

強心ステロイド類の新規合成法の開発

名古屋大学大学院生命農学研究科

応用生命科学専攻

生物有機化学研究室

渡邊 正悟

2021 年 3 月

目次

略語表	iii
1. 序論	1
1-1. 研究の背景	2
1-1-1. 概要	2
1-1-2. 強心ステロイド類の構造的特徴	3
1-1-3. 強心ステロイド類の生物活性	4
(1) 創薬研究における強心ステロイドの有用性	6
(2) 化学生態学研究における強心ステロイドの有用性	8
1-1-4. 既往の強心ステロイド合成：ステロイド骨格の構築戦略	10
1-2. 本研究の目的	12
1-3. 合成戦略	13
1-3-1. 当研究室でのステロイド合成	13
1-3-2. 強心ステロイド類の自在合成の合成戦略	14
1-3-3. 自在合成戦略を実現するために解決すべき課題と合成計画	15
2. 強心ステロイド合成のための鍵中間体の合成	17
2-1. はじめに	18
2-2. 合成計画	18
2-3. ステロイド骨格の新規構築法の開発	19
2-3-1. ラセミ体での前駆体合成	19
(1) 溝呂木-Heck 反応の検討	19
(2) アセチレンの導入と Luche 還元の検討	22
(3) Luche 還元のアステレオ選択性の考察	25
(4) IMDA 前駆体の合成	26
2-3-2. 分子内 DielsAlder 反応の検討	26
(1) 2-ピロンとアルキンの IMDA 反応の検討	26
(2) 2-ピロンとアルケンの IMDA 反応の検討	27

(3) 環化付加体の構造決定	28
(4) IMDA 反応におけるジアステレオ選択性の考察	31
(5) ジアステレオ選択性の向上を目指した検討	34
2-4. 光学活性体での鍵中間体の合成	37
2-4-1. 光学的に純粋な CD 環セグメントの大量合成	37
(1) 三環性骨格の構築とケトンの還元の見直し	38
(2) lipase を用いたアセチル化の見直し	39
(3) lipase を用いた加水分解の見直し	40
2-4-2. 鍵中間体の合成	41
2-5. まとめ	43
3. 鍵中間体のサイト選択的な構造修飾と(+)-cannogenol の全合成	44
3-1. はじめに	45
3-2. 合成計画	45
3-3. Route A : はじめに架橋ラク톤を開くルートの見直し	47
3-4. Route A までの小括とそれに基づく作業仮説	53
3-5. Route B : はじめに A 環アルケンを還元するルートの見直しと (+)-cannogenol の全合成	55
3-6. まとめ	58
4. 総括と今後の展望	61
5. 実験の部	66

謝辞

略語表

$[\alpha]_D$	specific optical rotation
δ	chemical shift in parts per million downfield from tetramethylsilane
μ	micro
AIBN	2,2'-azobis(isobutyronitrile)
ATP	adenosine-5'-triphosphate
ATPase	adenosine triphosphatase
Ac	acetyl
Ar	argon or aryl
aq.	aqueous
BHT	butylated hydroxytoluene
BTB	bromothimol blue
Bn	benzyl
Bu	butyl
Bz	benzoyl
$^{\circ}\text{C}$	degree Celsius
COSY	correlated spectroscopy
ca.	circa
calcd	calculated
cat.	catalyst
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DFT	density functional theory
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DMAP	<i>N,N</i> -dimethylaminopyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMPU	<i>N,N'</i> -dimethylpropyleneurea
DMSO	dimethyl sulfoxide
dba	dibenzylideneacetone
dr	diastereomeric ratio
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
ee	enantiomeric excess
<i>ent</i>	enantiomer
<i>epi</i>	epimer
eq.	equivalent

g	gram
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HPLC	high-performance liquid chromatography
HRMS	high-resolution mass spectrum
HSQC	heteronuclear single-quantum correlation
Hz	hertz
h	hour
IR	infrared
<i>i</i>	iso
<i>J</i>	coupling constant
L	liter
LDA	lithium diisopropylamide
LRMS	low-resolution mass spectrum
M	mass, molar or mega
MS	mass spectrometry or molecular sieve
Me	methyl
Ms	methanesulfonyl
Mw	molecular weight
m	milli
<i>m</i>	meta
min	minute
mol	mole
<i>m/z</i>	mass to charge ratio
N	normality
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOESY	nuclear Overhauser enhancement and exchange spectroscopy
<i>n</i>	normal
<i>o</i>	ortho
P	protecting group
PTLC	preparative thin layer chromatography
Ph	phenyl
Pr	propyl
<i>p</i>	para

pH	potencial Hydrogen, power of Hydrogen
ppm	parts per million
quant	quantitative yield
R	substituent
recryst.	recrystallization yield
rt	room temperature
sat.	saturated
solv.	solvent
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TES	triethylsilyl
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
TSA	toluenesulfonic acid
Tf	trifluoromethanesulfonyl
<i>tert</i>	tertiary
temp	temperature
UV	ultraviolet
v	volume
wt.	weight

第一章

序論

1-1. 研究の背景

1-1-1. 概要

強心ステロイドは、ジギタリス¹などの植物²や、ホタル³、ヤマカガシ⁴やカエル⁵などの動物から広く見出されている天然有機化合物である (Figure 1)。強心ステロイドは、有用な生物活性⁶を発現し得る *privileged structure*⁷として幅広い研究分野での利用が期待されている。また、強心ステロイド類の有用性を十分に活かすためには、天然型・非天然型の強心ステロイド類の自在合成法の開発が重要な課題である。以下には、強心ステロイドの 1) 構造的特徴、2) 生物活性、3) 既往の強心ステロイド合成についてをそれぞれ順に詳述する。

-
- 1 Kreis, W. The Foxgloves (*Digitalis*) Revisited. *Planta Med.* **2017**, *83*, 962-976.
 - 2 Chan, E. W. C.; Swedan, N. I.; Wong, S. K.; Chan, H. T. Cytotoxic Cardenolides from *Calotropis* Species: A Short Review. *Rec. Rat. Prod.* **2017**, *11*, 334-344.
 - 3 González, A.; Schroeder, F. C.; Attygalle, A. B.; Savatoš, A.; Meinwald, J.; Eisner, T. Metabolic transformations of acquired lucibufagins by firefly “femmes fatales.” *Chemoecology* **1999**, *9*, 105-112.
 - 4 Yoshida, T.; Ujiie, R.; Savitzky, A. H.; Jono, T.; Inoue, T.; Yoshinaga, N.; Aburaya, S.; Aoki, W.; Takeuchi, H.; Ding, L.; Chen, Q.; Cao, C.; Tsai, T.-S.; de Silva, A.; Mahaulpatha, D.; Nguyen, T. T.; Tang, Y.; Mori, N.; Mori, A. Dramatic dietary shift maintains sequestered toxins in chemically defended snakes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2020**, *117*, 5964-5969.
 - 5 (a) Sousa, L. Q.; Machado, K. C.; Oliveira, S. F. C.; Araújo, L. S.; Monção-Filho, E. S.; Melo-Cavalcante, A. A. C.; Vieira-Júnior, G. M.; Ferreira, P. M. P. Bufadienolides from amphibians: A promising source of anticancer prototypes for radical innovation, apoptosis triggering and Na⁺/K⁺-ATPase inhibition. *Toxicon*, **2017**, *127*, 63-76. (b) Qi, J.; Zulfiker, A. H. M.; Li, Chun.; Good, D.; Wei, M. Q. The Development of Toad Toxins as Potential Therapeutic Agents. *Toxins* **2018**, *10*, 336-349. (c) Cheng, C.-S.; Wang, J.; Chen, J.; Kuo, K. T.; Tang, J.; Gao, H.; Chen, L.; Chen, Z.; Meng, Z. New therapeutic aspects of steroidal cardiac glycosides: the anticancer properties of Huachansu and its main active constituent Bufalin. *Cancer Cell Int.* **2019**, *19*, 92-118.
 - 6 (a) Dvela, M.; Rosen, H.; Feldmann, T.; Nesher, M.; Lichtstein, D. Diverse biological responses to differentcardiotonic steroids. *Pathophysiology*, **2007**, *14*, 159-166. (b) Morsy, N. Cardiac Glycosides in Medicinal Plants. *Aromatic and Medicinal Plants-Back to Nature* **2017**, 29-45.
 - 7 For a review, see: Schneider, P.; Schneider, G. Privileged Structures Revisited. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7971-7974.

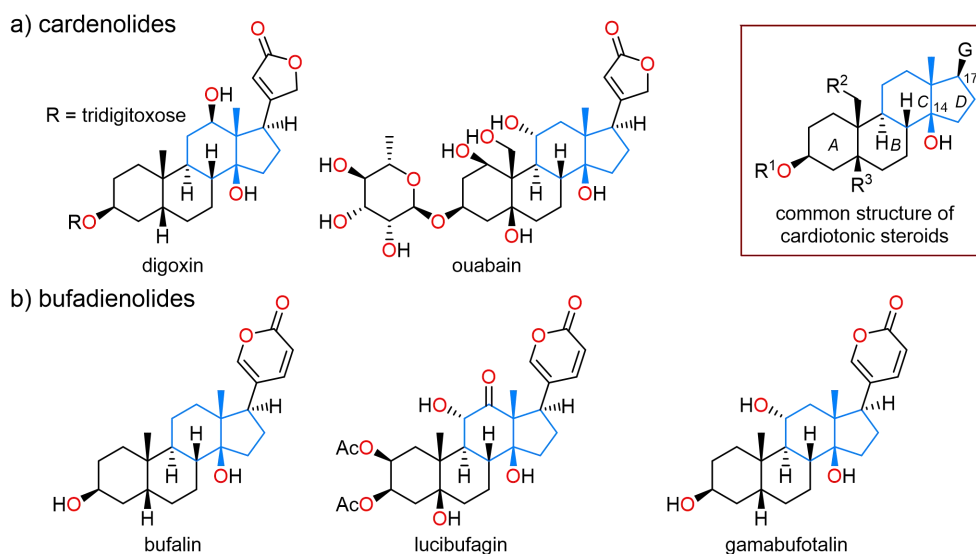


Figure 1. Structures of cardiotonic steroids, cardenolides and bufadienolides.

1-1-2. 強心ステロイド類の構造的特徴

強心ステロイドは、多様な置換基・置換パターンで高度に酸素官能基化されたステロイド骨格（酸化型ステロイド骨格）を有している（Figure 1）。また、強心ステロイドに共通する特徴として、*cis* 縮環した CD 環を有することが挙げられる。加えて、14 位の水酸基と、17 位の不飽和ラクトンがそれぞれ β 配向で結合している。この不飽和ラクトンには、5 員環のブテノリドと 6 員環の 2-ピロンがあり、どちらを有するかによってそれぞれカルデノライド⁸とブファジエノライド⁹とに分類される。一方、AB 環については、こちらも一般的に *cis* 縮環した化合物が知られるが、中には *trans* 縮環したものも多く見つかっている。また、3 位の水酸基には糖が結合した配糖体として存在する天然物も多い。強心ステロ

8 Agrawal, A. A.; Petschenka, G.; Bingham, R. A.; Weber, M. G.; rasmann, S. Toxic cardenolides: chemical ecology and coevolution of specialized plant-herbivore interactions. *New Phytologist* **2012**, *194*, 28-45.

9 For reviews, see: (a) Krenn, L.; Kopp, B. Bufadienolides from Animal and Plant Sources. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1-29. (b) Steyn, P. S.; van Heerden, F. R. Bufadienolides of plant and animal origin. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 397-413. (c) Zhong, Y.; Zhao, C.; Wu, W.-Y.; Fan, T.-Y.; Li, N.-G.; Chen, M.; Duan, J.-A.; Shi, Z.-H. Total synthesis, chemical modification and structure-activity relationship of bufadienolides. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *189*, 112038-112061.

イドは、酸化型ステロイド骨格と3位の糖部分、および17位の不飽和ラク톤の組み合わせによって多様性に富んだ化合物群である。また構造の多様性に加えて、様々な生物活性を示すことが明らかとなりつつあることから近年注目を集めている。そこで次に、強心ステロイド類が示す重要な生物活性について述べる。

1-1-3. 強心ステロイド類の生物活性

強心ステロイドは、動物の細胞膜上に存在する Na^+/K^+ -ATPase に作用することで細胞内の Na^+ の流出が抑えられ、細胞内の Ca^{2+} 濃度が上昇することによって細胞の収縮を強く促すことが一般的に知られている¹⁰。これにより、強心ステロイドは有毒な物質として知られるが、その用法・用量に注意して使用すれば薬にもなる有用分子である。その名の通り、例えばジゴキシンは心収縮力増強薬として、うっ血性心不全の治療に古くから用いられてきた¹¹。

また近年では、悪性腫瘍¹²や、神経疾患¹³、自己免疫疾患¹⁴などの難治疾患に

10 Lingrel, J. B. *Annu. Rev. Physiol.* **2010**, 72, 395-412.

11 Patel, S. Plant-derived cardiac glycosides: Role in heart-ailments and cancer management. *Biomed. Pharmacother.* **2016**, 84, 1036-1041.

12 For reviews, see: (a) Prassas, I.; Diamandis, E. P. Novel therapeutic applications of cardiac glycosides. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, 7, 926-935. (b) Salvador, J. A. R.; Carvalho, J. F. S.; Neves, M. A. C.; Silvestre, S. M.; Leitão, A. J.; Silva, M. M. C.; Luisa Sá e Melo, M. Anticancer steroids: linking natural and semi-synthetic compounds. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30, 324-374. (c) Babula, P.; Masarik, M.; Adam, V.; Provaznik, I.; Kizek, R. From Na^+/K^+ -ATPase and Cardiac Glycosides to Cytotoxicity and Cancer Treatment. *Anti-Cancer Agents in Med. Chem.* **2013**, 13, 1069-1087. (d) Slingerland, M.; Cerella, C.; Guchelaar, H. J.; Diederich, M.; Gelderblom, H. Cardiac glycosides in cancer therapy: from preclinical investigations towards clinical trials. *Invest. New Drugs* **2013**, 31, 1087-1094. (e) Mijatovic, T.; Kiss, R. Cardiotonic Steroids-Mediated Na^+/K^+ -ATPase Targeting Could Circumvent Various Chemoresistance Pathways. *Planta Med.* **2013**, 79, 189-198. For recent examples, see: (f) Fujii, T.; Shimizu, T.; Yamamoto, S.; Funayama, K.; Fujita, K.; Tabuchi, Y.; Ikari, A.; Takeshima, H.; Sakai, H. Crosstalk between Na^+/K^+ -ATPase and a volume-regulated anion channel in membrane microdomains of human cancer cells. *BBA – Mol. Basis Disease* **2018**, 1864, 3792-3804. (g) Pessôa, M. T. C.; Valadares, J. M. M.; Rocha, S. C.; Silva, S. C.; McDermott, J. P.; Sánchez, G.; Varotti, F. P.; Scavone, C.; Ribeiro, R. I. M. A.; Villar, J. A. F. P.; Blanco, G.; Barbosa, L. A. 21-Benzilidene digoxin decreases proliferation by inhibiting the EGFR/ERK signaling pathway and induces apoptosis in HeLa cells. *Steroids* **2020**, 155,

対する治療薬、あるいは、男性用の経口避妊薬¹⁵の開発への貢献が期待される化合物などが見つかっており、創薬分野での関心が集まっている。さらに、ある種の動物に対する特異的な誘引活性¹⁶や駆逐活性¹⁷を示す化合物も見出されており、化学生態学といった分野でも注目されている。以下には、近年報告されたいくつかの強心ステロイドの生物活性について、1) 創薬研究における有用性と2) 化学生態学研究における有用性に分けて詳述する。

108551-108560. (h) Meneses-Sagrero, S. E.; Rascón-Valenzuela, L. A.; Sotelo-Mundo, R.; Vilegas, W.; Velazquez, C.; García-Ramos, J. C.; Robles-Zepeda, R. E. Antiproliferative activity of cardenolides on cell line A549: structure-activity relationship analysis. *Mol. Divers.* **2020**, <https://doi.org/10.1007>.

- 13 For a review, see: (a) Orellana, A. M.; Kinoshita, P. F.; Leite, J. A.; Kawamoto, E. M.; Scavone, C. Cardiostonic Steroids as Modulators of Neuroinflammation. *Front. Endocrinol.* **2016**, *7*, 10-19. For recent examples, see: (b) Khan, H.; Amin, S.; Patel, S. Targeting BDNF modulation by plant glycosides as a novel therapeutic strategy in the treatment of depression. *Life Science* **2018**, *196*, 18-27. (c) Gonçalves, B. S.; Valadares, J. M. M.; Alves, S. L. G.; Silva, S. C.; Rangel, L. P.; Cortes, V. F.; Villar, J. A. F. P.; Barbosa, L. A.; Santos, H. L. Evaluation of neuroprotective activity of digoxin and semisynthetic derivatives against partial chemical ischemia. *J. Cell Biochem.* **2019**, *120*, 17108-17122.
- 14 Kojetin, D. J.; Burris, T. P. REV-ERB and ROR nuclear receptors as drug targets. *Nat. Rev.* **2014**, *13*, 197-216.
- 15 Syeda, S. S.; Sánchez, G.; Hong, K. H.; Hawkinson, J. E.; Georg, G. I.; Blanco, G. Design, Synthesis, and in Vitro and in Vivo Evaluation of Ouabain Analogues as Potent and Selective Na,K-ATPase $\alpha 4$ Isoform Inhibitors for Male Contraception. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 1800-1820.
- 16 a) Crossland, M. R.; Haramura, T.; Salim, A. A.; Capon, R. J.; Shine, R. Exploiting intraspecific competitive mechanisms to control invasive cane toad (*Rhinella marina*). *Proc. R. Soc. B.* **2012**, *279*, 3436-3442. b) Haramura, T.; Crossland, M. R.; Takeuchi, H.; Shine, R. Methods for invasive species control transferable across invaded areas. *PLoS ONE* **2017**, *12*: e0187265.
- 17 Supratman, U.; Fujita, T.; Akiyama, K.; Hayashi, H. New Insecticidal Bufadienolide, Bryophyllin C, from *Kalanchoe pinnata*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2000**, *64*, 1310-1312.

(1) 創薬研究における強心ステロイドの有用性

(a) 抗腫瘍活性天然物：cannogenol とその類縁体

Figure 2 に示す cannogenol¹⁸は、cannogenol-3-O- α -L-rhamnoside をはじめとしていくつかの配糖体が共有するアグリコンである。cannogenol は、それ自身も抗腫瘍活性を示すことから、抗がん剤開発のためのリード化合物として注目されている¹⁹。また Nagorny らは、合成した強心ステロイド類を用いた細胞毒性試験を行い、cannogenol-3-O- α -L-rhamnoside が幅広いがん細胞系において強力な抗腫瘍活性を示すことを明らかとした²⁰。

さらに最近では、3-*epi*-cannogenol をアグリコンとして有する caloside F が、ヒト膵臓がん細胞である PANC-1 に対する強力な細胞毒性 (IC₅₀, 0.070 μ M) を示すことが報告された²¹。また、caloside 類は、栄養豊富細胞中で PANC-1 細胞選択的な細胞毒性を示すことが明らかとなった。このことから、栄養欠乏細胞中で PANC-1 細胞選択的な細胞毒性を示す従来の抗緊縮剤と併用することによる、より効率的な膵臓がん治療薬の開発への利用が期待されている。

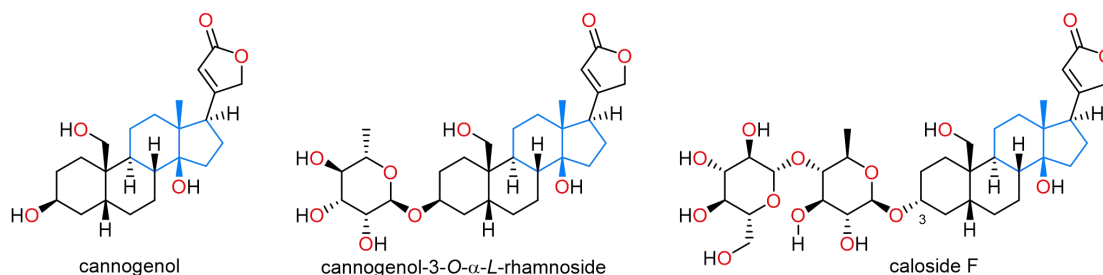


Figure 2. Structures of cannogenol and its analogues.

18 Golab, T.; Trabert, C. H.; Jäger, H.; Reichstein, T. Die Glykoside der Rhizome von *Apocynum cannabinum* L. *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 2418-2430.

19 Shi, L.-S.; Kuo, S.-C.; Sun, H.-D.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K.-H.; Wu, T.-S. Cytotoxic cardiac glycosides and coumarins from *Antiaris toxicaria*. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 1889-1898.

20 Khatri, H. R.; Bhattarai, B.; Kaplan, W.; Li, Z.; Long, M. J. C.; Aye, Y. Nagorny, P. Modular Total Synthesis and Cell-Based Anticancer Activity Evaluation of Ouabagenin and Other Cardiotonic Steroids with Varying Degrees of Oxygenation. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 4849-4860.

21 Nguyen, M. T. T.; Nguyen, K. D. H.; Dang, P. H.; Nguyen, H. X.; Awale, S. Calosides A-F, Cardenolides from *Calotropis gigantea* and Their Cytotoxic Activity. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 385-391.

(b) その他の重要な生物活性天然物

強心ステロイドからは、抗腫瘍活性以外にも創薬研究の観点から重要な生物活性を示すものがいくつか報告されている (Figure 3)。例えば uscharin は、Notch シグナルの阻害によって神経幹細胞の分化を促進することが明らかとなり、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の治療への応用が期待されている²²。また、Ouabain²³から誘導化した化合物は、 Na^+/K^+ -ATPase の $\alpha 4$ アイソフォームを選択的に阻害することによってヒトの精巣での造精活動を妨げることが明らかとなり、男性用の経口避妊薬の開発に貢献することが期待されている¹⁵。さらに、ジゴキシンとその誘導体は、核内オーファン受容体の一つである ROR γ t の転写活性を特異的に阻害することによって、ヒトの Th17 細胞の分化を抑制することが明らかとなり、自己免疫疾患の治療薬開発に貢献することが期待されている²⁴。

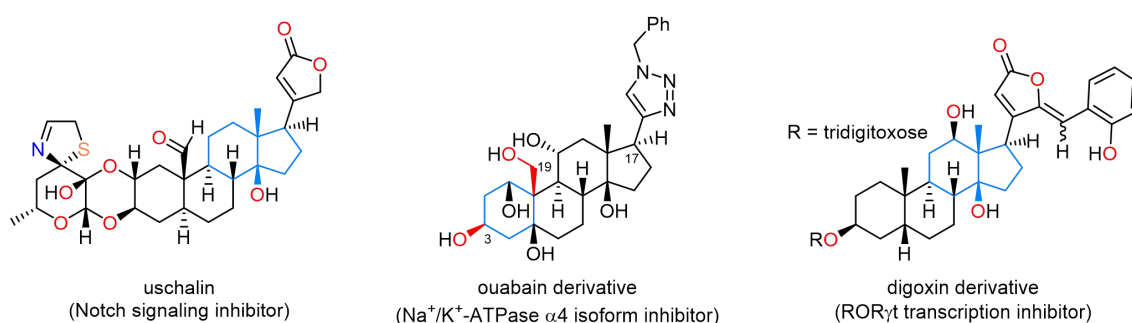


Figure 3. Structures of biologically active cardiotonic steroids.

22 Yoneyama, T.; Arai, M. A.; Ryuta Akamine, R.; Koryudzu, K.; Tsuchiya, A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Itoh, M.; Okamoto, R.; Ishibashi, M. Notch Inhibitors from *Calotropis gigantea* That Induce Neuronal Differentiation of Neural Stem Cells. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 2453-2461.

23 Blanco, G.; Venugopal, J. On the Many Actions of Ouabain: Pro-Cystogenic Effects in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Molecules* **2017**, *22*, 729-753.

24 (a) Huh, J. R.; Leung, M. W. L.; Huang, P.; Ryan, D. A.; Krout, M. R.; Malapaka, R. R. V.; Chow, J.; Manel, N.; Ciofani, M.; Kim, S. V.; Cuesta, A.; Santori, F. R.; Lafaille, J. J.; Xu, H. E.; Gin, D. Y.; Rastinejad, F.; Littman, D. R. *Nature* **2011**, *472*, 486. (b) Fujita, Sato, S.; Ito, S.; Isobe, T.; Ohyama, T.; Wakabayashi, K.; Morishita, K.; Ando, O.; Isono, F. *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 36, 31409.

以上のように、様々な生物活性を示す強心ステロイド類は、創薬研究での利用における有用性が期待されている。しかしながら、現在までに創薬研究に利用されているのは、入手容易な天然物や、Figure 3 で示したような簡単な誘導体化を施した程度のものである。このことから、強心ステロイド類の自在合成法は、創薬研究における強力なツールになると期待される。

(2) 化学生態学研究における強心ステロイドの有用性

上述の創薬研究への利用以外にも、強心ステロイドは、動物の行動を制御したり、あるいは特異的な駆逐作用を示すことから、化学生態学研究においても興味深い化合物群である。例えば、オオヒキガエルの卵巣より単離された **bufolipin A**²⁵がある (Figure 4)。オオヒキガエルは強毒性のブファジエノライド類を有することから天敵による捕食を受けにくく、また、貪食性を示すことから繁殖能力の高い生物である。このことから、オオヒキガエルは、日本では小笠原諸島などを含む地域で、またアジアやオセアニア周辺でも在来種の生態系を脅かす外来生物として知られている。現在、オオヒキガエルの侵略から生態系を保全するためにも、その駆除法の開発が強く望まれている。

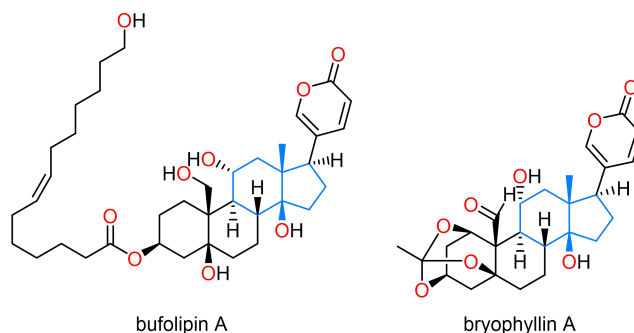


Figure 4. Structures of bufadienolides, bufolipin A and bryophyllin A.

近年、**bufolipin A** が、オオヒキガエルのオタマジヤクシに対する特異的な誘引活性を示すことが明らかとなった¹⁶。オオヒキガエルのオタマジヤクシは、**bufolipin A** を頼りに集まって来る習性を持ち、大変興味深いことに、誘引された

25 Matsukawa, M.; Mukai, T.; Akizawa, T.; Miyatake, S.; Yoshioka, M.; Morris, J. F.; Butler, V. P. Jr. Isolation and Characterization of Novel Endogenous Digitalis-like Factors in the Ovary of the Giant Toad, *Bufo marinus*. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1476-1481.

オタマジヤクシは卵を捕食する。この習性をうまく利用すれば、オオヒキガエルをオタマジヤクシの段階でまとめて捕集し、駆除できることが期待される。

問題点は、他の生物種に対して毒性を示す **bufolipin A** を、そのまま環境中に放出することは不可能な点である。そこで、多様な類縁体を自在に合成し、それらを使った構造活性相関研究により、誘引活性の作用機序を解明するとともに、 Na^+/K^+ -ATPase の阻害活性に基づく毒性との相関を明らかとすることに興味を持たれた。最終的には、高い誘引活性を維持しつつ、弱毒化した構造単純化誘導体を創出できれば、オオヒキガエルの駆除に利用可能であると期待される。

また、**bufolipin A** と同じブファジエノライド類には、次のような生物活性を示すものがある (Figure 4)。**bryophyllin A** は、細胞毒性を示す化合物としてベンケイソウ科の植物から単離された²⁶。その後、Hayashi らによって、カイコ三令幼虫に対する特異的な殺虫活性を示す化合物として新たに報告された¹⁷。この殺虫活性の発現には、A 環のオルトエステル構造が重要であり、この部分を加水分解したモノアセチル体は全く殺虫活性を示さないことがわかっている。しかしながら、それ以降は、天然から単離された類縁体や 2-ピロン部分をメタノリシスした誘導体を用いた構造活性相関研究が行われているのみである²⁷。このことから、**bufolipin A** の場合と同様に、より多様な類縁体の自在合成とそれらを用いた構造活性相関研究ができれば、**bryophyllin A** の殺虫活性の作用機序の解明に踏み込めたのではないかと考えられる。また、昆虫全般と強心ステロイド類との関係性を理解することは、昆虫の生態を探ることや殺虫剤などの開発を進め

26 (a) Capon, R. J.; MacLoad, J. K.; Oelrichs, P. B. Bryotoxins B and C, toxic bufadienolide orthoacetates from the flowers of *Bryophyllum tubiflorum* (Crassulaceae). *Aust. J. Chem.* **1986**, *39*, 1711-1715. (b) Yamagishi, T.; Yan, X. Z.; Wu, R. Y.; McPhail, D. R.; McPhail, A. T.; Lee, K. H. Structure and stereochemistry of bryophyllin-A, a novel potent cytotoxic bufadienolide orthoacetate from *Bryophyllum pinnatum*. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1615-1617.

27 Hidayat, A. T.; Zainuddin, A.; Dono, D.; Hermawan, W.; Hayashi, H.; Supratman, U. Synthetic and Structure-Activity Relationship of Insecticidal Bufadienolides. *Nat. Prod. Commun.* **2014**, *9*, 925-927.

るうえで重要な役割を果たすことが期待される。

以上のように、上述のブファジエノライド類をはじめとして、化学生態学の観点からも興味深い生物活性を示すものが強心ステロイドにはいくつも存在する。このことから、ブファジエノライド類も含めた強心ステロイド類の自在合成法は、幅広い研究分野に応用可能なツールになることが期待される。

1-1-4. 既往の強心ステロイド合成：ステロイド骨格の構築戦略

1-1-2 や 1-1-3 節で述べた特徴を持つ強心ステロイドは、多くの合成化学者の興味を集め、また優れた合成法がこれまでにいくつも開発されてきた²⁸。本節では、その中から近年報告された合成研究のいくつかについて、特に、ステロイド骨格の構築方法に着目して述べる (Scheme 1)。

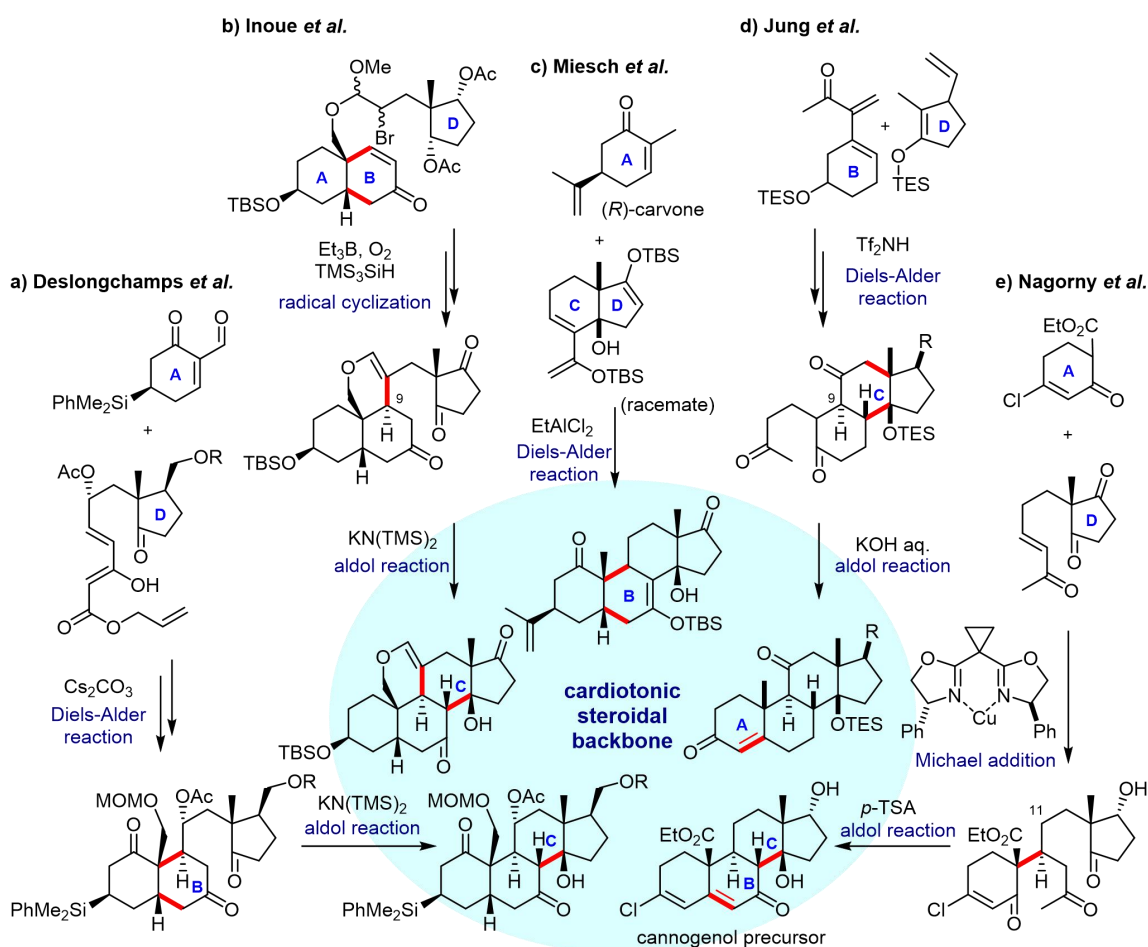
Deslongchamps らは、まず、A 環セグメントと、D 環セグメントを用いた Diels-Alder 反応によって B 環を構築し後に、アルドール反応によって C 環を構築している (Scheme 1, a)²⁹。また、同様のアルドール反応による C 環の構築を行っているのが Inoue らのグループである (Scheme 1, b)。また、彼らの合成の特徴は、分子内ラジカル環化によって 9 位の立体化学を効率的に整えながら BC 環の結合を形成している点である。この合成アプローチを基盤として彼らは、19-sarmentogenin³⁰や trewianin³¹などの強心ステロイド類の全合成を達成している。

28 For reviews of the synthesis of cardiotonic steroids, see: (a) Heasley, B. Chemical Synthesis of the Cardiotonic Steroid Glycosides and Related Natural Products. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3092-3120. (b) Urabe, D.; Asaba, T.; Inoue, M. Convergent Strategies in Total Syntheses of Complex Terpenoids. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9207-9231. (c) Michalak, M.; Michalak, K.; Wicha, J. The synthesis of cardenolide and bufadienolide aglycones, and related steroids bearing a heterocyclic subunit. *Nat. Prod. Rep.* **2017**, *34*, 361-410.

29 Reddy, M. S.; Zhang, H.; Phonix, S.; Deslongchamps, P. Total Synthesis of Ouabagenin and Ouabain. *Chme. Asian, J.* **2009**, *4*, 725-741.

30 Mukai, K.; Urabe, D.; Kasuya, S.; Aoki, N.; Inoue, M. A convergent total synthesis of 19-Hydroxysarmentogenin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5300-5304.

31 Urabe, D.; Nakagawa, Y.; Mukai, K.; Fukushima, K.; Aoki, N.; Itoh, H.; Nagatomo, M.; Inoue, M. Total Synthesis and Biological Evaluation of 19-Hydroxysarmentogenin-3-O- α -L-rhamnoside, Trewianin, and Their Aglycons. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13888-13910.



Scheme 1. Selected synthetic approaches to cardiotonic steroidal backbones.

その他には、Miesch らが、 14β -水酸基を持ったステロイド骨格の構築法を報告している (Scheme 1, c)³²。彼らは、A 環セグメントとして光学活性な (R)-carvone とラセミ体の CD 環セグメントを用いたジアステレオおよびエナンチオ選択的な Diels-Alder 反応によって B 環の構築に成功している。一方、Jung らは、Diels-Alder/アルドール反応を上手く利用することで rhodexin A の初のラセミ合成を達成した (Scheme 1, d)³³。彼らの合成は、環構築の順序がここまでに述べたグループとは異なっていることが特徴的である。まず、B 環セグメントと D 環セグメントを用いた Diels-Alder 反応によって C 環を構築した。さらに、

32 Peter, C.; Geoffroy, P.; Murata, T.; Tanoi, T.; Shiina, I.; Miesch, M. Diastereo-/enantioselective Diels-Alder Synthesis of 14β -hydroxysteroid scaffolds: A combined experimental and DFT study. *Heterocycles* **2019**, *99*, 1251-1275.

33 Jung, M. E.; Yoo, D. First Total Synthesis of Rhodexin A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2698-2701.

