

2022 年度 博士学位論文

Applanatumol 類の網羅的合成法の確立および  
Applanatumol A の全合成研究

東京薬科大学 生命科学研究科

内田恭平

## 目次

略語一覧	1
序論	3
第一章 Applanatumol B の全合成	1 5
第一節 分子内 MBH 反応による 1,4-付加反応前駆体の合成検討	1 5
第二節 経路 1 による三環性骨格構築の検討	1 7
第三節 経路 2 による三連続不斉中心の構築検討	2 0
第四節 Applanatumol B のラセミ全合成	2 3
第二章 Applanatumol X-Z の全合成	2 7
第一節 Applanatumol Z のラセミ全合成	2 7
第二節 Applanatumol X および Y のラセミ全合成	3 0
第三章 Applanatumol A の全合成	3 3
第一節 七員環構築の検討	3 3
第二節 一炭素増炭反応の検討	4 1
第三節 Applanatumol A のラセミ全合成	4 9
第四節 Applanatumol A の不斉全合成に向けて	5 6
結論	5 9
実験の部	6 5
参考文献	1 0 9
謝辞	1 1 2

## 略語一覽

Ac	: acetyl
acac	: acetylacetonate
AIBN	: 2,2'-azobis(isobutyronitrile)
Ar	: aryl
BINAP	: 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bu	: butyl
cat	: catalytic amount
CAN	: cerium(IV) diammonium nitrate
CBS	: Corey-Bakshi-Shibata
CSA	: 10-camphorsulfonic acid
DMAP	: <i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
2,2-dmp	: 2,2-dimethoxypropane
3,5-DMP	: 3,5-dimethylpyrazole
DBU	: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene
DCE	: 1,2-dichloroethane
DMP	: Dess-Martin periodinane
DIBAL	: diisobutylaluminium hydride
DMF	: <i>N,N</i> -dimethylformamide
Et	: ethyl
h	: hour
HFIPA	: hexafluoroisopropyl alcohol
<i>i</i>	: iso-
IBX	: 2-iodoxybenzoic acid
IPA	: isopropyl alcohol
LDA	: lithium diisopropylamide
LiHMDS	: lithium hexamethyldisilazide
<i>m</i>	: meta-
MBH	: Morita-Baylis-Hillman
<i>m</i> CPBA	: <i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	: methyl
MS	: molecular sieve
NHPI	: <i>N</i> -hydroxyphthalimide
NOESY	: nuclear Overhauser effect correlated spectroscopy
Ph	: phenyl

TBAF : tetrabutylammonium fluoride  
TBD : 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene  
TBHP : *t*-butyl hydroperoxide  
TBS : *t*-butyldimethylsilyl  
TEA : triethylamine  
Tf : trifluoromethylsulfonyl  
THF : tetrahydrofuran  
TMS : trimethylsilyl  
*n*- : normal  
*p*- : para  
Pr : propyl  
*p*-TsOH : *p*-toluenesulfonic acid  
*rac*- : racemic  
rt : room temperature  
*t*- : tertiary

## 序論

古くから人類は多くの動物・植物・菌類などから天然有機化合物（天然物）を抽出し、生活の中で活用してきた。例えば、藍や紅などから抽出されたものは染め物に、薬効のある植物から単離されたものは薬として利用された。その後、化学の発展に伴い、有効成分の単離およびその構造決定が盛んに行われた。また、完全化学合成（全合成）による大量生産や構造活性相関研究による新規化合物の創出も可能となり、天然物由来の画期的な医薬品が多く生み出された。現在、特に創薬の観点から、全合成による標的化合物の取得は我々の生活になくってはならないものとなっている。

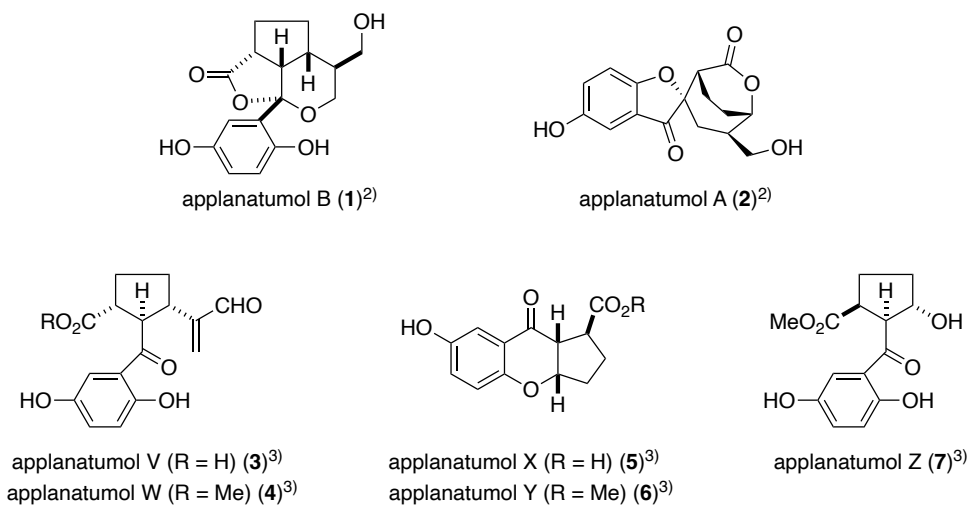
他方、生物活性の有無に関わらず人類が天然物の全合成に挑み続ける理由として、有機合成化学の力量の検証がある。実際に、有機合成化学は天然物の合成研究とともに発展してきたと言えるだろう。どのような化合物でも合成可能であると言われて久しいが、目的化合物を簡便かつ高収率・高選択的に合成することは現代の有機化学を以てしても極めて困難である。複雑天然物に挑むことで新たな有機化学反応の発見やその応用がなされ、有機合成化学の進歩に繋がるはずである。従って天然物の合成研究は、有機合成技術の向上および画期的新薬の創出の両観点から大きな意義があり、今後も重要な研究領域として認知され続けるに違いない。

2016年に A. Myers らはマクロライド化合物の統一的合成法を報告している<sup>1)</sup>。すなわち、化学的に修飾容易な8つのビルディングブロックを用いて収束的に組み合わせ、マクロライド類縁体を網羅的に合成するという手法である。この手法により約300種類のエリスロマイシン類縁体を合成し、その構造活性相関研究を行った。このように、天然物のその種類によっては合成方法論がほぼ確立されているものもあり、その場合は多くの類縁体を統一的に合成可能となる。一方、テルペン型天然物とりわけ複数の環構造を有した三次元的に複雑な天然物は統一的合成方法論が無く、化合物ごとに特徴を見極めて合成しなければならない。このような背景から、複数の環構造が三次元的に組み込まれたテルペン型天然物の全合成に挑戦し、新たな立体選択的骨格構築法の開発およびその応用に関する知見を示すことが有機化学の発展に寄与する。

天然物の一種であるメロテルペノイドは植物や菌類から広く単離され、テルペン部分とポリケチド部分を有するハイブリッド型化合物の総称である。その構造的多様性と特徴的な生物活性から、合成標的および医薬品リード化合物として注目されている。

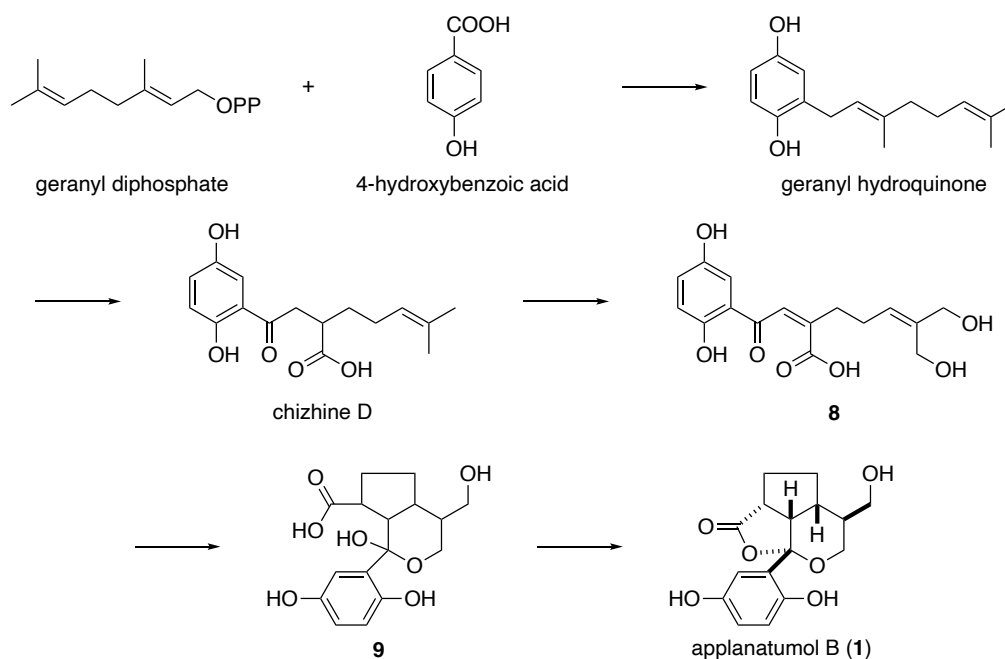
Applanatumol B (1) は *Ganoderma applanatum* が産生するメロテルペノイドであり、2016年に Y.-X. Cheng らによって単離構造決定された (Figure 1)<sup>2)</sup>。その後、同研究グループによって applanatumol C – Z5 が *G. applanatum* から単離されている<sup>3)</sup>。Applanatumol B (1) は、半球状の三環性骨格である dioxacyclopenta[cd]inden 骨格およびジヒドロキノン部位を有しており、特に半球状の三環性骨格は5つの不斉中心を有した合成化学的に挑戦的な構造である。

**Figure 1.** Applanatumol 類



Applanatumol B (1) の生合成経路について、Y.-X. Cheng らはシキミ酸経路とメバロン酸経路とのハイブリッド型であると提唱している (Scheme 1)。すなわち、シキミ酸経路由来の 4-hydroxybenzoic acid とメバロン酸経路由来の geranyl diphosphate が、geranyl transferase の作用により結合して geranyl hydroquinone となったのち、chizhine D を経て 8 となる。その後、共役付加環化反応により 9 となったのち、ラクトン化により applanatumol B (1) が生成するという経路である。

**Scheme 1.** Applanatumol B の推定生合成経路



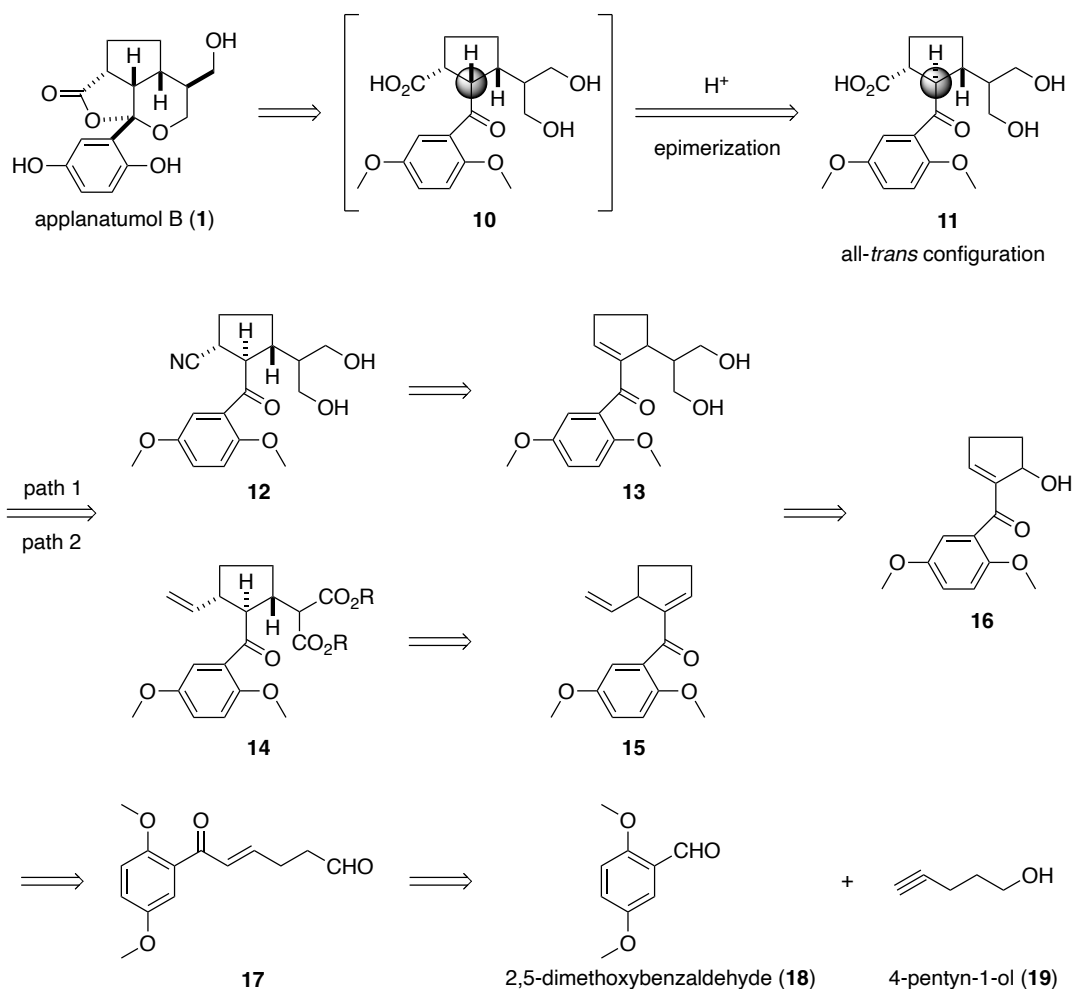
また驚くべきことに、applanatumol A (2) を除いては、applanatumol 類は複数の不斉中心を有する複雑な構造であるにも関わらず、全てラセミ体で単離された。

ラセミ体で単離された applanatumol B (1) は光学分割後に生物活性試験が行われ、両鏡像異性体とも NRK-52E 細胞に対して濃度依存的に抗線維化作用を示すことが明らかにされた。また (+)-applanatumol B に比べ、(-)-applanatumol B は活性が弱いことも報告されている。また、applanatumol X (5) -Z (7) については詳細な生物活性は不明である。

Applanatumol 類は、ジヒドロキノン部位および五員環を母核とする類似性の高い化合物群であるため、合成難易度の高い applanatumol B (1) を合成できればその合成中間体を利用して多くの applanatumol 類を網羅的に合成できると考えた。そこで著者は、効率的な applanatumol 類の網羅的合成法の確立を目的に、applanatumol B (1) の合成研究に着手した。

合成研究を行うにあたり、まず applanatumol B (1) の逆合成解析を行った (Scheme 2)。Applanatumol B (1) は、化合物 11 の分子内環化反応より得られるものと考えた。すなわち、五員環上の3つの置換基が全て *trans* 配置である (*all-trans*) 化合物 11 のケトン  $\alpha$ 位がエピメリ化し、*all-cis* 配置を有する中間体 10 となる。その後、化合物 10 の分子内環化反応により化合物 1 得られると考えた。化合物 11 は、化合物 16 より2つの経路1および2で誘導可能とした。経路1では、化合物 11 は 12 のシアノ基の加水分解反応により得られるものとし、化合物 12 は 13 に対するシアン化物イオンの立体選択的な1,4-付加反応により得られると考えた。化合物 13 は 16 へのマロン酸エステルの付加を含む数工程の変換により合成可能とした。経路2では、化合物 11 は、カルボン酸等価体としてビニル基をもつ 14 より誘導可能とし、化合物 14 は 15 に対するマロン酸エステルの立体選択的マイケル付加反応により合成可能とした。すなわち、経路1ではシアノ基を、経路2ではマロン酸エステルをそれぞれ熱力学的支配にて導入し、五員環上の三連続不斉中心をより熱力学的に安定だと考えられる *all-trans* 配置と立体制御しようと考えた。化合物 16 は化合物 17 に対する分子内 Morita-Baylis-Hillman (MBH) 反応により得られるものとし、化合物 17 は2,5-ジメトキシベンズアルデヒド (18) および4-ペンチン-1-オール (19) より数工程で合成可能とした。

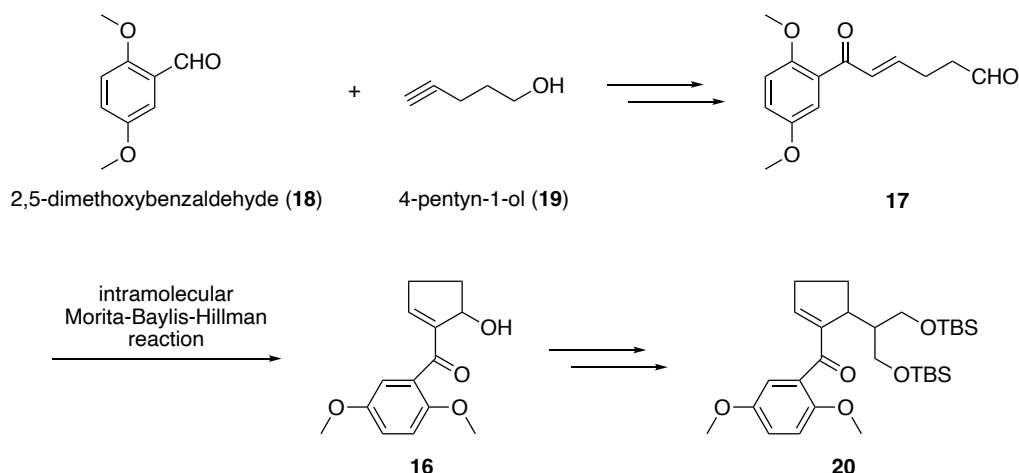
**Scheme 2. Applanatumol B の逆合成解析**



はじめに、2,5-ジメトキシベンズアルデヒド (18) および 4-ペンチン-1-オール (19) から誘導したアルデヒド 17 を用いた、分子内 MBH 反応を検討した (Scheme 3)。その結果、*t*-ブチルアルコール溶媒中、 $\text{PPh}_3$  を用いる条件にて目的の環化体 16 を収率良く得ることに成功した。続いて、経路 1 に従って 16 に対するマロン酸ジメチルのマイケル付加反応と数工程の官能基変換を行い、化合物 20 を合成した。分子内 MBH 反応の条件検討および化合物 20 までの合成法について第一章第一節で述べる。

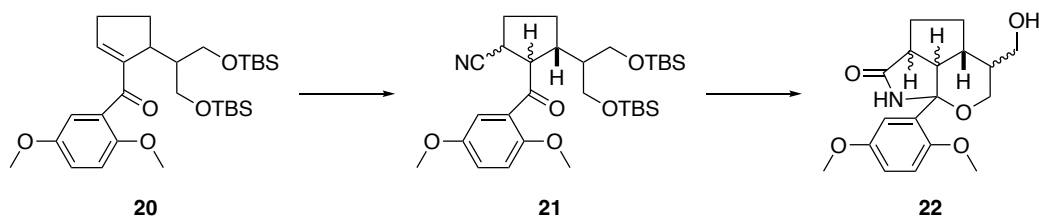


### Scheme 3. 化合物 16 および 20 の合成



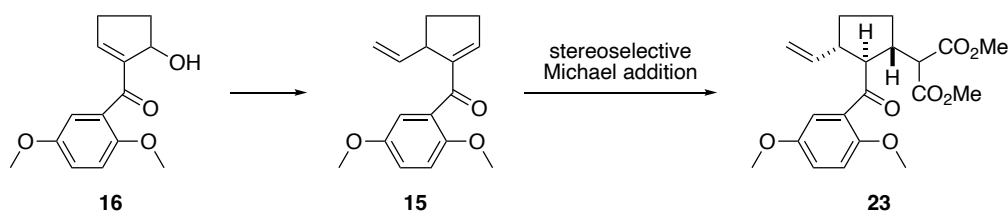
続いて、エノン体 **20** に対するシアン化物イオンの立体選択的 1,4-付加について検討した (Scheme 4)。Et<sub>2</sub>AlCN を用いた場合、1,4-付加反応は進行するものの所望の *all-trans* 体の立体選択的合成は困難であった。また、得られたジアステレオマー混合物 **21** を用いて酸性条件下でのシアノ基の加水分解および環化反応を検討したが、望みのラクトン体は得られず、種々のジアステレオマーを含むラクタム **22** を与える結果となった。その詳細を第一章第二節で述べる。

### Scheme 4. 経路 1 での合成検討



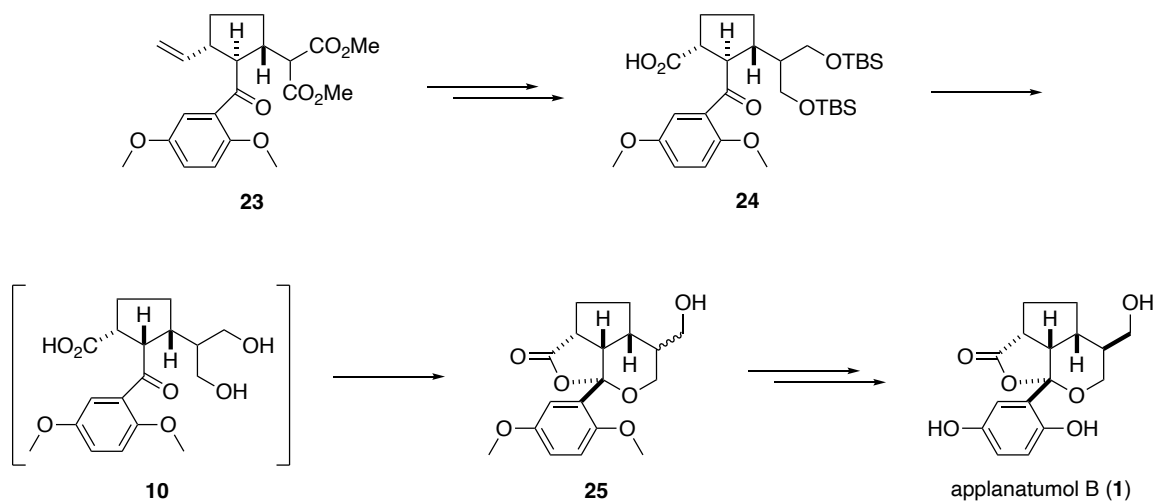
経路 1 での三環性化合物の合成は困難であったため、経路 2 での骨格構築を目指した (Scheme 5)。化合物 **16** に対してビニル基を導入しエノン **15** としたのち、マロン酸ジメチルの立体選択的なマイケル付加反応について検討した。その結果、望みの *all-trans* 配置を有する化合物 **23** を主生成物として得ることに成功した。その詳細について第一章第三節で述べる。

### Scheme 5. 経路 2 での合成検討



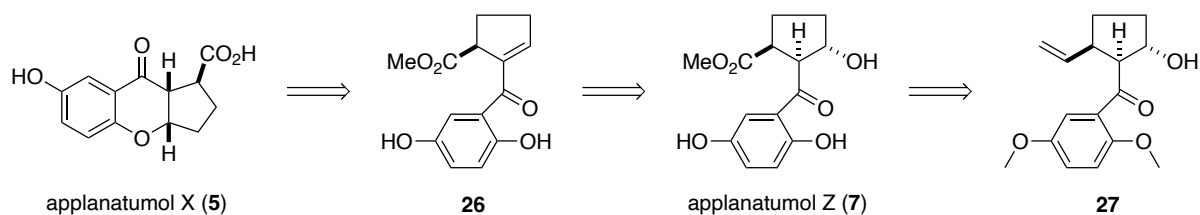
続いてマイケル付加体 **23** を主生成物とするジアステレオマー混合物に対し、ジアステレオマーの分離を含む数工程の官能基変換により環化前駆体であるカルボン酸 **24** へと誘導した (Scheme 6)。その後、化合物 **24** を酸性条件に付すと、ケトン  $\alpha$  位のエピメリ化により中間体 **10** を経由したのちに望みの環化反応が起こり、三環性化合物 **25** を得ることに成功した。最後に脱メチル化し、applanatumol B (**1**) のラセミ全合成を達成した。以上の詳細について第一章第四節で述べる。

### Scheme 6. Applanatumol B の全合成



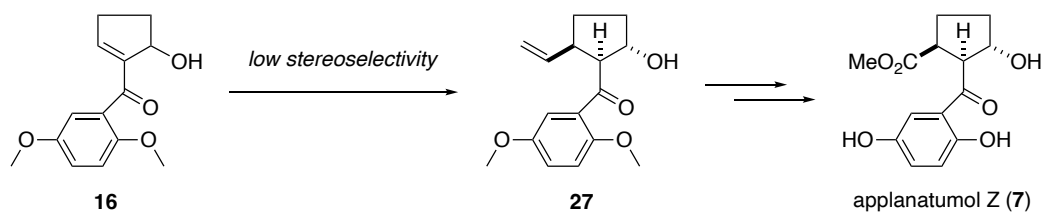
以上のようにして Applanatumol B (**1**) の全合成を達成したため、その合成中間体を用いた applanatumol 類の網羅的合成法の開発研究を行うこととした。複数ある applanatumol 類の中でも applanatumol B (**1**) とは環化様式が異なり、クロマン骨格を有する applanatumol X (**5**) および Y (**6**) を標的化合物とし、合成研究に着手した。以下にその逆合成解析を示す (Scheme 7)。すなわち、applanatumol X (**5**) および Y (**6**) はエノン **26** に対するフェノール性水酸基のオキサ-マイケル付加反応により合成可能とし、**26** は applanatumol Z (**7**) から誘導可能とした。Applanatumol Z (**7**) は applanatumol B (**1**) の合成中間体である化合物 **27** より合成できるものとした。

### Scheme 7. Applanatumol X-Z の逆合成解析



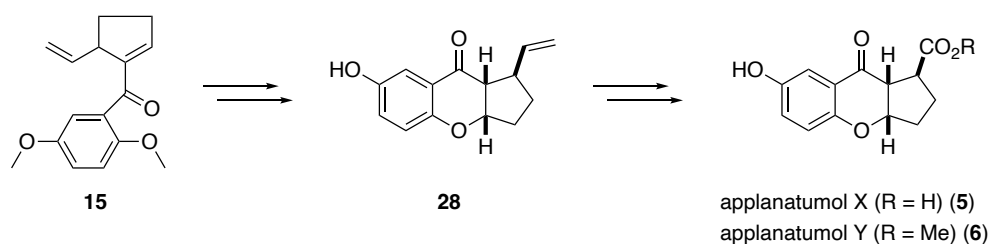
上記の合成計画に従って合成検討を行い applanatumol Z (7) の全合成を達成したが、五員環上の三連続不斉中心の立体制御については良好な結果が得られなかった (Scheme 8)。以上の検討について、第二章第一節で述べる。

### Scheme 8. Applanatumol Z の立体選択的な合成検討



そこで同じく applanatumol B (1) の合成中間体である化合物 15 から分子内環化反応により三環性骨格を構築し、applanatumol X (5) および Y (6) の全合成を達成したので、第二章第二節で述べる (Scheme 9)。

### Scheme 9. Applanatumol X, Y の全合成

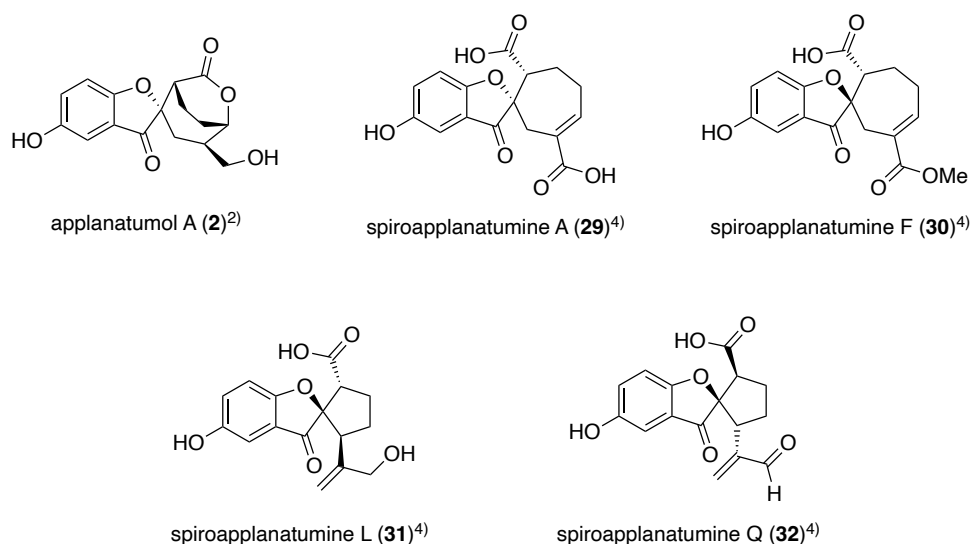


以上のようにして **applanatumol B (1)** の合成中間体からその類縁体である **applanatumol X (5)**, **Y (6)**, **Z (7)** の全合成を達成した。続いて、著者は他の **applanatumol** 類とは構造が大きく異なり、未だ全合成が達成されていない **applanatumol A (2)** に着目した。

**Applanatumol A (2)** は、2016年に Y.-X. Cheng らによって **applanatumol B (1)** と同時に単離・構造決定された (Figures 1 and 2)<sup>2)</sup>。また、スピロ環および bicyclo[3.2.2]nonane 骨格から成る spiro[benzofranbicyclo[3.2.2]nonane] 骨格を有し、4つの不斉中心を持つ四環性化合物である。

他方、**applanatumol** 類が単離された菌である *Ganoderma applanatum* より spiroapplanatumine 類が2017年に単離・構造決定された (Figure 2)<sup>4)</sup>。20種類の類縁体から成るこの化合物群は、スピロ環を有することが構造的特徴である。また、**applanatumol** 類がラセミ体として単離された一方、spiroapplanatumine 類は光学活性体として単離された点は興味深い。Figure 2 に示す通り、**applanatumol A (2)** の構造は **applanatumol** 類よりも spiroapplanatumine 類との類似性が高いと言える。加えて、**applanatumol A (2)** は spiroapplanatumine 類と同様に光学活性体として単離された。また、**applanatumol A (2)** の生物活性は、**applanatumol B (1)** と同様に NRK-52E 細胞に対して濃度依存的に抗線維化作用を示すことが報告されている<sup>2)</sup>。

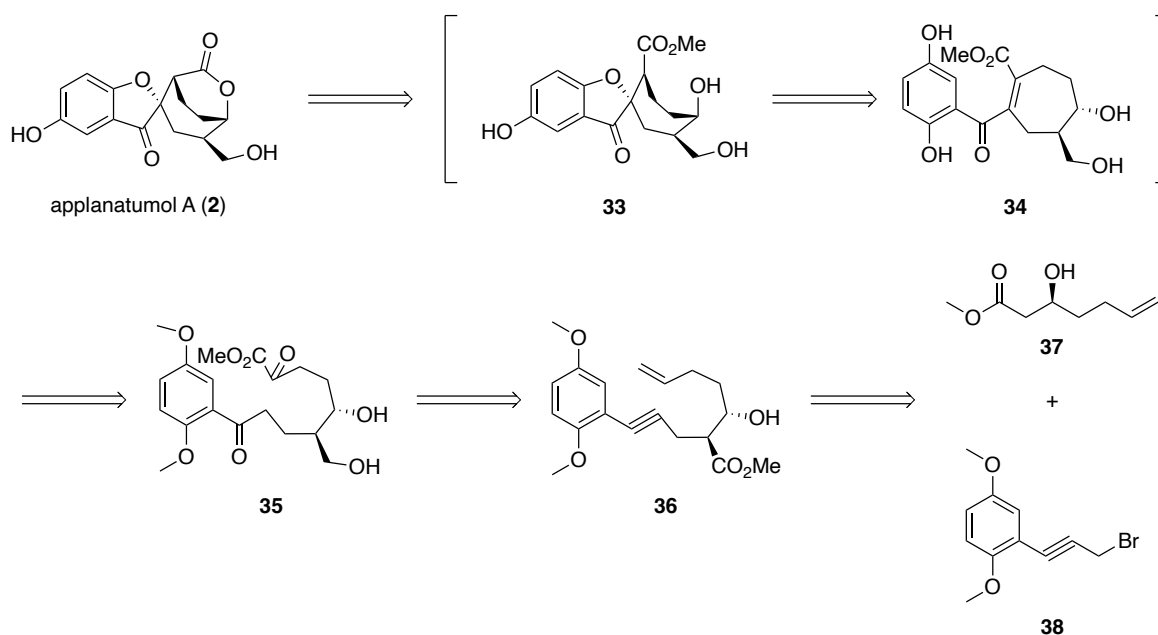
**Figure 2.** Applanatumol A および Spiroapplanatumine 類



**Applanatumol A (2)** の全合成を目指すにあたり、以下に示す逆合成解析を行った (Scheme 10)。Applanatumol A (2) は、化合物 **35** を用いた分子内環化反応により合成できるものとした。すなわち、化合物 **35** から分子内アルドール縮合により七員環を構築して **34** としたのち、フェノール性水酸基のオキサ-マイケル付加反応と続くラ

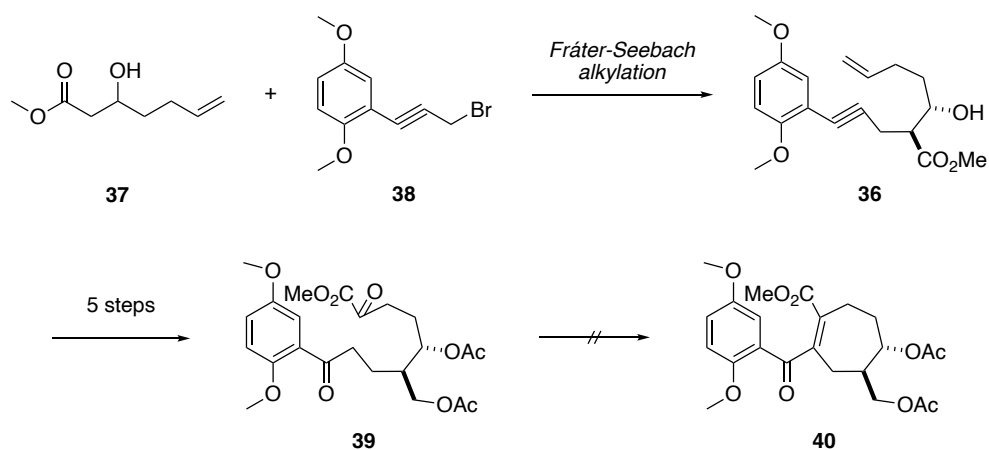
クトン化により四環性骨格を構築できるものとした。化合物 **35** は **36** からアルキンの水和反応、ビニル基の酸化およびメチルエステル部位の還元により誘導可能と考えた。化合物 **36** は化合物 **37** および **38** との Fráter-Seebach アルキル化反応により立体選択的に合成可能とした。

### Scheme 10. Applanatumol A の逆合成解析



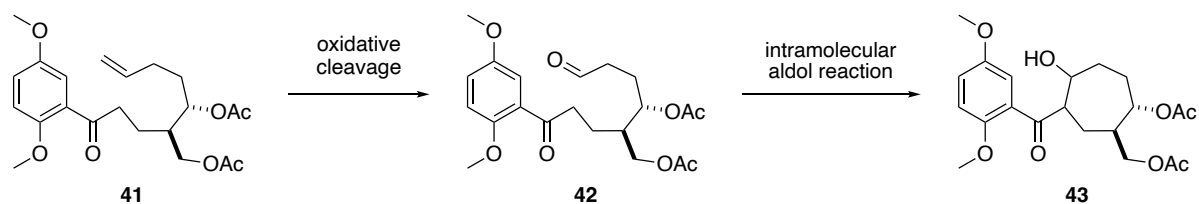
はじめに合成経路確立を目的に、ラセミ体での合成検討を行った (Scheme 11)。上述の合成計画に従い、出発物質からそれぞれ 2 工程で化合物 **37** および **38** を合成した。その後 Fráter-Seebach アルキル化反応<sup>3)</sup>により **36** を得たのち、5 工程の変換によりケトエステル **39** を合成した。その後、化合物 **39** を用いた分子内アルドール縮合について検討したが、所望の環化反応は進行しなかった。

### Scheme 11. 化合物 **40** の合成検討



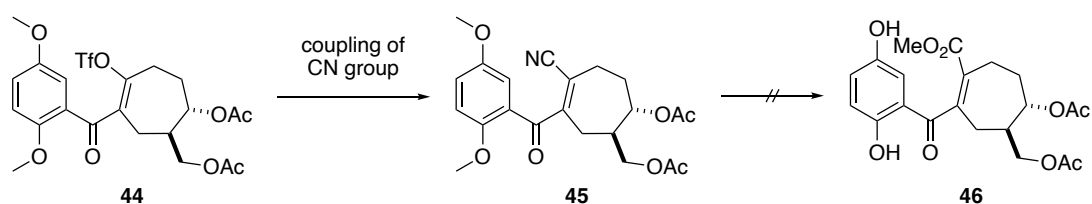
続いて、アルドールアクセプターをアルデヒドに変えて七員環を構築することとした (Scheme 12)。すなわち、化合物 **41** のビニル基を酸化開裂してアルデヒド **42** としたのち分子内アルドール反応を行ったところ、所望の七員環化合物 **43** の合成に成功した。以上の結果を第三章第一節で述べる。

### Scheme 12. 七員環部の合成検討



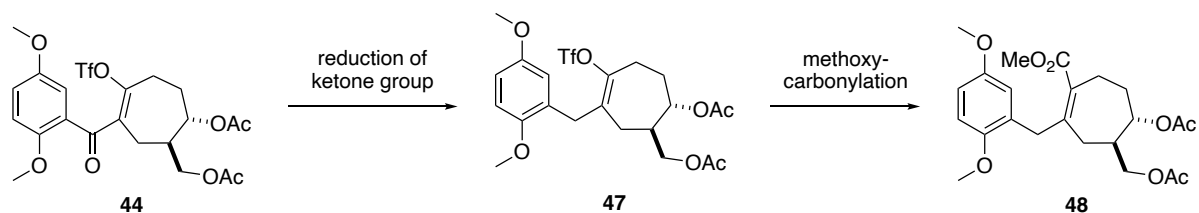
七員環の構築を達成したので、続いて一炭素増炭反応について検討した (Scheme 13)。トリフラート **44** を合成したのち種々の炭素源とのカップリング反応を検討した結果、シアン化亜鉛と Pd (0) 錯体を用いた条件で良好な結果を与えた。得られたシアノ体 **45** についてさらなる合成検討を行ったが、シアノ基の変換や脱メチル化などはいずれの反応条件においても所望の反応は進行せず、化合物 **46** への誘導は困難であった。

### Scheme 13. 一炭素増炭反応の検討



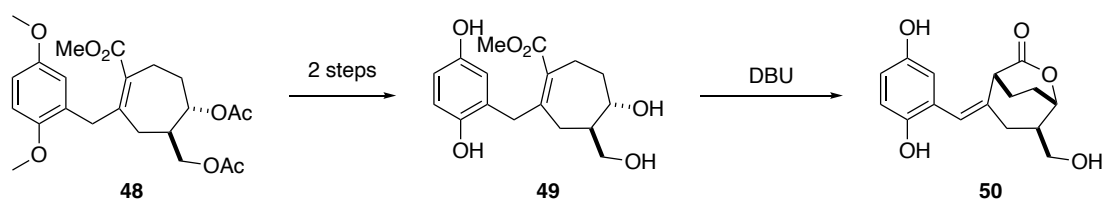
そこでベンジル位ケトン還元した化合物 **47** について一酸化炭素挿入反応を検討した (Scheme 14)。まず、化合物 **44** のベンジル位を還元してメチレン体 **47** としたのち、一酸化炭素挿入反応を行いメチルエステル **48** を合成した。この段階で天然物の有する全ての炭素原子を揃えることができた。以上の詳細について第三章第二節に述べる。

### Scheme 14. ベンジル位の還元とメチルエステル化の検討



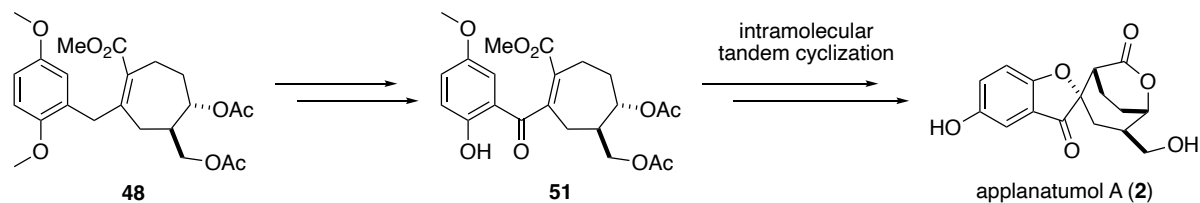
続いて分子内環化反応について検討した (Scheme 15)。化合物 **48** を脱メチル化および脱アセチル化したのち、DBU を用いて分子内環化反応を試みた。しかし所望の四環性化合物ではなく、二重結合部位の異性化を伴ってラクトン化が進行した化合物 **50** を与えた。

### Scheme 15. 分子内環化反応の検討



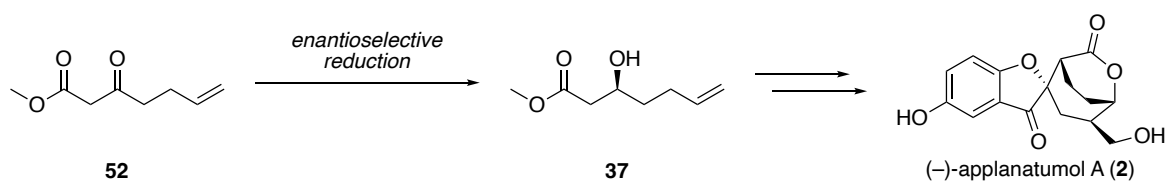
そこで二重結合の異性化を抑制するため、先にベンジル位へケトン基を構築したのち環化反応を行った (Scheme 16)。すなわち、化合物 **48** のベンジル位を酸化してケトン基を構築したのち、一方のメチル基を化学選択的に除去し化合物 **51** を得た。その後脱アセチル化および連続的分子内環化反応を行い、所望の四環性化合物の合成に成功した。最後に脱メチル化し、applanatumol A (**2**) のラセミ全合成を達成した。以上の結果について第三章第三節に詳述する。

