

博士論文

不斉 Diels-Alder 反応を用いる
天然物の不斉合成研究

千葉大学大学院 医学薬学府 創薬生命科学専攻

薬品合成化学研究室

平岡 紫陽

2013 年（平成 25 年）修了

略語表

Ac: acetyl
aq.: aqueous
BINOL: 1,1'-bi-2,2'-naphthol
Bn: benzyl
Boc: *t*-butyloxycarbonyl
Bs: benzenesulfonyl
BTF: benzotrifluoride
Bu: butyl
Bz: benzoyl
cat.: catalytic
CBS: Corey-Bakshi-Shibata
dba: dibenzylideneacetone
DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ: 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone
DMAP: 4-dimethylaminopyridine
DMF: dimethylformamide
DMDO: dimethyldioxirane
DMSO: dimethylsulfoxide
DMT-MM: 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium Chloride
EDCI: 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
ee: enantiomeric excess
Et: ethyl
h: hour(s)
KHMDS: potassium bis(trimethylsilyl)amide
LAH: lithium aluminum hydride
LTMP: lithium tetramethylpiperidide
*m*CPBA: *m*-chloroperbenzoic acid
Me: methyl
min: minute(s)
MS: molecular sieves
Ms: mesyl
NMO: *N*-methylmorpholine
NOE: nuclear Overhauser effect
Ph: phenyl
Piv: pivaloyl
PPTS: pyridinium *p*-toluenesulfonate
Pr: propyl
PTLC: preparative thin layer chromatography
py.: pyridine
RCM : ring closing metathesis
rt: room temperature
TBAI: tetrabutylammonium iodide
TBDPS: *t*-butyldiphenylsilyl
TBS: *t*-butyldimethylsilyl
temp: temperature
TES: triethylsilyl
Tf: trifluoromethanesulfonyl
TFA: trifluoroacetic acid
TFAA: trifluoroacetic anhydride
THF: tetrahydrofuran
TIPS: triisopropylsilyl
TMS: trimethylsilyl
Tol: *p*-tolyl
TPAP: tetrapropylammonium perruthenate

目次

略語表	2
序論	
第一節 Danishefsky 型ジエンの天然物合成への利用	4
第二節 Danishefsky ジエンを用いる触媒的不斉 Diels-Alder 反応	5
第三節 Rawal ジエンを用いる触媒的不斉 Diels-Alder 反応	6
本論	
第一章 (-)-platyphyllide の触媒的不斉全合成	7
第一節 (-)-platyphyllide について	7
第二節 (+)-platyphyllide の触媒的不斉全合成	7
第三節 (-)-platyphyllide の触媒的不斉全合成及び絶対配置の改定	9
第二章 特殊な基質を用いた伊藤 - 三枝酸化におけるオレフィンの異性化	11
第三章 マンザミン B の全合成研究	14
第一節 マンザミン B 及び関連するアルカロイドについて	14
第二節 過去の研究及び合成戦略	14
第三節 マンザミン B のエポキシ環及び β -カルボリンの構築法の検討	18
第四節 C 環構築の検討	20
第五節 D 環構築の検討	23
総括	26
実験の部	27
参考文献及び注	47
論文目録及び学会発表	49
審査委員	50
謝辞	50

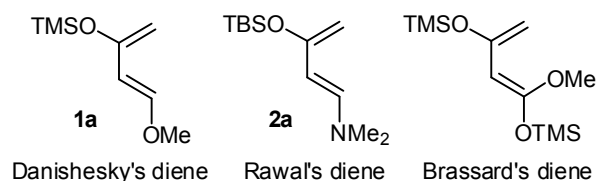
序論

第一節 Danishefsky 型ジエンの天然物合成への利用

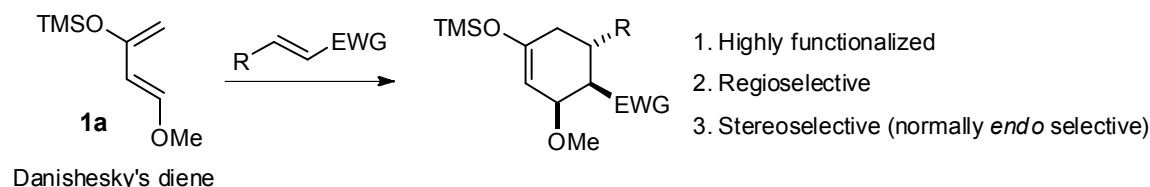
天然化合物やその他の生理活性物質がもつ基本的な環構造のひとつに、炭素六員環が挙げられる。このような化合物においては、炭素六員環は多数の置換基をもち、または縮環し、さらには不斉点をもっていることが多い。すなわち、炭素六員環を不斉合成する手法の開発は光学活性天然物の効率的な合成において非常に重要である。

炭素六員環を構築する一般的な方法として、Diels-Alder 反応が挙げられる。Diels-Alder 反応は、四炭素からなるジエンと二炭素からなるジエノフィルに種々の置換基を導入することによって、多置換シクロヘキセンや縮環した構造を立体・位置選択的に得ることができるため、天然物合成において広く用いられてきた。置換基の導入されたジエンのうち、特に 1974 年に Danishefsky 及び北原によって報告された 1-methoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadiene (Danishefsky ジエン)¹ (**1a**)をはじめとする高度に酸化されたジエン(Figure 1)は、電子不足オレフィンとの Diels-Alder 反応において高い反応性を示し、酸素官能基化されたシクロヘキセン誘導体を与えることから、天然物合成において非常に有用である(Scheme 1)。一例として、当研究室の小野は Danishefsky ジエンを用いる Diels-Alder 反応によって Nakadomarin A の不斉全合成を達成している(Scheme 2)。²

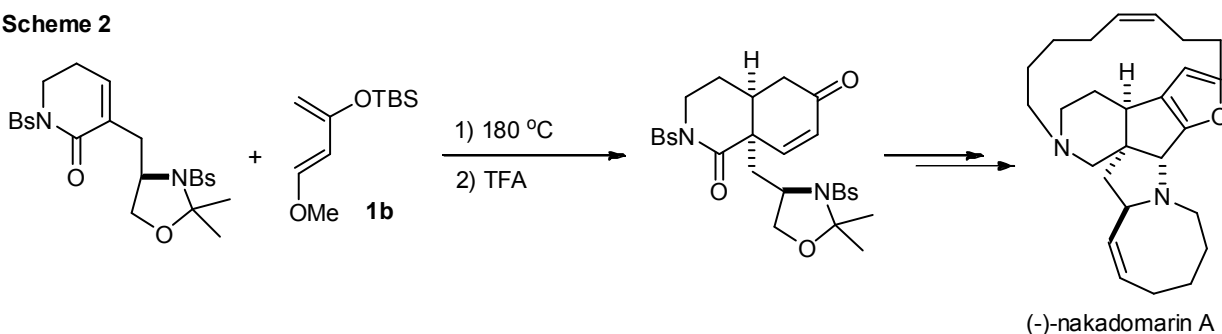
Figure 1. Highly oxygenated dienes



Scheme 1



Scheme 2

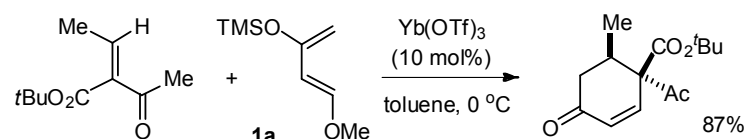


しかしながら、Danishefsky 型ジエンはその反応性の高さ故に酸に対して不安定であることから、ルイス酸触媒によるジエノフィルの活性化は難しく、不斉ルイス酸触媒を用いた触媒的不斉 Diels-Alder 反応の成功例は、アルデヒドやイミンに対するヘテロ Diels-Alder 反応の例を除いては非常に少ない。^{3,4} これに対し、当研究室では 2008 年に Danishefsky ジエンとオレフィンの初の触媒的 Diels-Alder 反応を、^{5a} Rawal らは 2000 年に Rawal ジエン(**2**)とオレフィンの初の触媒的 Diels-Alder 反応を報告した。^{6c} 次節では、これら二つの不斉 Diels-Alder 反応について述べる。

第二節 Danishefsky ジェンを用いる触媒的不斉 Diels-Alder 反応

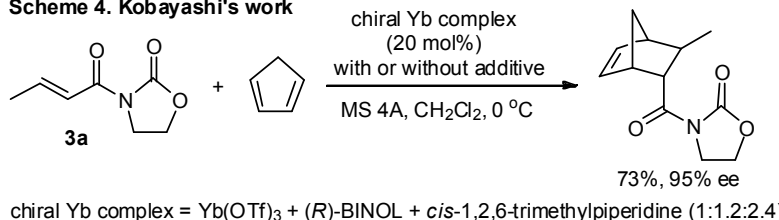
井口らは 2001 年にランタノイド類が Danishefsky ジェンを用いた Diels-Alder 反応の有効な触媒となることを報告した (Scheme 3)。⁷ これにより、キラルランタノイド触媒の開発によって本反応の不斉化を達成できることが示唆された。

Scheme 3. Inokuchi's work



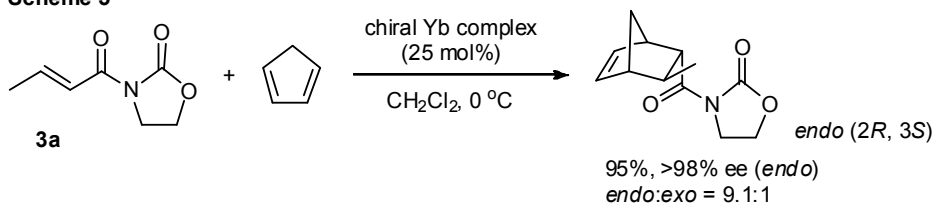
小林らは Yb(OTf)₃、BINOL 及び嵩高い三級アミンより調整されるキラル希土類錯体を調製し、シクロペンタジエンと *N*-アシルオキサゾリジノンとの不斉 Diels-Alder 反応において最高 95% ee の不斉収率で反応を進行させることに成功している。(Scheme 4)。⁸

Scheme 4. Kobayashi's work

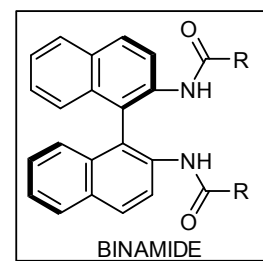


当研究室の山中は上記の小林らの反応にならない、Yb(OTf)₃ と独自の不斉配位子 BINAMIDE[1,1'-(2,2'-bisacylamino)binaphthalene]、及び *i*Pr₂NEt から光学活性 Yb 錯体を調製し、シクロペンタジエンとクロトニルオキサゾリジノンとの高収率かつ高エナンチオ選択的な不斉 Diels-Alder 反応の開発に成功している (Scheme 5)。⁹

Scheme 5

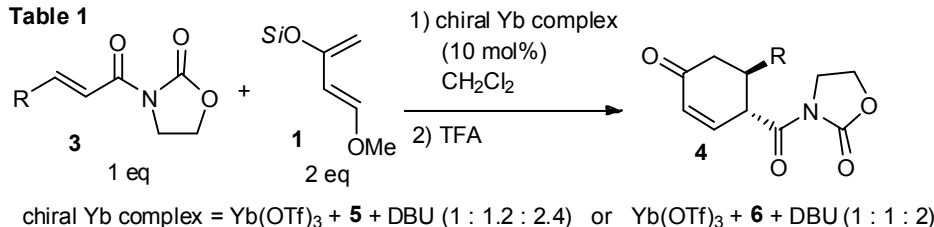


chiral Yb complex = Yb(OTf)₃ + BINAMIDE (R = Ph) + *i*Pr₂NEt (1:1.2:2.4)

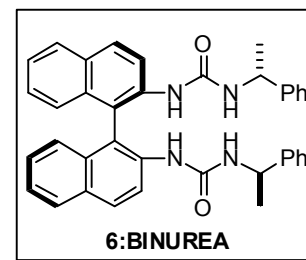
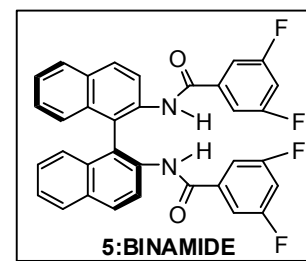


当研究室の須藤は上述の井口らの結果をもとに、本錯体を Danishefsky ジェンを用いる Diels-Alder 反応に適用し、Danishefsky ジェン **1** と電子不足オレフィン **3** との初の触媒的不斉 Diels-Alder 反応の開発に成功した。これにより、有用な合成中間体である光学活性シクロヘキセノン誘導体が高い光学純度で得られるようになった (Table 1)。^{5a} 尚、このとき用いた BINAMIDE は 3,5-difluoro 体 **5** が最適であり、以降、**5** を単に BINAMIDE と呼称する。さらに、当研究室の原田は BINAMIDE を改良し、ウレア側鎖をもつ BINUREA を開発し、不斉収率や基質一般性の向上に成功した。^{5b}

Table 1



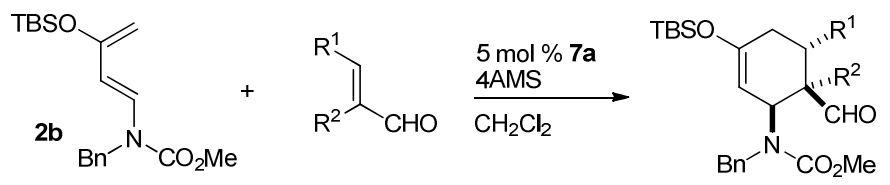
	R	optimized data of BINAMIDE		optimized data of BINUREA	
		4 (%)	% ee	4 (%)	% ee
	Me	quant.	92	quant.	98
linear alkyl chain	<i>n</i> -Pr	93	97	94	99
	<i>i</i> Bu	88	87	90	97
branched alkyl chain	<i>i</i> Pr	29	56	84	98
	Ph	26	60	90	97
ester	PhO ₂ C	quant.	90	88	86
non-substituted	H	93	71	21	37



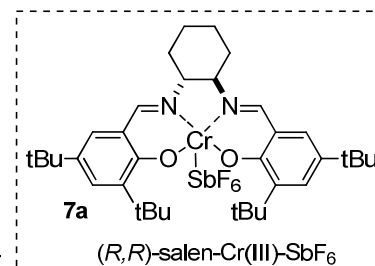
第三節 Rawal ジエンを用いる触媒的不斉 Diels-Alder 反応

Rawal らは 1997 年に 1-amino-3-siloxybutadiene(**2a**, Rawal ジエン)の合成及びその Diels-Alder 反応を報告した。^{6a} Rawal ジエン(**2a**)は Danishefsky ジエンに比べて 3300 倍の反応性を示すほか、^{6b} アミノ基を導入できることから含窒素化合物の合成に対し有用である。さらに 2000 年に Rawal らは、アミノ基に電子吸引基を導入したジエン **2b** を使い、キラルクロムサレン錯体 **7a** を触媒とする触媒的不斉 Diels-Alder 反応の開発に成功し報告した(Table 2)。^{6c} 本反応では、アミノ基をもつシクロヘキセンまたは 6-5 員環が縮合した化合物を高立体選択的・高エナンチオ選択的に得ることができ、Rawal らはこれを用いたアルカロイドの不斉全合成も達成している。¹⁰

Table 2



entry	R ¹	R ²	temp (°C)	time	yield (%)	% ee
1	H	Me	-40	2 d	93	97
2	H	Et	-40	2 d	91	97
3	H	iPr	-40	5 d	92	> 97
4	H	TBSO(CH ₂) ₂	-40	2 d	93	95
5	H	TBSO	-40	2 d	86	> 97
6		-(CH ₂) ₃ -	-40 to rt	5 d	76	96



筆者は以下に示す検討を行い、以下の結果を得た。

- (1) 当研究室で開発された Danishefsky ジエンの触媒的不斉 Diels-Alder 反応を鍵工程とし、(-)-platyphyllide の触媒的不斉全合成を達成し、その絶対配置を改定した。
- (2) platyphyllide 合成経路において伊藤-三枝酸化を用いた際に少量得られたオレフィンの位置が異なる副生成物について、これを選択的に得る条件を求め、反応機構を推定した。
- (3) Rawal らの不斉 Diels-Alder 反応を鍵工程とし、マンザミン B の全合成研究を行った。

本論文は以下の章により構成される。

第一章 (-)-platyphyllide の触媒的不斉全合成

第二章 特殊な基質を用いた伊藤 - 三枝酸化におけるオレフィンの異性化

第三章 マンザミン B の全合成研究

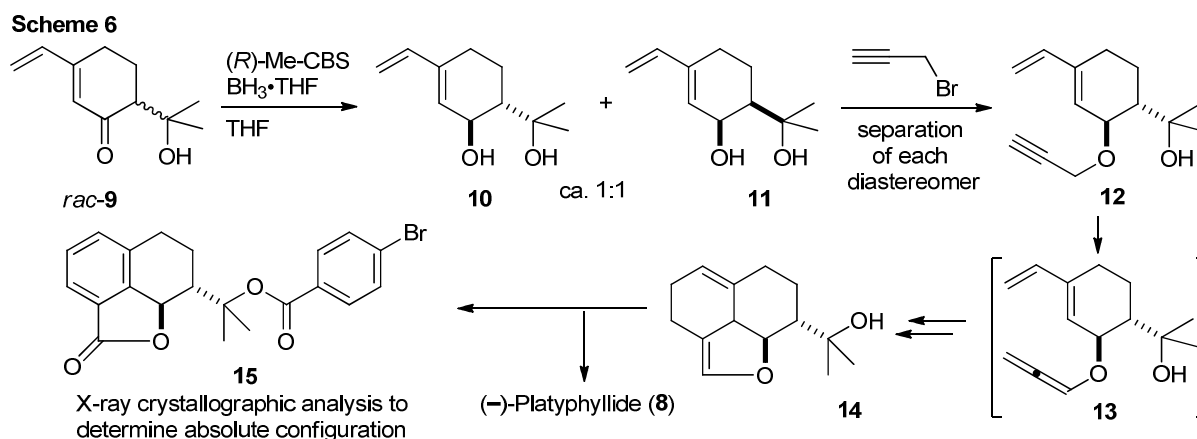
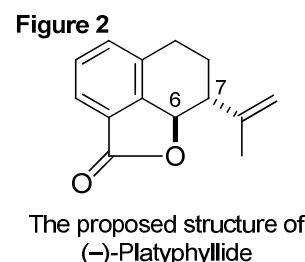
以下、その研究の経緯について詳細に記述する。

本論

第一章 (-)-platyphyllide の触媒的不斉全合成

第一節 (-)-platyphyllide について

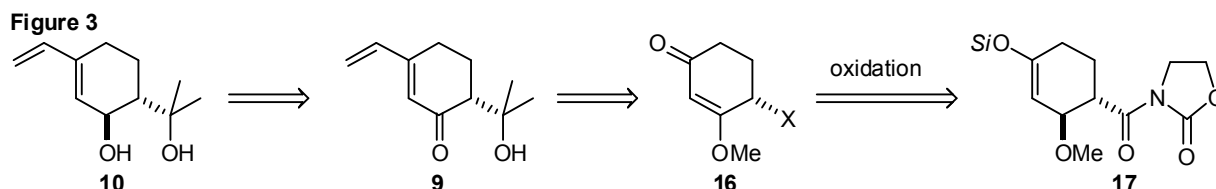
ノルセスキテルペンである platyphyllide(**8**)は 1977 年に Bohlmann らによって *Senecio platyphyloides* より単離され、立体配置を除く平面構造が決定された。¹¹ 相対配置については 1979 年に Bohlmann らが platyphyllide のシス・トランス両異性体の全合成を達成し、天然体がトランス配置であることを決定した(Figure 2)。¹² 兼松らは 1986 年、アレーン中間体を経るジェン及びプロパルギル基の分子内 Diels-Alder 反応を鍵行程とし、platyphyllide の全合成を達成した。^{13a} また兼松らは 1995 年、Corey-Bakshi-Shibata 還元により二級アルコールの立体を制御し、同様のルートを経て platyphyllide の初の不斉全合成を達成した(Scheme 6)。しかしながら、シス体及びトランス体を選択的に合成することはできておらず、**10** と **11** の 1 : 1 の混合物を分離している。また兼松らは、合成中間体 **14** のパラブロモベンゾイル誘導体 **15** の X 線結晶構造解析により、platyphyllide の絶対配置は(6*R*,7*R*)であると提唱している。^{13b} なお、炭素番号は単離文献のものを用いた。¹¹



その後 1999 年に Ho らによりトランス選択的な platyphyllide の全合成が達成されたものの、ラセミ合成であることから、現在までにエナンチオ選択的かつトランス選択的な全合成は達成されていない。¹⁴ そこで、当研究室の不斉 Diels-Alder 反応を用いトランス選択的な platyphyllide の触媒的不斉全合成を達成すべく、検討を開始した。

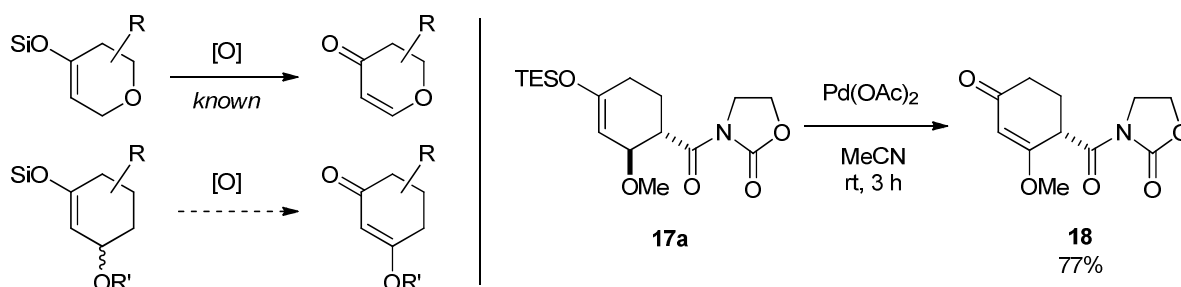
第二節 (+)-platyphyllide の触媒的不斉全合成

以下に逆合成解析を示す(Figure 3)。兼松らの中間体 **10** は、**9** のアルコール側鎖を足がかりとした立体選択的還元にて得られるとし、**9** は β -メトキシエノン **16** に対してビニル Grignard 試薬を反応させ、酸処理することで得られるとした。**16** は Diels-Alder 付加体 **17** に対する伊藤 - 三枝酸化¹⁵ により得られると考えた。しかしながら、アリル位に酸素官能基をもつシリルエノールエーテルに対する伊藤 - 三



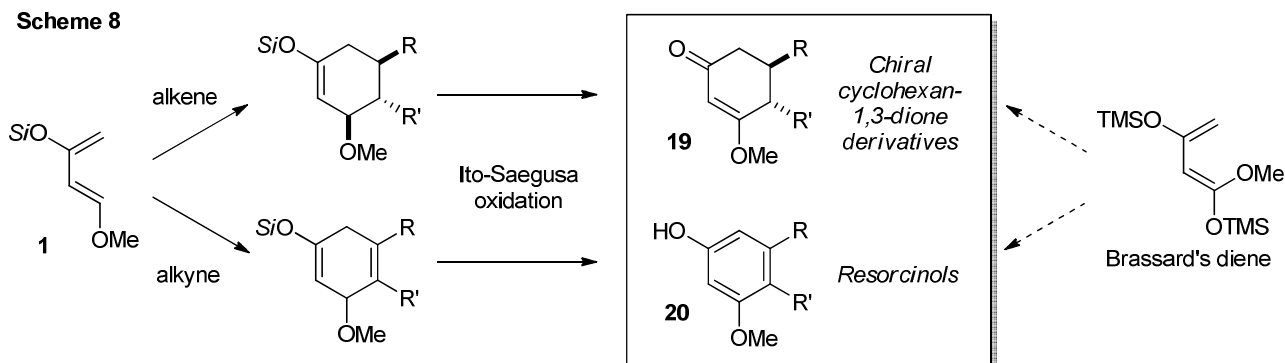
枝酸化などの酸化反応の報告は環内に酸素原子をもつピラン型の基質に限られており、¹⁶ アルコキシ基が環の外側に出ている基質の例はなく、酸素官能基の影響は不明である。そこで予備的検討として、付加体 **17a** をスタンダードな伊藤 - 三枝酸化の条件に付したところ、収率よく目的の β -メトキシエノン体 **18** を与えることがわかった(Scheme 7)。

Scheme 7



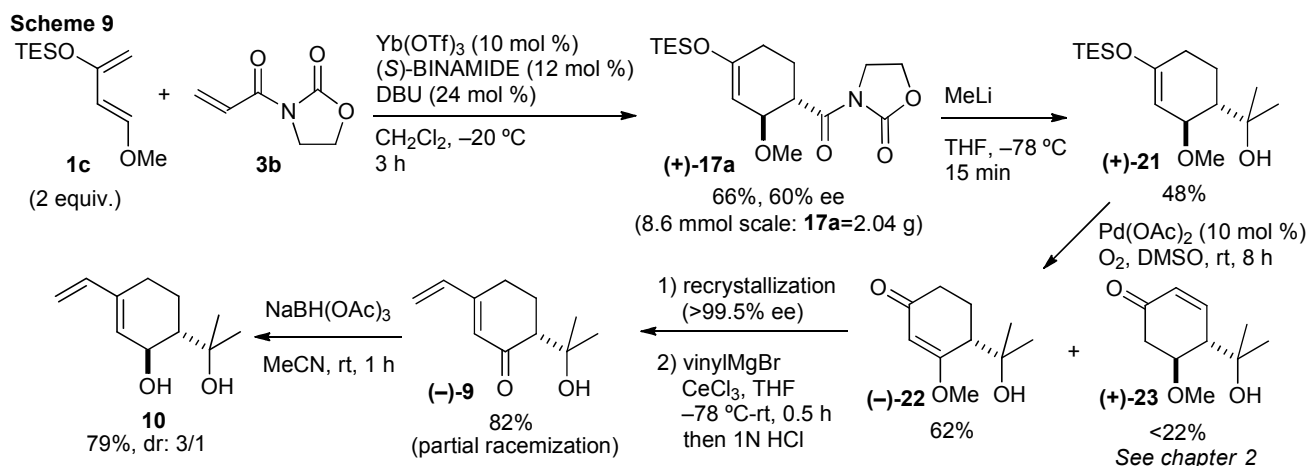
β -メトキシシクロヘキセノン誘導体は、選択的に保護されたシクロヘキサン-1,3-ジオン等価体(**19**)とみなすことができ、有機合成における有用なビルディングブロックとなる(Scheme 8)。また、Diels-Alder 反応のジエノフィルとしてアルキンを使用した場合、レゾルシノール誘導体(**20**)とすることができる。従来 **19** や **20** は序論で示した Brassard ジエン **17** をはじめとする酸化段階の高いジエンを用いて合成されてきたが、Brassard ジエンは Danishefsky ジエンに比べて合成に多段階が必要である。今回開発した、不斉 Diels-Alder 反応に続く伊藤 - 三枝酸化法は、有用な β -メトキシシクロヘキセノン誘導体を短行程かつ光学的に純粋な形で供給できる新しい合成法である。