9位の立体化学を整えながらA環に相当する炭素鎖を導入した後に、アルドール反応を行うことでA環を構築した。特に、A環を縮合反応によって構築する方法は、他の合成には見られない特徴的な合成戦略である。その後、彼らは光学活性な rhodexin A の合成を目指した研究も行っている³⁴。

最後に、最近報告された Nagorny らによる合成について述べる (Scheme 1, e)³⁵。彼らは、A環セグメントとD環セグメントを用いて、銅触媒を使ったエナンチオ選択的な Michael 付加とその後のアルドール反応によって非常に効率良くBC環を構築した。Scheme 1 に示した例では、アキラルなD環セグメントに対して不斉銅触媒を使うことで cannogenol 合成のための骨格構築を行っている。また、11位に不斉中心を導入した基質では、不斉配位子の非存在下でも立体特異的な反応が進行し、11β水酸基を持った中間体も合成している²⁰。これらを用いて、cannogenol や ouabain などを含む天然型・非天然型の強心ステロイドをいくつか合成している。

1-2. 本研究の目的

酸化型ステロイド骨格を有する強心ステロイドは、1-1-3節で述べたように創薬研究や、化学生態学研究などに利用可能な様々な生物活性を持つ有用な化合物群であると期待される。また、1-1-4節で述べたように、強心ステロイド類を得るための様々な合成アプローチが報告されており、これまでにいくつもの類縁体が合成されてきた。その中でも、Inoue らは、用いるセグメントを改変することによる convergent synthesis によって、また Nagorny らは、共通の中間体を利用した modular synthesis によって、いくつかの類縁体を合成可能であることを証明した。しかしながら、強心ステロイドの有用性を今後十分に活かすためには、既存の手法を凌駕した自在合成法の開発がなお必要だと考えられた。そこで本

34 Jung, M. E.; Guzaev, M. Studies Toward the Enantiospecific Total Synthesis of Rhodexin A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7518-7526.

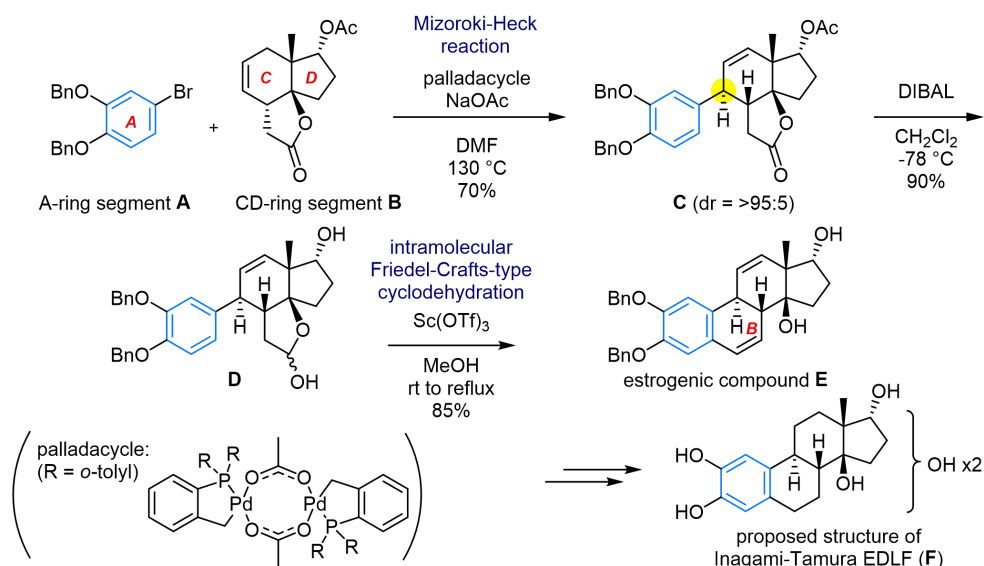
35 Bhattarai, B.; Nagorny, P. Enantioselective Total Synthesis of Cannogenol-3-O- α -L-rhamnoside via Sequential Cu(II)-Catalyzed Michael Addition/Intramolecular Aldol Cyclization Reactions. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 154-157.

研究では、多様な強心ステロイド類を、幅広い分野における研究用のツールとして利用可能なものにするを目的とし、天然型・非天然型類縁体の自在合成法の開発を目指した。そのための合成戦略を次節にて詳述する。

1-3. 合成戦略

1-3-1. 当研究室でのステロイド合成

当研究室ではこれまでに、Inagami-Tamura EDLF³⁶と呼ばれる化合物の提唱構造 **F**³⁷の妥当性を検証する目的で候補化合物のいくつかを合成した (Scheme 2)³⁸。その際、Inagami-Tamura EDLF が母骨格に有すると考えられている、A 環が芳香環化したエストロゲン様のステロイド骨格を次のように構築した。



Scheme 2. Synthetic approach to Inagami-Tamura EDLF in our lab.

まず、A 環に相当するブromoアレーン **A** と CD 環セグメント **B** を使った溝呂木-Heck 反応および、その後の分子内 Friedel-Crafts 型の脱水環化による B 環構築を経て、BC 環にアルケンを持ったステロイド骨格を構築した。さらに、エス

36 (a) Tamura, M.; Lam, T.-T.; Inagami, T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1987**, *149*, 468.

(b) Tamura, M.; Lam, T.-T.; Inagami, T. *Biochemistry* **1988**, *27*, 4244.

37 (a) Sakakibara, M.; Ogawa, Uchida, A. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1996**, *60*, 405. (b) Sakakibara, M.; Ogawa, Uchida, A. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1996**, *60*, 411.

38 Nakazaki, A.; Hashimoto, K.; Ikeda, A.; Shibata, T.; Nishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9097.

トロゲン様化合物 **E** が有する BC 環のアルケンや D 環の水酸基を足掛かりとして、BCD 環上に二つの水酸基を導入することで合計 7 種類の候補化合物の合成に成功している。このように共通の鍵中間体 **E** を起点として、BCD 環をそれぞれ区別しながらサイト選択的なジヒドロキシ化を達成したこの合成アプローチを強心ステロイド合成に展開できるのではないかと考え、次に示す合成戦略を立案した。

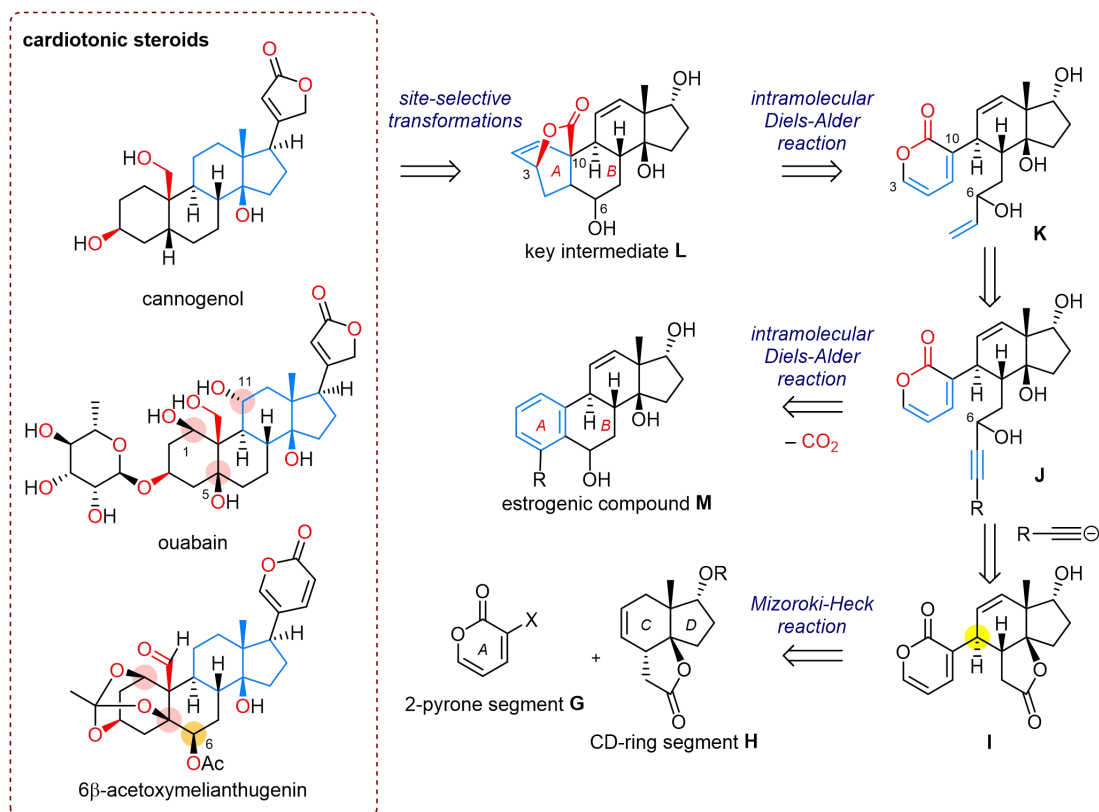
1-3-2. 強心ステロイド類の自在合成の合成戦略

上述の合成アプローチを強心ステロイド合成に展開するためには、AB 環をいかに構築するかが課題であった。そこで、A 環に相当する 2-ピロン³⁹とアルケンを有する前駆体 **K** の分子内 Diels-Alder (IMDA) 反応⁴⁰を行えば、強心ステロイド合成のための鍵中間体 **L** が得られると期待した (Scheme 3)。すなわち、この **L** はステロイド骨格上にアルケンや水酸基、架橋ラク톤を有していることから、これらを足掛かりとしたサイト選択的な構造修飾を経て様々な強心ステロイドを自在に合成できると考えた。例えば、ouabain を合成するには、AC 環のアルケンを使って 1 位や 11 位の水酸基を立体選択的に導入し、また、6 位水酸基を使って 5 位に水酸基を導入した後に 6 位のデオキシ化を行えばよい。また、2-ピロンの IMDA 反応を利用する合成アプローチは、求ジエンをアルキンにすることで脱炭酸を伴った環化付加が進行し、エストロゲン様化合物 **M** の合成も可

39 For reviews of Diels-Alder reaction using 2-pyrones, see: (a) Afarinkia, K.; Vinader, V.; Nelson, T. D.; Posner, G. H. Diels-Alder Cycloadditions of 2-Pyrones and 2-Pyridones. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9111-9171. (b) Goel, A.; Ram, V. J. Natural and synthetic 2H-pyran-2-ones and their versatility in organic synthesis. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7865-7913. (c) Lee, J. S. Recent Advances in the Synthesis of 2-Pyrones. *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 1581-1620. For a recent example, see: (d) Lee, J.-H.; Cho, C.-G. H-Bonding Mediated Asymmetric Intramolecular Diels-Alder Reaction in the Formal Synthesis of (+)-Aplykurodinone-1. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7312.

40 For reviews of approaches to steroid synthesis using Diels-Alder reaction, see: (a) Ibrahim-Ouali, M. Diels-Alder route to steroids and associated structures. *Steroids* **2009**, *74*, 133-162. (b) Mackay, E. G.; Sherburn, M. S. The Diels-Alder Reaction in Steroid Synthesis. *Synthesis* **2015**, *47*, 1-21.

能であると考えられる。このことから、強心ステロイドだけでなく、エストロゲン様化合物も含めた自在合成が可能な新規合成アプローチを提供できると期待される。



Scheme 3. Synthetic strategy toward cardiotoxic steroids via key intermediate **F**.

1-3-3. 自在合成戦略を実現するために解決すべき課題と合成計画

上述の合成戦略を実現するためには次の4つが課題となった。すなわち、1) 2-ピロン部分の導入、2) 求ジエン部分の導入、3) アルケン **K** の IMDA 反応におけるジアステレオ選択性の制御、4) 鍵中間体 **L** を起点としたサイト選択的な構造修飾の4つである (Scheme 3)。はじめに、1) については、CD 環セグメント **H** を用いた溝呂木-Heck 反応において、カップリングパートナーに 2-ピロンセグメント **G** が適用可能であれば望みの **I** が得られると考えた。次に、2) については、2-ピロンと区別しながらの γ -ラクトン部分選択的なアセチリドの付加が進行すれば、その後の 6 位の還元を経てエストロゲン様化合物 **M** の前駆体 **J** を与えると期待した。また、導入したアルキンの部分還元を行うことで、鍵中間体 **L**

の前駆体 **K** に変換できると考えた。さらに、3) については、まず、この IMDA 反応では、2-ピロンとアルケンの面選択性に由来して 4 種類のジアステレオマーが生成し得る。その中で、特に 10 位の不斉四級中心を整えるためには、2-ピロンのカルボニル部分が分子の β 面側を向いた遷移状態を経て反応が進行するようにジアステレオ選択性を制御する必要がある。また、このジアステレオ選択性には、6 位水酸基の相対立体化学も重要だと予想された。そこで、6 位の両エピマーを含む前駆体 **K** を合成し、その IMDA 反応の条件を精査することを計画した。最後に、4) については、鍵中間体 **L** の A-D 環をそれぞれ区別することが可能であるかを検証する目的で、まずは架橋ラクトンの還元的開環と AC 環のアルケンの還元、および 6 位水酸基のデオキシ化を経る還元的な構造修飾を検討することとした。

本論文では、上述の 1) から 3) までの課題の検討と強心ステロイド合成のための鍵中間 **L** の合成法の確立についてを第 2 章で述べる。また、鍵中間体 **L** を起点としたサイト選択的な構造修飾の検討と、それを基盤として抗腫瘍活性天然物である (+)-cannogenol の全合成を達成したことについてを第 3 章でそれぞれ詳述する。またそれにあたり、より具体的な合成計画を 2-2 節や 3-2 節でそれぞれ述べる。

第二章

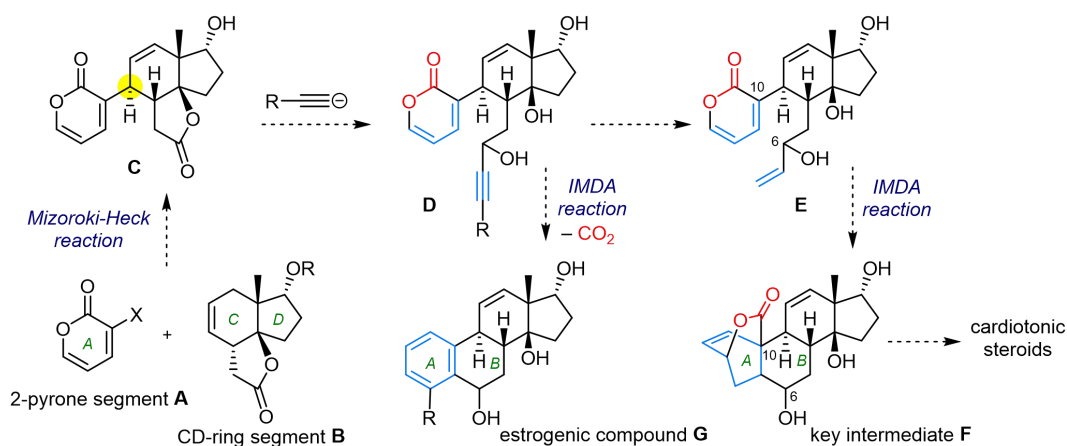
強心ステロイド合成のための 鍵中間体の合成

2-1. はじめに

2-ピロンとアルケンの分子内 Diels-Alder (IMDA) 反応によって強心ステロイド合成のための鍵中間体 **F** (Scheme 1) を合成するには、IMDA 反応のジアステレオ選択性の制御が課題である。すなわち、2-ピロンとアルケンのそれぞれの面選択性に由来して 4 種類のジアステレオマーが生成し得るが、10 位の不斉四級中心を整えるためには、2-ピロンのカルボニル部分が分子の β 面側を向いた遷移状態を経る必要があるからである。加えて、6 位の水酸基の立体化学が、上記の面選択性に大きく影響することが予想された。本章では、鍵中間体 **F** の合成法の確立を目指し、6 位の両エピマーを含む IMDA 前駆体 **E** を合成し、その IMDA 反応におけるジアステレオ選択性を精査した結果を述べる。

2-2. 合成計画

IMDA 前駆体 **E** を得るために、次のような合成計画を立てた (Scheme 1)。まず、当研究室が開発した CD 環セグメント **B** を用いた溝呂木-Heck 反応¹を応用し、2-ピロンセグメント **A** を使ってカップリング体 **C** を合成する。その後、 γ -ラクトンへの部分選択的なアセチリドの付加により **D** とした後に、アルキンの部分還元を行うことで IMDA 前駆体 **E** を合成できると考えた。また、**D** の IMDA 反応も行えば、エストロゲン様化合物 **G** の新規な合成法を示すことができると期待した。



Scheme 1. Synthetic plan of key intermediate **F** and estrogenic compound **G**.

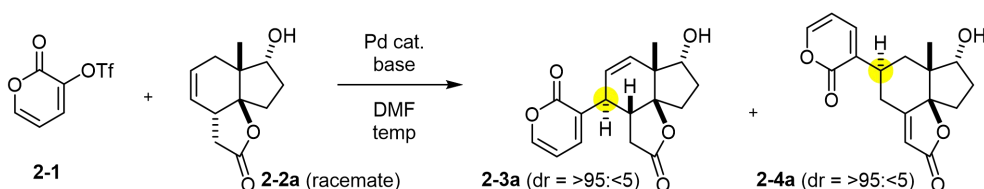
2-3. ステロイド骨格の新規構築法の開発

2-3-1. ラセミ体での IMDA 前駆体の合成

(1) 溝呂木-Heck 反応の検討

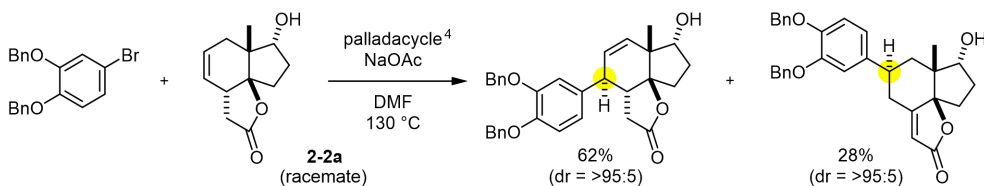
はじめに、以前当研究室が CD 環セグメント **2-2a** を使って溝呂木-Heck 反応を行った条件¹を参考に、2-ピロンセグメント **2-1**²を用いて DMF 中、NaOAc 存在下で Herrmann 触媒³を用いて反応させたところ、21%の収率で望みのカップリング体 **2-3a** を単一の立体異性体として得た (Table 1, entry 1)⁴。

Table 1. Mizoroki-Heck reaction with 2-pyrone and CD-ring segments **2-1** and **2-2a**.

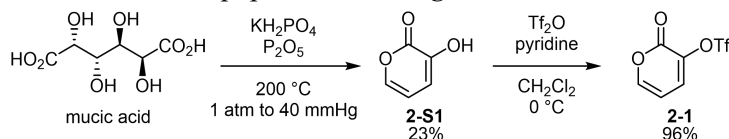


entry	2-1 (eq)	Pd cat.	base	temp	2-3a	2-4a
1	3.0	palladacycle	NaOAc	50 to 150 °C	21%	0%
2	1.3	Pd(OAc) ₂	Et ₃ N	rt	58%	33%
3	1.2	PdCl ₂	Et ₃ N	rt	66%	33%
4	1.3	Pd ₂ (dba) ₃ -CHCl ₃	Et ₃ N	rt	66%	28%

- 1 Nakazaki, A.; Hashimoto, K.; Ikeda, A.; Shibata, T.; Nishikawa, T. *De Novo Synthesis of Possible Candidates for the Inagami-Tamura Endogenous Digitalis-like Factor*. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9097-9111.



- 2 (a) Frébault, F.; Teresa Oliveira, M.; Wöstefeld, E.; Maulide, N. A Concise Access to 3-Substituted 2-Pyrones. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7962-7965. (b) Suzuki, T.; Watanabe, S.; Kobayashi, S.; Tanino, K. Enantioselective Total Synthesis of (+)-Iso-A82775C, a Proposed Biosynthetic Precursor of Chloropupekananin. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 922-925.



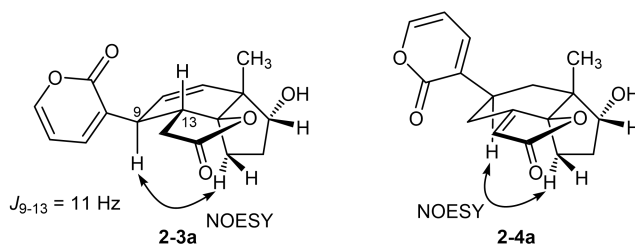
- 3 Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Öfele, K.; Reisinger, C.-P.; Rriermeier, T.; Beller, M. Fischer, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1844-1848. (b) Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Reisinger, C.-P.; Riermeier, T. H.; Öfele, K.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1357-1364.

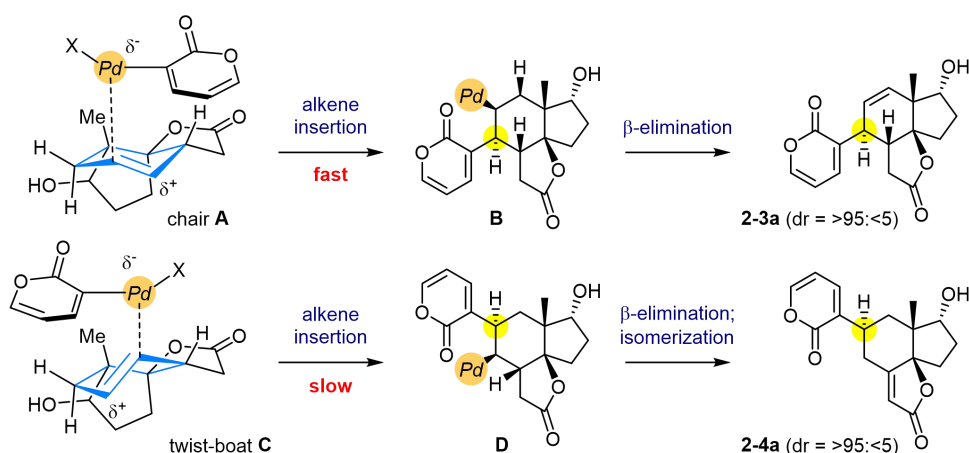
その後、**2-3a** の収率向上を目指して触媒系の検討を行った結果、ホスフィン配位子を含まない触媒系で室温でも反応が進行し、目的物 **2-3a** を最大 66% の収率で与えることがわかった (Table 1, entries 2-4)。またその際、反応の位置異性体 **2-4a** が約 30% の収率でかつ単一の立体異性体として得られた。構造解析の結果、**2-4a** は、通常の溝呂木-Heck 反応で生じ得る生成物からさらにアルケンの位置が異性化したものであった⁴。以上の検討より、PdCl₂ を用いた entry 3 や Pd₂(dba)₃·CHCl を用いた entry 4 の条件が、2-ピロンセグメント **2-1** を用いた場合の最適条件と決定した。

上記の溝呂木-Heck 反応の立体および位置選択性について次のように考察した。まず、立体選択性については、三環性骨格を持つアルケンの convex 面側で反応が進行したためと考えられた。また、位置選択性については、Scheme 2 に示す図を使って立体電子効果により解釈できると考えた。すなわち、アルケンの挿入過程を段階的に捉えた場合に、まず、配位した 2 価 Pd に対するアルケンの π 電子の流れ込みが起こるとする。この時、望まない **2-4a** を与えるには、ねじれ舟形の **C** を経るので不利である。一方、望みの **2-3a** を与える **A** はいす形であるためにこの位置での反応が速かった結果、**2-3a** が主生成したと考えている。

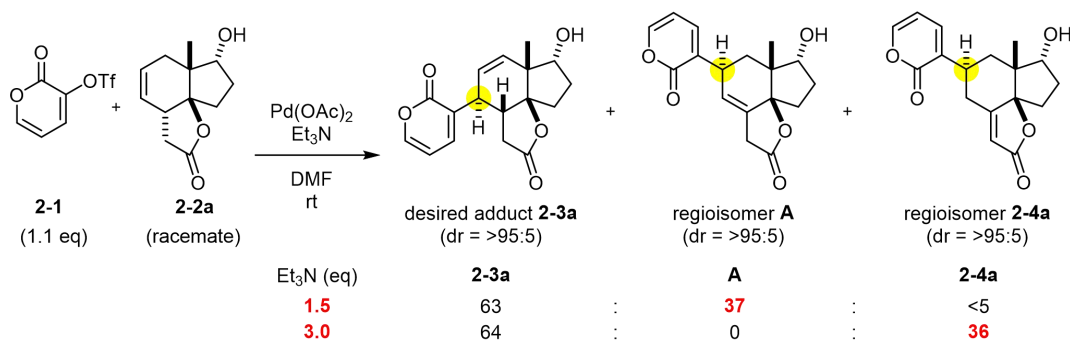
また、望まない異性体 **2-4a** の生成に関して、アルケンの位置の異性化には十分量の塩基が必要であることが示唆された (Scheme 3) すなわち、用いる Et₃N を 1.5 当量に減らした場合、望みの **2-4a** とアルケンの位置異性化を伴わなかった生成物 **A** が 63:37 の比で得られた。また、**A** を含む混合物に対して Pd 触媒非存在下、DMF 中、室温で Et₃N を作用させることにより、**A** が **2-4a** に異性化することも確認した。

4 得られた **2-3a** と **2-4a** の構造は ¹H, ¹³C NMR および各種二次元 NMR スペクトルによって決定した。





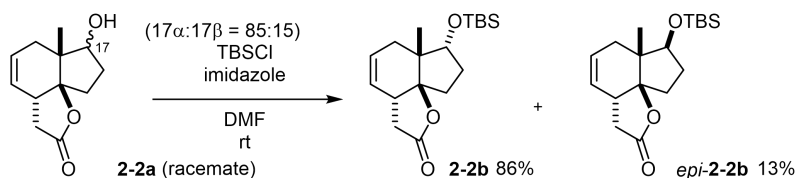
Scheme 2. Rationalization of regioselectivity in Mizoroki-Heck reaction.



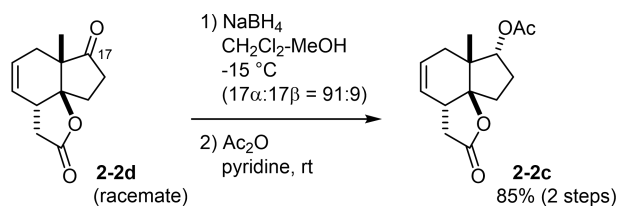
Scheme 3. Mizoroki-Heck reaction with 2-pyrone and CD-ring segments **2-1** and **2-2a**.

続いて、溝呂木-Heck 反応における位置選択性の向上を期待して、CD 環セグメントの 17 位水酸基が保護された TBS 体 **2-2b**⁵ と Ac 体 **2-2c**⁶、および 17 位ケト

5 TBS 体 **2-2b** の調製は以下のように行った。

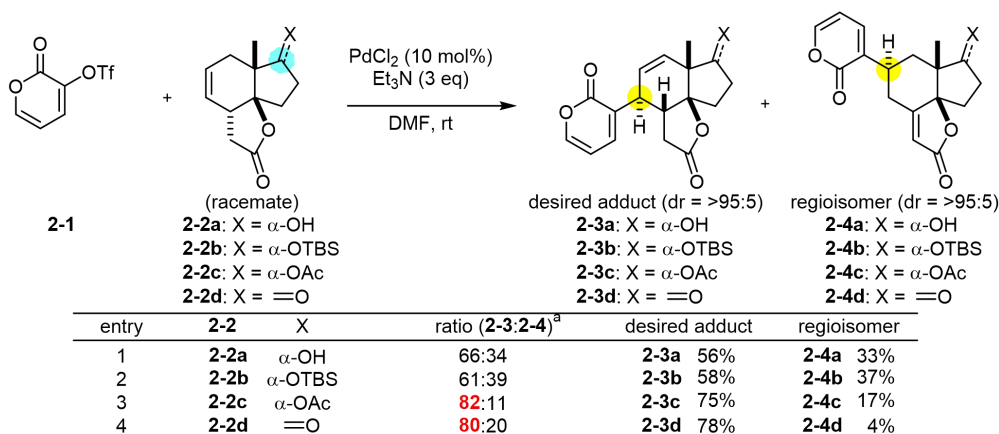


6 Ac 体 **2-2c** の調製は以下のように行った。



ン **2-2d**¹ を用いて反応を行った (Table 2)。その結果、無保護体 **2-2a** を用いた場合 (entry 1) と比較して、TBS 体 **2-2b** では位置選択性に大きな変化はなく (entry 2)、Ac 体 **2-2c** やケトン **2-2d** では位置選択性が向上することが明らかとなった (entries 3 and 4)⁷。このことから、この位置選択性に 17 位の立体障害がほとんど寄与しないことが示唆された。

Table 2. Regioselectivity in Mizoroki-Heck reaction with various CD-ring segments.



^aThe ratio was determined by ¹NMR analysis of crude sample.

(2) アセチレンの導入と Luche 還元を検討

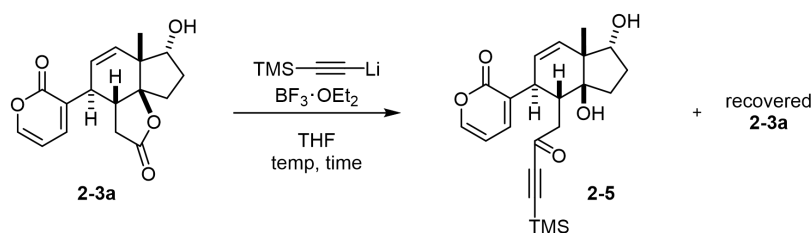
次に、IMDA 反応の求ジエン部分の導入を目指し、 γ -ラクトン部分選択的なアセチリドの付加を行った⁸。まずはじめに、基質として 17 位水酸基の無保護体 **2-3a** を用いて反応条件を精査することとした (Table 3)。Entries 1-3 では、THF 中、-78 °C でリチウムアセチリドを作用させた後、-78 から -20 °C の間でそれぞれ反応を停止することで、望みの付加が進行する温度を検討した。その結果、-20 °C まで昇温することで反応が進行し、目的のイノン **2-5** を約 20% の収率で与

7 この位置選択性の由来に関して詳細はわかっていないが、現在は次のように考えている。位置選択性が向上した Ac 体 **2-2c** とケトン **2-2d** に共通する点として、電子吸引的なカルボニル基を有する点が挙げられることから、1) 電子吸引性基による誘起的な効果、または 2) アルケンとカルボニル基の π 軌道を介した空間的な相互作用が影響した可能性を考えている。

8 二炭素ユニットとしてビニルリチウムや臭化ビニルプロミドによるアルケンの直接的な導入も検討したが、用いたアニオンの求核性がアセチリドよりも高いために 2-ピロンへの付加も競合し、 γ -ラクトン部分選択的な付加が困難であった。

えることがわかった (entry 3)⁹。この時、原料回収を約 40%程度伴ったことから、entry 4 では **2-5** の収率向上を期待して反応時間を延長したところ、約 45%と中程度の収率で **2-5** を得た。しかしながら、この条件では、TMS 基の脱保護が反応中に起こることなどにより反応の再現性がやや悪かった。この原因の一つとして、反応温度の昇温に伴い、アセチレンが付加した後のラクトール中間体が開環することが考えられた。すなわち、脱 TMS 化によってイノン末端に生じるカルボアニオンが、過剰に存在するアセチリドよりも安定に存在できるからである。そこで、より低温でも付加が進行する条件を検討することとした。その結果、BF₃·OEt₂ を添加する条件¹⁰では、-78 °C で付加が進行して **2-5** を約 50%の収率で与えることがわかった (entry 5)。また、この条件では、13 g 程度のスケールで反応を行っても **2-5** の収率の再現がとれるようになった。

Table 3. Nucleophilic addition of acetylide toward γ -lactone of **2-3a**.



entry	acetylide (eq)	BF ₃ ·OEt ₂ (eq)	temp (°C)	time (min)	2-5	recovered 2-3a
1	4.2	0	-78	53	0%	85%
2 ^a	4.7	0	-78 to -40	18	trace	92%
3 ^a	4.7	0	-78 to -20	20	ca. 20%	ca. 40%
4 ^b	4.7	0	-78 to -20	58	ca. 45%	0%
5	4.0	2.0	-78	150	ca. 53%	ca. 10%

^aThe reaction was quenched as soon as the reaction temperature was getting warmed up. ^bThe reaction was quenched after being stirred at -20 °C for 35 min.

9 得られたイノン **2-5** は、いずれの反応でもカラムでの分離が困難な夾雑物を数%程度含んでいた。これは、次のケトンの Luche 還元を行った後に再度カラム精製することで分離可能であった。

10 (a) Shibato, K.; Fujiwara, S.; Hirao, I.; Yamaguchi, M. A Convenient Synthesis of Alkynyl Ketones from Esters. *Synthesis* **1986**, 5, 421-422. (b) Doubský, J.; Streinz, L.; Lešetický, L.; Koutek, B. Ring-Opening of Lactones with Alkynyltrifluoroborates: A New Route to Functionalized α -Alkynones. *Synlett* **2003**, 7, 937-942.

次に、基質として 17 位水酸基を保護した TBS 体 **2-3b** と Ac 体 **2-3c** を用いてアセチリドの付加を検討した (Table 4, entries 2-4)。その際、得られるイノン **2-5** はカラムでの分離困難な不純物を含むため、ケトンの Luche 還元も行った後に二段階での単離収率を出した。まず、TBS 体 **2-3b** に対して Table 3, entry 5 の条件でアセチリドを付加した後に MeOH 中、 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ と NaBH_4 を用いた Luche 還元を行ったところ、目的のプロパルギルアルコール **2-6b** を 16% の低収率で得た (entry 2)。その後、**2-3b** に対してアセチリドや $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ の当量比を検討したが、entry 3 に示す条件での 23% よりも収率を向上させることはできなかった。次に、Ac 体 **2-3c** に対してアセチリドの付加を行ったところ、複雑な混合物を得た (entry 4)。これは、過剰量のアセチリドを用いたにも関わらず、 -78°C では Ac 基の脱保護が部分的にしか起こらなかったためである。これに対し、無保護体 **2-3a** を用いた場合には、プロパルギルアルコール **2-6a** が 48% 収率で得られた (entry 1)。なお、得られた **2-6a** は 6 位のエピマーである $6R^*/6S^*$ の 85:15 の混合物であった。また、それぞれの相対立体化学は、後述の IMDA 反応によって得られた環化付加体の段階で決定した。

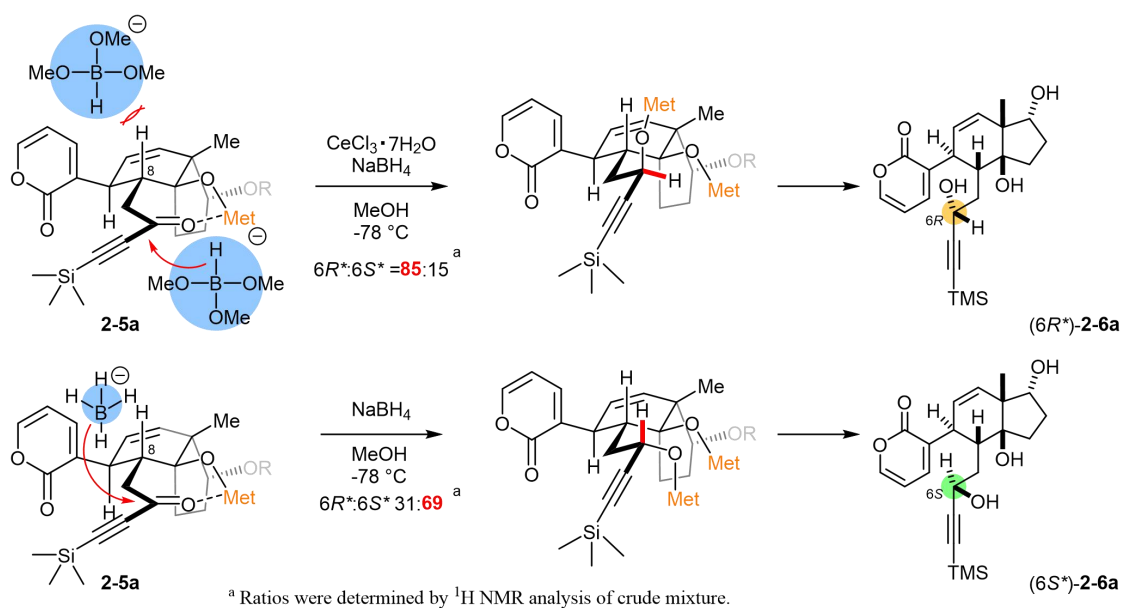
以上、1) と 2) の結果より、溝呂木-Heck 反応では、Ac 体 **2-2c** を用いた場合が最も位置選択性が高かったが、その後のアセチリドの付加での反応の制御が困難であった。そこでこれ以降の合成では、無保護の溝呂木-Heck 生成物 **2-3a** から得られたプロパルギルアルコール **2-6a** を用いることとした。

Table 4. Nucleophilic addition of acetylide toward γ -lactone of **2-3a**.

entry	lactone	R	acetylide (eq)	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (eq)	time (h)	recovered lactone	ynone	propargyl alcohol % yield in two steps (dr)
1	2-3a	H	4.0	2.0	2	0%	2-5a ca. 56%	2-6a 48% (85:15)
2	2-3b	TBS	4.0	2.0	2	0%	2-5b ca. 44%	2-6b 16% (not determined)
3	2-3b	TBS	3.0	1.0	2	ca. 27%	2-5b ca. 29%	2-6b 23% (80:20)
4	2-3c	Ac	4.0	2.0	2	0%	2-5c multi spots: both R = Ac or H were observed	

(3) Luche 還元のアステレオ選択性の考察

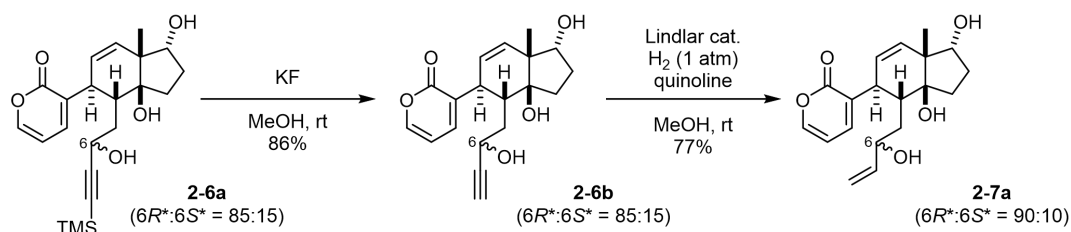
イノン **2-5a** を MeOH 中、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ での $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ と NaBH_4 を用いた条件では、その際のジアステレオ選択性が $6R^*:6S^* = 85:15$ であった (Scheme 4)。これに対し、MeOH 中、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で、 NaBH_4 のみを用いた場合には、その際のジアステレオ選択性が $6R^*:6S^* = 31:69$ と概ね逆転した。これを踏まえて、イノンのカルボニル基と 14 位水酸基との間で Na や Ce を介したキレーションモデルを使って次のように考察した。すなわち、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で NaBH_4 のみを用いた場合には、 NaBH_4 と MeOH の反応が遅いため、 NaBH_4 自身のような比較的嵩の小さいヒドリド種が還元剤として働いたと考えた。この時、ヒドリドが **2-5a** の convex 面側からイノンのカルボニルに接近して反応が進行した結果、 $6S^*$ 体が主生成物として得られたと考えている。一方、Luche 還元条件では、 CeCl_3 の作用で NaBH_4 と MeOH の反応が速いため、 $\text{NaB(OMe)}_3\text{H}$ のような比較的嵩の大きいヒドリド種が還元剤として働いたと考えた。この時、**2-5a** の convex 面側には、イノンのカルボニルの 1,3-位に擬アキシアル位を占める 8 位のプロトンが存在するため、嵩高い還元剤がこれを避けるように接近したことで望みの $6R^*$ 体が主生成物として得られたと考えている。



Scheme 4. Rationalization of diastereoselectivity in reduction of ynone **2-5a**.

