



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	第 302 号
氏名	赤堀 禎紘
授与年月日	平成 26 年 3 月 25 日
学位論文の題名	Ireland-Claisen 転位による二連続第四級不斉中心の一段階構築を機軸とする酸化型テルペノイド類の合成研究
論文審査担当者	主査： 樋口 恒彦 副査： 中村 精一， 中川 秀彦， 池田 慎一

学位論文

Ireland–Claisen 転位による二連続第四級不斉中心の一段階構築を機軸
とする酸化型テルペノイド類の合成研究

名古屋市立大学大学院薬学研究科
薬品合成化学分野

赤堀 禎紘

謝辞

本研究を行うにあたり、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました名古屋市立大学大学院薬学研究科 中村精一教授に心から感謝致します。

本研究を進めるにあたり、有益なる御教示、御助言を賜りました北海道大学大学院薬学研究院 橋本俊一教授に深謝致します。

日々有益なる御助言を賜りました名古屋市立大学大学院薬学研究科 山越博幸博士に心から深謝致します。

本論文を審査していただきました名古屋市立大学大学院薬学研究科 樋口恒彦教授、中川秀彦教授、池田慎一准教授に深謝致します。

各種スペクトルデータを測定するにあたり御指導頂きました名古屋市立大学大学院薬学研究科 加藤信樹博士に深く感謝致します。

各種スペクトルデータを測定して頂きました名古屋市立大学共同利用研究施設のオペレーターの皆様に深謝致します。

X線結晶構造解析を行うにあたり御指導いただきました名古屋市立大学大学院システム自然科学研究科 青柳忍准教授に深く感謝致します。

高分解能質量分析を行うにあたり、機器の利用許可および利用上での御助言を頂きました名古屋大学大学院創薬科学研究科 天然物化学分野の皆様心から感謝致します。

日々活発な御討論、御助言を頂きました薬品合成化学分野の皆様心から感謝致します。

最後に、あらゆる面で筆者を支えてくれた家族、友人に心から感謝致します。

2014年 春

略語表

本論文において下記の略語を使用した。化合物の位置番号は天然物の位置番号に準じた。

Ac	acetyl
All	allyl
aq.	aqueous
Ara	arabinose
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bu	butyl
^t Bu	<i>tert</i> -butyl
Bz	benzoyl
cat.	catalyst
Cp	cyclopentadienyl
CSA	10-camphorsulfonic acid
Cy	cyclohexyl
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
dba	dibenzylideneacetone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DET	diethyl tartrate
DIBALH	diisobutylaluminum hydride
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMPU	<i>N,N</i> -dimethyl propylene urea
DMSO	dimethyl sulfoxide
dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propane
dr	diastereomeric ratio
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
ee	enantiomeric excess
Et	ethyl
Gal	galactose
Glc	glucose
HMDS	1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HPLC	high-performance liquid chromatography
IBX	2-iodoxybenzoic acid
IPP	isopentenyl pyrophosphate
KHMDS	potassium hexamethyldisilazide
L	leaving group
LDA	lithium diisopropylamide
LHMDS	lithium hexamethyldisilazide

LTB ₄	leukotriene B ₄
LTMP	lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl
MOM	methoxymethyl
Ms	methanesulfonyl
MS	molecular sieves
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
[O]	oxidation
ORTEP	Oak Ridge thermal ellipsoid plot
Ph	phenyl
Piv	pivaloyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
PMP	<i>p</i> -methoxyphenyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
ⁱ Pr	isopropyl
Rha	rhamnose
rt	room temperature
SM	starting material
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBHP	<i>tert</i> -butyl hydroperoxide
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
TFAA	trifluoroacetic anhydride
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
Tr	triphenylmethyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
TS	transition state

目次	
序論	1
本論	
第1章 酸化型テルペノイド類の合成を指向した キラルビルディングブロックの立体選択的合成	
第1節 背景と合成計画	3
第2節 α -ベンジルオキシ酪酸エステルの Ireland–Claisen 転位	15
第3節 テトラヒドロフラン-2-カルボン酸エステルの Ireland–Claisen 転位	19
第4節 ラブダン骨格の構築	25
第2章 抗腫瘍性サポニン・シラシロシド E-1 アグリコン部 CDE 環フラグメントの合成研究	
第1節 背景	29
第2節 他グループによるオイコステロール類縁化合物の合成例	31
第3節 合成計画とこれまでの成果	34
第4節 β -ケトエステルを基質とする Ireland–Claisen 転位による 二連続第四級不斉中心の構築	38
第5節 α,β -不飽和エステルを基質とする Ireland–Claisen 転位と CDE 環部の構築	42
第6節 CDE 環フラグメントに向けた変換	47
結語	53
実験の部	55
参考文献	93

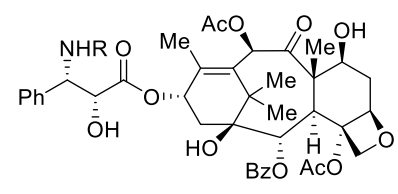
序論

古くから人々は、植物に含まれる特有の成分を活用してきた。とりわけ生薬として利用されていた痕跡は紀元前の文明でも発見されている。古代インドの伝統医学アーユルヴェーダにおいてインドジャボクの根茎が毒蛇の咬傷の治療薬として処方されていたことや、古代ギリシャでヒポクラテスがヤナギの樹皮を鎮痛薬として使用していたことなどはその例である。こうした中、薬用植物が“薬”として臨床の場に普及していた 16 世紀のヨーロッパにおいて、薬の中にはある特定の有効成分が含まれていることがスイス人医師の Paracelsus によって提唱された。この Paracelsus の推測が原点となり、薬はなぜ効くのか？という解析的医学研究が西洋で発展した。19 世紀初頭には阿片から鎮痛物質モルヒネを単離することに Sertürner が成功している。これを契機に薬用植物から有効成分を取り出す研究が盛んに行われ、先述のインドジャボクとヤナギに含まれる薬理活性物質はそれぞれ神経遮断薬レセルピンおよび抗炎症薬サリチル酸であることが判明している。現在でも植物に含まれる生物活性物質は医薬品やそのリード化合物として研究対象とされている。

植物から単離される代表的な化合物群の一種としてテルペノイド類が挙げられる。多種多様な骨格を持つ植物性テルペノイド類には顕著な生物活性を示すものも数多く存在し、その中でも最も注目を集めた化合物の一つとしてジテルペノイドに属するタキソール(1)が挙げられる(表 1)¹⁾。

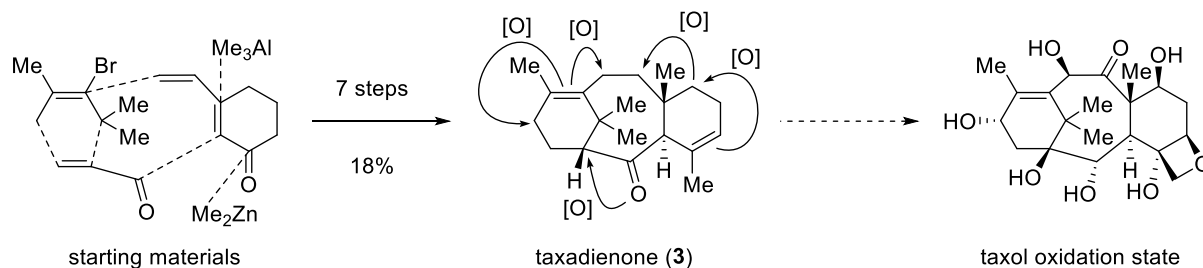
1971 年、イチイ科 *Taxus brevifolia* の樹皮から単離されたタキソール(1)は、顕著な抗腫瘍活性と特異な作用機序から発見以来多くの科学者の注目を浴び、臨床での早期実用化が望まれていた。しかし、天然からの供給量が極微量であり、1 人の患者を治療するためには成木を約 6 本も必要とすることから、医療の現場ですぐさま利用されるには至らなかった。この問題を解決するため大量合成法の探索研究が競って行われ、半合成²⁾、全合成³⁾の報告が 1980 年代後半から相次いでなされた。現在では、イチイ科 *Taxus baccata* から得られる 10-デアセチルバッカチンを原料とする、Holton らが開発した半合成ルートに従いタキソール(1)の大量供給が行われている。これらの研究過程においてタキソールを凌駕する活性を持つタキソテール(2)が見出され、現在、抗がん剤として使用されていることも見逃すことができない^{3h)}。また、最近 Baran らは、合成難易度が高いタキソール(1)には天然から入手困難な誘導体を用いる構造活性相関研究に未開拓の領域が残されている点に着目した。そこで、従来とは抜本的に異なる合成経路に基づく誘導体合成への展開を試み、現時点で鍵中間体となるタキサジエノン(3)の大量合成法を確立している(スキーム 1)⁴⁾。以上のように、有機合成化学は植物を資源とする創薬化学において多大な功績を上げており、今後も更なる貢献が期待される。

Table 1. Structure of taxol and taxotere.



compound	R	ED ₅₀ , nM	
		J774.2	P388
taxol (1)	Bz	50	10
taxotere (2)	Boc	20	4

序論



Scheme 1. Synthesis of taxadienone and plan for functionalization to taxol oxidation state by Baran.

筆者の所属する研究グループでは、誘導体合成に基づく構造活性相関研究も念頭におきながら生物活性を示す植物性テルペノイド類の合成研究を行っている。筆者は Ireland–Claisen 転位による二連続第四級不斉中心の一段階構築を機軸とする酸化型テルペノイド類の合成研究を行った。以下に

- 第1章 酸化型テルペノイド類の合成を指向したキラルビルディングブロックの立体選択的合成
- 第2章 抗腫瘍性サポニン・シラシロシド E-1 アグリコン部 CDE 環フラグメントの合成研究

の順に述べる。

本論

第1章 酸化型テルペノイド類の合成を指向したキラルビルディングブロックの立体選択的合成

第1節 背景と研究計画

テルペノイドは生合成の過程で様々な部位が酸化され、多様な酸化型テルペノイドへと変換されていく。中でもトリテルペノイドやステロイド*のC17位⁵⁾およびラブダンジテルペノイドのC9位⁶⁾は酸化されやすいことが

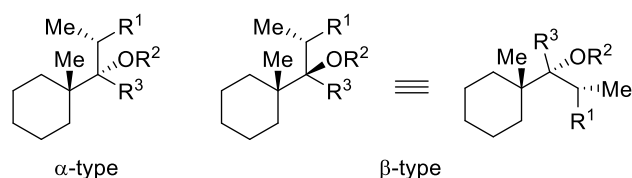


Figure 1. Common motifs of oxygenated terpenoids.

知られており、この位置が酸化されたテルペノイド類は代表的な化合物群を形成している。これらの酸化型テルペノイド類には二連続第四級不斉中心を含めた共通モチーフが含まれ、酸素原子が置換した第四級不斉中心の立体化学の違いから α 型と β 型に分類できる(図1)。共通モチーフを含む天然物には顕著な生物活性を示すものも数多く存在し、 α 型天然物としてはOSW-1(**4**、抗腫瘍活性)⁷⁾、17,20-ジヒドロキシビタミンD₂(**5**、転写促進因子)⁸⁾、ウィタノン(**6**、LTB₄産生抑制作用)⁹⁾、シラシロシドE-1(**7**、抗腫瘍活性)¹⁰⁾、シラサポニンE(**8**、殺細胞活性)¹¹⁾などトリテルペノイド類が多く知られている(図2)。一方、 β 型天然物にはカドコシラクトンA(**9**、殺細胞活性)¹²⁾、ジャボロサラクトンP(**10**、摂食阻害作用)¹³⁾、フィサグリンC(**11**、抗トリパノソーマ活性)¹⁴⁾などのトリテルペノイド類だけでなく、マルリブアセタール(**12**、鎮痙作用)¹⁵⁾、イソプレレオヘテリン(**13**、神経保護作用)¹⁶⁾などのラブダンジテルペノイド類も含まれる(図3)。また、 β 型共通モチーフは、デキサメタゾン(**14**、抗炎症作用)のようにステロイド性自己免疫疾患治療薬として臨床応用されている合成医薬品にも見られる構造単位である。このように多彩な生物活性を示す化合物群に含まれる α 型および β 型共通モチーフを立体選択的に構築することができれば、これらの化合物およびその誘導体を供給するための合成中間体として利用可能なことが期待される。

* ステロイドは、トリテルペノイドから脱メチル化などを受けて生合成される化合物群の総称である。本来はトリテルペノイドとステロイドは区別すべきであるが、骨格の共通性を考慮し、本論文では場合によってステロイドを含めて“トリテルペノイド”と記述している。

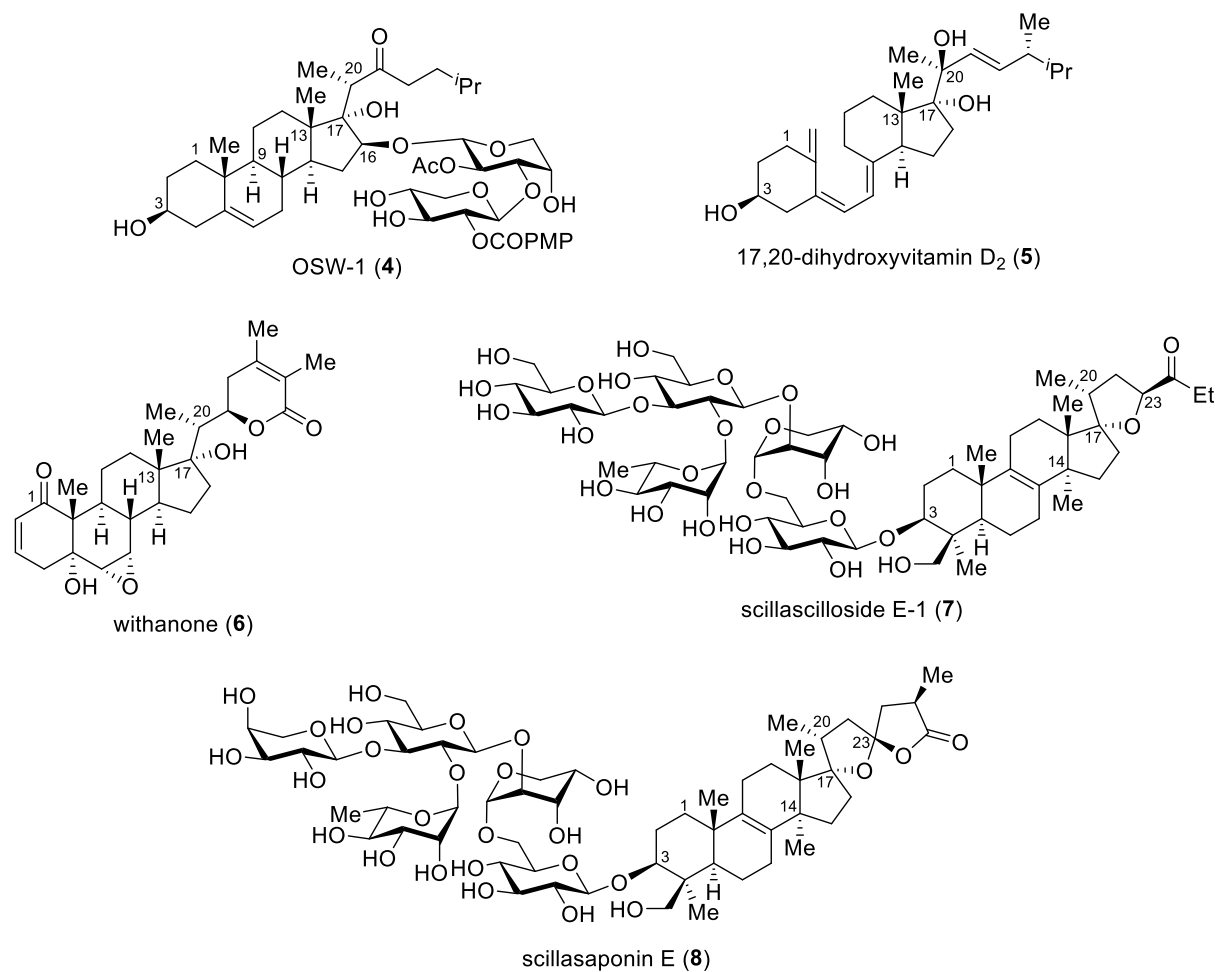


Figure 2. Bioactive natural products containing an α -type common motif.

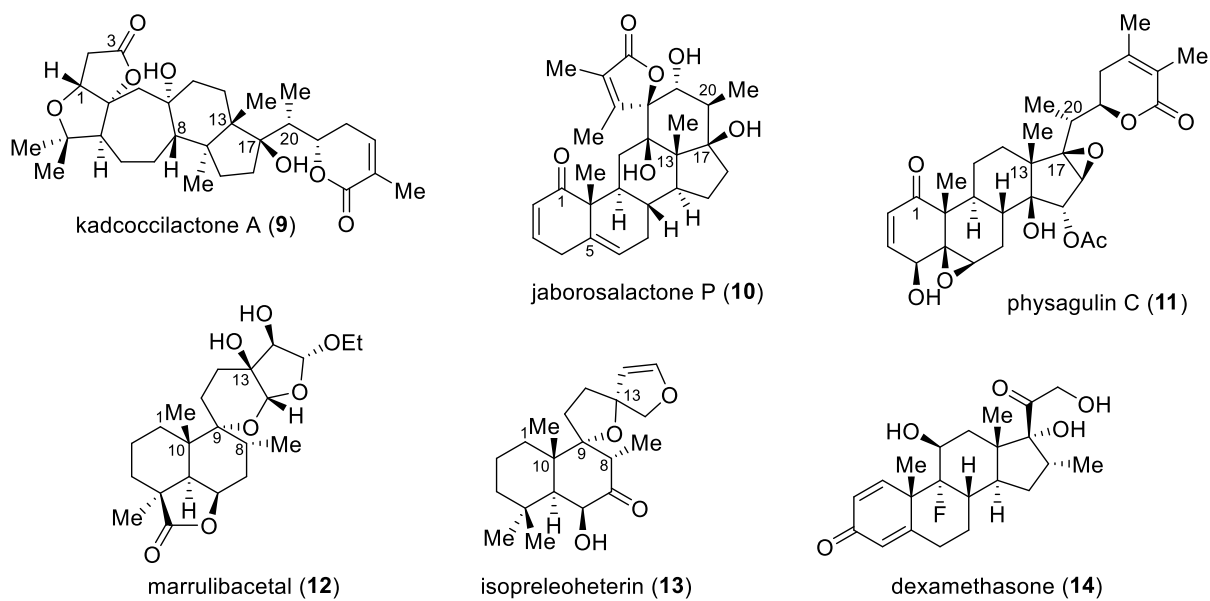
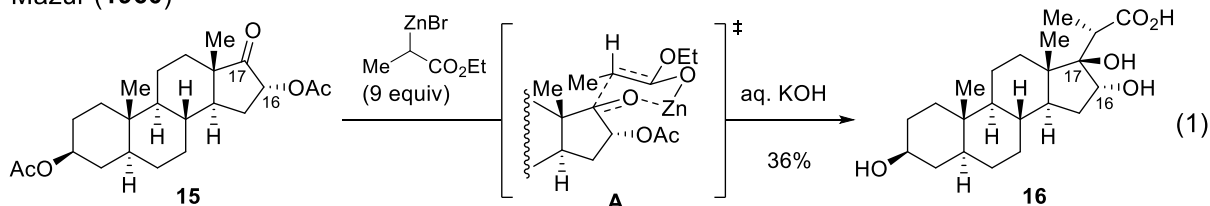


Figure 3. Bioactive natural products containing a β -type common motif.

共通モチーフを含む化合物はこれまでに様々な方法で合成されている。ここでは、トリテルペノイド類とラブダンジテルペノイド類に分けて、いくつかの代表的な合成法を報告された年次順に紹介する。

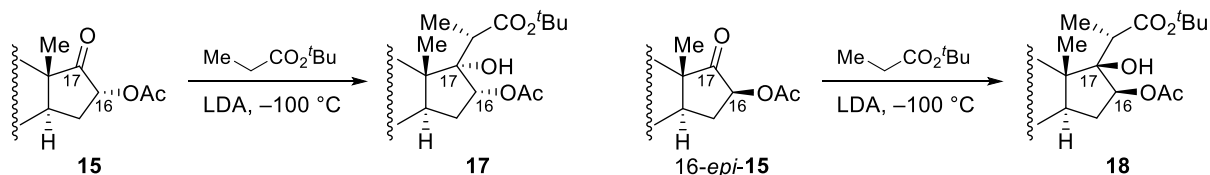
共通モチーフを含むトリテルペノイド類および関連化合物合成の歴史は古く、半世紀以上前には既に Mazur らの報告がある^{17a)}。アンドロスタン誘導体 **15** の C17 位カルボニル基に対する Reformatsky 試薬の付加反応は α 面側からキレート型六員環遷移状態 **A** を経て進行する(式 1)。得られる粗生成物を強塩基処理することで C16, C17 位トランスジオール **16** を立体選択的に合成することができる。

Mazur (1960)



Reformatsky 試薬の代わりにリチウムエノラートを用いた場合、アセトキシ基が置換した C16 位の立体化学により面選択性を制御できることを 1990 年に Doller と Gros が報告している^{17b)}。ケトン **15** に対しては Mazur らと逆の β 面側から付加が進行して **17** が、一方の **16-*epi*-15** を基質とした場合には α 面側から付加が進行して **18** が得られる(スキーム 2)。この知見を活用して Yu らは OSW-1 (**4**) の C17 位側鎖を立体選択的に導入することに成功し、全合成を達成している^{17c)}。

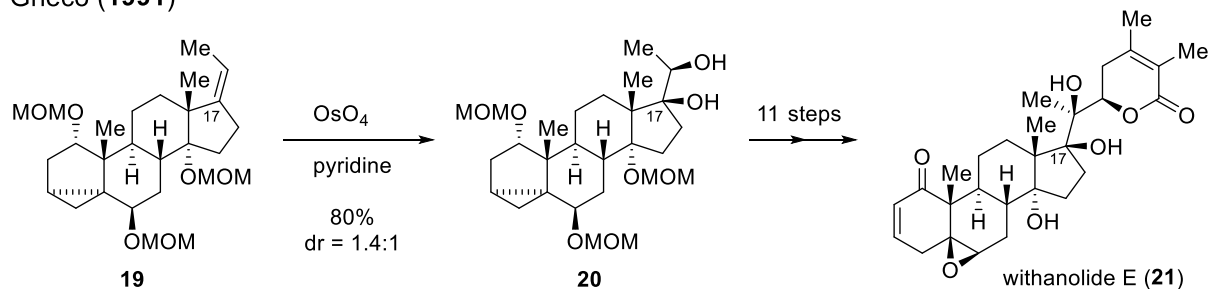
Doller & Gros (1990)



Scheme 2. Stereoselective addition of lithium enolate by Doller and Gros.

1991 年、Grieco らはウィタノリド **E** (**21**) の全合成を報告している(スキーム 3)^{17d)}。C17 位の酸化法として用いたオレフィン **19** のジヒドロキシ化は、立体選択性には課題を残したが、良好な収率で進行している。

Grieco (1991)

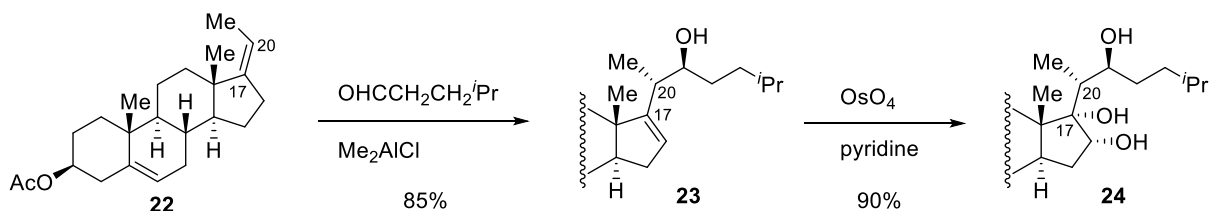


Scheme 3. Total synthesis of withanolide E by the Grieco group.

第1章第1節

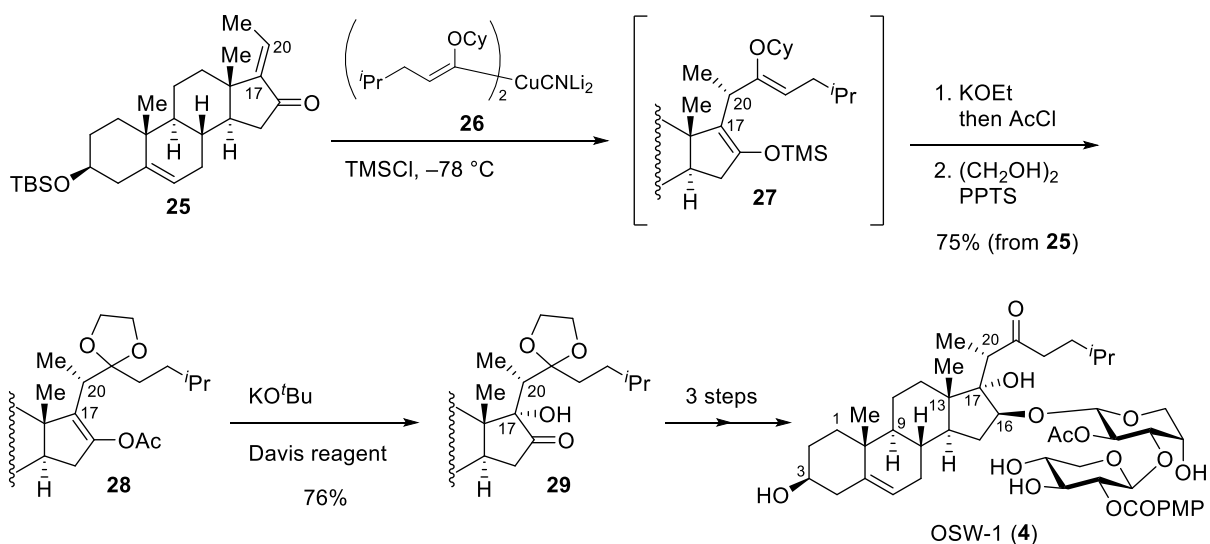
その後も C17 位の第四級不斉中心を酸化的に構築する試みが報告されている。Fuchs らは **22** の Prins 反応により生じたアルケン **23** をジヒドロキシ化して OSW-1 (**4**) のアグリコンを合成し(スキーム 4) ^{17e)}、Jin らはエノン **25** に対するビニル銅試薬 **26** の 1,4-付加と Davis 酸化により連続不斉中心を立体選択的に構築している(スキーム 5) ^{17f)}。

Fuchs (1998)



Scheme 4. Stereoselective construction of contiguous chiral stereocenters by the Fuchs group.

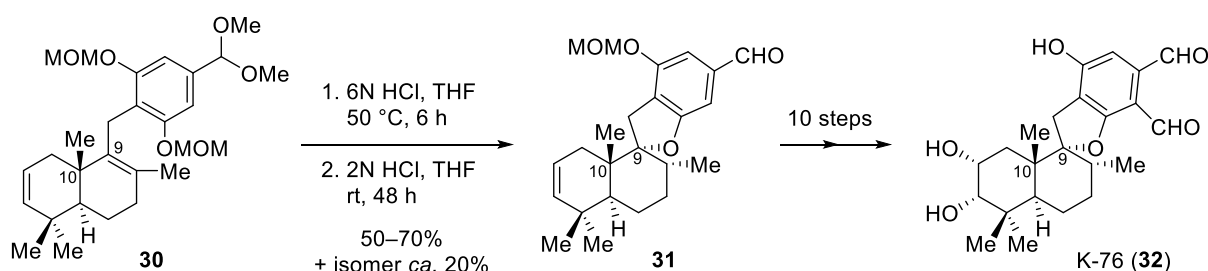
Jin (2001)



Scheme 5. Total synthesis of OSW-1 by the Jin group.

次にβ型モチーフを含むラブダンジテルペノイド類の合成を紹介する。代表的な合成法として、1982年に Corey らによって報告された環化反応が挙げられる^{18a)}。予めC10位第四級不斉炭素を持つビシクロ化合物 **30** に対して塩酸処理を行うと、MOM 基の除去と位置及び立体選択的なエーテル化が一挙に進行し、スピロ構造を持つ四環性化合物 **31** を合成できる(スキーム 6)。得られた **31** からさらに 10 工程の変換を行うことにより、Corey らは抗炎症物質 K-76(**32**)の全合成を達成した。類似の環化反応を鍵工程とするラブダンジテルペノイド類の全合成が、1985年には McMurry ら^{18b)}、2003年には Kende ら^{18c)}、2013年には Alvarez-Manzaneda ら^{18d)}により報告されている。

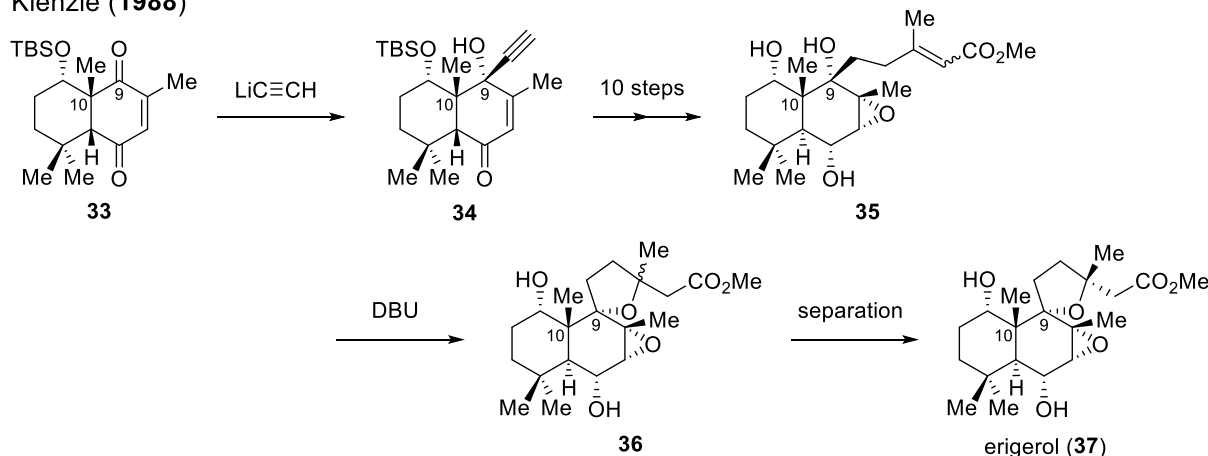
Corey (1982)



Scheme 6. Total synthesis of K-76 by the Corey group.

トリテルペノイド関連化合物の合成例で述べた有機金属試薬の付加反応は、ラブダンジテルペノイド類の合成にもしばしば利用されている。1988年、Kienzle らはシステカリン **33** に対してリチウムアセチリドを立体選択的に付加させている(スキーム 7)^{18e)}。生じた **34** を 10 工程の変換によりα,β-不飽和エステル **35** へと変換した後にオキシ Michael 反応による THF 環の構築を行い、エリゲロール(**37**)の全合成を達成した。

Kienzle (1988)

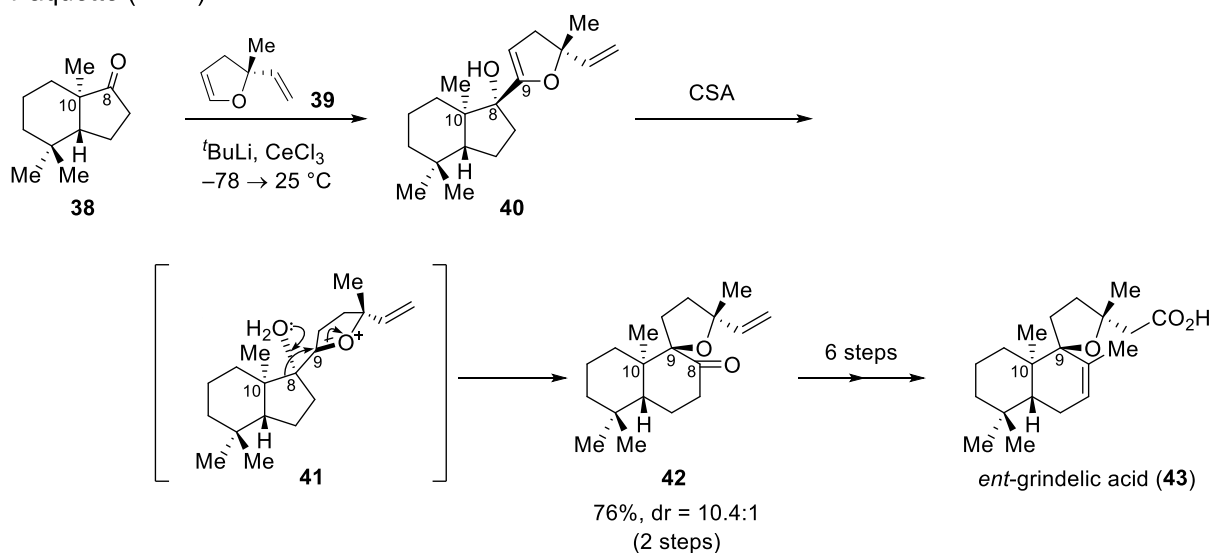


Scheme 7. Total synthesis of erigerol by the Kienzle group.

第1章第1節

また1995年、Paquette らはセミピナコール転位型環拡大反応を鍵工程として *ent*-グリンデル酸(**43**)の全合成を達成している(スキーム 8)^{18f)}。**38** と **39** のカップリングにより得られるジヒドロフラン **40** を酸処理して転位させることで、二連続第四級不斉中心を持つスピロ環構造を構築した。本反応で高い立体選択性が発現した理由は、嵩高い C10 位第四級炭素とビニル基がトランスの位置関係にある **41** から転位反応が進行したためと説明されている。

Paquette (1995)

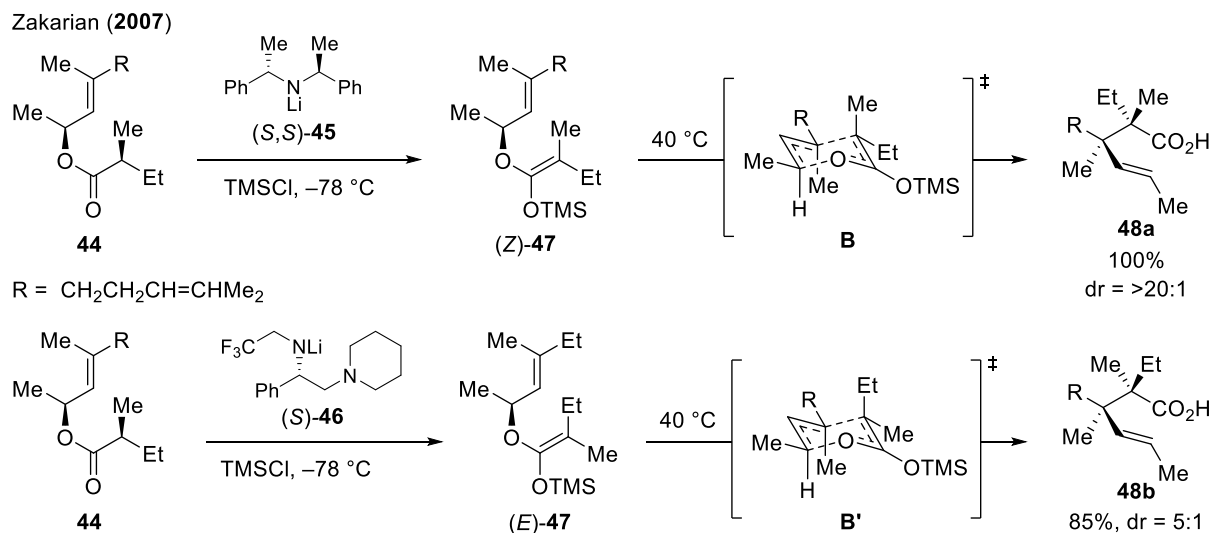


Scheme 8. Total synthesis of grindelic acid by the Paquette group.

このように、これまでに報告されている共通モチーフを含む化合物の合成に共通しているのは、予め核間メチル基を持つ多環式化合物に対してジアステレオ選択的な反応を行うことで隣接するもう一方の第四級不斉中心を立体選択的に構築している点であり、連続する第四級不斉中心を一挙に構築した例は皆無である。

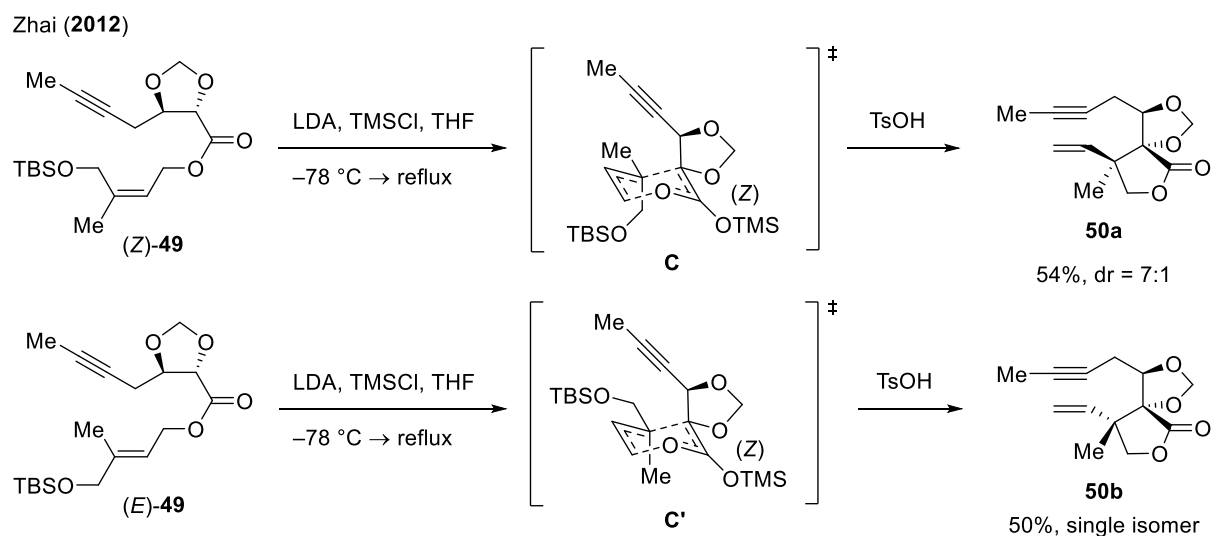
ところで、Ireland–Claisen 転位は、①基質調製が容易なこと、②緩和な条件下で反応が進行すること、③連続する不斉中心を高立体選択的に構築できることから、天然物合成においてしばしば利用されている反応である¹⁹⁾。二連続第四級不斉中心の構築に利用された実績もあり²⁰⁾、複数の立体異性体の作り分けに成功した例も2グループから報告されている²¹⁾。

2007年、Zakarian らは不斉塩基を用いて Ireland–Claisen 転位を行った^{21a)}。塩基 (S,S)-**45** および (S)-**46** を用いてエステル **44** の脱プロトン化を行うことにより、Z体およびE体のシリルケテンアセタール **47** がそれぞれ高立体選択的に得られる(スキーム9)。40 °Cに昇温するといす形遷移状態 **B** および **B'** を経て転位反応が進行することを見出しているが、E体の転位では舟形遷移状態を経て生じた生成物も若干副生する結果となっている。



Scheme 9. Diastereoselective Ireland–Claisen rearrangement using chiral base by the Zakarian group.

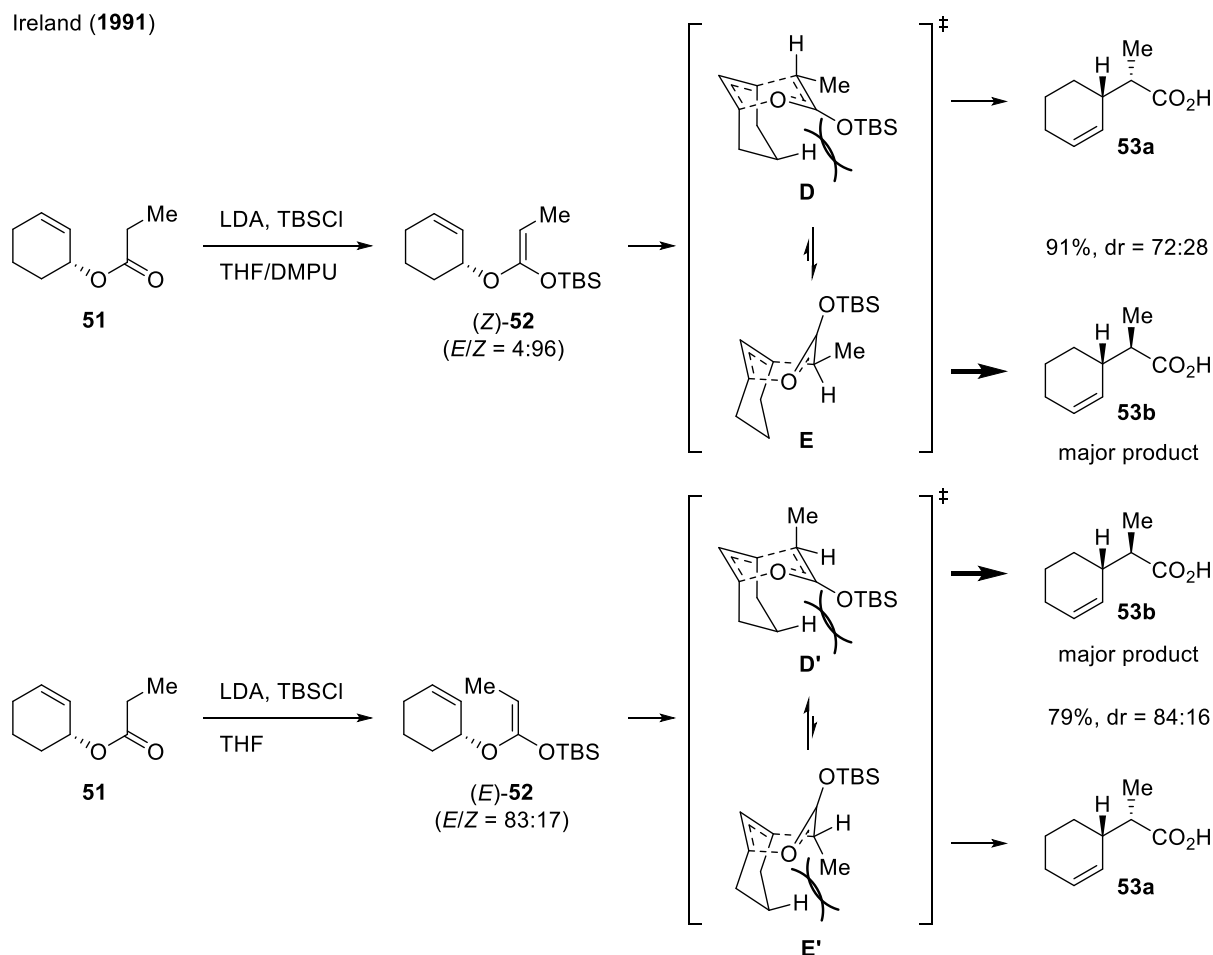
また、2012年には Zhai らがオレフィンの立体化学が異なる基質を用いて Ireland–Claisen 転位を行っている^{21b)}。Z体とE体それぞれのアリルアルコールから合成したエステル (Z)-**49** と (E)-**49** を基質として調製した (Z)-シリルケテンアセタールからはいす形遷移状態 **C** および **C'** を経て転位反応が進行し、酸処理後にカルボニルβ位の立体化学が異なるラクトン **50a** と **50b** がそれぞれ立体選択的に得られることを報告している(スキーム10)。



Scheme 10. Diastereoselective Ireland–Claisen rearrangement of (Z)-**49** and (E)-**49** by the Zhai group.

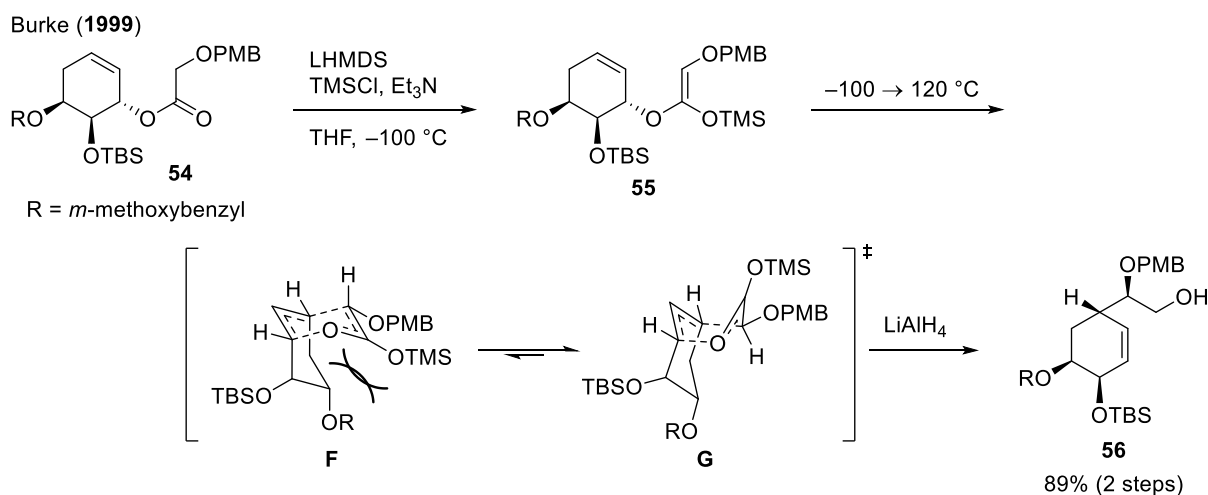
第1章第1節

このように、非環状アリルアルコール由来のエステルを基質とすると、ほとんどの場合で優先的にいす形遷移状態を経て Ireland–Claisen 転位が進行する。一方、環状アリルアルコール由来のエステルを用いると、基質の構造やシリルケテンアセタールの立体化学によっては転位反応が優先して舟形遷移状態を経ることも知られている。Ireland らは、プロピオン酸 2-シクロヘキセニル (**51**) から DMPU 存在下で立体選択的に調製した (*Z*)-シリルケテンアセタール **52** を基質とすると、いす形遷移状態 **D** におけるシクロヘキセン環とシリル基間の立体反発を避けるため舟形遷移状態 **E** を経る転位反応が優先して **53b** が主生成物になると報告した(スキーム 11)²²⁾。一方、(*E*)-シリルケテンアセタール **52** を調製すると、転位の際にいす形遷移状態 **D'** と舟形遷移状態 **E'** のいずれにおいてもシクロヘキセン環に起因する立体障害が生じる。その結果、エネルギー的に有利ないす形遷移状態 **D'** を経て転位反応が進行し、**53b** が主生成物として得られる。



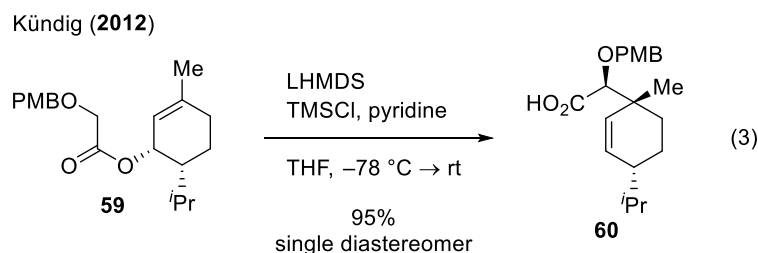
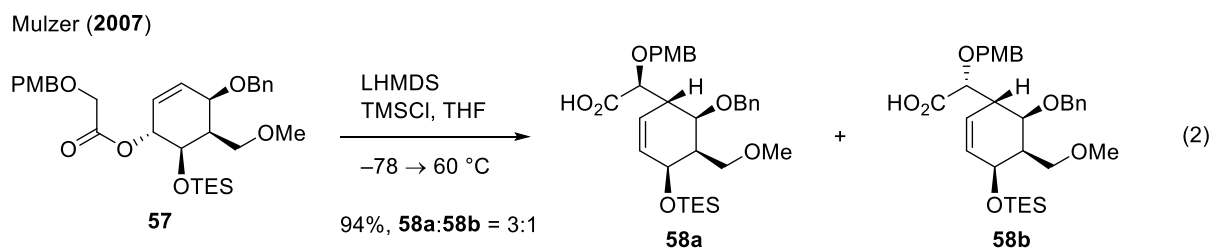
Scheme 11. Ireland–Claisen rearrangement of cyclohex-2-enyl propionate by the Ireland group.

この知見を踏まえ、グリコール酸 2-シクロヘキセニルを基質として Ireland–Claisen 転位を試みた例がいくつか報告されている。通常、グリコール酸エステルを基質とすると、エステル α 位に置換した酸素原子によるキレート効果から (Z)-シリルケテンアセタールが良好な立体選択性で生成することが知られている²³⁾。1999年、Burkeらはブレイノリドの全合成の過程で、エステル **54** の Ireland–Claisen 転位と生成物の還元を行うと、高い立体選択性でアルコール **56** が得られることを見出した(スキーム 12)^{24a)}。この立体選択性は、キレーション制御により生成した (Z)-シリルケテンアセタール **55** から Ireland らの報告どおり舟形遷移状態 **G** を経て転位反応が進行したためと解釈されている。



Scheme 12. Ireland–Claisen rearrangement of cyclohex-2-enyl glycolate by the Burke group.

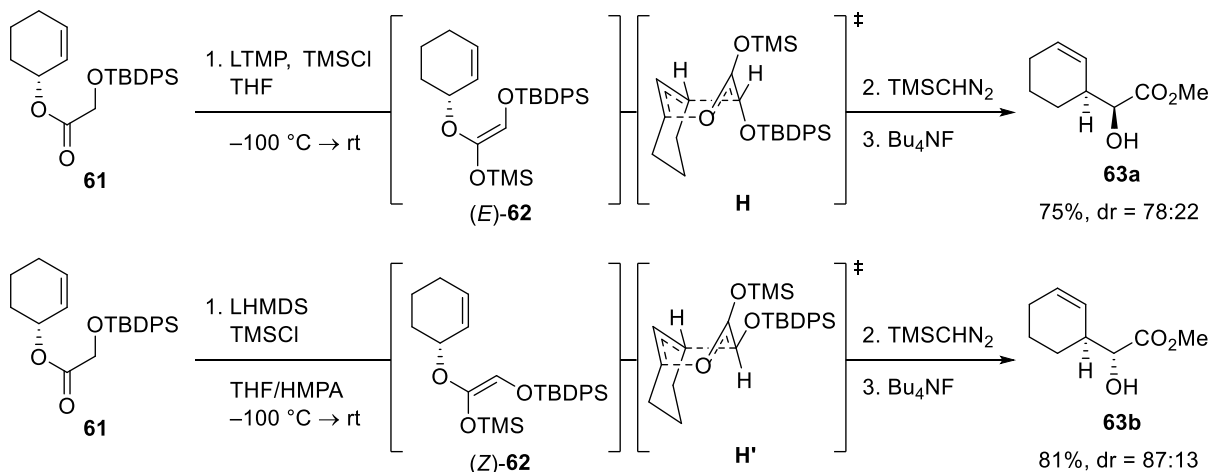
2007年には Mulzer ら(式 2)^{24b)}、2012年には、Kündig ら(式 3)^{24c)}が類似の基質を用いて舟形遷移状態を経る Ireland–Claisen 転位を報告している。



第1章第1節

一方、山本らは TBDPS 基で保護されたグリコール酸エステル **61** を基質とすることで (*E*)-および (*Z*)-シリルケテンアセタール **62** を立体選択的に調製し、Ireland–Claisen 転位を行った (スキーム 13)²⁵⁾。その結果、いずれも舟形遷移状態を経る転位反応が優先してそれぞれ **63a** および **63b** を主生成物として与えたと報告している。

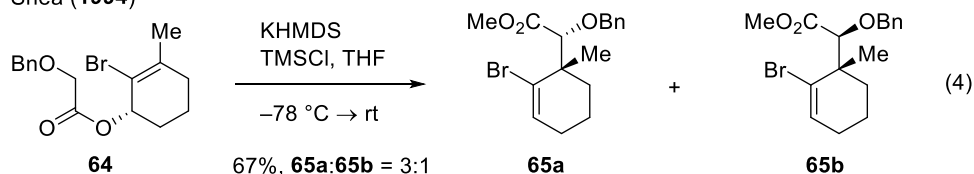
Yamamoto (1994)



Scheme 13. Ireland–Claisen rearrangement of cyclohex-2-enyl glycolate by the Yamamoto group.

