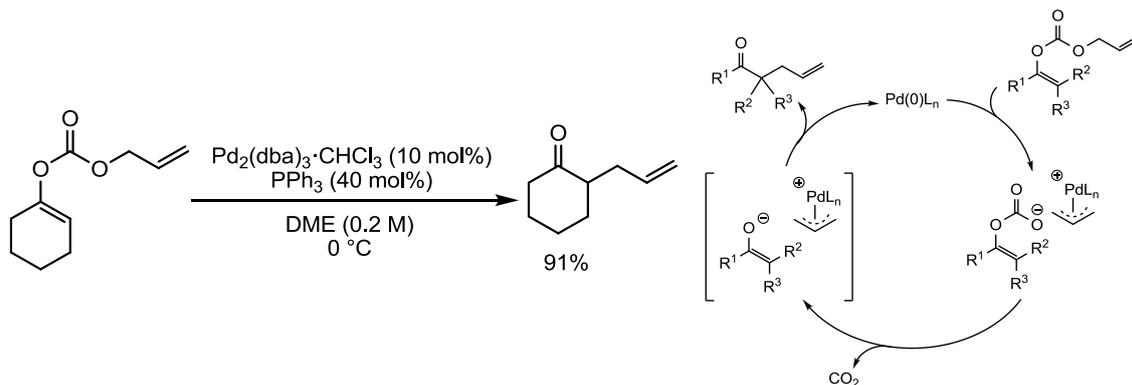
**Scheme 8-1.** First enantioselective direct alkylation of nonstabilized ketone enolates



しかしこの反応は、エノラートの構造を少し変化させただけで収率及びエナンチオ選択性に大きな影響が出る場合があること<sup>59</sup>、またエノール化できるプロトンが複数あると未反応のエノラートや過剰に存在する塩基により生成物が脱プロトン化され、位置選択性及びエナンチオ選択性が低下したり、ポリアルキル化が起こる可能性のあること<sup>60</sup>から、その適用範囲は限られている。

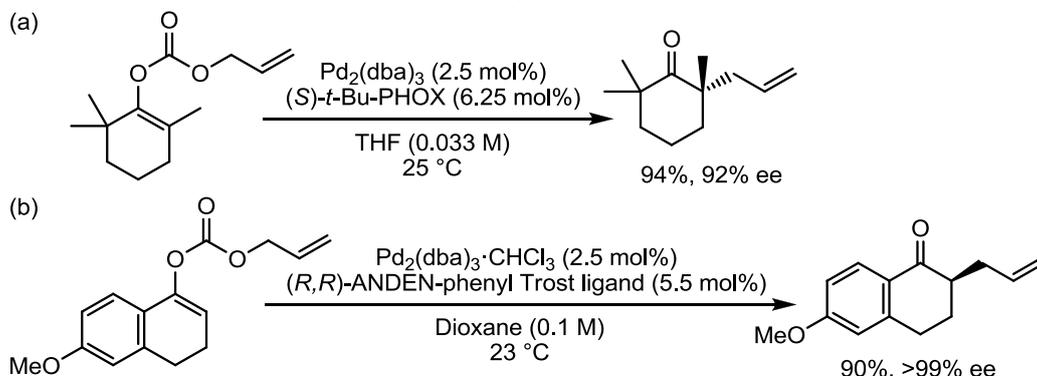
この問題を回避する方法として 1980 年代に辻ら、三枝らにより独立に報告されたアリルエノールカーボネートやアリル $\beta$ -ケトエステルの脱炭酸を伴うアルキル化がある(Scheme 8-2)<sup>61</sup>。

**Scheme 8-2.** Pd-catalyzed decarboxylative allylic alkylation of allyl enol carbonates



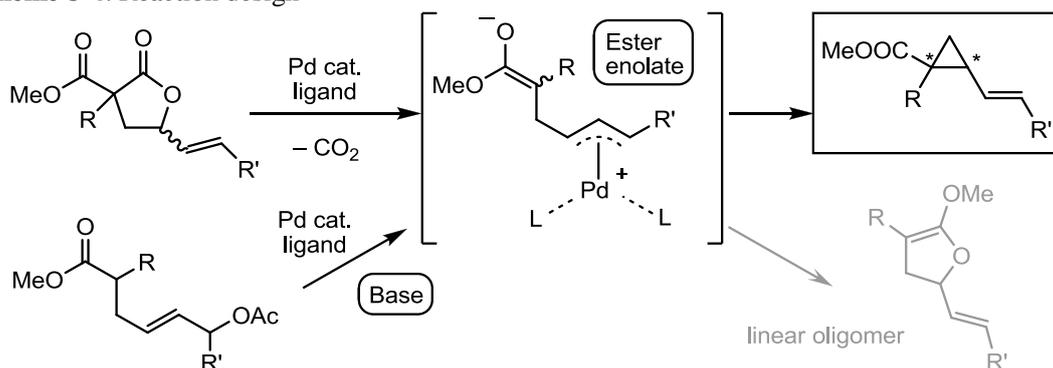
アリルエノールカーボネートに Pd 触媒を作用させると、(i) 基質の Pd (0)への酸化的付加によるカーボネートの脱離と  $\pi$ -アリルパラジウムの生成、(ii) カーボネートからの脱炭酸による系中でのケトンエノラートの生成、(iii) ケトンエノラートの  $\pi$ -アリルパラジウムへの求核攻撃により、 $\alpha$ 位がアリル化されたケトン及びアルデヒドが得られる。基質がアリル $\beta$ -ケトエステルの場合にはイオン化-脱炭酸-アルキル化ではなく、イオン化-アルキル化-脱炭酸の経路をとると考えられているため、結果的にはケトンの $\alpha$ 位がアリル化された化合物が得られるが、実際に求核剤として働いているのは安定化された $\beta$ -ケトカルボン酸イオンである<sup>61d</sup>。この脱炭酸を伴うアリル位アルキル化反応では求核剤と求電子剤が同時に生成し、 $\pi$ -アリルパラジウムがエノラートのカウンターカチオンとなりタイトなイオンペアを形成しているため、前もって形成されたエノラートのアルキル化で問題となる副反応が抑えられる。また本反応は不斉反応にも応用可能である<sup>62</sup>。アリルエノールカーボネートを基質とした最初の不斉反応は、Stoltz らのグループ[Scheme 8-3(a)]<sup>63</sup>と Trost らのグループ[Scheme 8-3(b)]<sup>24d,64</sup>により報告されている。アリル $\beta$ -ケトエステルを基質とした不斉反応はそれらに先駆けて、Burger らにより達成されている<sup>65</sup>。

**Scheme 8-3. Enantioselective decarboxylative allylation of ketones**



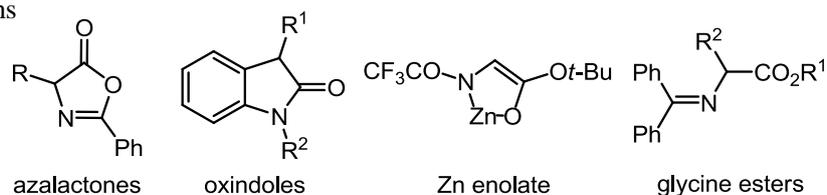
以上の背景を基に、先の連続反応における副生成物 **16c** のような $\alpha$ 位にエステル置換基を持つ $\gamma$ -ビニルブチロラクトン類に注目した。これに Pd 触媒を作用させれば、上記で述べたケトンのアリル化と同様に、基質の Pd (0)への酸化的付加と脱炭酸により、 $\pi$ -アリルパラジウムの生成とともにエステルエノラートが生じ、これが分子内で求核剤として働くことで3置換シクロプロパン類を合成できるのではないかと考えた(Scheme 8-4)。

**Scheme 8-4. Reaction design**

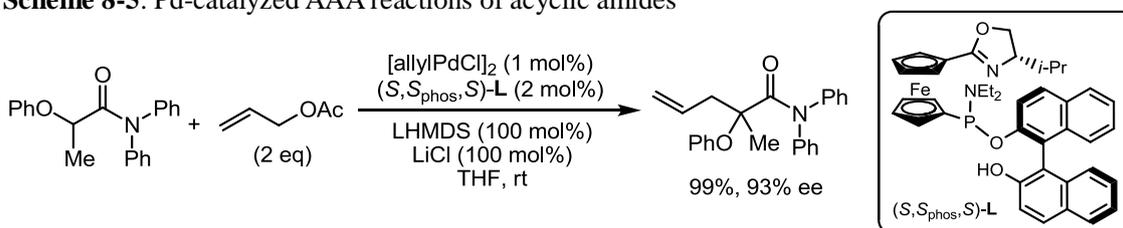


アルデヒドやケトンに比べ $\alpha$ 位のプロトンのpKaが大きいカルボン酸誘導体から生じるエノラートを遷移金属触媒による不斉アリル位置換反応の求核剤として利用している例はさらに限られている。しかもそのほとんどは、アザラクトンや3位に置換基を有するオキシインドール、グリシンエステル、アミノ酸の亜鉛エノラートなど、生じたカルボアニオンを特別に安定化する構造を有したカルボン酸誘導体を用いたものである(Figure 8-1)<sup>66</sup>。そのような特別な安定化効果を持たないカルボン酸誘導体から生じるエノラートを求核剤とする例は非常に少ない(Scheme 8-5)<sup>67</sup>。また遷移金属触媒による脱炭酸を伴うカルボン酸誘導体のアリル化として、Trostらによりエステルエノラート等価体のアリル化が報告されている(Scheme 8-6)<sup>24i,68</sup>。

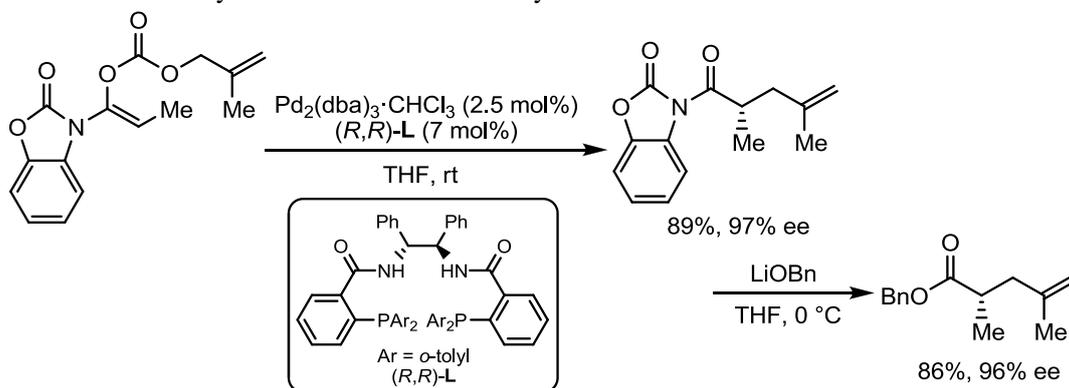
**Figure 8-1.** The structures of special carboxylic acid derivatives used in transition metal-catalyzed AAA reactions



**Scheme 8-5.** Pd-catalyzed AAA reactions of acyclic amides



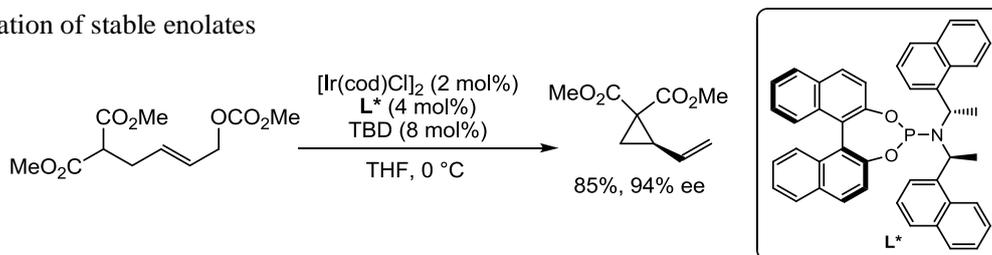
**Scheme 8-6.** Pd-catalyzed AAA reactions of *N*-acylbenzoxazolidinone-derived enol carbonates



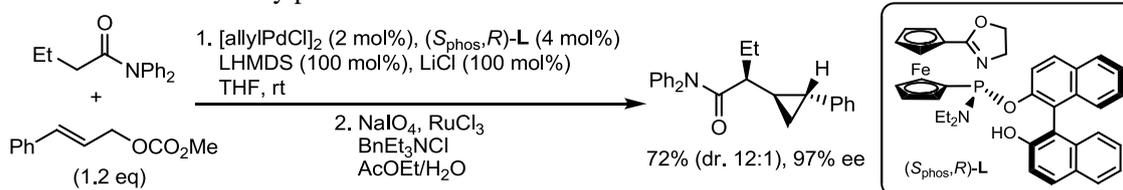
生成物として得られるシクロプロパン類は高度に歪んだ構造でありながら広く天然物、生物活性のある化合物に見られる。また逆に、歪んだ構造であるが故に開環を伴う様々な反応を起こすことが知られている<sup>69</sup>。これらの理由により、現在においてもシクロプロパン類をジアステレオ選択的、またはエナンチオ選択的に合成する手法を開発する努力が続けられている<sup>70</sup>。代表的な合成法としては、Simmons-Smith反応、遷移金属触媒によるジアゾ

アルカンとオレフィンの反応など金属カルベンを利用したもの、Michael-initiated ring-closure (MIRC)反応、Kulinkovich–de Meijere 反応などがある。遷移金属触媒を用いた分子内アリル位アルキル化反応による立体選択的なシクロプロパンの合成は、求核剤が安定化エノラートである例が報告されている(Scheme 8-7)<sup>71</sup>。また、同じく $\pi$ -アリル金属錯体の生成を伴うが、求核剤の攻撃が中心炭素に起こりメタラシクロブタンを経てシクロプロパン類を合成する方法が知られている(Scheme 8-8)<sup>72</sup>。

**Scheme 8-7.** Enantioselective Ir-catalyzed cyclopropanation through intramolecular allylic alkylation of stable enolates



**Scheme 8-8.** Enantioselective Pd-catalyzed cyclopropanation via attack of nucleophiles to the central carbon of a  $\pi$ -allylpalladium



## 第九章 シクロプロパン化の検討

まず基質として $\alpha$ 位にフェニル基を有するビニルラクトン **18** を選択した。2010年にChenらが金触媒を用いた $\gamma$ -ビニルブチロラクトンの合成を報告していた<sup>73</sup>ため、それを参考にアリルアセテート **17** を基質として反応を行ったが、反応が汚くなり目的物の収率は16%にとどまった(Table 9-1, entry 1)。そこで連続反応で用いていたLewis酸触媒を試したところ、Sc(OTf)<sub>3</sub>では反応性が低かったものの、TrClO<sub>4</sub>を触媒とすることで80%を超える収率で目的とするラクトン体を合成することができた(entries 2-3)。

**Table 9-1.** Synthesis of  $\gamma$ -vinyl butyrolactone

entry	catalyst	conditions	results
1	AuPPh <sub>3</sub> Cl/AgSbF <sub>6</sub> (5 mol %)	(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub> , reflux, 4 h	16% (dr. 1.4:1)
2	Sc(OTf) <sub>3</sub> (20 mol %)	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> , rt, 24 h	21% (dr. 2.1:1)
3	TrClO <sub>4</sub> (20 mol %)	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> , rt, 87 h	85% (dr. 1.9:1)

得られた基質を用いシクロプロパン化の検討を行ったところ、反応の収率、ジアステレオ選択性ともに溶媒の種類に大きく依存することが分かった(Table 9-2)。極性の低い溶媒中では反応は遅く、極性の高い溶媒、エーテル系溶媒を用いた場合に効率よく反応が進行した。ジアステレオ選択性については極性の高い溶媒では低く、THF またはトルエンを用いた場合に 9:1 と最も良い結果を与えた(entries 1-5、entries 1-4 の室温というものは 30 °C くらいである)。Pd 源の検討を行ったところ、Pd(dba)<sub>2</sub> と同じ dba 錯体である Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> を用いた場合に同程度の収率及びジアステレオ選択性が得られた(entry 8)。配位子の検討では (2-furyl)<sub>3</sub>P を用いた場合に高いジアステレオ選択性が得られたものの、反応性が低かった(entry 11)。立体的に嵩高い配位子である (*o*-tolyl)<sub>3</sub>P や XPhos を用いてもより優れた結果は得られなかった(entries 9-10)。また、Ir 触媒を用いた安定エノラートの分子内アリル位置換反応により高エナンチオ選択的にビニルシクロプロパンを合成する例が報告されていた<sup>71a</sup> ため、Ir 触媒を用いた検討も行ったが、反応は進行しなかった(entry 12)。

**Table 9-2.** Optimization of the reaction conditions

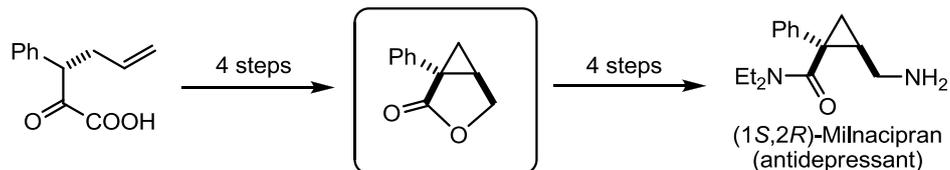
entry	[Pd] or [Ir]	ligand	solvent	temp	time	results
1	Pd(dba) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	24	54% (dr. 4.0:1)
2 <sup>a</sup>	Pd(dba) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	toluene	rt	25	17% (dr. 9.2:1)
3	Pd(dba) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN	rt	33	83% (dr. 1.8:1)
4	Pd(dba) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	DMF	rt	24	74% (dr. 2.9:1)
5	Pd(dba) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	THF	30 °C	24	88% (dr. 9.1:1)
6	[allylPdCl] <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	THF	30 °C	24	15% (dr. 2.0:1)
7	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	THF	30 °C	24	trace
8	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ·CHCl <sub>3</sub>	PPh <sub>3</sub>	THF	30 °C	15	90% (dr. 8.3:1)
9	Pd(dba) <sub>2</sub>	( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub> P	THF	30 °C	24	48% (dr. 4.6:1)
10	Pd(dba) <sub>2</sub>	XPhos	THF	30 °C	24	84% (dr. 5.4:1)
11	Pd(dba) <sub>2</sub>	(2-furyl) <sub>3</sub> P	THF	30 °C	24	<35% (dr. 11.6:1)
12	[Ir(cod)Cl] <sub>2</sub>	P(OPh) <sub>3</sub>	THF	30 °C	24	n.r.

<sup>a</sup> A mixture of diastereomers in 1:5.6 ratio was used as a substrate.

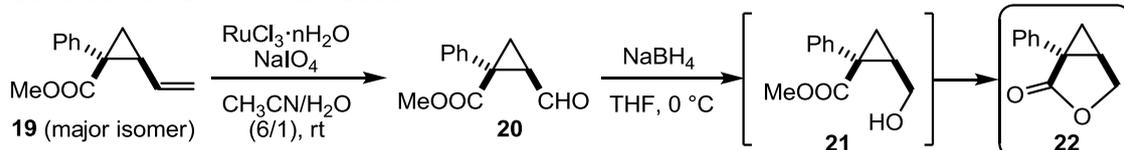
生成物 **19** のジアステレオマーの相対立体配置は抗うつ薬として使用されているミルナシプランの合成中間体へと導くことで決定した(Scheme 9-1)。単一のメジャーなジアステレオマーを用い、オレフィンの酸化的開裂<sup>74</sup>を行った後、得られたアルデヒド **20** を還元したところ、エステル交換まで進行し、(1*S*,2*R*)-ミルナシプランの合成中間体と同一の化合物 **22** が得られた。よって、先のシクロプロパン化により得られたメジャーなジアステレオマーは、ビニル基とエステル基がシスに置換していることが分かった。マイナーなジアステレオマー (マイナージアステレオマーとメジャージアステレオマーの 11:1 の混合物) についても同様の処理を行い、得られたアルコール体に対しさらに TsOH·H<sub>2</sub>O を作用させてもラクトンが形成されないことを確かめている。

**Scheme 9-1.** Determination of the relative configuration

Enantioselective synthesis of (1*S*,2*R*)-milnacipran<sup>75e</sup>



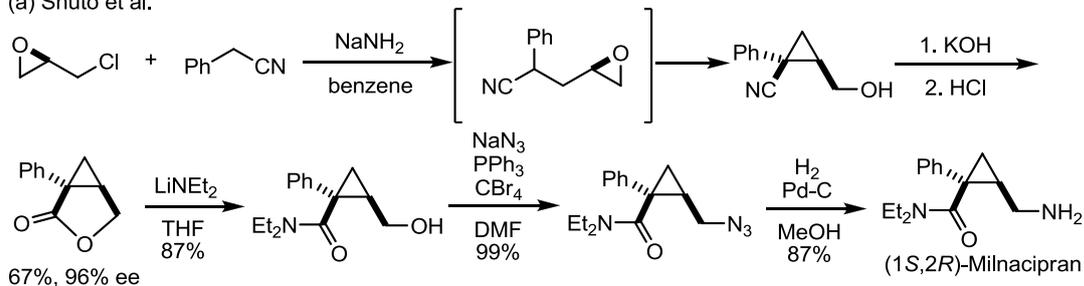
Conversion to the known intermediate



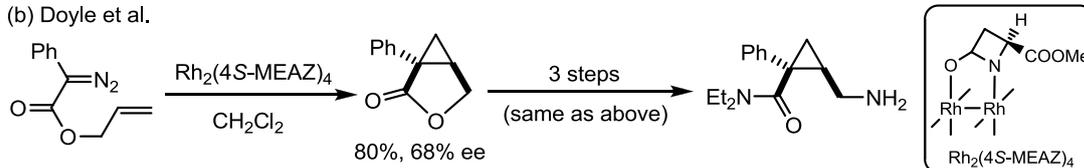
続いて、開発した反応を(1*S*,2*R*)-ミルナシプランの合成に利用することを目指し、不斉反応の検討を行うこととした。抗うつ薬として使用されているミルナシプランはラセミ体で売られているが、最も活性が強いのは(1*S*,2*R*)-体であることが知られている。エナンチオ選択的な(1*S*,2*R*)-ミルナシプランの合成は3つのグループにより達成されている(Scheme 9-2)<sup>75</sup>。

**Scheme 9-2.** Enantioselective synthesis of (1*S*,2*R*)-milnacipran

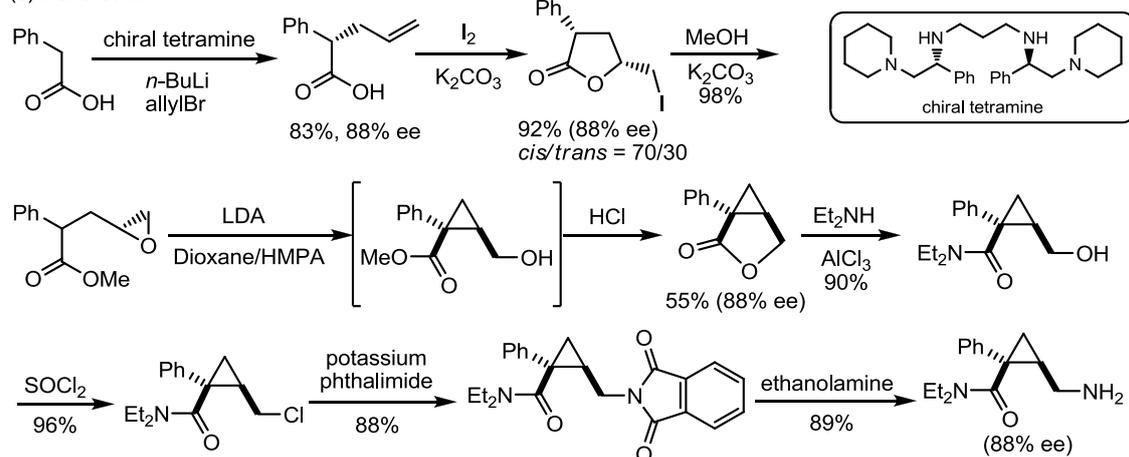
(a) Shuto et al.



(b) Doyle et al.



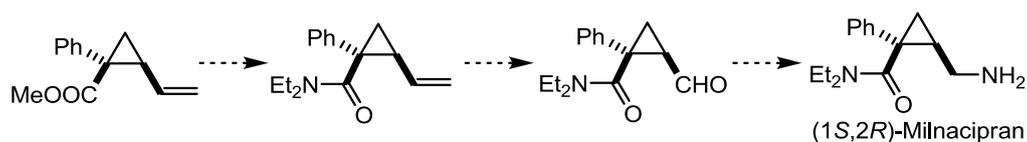
(c) Doris et al.



どの合成もラクトン **22** を鍵中間体とし、その立体選択的な構築を行っている。周東らは塩基性条件下、市販の(*R*)-エピクロロヒドリンに対しフェニルアセトニトリルを立体選択的に付加させることで、ヒドロキシメチル基とニトリル基がシスに置換したシクロプロパンを合成し、続くニトリル基の加水分解、ラクトン化により鍵中間体 **22** を 96% ee にて得ることに成功した[Scheme 9-2(a)]。また Doyle らはフェニル酢酸から 3 ステップで合成できるアリルフェニルジアゾアセテートを基質とし、キラルなロジウム二核錯体を用いた不斉分子内シクロプロパン化を行うことで、鍵中間体 **22** を効率的に得ている。しかしエナンチオ選択性は 68% にとどまった[Scheme 9-2(b)]。さらに、Doris らはキラルなテトラアミンをキラル補助基として用いることでフェニル酢酸の $\alpha$ 位をエナンチオ選択的にアリル化し、続くジアステレオ選択的なヨードラクトン化により、鍵中間体を立体選択的に合成する足掛かりとなる $\gamma$ 位の不斉点を導入するという手法をとった。しかし目的とするシス体はトランス体に対して 70:30 の比でしか得られておらず、ジアステレオ選択性の改善に課題が残っている[Scheme 9-2(c)]。

筆者らの開発した Pd 触媒を用いたエステルエノラートの分子内アリル位置換反応により得られる生成物 **19** のメジャーなジアステレオマーが鍵中間体 **22** へと変換できることは Scheme 9-1 で示した。また **19** のアミド化、オレフィンの酸化的開裂によるアルデヒドの合成、還元的アミノ化により、鍵中間体を経ずに(1*S*,2*R*)-ミルナシプランを効率的に合成できる可能性もある(Scheme 9-3)。

**Scheme 9-3. Synthetic plan to (1*S*,2*R*)-milnacipran**



そこで開発した反応を不斉反応へと展開することを目指して検討を行った(Table 9-3)。Pd 源として Pd(dba)<sub>2</sub>、溶媒として THF を用い、不斉配位子のスクリーニングを行ったが、どの配位子も低～中程度の不斉しか誘起しなかった(entries 1-10)。これまでのところ、単座のホスフィン配位子である(*S*)-MOP を用いた場合に、ジアステレオ選択性、エナンチオ選択性ともに最も良い結果が得られている。配位子を(*S*)-MOP に固定し溶媒の検討を行ったところ、エナンチオ選択性を改善することはできなかったが、やはり高ジアステレオ選択的に生成物を得るにはエーテル系の溶媒が適していることが示唆された(entries 10-12)。なお、ラセミ体の合成も含め種々の条件を検討していく中で、この反応が効率良く進行するには 30 °C 前後の温度を必要とする場合が多いことが分かった。不斉反応の検討は 10、11 月の室温下で行ったため、30 °C にて再度検討を行えば、全体的に Table 9-3 に示したものより高い収率でシクロプロパンが得られると考えられる。

**Table 9-3.** Extension to the asymmetric catalysis

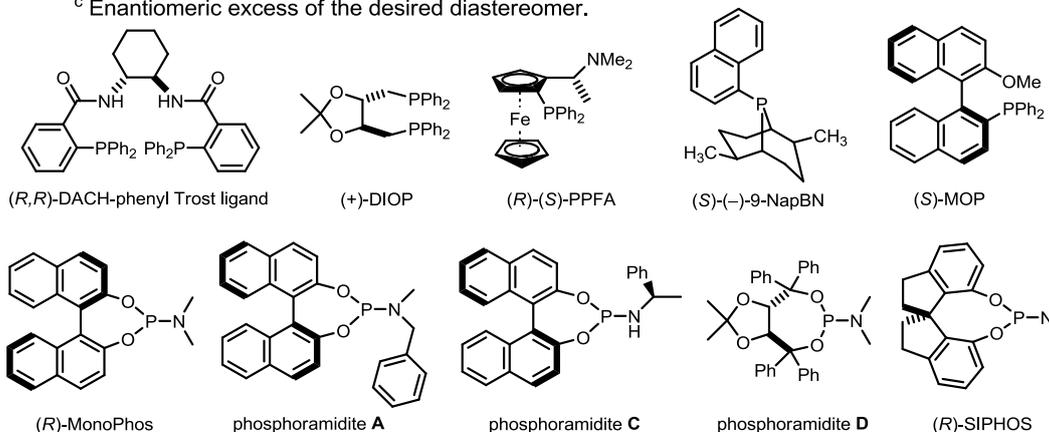
18 (dr. 1.9:1)  19

entry	chiral ligand (mol%)	solvent	yield (%) <sup>a</sup>	dr <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	( <i>R,R</i> )-DACH-phenyl Trost ligand (6)	THF	8	1:1.3	n.d.
2	(+)-DIOP (6)	THF	83	2.3:1	3
3	( <i>R</i> )-( <i>S</i> )-PPFA (12)	THF	40	1:1.5	21
4	( <i>R</i> )-MonoPhos(12)	THF	35	2.4:1	19
5	phosphoramidite <b>A</b> (12)	THF	>12	1.6:1	-9
6	phosphoramidite <b>C</b> (12)	THF	8	1:1.3	n.d.
7	phosphoramidite <b>D</b> (12)	THF	<19	2.1:1	-13
8	( <i>R</i> )-SIPHOS (12)	THF	75	2.1:1	11
9	( <i>S</i> )-(-)-9-NapBN (12)	THF	trace	ca.1.0:1	n.d.
10	( <i>S</i> )-MOP (12)	THF	68	13:1	37
11	( <i>S</i> )-MOP (12)	1,4-dioxane	50	13:1	22
12	( <i>S</i> )-MOP (12)	DME	63	10:1	38

<sup>a</sup> Isolated yield of the mixture of diastereomers.

<sup>b</sup> Desired/undesired. Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude sample.

<sup>c</sup> Enantiomeric excess of the desired diastereomer.



対照実験として直鎖状の基質に対し Pd 触媒を作用させると、同様にシクロプロパンが得られるのかどうか確認を行った (Table 9-4)。まず安定エノラートの分子内アリル位置換反応によるシクロプロパン化の条件を参考に、触媒として Pd(OAc)<sub>2</sub> と dppe を用いて検討を行った。塩基を添加しなかった場合には室温では反応が進行せず、反応温度を 60 °C に上げると原料の一部が反応したが、得られたのはジエン体 **24** (C3–C4 間の二重結合がシスとトランスの混合物) であった (entry 1)。塩基として NaH を添加<sup>76</sup>しても室温では反応の進行は見られず、60 °C にすると原料はほとんど消費されたが、得られたのはジエン体 **24** とエステルカルボニルとの共役系に入った異性体 **25** との混合物であった (entry 2)。塩基として DBU を添加した場合<sup>77</sup>には目的とするシクロプロパンが得られたが、原料が残り、ジエノエート **25** が 14% 副生したため、シクロプロパンの収率は 17% にとどまった (entry 3)。ラセミ体合成の反応条件の最適化により、配位子がトリフェニルホスフィンの場合には、Pd(OAc)<sub>2</sub> を Pd

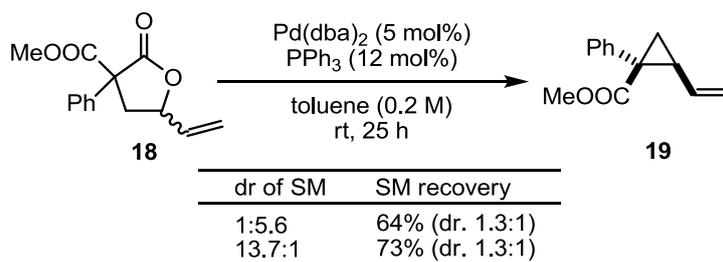
源として用いてもほとんど反応が進行しないことが分かったため(Table 9-2)、entry 4 ではラセミ体合成の最適条件に塩基として DBU を添加して反応を行った。その結果、原料は全て消費されたものの、目的物 **19** は 14%しか得られなかった。生成物のジアステレオ比は 1:5であった。またエノールを生成する触媒として Yb(OTf)<sub>3</sub> を用いている文献があった<sup>71b</sup>ため、そちらを参考に反応を行ったがシクロプロパン化は起こらなかった(entry 5)。以上のことから、エステルエノラートの Pd 触媒を利用した分子内アリル位置換反応によるシクロプロパン化では、 $\alpha$ 位にエステル置換基を有する  $\gamma$ -ビニルブチロラク톤を基質として用いる意義が示されたと考えている。

**Table 9-4.** Examination using a linear substrate

entry	conditions	results
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5 mol%), dppe (6 mol%) THF (0.05 M), rt, 13 h then 60 °C, 24 h	<b>19</b> was not obtained. Only dienes <b>24</b> were formed.
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5 mol%), dppe (6 mol%), NaH (1 eq) THF (0.05 M), rt, 6 h then 60 °C, 24 h	<b>24 + 25</b> <b>19</b> was not obtained.
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5 mol%), dppe (6 mol%), DBU (1.2 eq) THF (0.05 M), rt, 22 h then 60 °C, 6 h	<b>19</b> : 17% (dr. 1:1.5) <b>25</b> : 14%
4	Pd(dba) <sub>2</sub> (5 mol%), PPh <sub>3</sub> (12 mol%), DBU (1.2 eq) THF (0.1 M), 30 °C, 24 h	<b>19</b> : 14% (dr. 1:5.0)
5	PdCl <sub>2</sub> (PhCN) <sub>2</sub> (10 mol%), Yb(OTf) <sub>3</sub> (20 mol%) THF (0.1 M), rt, 22 h then 60 °C, 6 h	<b>19</b> was not obtained.