(4) IMDA 前駆体の合成

プロパルギルアルコール **2-6a** から IMDA 前駆体 **2-7a** を合成した (Scheme 5)。まず、KF を用いてアセチレン末端の TMS 基を除去した。次に、キノリン存在下、1 気圧の水素雰囲気下で Lindlar 還元を行うことで目的の **2-7a** を合成することができた。なお、単離した **2-7a** は、6 位水酸基の 90:10 のエピマー混合物であった。

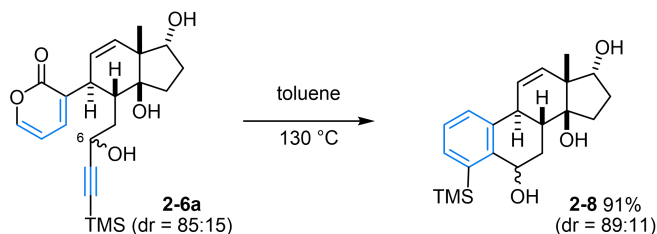


Scheme 5. Synthesis of IMDA precursor **2-7** from Mizoroki-Heck product **2-3a**.

2-3-2. 分子内 Diels-Alder (IMDA) 反応の検討

(1) 2-ピロンとアルキンの IMDA 反応

はじめに、エストロゲン様化合物の新規合成法を示す目的で、分子内にアルキンを求ジエンとして有する前駆体 **2-6a** を用いて IMDA 反応を検討した (Scheme 6)。前駆体 **2-6a** をトルエンに溶解させ、封管中で 130 °C まで加熱することによって反応が進行し、環化付加体 **2-8** を 91% の収率で与えた。期待通り IMDA 反応が進行してエストロゲン様化合物を合成できたことから、この反応が強心ステロイドの骨格構築にも利用可能なことが期待された。

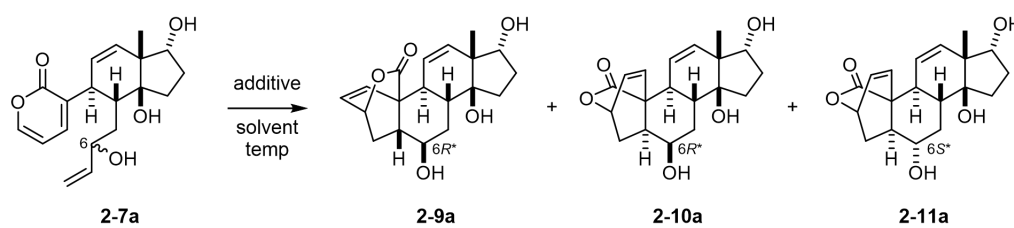


Scheme 6. IMDA reaction of alkyne **2-6a**.

(2) 2-ピロンとアルケンの IMDA 反応の検討

次に、強心ステロイドの骨格構築を行うために、分子内にアルケンを求ジエンとして有する基質 **2-7a** を用いて IMDA 反応を検討した (Table 5)。まず、**6R***体と **6S***体の 90:10 のエピマー混合物を用いて THF 中、90 °C で反応を行ったところ、三種類のジアステレオマー混合物が生成した (entry 1)。Scheme 7 で後述する構造解析の結果、**6R***体からは、望む β 配向の架橋ラクトンを含む **2-9a** と α 配向のジアステレオマー **2-10a** がそれぞれ 5% と 86% の収率で得られた。また、**6S***体からは、 α 配向の架橋ラクトンを含む **2-11a** のみが 9% の収率で得られることがわかった。

Table 5. IMDA reactions of alkene **2-7a** in various media.



2-7a						cycloadducts		recovered 2-7a	
entry	(6R*:6S*) ^a	solvent	additive	temp	time (h)	% yield ^b	(2-9a:2-10a:2-11a) ^a	% yield ^b	(6R*:6S*) ^a
1 ^c	90:10	THF	–	90 °C	10	quant	(5:86:9)	0	–
2	92:8	THF	–	rt	96	19	(5:69:26)	81	(>95:5)
3	92:8	CH ₂ Cl ₂	–	rt	96	10	(0:47:53)	90	(>95:5)
4	90:10	DMSO	–	rt	96	37	(10:78:12)	39	(>95:5)
5	92:8	HFIP	–	rt	96	21	(16:60:24)	79	(>95:5)
6	92:8	MeOH	–	rt	96	38	(12:71:17)	61	(>95:5)
7	92:8	H ₂ O	–	rt	96	85	(48:44:8)	15	(>95:5)
8	92:8	THF-H ₂ O	–	rt	96	64	(13:79:8)	22	(>95:5)
9 ^d	90:10	Et ₂ O	LiClO ₄	rt	218	67	(23:65:12)	32	(>95:5)
10 ^e	90:10	H ₂ O	LiCl	rt	174	83	(59:33:8)	0	–

^aDetermined by ¹H NMR analysis. ^bIsolated yield. ^cSealed tube was used. ^d5.0 M solution of LiClO₄ in Et₂O was used. ^e4.86 M aqueous solution of LiCl was used. HFIP = 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol.

そこで、望みの **2-9a** の収率向上を目指し、反応温度を室温に下げて反応溶媒を検討することとした。まず、THF や CH₂Cl₂ などの一般的な有機溶媒中では、反応は非常に遅く¹¹、また、ジアステレオ選択性の向上は見られなかった (entries

11 Table 5 の entries 2 から 8 では、反応時間を 96 h に固定した際の基質の変換率を基に反応速度を議論した。

2 and 3)。これに対し、非プロトン性極性溶媒である DMSO 中、または、HFIP や MeOH といったプロトン性溶媒中では反応がやや加速される傾向が見られた¹¹が、ジアステレオ選択性の向上には寄与しなかった (entries 4 to 6)。

上記の結果に対し、水溶媒中で反応を行った場合には、反応の加速効果¹¹が見られると同時に、ジアステレオ選択性が大幅に向上することが明らかとなった (entry 7)¹²。この際、基質である **2-7a** は水溶媒中で懸濁しており、反応の進行に伴って化合物が徐々に溶解していく様子が観測された。そこで、反応系を均一にすることで水溶媒のジアステレオ選択性への寄与を強く受けられると期待し、水と THF の混合溶媒中で反応を行った (entry 8)。しかしながら、反応速度の加速効果¹¹は見られたが、予想に反してジアステレオ選択性は低下した。

続いて、分子間 Diels-Alder 反応において、高濃度の電解質による基質分子の静電的な圧縮作用によって、水溶媒中での反応と類似した加速効果が期待される、LiClO₄ の Et₂O 溶液を用いる Grieco らの条件¹³を検討したが、この場合でも期待したジアステレオ選択性の向上は見られなかった (entry 9)。一方、疎水性効果が期待される Breslow らの条件¹⁴を使って、4.86 M の LiCl 水溶液中で反応を行ったところ、最もジアステレオ選択性が高くなり、望みの **2-9a** を約 48% の収率で得ることに成功した (entry 10)。

(3) 環化付加体の構造決定

得られた環化付加体 **2-9a** と **2-11a** の構造は、対応する *p*-ブロモベンゾエート **2-9b**¹⁵ および **2-11b**¹⁶ に変換した後に、X 線結晶構造解析、または NOESY 相関からそれぞれ決定した。また、**2-10a**¹⁸ はそれ自身の X 線結晶構造解析によって決定した。今回、ジアステレオマー混合物を使った誘導体化によって構造確認を

12 For a review of stereoselective organic reactions in water, see: Lindström, U. M. Stereoselective Organic Reactions in Water. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751-2772.

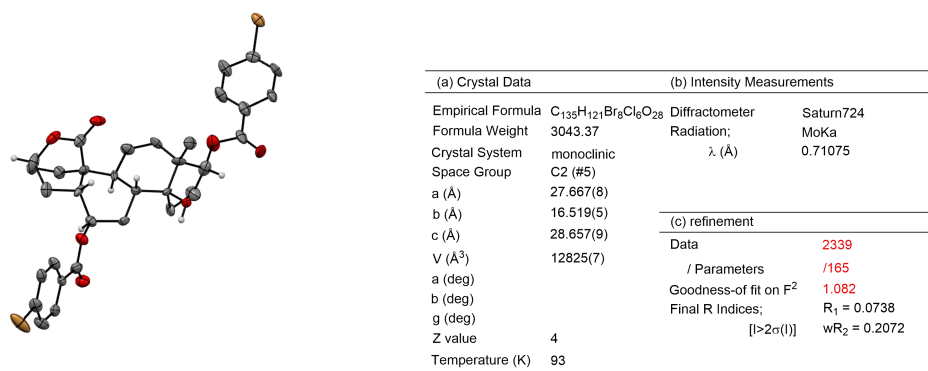
13 Grieco, P. A.; Nunes, J. J.; Gaul, M. D. Dramatic rate accelerations of Diels-Alder reactions in 5 M lithium perchlorate-diethyl ether: the cantharidin problem reexamined. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4595-4596.

14 Rideout, D. C.; Breslow, R. Hydrophobic Acceleration of Diels-Alder reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816-7817.

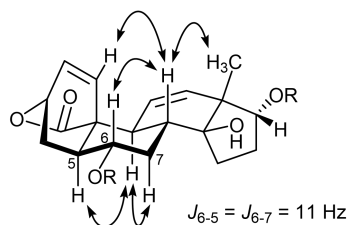
行ったので、その間での各ジアステレオマーの取り違いを避けるために2種類のルートで誘導体化を行った (Scheme 7, Routes A and B)。以下にはその詳細を述べる。

はじめに Route A では、前駆体 **2-7a** ($6R^*:6S^* = 80:20$) の水溶媒中での IMDA 反応によって得た環化付加体 (**2-9a:2-10a:2-11a** = 37:42:21) を *p*-ブロモベンゾエートに変換することで各ジアステレオマーを分離し、**2-9b**¹⁵と、**2-10b** および **2-11b**¹⁶をそれぞれ 26%、23%、14%の二段階収率で得た。次に、Route B では、まず、別の IMDA 反応で合成した環化付加体 (**2-9a:2-10a:2-11a** = 53:38:9) を使って TBS 化を行うことによってそれぞれのジアステレオマーを分離し、**2-9c** と、**2-10d**¹⁷および **2-11c** をそれぞれ 40%、28%、7%の二段階収率で得た。続いて、単離した **2-9c** に対して HF を用いて TBS 基を除去することで、**2-9a** を純品としてほぼ定量的に得た。さらに、*p*-ブロモベンゾイル化することによって **2-9b** へ

15 ORTEP diagram (CCDC-1937513) and crystal data and measurement conditions of **2-9b**. The thermal ellipsoid probabilities are shown at 50%.



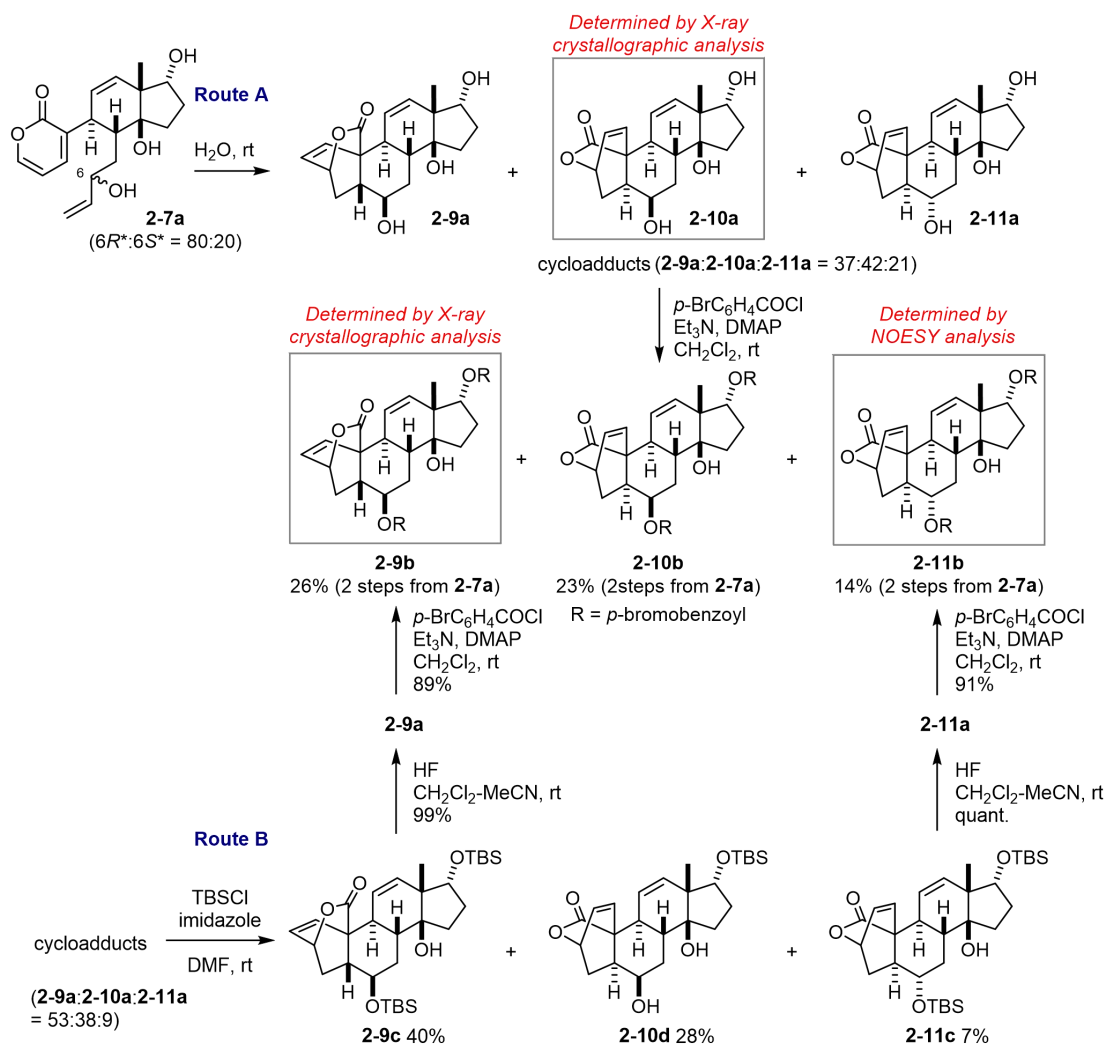
16 IMDA 反応で得られた望まないジアステレオマー **2-11a** の構造は、対応する *p*-ブロモベンゾエート **2-11b** の ¹H, ¹³C NMR および各種二次元 NMR スペクトルによって決定した。



11b: R = *p*-bromobenzoyl

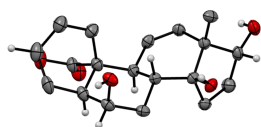
17 TBS 化の際に **2-10d** の 6 位水酸基が保護されなかったのは、この水酸基がいす形配座のアキシアル位を占めるために生じる 1,3-ジアキシアル反発が原因と考えられる。

と変換し、その $^1\text{H NMR}$ が Route A で得られたものと一致することを確認した。同様の手順で単離した **2-11c** から **2-11b** に変換し、こちらも $^1\text{H NMR}$ が Route A で得られたものと一致することを確認した。



Scheme 7. Summary of structural confirmation of cycloadducts **2-9a**, **2-10a**¹⁸ and **2-11a**.

18 ORTEP diagram (CCDC-1937514) and crystal data and measurement conditions of **2-10a**. The thermal ellipsoid probabilities are shown at 50%.



(a) Crystal Data	(b) Intensity Measurements
Empirical Formula	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$
Formula Weight	250.29
Crystal System	orthorhombic
Space Group	$P2_12_12_1$ (#19)
a (Å)	7.4257(8)
b (Å)	7.4764(8)
c (Å)	23.433(2)
V (Å ³)	1300.9(2)
a (deg)	
b (deg)	
g (deg)	
Z value	4
Temperature (K)	123
Diffractometer	Rigaku R-Axis RAPID
Radiation	$\text{CuK}\alpha$
λ (Å)	1.54187
(c) refinement	
Data	2339
/ Parameters	/165
Goodness-of fit on F^2	1.082
Final R Indices	$R_1 = 0.0528$
	$wR_2 = 0.1404$
	$ I > 2\sigma(I) $

(4) IMDA 反応におけるジアステレオ選択性の考察

以上の結果を基にして、前駆体 **2-7a** を用いた IMDA 反応におけるジアステレオ選択性について以下のように考察した。はじめに、望みの異性体を与えた **2-7a** の $6R^*$ 体について (Figures 1 to 3)、その後で、**2-7a** の $6S^*$ 体について (Figure 4) をそれぞれ詳述する。

a) $6R^*$ 体の IMDA 反応のジアステレオ選択性発現の考察

$6R^*$ 体から環化が進行する際には、下記の 4 種類の遷移状態 **TS-1** から **TS-4** が考えられる (Figure 1)。ここでは、求ジエンに結合した炭素鎖がジエン部分の内部炭素と同じ側を向いたものを *endo* 型とし、それとは逆向きのものを *exo* 型とした。また、B 環に相当する部分の炭素骨格がいす形か舟形かとを併せて遷移状態の構造を表記した (例えば *endo-boat*)。この時、今回生成しなかった異性体 **A** や **B** を与える遷移状態 **TS-3** や **TS-4** は、*exo* 型の配座をとるために 2-ピロンのカルボニル周辺で立体的な反発が生じることから、これらを経る反応が進行しなかったと予想される。一方、**2-9a** や **2-10a** を与える遷移状態 **TS-1** や **TS-2** では、そのような立体反発が少ないと考えられる。特に **TS-2** は、配座的にも有利な *endo-chair* を経て反応が進行した結果、**2-10a** が多くの溶媒中で主生成物として得られたと考えている。

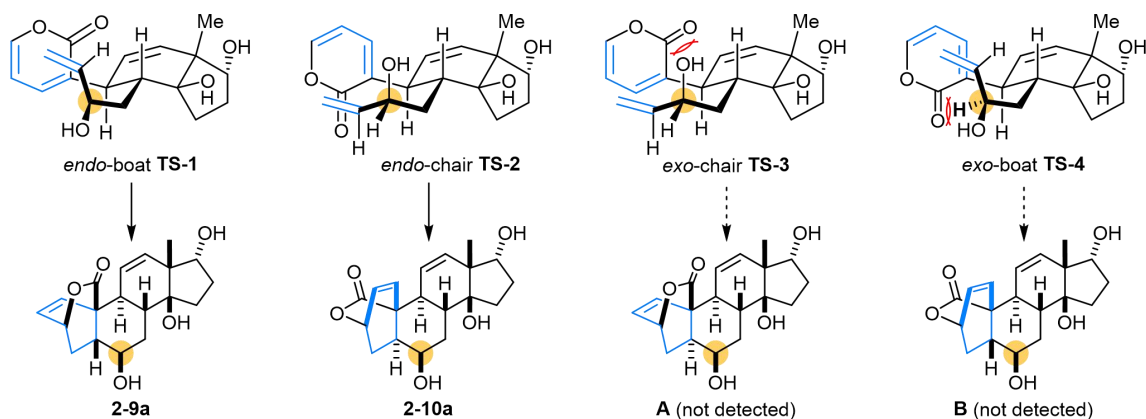
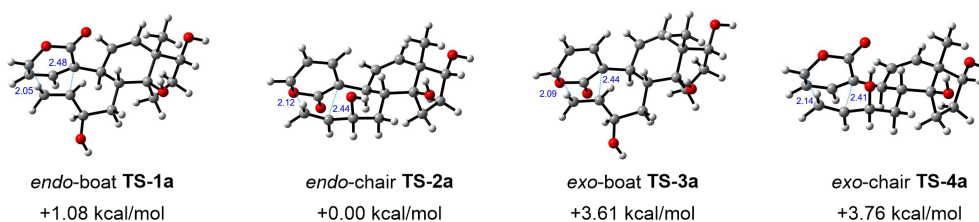


Figure 1. Possible transition state structures **TS-1** to **TS-4** of IMDA reaction using major epimer ($6R^*$)-**2-7a**.

b) 溶媒を加味した DFT 計算による結果

6*R**体から反応が進行する場合の遷移状態 **TS-1** から **TS-4** について、溶媒も加味した DFT 計算¹⁹を行うことによって以下の 2 点が支持された (Figure 2)。1) 水溶媒中と THF 中のいずれの場合でも *endo-chair* の **TS-2a** および **TS-2b** が最もエネルギー準位が低かった点、および 2) 望みの **2-9a** を与えた *endo-boat* の遷移状態が、THF 中 (+2.05 kcal/mol) と比較して水溶媒中 (+1.08 kcal/mol) ではある程度安定化されていた点である。特に、1) で示した点は、有機溶媒中で IMDA 反応を行った場合に、**2-10a** が主生成物として得られた結果を強く支持した。また、2) で示した点は、水溶媒中でジアステレオ選択性が向上する傾向を表現している。しかしながら、今回用いた計算手法では、**2-9a** と **2-10a** が約 1:1 で得られるという実験結果 (Table 5, entry 7) を十分には説明できなかった。そこで、水溶媒中で見られたジアステレオ選択性の解釈の一つとして、次のような考察を加えることとした。

(a) in H₂O



(b) in THF

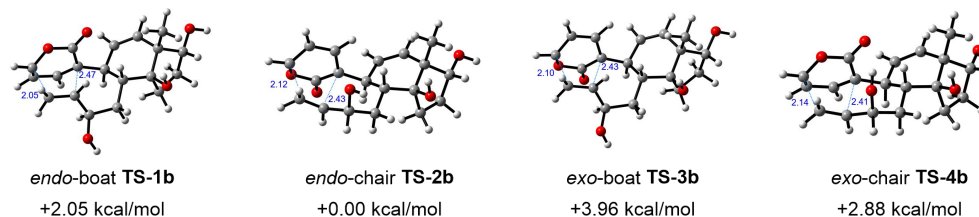


Figure 2. DFT calculated transition structures (a) **TS-1a** to **TS-4a** in H₂O and (b) **TS-1b** to **TS-4b** in THF.

¹⁹ 溶媒を加味した各遷移状態の DFT 計算は、Gaussian 16 (Revision A.03) プログラムパッケージを使って以下のようにして行った。まず、遷移状態の初期配座には、予め分子力場計算 (Spartan, MMFF) を用いた。次に、この配座に対し、conductor-like polarizable continuum model; CPCM を溶媒モデルとして使用し、B3PW91/6-311+G(d,p)により構造最適化を行った。続いて、得られた配座に対し、solute electron density model; SMD を溶媒モデルとして使用し、B3PW91/6-311+G(2d,2p)により一点計算を行った。

c) 疎水性相互作用による解釈

DFT 計算によって求めた水溶媒中での遷移状態 **TS-1a** と **TS-2a** の立体構造を Figure 3 のように空間充填モデルによって表現したときに、赤色で示した酸素原子に着目すると、**TS-1a** は極性官能基が密集した β 面と疎水的な α 面を持っていることが伺える。このことは、**TS-1a** に類似した *endo-boat* 様の配座をとる基質分子が、水溶媒中では α 面を介した疎水性相互作用²⁰によってミセル様の集合体を形成することで、エントロピー的に有利に存在できたのではないかと想像させた。その結果、反応系中において **TS-1a** に至る分子の割合が増えたことが、**2-9a** の生成比の向上に繋がったと考察した。

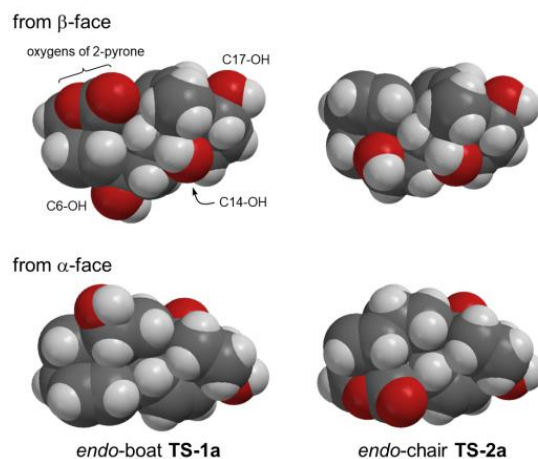


Figure 3. Space-filling model of the DFT calculated transition state structures **TS-1a** and **TS-2a** in H₂O.

d) 6S*体の IMDA 反応のジアステレオ選択性発現の考察

6S*体から環化が進行する際には、下記の 4 種類の遷移状態 **TS-5** から **TS-8** が考えられる (Figure 2)。この時、今回得られなかった C から E を与える遷移状態において **TS-7** や **TS-8** では、*exo* 型の配座をとるために 2-ピロンのカルボニル周辺で立体的な反発が生じることから不利であると予想される。また、**TS-5** は *endo* 型の配座をとるものの、反応点の内側に配向いた 6 位の水酸基に由来する

²⁰ For a review of hydrophobic interactions, see: Otto, S.; Engberts, J. B. F. N. Hydrophobic interactions and chemical reactivity. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2809-2820.

立体反発が生じることから、**TS-5** を経る反応が進行しなかったと考えられた。一方で、**2-11a** を与える遷移状態 **TS-6** では、それらのような立体反発がほとんどなく、かつ配座的にも有利な *endo-chair* を経て反応が進行した結果、**2-11a** のみが得られたと考えている。

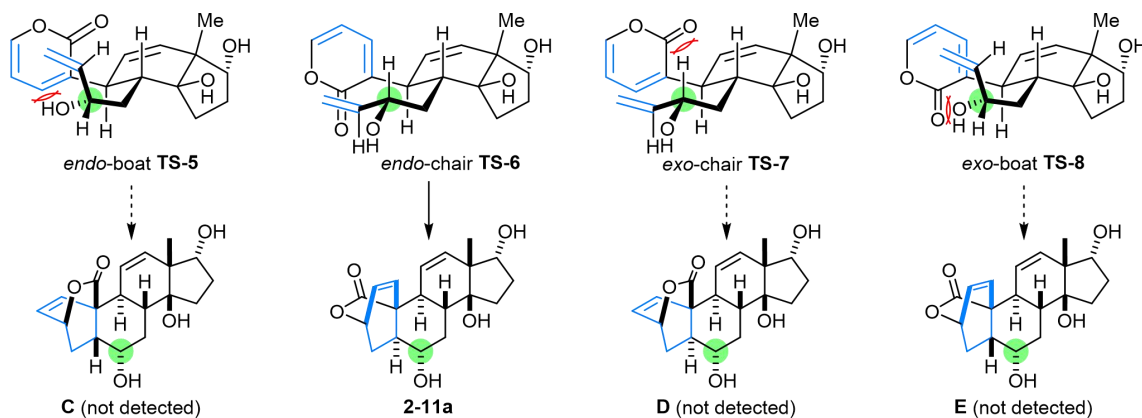
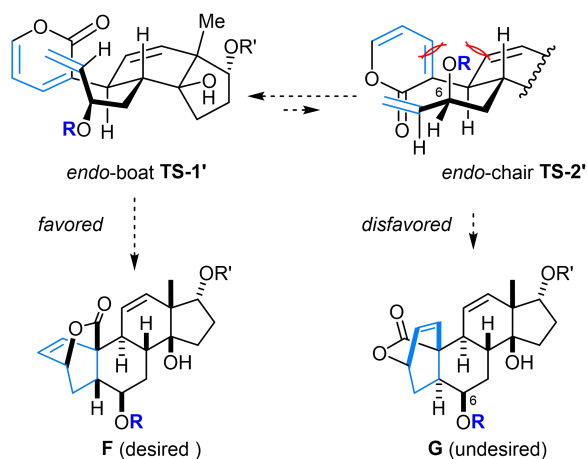


Figure 4. Possible transition state structures **TS-5** to **TS-8** of IMDA reaction using minor epimer $(6S^*)$ -**2-7a**.

(5) ジアステレオ選択性の向上を目指した検討

ここまでの検討で、無保護体の基質 **2-7a** を用いた場合には、水溶媒中での特殊性を利用することで望みのジアステレオマー **2-9a** を約 48% の収率で得ることができた (Table 5, entry 10)。しかしながら、依然として $6R^*$ 体から生成する望まない **2-10a** も得られていた (**2-9a**:**2-10a** = 64:36)。そこで、**2-9a** の収率をさらに向上させる目的で、反応の遷移状態における配座に注目して次のような作業仮説を立てた



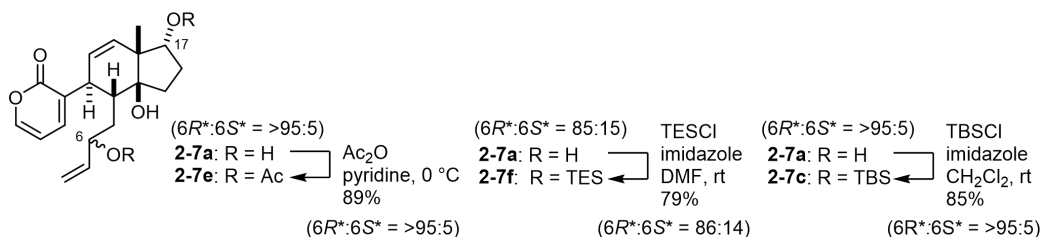
Scheme 8. Working hypothesis for IMDA reaction using $(6R^*)$ -*O*-protected precursor leading to desired diastereomer **F** via **TS-1'**.

(Scheme 8)。すなわち、望まないジアステレオマー **G** を与える遷移状態 **TS-2'**

は、前述の結果から最も安定な *endo-chair* 配座をとる。この時、6位水酸基は、いす形のアキシアル位に相当する配向を占める。そこで、この位置に嵩高い保護基を導入することで、6位水酸基が擬エクアトリアル配向になるように **TS-1'** への平衡が偏れば、望みの **F** の生成が優先するのではないかと期待した。

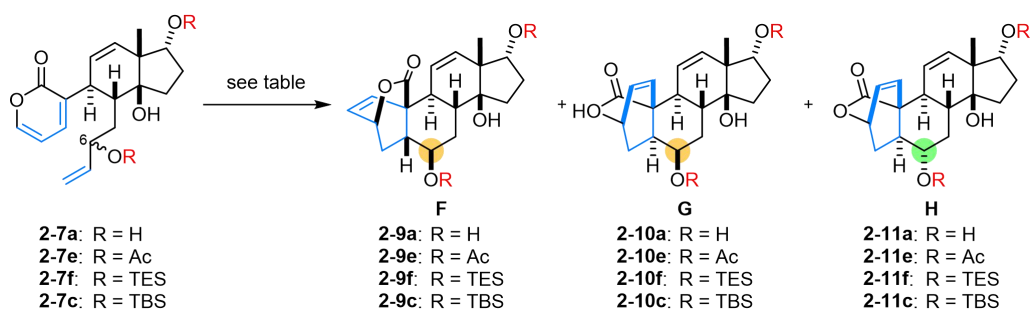
上記の仮説に基づき、はじめに、無保護体 **2-7a** から変換した Ac 体 **2-7e**²¹ を用いて IMDA 反応を検討した (Table 6, entries 3 and 4)。Ac 体 **2-7e** を THF 中、90 °C で反応させたところ、無保護体 **2-7a** を用いた entry 1 の結果と比べて、望みの **2-9e** の生成比が若干大きくなった。しかしながら、**2-7e** を水溶媒中、室温で反応させてもそれ以上の変化は見られなかった (entry 4)。このことから、Ac 基では6位水酸基周辺の立体障害が、遷移状態の配座を変えるのに十分ではないと考えられた。そこで次に、より嵩高いシリル基を持つ TES 体 **2-7f** および TBS 体 **2-7c** を合成²¹ して用いることとした。まず、TES 体 **2-7f** を THF 中、90 °C 反応させたが、予想に反して望みの **2-9f** は全く得られず、望まない **2-10f** が選択的に得られることが明らかとなった (entry 5)。また、TBS 体 **2-7c** を水溶媒中、室温で反応させたが、この場合でも望まない **2-10c** のみが 85% の収率で得られた (entry 7)²²。以上の検討より、望みのジアステレオマー **F** を得るためには、水溶媒中、6位水酸基は無保護であることが重要だと強く示唆された。また、6位水酸基上の立体障害は、遷移状態の構造が **TS-2'** から **TS-1'** に変化することに寄与していないことも示唆された。

21 無保護体 **2-7a** を使って、6位と17位の2つの二級水酸基を保護することで、Ac 体 **2-7e**、TES 体 **2-7f** および TBS 体 **2-7c** をそれぞれ 89%、79% および 85% の収率で得た。なお、**2-7e** と **2-7c** はそれぞれ単一の $6R^*:6S^*$ 体から合成した。また、**2-7f** は $6R^*:6S^* = 85:15$ のエピマー混合物から合成し、 $6R^*:6S^* = 86:14$ の比で得られた。



22 TES 体 **2-7f** を水溶媒中、室温で反応させた場合に脱シリル化が競合し、目的のジアステレオ選択性を確認することができなかったことから TBS 体 **2-7c** を用いた。

Table 6. IMDA reaction using 6,17-*O*-protected IMDA precursors **2-7e**, **2-7f** and **2-7c**



entry	substrate		condition			cycloadducts			recovered allylic alcohol ^b	
	R	6 <i>R</i> *:6 <i>S</i> *	solvent	temp	time (h)	F to H	yield	F:G:H ^a		
1	2-7a	H 90:10	THF	90 °C	10	2-9a to 2-11a	quant	5:86:9	2-7a	0%
2	2-7a	H 90:10	H ₂ O	rt	96	2-9a to 2-11a	85%	48 :44:8	2-7a	15%
3	2-7e	Ac >95:5	THF	90 °C	19	2-9e to 2-11e	crude	17:83:0	2-7e	0%
4	2-7e	Ac >95:5	H ₂ O	rt	815	2-9e to 2-11e	75%	20:80:0	2-7e	25%
5	2-7f	TES 86:14	THF	90 °C	12	2-9f to 2-11f	crude	0 :81:19	2-7f	0%
6	2-7c	TBS >95:5	H ₂ O	rt	815	2-9c to 2-11c	85%	0 :100:0	2-7c	0%

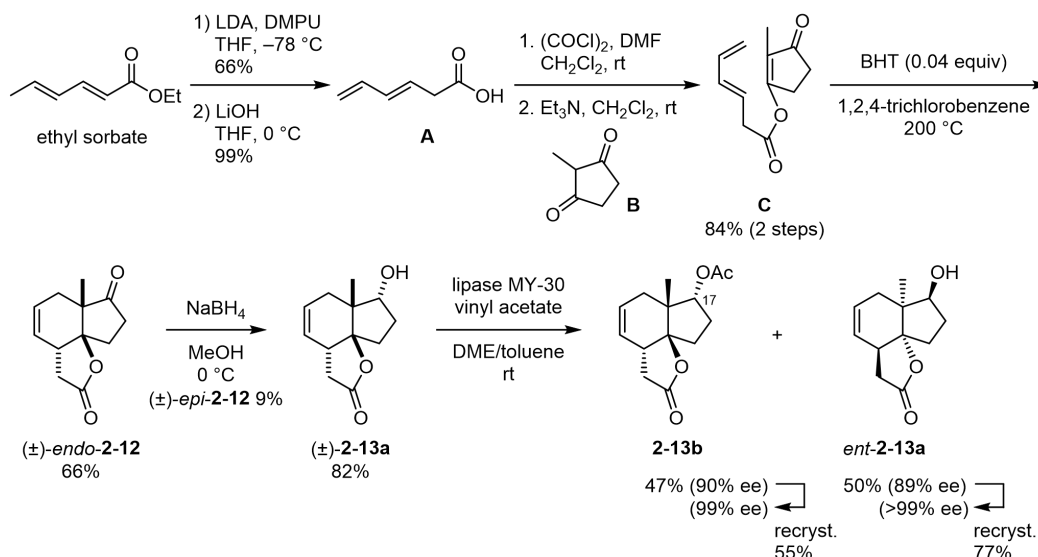
^aDiastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis. ^b6*R**:6*S** = >95:5.