### Scheme 16. Applanatumol A の全合成



Applanatumol A (2) のラセミ全合成が達成できたので、続いて確立した経路をもとに applanatumol A (2) の不斉全合成を目指した。化合物 37 を光学活性体として合成できれば、不斉全合成が可能であると考え、まずはケトエステル 52 のケトン部位の不斉還元について種々検討を行なった (Scheme 17)。その結果について第三章第四節で述べる。

Scheme 17. 不斉還元の見直し





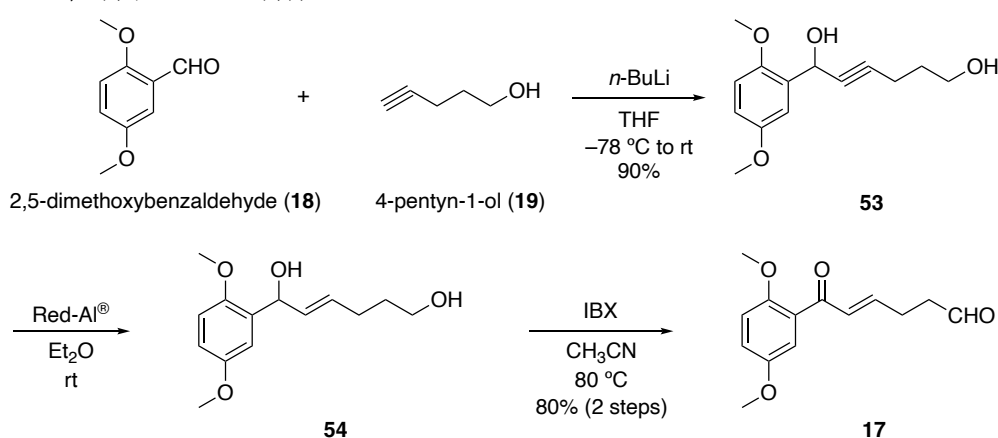
## 第一章 Applanatumol B の全合成

本章では、前述の合成計画に従った applanatumol B の合成研究について詳述する。第一節では分子内 MBH 反応による 1,4-付加反応前駆体の合成について述べ、第二節では経路 1 による三環性骨格構築の検討について述べる。第三節では経路 2 による三連続不斉中心の構築について述べ、第四節では applanatumol B の全合成について述べる。

### 第一節 分子内 MBH 反応による 1,4-付加反応前駆体の合成検討

合成計画に従い、はじめに 2,5-ジメトキシベンズアルデヒド (**18**) と 4-ペンチン-1-オール (**19**) を出発物質としてアルデヒド **17** を合成した (Scheme 18)。まず、4-ペンチン-1-オール (**19**) と *n*-BuLi より発生させたリチウムアセチリドを 2,5-ジメトキシベンズアルデヒド (**18**) へ求核付加させ、ジオール **53** を収率 90% で得た。続いてジオール **53** のアセチレン部位を Red-Al<sup>®</sup> を用いてトランス還元したのち、IBX 酸化によりアルデヒド **17** を 2 工程収率 80% で得た。

Scheme 18. 化合物 **17** の合成



続いて化合物 **17** に対する分子内 MBH 反応を検討した (Table 1)。まず触媒として PPhMe<sub>2</sub><sup>6)</sup> や PPh<sub>2</sub>Me を用いて THF 溶媒中室温で反応させたが、複雑な混合物を与えた (entries 1 and 2)。反応系が複雑化した原因は、PPhMe<sub>2</sub> や PPh<sub>2</sub>Me の反応性が高すぎることにありと見え、より反応性の低い PPh<sub>3</sub> に変えたところ収率 72% で目的の環化体 **16** を得た (entry 3)。次に触媒を PPh<sub>3</sub> に固定して反応溶媒について検討した。非極性溶媒であるトルエンを用いた場合は反応時間が長く、収率も中程度であったが (entry 4)、プロトン性極性溶媒である *t*-ブチルアルコールを用いたところ、反応終結に 3 日間を要するものの収率 90% で目的物 **16** を得ることに成功した (entry 5)。

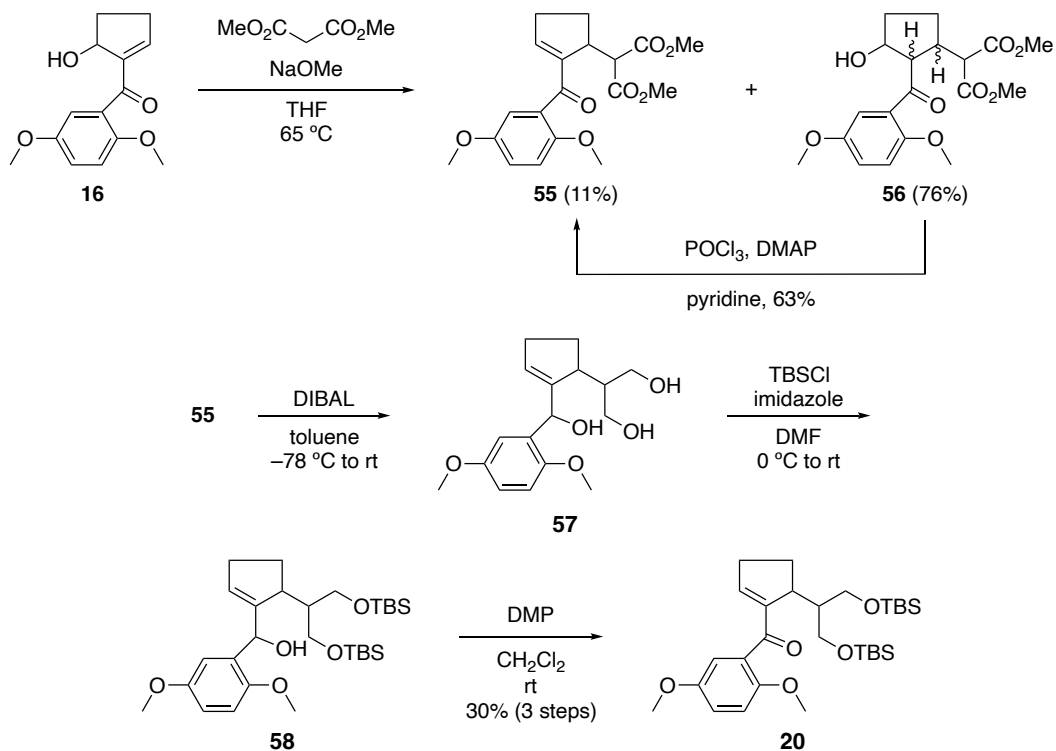
**Table 1.** 分子内 MBH 反応の検討



entry	catalyst	solvent	temp.	time	result
1	PPhMe <sub>2</sub>	THF	rt	1 h	complex mixture
2	PPh <sub>2</sub> Me	THF	rt	20 h	complex mixture
3	PPh <sub>3</sub>	THF	rt	3 d	72%
4	PPh <sub>3</sub>	toluene	rt	6 d	64%
5	PPh <sub>3</sub>	<i>t</i> -BuOH	30 °C	3 d	90%

得られた化合物 **16** に対し、マロン酸ジメチルを THF 溶媒中 65 °C でマイケル付加させたところ、脱水まで進行した化合物 **55** を収率 11%、マイケル付加のみ進行した化合物 **56** を収率 76% で得た (Scheme 19)。化合物 **56** は塩化ホスホリルを用いて脱水し、化合物 **55** へと収束させた。次に化合物 **55** を DIBAL によりトリオール **57** へと還元したのち、第一級アルコールを選択的に TBS 保護し化合物 **58** を得た。続いて化合物 **58** の第二級アルコールを Dess-Martin 酸化し、目的の 1,4-付加反応前駆体であるエノン体 **20** を 3 工程収率 30% で得た。

**Scheme 19.** 化合物 **20** の合成

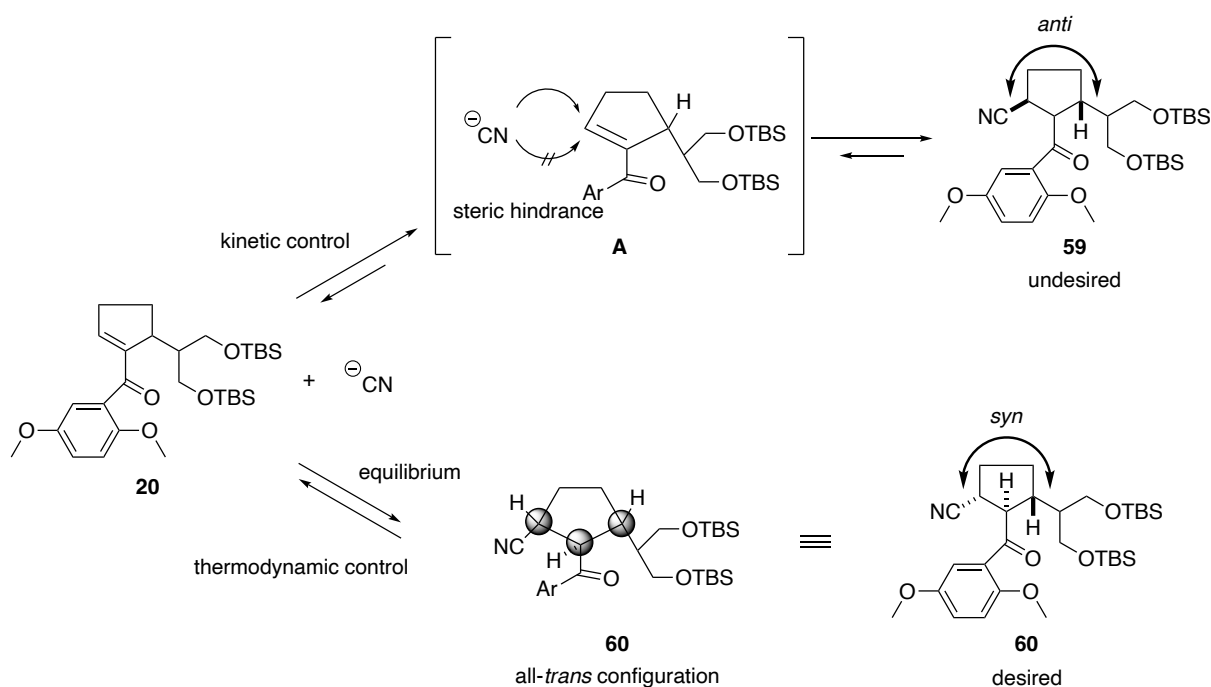


## 第二節 経路 1 による三環性骨格構築の検討

前節では、アルデヒド **17** に対する分子内 MBH 反応と続く数工程の変換によるエノン **20** までの合成を述べた。本節では、エノン **20** に対するシアン化物イオンの立体選択的 1,4-付加反応の検討と、シアノ基の加水分解および分子内環化反応の検討について述べる。

シアン化物イオンの 1,4-付加反応における立体選択性に関し、著者は以下の作業仮説を立てた (Figure 3)。シアン化物イオンがエノン **20** に対して速度論支配にて 1,4-付加した場合、嵩高い TBS 基を有する側鎖が立体障害となるため、シアノ基と TBS 側鎖はアンチ配置の関係になる。一方、シアン化物イオンの付加・脱離が可逆的に進行した場合、平衡反応により五員環上の三連続不斉中心が全て擬エクアトリアルに配向した熱力学的安定な *all-trans* 配置になる。すなわち、熱力学的支配による反応条件を選べば、望みの *all-trans* 配置への収束が可能と考えた。

Figure 3. シアン化物イオンの 1,4-付加反応における作業仮説



上記のような作業仮説に基づき、化合物 **20** へのシアン化物イオンの立体選択的 1,4-付加反応について検討した (Table 2)。まずシアノ源としてシアン化カリウムを用いて 1,4-ジオキサン溶媒中室温で反応させたが、原料回収に終わった (entry 1)。また反応性向上を意図し、塩化アンモニウムを添加した条件も行ったが反応は進行しなかつた。

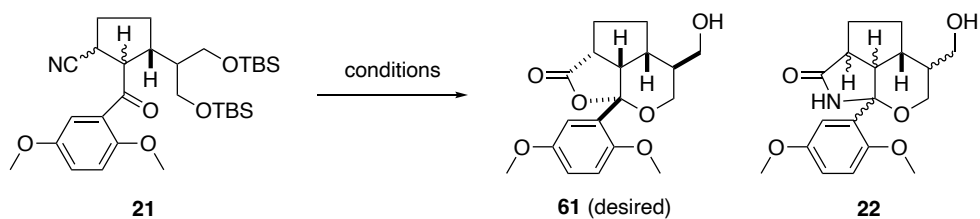
った (entry 2)。次に TMSCN と炭酸セシウムを用いたシアノ化物イオンの 1,4-付加反応<sup>8)</sup>を試みたが、同様の結果となった (entry 3)。続いてシアノ源を Et<sub>2</sub>AlCN に変え、トルエン溶媒中 0 °C で反応させたところ、低収率ながらニトリル **21** をジアステレオマー混合物として得た (entry 4)。次にシアノ化剤を Et<sub>2</sub>AlCN に固定し、反応溶媒および温度を検討した。溶媒を THF に変えたところ、収率 69% でニトリル **21** を得ることに成功したが、ジアステレオマー混合物を与えた (entry 5)。そこでより熱力学的支配による立体選択性の向上を目指し、反応溶媒を高沸点の 1,4-ジオキサンに変えて加熱条件下反応を試みたが、収率が大きく低下する結果となった (entry 6)。

**Table 2.** シアノ化物イオンの 1,4-付加反応の検討

entry	reagents	solvent	temp.	time	result
1	KCN	1,4-dioxane	rt	2 d	no reaction
2	KCN, NH <sub>4</sub> Cl, H <sub>2</sub> O	DMF	70 °C	3 d	no reaction
3	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , TMSCN, H <sub>2</sub> O	1,4-dioxane	60 °C	2 d	no reaction
4	Et <sub>2</sub> AlCN	toluene	0 °C	12 h	32%
5	Et <sub>2</sub> AlCN	THF	0 °C	8 h	69%
6	Et <sub>2</sub> AlCN	1,4-dioxane	70 °C	2 h	13%

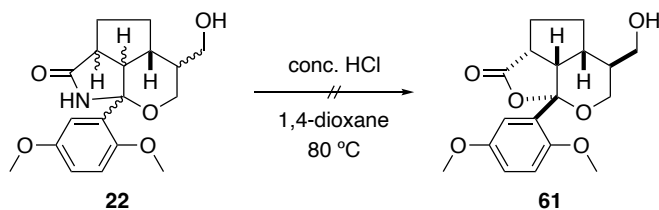
Table 2 で示したように、シアノ化物イオンの 1,4-付加における立体選択性は制御できなかったものの、ニトリル **21** を得ることができたため、酸性条件下でのシアノ基の加水分解と続く分子内環化反応について検討した (Table 3)。反応溶媒を高沸点の 1,4-ジオキサンに固定し、酸および反応温度について検討した。まず 80 °C で濃塩酸を作用させたところ、多くの立体異性体を含む混合物が収率 33% で得られた (entry 1)。<sup>1</sup>H NMR での構造決定は困難であったが、質量分析よりラクタム体 **22** が生成していると予想された。そこで得られたラクタム **22** に対して同様の加水分解条件により、望みのラクトン **61** への収束を試みたが、反応は進行しなかった (Scheme 20)。酸を 50% 硫酸に変えて検討したが、entry 1 と同様の結果となった (entry 2)。また、シアノ基の加水分解を促進することを期待し、添加剤を検討した<sup>9,10)</sup>。50% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 水溶液にヨウ化銅とその配位子として (*rac*)-BINAP を添加したが、構造不明の生成物を与えるのみであった (entry 3)。

**Table 3.** シアノ基の加水分解と続く環化反応の検討



entry	reagents	solvent	temp.	time	result
1	conc. HCl	1,4-dioxane	80 °C	4 h	<b>22</b> (33%)
2	50% H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1,4-dioxane	60 °C	17 h	<b>22</b>
3	50% H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , CuI, (±)-BINAP	1,4-dioxane	60 °C	2 d	unknown

**Scheme 20.** ラクタム **22** に対する加水分解の検討



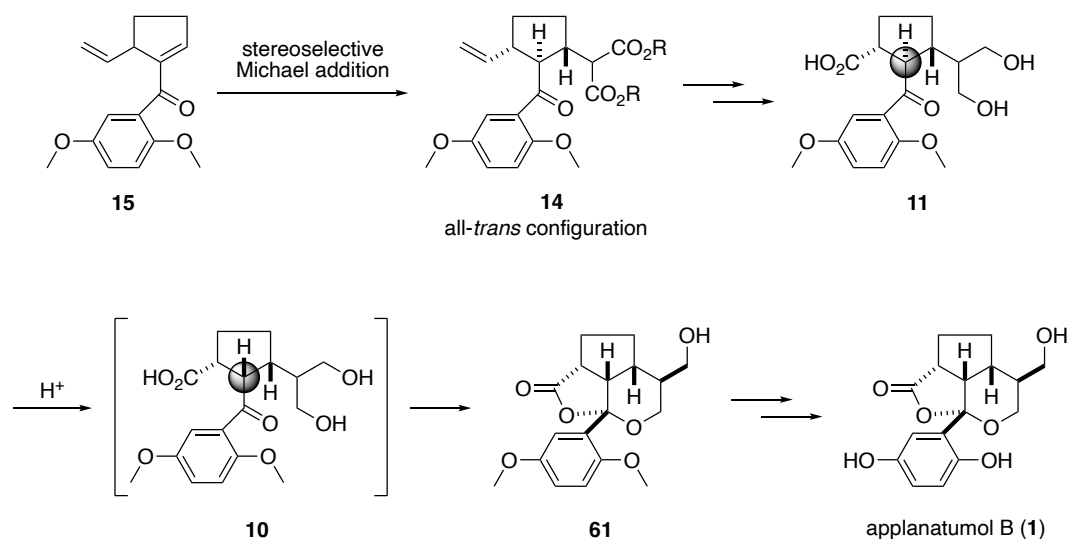
このように、分子内 MBH 反応を鍵反応としてエノン **20** を合成したものの、シアノ化物イオンの 1,4-付加反応において立体選択性は制御できなかった。また、得られたニトリル **21** に対する加水分解反応を試みたが所望のラクトン **61** は得られず、ラクタム体 **22** を与える結果であった。

### 第三節 経路 2 による三連続不斉中心の構築検討

前節では、シアン化物イオンの立体選択的 1,4-付加反応とシアノ基の加水分解による三環性骨格構築の検討について述べた。しかし、シアン化物イオンの 1,4-付加反応における立体選択性の制御において良好な結果は得られなかった。また、ニトリル体 **21** からラクトン体 **61** への変換も困難であった。そこで本節では経路 2 による合成計画をもとに、applanatumol B の全合成を目指すこととした。

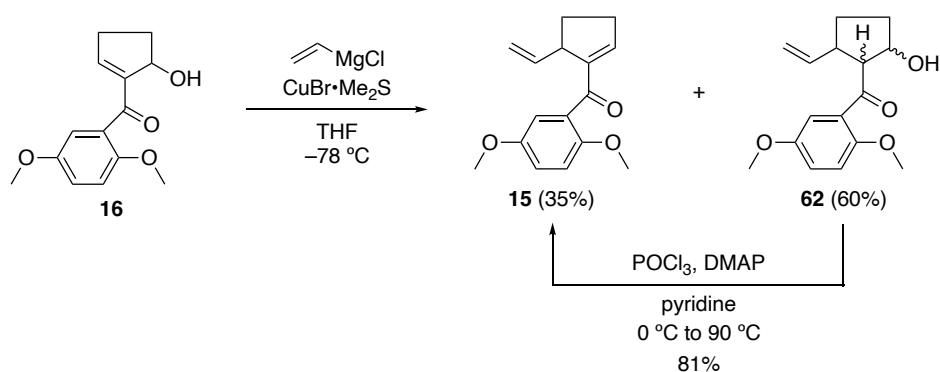
経路 2 ではマロン酸エステルを熱力学的支配により導入し、五員環上の三連続不斉中心の立体化学を制御する合成戦略である。すなわち、ビニル基を有する化合物 **15** に対し、マロン酸エステルを立体選択的にマイケル付加させて *all-trans* 体 **14** としたのち、エステルの還元とビニル基の酸化開裂によりカルボン酸 **11** を合成する (Scheme 21)。その後、酸性条件下 **11** のケトン  $\alpha$  位のエピメリ化と続く分子内環化反応により三環性骨格を構築し、**61** を得るものとした。最後にメチル基を除去し、applanatumol B (**1**) を全合成する計画である。本節では、化合物 **15** に対するマロン酸エステルの立体選択的マイケル付加反応の検討について述べる。

Scheme 21. 経路 2 の合成計画



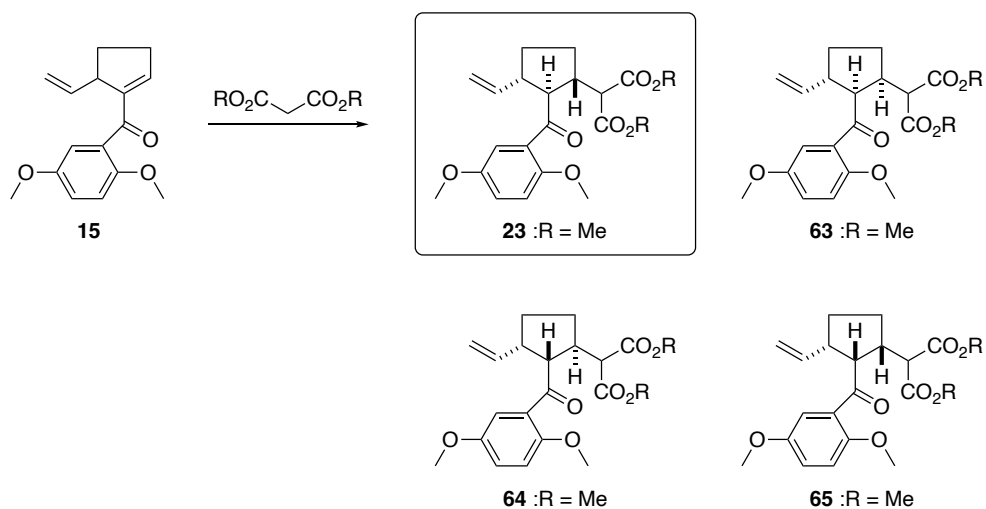
経路 2 に従い、はじめに化合物 **16** に対して臭化銅ジメチルスルフィド錯体存在下ビニルマグネシウムクロリドを 1,4-付加し、脱水まで進行した化合物 **15** を収率 35%、1,4-付加のみ進行した化合物 **62** を収率 60% で得た (Scheme 22)。化合物 **62** は塩化ホスホリルを用いて脱水し、収率 81% で化合物 **15** へと収束させた。

**Scheme 22.** 化合物 **16** に対するビニルマグネシウムクロリドの1,4-付加反応



次に、化合物 **15** に対するマロン酸エステルの立体選択的マイケル付加反応について検討した (Table 4)。このマイケル付加反応では Figure 3 での作業仮説と同様、マロン酸エステルの付加脱離の繰り返しにより、熱力学的に安定な *all-trans* 配置を有する化合物 **23** への収束が可能と考えた。はじめにマロン酸ジメチルを、塩基としてナトリウムメトキシドを用いて THF 溶媒中 45 °C で反応させたところ、収率 82% で化合物 **23**, **63**, **64** をジアステレオマー混合物 (1:4:1) として得た (entry 1)。望みの *all-trans* 体 **23** は得られたものの、主生成物はジアステレオマー **63** であった。化合物 **63** が主生成物である理由は、速度論支配によりマロン酸ジメチルがビニル基を避けるように付加したのち、嵩高いマロン酸エステル部位を避けてケトン  $\alpha$ 位がプロトン化したためと考えられる。その後マロン酸ジイソプロピルでも反応を試みたが、嵩高い2つのイソプロピル基が立体障害となり反応は進行しなかった (entry 2)。続いてマロン酸エステルをマロン酸ジメチルに固定し、塩基、反応溶媒および反応温度を検討した。ナトリウムメトキシドとプロトン性極性溶媒であるメタノールの組み合わせでは、化合物 **23** の生成比が増加した (entry 3)。また、*t*-ブトキシカリウムと *t*-ブチルアルコールの組み合わせにおいても、同様のジアステレオマー比 (1:2:1) となった (entry 4)。プロトン性極性溶媒および塩基としてそのアルコキシドを用いることで、やや平衡が促進され、熱力学的に安定だと考えられる *all-trans* 体の生成比が微増したと考察した。続いてさらに平衡を促進するため、加熱還流下メタノール溶媒中ナトリウムメトキシドを作用させたところ、化合物 **23** の生成比が大きく向上し、主生成物として得ることに成功した (entry 5)。本反応において平衡反応が存在することを検証するため、化合物 **63** および **64** の混合物を加熱還流下メタノール溶媒中、1当量のナトリウムメトキシド存在下に付したところ、新たに化合物 **23** が生成して entry 5 と同じジアステレオマー比 25:2:5 へと変化した。このことから作業仮説通り各ジアステレオマー間には原料 **15** を介した平衡が存在し、entry 5 の反応条件では最終的に熱力学的に安定な化合物 **23** へと収束することが明らかとなった。

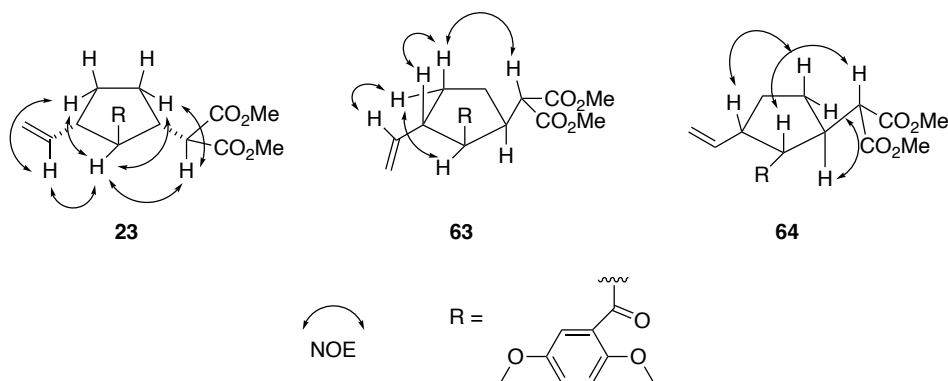
**Table 4.** マロン酸エステルの立体選択的マイケル付加反応の検討



entry	reagent	base	solvent	temp.	time	results
1	R = Me	NaOMe	THF	45 °C	24 h	82% ( <b>23:63:64</b> = 1:4:1)
2	R = <i>i</i> -Pr	NaOMe	THF	45 °C	24 h	no reaction
3	R = Me	NaOMe	MeOH	45 °C	24 h	<b>23:63:64</b> = 1:2:1
4	R = Me	<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -BuOH	45 °C	24 h	<b>23:63:64</b> = 1:2:1
5	R = Me	NaOMe	MeOH	reflux (65 °C)	24 h	95% ( <b>23:63:65</b> = 25:2:5)

また、上記化合物の相対立体配置は、NOESY 法を用いて決定した (Figure 4)。

**Figure 4.** 化合物 **23**, **63**, **64** の NOESY 測定による立体化学の決定



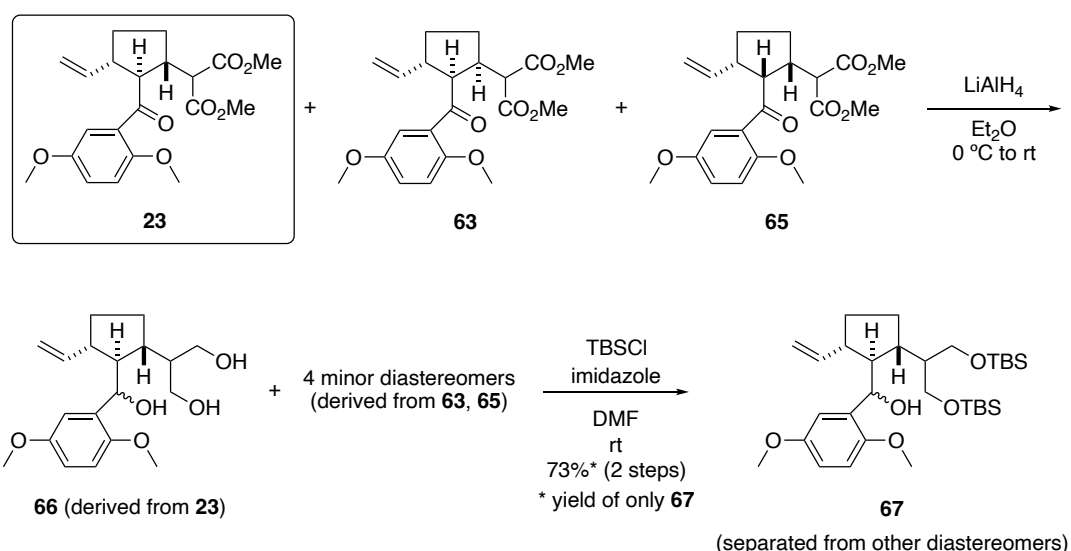


## 第四節 Applanatumol B ラセミの全合成

前節では、マロン酸ジメチルの立体選択的マイケル付加反応の検討について述べた。本節では、分子内環化反応による三環性骨格構築と applanatumol B のラセミ全合成について述べる。

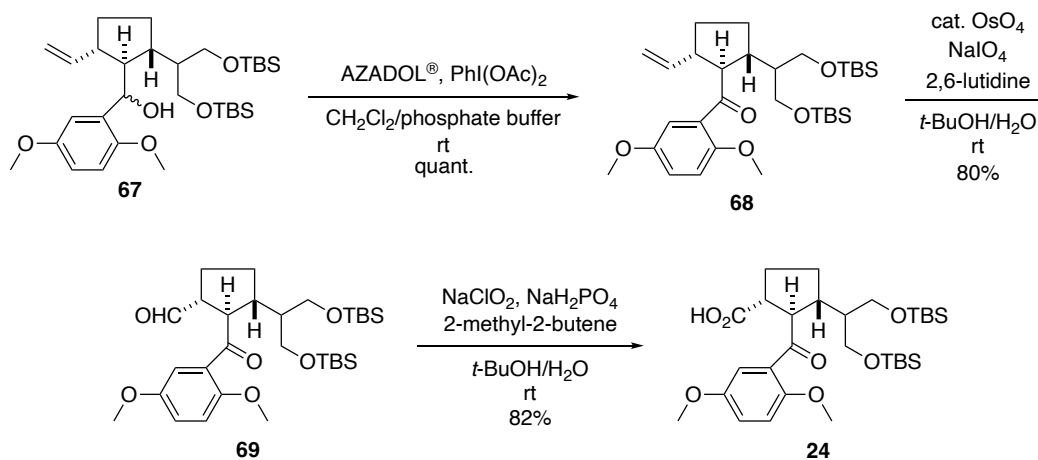
まず、化合物 **23**, **63**, **65** のジアステレオマー混合物を  $\text{LiAlH}_4$  還元し、トリオール体 **66** を得たのち、第一級アルコールを選択的に TBS 保護した (Scheme 23)。得られたジアステレオマー混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離し、五員環上の置換基が所望の相対立体配置を有する化合物 **67** をジアステレオマー比 1:1 で得た。

Scheme 23. 化合物 **67** の合成



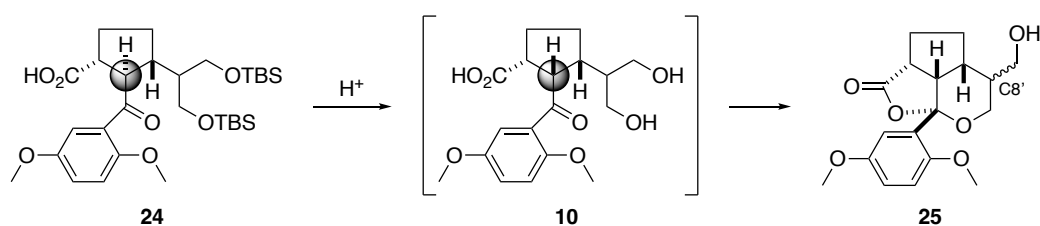
化合物 **67** のベンジル位第二級アルコールを AZADOL<sup>®</sup> で酸化<sup>11)</sup>して **68** としたのち、Lemieux-Johnson 酸化<sup>12)</sup>によりアルデヒド **69** へと誘導した (Scheme 24)。その後化合物 **69** を Pinnick 酸化し、環化前駆体であるカルボン酸 **24** を合成した。

**Scheme 24.** 化合物 **24** の合成



続いてカルボン酸 **24** に対し、三環性骨格構築へ向けた分子内環化反応を検討した (Table 5)。まず THF 溶媒中 60 °C で 5% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 水溶液を作用させたところ、環化反応は進行せずに TBS 基が脱保護された化合物のみを与えた (entry 1)。次にプロトン酸を 1 M HCl に変えたところ、望みの環化体 **25** を収率 33%、ジアステレオマー比 5:4 の混合物で得た (entry 2)。続いて加熱還流下 *p*-TsOH を作用させたところ、収率およびジアステレオマー比がともに向上した (entry 3)。ジアステレオマー比の向上を目的にプロトン性極性溶媒の 1 つである HFIPA を添加したが、収率およびジアステレオマー比は低下する結果となった (entry 4)。

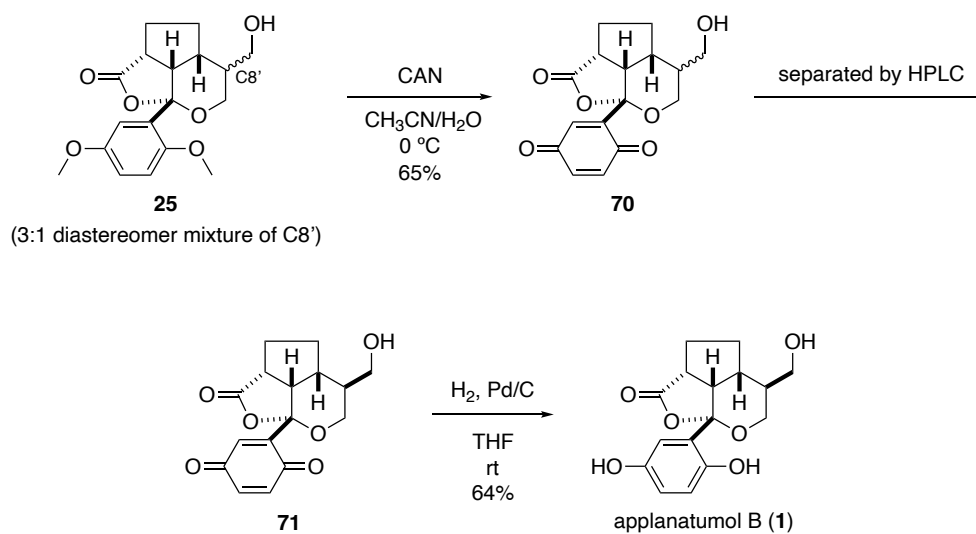
**Table 5.** 分子内環化反応による三環性骨格構築の検討



entry	reagent	solvents	temp.	time	results (dr of C8')
1	5% H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	THF	60 °C	3 h	deprotection product
2	1 M HCl	THF	60 °C	2 h	<b>25</b> , 33% (5:4)
3	<i>p</i> -TsOH	THF	reflux	2 h	<b>25</b> , 88% (3:1)
4	<i>p</i> -TsOH	THF/HFIPA	60 °C	3 h	<b>25</b> , 61% (2:1)

続いて最終段階である脱メチル化について検討した (Scheme 25)。化合物 **25** に対して CAN 酸化しキノン体 **70** を合成した。化合物 **70** は C8' 位でのジアステレオマー混合物であるため、HPLC にてジアステレオマーを分離し所望の立体化学を有する化合物 **71** を得た。最後に化合物 **71** を水素添加反応により還元<sup>13)</sup>し、applanatumol B (**1**) のラセミ全合成を達成した<sup>14)</sup>。

### Scheme 25. Applanatumol B の全合成



合成した applanatumol B (**1**) の各種スペクトルデータは文献値と良好な一致を示している (Table 6)。

**Table 6.** Applanatumol B の単離品の NMR データおよび合成品の NMR データ

synthetic product			isolated product		
No.	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$	No.	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$
1		148.6	1		148.5
2		129.7	2		129.7
3	6.87 (d, 2.8)	114.0	3	6.87 (d, 2.8)	114.0
4		150.9	4		150.8
5	6.64 (dd, 8.8, 2.8)	117.6	5	6.64 (dd, 8.6, 2.8)	117.6
6	6.67 (d, 8.8)	118.5	6	6.67 (d, 8.6)	118.5
1'		108.9	1'		108.9
2'	3.14 (dd, 10.8, 8.8)	41.9	2'	3.14 (dd, 10.4, 8.6)	41.9
3'	3.28 (t-like, 8.4)	50.7	3'	3.28 (t-like, 8.1)	50.6
4'		181.4	4'		181.3
5'a	2.18 (m)	29.9	5'a	2.18 (m)	29.9
5'b	1.73 (m)		5'b	1.73 (m)	
6'a	1.90 (m)	32.6	6'a	1.90 (m)	32.5
6'b	1.51 (m)		6'b	1.51 (m)	
7'	2.28 (m)	38.0	7'	2.28 (m)	37.9
8'	1.69 (m)	38.5	8'	1.69 (m)	38.5
9'a	3.98 (d, 8.0)	59.1	9'a	3.98 (d, 8.0)	59.0
9'b	3.91 (d, 8.0)		9'b	3.91 (dd, 12.1, 3.5)	
10'a	4.02 (dd, 10.4, 3.9)	64.2	10'a	4.02 (dd, 10.7, 2.9)	64.1
10'b	3.77 (10.4, 6.4)		10'b	3.77 (dd, 10.7, 2.9)	

このように、分子内 MBH 反応、平衡反応を利用した熱力学的支配でのマロン酸ジメチルの立体選択的マイケル付加反応、ケトン  $\alpha$ 位のエピメリ化と続く分子内環化反応による三環性骨格構築を鍵反応とし、applanatumol B (**1**) のラセミ全合成を達成した。

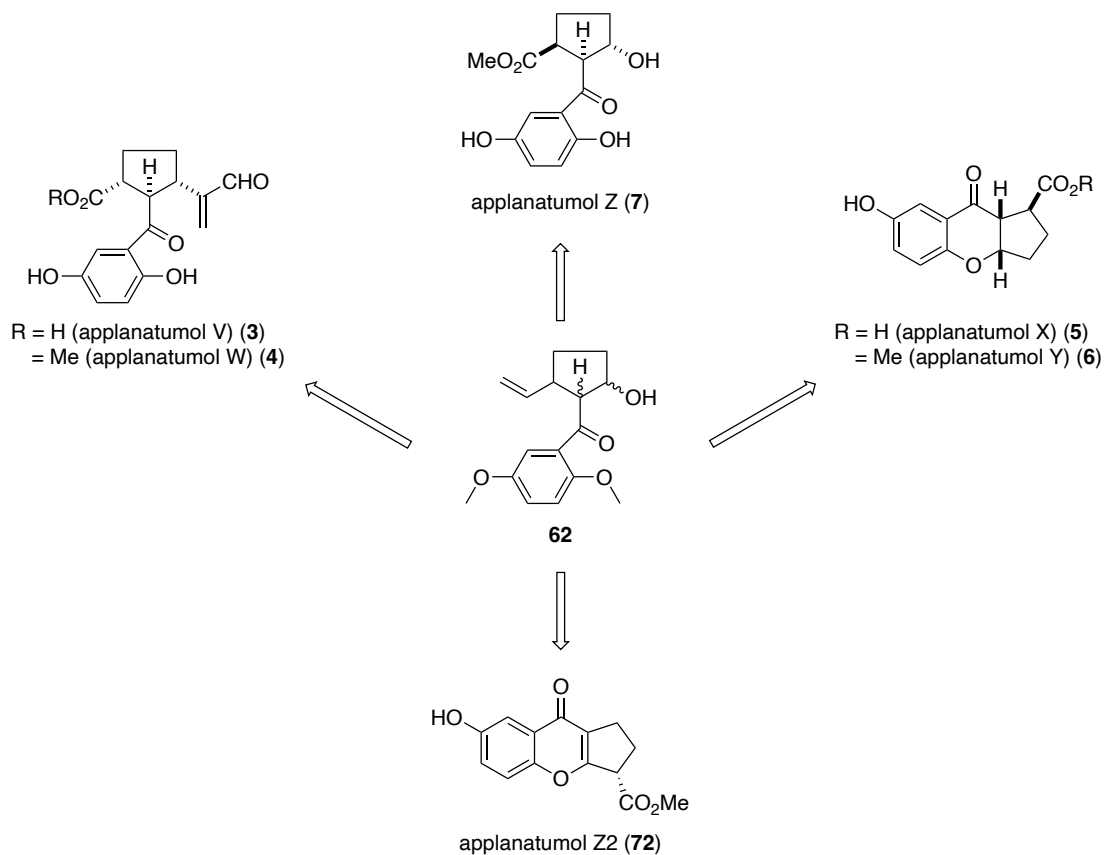
## 第二章 Applanatumol X-Z の全合成

前章では、applanatumol B の全合成について述べた。本章では applanatumol B の合成中間体を利用した applanatumol 類の網羅的合成法の開発について詳述する。第一節では applanatumol Z の全合成について述べ、第二節では applanatumol X および Y の全合成について述べる。