最後に反応機構について考察した。異なるジアステレオ比の基質に対し、反応性が低く原料が残っていた条件を適用し、回収した原料のジアステレオ比を調べたところ、ほぼ同一の値が得られた(Scheme 9-4)。このことからシクロプロパン化ではおそらく脱炭酸の過程が遅く、カルボキシレートアニオンの  $\pi$ -アリルパラジウムへの再付加が起これ、反応系中でビニル基の付いた炭素の立体が変化していると考えられる。30 °Cという温度は脱炭酸を起こすのに必要な温度だと考えている。

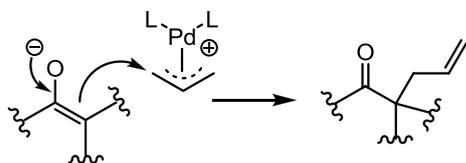
**Scheme 9-4.** Effect of the diastereomeric ratio of  $\gamma$ -vinylbutyrolactone



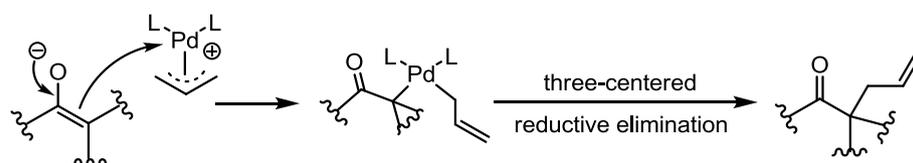
(THF 中では 30 °C より高い温度では円滑に反応が進行し、またβ脱離により生成したと見られるジエン体が得られることがあるため、脱炭酸の過程が律速段階とは言い切れない。)しかし、反応温度が高すぎると生成物の分解やジアステレオ選択性の低下を招く。またジアステレオ比の変化から酸化的付加によりカルボキシラートはいったん完全に脱離し、ビニル基の付け根の不斉中心は消失するため、用いる基質のジアステレオ比は反応結果に影響を及ぼさないと考えている。脱炭酸が起こるとエステルエノラートが生じ、それが分子内でカチオン性π-アリルパラジウムに求核攻撃することでシクロプロパンが生成する。添加剤を加えていない場合には、系中に存在するイオンはエノラートアニオンとカチオン性π-アリルパラジウムのみであるため、生成するのが(E)-エノラートであれば、特に非極性溶媒中では分子内で強固なイオンペアを形成していると考えられる。エノラートの求核攻撃の過程に関しては複数の機構が提唱されている(Scheme 9-5)<sup>63,64</sup>。

**Scheme 9-5.** Proposed mechanisms for alkylation of enolate nucleophiles

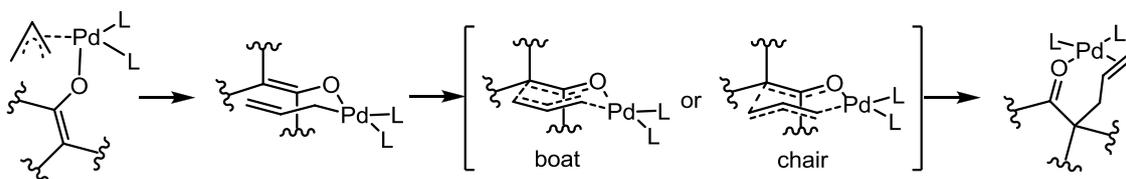
(a) Outer sphere nucleophilic addition



(b) Inner sphere nucleophilic addition



(c) Inner sphere (Reductive elimination through a pericyclic transition state)

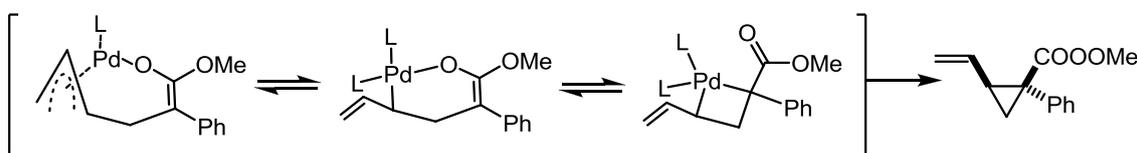


一つは求核剤がアリル末端に直接攻撃し、Pd 錯体と置換する機構である [Scheme 9-5(a)]。ソフトな求核剤はこの反応機構をとりやすいとされている。一方、ハードな求核剤は初めに Pd に攻撃し、その後三中心遷移状態を経る還元的脱離により生成物を与えるとされる [Scheme 9-5(b)]。Trost らは脱離基の根元が不斉中心となったエノールカーボネートを用いてケトンのα位をアルキル化したところ、不斉中心の立体が保持された生成物が得られたことから、求核剤がケトンのエノラートの場合には、反応は Scheme 9-5(a)に示した機構で進行すると述べている。一方、Stoltz らは理論計算によりケトンエノラートのアルキル化は inner sphere pathway を経て進行すると主張している。しかしエノラートの炭素で Pd に配位するのではなく、エノラートの酸素で配位し、そこからペリ環状遷移状態を経る還元的脱離を起こすとしている [Scheme 9-5(c)]。

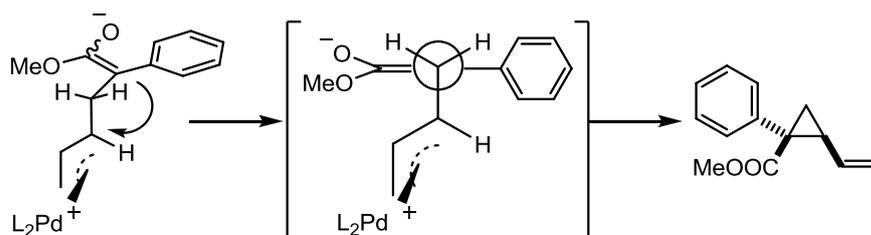
今回筆者が行ったシクロプロパン化反応でも系中に存在するイオンはエノラートアニオンとカチオン性 $\pi$ アリルパラジウムのみであるため、特に非極性溶媒中では分子内で強固なイオンペアを形成している可能性がある。Stoltzが提唱するようなペリ環状遷移状態を経るとすると8員環を形成しなければならないため、この遷移状態は不利であると考えられる。しかしエノラートの炭素でPdに結合した四員環遷移状態をとり、そこから三中心遷移状態を経る還元的脱離により生成物を与える機構は考えられる[Scheme 9-6(a)]。四員環のパラダサイクルを形成する際にビニル基とフェニル基が渡環ひずみを生じないようにトランスに位置すると考えれば、反応のジアステレオ選択性を説明できる。鎖状の基質を用いた場合にはジエン体が生成しているため酸化的付加は起こっているようだが、シクロプロパン化は効率的に進行しなかった。この場合には塩基の存在によりエノラートは $\pi$ アリルパラジウムとイオンペアを形成していない可能性がある。そう考えるとシクロプロパン化が効率的に進行するためには、エノラートと $\pi$ アリルパラジウムとのイオンペアの形成が必須なのかもしれない。しかし鎖状の基質でシクロプロパン化がうまくいかなかったのは、単にエノラートのカウンターカチオンが変わり、その求核性が変化したなど別の要因も考えられる。イオンを溶媒和により安定化できる溶媒中ではイオンペアを形成していない可能性があるが、環状の基質を用いた場合には、アセトニトリルやDMF中で効率的に反応が進行していた。また、エノラートアニオンとカチオン性 $\pi$ アリルパラジウムとがイオンペアを形成していたとしても、それは反応点を近づけて反応を促進しているだけであり、環形成自体はouter sphere pathwayを経て進行している可能性も否定できない。この場合には反応の遷移状態においてカチオン性 $\pi$ アリルパラジウムがより嵩高いフェニル基との立体反発を避けることでジアステレオ選択性が誘起されたと考えることができる[Scheme 9-6(b)]。

**Scheme 9-6.** Possible mechanisms for cyclopropanation reaction

(a) Inner sphere nucleophilic addition



(b) Outer sphere nucleophilic addition



本反応は溶媒の種類が反応性、ジアステレオ選択性に大きな影響を与えることが示唆された。それは溶媒が、生成するエノラートの幾何異性、エノラートと $\pi$ アリルパラジウムとの

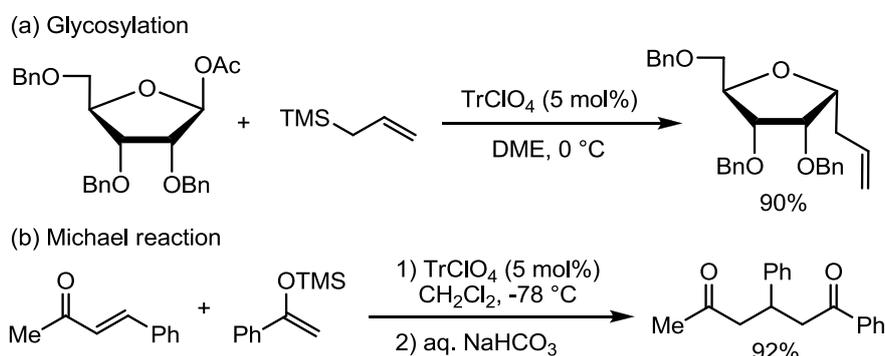
イオンペア形成、パラダシクロブタンが生成する平衡などに影響を及ぼしたためだと考えられる。また  $S_N2$  型の酸化的付加は極性の高い溶媒中で加速されることが知られており、極性の高い溶媒中でジアステレオ選択性が低かったのは、生成物の酸化的付加が起り一度生成したシクロプロパンが開環する経路が存在するためという可能性もある。つまり熱力学支配によりジアステレオ比が決定する。現在、当研究室の鶴田が本反応についてより詳細な検討を行っている。基質一般性の検討の結果、 $\alpha$ 位のフェニル基を電子求引基が結合したアリール基に変換すると、ジアステレオ選択性が下がるということが分かっている。これも反応が熱力学支配で進んだ結果かもしれない。

## 第四部 キラルトリアリールメチルカチオン触媒の開発研究

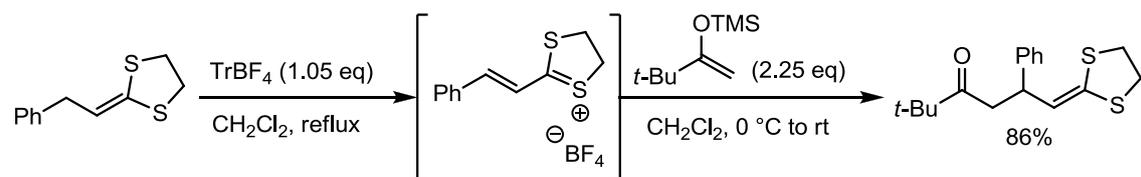
### 第十章 背景

トリチルカチオンは有機合成において、主に2つの役割で用いられている。一つが Lewis 酸としてであり、グリコシル化やアセタールへの求核剤の付加反応において、カルボキシレートやアルコキシドの脱離を促進したり、向山アルドール反応や向山-Michael 反応等においてカルボニル基を活性化する(Scheme 10-1)<sup>78</sup>。もう一つは酸化剤としてであり、ケテンジチオアセタールやシラン、アルコールの $\alpha$ 位、シクロヘプタトリエンなどからヒドリドを引き抜く(Scheme 10-2)<sup>79</sup>。

**Scheme 10-1.** Triarylmethyl cations as Lewis-acid catalysts



**Scheme 10-2.** Triarylmethyl cations as oxidants (Hydride abstraction)

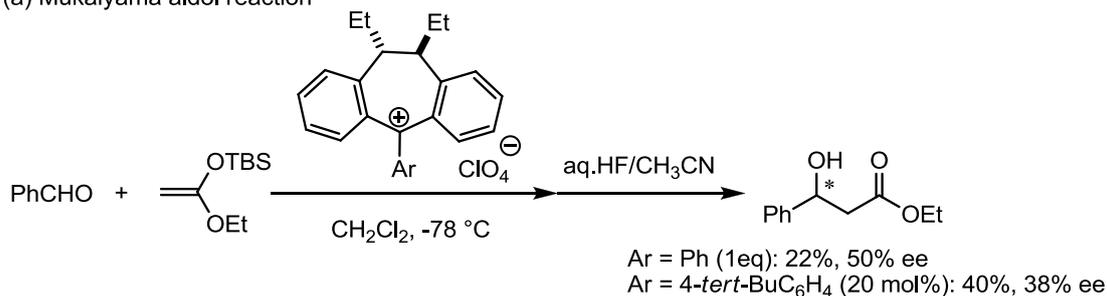


このようにトリチルカチオンは古くから利用されている反応剤だが、キラルなトリアリールメチルカチオンを用いた不斉反応は Scheme 10-3 示したジベンゾスベラン骨格を持つカチオンによる2反応が報告されているのみである<sup>80</sup>。しかもエナンチオ選択性はどちらも中程度にとどまっている。

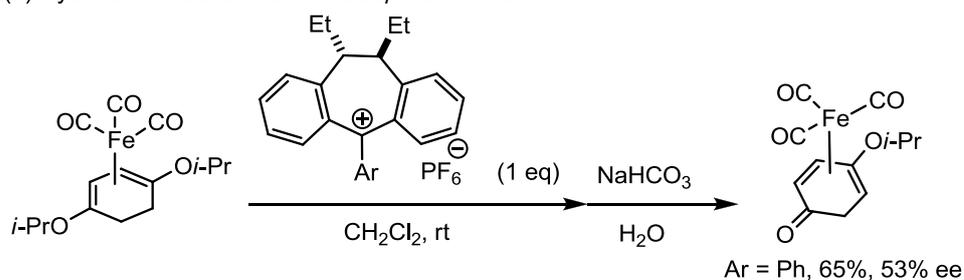
筆者はこれまでの研究の中でヒドロキシ基やアセートの脱離を促進するのにトリチルカチオン触媒を利用し、その触媒及び反応剤としての有用性を再認識した。そこで筆者はトリアリールメチルカチオンの有機触媒としての価値を高めるべく、新規のキラルなトリアリールメチルカチオン触媒の開発を目指すこととした。

**Scheme 10-3.** Chiral triarylmethyl cation-mediated reactions

(a) Mukaiyama aldol reaction



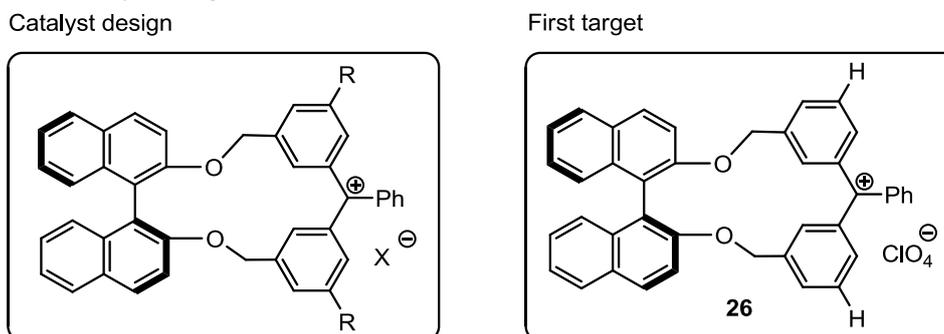
(b) Hydride abstraction from *meso*  $\eta^4$  iron dienes



**第十一章** 新規のキラルトリアリールメチルカチオン触媒の開発研究

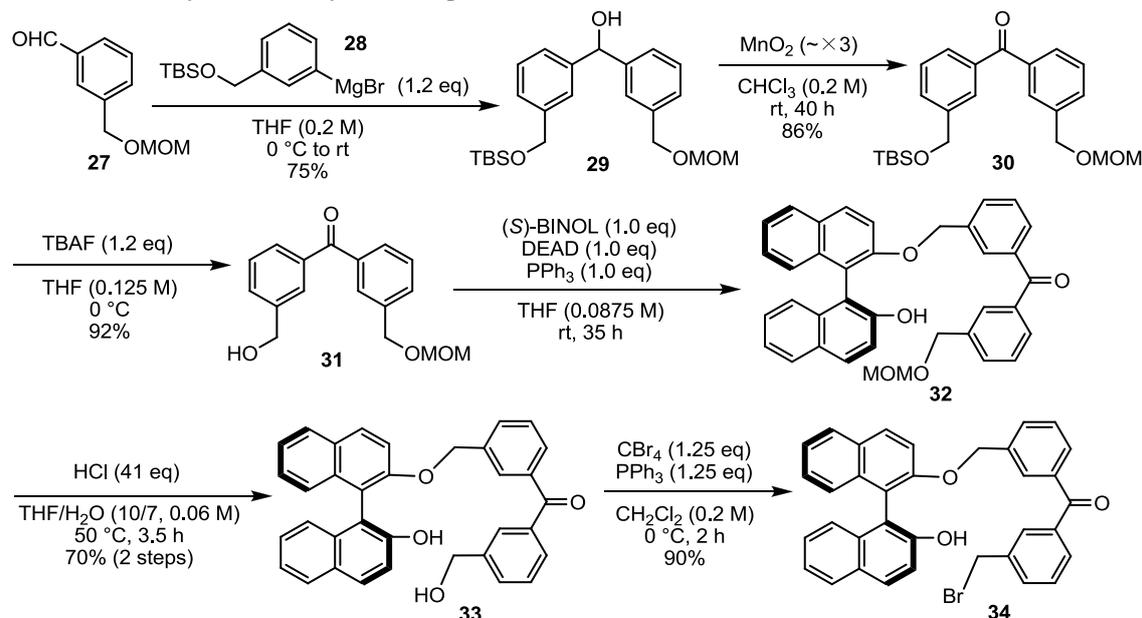
最初のターゲットとして、Figure 11-1 左側に示すような容易に入手可能な(*S*)-BINOLの軸不斉を利用した触媒を設計した。まず、15員環エーテルを生成する環化反応の条件を定めるため、Rに置換基を持たないカチオン **26** の合成を検討することとした。

**Figure 11-1.** Catalyst design



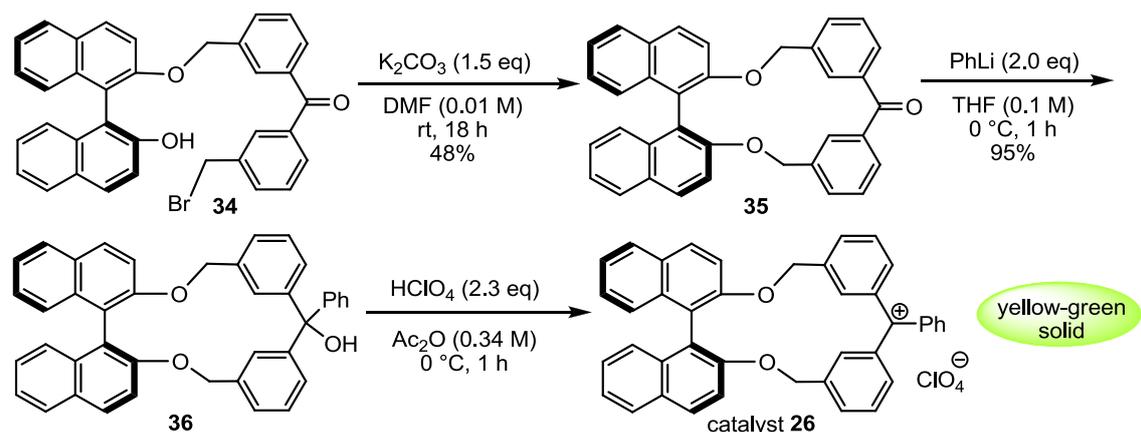
イソフタルアルデヒドから2ステップで合成したアルデヒド **27** と 3-ブロモベンズアルデヒドから3ステップで調製した Grignard 試薬 **28** とを反応させ、生じた2級アルコールの酸化、シリル基の脱保護によりアルコール体 **31** を得た。このアルコール体を無保護の(*S*)-BINOLと光延反応の条件に付したところ、モノエーテル **32** が効率よく得られてきた。続いて MOM 基を落とし、同様に光延反応にて環化を試みたが、目的物は低収率にとどまった(Scheme 11-1)。そこで化合物 **33** の一級ヒドロキシ基をブロモ基に変換し S<sub>N</sub>2 反応により 15員環エーテルが効率よく得られないか検討を行うこととした。

**Scheme 11-1. Synthesis of cyclization precursor 34**



その結果、希釈条件下、塩基として炭酸カリウム、溶媒として DMF を用いた場合に、48%と中程度の収率ではあるが、環化体 **35** が主生成物として得られてきた(Scheme 11-2)。この時、環状ダイマーが 20%（原料の 40%）程度副生した。溶媒として DMF の代わりにアセトンまたはアセトニトリルを用いた場合には、環化体 **35** に比べ環状ダイマーの方が多く生成する結果となった。また、ブロモ基をより脱離能の高いヨード基に変えても収率は改善されなかった。続いて得られたケトンカルビノール **36** とし、無水酢酸中、過塩素酸を作用させることで、キラルなトリアリールメチルカチオンを合成した。この **36** から **26** を合成する反応は二回行ったが、一回目は過塩素酸を加える前から 0 °C に冷やし、反応後得られた固体をエーテルで洗浄する操作は室温で行っていた。その結果得られたのは、茶色の固体であり、有機溶媒に溶けない不純物を含んでいるようであった。トリチルカチオンを合成している過去の論文を調べたところ<sup>81</sup>、初めから低い温度にすると生成したカチオンと原料のカルビノールとが共結晶を形成する可能性があること、TrClO<sub>4</sub> は室温で長時間放置す

**Scheme 11-2. Synthesis of catalyst 26**



ると 9-フェニルフルオレンになる（黄色から暗い赤紫色になる）ことが分かった。そこで二回目の合成では、過塩素酸を加え終わるまでは反応容器を水道水に浸け、その後は洗浄・乾燥が終わるまでずっと 0 °C に保った。その結果、不溶性の不純物を含まない黄緑色の固体が得られた。

合成したカチオン **26** を向山-アルドール反応に用いてみたがエナンチオ選択性は誘起されなかった(Scheme 11-3)。シリルエノールエーテルやアリルシランなどを求核剤として用いる反応では系中でトリアルキルシリルカチオンが生成するが、このカチオンも Lewis 酸触媒として機能するため、トリチルカチオンの再生やトリチルカチオンが触媒する反応が遅い場合には、エナンチオ選択性の低下を招くとされている<sup>80a</sup>。またシリルエノールエーテルとトリアリールメチルカチオンとが反応した化合物が生成し、触媒が徐々に消費されることも問題である。そこでシリルカチオンを生成しないアルキルエノールエーテルを求核剤として用いたアセタールへの付加反応を検討した。反応は効率的に進行したものの、この場合にもエナンチオ選択性は発現しなかった。

**Scheme 11-3.** Preliminary experiments

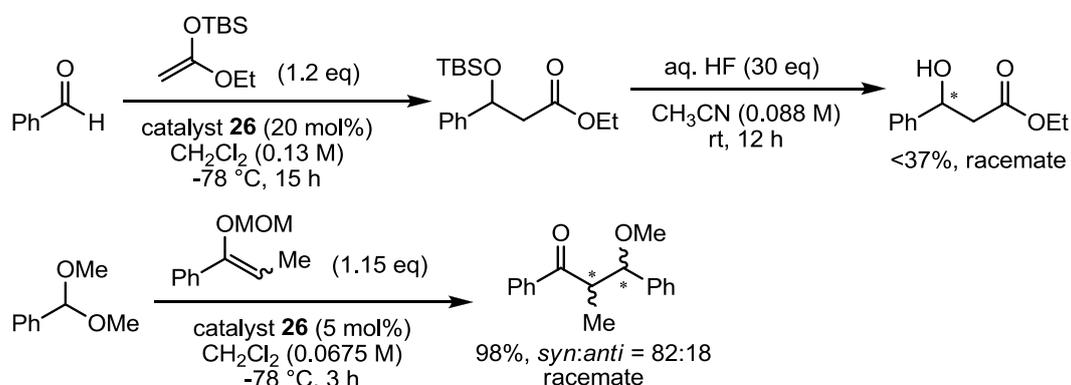
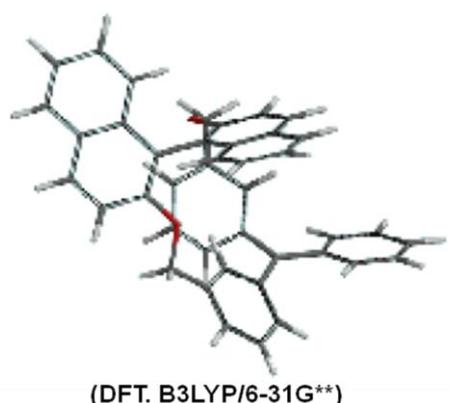


Figure 11-2 に DFT 計算により求めたトリアリールメチルカチオン **26** の最安定配座を示す。カチオンの上側は(*S*)-BINOL のナフチル環によって塞がれ、Lewis 塩基は下側から近付くことが予想される。下側の空間はかなり空いているためにエナンチオ選択性が発現しなかったと考えられる。今後、Lewis 塩基の配位を規定できるようカチオンの構造を修飾し、不斉触媒として利用できないか検討する予定である。

**Figure 11-2.** DFT conformational study

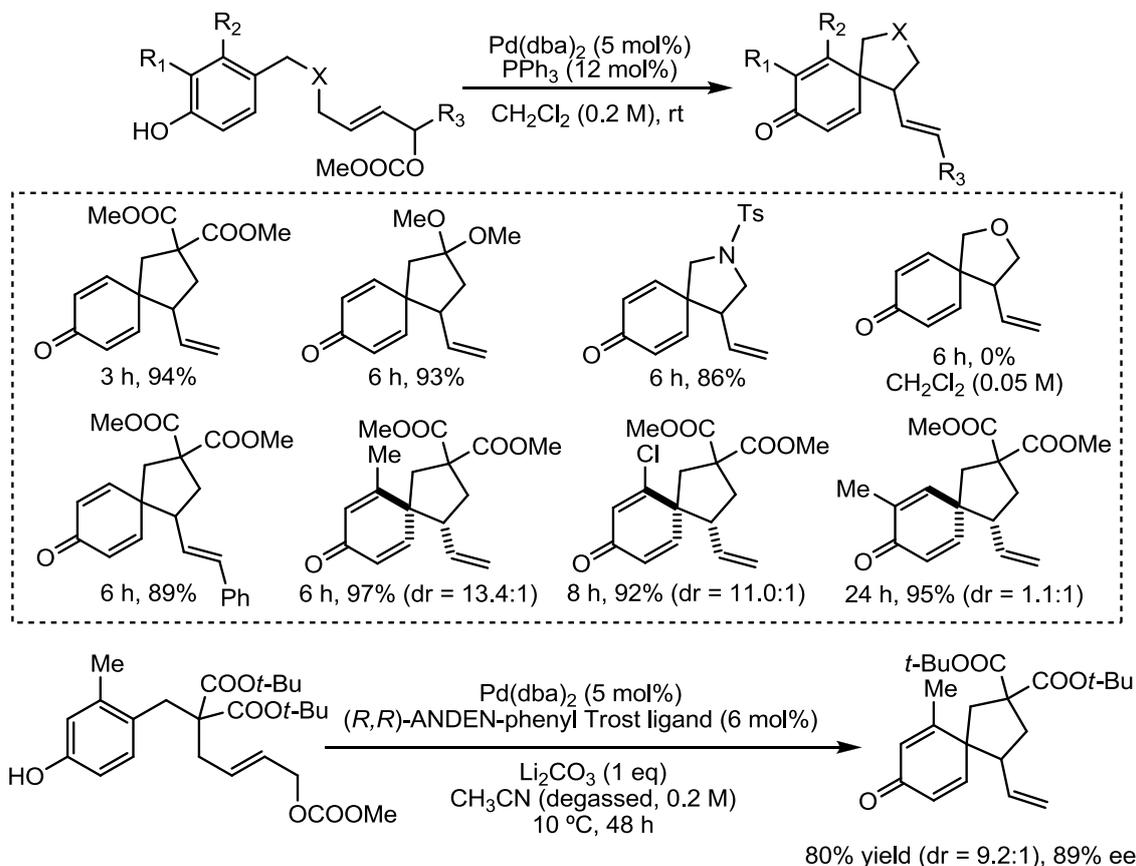


## 結語

以上、本論文をまとめると次のようになる。

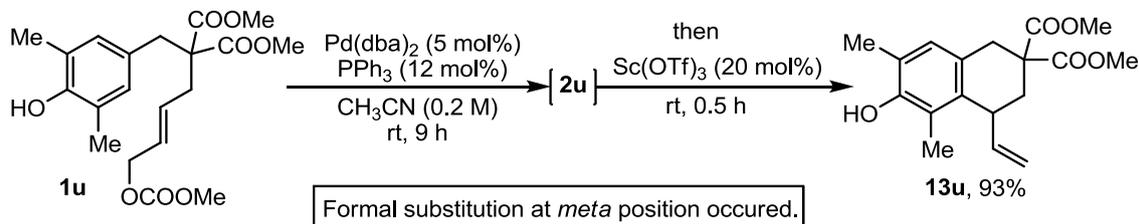
当研究室で開発された Pd 触媒によるフェノール誘導体の分子内 *ipso*-Friedel-Crafts 型アリル位アルキル化反応について、塩基非存在下における最適条件を決定した。この最適条件を用いて基質一般性の検討を行った結果、スピロ環化反応は Thorpe-Ingold 効果により促進されることが示唆された。

また触媒的不斉反応への展開を目指し検討を行った。特に配位子として (*S*)-(-)-9-NapBN 及び (*R,R*)-ANDEN-phenyl Trost ligand を用いて詳細に反応条件を検討した。(*S*)-(-)-9-NapBN を用いた場合には最高で 93% ee と高いエナンチオ選択性にて目的のスピロ環化体が得られたが、反応性を改善させることができなかった。(*R,R*)-ANDEN-phenyl Trost ligand を用いた場合には、得られたメジャーなエナンチオマーの絶対立体配置から遷移状態の構造を推測し、基質のエステル部分をより嵩高くすることで、収率 80%、89% ee にて 4 級不斉炭素中心を持つスピロ環化体を得ることに成功した。

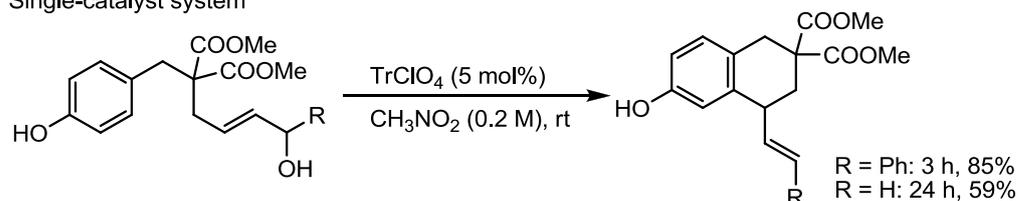


続いて本スピロ環化反応と Sc 触媒によるジエノン-フェノール転位とを one-pot で連続的に行い、形式的にフェノールのメタ位で Fridel-Crafts 反応が進行した形の化合物を収率よく得ることに成功した。また、アリルアルコール体を基質とし、 $\text{TrClO}_4$  を酸触媒として用いることで、同様の生成物を単一の触媒により得ることができた。

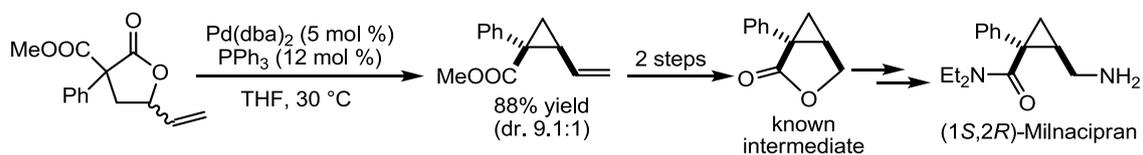
#### One-pot sequential multi-catalytic process



#### Single-catalyst system



連続反応において副生成物として得られた $\alpha$ 位にエステル置換基を持つ $\gamma$ -ビニルブチロラクトンに Pd 触媒を作用させることで、エステルエノラートを求核剤とする分子内アリル位置置換反応が効率よく進行し、エステル基とビニル基がシスに置換したシクロプロパンが 9:1 のジアステレオ選択性にて得られることを見出した。主生成物は抗うつ薬として使用されているミルナシプランの合成中間体へと導くことができた。現在はビニルラクトンの合成に用いたトリアリールメチルカチオンに注目し、キラルな触媒の開発を目指しているところである。

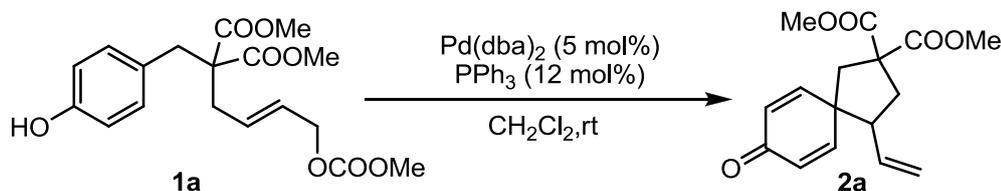


## 実験項

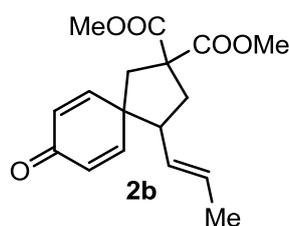
**General:** Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT/IR 230 Fourier transform infrared spectrophotometer, equipped with ATR (Smiths Detection, DuraSample IR II). NMR spectra were recorded on a JEOL ecp 400 spectrometer, operating at 400 MHz for  $^1\text{H}$  NMR, and 100 MHz for  $^{13}\text{C}$  NMR. Chemical shifts in  $\text{CDCl}_3$ , were reported downfield from TMS (= 0 ppm) for  $^1\text{H}$  NMR. For  $^{13}\text{C}$  NMR, chemical shifts were reported in the scale relative to the solvent signal [ $\text{CHCl}_3$  (77.0 ppm)] as an internal reference. JEOL ecp 600 spectrometer was used for the determination of the absolute configuration. EI mass spectra were measured on JEOL GCmate MS-BU20. ESI mass spectra were measured on JEOL AccuTOF LC-plus JMS-T100LP. The enantiomeric excess (ee) was determined by HPLC analysis. HPLC was performed on JASCO HPLC systems consisting of the following: pump, PU-980; detector, UV-970, measured at 254 nm; column, DAICEL CHIRALCEL OD-H, DAICEL CHIRALPAK AS-H, DAICEL CHIRALPAK AD-H, DAICEL CHIRALPAK OJ-H; mobile phase: hexane–2-propanol. Reactions were carried out in dry solvent under argon atmosphere. Other reagents were purified by the usual methods.