ただし、2 位が置換されたアルコールに由来する基質を用いた場合には話が異なる。Shea らは 2-ブロモ-3-メチル-2-シクロヘキセン-1-オール由来のエステル **64** を基質として Ireland–Claisen 転位を行い、**65a** を主生成物として得ている (式 4)²⁶⁾。キレーション制御により (*Z*)-シリルケテンアセタールが立体選択的に生成していると仮定すると、いす形遷移状態を経る反応が優先したことを意味している*。

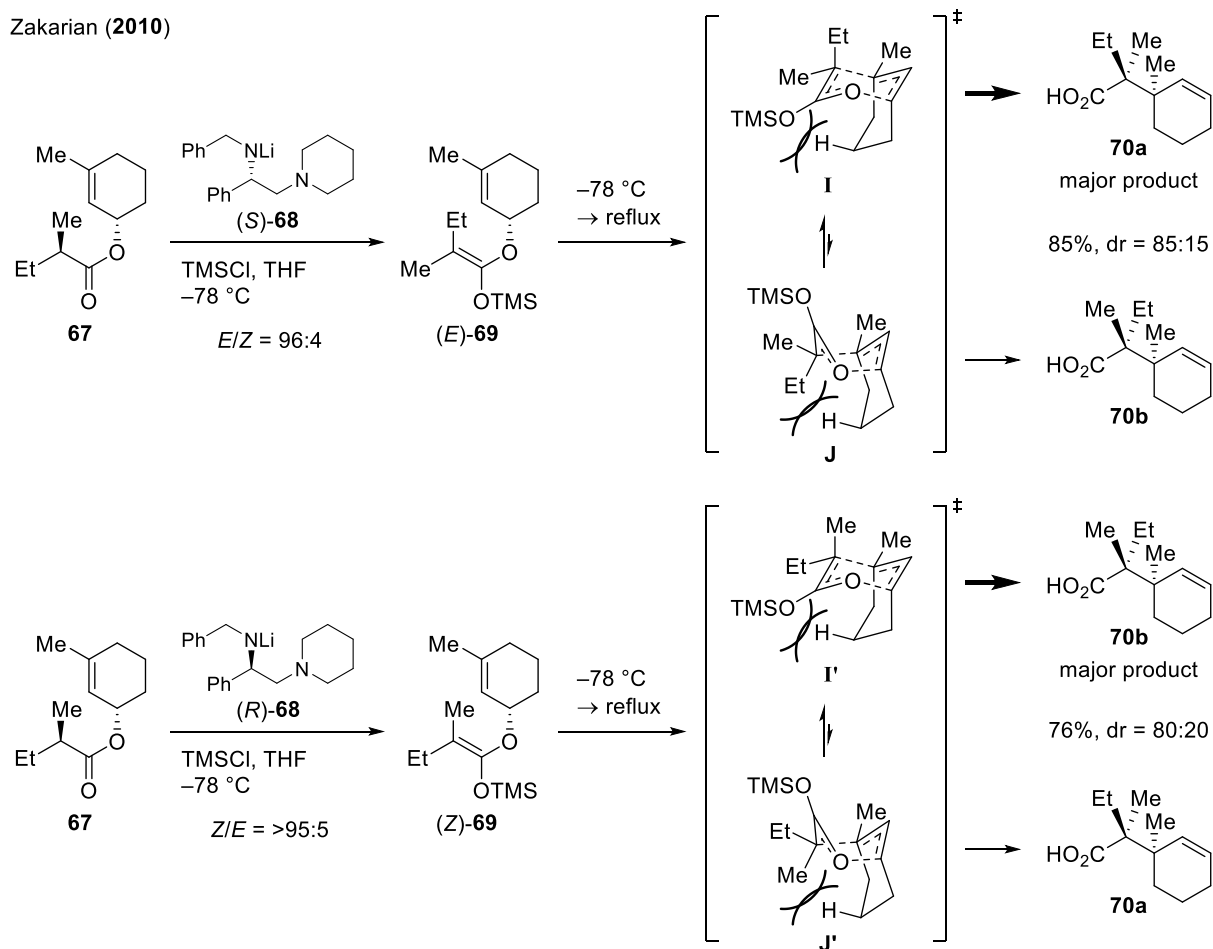
Shea (1994)



* この結果に関連して、Houk らは計算化学を駆使して 2-シクロヘキセニルエステルを基質とする Ireland–Claisen 転位の遷移状態を解析している²⁷⁾。ケテンアセタール **66** をモデル化合物として考える 4 種の遷移状態エネルギーを計算した結果、R=Me の場合はアンチ-いす形、シン-いす形、アンチ-舟形の 3 つの遷移状態間に有意なエネルギー差が認められなかった。

model substrate	computed activation barriers			
	<i>anti</i> -chair	<i>syn</i> -chair	<i>anti</i> -boat	<i>syn</i> -boat
R = H	22.9 kcal/mmol (+0.9 kcal/mol)	22.9 kcal/mmol (+0.9 kcal/mol)	22.0 kcal/mmol	23.7 kcal/mmol (+1.7 kcal/mol)
R = Me	23.4 kcal/mmol	23.5 kcal/mmol (+0.1 kcal/mol)	23.5 kcal/mmol (+0.1 kcal/mol)	25.0 kcal/mmol (+1.6 kcal/mol)

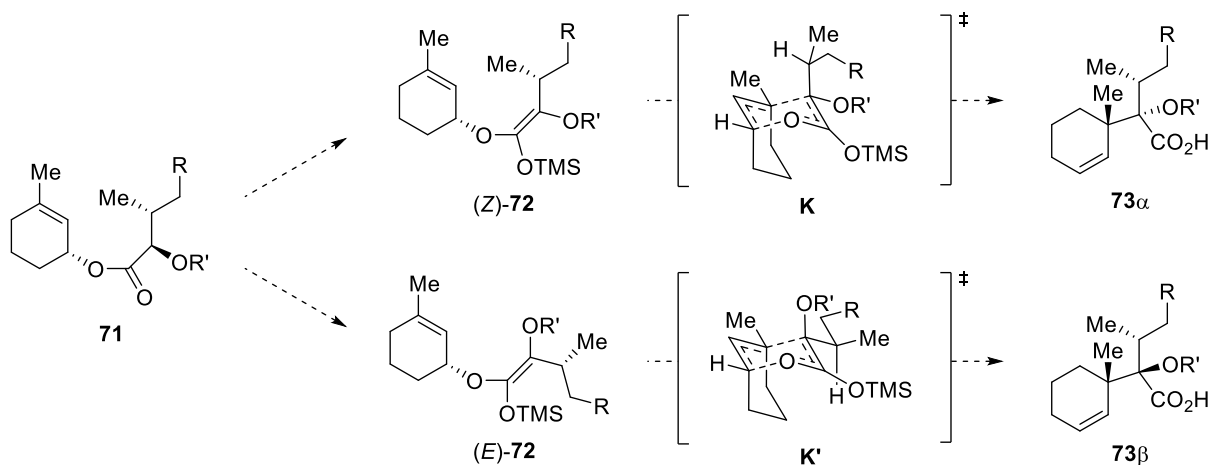
ここまでで紹介した例では三置換シリルケテンアセタールを中間体としていたが、2010年、Zakarianらは四置換シリルケテンアセタールを中間体とする2-シクロヘキセニルエステルの Ireland–Claisen 転位を報告した²⁸⁾。不斉塩基 **68** を用いて立体選択的に調製した四置換 (*E*)-および (*Z*)-シリルケテンアセタール **69** を中間体とすると、いずれもいす形遷移状態 **I** および **I'** を経て反応が進行して二連続第四級不斉中心を含む転位生成物 **70a** および **70b** が良好な立体選択性で得られることを見出している (スキーム 14)。この結果は、舟形遷移状態 **J** および **J'** において (*E*)-**52** を中間体とした場合と同様の立体反発が生じるためと解釈することができる。



Scheme 14. Ireland–Claisen rearrangement of cyclohex-2-enyl α -methylbutyrate by the Zakarian group.

第1章第1節

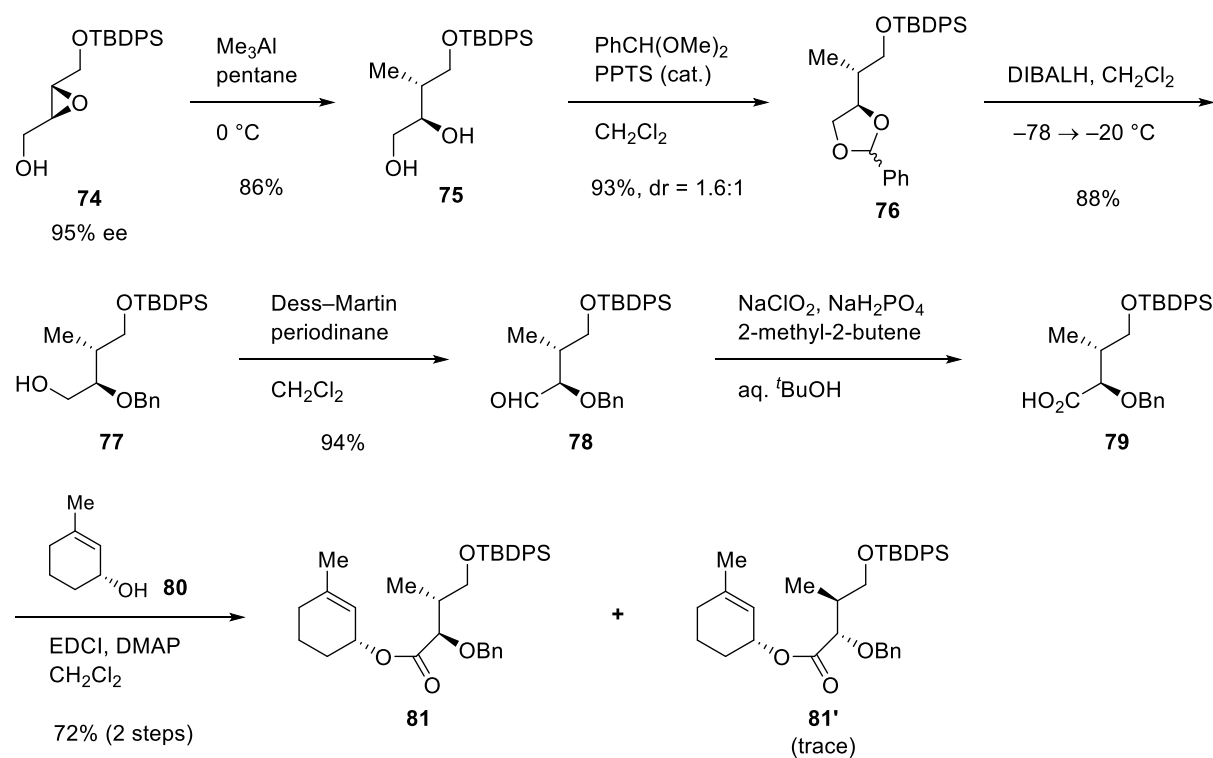
以上の知見を踏まえ、筆者は、カルボニル α 位に置換基を持つグリコール酸 2-シクロヘキセニル **71** を基質として Ireland–Claisen 転位を行い、酸化型テルペノイド類に含まれる共通モチーフの立体選択的な構築を目指すことにした(スキーム 15)。このような基質を用いての反応の報告は未だ皆無であるが、Zakarian らの報告同様、いす形遷移状態 **K** および **K'** を経る反応が優先すると予想した。スキーム 13(P. 12)で示した山本らの反応条件などを参考に (*E*)-および (*Z*)-シリルケテンアセタール **72** を立体選択的に合成することで2つの立体異性体を作り分けられると考え、本研究に着手した。



Scheme 15. Plan for stereoselective construction of common motifs.

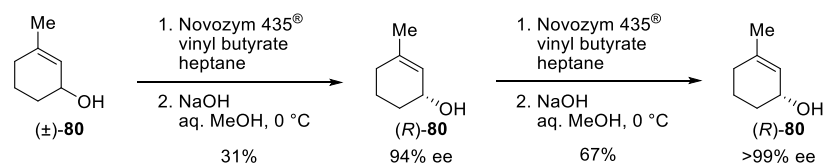
第2節 α -ベンジルオキシ酪酸エステルの Ireland–Claisen 転位

第1節で述べた計画を実行に移すため、Ireland–Claisen 転位の基質となるエステルの合成に着手した。Sharpless 不斉エポキシ化²⁹⁾により 95% ee で得られる文献既知化合物 **74**³⁰⁾のエポキシドを大島–野崎法³¹⁾により位置選択的に開裂して 1,2-ジオール **75**を得た*。次に、PPTS を触媒としてベンジリデンアセタール化を行った後、DIBALH を用いて位置選択的にアセタールを開裂して第二級アルコールのベンジルエーテル **77**へと導き、生じた第一級アルコールを Dess–Martin 酸化³²⁾によりアルデヒド **78**に変換した。最後に、亜塩素酸酸化³³⁾を行いカルボン酸 **79**とした後、別途調製したアリルアルコール **80****と EDCI を用いて脱水縮合することで転位反応の基質となるエステル **81**を合成した。なお、95% ee の出発物質を用いたため痕跡量のジアステレオマー **81'**が含まれていたが、分離困難なことからそのまま用いることにした。

Scheme 16. Preparation of ester **81**.

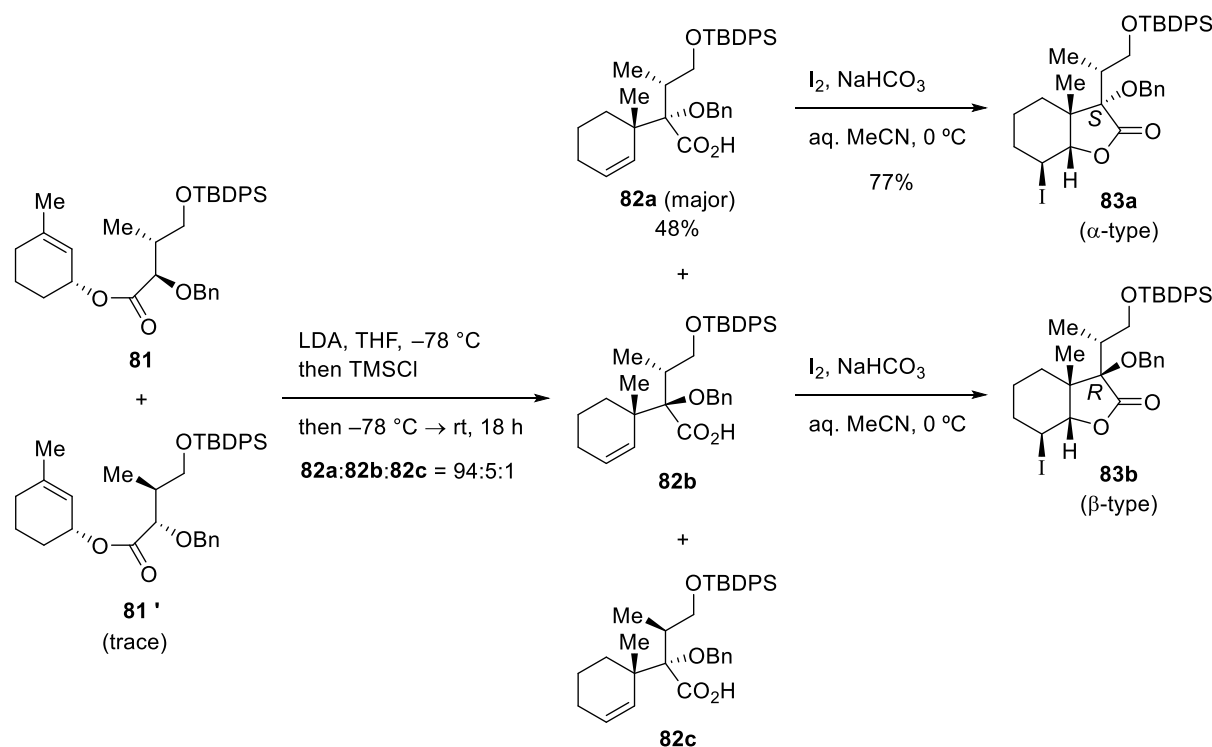
* この際、微量の 1,3-ジオールが副生した。

** 光学活性な **80** を調製するために参考とした文献では Novozym 435[®]による光学分割により 96% ee の **80** が得られている³⁴⁾。筆者は光学分割を二度行うことで >99% ee のアルコールを調製した。



第1章第2節

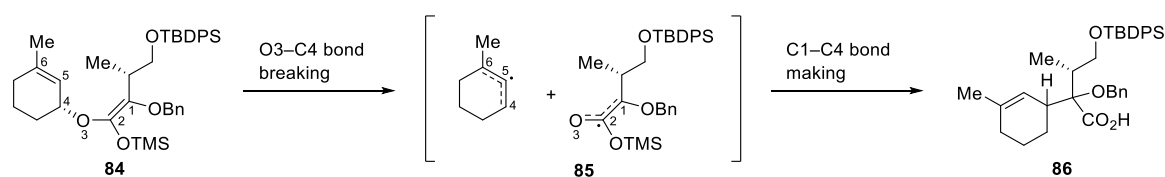
合成したエステル **81** を基質として Ireland–Claisen 転位による二連続第四級不斉中心の構築を試みた。塩基として LDA、シリル化剤として TMSCl を用いて $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ でシリルケテンアセタールを調製した後に反応溶液を室温まで昇温して 18 時間攪拌したところ、転位生成物が 3 種の異性体混合物(ジアステレオマー比 94:5:1^{*})として得られた^{**}。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより収率 48% で単離した主生成物 **82a** をヨードラクトン **83a** へと変換して NOE 実験による構造決定を試みた(図4)。その結果、核間位の水素原子と側鎖上の水素原子間に強い相関が観測されたことから、カルボン酸 **82a** はカルボニル α 位が *S* 配置、すなわち α 型転位生成物であると決定した。また、



Scheme 17. Ireland–Claisen rearrangement of ester **81**.

^{*} ジアステレオマー比は粗生成物のままメチルエステルへと変換後に HPLC を用いて決定した。

^{**} 本転位反応における主な副生成物として **86** が得られている。Gajewski らは、重水素化した基質を用いて Ireland–Claisen 転位を行い、C–O 結合開裂/C–C 結合形成の順に反応が進行したことを支持する二次同位体効果を観測している³⁵⁾。筆者の系では C–O 結合が解離して生じたラジカル対 **85** から二連続第四級不斉中心を持つ生成物を与える C1–C6 結合形成だけでなく、C1–C4 結合形成も一部進行してしまったため **86** が副生したと考えられる。副生成物 **86** はメチルエステルとして単離、構造決定を行っている。



なお真の反応中間体については諸説あるが、溶媒効果がほとんど観測されない等、ラジカルに近い中間体を支持する報告が多いため上図の表記とした³⁶⁾。

82b と **82c** を完璧に分離することは困難だったが、分取 TLC により一部分離できたカルボン酸 **82b** をヨードラクトンに変換して NOE 実験を行ったところ、シクロヘキサン上の水素原子 H_a と側鎖上の水素原子間に NOE 相関が観測されたことから、**83b** は β 型生成物であることが明らかとなった*。

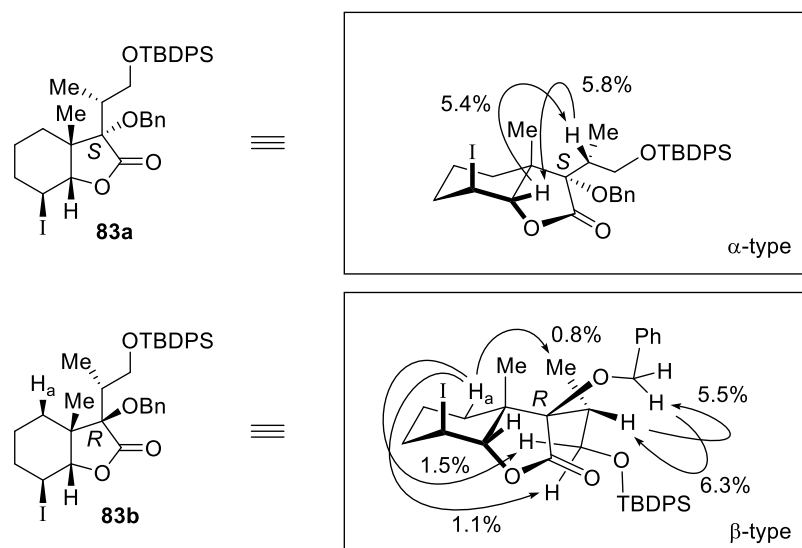
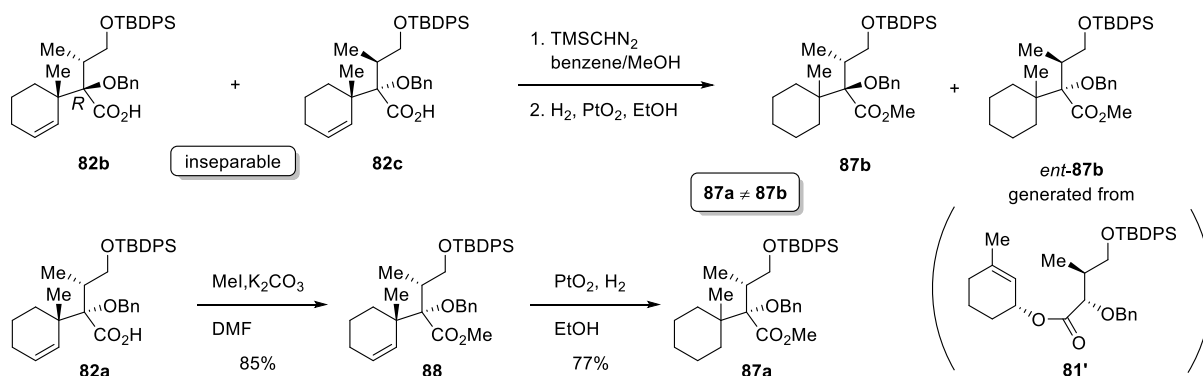


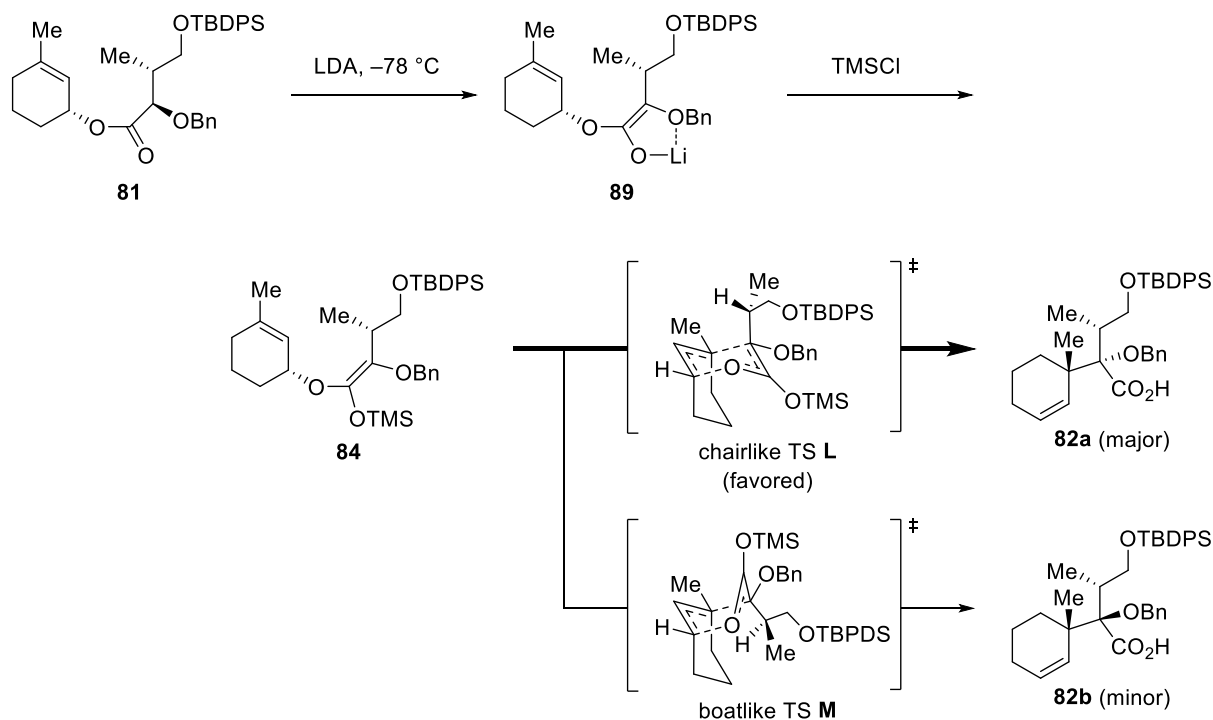
Figure 4. NOE correlations of iodolactones **83a** and **83b**.

* 極微量に生成したカルボン酸 **82c** はエステル **81'** 由来の生成物であることを以下のように決定した。まず、**82b** と **82c** の異性体混合物をメチルエステル化した後に Adams 触媒を用いて二重結合を還元した結果、 $^1\text{H-NMR}$ から **87b** と *ent*-**87b** のエナンチオマー混合物が得られたことがわかった。一方、主生成物のカルボン酸 **82a** からメチルエステル化と水素添加を行って得られる還元体 **87a** と **87b** は異なる化合物だった。以上より、カルボン酸 **82c** は原料に微量に含まれているエステル **81'** の転位生成物と判断した。



第1章第2節

ここで、本転位反応における立体選択性について考察した。エステル **81** に対して LDA を作用させた場合、カルボニル α 位に置換した酸素原子のキレート効果により立体選択的にエノラート **89** が形成されることから、TMSCl との反応後に (*Z*)-シリルケテンアセタール **84** が生成したと推測される。**84** からエネルギー的に有利なす形遷移状態 **L** を経て転位反応が進行することで、 α 型モチーフを含む主生成物 **82a** が生成する。また、転位反応が一部舟形遷移状態 **M** を経て進行した結果、少量の β 型転位生成物 **82b** が得られたと考えられる。



Scheme 18. Plausible reaction pathway for the Ireland-Claisen rearrangement.

以上のように、エステル **81** からキレーション制御により (*Z*)-シリルケテンアセタール **84** を調製して Ireland-Claisen 転位を行うことにより、 α 型転位生成物 **82a** を高立体選択的に合成できることを見出した。生成物 **82a** は α 型モチーフを含む天然物のビルディングブロックとして利用可能と考えられる。

第3節 テトラヒドロフラン-2-カルボン酸エステルの Ireland–Claisen 転位

C17 位酸化型トリテルペノイド類の中には、抗腫瘍活性を示すサポニンであるシラシロシド E-1 (7) のようにオキサスピロ環構造を含む α 型モチーフを持つ天然物も存在する(図 5)^{10b)}。予め THF 環を持つエステルを基質として Ireland–Claisen 転位を行えば、

これらの天然物により直接的にアプローチ可能な α 型転位生成物が合成できると考えられる。そこで、実際に THF 環を持つエステルを合成して Ireland–Claisen 転位を試みることにした。

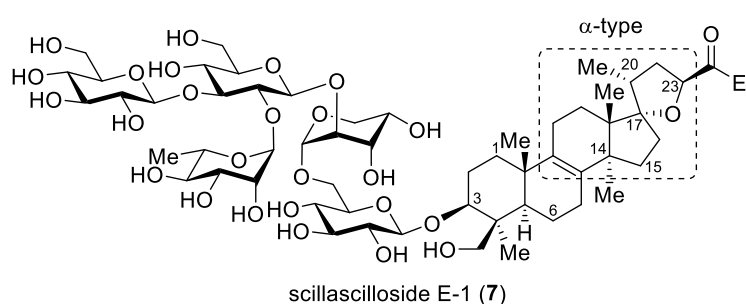
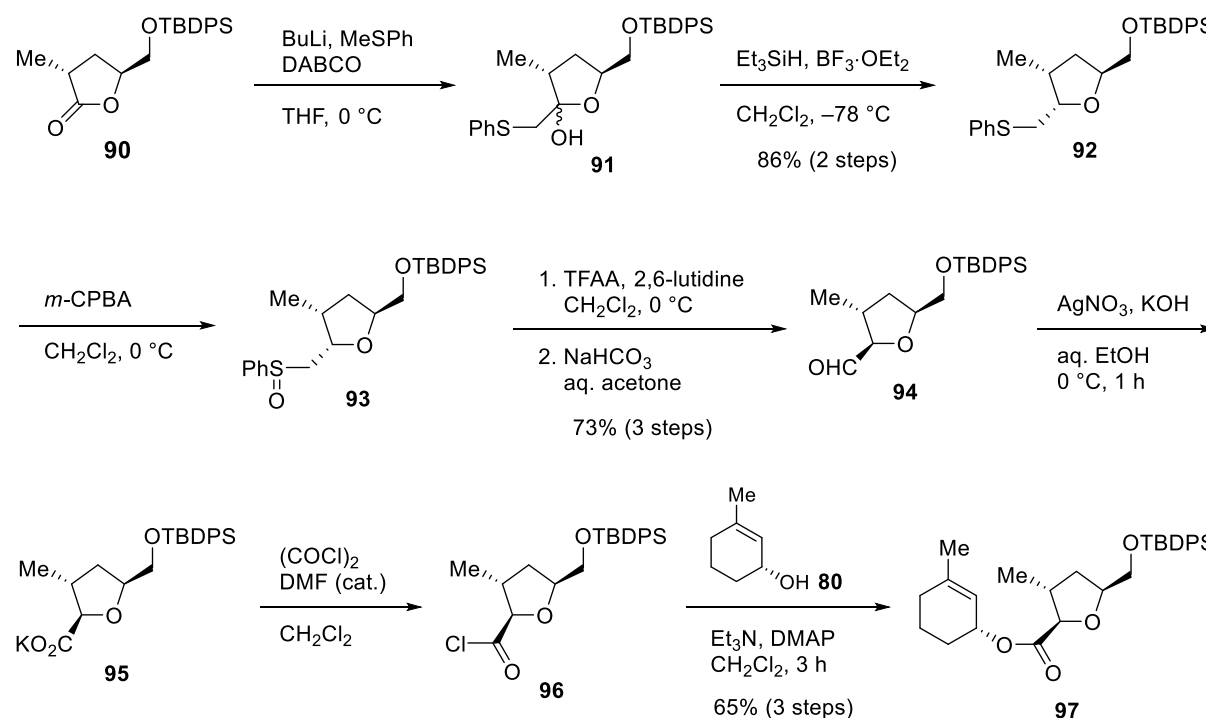


Figure 5. Structure of scillascilloside E-1.

基質となるエステルの合成法をスキーム 19 に示した。Corey–Seebach 法³⁷⁾に従い調製したフェニルチオメチルリチウムを文献既知のラクトン **90**³⁸⁾ に付加させた後、得られたヘミケタール **91** をシラン還元³⁹⁾してスルフィド **92** とした。*m*-CPBA 酸化により得られるスルホキシド **93** を 2,6-ルチジン存在下、トリフルオロ酢酸無水物で処理して Pummerer 転位⁴⁰⁾を行った後、生成物に対して弱塩基性条件下での加水分解を行ってアルデヒド **94** を合成した。生成物 **94** は単一異性体であり、反応条件下で

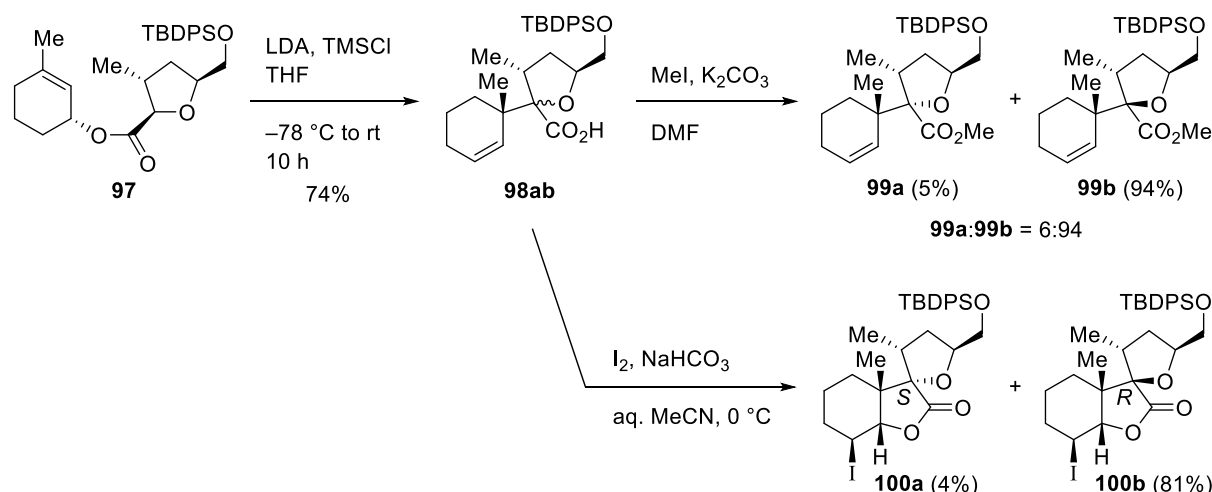


Scheme 19. Preparation of ester **97**.

第1章第3節

熱力学的に安定な 2,5-*cis*-テトラヒドロフランに完全に異性化したことになる*。このアルデヒド **94** を Tollens 酸化⁴¹⁾して得られるカルボン酸カリウム塩 **95** に対して触媒量の DMF 存在下、塩化オキサリルを作用させて酸クロリド **96** とした後、アリルアルコール **80** と縮合して Ireland–Claisen 転位の基質となるエステル **97** へと導いた**。

合成したテトラヒドロフラン-2-カルボン酸エステル **97** を基質として Ireland–Claisen 転位を行った(スキーム 20)。酪酸エステル **81** の際と同一条件下でシリルケテンアセタールを調製して室温に昇温したところ、10 時間でシリルケテンアセタールが消失して転位生成物の異性体混合物 **98ab** を収率 74% で得ることができた***。酪酸エステル **81** の時よりも反応時間が短縮されて収率が向上したことは、環構造により基質の自由度が減少して遷移状態を形成しやすくなったためと考えられる。この異性体混合物 **98** はメチルエステル **99ab** に変換することで分離可能であり、ジアステレオマー比は 6:94



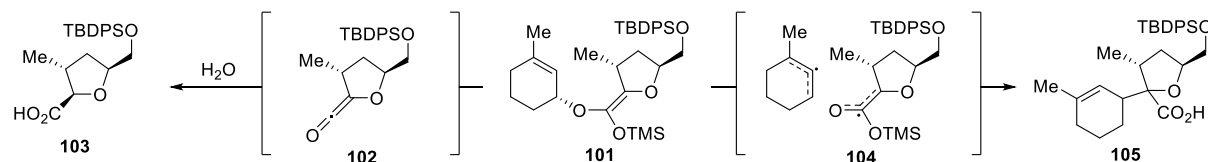
Scheme 20. Ireland–Claisen rearrangement of ester **97**.

* スルフィド **92** とアルデヒド **94** の立体化学は右図に示す相関により決定した。



** アルデヒド **94** を酸化して得られるカルボン酸は安定性に問題があったため、カリウム塩 **95** として扱っている。カルボン酸が不安定なためか、アルデヒド **94** からエステル **97** までの一連の変換において、亜塩素酸酸化によるカルボン酸の調製や脱水縮合剤 DCC によるエステル化を行うと低収率となった。

*** 本反応では副生成物として **103** と **105** が得られている。中間体であるシリルケテンアセタール **101** の一部がケテン **102** を経由して分解した結果、**103** が生じたと考えられる⁴²⁾。また、酪酸エステル **81** を基質とした場合と同様の理由により、転位反応が進行する際に **105** が副生したと予想できる。これらの副生成物はメチルエステルとして単離し、各種スペクトルデータを測定した。



であることがわかった。次に転位生成物の立体化学を決定するため、ヨードラクトン化を行った後に分離し、それぞれの異性体に対して NOESY 実験を行った。その結果、少量得られた異性体 **100a** において望みの α 型モチーフを含むことを示す核間メチル基と THF 環上の水素原子間の相関が観測された(図 6)。一方、主生成物 **100b** では H_a と H_b 間の相関が観測されたことから、 β 型モチーフを含むことが明らかとなった。なお、主生成物 **99b** の立体配置は、ヨードラクトン **100b** の X 線結晶構造解析によっても確認している(図 7)。このように、THF 環を持つエステルを基質として Ireland–Claisen 転位を行うと、酪酸エステル **81** を基質とした場合とは異なる立体選択性が発現することが明らかになった。

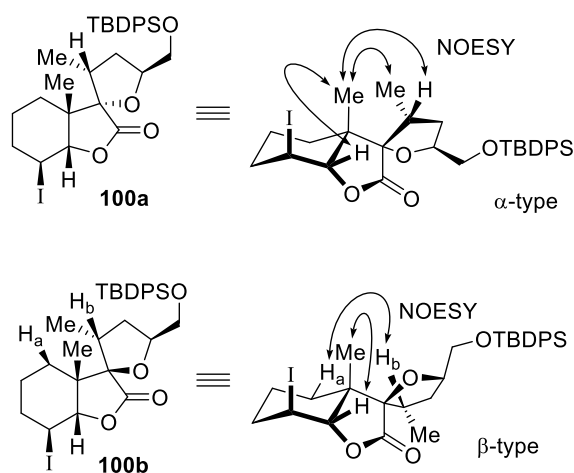


Figure 6. Stereochemical correlations of the iodolactones **100a** and **100b**.

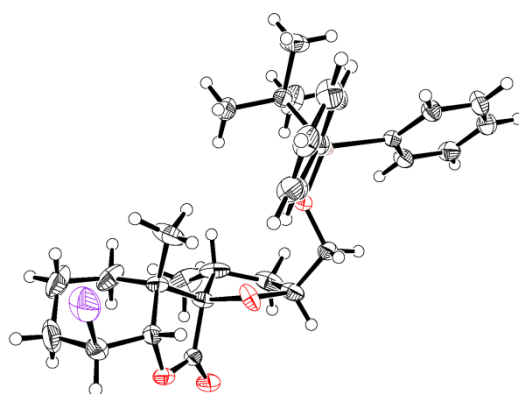
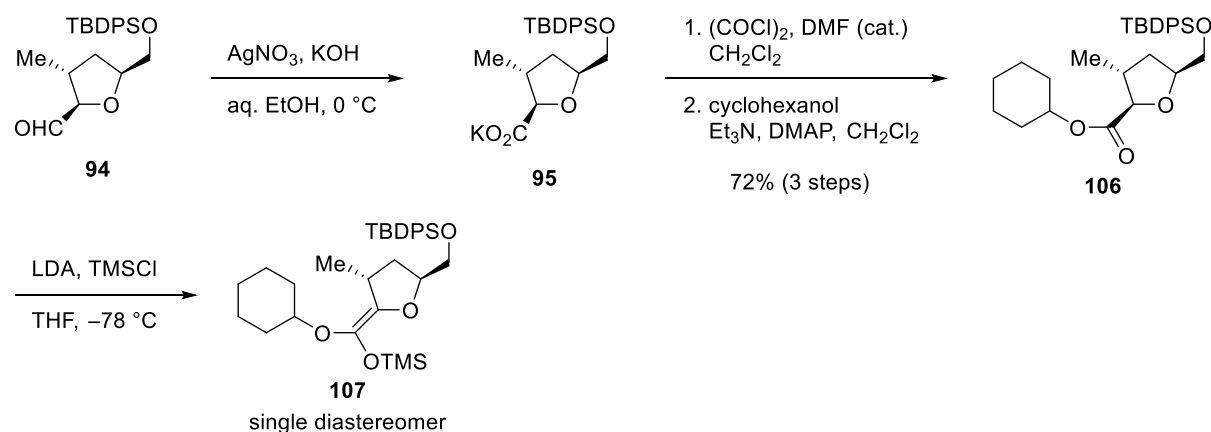


Figure 7. ORTEP drawing of iodolactone **100b**.

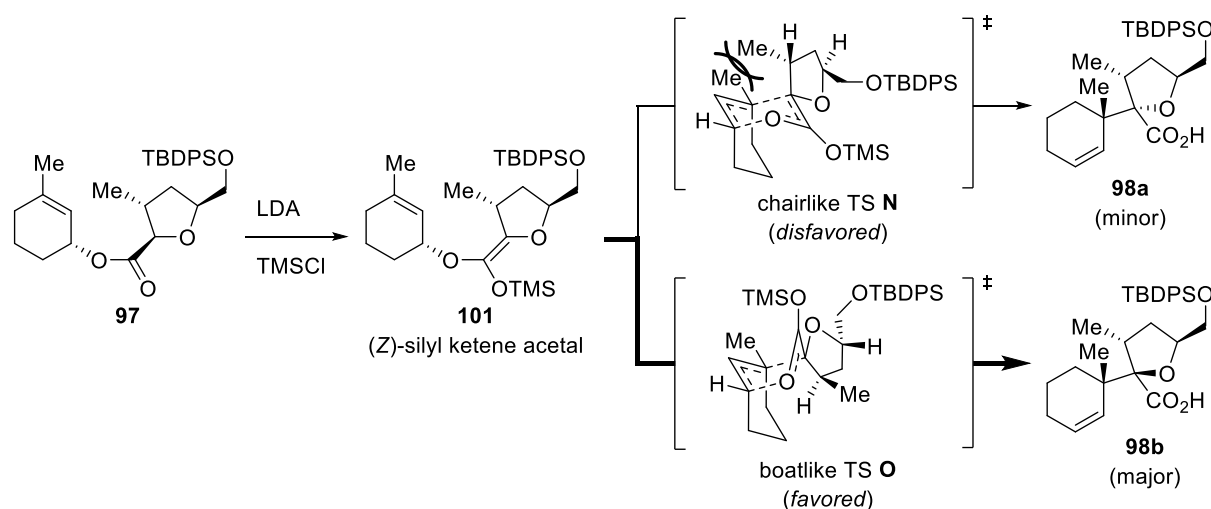
第1章第3節

そこで、立体選択性が逆転した原因を考察した。まず、アルデヒド **94** を酸化して得られるカルボン酸カリウム塩 **95** をシクロヘキサノールと縮合させたエステル **106** を用いてシリルケテンアセタールの異性体比を確認することにした(スキーム 21)。エステル **106** を転位反応の際と同一条件下でシリルケテンアセタール **107** に変換したところ、単一異性体のみが生成していることがわかった*。この結果から、エステル **97** を用いた場合にも、高い立体選択性で(Z)-シリルケテンアセタール **101** が生成していると考えられる。



Scheme 21. Preparation of cyclohexyl silyl ketene acetal **107**.

次に(Z)-シリルケテンアセタール **101** から生じる2つの遷移状態の比較を行った(スキーム 22)。その結果、環構造を導入したことで配座が制限されたため、いす形遷移状態 **N** において THF 環上のメチル基とシクロヘキセン環の間に立体反発が生じていることがわかった。この立体的な相互作用を回避するために通常エネルギー的に不利な舟形遷移状態 **O** を経て転位反応が進行し、 β 型モチーフを持つ **98b** が主生成物になったと考えられる。

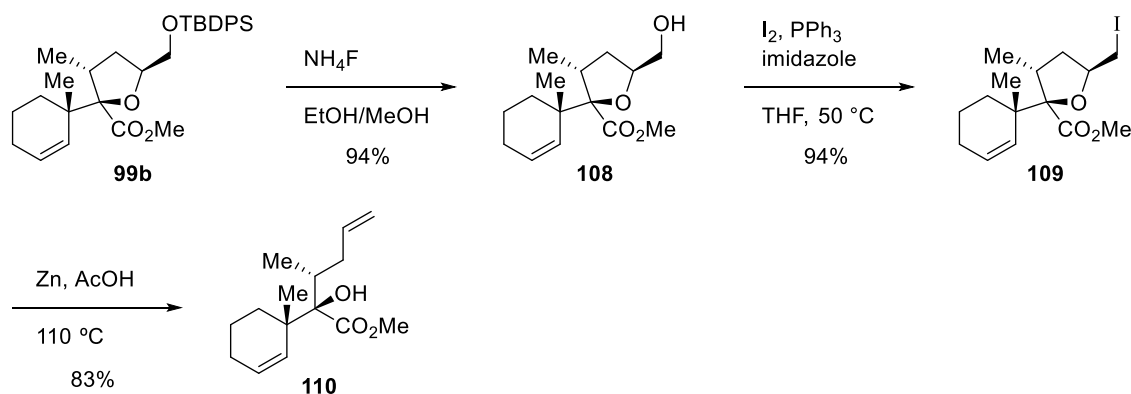


Scheme 22. Plausible reaction pathway for the rearrangement of tetrahydrofuran-2-carboxylate.

* $^1\text{H-NMR}$ により四置換シリルケテンアセタールの立体化学の決定を試みたが、決定的な NOE 相関は観測されなかった。過去の報告を考慮して Z 体と判断した。

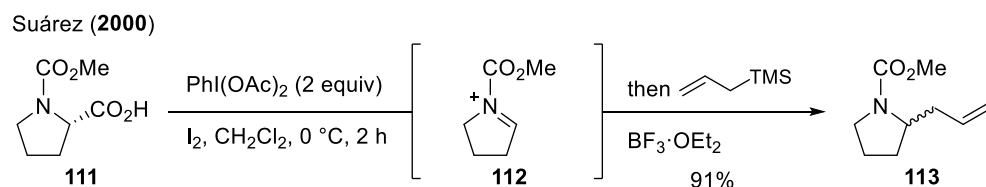
β 型モチーフを含む主生成物 **98b** のカルボニル α 位の立体反転を試みたが失敗に終わり*、シラシロシド E-1 (**7**) などの合成に **98b** は利用不可能と判断した。すなわち、本法により THF 環を含む α 型モチーフを立体選択的に構築するためには、転位反応の立体選択性を逆転させる必要があることを意味している。方法の一つとしていす形遷移状態の立体障害を軽減させることが考えられる。その詳細は本論文第2章で述べる。

予想外の結果から得られた転位生成物 **99b** には β 型モチーフが含まれていることから、位置選択的に THF 環を開環できれば **99b** を β 型ビルディングブロックとして利用と考えられる。テトラヒドロフルフリルアルコール類の開環反応は古くから知られているため THF 環の開環法を検討することにした⁴³⁾。まず、主生成物 **99b** にフッ化アンモニウムを作用させて温和な条件下で TBDPS 基を除去し、第一級アルコール **108** とした⁴⁴⁾。**108** をヨウ素した後に亜鉛による還元的開裂反応を試みたところ、還流酢酸を溶媒に用いると収率 83%で末端アルケンを持つ β 型ビルディングブロック **110** に導くことが可能だった。

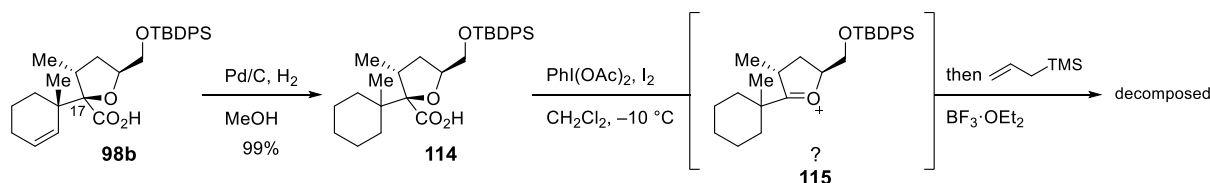


Scheme 23. Ring opening of tetrahydrofurfuryl alcohol **108**.

* 2000年に Suárez らは、 α -アミノ酸誘導体 **111** に2当量の $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ を作用させると脱炭酸が起こってイミニウム中間体 **112** が生成し、続いて $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ とアリルシランを添加することでアリル化反応が進行することを報告している⁴⁵⁾。



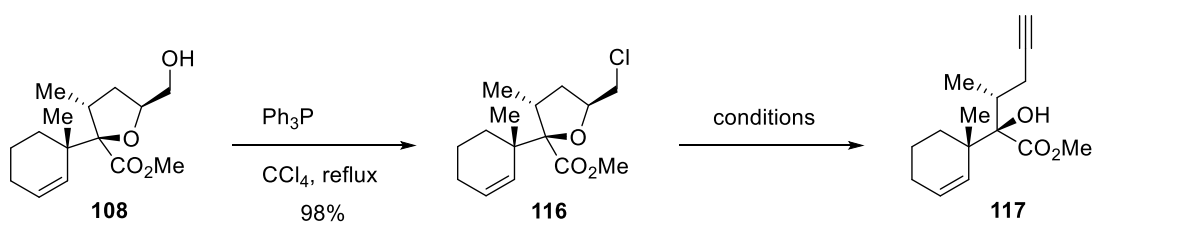
筆者はこの論文を参考に同様の変換を行って異性体 **98b** の C17 位の立体化学を反転させることを試みた。ヨードラクトン化が起こらないよう二重結合を還元したカルボン酸 **114** をモデル化合物として調製し、脱炭酸/アリル化反応を試みたが、基質の分解が起こるのみであった。



第1章第3節

また、**108** を塩素化して得られる化合物 **116** を基質として塩基による二重脱離反応を検討した(表2)。はじめに過剰量の LDA を作用させたところ解析困難な混合物が得られる結果に終わったが、溶媒に HMPA を添加すると低収率(15%)ながらも目的のアルキン **117** が得られた(entries 1, 2)。アミド系塩基の中では LTMP を用いた場合に最もよい結果が得られたが、収率(42%)と再現性に課題を残した(entry 3)。基質 **116** は分子内にメチルエステルを持つが、過剰量の BuLi を作用させた場合も中程度の収率(52%)でアルキン **117** を得ることができた(entry 4)。最終的には液体アンモニア中でナトリウムアミドを作用させると良いことがわかり、収率96%でアルキン **117** が得られることを見出した(entry 5) *。

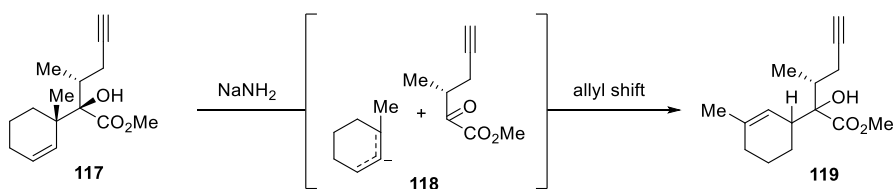
Table 2. Base-induced double eliminative ring opening.



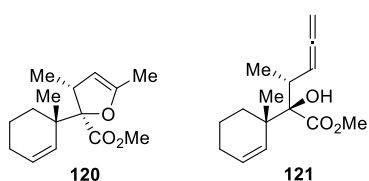
entry	base	solvent	temp., °C	time, h	yield, %
1	LDA	THF	-20	1	0
2	LDA	20:1 THF/HMPA	-20	1	15
3	LTMP	20:1 THF/HMPA	-20	1	42
4	BuLi	20:1 THF/HMPA	-78	1	52
5	NaNH ₂	3:1 NH ₃ /THF	-40	2	96

このように、基質制御により Ireland–Claisen 転位の立体選択性を逆転させることで、 α 型および β 型ビルディングブロックを立体選択的に合成することに成功した。

* ナトリウムアミドを長時間作用させるとアリル転位生成物 **119** が副生した。



また LDA や LTMP、BuLi を用いた際には、次のような副生成物が得られていることが確認された。



第四節 ラブダン骨格の構築

図8に示したラブダン(122)は、1956年にハンニチバナ科の樹脂から単離・構造決定されたビスクロ[4.4.0]デカンを含むジテルペンである⁴⁶⁾。これまでに数多くの酸化型類縁体が単離されており、

本章の冒頭で紹介したようにC9位酸化型ラブダン類であるマルリブアセタール(12)やイソプレレオヘテリン(13)などはβ型モチーフを含んでいる。そこで、前節で得られたβ型ビルディングブロック117の有用性を示すべく、酸化型ラブダン類の合成中間体として利用可能と考えられるビスクロ化合物123に変換することとした(式5)。

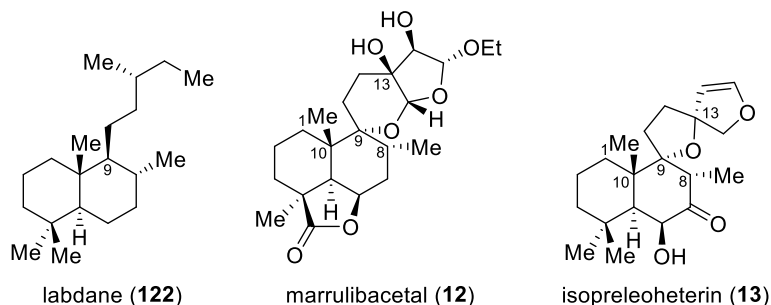
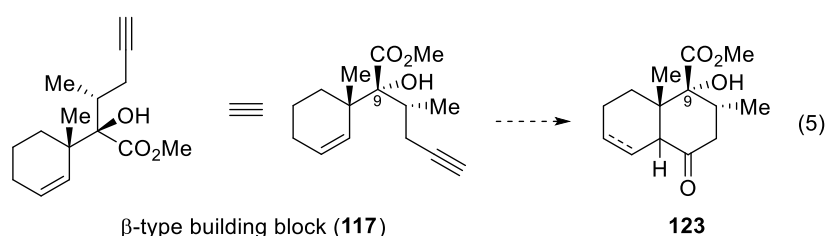
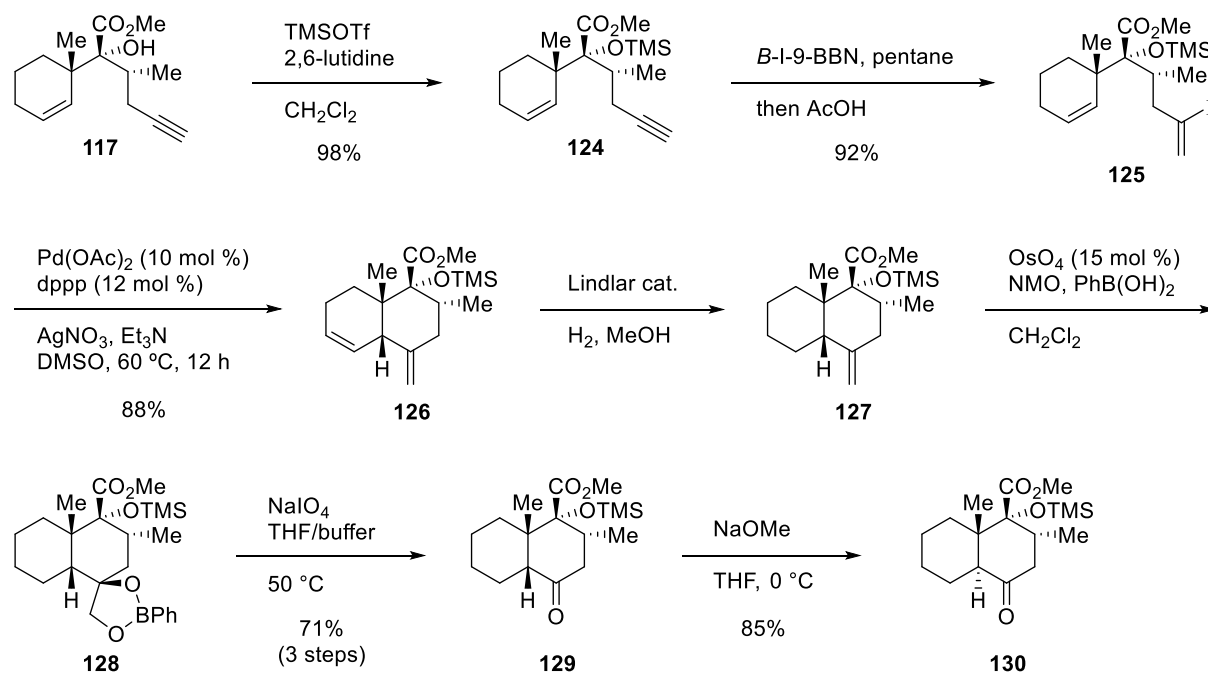


Figure 8. Structure of labdane and labdane terpenoids.



まず、117の第三級アルコールをTMS基で保護したエンイン124に対して原・鈴木らが報告しているヨードホウ素化⁴⁷⁾を行ってヨウ化ビニル125へと導いた。この125を基質として分子内Heck反応⁴⁸⁾を試みたところ、高希釈条件下で触媒量の酢酸パラジウムと二座配位子dppp、添加物として硝酸銀を用いた場合に収率88%でシス縮環し

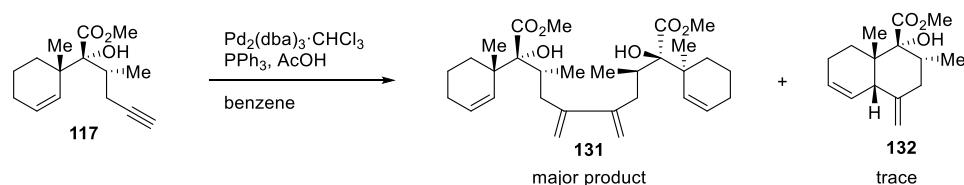


Scheme 24. Conversion of alkyne 117 to *trans*-decalone 130.

第1章第4節

た望みの環化生成物 **126** が得られることがわかった^{*,**}。一般的に銀塩は、ハロゲン化ビニルから生成する中性中間体をカチオン性中間体とするために用いられる^{49a)}。さらに、筆者のようにエキソメチレンを含む生成物が得られる系においては、パラジウムヒドライドによる生成物の 1,3-ジエンへの異性化を抑制する効果もあるとされている^{49b)}。ここで、生成物 **126** に含まれる 2つのアルケンを識別する必要があるが、Lindlar 触媒を用いて水素添加を行うと内部アルケンのみを選択的に還元できることを見出した。この内部アルケンがビシクロ環の歪に寄与しているため、エキソメチレンと比較して水素添加に対する反応性が僅かに高かったと考えている。続いて、生じた還元生成物 **127** のエキソメチレンをジオールを経由して酸化的に開裂しようとしたが^{***}、一般的なオスミウム酸化の条件下では中間体のオスミウム酸エステルが加水分解されずに反応が停止してしまった。そこで、オスミウム酸エステルの分解を促進するフェニルボロン酸を添加物として用いる奈良坂らの条件⁵⁰⁾を利用したところ、四酸化オスミウムを触媒量(15 mol %)しか用いなくても原料の消失を確認できた。得られたボロン酸エステル **128** は、メタ過ヨウ素酸ナトリウムを作用させることで酸化的に開裂することができ、3工程収率 71%でケトン **129** へと導くことができた。最後に THF 中、0 °C で触媒量のナトリウムメトキシドを短時間作用させることで核間位の異性化が進行し^{****}、ラブダン類の合成中間体として利用可能と考えられるトランス体 **130** を得ることに成功した。

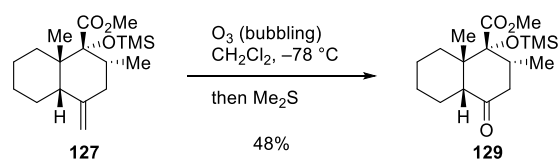
* 当初は Trost らが報告しているエンインの環化異性化反応⁵¹⁾や分子内ラジカル環化反応⁵²⁾により六員環を構築する予定だった。しかし、エンイン **117** に対してパラジウムヒドライド種を作用させると、二量化が優先して進行した。



また、ラジカル反応は分離困難な多数の生成物を与える結果に終わった。

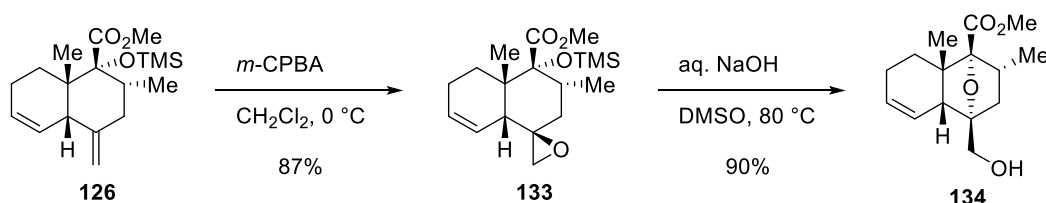
** 分子内 Heck 反応では基質濃度が 0.01 M となる量の溶媒を用いている。一般的な溶媒量で反応を行うと二量体と思われる複数の化合物が副生し、目的物 **126** の精製が困難となった。また、銀塩として炭酸銀やリン酸銀を用いた場合にも二量体と思われる複数の化合物が副生した。

*** オゾン分解を試みた場合、ケトン **129** の収率は中程度に留まった。



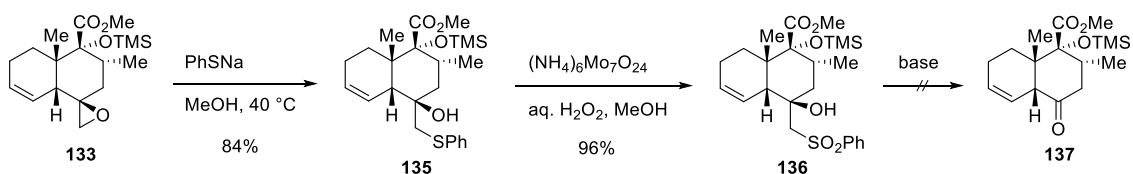
**** シス縮環体 **129** とトランス縮環体 **130** の最安定配座の立体エネルギーを、パラメーターとして MM3^{*}、初期入力座標の自動発生法としてモンテカルロ法を用いて MacroModel 10.1⁵³⁾により計算したところ、トランス縮環体 **130** のほうが 5.01 kcal/mol も熱力学的に安定であった。

さらに、より高度に官能基化された天然物の合成も視野に入れ、内部アルケンを保持したままラブダン骨格を構築する方法の確立を目指した。Heck 生成物に対して種々の反応剤を作用させた結果、*m*-CPBA 酸化を行った場合にエクソメチレンが優先してエポキシ化されることがわかった(スキーム 25)。そこで、求核試薬を用いてエポキシド **133** の開環を試みたが、反応条件下での脱 TMS 化により生じるアルコキシドが分子内エポキシドを求核攻撃して環状エーテル **134** が生成する結果に終わった^{*,**}。



Scheme 25. Attempt at epoxide opening.