### 第一節 Applanatumol Z のラセミ全合成

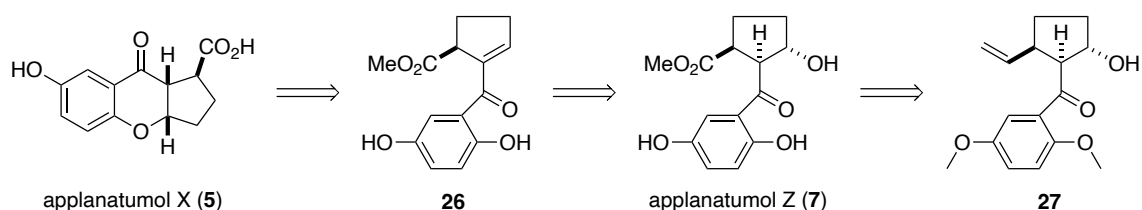
Applanatumol 類はこれまでに 30 種類の類縁体が報告されており、その多くは共通の環構造を有している。著者が開発した applanatumol B (1) の合成中間体である化合物 62 を用いれば、多くの applanatumol 類縁体へと合成展開が可能であると考えた (Figure 5)。そこで類縁体の中でも applanatumol B (1) とは異なる環化様式である類縁体 X (5) および Y (6) を合成標的に定めた。

Figure 5. Applanatumol 類の網羅的合成法の開発構想



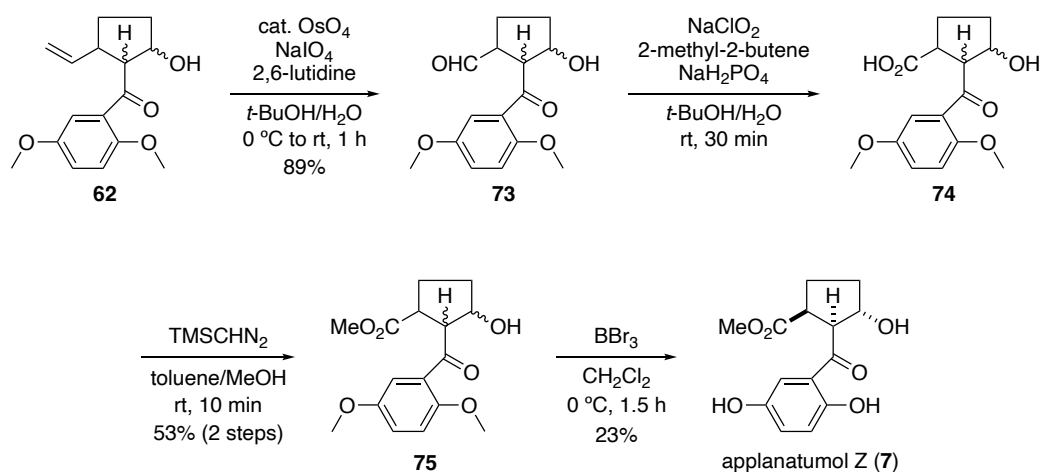
Applanatumol X (5) および Y (6) の合成を行うにあたり、以下に示す逆合成解析を行った (Scheme 26)。Applanatumol X (5) および Y (6) は化合物 26 に対する分子内環化反応により得られるものとし、26 は類縁体の一つである applanatumol Z (7) から脱水反応により合成可能とした。Applanatumol Z (7) は化合物 27 より誘導可能とした。すなわち、applanatumol X (5) および Y (6) は Z (7) を経由して合成可能であると考えた。

### Scheme 26. Applanatumol X-Z の逆合成解析



ジアステレオマー混合物である化合物 62 のビニル基を酸化開裂してアルデヒド 73 としたのち、Pinnick 酸化によりカルボン酸 74 とした (Scheme 27)。その後メチルエステル化と続く芳香環上のメチル基を除去したのち、ジアステレオマーを分離し applanatumol Z (7) の全合成を達成した。

### Scheme 27. Applanatumol Z の全合成



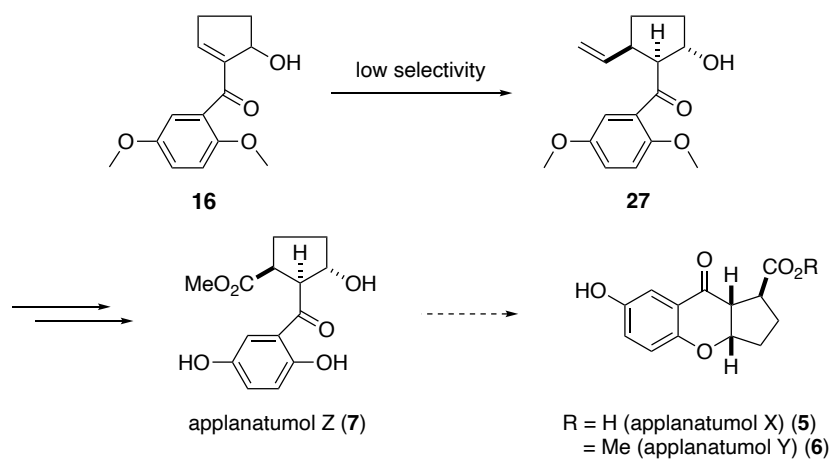
化合物 7 の各種スペクトルデータは文献値との良好な一致を示した (Table 7)。

**Table 7.** Applanatumol Z の単離品の NMR データおよび合成品の NMR データ

synthetic product			isolated product		
No.	$\delta_H$	$\delta_C$	No.	$\delta_H$	$\delta_C$
1		157.3	1		157.3
2		120.7	2		120.7
3	7.45 (d, 2.8)	116.6	3	7.46 (d, 2.9)	116.6
4		150.7	4		150.7
5	7.04 (dd, 8.8, 2.8)	126.4	5	7.04 (dd, 8.9, 2.9)	126.3
6	6.81 (d, 9.2)	119.6	6	6.81 (d, 8.9)	119.6
1'		207.6	1'		207.5
2'	4.04 (dd, 8.0, 5.2)	59.1	2'	4.05 (dd, 8.2, 5.1)	59
3'	4.30 (dt, 6.0, 4.8)	78.3	3'	4.31 (dd, 10.9, 5.2)	78.2
4'a	1.89-1.98 (m)	35.9	4'a	1.94 (m)	35.9
4'b	1.76-1.84 (m)		4'b	1.80 (m)	
5'	2.08-2.18 (m)	27.9	5'	2.11 (m)	27.90
6'	3.37 (dt, 8.0, 8.8)	47	6'	3.37 (m)	46.9
7'		176.5	7'		176.4
8'	3.63 (s)	52.6	8'	3.64 (s)	52.5

続いて、立体選択的な applanatumol Z (7) の合成を試みた (Scheme 28)。しかし化合物 16 に対するビニル基の 1,4-付加において立体選択性の制御が困難であったこと、またその後工程においても五員環上の不斉中心の立体制御について良好な結果が得られなかったため、化合物 16 からの立体選択的な applanatumol Z (7) の合成には至らなかった。

**Scheme 28.** Applanatumol Z からの誘導検討

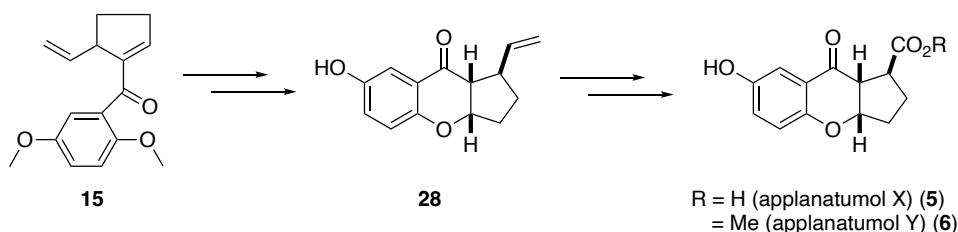


## 第二節 Applanatumol X および Y のラセミ全合成

前節では applanatumol Z (7) を経由した applanatumol X (5) および Y (6) の合成を目指したが、立体選択的な applanatumol Z (7) の合成が困難であったためこの経路は断念した。そこで本節では新たな合成計画を立案し、applanatumol X (5) および Y (6) の全合成を目指した。

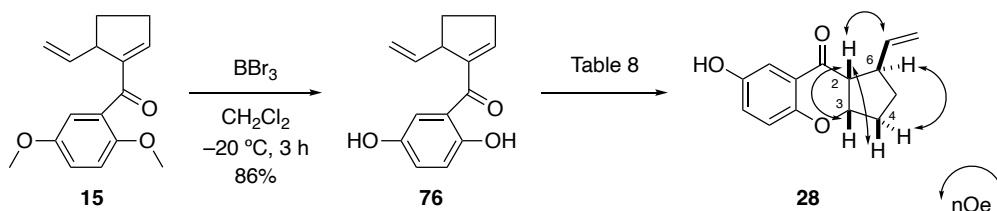
以下に新たな合成計画を記述する (Scheme 29)。すなわち、applanatumol B (1) の合成中間体の一つである化合物 15 から分子内環化反応により三環性骨格を構築し 28 としたのち、数工程の変換を行い applanatumol X (5) および Y (6) を合成する計画である。

Scheme 29. Applanatumol X および Y の合成に向けた新たな合成計画



エノン 15 に対して三臭化ホウ素を用いて脱メチル化し、76 を合成した (Scheme 30)。続いて分子内環化反応について検討した (Table 8)。Entry 1 では *p*-TsOH 存在下加熱したところ、所望の環化体 28 が得られたものの長い反応時間、中程度の収率および低い立体選択性と満足のいく結果は得られなかった。続いて塩基を用いて検討することとした。Entry 2 では水酸化ナトリウムを用いて検討したが、低収率であった。Entry 3 では THF 溶媒中炭酸カリウムを作用させたが、反応は進行しなかった。そこで entry 4 では溶媒をメタノールに変えたところ収率 88%、ジアステレオマー比 5:1 で化合物 28 を取得できた。さらに 50 °C で加熱したところ収率 96%、ジアステレオマー比 8:1 にまで向上した (entry 5)。

Scheme 30. 三環性骨格の構築の検討



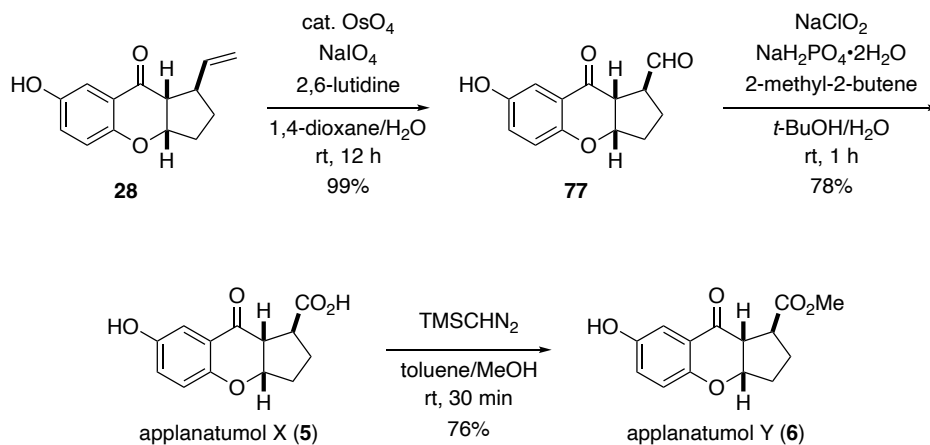


**Table 8.** 分子内環化反応の検討

entry	reagent	solvent	temp.	time	results <sup>a</sup>
1	<i>p</i> -TsOH	THF	rt to 50 °C	5 d	64% (dr = 2:1)
2	NaOH	THF	rt	14 h	15%
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	THF	rt	3 h	no reaction
4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	rt	12 h	88% (dr = 5:1)
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	50 °C	12 h	96% (dr = 8:1)

<sup>a</sup>Diastereomer mixture at C6.

得られた三環性化合物 **28** のビニル基の酸化開裂と続く Pinnick 酸化を行い、applanatumol X (**5**) の全合成を達成した (Scheme 31)<sup>15)</sup>。その後カルボン酸をメチルエステルへと変換し、applanatumol Y (**6**) への誘導にも成功した<sup>15)</sup>。

**Scheme 31.** Applanatumol X および Y の全合成

化合物 **5** および **6** の各種スペクトルデータは、文献値と良好な一致を示した (Tables 9 and 10)。

**Table 9.** Applanatumol X の単離品の NMR データおよび合成品の NMR データ

synthetic product			isolated product		
No.	$\delta_H$	$\delta_C$	No.	$\delta_H$	$\delta_C$
1		155.7	1		155.7
2		120.5	2		120.5
3	7.15 (d, 3.2)	111.4	3	7.16 (d, 2.9)	111.3
4		153.0	4		153.0
5	7.02 (dd, 8.6, 3.2)	126.3	5	7.02 (dd, 8.9, 2.9)	126.3
6	6.84 (d, 8.6)	120.3	6	6.83 (d, 8.9)	120.2
1'		195.0	1'		194.8
2'	3.08 (dd, 10.0, 4.1)	55.2	2'	3.08 (m)	55.2
3'a	4.95 (dd, 6.3, 3.2)	84.6	3'a	4.95 (dd, 6.3, 3.2)	84.6
4	2.09 (m)	33.1	4	2.09 (m)	33.0
5'a	2.32 (m)	29.1	5'a	2.32 (m)	29.0
5'b	2.02 (m)		5'b	2.02 (m)	
6	3.03 (m)	47.2	6	3.03 (m)	47.1
7'		178.4	7'		178.2

**Table 10.** Applanatumol Y の単離品の NMR データおよび合成品の NMR データ

synthetic product			isolated product		
No.	$\delta_H$	$\delta_C$	No.	$\delta_H$	$\delta_C$
1		155.7	1		155.7
2		120.5	2		120.5
3	7.14 (d, 3.2)	111.3	3	7.15 (d, 2.9)	111.3
4		153.1	4		153.1
5	7.02 (dd, 9.1, 3.0)	126.4	5	7.03 (dd, 8.9, 2.9)	126.3
6	6.84 (d, 9.1)	120.3	6	6.83 (d, 8.9)	120.3
1'		194.6	1'		194.5
2'	3.04 (dd, 1.8)	55.5	2'	3.03 (m)	55.4
3'a	4.96 (dd, 6.4, 3.4)	84.6	3'a	4.95 (dd, 6.3, 3.2)	84.5
4	2.11-2.15 (m)	33	4	2.12 (m)	33.0
5'a	2.27-2.34 (m)	28.8	5'a	2.31 (m)	28.7
5'b	2.00-2.06 (m)		5'b	2.02 (m)	
6	3.06-3.09 (m)	46.8	6	3.07 (m)	46.7
7'		176.7	7'		176.6
8'	3.70 (s)	52.8	8'	3.66 (s)	52.7

このように、applanatumol B (**1**) の合成中間体 **62** および **15** を利用して applanatumol Z (**7**) および環化様式の異なる applanatumol X (**5**) および Y (**6**) の全合成を達成した。特に天然物 **5** および **6** を合成する際、高立体選択的に三環性骨格の構築に成功した。また、合成中間体 **16** は applanatumol 類を合成する上で重要な中間体であり、さらなる applanatumol 類の合成が可能であることが示唆された。

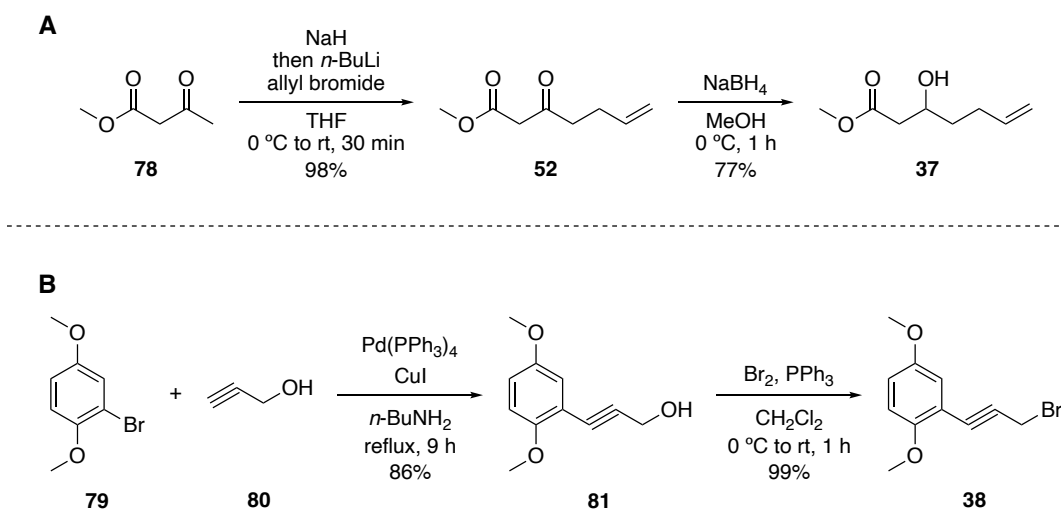
### 第三章 Applanatumol A の全合成

前章では、applanatumol B の合成中間体を利用した applanatumol X, Y, Z の全合成について述べた。続いて本章では applanatumol 類の一つである applanatumol A の全合成研究について述べる。第一節では、分子内アルドール反応による七員環の構築検討について述べる。第二節では、一炭素増炭反応の検討結果について述べる。第三節では、分子内環化反応による四環性骨格構築および applanatumol A のラセミ全合成について述べる。第四節では、applanatumol A の不斉全合成に向けた不斉還元の見直しについて述べる。

#### 第一節 七員環構築の検討

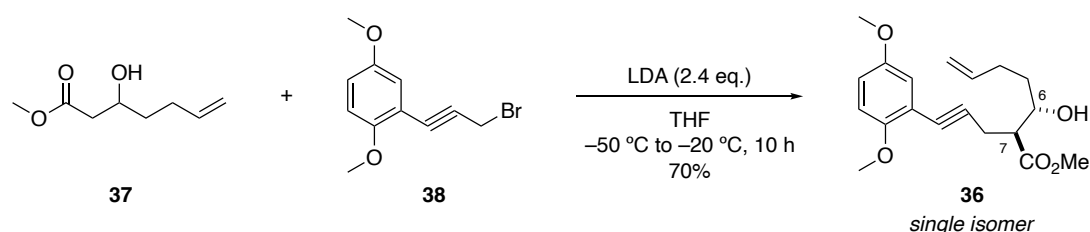
はじめに Fráter-Seebach アルキル化反応前駆体である化合物 **37** および **38** の合成について検討した (Scheme 32)。アセト酢酸メチル (**78**) に対してアリル基を導入し **52** としたのち、ケトン部位を水素化ホウ素ナトリウムにより還元してエステル **37** を合成した (Scheme 32A)<sup>16)</sup>。一方、もう一つの出発物質である 1-ブロモ-2,5-ジメトキシベンゼン (**79**) とプロパルギルアルコール (**80**) との菌頭カップリング反応によりアルコール **81** としたのち、水酸基を臭素化してブロモ体 **38** を得た (Scheme 32B)<sup>17)</sup>。

Scheme 32. 化合物 **37** および **38** の合成



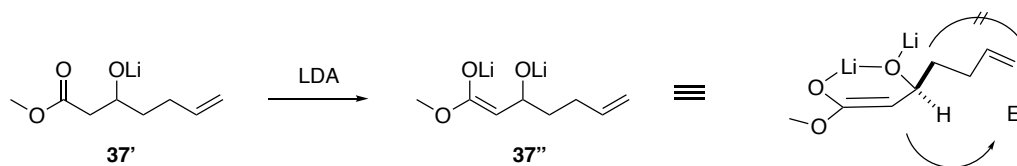
続いて合成した化合物 **37** および **38** を用いた Fráter-Seebach アルキル化反応を行った (Scheme 33)<sup>18)</sup>。種々条件検討した結果、THF 溶媒中 LDA を 2.4 当量用いて  $-20^{\circ}\text{C}$  で反応させたところ、収率 70% 単一の立体異性体として化合物 **36** を得ることができた。また、この反応により C6 および C7 位の連続した不斉中心の構築にも成功した。

### Scheme 33. Fráter-Seebach アルキル化反応



続いて本反応における立体選択性発現機構について詳述する (Figure 6)。まず基質 **37** に対して 1 当量目の LDA が反応し、リチウムアルコキシド **37'** が生成する。続いて 2 当量目の LDA がエステル  $\alpha$ 位を脱プロトン化してリチウムエノラート **37''** が生成する。このとき、リチウムエノラートのリチウム原子とアルコキシドの酸素原子との間で静電的相互作用が生じ、六員環状にコンホメーションが固定される。この反応中間体に対し、アルキル化剤である化合物 **38** がブテニル基を避けるようにより空いている方から接近して反応が進行するため、上述の立体選択性が発現したと考えている。

### Figure 6. Fráter-Seebach アルキル化反応における立体選択性発現機構の考察



続いて化合物 **36** のメチルエステル部位を  $\text{LiAlH}_4$  により還元し、ジオール **82** を得た (Scheme 34)。化合物 **82** の相対立体配置を決定するため、アセトナイド保護して化合物 **83** へと誘導したのち NOESY 測定を行った。その結果、図示するプロトン間に nOe 相関が観測されたことから、化合物 **83** は所望の立体化学を有していることが示唆された。続いて分子内アルドール反応前駆体を合成するため、ジオール **82** に対して、二つの水酸基のアセチル化およびアルキン部位へ水和反応を硫酸鉄(III) n 水和物を用いて同時に行い<sup>19)</sup>、ケトン **41** を合成した。アルキンの水和反応の検討に

において、複数の条件にて水和反応は実現できていたものの、二つの無保護の水酸基がベンジル位ケトンへと巻き込み、籠状化合物 **86** へと変換されてしまう問題が生じた (Figure 7)。この問題を解決するため、1,3-ジオール部位の TBS 保護やアセトナイド保護を試みたが、酸性条件下での水和反応ではいずれも脱保護されてしまい、籠状化合物 **86** へと収束した。しかし硫酸鉄 (III)  $n$  水和物を用いる条件では、硫酸鉄 (III) が Lewis 酸として働き、二つの水酸基が先にアセチル化されたのちに水和反応が進行するため、籠状化合物 **86** へと変換されることなく所望のケトン体 **41** を得ることができた。続いて化合物 **41** のビニル基のジオール化と続く AZADOL<sup>®</sup> による酸化<sup>20</sup>およびメチルエステル化を行い、分子内アルドール反応前駆体 **79** を3工程にて合成した。

### Scheme 34. 分子内アルドール反応前駆体の合成

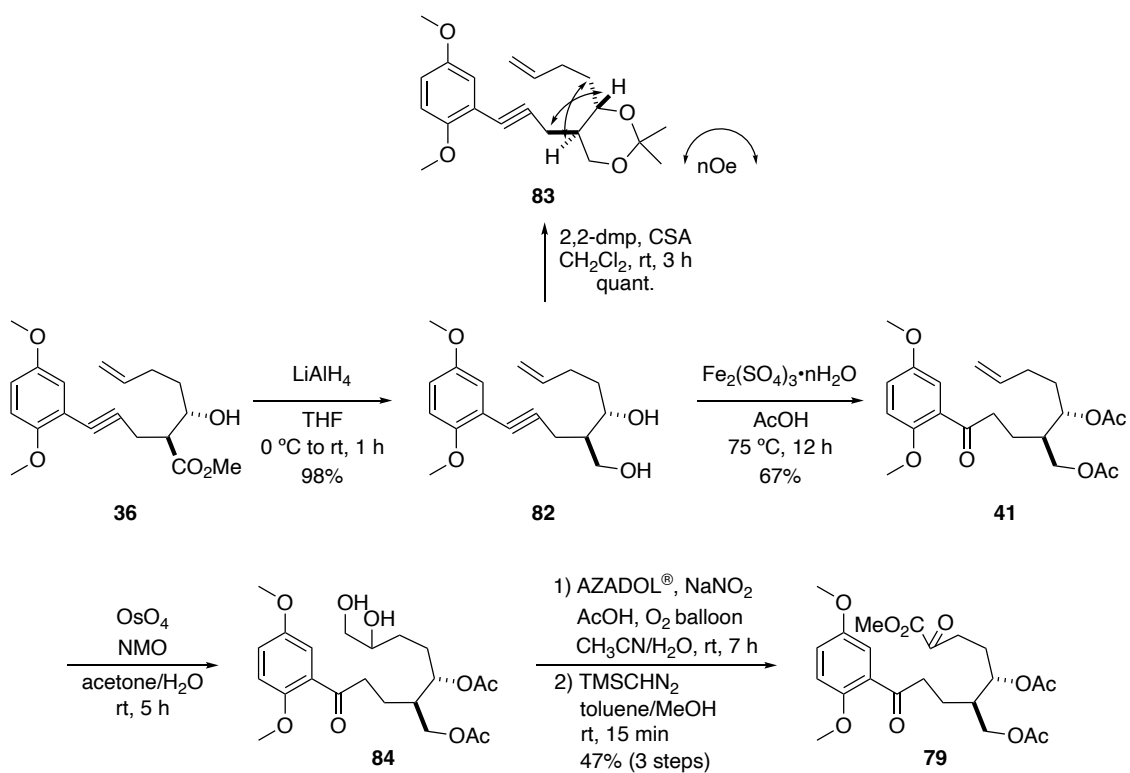
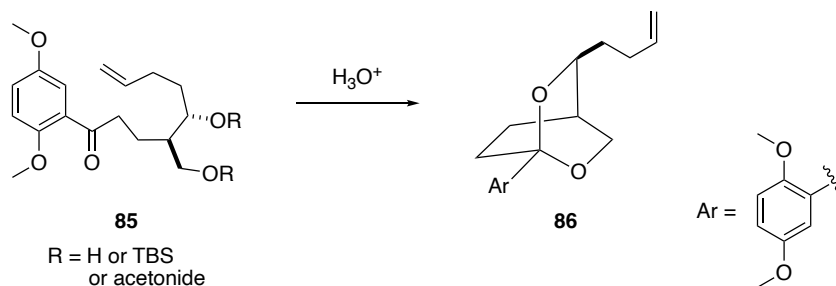
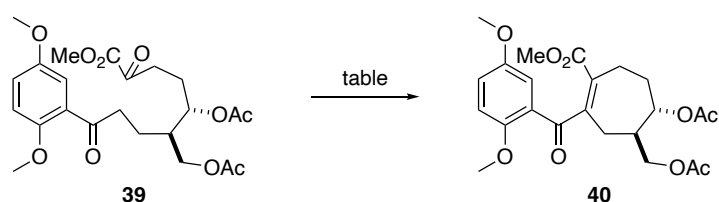


Figure 7. 水和反応での籠状化合物の副生



続いて、ケトエステル **39** に対する分子内アルドール反応について検討した (Table 11)。まず初めに塩基に LiHMDS を用いて検討したが、基質が損壊する結果であった (entry 1)。この結果から化合物 **39** が強塩基条件に対して不安定であることが示唆された。次に Lewis 酸として四塩化チタンを、アミン塩基として *N,N*-ジイソプロピルエチルアミンを用いて検討したが<sup>21)</sup>、反応は進行しなかった (entry 2)。続いて反応温度を室温まで昇温させたところ、原料の消費が確認されたものの構造不明の生成物を与える結果であった (entry 3)。この化合物について質量分析を行ったところ、原料の約 2 倍の分子量であったことから、分子間でアルドール反応が進行したと考察した。また、Lewis 酸を塩化亜鉛に変えて検討したが、entry 3 と同じ生成物を与えた (entry 4)。

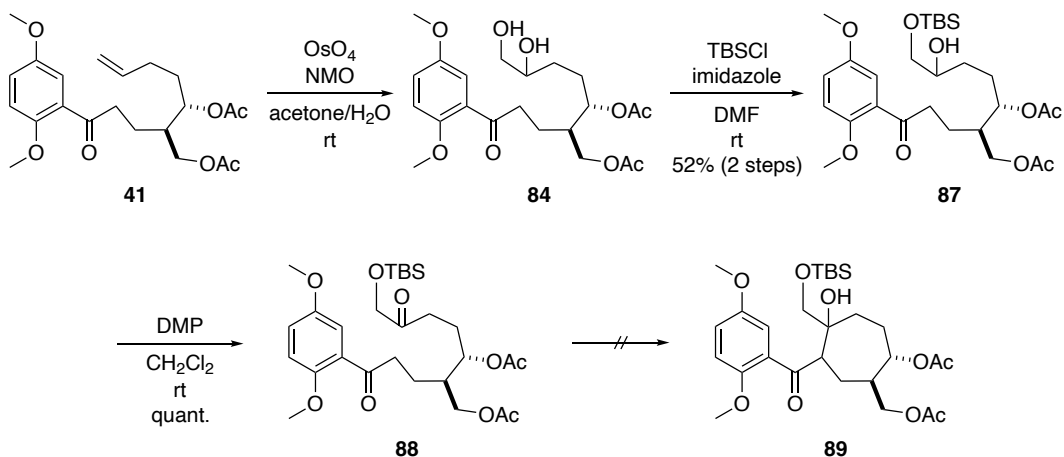
Table 11. 分子内環化反応の検討



	reagents	solvent	temp.	time	result
1	LiHMDS	THF	-78 °C	1 h	decomp.
2	TiCl <sub>4</sub> , <i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20 °C	18 h	no reaction
3	TiCl <sub>4</sub> , <i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	12 h	unknown (MW = 923)
4	ZnCl <sub>2</sub> , <i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	18 h	unknown (MW = 923)

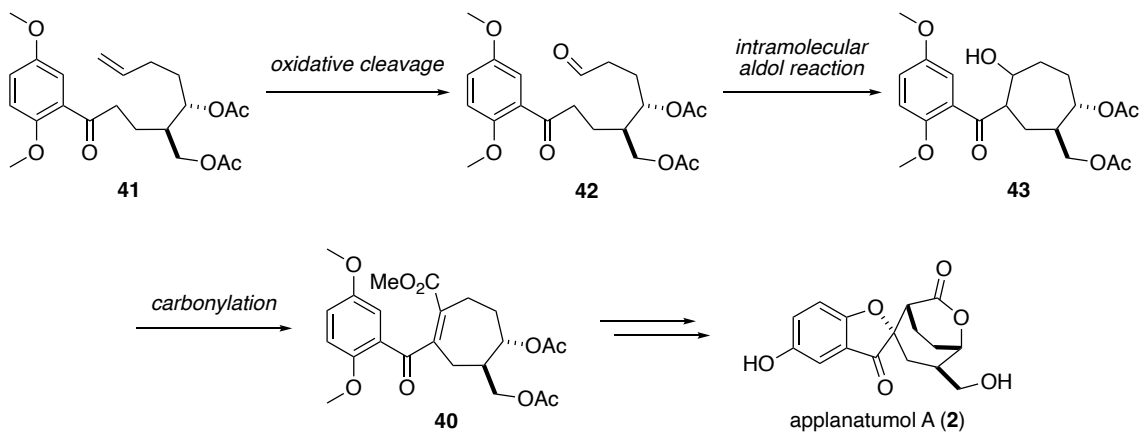
$\alpha$ -ケトエステルに対する分子内アルドール反応を利用した七員環構築は困難であったため、メチルエステルをヒドロキシメチル基誘導体へと変換してケトン同士でのアルドール反応を検討した (Scheme 35)。すなわち、化合物 **41** のビニル基のジオール化と続く第一級アルコールの TBS 保護により化合物 **87** を合成した。続いて第二級アルコールを DMP 酸化しケトン **88** を得た。ケトン **88** を用いた分子内アルドール反応を検討したが、原料回収や反応系の複雑化などにより所望のアルドール体 **89** は得られなかった。

**Scheme 35.** 分子内アルドール反応による七員環構築の検討



ケトン同士での分子内アルドール反応は困難であると判断し、アルドールアクセプターをアルデヒドに変えて合成検討することとした。以下に新たな合成計画を示す (Scheme 36)。化合物 41 のブテニル基の二重結合部位を酸化開裂してアルデヒド 42 としたのち、分子内アルドール反応により七員環化合物 43 を合成する。続いて一炭素増炭反応を含む数工程の変換によりメチルエステル 40 を得たのち、分子内環化反応により四環性骨格を構築して applanatumol A (2) の全合成を達成する計画である。

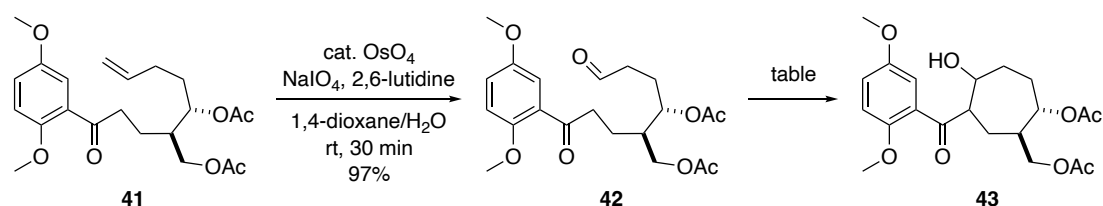
**Scheme 36.** 新たな合成計画



まず、四酸化オスミウムおよび過ヨウ素酸ナトリウムを用いて化合物 **41** の二重結合部位を酸化開裂し、アルデヒド **42** を得た (Table 12)。続いてアルデヒド **42** を用いた分子内アルドール反応について検討した。まず初めに *t*-BuOK を室温で用いたところ、所望のアルドール体 **43** が得られたものの脱水体や多くの副生成物を与えた (entry 1)。そこで反応温度を 0 °C に変えて検討した結果、脱水体の抑制に成功したものの entry 1 と同様に多くの副生成物を与えた。これは *t*-BuOK により 2 つアセチル基が脱保護されたのが原因と考察している。次にアミン塩基である DBU を用いて検討したが、反応は進行しなかった (entry 3)。

続いて本反応を検討するにあたり、以下に示す R. Batti らによる条件を参考にした<sup>22)</sup>。R. Batti らは 2008 年に 1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン (TBD) を塩基に用いた enol-exo 型分子内アルドール反応による五員環および六員環の合成法を報告している (Tables 13 and 14)。その後、2010 年に F. Himo らが分子内アルドール反応における TBD の触媒機構について報告している (Figure 8)<sup>23)</sup>。すなわち、まず TBD がケトン部位に作用し、ケトンのエノール化を促進する。その後、エノール部位の水素を引き抜きつつ、TBD の第二級アミノ基がアルデヒドと水素結合してアルデヒドのプロトン化を促進し、分子内アルドール反応が進行するという反応機構である。TBD が脱プロトン化およびプロトン化の二つの機能を有することでアルドール反応を促進し、DBU を含む他のアミン塩基よりも高い活性を示すと考えられている。上記反応条件は、化合物 **42** に対する分子内アルドール反応においても適用可能であると考え、条件検討を実施した。THF 溶媒中 0 °C で TBD を 0.5 当量添加したところ、一部脱水反応が進行するものの収率 58% でアルドール体 **43** を主生成物として得ることに成功した (entry 4)。

**Table 12.** 分子内アルドール反応前駆体の合成および分子内アルドール反応の検討

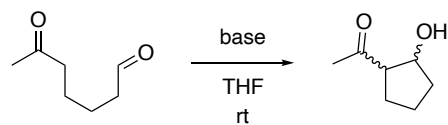


entry	reagent	solvent	temp.	time	results
1	<i>t</i> -BuOK	THF	rt	15 min	<b>43</b> <sup>a</sup> (minor), dehydrated product (10%), inseparable unknown byproducts (major)
2	<i>t</i> -BuOK	THF	0 °C	15 min	<b>43</b> <sup>a</sup> , inseparable unknown byproducts (major)
3	DBU	THF	rt	5 h	no reaction
4	TBD	THF	0 °C	3 h	<b>43</b> <sup>a</sup> (58%), dehydrated product (11%), unknown (approx. 15%)

a: diastereomeric mixture



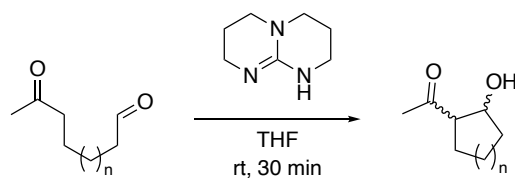
**Table 13.** 5 or 6-exoenol 型分子内アルドール反応の例①



table

entry	base	time	yeild
1	TEA	18 h	0%
2	DBU	18 h	11%
3	(S)-proline	18 h	33%
4	TBD	30 min	94%

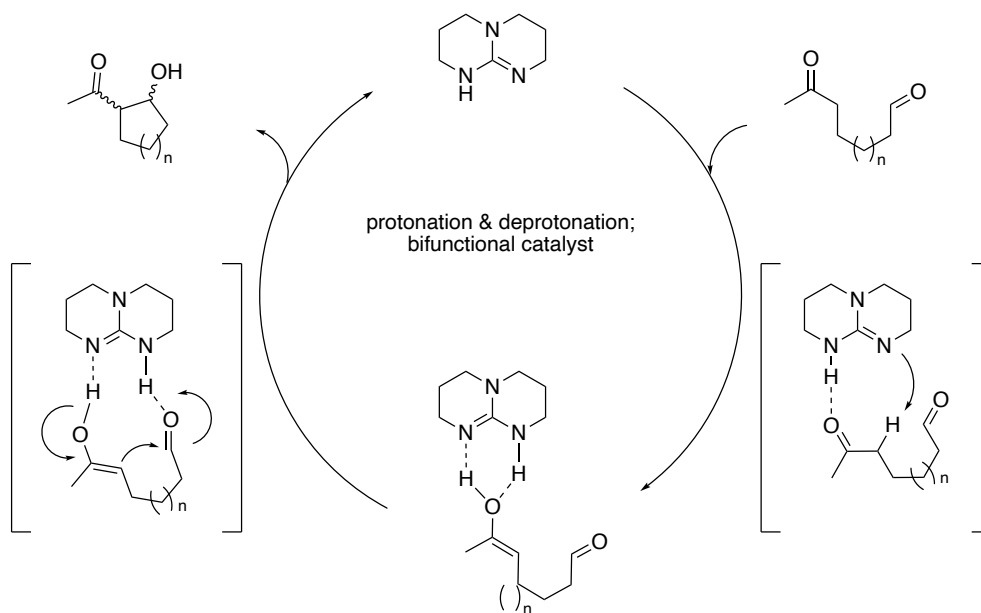
**Table 14.** 5 or 6-exoenol 型分子内アルドール反応の例②



table

entry	substrate	product	yeild
1	n = 1		59%
2	n = 1		90%
3	n = 2		76%
4	n = 2		91%

**Figure 8.** TBD のプロトン交換能を利用した分子内アルドール反応

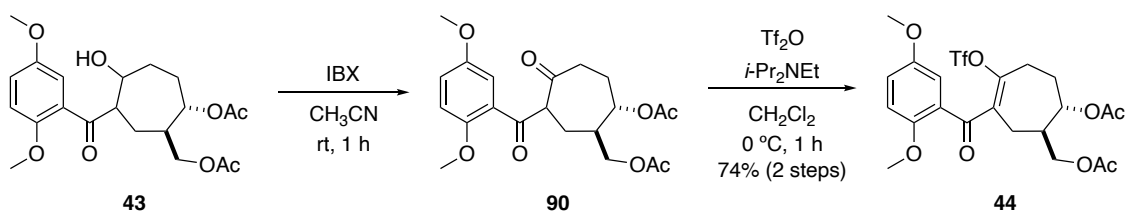


## 第二節 一炭素増炭反応の検討

前節にて、TBD を用いた分子内アルドール反応により七員環の構築に成功した。そこで本節では、一炭素増炭反応を行い *applanatumol* A のラクトン部位に当たるカルボニル基の構築を目指した。

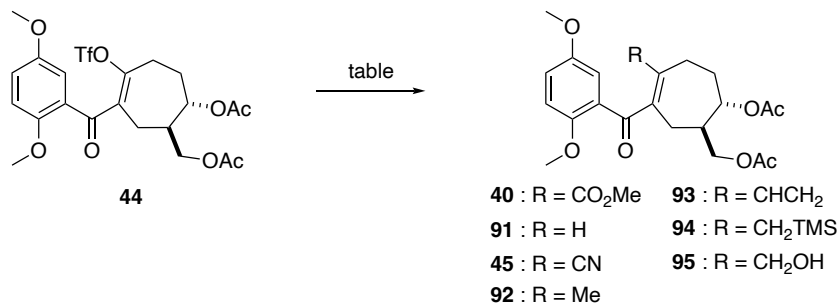
まず初めに、化合物 **43** に対する IBX 酸化およびトリフラート化によりビニルトリフラート **44** を合成した (Scheme 37)。

Scheme 37. 化合物 **44** の合成



次に、トリフラート **44** に対する一炭素増炭反応について検討した (Table 15)。まず初めに一酸化炭素雰囲気下にてメトキシカルボニル化反応を試みたが、反応は進行しなかった (entries 1 and 2)。また、眞鍋らにより報告された一酸化炭素等価体を用いたカルボニル化反応<sup>24)</sup>では還元体 **91** および複雑な混合物を与えた (entry 3)。上記結果から一酸化炭素を用いた増炭反応は困難であると判断し、異なる炭素求核剤を用いたカップリング反応による増炭を試みた。シアン化亜鉛を用いた根岸カップリング反応では、中程度ながらシアノ体 **45** を得た (entry 4)。また、ジメチル亜鉛を用いた場合は室温にて円滑に反応が進行し、高収率にてメチル体 **92** を合成できた (entry 5)。Entry 6 および 7 ではビニルマグネシウムクロリドより発生させたビニル亜鉛試薬<sup>25)</sup>を用いて根岸カップリング反応を試みたが、原料を回収した。また、TMS メチル基の導入<sup>26)</sup>を試みたが、反応は複雑化した (entry 9)。最後にトリブチルスズヒドロキシメチルとの Stille カップリング反応を検討したが、複雑な混合物を与えた (entry 10)。