Analytical thin layer chromatography was performed on Merck Art. 5715, Kieselgel 60F254/0.25 mm thickness plates. Visualization was accomplished with UV light, phosphomolybdic acid, cerium-phosphomolybdic acid, ninhydrin, and anisaldehyde solution followed by heating. Column chromatography was performed with silica gel 60 N (spherical, neutral 40-50  $\mu\text{m}$ ).

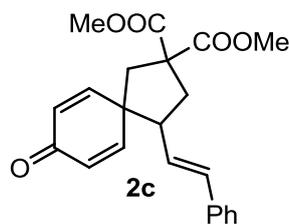
**1. General procedure for the Pd-catalyzed intramolecular *ipso*-Friedel-Crafts allylic alkylation of phenols and product characterizations**



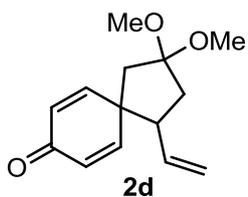
**General Procedure:** **1a** (110.0 mg, 0.30 mmol),  $\text{Pd(dba)}_2$  (8.6 mg, 0.015 mmol), and  $\text{PPh}_3$  (9.4 mg, 0.036 mmol) were dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) and the resulting solution was stirred at room temperature. After 3h, the reaction was quenched with sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and the mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and then concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 3/1) to give **2a** (82.0 mg, 94% yield) as colorless oil. IR (ATR)  $\nu$  2954, 1728, 1662, 1625, 1435, 1408, 1253, 1200, 1173, 1146, 1093, 1069, 993, 929, 886, 858, 771  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.45 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 2.52–2.70 (m, 3H), 2.84 (ddd,  $J = 6.8$  Hz, 6.8 Hz, 13.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.00 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1H), 5.01 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.41 (ddd,  $J = 6.8$  Hz, 9.6 Hz, 18.4 Hz, 1H), 6.26 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 10.0 Hz, 1H), 6.31 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 10.0 Hz, 1H), 6.73 (dd,  $J = 3.2$  Hz, 10.0 Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J = 3.2$  Hz, 10.0 Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  38.4, 43.4, 52.0, 53.2, 53.2, 53.4, 58.4, 117.7, 129.1, 130.0, 133.7, 148.9, 152.9, 172.0, 172.3, 185.8; EI-LRMS  $m/z$  290 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 290.1154. Found: 290.1149.



Colorless solid; IR (ATR)  $\nu$  2959, 1732, 1665, 1625, 1436, 1255, 1200, 1095, 966, 859  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.56–1.58 (m, 3H), 2.42 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 2.50 (dd,  $J = 14.0$  Hz, 14.0 Hz, 1H), 2.63 (dd,  $J = 6.8$  Hz, 14.0 Hz, 1H), 2.65 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 2.79 (ddd,  $J = 6.8$  Hz, 6.8 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.00–5.06 (m, 1H), 5.42 (dq,  $J = 12.8$  Hz, 6.4 Hz, 1H), 6.25–6.30 (m, 2H), 6.70 (dd,  $J = 3.2$  Hz, 9.6 Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J = 3.2$  Hz, 10.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17.7, 39.1, 43.4, 52.2, 52.9, 53.1, 53.2, 58.4, 126.3, 128.8, 129.1, 129.9, 149.3, 153.4, 172.1, 172.4, 186.1; EI-LRMS  $m/z$  304 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 304.1311. Found: 304.1304.

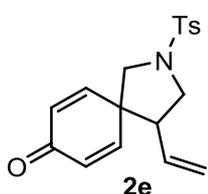


Colorless solid; IR (ATR)  $\nu$  2958, 1729, 1662, 1625, 1435, 1252, 1199, 1172, 1092, 964, 858, 751, 693  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.48 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 2.63–2.78 (m, 3H), 2.99–3.06 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.78 (dd,  $J = 7.6$  Hz, 16.0 Hz, 1H), 6.27–6.37 (m, 3H), 6.79 (dd,  $J = 2.8$  Hz, 10.0 Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 2.8$  Hz, 10.0 Hz, 1H), 7.18–7.28 (m, 5H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  39.0, 43.6, 52.4, 52.9, 53.2, 53.3, 58.5, 125.1, 126.2 (x 2), 127.7, 128.5 (x 2), 129.3, 130.2, 132.7, 136.2, 149.0, 172.0, 172.3, 185.8; EI-LRMS  $m/z$  366 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 366.1467. Found: 366.1471.



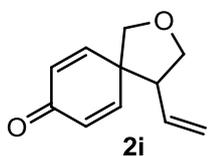
Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  2941, 1661, 1625, 1262, 1122, 1040, 994, 919, 856, 835  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.02–2.15 (m, 3H), 2.32 (dd,  $J = 7.8$  Hz, 13.8 Hz, 1H), 2.85–2.91 (m, 1H), 3.22 (d,  $J = 1.8$  Hz, 3H), 3.23 (d,  $J = 1.8$  Hz, 3H), 4.92–4.97 (m, 2H), 5.38–5.47 (m, 1H), 6.24–6.29 (m, 2H), 6.70–6.74 (m, 1H), 7.04–7.07 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  39.5, 45.8, 49.2, 49.6, 50.6, 51.5, 109.9, 116.9, 129.0, 129.6, 134.9, 150.1, 153.8, 186.2;

EI-LRMS  $m/z$  234 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ): 234.1256. Found: 234.1252.



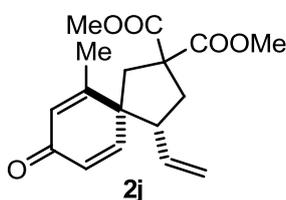
White solid; IR (ATR)  $\nu$  2924, 1665, 1629, 1344, 1163, 1090, 1008, 858, 815, 663  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.48 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.35–3.40 (m, 2H), 3.50 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.73 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 10.0 Hz, 1H), 4.98 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 5.06 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 5.30 (ddd,  $J = 7.6$  Hz, 10.4 Hz, 16.8 Hz, 1H), 6.23 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 10.0 Hz, 1H), 6.33 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 10.0 Hz, 1H), 6.48 (dd,  $J = 3.0$  Hz, 10.0 Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J = 3.0$  Hz, 10.0 Hz,

1H), 7.39 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.76 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.6, 50.5, 50.7, 52.2, 55.7, 119.7, 127.4 (x 2), 130.0 (x 2), 130.3, 131.0, 131.7, 133.5, 144.2, 145.9, 148.3, 185.4; EI-LRMS  $m/z$  329 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ): 329.1086. Found: 329.1087.



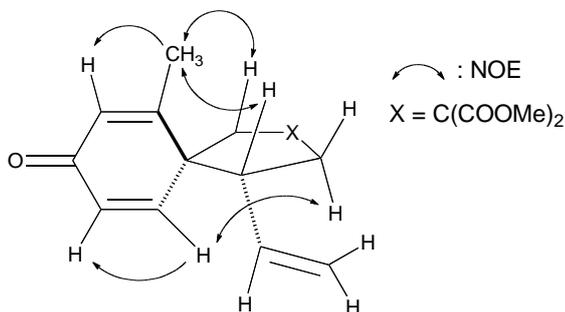
Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  2926, 2868, 1659, 1622, 1408, 1261, 1095, 1054, 920, 856  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.14 (ddd,  $J = 8.4$  Hz, 8.8 Hz, 8.8 Hz, 1H), 3.91 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 8.8 Hz, 1H), 4.29 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 8.8 Hz, 1H), 5.04 (dd,  $J = 0.8$  Hz, 16.8 Hz, 1H), 5.08 (dd,  $J = 0.8$  Hz, 10.4 Hz, 1H), 5.47 (ddd,  $J = 8.4$  Hz, 10.4 Hz, 16.8 Hz, 1H), 6.36–6.40 (m, 2H), 6.74

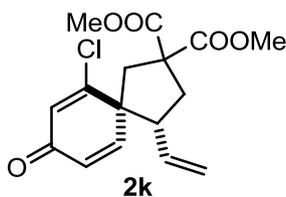
(dd,  $J = 2.8$  Hz, 10.4 Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 2.8$  Hz, 10.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  53.3, 54.6, 71.8, 75.7, 119.3, 130.0, 131.4, 131.8, 147.7, 149.2, 186.0; EI-LRMS  $m/z$  176 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ): 176.0837. Found: 176.0836.



White solid; IR (ATR)  $\nu$  2954, 1728, 1663, 1626, 1435, 1253, 1200, 1172, 1090, 930, 882, 849, 814  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , major diastereomer):  $\delta$  2.05 (s, 3H), 2.33 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 2.62 (d,  $J = 9.6$  Hz, 12H), 2.88 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 3.05 (dt,  $J = 7.2$  Hz, 9.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.97 (dd,  $J = 0.9$  Hz, 18.0 Hz, 1H), 5.00 (dd,  $J = 0.9$  Hz, 10.4 Hz, 1H), 5.38 (ddd,  $J = 7.2$  Hz, 10.4 Hz, 18.0 Hz, 1H),

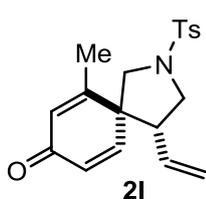
6.24 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.25 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , major isomer):  $\delta$  18.9, 38.4, 42.2, 51.2, 53.2, 53.3, 54.6, 58.3, 117.5, 128.2, 130.5, 133.9, 150.1, 159.2, 172.1, 172.6, 185.7; EI-LRMS  $m/z$  304 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 304.1311. Found: 304.1304;





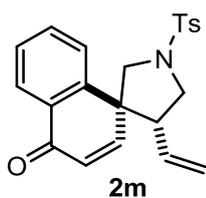
Pale yellow solid; IR (ATR)  $\nu$  2955, 1727, 1654, 1596, 1434, 1312, 1276, 1249, 1205, 1179, 1150, 1118, 1103, 974, 945, 857  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , major isomer):  $\delta$  2.46 (dd,  $J = 13.6$  Hz, 14.0 Hz, 1H), 2.55 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 2.79 (dd,  $J = 6.8$  Hz, 13.6 Hz, 1H), 3.05 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 3.35 (ddd,  $J = 6.8$  Hz, 7.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.06 (dd,  $J = 0.8$  Hz, 17.2 Hz, 1H), 5.07 (dd,  $J = 0.8$

Hz, 10.0 Hz, 1H), 5.37 (ddd,  $J = 7.6$  Hz, 10.0 Hz, 17.2 Hz, 1H), 6.28 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 10.0 Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , major isomer):  $\delta$  38.2, 42.6, 52.7, 53.3, 53.3, 56.9, 58.2, 118.5, 127.8, 131.4, 133.1, 148.8, 157.4, 171.8, 172.1, 184.2; EI-LRMS  $m/z$  324 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClO}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 324.0765. Found: 324.0757.



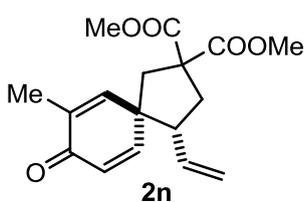
Yellow oil; IR (ATR)  $\nu$  2925, 2889, 1662, 1624, 1335, 1163, 1090, 988, 972, 813, 661  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , major isomer):  $\delta$  1.96 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.09 (ddd,  $J = 7.6$  Hz, 8.0 Hz, 10.4 Hz, 1H), 3.29 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.34 (dd,  $J = 10.4$  Hz, 10.4 Hz, 1H), 3.60 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 10.4 Hz, 1H), 4.96 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 5.04 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 5.26 (ddd,  $J = 7.6$  Hz, 10.0 Hz, 17.2 Hz, 1H), 6.15 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 10.0 Hz,

1H), 6.25 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.34 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , major isomer):  $\delta$  18.8, 21.6, 50.1, 50.4, 53.1, 54.6, 119.5, 127.4 (x 2), 129.4, 130.0 (x 2), 131.0, 131.6, 133.5, 144.2, 146.9, 155.3, 185.2; EI-LRMS  $m/z$  343 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ): 343.1242. Found: 343.1238.

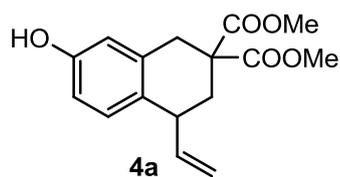


White solid; IR (ATR)  $\nu$  2924, 2860, 1660, 1597, 1335, 1301, 1159, 1087, 1013, 920, 807, 768, 661  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , major isomer):  $\delta$  3.27 (ddd,  $J = 4.0$  Hz, 7.6 Hz, 10.4 Hz, 1H), 3.42 (dd,  $J = 10.4$  Hz, 10.4 Hz, 1H), 3.66 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.82 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 4.85 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 5.24 (ddd,  $J = 7.6$  Hz, 10.4 Hz, 17.2 Hz, 1H), 6.38 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 6.49 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 7.40–7.45 (m, 4H),

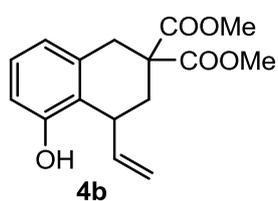
7.58–7.62 (m, 1H), 7.79–7.82 (m, 2H), 8.15–8.17 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , major isomer):  $\delta$  21.6, 50.5, 50.6, 55.4, 58.8, 119.2, 125.5, 127.0, 127.4 (x 2), 127.8, 129.3, 130.0 (x 2), 131.1, 132.7, 133.0, 133.7, 141.7, 144.1, 146.4, 183.9; EI-LRMS  $m/z$  379 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ): 379.1242. Found: 379.1246.



Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  2949, 1730, 1664, 1636, 1434, 1250, 1198, 1083, 924, 821  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , inseparable mixture, nearly 1:1 ratio):  $\delta$  1.88 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1.5H), 1.90 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1.5H), 2.40–2.86 (m, 5H), 3.78–3.79 (m, 6H), 4.95–5.00 (m, 2H), 5.34–5.45 (m, 1H), 6.25 (d,  $J = 10.0$  Hz, 0.5H), 6.29 (d,  $J = 9.6$  Hz, 0.5H), 6.52 (dd,  $J = 1.6$  Hz, 3.2 Hz, 0.5H), 6.63 (dd,  $J = 1.6$  Hz, 3.0 Hz, 0.5H), 6.71 (dd,  $J = 3.0$  Hz, 9.6 Hz, 0.5H), 6.83 (dd,  $J = 3.2$  Hz, 10.0 Hz, 0.5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) isomer I:  $\delta$  15.8, 38.3, 43.6, 52.0, 53.1, 53.1, 53.3, 58.3, 117.3, 128.8, 134.1, 136.5, 144.2, 148.5, 172.2, 172.5, 186.6. isomer II:  $\delta$  16.1, 38.6, 43.5, 51.9, 53.2, 53.2, 53.4, 58.5, 117.4, 129.6, 134.0, 135.5, 148.6, 152.8, 172.1, 172.5, 186.5; EI-LRMS  $m/z$  304 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 304.1311. Found: 304.1317.



Yellow oil; IR (ATR)  $\nu$  3447, 2953, 1733, 1436, 1256, 1205, 920, 754  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.99 (dd,  $J = 11.2$  Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.57 (ddd,  $J = 2.0$  Hz, 6.0 Hz, 13.6 Hz, 1H), 3.12 ( $J = 16.4$  Hz, 1H), 3.33 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 3.38–3.45 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.83 (s, 1H), 5.13–5.16 (m, 1H), 5.66–5.75 (m, 1H), 6.59 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 2.8$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  35.1, 35.2, 40.7, 52.8, 52.8, 53.4, 113.8, 114.9, 116.3, 128.3, 129.9, 134.7, 141.4, 154.0, 171.2, 172.1; EI-LRMS  $m/z$  290 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 290.1147. Found: 290.1149.



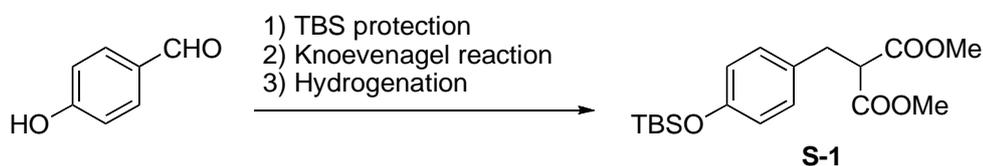
Yellow oil; IR (ATR)  $\nu$  3462, 2953, 1719, 1459, 1434, 1256, 1230, 1199, 1053, 914, 784, 765, 734, 700  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.12 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.62 (ddd,  $J = 1.6$  Hz, 7.2 Hz, 13.6 Hz, 1H), 3.23 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 3.29 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.76 (ddd,  $J = 7.6$  Hz, 8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 5.28–5.30 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 5.85–5.94 (m, 1H), 6.70 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.08 (dd, 8.0 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  35.1, 35.3, 37.2, 52.7, 52.7, 52.8, 114.5, 117.6, 121.1, 121.4, 128.0, 134.9, 140.9, 154.8, 170.9, 171.6; EI-LRMS  $m/z$  290 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 290.1154. Found: 290.1155.

### 3. Substrate syntheses and compound characterizations

#### (3-1) Preparation of dimethyl malonate-tethered substrates **1a**, **1j**, **1k**, **1n** and **3**.

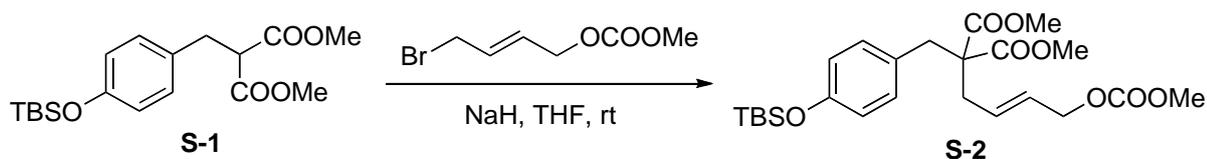
Dimethyl malonate-tethered substrates **1a**, **1j**, **1k**, **1n**, and **3** were prepared from the corresponding *p*-hydroxybenzaldehyde derivatives, or *m*-hydroxybenzaldehyde according to the general procedure for compound **1a**. *p*-hydroxybenzaldehyde, *m*-hydroxybenzaldehyde, 2-chloro-4-hydroxy-benzaldehyde, and 4-hydroxy-3-methyl-benzaldehyde: commercially available. 4-hydroxy-3-methyl benzaldehyde, see: *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1247.

#### Synthesis of compound **1a**

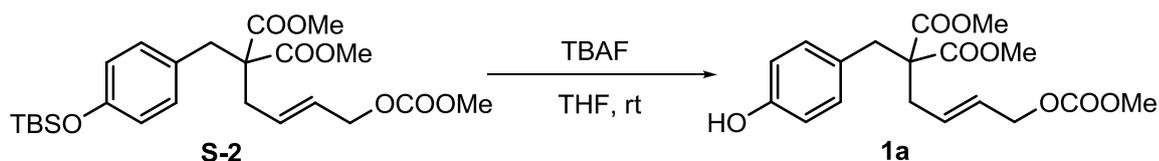


**General Procedure:** To a stirred solution of *p*-hydroxybenzaldehyde (1.22 g, 10 mmol) and imidazole (1.36 g, 20 mmol) in DMF (10 mL) at 0 °C was added TBSCl (1.88 g, 12.5 mmol), and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 4 h. the reaction mixture was diluted with ether, and the obtained mixture was washed with water (x 3), and brine, and then dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After concentration *in vacuo*, the obtained mixture was passed through a short pad of silica to remove polar compounds (eluting with hexane/ $\text{AcOEt} = 5/1$ ). After concentration *in vacuo*, the obtained crude residue was utilized for the next reaction. The crude silylated product, dimethyl malonate (1.26 mL, 11 mmol), piperidine (0.99 mL, 10 mmol), and acetic acid (57  $\mu\text{L}$ , 1 mmol) were dissolved in toluene (25 mL) in a reaction vessel equipped with a Dean-Stark apparatus, and the

solution was refluxed for 3 h. After cooling down to room temperature, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*, and the obtained mixture was passed through a short pad of silica to remove polar compounds (eluting with hexane/AcOEt = 4/1). After concentration *in vacuo*, the obtained crude residue was utilized for the next reaction. A suspension of the crude product and 5% Pd-C (350 mg) in MeOH (30 mL) was stirred at room temperature under H<sub>2</sub> atmosphere. After 5 h, the reaction mixture was filtered through a short pad of celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography (hexane/AcOEt = 15/1) to give **S-1** (1.75 g, 50% yield) as colorless oil. IR (ATR)  $\nu$  2953, 2858, 1737, 1509, 1436, 1253, 1150, 911, 838, 780 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.17 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 3.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.63 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 6H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -4.5 (x 2), 18.1, 25.6 (x 3), 34.0, 52.4 (x 2), 53.8, 120.1 (x 2), 129.7 (x 2), 130.3, 154.4, 169.2 (x 2); EI-LRMS *m/z* 352 (M<sup>+</sup>); EI-HRMS. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>Si (M<sup>+</sup>): 352.1706. Found: 352.1707.



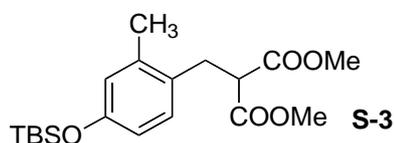
**General Procedure:** To a solution of **S-1** (2.87 g, 8.14 mmol) in THF (18 mL) at 0 °C was added NaH (60% dispersion in oil, 391 mg, 9.77 mmol). After being stirred for 30 min at room temperature, a solution of freshly prepared allylic bromide (2.99g, 14.32 mmol) in THF (9.0 mL) was added to the mixture. After being stirred for 1 h at room temperature, the reaction was quenched with water. The resulting mixture was extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and then concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 10/1) to give **S-2** (2.94 g, 84% yield) as colorless oil. IR (ATR)  $\nu$  2954, 2857, 1734, 1509, 1441, 1253, 1201, 1173, 1107, 910, 839, 780 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.18 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 2.55 (d, *J* = 6.4, Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.79 (s, 3H), 4.58 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 5.64–5.79 (m, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -4.5 (x 2), 18.1, 25.6 (x 3), 35.2, 37.8, 52.3 (x 2), 54.7, 59.1, 67.9, 119.8 (x 2), 127.8, 128.2, 130.6, 130.8 (x 2), 154.7, 155.5, 171.0 (x 2); ESI-HRMS. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>NaO<sub>8</sub>Si (M+Na<sup>+</sup>): 503.2077. Found: 503.2055.



**General Procedure:** To a solution of **S-2** (3.54 g, 7.37 mmol) in THF (74 mL) at 0 °C was added 1.0 M TBAF in THF (8.9 mL, 8.85 mmol). After being stirred for 1 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with AcOEt. The obtained mixture was washed with water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 2/1) to give **1a** (2.32 g, 86% yield) as white solids. IR (ATR)  $\nu$  3441, 2955, 1723, 1624, 1516, 1440, 1259, 1199, 1173, 1109,

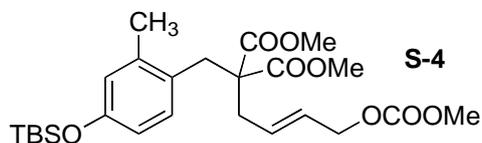
1046, 939, 840, 792, 735  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.56 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.79 (s, 3H), 4.58 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 5.65–5.79 (m, 2H), 5.84 (br-s, 1H), 6.70 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  35.1, 37.7, 52.4 (x 2), 54.8, 59.1, 68.0, 115.2 (x 2), 127.2, 127.9, 130.5, 130.9 (x 2), 155.0, 155.6, 171.2 (x 2); EI-LRMS  $m/z$  366 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_8$  ( $\text{M}^+$ ): 366.1315. Found: 366.1328.

### Synthesis of compound 1j



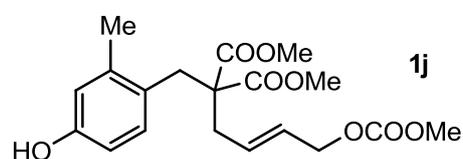
Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  2953, 2858, 1737, 1509, 1436, 1253, 1150, 911, 838, 780  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.18 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 2.27 (s, 3H), 3.16 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.63 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.68 (s, 6H), 6.58 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -4.5 (x 2), 18.1, 19.3, 25.6 (x 3), 31.4, 52.2, 52.4 (x 2), 117.3, 121.9, 128.4, 130.1, 137.4, 154.2, 169.3 (x 2); EI-LRMS  $m/z$  366 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Si}$  ( $\text{M}^+$ ): 366.1863. Found: 366.1857.



Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  2953, 2857, 1733, 1607, 1500, 1440, 1254, 1200, 1113, 1010, 973, 942, 552, 838, 780  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR

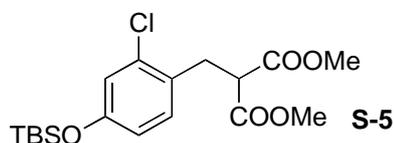
( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.17 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 2.22 (s, 3H), 2.60 (d,  $J = 6.8$ , Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 4.56 (dd,  $J = 0.8$  Hz, 5.6 Hz, 2H), 5.64–5.79 (m, 2H), 6.57 (dd,  $J = 2.8$  Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -4.5 (x 2), 18.1, 20.0, 25.6 (x 3), 34.4, 36.1, 52.3 (x 2), 54.7, 59.1, 67.9, 117.3, 122.0, 126.9, 127.5, 130.8, 130.9, 138.4, 154.2, 155.5, 171.4 (x 2); EI-LRMS  $m/z$  494 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_8\text{Si}$  ( $\text{M}^+$ ): 494.2336. Found: 494.2343.



Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  3446, 2954, 1724, 1504, 1439, 1259, 1200, 1113, 1047, 939, 910, 860, 824, 792, 729  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR

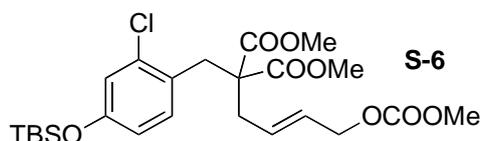
( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.20 (s, 3H), 2.60 (d,  $J = 7.2$ , Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 4.55 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 5.64 (dt,  $J = 15.6$  Hz, 6.4 Hz, 1H), 5.77 (dt,  $J = 7.2$  Hz, 15.6 Hz, 1H), 6.53 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.61 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19.9, 34.4, 36.0, 52.4 (x 2), 54.8, 59.2, 68.0, 112.7, 117.2, 125.8, 127.6, 130.8, 131.0, 138.6, 154.6, 155.6, 171.6 (x 2); EI-LRMS  $m/z$  380 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_8$  ( $\text{M}^+$ ): 380.1471. Found: 380.1468.

### Synthesis of Compound 1k



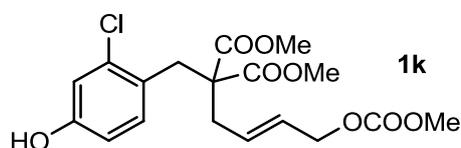
Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  2953, 2931, 2859, 1737, 1604, 1494, 1436, 1289, 1196, 1151, 1040, 940, 838, 780  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.16 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 3.23 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.65 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.79 (s, 6H), 6.62 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.4$  Hz,

1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -4.6 (x 2), 18.0, 25.5 (x 3), 32.0, 51.2, 52.4 (x 2), 118.5, 121.1, 127.7, 131.6, 134.1, 155.2, 169.0 (x 2); EI-LRMS  $m/z$  386 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{ClO}_5\text{Si}$  ( $\text{M}^+$ ): 386.1316. Found: 386.1325.



**S-6**

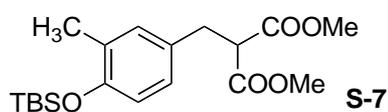
Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  2953, 2931, 2859, 1733, 1603, 1494, 1440, 1250, 1200, 939, 838, 781  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.19 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 2.60 (d,  $J = 6.8$ , Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 4.55 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 5.64 (dt,  $J = 15.2$  Hz, 6.8 Hz, 1H), 5.83 (dt,  $J = 15.2$  Hz, 6.8 Hz, 1H), 6.65 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -4.6 (x 2), 18.0, 25.4 (x 3), 34.7, 35.9, 52.3 (x 2), 54.6, 58.9, 67.8, 118.5, 121.0, 126.4, 127.6, 130.8, 131.8, 135.1, 155.1, 155.4, 170.9 (x 2); EI-LRMS  $m/z$  514 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{ClO}_8\text{Si}$  ( $\text{M}^+$ ): 514.1790. Found: 514.1795.



**1k**

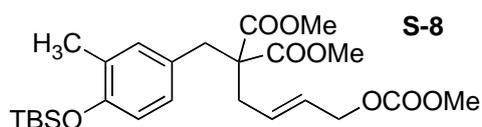
Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  3425, 2954, 1720, 1610, 1499, 1438, 1255, 1200, 1137, 1042, 940, 792  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.60 (d,  $J = 6.8$ , Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 4.55 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.83 (br-s, 1H), 5.65 (dt,  $J = 15.2$  Hz, 6.0 Hz, 1H), 5.81 (dt,  $J = 15.2$  Hz, 6.8 Hz, 1H), 6.65 (dd,  $J = 2.8$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  34.7, 35.8, 52.6 (x 2), 54.8, 59.1, 70.0, 114.2, 116.5, 124.9, 127.7, 130.7, 132.1, 135.2, 155.6, 155.8, 171.3 (x 2); EI-LRMS  $m/z$  400 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClO}_8$  ( $\text{M}^+$ ): 400.0925. Found: 400.0926.

### Synthesis of compound 1n



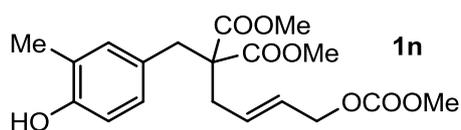
**S-7**

Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  1739, 1504, 1266, 1150, 892, 840, 780  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.19 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 2.16 (s, 3H), 3.11 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.62 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 6.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -4.4 (x 2), 16.7, 18.1, 25.6 (x 3), 34.0, 52.3 (x 2), 53.8, 118.3, 126.7, 128.8, 130.0, 131.2, 152.5, 169.2 (x 2); EI-LRMS  $m/z$  366 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Si}$  ( $\text{M}^+$ ): 366.1863. Found: 366.1870.



**S-8**

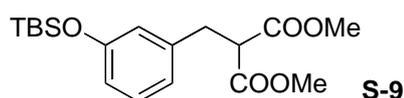
Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  1737, 1502, 1442, 1262, 1205, 1129, 944, 844  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.19 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 2.15 (s, 3H), 2.54 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.79 (s, 3H), 4.58 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 5.64–5.79 (m, 2H), 6.64 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -4.4 (x 2), 16.7, 18.0, 25.5 (x 3), 35.0, 37.6, 52.0 (x 2), 54.5, 58.9, 67.7, 118.0, 127.7, 127.7, 127.8, 128.4, 130.6, 132.3, 152.7, 155.3, 170.8 (x 2); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{NaO}_8\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 517.2234. Found: 517.2252.



**1n**

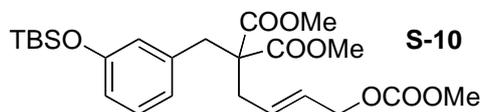
White solid; IR (ATR)  $\nu$  3450, 1725, 1440, 1260, 1200, 1118, 939, 791, 734  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.19 (s, 3H), 2.55 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.79 (s, 3H), 4.59 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.91 (s, 1H), 5.65–5.80 (m, 2H), 6.64 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15.8, 35.0, 37.6, 52.3 (x 2), 54.7, 59.1, 67.9, 114.6, 123.8, 126.9, 127.8, 128.1, 130.6, 132.4, 153.2, 155.6, 171.2 (x 2); EI-LRMS  $m/z$  380 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_8$  ( $\text{M}^+$ ): 380.1471. Found: 380.1459.

### Synthesis of compound 3



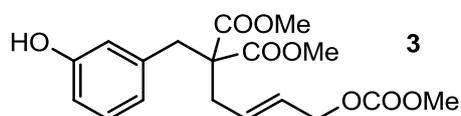
**S-9**

Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  2954, 2858, 1737, 1585, 1486, 1437, 1254, 1156, 1004, 958, 838, 780, 696  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.18 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 3.17 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.66 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.70 (s, 6H), 6.68–6.79 (m, 3H), 7.13 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 8.0 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -4.5 (x 2), 25.6 (x 3), 34.6, 52.5 (x 2), 53.5, 118.5, 120.5, 121.7, 129.4, 139.2, 155.7, 169.2 (x 2); EI-LRMS  $m/z$  352 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Si}$  ( $\text{M}^+$ ): 352.1706. Found: 352.1700.



**S-10**

Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  2954, 2857, 1735, 1487, 1440, 1257, 1200, 981, 940, 838, 781, 698  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.18 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 2.56 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 4.56 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 5.65–5.80 (m, 2H), 6.56–6.72 (m, 3H), 7.11 (dd,  $J = 7.6$  Hz, 7.6 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -4.5 (x 2), 18.1, 25.6 (x 3), 35.2, 38.4, 52.3 (x 2), 54.7, 59.0, 67.8, 118.7, 121.7, 122.9, 127.9, 129.2, 130.5, 137.1, 155.5, 155.5, 170.9 (x 2); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NaO}_8\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 503.2077. Found: 503.2099

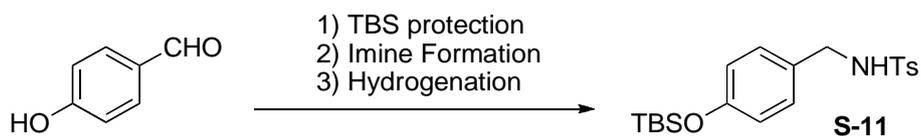


**3**

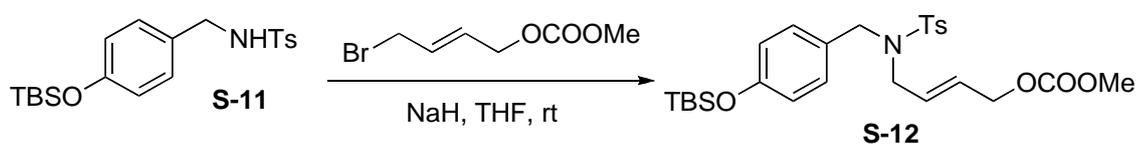
Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  3441, 2955, 1723, 1624, 1516, 1440, 1259, 1199, 1173, 1109, 1046, 939, 840, 792, 735  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.57 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 4.58 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 5.65–5.78 (m, 2H), 5.88 (br-s, 1H), 6.58–6.71 (m, 3H), 7.11 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 8.0 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  35.1, 38.2, 52.5 (x 2), 54.9, 58.8, 68.0, 114.1, 117.0, 121.9, 123.2, 128.1, 129.5, 130.5, 137.1, 155.7, 171.2 (x 2); EI-LRMS  $m/z$  366 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_8$  ( $\text{M}^+$ ): 366.1315. Found: 366.1310.