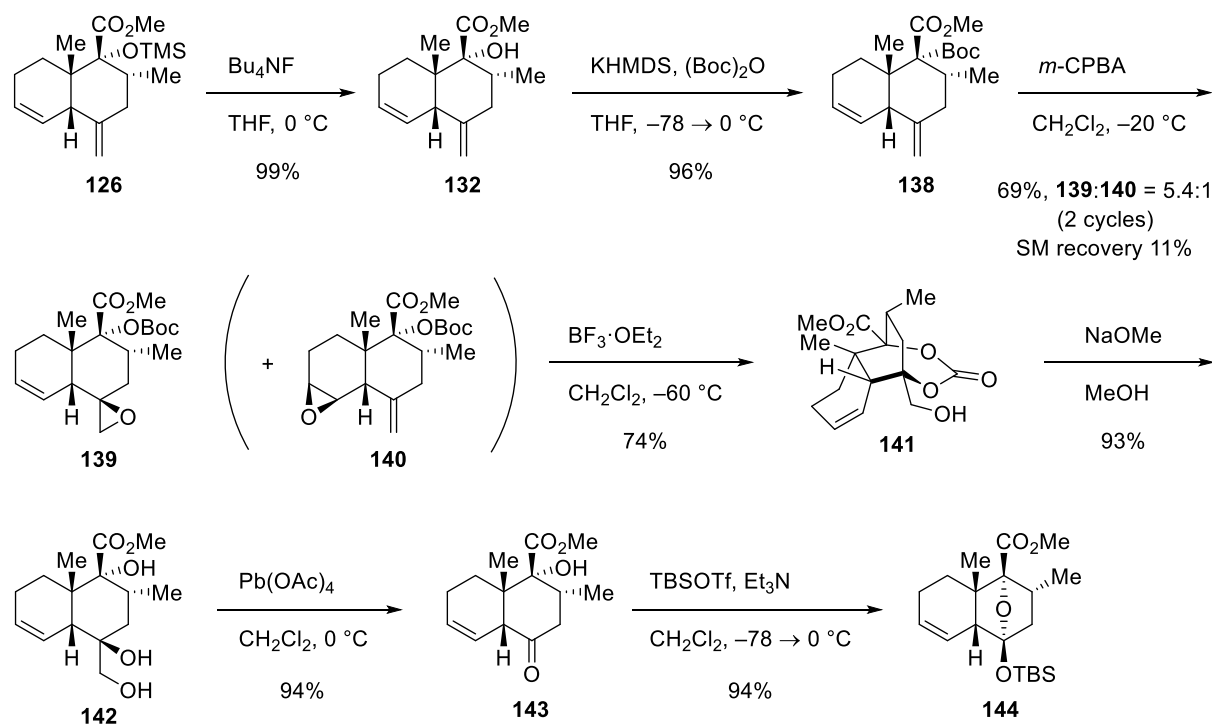
* エポキシド **133** の開環反応を種々検討した結果、このエポキシドの反応性は非常に低いことがわかった。検討した中では唯一ベンゼンチオラートアニオンのみがエポキシドを開環可能であった。そこで、スルフィド **135** を酸化して得られるスルホン **136** の脱離⁵⁴⁾を試みたが、基質が分解するのみであった。



** TMS 基よりも塩基性条件下での安定性に優れる TES 基で保護したエポキシドを調製して同反応を試みたが、結果は変わらなかった。

第1章第4節

そこで、分子内に存在する求核性官能基による開環を考え、Boc基で保護されたエポキシドの分子内環化反応を行えばこの問題を解決できると予想した。**126**に Bu_4NF を作用させて TMS 基を除去した後、得られたアルコール **132** を強塩基性条件下で Boc 化してジエン **138** とした。この **138** を基質として先程同様に 0°C で *m*-CPBA 酸化を行った場合には位置選択性が低下して異性体 **140** が多く副生したが、反応温度を -20°C に下げることで良好な位置選択性が発現した*。ビスエポキシドの生成を抑えるために原料のジエン **138** が約 7 割消費された時点で一度反応を停止し、回収したジエン **138** を用いて再度同反応を行うことで、エポキシド **139** の異性体混合物が 2 サイクル合計収率 69% (**139:140** = 5.4:1) で得られ、11%のジエン **138** を回収することができた**。得られた Boc 基を持つエポキシド **139** を McDonald らの報告を参考に環状カルボナート **141** とすることでエポキシドを開環した後⁵⁵⁾、ナトリウムメトキシドを作用させてトリオール **142** へと導いた。1,2-ジオールの開裂は四酢酸鉛を用いると円滑に進行することがわかり、ヒドロキシケトン **143** を得ることができた。生成物 **143** に含まれるヒドロキシ基とケトンカルボニル基は TBSOTf を用いて一挙に保護することが可能であり、高度に官能基化されたラブダン類の合成中間体として利用可能と考えられるシリルアセタール **144** の合成を完了した⁵⁶⁾。



Scheme 26. Synthesis of silyl acetal **144**.

* Boc 基で保護されたエポキシド **138** の $^1\text{H-NMR}$ では一部のピークがブロード化しており、安定な配座が複数存在することが示唆される。TMS 基で保護されたエポキシド **133** ではピークのブロード化は観察されないため、位置選択性には立体配座が影響していると考えられる。なお、望みのエポキシド **139** の $^1\text{H-NMR}$ では顕著なピークのブロード化が確認され、 $^{13}\text{C-NMR}$ では一部ピークが消失していた。

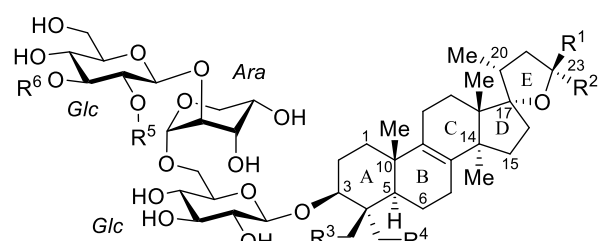
** 収率 20% でビスエポキシドが副生している。


第2章 抗腫瘍性サポニン・シラシロシド E-1 アグリコン部 CDE 環フラグメントの合成研究

第1節 背景

第1章にて示したシラシロシド E-1 (**7**) を含むシラシロシド類 **7, 145–147** は、中国で古くから生薬として使用されてきたユリ科の植物ツルゴ *Scilla Scilloides* の生鱗茎から 1985 年に川崎らによって単離・構造決定されたサポニンである (表 3)^{10a)}。2002 年に Kho らはシラシロシド E-1 (**7**) および類縁化合物 **148, 149** などを単離し、これら一連の化合物群がヒト線維肉腫由来 HT-1080 細胞株や前立腺がん由来 PC-3 細胞株など数種のがん細胞に対し殺細胞活性を示すことを報告している^{10b)}。中でも最も強い活性を示すシラシロシド E-1 (**7**, ED₅₀ = 1.53–3.06 nM) には、*in vivo* においてもサルコーマ 180 移植マウスに対する延命効果 (**7**: T/C = 239.4%, シスプラチン: T/C = 154.3%) が認められている。本化合物群は 5 つの第四級不斉中心 (C4, C10, C13, C14, C17) を持つ 15-デオキソオイコステロール骨格のアグリコン C3 位ヒドロキシ基に分岐したオリゴ糖鎖が結合した構造をしており、アグリコン CDE 環部は α 型モチーフの 1-オキサスピロ[4.4]ノナン構造を含んでいる。

Table 3. Structure of Scillascilloides, scillanosides and scillasaponin.

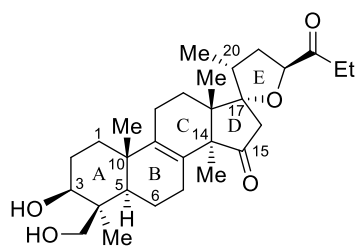


	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	ED ₅₀ , nM	
							HT1080	PC-3
Scillascilloside E-1 (7)	COEt	H	OH	H	Rha α	Glc β	1.66	1.53
Scillascilloside E-2 (145)	COEt	H	H	OH	Ara α	Glc β	2.30	3.95
Scillascilloside E-3 (146)	COEt	H	OAc	H	Rha α	Glc β	1.69	2.33
Scillascilloside G-1 (147)	COEt	H	H	H	Rha α	Glc β →3Gal β 1→3Glc β	2.28	1.73
Scillanoside L-2 (148)			OH	H	Rha α	Glc β	2.34	4.82
Scillasaponin B (149)			OH	OH	Rha α	Glc β	—	—

第2章第1節

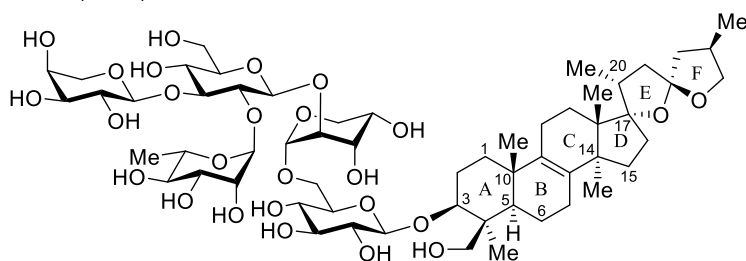
オイコステロール(**150**)は1975年、ユリ科の *Eucomis autumnalis* や *Eucomis punctata* などから Tamm らによって単離・構造決定されたノルトリテルペイドである(図9)^{57a)}。その後、Parrilli らや三巻らによってユリ科の植物からオイコステロール配糖体が次々に単離・構造決定されている^{11), 57b-1)}。この一連の化合物群には殺細胞活性を示すものが多く存在し、シラシロシド E-1 (**7**) と類似した配糖様式を持つシラサポニン E (**8**) は、ヒト口腔扁平上皮がん由来 HSC-2 細胞株に対し顕著な殺細胞活性 (**8**: IC₅₀ = 6.3 μg/mL, エトポシド: IC₅₀ = 24 μg/mL) を示すことが知られている¹¹⁾。

Tamm (1975)



eucosterol (**150**)

Mimaki (2003)



scillasaponin E (**8**)

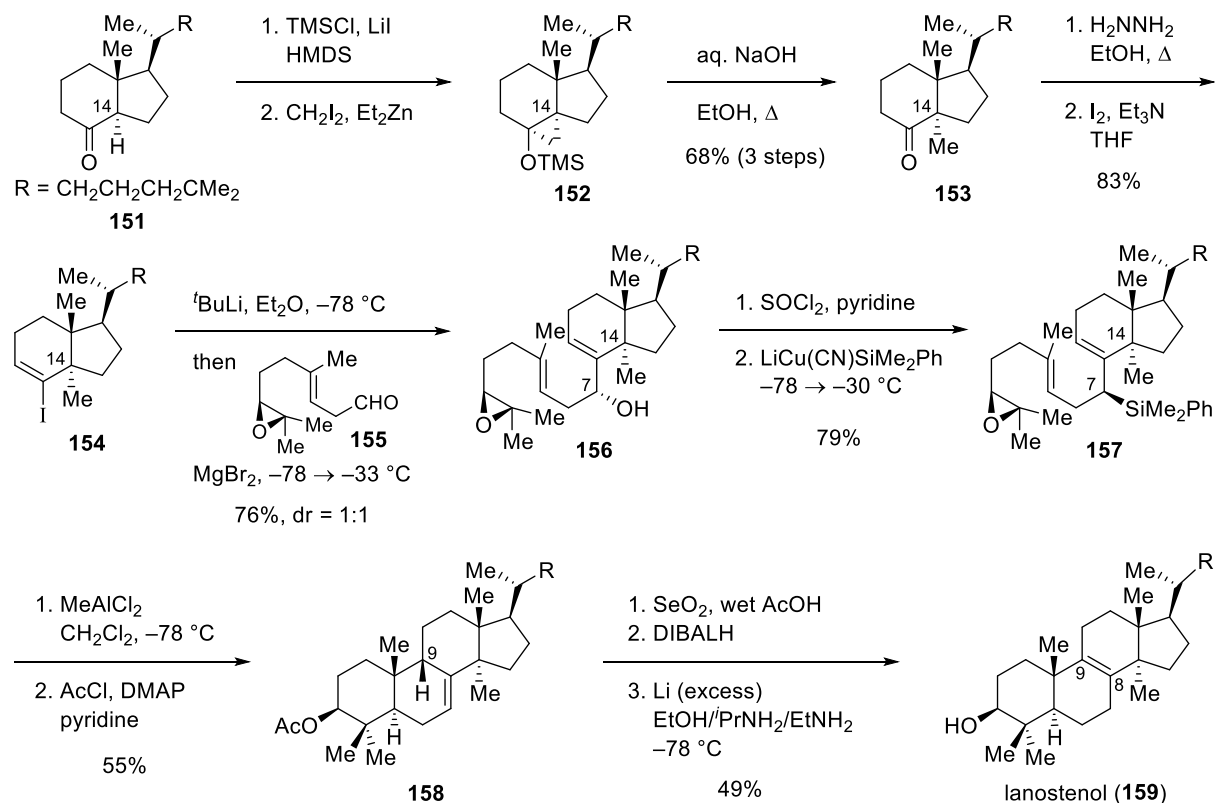
Figure 9. Structures of eucosterol and scillasaponin E.

第2節 他グループによるオイコステロール類縁化合物の合成例

シラシロシド E-1 (7) のようなラノスタン配糖体の合成例は報告されておらず、アグリコンであるオイコステロール類縁体の合成例も皆無である。類似の骨格を持つラノステロール類にまで対象を広げても、Woodward らによるラノステノールの半合成⁵⁸⁾を除けば、1994 年の Corey らによるラノステノールの全合成⁵⁹⁾と 2009 年の小林らによるフォミテル酸 B の全合成⁶⁰⁾の 2 例しか報告されていない。

1. Corey らによるラノステノールの全合成

Corey らは、エポキシアリルシランのポリエン環化反応を鍵工程としてラノステノール(159)の合成を達成している(スキーム 27)。Grundemann ケトン(151)を出発物質としてシリルエノールエーテルのシクロプロパン化を含む 3 工程で C14 位の第四級不斉炭素を立体選択的に構築している。ケトン 153 を 2 工程でヨウ化物 154 とした後、*tert*-ブチルリチウムを作用させてビニルリチウムに変換し、別途合成したアルデヒド 155 とカップリングさせることにより、アルコール 156 をジアステレオマー比 1:1 で合成した。さらにアリルシラン 157 へと導き、MeAlCl₂を作用させることでポリエン環化反応により四環性化合物 158 を得ることに成功している。最後にジエンの一電子還元による四置換オレフィンの導入を行い、ラノステノール(159)の合成を達成している。

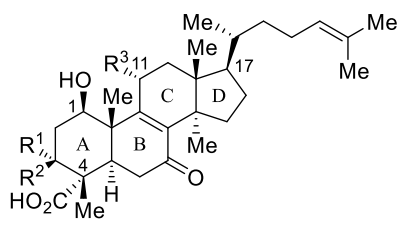


Scheme 27. Total synthesis of lanostenol by the Corey group.

2. 小林らによるフオミテル酸 **B** の全合成

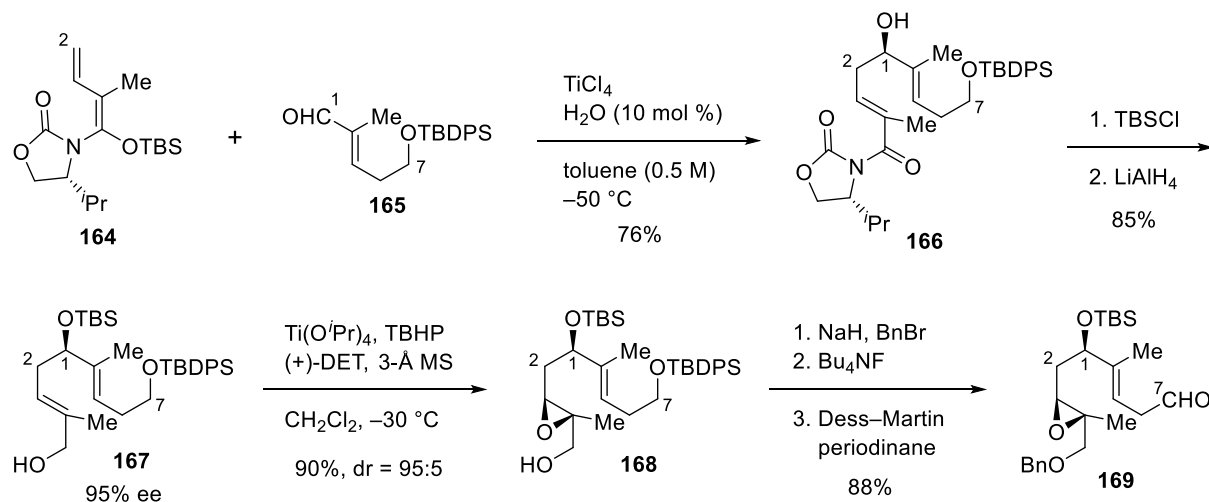
フオミテル酸類 **160–163** は、坂口らによってサルノコシカケ科オオスルメタケ属 *Fomitella fraxinea* のアセトン抽出液から 1998 年に単離・構造決定されたノルトリテルペノイドであり、AB 環が高度に酸素官能基化された特徴を持つ (表 4)^{61a)}。同年、ヒトトポイソメラーゼ I, II 阻害活性を示すことが報告されている^{61b)}。小林らは Cp_2TiCl による連続型ラジカル環化反応を鍵工程として、Corey らの知見を随所に利用しながらフオミテル酸 **B** (**161**) の全合成を達成している。

Table 4. Structure of fomitelic acids.



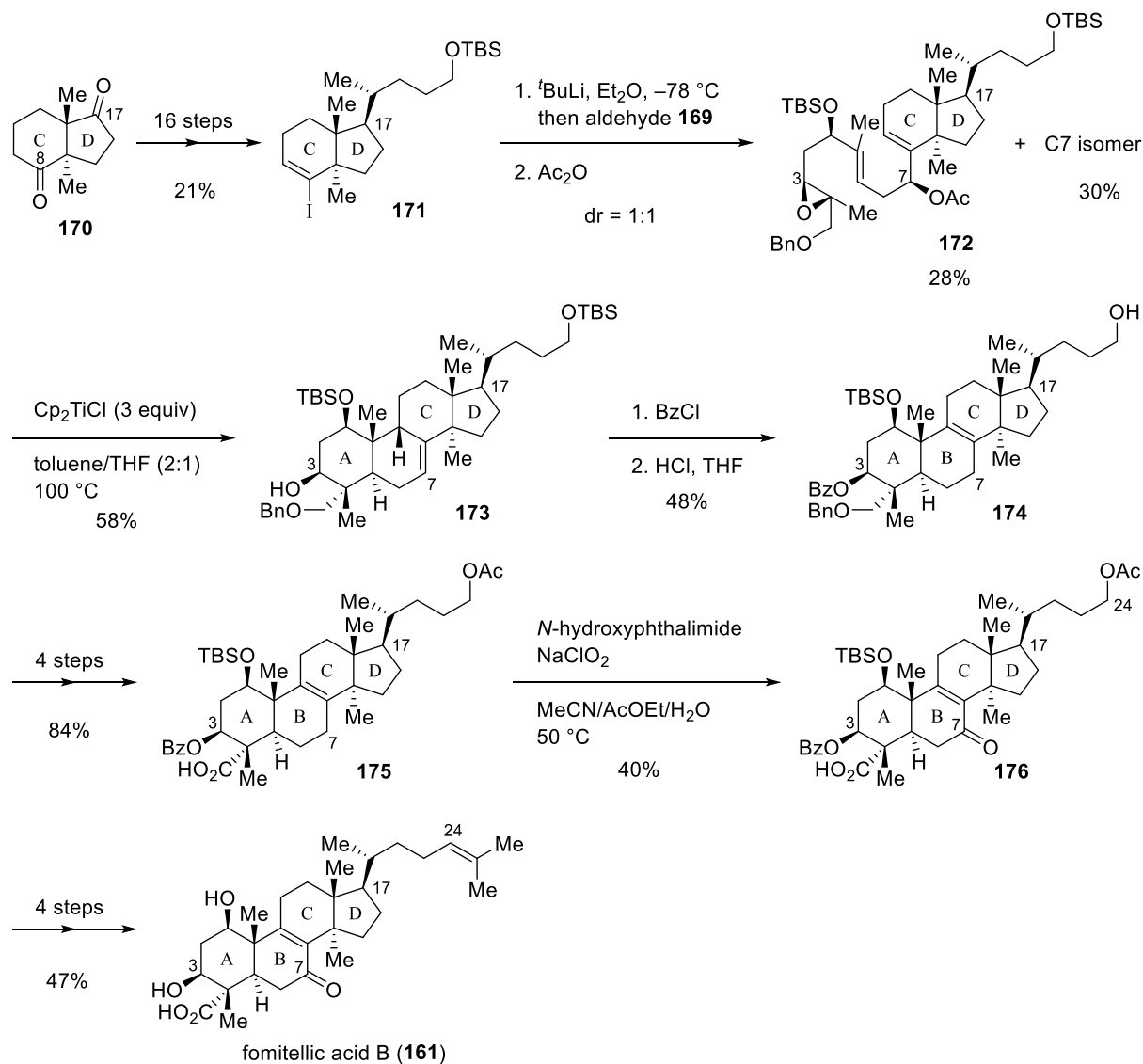
	R ¹	R ²	R ³
fomitelic acid A (160)	H	OH	OH
fomitelic acid B (161)	H	OH	H
fomitelic acid C (162)	H	OH	OMe
fomitelic acid D (163)	OH	H	H

まず、小林らは A 環部に相当するアルデヒド **169** の合成を行っている (スキーム 28)。シリルケテン *N,O*-アセタール **164** とアルデヒド **165** のビニロガス向山アルドール反応は、ルイス酸として TiCl_4 を用い、触媒量の水を共存させると、良好な収率 (76%) で進行してアルコール **166** を立体選択的に与えた。生じたヒドロキシ基を TBS 基で保護した後、水素化アルミニウムリチウムにより不斉補助基を除去することでアルコール **167** を 95% ee で得た。その後、Sharpless エポキシ化を含む 4 工程の変換を行いアルデヒド **169** へと導いている。

Scheme 28. Synthesis of aldehyde **169** by the Kobayashi group.

一方の CD 環フラグメント **171** は、文献既知のジケトン **170** に C17 位への側鎖導入を含む 16 工程の変換を行ってヨウ化物として合成した (スキーム 29)。Corey らと同様にヨウ化物 **171** からビニルリチウムを調製してアルデヒド **169** に付加させた後、生じたヒドロキシ基をアセチル基で保護してカップリング生成物 **172** をジアステレオマー比 1:1 で得ている。鍵工程である連続型ラジカル環化反応に関しては、還元剤として

Cp_2TiCl を用いてトルエン/THF 混合溶媒中、 $100\text{ }^\circ\text{C}$ で加熱すると収率 58% で望みの四環性化合物 **173** が得られることを見出した。生じたヒドロキシ基を Bz 基で保護し、濃塩酸によりオレフィンの異性化と第一級 TBS エーテルの開裂を行ってアルコール **174** とした後、4 工程を経てカルボン酸 **175** へと導いた。C7 位の酸化は、Salvador らの方法⁶²⁾を用いることで進行し、低収率(40%)ながらもケトン **176** を得ている。最後に側鎖部の伸長、保護基の除去を行ってフオミテル酸 B (**161**) の全合成を完了している。



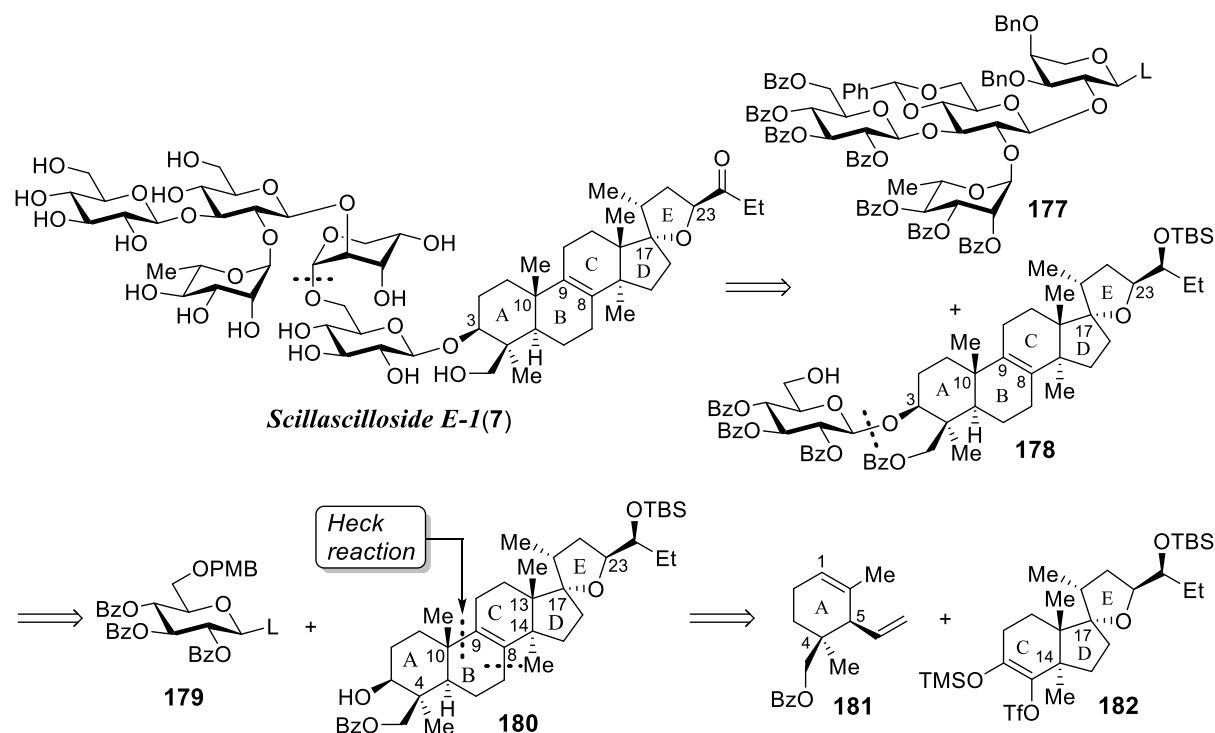
Scheme 29. Synthesis of fomitelic acid B by the Kobayashi group.

このように、報告されている2例はいずれも(1)CD環部を持つ化合物をAB環部に相当するアルデヒドとカップリングさせた後に、(2)ポリエンの環化を行い、続いて二重結合を異性化させるものである。

第2章第3節

第3節 合成計画とこれまでの成果

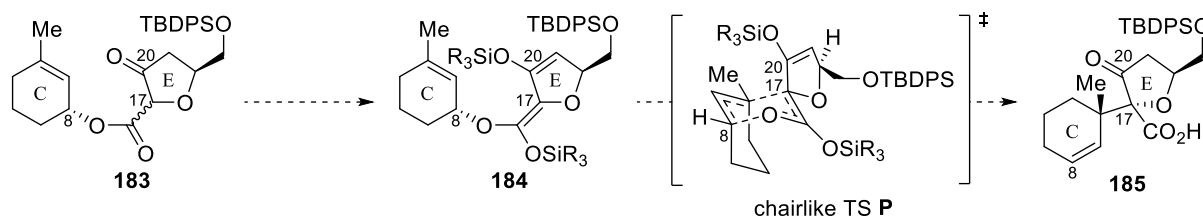
シラシロシド E-1 の全合成を行うにあたり、第一に問題となるのは糖鎖を導入する順序である。糖鎖が結合しているアグリコン C3 位水酸基近傍は C4 位第四級不斉炭素に隣接するため立体障害が大きく、直接五糖とカップリングすることは困難と考えられる。そこで、まずグルコース単糖 **179** のみをアグリコン **180** に導入して **178** とした後、分岐型四糖 **177** をカップリングさせることにした(スキーム 30)。研究開始当初、アグリコン **180** はラノステロールから半合成する計画であったが、困難に直面したため断念した。そこでアグリコン **180** は完全な化学合成によって調達することとし、誘導体合成を念頭において収束的な合成ルートを考案した。アグリコンを合成の上では5つある第四級立体中心(C4, C10, C13, C14, C17位)と C8–C9 四置換二重結合をいかに構築するかが問題となる。筆者は分子内 Heck 反応により B 環構築を行えば C8–C9 四置換二重結合と C10 位第四級不斉炭素が一举に構築可能と考え、環化前駆体は A 環フラグメント **181** と CDE 環フラグメント **182** をカップリングさせて得ることとした。



Scheme 30. Retrosynthetic analysis of scillascilloside E-1.

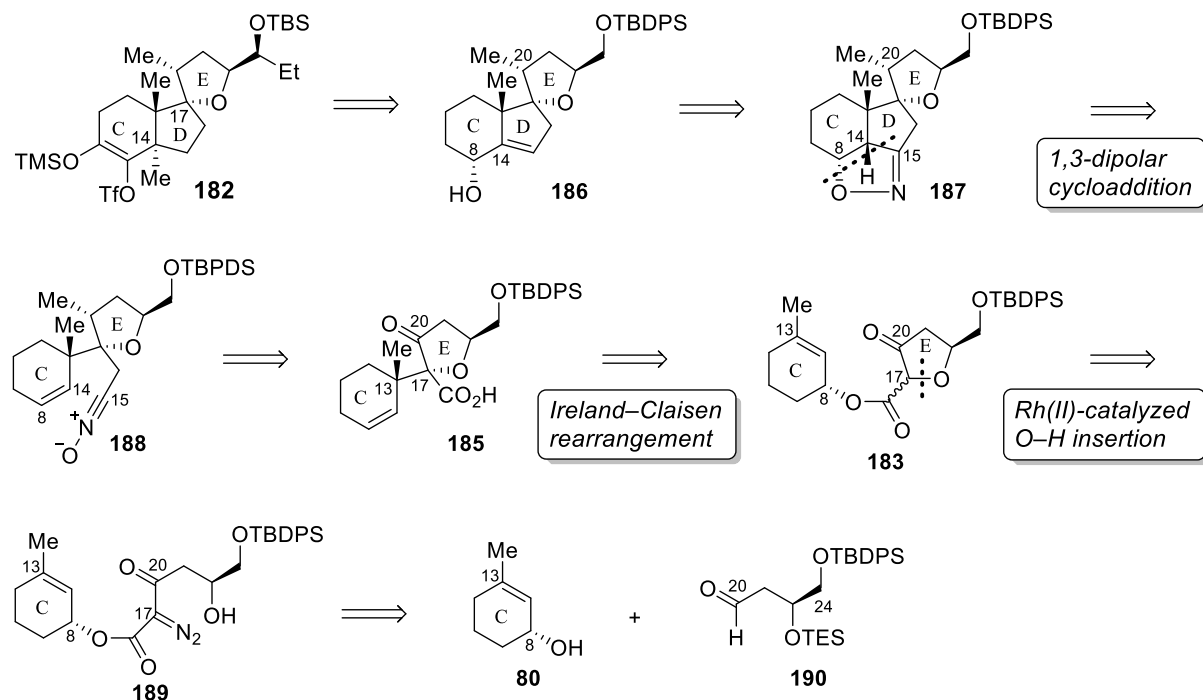
第1章第3節で述べたように、 α 型モチーフを持つ CDE 環フラグメントの C13, C17 位二連続第四級不斉中心をエステル **97** の Ireland–Claisen 転位により構築しようとしても、本転位反応では望みとしない C17 位異性体 **98b** が高い立体選択性で得られるため、望みの異性体 **98a** を収率よく得ることは困難であった(P.20-スキーム 20)。この問題を解決するため、C20 位を sp^2 炭素に変更した基質 **183** を用いて Ireland–Claisen 転位を行うことを立案した(スキーム 31)。中間体であるシリルケテンアセタール **184** からいす

形遷移状態 **P** を形成する際の立体障害が大幅に軽減され、その結果望みの異性体 **185** が得られると予測した。



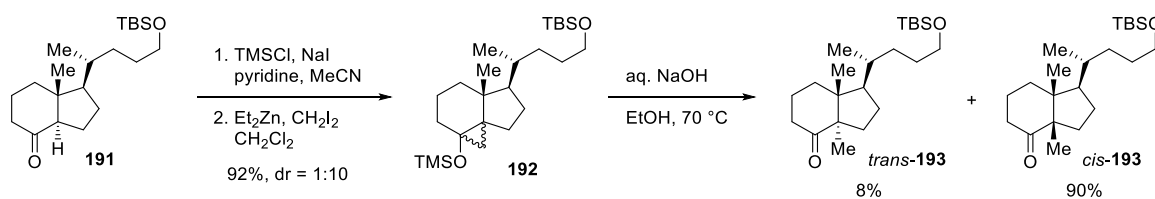
Scheme 31. Plan for construction of contiguous quaternary stereocenters.

以上の考察に基づく CDE 環フラグメントの逆合成解析をスキーム 32 に示した。C14 位メチル基は、隣接水酸基を配向性基として利用する Simmons–Smith 反応と生じた三員環の位置選択的な開環により導入できると考えた*。三環性化合物 **186** の D 環はニトリルオキシド **188** の分子内 1,3-双極付加環化反応により構築することを想定して



Scheme 32. Retrosynthetic analysis of CDE ring fragment **182**.

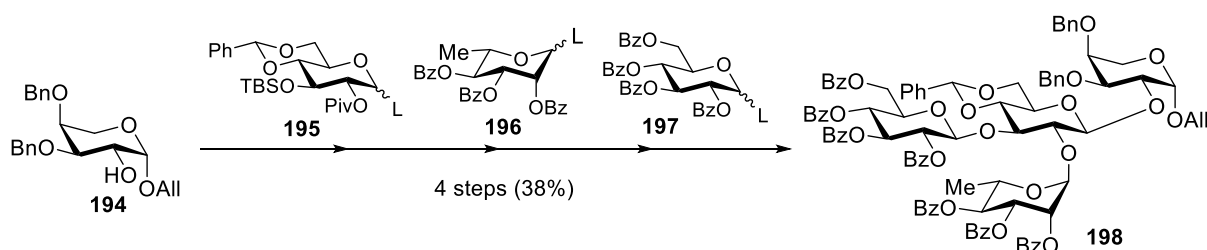
* 小林らは、フォミテル酸 **B** の全合成の際に Corey らの変換を参考にしてケトン **191** に由来するシリルエノールエーテルのシクロプロパン化を試みたが、望みの *trans*-**193** は僅か 8% でしか得られなかったと報告している⁶⁰⁾。そこで、反応面の選択を確実にを行うために配向性基が必要と考えた。



第2章第3節

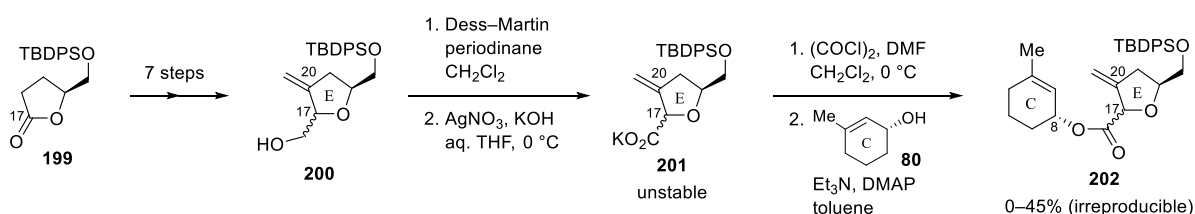
C14–C15 位間で切断し、ニトリルオキシド **188** は転位生成物であるカルボン酸 **185** から C20 位メチル基と C15 位炭素の導入を経て合成することとした。転位反応の基質となるエステル **183** は、アリルアルコール **80** とアルデヒド **190** から得られるジアゾアルコール **189** に対してロジウム触媒を用いる分子内 O–H 挿入反応による E 環形成を行うことで調製可能と考えられる*。

ところで、筆者の所属する研究グループでは含リン脱離基を用いる化学選択的なオリゴ糖鎖合成戦略を開発し、シラシロシド E-1 分岐型四糖部 **198** をアラビノース単糖 **194** からわずか四工程で合成することに成功している(スキーム 33)⁶³。

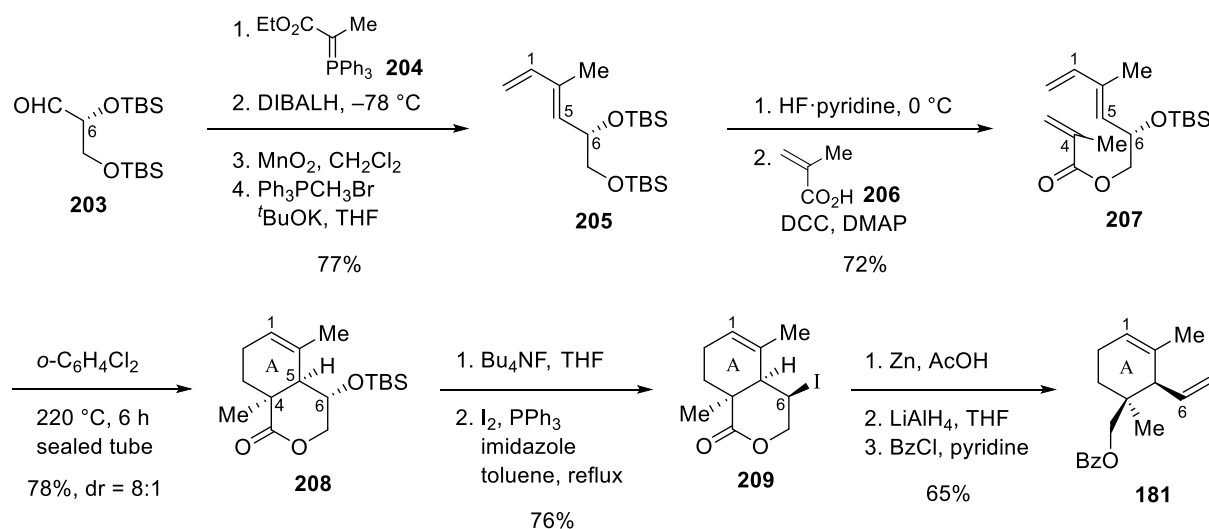


Scheme 33. Synthesis of branched tetrasaccharide fragment **198**.

* 本合成ルートを立案する以前に、カルボン酸カリウム塩 **201** を経由してエステル **202** の合成を試みた。ラクトン **199** から 7 工程で合成したアルコール **200** を段階的に酸化して得られる **201** は極めて不安定であり、アルコール **80** とのカップリング反応は低収率かつ再現性に乏しかった。したがって、下記合成ルートによるエステル **202** の大量供給は不可能と判断した。



また、筆者は博士前期課程において A 環フラグメントの合成研究に取り組み、カップリング前駆体 **181** の合成を達成している (スキーム 34)⁶⁴⁾。文献既知アルデヒド **203**⁶⁵⁾ に対して 4 工程の変換を行って 1,3-ジエン **205** とした後、第一級 TBS エーテルを選択的に除去して生じるアルコールとメタクリル酸 (**206**) を縮合させてトリエン **207** を得た。このトリエン **207** を *o*-ジクロロベンゼン中、220 °C で加熱すると分子内 Diels–Alder 反応が進行して望みの付加環化生成物 **208** を立体選択的に得ることができた。さらに **208** から 2 工程でヨウ化物 **209** へと導いた後、ラクトン環の還元的開裂など 3 工程の変換を経て A 環フラグメント **181** の合成を完了した。



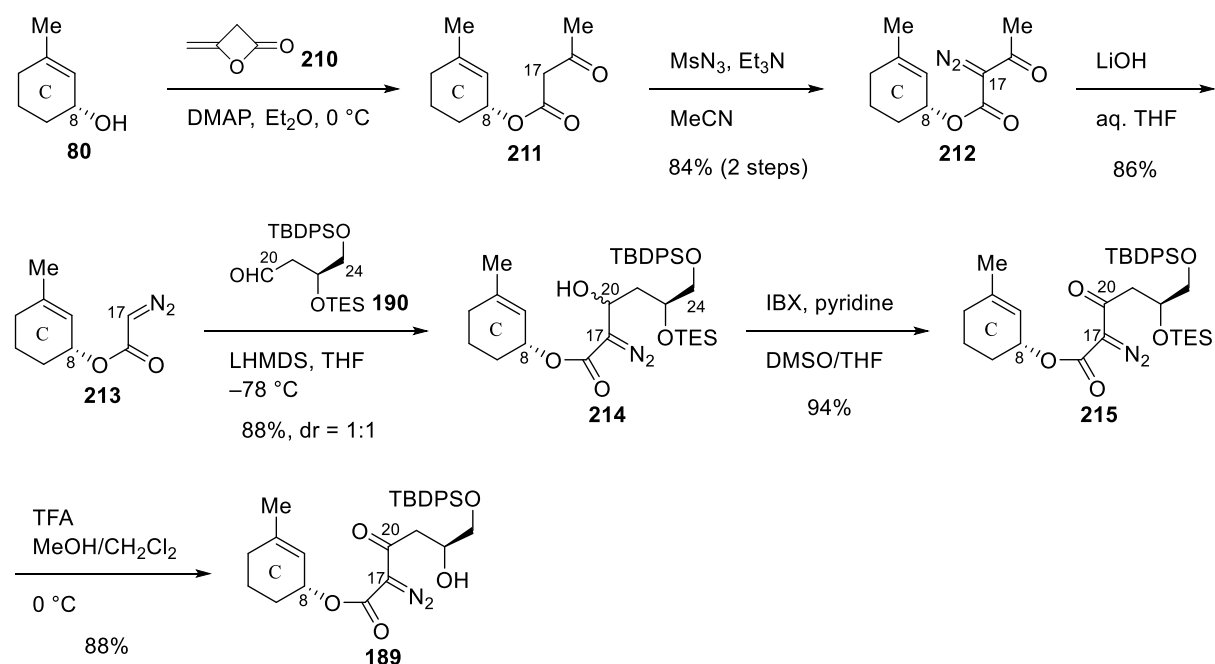
Scheme 34. Synthesis of A ring fragment **181**.

そこで、筆者はシラシロシド E-1 の全合成に向けてスキーム 32 に示した逆合成解析に基づく CDE 環フラグメント **182** の合成に着手した。

第2章第4節

第4節 β -ケトエステルを基質とする Ireland–Claisen 転位による二連続第四級不斉中心の構築

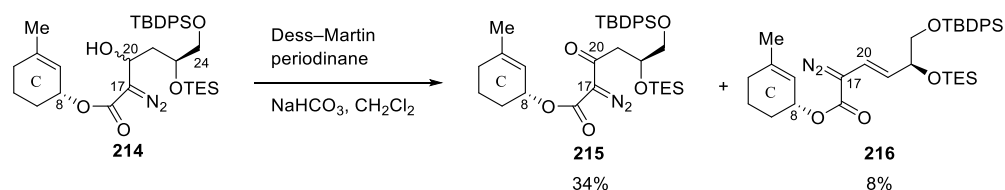
O–H 挿入反応の基質となるジアゾアルコール **189** の合成に着手した (スキーム 35)。まず、アリルアルコール **80** をジケテン (**210**) と反応させてアセト酢酸エステル **211** とした後*、メシルアジドを用いて C17 位にジアゾ基を導入した。得られた生成物 **212** に対し、水酸化リチウムを作用させてレトロ Claisen 縮合を行うことでジアゾ酢酸エステル **213** へ導いた。続いて、Wenkert らの方法⁶⁶⁾に従ってリチオ化したジアゾ酢酸エステル **213** を C20–C24 炭素ユニットである文献既知のアルデヒド **190**⁶⁷⁾ に付加させることにより、高収率で目的物 **214** を得ることができた。ここで生じた第二級アルコールに対して IBX 酸化⁶⁸⁾を行ったところ、反応時間の経過と共に脱 TES 化が起こって反応が複雑化してしまった⁶⁹⁾。この副反応は 5 当量のピリジンを追加することで抑制可能であり、アルコール **214** を収率 94% で α -ジアゾ- β -ケトエステル **215** に変換できることを見出した**。最後にメタノール/塩化メチレン混合溶媒中、0 °C でトリフルオロ酢酸処理を行い、環化前駆体となるジアゾアルコール **189** を合成した。



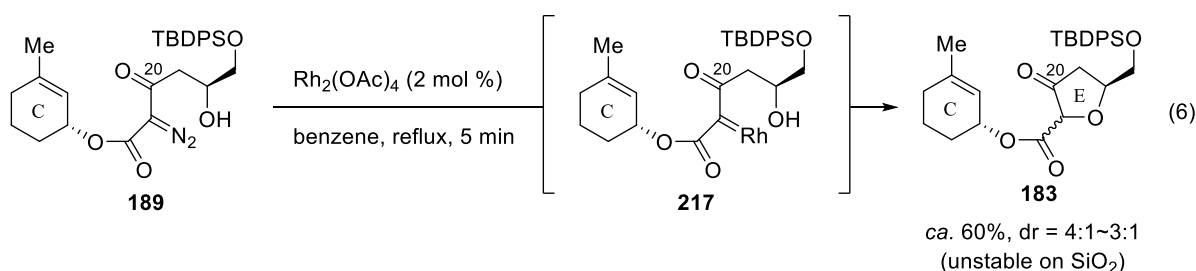
Scheme 35. Preparation of diazoalcohol **189**.

* エステル **211** はシリカゲル上で一部分解するため、この段階での精製は避けることにした。

** Dess–Martin 酸化も試みたが、反応が途中で停止してしまうだけでなく、アルコールの脱水が競合してアルケン **216** が副生した。

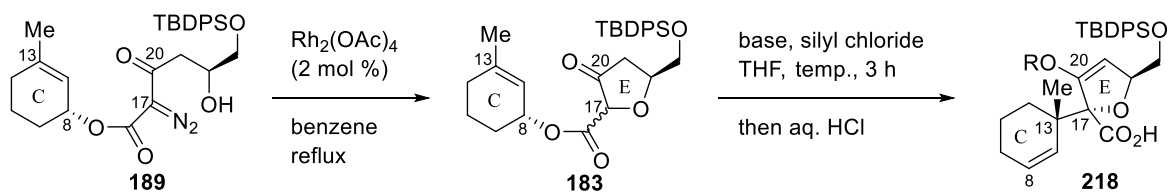


続いて、分子内 O-H 挿入反応による E 環構築を試みた。本反応は 1985 年に Rapoport らにより開発されたものであるが⁷⁰⁾、その後 Moody らが詳細な検討結果を論じている⁷¹⁾。彼らの報告から、①ロジウムカルベン中間体は O-H 結合に速やかに挿入するため、シクロプロパン化や C-H 挿入反応などの副反応と競合しないこと、②生成する 3-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸エステルはシリカゲル上で分解しやすいことの 2 点が予想された。実際に Moody らが最適化した条件下でジアゾアルコール **189** の分子内 O-H 挿入を行ったところ、反応は瞬時に完結したが、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでの精製中に生成物 **183** が一部分解したため、単離収率は中程度(約 60%)となった(式 6)。

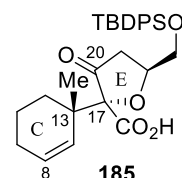


そこで、β-ケトエステル **183** を精製せずに用いて転位を試みることにした(表 5)。まず、過剰の LDA を加えた後にシリル化剤を加えず昇温して Carroll 転位⁷²⁾を試みたが望みの反応は進行せず、室温以上で基質が分解する結果に終わった(entry 1)。次に、-78 °C で LDA と TBSCl によりビス TBS エーテルを調製して 0 °C に昇温すると Ireland-Claisen 転位⁷³⁾が進行し、反応溶液を塩酸処理して不安定なシリルエステルを加水分解することでシリルエノールエーテルが保持された望みの立体異性体 **218** (R = TBS) が低収率(25%)ながらも得られることがわかった(entry 2)。この際、C17 位炭素上でシ

Table 5. Rearrangement of β-ketoester **183**.



entry	base (equiv)	silyl chloride (equiv)	temp., °C	yield, % (2 steps)
1	LDA (5)	none	-78 → rt	decomposed
2	LDA (2.5)	TBSCl (2.5)	-78 → 0	25
3	KHMDS (2.5)	TBSCl (2.5)	-78 → 0	32
4	KHMDS (5)	TBSCl (5)	-78 → 0	52
5	KHMDS (5)	TMSCl (5)	-78 → 0	0
6	KHMDS (5)	TESCl (5)	-78 → 0	50 ^a
7	KHMDS (5)	TBSCl (5)	-78 → rt	60
8	KHMDS (5)	TBSCl (5)	-78 → 40	30

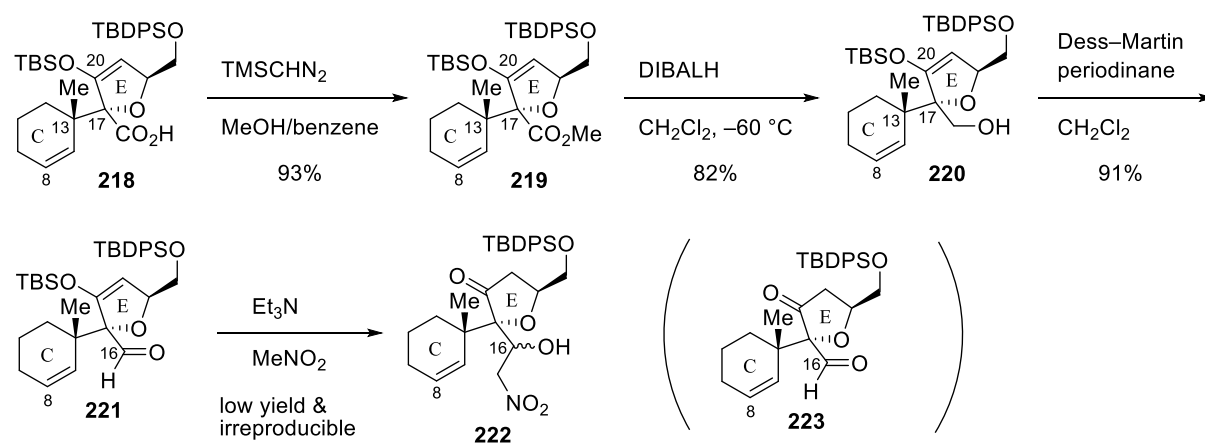


^aSilyl enol ether was hydrolyzed under acidic work up to give ketone **185**.

第2章第4節

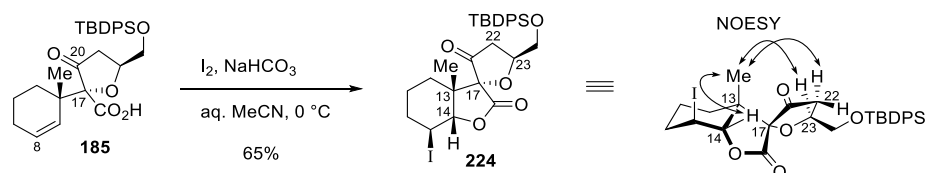
シリル化が進行したと思われる副生成物が得られたことから塩基の検討を行った。KHMDS で脱プロトン化を行ってハードなカリウムエノラートを調製すると原料 **183** が一部残存したものの収率(32%)はわずかに改善された(entry 3)。用いる試薬を5当量を増やすと原料 **183** は完全に消失し、収率は52%まで向上した(entry 4)。次に、シリル化剤のスクリーニングを行った。TMSCl を用いた場合生成物は複雑な混合物となったが(entry 5)、TESCl を用いた場合には望みの転位反応が進行した(entry 6)。ただし、TES エステルを加水分解する際にシリルエノールエーテルも分解したためケトカルボン酸 **185** が得られた*。転位時の温度を検討したところ、室温まで昇温した場合が最良の結果を与え、収率60%で目的物 **218** が得られることを見出した(entries 7, 8)。本反応はスキーム31(P. 35)に示した計画通りいす形遷移状態 **P** を経て進行したと考えられることから、C20位の結合様式が立体選択性に大きな影響を及ぼしていることが明らかになった。

生成物 **218** を用いて D 環構築に向けた変換を試みた。**218** を TMSCHN₂ 処理して得られるメチルエステル **219** を -60 °C で DIBALH 還元するとアルコール **220** まで反応が進んだため、得られた **220** を Dess–Martin 酸化することでアルデヒド **221** に導いた(スキーム 36)。続いて一炭素増炭の目的でニトロメタン溶媒中でトリエチルアミンを作用させたが、目的のニトロアルドール反応⁷⁴⁾よりも先にシリルエノールエーテルの分解が起こって一旦不安定なβ-ケトアルデヒド **223** が生じることがわかり、アルドール生成物 **222** の収率に再現性が得られなかった。β-ケトアルデヒド **223** は反応条件下でレトロ Claisen 縮合を起こして分解していると考えられる。

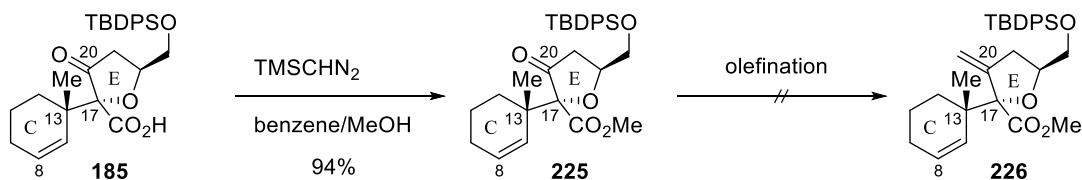


Scheme 36. Attempt at introduction of C15 one-carbon unit by a nitroaldol reaction.

* ケトン **185** から得られるヨードラクトン **224** を用いて転位生成物の立体化学を決定した。C13位メチル基から C22位および C23位の水素原子間に相関が確認されたことから望みの異性体と判断できた。



そこで、問題の原因と考えられる C20 位カルボニル基を先に変換することを考え、ケトカルボン酸 **185** から得られるメチルエステル **225** を基質として Wittig 反応などのオレフィン化を検討したがジエン **226** の生成は全く確認できなかった(スキーム 37)。転位反応後の E 環は α 面が 'Bu 基に相当する C 環に、また β 面がメトキシカルボニル基と TBDPS オキシメチル基によって遮蔽されている(図 10)。これらの置換基に起因する立体的な要因から C20 位カルボニル基は極めて反応性に乏しいと考えられた。



Scheme 37. Attempt at introduction of methylene to C20 position.