2-4. 光学活性体での鍵中間体の合成

2-3 節では、ラセミ体 (\pm)-**2-13a** を使ったステロイド骨格の新規構築法の確立について述べた。そこで2-4 節では、光学的に純粋な CD 環セグメント **2-13a** の合成とその後の IMDA 反応による強心ステロイド合成のための鍵中間体の合成について述べる。

2-4-1. 光学的に純粋な CD 環セグメントの大量合成

当研究室ではこれまでに、ソルビン酸エチルを出発原料として、光学的に純粋なアセテート **2-13b** を合成していた (Scheme 9)¹。2-3 節で述べたように、強心ステロイド合成のための鍵中間体を得るためには、17 位水酸基の無保護体 **2-13a** が必要である。しかしながら、光学的に純粋な **2-13a** を合成する手法はまだ確立されていなかった。そこで、アセテート **2-13b** を得る際の光学分割に用いられていた lipase MY-30 の基質特異性を利用した **2-13b** の Ac 基選択的な加水分解²³を行えば、望みの **2-13a** を合成できると期待して反応を検討することとした。以下には、1) 三環性骨格の構築とケトンの還元、2) lipase を用いたアセチル化および 3) lipase を用いた加水分解をそれぞれ検討した結果を順に詳述する

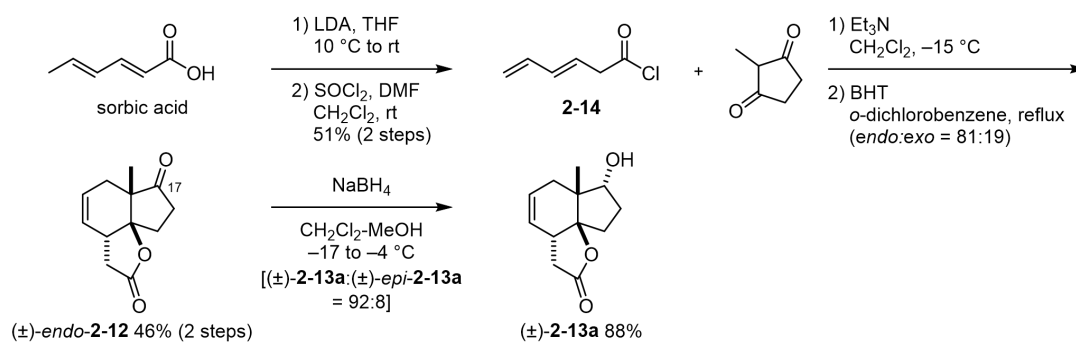


Scheme 9. Previous synthetic route for enantiopure 17-O-Ac-CD-ring segment **2-13b**.

23 一般的な脱 Ac 化の条件である MeOH 中、 K_2CO_3 を用いた条件では、17 位水酸基の脱 Ac 化とともに 5 員環ラク톤の加溶媒分解が進行することがわかっている。

(1) 三環性骨格の構築とケトンの還元の検討

Martin らの論文²⁴を参考に、まずはじめに、ソルビン酸に対して THF 中、室温付近で LDA を作用させることでアルケンの異性化²⁵を行った (Scheme 9)。次に、SOCl₂ を用いて酸塩化物 **2-14** へと変換し、蒸留精製 (bp = 80 °C, 50 mmHg) することで 51% の二段階収率で **2-14** を得た。続いて、**2-14** を用いて CH₂Cl₂ 中、Et₃N の存在下で 2-メチル-1,3-シクロペンタンジオンをアシル化することで対応するエノールエステルを得た。このエノールエステルを *o*-ジクロロベンゼンに溶解し、BHT 存在下で加熱還流することで IMDA 反応が進行し、三環性化合物 (±)-**2-12** を *endo:exo* = 81:19 の混合物として与えた。また、cyclohexane/EtOAc の混合溶媒を使った再結晶とカラム精製を行うことで、望みの (±)-*endo*-**2-12** を 46% の二段階収率で得ることができた。さらに、17 位ケトンの還元を CH₂Cl₂ と MeOH の 9:1 の混合溶媒中、NaBH₄ を用いて行うことで、対応するアルコール (±)-**2-13a**:(±)-*epi*-**2-13a** = 92:8 の混合物を得た²⁶。また、cyclohexane/EtOAc の混合溶媒を使った再結晶とカラム精製を行うことで、望みの (±)-*endo*-**2-12** を 88% の収率で得ることができた。



Scheme 9 Modified synthesis of (±)-**2-13a** in multidecagram scale.

24 Martin, S. F.; Tu, C.-Y.; Chou, T.-S. Novel Intramolecular [4 + 2] Cycloaddition Reactions of Enamines and Enamides with Unactivated Dienes. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5274-5279.

25 ソルビン酸エチルを出発原料とした場合にはアルケンの異性化を-78 °Cで行う必要があり (Scheme 9)、100 g 程度のスケールでの反応が困難と考えた。そこで、出発原料をソルビン酸に変更することで最大 90 g スケールでも反応を行うことができた。

26 CH₂Cl₂ と MeOH の混合溶媒を使うことで後処理での MeOH の留去が不要となった。

(2) lipase を用いたアセチル化の検討

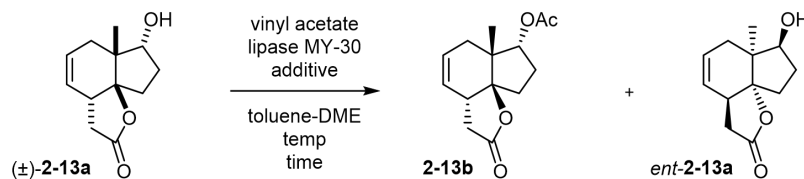
これまで当研究室で用いてきた lipase MY-30 は基質特異性が良い一方で、反応の変換率を挙げるためには、lipase を基質重量に対して約 7 倍重量使用する必要があった。しかしながら、リパーゼを大量に使用する場合の問題の一つとして、得られるアセテート **2-13b** の光学純度が低下することがあった。そこで、リパーゼを用いたアセチル化の条件を精査することとした (Table 7, entries 2~10)。

Entry 1 に示す当研究室での以前の検討¹では、toluene/DME の混合溶媒中で反応を行い、目的の **2-13b** とその鏡像異性体に相当する *ent*-**2-13a** をそれぞれ 47% 収率、90% ee および 50% 収率、89% ee で得ていた。まず、entries 2~5 では、用いる lipase の量を減らし、かつ、反応温度を lipase MY-30 の至適温度である 40 °C に固定した条件で、溶媒系の比を検討した。その結果、entry 5 に示す toluene のみを用いた場合に最も変換率が高く²⁷、**2-13b** を 48% の収率、89% ee で得た。次に、entries 6~9 では toluene 中、室温で添加剤の有無の効果を検討した。酵素反応の促進を期待してエチレングリコールや水を添加²⁸したが、基質の変換効率が低下した。最終的には、大スケールでの加温を伴う反応を避けるために、室温で最も変換効率が良かった entry 6 の条件から、用いる lipase の量を増やすことで、目的の **2-13b** を 41% 収率、94% ee で、また *ent*-**2-13a** を 57% 収率、70% ee で得ることができ、これを最適条件とした (entry 10)。以上の検討により、lipase の量を従来の 3 分の 2 程度に減らすことができた。

27 はじめに、0.050 g の lipase を加えて 18 h 反応を行った時点で **2-13b**/*ent*-**2-13a** の比は 23:77 であった。その後、さらに lipase を追加して反応を行った後に最終的な変換率と単離収率および光学純度を算出した。

28 一般的に、極性溶媒中での酵素は、そのアミノ酸残基と溶媒または水和水との水素結合の影響で、その 3 次元構造の揺らぎが大きくなり、やがて折り畳み構造が解けることによって活性を失いやすい傾向がある。これに対し、非極性溶媒中での酵素は、水素結合の相手が少ないために折り畳み構造が解けにくく触媒活性を維持しやすい。その一方で、揺らぎが小さいことは、基質結合部位の自由度が小さくなることに等しく、すなわち触媒活性が弱くなる場合がある。そこで、非極性溶媒中でも、水和水やそれと類似の働きが期待できる添加剤を加えることで、触媒活性を調節できることが期待される。

Table 7 . Enzymatic acetylation of (±)-2-13a using lipase MY-30.



entry	(±)-2-13a (g)	vinyl acetate (eq)	lipase (g)	additive	solv. (tol:DME)	temp	time (h)	ratio (crude) 2-13b:ent-2-13a	isolated yield (% ee)	
									2-13b	ent-2-13a
1 ^a	6.2	20	45	-	80:20	rt	47	-	47%	50%
2	0.10	9	0.052	-	80:20	40 °C	18	10:90	-	-
3	0.10	9	0.054	-	90:10	40 °C	18	16:84	-	-
4	0.10	9	0.052	-	95:5	40 °C	18	22:78	-	-
5 ^a	0.10	9	0.27	-	100:0	40 °C	37	45:55	48%	49%
									(89% ee)	(92% ee)
6	0.10	12	0.10	-	100:0	rt	90	36:64	-	-
7 ^b	0.10	12	0.10	ethylene glycol	100:0	rt	90	0:100	-	-
8 ^c	0.10	12	0.10	H ₂ O	100:0	rt	90	22:78	-	-
9 ^{b,c}	0.10	12	0.10	ethylene glycol H ₂ O	100:0	rt	90	0:100	-	-
10	65	9	280	-	100:0	rt	103	45:55	43%	57%
									(93% ee)	(72% ee)

^a2-13b:ent-2-13a = 23:77 after 18 h using 0.050 g of lipase MY-30. ^bThe reaction mixture was added ethylene glycol in 9% (v/v) to the solvent.

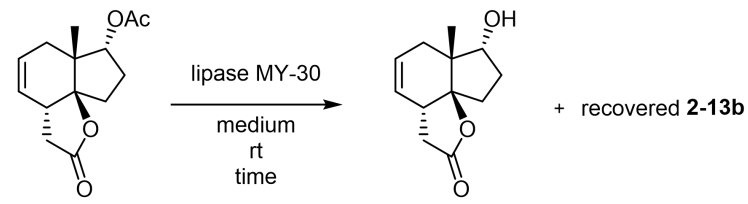
^cThe reaction mixture was added H₂O in 1% (v/v) to the solvent.

(3) lipase を用いた加水分解の検討

はじめに、溶媒系の検討を行ったところ、entry 2 に示す toluene とリン酸緩衝液の二層系で反応を行った場合に最も変換率が高かった (Table 8, entries 1-3)。その際、反応が途中で失速したが、その原因として反応の進行に伴う酢酸の生成によって反応系中が徐々に酸性に偏ったことが挙げられた。そこで、lipase の至適 pH (6-7) を保つ目的で、系内の pH 指示薬としてブロモチモールブルー (BTB) を加えた上で、反応中に適宜 1.0 M の NaOH 水溶液を滴下することとした。その結果、望みの 2-13a を 89% 収率で得ることに成功した (entry 4)。

ここまでの検討によって、光学的に純粋な CD 環セグメント 2-13a を得る方法を初めて確立することができた。また、90 g のソルビン酸を原料として、2 バッチ分の合成を行うことで実験の再現性の確認もできた。さらに、合計で 24 g の 2-13a を得ることができたことから、今後の強心ステロイド類の自在合成の基盤になると期待できる。

Table 8. Enzymatic hydrolysis of **2-13b** using lipase MY-30.



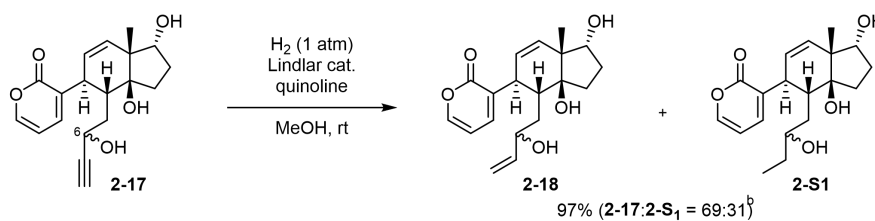
entry	medium ^a	BTB ^b	time (h)	2-13a	recovered 2-13b
1	buffer	×	24	2-13a:2-13b = 34:66 (crude) ^e	
2	toluene-buffer	×	24	2-13a:2-13b = 58:42 (crude) ^e	
3	acetone-buffer	×	24	2-13a:2-13b = 4:96 (crude) ^e	
4 ^{c,d}	toluene-buffer	○	45	89% (>99% ee)	10% (18% ee)

^abuffer: 0.1M sodium phosphate buffer solution (pH = 7.0) was used. ^bUsing 0.01 wt.% of bromothymol blue (BTB) in a buffer solution for the pH monitoring. ^cThe reaction was conducted in 15 g scale. ^dThe internal pH was controlled in a range of 6 to 7 by addition of a 1.0 M aqueous solution of NaOH. ^eThe ratio was determined by ¹H NMR analysis.

2-4-2. 鍵中間体の合成

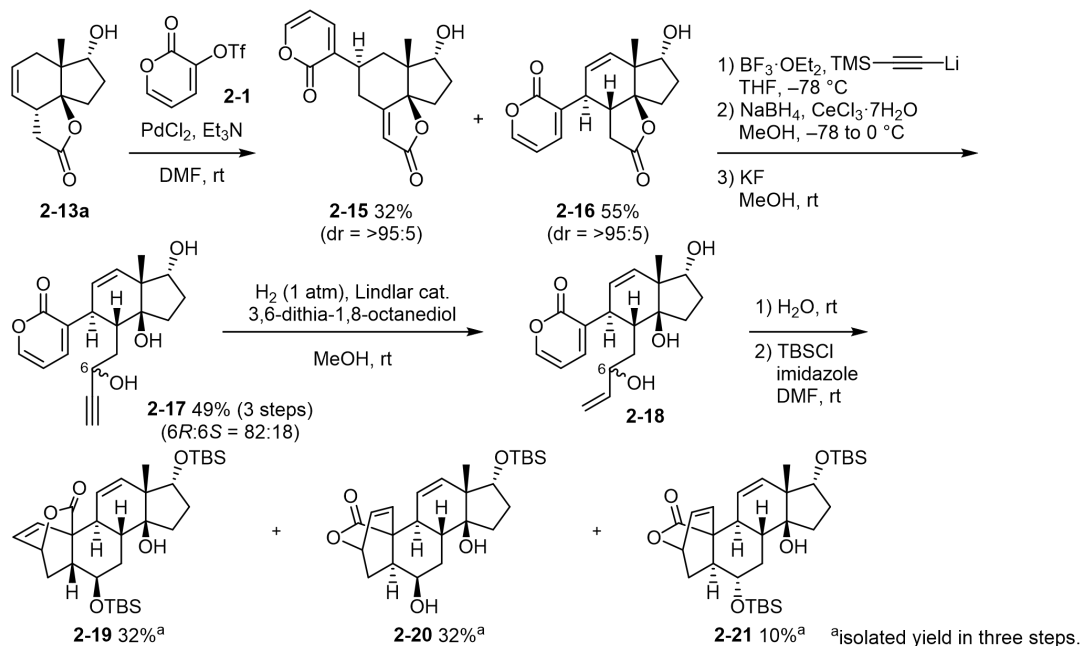
2-3 節での合成ルートを参考に、光学的に純粋な CD 環セグメント **2-13a** を使って鍵中間体 **2-18** を合成した (Scheme 10)。はじめに、PdCl₂ を用いた条件で溝呂木-Heck 反応を行うことで、望みのカップリング体 **2-16** を 55% の収率で得た。次に、1) BF₃·OEt₂ を添加する条件でのアセチリドの付加、2) 生じたケトンの Luche 還元、3) KF を用いたアセチレン末端の TMS 基の除去を順に行うことで、プロパルギルアルコール **2-17** を 49% の三段階収率で得た。これに続く Lindlar 還元を行う際に、触媒のロットを変えたところ、目的物 **2-18** のアルケン部分がさらに還元されるという問題が発生した²⁹。そこで、Lindlar らの文献を参考に、quinoline の代わりに 3,5-dithia-1,8-ocyanediol を被毒剤として用いたところ、望ま

29 新たに購入した触媒を用いた場合に、望みの **2-18** とその過還元体 **2-S1** が、カラムでの分離困難な混合物として 97% の収率 (**2-18:2-S1** = 69:31) で得られた。



^bThe ratio was determined by ¹H NMR analysis.

ない過還元を回避できた³⁰。さらに、水溶媒中での IMDA 反応³¹とその後の TBS 化によって環化付加体の各ジアステレオマーを分離することにより、望みの **2-19** とその立体異性体 **2-20** および **2-21** をそれぞれ 32%、32%および 10%の三段階収率で得た。なお、プロパルギルアルコール **2-17** から鍵中間体 **2-19** への変換は、1 g スケールでも実施可能であった。



30 Lindlar, H.; Dubuis, R. Palladium Catalyst for Partial Reduction of Acetylenes *Org. Synth.* **1966**, *46*, 89-92.

31 1 g スケールでの IMDA 反応では、LiCl を加えずに行うことで水溶性の高い環化付加体と無機塩を分離する操作を省いた。これにより、反応終了後は、水溶媒を濃縮するのみで環化付加体を得ることができた。

2-4. まとめ

以上、第二章では、はじめに強心ステロイド合成のための鍵中間体の合成法の確立について述べた。その際、2-ピロンの溝呂木-Heck 反応と分子内 Diels-Alder 反応を経るステロイド骨格の新規な構築法の開発に成功した。これにより、強心ステロイドの母骨格だけでなく、A 環が芳香環化したエストロゲン様化合物の新規な合成法を示すこともできた。また、強心ステロイドの母骨格を構築する際には、水溶媒中という特殊な反応場の性質を利用することで、望みの鍵中間体を与えるジアステレオ選択性を向上させることができた。次に、光学的に純粋な CD 環セグメントを使った鍵中間体の合成について述べた。その際、CD 環セグメントの合成では、lipase の基質特異性を利用することで、17 位水酸基の無保護体の合成法を初めて確立できた。その後の変換も、適宜反応条件を精査することによって、鍵中間体をグラムスケールでも合成することに成功し、強心ステロイド類の自在合成の基盤を築くことができた。

第三章

鍵中間体のサイト選択的な構造修飾と (+)-cannogenol の全合成

3-1. はじめに

第2章では、強心ステロイド合成のための鍵中間体 **3-2** (Scheme 1) の合成法を確立することができた。そこで次の目標である、**3-2** を起点とした強心ステロイド類の自在合成に向けて検討を行うこととした。本章では、**3-2** やそれから得られる誘導体の反応性の知見を得ることを目的として、後述の2つのルートを検討することとした (具体的な合成計画については次節で詳述する)。その際、A-D 環上の各官能基を区別しながらサイト選択的な構造修飾を目指した。さらに、強心ステロイド合成の一例として抗腫瘍活性天然物である (+)-cannogenol (**3-1**) の全合成に展開することとした。

3-2. 合成計画

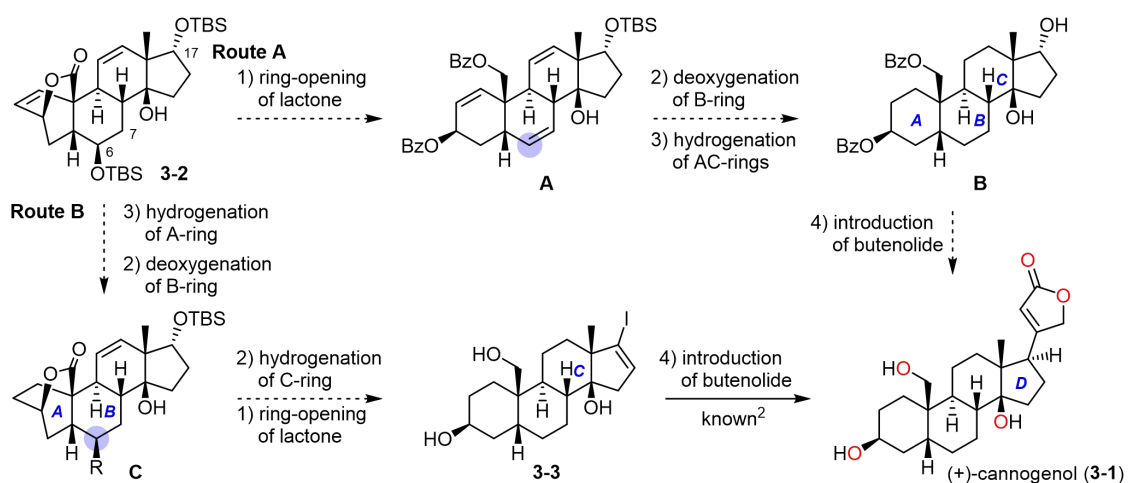
鍵中間体 **3-2** を使ってステロイド骨格の構造修飾をするにあたり、まず、A-D 環のどの部分から変換していくかを考えた (Scheme 1)。その際、最も反応性が高いと予想される A 環の架橋アリルエステル部分に着目した。なぜならば、2-ピロンとアルケンの Diels-Alder 反応に由来するこの構造は、潜在的に脱炭酸などの望まない反応が進行する可能性があるからである¹。これを回避するために、はじめに、A 環の架橋ラク톤の還元的な開環 (Route A)、または、A 環のアルケンの還元 (Route B) を行うこととした。

Route A では、1) 架橋ラク톤の還元的な開環、2) B 環のデオキシ化、3) AC 環のアルケンの還元および 4) ブテノリド部分の立体選択的な導入の順に変換することを計画した。この際、B 環のデオキシ化は次のように行うこととした。まず、BD 環の水酸基を区別しつつ 6 位選択的に脱 TBS 化する。次に、C6-C7 位にアルケンが生じるように位置選択的に脱水した後に、得られるトリエン A の接触水素添加によって行うこととした。この場合、A-C 環の 3 つのアルケン

1 (a) Afarinkia, K.; Vinader, V.; Nelson, T. D.; Posner, G. H. Diels-Alder Cycloadditions of 2-Pyrones and 2-Pyridones. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9111-9171. (b) Goel, A.; Ram, V. J. Natural and synthetic 2H-pyran-2-ones and their versatility in organic synthesis. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7865-7913. (c) Lee, J. S. Recent Advances in the Synthesis of 2-Pyrones. *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 1581-1620.

を一挙に還元することができれば、(+)-**(3-1)** の合成に必要な酸化段階を有する **B** に変換できると期待した。

Route **B** では、上述の 1)~3) の順番を入れ替えて構造修飾することを計画した (Scheme 1)。この際、AC 環のアルケンはそれぞれを区別して還元することとした。また、B 環のデオキシ化は、6 位水酸基を位置選択的にチオカルボニル化した後にラジカル還元を行うこととした。その後、架橋ラクトンの還元的な開環により、(+)-**(3-1)** の合成中間体として文献既知のアルケニルヨージド **3-3**² に誘導化することができると考えた。さらに、Nagorny らによる報告を参考に、(+)-**3-1** の全合成を達成することとした。

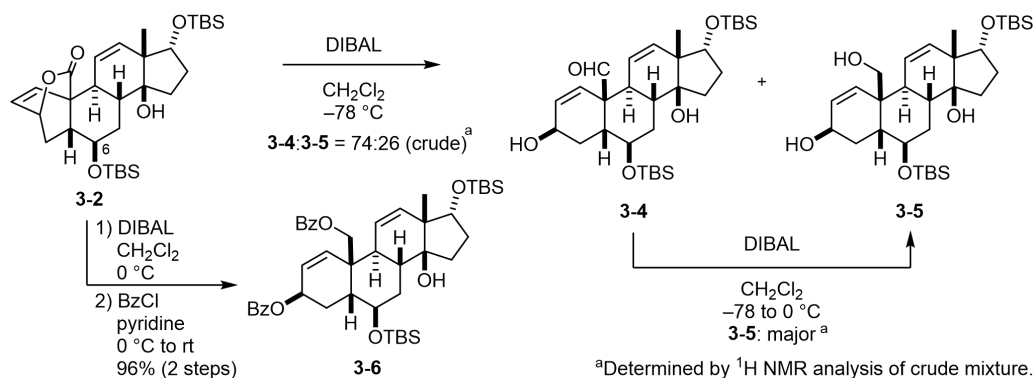


Scheme 1. Synthetic routes toward (+)-cannogenol (**3-1**) from key intermediate **3-2**.

2 Bhattarai, B.; Nagorny, P. Enantioselective Total Synthesis of Cannogenol-3-O- α -L-rhamnoside via Sequential Cu(II)-Catalyzed Michael Addition/Intramolecular Aldol Cyclization Reactions. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 154-157.

3-3. Route A : はじめに架橋ラク톤を開くルートの検討³

まず、DIBAL を用いて架橋ラク톤の還元的な開環を試みた (Scheme 2)。その結果、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ではアルデヒド **3-4** とトリオール **3-5** の混合物 (74:26) が得られた。また、得られた混合物に対して再度 DIBAL を作用させて $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで昇温したところ、トリオール **3-5** に収束することを確認した。そこで、還元を $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ で行った後に、生じた 3 位と 19 位の水酸基を Bz 化することで対応する保護体 **3-6** を 96% 収率で得ることができた。



Scheme 2. Reductive ring-opening of bridged lactone of key intermediate **3-2**.

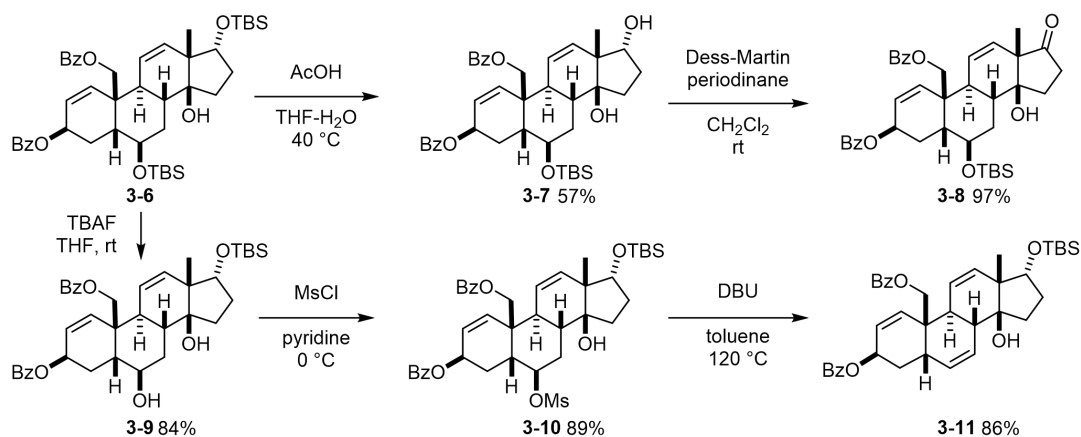
次に、得られた **3-6** の 6 位と 17 位の水酸基の位置選択的な脱 TBS 化を検討した (Scheme 3)。まず、AcOH 水溶液を用いた条件では 17 位での脱保護が優先的に進行し、57% 収率で **3-7** を与えた⁴。一方、TBAF を用いた条件では 6 位での反応が進行し、84% 収率で **3-9** を与えた。この位置選択性については p.5 に詳述する。なお、脱保護が進行した位置の確認は、それぞれの反応で得た生成物 **3-7** または **3-9** を誘導化することで確認した。すなわち、**3-7** は、生じた 17 位水酸基を Dess-Martin 酸化することで対応するケトン **3-8** に変換し、その ¹H NMR および、COSY 相関を観測することによって反応した位置を確認した⁵。また **3-9** は、

3 本 3-2 節では、ラセミ体を用いて検討した。

4 本反応条件 (AcOH:THF:H₂O = 1:1:1) では、B 環の TBS 基や Bz 基の脱保護も進行した。これは、AcOH 水溶液に対する基質 **3-6** の溶解性が低く、反応系が不均一であった事が要因の一つであり、原料消費に長時間 (89.5 h) を要したためと考えている。

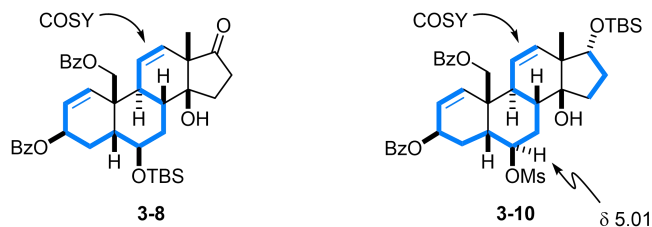
5 ケトン **3-8** とメシラート **3-10** の構造確認の根拠となった COSY 相関と特徴的な化学シフトを以下に示す。

生じた6位水酸基をスルホニル化することで対応するメシラート **3-10** に変換し、同様に NMR によって確認した⁵。さらに、得られた **3-10** をトルエンに溶解し、封管中、DBU を作用させて 120 °C に加熱することで、C6-C7 位にアルケンが導入されたトリエン **3-11** を 86% 収率で合成することができた⁶。

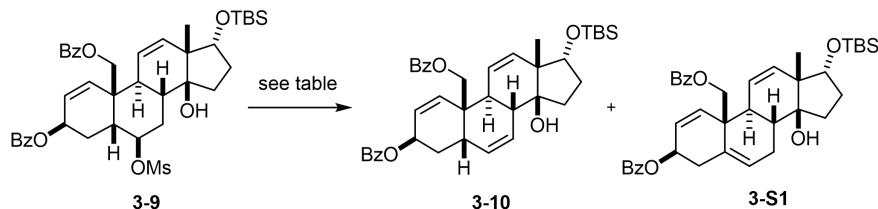


Scheme 3. Regioselective desilylation on the B- or D-ring.

上述の脱 TBS 化での位置選択性について次のように考察した (Figure 1)。すなわち、AcOH 水溶液を用いた条件では、反応はシリルエーテル酸素原子へのプロトン化から始まる。この時、脱保護されなかった 6 位の酸素原子は、1,3-ジア



6 メシラート **3-10** の脱離では、目的物 **3-11** の他に C5-C6 位にアルケンが導入された位置異性体 **3-S1** も約 5~10% 得られた (entries 1 and 2)。また、後の検討で、封管を用いずに *p*-キシレン中、加熱還流条件でも高収率で反応が進行した (entry 3)。



entry	DBU (eq)	solvent	temp.	combined yield	3-10:3-S1 ^a
1 ^b	49	toluene	rt to 120 °C	74%	95:5
2 ^b	4.9	toluene	120 °C	96%	91:9
3	49	<i>p</i> -xylene	reflux	95%	93:7

^aThe ratio was determined by ¹H NMR analysis. ^bSealed tube was used.

キシアル位の立体障害⁷によりプロトン化が遅かったと考えられる。これに対し 17 位の酸素原子は、五員環上に結合しているために同様の立体障害がより小さく、この位置で優先的に脱保護が進行したと考えている。一方 TBAF を用いた条件では、反応はケイ素中心へのフッ化物イオンの付加から始まる。この時、脱保護が進行しなかった 17 位のシロキシ基はステロイド骨格の *concave* 面側に存在しているのに対し、6 位のシロキシ基は *convex* 面側に存在することから、よりケイ素中心の立体障害が小さい 6 位で脱保護が進行したと考えている。

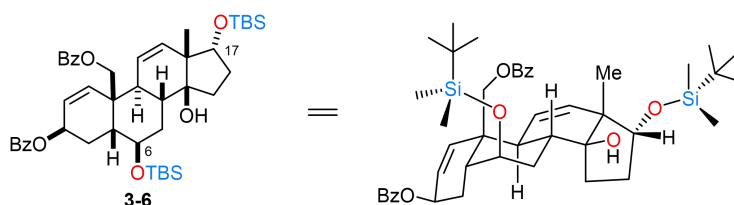
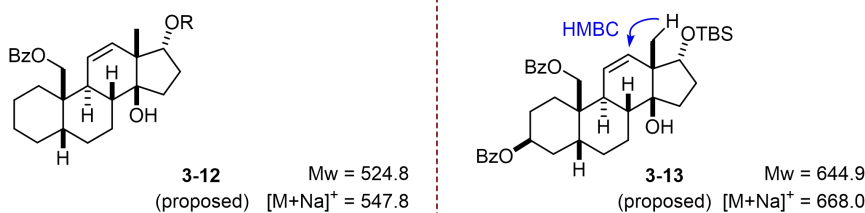


Figure 1. Rationalization for regioselectivity of desilylation of **3-6**.

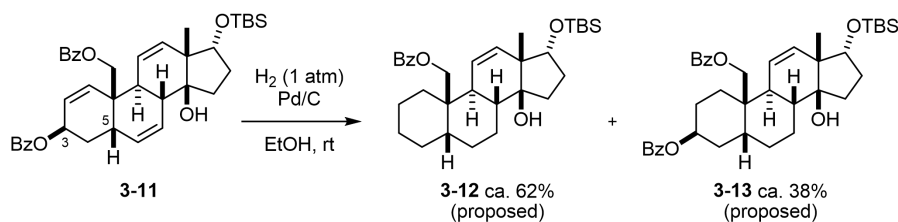
続いて、トリエン **3-11** の接触水素添加を検討した (Scheme 4)。まず、EtOH 中、Pd/C を触媒として 1 気圧の水素雰囲気下で反応を行ったところ、AB 環の還元と 3 位のデオキシ化が進行した化合物 **3-12**、および AB 環の還元のみが進行した化合物をそれぞれ約 60% または約 40% の収率で得た⁸。また、得られた化合物には、約 2~3 種類のマイナー体が数% ずつ含まれることが ¹H NMR で観測されたことから、5 位などのエピメリ化が懸念された。なおこのエピメリ化に関

7 基質である **3-6** の B 環が *いす* 型配座であることは、¹H NMR で 6 位のシロキシ基の付け根の水素のカップリング定数が 3 Hz 以下と小さいことから判断した。また、*conflex* を用いた分子力場計算によっても、B 環が *いす* 型をとる方が優勢であることが支持された。

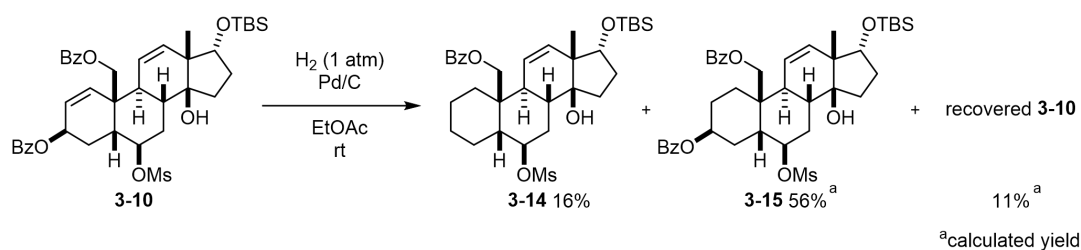
8 生成物 **3-12** と **3-13** の構造確認の根拠となった HMBC 相関と LRMS を以下に示す。



して、B環にアルケンを持たない基質 **3-10** を用いて EtOAc 中⁹で接触水素添加を行った際には、エピメリ化したようなマイナー体の生成は ¹H NMR で観測されなかった (Scheme 5)。



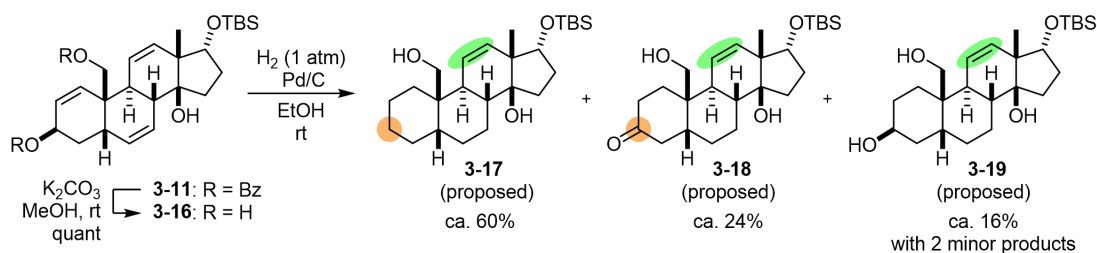
Scheme 4. Attempted hydrogenation of triene **3-11**.