### (3-2) Preparation of *N*-tosyl amide-tethered substrates

*N*-Tosyl amide-tethered substrates **1e**, **1l**, and **1m** were prepared from the corresponding *p*-hydroxybenzaldehyde derivatives, according to the general procedure for compound **1e**. 4-hydroxy-1-naphthalene-carboxyaldehyde: commercially available.

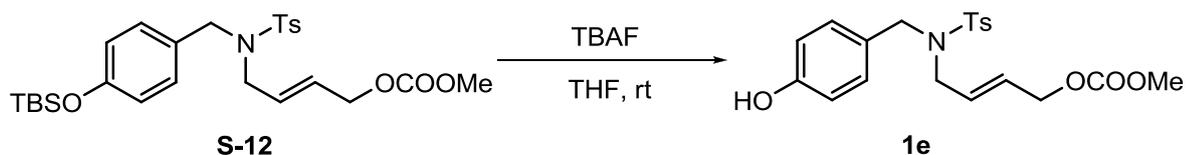


**General Procedure:** To a stirred solution of *p*-hydroxybenzaldehyde (1.22 g, 10 mmol) and imidazole (1.36 g, 20 mmol) in DMF (10 mL) at 0 °C was added TBSCl (1.88 g, 12.5 mmol), and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 4 h. the reaction mixture was diluted with ether, and the obtained mixture was washed with water (x 3), and brine, and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After concentration *in vacuo*, the obtained mixture was passed through a short pad of silica to remove polar compounds (eluting with hexane/AcOEt = 5/1). After concentration *in vacuo*, the obtained crude residue was utilized for the next reaction. To a stirred solution of the silylated product, *p*-TsNH<sub>2</sub> (1.88 g, 11 mmol), and NEt<sub>3</sub> (4.18 mL, 30 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) at 0 °C was added TiCl<sub>4</sub> (0.55 mL, 5 mmol), and the resulting suspension was stirred at room temperature. After 16 h, ethyl acetate was added to the reaction, and the obtained suspension was filtered through a short pad of celite. After evaporation *in vacuo*, the obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 15/1) to give the corresponding *N*-Ts-imine (2.45 g, 63% yield) as pale yellow solids. A suspension of the imine (963 mg, 2.47 mmol) and 20% Pd(OH)<sub>2</sub>-C (82.5 mg) in 1,4-dioxane (12 mL) was stirred under H<sub>2</sub> atmosphere. After 13 h, the reaction was filtered through a short pad of celite. After concentration *in vacuo*, the obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 9/1) to give **S-11** (926 mg, 96% yield) as white solids. IR (ATR)  $\nu$  3242, 2927, 2857, 1606, 1507, 1438, 1316, 1250, 1149, 1089, 1061, 912, 836, 810, 779, 735, 705, 665 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.16 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 2.42 (s, 3H), 4.03 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.86 (broad peak, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -4.5 (x 2), 18.1, 21.5, 25.6 (x 3), 46.7, 120.2 (x 2), 127.1 (x 2), 128.9, 129.1 (x 2), 129.6 (x 2), 136.8, 143.3, 155.3; EI-LRMS *m/z* 391(M<sup>+</sup>); EI-HRMS. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>SSi (M<sup>+</sup>): 391.1637. Found: 391.1626.



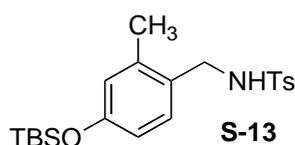
**General Procedure:** To a solution **S-11** (887.8 mg, 2.27 mmol) in THF (8 mL) at 0 °C was added NaH (60% dispersion in oil, 108.8 mg, 9.77 mmol). After being stirred for 30 min at room temperature, a solution of freshly prepared allylic bromide (947.8 mg, 4.53 mmol) in THF (3.3 mL) was added to the mixture. After the mixture was stirred for 16 h at room temperature, the reaction was quenched with water. The resulting mixture was extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and then concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 6/1) to give **S-12** (979.9 mg, 79% yield) as colorless oil. IR (ATR)  $\nu$  2929, 2857, 1748, 1608, 1508, 1442, 1337, 1251, 1157, 1090, 905, 836, 780, 751, 718, 692, 654 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.19 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 2.44 (s, 3H), 3.73 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 5.40–5.55 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -4.5 (x 2), 18.1, 21.5, 25.6 (x 3), 47.8, 50.0, 54.8, 67.2, 120.1 (x 2), 127.1 (x 2), 127.8, 128.2, 129.3,

129.7 (x 2), 129.8 (x 2), 137.7, 143.3, 155.3, 155.4; ESI-HRMS. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>NNaO<sub>6</sub>SSi (M+Na<sup>+</sup>): 542.2009. Found: 542.2041.

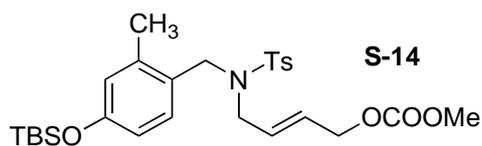


**General Procedure:** To a solution **S-12** (895.3 mg, 1.72 mmol) in THF (8.6 mL) at 0 °C was added 1.0 M TBAF in THF (2.1 mL, 2.07 mmol). After being stirred for 30 min at room temperature, the reaction mixture was diluted with AcOEt. The obtained mixture was washed with water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and then concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 2/1) to give **1e** (697.0 mg, quantitative yield) as white solids. IR (ATR)  $\nu$  3431, 1747, 1614, 1516, 1443, 1263, 1154, 1091, 941, 908, 817, 749 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.44 (s, 3H), 3.71 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.23 (s, 2H), 4.44 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 5.41 (dt, *J* = 15.6 Hz, 6.0 Hz, 1H), 5.50 (dt, *J* = 15.6 Hz, 5.6 Hz, 1H), 5.87 (br-s, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  21.5, 47.9, 50.2, 54.9, 67.2, 115.4 (x 2), 127.1 (x 2), 127.3, 127.8, 129.2, 129.7 (x 2), 130.0 (x 2), 137.1, 143.5, 155.5, 155.6; EI-LRMS *m/z* 405(M<sup>+</sup>); EI-HRMS. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>S (M<sup>+</sup>): 405.1246. Found: 405.1235.

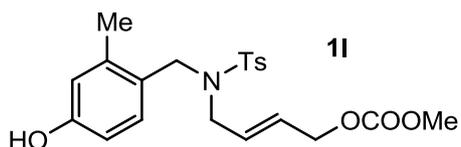
### Synthesis of compound 11



White solid; IR (ATR)  $\nu$  3274, 2928, 2857, 1607, 1500, 1283, 1255, 1158, 1110, 1093, 1011, 967, 839, 814, 780, 661 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.16 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 2.17 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.00 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.60 (broad peak, 1H), 6.54 (dd, *J* = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -4.5 (x 2), 18.1, 18.9, 21.5, 25.6 (x 3), 44.9, 117.4, 122.2, 126.7, 127.1 (x 2), 129.6 (x 2), 130.2, 136.6, 138.2, 143.4, 155.4; EI-LRMS *m/z* 405(M<sup>+</sup>); EI-HRMS. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>SSi (M<sup>+</sup>): 405.1794. Found: 405.1802.

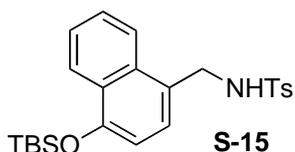


Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  2929, 2857, 1750, 1500, 1443, 1261, 1162, 973, 858, 840, 782, 656 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.18 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.66 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 5.34–5.44 (m, 2H), 6.58 (dd, *J* = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -4.5 (x 2), 18.1, 19.3, 21.5, 25.6 (x 3), 30.9, 48.4, 49.1, 62.7, 117.1, 122.1, 125.9, 126.0, 127.3 (x 2), 129.7 (x 2), 130.9, 133.0, 136.6, 138.8, 143.3, 155.3; ESI-HRMS. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>NNaO<sub>6</sub>SSi (M+Na<sup>+</sup>): 556.2165. Found: 556.2146.

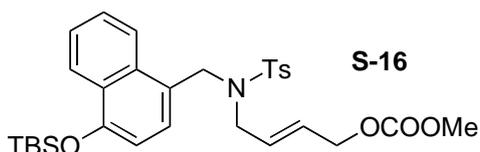


White solid; IR (ATR)  $\nu$  3431, 1747, 1443, 1262, 1155, 1090, 943, 903, 817, 792, 751, 712, 657  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.26 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.65 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.90 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 5.30 (dt,  $J = 15.6$  Hz, 6.8 Hz, 1H), 5.46 (dt,  $J = 15.6$  Hz, 5.6 Hz, 1H), 5.67 (br-s, 1H), 6.59 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.73 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19.2, 21.5, 47.9, 49.1, 54.9, 67.3, 112.6, 117.5, 124.8, 127.2, 127.3 (x 2), 129.5, 129.7 (x 2), 131.1, 136.4, 139.2, 143.5, 155.5, 155.6; EI-LRMS  $m/z$  419 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ): 419.1403. Found: 419.1410.

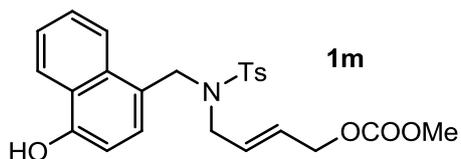
### Synthesis of compound 1m



White solid; IR (ATR)  $\nu$  3274, 2929, 2857, 1583, 1462, 1391, 1320, 1276, 1253, 1155, 1092, 1056, 864, 838, 779, 763, 735, 661  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.26 (s, 6H), 1.08 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 4.44 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.73 (broad peak, 1H), 6.68 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.45–7.47 (m, 2H), 7.74 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.78–7.82 (m, 1H), 8.17–8.21 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -4.5 (x 2), 18.4, 21.5, 25.8 (x 3), 45.3, 111.5, 123.2, 123.2, 123.9, 125.2, 126.9, 127.2 (x 2), 127.5, 128.2, 129.6 (x 2), 132.5, 136.5, 143.4, 152.3; EI-LRMS  $m/z$  441 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{SSi}$  ( $\text{M}^+$ ): 441.1794. Found: 441.1794.

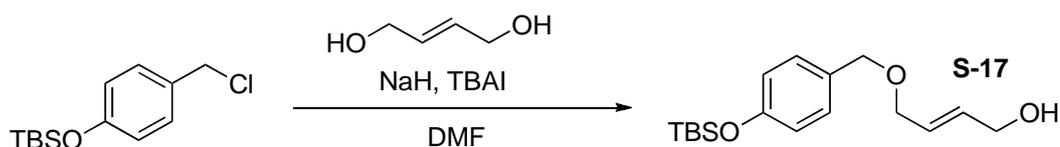


Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  2954, 2858, 1748, 1583, 1462, 1394, 1338, 1259, 1158, 1074, 943, 866, 840, 781, 740, 658  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.28 (s, 6H), 1.09 (s, 9H), 2.47 (s, 3H), 3.66 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.28 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.30–5.37 (m, 2H), 6.73 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.47–7.55 (m, 2H), 7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.18–8.23 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -4.3 (x 2), 18.4, 21.6, 25.8 (x 3), 47.8, 49.7, 54.8, 67.2, 112.3, 122.9, 123.1, 123.9, 125.3, 126.9, 127.3, 127.5 (x 2), 128.2, 128.3, 129.3, 129.7 (x 2), 133.3, 136.5, 143.5, 152.4, 155.4; ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NNaO}_6\text{SSi}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 592.2165. Found: 592.2146.

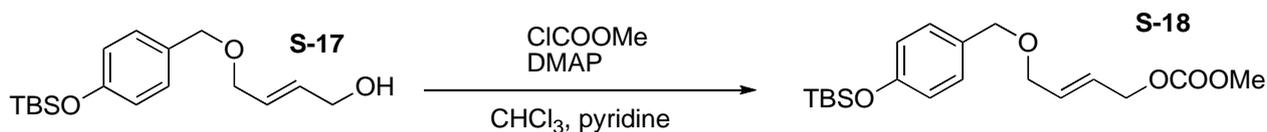


Pale brown solid; IR (ATR)  $\nu$  3403, 2955, 1745, 1439, 1329, 1260, 1154, 1089, 1017, 942, 910, 813, 790, 732, 711, 669  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.47 (s, 3H), 3.64 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.23 (d,  $J = 3.6$  Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 5.25–5.30 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 6.70 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.48–7.58 (m, 2H), 7.78 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 8.19–8.24 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.5, 47.9, 49.6, 54.8, 67.2, 107.5, 122.3, 123.8, 124.8, 125.2, 126.6, 127.0, 127.0 (x 2), 127.4, 128.3, 129.3, 129.8 (x 2), 133.0, 136.2, 143.6, 152.5, 155.4; EI-LRMS  $m/z$  455 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ): 455.1403. Found: 455.1413.

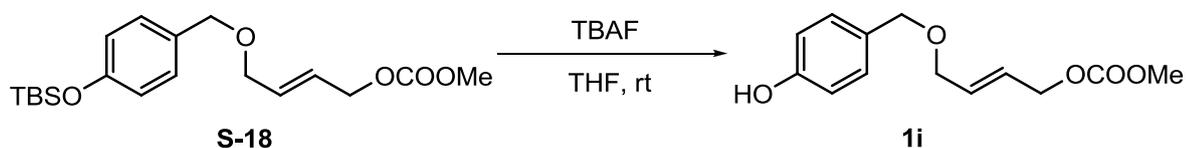
### (3-3) Preparation of *O*-tethered substrate **1i**



To a stirred solution *trans*-2-butene-1,4-diol (503 mg, 1.90 mmol) in DMF (2.0 mL) at 0 °C was added NaH (60% dispersion in oil, 76.1 mg, 1.90 mmol). After being stirred for 10 min at room temperature, a solution of alkyl chloride (489 mg, 1.90 mmol) in DMF (1.0 mL) was added to the mixture. After being stirred for 6 h at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl. The resulting mixture was extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 3/1) to give **S-17** (2.94 g, 84% yield) as colorless oil. IR (ATR)  $\nu$  3425, 2953, 2929, 2857, 1609, 1509, 1252, 1092, 1007, 909, 836, 778 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.19 (s, 6H), 0.98 (m, 9H), 1.34 (broad peak, 1H), 4.02 (dd, *J* = 1.2 Hz, 5.2 Hz, 2H), 4.15–4.18 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 5.81–5.95 (m, 2H), 6.79–6.83 (m, 2H), 7.19–7.22 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -4.5 (x 2), 18.2, 25.7 (x 3), 63.0, 69.9, 72.1, 120.0 (x 2), 128.0, 129.3 (x 2), 130.9, 132.1, 155.2; EI-LRMS *m/z* 308 (M<sup>+</sup>); EI-HRMS. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>Si (M<sup>+</sup>): 308.1808. Found: 308.1808.



To a stirred solution **S-17** (124 mg, 0.401 mmol), pyridine (50  $\mu$ L, 0.601 mmol), and DMAP (4.89 mg, 0.0401 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.80 mL) at 0 °C was added methyl chloroformate (90  $\mu$ L, 1.20 mmol). After being stirred for 2 h at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl. The resulting mixture was extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 15/1) to give **S-18** (128 mg, 87% yield) as colorless oil. IR (ATR)  $\nu$  2955, 2930, 2857, 1748, 1509, 1442, 1250, 1097, 909, 837, 779 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.19 (s, 6H), 0.98 (m, 9H), 3.78 (s, 3H), 4.02 (dd, *J* = 1.2 Hz, 4.8 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.64 (dd, *J* = 0.8 Hz, 4.8 Hz, 2H), 5.82–5.96 (m, 2H), 6.79–6.82 (m, 2H), 7.17–7.21 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -4.5 (x 2), 18.2, 25.7 (x 3), 54.7, 67.6, 69.4, 72.1, 120.0 (x 2), 125.8, 129.2 (x 2), 130.7, 131.9, 155.3, 155.6; EI-LRMS *m/z* 366 (M<sup>+</sup>); EI-HRMS. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>Si (M<sup>+</sup>): 366.1863. Found: 366.1857.

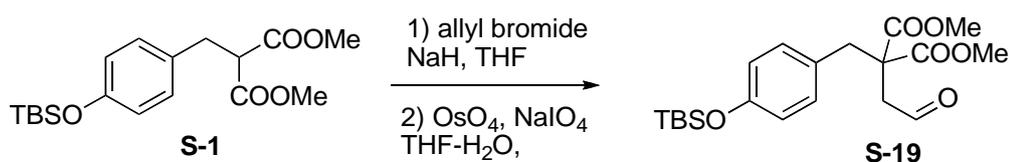


To a stirred solution **S-18** (185.0 mg, 0.50 mmol) in THF (2.5 mL) at 0 °C was added 1.0 M TBAF in THF (0.6

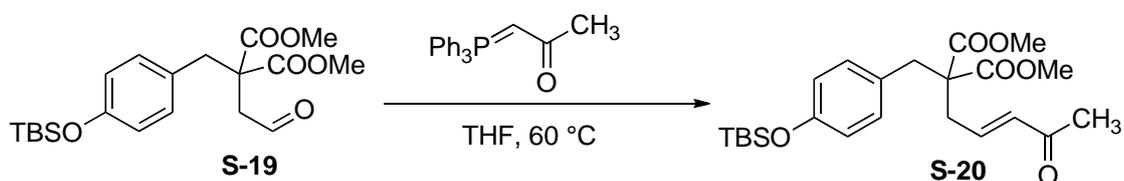
mL, 0.6 mmol). After being stirred for 30 min at room temperature, the reaction mixture was diluted with AcOEt. The obtained mixture was washed with water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and then concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 3/1) to give **1i** (115.0 mg, 91% yield) as colorless oil. IR (ATR)  $\nu$  3396, 1747, 1614, 1517, 1444, 1264, 1106, 943, 830, 792 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.78 (s, 3H), 4.02 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.63 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 5.81–5.95 (m, 2H), 6.35 (br-s, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  54.9, 67.7, 69.2, 72.0, 115.2 (x 2), 125.9, 129.4, 129.7 (x 2), 131.6, 155.6, 155.6; EI-LRMS *m/z* 252(M<sup>+</sup>); EI-HRMS. Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): 252.0998. Found: 252.0996.

### (3-4) Preparation of compounds **1b** and **1c**

#### Preparation of compound **1b**

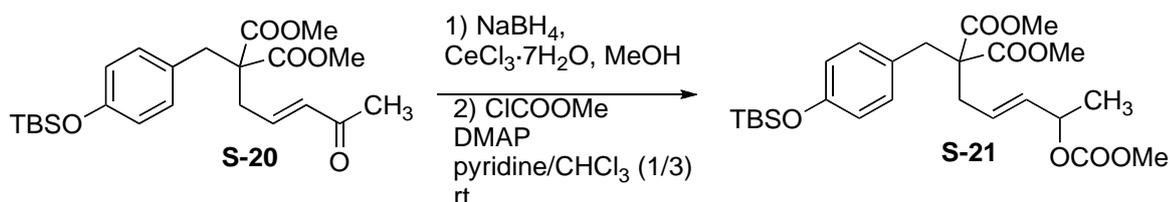


To a stirred solution of **S-1** (4.81 g, 13.6 mmol) in THF (68 mL) at 0 °C was added NaH (60% dispersion in oil, 682.7 mg, 17.1 mmol). After being stirred for 30 min at the same temperature, allyl bromide (2.3 mL, 27.3 mmol) was added to the mixture. After being stirred for 1 h at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl. The resulting mixture was extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and then concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 15/1) to give the allylated adduct (4.50 g, 84% yield) as colorless oil. The obtained product (659 mg, 1.68 mmol) was dissolved in THF (12 mL) and H<sub>2</sub>O (4.8 mL), and then a 0.2 M solution of OsO<sub>4</sub> in *t*-BuOH (0.84 mL, 0.168 mmol) and NaIO<sub>4</sub> (1.08 g, 5.04 mmol) were added subsequently to the reaction mixture. After the suspension was stirred for 4 h, the reaction was quenched by the addition of aq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. The reaction mixture was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and then evaporated under reduced pressure. The obtained crude residue was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 10/1) to give **S-19** (449.8 mg, 68% yield) as colorless oil. IR (ATR)  $\nu$  2953, 1728, 1509, 1252, 1202, 1173, 910, 837, 779 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.18 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 2.88 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 9.64 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -4.5 (x 2), 18.1, 25.6 (x 3), 38.7, 45.8, 52.8 (x 2), 56.0, 120.1 (x 2), 127.8, 130.8 (x 2), 154.9, 170.4 (x 2), 199.1; EI-LRMS *m/z* 395 (M<sup>+</sup>); EI-HRMS. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>Si (M<sup>+</sup>): 394.1812. Found: 394.1815.

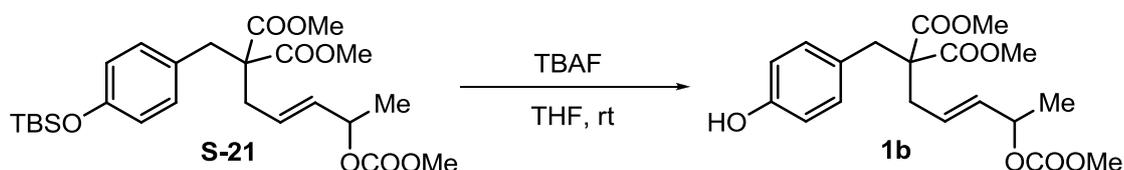


To a stirred solution of **S-19** (0.62 g, 1.57 mmol) in THF (15.7 mL) at room temperature was added the Wittig

reagent (0.75 g, 2.35 mmol), and the resulting solution was kept stirring at 60 °C. After 24 h, the mixture was evaporated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 6/1) to give **S-21** (621 mg, 91% yield) as colorless oil. IR (ATR)  $\nu$  2953, 1733, 1677, 1509, 1252, 1200, 1172, 910, 839, 780, 735, 702 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.18 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 2.67 (dd,  $J$  = 1.2 Hz, 7.6 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.74 (s, 6H), 6.08 (dt,  $J$  = 16.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.68 (dt,  $J$  = 16.0 Hz, 7.6 Hz, 1H), 6.73–6.76 (m, 2H), 6.91–6.94 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -4.5 (x 2), 18.1, 25.6 (x 3), 26.9, 35.7, 38.4, 52.5 (x 2), 58.9, 120.0 (x 2), 127.7, 130.8 (x 2), 134.4, 142.1, 154.9, 170.7 (x 2), 198.0; EI-LRMS  $m/z$  434 (M<sup>+</sup>); EI-HRMS. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>Si (M<sup>+</sup>): 434.2125. Found: 434.2118.



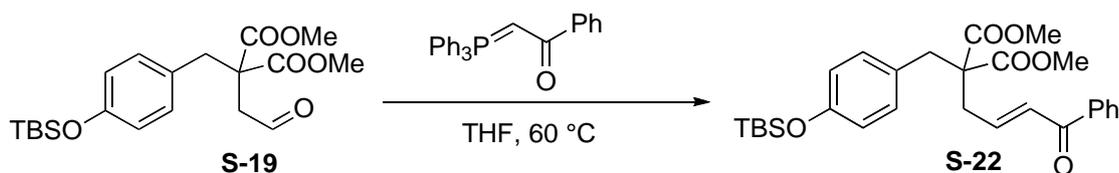
To a stirred solution of **S-20** (524 mg, 1.20 mmol) in MeOH (12 mL) at room temperature was added CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (447 mg, 1.20 mmol), and the suspension was stirred for 10 min. After the reaction was cooled down to 0 °C, NaBH<sub>4</sub> (54.5 mg, 1.44 mmol) was added to the reaction, and the reaction was stirred for 30 min, and then quenched with water. After a half of solvent was evaporated *in vacuo*, the mixture was diluted with AcOEt, washed with brine, and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After concentration *in vacuo*, the obtained residue was directly utilized for the next reaction. To a stirred solution of the crude allylic alcohol and DMAP (36.7 mg, 0.3 mmol) in CHCl<sub>3</sub> (2 mL) and pyridine (0.5 mL) at 0 °C was added methyl chloroformate (185  $\mu$ L, 2.4 mmol). The reaction mixture was kept stirring for 2 h at room temperature, and then diluted with AcOEt. The mixture was washed with water, 1N HCl, and brine, and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After concentration under reduced pressure, the crude adduct was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 10/1) to give **S-21** (527 mg, 89% yield over 2 steps) as colorless oil. IR (ATR)  $\nu$  2954, 1735, 1509, 1438, 1254, 1202, 1176, 1038, 912, 838, 780 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.17 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 1.35 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 2.51 (dd,  $J$  = 2.0 Hz, 7.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 5.13–5.18 (m, 1H), 5.58 (dd,  $J$  = 6.8 Hz, 15.2 Hz, 1H), 5.68 (dt,  $J$  = 15.2 Hz, 6.4 Hz, 1H), 6.71–6.73 (m, 2H), 6.91–6.93 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -4.5 (x 2), 18.1, 20.4, 25.6 (x 3), 35.1, 37.7, 52.3 (x 2), 54.5, 59.2, 74.8, 119.8 (x 2), 127.7, 128.2, 130.8 (x 2), 133.6, 154.7, 155.0, 171.0, 171.7; EI-LRMS  $m/z$  494 (M<sup>+</sup>); EI-HRMS. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>8</sub>Si (M<sup>+</sup>): 494.2336. Found: 494.2339.



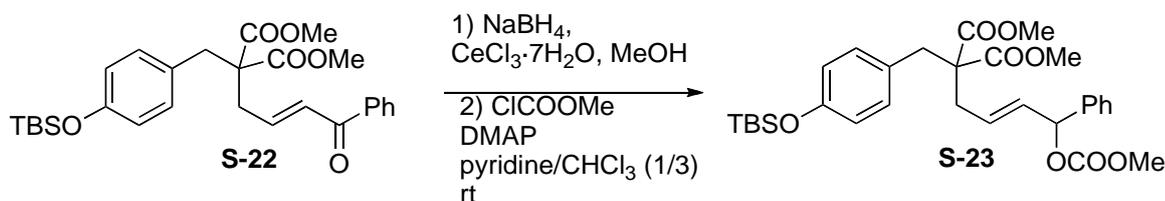
To a stirred solution **S-21** (470 mg, 0.95 mmol) in THF (9.5 mL) at 0 °C was added 1.0 M TBAF in THF (1.2 mL, 1.2 mmol). After being stirred for 1 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with AcOEt.

The obtained mixture was washed with water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and then concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 2/1) to give **1b** (334 mg, 93% yield) as colorless oil. IR (ATR)  $\nu$  3425, 1732, 1720, 1516, 1438, 1260, 1200, 1037, 941, 841 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.35 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.47–2.57 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 5.13–5.19 (m, 1H), 5.29 (br-s, 1H), 5.56 (dd, *J* = 7.2 Hz, 15.2 Hz, 1H), 5.70 (dt, *J* = 15.2 Hz, 7.2 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  20.2, 34.9, 37.5, 52.3 (x 2), 54.5, 59.2, 74.9, 115.2 (x 2), 126.8, 127.6, 130.8 (x 2), 133.5, 155.0, 155.1, 171.2 (x 2); EI-LRMS *m/z* 380 (M<sup>+</sup>); EI-HRMS. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>8</sub> (M<sup>+</sup>): 380.1471. Found: 380.1477.

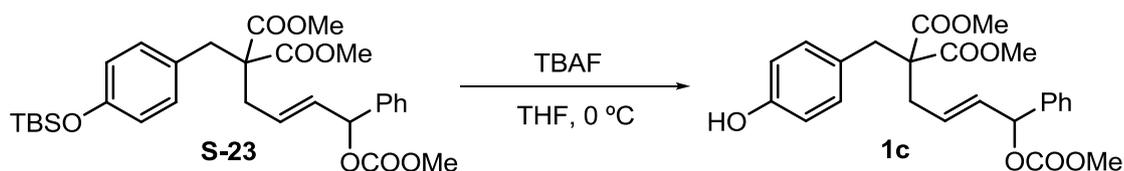
### Preparation of compound 1c



Compound **S-22** was prepared from **S-19** (86% yield) according to the experimental procedure from **S-19** to **S-20**. Pale yellow oil; IR (ATR)  $\nu$  2953, 2858, 1733, 1672, 1623, 1608, 1509, 1446, 1252, 1198, 1172, 909, 839, 780, 692 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.18 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 2.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 6.73–6.76 (m, 2H), 6.90–6.97 (m, 4H), 7.46–7.60 (m, 3H), 7.90–7.93 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -4.5 (x 2), 18.1, 25.6 (x 3), 35.8, 52.5 (x 2), 59.0, 120.0 (x 2), 127.9, 128.6 (x 2), 128.6 (x 2), 129.3, 130.8 (x 2), 132.9, 137.5, 143.1, 154.8, 170.8 (x 2), 190.1; ESI-HRMS. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>NNaO<sub>6</sub>Si (M+Na<sup>+</sup>): 519.2179. Found: 519.2170.

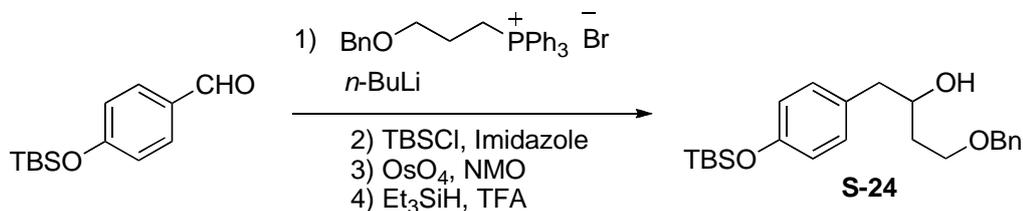


Compound **S-23** was prepared from **S-22** (82% yield) according to the experimental procedure from **S-20** to **S-21**. Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  2954, 1734, 1509, 1439, 1252, 1200, 1172, 911, 839, 780, 698 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.17 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 2.50 (dd, *J* = 2.0 Hz, 14.0 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 2.0 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.14 (s, 2H), 3.61 (s, 6H), 3.78 (s, 2H), 5.69–5.80 (m, 2H), 6.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.67–6.71 (m, 2H), 6.85–6.88 (m, 2H), 7.29–7.39 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -4.5 (x 2), 18.1, 25.6 (x 3), 35.2, 37.8, 52.2 (x 2), 54.7, 59.1, 79.8, 119.8 (x 2), 126.7 (x 2), 128.1, 128.3, 128.5 (x 2), 128.6, 130.8 (x 2), 132.4, 138.6, 154.6, 154.9, 171.0 (x 2); ESI-HRMS. Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>NNaO<sub>8</sub>Si (M+Na<sup>+</sup>): 579.2390. Found: 579.2401.



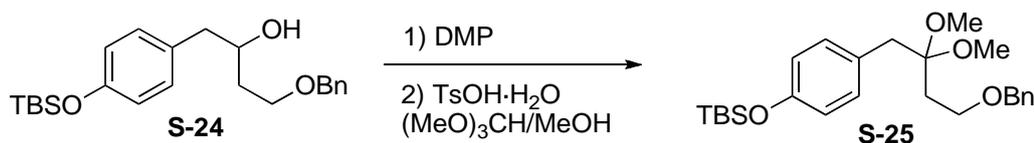
Compound **1c** was prepared from **S-23** according to the experimental procedure from **S-21** to **1b**. Compound **1c** was gradually decomposed in stock even at 4 °C. Therefore, freshly purified **1c** was utilized for the spirocyclization. Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  3440, 3027, 2954, 1729, 1516, 1440, 1258, 1200, 1173, 751, 698  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.47–2.57 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.60 (br-s, 1H), 5.70–5.81 (m, 2H), 6.04 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.26–7.38 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  35.2, 37.8, 52.3 (x 2), 54.8, 59.2, 79.9, 115.2 (x 2), 126.7 (x 2), 128.3, 128.4, 128.5, 128.6 (x 2), 131.0 (x 2), 132.5, 138.5, 154.9, 155.0, 171.1 (x 2); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NaO}_8$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 465.1525. Found: 465.1558.

### (3-5) Preparation of compound **1d**

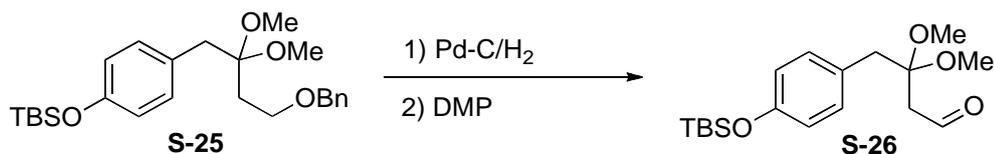


To a stirred suspension of well-dried phosphonium salt (11.37 g, 23.1 mmol) in THF (130 mL) at  $-78$  °C was added a 1.56 M solution of *n*-BuLi in hexane (14.8 mL, 24.4 mmol), and the resulting mixture was stirred for 3 h at the same temperature. A THF solution of the *p*-TBSO-benzaldehyde (2.73 g, 11.6 mmol in 14 mL of THF) was added to the reaction and the resulting solution was kept stirring at  $-78$  °C. After 45 min, the reaction was quenched by the addition of water and the resulting mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (x 3). The combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Evaporation of the obtained solution under reduced pressure gave the crude mixture (cis/trans mixture). Partial deprotection of the TBS group occurred during the Wittig reaction process. Thus, the obtained crude sample was treated with general silylation conditions (TBSCl/imidazole), and the obtained residue was roughly purified by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 50/1) to remove polar compounds. To a stirred solution of the obtained product in acetone (99 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (17 mL) at room temperature were added aq. 4.8M solution of *N*-methylmorpholine *N*-oxide (24 mL, 116 mmol) and 1.2 M solution of  $\text{OsO}_4$  in *t*-BuOH (5.8 mL, 1.16 mmol). After being stirred for 3 h at room temperature, the reaction was quenched with saturated aq.  $\text{NaHSO}_3$ . The resulting mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (x 3), and the combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and evaporated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 10/1) to give the corresponding diol (1.80 g) as a mixture of diastereomers. To a stirred solution of the diol (1.80 g, 4.48 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (45 mL) at 0 °C were added triethylsilane (2.80 mL, 17.5 mmol) and TFA (4.3 mL, 57.9 mmol), and the reaction was stirred for 1 h at room temperature. The reaction was carefully quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  at 0 °C, and the resulting mixture was extracted with AcOEt (x 3). The combined organic

layers were washed with water and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and then evaporated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 10/1 to 6/1) to give the **S-24** (1.48 g, 35% yield over 4 steps) as colorless oil. IR (ATR)  $\nu$  3480, 2928, 2856, 1508, 1252, 1101, 913, 838, 780, 735, 696  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.18 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 1.75–1.80 (m, 2H), 2.67 (dd,  $J = 6.4$  Hz, 14.0 Hz, 1H), 2.73 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 14.0 Hz, 1H), 2.81 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 3.59–3.74 (m, 2H), 3.95–4.02 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 6.75–6.78 (m, 2H), 7.03–7.07 (m, 2H), 7.27–7.37 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -4.5 (x 2), 18.1, 25.6 (x 3), 35.6, 43.1, 68.9, 72.1, 73.2, 119.9 (x 2), 127.6 (x 2), 127.7, 128.4 (x 2), 130.3 (x 2), 131.1, 137.9, 154.1; EI-LRMS  $m/z$  386 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$  ( $\text{M}^+$ ): 386.2277. Found: 386.2271.