**Table 15.** 一炭素増炭反応の検討

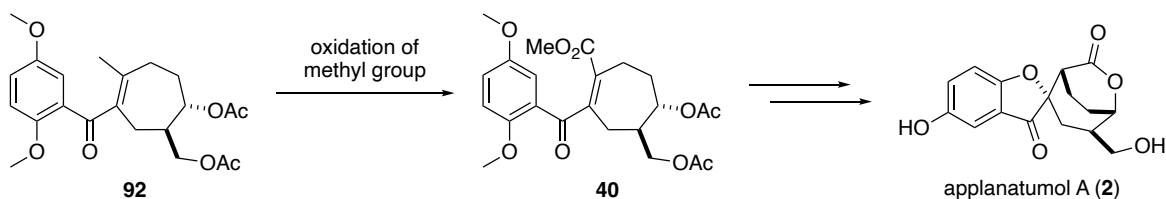


entry	reagents	solvents	temp.	time	results
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , Et <sub>3</sub> N, CO	DMF/MeOH	rt to 65 °C	15 h	NR
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> , PPh <sub>3</sub> , Et <sub>3</sub> N, CO	DMF/MeOH	rt to 65 °C	2 d	NR
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> , Xantphos, Et <sub>3</sub> N, 2,4,6-trichlorophenyl formate	toluene	rt	3 h	<b>91</b> + complex mixture
4	Zn(CN) <sub>2</sub> , Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	DMF	80 °C	2 h	<b>45</b> (65%)
5	Zn(Me) <sub>2</sub> , Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	DMF	rt	4 h	<b>92</b> (91%)
6	$\text{CH}_2=\text{CH}_2$ , MgCl (4 eq.), ZnCl <sub>2</sub> (6 eq.), Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 1,4-dioxane	DMF	rt to 60 °C	5 h	NR
7	$\text{CH}_2=\text{CH}_2$ , MgCl (10 eq.), ZnCl <sub>2</sub> (5 eq.), Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 1,4-dioxane	DMF	rt to 60 °C	5 h	SM + complex mixture
8	TMSCH <sub>2</sub> MgCl, LiCl, Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	1,4-dioxane	rt	30 min	complex mixture
9	TMSCH <sub>2</sub> Li, AlCl <sub>3</sub> , Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	toluene	rt	2 h	complex mixture
10	<i>n</i> -Bu <sub>3</sub> SnCH <sub>2</sub> OH, LiCl, Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	THF	rt to 60 °C	8 h	complex mixture

上述の検討の結果、シアノ体およびメチル体のみ合成が可能であったことから、この二つの化合物についてさらなる検討を進めた。

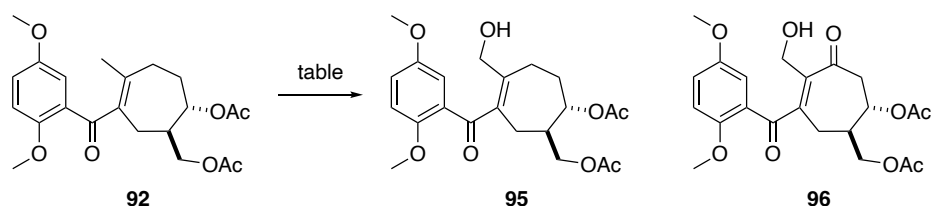
まずはメチル体 **92** に対する新たな合成計画を示す (Scheme 38)。化合物 **92** のメチル基の酸化および芳香環上の脱メチル化により **40** としたのち、分子内環化反応により四環性骨格を構築し、applanatumol A (**2**) を合成する計画である。

**Scheme 38.** メチル体 **92** を用いた新たな合成計画



上記計画のもと、カルボニル  $\gamma$ 位のメチル基の酸化について検討した (Table 16)。まず初めに二酸化セレンを用いて検討したが、メチル基の酸化に加えて七員環上の  $\gamma$ 位も酸化された化合物 **96** を収率 38% で与えた。その後反応追跡を行った結果、七員環上の  $\gamma$ 位が先に酸化されたことから二酸化セレンによる化合物 **95** の合成は困難であると考えた。続いて Rubottom 酸化<sup>27)</sup>を検討した。Entry 2 では TMSOTf および *N,N*-ジイソプロピルエチルアミンを用いてシリルエノールエーテル化したのち、*m*CPBA による酸化反応を試みたが複雑な混合物を与えた。シリルエノールエーテル化した際、七員環上に二重結合を有するジエノール体が競合して生成したため、entry 3 では嵩高い強塩基である LDA を用いてシリルエノールエーテル化した。その結果、予想通りメチル基のプロトンが引き抜かれたシリルエノールエーテル体を合成できたが、続く *m*CPBA による酸化では複雑な混合物を与えた。最後に Davis 酸化<sup>28)</sup>を試みたが、同様に複雑な混合物を与えた。

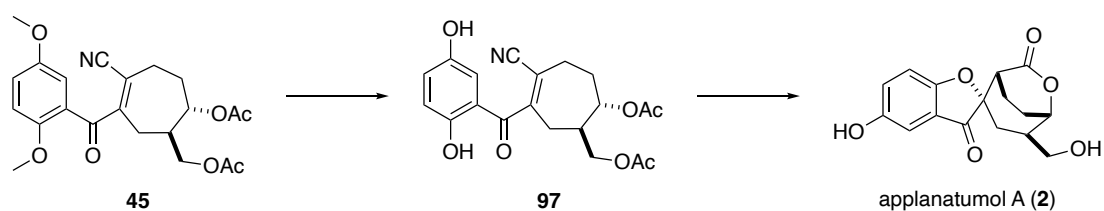
Table 16. メチル基の酸化の検討



entry	reagents	solvent	temp.	time	results
1	SeO <sub>2</sub>	1,4-dioxane	100 °C	2 h	<b>96</b> (38%)
2	TMSOTf, <i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt <i>m</i> CPBA, NaHCO <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C -20 °C	1 h 4 h	complex mixture
3	LDA, TMSCl <i>m</i> CPBA, NaHCO <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C to rt	1 h	complex mixture
4	LDA, Davis reagent	THF	-78 °C	2 h	complex mixture

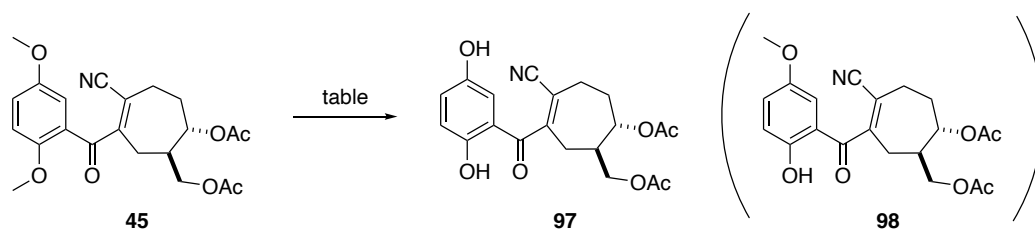
カルボニル  $\gamma$ 位のメチル基の酸化は困難であったため、続いてシアノ体 **45** を用いた合成研究を行った。以下に合成計画を示す (Scheme 39)。シアノ体 **45** を脱メチル化したのち、分子内環化反応を行い **applanatumol A (2)** を合成する計画である。

**Scheme 39.** シアノ体 **45** を用いた新たな合成計画



まず初めに、化合物 **45** に対する脱メチル化について検討した (Table 17)。Entry 1 では三臭化ホウ素を用いて脱メチル化を試みたが、ケトン基のオルト位に位置するメチル基のみが脱メチル化された化合物 **98** を与えた。Entry 2 では三臭化ホウ素を 10 当量用いて脱メチル化を試みたが、複雑な混合物を与えた。続いて Lewis 酸を塩化アルミニウムに変えて検討したが、反応は進行しなかった。また、Brønsted 酸である臭化水素を用いた場合は複雑な混合物を与えた (entry 4)。Entry 5 ではトリメチルシリルクロリドおよびヨウ化リチウムの組み合わせを試みたが<sup>29)</sup>、同様に複雑な混合物を与えた。最後に CAN を用いてキノン体への変換を試みたが、原料回収および複雑な混合物を与えた (entry 6)。

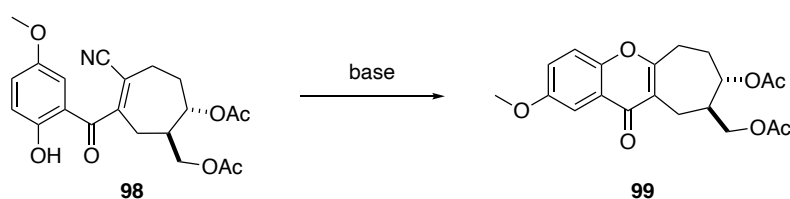
**Table 17.** シアノ体 **45** に対する脱メチル化の検討



entry	reagents	solvent	temp.	time	results
1	BBr <sub>3</sub> (7 eq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C to rt	overnight	<b>98</b>
2	BBr <sub>3</sub> (10 eq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C to rt	overnight	complex mixture
3	AlCl <sub>3</sub> , MS 4A	toluene	70 °C	6 h	NR
4	HBr	AcOH	rt to 80 °C	2 h	complex mixture
5	TMSCl, Lil	CH <sub>3</sub> CN	80 °C	2 h	complex mixture
6	CAN	CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O	0 °C	1 h	SM + complex mixture

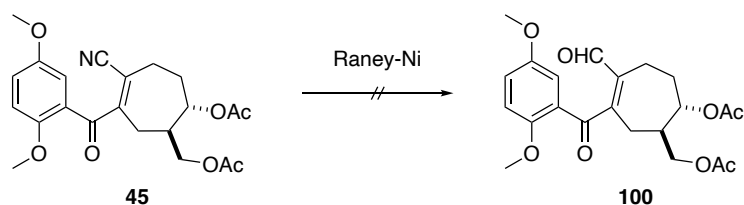
続いて、シアノ体 **98** を用いた塩基による環化反応を検討した (Scheme 40)。しかし 6-endo 環化反応が優先して起こったのち、シアノ基が脱離した化合物 **99** を低収率で与えるのみであった。以上の結果からフェノール性水酸基のオキサ-マイケル付加反応において、5-exo 環化反応よりも 6-endo 環化反応が速度論的に有利であることが示唆された。また環化反応を実行する前に、シアノ基は脱離能のないカルボニル基へと変換させる必要があることが判明した。

#### Scheme 40. シアノ体 **98** に対する環化反応の検討



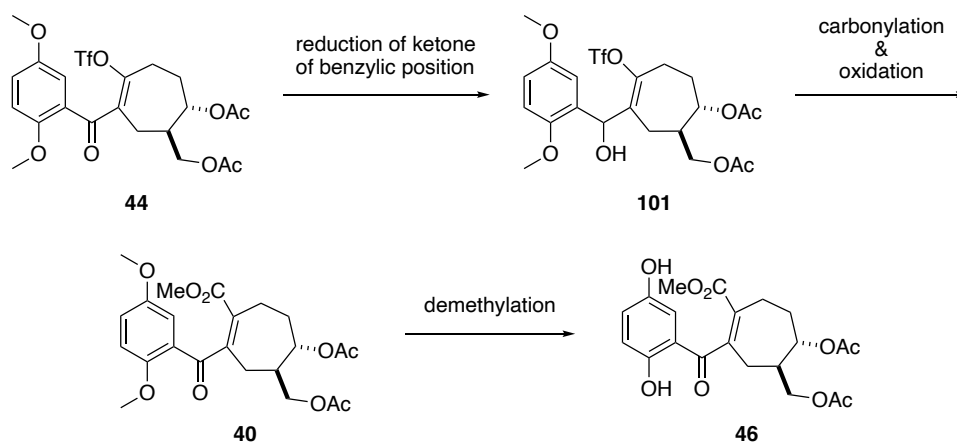
そこで、ラネー・ニッケルを用いたシアノ基選択的な還元反応<sup>30)</sup>によりアルデヒドへの変換を試みた (Scheme 41)。しかし種々条件検討したが、原料回収もしくは反応系の複雑化が観測されるのみであった。

#### Scheme 41. ラネー・ニッケルを用いたシアノ基の還元



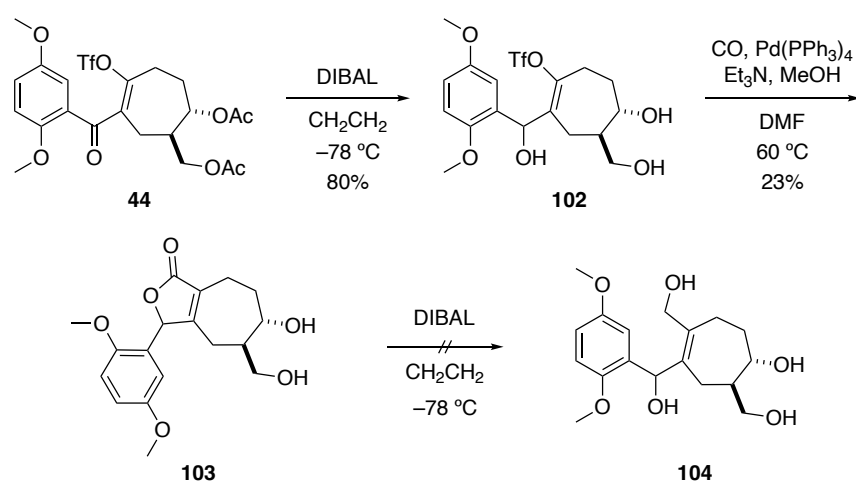
種々の炭素求核剤のカップリング反応や脱メチル化およびシアノ基の還元反応が進行しない原因として、芳香環から TfO 基もしくはシアノ基までが共役系となることで反応点の電子密度が低下し、反応性が大きく低下しているためと考察した。そこでベンジル位ケトン還元して共役系を解消したのち<sup>31)</sup>、種々の官能基変換を行う新たな合成計画を立案した (Scheme 42)。すなわち、化合物 **44** のベンジル位ケトン還元してアルコール **101** を合成したのち、一炭素増炭反応によるメチルエステル部位の構築およびベンジル位第二級アルコールを酸化して **40** を合成する。最後に脱メチル化し、分子内環化反応前駆体 **46** を得る計画である。

**Scheme 42.** ベンジル位の還元による共役系の解消を伴った新たな合成計画



初めに化合物 **44** に対し、DIBAL を用いたベンジル位ケトンの還元および二つのアセチル基の脱保護を行いトリオール **102** を収率 80% で得た (Scheme 43)。その後、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 触媒存在下、一酸化炭素挿入反応を試みたところラクトン体 **103** を与えた。ビニルトリフラート部位へ一酸化炭素が挿入されたものの、近傍に位置する第二級アルコールが求核攻撃してラクトン化したと考察した。そこでラクトン **103** を DIBAL で還元しアリルアルコール **104** への変換を試みが、構造不明の生成物を与えた。

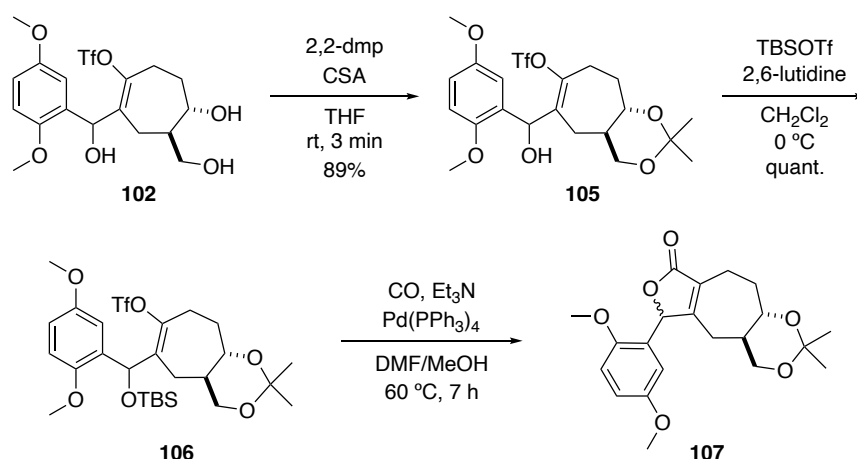
**Scheme 43.** ベンジル位の還元およびカルボニル化の合成検討





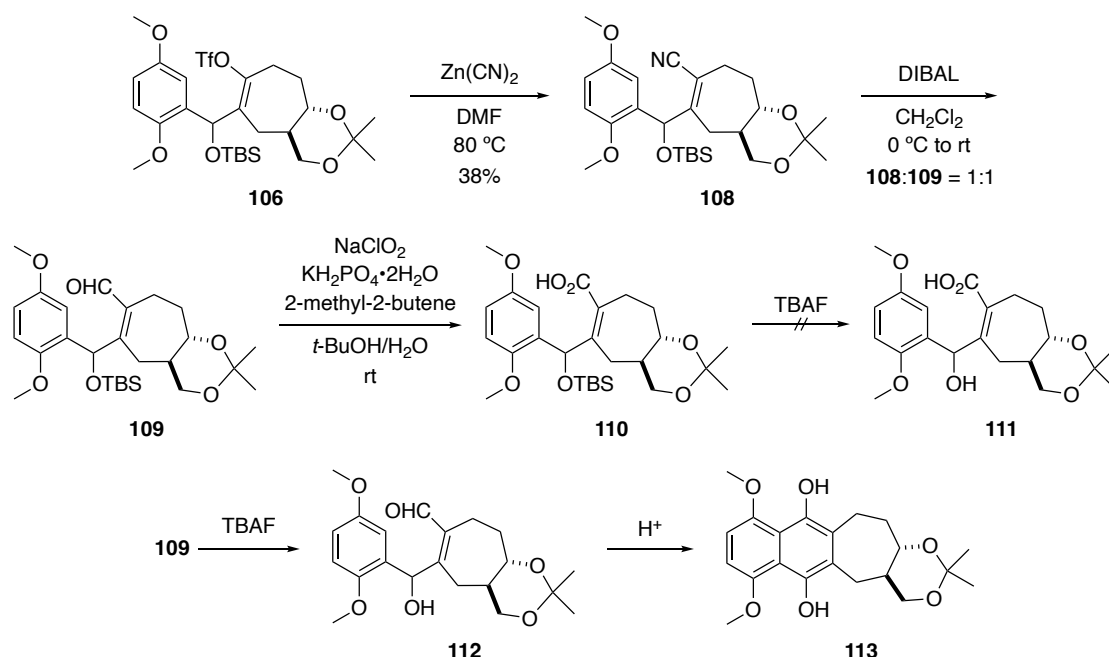
ベンジル位の第二級アルコールが無保護であるとラクトン化することが判明したため、第二級アルコールを保護したのちに一炭素増炭反応を検討した (Scheme 44)。すなわち、化合物 **102** の 1,3-ジオール部位をアセトナイド保護したのち、ベンジル位第二級アルコールを TBS 基で保護して化合物 **106** を得た。化合物 **106** に対して一酸化炭素挿入反応を試みたが、反応系中で TBS 基が脱保護されたのちラクトン化が進行した化合物 **107** を与えた。

**Scheme 44.** 保護体 **106** のカルボニル化の検討①



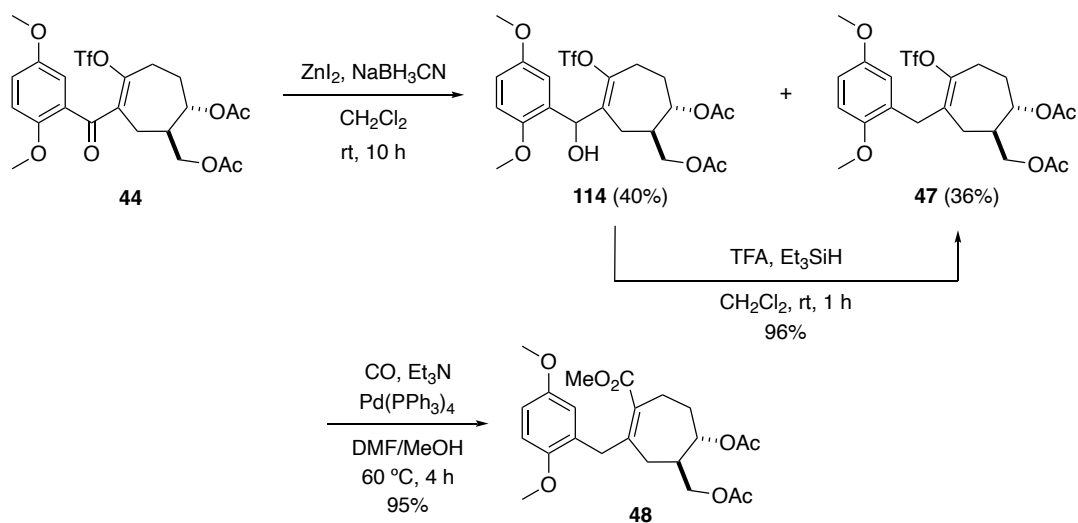
一方、化合物 **106** に対するシアノ基のカップリング反応は低収率ながら進行し、シアノ体 **108** を得た (Scheme 45)。続いてシアノ基を DIBAL で還元してアルデヒド **109** としたのち、Pinnick 酸化によりカルボン酸 **110** を合成した。しかしカルボン酸 **110** に対する TBS 基の脱保護反応は進行せず、所望の化合物 **111** は得られなかった。また、アルデヒド **109** への TBAF による TBS 基の脱保護を試みたが、ナフタレン **113** を与えるのみであった。これは反応系中にて TBS 基が脱保護されて化合物 **112** が生成したのち、電子豊富な芳香環からアルデヒドへの求核攻撃と続く芳香族化が進行して生成したと考えている。

**Scheme 45.** 保護体 **106** のカルボニル化の検討②



以上のように、ベンジル位ケトン還元して得たアルコール誘導体を経由する合成経路では、環化反応前駆体の合成は困難であった。そこで、以下に示すベンジル位をメチレン基まで還元した化合物 **47** を経由する合成経路へと変更した (Scheme 46)。トリフラート **44** のベンジル位をヨウ化亜鉛およびシアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元し<sup>32)</sup>、アルコール **114** を収率 40%、メチレン体 **47** 収率 36% で得た。アルコール **114** はトリフルオロ酢酸およびトリエチルシランを用いて再度還元し、化合物 **47** へと収束させた。続いて化合物 **47** に対して、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$  触媒存在下、一酸化炭素挿入反応を試みたところ、所望のメチルエステル **48** を収率 95% で得た。これはベンジル位がメチレン基となったことで共役系が解消され、反応点の電子密度が向上し、円滑に反応が進行したためと考察している。

**Scheme 46.** ベンジル位の還元および一酸化炭素挿入反応の検討

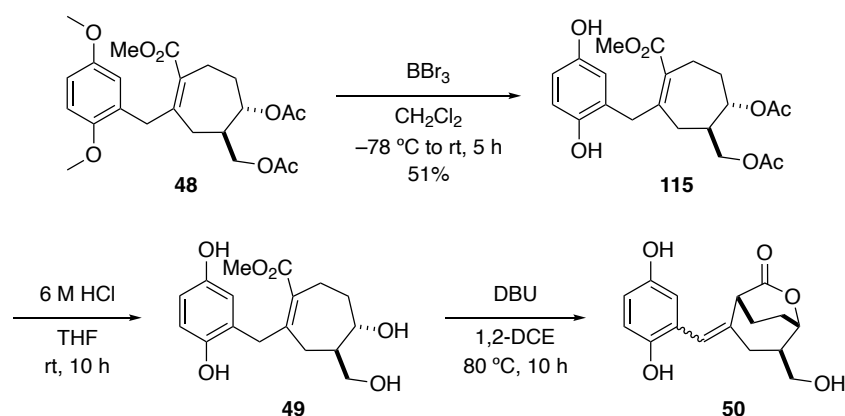


### 第三節 Applanatumol A のラセミ全合成

前節にて、メチレン体に対する一酸化炭素挿入反応を行いメトキシカルボニル化に成功した。そこで本節では、分子内環化反応による四環性骨格の構築および applanatumol A のラセミ全合成について述べる。

メチルエステル **48** に対して三臭化ホウ素を用いて芳香環上の二つのメチル基を除去したのち、6 M 塩酸により二つのアセチル基を脱保護して化合物 **49** とした (Scheme 47)。続いて化合物 **49** に対する DBU を用いた分子内環化反応を試みたが、所望の環化体ではなく二重結合がベンジル位へと異性化したのちラクトン化が進行した化合物 **50** を与えた。

Scheme 47. 化合物 **49** に対する分子内環化反応の検討



以上の結果から分子内環化反応を行う前にベンジル位を酸化し、ケトン基を構築する必要があることが判明した。そこで、化合物 **48** のベンジル位の酸化反応について検討した (Table 18)。まず初めに、AIBN<sup>33)</sup>や  $\text{Co}(\text{acac})_2$ <sup>34)</sup>を用いたラジカル条件でのベンジル位酸化を試みたが、反応系は複雑化した (entries 1 and 2)。続いて三酸化クロムでの酸化<sup>35)</sup>を検討したが、反応は進行しなかった (entry 3)。しかし、二酸化セレンを用いた場合は酸化反応が進行し、所望のケトン体 **40** およびラクトン体 **116** を生成比 1:4 の混合物として得た (entry 4)。ラクトン **116** が生成した理由として、メチレン基が二酸化セレンにより酸化されて水酸基が生成したのち、ケトンへと酸化される前に近傍に位置するメチルエステルへと水酸基が巻き込んだものと考えている。そこで、二酸化セレン共存下反応系中でベンジル位第二級アルコールをケトンへと酸化可能な酸化剤について検討した<sup>36)</sup>。種々検討した結果、使用前に乾燥機で6時間以上乾燥させた二酸化マンガンを用いた場合、ケトン **40** の生成比が 1.3:1 と大きく向上した (entry 5)。次に酸化剤を二酸化セレンおよび二酸化マンガンに固定し、反応溶媒に

ついて検討した。脱水トルエンおよび含水ジオキサンを用いた場合は **40** の生成比が低下したが (entries 6 and 7)、脱水ジオキサンを用いた場合は **40** の生成比が 3.3:1 にまで向上した (entry 8)<sup>37)</sup>。また、30 mg スケールで試行したところ、生成比 2:1 で主生成物として化合物 **40** が得られた (entry 9)。化合物 **40** および **116** はフラッシュゲルカラムクロマトグラフィー精製において分離困難であったため、混合物のまま次の合成検討に用いた。

**Table 18.** ベンジル位の酸化検討

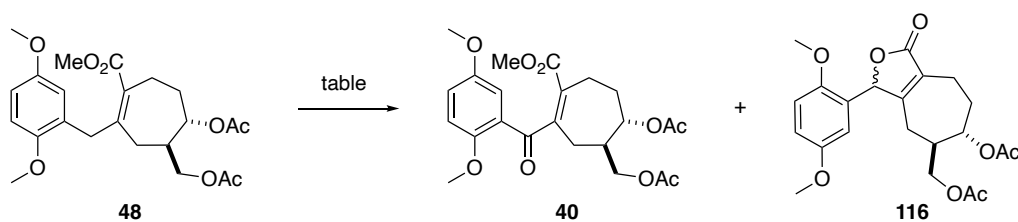
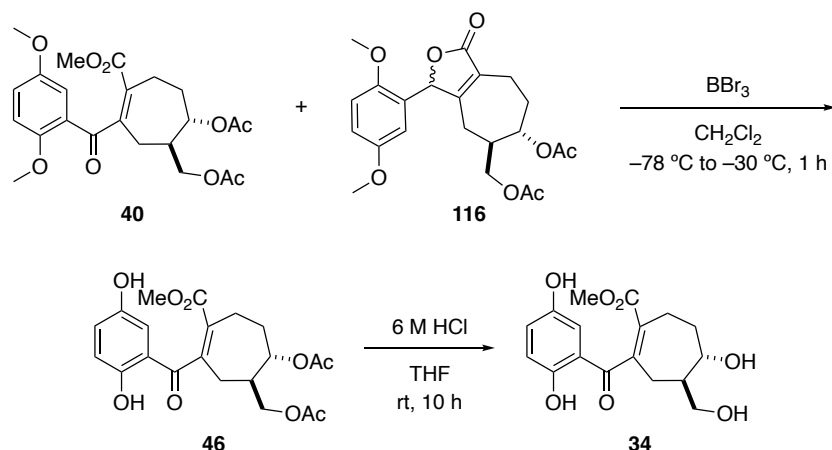


table				
entry	reagents	solvents	temp.	results (40:116)
1 <sup>a</sup>	AIBN, NHPI, O <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN	80 °C	decomp.
2 <sup>a</sup>	Co(acac) <sub>2</sub> , TBHP	acetone	rt	complex mixture
3 <sup>a</sup>	CrO <sub>3</sub> , 3,5-DMP	1,2-DCE	80 °C	NR
4 <sup>a</sup>	SeO <sub>2</sub>	1,2-DCE	70 °C	1:4
5 <sup>b</sup>	SeO <sub>2</sub> , MnO <sub>2</sub> (pre-dried)	1,2-DCE	70 °C	1.3:1
6 <sup>a</sup>	SeO <sub>2</sub> , MnO <sub>2</sub> (pre-dried)	dry-toluene	90 °C	1:1.5
7 <sup>a</sup>	SeO <sub>2</sub> , MnO <sub>2</sub> (pre-dried)	dioxane (wet)	80 °C	1:1.4
8 <sup>a</sup>	SeO <sub>2</sub> , MnO <sub>2</sub> (pre-dried)	dry-dioxane	100 °C	3.3:1
9 <sup>b</sup>	SeO <sub>2</sub> , MnO <sub>2</sub> (pre-dried)	dry-dioxane	100 °C	2:1

*a*: 3 mg scale, *b*: 10 mg scale, *c*: SeO<sub>2</sub> = 5 eq., MnO<sub>2</sub> = 10 eq.

次に化合物 **40** および **116** の混合物に対して三臭化ホウ素を用いて脱メチル化したのち、カラム精製により化合物 **116** を分離除去して化合物 **46** を得た (Scheme 48)。その後 6 M 塩酸によるアセチル基の脱保護を行い、テトラオール **34** を合成した。

**Scheme 48.** 分子内環化反応前駆体 **34** の合成



続いて、テトラオール **34** を用いた分子内環化反応を検討した (Table 19)。初めに弱酸である CSA を用いて検討したが、反応は進行しなかった (entry 1)。続いて酸を 6 M 塩酸に変えたが<sup>38)</sup>、複雑な混合物を与えた (entry 2)。酸性条件において良好な結果が得られなかったため、塩基性条件での分子内環化反応を検討した。Entry 3 では *t*-BuOK を用いて検討したが、基質が損壊した。続いてアミン塩基を用いて検討した。DBU を用いた場合は構造不明の生成物を与え (entry 4)、TBD を用いた場合は複雑な混合物を与えた (entry 5)。二つのフェノール性水酸基を無保護にした場合、塩基性条件では著しく不安定化したため、テトラオール **34** の直接的および連続的な分子内環化反応は困難であると考えた。そこで保護基を段階的に除去し、段階的にオキサ-マイケル反応およびラクトン化を行うことで四環性骨格の構築を目指した。

**Table 19.** テトラオール **34** に対する分子内環化反応の検討

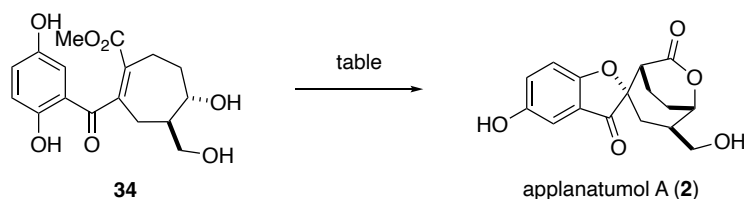
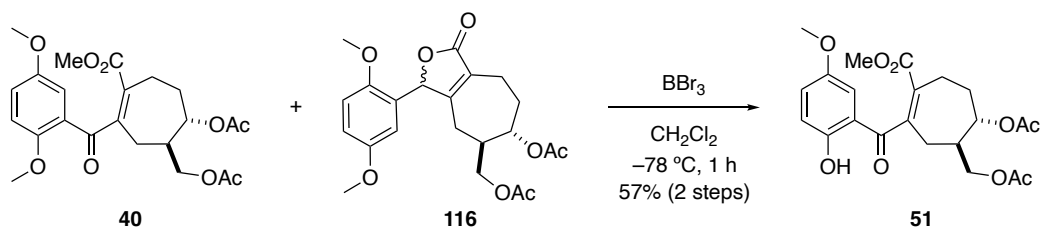


table					
entry	reagent	solvent	temp.	time	results
1	CSA	THF	rt to 50 °C	2 d	NR
2	6 M HCl	THF	rt to 50 °C	3 h	complex mixture
3	<i>t</i> -BuOK	THF	$-78\text{ }^\circ\text{C}$ to $0\text{ }^\circ\text{C}$	3 h	decomposition
4	DBU	THF	$-30\text{ }^\circ\text{C}$ to rt	5 h	SM + unknown
5	TBD	THF	$0\text{ }^\circ\text{C}$ to rt	6 h	complex mixture

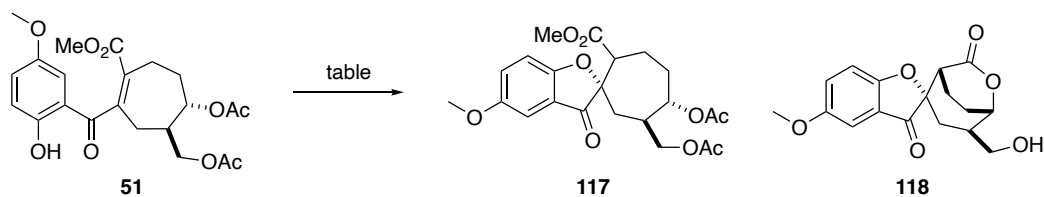
化合物 **40** および **116** の混合物に対して  $-78^{\circ}\text{C}$  で三臭化ホウ素を作用させ、ケトン基のオルト位に位置するメトキシ基のみを化学選択的に脱メチル化した (Scheme 49)。

**Scheme 49.** モノメチル体 **51** の合成



続いて、得られた化合物 **51** を用いた分子内環化反応によるスピロ環の構築について検討した (Table 20)。まず初めに *p*-TsOH 存在下、THF 溶媒中  $60^{\circ}\text{C}$  で加熱したが反応は進行しなかった (entry 1)。酸性条件による条件検討において良好な結果が得られなかったため、塩基性条件での環化反応を検討した。Entry 2 では *t*-BuOK を用いたが、基質が損壊した。次にアミン塩基である DBU を用いたところ、 $60^{\circ}\text{C}$  にて原料 **51** の消失が確認できたが、得られた化合物は目的物ではなく構造不明の生成物であった (entry 3)。続いて分子内アルドール反応の検討において良好な結果を示した TBD を用いて分子内環化反応を試みた (entry 4)。その結果、目的のスピロ環化合物 **117** に加え、ラクトン化まで進行した四環性化合物 **118** をそれぞれジアステレオマー混合物として得た。Entry 4 の条件にてラクトン化まで進行した原因として、吸湿性の高い TBD に含まれる微量の水がアセチル基を加水分解したためと考察した。そこでアセチル基の加水分解を促進するため、反応溶媒に THF および水の混合溶媒を用いて検討したところ、予想通りラクトン化まで進行した化合物 **118** を選択的かつ単一の立体異性体として合成することに成功した (entry 5)。

**Table 20.** 分子内環化反応の検討



table

entry	reagent	solvents	temp.	time	results
1	TsOH	THF	rt to 60 °C	12 h	NR
2	<i>t</i> -BuOK	THF	0 °C	30 min	decomposition
3	DBU	THF	rt to 60 °C	24 h	unknown
4	TBD	THF	rt	10 h	<b>117<sup>a</sup> + 118<sup>a</sup></b>
5	TBD	THF/H <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	rt	10 h	<b>118<sup>c</sup> (77%)</b>

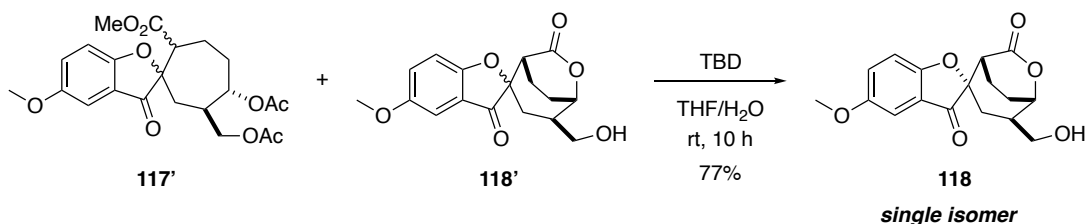
*a*: diastereomer mixture

*b*: 10:1

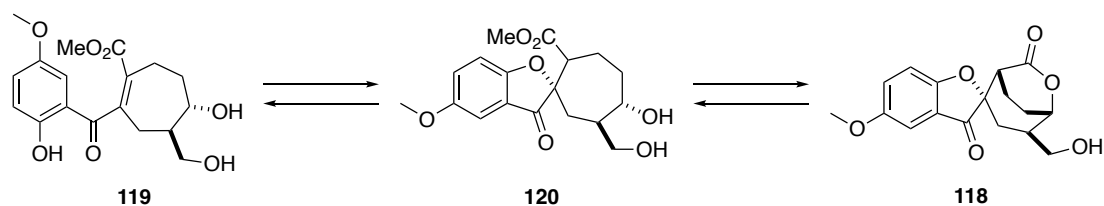
*c*: single isomer

本反応の反応機構を理解するため、スピロ環化合物 **117'** (ジアステレオマー混合物) および四環性化合物 **118'** (ジアステレオマー混合物) の混合物に対し、THF および水の混合溶媒中で TBD を作用させたところ、新たに四環性化合物 **118** が単一の立体異性体として生成した (Scheme 50)。この結果から、本反応は Scheme 51 に示すような平衡反応であると推察している。すなわち、アセチル基が加水分解されて生じたトリオール **119** がスピロ環化して **120** となったのち、ラクトン化が進行して化合物 **118** が生成する。このスピロ環化およびラクトン化が可逆的に進行し、なおかつ共存している水がこれらの平衡反応を促進するため、最終的により熱力学的に安定な化合物 **118** が単一の立体異性体として生成したと考察している。また、scheme 40 の実験結果から示唆されるように本反応においても 6-endo 環化反応は進行し得るが、6-endo 環化体の生成は確認されなかった。これは反応系内において 6-endo 環化反応が進行したのち、再度開環して **119** となる反応経路が存在し、最終的に四環性化合物 **118** へと収束したものと推察している。

**Scheme 50.** ジアステレオマー混合物に対する分子内環化反応

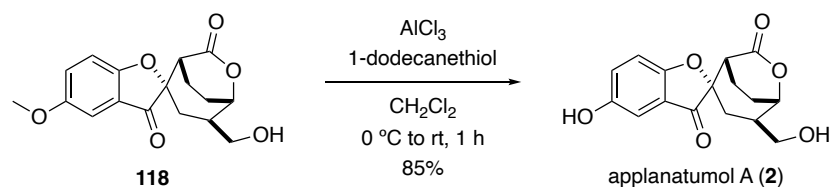


**Scheme 51.** 分子内環化反応の反応機構の考察



最後に脱メチル化について検討した (Scheme 52)。化合物 **118** への三臭化ホウ素による脱メチル化を試みたが、原料回収に終わった。そこで塩化アルミニウムおよびドデカンチオールを組み合わせた<sup>39)</sup>を検討したところ円滑に反応が進行し、目的の **applanatumol A (2)** のラセミ全合成を達成した。

**Scheme 52.** 脱メチル化の検討および **applanatumol A** の全合成



なお、化合物 **2** の各種スペクトルデータは文献値と良好な一致を示した (Table 21)。

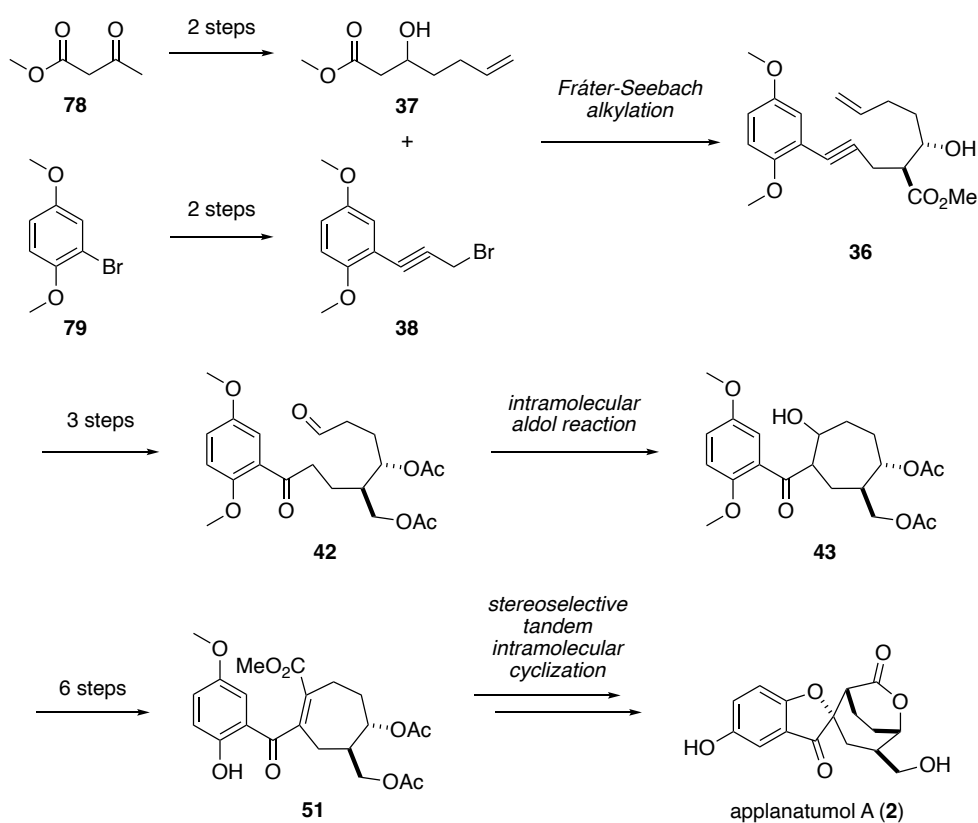
**Table 21.** **Applanatumol A** の単離品の NMR データおよび合成品の NMR データ

synthetic product			isolated product		
No.	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$	No.	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$
1		165.6	1		165.7
2		119.8	2		119.9
3	6.97 (d, 2.8)	108.3	3	6.98 (d, 2.7)	108.3
4		153.7	4		153.7
5	7.29 (dd, 8.8, 2.8)	128.4	5	7.29 (dd, 8.9, 2.7)	128.4
6	7.06 (d, 9.2)	115.1	6	7.06 (d, 8.9)	115.2
1'		202.3	1'		202.5
2'		87.5	2'		87.6
3'	2.75 (d, 6.0)	44.7	3'	2.76 (dd, 6.0, 2.6)	44.9
4'a	2.52-2.60 (m)	17.8	4'a	2.56 (m)	17.9
4'b	1.89-1.98 (m)		4'b	1.92 (m)	
5'	2.12-2.17 (m)	19.9	5'	2.15 (m)	20.1
6'	4.79 (t, 3.6)	77.9	6'	4.79 (t-like, 5.9)	78.0
7'	2.41-2.49 (m)	43.8	7'	2.45 (m)	43.9
8'a	2.07 (overlap)	30.0	8'a	2.07 (overlap)	30.1
8'b	1.66 (dd, 14.4, 4.0)		8'b	1.66 (dd, 15.0, 4.1)	
9'a	3.59 (dd, 10.8, 5.2)	64.0	9'a	3.58 (dd, 11.0, 5.2)	64.0
9'b	3.49 (t, 8.0)		9'b	3.48 (dd, 11.0, 8.0)	
10'		170.1	10'		170.3
4-OH			4-OH	8.67 (s)	
9'-OH	4.02-4.07 (m)		9'-OH	4.04 (s)	