Scheme 5. Hydrogenation of mesylate **3-10**.

9 接触水素添加の検討の中で、EtOH などのアルコール溶媒中で反応を行う場合と比較して、EtOAc 中では 3 位のデオキシ化がある程度抑えられることがわかった。

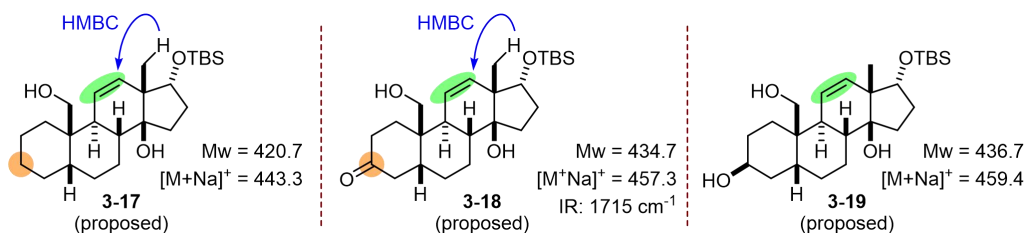
3位のデオキシ化はベンゾエート基の脱離能が原因と考え、次に、3位と19位を脱保護した基質 **3-16** を使って接触水素添加を検討することとした (Scheme 6)。しかしながら、この場合でも3位のデオキシ化を回避することはできなかった¹⁰。加えて、C1-C2位のアルケンの異性化を経て生成したと考えられるケトン **3-18** も約24%の収率で得られた。



Scheme 6. Attempted hydrogenation of benzoyl-free triene **3-16**.

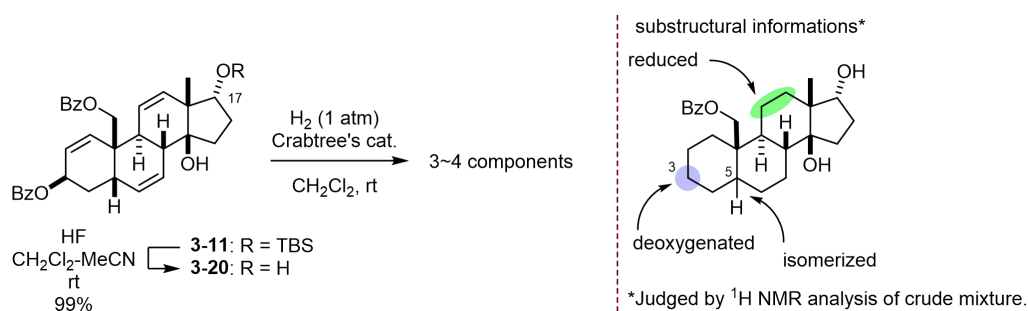
以上の検討より、不均一系触媒を用いた常圧の水素雰囲気下での条件では、AB環のアルケンは還元される一方でC環のアルケンは還元されないことがわかった。これは、10位のヒドロキシメチル基と17位のTBS基の立体障害によってC環のアルケンの両面が遮蔽されているためだと考えられた。そこで、C環のアルケン還元を目的で、17位のTBS基を除去した基質 **3-20** に対してCrabtree錯体¹¹を用いる条件を検討することとした (Scheme 7)。なぜならば、不均一系触媒として知られる本錯体は、親酸素性の高いIr中心がカチオン性を有することから、17位の水酸基を配向基として利用できるかと期待したからである。

10 生成物の構造確認の根拠となったHMBC相関、LRMSおよびIRを以下に示す。

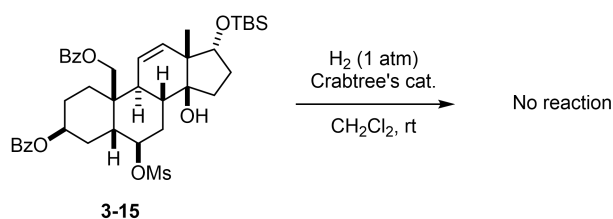


11 a) Crabtree, R. Iridium compounds in catalysis. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 331-337. b) Brown, J. M. Directed homogeneous hydrogenation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 190-203.

まず、17位の脱保護をHFを用いて行うことでほぼ定量的に望みの脱TBS体**3-20**を得た。続いて得られた**3-20**に対してCrabtree錯体を用い、1気圧の水素雰囲気下で接触水素添加を行ったところ、期待通りC環のアルケンを還元することができた。この際、約4種類ほどの混合物が得られ、その粗生成物の¹H NMRを解析したところ、この場合も3位のデオキシ化や5位のエピメリ化が起きていることが示唆された。なお、AB環の構造は異なるが、17位がTBS基で保護された基質**3-15**に対して同様の条件を検討した場合には、C環のアルケンが還元されなかった (Scheme 8)。このことから、17位の水酸基の配向性がC環のアルケンの還元に関与していることが示唆された。

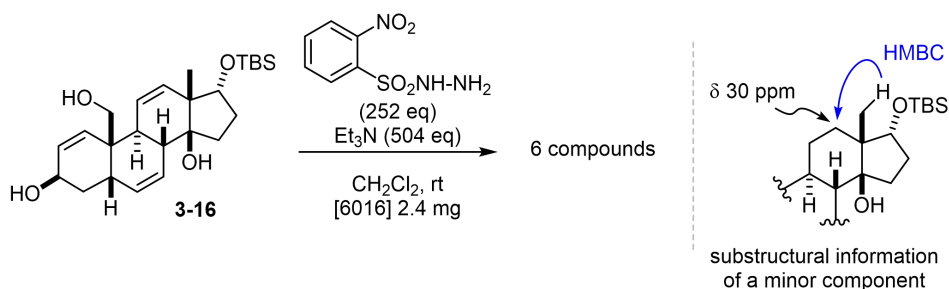


Scheme 7. Hydrogenation on the C-ring of **3-20** using Crabtree's catalyst.



Scheme 8. Attempted hydrogenation on the C-ring of 17-*O*-TBS compound **3-15**.

上述の Pd や Ir などの遷移金属触媒を用いた系では 3 位のデオキシ化を免れなかったため、次にジイミド還元剤を用いて検討することとした (Scheme 9)。トリオール **3-16** に対して Et₃N 存在下、室温でジイミドの発生が可能な *o*-nitrobenzenesulfonyl hydrazide (NBSH)¹² を使って反応を行ったところ、原料 **3-16** を含む 6 種類の化合物を混合物として得た。この混合物の ¹H NMR を解析したところ、複数種類のアルケニルプロトンが含まれていることがわかった。またマイナー体に関して、18 位のメチル基の水素からアルカン炭素への HMBC 相関が観測されたことから、一部ではあるものの C 環のアルケンも還元されていることが示唆された。なお、デオキシ化などの望まない反応が起きている形跡は観測されなかった。しかしながら、反応を繰り返し行っても飽和化合物に収束させることができず、反応の効率に課題があることからこれ以上の検討を断念した。



Scheme 9. Attempted hydrogenation using diimide species.

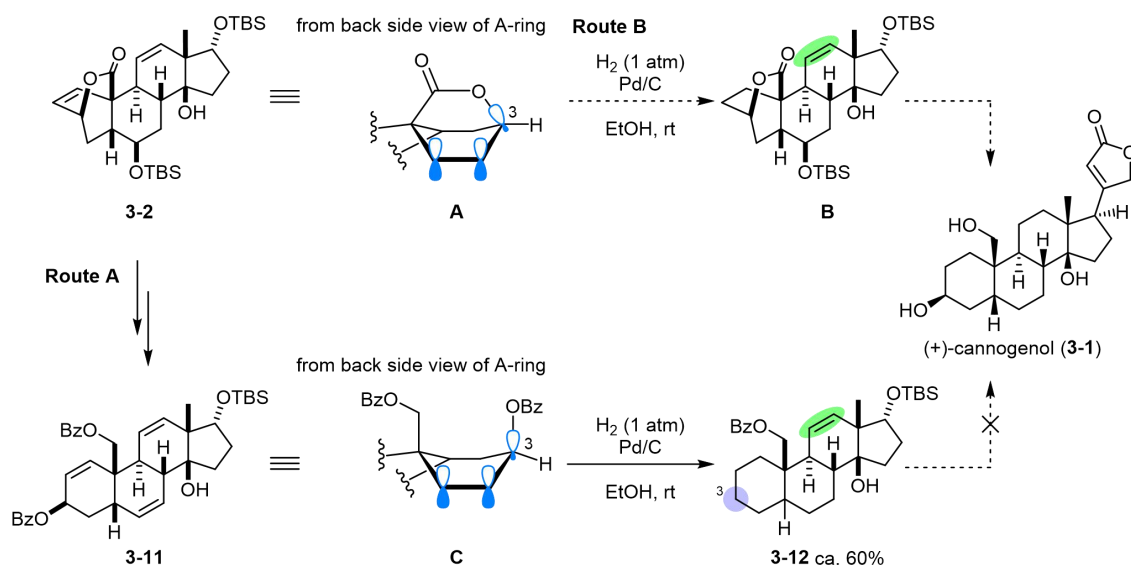
3-4. Route A の小括とそれに基づく作業仮説

ここまでの検討により、次の 4 点が明らかとなった。すなわち、1) 鍵中間体 **3-2** が持つ 6 位と 17 位の水酸基の差別化が可能なる点、2) A 環のアルケンの還元時に 3 位がデオキシ化される点、3) B 環のアルケンの還元で 5 位がエピメリ化する点、4) C 環のアルケンは AB 環のそれと差別化でき、Crabtree 錯体条件で還元できる点である。これらの中でも 2) に示した 3 位のデオキシ化は、今後の (+)-cannogenol (**3-1**) の合成で大きな問題となった。このデオキシ化が進行した理

12 Zheng, B.; Movassaghi, M.; Myers, A. G. Preparation of the Reagent *o*-Nitrobenzenesulfonylhydrazide. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7505.

由に関して次のように考察した。すなわち、水素化の基質 **3-11** の A 環を紙面奥側から見た様子は Scheme 10 の **C** のように表現できる。これは AB 環が *cis* 縮環していることに由来し、A 環のアルケンの π 軌道と 3位 C-O 結合の σ^* 軌道が重なりやすい配座をとっていることが考えられた。この時、アルケンへの水素添加よりも 3位ベンゾエートの脱離を伴う π -allyl Pd 錯体の形成が速いと仮定すると、その後の Pd の還元的脱離と残ったアルケンの還元によってデオキシ化体 **3-12** が生成したと考えられた。この考察に基づくならば、**A** に示す様に 3位の C-O 結合が架橋構造によって固定されている鍵中間体 **3-2** に対して接触水素添加を行えば、望まないデオキシ化を回避できるのではないかという作業仮説を立てた。

以上のことから、鍵中間体 **3-2** を起点として、まず A 環のアルケンを還元し、次に B 環のデオキシ化をアルケンの導入を経由せずにラジカル的に行う。続いて、C 環のアルケンを Crabtree 錯体条件で還元し、最後に架橋エステルを還元的に開けば、(+)-cannogenol (**3-1**) の合成に必要なステロイド部分を合成できると考え、Route B を検討することとした。



Scheme 10. Rationalization of deoxygenation on the A-ring and working hypothesis.

3-5. Route B : はじめに A 環アルケンを還元するルートの検討と

(+)-cannogenol の全合成

光学活性体の鍵中間体 **3-2** を起点として、サイト選択的な構造修飾により既知の化合物 **3-3**² へ変換することを目指し、はじめに AB 環の還元を検討した (Scheme 11)。まず、鍵中間体 **3-2** に対して EtOH 中、Pd/C を触媒とした 1 気圧の水素雰囲気下での接触水素添加を行った。その結果、懸念された 3 位のデオキシ化などは起こらずに、期待通り A 環のアルケンが選択的に還元された **3-21** を定量的に得ることができた。次に、B 環のデオキシ化を行うために 6 位選択的な脱 TBS 化を検討した。Route A での結果を参考に、得られた **3-21** に対して TBAF を室温で作用させたところ、望みの 6 位で反応が進行した **3-22** を定量的に得ることができた¹³。続いて、6 位の水酸基を、CH₂Cl₂ 中、ピリジン存在下で小過剰量の PhOC(S)Cl¹⁴ を用いた条件によってアシル化することで対応するチオカーボネート **3-23** を 91% 収率で得た。さらに、得られた **3-23** を *n*-Bu₃SnH と AIBN を用いたラジカル還元条件に付すことで望みのデオキシ化体 **3-24** を 99% の収率で得た¹⁵。

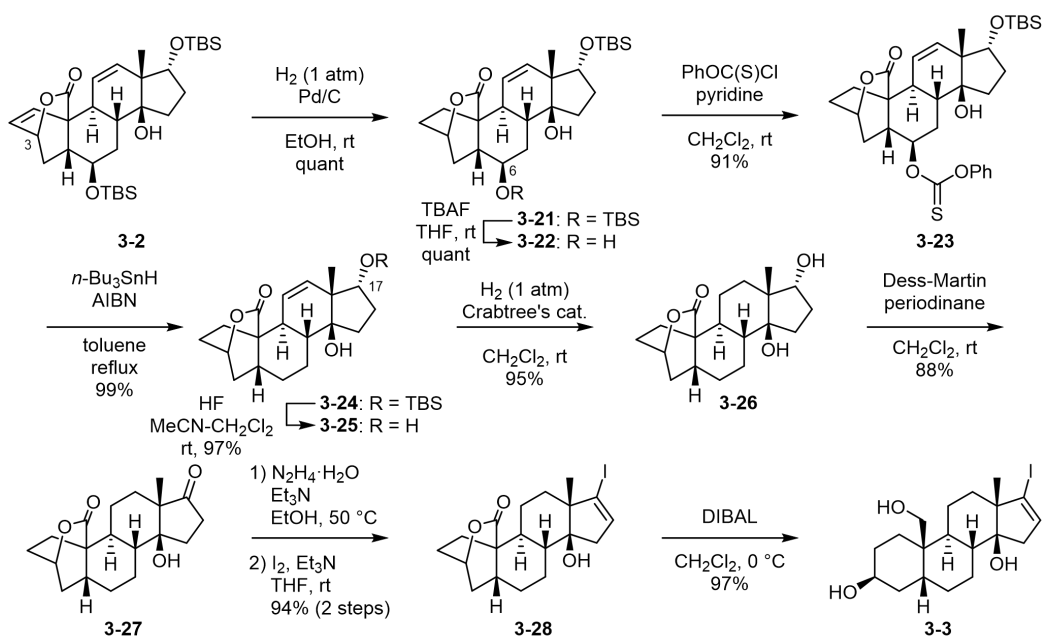
AB 環の還元が達成できたので、続いて C 環の還元を検討した。まず、先ほど得られた **3-24** に対して HF を作用させることで 17 位の脱 TBS 化を行い、対応するアルコール **3-25** を 97% 収率で得た。次に、Crabtree 錯体条件によって期待通り C 環のアルケンの還元体 **3-26** を 95% 収率で得ることができた。

13 この **3-21** の脱保護の位置選択性については、17 位水酸基周辺の立体的な環境が Route A での場合 (Figure 1) と類似していたためと解釈できる。

14 過剰量の PhOC(S)Cl を用いた条件では、目的のチオカーボネート **3-23** の他に対応するカーボネートが約 20% 程度得られた。反応の後処理中や単離精製後に **3-23** が酸化される挙動は見られなかったことから、カーボネートが生じる原因は、PhOC(S)Cl に含まれる酸素化体 PhOC(O)Cl に由来すると考えている。

15 デオキシ化体 **3-24** の合成は、アルコール **3-22** に対応するキサンテートを經由しても、同様のラジカル還元条件で可能であった (83% yield in two steps)。しかしながら、THF 中、NaH を用いたキサンテート化の際、目的の 6 位キサンテート化体の他に、架橋ラクトンが加水分解された化合物が約 20% の収率で得られることが問題であった。

この後、17位へのブテノリドの導入を、Inoue らの方法¹⁶に基づいて行う予定であった。それに先立ち、17位水酸基をケトンに酸化してから Barton らの方法¹⁷でアルケニルヨージドへ変換する必要があった。そこでまず、得られた **3-26** を Dess-Martin 酸化の条件に付すことでケトン **3-27** を 88%収率で得た。次に、Et₃N 存在下でヒドラジンを加えて 50 °C に加温することで **3-27** を対応するヒドラゾンとした後に、ヨウ素を作用させることでアルケニルヨージド **3-28** に二段階収率 94%で変換した。続いて、得られた **3-28** に対して CH₂Cl₂ 中、0 °C で DBAL を作用させることで、Nagorny らの (+)-cannogenol (**3-1**) 合成の中間体 **3-3** を合成することができた。合成した **3-3** の ¹H および ¹³C NMR スペクトルは合成標品のもものと良い一致を示した (¹³C NMR の比較 : page 15, Table 1 参照)



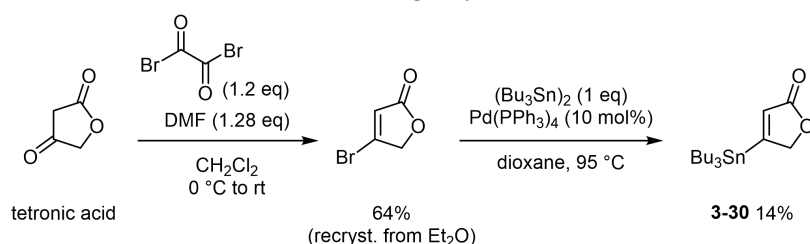
Scheme 11. Site-selective derivatization from **3-2** into known compound **3-3**.

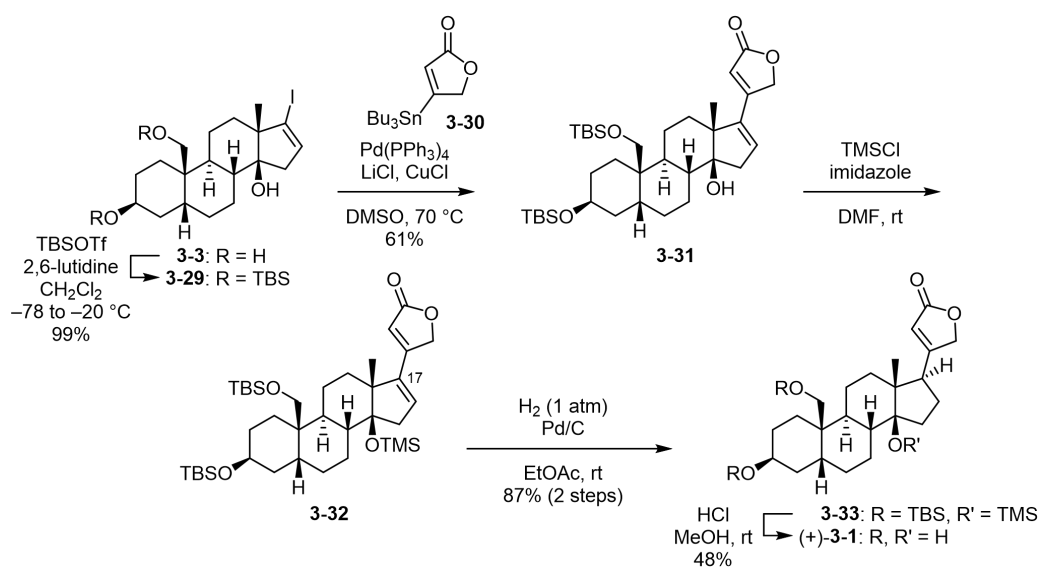
¹⁶ Mukai, K.; Urabe, D.; Kasuya, S.; Aoki, N.; Inoue, M. A convergent total synthesis of 19-Hydroxysarmentogenin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5300-5304.

¹⁷ Barton, D. H. R.; O'Brien, R. E.; Sternhe, S. A New Reaction of Hydrazones. *J. Chem. Soc.* **1962**, 470-476.

Nagorny らの報告²に従って (+)-cannogenol (**3-1**) の全合成を目指した (Scheme 12)。まず、**3-3** が有する 3 位と 19 位の水酸基が無保護のままではこの後の Stille カップリングの収率が低くなることが報告されており、それを回避するために 3 位および 19 位の水酸基を TBS 化することで対応する保護体 **3-29** を 99% 収率で得た。次に、Inoue らの手法¹⁶によりブテノリド部分の立体選択的な導入を行った。すなわち、先ほど得た **3-29** とブテノリドセグメント **3-30**¹⁸ を基質として、DMSO 中、過剰量の LiCl と CuCl の存在下で Pd(PPh₃)₄ を触媒に用いた Stille カップリングによって目的物 **3-31** を 61% の収率で得た。その後、17 位の不斉中心を整えるために、まず 14 位の三級水酸基を TMS 化することによって対応する保護体 **3-32** とした。続いて、得られた **3-32** に対して EtOAc 中、Pd/C を用いた接触水素添加を行うことで α 面側から立体選択的に水素化が進行した生成物 **3-33** を二段階収率 87% で得た。この立体選択性は、先ほど導入した TMS 基の嵩高さによって D 環のアルケンの β 面側が遮蔽されたためであると解釈できる。最後に、酸性条件での脱シリル化を行うことで (+)-cannogenol (**3-1**) の全合成を達成した。合成した化合物の ¹H および ¹³C NMR スペクトルは合成標品のものと良い一致を示した (¹³C NMR の比較 : page 16, Table 2 参照)。

18 ブテノリドセグメント **3-30** の合成は Nagorny らの論文²を参考にした。



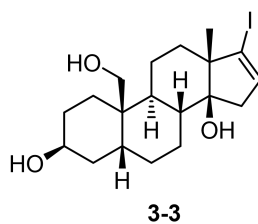


Scheme 12. Total synthesis of (+)-cannogenol (**3-1**).

3-6. まとめ

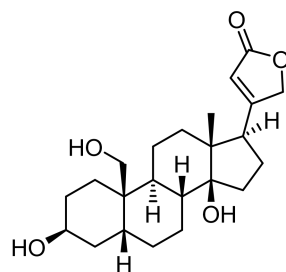
以上、第三章では、鍵中間体 **3-2** を起点として A-D 環上の各官能基を区別しながらサイト選択的な構造修飾が可能であることを示すことができた (Route A and B)。Route A では A 環のアルケンを還元する際に予期せぬ 3 位のデオキシ化が起こった。一方 Route B では、**3-2** に対して接触水素添加を行うことで、このデオキシ化を回避することができた。また、Route B では、抗腫瘍活性天然物である (+)-cannogenol (**3-1**) の全合成を達成することができた。このことから、鍵中間体 **3-2** を使った本合成アプローチは、サイト選択的な酸素官能基化によって、多様な強心ステロイド類の自在合成に応用できることが期待される。

Table 1. Comparison of ^{13}C NMR data between the synthetic alkenyl iodide **3-3** and authentic sample reported by Nagorny.²



Authentic (125 MHz, CD ₃ OD)	Synthetic (100 MHz, CD ₃ OD)	$\Delta\delta$
18.61	18.60	0.01
20.89	20.88	0.01
21.66	21.65	0.01
24.21	24.19	0.02
27.22	27.20	0.02
28.28	28.28	0
29.75	29.72	0.03
34.11	34.09	0.02
37.31	37.29	0.02
39.55	39.54	0.01
40.51	40.50	0.01
42.68	42.68	0
42.99	42.97	0.02
55.75	55.74	0.01
66.10	66.08	0.02
67.46	67.44	0.02
83.54	83.52	0.02
111.63	111.64	-0.01
134.81	134.81	0

Table 2. Comparison of ^{13}C NMR data between the synthetic (+)-cannogenol (**3-1**) and authentic sample reported by Nagorny.²



(+)-cannogenol (**3-1**)

Authentic (125 MHz, CD ₃ OD)	Synthetic (100 MHz, CD ₃ OD)	$\Delta\delta$
16.41	16.41	0
22.17	22.16	0.01
22.44	22.43	0.01
24.20	24.20	0
27.44	27.44	0
28.03	28.00	0.03
28.23	28.23	0
29.81	29.80	0.01
33.17	33.16	0.01
34.12	34.12	0
36.36	36.36	0
40.54	40.54	0
41.32	41.30	0.02
42.53	42.52	0.01
51.05	51.05	0
52.13	52.13	0
66.04	66.05	-0.01
67.47	67.47	0
75.35	75.35	0
86.56	86.55	0.01
117.79	117.80	-0.01
177.23	177.25	-0.02
178.41	178.36	0.05

第四章

総括と今後の展望

4.1 総括と今後の展望

強心ステロイドは、ジギタリスなどの植物や、ホタルや、ヤマカガシ、カエルなどの動物から広く見出されている天然有機化合物である (Figure 1)。強心ステロイドは、一般に、動物の細胞膜に存在する $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$ を強力に阻害し細胞収縮を促すことが知られ、例えばジゴキシンは心収縮力増強薬として、うっ血性心不全の治療などに古くから用いられてきた。近年では、悪性腫瘍や、神経疾患、自己免疫疾患などの難治疾患に対する治療薬の開発への貢献が期待されている。さらに強心ステロイドは、特定の動物の行動制御に関わるものなどが見つかるなど、化学生態学分野などでも注目を集めている。以上のことから、強心ステロイド骨格は多様な生物活性を発現し得る **privileged structure** であるが、その有用性を引き出すためには、天然型・非天然型を含む強心ステロイド類の自在合成法の開発が必要不可欠である。しかしながら、これまでに数多くの優れた合成研究が成されてきたにも関わらず、強心ステロイド類の自在な合成法は未だ整備されていない。そこで本研究では、多様な強心ステロイド類を、創薬研究や化学生態学研究などにおける研究用のツールとして利用可能なものにすることを目的とし、天然型・非天然型強心ステロイド類の自在合成法の開発を目指した。

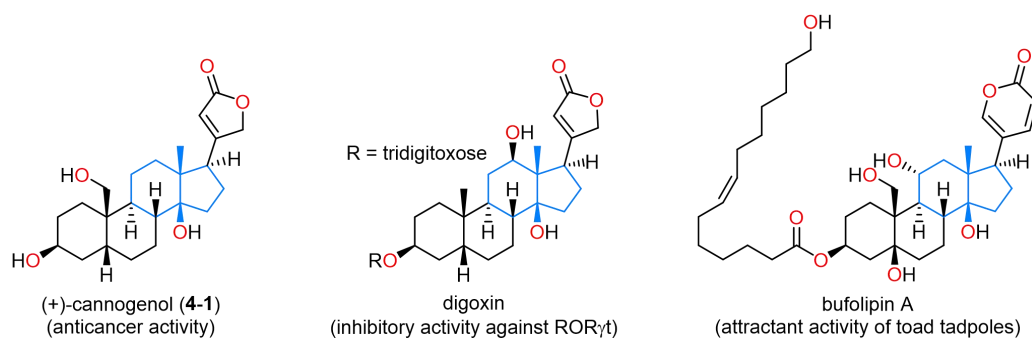
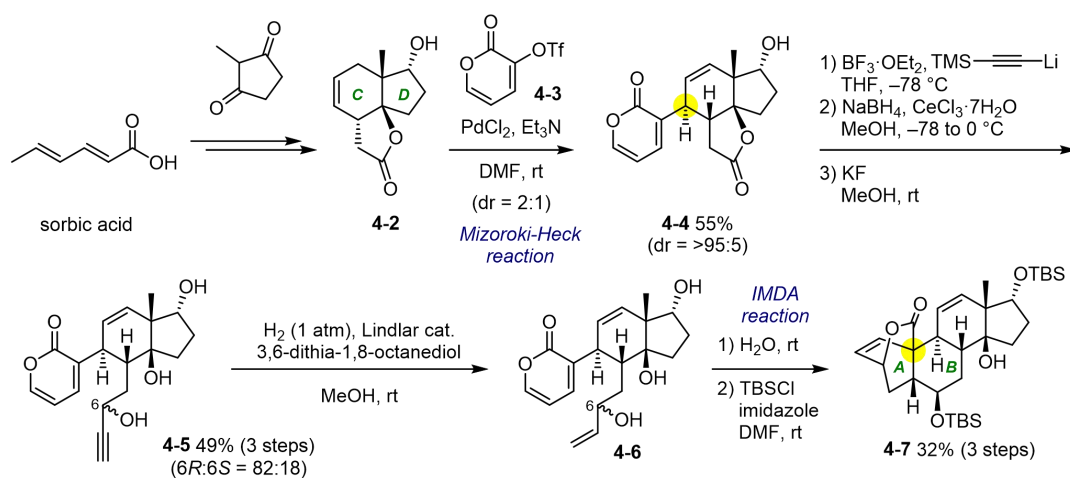


Figure 1. Structures of cardiotonic steroids.

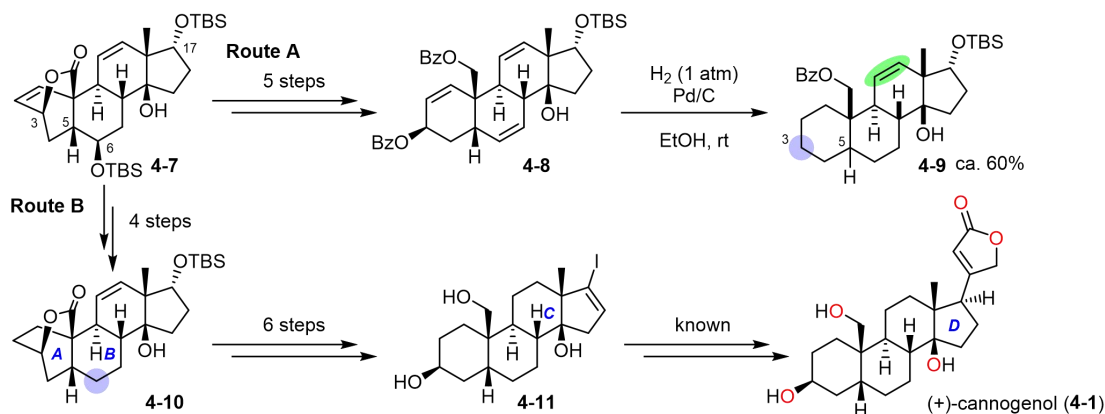
第二章では、ステロイド骨格の新規構築法の開発と、光学活性な鍵中間体 7 の合成法を確立したことについて述べた (Scheme 1)。はじめに、2-ピロンとアルケンを持つ化合物 4-6 の分子内 Diels-Alder (IMDA) 反応によってステロイド骨格を構築することを計画し、ラセミ体の CD 環セグメント 4-2 を使った前駆体 4-6 の合成と IMDA 反応の条件の精査を行った。まず、2-ピロンセグメント 4-3 と 4-2 を用いた溝呂木-Heck 反応によって高立体選択的に AC 環の結合を形成した。続いて、求ジエンに相当するアルケンの導入を経て前駆体 4-6 に変換した。さらに、合成した 4-6 の IMDA 反応を検討した結果、水溶媒中で反応を行うことで期待した 4-7 の合成に成功した。この反応では、水溶媒中での疎水性相互作用によるジアステレオ制御の例を示せた。また、前駆体 4-6 の IMDA 反応におけるジアステレオ選択性の解釈は、溶媒を加味した DFT 計算でも支持された。

次に、開発した鍵中間体 4-7 の合成法を光学活性体の合成に適用した。まず、ソルビン酸を出発原料としていくつかの問題点を解決することにより、光学的に純粋な CD 環セグメント 4-2 を合計で 24 g 合成することに成功した。その後も、必要に応じて反応条件を精査することにより、グラムスケールでの鍵中間体 4-7 の合成を達成した。



Scheme 1. Synthesis of key intermediate 7 via Mizoroki-Heck and IMDA reactions.

第三章では、前述の鍵中間体 **4-7** を起点としたサイト選択的な構造修飾の検討と、そこで得られた結果を基盤とした (+)-cannogenol (**4-1**) の全合成について述べた (Scheme 2)。はじめに、鍵中間体 **4-7** やその誘導体の反応性を知ることを目的として、Route A では AC 環のアルケンの還元や 6 位のデオキシ化を検討した。その結果、次の 4 点が明らかとなった。すなわち、1) 鍵中間体 **4-7** が持つ 6 位と 17 位の水酸基の差別化が可能な点、2) 架橋ラク톤を開いた誘導体 **4-8** を基質としてアルケンの還元を行った際に、3 位がデオキシ化される点、3) B 環のアルケン還元する際に 5 位がエピメリ化する点、4) C 環のアルケンとは AB 環のそれと差別化でき、17 位水酸基の配向性を利用した Crabtree 錯体条件で還元できる点である。この中でも 2) と 3) に示した問題点は、強心ステロイド合成を行う上では致命的であることからそれ以上の検討を断念することとした。

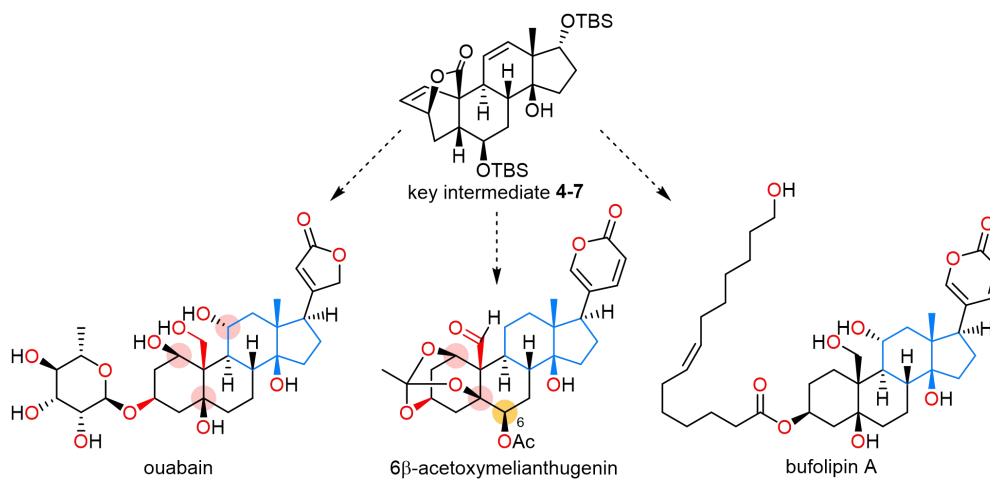


Scheme 2. Synthetic routes A and B: total synthesis of (+)-cannogenol (**4-1**).

次に、Route A で得られた結果に基づき、Route B では、上記の問題点を克服するために AC 環のアルケンを還元するタイミングや 6 位のデオキシ化の方法を変えて構造修飾を検討した。まず、鍵中間体 **4-7** に対して接触水素添加を行ったところ、上述の 3 位のデオキシ化は起こらずに A 環のみが選択的に還元されることを見出した。続いて、A 環に架橋ラク톤を有する化合物でも、Route A の場合と同様に 6 位と 17 位の水酸基を差別化することができた。さらに、ラジ

カル還元条件を検討することによって5位のエピメリ化を伴うことなく6位のデオキシ化を達成して化合物**4-10**を得た。その後、17位水酸基の配向性を利用したCrabtree錯体条件によるC環を還元、D環の酸化/ヨウ素化、および架橋ラク톤の還元的開環を経てアルケニルヨージド**4-11**に変換することができた。なお、この**4-11**は、Nagornyらによる(+)-cannogenol (**4-1**)の合成中間体として報告されていたものである。そこで、彼らの報告を参考に、立体選択的な17位のブテノリド部分の導入と脱保護を行うことで(+)-**4-1**の全合成を完了した。

本研究では、2-ピロンセグメント**4-3**とCD環セグメント**4-2**を使って、溝呂木-Heck反応とIMDA反応により強心ステロイド合成のための鍵中間体**4-7**の合成法を確立することができた。また、合成した**4-7**を起点として、A-D環をそれぞれ区別しながらサイト選択的な構造修飾が可能であることも示せた。さらに、強心ステロイド合成の一例として、(+)-cannogenol (**4-1**)の全合成に展開することにも成功した。以上のことから、鍵中間体**4-7**を使った本合成法は、サイト選択的な酸素官能基化を行うことで、今後さまざまな強心ステロイド類の自在合成での利用が期待される (Scheme 3)。



Scheme 3. Future plan.

第五章

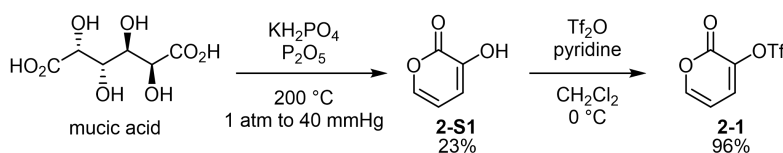
実験の部

General Techniques.