Scheme 8

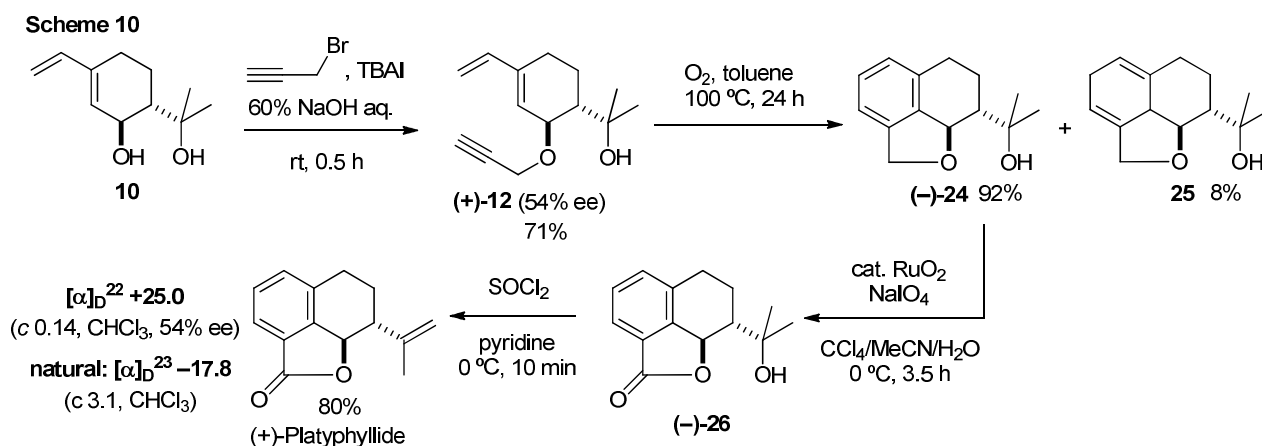


予備的検討の結果をもとに、伊藤 - 三枝酸化を用いる platyphyllide の合成を開始した(Scheme 9)。ジエノフィル **3b** に対する当研究室の不斉 Diels-Alder 反応はジエンのシリル基がかさ高いほど ee が上昇する傾向があるが、^{5a}TIPS 基では後の伊藤-三枝酸化の反応性が低下する恐れがあると考え、TES 基を選択した。TES ジエン **1c** と **3b** との不斉 Diels-Alder 反応はグラムスケールでも進行し、付加体(+)-**17a** を 2 g、60% ee にて得ることに成功した。次に(+)-**17a** のアシルオキサゾリジノン部位に対しメチルリチウムを付加させることによって三級アルコール(+)-**21** とした。(+)-**21** に対し Larock らが報告した触媒的條件¹⁸による伊藤 - 三枝酸化を行ったところ、良好な収率にて β -メトキシエノン体(-)-**22** を得た。このとき、副生成物として異性体(+)-**23** が得られた。(+)-**23** が選択的に得られる条件及びメカニズムについては第二章にて詳述する。得られた(-)-**22** は結晶性化合物であり、再結晶するとラセミ体の結晶を与え、母液に含まれる(-)-**22** の光学純度は >99% ee にまで上昇した。続いて、得られた(-)-**22** に対しビニル Grignard 試薬を付加させた後、酸処理を行い兼松らの合成中間体(-)-**9** を得ることに成功し、platyphyllide の形式合成を達成した。しかしながら、小スケールの反応では(-)-**9** のラセミ化は観測されなかったものの、100mg 程度のスケールで反応を行った場合、(-)-**9** は 54% ee にまでラセミ化していることが判明した(のちの(+)-**12** の HPLC 測定による)。スケールアップによるラセミ化への影響として、Grignard 試薬の滴下時間が延長したことにより、カルボニルへの付加が起こる前に塩基性条件下

でラセミ化が進行したと考えられる。これについての改善法は第三節で述べる。次に、**(-)-9** に対し $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ¹⁹ を用いることにより側鎖からの補助による立体選択的還元が進行し、目的のトランス体 **10** が 3/1 の選択性で得られた。



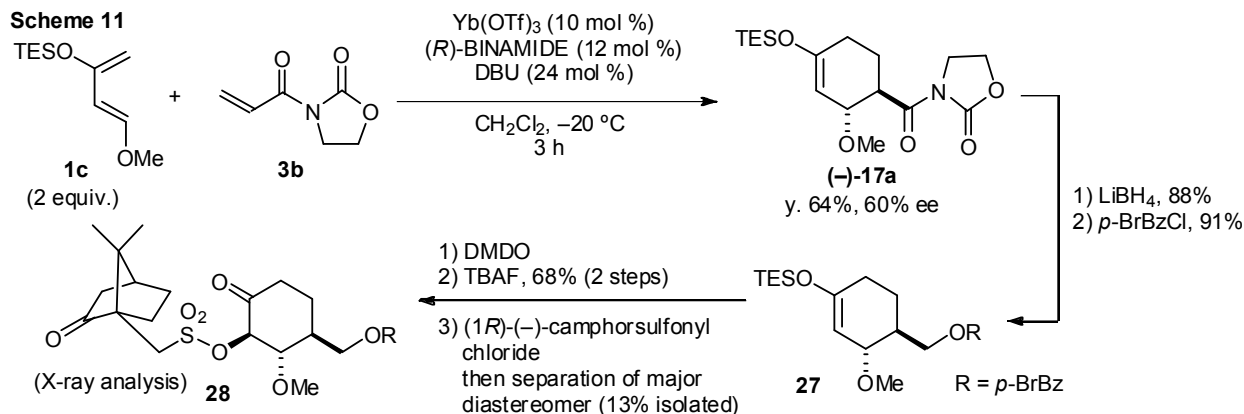
次に **10** から platyphyllide までの合成ルートを検討した(Scheme 10)。まず、兼松らの方法に従いプロパルギル基を導入後、加熱条件にて分子内 Diels-Alder 反応を行ったところ、反応は素早く進行し、さらに空気あるいは酸素雰囲気下で攪拌を続けることで、芳香化まで進行した**(-)-24** が収率よく得られた。**(-)-24** のベンジル位を酸化ルテニウムにより酸化することで、**(+)-12** から 2 ステップにて既知物質 **(-)-26** を合成することに成功し、兼松らのルートを 4 ステップ短縮した。最後に既知の方法にて**(-)-26** のアルコールを脱離し、**(+)-platyphyllide** の触媒的不斉全合成を達成した。



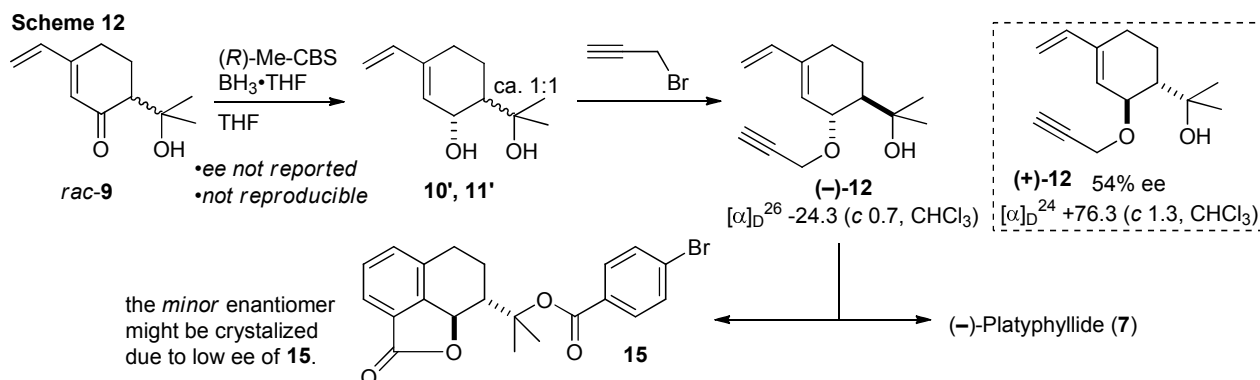
第三節 (-)-platyphyllide の触媒的不斉全合成及び絶対配置の改定

全合成を達成した**(+)-platyphyllide** の旋光度は天然体と逆であることが判明した。そこで、まず当研究室の不斉 Diels-Alder 反応により得られる付加体の絶対配置について再確認を行うこととした。付加体の絶対配置は当研究室の須藤により既知物質へ変換後、旋光度の比較により決定されているが、^{5a} 今回さらに付加体に不斉補助基を導入し X 線結晶構造解析によりその絶対配置を確たるものとした。

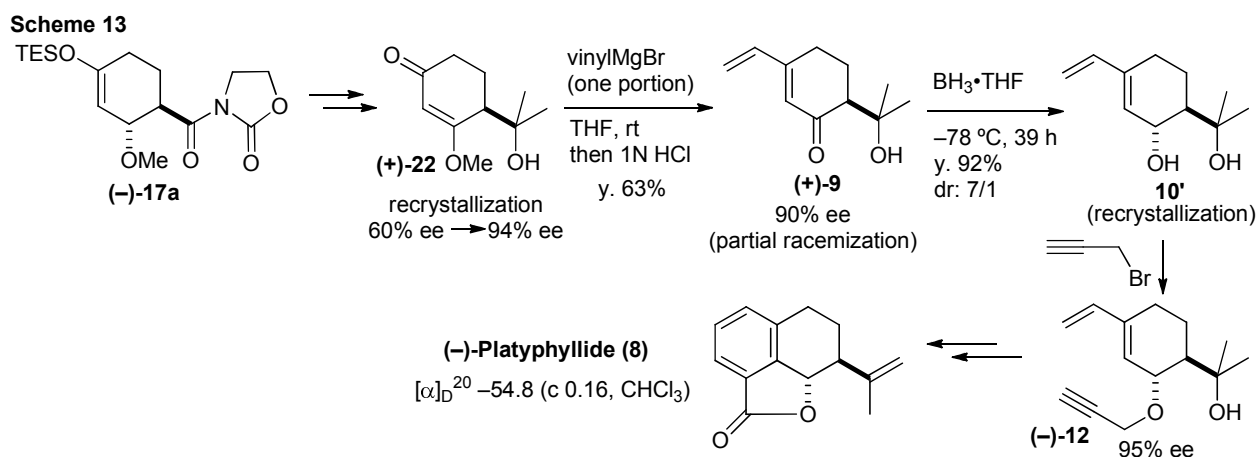
まず、**(R)**-BINAMIDE を用いて付加体**(-)-17a** を 60% ee にて合成し、オキサゾリジノン側鎖を還元しパラブロモベンゾイル基で保護した(Scheme 11)。続いて DMDO によりシリルエノールエーテルを酸化し、ヒドロキシ基を導入した。このヒドロキシ基に**(1R)**-カンファースルホニル基を導入後、メジャージアステレオマー**28** を単離し、X 線結晶構造解析により絶対配置が正しいことを証明した。以上の結果は、合成した**(+)-platyphyllide** の絶対配置が**(6R,7R)**であることを強く示唆し、我々の Diels-Alder 付加体の絶対配置決定法が正しかったことを裏付けるものである。これにより、筆者は天然体の**(-)-platyphyllide** の絶対配置を**(6S,7S)**と決定した。



次に筆者は兼松らによる絶対配置の決定法について再考した(Scheme 12)。彼らは CBS 還元によりキラルな **10'**を得ているが ee については記載がなく、さらに筆者が追試を行ったところ不斉誘起は観測されなかった。また、のちのプロパルギル体(-)-**12**の旋光度は、筆者が合成した 54% ee の(+)-**12**と比較するとその絶対値は小さかった。よって、CBS 還元の不斉収率はおよそ 10~20% ee ではないかと予想される。絶対配置については合成終盤の化合物 **15**をパラプロモベンゾイル化し、その X 線結晶構造解析により(6*R*,7*R*)と決定している。しかしながら、ee が非常に低いことから、マイナーエナンチオマーの選択的な結晶化または混入が十分に予想され、誤ってそれを測定したのではないかと考えられる。



最後に、天然体の platyphyllide の合成を行った(Scheme 13)。天然体と絶対配置が一致する付加体(-)-**17a**から前述のルートに従い、伊藤-三枝酸化の生成物(+)-**22**を再結晶により光学純度を 94% ee まで向上させた。次に、Grignard 試薬の滴下時間の長さがラセミ化の原因となるという仮説に基づき、Grignard 試薬を一度に加えたところ、ラセミ化は最小限に抑えられ、90% ee にて(+)-**9**を得ることに成功した。続く立体選択的還元はボラン・THF 錯体を用いることによって、選択性が 7/1 まで改善した。ジオール体 **10'**は再結晶するとラセミ体の結晶を与え、プロパルギル体(-)-**12**の HPLC 測定により光学純度は 95% ee にまで上昇したことを確認した。その後は先に述べたルートに従い、95% ee にて天然体の(-)-platyphyllide(**8**)の触媒的不斉全合成を達成した。



第二章 特殊な基質を用いた伊藤 - 三枝酸化におけるオレフィンの異性化

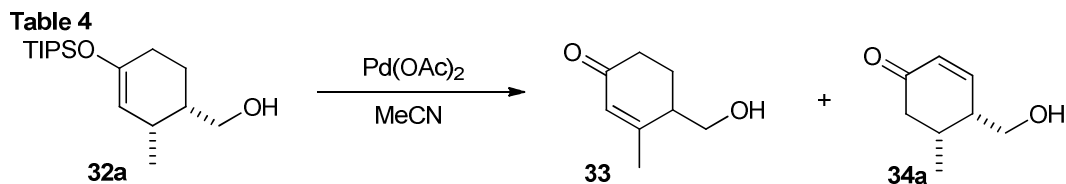
Platyphyllide の合成において TES エノールエーテル **21** に伊藤-三枝酸化を用いたところ、通常の酸化体 **22** の他に、本来の反応メカニズムでは説明できない異性化体 **23** が少量得られた(Scheme 9)。そこで、このような副生成物が得られる条件、及びメカニズムについて精査した。

まず、**21** の構造を単純化した一級アルコール **29** について、量論量の Pd(OAc)₂ による伊藤-三枝酸化を行った(Table 3)。TES 基を持つ **29a** の場合、主生成物は通常の酸化体 **30a** で、異性化体 **31a** はわずかしかえられなかった(entry 1)。シリル基を TIPS 基にしたところ、生成比が逆転し、異性化体 **31a** が主生成物として得られた(entry 2)。この比率は基質の立体化学にも影響され、シス体 **29c** を用いるとさらに異性化体 **31b** の割合が上昇した(entry 3)。アルコールをメチル基で保護した **29d** を用いたところ異性化体は全く得られず、全体としての回収率も大幅に低下した(entry 4)。以上より、異性化体の生成比を増加させるにはかさ高い TIPS 基と、側鎖の遊離のヒドロキシ基が必要であることがわかった。

Table 3

entry	29	time(h)	products (%)
1		6	(73) + (2)
2		18	(25) + (45)
3		18	(10) + (48)
4		26	(19)

また、基質のメトキシ基は単純なメチル基に置き換えても影響がないことがわかったため、**32a** を用いて反応条件の精査を行った(Table 4 entry 1)。基質の濃度を 1M と濃くすると異性化体の生成比は低下した(entry 2)。逆に 0.1M と薄くした場合、比率に変化はなく、反応時間の延長のみが観察された(entry 3)。反応温度を 60°C に上昇すると反応は完結せず、また生成比には影響は見られなかった(entry 4)。パラジウムを 2 等量用いることで反応時間の短縮は見られたものの、比率への影響はなく全体としての収率が低下した(entry 5)。以上より、最適条件は伊藤、三枝らにより報告されている通りの entry 1 のものに決定した。尚、他のパラジウム種(PdS, PdCl₂, Pd(CN)₂)を用いると酸化は進行せず脱シリル化が進行したケトン体のみが得られた。他の溶媒(DMSO, DMF, THF, CH₂Cl₂)についても検討したが、反応が進行しないか、異性化体の生成比の低下を招くのみであった。



entry	Pd(OAc) ₂ (eq)	conc. (M)	temp. (°C)	time (h)	33 (%)	34a (%)	recovery (%)
1	1.1	0.4	rt	36	12	41	-
2	1.1	1	rt	22	13	36	-
3	1.1	0.1	rt	7 days	11	42	-
4	1.1	0.1	60	36	trace	19	21
5	2	0.1	rt	48	trace	23	-

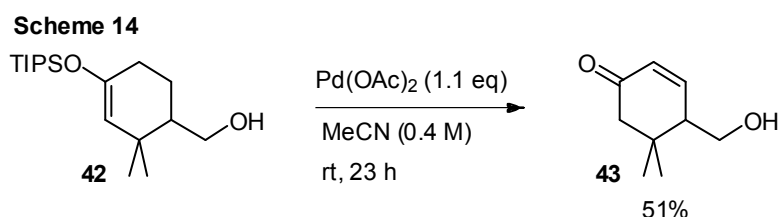
続いて、基質一般性について検討した(Table 5)。トランス体 **32b** を用いると通常酸化体と異性化体の比率は約 1 : 1 にまで低下し、さらにもう一段階酸化されフェノールとなった **35** が得られた(entry 1)。さらに、異性化体は **34b** : **34a** = 5 : 1 のエピマー混合物であった。側鎖に 3 級アルコールを持つ基質 **36a** 及び **36b** では傾向が逆転し、トランス体 **36a** の場合は異性化体 **38a** が優先的に得られ、シス体 **36b** の場合は生成比は低下したうえ **38b** : **38a** = 1.4 : 1 の混合物であった(entries 2-3)。側鎖を一炭素減らした 2 級アルコール **40** を用いた場合、異性化体は得られずに全体の収率も低下した(entry 4)。

Table 5

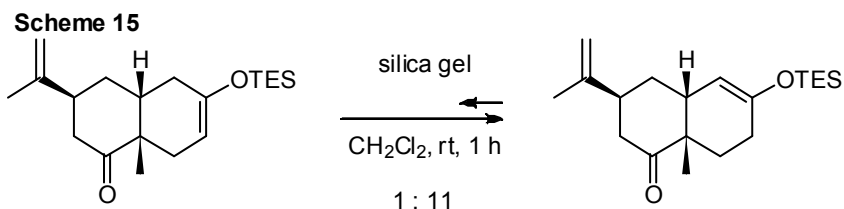
SM $\xrightarrow[\text{MeCN (0.4 M), rt}]{\text{Pd(OAc)}_2 (1.1 \text{ eq})}$ 'normal' + 'abnormal' + phenol

entry	SM	time(h)	products (%)		
			'normal'	'abnormal'	phenol
1		23	(25)	(23) dr = 5 : 1	(17)
2		22	(13)	(39)	-
3		23	(26)	(4) dr = 1.4 : 1	(7)
4		24	(8)	-	-

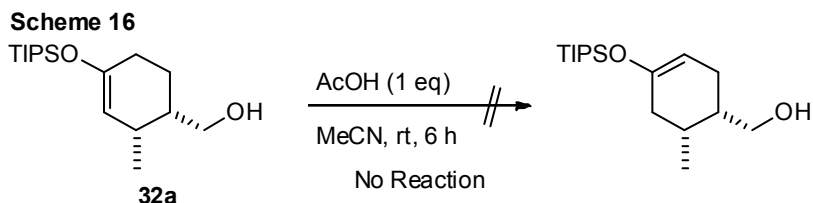
また、通常は伊藤・三枝酸化の基質になりえないジメチル体 **42** についても同様の条件に付したところ、異性化体 **43** を単一生成物として 51% の収率にて得ることに成功した(Scheme 14)。



最後に、異性化が起こるメカニズムについて解析した。まず、Danishefsky らによって酸性条件下でシリルエノールエーテルが異性化することが報告されて

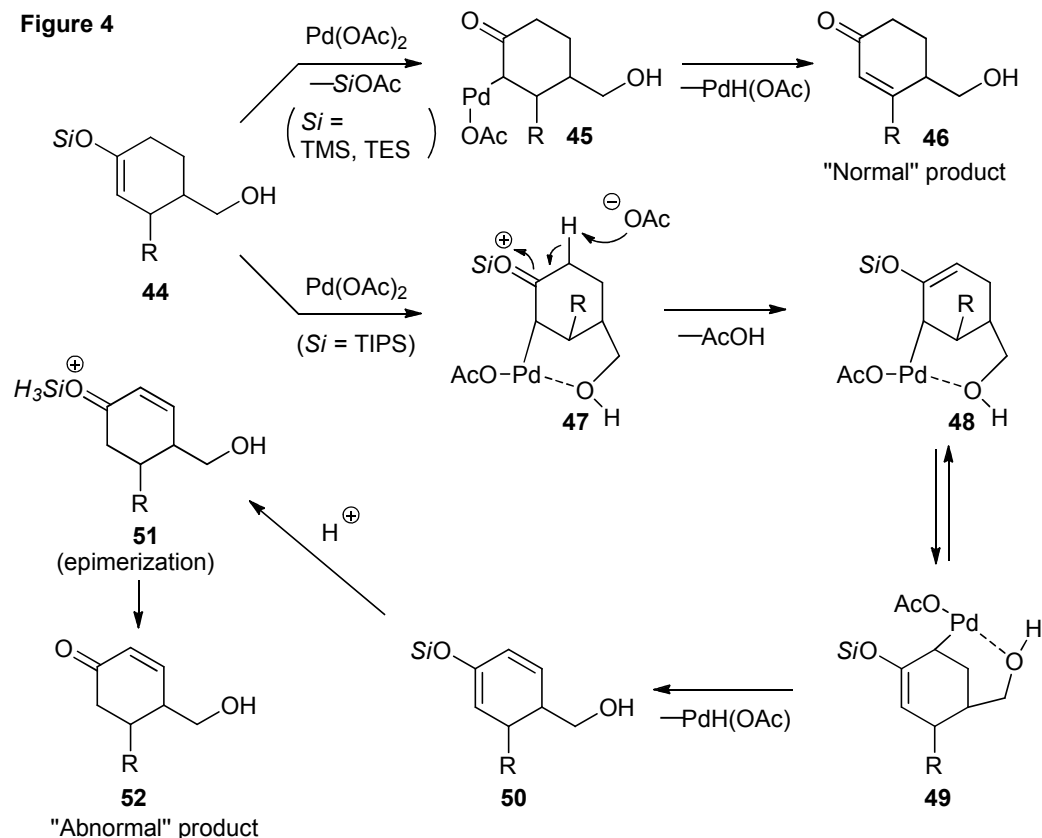


いることを踏まえ(Scheme 15)、²⁰ 本反応においてもパラジウム種の関与なく異性化が起きているのではないかと考え、**32a** に 1 等量の酢酸を加え室温で 6 時間攪拌したところ、全く異性化は起きなかった(Scheme 16)。よって、異性化にはパラジウム種が関わ



っていると考えられる。また、通常酸化体 **33** を再度同じ条件に付しても異性化体 **34a** への変換はまったく起こらなかった。

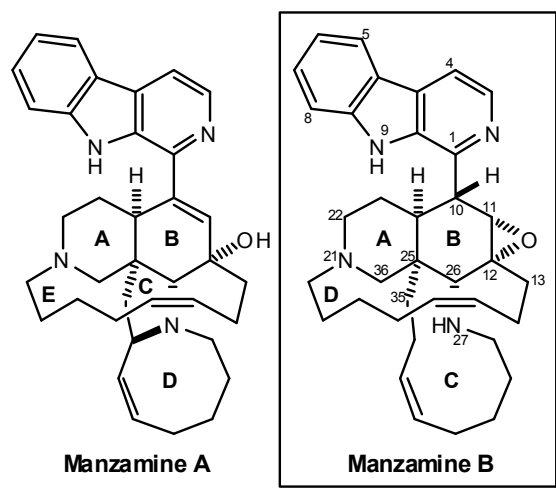
以上の結果より、本反応のメカニズムについて以下のように推定した(Figure 4)。TMS または TES などの安定性の低いシリルエーテルを用いた場合、通常の伊藤-三枝酸化のメカニズムに従いシリル基は脱落し、パラジウムエノラートを形成し β -ヒドリド脱離を経て **46** を生成する。安定性の高い TIPS 基を用いた場合、シリル基は脱落せずオキソニウムカチオンを形成し **47** となると考えられる。その際、遊離のヒドロキシ基は分子内でパラジウムに配位し、中間体の安定性を高めていると考えられる。カルボニル α 位のプロトンが酢酸アニオンにより引き抜かれ、シリルエノールエーテル **48** となると、これは π -アシルパラジウム錯体であるため、オレフィンの異性化を伴いパラジウムが移動し **49** となる。**49** から β -ヒドリド脱離、シリルエノールエーテルの分解を経て、異性化体 **52** が得られると考えられる。また、一部生成物がエピメリ化した現象については、カチオン性中間体 **51** のカルボニル γ 位のプロトンが引き抜かれることで進行したのではないかとと思われる。



第三章 マンザミン B の全合成研究

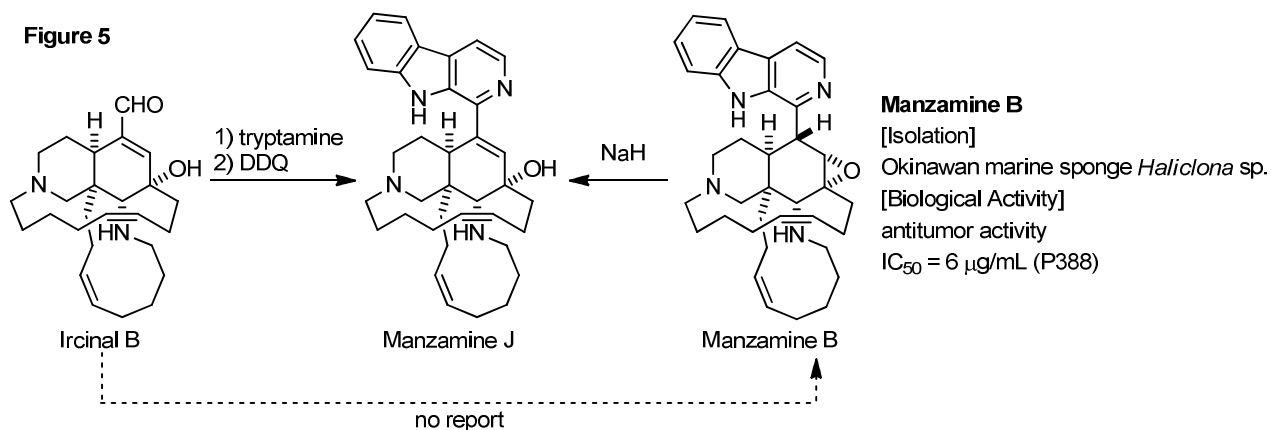
第一節 マンザミン B 及び関連するアルカロイドについて

マンザミンアルカロイドは、1986年に比嘉らによって沖縄産海綿 *Haliclona* sp.より単離、構造決定されたマンザミン A^{21a}をはじめとする化合物群である。マンザミン Aはその複雑な構造や、強力な抗マラリア活性をもつことから合成化学者の興味を惹き、現在までに我々を含む多くのグループが全合成を報告している。22-26 一方、マンザミン Bは1987年に比嘉らにより同じ海綿より単離され、抗腫瘍活性が報告されているものの、^{21b} マンザミン Aに比べてその単離量は約1/40、湿海綿重量の0.0016%と非常に少ないため、現在までに比嘉らの1例を除き活性評価が行われていない。また、全合成例はない。そこで、当研究室ではマンザミン Bを全合成し十分量を供給することで、その活性解明に貢献すべく、これまで精力的に全合成研究を行ってきた。²⁷