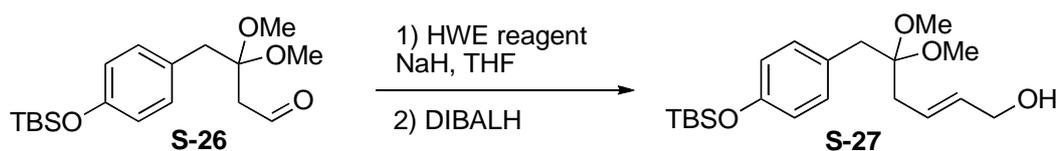


To a stirred solution of Dess-Martin periodinane (1.77 g, 4.18 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) at 0 °C was added a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  solution of **S-24** (1.34 g, 3.48 mmol in 5 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). After being stirred for 6 h at room temperature, the reaction was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , and quenched with aqueous 1N NaOH. The resulting mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (x 2), and the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and then evaporated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 15/1) to give the corresponding ketone (1.30 g, 97% yield) as colorless oil. To a stirred solution of the obtained product (575 mg, 1.50 mmol) in MeOH (11.2 mL) and  $(\text{MeO})_3\text{CH}$  (3.7 mL) was added TsOH· $\text{H}_2\text{O}$  (28.4 mg, 0.15 mmol). After being stirred for 30 min at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ . The resulting mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (x 3), and the combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After concentration *in vacuo*, the obtained residue was purified by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 20/1) to give **S-25** (600.3 mg, 93% yield) as colorless oil. IR (ATR)  $\nu$  2930, 1508, 1253, 1120, 1046, 912, 837, 779, 735, 696  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.18 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.85 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.80 (s, 2H), 3.26 (s, 6H), 3.49 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.28–7.34 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -4.4 (x 2), 18.1, 25.7 (x 3), 32.6, 38.5, 48.0 (x 2), 65.8, 72.8, 102.4, 119.7 (x 2), 127.5, 127.6 (x 2), 128.3 (x 2), 129.2, 130.8 (x 2), 138.3, 154.1; ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{NaO}_5\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 453.2437. Found: 453.2467.

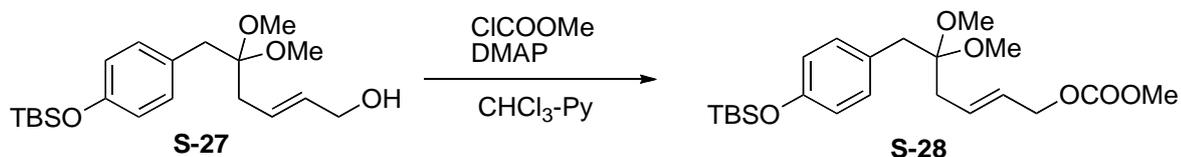


A suspension of **S-25** (600.3 mg, 1.39 mmol) and 10% Pd-C (60.0 mg) in MeOH (28 mL) was stirred under  $\text{H}_2$  atmosphere for 15 h. Filtration of the reaction mixture through a short pad of celite, followed by evaporation of the filtrate, gave nearly pure alcohol adduct, which was utilized for the next reaction without purification. To a stirred solution of the obtained alcohol in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (14 mL) at 0 °C was added Dess-Martin periodinane (709.4

mg, 1.67 mmol). After being stirred for 1 h at room temperature, the reaction was diluted with ether, and quenched with aqueous 1N NaOH. The resulting mixture was extracted with AcOEt (x 2), and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and then evaporated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 15/1) to give **S-26** (387.3 mg, 82% yield over 2 steps) as colorless oil. IR (ATR)  $\nu$  2931, 1719, 1509, 1254, 1115, 1047, 913, 838, 780 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.18 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 2.52 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 3.31 (s, 6H), 6.73–6.77 (m, 2H), 7.05–7.09 (m, 2H), 9.49 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -4.5 (x 2), 18.1, 25.6 (x 3), 40.4, 41.2, 48.4 (x 2), 101.6, 119.9 (x 2), 128.2, 131.3 (x 2), 154.6, 200.0; ESI-HRMS. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>NaO<sub>4</sub>Si (M<sup>+</sup>): 361.1811. Found: 361.1834.

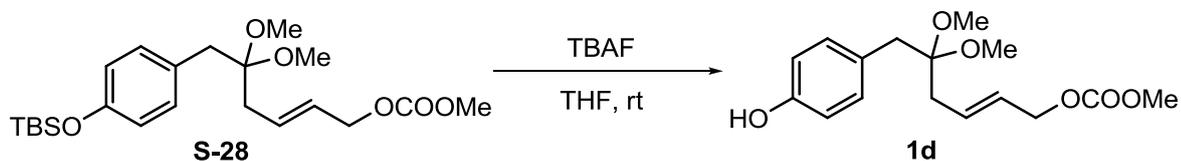


To a stirred suspension of NaH (60% dispersion in oil, 45.8 mg, 1.14 mmol) in THF (2.8 mL) at 0 °C was added diethylphosphonoacetic acid ethyl ester (0.23 mL, 1.14 mmol). After being stirred for 20 min at 0 °C, a THF solution of **S-26** (322.7 mg, 0.953 mmol in 2 mL of THF) was added to the reaction mixture, and the reaction was kept stirring at room temperature. After 4 h, the reaction was quenched by the addition of water, and the resulting mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (x 2). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and then concentrated *in vacuo*. The obtained product was utilized for the next reaction without purification. To a stirred solution of the obtained alcohol adduct in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.8 mL) at -78 °C was added a 1M solution of DIBAL-H in hexane (2.1 mL, 2.1 mmol). After being stirred for 30 min at the same temperature, the reaction was quenched with MeOH. After the reaction was gradually warmed up to room temperature, the resulting mixture was filtered through a short pad of celite, and the filtrate was washed with 1M aq. HCl, water, and brine, and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After concentration under reduced pressure, the obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 3/1) to give **S-26** (283.4 mg, 81% yield over 2 steps) as colorless oil. IR (ATR)  $\nu$  3440, 2930, 1509, 1252, 1114, 1047, 912, 837, 778 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.18 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 2.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.83 (s, 2H), 3.29 (s, 6H), 4.10 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 5.51–5.65 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -4.5 (x 2), 18.1, 25.6 (x 3), 35.7, 38.1, 48.1 (x 2), 63.5, 102.9, 119.6 (x 2), 126.6, 129.2, 131.0 (x 2), 132.5, 154.1; ESI-HRMS. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>4</sub>Si (M<sup>+</sup>): 389.2124. Found: 389.2134.



Compound **S-28** was prepared from **S-27** (88% yield) according to the experimental procedure from **S-17** to **S-18**. Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  2954, 1749, 1508, 1261, 1049, 916, 839 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.18 (s, 6H),

0.97 (s, 9H), 2.24 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.82 (s, 2H), 3.28 (s, 6H), 3.79 (s, 3H), 4.58 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 5.48 (dt,  $J = 15.6$  Hz, 6.8 Hz, 1H), 5.73 (dt,  $J = 15.6$  Hz, 7.2 Hz, 1H), 6.72–6.76 (m, 2H), 7.05–7.09 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -4.5 (x 2), 18.1, 25.6 (x 3), 35.8, 38.2, 48.0 (x 2), 54.5, 68.3, 102.6, 119.5 (x 2), 126.6, 129.0, 130.9 (x 2), 131.1, 154.0, 155.5; ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{NaO}_6\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 447.2179. Found: 447.2168.



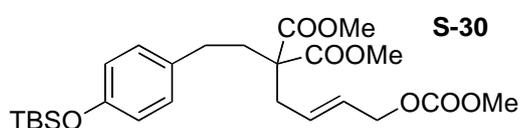
Compound **1d** was prepared from **S-28** (96% yield) according to the experimental procedure from **S-2** to **1a**. Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  3410, 2954, 1747, 1515, 1442, 1259, 1095, 1044, 975, 940, 828, 793, 750  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.26 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.83 (s, 2H), 3.29 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 4.59 (dd,  $J = 0.8$  Hz, 6.4 Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 5.46–5.54 (m, 1H), 5.70–5.78 (m, 1H), 6.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  35.6, 37.9, 48.1 (x 2), 54.8, 68.4, 102.9, 114.9 (x 2), 126.6, 127.8, 131.0, 131.1 (x 2), 154.5, 155.7; ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NaO}_6$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 333.1314. Found: 333.1361.

### (3-6) Preparation of compound **9** and characterization of compound **10** and compound **11**



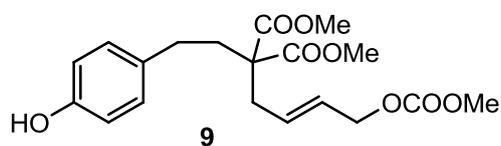
Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  2954, 2858, 1735, 1509, 1435, 1251, 1146, 1042, 910, 836, 779, 685  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.18 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 2.19 (dt,  $J = 7.6$  Hz, 7.6 Hz, 2H), 2.58 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.37 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 6.75 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR

( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -4.5 (x 2), 18.1, 25.6 (x 3), 30.5, 32.4, 50.8, 52.4 (x 2), 119.9 (x 2), 129.3 (x 2), 133.0, 153.9, 169.7 (x 2); EI-LRMS  $m/z$  366 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Si}$  ( $\text{M}^+$ ): 366.1863. Found: 366.1862.



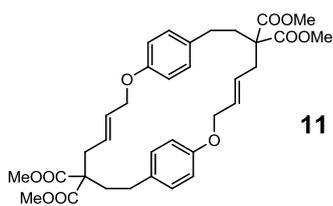
Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  2954, 2858, 1733, 1509, 1440, 1251, 1198, 1171, 976, 910, 837, 780, 692  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.18 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 2.11–2.16 (m, 2H), 2.41–2.46 (m, 2H),

2.73 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 4.56 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 5.65–5.74 (m, 2H), 6.74 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -4.5 (x 2), 18.1, 25.6 (x 3), 29.6, 34.6, 35.8, 52.4 (x 2), 54.7, 67.8, 119.9 (x 2), 127.8, 129.1 (x 2), 130.3, 133.6, 153.8, 155.5, 171.3 (x 2); EI-LRMS  $m/z$  494 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_8\text{Si}$  ( $\text{M}^+$ ): 494.2336. Found: 494.2342.



Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  3441, 2955, 1726, 1515, 1440, 1257, 1199, 1172, 1066, 976, 941, 825, 791, 735  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.11–2.15 (m, 2H), 2.41–2.45 (m, 2H), 2.74 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 4.56 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 5.66–5.73 (m, 2H), 6.73–6.77 (m, 2H), 6.98–7.01 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  29.5, 34.7, 35.8, 52.5 (x 2), 54.8, 57.4, 67.9, 115.2 (x 2), 127.8, 129.4 (x 2), 130.2, 132.8, 154.1, 155.6, 171.5 (x 2); EI-LRMS  $m/z$  380 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS.

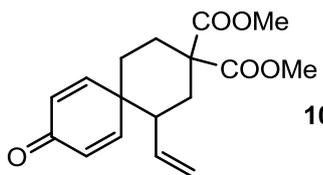
Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>8</sub> (M<sup>+</sup>): 380.1471. Found: 380.1478.



11

White solid; IR (ATR)  $\nu$  2951, 1728, 1508, 1436, 1261, 1214, 1173, 1066, 1016, 978, 912, 820, 732 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.81–1.85 (m, 4H), 2.21–2.25 (m, 4H), 2.75 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 4H), 3.75 (s, 12H), 4.63 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 4H), 5.49 (dd,  $J$  = 7.2 Hz, 15.6 Hz, 2H), 5.70 (dd,  $J$  = 4.8 Hz, 15.6 Hz, 2H), 6.70 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 4H), 6.77 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 4H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  29.1 (x 2), 33.1 (x 2), 34.7 (x 2), 52.5 (x 4), 67.3 (x 2), 115.3 (x 4), 127.4 (x 2), 129.0 (x 4), 129.9 (x 2), 133.1 (x 2), 155.8 (x 2), 171.5 (x 4);

ESI-HRMS. Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>NaO<sub>10</sub> (M+Na<sup>+</sup>): 631.2519. Found: 631.2481.

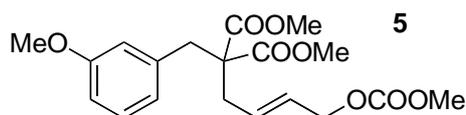


10

Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  2923, 1729, 1663, 1433, 1242, 1172, 1078, 852 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.51–1.58 (m, 1H), 1.82 (ddd,  $J$  = 3.6 Hz, 14.4 Hz, 14.4 Hz, 1H), 1.96 (dd,  $J$  = 14.0 Hz, 14.8 Hz, 1H), 2.01 (ddd,  $J$  = 3.6 Hz, 14.4 Hz, 14.4 Hz, 1H), 2.36–2.46 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.94–5.02 (m, 2H), 5.37 (ddd,  $J$  = 7.6 Hz, 10.4 Hz, 17.2 Hz, 1H), 6.26 (dd,  $J$  = 2.0 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.38 (dd,  $J$  = 2.0 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.62 (dd,  $J$  = 3.2 Hz, 10.4 Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J$  = 3.2 Hz, 10.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  26.4, 31.6, 32.9, 43.4, 44.9, 52.9, 53.0, 54.5, 116.9, 129.6, 131.2, 136.3, 148.1, 156.2, 171.0, 172.0, 186.1; EI-LRMS  $m/z$  304 (M<sup>+</sup>);

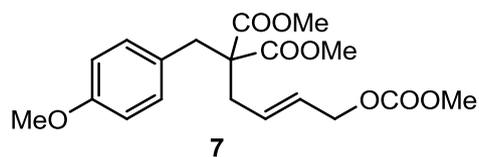
EI-HRMS. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): 304.1311. Found: 304.1319.

### (3-7) Compound characterization of anisole derivatives.



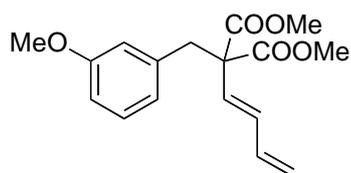
5

Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  2954, 1731, 1584, 1438, 1257, 1199, 1178, 1043, 942, 792, 699 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.57 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.58 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 5.66–5.80 (m, 2H), 6.62–6.66 (m, 2H), 6.76–6.78 (m, 1H), 7.15–7.19 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  35.2, 38.5, 52.4 (x 2), 54.7, 55.0, 58.9, 67.9, 112.3, 115.7, 122.2, 128.0, 129.3, 130.5, 137.1, 155.5, 159.5, 170.9 (x 2); EI-LRMS  $m/z$  380 (M<sup>+</sup>); EI-HRMS. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>8</sub> (M<sup>+</sup>): 380.1471. Found: 380.1480.

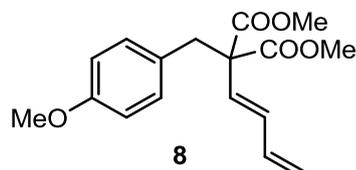


7

Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  2955, 1731, 1513, 1440, 1248, 1200, 1175, 1114, 1033, 941, 842, 792 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.55 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.59 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 5.65–5.79 (m, 2H), 6.79–6.81 (m, 2H), 6.97–6.99 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  35.1, 37.6, 52.2 (x 2), 54.7, 55.0, 59.0, 67.8, 113.6 (x 2), 127.4, 127.8, 130.5, 130.7 (x 2), 155.4, 158.5, 170.9 (x 2); EI-LRMS  $m/z$  380 (M<sup>+</sup>); EI-HRMS. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>8</sub> (M<sup>+</sup>): 380.1471. Found: 380.1475.

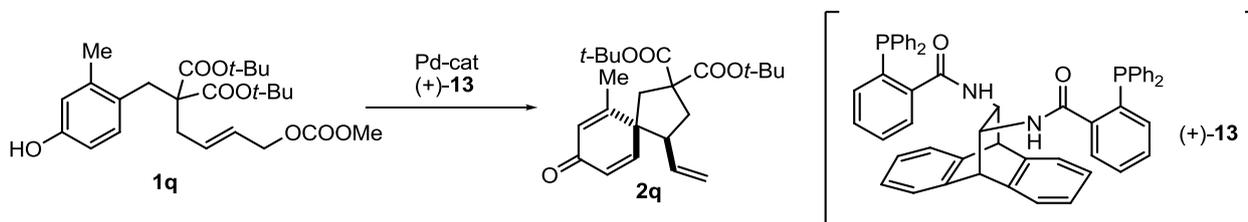


**6** Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  2952, 1731, 1601, 1584, 1490, 1434, 1261, 1219, 1167, 1042, 1005, 909, 698  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.38 (s, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 5.15 (dd,  $J = 0.8$  Hz, 10.0 Hz, 1H), 5.24 (dd,  $J = 0.8$  Hz, 16.8 Hz, 1H), 6.06 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.16 (dd,  $J = 10.0$  Hz, 16.0 Hz, 1H), 6.35 (ddd,  $J = 10.0$  Hz, 10.0 Hz, 16.8 Hz, 1H), 6.62–6.66 (m, 2H), 6.75–6.77 (m, 1H), 7.13–7.17 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  42.4, 52.7 (x 2), 55.1, 60.6, 112.5, 115.7, 118.5, 122.4, 129.1, 130.2, 132.4, 136.2, 137.0, 159.3, 170.4 (x 2); EI-LRMS  $m/z$  304 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 304.1311. Found: 304.1302.

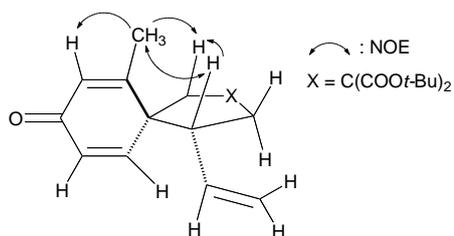


Colorless solid; IR (ATR)  $\nu$  2956, 1730, 1611, 1513, 1431, 1245, 1216, 1195, 1168, 1029, 1014, 905, 846  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.43 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 5.17 (dd,  $J = 0.8$  Hz, 10.0 Hz, 1H), 5.24 (dd,  $J = 0.8$  Hz, 17.2 Hz, 1H), 6.04 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.15 (dd,  $J = 10.4$  Hz, 16.0 Hz, 1H), 6.35 (ddd,  $J = 10.0$  Hz, 10.4 Hz, 17.2 Hz, 1H), 6.75–6.79 (m, 2H), 6.98–7.01 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  41.6, 52.7 (x 2), 55.1, 60.9, 113.6 (x 2), 118.4, 127.4, 130.4, 131.0 (x 2), 132.4, 136.3, 158.6, 170.5 (x 2); EI-LRMS  $m/z$  304 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 304.1311. Found: 304.1306.

#### 4. Asymmetric reaction and determination of the absolute configuration



**Experimental Procedure:** **1q** (43.5 mg, 0.0936 mmol),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (2.7 mg, 0.0047 mmol), (+)-**13** (4.6 mg, 0.0056 mmol), and  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  (6.9 mg, 0.0936 mmol) were dissolved in degassed  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.7 mL) and the resulting solution was stirred 10  $^\circ\text{C}$ . After 40 h, the reaction was quenched with sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and the mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and then concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/acetone = 15/1) to give **2q** (29.1 mg, 80% yield, 9.2:1 diastereomixture, inseparable) as colorless oil. IR (ATR)  $\nu$  2979, 1720, 1665, 1628, 1368, 1279, 1254, 1167, 1137, 842, 736  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , major isomer):  $\delta$  1.47 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 2.05 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 2.22 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 2.44–2.57 (m, 2H), 2.80 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 3.00–3.06 (m, 1H), 4.94–4.99 (m, 2H), 5.33–5.42 (m, 1H), 6.22–6.24 (m, 2H), 6.89 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , major isomer):  $\delta$  19.0, 27.8 (x 6), 38.2, 42.2, 51.3, 54.8, 59.7, 82.0, 82.0, 117.2, 128.0, 130.3, 134.4, 150.7, 159.8, 170.9, 171.3, 186.0; EI-LRMS  $m/z$  388 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 388.2250. Found: 388.2255. The enantiomeric excess of the major diastereomer was determined by chiral HPLC analysis (DAICEL CHIRALPAK AS-H, hexane/2-propanol = 97/3, flow rate: 0.5 mL/min,  $t_R$ : major diastereomer 35.7 min [(*S,S*)-isomer] and 44.6 min [(*R,R*)-isomer], minor diastereomer 27.3 min and 55.0 min, detection at 254 nm).



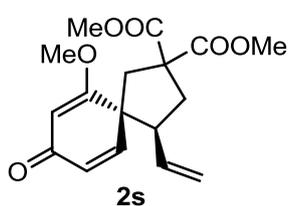
The enantiomeric excess of the major diastereomer of **2k** was determined by chiral HPLC analysis (DAICEL CHIRALCEL OD-H, hexane/2-propanol = 95/5, flow rate: 0.5 mL/min,  $t_R$ : major diastereomer 43.2 min (minor-isomer) and 65.5 min (major-isomer), detection at 254 nm).

The enantiomeric excess of the major diastereomer of **2o** was determined by chiral HPLC analysis (DAICEL CHIRALCEL OD-H, hexane/2-propanol = 95/5, flow rate: 0.7 mL/min,  $t_R$ : major diastereomer 23.8 min (minor-isomer) and 26.0 min (major-isomer), detection at 254 nm).

The enantiomeric excess of the major diastereomer of **2p** was determined by chiral HPLC analysis (DAICEL CHIRALCEL AS-H, hexane/2-propanol = 97/3, flow rate: 0.5 mL/min,  $t_R$ : major diastereomer 81.2 min (major-isomer) and 106.7 min (minor-isomer), detection at 254 nm).

The enantiomeric excess of the major diastereomer of **2r** was determined by chiral HPLC analysis (DAICEL CHIRALCEL AD-H, hexane/2-propanol = 90/10, flow rate: 0.2 mL/min,  $t_R$ : major diastereomer 81.7 min (minor-isomer) and 88.3 min (major-isomer, The peak of one isomer of the minor diastereomer overlapped.), detection at 254 nm).

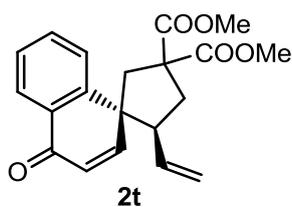
The enantiomeric excess of the major diastereomer of **2a** was determined by chiral HPLC analysis (DAICEL CHIRALCEL OD-H, hexane/2-propanol = 90/10, flow rate: 0.5 mL/min,  $t_R$ : 31.1 min (minor-isomer) and 42.1 min (major-isomer), detection at 254 nm).



**2s** was obtained as an inseparable mixture of diastereomers. Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  2954, 1732, 1658, 1592, 1436, 1375, 1337, 1256, 1219, 1104, 994, 855  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , major diastereomer):  $\delta$  2.37–2.44 (m, 1H), 2.49 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 2.67–2.96 (m, 2H), 3.26 (ddd,  $J = 7.2$  Hz, 7.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.93–5.01 (m, 2H), 5.34–5.46 (m, 1H), 5.67 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H),

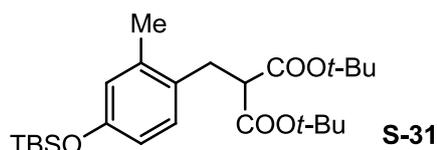
6.14–6.20 (m, 1H), 6.65 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , major diastereomer):  $\delta$  38.2, 42.6, 52.1, 53.1, 53.2, 53.5, 55.8, 58.3, 104.2, 117.5, 127.8, 134.1, 145.4, 172.1, 172.3, 174.6, 187.5; ESI-LRMS  $m/z$  343 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NaO}_6$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 343.1158. Found: 343.1125. The enantiomeric excess of the major diastereomer was determined by chiral HPLC analysis (DAICEL CHIRALCEL OD-H, hexane/2-propanol = 90/10, flow rate: 0.5 mL/min,  $t_R$ : major diastereomer 28.8 min (minor-isomer) and 35.4 min (major-isomer), detection at 254 nm). The enantiomeric excess of the minor diastereomer was also determined under the same separation conditions ( $t_R$ : 23.5 min (major-isomer) and 26.3 min (minor-isomer),

detection at 254 nm).

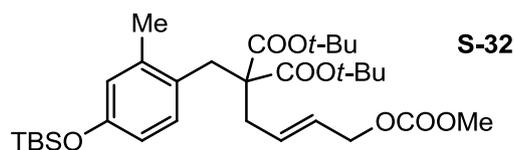


White solid; IR (ATR)  $\nu$  2954, 1729, 1663, 1599, 1435, 1269, 1202, 1172, 1090, 770  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , inseparable mixture, nearly 1:1 ratio):  $\delta$  2.54 (dd,  $J = 6.0$  Hz, 13.2 Hz, 0.5H), 2.66–2.77 (m, 2H), 2.83 (dd,  $J = 6.0$  Hz, 13.2 Hz, 0.5H), 2.89 (d,  $J = 15.2$  Hz, 0.5H), 3.14–3.20 (m, 1H), 3.23–3.30 (m, 0.5H), 3.81 (s, 1.5H), 3.84 (s, 1.5H), 3.85 (s, 1.5H), 3.86 (s, 1.5H), 4.63–4.74 (m, 1.5H), 4.76–4.85 (m, 1H), 5.33 (ddd,  $J = 7.2$  Hz, 10.0 Hz, 17.2 Hz, 0.5H), 6.40 (d,  $J = 10.0$  Hz, 0.5H), 7.01 (d,  $J = 10.0$  Hz, 0.5H), 7.38–7.43 (m, 1.5H), 7.57 (ddd,  $J = 1.2$  Hz, 7.2 Hz, 8.0 Hz, 0.5H), 7.63 (ddd,  $J = 1.2$  Hz, 7.2 Hz, 7.2 Hz, 0.5H), 7.69 (d,  $J = 7.2$  Hz, 0.5H), 8.14 (dd,  $J = 1.2$  Hz, 8.0 Hz, 0.5H), 8.16 (dd,  $J = 1.2$  Hz, 8.0 Hz, 0.5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) isomer I:  $\delta$  39.3, 45.6, 51.9, 53.1, 53.2, 54.7, 60.2, 117.9, 126.6, 126.7, 127.1, 132.1, 132.3, 133.3, 154.8, 155.0, 171.6, 172.7, 184.8. isomer II:  $\delta$  38.6, 46.8, 52.1, 53.1, 53.3, 56.9, 58.3, 117.2, 126.2, 126.4, 127.1, 128.1, 132.5, 133.0, 133.9, 145.8, 149.6, 172.3, 172.9, 184.4; ESI-LRMS  $m/z$  363 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NaO}_5$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 363.1208. Found: 363.1184. The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis (DAICEL CHIRALCEL AS-H, hexane/2-propanol = 97/3, flow rate: 0.3 mL/min,  $t_R$ : isomer I 52.5 min (major-isomer) and 73.3 min (minor-isomer), isomer II 55.3 min (major-isomer) and 61.3 min (minor-isomer), detection at 254 nm).

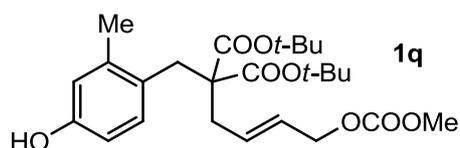
**Synthesis of compound 1q, 1s and 1t.** Compound **1q**, **1s** and **1t** were prepared using the same experimental procedure for compound **1a**.



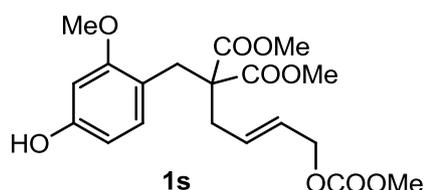
Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  2931, 1727, 1500, 1392, 1367, 1254, 1134, 837, 779  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.18 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 1.38 (s, 18H), 2.26 (s, 3H), 3.06 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.42 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.56 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -4.5 (x 2), 18.2, 19.5 (x 2), 25.7 (x 3), 27.8 (x 6), 31.1, 54.1, 81.4, 117.2, 121.9, 129.2, 130.4, 137.5, 154.1, 168.5 (x 2); EI-LRMS  $m/z$  450 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}$  ( $\text{M}^+$ ): 450.2802. Found: 450.2823.



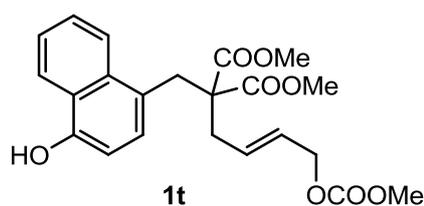
Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  2931, 1748, 1719, 1500, 1442, 1367, 1253, 1163, 1146, 973, 839, 780  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.17 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 1.39 (s, 18H), 2.24 (s, 3H), 2.58 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.55 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 5.62 (dt,  $J = 15.6$  Hz, 6.4 Hz, 1H), 5.75 (dt,  $J = 15.6$  Hz, 6.8 Hz, 1H), 6.56 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -4.4 (x 2), 18.2, 20.5 (x 2), 25.7 (x 3), 27.8 (x 6), 33.5, 36.7, 54.7, 59.2, 68.1, 81.6, 117.2, 121.8, 127.0, 128.0, 130.9, 131.4, 138.6, 154.0, 155.6, 170.3 (x 2); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{NaO}_8\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 601.3173. Found: 601.3134.



Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  3458, 2978, 1746, 1717, 1505, 1443, 1368, 1256, 1145, 944, 845, 793, 735  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.41 (s, 18 H), 2.24 (s, 3H), 2.59 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.56 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 5.63 (dt,  $J = 15.6$  Hz, 6.4 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.75 (dt,  $J = 15.6$  Hz, 7.2 Hz, 1H), 6.53 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.4, 27.8 (x 6), 33.4, 36.6, 54.7, 59.2, 68.1, 81.8 (x 2), 112.5, 117.1, 126.9, 127.0, 131.0, 131.2, 138.7, 154.3, 155.6, 170.5 (x 2); EI-LRMS  $m/z$  464 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_8$  ( $\text{M}^+$ ): 464.2410. Found: 464.2409.



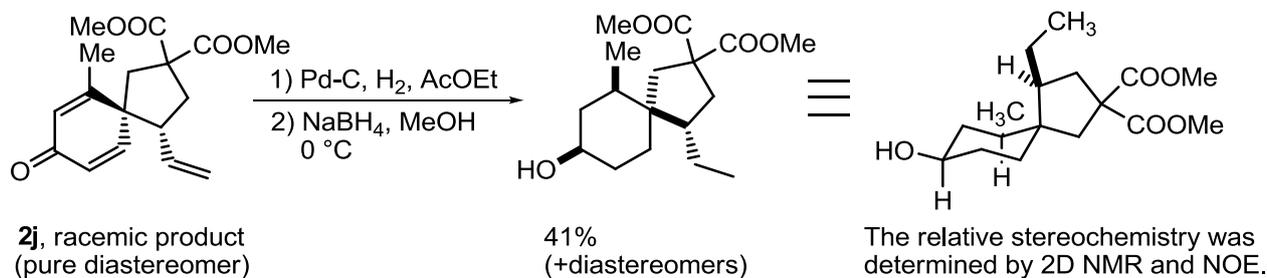
White solid; IR (ATR)  $\nu$  3444, 2955, 1733, 1616, 1597, 1541, 1509, 1437, 1267, 1200, 1160, 1125, 1036, 942, 834, 793  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.51 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 4.56 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 5.63 (dt,  $J = 15.2$  Hz, 6.4 Hz, 1H), 5.87 (dt,  $J = 15.2$  Hz, 7.6 Hz, 1H), 6.27 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.34 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  31.8, 35.2, 52.2 (2C), 54.7, 55.0, 59.0, 68.1, 98.7, 106.8, 115.4, 127.2, 131.3, 131.8, 155.6, 156.5, 158.9, 171.6 (2C); ESI-LRMS  $m/z$  419 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NaO}_9$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 419.1318. Found: 419.1305.