Infrared spectra (IR) were recorded on a JASCO FT/IR-4100 type A spectrophotometer and are reported in wavenumber (cm^{-1}). Proton nuclear magnetic resonance (^1H NMR) spectra were recorded on a Varian Gemini-2000 (300 MHz) or a Bruker Avance-400 (400 MHz) spectrometer. Chemical shifts of all compounds are reported in ppm relative to the residual undeuterated solvent (CDCl_3 as $\delta = 7.26$, CD_3OD as $\delta = 3.31$). Data were reported as follows: chemical shift, integration, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broadened), coupling constant(s), and assignment. Carbon nuclear magnetic resonance (^{13}C NMR) spectra were recorded on a Varian Gemini-2000 (75 MHz) or a Bruker Avance-400 (100 MHz) spectrometer. Chemical shifts of all compounds are reported in ppm relative to the solvent (CDCl_3 as $\delta = 77.0$, CD_3OD as $\delta = 49.0$). All NMR were measured at 300 K. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on an Applied Biosystems Mariner ESI-TOF spectrometer, an Agilent 6220 Accurate-Mass TOF or a Bruker micrOTOF-QII for ESI-MS and reported in m/z . Melting points (mp) were recorded on a Yanaco MP-S3 melting point apparatus and are not corrected. Optical rotations were measured on a JASCO DIP-370 digital polarimeter.

All reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) on 0.25 mm silica gel-coated glass plates 60F₂₅₄ (Merck, #1.05715.0001) otherwise noted. Visualization was achieved by using UV light (254 nm) and appropriate reagent (ethanolic phosphomolybdic acid or *p*-anisaldehyde solution in $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{AcOH}/\text{EtOH}$), followed by heating. Silica gel 60 (particle size 0.063-0.200 mm, Merck, #1.07734.9025) was used for silica gel open column chromatography. Silica gel 60 (spherical, particle size 0.04-0.05 mm, Kanto, #37562-84) was used for silica gel flash column chromatography. Chromatorex PSQ 100B (spherical, particle size 0.110 mm, Fuji Silysia Chemical Ltd.) was used for PSQ 100B silica gel open column chromatography. Preparative TLC separations were carried out on 0.5 mm silica gel plates 60F₂₅₄ (Merck). Unless otherwise noted, all reactions were carried out under nitrogen or argon atmosphere. Dry THF and CH_2Cl_2 were purchased from Kanto Chemical Co., Inc. Diisopropylamine was distilled from CaH_2 and stored over KOH. DMF was distilled from CaH_2 and stored over MS 4A. DMSO was distilled from CaH_2 and stored over MS 4A. Pyridine was distilled from CaH_2 and stored over MS 4A. Et_3N was distilled from CaH_2 and stored over KOH. Celite (Hyflo Super-Cel Celite) was purchased from Nacalai Tesque, Inc. Florisil was purchased from Kanto Chemical Co., Inc. Lipase MY-30 was purchased from Meito Sangyo Co., Inc. All other commercially available reagents were used as received.

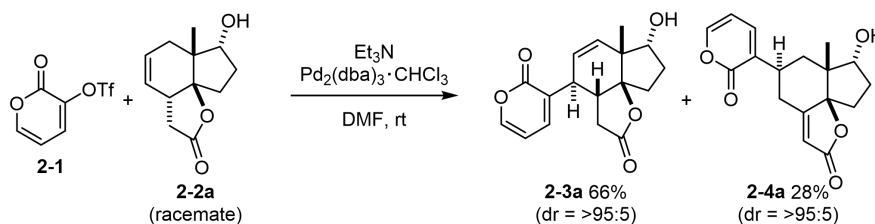
§ 2-3. Racemic synthesis of key intermediate for cardiotonic steroids.



[6075][6087]

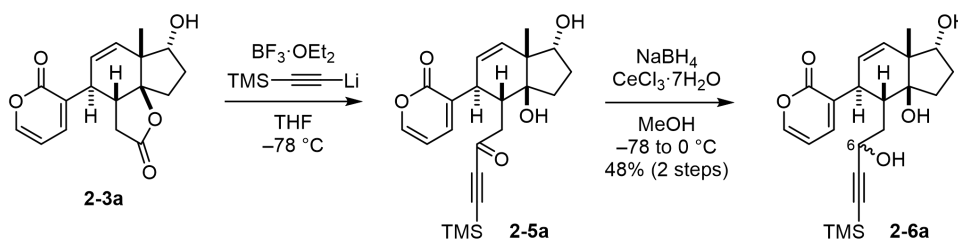
Triflate 2-1: These reactions were conducted according to the reported procedure with slight modifications.^[1] Mucic acid (20.8 g, 99.2 mmol), KH_2PO_4 (20.8 g, 153 mmol) and P_2O_5 (12.5 g, 87.8 mmol) were intimately ground in a 500 mL flask. The reaction vessel equipped with distillation head and cooled receiver flask, was heated to $200\text{ }^\circ\text{C}$ in a oil bath under atmospheric pressure. Once the steam distillation was started, the internal pressure was reduced to 40 mmHg within 5 min, and the reaction mixture was heated at $200\text{ }^\circ\text{C}$ for 6 min under that pressure. After releasing the decompression, the reaction vessel was put out from the oil bath. To the reaction mixture was added H_2O (1 mL), and the resulting mixture was heated at $200\text{ }^\circ\text{C}$ for 7 min under the reduced pressure (40 mmHg). Again, after releasing the decompression, the reaction vessel was put out from the oil bath. To the reaction mixture was added H_2O (1 mL). After being heated at $200\text{ }^\circ\text{C}$ for 42 min under the reduced pressure (40 mmHg), the reaction mixture was allowed to cool to room temperature. The yellowish products were washed into the receiver flask by CH_2Cl_2 , and the resulting mixture was passed through a short pad of Na_2SO_4 . The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford crude mixture (3.02 g). The mixture was dissolved in EtOAc (20 mL) and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (10 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (10x 10 mL, 10x 20 mL). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure to afford 3-hydroxy-2-pyrone **2-S1** (2.57 g, 23% yield) as a pale yellow solid.

To a solution of 3-hydroxy-2-pyrone **2-S1** (2.07 g, 18.4 mmol) in dry CH_2Cl_2 (60 mL) were added pyridine (1.7 mL, 21.1 mmol) and Tf_2O (3.0 mL, 18.3 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred at that temperature for 1 h, the resulting mixture was allowed to warm to room temperature. The mixture was filtered through sea sand eluted with CH_2Cl_2 . The filtrate was concentrated under the reduced pressure. The residue was purified by silica gel open column chromatography (hexane: CH_2Cl_2 = 1:2 to 1:4) to afford triflate (4.33 g, 96% yield) as a pale orange solid. ^1H NMR spectrum of triflate **2-1** was identical to that reported for this compound.^[1]



Mizoroki–Heck reaction of 2-1 and 2-2a: To a solution of triflate **2-1**^[1] (331 mg, 1.36 mmol) and racemic alkene **2-2a**^[2] (225 mg, 1.08 mmol) in dry DMF (4.5 mL) were added Et_3N (0.40 mL, 2.9 mmol) and $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (48.8 mg, 0.0471 mmol) at room temperature. The resulting mixture was degassed by three freeze-thaw cycles, and the flask was filled with N_2 . After being stirred at room temperature for 8 h, the resulting mixture was filtered through Florisil eluted with EtOAc (30 mL), and the filtrate was washed with H_2O (30 mL). The aqueous layer was saturated with NaCl and extracted with EtOAc (3x 20 mL). The combined organic layer was washed with brine. The brine layer was extracted with EtOAc (2x 10 mL). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (CH_2Cl_2 :hexane:EtOAc = 1:1:1 to 1:1:2 to EtOAc) to afford **2-3a** (217 mg, 66% yield, dr = >95:<5 determined by ^1H NMR analysis) as a light brown solid and **2-4a** (98.9 mg, ca. 30% yield, dr = >95:<5 determined by ^1H NMR analysis) as a brown crystalline solid. Further purification of **2-4a** by silica gel flash chromatography (CH_2Cl_2 :MeOH = 30:1) furnished pure **2-4a** (90.0 mg, 28% yield, dr = >95:<5 determined by ^1H NMR analysis) as a white crystalline solid. Peak assignments were performed by NMR spectroscopy (^1H , ^{13}C , COSY, HMQC, and HMBC). Relative stereochemistry was determined by NOESY correlations (Figure S1). **2-3a:** IR (KBr) ν_{max} 3459, 1776, 1702, 1563, 733 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (3H, s, CH_3), 1.43 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CCHOHCH}_A\text{H}_B$), 1.67 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CCHOHCH}_2\text{CH}_A\text{H}_B$), 1.75 (1H, br s, OH), 2.12 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CCHOHCH}_A\text{H}_B$), 2.25 (1H, ddd, $J = 14, 11, 6$ Hz, $\text{O}=\text{CCH}_2\text{CH}$), 2.34 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CCHOHCH}_2\text{CH}_A\text{H}_B$), 2.36 (1H, dd, $J = 16.5, 6$ Hz, $\text{O}=\text{CCH}_A\text{H}_B$), 2.56 (1H, dd, $J = 16.5, 14$ Hz, $\text{O}=\text{CCH}_A\text{H}_B$), 3.72 (1H, br d, $J = 11$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}$), 4.18 (1H, dd, $J = 9.5, 8$ Hz, CH_3CCHOH), 5.61 (1H, dd, $J = 10, 1.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}$), 5.95 (1H, dd, $J = 10, 2.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}$), 6.25 (1H, dd, $J = 6.5, 5$ Hz, 2-pyrone H-5), 7.16 (1H, br d, $J = 6.5$ Hz, 2-pyrone H-4), 7.45 (1H, br d, $J = 5$ Hz, 2-pyrone H-6). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 17.5, 27.9, 29.6, 32.4, 38.9, 43.8, 49.5, 78.0, 93.0, 106.3, 128.4, 130.3, 132.5, 138.5, 150.4, 162.4, 175.5. HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na}$, 325.1057; found, 325.1046. mp: 164-167 $^\circ\text{C}$. **2-4a:** IR (KBr) ν_{max} 3447, 1732, 1703, 1637, 1562, 731 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.81 (3H, s, CH_3), 1.73 (1H, dd, $J = 15, 7.5$ Hz, $\text{CH}_3\text{CCH}_A\text{H}_B$), 1.83 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CCHOHCH}_A\text{H}_B$), 1.94 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CCHOHCH}_2\text{CH}_A\text{H}_B$), 2.03 (1H, dd, $J = 15, 4.5$ Hz, $\text{CH}_3\text{CCH}_A\text{H}_B$), 2.18 (1H, br s,

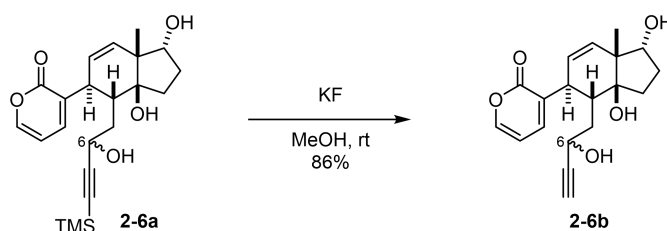
OH), 2.31 (1H, m, CH₃CCHOHCH_AH_B), 2.42 (1H, m, CH₃CCHOHCH₂CH_AH_B), 2.89 (1H, dd, *J* = 16.5, 6.5 Hz, CH=CCH_AH_B), 3.01 (1H, dd, *J* = 16.5, 7.5 Hz, CH=CCH_AH_B), 3.52 (1H, m, CH₂CHCH₂), 4.17 (1H, dd, *J* = 7, 7 Hz, CH₃CCHOH), 5.89 (1H, br s, O=CCH=C), 6.21 (1H, dd, *J* = 6.5, 5 Hz, 2-pyrone H-5), 7.16 (1H, br d, *J* = 6.5 Hz, 2-pyrone H-4), 7.43 (1H, br d, *J* = 5 Hz, 2-pyrone H-6). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 20.2, 28.8, 30.5, 32.3, 33.0, 33.4, 51.7, 81.7, 95.9, 106.0, 115.3, 132.4, 136.9, 149.8, 162.0, 170.6, 172.2. HRMS-ESI (*m/z*): [M+Na]⁺ calcd for C₁₇H₁₈O₅Na, 325.1046; found, 325.1058. mp: 170-172 °C.



Alkyne 2-6a: To a solution of trimethylsilylacetylene (1.65 mL, 11.9 mmol) in THF (27.0 mL) was added *n*-BuLi (1.57 M solution in hexane, 7.0 mL, 11 mmol) at -78 °C under N₂ atmosphere. After being stirred at -78 °C for 20 min, to the cold solution was added a solution of **2-3a** (820 mg, 2.71 mmol) in THF (60 mL). After being stirred at -78 °C for 20 min, to the reaction mixture was added dropwise BF₃·OEt₂ (0.68 mL, 5.4 mmol). After being stirred at -78 °C for 2 h, the reaction mixture was poured into a mixture of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (80 mL), brine (80 mL), and EtOAc (80 mL) at 0 °C. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature. The aqueous layer was extracted with EtOAc (80 mL). The combined organic layer was washed with brine (200 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexane:EtOAc = 2:1 to 1:1 to 1:2 to 1:3 to EtOAc) to afford **2-5a** (633 mg) as a brown solid. This material was used for the next reaction without further purification.

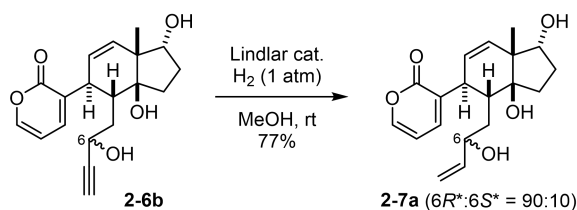
To a solution of **2-5a** (633 mg) in MeOH (50 mL) was added CeCl₃·7H₂O (927 mg, 2.49 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After being stirred at 0 °C for 30 min, the reaction mixture was cooled to -78 °C. To the cold solution was added NaBH₄ (258 mg, 3.50 mmol) at -78 °C. After being stirred at -78 °C for 30 min, the reaction mixture was allowed to warm to 0 °C, and then the reaction was quenched with acetone (4.5 mL) at 0 °C. The resulting mixture was poured into a 0.3 N aqueous solution of HCl (145 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x 100 mL). The combined organic layer was washed with brine (100 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexane:EtOAc = 1:1 to 1:2) to afford alkyne **2-6a** (528 mg,

48% yield in 2 steps, $6R^*:6S^* = 85:15$ determined by ^1H NMR analysis) as a white solid. The relative stereochemistry at C6 was determined at the stage of cycloadducts **2-9a-2-11a**. Peak assignment was performed by NMR spectroscopy (^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, and HMBC). IR (KBr) ν_{max} 3376, 2361, 1698, 844 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.13 (9H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 1.16 (0.45H, s, CH_3), 1.18 (2.55H, s, CH_3), 1.38 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CCHOHCH}_A\text{H}_B$), 1.47-1.61 (2H, m, $\text{C}\equiv\text{CCHOHCH}_A\text{H}_B$, $\text{CH}_3\text{CCHOHCH}_2\text{CH}_A\text{H}_B$), 1.93-2.06 (3H, m, $\text{C}\equiv\text{CCHOHCH}_A\text{H}_B$, $\text{CH}_3\text{CCHOHCH}_A\text{H}_B\text{CH}_A\text{H}_B$), 2.23 (0.15H, m, $\text{C}\equiv\text{CCHOHCH}_2\text{CH}$), 2.35 (0.85H, br s, $\text{C}\equiv\text{CCHOHCH}_2\text{CH}$), 3.30 (1H, br s, $\text{CH}=\text{CHCH}$), 4.16 (1H, dd, $J = 9.5, 8$ Hz, CH_3CCHOH), 4.36 (0.15H, m, $\text{C}\equiv\text{CCHOH}$), 4.39 (0.85H, dd, $J = 7, 5$ Hz, $\text{C}\equiv\text{CCHOH}$), 5.32 (1H, dd, $J = 10, 2$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}$), 5.74 (1H, dd, $J = 10, 2.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}$), 6.35-6.44 (1H, m, 2-pyrone H-5), 7.39 (0.85H, dd, $J = 7, 2$ Hz, 2-pyrone H-4), 7.41 (0.15H, dd, $J = 7, 2$ Hz, 2-pyrone H-4), 7.61 (0.85H, dd, $J = 5, 2$ Hz, 2-pyrone H-6), 7.63 (0.15H, dd, $J = 5, 2$ Hz, 2-pyrone H-6). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ -0.02, 19.4, 19.5, 29.80, 29.84, 30.3, 30.4, 38.5, 38.8, 40.0, 40.9, 45.7, 45.9, 51.1, 51.3, 62.5, 63.1, 79.1, 79.2, 82.8, 83.0, 89.1, 89.5, 108.0, 108.1, 108.4, 108.9, 128.2, 128.3, 131.7, 131.9, 132.2, 132.3, 142.5, 151.8, 151.9, 164.6, 164.8. HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{SiNa}$, 425.1755; found, 425.1761. mp: 108-114 $^\circ\text{C}$.



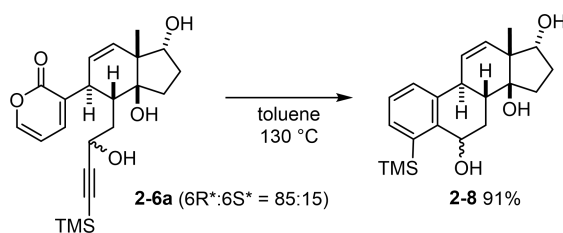
Alkyne 2-6b: To a solution of alkyne **2-6a** (450 mg, 1.12 mmol) in MeOH (37 mL) was added KF (654 mg, 11.3 mmol) at room temperature under N_2 atmosphere. After being stirred at room temperature for 95 h, the reaction mixture was poured into cold water (100 mL). The resulting mixture was extracted with CHCl_3 :2-PrOH = 3:1 (6x 50 mL). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel open column chromatography (CH_2Cl_2 :MeOH = 20:1) to afford alkyne **2-6b** (319 mg, 86% yield, $6R^*:6S^* = 85:15$ determined by ^1H NMR analysis) as a white solid. Peak assignment was performed by NMR spectroscopy (^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, and HMBC). IR (KBr) ν_{max} 3260, 2361, 2341, 1698 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.16 (0.45H, s, CH_3), 1.17 (2.55H, s, CH_3), 1.37 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CCHOHCH}_A\text{H}_B$), 1.47-1.67 (2H, m, $\text{HC}\equiv\text{CCHOHCH}_A\text{H}_B$, $\text{CH}_3\text{CCHOHCH}_2\text{CH}_A\text{H}_B$), 1.93-2.09 (3H, m, $\text{HC}\equiv\text{CCHOHCH}_A\text{H}_B$, $\text{CH}_3\text{CCHOHCH}_A\text{H}_B\text{CH}_A\text{H}_B$), 2.13 (0.15H, m, $\text{HC}\equiv\text{CCHOHCH}_2\text{CH}$), 2.33 (0.85H, br s, $\text{HC}\equiv\text{CCHOHCH}_2\text{CH}$), 2.63 (1H, d, $J = 2$ Hz, $\text{HC}\equiv\text{C}$), 3.33 (1H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}$), 4.14

(1H, dd, $J = 10, 8$ Hz, CH_3CCHOH), 4.31 (0.15H, m, $\text{HC}\equiv\text{CCHOH}$), 4.41 (0.85H, m, $\text{HC}\equiv\text{CCHOH}$), 5.34 (1H, dd, $J = 10, 2$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}$), 5.77 (1H, dd, $J = 10, 2.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}$), 6.39 (1H, dd, $J = 6.5, 5$ Hz, 2-pyrone H-5), 7.39 (1H, dd, $J = 6.5, 2$ Hz, 2-pyrone H-4), 7.59 (1H, dd, $J = 5, 2$ Hz, 2-pyrone H-6). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 19.45, 19.49, 29.8, 29.9, 30.3, 30.5, 38.0, 39.0, 40.1, 41.1, 46.0, 51.21, 51.23, 61.6, 63.0, 73.5, 73.8, 79.08, 79.11, 82.7, 83.1, 86.1, 86.5, 108.1, 108.2, 128.28, 128.34, 131.9, 132.0, 132.4, 143.0, 151.7, 151.8, 165.0, 165.2. HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}$, 353.1359; found, 353.1359. mp: 152-155 °C.

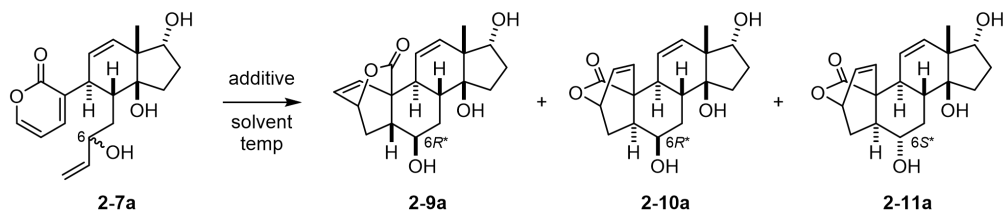


Alkene 2-7a: To a solution of alkyne **2-6b** (100 mg, 0.303 mmol, $6R^*:6S^* = 83:17$) in MeOH (30 mL) were added quinoline (0.35 mL, 3.0 mmol) and Lindlar catalyst (lead poisoned, 47.4 mg, 0.0212 mmol) at room temperature. After being stirred under an atmosphere of hydrogen (1 atm) at room temperature for 1.5 h, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite eluted with MeOH, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexane:EtOAc = 1:1 to 1:2 to 1:3 to EtOAc to EtOAc:MeOH = 2:1) to afford **2-7a** (78.1 mg, 77% yield, $6R^*:6S^* = 90:10$ determined by ^1H NMR analysis) as a white solid. Peak assignment was performed by NMR spectroscopy (^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, and HMBC). IR (KBr) ν_{max} 3351, 1698 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.15 (2.7H, s, CH_3), 1.16 (0.3H, s, CH_3), 1.25-1.48 (2H, m, $\text{CH}_2=\text{CHCHOHCH}_A\text{H}_B$, $\text{CH}_3\text{CCHOHCH}_A\text{H}_B$), 1.53 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CCHOHCH}_2\text{CH}_A\text{H}_B$), 1.82 (0.1H, m, $\text{CH}_2=\text{CHCHOHCH}_A\text{H}_B$), 1.90-2.07 (2.9H, m, $\text{CH}_2=\text{CHCHOHCH}_A\text{H}_B$, $\text{CH}_3\text{CCHOHCH}_A\text{H}_B\text{CH}_A\text{H}_B$), 2.15 (1H, br s, $\text{CH}_2=\text{CHCHOHCH}_2\text{CH}$), 3.30 (1H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}$), 3.81 (0.1H, m, $\text{CH}_2=\text{CHCHOH}$), 4.10-4.19 (1.9H, m, $\text{CH}_2=\text{CHCHOH}$, CH_3CCHOH), 4.89-4.98 (0.1H, m, $\text{CH}_A\text{H}_B=\text{CH}$), 4.92 (0.9H, ddd, $J = 10.5, 1.5, 1.5$ Hz, $\text{CH}_A\text{H}_B=\text{CH}$), 4.98-5.11 (0.1H, m, $\text{CH}_A\text{H}_B=\text{CH}$), 5.03 (0.9H, ddd, $J = 17, 1.5, 1.5$ Hz, $\text{CH}_A\text{H}_B=\text{CH}$), 5.32 (1H, dd, $J = 10, 2$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}$), 5.50-5.70 (0.1H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.56 (0.9H, ddd, $J = 17, 10.5, 6$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.75 (1H, dd, $J = 10, 2.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}$), 6.35-6.44 (0.1H, m, 2-pyrone H-5), 6.40 (0.9H, dd, $J = 6.5, 5$ Hz, 2-pyrone H-5), 7.34 (0.9H, dd, $J = 6.5, 2$ Hz, 2-pyrone H-4), 7.39 (0.1H, dd, $J = 6.5, 2$ Hz, 2-pyrone H-4), 7.55-7.65 (0.1H, m, 2-pyrone H-6), 7.61 (0.9H, dd, $J = 5, 2$ Hz, 2-pyrone H-6). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 19.6, 29.9, 30.4, 37.2, 39.1, 46.2, 51.3, 72.0, 79.2, 82.6, 108.1, 114.5, 128.4, 131.9, 132.7, 142.2, 142.9, 151.8, 164.9.

HRMS-ESI (m/z): $[M+Na]^+$ calcd for $C_{19}H_{24}O_5Na$, 355.1516; found, 355.1521. mp: 135-139 °C.



IMDA reaction of alkyne 2-8: A solution of alkyne **2-6a** (10.8 mg, 26.8 μ mol) in toluene (1.7 mL) in a sealed tube was stirred at 130 °C for 10 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexane:EtOAc = 1:1 to 1:2 to 1:3 to 1:5) to afford **2-8** (8.7 mg, 91% yield, $6R^*:6S^* = 90:10$ determined by 1H NMR analysis) as a white solid. Peak assignment was performed by NMR spectroscopy (1H , ^{13}C , COSY, HSQC, and HMBC). IR (KBr) ν_{max} 3369, 852, 835, 758 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.36 (9H, s, $OSi(CH_3)_3$), 1.11 (3H, s, CH_3), 1.35-1.49 (2H, m $CH_3CCHOHCH_AH_BCH_AH_B$), 1.65 (1H, ddd, $J = 13.5, 13, 4$ Hz, $CHOHCH_AH_BCH$), 1.97 (1H, m, $CH_3CCHOHCH_AH_B$), 2.08 (1H, m, $CH_3CCHOHC_2CH_AH_B$), 2.17 (1H, ddd, $J = 13, 11, 2$ Hz, $CHOHCH_2CH$), 2.34 (1H, br d, $J = 13.5$ Hz, $CHOHCH_AH_BCH$), 3.19 (1H, br d, $J = 11$ Hz, $CH=CHCH$), 4.04 (1H, dd, $J = 7.5, 3.5$ Hz, CH_3CCHOH), 5.06 (0.9H, dd, $J = 4, 2$ Hz, $CHOH$), 5.17 (0.1H, dd, $J = 6, 4$ Hz, $CHOH$), 5.73 (0.9H, dd, $J = 10.5, 3$ Hz, $CH=CHCH$), 5.77 (0.1H, dd, $J = 10.5, 3$ Hz, $CH=CHCH$), 6.24 (0.1H, dd, $J = 10.5, 1.5$ Hz, $CH=CHCH$), 6.33 (0.9H, dd, $J = 10.5, 1$ Hz, $CH=CHCH$), 7.25 (1H, m, aryl), 7.36 (0.1H, d, $J = 7.5$ Hz, aryl), 7.40 (0.1H, d, $J = 7.5$ Hz, aryl), 7.46 (0.9H, d, $J = 8$ Hz, aryl), 7.48 (0.9H, d, $J = 8$ Hz, aryl). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 0.02, 19.1, 28.7, 29.8, 31.2, 35.5, 41.6, 50.4, 66.5, 78.1, 80.5, 125.7, 126.7, 126.9, 131.2, 132.9, 138.3, 141.5, 142.2. HRMS-ESI (m/z): $[M+Na]^+$ calcd for $C_{21}H_{30}O_3SiNa$, 381.1856; found, 381.1863. mp: 120-130 °C.



General experimental procedure, for IMDA reaction of alkene 2-7a exemplified by entry 1 in Table 5: A solution of alkene **2-7a** (10.2 mg, 30.7 μmol) in dry THF (2.0 mL) in a sealed tube was stirred at 90 $^{\circ}\text{C}$ for 10 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexane:EtOAc = 1:2 to EtOAc to EtOAc:MeOH = 2:1) to afford a mixture of cycloadducts **2-9a-2-11a** (quantitative yield, **2-9a:2-10a:2-11a** = 5:86:9 determined by ^1H NMR analysis) as a white solid. Analytically pure sample of **2-10a** was obtained by silica gel flash column chromatography (toluene:MeOH = 6:1 to 5:1) as a white crystalline solid. Due to difficulties for the separation of other diastereomers **2-9a** and **2-11a**, their pure samples were obtained via easily separable TBS ethers **2-9c** and **2-11c** followed by deprotection. See below for details of the transformations and their spectral data. The relative stereochemistry of **2-9a** was determined by X-ray crystallographic analysis of *p*-bromobenzoate derivative **2-9b** (Scheme 7 and ref 15). The relative stereochemistry of **2-10a** was determined by X-ray crystallographic analysis (Scheme 7 and ref 18). The relative stereochemistry of **2-10a** was determined by NOESY correlations of *p*-bromobenzoate derivative **2-11b** (Scheme 7 and ref 16). The summary of the stereochemical determination is depicted in Scheme 7. **2-10a**: IR (KBr) ν_{max} 3390, 1728 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.12 (3H, s, CH_3), 1.31 (1H, ddd, $J = 13, 12.5, 2.5$ Hz, $\text{CHCHOHCH}_A\text{H}_B$), 1.35-1.48 (2H, m, $\text{CH}_3\text{CCHOHCH}_A\text{H}_B\text{CH}_A\text{H}_B$), 1.82 (1H, dd, $J = 13, 5$ Hz, $\text{O}=\text{COCHCH}_A\text{H}_B$), 1.91 (1H, m, CHCHOH), 1.93-2.11 (3H, m, $\text{CHCHOHCH}_2\text{CH}$, $\text{CH}_3\text{CCHOHCH}_A\text{H}_B\text{CH}_A\text{H}_B$), 2.15 (1H, m, $\text{CHCHOHCH}_A\text{H}_B$), 2.35 (1H, ddd, $J = 13, 9.5, 4.5$ Hz, $\text{O}=\text{COCHCH}_A\text{H}_B$), 2.56 (1H, br d, $J = 11.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}$), 4.02 (1H, dd, $J = 5.5, 2.5$ Hz, CHCHOH), 4.09 (1H, dd, $J = 10, 8$ Hz, CHOH), 5.23 (1H, m, $\text{O}=\text{COCH}$), 5.66 (1H, br d, $J = 10$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}$), 5.71 (1H, dd, $J = 10, 2.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}$), 6.10 (1H, br d, $J = 8$ Hz, $\text{O}=\text{COCHCH}=\text{CH}$), 6.47 (1H, dd, $J = 8, 5$ Hz, $\text{O}=\text{COCHCH}=\text{CH}$). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 20.4, 29.7, 30.3, 30.7, 32.5, 34.2, 39.1, 42.4, 51.2, 51.6, 67.9, 75.8, 79.2, 81.5, 128.2, 132.1, 132.4, 133.6, 177.8. HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$, 355.1516; found, 355.1521. mp: 152-158 $^{\circ}\text{C}$.

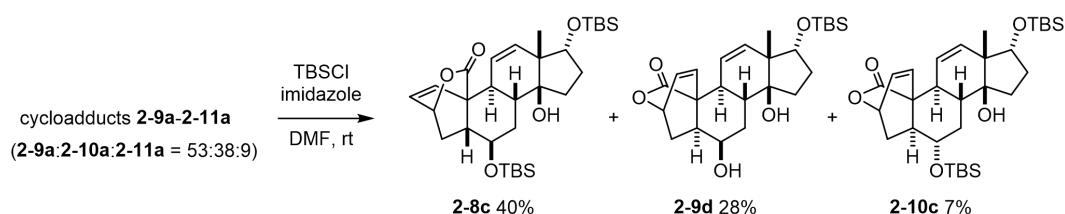
General experimental procedure, for IMDA reaction of alkene 2-7a in H_2O exemplified by entry 7 in Table 5: A mixture of alkene **2-7a** (10.0 mg, 30.1 μmol) in

deionized H₂O (2.0 mL) in a sealed tube was vigorously stirred at room temperature for 96 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexane:EtOAc = 1:2 to EtOAc to EtOAc:MeOH = 2:1) to afford a recovered alkene **2-7a** (1.5 mg, 15% yield, 6*R**:6*S** = >95:5 determined by ¹H NMR analysis) as a white solid and a mixture of cycloadducts **2-9a-2-11a** (8.5 mg, 85% yield, **2-9a:2-10a:2-11a** = 48:44:8 determined by ¹H NMR analysis) as a white solid.

IMDA reaction of alkene 2-7a in H₂O with LiCl exemplified by entry 10 in Table 5:

A mixture of alkene **2-7a** (10.2 mg, 30.7 μmol) in a 4.86 M aqueous solution of LiCl (2.0 mL) in a sealed tube was vigorously stirred at room temperature for 174 h. The reaction mixture was diluted with H₂O (3 mL). LiCl was removed through a DIAION HP-20 resin column eluted with H₂O, and cycloadducts were washed by gradient elution (H₂O to MeOH). The filtrate containing cycloadducts was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexane:EtOAc = 1:2 to EtOAc to EtOAc:MeOH = 5:1) to afford a mixture of cycloadducts **2-9a-2-11a** (8.5 mg, 83% yield, **2-9a:2-10a:2-11a** = 59:33:8 determined by ¹H NMR analysis) as a white solid.

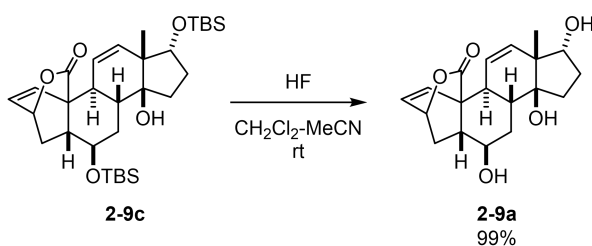
IMDA reaction of alkene 2-7a in H₂O with LiCl (0.304 mmol scale): A mixture of alkene **2-7a** (101 mg, 0.304 mmol) in a 4.86 M aqueous solution of LiCl (20 mL) in a sealed tube was vigorously stirred at 30 °C for 70 h. LiCl was removed through a DIAION HP-20 resin column eluted with H₂O, and cycloadducts were washed by gradient elution (H₂O to MeOH). The filtrate containing cycloadducts was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexane:EtOAc = 1:2 to EtOAc to EtOAc:MeOH = 3:1 to 1:2 to MeOH) to afford a mixture of cycloadducts **2-9a-2-11a** (89.5 mg, 89% yield, **2-9a:2-10a:2-11a** = 58:31:11 determined by ¹H NMR analysis) as a white solid.



