

生物活性テルペノイドの合成研究

名古屋大学大学院生命農学研究科

応用分子生命科学専攻

生命機能化学講座

生物有機化学研究分野

平田 裕嗣

2022年3月

目次

略語表	iii
第1部 <i>Fusarium</i> 菌の無性生殖誘導物質 FARI の化学合成研究	1
1. 序論	3
1-1. 緒言	4
1-2. 単離と平面構造の決定	5
1-3. 類縁化合物とその推定生合成経路	5
1-4. 本研究の目的	7
References and notes	8
2. 合成計画	9
2-1. 合成計画	10
References and notes	11
3. FARIの化学合成と絶対立体配置の決定	12
3-1. Left fragment の調製	13
3-2. Right fragment の調製	15
3-3. FARI の合成と絶対立体配置の決定	15
3-4. 微量定量分析のための標準物質 FARI- <i>d</i> ₂ の合成	19
References and notes	20
4. 総括	22
第2部 硝化作用の抑制物質ブラキアラクトンの化学合成研究	27
1. 序論	29
1-1. 緒言:硝化作用と農業、環境問題	30
1-2. ブラキアラクトンおよび類縁体の単離・構造	31
1-3. ブラキアラクトンおよび類縁体の生物活性と構造活性相関	32
1-4. 本研究の目的	32
References	33

2. 合成計画	35
2-1. 他の研究グループによる 5-8-5 型テルペノイドの全合成と合成戦略	36
2-2. 本研究における合成計画	47
References	52
3. ブラキアラクトンの全合成に向けた 8 員環構築法の開発	54
3-1. 分子内 Pauson-Khand 反応前駆体の調製	55
3-2. 分子内 Pauson-Khand 反応を利用した 8 員環構築の検討	69
3-3. 合成計画の見直し	73
3-4. 分子内 Mizoroki-Heck 反応前駆体の調製	76
3-5. 分子内 Mizoroki-Heck 反応を利用した 8 員環構築の検討	78
References and notes	84
4. 総括	88
実験の部	94
謝辞	158

略語表

$[\alpha]_D$	specific optical rotation
δ	chemical shift in parts per million downfield from TMS
μ	micro
Ac	acetyl
Ac ₂ O	acetic anhydride
AcOH	acetic acid
AMO	ammonia oxygenase
aq.	aqueous
Ar	aryl or argon
ATPase	adenosine triphosphatase
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
BHT	butylated hydroxytoluene
Bn	benzyl
BNI	biological nitrification inhibition
Bu	butyl
Bz	benzoate
°C	degrees Celsius
calcd	calculated
cat.	catalytic amount
CD	circular dichroism
Cp	cyclopentadienyl
CPME	cyclopentyl methyl ether
Cy	cyclohexyl
<i>d</i>	deuterium
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
dba	dibenzylideneacetone
DCE	1,2-dichloroethane
DBU	1,8-diazabicyclo[4,3,0]undec-7-ene
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene

dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propane
<i>dr</i>	diastereomeric ratio
<i>ee</i>	enantiomeric excess
EE	ethoxyethyl acetal
<i>ent</i>	enantiomer
<i>epi</i>	epimer
eq.	equivalent
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
EtOAc	ethyl acetate
g	gram
HAO	hydroxylamine oxidoreductase
HG	Hoveyda-Grubbs
HMBC	heteronuclear multiple bond coherence
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HQ	hydroquinone
HRMS	high-resolution mass spectrum
Hz	hertz
h	hour
GWP	global warming potential
G2	second generation
<i>i</i>	iso
IBX	2-iodoxybenzoic acid
Int	intermediate
IR	infrared absorption spectroscopy
<i>J</i>	coupling constant
L	litter or ligand
LC-MS	liquid chromatograph-mass spectroscopy
LDA	lithium diisopropylamide
LAH	lithium aluminium hydride
m	milli
M	molar or mega
MCPBA	3-chloroperbenzoic acid
Me	methyl

Mes	mesityl
min	minute
mol	mole
MOM	methoxymethyl
Ms	mesyl
MS	mass spectrometry or molecular sieves
MVK	methyl vinyl ketone
<i>m/z</i>	mass to charge ratio
n	nano
<i>n</i>	normal
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOESY	nuclear overhauser and exchange spectroscopy
<i>p</i>	para
PCC	pyridinium chlorochromate
PDC	pyridinium dichromate
Ph	phenyl
pin	pinacolate
Piv	pivaloyl
PPh ₃	triphenylphosphine
PPIs	protein-protein interactions
ppm	parts per million
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Pr	propyl
PTLC	preparative thin layer chromatography
py.	pyridine
quant.	quantitative
R	substituent
RCM	ring closing metathesis
RSM	recovery of starting material
rt	room temperature
sat.	saturated
solv.	solvent
SM	starting material

<i>t-</i> or <i>tert</i>	tertiary
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBHP	<i>tert</i> -butyl hydroperoxide
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
temp.	temperature
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropyranyl
TLC	thin layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
Ts	tosyl
TS	transition state
TsOH	<i>p</i> -toluenesulfonic acid
UHPLC	ultra high performance liquid chromatography
UV	ultraviolet
XPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

第 1 部

Fusarium 菌の無性生殖の誘導物質

FARI の化学合成研究

第 1 章

序論

1-1. 緒言

Fusarium 菌は、子囊菌門ボタタケ目に属する糸状菌の無性世代（アナモルフ）の一属を指す^{1,2)}。農作物に対する植物病原菌としてだけでなく、感染した作物を捕食した動物に対して中毒症状を引き起こす毒素生産菌としても知られ、農業・衛生学的分野において我々の生活に密接に関わっている。

農業分野では、植物病原菌の1種である *Fusarium graminearum* が、小麦や大麦、オーツ麦、イネ、トウモロコシなど重要な食用作物に感染することで赤カビ病（*Fusarium head blight*、FHB）を引き起こし、農業生産に甚大な被害を及ぼすことが問題となっている。根腐れやすそ腐れなどの症状によって生育不良や枯死に至るだけでなく、穂に感染した場合には褐変や白化症状が見られるなど、収穫量および品質の低下につながるためである³⁾。このような *Fusarium* 菌による作物被害は全世界で発生しており、赤カビ病が原因とされる北アメリカ・中央アメリカの経済的損失は、1998–2002年の間に27億ドルに達するとした報告もある⁴⁾。また、衛生学的観点では、*Fusarium* 菌が二次代謝産物として生産するマイコトキシン（カビ毒）を、作物を通して動物が摂取することによって中毒症状に罹る。*Fusarium* 菌の生産するマイコトキシンの構造は、トリコテセンやゼアラレノン（ZEN）、フモニシン（FBs）の3つに大別される（**Figure 1-1**）⁵⁾。例えば、トリコテセンの1つである T-2 toxin は、吐き気や嘔吐、腹痛などの症状を引き起こし、最も強い急性毒性を示すマイコトキシンとして知られている。これら *fusarium* マイコトキシンに対しては、作物中の許容含有量の基準値が各国で設定され、健康被害の抑制が図られている。

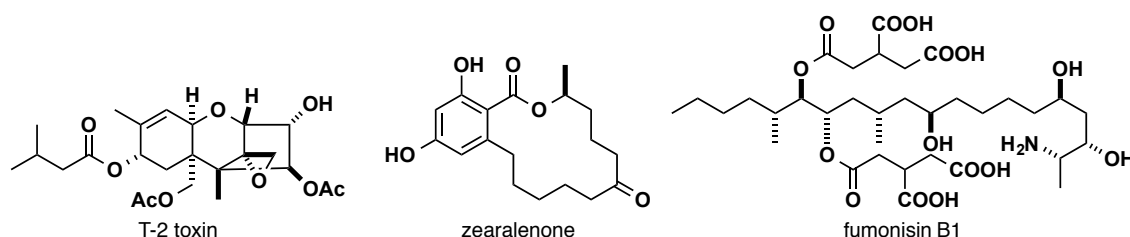


Figure 1-1. Examples of *fusarium* mycotoxins

以上から、*Fusarium* 菌の繁殖を制御することは、農作物の生産被害や動物への健康被害を防ぐことに直結し、農業・衛生分野における重要な課題である。このような背景から、麦用の農業用殺菌剤の市場は今日でも重要な市場の1つであり、様々な殺菌剤が開発され *Fusarium* 菌の防除が行われている⁶⁾。一方で、

Fusarium 菌の無性世代の生活環に関する生物学的機構、すなわち、菌糸体から分生子の形成・発芽を引き起こすシグナル分子の同定や伝達経路は未だ明らかになっていない。

1-2. 単離と平面構造の決定

2018年、中国・浙江大学の Jianhua Qi らは、*F. graminearum* の培養液 200 L から極めて微量で無性生殖を誘導する内因性物質 0.8 mg を単離し、FARI (Fusarium asexual reproduction inducer) (1-1) と名付けた。その平面構造は MS および各種 NMR スペクトルの詳細な解析から、**Fig. 1-2 (A)**に示したように決定され、異なる *Fusarium* sp. に対する孢子形成の誘導活性についても確認された (**Fig. 1-2 (B)**)。しかし、FARI (1-1) が非結晶であり、天然から微量しか得られないために誘導化による立体配置の決定も困難であり、C5 位の絶対立体配置は未決定となっていた。

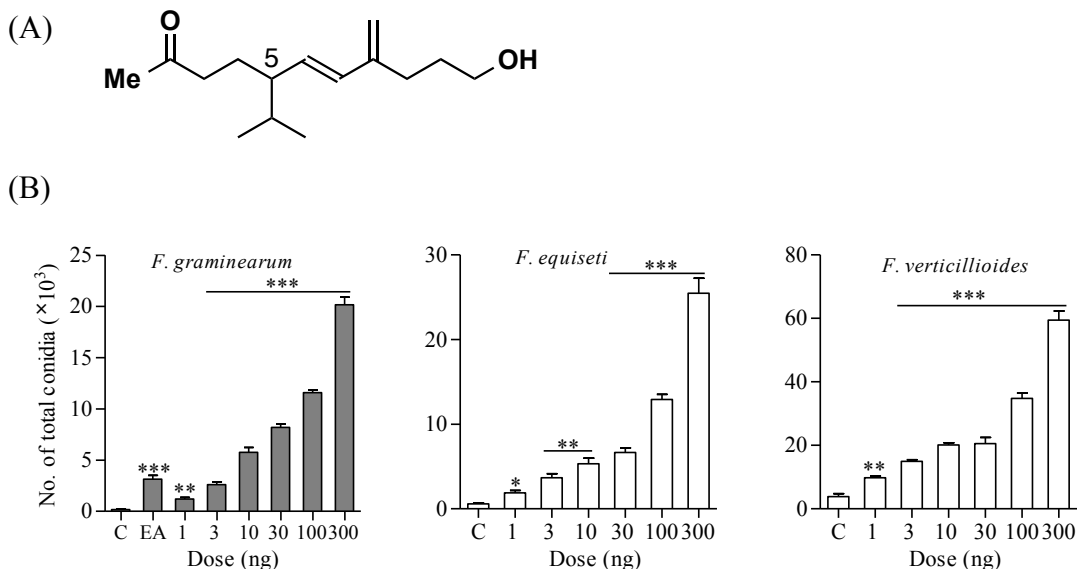


Figure 1-2. (A) Planner structure of FARI (1-1). (B) Dose-dependent increase of asexual spores (conidia) formation in *F. graminearum*, *F. equiseti* and *F. verticillioides* upon treatment with FARI (1-1).

1-3. 類縁化合物とその推定生合成経路

FARI (1-1) と構造が類似した天然物として、ギリシャ産のタバコ *Nicotiana tabacum* L. から単離された 1-2 のほか、糸状菌 *Fusarium tricinctum* から単離された tricinsonoic acid (1-3) や tricindiol (1-4)、菌性菌類である *Trichoderma hypoxylon*

から単離された tricinoloniol acids (TRAs) A-C (**1-5**~**1-7**)が報告されている (Figure 1-3) ⁷⁾。

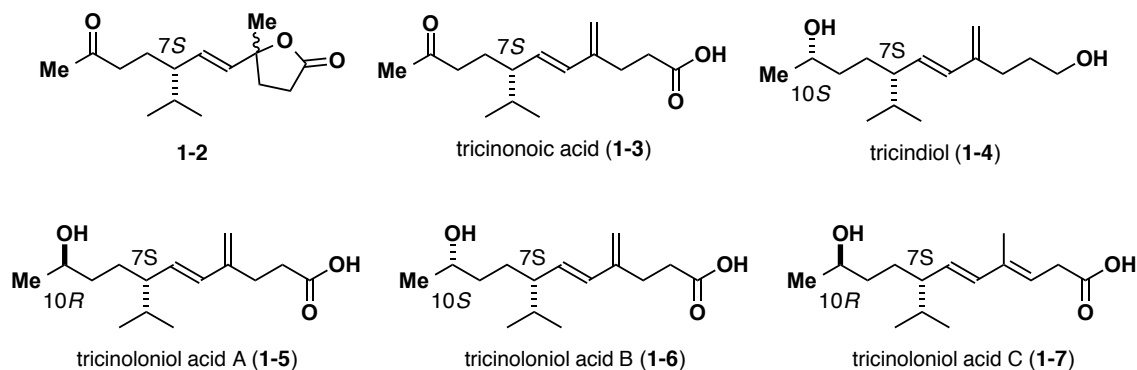
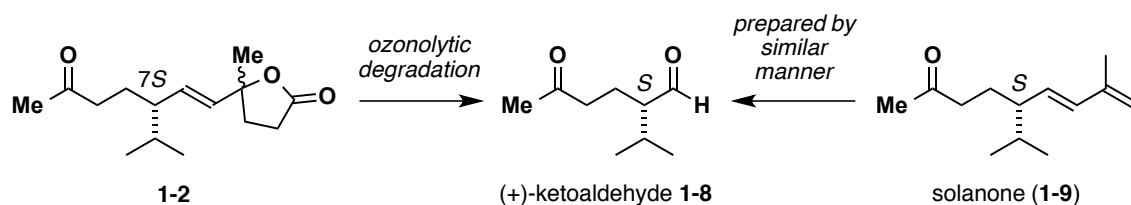


Figure 1-3. Naturally occurring analogues of FARI.

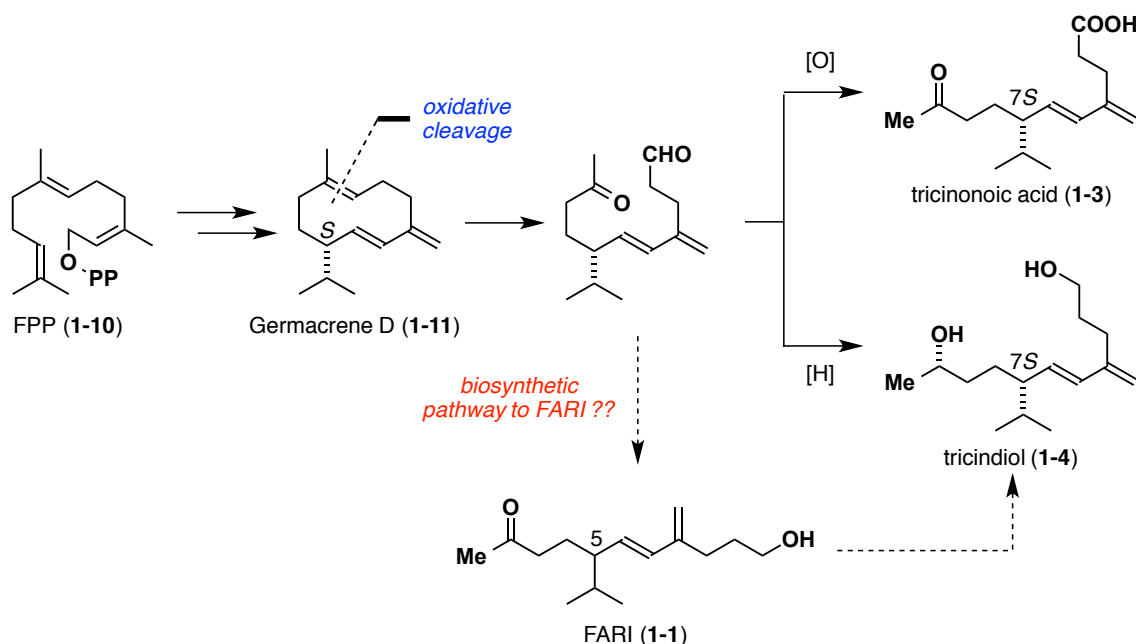
化合物 **1-2** の C7 位の立体配置は、二重結合部位のオゾン酸化によって誘導した ketoaldehyde **1-8** が、立体配置が既知の solanone (**1-9**) から誘導したものと同様の右旋性を示したことから、*S* 配置であると決定している (Scheme 1-1)。一方で、**1-3** と **1-4** における C7 位の絶対立体配置は、イソプロピル基が結合する C7 位のメチンプロトンのカップリング定数が、**1-2** のそれと良い一致を示したことから *S* 配置であると推定しているが、これは構造決定に至っているとは言えない。ただし、**1-4** の C10 位の立体配置については、改良 Mosher 法を用いて *S* 配置であることを決定している。なお、これら類縁体が示す生物活性は報告されておらず、*Fusarium* 菌の分生子形成誘導活性における構造活性相関も不明である。



Scheme 1-1. Stereochemical assignment at C7 position of compound **1-2**.

また、tricinonoic acid (**1-3**)および tricindiol (**1-4**)に関して、Scheme 1-2 に示す合成経路が提唱されている ^{7b)}。すなわち、farnesyl pyrophosphate (FPP, **1-10**)の環化によって、セスキテルペンの1種である germacrene D (**1-11**)が生成し、二重結合部位の酸化的切断と続く酸化または還元によって、**1-3** または **1-4** がそれぞれ

生合成されているという仮説である。上述したように、構造の類似性から、FARI (1-1) もこれと類似する経路を経て生合成されている可能性が考えられる。また、この仮説が正しいとすれば、天然類縁体における C7 位の立体配置が *S* 配置であることも合理的であり、FARI (1-1) の C5 位も同様の立体配置を有している可能性が示唆される。



Scheme 1-2. A proposed biosynthetic route of naturally occurring analogues of FARI.

1-4. 本研究の目的

FARI (1-1)は、植物病原菌や毒素生産菌として知られる *Fusarium* 菌の分生子形成を誘導する内因性物質として単離・構造決定された。FARI を *Fusarium* 菌の無性生殖に関わるシグナル分子として同定できれば、生殖メカニズムの解明、さらには生活環の制御による *fusarium* 菌の新たな防除体系の開発につながる可能性があり、農業・衛生学的分野において極めて重要な発見となる。一方で、絶対立体配置が未決定であり、微量しか得られないために、FARI を利用した化学生物学的研究は困難である。

そこで本研究では、FARIの両鏡像体の化学合成を目的とする。これによって、提出された化学構造が *Fusarium* 菌の無性生殖のシグナル分子本体であることの確認、絶対立体配置の決定が可能になると考えた。また、FARI の化学合成によって、その量的供給が可能になれば、FARI の誘導化による構造活性相関研究や蛍光標識体の合成など、受容体タンパク質の同定に必須のプロープの開発にも

利用できると考えた。

References and notes

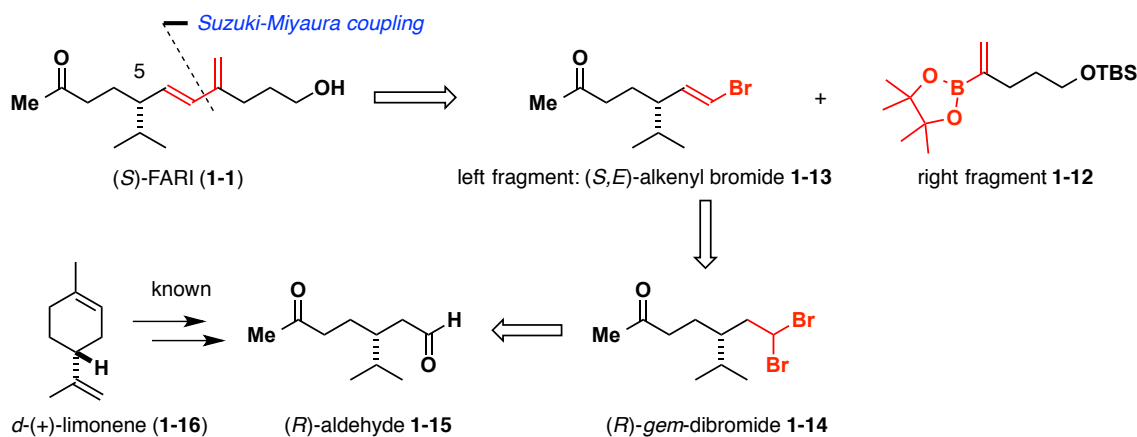
- 1) a) 青木孝之, *植物防疫*, **2004**, 58, 193-198. b) 須賀晴久, *植物防疫*, **2014**, 68, 269-273.
- 2) *Fusarium* 菌は、子囊菌門ボタンタケ目に属する糸状菌の無性世代の一属であるが、中には、有性世代（テレオモルフ）、すなわち、子嚢（有性）胞子を形成して有性生殖によって増殖する菌類も見出されている。この場合には *Gibberella* 属など有性世代に対応した分類が別になされる。一方、従来の形態的種分類に加えて、近年の分子系統解析に基づく分類が進むにつれて *Fusarium* 菌の種分類は複雑化している。特に、後者では、進化系統を反映させて複数種をまとめた「種複合体 (species complex)」という概念が提案されており、種分類やその同定に関しては、今後も研究が続くものと考えられる。
- 3) Goswami, R. S.; Kistler, H. C. *Mol. Plant Pathol.* **2004**, 5, 515-525.
- 4) Leplat, J.; Friberg, H.; Abid, M.; Steinberg, C. *Agron. Sustain. Dev.* **2013**, 33, 97-111.
- 5) Ji, F.; He, D.; Olaniran, A. O.; Mokoena, M. P.; Xu, J.; Shi, J. *Food Prod Process and Nutr* **2019**, 1, 1-14.
- 6) González-Domínguez, E.; Meriggi, P.; Ruggeri, M.; Rossi, V. *Agronomy* **2021**, 11, 1549.
- 7) a) For compound **1-2**: Aasen, A. J.; Hlubucek, J. R.; Enzell, C. R. *Acta Chem. Scand. B* **1975**, 29, 677-781. b) For tricinonoic acid (**1-3**) and tricindiol (**1-4**): Bashyal, B. P.; Gunatilaka, A. A. L. *Nat. Prod. Res.* **2010**, 24, 349-356. c) For ricinoloniol acids (TRAs) A-C (**1-5 – 1-7**): Liu, H.; Pu, Y-H.; Ren, J-W.; Li, E-W.; Guo, L-X.; Yin, W-B. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 5344-5348.

第 2 章

合成計画

2-1. 合成計画

FARI の構造決定とともに絶対立体配置を決定するためには、両エナンチオマーを高い光学純度で合成する必要がある。そこで、高い光学純度の両エナンチオマーが市販されている limonene¹⁾を出発原料とする FARI (**1-1**)の収束的合成法を立案した (Scheme 1-3)。ここでは、便宜上(*S*)-FARI の合成計画を示してある。まず、(*S*)-FARI (**1-1**)は文献公知のビニルボロン酸である right fragment **1-12**²⁾と left fragment: (*S,E*)-alkenyl bromide **1-13** との Suzuki-Miyaura coupling によって合成できるとし、後者の(*S,E*)-**1-13** は(*R*)-*gem*-dibromide **1-14** の E2 脱離によって導けるとした。本法でアルケニルブロミド部位を合成することによって、limonene に由来する不斉中心のラセミ化を回避し、高い光学純度で FARI を合成することが可能であると考えた。なお、E2 脱離による生成物として *E* あるいは *Z* 体のアルケンが考えられるが、臭素とアルキル側鎖との立体障害がより小さな配座である conformer **1** から優先してアンチ脱離反応が進行し、*E* 体が選択的に得られるものと期待した (Figure 1-3)。また、(*R*)-**1-14** は、*d*-(+)-limonene (**1-16**)から容易に調製できる既知の(*R*)-aldehyde **1-15** から合成できると考えた³⁾。また、対応する(*R*)-**1-1** は、出発原料として *l*-(-)-limonene (**1-16**)を用いることで同様に合成可能であるとした。



Scheme 1-3. Synthetic plan of (*S*)-FARI (**1-1**)

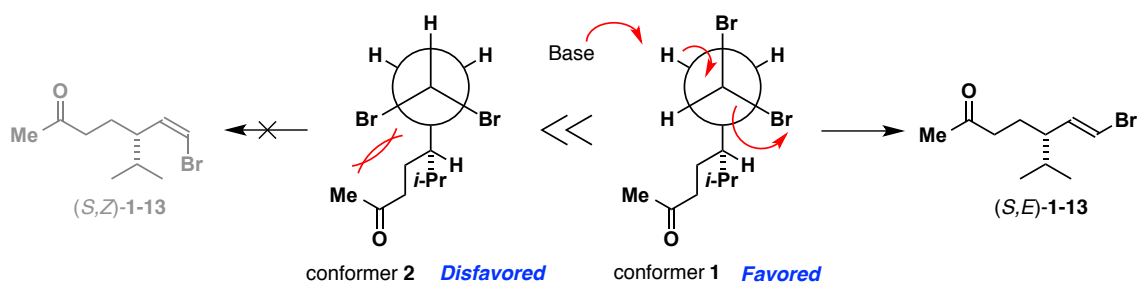


Figure 1-3. Conformational analysis of (*R*)-*gem*-dibromide 1-14 in E2 elimination

References and notes

- 1) 本合成では、Tokyo Chemical Industry Co., Inc.から limonene の両エナンチオマーを購入、利用した。光学純度に関する情報を下に示した。
d-(+)-limonene $[\alpha]_D^{20} = +113$ (*c* 10, EtOH), purity: 96.9% (GC)
l-(-)-limonene $[\alpha]_D^{20} = -113$ (*c* 10, EtOH), 98.7% ee (GC), purity: 96.9% (GC)
- 2) Morrill, C.; Funk, T. W.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7733-7736.
- 3) a) White, J. D.; Ruppert, J. F.; Avery, M. A.; Torii, S.; Nokami, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1813-1821. b) Wender, P. A.; Bi, F. C.; Brodney, M. A.; Gosselin, F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2105-2108.

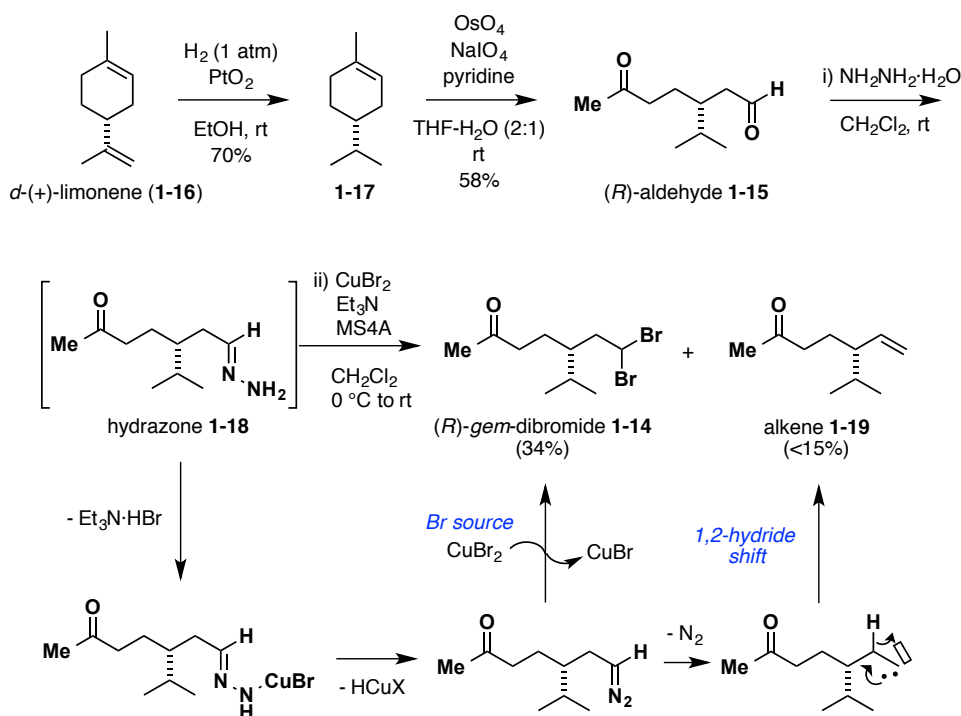
第 3 章

FARI の化学合成と絶対立体配置の決定

3-1. Left fragment 1-13 の合成

(1) (*R*)-*gem*-dibromide 1-14 の調製

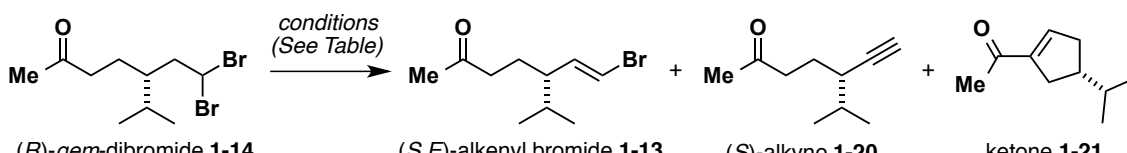
まず、市販されている *d*-(+)-limonene (1-16)¹⁾ から (*R*)-*gem*-dibromide 1-14 を調製した (Scheme 1-4)。Torii らの報告に従い²⁾、水素雰囲気下 (1 気圧)、Adams 触媒 (PtO₂) を用いた二置換オレフィンの選択的な接触水素添加反応によって、(*R*)-1-17 を 70% 収率で得た³⁾。次いで、NaIO₄ を再酸化剤とした OsO₄ 酸化 (Lemieux-Johnson 酸化) によって三置換オレフィンの *cis*-ジオール化と続く酸化的切断が one-pot で進行し、収率 58% で (*R*)-aldehyde 1-15 を得た⁴⁾。さらに、Takeda らの報告した手法による (*R*)-1-15 の (*R*)-*gem*-dibromide 1-14 への変換を検討した⁵⁾。ここでの課題は、ケトン存在下でアルデヒドのヒドラゾンを選択的に合成することにある。まず、CH₂Cl₂ 中で抱水 NH₂NH₂ を作用させ、対応する hydrazone 1-18 の合成を試みたが、後処理後に得られたのは複雑な混合物であった。この原因が、反応液の濃縮によって、一旦生成した 1-18 のヒドラゾンがケトンと分子間でアジンを形成したことにありと考へ⁶⁾、one-pot で (*R*)-*gem*-dibromide 1-14 へ変換することとした。TLC で原料の消失を確認したのち、Et₃N および CuBr₂ を続けて添加することで低収率ながら望む (*R*)-1-14 を得ることに成功した。この際、副生成物として alkene 1-19 がわずかながら得られたが、これは、hydrazone 1-18 から発生したカルベノイド中間体におけるヒドリドの 1,2-転位を経て生成したと考へている。



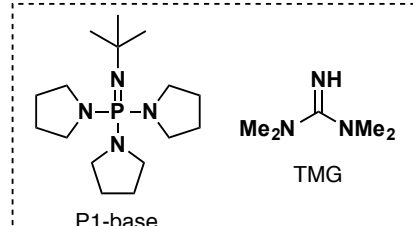
Scheme 1-4. Synthesis of (*R*)-*gem*-dibromide 1-14 from *d*-(+)-limonene (1-16)

(2) Left fragment **1-13** の調製

(*R*)-*gem*-dibromide **1-14** から(*S,E*)-alkenyl bromide **1-13** を合成すべく、E2 脱離反応に用いる塩基を検討した (Table 1-1)⁷⁾。まず、THF 中、-78 °C で LDA を加えて室温に昇温したところ、複雑な混合物を与えた (entry 1)。一方、DMF 中、DBU を作用させ、50 °C から還流条件で加熱することによって目的とした (*S*)-**1-13** を 67%収率で得ることに成功した (entry 2)。この際、(*S,Z*)-alkenyl bromide から生成したと考えられる(*S*)-alkyne **1-20** も収率 1%で得た。また、さらに強い塩基性を有する phosphazene 塩基 P1-base⁸⁾を用いると、(*S,E*)-**1-13** は全く得られず、(*S*)-ketone **1-21** が収率 65%で得られた。これは、嵩高い P1-base とイソプロピル基の間に立体反発が生じ、立体障害が小さく且つ酸性度の高いケトン α 位の脱プロトン化が優先し、分子内求核置換反応による 5 員環形成と脱臭化水素化が進行して生成したと考えられる (Scheme 1-5)。なお、tetramethylguanidine (TMG)を塩基とした場合、75 °C までの加熱条件下では反応が進行せず、原料を回収するのみであった。



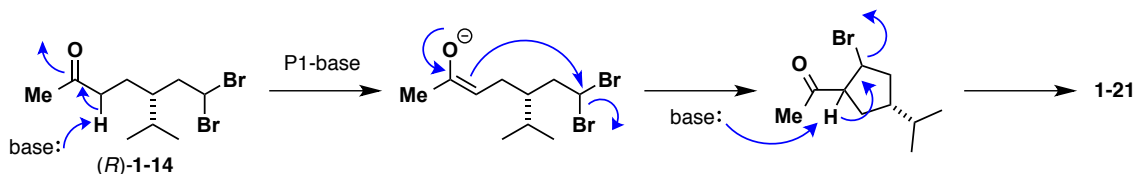
entry	conditions	results
1	LDA, THF, -78 °C to rt	complex mixture
2	DBU, DMF, 50 °C to reflux	1-13 : 67%, 1-20 : 1%
3	P1-base, DMF, rt to reflux	1-21 : 65%
4	TMG, DMF, rt to 75 °C	RSM



P1-base

TMG

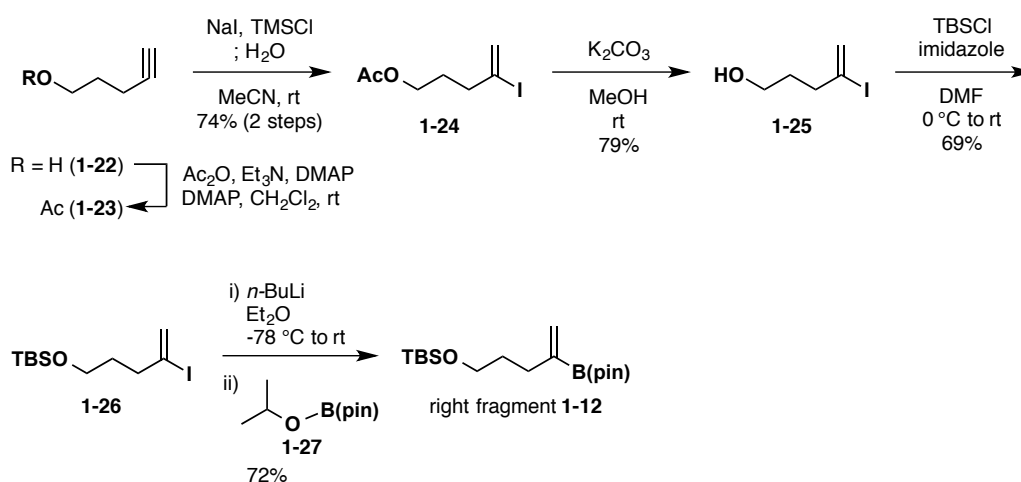
Table 1-1. E2 elimination of (*R*)-**1-14** to the synthesis of (*S,E*)-alkenyl bromide **1-13**



Scheme 1-5. A proposed mechanism of the formation of **1-21** from (*R*)-**1-14**

3-2. Right fragment の調製

文献公知の方法に従って right fragment **1-12** を調製した⁹⁾。まず、pent-4-yn-1-ol **1-22** をアセチル化して得た acetate **1-23** を、Ishii らの手法によって^{9a)}、alkenyl iodide **1-24** へと導いた。すなわち、MeCN 中、NaI と TMSCl から TMSI を発生させ、H₂O を加えることにより系中で HI を調製したのち、**1-23** を加えることによって位置選択的にアルキンをヨウ化水素化した **1-24** を 2 工程 74% 収率で得た。次に、アセチル基の脱保護で得た **1-25** の一級水酸基を TBS 化して **1-26** とした。最後に、Grubbs らの報告に従い^{9b)}、**1-26** に対して *n*-BuLi を作用させることでハロゲン-リチウム交換を行い、調製したビニルリチウムと 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (*i*-PrO-B(pin)) **1-27** を反応させることによって、所望の right fragment **1-12** を得ることに成功した。

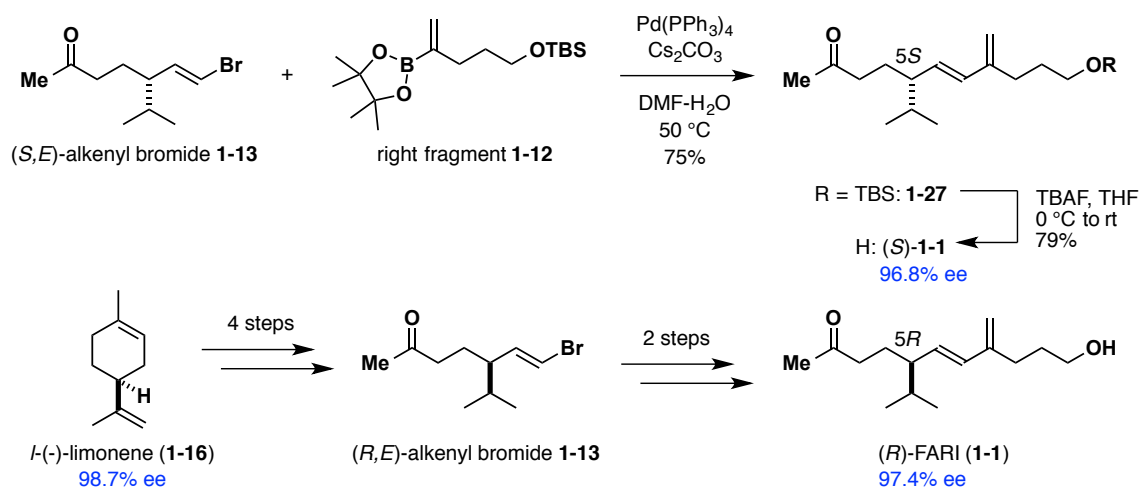


Scheme 1-6. Synthesis of right fragment **1-12**

3-3. FARI の合成と絶対立体配置の決定

(*S*)-FARI (**1-1**)の合成を Scheme 1-7 に示した。まず、3-1 節で調製した left fragment: (*S,E*)-**1-13** と 3-2 節で調製した right fragment **1-12** との Suzuki-Miyaura coupling を試みた¹⁰⁾。DMF-H₂O 混合溶媒中、Cs₂CO₃ と触媒量の Pd(PPh₃)₄ 存在下、50 °C に加熱することによって、望むカップリング成績体である (*S,E*)-diene **1-27** を 75% 収率で得ることに成功した。この際、反応時間が長くなるにつれて、共役二重結合の異性化を含む副反応が進行し、**1-27** の収率が低下した。したがって、原料の消費を確認した時点で直ちに後処理を行うことが、不純物の副生を抑制して再現性良く (*S,E*)-**1-27** を取得するために必要であった。最後に、THF 中、0 °C で TBAF を添加したのち、室温下で攪拌することによって TBS 基を脱

保護し、(S)-FARI (**1-1**)の全合成を完了した。また、同様の手法で *l*-(-)-limonene (**1-16**)から(R)-FARI (**1-1**)を合成した。合成品の ¹H 及び ¹³C NMR スペクトルは、それぞれ天然物のものと一致した (Figure 1-4, Figure 1-5)。なお、比旋光度の値は、natural FARI ($[\alpha]_D^{25} = +7.0$ (*c* 0.42, benzene)) と (S)-**1-1** ($[\alpha]_D^{24} = +10.8$ (*c* 1.05, benzene)) が良い一致を示し、(R)-**1-1** ($[\alpha]_D^{23} = -10.7$ (*c* 1.07, benzene)) は反対の旋光性を示した。これら比旋光度の比較から、天然物の C5 位が *S* 配置であることが強く示唆された。さらに、キラル HPLC による分析結果から、化学合成した(S)-および(R)-FARI (**1-1**)のエナンチオマー過剰率はそれぞれ 96.8% ee、97.4% ee であった。ここで、*l*-(-)-limonene (**1-16**, 98.7% ee)から (R)-FARI (**1-1**, 97.7% ee)が導けたことから、本法によって C5 位のエピ化を抑制し、高い光学純度を保持した FARI が合成されたことを確認した¹¹⁾。