マンザミン Bの構造的特徴としては以下の二つが挙げられる。まず、マンザミン AのC,D環をつなぐC-N結合が開裂し11員環を形成していること。次に、B環上にエポキシ基をもちB環を構成する炭素が全て不斉炭素になっていることである。11員環をもつタイプの他のマンザミンアルカロイドとして、エポキシ基が開環したマンザミン Jや、その生合成前駆体であるイルシナル Bがある(Figure 5)。小林らによりイルシナル Bから Pictet-Spengler 反応を用いるマンザミン Jの半合成、及びマンザミン Bから塩基性条件下でのエポキシ基の開環によるマンザミン Jの半合成は報告されているものの、²⁸ イルシナル B及びマンザミン Jからのマンザミン Bの半合成は報告されていない。

マンザミン Bの構造的特徴としては以下の二つが挙げられる。まず、マンザミン AのC,D環をつなぐC-N結合が開裂し11員環を形成していること。次に、B環上にエポキシ基をもちB環を構成する炭素が全て不斉炭素になっていることである。11員環をもつタイプの他のマンザミンアルカロイドとして、エポキシ基が開環したマンザミン Jや、その生合成前駆体であるイルシナル Bがある(Figure 5)。小林らによりイルシナル Bから Pictet-Spengler 反応を用いるマンザミン Jの半合成、及びマンザミン Bから塩基性条件下でのエポキシ基の開環によるマンザミン Jの半合成は報告されているものの、²⁸ イルシナル B及びマンザミン Jからのマンザミン Bの半合成は報告されていない。

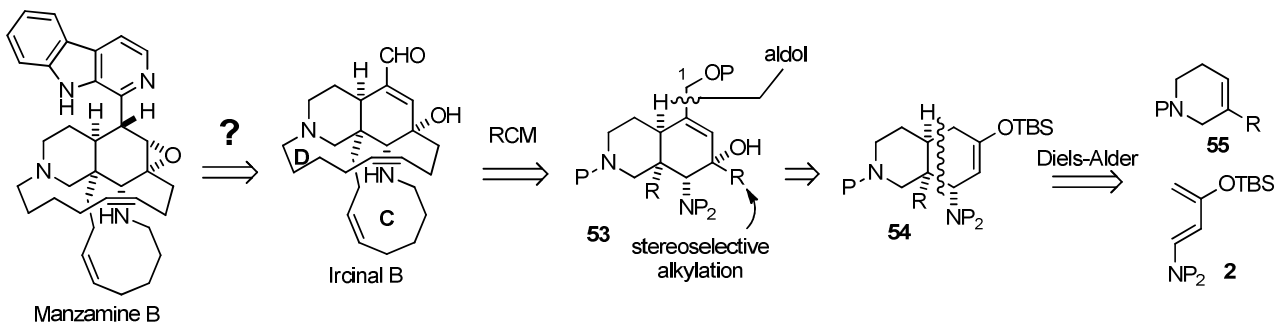


第二節 過去の研究及び合成戦略

当研究室では以下の逆合成に従い合成研究を展開してきた(Figure 6)。マンザミン Bのエポキシ基及びβカルボリンの立体選択的な構築については合成の最終段階で行うとし、イルシナル Bへと逆合成される。13員環であるD環は過去のマンザミン Aの全合成と同様に RCMにて構築するとした。^{23,24,26} また11員環であるC環も同じく RCMで構築するとした。1位炭素ユニットはケトンに対するアルドール反応で導入するとし、また三級アルコール部位はケトンに対する立体選択的なアルキル化で得られ

るものとし、A,B環コア骨格の **54** とした。**54** は Rawal によって報告された不斉 Diels-Alder 反応 ^{6c} により、Rawal ジエン **2** と環状ジエノフィル **55** から不斉合成するとした。

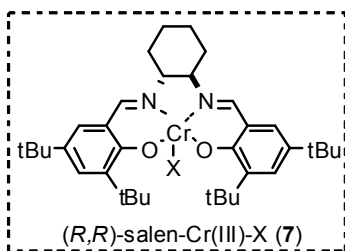
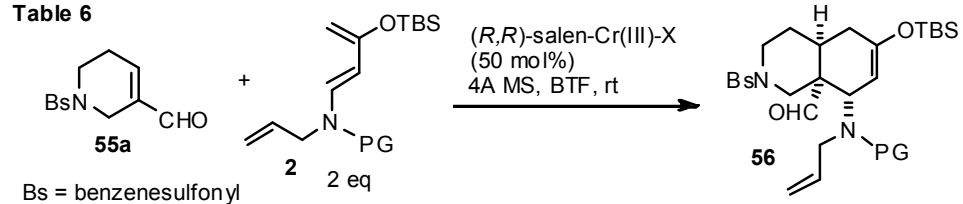
Figure 6



当研究室の秋葉、松村らにより検討された不斉 Diels-Alder 反応の結果を以下に示す (Table 6)。^{27b,c} クロム錯体のカウンターアニオンについては、クロムのルイス酸性度が高くなるものほどジエノフィルを

活性化し反応性が向上する傾向にあったが、最もルイス酸性の高い entry 4 のヘキサフルオロアンチモン錯体ではその酸性度の高さからジエンの分解を招き、付加体は得られなかった。最も適した錯体は entry 5 のフッ化物イオンをカウンターアニオンに持つ錯

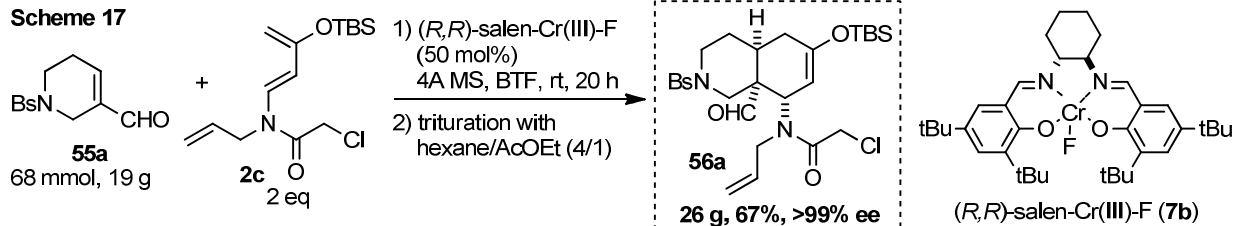
Table 6



entry	X	PG	time (h)	yield (%)	% ee
1	Cl	COCH ₂ Cl	87	65	75
2	BF ₄	COCH ₂ Cl	20	65	88
3	N ₃	COCH ₂ Cl	160	12	89
4	SbF ₆	COCH ₂ Cl	-	decomp.	-
5	F	COCH ₂ Cl	20	75	95
6	F	Ac	42	57	-
7	F	CO ₂ Me	72	70	92
8	F	Boc	282	58	-

体であった。一方、ジエンの窒素上の保護基については、カルバメート型 (entries 7-8) よりもアミド型 (entries 5-6) のほうが反応時間が短いことがわかった。これは、アミド型のほうが電子吸引性の高さにより窒素の求核性が抑えられ、錯体の中心金属への配位による反応の妨害が抑制されたからと考えられる。最も適したジエンは entry 5 のクロロアセチル基をもつものであり、収率 75%、95% ee という良好な結果が得られた。また、当研究室の御原はこの最適条件をスケールアップし、68 mmol, 19 g の **55a** を用いて反応を行い、粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製後、酢酸エチル:ヘキサン(1:4)の溶媒中で攪拌することにより、収率 67%、光学純度 99% ee 以上の付加体 **56a** を 27 g 得ることに成功した (Scheme 17)。^{27c}

Scheme 17

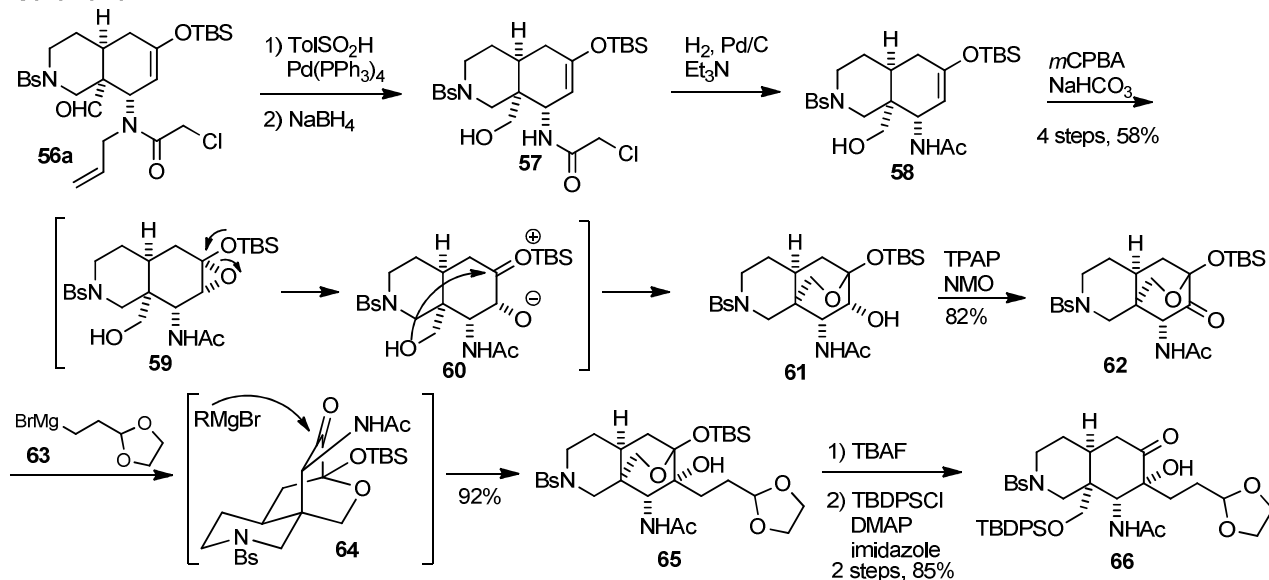


続いて松村、御原らは、付加体 **56a** のアリル基を 0 価パラジウム存在下 TolSO₂H を用いて脱保護し、アルデヒドを還元後、クロロ基を接触還元により除去しアセチル基とし **58** を得た (Scheme 18)。次にシ

リルエノールエーテル部位に対して *m*CPBA を作用させエポキシドを生じさせると、シロキシ基の酸素からの電子の押し出しによりエポキシドが開裂し、生じたオキシニウムカチオンに対し分子内の一級アルコールから環化が起こることによって三環性骨格を形成した **61** を得た。二級アルコールを TPAP により酸化しケトン **62** とし、これに対し Grignard 試薬 **63** を作用させると、**64** に示したようにアミド基を避けるように攻撃が起こり、**65** がシングルジアステレオマーとして得られた。TBS 基を TBAF で除去するとヘミアセタールが開裂し、一級アルコールを与え、それを TBDPS 基で保護して **66** とした。

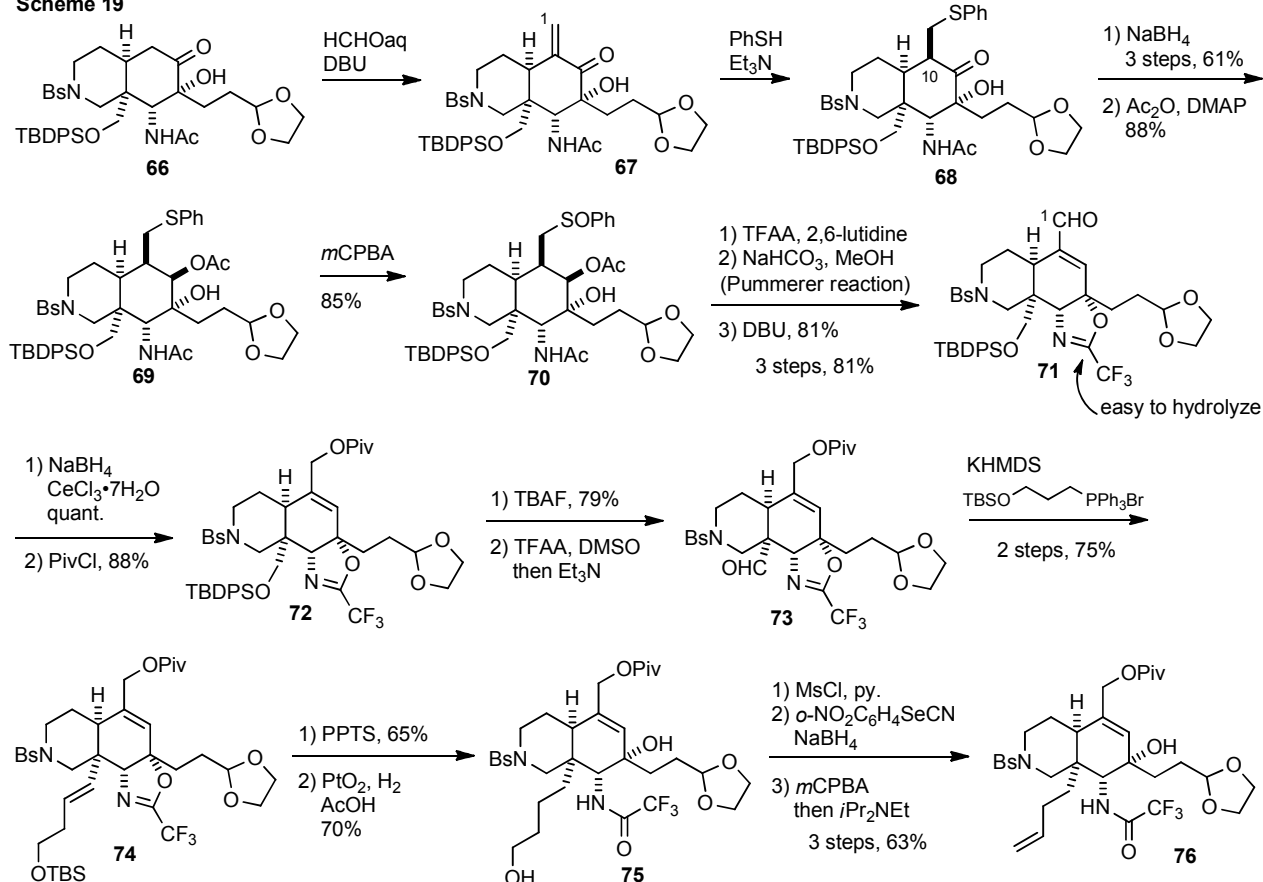
27b,d

Scheme 18

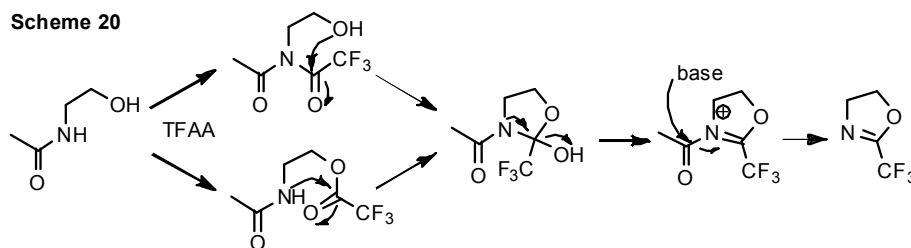


次に御原は、**66** に対しアルドール反応により 1 位炭素ユニットを導入したものの、ヒドロキシ基は完全に脱離しエノン体 **67** のみを得た(Scheme 19)。そこでこのエノンに対し、酸化反応の足がかりとし

Scheme 19



てチオフェノールを 1,4-付加にて導入し、ケトンの還元・保護ののち、一等量の *m*CPBA による硫黄原子の一段階酸化を経て TFAA による Pummerer 転移を用いアルデヒド **71** を得ることに成功した。またこのとき、アセトアミドの窒素と隣接する三級アルコールが TFAA を介して環化し、アセチル基が脱落して 2-トリフルオロメチルオキサゾリンを形成した(Scheme 20)。これは、通常は加水分解に強塩基性条件下加熱することを必要



とするアセトアミドを、室温で加水分解可能な官能基へと穏和な条件下で効率よく変換できたことになり、非常に有用な条件である。

続いてルーチェ還元によりアルデヒドを還元しアルコールとし、ピバロイル基で保護し **72** とした後、TBDPS 基を脱保護し生じたアルコールを Swern 酸化にてアルデヒド **73** とした。**73** に対し、当研究室の寺内が開発した手法に従い、Wittig 反応にて 4 炭素増炭し **74** とした。²⁹ 次に PPTS による加水分解条件に付し、TBS 基の除去とオキサゾリンの加水分解による開環を同時に進行させた。御原は側鎖上のオレフィンに水素雰囲気下でアダムス触媒のみを用いて還元し **75** を得ているが、筆者が追試を行ったところ再現性が得られず原料回収に終わったため、酢酸を加えてさらに触媒を活性化することで収率よく **75** を得ることに成功した。最後に末端のアルコールを西沢-Grieco 法を用いてオレフィンとし **76** を得た。^{27d}

C 環については、松村がモデル基質 **77a** 及び **77b** に対し種々のルテニウム触媒を用い RCM を行い、その構築に成功している(Table 7)。^{27a,b} 検討の結果、基質 **77b** に対し第一世代 Grubbs 触媒を用いた場合に最も良い収率、Z 選択

性が得られた(entries 4-5)。第二世代 Grubbs 触媒は E 体が選択的に得られ(entries 2 and 6)、また第二世代 Hoveyda-Grubbs 触媒では選択性が発現しなかった(entries 3 and 7)。また、これら二種類の活性の高い触媒では、二量体の生成も確認された(entries 6-7)。

Table 7

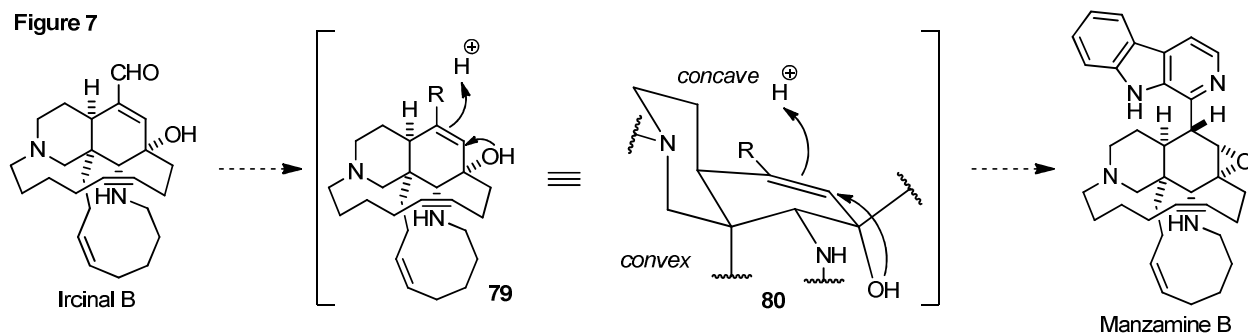
entry	X	Ru cat.	conc. (mM)	time (h)	Z (%)	E (%)	dimer (%)
1		Grubbs I	0.5	4	39	11	-
2	=O	Grubbs II	0.5	5	23	43	-
3	77a	Hoveyda-Grubbs II	0.5	5	32	28	-
4		Grubbs I	0.5	4	64	23	-
5		Grubbs I	1.0	8	64	21	-
6		Grubbs II	0.5	7	9	22	40
7	77b	Hoveyda-Grubbs II	0.5	7	23	14	41

筆者は以上の結果を踏まえ、マンザミン B の合成計画を次のように大きく二分した。

- ①**76** から C 環、D 環を構築しイルシナル B を全合成し、マンザミン B の基本骨格の合成法を確立
- ②B 環上のエポキシ基及びβ-カルボリンの立体選択的導入法の確立

①でイルシナル B を合成した後に②を達成するためには、合成終盤で基質の量が限られる中、三級アルコールからオレフィンに対する分子内環化とそれに続く concave 面からの立体選択的プロトン化を達成しなければならず、非常に困難だと考えられる(Figure 7)。そこでまず、中間体 **66**(Scheme 18)を鍵中間体に設定し、これを用いて②について検討し、①とは別のルートでマンザミン B の合成を目指すこととした。

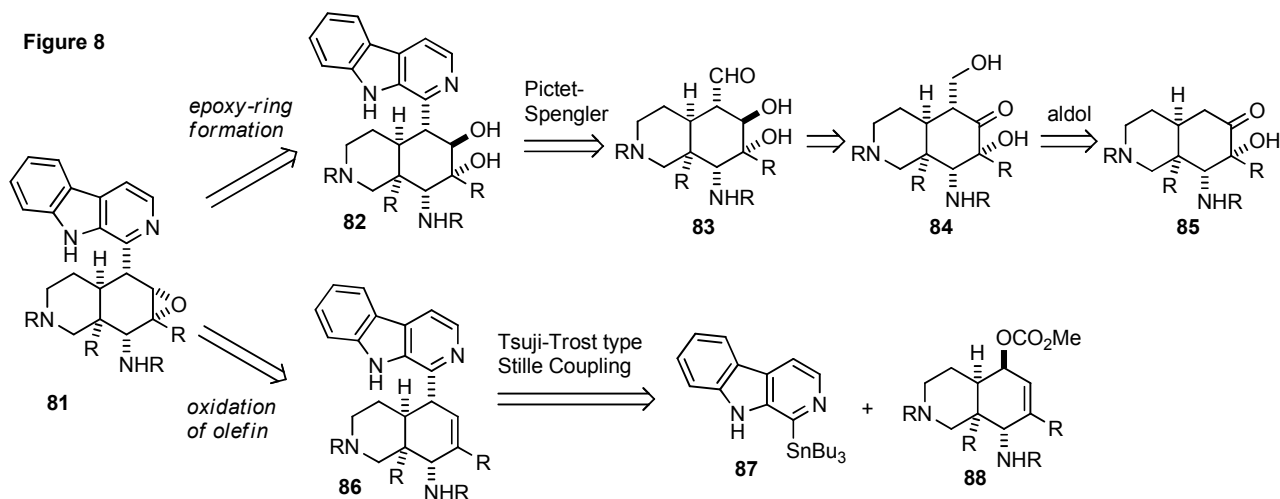
Figure 7



第三節 マンザミン B のエポキシ環及びβ-カルボリンの構築法の検討

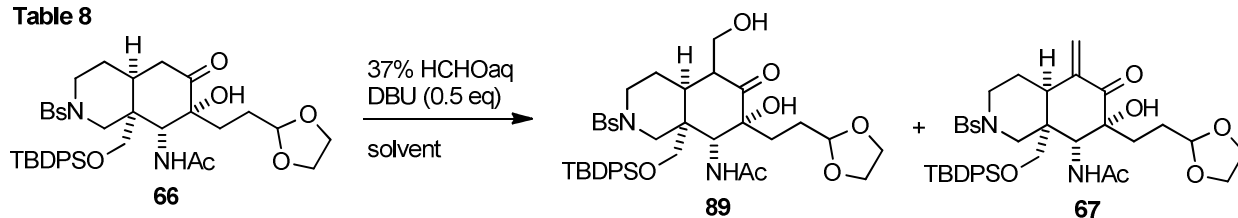
逆合成解析を示す(Figure 8)。エポキシ環については、ジオールから環化させる(Figure 8 上段)、またはオレフィンに対し酸化する(Figure 8 下段)ことにより構築可能だと考えた。上段 **82** のβ-カルボリンは Pictet-Spengler 反応により導入するとし、酸化段階を調節して **84** とすると、1 位炭素は立体選択的かつヒドロキシル基の脱離を伴わないアルドール反応によって導入できると考えられる。また、下段 **86** のβ-カルボリンは、1 位にスズ官能基をもつβ-カルボリン **87** とアリルアルコール誘導体 **88** との辻トロスト型の Stille カップリングにより立体選択的に導入できると考えられる。

Figure 8



まず、アルドール反応についての検討を行った(Table 8)。Scheme 19 に示したように、**66** に対し室温にてホルムアルデヒド水溶液と DBU を加えると完全に脱離が進行したエノン体 **67** のみを得られる

Table 8

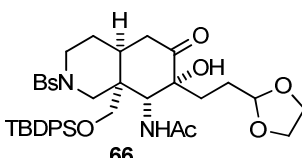
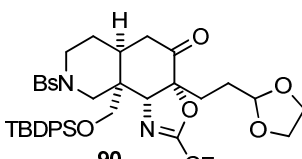
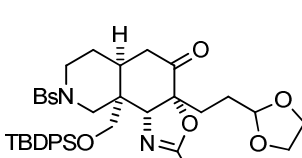


entry	solvent	conc. (M)	temp (°C)	time (h)	89 (%)	67 (%)
1	THF	0.1	rt	0.5	0	80
2	THF	0.1	0	15	17	55
3	THF	0.1	-20	40.5	18	44
4	THF	0.1	-78 to -40	8 day	no reaction	
5	THF	0.3	0	6	16	46
6	MeCN	0.3	0	24	complex mixture	
7	MeOH/CHCl ₃	0.1	0 to rt	36	no reaction	

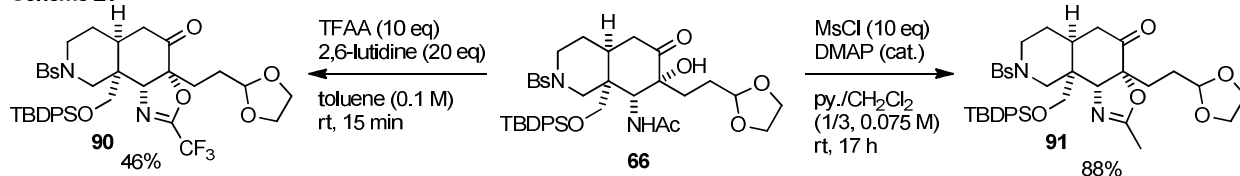
(entry 1)。低温条件下では目的のヒドロキシメチル体 **89** が少量得られるものの、0°C以下ではその生成比に変化は見られず、反応性が低下した(entries 2-4)。濃度、溶媒を変更しても改善は見られなかった(entries 5-7)。

そこで、Bischoffらによって報告された、ヒドロキシ基の脱離を抑えヒドロキシメチル体を選択的に得る条件³⁰を適用したところ、原料回収に終わった(Table 9 entry 1)。これは三級アルコールやアミドなどの酸性プロトンにより強塩基である LTMP が消費されたことが原因と考え、TFAA を用いて 2-トリフルオロメチルオキサゾリン **90** を形成し(Scheme 21)これらのプロトンを保護するを試みたところ、反応は円滑に進行し単一の生成物を与え、粗精製物のプロトン NMR にて目的のヒドロキシメチル体 **92a** のピークを観察することができた(entry 2)。しかしながらシリカゲルカラムクロマトグラフィーの際に分解し、エノン体 **93** を与えた。**92a** の粗精製物をそのまま NaBH₄ により還元したところ、複雑な混合物を与えた(Scheme 22)。別法として、**76** に対し MsCl を作用させるとアセチル基が分子内で環化し 2-メチルオキサゾリン体 **91** を与えた(Scheme 21)。これに対し Bischoffらの条件を用いたところ、ヒドロキシメチル体 **92b** を単一生成物として与え、カラムクロマトグラフィーでの分解もなかった

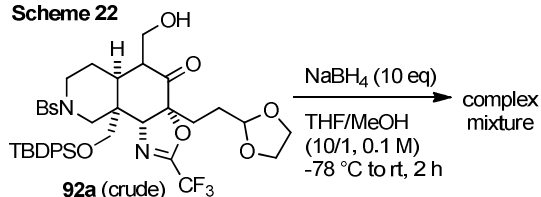
Table 9

entry	substrate	92 (%)	93 (%)	comments
1		0	0	no reaction
2		0	52	92a only in crude product (converted into 93 during purification)
3		37(92b)	0	-