Silylation of cycloadducts 2-9a-2-11a: To a solution of cycloadducts **2-9a-2-11a** (27.2 mg, 0.0818 mmol, **2-9a:2-10a:2-11a** = 53:38:9) in dry DMF (3.5 mL) were added imidazole (136 mg, 2.00 mmol) and TBSCl (135 mg, 0.900 mmol) at room temperature under N₂ atmosphere. After being stirred at room temperature for 78 h, the reaction

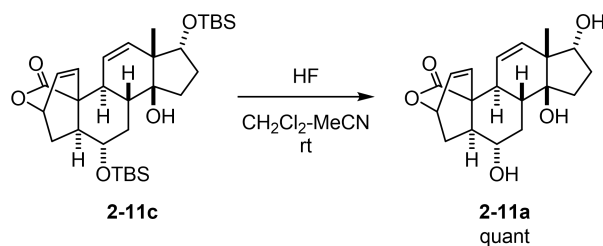
was quenched with a cold aqueous solution of NaHCO₃ (10 mL). The resulting mixture was extracted with Et₂O (2x 10 mL). The combined organic layer was washed with brine (2x 20 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexane:EtOAc = 10:1 to 7:1 to 5:1 to 3:1 to 1:1 to 1:3 to EtOAc) to afford **2-9c** (18.4 mg, 40% yield), **2-10d** (10.3 mg, 28% yield), and **2-11c** (3.3 mg, 7% yield) as a white solid, respectively. Peak assignments were performed by NMR spectroscopy (¹H, ¹³C, COSY, HSQC, and HMBC). **2-9c**: IR (KBr) ν_{\max} 3447, 1758 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -0.01 (3H, s, OSiCH₃), 0.02 (3H, s, OSiCH₃), 0.03 (3H, s, OSiCH₃), 0.06 (3H, s, OSiCH₃), 0.85 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.89 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.10 (3H, s, CH₃), 1.27-1.41 (2H, m, O=COCHCH_AH_B, CH₃CCHOSiCH_AH_B), 1.46 (1H, m, CH₃CCHOSiCH₂CH_AH_B), 1.59 (1H, br s, OH), 1.74 (1H, ddd, $J = 14, 7, 7$ Hz, CHCHOSiCH_AH_B), 1.80-2.00 (3H, m, CHCHOSiCH_AH_B, CH₃CCHOSiCH_AH_BCH_AH_B), 2.18 (1H, ddd, $J = 11.5, 9.5, 6.5$ Hz, CHCHOSi), 2.22-2.31 (2H, m, CH=CHCHCH), 2.36 (1H, ddd, $J = 13, 9.5, 5$ Hz, O=COCHCH_AH_B), 3.48 (1H, ddd, $J = 11.5, 8, 7$ Hz, CHCHOSi), 4.14 (1H, dd, $J = 9, 8$ Hz, CHOSi), 5.11 (1H, ddd, $J = 5, 5, 1.5$ Hz, O=COCH), 5.68 (1H, d, $J = 10$ Hz, CH=CHCH), 5.81 (1H, dd, $J = 10, 2$ Hz, CH=CHCH), 5.97 (1H, br d, $J = 7.5$ Hz, O=COCHCH=CH), 6.71 (1H, dd, $J = 7.5, 5$ Hz, O=COCHCH=CH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.94, -4.92, -4.40, -3.95, 17.9, 18.0, 18.5, 25.7, 25.8, 28.8, 29.9, 30.2, 34.6, 36.0, 38.4, 42.7, 49.2, 50.0, 70.7, 73.5, 78.3, 81.6, 124.8, 129.3, 132.9, 135.7, 172.9. HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺ calcd for C₃₁H₅₂O₅Si₂Na, 583.3245; found, 583.3251. mp: 172-175 °C. **2-10d**: IR (KBr) ν_{\max} 3425, 1728 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.04 (3H, s, OSiCH₃), 0.07 (3H, s, OSiCH₃), 0.89 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.07 (3H, s, CH₃), 1.24-1.48 (3H, m, CHCHOHCH_AH_B, CHOSiCH_AH_BCH_AH_B), 1.56 (2H, br s, OH x2), 1.79 (1H, dd, $J = 13, 5$ Hz, O=COCHCH_AH_B), 1.84-1.95 (2H, m, CHOHCH₂CH, CH₃CCHOSiCH_AH_B), 1.98 (1H, ddd, $J = 9.5, 5, 3$ Hz, CHCHOH), 2.06 (1H, m, CH₃CCHOSiCH₂CH_AH_B), 2.20 (1H, ddd, $J = 14, 2.5, 2.5$ Hz, CHCHOHCH_AH_B), 2.43 (1H, ddd, $J = 13, 9.5, 4.5$ Hz, O=COCHCH_AH_B), 2.61 (1H, br d, $J = 11$ Hz, CH=CHCH), 4.05-4.16 (2H, m, CHOH, CHOSi), 5.22 (1H, ddd, $J = 5, 4.5, 1$ Hz, O=COCH), 5.70 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, CH=CHCH), 5.79 (1H, dd, $J = 10.5, 2.5$ Hz, CH=CHCH), 6.17 (1H, dd, $J = 7.5, 1$ Hz, O=COCHCH=CH), 6.54 (1H, dd, $J = 7.5, 5$ Hz, O=COCHCH=CH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.95, -4.37, 18.0, 19.8, 25.8, 29.2, 29.5, 30.5, 31.5, 33.5, 37.7, 41.1, 49.7, 50.7, 67.7, 73.6, 78.5, 80.1, 125.9, 131.1, 132.3, 133.3, 174.5. HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺ calcd for C₂₅H₃₈O₅SiNa, 469.2381; found, 469.2386. mp: 102-105 °C. **2-11c**: IR (KBr) ν_{\max} 3481, 1732 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.01 (3H, s, OSiCH₃), 0.04 (3H, s, OSiCH₃), 0.045 (3H, s, OSiCH₃), 0.07 (3H, s, OSiCH₃), 0.85 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.89 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.06 (3H, s, CH₃), 1.11 (1H, ddd, $J = 13, 12.5, 10.5$ Hz, CH₃CCHOSiCH_AH_B), 1.30-1.57 (4H, m, O=COCHCH_AH_B, CHCHOSiCH₂CH, CH₃CCHOSiCH_AH_BCH_AH_B), 1.59 (1H, br s, OH),

1.82 (1H, ddd, $J = 10.5, 9, 4$, Hz, CHCHOSi), 1.90 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CCHOSiCH}_A\text{H}_B$), 2.05-2.18 (2H, m, $\text{CHCHOSiCH}_A\text{H}_B$, $\text{CH}_3\text{CCHOSiCH}_A\text{H}_B$), 2.45 (1H, ddd, $J = 13.5, 9, 4.5$ Hz, $\text{O}=\text{COCHCH}_A\text{H}_B$), 2.56 (1H, br d, $J = 11$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}$), 3.13 (1H, ddd, $J = 10.5, 10.5, 4$ Hz, CHCHOSi), 4.09 (1H, dd, $J = 9.5, 7$ Hz, CHOSi), 5.15 (1H, m, $\text{O}=\text{COCH}$), 5.73 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}$), 5.76 (1H, dd, $J = 10.5, 1.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}$), 6.02 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, $\text{O}=\text{COCHCH}=\text{CH}$), 6.56 (1H, dd, $J = 7.5, 5$ Hz, $\text{O}=\text{COCHCH}=\text{CH}$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -4.95, -4.72, -4.36, -3.59, 17.9, 18.0, 19.8, 25.7, 25.8, 29.9, 30.5, 31.4, 33.6, 38.8, 40.7, 42.2, 50.6, 51.1, 73.1, 74.9, 78.5, 80.1, 125.7, 130.8, 132.6, 133.2, 174.4. HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$, 583.3245; found, 583.3251. mp: 158-164 °C.

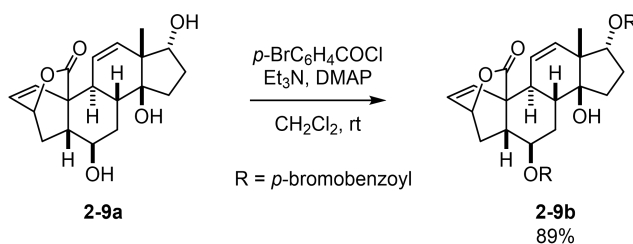


Deprotection of TBS group of 2-9c: To a solution of **2-9c** (18.4 mg, 0.0328 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) and MeCN (0.5 mL) was added a 48% aqueous solution of HF (75 μL , 2.07 mmol) at room temperature. After being stirred for 39 h, the reaction was quenched with CaCO_3 (226 mg, 2.56 mmol), and then stirred another 1 h at room temperature. The resulting mixture was filtered through a pad of Celite eluted with MeOH. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (EtOAc to EtOAc:MeOH = 20:1 to 10:1 to 5:1 to MeOH) to afford **2-9a** (10.8 mg, 99% yield) as a white solid. Peak assignment was performed by NMR spectroscopy (^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, and HMBC). IR (KBr) ν_{max} 3357, 3285, 1720 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.10 (3H, s, CH_3), 1.34 (1H, ddd, $J = 10, 7, 5$ Hz, $\text{CH}_3\text{CCHOHCH}_A\text{H}_B$), 1.47 (1H, ddd, $J = 14, 7, 4.5$ Hz, $\text{CH}_3\text{CCHOHCH}_2\text{CH}_A\text{H}_B$), 1.55 (1H, dd, $J = 13, 6.5$ Hz, $\text{O}=\text{COCHCH}_A\text{H}_B$), 1.69 (1H, ddd, $J = 14, 8, 7.5$ Hz, $\text{CHCHOHCH}_A\text{H}_B$), 1.90-2.03 (3H, m, $\text{CHCHOHCH}_A\text{H}_B$, $\text{CH}_3\text{CCHOHCH}_A\text{H}_B\text{CH}_A\text{H}_B$), 2.05 (1H, m, CHCHOH), 2.31 (1H, ddd, $J = 12, 11, 7.5$ Hz, $\text{CHCHOHCH}_2\text{CH}$), 2.36 (1H, ddd, $J = 13, 9.5, 5$ Hz, $\text{O}=\text{COCHCH}_A\text{H}_B$), 2.42 (1H, br d, $J = 12$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}$), 3.45 (1H, ddd, $J = 12, 8, 8$ Hz, CHCHOH), 4.12 (1H, dd, $J = 10, 8$ Hz, CHOH), 5.19 (1H, ddd, $J = 5, 5, 1.5$ Hz, $\text{O}=\text{COCH}$), 5.60 (1H, d, $J = 11$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}$), 5.63 (1H, dd, $J = 11, 1.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}$), 6.09 (1H, br d, $J = 7.5$ Hz, $\text{O}=\text{COCHCH}=\text{CH}$), 6.78 (1H, dd, $J = 7.5, 5$ Hz, $\text{O}=\text{COCHCH}=\text{CH}$). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 19.2, 29.4, 29.9, 30.6, 35.0, 36.5, 39.8, 43.5, 50.9 (2 carbons), 70.6,

75.5, 79.0, 82.9, 127.1, 129.4, 134.0, 137.0, 175.9. HRMS-ESI (m/z): $[M+Na]^+$ calcd for $C_{19}H_{24}O_5Na$, 355.1516; found, 355.1521. mp: 177-180 °C.

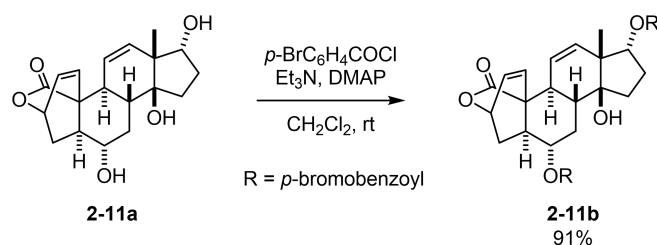


Deprotection of TBS group of 2-11c: To a solution of **2-11c** (12.5 mg, 0.0223 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) and MeCN (0.5 mL) was added a 48% aqueous solution of HF (34 μL , 0.94 mmol) at room temperature. After being stirred at room temperature for 9 h, the reaction was quenched with CaCO_3 (87.0 mg, 0.869 mmol), and then stirred another 1 h at room temperature. The resulting mixture was filtered through a pad of Celite eluted with MeOH. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (EtOAc to EtOAc:MeOH = 20:1) to afford **2-11a** (8.4 mg, quantitative yield) as a white solid. Peak assignment was performed by NMR spectroscopy (^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, and HMBC). IR (KBr) ν_{max} 3370, 1724 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.07 (1H, m, $\text{CHCHOHCH}_A\text{H}_B$), 1.09 (3H, s, CH_3), 1.35-1.50 (2H, m, $\text{CH}_3\text{CCHOHCH}_A\text{H}_B\text{CH}_A\text{H}_B$), 1.57-1.75 (3H, m, $\text{O}=\text{COCHCH}_A\text{H}_B$, $\text{CHCHOHCH}_2\text{CH}$), 1.97 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CCHOHCH}_A\text{H}_B$), 2.08 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CCHOHCH}_2\text{CH}_A\text{H}_B$), 2.25 (1H, ddd, $J = 12.5, 4, 2.5$ Hz, $\text{CHCHOHCH}_A\text{H}_B$), 2.44 (1H, ddd, $J = 13.5, 9, 4.5$ Hz, $\text{O}=\text{COCHCH}_A\text{H}_B$), 2.53 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}$), 3.05 (1H, ddd, $J = 10.5, 10.5, 4$ Hz, CHCHOH), 4.07 (1H, dd, $J = 9.5, 8$ Hz, CHOH), 5.24 (1H, m, $\text{O}=\text{COCH}$), 5.65-5.76 (2H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}$), 6.07 (1H, br d, $J = 8$ Hz, $\text{O}=\text{COCHCH}=\text{CH}$), 6.64 (1H, dd, $J = 8, 5$ Hz, $\text{O}=\text{COCHCH}=\text{CH}$). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 20.4, 30.0, 30.7, 31.8, 34.6, 39.7, 42.0, 43.4, 51.6, 52.5, 74.6, 75.0, 79.1, 81.4, 127.5, 131.5, 134.0, 134.3, 177.0. HRMS-ESI (m/z): $[M+Na]^+$ calcd for $C_{19}H_{24}O_5Na$, 355.1516; found, 355.1521. mp: 167-170 °C.



***p*-Bromobenzoate 2-9b:** To a solution of **2-9a** (5.4 mg, 0.0162 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1

mL) were added Et₃N (45 μL, 0.325 mmol), DMAP (10.9 mg, 0.0892 mmol), and *p*-bromobenzoyl chloride (20.7 mg, 0.0943 mmol) at room temperature under N₂ atmosphere. After being stirred at room temperature for 2 h, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (1 mL). After being stirred for 15 min, the resulting mixture was diluted with H₂O (5 mL) and extracted with Et₂O (2x 10 mL). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexane:EtOAc = 3:1) to afford **2-9b** (10.1 mg, 89% yield) as a white solid. Peak assignment was performed by NMR spectroscopy (¹H, ¹³C, COSY, HSQC, and HMBC). The relative stereochemistry was determined by X-ray crystallographic analysis (Figure S3 and Table S1). IR (KBr) ν_{\max} 3504, 1754, 1716 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (3H, s, CH₃), 1.41 (1H, dd, *J* = 7.5, 5 Hz, O=COCHCH_AH_B), 1.45-1.90 (3H, m, CH₃CCH(OC=OAr)CH_AH_BCH_AH_B, OH), 1.94 (1H, m, CHCH(OC=OAr)CH_AH_B), 2.09 (1H, m, CH₃CCH(OC=OAr)CH₂CH_AH_B), 2.28 (1H, m, CHCH(OC=OAr)CH_AH_B), 2.39 (1H, m, CH₃CCH(OC=OAr)CH_AH_B), 2.42-2.48 (2H, m, CH=CHCH, CHCH(OC=OAr)CH₂CH), 2.48-2.60 (2H, m, O=COCHCH_AH_B, CHCHOC=OAr), 4.86 (1H, ddd, *J* = 12, 8, 7.5 Hz, CHCHOC=OAr), 5.16 (1H, m, O=COCH), 5.37 (1H, dd, *J* = 8.5, 8.5 Hz, CH₃CCHOC=OAr), 5.80 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, CH=CHCH), 5.93 (1H, br d, *J* = 10.5 Hz, CH=CHCH), 6.08 (1H, dd, *J* = 7.5, 1 Hz, O=COCHCH=CH), 6.77 (1H, dd, *J* = 7.5, 5 Hz, O=COCHCH=CH), 7.58 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Aryl H-3), 7.59 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Aryl H-3), 7.88 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Aryl H-2), 7.92 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Aryl H-2). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 18.6, 26.6, 29.4, 29.6, 31.2, 35.4, 35.6, 43.0, 49.0, 49.6, 73.2, 73.5, 80.8, 81.2, 126.0, 128.1, 128.3, 128.55, 128.58, 129.3, 131.0, 131.1, 131.8, 131.9, 132.6, 136.1, 165.4, 165.7, 172.3. HRMS-ESI (*m/z*): [M+Na]⁺ calcd for C₃₃H₃₀O₇Br₂Na, 719.0251; found, 719.0256. mp: 130-140 °C (decomposed).

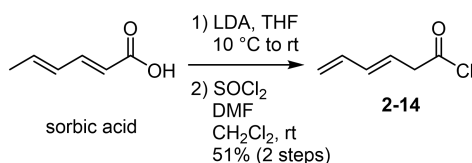


***p*-Bromobenzoate 2-11b:** To a solution of **2-11a** (3.7 mg, 0.0112 mmol) in dry CH₂Cl₂ (1 mL) were added Et₃N (60 μL, 0.433 mmol), DMAP (14.3 mg, 0.117 mmol), and *p*-bromobenzoyl chloride (24.8 mg, 0.113 mmol) at room temperature under N₂ atmosphere. After being stirred at room temperature for 2.5 h, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (1 mL). After being stirred for

15 min, the resulting mixture was diluted with H₂O (5 mL) and extracted with Et₂O (2x 10 mL). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexane:EtOAc = 3:1) to afford **2-11b** (7.1 mg, 91% yield) as a white solid. Peak assignment was performed by NMR spectroscopy (¹H, ¹³C, COSY, HSQC, and HMBC). The relative stereochemistry was determined by NOESY correlations (Figure S2).

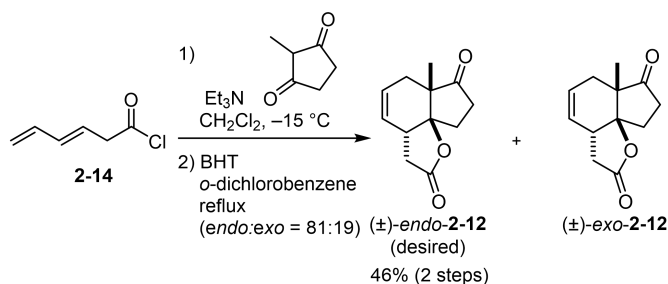
IR (KBr) ν_{\max} 3475, 1717 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.19 (3H, s, CH₃), 1.31 (1H, m, CHCH(OC=OAr)CH_AH_B), 1.50 (1H, ddd, $J = 13.5, 13.5, 4$ Hz, O=COCHCH_AH_B), 1.51-1.71 (3H, m, CH₃CCH(OC=OAr)CH_AH_BCH_AH_B, OH), 1.77 (1H, ddd, $J = 12.5, 11.5, 2$ Hz, CHCH(OC=OAr)CH₂CH), 2.15-2.40 (3H, m, CHCHOC=OAr, CH₃CCH(OC=OAr)CH_AH_BCH_AH_B), 2.40-2.57 (2H, m, O=COCHCH_AH_B, CHCH(OC=OAr)CH_AH_B), 2.78 (1H, br d, $J = 11.5$ Hz, CH=CHCH), 4.66 (1H, ddd, $J = 11, 11, 4$ Hz, CHCHOC=OAr), 5.20 (1H, m, O=COCH), 5.39 (1H, dd, $J = 8, 8$ Hz, CH₃CCHOC=OAr), 5.85 (1H, dd, $J = 10.5, 2$ Hz, CH=CHCH), 5.90 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, CH=CHCH), 6.13 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, O=COCHCH=CH), 6.66 (1H, dd, $J = 7.5, 5$ Hz, O=COCHCH=CH), 7.59 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, Aryl H-3), 7.60 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, Aryl H-3), 7.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, Aryl H-2), 7.90 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, Aryl H-2). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 20.1, 27.4, 29.8, 30.2, 30.5, 38.6, 39.4, 40.7, 50.4, 50.9, 72.9, 77.2, 80.2, 80.8, 126.7, 128.2, 128.56, 128.63, 129.2, 130.1, 131.1 (2 carbons), 131.8, 131.9, 132.6, 133.5, 165.4, 165.6, 173.6. HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺ calcd for C₃₃H₃₀O₇Br₂Na, 719.0251; found, 719.0255. mp: 170-173 °C.

§ 2-4. Enantioselective synthesis of key intermediate.



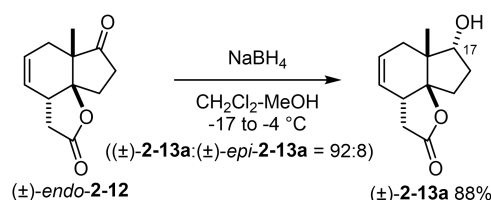
Acid chloride 2-14: This compound was prepared according to the reported procedure with slight modifications.^[3] A solution of LDA was prepared by slow addition of *n*-BuLi (2.80 M solution in hexane, 630 mL, 1.76 mol) to a solution of dry diisopropylamine (250 mL, 1.78 mmol) in dry THF (1.8 L) and the internal temperature was maintained in a range from -15 to 0 °C. After being cooled to -10 °C, a solution of sorbic acid (90.1 g, 803 mmol) in dry THF (500 mL) was added dropwise to the LDA solution in a range from -10 to 20 °C and then the resulting orange solution was warmed to room temperature. After being stirred at room temperature for 1 h, the reaction mixture was cooled (<5 °C) and then poured into a vigorous stirred cold 3 N aqueous solution of HCl (1.8 L). The Organic layer was separated and washed with H₂O (500 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3x 500 mL). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford a crude mixture (89.8 g) as a pale yellow oil. This material was used for the next reaction without further purification.

A crude mixture of carboxylic acid (89.8 g) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (800 mL). To this solution was added DMF (0.20 mL, 2.6 mmol) followed by thionyl chloride (117 mL, 1.61 mol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature until the starting material was consumed, monitoring by ¹H NMR analysis of a small aliquot of the reaction mixture. After being stirred for 3 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by distillation to afford acid chloride **2-14** (53.6 g, bp 80 °C/ 50 mmHg, 51% yield in two steps) as a colorless oil. ¹H NMR spectrum was identical to that reported for this compound.^[3]



(±)-endo-2-12: This compound was prepared according to the reported procedure with slight modifications.^[2] Acid chloride **2-14** (53.6 g, 410 mmol) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (430 mL). This solution was added rapidly to a solution of 2-methyl-1,3-cyclopentanedione (46.0 g, 410 mmol) and dry Et₃N (62 mL, 0.45 mol) in dry CH₂Cl₂ (820 mL) and the internal temperature was maintained in a range from -17 to 0 °C. After being stirred at -10 °C for 1 h, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. And then the reaction mixture was washed with H₂O (1x 450 mL), a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (1x 450 mL) and brine (1x 450 mL). The organic layer was passed through the short plug of neutral silica gel and the product was eluted with solvent(s) [CH₂Cl₂ (1 L) and CH₂Cl₂:Et₂O = 7:3 (1 L)]. The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford a crude mixture (83.3 g) as an orange oil.

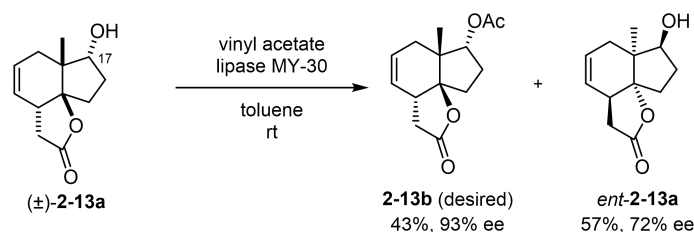
To a hot *o*-dichlorobenzene (1.6 L) were added BHT (3.61 g, 16.0 mmol) and a solution of the crude mixture obtained above in *o*-dichlorobenzene (500 mL) at 130 °C. The reaction mixture was heated to reflux and then stirred at that temperature for 6 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure at 57 °C (11 mmHg). The residue was filtered through a pad of Celite eluted with CH₂Cl₂ to remove insoluble materials and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The mixture was dissolved in toluene and charged onto a short pad of silica gel, and remaining *o*-dichlorobenzene was washed out by elution of hexane (1 L). Remaining compounds were eluted with solvent(s) (CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂:Et₂O = 9:1 to 4:1) and the resulting filtrate was concentrated under reduced pressure to afford a wet yellow solid (57.7 g) involving cycloadducts [(±)-endo-2-12:(±)-exo-2-12 = 81:19]. The resulting mixture was recrystallized from cyclohexane/EtOAc (5:1) from 80 °C to room temperature. And then the obtained solid was washed by Et₂O to afford a mixture of (±)-endo-2-12 and (±)-exo-2-12 (36.2 g) as a pale yellow solid. Further recrystallization and silica gel flash column chromatography (hexane:Et₂O = 1:1) afforded (±)-endo-2-12 (39.2 g, 46% in two steps) as an off-white solid. ¹H NMR spectrum of (±)-endo-2-12 was identical to that reported for this compound.^[2]



(±)-Alcohol 2-13a: This compound was prepared according to the reported procedure with slight modifications.^[2] To a solution of (±)-endo-2-12 (40.4 g, 196 mmol) in CH₂Cl₂/MeOH (3.27 L, 9:1) was added NaBH₄ (28.9 g, 764 mmol) at -15 °C. After

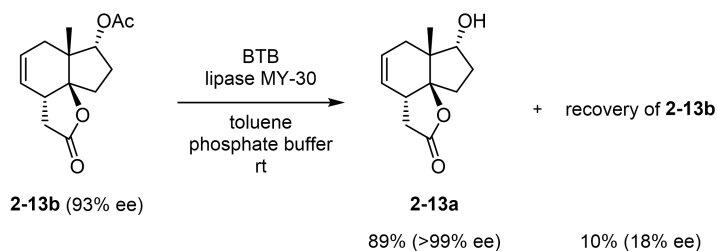
being stirred at $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h, the reaction was quenched with a cold 1 N aqueous solution of HCl (1.62 L) and then the mixture was allowed to warm to room temperature. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x 500 mL). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was passed through a short pad of silica gel eluted with EtOAc and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford a mixture of alcohols (\pm)-**2-13a** and (\pm)-*epi*-**2-13a** [39.6 g, 97%, (\pm)-**2-13a**:(\pm)-*epi*-**2-13a** = 92:8] as a white solid. The second reaction using (\pm)-*endo*-**7** (32.8 g, 159 mmol) was conducted following the same procedure to afford a mixture of alcohols (\pm)-**2-13a** and (\pm)-*epi*-**2-13a** [31.6 g, 98%, (\pm)-**2-13a**:(\pm)-*epi*-**2-13a** = 91:9] as a white solid.

The two batches were combined and the resulting mixture of (\pm)-**2-13a** and (\pm)-*epi*-**2-13a** (71.2 g) was recrystallized from refluxed solution in cyclohexane/EtOAc (3:1) to afford pure (\pm)-**2-13a** (51.4 g, 70%) as a white crystalline and a mixture of (\pm)-**2-13a** and (\pm)-*epi*-**2-13a** (20.8 g, 77:23) as a yellowish solid. The mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc = 2:1 to 1:1) to afford (\pm)-**2-13a** (11.1 g, 15%) off-white solid and a mixture of (\pm)-**2-13a** and (\pm)-*epi*-**2-13a** (6.71 g). Further purification by silica gel flash column chromatography (hexane:EtOAc = 2:1 to 1:1) afforded (\pm)-**2-13a** (2.78 g, 3%) as off-white solid. ^1H NMR spectrum of (\pm)-**2-13a** was identical to that reported for this compound.^[2]



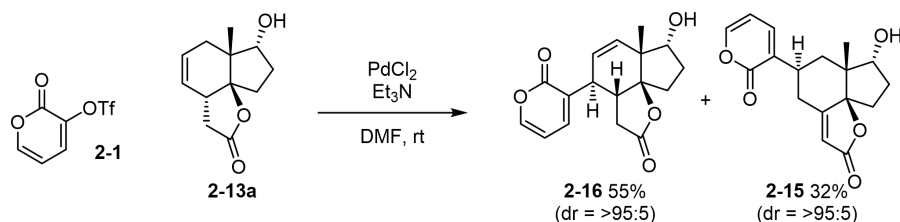
Enzymatic acetylation of (\pm)-alcohol 2-13a: This reaction was conducted according to the reported procedure with slight modifications.^[2] To a solution of (\pm)-**2-13a** (65.2 g, 313 mmol) in toluene (3.27 L) were added vinyl acetate (242 g, 2.16 mmol) and lipase MY-30 (188 g) at room temperature. The reaction was monitored by TLC and ^1H NMR analysis of a small aliquot of the filtered reaction mixture. After being stirred at room temperature for 73.5 h, to the resulting mixture was added lipase MY-30 (94.2 g) at room temperature. After being stirred at room temperature for 29.5 h, the reaction mixture was filtered through a filter paper. Compounds were washed out with EtOAc and combined filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by three-times of silica gel open column chromatography (hexane: CH_2Cl_2 :EtOAc = 6:1:3 to 5:1:3 to 4:1:3 to EtOAc) to afford acetate **2-13b** (33.6 g, 43% yield, 93% ee) as a white solid and alcohol *ent*-**2-13a** (38.2 g, 57% yield, 72%

ee) as a white solid. Enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis. Chiral HPLC analysis for acetate **2-13b** (CHIRALPAK IB column, hexane/2-propanol = 90/10, flow rate = 0.5 mL/min, detection 200 nm light, 30 °C) t_R = 19.9 min (major isomer), 22.2 min (minor isomer). Chiral HPLC analysis for alcohol *ent*-**2-13a** (CHIRALPAK IB column, hexane/2-propanol = 90/10, flow rate = 0.5 mL/min, detection 200 nm light, 30 °C) t_R = 23.1 min (minor isomer), 24.5 min (major isomer). ^1H NMR spectrum of **2-13b** was identical to that reported for this compound.^[2]



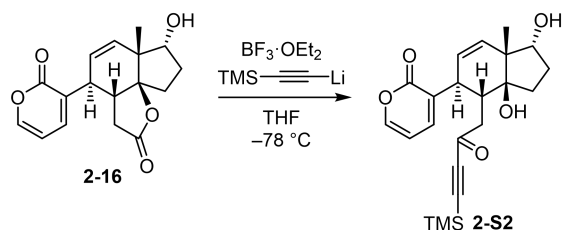
Enzymatic hydrolysis of acetate 2-13b: To a solution of acetate **2-13b** (15.0 g, 60.0 mmol, 93% ee) in toluene (225 mL) was added a 0.1 M sodium phosphate buffer (375 mL, pH = 7) involving with 0.01% (w/w) bromothimol blue (BTB) as a pH indicator at room temperature. To this mixture was added lipase MY-30 (15.0 g) and the resulting suspension was stirred vigorously at room temperature. The pH was monitored by BTB and was controlled in a range from 6 to 7 by dropping a 1.0 M aqueous solution of NaOH. The conversion was monitored by TLC and ^1H NMR analysis of a small aliquot of the filtered reaction mixture. After being stirred at room temperature for 1 h, to the resulting mixture was added dropwise a 1.0 M aqueous solution of NaOH (15 mL). After being stirred at room temperature for 3 h, to the resulting mixture was added dropwise a 1.0 M aqueous solution of NaOH (15 mL). After being stirred at room temperature for 12 h, to the resulting mixture was added dropwise a 1.0 M aqueous solution of NaOH (25 mL). After being stirred at room temperature for 28.5 h, the resulting mixture was filtered through a pad of Celite eluted with EtOAc. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by PSQ 100B silica gel open column chromatography (hexane: CH_2Cl_2 :EtOAc = 6:1:3 to 5:1:3 to EtOAc) to afford alcohol **2-13a** (11.1 g, 89% yield, >99% ee) as a white solid and acetate **2-13b** (1.43 g, 10% yield, 18% ee) as a white solid. Enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis. Chiral HPLC analysis for **2-13a** (CHIRALPAK IB column, hexane/2-propanol = 90/10, flow rate = 0.5 mL/min, detection 200 nm light, 30 °C) t_R = 22.5 min (major isomer), 24.4 min (minor isomer). Chiral HPLC analysis for **2-13b** (CHIRALPAK IB column, hexane/2-propanol = 90/10, flow rate = 0.5 mL/min,

detection 200 nm light, 30 °C) t_R = 19.8 min (major isomer), 21.8 min (minor isomer). **2-13a**: Anal. Calcd for C₁₂H₁₆O₃: C, 69.21; H, 7.74. Found: C, 69.19; H, 7.70. $[\alpha]_D^{28}$ -2.7 (*c* 1.015, CHCl₃).

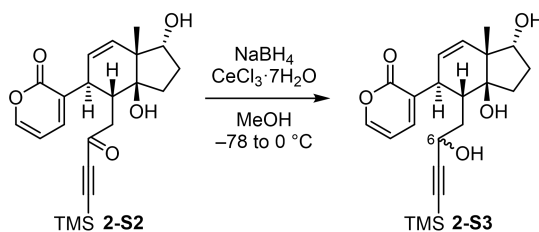


Mizoroki–Heck reaction of 2-1 and 2-13a: To a solution of triflate **2-1** (3.78 g, 15.5 mmol), alkene **2-13a** (2.80 g, 13.4 mmol) and PdCl₂ (238 mg, 1.34 mmol) in DMF (27 mL) was added Et₃N (5.6 mL, 40.4 mmol) at room temperature. The resulting mixture was degassed by three freeze-thaw cycles, and the flask was filled with N₂. After being stirred at room temperature for 37 h, the resulting mixture was diluted with EtOAc (60 mL) and then poured into a stirred mixture of a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (100 mL), H₂O (100 mL) and EtOAc (40 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x 100 mL). The combined organic layer was washed with brine (400 mL). The brine layer was extracted with EtOAc (100 mL). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by two times of PSQ 100B silica gel open column chromatography (CH₂Cl₂:hexane:EtOAc = 1:1:1 to 1:1:2) to afford **2-16** (2.22 g, 55% yield) as an off-white solid and **2-15** (1.30 g, 32% yield) as a pink solid. ¹H and ¹³C NMR spectra of **2-15** and **2-16** were identical to those reported for these racemic compounds **2-4a** and **2-3a**, respectively. **2-16**: $[\alpha]_D^{27}$ -18.2 (*c* 1.125, CHCl₃). **2-15**: $[\alpha]_D^{23}$ -3.60 (*c* 1.01, CHCl₃).

Multidecagram-Scale Synthesis of 2-16: To a solution of triflate **2-1** (28.2 g, 115 mmol), alkene **2-13a** (20.9 g, 100 mmol) and PdCl₂ (1.78 g, 10.1 mmol) in DMF (200 mL) was added Et₃N (42 mL, 303 mmol) at room temperature. The resulting mixture was degassed by three freeze-thaw cycles, and the flask was filled with N₂. After being stirred at room temperature for 38 h, the resulting mixture was poured into a stirred mixture of a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (600 mL) and H₂O (600 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (5x 200 mL). The combined organic layer was washed with brine (500 mL). The brine layer was extracted with EtOAc (2x 200 mL). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (CH₂Cl₂:hexane:EtOAc = 1:1:1 to 1:1:2 to 1:1:3) to afford **2-16** (15.9 g, 52% yield) as a off-white solid and a mixture of **2-16** and **2-15** (10.7 g, 35% yield, **2-16**:**2-15** = 18:82, determined by ¹H NMR analysis) as a red-purple solid.

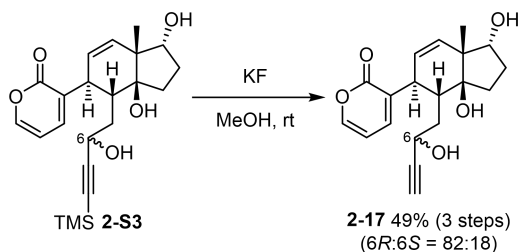


Ynone 2-S2: To a solution of trimethylsilylacetylene (27.5 mL, 199 mmol) in dry THF (800 mL) was added *n*-BuLi (2.80 M solution in hexane, 65 mL, 182 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After being stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 min, to the cold solution was added a solution of **2-16** (13.6 g, 44.9 mmol) in dry THF (500 mL). After being stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min, to the reaction mixture was added dropwise $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (11.3 mL, 90.0 mmol). After being stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2.5 h, the reaction mixture was poured into a cold mixture of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (1 L), brine (1 L), H_2O (600 mL) and EtOAc (1 L) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature. The organic layer was separated and washed with brine (1 L). The aqueous layer was extracted with EtOAc (1 L), and the organic layer was washed with brine layer. The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by PSQ 100B silica gel open column chromatography (hexane:EtOAc = 2:1 to 1:1 to 1:2 to 1:3) to afford the corresponding ynone **2-S2** (9.60 g) as a light brown solid. This material was used for the next reaction without further purification.

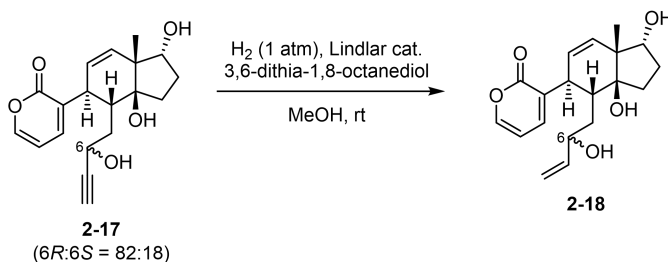


Propargyl alcohol 2-S3: To a solution of the ynone **2-S2** (9.60 g) in MeOH (800 mL) was added $\text{CeCl}_3\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (13.7 g, 36.0 mmol) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. After being stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min to dissolve the $\text{CeCl}_3\cdot 7\text{H}_2\text{O}$, the reaction mixture was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. To the cold solution was added NaBH_4 (3.59 g, 95.0 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After being stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 40 min, the reaction mixture was allowed to warm to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 50 min, and then the reaction was quenched with acetone (14 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The resulting mixture was poured into a mixture of a 1 N aqueous solution of HCl (800 mL) and H_2O (1.6 L). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x 1 L), and each organic layer was washed with brine (1 L), respectively. Combined organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to afford propargyl alcohol **2-S3** (9.69 g) as a

brown solid. This material was used for the next reaction without further purification. Analytically pure sample of **2-S3** ($6R:6S = 81:19$ determined by ^1H NMR analysis) was obtained by PSQ 100B silica gel open column chromatography (hexane:EtOAc = 1:1 to 1:2) as a pale yellow solid. ^1H and ^{13}C NMR spectra were identical to those reported for this racemic compound **2-6a**. $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +126.1$ (c 1.11, CH_3OH).

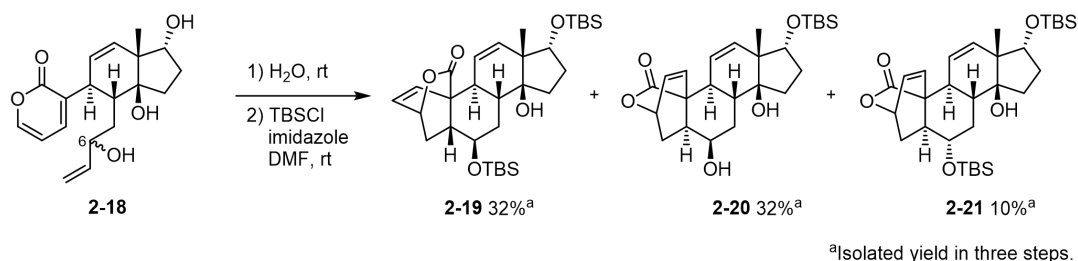


Prorargyl alcohol 2-17: To a solution of propargyl alcohol **2-S3** (9.69 g) in MeOH (800 mL) was added KF (13.9 g, 240 mmol) at room temperature. After being stirred at room temperature for 26.5 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. To the residue were added H_2O (200 mL) and MeOH (50 mL), and the resulting mixture was extracted with $\text{CHCl}_3/2\text{-PrOH}$ (8x 100 mL, 3:1). Combined organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by PSQ 100B silica gel open column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 20:1$) to afford **2-17** (7.23 g, 49% yield in three steps, $6R:6S = 82:18$) as a off-white solid. ^1H and ^{13}C NMR spectra were identical to those reported for this racemic compound **2-6b**. $[\alpha]_{\text{D}}^{29} +150.3$ (c 1.045, CH_3OH).