このように、アセト酢酸メチル (**78**) および 1-ブロモ-2,5-ジメトキシベンゼン (**79**) を化合物 **37** および **38** へとそれぞれ誘導したのち、Fráter-Seebach アルキル化反応により立体選択的に連結し化合物 **36** を得た (Scheme 53)。続いて3工程の変換によりアルデヒド **42** を合成したのち、分子内アルドール反応により七員環の構築に成功した。その後6工程の変換によりメチルエステル **51** としたのち、連続的分子内環化反応により立体選択的に四環性骨格を構築し、全15工程で applanatumol A (**2**) のラセミ全合成を達成した。

### Scheme 53. Applanatumol A の全合成

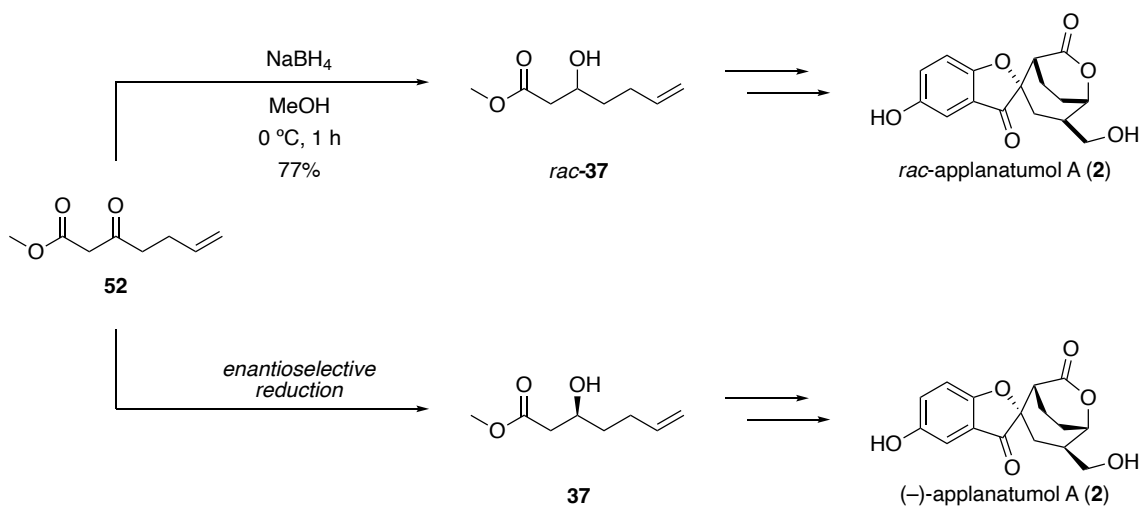


## 第四節 Applanatumol A の不斉全合成へ向けて

前節では、Fráter-Seebach アルキル化反応を利用したフラグメントカップリング、分子内アルドール反応での七員環構築および連続的分子内環化反応による四環性骨格構築を鍵反応とし、全15工程で applanatumol A のラセミ全合成を達成した。そこで本節では、ラセミ合成により確立した合成経路をもとに、applanatumol A の不斉全合成へ向けて検討した結果について述べる。

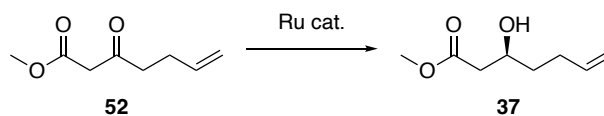
Applanatumol A (**2**) の不斉合成は、化合物 **52** のケトン部位をエナンチオ選択的に還元し、 $\beta$ -ヒドロキシエステル **37** を光学活性体として得ることができれば可能となる (Scheme 54)。従って、化合物 **52** のケトン部位のエナンチオ選択的な還元反応について検討した。

Scheme 54. Applanatumol A の不斉全合成戦略



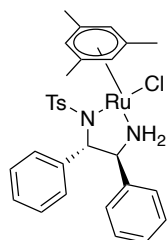
はじめに、野依不斉水素移動反応<sup>40)</sup>を検討した (Table 22)。水素源にギ酸、塩基としてトリエチルアミンを用いてルテニウム触媒について種々検討した。はじめに触媒 **121** を用いて室温で反応させたところ、化合物 **37** を収率 74% で得た (entry 1)。得られた **37** はキラルカラムを用いた HPLC により光学純度を測定したが、光学活性は示さなかった。続いて触媒 **122** を用いて検討したが entry 1 と同様の結果となった (entry 2)。最後に触媒 **123** 存在下水素源としてイソプロピルアルコールを用いたところ、収率は 72% と良好であるもののエナンチオマー過剰率は 15% ee と低純度にとどまった。

**Table 22.** 野依不斉水素移動反応の検討

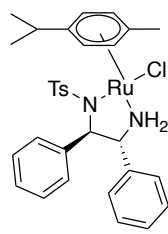


table

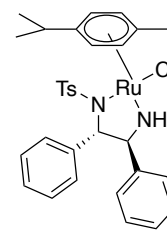
entry	reagent	solvents	temp.	yeild (%)	ee (%)
1	<b>121</b>	Et <sub>3</sub> N/HCOOH	rt	74	0
2	<b>122</b>	Et <sub>3</sub> N/HCOOH	rt	75	0
3	<b>123</b>	IPA	rt	72	15



RuCl[(*S,S*)-Tsdepn](mesitylene) (**121**)



RuCl[(*R,R*)-Tsdepn](mesitylene) (**122**)



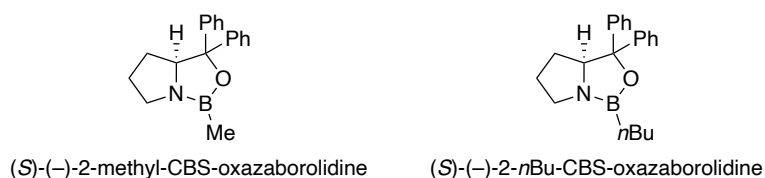
RuCl[(*S,S*)-Tsdepn](mesitylene) (**123**)

野依不斉水素移動反応において良好な結果が得られなかったため、続いてコーリー・バクシ・柴田 (CBS) 還元<sup>4)</sup>によるケトン部位の不斉還元について検討した (Table 23)。はじめにジクロロメタン溶媒中 (*S*)-Me-CBS 触媒存在下ボラン-硫化ジメチルスルフィド錯体を作用させたところ、収率 16%、エナンチオマー過剰率 40% ee で化合物 **37** を得た (entry 1)。次に溶媒を THF に変えて検討したところ、収率は若干低下したものの、エナンチオマー過剰率の向上が見られた (entry 2)。続いて還元剤をボラン-THF 錯体に変更したところ、収率は向上したもののエナンチオマー過剰率は低下した (entry 3)。エナンチオマー過剰率の向上を目指し、より嵩高い (*S*)-*n*Bu-CBS 触媒を用いて検討したが、予想に反してエナンチオマー過剰率は低下した (entry 4)。次に還元剤としてカテコールボランを用いて検討した。(*S*)-Me-CBS 触媒を用いた場合は中程度の収率で化合物 **37** を与えたが、エナンチオマー過剰率は 34% ee にとどまった (entry 5)。最後に (*S*)-*n*Bu-CBS 触媒に変えて検討したところ、収率およびエナンチオマー過剰率とも低下した (entry 6)。

**Table 23.** CBS 還元を検討



table					
entry	reagents	solvent	temp.	yeild (%)	ee (%) <sup>a</sup>
1	( <i>S</i> )-Me-CBS, BH <sub>3</sub> •Me <sub>2</sub> S	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C	16	40
2	( <i>S</i> )-Me-CBS, BH <sub>3</sub> •Me <sub>2</sub> S	THF	-78 °C	11	57
3	( <i>S</i> )-Me-CBS, BH <sub>3</sub> •THF	THF	-78 °C	22	37
4	( <i>S</i> )- <i>n</i> Bu-CBS, BH <sub>3</sub> •Me <sub>2</sub> S	THF	-78 °C	30	10
5	( <i>S</i> )-Me-CBS, catecholborane	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-40 °C	51	34
6	( <i>S</i> )-Bu-CBS, catecholborane	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-40 °C	40	18

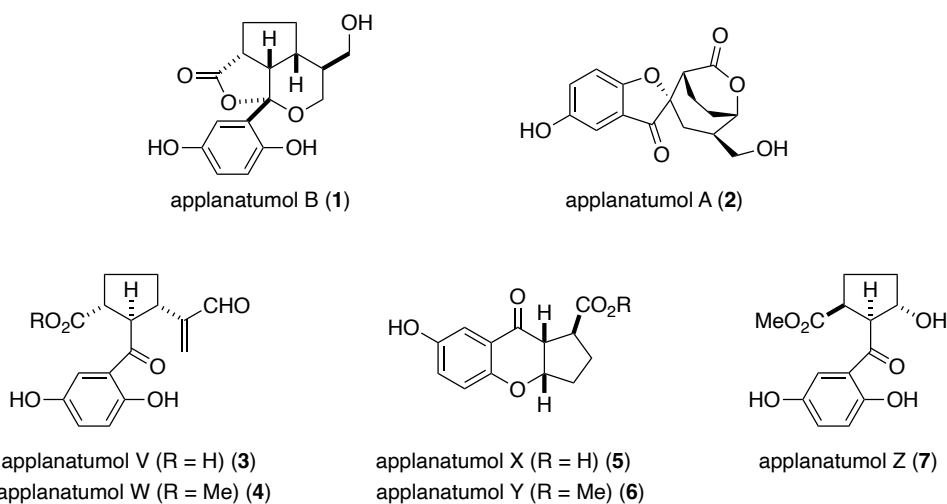


以上の検討から中程度のエナンチオマー過剰率にて化合物 **37** を合成することはできたが、満足のいく収率および光学純度ではなかった。引き続き試薬の当量や実験操作を精査し、本不斉還元反応の収率およびエナンチオマー過剰率の向上に努めたい。また、上記以外の還元反応も検討する予定であり、**aplanatumol A (2)** の不斉全合成に向けて検討する予定である。

## 結論

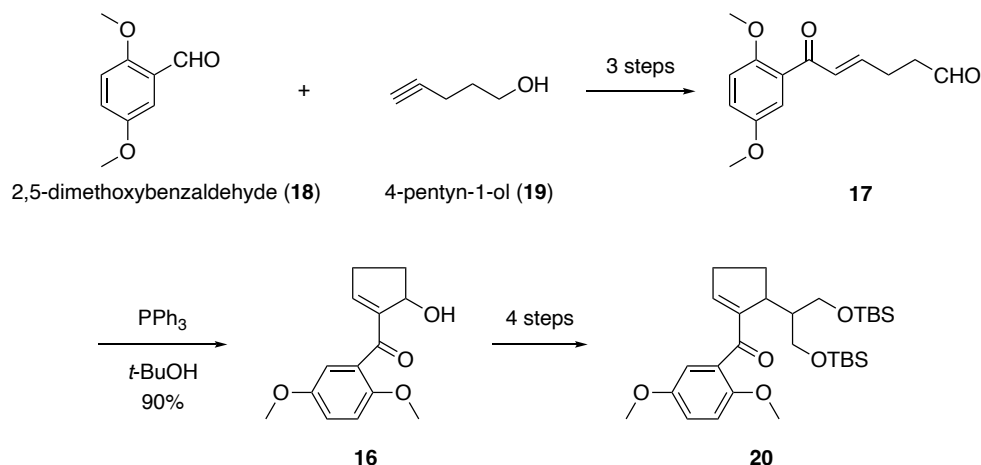
*Ganoderma* 属から単離された化合物群はテルペン部位およびポリケチド部位からなる複数の環が縮環した骨格を有し、合成化学的に魅力的な構造である。今回著者は、applanatumol B (1) の全合成とその合成中間体を利用した applanatumol 類の網羅的合成法の確立、および applanatumol 類の中で唯一スピロ環およびビシクロ[3.2.2]ノナン骨格を有する applanatumol A (2) の全合成を目指し、合成研究に着手した (Figure 9)。

Figure 9. Applanatumol 類



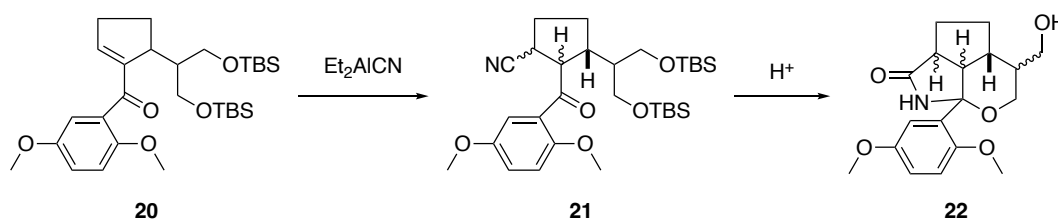
第一章第一節では、分子内 MBH 反応を鍵反応としてエノン 20 の合成を検討した (Scheme 55)。2,5-ジメトキシベンズアルデヒド (18) と 4-ペンチン-1-オール (19) より 3 工程で合成したアルデヒド 17 に対し、*t*-ブチルアルコール溶媒中 PPh<sub>3</sub> を作用させて分子内 MBH 反応を行い、applanatumol 類の網羅的合成において重要中間体となる化合物 16 を収率 90% で得た。続いて、4 工程の官能基変換によりエノン 20 を合成した。

Scheme 55. 1,4-付加反応前駆体の合成



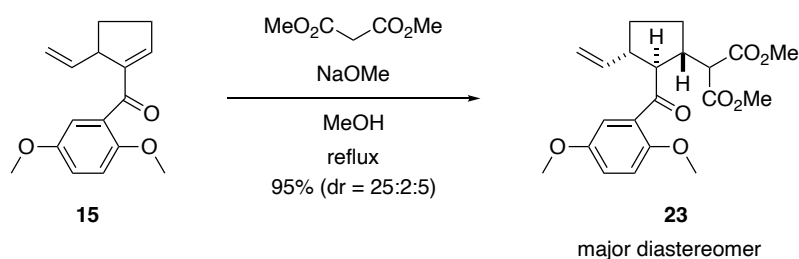
第一章第二節では、エノン **20** に対するシアン化物イオンの立体選択的 1,4-付加反応の検討と、シアノ基の加水分解による三環性骨格構築を検討した (Scheme 56)。シアノ源として  $\text{Et}_2\text{AlCN}$  を用いたところシアン化物イオンの 1,4-付加反応は進行するものの、立体選択的な付加反応は進行せずジアステレオマー混合物を与えた。また、得られたニトリル体 **21** の酸性条件での加水分解反応を検討したが、ラクタム体 **22** が得られるのみであった。

**Scheme 56.** シアン化物イオンの 1,4-付加反応およびシアノ基の加水分解の検討



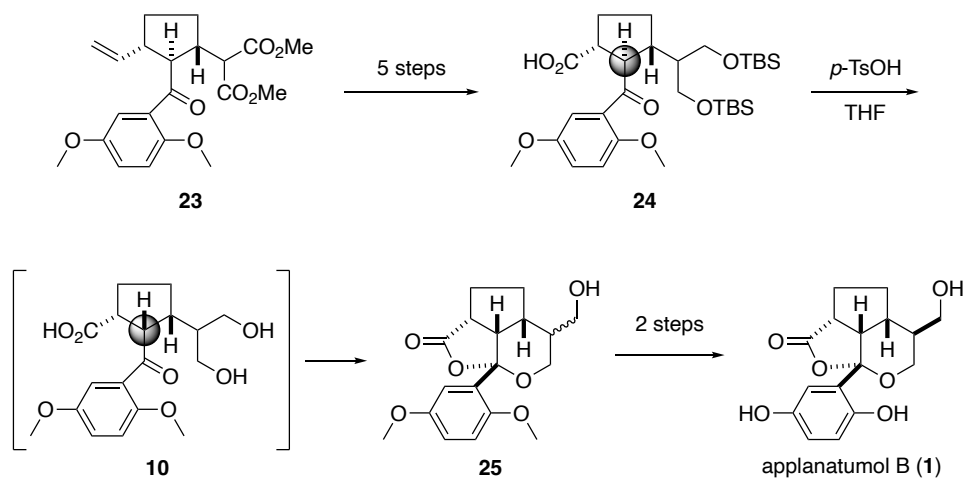
第一章第三節では、化合物 **15** に対するマロン酸エステルの立体選択的マイケル付加反応を検討した (Scheme 57)。加熱還流下、メタノール溶媒中塩基としてナトリウムメトキシドを用いてマロン酸ジメチルのマイケル付加反応を行ったところ、*all-trans* 体 **23** を主生成物として得ることに成功した。

**Scheme 57.** マロン酸エステルの立体選択的マイケル付加反応の検討



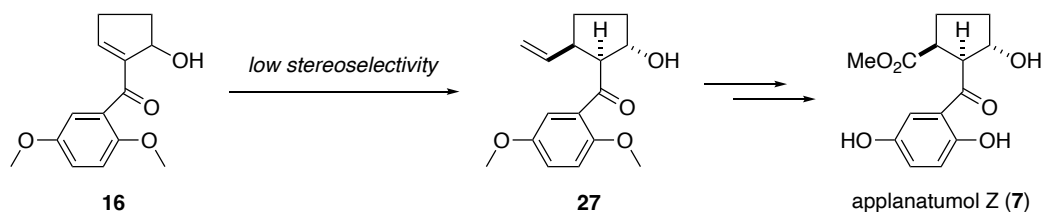
第一章第四節では、分子内環化反応による三環性骨格構築の検討と *applanatumol B* (**1**) の全合成について詳述した (Scheme 58)。化合物 **23** から 5 工程の変換によりカルボン酸 **24** としたのち、THF 溶媒中 *p*- $\text{TsOH}$  を作用させたところ、ケトン  $\alpha$ 位のエピメリ化により中間体 **10** を経由して所望の環化反応が進行し、三環性化合物 **25** を得ることに成功した。最後に **25** を脱メチル化し、*applanatumol B* (**1**) のラセミ全合成を達成した。

### Scheme 58. Applanatumol B の全合成



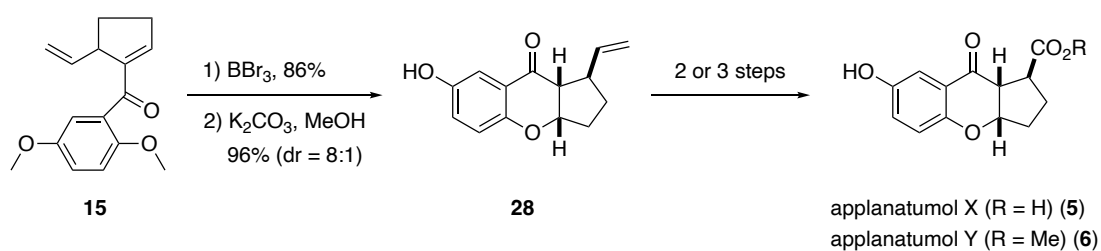
第二章では、applanatumol B (1) の合成中間体を用いた applanatumol 類の網羅的合成法の確立について検討した。合成標的を applanatumol X (5), Y (6), Z (7) に定め、第二章第一節では applanatumol Z (7) の全合成を目指した (Scheme 59)。化合物 16 からの立体選択的な合成は困難であったものの、重要中間体からの誘導により applanatumol Z (7) の全合成に成功した。

### Scheme 59. Applanatumol Z の全合成



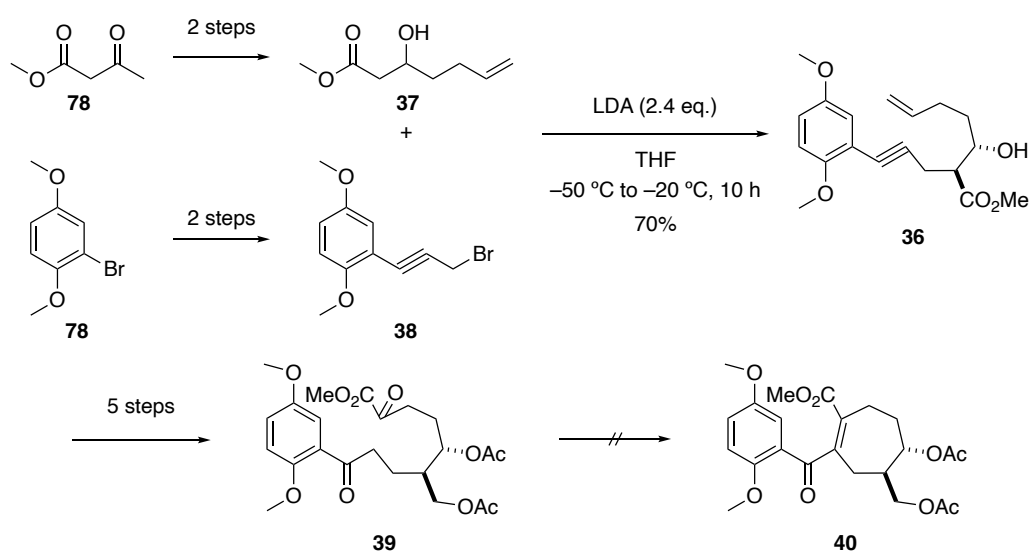
第二章第二節では、化合物 15 から applanatumol X (5), および Y (6) の合成を目指した (Scheme 60)。すなわち、化合物 15 を脱メチル化したのち、立体選択的な分子内環化反応により三環性化合物 28 を得た。その後ビニル基をカルボン酸およびメチルエステルへと変換し、applanatumol X (5) および Y (6) の全合成を達成した。

### Scheme 60. Applanatumol X および Y の全合成



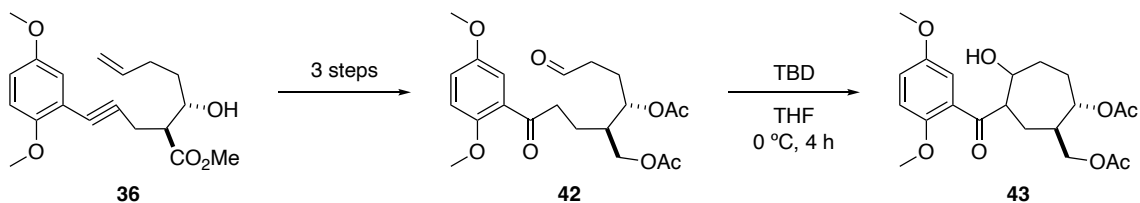
第三章第一節では、applanatumol A (2) の七員環部の合成について検討した (Scheme 61)。アセト酢酸メチル (78) から2工程で化合物 37 を得た。一方、もう一つの出発物質であるブromo-2,5-ジメトキシベンゼン (78) とプロパルギルアルコールとの菌頭カップリング反応と続くブromo化により化合物 38 を合成した。その後 Fráter-Seebach アルキル化反応により立体選択的に化合物 36 を得たのち、5工程の変換によりケトエステル 39 を合成した。しかし、ケトエステル 39 に対する分子内アルドール反応は進行しなかった。

Scheme 61. 分子内アルドール反応による七員環の構築検討①



ケトエステル 39 からの七員環構築は困難であったため、アルデヒド 42 を経由した分子内アルドール反応を行った (Scheme 62)。すなわち、化合物 36 から3工程の変換によりアルデヒド 42 を合成したのち、塩基に TBD を用いて分子内アルドール反応を行い、所望の七員環化合物 43 を合成した。

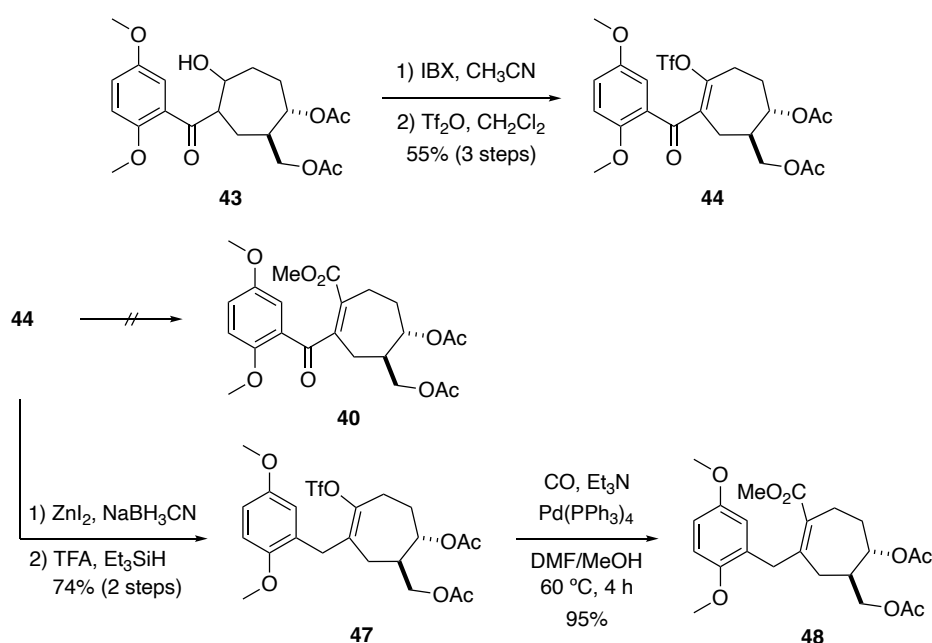
Scheme 62. 分子内アルドール反応による七員環の構築検討②





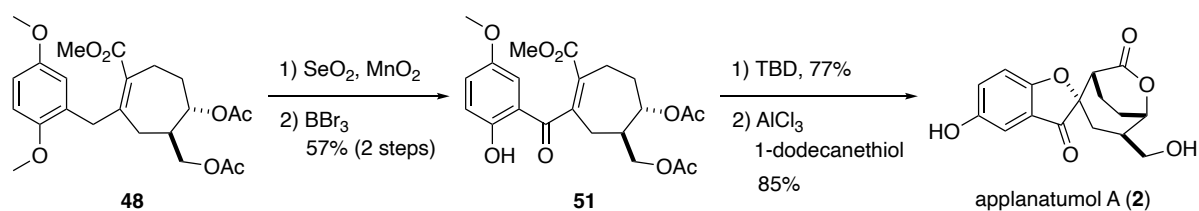
第三章第二節では、一炭素増炭反応によるメチルエステルの導入を試みた (Scheme 63)。化合物 **43** の第二級アルコールを酸化したのち、トリフラート化により化合物 **44** を得た。その後、化合物 **44** への一炭素増炭反応を種々検討したが、所望の反応は進行しなかった。多くの反応条件で所望の反応が進行しなかった原因として、反応点がエノンの  $\beta$  位であり、電子密度が低いため反応性が低下していることが考えられた。そこで化合物 **44** のケトン部位を還元してメチレン体 **47** を得たのち、一酸化炭素挿入反応を試みたところ円滑に反応が進行し、収率 95% で望みのエステル **48** を得ることができた。

**Scheme 63.** ベンジル位の還元と続くメトキシカルボニル化の検討



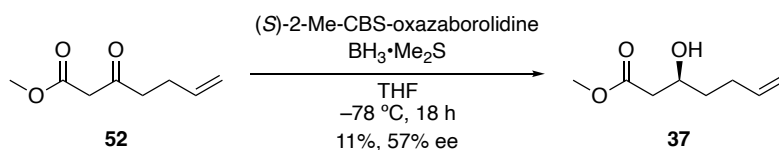
第三章第三節では、分子内環化反応により四環性骨格を構築し、aplanatumol A (**2**) のラセミ全合成を達成した (Scheme 64)。化合物 **48** のベンジル位を二酸化セレンおよび二酸化マンガンを用いて酸化しケトン **51** を得たのち、三臭化ホウ素により一方のメチル基を選択的に除去した。続いて分子内環化反応による四環性骨格の構築について検討した。条件検討の結果、THF および水の混合溶媒中、塩基に TBD を用いたところ二つのアセチル基の加水分解およびスピロ環化と続くラクトン化が進行し、四環性骨格を一挙に構築した。この際、スピロ環化およびラクトン化が可逆的に進行することで、最終的により熱力学的に安定な化合物が立体選択的に得られたと考察している。最後に脱メチル化し、aplanatumol A (**2**) のラセミ全合成を達成した。

## Scheme 64. Applanatumol A の全合成



第三章第四節では、applanatumol A (**2**) の不斉全合成を目指し、化合物 **52** のケトン部位の不斉還元について検討した (Scheme 65)。初めに野依触媒を用いた不斉水素移動反応を試みたが、光学純度において良好な結果は得られなかった。続いて CBS 還元について検討したところ、中程度のエナンチオマー過剰率にてアルコール **37** を得ることができた。しかし収率および光学純度の両面から改善の余地があるため、さらなる検討が必要である。

## Scheme 65. Applanatumol A の不斉全合成に向けたエナンチオ選択的還元の見直し



以上、三章にわたり applanatumol 類の網羅的合成法の開発および applanatumol A の立体選択的な合成法の確立について詳述した。分子内 MBH 反応により得られる化合物 **16** は、applanatumol 類の網羅的な合成において重要な中間体であり、その有用性が示された。また applanatumol A (**2**) の合成では、TBD を用いた二度の環化反応により特異な四環性骨格を立体選択的に合成できた。この手法はラクトンや環状エーテル構造を有するテルペン系天然物の立体選択的合成において有用であり、今後多くの骨格構築法に活用されることを期待している。

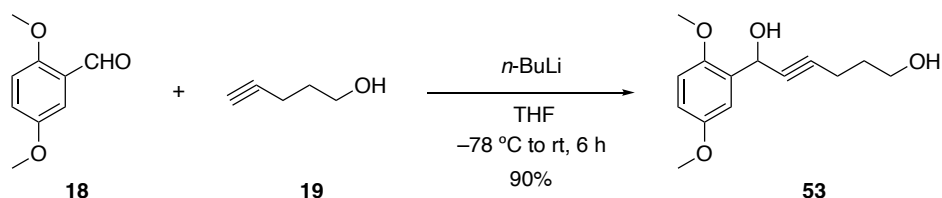
## 実験の部

### General

All reactions involving air- and moisture-sensitive reagents were carried out using standard syringe-septum cap techniques. Unless otherwise noted, all solvents and reagents were obtained from commercial suppliers and used without further purification. Routines monitoring of reactions were carried out Merck silica gel 60 F254 TLC plates. Column chromatography was performed on Kanto Chemical Silica Gel 60N (spherical, neutral 60–230  $\mu\text{m}$ ) with the solvents indicated.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were measured with a JASCO EZC 400S (400 MHz) spectrometer. Chemical shifts were expressed in ppm using  $\text{CHCl}_3$  (7.26 ppm for  $^1\text{H}$  NMR, 77.0 ppm for  $^{13}\text{C}$  NMR) in  $\text{CDCl}_3$  and  $(\text{CH}_3)_2\text{O}$  (2.05 ppm for  $^1\text{H}$  NMR, 29.8 and 206.2 ppm for  $^{13}\text{C}$  NMR) in  $(\text{CD}_3)_2\text{O}$  as internal standard. Infrared spectral measurements were carried out with a JASCO FT/IR-4700 and only noteworthy absorptions were listed. HRMS spectra measured on a Micromass LCT spectrometer.

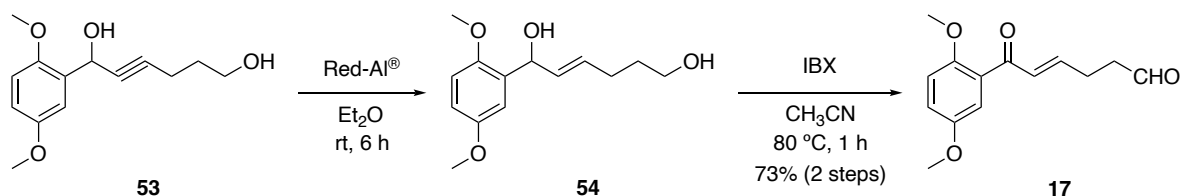
## 第一章の実験

### 1-(2,5-dimethoxyphenyl)hex-2-yne-1,6-diol (**53**)



To a stirred solution of 4-pentyn-1-ol (**19**) (557 mg, 6.62 mmol) in THF (12 mL) was added dropwise *n*-butyl lithium (1.56 M in *n*-hexane, 8.5 mL, 13.2 mmol) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  under Ar, and reaction mixture was stirred for 1 h at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . To this mixture was added dropwise a solution of 2,5-dimethoxybenzaldehyde (**18**) (1.00 g, 6.02 mmol) in THF (8 mL) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , and the mixture was stirred for 6 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aqueous solution, and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 1:1) to afford **53** (1.35 g, 90%) as yellow oil. IR (neat)  $3375, 2944, 2835, 2225, 1590, 1497, 1463, 1428, 1277, 1246, 1215, 1045, 930, 812\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80 (2H, quin,  $J = 6.8\text{ Hz}$ ), 2.41 (2H, td,  $J = 6.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 3.77 (2H, t,  $J = 6.8\text{ Hz}$ ), 3.79 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.82 (2H, d,  $J = 2.8\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J = 2.8\text{ Hz}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.4, 31.0, 55.6, 56.0, 60.9, 61.5, 79.7, 86.1, 111.76, 113.6, 113.9, 130.0, 150.7, 153.5; HRMS (ESI-TOF) Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  273.1103. Found 273.1095.

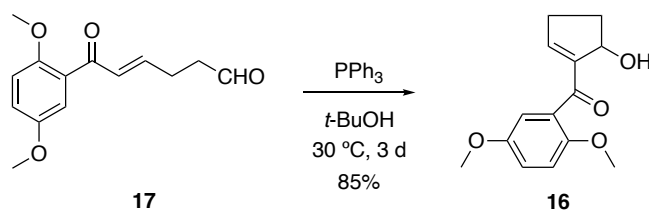
### (*E*)-6-(2,5-dimethoxyphenyl)-6-oxohex-4-enal (**17**)



To a stirred solution of **53** (6.00 g, 23.9 mmol) in ether (120 mL) was added Red-Al<sup>®</sup> (60% in toluene, 25.7 mL, 79.1 mmol) at room temperature under Ar, and the mixture was stirred at the same temperature for 6 h. The reaction mixture was quenched with 1 M NaOH aqueous solution, and extracted with ether. The combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ ,

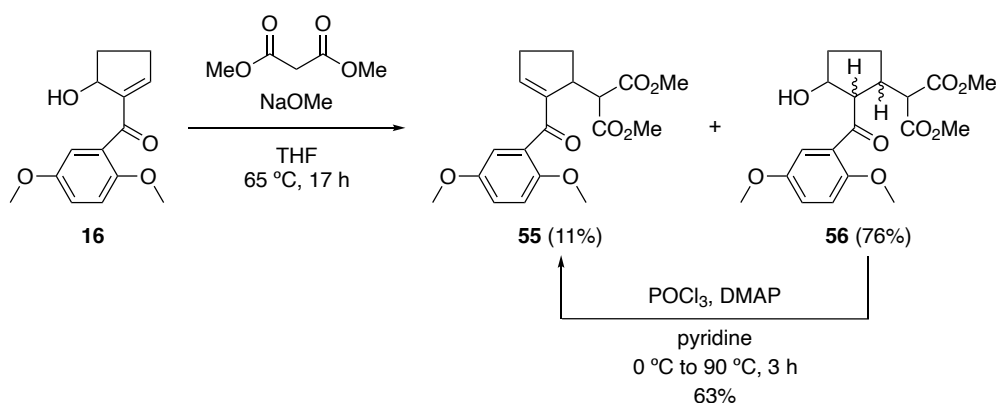
and concentrated in vacuo afford the crude **54**. To a stirred solution of the crude **54** in CH<sub>3</sub>CN (200 mL) was added IBX (22.4 g, 80.1 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred at 80 °C for 1 h. After cooling to room temperature, the insoluble material was filtered and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 1:1) to afford **17** (4.32 g, 73% in 2 steps) as yellow oil. IR (neat) 3427, 2943, 2835, 2727, 1723, 1660, 1619, 1494, 1463, 1414, 1279, 1223, 1167 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.57–2.62 (2H, m), 2.65–2.69 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.77 (1H, dt, *J* = 15.6, 1.6 Hz), 6.84–6.91 (2H, m), 7.09 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 6.99 (1H, dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz), 9.81 (1H, t, *J* = 1.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24.7, 41.8, 55.7, 56.2, 113.1, 114.3, 119.0, 129.1, 131.1, 145.0, 152.4, 153.4, 192.2, 200.6; HRMS (ESI–TOF) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 271.0946. Found 271.0941.

(2,5-dimethoxyphenyl)(5-hydroxycyclopent-1-en-1-yl)methanone (**16**)



To a stirred solution of **17** (1.00 g, 4.03 mmol) in *t*-BuOH (80 mL) was added PPh<sub>3</sub> (1.05 g, 4.03 mmol) at 30 °C, and the mixture was stirred at the same temperature for 3 d. The reaction mixture was diluted with AcOEt, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 1:1) to afford **16** (850 mg, 85%) as yellow oil. IR (neat) 3466, 3065, 2941, 2835, 1650, 1495, 1463, 1415, 1353, 1277, 1223, 1045 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.88–1.93 (1H, m), 2.34–2.49 (2H, m), 2.62–2.73 (1H, m), 3.18 (1H, s), 3.74 (3H, s), 3.76 (3H, s), 5.29 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 6.57 (1H, t, *J* = 2.8 Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 6.88 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.94 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 31.4, 31.6, 55.8, 56.4, 75.5, 113.0, 114.3, 116.8, 129.5, 146.0, 150.6, 150.9, 153.0, 194.6; HRMS (ESI–TOF) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 271.0946. Found 271.0938.

dimethyl 2-(2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-3-hydroxycyclopentyl)malonate (**55**)



To stirred solution of **16** (1.08 g, 4.35 mmol) in THF (25 mL) was added dimethyl malonate (0.74 mL, 5.65 mmol) and NaOMe (305 mg, 5.65 mmol) at room temperature, and reaction mixture was stirred for 17 h at 65 °C. The reaction mixture was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl aqueous solution, and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 3:1 to 1:1) to afford **55** (173 mg, 11%) as yellow oil and **56** (1.26 g, 76%) as a diastereomixture as yellow oil. To stirred solution of **56** (371 mg, 0.97 mmol) as a diastereomixture in dry pyridine (8 mL) was added POCl<sub>3</sub> (0.63 mL, 6.79 mmol) and DMAP (118 mg, 0.97 mmol) at 0 °C, and reaction mixture was stirred for 3 h at 90 °C. The reaction mixture was quenched with sat. NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution, and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with 1M HCl and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 1:1) to afford **55** (222 mg, 63%) as yellow oil.

Data for **55**

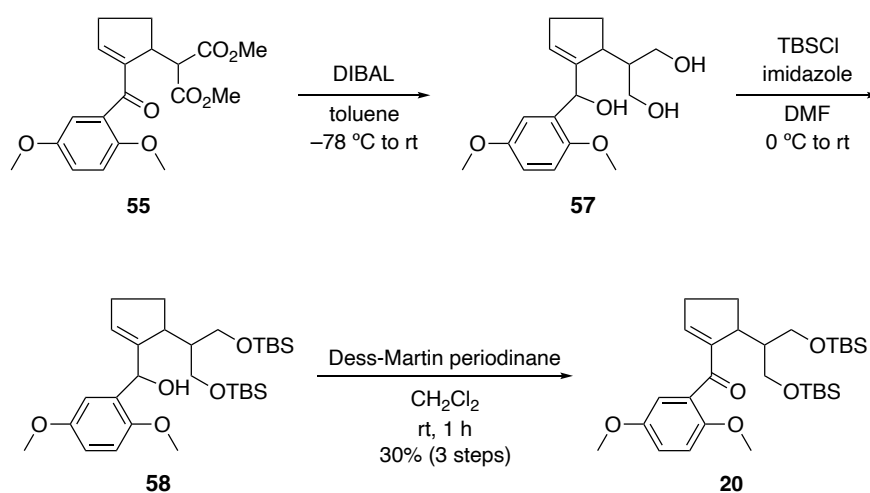
IR (neat) 2999, 2952, 2836, 1650, 1614, 1495, 1435, 1276 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.09–2.17 (1H,m), 2.26–2.35(1H, m), 2.40–2.50 (1H,m), 2.53–2.64 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.82–3.86 (1H, m), 4.23 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 6.49 (1H, dd, *J* = 4.8, 2.8 Hz), 6.81 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.90 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26.7, 32.5, 43.5, 52.0, 52.3, 52.4, 55.7, 56.4, 112.9, 114.6, 116.0, 130.2, 144.8, 150.8, 151.4, 152.9, 169.1, 169.4, 193.0; HRMS (ESI–TOF) Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 385.1263. Found 385.1254.

Data for **56**

IR (neat) 3507, 2999, 2953, 2837, 1731, 1670, 1609, 1581, 1495 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 1.51–2.25 (4H,m), 3.16–4.11 (15H, m), 4.26–4.54 (1H,m), 6.89–6.93 (1H, m), 7.00–7.03 (1H, m), 7.12–7.22 (1H, m); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.4, 34.3, 40.3, 52.2, 52.3, 52.4, 55.2, 55.7, 56.3, 63.4, 113.5, 114.3, 119.9, 128.6, 152.5, 153.6, 169.2, 169.3, 202.0; HRMS (ESI–TOF) Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>8</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 403.1360. Found 403.1369.