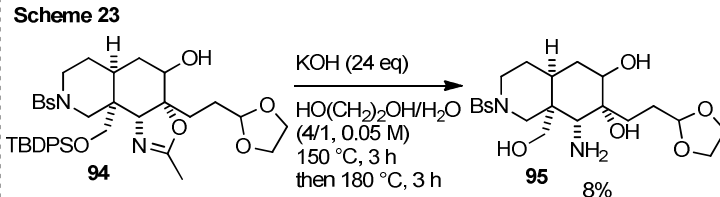
Scheme 21



Scheme 22

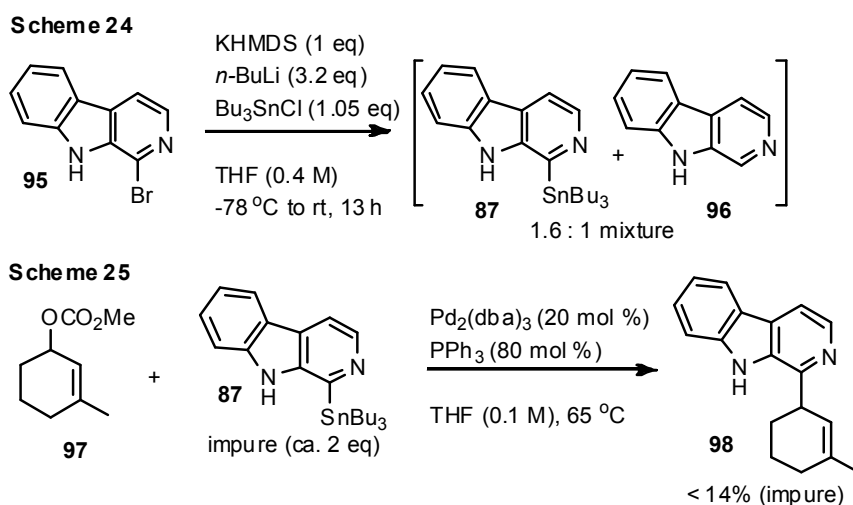


Scheme 23



(entry 3)。しかしながら、2-メチルオキサゾリンはアセトアミドと同等の安定性をもち、強塩基性条件下で加熱しなければ加水分解することができず、モデル基質 **94** を用いた検討では KOH を用いて 180°C にまで加熱することが必要であり、その収率も 8%と低収率に留まった(Scheme 23)。以上の結果を踏まえ、アルドール反応の改善を断念した。

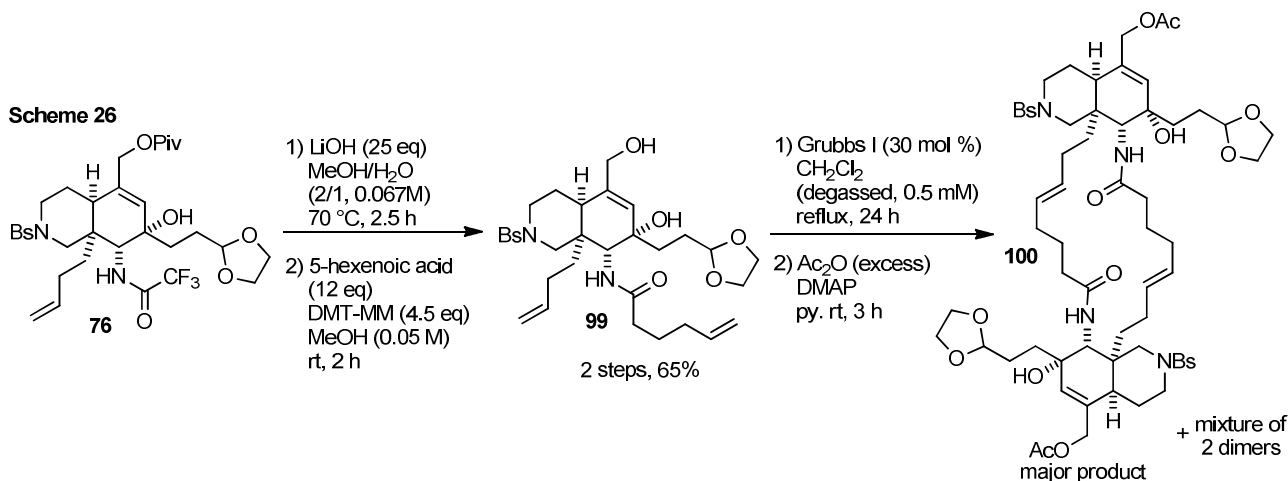
次に、Stille カップリングのモデル検討を行った。既知物質であるブロモ体 **95** を Bracher らにより報告された手法に従い合成し、³¹ さらに日比野らにより報告された手法を参考にリチオ化し、³² 塩化トリブチルスズと反応させたところ、スズ化合物 **87** と脱ブロモ体 **96** の混合物が粗精製物として得られた。しかしながら **87** は不安定



であり冷蔵保存下でも徐々に分解することがわかった。**87** を含む粗精製物とシクロヘキセニルカーボネート **97** とを 0 価パラジウム触媒存在下加熱すると、目的のβ-カルボリンが導入された **98** を得ることができたが、低収率かつスズ残渣との分離が難しく、さらに本反応は再現性に乏しくほとんどの場合 **98** が得られなかった。³³ 以上の結果から、A,B 環骨格の構築後に本反応を行うのはさらに困難だとして検討を中断し、第二節で示したイルシナル B の合成ルートの開発を開始した。

第四節 C 環構築の検討

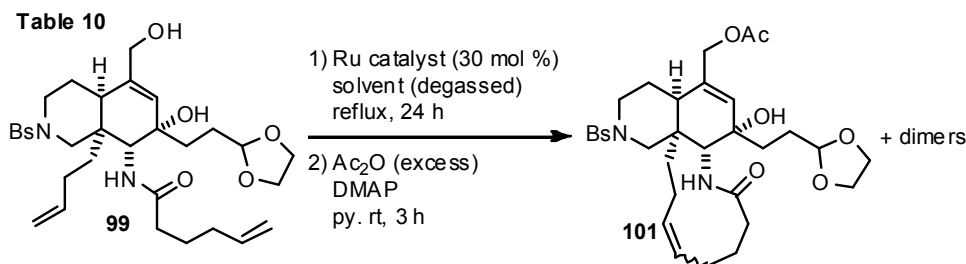
Scheme 18 で得られた **76** から C 環構築の検討を開始した(Scheme 26)。まず側鎖伸長のため、**76** のトリフルオロアセチル基の加水分解を試みた。本来、トリフルオロアセトアミドは NaOH 存在下室温でも加水分解でき、メチルエステルよりも反応が早いほど加水分解が容易な官能基である。³⁴ しかしながら **76** においてはアミド近傍の立体障害から反応性が低く、LiOH を用いて 70°C まで加熱することで、ピバロイル基も同時に加水分解され一級アミンを得た。得られた一級アミンに対し、アミンに高い選択性をもつ縮合剤 DMT-MM³⁵ を用い、ヘキセノイル基を一級アミンにのみ導入することに成功した。こ



れを第一世代 Grubbs 触媒を用いた RCM に付すと、極めて極性が高い生成物が得られ、ヘキサン-酢酸エチル系では PTLC による精製ができなかったため、粗精製物をアセチル化したのち PTLC で分離し 3 種類の化合物を得た。MS 測定の結果、3 種の化合物はすべて 22 員環をもつ二量体であると判明した。また、そのうち単離した主生成物はプロトン NMR 測定にて対称分子であることがわかった。オレフィンの幾何異性はカップリング J 値が 14.4 Hz であることよりトランス体だと判断した。トランスオレフィンが存在し、かつ対称分子であることから、その構造は点対称化合物 **100** であると判断した。

目的の 11 員環化合物を得るため、RCM の条件検討を行った (Table 10)。なお、Table 10 の検討は entry 8 を除きごく微量 (2 mg 以下) で行い、PTLC 及び MS を用いて解析している。第一世代 Grubbs 触媒を用いた場合、濃度

(entries 1-2)、溶媒 (entries 3-4) を変更しても目的物 **101** はまったく得られなかった。第二世代 Grubbs 触媒を用いた場合、**101** がわずかに生成することが確認されたものの、溶媒を変更しても改善は見られなかった (entries 5-7)。第二世代



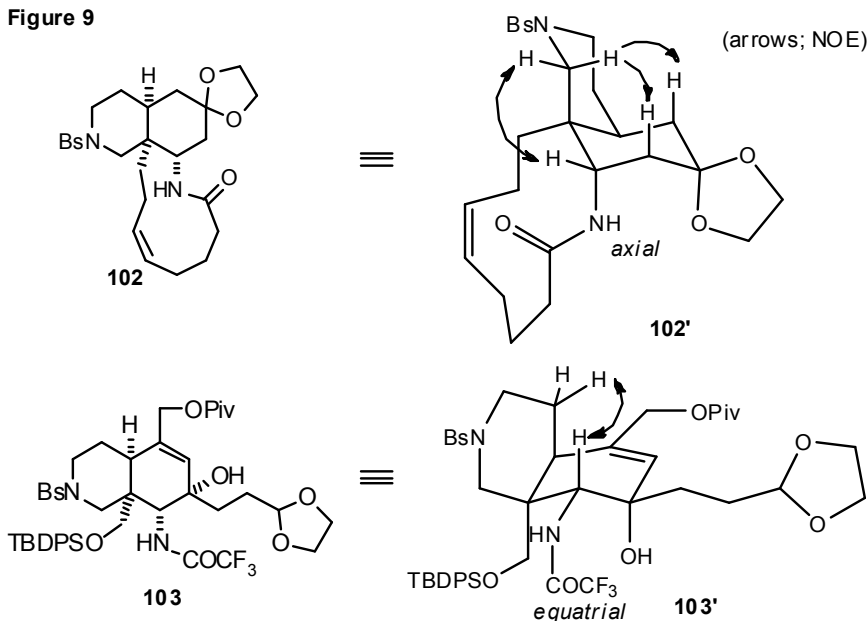
entry	Ru cat.	solvent	conc. (mM)	101 (%)	dimers (%)
1	Grubbs I	CH ₂ Cl ₂	0.1	0	major
2	Grubbs I	CH ₂ Cl ₂	0.02	0	major
3	Grubbs I	toluene	0.1	0	major
4	Grubbs I	THF	0.1	no reaction	
5	Grubbs II	CH ₂ Cl ₂	0.1	trace	major
6	Grubbs II	toluene	0.1	trace	major
7	Grubbs II	THF	0.1	no reaction	
8	Hoveyda-Grubbs II	CH ₂ Cl ₂	0.1	15	59

Hoveyda-Grubbs 触媒を用いると **101** のシス-トランス混合物が収率 15% で得られたものの、やはり二量化の割合が高く、種々の二量体の合計収率は 59% であった (entry 8)。

ここで、第二節で述べた松村のモデル検討の結果と比較し、本系において二量化が優先することの理由を考察した。松村は RCM 成績体 **102** の NOE 測定の結果、そのコンフォメーションは **102'** のように

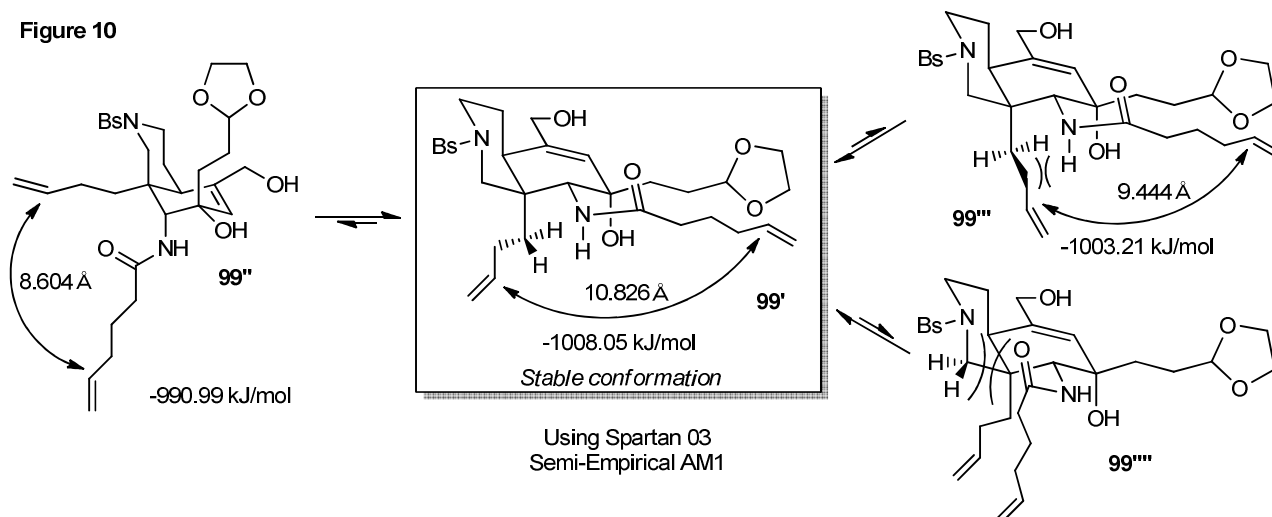
アミドがアキシアル位に存在する配座だと明らかにした (Figure 9)。^{27b} 一方、筆者は **103** の NOE 測定の結果、そのコンフォメーションは **103'** のようにアミドがエクワトリアル位に位置し、**102'** と比較してヒドロイソキノリン骨格が反転していることを見出した。**103** においては、側鎖の 2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチル基が 1,3-ジアキシアル相互作用を避けエクワトリアル位に位置するためにこのような配座をとると考えられる。Table 10 の RCM 前駆体 **99** についても **103** と同様のコンフォメーションをとっていると推定し、計算化学を用いて二つのオレフィン側鎖の距離を算出した (Figure 10)。Figure 10 中央に示した **99'** が予測通りエネルギー的に最も安定であり、またその側鎖同士の距離は 10.8 Å と最も遠い

Figure 9



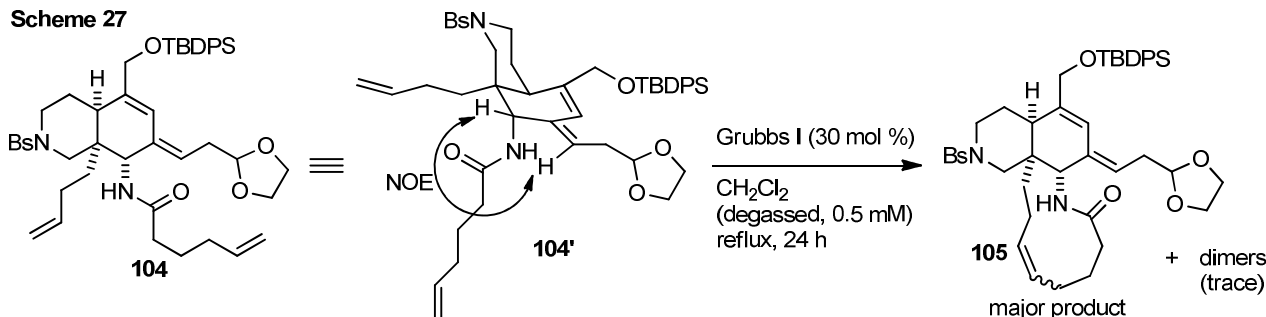
ことがわかった。松村の基質に近いコンフォメーションである **99''** は、側鎖の距離が 8.6 Å と最も短く RCM に適していることが示唆されたものの、エネルギー的には不安定であった。さらに、安定な **99'** からブテニル基を回転しへキセノイル基へと近づけた **99'''** では、アミドプロトンとの立体反発が起こることが示唆された。またへキセノイル基をブテニル基へと近づけた **99''''** では、A 環上のプロトンとの立体反発が起こることが示唆された。以上の考察より、安定なコンフォメーション **99'** からの RCM は側鎖同士の距離だけでなく立体障害の影響も受け進行しにくいいため、二量化が優先して起こると考えた。

Figure 10



この考察を支持する知見として、三級アルコールが脱離しオレフィンとなった **104** に対し RCM を行ったところ、PTLC と MS による解析の結果、目的の **105** が主生成物として得られ、二量体は痕跡量しか得られないことが分かった (Scheme 27)。 **104** は NOE 測定の結果、 **99'** と同様のコンフォメーションをとっていることがわかったため、RCM が円滑に進行したと考えられる。

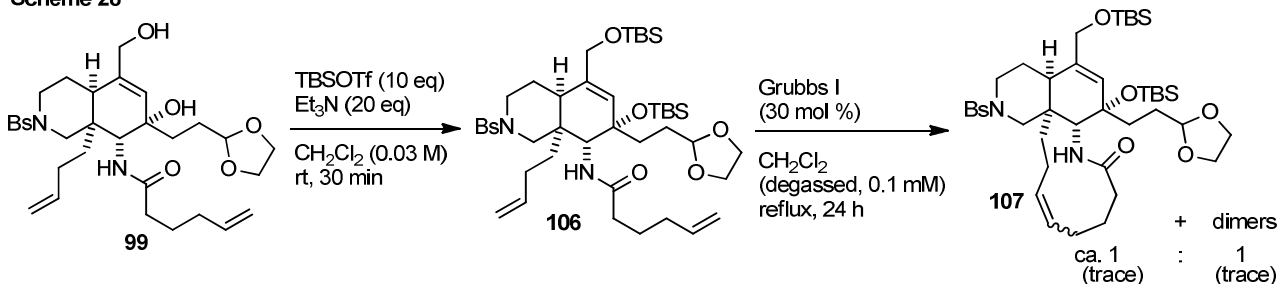
Scheme 27



以上の考察より、RCM を円滑に進行させるためには、**104'** に相当するコンフォメーションの存在比率を上昇させるか、または側鎖同士の距離を短くすることが必要だと考えられる。そこで、B 環上の置換基のパターンを変えることとした。

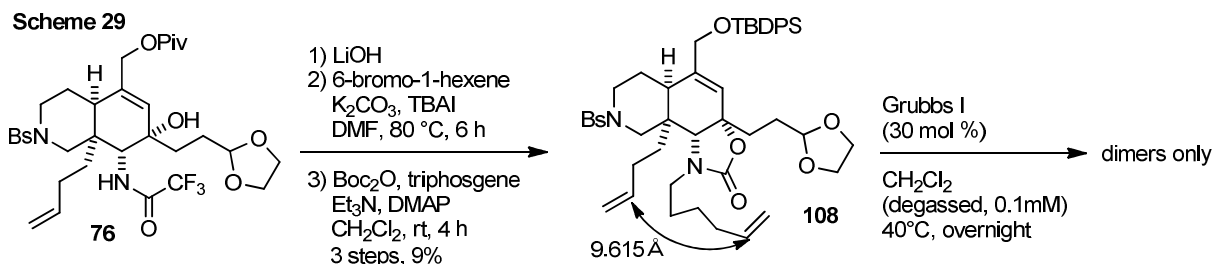
まず、B 環上の三級アルコールに TBS 基を導入し、その立体障害によりコンフォメーションが反転することを狙った (Scheme 28)。PTLC 及び MS 解析の結果、目的の **107** と二量体の割合が約 1 : 1 程度にまで改善されていることがわかったものの、全体の反応性が極端に低下し、生成物は痕跡量しか得

Scheme 28

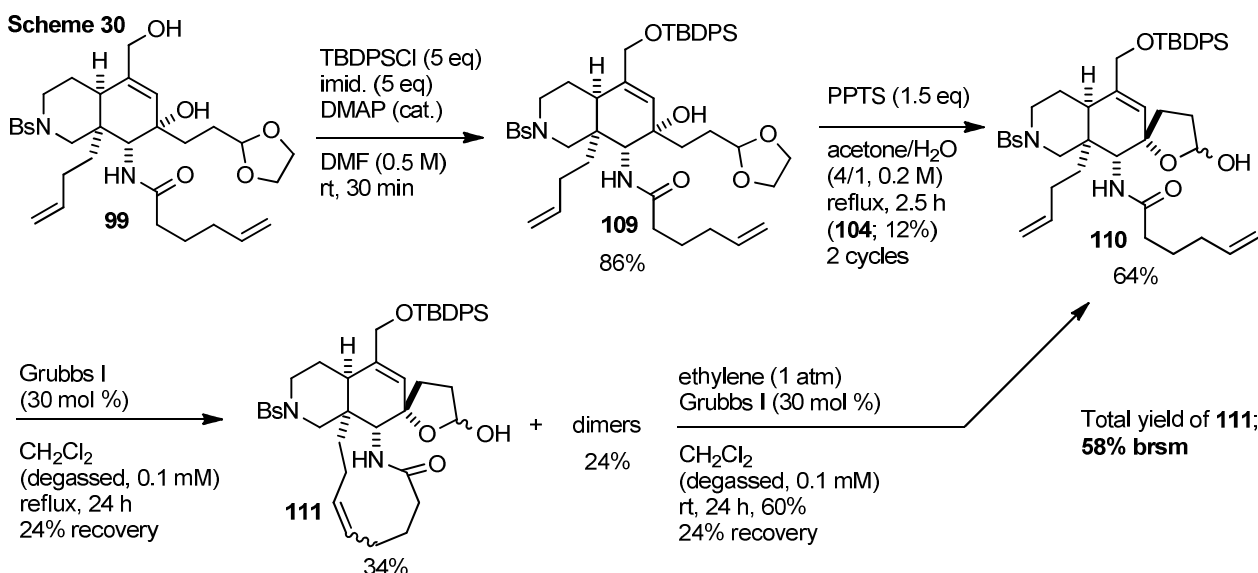


られずほぼ原料回収に終わった。

次に、**76** から 3 工程にてオキサゾリドンを形成し **108** とした (Scheme 29)。**108** は計算化学の結果、二つの側鎖間の距離が 9.615 Å とやや近づくことが分かった。しかしながら、**108** を RCM に付したところ二量化のみが進行した。



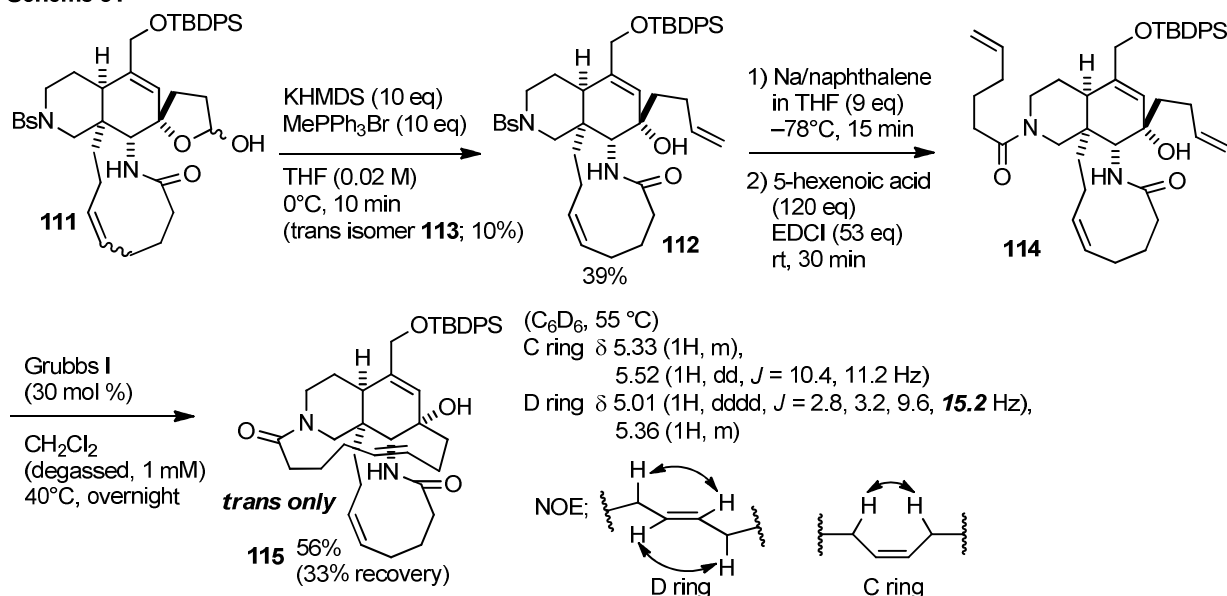
最後に、酸によりジオキソラン部位を加水分解し、分子内環化によりラクトールを形成させた基質 **110** を用いて RCM を行ったところ、目的の 11 員環を形成した **111** が 34%、二量体の合計が 24%、原料回収が 24%と、これまでで最も良い結果を与えたものの、依然として二量体の得られる比率は高かった (Scheme 30)。そこで、二量体の混合物をエチレン雰囲気下、開環メタセシス反応に付したところ、収率よく **110** へと変換することに成功した。これにより、**111** の収率は原料回収を考慮すると 58%にまで上昇した。



第五節 D 環構築の検討

D 環構築は当研究室の徳丸によるマンザミン A 全合成ルート²⁴にのっとり行うことにした (Scheme 31)。まず、Wittig 反応によってラクトールをビニル化し、この時点で C 環のシス・トランス異性体を分離した。シス体 **112** を用い一電子還元条件下でベンゼンスルホニル基を脱保護したのち、ヘキセノイル基を縮合によって導入し RCM 前駆体 **114** とした。**114** に対し徳丸と同様の条件で RCM を行ったところ、トランス体 **115** が単一生成物として得られ、目的のシス体は全く得られなかった。なお、**115** の D 環上のオレフィンがトランスであることはプロトン NMR 測定にてオレフィンのカップリング J 値が 15.2 Hz であること、および NOE 測定の結果オレフィンプロトンとアリル位プロトンに相互作用が観測されたことから決定した。

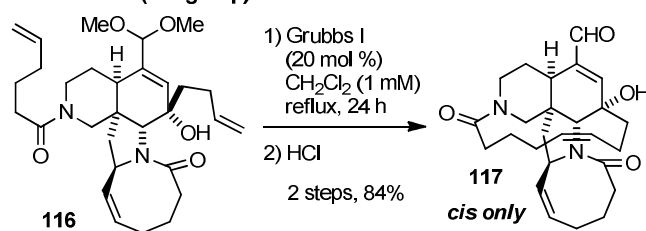
Scheme 31



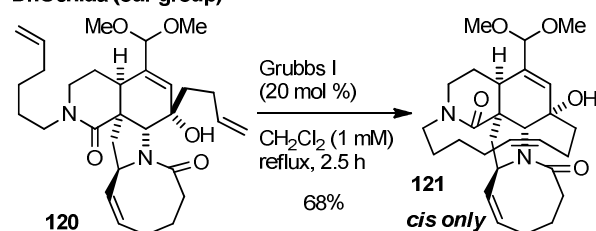
これまでの当研究室^{24,36}及びMartinら²³によるマンザミンAの全合成研究においては、Scheme 32に示したいずれの基質を用いてもRCMを行ってもシス体が単一生成物または主生成物として得られ、トランス体が主生成物として得られることはなかった。