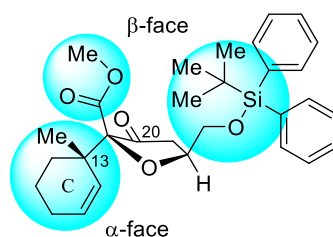
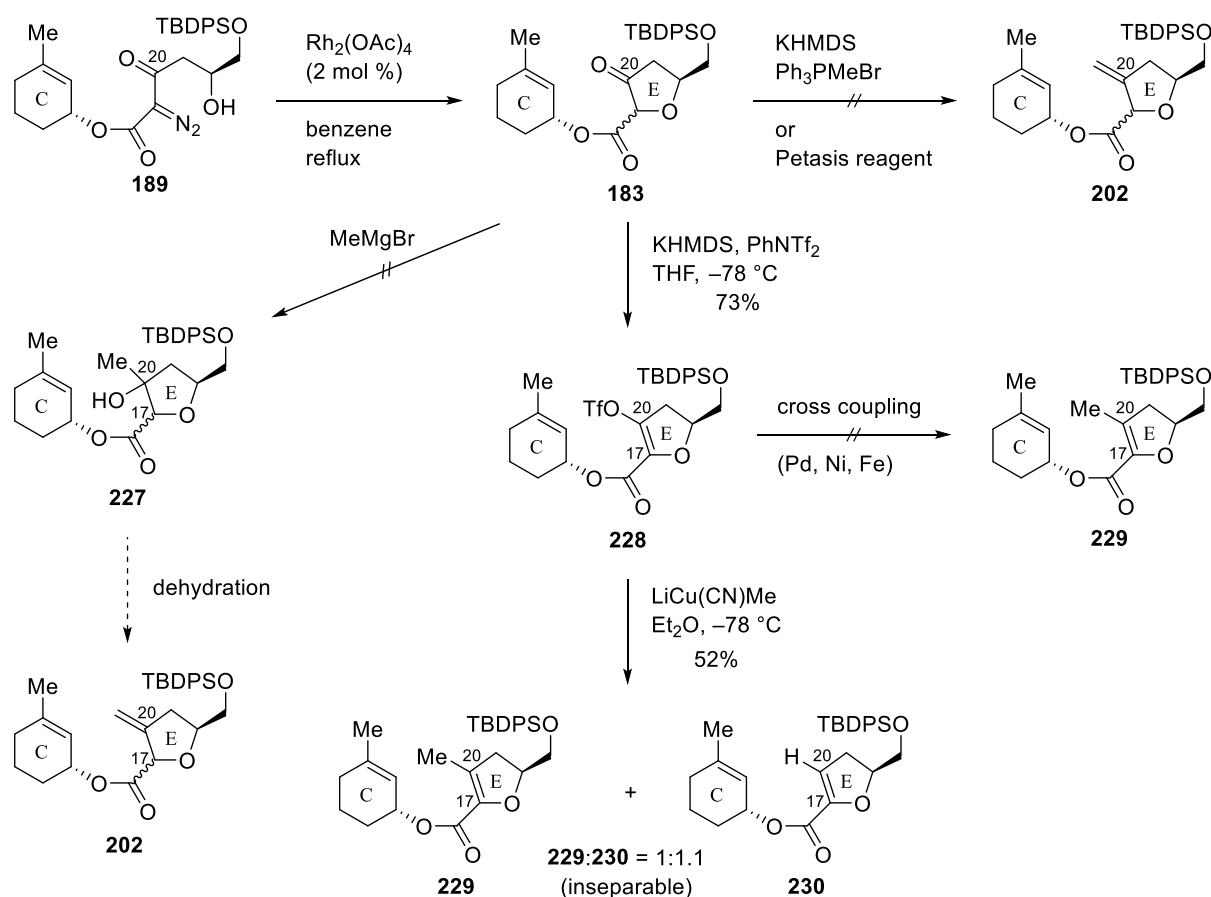


Figure 10. Conformation of ketoester **225**.

以上の結果は Ireland–Claisen 転位を行う前に C21 位炭素を導入する必要があることを示唆している。

第5節 α,β -不飽和エステルを基質とする Ireland–Claisen 転位と D 環形成

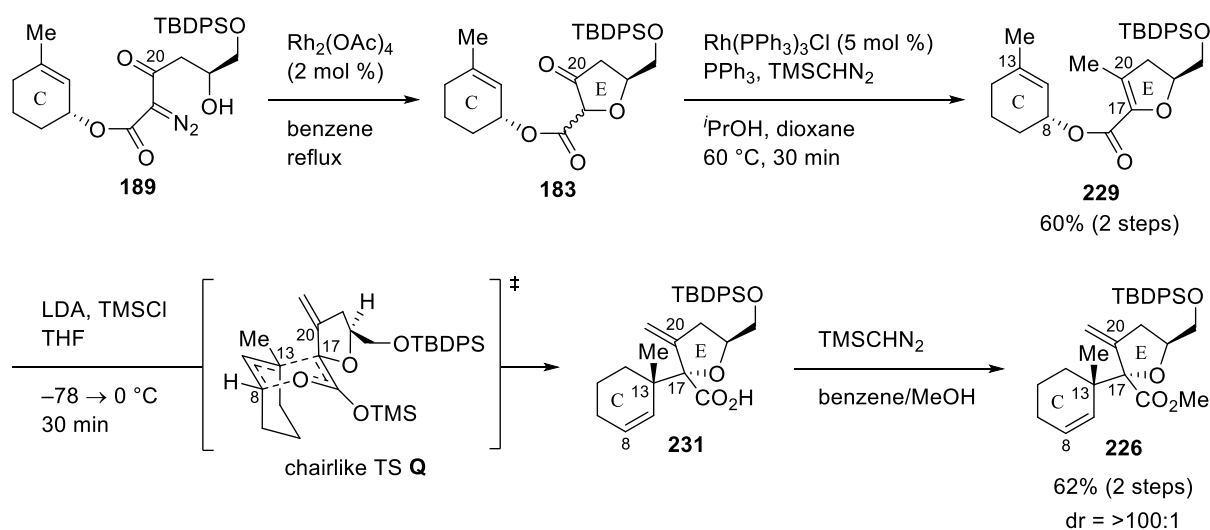
前節で得られた知見を踏まえ、 β -ケトエステル **183** の C20 位のオレフィン化を検討することとした。はじめに、一般的な塩基性条件下で調製したリンイリドを作用させてみたが目的物 **202** の生成は確認できず、反応温度の上昇とともに原料 **183** が分解する結果に終わった(スキーム 38)。この β -ケトエステル **183** は $^1\text{H-NMR}$ からケト型で存在していることがわかっていたが、塩基性条件下ではエノール化してしまうため Wittig 反応が進行しなかったと考えられる。Petasis 試薬⁷⁵⁾のような Lewis 酸性のオレフィン化試薬を用いると、酸に対して不安定な基質 **183** は速やかに分解してしまった。また、Grignard 試薬などのアルキル金属試薬を作用させると複雑な混合物を与えた。そこで、**183** のエノラートを McMurry 試薬⁷⁶⁾と反応させてビニルトリフラート **228** へと変換し、クロスカップリング反応によるメチル基の導入を試みた。パラジウム⁷⁷⁾、ニッケル⁷⁸⁾、鉄⁷⁹⁾を触媒とする条件下では基質が分解する結果となったが、有機銅試薬を使用した場合には低収率ながらも目的物 **229** が得られた⁸⁰⁾。しかし、還元生成物 **230** の副生を抑制することができなかった*。



Scheme 38. Attempts at introduction of C21 one-carbon unit.

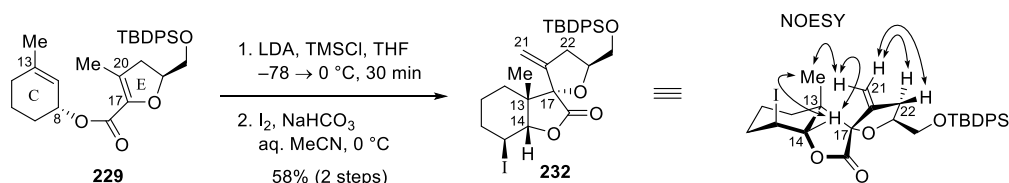
* 反応点近傍の立体障害が大きい基質を用いた場合、還元生成物が副生してしまうことが知られている^{80b)}。

そこで筆者は、Lebel らが報告した Wilkinson 触媒存在下で TMSCHN₂ とトリフェニルホスフィンからリンイリドを調製する Wittig 反応の改良法に着目した⁸¹⁾。本法では中性条件下でイリドを調製できるため、エノール化しやすいカルボニル化合物でも収率よくオレフィン化できることが知られている。O-H 挿入反応により得られるβ-ケトエステル **183** の粗生成物を 5 mol % の Wilkinson 触媒とトリフェニルホスフィンが溶解した 1,4-ジオキサン溶液に加え、さらに 2-プロパノールを添加して 60 °C に加熱した後に TMSCHN₂ を滴下したところ、Wittig 反応と生じたエキソメチレンの異性化が一挙に進行して 2 工程収率 60% でα,β-不飽和エステル **229** が得られることを見出した(スキーム 39)。続いて、Ireland–Claisen 転位による二連続第四級不斉中心の構築を試みた。-78 °C で LDA と TMSCl を作用させた後に昇温したところ、これまでの基質と比較して反応速度は大幅に改善され、0 °C 以下でも 30 分以内に転位反応が完結した。得られたカルボン酸 **231** を TMSCHN₂ で処理することで、2 工程収率 62%、極めて高い立体選択性で望みの立体配置を持つ転位生成物 **226** を得ることができた*。α,β-不飽和エステル **229** を基質とした場合にも転位反応はいす形遷移状態 **Q** を経て進行したことが予想されることから、やはり C20 位の結合様式によって反応の立体選択性が左右されているといえる。なお、反応はグラムスケールでも問題なく行えることが確認されており、3 g のジアゾアルコール **189** から 1.3 g (収率 44%、1 工程平均 81%) のメチルエス



Scheme 39. Wittig–Lebel olefination of **183** and Ireland–Claisen rearrangement of **229**.

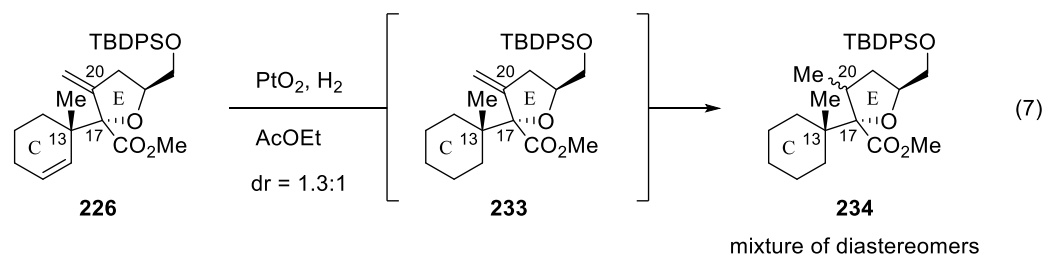
* 転位生成物の立体化学はヨードラクトン **232** の NOESY 実験により決定した。C21 位水素原子から C13 位メチル基および C14 位水素原子間に相関が観測されたことから、望みの異性体と判断できる。



第2章第5節

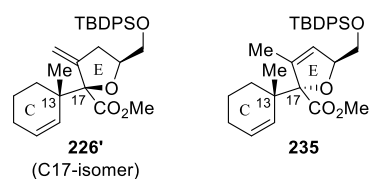
テル **226** を得ることができた^{*,**}。

得られた転位生成物を用いて D 環構築を行う前に、C20 位エキソメチレンの反応性及び還元の立体選択性に関する知見を得るため、水素添加を行った。予想されたことではあるが、スキーム 37 (P. 41) で示したケトン **225** と同様に立体的要因から C20 位エキソメチレンは反応性に乏しく、触媒がパラジウム/炭素等の場合には一切反応しなかった(式 7)。Adams 触媒を用いることで還元可能であったが、本条件下では C 環のオレフィンの方が先に還元された。また還元の立体選択性も 1.3:1 に留まった^{***}。



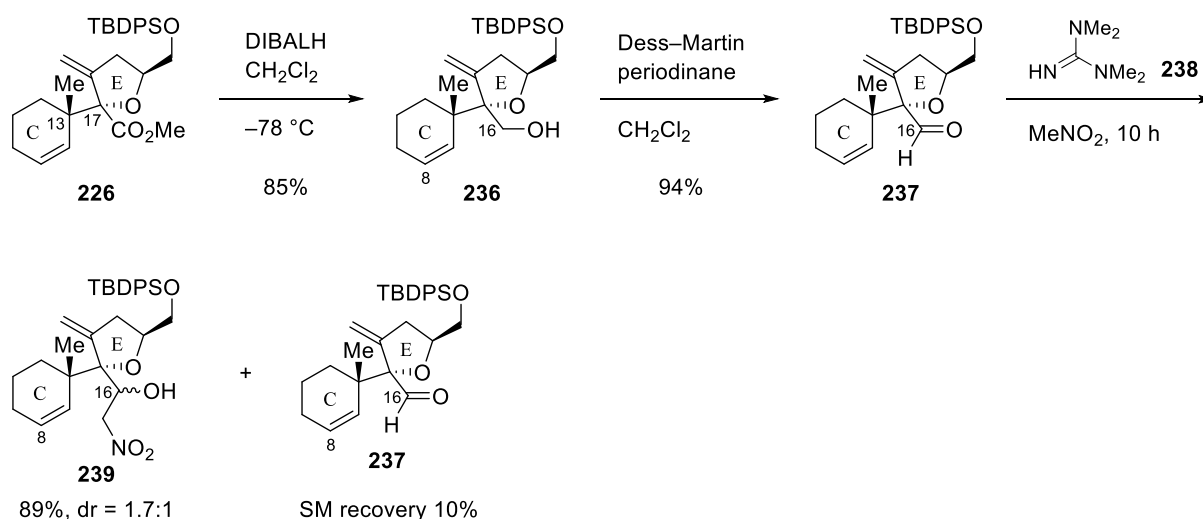
* α,β -不飽和エステル **229** は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製中に一部分解してしまうことがわかっている。Wittig–Leibel 反応後の処理はホスフィンオキシドを除去するだけにとどめ、他の副生物が混ざったまま転位反応を行うと 4 工程通算の収率は向上する。

** 大量スケール時には以下の異性体と考えられる化合物 **226'**, **235** が極微量(<1%)生成していた。



*** ジアステレオマー比は粗生成物の ¹H-NMR により決定した。異性体の分離および各異性体の立体化学の決定は行っていない。

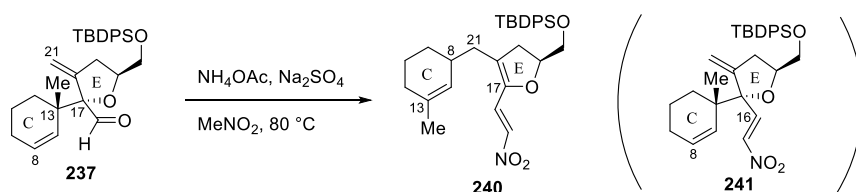
この結果から、エキソメチレンの還元はD環構築後に行うこととし、次にD環構築に向けて分子内1,3-双極付加環化反応の基質の合成を開始した。まず、メチルエステル**226**をDIBALHにより還元したところ、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ でもアルコール**236**まで反応が進行したことから、Dess–Martin試薬により酸化して良好な収率(2工程80%)でアルデヒド**237**へ導いた(スキーム40)。ニトロアルドール反応によるアルデヒド**237**の増炭条件を種々検討した結果、ニトロメタン溶媒中で触媒量の1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(**238**)を作用させると良いことがわかった。ただし、本反応は原料**237**が約9割消費された段階で反応が平衡に達し、収率89%で望みの生成物**239**を得るとともに、10%のアルデヒド**237**を回収した*。このように、C20位カルボニル基を先に変換することで、ニトロアルドール反応中の分解を完全に抑制できることがわかった。



Scheme 40. Introduction of C15 one-carbon unit.

続いて、アルドール生成物**239**の脱水条件を検討した(表6)。はじめに、ピリジン溶媒中で無水酢酸を作用させたところ、収率50%でしか望みの生成物**241**は得られなかった(entry 1)。C17位四置換炭素に隣接するC16位に置換した水酸基のアセチル化は非常に遅く、レトロニトロアルドール反応やニトロアルカンの脱水により生じるニトリルオキシドの分子内1,3-双極付加環化反応が競合してアルデヒド**237**やイソオキサゾリン**242**が副生していた。より反応性が高い塩化メシルを用いて低温で反応させた場合、レトロニトロアルドール反応の割合は低下したが、分子内1,3-双極付加環化反応による**242**の副生を抑制するには至らず、目的物**241**の収率(66%)は中程度のま

* 塩基としてトリエチルアミンを用いると反応速度が著しく低下した。また、一挙に脱水も進行するとされている条件下では、加熱によりCope転位が進行して**240**が得られた。

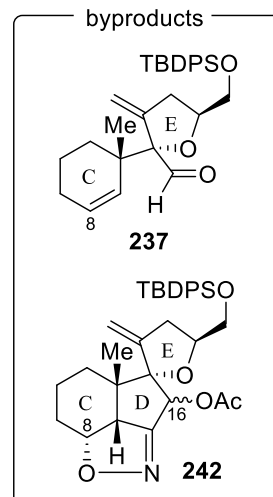


第2章第5節

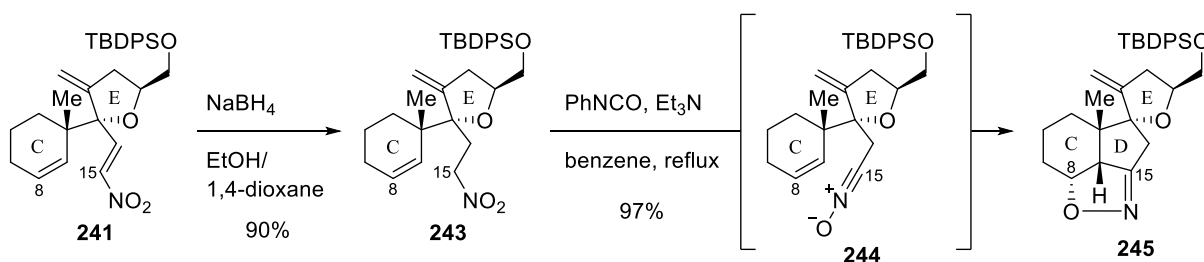
まだった(entry 2)。そこで反応条件を抜本的に変更して酸性条件下でのアシル化を試みた結果、濃硫酸を触媒として無水酢酸中反応させることにより望みのアセチル化のみが進行することがわかった(entry 3)。生成物は塩基処理することで容易に脱離反応を起こし、 α,β -不飽和ニトロ化合物 **241** が2工程収率94%で見出した。

Table 6. Dehydration of β -nitroalcohol **239**.

entry	conditions	yield, %
1	Ac ₂ O, pyridine, 50 °C	50
2	MsCl, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	66
3	(1) conc. H ₂ SO ₄ , Ac ₂ O; (2) Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂	94



得られた生成物 **241** からさらなる変換を続けた。 α,β -不飽和ニトロ化合物 **241** に含まれる共役アルケンを水素化ホウ素ナトリウムを用いて化学選択的に還元して環化前駆体 **243** を合成した(スキーム 41)。還流ベンゼン中でフェニルイソシアナートによりニトリルオキシド **244** を発生させる向山らの条件下で分子内 1,3-双極付加環化反応を試みたところ、極めて高い収率(97%)で四環性化合物 **245** が立体選択的に得られた⁸²⁾。生成物 **245** は NOE 実験によりシス縮環していることを確認している(図 11)。



Scheme 41. Construction of CDE ring moiety.

以上、Ireland-Claisen 転位による二連続第四級不斉中心の一段階構築と 1,3-双極付加環による D 環構築を鍵工程として、CDE 環骨格を構築した。

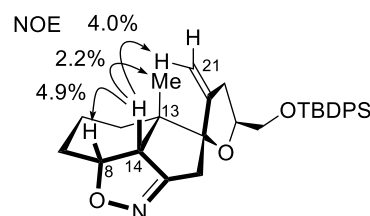
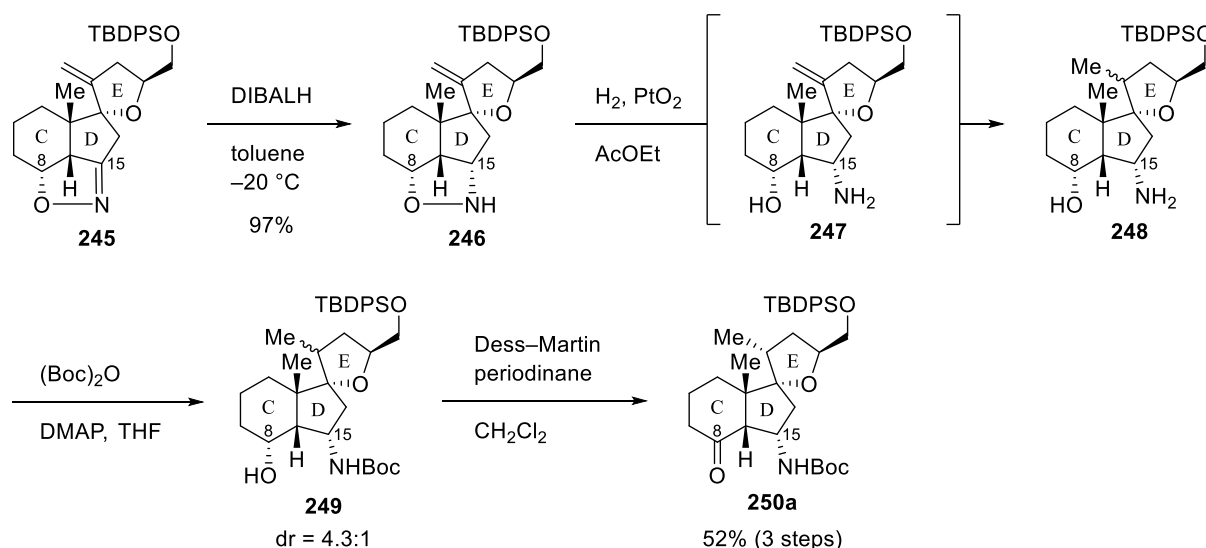


Figure 11. NOE correlations of isoxazoline **245**.

第6節 CDE 環フラグメントに向けた変換

CDE 環フラグメントの合成に向けた残る課題は①Ireland–Claisen 転位の遷移状態を制御する目的で導入した C20 位エキソメチレンの立体選択的な水素化と②C14 位メチル基の立体選択的導入の2点である。初めに、C20 位エキソメチレンの水素化に着手した。

四環性化合物 **245** を $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ で DIBALH 還元してイソオキサゾリジン **246** とし、この **246** を基質として C20 位エキソメチレンの水素化を検討した^{***} (スキーム 42)。その結果、水素雰囲気下、酢酸エチル中で Adams 触媒⁸³⁾ を作用させると N–O 結合の加水素分解に続いて C20 位エキソメチレンが徐々に水素化されることがわかった^{***}。生成物であるアミノアルコール **248** のジアステレオマー比はアミノ基を Boc 化した後に決定し、4.3:1 で望みの異性体が主生成物であった^{****}。本反応の立体選択性は、C13 位メ



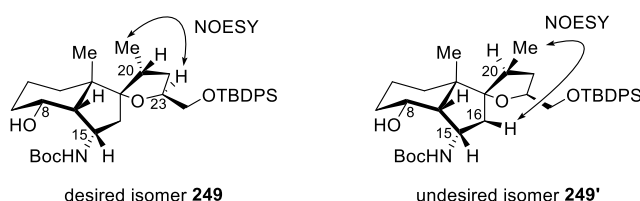
Scheme 42. Hydrogenation of exomethylene.

* イソオキサゾリジン **245** の接触還元により β -ヒドロキシケトンが得られると期待したが⁸⁴⁾、解析困難な混合物が得られる結果に終わった。

** イソオキサゾリジン **246** を基質として Le Bel エノン合成反応の適用を検討したが、低収率に終わった⁸⁵⁾。

*** 水素化の反応溶媒をメタノールや THF に変更すると、立体選択性が低下した。

**** 水素化生成物の立体配置は異性体混合物の NOESY 実験により決定した。望みの異性体 **249** では C20 位メチル基と C23 位水素原子間に、他方の望みとしない異性体 **249'** では C20 位メチル基と C16 位水素原子間にそれぞれクロスピークが観測された。



第2章第6節

チル基により望みとしない *Re* 面からの反応が妨げられたことで発現したと考えられる(図 12)。得られた異性体混合物 **249** は Dess–Martin 酸化によりケトンへ変換することで容易に分離可能であり、望みの異性体 **250a** を 3 工程収率 52% で得ることができた。

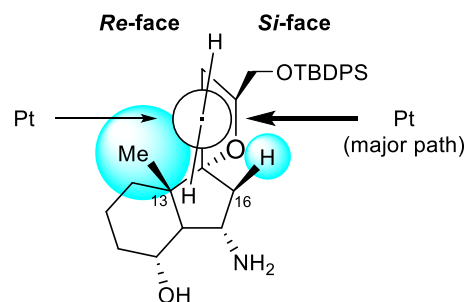
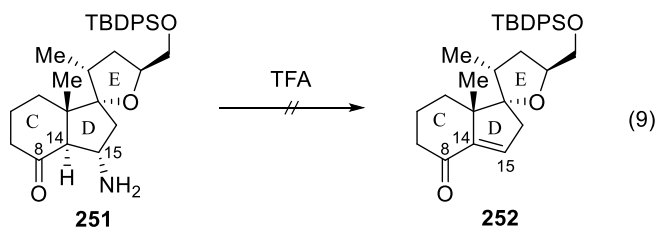
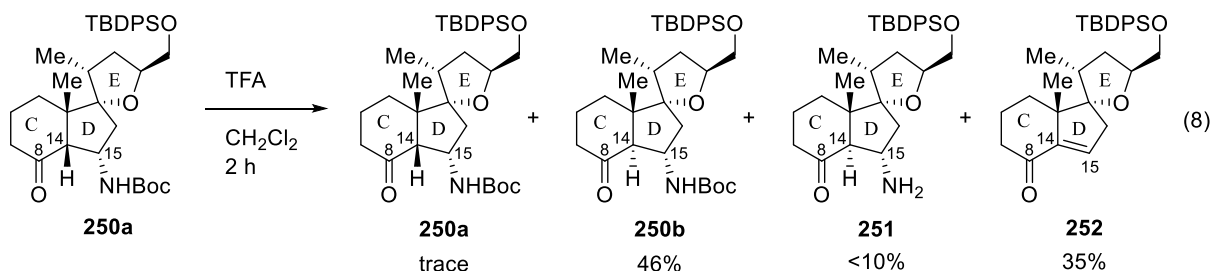


Figure 12. Newman projection of aminoalcohol **247**.

続いて、Boc 基を除去する目的でケトン **250a** を塩化メチレン中、TFA で処理したところ、以下の興味深い現象が観測された(式 8)。

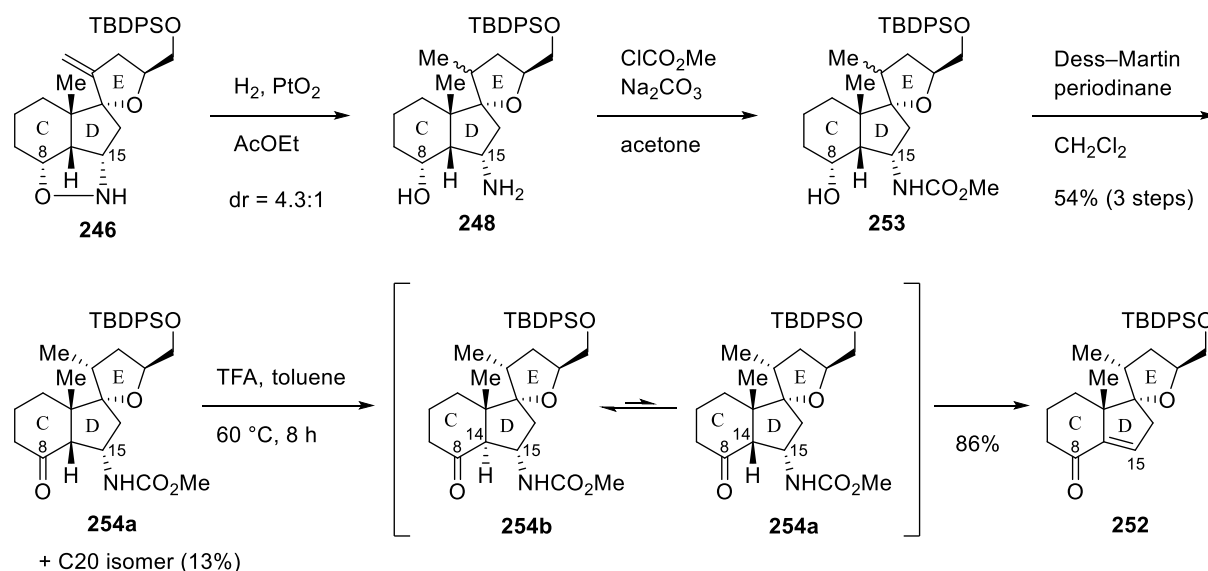
- ① 反応開始と同時に核間位(C14位)の異性化が進行した。1 時間でほぼ平衡状態に達し、基質であるシス縮環体 **250a** のほとんどがトランス縮環体 **250b** に異性化した*。
- ② 望みとする脱 Boc 化は遅く、2 時間で反応を停止するとアミノケトン **251** の収率は 10% 以下であった。
- ③ 副生成物としてエノン **252** が収率 35% で得られた。このエノン **252** はシス縮環体 **250a** が多く存在する反応初期に生成し、概ねトランス縮環体 **250b** に異性化した後ではほとんど増加しなかった。
- ④ 単離したβ-アミノケトン **251** を TFA 処理したが、エノン **252** の生成は確認されなかった(式 9)。③と合わせると、エノン **252** はシス縮環体 **250a** からのみ生成したと推察できる。



* シス縮環体 **250a** とトランス縮環体 **250b** の立体エネルギーをパラメータとして OPSL 2005 を用いて MacroModel 10.1 により計算した。その結果、トランス縮環体 **250b** はシス縮環体 **250a** に比べて 2.53 kcal/mol も熱力学的に安定であった。

ここで副生したエノン **252** は、CDE 環フラグメントに向けた有用な合成中間体と考えられる。そこで、本反応によるエノン **252** への変換法の確立を目指した。先に示した知見①–④を踏まえると、酸に安定なカルバマート系保護基を持つβ-アミノケトンを用いて TFA 処理することで、核間位の異性化と共にアミノ基の脱離が進行し、基質は徐々にエノン **252** へ収束することが期待される。

この仮説に基づき、イソオキサゾリジン **246** を水素化したアミノアルコール **248** に対してクロロギ酸メチルを作用させてカルバマート **253** へ導いた(スキーム 43)。次いで、第二級アルコールを Dess–Martin 試薬により酸化して C20 位異性体を分離することでケトン **254a** を 3 工程収率 54% で得ることができた。**254a** を基質としてメトキシカルボニルアミノ基の脱離反応を種々検討した結果*、5% TFA/トルエン溶液中で 60 °C に加熱すると原料 **254a** と C14 位異性体 **254b** の平衡混合物は 8 時間後にエノン **252** に収束することを見出した(収率 86%)**。



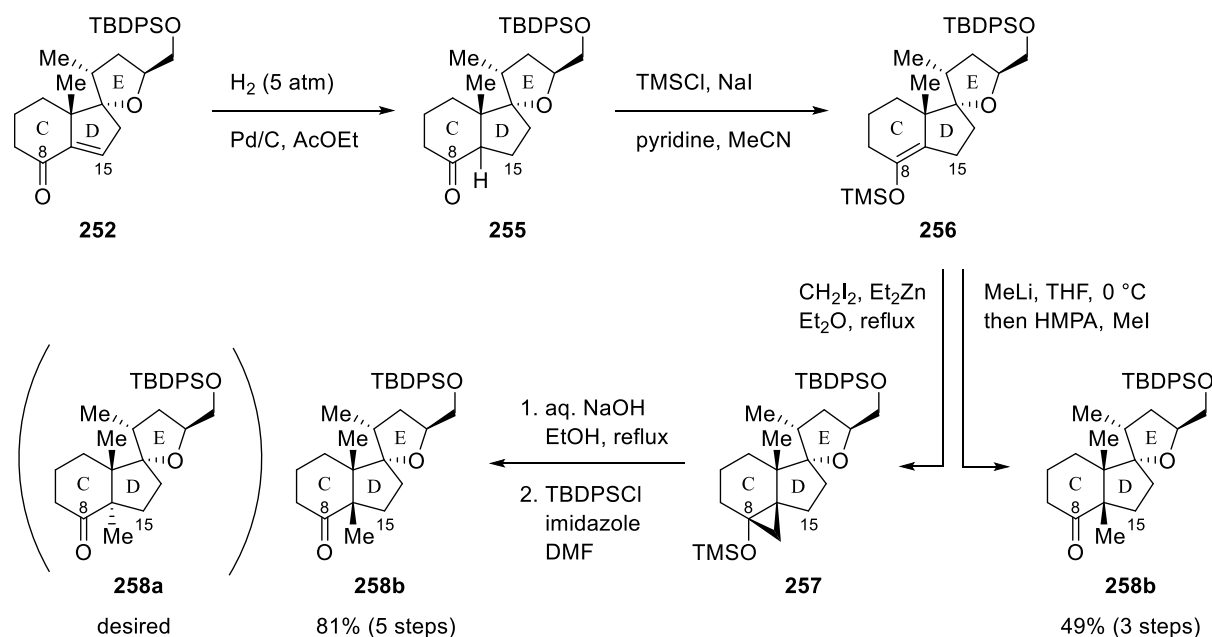
Scheme 43. Synthesis of enone **252**.

続いて、最後の課題である C14 位メチル基の立体選択的な導入に着手した。本章第 3 節の逆合成解析でも触れたが、Grundemann ケトン類の核間位のメチル化に関して Corey⁵⁹⁾らと小林ら⁶⁰⁾は相反する結果を報告している。そこで、まずは筆者も彼らと同じ手法を利用して核間メチル基の導入を試みることにした。合成したエノン **252** から 2 工程で調製した四置換シリルケテンアセタール **256** に対して古川改良条件下での Simmons–Smith 反応⁸⁶⁾を行うと、単一異性体としてシクロプロパン **257** が得られた(スキーム 44)。水酸化ナトリウムで処理してシクロプロピルシリルエーテルを加水分

* 本反応では顕著な溶媒効果が観測された。非極性溶媒である塩化メチレンやトルエン中では異性化と共に脱離が進行したが、メタノール、アセトン、DMF といった極性溶媒中では異性化しか進行しなかった。

** 本反応の詳細な反応機構はわかっていない。文献検索を行ったが、類似の反応に関する報告は発見できなかった。

第2章第6節



Scheme 44. Attempts at introduction of angular methyl group at C14 from silyl enol ether **256**.

解⁸⁷⁾した後、反応条件下で一部除去された TBDPS 基を再び導入してケトン **258b** を高収率(5 工程 81%)で得た。しかしながら、NOE 実験を行ったところ C13 位メチル基と C14 位メチル基の間に強い相関が観測されたことから、生成物 **258b** は小林らと同様にシス縮環体であることが明らかになった(図 13)。また、四置換シリルケテンアセタール **256** にメチルリチウムを作用させて生じるリチウムエノラートに HMPA 存在下でヨウ化メチルを反応させた場合もシス縮環生成物 **258b** が 3 工程収率 49%で得られる結果に終わった。以上のように筆者の基質における CD 環の concave 面は反応性に乏しいことが示されたことから、逆合成解析で示したように配向性基による立体制御が不可欠といえる。

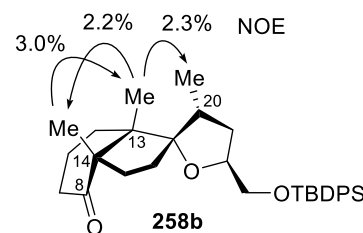
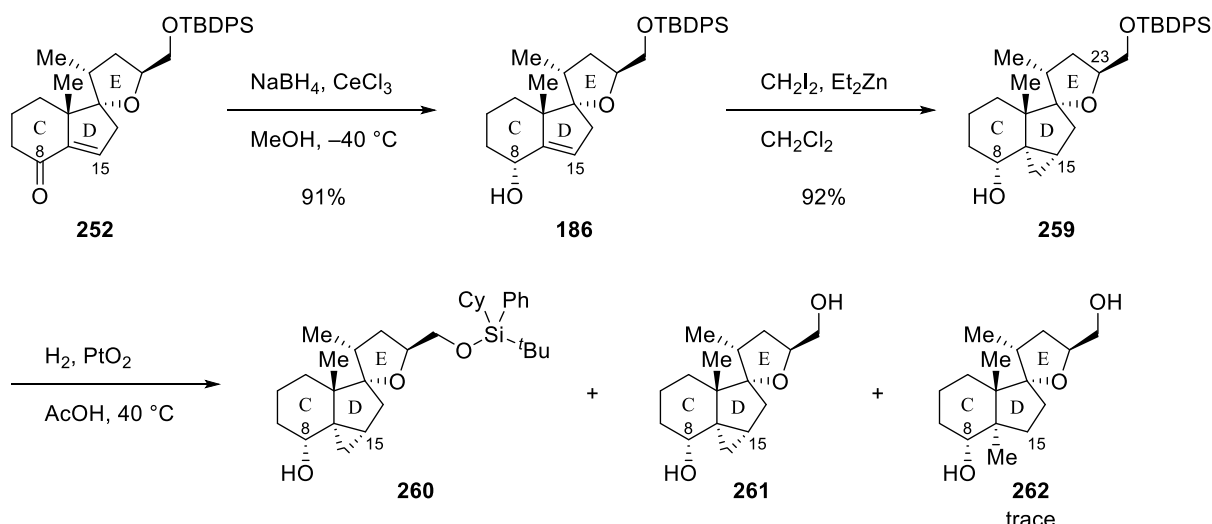


Figure 13. NOE correlations of methylated product **258b**.

そこで、エノン **252** を Luche 還元⁸⁸⁾して得られるアリルアルコール **186** の Simmons–Smith 反応を行った(スキーム 45)。環状アリルアルコールを基質とする Simmons–Smith 反応は高立体選択的に *syn* 体を与えることが知られており⁸⁹⁾、筆者の場合にも立体選択的かつ高収率(92%)で望みの立体化学を持つシクロプロパン **259** に導くことができた*。次に酢酸中で Adams 触媒によるシクロプロパン環の加水素分解を試みたが、TBDPS 基のベンゼン環が一部水素化された生成物 **260** やシリルエーテルが開裂したジオール **261** が主生成物として得られ、望みの開環生成物としては極微量のジオール **262** が得られるに留まった。加圧条件下での加水素分解を試みた場合にも目的物を満足いく収率で得るには至らなかった。これらの検討の過程でシリルエーテルを保持した開

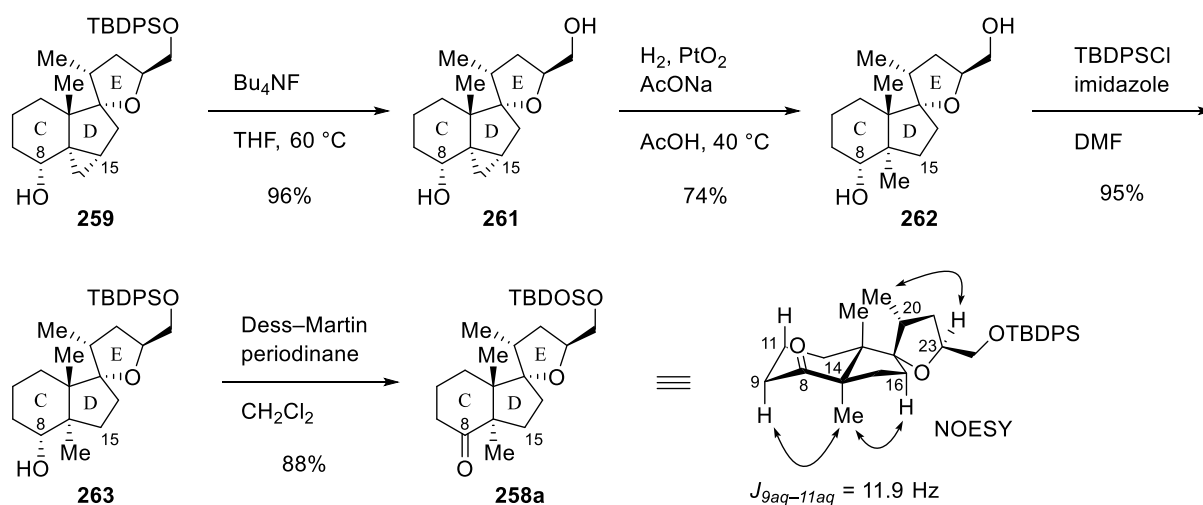
* シクロプロパン環のメチレン水素原子と C13 位メチル基間に NOE 相関が観測されなかったことから望みの立体異性体と推測した。



Scheme 45. Stereoselective introduction of one carbon unit at C14.

環生成物が全く確認されなかったことから、シクロプロパンの加水素分解はジオール **261** からのみ進行したと考えられる。本反応で用いた基質 **259** はシクロプロパンがシリル基に覆われた配座を取っているため、Adams 触媒の接近が妨げられていると予測した。

この考察に基づき、シクロプロパン **259** の TBDPS 基を Bu_4NF により除去したジオール **261** に対して加水素分解を試みた結果、常圧下でも反応が位置選択的に進行して開環生成物 **262** を収率 74% で与えることを見出した (スキーム 46)。最後に第一級アルコールを再び TBDPS 基で保護した後、第二級アルコールを Dess–Martin 試薬により酸化することでケトン **258a** の合成を達成した。**258a** の立体化学は $^1\text{H-NMR}$ により確認している。カップリング定数から帰属可能な C9 位アキシアル位の水素原子と C14 位メチル基間に NOESY のクロスピークが観測されたことから、**258a** はトランス縮環したビスクロ[4.3.0]ノナン構造を持つことが示された。



Scheme 46. Completion of synthesis of the CDE ring system.

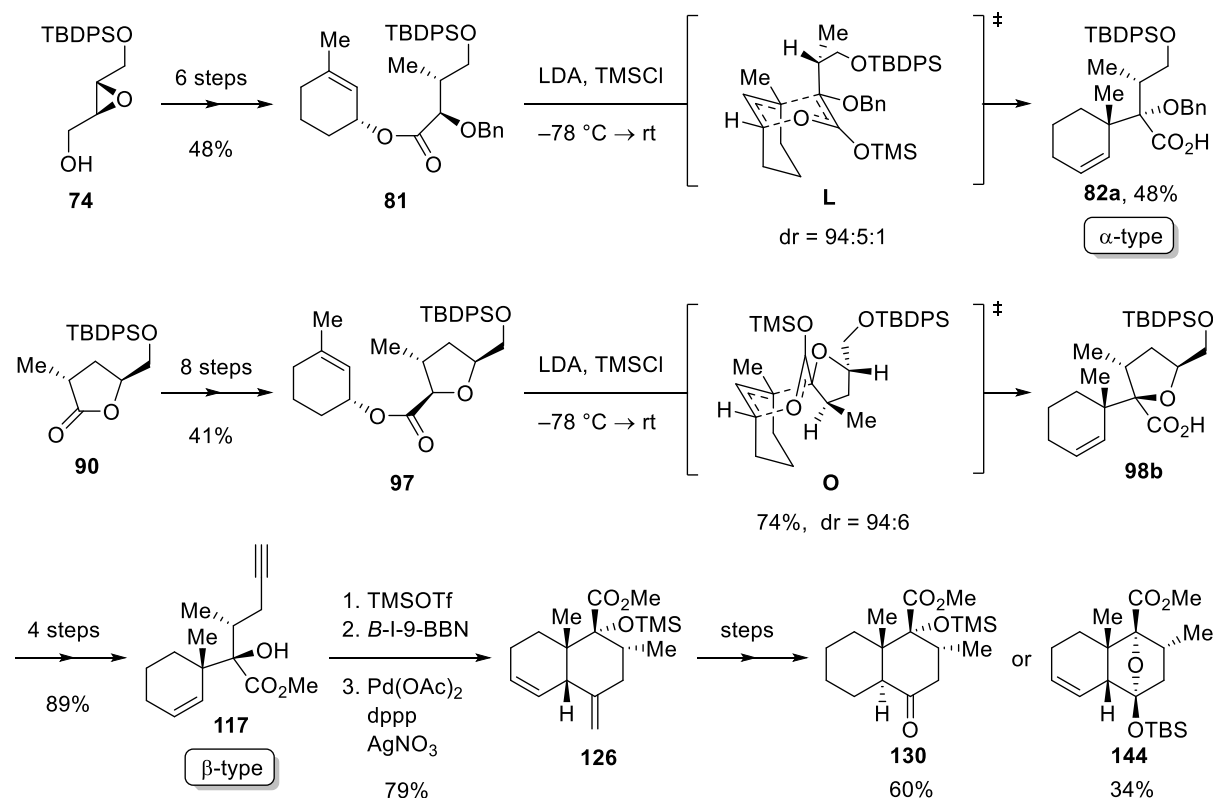
第2章第6節

このように、C24 位エチル基を除く全ての炭素が立体選択的に導入されたケトン **258a** の合成を完了した。筆者は時間の都合上検討できなかったが、C24 エチル基は高橋らが報告しているスルホン酸アミドを配位子とするエチル化反応⁹⁰⁾などにより導入可能と考えられる。今後、A 環フラグメントとのカップリング、B 環構築、糖鎖の導入を経てシラシロシド E-1 の全合成が達成されることを望む。

結語

筆者は Ireland–Claisen 転位による二連続第四級不斉中心の一段階構築を機軸とする酸化型テルペノイド類の合成研究に取り組み、(1)酸化型テルペノイド類の合成を指向したキラルビルディングブロックの立体選択的合成および(2)抗腫瘍性サポニンであるシラシロシド E-1 アグリコン部 CDE 環フラグメントの合成研究を行った。以下に得られた知見をまとめる。

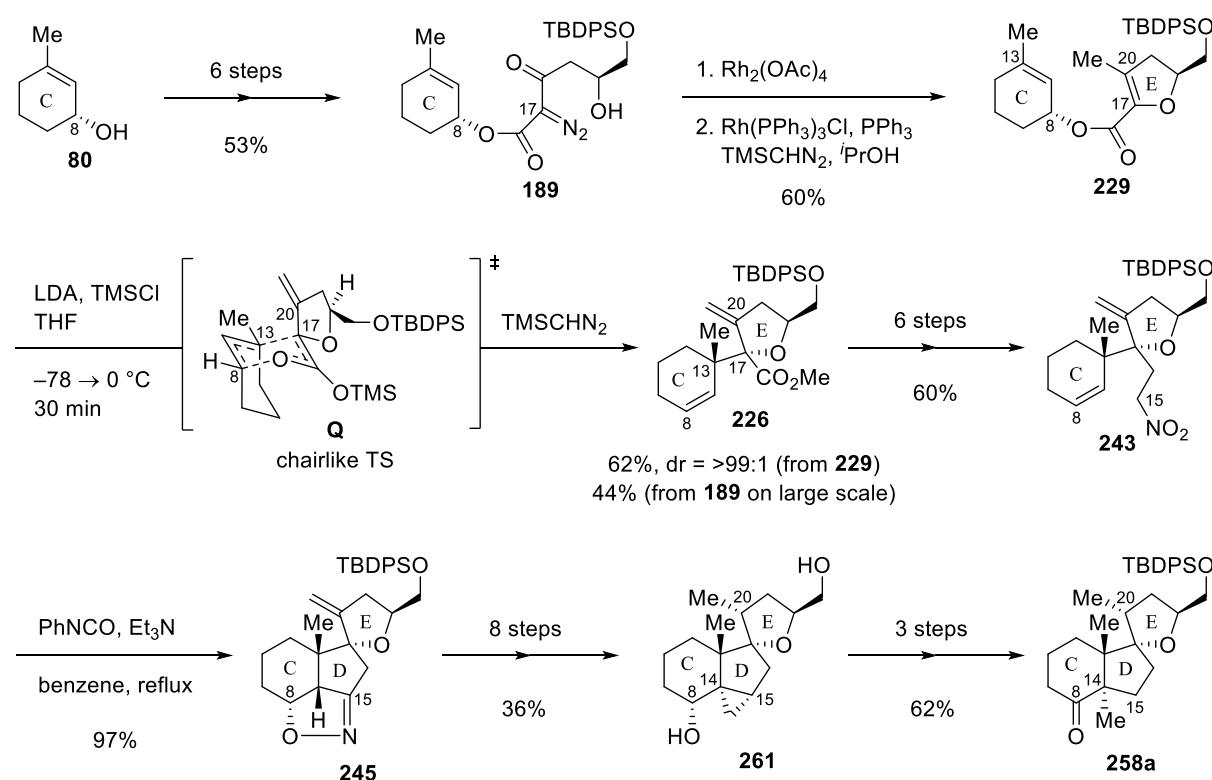
(1) 文献既知のエポキシアルコール **74** から合成した酪酸エステル **81** を基質とする Ireland–Claisen 転位が、主にいす形遷移状態 **L** を経て進行し、 α 型ビルディングブロックとして利用可能なカルボン酸 **82a** が高立体選択的に得られることを見出した (スキーム 47)。一方、文献既知のラクトン **90** から合成したテトラヒドロフラン-2-カルボン酸エステル **97** を基質とする Ireland–Claisen 転位は優先的に舟形遷移状態を経て進行し、 β 型モチーフを含む生成物 **98b** が高立体選択的に得られることを明らかにした。これらの結果は、カルボニル基 α 位に置換基を持つグリコール酸 2-シクロヘキセニルを基質とし、シリルケテンアセタールの立体化学および Ireland–Claisen 転位の遷移状態を制御した初めての例である。 β 型モチーフを含む生成物 **98b** の THF 環を位置選択的に開裂して β 型ビルディングブロックとして利用可能なアルキン **117** へと誘導した後、分子内 Heck 反応によるビスシクロ環形成など数工程の変換を行うことで、C9 位酸化型ラブダン骨格を含む化合物 **130** と **144** への変換を達成した。



Scheme 47. Construction of contiguous quaternary stereocenters by an Ireland–Claisen rearrangement.

結語

(2) 文献既知のアルコール **80** から 6 工程で合成したジアゾアルコール **189** に対して分子内 O-H 挿入反応と Wittig-Lebel 反応を行うことで C20 位を sp^2 炭素としたエステル **229** を合成した (スキーム 48)。 **229** を基質として Ireland-Claisen 転位を行うと、いす形遷移状態 **Q** を経て反応が進行し、望みの転位生成物 **226** が極めて高い立体選択性で得られることを見出した。続いて、転位生成物 **226** から 6 工程の変換を経て得られるニトロアルケン **243** を用いて、向山らの条件下で分子内 1,3-双極付加環化反応を行うと高収率で D 環を構築できることがわかった。最後に、C20 位エキソメチレンの立体選択的な水素化とシクロプロパン **261** を経る C14 位メチル基の導入を行い、CDE 環フラグメントの主要な炭素骨格を含むケトン **258a** へと導くことに成功した。



Scheme 48. Stereoselective synthesis of tricyclic ketone **258a**.

以上のように、Ireland-Claisen 転位により二連続第四級不斉中心を一挙に構築することで、酸化型テルペノイド類に含まれる共通モチーフを持つ化合物の立体選択的な作り分けに成功した。さらに、テルペノイド類の合成に向けたビシクロ環の構築法として、本論文中では Heck 反応と 1,3-双極付加環化反応が利用可能なことを示した。他にも、最近 Corey らが報告したジアゾケトンを経る五員環形成反応を適用することで、C16 位に酸素官能基を持つトリテルペノイド類にアプローチ可能な環化生成物が得られると予想される⁹¹⁾。この多様性を活かし、本法が様々な酸化型テルペノイド類やその誘導体合成に利用され、新規生物活性物質の探索の一助となることを期待する。

実験の部

General Information

Melting points were determined on an AS ONE ATM-02 digital melting point apparatus and were uncorrected. Optical rotations were recorded on a JASCO P-2100 digital polarimeter. Infrared (IR) spectra were recorded on a SHIMAZDU IR Affinity-1 fourier transform infrared spectrophotometer and absorbance bands are reported in wavenumber (cm^{-1}). Proton nuclear magnetic resonance (^1H NMR) spectra were recorded on a Varian VNMRS 500 (500 MHz) spectrometer with tetramethylsilane (δ_{H} 0.00) or C_6H_6 (δ_{H} 7.16) as an internal standard. Coupling constants (J) are reported in hertz (Hz). Abbreviations of multiplicity are as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br. broad. Data are presented as follows: chemical shift, multiplicity, coupling constants, integration and assignment. Triterpenoid numbering is used for proton assignments. Carbon nuclear magnetic resonance (^{13}C NMR) spectra were recorded on Varian VNMRS 500 (125.7 MHz) spectrometers with CDCl_3 (δ_{C} 77.0) or C_6D_6 (δ_{C} 127.0) as an internal standard. High resolution mass spectra (HRMS) were obtained on a JEOL JMS-SX 102A spectrometer in electron ionization (EI) method or in fast atom bombardment (FAB) method or on a JEOL JMS-T 100LP AccuTOF LC-plus in electrospray ionization (ESI) method or in direct analysis in real time (DART) ionization method.

Column chromatography was carried out on Kanto silica gel 60 N (40–50 μm or 63–210 μm) or Wakogel[®] C-200 (75–150 mesh). Analytical thin layer chromatography (TLC) was carried out on Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ plates. Visualization was accomplished with ultraviolet light and anisaldehyde or phosphomolybdic acid stain, followed by heating.

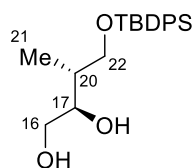
Analytical high performance liquid chromatography (HPLC) was performed on a HITACHI Pump L-2130 with a HITACHI UV Detector L-2400 or a JASCO PU-980 Intelligent HPLC Pump with a JASCO UV-970 Intelligent UV/VIS Detector. Detection was performed at 254 nm. Chiralpak IC-3 (0.46 cm \times 25 cm) from Daicel and Zorbax[®] Sil (0.46 cm \times 25 cm) from Agilent Technologies were used. Retention times (t_{R}) and peak ratio were determined with Run Time Instruments Chromato-PRO. Hexane and 2-propanol which was HPLC grade, was filtered prior to use.

Reagents and solvents were purified by standard means or used as received unless otherwise noted. Dehydrated dichloromethane (CH_2Cl_2) and tetrahydrofuran (THF, stabilizer free) were purchased from Kanto Chemical Co., Inc. Trifluoroborane etherate ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), chlorotrimethylsilane (TMSCl), diisopropylamine, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) and 2,6-lutidine were distilled from calcium hydride. All reactions were conducted under an argon atmosphere unless otherwise noted.

Dess–Martin periodinane^{32a)}, trimethylsilyldiazomethane (TMSCHN_2)⁹²⁾, *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (TBSOTf)⁹³⁾, methanesulfonyl azide (MsN_3)⁹⁴⁾ and 2-iodoxybezoic acid (IBX)⁶⁸⁾ were prepared by according to literature procedures.

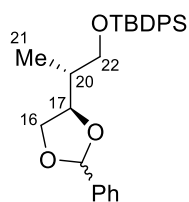
第1章第2節に関する実験

(2R,3R)-4-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-3-methylbutane-1,2-diol (75).