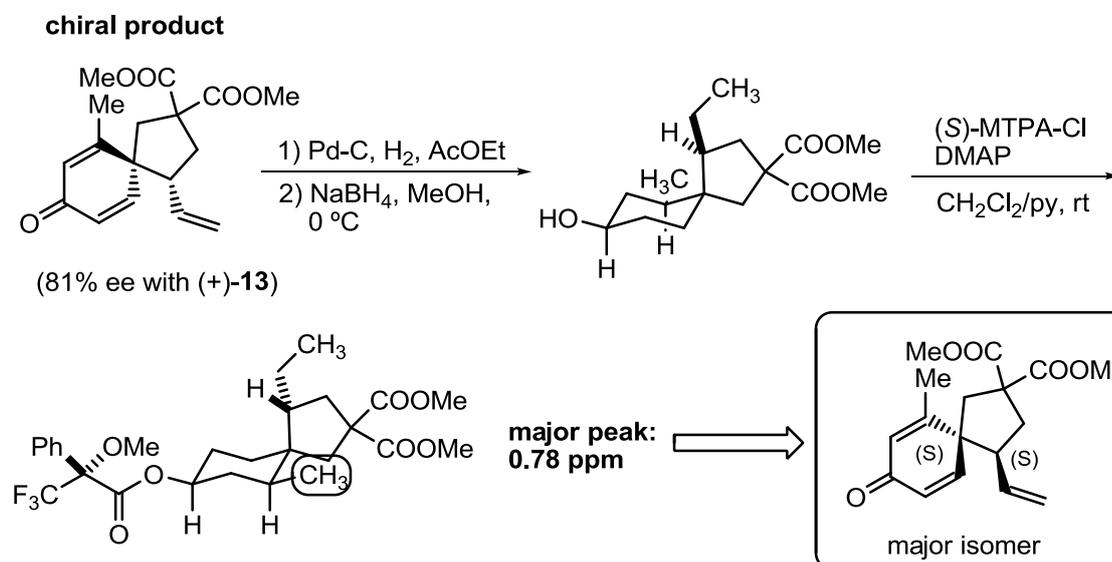
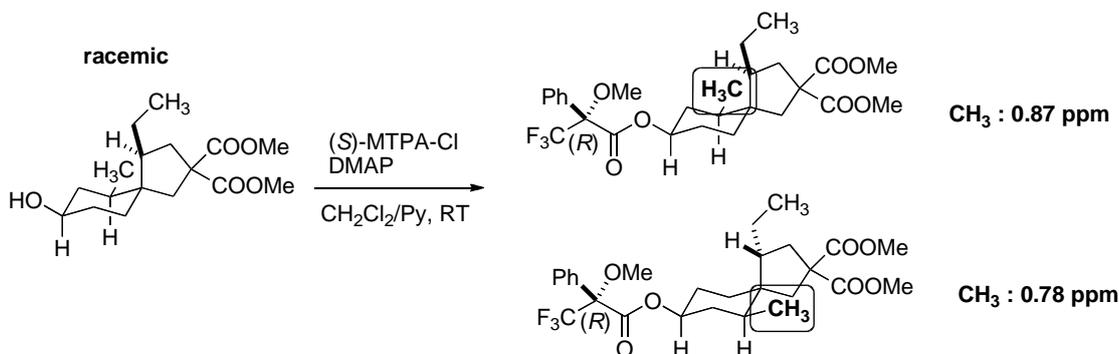
White solid; IR (ATR)  $\nu$  3424, 2954, 1728, 1587, 1441, 1378, 1270, 1205, 1058, 940, 762  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.64 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.58 (s, 6H), 3.68 (s, 2H), 3.77 (s, 1H), 4.58 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 5.67 (dt,  $J = 15.2$  Hz, 6.4 Hz, 1H), 5.83 (dt,  $J = 15.2$  Hz, 7.2 Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.39–7.47 (m, 2H), 7.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  33.8, 36.0, 52.3 (2C), 54.7, 59.2, 67.9, 107.6, 122.5, 123.3, 123.4, 124.4, 124.7, 126.0, 127.7, 128.1, 130.7, 133.5, 151.5, 155.6, 171.5 (2C); ESI-LRMS  $m/z$  439 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NaO}_8$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 439.1369. Found: 439.1348.

### Determination of the absolute configuration.

Examination was performed using optically active **2j**, which was obtained in 81% ee using the Pd-(+)-**13** catalyst system. The enantiomeric excess of the major diastereomer of **2j** was determined by chiral HPLC analysis (DAICEL CHIRALCEL OD-H, hexane/2-propanol = 90/10, flow rate: 0.5 mL/min,  $t_R$  33.4 min [(*R,R*)-isomer] and 46.1 min [(*S,S*)-isomer], detection at 254 nm). Diastereomerically pure product could be obtained by single recrystallization of racemic **2j** (dr ratio: >12:1) from hexane-AcOEt. The obtained product was first converted into the alcohol derivative as shown below. The relative stereochemistry of the product was determined by  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY and NOE.

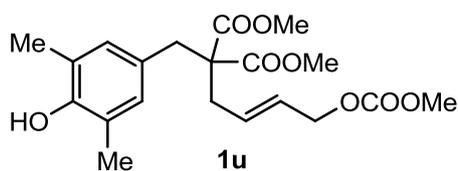


The absolute configuration was determined using the Mosher's Method.

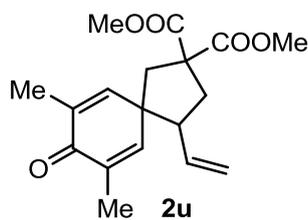


### 1. Pd-catalyzed spirocyclization of phenols

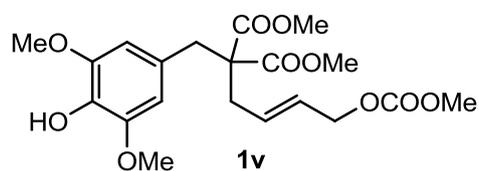
Spirocyclic derivatives except for **2w** and **10** were prepared from the corresponding *para*-substituted phenol derivatives with an allyl carbonate unit according to “General Procedure for the Pd-catalyzed Intramolecular *ipso*-Friedel-Crafts Allylic Alkylation of Phenols”. Spirocyclic compound **2w** and **10** were prepared using the reported method. See our preceding papers for details.<sup>82,21a</sup>



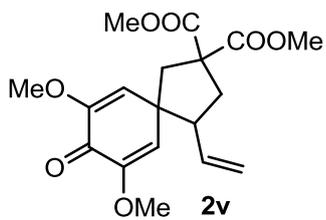
White solid: IR (ATR)  $\nu$  3504, 2953, 1730, 1616, 1491, 1441, 1383, 1264, 1201, 1154, 1055, 942, 793  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.18 (s, 6H), 2.54 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.10 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.79 (s, 3H), 4.58–4.59 (m, 3H), 5.64–5.80 (m, 2H), 6.66 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15.7 (2C), 35.0, 37.6, 52.1 (2C), 54.5, 59.0, 67.8, 123.0, 126.5, 127.7 (2C), 129.7 (2C), 130.6, 151.3, 155.4, 171.0 (2C); ESI-LRMS  $m/z$  417 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NaO}_8$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 417.1525. Found: 417.1487.



White solid: mp. 73.0–75.0  $^\circ\text{C}$ ; IR (ATR)  $\nu$  2953, 1731, 1668, 1635, 1435, 1254, 1199, 1086, 909  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.88 (d,  $J = 1.6$  Hz, 3H), 1.90 (d,  $J = 1.6$  Hz, 3H), 2.38 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 2.50–2.65 (m, 3H), 2.75–2.82 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 4.93–4.97 (m, 2H), 5.38 (ddd,  $J = 6.8$  Hz, 10.0 Hz, 17.2 Hz, 1H), 6.49 (dd,  $J = 1.6$  Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.60 (dd,  $J = 1.6$  Hz, 2.8 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16.0, 16.3, 38.5, 43.7, 51.3, 53.1, 53.2, 53.3, 58.4, 117.0, 134.4, 135.0, 136.0, 144.0, 148.4, 172.3, 172.6, 187.2; ESI-LRMS  $m/z$  341 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NaO}_5$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 341.1365. Found: 341.1322.

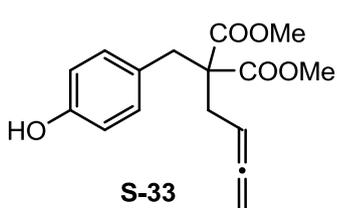


White solid: IR (ATR)  $\nu$  3454, 2954, 2842, 1730, 1613, 1519, 1442, 1337, 1262, 1203, 1110, 975, 940, 845, 793, 734, 701, 665  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.59 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 4.59 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 5.54 (s, 1H), 5.66–5.78 (m, 2H), 6.31 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  35.2, 38.6, 52.3 (2C), 54.6, 56.1 (2C), 58.9, 67.8, 106.5 (2C), 126.3, 127.9, 130.6, 133.8, 146.7 (2C), 155.4, 170.9 (2C); ESI-LRMS  $m/z$  449 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NaO}_{10}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 449.1424. Found: 449.1420.

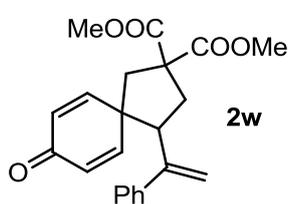


White solid; mp. 119.0–120.0 °C; IR (ATR)  $\nu$  2954, 1729, 1668, 1617, 1436, 1253, 1200, 1109, 928, 871  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.40 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 2.59–2.69 (m, 2H), 2.77 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 2.81–2.88 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.95–5.00 (m, 2H), 5.39 (ddd,  $J = 7.2$  Hz, 10.0 Hz, 17.2 Hz, 1H), 5.68 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 5.83 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  38.4, 45.7, 50.1, 53.2, 53.2, 54.2, 55.2, 55.3, 58.1, 115.9, 117.4, 120.3, 134.2, 150.8, 151.7, 172.6, 172.6, 176.5; ESI-LRMS  $m/z$  373 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NaO}_7$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 373.1263. Found: 373.1226.

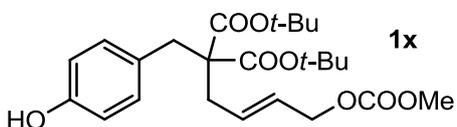


$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.52 (dt,  $J = 8.0$  Hz, 2.4 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 4.68 (s, 1H), 4.73 (dt,  $J = 6.4$  Hz, 2.4 Hz, 2H), 5.01 (tt,  $J = 6.4$  Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.70–6.74 (m, 2H), 6.95–6.99 (m, 2H).



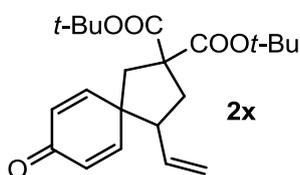
Colorless oil; IR (ATR):  $\nu$  1729, 1662, 1252, 1200, 856, 733, 701  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.35 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 2.70 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 2.76 (dd,  $J = 6.4$ , 14.0 Hz, 1H), 2.90 (dd,  $J = 13.2$ , 14.0 Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J = 6.0$ , 13.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.10 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 5.59 (dd,  $J = 2.0$ , 10.0 Hz, 1H), 6.14 (dd,  $J = 2.0$ , 10.0 Hz, 1H), 6.44 (dd,  $J = 3.2$ , 10.0 Hz, 1H), 6.83 (dd,  $J = 3.2$ , 10.0 Hz,

1H), 7.02–7.05 (m, 2H), 7.17–7.20 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  37.5, 44.1, 50.5, 52.9, 53.2, 53.3, 57.5, 114.0, 126.9 (2C), 127.7, 127.7, 128.0 (2C), 128.5, 141.7, 146.5, 149.3, 153.2, 171.9, 172.4, 185.6; ESI-LRMS  $m/z$  389 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NaO}_5$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 389.1359. Found: 389.1385.



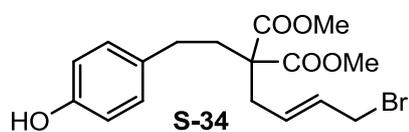
Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  3458, 2978, 1746, 1717, 1505, 1443, 1368, 1256, 1145, 944, 845, 793, 735  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.41 (s, 18 H), 2.24 (s, 3H), 2.59 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.77 (s, 3H),

4.56 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 5.63 (dt,  $J = 15.6$  Hz, 6.4 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.75 (dt,  $J = 15.6$  Hz, 7.2 Hz, 1H), 6.53 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.4, 27.8 (6C), 33.4, 36.6, 54.7, 59.2, 68.1, 81.8 (2C), 112.5, 117.1, 126.9, 127.0, 131.0, 131.2, 138.7, 154.3, 155.6, 170.5 (2C); EI-LRMS  $m/z$  464 ( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_8$  ( $\text{M}^+$ ): 464.2410. Found: 464.2409.



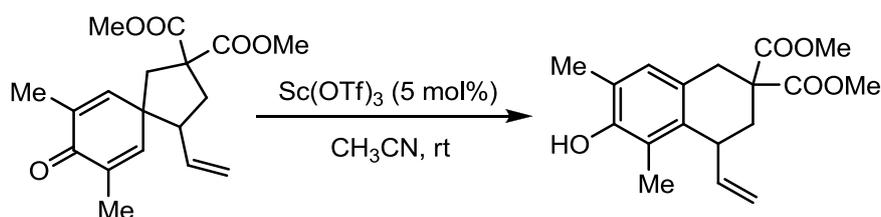
White solid; mp. 63.1–66.0 °C; IR (ATR)  $\nu$  2978, 2933, 1720, 1666, 1627, 1457, 1393, 1368, 1281, 1256, 1211, 1166, 1139, 1094, 922, 857, 738  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.47 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 2.31 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 2.46–2.56 (m, 2H), 2.60 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 2.82 (ddd,  $J = 7.6$  Hz, 7.6 Hz, 15.2 Hz, 1H), 4.97–5.01 (m,

2H), 5.42 (ddd,  $J = 7.6$  Hz, 10.0 Hz, 17.6 Hz, 1H), 6.26 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 10.0 Hz, 1H), 6.30 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 10.0 Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 3.2$  Hz, 10.0 Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J = 3.2$  Hz, 10.0 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27.8 (3C), 27.8 (3C), 38.2, 43.6, 52.2, 53.5, 60.0, 82.0, 82.0, 117.4, 129.1, 129.9, 134.3, 149.5, 153.5, 170.9, 171.2, 186.1; ESI-LRMS  $m/z$  397 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NaO}_5$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 397.1991. Found: 397.1979.

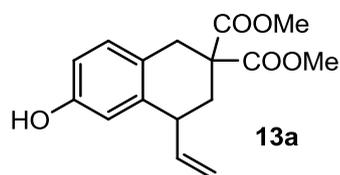


$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.13 (dt,  $J = 8.8$  Hz, 4.4 Hz, 2H), 2.44 (dt,  $J = 8.8$  Hz, 4.4 Hz, 2H), 2.73 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.91 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 5.65 (dt,  $J = 14.8$  Hz, 7.4 Hz, 1H), 5.80 (dt,  $J = 14.8$  Hz, 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.03 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H).

## 2. Acid-catalyzed dienone–phenol rearrangement of spiro[4.5]cyclohexadienones

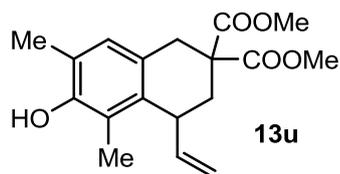


**Typical experimental procedure for  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ -catalyzed dienone-phenol rearrangement of spiro[4.5]cyclohexadienone:** **2u** (27.8 mg, 0.087 mmol), and  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (2.1 mg, 0.0044 mmol) were dissolved in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.44 mL), and the resulting mixture was stirred at room temperature. After 3 h, the reaction was quenched with sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and the mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and then concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/ $\text{Et}_2\text{O} = 2/1$ ) to give **13u** (28.6 mg, 98% yield) as colorless oil.



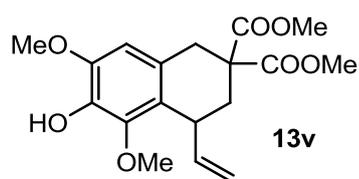
Colorless solid: 108.0–113.0 °C; IR (ATR)  $\nu$  3443, 2954, 1721, 1611, 1500, 1436, 1274, 1226, 1056, 1031, 988, 919, 886, 817  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.98 (dd,  $J = 11.2$  Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.57 (ddd,  $J = 2.0$  Hz, 6.0 Hz, 13.6 Hz, 1H), 3.09 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 3.33 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 15.6 Hz, 1H), 3.41–3.48

(m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.96 (s, 1H), 5.15–5.20 (m, 2H), 5.72 (ddd,  $J = 6.8$  Hz, 10.0 Hz, 17.2 Hz, 1H), 6.62 (dd,  $J = 2.8$  Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  34.3, 34.9, 41.4, 52.7, 52.8, 53.6, 114.0, 114.8, 116.7, 125.2, 129.9, 137.5, 140.9, 154.0, 171.3, 172.1; ESI-LRMS  $m/z$  313 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NaO}_5$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 313.1052. Found: 313.1005. The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis (DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane/2-propanol = 90/10, flow rate: 1.0 mL/min, 35 °C,  $t_R$  10.0 min [minor-isomer] and 16.6 min [major-isomer], detection at 254 nm);  $[\alpha]_D^{24} +13.0$  ( $c$  0.87,  $\text{CHCl}_3$ , 65% ee).



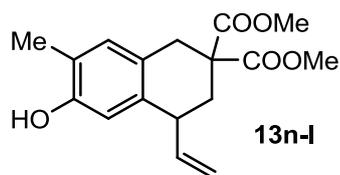
**13u**

Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  3502, 2953, 1727, 1636, 1481, 1435, 1249, 1208, 1078, 1053, 921  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.06 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.33 (ddd,  $J = 1.6$  Hz, 4.4 Hz, 14.0 Hz, 1H), 2.54 (ddd,  $J = 1.6$  Hz, 7.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 2.98 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.31 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.77 (ddd,  $J = 4.4$  Hz, 6.4 Hz, 7.2 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.68 (ddd,  $J = 1.6$  Hz, 1.6 Hz, 17.6 Hz, 1H), 4.98 (ddd,  $J = 1.6$  Hz, 1.6 Hz, 10.4 Hz, 1H), 5.73 (ddd,  $J = 6.4$  Hz, 10.4 Hz, 17.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.9, 15.8, 34.8, 34.8, 38.5, 52.3, 52.6, 52.6, 114.9, 121.6, 121.9, 125.5, 128.4, 132.7, 140.6, 150.8, 171.9, 172.0; ESI-LRMS  $m/z$  341 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NaO}_5$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 341.1365. Found: 341.1323.



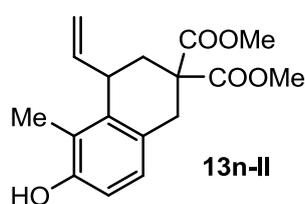
**13v**

White solid: 90.4–96.4  $^{\circ}\text{C}$ ; IR (ATR)  $\nu$  3460, 2952, 2843, 1730, 1615, 1498, 1448, 1433, 1294, 1245, 1198, 1124, 1095, 1072, 1002, 915, 882, 827  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.23 (dd,  $J = 6.4$  Hz, 14.0 Hz, 1H), 2.51 (ddd,  $J = 1.6$  Hz, 7.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.05 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 3.27 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.83–3.86 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.83 (ddd,  $J = 1.6$  Hz, 1.6 Hz, 17.2 Hz, 1H), 4.99 (ddd,  $J = 1.6$  Hz, 1.6 Hz, 10.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.82 (ddd,  $J = 6.8$  Hz, 10.4 Hz, 17.2 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  34.5, 34.8, 35.9, 52.4, 52.6, 53.0, 56.0, 60.2, 106.2, 113.7, 122.3, 124.9, 137.0, 141.7, 145.2, 146.4, 171.6, 171.9; ESI-LRMS  $m/z$  373 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NaO}_7$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 373.1263. Found: 373.1229.



**13n-I**

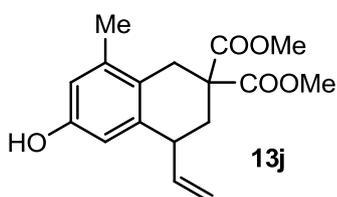
Colorless solid: IR (ATR)  $\nu$  3463, 2954, 1723, 1621, 1512, 1434, 1241, 1198, 1073, 1042, 920  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.96 (dd,  $J = 11.2$  Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.55 (ddd,  $J = 2.0$  Hz, 6.4 Hz, 13.6 Hz, 1H), 3.05 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 3.31 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 16.4 Hz, 1H), 3.41 (ddd,  $J = 6.4$  Hz, 9.6 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.60 (s, 1H), 5.14–5.20 (m, 2H), 5.70 (ddd,  $J = 9.2$  Hz, 9.2 Hz, 18.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.87 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15.4, 34.2, 35.0, 41.2, 52.7, 52.8, 53.6, 114.4, 116.4, 122.5, 125.1, 131.1, 134.8, 141.2, 152.3, 171.3, 172.2; ESI-LRMS  $m/z$  327 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NaO}_5$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 327.1208. Found: 327.1160.



**13n-II**

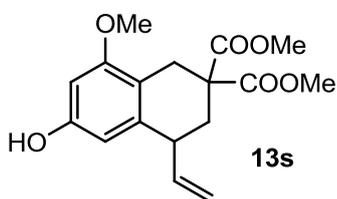
Colorless solid: IR (ATR)  $\nu$  3457, 2953, 1720, 1593, 1489, 1434, 1253, 1199, 1050, 920, 808  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.08 (s, 3H), 2.35 (dd,  $J = 4.4$  Hz, 14.0 Hz, 1H), 2.56 (dd,  $J = 7.2$  Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.01 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 3.34 (dd,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.82 (ddd,  $J = 4.4$  Hz, 6.4 Hz, 7.2 Hz, 1H), 4.68 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.99 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 5.75 (ddd,  $J = 6.4$  Hz, 10.4

Hz, 17.2 Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.6, 34.7, 34.9, 38.6, 52.4, 52.7, 52.7, 113.7, 115.0, 122.6, 126.1, 127.0, 135.5, 140.3, 152.3, 171.9, 172.0; ESI-LRMS  $m/z$  327 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NaO}_5$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 327.1208. Found: 327.1162.



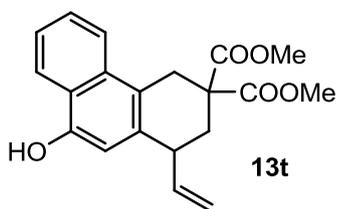
Colorless solid: 126.1–129.2 °C; IR (ATR)  $\nu$  3460, 2953, 2925, 2854, 1721, 1612, 1596, 1435, 1243, 1197, 1147, 1084, 1034, 996, 920, 858, 687  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.00 (dd,  $J = 11.2$  Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.53 (ddd,  $J = 2.0$  Hz, 5.6 Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.84 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 3.30 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 3.38 (ddd,  $J = 5.6$  Hz, 8.8 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.76 (s, 3H),

5.11 (s, 1H), 5.14 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.15 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 5.70 (ddd,  $J = 8.8$  Hz, 9.6 Hz, 17.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19.8, 31.5, 34.5, 41.6, 52.8, 52.8, 53.5, 112.5, 115.6, 116.5, 123.8, 137.5, 137.8, 141.1, 153.5, 171.6, 172.4; ESI-LRMS  $m/z$  327 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NaO}_5$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 327.1208. Found: 327.1168.



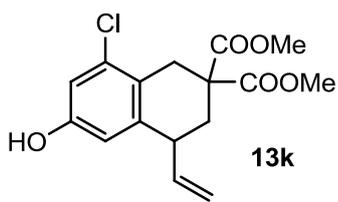
White solid: 111.6–118.0 °C; IR (ATR)  $\nu$  3450, 2954, 1732, 1605, 1435, 1248, 1195, 1148, 1109, 1055, 977, 923, 843  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.98 (dd,  $J = 11.2$  Hz, 13.2 Hz, 1H), 2.51 (ddd,  $J = 2.0$  Hz, 6.0 Hz, 13.2 Hz, 1H), 2.76 (dd,  $J = 1.2$  Hz, 16.8 Hz, 1H), 3.35 (ddd,  $J = 6.0$  Hz, 8.8 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 16.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.14 (d,  $J = 9.6$

Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.15 (d,  $J = 18.0$  Hz, 1H), 5.68 (ddd,  $J = 8.8$  Hz, 9.6 Hz, 18.0 Hz, 1H), 6.23 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.24 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  28.4, 34.5, 41.3, 52.7, 52.8, 52.9, 55.4, 96.9, 106.4, 114.3, 116.5, 138.0, 141.0, 154.5, 158.1, 171.6, 172.5; ESI-LRMS  $m/z$  343 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NaO}_6$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 343.1158. Found: 343.1128.

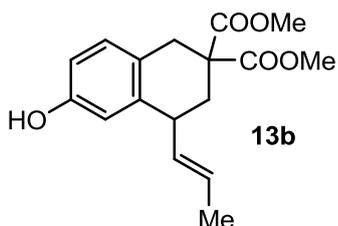


White solid; IR (ATR)  $\nu$  3446, 2953, 2924, 2853, 1722, 1628, 1600, 1519, 1434, 1394, 1341, 1260, 1228, 1087, 921, 861, 760  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.07 (dd,  $J = 11.2$  Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.66 (ddd,  $J = 2.0$  Hz, 6.0 Hz, 13.6 Hz, 1H), 3.32 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 16.4 Hz, 1H), 3.62 (ddd,  $J = 6.0$  Hz, 8.8 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.19 (dd,

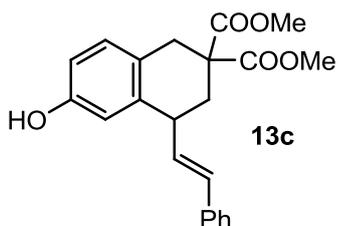
$J = 1.2$  Hz, 9.6 Hz, 1H), 5.24 (dd,  $J = 1.2$  Hz, 16.8 Hz, 1H), 5.72 (ddd,  $J = 8.8$  Hz, 9.6 Hz, 16.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.48 (ddd,  $J = 0.8$  Hz, 8.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.55 (ddd,  $J = 0.8$  Hz, 8.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.16 (dd,  $J = 0.8$  Hz, 8.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  30.9, 34.6, 42.0, 52.8, 52.9, 53.4, 108.9, 116.8, 120.7, 122.1, 123.0, 123.7, 124.8, 126.7, 133.0, 133.5, 141.5, 149.8, 171.4, 172.4; ESI-LRMS  $m/z$  363 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NaO}_5$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 363.1208. Found: 363.1189.



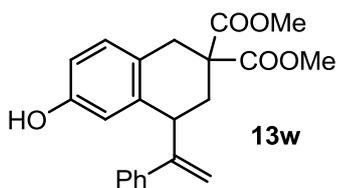
Colorless solid: IR (ATR)  $\nu$  3445, 2954, 1722, 1607, 1577, 1435, 1264, 1061, 994, 924, 828  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.99 (dd,  $J = 11.6$  Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.54 (ddd,  $J = 2.0$  Hz, 6.0 Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.92 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 3.38 (ddd,  $J = 6.0$  Hz, 9.2 Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 16.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.89 (s, 1H), 5.14–5.21 (m, 2H), 5.68 (ddd,  $J = 9.2$  Hz, 9.2 Hz, 18.4 Hz, 1H), 6.58 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  31.9, 34.4, 41.7, 52.9, 52.9, 53.2, 114.0, 115.0, 117.3, 123.6, 134.5, 139.5, 140.3, 153.9, 171.2, 171.9; ESI-LRMS  $m/z$  347 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClNaO}_5$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 347.0662. Found: 327.0625.



Colorless solid: 87.7–92.1  $^{\circ}\text{C}$ ; IR (ATR)  $\nu$  3461, 2954, 1733, 1611, 1500, 1448, 1273, 1227, 1068, 968, 815  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.72 (dd,  $J = 1.6$  Hz, 6.0 Hz, 3H), 1.95 (dd,  $J = 11.2$  Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.53 (ddd,  $J = 2.0$  Hz, 6.0 Hz, 13.6 Hz, 1H), 3.07 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.32 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 16.0 Hz, 1H), 3.37 (ddd,  $J = 6.0$  Hz, 8.8 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.21 (s, 1H), 5.31–5.37 (m, 1H), 5.60 (dq,  $J = 15.2$  Hz, 6.0 Hz, 1H), 6.59 (dd,  $J = 2.8$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17.8, 34.3, 35.4, 40.2, 52.7, 52.8, 53.7, 113.8, 114.8, 125.1, 127.4, 129.8, 133.7, 138.5, 154.0, 171.5, 172.3; ESI-LRMS  $m/z$  327 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NaO}_5$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 327.1208. Found: 327.1169.

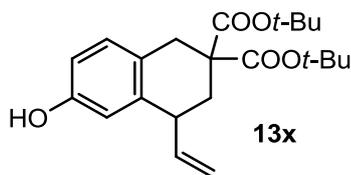


White solid: 129.7–131.8  $^{\circ}\text{C}$ ; IR (ATR)  $\nu$  3444, 3024, 2953, 1720, 1610, 1498, 1446, 1268, 1225, 1073, 967, 817, 738, 694  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.06 (dd,  $J = 11.2$  Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.63 (ddd,  $J = 2.0$  Hz, 6.0 Hz, 13.6 Hz, 1H), 3.13 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 16.4 Hz, 1H), 3.62 (ddd,  $J = 6.0$  Hz, 8.8 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.96 (s, 1H), 6.11 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 15.6 Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 6.63–6.65 (m, 2H), 7.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J = 7.2$  Hz, 7.2 Hz, 2H), 7.37 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  34.2, 35.1, 40.6, 52.8, 52.9, 53.6, 114.1, 115.0, 125.2, 126.2 (2C), 127.4, 128.6 (2C), 130.1, 131.9, 132.4, 137.0, 137.7, 154.1, 171.3, 172.1; ESI-LRMS  $m/z$  389 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NaO}_5$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 389.1365. Found: 389.1327.

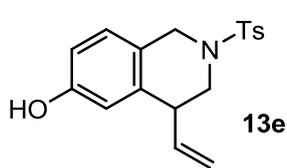


Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  3446, 3024, 2953, 1720, 1610, 1499, 1435, 1266, 1224, 1078, 1056, 1030, 907, 820, 780, 735, 702  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.06 (dd,  $J = 10.8$  Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.62 (ddd,  $J = 2.0$  Hz, 6.4 Hz, 13.6 Hz, 1H), 3.15 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.33 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 16.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.11 (dd,  $J = 6.4$  Hz, 10.8 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 6.65 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.74 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.22–7.27 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  34.4, 34.6, 43.4, 52.7, 52.8, 54.0, 114.1, 114.9, 116.5, 125.8, 126.8 (2C), 127.5, 128.3 (2C), 130.1, 138.2, 140.6,

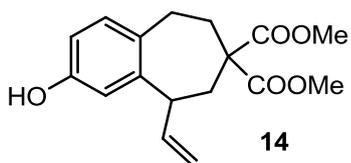
151.2, 154.2, 171.3, 172.0; ESI-LRMS  $m/z$  389 ( $M+Na^+$ ); ESI-HRMS. Calcd for  $C_{22}H_{22}NaO_5$  ( $M+Na^+$ ): 389.1365. Found: 389.1345.



White solid: 152.2–153.7 °C; IR (ATR)  $\nu$  3448, 2977, 2932, 1712, 1611, 1500, 1455, 1393, 1368, 1278, 1234, 1150, 1053, 915, 846  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.37 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.88 (dd,  $J = 11.6$  Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.45 (ddd,  $J = 2.0$  Hz, 6.4 Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.94 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.23 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 16.0 Hz, 1H), 3.42 (ddd,  $J = 6.4$  Hz, 8.8 Hz, 11.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.15 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 10.0 Hz, 1H), 5.17 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 16.8 Hz, 1H), 5.74 (ddd,  $J = 8.8$  Hz, 10.0 Hz, 16.8 Hz, 1H), 6.60 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  27.7 (3C), 27.8 (3C), 34.4, 35.0, 41.8, 54.8, 81.2, 81.6, 113.8, 114.6, 116.3, 125.9, 129.8, 138.0, 141.3, 153.9, 170.1, 171.1; ESI-LRMS  $m/z$  397 ( $M+Na^+$ ); ESI-HRMS. Calcd for  $C_{22}H_{30}NaO_5$  ( $M+Na^+$ ): 397.1991. Found: 397.1986.

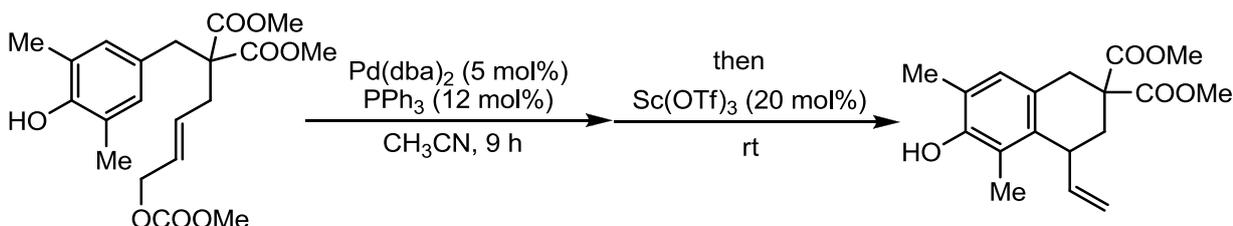


White solid;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  2.42 (s, 3H), 3.08 (dd,  $J = 7.2$  Hz, 12.0 Hz, 1H), 3.42 (dd,  $J = 4.8$  Hz, 12.0 Hz, 1H), 3.54 (ddd,  $J = 4.8$  Hz, 7.2 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.11 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 4.21 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.02 (bs, 1H), 5.17 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1H), 5.77 (ddd,  $J = 8.4$  Hz, 10.0 Hz, 18.4 Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.66 (dd,  $J = 2.8$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).



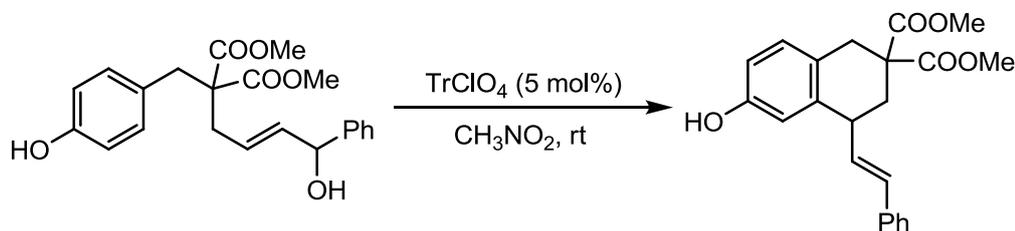
Colorless oil;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.79–1.95 (m, 2H), 2.55–2.62 (m, 2H), 2.71–2.77 (m, 1H), 2.87–2.93 (m, 1H), 3.56–3.61 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.66 (bs, 1H), 5.14 (d,  $J = 18.0$  Hz, 1H), 5.21 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 6.10 (ddd,  $J = 8.0$  Hz, 10.4 Hz, 18.0 Hz, 1H), 6.57 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H).