Scheme 1-7. Total synthesis of (S)- and (R)-FARI (**1-1**)

合成した(S)および(R)-FARI (**1-1**)の *Fusarium* 菌に対する分生子形成の誘導活性が、浙江大学の Qi らのグループによって評価された¹²⁾。その結果、(S)-**1-1** が天然の FARI と同様の薬量応答で分生子形成を誘導したのに対し、(R)-**1-1** はほとんど分生子形成の誘導活性を示さなかった (Figure 1-6)。本実験によって、提出された(S)-FARI (**1-1**)が *Fusarium* 菌の無性生殖を誘導するシグナル分子本体であることを確認し、同時に、その C5 位の絶対立体配置が *S* 配置であると決定した。

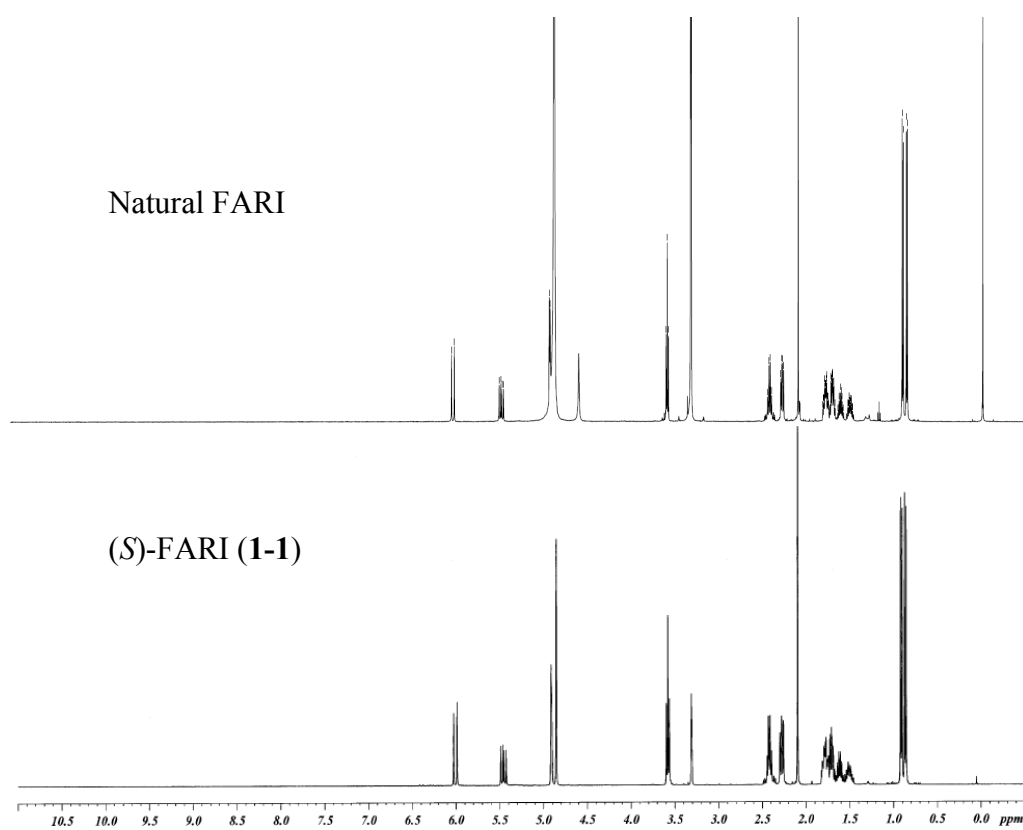


Figure 1-4. Comparison of ¹H NMR spectra of natural FARI, and synthetic (S)-1-1 in CD₃OD

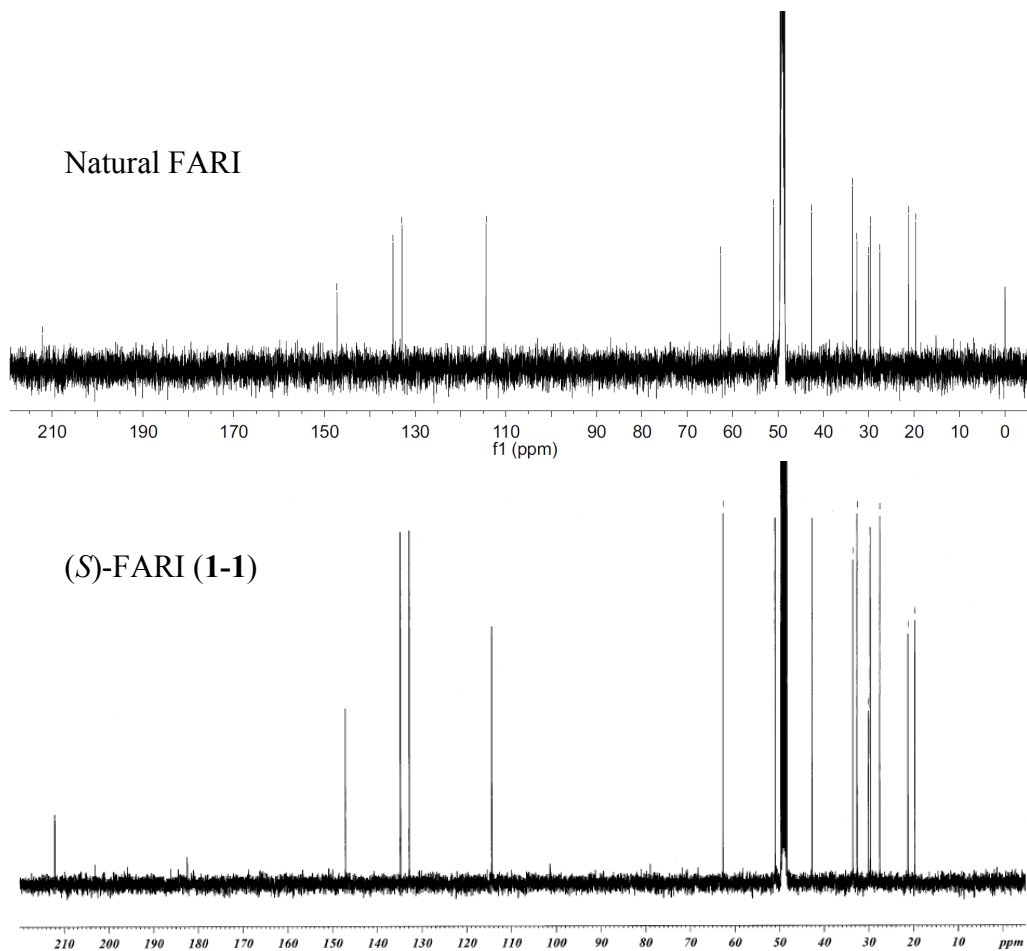


Figure 1-5. Comparison of ^{13}H NMR spectra of natural FARI, and synthetic (S)-1-1 in CD_3OD

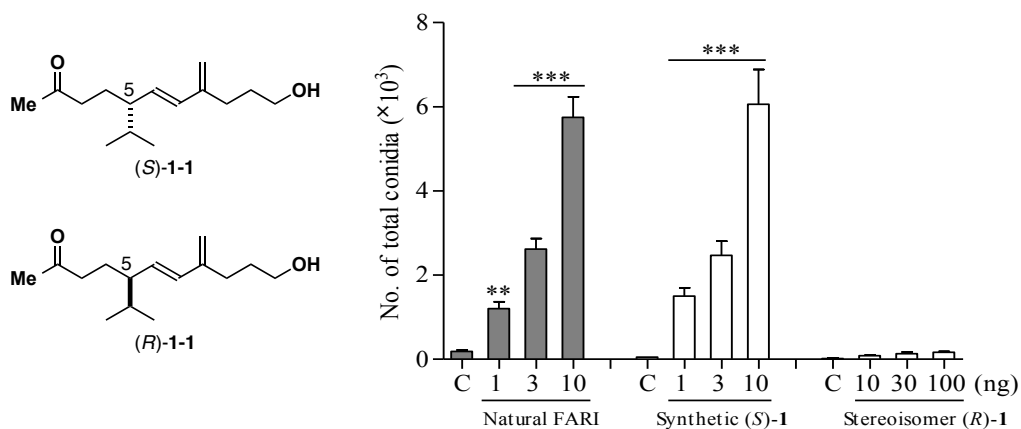
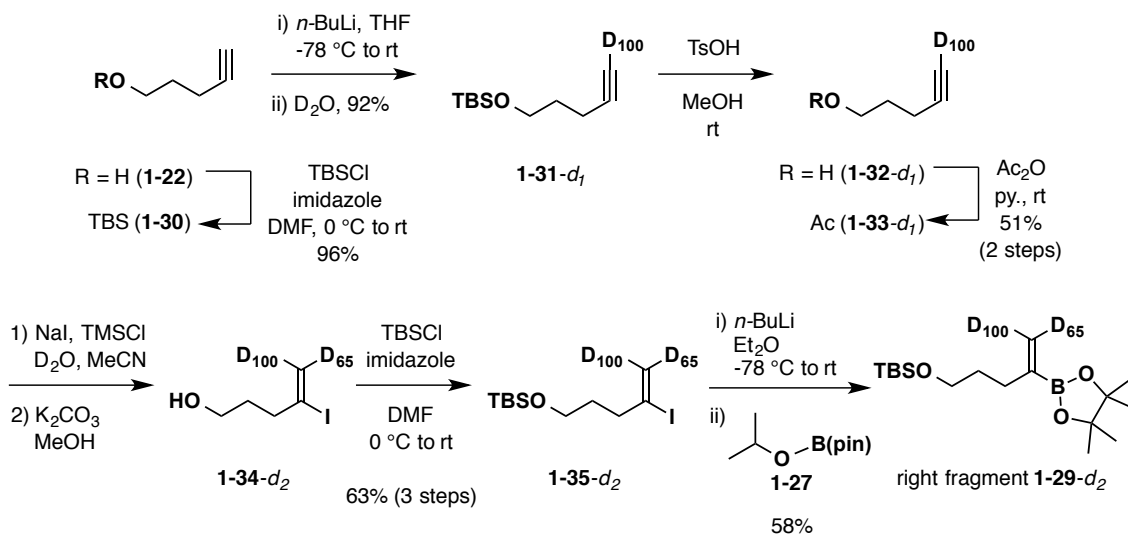


Figure 1-6. Conidia formation in *F. graminearum* induced by two synthesized isomers (S)- and (R)-1-1, in comparison with natural FARI. C, negative control.¹²⁾

3-4. 微量定量分析のための標準物質 FARI- d_2 の合成

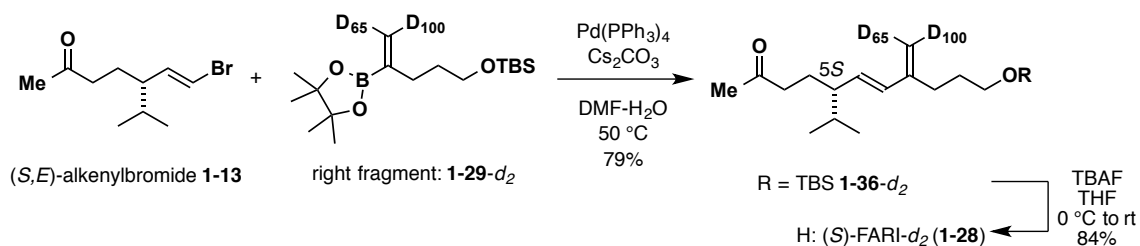
LC-MS による(S)-FARI (1-1)の微量定量分析に必要な内部標準物質として、(S)-FARI- d_2 (1-28)を合成した。この場合、right fragment として 1-29- d_2 を調製できれば、3-2節と同様の手法で(S)-1-28を合成することができる。

そこで、Scheme 1-8に示すように、対応する right fragment 1-29- d_2 を調製した。Pent-4-yn-1-ol 1-22の水酸基をTBS基で保護して1-30としたのち、*n*-BuLiによって1-30のアセチリドを発生させ、 D_2O を加えることでアセチレン末端を重水素化し、文献公知の1-31- d_1 とした¹³⁾。次にMeOH中、TsOHを用いてTBS基を脱保護し、生じた1-32- d_1 の水酸基をアセチル化することでacetate 1-33- d_1 を得た。これを精製することなく、Ishiiらの手法(NaIとTMSCl、 D_2O から調製したDIとアルキンの反応)^{9a)}によってヨウ化重水素化したのち、MeOH中、 K_2CO_3 を用いた脱アセチル化を続けて行うことでvinyliodide 1-34- d_2 へと導いた。最後に、水酸基のTBS化で得た1-35- d_2 のハロゲン-リチウム交換と続く*i*-PrO-B(pin) 1-27との反応によって望むright fragment 1-29- d_2 を調製した^{9b)}。なお、得られた1-31- d_1 および1-29- d_2 の重水素化率は生成物の¹H NMRスペクトルの積分値から決定し、それぞれ100%、65%であった。



Scheme 1-8. Preparation of left fragment 1-29- d_2

Right fragment 1-29- d_2 と left fragment: (S,E)-1-13 との Suzuki-Miyaura coupling は、3-3節で示したものと同一条件で行い、所望の(S,E)-diene 1-36- d_2 を79%収率で得た (Scheme 1-9)。最後に、TBAFを用いてTBS基を脱保護することにより、(S)-FARI- d_2 (1-28)の合成を完了した。



Scheme 1-9. Synthesis of (*S*)-FARI-*d*₂ (**1-28**)

合成した (*S*)-FARI-*d*₂ (**1-28**)は、浙江大学の Qi らによって、UHPLC-ESI MS/MS を用いた微量定量分析の内部標準物質として利用された¹²⁾。実際に、*F. graminearum* 以外の6種の *Fusarium* 菌において、0.10-0.32 μg/L の濃度で (*S*)-FARI (**1-1**)の内生が確認され、FARI が *Fusarium* 属における普遍的な内因性物質であることが強く示唆された (Figure 1-7)。

Species	Strain ^[a]	FARI (μg L ⁻¹) ^[b]
<i>F. proliferatum</i>	CGMCC3.4759	0.18 ± 0.04
<i>F. avenaceum</i>	CGMCC3.6813	0.11 ± 0.01
<i>F. equiseti</i>	CGMCC3.6911	0.30 ± 0.05
<i>F. culmorum</i>	CGMCC3.4595	0.32 ± 0.10
<i>F. oxysporum</i>	CGMCC3.6787	0.15 ± 0.01
<i>F. verticillioides</i>	CGMCC3.7995	0.10 ± 0.02

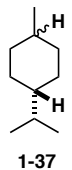
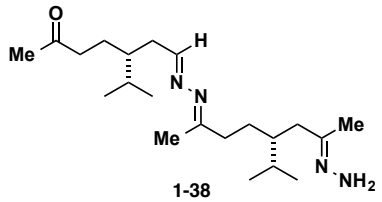
[a] The strains were purchased from the China General Microbiological Culture Collection Center (CGMCC, Beijing, China). [b] The values were determined by UKPLC-ESIMS/MS analysis of FARI-containing fractions, which were obtained by the cartridge separation of the EtOAc layer of filtered culture broths, with synthetic FARI-*d*₂ as the internal standard. The experiments were repeated three times, and the data are presented as means ± SEM.

Figure 1-7. Interspecies universality of FARI in *Fusarium* species (n = 3)¹⁰⁾

References and notes

- 本合成では、Tokyo Chemical Industry Co., Inc.から limonene の両エナンチオマーを購入、利用した。光学純度に関する情報を下に示した。
d-(+)-limonene $[\alpha]_D^{20} = +113$ (*c* 10, EtOH), purity: 96.9% (GC)
l-(-)-limonene $[\alpha]_D^{20} = -113$ (*c* 10, EtOH), 98.7% ee (GC), purity: 96.9% (GC)
- White, J. D.; Ruppert, J. F.; Avery, M. A.; Torii, S.; Nokami, J. *J. Am. Chem. Soc.*

1981, 103, 1813-1821.

- 3) Adams 触媒 (PtO₂) を用いた二置換オレフィンの選択的水素化では、所望の **1-17** と過剰還元が進行した **1-37** の混合物として得られ、¹H NMR スペクトルの解析から、その混合比は 8:1 であった。次の Lemiux-Johnson 酸化には、ここで得られた混合物を用いた。
- 
- 4) a) Wender, P. A.; Bi, F. C.; Brodney, M. A.; Gosselin, F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2105-2108. b) Yu, W.; Mei, Y.; Kang, Y.; Hua, Z.; Jin, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217-3219.
- 5) Takeda, T.; Sasaki, R.; Yamauchi, S.; Fujiwara, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *53*, 557-566.
- 6) Hydrazone **1-18** の濃縮によってヒドラゾンとケトン部位の分子間反応が進行し、次のような azine **1-38** が副生成物として生じたと推測している。
- 
- 7) 一部の検討は、(*S*)-*gem*-dibromide **1-14** を基質として用いて行った。Table 1-1 には(*R*)-**1-14** を記載した。
- 8) a) Schwesinger, R. *Chimia*, **1985**, *39*, 269-272. b) Kondo, Y.; Ueno, M.; Tanaka, Y. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2005**, *63*, 453-463.
- 9) a) Kamiya, N.; Chikami, Y.; Ishii, Y. *Synlett* **1990**, *11*, 675-676. b) Morrill, C.; Funk, T. W.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7733-7736.
- 10) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- 11) (*S*)-FARI (**1-1**)の原料である *d*-(+)-limonene (**1-16**)の比旋光度の絶対値は、*l*-(-)-limonene (**1-16**, 98.7% ee)の示した比旋光度の絶対値と一致する。したがって、*d*-(+)-limonene (**1-16**)の光学純度も 98.7% ee として議論できると考えた。
- 12) Qi, J.; Cheng, L.; Sun, Y.; Hirata, Y.; Ushida, N.; Ma, Z.; Nishikawa, T.; Xiang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8100-8104.
- 13) Liu, X.; Deaton, T. M.; Haeffner, F.; Morken, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11485-11489.

第4章

総括

Fusarium 菌は、ムギやイネ、トウモロコシといった重要作物に対して赤カビ病 (*Fusarium head blight*) を引き起こす植物病原菌としてだけでなく、動物に対して中毒症状を引き起こすマイコトキシンの毒素生産菌としても知られ、我々の生活に密接に関わっている。*Fusarium asexual reproduction inducer* (FARI, **1-1**) は、2018年に *F. graminearum* の無性生殖を誘導する内因性物質として初めて単離、構造決定されたセスキテルペンである (**Figure 4-1**)。しかし、FARI (**1-1**) がごく微量しか得られないために絶対立体配置は未決定であり、**1-1** を利用した生物学研究も行えないでいた。そこで本研究では、提出された FARI の化学構造が *Fusarium* 菌の分生子形成を誘導するシグナル分子本体であることの確認と絶対立体配置の決定、化合物の量的供給を目的とし、FARI (**1-1**) の全合成研究を開始した。

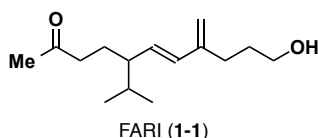
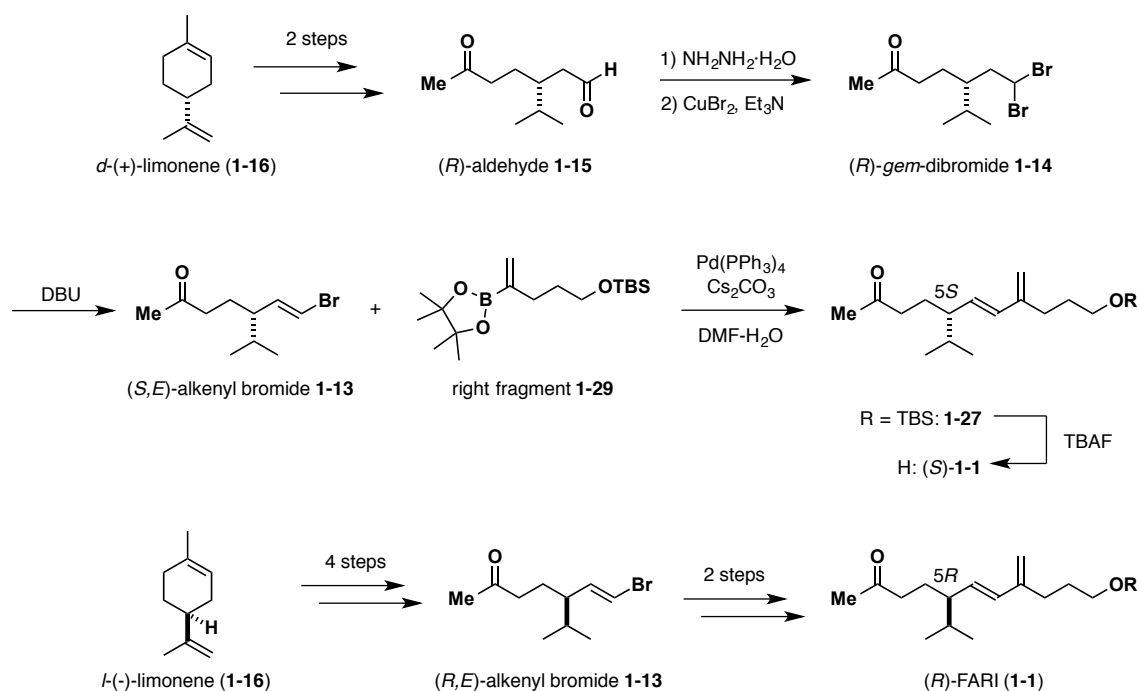


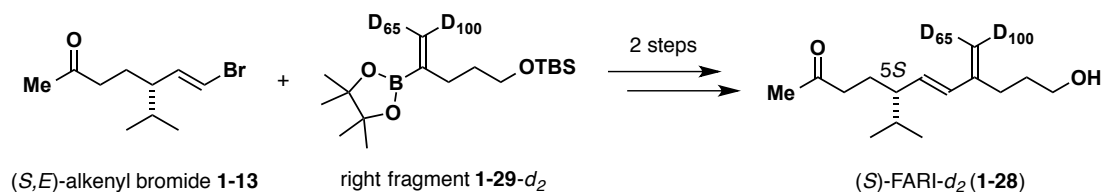
Figure 4-1. Planner structure of FARI (1-1)

本研究では、left fragment **1-13** と right fragment **1-29** の Suzuki-Miyaura coupling を利用した収束的合成法を開発し、(*S*)および(*R*)-FARI (**1-1**)の全合成を達成した (**Scheme 4-1**)。すなわち、*d*-(+)-limonene (**1-16**)から2工程で合成した (*R*)-aldehyde **1-15** に対し、ヒドラジン形成と CuBr_2 を臭素源としたジブロモ化を one-pot で行い、(*R*)-*gem*-dibromide **1-14** を得た。次いで、(*R*)-**1-14** の立体選択的な脱臭化水素化によって所望の立体異性体である (*S,E*)-alkenyl bromide **1-13** へと導き、文献公知の right fragment **1-29** との Suzuki-Miyaura coupling によって、(*S,E*)-diene **1-27** を得ることに成功した。最後に、TBS 基を脱保護することで目的とする (*S*)-FARI (**1-1**)の全合成を完了した。また、同様の手法で *l*-(-)-limonene (**1-16**)から(*R*)-FARI (**1-1**)を合成した。



Scheme 4-1. Total syntheses of (S) and (R)-FARI (1-1)

また、本合成法を使って、LC-MS による微量定量分析に必要な内部標準物質である (S)-FARI- d_2 (1-28) を合成した (Scheme 4-2)。すなわち、重水素化した right fragment 1-29- d_2 を調製したのち、Suzuki-Miyaura coupling を含む 2 工程で (S)-FARI- d_2 (1-28) に導いた。



Scheme 4-2. Synthesis of (S)-FARI- d_2 (1-28)

以上のように、本研究では FARI の収束的合成法を確立し、その不斉合成を達成した。合成した両エナンチオマーを用いた生物試験によって、(S)-FARI が天然から単離された FARI と同様に *Fusarium* 菌の分生子形成を誘導することが明らかとなった。本結果から、提出された FARI の構造が分生子形成に関わるシグナル分子本体であり、その絶対立体配置が S 配置であると結論づけた。さらに、(S)-FARI- d_2 (1-28) を利用した微量定量分析によって、*Fusarium* 菌の異なる種間においてもその内生が確認され、FARI が *Fusarium* 菌の普遍的な内因性物質であ

ることが示された。

第2部

硝化作用の抑制物質ブラキアラクトンの 化学合成研究

第 1 章

序論

1-1. 緒言：硝化作用と農業・環境問題

近代以降、増え続ける世界人口を支えるため、食糧供給に関わる農業が発展してきた。特に、作物の生産性が著しく向上した背景には、大気中の窒素固定に依存した従来の手法ではなく、無機態窒素を含む化学肥料を農地に投入する新しい農業システムが浸透したことにある¹⁾。現在、窒素循環を議論するための1つの指標として、生態圏に存在する窒素成分を「reactive N (Nr)」として扱う概念が提案されており、分子状窒素 (N_2) を除く全ての含窒素化合物（例えば、 NH_3 、 NO_3 、 NO_x 、 N_2O 、アミン、有機態窒素）がこれに該当する。Fowler らの報告では、ハーバー・ボッシュ法によって産業的に製造される Nr の量は年間 120 Tg (Tg: teragram) にのぼり、生物学的なプロセスで大気中から陸地に固定される量 (年間 63 Tg) の2倍以上にもなる²⁾。また、このうち約8割が農業に必要な窒素肥料に相当することが Galloway らによって報告されている³⁾。このことから、化学肥料に依存する農業が、人為的に環境中へ放出される窒素源の量と密接に関わっていることが分かる。

一方で、自然界における窒素サイクルの1つとして、土壌中の硝化細菌群である *Nitrosomonas* 属や *Nitrobacter* 属による「硝化作用」が知られている⁴⁾。硝化は、無機態窒素であるアンモニアから亜硝酸 (HNO_2)、さらには硝酸 (NO_3^-) へと変換する酸化プロセスを指す。具体的には、*Nitrosomonas* 属などのアンモニアモノオキシゲナーゼ (AMO) によるアンモニアからヒドロキシアミンへの酸化、続くヒドロキシアミンオキシドレダクターゼ (HAO) による亜硝酸への酸化と *Nitrobacter* 属などによる硝酸への酸化工程からなる。近代の農業システムの中で問題となっているのが、無機態窒素肥料の大量使用に伴う過剰な硝化作用による環境への影響であり、最終的な酸化生成物である硝酸の溶脱や、硝化や脱窒の際に副生する亜酸化窒素 (N_2O)⁴⁾ が原因として挙げられる。例えば、前者では、硝酸による土壌の酸性化に加えて、降雨による硝酸の溶脱や地下水汚染が起こる。また、後者では、二酸化炭素の298倍の地球温暖化係数 (GWP) を示す N_2O が地球温暖化に影響するだけでなく⁵⁾、成層圏でのオゾン層の破壊にも関与することが知られている⁶⁾。

このような背景の中、土壌中の硝化作用の改善を目的として、今日までに多くの硝化作用抑制物質が上市されてきた⁷⁾。例えば、合成化学品の例として、2-chloro-6-(trichloromethyl)pyridine (Nitrapyrin) や 2-amino-4-chloro-methylpyridine (AM)、3,4-dimethylpyrazole-phosphate (DMPP)、dicyandiamide (DCD) が挙げられる (Fig 2-1)。しかし、実際の施用条件 (気温や降雨量など) の影響で十分な効果が発揮されないといった課題も残っている。そこで、近年では、生物的硝酸化

成抑制 (biological nitrification inhibition : BNI) という生物学的アプローチが注目されている⁸⁾。これら BNIs を活用することで、無機窒素肥料の低減、それに伴う環境問題の解決によって、持続可能な農業への転換が強く求められている。

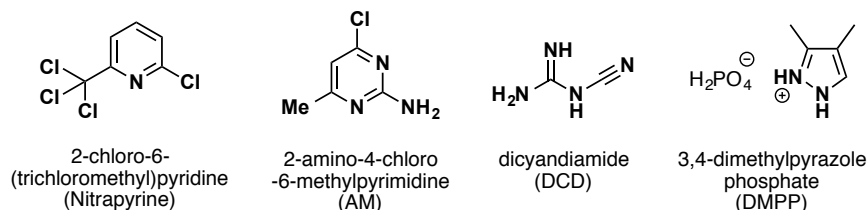


Fig 2-1. Examples of synthetic nitrification inhibitors

1-2. ブラキアラクトンおよび類縁体の構造

(1) ブラキアラクトンの単離・構造決定

アフリカや南米の熱帯地域に広く分布するクリーピングシグナルグラス (*Brachiaria humidicola*) の植生する地域では、古くから硝化作用の抑制が観察されていた。Brachialactone (2-1) は、2009年に国際農林水産業研究センターの Subbarao らのグループによって、*Brachiaria humidicola* の根の浸出液から硝化作用の抑制効果を示す成分として単離・命名された化合物である⁹⁾。その化学構造は、各種 NMR による分光学的手法、質量分析、CD スペクトルの解析から、5-8-5員環の三環性骨格を主骨格とする fusicoccane 型ジテルペンであると決定された。さらに、既知の5-8-5員環には見られない δ -ラクトン構造を有しており、極めてユニークな四環性骨格からなる天然物である。なお、その相対立体配置は、二次元 NMR スペクトルから決定されたものの、絶対立体配置については現在も明らかになっていない。

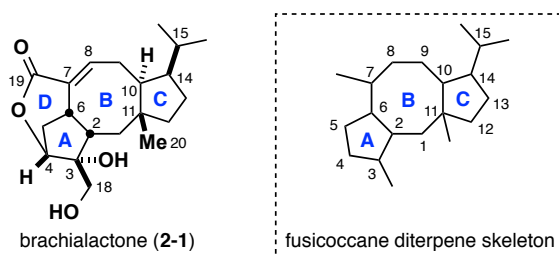


Figure 2-1. Structure of brachialactone (2-1)

(2) ブラキアラクトン類縁体

2020年、Hohenheim大学の Rasche らのグループは、*Brachiaria humidicola* の

根の浸出液から新たな brachialactone 類縁体 (2-2~2-4) を単離した (Figure 2-2)¹⁰⁾。彼らは、二次元 NMR スペクトルおよび MS の解析によって、これら新規類縁体の化学構造を 3-*epi*-brachialactone (2-2)、16-hydroxy-3-*epi*-brachialactone (2-3)、3,18-epoxy-9-hydroxy-4,7-*seco*-brachialactone (2-4) であると決定した。それぞれの構造は、A 環上 C 3 位の立体配置が異なるほか、C 環イソプロピル基上の C16 位や B 環上の C9 位における酸化的修飾を受けている点が特徴として挙げられる。

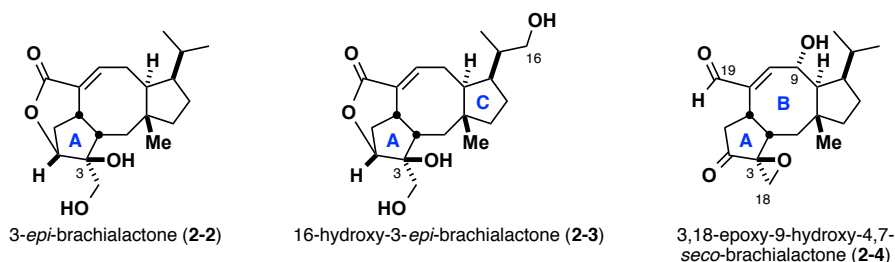


Figure 2-2. Structures of brachialactone analogues from *Brachiararia humidicola*

1-3. ブラキアラクトンおよび類縁体の生物活性と構造活性相関

Brachialactone (2-1) による硝化作用の抑制は、硝化酵素である AMO および HAO の阻害にあることが Subbarao らによって明らかにされた⁸⁾。 *Nitrosomonas europaea* に対する *in vitro* 試験では、2-1 が $ED_{80} = 10.6 \mu\text{M}$ で硝化作用を阻害し、合成阻害剤である DCD ($ED_{80} = 2,200 \mu\text{M}$) や nitrapyrine ($ED_{80} = 5.8 \mu\text{M}$) 同様に硝化作用の抑制物質であることが報告されている。また、類縁体の単離に成功した Rasche らは、brachialactone (2-1) と新規類縁体を用いて、*N. europaea* における硝化作用の阻害活性を評価した⁹⁾。その阻害活性は、3-*epi*-brachialactone (2-2) ($ED_{50} = \sim 20 \mu\text{g/mL}$) > 3,18-epoxy-9-hydroxy-4,7-*seco*-brachialactone (2-4) ($ED_{50} = \sim 40 \mu\text{g/mL}$) > brachialactone (2-1) ($\geq 40 \mu\text{g/mL}$ で阻害活性を示す) > 16-hydroxy-3-*epi*-brachialactone (2-3) (10-40 $\mu\text{g/mL}$ で阻害活性なし) の順で強く、特に A 環上 C 3 位の立体化学が活性発現に重要であることを示した。このことから、本天然物を利用した構造活性相関研究を行うことで、AMO あるいは HAO に対してより強力な阻害活性を示す阻害剤の構造最適化が可能であることが示唆された。

1-4. 本研究の目的

Brachialactone (2-1) は、硝化細菌の HAO および AMO を阻害することで硝化作用の抑制活性を示し、*Brachiararia humidicola* による BNI の活性本体として報告された fusicoccane 型ジテルペンである。最近になって報告された類縁体 (2-2~

2-4) の生物活性の評価から、硝化酵素の阻害における三環性骨格上の置換基の立体化学と酸化度の重要性が示唆されたが、その構造活性相関研究は天然物を利用した範囲に限られている。これは、複雑な三次元構造を有し、高度に酸素官能基化された 5-8-5 型テルペノイドを自在に合成・修飾可能な手法が十分提供されていないためである。

Brachialactone (2-1) および類縁体 (2-2~2-4) の全合成を通して、5-8-5 型テルペノイドの新たな骨格構築法を提供できれば、有機合成化学分野の発展に貢献できると考えた。さらに、非天然型 brchiakactone 誘導体による詳細な構造活性相関研究が可能となれば、硝化作用を抑制する新たな阻害剤の開発につながると期待できる。そこで本研究では、有機合成化学および生物活性の両視点から魅力的な標的である brachialactone (2-1) の全合成の達成を目的とした。

References

- 1) Erisman, J. W.; Galloway, J.; Seitzinger, S.; Bleeker, A.; Butterbach-Bahl, K. *Curr. Opin. Environ. Sustain.* **2011**, *3*, 281-290.
- 2) Fowler, D.; Coyle, M.; Skiba, U.; Sutton, M. A.; Cape, J. N.; Reis, S.; Sheppard, L. J.; Jenkins, A.; Grizzetti, B.; Galloway, J. N.; Vitousek, P.; Leach, A.; Bouwman, A. F.; Butterbach-Bahl, K.; Dentener, F.; Stevenson, D.; Amann, M.; Voss, M. *Phil. Trans. Roy. Soc. B.* **2013**, *368*, 20130164.
- 3) Galloway, J. N.; Townsend, A. R.; Erisman, J. W.; Bekunda, M.; Cai, Z.; Freney, J. R.; Martinelli, L. A.; Seitzinger, S. P.; Sutton, M. A. *Science* **2008**, *320*, 889-892.
- 4) 2021 年、兵庫県立大学の城らの共同研究グループは、無損傷結晶構造解析と時分割赤外分光法を利用して *Fusarium oxysporum* の一酸化窒素還元酵素 (NOR: nitric oxide reductase) を解析し、N₂O の発生機構を初めて明らかにした。
Nomura, T.; Kimura, T.; Kanematsu, Y.; Yamada, D.; Yamashita, K.; Hirata, K.; Ueno, G.; Murakami, H.; Hisano, T.; Yamagiwa, R.; Takeda, H.; Gopalasingam, C.; Kousaka, R.; Yanagisawa, S.; Shoji, O.; Kumasaka, T.; Yamamoto, M.; Takano, Y.; Sugimoto, H.; Tosha, T.; Kubo, M.; Shiro, Y. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2021**, *118*, e2101481118.
- 5) Parry, M. L.; Canziani, O. F.; Palutikof, J. P.; van der Linden, P. J.; Hanson, C. E. (Eds) IPCC, 2007: *Climate Change 2007: Impacts, Adaptation and Vulnerability. Contribution of Working Group II to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*. Cambridge, UK: Cambridge

University Press. 212p.

- 6) Ravishankara, A. R.; Daniel, J. S.; Portmann, R. W. *Science* **2009**, 326, 123-125.
- 7) Subbarao, G. V.; Ito, O.; Sahrawat, K. L.; Berry, W. L.; Nakahara, K.; Ishikawa, T.; Watanabe, T.; Suenaga, K.; Rondon, M.; Rao, I. M. *Crit. Rev. Plant. Sci.* **2006**, 25, 303-335.
- 8) a) Subbarao, G. V.; Ishikawa, T.; Ito, O.; Nakahara, K.; Wang, H. Y.; Berry, W. L. *Plant Soil* **2006**, 288, 101-112. b) グントウール スバラオ、伊藤 治、農業および園芸 (2008年)、第83巻、第3号、335-345頁 c) Subbarao, G. V.; Rao, I. M.; Nakahara, K.; Ando, Y.; Sahrawat, K. L.; Tesfamariam, T.; Lata, J. C.; Boudsocq, S.; Miles, J. W.; Ishitani, M.; Peters, M. *Trop. grassl.-Forrajes trop.* **2013**, 1, 168-174. d) Coskun, D.; Britto, D. T.; Shi, W.; Kronzucker, H. J. *Nat. Plants* **2017**, 3, 17074.
- 9) Subbarao, G. V.; Nakahara, K.; Hurtado, M. P.; Ono, H.; Moreta, D. E.; Salcedo, A. F.; Yoshihashi, A. T.; Ishikawa, T.; Ishitani, M.; Ohnishi-Kameyama, M.; Yoshida, M.; Rondon, M.; Rao, I. M.; Lascano, C. E.; Berry, W. L.; Ito, O. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, 106, 17302-17307.
- 10) Egenolf, K.; Conrad, J.; Schöne, J.; Braunberger, C.; Beifuß, U.; Walker, F.; Nuñez, J.; Arango, J.; Karwat, H.; Cadisch, G.; Neumann, G.; Rasche, F. *Plant Physiol. Biochem.* **2020**, 154, 491-497.