Scheme 32

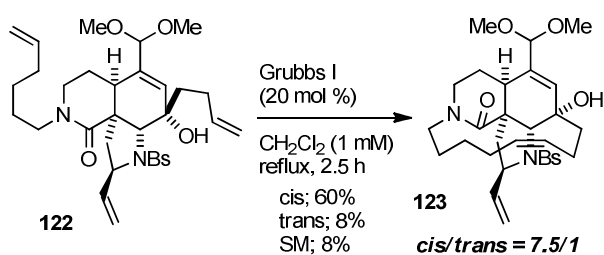
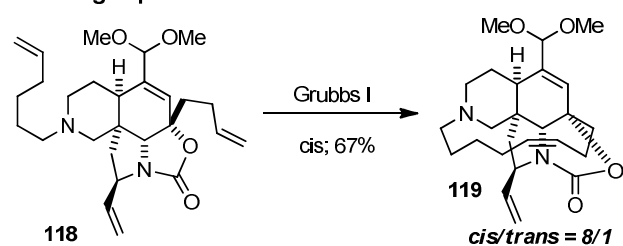
Dr.Tokumaru (our group)



Dr.Uchida (our group)



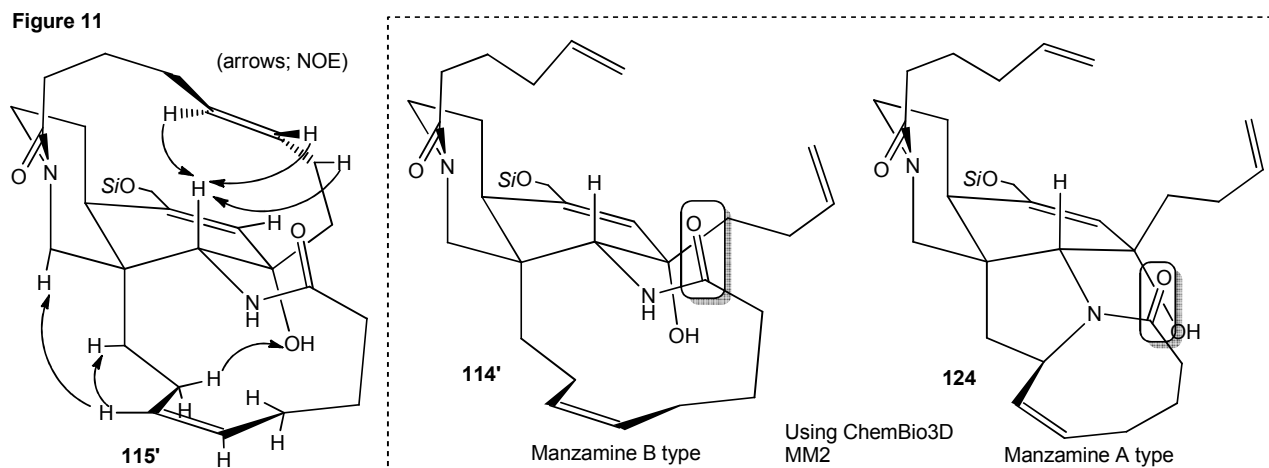
Martin's group



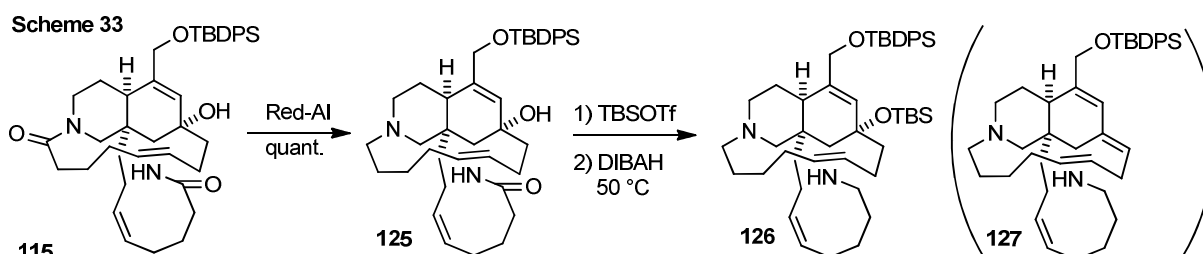
そこで、今回トランス体のみが得られた原因について、マンザミンAとマンザミンBの構造の違いを比較し考察した(Figure 11)。まず、115のNOE測定により、A,B環のコンフォメーションは第四節で示したものと同じくアミド窒素がエカトリアル位に位置するものであること、C環のオレフィンが紙面手前側に位置していること、D環のオレフィンがB環のアキシャル水素の上に覆いかぶさる位置に存在することがわかり、この情報を元に計算化学を用いて最安定構造を求めたところ115'のようなコンフォメーションをとっていることが推測された。RCM前駆体114も同様に114'のような配座をとっていると思われる。マンザミンAタイプのRCM前駆体124も、マンザミンAのX線結晶構造解析の結果21aから推定し、114'と同様のA,B環のコンフォメーションをとっていると考えた。114'と124を比較すると、124の5員環-8員環縮環部に存在するC-N結合が114'には存在しないため、11員環が大きく広がり、アミドのカルボニル基が二つの側鎖の間に位置することが分かった。このため、114'では二つの側鎖がカルボニル基を避けるように近づかなければならないため、124とは異なる遷移状態でRCM

が進行すると考えられる。しかしながら、これがシス・トランス選択性にどのような影響を及ぼしているかは現在のところ不明である。

Figure 11



この考察をもとに、C環上のアミドのカルボニル基を還元により除去することにより、シス・トランス選択性が改善できるのではないかと考え、トランス体 **115** をモデル基質としてアミドの還元を検討を行った(Scheme 33)。 **115** に対し Red-Al を加えたところ、室温で D 環上のカルボニルは還元的に除去され **125** を定量的に得た。このとき、C環上のカルボニルは全く還元されなかった。 **125** に対し Red-Al, LAH, スーパーヒドリドを用い室温～トルエン加熱環流条件まで検討したが、C環上のカルボニルの還元は全く観測されず、原料を回収するか基質の分解が起こるのみであった。徳丸のマンザミン A 合成経路²⁴ にとり DIBAH を 0°C で用いても反応は進行しなかったが、50°C まで加熱したところ三級アルコールの脱離を伴ってカルボニルの還元が起こり **127** が観測された。そこで、アルコールを TBS 基で保護したのち同様の加熱条件に付したところ、目的とする **126** が粗精製物の MS 測定により観測された。



以上の結果より、今後は D 環のシス選択的な構築のために以下の検討を行う予定である。

1. RCM 前駆体 **114** の C 環上のアミドカルボニルを還元する。
2. シス選択的なオレフィンメタセシス触媒を用いる。
3. あらかじめシスオレフィンを導入した長鎖カルボン酸側鎖からマクロラクタム化を行う。
4. アルキンメタセシスののちリンドラー還元を行う。

総括

筆者は、当研究室及び Rawal らが開発した不斉 Diels-Alder 反応を用い、天然物の不斉合成についての研究を行い、以下の成果を得た。

1. 当研究室の Danishefsky ジェンを用いる触媒的不斉 Diels-Alder 反応により天然体の (–)-platyphyllide の触媒的不斉全合成を達成した。また、その絶対配置を報告されていたものとは逆の(6*S*,7*S*)と決定した。
2. 分子内に TIPS エノールエーテルと側鎖にヒドロキシメチル基をもつシクロヘキセン誘導体に対して伊藤-三枝酸化を行うとオレフィンの異性化を伴った生成物が優先的に得られることを発見した。
3. Rawal らによって開発された Rawal ジェンを用いる触媒的不斉 Diels-Alder 反応を鍵工程とし、マンザミン B の A,B,C 環を不斉合成した。D 環構築については今後も検討を行う予定である。

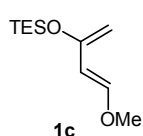
Experimental Section

General Methods: All reactions involving air- or moisture-sensitive reagents or intermediates were performed under an inert atmosphere of argon in glassware. Unless otherwise noted, solvents and reagents were reagent grade and used without further purification. DBU, Et₃N and pyridine were distilled from CaH₂. Anhydrous THF, CH₂Cl₂ and toluene were used as received from Kanto, Chemical CO., INC. Analytical and preparative TLC was carried on E. Merck 0.25 mm silica gel 60 F₂₅₄ plates. Silica gel column chromatography was performed using Fuji Silysia Chemical Ltd. silica gel PSQ 60B. Celite® was used with Celite® 545. Optical rotations were measured on a JASCO P-1000 polarimeter at 589 nm. Data are reported as follows: $[\alpha]_{\lambda}^{\text{temp}}$, concentration (*c* g/100 mL), and solvent. ¹H NMR and ¹³C NMR spectra were taken on 400 MHz, 600 MHz, 100 MHz and 150 MHz instruments (JEOL LNM-GSX 400α, JEOL JMN-ECP 400, JEOL JMN-ECP 600) in the indicated solvent at rt. ¹H NMR spectra was recorded with (CH₃)₄Si (TMS) as internal reference, and ¹³C NMR spectra was recorded with CDCl₃ as internal reference. Coupling constants are reported in hertz (Hz). Spectral splitting patterns are designated as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad. Infrared (IR) spectra were recorded on JASCO FT/IR-230 spectrometer. MS spectrometry was carried out at the Chemical Analysis Center of Chiba University (JEOL BU-20 for LR- and HR-EIMS, JEOL JMS-AX500 for LR-FABMS, JEOL JMS-AX505 for LR-FABMS, JEOL JMS-HX110 for HR-FABMS, Thermo Scientific Exactive or JEOL AccuTOF LC-plus JMS-T100LP for LR- and HR-ESIMS). High performance liquid chromatography (HPLC) analyses were performed on a Shimadzu LC-2010C (Shimadzu Ind., Ltd.), with detection at 254 nm, and on a Daicel chiral column (Chiralcel OJ-H, Chiralpak AD-H, or Chiralpak IA, Daicel Chemical Ind., Ltd.).

Chapter 1.

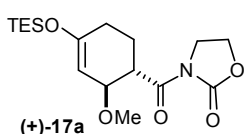
Section 2.

Dienophile **3b**^{5a} and BINAMIDE **5**^{5a} were prepared according to the reported procedure.



(*E*)-triethyl(4-methoxybuta-1,3-dien-2-yloxy)silane (1c**).** To a stirred solution of (*E*)-4-methoxybut-3-en-2-one (1.6 mL, 15.8 mmol) and Et₃N (6 mL, 43.0 mmol) in anhydrous Et₂O (30 mL) at -20 °C was added dropwise TESOTf (4 mL, 17.7 mmol).

The mixture was then warmed to 0 °C and stirred for 2 h at the same temperature. The mixture was then diluted with hexane (20 mL) and washed with ice cold NaHCO₃, and brine. After the volatile material was removed under reduced pressure, bulb-to-bulb distillation of the resulting residue (0.1 mmHg, heating at 90 °C) gave **1c** (2.8 mL, yield 74%) as a colorless liquid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.72 (6H, q, *J* = 8.0 Hz), 0.99 (9H, t, *J* = 8.0 Hz), 3.59 (3H, s), 4.08 (1H, s), 4.09 (1H, s), 5.35 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 6.89 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 4.8, 6.6, 56.3, 90.4, 103.1, 150.2, 154.1, IR(neat) 1651 cm⁻¹, HRMS(FAB) calcd for C₁₁H₂₃O₂Si 215.1467, found 215.1467

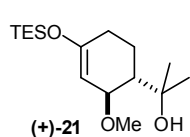


3-((1*S*,2*S*)-2-methoxy-4-(triethylsilyloxy)cyclohex-3-enecarbonyl)oxazolidin-2-one ((+)-17a**).** A mixture of Yb(OTf)₃ (535.4 mg, 0.863 mmol) and (*S*)-BINAMIDE (584.3 mg, 1.035 mmol) in a flask with a stirring bar was dried

at 90 °C under reduced pressure (<0.1 mmHg) for 0.5 h with stirring. After the mixture was allowed

to cool to room temperature, the flask was charged with argon. CH₂Cl₂ (28.8 mL) and DBU (316 μL, 2.07 mmol) were successively added and the mixture was stirred for 2 h at room temperature. Dienophile **3b** (1.22 g, 8.64 mmol) in CH₂Cl₂ (14.4 mL) was added at 0 °C. The mixture was immediately cooled to -20 °C and diene **1c** (4.15 mL, 17.2 mmol) was added dropwise, and stirred for 3 h at the same temperature. Water (10 mL) was then added to quench the reaction, and the insoluble materials were filtered through a pad of Celite. The water layer was extracted three times with CH₂Cl₂, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 5/1) to give **(+)-17a** (2.04 g, yield 66%) as a colorless oil. The enantiomeric excess was determined to be 60% ee by HPLC analysis after conversion to enone by TFA (Daicel Chiralcel OJ-H, flow rate: 0.75 mL/min, hexane:*i*PrOH=60:40, retention time: 37.4 min (major) and 39.0 min (minor)). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.69 (6H, q, *J* = 8.0 Hz), 0.98 (9H, t, *J* = 8.0 Hz), 1.65-1.74 (1H, m), 2.00-2.04 (2H, m), 2.29-2.37 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.81 (1H, ddd, *J* = 3.0, 8.8, 11.6 Hz), 3.98-4.12 (2H, m), 4.37-4.44 (2H, m), 4.70 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 5.00 (1H, s), ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 5.3, 7.0, 24.9, 29.5, 43.1, 44.0, 55.6, 62.2, 76.6, 103.2, 153.3, 153.4, 174.9; IR(neat) 1775, 1696, 1660 cm⁻¹, HRMS(FAB) calcd for C₁₇H₃₀NO₅Si 356.1893, found 356.1879, [α]_D²⁵ +45.8 (*c* 1.0, CHCl₃, 60% ee).

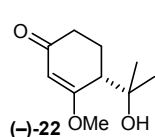
For the enantiomer **(-)-17a** in Scheme 11, [α]_D²⁴ -61.9 (*c* 0.24, CHCl₃, 60% ee).



2-((1*S*,2*S*)-2-methoxy-4-(triethylsilyloxy)cyclohex-3-enyl)propan-2-ol ((+)-21). A

1.09 M solution of methyllithium in diethyl ether (13.2 mL, 14.4 mmol) was added dropwise to a solution of **(+)-17a** (2.0 g, 5.70 mmol) in THF (58 mL) at -78 °C. The mixture was stirred for 15 min at the same temperature. Saturated aqueous ammonium chloride (20 mL) was added to quench the reaction. The water layer was extracted three times with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 9/1) to give **(+)-21** (838 mg, yield 48%) as a colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.69 (6H, q, *J* = 8.0 Hz), 0.98 (9H, t, *J* = 8.0 Hz), 1.17 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.25-1.35 (1H, m), 1.65-1.71 (1H, m), 1.72-1.78 (1H, m), 1.96-2.02 (1H, m), 2.13-2.25 (1H, m), 3.33 (3H, s), 4.21 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.74 (1H, s), 4.95 (1H, s); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 5.0, 6.6, 23.7, 24.8, 29.5, 30.3, 48.0, 53.8, 72.9, 78.6, 102.5, 154.0; IR(neat) 3464, 1666 cm⁻¹; HRMS(FAB) calcd for C₁₆H₃₂O₃SiNa 323.2018, found 323.2006; [α]_D²⁵ +4.47 (*c* 1.0, CHCl₃, 60% ee).

For the enantiomer **(-)-21** in Scheme 13, [α]_D²³ -8.28 (*c* 0.28, CHCl₃, 60% ee).



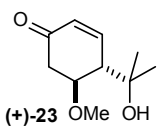
(*R*)-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-methoxycyclohex-2-enone ((-)-22). A solution of **(+)-21**

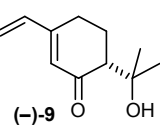
(248 mg, 0.83 mmol) and Pd(OAc)₂ (18.5 mg, 0.083 mmol) in DMSO (16.5 mL) was stirred under O₂ for 8 h. The solvent was distilled under reduced pressure (0.1 mmHg) at 55 °C. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, AcOEt) to give **(-)-22** (94 mg, yield 62%) as a colorless solid, and **(+)-23** (34 mg, containing trace inseparable compound, yield <22%) as a colorless oil.

(-)-22 (149 mg) was recrystallized from hexane/AcOEt to give racemic **22** (53 mg, yield 36%) as

a colorless crystal, and chiral (–)-**22** (94 mg, yield 63%) from mother liquid as a colorless oil. The ee was determined to be >99.5% ee by HPLC analysis (Daicel Chiralpak IA, hexane/*i*PrOH = 97/3, f: 1.0 mL/min, *t*_r: 48.7 min ((+)-**22**) and 50.5 min ((–)-**22**)). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.25 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.79-1.88 (1H, m), 2.09-2.17 (1H, m), 2.26-2.39 (1H, m), 2.50-2.57 (1H, m), 2.64 (1H, dd, *J* = 5.8, 8.6 Hz), 3.08 (1H, s), 3.77 (3H, s), 5.50 (1H, s); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 24.1, 26.1, 28.8, 35.4, 48.7, 55.8, 73.2, 104.6, 178.3, 199.2; IR(neat) 3391, 1590 cm⁻¹; HRMS(FAB) calcd for C₁₀H₁₇O₃ 185.1178, found 185.1170; [α]_D²³ –1.17 (*c* 1.0, CHCl₃, >99.5% ee).

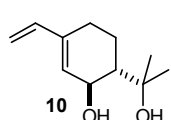
For the enantiomer (+)-**22** in Scheme 13, the enantiomeric excess was determined to be 94% ee by HPLC analysis (Daicel Chiralpak AD-H, hexane/*i*PrOH = 97/3, f: 1.0 mL/min, *t*_r: 46.2 min ((–)-**22**) and 48.3 min ((+)-**22**)). [α]_D²⁰ +1.67 (*c* 0.95, CHCl₃, 94% ee); mp 92.5-93.0 °C

 **(4*S*,5*S*)-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-methoxy-cyclohex-2-enone ((+)-**23**)**. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.24 (3H, s), 1.38 (3H, s), 2.44 (1H, dd, *J* = 10.4, 16.0 Hz), 2.68 (1H, dt, *J* = 2.8, 8.4 Hz), 3.00 (1H, dd, *J* = 4.0, 16.0 Hz), 3.41 (3H, s), 3.89 (1H, ddd, *J* = 4.0, 8.4, 10.4 Hz), 3.99 (1H, s), 6.09 (1H, ddd, *J* = 0.6, 2.8, 10.4 Hz), 6.83 (1H, dd, *J* = 2.8, 10.4 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 26.7, 28.6, 42.2, 52.5, 55.6, 72.5, 78.1, 130.4, 148.3, 197.4; IR(neat) 3420, 1670 cm⁻¹; HRMS(FAB) calcd for C₁₀H₁₇O₃ 185.1178, found 185.1178; [α]_D²⁴ +74.0 (*c* 0.2, CHCl₃, 60% ee).

 **(*R*)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-vinylcyclohex-2-enone ((–)-**9**)**. CeCl₃·7H₂O (6.6 mg, 0.018 mmol) in a flask was dried at 150 °C under reduced pressure (<0.1 mmHg) for 3 h with stirring. After cooling to room temperature, the flask was charged with dry argon. A solution of (–)-**22** (11.2 mg, 0.061 mmol) in THF (2.6 mL) was added to this flask. A 1.0 M solution of vinylmagnesium bromide in THF (597 μL, 0.61 mmol) was added dropwise to this mixture at –78 °C. The mixture was then warmed to room temperature, and stirred for 30 min. 1N HCl (2 mL) was slowly added at 0 °C, and then neutralized with saturated aqueous NaHCO₃ (3 mL). The water layer was extracted three times with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 3/1) to give (–)-**9** (9.0 mg, yield 82%) as a colorless oil, and starting material (–)-**22** (1.1 mg, y. 10%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.22 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.73 (1H, ddd, *J* = 4.8, 13.0, 26.4 Hz), 2.16-2.21 (1H, m), 2.35-2.45 (2H, m), 2.70 (1H, ddd, *J* = 2.6, 4.6, 17.8 Hz), 5.14 (1H, s), 5.52 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 5.73 (1H, d, *J* = 14.8 Hz), 5.95 (1H, s), 6.50 (1H, dd, *J* = 10.8, 14.8 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 24.1, 26.1, 28.8, 35.4, 48.7, 55.8, 73.2, 104.6, 178.3, 199.2; IR(neat) 3438, 1637 cm⁻¹; HRMS(FAB) calcd for C₁₁H₁₇O₂ 181.1229, found 181.1232; [α]_D²² –163.6 (*c* 1.0, CHCl₃).

(+)-**9** in Scheme 21 was obtained by following procedure. To a stirred solution of (+)-**22** (70 mg, 0.39 mmol) in THF (19 mL) at –78 °C was added a 1.0 M solution of vinylmagnesium bromide in THF (3.8 mL, 3.5 mmol) in one portion. The mixture was then warmed to room temperature, and stirred for 15 min. 1N HCl (5 mL) was slowly added at 0 °C, and then neutralized with saturated aqueous NaHCO₃ (7 mL). The water layer was extracted three times with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the volatile material was

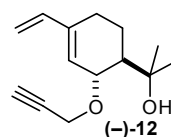
removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 3/1) to give **(+)-9** (50 mg, yield 63%) as a colorless oil, and starting material **(+)-22** (9.4 mg, yield 13%). [α]_D¹⁸ +202.5 (*c* 1.0, CHCl₃, 90% ee). Ee value for **(+)-9** can be measured as follows: Daicel Chiralpak AD-H, hexane/iPrOH = 95/5, f: 1.0 mL/min, 254 nm, t_R: 12.6 min (**(-)-9**) and 21.1 min (**(+)-9**).



(1*S*,6*S*)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-vinylcyclohex-2-enol (10). To a solution of **(-)-9** (53 mg, 0.29 mmol) in acetonitrile (2.7 mL) at rt was added NaBH(OAc)₃ (623 mg, 2.9 mmol). After 1 h. Saturated aqueous NaHCO₃ (1 mL) was added to quench the reaction. The water layer was extracted three times with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 3/1) to give the mixture of **10** and **11'** (42 mg, yield 79%, **10/11'** = 3/1) as a colorless oil. Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR spectra of the mixture. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.23 (3H, s), 1.25-1.30 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.64 (1H, ddd, *J* = 2.6, 9.4, 12.8 Hz), 1.74-1.79 (2H, m), 2.10-2.18 (1H, m), 2.28 (1H, dd, *J* = 5.6, 17.2 Hz), 3.07 (1H, s), 4.01 (1H, s), 4.52 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 5.03 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 5.15 (1H, d, *J* = 17.6 Hz), 5.64 (1H, s), 6.38 (1H, dd, *J* = 10.8, 17.6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.8, 24.0, 24.4, 30.3, 51.4, 69.8, 74.9, 112.6, 131.6, 136.8, 138.6; IR(neat) 3193 cm⁻¹; HRMS(ESI) calcd for C₁₁H₁₈O₂Na 205.1199, found 205.1199; mp 97.5-98.0 °C.

10' in Scheme 21 was obtained by following procedure. To a solution of **(+)-9** (11.9 mg, 0.067 mmol) in THF (1.3 mL) at -78 °C was added BH₃·THF (526 μ L, 0.533 mmol). After 39 h, 1N NaOH (1 mL) was added to quench the reaction. The water layer was extracted three times with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 3/1) to give the mixture of **10'** and **11** (10.9 mg, yield 92%, **10'/11** = 7/1) as a colorless oil. Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR spectra of the mixture.

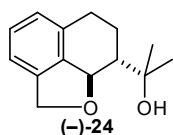
The enantiopurity of **10'** can be raised here by recrystallization. Mixture of **10'** and **11** (84.4 mg) was recrystallized from hexane/AcOEt to give racemic **10** (5.2 mg, yield 6%) as a colorless crystal, and mixture of chiral **10'** and **11** (77.9 mg, yield 92%) from mother liquid as a colorless oil.



2-((1*R*,2*R*)-2-(prop-2-ynyloxy)-4-vinylcyclohex-3-enyl)propan-2-ol ((-)-12). To a mixture of **10'** and **11** (77.9 mg, 0.43 mmol, **10'/11** = 7/1) were successively added 60% aqueous NaOH (2.2 mL), tetrabutylammonium iodide (15.3 mg, 0.04 mmol), and propargyl bromide (45.9 μ L, 0.60 mmol). The mixture was stirred for 30 min and then quenched with saturated aqueous NH₄Cl (5 mL). The water layer was extracted three times with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the volatile materials were removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 10/1) to give **(-)-12** (70.4 mg, yield 71%) as colorless oil, *cis* isomer (9.0 mg, yield 9%) as colorless oil, and starting material **10'** (6.7 mg, yield 9%). The

enantiomeric excess was determined to be 54% ee by HPLC analysis (Daicel Chiralpak AD-H, hexane/*i*PrOH = 97/3, *f*: 1.0 mL/min, 254 nm, *t*_R: 14.7 min ((-)-**12**) and 17.5 min ((+)-**12**). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.24 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.26-1.36 (1H, m), 1.79 (1H, ddd, *J* = 2.8, 9.6, 12.8 Hz), 1.88-1.92 (1H, m), 2.13-2.20 (1H, m), 2.26-2.31 (1H, m), 2.49 (1H, t, *J* = 2.4 Hz), 4.08 (1H, s), 4.21 (1H, dd, *J* = 2.4, 12.0 Hz), 4.30 (1H, dd, *J* = 2.4, 12.0 Hz), 4.51 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 5.07 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 5.20 (1H, d, *J* = 17.6 Hz), 5.77 (1H, s), 6.36 (1H, dd, *J* = 10.8, 17.6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.7, 24.4, 24.8, 29.2, 49.1, 54.3, 73.0, 75.2, 76.9, 79.1, 113.3, 126.3, 138.2, 138.9; IR(neat) 3487, 1732 cm⁻¹; HRMS(ESI) calcd for C₁₄H₂₀O₂Na 243.1356, found 243.1352; [α]_D²⁰ -132.0 (*c* 0.94, CHCl₃, 95% ee).

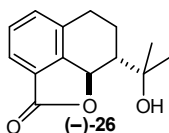
For the enantiomer (+)-**12** in Scheme 10, [α]_D²⁴ +76.3 (*c* 1.3, CHCl₃, 54% ee).



2-((8*S*,8*aR*)-6,7,8,8*a*-tetrahydro-2*H*naphtho[1,8-*bc*]furan-8-yl)propan-2-ol ((-)-24**).**

A solution of (+)-**12** (10.8 mg, 0.049 mmol) in toluene (1 mL) was stirred at 100 °C for 24 h under O₂. After toluene was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 10/1) to give the mixture of (-)-**24** and **25** (10.8 mg, quant., (-)-**24**/**25** = 92/8) as a colorless oil. This mixture can be utilized for next step without further purification. After SiO₂ column chromatography, (-)-**24** can be isolated as a pure form. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.27 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.42-1.56 (1H, m), 1.74 (1H, ddd, *J* = 2.8, 10.4, 12.8 Hz), 1.96-2.02 (1H, m), 2.75 (1H, ddd, *J* = 6.8, 10.8, 17.6 Hz), 2.96 (1H, dd, *J* = 6.8, 17.6 Hz), 4.95 (2H, dd, *J* = 8.0, 10.8 Hz), 5.08 (1H, dd, *J* = 2.4, 12.4 Hz), 7.02 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.07 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.20 (1H, t, *J* = 7.6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.8, 24.8, 26.8, 28.1, 51.1, 72.9, 73.0, 81.4, 118.3, 125.6, 127.9, 128.5, 132.8, 138.4; IR(neat) 3404 cm⁻¹; HRMS(FAB) calcd for C₁₄H₁₈O₂Na 241.1204, found 241.1199; [α]_D²³ -11.1 (*c* 0.55, CHCl₃, 54% ee).