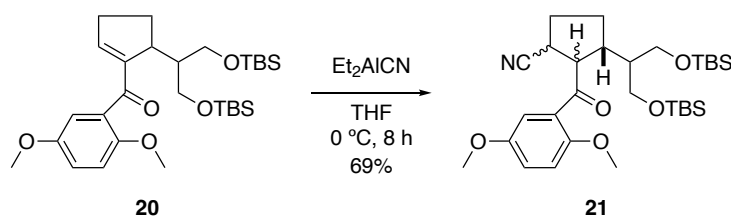
(2,5-dimethoxyphenyl)(5-(2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-4,8-dioxo-3,9-disilaundecan-6-yl)cyclopent-1-en-1-yl)methanone (**20**)



To stirred solution of **55** (462 mg, 1.27 mmol) in toluene (6.5 mL) was added DIBAL (1.01 M in toluene, 8.9 mL, 8.90 mmol) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , and reaction mixture was stirred for 12 h at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  to room temperature. The reaction mixture was quenched with sat. Rochelle's salt aqueous solution, and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was passed through a short pad of silica (AcOEt) to yield the crude **57** (234 mg) as colorless oil. To a stirred solution of the crude **57** in DMF (3.6 mL) was added *tert*-butyldimethylchlorosilane (261 mg, 1.73 mmol) and imidazole (262 mg, 3.85 mmol) at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , and the mixture was stirred for 1 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with H<sub>2</sub>O and extracted with ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo to afford crude **58** (333 mg) as colorless oil. To a solution of crude **58** (333 mg) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.2 mL) was added Dess-Martin periodinane (416 mg, 0.98 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The reaction mixture was quenched with sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aqueous solution and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 10:1) to afford **20** (291 mg, 30% in 3 steps) as yellow oil. IR (neat) 2953, 2938, 2856, 1733, 1652, 1495, 1471, 1253, 1223 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.00 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.87 (9H, s), 0.90 (9H, s), 1.93–2.04 (1H, m), 2.04–2.13 (1H, m), 2.23–2.30 (1H, m), 2.33–2.42 (1H, m), 2.47–2.57 (1H, m), 3.45–3.48 (1H, m), 3.57 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.82 (1H, dd,  $J = 10.0, 6.4$  Hz), 6.44 (1H, dd,  $J = 4.0, 2.8$  Hz), 6.80 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 6.85 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.85 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  –5.5, 18.2, 25.9, 32.9, 43.4, 55.7, 56.3, 60.4, 62.9, 112.7, 114.1, 116.1, 119.8, 147.7, 150.0, 152.2, 153.0, 193.6; HRMS (ESI–TOF) Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 557.3094. Found 557.3098.

(3*R*\*)-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-3-(2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-yl)cyclopentane-1-carbonitrile (**21**)



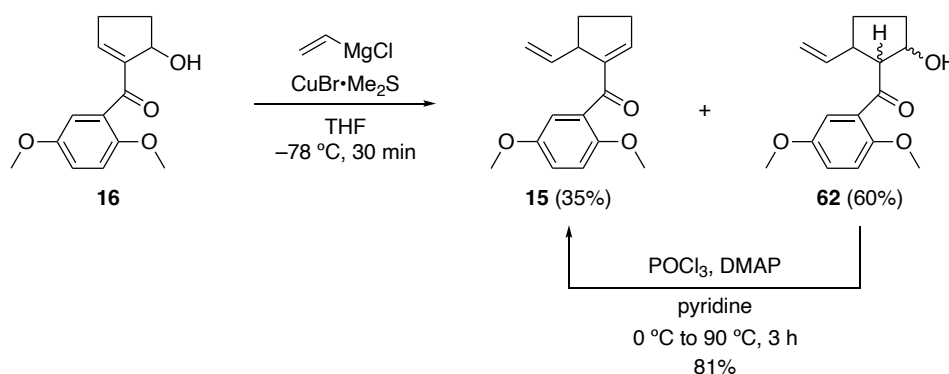
To stirred solution of **20** (50 mg, 0.093 mmol) in THF (7 mL) was added Nagata reagent (1.0 M in toluene, 0.14 ml, 0.14 mmol) at 0 °C, and reaction mixture was stirred for 8 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with 1 M NaOH aqueous solution, and extracted with ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 5:1) to afford **21** (36 mg, 69%) as yellow oil as a diastereomixture.

Data for major diastereomer

IR (neat) 3354, 2928, 2856, 1671, 1588, 1495, 1463, 1417, 1255, 1226 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  –0.20 (6H, s), 0.01 (6H, s), 0.77 (9H, s), 0.86 (9H, s), 1.62–1.69 (1H, m), 2.27–2.36 (2H, m), 3.12–3.15 (1H, m), 3.26 (1H, dd,  $J = 10.0, 6.4$  Hz), 3.41 (1H, dd,  $J = 10.0, 2.8$  Hz), 3.51 (1H, dd,  $J = 9.6, 6.4$  Hz), 3.62–3.70 (1H, m), 3.74–3.81 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.30 (1H, dd,  $J = 7.3, 2.7$  Hz), 6.91 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.05 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.7$  Hz), 7.10 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  –5.4, 18.2, 25.8, 29.4, 32.0, 40.4, 43.0, 46.3, 54.9, 55.6, 55.9, 61.0, 61.1, 113.5, 120.6, 129.5, 144.0, 144.1, 153.5, 153.9, 196.4; HRMS (ESI–TOF) Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>51</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 584.3203. Found 584.3204.



(2,5-dimethoxyphenyl)(5-vinylcyclopent-1-en-1-yl)methanone (**15**)



To a stirred suspension of  $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$  (677 mg, 3.29 mmol) in THF (55 mL) was added dropwise vinylmagnesium chloride (22.7 mL, 32.9 mmol) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  under Ar atmosphere, and the mixture was stirred for 15 min. To this mixture was added dropwise **16** (2.73 g, 10.9 mmol) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The reaction mixture was quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aqueous solution and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 1:1) to afford **15** (1.01 g, 35%) as yellow oil and **62** (1.83 g, 60%) as a diastereomer mixture as yellow oil. To a solution of **62** (1.42 g, 5.14 mmol) in pyridine was added  $\text{POCl}_3$  (3.3 mL, 35.9 mmol) and DMAP (628 mg, 5.14 mmol) at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , and the mixture was stirred for 3 h at  $90\text{ }^\circ\text{C}$  under Ar atmosphere. After cooling to  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was quenched with sat.  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution then acidified with 1 M HCl, extracted with AcOEt, washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 1:1) to afford **15** (1.07 g, 81%) as yellow oil.

Data for **15**

IR (neat) 3076, 2942, 2834, 1651, 1609, 1495, 1463, 1415, 1347, 1277, 1222, 1179  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.86 (1H, ddd,  $J = 16.8, 8.4, 4.4$  Hz), 2.17–2.26 (1H, m), 2.39–2.48 (1H, m), 2.53–2.62 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.77–3.788 (1H, m), 4.99 (1H, ddd,  $J = 17.2, 1.6, 1.2$  Hz), 5.10 (1H, ddd,  $J = 17.2, 10.4, 6.8$  Hz), 6.45 (1H, ddd,  $J = 4.0, 2.8, 1.2$  Hz), 6.79 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 6.85 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.90 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  30.5, 32.2, 46.8, 55.8, 56.5, 113.1, 113.5, 114.1, 116.1, 130.9, 139.7, 147.5, 148.6, 150.9, 153.1, 193.2; HRMS (ESI-TOF) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  259.1334. Found 259.1382.

Data for **62** (diastereomer A)

IR (neat) 3441, 2952, 1671, 1581, 1496, 1463, 1417, 1280, 1214, 1168, 1051  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.73–1.79 (2H, m), 1.88–1.99 (2H, m), 2.88–2.96 (1H, m), 3.60 (1H, dd,  $J = 9.2, 4.8$  Hz), 3.78 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.47–4.51 (1H, m), 4.84 (1H, dd,  $J = 10.0, 0.8$  Hz), 4.92 (1H, dd,  $J = 16.8, 1.2$  Hz), 5.79 (1H, ddd,  $J = 17.6, 10.0, 7.6$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.99 (1H, d,  $J = 8.8, 3.2$  Hz), 7.05 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29.4, 34.6, 45.7, 55.8, 56.1, 61.5, 74.9, 113.0, 113.7, 114.0, 119.6, 129.9, 140.8, 152.5, 153.5, 205.3; HRMS (ESI–TOF) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  277.1440. Found 277.1432.

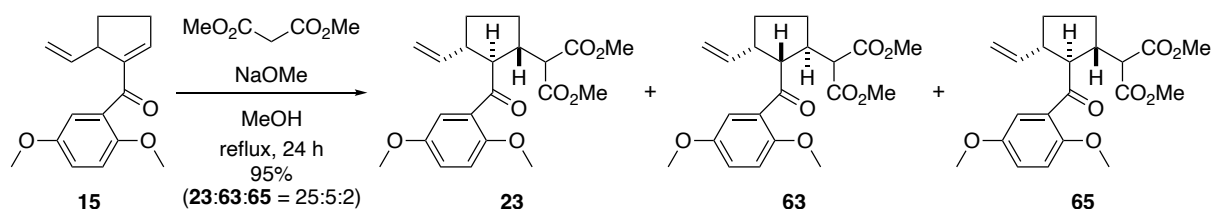
Data for **62** (diastereomer B)

IR (neat) 3426, 2943, 1675, 1492, 1455, 1412, 1271, 1229, 1214, 1031  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47–1.54 (1H, m), 1.72–1.84 (1H, m), 1.98–2.07 (1H, m), 2.11–2.18 (1H, m), 3.17–3.26 (1H, m), 3.68 (1H, dd,  $J = 10.8, 5.2$  Hz), 3.18 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.56–4.59 (1H, m), 4.82 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 4.94 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz), 5.71 (1H, ddd,  $J = 17.2, 10.4, 7.6$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.18 (1H, dd,  $J = 8.8, 3.2$  Hz), 7.08 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  30.5, 34.2, 47.6, 55.7, 56.3, 66.2, 113.2, 113.9, 119.2, 129.9, 141.0, 152.0, 153.6, 204.5; HRMS (ESI–TOF) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  277.1440. Found 277.1432.

Data for **63** (diastereomer C)

IR (neat) 3431, 2947, 1656, 1492, 1463, 1417, 1276, 1224, 1163, 1036  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.58–1.71 (2H, m), 2.01–2.02 (1H, m), 2.15–2.24 (1H, m), 3.09–3.17 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.86–3.9 (1H, m), 4.69–4.71 (1H, m), 4.73–4.76 (1H, m), 5.57 (1H, ddd,  $J = 17.2, 10.8, 9.2$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.99 (1H, dd,  $J = 8.8, 3.2$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29.1, 32.4, 44.9, 55.7, 56.0, 63.7, 74.4, 112.9, 114.0, 114.6, 119.8, 129.2, 139.2, 152.6, 153.3, 203.0; HRMS (ESI–TOF) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  277.1440. Found 277.1432.

dimethyl 2-((1*S*\*,2*S*\*,3*S*\*)-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-3-vinylcyclopentyl)malonate (**23**)



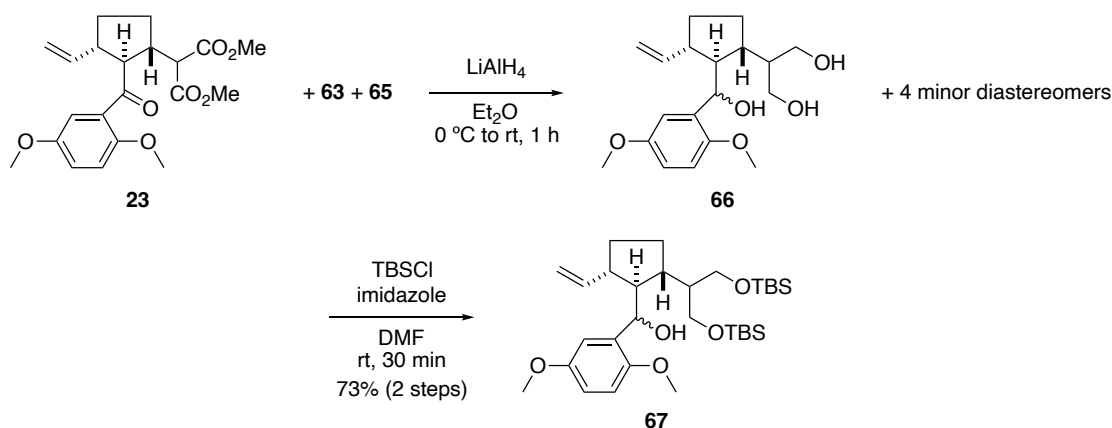
To a stirred solution of **15** (500 mg, 1.94 mmol) in MeOH (10 mL) was added dimethylmalonate (0.29 mL, 2.52 mmol) and NaOMe (28% in MeOH, 0.47 mL, 1.94 mmol) at room temperature,

and the mixture was stirred for 24 h under reflux condition. The reaction mixture was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl aqueous solution and, extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 3:1) to afford **23** (722 mg, 95%) as yellow oil and a mixture of diastereomer (25:5:2).

#### Data for **23**

IR (neat) 3075, 2999, 2952, 2871, 2836, 1732, 1641, 1435, 1413, 1278, 1225, 1159, 1022 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50–1.73 (2H, m), 1.84–1.93 (1H, m), 1.98–2.13 (1H, m), 2.66–3.00 (1H, m), 3.14–3.30 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.47 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.50, 3.53, 3.57, 3.68, 3.69 (3H, s), 3.72 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 3.75, 3.77, 3.78, 3.79 (3H, s), 3.83 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 4.75–5.03 (1H, m), 5.545.87 (1H, m), 6.84 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.93–6.98 (1H, m), 7.08–7.15 (1H, m), <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29.1, 29.2, 31.9, 40.6, 42.0, 47.8, 50.4, 52.1, 52.2, 55.7, 55.7, 55.9, 57.4, 59.1, 112.8, 113.0, 113.8, 114.3, 114.4, 119.1, 119.6, 129.5, 138.5, 140.6, 152.3, 153.2, 168.9, 204.4; HRMS (ESI-TOF) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 413.1576. Found 413.1570.

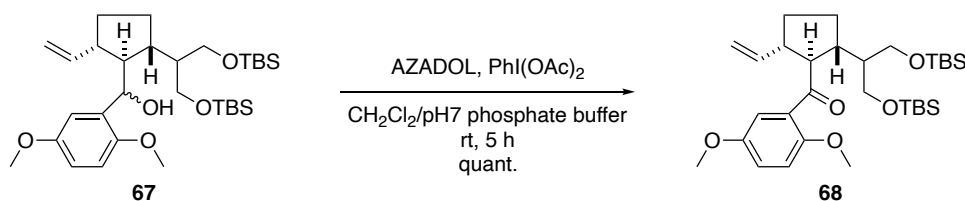
(2,5-dimethoxyphenyl)((1*S*\*,2*R*\*,5*S*\*)-2-(2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-yl)-5-vinylcyclopentyl)methanol (**67**)



To a suspension of LiAlH<sub>4</sub> (396 mg, 10.4 mmol) in ether was slowly added a solution of **23**, **63** and **65** (1.02 g, 2.61 mmol) in ether at 0 °C, and the mixture was stirred for 1 h at room temperature under Ar atmosphere. After diluted with ether, the reaction mixture was quenched with sat. Rochelle salt aqueous solution and insoluble material was removed by filtration with AcOEt, and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo afford the crude **66** with minor diastereomers. To a stirred solution of the crude **66** with minor diastereomers in DMF was added *tert*-

butyldimethylchlorosilane (821 mg, 5.44 mmol) and imidazole (881 mg, 12.9 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The reaction mixture was quenched with H<sub>2</sub>O and extracted with ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 5:1) to afford **67** (1.07 g, 73% in 2 steps) as a diastereomer mixture as pale yellow oil. IR (neat) 3435, 3074, 2952, 2929, 2884, 2857, 1637, 1428, 1254, 1216, 1178, 1155, 1085, 1050, 1005 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.07–0.68 (12H, m), 0.85–0.93 (18H, m), 1.38–2.03 (7H, m), 2.13–2.35 (2H, m), 2.68 (1H, m), 3.40–3.64 (4H, m), 3.75, 3.76, 3.76, 3.77 (3H, s), 4.57–4.70 (1H, m), 5.50, 5.62 (1H, ddd, *J* = 17.4, 10.0, 7.3 Hz), 6.70–6.76 (2H, m), 6.93, 6.99 (1H, d, *J* = 2.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 18.2, 18.3, 25.9, 26.0, 28.8, 29.2, 32.1, 32.3, 40.0, 40.2, 44.3, 46.5, 46.8, 47.2, 53.6, 54.4, 55.5, 55.7, 55.9, 60.6, 60.9, 61.6, 61.7, 65.5, 72.2, 72.6, 76.4, 76.6, 77.0, 77.3, 110.9, 111.5, 111.6, 112.1, 112.3, 112.6, 113.7, 114.0, 132.8, 133.1, 142.8, 144.3, 150.5, 151.1, 153.5, 153.6; HRMS (ESI–TOF) Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>56</sub>O<sub>5</sub> Si<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 587.3564. Found 587.3560.

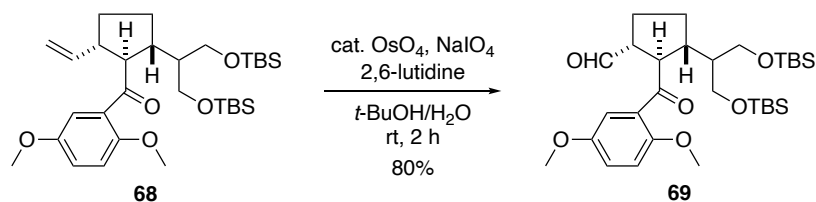
(2,5-dimethoxyphenyl)((1*S*\*,2*R*\*,5*S*\*)-2-(2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-yl)-5-vinylcyclopentyl)methanone (**68**)



To a solution of **67** (46 mg, 0.081 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) was added pH7 phosphate buffer (0.5 mL) and PhI(OAc)<sub>2</sub> (39 mg, 0.12 mmol) and AZADOL (6 mg, 0.039 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 5 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aqueous solution and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 10:1) to afford **68** (46 mg, quant.) as yellow oil. IR (neat) 3077, 2953, 2929, 2883, 2857, 1673, 1639, 1410, 1277, 1254, 1225, 1162, 1090, 1051, 1024 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.09 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.81 (9H, s), 0.87 (9H, s), 1.49–1.70 (3H, m), 1.80–1.92 (2H, m), 2.50–2.58 (1H, m), 2.72–2.79 (1H, m), 3.39–3.49 (2H, m), 3.55–3.61 (1H, m), 3.64 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 3.68–3.72 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.80 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 4.85 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 5.75 (1H, ddd, *J* = 17.2, 10.0, 7.6 Hz), 6.84 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.94 (1H, dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz), 7.03 (1H, d, *J* = 3.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 18.1, 18.2, 25.8,

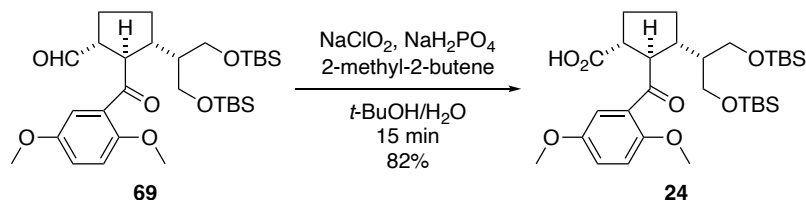
25.9, 28.8, 32.2, 42.7, 47.4, 49.9, 55.7, 55.8, 60.1, 60.5, 62.3, 112.7, 113.0, 114.3, 118.7, 130.2, 141.8, 152.2, 153.3, 206.2; HRMS (ESI-TOF) Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>54</sub>O<sub>5</sub> Si<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 585.3407. Found 585.3410.

(1*R*\*,2*R*\*,3*R*\*)-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-3-(2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-yl)cyclopentane-1-carbaldehyde (**69**)



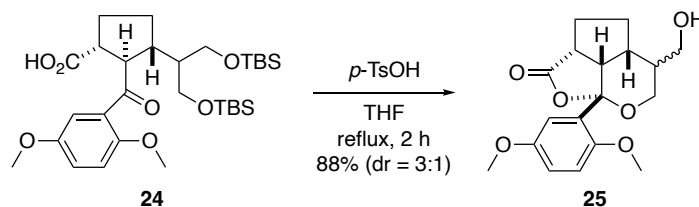
To a solution of **68** (84 mg, 0.15 mmol) in *t*-BuOH (0.75 mL) and H<sub>2</sub>O (0.15 mL) was added 2,6-lutidine (35  $\mu$ L, 0.30 mmol) and NaIO<sub>4</sub> (128 mg, 0.60 mmol) and 4% OsO<sub>4</sub> aqueous solution (50  $\mu$ L, 0.0074 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 2 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aqueous solution and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 5:1) to afford **69** (68 mg, 80%) as yellow oil. IR (neat). 2954, 2929, 2856, 2709, 1725, 1672, 1583, 1495, 1470, 1411, 1278, 1225 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -0.10 (3H, s), -0.10 (3H, s), -0.51 (3H, s), 0.57 (3H, s), 0.80 (9H, s), 0.86 (9H, s), 1.30–1.41 (1H, m), 1.47–1.55 (1H, m), 1.82–2.02 (3H, m), 2.53–2.61 (1H, m), 3.00–3.02 (1H, m), 3.38–3.53 (3H, m), 3.68 (1H, dd, *J* = 10.0, 3.6 Hz), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.15 (1H, dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.99 (1H, dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz), 7.13 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 9.66 (1H, d, *J* = 2.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  18.1, 18.2, 25.8, 25.8, 26.6, 29.8, 30.4, 42.7, 42.9, 47.2, 48.1, 54.0, 55.5, 55.7, 56.2, 57.0, 60.4, 60.5, 62.3, 112.7, 114.3, 119.6, 128.6, 152.3, 152.4, 153.4, 202.0, 204.2, 204.5; HRMS (ESI-TOF) C<sub>30</sub>H<sub>51</sub>O<sub>6</sub> Si<sub>2</sub> [M-H]<sup>-</sup> 563.3224. Found 563.322.

(1*R*\*,2*R*\*,3*R*\*)-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-3-(2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-yl)cyclopentane-1-carboxylic acid (**24**)



To a solution of **69** (68 mg, 0.12 mmol) in *t*-BuOH (0.6 mL) and H<sub>2</sub>O (0.4 mL) was added 2-methyl-2-butene (0.13 mL, 1.20 mmol) and NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (94 mg, 0.60 mmol) and NaClO<sub>2</sub> (94 mg, 0.36 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 15 min at the same temperature. The reaction mixture was poured into brine and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 3:1) to afford **24** (57 mg, 82%) as pale yellow oil. IR (neat) 2954, 2856, 1736, 1703, 1411, 1254, 1225, 1167, 1089, 1051, 1024 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.11 (3H, s), -0.11 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.80 (9H, s), 0.86 (9H, s), 1.50–2.04 (3H, m), 1.91–2.04 (3H, m), 2.49–2.57 (1H, m), 3.08–3.12 (1H, m), 3.39 (1H, dd, *J* = 10.4, 5.2 Hz), 3.46 (1H, dd, *J* = 10.0, 7.6 Hz), 3.55 (1H, dd, *J* = 10.0, 5.6 Hz), 3.71 (1H, dd, *J* = 10.0, 3.6 Hz), 3.76 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.10 (1H, dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.99 (1H, dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz), 7.15 (1H, d, *J* = 3.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 18.1, 18.2, 25.8, 25.9, 29.8, 30.4, 43.0, 47.2, 48.1, 55.5, 55.7, 57.0, 60.4, 62.3, 76.6, 77.0, 77.3, 112.7, 114.3, 119.7, 128.6, 152.4, 153.4, 204.2; HRMS (ESI-TOF) Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>52</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 603.3149. Found 603.3152.

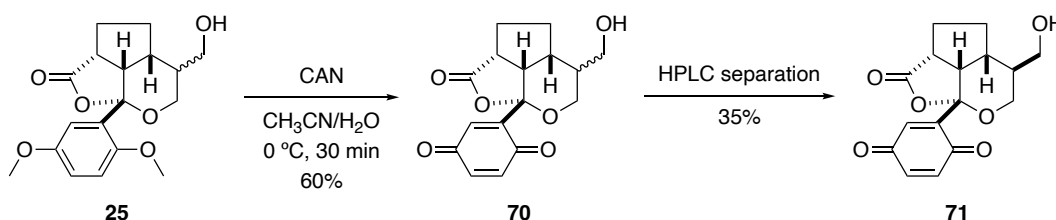
(2*aR*\*,2*a*<sup>1</sup>*S*\*,4*aR*\*,7*aS*\*)-7*a*-(2,5-dimethoxyphenyl)-5-(hydroxymethyl)octahydro-2*H*-1,7-dioxacyclopenta[*cd*]inden-2-one (**25**)



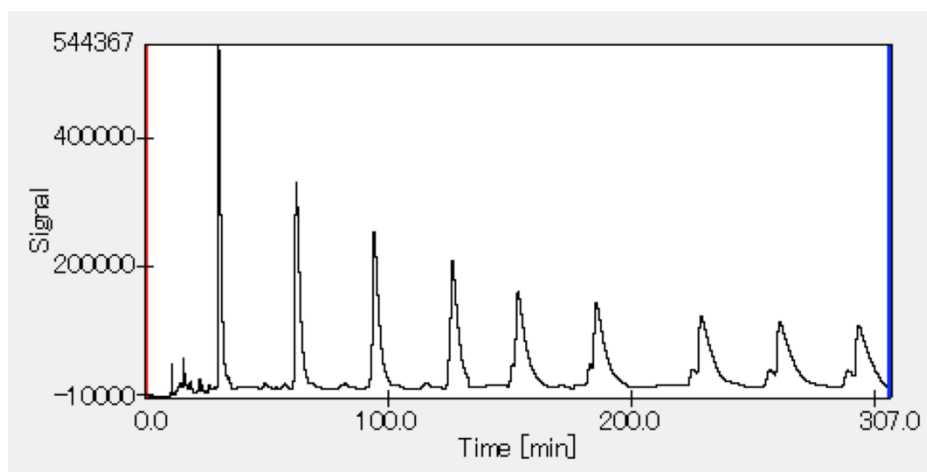
To a solution of **24** (150 mg, 0.26 mmol) in THF (1.5 mL) was added *p*-TsOH (25 mg, 0.13 mmol) at room temperature and the mixture was stirred for 2 h under reflux condition. The reaction mixture was concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by

column chromatography (AcOEt) to afford **25** (67 mg, 88%) as pale yellow oil and a mixture of diastereomer (3:1). IR (neat) 3471, 2942, 2835, 1767, 1589, 1496, 1464, 1423, 1280, 1230, 1024, 939  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.82-1.78 (4H, m), 1.89-1.92 (1H, m), 2.24-2.56 (3H, m), 3.04-3.20 (2H, m), 3.44-3.68 (1H, m), 3.74, 3.80 (3H, s), 3.99-4.08 (2H, m), 6.82-6.88 (2H, m), 7.11-7.14 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.11, 29.03, 29.83, 31.57, 36.67, 36.89, 38.05, 40.49, 43.38, 48.06, 48.92, 55.83, 55.88, 56.51, 58.50, 58.95, 62.54, 64.29, 106.62, 112.28, 112.92, 113.05, 113.78, 114.99, 115.50, 130.23, 131.18, 150.17, 150.39, 153.45, 178.32; HRMS (ESI-TOF) Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  335.1495. Found 335.1486.

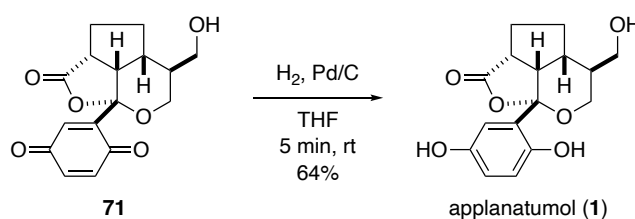
2-((2a*R*\*,2a<sup>1</sup>*S*\*,4a*R*\*,5*S*\*,7a*S*\*)-5-(hydroxymethyl)-2-oxooctahydro-7a*H*-1,7-dioxacyclopenta[*cd*]inden-7a-yl)cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (**71**)



To a solution of **25** (22 mg, 0.066 mmol) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1.0 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (0.3 mL) was added CAN (108 mg, 0.20 mmol) at 0  $^\circ\text{C}$ , and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The reaction mixture was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (AcOEt) to afford **70** (12 mg, 60%) as a diastereomer mixture as yellow oil. Separation of diastereomers by HPLC (AcOEt, retention time 9 cycles: 307 min) afforded pure **71** (7 mg) as a single diastereomer. IR (neat) 3397, 2924, 1771, 1660, 1600, 1469, 1346, 1285, 1257, 1204, 1126, 1081  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.83-0.89 (1H, m), 1.48-1.59 (2H, m), 1.66-1.78 (2H, m), 1.93 (1H, ddt,  $J$  = 12.4, 12.0, 6.0 Hz), 2.28-2.36 (2H, m), 2.87 (1H, dd,  $J$  = 10.4, 8.8 Hz), 3.35 (1H, dd,  $J$  = 8.4, 8.4 Hz), 3.86-4.12 (4H, m), 6.76 (1H, s), 6.77 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 6.99 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.06, 28.93, 31.24, 36.30, 36.45, 39.57, 48.66, 58.12, 63.52, 76.27, 76.67, 77.00, 77.32, 92.28, 103.61, 133.14, 135.93, 137.74, 177.38, 185.60, 187.27; HRMS (ESI-TOF) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  327.0845. Found 327.0838.



(2a*R*\*,2a1*S*\*,4a*R*\*,5*S*\*,7a*S*\*)-7a-(2,5-dihydroxyphenyl)-5-(hydroxymethyl)octahydro-2*H*-1,7-dioxacyclopenta[*cd*]inden-2-one (**1**)

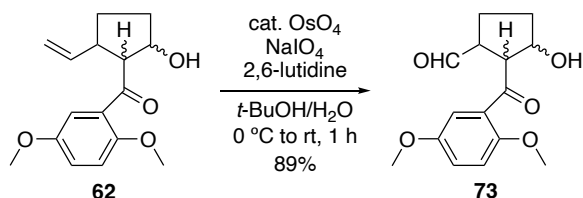


To a solution of **71** (11 mg, 0.036 mmol) in THF (0.5 mL) was added Pd/C (8 mg, 0.075 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 5 min at the same temperature under H<sub>2</sub> atmosphere. The insoluble material was filtered and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (AcOEt) to afford **1** (9 mg, 64%) as yellow oil. IR (neat) 3366, 2914, 2858, 2351, 2318, 1750, 1592, 1506, 1450, 1126, 1031 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.48–1.55 (1H, m), 1.66–1.70 (1H, m), 1.71–1.76 (1H, m), 1.87–1.93 (1H, m), 2.15–2.21 (1H, m), 2.24–2.30 (1H, m), 3.14 (1H, dd, *J* = 10.8, 8.8 Hz), 3.28 (1H, t-like, *J* = 8.4 Hz), 3.77 (1H, dd, *J* = 10.4, 6.4 Hz), 3.91 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.98 (1H, dd, *J* = 12.2, 2.0 Hz), 4.02 (1H, dd, *J* = 10.4, 3.9 Hz), 6.64 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz), 6.67 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 2.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 29.97, 32.59, 38.03, 38.58, 41.98, 50.75, 59.08, 64.22, 108.94, 114.09, 117.68, 118.51, 129.77, 148.64, 150.94, 181.37; HRMS (ESI-TOF) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 329.1001. Found 329.0995.



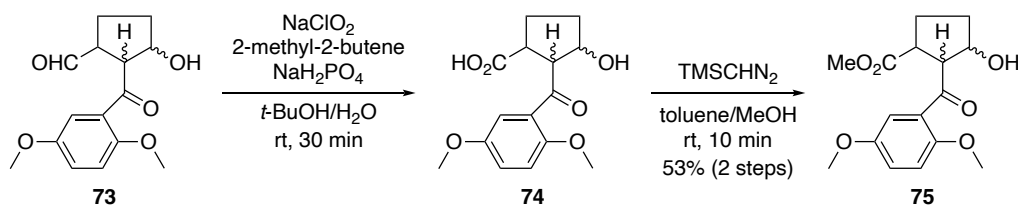
## 第二章の実験

### 2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-3-hydroxycyclopentane-1-carbaldehyde (**73**)



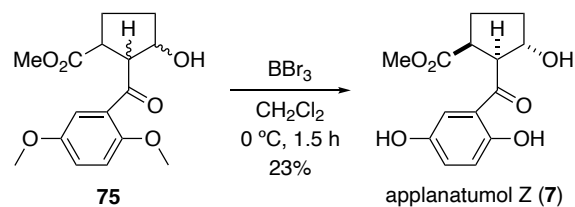
To a solution of **62** (100 mg, 0.36 mmol) in *t*-BuOH (2.5 mL) and H<sub>2</sub>O (0.5 mL) was added 2,6-lutidine (80  $\mu$ L, 0.72 mmol) and NaIO<sub>4</sub> (306 mg, 1.44 mmol) and 4% OsO<sub>4</sub> aqueous solution (0.11 mL, 1.8x10<sup>-2</sup> mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 2 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aqueous solution and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by short pad of silica to afford **73** (125 mg, 89%) as inseparable diastereomer mixture.

### methyl 2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-3-hydroxycyclopentane-1-carboxylate (**75**)



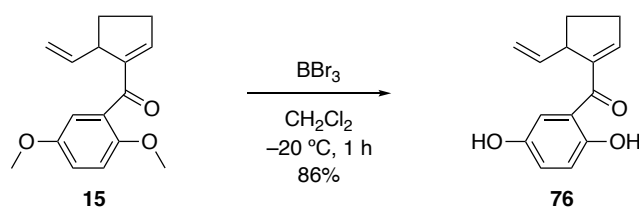
To a solution of **73** (125 mg, 0.45 mmol) in *t*-BuOH (5 mL) and H<sub>2</sub>O (1.0 mL) was added 2-methyl-2-butene (0.5 mL, 4.5 mmol) and NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>•2H<sub>2</sub>O (351 mg, 2.25 mmol) and NaClO<sub>2</sub> (122 mg, 1.35 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The reaction mixture was poured into brine and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo to afford crude **74** as a yellow oil. To a stirred solution of crude **74** in toluene (4.5 mL) and MeOH (0.6 mL) was added dropwise TMSCHN<sub>2</sub> (0.6 M in hexane, 0.73 mL, 0.43 mmol) at room temperature under Ar, and reaction mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The reaction mixture was concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by short pad of silica to afford **75** (73 mg, 53% in two steps) as yellow amorphous.

methyl (1*S*\*,2*S*\*,3*S*\*)-2-(2,5-dihydroxybenzoyl)-3-hydroxycyclopentane-1-carboxylate (**7**)



To a stirred solution of **75** (20 mg,  $6.5 \times 10^{-2}$  mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL) was added dropwise  $\text{BBr}_3$  (1.0 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0.32 mL, 0.33 mmol) at  $0^\circ\text{C}$  under Ar, and reaction mixture was stirred for 1.5 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with water, and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 2:1) to afford **7** as a diastereomer mixture. Separation of diastereomers by HPLC isolated each diastereomer (hexane-AcOEt, 3:1) to afford **7** (4.0 mg, 23%). IR (neat) 3345, 1613, 1578, 1518, 1482, 1355, 1227, 1196, 1171, 916  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.76-1.85 (1H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.48-2.58 (1H, m), 2.65-2.74 (1H, m), 3.90 (1H, ddd,  $J = 15.2, 8.2, 3.2$  Hz), 4.98 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 5.08 (1H, dt,  $J = 16.9, 1.3$  Hz), 5.82 (1H, ddd,  $J = 17.1, 10.6, 7.5$  Hz), 6.47 (1H, dd,  $J = 4.5, 2.2$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.02 (1H, dd,  $J = 8.6, 3.2$  Hz), 7.25 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 11.54 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  30.1, 32.9, 49.7, 114.9, 117.1, 118.9, 119.7, 124.3, 139.3, 144.3, 144.5, 147.3, 156.2, 198.2; HRMS (ESI-TOF) Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_3$   $[\text{M}-\text{H}]^+$  229.0865. Found 229.0869.

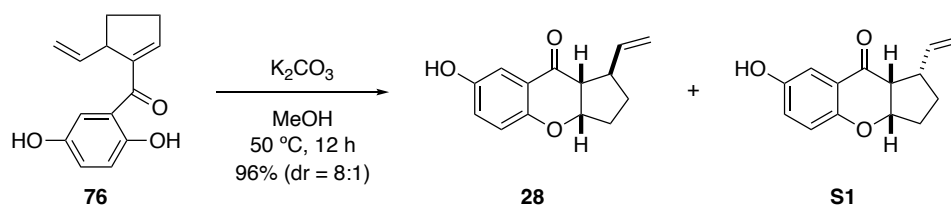
(2,5-dihydroxyphenyl)(5-vinylcyclopent-1-en-1-yl)methanone (**76**)



To a stirred solution of **15** (226 mg, 0.87 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9 mL) was added dropwise  $\text{BBr}_3$  (1.0 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 3.5 mL, 3.48 mmol) at  $-20^\circ\text{C}$  under Ar, and reaction mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with water, and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-

AcOEt, 2:1) to afford **76** (172 mg, 86%) as brown amorphous. IR (neat) 3345, 1613, 1578, 1518, 1482, 1355, 1227, 1196, 1171, 916  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.76-1.85 (1H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.48-2.58 (1H, m), 2.65-2.74 (1H, m), 3.90 (1H, ddd,  $J = 15.2, 8.2, 3.2$  Hz), 4.98 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 5.08 (1H, dt,  $J = 16.9, 1.3$  Hz), 5.82 (1H, ddd,  $J = 17.1, 10.6, 7.5$  Hz), 6.47 (1H, dd,  $J = 4.5, 2.2$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.02 (1H, dd,  $J = 8.6, 3.2$  Hz), 7.25 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 11.54 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  30.1, 32.9, 49.7, 114.9, 117.1, 118.9, 119.7, 124.3, 139.3, 144.3, 144.5, 147.3, 156.2, 198.2; HRMS (ESI-TOF) Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_3$   $[\text{M}-\text{H}]^+$  229.0865. Found 229.0869.

(1*R*\*,3*aS*\*,9*aR*\*)-7-hydroxy-1-vinyl-2,3,3*a*,9*a*-tetrahydrocyclopenta[*b*]chromen-9(1*H*)-one (**28**)



To a stirred solution of **76** (30 mg, 0.13 mmol) in MeOH (2.6 mL) was added  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (18 mg, 0.13 mmol) at room temperature, and reaction mixture was stirred for 12 h at 50 °C. The reaction mixture was quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aqueous solution, and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 3:1) to afford **28** and **S1** (29 mg, 96%) as a diastereomixture as pale yellow amorphous. Separation of diastereomers by HPLC isolated each diastereomer (hexane-AcOEt, 3:1).

Data for **28**

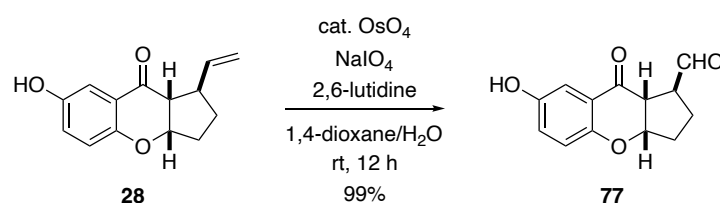
IR (neat) 3398, 3382, 3372, 3068, 2956, 2935, 1655, 1623, 1487, 606  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.63-1.72 (1H, m), 2.04-2.37 (3H, m), 2.45 (1H, dd,  $J = 10.9, 2.8$  Hz), 2.83-2.99 (1H, m), 4.93 (1H, t,  $J = 4.1$  Hz), 5.01 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz), 5.04 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 5.83 (1H, ddd,  $J = 18.3, 10.0, 7.7$  Hz), 6.84 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.04 (1H, dd,  $J = 9.1, 3.2$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29.8, 31.8, 45.8, 56.8, 83.6, 111.1, 115.8, 119.1, 119.1, 125.2, 138.9, 150.5, 154.7, 194.2; HRMS (ESI-TOF) Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_3$   $[\text{M}-\text{H}]^+$  229.0865. Found 229.0869.

Data for **S1**

IR (neat) 3346, 2941, 1660, 1492, 1460, 1353, 1309, 1220, 1197  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

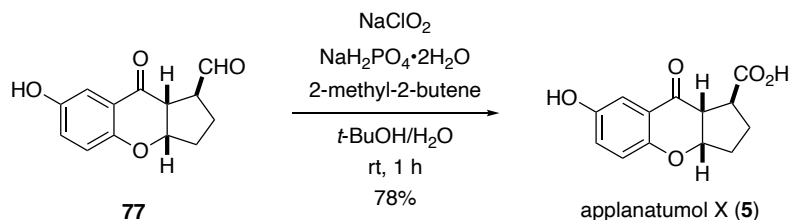
CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83-2.02 (2H, m), 2.08-2.14 (1H, m), 2.25-2.31 (1H, m), 2.88 (1H, dd, *J* = 10.0, 4.1 Hz), 3.20 (1H, ddd, *J* = 14.1, 9.6, 4.5 Hz), 4.74 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 4.89 (1H, ddd, *J* = 8.0, 3.8, 1.3 Hz), 4.93 (1H, d, *J* = 17.8 Hz), 5.51 (1H, ddd, *J* = 16.9, 16.9, 9.6 Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.03 (1H, dd, *J* = 8.6, 3.2 Hz), 7.31 (1H, d, *J* = 3.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 30.4, 33.3, 46.2, 55.1, 83.7, 110.7, 116.2, 119.3, 121.4, 124.7, 138.8, 150.1, 155.5, 193.9; HRMS (ESI-TOF) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 253.0841. Found 253.0834.