第 2 章

合成計画

2-1. 他の研究グループによる 5-8-5 型テルペノイドの全合成と合成戦略

Brachialactone は、5-8-5 員環骨格からなるテルペノイドの 1 つである。本骨格を特徴とする天然物ファミリーとして、植物の萎凋毒素であるジテルペノイド配糖体 fusicoccin A に代表される fusicoccane 型ジテルペンや、抗腫瘍活性を示すことで知られる ophiobolin A に代表される ophiobolane 型セスタテルペンが挙げられる¹⁾。

これら 5-8-5 型天然物の注目すべき点として、14-3-3 タンパク質に作用することで様々な生物活性を示すことが挙げられる²⁾。14-3-3 タンパク質は全ての真核生物（動物、植物、真菌）に普遍的に保存されており、タンパク質-タンパク質相互作用 (protein-protein interactions: PPI) を介して、タンパク質のフォールディングや局在化、さらに他の PPIs の活性化や阻害などに関与し、細胞内プロセスのネットワークを制御する^{2b)}。例えば、fusicoccin A は、植物の H⁺-ATPase と 14-3-3 タンパク質の安定化をもたらし、その萎凋を引き起こすことが報告されている。近年、様々な疾病に PPIs が関与していることが明らかにされ、5-8-5 型テルペノイドは医薬分野でのリード化合物としても注目されている。

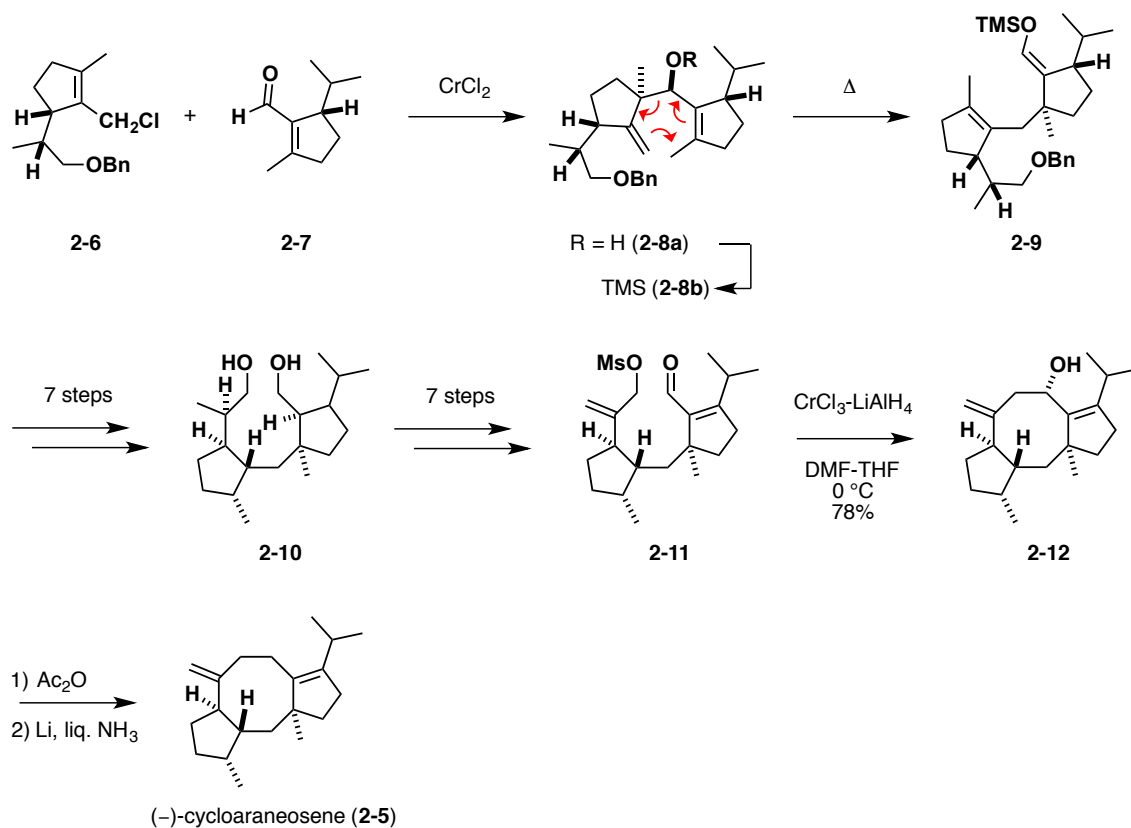
一方で、これら天然物を合成化学的観点から見た場合、8 員環の構築が全合成における最大の課題となる。中員環の構築は、①環化に伴う渡環相互作用と②環歪みによる環化生成物の不安定性から、一般的にエントロピー的に不利な反応様式であることが知られている³⁾。したがって、遷移金属触媒を用いたカップリング反応や不斉有機触媒の開発など、多様な分子を自在に合成可能となったとされる今日の有機合成化学分野においても、高度に官能基化され、複雑な立体構造を有する中員環天然物の合成は挑戦的な領域である⁴⁾。

このように、5-8-5 員環からなる三環性テルペノイドは、その特異な化学構造と生物活性から多くの合成化学者を魅了し、古くから標的分子として研究されてきた。以下に、これまでに報告されている関連天然物の全合成例とそれらにおける 8 員環構築の合成戦略を示す。

(1) N. Kato: Nozaki-Hiyama coupling (1986)⁵⁾

Kato らは、分子内 Nozaki-Hiyama 反応を利用した(-)-cycloaraneosene (**2-5**) の全合成を達成した (**Scheme 2-1**)。まず、イリドイド誘導体 **2-6** から発生させたアリルクロム反応剤の **2-7** への付加によって得た **2-8b** の Cope 転位によって **2-9** とした。さらに 7 工程で得られる diol **2-10** から鍵反応前駆体である allylic mesylate **2-11** へと導いたのち、系中で調製した CrCl₂ による分子内 Nozaki-Hiyama 反応によって 78% 収率で 8 員環化合物 **2-12** を得ることに成功した。最後に 8 員

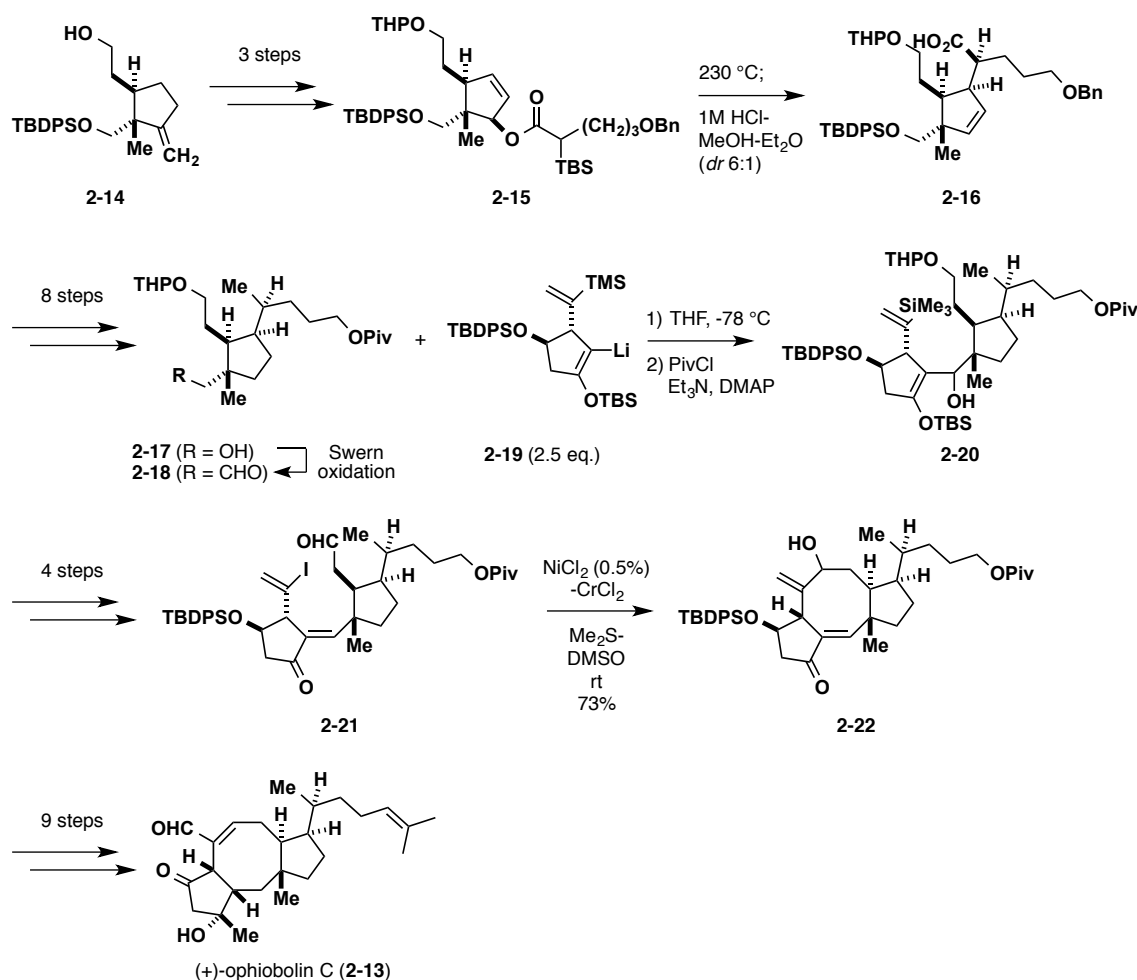
環上の水酸基を2工程で脱酸素化することで、(-)-cycloaraneosene (2-5) の全合成を完了した。



Scheme 2-1. Total synthesis of (-)-cycloaraneosene (2-5) by Kato

(2) Y. Kishi: Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) coupling (1989) ⁶⁾

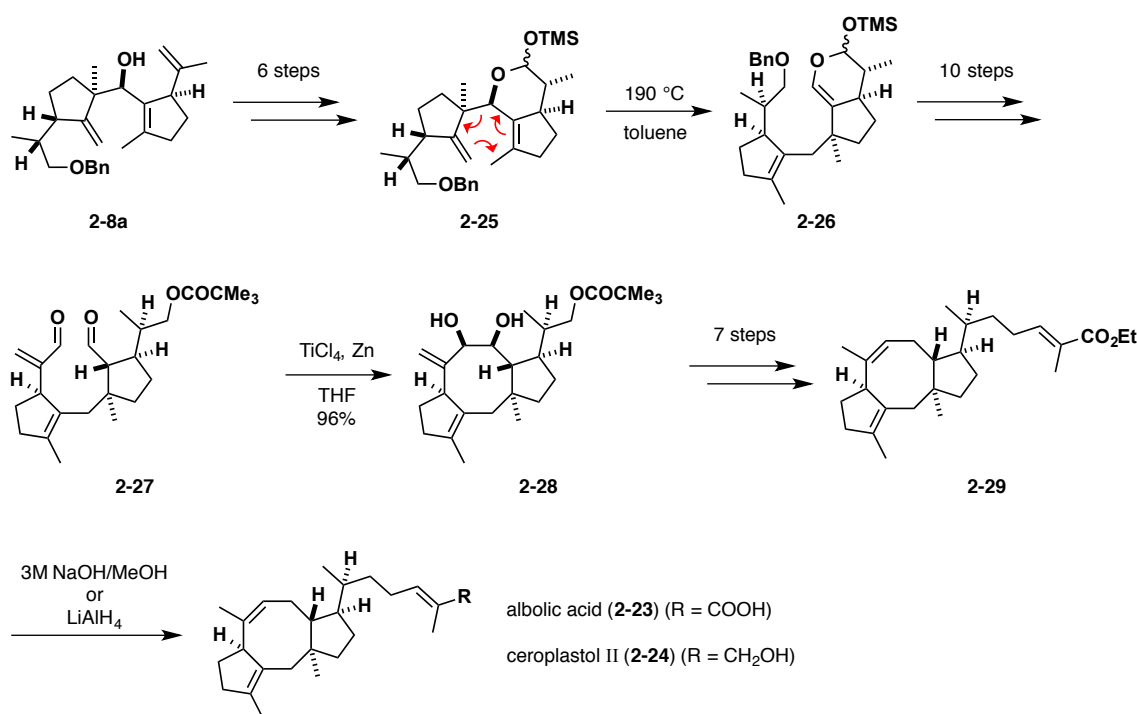
Kishiらは、分子内 Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) 反応を利用した(+)-ophiobolin C (2-13) の全合成を報告した (Scheme 2-2)。まず、alcohol 2-14 から3工程で得た ester 2-15 に対し、Brook 転位と Claisen 転位のタンデム型反応を適用することで、C 環に必要な側鎖部位を導入した 2-16 を合成したのち、さらに8工程でC環ユニットである 2-17 を立体選択的に合成した。その酸化で得られる aldehyde 2-18 に対し、別途調製した A 環構造を有するビニルリチウム試薬 2-19 を付加して 2-20 とし、次いでビニルシランのヨウ素化を含む4工程で環化前駆体 2-21 を調製した。本環化前駆体に対して NHK 反応を適用することで、73%収率で望む8員環生成物 2-22 を単一のジアステレオマーとして得ることに成功している。最後に、B 環上の酸化度の調整と C 環上にある側鎖部位の増炭を含む9工程を経て、(+)-ophiobolin C (2-13) の全合成を達成した。



Scheme 2-2. Total synthesis of (+)-ophiobolin C (2-13) by Kishi

(3) N. Kato: McMurry coupling (1988) ⁷⁾

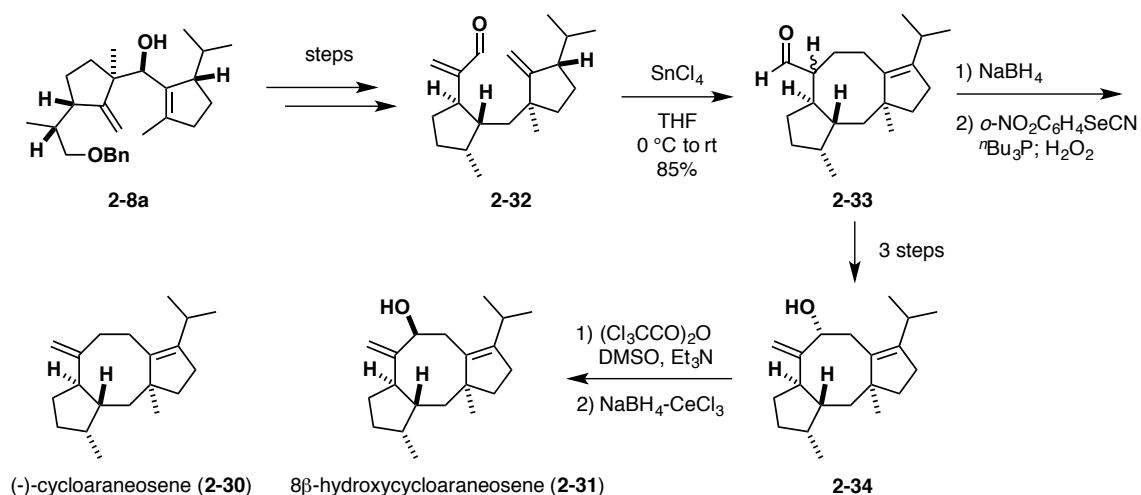
Kato らは、McMurry coupling を利用した albiolic acid (2-23) および ceroplastol II (2-24) の全合成を報告した (Scheme 2-3)。2-8a から 6 工程で導いた siloxy acetal 2-25 の Cope 転位によって転位生成物 2-26 を得たのち、10 工程を経て環化前駆体である dial 2-27 を調製した。この 2-27 に対する McMurry coupling によって 8 員環を構築し、diol 2-28 を 96% 収率で得ることに成功している。さらに、8 員環上の酸化度の調整と側鎖部位の増炭反応を含む 7 工程で 2-29 に変換したのち、側鎖末端にあるエステルの加水分解によって albiolic acid (2-23) を、アルコールへの還元によって ceroplastol (2-24) をそれぞれ合成し、ophiobolane 型セスタテルペンの初の全合成を達成した。



Scheme 2-3. Total syntheses of albolin acid (2-23) and ceroplastol II (2-24) by Kato

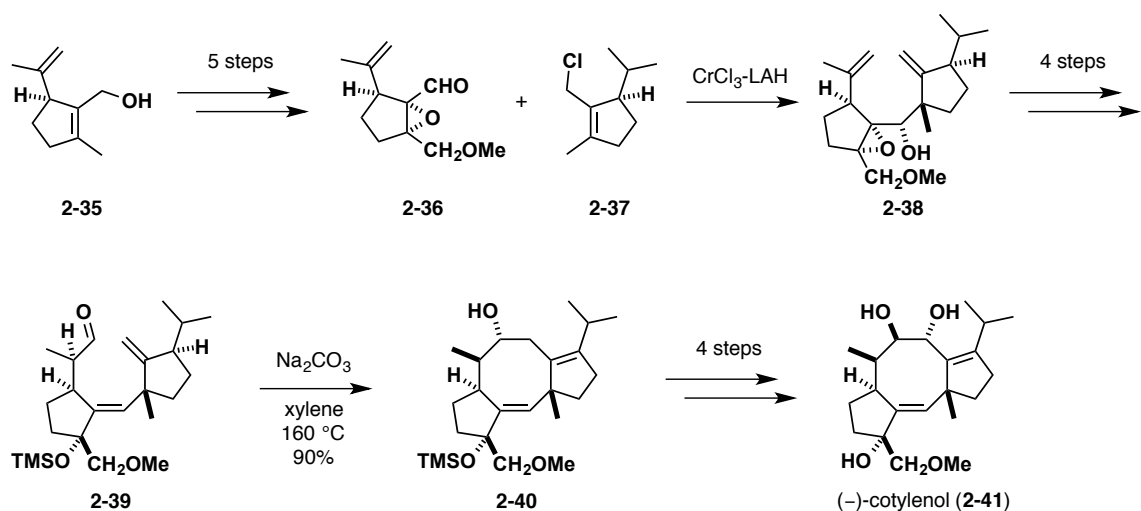
(4) N. Kato: ene reaction (1989, 1994) ⁸⁾

Kato らは、分子内 ene 反応を利用して(-)-cycloaraneosene (2-30) および 8β-hydroxycycloaraneosene (2-31) の全合成を達成した (Scheme 2-4)。1986 年にその合成を報告した 2-8a から数工程で調製した環化前駆体 2-32 に対し、SnCl₄ を Lewis 酸として用いた分子内 ene 反応によって、対応する 8 員環化合物 2-33 を 85% 収率で得ることに成功した。さらに、西沢-Grieco 法による水酸基の脱離を含む 2 工程で(-)-cycloaraneosene (2-30) を、B 環上に水酸基を導入した 2-34 から酸化・還元による水酸基の立体配置の反転によって 8β-hydroxycycloaraneosene (2-31) をそれぞれ合成した。



Scheme 2-4. Total syntheses of (-)-cycloaraneosene (2-30) and 8β-hydroxycycloaraneosene (2-31) by Kato

また、彼らは、2-35 から5工程で導いた 2-36 と 2-37 との Nozaki-Hiyama coupling で得た 2-38 から A 環上の酸化度を調整した環化前駆体 2-39 に導き、この分子内 carbonyl-ene 反応によって 8員環生成物 2-40 を 90%収率で合成することに成功した (Scheme 2-5)。さらに4工程で B 環上に酸素官能基を導入し、(-)-cotylenol (2-41) の全合成を達成した。

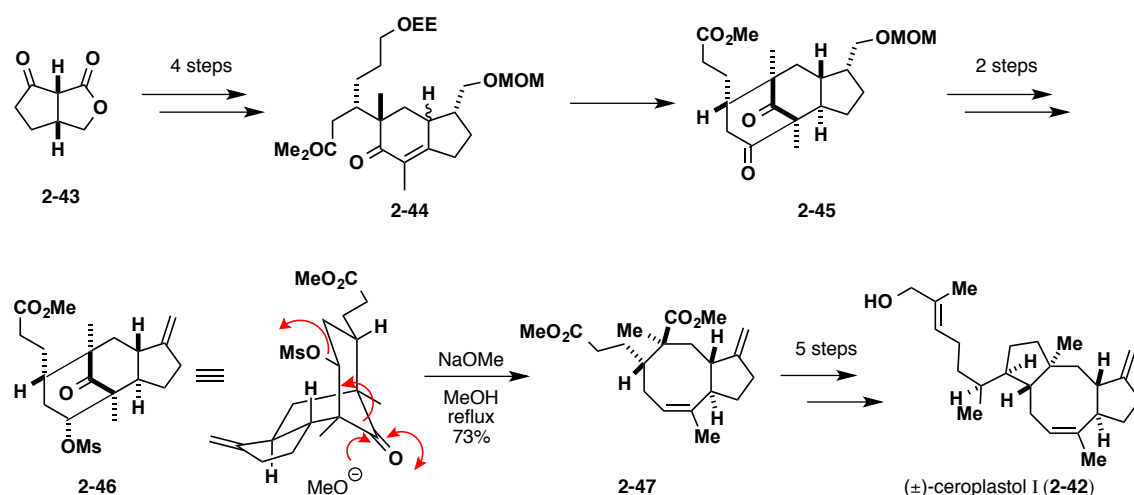


Scheme 2-5. Total synthesis of (-)-cotylenol (2-41) by Kato

(5) R. K. Boeckman: ring enlargement (1989) ⁹⁾

Boeckman らは、橋頭位の炭素-炭素結合の開裂を伴う環拡大反応を利用した

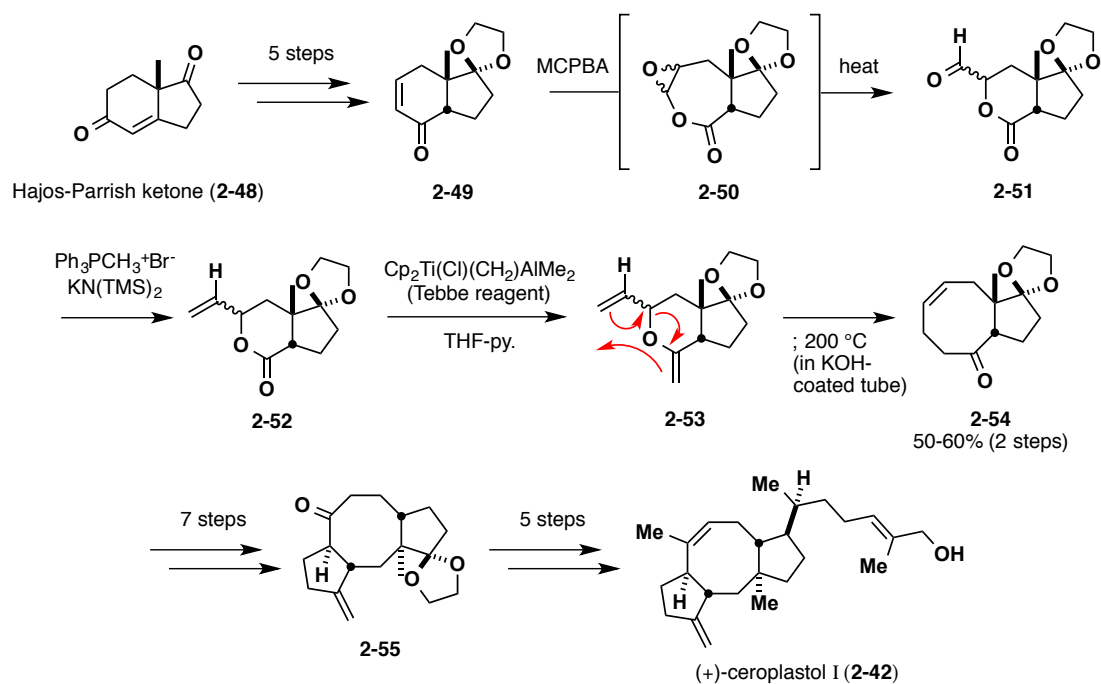
(±)-ceroplastol I (**2-42**) の全合成を報告した (Scheme 2-6)。彼らは、ketolactone **2-43** から 4 工程で調製した **2-44** を経て鍵中間体となる二環性化合物 **2-45** を得た。さらに 2 工程で導いた **2-46** に対して、MeOH 溶媒中で過剰量の NaOMe を作用させることにより、橋頭位の炭素-炭素結合が開裂した 8 員環化合物 **2-47** を 73% 収率で得ることに成功している。さらに、Dieckmann 縮合による 5 員環 (A 環) の形成と対応する側鎖部位の導入を行うことで、(±)-ceroplastol I (**2-42**) の全合成を達成した。



Scheme 2-6. Total synthesis of (±)-ceroplastol I (**2-42**) by Boeckman

(6) L. A. Paquette: Claisen rearrangement (1993)¹⁰⁾

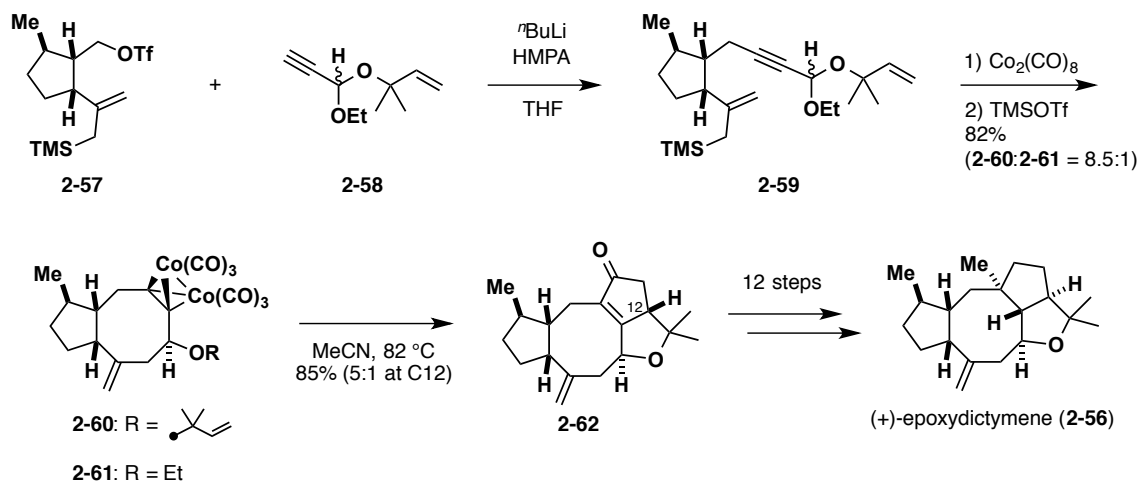
Paquette らは、ビニルエーテルの Claisen 転位によって 8 員環を構築したのち、A 環構築と側鎖部位の導入によって、(+)-ceroplastol I (**2-42**) の全合成を達成した (Scheme 2-7)。まず、Hajos-Parrish ketone (**2-48**) から数工程で enone **2-49** を調製し、MCPBA 酸化によって得られる epoxy lactone **2-50** を系中で加熱することで転位生成物である **2-51** を得た。次いで Wittig 反応によって lactone **2-52** を合成し、Tebbe 試薬を作用させることで得た vinyl ether **2-53** の Claisen 転位によって、2 工程 50-60% 収率で望む 8 員環化合物 **2-54** の合成に成功している。ここから A 環部位を有する **2-55** へと変換したのち、さらに側鎖部位を導入することによって (+)-ceroplastol I (**2-42**) の全合成を完了した。



Scheme 2-7. Total synthesis of (+)-ceroplastol I (2-42) by Paquette

(7) S. L. Schreiber: Nicholas reaction (1994) ¹¹⁾

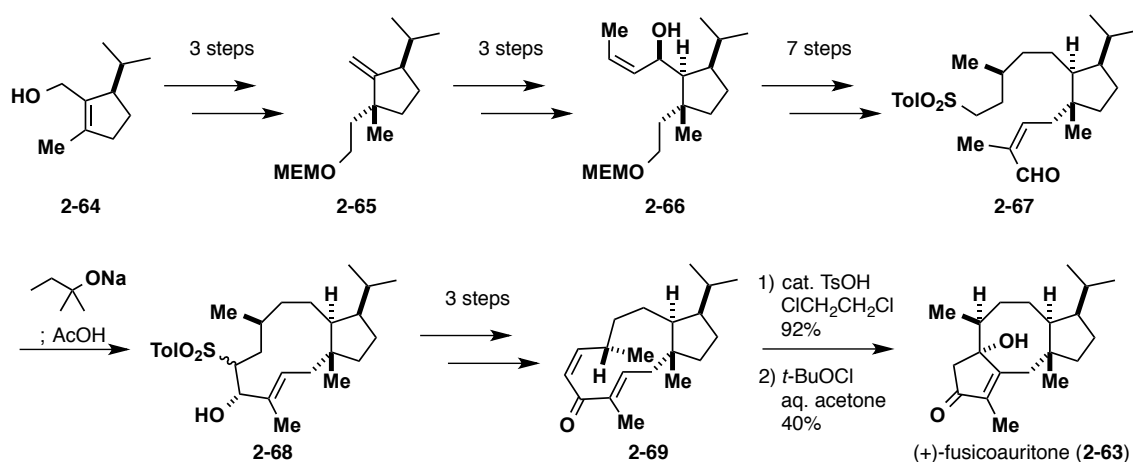
Schreiber らは、分子内 Nicholas 反応による 8 員環構築と続く Pauson-Khand 反応を利用して(+)-epoxydictymene (2-56) の全合成を達成した (Scheme 2-8)。まず、triflate 2-57 と acetylene 2-58 のカップリングによって 2-59 とした。次いで、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ を作用させることで調製したアセチレン-コバルト錯体に対し、Lewis 酸として TMSOTf を作用させることで分子内 Nicholas 反応が進行した 8 員環化合物 2-60 と 2-61 の混合物を 82% 収率で得た。続いて、本錯体に分子内 Pauson-Khand 反応を適用することで、シクロペンテノンを含む複雑な四環性化合物 2-62 を高収率で得ることに成功している。さらに 12 工程の変換を経て、(+)-epoxydictymene (2-56) の全合成を達成した。



Scheme 2-8. Total synthesis of (+)-epoxydictymene (2-56) by Schreiber

(8) D. R. Williams: Nazarov reaction (2007) ¹²⁾

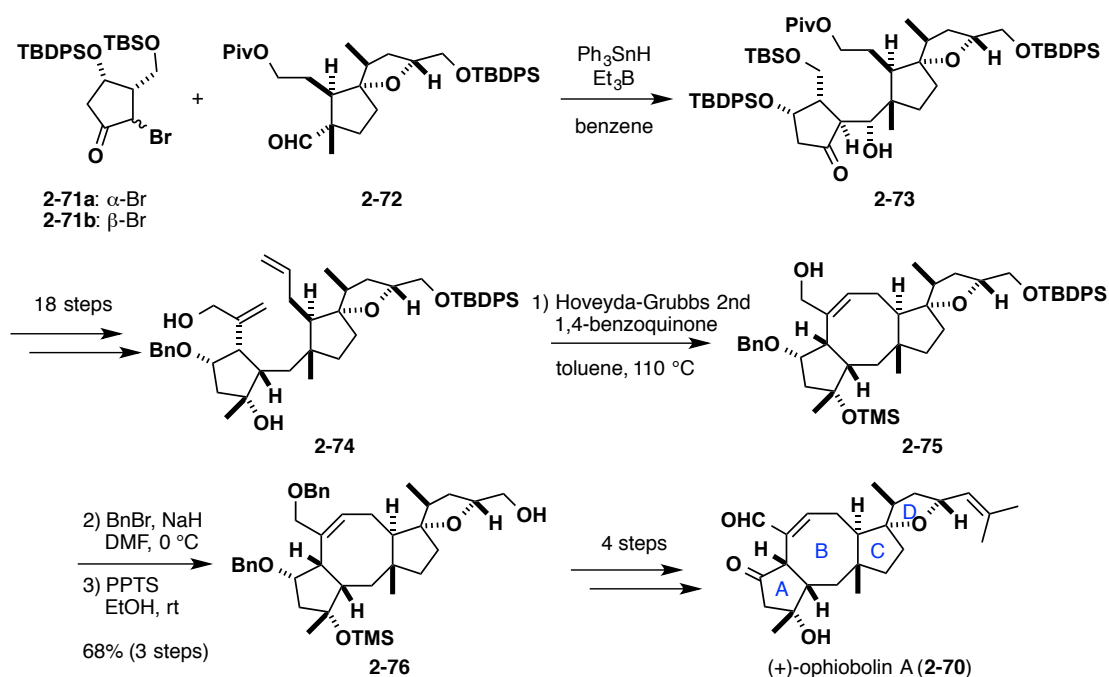
Williams らは、渡環型 Nazarov 反応を利用した(+)-fusicoauritone (**2-63**)の全合成を報告している (**Scheme 2-9**)。彼らは、allylic alcohol **2-64** から数工程で調製した *exo*-olefin **2-65** に対し、立体選択的なヒドロホウ素化-酸化を含む3工程でC環の立体化学を制御した化合物 **2-66** を得ている。さらに7工程で導いた sulfone **2-67** を sodium *tert*-amylate で処理することによって11員環を形成し、 β -hydroxy sulfone **2-68** としたのち、スルホニル基の還元的脱離を含む3工程で環化前駆体となる(*Z*)-enone **2-69** を合成した。最後に、TsOH を用いた Nazarov 環化と *t*-BuOCl による核間部位の酸化を行うことで、(+)-fusicoauritone (**2-63**)の全合成を達成した。



Scheme 2-9. Total synthesis of (+)-fusicoauritone (2-63) by Williams

(9) M. Nakada: ring-closing metathesis (RCM) (2011) ¹³⁾

Nakada らは RCM を鍵反応とした 8 員環構築によって (+)-ophiobolin A (**2-70**) の全合成を報告した (Scheme 2-10)。まず、A 環フラグメント **2-71** および特徴的な側鎖を含む C, D 環フラグメント **2-72** をそれぞれ立体選択的に調製したのち、**2-71** から発生させたホウ素エノラートの **2-72** への付加によって **2-73** を得た。さらに 18 工程を経て、RCM の足掛かりとなるビニル基を有する環化前駆体 **2-74** に変換したのち、1,4-benzoquinone 存在下で第二世代 Hoveyda-Grubbs 触媒を作用させることによって四環性化合物 **2-75** を得ることに成功し、続く水酸基のベンジル化と TBS 基の脱保護を経て 3 工程 68% 収率で **2-76** に導いた。最後に、側鎖末端のイソブテニル基の導入と脱保護を含む 6 工程を経て (+)-ophiobolin A (**2-70**) の全合成を達成した。

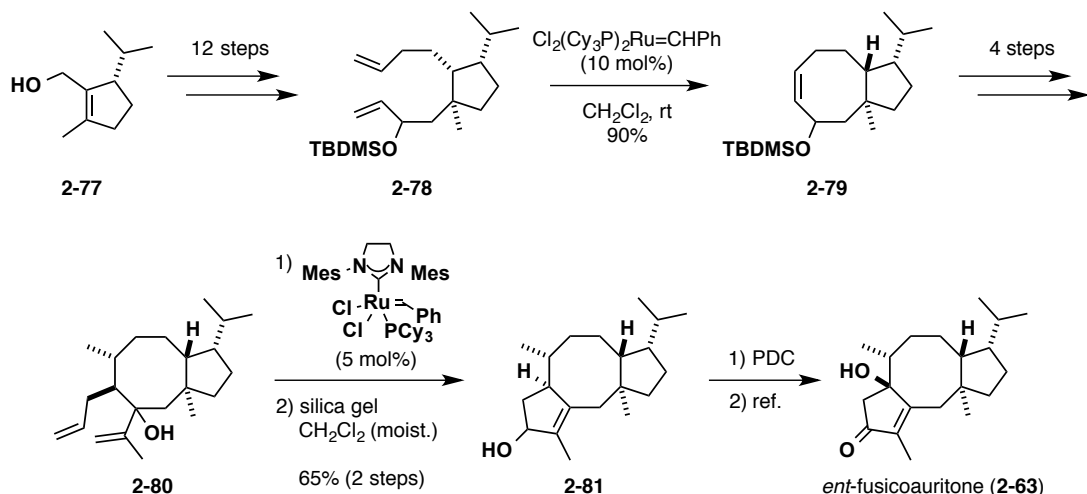


Scheme 2-10. Total synthesis of (+)-ophiobolin A (**2-70**) by Nakada

(10) A. Srikrishna: RCM (2012) ¹⁴⁾

Srikrishna らは、2 回の分子内 RCM を利用した *ent*-fusicoauritone (**2-63**) の形式全合成を報告した (Scheme 2-11)。まず、文献公知の **2-77** から 12 工程で、RCM の足掛かりとなる側鎖を導入した前駆体 **2-78** を合成した。これに対して 10 mol% の Grubbs 触媒 ($\text{Cl}_2(\text{Cy}_3\text{P}_2)\text{Ru}=\text{CHPh}$) を作用させることで 8 員環化合物 **2-79** を

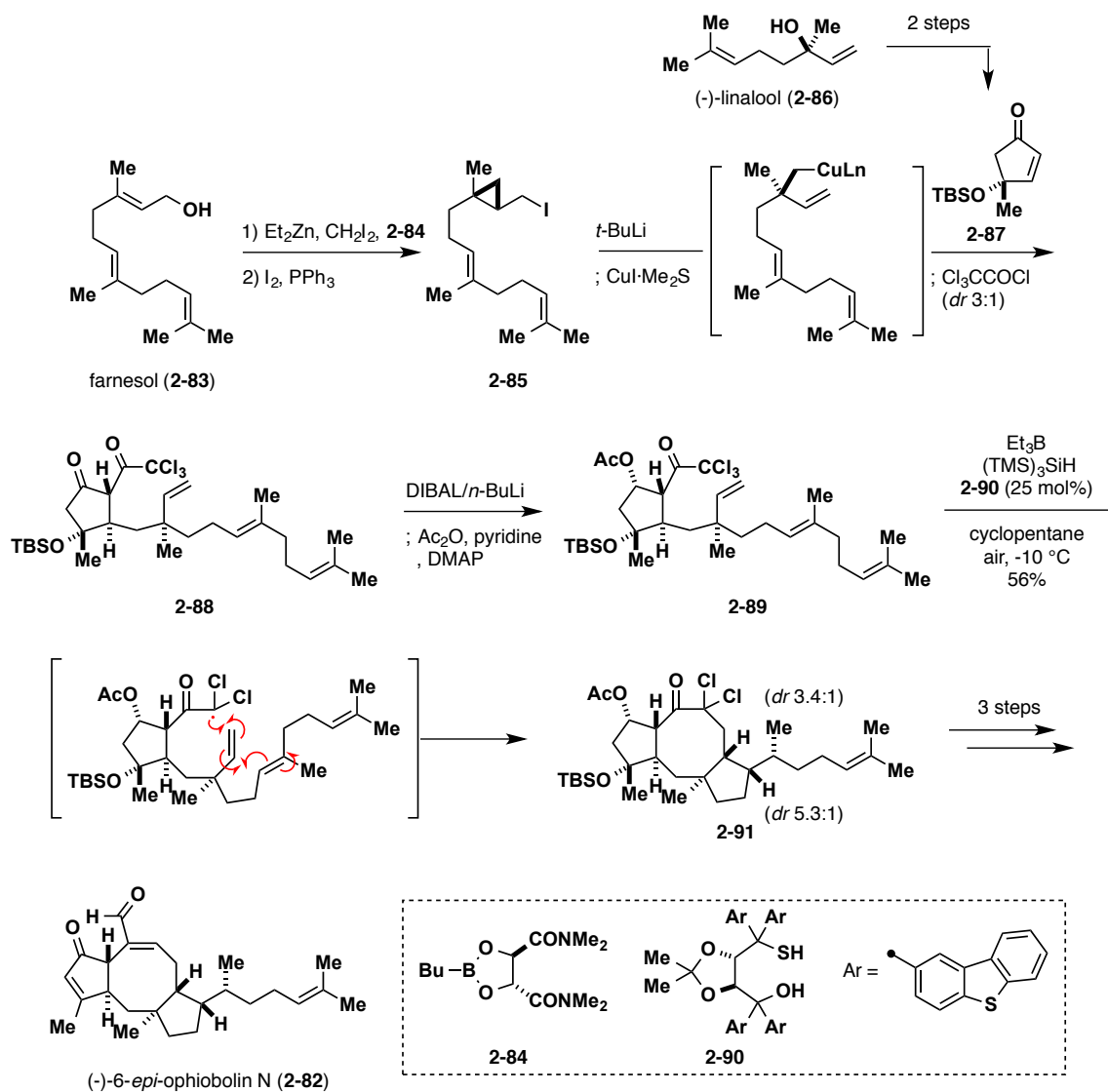
90%収率で得ることに成功した。さらに4工程で5員環形成に必要な炭素鎖を有する **2-80** へと導き、2度目の RCM によって A 環を構築したのち、続くシリカゲルによるアリル位水酸基の転位を経て、所望の三環性化合物 **2-81** を 65%収率で合成した。最後に、得られたアリルアルコールの酸化によって Williams らの報告した(+)-fusicoauritone (**2-63**) の中間体に変換し、*ent*-fusicoauritone (**2-63**) の形式全合成を達成している。