Allylic alcohol 2-18: To a solution of propargyl alcohol **2-17** (1.02 g, 3.09 mmol, $6R:6S = 82:18$) in MeOH (308 mL) were added 3,6-dithia-1,8-octanediol (5.7 mg, 0.031 mmol) and Lindlar catalyst (lead poisoned, 329 mg, 0.154 mmol) at room temperature. After being stirred under an atmosphere of hydrogen (1 atm) at room temperature for 1.5 h, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite eluted with MeOH, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford a crude mixture of **2-18** (1.10 g). This material was used for the next reaction without further purification. Analytically pure sample of **2-18** ($6R:6S = 90:10$ determined by ^1H NMR analysis) was

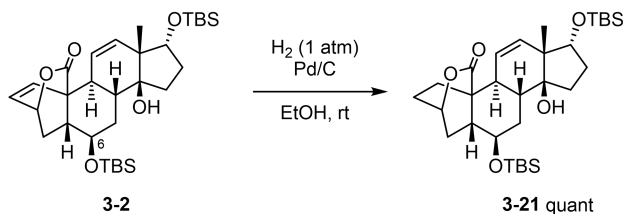
obtained by PSQ 100B silica gel open column chromatography (hexane:EtOAc = 1:1 to 1:2 to 1:3 to EtOAc to EtOAc:MeOH = 2:1) as a pale yellow amorphous solid. ^1H and ^{13}C NMR spectra were identical to those reported for this racemic compound **2-7a**. $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +128.8$ (c 1.01, CH_3OH).



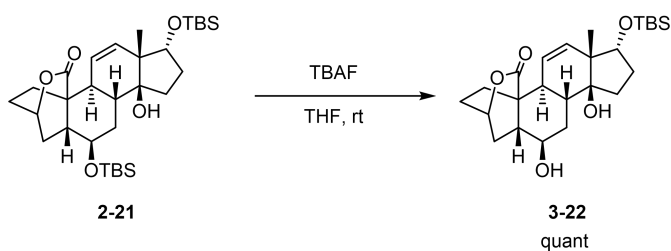
Silylated cycloadducts 2-19-2-21: To the crude mixture of allylic alcohol **2-18** (1.10 g) was added deionized H_2O (206 mL), and the resulting mixture was well-suspended by sonication. After being stirred vigorously at room temperature for 204 h, the completion of the reaction was confirmed by TLC and ^1H NMR analysis of a small aliquot of the reaction mixture. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford a crude mixture of cycloadducts (1.08 g) as a pale yellow solid. The ratio of cycloadducts was determined by ^1H NMR analysis as 43:40:17 for pre-silylated compounds corresponding to **2-19-2-21**, respectively. This material was used for the next reaction without further purification.

To a solution of cycloadducts **2-19-2-21** (1.08 g) in DMF (30 mL) were added imidazole (1.27 g, 18.5 mmol) and TBSCl (1.43 g, 9.29 mmol) at room temperature. After being stirred at room temperature for 9 h, the reaction mixture was poured into a mixture of a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (90 mL), H_2O (100 mL) and Et_2O (90 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (90 mL). The combined organic layer was washed with brine (90 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by PSQ 100B silica gel open column chromatography (hexane:EtOAc = 10:1 to 7:1 to 1:5 to EtOAc) to afford **2-19** (553 mg, 32% yield in three steps), **2-20** (437 mg, 32% yield in three steps), and **2-21** (173 mg, 10% yield in three steps) as a white amorphous solid, respectively. Analytically pure sample of **2-21** was obtained by recrystallization from refluxed *n*-hexane cooled to 4 $^\circ\text{C}$. ^1H and ^{13}C NMR spectra of **2-19-2-21** were identical to those reported for these racemic compounds **2-9a-2-11a**, respectively. **2-19:** $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -18.6$ (c 1.035, CHCl_3). **2-20:** $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +52.1$ (c 1.06, CHCl_3). **2-21:** $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +82.9$ (c 1.00, CHCl_3).

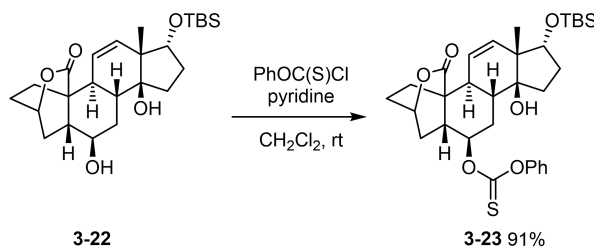
§ 3-4. Site-selective transformations from enantiopure key intermediate and Total synthesis of (+)-cannogenol.



Hydrogenation of 3-2: To a solution of **3-2** (48.0 mg, 0.0856 mmol) in EtOH (2.5 mL) was added Pd/C (5.2 mg, 4.9 μmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred under atmosphere of hydrogen (1 atm) at room temperature for 5.5 h, and then filtered through a pad of Celite eluted with EtOAc. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by PSQ 100B silica gel open column chromatography (hexane:EtOAc = 9:1 to 7:1) to afford **3-21** (48.2 mg, quantitative yield) as a crystalline white solid. Peak assignment was performed by NMR spectroscopy (^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, and HMBC). mp: 205-207 $^\circ\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.01 (3H, s, OSiCH_3), 0.04 (3H, s, OSiCH_3), 0.05 (3H, s, OSiCH_3), 0.06 (3H, s, OSiCH_3), 0.86 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.06 (3H, s, CH_3), 1.19-1.32 (2H, m, $\text{CH}_3\text{CCHOSiCH}_A\text{H}_B$, OH), 1.36 (1H, dd, $J = 13.5, 9$ Hz, $\text{CH}_3\text{CCHOSiCH}_2\text{CH}_A\text{H}_B$), 1.42 (1H, ddd, $J = 14, 9.5, 6.5$ Hz, $\text{O}=\text{COCHCH}_A\text{H}_B\text{CH}$), 1.64-1.97 (9H, m, 2x CH, 7x CH_AH_B), 2.05-2.18 (2H, m, $\text{O}=\text{CCCHCHOSiCH}_A\text{H}_B$), 2.23 (1H, m, $\text{O}=\text{COCHCH}_A\text{H}_B\text{CH}$), 3.90 (1H, ddd, $J = 11.5, 8, 7.5$ Hz, $\text{O}=\text{CCCHCHOSi}$), 4.11 (1H, dd, $J = 8.5, 8$ Hz, CH_3CCHOSi), 4.76 (1H, m, $\text{O}=\text{COCH}$), 5.55 (1H, dd, $J = 10, 2$ Hz, $\text{CH}_3\text{CCH}=\text{CH}$), 5.75 (1H, dd, $J = 10, 2.5$ Hz, $\text{CH}_3\text{CCH}=\text{CH}$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -4.97, -4.87, -4.44, -3.90, 17.9, 18.0, 18.4, 23.1, 25.7, 25.8, 27.7, 28.6, 28.7, 29.9, 34.3, 35.6, 41.6, 42.3, 43.1, 49.8, 67.3, 74.2, 78.3, 81.6, 124.5, 128.7, 174.9. IR (KBr) ν_{max} 3468, 1747, 1471, 1462, 1252, 1088, 979 cm^{-1} . HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$, 585.3402; found, 585.3407. $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -61.3$ (c 0.94, CHCl_3).

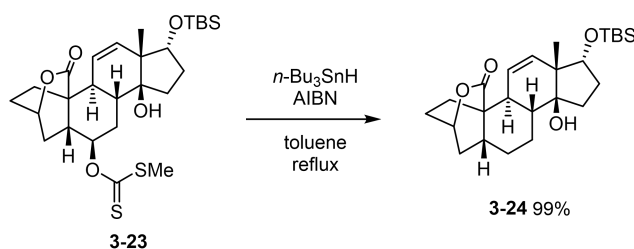


Diol 3-22: To a solution of **3-21** (70.0 mg, 0.124 mmol) in dry THF (2.5 mL) was added TBAF (1.0 M solution in THF, 0.6 mL, 0.6 mmol) at room temperature. After being stirred at room temperature for 2.5 h, to the reaction mixture were added H₂O (10 mL) and Et₂O (10 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (10 mL). The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by PSQ 100B silica gel open column chromatography (Et₂O to EtOAc) to afford **3-22** (55.8 mg, quantitative yield) as a white solid. Peak assignment was performed by NMR spectroscopy (¹H, ¹³C, COSY, HSQC, and HMBC). mp: 198-201 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.01 (3H, s, OSiCH₃), 0.04 (3H, s, OSiCH₃), 0.88 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.06 (3H, s, CH₃), 1.15-1.35 (2H, m, CH₃CCHOSiCH_AH_B, OH), 1.42 (1H, ddd, *J* = 14.5, 9.5, 6.5 Hz, CH₃CCHOSiCH₂CH_AH_B), 1.54 (1H, dd, *J* = 13.5, 9 Hz, O=COCHCH_AH_BCH), 1.60-1.75 (2H, m, CH=CHCHCH_AH_B), 1.75-2.08 (9H, m, CH, 7x CH_AH_B, OH), 2.14 (1H, ddd, *J* = 11.5, 11, 7.5 Hz, CH=CHCHCH), 2.29 (1H, m, O=COCHCH_AH_BCH), 3.90 (1H, ddd, *J* = 12, 8, 8 Hz, O=CCCHCHOH), 4.10 (1H, dd, *J* = 9, 8 Hz, CH₃CCHOSi), 4.71 (1H, m, O=COCH), 5.54 (1H, dd, *J* = 10, 1 Hz, CH₃CCH=CH), 5.74 (1H, dd, *J* = 10, 2.5 Hz, CH₃CCH=CH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.96, -4.44, 18.0, 18.7, 23.0, 25.8, 27.1, 28.4, 28.9, 29.9, 34.2, 35.5, 41.8, 42.3, 43.3, 49.9, 66.8, 74.5, 78.2, 81.7, 124.3, 128.9, 175.3. IR (KBr) ν_{max} 3407, 1736, 1112, 1077 cm⁻¹. HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd for C₂₅H₄₀O₅SiNa, 471.2537; found, 471.2537. [α]_D²⁷ -64.5 (*c* 1.04, CHCl₃).



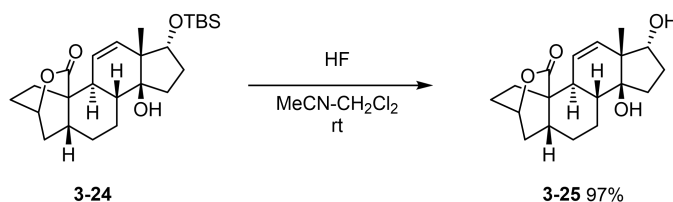
Thiocarbonate 3-23: Diol **3-22** (45.0 mg, 0.100 mmol) was dried azeotropically with toluene (2x) and dissolved in dry CH₂Cl₂ (1.0 mL). To this solution were added phenyl chlorothionoformate (0.020 mL, 0.15 mmol) and dry pyridine (0.025 mL, 0.31 mmol) at room temperature. After being stirred at room temperature for 19 h, the reaction was quenched with a 1 N aqueous solution of HCl (5 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (2x 5 mL). The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane: EtOAc = 5:1 to 3:1) to afford **3-23** (53.3 mg, 91% yield) as a white solid. Peak assignment was performed by NMR spectroscopy (¹H, ¹³C, COSY, HSQC, and HMBC). mp: >100 °C (decomposed). ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.03 (3H, s, OSiCH₃), 0.06 (3H, s, OSiCH₃), 0.89 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.09 (3H, s, CH₃), 1.31 (1H, m, CH₃CCHOSiCH_AH_B), 1.45 (1H, m, CH₃CCHOSiCH₂CH_AH_B), 1.60 (1H, m, O=COCHCH_AH_BCH), 1.80-2.07 (8H, m, CH, 7x CH_AH_B), 2.18-2.38 (3H, m, O=COCHCH_AH_BCHCH, S=COCHCH_AH_BCH), 2.49 (1H, ddd, J = 12, 10, 9 Hz, S=COCHCH), 4.13 (1H, dd, J = 9, 8 Hz, CH₃CCHOSi), 4.73 (1H, m, O=COCH), 5.51-5.70 (2H, m, S=COCH, CH₃CCH=CH), 5.80 (1H, dd, J = 10, 2.5 Hz, CH₃CCH=CH), 7.08 (2H, dd, J = 8.5, 1 Hz, phenyl H-2'), 7.30 (1H, tt, J = 7.5, 1 Hz, phenyl H-4'), 7.42 (2H, dd, J = 8.5, 7.5 Hz, phenyl H-3'). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.95, -4.41, 18.0, 18.5, 23.4, 25.8, 26.9, 28.3, 29.0, 29.78, 29.84, 35.7, 39.1, 42.7, 43.0, 49.9, 74.0, 78.2, 80.3, 81.5, 121.8, 124.0, 126.7, 129.0, 129.6, 153.3, 174.2, 194.8. IR (KBr) ν_{\max} 3466, 1755, 1204 cm⁻¹. HRMS-ESI (m/z): [M + Na]⁺ calcd for C₃₂H₄₄O₆SSiNa, 607.2520; found, 607.2526. $[\alpha]_D^{27}$ -76.9 (c 1.24, CHCl₃).

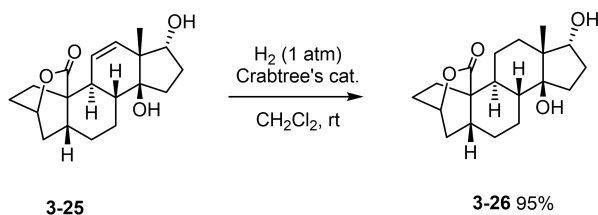


Deoxygenation of 3-23: To a solution of thiocarbonate **3-23** (50.0 mg, 0.0855 mmol) in toluene (13 mL) were added AIBN (6.9 mg, 0.042 mmol) and *n*-Bu₃SnH (0.080 mL, 0.30 mmol) at room temperature. The resulting mixture was degassed by three freeze-thaw cycles and the flask was filled with N₂. After being stirred at reflux for 2 h, the reaction mixture was allowed to cool to room temperature. The resulting mixture was directly purified by 10% (w/w) K₂CO₃ containing silica gel open chromatography (toluene to hexane:EtOAc = 3:1 to 1:1 to 1:3) to afford **3-24** (36.6 mg, 99% yield) as a white solid. Peak assignment was performed by NMR spectroscopy (¹H, ¹³C, COSY, HSQC, and HMBC). mp: 128-129 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.01 (3H, s, OSiCH₃), 0.04 (3H, s, OSiCH₃), 0.88 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.06 (3H, s, CH₃), 1.19 (1H, dd, J = 13, 9 Hz, O=COCHCH_AH_BCH), 1.27 (1H, m, CH₃CCHOSiCH_AH_B), 1.32-1.45 (2H, m, O=CCCHCH₂CH_AH_B, CH₃CCHOSiCH₂CH_AH_B), 1.53 (1H, dddd, J = 13.5, 13.5, 10, 9 Hz, O=CCCHCH_AH_B), 1.65 (1H, ddd, J = 13.5, 9, 3 Hz, O=CCCHCH_AH_B), 1.70-1.92 (8H, m, CH, 7x CH_AH_B), 1.96 (1H, m, CH=CHCHCH), 2.03 (1H, m, O=CCCHCH₂), 2.19 (1H, m, O=COCHCH_AH_BCH), 4.11 (1H, dd, J = 8.5, 8.5 Hz, CH₃CCHOSi), 4.62 (1H, m, O=COCH), 5.58 (1H, dd, J = 10, 2 Hz, CH₃CCH=CH), 5.75 (1H, dd, J = 10, 2.5 Hz, CH₃CCH=CH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.97, -4.44, 18.0, 18.4, 20.4, 21.7, 22.1, 25.8, 28.85, 28.94, 29.7, 29.9, 34.8, 35.2, 42.5, 43.3, 50.1, 74.3, 78.3, 82.1, 125.1, 128.6, 175.8. IR (KBr) ν_{\max} 3471, 1748 cm⁻¹. HRMS-ESI (m/z): [M + Na]⁺

calcd for C₂₅H₄₀O₄SiNa, 455.2588; found, 455.2588. $[\alpha]_D^{27}$ -63.2 (*c* 0.905, CHCl₃).

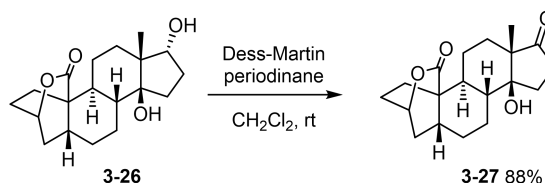


Diol 3-25: To a solution of **3-24** (276 mg, 0.638 mmol) in CH₂Cl₂/MeCN (10 mL, 1:1) was added a 48% (w/w) aqueous solution of HF (110 μ L, 6.38 mmol) at room temperature. After being stirred at room temperature for 19 h, to the reaction mixture was added CaCO₃ (640 mg, 6.40 mmol). After being stirred at room temperature for 1 h, the resulting mixture was filtered through a pad of Celite eluted with EtOAc, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by PSQ 100B silica gel open column chromatography (EtOAc) to afford **3-25** (198 mg, 97% yield) as a white solid. Peak assignment was performed by NMR spectroscopy (¹H, ¹³C, COSY, HSQC, and HMBC). mp: 228-230 °C. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.07 (3H, s, CH₃), 1.24-1.35 (2H, m, 2x CH_AH_B), 1.35-1.46 (2H, m, 2x CH_AH_B), 1.58-1.71 (2H, m, CH₂), 1.78-1.98 (7H, m, CH, 6x CH_AH_B), 1.98-2.09 (3H, m, 2x CH, CH_AH_B), 2.19 (1H, m, O=COCHCH_AH_BCH), 4.10 (1H, dd, *J* = 9.5, 8 Hz, CH₃CCHOH), 4.64 (1H, m, O=COCH), 5.57 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, CH=CH), 5.60 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, CH=CH). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 19.1, 21.3, 22.9, 23.0, 29.3, 29.8 (2 carbons), 30.5, 35.4, 36.9, 43.6, 44.9, 51.0, 76.6, 79.0, 83.4, 127.3, 128.8, 178.9. IR (KBr) ν_{\max} 3455, 1736 cm⁻¹. HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd for C₁₉H₂₆O₄Na, 341.1723; found, 341.1723. $[\alpha]_D^{27}$ -84.8 (*c* 1.015, CH₃OH).



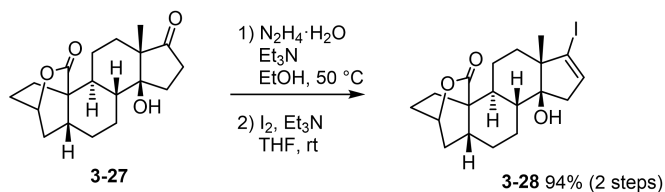
Hydrogenation of 3-25: To a solution of **3-25** (198 mg, 0.620 mmol) in dry CH₂Cl₂ (30 mL) was added Crabtree's catalyst (24.8 mg, 0.0308 mmol) at room temperature. After being stirred under atmosphere of hydrogen (1 atm) at room temperature for 24 h, to the reaction mixture was added Crabtree's catalyst (25.1 mg, 0.0312 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred under atmosphere of hydrogen (1 atm) at room temperature for another 23 h, and then filtered through Florisil eluted with EtOAc. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was

purified by PSQ 100B silica gel open column chromatography (CH₂Cl₂:MeOH = 19:1 to 9:1) to afford **3-26** (188 mg, 95% yield) as a white solid. Peak assignment was performed by NMR spectroscopy (¹H, ¹³C, COSY, HSQC, and HMBC). mp: 117-119 °C. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.06 (3H, s, CH₃), 1.08-1.23 (2H, m, CH, CH_AH_B), 1.29 (1H, dd, *J* = 13, 9 Hz, O=COCHCH_AH_BCH), 1.37-1.61 (7H, m, 7x CH_AH_B), 1.73-1.85 (4H, m, 4x CH_AH_B), 1.85-1.96 (3H, m, 2x CH, CH_AH_B), 1.98 (1H, m, CH₃CCHOHCH₂CH_AH_B), 2.06 (1H, m, CH₃CCHOHCH_AH_B), 2.19 (1H, ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, O=COCHCH_AH_BCH), 2.71 (1H, m, CH₃CCH₂CH_AH_B), 4.15 (1H, dd, *J* = 8.5, 8.5 Hz, CH₃CCHOH), 4.61 (1H, m, O=COCH). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 16.7, 20.9, 21.9, 23.2, 23.9, 28.2, 29.4, 29.7, 30.6, 31.0, 38.0, 38.5, 42.5, 44.6, 48.7, 76.4, 81.4, 86.0, 179.8. IR (KBr) ν_{max} 3432, 3318, 1715 cm⁻¹. HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd for C₁₉H₂₈O₄Na, 343.1880; found, 343.1880. [α]_D²⁶ -149.5 (*c* 1.04, CH₃OH).

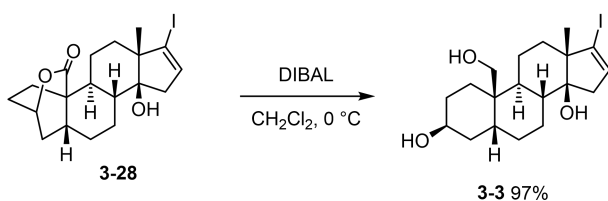


Ketone 3-27: To a solution of **3-26** (32.0 mg, 0.100 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) was added Dess-Martin periodinane (50.9 mg, 0.120 mmol) at room temperature. After being stirred at room temperature for 1 h, the reaction was quenched with a mixture of saturated aqueous solutions of NaHCO₃ and Na₂S₂O₃ (10 mL, 1:1), and the resulting mixture was stirred at that temperature for 30 min. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2x 5 mL). The combined organic layer was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by PSQ 100B silica gel open column chromatography (CH₂Cl₂:MeOH = 19:1) to afford **3-27** (28.0 mg, 88% yield) as a white solid. Peak assignment was performed by NMR spectroscopy (¹H, ¹³C, COSY, HSQC, and HMBC). mp: >210 °C (decomposed). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.12 (3H, s, CH₃), 1.16 (1H, ddd, *J* = 13, 13, 4.5 Hz, O=CCCHCH), 1.20 (1H, dd, *J* = 13.5, 9 Hz, O=COCHCH_AH_BCH), 1.23 (1H, ddd, *J* = 14, 14, 3 Hz, CH₃CCH_AH_B), 1.38 (1H, ddd, *J* = 14, 4, 3 Hz, CH₃CCH_AH_B), 1.45 (1H, m, CH₃CCH₂CH_AH_B), 1.52 (1H, ddd, *J* = 13, 10.5, 8 Hz, CH_AH_B), 1.57-1.70 (3H, m, 3x CH_AH_B), 1.70-2.10 (9H, m, 2x CH, 6x CH_AH_B, OH), 2.22 (1H, m, O=COCHCH_AH_BCH), 2.32-2.45 (2H, m, CH₃CC=OCH₂), 2.82 (1H, dddd, *J* = 14, 14, 13, 4 Hz, CH₃CCH₂CH_AH_B), 4.61 (1H, m, O=COCH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 12.3, 19.5, 20.8, 21.7, 22.5, 27.3, 28.6, 30.2, 32.1, 32.6, 36.5, 37.1, 41.5, 42.9, 54.3, 74.3, 83.0, 176.7, 221.1. IR (KBr) ν_{max} 3449, 1732 cm⁻¹. HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd for C₁₉H₂₆O₄Na, 341.1723; found, 341.1722.

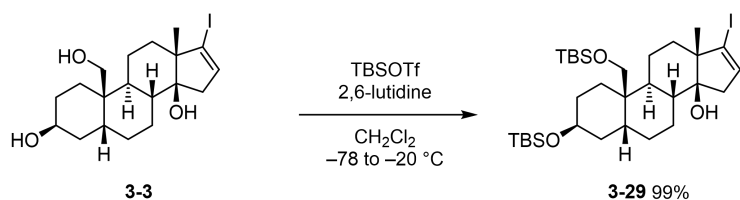
$[\alpha]_D^{25}$ -148.3 (*c* 0.995, CHCl₃).



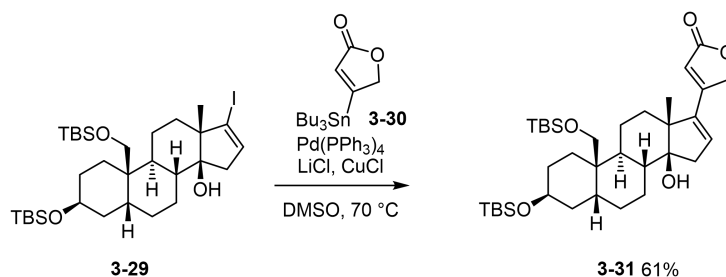
Alkeneyl iodide 3-28: To a solution of ketone **3-27** (11.5 mg, 0.0360 mmol) in EtOH (3.6 mL) were added Et₃N (0.10 mL, 0.72 mmol) and N₂H₄·H₂O (0.035 mL, 0.72 mmol) at room temperature. The reaction mixture was heated to 50 °C and stirred at that temperature for 3 h. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure to afford the crude mixture as a white solid. The crude mixture was dissolved in dry THF (3.6 mL) and to this solution were added Et₃N (0.10 mL, 0.72 mmol) and solid I₂ (18.9 mg, 0.0745 mmol) at room temperature. After being stirred at room temperature for 30 min, the reaction was quenched with a mixture of saturated aqueous solutions of NaHCO₃ and Na₂S₂O₃ (4 mL, 1:1). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2x 5 mL). The combined organic layer was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by PSQ 100B silica gel open column chromatography (hexane:EtOAc = 2:1 to 1:1) to afford **3-28** (14.5 mg, 94% yield in two steps) as a white solid. Peak assignment was performed by NMR spectroscopy (¹H, ¹³C, COSY, HSQC, and HMBC). mp: >111 °C (decomposed). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.00 (1H, ddd, *J* = 14, 12, 3 Hz, CH₃CCH_AH_B), 1.08 (1H, m, O=CCCHCH), 1.09 (3H, s, CH₃), 1.18 (1H, dd, *J* = 13, 9 Hz, O=COCHCH_AH_BCH), 1.35-1.56 (3H, m, O=CCCHCH_AH_BCH_AH_B, CH₃CCH₂CH_AH_B), 1.57-1.67 (2H, m, O=CCCHCH_AH_B, OH), 1.67-1.95 (6H, m, O=COCHCH₂CH₂, O=CCCHCH₂CH_AH_B, CH₃CCH_AH_B), 1.95-2.06 (2H, m, O=CCCHCH₂, O=CCCHCH), 2.22 (1H, dd, *J* = 16.5, 3 Hz, IC=CHCH_AH_B), 2.23 (1H, m, O=COCHCH_AH_BCH), 2.44 (1H, m, CH₃CCH₂CH_AH_B), 2.51 (1H, dd, *J* = 16.5, 2, Hz, IC=CHCH_AH_B), 4.61 (1H, m, O=COCH), 6.09 (1H, dd, *J* = 3, 2 Hz, IC=CH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 18.5, 19.9, 21.1, 22.9, 23.4, 28.7, 30.3, 35.7, 35.9, 36.8, 41.6, 43.1, 43.3, 55.2, 74.2, 82.7, 111.3, 133.5, 176.5. IR (KBr) ν_{max} 3448, 1733, 1077, 754 cm⁻¹. HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd for C₁₉H₂₅IO₃Na, 451.0741; found, 451.0740. $[\alpha]_D^{25}$ -113.9 (*c* 0.875, CHCl₃).



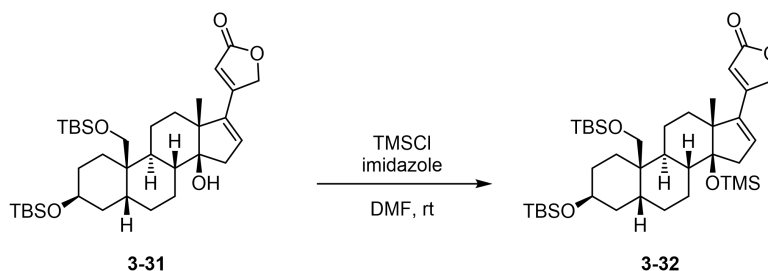
Reduction of 3-28: To a solution of lactone **3-28** (18.1 mg, 0.0423 mmol) in dry THF (4.2 mL) was added DIBAL (1.00 M solution in toluene, 0.42 mL, 0.42 mmol) at 0 °C. After being stirred at 0 °C. for 1.5 h, the reaction was quenched with a 1 N aqueous solution of HCl (10 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x 5 mL). The combined organic layer was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ followed brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (EtOAc) to afford **3-3** (17.7 mg, 97% yield) as a white solid. ¹H and ¹³C NMR spectra were identical to those reported for this compound.^[4] mp: >120 °C (decomposed). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.90-1.12 (2H, m), 1.01 (3H, s), 1.24 (1H, m), 1.30 (1H, m), 1.35-1.44 (2H, m), 1.45-1.91 (9H, m), 1.96 (1H, ddd, *J* = 14, 14, 2 Hz), 2.12-2.25 (2H, m), 2.59 (1H, d, *J* = 16.5 Hz), 3.41 (1H, d, *J* = 11 Hz), 3.83 (1H, d, *J* = 11 Hz), 4.03 (1H, br s), 6.06 (1H, br s). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 18.6, 20.9, 21.7, 24.2, 27.2, 28.3, 29.7, 34.1, 37.3, 39.5, 40.5, 42.7, 43.0, 55.7, 66.1, 67.4, 83.5, 111.6, 134.8. [α]_D²⁴ +21.9 (*c* 0.885, CH₃OH).



Silylation of 3-3: This reaction was conducted according to the reported procedure.^[4] To a solution of triol **3-3** (13.9 mg, 0.0322 mmol) in dry CH₂Cl₂ (1.6 mL) were added dropwise 2,6-lutidine (0.045 mL, 0.39 mmol) and TBSOTf (0.040 mL, 0.17 mmol) at -78 °C. The resulting suspension was warmed to -20 °C within 10 min and then stirred at -20 °C for 2.5 h. To the resulting clear solution was added a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (5 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 5 mL). The combined organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by PSQ 100B silica gel open column chromatography (hexane:EtOAc = 19 :1) to afford **3-29** (21.1 mg, 99% yield) as a white amorphous solid. ¹H and ¹³C NMR spectra were identical to those reported for this compound.^[4]

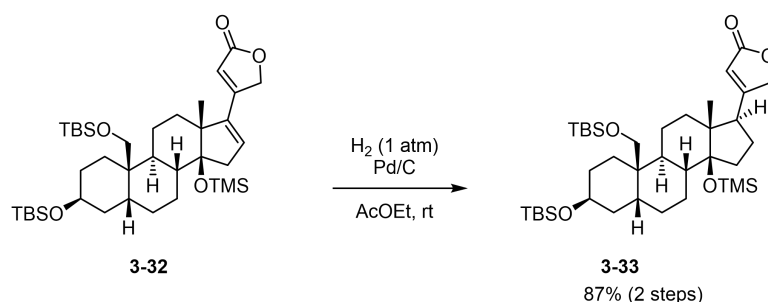


Stille coupling of 3-29 and 3-30: This reaction was conducted according to the reported procedure.^[4] To a flask with **3-29** (9.4 mg, 0.014 mmol) were added LiCl (13.0 mg, 0.307 mmol), CuCl (24.6 mg, 0.248 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (1.8 mg, 0.0016 mmol) under argon flow followed by addition of stannane **3-30** (0.028 M solution in dry DMSO, 1.6 mL, 0.045 mmol) at room temperature. The resulting mixture was degassed by three freeze-thaw cycles, and the flask was filled with argon. After being stirred at 70 °C for 2h, the reaction mixture was allowed to cool to room temperature and quenched with pH 7 phosphate buffer (3 mL). The resulting mixture was then filtered through a cotton to remove solid residue, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x 5 mL). The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane:EtOAc = 3:1) followed by 10% (w/w) of K₂CO₃ containing silica gel open chromatography (hexane:EtOAc = 3:2) to afford **3-31** (5.4 mg, 61% yield) as a white amorphous solid. ¹H and ¹³C NMR spectra were identical to those reported for this compound.^[4]

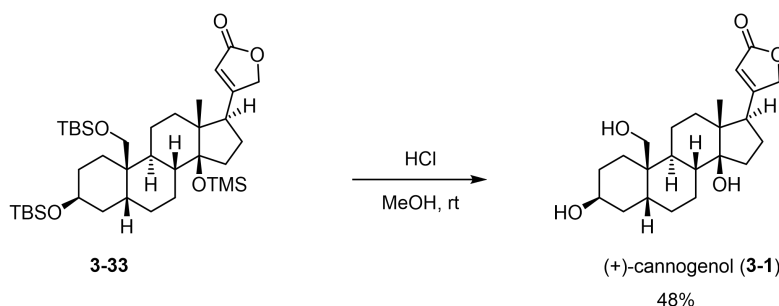


Silylation of 3-31: This reaction was conducted according to the reported procedure.^[4] To a solution of **3-31** (5.4 mg, 0.0087 mmol) in dry DMF (1 mL) were added imidazole (37.0 mg, 0.543 mmol) and TMSCl (0.030 mL, 0.22 mmol) at room temperature. After being stirred at room temperature for 13 h, to the reaction mixture was added TMSCl (0.010 mL, 0.079 mmol) at room temperature. After being stirred at room temperature for 2.5 h, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 5 mL). The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane:EtOAc = 9:1) to afford **3-32** along with recovered **3-31** (0.7 mg, 13% yield).

However **3-32** was obtained with concomitant of impurities, this material was used without further purification.



Hydrogenation of 3-32: This reaction was conducted according to the reported procedure.^[4] To a solution of **3-32** in EtOAc (1 mL) was added Pd/C (2.9 mg, 0.0027 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred under atmosphere of hydrogen (1 atm) at room temperature for 20 min, and then filtered through a pad of Celite eluted with EtOAc. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane:EtOAc = 9:1) to afford **3-33** (5.2 mg, 87% yield in two steps) as colorless oil. ¹H and ¹³C NMR spectra were identical to those reported for this compound.^[4]



(+)-Cannogenol (3-1): This compound was synthesized according to the reported procedure.^[4] To a solution of **3-33** (5.2 mg, 0.0075 mmol) in MeOH (1 mL) was added HCl (1.25 M solution in MeOH, 0.20 mL, 0.25 mmol) at room temperature. After being stirred at room temperature for 1.5 h, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (1 mL). The aqueous layer was extracted with CHCl₃/EtOH (3x 5 mL, 2:1). The combined organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (CH₂Cl₂:MeOH = 19:1 to 9:1) to afford (+)-**3-1** (2.6 mg, ca. 90% yield) with concomitant of impurities. After two times of purification by preparative TLC (3x EtOAc) afforded (+)-**3-1** (1.4 mg, 48% yield) as a white solid. ¹H and ¹³C NMR spectra were identical to those reported for this compound.^[4] mp:

>127 °C (decomposed). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.88 (3H, s), 1.18-1.33 (4H, m), 1.33-1.43 (2H, m), 1.43-2.00 (12H, m), 2.11-2.27 (3H, m), 2.83 (1H, m), 3.43 (1H, d, *J* = 11 Hz), 3.83 (1H, d, *J* = 11 Hz), 4.04 (1H, m), 4.91 (1H, d, *J* = 18 Hz), 5.03 (1H, d, *J* = 18 Hz), 5.89 (1H, br s). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 16.4, 22.2, 22.4, 24.2, 27.4, 28.0, 28.2, 29.8, 33.2, 34.1, 36.4, 40.5, 41.3, 42.5, 51.1, 52.1, 66.1, 67.5, 75.4, 86.6, 117.8, 177.3, 178.4. [α]_D²⁴ +4.3 (*c* 0.07, CH₃OH).

References

- [1] (a) Frébault, F.; Teresa Oliveira, M.; Wöstefeld, E.; Maulide, N. A Concise Access to 3-Substituted 2-Pyrones. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7962-7965. (b) Suzuki, T.; Watanabe, S.; Kobayashi, S.; Tanino, K. Enantioselective Total Synthesis of (+)-Iso-A82775C, a Proposed Biosynthetic Precursor of Chloropupukeananin. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 922-925.
- [2] Nakazaki, A.; Hashimoto, K.; Ikeda, A.; Shibata, T.; Nishikawa, T. De Novo Synthesis of Possible Candidates for the Inagami-Tamura Endogenous Digitalis-like Factor. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9097-9111.
- [3] Martin, S. F.; Tu, C.-Y.; Chou, T.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5274-5279.
- [4] Bhattarai, B.; Nagorny, P. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 154-157.