Trimethylaluminum in *n*-heptane (2.0 M, 8.15 mL, 16.3 mmol) was added to a solution of epoxy alcohol **74** (1.87 g, 5.44 mmol) in *n*-pentane (60 mL) at 0 °C. After stirring for 3 h, the reaction was quenched with MeOH (2 mL), and 10% aqueous potassium sodium tartrate (100 mL) was added to the solution. The mixture was vigorously stirred at room temperature for 29 h, and extracted with AcOEt (3×300 mL). The combined organic extracts were washed with brine (100 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (2.19 g), which was purified by flash column chromatography (silica gel 100 g, 10:1 CH₂Cl₂/Et₂O) to give diol **75** (1.67 g, 86%) as a colorless oil: *R_f* 0.40 (1:1 *n*-hexane/AcOEt); [α]_D¹⁷ -11.0 (*c* 1.06, CHCl₃); IR (neat) 3401, 2960, 2931, 2859, 1472, 1427, 1123, 1113 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C21-*H*₃), 1.06 (s, 9H, *t*Bu), 1.94 (m, 1H, C20-*H*), 2.33 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, C16-OH), 3.60 (m, 1H, one of C16-*H*₂), 3.66 (dd, *J* = 8.4, 10.3 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 3.68–3.74 (m, 2H, one of C16-*H*₂ and C17-*H*), 3.74 (dd, *J* = 4.0, 10.3 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 4.00 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, C17-OH), 7.40–7.47 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.66–7.69 (m, 4H, aromatic-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 13.1 (CH₃), 19.0 (C), 26.8 (CH₃), 37.0 (CH), 64.9 (CH₂), 68.8 (CH₂), 76.5 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 129.9 (CH), 130.0 (CH), 132.5 (C), 132.6 (C), 135.52 (CH), 135.54 (CH); HRMS (FAB) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₁H₃₁O₃Si 359.3043; Found 359.3047. (YA10085)

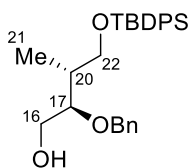
[4R,4(1R)]-4-{[2-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-1-methyl]ethyl}-2-phenyl-1,3-dioxolane (76).



Pyridinium *p*-toluenesulfonate (116 mg, 0.461 mmol) was added to a mixture of diol **75** (1.66 g, 4.63 mmol) and benzaldehyde dimethyl acetal (1.55 mL, 10.4 mmol) in CH₂Cl₂ (46 mL), and the mixture was stirred for 48 h. Triethylamine (1.0 mL) was added to the mixture, and the solvent was removed in vacuo. The residual pale-yellow oil (2.95 g) was purified by flash column chromatography (silica gel 120 g, 30:1 *n*-hexane/AcOEt) to give benzylidene acetal **76** (1.92 g, 93%, dr = 1.6:1) as a colorless oil: *R_f* 0.42 (10:1 *n*-hexane/AcOEt); [α]_D¹⁷ -3.6 (*c* 0.95, CHCl₃); IR (neat) 2961, 2932, 2859, 1427, 1113 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.2H, C21-*H*₃ of minor isomer), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.8H, C21-*H*₃ of major isomer), 1.06 (s, 3.5H, *t*Bu of minor isomer), 1.07 (s, 5.5H, *t*Bu of major isomer), 1.97 (m, 0.38H, C20-*H* of minor isomer), 2.03 (m, 0.62H, C20-*H* of major isomer), 3.73 (dd, *J* = 4.3, 10.0 Hz, 0.62H, one of C22-*H*₂ of major isomer), 3.76 (dd, *J* = 3.8, 9.9 Hz, 0.38H, C22-*H*₂ of minor isomer), 3.75–3.82 (m, 1.38H, one of C22-*H*₂ of major isomer, one of C22-*H*₂ of minor isomer and one of C16-*H*₂ of minor isomer), 3.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 0.62H, one of C16-*H*₂ of major isomer), 4.07 (dd, *J* = 7.1, 7.6 Hz, 0.62H, one of C16-*H*₂ of major isomer), 4.20–4.27 (m, 1.38H, C17-*H* of major isomer, C17-*H* of minor isomer and one of C16-*H*₂ of minor isomer), 5.78 (s, 0.62H, CHPh of major isomer), 5.86 (s, 0.38H, CHPh of minor isomer), 7.32–7.47 (m, 11H, aromatic-*H*), 7.66–7.70 (m, 4H, aromatic-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 12.6 (CH₃), 12.7 (CH₃), 19.31 (C), 19.32 (C), 26.8 (CH₃), 26.9 (CH₃), 38.89 (CH), 38.94 (CH), 65.6 (CH₂), 65.7 (CH₂), 68.0 (CH₂), 69.1 (CH₂), 77.4 (CH), 78.4 (CH), 103.4 (CH), 103.6 (CH), 126.3 (CH), 126.56 (CH), 127.57 (CH), 127.59 (CH), 127.61 (CH), 127.62 (CH), 128.25 (CH), 128.26 (CH), 128.9 (CH), 129.1 (CH), 129.52 (CH), 129.55 (CH), 129.57 (CH), 129.58 (CH), 133.59 (C), 133.65 (C), 133.67 (C), 133.71 (C), 135.59 (CH), 135.60 (CH), 137.8 (C), 138.6 (C); HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₂₈H₃₄O₃SiNa 469.2175; Found 469.2152. (YA10097)

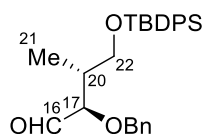
(2R,3R)-2-Benzoyloxy-4-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)-3-methylbutan-1-ol (77).

DIBALH in *n*-hexane (1.0 M, 15.0 mL, 15.0 mmol) was added to a solution of benzylidene acetal **76** (1.92 g, 4.30 mmol) in CH₂Cl₂ (43 mL) at -78 °C. After stirring at -20 °C for 9 h, the reaction was quenched with MeOH (2 mL), and 20% aqueous potassium sodium tartrate (50 mL) was added to the



solution. The mixture was vigorously stirred for 16 h, and extracted with AcOEt (2×200 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (2.20 g), which was purified by flash column chromatography (silica gel 60 g, 5:1 *n*-hexane/AcOEt) to give alcohol **77** (1.70 g, 88%) as a colorless oil: *R_f* 0.42 (3:1 *n*-hexane/AcOEt); [α]_D¹⁷ -2.4 (*c* 1.05, CHCl₃); IR (neat) 3435, 2959, 2857, 1427, 1113 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C21-*H*₃), 1.07 (s, 9H, ^{*t*}Bu), 2.06 (m, 1H, C20-*H*), 2.16 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, C16-*OH*), 3.61–3.66 (m, 2H, one of C16-*H*₂ and one of C22-*H*₂), 3.68–3.74 (m, 2H, C17-*H* and one of C22-*H*₂), 3.80 (m, 1H, one of C16-*H*₂), 4.54 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, one of CH₂Ph), 4.57 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, one of CH₂Ph), 7.27–7.43 (m, 11H, aromatic-*H*), 7.65–7.67 (m, 4H, aromatic-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 13.2 (CH₃), 19.3 (CH), 26.9 (CH₃), 37.1 (CH), 61.6 (CH₂), 65.5 (CH₂), 72.1 (CH₂), 80.9 (CH), 127.65 (CH), 127.66 (CH), 127.70 (CH), 128.4 (CH), 129.6 (CH), 129.7 (CH), 133.4 (C), 133.5 (C), 135.6 (CH), 135.7 (CH), 138.4 (C); HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₂₈H₃₆O₃SiNa 471.2331; Found 471.2311. (YA10104)

(2*R*,3*R*)-2-Benzoyloxy-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-methyl-1-butanal (**78**).

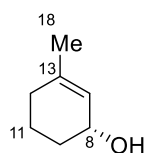


Dess–Martin periodinane (136 mg, 0.321 mmol) was added to a solution of alcohol **77** (120 mg, 0.267 mmol) in CH₂Cl₂ (2.7 mL) at 0 °C. After stirring at room temperature for 1 h, the reaction was quenched with a mixture of 1 M aqueous Na₂S₂O₃ (1 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (1 mL), and the resulting mixture was vigorously stirred for 30 min. The mixture was partitioned between AcOEt (30 mL) and H₂O (5 mL), and the aqueous layer was extracted with AcOEt (30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (245 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 15 g, 10:1 *n*-hexane/ AcOEt) to give aldehyde **78** (112 mg, 94%) as a colorless oil: *R_f* 0.57 (5:1 *n*-hexane/AcOEt); [α]_D¹⁵ +33.3 (*c* 0.99, CHCl₃); IR (neat) 3071, 2961, 2930, 2856, 1732, 1472, 1427, 1389, 1113, 1074 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C21-*H*₃), 1.02 (s, 9H, ^{*t*}Bu), 2.30 (dddd, *J* = 4.3, 4.9, 8.4, 7.0 Hz, 1H, C20-*H*), 3.54 (dd, *J* = 4.9, 10.0 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 3.73 (dd, *J* = 8.4, 10.0 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 3.78 (dd, *J* = 2.2, 4.3 Hz, 1H, C17-*H*), 4.54 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, one of CH₂Ph), 4.75 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, one of CH₂Ph), 7.32–7.42 (m, 11H, aromatic-*H*), 7.62–7.67 (m, 4H, aromatic-*H*), 9.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C16-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 13.4 (CH₃), 19.1 (CH), 26.7 (CH₃), 39.2 (CH), 64.3 (CH₂), 73.2 (CH), 85.5 (CH₂), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 127.88 (CH), 127.92 (CH), 128.4 (CH), 129.6 (CH), 129.7 (CH), 133.3 (C), 135.59 (CH), 135.60 (CH), 137.58 (C), 204.5 (CH); HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₂₈H₃₄O₃SiNa 469.2174; Found 469.2160. (HY1037)

(*R*)-3-Methylcyclohex-2-en-1-ol (**80**).

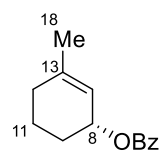
A mixture of racemic 3-methylcyclohex-2-en-1-ol (50.0 g, 444 mmol), vinyl butyrate (112 mL, 881 mmol) and Novozym[®] 435 (1.11 g, 2.2 wt %) in *n*-heptane (450 mL) was stirred for 3 h. The resulting yellow suspension was filtered, and the filtrate was concentrated in vacuo. The residual oil (127 g) was passed through silica gel (800 g, CH₂Cl₂) to give a mixture of the butyrate of **80** and vinyl butyrate (34.7 g), along with *ent*-**80** (26.7 g). The mixture of the butyrate and vinyl butyrate was dissolved in MeOH (300 mL), and 4 M aqueous NaOH (110 mL, 440 mmol) was added at 0 °C. After stirring at room temperature for 1 h, the mixture was partitioned between CH₂Cl₂ (200 mL) and H₂O (250 mL), and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (175 mL and 150 mL). The combined organic extracts were washed with brine (200 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (22.9 g), which was used without further purification.

This sequence was repeated, employing vinyl butyrate (52.0 mL, 409 mmol), Novozym[®] 435 (504



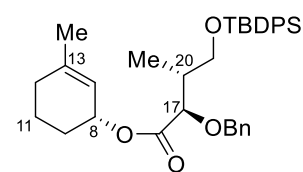
mg, 2.2 wt %), *n*-heptane (200 mL), 4 M aqueous NaOH (83 mL, 332 mmol) and MeOH (230 mL). The crude product (17.5 g) was purified by column chromatography (silica gel 200 g, CH₂Cl₂) to give (*R*)-alcohol **80** (17.3 g, 76%, >99% ee) as a colorless oil: *R*_f 0.49 (2:1 *n*-hexane/AcOEt); [α]_D²² +95.1 (*c* 2.88, CHCl₃), [lit. [α]_D +96.0 (*c* 0.423, CHCl₃)],⁵² ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, C8-OH), 1.54–1.61 (m, 2H, C11-H₂), 1.69 (s, 3H, C18-H₃), 1.69–1.81 (m, 2H, C9-H₂), 1.85–1.96 (m, 2H, C12-H₂), 4.17 (m, 1H, C8-H), 5.49 (m, 1H, C14-H). (YA10139)

(*R*)-3-Methylcyclohex-2-en-1-yl Benzoate.



Benzoyl chloride (0.07 mL, 0.57 mmol) was added to a mixture of (*R*)-alcohol **80** (18.2 mg, 0.16 mmol) and DMAP (99.1 mg, 0.81 mmol) in CH₂Cl₂ (1.6 mL) at 0 °C. After stirring at room temperature for 2 h, the mixture was partitioned between CH₂Cl₂ (10 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (2 mL), and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (8 mL). The combined organic extracts were washed with brine (4 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (31.0 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 15 g, 20:1 *n*-hexane/AcOEt) to give the corresponding benzoate (26.3 mg, 75%) as a colorless oil. The enantiomeric excess was determined to be >99% ee by HPLC analysis [column, Chiralpak IC-3; eluent, 200:1 *n*-hexane/2-propanol; flow rate, 0.5 mL/min; *t*_R = 26.4 min for (*R*)-enantiomer, *t*_R = 29.2 min for (*S*)-enantiomer]: *R*_f 0.72 (5:1 *n*-hexane/AcOEt); [α]_D²³ +211.8 (*c* 1.09, CHCl₃); IR (neat) 3061, 2936, 1713, 1450, 1271 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.70 (m, 1H, one of C11-H₂), 1.84–1.89 (m, 3H, C9-H₂ and one of C11-H₂), 1.94–2.06 (m, 2H, C12-H₂), 1.74 (s, 3H, C18-H₃), 5.49 (m, 1H, C8-H), 5.60 (m, 1H, C14-H), 7.41–7.44 (m, 2H, aromatic-H), 7.54 (m, 1H, aromatic-H), 8.05–8.06 (m, 2H, aromatic-H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 19.1 (CH₂), 23.8 (CH₃), 28.1 (CH₂), 29.9 (CH₂), 69.3 (CH), 120.0 (CH), 128.2 (CH), 129.5 (CH), 130.9 (C), 132.6 (CH), 141.2 (C), 166.3 (C); HRMS (EI) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₄H₁₆O₂ 216.1150; Found 216.1145. (YS2072)

(*R*)-3-Methylcyclohex-2-en-1-yl (2*R*,3*R*)-2-Benzyloxy-4-(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy-3-methylbutanoate (**81**).

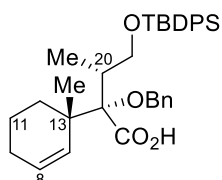


To a mixture of aldehyde **78** (1.67 g, 3.74 mmol) and 2-methyl-2-butene (8.0 mL, 75.5 mmol) in *t*-BuOH/H₂O (4:1, 35 mL) was added NaH₂PO₄ (672 mg, 5.60 mmol), followed by addition of NaClO₂ (507 mg, 5.61 mmol). After stirring for 3 h, the mixture was partitioned between AcOEt (100 mL) and 10% aqueous NaHSO₄ (40 mL), and the aqueous layer was extracted with AcOEt (3×100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (40 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (1.94 g), which was used without further purification.

To an ice-cooled mixture (0 °C) of crude carboxylic acid **79** (1.94 g) and alcohol **80** (461 mg, 4.11 mmol) in CH₂Cl₂ (37 mL) was added 1-ethyl-3-(dimethylamino)propylcarbodiimide (1.00 g, 5.22 mmol), followed by addition of DMAP (639 mg, 5.23 mmol). After stirring at room temperature for 18 h, the reaction was quenched with H₂O (40 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (2×200 mL). The combined organic extracts were washed with brine (40 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (3.20 g), which was purified by column chromatography (silica gel 200 g, 20:1 *n*-hexane/AcOEt) to give ester **81** (1.49 g, 72% for 2 steps) as a colorless oil: *R*_f 0.61 (5:1 *n*-hexane/AcOEt); [α]_D²⁷ +79.1 (*c* 1.48, CHCl₃); IR (neat) 3069, 2932, 2859, 1738, 1454, 1427, 1255, 1188, 1111 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C21-H₃), 1.04 (s, 9H, *t*Bu), 1.59–1.79 (m, 4H, C9-H₂ and C11-H₂), 1.69 (s, 3H, C18-H₃), 1.87–1.99 (m, 2H, C12-H₂), 2.17 (dddq, *J* = 4.7, 5.6, 7.1, 7.0 Hz, 1H, C20-H), 3.68 (dd, *J* = 4.7, 9.9 Hz, 1H, one of C22-H₂), 3.75 (dd, *J* = 5.6, 9.9 Hz, 1H, C22-H₂), 3.97 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, C17-H), 4.39 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, one of CH₂Ph), 4.63 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, one of CH₂Ph), 5.30 (m, 1H, C8-H), 5.43 (m, 1H, C14-H), 7.28–7.42 (m, 11H, aromatic-H), 7.63–7.65 (m, 4H,

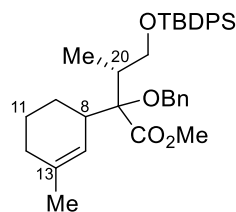
aromatic-*H*); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 13.3 (CH_3), 19.0 (CH_2), 19.3 (C), 23.7 (CH_3), 26.8 (CH_3), 28.0 (CH_2), 29.9 (CH_2), 39.1 (CH), 64.7 (CH_2), 69.4 (CH), 72.4 (CH_2), 80.1 (CH), 119.7 (CH), 127.56 (CH), 127.57 (CH), 127.7 (CH), 128.0 (CH), 128.3 (CH), 129.49 (CH), 129.51 (CH), 133.7 (C), 133.8 (C), 135.57 (CH), 135.62 (CH), 137.7 (C), 141.3 (C), 172.0 (C); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{SiNa}$ 579.2907; Found 579.2892; Anal. Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si}$: C, 75.50; H, 7.97. Found: C, 75.30; H, 8.02. (YA10143)

[2*R*,2(1*S*),3*R*]-2-Benzoyloxy-4-(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy-3-methyl-2-(1-methylcyclohex-2-en-1-yl)-butanoic acid (82a**).**



To a cooled solution ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) of ester **81** (245 mg, 0.440 mmol) in THF (6 mL) was added a solution of LDA [prepared from diisopropylamine (0.10 mL, 0.70 mmol) and BuLi in *n*-hexane (1.56 M, 0.43 mL, 0.67 mmol)] in THF (3 mL), followed by addition of chlorotrimethylsilane (85 μL , 0.67 mmol). After stirring at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 5 min, the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 18 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (10 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (3×40 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (297 mg), which was flash chromatographed (silica gel 70 g, 5:1 *n*-hexane/ AcOEt with 0.2% TFA) to provide a mixture of rearranged products. Separation by column chromatography (silica gel 30 g, 9:1 *n*-hexane/AcOEt) yielded carboxylic acid **82a** (117 mg, 48%) as a colorless form, along with a mixture of other products (6.0 mg) as a colorless oil: R_f 0.47 (3:1 *n*-hexane/AcOEt); $[\alpha]_D^{29} +14.2$ (c 1.21, CHCl_3); IR (neat) 3088, 2932, 2859, 1703, 1427, 1113 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.05 (s, 9H, *t*Bu), 1.13 (s, 3H, C18- H_3), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C21- H_3), 1.54 (m, 1H, one of C12- H_2), 1.57–1.62 (m, 2H, C11- H_2), 1.72–1.81 (m, 2H, C9- H_2), 1.89 (m, 1H, one of C12- H_2), 2.62 (m, 1H, C20- H_2), 3.86–3.87 (m, 2H, C22- H_2), 4.71 (s, 2H, CH_2Ph), 5.54 (m, 1H, C8- H), 5.78 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, C14- H), 7.28–7.41 (m, 11H, aromatic- H), 7.65–7.67 (m, 4H, aromatic- H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 13.3 (CH_3), 19.2 (C), 19.3 (CH_2), 24.3 (CH_2), 25.1 (CH_3), 26.9 (CH_3), 31.3 (CH_2), 40.3 (CH), 42.9 (C), 66.3 (CH_2), 67.7 (CH_2), 88.8 (C), 126.4 (CH), 127.2 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.4 (CH), 129.64 (CH), 129.647 (C), 129.653 (CH), 133.2 (CH), 133.4 (C), 135.62 (CH), 135.63 (CH), 138.5 (C), 174.2 (C); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{SiNa}$ 579.2907; Found 579.2893. (YA111076)

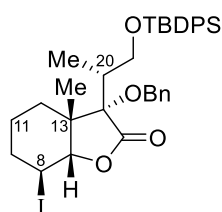
Methyl (3*R*)-2-Benzoyloxy-4-(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy-3-methyl-2-[3-methylcyclohex-2-en-1-yl]-butanoate. (methyl ester of **86**, dr = 2.7:1, stereochemistry was not determined)



This compound was partially isolated from a mixture of byproducts for the rearrangement. R_f 0.59 (5:1 *n*-hexane/AcOEt); $[\alpha]_D^{21} +20.2$ (c 0.27, CHCl_3); IR (neat) 3069, 3049, 2931, 2886, 2857, 1960, 1890, 1819, 1738, 1728, 1454, 1427, 1391, 1377, 1221, 1204, 1111, 1072, 823 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.05 (s, 9H, *t*Bu), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 2.2H, C21- H_3 of major isomer), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.8H, C21- H_3 of minor isomer), 1.41–1.55 (m, 2H, CH_2 of cyclohexene), 1.61 (s, 2.2H, C18- H_3 of major isomer), 1.63 (m, 1H, CH_2 of cyclohexene), 1.65 (s, 0.8H, C18- H_3 of minor isomer), 1.73–1.87 (m, 3H, CH_2 of cyclohexene), 2.56 (ddq, $J = 3.9, 8.9, 6.8$ Hz, 0.3H, C20- H of minor isomer), 2.61 (ddq, $J = 4.2, 9.0, 6.9$ Hz, 0.7H, C20- H of major isomer), 2.72 (m, 0.7H, C8- H of major isomer), 2.81 (m, 0.3H, C8- H of minor isomer), 3.49 (dd, $J = 8.9, 10.0$ Hz, 0.3H, one of C22- H_2 of minor isomer), 3.57 (s, 2.2H, OMe of major isomer), 3.60 (s, 0.8H, OMe of minor isomer), 3.66 (dd, $J = 9.0, 10.0$ Hz, 0.7H, one of C22- H_2 of major isomer), 3.83 (dd, $J = 4.2, 10.0$ Hz, 0.7H, one of C22- H_2 of major isomer), 3.98 (dd, $J = 3.9, 10.0$ Hz, 0.3H, one of C22- H_2 of minor isomer), 4.49 (d, $J = 11.0$ Hz, 0.3H, one of CH_2Ph of minor isomer), 4.58 (d, $J = 11.0$ Hz, 0.7H, one of CH_2Ph of major isomer), 4.61 (d, $J = 11.0$ Hz, 0.3H, one of CH_2Ph of minor isomer), 4.62 (d, $J = 11.0$ Hz, 0.7H, one of CH_2Ph of major isomer), 5.52 (m, 0.7H, C14- H of

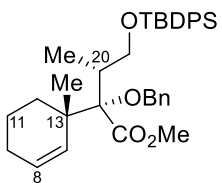
major isomer), 5.53 (m, 0.3H, C14-*H* of minor isomer), 7.08–7.44 (m, 11H, aromatic-*H*), 7.63–7.69 (m, 4H, aromatic-*H*); ^{13}C NMR (150.9 MHz, CDCl_3) δ 12.5 (CH_3), 13.6 (CH_3), 19.2 (C), 19.3 (C), 22.8 (CH_2), 22.9 (CH_2), 24.1 (CH_3), 24.2 (CH_3), 24.5 (CH_2), 24.7 (CH_2), 26.8 (CH_3), 26.9 (CH_3), 30.0 (CH_2), 30.1 (CH_2), 39.3 (CH), 40.0 (CH), 41.0 (CH), 41.5 (CH), 51.28 (CH_3), 51.31 (CH_3), 64.9 (CH_2), 66.0 (CH_2), 66.7 (CH_2), 66.9 (CH_2), 86.2 (C), 86.3 (C), 121.0 (CH), 121.0 (CH), 126.98 (CH), 127.02 (CH), 127.07 (CH), 127.59 (CH), 127.60 (CH), 127.63 (CH), 128.09 (CH), 128.14 (CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 133.7 (C), 133.8 (C), 133.9 (C), 135.57 (C), 135.60 (C), 135.61 (CH), 135.64 (CH), 135.7 (C), 139.3 (C), 139.4 (C), 172.7 (C), 173.0 (C); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{SiNa}$ 593.3063; Found 593.3071.

[1*S*,5*S*,6*S*,9*S*,9(1*R*)]-9-Benzyloxy-9-[2-(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy-1-methyl]ethyl-5-iodo-1-methyl-7-oxabicyclo[4.3.0]nonan-8-one (83a).



Iodine (14.3 mg, 0.056 mmol) was added to an ice-cooled solution (0 °C) of carboxylic acid **82a** (26.1 mg, 0.047 mmol) in MeCN/saturated aqueous NaHCO_3 (1:1, 1 mL). After stirring at 0 °C for 1 h, the reaction was quenched with 1 M aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (4 mL), and the mixture was extracted with AcOEt (2×30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (4 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (41.1 mg), which was purified by flash column chromatography (silica gel 10 g, 15:1 *n*-hexane/ AcOEt) to give iodolactone **83a** (24.7 mg, 77%) as a colorless oil: R_f 0.52 (5:1 *n*-hexane/AcOEt); $[\alpha]_D^{17} +15.2$ (*c* 1.24, CHCl_3); IR (neat) 3069, 2932, 2857, 1778, 1472, 1458, 1427, 1113, 613 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 1.03 (s, 3H, C18- H_3), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, C21- H_3), 1.21 (s, 9H, *Bu*), 1.13–1.63 (m, 6H, C9- H_2 , C11- H_2 , and C12- H_2), 2.31 (ddq, $J = 5.1, 6.7, 7.0$ Hz, 1H, C20- H), 3.79 (dd, $J = 6.7, 10.3$ Hz, 1H, one of C22- H_2), 4.03 (dd, $J = 5.1, 10.3$ Hz, 1H, one of C22- H_2), 4.15 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, C14- H), 4.24 (dd, $J = 5.1, 10.0$ Hz, 1H, C8- H), 4.57 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, one of CH_2Ph), 5.17 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, one of CH_2Ph), 7.08 (m, 1H, aromatic- H), 7.14–7.20 (m, 4H, aromatic- H), 7.23–7.26 (m, 6H, aromatic- H), 7.79–7.82 (m, 4H, aromatic- H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, C_6D_6) δ 13.0 (CH_3), 19.1 (C), 19.8 (CH_2), 21.9 (CH_2), 25.9 (CH_3), 26.7 (CH_3), 30.5 (CH_2), 32.4 (CH_2), 38.1 (CH), 47.6 (C), 65.3 (CH_2), 67.0 (CH_2), 84.2 (CH), 85.6 (C), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 129.78 (CH), 129.83 (CH), 133.3 (C), 133.4 (C), 135.7 (CH), 135.8 (CH), 138.3 (C), 173.1 (C); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{IO}_4\text{SiNa}$ 705.1873; Found 705.1858. (YA11173)

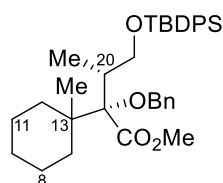
Methyl [2*S*,2(1*S*),3*R*]-2-Benzyloxy-4-(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy-3-methyl-2-[1-methylcyclohex-2-en-1-yl]butanoate (88).



Potassium carbonate (87.1 mg, 0.63 mmol) was added to an ice-cooled mixture (0 °C) of carboxylic acid **82a** (117 mg, 0.21 mmol) and iodomethane (40 μL , 0.64 mmol) in DMF (2 mL). After stirring for 1 h, H_2O (40 mL) was added to the yellow mixture, and the resulting mixture was extracted with *n*-hexane/AcOEt (3:1, 2×50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (40 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (143 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 15 g, 9:1 *n*-hexane/AcOEt) to give methyl ester **88** (103 mg, 85%) as a colorless oil: R_f 0.64 (5:1 *n*-hexane/AcOEt); $[\alpha]_D^{27} -12.1$ (*c* 1.05, C_6H_6); IR (neat) 3071, 2932, 2856, 1738, 1429, 1219, 1113, 1028 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.05 (s, 9H, *Bu*), 1.14 (s, 3H, C18- H_3), 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, C21- H_3), 1.63–1.72 (m, 3H, one of C12- H_2 and C11- H_2), 1.85 (dt, $J = 5.1, 12.7$ Hz, 1H, one of C12- H_2), 1.92–1.98 (m, 2H, C9- H_2), 2.63 (ddq, $J = 3.1, 9.6, 7.0$ Hz, 1H, C20- H_2), 3.49 (s, 3H, OMe), 3.59 (dd, $J = 3.1, 9.6$ Hz, 1H, one of C22- H_2), 3.69 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, one of C22- H_2), 4.68 (s, 2H, CH_2Ph), 5.55 (ddd, $J = 2.9, 4.4, 10.3$ Hz, 1H, C8- H), 5.83 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, C14- H), 7.22 (m, 1H, aromatic- H), 7.28–7.29 (m, 4H, aromatic- H), 7.35–7.44 (m, 6H, aromatic- H), 7.64–7.66 (m, 4H,

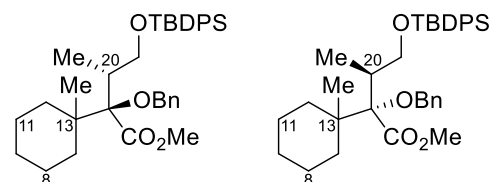
aromatic-*H*); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 13.0 (CH_3), 19.2 (C), 19.3 (CH_2), 24.6 (CH_2), 25.5 (CH_3), 26.9 (CH_3), 31.4 (CH_2), 42.0 (CH), 43.1 (C), 51.0 (CH_3), 67.5 (CH_2), 67.9 (CH_2), 89.0 (C), 125.3 (CH), 126.8 (CH), 127.58 (CH), 127.62 (CH), 128.0 (CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 133.6 (C), 133.8 (C), 134.7 (CH), 135.58 (CH), 135.60 (CH), 139.9 (C), 173.5 (C); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{SiNa}$ 593.3063; Found 593.3050. (YA11085)

Methyl [2*S*,3*R*]-2-Benzoyloxy-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)butanoate (87a).



Platinum oxide (3.0 mg, 0.013 mmol) was added to a solution of ester **88** (27.7 mg, 0.049 mmol) in EtOH (1.5 mL), and the mixture was vigorously stirred under 1 atm of hydrogen for 29 h. The catalyst was filtered through a Celite pad, and the filtrate was evaporated in vacuo. Purification of the crude product (42.2 mg) by preparative thin layer chromatography (200×200×0.25 mm preparative silica gel plate and elution with 20:1 *n*-hexane/AcOEt twice) gave hydrogenated compound **87a** (21.2 mg, 77%) as a colorless oil: R_f 0.59 (5:1 *n*-hexane/AcOEt); $[\alpha]_D^{26} -10.3$ (c 1.02, CHCl_3); IR (neat) 2930, 2859, 1736, 1427, 1240, 1217, 1113, 1028 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.05 (s, 9H, *Bu*), 1.14 (s, 3H, *CMe*), 1.25–1.31 (m, 2H, CH_2 of cyclohexane), 1.28 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, *CHMe*), 1.40–1.61 (m, 6H, CH_2 of cyclohexane), 1.68 (m, 1H, CH_2 of cyclohexane), 1.78 (dt, $J = 4.3, 13.1$ Hz, 1H, CH_2 of cyclohexane), 2.61 (m, 1H, *CHMe*), 3.47 (s, 3H, *OMe*), 3.56 (dd, $J = 2.1, 9.4$ Hz, 1H, one of CHCH_2OSi), 3.70 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, one of CHCH_2OSi), 4.64 (s, 2H, CH_2Ph), 7.22 (m, 1H, aromatic-*H*), 7.28–7.29 (m, 4H, aromatic-*H*), 7.37–7.42 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.64–7.66 (m, 4H, aromatic-*H*); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 14.0 (CH_3), 18.8 (CH_3), 19.3 (C), 22.1 (CH_2), 22.4 (CH_2), 25.8 (CH_2), 26.8 (CH_3), 32.6 (CH_2), 33.8 (CH_2), 41.8 (CH), 42.6 (C), 50.8 (CH_3), 67.9 (CH_2), 68.3 (CH_2), 89.7 (CH_2), 126.8 (CH), 127.58 (CH), 127.64 (CH), 128.0 (CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 133.6 (C), 133.8 (C), 135.59 (CH), 135.61 (CH), 140.0 (C), 173.9 (C); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{SiNa}$ 595.3220; Found 595.3231.

Methyl (2*R,3*R**)-2-Benzoyloxy-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)butanoate (87b).**

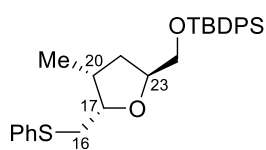


Trimethylsilyldiazomethane in *n*-hexane (1.7 M, 35 μL , 0.06 mmol) was added to a 1.6:1 mixture of minor isomers **82b** and **82c** (15.1 mg) in benzene/MeOH (1:1, 1.5 mL) at 0 °C. After stirring for 5 min, the mixture was concentrated in vacuo, and the residual pale yellow oil (16.0 mg) was used without further purification.

Platinum oxide (3.0 mg, 0.013 mmol) was added to a solution of the crude ester (16.0 mg) in EtOH (1.5 mL), and the mixture was vigorously stirred under 1 atm of hydrogen for 26 h. The catalyst was filtered through a Celite pad, and the filtrate was evaporated in vacuo. Purification of the crude product (15.5 mg) by preparative thin layer chromatography (200×100×0.25 mm preparative silica gel plate and elution with 20:1 *n*-hexane/AcOEt twice) gave hydrogenated compound **87b** (4.8 mg) as a colorless oil: R_f 0.59 (5:1 *n*-hexane/AcOEt); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (s, 3H, C18- H_3), 1.05 (s, 9H, *Bu*), 1.13 (m, 1H, CH_2 of cyclohexane), 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, C20- H_3), 1.25–1.43 (m, 6H, CH_2 of cyclohexane), 1.50–1.64 (m, 3H, CH_2 of cyclohexane), 2.55 (m, 1H, C20-*H*), 3.58 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H, one of C22- H_2), 3.71 (s, 3H, *OMe*), 4.13 (dd, $J = 3.9, 9.9$ Hz, 1H, one of C22- H_2), 4.79 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, one of CH_2Ph), 4.83 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, one of CH_2Ph), 7.24 (m, 1H, aromatic-*H*), 7.29–7.30 (m, 4H, aromatic-*H*), 7.35–7.42 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.65–7.69 (m, 4H, aromatic-*H*); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{SiNa}$ 595.3220; Found 595.3195.

第1章第3節に関する実験

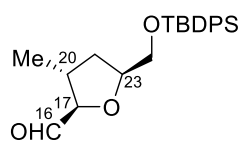
(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-3-methyl-2-(phenylthiomethyl)tetrahydrofuran (92).



BuLi in *n*-hexane (2.2 M, 12.0 mL, 26.4 mmol) was added to an ice-cooled mixture (0 °C) of thioanisole (3.10 mL, 26.5 mmol) and DABCO (2.97 g, 26.5 mmol) in THF (160 mL). After stirring for 1 h, the mixture was cooled to -78 °C, and a solution of lactone **90** (7.50 g, 20.4 mmol) in THF (40 mL) was added dropwise. After stirring for 20 min, the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (170 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (350 mL and 250 mL). The combined organic extracts were washed with brine (200 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (12.1 g), which was chromatographed (silica gel 250 g, 4:1 *n*-hexane/AcOEt) to give a mixture containing hemiketal **31** (8.70 g) as a colorless oil.

To a cooled solution (-78 °C) of hemiketal **31** (8.70 g) in CH₂Cl₂ (180 mL) was added triethylsilane (4.2 mL, 26.5 mmol), followed by addition of BF₃·OEt₂ (3.3 mL, 26.5 mmol). After stirring for 1 h, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (120 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (300 and 200 mL). The combined organic extracts were washed with brine (80 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (9.20 g), which was purified by column chromatography (silica gel 250 g, 19:1 *n*-hexane/AcOEt) to give sulfide **92** (7.28 g, 86% for 2 steps) as a colorless oil: *R*_f 0.36 (10:1 *n*-hexane/AcOEt); [α]_D²⁶ -21.3 (*c* 1.36, CHCl₃); IR (neat) 3071, 3049, 2959, 2930, 2857, 1427, 1113 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H, C21-*H*₃), 1.06 (s, 9H, *t*-Bu), 1.64 (dt, *J* = 11.7, 7.0 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 2.07–2.16 (m, 2H, C20-*H* and one of C22-*H*₂), 3.05 (dd, *J* = 6.4, 13.3 Hz, 1H, one of C16-*H*₂), 3.08 (dd, *J* = 5.1, 13.3 Hz, 1H, one of C16-*H*₂), 3.62–3.66 (m, 3H, C17-*H* and C24-*H*₂), 4.13 (dt, *J* = 12.3, 4.7 Hz, 1H, C23-*H*), 7.15 (m, 1H, aromatic-*H*), 7.23–7.25 (m, 2H, aromatic-*H*), 7.33–7.43 (m, 8H, aromatic-*H*), 7.66–7.70 (m, 4H, aromatic-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 17.6 (CH₃), 19.3 (C), 26.9 (CH₃), 36.3 (CH₂), 37.9 (CH), 38.1 (CH₂), 66.3 (CH₂), 78.6 (CH), 84.7 (CH), 125.7 (CH), 127.64 (CH), 127.65 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 129.59 (CH), 129.62 (CH), 133.6 (C), 135.64 (CH), 135.65 (CH), 136.9 (C); HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₂₉H₃₆O₂SSiNa 499.2103; Found 499.2087; Anal. Calcd for C₂₉H₃₆O₂SSi: C, 73.06; H, 7.61. Found: C, 72.89; H, 7.68. (HY1064)

(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-3-methyltetrahydrofuran-2-carbaldehyde (94).



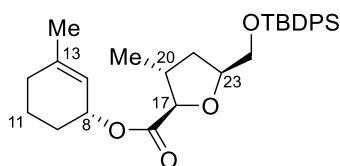
m-CPBA (ca. 70%, 21.1 g, ca. 85.6 mmol) was added to an ice-cooled (0 °C) solution of sulfide **92** (40.0 g, 83.9 mmol) in CH₂Cl₂ (420 mL). After stirring for 1 h, the reaction mixture was quenched with solid Na₂S₂O₃·5H₂O (20.0 g), followed by addition of saturated aqueous NaHCO₃ (500 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (3×500 mL). The combined organic extracts were washed with brine (400 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (43.8 g), which was used without further purification.

TFAA (35.0 mL, 249 mmol) was added to an ice-cooled mixture (0 °C) of crude sulfoxide **93** (43.8 g) and 2,6-lutidine (29 mL, 249 mmol) in CH₂Cl₂ (400 mL). After stirring for 1 h, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (400 mL) and the resulting mixture was extracted with AcOEt (3×600 mL). The combined organic extracts were successively washed with saturated aqueous NaHCO₃ (400 mL) and brine (400 mL), and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (69.1 g), which was used without further purification.

NaHCO₃ (70.5 g, 839 mmol) was added to a solution of crude trifluoroacetate (69.1 g) in acetone/H₂O (1:1, 400 mL). After stirring for 24 h, the mixture was diluted with AcOEt (200 mL), and acetone was removed in vacuo. The residue was passed through a Celite pad, and the filtrate was partitioned

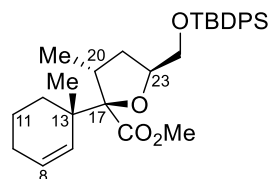
between AcOEt (600 mL) and H₂O (200 mL). The aqueous layer was extracted with AcOEt (3×600 mL), and the combined organic extracts were washed with brine (200 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (65.2 g), which was purified by column chromatography (silica gel 500 g, 5:1 *n*-hexane/AcOEt) to give aldehyde **94** (26.3 g, 82% for 3 steps) as a colorless oil: *R_f* 0.45 (3:1 *n*-hexane/AcOEt); $[\alpha]_D^{16} +39.4$ (*c* 1.03, CHCl₃); IR (neat) 3071, 2961, 2930, 2859, 1734, 1472, 1460, 1427, 1112 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.06 (s, 9H, *t*Bu), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C21-*H*₃), 1.70 (dt, *J* = 12.4, 7.8 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 2.12 (ddd, *J* = 5.0, 7.8, 12.4 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 2.40 (dtq, *J* = 7.3, 7.8, 6.8 Hz, 1H, C20-*H*₃), 3.67 (dd, *J* = 4.2, 10.9 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.74 (dd, *J* = 4.7, 10.9 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.76 (dd, *J* = 2.5, 7.3 Hz, 1H, C17-*H*), 4.32 (dddd, *J* = 4.2, 4.7, 5.0, 7.8 Hz, 1H, C23-*H*), 7.38–7.45 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.67–7.71 (m, 4H, aromatic-*H*), 9.63 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, C16-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 17.2 (CH₃), 19.2 (C), 26.8 (CH₃), 35.9 (CH₂), 36.0 (CH), 66.1 (CH₂), 80.5 (CH), 89.6 (CH), 127.70 (CH), 127.72 (CH), 129.7 (CH), 129.8 (CH), 133.26 (C), 133.28 (C), 135.58 (CH), 135.61 (CH), 203.0 (CH); HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₂₃H₃₀O₃SiNa 405.1862; Found 405.1871. (YA11022)

(*R*)-3-Methylcyclohex-2-en-1-yl (2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-3-methyltetrahydrofuran-2-carboxylate (97**).**



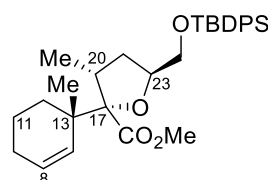
To an ice-cooled solution (0 °C) of aldehyde **94** (3.00 g, 7.84 mmol) in EtOH (10 mL) was added a solution of AgNO₃ (5.30 g, 31.2 mmol) in H₂O (5 mL), followed by addition of a solution of KOH (3.50 g, 62.4 mmol) in H₂O (5 mL). After stirring for 1 h, resulting black suspension was diluted with H₂O (40 mL) and passed through a Celite pad. The yellow filtrate was extracted with AcOEt (4×120 mL), and the combined organic extracts were washed with brine (40 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (3.19 g), which was chromatographed (silica gel 100 g, 3:1 CH₂Cl₂/MeOH) to give potassium carboxylate **95** (3.19 g) as a pale yellow solid.

To an ice-cooled solution (0 °C) of crude potassium carboxylate **95** (3.19 g) in CH₂Cl₂ (40 mL) was added oxalyl chloride (1.0 mL, 11.8 mmol), followed by addition of DMF (60 μL, 0.77 mmol). After stirring at room temperature for 1 h, the mixture was concentrated in vacuo, and the residue was dissolved in CH₂Cl₂ (40 mL). A mixture of alcohol **80** (1.06 g, 9.45 mmol), Et₃N (5.5 mL, 39.5 mmol) and DMAP (87.0 mg, 0.712 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added to the solution of crude acyl chloride at 0 °C. After stirring for 2 h, the reaction mixture was partitioned between AcOEt (200 mL) and H₂O (40 mL), and the aqueous layer was extracted with AcOEt (200 mL). The combined organic extracts were washed with brine (40 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (4.15 g), which was purified by column chromatography (silica gel 200 g, 20:1 *n*-hexane/AcOEt) to give ester **97** (2.52 g, 65% for 3 steps) as a colorless oil: *R_f* 0.52 (5:1 *n*-hexane/ AcOEt); $[\alpha]_D^{27} +77.0$ (*c* 1.49, CHCl₃); IR (neat) 3071, 3049, 2932, 2859, 1748, 1458, 1427, 1275, 1198, 1113 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (s, 9H, *t*Bu), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C21-*H*₃), 1.56–1.76 (m, 5H, C9-*H*₂ and one of C22-*H*₂), 1.67 (s, 3H, C18-*H*₃), 1.84–1.96 (m, 2H, C12-*H*₂), 2.07 (m, 1H, one of C22-*H*₂), 2.35 (m, 1H, C20-*H*), 3.64 (dd, *J* = 6.8, 10.3 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.83 (dd, *J* = 4.9, 10.3 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 3.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, C17-*H*), 4.25 (m, 1H, C23-*H*), 5.24 (m, 1H, C8-*H*), 5.41 (m, 1H, C14-*H*), 7.35–7.43 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.66–7.69 (m, 4H, aromatic-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 18.2 (CH₃), 19.0 (CH₂), 19.2 (C), 23.7 (CH₃), 26.8 (CH₂), 27.9 (CH₂), 29.9 (CH₃), 36.3 (CH), 38.0 (CH₂), 66.1 (CH₂), 69.3 (CH), 80.1 (CH), 84.1 (CH), 119.8 (CH), 127.617 (CH), 127.625 (CH), 129.57 (CH), 129.58 (CH), 133.61 (C), 133.64 (C), 135.61 (CH), 135.63 (CH), 141.1 (C), 172.4 (C); HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₃₀H₄₀O₄SiNa 515.2594; Found 515.2593; Anal. Calcd for C₃₀H₄₀O₄Si: C, 73.13; H, 8.18. Found: C, 73.10; H, 8.02. (YA10146)

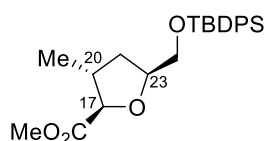
Methyl [2*R*,2(1*S*),3*R*,5*S*]-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-3-methyl-2-[1-methylcyclohex-2-en-1-yl]tetrahydrofuran-2-carboxylate (99b**).**


To a cooled solution ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) of ester **97** (1.25 g, 2.54 mmol) in THF (40 mL) was added a solution of LDA [prepared from diisopropylamine (0.55 mL, 3.92 mmol) and BuLi in *n*-hexane (1.56 M, 2.50 mL, 3.90 mmol)] in THF (10 mL), followed by addition of chlorotrimethylsilane (0.48 mL, 0.38 mmol). After stirring at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 5 min, the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 10 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (40 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt ($3\times 100\text{ mL}$). The combined organic extracts were washed with brine (40 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (1.75 g), which was chromatographed (silica gel 150 g, 7:1 *n*-hexane/AcOEt) to give an inseparable mixture of carboxylic acids **98a** and **98b** (921 mg, 74%) as a colorless oil.

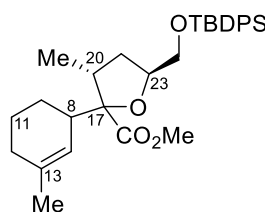
Potassium carbonate (775 mg, 5.61 mmol) was added to an ice-cooled mixture ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$) of carboxylic acids **98a** and **98b** (921 mg, 1.87 mmol) and iodomethane (0.35 mL, 5.62 mmol) in DMF (19 mL). After stirring for 4 h, the resulting yellow mixture was partitioned between *n*-hexane/AcOEt (3:1, 50 mL) and H_2O (40 mL), and the aqueous layer was extracted with *n*-hexane/AcOEt (3:1, $2\times 50\text{ mL}$). The combined organic extracts were washed with brine (40 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (1.41 g), which was flash chromatographed (silica gel 30 g, 9:1 *n*-hexane/AcOEt) to give a mixture of methyl esters **99a** and **99b** (938 mg, 99%) as a colorless oil. The diastereomeric ratio (**99a** and **99b**) was determined to be 6:94 by HPLC analysis [column, Zorbax[®] Sil, $4.6\times 250\text{ mm}$; eluent, 50:1 *n*-hexane/THF; flow rate, 1.5 mL/min; detection, 254 nm; $t_{\text{R}} = 10.0\text{ min}$ for major isomer **99b**, $t_{\text{R}} = 11.4\text{ min}$ for minor isomer **99a**]. Separation of diastereomers **99a** and **99b** by flash column chromatography (silica gel 100 g, 50:1 *n*-hexane/AcOEt) yielded isomer **99a** (61.0 mg, 5%) and isomer **99b** (877 mg, 94%) as colorless oils: R_f 0.31 (10:1 *n*-hexane/AcOEt); $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +7.1$ (c 1.08, CHCl_3); IR (neat) 3071, 2932, 2859, 1732, 1456, 1427, 1227, 1113 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.04 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H, C21- H_3), 1.05 (s, 9H, *t*Bu), 1.08 (s, 3H, C18- H_3), 1.49–1.62 (m, 4H, C11- H_2 , one of C12- H_2 and one of C22- H_2), 1.80–1.89 (m, 3H, C9- H_2 and one of C12- H_2), 2.16 (ddd, $J = 5.0, 8.6, 13.5\text{ Hz}$, 1H, one of C22- H_2), 2.46 (m, 1H, C20- H), 3.66 (dd, $J = 4.3, 10.6\text{ Hz}$, 1H, one of C24- H_2), 3.69 (dd, $J = 5.2, 10.6\text{ Hz}$, 1H, one of C24- H_2), 3.71 (s, 3H, OMe), 4.29 (m, 1H, C23- H), 5.65 (m, 1H, C8- H), 5.95 (m, 1H, C14- H), 7.36–7.43 (m, 6H, aromatic- H), 7.67 (m, 4H, aromatic- H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3) δ 18.0 (CH_3), 19.49 (C), 19.51 (CH_2), 23.6 (CH_3), 25.1 (CH_2), 27.1 (CH_3), 30.8 (CH_2), 36.9 (CH), 37.3 (CH_2), 42.1 (C), 51.4 (CH_3), 66.0 (CH_2), 78.3 (CH), 94.2 (C), 127.3 (CH), 127.87 (CH), 127.89 (CH), 129.8 (CH), 129.9 (CH), 133.0 (CH), 133.7 (C), 133.9 (C), 135.85 (CH), 135.90 (CH), 173.9 (C); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SiNa}$ 529.2750; Found 529.2769.



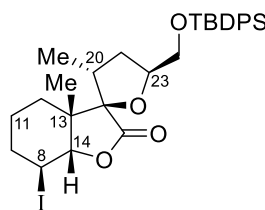
Data for [2*S*,2(1*S*),3*R*,5*S*]-isomer **99a:** R_f 0.28 (10:1 *n*-hexane/AcOEt); $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -14.2$ (c 0.16, CHCl_3); IR (neat) 3028, 2932, 2856, 1732, 1460, 1427, 1227, 1113 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.056 (s, 9H, *t*Bu), 1.063 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3H, C21- H_3), 1.10 (s, 3H, C18- H_3), 1.51–1.66 (m, 3H, one of C11- H_2 , one of C12- H_2 and one of C22- H_2), 1.72 (dt, $J = 3.4, 13.1\text{ Hz}$, 1H, one of C12- H_2), 1.86 (m, 1H, one of C11- H_2), 1.90–1.93 (m, 2H, C9- H_2), 2.20 (ddd, $J = 7.0, 9.1, 12.2\text{ Hz}$, 1H, one of C22- H_2), 2.48 (m, 1H, C20- H_2), 3.69 (dd, $J = 3.8, 10.7\text{ Hz}$, 1H, one of C24- H_2), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.80 (dd, $J = 4.9, 10.7\text{ Hz}$, 1H, one of C24- H_2), 4.29 (m, 1H, C23- H), 5.68 (dt, $J = 10.0, 3.3\text{ Hz}$, 1H, C8- H), 5.76 (dd, $J = 1.6, 10.0\text{ Hz}$, 1H, C14- H), 7.36–7.43 (m, 6H, aromatic- H), 7.66–7.70 (m, 4H, aromatic- H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3) δ 18.6 (CH_3), 19.1 (CH_2), 19.3 (CH), 23.3 (CH_3), 24.9 (CH_2), 26.8 (CH_3), 31.3 (CH_2), 36.8 (C), 37.4 (CH_2), 42.5 (C), 51.2 (CH_3), 65.2 (CH_2), 78.4 (CH), 94.8 (C), 127.63 (CH), 127.65 (CH), 129.56 (CH), 129.61 (CH), 132.6 (CH), 133.5 (C), 133.6 (C), 135.6 (CH), 135.7 (CH), 173.4 (C); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SiNa}$ 529.2750, Found 529.2730. (YA11088)

Methyl (2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-3-methyltetrahydrofuran-2-carboxylate. (methyl ester of **103**)


This compound was partially isolated from a mixture of byproducts for the rearrangement: $[\alpha]_D^{21} +8.1$ (*c* 2.43, CHCl₃); IR (neat) 3071, 3049, 2959, 2932, 2857, 1757, 1427, 1285, 1206, 1113 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.06 (s, 9H, *t*Bu), 1.18 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C21-*H*₃), 1.70 (dt, *J* = 7.4, 12.5 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 2.10 (ddd, *J* = 5.4, 7.7, 12.5 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 2.41 (dddq, *J* = 6.9, 7.4, 7.7, 6.7 Hz, 1H, C20-*H*), 3.67 (dd, *J* = 6.3, 10.5 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.80 (dd, *J* = 4.7, 10.5 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 4.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, C17-*H*), 4.26 (dddd, *J* = 4.7, 5.4, 6.3, 7.4 Hz, 1H, C23-*H*), 7.36–7.44 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.67–7.71 (m, 4H, aromatic-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 18.0 (CH₃), 19.2 (C), 26.8 (CH₃), 36.2 (CH₂), 37.9 (CH), 51.9 (CH₃), 66.1 (CH₂), 80.1 (CH), 84.0 (CH), 127.61 (CH), 127.62 (CH), 127.63 (CH), 129.59 (CH), 129.62 (CH), 133.53 (C), 133.54 (C), 135.61 (CH), 135.62 (CH), 172.9 (C); HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₂₄H₃₂O₄SiNa 435.1968, Found 435.1947.

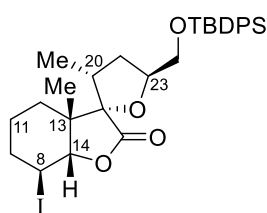
Methyl (3*R*,5*S*)-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-3-methyl-2-[3-methylcyclohex-2-en-yl]tetrahydrofuran-2-carboxylate. (methyl ester of **105**)


This compound was partially isolated from a mixture of byproducts for the rearrangement. The stereochemistry was not determined: $[\alpha]_D^{24} -4.7$ (*c* 1.01, CHCl₃); IR (neat) 3071, 3049, 2932, 2859, 1744, 1726, 1462, 1429, 1231, 1113 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.04 (s, 9H, *t*Bu), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.7H, C21-*H*₃ of major isomer), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.3H, C21-*H*₃ of minor isomer), 1.17–1.54 (m, 2H, CH₂ of cyclohexene), 1.58 (s, 1.3H, C18-*H*₃ of minor isomer), 1.64 (s, 1.7H, C18-*H*₃ of major isomer), 1.75–1.88 (m, 6H, CH₂ of cyclohexene and C22-*H*₂), 2.54 (m, 1H, C8-*H*), 2.66 (m, 0.43H, C20-*H* of minor isomer), 2.72 (m, 0.57H, C20-*H* of major isomer), 3.50 (s, 1.3H, OMe of minor isomer), 3.52 (s, 1.7H, OMe of major isomer), 3.54–3.57 (m, 1H, one of C24-*H*₂), 3.82 (dd, *J* = 4.9, 10.1, 0.43H, one of C24-*H*₂ of minor isomer), 3.87 (dd, *J* = 5.1, 10.3 Hz, 0.57H, one of C24-*H*₂ of major isomer), 4.26–4.33 (m, 1H, C23-*H*), 5.19 (s, 0.57H, C14-*H* of major isomer), 5.48 (s, 0.43H, C14-*H* of minor isomer), 7.35–7.42 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.65–7.69 (m, 4H, aromatic-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 14.50 (CH₃), 14.54 (CH₃), 19.2 (C), 22.26 (CH₂), 22.31 (CH₂), 24.10 (CH₃), 24.14 (CH₃), 24.3 (CH₂), 24.7 (CH₂), 26.83 (CH₃), 26.84 (CH₃), 29.8 (CH₂), 29.9 (CH₂), 36.7 (CH₂), 37.0 (CH₂), 39.0 (CH), 39.1 (CH), 40.4 (CH), 40.8 (CH), 51.4 (CH₃), 51.5 (CH₃), 66.6 (CH₂), 66.7 (CH₂), 78.94 (CH), 79.02 (CH), 91.2 (C), 91.4 (C), 121.0 (CH), 121.1 (CH), 127.58 (CH), 127.59 (CH), 129.5 (CH), 133.61 (C), 133.63 (C), 133.74 (C), 133.75 (C), 135.62 (CH), 135.63 (CH), 135.7 (CH), 135.9 (CH), 136.1 (C), 175.1 (C), 175.2 (C); HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₃₁H₄₂O₄SiNa 529.2750, Found 529.2735.