Scheme 2-11. Total synthesis of *ent*-fusicoauritone (**2-63**) by Srikrishna

(11) T. J. Maimone: radical cascade (2016)¹⁵⁾

Maimone らは、分子内ラジカルカスケードによる B, C 環構築を鍵とする (-)-6-*epi*-opiobolin N (**2-82**) の全合成を報告した。まず、単純なテルペノイドから環化前駆体を合成した。すなわち、farnesol (**2-83**) の不斉シクロプロパン化と一級水酸基のヨウ素化で得た iodide **2-85** から有機銅試薬を調製し、(-)-linalool (**2-86**) から 2 工程で別途調製した cyclopentanone **2-87** への Michael 付加とケトン α 位のトリクロロアセチル化によって、カップリング体 **2-88** を得た。次に、5員環上を修飾した環化前駆体 **2-89** に対し、酸素雰囲気下 Et_3B と $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ を用いたラジカルカスケードによって、三環性化合物 **2-91** を 56%収率で合成することに成功した。さらに B 環上における増炭と A 環上の酸化度の調整を含む 3 工程で、(-)-6-*epi*-opiobolin N (**2-82**) の全合成に成功している。

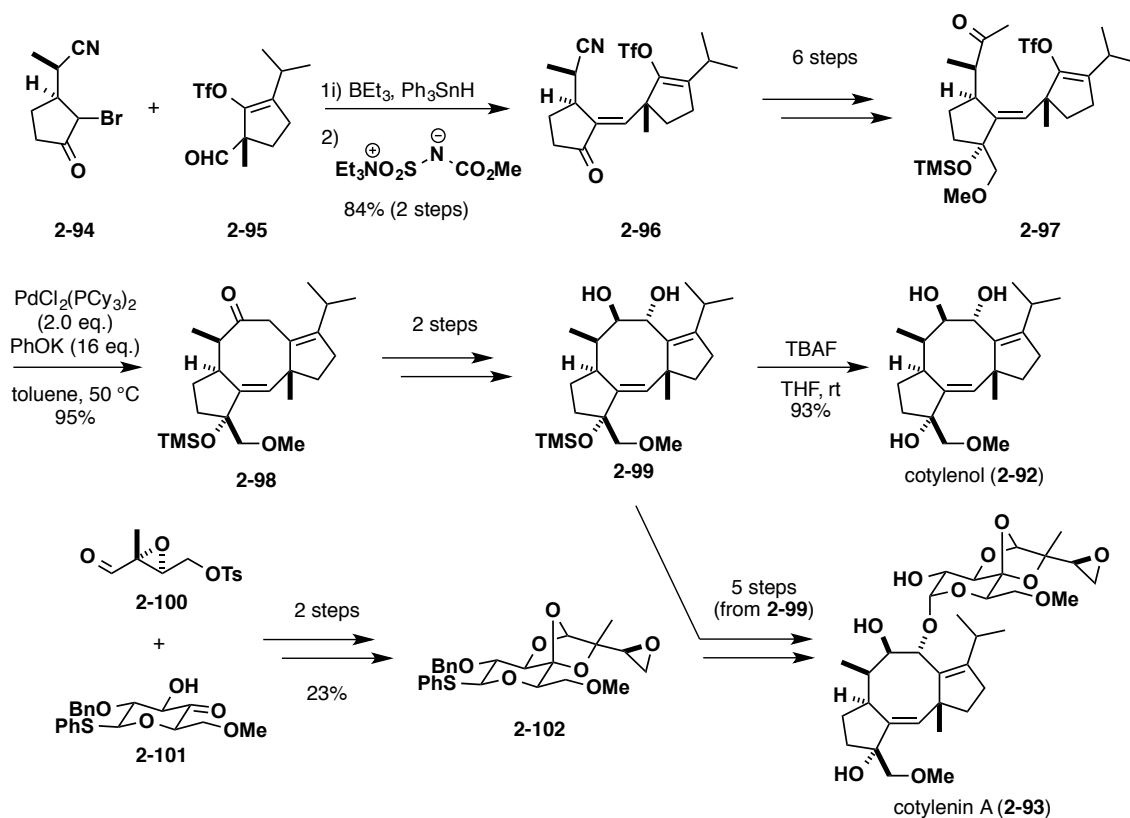


Scheme 2-12. Total synthesis of (-)-6-*epi*-ophiobolin N (2-82) by Maimone

(12) M. Nakada: Pd-mediated cyclization (2020)¹⁶⁾

Nakadaらは、Pdを利用した環化反応によって cotylenol (2-92)および cotylenin A (2-93)の初の不斉全合成を報告した (Scheme 2-13)。まず、A環 fragment 2-94から発生させたホウ素エノラートのC環 fragment 2-95への付加と続く Burgess試薬を用いた脱水反応によって 2-96とした。さらに6工程で環化前駆体 2-97へと導いたのち、toluene中、PhOKと2当量のPdCl₂(PCy₃)₂存在下でメチルケトンの分子内アルケニル化を行うことによって8員環の構築に成功し、2-98を95%収率で得た。2工程でB環を酸化修飾した2-99に変換したのち、TMS基の脱保護によってアグリコンである cotylenol (2-92)を、2-100および2-101から別途調製した糖部分 2-102とのグリコシル化によって配糖体である cotylenin A (2-93)の初

の全合成を達成した。



Scheme 2-13. Total syntheses of cotylenol (2-92) and cotylenin A (2-93) by Nakada

2-2. 本研究における合成計画

(1) 全合成例から見た合成戦略の比較

上述したように、fusicoccane/ophiobolane 型テルペノイドの合成における最大の課題は8員環 (B環) の構築にある。第2章1節で示したように、他のグループの全合成研究を比較すると、その大半が、キラルな5員環ユニットであるA環とC環からなる環化前駆体を合成して8員環を構築している (Figure 2-3)。この理由として、1) 収束性の高さとともに、2) 環化前駆体の配座制御を目的としていることが予想される。これら戦略の難点は、A および C 環の調製に多段階を要し、最大の課題である8員環構築が合成終盤に残るという点にある。

これに対し、A または C 環をアンカー部位とした環化前駆体から8員 (B) 環と5員環部位を直線的に合成する場合、エントロピー的に不利な8員環構築をいかに克服するかがより重要な課題となる。例えば、1つの有効な手段として分子内反応の利用が挙げられ、実際に、環拡大:(±)-ceroplastrol I (2-42) や Claisen

転位：(+)-ceroplasterol I (**2-42**)、渡環型 Nazarov 環化：(+)-fusicoauritone (**2-63**)が全合成に適用されている。一方で、鎖状前駆体から5および8員環を一挙に構築した報告は、Maimone らによる(-)-6-*epi*-ophiobolin N (**2-82**)の全合成1例に留まっている。このように、5-8-5型テルペノイドの三環性骨格を直線的に構築する合成法の開発は、今日の有機合成化学においても容易なことではない。

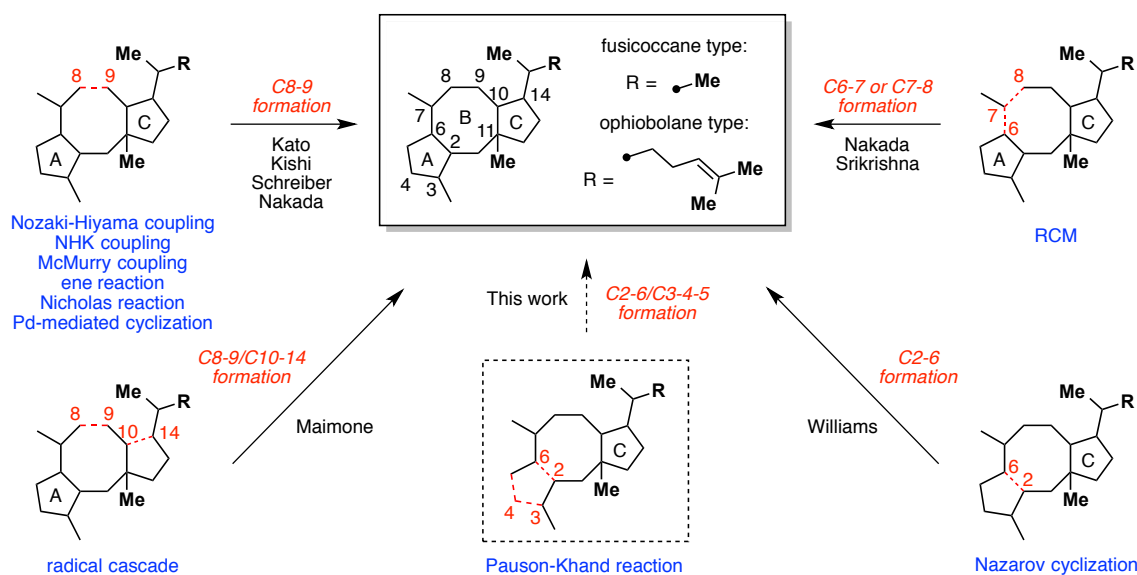


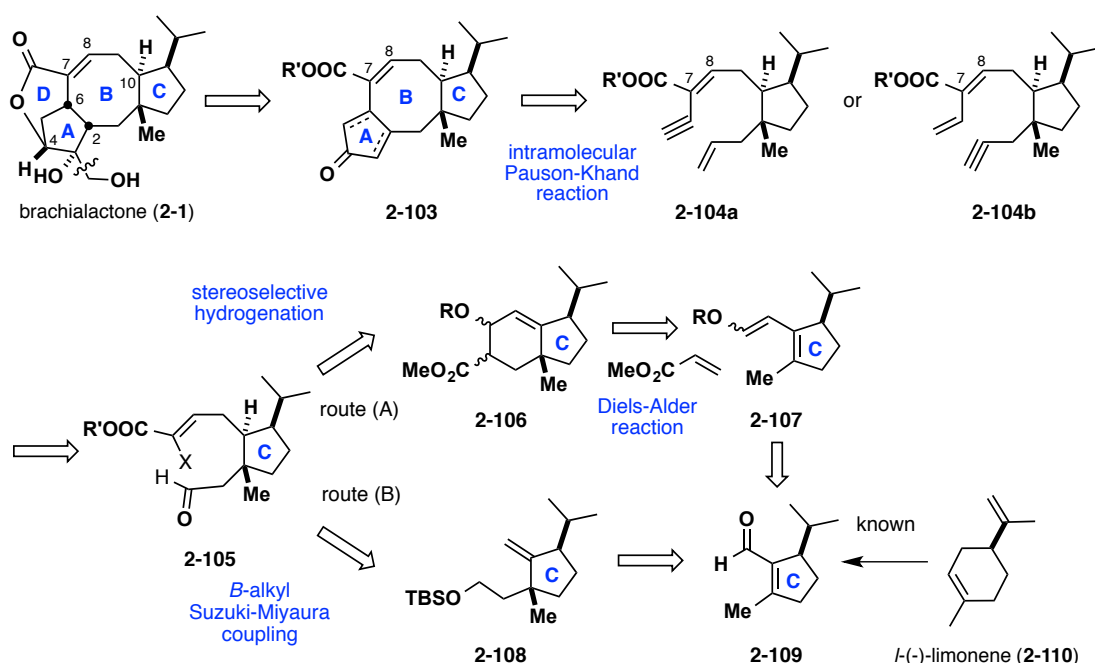
Figure 2-3. Synthetic strategies for the eight-membered ring construction of 5-8-5 type terpenoids

(2) 合成計画

Brachialactone (**2-1**)とその類縁体の合成を可能にするためには、酸化度や立体化学の多様性が見られる A 環を合成終盤に構築するのが適当であると考えた。そこで本研究では、C 環部位から調製した環化前駆体の分子内 Pauson-Khand 反応によって A および B 環を一挙に構築し、5-8-5 型骨格に導くこととした。本法が可能となれば、過去に前例のない効率的な合成法を提供できると期待した。

我々の立案した合成計画を **Scheme 2-14** に示す。Brachialactone (**2-1**)のラクトン部位 (D 環) を最後に構築することとし、三環性化合物 **2-103** を、enyne **2-104a** または dienyne **2-104b** の分子内 Pauson-Khand 反応によって合成できると考えた。この際、本反応に必要な遷移金属触媒 (Co や Rh など) による反応点の近接効果も期待した。これら前駆体は、増炭反応の足掛かりとなる alkenyl halide **2-105** から導くことで、対応するエンイン構造をそれぞれ調製可能であると考えた。また、alkenyl halide **2-105** は、文献公知の手法によって *l*-(-)-limonene (**2-110**)から

調製可能な aldehyde **2-109** を利用し、次の2つのルートのいずれかで得られると考えた。すなわち、diene **2-107** から導く Diels-Alder 反応成績体 **2-106** の立体選択的な水素化と増炭工程を経るルート (A)、あるいは、*exo*-olefin **2-108** の *B*-alkyl Suzuki-Miyaura coupling から導くルート (B) である。本合成法は、安価に入手可能な光学活性原料から fusicoccane 型骨格に導けるだけでなく、合成終盤に A 環の官能基化が可能になり、fusicoccane/ophiobolane 型天然物の効率的な合成法になりうると考えた。なお、分子内 Pauson-Khand 反応を利用した 8 員環構築の例については次節で詳述する。



Scheme 2-14. Our synthetic plan of brachialactone (2-1)

(3) 分子内 Pauson-Khand 反応を利用した 8 員環構築の例

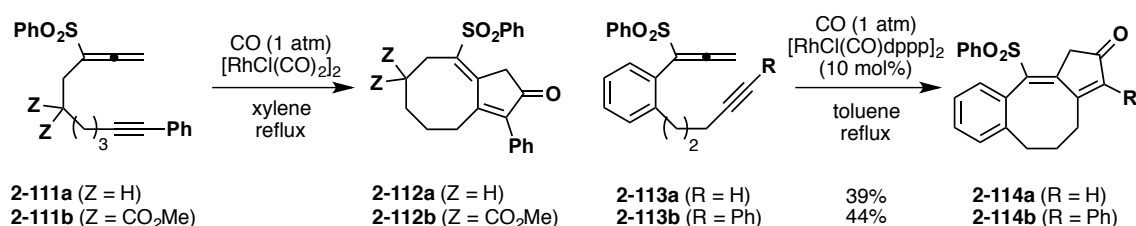
Pauson-Khand 反応は、遷移金属によるアルケン (アレン) とアルキン、一酸化炭素の三成分の [2+2+1]環化付加反応のことを指し、シクロペンテノン誘導体を与える。1973 年、I. U. Khand と P. L. Pauson らは、化学量論量の $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ とアルキンから容易に形成されるアルキン- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 錯体と norbornadiene との反応によって、対応するシクロペンテノンが得られることを初めて報告した¹⁷⁾。本反応の分子間反応における課題の 1 つは位置選択性にあり、非対称なアルキンやアルケンを用いた場合には、少なくとも 4 つの位置異性体が生じる可能性がある。したがって、分子内 Pauson-Khand 反応とすることで上記の問題を解決

し、二環性シクロペンテノン骨格を構築する手法が、有機合成化学分野において広く利用されてきた。例えば、Schreiber らによる(+)-epoxydictymene (**2-56**)の全合成 (Scheme 2-8)¹¹⁾など、高度に官能基化された複雑な多環性骨格の構築にも利用されているが、8員環合成に分子内 Pauson-Khand 反応を直接利用した全合成例はない。

8員環構築を伴う Pauson-Khand 反応については、Mukai らの研究グループによって精力的に研究がなされている。彼らは、アレンを用いた分子内 Pauson-Khand 反応¹⁸⁾によって、8員環を含むシクロペンテノン誘導体の合成を達成している。

(A) allene-yne を用いた分子内 Pauson-Khand 反応¹⁹⁾

フェニルスルホニル基を有する allene-yne **2-111** または **2-113** に対し、一酸化炭素 (1 atm) 雰囲気下、触媒量の $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$ および $[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$ を作用させ、xylene あるいは toluene で加熱還流することで対応する 8員環生成物 **2-112** および **2-114** を中程度の収率で得ることに成功している (Scheme 2-15)。



Scheme 2-15. Intramolecular Pauson-Khand reaction of allene-yne substrates

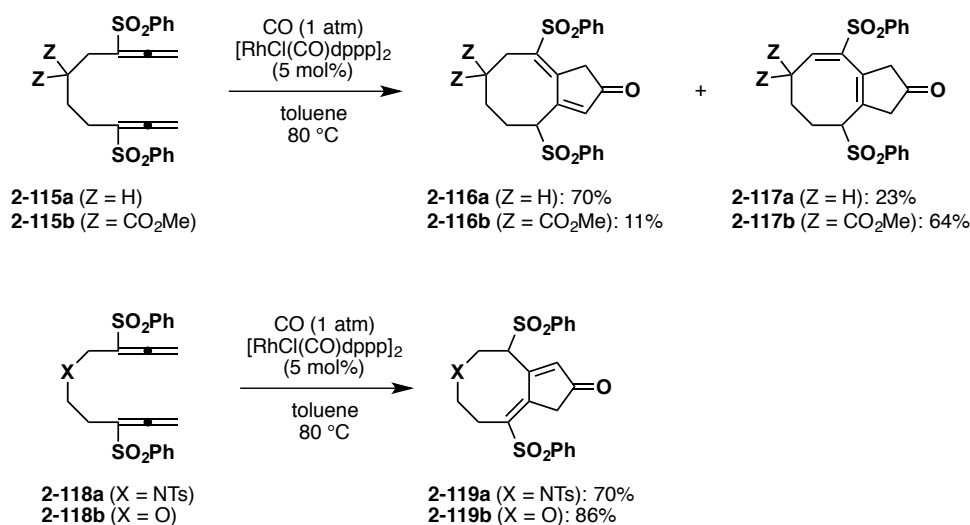
(B) bis-allene を用いた分子内 Pauson-Khand 反応²⁰⁾

フェニルスルホニル基を有する単純な鎖状構造の bis-allene **2-115** に対し、(A)の報告と同様の条件を適用することで、中程度の収率で目的の二環性化合物 **2-116** および **2-117** を得ている (Scheme 2-16)。また、**2-118** を基質とした場合には、**2-119** を高収率で与えることが報告されている。これらの反応では同様の条件にて 7員環および 9員環の構築も可能であることが示されている。

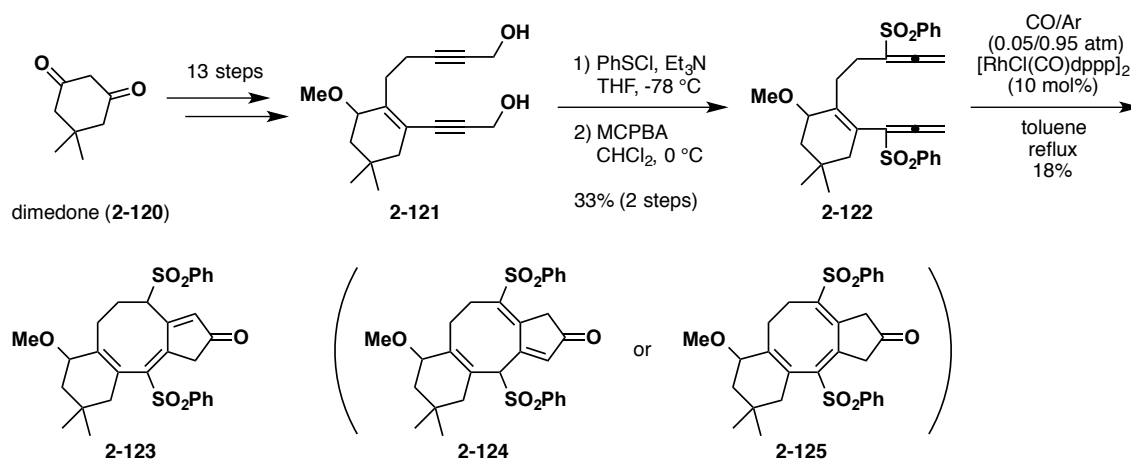
(C) 5-8-5 型テルペノイドを指向した類縁化合物の合成²¹⁾

Mukai らは、上述した bis-allene 型の分子内 Pauson-Khand 反応を利用して、5-8-5 型テルペノイドの類似構造と見立てた 6-8-5 からなる三環性骨格の構築を報告

した (Scheme 2-17)。この場合、dimedone (2-120) から 13 工程で bis-propargyl alcohol 2-121 に導いたのち、フェニルスルフェニルエステルの調製と続く [2,3]-シグマトロピー転位を利用することで環化前駆体である bis(phenylsulfonylallene) 2-122 を調製している。これに対し、彼らが見出した条件 (触媒量の $[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$ 存在下、toluene で加熱還流) を適用することで、所望の三環性化合物 2-123 を 18% 収率で得ることに成功した。なお、本反応では生成しうる他の異性体 (2-124 や 2-125) は観測されず、1,3-hydrogen shift を繰り返し、共鳴安定化によって熱力学的に最も安定な enone 2-123 に収束したものと考えられている。



Scheme 2-16. Intramolecular Pauson-Khand reaction of bis-allene substrates



Scheme 2-17. Intramolecular Pauson-Khand reaction of bis-allene substrates for the synthesis of 6-8-5 tricyclic skeleton

以上から、分子内 Pauson-Khand 反応が 8 員環構築における有効な手法の 1 つであり、第 2 章 2 節で示した我々の合成計画が実現可能であると考えた。一方で、分子内 Pauson-Khand 反応が、fusiccane/ophiobolane 型テルペノイドの骨格構築に適用された前例はない。したがって、本戦略によって、天然物の 5-8-5 員環からなる三環性骨格を構築することができれば、有機合成化学分野において極めて重要な知見を提供できるものと期待される。

References

- 1) Masi, M.; Dasari, R.; Evidente, A.; Mathieu, V.; Kornienko, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 859-869.
- 2) a) de Boer, A. H.; de Vries-van Leeuwen, I. J. *Trends Plant Sci.* **2012**, *17*, 360-368. b) Stevers, L. M.; Sijbesma, E.; Botta, M.; MacKintosh, Carol.; Obsil, T.; Landrieu, I.; Cau, Y.; Wilson, A. J.; Karawajczyk, A.; Eickhoff, J.; Davis, J.; Hann, M.; O'Mahony, G.; Doveston, R. G.; Brunsveld, L.; Ottmann, C. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 3755-3778.
- 3) a) Petasis, N. A.; Patane, M. A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5757-5821. b) Mehta, G.; Singh V. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 881-930. c) Larry, Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963-3008.
- 4) Recent reviews: a) Hog, D. T.; Webster, R.; Trauner, D. *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 752-779. b) Urabe, D.; Asaba, T.; Inoue, M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9207-9231. c) Hu, Y.-J.; Li, L.-X.; Han, J.-C.; Min, L.; Li, C.-C. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 5910-5953.
- 5) a) Kato, N.; Tanaka, S.; Takeshita, H. *Chem. Lett.* **1986**, 1989-1992. b) Kato, N.; Tanaka, S.; Takeshita, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3231-3237.
- 6) Rowley, M.; Tsukamoto, M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2735-2737.
- 7) a) Kato, N.; Kataoka, H.; Ohbuchi, S.; Tanaka, S.; Takeshita, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 354-356. b) Kato, N.; Wu, X.; Nishikawa, H.; Nakanishi, K.; Takeshita, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1994**, 1047-1053.
- 8) a) Kato, N.; Wu, X.; Tanaka, S.; Takeshita, H. *Chem. Lett.* **1989**, 91-94. b) Okamoto, H.; Arita, H.; Kato, N.; Takeshita, H. *Chem. Lett.* **1994**, 2335-2338.
- 9) Boeckman, R. K. Jr.; Arvanitis, A.; Voss, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2737-2739.
- 10) Paquette, L. A.; Wang, T.-Z.; Vo, N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1676-1683.

- 11) Jamison, T. F.; Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5505-5506.
- 12) Williams, D. R.; Robinson, L. A.; Nevill, C. R.; Reddy, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 915-918.
- 13) a) Tsuna, K.; Noguchi, N.; Nakada, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9452-9455. b) Tsuna, K.; Noguchi, N.; Nakada, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5476-5486.
- 14) Srikrishna, A.; Nagaraju, G. *Synlett* **2012**, *23*, 123-127.
- 15) Brill, Z. G.; Grover, H. K.; Maimone, T. J. *Science* **2016**, *352*, 1078-1082.
- 16) Uwamori, M.; Osada, R.; Sugiyama, R.; Nagatani, K.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5556-5561.
- 17) a) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L. Watts, W. E. *J. C. S. Perkin I*, **1972**, 975-977. b) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L. Watts, W. E.; Foreman, M. I. *J. C. S. Perkin I*, **1972**, 977-981. Selected reviews: a) Blanco-Urgoiti, J.; Añorbe, L.; Pérez-Serrano, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 32-42. b) Gibson, S. E.; Stevenazzi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1800-1810.
- 18) Kent, J. L.; Wan, H.; Brummond, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2407-2410. Reviews: a) Alcaide, B.; Almendros, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3377-3383. b) Kitagaki, S.; Inagaki, F.; Mukai, C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2956-2978.
- 19) Mukai, C.; Hirose, T.; Teramoro, S.; Kitagaki, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10983-10994.
- 20) Inagaki, F.; Narita, S.; Hasegawa, T.; Kitagaki, S.; Mukai, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2007-2011.
- 21) Soraya Shafawati, M. T.; Inagaki, F.; Kawamura, T.; Mukai, C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1509-1515.

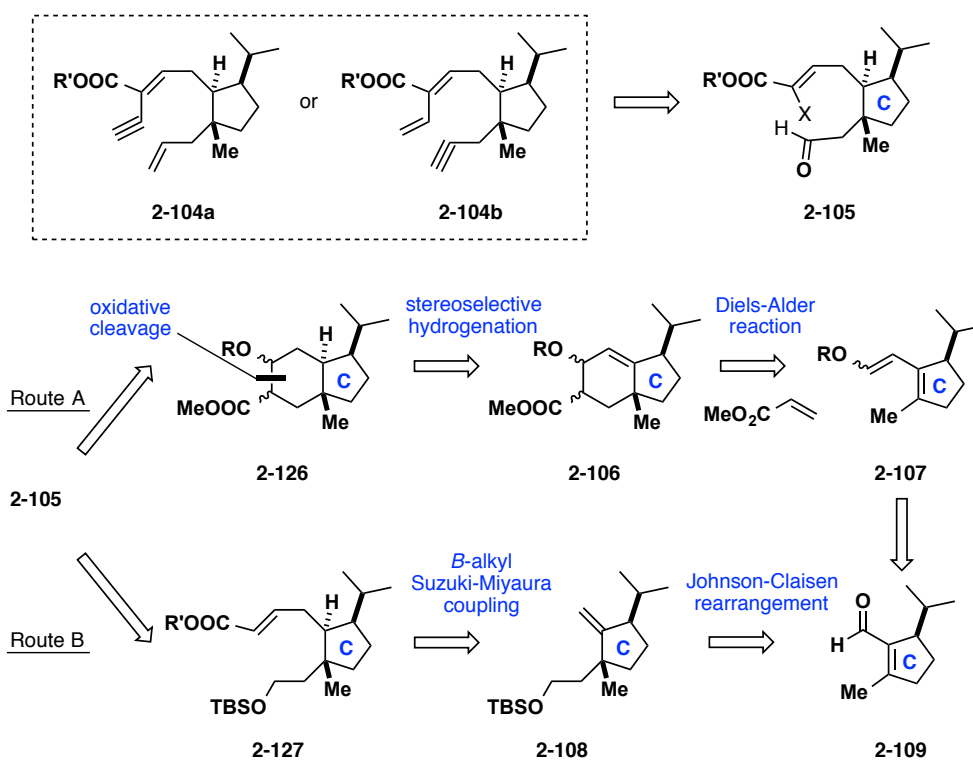
第3章

ブラキアラクトンの全合成に向けた

8員環構築法の開発

3-1. 分子内 Pauson-Khand 反応前駆体の調製

第2章2節で示した合成計画のうち、分子内 Pauson-Khand 反応前駆体である enyne **2-104a** と dienyne **2-104b** の合成を簡単に示した (Scheme 2-18)。Route A は、**2-107** と methyl acrylate の Diels-Alder 反応によって得られる **2-106** を立体選択的に水素化することで C 環上の三連続不斉中心を構築し、得られる **2-126** の 6 員環を酸化的に切断することで enyne 骨格の足掛かりを構築するルートである。一方、Route B は、**2-109** の Johnson-Claisen 転位によって得られる文献公知の *exo*-olefin **2-108** に対し、*B*-alkyl Suzuki-Miyaura coupling を適用することで炭素鎖の導入と C 環上の不斉中心を構築した **2-127** とし、alkenyl halide **2-105** を経て enyne 骨格へと導くルートである。

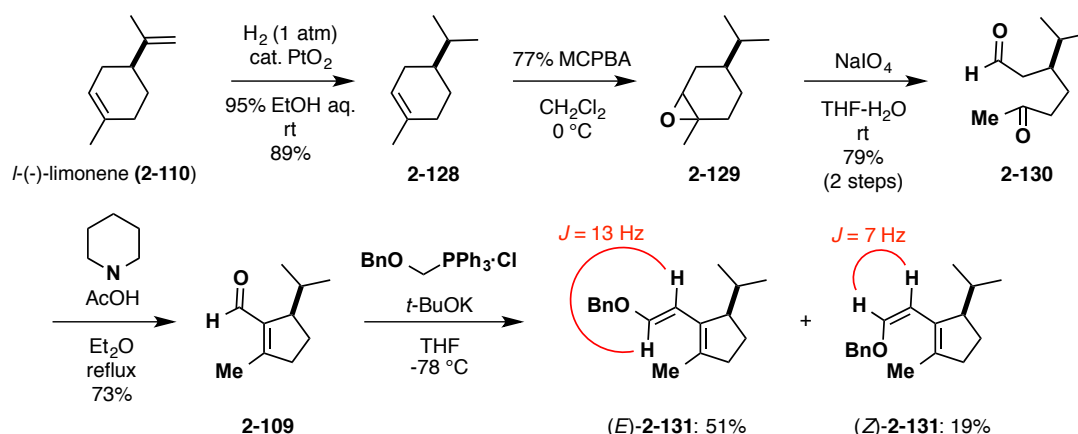


Scheme 2-18. Synthetic plans for precursors of intramolecular Pauson-Khand reaction

(1) Route A による前駆体調製の検討

まず、Diels-Alder 反応の dienophile **2-131** を合成した (Scheme 2-19)。Nokami らの手法に従い、*l*-(-)-limonene (**2-110**) を EtOH 中 Adams 触媒を用いて接触水素添加反応を行い、イソプロペニル基のみを選択的に還元した **2-128** を得た¹⁾。次いで、MCPBA を用いて二重結合をエポキシ化したのち、Singaram らの報告を参考に、THF-H₂O 混合溶媒中で NaIO₄ を作用させると、epoxide **2-129** の水和反

応と酸化的開裂が連続して進行し、対応する ketoaldehyde **2-130** を 2 工程 79% の収率で得た²⁾。触媒量の piperidine と AcOH を用いた **2-130** の分子内 aldol 縮合によって aldehyde **2-109** へと導いたのち³⁾、THF 中、Wittig 試薬⁴⁾と *t*-BuOK を -78 °C で反応させて調製した不安定イリドと反応させることで Wittig 反応を行い、所望の (*E*)-benzyloxybutadiene **2-131** とその立体異性体である (*Z*)-**2-131** をそれぞれ 51%、19% の収率で得ることに成功した。

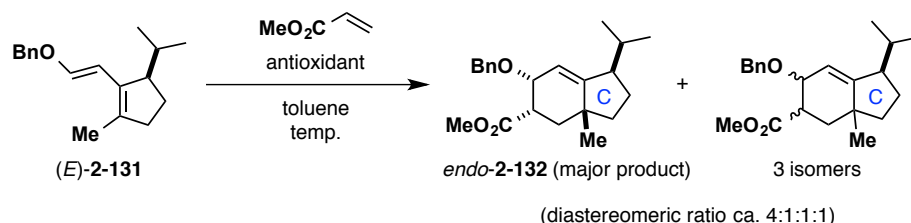


Scheme 2-19. Synthesis of benzyloxybutadiene **2-131** from *l*(-)-limonene (**2-110**)

次に、得られた (*E*)-benzyloxybutadiene **2-131** と methyl acrylate の Diels-Alder 反応を試みた (**Table 2-1**)。触媒量の BHT を酸化防止剤として添加し、toluene 中、130 °C で加熱すると、環化付加生成物 *endo*-**2-132** を主生成物とする 4:1:1:1 の異性体混合物を与えた (entry 1)。各異性体の単離は困難であったため、混合物のまま ¹H NMR スペクトルを解析し、主生成物の構造を *endo*-**2-132** と決定した (**Figure 2-4**)。ここで、C 環上の相対立体配置は、核間のメチル基とイソプロピル基が *syn* の関係にあると推定した。後述する *endo*-**2-132** の二重結合の水素化によって、同様の相対立体配置を有する化合物を主生成物として与えたためである。従って、*endo*-**2-132** は、methyl acrylate がイソプロピル基との立体障害を避け、且つ *endo* 則に則って反応した生成物であると考えられる。また、その他 3 つの生成物は、逆の面選択性および異なる *endo/exo* 選択性で反応が進行した異性体であると推察した。

一方で、本反応には反応混合物の性状に課題が見つかった。すなわち、BHT 存在下ではいずれの条件でも、methyl acrylate が重合したと考えられる凝固成分が生じ、反応混合物の取り出しが困難であった。ここで、添加剤を hydroquinone (HQ) にすることで反応混合物の凝固を防止できることが明らかになった (entres

3 and 4)。特に、toluene 中、0.2 当量の HQ 存在下で 10 当量の methyl acrylate と加熱すると、混合物の凝固を防ぎながら、中程度の収率で生成物を得ることができた (entry 6)。なお、HQ 存在下であっても、溶媒を添加せず neat で加熱した場合には、容器内に凝固成分が生じて後処理が困難となった (entry 7)。



entry	methyl acrylate (eq.)	antioxidant (eq.)	temp. (concentration)	aggregation <i>in situ</i>	yield of <i>endo</i> -2-132 and isomers
1	26	BHT (0.01)	130 °C (1 M)	O	46%
2	22	BHT (0.01)	130 °C (2 M)	O	24%

3 ^{a)}	2	HQ (0.2)	110 °C (1 M)	X	6% (RSM 70%)
4 ^{a)}	15	HQ (0.2)	110 °C (1M)	X	27% (RSM 47%)
5 ^{a)}	15	HQ (0.2)	130 °C (1 M)	X	44% (RSM 12%)
6 ^{b)}	10	HQ (0.2)	130 °C (1M)	X	52% (RSM 12%)
7 ^{a)}	15	HQ (0.2)	130 °C (neat)	O	55%

reaction time: a) 12 h, b) 34 h

Table 2-1. Investigation of the conditions of the Diels-Alder reaction of (*E*)-2-131 and methyl acrylate

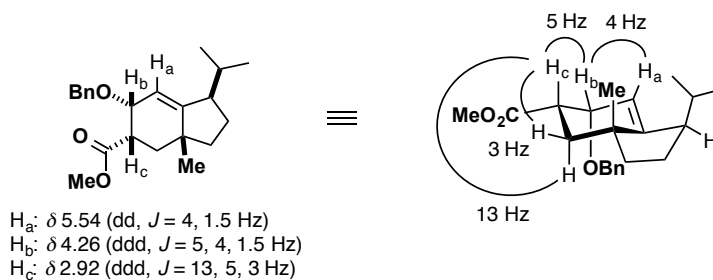
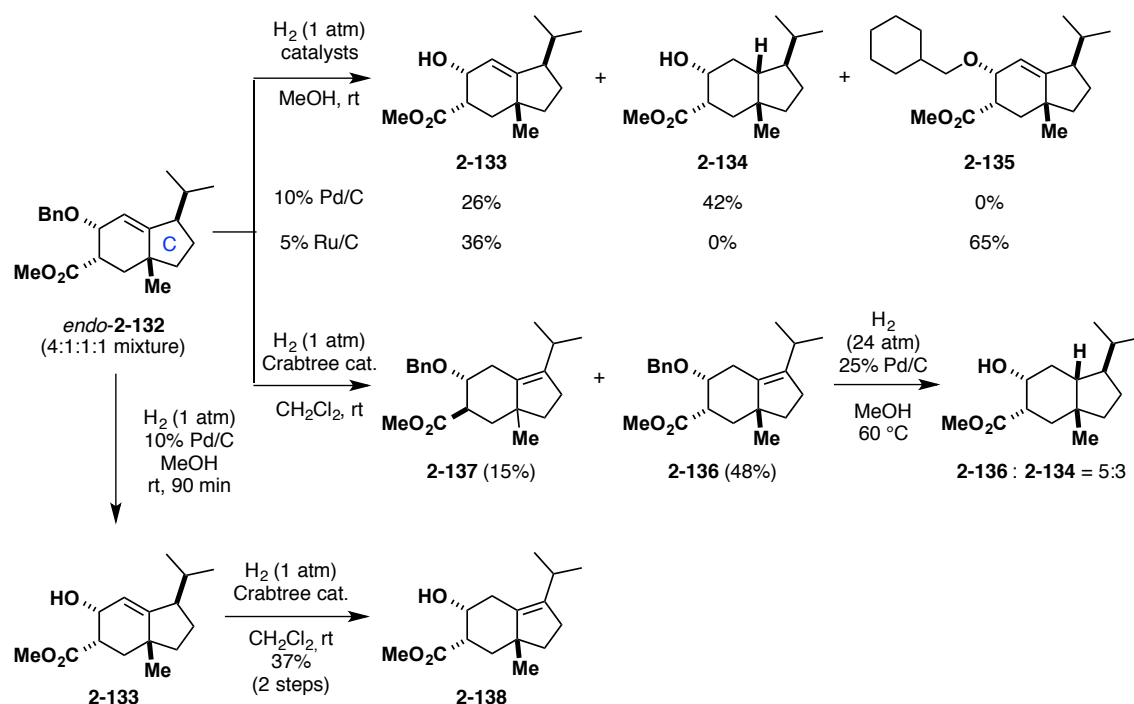


Figure 2-4. Structural confirmation and spectral assignment of *endo*-2-132

endo-2-132 の C 環上のメチル基がイソプロピル基と *syn* の関係にあったことから、Diels-Alder 反応によって所望の四級炭素を立体選択的に構築できたことが分かる。次に、この三置換オレフィンを β 面から立体選択的に水素化することが出来れば、望む三連続不斉中心が導入された C 環の合成が完了する。

そこで、*endo*-2-132 を主生成物として含む混合物に対して接触水素添加反応を

試みた (Scheme 2-20)。MeOH 中、10% Pd/C を用いて 1 気圧の水素雰囲気下で反応を行ったところ、脱ベンジル化が進行した **2-133** とさらに二重結合が水素化された *cis* 縮環体 **2-134** をそれぞれ 26%、42%の収率で与えた。ここで水素化が進行した主生成物 **2-134** の立体化学は、カップリング定数および NOESY 相関から決定し、新たに生じたメチンプロトンと核間のメチル基とが *syn* の相対配置にあることが分かった (Figure 2-5)。



Scheme 2-20. Hydrogenation of *endo*-**2-132** and its derivatives

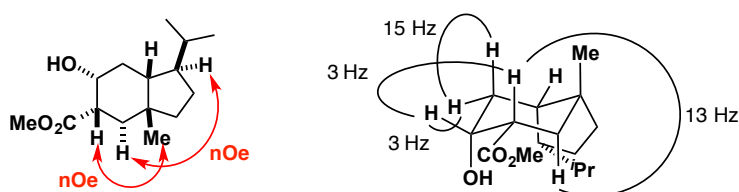
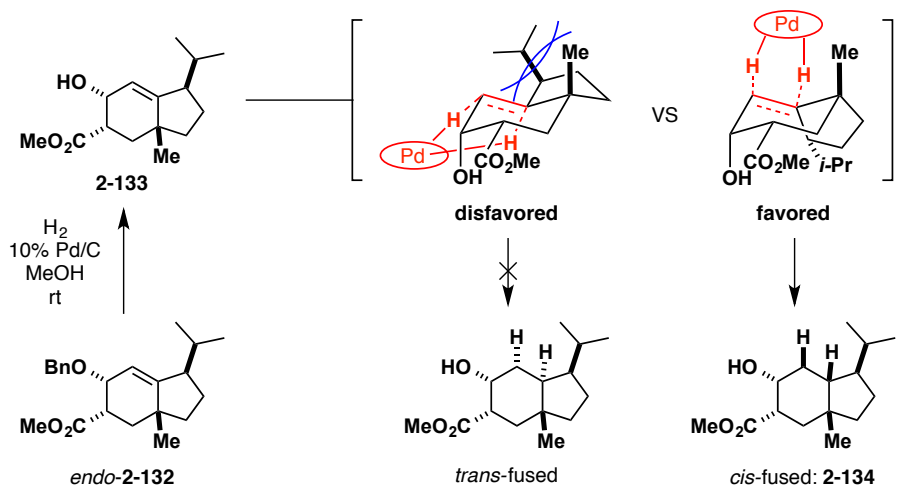