### 3. Spirocyclization–dienone–phenol rearrangement cascade

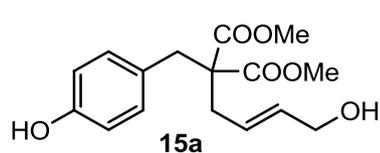


**Experimental procedure for the one-pot sequential multi-catalytic process:** **1u** (31.5 mg, 0.080 mmol),  $Pd(dba)_2$  (2.3 mg, 0.0040 mmol), and  $PPh_3$  (2.5 mg, 0.0096 mmol) were dissolved in  $CH_3CN$  (0.40 mL), and the resulting mixture was stirred at room temperature. After 9 h,  $Sc(OTf)_3$  (7.9 mg, 0.016 mmol) was added, and

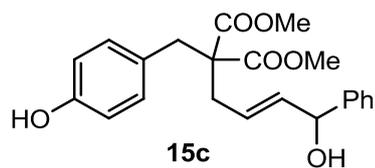
the reaction was stirred for another 30 minutes. The reaction was quenched with sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and the mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and then concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 2/1) to give **13u** (24.1 mg, 93% yield) as colorless oil.



**Typical experimental procedure for the sequential reaction with a single catalyst:** **15c** (30.7 mg, 0.080 mmol), and  $\text{Ph}_3\text{CClO}_4$  (1.4 mg, 0.0040 mmol) were dissolved in  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (0.40 mL), and the resulting mixture was stirred at room temperature. After 3 h, the reaction was quenched with water, and the mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and then concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 3/1) to give **13c** (24.8 mg, 85% yield) as colorless oil.

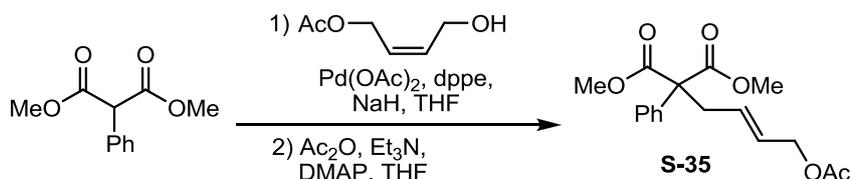


Colorless oil; IR (ATR)  $\nu$  3443, 3024, 2952, 1720, 1614, 1516, 1438, 1201, 1174, 1110, 1049, 975, 841  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.55 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.12 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 5.63 (dt,  $J$  = 15.6 Hz, 7.2 Hz, 1H), 5.75 (dt,  $J$  = 15.6 Hz, 5.6 Hz, 1H), 6.71 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  34.9, 37.4, 52.4 (2C), 59.3, 63.3, 115.3 (2C), 126.2, 127.4, 131.0 (2C), 133.8, 154.9, 171.4 (2C); ESI-LRMS  $m/z$  331 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NaO}_6$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 331.1158. Found: 331.1140.

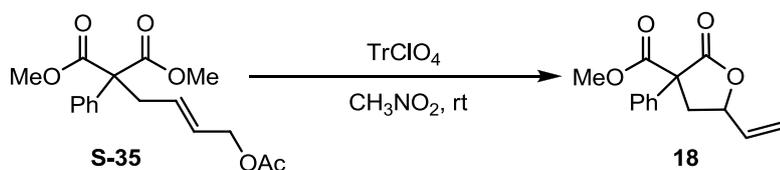


White solid: 100.6–103.3  $^\circ\text{C}$ ; IR (ATR)  $\nu$  3443, 3033, 2952, 1719, 1614, 1515, 1437, 1200, 1173, 1109, 1047, 971, 840, 735, 700  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.36 (s, 1H), 2.52–2.54 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 5.17 (s, 1H), 5.72–5.75 (m, 3H), 6.65 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.87 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.24–7.35 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  34.9, 37.6, 52.4 (2C), 59.3, 74.8, 115.2 (2C), 125.3, 126.1 (2C), 127.3, 127.7, 128.5 (2C), 131.0 (2C), 137.1, 142.6, 154.9, 171.3, 171.4; ESI-LRMS  $m/z$  407 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); ESI-HRMS. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NaO}_6$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 407.1471. Found: 407.1484.

### 1. Synthesis of $\gamma$ -vinyl butyrolactone **18**

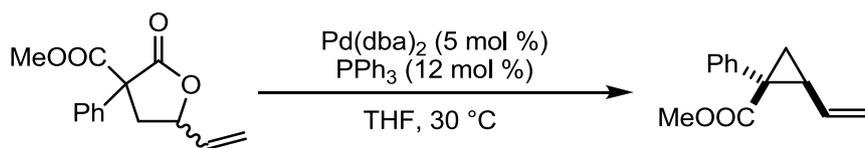


To a stirred solution of dimethyl 2-phenylmalonate (2.08 g, 10.0 mmol) in THF (8 mL) at 0 °C was added NaH (60% dispersion in oil, 420.0 mg, 10.5 mmol). After being stirred for 30 min at room temperature, resulting suspension was added to a solution of (Z)-4-hydroxybut-2-enyl acetate (1.43 g, 11.0 mmol), dppe (79.7 mg, 0.20 mmol) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (22.5 mg, 0.10 mmol) in THF (35 mL). The mixture was stirred for 5 h at room temperature, and then quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The resulting mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and then concentrated in vacuo. The obtained residue was utilized for the next reaction. To a stirred solution of the crude product, DMAP (122.2 mg, 1.0 mmol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.8 mL, 13.0 mmol) in THF (33 mL) at 0 °C was added  $\text{Ac}_2\text{O}$  (1.2 mL, 13.0 mmol). The reaction mixture was kept stirring for 3 h at room temperature, and then quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The resulting mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After concentration under reduced pressure, the crude residue was purified by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 5/1 to 3/1) to give **S-35** (2.95 g, 92% yield over 2 steps) as white solid.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.03 (s, 3H), 3.06 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 4.44 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 5.59 (dt,  $J = 15.6$  Hz, 6.0 Hz, 1H), 5.74 (dt,  $J = 15.6$  Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.28–7.37 (m, 5H).



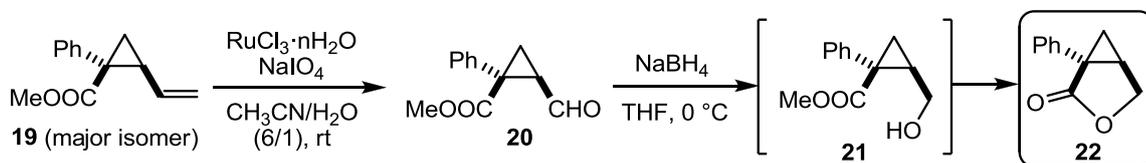
**S-35** (1.02 g, 3.2 mmol), and  $\text{Ph}_3\text{CClO}_4$  (218.7mg, 0.64 mmol) were dissolved in  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (16 mL), and the resulting mixture was stirred at room temperature. After 87 h, the reaction was quenched with sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and the mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and then concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 8/1) to give **18** (667.5 mg, 85% yield) as colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , major diastereomer):  $\delta$  2.40 (dd,  $J = 10.0$  Hz, 12.8 Hz, 1H), 3.39 (dd,  $J = 6.4$  Hz, 12.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.97 (ddd,  $J = 6.4$  Hz, 6.4 Hz, 10.0 Hz, 1H), 5.31 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 5.44 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 5.85 (ddd,  $J = 6.4$  Hz, 10.4 Hz, 17.2 Hz, 1H), 7.29–7.44 (m, 3H), 7.51–7.54 (m, 2H).

## 2. Pd-catalyzed cyclopropanation reaction



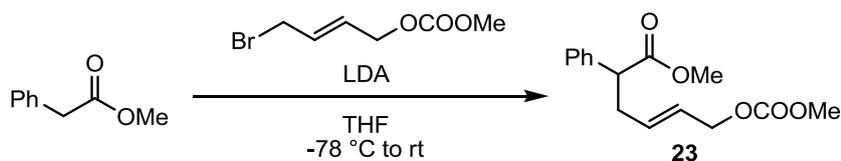
**Experimental procedure for a Pd-catalyzed cyclopropanation reaction:** **18** (24.4 mg, 0.10 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (2.9 mg, 0.005 mmol), and PPh<sub>3</sub> (3.1 mg, 0.012 mmol) were dissolved in THF (0.5 mL) and the resulting solution was stirred at 30 °C. After 24 h, the reaction mixture was filtered through a short pad of celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography (hexane/AcOEt = 30/1) to give **19** (17.6 mg, 88% yield) as white solid. For the known compound **19**, see: *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5382. The enantiomeric excess of **19** was determined by chiral stationary-phase HPLC analysis (DAICEL CHIRALPAK OJ-H, hexane/2-propanol = 99/1, flow rate: 0.3 mL/min, *t<sub>R</sub>*: major diastereomer 35.5 min and 45.5 min, detection at 254 nm).

## 3. Determination of the relative configuration of **19**



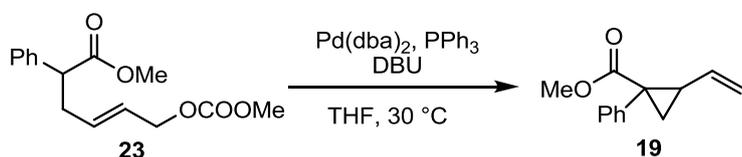
To a stirred solution of **19** (39.0 mg, 0.2 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (1.2 mL) was added aqueous RuCl<sub>3</sub>·nH<sub>2</sub>O (0.035 M, 0.19 mL, 0.0067 mmol) and NaIO<sub>4</sub> (82.5 mg, 0.39 mmol). The resulting mixture was stirred for 8 h at room temperature, and then quenched with saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. The resulting mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O. The organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and then concentrated *in vacuo*. The obtained residue was utilized for the next reaction. To a stirred solution of the crude product in THF (0.39 mL) at 0 °C, was added NaBH<sub>4</sub> (18.6 mg, 0.49 mmol). The reaction mixture was kept stirring for 1.5 h at 0 °C and then quenched H<sub>2</sub>O. The resulting mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After concentration under reduced pressure, the <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude residue was conducted.

## 4. Examination of cyclopropanation reactions using a linear substrate



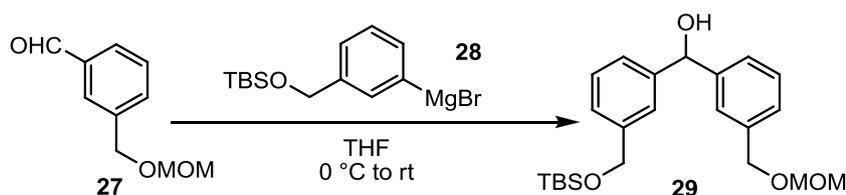
To a solution of diisopropylamine (0.37 mL, 2.6 mmol) in THF (4 mL) at -78 °C was added dropwise a solution of *n*-butyllithium in hexane (1.64 M, 1.6 mL, 2.6 mmol) under argon atmosphere. After stirring at the same temperature for 15 min, a solution of methyl 2-phenylacetate (360.1 mg, 2.4 mmol) in THF (4 mL) was added. After 40 min, a solution of (*E*)-4-bromobut-2-enyl methyl carbonate (546.8 mg, 2.6 mmol) in THF (4 mL) was

added. The reaction mixture was gradually warmed to room temperature. After 9 h, the reaction was quenched with sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and the mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and then concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/acetone = 15/1) to give **23** (371.6 mg, 56% yield) as colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.48–2.55 (m, 1H), 2.80–2.89 (m, 1H), 3.62 (dd,  $J = 6.8$  Hz, 8.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.52 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 5.58–5.75 (m, 2H), 7.22–7.35 (m, 5H).

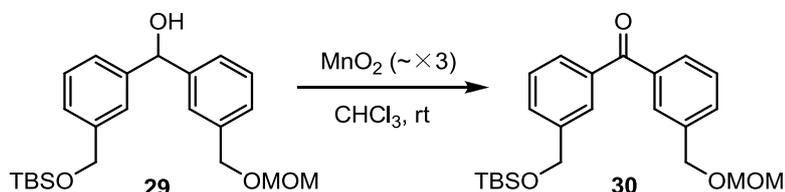


To a solution of **23** (27.7 mg, 0.10 mmol),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (2.9 mg, 0.005 mmol), and  $\text{PPh}_3$  (3.1 mg, 0.012 mmol) in  $\text{THF}$  (1.0 mL) was added  $\text{DBU}$  (17.9  $\mu\text{L}$ , 0.12 mmol) and the resulting solution was stirred at  $30\text{ }^\circ\text{C}$ . After 24 h, the reaction mixture was filtered through a short pad of celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography (hexane/AcOEt = 30/1) to give **19** (2.7 mg, 17% yield) as white solid.

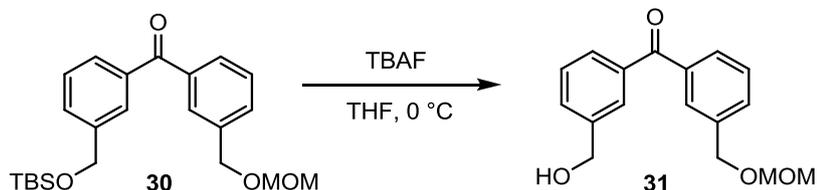
### 1. Synthesis of catalyst **26**



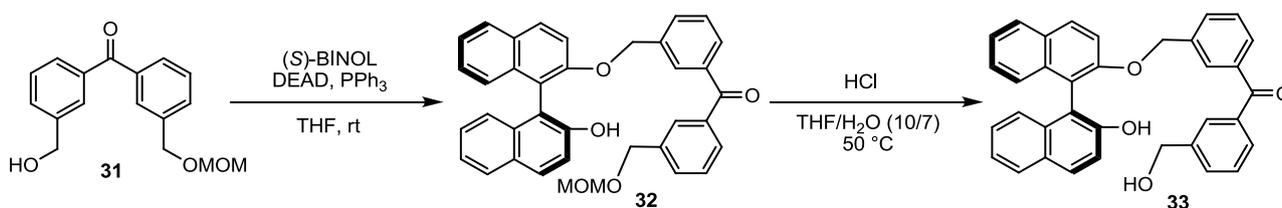
To a stirred solution of aldehyde **27** (720.0 mg, 4 mmol) in THF (15 mL) was added Grignard reagent **28** (0.93 M, 5 mL, 4.7 mmol). The reaction mixture was gradually warmed to room temperature. After completion of reaction, the reaction was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The resulting mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and then concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 4/1) to give **29** (1.21 g, 75% yield).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.07 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 2.20 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 5.85 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.22–7.39 (m, 8H).



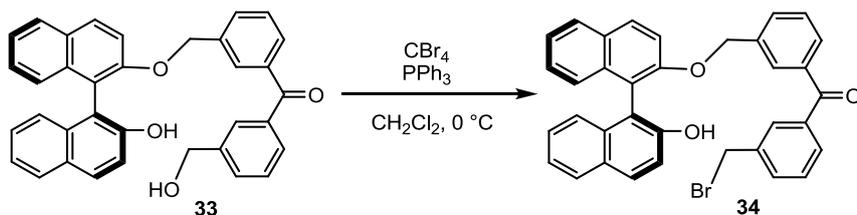
To a solution of **29** (1.21 g, 3 mmol) in  $\text{CHCl}_3$  (15 mL) was added  $\text{MnO}_2$  (4 g) and the resulting solution was stirred at room temperature. After 40 h, the reaction mixture was filtered through a short pad of celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography (hexane/AcOEt = 10/1 to 6/1) to give **30** (1.03 g, 86% yield).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.10 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 3.41 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.43–7.48 (m, 2H), 7.57–7.61 (m, 2H), 7.67–7.72 (m, 2H), 7.46 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.81 (s, 1H).



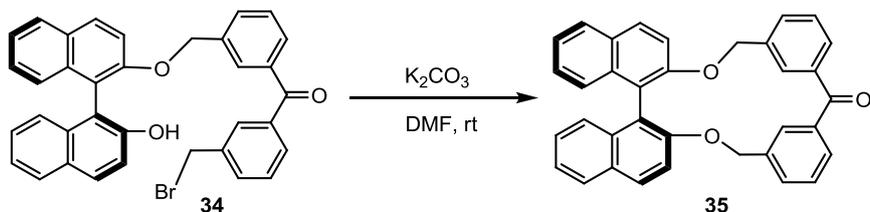
To a solution of **30** (1.03 g, 2.57 mmol) in THF (20 mL) at 0 °C was added 1.0 M TBAF in THF (3.0 mL, 3.0 mmol). After completion of reaction, the reaction mixture was diluted with AcOEt. The obtained mixture was washed with water and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 2/1 to 1/1) to give **1a** (680.0 mg, 92% yield) as colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.41 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.46–7.50 (m, 2H), 7.60–7.62 (m, 2H), 7.72 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.81 (s, 2H).



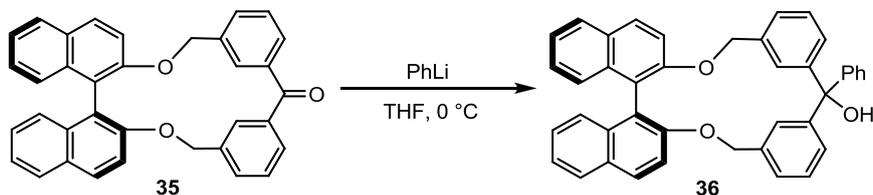
To a solution of **31** (442.9 mg, 1.5 mmol), PPh<sub>3</sub> (405.7 mg, 1.5 mmol), and (*S*)-BINOL (442.9 mg, 1.5 mmol) in THF (17.7 mL) was added DEAD (40% in toluene, 0.70 mL, 1.5 mmol) and the resulting solution was stirred at room temperature. After 35 h, the reaction mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O. The obtained mixture was washed with water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo*. The obtained residue was roughly purified by flash column chromatography (CH<sub>3</sub>Cl/acetone = 200/1). To a solution of the crude product in THF (14.4 mL), 6 M aqueous HCl (10 mL, 60 mmol) was added and the resulting solution was stirred at 50 °C for 3.5 h. After cooled to room temperature, the resulting mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed with water, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and then concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 3/2 to 1/1) to give **33** (589.6 mg, 70% yield in two steps) as pink solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.82 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.68–4.70 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 5.10 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12–7.16 (m, 2H), 7.21–7.32 (m, 5H), 7.38–7.47 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.60–7.66 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H).



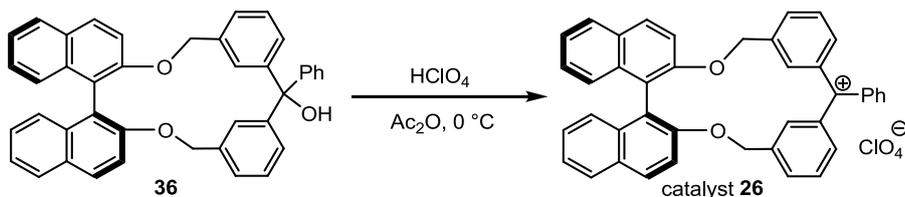
To a solution of **33** (143.0 mg, 0.28 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.4 mL) at 0 °C was added PPh<sub>3</sub> (91.8 mg, 0.35 mmol) and CBr<sub>4</sub> (116.1 mg, 0.35 mmol). After stirring at the same temperature for 2 h, solvent was evaporated *in vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/acetone = 5/1) to give **34** (145.1 mg, 90% yield) as white solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.48 (s, 2H), 4.97 (bs, 1H), 5.12 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.14 (ddd, *J* = 1.2 Hz, 6.8 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.21–7.32 (m, 6H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.57–7.63 (m, 3H), 7.76 (dd, 2.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H).



To a stirred solution of **34** (45.9 mg, 0.08 mmol) in DMF (8 mL) was added  $K_2CO_3$  (16.6 mg, 0.12 mmol). The resulting mixture was stirred for 18 h at room temperature, and then quenched with saturated aqueous  $NH_4Cl$ . After solvent was evaporated in *vacuo*, the mixture was diluted with  $Et_2O$ . The organic layer was washed with water (x 2) and brine, dried over  $Na_2SO_4$ , and then concentrated in *vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography ( $SiO_2$ ,  $CHCl_3/Et_2O = 200/1$ ) to give **35** (18.9 mg, 48% yield) as white solid.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  4.96 (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H), 5.28 (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H), 7.22–7.32 (m, 6H), 7.40 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.52 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.82 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.88 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.91 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H).



To a solution of **35** (91.2 mg, 0.19 mmol) in THF (1.9 mL) at 0 °C was added 1.8 M PhLi in  $Bu_2O$  (0.21 mL, 0.37 mmol). After stirring at the same temperature for 1 h, the reaction was quenched with saturated aqueous  $NH_4Cl$ . The resulting mixture was extracted with  $CH_2Cl_2$ . The organic layer was washed with brine, dried over  $Na_2SO_4$ , and then concentrated in *vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography ( $SiO_2$ ,  $CHCl_3/Et_2O = 200/1$ ) to give **36** (100.6 mg, 95% yield).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  2.57 (s, 1H), 4.87 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.91 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 5.18 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 5.21 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.05 (ddd,  $J = 1.6$  Hz, 1.6 Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.15–7.24 (m, 9H), 7.25–7.33 (m, 7H), 7.39 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.57–7.61 (m, 1H), 7.81 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.86 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H).



The heterogeneous mixture of **36** and  $Ac_2O$  was gently warmed till a clear solution was observed. The solution was gradually cooled to room temperature and treated with  $HClO_4$  dropwise with constant cooling to maintain the temperature in a range of 15–20 °C. The resulting solution was cooled to 0 °C and stirred for 1 h. Excess of  $HClO_4$  and acetic acid were partially removed in *vacuo* over 30 min. Anhydrous ether (8 mL) was added slowly to induce crystallization of **26**. The solvent was removed by decantation and salt was washed with anhydrous

ether (5 x 4 mL) at 0 °C. The resulting green-yellow solid was dried in *vacuo* at 0 °C to give **26**.

## 2. Preliminary experiments using chiral catalyst **26**

Reactions were conducted according to the literature procedure, see: *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 1051 and ref. 80a.

The enantiomeric excess of products was determined by chiral stationary-phase HPLC analysis as follows, respectively.

Mukaiyama-aldol reaction: DAICEL CHIRALPAK OD-H, hexane/2-propanol = 95/5, flow rate: 0.5 mL/min,  $t_R$ : 23.7 min and 32.3 min, detection at 254 nm.

Aldol-type reaction of alkyl enol ethers with acetals: DAICEL CHIRALPAK OD-H, hexane/2-propanol = 99/1, flow rate: 0.3 mL/min,  $t_R$ : 21.7 min and 26.5 min (*syn*-adduct), 23.3 min and 24.3 min (*anti*-adduct), detection at 254 nm.

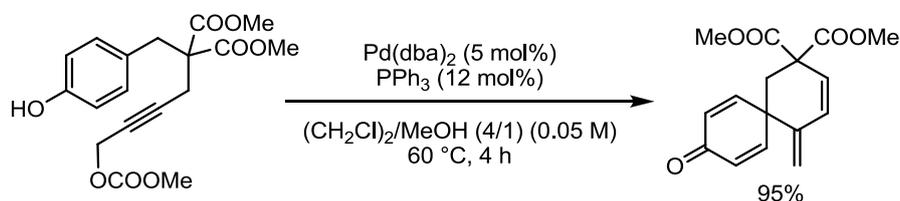
## 参考文献

- (1) Bru, C.; Guillou, C. Total syntheses of crinine and related alkaloids. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9043.
- (2) For reviews on synthetic strategies to spirocyclic compounds, see: (a) Sannigrahi, M. Stereocontrolled synthesis of spirocyclics. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9007; (b) Kotha, S.; Deb, A. C.; Lahiri, K.; Manivannan, E. Selected synthetic strategies to spirocyclics. *Synthesis* **2009**, 165.
- (3) (a) Dohi, T.; Maruyama, A.; Yoshimura, M.; Morimoto, K.; Tohma, H.; Kita, Y. Versatile hypervalent-iodine(III)-catalyzed oxidations with *m*-chloroperbenzoic acid as a cooxidant. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6193; (b) Dohi, T.; Maruyama, A.; Minamitsuji, Y.; Takenaga, N.; Kita, Y. First hypervalent iodine(III)-catalyzed C–N bond forming reaction: Catalytic spirocyclization of amides to *N*-fused spirolactams. *Chem. Commun.* **2007**, 1224; (c) Dohi, T.; Minamitsuji, Y.; Maruyama, A.; Hirose, S.; Kita, Y. A new H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/acid anhydrides system for the iodoarene-catalyzed C–C bond-forming reactions of phenols. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3559. For reviews, see: (d) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. Chemistry of polyvalent iodine. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299; (e) Dohi, T. Recycling and catalytic approaches for the development of a rare-metal-free synthetic method using hypervalent iodine reagent. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 135.
- (4) (a) Hey, D. H.; Todd, A. R. Internuclear cyclization XXII. Catalyzed decomposition of diazonium fluoroborates from alkoxy-*N*-alkyl-2-aminobenzanilides. *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1518; (b) González-López de Turiso, F.; Curran, D. P. Radical cyclization approach to spirocyclohexadienones. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 151; (c) Lanza, T.; Leardini, R.; Minozzi, M.; Nanni, D.; Spagnolo, P.; Zanardi, G. Approach to spirocyclohexadienimines and corresponding dienones through radical *ipso* cyclization onto aromatic azides. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9581; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9439; (d) Lanza, T.; Minozzi, M.; Monesi, A.; Nanni, D.; Spagnolo, P.; Zanardi, G. Improved radical approach to *N*-unsubstituted indol-2-one and dihydro-2-quinolinone compounds bearing spirocyclic cyclohexanone/cyclohexadienone rings. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2275; (e) Ibarra-Rivera, T. R.; Gámez-Montaño, R.; Miranda, L. D. Efficient oxidative radical spirolactamization. *Chem. Commun.* **2007**, 3485.
- (5) (a) Appel, T.R.; Yehia, N. A. M.; Baumeister, U.; Hartung, H.; Kluge, R.; Ströhl, D.; Fanghänel, E. Electrophilic cyclisation of bis(4-methoxybenzylthio)acetylene – Competition between Ar<sub>2</sub>-6 and Ar<sub>1</sub>-5 routes, yielding 1*H*-2-benzothiopyrans or spiroderivatives of cyclohexadienone. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 47; (b) Zhang, X.; Larock, R.C. Synthesis of spiro[4.5]trienones by intramolecular *ipso*-halocyclization of 4-(*p*-methoxyaryl)-1-alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12230; (c) Tang, B. -X.; Yin, Q.; Tang, R.-Y.; Li, J.-H. Electrophilic *ipso*-cyclization of *N*-(*p*-methoxyaryl)propiolamides involving an electrophile-exchange process. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9008.
- (6) Rishton, G. M.; Schwatz, M. A. Acid-catalyzed cyclizations of aromatic diazocetamides ; synthesis of spirodienone lactams, isoquinolinones, and benzazepinones. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2643.
- (7) Kusama, H.; Yamashita, Y.; Uchiyama, K.; Narasaka, K. Transformation of oximes of phenethyl ketone derivatives to quinolines and azaspirotrienones catalyzed by tetrabutylammonium perrhenate and trifluoromethanesulfonic acid. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 965.
- (8) (a) Pigge, F. C.; Fang, S.; Rath, N. P. Intramolecular addition of stabilized enolates to ( $\eta^6$ -arene)ruthenium

- complexes: synthesis of Ru-coordinated azaspirocycles. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1851; (b) Pigge, F. C.; Coniglio, J. J.; Fang, S. Ruthenium-coordinated spirolactams via intramolecular nucleophilic addition to  $\eta^6$ -arene metal complexes. *Organometallics* **2002**, *21*, 4505; (c) Pigge, F. C.; Coniglio, J. J.; Rath, N. P. Oxidative demetalation of cyclohexadienyl ruthenium(II) complexes: a net Ru-mediated dearomatization. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2011; (d) Pigge, F. C.; Coniglio, J. J.; Dalvi, R. Exploiting phosphonate chemistry in metal-mediated dearomatization: stereoselective construction of functionalized spirolactams from arene ruthenium complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3498. (e) Pigge, F. C.; Dhanya, R.; Hoefgen, E. R. Morita–Baylis–Hillman cyclizations of arene-ruthenium-functionalized acylamides. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2945; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2887.
- (9) Chiba, S.; Zhang, L.; Lee, J.-Y. Copper-catalyzed synthesis of azaspirocyclohexadienones from  $\alpha$ -azido-*N*-arylamides under an oxygen atmosphere. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7266.
- (10) (a) Dohi, T.; Maruyama, A.; Takenaga, N.; Senami, K.; Minamitsuji, Y.; Fujioka, H.; Caemmerer, S.B.; Kita, Y. A chiral hypervalent iodine(III) reagent for enantioselective dearomatization of phenols. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3847; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787; (b) Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. Enantioselective Kita oxidative spirolactonization catalyzed by in situ generated chiral hypervalent iodine(III) species. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2221; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2175; (c) Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. Chiral hypervalent iodine-catalyzed enantioselective oxidative Kita spirolactonization of 1-naphthol derivatives and one-pot diastereo-selective oxidation to epoxyspirolactones. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5841; (d) Dohi, T.; Takenaga, N.; Nakae, T.; Yoyoda, Y.; Yamasaki, M.; Shiro, M.; Fujioka, H.; Maruyama, A.; Kita, Y. Asymmetric dearomatizing spirolactonization of naphthols catalyzed by spirobiindane-based chiral hypervalent iodine species. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4558; (e) Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. Hydrogen bonding and alcohol effects in asymmetric hypervalent iodine catalysis: enantioselective oxidative dearomatization of phenols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9215.
- (11) For reviews, see: (a) Trost, B. M.; Crawley, M. L. Asymmetric transition-metal-catalyzed allylic alkylations: applications in total synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921; (b) Lu, Z.; Ma, Z. Metal-catalyzed enantioselective allylation in asymmetric synthesis. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 264; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 258.
- (12) (a) Malkov, A. V.; Davis, S. L.; Baxendale, I. R.; Mitchell, W. L.; Kočovský, P. Molybdenum(II)-catalyzed allylation of electron-rich aromatics and heteroaromatics. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2751; (b) Malkov, A. V.; Spoor, P.; Vinader, V.; Kočovský, P. Molybdenum(IV) complexes as efficient, Lewis acidic catalysts for allylic substitution. Formation of C–C and C–N bonds. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5308; (c) Fernández, I.; Hermatschweiler, R.; Breher, F.; Pregosin, P. S.; Veiros, L. F.; Calhorda, M. J. High-yield ruthenium-catalyzed Friedel–Crafts-type allylation reactions using dicationic Ru<sup>IV</sup> catalysts. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6535; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6386.
- (13) Trost, B. M.; Toste, F. D. Asymmetric *O*- and *C*-alkylation of phenols. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 815.
- (14) (a) Winstein, S.; Baird, R. The formation of dienones through AR<sub>1</sub>-participation. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 756; (b) Masamune, S. Synthesis of 4a,6-ethano-5,6,7,8-tetrahydro-2(4a)-naphthalenone. *J. Am. Chem.*

*Soc.* **1961**, 83, 1009. For recent representative examples, see: (c) Dai, M.; Danishefsky, S. J. A concise synthesis of the cortistatin core. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6610; (d) Magnus, P.; Sane, N.; Fauber, B. P.; Lynch, V. Concise syntheses of (–)-galanthamine and (±)-codenine via intramolecular alkylation of phenol derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 16045; (e) Eey, S. T.-C.; Lear, M.J. A bismuth(III)-catalyzed Friedel–Crafts cyclization and stereocontrolled organocatalytic approach to (–)-platensimicin. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5510.

- (15) Nemoto, T.; Wu, R.; Zhao, Z.; Yokosaka, T.; Hamada, Y. Synthesis of spiro[4.5]cyclohexadienones with an allene motif via a base-promoted intramolecular *ipso*-Friedel–Crafts addition of phenols to propargyl bromides. *Tetrahedron* **2013**, 69, 3403.
- (16) For reviews, see: Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. Asymmetric transition metal-catalyzed allylic alkylations. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395.
- (17) For reviews on catalytic asymmetric construction of quaternary stereocenters, see: (a) Christoffers, J.; Mann, A. Enantioselective construction of quaternary stereocenters. *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4725; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4591; (b) Shibasaki, M.; Erasmus, V. M.; Ohshima, T. Asymmetric Heck reaction. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1533; (c) Trost, B. M.; Jiang, C. Catalytic enantioselective construction of all-carbon quaternary stereocenters. *Synthesis* **2006**, 369; (d) Shibasaki, M.; Kanai, M. Catalytic enantioselective construction of tetrasubstituted carbons by self-assembled poly rare earth metal complexes. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2027.
- (18) 石毛裕太 千葉大学大学院薬学研究院 平成 20 年度修士論文
- (19) (a) Takeuchi, R.; Kashino, M. Highly selective allylic alkylation with a carbon nucleophile at the more substituted allylic terminus catalyzed by an iridium complex: an efficient method for constructing quaternary carbon centers. *Angew. Chem.* **1997**, 109, 268; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 263. For reviews, see: (b) Leitner, A.; Shu, C.; Hartwig, J. F. Editing the stereochemical elements in an iridium catalyst for enantioselective allylic amination. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, 101, 5830; (c) Helmchen, G.; Dahnz, A.; Dübon, P.; Schelwies, M.; Weihofen, R. Iridium-catalysed asymmetric allylic substitutions. *Chem. Commun.* **2007**, 675.
- (20) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. Formation and stability of spiro-compounds. I. Spiro-compounds from cyclohexano. *J. Chem. Soc.* **1915**, 107, 1080.
- (21) (a) フェノール類の臭化アリルに対する分子内 *ipso*-Friedel–Crafts 型  $S_N2'$  反応によりスピロ[5.5]シクロヘキサジエノンが合成できる: Wuriliga 千葉大学大学院薬学研究院 平成 23 年度修士論文; (b) 当研究室の趙らはプロパルギルカーボネートを基質とし、[5.5]スピロ骨格の構築に成功している: Nemoto, T.; Zhao, Z.; Yokosaka, T.; Suzuki, Y.; Wu, R.; Hamada, Y. Palladium-catalyzed intramolecular *ipso*-Friedel–Crafts alkylation of phenols and indoles: rearomatization-assisted oxidative addition. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2217.