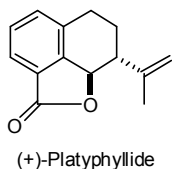
For the enantiomer (+)-**24** in Scheme 13, [α]_D¹⁹ +30.2 (*c* 0.55, CHCl₃, 95% ee).



(8*S*,8*aR*)-8-(2-hydroxypropan-2-yl)-6,7,8,8*a*-tetrahydro-2*H*naphtho[1,8-*bc*]furan-2-one ((-)-26**).**

A mixture of (-)-**24** and **25** (4.7 mg, (-)-**24**/**25** = 10/1, 0.022 mmol as (-)-**24**) was dissolved in CCl₄/MeCN/H₂O (2.2 mL, 2/2/1 ratio). RuO₂·xH₂O (0.1 mg) and NaIO₄ (16.7 mg, 0.080 mmol) were added successively to the mixture at 0 °C. After 3.5 h, saturated aqueous sodium thiosulfate (2 mL) was added to quench the reaction. The water layer was extracted three times with CH₂Cl₂, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/ AcOEt = 5/1) to give (-)-**26** (2.6 mg, yield 58%) as a colorless solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.36 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.72-1.83 (1H, m), 2.16 (1H, s), 2.23 (1H, ddd, *J* = 2.4, 7.2, 9.6 Hz), 2.79-2.88 (1H, m), 3.13 (1H, dd, *J* = 3.6, 20.4 Hz), 5.28 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 7.40 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.46 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.69 (1H, d, *J* = 7.6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 22.8, 26.0, 27.4, 27.4, 49.6, 72.1, 79.7, 122.9, 124.0, 129.8, 132.1, 133.9, 148.9, 170.0; IR(neat) 3422, 1742 cm⁻¹; HRMS(FAB) calcd for C₁₄H₁₆O₃Na 255.0997, found 255.0987; [α]_D²⁴ -2.8 (*c* 0.31, CHCl₃, 54% ee).

For the enantiomer (+)-**26** in Scheme 13, [α]_D²⁰ +6.2 (*c* 0.25, CHCl₃, 95% ee).

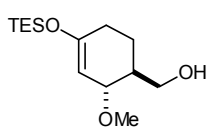


(8*R*,8*aR*)-8-(prop-1-en-2-yl)-6,7,8,8*a*-tetrahydro-2*H*-naphtho[1,8-*bc*]furan-2-one ((+)-8**).** To a solution of (–)-**26** (2.7 mg, 0.012 mmol) in pyridine (483 μ L) at 0 °C was added thionyl chloride (6 μ L, 0.082 mmol). After 10 min, saturated aqueous NaHCO₃ (1 mL) was added to quench the reaction. The water layer was extracted

three times with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the volatile material (except pyridine) was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 8/1) to give (+)-**8** (2.0 mg, yield 80%) as a colorless solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.89 (3H, s), 1.94 (1H, ddt, J = 2.0, 4.0, 10.0 Hz), 2.16 (1H, ddt, J = 1.6, 3.6, 8.0 Hz), 2.21-2.27 (1H, m), 2.81-2.89 (1H, m), 3.16 (1H, dd, J = 8.0, 18.0 Hz), 4.98-4.99 (2H, m), 5.23 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 20.6, 25.9, 26.7, 46.3, 80.4, 112.4, 122.9, 124.7, 129.8, 132.1, 133.7, 144.1, 148.7, 170.4; IR(neat) 1760 cm⁻¹; HRMS(ESI) calcd for C₁₄H₁₄O₂Na 237.0886, found 237.0876; [α]_D²² +25.0 (c 0.14, CHCl₃, 54% ee).

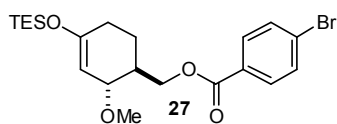
For the enantiomer (–)-**8** (platyphyllide) in Scheme 13, [α]_D²⁰ –54.8 (c 0.16, CHCl₃, 95% ee).

Section 3.



((1*S*,2*S*)-2-Methoxy-4-(triethylsilyloxy)cyclohex-3-enyl)methanol. To a solution of (–)-**17a** (385 mg, 1.1 mmol, 60% ee) in THF (10 mL), at 0 °C were added MeOH (65 μ L, 1.6 mmol) and LiBH₄ in THF (2.0 M in THF, 0.81 mL, 1.6 mmol). After

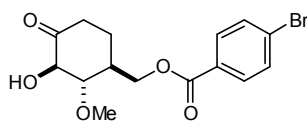
45 min at rt, water (5 mL) was added at 0 °C to quench the reaction. The mixture was extracted three times with AcOEt, and combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After volatile material was removed under reduced pressure, resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 2/1) to give the title compound (258 mg, yield 88%) as a colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.68 (6H, q, J = 8.0 Hz), 0.98 (9H, t, J = 8.0 Hz), 1.35-1.45 (1H, m), 1.71-1.76 (1H, m), 1.79-1.86 (1H, m), 1.99 (1H, dt, J = 4.0, 15.2 Hz), 2.13-2.21 (1H, m), 2.64 (1H, dd, J = 3.2, 6.8 Hz), 3.33 (3H, s), 3.58-3.70 (2H, m), 3.91-3.93 (1H, m), 4.98 (1H, s), ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 5.0, 6.6, 22.7, 28.8, 40.1, 54.4, 66.3, 79.6, 102.6, 154.1, IR(neat) 3413, 1660 cm⁻¹, HRMS(ESI) calcd for C₁₄H₂₈O₃NaSi 295.1700, found 295.1689, [α]_D¹⁷ –12.6 (c 1.0, CHCl₃, 60% ee)



((1*S*,2*S*)-2-Methoxy-4-(triethylsilyloxy)cyclohex-3-enyl)methyl 4-bromobenzoate (27**).** To a solution of the above compound (233 mg, 0.85 mmol) in CH₂Cl₂ (8.2 mL) were added pyridine (4.1 mL) and

p-bromobenzoyl chloride (750 mg, 3.4 mmol) at 0 °C. After 10 min, saturated aqueous NaHCO₃ (5 mL) was added to quench the reaction. The mixture was extracted three times with CH₂Cl₂, and combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After volatile material was removed under reduced pressure, resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 10/1) to give **27** (358 mg, yield 91%) as a colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.69 (6H, q, J = 8.0 Hz), 0.99 (9H, t, J = 8.0 Hz), 1.59-1.65 (1H, m), 1.90-2.21 (4H, m), 3.33 (3H, s), 3.83 (1H, brs), 4.29 (1H, dd, J = 6.8, 11.2 Hz), 4.41 (1H, dd, J = 5.2, 11.2 Hz), 5.01 (1H, s), 7.58 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.4 Hz), ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 4.9, 6.6, 22.7, 28.2, 37.5, 55.0,

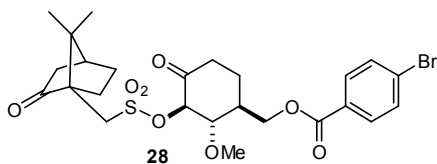
65.9, 76.1, 102.4, 127.9, 129.1, 131.0, 131.6, 154.2, 165.8, IR(neat) 1718, 1590 cm^{-1} , HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{NaSiBr}$ 477.1073, found 477.1057, $[\alpha]_{\text{D}}^{16} -13.3$ (c 1.0, CHCl_3 , 60% ee)



((1*S*,2*S*,3*R*)-3-Hydroxy-2-methoxy-4-oxocyclohexyl)methyl 4-bromobenzoate. To a solution of **27** (103 mg, 0.22 mmol) in acetone (1 mL) at rt was added DMDO in acetone (9 mL, estimated to be 0.07-0.09

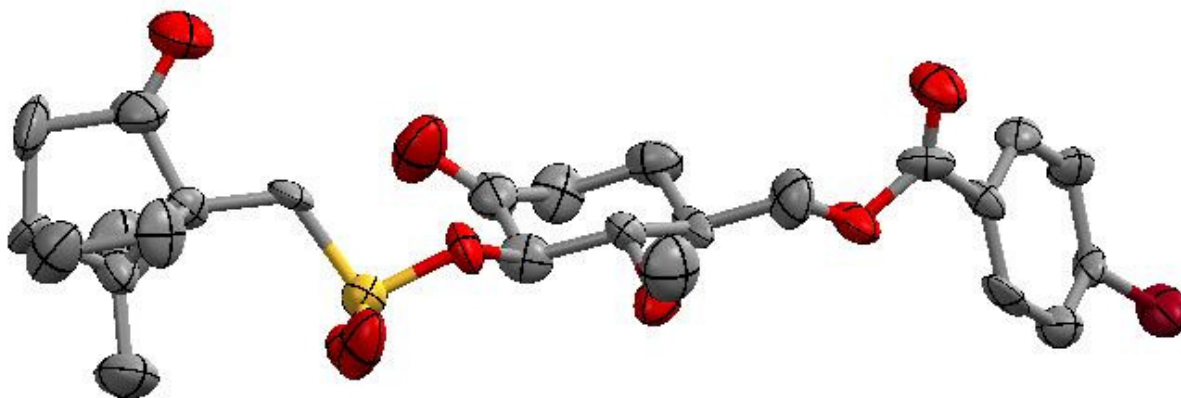
M, 0.63-0.81 mmol). After 1 h, volatile material was removed under reduced pressure and resulting residue was used in the next step without purification.

To a solution of the crude product in THF (2.2 mL) at 0 °C was added TBAF (1.0 M in THF, 290 μL , 290 mmol). After 15 min, saturated aqueous NH_4Cl (1 mL) was added to quench the reaction. The mixture was extracted three times with CH_2Cl_2 , and combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After volatile material was removed under reduced pressure, resulting residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ AcOEt = 2/1) to give the title compound (54 mg, yield 68%, 2 steps) as a colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.54 (1H, dddd, J = 4.0, 14.0, 14.0, 14.0 Hz), 2.12-2.19 (1H, m), 2.23-2.31 (1H, m), 2.47 (1H, ddd, J = 6.4, 14.0, 14.0 Hz), 2.62 (1H, ddd, J = 2.4, 4.0, 14.0 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 9.2, 10.4 Hz), 3.62 (3H, s), 3.74 (1H, brs), 4.24 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.46 (1H, dd, J = 5.6, 10.8 Hz), 4.57 (1H, dd, J = 3.2, 10.8 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.8 Hz), ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 24.6, 37.4, 40.7, 60.5, 64.8, 81.2, 85.2, 128.3, 128.7, 131.0, 131.8, 165.6, 207.6, IR(neat) 3460, 1713, 1589 cm^{-1} , HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{NaBr}$ 379.0157, found 379.0147, $[\alpha]_{\text{D}}^{16} -29.2$ (c 0.25, CHCl_3 , 60% ee)



((1*S*,2*S*,3*R*)-3-(((1*R*,4*S*)-7,7-Dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-yl)methylsulfonyloxy)-2-methoxy-4-oxocyclohexyl)methyl 4-bromobenzoate (28**).** To a solution of the above compound (53 mg, 0.15 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) at 0 °C were successively

added Et_3N (250 μL), DMAP (7.5 mg, 0.061 mmol), and (-)-canphorsulfonyl chloride (74 mg, 0.30 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL). After 10 min, saturated aqueous NaHCO_3 (1 mL) was added to quench the reaction. The mixture was extracted three times with AcOEt. Combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After volatile material was removed under reduced pressure, diastereomeric ratio was determined to be ca. 4/1 (corresponding to the ee of **17a'**) by ^1H NMR of the crude product. The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ AcOEt = 3.5/1) to give pure **28** (11.5 mg, yield 13%) as a colorless amorphous and diastereomixture of **28** (47 mg, dr: 3/1, yield 55%). Recrystallization of **28** from ether/hexane gave colorless crystal. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.92 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.45 (1H, ddd, J = 4.0, 9.2, 12.8 Hz), 1.52-1.63 (1H, m), 1.75 (1H, ddd, J = 4.8, 9.2, 14.0 Hz), 1.98 (1H, d, J = 18.4 Hz), 2.03-2.14 (3H, m), 2.28-2.35 (1H, m), 2.36-2.52 (3H, m), 2.59 (1H, ddd, J = 2.4, 4.0, 14.0 Hz), 3.40-3.47 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.93 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.50 (1H, dd, J = 4.8, 11.2 Hz), 4.57 (1H, dd, J = 3.2, 11.2 Hz), 5.16 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 19.7, 19.8, 23.8, 25.1, 26.8, 38.5, 41.8, 42.5, 42.8, 47.8, 49.2, 58.0, 61.1, 64.3, 81.9, 87.1, 128.5, 128.5, 131.0, 131.9, 165.5, 200.6, 214.0, IR(neat) 1719, 1660, 1590 cm^{-1} , HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_8\text{NaBr}$ 593.0821, found 593.0775, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -41.9$ (c 0.58, CHCl_3), mp 171.5-172.0 °C.



Chapter 2.

General Procedure for the Ito-Saegusa Oxidation. (29c to 30a and 31b)

To a solution of **29c** (94 mg, 0.3 mmol) in MeCN (750 μ L) at rt was added Pd(OAc)₂ (72 mg, 0.33 mmol). After 18 h, the mixture was diluted with CH₂Cl₂ (3 mL) and filtered through a Celite® pad. After volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ AcOEt = 1/1) to give **30a** (4.5 mg, yield 10%) as a colorless solid and **31b** (22.5 mg, yield 48%) as a colorless solid.

4-(Hydroxymethyl)-3-methoxycyclohex-2-enone (30a). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.84 (1H, brs), 1.95-2.12 (2H, m), 2.34 (1H, ddd, J = 5.2, 9.6, 14.8 Hz), 2.51 (1H, ddd, J = 5.2, 5.8, 12.0 Hz), 2.67-2.73 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.84 (2H, brs), 5.43 (1H, s); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.8, 34.6, 41.1, 55.8, 62.8, 103.1, 178.4, 199.7; IR(neat) 3384, 1631, 1583 cm⁻¹; HRMS(ESI) calcd for C₁₆H₂₄O₆Na 335.1471, found 335.1477.

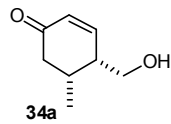
cis-4-(Hydroxymethyl)-5-methoxycyclohex-2-enone (31b). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.62 (1H, dd, J = 3.6, 16.8 Hz), 2.86 (1H, brs), 2.88 (1H, dd, J = 6.4, 16.8 Hz), 2.88-2.93 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.88 (1H, dd, J = 3.6, 11.2 Hz), 3.94 (1H, dd, J = 6.8, 11.2 Hz), 4.09 (1H, ddd, J = 3.6, 3.6, 6.4 Hz), 6.13 (1H, dd, J = 2.4, 10.4 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 3.6, 10.4 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 40.4, 42.3, 56.6, 62.8, 79.1, 130.5, 147.6, 197.0; IR(neat) 3420, 1663 cm⁻¹; HRMS(FAB) calcd for C₁₆H₂₄O₆Na 335.1471, found 335.1483.

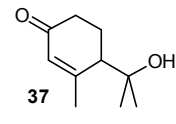
trans-4-(hydroxymethyl)-5-methoxycyclohex-2-enone (31a). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.22 (1H, brs), 2.41 (1H, dd, J = 10.8, 16.0 Hz), 2.72 (1H, dddt, J = 2.8, 2.8, 2.6, 8.4 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.0, 16.0 Hz), 3.40 (3H, s), 3.73 (1H, ddd, J = 4.0, 8.4, 10.8 Hz), 3.89 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.10 (1H, dd, J = 2.8, 6.0 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 2.8, 10.0 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 42.1, 45.0, 56.2, 63.3, 78.0, 130.5, 148.8, 197.8; IR(neat) 3421, 1669 cm⁻¹;

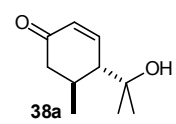
3-methoxy-4-(methoxymethyl)cyclohex-2-enone (30b). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.00-2.11 (2H, m), 2.32 (1H, ddd, J = 5.6, 7.2, 16.8 Hz), 2.50 (1H, ddd, J = 5.6, 8.8, 16.8 Hz), 2.69-2.74 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.57-3.59 (2H, m), 3.70 (3H, s), 5.40 (1H, s); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 24.1, 34.3, 39.0, 55.8, 59.0, 72.1, 103.2, 177.7, 199.4; IR(neat) 1648 cm⁻¹

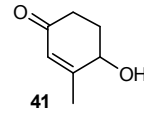
4-(hydroxymethyl)-3-methylcyclohex-2-enone (33). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.48 (1H, brs), 2.02 (3H, s), 2.09-2.14 (2H, m), 2.34 (1H, ddd, J = 6.0, 6.0, 17.2 Hz), 2.47-2.57 (1H, m), 3.80-3.84 (2H, m), 5.94 (1H, s); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 23.0,

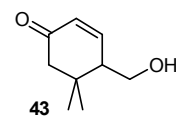
25.0, 34.3, 42.2, 63.1, 128.5, 162.0, 199.3, IR(neat) 3393, 1652 cm⁻¹; HRMS(ESI) calcd for C₁₆H₂₄O₄Na 303.1572, found 303.1565.

**cis-4-(hydroxymethyl)-5-methylcyclohex-2-enone (34a).** ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.01 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.62 (1H, brs), 2.40-2.53 (3H, m), 2.69-2.72 (1H, m), 3.81 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 6.10 (1H, dd, *J* = 2.4, 10.0 Hz), 6.87 (1H, dd, *J* = 3.2, 10.0 Hz), ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 15.2, 30.7, 42.4, 44.7, 62.4, 130.1, 149.5, 199.6, IR(neat) 3395, 1660 cm⁻¹; HRMS(ESI) calcd for C₁₆H₂₄O₄Na 303.1572, found 303.1569.

**4-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-methylcyclohex-2-enone (37).** ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.31 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.63 (1H, s), 2.01-2.11 (1H, m), 2.14 (3H, s), 2.14-2.18 (1H, m), 2.22-2.29 (1H, m), 2.29-2.35 (1H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 6.01 (1H, s), ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 22.6, 29.1, 35.8, 48.9, 52.2, 61.7, 129.2, 149.8, 199.7, IR(neat) 3393, 1653 cm⁻¹; HRMS(ESI) calcd for C₂₀H₃₂O₄Na 359.2198, found 359.2185.

**trans-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-methylcyclohex-2-enone (38a).** ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.11 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.35 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.46 (1H, s), 2.15-2.21 (2H, m), 2.50-2.56 (1H, m), 2.83 (1H, dd, *J* = 5.6, 16.8 Hz), 6.13 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 6.93 (1H, ddd, *J* = 1.6, 5.2, 10.8 Hz), ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 22.7, 28.6, 28.8, 28.9, 42.9, 53.0, 73.9, 130.3, 148.4, 199.2, IR(neat) 3411, 1663 cm⁻¹; HRMS(ESI) calcd for C₂₀H₃₂O₄Na 359.2198, found 359.2187.

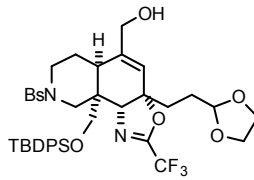
**4-hydroxy-3-methylcyclohex-2-enone (41).** ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.71 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.97-2.13 (1H, m), 2.06 (3H, s), 2.26-2.41 (2H, m), 2.55-2.62 (1H, m), 4.35-4.42 (1H, m), 5.86 (1H, s), IR(neat) 3393, 1670 cm⁻¹; HRMS(ESI) calcd for C₁₄H₂₀O₄Na 275.1259, found 275.1253.

**4-(hydroxymethyl)-5,5-dimethylcyclohex-2-enone (43).** ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.95 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.51 (1H, brs), 2.33 (2H, d, *J* = 3.6 Hz), 2.40-2.45 (1H, m), 3.64-3.70 (1H, m), 3.94-3.97 (1H, m), 6.11 (1H, dd, *J* = 2.0, 10.0 Hz), 6.96 (1H, dd, *J* = 2.8, 10.0 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 22.6, 29.1, 35.8, 48.9, 52.2, 61.6, 129.2, 149.9, 199.7; IR(neat) 3412, 1666 cm⁻¹; HRMS(ESI) calcd for C₁₈H₂₈O₄Na 331.1885, found 331.1876.

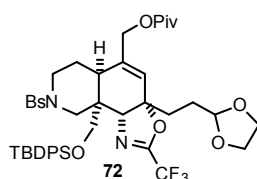
Chapter 3.

Section 2.

Compounds shown in Scheme 17, 18 and compounds **67**, **68**, **69**, **70** and **71** were prepared by reported procedure.²⁷

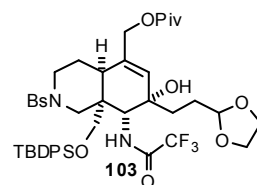
**((3a*S*,5a*S*,9a*S*,9b*R*)-3a-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-9a-(((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-8-(phenylsulfonyl)-2-(trifluoromethyl)-3a,5a,6,7,8,9,9a,9b-octahydrooxazolo[5,4-*b*]isoquinolin-5-yl)methanol.** To a solution of **71** (193 mg, 0.247 mmol) and CeCl₃·7H₂O (202 mg, 0.542 mmol) in MeOH (2.5 mL) at -78 °C was added NaBH₄ (19 mg, 0.494 mmol). After being stirred for 10 min, the reaction mixture was warmed to -40 °C and stirred for 16 h. The reaction was quenched with water (3 mL). The water layer was extracted three times with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 1/4) to give

the title compound (195 mg, quant.) as a colorless amorphous. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 0.91 (9H, s), 1.41 (1H, dddd, $J = 3.6, 12.0, 12.0, 12.0$ Hz), 1.56 (1H, brs), 1.68-1.82 (4H, m), 1.87 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 2.20 (1H, dd, $J = 10.8, 10.8$ Hz), 2.38 (1H, dd, $J = 4.2, 13.2$ Hz), 2.54 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.17 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 3.40 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 3.82-3.86 (4H, m), 3.91 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.94-3.68 (2H, m), 4.03 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.61 (1H, s), 4.86 (1H, t, $J = 4.2$ Hz), 5.88 (1H, s), 7.31-7.43 (10H, m), 7.54 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.61 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ 19.3, 26.8, 27.3, 35.0, 35.1, 40.4, 46.5, 49.0, 62.8, 64.4, 64.9, 65.0, 68.4, 87.3, 103.4, 116.0 (q, $J = 273$ Hz), 119.0, 127.6, 127.7, 127.7, 129.0, 129.9, 130.0, 132.4, 132.8, 132.9, 135.3, 135.4, 143.9, 153.6 (q, $J = 40$ Hz), IR(neat); 3452, 1684 cm^{-1} , $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$: +6.6 (c 1.00, CHCl_3 , >99% ee), HRMS(FAB) calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7\text{SSiK}$ 785.2904, found 785.2884.



((3*a,S*,5*a,S*,9*a,S*,9*b,R*)-3*a*-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-9*a*-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-8-(phenylsulfonyl)-2-(trifluoromethyl)-3*a*,5*a*,6,7,8,9,9*a*,9*b*-octahydrooxazolo[5,4-*h*]isoquinolin-5-yl)methyl pivalate (72). To a solution of the above compound (195 mg, 0.247 mmol) and DMAP (15 mg, 0.124 mmol) in pyridine (2.5 mL) at 0 °C was added PivCl (0.15 mL, 1.24 mmol). The mixture was stirred 18 h at rt.

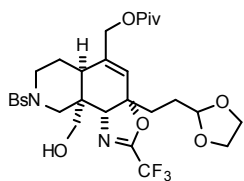
The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 (3 mL). The water layer was extracted three times with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/AcOEt = 4/1) to give **72** (174 mg, yield 81%) as a colorless amorphous. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 55 °C) δ 0.93 (9H, s), 1.21 (9H, s), 1.43 (1H, dddd, $J = 3.9, 12.9, 12.9, 12.9$ Hz), 1.62-1.81 (4H, m), 1.92-1.95 (1H, m), 2.25 (1H, dd, $J = 11.0, 11.0$ Hz), 2.39 (1H, dd, $J = 4.4, 12.7$ Hz), 2.61 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 3.18 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.40 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.81-3.99 (6H, m), 4.33 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 4.52 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.59 (1H, s), 4.86 (1H, t, $J = 3.7$ Hz), 5.85 (1H, s), 7.29-7.44 (10 H, m), 7.51-7.16 (3H, m), 7.77-7.79 (2H, m), ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ 19.2, 26.8, 27.0, 27.2, 27.2, 35.0, 35.7, 38.8, 40.5, 46.4, 49.0, 62.7, 64.9, 65.0, 68.3, 86.9, 103.3, 115.1 (q, $J = 273$ Hz), 120.3, 127.6, 127.7, 127.7, 129.0, 129.9, 130.0, 132.4, 132.7, 132.9, 135.2, 135.3, 139.3, 149.4, 153.5 (q, $J = 40$ Hz), 177.6, IR(neat); 1685 cm^{-1} , $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$: +12.1 (c 1.00, CHCl_3 , >99% ee), HRMS(FAB) calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{55}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_8\text{SSiNa}$ 891.3298, found 891.3337.



((4*a,S*,7*S*,8*R*,8*a,S*)-7-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-8*a*-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-7-hydroxy-2-(phenylsulfonyl)-8-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahydroisoquinolin-5-yl)methyl pivalate (103). This compound was obtained as a byproduct when the crude substrate was used in the above reaction.

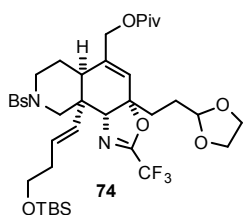
^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 0.97 (9H, s), 1.09 (9H, s), 1.41 (1H, dd, $J = 4.2, 12.0$ Hz), 1.55 (1H, dddd, $J = 4.2, 12.0, 12.0, 12.0$ Hz), 1.63-1.70 (3H, m), 1.79-1.89 (2H, m), 2.01-2.05 (2H, m), 2.88 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 3.06 (1H, s), 3.76 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.86-3.91 (2H, m), 3.97-4.00 (2H, m), 4.25 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 4.32 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 4.38 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 4.49 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.75 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 4.92 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 5.65 (1H, s), 7.32 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.36 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.42 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.53 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.56 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.63-7.65 (3H, m), 7.74-7.79 (3H, m), ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ 19.2, 26.7, 27.0, 27.6, 27.6, 34.1,

38.6, 38.9, 40.1, 46.2, 50.5, 50.8, 64.8, 64.9, 65.0, 69.5, 71.5, 103.7, 116.2 (q, $J = 287$ Hz), 127.8, 127.9, 129.0, 129.3, 129.9, 130.0, 131.9, 132.2, 132.7, 135.5, 135.6, 135.8, 157.6 (q, $J = 37$ Hz), 177.8



((3a*S*,5a*S*,9a*S*,9b*R*)-3a-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-9a-(hydroxymethyl)-8-(phenylsulfonyl)-2-(trifluoromethyl)-3a,5a,6,7,8,9,9a,9b-octahydrooxazolo[5,4-*h*]isoquinolin-5-yl)methyl pivalate. To a solution of **72** (304 mg, 0.350 mmol) in THF (1.8 mL) at 0 °C was added TBAF (1.0 M solution in THF, 3.5 mL, 3.5 mmol).