Figure 2-5. Stereochemical determination of **2-134**

ここで **2-134** が得られたことから、*endo*-**2-132** に対する水素添加反応の立体選択性が次に示すメカニズムで発現したと考えた (Scheme 2-21)。すなわち、ベンジル基の脱保護で生じた **2-133** の三置換オレフィンに対し、水素雰囲気下で活性化した Pd 種が作用する。想定される 2つの遷移状態のうち、*trans* 縮環の生成物を与える遷移状態は、イソプロピル基および核間のメチル基との間に立体障害

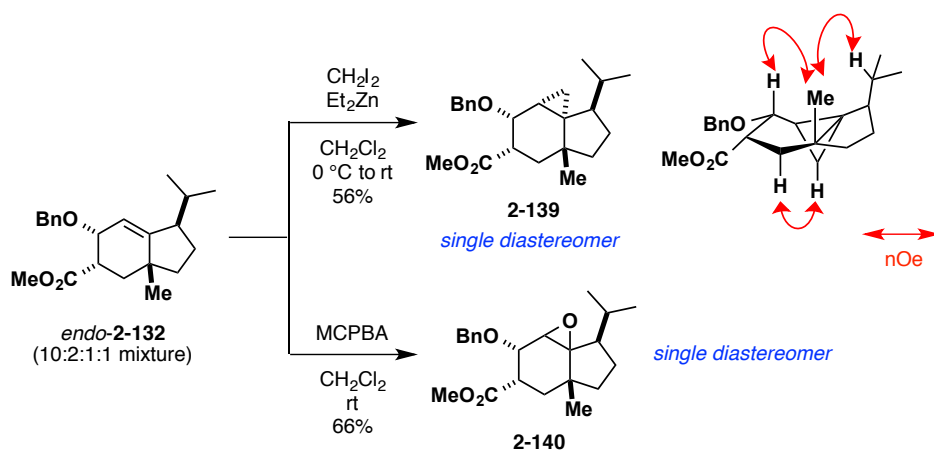
が生じるため、エネルギー的に不利である。これに対し、*cis* 縮環となる遷移状態では上述した立体障害が生じないため、本反応では速度論的な生成物である **2-134** が優先して得られたと考えた。



Scheme 2-21. A proposed mechanism of hydrogenation of 2-132 with Pd/C

cis 縮環した **2-134** が得られた結果を受け、水素化に用いる触媒を検討した (Scheme 2-20)。5% Ru/C を用いた場合には、脱ベンジル化による **2-133** とベンゼン環の還元が進行した **2-135** を与えるのみであった。一方、 CH_2Cl_2 中、Crabtree 触媒存在下で水素化を試みたところ、二重結合の異性化が進行した **2-136** を 48%、そのジアステレオマーである **2-137** を 15% の収率で得た。さらに、化合物 **2-136** を 24 気圧の水素雰囲気下で、MeOH 中、25% Pd/C を用いて加熱したが、この場合に得られた生成物も上述した *cis*-**2-134** であった。そこで、カチオン性錯体である Crabtree 触媒の示す水酸基の配向性を利用することで、立体選択的な水素化が進行すると期待した。脱ベンジル化によって調製した **2-133** に対して、上記と同条件の水素化を行ったが、主生成物として得られたのは二重結合の異性化が進行した **2-138** であった⁵⁾。

endo-2-132 のアルケンの反応性を理解するために、他の試薬を用いて立体選択性について調査した (Scheme 2-22)。 CH_2I_2 および Et_2Zn によって Simmons-Smith 反応⁶⁾を行った場合には、 α 配置の cyclopropane **2-139** が 56% 収率で単一のジアステレオマーとして得られた。この立体構造は、図に示した NOESY 相関が観測されたことから決定した。また、MCPBA を用いたエポキシ化によって epoxide **2-140** が単一のジアステレオマーとして 66% 収率で得られた。相対立体配置の決定には至っていないが、**2-139** 同様に α -epoxide が得られたと推定している。

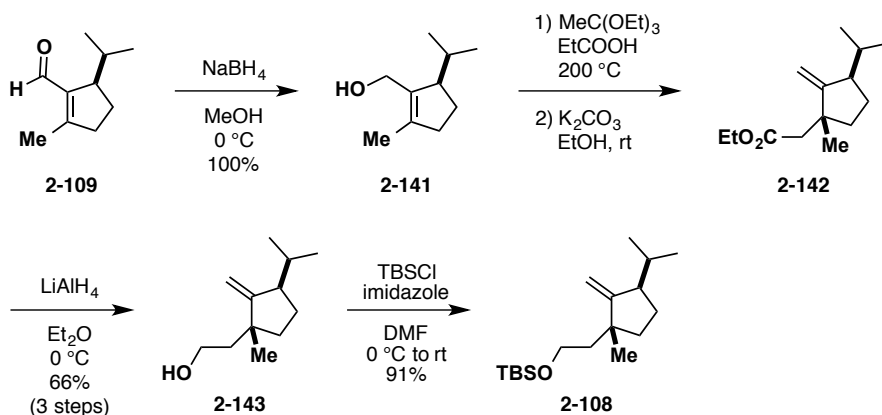


Scheme 2-22. Investigation of reactivity of *endo*-2-132 with other reagents

以上、Diels-Alder 反応と続く立体選択的水素化を利用した C 環上の三連続不斉中心の構築は困難であると考え、route A を断念した。

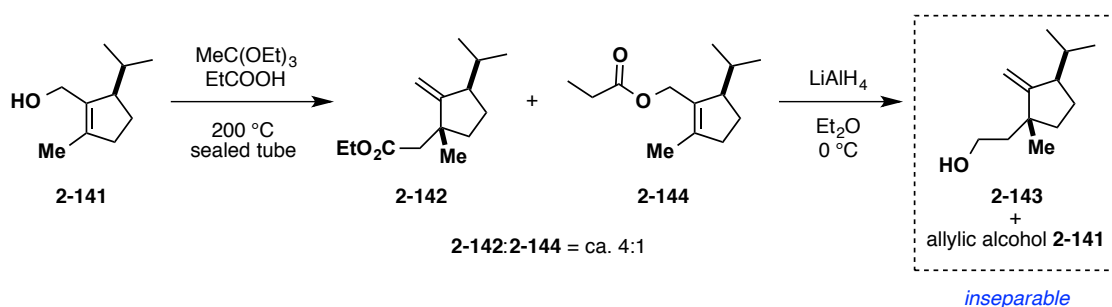
(2) Route B による前駆体調製の検討

Route A による前駆体調製を断念し、別法として提案した Route B を検討した (Scheme 2-23)。まず、aldehyde **2-109** から、MeOH 中、NaBH₄ による 1,2-還元で得た allylic alcohol **2-141** に対し、Karra や Williams らの条件を参考に、封管中で 200 °C で MeC(OEt)₃ と propionic acid を用いた Johnson-Claisen 転位を行った⁷⁾。得られた粗生成物を、EtOH 中、K₂CO₃ による処理とシリカゲルを用いたショートパスカラムで粗精製したのち、LiAlH₄ を用いて **2-142** のエステル部位を還元し、所望の alcohol **2-143** を単一の生成物として 3 工程 66% 収率で単離することに成功した。また、得られた **2-143** の一級水酸基を TBS 化することで、*B*-alkyl Suzuki-Miyaura coupling の基質である *exo*-olefin **2-108** へと導いた。



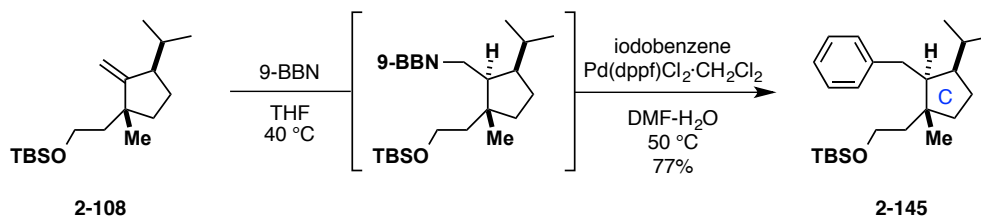
Scheme 2-23. Preparation of *exo*-olefin 2-108 as the substrate for *B*-alkyl Suzuki-Miyaura coupling

上述した allylic alcohol **2-141** から転位生成物 **2-142** への変換の際、EtOH 中 K_2CO_3 で処理したのは、Johnson-Claisen 転位に伴って副生した基質のプロピオン酸エステル **2-144**⁸⁾ を加溶媒分解し、分離するためであった (Scheme 2-24)。下に示したように、転位生成物 **2-142** と **2-144** の混合物を直接 $LiAlH_4$ で処理した場合、alcohol **2-143** と allylic alcohol **2-141** の混合物として回収され、それぞれの分離が困難であった。なお、本副生成物 **2-144** は、Johnson-Claisen 転位の高温酸性条件下で、プロピオン酸との脱水反応が進行して生成したと考えている⁹⁾。



Scheme 2-24. Side product of the Johnson-Claisen rearrangement of allylic alcohol 2-141

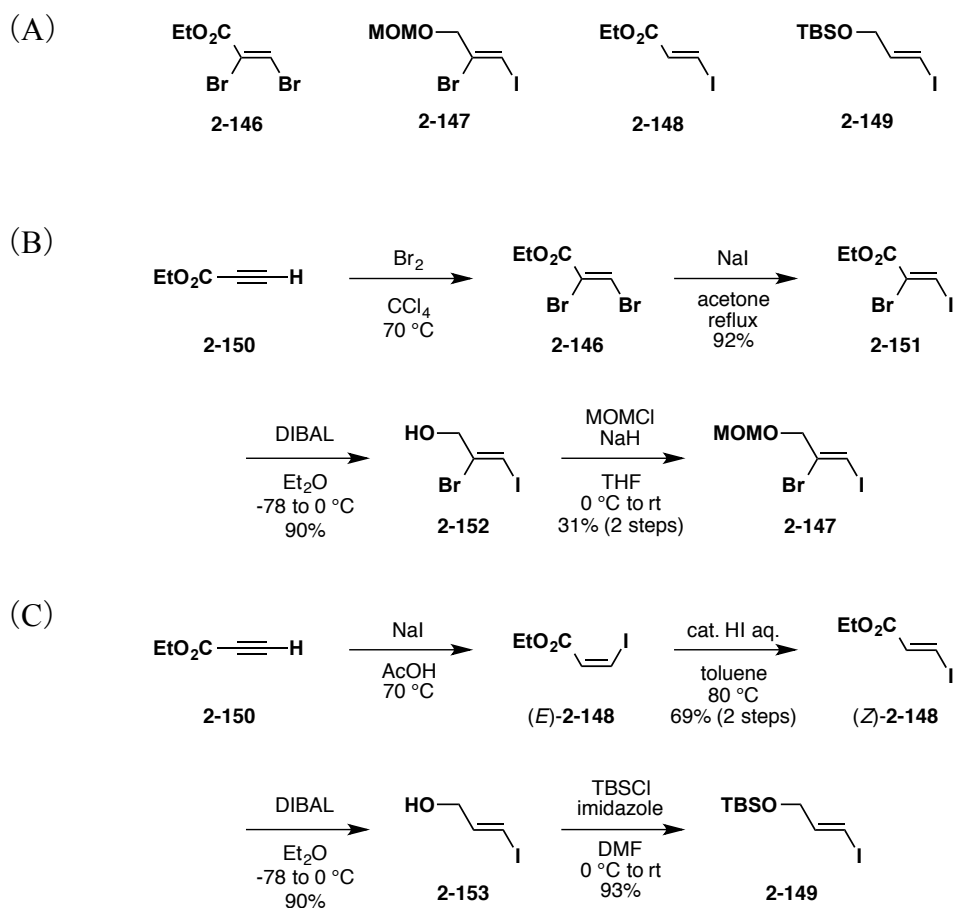
次に、*exo*-olefin **2-108** に対する *B*-alkyl Suzuki-Miyaura coupling を検討した。まず、本反応のモデル実験として iodobenzene を用いた *B*-alkyl Suzuki-Miyaura coupling を行った (Scheme 2-25)¹⁰⁾。9-BBN を用いて系中で調製したアルキルホウ素試薬に対し、脱気操作を行った DMF- H_2O 混合溶媒を添加後、iodobenzene と触媒量の $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ を作用させたところ、対応する生成物 **2-145** を単一のジアステレオマーとして良好な収率で得た。このことから、立体障害の大きな 5 員環上の *exo*-olefin においてもヒドロホウ素化と続くカップリング反応が可能であることを確認した。なお、新たに生じた C 環上の立体化学については、のちに議論する。



Scheme 2-25. Model experiment of *B*-alkyl Suzuki-Miyaura coupling of *exo*-olefin 2-108 with iodobenzene

上述したように、*B*-alkyl Suzuki-Miyaura coupling が *exo*-olefin **2-108** に適用可能

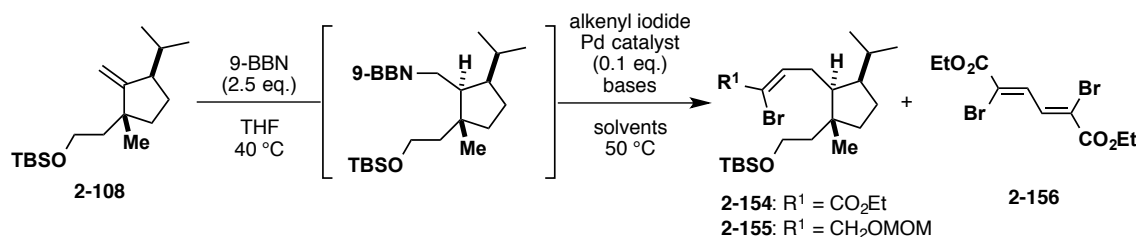
であったため、種々の alkenyl halides **2-146~2-149** とのカップリングを検討した。まず、文献公知の手法を参考に、対応する各 alkenyl halides を調製した (Scheme 2-26)。エステルおよびヒドロキシメチル基の α 位に臭素原子を有する基質 **2-146** および **2-147** は、ethyl propiolate **2-150** の臭素化と **2-146** の β 位におけるハロゲン交換、続く **2-151** の DIBAL 還元と **2-152** の MOM 化によって調製した¹¹⁾。一方、エステルおよびヒドロキシメチル基の α 位が水素原子である基質 **2-148** および **2-149** は、ethyl propiolate **2-150** に対するヨウ化物イオンの Michael 付加とヨウ化水素酸を用いた *E* 体から *Z* 体への異性化、続くエステルの DIBAL 還元と **2-153** の TBS 化によって調製した¹²⁾。



Scheme 2-26. Preparation of alkenyl halides from ethyl propiolate 2-150. (A) Structures of alkenyl halides 2-146~2-149. (B) Syntheses of 2-146 and 2-147. (C) Syntheses of 2-148 and 2-149.

以下に、*exo*-olefin **2-108** と調製した alkenyl halides **2-146~2-149** との *B*-alkyl Suzuki-Miyaura coupling の検討結果を示した。まず、増炭反応の足掛かりとなる

臭素原子をエステルおよびヒドロキシメチル基の α 位に有する **2-146** および **2-147** とのカップリングを検討した (Table 2-2)。DMF 中、炭酸塩存在下で Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ を用いたカップリングを試みたところ、**2-146** との反応では低収率ながら所望の生成物 **2-154** を得ることに成功した (entries 1, 2)。更なる収率の向上を目的とし、クロスカップリング反応の律速段階であるトランスメタル化の反応速度を加速させることが提唱されている AsPPh₃¹³ を配位子として添加したが、望む **2-154** は全く得られなかった (entry 3)。一方、**2-147** とのカップリングでは、痕跡量の生成物 **2-155** を与えるのみであった (entry 4)。ここで、**2-146** との反応における副生成物を詳細に解析したところ、alkenyl bromide のホモカップリング体 **2-156** が副生していることが明らかとなった¹⁴。例えば、entry 1 では 2%、entry 2 では 16% の副生成物 **2-156** が生成していた。実際に、基質である *exo*-olefin **2-108** を添加せず、**2-146** のみを同条件で反応させると、**2-156** が 50% 収率で得られた (Scheme 2-27)。また、これら **2-146** および **2-147** を用いたカップリング反応では、 α 位の臭素原子も反応点となることで反応が複雑化し、低収率につながっていると考えた。



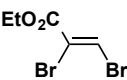
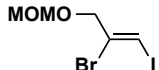
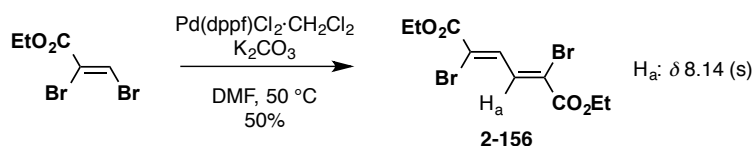
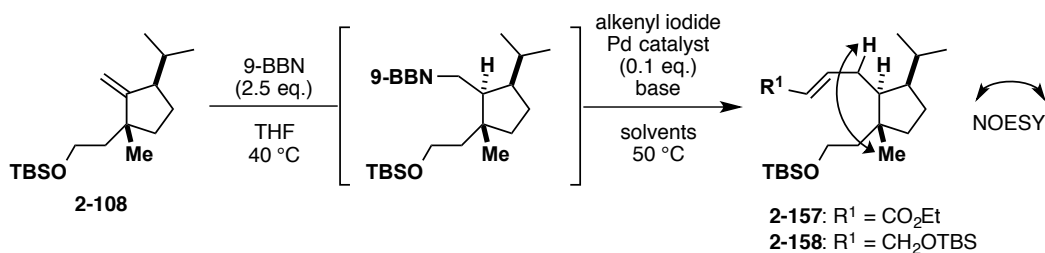
entry	alkenyl iodides (eq.)	Pd catalyst	base (eq.)	solvents	yield
1	 2-146 (4)	Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	K ₂ CO ₃ (4)	DMF	2-154 : 11% + 2-156 : 2%
2		Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	Cs ₂ CO ₃ (4)	DMF	2-154 : 12% + 2-156 : 16%
3		Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂ , AsPPh ₃	Cs ₂ CO ₃ (4)	DMF-H ₂ O	2-154 : 0%
4	 2-147 (3)	Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	Cs ₂ CO ₃ (2)	DMF-H ₂ O	2-155 : trace

Table 2-2. *B*-alkyl Suzuki-Miyaura coupling of *exo*-olefin **2-108** with alkenyl halides **2-146** and **2-147**



Scheme 2-27. The side reaction in entries 1 and 2

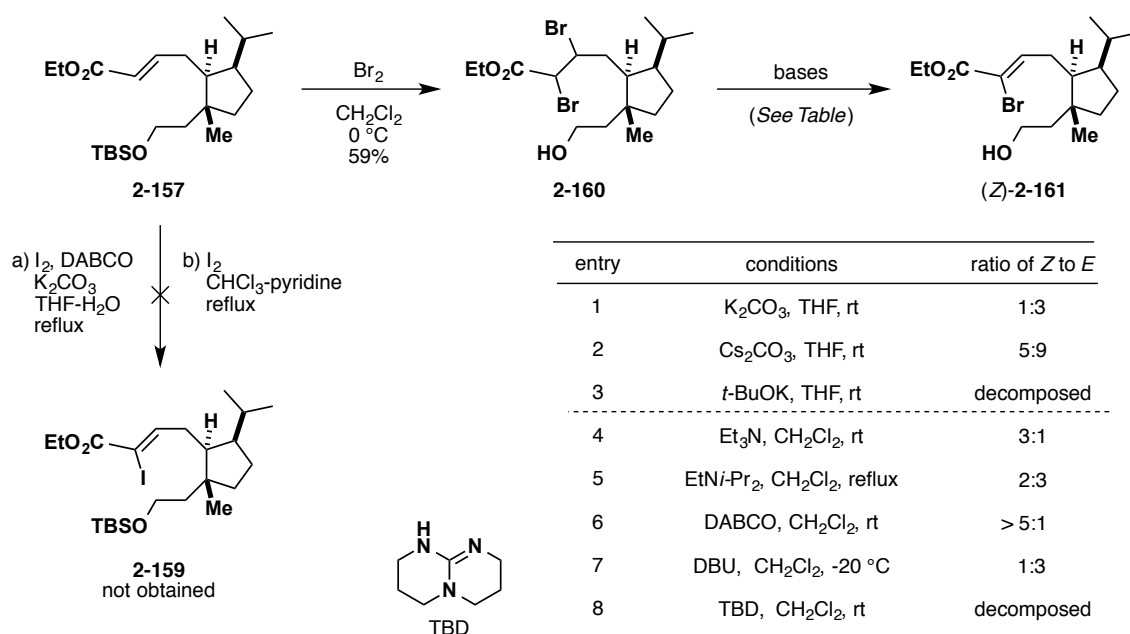
そこで、alkenyl iodide **2-148** および **2-149** を利用することで、**2-108** との *B*-alkyl Suzuki-Miyaura coupling の収率の改善を試みた (Table 2-3)。Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ を触媒とした場合、予想した通り収率の向上が見られ、溶媒に依らず 30%前後の収率で所望の生成物 **2-157** を得た (entries 1, 2)。配位子による収率向上を期待して Pd₂(dba)₃·CHCl₃、XPhos を用いたが、収率は低下する結果となった (entry 3)。更なる検討の結果、DMF-H₂O 混合溶媒中で Pd(PPh₃)₄ を触媒として作用させることによって大幅に収率が向上し、91%収率で目的物 **2-157** を得ることに成功した (entry 4)。一方で、DMF のみを溶媒とした場合には目的物は全く得られず、本条件では溶媒の選択が顕著に影響することが明らかとなった (entry 5)。この原因は、トランスメタル化が十分に進行しなかった事にあると考えている。すなわち、DMF を単一の溶媒とした場合、水酸化物イオンによるアルキルホウ素試薬の活性化が不十分であったというものである。一方で、alkenyl iodide **2-149** とのカップリングでは、痕跡量の生成物 **2-158** を与えるのみであった (entry 6)。なお、ヒドロホウ素化で新たに生じた C 環上の立体化学は、化合物 **2-157** における核間のメチル基とアリル位のメチレンとの nOe 相関が観測されたことから、望む立体配置であることを確認した。これによって、C 環上の 3 連続不斉中心を構築に成功した。



entry	alkenyl iodides (eq.)	Pd catalyst	base (eq.)	solvents	yield
1	(3)	Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	K ₂ CO ₃ (6)	DMF	2-157 : 35%
2	(3)	Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	K ₂ CO ₃ (6)	DMF-H ₂ O	2-157 : 29%
3	(2.5)	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ , XPhos	K ₂ CO ₃ (3)	DMF-H ₂ O	2-157 : 23%
4	(2.5)	Pd(PPh ₃) ₄	K ₂ CO ₃ (3)	DMF-H ₂ O	2-157 : 91%
5	(2.5)	Pd(PPh ₃) ₄	K ₂ CO ₃ (3)	DMF	2-157 : 0%
6	(3)	Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	Cs ₂ CO ₃ (2)	DMF-H ₂ O	2-158 : trace

Table 2-3. *B*-alkyl Suzuki-Miyaura coupling of *exo*-olefin **2-108** with alkenyl halides **2-148** and **2-149**

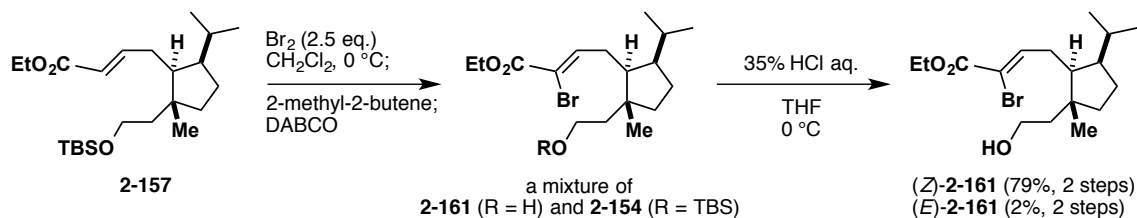
次いで、**2-157** から前駆体合成の足掛かりとなるエステル α 位へのハロゲンの導入を検討した (Scheme 2-28)。有機塩基として DABCO または pyridine を作用させて α 位のヨウ素化を検討したが、望む **2-159** を得ることは出来なかった。そこで、二重結合の臭素化と続く脱臭化水素化による α -bromo unsaturated ester **2-161** の合成を試みた。臭素化は TBS 基の脱保護を伴いながら進行し、dibromide **2-160** を中程度の収率で与えた。続く脱臭化水素化における塩基の検討では、粗生成物の ^1H NMR スペクトルから *E/Z* 体の比を算出し、選択性の良い条件を見出すこととした。無機塩基を用いた場合 (entries 1-3) に比べ、有機塩基を用いた場合 (entries 4-8) に望む (*Z*)- α -bromo unsaturated ester **2-161** が主生成物として得られ、特に、DABCO を作用させた際に 5 : 1 以上の最も高い *E/Z* 選択性を示した。一方で、より強い塩基性を有する *t*-BuOK や TBD を作用させると基質の分解が進行した。



Scheme 2-28. Investigation of the synthesis of α -halo unsaturated ester

Scheme 2-28 で得られた知見に改良を加えることで、より効率的な (*Z*)- α -bromo unsaturated ester **2-161** の one-pot 合成法を見出した (Scheme 2-29)。すなわち、**2-157** の臭素化を確認したのち、2-methyl-2-butene を添加することで残存する過剰量の臭素を捕捉した。続けて、DABCO を添加して脱臭化水素化を行うことにより、**2-161** (R = H) および **2-162** (R = TBS) の混合物を得た。最後に、濃塩

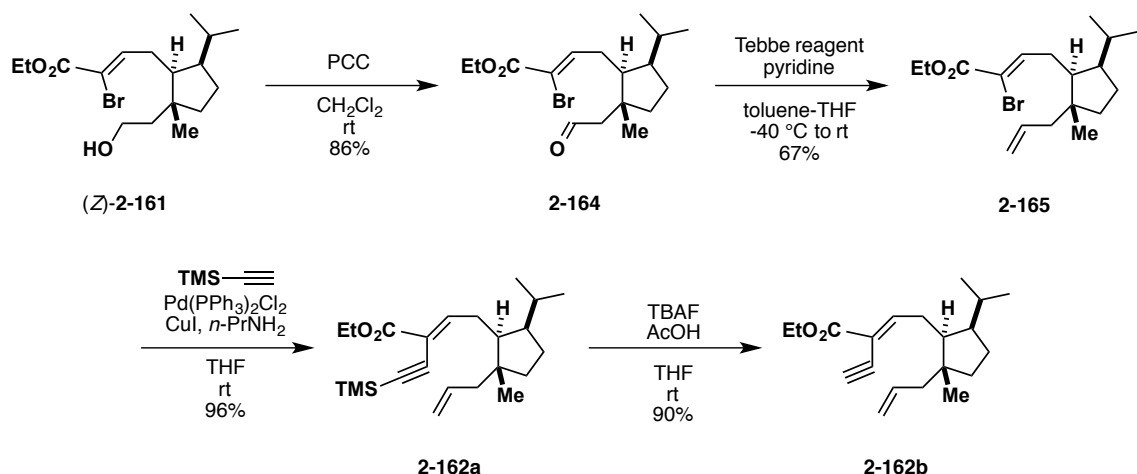
酸による脱 TBS 化を経て、所望の(Z)-2-161 を高選択的に良好な収率で得ることに成功した。



Scheme 2-29. One-pot synthesis of (Z)- α -bromo unsaturated ester 2-161

(3) 分子内 Pauson-Khand 反応前駆体の調製

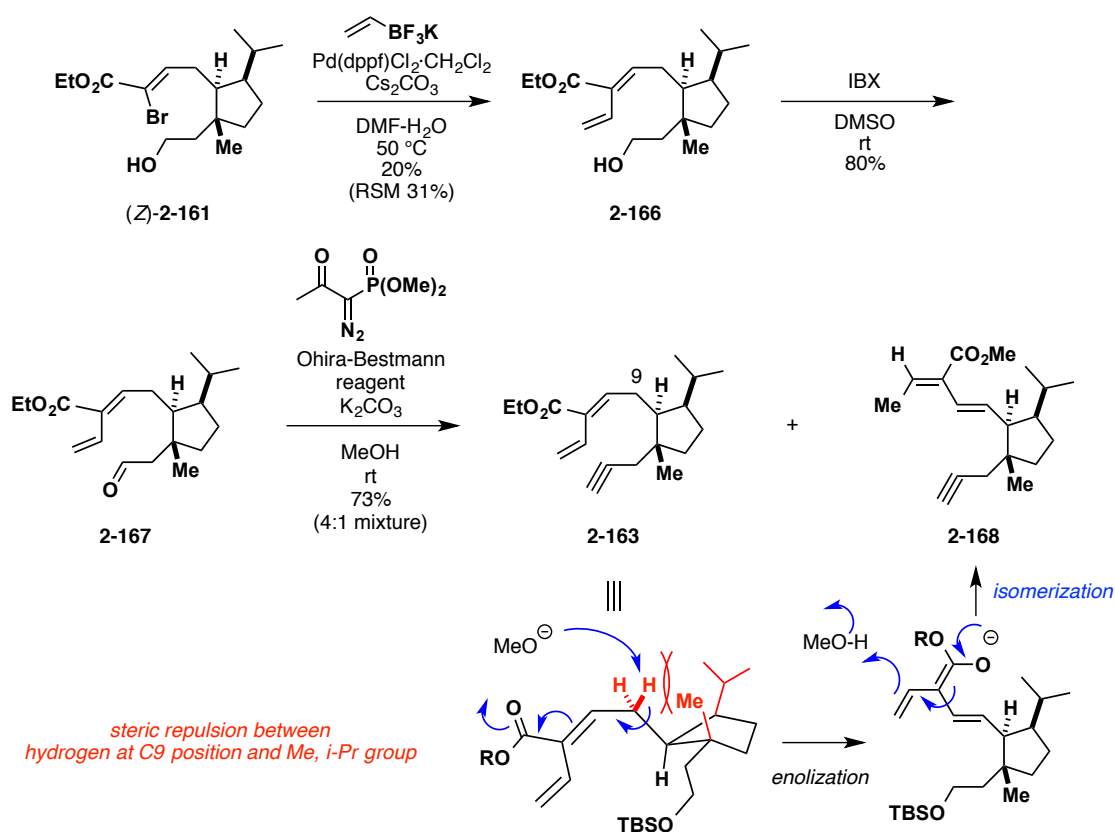
先に得た(Z)- α -bromo unsaturated ester 2-161 から分子内 Pauson-Khand 反応の前駆体である enyne 2-162a および 2-162b、dieneyne 2-163 を合成した (Scheme 2-30)。まず、enyne 2-162 の合成では、水酸基の PCC 酸化で得た aldehyde 2-164 に対して Tebbe 試薬を作用させることで末端二重結合を導入した 2-165 とした¹⁵⁾。残る alkenyl bromide 部位に対し、触媒量の Pd(PPh₃)₂Cl₂ と CuI を用いた TMS-acetylene との Sonogashira coupling によって 2-162a を 96%収率で得た¹⁶⁾。さらに、酢酸存在下 TBAF を用いて TMS 基を脱保護することで 2-162b に導いた。



Scheme 2-30. Synthesis of enyne 2-162a and 2-162b

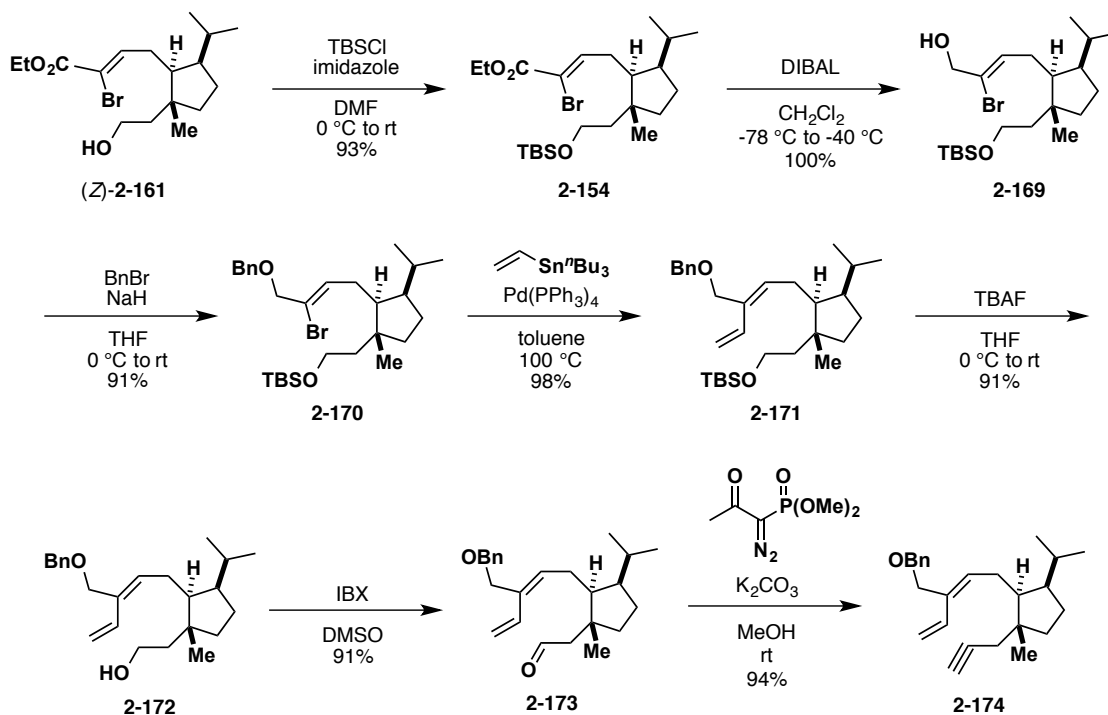
次に、dieneyne 2-163 の合成を試みた (Scheme 2-31)。まず、触媒量の Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ 存在下、(Z)-2-161 と potassium vinyltrifluoroborate との Suzuki-Miyaura coupling により、原料の回収を伴いながらビニル基を導入した

2-166 を 20%収率で得た。一級水酸基を IBX 酸化することで aldehyde **2-167** へと導き、Ohira-Bestmann 試薬によるアルキンへの変換を試みたところ、得られたのは、所望の diene **2-163** とジエン部分の異性化が進行した butadiene **2-168** の 4:1 の混合物であった¹⁷⁾。**2-168** の副生は、C9 位水素原子と C 環上で隣接するイソプロピル基および核間メチル基との間に生じる立体障害の解消が駆動力となり、酸性度の高い C9 位水素原子が塩基によって引き抜かれ、ジエン部位の異性化が進行した結果であると考えた。



Scheme 2-31. Attempted synthesis of diene 2-163

そこで、基質構造の変更による副反応の回避を試みた (**Scheme 2-32**)。すなわち、(Z)- α -bromo unsaturated ester **2-161** を TBS 化した TBS ether **2-154** のエステル部位を DIBAL 還元して allylic alcohol **2-169** とした。次いで、一級水酸基のベンジル化と Bn ether **2-170** に対する tributyl(vinyl)tin との Stille coupling の適用により、diene **2-171** を良好な収率で得た。さらに、TBAF による TBS 基の脱保護によって alcohol **2-172** としたのち、IBX 酸化を経て導いた aldehyde **2-173** に対して Ohira-Bestmann 試薬を用いた増炭反応を試みた。その結果、期待した通り上述した副反応を観測することなく、所望の diene **2-174** を 94%収率で合成することに成功した。

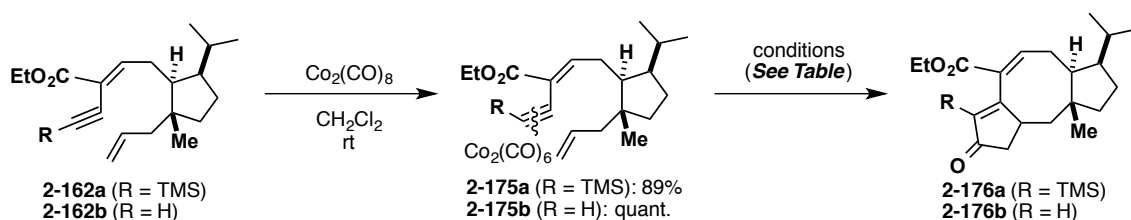


Scheme 2-32. Synthesis of diene 2-174

3-2. 分子内 Pauson-Khand 反応を利用した 8 員環構築の検討

(1) Enyne **2-162a** および **2-162b** を基質とした場合

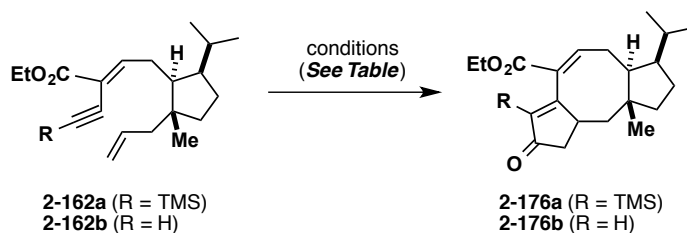
Enyne **2-162a** (R = TMS) と **2-162b** (R = H) のアセチレン-Co 錯体を使った分子内 Pauson-Khand 反応を試みた (Table 2-4)¹⁸⁾。まず、いずれの基質も、CH₂Cl₂ 中、Co₂(CO)₈ との反応で速やかにアルキン-コバルト錯体の形成が進行し、**2-175a** (R = TMS) および **2-175b** (R = H) をそれぞれ 89%、定量的な収率で与えた。まず、**2-175a** (R = TMS) を toluene または CO (1 atm) 雰囲気下 xylene 中で加熱し、分子内 Pauson-Khand 反応を試みたが、脱錯体化が進行するのみであった (entries 1 and 2)。その他の条件でも脱錯体化が進行して元の原料である enyne **2-162a** を与え、目的の環化生成物 **2-176a** は得られなかった (entries 3 and 4)。また、**2-175b** (R = H) を xylene 中で加熱した場合には基質が分解し、所望の環化生成物 **2-176b** は観測されなかった (entry 5)。さらに、CH₂Cl₂ 溶媒中で NMO を添加した条件では、原料は消失したが反応が複雑化した (entry 6)。この際、各粗生成物の ¹H NMR スペクトルは、いずれも基質のスペクトルと類似したブローディングのシグナルを与えたことから、一部分子間での多量化が進行したと考えている。



entry	R	conditions	yield
1	TMS	toluene, reflux	0% (RSM 75%)
2	TMS	CO (1 atm), xylene, 140 °C	0% (RSM 56%)
3	TMS	NMO, CH_2Cl_2 , rt	0% (RSM 75%)
4	TMS	DMSO, 80 °C	0% (RSM quant.)
5	H	xylene, 140 °C	decomposed
6	H	NMO, CH_2Cl_2 , rt	complex mixture

Table 2-4. Attempted intramolecular Pauson-Khand reaction of enyne 2-162 with Co complex

その他の遷移金属錯体を使用した分子内 Pauson-Khand 反応の検討結果を Table 2-5 に示した。2-162a (R = TMS) または 2-162b (R = H) のいずれを基質とした場合にも、環化生成物 2-176a または 2-176b を与えなかった。例えば、2-162a を基質とした場合、 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ ¹⁹⁾ または $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$ ²⁰⁾、 PdCl_2 ²¹⁾ を金属錯体としたいずれの条件においても反応は進行せず、原料を回収する結果となった。同様に、2-162b を基質とし、 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ を作用させた場合にも目的物は得られず、原料を 69% 収率で回収した。また、CO (1 atm) 雰囲気下、 $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$ を作用させ、xylene 中 100 °C で加熱した際には、複雑な混合物を与えるのみであった。