(1*S*,3*S*,5*R*,3*a'S*,4'*S*,7*a'**S*)-3-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-4'-iodo-5,7*a'*-dimethyl-2,3'-dioxaspiro[cyclopentane-1,1'-hexahydroindan]-2'-one (**100b**).**


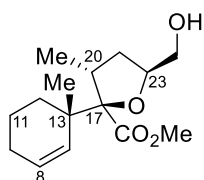
Iodine (453 mg, 1.78 mmol) was added to a solution of carboxylic acids **98a** and **98b** (797 mg, 1.62 mmol) in MeCN/saturated aqueous NaHCO₃ (1:1, 20 mL) at 0 °C. After stirring for 90 min, the reaction was quenched with 1 M aqueous Na₂S₂O₃ (30 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (2×100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (30 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (977 mg), which was purified by flash column chromatography (silica gel 70 g, 20:1 *n*-hexane/AcOEt) to give isomer **100b** (802 mg, 81%) as a white solid, along with isomer **100a** (35.5 mg, 4%) as a colorless oil: *R*_f 0.54 (5:1 *n*-hexane/AcOEt); mp 139–140 °C (colorless prisms from *n*-hexane); $[\alpha]_D^{25} +53.7$ (*c* 1.08, CHCl₃); IR (KBr) 3071, 2934,

2857, 1780, 1460, 1233, 1113, 970, 702 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 0.79 (m, 1H, one of C12- H_2), 0.95–1.04 (m, 2H, one of C11- H_2 and one of C12- H_2), 1.14 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C21- H_3), 1.16 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 1.28 (s, 3H, C18- H_3), 1.33 (m, 1H, one of C11- H_2), 1.48–1.60 (m, 2H, C9- H_2), 1.83 (m, 1H, one of C22- H_2), 1.93 (m, 1H, one of C22- H_2), 2.10 (m, 1H, C20- H), 3.51 (dd, $J = 4.8, 10.7$ Hz, 1H, one of C24- H_2), 3.58 (dd, $J = 4.7, 10.7$ Hz, 1H, one of C24- H_2), 4.19 (m, 1H, C23- H), 4.28 (m, 1H, C8- H), 4.72 (s, 1H, C14- H), 7.25–7.26 (m, 6H, aromatic- H), 7.75–7.79 (m, 4H, aromatic- H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, C_6D_6) δ 15.9 (CH_3), 17.4 (CH_2), 17.8 (CH_3), 19.4 (C), 23.5 (CH), 27.0 (CH_3), 29.3 (CH_2), 30.6 (CH_2), 32.8 (CH), 36.7 (CH_2), 43.9 (C), 66.0 (CH_2), 77.7 (CH), 83.7 (CH), 91.4 (C), 128.11 (CH), 128.14 (CH), 128.3 (CH), 130.06 (CH), 130.10 (CH), 133.8 (C), 133.9 (C), 136.0 (CH), 172.0 (C); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{IO}_4\text{SiNa}$ 641.1560; Found 641.1549; Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{IO}_4\text{Si}$: C, 58.25; H, 6.35. Found: C, 58.17; H, 6.35.



Data for (1R,3S,5R,3a'S,4'S,7a'S)-isomer 100a: R_f 0.52 (5:1 n -hexane/AcOEt); $[\alpha]_D^{27} +2.5$ (c 1.19, CHCl_3); IR (neat) 3071, 2932, 2859, 1782, 1456, 1236, 1113, 970, 702 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.06 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 1.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, C21- H_3), 1.36 (s, 3H, C18- H_3), 1.55–1.63 (m, 3H, one of C11- H_2 and C12- H_2), 1.75 (m, 1H, one of C11- H_2), 1.88–2.00 (m, 3H, C9- H_2 and of one of C22- H_2), 2.15 (ddd, $J = 4.7, 8.1, 12.5$ Hz, 1H, one of C22- H_2), 2.50 (m, 1H, C20- H), 3.60 (dd, $J = 4.0, 10.9$ Hz, 1H, one of C24- H_2), 3.70 (dd, $J = 4.4, 10.9$ Hz, 1H, one of C24- H_2), 4.43 (m, 1H, C23- H), 4.50 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, C8- H), 4.62 (dt, $J = 3.1, 3.3$ Hz, 1H, C14- H), 7.37–7.45 (m, 6H, aromatic- H), 7.65–7.69 (m, 4H, aromatic- H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 15.7 (CH_3), 18.1 (CH_2), 19.2 (C), 20.1 (CH_3), 24.3 (CH), 26.8 (CH_3), 30.0 (CH_2), 31.2 (CH_2), 35.3 (CH_2), 35.5 (CH), 43.2 (C), 65.7 (CH_2), 78.1 (CH), 83.5 (CH), 93.2 (C), 127.68 (CH), 127.72 (CH), 129.67 (CH), 129.74 (CH), 133.2 (C), 133.4 (C), 135.5 (CH), 135.6 (CH), 175.9 (C); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{IO}_4\text{SiNa}$ 641.1560; Found 651.1568.

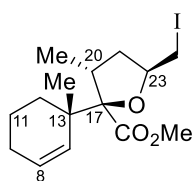
Methyl [2R,2(1S),3R,5S]-5-(Hydroxymethyl)-3-methyl-2-(1-methylcyclohex-2-en-1-yl)tetrahydro-furan-2-carboxylate (108).



NH_4F (249 mg, 6.72 mmol) was added to a solution of TBDPS ether **99b** (341 mg, 0.673 mmol) in MeOH/EtOH (5:2, 7 mL). After stirring for 24 h, the mixture was partitioned between AcOEt (70 mL) and H_2O (15 mL), and the aqueous layer was extracted with AcOEt (70 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (391 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 10 g, 2:1 n -hexane/AcOEt) to give alcohol **108** (170 mg, 94%) as a colorless oil: R_f 0.31 (3:1 n -hexane/AcOEt); $[\alpha]_D^{22} +19.5$ (c 1.17, CHCl_3); IR (neat) 3442, 2937, 1732, 1456, 1227, 1101, 1051 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, C21- H_3), 1.20 (s, 3H, C18- H_3), 1.52–1.71 (m, 4H, C11- H_2 and one of C12- H_2 and one of C22- H_2), 1.81 (dt, $J = 3.3, 12.5$ Hz, 1H, one of C12- H_2), 1.92–1.94 (m, 2H, C9- H_2), 2.04 (ddd, $J = 5.6, 9.0, 12.5$ Hz, 1H, one of C22- H_2), 2.55 (m, 1H, C20- H), 3.47 (dd, $J = 5.1, 11.6$ Hz, 1H, one of C24- H_2), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.74 (dd, $J = 3.4, 11.6$ Hz, 1H, one of C24- H_2), 4.32 (m, 1H, C23- H), 5.75 (m, 1H, C8- H), 5.84 (m, 1H, C14- H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 18.0 (CH_3), 19.2 (CH_2), 23.2 (CH_3), 24.8 (CH_2), 31.1 (CH_2), 36.5 (CH_2), 37.0 (CH), 42.0 (C), 51.3 (CH_3), 65.0 (CH_2), 78.0 (CH), 94.1 (C), 127.8 (CH), 132.4 (CH), 173.2 (C); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ 291.1572; Found 291.1555. (YA10105)

Methyl [2R,2(1S),3R,5S]-5-(Iodomethyl)-3-methyl-2-(1-methylcyclohex-2-en-1-yl)tetrahydro-furan-2-carboxylate (109).

Iodine (103 mg, 0.405 mmol) was added to a mixture of alcohol **108** (72.4 mg, 0.270 mmol),



triphenylphosphine (106 mg, 0.405 mmol) and imidazole (55.1 mg, 0.809 mmol) in toluene (2.7 mL). After stirring at 50 °C for 1 h, the reaction was quenched with 1 M aqueous Na₂S₂O₃ (5 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (2×30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (247 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 10 g, 20:1 *n*-hexane/AcOEt) to give iodide **109** (96.3 mg, 94%) as a colorless oil: *R_f* 0.42 (10:1 *n*-hexane/AcOEt); [α]_D²⁰ -15.5 (*c* 1.20, CHCl₃); IR (neat) 2936, 2876, 1732, 1454, 1433, 1229, 1061 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C21-*H*₃), 1.11 (s, 3H, C18-*H*₃), 1.57–1.62 (m, 2H, one of C11-*H*₂ and one of C12-*H*₂), 1.67 (m, 1H, one of C11-*H*₂), 1.76 (ddd, *J* = 8.0, 8.8, 12.9 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 1.82 (dt, *J* = 3.2, 12.5 Hz, 1H, one of C12-*H*₂), 1.90–1.94 (m, 2H, C9-*H*₂), 2.02 (ddd, *J* = 4.8, 8.7, 12.9 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 2.52 (ddq, *J* = 8.7, 8.8, 6.7 Hz, 1H, C20-*H*), 3.12 (dd, *J* = 8.4, 9.7 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.29 (dd, *J* = 4.4, 9.7 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.72 (s, 3H, OMe), 4.35 (dddd, *J* = 4.4, 4.8, 8.0, 8.4 Hz, 1H, C23-*H*), 5.59 (m, 1H, C8-*H*), 5.91 (m, 1H, C14-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 9.8 (CH₂), 17.6 (CH₃), 19.3 (CH₂), 23.4 (CH₃), 24.9 (CH₂), 30.8 (CH₂), 36.2 (CH₂), 40.6 (CH), 41.8 (C), 51.3 (CH₃), 77.5 (CH), 95.2 (C), 127.5 (CH), 132.3 (CH), 173.0 (C); HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₅H₂₃IO₃Na 401.0590; Found 401.0587. (YA10110)

Methyl [2*R*,2(1*S*),3*R*]-2-(1-Methylcyclohex-2-en-1-yl)-3-methyl-2-hydroxy-5-hexenoate (**110**).

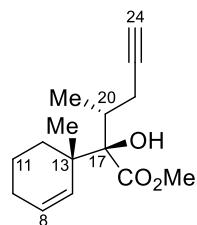
Activated zinc powder (80.0 mg, 1.22 mmol) was added to a solution of iodide **109** (92.6 mg, 0.245 mmol) in AcOH (1.2 mL). After stirring at 110 °C for 1 h, the suspension was filtered through a Celite pad and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was azeotropically dried with toluene (3×5 mL) to furnish the crude product (127 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 5 g, 20:1 *n*-hexane/AcOEt) to give diene **110** (51.3 mg, 83%) as a colorless oil: *R_f* 0.42 (10:1 *n*-hexane/AcOEt); [α]_D²³ +27.4 (*c* 1.06, CHCl₃); IR (neat) 3510, 2938, 1720, 1639, 1437, 1229, 1153 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C21-*H*₃), 1.09 (s, 3H, C18-*H*₃), 1.51–1.71 (m, 3H, C11-*H*₂ and one of C12-*H*₂), 1.91–2.01 (m, 4H, C9-*H*₂, one of C12-*H*₂ and one of C22-*H*₂), 2.19 (m, 1H, C20-*H*), 2.57 (m, 1H, one of C22-*H*₂), 3.36 (s, 1H, C17-OH), 3.77 (s, 3H, OMe), 4.96–5.03 (m, 2H, C24-*H*₂), 5.67 (m, 1H, C23-*H*), 5.70–5.79 (m, 2H, C8-*H* and C14-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 14.8 (CH₃), 19.4 (CH₂), 24.0 (CH₃), 24.5 (CH₂), 30.7 (CH₂), 35.8 (CH₂), 37.8 (CH), 41.9 (C), 52.4 (CH₃), 83.9 (C), 115.9 (CH₂), 126.5 (CH), 133.0 (CH), 137.5 (CH), 177.4 (C); HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₅H₂₄O₃Na 275.1623; Found 275.1642. (YA10112)

Methyl [2*R*,2(1*S*),3*R*,5*S*]-5-(Chloromethyl)-3-methyl-2-(1-methylcyclohex-2-en-1-yl)tetrahydrofuran-2-carboxylate (**116**).

A mixture of alcohol **108** (170 mg, 0.632 mmol) and triphenylphosphine (829 mg, 3.16 mmol) in CCl₄ (6 mL) was heated at reflux for 12 h. After cooling, the resulting brown suspension was concentrated in vacuo. Purification of the residue (1.12 g) by column chromatography (silica gel 50 g, 20:1 *n*-hexane/AcOEt) gave chloride **116** (177 mg, 98%) as a colorless oil: *R_f* 0.47 (5:1 *n*-hexane/AcOEt); [α]_D²³ -5.2 (*c* 1.03, CHCl₃); IR (neat) 2940, 2876, 1732, 1458, 1229, 1076, 739 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C21-*H*₃), 1.11 (s, 3H, C18-*H*₃), 1.54 (m, 1H, one of C12-*H*₂), 1.60 (m, 1H, one of C11-*H*₂), 1.67 (m, 1H, one of C11-*H*₂), 1.71 (ddd, *J* = 8.4, 9.1, 13.0 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 1.83 (dt, *J* = 13.3, 3.9 Hz, 1H, one of C12-*H*₂), 1.90–1.93 (m, 2H, C9-*H*₂), 2.08 (ddd, *J* = 4.5, 8.6, 13.0 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 2.50 (ddq, *J* = 8.4, 8.6, 6.9 Hz, 1H, C20-*H*), 3.46 (dd, *J* = 7.0, 11.0 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.57 (dd, *J* = 4.4, 11.0 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.72 (s, 3H, OMe), 4.42 (dddd, *J* = 4.4, 4.5, 7.0, 9.1 Hz, 1H, C23-*H*), 5.69 (m, 1H, C8-*H*),

5.91 (dd, $J = 1.5, 10.6$ Hz, 1H, C14-*H*); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 17.5 (CH_3), 19.3 (CH_2), 23.2 (CH_3), 24.8 (CH_2), 30.5 (CH_2), 36.3 (CH), 38.2 (CH_2), 41.8 (C), 46.7 (CH_2), 51.3 (CH_3), 77.1 (CH), 94.5 (C), 127.4 (CH), 132.3 (CH), 173.1 (C); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ClO}_3\text{Na}$ 309.1233; Found 309.1238. (YA10187)

Methyl [2*R*,2(1*S*),3*R*]-2-hydroxy-2-(1-methylcyclohex-2-en-1-yl)-3-methyl-5-hexynoate (117).

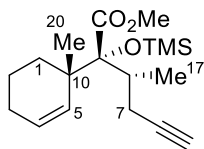


Sodium (167 mg, 7.26 mmol) was added to a yellow solution of $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (10.0 mg, 0.025 mmol) in liquid ammonia (10 mL) at -40 °C. After stirring for 30 min, chloride **116** (139 mg, 0.485 mmol) in THF (5 mL) was added to the brown-colored suspension and the reaction mixture was stirred for 2 h. The reaction was quenched with solid NH_4Cl (1.0 g) and ammonia was evaporated at room temperature. The residue was partitioned between AcOEt (40 mL) and H_2O (15 mL), and the aqueous layer was extracted with AcOEt (40 mL). The combined organic extracts were washed with brine (15 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (150 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 10 g, 20:1 *n*-hexane/AcOEt) to give alkyne **117** (116 mg, 96%) as a colorless oil: R_f 0.44 (5:1 *n*-hexane/AcOEt); $[\alpha]_D^{23} +45.8$ (c 1.03, CHCl_3); IR (neat) 3505, 3306, 2934, 2116, 1719, 1458, 1437, 1381, 1369, 1242, 1098, 629 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C21- H_3), 1.06 (s, 3H, C18- H_3), 1.51 (m, 1H, one of C12- H_2), 1.60 (m, 1H, one of C11- H_2), 1.69 (m, 1H, one of C11- H_2), 1.87–1.95 (m, 3H, C9- H_2 and one of C12- H_2), 1.97 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, C24- H), 2.18 (ddd, $J = 2.6, 10.5, 16.3$ Hz, 1H, one of C22- H_2), 2.35 (ddq, $J = 3.6, 10.5, 6.7$ Hz, 1H, C20- H), 2.64 (ddd, $J = 2.6, 3.6, 16.3$ Hz, 1H, one of C22- H_2), 3.38 (s, 1H, C17- OH), 3.77 (s, 3H, OMe), 5.66–5.72 (m, 2H, C8- H and C14- H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 15.4 (CH_3), 19.4 (CH_2), 21.2 (CH_2), 23.9 (CH_3), 24.5 (CH_2), 30.7 (CH_2), 37.3 (CH), 41.9 (C), 52.5 (CH_3), 69.4 (CH), 83.2 (C), 83.5 (C), 126.9 (CH), 132.6 (CH), 176.8 (C); HRMS (DART) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_3$ 251.1647; Found 251.1658. (YA11020)

第1章第4節に関する実験

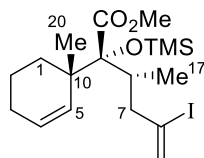
本節に限り、化合物の位置番号はラブダン類の位置番号に準じた。

Methyl [2*R*,2(1*S*),3*R*]-3-Methyl-2-(1-methylcyclohex-2-en-1-yl)-2-(trimethylsilyloxy)-5-hexynoate (124).



TMSOTf (1.50 mL, 8.29 mmol) was added to a mixture of alcohol **117** (1.01 g, 4.03 mmol) and 2,6-lutidine (1.40 mL, 12.0 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) at 0 °C. After stirring at room temperature for 14 h, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (40 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (2×200 mL). The combined organic extracts were washed with brine (40 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (2.91 g), which was purified by column chromatography (silica gel 100 g, 40:1 *n*-hexane/AcOEt) to give TMS ether **124** (1.28 g, 98%) as a colorless oil: *R_f* 0.47 (20:1 *n*-hexane/AcOEt); [α]_D²³ +36.9 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (neat) 3312, 2949, 2118, 1746, 1458, 1435, 1248, 1173 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.17 (s, 9H, SiMe₃), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, C17-*H*₃), 0.99 (s, 3H, C20-*H*₃), 1.38 (m, 1H, one of C1-*H*₂), 1.60 (m, 1H, one of C2-*H*₂), 1.68 (m, 1H, one of C2-*H*₂), 1.84–1.93 (m, 3H, one of C1-*H*₂ and C3-*H*₂), 1.94 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, C6≡*CH*), 2.06 (ddd, *J* = 2.6, 11.0, 16.2 Hz, 1H, one of C7-*H*₂), 2.36 (ddq, *J* = 3.7, 11.0, 6.6 Hz, 1H, C8-*H*), 2.62 (ddd, *J* = 2.6, 3.7, 16.2 Hz, 1H, one of C7-*H*₂), 3.70 (s, 3H, OMe), 5.65 (m, 1H, C4-*H*), 5.73 (m, 1H, C5-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 2.8 (CH₃), 16.2 (CH₃), 19.9 (CH₂), 20.9 (CH₂), 24.5 (CH₂), 24.6 (CH₃), 31.1 (CH₂), 38.4 (CH), 42.4 (C), 51.4 (CH₃), 69.1 (CH), 83.8 (C), 88.0 (C), 126.2 (CH), 133.1 (CH), 175.0 (C); HRMS (DART) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₈H₃₁O₃Si 323.2043; Found 323.2037. (YA11044)

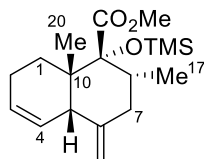
Methyl [2*R*,2(1*S*),3*R*]-5-Iodo-3-methyl-2-(1-methylcyclohex-2-en-1-yl)-2-(trimethylsilyloxy)-5-hexenoate (125).



B-Iodo-9-BBN in hexanes (1.0 M, 2.0 mL, 2.0 mmol) was added to a solution of alkyne **124** (435 mg, 1.35 mmol) in *n*-pentane (14 mL) at 0 °C. After stirring at room temperature for 1 h in the dark, AcOH (230 μL, 4.0 mmol) was added at 0 °C. After 10 min, 1 M aqueous Na₂S₂O₃ (15 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (15 mL) were added, and the resulting mixture was extracted with AcOEt (2×60 mL). The combined organic extracts were washed with brine (30 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (652 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 20 g, 40:1 *n*-hexane/Et₂O) to give vinyl iodide **125** (568 mg, 93%) as a colorless oil: *R_f* 0.76 (20:1 *n*-hexane/Et₂O); [α]_D²⁶ +31.7 (*c* 1.17, CHCl₃); IR (neat) 3028, 2972, 2949, 2835, 1746, 1616, 1456, 1435, 1248, 1173 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.19 (s, 9H, SiMe₃), 0.67 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C17-*H*₃), 1.04 (s, 3H, C20-*H*₃), 1.44 (m, 1H, one of C1-*H*₂), 1.62 (m, 1H, one of C2-*H*₂), 1.71 (m, 1H, one of C1-*H*₂), 1.88–2.00 (m, 3H, one of C2-*H*₂ and C3-*H*₂), 2.05 (dd, *J* = 11.3, 13.5 Hz, 1H, one of C7-*H*₂), 2.44 (ddq, *J* = 3.4, 11.3, 6.7 Hz, 1H, C8-*H*), 2.87 (dd, *J* = 3.4, 13.5 Hz, 1H, one of C7-*H*₂), 3.79 (s, 3H, OMe), 5.69 (m, 1H, C4-*H*), 5.74 (s, 1H, one of C6=CH₂), 5.76 (m, 1H, C5-*H*), 6.04 (s, 1H, one of C6=CH₂); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 2.8 (CH₃), 15.1 (CH₃), 19.9 (CH₂), 24.5 (CH₂), 24.6 (CH₃), 31.1 (CH₂), 38.0 (CH), 42.6 (C), 46.5 (CH₂), 51.5 (CH₃), 88.4 (C), 111.9 (C), 126.3 (CH), 126.8 (CH₂), 133.1 (CH), 175.2 (C); HRMS (DART) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₈H₃₂IO₃Si 451.1165; Found 451.1150. (YA11045)

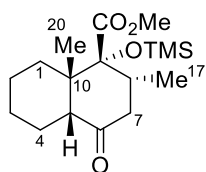
Methyl (1*S*,2*R*,3*R*,6*S*)-1,3-Dimethyl-5-methylene-2-(trimethylsilyloxy)bicyclo[4.4.0]dec-7-ene-2-carboxylate (126).

A yellow mixture of vinyl iodide **125** (92.5 mg, 0.205 mmol), palladium acetate (4.6 mg, 0.021 mmol), 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (10.1 mg, 0.025 mmol), AgNO₃ (69.6 mg, 0.410 mmol) and triethylamine (0.11 mL, 0.787 mmol) in DMSO (21 mL) was degassed by bubbling a stream of



argon for 5 min, and the mixture was heated at 60 °C for 12 h. After cooling, the resulting black suspension was filtered through a Celite pad, and the filtrate was partitioned between *n*-hexane/AcOEt (5:1, 150 mL) and H₂O (40 mL). The aqueous layer was extracted with *n*-hexane/AcOEt (5:1, 2×100 mL), and the combined organic extracts were washed with brine (50 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (72.3 mg), which was purified by flash column chromatography (silica gel 40 g, 40:1 *n*-hexane/Et₂O) to give diene **126** (58.3 mg, 88%) as a colorless oil: *R*_f 0.64 (20:1 *n*-hexane/Et₂O); [α]_D²⁷ -126.2 (*c* 1.06, CHCl₃); IR (neat) 3022, 2953, 2843, 1735, 1437 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.09 (s, 9H, SiMe₃), 0.86 (s, 3H, C20-H₃), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C17-H₃), 1.31 (m, 1H, one of C1-H₂), 1.60 (dt, *J* = 6.0, 12.9 Hz, 1H, C1-H₂), 1.91 (m, 1H, one of C2-H₂), 1.96 (dd, *J* = 8.5, 15.0 Hz, 1H, one of C7-H₂), 2.03 (dt, *J* = 18.3, 6.0 Hz, 1H, one of C2-H₂), 2.32 (ddq, *J* = 8.3, 15.0, 6.7 Hz, 1H, C8-H), 2.54 (m, 1H, one of C7-H₂), 2.57 (m, 1H, C5-H), 3.71 (s, 3H, OMe), 4.63 (dd, *J* = 1.9, 4.0 Hz, 1H, one of C6=CH₂), 4.76 (m, 1H, one of C6=CH₂), 5.52 (dddd, *J* = 1.5, 2.6, 4.6, 10.0 Hz, 1H, C3-H), 5.77 (m, 1H, C4-H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 1.9 (CH₃), 16.9 (CH₃), 21.3 (CH₂), 23.1 (CH₂), 24.5 (CH₃), 33.8 (CH₂), 38.5 (CH), 42.2 (C), 46.5 (CH), 51.0 (CH₃), 85.9 (C), 109.5 (CH₂), 127.11 (CH), 127.14 (CH), 147.6 (C), 174.0 (C); HRMS (EI) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₈H₃₀O₃Si 322.1964; Found 322.1966. (YA11167)

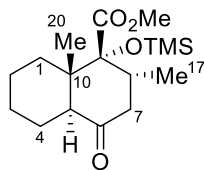
Methyl (1*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-4,6-Dimethyl-2-oxo-5-(trimethylsilyloxy)bicyclo[4.4.0]decane-5-carboxylate (**129**).



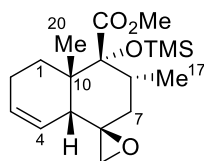
Lindlar catalyst (51.3 mg, 100 wt %) was added to a solution of diene **126** (51.3 mg, 0.159 mmol) in MeOH (3 mL), and the mixture was vigorously stirred for 6 h under 1 atm of hydrogen. The catalyst was filtered through a Celite pad, and the filtrate was evaporated in vacuo. The crude product (49.2 mg) was used without further purification.

To a solution of crude alkene **127** (49.2 mg) and phenylboronic acid (58.2 mg, 0.477 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added a 0.16 M solution of OsO₄ in THF (0.15 mL, 0.024 mmol), followed by addition of NMO (55.9 mg, 0.477 mmol). After stirring for 72 h, the reaction was quenched with 1 M aqueous Na₂S₂O₃ (5 mL), and the resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3×30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (190 mg), which was used without further purification.

NaIO₄ (170 mg, 0.795 mmol) was added to a solution of the crude phenylboronate **128** (190 mg) in THF/pH 7 phosphate buffer (1:1, 3 mL). After stirring at 50 °C for 3 h, the reaction was quenched with 1 M aqueous Na₂S₂O₃ (15 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (2×40 mL). The combined organic extracts were washed with brine (15 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (133 mg), which was purified by flash column chromatography (silica gel 10 g, 10:1 *n*-hexane/AcOEt) to give ketone **129** (36.9 mg, 71% for 3 steps) as a pale yellow oil: *R*_f 0.33 (5:1 *n*-hexane/AcOEt); [α]_D²⁷ -65.3 (*c* 0.95, CHCl₃); IR (neat) 2951, 1737, 1714, 1462, 1437, 1250 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.11 (s, 9H, SiMe₃), 0.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C17-H₃), 0.94 (s, 3H, C20-H₃), 1.07 (ddd, *J* = 3.9, 7.7, 13.9 Hz, 1H, one of C1-H₂), 1.28–1.36 (m, 2H, one of C2-H₂ and one of C3-H₂), 1.41 (m, 1H, one of C4-H₂), 1.53 (m, 1H, one of C3-H₂), 1.67 (m, 1H, one of C2-H₂), 1.75 (ddd, *J* = 3.9, 8.7, 13.9 Hz, 1H, one of C1-H₂), 1.94 (m, 1H, one of C4-H₂), 2.17 (dd, *J* = 5.5, 15.7 Hz, 1H, one of C7-H₂), 2.17 (m, 1H, C5-H), 2.26 (dd, *J* = 11.1, 15.7 Hz, 1H, one of C7-H₂), 2.62 (ddq, *J* = 5.5, 11.1, 6.7 Hz, 1H, C8-H), 3.68 (s, 3H, OMe); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 2.6 (CH₃), 17.7 (CH₃), 21.7 (CH₂), 23.1 (CH₂), 24.5 (CH₂), 26.3 (CH₃), 32.2 (CH₂), 35.2 (CH), 43.1 (CH₂), 43.4 (C), 51.5 (CH₃), 55.4 (CH), 86.5 (C), 173.5 (C), 213.3 (C); HRMS (EI) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₇H₃₀O₄Si 326.1913; Found 326.1909. (YA12108)

Methyl (1*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-4,6-Dimethyl-2-oxo-5-(trimethylsilyloxy)bicyclo[4.4.0]decane-5-carboxylate (130).


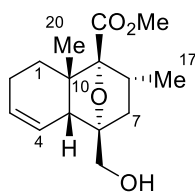
A 2.0 M solution of NaOMe in MeOH (0.01 mL, 0.02 mmol) was added to a solution of *cis*-decalone **129** (30.1 mg, 92.2 μmol) in THF (1.9 mL) at 0 °C. After stirring for 30 min, the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (5 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (2 \times 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (34.8 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 10 g, 10:1 *n*-hexane/AcOEt) to give *trans*-decalone **130** (25.4 mg, 85%) as a pale yellow solid: R_f 0.42 (5:1 *n*-hexane/AcOEt); mp 88–89 °C (colorless prisms from MeOH); $[\alpha]_D^{27}$ –25.2 (*c* 1.15, CHCl_3); IR (neat) 2951, 1738, 1713, 1462, 1252 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.22 (s, 9H, SiMe_3), 0.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, C17- H_3), 0.90 (s, 3H, C20- H_3), 0.98 (m, 1H, one of C1- H_2), 1.08 (tq, $J = 4.0, 13.3$ Hz, 1H, one of C3- H_2), 1.31 (tq, $J = 3.9, 13.5$ Hz, 1H, one of C1- H_2), 1.40 (dq, $J = 3.7, 13.5$ Hz, 1H, one of C4- H_2), 1.53 (m, 1H, one of C2- H_2), 1.67 (m, 1H, one of C4- H_2), 1.72–1.78 (m, 2H, one of C2- H_2 and one of C3- H_2), 2.15 (dd, $J = 5.3, 14.0$ Hz, 1H, one of C7- H_2), 2.21 (dd, $J = 12.6, 14.0$ Hz, 1H, one of C7- H_2), 2.72 (ddq, $J = 5.3, 12.6, 6.5$ Hz, 1H, C8- H), 2.76 (dd, $J = 3.7, 12.6$ Hz, 1H, C5- H), 3.74 (s, 3H, OMe); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 2.7 (CH_3), 15.6 (CH_3), 17.7 (CH_3), 20.3 (CH_2), 21.2 (CH_2), 24.8 (CH_2), 32.4 (CH_2), 35.9 (CH), 45.2 (CH_2), 46.6 (C), 50.0 (CH), 51.6 (CH_3), 86.0 (C), 173.0 (C), 211.8 (C); HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$ 326.1913; Found 326.1919. (YA12108)

Methyl (1*R*,2*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-4,6-Dimethyl-5-(trimethylsilyloxy)spiro[bicyclo[4.4.0]dec-9-ene-2,2'-oxirane]-5-carboxylate (133).


m-CPBA (ca. 70%, 7.6 mg, ca. 31.0 μmol) was added to a solution of 1,4-diene **126** (10.0 mg, 31.0 μmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) at 0 °C. After stirring for 3 h, the reaction was quenched with a mixture of 1 M aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3 mL) and saturated aqueous NaHCO_3 (3 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (2 \times 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (6 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (12.7 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 5 g, 20:1 *n*-hexane/AcOEt) to give epoxide **133** (9.1 mg, 87%) as a white amorphous solid: R_f 0.38 (10:1 *n*-hexane/AcOEt); $[\alpha]_D^{27}$ –119.6 (*c* 1.34, CHCl_3); IR (neat) 3021, 2953, 2884, 2843, 1738, 1647, 1458, 1435, 1248 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.11 (s, 9H, SiMe_3), 0.89 (s, 3H, C20- H_3), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, C17- H_3), 1.29 (dd, $J = 9.7, 13.6$ Hz, 1H, C7- H_2), 1.34 (m, 1H, one of C1- H_2), 1.72 (dt, $J = 5.6, 12.0$ Hz, 1H, one of C1- H_2), 1.90 (m, 1H, one of C2- H_2), 2.06 (dd, $J = 7.6, 13.6$ Hz, 1H, one of C7- H_2), 2.09 (m, 1H, one of C2- H_2), 2.26 (m, 1H, C5- H), 2.46 (ddq, $J = 7.6, 9.7, 6.6$ Hz, 1H, C8- H), 2.48 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, one of C6- CH_2), 2.80 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, one of C6- CH_2), 3.73 (s, 3H, OMe), 5.42 (dddd, $J = 1.3, 2.6, 4.2, 10.1$ Hz, 1H, C4- H), 5.77 (m, 1H, C3- H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 2.2 (CH_3), 17.4 (CH_3), 22.6 (CH_2), 23.0 (CH_3), 25.6 (CH_2), 32.4 (CH), 37.1 (CH_2), 41.9 (C), 43.7 (CH), 51.1 (CH_3), 54.0 (CH_2), 58.6 (C), 86.1 (C), 124.4 (CH), 128.8 (CH), 173.4 (C); HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$ 338.1913; Found 338.1910. (YA11051)

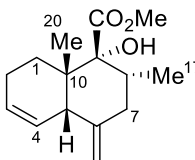
Methyl (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*,10*R*)-8-(Hydroxymethyl)-2,10-dimethyl-11-oxatricyclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-ene-1-carboxylate (134).

A solution of epoxide **133** (14.1 mg, 41.9 μmol) in DMSO/4 M aqueous NaOH (5:2, 0.7 mL) was heated at 80 °C for 2 h. After cooling, the reaction mixture was partitioned between AcOEt (20 mL) and H_2O (20 mL), and the aqueous layer was extracted with AcOEt (20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (15.1 mg), which was purified by column chromatography (silica



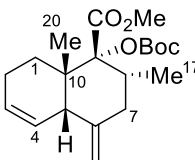
gel 10 g, 2:3 *n*-hexane/AcOEt) to give alcohol **134** (10.0 mg, 90%) as a colorless oil: R_f 0.50 (1:1 *n*-hexane/AcOEt); $[\alpha]_D^{24} -54.9$ (c 0.48, CHCl₃); IR (neat) 3493, 3024, 2955, 2878, 1755, 1732, 1458, 1437, 1339, 1321, 1290, 1248, 1109, 1090, 1057 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, C17-*H*₃), 1.20 (m, 1H, one of C1-*H*₂), 1.25 (s, 3H, C20-*H*₃), 1.57 (dd, $J = 4.3, 11.7$ Hz, 1H, one of C7-*H*₂), 1.64 (dt, $J = 5.3, 11.8$ Hz, one of C1-*H*₂), 1.78 (br, 1H, OH), 1.84 (dd, $J = 8.4, 11.7$ Hz, 1H, one of C7-*H*₂), 1.87 (m, 1H, C5-*H*), 1.89–1.99 (m, 2H, C2-*H*₂), 2.73 (ddq, $J = 4.3, 8.4, 7.0$ Hz, 1H, C8-*H*), 3.72 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, one of C6-*CH*₂), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.95 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, one of C6-*CH*₂); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 18.7 (CH₃), 20.58 (CH₃), 20.60 (CH₂), 28.9 (CH₂), 34.8 (CH), 41.9 (CH₂), 46.8 (C), 51.5 (CH₃), 52.0 (CH), 62.4 (CH₂), 87.8 (C), 94.0 (C), 123.9 (CH), 129.2 (CH), 170.6 (C); HRMS (ESI) m/z : $[M + Na]^+$ Calcd for C₁₅H₂₂O₄Na 289.1416; Found 289.1434. (YA12173)

Methyl (1S,2R,3R,6S)-2-Hydroxy-1,3-dimethyl-5-methylenebicyclo[4.4.0]dec-7-ene-2-carboxylate (132).



Bu₄NF in THF (1.0 M, 0.15 mL, 0.15 mmol) was added to a solution of TMS ether **126** (22.8 mg, 0.071 mmol) in THF (1 mL) at 0 °C. After stirring for 2 h, the mixture was partitioned between AcOEt (30 mL) and H₂O (5 mL), and the aqueous layer was extracted with AcOEt (30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (23.9 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 5 g, 10:1 *n*-hexane/AcOEt) to give tertiary alcohol **132** (17.7 mg, 99%) as a colorless oil: R_f 0.41 (5:1 *n*-hexane/AcOEt); $[\alpha]_D^{23} -164.7$ (c 0.53, CHCl₃); IR (neat) 3536, 2936, 1721, 1458, 1375, 1252, 1234 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, C17-*H*₃), 0.95 (s, 3H, C20-*H*₃), 1.36 (dt, $J = 6.8, 13.6$ Hz, 1H, one of C1-*H*₂), 1.79 (dt, $J = 6.4, 13.6$ Hz, 1H, one of C1-*H*₂), 2.02 (m, 1H, one of C2-*H*₂), 2.11 (m, 1H, one of C7-*H*₂), 2.27–2.36 (m, 3H, one of C2-*H*₂, one of C7-*H*₂ and C8-*H*), 2.63 (m, 1H, C5-*H*), 3.15 (s, 1H, C9-OH), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.73 (s, 1H, one of C6=*CH*₂), 4.85 (s, 1H, one of C6=*CH*₂), 5.35 (m, 1H, C4-*H*), 5.83 (ddd, $J = 3.2, 6.3, 9.8$ Hz, 1H, C3-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 15.9 (CH₃), 24.2 (CH₂), 25.0 (CH₃), 28.2 (CH₂), 34.3 (CH), 36.7 (CH₂), 39.8 (C), 48.8 (CH), 52.0 (CH₃), 83.3 (C), 110.1 (CH₂), 128.1 (CH), 128.8 (CH), 148.2 (C), 175.6 (C); HRMS (ESI) m/z : $[M + Na]^+$ Calcd for C₁₅H₂₂O₃Na 273.1467; Found 273.1452. (YA11127)

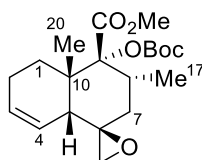
Methyl (1S,2R,3R,6S)-2-(*tert*-Butoxycarbonyloxy)-1,3-dimethyl-5-methylenebicyclo[4.4.0]dec-7-ene-2-carboxylate (138).



KHMDS in toluene (0.5 M, 1.10 mL, 0.55 mmol) was added to a solution of tertiary alcohol **132** (70.9 mg, 0.283 mmol) in THF (2 mL) at -78 °C. After stirring for 30 min, di-*tert*-butyl dicarbonate (185 mg, 0.85 mmol) in THF (1 mL) was added, and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (15 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (2×50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (15 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (291 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 30 g, 15:1 *n*-hexane/AcOEt) to give carbonate **138** (95.5 mg, 96%) as a colorless oil: R_f 0.40 (10:1 *n*-hexane/AcOEt); $[\alpha]_D^{28} -98.8$ (c 1.13, CHCl₃); IR (neat) 2978, 1740, 1458, 1369, 1290, 1257, 1163 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.92 (s, 3H, C20-*H*₃), 0.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, C17-*H*₃), 1.47 (s, 9H, *t*Bu), 1.66–1.75 (m, 2H, C1-*H*₂), 1.94–2.03 (m, 2H, C2-*H*₂), 2.08 (dd, $J = 4.1, 13.8$ Hz, 1H, one of C7-*H*₂), 2.69 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, C5-*H*), 3.02 (ddq, $J = 4.1, 5.2, 7.2$ Hz, 1H, C8-*H*), 3.11 (dd, $J = 5.2, 13.8$ Hz, 1H, one of C7-*H*₂), 3.72 (s, 3H, OMe), 4.77 (s, 1H, one of C6=*CH*₂), 4.89 (s, 1H, one of C6=*CH*₂), 5.56 (m, 1H, C4-*H*), 5.74 (m, 1H, C3-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 17.1 (CH₃), 20.6

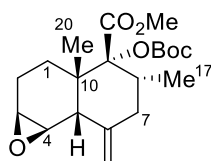
(CH₃), 23.6 (CH₂), 24.4 (CH₂), 27.7 (CH₃), 34.1(CH), 39.2 (CH₂), 41.9 (C), 46.3 (CH), 51.4 (CH₃), 81.6 (C), 88.4 (C), 112.3 (CH₂), 126.8 (CH), 127.0 (CH), 146.3 (C), 152.4 (C), 171.9 (C); HRMS (ESI) *m/z*: [M + K]⁺ Calcd for C₂₀H₃₀O₅K 389.1730; Found 389.1748. (YA12134)

Methyl (1*R*,2*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-5-(*tert*-Butoxycarbonyl)oxy-4,6-dimethylspiro[bicyclo[4.4.0]dec-9-en-2,2'-oxirane]-5-carboxylate (139).

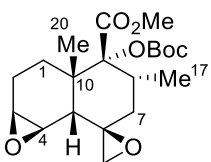


m-CPBA (ca. 70%, 60.0 mg, ca. 0.243 mmol) was added to a solution of 1,4-diene **138** (84.6 mg, 0.241 mmol) in CH₂Cl₂ (12 mL) at -40 °C. After stirring at -20 °C for 40 h, the reaction was quenched with a mixture of 1 M aqueous Na₂S₂O₃ (10 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (2×50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (120 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 15 g, 20:1→10:1→5:1 *n*-hexane/AcOEt) to give a mixture of epoxides **139** and **140** (44.4 mg, 50%, **139**:**140** = 5.4:1) as a colorless oil, along with recovered diene **138** (27.1 mg, 32%, colorless oil) and bis-epoxide (11.1 mg, 12%, white solid).

This sequence was repeated again employing recovered **138** (27.1 mg, 77.3 μmol), *m*-CPBA (ca. 70%, 19.1 mg, ca. 77.5 μmol) and CH₂Cl₂ (4 mL). The crude product (35.6 mg) was purified by column chromatography (silica gel 5 g, 20:1→10:1→5:1 *n*-hexane/AcOEt) to give a mixture of epoxides **139** and **140** (16.5 mg, 58%, **139**:**140** = 5.4:1) as a colorless oil, along with recovered diene **138** (9.7 mg, 32%, colorless oil) and bis-epoxide (2.5 mg, 9%, white solid). Separation of epoxides **139** and **140** by flash column chromatography (silica gel 120 g, CHCl₃) yielded desired epoxide **139** (51.3 mg, 58%) as a colorless oil and **140** (9.4 mg, 11%) as a white solid: *R_f* 0.44 (5:1 *n*-hexane/AcOEt), 0.24 (CHCl₃); [α]_D²⁵ -143.6 (*c* 1.36, CHCl₃); IR (neat) 2978, 2949, 1748, 1458, 1292, 1258, 1161 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (s, 3H, C20-*H*₃), 1.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C17-*H*₃), 1.46 (s, 9H, *t*Bu), 1.47 (br, 1H, one of C7-*H*₂), 1.67 (m, 1H, one of C1-*H*₂), 1.99–2.00 (m, 2H, one of C1-*H*₂ and one of C2-*H*₂), 2.19–2.32 (br, 3H, one of C2-*H*₂, one of C5-*H* and C7-*H*₂), 2.59 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, one of C6-*CH*₂), 2.87 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, one of C6-*CH*₂), 2.97 (m, 1H, C7-*H*₂), 3.75 (s, 3H, OMe), 5.45 (m, 1H, C3-*H*), 5.77 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, C4-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 18.2 (CH₃), 23.6 (CH₂), 27.7 (CH₃), 33.4 (CH), 36.5 (C), 51.4 (CH₃), 52.7 (C), 81.7 (C), 88.2 (C), 124.4 (CH), 129.2 (CH), 152.4 (C), 170.5 (C), other peaks too broad to detect; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₂₀H₃₀O₆Na 389.1940; Found 389.1938.



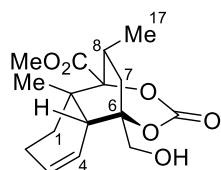
Data for Methyl (1*S*,2*R*,3*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)oxy-7,8-epoxy-1,3-dimethyl-5-methylenebicyclo[4.4.0]decane-2-carboxylate (58**):** *R_f* 0.44 (5:1 *n*-hexane/AcOEt), 0.34 (CHCl₃); [α]_D²⁵ -60.8 (*c* 0.38, CHCl₃); IR (neat) 2982, 2955, 1748, 1456, 1283, 1258, 1140 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.80 (s, 3H, C20-*H*₃), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C17-*H*₃), 1.15 (dt, *J* = 6.8, 14.2 Hz, 1H, one of C1-*H*₂), 1.45 (s, 9H, *t*Bu), 1.89 (m, 2H, one of C1-*H*₂ and one of C2-*H*₂), 2.12 (dd, *J* = 3.9, 13.9 Hz, 1H, one of C7-*H*₂), 2.18–2.25 (m, 2H, one of C2-*H*₂ and one of C7-*H*₂), 2.27 (s, 1H, C5-*H*), 2.45 (m, 1H, C8-*H*), 2.99 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, C3-*H*), 3.26 (m, 1H, C4-*H*), 3.76 (s, 3H, OMe), 4.88 (s, 2H, C6=CH₂); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 18.9 (CH₃), 23.1 (CH₂), 26.0 (CH₃), 27.7 (CH₃), 30.8 (CH₂), 36.0 (CH), 37.0 (CH₂), 38.2 (C), 51.5 (CH₃), 52.6 (CH), 54.7 (CH), 56.8 (CH), 81.8 (C), 88.8 (C), 111.8 (CH₂), 145.6 (C), 151.6 (C), 168.9 (C); HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₂₀H₃₀O₆Na 389.1940; Found 389.1940.



Data for methyl (1*S*,2*R*,4*R*,5*R*,6*S*,9*R*,10*S*)-5-(*tert*-butoxycarbonyl)oxy-9,10-epoxy-4,6-dimethylspiro[bicyclo[4.4.0]decan-2,2'-oxirane]-5-carboxylate (bis-epoxide): *R_f* 0.18 (5:1 *n*-hexane/AcOEt); mp 140–141 °C (colorless prisms from *n*-hexane); [α]_D²⁵ -77.9 (*c* 0.80, CHCl₃); IR (neat) 2982, 2955, 1746, 1458, 1285, 1261, 1144 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.00 (s, 3H, C20-*H*₃), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C17-*H*₃), 1.09 (dq, *J* = 14.5, 1.5 Hz, 1H, C7-*H*₂), 1.14 (m, 1H,

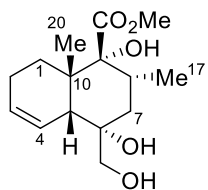
one of C7-H₂), 1.33 (m, 1H, C5-H), 1.46 (s, 9H, *t*Bu), 1.84 (m, 1H, one of C1-H₂), 1.89 (m, 1H, one of C2-H₂), 2.10 (t, *J* = 14.5 Hz, 1H, one of C7-H₂), 2.23 (m, 1H, one of C2-H₂), 2.69 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, one of C6-CH₂), 2.78 (m, 1H, C8-H), 2.82 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, one of C6-CH₂), 3.09 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, C4-H), 3.28 (m, 1H, C3-H), 3.78 (s, 3H, *OMe*) ; ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 18.8 (CH₃), 22.7 (CH₂), 26.2 (CH₃), 27.7 (CH₃), 30.7 (CH₂), 33.0 (CH), 35.0 (CH₂), 38.4 (C), 50.3 (CH), 50.6 (CH₂), 51.6 (CH₃), 54.3 (CH), 54.5 (CH), 58.5 (C), 81.9 (C), 88.6 (C), 151.5 (C), 168.6 (C); HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₂₀H₃₀O₇Na 405.1889; Found 405.1873.

Methyl (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*,12*R*)-8-(hydroxymethyl)-2,12-dimethyl-10-oxo-9,11-dioxatricyclo[6.3.2.0^{2,7}]tridec-5-ene-1-carboxylate (141).



A 0.2 M solution of BF₃·OEt₂ in CH₂Cl₂ (0.20 mL, 40.0 μmol) was added to a solution of epoxide **139** (11.9 mg, 32.5 μmol) in CH₂Cl₂ (0.7 mL) at -78 °C. After stirring at -60 °C for 30 min, the reaction was quenched with Et₃N (10 mL), and the resulting mixture was partitioned between AcOEt (40 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (15 mL). The aqueous layer was extracted with AcOEt (40 mL), and the combined organic extracts were washed with brine (15 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (12.1 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 5 g, 1:1 *n*-hexane/AcOEt) to give cyclic carbonate **141** (7.5 mg, 74%) as a white solid: *R_f* 0.45 (1:2 *n*-hexane/AcOEt); mp 124–125 °C (colorless prisms from 3:1 *n*-hexane/CHCl₃); [α]_D²⁴ -66.0 (*c* 1.20, CHCl₃); IR (neat) 3462, 2926, 1738, 1458, 1250, 1113, 1090, 1049 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.06 (s, 3H, C20-H₃), 1.14 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C17-H₃), 1.62 (m, 1H, one of C1-H₂), 1.69 (ddd, *J* = 5.4, 10.2, 13.8 Hz, 1H, one of C1-H₂), 1.80 (dd, *J* = 8.1, 15.8 Hz, 1H, one of C7-H₂), 1.98–2.04 (m, 2H, one of C2-H₂ and OH), 2.15 (m, 1H, C5-H), 2.23 (m, 1H, one of C2-H₂), 2.43 (dd, *J* = 9.8, 15.8 Hz, 1H, one of C7-H₂), 2.70 (ddq, *J* = 8.1, 9.8, 6.7 Hz, 1H, C8-H), 3.61 (dd, *J* = 7.0, 11.1 Hz, 1H, one of C6-CH₂), 3.73 (dd, *J* = 3.6, 11.1 Hz, one of C6-CH₂), 3.81 (s, 3H, *OMe*), 5.59 (m, 1H, C4-H), 6.02 (m, 1H, C3-H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 16.9 (CH₃), 21.5 (CH₂), 24.5 (CH₃), 26.7 (CH₂), 30.5 (CH), 37.5 (CH₂), 39.9 (C), 44.2 (CH), 52.5 (CH₃), 66.4 (CH₂), 84.9 (C), 92.8 (C), 121.3 (CH), 130.8 (CH), 149.5 (C), 168.3 (C); HRMS (EI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₆H₂₂O₆Na 333.1314; Found 333.1328. (YA12145)

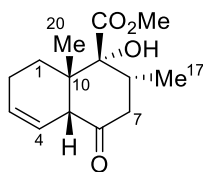
Methyl (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,6*R*)-2,5-Dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-1,3-dimethylbicyclo[4.4.0]dec-7-ene-2-carboxylate (142).



A 0.9 M solution of NaOMe in MeOH (0.76 mL, 0.69 mmol) was added to a solution of cyclic carbonate **141** (43.0 mg, 139 μmol) in MeOH (1.4 mL) at 0 °C. After stirring at room temperature for 5 h, the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (10 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (2×40 mL). The combined organic extracts were washed with brine (30 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (39.0 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 15 g, 1:2 *n*-hexane/AcOEt) to give triol **142** (36.9 mg, 93%) as a white solid: *R_f* 0.42 (1:2 *n*-hexane/AcOEt); mp 139–140 °C (colorless needles from 3:1 *n*-hexane/CHCl₃); [α]_D²⁷ -185.8 (*c* 0.96, CHCl₃); IR (neat) 3397, 3024, 2930, 1719, 1437, 1250, 1026 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (s, 3H, C20-H₃), 0.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, C17-H₃), 1.28 (dd, *J* = 5.0, 12.4 Hz, 1H, one of C1-H₂), 1.47 (dd, *J* = 10.5, 15.0 Hz, 1H, one of C7-H₂), 1.84 (m, 1H, C5-H), 1.93–1.98 (m, 2H, one of C2-H₂ and CH₂OH), 2.06 (dt, *J* = 12.4, 5.3 Hz, 1H, one of C1-H₂), 2.13 (dd, *J* = 8.6, 15.0 Hz, 1H, one of C7-H₂), 2.15 (m, 1H, one of C2-H₂), 2.25 (ddq, *J* = 8.6, 10.5, 6.4 Hz, 1H, C8-H), 3.47 (dd, *J* = 4.4, 10.5 Hz, 1H, one of C6-CH₂), 3.60 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, one of C6-CH₂), 3.80 (s, 3H, *OMe*), 3.88 (s, 1H, COH), 4.45 (s, 1H, COH), 5.65 (m, 1H, C3-H), 5.91 (m, 1H, C4-H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 16.3 (CH₃), 21.9 (CH₂), 23.9 (CH₃), 25.3 (CH₂), 29.6 (CH), 39.8 (C), 40.6 (CH₂), 45.5 (CH), 52.2 (CH₃), 69.3 (CH₂), 73.1 (C), 82.5 (C), 124.3 (CH), 128.8 (CH), 175.1 (C);

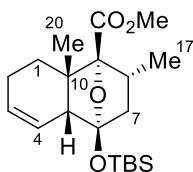
HRMS (ESI) m/z : $[M + Na]^+$ Calcd for $C_{15}H_{24}O_5Na$ 307.1521; Found 307.1507. (YA12147)

Methyl (1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-2-Hydroxy-1,3-dimethyl-5-oxobicyclo[4.4.0]dec-7-ene-2-carboxylate (143).



$Pb(OAc)_4$ (14.8 mg, 33.4 μmol) was added to a solution of triol **60** (7.9 mg, 27.8 μmol) in CH_2Cl_2 (0.6 mL) at 0 °C. After stirring for 5 min, the reaction was quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$ (10 mL), and the resulting mixture was extracted with $AcOEt$ (2×30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (11.6 mg), which was purified by column chromatography (Wako gel 5 g, 3:1 *n*-hexane/ $AcOEt$) to give ketone **61** (6.6 mg, 94%) as a white solid: R_f 0.41 (2:1 *n*-hexane/ $AcOEt$); mp 144–146 °C (colorless needles from 20:1 *n*-hexane/ $CHCl_3$); $[\alpha]_D^{25}$ -268.7 (c 0.87, $CHCl_3$); IR (neat) 3391, 2930, 2855, 1717, 1433, 1265, 1163, 1045 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, C17- H_3), 1.11 (s, 3H, C20- H_3), 1.25 (ddd, $J = 3.1, 5.0, 12.8$ Hz, 1H, one of C1- H_2), 1.75 (ddd, $J = 5.4, 11.5, 12.8$ Hz, 1H, one of C1- H_2), 1.97 (m, 1H, one of C2- H_2), 2.14 (m, 1H, one of C2- H_2), 2.22 (dd, $J = 10.8, 17.4$ Hz, 1H, one of C7- H_2), 2.45 (dd, $J = 7.3, 17.4$ Hz, 1H, one of C7- H_2), 2.78 (m, 1H, C5- H), 2.83 (ddq, $J = 7.3, 10.8, 6.5$ Hz, 1H, C8- H), 3.09 (s, 1H, C9-OH), 3.83 (s, 3H, OMe), 5.64 (m, 1H, C4- H), 5.94 (m, 1H, C3- H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 15.7 (CH_3), 22.1 (CH_2), 24.0 (CH_3), 26.0 (CH_2), 32.2 (CH), 43.6 (C), 43.7 (CH_2), 52.3 (CH_3), 53.9 (CH), 81.4 (C), 122.6 (CH), 128.8 (CH), 174.8 (C), 210.7 (C); HRMS (ESI) m/z : $[M + Na]^+$ Calcd for $C_{14}H_{20}O_4Na$ 275.1259; Found 275.1265. (YA12143)

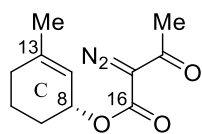
Methyl (1*R*,2*S*,7*R*,8*R*,10*R*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2,10-dimethyl-11-oxatricyclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-ene-1-carboxylate (144).