After 30 min, the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (5 mL). The water layer was extracted three times with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, AcOEt) to give the title compound (154 mg, yield 70%) as a colorless amorphous and recovered **72** (80 mg, 26%). This compound was slowly converted into unknown compound (the alcohol group might attacked the oxazoline) at rt for several days, or at -15 °C for 1 month. ¹H NMR (C₆D₆, 600 MHz, 55 °C) δ 1.07 (9H, s), 1.20-1.46 (3H, m), 1.61-1.83 (5H, m), 1.89 (1H, dd, $J = 4.4, 12.4$ Hz), 2.38 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 3.14 (2H, s), 3.44-3.50 (2H, m), 3.29-3.35 (2H, m), 3.67 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.15-4.29 (3H, m), 4.62 (1H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.78 (1H, s), 5.74 (1H, s), 6.93-6.97 (3H, m), 7.68-7.71 (2H, m), IR(neat) ; 3522, 1728, 1685 cm⁻¹, [α]_D²⁴: -2.9 (c 1.00, CHCl₃, >99% ee), HRMS(FAB) calcd for C₂₉H₃₇F₃N₂O₈SNa 653.2120, found 653.2081.

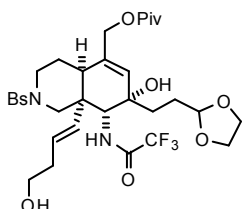


((3a*S*,5a*R*,9a*R*,9b*R*)-3a-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-9a-((*E*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)but-1-en-1-yl)-8-(phenylsulfonyl)-2-(trifluoromethyl)-3a,5a,6,7,8,9,9a,9b-octahydrooxazolo[5,4-*h*]isoquinolin-5-yl)methyl pivalate (74**).** To a solution of TFAA (0.27 mL, 1.93 mmol) in CH₂Cl₂ (1.6 mL) at -78 °C was added dropwise a solution of DMSO (0.27 mL, 3.86 mmol) in CH₂Cl₂ (0.8 mL) over 5 min.

After 30 min, to this mixture, was added a solution of the above compound (243 mg, 0.386 mmol) in CH₂Cl₂ (1.6 mL), and the resulting mixture was warmed to -60 °C and stirred for 1 h. Et₃N (0.8 mL) was added to the reaction mixture and then warmed to rt. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5 mL). The water layer was extracted three times with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue (**73**) was used for next reaction without further purification.

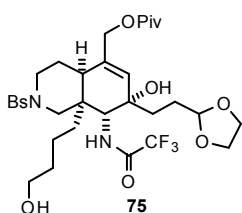
To a suspension of bromo(3-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)propyl)triphenylphosphorane (995 mg, 1.93 mmol) in THF (20 mL) at 0 °C was added KHMDS (0.5 M solution in THF; 3.86 mL, 1.93 mmol) in THF. To this mixture, a solution of crude aldehyde (**73**) in THF (5 mL) was added. After 1 h, saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) was added to quench the reaction. The water layer was extracted three times with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 4/1) to give **74** (226 mg, yield 75% from the above compound) as a colorless amorphous. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, 55 °C) δ 0.03 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.19 (9H, s), 1.50 (1H, dddd, $J = 3.6, 12.0, 12.0, 12.0$ Hz), 1.70-1.87 (6H, m), 1.95-2.00 (2H, m), 2.27-2.35 (2H, m), 2.41-2.49 (2H, m), 3.52-3.57 (1H, m), 3.65 (1H, td, $J = 6.0, 9.6$ Hz),

3.85-3.91 (2H, m), 3.97-4.03 (3H, m), 4.50-4.53 (2H, m), 4.56 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 4.63 (1H, s), 4.90 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 4.99 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.43 (1H, td, $J = 6.6, 13.2$ Hz), 6.01 (1H, s), 7.57 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.63 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz, 55 °C) δ 15.0, 19.2, 26.8, 28.1, 28.5, 28.9, 34.0, 35.3, 39.8, 43.0, 44.5, 46.8, 52.4, 63.4, 65.9, 65.9, 66.0, 69.8, 88.0, 104.4, 117.5 (q, $J = 272$ Hz), 124.5, 128.4, 128.5, 128.5, 129.9, 130.0, 132.7, 133.7, 138.0, 141.3, 155.0 (q, $J = 40$ Hz), 178.6, IR(neat) ; 1725 cm^{-1} , $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$: +24.9 (c 2.27, CHCl_3 , >99% ee), HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_8\text{SSi}$ 785.3479, found 785.3452.



((4a*R*,7*S*,8*R*,8a*R*)-7-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-7-hydroxy-8a-((*E*)-4-hydroxybut-1-en-1-yl)-2-(phenylsulfonyl)-8-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahydroisoquinolin-5-yl)methyl pivalate. To a solution of **74** (226 mg, 0.228 mmol) in acetone/water (9/1, 5.0 mL) at room temperature was added PPTS (217 mg, 0.864 mmol). After 2 days, saturated aqueous NaHCO_3 (5 mL) was

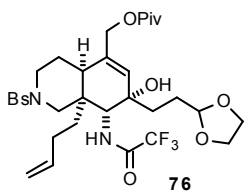
added to quench the reaction. The water layer was extracted three times with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/AcOEt = 1/2) to give the title compound (129 mg, yield 65%) as a colorless amorphous. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 55 °C) δ 1.19 (9H, s), 1.53-1.71 (4H, m), 1.83-2.00 (3H, m), 2.18-2.30 (3H, m), 2.39 (1H, brs), 2.61-2.71 (1H, m), 2.79 (1H, s), 3.63-3.71 (2H, m), 3.78-3.94 (5H, m), 4.41-4.47 (2H, m), 4.57 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.83-4.87 (2H, m), 5.42-5.53 (2H, m), 5.75 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 7.50-7.60 (3H, m), 7.82-7.84 (2H, m), ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 55 °C) δ 27.2, 27.7, 27.9, 32.9, 33.2, 39.9, 42.4, 43.8, 45.9, 50.4, 50.8, 61.6, 64.9, 64.9, 65.2, 71.9, 77.2, 104.0, 116.4 (q, $J = 289$ Hz), 128.1, 129.0, 130.7, 132.2, 132.8, 133.7, 136.5, 158.0 (q, $J = 37$ Hz), 177.9, IR(neat) ; 1721 cm^{-1} , $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$: -65.7 (c 1.66, CHCl_3 , >99% ee), HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_9\text{SNa}$ 711.2539, found 711.2531.



((4a*R*,7*S*,8*R*,8a*R*)-7-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-7-hydroxy-8a-(4-hydroxybutyl)-2-(phenylsulfonyl)-8-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahydroisoquinolin-5-yl)methyl pivalate (75**).** A solution of the above compound (28 mg, 0.041 mmol) and PtO_2 (7 mg) and acetic acid (ca. 5 μL) in THF (3.0 mL) was stirred under hydrogen atmosphere at room temperature. After 5 h, the

reaction mixture was filtered through a Celite pad and the pad was washed with EtOAc. The combined filtrates were concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/AcOEt = 1/4) to give **75** (19 mg, yield 70%) as a colorless amorphous. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 55 °C) δ 1.19 (9H, s), 1.22-1.35 (2H, m), 1.46-1.77 (9H, m), 1.87-1.91 (2H, m), 1.97-2.01 (1H, m), 2.17-2.23 (2H, m), 3.33 (1H, brs), 3.58-3.61 (3H, m), 3.74 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 3.83-3.97 (4H, m), 4.41 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.70 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.86 (1H, t, $J = 3.7$ Hz), 5.69 (1H, s), 6.67 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 7.50-7.60 (3H, m), 7.84 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 55 °C) δ 20.0, 27.2, 27.5, 27.7, 32.5, 33.2, 33.2, 34.6, 38.8, 39.3, 40.2, 46.3, 49.5, 51.1, 61.9, 65.0, 71.0, 77.2, 103.7, 116.2 (q, $J = 289$ Hz), 128.2, 128.3, 128.9, 132.8, 136.2, 136.5, 157.4 (q, $J = 37$ Hz), 178.0, IR(neat) ; 1717 cm^{-1} , $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$: -24.4 (c 1.17, CHCl_3 , >99% ee), HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_9\text{SNa}$ 713.2696,

found 713.2677.



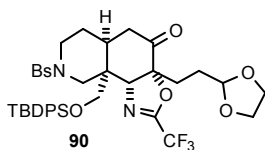
((4a*R*,7*S*,8*R*,8a*R*)-7-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-8a-(but-3-en-1-yl)-7-hydroxy-2-(phenylsulfonyl)-8-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahydroisoquinolin-5-yl)methyl pivalate (76). To a solution of **75** (89 mg, 0.129 mmol) and pyridine (0.4 mL) in CH₂Cl₂ (1.2 mL) at 0 °C was added MsCl (44 mg, 0.387 mmol).

After 15 h at rt, saturated aqueous NaHCO₃ (1 mL) was added to quench the reaction. The water layer was extracted three times with CH₂Cl₂, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was used for next reaction without further purification.

To a solution of *o*-NO₂C₆H₄SeCN (146 mg, 0.645 mmol) in DMF (1.0 mL) at 0 °C was added NaBH₄ (24 mg, 0.645 mmol). After 15 h at the same temperature, a solution of the crude product in DMF (1.5 mL) was added and stirred at 0 °C. After 18 h, water (2 mL) was added to quench the reaction. The water layer was extracted three times with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was used for next reaction without further purification.

To a solution of crude product in CH₂Cl₂ (3 mL) at -78 °C was added 69% *m*CPBA (323 mg, 1.29 mmol) portionwise. After 15 h at room temperature, *i*PrNEt (1 mL, excess) was added. After 19 h, saturated aqueous Na₂S₂O₃ (5 mL) was added to quench the reaction. The water layer was extracted three times with CH₂Cl₂, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 3/1) to give **76** (74 mg, yield 85% from **75**) as a yellow amorphous. ¹H NMR (C₆D₆, 600 MHz, 55 °C) δ 1.19 (9H, s), 1.24 (1H, dddd, *J* = 4.7, 12.7, 12.7, 12.7 Hz), 1.39 (1H, d, *J* = 14.6 Hz), 1.50-1.92 (9H, m), 1.99 (1H, dd, *J* = 12.0, 12.0 Hz), 2.11 (1H, d, *J* = 12.2 Hz), 3.26-3.31 (2H, m), 3.42 (1H, d, *J* = 12.7 Hz), 3.47-3.52 (2H, m), 3.95 (1H, d, *J* = 12.2 Hz), 4.22 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 4.33 (1H, d, *J* = 13.3 Hz), 4.65 (1H, t, *J* = 4.3 Hz), 4.86 (1H, d, *J* = 10.2 Hz), 4.90 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 5.50 (1H, s), 5.58-5.65 (1H, m), 6.29 (1H, s), 6.71 (1H, d, *J* = 10.2 Hz), 6.99-7.05 (3H, m), 7.89 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 55 °C) δ 27.3, 27.4, 27.8, 31.9, 34.6, 38.9, 39.3, 39.8, 46.4, 49.4, 51.2, 53.6, 65.0, 65.4, 70.9, 77.2, 103.7, 115.2, 116.3 (q, *J* = 289 Hz), 128.3, 128.8, 128.9, 132.8, 136.1, 136.5, 138.0, 157.2, 157.4 (q, *J* = 36 Hz), 178.0, IR(neat); 1716 cm⁻¹, [α]_D²⁴: -29.1 (c 1.00, CHCl₃, >99% ee), HRMS(ESI) calcd for C₃₂H₄₃F₃N₂O₈SNa 695.2590, found 695.2578.

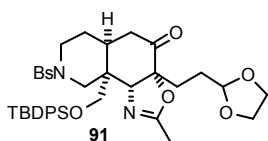
Section 3.



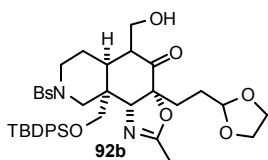
(3a*R*,5a*S*,9a*S*,9b*R*)-3a-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-9a-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-8-(phenylsulfonyl)-2-(trifluoromethyl)-5,5a,6,7,8,9,9a,9b-octahydrooxazolo[5,4-*b*]isoquinolin-4(3a*H*)-one (90). To a solution of **66** (20 mg, 0.0272 mmol) in toluene (272 μL) at rt were added 2,6-lutidine (64 μL, 0.544 mmol) and TFAA (37 μL, 0.272 mmol).

After 15 min, saturated aqueous NaHCO₃ (1 mL) was added to quench the reaction. The water layer was extracted three times with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the volatile material was

removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 4/1) to give **90** (9.6 mg, yield 46%) as a colorless amorphous. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 55 °C) δ 0.97 (9H, s), 1.59-1.66 (1H, m), 1.70-1.80 (3H, m), 1.84-1.91 (1H, m), 1.98-2.03 (1H, m), 2.09 (1H, dd, *J* = 2.4, 18.4 Hz), 2.29-2.36 (1H, m), 2.50-2.57 (1H, m), 2.65 (1H, dd, *J* = 9.6, 18.4 Hz), 2.82 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 3.30 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 3.36 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 3.43 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 3.60 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 3.82-3.88 (2H, m), 3.91-3.99 (2H, m), 4.84 (1H, s), 4.87 (1H, t, *J* = 4.0 Hz), 7.35-7.37 (4H, m), 7.40-7.43 (2H, m), 7.52-7.56 (6H, m), 7.61 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.77 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 19.2, 26.3, 26.7, 30.7, 31.4, 38.6, 40.2, 45.6, 48.8, 63.2, 65.0, 65.0, 72.3, 89.6, 102.8, 115.7 (q, *J* = 273 Hz), 127.6, 127.8, 127.9, 129.1, 130.0, 130.0, 132.1, 132.2, 133.0, 135.4, 135.4, 135.5, 153.4 (q, *J* = 40 Hz), 204.3, HRMS (ESI) calcd for C₃₉H₄₅F₃N₂O₇SSiNa 793.2567, found 793.2580



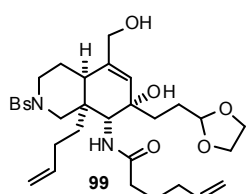
(3a*R*,5a*S*,9a*S*,9b*R*)-3a-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-9a-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-methyl-8-(phenylsulfonyl)-5,5a,6,7,8,9,9a,9b-octahydrooxazolo[5,4-*h*]isoquinolin-4(3a*H*)-one (91). To a stirred solution of **66** (32.5 mg, 0.0442 mmol) and DMAP (one piece) in CH₂Cl₂ (442 μL) was added MsCl (34 μL, 0.442 mmol) at 0 °C. After 1 h at rt, saturated aqueous NaHCO₃ (1 mL) was added to quench the reaction. The water layer was extracted three times with CH₂Cl₂, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 1/1) to give **91** (28 mg, yield 88%) as a colorless amorphous. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.91 (9H, s), 1.50-1.60 (1H, m), 1.77-1.83 (2H, m), 1.84 (3H, s), 1.89-1.95 (3H, m), 2.10 (1H, d, *J* = 18.8 Hz), 2.25-2.37 (2H, m), 2.53 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 2.66 (1H, dd, *J* = 10.0, 18.8 Hz), 3.18 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 3.25 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 3.73 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 3.80-3.90 (3H, m), 3.96-3.99 (2H, m), 4.72 (1H, s), 4.88 (1H, t, *J* = 4.0 Hz), 7.34-7.49 (10H, m), 7.56 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.62 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.77 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.6, 19.2, 26.6, 26.6, 29.9, 31.5, 31.5, 39.9, 40.1, 46.4, 49.6, 63.3, 65.0, 65.0, 71.8, 86.9, 103.1, 127.5, 127.7, 127.8, 128.9, 129.9, 132.4, 132.5, 132.7, 135.3, 135.4, 135.6, 163.1, 207.5, HRMS(ESI) calcd for C₃₉H₄₈N₂O₇SSiNa 739.2849, found 739.2821.



(3a*R*,5a*S*,9a*S*,9b*R*)-3a-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-9a-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-5-(hydroxymethyl)-2-methyl-8-(phenylsulfonyl)-5,5a,6,7,8,9,9a,9b-octahydrooxazolo[5,4-*h*]isoquinolin-4(3a*H*)-one (92b). To a stirred solution of *n*-butyllithium (123 μL, 0.307 mmol) in THF (366 μL) was added dropwise 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (52 μL, 0.307 mmol) at -10 °C. The solution was allowed to be stirred at 0 °C for 30 minutes then cooled to -78 °C. **91** (44 mg, 0.0614 mmol) in THF (148 μL) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for an additional 1 hour. 1*H*-benzotriazole-methanol (18 g, 0.123 mmol) in THF (546 μL) was added dropwise and kept 1.5 hours at this temperature. The reaction was quenched with water (1 mL). The water layer was extracted three times with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 1/4) to give **92b** (17 mg,

yield 37%) as a colorless amorphous. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.88 (9H, s), 1.44-1.53 (1H, m), 1.79-1.83 (1H, m), 1.86 (3H, s), 1.90-1.95 (2H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 2.15-2.21 (1H, m), 2.30 (1H, dd, $J = 4.8, 8.4$ Hz), 2.40 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 2.63 (1H, brs), 3.02 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.12 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.38 (1H, brs), 3.73 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.83-3.97 (7H, m), 4.74 (1H, s), 4.86 (1H, t, $J = 4.0$ Hz), 7.34-7.46 (10H, m), 7.54 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.61 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_8\text{SSiNa}$ 747.3135, found 747.3130.

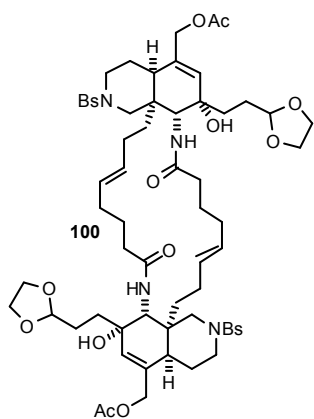
Section 4.



***N*-(4*aR*,7*S*,8*R*,8*aR*)-7-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-8*a*-(but-3-en-1-yl)-7-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-2-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4*a*,7,8,8*a*-octahydroisoquinolin-8-yl)hex-5-enamide (99).** A solution of **76** (630 mg, 0.938 mmol) and LiOH (570 mg, 23.5 mmol) in MeOH/water (2/1, 13.1 mL) was stirred at 70 °C. After 2.5 h, saturated aqueous NH_4Cl (20 mL) was added at 0 °C to quench the

reaction. The water layer was extracted three times with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was used for next reaction without further purification.

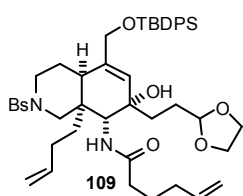
To a stirred solution of this crude amine and 5-hexenoic acid (1.04 g, 11.2 mmol) in MeOH (15 mL) at rt was added DMT-MM (952 mg, 4.22 mmol). After 2 h, water (10 mL) was added to quench the reaction. The water layer was extracted three times with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO_2 , AcOEt) to give **99** (352 mg, yield 65% from **76**) as a colorless amorphous. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz, 55 °C) δ 1.50-1.67 (2H, m), 1.68-1.80 (4H, m), 1.83-1.90 (4H, m), 1.95-2.03 (3H, m), 2.21-2.29 (4H, m), 2.60-2.67 (1H, m), 2.87 (1H, brs), 3.65 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.70-3.73 (2H, m), 3.78 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.84-3.87 (2H, m), 3.94-3.97 (2H, m), 4.40 (1H, brs), 4.86 (1H, t, $J = 4.2$ Hz), 4.91-4.95 (2H, m), 5.00 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.11 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 5.22 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.66-5.72 (1H, m), 5.79 (1H, s), 5.88-5.95 (1H, m), 7.59 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz, 55 °C) δ 24.9, 27.6, 28.1, 28.1, 31.6, 33.3, 35.1, 36.3, 38.6, 39.1, 46.3, 49.2, 49.8, 64.4, 64.7, 64.8, 71.4, 76.8, 77.0, 77.2, 104.3, 114.7, 115.1, 126.0, 128.2, 128.9, 132.7, 136.1, 138.3, 138.8, 140.4, 171.2, 173.2, IR(neat) ; 3375, 1639 cm^{-1} , $[\alpha]_{\text{D}}^{27}$: -40.1 (c 0.63, CHCl_3 , >99% ee), HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}$ 611.2767, found 611.2759.



((4*aR*,7*S*,7*aR*,13*E*,16*aR*,20*aR*,23*S*,23*aR*,29*E*,32*aR*)-7,23-bis(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-7,23-dihydroxy-9,25-dioxo-2,18-bis(phenylsulfonyl)-1,2,3,4,4*a*,7,7*a*,8,9,10,11,12,15,16,17,18,19,20,20*a*,23,23*a*,24,25,26,27,28,31,32-octacosahydro-[1,12]diazacyclodocosino[2,3-*i*13,14-*i'*]diisoquinoline-5,21-diyl)bis(methylene) diacetate (100). A solution of **99** (8.6 mg, 0.0145 mmol) in degassed (three freeze-thaw cycles) CH_2Cl_2 (29 mL) containing Grubbs 1st generation catalyst (3.6 mg, 0.00434 mmol) was stirred overnight at 40 °C. After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was used for next reaction

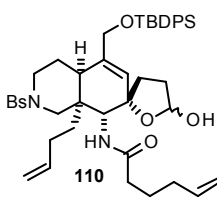
without further purification.

To a stirred solution of the crude product in pyridine (1 mL) were added DMAP (one piece) and Ac₂O (50 μL). After 3 h, NaHCO₃ (1 mL) was added to quench the reaction. The water layer was extracted three times with CH₂Cl₂, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by preparative TLC (SiO₂, hexane/AcOEt = 1/10) to give **100** (<1 mg) and mixture of other dimers. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, 55 °C) δ 1.53-1.61 (8H, m), 1.65-1.73 (6H, m), 1.75-1.85 (4H, m), 1.89-1.97 (4H, m), 1.97-2.11 (8H, m), 2.04 (6H, s), 2.18-2.21 (4H, m), 2.26 (2H, d, *J* = 12.0 Hz), 2.38-2.40 (2H, m), 3.44 (2H, s), 3.48 (2H, d, *J* = 13.8 Hz), 3.71 (2H, d, *J* = 12.0 Hz), 3.83-3.85 (4H, m), 3.94-3.96 (4H, m), 4.44 (2H, d, *J* = 12.6 Hz), 4.52 (2H, d, *J* = 12.6 Hz), 4.76 (2H, d, *J* = 10.8 Hz), 4.87 (2H, t, *J* = 4.2 Hz), 5.29 (2H, ddd, *J* = 6.0, 7.8, 14.4 Hz), 5.37 (2H, ddd, *J* = 6.0, 7.8, 14.4 Hz), 5.65 (2H, s), 5.67 (2H, d, *J* = 10.8 Hz), 7.54 (4H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.59 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.93 (4H, d, *J* = 7.2 Hz), LRMS (ESI) *m/z* 1227 [M+Na]⁺



***N*(((4*aR*,7*S*,8*R*,8*aR*)-7-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-8*a*-(but-3-en-1-yl)-5'-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-7-hydroxy-2-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahydroisoquinolin-8-yl)hex-5-enamide (**109**).** To a stirred solution of **99** (352 mg, 0.598 mmol) and imidazole (163 mg, 2.39 mmol) and DMAP (15 mg, 0.123 mmol) in DMF (1.2 mL) was added TBDPSCl (617 μL, 2.39 mmol) at 0 °C.

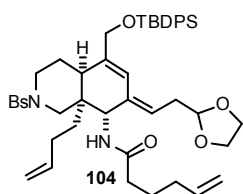
After 20 min, saturated aqueous NH₄Cl (5 mL) was added to quench the reaction. The water layer was extracted three times with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 1/1) to give **109** (426 mg, yield 86%) as a colorless amorphous. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 1.03 (9H, s), 1.38-1.41 (2H, m), 1.50-1.55 (1H, m), 1.59-1.70 (3H, m), 1.81-1.97 (7H, m), 2.09-2.20 (4H, m), 2.28 (1H, ddd, *J* = 6.6, 8.4, 15.0 Hz), 2.37 (1H, ddd, *J* = 6.6, 8.4, 15.0 Hz), 2.74 (1H, s), 3.36 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 3.71 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 3.80-3.85 (2H, m), 3.91-3.95 (2H, m), 4.00-4.09 (2H, m), 4.66 (1H, d, *J* = 10.2 Hz), 4.84 (1H, t, *J* = 4.2 Hz), 4.91-4.98 (4H, m), 5.04 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 5.66 (1H, s), 5.66-5.72 (1H, m), 5.80-5.85 (1H, m), 5.87 (1H, d, *J* = 10.2 Hz), 7.35 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.39-7.41 (2H, m), 7.53 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.57-7.59 (1H, m), 7.61-7.63 (4H, m), 7.89 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ 19.1, 24.9, 26.8, 27.3, 28.0, 28.1, 31.6, 33.3, 35.1, 36.2, 38.2, 38.9, 46.1, 48.8, 49.7, 64.7, 64.8, 65.2, 71.4, 104.2, 114.6, 115.0, 125.5, 127.6, 127.6, 127.7, 128.2, 128.7, 128.8, 129.7, 129.7, 132.6, 133.0, 133.1, 135.4, 138.3, 138.5, 139.5, 172.9, IR(neat); 3377, 1654 cm⁻¹, [α]_D²⁶: -13.0 (c 1.28, CHCl₃, >99% ee), HRMS(ESI) calcd for C₄₇H₆₃N₂O₇SSi 827.4125, found 827.4132.



***N*(((2*S*,4*a'R*,8'*R*,8*a'R*)-8*a'*-(but-3-en-1-yl)-5'-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-5-hydroxy-2'-(phenylsulfonyl)-2',3',4,4',4*a'*,5,8',8*a'*-octahydro-1'*H*,3*H*spiro[furan-2,7'-isoquinolin]-8'-yl)hex-5-enamide (**110**, mixture of 5*R* and 5*S*).**

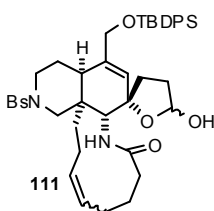
To a stirred solution of **109** (451 mg, 0.545 mmol) in acetone/water (4/1, 26 mL) was added PPTS (205 mg, 0.817 mmol). The mixture was heated under reflux for 2.5 h. Saturated aqueous NaHCO₃ (1 mL) was added to this mixture at 0 °C to quench the

reaction. The water layer was extracted three times with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 3/2) to separate starting material **109** from products **110** and **104**. This reaction was repeated 2 cycles and the combined mixture of products was purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/AcOEt = 8/1) to give **110** (273 mg, yield 64%) as a colorless amorphous and **104** (52 mg, yield 12%) as a colorless oil. The diastereomers could not be separated. ¹H NMR analysis (CDCl₃, 400 MHz, 55 °C) of diastereomixture of **110** indicated disappearance of the 1,3-dioxolan group and formation of a lactol because no aldehyde peak was observed. IR(neat) ; 3382, 1646 cm⁻¹, HRMS (ESI) calcd for C₄₅H₅₈N₂O₆SSiNa 805.3683, found 805.3694.