(1*S*\*,3*aS*\*,9*aR*\*)-7-hydroxy-9-oxo-1,2,3,3*a*,9,9*a*-hexahydrocyclopenta[*b*]chromene-1-carbaldehyde (**77**)



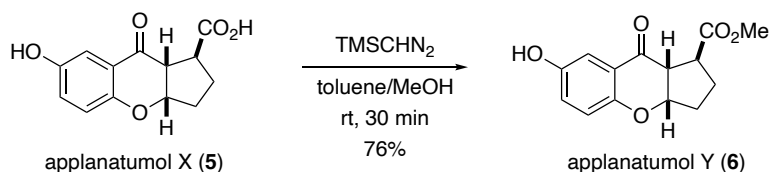
To a solution of **28** (50 mg, 0.21 mmol) in 1,4-dioxane (1.5 mL) and H<sub>2</sub>O (0.5 mL) was added 2,6-lutidine (48 μL, 0.42 mmol) and NaIO<sub>4</sub> (180 mg, 0.84 mmol) and 4% OsO<sub>4</sub> aqueous solution (27 μL, 4.2x10<sup>-3</sup> mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 12 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aqueous solution and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 1:1) to afford **77** (48 mg, 99%) as yellow amorphous. IR (neat) 3582, 3419, 2946, 1714, 1667, 1618, 1494, 1463, 1360, 607 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.89-1.99 (1H, m), 2.08-2.22 (3H, m), 3.12 (1H, dd, *J* = 9.1, 4.8 Hz), 3.19-3.25 (1H, m), 4.96 (1H, td, *J* = 4.5, 2.2 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.07 (1H, dd, *J* = 9.1, 3.2 Hz), 9.79 (1H, d, *J* = 1.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.4, 23.0, 31.7, 50.4, 52.5, 82.4, 111.0, 119.2, 119.3, 125.6, 150.8, 154.7, 193.2, 200.5; HRMS (ESI-TOF) Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub> [M-H]<sup>+</sup> 231.0657. Found 231.0660.

(1*S*\*,3*aS*\*,9*aR*\*)-7-hydroxy-9-oxo-1,2,3,3*a*,9,9*a*-hexahydrocyclopenta[*b*]chromene-1-carboxylic acid (**5**)



To a solution of **77** (45 mg, 0.19 mmol) in *t*-BuOH (1.5 mL) and H<sub>2</sub>O (0.5 mL) was added 2-methyl-2-butene (0.20 mL, 1.9 mmol) and NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (148 mg, 0.95 mmol) and NaClO<sub>2</sub> (53 mg, 0.57 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The reaction mixture was poured into brine and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 3:1) to afford **5** (37 mg, 78%) as yellow amorphous. IR (neat) 3708, 2920, 2396, 2190, 1680, 1659, 1629, 1562, 1480, 1380 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.95-2.07 (1H, m), 2.09-2.15 (1H, m), 2.26-2.38 (2H, m), 2.98-3.05 (1H, m), 3.08 (1H, dd, *J* = 10.0, 4.1 Hz), 4.95 (1H, dd, *J* = 6.3, 3.2 Hz), 6.84 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.02 (1H, dd, *J* = 8.6, 3.2 Hz), 7.15 (1H, d, *J* = 3.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 29.1, 33.1, 47.2, 55.2, 84.6, 111.4, 120.3, 120.5, 126.3, 153.0, 155.7, 178.4, 195.0; HRMS (ESI-TOF) Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub> [M-H]<sup>+</sup> 247.0606. Found 247.0609.

methyl (1*S*\*,3*aS*\*,9*aR*\*)-7-hydroxy-9-oxo-1,2,3,3*a*,9,9*a*-hexahydrocyclopenta[*b*]chromene-1-carboxylate (**6**)

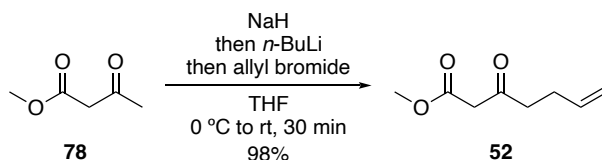


To a stirred solution of applanatumol X (**5**) (10 mg, 40 μmol) in toluene (0.1 mL) and MeOH (50 mL) was added dropwise TMSCHN<sub>2</sub> (0.6 M in hexane, 0.1 mL, 60 μmol) at room temperature under Ar, and reaction mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The reaction mixture was concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 1:1) to afford **6** (8 mg, 76%) as yellow amorphous. IR (neat) 3582, 3266, 2952, 1730, 1680, 1619, 1493, 1462, 1352, 1312 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2.00-2.06 (1H, m), 2.11-2.15 (2H, m), 2.27-2.34 (1H, m), 3.04 (1H, dd, *J* = 1.8 Hz),

3.06-3.09 (1H, m), 3.70 (3H, s), 4.96 (1H, dd,  $J = 6.4, 3.4$  Hz), 6.84 (1H, d,  $J = 9.15$  Hz), 7.02 (1H, dd,  $J = 9.15, 3.0$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  15.4, 31.0, 55.6, 56.0, 60.9, 61.5, 79.7, 86.1, 111.76, 113.6, 113.9, 130.0, 150.7, 153.5; HRMS (ESI-TOF) Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_5$   $[\text{M}-\text{H}]^+$  261.0763. Found 261.0765.

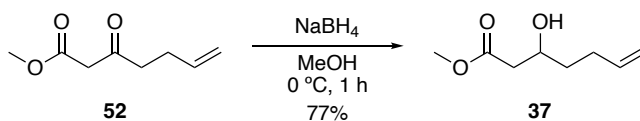
### 第三章の実験

#### methyl 3-oxohept-6-enoate (**52**)



To a stirred solution of methyl malonate (**78**) (5.00 g, 43.0 mmol) in THF (50 mL) was added NaH (2.25 g, 51.6 mmol) at 0 °C under Ar, and reaction mixture was stirred for 30 min. To this mixture was added dropwise *n*-butyl lithium (1.58 M in *n*-hexane, 32.6 mL, 51.6 mmol) at same temperature. Then, to this mixture was added allyl bromide (4.5 mL, 51.6 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. The reaction mixture was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl aqueous solution and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 3:1) to afford **52** (6.60 g, 98%) as yellow oil. IR (neat) 3423, 3079, 2955, 1748, 1717, 1642, 1437, 1321, 1270, 1078, 999, 916 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.31 (2H, dt, *J* = 15.6, 7.6 Hz), 2.62 (2H, 7.2, t, *J* = 7.2 Hz), 3.43 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.96 (1H, dt, *J* = 10.8, 1.2 Hz), 4.96 (1H, dt, *J* = 16.8, 1.2 Hz), 5.76 (1H, ddt, *J* = 17.2, 10.8, 7.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 27.5, 41.9, 48.9, 52.2, 115.5, 136.4, 167.5, 201.8; HRMS (ESI-TOF) Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 179.0682. Found 179.0682.

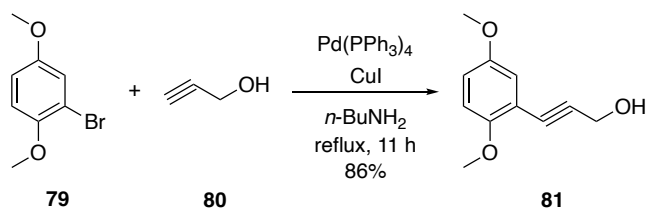
#### methyl (*S*)-3-hydroxyhept-6-enoate (**37**)



To a stirred solution of compound **52** (4.84 g, 30.6 mmol) in MeOH (90 mL) was added NaBH<sub>4</sub> (1.70 g, 45.9 mmol) at -40 °C and reaction mixture was stirred for 1 h. The reaction mixture was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl aqueous solution and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 3:1) to afford **37** (3.73 g, 77%) as yellow oil. IR (neat) 3415, 3077, 2929, 1737, 1641, 1438, 1294, 1168, 1082, 996, 913 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45-1.64 (2H, m), 2.06-2.24 (2H, m), 2.40 (1H,

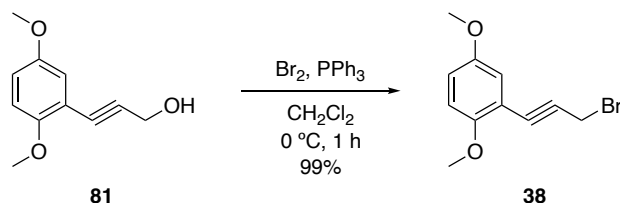
dd,  $J = 16.4, 8.4$  Hz), 2.48 (1H, dd,  $J = 16.4, 3.6$  Hz), 3.68 (3H, s), 4.00 (1H, ddt,  $J = 8.8, 4.4, 3.2$  Hz), 4.94 (1H, dt,  $J = 10.4, 3.2$  Hz), 5.01 (1H, dt,  $J = 16.0, 3.6$  Hz), 5.79 (1H, ddt,  $J = 16.8, 10.4, 6.4$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29.6, 35.4, 41.0, 51.6, 67.3, 114.9, 137.9, 173.2; HRMS (ESI-TOF) Calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  181.0841. Found 181.0839.

### 3-(2,5-dimethoxyphenyl)prop-2-yn-1-ol (**81**)



2-bromo-1,4-dimethoxybenzene (**79**) (5.00 g, 23.0 mmol) in *n*-butylamine (40 mL) was placed in a flame-dried round-bottomed flask under an argon atmosphere. A mixture of propargyl alcohol (**80**) (2.00 mL, 34.5 mmol) in *n*-butylamine (40 mL) and  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1.32 g, 1.15 mmol) was added, with the optional addition of  $\text{CuI}$  (131 mg, 0.69 mmol) where appropriate. The mixture was heated for 11 h at reflux temperature and poured into  $\text{H}_2\text{O}$ . The product was extracted with  $\text{EtOAc}$ . The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography ( $\text{EtOAc}/\text{hexanes}$ , 1:1) to afford **81** (3.79 g, 86%) as white solid. mp 67-68 °C, IR (KBr) 2230, 3396  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 3.72 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.52 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 6.77 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.82 (1H, dd,  $J = 9.2, 3.2$  Hz), 6.93 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  51.5, 55.6, 56.2, 81.5, 91.4, 111.7, 112.0, 115.7, 118.2, 153.0, 154.2; HRMS (ESI-TOF) Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  215.0684. Found 215.0681.

### 2-(3-bromoprop-1-yn-1-yl)-1,4-dimethoxybenzene (**38**)

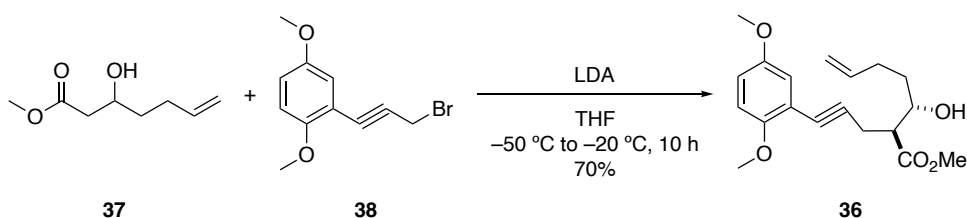


To a stirred solution of  $\text{PPh}_3$  (5.37 g, 20.5 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) was added dropwise  $\text{Br}_2$  (1.05 mL, 20.5 mmol) at 0 °C under Ar, and reaction mixture was stirred for 30 min. To this



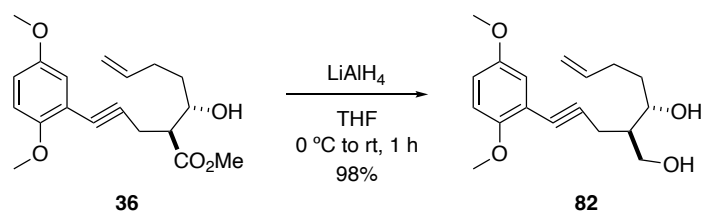
mixture was added dropwise a solution of compound **81** (3.28 g, 17.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), and the mixture was stirred for 1 h at 0 °C. The reaction mixture was concentrated in vacuo, and filtered through short pad of silica, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 10:1) to afford **38** (4.29 g, 99%) as an off-white solid. mp 47-48 °C, IR (KBr) 2205 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.75, (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.79 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.85 (1H, dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz), 6.95 (1H, d, *J* = 2.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15.6, 55.7, 56.3, 83.0, 88.0, 111.5, 111.9, 116.4, 118.2, 153.0, 154.7); HRMS (ESI-TOF) Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>Br [M+Na]<sup>+</sup> 276.9840. Found 276.9835.

methyl (2*S*\*,3*S*\*)-2-(3-(2,5-dimethoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)-3-hydroxyhept-6-enoate (**36**)



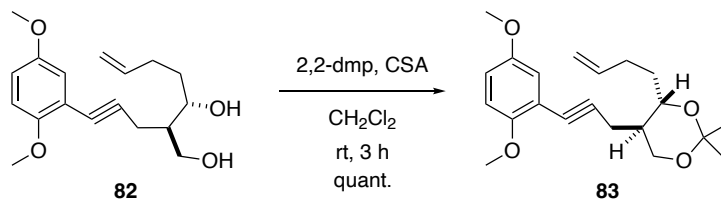
To a stirred solution of diisopropylamine (10.0 ml, 71.3 mmol) in THF (50 mL) was added dropwise *n*-butyl lithium (1.56 M in *n*-hexane, 45.7 mL, 71.3 mmol) at 0 °C under Ar, and reaction mixture was stirred for 20 min. To this mixture was added dropwise a solution of compound **37** (4.70 g, 29.7 mmol) in THF (5 mL) at -50 °C, and the mixture was stirred for 1 h at 0 °C. Then, to this mixture was added dropwise a solution of compound **38** (9.00 g, 35.6 mmol) in THF (10 mL) at -50 °C, and the mixture was stirred for 10 h at -20 °C. The reaction mixture was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl aqueous solution and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 3:1 to 2:1) to afford **36** (6.68 g, 70%) as yellow oil. IR (neat) 3519, 2948, 2834, 1732, 1605, 1500, 1439, 1269, 1232, 1208, 1170, 1045, 915, 808, 742 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.65 (2H, dt, *J* = 14.4, 7.2 Hz), 2.14-2.75 (2H, m), 2.79-2.91 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.00 (1H, dt, *J* = 4.0, 6.4 Hz), 4.97 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 5.06 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 5.83 (1H, ddt, *J* = 16.8, 10.0, 6.8 Hz), 6.76 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.81 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz), 6.89 (1H, d, 2.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 19.8, 30.1, 34.2, 49.5, 51.9, 55.7, 56.2, 70.9, 77.3, 90.5, 111.7, 115.0, 118.2, 138.0, 153.1, 154.4, 174.0); HRMS (ESI-TOF) Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 355.1521. Found 355.1514.

(2*R*\*,3*S*\*)-2-(3-(2,5-dimethoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)hept-6-ene-1,3-diol (**65**)



To a stirred solution of LiAlH<sub>4</sub> (689 mg, 18.6 mmol) in THF (30 mL) was added solution of compound **36** (4.00 g, 12.4 mmol) in THF at 0 °C and reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with sat. Rochell's salt aqueous solution and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 1:1) to afford **82** (3.59 g, 98%) as yellow oil. mp 62-63 °C, IR (KBr) 3819, 3700, 3130, 3049, 2276, 2143, 1943, 1791, 1687, 1559, 1159, 799 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.62-1.78 (2H, m), 1.87-1.89 (1H, m), 2.13-2.22 (1H, m), 2.25-2.34 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.93 (1H, dd, *J* = 11.6, 4.8 Hz), 4.03 (1H, dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz), 4.98 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 5.07 (1H, d, *J* = 17.6 Hz), 5.86 (1H, ddt, *J* = 17.2, 10.0, 6.8 Hz), 6.77 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.80 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz), 6.9 (1H, d, *J* = 2.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.1, 30.2, 34.4, 43.9, 55.7, 56.1, 63.4, 73.6, 78.3, 92.3, 111.5, 114.8, 117.9, 138.3, 153.1, 154.3; HRMS (ESI-TOF) Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 327.1572. Found 327.1566.

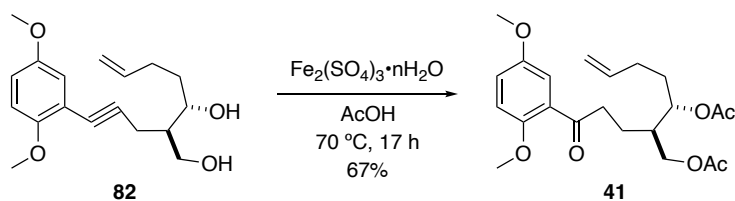
(2*R*\*,3*S*\*)-2-(3-(2,5-dimethoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)hept-6-ene-1,3-diol--(4*S*,5*R*)-4-(but-3-en-1-yl)-5-(3-(2,5-dimethoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane—dichloromethane (**83**)



To a solution of **82** (24 mg, 79 μmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 mL) was added 2,2-dmp (20 mL, 0.11 mmol) at room temperature and the mixture was stirred for 4 h. The reaction mixture was quenched with NH<sub>4</sub>Cl aqueous solution and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting

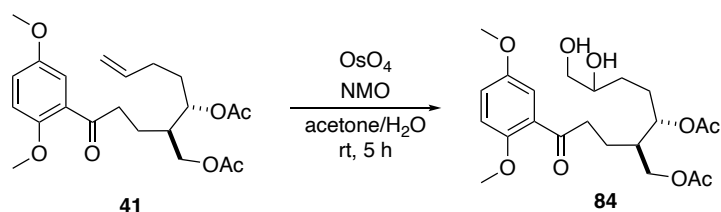
residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 3:1 to 1:1) to afford **83** (27 mg, quant.) as yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.39 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.48-1.53 (1H, m), 1.72-1.89 (2H, m), 2.06-2.15 (1H, m), 2.21-2.28 (1H, m), 2.41 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 3.74 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.87 (1H,  $J = 10.4, 2.8$  Hz), 3.91 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 4.93 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz), 5.26 (1H, d,  $J = 15.2$  Hz), 5.81 (1H, ddt,  $J = 16.8, 10.0, 6.8$  Hz), 6.75-6.79 (2H, m), 6.88 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz)

(2*R*\*,3*S*\*)-2-(3-(2,5-dimethoxyphenyl)-3-oxopropyl)hept-6-ene-1,3-diyl diacetate (**41**)



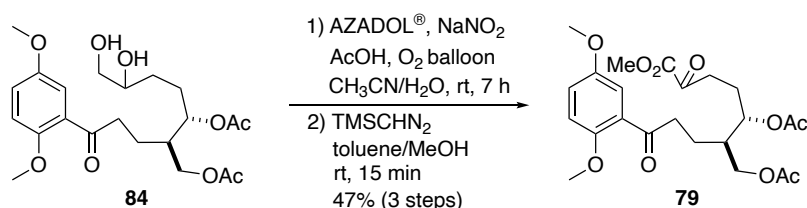
To a stirred solution of compound **82** (547 mg, 1.80 mmol) in AcOH (9.0 mL) was added  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (360 mg) at room temperature and reaction mixture was stirred for 17 h at 70  $^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was filtered through Celite, and concentrated in vacuo, and washed with sat.  $\text{NaHCO}_3$  aq., then, extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 2:1) to afford **41** (487 mg, 67%) as yellow oil. IR (neat) 2942, 1737, 1673, 1582, 1495, 1412, 1370, 1228, 1165, 1110, 1043, 915, 814  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.64-1.79 (3H, m), 1.97-2.10 (3H, m), 2.03 (3H, s), 2.04 (3H, s), 3.06 (2H, td,  $J = 8.0, 3.2$  Hz), 3.39-3.43 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.86 (3H, s), (1H, dd,  $J = 11.6, 5.6$  Hz), 4.12 (1H, dd,  $J = 11.6, 5.6$  Hz), 4.96 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 5.01 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz), 5.01-5.07 (1H, m), 5.78 (1H, ddt,  $J = 17.2, 10.8, 6.8$  Hz), 6.90 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.01 (1H, dd,  $J = 8.4, 3.2$  Hz), 7.23 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.9, 21.0, 22.3, 26.4, 29.7, 30.5, 40.3, 41.0, 55.8, 56.0, 63.6, 70.5, 73.3, 113.0, 113.8, 119.9, 128.2, 137.5, 153.0, 153.4, 171.1, 201.4; HRMS (ESI-TOF) Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  429.1889. Found 429.1884.

(2*R*\*,3*S*\*)-2-(3-(2,5-dimethoxyphenyl)-3-oxopropyl)-6,7-dihydroxyheptane-1,3-diyl diacetate (**84**)



To a solution of **41** (129 mg, 0.32 mmol) in acetone (3.0 mL) and H<sub>2</sub>O (1.0 mL) was added NMO (56 mg, 0.48 mmol) and 4% OsO<sub>4</sub> aqueous solution (40 μL, 0.064 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 5 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aqueous solution and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo without further purification to afford **84** as yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.37-1.50 (2H, m), 1.66-1.86 (2H, m), 1.93-1.99 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.04-2.08 (2H, m), 3.04-3.09 (2H, m), 3.44 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.61-3.71 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.02-4.09 (1H, m), 4.11-4.16 (1H, m), 4.99 (5.05 (1H, m), 6.89 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.01 (1H, dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz), 7.21 (1H, d, *J* = 4.0 Hz)

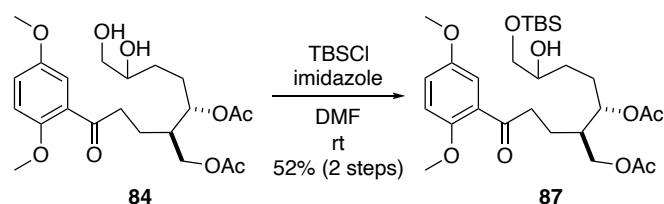
(2*R*\*,3*S*\*)-2-(3-(2,5-dimethoxyphenyl)-3-oxopropyl)-7-methoxy-6,7-dioxoheptane-1,3-diyl diacetate (**79**)



To a solution of **84** (134 mg, 0.30 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (3.0 mL) and H<sub>2</sub>O (1.0 mL) was added AcOH (40 mL) and NaNO<sub>2</sub> (8 mg, 0.12 mmol) and AZADOL (4 mg, 0.030 mmol) at room temperature under O<sub>2</sub> atmosphere with O<sub>2</sub> balloon, and the mixture was stirred for 7 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aqueous solution and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo to afford crude a-ketocarboxylic acid product as yellow oil. To a stirred solution of crude product in toluene (1.5 mL) and MeOH (1.5 mL) was added dropwise TMSCHN<sub>2</sub> (0.6 M in hexane, 1.0 mL, 0.58 mmol) at room temperature under Ar, and reaction

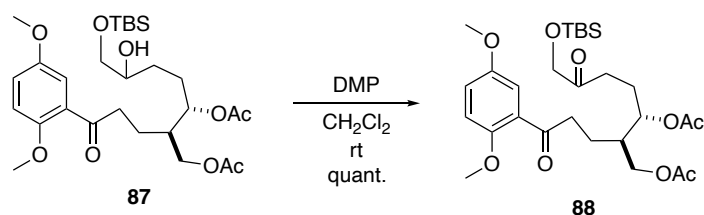
mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The reaction mixture was concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 1:1) to afford **79** (70 mg, 47% in 3 steps) as yellow amorphous. IR (neat) 3582, 3266, 2952, 1730, 1680, 1619, 1493, 1462, 1352, 1312  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.65-1.86 (2H, m), 1.94-2.07 (3H, m), 2.02 (6H, s), 2.78-2.97 (2H, m), 3.06 (2H, t,  $J = 10$  Hz), 3.78 (3H, s), 3.85 (6H, s), 4.09 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz), 4.98-5.04 (1H, m), 6.89 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.01 (1H, dd,  $J = 9.2, 3.2$  Hz), 7.22 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz)

(2*R*\*,3*S*\*)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-(2,5-dimethoxyphenyl)-3-oxopropyl)-6-hydroxyheptane-1,3-diyl diacetate (**87**)



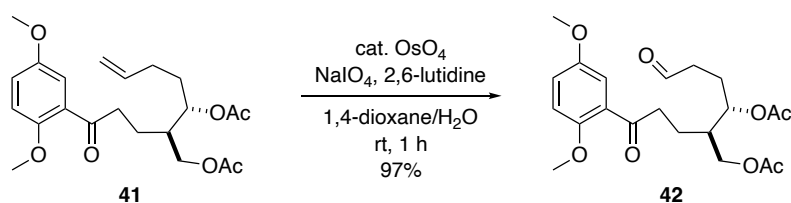
To a stirred solution of the crude **84** (0.49mmol) in DMF was added *tert*-butyldimethylchlorosilane (81 mg, 0.54 mmol) and imidazole (1001 mg, 1.47 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The reaction mixture was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  and extracted with ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 2:1) to afford **87** (142 mg, 52% in 2 steps) as a diastereomer mixture as pale yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.05 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.33-1.46 (1H, m), 1.50-1.92 (4H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.02 (6H, s), 3.05 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 3.34-3.40 (1H, m), 3.56-3.65 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.06-4.12 (2H, m), 5.00-5.07 (1H, m), 6.88 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.00 (1H, dd,  $J = 9.2, 3.2$  Hz), 7.2 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz)

(2*R*\*,3*S*\*)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-(2,5-dimethoxyphenyl)-3-oxopropyl)-6-oxoheptane-1,3-diyl diacetate (**88**)



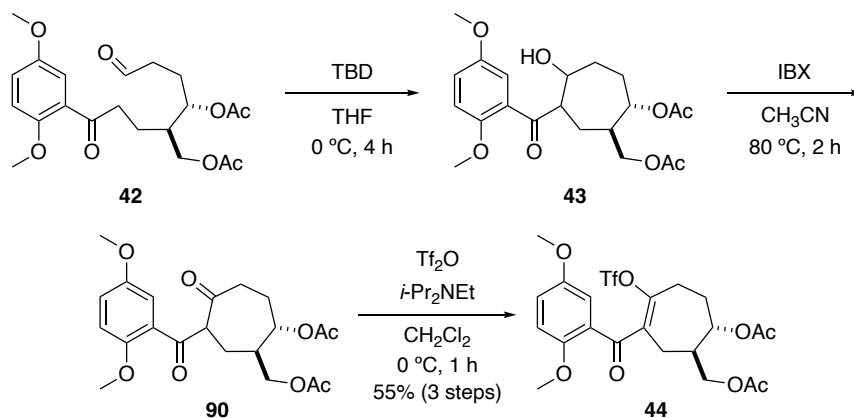
To a stirred solution of **87** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) was added DMP (163 mg, 0.37 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. The reaction mixture was quenched with sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 2:1) to afford **88** (138 mg, quant.) as pale yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.65-1.75 (1H, m), 1.76-1.89 (2H, m), 1.92 (2.00 (2H, m), 2.02 (6H, s), 2.52 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.06 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.78 (3h, s), 3.85 (3H, s), 4.09 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 4.14 (2H, s), 4.97-5.04 (1H, m), 6.89 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.00 (1H, dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz), 7.21 (1H, d, *J* = 3.2 Hz)

(2*R*\*,3*S*\*)-2-(3-(2,5-dimethoxyphenyl)-3-oxopropyl)-6-oxohexane-1,3-diyl diacetate (**42**)



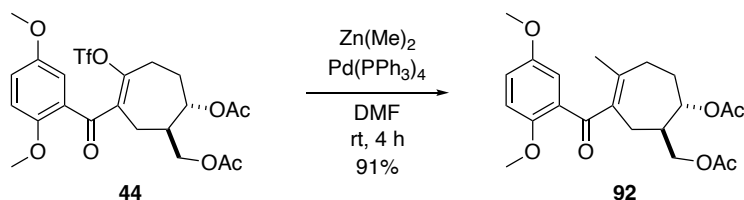
To a solution of **41** (140 mg, 0.32 mmol) in 1,4-dioxane (2.4 mL) and H<sub>2</sub>O (0.8 mL) was added 2,6-lutidine (73 μL, 0.64 mmol) and NaIO<sub>4</sub> (273 mg, 1.28 mmol) and 4% OsO<sub>4</sub> aqueous solution (100 μL, 0.016 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aqueous solution and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 1:1) to afford **42** (127 mg, 97%) as yellow oil. IR (neat). 2942, 2836, 1736, 1672, 1582, 1495, 1412, 1227, 1165, 1042, 815 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.66-1.75 (1H, m), 1.78-1.88 (1H, m), 1.90-2.07 (5H, m), 2.03 (3H, s), 2.04 (3H, m), 2.50 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), 3.08 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.79 (3h, s), 3.87 (3H, s), 4.11 (2H, d, *J* = 5.2 Hz), 5.00-5.06 (1H, m), 6.90 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.02 (1H, dd, *J* = 8.4, 3.2 Hz), 7.23 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 9.76 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 18.1, 18.2, 25.8, 25.8, 26.6, 29.8, 30.4, 42.7, 42.9, 47.2, 48.1, 54.0, 55.5, 55.7, 56.2, 57.0, 60.4, 60.5, 62.3, 112.7, 114.3, 119.6, 128.6, 152.3, 152.4, 153.4, 202.0, 204.2, 204.5; HRMS (ESI-TOF) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 431.1682. Found 431.1674.

((1*R*\*,7*S*\*)-7-acetoxy-3-(2,5-dimethoxybenzoyl)-4-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)cyclohept-3-en-1-yl)methyl acetate (**44**)



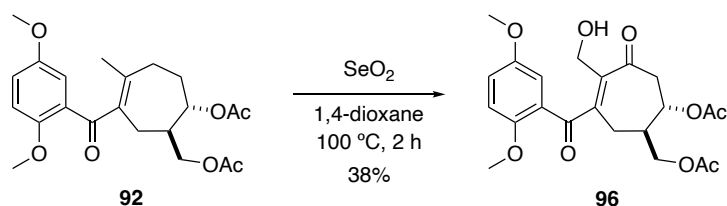
To a stirred solution of compound **42** (362 mg, 0.88 mmol) in THF (18 mL) was added TBD (37.0 mg, 0.26 mmol) at 0 °C and reaction mixture was stirred for 4 h at same temperature. The reaction mixture was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl aqueous solution, and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo afford the crude **43** as a diastereomer mixture. To a stirred solution of the crude **43** in CH<sub>3</sub>CN (10 mL) was added IBX (490 mg, 1.76 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 2 h at 80 °C. The reaction mixture was filtered through Celite and concentrated in vacuo afford the crude **90**. To a stirred solution of the crude **90** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) was added *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0.49 mL, 2.64 mmol) and Tf<sub>2</sub>O (0.23 mL, 1.32 mmol) at 0 °C under Ar atmosphere, and the mixture was stirred for 1 h at same temperature. The reaction mixture was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl aqueous solution and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 2:1) to afford **44** (262 mg, 55% in 3 steps) as pale yellow oil. IR (neat) 2923, 2852, 1739, 1651, 1496, 1416, 1225, 1139, 1040, 834 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.78-1.85 (1H, m), 1.87-1.92 (1H, m), 1.95 (3H, s), 2.01-2.07 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.18 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 2.48 (1H, dd, *J* = 16.4, 8.8 Hz), 2.72 (1H, dd, *J* = 17.2, 10.0 Hz), 3.47 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 3.58 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.84 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 4.83 (1H, ddd, *J* = 9.2, 6.4, 3.6 Hz), 6.68 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 6.74 (1H, dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz), 6.78 (1H, d, *J* = 8.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.9, 20.9, 22.1, 23.8, 40.1, 40.4, 40.8, 55.8, 56.0, 63.2, 73.0, 113.0, 113.8, 120.0, 128.1, 153.0, 153.4, 170.6, 171.0, 201.1, 201.2; HRMS (ESI-TOF) Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>O<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NaS [M+Na]<sup>+</sup> 561.1018. Found 561.1019.

((1*R*\*,7*S*\*)-7-acetoxy-3-(2,5-dimethoxybenzoyl)-4-methylcyclohept-3-en-1-yl)methyl acetate (**92**)



To a solution of **44** (43 mg, 0.08 mmol) in DMF (1.6 mL) was added  $\text{Zn}(\text{Me})_2$  (0.20 mL, 0.40 mmol) and  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (10 mg,  $8.0 \times 10^{-3}$  mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 4 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with sat.  $\text{H}_2\text{O}$  and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 1:1) to afford **93** (29 mg, 91%) as yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.74 (3H, s), 1.94 (3H, s), 1.99-2.08 (3H, m), 2.03 (3H, s), 2.27-2.36 (3H, m), 2.52 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.93 (1H, dd,  $J = 10.8, 4.4$  Hz), 3.98 (1H, dd,  $J = 11.2, 6.0$  Hz), 4.86 (1H, dd,  $J = 10.8, 4.4$  Hz), 6.85 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.97 (1H, dd,  $J = 8.4, 3.2$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz)

((1*R*\*,7*S*\*)-7-acetoxy-3-(2,5-dimethoxybenzoyl)-4-(hydroxymethyl)-5-oxocyclohept-3-en-1-yl)methyl acetate (**96**)

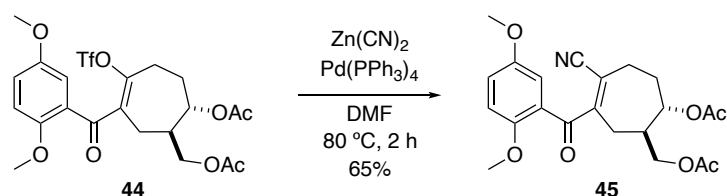


To a stirred solution of compound **92** (5.0 mg,  $1.2 \times 10^{-2}$  mmol) in 1,4-dioxane (0.3 mL) was added  $\text{SeO}_2$  (2 mg, 0.22 mmol),  $\text{MnO}_2$  (5 mg,  $4.5 \times 10^{-2}$  mmol), then reaction mixture was stirred for 2 h at  $100^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was filtered through Celite and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 1:1) to afford **96** (2.0 mg, 38%) as yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.97-2.02 (1H, m), 2.09 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.28-2.36 (1H, m), 2.44-2.52 (1H, m), 2.56-2.67 (1H, m), 3.06-3.69 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.89 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 3.89 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 3.91 (3H, s), 3.98 (1H, dd,  $J = 8.0, 4.0$  Hz), 4.03 (1H, dd,  $J = 16.8, 6.4$  Hz), 5.08-5.15 (1H, m), 6.63 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 6.86 (dd,



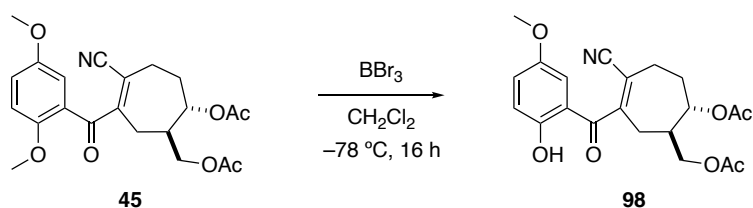
$J = 9.2, 3.2$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz); HRMS (ESI-TOF)  $C_{22}H_{26}O_9Na$   $[M+Na]^+$  457.1475. Found 457.1470.

((1*R*\*,7*S*\*)-7-acetoxy-4-cyano-3-(2,5-dimethoxybenzoyl)cyclohept-3-en-1-yl)methyl acetate (**45**)



To a solution of **44** (163 mg, 0.3 mmol) in DMF (5.0 mL) was added  $Zn(CN)_2$  (293 mg, 2.49 mmol) and  $Pd(PPh_3)_4$  (29 mg,  $2.5 \times 10^{-2}$  mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 2 h at 80 °C. The reaction mixture was quenched with sat.  $H_2O$  and extracted with  $Et_2O$ . The combined organic layers were washed with brine, dried over  $MgSO_4$ , and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane- $AcOEt$ , 1:1) to afford **45** (80 mg, 65%) as yellow oil.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.75-1.85 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.11-2.23 (2H, m), 2.42-2.55 (2H, m), 2.66-2.73 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.01 (1H, dd,  $J = 10.8, 4.0$  Hz), 4.06 (1H, dd,  $J = 11.2, 5.6$  Hz), 4.96 (1H, ddd,  $J = 13.2, 6.8, 4.0$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.10 (1H, dd,  $J = 8.4, 3.2$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz)

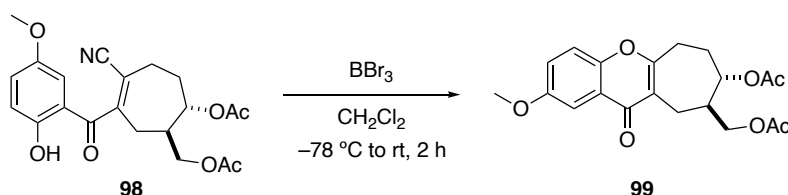
((1*R*\*,7*S*\*)-7-acetoxy-4-cyano-3-(2-hydroxy-5-methoxybenzoyl)cyclohept-3-en-1-yl)methyl acetate (**98**)



To a stirred solution of **45** (20 mg, 0.050 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (1.0 mL) was added dropwise  $BBr_3$  (1.0 M in  $CH_2Cl_2$ , 0.5 mL, 0.50 mmol) at  $-78$  °C under Ar, and reaction mixture was stirred for 16 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with water, and extracted with  $AcOEt$ . The combined organic layers were washed with brine, dried over  $MgSO_4$ , and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-

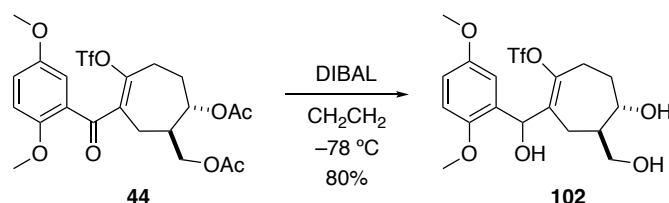
AcOEt, 1:1) to afford **98** with complex mixture including SM. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.76-1.84 (1H, m), 1.94-2.16 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.40-2.54 (2.69 (2H, t, *J* = 16.0 Hz), 3.81 (3H, s), 3.99-4.08 (2H, m), 4.96 (1H, ddd, *J* = 11.2, 7.2, 4.0 Hz), 6.85 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.05 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz), 7.17 (1H, d, *J* = 3.2 Hz)

((8*S*\*,9*R*\*)-8-acetoxy-2-methoxy-11-oxo-6,7,8,9,10,11-hexahydrocyclohepta[*b*]chromen-9-yl)methyl acetate (**98**)



To a stirred solution of **98** (2 mg, 4.8x10<sup>-3</sup> mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 mL) was added dropwise BBr<sub>3</sub> (1.0 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 35 mL, 3.3x10<sup>-3</sup> mmol) at -78 °C under Ar, and reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with water, and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 1:1) to afford **99**. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.74-1.82 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.17-2.23 (1H, m), 2.46 (1H, t, *J* = 8.8 Hz), 2.52 (1H, t, *J* = 10.4 Hz), 2.69 (1H, t, *J* = 16 Hz), 3.81 (3H, s), 4.01 (1H, dd, *J* = 10.8, 4.0 Hz), 4.06 (1H, dd, *J* = 11.2, 6.0 Hz), 4.96 (1H, ddd, *J* = 11.2, 7.6, 4.4 Hz), 6.85 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.05 (1H, dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz), 7.14 (3.2, d, *J* = 3.2 Hz)

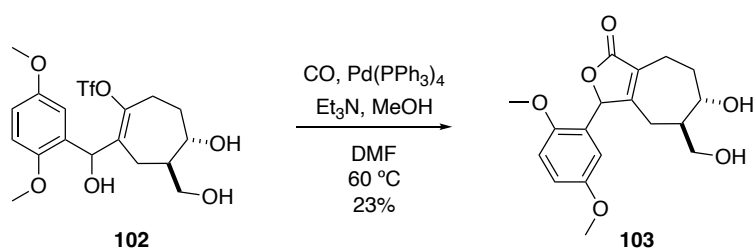
(4*R*\*,5*S*\*)-2-((2,5-dimethoxyphenyl)(hydroxy)methyl)-5-hydroxy-4-(hydroxymethyl)cyclohept-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate (**102**)



To a stirred solution of **44** (100 mg, 0.18 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) was added dropwise DIBAL (1.0 M in hexane, 1.1 mL, 1.0 mmol) at -78 °C under Ar, and reaction mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The reaction mixture was quenched with sat. Rochell's salt aqueous solution and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with

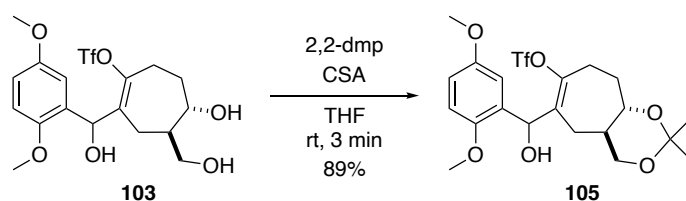
brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 1:1) to afford **102** as a diastereomer mixture.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.75-2.01 (3h, m), 2.06 (1H, d,  $J = 15.2$  Hz), 2.42 (1H, dd,  $J = 12.6, 9.6$  Hz), 2.61-2.67 (1H, m), 2.78 (1H, dd,  $J = 16.8, 10.0$  Hz), 3.57 (1H, t,  $J = 9.2$  Hz), 3.71 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.74 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.83 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz), 5.91 (1H, s), 6.15 (2H, s), 7.03 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz)

(5*R*,6*S*)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-6-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-cyclohepta[*c*]furan-1-one (**103**)



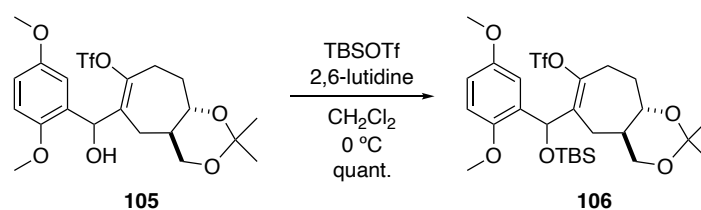
To a solution of **102** (30 mg, 0.066 mmol) in DMF (1.0 mL) and MeOH (50 mL) was added  $\text{Et}_3\text{N}$  (30 mL, 0.20 mmol) and  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (7.0 mg,  $6.6 \times 10^{-3}$  mmol) at room temperature. CO was bubbled through the solution and the reaction mixture was stirred for 4 h under a CO atmosphere at 60 °C. The reaction mixture was quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aqueous solution and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 1:2) to afford **103** (5.0 mg, 23%) as yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.62-1.81 (2H, m), 1.91-1.94 (1H, m), 1.99-2.02 (1H, m), 2.19 (1H, dd,  $J = 11.6, 17.2$  Hz), 2.29 (1H, dd,  $J = 17.2, 9.6$  Hz), 2.67 (1H, dd,  $J = 16.8, 8.0$  Hz), 3.56 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 3.71 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.76 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 3.91 (1H, ddd,  $J = 10.0, 6.8, 3.2$  Hz), 6.09 (1H, s), 6.53 (1h, d,  $J = 2.0$  Hz), 6.81-6.86 (2H, m)