- (22) For a review on the chiral phosphoramidite ligands, see: Teichert, J. F.; Feringa, B. L. Phosphoramidites: privileged ligands in asymmetric catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2486.
- (23) (a) Hamada, Y.; Seto, N.; Ohmori, H.; Hatano, K. New monodentate chiral phosphine 2,6-dimethyl-9-phenyl-9-phosphabicyclo[3.3.1]nonane(9-PBN): application to asymmetric allylic substitution reaction. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7565; (b) Hamada, Y.; Seto, N.; Takayanagi, Y.; Nakano, T.; Hara, O. Asymmetric allylic substitution reaction with nitrogen and oxygen nucleophiles using monodentate chiral phosphine, 9-PBN. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7791; (c) Hamada, Y.; Sakaguchi, K.; Hatano, K.; Hara, O. Asymmetric allylic substitution reactions of 2-substituted 2-cycloalkenyl carbonates using 9-PBN coordinated palladium. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1297; (d) Hara, O.; Koshizawa, T.; Makino, K.; Kunimune, I.; Namiki, A.; Hamada, Y. Synthesis of 2,6-dimethyl-9-aryl-9-phosphabicyclo[3.3.1]nonanes: their application to asymmetric synthesis of chiral tetrahydroquinolines and relatives. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6170. (e) Hara, O.; Fujino, H.; Makino, K.; Hamada, Y. Palladium-catalyzed asymmetric intramolecular metallo-ene reaction using monodentate phosphines, 9-PBN and 9-NapBN. *Heterocycles* **2008**, *76*, 197.
- (24) For examples of asymmetric reactions using (*R,R*)-ANDEN-phenyl Trost ligand, see: (a) Trost, B. M.; Tsui, H.-C.; Toste, F. D. Deracemization of Baylis-Hillman adducts. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3534; (b) Trost, B. M.; Tang, W. Total synthesis of apratoxin A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8744; (c) Trost, B. M.; Frederiksen, M. U. Palladium-catalyzed asymmetric allylation of prochiral nucleophiles: Synthesis of 3-allyl-3-aryl oxindoles. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 312; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 308; (d) Trost, B. M.; Xu, J. Regio- and enantioselective Pd-catalyzed allylic alkylation of ketones through allyl enol carbonates. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2846; (e) Trost, B. M.; Xu, J. Pd-catalyzed asymmetric allylic  $\alpha$ -alkylation of acyclic ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17180; (f) Trost, B. M.; Xu, J.; Reichle, M. Enantioselective synthesis of  $\alpha$ -tertiary hydroxyaldehydes by palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation of enolates. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 282; (g) Trost, B. M.; Thaisrivongs, D. A. Strategy for employing unstabilized nucleophiles in palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylations. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14092; (h) Trost, B. M.; Thaisrivongs, D. A. Palladium-catalyzed regio-, diastereo-, and enantioselective benzylic allylation of 2-substituted pyridines. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12056; (i) Trost, B. M.; Lehr, K.; Michaelis, D. J.; Xu, J.; Buckl, A. K. Palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation of 2-acylimidazoles as ester enolate equivalents. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8915.
- (25) Kusumi, T. NMR を用いた有機化合物の絶対配置の決定 – 新 Mosher 法について–. *有機合成化学協会誌*, **1993**, *51*, 462.
- (26) (a) Nemoto, T.; Ishige, Y.; Yoshida, M.; Kohno, Y.; Kanematsu, M.; Hamada, Y. Novel method for synthesizing spiro[4.5]cyclohexadienones through a Pd-catalyzed intramolecular *ipso*-Friedel–Crafts allylic alkylation of phenols. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5020; (b) Yoshida, M.; Nemoto, T.; Zhao, Z.; Ishige, Y.; Hamada, Y. Enantioselective construction of all-carbon quaternary spirocenters through a Pd-catalyzed asymmetric intramolecular *ipso*-Friedel–Crafts allylic alkylation of phenols. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 859.
- (27) 当研究室の鈴木らは、メタ置換フェノール誘導体に対し、Pd 触媒を用いた分子内 Friedel–Crafts

型アリル位アルキル化反応を行うことで、9,10-ジヒドロフェナントレン類を高収率かつ高エナンチオ選択的に得ることに成功している: (a) Suzuki, Y.; Nemoto, T.; Kakugawa, K.; Hamajima, A.; Hamada, Y. Asymmetric synthesis of chiral 9,10-dihydrophenanthrenes using Pd-catalyzed asymmetric intramolecular Friedel–Crafts allylic alkylation of phenols. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2350; (b) Suzuki, Y.; Matsuo, N.; Nemoto, T.; Hamada, Y. Enantioselective total syntheses of cedrelin A and methylated paralycolin B using Pd-catalyzed asymmetric intramolecular Friedel–Crafts allylic alkylation of phenols. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5913.

- (28) 当研究室による 2010 年の報告の後、2つのグループが遷移金属触媒を用いたフェノール類の求核的な脱芳香族化反応により、スピロ4級不斉炭素中心を構築する反応を報告している: (a) Wu, Q. -F.; Liu, W. -B.; Zhuo, C. -X.; Rong, Z. -Q.; Ye, K. -Y.; You, S. -L. Iridium-catalyzed intramolecular asymmetric allylic dearomatization of phenols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4455; (b) Rousseaux, S.; García-Fortanet, J.; Del Aguila Sanchez, M. A.; Buchwald, S. L. Palladium(0)-catalyzed arylyative dearomatization of phenols. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9282.
- (29) Hoshimoto, Y.; Hayashi, Y.; Suzuki, H.; Ohashi, M.; Ogoshi, S. Synthesis of five- and six-membered benzocyclic ketones through intramolecular alkene hydroacylation catalyzed by nickel(0)/N-heterocyclic carbenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10812.
- (30) (a) Mills, R. J.; Taylor, N. J.; Snieckus, V. Directed metalation of *N,N*-diethylbenzamides. Silylated benzamides for the synthesis of naturally occurring *peri*-methylanthraquinones and *peri*-methyl polycyclic aromatic hydrocarbons. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4372; For a review, see: (b) Snieckus, V. Directed ortho metalation. Tertiary amides and *O*-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.
- (31) For reviews, see: (a) Suzuki, A. Cross-coupling reactions of organoboranes: an easy way to construct C–C bonds (Nobel lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722; (b) Negishi, E. Magical power of transition metals: past, present, and future (Nobel lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738; (c) Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. Palladium-catalyzed cross-coupling: a historical contextual perspective to the 2010 Nobel prize. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.
- (32) (a) Qiu, Y.; Liu, Y.; Yang, K.; Hong, W.; Li, Z.; Wang, Z.; Yao, Z.; Jiang, S. New ligands that promote cross-coupling reactions between aryl halides and unactivated arenes. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3556–3559; (b) Morimoto, K. 遷移金属触媒を用いないへテロ芳香族化合物のクロスカップリング反応の開発. *YAKUGAKU ZASSHI*, **2011**, *131*, 1339; (c) Wen, J.; Zhang, R. -Y.; Chen, S. -Y.; Zhang, J.; Yu, X. -Q. Direct arylation of arene and *N*-heteroarenes with diaryliodonium salts without the use of transition metal catalyst. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 766; (d) Shao, Z.; Zhang, H. *N*-tosylhydrazones: versatile reagents for metal-catalyzed and metal-free cross-coupling reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 560–572; (e) Ueda, M.; Nishimura, K.; Kashima, R.; Ryu, I. A transition-metal-free cross-coupling reaction of allylic bromides with aryl- and vinylboronic acids. *Synlett* **2012**, *23*, 1085–1089; (f) Tanimoro, K.; Ueno, M.; Takeda, K.; Kirihata, M.; Tanimori, S. Proline catalyzes direct C–H arylations of unactivated arenes. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7844–7849.
- (33) For reviews, see: (a) Semmelhack, M. F. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W.;

- Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Eds.; Pergamon: Oxford, 1995; pp 979–1015; (b) Semmelhack, M. F.; Chlenov, A. In *Transition Metal Arene  $\pi$ -Complexes in Organic Synthesis and Catalysis*; Kündig, E. P., Ed.; Springer-Verlag: Berlin, 2004; pp 21–69; (c) Rosillo, M.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. Chromium arene complexes in organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1589.
- (34) Semmelhack, M. F.; Rhee, H. Formal synthesis of teleocidin A via indole-Cr(CO)<sub>3</sub> complexes. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1399.
- (35) For reviews, see: (a) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. Aryl–aryl bond formation by transition-metal-catalyzed direct arylation. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174; (b) McGlacken, G. P.; Bateman, L. M. Recent advances in aryl–aryl bond formation by direct arylation. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447; (c) Ashenhurst, J. A. Intermolecular oxidative cross-coupling of arenes. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 540; (d) Yeung, C. S.; Dong, V. M. Catalytic dehydrogenative cross-coupling: forming carbon–carbon bonds by oxidizing two carbon–hydrogen bonds. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215; (e) Kuhl, N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. Beyond directing groups: transition-metal-catalyzed C–H activation of simple arenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236.
- (36) (a) Bedford, R. B.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Limmert, M. E. The catalytic intermolecular orthoarylation of phenols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 112; (b) Bedford, R. B.; Limmert, M. E. Catalytic intermolecular ortho-arylation of phenols. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8669.
- (37) Zhao, X.; Yeung, C. S.; Dong, V. M. Palladium-catalyzed *ortho*-arylation of *O*-phenylcarbamates with simple arenes and sodium persulfate. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5837.
- (38) For a review on recent developments in the Friedel–Crafts alkylation, see: (a) Rueping, M.; Nachtsheim, B. J. A review of new developments in the Friedel–Crafts alkylation – From green chemistry to asymmetric catalysis. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, No. 6; (b) Bandini, M.; Melloni, A.; Umami-Ronchi, A. New catalytic approaches in the stereoselective Friedel–Crafts alkylation reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 550.
- (39) For another example of *meta*-selective functionalization of electron-rich arenes, see: Kawakami, Y.; Kabe, Y. Novel *meta*-selective Friedel–Crafts acylation of phenylsilsesquioxane. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1082.
- (40) (a) Phipps, R. J.; Gaunt, M. J. A *meta*-selective copper-catalyzed C–H bond arylation. *Science* **2009**, *323*, 1593; (b) Duong, H. A.; Gilligan, R. E.; Cooke, M. L.; Phipps, R. J.; Gaunt, M. J. Copper(II)-catalyzed *meta*-selective direct arylation of  $\alpha$ -aryl carbonyl compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 463.
- (41) Cornella, J.; Righi, M.; Larrosa, I. Carboxylic acids as traceless directing groups for formal *meta*-selective direct arylation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9429.
- (42) Leow, D.; Li, G.; Mei, T. –S.; Yu, J. –Q. Activation of remote *meta*-C–H bonds assisted by an end-on template. *Nature* **2012**, *486*, 518.
- (43) Robbins, D. W.; Hartwig, J. F. Sterically controlled alkylation of arenes through iridium-catalyzed C–H borylation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 933.
- (44) For a review on dienone–phenol rearrangement, see: (a) Miller, B. Too many rearrangements of cyclohexadienones. *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 245. For recent examples of dienone–phenol rearrangement of spirocyclohexadienones or spiro-type intermediates, see: (b) Moisan, L.; Wagner, M.; Comesse, S.;

- Doris, E. Ring expansions of a spirocyclohexadienone system. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9093; (c) Sauer, A. M.; Crowe, W. E.; Henderson, G.; Laine, R. A. Conformational control of selectivity in the dienone–phenol rearrangement. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6590.
- (45) For reviews on the strength of Lewis acidity, see: Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. A novel classification of Lewis acids on the basis of activity and selectivity. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3491 and references cited therein.
- (46) For the concept of hard and soft Lewis acids, see: Pearson, R. G. Hard and soft acids and bases. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533.
- (47) For a review, see: (a) Kobayashi, S. Scandium triflate in organic synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 15. For representative examples of Sc catalysis in aqueous media, see: (b) Ishikawa, S.; Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. Catalytic asymmetric hydroxymethylation of silicon enolates using an aqueous solution of formaldehyde with a chiral scandium complex. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12236; (c) Kokubo, M.; Ogawa, C.; Kobayashi, S. Lewis acid catalysis in water with a hydrophilic substrate: scandium-catalyzed hydroxymethylation with aqueous formaldehyde in water. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6909; (d) Ueno, M.; Kitanosono, T.; Sakai, M.; Kobayashi, S. Chiral Sc-catalyzed asymmetric Michael reactions of thiols with enones in water. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3619; (e) Kitanosono, T.; Sakai, M.; Ueno, M.; Kobayashi, S. Chiral-Sc catalyzed asymmetric Michael addition/protonation of thiols with enones in water. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7134.
- (48) Hata, K.; Hamamoto, H.; Shiozaki, Y.; Cämmerer, S. B.; Kita, Y. Nucleophilic attack of intramolecular hydroxyl groups on electron-rich aromatics using hypervalent iodine(III) oxidation. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4052.
- (49) You and his co-workers recently reported the synthesis of fused indole derivatives through a reaction sequence: dearomatization of indoles using an Ir-catalyzed asymmetric allylic alkylation and stereospecific migration. See: (a) Wu, Q. –F.; Zheng, C.; You, S. –L. Enantioselective synthesis of spiro cyclopentane-1,3'-indoles and 2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazoles by iridium-catalyzed allylic dearomatization and stereospecific migration. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1680; (b) Zheng, C.; Wu, Q. –F.; You, S. –L. A combined theoretical and experimental investigation into the highly stereoselective migration of spiroindolenines. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4357; (c) Zhuo, C. –X.; Wu, Q. –F.; Zhao, Q.; Xu, Q. –L.; You, S. –L. Enantioselective functionalization of indoles and pyrroles via an in situ-formed spiro intermediate. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8169.
- (50) For examples of Friedel–Crafts-type reactions with allylic or benzylic alcohols employing strong Lewis and Brønsted acids, see: (a) Tsuchimoto, T.; Tobita, K.; Hiyama, T.; Fukuzawa, S. Scandium(III) triflate catalyzed Friedel–Crafts alkylation with benzyl and allyl alcohols. *Synlett* **1996**, 557; (b) Tsuchimoto, T.; Tobita, K.; Hiyama, T.; Fukuzawa, S. Scandium(III) triflate-catalyzed Friedel–Crafts alkylation reactions. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6997; (c) Noji, M.; Ohno, T.; Fuji, K.; Futaba, N.; Tajima, H.; Ishii, K. Secondary benzylation using benzyl alcohols catalyzed by lanthanoid, scandium, and hafnium triflate. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9340; (d) Ma, S.; Zhang, J. TFA-mediated intramolecular Friedel–Crafts reaction. An efficient metal and halogen free route to stereoselective synthesis of benzocycles. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6273; (e)

Yasuda, M.; Somyo, T.; Baba, A. Direct carbon–carbon bond formation from alcohols and active methylenes, alkoxyketones, or indoles catalyzed by indium trichloride. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 793; (f) Rueping, M.; Nachtsheim, B. J.; Ieawsuwan, W. An effective bismuth-catalyzed benzylation of arenes and heteroarenes. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1033; (g) Yokosaka, T.; Nemoto, T.; Hamada, Y. A novel method for synthesizing 3-arylpiperidine and 4-arylpiperidine derivatives through an acid-promoted skeletal rearrangement. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1562.

- (51) For examples of Friedel–Crafts-type reactions with allylic alcohols by non-traditional methods, see: (a) Namba, K.; Yamamoto, H.; Sasaki, I.; Mori, K.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. Hg(OTf)<sub>2</sub>-catalyzed arylene cyclization. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1767; (b) Zheng, H.; Ghanbari, S.; Nakamura, S.; Hall, D. G. Boronic acid catalysis as a mild and versatile strategy for direct carbo- and heterocyclizations of free allylic alcohols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6187; (c) Schaforth, M. A.; Sarlah, D.; Krautwald, S.; Carreira, E. M. Iridium-catalyzed enantioselective polyene cyclization. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20276.
- (52) Yoshida, M.; Nozaki, T.; Nemoto, T.; Hamada, Y. Formal *meta*-specific intramolecular Friedel–Crafts allylic alkylation of phenols through a spirocyclization–dienone–phenol rearrangement cascade. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9609.
- (53) For selected examples of asymmetric reactions catalyzed by chiral scandium complexes based on chiral ligands, see: (a) Kobayashi, S.; Araki, M.; Hachiya, I. A chiral scandium catalyst for enantioselective Diels–Alder reactions. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3758; (b) Evans, D. A.; Sweeney, Z. K.; Rovis, T.; Tedrow, J. S. High enantioselective syntheses of homopropargylic alcohols and dihydrofurans catalyzed by a bis(oxazolonyl)pyridine-scandium triflate complex. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12095; (c) Ishikawa, S.; Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. Catalytic asymmetric hydroxymethylation of silicon enolates using an aqueous solution of formaldehyde with a chiral scandium complex. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12236; (d) Nojiri, A.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. Asymmetric catalysis via dynamic substrate/ligand/rare earth metal conglomerate. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5630; (e) Shang, D.; Xin, J.; Liu, Y.; Zhou, X.; Liu, X.; Feng, X. Enantioselective aza-Diels–Alder reaction of aldimines with “Danishefsky-type diene” catalyzed by chiral scandium(III)-*N,N'*-dioxide complexes. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 630.
- (54) Rueping, M.; Uria, U.; Lin, M. –Y.; Atodiresei, I. Chiral organic contact ion pairs in metal-free catalytic asymmetric allylic substitutions. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3732.
- (55) Trost, B. M.; Schroeder, G. M. Palladium-catalyzed asymmetric alkylation of ketone enolates. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6759.
- (56) Braun, M.; Meier, T. Tsuji–Trost allylic alkylation with ketone enolates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6952.
- (57) (a) Braun, M.; Laicher, F.; Meier, T. Diastereoselective and enantioselective palladium-catalyzed allylic substitution with nonstabilized ketone enolates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3494; (b) You, S. –L.; Hou, X. –L.; Dai, L. –X.; Zhu, X. –Z. Highly efficient ligands for palladium-catalyzed asymmetric alkylation of ketone enolates. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 149; (c) Braun, M.; Meier, T. Palladium-catalyzed stereoselective allylic alkylation of lithium enolates. *Synlett* **2005**, 2968; (d) Yan, X. –X.; Liang, C. –G.; Zhang, Y.; Hong, W.; Cao, B. –X.; Dai, L. –X.; Hou, X. –L. Highly enantioselective Pd-catalyzed allylic

- alkylations of acyclic ketones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6544; (e) Graening, T.; Hartwig, J. F. Iridium-catalyzed regio- and enantioselective allylation of ketone enolates. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17192.
- (58) Promising, however not enantioselective, allylations of aldehyde enolates, see: (a) Kimura, M.; Horino, Y.; Mukai, R.; Tanaka, S.; Tamaru, Y. Strikingly simple direct  $\alpha$ -allylation of aldehydes with allyl alcohols: remarkable advance in the Tsuji–Troost reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10401; (b) Ibrahim, I.; Córdova, A. Direct catalytic intermolecular  $\alpha$ -allylic alkylation of aldehydes by combination of transition-metal and organocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1952.
- (59) Trost, B. M.; Schroeder, G. M. Palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation of ketone enolates. *Chem. –Eur. J.* **2005**, *11*, 174.
- (60) Trost, B. M.; Keinan, E. Enolstannanes as electrofugal groups in allylic alkylation. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2591.
- (61) (a) Shimizu, I.; Yamada, T.; Tsuji, J. Palladium-catalyzed rearrangement of allylic esters of acetoacetic acid to give  $\gamma,\delta$ -unsaturated methyl ketones. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3199; (b) Tsuda, T.; Chujo, Y.; Nishi, S.; Tawara, K.; Saegusa, T. Facile generation of a reactive palladium(II) enolate intermediate by the decarboxylation of palladium(II)  $\beta$ -ketocarboxylate and its utilization in allylic acylation. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6381; (c) Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. Palladium-catalyzed allylation of ketones and aldehydes via allyl enol carbonates. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1793; (d) Tsuji, J.; Yamada, T.; Minami, I.; Yuhara, M.; Nisar, M.; Shimizu, I. Palladium-catalyzed decarboxylation-allylation of allylic esters of  $\alpha$ -substituted  $\beta$ -keto carboxylic, malonic, cyanoacetic, and nitroacetic acids. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2988.
- (62) For reviews of transition metal-catalyzed decarboxylative asymmetric allylic alkylation, see: (a) You, S. –L.; Dai, L. –X. Enantioselective palladium-catalyzed decarboxylative allylic alkylations. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5246; (b) Braun, M.; Meier, T. Tsuji–Troost allylic alkylation with ketone enolates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6952; (c) Mohr, J. T.; Stoltz, B. M. Enantioselective Tsuji allylations. *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 1476.
- (63) (a) Behenna, D. C.; Stoltz, B. M. The enantioselective Tsuji allylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044; (b) Behenna, D. C.; Mohr, J. T.; Sherden, N. H.; Marinescu, S. C.; Harned, A. M.; Tani, K.; Seto, M.; Ma, S.; Novák, Z.; Krout, M. R.; McFadden, R. M.; Roizen, J. L.; Enquist, J. A. Jr.; White, D. E.; Levine, S. R.; Petrova, K. V.; Iwashita, A.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. Enantioselective decarboxylative alkylation reactions: catalyst development, substrate scope, and mechanistic studies. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14199.
- (64) Trost, B. M.; Xu, J.; Schmidt, T. Palladium-catalyzed decarboxylative asymmetric allylic alkylation of enol carbonates. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18343.
- (65) (a) Burger, E. C.; Tunge, J. A. Asymmetric allylic alkylation of ketone enolates: an asymmetric Claisen surrogate. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4113; (b) Tunge, J. A.; Burger, E. C. Transition metal catalyzed decarboxylative addition of enolates. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1715.
- (66) For selected examples, see: (a) Trost, B. M.; Ariza, X. Catalytic asymmetric alkylation of nucleophiles: asymmetric synthesis of  $\alpha$ -alkylated amino acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2635; (b) Kazmaier, U.;

- Zumpe, F. L. Chelated enolates of amino acid esters – Efficient nucleophiles in palladium-catalyzed allylic substitution. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1468; (c) Kanayama, T.; Yoshida, K.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. Enantio- and diastereoselective Ir-catalyzed allylic substitutions for asymmetric synthesis of amino acid derivatives. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2054; (d) Trost, B. M.; Frederiksen, M. U. Palladium-catalyzed asymmetric allylation of prochiral nucleophiles: synthesis of 3-allyl-3-aryl oxindoles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 308.
- (67) Zhang, K.; Peng, Q.; Hou, X. –L.; Wu, Y. –D. Highly enantioselective palladium-catalyzed alkylation of acyclic amides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1741; (b) Meletis, P.; Patil, M.; Thiel, W.; Frank, W.; Braun, M. Enantioselective and Diastereoselective Tsuji–Trost allylic alkylation of lactones: an experimental and computational study. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11243; (c) Chen, W.; Hartwig, J. F. Iridium-catalyzed regioselective and enantioselective allylation of trimethylsilyloxyfuran. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15249.
- (68) Trost, B. M.; Michaelis, D. J.; Charpentier, J.; Xu, J. Palladium-catalyzed allylic alkylation of carboxylic acid derivatives: *N*-acyloxazolinones as ester enolate equivalent. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 204.
- (69) For reviews, see: (a) Reissig, H. –U.; Zimmer, R. Donor-acceptor-substituted cyclopropane derivatives and their application in organic synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151; (b) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. Recent advances in donor-acceptor (DA) cyclopropanes. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321; (c) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. Transition metal chemistry of cyclopropenes and cyclopropanes. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117; (d) Carson, C. A.; Kerr, M. A. Heterocycles from cyclopropanes; Applications in natural product synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3051.
- (70) For reviews, see: (a) Lebel, H.; Marcoux, J. –F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. Stereoselective cyclopropanation reactions. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977; (b) Pellissier, H. Recent developments in asymmetric cyclopropanation. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7041. (c) Goudreau, S. R.; Charette, A. B. Defying ring strain: new approaches to cyclopropanes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 486.
- (71) (a) Gnam, C.; Förster, S.; Miller, N.; Brödner, K.; Helmchen, G. Enantioselective iridium-catalyzed allylic alkylations – Improvements and applications based on salt-free reaction conditions. *Synlett* **2007**, 790; (b) Fillion, E.; Carret, S.; Mercier, L. G.; Trépanier, V. É. Sequential Rh(I)-catalyzed 1,4-addition/intramolecular allylation: stereocontrolled construction of  $\gamma$ -butyrolactones and cyclopropanes. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 437.
- (72) For selected examples, see: (a) Carfagna, C.; Mariani, L.; Musco, A.; Sallese, G.; Santi, R. The region- and stereoselectivities of the reaction of allyl acetates and silyl ketene acetals catalyzed by Pd(0) complexes: a new route to cyclopropane derivatives. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3924; (b) Satake, A.; Nakata, T. Novel  $\eta^3$ -allylpalladium-pyridinylpyrazole complex: synthesis, reactivity, and catalytic activity for cyclopropanation of ketene silyl acetal with allylic acetates. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10391; (c) Satake, A.; Kadohama, H.; Koshino, H.; Nakata, T. Asymmetric cyclopropanation of ketene silyl acetal with allylic acetate catalyzed by a palladium complex. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3597; (d) Shintani, R.; Park, S.; Hayashi, T. Palladium-catalyzed synthesis of spiro[2.4]heptanes: ligand-dependent position control in the nucleophilic attack to a  $\pi$ -allylpalladium intermediate. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14866;

- (e) Liu, W.; Zhu, X. -Z.; Wan, X. -L.; Hou, X. -L. Highly diastereo- and enantioselective Pd-catalyzed cyclopropanation of acyclic amides with substituted allyl carbonates. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8734.
- (73) (a) Wang, Y. -H.; Zhu, L. -L.; Zhang, Y. -X.; Chen, Z. Diastereoselective  $\gamma$ -vinyl butyrolactone synthesis via gold catalyzed cyclization of allylic acetate. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 577. (b) Chiarucci, M.; Locritani, M.; Cera, G.; Bandini, M. Gold(I)-catalyzed synthesis of  $\gamma$ -vinylbutyrolactones by intramolecular oxaallylic alkylation with alcohols. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1198.
- (74) RuO<sub>4</sub>による酸化では用いる溶媒、再酸化剤、添加剤によりどこまで酸化が進むかということや化学選択性が変化する。問題点として過剰酸化が挙げられるが、ルテニウムはオスミウムに比べ、安価で毒性が低いという利点がある。過剰酸化を抑えてジヒドロキシル体を効率よく得る方法として、Brønsted 酸や CeCl<sub>3</sub> を添加する系が開発されている：(a) Yang, D.; Zhang, C. Ruthenium-catalyzed oxidative cleavage of olefins to aldehydes. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4814; (b) Plietker, B.; Niggemann, M. An improved protocol for the RuO<sub>4</sub>-catalyzed dihydroxylation of olefins. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3353; (c) Plietker, B.; Niggemann, M. RuCl<sub>3</sub>/CeCl<sub>3</sub>/NaIO<sub>4</sub>: a new bimetallic oxidation system for the mild and efficient dihydroxylation of unreactive olefins. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2402.
- (75) (a) Shuto, S.; Ono, S.; Hase, Y.; Kamiyama, N.; Matsuda, A. Synthesis of (+)- and (-)-milnaciprans and their conformationally restricted analogs. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 641; (b) Shuto, S.; Ono, S.; Hase, Y.; Kamiyama, N.; Takada, H.; Yamasihita, K.; Matsuda, A. Conformational restriction by repulsion between adjacent substituents on a cyclopropane ring: design and enantioselective synthesis of 1-phenyl-2-(1-aminoalkyl)-*N,N*-diethylcyclopropanecarboxamides as potent NMDA receptor antagonists. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 915; (c) Doyle, M. P.; Davies, S. B.; Hu, Wenhao. Dirhodium(II) tetrakis[methyl 2-oxaazetidine-4-carboxylate]: a chiral dirhodium(II) carboxamidate of exceptional reactivity and selectivity. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1145; (d) Doyle, M. P.; Hu, W. A new enantioselective synthesis of milnacipran and an analogue by catalytic asymmetric cyclopropanation. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 299; (e) Alliot, J.; Gravel, E.; Pillon, F.; Buisson, D. -A.; Nicolas, M.; Doris, E. Enantioselective synthesis of levomilnacipran. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8111.
- (76) Baekvall, J. E.; Vaagberg, J. O.; Zercher, C.; Genet, J. P.; Denis, A. Stereoselective synthesis of vinylcyclopropanes via palladium-catalyzed reactions. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5430.
- (77) Michelet, V.; Besnier, I.; Genêt, J. P. Asymmetric synthesis of substituted functionalized *cis* and *trans* vinylcyclopropanes via palladium catalyzed reactions. *Synlett* **1996**, 215.
- (78) For selected examples, see: (a) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Sonoda, S. A facile synthesis of  $\alpha$ -C-ribofuranosides from 1-*O*-acetyl ribose in the presence of trityl perchlorate. *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 1529; (b) Mukaiyama, T.; Nagaoka, H.; Murakami, M.; Ohshima, M. A facile synthesis of homoallyl ethers. The reaction of acetals with allyltrimethylsilanes promoted by trityl perchlorate or diphenylboryl triflate. *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 977; (c) Kobayashi, S.; Murakami, M.; Mukaiyama, M. The trityl perchlorate catalyzed Michael reaction. *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 953; (d) Kobayashi, S.; Matsui, S.; Mukaiyama, T. Trityl salt catalyzed aldol reaction between  $\alpha,\beta$ -acetylenic ketones and silyl enol ethers. *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 1491.
- (79) For selected examples, see: (a) Dauben, H. J.; Gadecki, F. A.; Harmon, K. M.; Pearson, D. L. Synthesis of

tropenium (cyclohepta trienylum) salts by hydride exchange. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4557; (b) Jung, M. E.; Pan, Y. –G. Oxidation of trialkylsilyl enol ethers via hydride abstraction: a new procedure for ketone to enone conversion. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3961; (c) Jung, M. E.; Brown, R. W. Direct oxidation of alcohols and diols via hydride abstraction. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2771; (d) Hashimoto, Y.; Mukaiyama, T. Oxidative coupling of ketene dithioacetals with silylated carbon nucleophiles by the use of trityl tetrafluoroborate. *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 755; (e) Chen, Y. –L.; Barton, T. J. Trityl cation catalyzed intramolecular cyclizations of saturated and unsaturated  $\gamma$ - and  $\delta$ -alkoxysilyl hydrides. *Organometallics* **1987**, *6*, 2590.

- (80) (a) Chen, C. –T.; Chao, S. –D.; Yen, K. –C.; Chen, C. –H.; Chou, I. –C.; Hon, S. –W. Chiral triarylcabenium ions in asymmetric Mukaiyama aldol additions. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11341; (b) Magdziak, D.; Pettus, L. H.; Pettus, T. R. R.; Enantioselective hydride abstraction in organic substrates: a novel use for chiral carbenium ions.
- (81) Dauben, H. Jr.; Honnen, L.; Harmon, K. Notes – Improved preparation of triphenylmethyl perchlorate and fluoroborate for use in hydride ion exchange reactions. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1442.
- (82) Nemoto, T.; Nozaki, T.; Yoshida, M.; Hamada, Y. Palladium-catalyzed intramolecular *ipso*-Friedel–Crafts allylic alkylation of phenols *via* arylation activation of allenes. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2693.



## 主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

1. Nemoto, T.; Ishige, Y.; Yoshida, M.; Kohno, Y.; Kanematsu, M.; Hamada, Y. Novel method for synthesizing spiro[4.5]cyclohexadienones through a Pd-catalyzed intramolecular *ipso*-Friedel–Crafts allylic alkylation of phenols. *Organic Letters* 12: 5020-5023 (2010)
2. Yoshida, M.; Nemoto, T.; Zhao, Z.; Ishige, Y.; Hamada, Y. Enantioselective construction of all-carbon quaternary spirocenters through a Pd-catalyzed asymmetric intramolecular *ipso*-Friedel–Crafts allylic alkylation of phenols. *Tetrahedron: Asymmetry* 23: 859-866 (2012)
3. Yoshida, M.; Nozaki, T.; Nemoto, T.; Hamada, Y. Formal *meta*-specific intramolecular Friedel–Crafts allylic alkylation of phenols through a spirocyclization–dienone–phenol rearrangement cascade. *Tetrahedron* 69: 9609-9615 (2013)

## 謝辞

本研究を行うにあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました千葉大学大学院医学薬学府、濱田康正教授に深甚なる感謝の意を表します。

本研究を遂行するにあたり、多大なる御指導、御討論を賜りました千葉大学大学院医学薬学府、根本哲宏准教授に深く感謝致します

本研究、発表を行う上で貴重な御助言を賜りました千葉大学大学院医学薬学府、原田慎吾助教に感謝致します。

研究生活において熱心な御指導を賜りました千葉大学大学院医学薬学府、牧野一石准教授（現 北里大学薬学部教授）に感謝致します。

本研究において有益な御指導、御助言を賜りました千葉大学大学院医学薬学府、濱嶋祥就助教に感謝致します。

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皆様に深く御礼申し上げます。

本研究の共同研究者である千葉大学大学院医学薬学府、薬化学研究室の石毛裕太修士、金窪睦修士、河野優太学士、趙増奪修士、野崎智之学士、鶴田和輝学士に感謝致します。

研究室生活を送るにあたり、数多くの御協力を頂いた千葉大学大学院医学薬学府、薬化学研究室の皆様に感謝致します。

気兼ねなく話ができ、会う度に自分を奮い立たせてくれた同じ有機系研究室の同期に感謝致します。

研究に必要な不可欠な試薬、器具の製造元、販売元の方々に感謝致します。

快適な学校生活を送れるような環境を整えて下さった薬学部事務の方々、大学生協の方々、校舎内外の清掃員の方々、図書館の司書の方々に感謝致します。

離れていても連絡を取り続け、温かい気持ちを忘れないでいさせてくれた地元・新潟の友人と予備校、大学時代の友人に感謝致します。

心を和ませてくれた動物たちと顔や名前も知らないその飼い主さんに感謝致します。

ここには書き切れませんが、私に笑顔をくれる全ての人、生き物、物に感謝致します。

最後に、常に自分に大きな愛情を注ぎ、このようなすばらしい環境を与えてくれた、私にとって何よりも大切な家族、父、母、妹、弟たち（インコとマルチーズ）に深く感謝致します。

2014 年 3 月  
吉田 真理子

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 千葉大学大学院教授（薬学研究院） 薬学博士 西田 篤司

副査 千葉大学大学院教授（薬学研究院） 薬学博士 石川 勉

副査 千葉大学大学院教授（薬学研究院） 薬学博士 高山 廣光