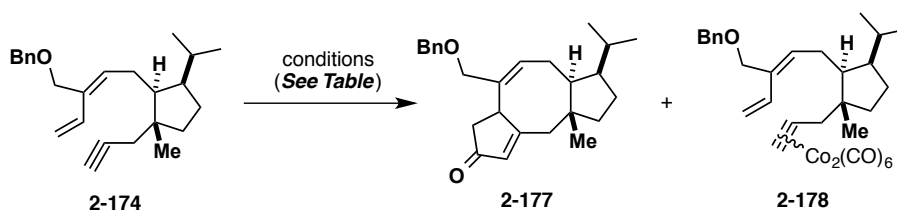


entry	R	conditions	yield
1	TMS	$\text{Mo}(\text{CO})_6$, DMSO, toluene, 100 °C	0% (RSM quant.)
2	TMS	CO (1 atm), $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$, xylene, 100 °C	0% (RSM 44%)
3	TMS	CO (1 atm), PdCl_2 , tetramethylthiourea, THF, reflux	0% (RSM 90%)
4	H	$\text{Mo}(\text{CO})_6$, DMSO, toluene, 100 °C	0% (RSM 69%)
5	H	CO (1 atm), $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$, xylene, 100 °C	complex mixture

Table 2-5. Attempted intramolecular Pauson-Khand reaction of enyne 2-162 with Mo, Rh and Pd complex

(2) Diene-yne **2-174** を基質とした場合

Diene-yne **2-174** に関しても同様に、各種遷移金属錯体を用いた分子内 Pauson-Khand 反応を試みた (Table 2-6)。Co₂(CO)₈ との反応によってアセチレン-Co₂(CO)₆ 錯体の形成を確認したのち、NMO の添加または xylene 加熱下における環化条件に供したが、いずれも望む環化生成物 **2-177** を与えず、脱錯体化が進行した原料 **2-174** を 45%、アセチレン-コバルト錯体 **2-178** を回収した (entries 1 and 2)。また、Mo(CO)₆ を用いた条件、あるいは tetramethylthiourea を配位子とした PdCl₂ を用いる環化条件では、enyne **2-174** をそれぞれ 93%、90% 収率で回収するのみであった (entries 3 and 5)。一方、CO (1 atm) 雰囲気下で触媒量の [RhCl(CO)₂]₂ を作用させ、xylene 中で加熱還流した場合には、原料の消費は確認されたが、環化生成物は一切得られなかった (entry 4)。ここでも、粗生成物の ¹H-NMR スペクトルはブローディングしたシグナルを与え、第 3 章 2 節 (1) と同様に多量化が進行したものと考えている。



entry	conditions	yield
1	Co ₂ (CO) ₈ , CH ₂ Cl ₂ , rt; NMO, rt	0% (RSM 45%)
2	Co ₂ (CO) ₈ , CH ₂ Cl ₂ , rt; p-xylene, 110 °C	alkyne-Co complex: 2-178
3	Mo(CO) ₆ , DMSO, toluene, reflux	0% (RSM 93%)
4	CO (1 atm), [RhCl(CO) ₂] ₂ , p-xylene, reflux	complex mixture
5	CO (1 atm), PdCl ₂ , tetramethylthiourea, THF, reflux	0% (RSM 90%)

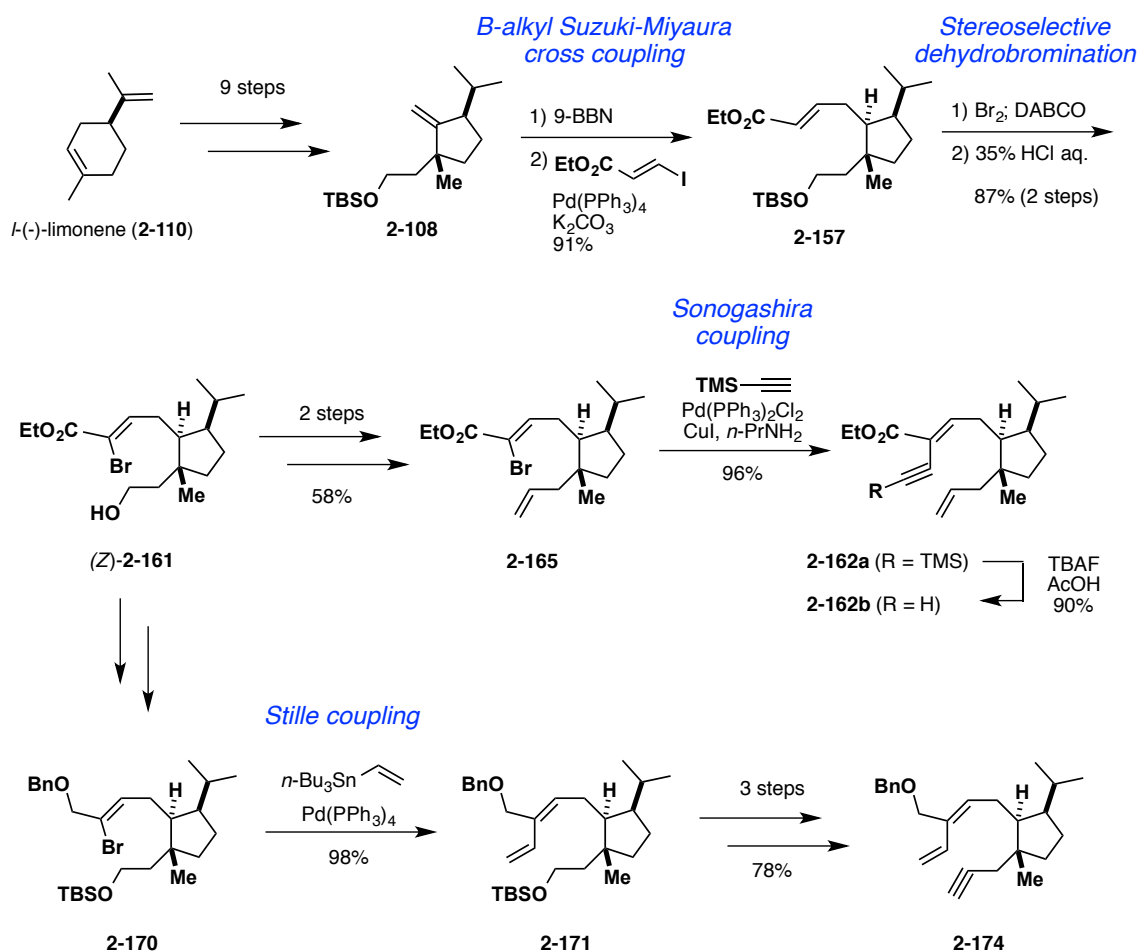
Table 2-6. Attempted intramolecular Pauson-Khand reaction of diene-yne **2-174**

(3) Enyne **2-162** および diene-yne **2-174** を用いた分子内 Pauson-Khand 反応の小括

第 3 章 1 および 2 節では、brachialactone が有する三環性骨格のうち A および 8 員環 (B 環) を分子内 Pauson-Khand 反応によって一挙に構築する合成を目指した。実際に、多様な enyne 前駆体を効率的に提供する合成法を確立し、対応する enyne **2-162** および diene-yne **2-174** を調製した (Scheme 2-33)。しかし、これら環化前駆体の分子内 Pauson-Khand 反応は進行せず、脱錯体化あるいは分子間

での多量化が進行するのみであった。目的の環化反応が進行するためには、反応点であるアルキンとアルケンが存在する側鎖同士が近接する必要があるが、検討した分子内 Pauson-Khand 反応の条件下では十分な近接効果が得られなかったと考えられる。例えば、enyne **2-162b** から導いたアルキン-コバルト錯体 **2-175b** で想定される配座のうち、**conformer 1** に比べて **conformer 2** が優先し、反応点同士が接近する前に脱錯体化や多量化が進行したと考えている (Figure 2-6)。

以上の結果から、調製した enyne **2-162a**、**2-162b** および dienyne **2-174** に対する分子内 Pauson-Khand 反応を用いた 8 員環構築を断念した。



Scheme 2-33. The synthetic route of enyne **2-162a**, **2-162b** and dienyne **2-174**

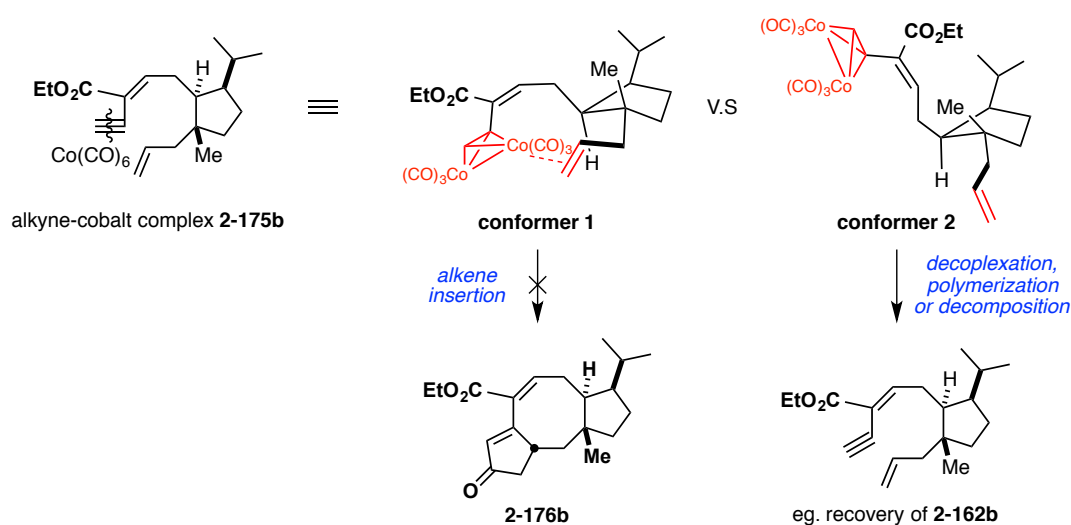


Figure 2-6. A proposed conformation of alkyne-cobalt complex **2-175b**

3-3. 合成計画の見直し

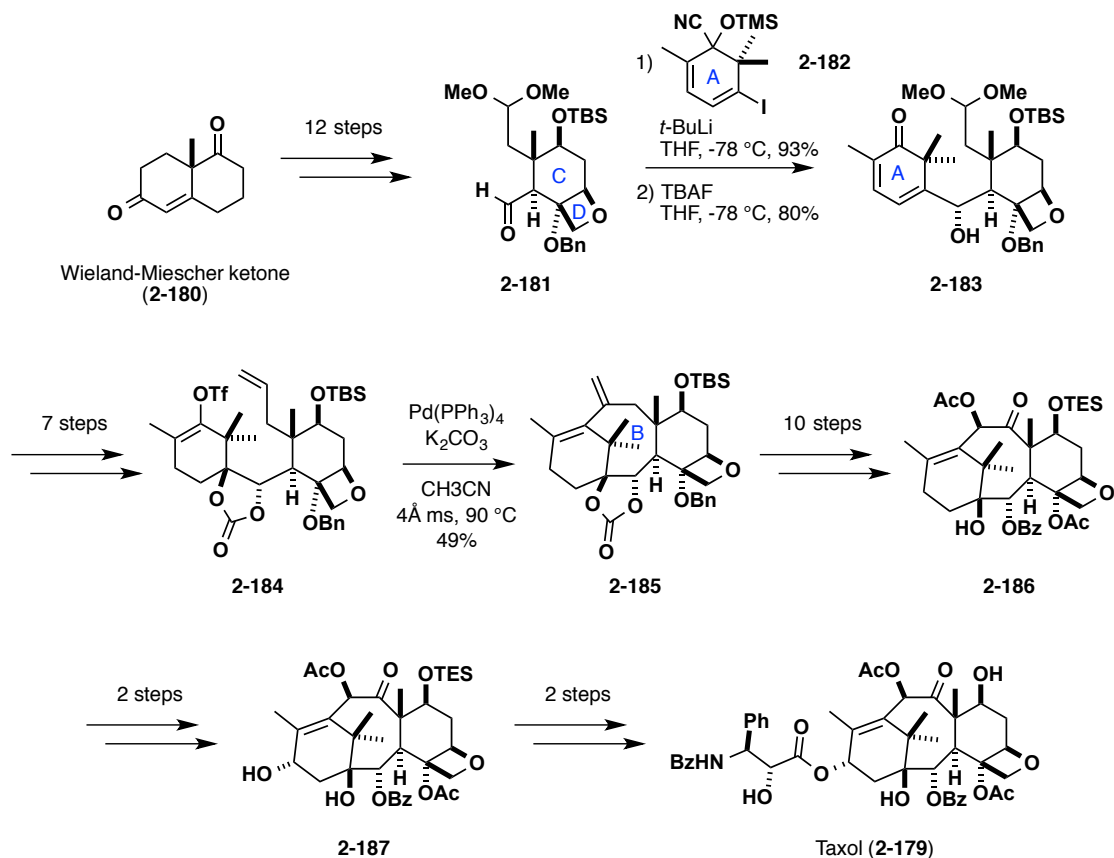
第3章2節で示したように、5-8-5型テルペノイドの8員環構築にあたって、環化反応に有利に働くよう反応時の配座を制御する工夫が必要であると考えた。反応点を接近させるためには、①基質制御もしくは②試薬制御の2つの手法がある。我々は、以下に示すように、後者に該当するPd触媒を使った反応が、8員環を含む天然物合成に有効である点に注目した。これは、アルケニルハライドとPd触媒から形成される有機Pd中間体(II)が、分子内の π 結合に対して強い配位能を有しており、反応点の近接効果によって中員環合成を可能にしていることを示唆するものであると考えた。以下、Pd触媒を使った8員環を含む天然物の全合成例と新たに立案した合成計画について記す。

(1) Pd触媒を利用した8員環を有する天然物の全合成

(A) DanishefskyらによるTaxol (**2-179**)の全合成: 分子内Mizoroki-Heck反応²²⁾

Danshefskyらは、分子内Mizoroki-Heck反応を8員環構築の鍵反応とするTaxol (**2-179**)の全合成を報告した(Scheme 2-34)。まず、Wieland-Miescher ketone (**2-180**)を出発原料として、12工程でオキサタン構造を有するC環のaldehyde **2-181**に導いたのち、A環部位に相当する**2-182**から調製した有機リチウム試薬とのカップリングによって、**2-183**を得た。さらに7工程で環化前駆体**2-184**に変換し、MeCN中、 K_2CO_3 とPd(PPh₃)₄を用いた分子内Mizoroki-Heck反応の条件に付すことで、最大の課題である橋頭位における8員環を構築し、収率49%で三環性化合物**2-185**の合成に成功した。最後に、B環上の酸化的修飾を含む10工程で

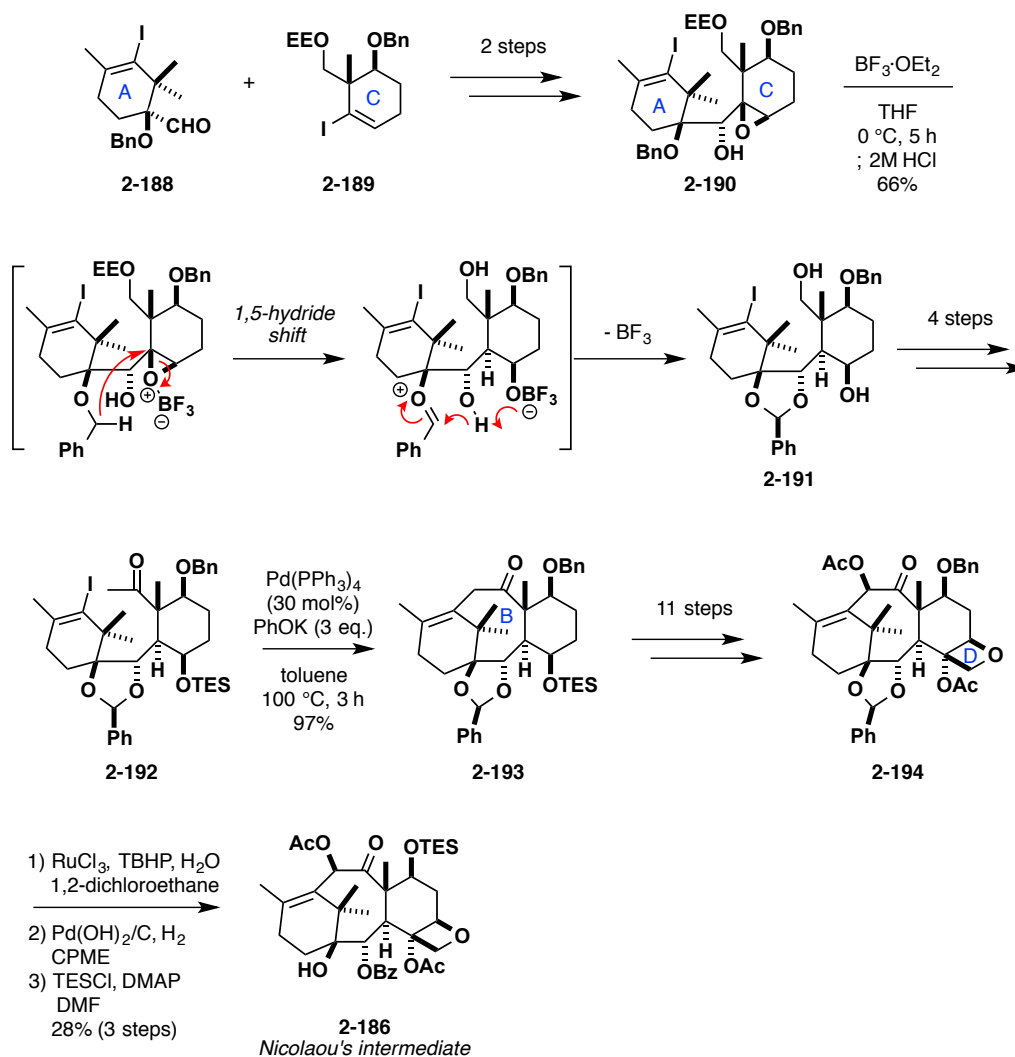
2-186 へと導いたのち、A 環におけるアリル位の酸化で得た 2-187 に対してアシル基側鎖を導入することによって、Taxol (2-179)の全合成を達成した。



Scheme 2-34. Total synthesis of Taxol (2-179) by Danishefsky

(B) Nakada らによる Taxol (2-179)の全合成：メチルケトンのアルケニル化²³⁾

Nakada らは、メチルケトンのアルケニル化を 8 員環構築の鍵反応とする Taxol (2-179)の全合成を報告した (Scheme 2-35)。Taxol の A および C 環に相当する 2-188 と 2-189 のカップリングを含む 2 工程で epoxide 2-190 としたのち、BF₃·OEt₂ を作用させることで、ベンジル位からの 1,5-ヒドリドシフトを伴うエポキシドの開環とベンジリデンアセタールの構築を一挙に行い、acetal 2-191 を得た。4 工程で環化前駆体である methyl ketone 2-192 に導き、toluene 中、PhOK と触媒量の Pd(PPh₃)₄ 存在下でメチルケトンのアルケニル化によって、収率 97% で 8 員環化合物 2-193 の合成に成功した。さらに 11 工程で C 環上のオキセタン構造を導入して 2-194 としたのち、ベンジリデンアセタールの酸化的開裂を含む B 環上の修飾を行うことで Nicolaou らの報告した合成中間体 2-186 に導き、Taxol (2-179) の形式全合成を達成した。



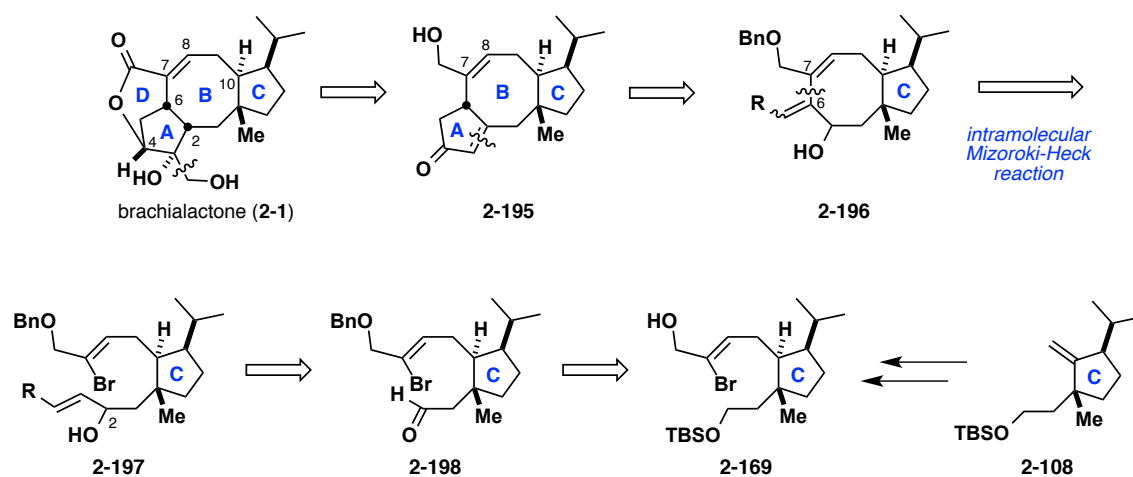
Scheme 2-35. Formal total synthesis of Taxol (2-179) by Nakada

(2) 合成計画

我々は、Pd 触媒を利用するこれら反応のうち、特に分子内 Mizoroki-Heck 反応²⁴⁾に注目した。第3章1節で示した *l*-(-)-limonene (2-110)から導ける alkenyl halide 2-169 が前駆体調製に利用できると期待したためである。

分子内 Mizoroki-Heck 反応を8員環構築の鍵とする、新たな brachialactone (2-1)の合成計画を Scheme 2-36 に示す。Brachialactone の有するラクトン部位 (D 環) を最後に構築すると考えると、三環性化合物 2-195 に逆合成される。このシクロペンタノン環 (A 環) は分子内 aldol 縮合を利用することで 2-196 から得ることとし、最大の課題となる B 環は、前駆体 2-197 の C6-7 位における分子内 Mizoroki-Heck 反応によって構築できると期待した。この際、分子内

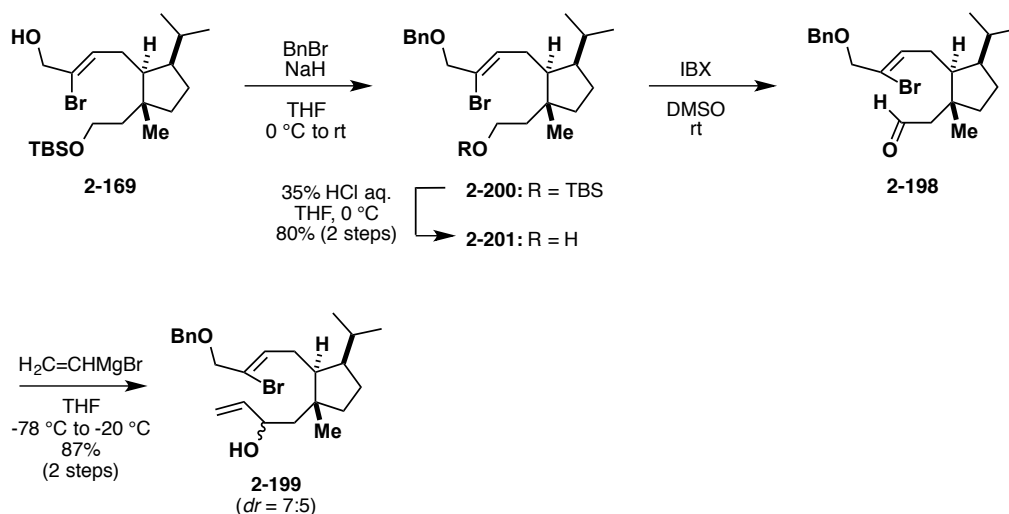
Mizoroki-Heck 反応の成否が基質構造に大きく依存すると考え、R に対して種々の置換基を導入した異なる前駆体を調製し、その分子内 Mizoroki-Heck 反応の検討を計画した。また、ここで必要な各基質は、alkenyl halide **2-169** から導ける aldehyde **2-198** を共通の前駆体とすることで容易に調製可能であると考えた。なお、**2-169** は、第3章1節で示した通り文献公知の *exo*-olefin **2-108** から合成可能である。以上の合成計画に従い、分子内 Mizoroki-Heck 反応を利用した新規骨格構築法の検討に着手した。



Scheme 2-36. Alternative synthetic plan of brachialactone (2-1**) by intramolecular Mizoroki-Heck reaction as the key step**

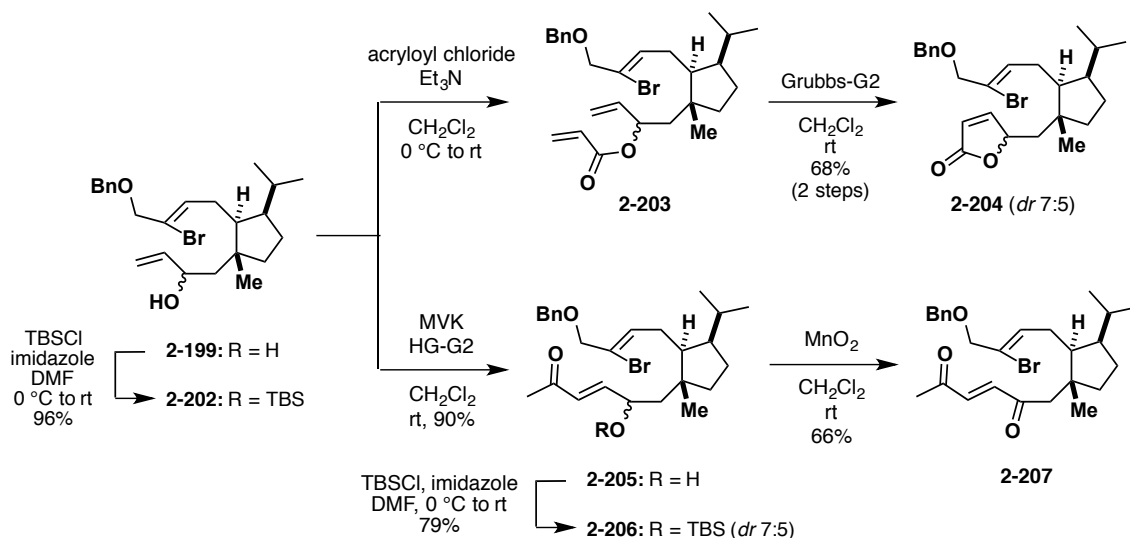
3-4. 分子内 Mizoroki-Heck 反応前駆体の調製

まず初めに、**2-169** から共通中間体 **2-198** を経由し、分子内 Mizoroki-Heck 反応におけるアクセプター官能基 (R) 導入の足掛かりとなる alkene **2-199** を合成した (Scheme 2-37)。Allylic alcohol **2-169** の水酸基をベンジル基で保護したのち、35% HCl aq.を用いた酸性条件下で **2-200** の TBS 基を脱保護し、2工程 80%収率で対応する alcohol **2-201** とした。一級水酸基を IBX 酸化して aldehyde **2-198** へと導き、vinyl MgBr を付加させることで、分子内 Mizoroki-Heck 反応の前駆体調製に利用する **2-199** (*dr* 7:5) を2工程 87%収率で得ることに成功した。



Scheme 2-37. Synthesis of common intermediate 2-198 and its vinyl adduct 2-199

共通中間体 **2-198** のビニル基付加体である **2-199** から各種前駆体を調製した (Scheme 2-38)。まず、**2-199** の水酸基を TBS 基で保護し、TBS ether **2-202** (*dr* 7:5) を 96%収率で得た。また、acryloyl chloride を用いたアシル化によって ester **2-203** としたのち、 CH_2Cl_2 中、第 2 世代 Grubbs 触媒 (Grubbs-G2) 存在下、導入したアクリロイル基とビニル基の分子内閉環メタセシスを行うことで unsaturated lactone **2-204** へと導いた²⁵⁾。次に、 CH_2Cl_2 中、第 2 世代 Hoveyda-Grubbs 触媒 (HG-G2) の存在下、**2-199** のビニル基と methyl vinyl ketone (MVK) との cross metathesis²⁶⁾ によって、対応する γ -hydroxy unsaturated ketone **2-205** を 90%収率で得た。さらに、得られた **2-205** のアリル位の水酸基を TBS 化することで **2-206** を、二酸化マンガンで酸化することで endione **2-207** を合成し、それぞれ 79%、66%の収率で得ることに成功した。



Scheme 2-38. Preparation of the precursors for intramolecular Mizoroki-Heck reaction from common intermediate 2-199

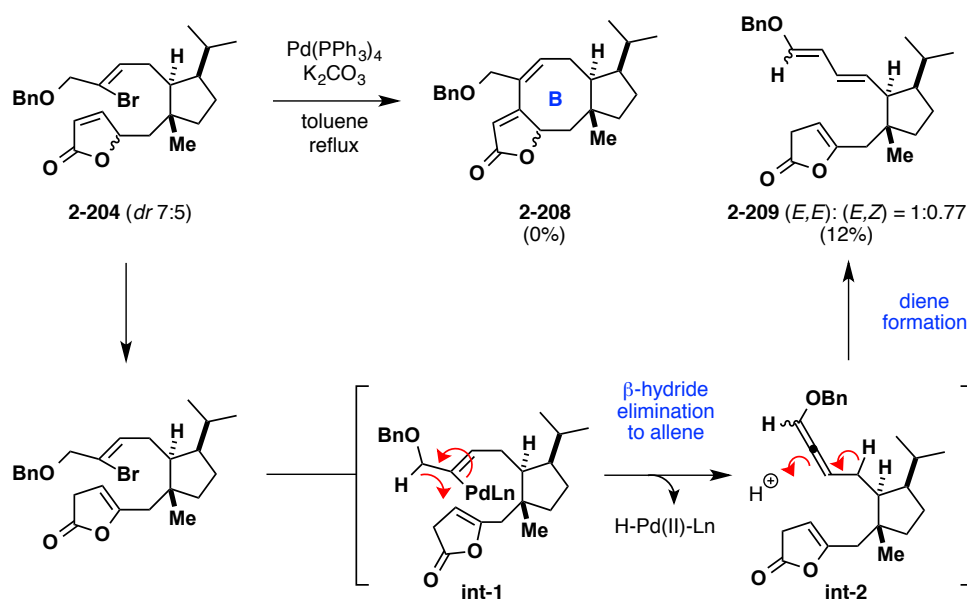
3-5. 分子内 Mizoroki-Heck 反応を利用した 8 員環構築の検討

(1) 各種環化前駆体に対する分子内 Mizoroki-Heck 反応の検討

A. Unsaturated lactone 2-204

Unsaturated lactone **2-204** (*dr* 7:5) を toluene 中、K₂CO₃ と触媒量の Pd(PPh₃)₄ の存在下で加熱還流下が、望む環化生成物 **2-208** は全く得られず、副生成物 **2-209** (*E,E*):(*E,Z*) = 1:0.77) を 12% 収率で与えた (**Scheme 2-39**)。この副生成物は、¹H NMR 及び IR スペクトルの解析によって、 α,β -不飽和ラクトン部位が β,γ -不飽和ラクトンに異性化し、さらにアルケニルブロミド部位がベンジルオキシブタジエン構造に変換された化合物であることが明らかとなった。このうち、ベンジルオキシブタジエン構造は、次のメカニズムで形成されたと推定した。すなわち、基質 **2-204** が Pd (0) に酸化的付加した中間体 **Int-1** から β -ヒドリド脱離が進行して生じたアレン中間体 **Int-2** が共役ジエンへ異性化するメカニズムである²⁷⁾。

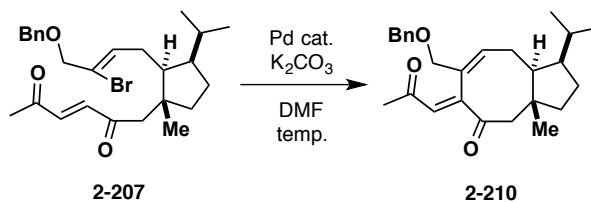
以上のように、unsaturated lactone **2-204** の α,β -不飽和ラクトンの異性化 (脱共役) が環化反応に優先して進行した結果、立体障害の大きなビニルエーテル部位との Mizoroki-Heck 反応が *exo/endo* 型いずれの場合でも進行せず、 β -ヒドリド脱離を伴うベンジルオキシブタジエン構造への変換が起きたと考えた。



Scheme 2-39. Attempted intramolecular Mizoroki-Heck reaction of 2-204

B. Endione 2-207 及び γ -hydroxy enone TBS ether 2-206

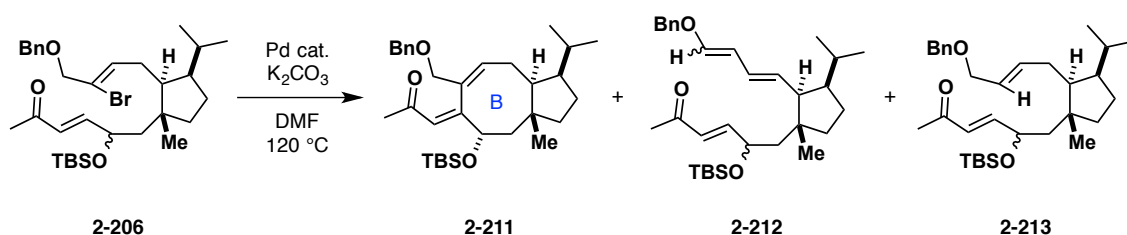
α , β -不飽和カルボニルの二重結合部位が異性化しない基質として、endione 2-207 の分子内 Mizoroki-Heck 反応を試みた (Table 2-7)。しかし、いずれの条件においても所望の環化生成物 2-210 は得られなかった。例えば、DMF 中、Herrmann's 触媒²⁸⁾または Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ を用いて 120 °C で加熱したところ、複雑な混合物を与えた (entries 1 and 2)。また、Pd(PPh₃)₄ または Pd(OAc)₂ を用いて、DMF 中 80 °C で加熱した場合には、粗生成物の ¹H NMR スペクトルがブローディングしたシグナルを与えたことから、基質の重合化が進行したと考えている (entries 3 and 4)。



entry	catalyst	temp	results
1	Herrmann's cat.	120 °C	complex mixture
2	Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	120 °C	complex mixture
3	Pd(PPh ₃) ₄	80 °C	oligomerization
4	Pd(OAc) ₂	80 °C	oligomerization

Table 2-7. Attempted intramolecular Mizoroki-Heck reaction of 2-207

次いで、 γ -hydroxy enone TBS ether **2-206** (*dr* 7:5) の分子内 Mizoroki-Heck 反応を試みた (Table 2-8)。触媒量の Pd(PPh₃)₄ 存在下、DMF 中 120 °C で加熱したところ、望む環化生成物 **2-211** は得られず、ベンジルオキシブタジエン部位を有する副生成物 **2-212** を 30% 収率で与えた (entry 1)²⁹⁾。なお、この副生成物の構造は、前述した化合物 **2-209** の ¹H NMR スペクトルとの比較から推定した。そこで、他の触媒を検討した結果、DMF 中で Herrmann's 触媒を作用させた際に、低収率ながら初めて環化生成物である **2-211** を単一のジアステレオマーとして得ることに成功した (entry 2)。さらに、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ を触媒として作用させることによって収率が向上し、23% の収率で目的の **2-211** を与えた (entry 3)。また、Pd(OAc)₂ に対し、配位子として 1,3-Bis(diphenylphosphino)propane (dppp) を添加した条件では、環化反応が進行せず、臭素原子が還元された **2-213** を与えるのみであった (entry 4)³⁰⁾。



entry	catalyst	results
1	Pd(PPh ₃) ₄	2-211 (0%), 2-212 (30%, (<i>E,E</i>):(<i>Z,E</i>) = 1:1)
2	Herrmann's cat.	2-211 (7%)
3	Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	2-211 (23%), 2-212 (38%, (<i>E,E</i>):(<i>Z,E</i>) = 8:5)
4	Pd(OAc) ₂ , dppp	2-212 (0%), 2-213 (28%)

Table 2-8. Attempted intramolecular Mizoroki-Heck reaction of 2-206

得られた環化生成物 **2-211** は単一のジアステレオマーであり、その構造は ¹H 及び ¹³C NMR、NOESY、HMBC スペクトルの解析から決定した (Figure 2-7)。まず、C 2 位の H_a から C 7 位、C 8 位の H_d 及び C 21 位の H_e から C 6 位への HMBC 相関によって、C 6-7 位での炭素-炭素結合が形成されたことを確認した。また、その立体構造は、H_a-H_b 間が 10 Hz の *trans*-*di*axial に対応するカップリングを示したこと、核間のメチル基と H_a または H_c の間にて NOESY 相関は観測されたことから、C 2 位の立体化学が *S* 配置であると推定した。また、H_f と H_b の間に NOESY 相関が観測されたことから、 α,β -不飽和ケトン部位の幾何異性

が *E* 体であると決定した。

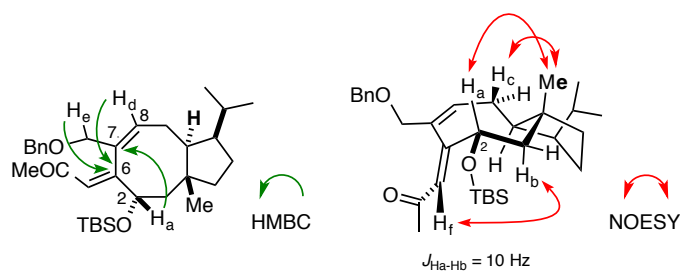
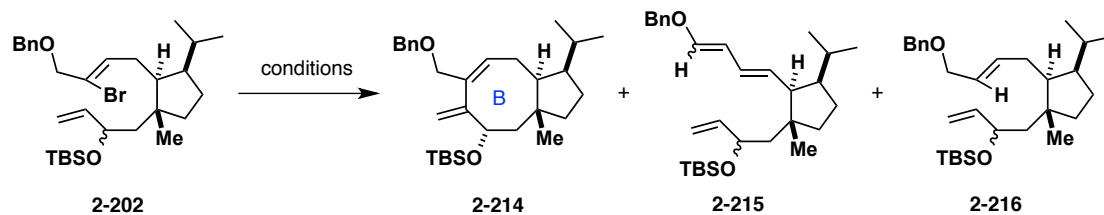


Figure 2-7. Diagnostic NOESY correlations and coupling constants for stereochemical assignment of 2-211

C. TBS ether **2-202**

TBS ether **2-202** (*dr* 7:5) を基質とした分子内 Mizoroki-Heck 反応を試みた (Table 2-9)。前述の γ -hydroxy enone TBS ether **2-206** に適用した条件を参考に、Herrmann's 触媒存在下、DMF 中 120 °C で加熱したところ、目的とする環化生成物 **2-214** を単一のジアステレオマーとして収率 15% で得ることに成功した (entry 1)。Pd(OAc)₂ を用いた際には収率が低下し、6% の **2-214** とベンジルオキシブタジエン構造を有する副生成物 **2-215** が 14%²⁹⁾、臭素原子の還元された **2-216** が主生成物として 30% 収率で得られた (entry 2)。また、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ を利用した場合には、52% の副生成物 **2-215** と 18% の還元体 **2-216** を与え、環化生成物は全く得られなかった (entry 3)。検討の結果、炭酸カリウム及び触媒量の Pd(PPh₃)₄ 存在下、toluene 加熱還流条件に付すことによって、環化生成物 **2-214** を収率 20% で得ることに成功した (entry 6)。DMF を溶媒とした条件 (entries 3 and 4) と比較すると、還元体 **2-216** の生成量が大きく減少していることから、DMF が水素源として臭素原子の還元に寄与している可能性が示唆された。



entry	catalyst	solvents (temp.)	2-214	2-215 ((E,E):(Z,E))	2-216
1	Herrmann's cat.	DMF (100 °C)	15%	0%	0%
2	Pd(OAc) ₂	DMF (100 to 120 °C)	6%	14% (3:7)	9%
3	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃	DMF (100 °C)	0%	52% (4:6)	18%
4	Pd(PPh ₃) ₄	DMF (100 to 120 °C)	11%	23% (1:1)	29%
5	Pd(PPh ₃) ₄	DMSO (100 to 120 °C)	1	trace	8
6	Pd(PPh ₃) ₄	toluene (reflux)	20%	22% (1:0.7)	12%