***N*-((4*aR*,8*S*,8*aR*,*E*)-7-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethylidene)-8*a*-(but-3-en-1-yl)-5-(((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-2-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahydroisoquinolin-8-yl)hex-5-enamide (104).** ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.06 (9H, s), 1.62-1.75 (2H, m), 1.78-1.87 (2H, s), 1.92-2.05 (3H, m), 2.09-2.17 (4H, m), 2.20-2.31 (3H, m), 2.43-2.50 (2H, m), 3.79-3.84 (2H, m), 3.88-3.93 (2H, m),

4.06-4.16 (3H, m), 4.85 (1H, t, *J* = 4.8 Hz), 4.91-5.06 (5H, m), 5.22 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 5.43 (1H, brs), 5.65-5.75 (1H, m), 5.75-5.85 (1H, m), 6.38 (1H, s), 7.32-7.45 (6H, m), 7.49-7.63 (8H, m), 7.82 (2H, brd), ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 55 °C) δ 14.1, 19.2, 24.8, 26.6, 26.9, 27.5, 31.2, 32.4, 33.2, 36.2, 38.1, 39.2, 60.2, 65.0, 65.8, 103.8, 114.8, 115.1, 120.1, 127.7, 127.8, 128.1, 128.8, 129.8, 132.6, 133.3, 133.4, 134.4, 135.5, 137.0, 138.1, 138.4, 172.3, IR(neat) ; 1646 cm⁻¹, HRMS (ESI) calcd for C₄₇H₆₁N₂O₆SSi 809.4020, found 809.4024, [α]_D²⁶: +4.05 (c 1.50, CHCl₃, >99% ee)



(2'*S*,9*aR*,13*aR*,16*aR*)-14-(((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-5'-hydroxy-11-(phenylsulfonyl)-4,4',5,5',8,9,10,11,12,13,13*a*,16*a*-dodecahydro-1*H*,3'*H*-spiro[[1]azacycloundecino[2,3-*i*]isoquinoline-16,2'-furan]-2(3*H*)-one (111, mixture of 5*R* and 5*S*, 4/1 mixture of *Z/E* isomers). A solution of **110** (45.8 mg, 0.0584 mmol) in degassed (three freeze-thaw cycles) CH₂Cl₂ (584 mL) containing Grubbs 1st

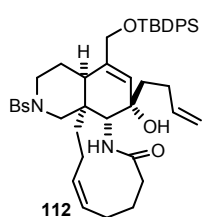
generation catalyst (16.8 mg, 0.0175 mmol) was stirred overnight at 40 °C. After cooled to rt, ca. 550 mL of CH₂Cl₂ was removed *in vacuo*. The resulting solution was roughly purified by column chromatography (SiO₂, AcOEt) to give mixture of **111**, **110** and dimers. This reaction was taken 6 times with the same scale (using 45.8 mg of **110** for each experiment, total 275 mg) and the combined mixture of **111**, **110** and dimers was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 1/1 to 1/3) to give **111** (90 mg, yield 34%) as a colorless amorphous, dimers (68.5 mg, yield 24%) and **110** (72.8 mg, yield 24 %). The 4 isomers of **111** could not be separated.

A solution of the dimers (11.8 mg, 0.0145 mmol) in degassed (three freeze-thaw cycles) CH₂Cl₂ (148 mL) containing Grubbs 1st generation catalyst (4 mg, 0.00416 mmol) was stirred vigorously under ethylene atmosphere at rt. After 24 h, ca. 120 mL of CH₂Cl₂ was removed *in vacuo*. The resulting solution was roughly purified by column chromatography (SiO₂, AcOEt) to give mixture of **110** and dimers. This mixture was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 1/1) to give **110** (7.1 mg, yield 60%) and dimers (2.8 mg, yield 24%).

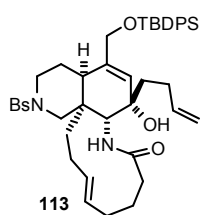
¹H NMR analysis (CDCl₃, 400 MHz) of the mixture of **111** indicated formation of an internal

olefin. IR(neat); 1651 cm⁻¹, HRMS (ESI) calcd for C₄₃H₅₄N₂O₆SSiNa 777.3370, found 777.3366.

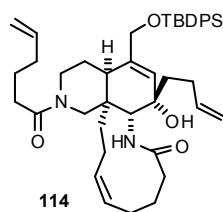
MS analysis of the mixture of dimers indicated that all dimers have 22-membered ring. LRMS (ESI) m/z 1531 [M+Na]⁺



(9*aR*,13*aR*,16*S*,16*aR*,*Z*)-16-(but-3-en-1-yl)-14-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-16-hydroxy-11-(phenylsulfonyl)-3,4,5,8,9,10,11,12,13,13*a*,16,16*a*-dodecahydro-[1]azacycloundecino[2,3-*h*]isoquinolin-2(1*H*)-one (112). The lactol **111** (30 mg, 0.0397 mmol) was dissolved in THF (1 mL) and added dropwise at 0 °C to a stirred solution of methylene triphenylphosphorane, which was prepared by stirring a mixture of methyl triphenylphosphonium bromide (139 mg, 0.397 mmol) and KHMDS (0.5 M solution in toluene, 760 μL, 0.397 mmol) in THF (1 mL) at rt for 1 h. After 10 min, saturated aqueous NH₄Cl (1 mL) was added to quench the reaction. The water layer was extracted three times with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 1/1) to give *Z/E* mixture. This mixture was purified by preparative TLC (SiO₂, hexane/AcOEt = 1/1) to give **112** (11.8 mg, yield 39%) as a colorless oil and **113** (3.0 mg, yield 10%). ¹H NMR analysis of **112** gave an unclear chart due to its rotamer. HRMS (ESI) calcd for C₄₄H₅₆N₂O₅SSiNa 775.3577, found 775.3550.



(9*aR*,13*aR*,16*S*,16*aR*,*E*)-16-(but-3-en-1-yl)-14-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-16-hydroxy-11-(phenylsulfonyl)-3,4,5,8,9,10,11,12,13,13*a*,16,16*a*-dodecahydro-[1]azacycloundecino[2,3-*h*]isoquinolin-2(1*H*)-one (113). ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 1.05 (9H, s), 1.34-1.38 (1H, m), 1.48 (1H, d, *J* = 14.4 Hz), 1.60-1.63 (2H, m), 1.91-1.96 (2H, m), 2.01-2.09 (4H, m), 2.11-2.17 (4H, m), 2.30 (1H, dd, *J* = 12.0, 12.0 Hz), 2.35-2.43 (2H, m), 2.54 (1H, dd, *J* = 7.8, 13.8 Hz), 2.60-2.70 (1H, m), 3.41 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.05 (2H, s), 4.06 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 4.36 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 4.94 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 5.01 (1H, d, *J* = 17.4 Hz), 5.56 (1H, ddd, *J* = 7.2, 7.8, 15.0 Hz), 5.61 (1H, s), 5.69 (1H, ddd, *J* = 5.4, 9.0, 15.0 Hz), 5.77-5.81 (1H, m), 6.37 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.34 (4H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.40-7.42 (2H, m), 7.55-7.63 (7H, m), 7.95 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), HRMS (ESI) calcd for C₄₄H₅₆N₂O₅SSiNa 775.3577, found 775.3592.

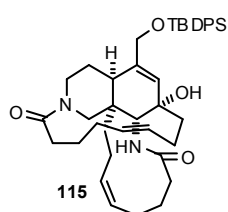


(9*aR*,13*aR*,16*S*,16*aR*,*Z*)-16-(but-3-en-1-yl)-14-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-11-(hex-5-enoyl)-16-hydroxy-3,4,5,8,9,10,11,12,13,13*a*,16,16*a*-dodecahydro-[1]azacycloundecino[2,3-*h*]isoquinolin-2(1*H*)-one (114). A 0.4 M solution of sodium naphthalenide in THF was prepared by sonicating a mixture of sodium metal (32 mg, 1.4 mmol) and naphthalene (180 mg, 1.4 mmol) in THF (3.5 mL) at rt for 1 min and stirred for 2 h. This naphthalenide solution (368 μL, 0.137 mmol) was added dropwise to a solution of **112** (11.8 mg, 0.0152 mmol) in THF (100 μL) at ca. -70 °C (methanol-dry ice bath).

After 30 min, saturated aqueous NH₄Cl (1 mL) was added to quench the reaction. The water layer was extracted three times with CH₂Cl₂, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was used for next reaction without further purification.

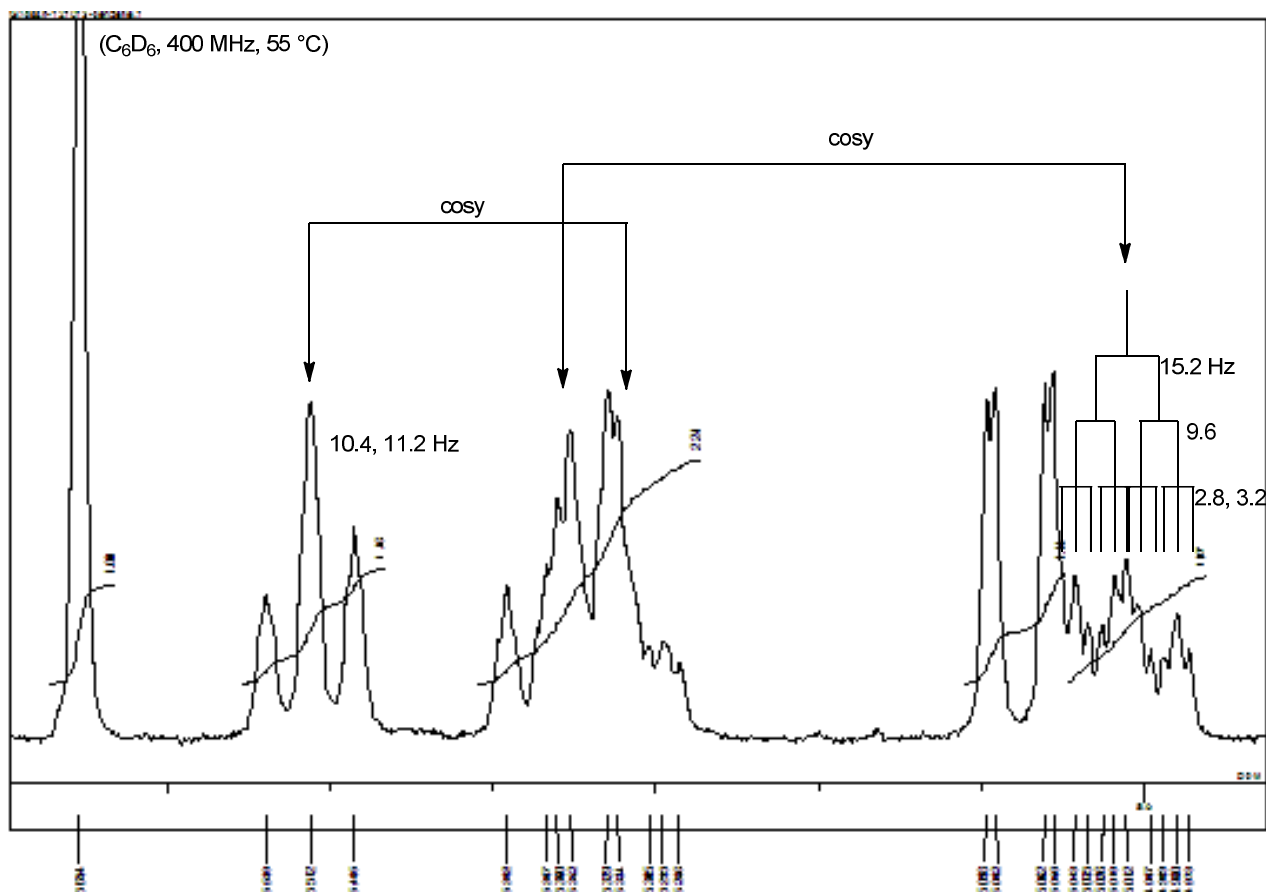
This amine and 5-hexenoic acid (17.4 mg, 0.152 mmol) and EDCI (29 mg, 0.152 mmol) were

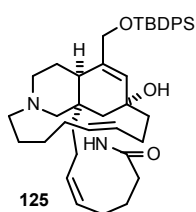
dissolved in CH₂Cl₂ (300 μL) and stirred at rt. After 30 min, water (1 mL) was added to quench the reaction. The water layer was extracted three times with CH₂Cl₂, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 1/1) to give **114** (8.4 mg, yield 76% from **112**) as a colorless oil. ¹H NMR analysis of **114** gave an unclear chart due to its rotamer. LRMS (ESI) m/z 731 [M+Na]⁺



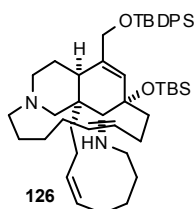
15,16-*E*-20,28-dioxoircinol B tert-butyl diphenylsilyl ether (115**)**. A solution of **114** (8.4 mg, 0.0118 mmol) in degassed (three freeze-thaw cycles) CH₂Cl₂ (12 mL) containing Grubbs 1st generation catalyst (3.4 mg, 0.00354 mmol) was stirred overnight at 40 °C. After cooled to rt, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (SiO₂,

hexane/AcOEt = 1/1) to give **115** (4.5 mg, yield 56%) as a colorless amorphous and starting material **114** (2.8 mg, yield 33%). ¹H NMR (C₆D₆, 600 MHz, 55 °C) δ 0.90-1.00 (4H, m), 1.19 (9H, s), 1.45-1.53 (1H, m), 1.66-1.75 (2H, m), 1.76-1.91 (5H, m), 1.96-2.15 (5H, m), 2.28 (2H, t, *J* = 12.6 Hz), 2.42 (1H, ddd, *J* = 2.4, 6.0, 13.8 Hz), 2.48 (1H, t, *J* = 13.2 Hz), 2.65 (1H, ddd, *J* = 6.0, 12.0, 13.8 Hz), 2.73 (1H, ddd, *J* = 3.6, 3.6, 13.8 Hz), 2.94 (1H, dddd, *J* = 4.8, 12.0, 12.0, 12.0 Hz), 3.09 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 3.24 (1H, ddd, *J* = 13.2, 13.2, 13.2 Hz), 3.49 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 4.09 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 4.12 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 5.01 (1H, dddd, *J* = 2.8, 3.2, 9.6, 15.2 Hz), 5.07 (1H, d, *J* = 14.4 Hz), 5.30-5.40 (2H, m), 5.52 (1H, dd, *J* = 10.4, 11.2 Hz), 5.65 (1H, s), 7.24-7.30 (6H, m), 7.83 (4H, t, *J* = 13.2 Hz), 8.16 (1H, s), 8.42 (1H, s), LRMS (ESI) m/z 703 [M+Na]⁺





15,16-*E*-20-oxoircinol B 1-(*tert*-butyldiphenylsilyl) ether (125). To a solution of **115** (3 mg, 0.00441 mmol) in toluene (800 μ L) at 0 $^{\circ}$ C was added Red-Al solution (70% in toluene, 20 μ L). The mixture was warmed to rt and stirred for 1 h. Then the mixture was cooled to 0 $^{\circ}$ C and added water (1 mL) to quench the reaction. The water layer was extracted three times with CH_2Cl_2 , and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After the volatile material was removed under reduced pressure, the crude product **125** (3.9 mg) was obtained. LRMS (ESI) m/z 667 $[\text{M}+\text{H}]^+$



15,16-*E*-ircinol B 1-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-12-(*tert*-butyldimethylsilyl) ether (126). To a solution of crude **125** (1 mg, ca. 0.00149 mmol) and Et_3N (20 μ L) in CH_2Cl_2 (100 μ L) was added dropwise TBSOTf (3 μ L, 0.0129 mmol) at 0 $^{\circ}$ C. After 1 h, saturated aqueous NaHCO_3 (1 mL) was added at 0 $^{\circ}$ C to quench the reaction. The water layer was extracted three times with CH_2Cl_2 , and the combined organic

layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After the volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was used for next reaction without further purification.

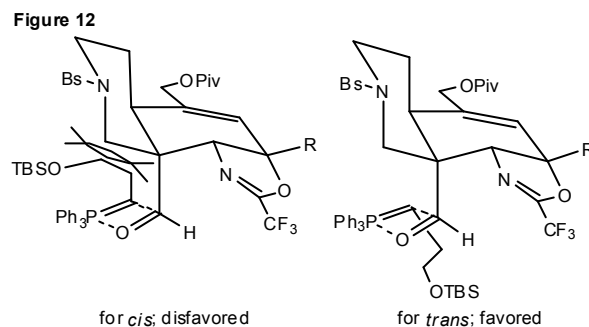
To a solution of the crude product in CH_2Cl_2 (272 μ L) at 0 $^{\circ}$ C was added DIBAH solution (1.0 M in toluene, 63.4 μ L, 0.0634 mmol). The mixture was heated at 50 $^{\circ}$ C and stirred for 1 h. Then the mixture was cooled to 0 $^{\circ}$ C and added water (1 mL) to quench the reaction. The water layer was extracted three times with CH_2Cl_2 , and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After the volatile material was removed under reduced pressure, the crude product **126** (<1 mg) was obtained. LRMS (ESI) m/z 767 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考文献及び脚注

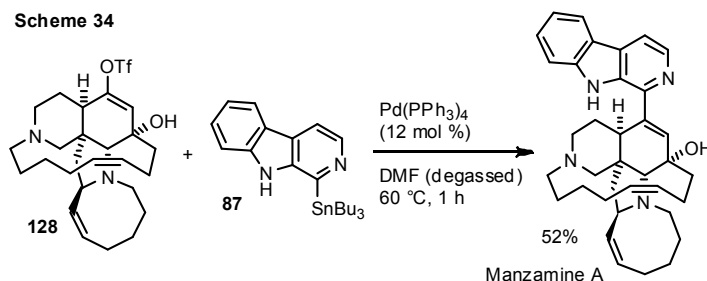
1. Danishefsky, S.; Kitahara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807.
2. (a) Ono, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2020. (b) Nakagawa, M.; Ono, K.; Nagata, T.; Nishida, A. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2005**, *63*, 200.
3. (a) Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558. For aldehydes and ketones, see a review: (b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2839. For imines, see reviews: (c) Buonora, P.; Olsen, J. -C.; Oh, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6099. (d) Rowland, G. B.; Rowland, E. B.; Zhang, Q.; Antilla, J. C. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 981.
4. An example of catalytic asymmetric Diels-Alder reaction using a Danishefsky-type diene, see: Ward, D. E.; Shen, J. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2843.
5. (a) Sudo, Y.; Shirasaki, D.; Harada, S.; Nishida, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12588. (b) Harada, S.; Toudou, N.; Hiraoka, S.; Nishida, A. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 5652.
6. (a) Kozmin, S. A.; Iwama, T.; Huang, Y.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5252. (b) Kozmin, S. A.; Green, M. T.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8045. (c) Huang, Y.; Iwama, T.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7843.
7. Inokuchi, T.; Okano, M.; Miyamoto, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8059.
8. (a) Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Ishitani, H.; Araki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4535. (b) Kobayashi, S.; Araki, M.; Hachiya, I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3758. (c) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4083. (d) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Araki, M.; Hachiya, I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6325. (e) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Hachiya, I.; Araki, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11623.
9. Nishida, A.; Yamanaka, M.; Nakagawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1555.
10. Kozmin, S. A.; Iwama, T.; Huang, Y.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4628.
11. Bohlmann, F.; Knoll, K. -H.; Zdero, C.; Mahanta, P. K.; Grenz, M.; Suwita, A.; Ehlers, D.; Le Van, N.; Abraham, W. -R.; Natu, A. A. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 965.
12. Bohlmann, F.; Eickeler, E. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2811.
13. (a) Hayakawa, K.; Ohsuki, S.; Kanematsu, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 947. (b) Nagashima, S.; Otsuka, H.; Shiro, M.; Kanematsu, K. *Heterocycles* **1995**, *41*, 245.
14. Ho, T. -L.; Ho, M. -F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1823.
15. Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011.
16. (a) Danishefsky, S. J.; Pearson, W. H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3865. (b) Danishefsky, S. J.; Uang, B. J.; Quallich, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1285. (c) Danishefsky, S. J.; Phillips, G.; Ciufolini, M. *Carbohydrate Res.* **1987**, *171*, 317. (d) Herrinton, P. M.; Klotz, K. L.; Hartley, W. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 678. (e) Evans, P. A.; Nelson, J. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *43*, 7600. (f) Rovis, T.; Orellana, A. *Chem. Commun.* **2008**, 730.
17. For preparation, see: (a) Banville, J.; Brassard, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 1852. Various conversions of the Diels-Alder adduct derived from the diene, see: (b) Danishefsky, S.; Singh, R. K.; Gammill, R. B. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 379.
18. Larock, R. C.; Hightower, T.; Kraus, G. A.; Hahn, P.; Zheng, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2423.
19. Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.
20. Angeles, A. R.; Waters, S. P.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13765.

21. (a) Sakai, R.; Higa, T.; Jefford, C. W.; Bernardinelli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6404. (b) Sakai, R.; Kohmoto, S.; Higa, T.; Jefford, C. W.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5493.
22. Winkler, J. D.; Axten, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6425.
23. (a) Martin, S. F.; Humphrey, J. M.; Ali, A.; Hillier, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 866. (b) Humphrey, J. M.; Liao, Y.; Ali, A.; Rein, T.; Wong, Y.-L.; Chen, H.-J.; Courtney, A. K.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8584.
24. (a) Tokumaru, K., Arai, S., and Nishida, A. Presented at the 126th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, Sendai, Japan, March 28–30, 2006; 028[F]-031. (b) Ohfusa, T. *Master Thesis*, **2008** (Chiba University)
25. Toma, T.; Kita, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10233.
26. Jakubec, P.; Hawkins, A.; Felzmann, W.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 17482.
27. (a) Matsumura, T.; Akiba, M.; Arai, S.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1265. (b) Matsumura, T. *Doctor Thesis*, **2007** (Chiba University) (c) Mihara, Y.; Matsumura, T.; Terauchi, Y.; Akiba, M.; Arai, S.; Nishida, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 1520. (d) Mihara, Y. *Doctor Thesis*, **2009** (Chiba University)
28. Kondo, K.; Shigemori, H.; Kikuchi, Y.; Ishibashi, M.; Sasaki, T.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2480.

29. **74** のオレフィンのカップリング J 値は 13.2 Hz であり、典型的なシス (8-12 Hz)、トランス (14-17 Hz) の値のどちらにも当てはまらない。NOE 測定においても幾何異性を決定づける情報は得られなかったため、**74** の幾何異性は決定できていない。一方、反応の遷移状態を考慮するとシス体を与える遷移状態は A,B 環骨格との間に強い立体障害が生じると推測されるため、トランス体が優先的に得られていると考えられる (Figure 12)。



30. Deguest, G.; Bischoff, L.; Fruit, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1165.
31. Bracher, F.; Hildebrand, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12329.
32. Kuwada, T.; Fukui, M.; Hata, T.; Choshi, T.; Nobuhiro, J.; Ono, Y.; Hibino, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 20.
33. Dixon らによる最新の研究²⁶では、塩基性アルミナシリカゲルで精製した **87** と **128** の Stille カップリングを、厳密に 5 回脱気した DMF 溶媒中で行うことにより、マンザミン A の全合成を達成している (Scheme 34)。よって、本反応は検討の余地があると考えられる。



34. Boger, D. L.; Yohannes, D.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2498.
35. Kunishima, M.; Kawachi, C.; Iwasaki, F.; Terao, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5327.
36. Uchida, H. *Doctor Thesis*, **2002** (Chiba University)

論文目録

本学位論文の内容は下記の発表論文による。

Catalytic Enantioselective Total Synthesis of (-)-Platyphyllide and Its Structural Revision

Hiraoka, S.; Harada, S.; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3871.

Abnormal Ito-Saegusa oxidation of TIPS enol ether assisted by a hydroxy group on a side chain

Hiraoka, S.; Harada, S.; Nishida, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3079.

学会発表

○平岡紫陽、白崎大輔、須藤幸徳、原田真至、西田篤司

「キラル Yb-BINAMIDE 錯体を用いる触媒的不斉 Diels-Alder 反応と天然物合成への応用」
第 25 回有機合成化学セミナー、P-38、阿蘇プラザホテル、2008 年 9 月

○平岡紫陽、東道のぞみ、白崎大輔、須藤幸徳、原田真至、西田篤司

「キラルイッテルビウム錯体を用いる触媒的不斉 Diels-Alder 反応と天然物合成への応用」
第 95 回有機合成シンポジウム、2-14、慶應義塾大学薬学部（芝共立キャンパス）マルチメディア講堂、
2009 年 6 月

○Shiharu Hiraoka, Nozomi Toudou, Daisuke Shirasaki, Yukinori Sudo, Shinji Harada, and Atsushi Nishida

‘Asymmetric Diels-Alder Reaction of Danishefsky-Type Diene Catalyzed by Chiral Yb(III) Complex and Its Application to the Total Synthesis of Platyphyllide’
IKCOC-11, PB148, Rihga Royal Hotel Kyoto, Japan, November 9-13, 2009

○平岡紫陽、東道のぞみ、白崎大輔、須藤幸徳、原田真至、西田篤司

「不斉 Diels-Alder 反応を用いる platyphyllide の触媒的不斉全合成」
第 8 回次世代を担う有機化学シンポジウム、2-03、日本薬学会長井記念ホール、2010 年 5 月

○Shiharu Hiraoka, Nozomi Toudou, Daisuke Shirasaki, Yukinori Sudo, Shinji Harada, and Atsushi Nishida
‘Asymmetric Diels-Alder Reaction of Danishefsky-Type Diene Catalyzed by Chiral Yb(III) Complex and Its Application to the Total Synthesis of Platyphyllide’

0th Cutting- Edge Organic Chemistry Junior Workshop, J-23, National Tsing Hua University, Taiwan, November 6-7, 2010, Oral Award 受賞

○平岡紫陽、御原康洋、寺内悠樹、松村知亮、西田篤司

「海洋産アルカロイド、マンザミン B の全合成研究」
第 53 回天然有機化合物討論会、P-44、大阪国際交流センター、2011 年 9 月

○平岡紫陽、御原康洋、寺内悠樹、松村知亮、西田篤司

「海洋産アルカロイド、マンザミン B の全合成研究」
日本薬学会第 132 年会、30E10-am13S、北海道大学、2012 年 3 月

○Shiharu Hiraoka, Yasuhiro Mihara, Tomoaki Matsumura, Yuki Terauchi, and Atsushi Nishida

‘Synthetic Study of Manzamine B’
IKCOC-12, PC-096, Rihga Royal Hotel Kyoto, Japan, November 12-16, 2012

審査委員

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

主査 千葉大学大学院教授（薬学研究院） 薬学博士 濱田康正
副査 千葉大学大学院教授（薬学研究院） 薬学博士 高山廣光
副査 千葉大学大学院教授（薬学研究院） 理学博士 石橋正己

謝辞

本研究の遂行に際し、このような機会をくださり、また終始御指導、御鞭撻を賜りました西田 篤司 教授に心より御礼申し上げます。

著者の研究活動開始時より、有益な御指導、御助言、御討論を頂きました荒井 秀 准教授に厚く御礼申し上げます。

研究の進め方や考え方など、研究者としての基礎の多くを直接御指導賜り、有益な御助言、御討論を頂きました原田 真至 助教に厚く御礼申し上げます。

有益な御助言、御討論を頂き、また博士としての在り方を示してくださいました大房 俊行 博士に感謝致します。

各種スペクトルデータの測定及び御指導を頂きました、本学分析センター 関 宏子 博士、原 律子 氏、荷堂 清香 氏に感謝致します。

その他にも在学中に御世話になりました千葉大学医学薬学府 薬品合成化学研究室の諸先輩、後輩方、ならびに友人に感謝致します。

最後に、長きに亘る学生生活を支えてくれた妻 美幸と、両親に感謝します。

2013年 平岡 紫陽