To a cooled solution (-78 °C) of hydroxyketone **143** (3.4 mg, 13.5 μmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added Et_3N (10 μL , 72 μmol), followed by addition of a 0.5 M solution of TBSOTf in CH_2Cl_2 (60 μL , 30 μmol). After stirring at 0 °C for 15 min, the reaction was quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$ (10 mL), and the resulting mixture was extracted with $AcOEt$ (2×30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (6.8 mg), which was purified by flash column chromatography (silica gel 3 g, 30:1 *n*-hexane/ $AcOEt$) to give lactol TBS ether **144** (4.6 mg, 94%) as a colorless oil: R_f 0.50 (5:1 *n*-hexane/ $AcOEt$); $[\alpha]_D^{23}$ -67.7 (c 1.07, $CHCl_3$); IR (neat) 3032, 2953, 2930, 2857, 1763, 1732, 1462, 1335, 1298, 1107, 1069, 920, 833 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.17 (s, 3H, SiMe), 0.18 (s, 3H, SiMe), 0.91 (s, 9H, tBu), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C17- H_3), 1.18 (m, 1H, one of C1- H_2), 1.21 (s, 3H, C20- H_3), 1.28 (dd, $J = 4.4, 11.7$ Hz, 1H, one of C7- H_2), 1.59 (m, 1H, one of C1- H_2), 1.81–1.88 (m, 2H, one of C2- H_2 and C5- H), 1.94 (m, 1H, one of C2- H_2), 2.08 (dd, $J = 8.3, 11.7$ Hz, 1H, one of C7- H_2), 2.61 (ddq, $J = 4.4, 8.3, 6.9$ Hz, 1H, C8- H), 3.73 (s, 3H, OMe), 5.73 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, C4- H), 5.90 (m, 1H, C3- H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ -3.2 (CH_3), -3.0 (CH_3), 18.1 (C), 19.0 (CH_3), 20.6 (CH_2), 21.2 (CH_3), 25.9 (CH_3), 29.6 (CH_2), 34.7 (CH), 46.40 (CH), 46.43 (CH_2), 51.2 (CH_3), 52.9 (C), 88.7 (C), 107.6 (C), 125.7 (CH), 128.0 (CH), 170.6 (C); HRMS (ESI) m/z : $[M + Na]^+$ Calcd for $C_{20}H_{34}O_4SiNa$ 389.2124; Found 389.2117. (YA12172)

第2章第4節に関する実験

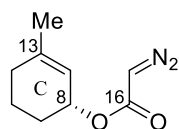
(R)-3-Methylcyclohex-2-en-1-yl 2-Diazo-3-oxobutanoate (212).



Diketene (1.50 mL, 19.6 mmol) was added to a solution of alcohol **80** (2.00 g, 17.8 mmol) and DMAP (215 mg, 1.79 mmol) in Et₂O (100 mL) at -10 °C. After 9 h of stirring at room temperature, the reaction was quenched with 0.15 M aqueous KOH (50 mL), and the resulting mixture was extracted with Et₂O (2 × 100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (40 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (3.97 g), which was used without further purification for the next reaction.

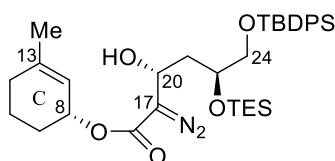
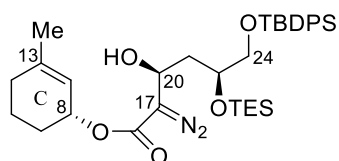
Methanesulfonyl azide (3.24 g, 26.8 mmol) was added to a solution of the crude acetoacetate **211** (3.97 g) and Et₃N (12.0 mL, 86.1 mmol) in acetonitrile (100 mL) at 0 °C. After 2 h of stirring at room temperature, the reaction mixture was partitioned between AcOEt (300 mL) and H₂O (150 mL), and the aqueous layer was extracted with AcOEt (300 mL). The combined organic extracts were washed with brine (150 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (6.31 g), which was purified by column chromatography (silica gel 150 g, 10:1 *n*-hexane/AcOEt) to give α-diazo-β-ketoester **212** (3.50 g, 88% for two steps) as a yellow oil. *R_f* 0.66 (3:1 *n*-hexane/AcOEt); [α]_D²⁵ +146.9 (*c* 1.10, CHCl₃); IR (neat) 2938, 2139, 1713, 1659, 1366, 1301, 1247, 1157, 1060 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.63–1.86 (m, 4H, C9-*H*₂ and C11-*H*₂), 1.73 (br s, 3H, C18-*H*₃), 1.88–2.05 (m, 2H, C12-*H*₂), 2.48 (s, 3H, COCH₃), 5.38 (m, 1H, C8-*H*), 5.51 (m, 1H, C14-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 18.8 (CH₂), 23.7 (CH₃), 28.0 (CH₂), 28.3 (CH₃), 29.8 (CH₂), 70.3 (CH), 77.2 (C), 119.3 (CH), 142.1 (C), 161.3 (C), 190.4 (C); HRMS (FAB) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₁H₁₅N₂O₃ 223.1083; found 223.1101. (YA8076, YA8078)

(R)-3-Methylcyclohex-2-en-1-yl Diazoacetate (213).



Lithium hydroxide (106 mg, 4.44 mmol) was added to a solution of α-diazo-β-ketoester **212** (329 mg, 1.48 mmol) in THF/H₂O (1:1, 18 mL) at 0 °C. After 30 min of stirring, the reaction was partitioned between CH₂Cl₂ (40 mL) and H₂O (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3×20 mL), and the combined organic extracts were washed with brine (15 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (309 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 10 g, 10:1 *n*-hexane/AcOEt with 3% Et₃N) to give diazoacetate **213** (230 mg, 86%) as a yellow oil; *R_f* 0.66 (3:1 *n*-hexane/AcOEt); [α]_D²⁷ +204.3 (*c* 1.21, CHCl₃); IR (neat) 3119, 2938, 2108, 1688, 1435, 1385, 1242, 1186 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.60–2.02 (m, 6H, C9-*H*₂, C11-*H*₂ and C12-*H*₂), 1.71 (br s, 3H, C18-*H*₃), 4.72 (s, 1H, C17-*H*), 5.33 (m, 1H, C8-*H*), 5.49 (m, 1H, C14-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 18.9 (CH₂), 23.6 (CH₃), 28.1 (CH₂), 29.8 (CH₂), 46.2 (CH), 69.3 (CH), 119.9 (CH), 141.2 (C), 166.6 (C); Anal. Calcd for C₉H₁₂N₂O₂: C, 59.99; H, 6.71; N, 15.55. Found: C, 59.87; H, 6.69; N, 15.49. (YA8070)

(R)-3-Methylcyclohex-2-en-1-yl (S)-6-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-2-diazo-5-(triethylsilyloxy)-3-hydroxyhexanoate (214).



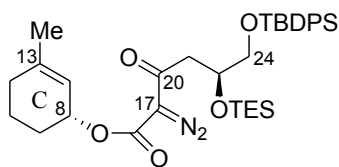
A solution of LHMDS [prepared from 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane (1.00 mL, 4.66 mmol) and butyllithium in *n*-hexane (1.65 M, 2.80 mL, 4.62 mmol)] in THF (20 mL) was added to a solution of diazoacetate **213** (839 mg, 4.66 mmol) and aldehyde **190** (1.77 g, 3.88 mmol) in THF (20 mL) at -78 °C. After 30 min of stirring, the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (40 mL), and the resulting mixture was

extracted with AcOEt (2×100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (30 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (2.91 g), which was subjected to chromatography (silica gel 100 g, 20:1 *n*-hexane/AcOEt, 5% Et₃N) to give aldol product **214** (2.17 g, 88%, dr = 1:1) as a yellow oil. Diastereomers could be separated by flash column chromatography (silica gel 100 g, 15:1 *n*-hexane/AcOEt with 5% Et₃N): (YA8090)

Data for the less polar isomer: *R_f* 0.43 (5:1 *n*-hexane:AcOEt); [α]_D²⁷ +48.2 (*c* 1.24, CHCl₃); IR (neat) 3466, 2953, 2092, 1687, 1377, 1288, 1113, 1078 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.49 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H, SiCH₂CH₃×3), 0.87 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H, SiCH₂CH₃×3), 1.05 (s, 9H, ^{*t*}Bu), 1.61–2.06 (m, 8H, C9-*H*₂, C11-*H*₂, C12-*H*₂ and C22-*H*₂), 1.70 (br s, 3H, C18-*H*₃), 3.42 (br s, 1H), 3.57 (dd, *J* = 8.1, 9.8 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.64 (dd, *J* = 4.7, 9.8 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 4.01 (m, 1H, C23-*H*), 4.96 (m, 1H, C20-*H*), 5.34 (m, 1H, C8-*H*), 5.49 (m, 1H, C14-*H*), 7.34–7.46 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.62–7.69 (m, 4H, aromatic-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 4.7 (CH₂), 6.7 (CH₃), 18.9 (CH₂), 19.1 (C), 23.7 (CH₃), 26.8 (CH₃), 28.2 (CH₂), 29.9 (CH₂), 38.2 (CH₂), 63.4 (CH), 67.0 (CH₂), 69.4 (CH), 70.2 (CH), 120.1 (CH), 127.71 (CH), 127.73 (CH), 129.7 (CH), 129.8 (CH), 133.1 (C), 133.3 (C), 135.6 (CH), 141.1 (C), 166.1 (C); HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₃₅H₅₂N₂O₅Si₂Na 659.3312; Found 659.3305.

Data for more polar isomer: *R_f* 0.38 (5:1 *n*-hexane:AcOEt); [α]_D²⁹ +45.7 (*c* 1.06, CHCl₃); IR (neat) 3466, 2953, 2093, 1682, 1377, 1288, 1113, 1069 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.49 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H, SiCH₂CH₃×3), 0.86 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H, SiCH₂CH₃×3), 1.05 (s, 9H, ^{*t*}Bu), 1.61–2.00 (m, 6H, C9-*H*₂, C11-*H*₂ and C12-*H*₂), 1.70 (br s, 3H, C18-*H*₃), 1.87 (dt, *J* = 14.4, 8.1 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 2.11 (dt, *J* = 14.4, 4.8 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 3.39 (br s, 1H, OH), 3.49 (dd, *J* = 7.5, 10.2 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.61 (dd, *J* = 4.3, 10.2 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.89 (m, 1H, C23-*H*), 4.88 (dd, *J* = 4.8, 8.1 Hz, 1H, C20-*H*), 5.34 (m, 1H, C8-*H*), 5.48 (m, 1H, C14-*H*), 7.36–7.45 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.62–7.68 (m, 4H, aromatic-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 5.6 (CH₂), 7.4 (CH₃), 19.7 (CH₂), 19.8 (C), 24.0 (CH₃), 27.5 (CH₃), 28.9 (CH₂), 30.3 (CH₂), 40.3 (CH₂), 65.1 (CH), 68.6 (CH₂), 69.9 (CH), 71.8 (CH), 121.3 (CH), 128.5 (CH), 130.5 (CH), 130.5 (CH), 134.0 (C), 134.2 (C), 136.4 (CH), 141.0 (C), 166.1 (C); HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₃₅H₅₂N₂O₅Si₂Na 659.3312; Found 659.3331.

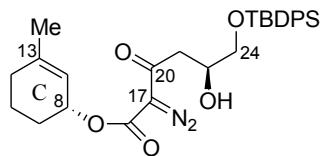
(*R*)-3-Methylcyclohex-2-en-1-yl (*S*)-6-(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy-2-diazo-3-oxo-5-(triethylsilyl)oxyhexanoate (215**).**



A solution of alcohol **214** (4.02 g, 6.31 mmol) in THF (32 mL) was added to a solution of 2-iodoxybenzoic acid (5.36 g, 19.1 mmol) and pyridine (7.7 mL, 95.2 mmol) in DMSO (32 mL). After 6 h of stirring, the reaction mixture was diluted with H₂O (100 mL) and passed through a Celite pad. The filtrate was extracted with *n*-hexane/AcOEt (3:1, 2×200 mL), and the combined organic extracts were washed with brine (100 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (5.72 g), which was purified by column chromatography (silica gel 200 g, 20:1 *n*-hexane/AcOEt with 5% Et₃N) to give α-diazo-β-ketoester **215** (3.75 g, 94%) as a pale yellow oil: *R_f* 0.60 (5:1 *n*-hexane:AcOEt); [α]_D⁹ +52.6 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (neat) 2953, 2131, 1713, 1655, 1427, 1286, 1113, 1071, 1016 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.49 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, SiCH₂CH₃×3), 0.85 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, SiCH₂CH₃×3), 1.03 (s, 9H, ^{*t*}Bu), 1.63–1.86 (m, 4H, C9-*H*₂ and C11-*H*₂), 1.70 (br s, 3H, C18-*H*₃), 1.90–2.02 (m, 2H, C12-*H*₂), 3.14 (dd, *J* = 7.3, 15.9 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 3.25 (dd, *J* = 5.0, 15.9 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 3.54 (dd, *J* = 7.0, 10.0 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.63 (dd, *J* = 4.9, 10.0 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 4.35 (dddd, *J* = 4.9, 5.0, 7.0, 7.3 Hz, 1H, C23-*H*), 5.38 (m, 1H, C8-*H*), 5.50 (m, 1H, C14-*H*), 7.36–7.45 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.65–7.69 (m, 4H, aromatic-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 4.6 (CH₂), 6.6 (CH₃), 18.7 (CH₂), 19.0 (C), 23.6 (CH₃), 26.7 (CH₃), 27.9 (CH₂), 29.8 (CH₂), 45.0 (CH₂), 67.8 (CH₂), 69.3 (CH), 70.0 (CH), 119.4 (CH), 127.6 (CH), 129.51 (CH), 129.54 (CH), 133.3 (C), 135.5 (CH), 141.7 (C), 160.9 (C), 191.0 (C); HRMS (ESI) *m/z*: [M +

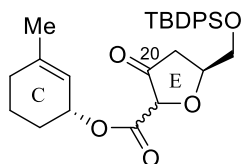
Na]⁺ Calcd for C₃₅H₅₀N₂O₅SiNa 657.3156; Found 657.3181. (YA9065)

(R)-3-Methylcyclohex-2-en-1-yl (R)-6-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-2-diazo-5-hydroxy-3-oxohexanoate (189).



Trifluoroacetic acid (0.23 mL, 3.10 mmol) was added to a solution of TES ether **215** (1.99 g, 3.13 mmol) in CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 30 mL) at 0 °C. After 30 min of stirring, the reaction was quenched by saturated aqueous NaHCO₃ (30 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (2×100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (30 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (2.01 g), which was purified by column chromatography (silica gel 100 g, 3:1 *n*-hexane/AcOEt with 5% Et₃N) to give α-diazo-δ-hydroxyester **189** (1.44 g, 88%) as a pale yellow oil; *R*_f 0.32 (5:1 *n*-hexane/AcOEt); [α]_D¹⁰ +69.3 (*c* 0.78, CHCl₃); IR (neat) 3512, 3071, 3049, 2931, 2856, 2135, 1713, 1645, 1427, 1290, 1113, 1018, 908 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.07 (s, 9H, *t*Bu), 1.64–1.84 (m, 4H, C9-*H*₂ and C11-*H*₂), 1.72 (br s, 3H, C18-*H*₃), 1.90–2.02 (m, 2H, C12-*H*₂), 2.99 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, OH), 3.02 (dd, *J* = 3.8, 16.5 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 3.17 (dd, *J* = 8.4, 16.5 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 3.65 (dd, *J* = 5.5, 10.2 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.69 (dd, *J* = 4.9, 10.2 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 4.23 (dddd, *J* = 3.8, 4.9, 5.3, 5.5, 8.4 Hz, 1H, C23-*H*), 5.37 (m, 1H, C8-*H*), 5.50 (m, 1H, C14-*H*), 7.36–7.44 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.65–7.68 (m, 4H, aromatic-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 18.7, (CH₂), 19.1 (C), 23.6 (CH₃), 26.7 (CH₃), 27.9 (CH₂), 29.7 (CH₂), 43.3 (CH₂), 67.1 (CH₂), 68.6 (CH), 70.3 (CH), 119.2 (CH), 127.6 (CH), 129.6 (CH), 133.0 (C), 133.1 (C), 135.4 (CH), 135.5 (CH), 142.0 (C), 160.9 (C), 191.8 (C); HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₂₉H₃₆N₂O₅SiNa 543.2291; Found 543.2275. (YA9044)

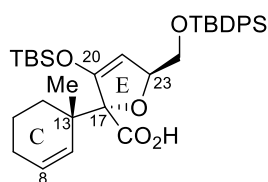
(R)-3-Methylcyclohexan-2-en-1-yl (S)-5-[(tert-Butyldiphenylsilyloxy)methyl]-3-oxotetrahydrofuran-2-carboxylate (183).



A solution of diazoalcohol **189** (32.0 mg, 61.5 μmol) in benzene (1 mL) was added to a refluxing suspension of Rh₂(OAc)₄ (0.5 mg, 1.1 μmol) in benzene (2 mL), and the mixture was stirred for 5 min. After cooling, the catalyst was filtered through a Celite pad, and the filtrate was evaporated in vacuo. Purification of the crude product (30.1 mg) by column chromatography (silica gel 5 g, 5:1 *n*-hexane/AcOEt) to give a diastereomers mixture of β-ketoester **183** (20.9 mg, 69%, dr = 3.3:1) as a colorless oil; *R*_f 0.67 (3:1 *n*-hexane/AcOEt); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.03 (s, 6.91H, *t*Bu of major isomer), 1.05 (s, 2.09H, *t*Bu of minor isomer), 1.60–2.04 (m, 6H, C9-*H*₂, C11-*H*₂ and C12-*H*₂), 1.68 (s, 0.7H, C18-*H*₃ of minor isomer), 1.72 (s, 2.3H, C18-*H*₃ of major isomer), 2.61 (dd, *J* = 6.7, 18.1 Hz, 0.23H, one of C22-*H*₂ of minor isomer), 2.64–2.70 (m, 1.53H, C22-*H*₂ of major isomer), 2.69 (dd, *J* = 8.4, 18.1 Hz, 0.23H, one of C22-*H*₂ of minor isomer), 3.69 (dd, *J* = 2.6, 11.3 Hz, 0.77H, one of C24-*H*₂ of major isomer), 3.92 (d, *J* = 4.7 Hz, 0.46H, C24-*H*₂ of minor isomer), 4.01 (dd, *J* = 2.9, 11.3 Hz, 0.77H, one of C24-*H*₂ of major isomer), 4.43 (m, 0.23H, C23-*H* of minor isomer), 4.44 (s, 0.23H, C17-*H* of minor isomer), 4.64 (s, 0.77H, C17-*H* of major isomer), 4.75 (m, 0.77H, C23-*H* of major isomer), 5.28–5.35 (m, 1H, C8-*H*), 5.44 (m, 0.23H, C14-*H* of minor isomer), 5.49 (m, 0.77H, C8-*H* of major isomer), 7.36–7.47 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.61–7.72 (m, 4H, aromatic-*H* of major isomer). (YA8093)

[2R,2(1S),5S]-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-[(tert-butyl-diphenylsilyloxy)methyl]-2-[1-methylcyclohex-2-en-1-yl]-2,5-dihydrofuran-2-carboxylic acid (218).

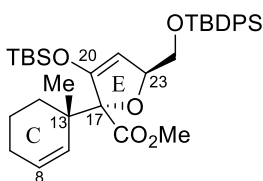
A solution of diazoalcohol **189** (500 mg, 0.960 mmol) in benzene (8 mL) was added to a refluxing suspension of Rh₂(OAc)₄ (4.2 mg, 9.5 μmol) in benzene (40 mL), and the mixture was stirred for 5 min. After cooling, the catalyst was filtered through a Celite pad, and the filtrate was evaporated in



vacuo. The crude product (492 mg) was used next reaction without further purification.

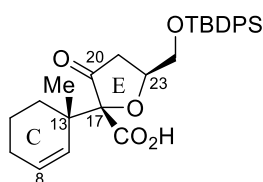
A solution of the crude β -ketoester **183** in THF (2 mL) was added to a solution of KHMDS in toluene (0.5 M, 10.0 mL, 5.0 mmol) in THF (20 mL) at -78 °C. After stirring for 30 min, a solution of *tert*-butyldimethylsilyl chloride (721 mg, 4.80 mmol) in THF (2 mL) was added to the reaction mixture, and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 3 h. The reaction was quenched with 10% aqueous HCl (40 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (2 \times 100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (2 \times 40 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (1.15 g), which was purified by column chromatography (silica gel 50 g, 10:1 *n*-hexane/AcOEt) to give carboxylic acid **218** (362 mg, 60% for 2 steps) as a colorless oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.21 (s, 3H, Si Me), 0.22 (s, 3H, SiMe), 0.96 (s, 9H, *t*Bu), 1.06 (s, 9H, *t*Bu), 1.21 (s, 3H, C18-*H*₃), 1.59–1.75 (m, 4H, C11-*H*₂ and C12-*H*₂), 1.92–1.96 (m, 2H, C9-*H*₂), 3.56 (dd, *J* = 2.6, 11.4 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.87 (dd, *J* = 3.3, 11.4 Hz, one of C24-*H*₂), 4.69 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, C22-*H*), 4.80 (m, 1H, C23-*H*), 5.70 (dt, *J* = 3.5, 10.3 Hz, 1H, C8-*H*), 5.75 (m, 1H, C14-*H*), 7.38–7.47 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.65–7.72 (m, 4H, aromatic-*H*). (YA9091)

Methyl [2*R*,2(1*S*),5*S*]-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-2-[1-methylcyclohex-2-en-1-yl]-2,5-dihydrofuran-2-carboxylate (**219**).



Trimethylsilyldiazomethane in *n*-hexane (2.0 M, 0.07 mL, 0.14 mmol) was added to a solution of carboxylic acid **218** (41.2 mg, 67.9 μ mol) in benzene/MeOH (1:1, 1 mL) at 0 °C. After stirring for 5 min, the mixture was concentrated in vacuo, and the residual pale yellow oil (49.3 mg) was purified by column chromatography (silica gel 15 g, 20:1 *n*-hexane/AcOEt) to give methyl ester **219** (39.2 mg, 93%) as a colorless oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.20 (s, 3H, SiMe), 0.23 (s, 3H, SiMe), 0.97 (s, 9H, *t*Bu), 1.03 (s, 9H, *t*Bu), 1.12 (s, 3H, C18-*H*₃), 1.48 (m, 1H, one of C12-*H*₂), 1.59–1.66 (m, 2H, one of C11-*H*₂ and one of C12-*H*₂), 1.90–1.94 (m, 3H, C9-*H*₂ and one of C11-*H*₂), 3.49 (dd, *J* = 7.5, 9.7 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.54 (s, 3H, OMe), 3.84 (dd, *J* = 4.6, 9.7 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 4.78 (ddd, *J* = 1.7, 4.6, 7.5 Hz, 1H, C23-*H*), 4.98 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, C22-*H*), 5.65 (dt, *J* = 3.9, 10.3 Hz, 1H, C8-*H*), 5.82 (dd, *J* = 1.3, 10.3 Hz, 1H, C14-*H*), 7.34–7.42 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.62–7.66 (m, 4H, aromatic-*H*); HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₃₆H₅₂O₅Si₂Na 643.3251; Found 643.3273. (YA9100)

[2*R*,2(1*S*),5*S*]-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl]-2-[1-methylcyclohex-2-en-1-yl]-3-oxotetrahydrofuran-2-carboxylic acid (**185**).

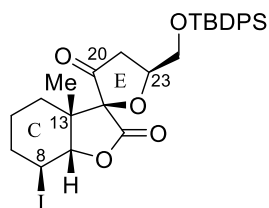


A solution of diazoalcohol **189** (500 mg, 0.960 mmol) in benzene (8 mL) was added to a refluxing suspension of Rh₂(OAc)₄ (4.2 mg, 9.5 μ mol) in benzene (40 mL), and the mixture was stirred for 5 min. After cooling, the catalyst was filtered through a Celite pad, and the filtrate was evaporated in vacuo. The crude product (488 mg) was used next reaction without further purification.

A solution of the crude β -ketoester **183** in THF (2 mL) was added to a solution of KHMDS in toluene (0.5 M, 10.0 mL, 5.0 mmol) in THF (22 mL) at -78 °C. After stirring for 30 min, a solution of TESCl (0.81 mL, 4.83 mmol) was added to the reaction mixture, and the mixture was allowed to warm to 0 °C and stirred for 3 h. The reaction was quenched with 10% aqueous HCl (40 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (2 \times 100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (2 \times 40 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (1.21 g), which was purified by column chromatography (silica gel 50 g, 3:1 *n*-hexane/AcOEt) to give carboxylic acid **185** (235 mg, 50% for 2 steps) as a colorless oil: ¹H NMR

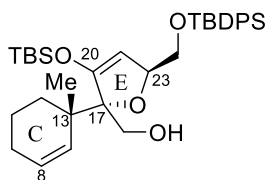
(500 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (s, 9H, *t*Bu), 1.16 (s, 3H, C18-*H*₃), 1.66–1.70 (m, 3H, one of C11-*H*₂ and C12-*H*₂), 1.92–1.96 (m, 2H, C9-*H*₂), 2.11 (m, 1H, one of C11-*H*₂), 2.53 (dd, *J* = 5.2, 18.2 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 2.63 (dd, *J* = 8.6, 18.2 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 3.55 (dd, *J* = 3.9, 11.8 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.99 (dd, *J* = 2.6, 11.8 Hz, one of C24-*H*₂), 4.54 (dddd, *J* = 2.6, 3.9, 5.2, 8.6 Hz, 1H, C23), 5.68 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, C14-*H*), 5.82 (dt, *J* = 3.6, 10.3 Hz, 1H, C8-*H*), 7.38–7.47 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.62–7.67 (m, 4H, aromatic-*H*). (YA9092)

(1*S*,3*S*,3*a'S*,4'*S*,7*a'**S*)-3-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-4'-iodo-7*a'*-methyl-2,3'-dioxaspiro[cyclopentane-1,1'-hexahydroindan]-5,2'-dione (224).**



Iodine (15.1 mg, 0.059 mmol) was added to an ice-cooled solution (0 °C) of ketoacid **185** (26.7 mg, 0.054 mmol) in MeCN/saturated aqueous NaHCO₃ (1:1, 2 mL). After stirring at 0 °C for 30 min, the reaction was quenched with 1 M aqueous Na₂S₂O₃ (10 mL), and the mixture was extracted with AcOEt (20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (41.3 mg), which was purified by flash column chromatography (silica gel 5 g, 10:1 *n*-hexane/ AcOEt) to give iodolactone **224** (21.8 mg, 65%) as a colorless oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (s, 9H, *t*Bu), 1.43 (s, 3H, C18-*H*₃), 1.57–1.60 (m, 3H, one of C11-*H*₂ and C12-*H*₂), 1.79–1.83 (m, 2H, one of C9-*H*₂ and one of C11-*H*₂), 2.66 (dd, *J* = 7.6, 18.7 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 2.73 (dd, *J* = 6.4, 18.7 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 3.84 (dd, *J* = 6.5, 10.9 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.94 (dd, *J* = 5.0, 10.9 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 4.56 (dddd, *J* = 5.0, 6.4, 6.5, 7.6 Hz, 1H, C23-*H*), 4.64 (m, 1H, one of C8-*H*), 5.05 (m, 1H, C14-*H*) 7.37–7.47 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.65–7.69 (m, 4H, aromatic-*H*); HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₂₉H₃₅IO₅SiNa 641.1196; Found 641.1208. (YA9087)

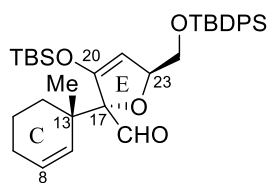
{[2*S*,2(1*S*),5*S*]-3-(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy-5-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-2-[1-methylcyclohex-2-en-1-yl]-2,5-dihydrofuran-2-yl}methanol (220).



Diisobutylaluminum hydride in hexane (1.0 M, 0.31 mL, 0.31 mmol) was added to a solution of ester **219** (64.0 mg, 0.103 mmol) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) at –60 °C. After stirring for 2 h, the reaction was quenched with methanol (0.5 mL), and 1 M aqueous sodium potassium tartrate (5 mL) was added to the solution. The mixture was stirred vigorously at room temperature for 1 h, and extracted with AcOEt (20 mL). The organic extract was washed with brine (4 mL), and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (68.2 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 10 g, 20:1 *n*-hexane/AcOEt) to give alcohol **220** (50.3 mg, 82%) as a white solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.26 (s, 3H, SiMe), 0.28 (s, 3H, SiMe), 0.97 (s, 9H, *t*Bu), 1.05 (s, 9H, *t*Bu), 1.07 (s, 3H, C18-*H*₃), 1.43–1.66 (m, 3H, C11-*H*₂ and one of C12-*H*₂), 1.84–1.92 (m, 3H, C9-*H*₂ and one of C12-*H*₂), 3.34 (dd, *J* = 4.5, 7.0 Hz, 1H, one of C16-*H*₂), 3.51 (dd, *J* = 2.1, 11.3 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.73 (dd, *J* = 2.5, 7.0 Hz, 1H, one of C16-*H*₂), 3.85 (dd, *J* = 2.8, 11.3 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 4.66 (s, 1H, C22-*H*), 4.71 (m, 1H, C23-*H*), 5.63 (dt, *J* = 3.4, 10.3 Hz, 1H, C8-*H*), 5.68 (m, 1H, C14-*H*), 7.35–7.45 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.69–7.71 (m, 4H, aromatic-*H*). (YA9110)

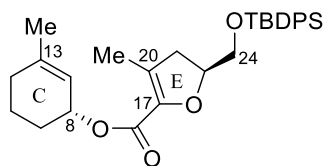
[2*R*,2(1*S*),5*S*]-3-(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy-5-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-2-[1-methylcyclohex-2-en-1-yl]-2,5-dihydrofuran-2-carbaldehyde (221).

Dess–Martin periodinane (21.6 mg, 0.0510 mmol) was added to a solution of alcohol **220** (20.1 mg, 0.0339 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) at 0 °C. After stirring at room temperature for 3 h, the reaction was quenched with a mixture of saturated aqueous NaHCO₃ (2.5 mL) and 1 M aqueous Na₂S₂O₃ (2.5 mL),



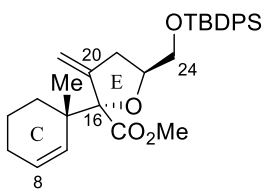
and the resulting mixture was vigorously stirred for 30 min. The mixture was extracted with AcOEt (2×20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (22.1 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 5 g, 20:1 *n*-hexane/AcOEt) to give aldehyde **221** (15.5 mg, 93%) as a colorless oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.19 (s, 3H, SiMe), 0.24 (s, 3H, SiMe), 0.96 (s, 9H, ^tBu), 1.04 (s, 9H, ^tBu), 1.12 (s, 3H, C18-*H*₃), 1.57–1.65 (m, 3H, C11-*H*₂ and one of C12-*H*₂), 1.87 (m, 1H, one of C12-*H*₂), 1.90–1.94 (m, 2H, C9-*H*₂), 3.53 (dd, *J* = 6.5, 10.0 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.78 (dd, *J* = 4.6, 10.0 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 4.84 (m, 1H, C23-*H*), 4.94 (s, 1H, C22-*H*), 5.71 (dt, *J* = 3.2, 10.1 Hz, 1H, C8-*H*), 5.90 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, C14-*H*), 7.35–7.43 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.64–7.72 (m, 4H, aromatic-*H*), 9.75 (s, 1H, C16-*H*). (YA9104)

第2章第5節に関する実験

(R)-3-Methylcyclohex-2-en-1-yl (S)-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-4,5-dihydro-3-methylfuran-2-carboxylate (229).


A solution of α -diazo- δ -hydroxyester **189** (159 mg, 0.305 mmol) in benzene (3 mL) was added to a refluxing suspension of $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (2.7 mg, 6.1 μmol) in benzene (12 mL), and the mixture was stirred for 5 min. After cooling, the catalyst was filtered through a Celite pad, and the filtrate was evaporated in vacuo. The crude product (149 mg) was used next reaction without further purification for the next reaction.

Trimethylsilyldiazomethane in *n*-hexane (1.7 M, 0.45 mL, 0.765 mmol) was added to a mixture of the crude β -ketoester **183** (149 mg), $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (14.1 mg, 15.2 μmol), triphenylphosphine (120 mg, 0.458 mmol) and 2-propanol (0.35 mL, 4.57 mmol) in 1,4-dioxane (6 mL) at 60 °C, and the mixture was stirred for 30 min. After cooling, saturated aqueous NaHCO_3 (20 mL) and Oxone[®] (150 mg, 0.305 mmol) was added, and the resulting mixture was vigorously stirred for 30 min. The mixture was extracted with *n*-hexane/AcOEt (5:1, 2 \times 70 mL), and the combined organic extracts were washed with brine (20 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (301 mg), which was purified by column chromatography (NH silica gel 30 g, 20:1 *n*-hexane/AcOEt) to give α,β -unsaturated ester **229** (89.6 mg, 60% for two steps) as a colorless oil: R_f 0.63 (5:1 *n*-hexane/AcOEt); $[\alpha]_D^{28} +111.6$ (c 3.11, CHCl_3); IR (neat) 3071, 2932, 2857, 2251, 1709, 1663, 1427, 1377, 1263, 1140, 1113, 910 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.03 (s, 9H, *Bu*), 1.62 (m, 1H, one of C11- H_2), 1.69 (br s, 3H, C18- H_3), 1.72–1.82 (m, 3H, C9- H_2 one of C11- H_2), 1.89–2.00 (m, 2H, C12- H_2), 2.03 (br s, 3H, C21- H_3), 2.75 (m, 1H, one of C22- H_2), 2.85 (m, 1H, one of C22- H_2), 3.73 (dd, $J = 4.5, 10.9$ Hz, 1H, one of C24- H_2), 3.76 (dd, $J = 5.4, 10.9$ Hz, 1H, one of C24- H_2), 4.62 (dddd, $J = 4.5, 5.4, 7.0, 10.5$ Hz, 1H, C23- H), 5.38 (s, 1H, C8- H), 5.51 (s, 1H, C14- H), 7.35–7.43 (m, 6H, aromatic- H), 7.66–7.68 (m, 4H, aromatic- H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 13.0 (CH_3), 19.1 (CH_2), 19.3 (C), 23.7 (CH_3), 26.7 (CH_3), 28.0 (CH_2), 29.9 (CH_2), 39.4 (CH_2), 65.6 (CH_2), 69.2 (CH), 78.6 (CH), 120.0 (CH), 123.2 (C), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 129.6 (CH), 129.7 (CH), 133.3 (C), 133.5 (C), 135.6 (CH), 135.7 (CH), 140.6 (C), 141.0 (C), 161.1 (C); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SiNa}$ 513.2437; Found 513.2446. (YA12136)

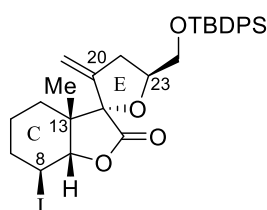
Methyl [2*S*,2(1*S*),5*S*]-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-2-[1-methylcyclohex-2-en-1-yl]-3-methylenetetrahydrofuran-2-carboxylate (226).


Butyllithium in *n*-hexane (1.55 M, 0.25 mL, 0.39 mmol) was added to a solution of $^i\text{Pr}_2\text{NH}$ (60 μL , 0.43 mmol) in THF (2.5 mL) at -78 °C. After 30 min of stirring at 0 °C, the solution was cooled to -78 °C, and a solution of α,β -unsaturated ester **229** (94.1 mg, 0.192 mmol) in THF (1.5 mL) was added dropwise. After 5 min of stirring, TMSCl (50 μL , 0.39 mmol) was added, and the resulting mixture was stirred at -78 °C for 5 min. The mixture was allowed to warm up to 0 °C and was stirred for 30 min. The mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (10 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (3 \times 40 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (127 mg), which was chromatographed (silica gel 10 g, 4:1 *n*-hexane/AcOEt) to give slightly impure carboxylic acid **231** (88.4 mg).

Trimethylsilyldiazomethane in *n*-hexane (1.7 M, 0.17 mL, 0.29 mmol) was added to a solution of carboxylic acid **231** (88.4 mg) in benzene/MeOH (1:1, 2 mL) at 0 °C. After 5 min of stirring, the mixture was concentrated in vacuo, and the residual pale yellow oil (90.5 mg) was purified by flash column chromatography (silica gel 10 g, 20:1 *n*-hexane/AcOEt) to give methyl ester **226** (60.0 mg, 62% for two steps) as a colorless oil: R_f 0.57 (5:1 *n*-hexane/AcOEt); $[\alpha]_D^{22} +61.7$ (c 1.33, CHCl_3); IR

(neat) 3071, 2932, 2859, 1734, 1430, 1242, 1113 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.03 (s, 9H, *t*Bu), 1.04 (s, 3H, C18-*H*₃), 1.52–1.64 (m, 3H, C11-*H*₂ one of C12-*H*₂), 1.71 (m, 1H, one of C12-*H*₂), 1.89 (m, 2H, C9-*H*₂), 2.69 (m, 1H, one of C22-*H*₂), 2.83 (m, 1H, one of C22-*H*₂), 3.42 (dd, $J = 8.7, 10.1$ Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.53 (s, 3H, OMe), 3.74 (dd, $J = 4.0, 10.1$ Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 4.35 (m, 1H, C23-*H*), 5.25 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, one of C21-*H*₂), 5.48 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, one of C21-*H*₂), 5.61 (dd, $J = 1.5, 10.4$ Hz, 1H, C14-*H*), 5.70 (dt, $J = 10.4, 3.6$ Hz, 1H, C8-*H*), 7.34–7.43 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.61–7.63 (m, 4H, aromatic-*H*); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 19.0 (CH_2), 19.2 (C), 22.9 (CH_3), 24.7 (CH_2), 26.8 (CH_3), 30.5 (CH_2), 37.0 (CH_2), 43.4 (C), 51.7 (CH_3), 65.0 (CH_2), 78.6 (CH), 91.9 (C), 112.4 (CH_2), 127.2 (CH), 127.60 (CH), 127.63 (CH), 129.57 (CH), 129.63 (CH), 131.5 (CH), 133.5 (C), 135.5 (CH), 135.6 (CH), 144.9 (C), 172.3 (C); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{SiNa}$ 527.2594; Found 527.2566. (YA12139)

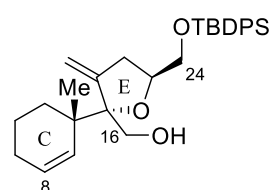
(1*R*,3*S*,3*a'S*,4'*S*,7*a'**S*)-3-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-4'-iodo-7*a'*-methyl-5-methylene-2,3'-dioxaspiro[cyclopentane-1,1'-hexahydroindan]-2'-one (232).**



The rearrangement was performed according to the above procedure employing α,β -unsaturated ester **229** (84.0 mg, 171 μmol), butyllithium in *n*-hexane (1.55 M, 0.23 mL, 0.34 mmol), *i*-Pr₂NH (50 μL , 0.36 mmol) and TMSCl (40 μL , 0.34 mmol). The crude product (124 mg) was chromatographed (silica gel 10 g, 4:1 *n*-hexane/AcOEt) to give slightly impure carboxylic acid **231** (47.8 mg).

Iodine (27.0 mg, 0.107 mmol) was added to a solution of carboxylic acid **231** (47.8 mg, 0.097 mmol) in MeCN/saturated aqueous NaHCO_3 (1:1, 1 mL) at 0 °C. After 6 h of stirring, the reaction was quenched with 1 M aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (2×30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (30 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (56.0 mg), which was purified by flash column chromatography (silica gel 25 g, 10:1 *n*-hexane/AcOEt) to give iodolactone **232** (45.2 mg, 59% for two steps) as a colorless oil: R_f 0.63 (3:1 *n*-hexane/AcOEt); $[\alpha]_D^{20} +48.3$ (c 1.86, CHCl_3); IR (neat) 2932, 2857, 1790, 1427, 1221, 1111, 1088, 966 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.06 (s, 9H, *t*Bu), 1.35 (s, 3H, C18-*H*₃), 1.40 (m, 1H, one of C12-*H*₂), 1.58–1.61 (m, 2H, C11-*H*₂), 1.76 (m, 1H, one of C12-*H*₂), 1.85 (m, 1H, one of C9-*H*₂), 1.99 (m, 1H, C9-*H*₂), 2.71 (m, 1H, C22-*H*₂), 2.76 (m, 1H, C22-*H*₂), 3.60 (dd, $J = 9.0, 10.2$ Hz, 1H, C24-*H*₂), 3.84 (dd, $J = 4.9, 10.2$ Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 4.34 (m, 1H, C23-*H*), 4.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, C14-*H*), 4.67 (m, 1H, C8-*H*), 4.96 (s, 1H, one of C21-*H*₂), 5.25 (s, 1H, one of C21-*H*₂), 7.36–7.43 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.64–7.66 (m, 4H, aromatic-*H*); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 17.6 (CH_2), 19.3 (C), 19.5 (CH_3), 23.4 (CH), 26.9 (CH_3), 29.3 (CH_2), 30.9 (CH_2), 36.2 (CH_2), 44.3 (C), 65.0 (CH_2), 79.0 (CH), 82.1 (CH), 92.3 (C), 110.6 (CH_2), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 129.63 (CH), 129.64 (CH), 133.5 (C), 133.6 (C), 135.55 (CH), 135.56 (CH), 144.9 (C), 174.4 (C); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{IO}_4\text{SiNa}$ 639.1404; Found 639.1390. (HY2159)

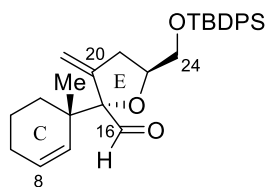
[2*S*,2(1*S*),5*S*]-[5-(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl-2-(1-methylcyclohex-2-en-1-yl)-3-methylenetetrahydrofuran-2-yl]methanol (236).



DIBALH in *n*-hexane (1.0 M, 2.8 mL, 2.8 mmol) was added to a solution of methyl ester **226** (556 mg, 1.10 mmol) in CH_2Cl_2 (11 mL) at -78 °C. After 3 h of stirring, the reaction was quenched with methanol (0.5 mL), followed by addition of 1 M aqueous potassium sodium tartrate (15 mL). The resulting mixture was vigorously stirred at room temperature for 30 min, and was extracted with AcOEt (3×40 mL). The combined organic extracts were washed with brine (15 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (600 mg), which was purified by flash column chromatography (silica gel 20 g, 15:1 *n*-hexane/AcOEt) to give alcohol **236** (445 mg, 85%) as a colorless oil: R_f 0.44 (5:1

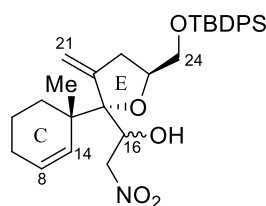
n-hexane/AcOEt); $[\alpha]_D^{23} +27.5$ (*c* 1.11, CHCl₃); IR (neat) 3495, 3073, 3022, 2934, 2860, 1472, 1427, 1113, 1038 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.04 (s, 3H, C18-*H*₃), 1.06 (s, 9H, *t*Bu), 1.47 (m, 1H, one of C12-*H*₂), 1.57 (m, 1H, one of C11-*H*₂), 1.65 (m, 1H, one of C11-*H*₂), 1.77 (dt, *J* = 3.4, 12.9 Hz, 1H, one of C12-*H*₂), 1.85–1.94 (m, 2H, C9-*H*₂), 2.69 (dddd, *J* = 2.1, 2.4, 5.4, 16.3 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 2.71 (dd, *J* = 2.5, 9.0 Hz, 1H, C16-OH), 2.80 (dddd, *J* = 2.1, 2.4, 8.7, 16.3 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 3.52 (dd, *J* = 3.7, 10.9 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.57 (dd, *J* = 9.0, 11.0 Hz, 1H, one of C16-*H*₂), 3.81 (dd, *J* = 4.1, 10.9 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.88 (dd, *J* = 2.5, 11.0 Hz, 1H, one of C16-*H*₂), 4.25 (dddd, *J* = 3.7, 4.1, 5.4, 8.7 Hz, 1H, C23-*H*), 5.01 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, one of C21-*H*₂), 5.19 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, one of C21-*H*₂), 5.58 (dd, *J* = 1.2, 10.6 Hz, 1H, C14-*H*), 5.68 (m, 1H, one of C8-*H*), 7.37–7.45 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.67–7.68 (m, 4H, aromatic-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 19.21 (C), 19.24 (CH₂), 23.3 (CH₃), 24.8 (CH₂), 26.8 (CH₃), 30.5 (CH₂), 36.5 (CH₂), 42.4 (C), 64.8 (CH₂), 66.5 (CH₂), 77.8 (CH), 92.1 (C), 107.8 (CH₂), 127.1 (CH), 127.70 (CH), 127.72 (CH), 129.7 (CH), 129.8 (CH), 132.1 (CH), 133.06 (C), 133.10 (C), 135.7 (CH), 135.8 (CH), 149.5 (C); HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₃₀H₄₀O₃SiNa 499.2644; Found 499.2622. (YA11194)

[2*S*,2(1*S*),5*S*]-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-2-(1-methylcyclohex-2-en-1-yl)-3-methylenetetrahydrofuran-2-carbaldehyde (237).



Dess–Martin periodinane (199 mg, 0.469 mmol) was added to a solution of alcohol **236** (172 mg, 361 μ mol) in CH₂Cl₂ (4 mL) at 0 °C. After 2 h of stirring at room temperature, the reaction was quenched with a mixture of 1 M aqueous Na₂S₂O₃ (10 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL), and the resulting mixture was vigorously stirred for 30 min. The mixture was extracted with AcOEt (2 \times 60 mL), and the combined organic extracts were washed with brine (20 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (198 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 10 g, 20:1 *n*-hexane/AcOEt) to give aldehyde **237** (161 mg, 94%) as a colorless oil: *R*_f 0.59 (5:1 *n*-hexane/AcOEt); $[\alpha]_D^{22} +34.5$ (*c* 1.11, CHCl₃); IR (neat) 3071, 3024, 2932, 2859, 2712, 1732, 1653, 1589, 1464, 1427, 1362, 1111, 1047 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.02 (s, 9H, *t*Bu), 1.05 (s, 3H, C18-*H*₃), 1.51–1.71 (m, 4H, C11-*H*₂ and C12-*H*₂), 1.89–1.94 (m, 2H, C9-*H*₂), 2.64 (m, 1H, one of C22-*H*₂), 2.84 (m, 1H, one of C22-*H*₂), 3.41 (dd, *J* = 7.3, 10.3 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.64 (dd, *J* = 4.1, 10.3 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 4.37 (m, 1H, C23-*H*), 5.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, one of C21-*H*₂), 5.27 (dd, *J* = 1.2, 2.6 Hz, 1H, one of C21-*H*₂), 5.68 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, C14-*H*), 5.76 (m, 1H, C8-*H*), 7.35–7.43 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.61–7.63 (m, 4H, aromatic-*H*), 9.64 (s, 1H, C16-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 18.7 (CH₂), 19.2 (C), 22.6 (CH₃), 24.7 (CH₂), 26.8 (CH₃), 30.4 (CH₂), 37.1 (CH₂), 43.0 (C), 65.7 (CH₂), 78.5 (CH), 93.4 (C), 111.7 (CH₂), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.5 (CH), 129.6 (CH), 129.7 (CH), 130.7 (CH), 133.3 (C), 133.4 (C), 135.57 (CH), 135.61 (CH), 144.7 (C), 202.1 (CH); HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₃₀H₃₈O₃SiNa 497.2488; Found 497.2462. (YA11195)

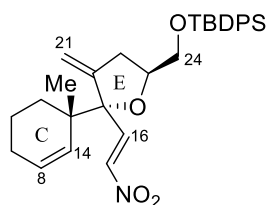
[2*S*,2(1*S*),5*S*]-1-[5-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl]-2-(1-methylcyclohex-2-en-1-yl)-3-methylenetetrahydrofuran-2-yl]-2-nitroethanol (239).



To a solution of aldehyde **237** (910 mg, 1.92 mmol) in nitromethane (20 mL) was added 1,1,3,3-tetramethylguanidine (24 μ L, 0.19 mmol), and the mixture was stirred for 10 h. The solvent was removed in vacuo, and the residual yellow oil (1.09 g) was purified by column chromatography (silica gel 100 g, 30:1 \rightarrow 15:1 *n*-hexane/AcOEt) to give nitroalcohol **239** (915 mg, 89%, dr = 1.7:1) as a colorless amorphous, along with recovered aldehyde **237** (96.4 mg, 10%) as a colorless oil. *R*_f 0.28 (5:1 *n*-hexane/AcOEt), 0.35 (10:1 *n*-hexane/Et₂O twice); $[\alpha]_D^{24} +17.8$ (*c* 1.01, CHCl₃); IR (neat) 3524, 3071, 3026, 2932, 2860, 1653, 1589, 1557, 1463, 1427, 1373, 1290, 1188, 1113, 1049, 970, 824 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.04 (s, 1.9H, C18-*H*₃ of major isomer), 1.05 (s, 5.7H, *t*Bu of major isomer), 1.06 (s, 3.3H,

¹Bu of minor isomer), 1.10 (s, 1.1H, C18-*H*₃ of minor isomer), 1.64–1.74 (m, 3H, one of C11-*H*₂ and C12-*H*₂), 1.93–2.10 (m, 3H, C9-*H*₂ one of C11-*H*₂), 2.68 (dd, *J* = 7.5, 16.7 Hz, 0.37H, one of C22-*H*₂ of minor isomer), 2.74–2.76 (m, 1.26H, C22-*H*₂ of major isomer), 2.80 (m, 0.37H, one of C22-*H*₂ of minor isomer), 2.89 (d, *J* = 3.9 Hz, 0.63H, C16-*OH* of major isomer), 3.03 (d, *J* = 4.9 Hz, 0.37H, C16-*OH* of minor isomer), 3.52 (dd, *J* = 3.7, 11.3 Hz, 0.63H, one of C24-*H*₂ of major isomer), 3.56 (dd, *J* = 3.3, 11.3 Hz, 0.37H, one of C24-*H*₂ of minor isomer), 3.80 (dd, *J* = 3.2, 11.3 Hz, 0.63H, one of C24-*H*₂ of major isomer), 3.83 (dd, *J* = 3.4, 11.3 Hz, 0.37H, one of C24-*H*₂ of minor isomer), 4.23–4.27 (m, 1H, C23-*H*), 4.30 (dd, *J* = 10.8, 12.0 Hz, 0.63H, one C15-*H*₂ of major isomer), 4.37 (dd, *J* = 9.9, 12.2 Hz, 0.37H, one C15-*H*₂ of minor isomer), 4.65 (m, 0.37H, one C15-*H*₂ of minor isomer), 4.68 (m, 0.37H, C16-*H* of minor isomer), 4.78–4.80 (m, 1.26H, C16-*H* of major isomer and one C15-*H*₂ of major isomer), 5.02 (s, 0.37H, one of C21-*H*₂ of minor isomer), 5.22 (s, 0.37H, one of C21-*H*₂ of minor isomer), 5.27 (s, 0.63H, one of C21-*H*₂ of major isomer), 5.37 (s, 0.63H, one of C21-*H*₂ of major isomer), 5.74–5.78 (m, 0.74H, C8-*H* of minor isomer and C14-*H* of minor isomer), 5.80 (dt, *J* = 10.6, 3.4 Hz, 0.63H, C8-*H* of major isomer), 5.88 (d, *J* = 10.6 Hz, 0.63H, C14-*H* of major isomer), 7.37–7.45 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.64–7.69 (m, 4H, aromatic-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 19.17 (C), 19.18 (C), 19.4 (CH₂), 19.5 (CH₂), 24.76 (CH₂), 24.78 (CH₂), 25.2 (CH₃), 25.3 (CH₃), 26.8 (CH₃), 30.4 (CH₂), 31.1 (CH₂), 36.3 (CH₂), 36.8 (CH₂), 43.1 (C), 43.8 (C), 65.5 (CH₂), 65.6 (CH₂), 72.6 (CH), 73.4 (CH), 78.9 (CH), 79.0 (CH₂), 79.2 (CH₂), 79.3 (CH), 89.9 (C), 91.2 (C), 108.2 (CH₂), 109.8 (CH₂), 127.78 (CH), 127.81 (CH), 128.0 (CH), 128.3 (CH), 129.85 (CH), 129.86 (CH), 129.90 (CH), 132.6 (CH), 132.7 (CH), 132.8 (C), 132.90 (C), 132.92 (CH), 135.5 (CH), 135.6 (CH), 135.66 (CH), 135.70 (CH), 148.0 (C), 150.1 (C); HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₃₁H₄₁NO₅SiNa 558.2652; Found 558.2635. (YA11198)

[2*S*,2(1*S*),5*S*]-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-2-(1-methylcyclohex-2-en-1-yl)-3-methylene-2-(2-nitrovinyl)tetrahydrofuran (241**).**



A 0.2 M solution of sulfonic acid in acetic anhydride (0.10 mL, 0.02 mmol) was added to a solution of nitroalcohol **239** (101 mg, 0.187 mmol) in acetic anhydride (2 mL) at 0 °C. After 2 h of stirring, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (2×40 mL). The combined organic extracts were successively washed with saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (142 mg), which was used without further purification.

Et₃N (0.10 mL, 0.72 mmol) was added to a solution of crude acetate (142 mg) in CH₂Cl₂ (2 mL) at room temperature. After 30 min of stirring, the reaction mixture was concentrated in vacuo, and the residual pale yellow oil (145 mg) was purified by column chromatography (silica gel 5 g, 20:1 *n*-hexane/AcOEt) to give nitroalkene **241** (92.3 mg, 94% for two steps) as a pale yellow amorphous: *R*_f 0.66 (5:1 *n*-hexane/Et₂O twice); [α]_D²³ -12.9 (*c* 1.08, CHCl₃); IR (neat) 3071, 3024, 2930, 2859, 1651, 1524, 1427, 1348, 1265, 1113, 1030, 824, 702 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.02 (s, 3H, C18-*H*₃), 1.05 (s, 9H, ¹Bu), 1.48–1.56 (m, 2H, one of C11-*H*₂ and one of C12-*H*₂), 1.64–1.73 (m, 2H, one of C11-*H*₂ and one of C12-*H*₂), 1.85–1.96 (m, 2H, C9-*H*₂), 2.51 (m, 1H, one of C22-*H*₂), 2.86 (ddt, *J* = 8.8, 16.0, 2.7 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 3.45 (dd, *J* = 5.8, 10.6 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.56 (dd, *J* = 5.8, 10.6 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 4.31 (m, 1H, C23-*H*), 5.60 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, one of C21-*H*₂), 5.24 (s, 1H, one of C21-*H*₂), 5.63 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, C14-*H*), 5.80 (ddd, *J* = 2.7, 5.0, 10.1 Hz, 1H, C8-*H*), 7.24 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, C15-*H*), 7.37–7.46 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.42 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, C15-*H*), 7.63–7.66 (m, 4H, aromatic-*H*); ¹³C NMR (125.4 MHz, CDCl₃) δ 19.0 (C), 19.2 (CH₂), 22.8 (CH), 24.8 (CH₂), 26.8 (CH₃), 30.4 (CH₂), 36.4 (CH₂), 43.5 (C), 66.0 (CH₂), 78.1 (CH), 89.2 (C), 111.2 (CH₂), 127.70 (CH), 127.72 (CH), 129.0 (CH), 129.7 (CH), 129.8 (CH), 130.7 (CH), 133.2 (C), 133.3 (C), 135.55 (CH), 135.57 (CH), 138.8 (CH), 145.3 (CH), 148.2 (C); HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₃₁H₃₉NO₄SiNa 540.2546; Found 540.2568. (YA13001)

[2*S*,2(1*S*),5*S*]-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-2-(1-methylcyclohex-2-en-1-yl)-3-methylene-2-(2-nitroethyl)tetrahydrofuran (243).