(4*aR*\*,9*aS*\*)-6-((2,5-dimethoxyphenyl)(hydroxy)methyl)-2,2-dimethyl-4,4*a*,5,8,9,9*a*-hexahydrocyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-yl trifluoromethanesulfonate (**105**)



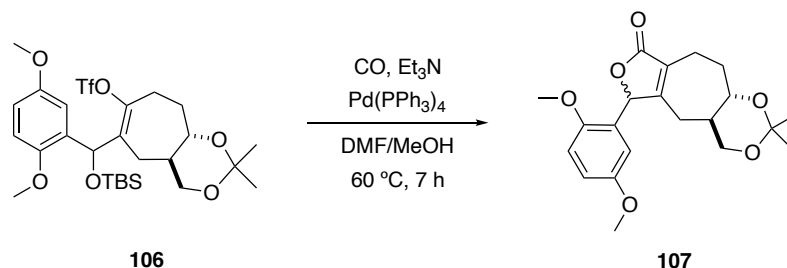
To a solution of **103** (29 mg, 0.063 mmol) in THF (0.6 mL) was added 2,2-dmp (77 mL, 0.63 mmol) at room temperature and the mixture was stirred for 3 min. The reaction mixture was quenched with NH<sub>4</sub>Cl aqueous solution and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 3:1 to 2:1) to afford **105** (28 mg, 89%) as yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.49 (1H, dd, *J* = 14.8, 10.0 Hz), 1.67 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 1.61-1.68 (1H, m), 1.78-1.89 (1H, m), 1.89 (1H, d, *J* = 14.8 Hz), 2.44 (1H, dd, *J* = 18.0, 6.8 Hz), 2.62 (1H, t, *J* = 12.4 Hz), 3.43 (1H, t, *J* = 11.6 Hz), 3.56 (1H, td, *J* = 4.0, 10., 14.0 Hz), 3.66 (1H, dd, *J* = 11.6, 5.2 Hz), 3.74 (3H, s), 3.77 (3H, s), 5.91 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.73-6.72 (2H, m), 6.98 (1H, d, *J* = 2.4 Hz)

(4*aR*,9*aS*)-6-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)(2,5-dimethoxyphenyl)methyl)-2,2-dimethyl-4,4*a*,5,8,9,9*a*-hexahydrocyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-yl trifluoromethanesulfonate (**106**)



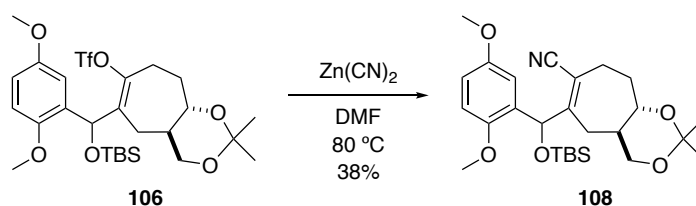
To a solution of **105** (28 mg, 0.056 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 mL) was added 2,6-lutidine (20 mL, 0.16 mmol) and TBSOTf (40 mL, 0.16 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred for 1.5 h. The reaction mixture was quenched with NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 3:1) to afford **106** (34 mg, quant.) as yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.00 (6H, s), 0.84 (9H, s), 1.36 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.50-1.73 (4H, m), 1.86 (1H, d, *J* = 14.8 Hz), 2.43 (1H, dd, *J* = 16.4, 4.8 Hz), 2.57 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 3.46 (1H, t, *J* = 11.6 Hz), 3.51 (1H, dt, *J* = 10.0, 4.4 Hz), 3.61 (1H, dd, *J* = 12.0, 5.2 Hz), 3.71 (3H, s), 3.76 (3H, s), 6.00 (1H, s), 6.73 (1H, dd, *J* = 5.2, 2.4 Hz), 6.95 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.12 (1H, d, *J* = 2.8 Hz)

(4a*R*\*,10a*S*\*)-6-(2,5-dimethoxyphenyl)-2,2-dimethyl-4a,5,6,9,10,10a-hexahydro-4*H*,8*H*-furo[3',4':4,5]cyclohepta[1,2-*d*][1,3]dioxin-8-one (**107**)



To a solution of **106** (14 mg, 0.023 mmol) in DMF (0.5 mL) and MeOH (50 mL) was added Et<sub>3</sub>N (10 mL, 0.069 mmol) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3.0 mg, 2.3x10<sup>-3</sup> mmol) at room temperature. CO was bubbled through the solution and the reaction mixture was stirred for 18 h under a CO atmosphere at 60 °C. The reaction mixture was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl aqueous solution and extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo to afford crude **107** as yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.34-1.57 (2h, m), 1.35 (3h, s), 1.44 (3H, s), 1.83 (1H, dd, *J* = 16.0, 2.8 Hz), 1.96-2.02 (2H, m), 2.20 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 2.81 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 3.48 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.67-3.72 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.79 (3H, s), 6.08 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.85 (2H, s)

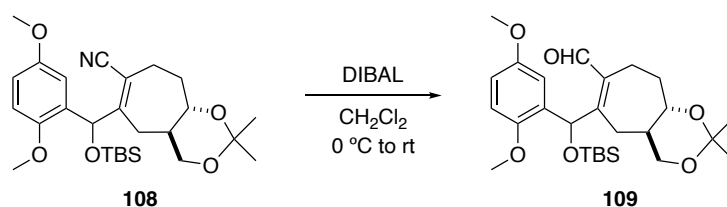
(4a*R*\*,9a*S*\*)-6-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)(2,5-dimethoxyphenyl)methyl)-2,2-dimethyl-4,4a,5,8,9,9a-hexahydrocyclohepta[*d*][1,3]dioxine-7-carbonitrile (**108**)



To a solution of **106** (10 mg, 0.016 mmol) in DMF (0.5 mL) was added Zn(CN)<sub>2</sub> (10 mg, 8.0x10<sup>-2</sup> mmol) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3.0 mg, 3.2x10<sup>-3</sup> mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 14 h at 80 °C. The reaction mixture was quenched with sat. H<sub>2</sub>O and extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 5:1) to afford **108** (3.0 mg, 38%) as yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.06 (3H, s), 0.15 (3H, s), 0.93 (9H, s), 1.36 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.38-1.52 (3H, m), 1.85-1.91 (1H, m), 1.93 (1H, d, *J* = 14.0 Hz), 2.29 (1H, t, *J* = 12.8 Hz), 2.71 (1H, dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz), 3.42 (1H, t,

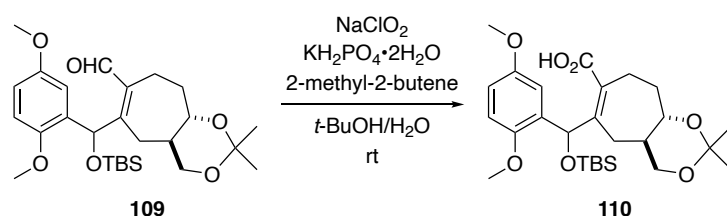
$J = 11.2$  Hz), 3.53 (1H, td,  $J = 10.0, 3.6$  Hz), 3.62 (1H, dd,  $J = 11.6, 4.8$  Hz), 3.77 (6H, s), 5.95 (1H, s), 6.71 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.75 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz)

(4a*R*\*,9a*S*\*)-6-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)(2,5-dimethoxyphenyl)methyl)-2,2-dimethyl-4,4a,5,8,9,9a-hexahydrocyclohepta[*d*][1,3]dioxine-7-carbaldehyde (**109**)



To a stirred solution of **108** (7.0 mg, 0.014 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 mL) was added dropwise DIBAL (1.0 M in hexane, 20 mL, 0.021 mmol) at  $-78$  °C under Ar, and reaction mixture was stirred for 1.5 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with sat. Rochell's salt aqueous solution and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 4:1) to afford **109** (2 mg, 29%) as a diastereomer mixture.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.02 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.92 (6H, s), 1.36 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.48-1.60 (2H, m), 1.71 (1H, t,  $J = 13.6$  Hz), 1.84-1.91 (1H, m), 1.96-2.03 (1H, m), 2.14 (1H, t,  $J = 12.4$  Hz), 3.11 (1H, dd,  $J = 14.8, 6.4$  Hz), 3.44 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 3.48 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.62 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.48 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.55-3.60 (1H, m), 6.65 (1H, s), 6.68 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.75 (1H, dd,  $J = 8.8, 3.2$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 10.4 (1H, s)

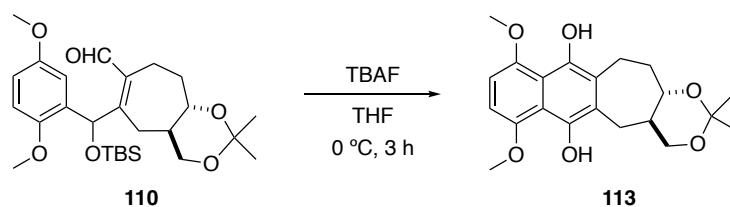
(4a*R*\*,9a*S*\*)-6-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)(2,5-dimethoxyphenyl)methyl)-2,2-dimethyl-4,4a,5,8,9,9a-hexahydrocyclohepta[*d*][1,3]dioxine-7-carboxylic acid (**110**)



To a solution of **109** (2.0 mg,  $4.0 \times 10^{-3}$  mmol) in *t*-BuOH (0.1 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) was added 2-methyl-2-butene (10 mL,  $8.0 \times 10^{-2}$  mmol) and  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (3.0 mg,  $2.0 \times 10^{-2}$  mmol) and  $\text{NaClO}_2$  (2 mg,  $2.0 \times 10^{-2}$  mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 18 h at the

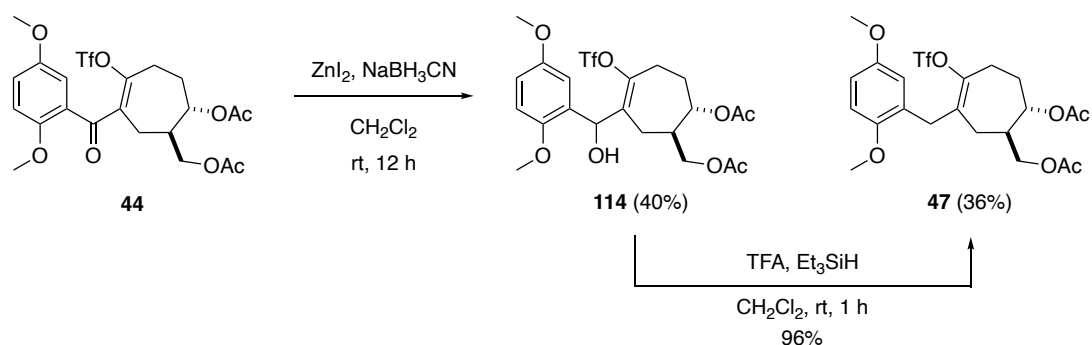
same temperature. The reaction mixture was poured into brine and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo to afford crude **110** as yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.02 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.93 (9H, s), 1.36 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.40-1.46 (1H, m), 1.48-1.52 (1H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 2.14-2.23 (1H, m), 2.29-2.36 (1H, m), 2.71 (1H, dd, *J* = 15.2, 8.8 Hz), 3.40 (1H, t, *J* = 11.2 Hz), 3.53 (1H, td, *J* = 10.0, 3.6 Hz), 3.63 (1H, dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz), 3.68 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.37 (1H, s), 6.71 (1H, s), 6.73 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz), 7.20 (1H, d, *J* = 3.2 Hz)

(4*aR*\*,13*aS*\*)-7,10-dimethoxy-2,2-dimethyl-4,4*a*,5,12,13,13*a*-hexahydronaphtho[2',3':4,5]cyclohepta[1,2-*d'*][1,3]dioxine-6,11-diol (**113**)



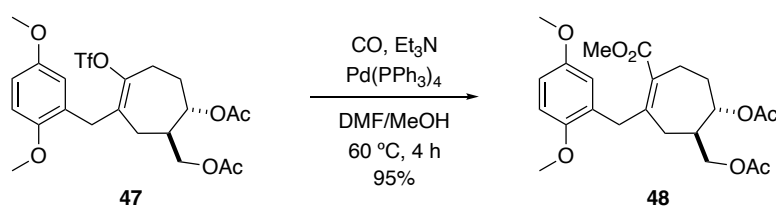
To a solution of **110** (5.0 mg, 1.0x10<sup>-2</sup> mmol) in THF (0.1 mL) was added TBAF (50 mL, 5.0x10<sup>-2</sup> mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The reaction mixture was poured into brine and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo to afford crude **113** as yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.56-1.76 (2H, m), 2.28 (1H, d, *J* = 14.8 Hz), 2.40 (1H, t, *J* = 14.8 Hz), 2.75 (1H, dd, *J* = 13.2, 4.4 Hz), 2.93-2.97 (1H, m), 3.60 (1H, t, *J* = 11.2 Hz), 3.70 (1H, dd, *J* = 13.6, 7.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.86 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.89 (1H, d, *J* = 2.8 Hz)

((1*R*\*,7*S*\*)-7-acetoxy-3-(2,5-dimethoxybenzyl)-4-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)cyclohept-3-en-1-yl)methyl acetate (**47**)



To a stirred solution of compound **44** (75 mg, 0.14 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) was added ZnI<sub>2</sub> (137 mg, 0.42 mmol) and NaBH<sub>3</sub>CN (66 mg, 1.05 mmol) at room temperature and reaction mixture was stirred for 12 h. The reaction mixture was filtered through Celite, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 2:1 to 1:1) to afford **114** (27.0 mg, 40%) as yellow oil and **47** (5 mg, 37%) as yellow oil. To a stirred solution of compound **114** (496 mg, 0.91 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) was added TFA (5.0 mL) and Et<sub>3</sub>SiH (0.30 mL, 1.82 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was quenched with sat. NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 2:1) to afford **47** (459 mg, 96%) as pale yellow oil. IR (neat) 2936, 1739, 1501, 1409, 1366, 1221, 1140, 1025, 981, 888, 607 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.78-1.85 (1H, m), 1.87-1.92 (1H, m), 1.95 (3H, s), 2.01-2.07 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.18 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 2.48 (1H, dd, *J* = 16.4, 8.8 Hz), 2.72 (1H, dd, *J* = 17.2, 10.0 Hz), 3.47 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 3.58 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.84 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 4.83 (1H, ddd, *J* = 9.2, 6.4, 3.6 Hz), 6.68 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 6.74 (1H, dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz), 6.78 (1H, d, *J* = 8.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.7, 21.2, 27.1, 27.3, 28.6, 40.4, 55.8, 56.1, 64.9, 72.4, 76.6, 112.9, 114.4, 121.9, 126.1, 135.1, 146.8, 153.3, 153.7, 170.2, 170.8, 192.7; HRMS (ESI-TOF) Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>O<sub>9</sub>F<sub>3</sub>NaS [M+Na]<sup>+</sup> 547.1226. Found 547.1226.

Methyl (4*R*\*,5*S*\*)-5-acetoxy-4-(acetoxymethyl)-2-(2,5-dimethoxybenzyl)cyclohept-1-ene-1-carboxylate (**48**)

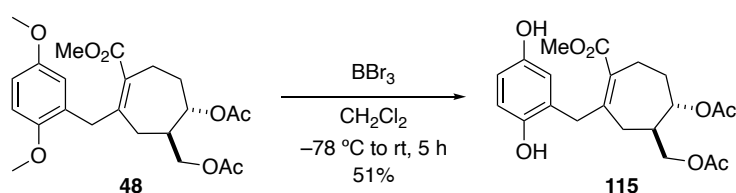


To a solution of **47** (100 mg, 0.19 mmol) in DMF (2.0 mL) and MeOH (1.0 mL) was added Et<sub>3</sub>N (0.13 mL, 0.95 mmol) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (22.0 mg, 0.019 mmol) at room temperature. CO was bubbled through the solution and the reaction mixture was stirred for 4 h under a CO atmosphere at room temperature. The reaction mixture was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl aqueous solution and extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 2:1) to afford **48** (78 mg, 95%) as yellow oil. IR (neat). 2926,



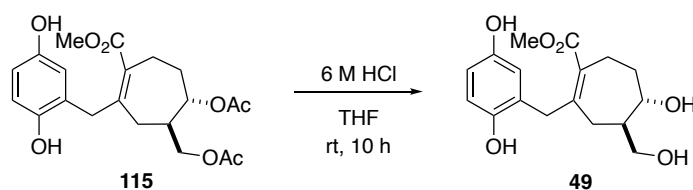
2852, 1737, 1499, 1463, 1375, 1236, 1100, 1233  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45-1.51 (1H, m), 1.98 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.03-2.09 (2H, m), 2.17-2.22 (2H, m), 2.30 (1H, dd,  $J = 15.6, 11.2$  Hz), 2.66 (1H, dd,  $J = 16.0, 8.8$  Hz), 3.58 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 3.75 (9H, s), 3.73-3.75 (1H, m), 3.84 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 3.91 (1H, dd,  $J = 11.2, 5.6$  Hz), 4.82 (1H, td,  $J = 9.6, 4.0$  Hz), 6.71 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz), 6.76-6.78 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.6, 21.1, 27.0, 28.6, 29.0, 32.2, 40.1, 55.6, 55.8, 64.8, 73.1, 111.4, 112.0, 116.6, 126.3, 131.4, 145.6, 151.9, 153.4, 170.1, 170.8; HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  457.1838. Found 457.1834.

methyl (4*R*\*,5*S*\*)-5-acetoxy-4-(acetoxymethyl)-2-(2,5-dihydroxybenzyl)cyclohept-1-ene-1-carboxylate (**115**)



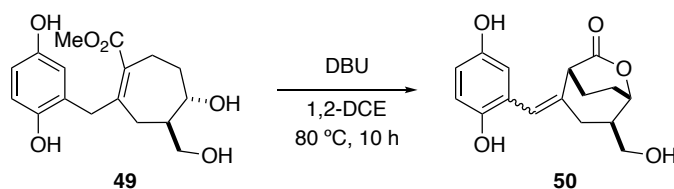
To a stirred solution of **48** (15 mg, 0.034 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.4 mL) was added dropwise  $\text{BBr}_3$  (1.0 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 70 mL, 0.17 mmol) at  $-78$  °C under Ar, and reaction mixture was stirred for 3 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with water, and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 1:1) to afford **115** (7.0 mg, 51%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-1.44 (1H, m), 1.99 (3H, s), 2.01-2.09 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.18 (1H, dd,  $J = 14.4, 10.0$  Hz), 2.30 (1H, dd,  $J = 15.6, 11.2$  Hz), 2.38 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 2.65 (1H, dd,  $J = 15.2, 7.6$  Hz), 3.44 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 3.71 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz), 3.81 (1H, dd,  $J = 11.2, 7.6$  Hz), 3.83 (3H, s), 3.88 (1H, dd,  $J = 11.6, 6.4$  Hz), 4.79 (1H, td,  $J = 9.6, 4.0$  Hz), 6.61-6.65 (2H, m), 6.72 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 8.13 (1H, s)

methyl (4*R*\*,5*S*\*)-2-(2,5-dihydroxybenzyl)-5-hydroxy-4-(hydroxymethyl)cyclohept-1-ene-1-carboxylate (**49**)



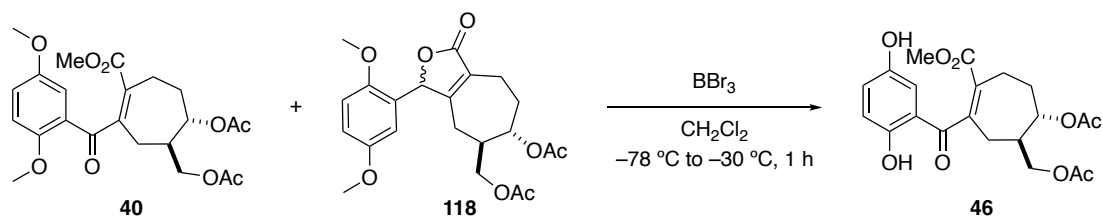
To a solution of **115** (4.0 mg,  $4.8 \times 10^{-2}$  mmol) in THF (0.2 mL) was added 6 M HCl (10 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 10 h. The reaction mixture was quenched with sat.  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated in vacuo to afford crude **49** as pale yellow oil.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10-1.15 (1H, m), 1.94-2.08 (3H, m), 2.21 (1H, t,  $J = 14.0$  Hz), 2.27-2.36 (1H, m), 5.32 (1H, dd,  $J = 15.6, 8.4$  Hz), 3.50 (1H, dd,  $J = 10.8, 5.2$  Hz), 3.56-3.66 (4H, m), 3.83 (3H, s), 6.62-6.65 (2H, m), 6.71 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 8.25 (1H, s)

(1*R*\*,4*R*\*,5*S*\*)-2-(2,5-dihydroxybenzylidene)-4-(hydroxymethyl)-6-oxabicyclo[3.2.2]nonan-7-one (**50**)



To a stirred solution of compound **49** (6.0 mg,  $1.5 \times 10^{-2}$  mmol) in 1,2-DCE (1.0 mL) was added DBU (60 mL, 0.45 mmol) at room temperature and reaction mixture was stirred for 15 h at 60 °C. The reaction mixture was quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aqueous solution, and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 1:1 to AcOEt) to afford **50** (2 mg, 46%) as pale yellow oil.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.37-1.42 (1H, m), 1.69-1.79 (1H, m), 1.86-1.93 (1H, m), 1.96-2.00 (1H, m), 2.11-2.29 (4H, m), 3.61 (3H, s), 3.63-3.69 (1H, m), 3.76 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 3.83 (1H, dd,  $J = 10.4, 4.0$  Hz), 6.31 (1H, s), 6.45 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 6.59 (1H, dd,  $J = 8.8, 3.2$  Hz), 6.78 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz)

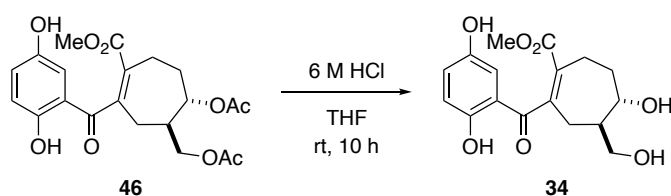
methyl (4*R*,5*S*)-5-acetoxy-4-(acetoxymethyl)-2-(2,5-dihydroxybenzoyl)cyclohept-1-ene-1-carboxylate (**46**)



To a stirred solution of **40** (10 mg, 0.034 mmol, purity = 50%; contained of **118**) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.3 mL) was added dropwise  $\text{BBr}_3$  (1.0 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0.2 mL, 0.17 mmol) at  $-78$  °C under Ar, and

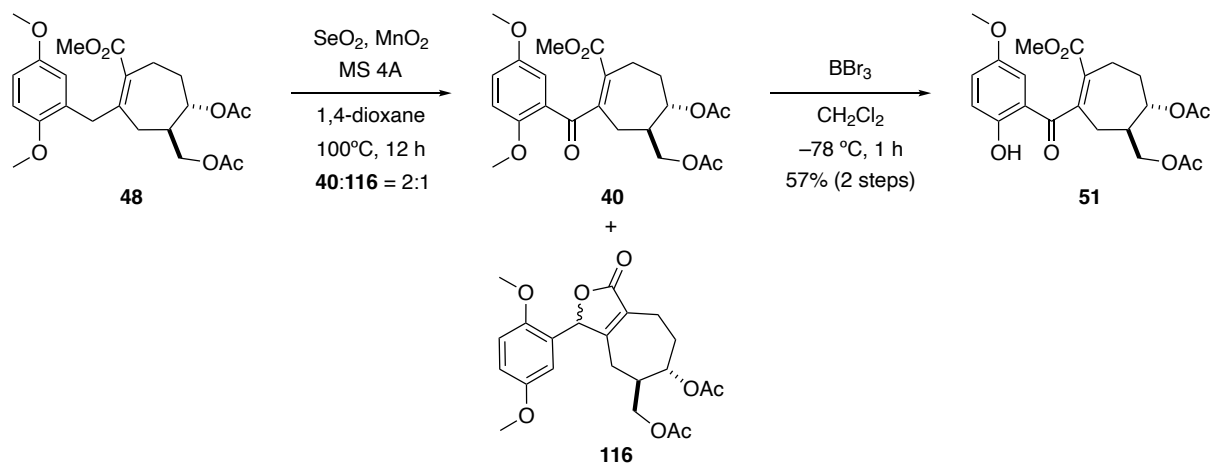
reaction mixture was stirred for 1 h at 30 °C. The reaction mixture was quenched with water, and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 1:1) to afford **46** (2.3 mg, 51%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.72-1.80 (1H, m), 1.97 (3H, s), 2.00-2.05 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.25-2.34 (1H, m), 2.44-2.58 (2H, m), 2.87 (1H, dd, *J* = 15.6, 10.4 Hz), 3.52 (3H, s), 4.00-4.10 (2H, m), 4.97-5.01 (1H, m), 6.77 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.91 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.02 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz), 11.2 (1H, s)

methyl (4*R*\*,5*S*\*)-2-(2,5-dihydroxybenzoyl)-5-hydroxy-4-(hydroxymethyl)cyclohept-1-ene-1-carboxylate (**34**)



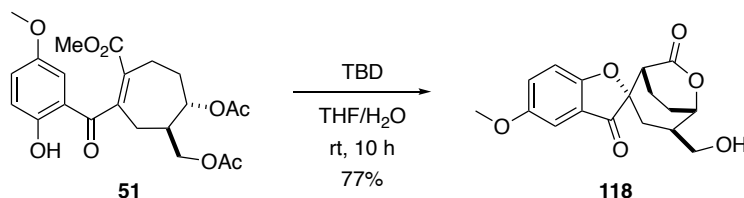
To a solution of **46** (10 mg, 0.023 mmol) in THF (0.3 mL) was added 6 M HCl (10 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 10 h. The reaction mixture was quenched with sat. NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo to afford crude **34** as pale yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.08-1.15 (1H, m), 1.64-1.75 (2H, m), 2.27-2.35 (2H, m), 2.46 (1H, dd, *J* = 15.2, 9.2 Hz), 2.96 (1H, dd, *J* = 14.4, 8.0 Hz), 3.49 (3H, s), 3.66-3.76 (2H, m), 3.93 (1H, td, *J* = 8.0, 4.0 Hz), 6.80 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 6.91 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.02 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz)

methyl (4*R*\*,5*S*\*)-5-acetoxy-4-(acetoxymethyl)-2-(2-hydroxy-5-methoxybenzoyl)cyclohept-1-ene-1-carboxylate (**51**)



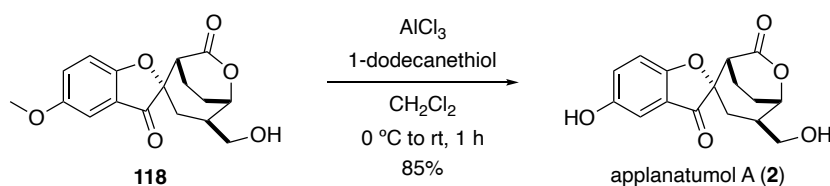
To a stirred solution of compound **48** (7.0 mg,  $1.6 \times 10^{-2}$  mmol) in dry-1,4-dioxane (0.3 mL) was added  $\text{SeO}_2$  (25 mg, 0.22 mmol),  $\text{MnO}_2$  (50 mg, 0.57 mmol) and 4A MS, then reaction mixture was stirred for 12 h at 100 °C. The reaction mixture was filtered through Celite and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by short pad of silica to afford **40** and **116** as inseparable products. To a stirred solution of mixtures of **40** and **116** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.3 mL) was added  $\text{BBr}_3$  (85 mL, 85 mmol) at -78 °C and reaction mixture was stirred at the same temperature for 3 h. The reaction mixture was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 2:1 to 1:1) to afford **51** (4.0 mg, 55% in 2 steps) as yellow oil. IR (neat). 2950, 2839, 1730, 1641, 1634, 1613, 1485, 1367, 1282, 1244, 1034, 831, 774, 727  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.80-0.89 (1H, m), 1.70-1.79 (1H, m), 1.98 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.09-2.15 (1H, m), 2.20-2.26 (1H, m), 2.48-2.59 (1H, m), 2.90 (1H, dd,  $J = 17.2, 10.4$  Hz), 3.52 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.02 (1H, dd,  $J = 11.2, 4.0$  Hz), 4.11 (1H, dd,  $J = 10.8, 6.0$  Hz), 5.01 (1H, td,  $J = 8.8, 3.6$  Hz), 6.80 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 6.97 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.11 (1H, dd,  $J = 8.8, 3.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.7, 21.1, 24.7, 29.7, 31.0, 32.7, 35.2, 39.9, 51.5, 55.6, 55.8, 65.1, 74.7, 111.2, 111.3, 116.8, 127.8, 131.5, 148.6, 151.9, 153.4, 169.7, 170.0, 171.0; HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_9\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  457.1475. Found 457.1471.

(1'*R*\*,2'*S*\*,4'*R*\*,5'*S*'\*)-4'-(hydroxymethyl)-5-methoxy-3*H*-6'-oxaspiro[benzofuran-2,2'-bicyclo[3.2.2]nonane]-3,7'-dione (**118**)



To a stirred solution of compound **51** (3.7 mg,  $8.5 \times 10^{-3}$  mmol) in THF (0.2 mL) and H<sub>2</sub>O (20 mL) was added TBD (4.0 mg,  $2.8 \times 10^{-2}$  mmol) at room temperature and reaction mixture was stirred for 10 h. The reaction mixture was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl aqueous solution and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 1:1) to afford **118** (2.1 mg, 77%) as pale yellow oil. IR (neat) 2924, 2854, 1712, 1489, 1277, 1227, 1180, 1097, 1070, 1017 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.67 (1H, dd,  $J = 14.8, 4.4$  Hz), 1.91-1.98 (1H, m), 2.03-2.09 (1H, m), 2.16-2.25 (1H, m), 2.26-2.38 (1H, m), 2.57-2.66 (2H, m), 2.87 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 3.53 (1H, dd,  $J = 10.4, 7.2$  Hz), 3.66 (1H, dd,  $J = 10.8, 4.8$  Hz), 3.80 (3H, s), 4.85 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 7.05 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  17.0, 19.7, 29.6, 31.0, 42.4, 43.8, 55.8, 64.3, 77.3, 104.2, 114.9, 128.9, 155.3, 170.4, 182.2, 201.9; HRMS (ESI-TOF) Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 341.1001. Found 341.0998.

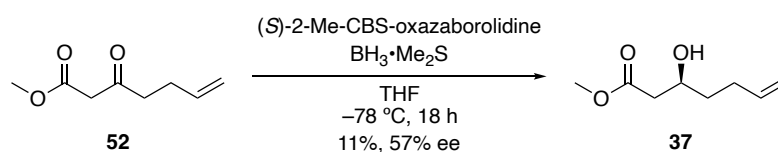
(1'*R*\*,2'*S*\*,4'*R*\*,5'*S*'\*)-5-hydroxy-4'-(hydroxymethyl)-3*H*-6'-oxaspiro[benzofuran-2,2'-bicyclo[3.2.2]nonane]-3,7'-dione (**2**)



To a stirred solution of compound **118** (4.0 mg,  $1.25 \times 10^{-2}$  mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.3 mL) was added AlCl<sub>3</sub> (17 mg, 0.12 mmol) and 1-dodecanethiol (15 mL, 0.24 mmol) at 0 °C and reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with H<sub>2</sub>O and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by preparative TLC (hexane-AcOEt, 1:1) to afford applanatumol A (**2**) (3.3 mg, 85%) as pale yellow solid. IR (neat)

2921, 2856, 2338, 1704, 1484, 1383, 1297, 1248, 1015, 807  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{O}$ )  $\delta$  1.66 (1H, dd,  $J = 14.4, 4.0$ ), 1.89-1.98 (1H, m), 2.07 (1H, overlap), 2.12-2.17 (1H, m), 2.41-2.49 (1H, m), 2.52-2.60 (1H, m), 2.75 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz), 3.49 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 3.59 (1H, dd,  $J = 10.8, 5.2$  Hz), 4.02-4.07 (1H, m), 4.79 (1H, t,  $J = 3.6$  Hz), 6.97 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 7.06 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.29 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{O}$ )  $\delta$  17.8, 19.9, 43.8, 44.7, 64.0, 77.9, 87.5, 108.3, 115.1, 119.8, 128.4, 153.7, 165.6, 170.1, 202.3; HRMS (ESI-TOF) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  327.0845. Found 327.0844.

methyl (*S*)-3-hydroxyhept-6-enoate (**37**)



To a stirred solution of (*S*)-2-Me-CBS-oxazaborolidine (1 M toluene, 65 mL, 64 mmol) in THF (0.5 mL) was added dropwise  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  (0.12 mL, 1.28 mmol) at  $0^\circ\text{C}$  under Ar and the mixture was stirred for 30 min at same temperature. The mixture was added dropwise to a stirred solution of **52** (100 mg, 0.64 mmol) in THF (0.5 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  under Ar and the mixture was stirred for 18 h at same temperature. The reaction was quenched with MeOH and 1 M HCl and the mixture was extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 4:1) to afford (–)-**37** (11 mg, 11%, 57% ee) as colorless oil.

## 参考文献

### 序論

- 1) Seiple, I. B.; Zhang, Z.; Jakubec, P.; Langlois-Mercier, A.; M. Wright, P.; Hog, D. T.; Yabu, K.; Allu, S. R.; Fukuzaki, T.; Carlsen, P. N.; Kitamura, Y.; Zhou, X.; Condakes, M. L.; Szczypiński, F. T.; Green, W. D.; and Myers, A. G. *Nature* **2016**, *533*, 338-355.
- 2) Luo, Q.; Di, L.; Yang X.-H.; and Cheng, Y.-X. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 45963-45967.
- 3) Luo, Q.; Yang, X.-H.; Yang, Z.-L.; Tu Z.-C.; and Cheng, Y.-X. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4564-4574.
- 4) Luo, Q.; Wei, X.-Y.; Yang, J.; Luo, J.-F.; Liang, R.; Tu Z.-C.; and Cheng, Y.-X. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 61-70.

### 第一章

- 5) (a) Fráter, G.; Muller U.; and Gunther, W. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1269-1277. (b) Seebach, D.; and Wasmuth, D. *Helvetica Chimica Acta* **1980**, *63*, 197-200.
- 6) Ito, H.; Takenaka, Y.; Fukunishi, S.; Iguchi, K. *Synthesis* **2005**, *18*, 3035-3038.
- 7) Yeo, J. E.; Yang, X.; Kim, H. J.; Koo, S. *Chem. Commun.* **2004**, 236-237.
- 8) Yang, J.; Shen, Y.; Chen, F.-X. *Synthesis* **2010**, 1325-1333.
- 9) Li, Z.; Wang, L.; Zhou, X. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 584-588.
- 10) Hartrampf, N.; Winter, N.; Pupo, G.; Stoltz, B.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8675-8680.
- 11) (a) Shibuya, M.; Sasano, Y.; Tomizawa, M.; Hamada, T.; Kozawa, M.; Nagahama, N.; Iwabuchi, Y. *Synthesis* **2011**, *21*, 3418. (b) M. Yasui, R. Ota, C. Tsukano, Y. Takemoto *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 674.
- 12) Yu, W.; Mei, Y.; Kang, Y.; Hua, Z.; Jin, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217-3219.
- 13) Kawasaki, M.; Matsuda, F.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5713-5725.
- 14) Uchida, K.; Kawamoto, Y.; Kobayashi, T.; and Ito, H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6199-6201.

### 第二章

- 15) Uchida, K.; Kawamoto, Y.; Kobayashi, T.; and Ito, H. *Tetrahedron Lett.* **2022**, *61*, 152611.

### 第三章

- 16) Kende, A. S.; Hernando, J. I. M.; and Milbank, J. B. *J. Tetrahedron* **2002**, *58* 61-74.
- 17) (a) Feldman, K. S.; and Selfridge, B. R. *Heterocycles* **2010**, *81*, 117-143. (b) Guerrero-Vázquez, G. A.; Chinchilla, N.; Molinillo, J. G.; and Macías, F. A. *Hexagonia speciosa* *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 2029-2036.
- 18) (a) Hon, Y.-S.; Hsieh, C.-H.; and Liu, Y. W. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2713-2723. (b) Xue, F.;

- Gu W.; and Silverman, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5194-5197.
- 19) Antenucci, A.; Flamini, P.; Fornaiolo, M. V.; Silvio, S. D.; Mazzetti, S.; Mencarelli, P.; Salvio, R.; and Bassetti, M. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4517-4526.
- 20) (a) Furukawa, K.; Shibuya, M.; and Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2282-2285. (b) Furukawa, K.; Inada, H.; Shibuya, M.; and Yamamoto, Y.; *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4230-4233.
- 21) (a) Palange, M. N.; Gonnade, R. G.; and Kontham, R. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5749-5759. (b) Truong, P.; Shanahan, C. S.; and Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3608-3611. (c) Alcoberro, S.; G.-Palomino, A.; Sola, R.; Romea, P.; Urpi, F.; and F.-Bardia, M.; *Org. Lett.* **2014**, *16*, 584-587.
- 22) (a) Ghobtil, C.; Sabot, C.; Misokowski, C.; and Batti, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4104-4108. (b) preparation of TBD, Usachev, S.; and Gridnev, A. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 3638-3688.
- 23) Hammar, P.; Ghobril, C.; Antheaume, C.; Wagner, A.; Batti, R.; and Himo, F. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4728-4736.
- 24) Ueda, T.; Konishi, H.; and Manabe, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5370-5373.
- 25) (a) von dem B.-Htinnefeld, J. L.; and Seebach, D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5719 (b) Srebnik, M.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2449. (c) Corey, E. J.; Hannon, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5233. (d) Allred, T. K.; Dieskau, A. P.; Zhao, P.; Lackner, G. L.; and Overman, L. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 6268-6272.
- 26) (a) Zimdars, S.; Langhals, H.; and Knochel, P. *Synthesis* **2011**, *8*, 1302-1308. (b) Chen, P. C.; Wang, C.; Yang, R.; Xu, H.; Wu, J.; Jiang, H.; Chen, K.; and Ma, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 5512-5518.
- 27) (a) Rubottom, G. M.; Vaquez, M. A.; and Pelegrina, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4319-4322. (b) Zeng, C.; Zhao, J.; and Zhao, G. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 64-69.
- 28) Davis, F. A.; Jeenkins Jr., R.; and Yocklovich, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *52*, 5171-5174.
- 29) Mal, D.; and Ray, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3014-3020.
- 30) (a) Trost, B. M.; and Mata, G. *Angew. Chem Int. Ed.* **2018**, *57*, 12333-12337. (b) Stanskun, B.; and van Es, T. *S. Afr. J. Chem.* **2008**, *61*, 144-156.
- 31) Wang, W.; Ju, X.; Tian, H.; Gui, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13016-13021.
- 32) Lau, C. K.; Dufresne, C.; Belanger, P. C.; Piétre, S.; Scheigetz, J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3038-3043.
- 33) Zhang, D.-W.; Xu, W.-D.; Fan, H.-L.; Liu, H.-M.; Chen, D.; Liu, D.-D.; and Qin, H. B. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6761-6764.
- 34) Han, X.; Zhou, Z.; Wan, C.; Xiao, Y.; and Qin, Z. *Synthesis* **2013**, *45*, 615-620.
- 35) Aranda, G.; B.-Delahaye, M.; Maurs, M.; and Azerad, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 815-818.
- 36) (a) Fukuta, Y.; Mita, T.; Fukuda, N.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*,



- 6312–6313. (b) Zeng, C.; Zheng, C.; Zhao, J.; Zhao, G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5846–5849.
- 37) Bestmann, H. J.; and Schobert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 791-792.
- 38) Spanevello, R. A.; G.-Sierra M.; and Ruveda, E. A. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 749-762.
- 39) Riehl, P. S.; Richardson, A. D.; Sakamoto T.; and Schindler C. S. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 290-294.
- 40) (a) Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931-7944. (b) Yamakawa, M.; Ito, H.; Noyori R.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466-1478.
- 41) Corey, E. J.; Helal, C. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986-2012.

## 謝辞

本研究を遂行するにあたり、終始懇切なるご指導および御鞭撻を賜りました東京薬科大学生命科学部 伊藤 久央 教授に深甚なる謝意を申し上げます。

本論文を査読していただき、貴重な御助言、御指導賜りました東京薬科大学薬学部 松本 隆司 教授、東京薬科大学生命科学部 井上 英史 教授、梅村 知也 教授に深く感謝致します。

本研究を遂行するにあたり、多大な御指導、御教示頂きました東京薬科大学生命科学部 小林 豊晴 准教授、川本 諭一郎 助教に深く感謝致します。

核磁気共鳴スペクトル、質量分析の測定を行って頂きました東京薬科大学分析センター 深谷 晴彦 助手をはじめとする皆様に深く感謝致します。

終始、多大な御助言、激励頂きました日本女子大学 阿部 秀樹 教授に深く感謝致します。

配属されてから5年間、多くの御助言を頂き相談に乗って下さった神谷 昭寛 博士に深く感謝致します。

当研究室に配属されたばかりの頃、実験の基礎を丁寧に御指導くださいました 瀧澤 伊織 修士に深く感謝致します。

研究配属から3年間、切磋琢磨した同期 梅野今日子修士、小曾根大貴修士、富田 結修士、裊田晃司修士に深く感謝致します。同期のおかげで研究室生活が楽しいものになりました。

著者と共に研究生活を共に過ごした東京薬科大学生命科学部 生物有機化学研究室の皆様に深く感謝致します。

最後に、9年間の長い学生生活を健康面、精神面、経済面の多方から支え、いつも温かく見守り応援して下さった家族に深く感謝致します。