Table 2-9. Attempted intramolecular Mizoroki-Heck reaction of 2-202

得られた環化生成物 **2-214** は単一のジアステレオマーであり、その構造は ¹H 及び ¹³C NMR、NOESY、HMBC をスペクトルの解析から決定した (**Figure 2-8**)。まず、C 2 位の H_a から C 7 位、C 8 位の H_d 及び C 2 1 位の H_e から C 6 位への HMBC 相関によって、C 6–7 位での炭素–炭素結合が形成されたことを確認した。また、その立体構造は、H_a–H_b 間が 10 Hz、H_c–H_d 間で 13 Hz の *trans*-diaxial に対応するカップリングを示したこと、核間のメチル基と H_a または H_c の間で観測された NOESY 相関によって、C 2 位の立体化学が *S* 配置であると推定した。

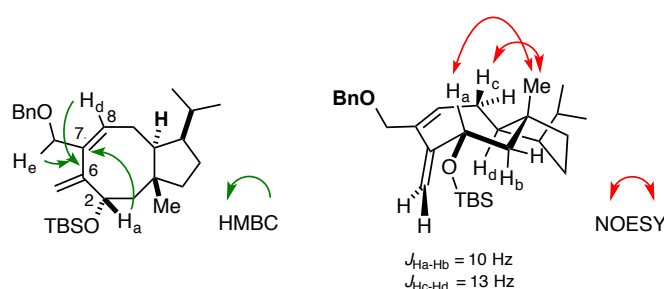


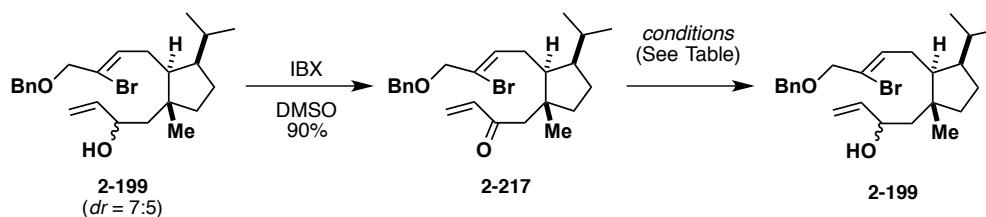
Figure 2-8. Diagnostic NOESY correlations and coupling constants for stereochemical assignment of 2-214

(2) 前駆体(2*S*)-**2-202** の選択的な調製と分子内 Mizoroki-Heck 反応

前項にて、環化前駆体 **2-202** または **2-206** の分子内 Mizoroki-Heck 反応によって、望む 8 員環生成物が得られ、二次元 NMR スペクトルの解析によって C 2 位

の立体配置が *S* 配置であると推定した。そこで、別途立体選択的に(2*S*)-**2-202** を合成し、Mizoroki-Heck 反応を行うことで環化生成物 **2-214** の立体構造を確認することとした。

まず、allylic alcohol **2-199** の IBX 酸化で得た vinyl ketone **2-217** に対する還元 of 立体選択性を調査した (Table 2-10)。しかし、DIBAL、LiAlH₄、及び Luche 還元では、十分な選択性が発現しなかった。



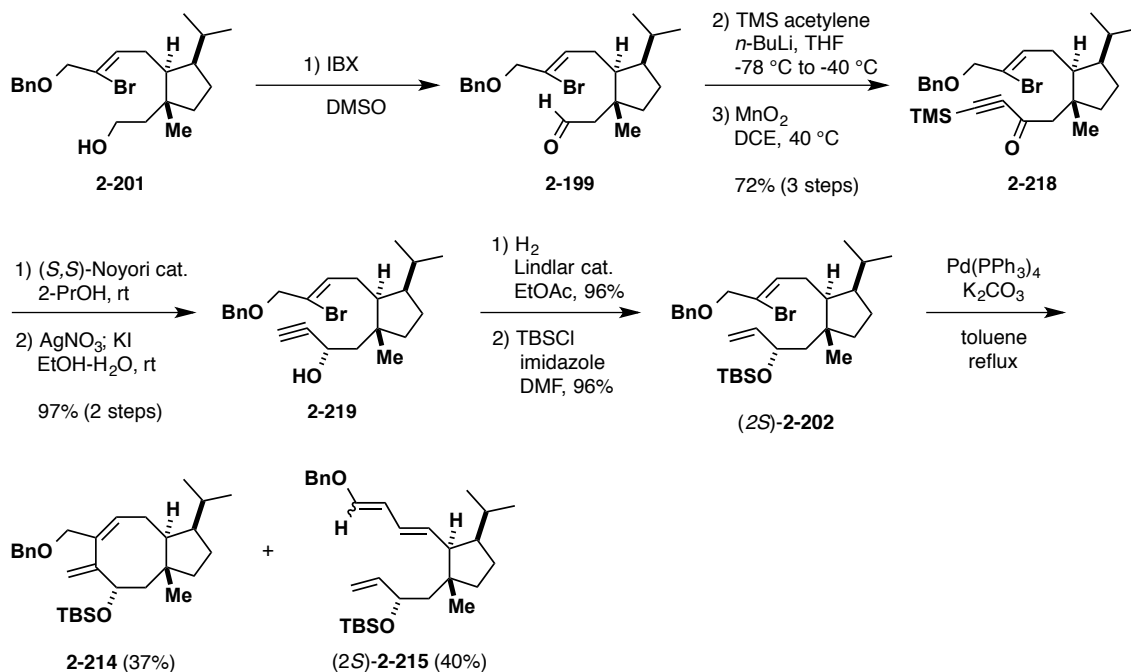
entry	conditions	results
1	DIBAL, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C to -42 °C	<i>dr</i> = 1:1
2	LiAlH ₄ , THF, -78 °C to -42 °C	<i>dr</i> = 4:5
3	NaBH ₄ , CeCl ₃ ·7H ₂ O, THF, -50 °C to rt	<i>dr</i> = 4:7

Table 2-10. Attempted stereoselectivity of reduction of vinyl ketone 2-217

そこで、イノンの不斉還元を利用した別法を経ることとした (Scheme 2-40)。まず、上述と同様の手法に従って、DMSO 中、**2-201** の一級水酸基を IBX で酸化して aldehyde **2-198** へと変換した。次いで、TMS アセチレンと *n*-BuLi から調製したリチウムアセチリドを付加させたのち、生じたアルコールを二酸化マンガで酸化して ynone **2-218** を三工程 72% 収率で得た。続いて、Noyori らが報告した不斉水素移動反応を参考にして、*i*-PrOH 中、(*S,S*)-Noyori 触媒 (Ru[(1*S*,2*S*)-*p*-TsNCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH](*h*⁶-*p*-cymene) catalyst) を作用させることによって ynone **2-218** の立体選択的還元を行い³¹⁾、硝酸銀とヨウ化カリウムを用いた末端 TMS 基の脱保護を経て³²⁾、propargyl alcohol **2-219** を単一のジアステレオマーとして二工程 97% 収率で得ることに成功した。最後に、Lindlar 触媒を用いたアルキンの部分還元と水酸基の TBS 化を行い、(2*S*)-**2-202** の立体選択的合成を完了した。

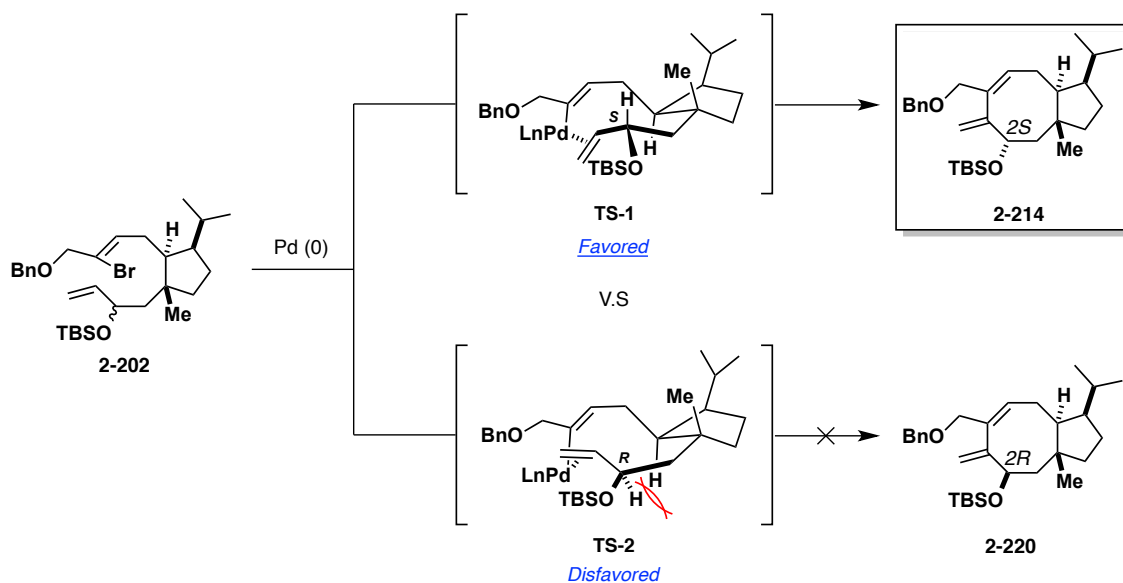
実際に、得られた(2*S*)-**2-202** に対し、8員環構築法として見出した分子内 Mizoroki-Heck 反応の最適条件 (触媒量の Pd(PPh₃)₄ と K₂CO₃ 存在下、toluene 溶媒中で還流) に付したところ、収率 37% で目的の 8員環生成物 **2-214** を得た。先に用いた原料が混合比 7:5 のジアステレオマー混合物である点を踏まえると、

本結果は妥当である。立体選択的に合成した(2*S*)-**2-202** から、単一のジアステレオマーとして **2-214** が得られたことから、C 2 位の立体化学を *S* 配置とした構造決定に間違いがないことを確認した。



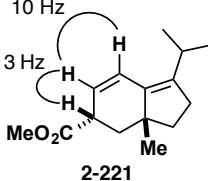
Scheme 2-40. Stereoselective synthesis of (2*S*)-**2-202** and its intramolecular Mizoroki-Heck reaction

なお、C2 位の立体配置が分子内 Mizoroki-Heck 反応に与える影響は、反応遷移状態における渡環相互作用にあると考えている (Scheme 2-41)。まず、Pd(0) に対する前駆体 **2-202** の酸化的付加によって生成した二価の有機パラジウム中間体が、分子内に存在する反応性のアルケンに配位する。ここで、C2 位が *S* 配置の **TS-1** 及び *R* 配置の **TS-2** がそれぞれ考えられる。このうち、**TS-2** では、C2 位のプロトンと C 環上のメチンプロトンとの立体障害によって 8 員環形成がエネルギー的に不利になる。一方、**TS-1** では、環形成に伴う上記のような渡環相互作用が生じず、二重結合部位への挿入と続く還元的脱離が進行した結果、所望の環化生成物が得られたと考えた。本結果は、分子内 Mizoroki-Heck 反応を利用した 8 員環構築と前駆体の設計に関して、極めて重要な知見を与える結果であると考えている。

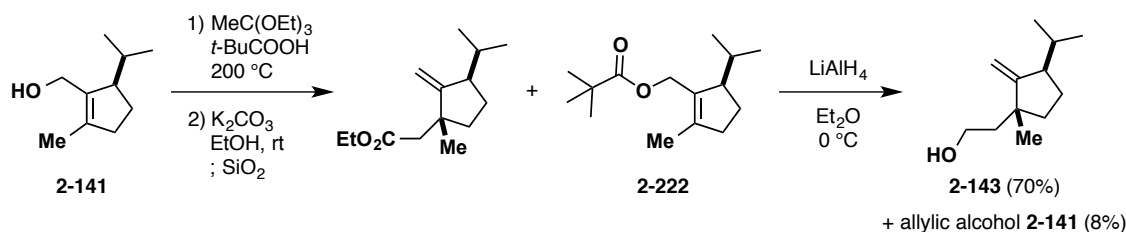


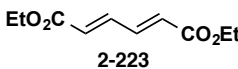
Scheme 2-41. Stereochemical consideration in the Mizoroki-Heck reaction of TBS ether 2-202

References and notes

- White, J. D.; Ruppert, J. F.; Avery, M. A.; Torii, S.; Nokami, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1813-1821.
- Binder, C. M.; Dixon, D. D.; Almaraz, E.; Tius, M. A.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2764-2767.
- Wender, P. A.; Bi, F. C.; Brodney, M. A.; Gosselin, F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2105-2108.
- Nakayama, Y.; Maeda, Y.; Hama, N.; Sato, T.; Chida, N. *Synthesis* **2016**, *48*, 1647-1654.
- 2-133 に対する Crabtree's catalyst の水素化反応では、二重結合が異性化した 2-137 と共に、脱水反応が進行した 2-221 も得られたと考えている。本化合物の化学構造は ^1H NMR スペクトルの解析から推定した。
 
- Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 3353-3354.
- a) Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T-T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741-743. b) Mehta, G.; Krishnamurthy, N.; Karra, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5765-5775. c) Williams, D. R.; Robinson, L. A.; Nevill, C. R.; Reddy, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 915-918.

- 8) 副生成物であるプロピオン酸エステル **2-144** の構造は、混合物の ^1H NMR スペクトルおよびその LiAlH_4 還元で *exo*-olefin **2-143** とともに allylic alcohol **2-141** が回収されたことから推定した。
- 9) ピバロイル酸を触媒とすることで allylic alcohol **2-141** のエステル化を抑制しようと試みたが、対応するピバロイル酸エステル **2-222** が副生した。この場合、加溶媒分解による脱アシル化も進行せず、最終工程の LiAlH_4 還元によって *exo*-olefin **2-143** と allylic alcohol **2-141** の混合物を与えた。



- 10) a) Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Ishikawa, M.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6369-6372. b) Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Sasaki, H.; Ishikawa, M.; Satoh, M.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 314-321. Review of *B*-alkyl Suzuki-Miyaura cross-coupling: Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4544-4568.
- 11) a) Kishida, Y.; Nakamura, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, 17, 2424-2435. b) Myers, A. G.; Dragovich, P. S. *Org. Synth. Coll.* **1998**, 9, 117-120. c) Caddick, S.; Delisser, V. M.; Doyle, V. E.; Khan, S.; Avent, A. G.; Vile, S. *Tetrahedron* **1999**, 55, 2737-2754.
- 12) a) Marek, I.; Meyer, C.; Normant, J. F. *Org. Synth. Coll.* **1998**, 9, 510-515. b) Schmidt, B.; Audorsch, S. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1162-1165.
- 13) a) Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9585-9595. b) synthetic application: Johnson, C. R.; Braun, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11014-11015.
- 14) 副生成物 **2-156** の構造は 14a)で報告された化合物 **2-223**  と比較した。
- a) Barrett, A. G. M.; Hamprecht, D.; Ohkubo, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9376-9378. b) an example of Pd-mediated reductive homocoupling: Bastanov, A. S.; Knowls, J. P.; Sansam, B.; Whiting, A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 227-233.
- 15) a) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3611-3613. b) Pine, S. H.; Zahler, R.; Evans, D. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem.*

Soc. **1980**, *102*, 3270-3272.

- 16) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467-4470.
- 17) diene **2-163** および butadiene **2-168** は単離が困難であったため、混合物のまま NMR スペクトルの解析を行った。なお、**2-168** のブタジエン部位のうち、エステルとメチル基の間の幾何異性に関しては未決定である。ただし、 β 位の水素原子が 6.72 ppm と低磁場のケミカルシフトを示したことから、エステルによる磁気異方性効果が働いていると考え、*E* 体であると推定した。
- 18) a) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L. Watts, W. E. *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **1972**, 975-977. b) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L. Watts, W. E.; Foreman, M. I. *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **1972**, 977-981.
- 19) Jeong, N.; Lee, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4027-4030.
- 20) Koga, Y.; Kobayashi, T.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 249-250.
- 21) Tang, Y.; Deng, L.; Zhang, Y.; Dong, G.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1657-1659.
- 22) a) Masters, J. J.; Jung, D. K.; Bornmann, W. G.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7253-7256. b) Masters, J. J.; Jung, D. K.; Danishefsky, S. J.; Snyder, L. B.; Park, T. K.; Issacs, R. C. A.; Alaimo, C. A.; Young, W. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 452-455. c) Masters, J. J.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Young, W. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1723-1726. d) Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Issacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; Grandi, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843-2859.
- 23) a) Kawada, H.; Iwamoto, M.; Utsugi, M.; Miyano, M.; Nakada, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4491-4494. b) Utsugi, M.; Kamada, Y.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4754-4757. c) Hirai, S.; Utsugi, M.; Iwamoto, M.; Nakada, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 355-359. d) Uwamori, M.; Osada, R.; Sugiyama, R.; Nagatani, K.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5556-5561.
- 24) Recent reviews of intramolecular Mizoroki-Heck reactions in natural products synthesis, see: a) Paul, D.; Das, S.; Saha, S.; Sharma, H.; Goswami, R. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2057-2076. b) Ronson, T. O.; Taylor, R. J. K.; Fairlamb, I. J. S. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 989-1009.
- 25) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039-2041. Review of Metathesis reactions in total synthesis: Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527.

- 26) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956. Cross-Metathesis in electron-deficient systems: a) Randl, S.; Gessler, S.; Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Synlett* **2001**, *3*, 430-432. b) Dewi, P.; Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 577-580. Review of Cross-Metathesis: Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900-1923.
- 27) a) Tao, W.; Silverberg, L. J.; Rheingold, A. L.; Heck, R. F. *Organometallics* **1989**, *8*, 2550-2559. b) Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Chem. Lett.* **1997**, 823-824. c) Chapman, L. M.; Adams, B.; Kliman, L. T.; Makriyannis, A.; Hamblertt, C. L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1517-1522.
- 28) Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Reisinger, C-P.; Riermeier, T. H.; Öfele, K.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1357-1364.
- 29) 副生成物 **2-212** または **2-215** の収率は、粗生成物の ¹H NMR スペクトルにおける 8 員環生成物 **2-211** または **2-214** との積分値の比から換算して算出した。
- 30) 副生成物 **2-213** の化学構造は、類似構造を有する **2-216** との比較によって推定した。また、その収率は、粗生成物の ¹H NMR スペクトルを解析し、8 員環生成物 **2-211** との積分値の比から換算して算出した。
- 31) a) Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521-2522. b) Ikariya, T.; Hashiguchi, S.; Murata, K.; Noyori, R. *Org. Synth.* **2005**, *82*, 10-17.
- 32) a) Geisler, L. K.; Nguyen, S.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4159-4162. b) Drouin, J.; Boaventura, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3923-3926.

第4章

総括と今後の展望

Brachialactone (2-1) は、*Brachiaria humidicola* の根の浸出液から土壌細菌による硝化作用の抑制効果を示す成分として単離・構造決定された fusicoccane 型ジテルペンである (Figure 2-9)。硝化作用の抑制は、亜酸化窒素による地球温暖化、硝酸の溶脱による土壌・地下水の汚染といった環境問題を解決するために重要な課題である。一方、5-8-5 型テルペノイドは、その生物活性と構造的複雑さ故に古くから全合成のターゲットとして注目されてきた。しかし、8員環を含む高度に歪んだ三次元構造の合成は、今日の有機合成化学分野においても挑戦的な課題である。そこで我々は、生物活性および合成化学的にも魅力的な brachialactone (2-1) に興味を持ち、全合成研究を開始した。

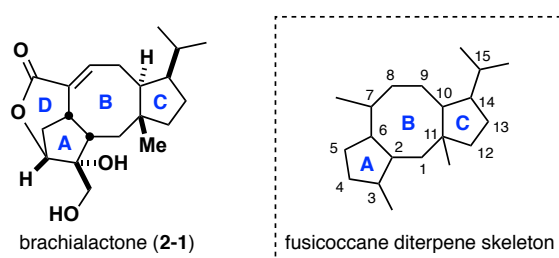
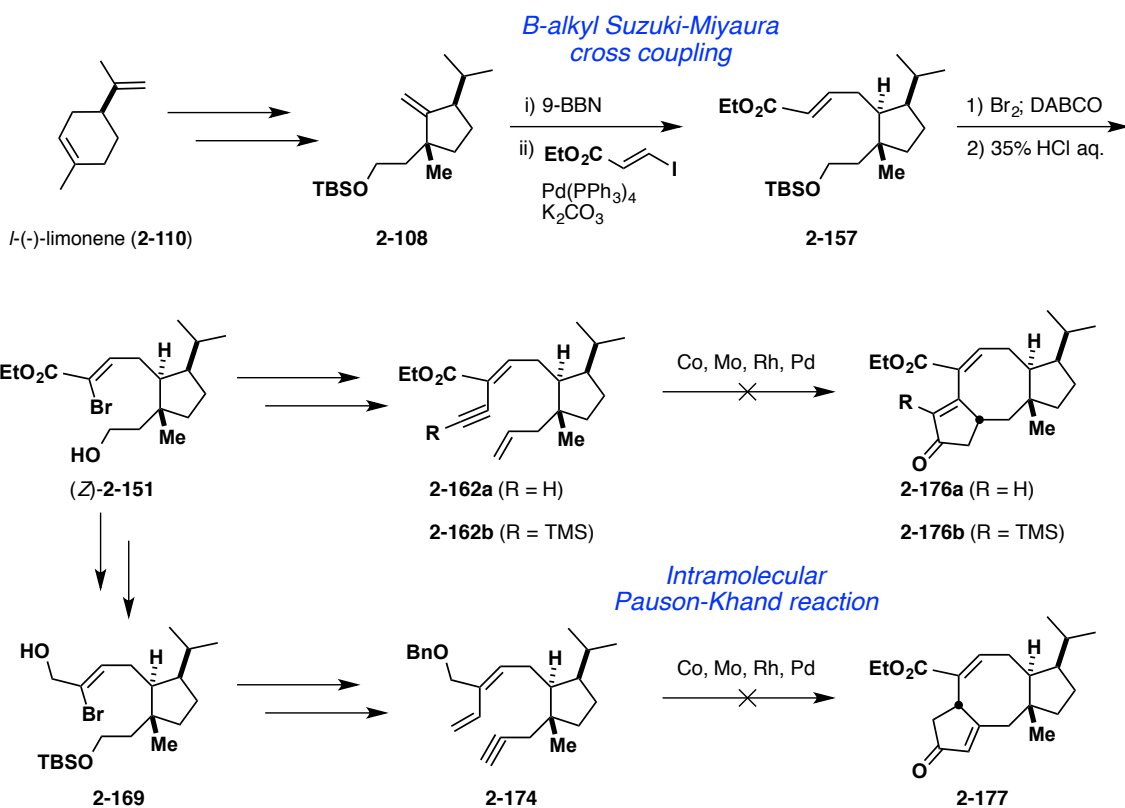


Figure 2-9. Structure of brachialactone (2-1)

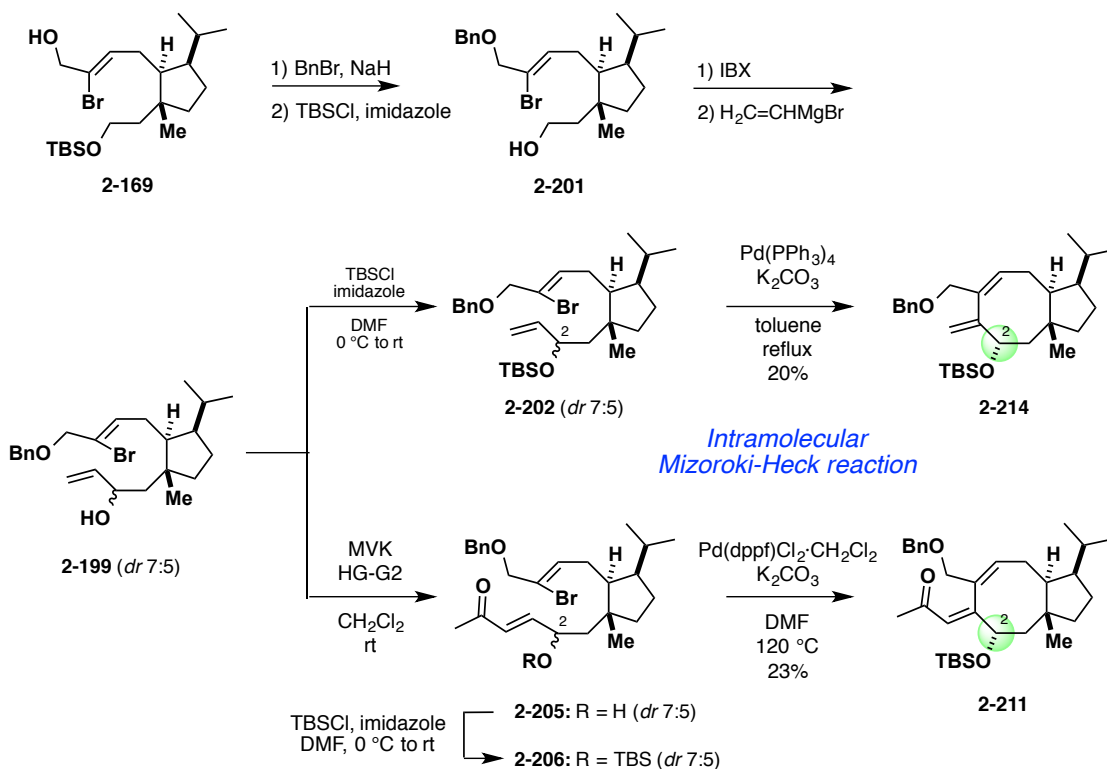
まず、合成上最大の課題である 8 員 (B) 環構築にあたって、分子内 Pauson-Khand 反応を利用した A および B 環の一挙構築法の開発を目指した (Scheme 2-42)。*l*-(-)-limonene (2-110) から文献公知の方法で得た *exo*-olefin 2-108 から、ethyl β -iodo acrylate との *B*-alkyl Suzuki-Miyaura coupling によって ester 2-157 とした。次いで、二重結合部位の臭素化と脱臭化水素化によって (*Z*)-alkenyl bromide 2-151 としたのち、enyne 2-162a (R = H)、2-162b (R = TMS) に導いた。また、エステル部位の DIBAL 還元を含む数工程で 2-169 としたのち、dieneyne 2-174 を得た。これらを環化前駆体に対し、様々な遷移金属を用いて分子内 Pauson-Khand 反応を検討したが、環化反応は進行せず、所望の三環性化合物 2-176 または 2-177 を得ることは出来なかった。



Scheme 2-42. Attempted intramolecular Pauson-Khand reaction of enyne 2-162 and diene 2-174

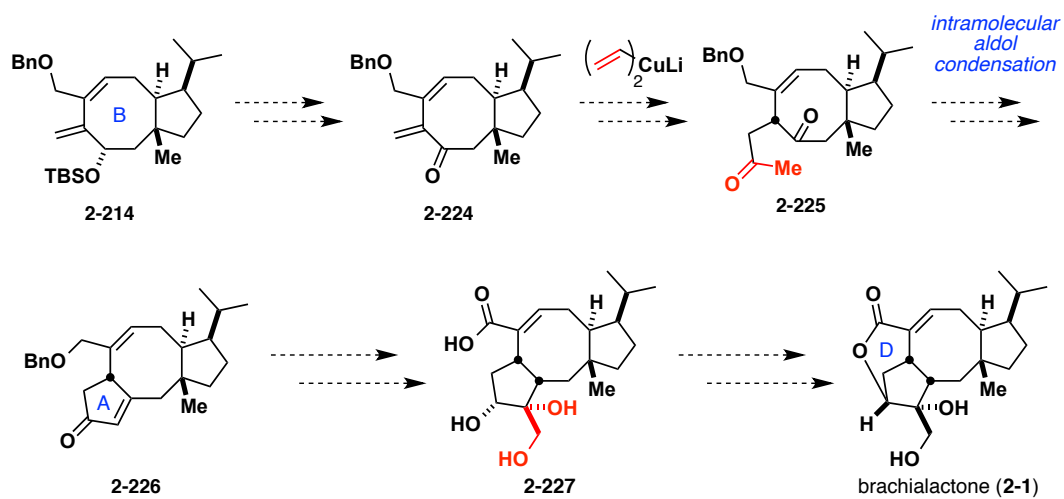
そこで、分子内 Mizoroki-Heck 反応を利用した新たな 8 員環構築法を検討した (Scheme 2-43)。まず、2-169 のベンジル化と脱 TBS 化で得た 2-201 に対し、IBX 酸化と Grignard 試薬の付加反応を経て、allylic alcohol 2-199 (*dr* 7:5) へと導いた。本中間体 2-199 を利用し、次に示す方法で環化前駆体を調製した。まず、2-199 の水酸基を TBS 化して TBS ether 2-202 (*dr* 7:5) を得た。さらに、ビニル基と methyl vinyl ketone (MVK) との cross metathesis で 2-205 としたのち、水酸基の TBS 化によって unsaturated ketone 2-206 (*dr* 7:5) に導いた。2-202 (*dr* 7:5) を基質とした場合、toluene 中、K₂CO₃ と Pd(PPh₃)₄ 存在下で加熱還流することで分子内 Mizoroki-Heck 反応が進行し、所望の環化生成物 2-214 を 20% 収率で得ることに成功した。また、2-206 (*dr* 7:5) の場合には、K₂CO₃ と Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ 存在下、DMF 中 120 °C で加熱することで所望の環化生成物 2-211 を 23% 収率で与えた。いずれの生成物も単一のジアステレオマーとして得られたが、その C2 位の立体配置は、二次元 NMR スペクトルの解析によって *S* 配置であることが明らかとなった。このことは、渡環的相互作用の影響を受ける 8 員環構築において、

C2位の立体配置が環化反応の成否を決めており、前駆体設計における重要な知見が得られたと考えている。以上から、brachialactone (2-1) の有するB環構築において、分子内 Mizoroki-Heck 反応が有効であることを示した。



Scheme 2-43. Intramolecular Mizoroki-Heck reaction of TBS ether 2-202 and unsaturated ketone 2-206

Brachialactone (2-1) の全合成に向けて残る課題として、A環部位の立体選択的構築とD環の構築が挙げられる。これら課題を解決すべく、まず本研究で得た8員環化合物 2-214 からA環の構築を行う (Scheme 2-44)。すなわち、TBS基の脱保護で生じたアルコールの酸化によって enone 2-224 としたのち、ビニル銅試薬の Michael 付加と続く Wacker 酸化で得られる methyl ketone 2-225 の分子内 aldol 縮合によってA環を構築した 2-226 に導けると考えた。さらに、ケトン α 位にヒドロキシメチル基を導入したのち、ベンジル基の脱保護と酸化によって得られる carboxylic acid 2-227 の分子内縮合によってD環を構築し、brachialactone (2-1) の全合成を達成する計画である。



Scheme 2-44. Future perspective for total synthesis of brachialactone (2-1)

実験の部

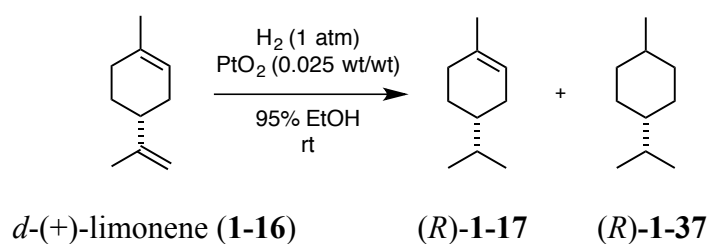
General Experimental

Optical rotations were measured on a JASCO DIP-370 digital polarimeter. Infrared spectra (IR) were recorded on a JASCO FT/IR-4100 spectrophotometer and are reported in wave number (cm^{-1}). Proton nuclear magnetic resonance (^1H NMR) spectra were recorded on a Bruker AVANCE-400 (400 MHz), or a Varian Gemini-2000 (300 MHz) spectrometer. NMR samples were dissolved in CDCl_3 , C_6D_6 or CD_3OD , and chemical shifts are reported in ppm relative to the residual undeuterated solvent (CDCl_3 as $d = 7.26$ ppm, C_6D_6 as $d = 7.16$ ppm, CD_3OD as $d = 3.31$ ppm). ^1H NMR data are reported as follows; chemical shift, integration, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, br = broadened, m = multiplet), coupling constant, and assignment. Carbon nuclear magnetic resonance (^{13}C NMR) spectra were recorded on a Bruker AVANCE-400 (100 MHz) spectrometer. The samples were dissolved in CDCl_3 , C_6D_6 or CD_3OD , and chemical shifts are reported in ppm relative to the residual undeuterated solvent (CDCl_3 as $\delta = 77.0$ ppm for synthetic studies on brachialactone, 77.16 ppm for synthetic studies on FARI, C_6D_6 as $d = 128.0$ ppm, CD_3OD as $d = 49.0$ ppm). ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were measured at 300 K unless otherwise noted. Structural assignments were made with additional information from COSY, NOESY, HSQC, and HMBC experiments. Elemental analyses were performed at the Analytical Laboratory of Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University. High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on an Agilent 6220 Accurate-Mass TOF, JEOL JMS-700 MStation spectrometer, JEOL JMS-T100GCV spectrometer, or AB SCIEX TripleTof 4600 system, and are reported in m/z . Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) on 0.25 mm silica gel coated glass plate 60 F₂₅₄ (Merck, #1.05715). Silica gel 60 (particle size 63-200 μm , Merck) was used for open-column chromatography. Silica gel 60 (spherical, particle size 40-50 μm , Kanto Chemical Co., Inc.) and silica gel 60N (neutral, spherical, particle size 40-50 μm , Kanto Chemical Co., Inc.) were used for silica gel flash column chromatography. Preparative TLC separations were carried out on 0.5 mm silica gel plates 60 F₂₅₄ (Merck, #1.05744.0009). Unless otherwise noted, non-aqueous reactions were carried out in flame-dried glasswares under nitrogen or argon. *d*-(+)-Limonene ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} +113$, c 10, EtOH) and *l*-(-)-limonene ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} -112.7$, c 10, EtOH, 98.7% ee) were purchased from Tokyo Chemical Industry Co., Inc. Dry CH_2Cl_2 and THF were purchased from Kanto Chemical Co., Inc. Dry CH_2Cl_2 and THF were purchased from Kanto Chemical Co., Inc. DBU, DMF, Toluene and *n*-PrNH₂ were distilled from CaH₂.

2-Isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was distilled under reduced pressure. Activated MS4A was prepared by heating at 250 °C *in vacuo* with a Kugelrohr apparatus for 3 h. Dry CuBr₂ was prepared by heating at 80 °C *in vacuo* with a Kugelrohr apparatus for 4 h. All other commercially available reagents were used as received.

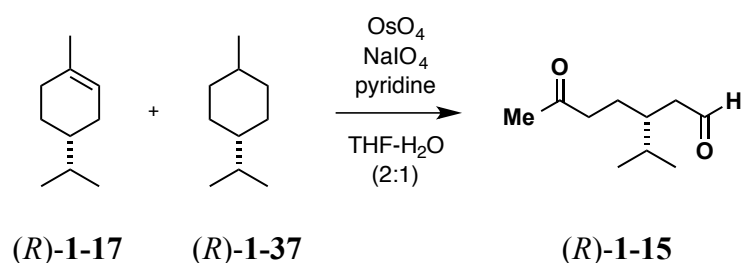
Experiments of chapter 1

(The following schemes show the synthesis of (*S*)-FARI (**1-1**))



(*R*)-4-Isopropyl-1-methylcyclohex-1-ene (1-17). To a solution of *d*-(+)-limonene (**1-16**) (20.0 g, 0.147 mol) in 95% EtOH (62 mL) was added PtO₂ (50 mg, 0.0025 wt/wt), and the reaction vessel was charged with H₂ gas. The solution was stirred vigorously at room temperature under 1 atm of H₂ gas, and the reaction was monitored by ¹H NMR spectroscopy. After 5.4 h, MgSO₄ (10 g) was added to the reaction mixture, and the resulting suspension was stirred for additional 0.5 h to dryness. After filtration through a cotton plug followed by washing with Et₂O, the solution was transferred to a 200 mL round-bottom flask connected to a distillation apparatus. The solvents were removed (760 mmHg, 43 °C to 80 °C), and then the residue was distilled (18 mmHg, 54-59 °C) to give a mixture (16.0 g) of (*R*)-4-isopropyl-1-methylcyclohex-1-ene **1-17** and 1-isopropyl-4-methylcyclohexane **1-37**. The ratio of **1-17** and **1-37** was determined to be 8:1 by ¹H NMR spectra.

(*S*)-4-Isopropyl-1-methylcyclohex-1-ene (1-17). A 2:1 mixture (631 mg) of (*S*)-4-isopropyl-1-methylcyclohex-1-ene **1-17** and 1-isopropyl-4-methylcyclohexane **1-37** was obtained from *l*-(-)-limonene (**1-16**) (1.03 g, 7.25 mmol) in a similar manner to that described the above.



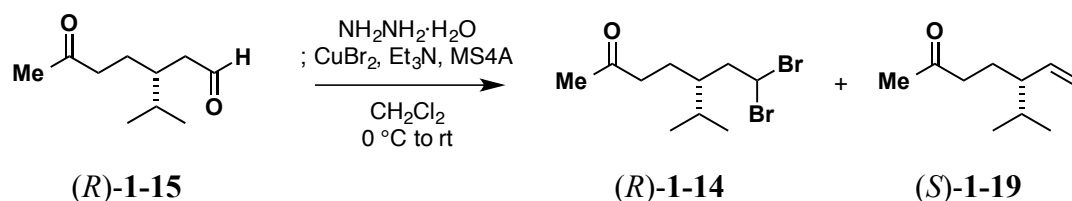
(*R*)-3-Isopropyl-6-oxoheptanal (1-15). To a 8:1 mixture of (*R*)-4-isopropyl-1-methylcyclohex-1-ene **1-17** and 1-isopropyl-4-methylcyclohexane **1-37** (5.88 g, which contained 37.9 mmol of **1-17**) in THF-H₂O (2:1) (360 mL) were added 4%

OsO₄ aqueous solution (6.9 mL, 1.1 mmol) and pyridine (5.8 mL, 73 mmol). NaIO₄ (31.0 g, 145 mmol) was added portionwise over 75 min, and the mixture was vigorously stirred for further 22 h. After the suspension was cooled at 0 °C, the reaction was quenched with saturated aqueous Na₂SO₃ (300 mL). The mixture was partitioned and then the aqueous layer was extracted with Et₂O (250 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x1) and brine (x1), dried over anhydrous Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by open column chromatography (silica gel 30 g, Et₂O/pentane 1/3 to 1/2) to give (*R*)-3-isopropyl-6-oxoheptanal **1-15** (3.71 g, 58%) as a pale yellow oil. The spectroscopic data of (*R*)-**1-15** matched those reported in the literature.¹⁾

$[\alpha]_D^{30}$ -9.5 (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.85 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.88 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 1.47 (1H, m, COCH₂CH₂-), 1.60-1.75 (2H, m, COCH₂CH₂-, -CHMe₂), 1.87 (1H, m, -CH^{*i*}Pr), 2.12 (3H, s, CH₃CO-), 2.22 (1H, ddd, *J* = 17, 7.5, 2 Hz, CHOCH₂-), 2.38-2.45 (1H, m, CHOCH₂-), 2.42 (2H, t, *J* = 8 Hz, CH₃COCH₂-), 9.76 (1H, t, *J* = 2 Hz, CHO). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 18.4, 19.8, 25.6, 30.1, 30.3, 37.9, 41.7, 45.6, 203.0, 208.6.

(*S*)-3-Isopropyl-6-oxoheptanal **1-15** (135 mg, 86%) was obtained from 2:1 mixture of (*S*)-4-isopropyl-1-methylcyclohex-1-ene **1-17** and 1-isopropyl-4-methylcyclohexane **1-37** (192 mg, which contained 0.93 mmol of (*S*)-**1-15** in a similar manner to that described the above.

$[\alpha]_D^{30}$ +9.2 (*c* 1.0, CHCl₃).