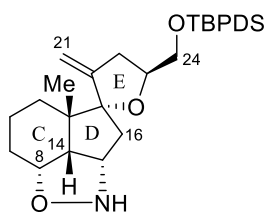
A solution of nitroalkene **241** (92.0 mg, 0.178 mmol) in 1,4-dioxane (2 mL) was added to a stirred suspension of NaBH₄ (20.2 mg, 0.534 mmol) in EtOH (2 mL) at 0 °C. After 7 h of stirring at room temperature, brine (15 mL) and H₂O (5 mL) were added, and the mixture was extracted with AcOEt (2×30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (15 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (109 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 10 g, 20:1 *n*-hexane/AcOEt) to give cycloaddition precursor **243** (83.5 g, 90%) as a colorless oil: *R_f* 0.61 (5:1 *n*-hexane/Et₂O twice); [α]_D²⁴ +22.4 (*c* 0.98, CHCl₃); IR (neat) 3071, 3022, 2931, 2859, 1655,

1551, 1472, 1427, 1383, 1113, 1036 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.03 (s, 3H, C18-*H*₃), 1.06 (s, 9H, *t*Bu), 1.49 (m, 1H, one of C12-*H*₂), 1.58 (m, 1H, one of C11-*H*₂), 1.67–1.77 (m, 2H, one of C11-*H*₂ and one of C12-*H*₂), 1.85–1.95 (m, 2H, C9-*H*₂), 2.15 (ddd, *J* = 4.9, 10.6, 14.2 Hz, 1H, one of C16-*H*₂), 2.53–2.59 (m, 2H, one of C16-*H*₂ and one of C22-*H*₂), 2.84 (dddd, *J* = 2.1, 2.3, 8.8, 17.2, Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 3.59 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, C24-*H*₂), 4.16 (ddd, *J* = 4.9, 10.9, 13.0 Hz, 1H, one of C15-*H*₂), 4.24 (m, 1H, C23-*H*), 4.33 (ddd, *J* = 5.7, 10.6, 13.0 Hz, 1H, one of C15-*H*₂), 4.94 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, one of C21-*H*₂), 5.18 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, one of C21-*H*₂), 5.51 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, C14-*H*), 5.69 (ddd, *J* = 2.5, 5.1, 10.3 Hz, 1H, C8-*H*), 7.36–7.43 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.65–7.66 (m, 4H, aromatic-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 19.1 (C), 19.3 (CH₂), 23.2 (CH₃), 24.7 (CH₂), 26.8 (CH₃), 30.2 (CH₂), 32.1 (CH₂), 36.2 (CH₂), 43.9 (C), 66.4 (CH₂), 72.7 (CH₂), 78.0 (CH), 90.2 (C), 108.3 (CH₂), 127.3 (CH), 127.57 (CH), 127.60 (CH), 129.6 (CH), 129.7 (CH), 131.8 (CH), 133.1 (C), 133.2 (C), 135.4 (CH), 135.5 (CH), 149.5 (C); HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₃₁H₄₁O₄SiNa 542.2703; Found 527.2692. (YA13003)

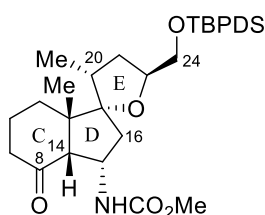
(1*S*,3*S*,3*a'R*,4'*R*,7*a'**S*)-Perhydro-3-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-7*a'*-methyl-5-methylene-2-oxa-4',3'-epoxynitrirospiro[cyclopentane-1,1'-indene] (243).**

A mixture of nitroalkene **243** (624 mg, 1.20 mmol), phenyl isocyanate (0.52 mL, 4.78 mmol) and Et₃N (0.67 mL, 4.80 mmol) in benzene (18 mL) was refluxed for 6 h. After cooling, the resulting yellow suspension was partitioned between AcOEt (60 mL) and H₂O (30 mL), and the aqueous layer was extracted with AcOEt (2×60 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (1.30 g), which was purified by column chromatography (silica gel 30 g, 5:1 *n*-hexane/AcOEt) to give isoxazoline **245** (585 mg, 97%) as a pale yellow form. *R_f* 0.45 (3:1 *n*-hexane/AcOEt); [α]_D²⁵ +7.2 (*c* 2.32, CHCl₃); IR (neat) 3071, 2959, 2934, 2859, 1655, 1471, 1427, 1113 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (s, 9H, *t*Bu), 1.06 (s, 3H, C18-*H*₃), 1.14 (m, 1H, one of C12-*H*₂), 1.23–1.32 (m, 2H, one of C9-*H*₂ and one of C11-*H*₂), 1.52–1.54 (m, 2H, one of C11-*H*₂ and one of C12-*H*₂), 1.95 (m, 1H, one of C9-*H*₂), 2.67 (m, 1H, one of C22-*H*₂), 2.76 (dd, *J* = 0.9, 19.4 Hz, 1H, one of C16-*H*₂), 2.80 (ddt, *J* = 8.3, 16.1, 2.8 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 2.87 (dd, *J* = 2.5, 19.4 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 3.34 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C14-*H*), 3.52 (dd, *J* = 6.0, 10.4 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.62 (dd, *J* = 4.5, 10.4 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 4.22 (m, 1H, C23-*H*), 4.63 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H, C8-*H*), 4.76 (m, 1H, one of C21-*H*₂), 5.09 (m, 1H, one of C21-*H*₂), 7.36–7.44 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.65–7.66 (m, 4H, aromatic-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 18.1 (CH₂), 19.3 (C), 20.8 (CH₃), 26.8 (CH₃), 28.1 (CH₂), 30.1 (CH₂), 36.0 (CH₂), 36.5 (CH₂), 45.2 (C), 60.1 (CH), 66.0 (CH₂), 77.5 (CH), 77.8 (CH), 98.7 (C), 107.0 (CH₂), 127.7 (CH), 129.69 (CH), 129.71 (CH), 133.41 (C), 133.44 (C), 135.58 (CH), 135.60 (CH), 154.3 (C), 167.2 (C); HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₃₁H₃₉NO₃SiNa 524.2597; Found 524.2579. (YA13006)

第2章第6節に関する実験

(1S,3S,3'S,3a'R,4'R,7a'S)-Perhydro-3-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-7a'-methyl-5-methylene-2-oxa-4',3'-epoxyiminospiro[cyclopentane-1,1'-indene] (246).

DIBALH in *n*-hexane (1.0 M, 0.31 mL, 0.31 mmol) was added to a solution of isoxazoline **245** (102 mg, 0.204 mmol) in toluene (4 mL) at -20°C . After 15 min of stirring, the reaction was quenched with methanol (0.1 mL), and 1 M aqueous potassium sodium tartrate (10 mL) was added to the solution. After 1 h of vigorous stirring, the resulting mixture was partitioned between CHCl_3 (30 mL) and H_2O (10 mL), and the aqueous layer was extracted with CHCl_3 (2×30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (15 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (109 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 5 g, 10:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeCN}$) to give isoxazolidine **246** (101 mg, 97%) as a pale yellow form. R_f 0.52 (1:1 *n*-hexane/AcOEt); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -14.3$ (c 1.42, CHCl_3); IR (neat) 3215, 3071, 2930, 2857, 1655, 1472, 1427, 1111 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (s, 3H, C18- H_3), 1.04 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 1.38 (m, 1H, one of C12- H_2), 1.47 (m, 1H, one of C11- H_2), 1.68–1.83 (m, 3H, one of C9- H_2 , one of C11- H_2 and one of C12- H_2), 1.93 (m, 1H, one of C9- H_2), 2.07 (dd, $J = 7.0, 13.9$ Hz, 1H, one of C16- H_2), 2.10 (dd, $J = 8.0, 13.9$ Hz, 1H, one of C16- H_2), 2.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, C14- H), 2.63 (m, 1H, one of C22- H_2), 2.73 (m, 1H, one of C22- H_2), 3.50 (dd, $J = 6.4, 10.1$ Hz, 1H, one of C24- H_2), 3.62 (dd, $J = 4.5, 10.1$ Hz, 1H, one of C24- H_2), 3.91 (m, 1H, C15- H), 3.96 (m, 1H, C8- H), 4.16 (m, 1H, C23- H), 4.87 (m, 1H, one of C21- H_2), 5.04 (m, 1H, one of C21- H_2), 7.36–7.43 (m, 6H, aromatic- H), 7.65–7.67 (m, 4H, aromatic- H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 15.1 (CH_2), 19.2 (C), 21.0 (CH_3), 23.9 (CH_2), 26.8 (CH_3), 27.1 (CH_2), 37.1 (CH_2), 43.4 (CH_2), 43.8 (C), 55.2 (CH), 63.9 (CH), 66.1 (CH_2), 76.9 (CH), 81.4 (CH), 96.8 (C), 105.8 (CH_2), 127.58 (CH), 127.60 (CH), 129.56 (CH), 129.59 (CH), 133.6 (C), 135.6 (CH), 152.8 (C); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{SiNa}$ 526.2753; Found 526.2742. (YA13020)

Methyl (1S,3S,5R,3'S,3a'R,7a'S)-3-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-5,7a'-dimethyl-4'-oxo-2-oxaspiro[cyclopentane-1,1'-perhydroindan]-3'-ylaminofornate (254a).

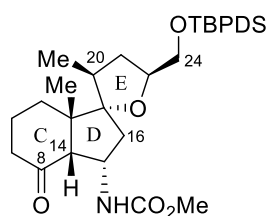
A mixture of isoxazolidine **246** (359 mg, 0.713 mmol) and platinum oxide (64.4 mg, 0.284 mmol) in AcOEt (7 mL) was stirred under 1 atm of hydrogen for 16 h. Hydrochloric acid in AcOEt (4 M, 0.2 mL, 0.8 mmol) was added and the mixture was vigorously stirred for 15 min. The resulting mixture was diluted with MeOH (30 mL), and the catalyst was filtered through a Celite pad. The filtrate was evaporated in vacuo, and the residual pale-yellow oil (424 mg) was used without further purification. (YA13139)

To a solution of the crude aminoalcohol **248** (424 mg) in acetone (10 mL) was added methyl chloroformate (0.11 mL, 1.42 mmol), followed by addition of Na_2CO_3 (302 mg, 2.85 mmol). After 30 min of stirring, the reaction mixture was partitioned between AcOEt (50 mL) and H_2O (20 mL), and the aqueous layer was extracted with AcOEt (2×40 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (489 mg), which was used without further purification. (YA13143)

Dess–Martin periodinane (340 mg, 0.802 mmol) was added to a solution of the crude alcohol **253** (489 mg) in CH_2Cl_2 (10 mL) at 0°C . After 2 h of stirring at room temperature, the reaction was quenched with a mixture of 1 M aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL) and saturated aqueous NaHCO_3 (10 mL), and the resulting mixture was vigorously stirred for 30 min. The mixture was extracted with AcOEt (3×40 mL), and the combined organic extracts were washed with brine (20 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (489 mg), whose ^1H NMR [integration of the angular methyl protons, desired product **254a** (0.75 ppm), C20-epimer

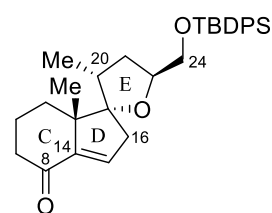
(0.54 ppm)] revealed a diastereomeric ratio of 4.3:1. Purification of the crude product by column chromatography (silica gel 25 g, 4:1 *n*-hexane/AcOEt) afforded ketone **254a** (217 mg, 54%), along with its C20-epimer (52.3 mg, 13%) as colorless oils. (YA13145)

Data for the ketone **254a**: R_f 0.27 (3:1 *n*-hexane/AcOEt); $[\alpha]_D^{19} +28.0$ (c 1.87, benzene); IR (neat) 3401, 3049, 2959, 2932, 2857, 1721, 1508, 1466, 1364, 1227, 1115, 1086, 1072 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 0.67 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, C21- H_3), 0.75 (s, 3H, C18- H_3), 1.00 (dd, $J = 5.7, 11.6$ Hz, 1H, one of C12- H_2), 1.04 (m, 1H, one of C12- H_2), 1.24 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 1.32 (m, 1H, one of C11- H_2), 1.64 (m, 1H, C20- H), 1.71 (m, 1H, one of C11- H_2), 1.83–1.91 (m, 3H, one of C9- H_2 and C22- H_2), 1.89 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, C14- H), 2.11 (dd, $J = 10.7, 14.5$ Hz, 1H, one of C16- H_2), 2.13 (m, 1H, one of C9- H_2), 2.20 (dd, $J = 7.3, 14.5$ Hz, 1H, one of C16- H_2), 3.45 (dd, $J = 4.4, 10.9$ Hz, 1H, one of C24- H_2), 3.53 (s, 3H, OMe), 3.71 (dd, $J = 3.1, 10.9$ Hz, 1H, one of C24- H_2), 3.95 (m, 1H, C15- H), 4.60 (m, 1H, C23- H), 7.26–7.36 (m, 4H, aromatic- H), 7.41–7.44 (m, 2H, aromatic- H), 7.83–7.89 (m, 5H, NH and aromatic- H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, C_6D_6) δ 16.7 (CH₃), 19.4 (C), 22.2 (CH₂), 25.3 (CH₃), 27.1 (CH₃), 32.1 (CH₂), 35.6 (CH₂), 40.5 (CH₂), 41.4 (CH), 49.0 (CH₂), 49.7 (CH), 51.0 (C), 51.3 (CH₃), 59.4 (CH), 66.3 (CH₂), 78.5 (CH), 95.2 (C), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 129.98 (CH), 130.00 (CH), 133.7 (C), 133.8 (C), 136.1 (CH), 136.2 (CH), 157.2 (C), 213.3 (C); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{SiNa}$ 586.2965; Found 586.2951.



Data for the C20-epimer: R_f 0.16 (3:1 *n*-hexane/AcOEt); $[\alpha]_D^{20} +18.2$ (c 0.88, benzene); IR (neat) 3397, 3048, 2959, 2930, 2857, 1724, 1705, 1505, 1462, 1364, 1224, 1105, 1072 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 0.54 (s, 3H, C18- H_3), 0.65 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C21- H_3), 0.91–1.00 (m, 2H, one of C11- H_2 and one of C12- H_2), 1.18 (m, 1H, one of C22- H_2), 1.21 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 1.40 (m, 1H, one of C22- H_2), 1.53 (m, 1H, one of C12- H_2), 1.64–1.70 (m, 2H, one of C16- H_2 and C20- H), 1.84–1.94 (m, 2H, one of C9- H_2 and one of C11- H_2), 1.94 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, C14- H), 2.17 (m, 1H, one of C9- H_2), 2.36 (dd, $J = 10.2, 14.5$ Hz, 1H, one of C16- H_2), 3.43 (dd, $J = 5.1, 10.7$ Hz, 1H, one of C24- H_2), 3.54 (s, 3H, OMe), 3.59–3.60 (m, 2H, C23- H and one of C24- H_2), 4.65 (m, 1H, C15- H), 7.27–7.41 (m, 6H, aromatic- H), 7.83–7.84 (m, 5H, NH and aromatic- H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, C_6D_6) δ 16.9 (CH₃), 19.1 (C), 22.7 (CH₂), 25.8 (CH₃), 26.8 (CH₃), 30.3 (CH₂), 36.3 (CH), 37.9 (CH₂), 40.6 (CH₂), 40.8 (CH₂), 50.5 (CH), 51.3 (CH₃), 52.9 (C), 58.0 (CH), 66.0 (CH₂), 78.4 (CH), 95.3 (C), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 129.7 (CH), 133.5 (C), 133.6 (C), 135.9 (CH), 136.0 (CH), 157.0 (C), 213.3 (C); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{NO}_3\text{SiNa}$ 586.2965; Found 586.2982.

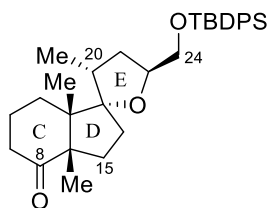
(1S,3S,5R,7a'S)-3-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1',4',5',6',7',7a'-hexahydro-5,7a'-dimethyl-2-oxaspiro[cyclopentane-1,1'-2*H*-inden]-4'-one (252**).**



A solution of ketone **254a** (206 mg, 0.365 mmol) in toluene/TFA (20:1, 7.35 mL) was heated at 60 °C for 8 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo, and the residual brown oil (198 mg) was purified by column chromatography (silica gel 5 g, 5:1 *n*-hexane/AcOEt) to give enone **252** (154 mg, 86%) as a pale yellow oil. R_f 0.53 (3:1 *n*-hexane/AcOEt); $[\alpha]_D^{19} -86.7$ (c 1.31, CHCl_3); IR (neat) 3071, 2959, 2932, 2859, 1682, 1614, 1427, 1113 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.04 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 1.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C21- H_3), 1.15 (s, 3H, C18- H_3), 1.60–1.64 (m, 2H, one of C12- H_2 and one of C22- H_2), 1.89–1.95 (m, 2H, C11- H_2), 2.17–2.45 (m, 5H, C9- H_2 , one of C12- H_2 , C20- H and one of C22- H_2), 2.43 (dd, $J = 1.8, 17.9$ Hz, 1H, one of C16- H_2), 2.70 (dd, $J = 3.7, 17.9$ Hz, 1H, one of C16- H_2), 3.64 (dd, $J = 4.2, 10.9$ Hz, 1H, one of C24- H_2), 3.74 (dd, $J = 4.1, 10.9$ Hz, 1H, one of C24- H_2), 4.29 (m, 1H, C23- H), 6.42 (dd, $J = 1.8, 3.7$ Hz, 1H, C15- H), 7.32–7.42 (m, 6H, aromatic- H), 7.65–7.66 (m, 4H, aromatic- H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 16.5 (CH₃), 19.2 (C), 20.3 (CH₂), 21.4 (CH₃), 26.8 (CH₃), 28.9 (CH₂), 36.0 (CH₂), 39.2 (CH), 40.0 (CH₂), 44.5 (CH₂), 51.1 (C), 66.7 (CH₂), 77.7 (CH), 98.4 (C), 127.59 (CH), 127.60 (CH), 129.58 (CH), 129.61 (CH), 133.45 (C), 133.46 (C), 134.2 (CH), 135.6 (CH),

135.7 (CH), 149.0 (C), 199.7 (C); HRMS (ESI) m/z : $[M + Na]^+$ Calcd for $C_{31}H_{40}O_3SiNa$ 511.2644; Found 511.2662. (YA13146)

(1S,3S,5R,3a'S,7a'S)-3-[(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl]-5,3a',7a'-trimethyl-2-oxaspiro[cyclopentane-1,1'-hexahydroindan]-4'-one (258b).



A mixture of enone **252** (11.6 mg, 23.7 μ mol) and Pd/C (2 mg) in AcOEt (1 mL) was stirred under 5 atm of hydrogen for 4 h. The catalyst was filtered through a Celite pad, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residual pale yellow oil (12.0 mg) was used without further purification.

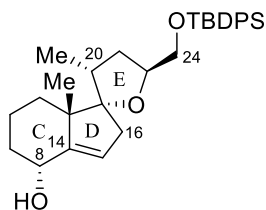
To a mixture of the crude ketone **255** (12.0 mg) and pyridine (30 μ L, 372 μ mol) in MeCN (1 mL) was added NaI (24.6 mg, 164 μ mol), followed by addition of TMSCl (20 μ L, 158 μ mol). After 12 h of stirring, to the mixture was added *n*-hexane (10 mL) and a mixture of saturated NH_4Cl (10 mL) and 1 M $Na_2S_2O_3$ (5 mL), and the resulting mixture was vigorously stirred for 10 min. The mixture was extracted with *n*-hexane (2 \times 30 mL), and the combined organic extracts were washed with brine (15 mL). Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (12.3 mg), which was used without further purification. (YA13145)

To an ice-cooled (0 $^\circ$ C) solution of the crude silyl enol ether **256** (12.3 mg) in Et_2O (1.5 mL) was added diiodomethane (8 μ L, 99 μ mol), followed by addition of Et_2Zn in *n*-hexane (1.05 M, 90 μ L, 95 μ mol). After 6 h of refluxing, the reaction mixture was diluted with Et_2O (10 mL), and pyridine (50 μ L) was added. The resulting suspension was vigorously stirred for 1 h, and was filtered through a Celite pad. The filtrate was partitioned between *n*-hexane (20 mL) and H_2O (20 mL), and the aqueous layer was extracted with *n*-hexane (20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (19.3 mg), which was used without further purification. (YA13148)

A mixture of the crude cyclopropane **257** (19.3 mg) and 15% aqueous NaOH (20 μ L) in EtOH (1 mL) was refluxed for 2 h. After cooling, the mixture was partitioned between AcOEt (30 mL) and H_2O (10 mL), and the aqueous layer was extracted with AcOEt (30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (24.6 mg), which was used without further purification.

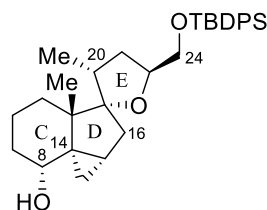
tert-Butylchlorodiphenylsilane (10 μ L, 39 μ mol) was added to a solution of the crude ketone (24.6 mg) and imidazole (5.0 mg, 73.4 μ mol) in DMF (1 mL). After 16 h of stirring, the reaction mixture was partitioned between *n*-hexane/AcOEt (3:1, 30 mL) and H_2O (10 mL), and the aqueous layer was extracted with *n*-hexane/AcOEt (3:1, 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (25.5 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 5 g, 15:1 *n*-hexane/AcOEt) to give TBDPS ether **258b** (9.7 mg, 81% for 5 steps) as a colorless oil. (YA13150)

R_f 0.56 (5:1 *n*-hexane/AcOEt); $[\alpha]_D^{19}$ -67.9 (c 0.22, $CHCl_3$); IR (neat) 3071, 2963, 2930, 2857, 1707, 1472, 1427, 1113 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.98 (s, 3H, C18- H_3), 1.04 (s, 9H, *t*Bu), 1.10 (s, 3H, C30- H_3), 1.14 (m, 1H, one of C16- H_2), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C21- H_3), 1.51–1.64 (m, 3H, one of C12- H_2 , one of C16- H_2 and one of C22- H_2), 1.71 (m, 1H, one of C11- H_2), 1.79 (ddd, $J = 3.8, 10.3, 13.6$ Hz, 1H, one of C15- H_2), 2.10–2.29 (m, 5H, C9 eq -H, one of C11- H_2 , one of C12- H_2 , C20-H and one of C22- H_2), 2.38 (ddd, $J = 7.0, 9.9, 17.1$ Hz, 1H, C9 ax -H), 2.85 (ddd, $J = 6.7, 10.2, 13.6$ Hz, 1H, one of C15- H_2), 3.55 (dd, $J = 4.7, 10.7$ Hz, 1H, one of C24- H_2), 3.57 (dd, $J = 4.3, 10.7$ Hz, 1H, one of C24- H_2), 4.13 (m, 1H, C23-H), 7.38–7.46 (m, 6H, aromatic-H), 7.66–7.68 (m, 4H, aromatic-H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 17.0 (CH₃), 19.1 (C), 21.6 (CH₃), 21.8 (CH₃), 22.1 (CH₂), 26.8 (CH₃), 28.3 (CH₂), 30.7 (CH₂), 36.6 (CH₂), 37.4 (CH₂), 37.8 (CH₂), 40.5 (CH), 50.5 (C), 58.7 (C), 66.7 (CH₂), 77.2 (CH), 97.8 (C), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 129.5 (CH), 133.5 (C), 133.6 (C), 135.7 (CH), 214.3 (C); HRMS (ESI) m/z $[M + Na]^+$ Calcd for $C_{32}H_{44}O_3SiNa$ 527.2957; Found 527.2965.

(1*S*,3*S*,5*R*,4'*R*,7*a*'*S*)-3-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1',4',5',6',7',7*a*'-hexahydro-5,7*a*'-dimethyl-2-oxaspiro[cyclopentane-1,1'-2*H*-inden]-4'-ol (186**).**


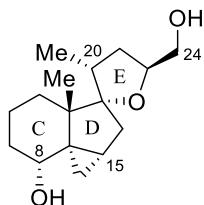
A solution of enone **252** (62.4 mg, 0.128 mmol) in MeOH (1.5 mL) was added to a mixture of NaBH₄ (7.3 mg, 0.193 mmol) and CeCl₃·7H₂O (71.5 mg, 0.192 mmol) in MeOH (1.5 mL) at -40 °C. After 30 min of stirring, the reaction was quenched with 1 M aqueous HCl (1 mL), and the resulting mixture was partitioned between AcOEt (40 mL) and brine (20 mL). The aqueous layer was extracted with AcOEt (30 mL), and the combined organic extracts were washed with brine (20 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄.

Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (89.1 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 5 g, 5:1 *n*-hexane/AcOEt) to give allyl alcohol **186** (57.3 mg, 91%) as a colorless amorphous. *R_f* 0.44 (3:1 *n*-hexane/AcOEt); [α]_D¹⁹ -89.4 (*c* 0.97, CHCl₃); IR (neat) 3399, 3049, 2932, 2859, 1472, 1462, 1427, 1265, 1113 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (s, 9H, *t*Bu), 1.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C21-*H*₃), 1.09 (s, 3H, C18-*H*₃), 1.19 (m, 1H, one of C9-*H*₂), 1.35 (m, 1H, C12*eq*-*H*₂), 1.55 (tq, *J* = 3.3, 13.6 Hz, 1H, C11*ax*-*H*), 1.63 (m, 1H, one of C22-*H*₂), 1.73 (m, 1H, C11*eq*-*H*), 2.02 (m, 1H, one of C9-*H*₂), 2.09 (dt, *J* = 13.6, 4.3 Hz, 1H, C12*ax*-*H*₂), 2.15 (m, 1H, C23-*H*₂), 2.28–2.33 (m, 2H, one of C16-*H*₂ and C20-*H*), 2.48 (ddd, *J* = 1.7, 3.0, 16.1 Hz, 1H, one of C16-*H*₂), 3.69 (dd, *J* = 5.7, 10.5 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.72 (dd, *J* = 4.4, 10.5 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 4.14 (m, 1H, C8-*H*₂), 4.24 (m, 1H, C23-*H*), 5.33 (m, 1H, C15-*H*), 7.35–7.43 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.66–7.70 (m, 4H, aromatic-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 16.6 (CH₃), 19.3 (C), 20.2 (CH₃), 21.0 (CH₂), 26.9 (CH₃), 29.8 (CH₂), 35.9 (CH₂), 36.9 (CH₂), 39.3 (CH), 44.2 (CH₂), 51.7 (C), 67.3 (CH₂), 69.0 (CH), 77.2 (CH), 97.1 (C), 115.3 (CH), 127.57 (CH), 127.58 (CH), 129.50 (CH), 129.55 (CH), 133.7 (C), 133.8 (C), 135.70 (CH), 135.72 (CH), 152.5 (C); HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₃₁H₄₂O₃SiNa 513.2801; Found 513.2780. (YA13157)

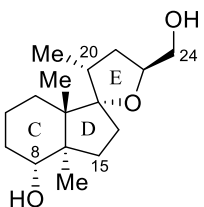
(1*S*,3*S*,5*R*,1*a*'*S*,3*a*'*S*,7'*R*,7*a*'*R*)-3-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-5,3*a*'-dimethyl-2-oxaspiro[cyclopentane-1,3'-perhydrocyclopropa[*c*]inden]-7'-ol (259**).**


To an ice-cooled (0 °C) solution of allyl alcohol **186** (55.4 mg, 0.113 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added diiodomethane (36 μL, 0.45 mmol), followed by addition of Et₂Zn in *n*-hexane (1.05 M, 0.43 mL, 0.45 mmol). After 9 h of stirring, the reaction mixture was diluted with Et₂O (10 mL), and pyridine (0.10 mL) was added. The resulting suspension was vigorously stirred for 30 min, and was filtered through a Celite pad. The filtrate was partitioned between AcOEt (20 mL) and H₂O (20 mL), and the aqueous layer

was extracted with AcOEt (30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (79.5 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 5 g, 5:1 *n*-hexane/AcOEt) to give cyclopropane **259** (52.3 mg, 92%) as a colorless amorphous. *R_f* 0.53 (5:1 benzene/Et₂O); [α]_D²⁰ -42.0 (*c* 1.68, CHCl₃); IR (neat) 3356, 2931, 2859, 1472, 1427, 1265, 1113 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.40 (dd, *J* = 2.8, 7.0 Hz, 1H, one of C30-*H*₂), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C21-*H*₃), 1.06 (s, 9H, *t*Bu), 1.12 (s, 3H, C18-*H*₃), 1.20 (m, 1H, one of C9-*H*₂), 1.27–1.32 (m, 2H, C15-*H* and one of C30-*H*₂), 1.42 (m, 1H, one of C12-*H*₂), 1.51 (dd, *J* = 6.3, 12.0 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 1.61–1.81 (m, 4H, C11-*H*₂, one of C12-*H*₂ and one of C16-*H*₂), 1.89–2.01 (m, 2H, one of C9-*H*₂ and one of C22-*H*₂), 1.95 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, one of C16-*H*₂), 2.11 (m, 1H, C20-*H*), 3.68 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, C24-*H*₂), 4.15–4.20 (m, 2H, C8-*H* and C23-*H*), 7.37–7.44 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.68–7.72 (m, 4H, aromatic-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 7.7 (CH₂), 16.7 (CH), 17.0 (CH₃), 19.0 (CH₃), 19.3 (C), 21.2 (CH₂), 26.8 (CH₃), 28.2 (CH₂), 35.1 (CH₂), 36.7 (CH₂), 40.2 (CH₂), 40.7 (C), 42.1 (CH), 48.6 (C), 67.2 (CH), 67.3 (CH₂), 77.8 (CH), 94.2 (C), 127.61 (CH), 127.62 (CH), 129.6 (CH), 133.6 (C), 135.7 (CH); HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₃₂H₄₄O₃SiNa 527.2959; Found 527.2979. (YA13159)

(1*S*,3*S*,5*R*,1*a'S*,3*a'**S*,7'*R*,7*a'**R*)-3-(Hydroxymethyl)-5,3*a'*-dimethyl-2-oxaspiro[cyclopentane-1,3'-perhydrocyclopropa[c]inden]-7'-ol. (261)**

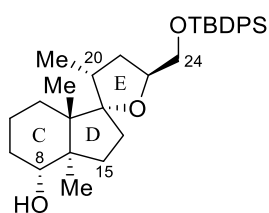
Bu_4NF in THF (1.0 M, 0.15 mL, 0.15 mmol) was added to a solution of TBDPS ether **259** (50.1 mg, 99.2 μmol) in THF (2 mL). After 30 min of stirring at 60 °C, the mixture was partitioned between AcOEt (30 mL) and H_2O (20 mL), and the aqueous layer was extracted with AcOEt (2 \times 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (54.3 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 5 g, 4:3 *n*-hexane/AcOEt) to give diol **261** (26.6 mg, 96%) as a white solid. R_f 0.32 (1:1 *n*-hexane/AcOEt); mp 159–161 °C (colorless needles from Et_2O); $[\alpha]_D^{22}$ -63.4 (c 1.27, CHCl_3); IR (neat) 3275, 2937, 2862, 1448, 1375, 1265 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.46 (dd, $J = 3.5, 8.2$ Hz, 1H, one of C30- H_2), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C21- H_3), 1.11 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H, one of C30- H_2), 1.13 (s, 3H, C18- H_3), 1.20 (m, 1H, one of C9- H_2), 1.35 (m, 1H, C15- H), 1.42 (m, 1H, one of C12- H_2), 1.49 (dd, $J = 6.2, 11.9$ Hz, 1H, one of C22- H_2), 1.64–1.72 (m, 2H, C11- H_2), 1.76–1.85 (m, 4H, one of C12- H_2 , C16- H_2 and one of C22- H_2), 1.92 (m, 1H, one of C9- H_2), 2.16 (m, 1H, C20- H), 3.55 (dd, $J = 6.9, 11.4$ Hz, 1H one of C24- H_2), 3.66 (dd, $J = 3.6, 11.4$ Hz, 1H, one of C24- H_2), 4.18 (dd, $J = 3.8, 10.9$ Hz, 1H, C8- H), 4.20 (m, 1H, C23- H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 8.1 (CH_2), 16.7 (CH), 17.0 (CH_3), 19.1 (CH_3), 21.1 (CH_2), 28.1 (CH_2), 35.0 (CH_2), 36.2 (CH_2), 40.79 (C), 40.82 (CH_2), 42.2 (CH), 48.8 (C), 67.0 (CH), 67.2 (CH_2), 78.1 (CH), 94.5 (C); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ 289.1780; Found 289.1778. (YA13160)

(1*S*,3*S*,5*R*,3*a'R*,4'*R*,7*a'**S*)-3-(Hydroxymethyl)-5,3*a'*,7*a'*-trimethyl-2-oxaspiro[cyclopentane-1,1'-hexahydroindan]-4'-ol. (262)**

A mixture of cyclopropane **261** (15.0 mg, 56.3 μmol), PtO_2 (3.8 mg, 16.7 μmol) and AcONa (13.8 mg, 0.163 mmol) in AcOH (0.6 mL) was heated at 40 °C under 1 atm of hydrogen. Two additional equal portions of PtO_2 (1.9 mg, 8.4 μmol) were added after 16 h and 32 h. After a total reaction time of 48 h, the catalyst was filtered through a Celite pad, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residual gray solid was partitioned between AcOEt (30 mL) and H_2O (10 mL), and the aqueous layer was extracted with AcOEt (2 \times 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (40.1 mg), which was purified by flash column chromatography (silica gel 10 g, 1:1 *n*-hexane/AcOEt) to give diol **262** (11.1 mg, 74%) as a white solid. R_f 0.25 (1:1 *n*-hexane/AcOEt); $[\alpha]_D^{23}$ -29.5 (c 0.54, CHCl_3); IR (neat) 3393, 2987, 2938, 2878, 1474, 1381, 1215, 1015 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (s, 3H, C18- H_3), 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C21- H_3), 1.11 (s, 3H, C30- H_3), 1.30 (ddd, $J = 2.1, 4.7, 13.5$ Hz, 1H, C12 $_{eq}$ - H), 1.40 (m, 1H, C9 $_{ax}$ - H), 1.52–1.65 (m, 5H, C11- H_2 , C15- H_2 and one of C22- H_2), 1.69 (ddt, $J = 2.0, 12.5, 5.0$ Hz, 1H, C9 $_{eq}$ - H), 1.73–1.81 (m, 2H, one of C16- H_2 and one of C22- H_2), 1.92–2.04 (m, 2H, C12 $_{ax}$ - H and one of C16- H_2), 2.21 (m, 1H, C20- H), 3.57 (dd, $J = 8.1, 11.1$ Hz, 1H, one of C24- H_2), 3.65 (dd, $J = 3.7, 11.1$ Hz, 1H, one of C24- H_2), 3.96 (dd, $J = 5.0, 11.3$ Hz, 1H, C8- H), 4.21 (m, 1H, C23- H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 16.4 (CH_3), 16.6 (CH_3), 17.3 (CH_3), 20.2 (CH_2), 26.1 (CH_2), 29.6 (CH_2), 33.6 (CH_2), 35.8 (CH_2), 40.7 (CH_2), 43.5 (CH), 49.8 (C), 51.0 (C), 68.0 (CH_2), 73.6 (CH), 77.6 (CH), 96.7 (C); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ 291.1936; Found 291.1923. (YA3176)

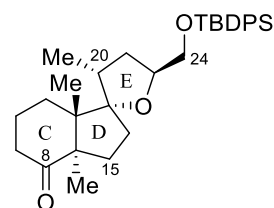
(1*S*,3*S*,5*R*,3*a'R*,4'*R*,7*a'**S*)-3-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-5,3*a'*,7*a'*-trimethyl-2-oxaspiro[cyclopentane-1,1'-hexahydroindan]-4'-ol (263).**

A 0.35 M solution of *tert*-butylchlorodiphenylsilane in DMF (0.10 mL, 35.0 μmol) was added to a solution of diol **262** (4.9 mg, 18.3 μmol) and imidazole (4.8 mg, 0.071 mmol) in DMF (0.5 mL) at



0 °C. After 6 h of stirring at room temperature, the reaction mixture was partitioned between *n*-hexane/AcOEt (3:1, 30 mL) and H₂O (15 mL), and the aqueous layer was extracted with *n*-hexane/AcOEt (3:1, 2×30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (15 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (24.9 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 5 g, 5:1 *n*-hexane/AcOEt) to give TBDPS ether **263** (8.8 mg, 95%) as a colorless oil. *R_f* 0.40 (3:1 *n*-hexane/AcOEt); [α]_D²³ -27.6 (*c* 0.82, CHCl₃); IR (neat) 3419, 3071, 2928, 2855, 1462, 1427, 1113, 1015 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (s, 3H, C18-*H*₃), 0.976 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, C21-*H*₃), 0.982 (s, 9H, *t*Bu), 1.07 (s, 3H, one of C30-*H*₃), 1.23 (ddd, *J* = 2.2, 4.6, 13.3 Hz, 1H, C12*eq*-*H*), 1.34 (m, 1H, one of C9-*H*₂), 1.43–1.64 (m, 7H, one of C9-*H*₂, C11-*H*₂, C15-*H*₂, one of C16-*H*₂ and one of C22-*H*₂), 1.86 (dt, *J* = 6.2, 13.3 Hz, 1H, C12*ax*-*H*), 1.96 (dt, *J* = 5.6, 11.3 Hz, 1H, one of C22-*H*₂), 2.07–2.17 (m, 2H, one of C16-*H*₂ and C20-*H*), 3.62 (dd, *J* = 4.5, 10.5 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.66 (dd, *J* = 4.9, 10.5 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.88 (dd, *J* = 5.0, 11.3 Hz, 1H, C8-*H*), 4.13 (m, 1H, C23-*H*), 7.30–7.37 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.60–7.63 (m, 4H, aromatic-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 15.9 (CH₃), 16.6 (CH₃), 17.3 (CH₃), 19.3 (C), 20.3 (CH₂), 26.1 (CH₂), 26.8 (CH₃), 29.6 (CH₂), 33.6 (CH₂), 36.1 (CH₂), 40.2 (CH₂), 43.3 (CH), 49.8 (C), 50.9 (C), 67.2 (CH₂), 73.8 (CH), 77.4 (CH), 96.5 (C), 127.6 (CH), 129.55 (CH), 129.57 (CH), 133.61 (C), 133.64 (C), 135.6 (CH), 135.7 (CH); HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ Calcd for C₃₂H₄₆O₃SiNa 529.3114; Found 529.3123. (YA13166)

(1*S*,3*S*,5*R*,3*a'R*,7*a'**S*)-3-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-5,3*a'*,7*a'*-trimethyl-2-oxaspiro[cyclopentane-1,1'-hexahydroindan]-4'-one (**258a**).**



Dess–Martin periodinane (9.5 mg, 22.4 μmol) was added to a solution of alcohol **263** (7.0 mg, 13.8 μmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) at 0 °C. After 30 min of stirring at room temperature, the reaction was quenched with a mixture of 1 M aqueous Na₂S₂O₃ (7 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (7 mL), and the resulting mixture was vigorously stirred for 30 min. The mixture was extracted with AcOEt (2×30 mL), and the combined organic extracts were washed with brine (15 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation in vacuo furnished the crude product (10.1 mg), which was purified by column chromatography (silica gel 5 g, 8:1 *n*-hexane/AcOEt) to give ketone **258a** (6.2 mg, 88%) as a colorless oil. *R_f* 0.59 (3:1 *n*-hexane/AcOEt); [α]_D²³ -14.6 (*c* 0.64, CHCl₃); IR (neat) 2961, 2930, 2859, 1709, 1472, 1462, 1427, 1113 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (s, 3H, C18-*H*₃), 1.05 (s, 9H, *t*Bu), 1.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C21-*H*₃), 1.36 (m, 1H, C12*eq*-*H*), 1.38 (s, 3H, C30-*H*₃), 1.53–1.58 (m, 2H, C15β-*H* and one of C22-*H*₂), 1.68 (m, 1H, one of C11-*H*₂), 1.85 (m, 1H, one of C16-*H*₂), 1.93–2.06 (m, 3H, C12*ax*-*H*, one of C16-*H*₂ and one of C22-*H*₂), 2.11–2.20 (m, 3H, C9*eq*-*H*, one of C11-*H*₂ and C20-*H*), 2.32 (dt, *J* = 5.8, 13.5 Hz, 1H, C15α-*H*), 2.60 (ddd, *J* = 8.8, 11.9, 15.7 Hz, 1H, C9*ax*-*H*), 3.68 (dd, *J* = 4.7, 10.6 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 3.73 (dd, *J* = 4.7, 10.6 Hz, 1H, one of C24-*H*₂), 4.24 (m, 1H, C23-*H*), 7.36–7.44 (m, 6H, aromatic-*H*), 7.66–7.69 (m, 4H, aromatic-*H*); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 17.4 (CH₃), 19.0 (CH₃), 19.3 (C), 20.9 (CH₂), 23.5 (CH₃), 26.0 (CH₂), 26.8 (CH₃), 28.9 (CH₂), 35.9 (CH₂), 36.0 (CH₂), 39.5 (CH₂), 43.2 (CH), 51.7 (C), 60.9 (C), 67.2 (CH₂), 77.8 (CH), 96.5 (C), 127.63 (CH), 127.64 (CH), 129.60 (CH), 129.62 (CH), 133.5 (C), 133.6 (C), 135.61 (CH), 135.65 (CH), 216.8 (C); HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ Calcd for C₃₂H₄₄O₃SiNa 527.2957; Found 527.2954. (YA13167)

参考文献

- (1) Wani, M. C.; Taylor, H.; L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325–2327.
- (2) (a) Denis, J.-N.; Greene, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5917–5919. (b) Mangatal, L.; Adeline, M. T.; Guénard, D.; Guéritte-Voegelein, F.; Potier, P. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4177–4190. (c) Lavelle, F.; Fizames, C.; Guéritte-Voegelein, F.; Guénard, D.; Potier, P. *Proc. A. A. C. R.* **1989**, *30*, 566–568. (d) Denis, J.-N.; Correa, A.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1957–1959.
- (3) (a) Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H.-B.; Ronald, F. L.; Biediger, R. J.; Boatman, D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597–1598. (b) Holton, R. A.; Kim, H.-B.; Somoza, C.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599–1600. (c) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J. Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J. *Nature* **1994**, *367*, 630–634. (d) Masters, J. J.; Link, J. T.; Synder, L. B.; Young, W. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., In. Ed.* **1995**, *34*, 1723–1726. (e) Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Granicher, C.; Houze, J. B.; Janichen, J.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Mucciario, T. P.; Muhlebach, M.; Natchus, M. G.; Paulsen, H.; Rawlins, D. B.; Satkofsky, J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. F.; Tomooka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2755–2756. (f) Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Iwadare, H.; Nishimura, T.; Ohkawa, N.; Sakoh, H.; Nishimura, K.; Tani, Y.; Hasegawa, M.; Yamada, K.; Saitoh, K.; *Chem. Eur. J.* **1998**, *5*, 121–161. (g) Morihara, K.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Nakamura, N.; Kusama, H.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12980–12981. (h) Ringel, I.; Horwitz, S. B. *J. Nati. Can. Insti.* **1991**, *83*, 288–291.
- (4) Ishihara, S.; Mendoza, A.; Baran, P. S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5685–5701.
- (5) For a review on biosynthesis of oxygenated steroids and triterpenes, see: Brown, G. D. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, 653–696.
- (6) For a review on the structure, bioactivities, and synthesis of highly functionalized labdane diterpenes, see: Marcos, I. S.; Castañeda, L.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2012**, *9*, 54–86.
- (7) For a review on the structure, bioactivity and synthesis of OSW-1 and other steroidal glycosides, see: Tang, Y.; Li, N.; Duan, J.-A.; Tao, W. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5480–5514.
- (8) Slominski, A.; Semak, I.; Wortsman, J.; Zjawiony, J.; Li, W.; Zbytek, B.; Tuckey, R. C. *FEBS J.* **2006**, *273*, 2891–2901.
- (9) Wube, A. A.; Wenzig, E.-M.; Gibbons, S.; Asres, K.; Bauer, R.; Bucar, F. *Phytochemistry*, **2008**, *69*, 982–987.
- (10) (a) Sholichin, M.; Miyahara, K.; Kawasaki, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 1756–1759. (b) Lee, S.-M.; Chun, H.-K.; Lee, C.-H.; Min, B.-S.; Lee, E.-S.; Kho, Y.-H. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1245–1249.
- (11) Ori, K.; Koroda, M.; Mimaki, Y.; Sakagami, H.; Sashida, Y. *Phytochemistry* **2003**, *64*, 1351–1359.
- (12) Cirigliano, A. M.; Veleiro, A. S.; Oberti, J. C.; Burton, G. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1049–1051.
- (13) Gao, X.-M.; Pu, J.-X.; Huang, S.-X.; Lu, Y.; Lou, L.-G.; Li, R.-T.; Xiao, W.-L.; Chang, Y.; Sun, H.-D. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1182–1188.
- (14) Nagafuji, S.; Okabe, H.; Akahane, H.; Abe, F. *Biol. Pharm. Bull.* **2004**, *27*, 193–197.

参考文献

- (15) Rigano, D.; Aviello, G.; Bruno, M.; Formisano, C.; Rosselli, S.; Capasso, R.; Senatore, F.; Izzo, A. A.; Borrelli, F. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1477–1481.
- (16) Moon, H.-I. *Phytother. Res.* **2010**, *24*, 1256–1259.
- (17) (a) Mazur, Y.; Daieli, N.; Sondheimer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5889–5908. (b) Doller, D.; Gros, E. G. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 3115–3124. (c) Shi, B.; Tang, P.; Hu, X.; Liu, J. O.; Yu, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10354–10367. (d) Perez-Medrano, A.; Grieco, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1057–1059. (e) Cuo, C.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1099–1102. (f) Yu, W.; Jin, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6576–6583.
- (18) (a) Corey, E. J.; Das, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5551–5553. (b) McMurry, J. E.; Erion, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2712–2720. (c) Kende, A. S.; Deng, W.-P.; Zhong, M.; Guo, X.-C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1785–1788. (d) Cano, M. J.; Bouanou, H.; Tapia, R.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9196–9204. (e) Kienzle, F.; Stadlwieser, J.; Rank, W.; Mergelsberg, I. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6479–6482. (f) Paquette, L. A.; Wang, H.-Li. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6005–6008.
- (19) For reviews on Ireland–Claisen rearrangements, see: (a) Chai, Y.; Hong, S.-P.; Lindsay, H. A.; McFarland, C.; McIntosh, M. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2905–2928. (b) Ildardi, E. A.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3133–3148.
- (20) (a) Nakamura, E.; Fukuzaki, K.; Kuwajima, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 499–501. (b) Gilbert, J. C.; Selliah, R. D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1651–1664 and references cited therein. (c) Kazmaier, U. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3694–3699. (d) Bedel, O.; Français, A.; Haudrechy, A. *Synlett* **2005**, 2313–2316 and references cited therein. (e) Bunte, J. O.; Cuzzupe, A. N.; Daly, A. M.; Rizzacasa, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6376–6380.
- (21) (a) Qin, Y.-C.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7466–7469. (b) Yang, Y.; Fu, X.; Chen, J.; Zhai, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9825–9828.
- (22) Ireland, R. E.; Wipf, P.; Xiang, J.-N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3572–3582.
- (23) (a) Sato, T.; Tajima, K.; Fujisawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 729–730. (b) Bruke, S. D.; Fobare, W. F.; Pacofsky, G. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5221–5228. (c) Kallmerten, J.; Gould, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5177–5180. (d) Bartlett, P. A.; Tanzella, D. J.; Barstow, J. F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3941–3945.
- (24) (a) Bruke, S. D.; Letourneau, J. J.; Matulenko, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9–12. (b) Marchart, S.; Mulzer, J.; Enev, V. S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 813–816. (c) Parthasarathy, G.; Besnard, C.; Kündig, E. P. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11241–11243.
- (25) Hattori, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3099–3112.
- (26) Jackson, R. W.; Shea, K. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1317–1320.
- (27) Khaledy, M. M.; Kalani, M. Y. S.; Khuong, K. S.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 572–577.
- (28) Gu, Z.; Herrmann, A. T.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Synlett* **2010**, 1717–1722.
- (29) (a) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765–5780. (b) Katsuki, T.; Martin, V. S. *Org. React.* **1996**, *48*, 1–299.
- (30) Roush, W. R.; Straub, J. A.; VanNieuwenhze, M. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1636–1648.
- (31) Suzuki, T.; Saimoto, H.; Tomioka, H.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3597–3600.
- (32) (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156. (b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287.
- (33) (a) Kraus, G. A.; Taschner, M. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1175–1176. (b) Kraus, G. A.; Roth, B. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4825–4830.
- (34) ter Halle, R.; Bernet, Y.; Billard, S.; Bufferne, C.; Carlier, P.; Delaitre, C.; Flouzat, C.; Humblot,

- G.; Laigle, J. C.; Lombard, F.; Wilmouth, S. *Org. Process. Res. Dev.* **2004**, *8*, 283–286.
- (35) Gajewski, J. J.; Emrani, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5733–5734.
- (36) Wilcox, C. S.; Babston, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6636–6642.
- (37) Corey, E. J.; Seebach, D. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4097–4099.
- (38) Giri, I.; Bolon, P. J.; Chu, C. K. *Nucleosides Nucleotides* **1996**, *15*, 183–204.
- (39) Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976–4978.
- (40) For recent reviews on Pummerer reactions, see: (a) Bur, S. K.; Padwa, A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2401–2432. (b) Feldman, K. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5003–5034. (c) Smith, L. H. S.; Coote, S. C.; Sneddon, H. F.; Procter, D. *J. Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5832–5844.
- (41) For the use of Tollens oxidation to the synthesis of a tetrahydrofuran-2-carboxylic acid derivative, see: Di Florio, R.; Rizzacasa, M. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8595–8598.
- (42) Ireland, R. E.; Meissner, R. S.; Rizzacasa, M. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *115*, 7166–7172.
- (43) (a) Paul, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1935**, *2*, 745–754. (b) Eglinton, G.; Jones, E. R. H.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc.* **1952**, 2873–2882.
- (44) Zhang, W.; Robins, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1177–1180.
- (45) Boto, A.; Hernández, R.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4930–4937.
- (46) (a) Cocker, J. D.; Halsall, T. G.; Bowers, A. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4259–4262. (b) Cocker, J. D.; Halsall, T. G. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4262–4271.
- (47) Hara, S.; Dojo, H.; Takinami, S.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 731–734.
- (48) For a review on intramolecular Heck reactions, see: Link, J. T. *Org. React.* **2002**, *60*, 157–534.
- (49) (a) Karabelas, K.; Westerlund, C.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3896–3900. (b) Abelman, M. M.; Oh, T.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *52*, 4133–4135.
- (50) (a) Iwasawa, N.; Kato, T.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1988**, 1721–1724. (b) Chiba, S.; Kitamura, M.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6931–6937.
- (51) Trost, B. M.; Lee, D. C.; Rise, F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 651–654.
- (52) For a review on radical cyclization reactions, see: Giese, B.; Kopping, B.; Göbel, T.; Dickhaut, J.; Thoma, G.; Kulicke, K. J.; Trach, F. *Org. React.* **1996**, *48*, 301–834.
- (53) Mohamadi, F.; Richards, N. G. J.; Guida, W. C.; Liskamp, R.; Lipton, M.; Caufield, C.; Chang, G.; Hendrickson, T.; Still, W. C. *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440–467.
- (54) Carreño, M. C.; Pérez-González, M.; Ribagorda, M.; Somoza, À.; Urbano, A. *Chem. Commun.* **2002**, 3052–3053.
- (55) Wiseman, J. M.; McDonald, F. E.; Liotta, D. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3155–3157.
- (56) Akahori, Y.; Yamakoshi, H.; Sawayama, Y.; Hashimoto, S.; Nakamura, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 720–735.
- (57) (a) Sidwell, W. T. L.; Tamm, C.; Ziegler, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3518–3519. (b) Adinolfi, M.; Barone, G.; Lanzetta, R.; Laonigro, R.; Mandoni, L.; Parrilli, M. *J. Nat. Prod.* **1983**, *46*, 559–562. (c) Adinolfi, M.; Barone, G.; Lanzetta, R.; Laonigro, R.; Mandoni, L.; Parrilli, M. *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 2633–2637. (d) Adinolfi, M.; Barone, G.; Corsaro, M. M.; Mangoni, L.; Lanzetta, R.; Parrilli, M. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 2787–2793. (e) Mimaki, Y.; Ori, K.; Sashida, Y.; Nikaido, T.; Song, L.-G.; Ohmoto, T. *Chem. Lett.* **1992**, 1836–1866. (f) Mimaki, Y.; Ori, K.; Sashida, Y.; Nikaido, T.; Song, L.-G.; Ohmoto, T. *Chem. Lett.* **1992**, 1999–2000. (g) Barone, G.; Michela, M.; Lanzetta, C. R.; Mangoni, L.; Parrilli, M. *Phytochemistry* **1993**, *33*, 431–436. (h) Mikami, Y.; Kubo, S.; Kinoshita, Y.; Sashida, Y.; Song, L.-G.; Nikaido, T.; Ohmoto, T. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 791–797. (i) Amschler, G.; Frahm, A. W.; Muller-Dobleis, D.; Muller-Doblies, U. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 429–436. (j) Kuroda, M.; Mimaki, Y.; Ori, K.; Kushino, H.; Nukada, T.; Sakagami, H.; Sashida, Y. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6735–6740. (k) Ori, K.; Kuroda, M.;

参考文献

- Mimaki, Y.; Sakagami, H.; Sashida, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 92–95. (l) Kuroda, M.; Mimaki, Y.; Ori, K.; Kushino, H.; Nukada, T.; Sakagami, H.; Sashida, Y. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6735–6740.
- (58) Woodward, R. B.; Patchett, D. H.; Barton, H. R.; Ives, D. A. J.; Kelly, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2852–2853.
- (59) Corey, E. J.; Lee, J.; Liu, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9149–9152.
- (60) Yamaoka, M.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6764–6768.
- (61) (a) Tanaka, N.; Kitamura, A.; Mizushima, Y.; Sugawara, F.; Sakaguchi, K. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 193–197. (b) Mizushinam, Y.; Tanaka, N.; Kitamura, A.; Tamai, K.; Ikeda, M.; Takemura, M.; Sugawara, F.; Arai, T.; Matsukage, A.; Yoshida, S.; Sakaguchi, K. *Biochem. J.* **1998**, *330*, 1325–1332.
- (62) Silvestre, S. M.; Salvador, J. A. R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2439–2445.
- (63) 在原僚一, 博士論文, 2008年, 北海道大学.
- (64) 赤堀禎紘, 修士論文, 2011年, 北海道大学.
- (65) Jurczak, J.; Bauer, T.; Chmielewski, M. *Carbohydrate Res.* **1987**, *164*, 493–499.
- (66) Wenkert, E.; McPherson, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8084–8090.
- (67) Wang, C.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2997–3000.
- (68) (a) Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019–8022. (b) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537–4538.
- (69) Wu, Y.; Huang, J.-H.; Shen, X.; Hu, Q.; Tang, C.-J.; Li, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2141.
- (70) Moyer, M. P.; Feldman, P. L.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5223–5230.
- (71) (a) Heslin, J. C.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1417–1423. (b) Moody, C. J.; Taylor, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 721–731. (c) Cox, G. G.; Moody, C. J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5109–5126.
- (72) Carroll, M. F. *J. Chem. Soc.* **1940**, 704–706.
- (73) Gilbert, J. C.; Kelly, T. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *44*, 7587–7600.
- (74) Luzzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 915–945.
- (75) Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392–6394.
- (76) Scott, W. J.; McMurry, J. E. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 47–54.
- (77) Marshall, J. A.; Zou, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1347–1350.
- (78) Greene, A. E.; Lansard, J.-P.; Luche, J.-L.; Petrier, C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 931–932.
- (79) Scheiper, B.; Bonnekessek, M.; Krause, H.; Fürstner, A. **2004**, *69*, 3943–3949.
- (80) (a) Marino, J. P.; de Dios, A.; Anna, L. J.; de la Pradilla, R. F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 109–117. (b) Bertz, S. H.; Dabbagh, G.; Mujsce, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 631–636.
- (81) (a) Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 320–328. (b) Lebel, H.; Guay, D.; Paquet, V.; Huard, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3047–3050.
- (82) Mukaiyama, T.; Hoshino, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5339–5342.
- (83) Voorhees, V.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1922**, *44*, 1397–1405.
- (84) For a review on cleavage of isoxazolines, see: Nagireddy, J. R.; Raheem, M.-A.; Haner, J.; Tam, W. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *8*, 659–700.
- (85) (a) Le Bel, N. A. *Trans. N. Y. Acad. Sci.* **1965**, *27*, 858–863. (b) Liguori, A.; Sindona, G.; Uccella, N. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1901–1906. (c) Casuscelli, F.; Chiacchio, U.; Rescifina, A.; Romeo, R.; Romeo, G.; Tommasini, S.; Uccella, N. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2979–2990.
- (86) (a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323–5324. (b) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 3353–3354.
- (87) Girard, C.; Conia, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3327–3328.

- (88) Gemal, A. L.; Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454–5459.
- (89) Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307–1370.
- (90) Takahashi, H.; Kawakita, T.; Ohno, M.; Yoshioka, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5691–5700.
- (91) Newhouse, T. R.; Kaib, P. S. J.; Gross, A. W.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1591–1593.
- (92) Shioiri, T.; Aoyama, T.; Mori, S. *Org. Synth. Coll. Vol.* **1993**, *8*, 612–615.
- (93) Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455–3458.
- (94) Danheiser, R. L.; Miller, R. F.; Brisbois, R. G.; Park, S. Z. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1959–1964.