(*R*)-7,7-Dibromo-5-isopropylheptan-2-one (**1-14**). To a solution of NH₂NH₂·H₂O (0.80 mL, 17 mmol) in CH₂Cl₂ (230 mL) was added (*R*)-3-isopropyl-6-oxoheptanal **3** (2.00 g, 11.8 mmol) dissolved in CH₂Cl₂ (8 mL + 2 mL) over 8 min under argon atmosphere at room temperature. After 10 min, Et₃N (4.9 mL, 35 mmol) and MS4A (4.0 g) were added to the mixture at the same temperature. Being stirred for 5 min, the suspension was cooled at 0 °C, and dry CuBr₂ (15.8 g, 70.9 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for additional 20 min. The mixture was cooled at 0 °C and

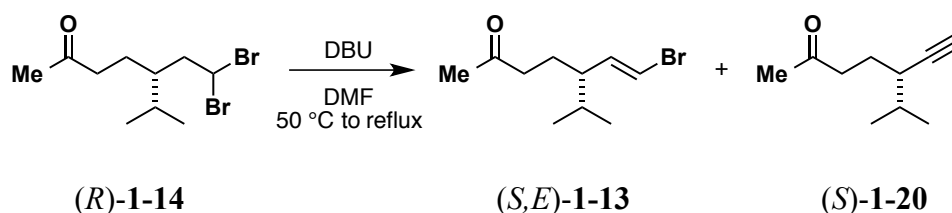
then the reaction was quenched with 3% aqueous NH_3 (100 mL). The resulting solution was extracted with Et_2O (200 mL x1, 100 mL x2). The combined organic layer was washed with H_2O (x1) and brine (x1), dried over anhydrous Na_2SO_4 , and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 80 g, Et_2O /pentane 1/6) to give (*R*)-**1-14** (1.27 g, 34%) as a pale yellow oil and (*S*)-**1-19** (201 mg) including inseparable impurity as a colorless oil. The yield of (*S*)-**1-19** was determined by ^1H NMR spectral analysis of crude mixture to be 5%.

(*R*)-**1-14**. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +11.5$ (*c* 1.00, CHCl_3). IR (film) ν_{max} 2959, 2874, 1716, 1466, 1431, 1389, 1367, 1166 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3 of ^iPr), 0.89 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3 of ^iPr), 1.40-1.52 (2H, m, $-\text{CH}^i\text{Pr}$ and $-\text{COCH}_2\text{CH}_2-$), 1.60 (1H, m, $-\text{COCH}_2\text{CH}_2-$), 1.72 (1H, m, $-\text{CHMe}_2-$), 2.16 (3H, s, $\text{CH}_3\text{CO}-$), 2.21 (1H, dt, $J = 15, 6.5$ Hz, $\text{CHBr}_2\text{CH}_2-$), 2.42 (1H, ddd, $J = 15, 7.5, 5$ Hz, $\text{CHBr}_2\text{CH}_2-$), 2.46 (2H, t, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_3\text{COCH}_2-$), 5.71 (1H, dd, $J = 7.5, 6.5$ Hz, CHBr_2-). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 18.7, 19.0, 23.7, 28.9, 30.2, 41.5, 42.7, 45.6, 47.3, 208.5. Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{O}$: C, 38.24; H, 5.78. Found: C, 38.23; H, 5.90. HRMS (EI) for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}^{79}\text{Br}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$, calcd 311.9724, found: 311.9701.

(*S*)-**1-19**. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.84 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3 of ^iPr), 0.88 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3 of ^iPr), 1.36-1.83 (3H, m, $-\text{CHMe}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}^i\text{Pr}-$), 2.12 (3H, s, $\text{CH}_3\text{CO}-$), 2.26-2.50 (3H, m, $\text{CH}_3\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}^i\text{Pr}-$), 4.93 (1H, dd, $J = 17, 2$ Hz, $H_{\text{trans}}H_{\text{cis}}\text{C}=\text{CH}-$), 5.04 (1H, dd, $J = 10, 2$ Hz, $H_{\text{trans}}H_{\text{cis}}\text{C}=\text{CH}-$), 5.50 (1H, ddd, $J = 17, 10, 9$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-$).

(*S*)-7,7-Dibromo-5-isopropylheptan-2-one **1-14** (1.03 g, 37%) was obtained from (*S*)-3-isopropyl-6-oxoheptanal **1-15** (1.51 g, 8.88 mmol) in a similar manner to that described the above.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -11.4$ (*c* 1.01, CHCl_3).



(*S,E*)-7-Bromo-5-isopropylhept-6-en-2-one (**1-13**). Under argon atmosphere, a solution of (*R*)-7,7-dibromo-5-isopropylheptan-2-one **1-14** (1.03 g, 3.18 mmol) and DBU (0.95 mL, 6.3

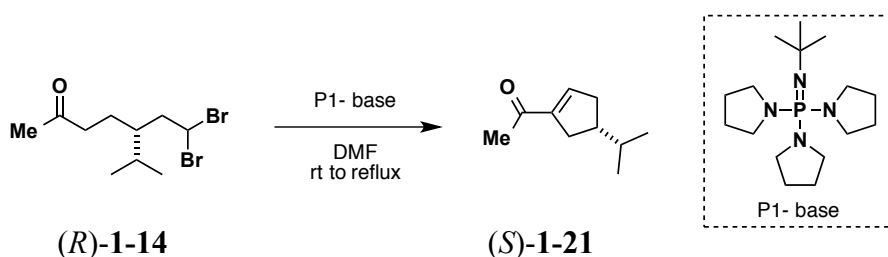
mmol) in dry DMF (32 mL) was stirred at 50 °C for 90 min and then refluxed for 5 h. Being cooled at 0 °C, the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL). After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with EtOAc (40 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x2) and brine (x1), and dried over anhydrous Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 40 g, CH₂Cl₂/hexane 2/1) to give (*S,E*)-7-bromo-5-isopropylhept-6-en-2-one **1-13** (258 mg, 34%, as a colorless oil) and a mixture of (*S,E*)-**1-13** and alkyne (*S*)-**1-20** (318 mg). Further purification of the latter mixture by flash column chromatography (silica gel 40 g, CH₂Cl₂/hexane 4/3) gave (*S*)-**1-13** (250 mg, 33%) and (*S*)-**1-20** (5.8 mg, 1%). The total yield of (*S,E*)-**1-13** was 67% (508 mg).

(*S,E*)-**1-13**. $[\alpha]_D^{22}$ -26.7 (*c* 1.00, CHCl₃). IR (film) ν_{\max} 2959, 1717, 1616, 1466, 1367, 1180, 1166, 947 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.84 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.88 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 1.47 (1H, m, -COCH₂CH₂-), 1.60 (1H, m, -CHMe₂), 1.70-1.85 (2H, m, -CH^{*i*}Pr- and -COCH₂CH₂-), 2.12 (3H, s, CH₃CO-), 2.33 (1H, ddd, *J* = 17, 9, 6.5 Hz, -COCH₂-), 2.43 (1H, ddd, *J* = 17, 9, 5.5 Hz, -COCH₂-), 5.88 (1H, dd, *J* = 13.5, 9.5 Hz, CHBr=CH-), 5.95 (1H, d, *J* = 13.5 Hz, CHBr=CH-). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 19.1, 20.7, 25.6, 30.3, 31.9, 41.8, 50.0, 104.8, 139.8, 208.8. Anal. Calcd for C₁₀H₁₇BrO: C, 51.52; H, 7.35. Found: C, 51.51; H, 7.34. HRMS (EI) for C₁₀H₁₇⁷⁹BrO [M]⁺, calcd 232.0463, found: 232.0438.

(*S*)-**1-20**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.98 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 1.55-1.86 (3H, m, -CHMe₂, -CH₂CH^{*i*}Pr-), 2.05 (1H, d, *J* = 2 Hz, HCCCCH^{*i*}Pr-), 2.16 (3H, s, CH₃CO-), 2.21 (2H, m, -CH^{*i*}Pr-), 2.56 (1H, ddd, *J* = 17.5, 9, 7 Hz, CH₃COCH_AH_B-), 2.69 (1H, ddd, *J* = 17.5, 9, 5 Hz, CH₃COCH_AH_B-). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 18.6, 21.0, 26.3, 30.2, 31.7, 38.1, 41.9, 71.0, 85.5, 208.0.

(*R,E*)-7-Bromo-5-isopropylhept-6-en-2-one **1-13** (566 mg, 76%) was obtained from (*S*)-7,7-dibromo-5-isopropylheptan-2-one **1-14** (1.00 g, 3.18 mmol) in a similar manner to that described the above.

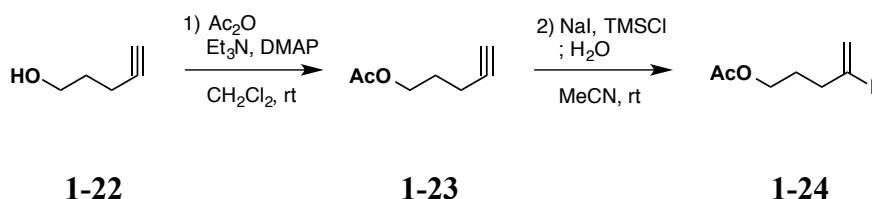
$[\alpha]_D^{23}$ +26.8 (*c* 1.04, CHCl₃).



[5152]

(S)-1-(4-Isopropylcyclopent-1-en-1-yl)ethan-1-one (1-21). Under argon atmosphere, a solution of *(R)*-7,7-dibromo-5-isopropylheptan-2-one (**1-14**) (22.3 mg, 0.0710 mmol) and P1-^tBu base (85 μ L, 0.30 mmol) in dry DMF (1.0 mL) was stirred at room temperature for 2.5 h and then 75 $^{\circ}$ C for 2 h. The reaction mixture was refluxed for 3 h. Being cooled at room temperature, the reaction was quenched with sat. NH_4Cl aq. (5 mL). After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with Et_2O (5 mL x3). The combined organic layer was washed with H_2O (x1) and brine (x1), and dried over anhydrous Na_2SO_4 , and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 2 g, Et_2O /pentane 1/10) to give *(S)*-1-(4-isopropylcyclopent-1-en-1-yl)ethan-1-one (**1-21**) (7.0 mg, 65%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH_3 of ^{*i*}Pr), 0.90 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH_3 of ^{*i*}Pr), 1.55 (1H, m, $-\text{CHMe}_2$), 2.05 (1H, td, $J = 16, 8$ Hz, $-\text{CH}^i\text{Pr}$), 2.15-2.30 (2H, m, $-\text{CH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{C}-$, $-\text{CH}_A\text{H}_B\text{CH}^i\text{Pr}-$), 2.29 (3H, s, $\text{CH}_3\text{CO}-$), 2.58-2.72 (2H, $-\text{CH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{C}-$, $-\text{CH}_A\text{H}_B\text{CH}^i\text{Pr}-$), 6.68 (1H, m, $-\text{C}=\text{CH}-$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 20.96, 20.98, 26.5, 33.4, 34.9, 38.4, 45.7, 144.1, 145.8, 197.1.



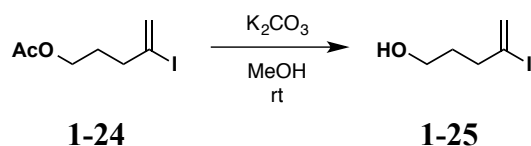
[5158], [5160]

4-Iodopent-4-en-1-yl acetate (1-24). To a solution of pent-4-yn-1-ol (**1-22**) (1.00 g, 11.9 mmol) and Et_3N (4.0 mL, 29 mmol) in CH_2Cl_2 (12 mL) was added Ac_2O (1.3 mL, 14 mmol) at room temperature. After stirring at the same temperature for 1 h, Et_3N (4.0 mL, 29 mmol), Ac_2O (1.3 mL, 14 mmol) and DMAP (73.8 mg, 0.604 mmol) were added. Stirring was continued for additional 1 h at the same temperature, the reaction was quenched with sat. NaHCO_3 aq. (12 mL). After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with Et_2O (10 mL x3). The combined organic layer was washed with sat. NH_4Cl aq., H_2O

(x1) and brine (x1), passed through a short column of anhydrous Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a solution of NaI (2.52 g, 16.6 mmol) in MeCN (24 mL) was successively added TMSCl (2.1 mL, 17 mmol) and H₂O (0.15 mL, 8.3 mmol) at room temperature. After stirring for 10 min to generate HI, a solution of the crude mixture in MeCN (3 mL) was added at the same temperature. After being stirred at the same temperature for additional 80 min, and the reaction was quenched with H₂O (25 mL). After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with Et₂O (10 mL x3). The combined organic layer was washed with sat. Na₂SO₃ aq. (x1), H₂O (x1) and brine (x1), passed through a short column of anhydrous Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 20 g, EtOAc/hexane 1/8) to give 4-iodopent-4-en-1-yl acetate (**1-24**) (2.24 g, 74% in 2 steps) as a colorless oil.

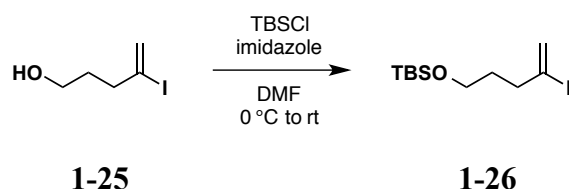
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.86 (2H, tt, *J* = 7, 6.5 Hz, -CH₂CH₂CH₂-), 2.06 (3H, s, CH₃CO-), 2.48 (2H, m, -CH₂CI=CH₂), 4.07 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, AcOCH₂-), 5.73 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, -CI=CH_AH_B), 6.06 (1H, dd, *J* = 3, 1.5 Hz, -CI=CH_AH_B).



[5163]

4-Iodopent-4-en-1-ol (1-25). Under nitrogen atmosphere, a reaction mixture of 4-iodopent-4-en-1-yl acetate (**1-24**) (100 mg, 0.393 mmol) and K₂CO₃ (109 mg, 0.787 mmol) in MeOH (4.0 mL) was stirred at room temperature for 12 h. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ (5 mL) and H₂O (5 mL). After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x1) and brine (x1), and passed through a short column of anhydrous Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 2 g, Et₂O/hexane 1/1) to give 4-iodopent-4-en-1-ol (**1-25**) (72.3 g, 79%) including an inseparable impurity.

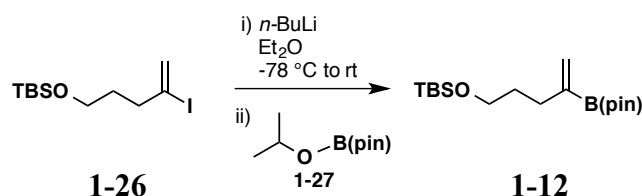
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.78 (2H, tt, *J* = 7, 6.5 Hz, -CH₂CH₂CH₂-), 2.51 (2H, m, -CH₂CI=CH₂), 3.68 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, HOCH₂-), 5.72 (1H, m, -CI=CH_AH_B), 6.07 (1H, dd, *J* = 3, 1 Hz, -CI=CH_AH_B).



[5159] or [5184]

Alkenyl iodide TBS ether 1-26: To a solution of 4-iodopent-4-en-1-ol (**1-25**) (3.36 g, 15.8 mmol) and imidazole (2.60 g, 19.0 mmol) in DMF (80 mL) was added TBSCl (2.86 g, 19.0 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred at the same temperature for 30 min. After the solution was cooled at 0 °C, the reaction was quenched with ice and H₂O (80 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (80 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x2) and brine, passed through a short column of Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 100 g, pentane) to give **1-26** (2.89 g, 56%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.05 (6H, s, 2CH₃ of TBS), 0.89 (9H, s, ^tBu of TBS), 1.72 (2H, tt, *J* = 7, 6 Hz, -CH₂CH₂CH₂-), 2.47 (2H, t, *J* = 7 Hz, -CH₂Cl=CH₂), 3.62 (2H, t, *J* = 6 Hz, TBSOCH₂-), 5.70 (1H, m, -Cl=CH_AH_B), 6.03 (1H, dd, *J* = 3, 1 Hz, -Cl=CH_AH_B). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -5.2, 18.5, 26.1, 32.3, 42.0, 61.4, 112.1, 125.8.

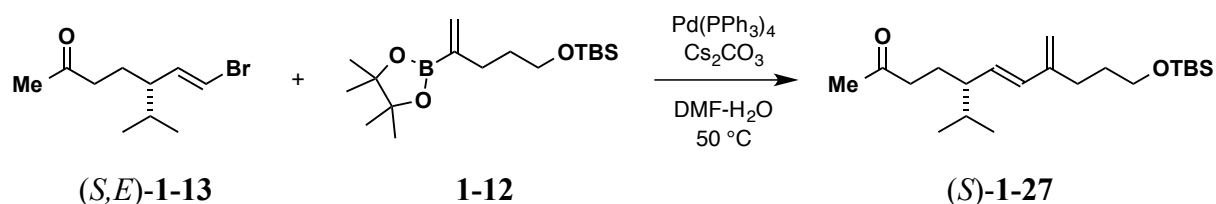


[5164]

Right fragment 1-12. To a solution of **1-26** (100 mg, 0.306 mmol) in dry Et₂O (3.0 mL) was added *n*-BuLi (2.6 M solution in hexane, 0.24 mL, 0.62 mmol) at -78 °C. The resultant solution was stirred at the same temperature for 30 min. Freshly distilled 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane **1-27** (0.12 mL, 0.61 mmol) was added to the reaction mixture at -78 °C, and the solution was allowed to warm to room temperature. After being stirred at the same temperature for 110 min, the reaction mixture was poured into H₂O (5 mL). The pH of the resultant solution was adjusted to pH 8 by addition of 10% HCl aq. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (10 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x1) and brine (x1), passed through a short column of Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*.

The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 2 g, Et₂O/hexane 1/50 to 1/2) to give **1-12** (72.3 mg, 72%) as a colorless oil. The spectroscopic data of **1-12** matched those reported in the literature.²⁾

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.04 (6H, s, 2CH₃ of TBS), 0.89 (9H, s, ^tBu of TBS), 1.26 (12H, s, 4CH₃ of B(pin)), 1.65 (2H, m, -CH₂CH₂CH₂-), 2.17 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, -CH₂Cl=CH₂), 3.60 (2H, t, *J* = 7 Hz, TBSOCH₂-), 5.61 (1H, brs, -Cl=CH_AH_B), 5.77 (1H, d, *J* = 3 Hz, -Cl=CH_AH_B).

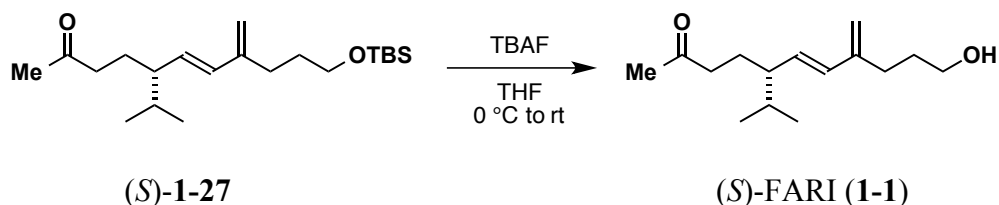


(S,E)-diene 1-27. A solution of *(S,E)*-7-bromo-5-isopropylhept-6-en-2-one **1-13** (154 mg, 0.643 mmol) and **1-12** (230 mg, 0.708 mmol) in DMF-H₂O (3/1) (12 mL) was degassed by freeze-thaw cycles (x6) and then the vessel was filled with argon. To the solution were added Cs₂CO₃ (630 mg, 1.93 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (22.2 mg, 19.3 μmol). The mixture was stirred at 50 °C for 4 h. Being cooled at room temperature, the reaction mixture was diluted with Et₂O/H₂O (1/1) (18 mL). After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with Et₂O (10 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x2) and brine (x1), dried over anhydrous Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 20 g, Et₂O/hexane 1/20 to 1/10) to give *(S,E)*-diene **1-27** (174 mg, 75%) as a colorless oil.

[α]_D²⁵ +6.80 (*c* 1.00, benzene). IR (film) ν_{max} 2956, 2859, 1719, 1471, 1362, 1255, 1102, 971, 836 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 0.06 (6H, s, 2CH₃ of TBS), 0.86 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃ of ⁱPr), 0.90 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃ of ⁱPr), 0.98 (9H, s, ^tBu of TBS), 1.42-1.55 (2H, m, COCH₂CH₂-, -CHMe₂), 1.66 (3H, s, CH₃CO-), 1.65-1.80 (4H, m, -CH₂CH₂OTBS, -CHⁱPrCH₂-, COCH₂CH₂-), 1.98 (1H, ddd, *J* = 17.5, 8.0, 7.0 Hz, CH₃COCH₂-), 2.08 (1H, ddd, *J* = 17.5, 8.5, 6.0 Hz, CH₃COCH₂-), 2.31-2.39 (2H, m, -CH₂CH₂CH₂OTBS), 3.56 (2H, t, *J* = 6 Hz, -CH₂OTBS), 4.95 (1H, brs, CH₂=C), 4.97 (1H, d, *J* = 2 Hz, CH₂=C), 5.48 (1H, dd, *J* = 16, 9.5 Hz, CH=CHCHⁱPr), 6.02 (1H, d, *J* = 16 Hz, -CH=CHCHⁱPr). ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ -5.1, 18.5, 19.4, 21.0, 26.2, 26.7, 29.1, 29.6, 32.1, 32.8, 41.7, 49.9, 62.8, 114.1, 132.2, 134.0, 146.2, 206.2. HRMS (EI) for C₂₁H₄₀O₂Si [M]⁺, calcd 352.2798, found: 352.2818.

(*R,E*)-diene 1-27 (199 mg, 69%) was obtained from (*R,E*)-7-bromo-5-isopropylhept-6-en-2-one **1-13** (190 mg, 0.814 mmol) in a similar manner to that described the above.

$[\alpha]_D^{24}$ -6.14 (*c* 1.01, benzene).

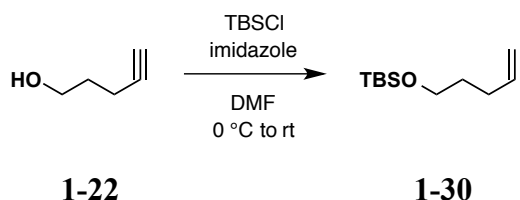


(*S*)-FARI (1-1). To a solution of (*S,E*)-diene **1-27** (101 mg, 0.286 mmol) in THF (2.9 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 0.46 mL, 0.46 mmol) at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred at the same temperature for 80 min. TBAF (1.0 M in THF, 55 mL, 55 mmol) was added to the solution. Stirring was continued for 30 min. The reaction mixture was diluted with H₂O (15 mL) and then extracted with Et₂O (3 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x1) and brine (x1), dried over anhydrous Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 20 g, CH₂Cl₂/acetone 20/1) to give (*S*)-FARI (**1-1**) (53.6 mg, 79%) as a colorless oil (96.8% ee).

$[\alpha]_D^{24}$ +10.8 (*c* 1.05, PhH). IR (film) ν_{max} 3419, 2955, 2871, 1715, 1605, 1458, 1418, 1365, 1165, 1058, 973, 888 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.86 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.91 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 1.51 (1H, m, -CH₂CH₂CH^{*i*}Pr), 1.62 (1H, m, -CHMe₂), 1.71 (2H, m, -CH₂CH₂OH), 1.78 (2H, m, -CH^{*i*}Pr and CH₂CH₂CH^{*i*}Pr), 2.09 (3H, s, CH₃CO-), 2.28 (2H, dd, *J* = 9, 6.5 Hz, -CH₂CH₂CH₂OH), 2.42 (2H, m, CH₃COCH₂-), 3.58 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, -CH₂OH), 4.91 (1H, brs, C=CH₂), 4.92 (1H, brs, C=CH₂), 5.46 (1H, dd, *J* = 16, 9.5 Hz, CH=CHCH^{*i*}Pr), 6.02 (1H, d, *J* = 16 Hz, -CH=CHCH^{*i*}Pr). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 19.7, 21.2, 27.5, 29.6, 30.1, 32.6, 33.6, 42.6, 51.0, 62.7, 114.4, 132.9, 134.9, 147.2, 212.1. HRMS (EI) for C₁₅H₂₆O₂ [M]⁺, calcd 238.1933, found: 238.1909.

(*R*)-FARI (1-1) (53.7 mg, 80%) was obtained from (*R,E*)-diene **1-27** (99.2 mg, 0.281 mmol) in a similar manner to that described the above (97.4% ee).

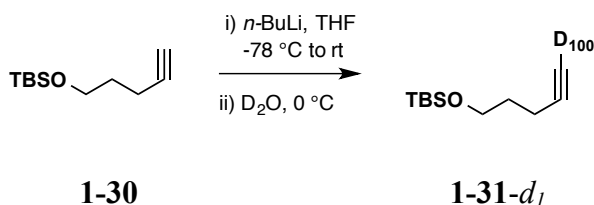
$[\alpha]_D^{23}$ -10.7 (*c* 1.07, benzene)



[8068]

Alkyne TBS ether 1-30: To a solution of pent-4-yn-1-ol (**1-22**) (2.51 g, 29.8 mmol) and imidazole (4.45 g, 65.4 mmol) in DMF (15 mL) was added TBSCl (4.89 g, 32.7 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred at the same temperature for 30 min. After the solution was cooled at 0 °C, the reaction was quenched with ice and H₂O (10 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (10 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x2) and brine (x1), passed through a short column of Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 30 g, Et₂O/hexane 1/30) to give **1-30** (5.68 g, 96%) as a colorless oil.

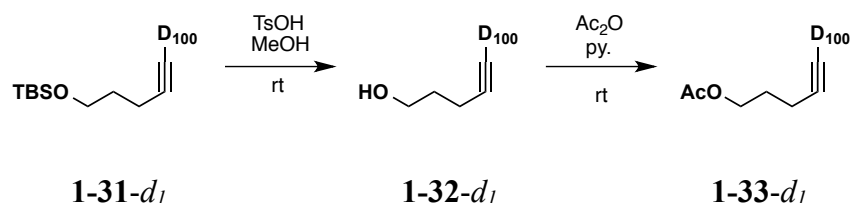
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.06 (6H, s, 2CH₃ of TBS), 0.89 (9H, s, ^tBu of TBS), 1.72 (2H, tt, *J* = 7, 6 Hz, -CH₂CH₂CH₂-), 1.93 (3H, t, *J* = 3 Hz, *H*-CC-), 2.27 (2H, td, *J* = 7, 3 Hz, -CH₂CCH), 3.70 (2H, t, *J* = 6 Hz, TBSOCH₂-).



[8069]

1-31-d₁. To a solution of **1-30** (3.50 g, 17.6 mmol) in THF (17.5 mL) was added *n*-BuLi (2.69 M in hexane, 7.9 mL, 21.3 mmol) at -78 °C over 10 min. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 30 min and allowed to warm to 0 °C. After 30 min, the reaction was quenched with D₂O (1.90 mL, 106 mmol). The resultant solution was allowed to warm to room temperature. The stirring was continued at the same temperature for additional 14 h to give a white precipitation. Without extraction, the slurry was passed through a short column of Na₂SO₄ (10 g) and silica gel 60 (10 g), and eluted with Et₂O (100 mL). The combined organic layer was evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 25 g, Et₂O/hexane 1/2) to give **1-31-d₁** (3.24 g, 92%) as a colorless oil. The full deuterization was confirmed by analysis of ¹H NMR spectra. The spectroscopic data of **1-31-d₁** matched those reported in the literature.³⁾

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.06 (6H, s, 2CH_3 of TBS), 0.89 (9H, s, ^tBu of TBS), 1.72 (2H, tt, $J = 7, 6$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.27 (2H, t, $J = 7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CCH}$), 3.70 (2H, t, $J = 6$ Hz, TBSOCH_2-).

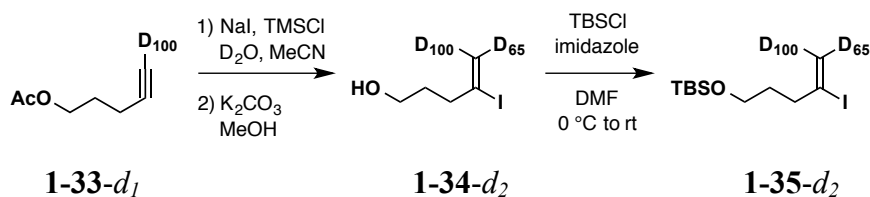


[8073], [8074]

Alkenyl iodide 1-35- d_2 . A solution of **1-31- d_1** (1.82 g, 9.03 mmol) and TsOH (181 mg, 1.07 mmol) in MeOH (13.5 mL) was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was quenched by addition of pyridine (0.18 mL, 2.1 mmol). After dilution with hexane (30 mL), the solution was carefully concentrated. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a solution of the crude mixture in pyridine (9 mL) was added Ac_2O (9 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature, and stirring was continued for 8.5 h at the same temperature. The reaction was quenched by addition of sat. NaHCO_3 aq. (30 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (x3). The combined organic layer was washed with sat. NaHCO_3 aq. (x1) and 1N HCl aq. (x2), dried over anhydrous Na_2SO_4 , and evaporated to dryness in *vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 30 g, Et_2O /hexane 1/10) to give a solution of acetate **1-33- d_1** (588 mg) in Et_2O . The solution was not fully concentrated to circumvent the loss of **1-33- d_1** . The yield of **1-33- d_1** was 51% calculated from ^1H NMR spectral analysis of the above solution.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.72 (2H, tt, $J = 7, 6.5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.05 (3H, s, $\text{CH}_3\text{CO}-$), 2.29 (2H, t, $J = 7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CCH}$), 4.17 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, AcOCH_2-).



[8075], [8077], [8078], [8079]

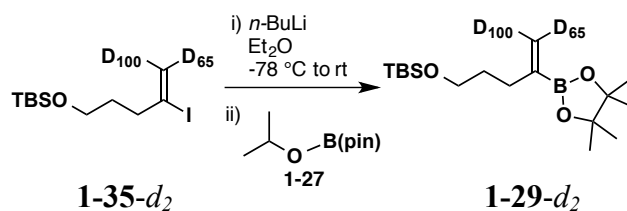
To a solution of NaI (791 mg, 5.28 mmol) in MeCN (3.8 mL) was added TMSCl (0.67 mL,

5.3 mmol) at room temperature. After 10 min, D₂O (50 μ l, 2.8 mmol) was added to the reaction mixture, and stirring was continued for additional 10 min at the same temperature. To the resultant slurry was added a solution of **1-33-*d*₁** (481 mg, 3.77 mmol) in Et₂O with a cannula at room temperature and the flask was washed with MeCN (1 mL). The reaction mixture was stirred for additional 1 h at the same temperature, and diluted with H₂O (3 mL). After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 mL x3). The combined organic layer was washed with sat. Na₂SO₃ aq. (x1), H₂O (x1) and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated to dryness in *vacuo*. The residue containing **1-34-*d*₁** and **1-34-*d*₂** was treated with DI again in a similar manner as the above to consume **1-33-*d*₁**. After two-cycle operation, the residue was used for the next reaction without further purification.

A suspension of the crude mixture and K₂CO₃ (1.04 g, 7.54 mmol) in MeOH (3.8 mL) was stirred at room temperature for 8 h. The reaction was quenched with a 1:1 mixture of CH₂Cl₂/sat. NH₄Cl aq. (20 mL), and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted CH₂Cl₂ (x3), and the combined organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, then evaporated to dryness in *vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 30 g, Et₂O/CH₂Cl₂ 1/60 to 1/40 to 1/10) to provide **1-34-*d*₂** (808 mg) as a colorless oil including inseparable impurity. The ratio of **1-34-*d*₂**: **1-34-*d*₁** was determined by analysis of ¹H NMR spectra to be 65:35.

To a solution of alcohol **1-34-*d*₂** (803 mg, 3.73 mmol) and imidazole (570 mg, 8.22 mmol) in DMF (2.0 mL) was added TBSCl (623 mg, 4.11 mmol) at 0 °C, and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. Being stirred for 0.5 h, the reaction was quenched by addition of H₂O (10 mL) at 0 °C. After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with Et₂O (x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x2) and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated to dryness in *vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 30 g, pentane) to give **1-35-*d*₂** (777 mg, 63% in 3 steps) as a colorless oil including a small amount of inseparable byproduct. The ratio of **1-35-*d*₂**:**1-35-*d*₁** was determined by analysis of ¹H NMR spectra to be 65:35. The spectroscopic data of **1-35-*d*₂** matched those reported in the literature.

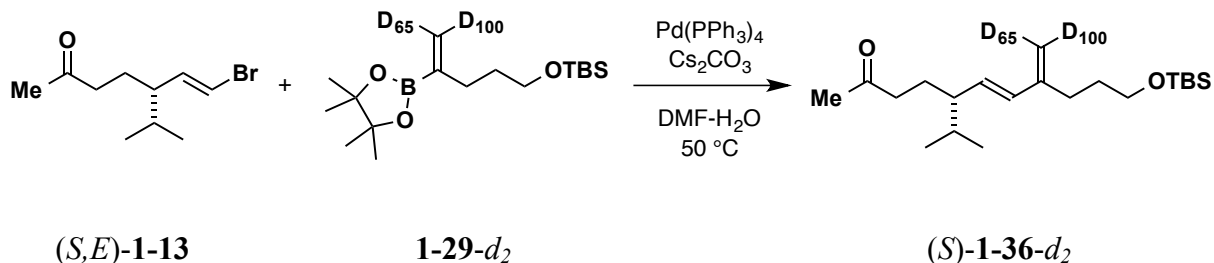
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.05 (6H, s, 2CH₃ of TBS), 0.89 (9H, s, ^tBu of TBS), 1.72 (2H, tt, $J = 7, 6$ Hz, -CH₂CH₂OTBS), 2.47 (2H, t, $J = 7$ Hz, -CH₂Cl=C-), 3.62 (2H, t, $J = 6$ Hz, -CH₂OTBS), 6.02 (0.35H, t, $J = 1.5$ Hz, -Cl=CDH).



[8080]

Right fragment 1-29- d_2 . To a solution of **1-35- d_2** (777 mg, 2.36 mmol) in dry Et₂O (12 mL) was added *n*-BuLi (2.69 M solution in hexane, 1.3 mL, 3.50 mmol) at -78 °C. The resultant solution was stirred at the same temperature for 30 min. Freshly distilled 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane **1-27** (0.72 mL, 3.5 mmol) was added to the reaction mixture at -78 °C, and the solution was allowed to warm to room temperature. After being stirred at the same temperature for 90 min, the reaction mixture was poured into H₂O (20 mL). The pH of the solution was adjusted to pH 4 by addition of 10% HCl aq.. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x1) and brine (x1), passed through a short column of Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 30 g, Et₂O/hexane 1/50) to give **1-29- d_2** (450 mg, 58%) as a colorless oil. The ratio of **1-29- d_2** : **1-29- d_1** was determined to be 65:35 by analysis of the ¹H NMR spectra.

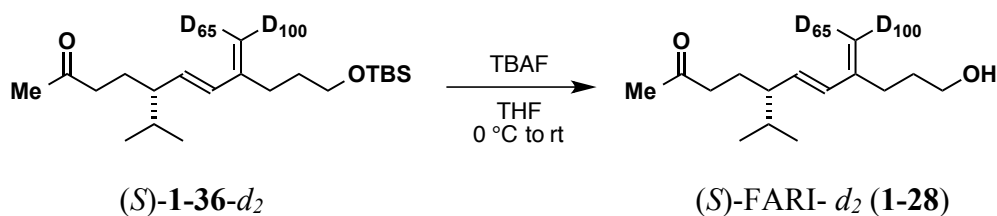
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.04 (6H, s, 2CH₃ of TBS), 0.89 (9H, s, ^tBu of TBS), 1.26 (12H, s, 4CH₃ of B(pin)), 1.65 (2H, m, -CH₂CH₂OTBS), 2.18 (2H, brt, *J* = 7.5 Hz, -CH₂CH₂CH₂OTBS), 3.60 (2H, t, *J* = 7 Hz, -CH₂OTBS), 5.59 (0.35H, brs, CDH=C). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -5.1, 18.5, 24.9, 26.1, 31.6, 31.7, 32.5, 63.0, 83.4, 129.0 (t, *J* = 24 Hz). HRMS (EI) for C₁₇H₃₃D₂BO₃Si [M-CH₃]⁺, calcd 313.2339, found: 313.2332.



(S)-diene 1-36- d_2 . A solution of **(S,E)-7-bromo-5-isopropylhept-6-en-2-one 1-13** (48.7 mg, 0.209 mmol) and **1-29- d_2** (75.2 mg, 0.229 mmol) in DMF-H₂O (3/1) (4.3 mL) was degassed by freeze-thaw cycles (x4) and then the vessel was filled with argon. To the solution were added Cs₂CO₃ (210.6 mg, 0.646 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (7.7 mg, 6.7 mmol). The mixture was

stirred at 50 °C for 3.5 h. Being cooled at room temperature, the reaction mixture was diluted with Et₂O/H₂O (1/1) (10 mL). After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with Et₂O (5 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x2) and brine (x1), dried over anhydrous Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 20 g, Et₂O/hexane 1/20 to 1/10) to give (*S*)-**1-36-d₂** (58.3 mg, 79%) as a colorless oil. The ratio of **1-36-d₂**: **1-36-d₁** was determined to be 65:35 by analysis of the ¹H NMR spectra.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 0.06 (6H, s, 2CH₃ of TBS), 0.86 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.90 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.98 (9H, s, ^{*t*}Bu of TBS), 1.43-1.56 (2H, m, COCH₂CH₂-, -CHMe₂), 1.66 (3H, s, CH₃CO-), 1.65-1.81 (4H, m, -CH₂CH₂OTBS, -CH^{*i*}PrCH₂-, COCH₂CH₂-), 1.98 (1H, ddd, *J* = 17.5, 8.0, 7.0 Hz, CH₃COCH₂-), 2.08 (1H, ddd, *J* = 17.5, 8.5, 6.0 Hz, CH₃COCH₂-), 2.31-2.39 (2H, m, -CH₂CH₂CH₂OTBS), 3.56 (2H, t, *J* = 6 Hz, -CH₂OTBS), 4.94 (0.35H, brs, CDH=C), 5.48 (1H, dd, *J* = 16, 9.5 Hz, CH=CHCH^{*i*}Pr), 6.02 (1H, d, *J* = 16 Hz, -CH=). ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ -5.2, 18.4, 19.4, 21.0, 26.1, 26.6, 28.88, 28.94, 29.5, 32.0, 32.7, 41.6, 49.8, 62.8, 113.75 (t, *J* = 24 Hz), 132.0, 134.0, 145.95, 146.04, 206.2. HRMS (EI) for C₂₁H₃₈D₂O₂Si [M]⁺, calcd 354.2923, found: 354.2929.



(S)-FARI-*d₂* (1-28). To a solution of (*S*)-diene **1-36-d₂** (41.1 mg, 0.116 mmol) in THF (1.2 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 0.22 mL, 0.22mmol) at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred at the same temperature for 1 h. The reaction mixture was diluted with H₂O (10 mL) and then extracted with Et₂O (3 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x1) and brine (x1), dried over anhydrous Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 10 g, CH₂Cl₂/acetone 20/1) to give (*S*)-FARI (**1**)-*d₂* (23.5 mg, 84%) as a colorless oil. The ratio of (*S*)-FARI-*d₂* (**1-28**):(*S*)-FARI-*d₁* (**1-28**) was determined to be 65:35 by analysis of the ¹H NMR spectra.

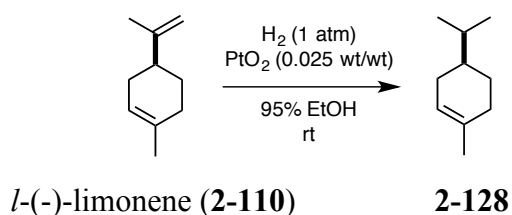
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.86 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.91 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 1.51 (1H, m, -CH₂CH₂CH^{*i*}Pr), 1.62 (1H, m, -CHMe₂), 1.71 (2H, m, -CH₂CH₂OH),

1.78 (2H, m, $-CH^iPr$ and $CH_2CH_2CH^iPr$), 2.10 (3H, s, CH_3CO-), 2.27 (2H, dd, $J = 9, 6.5$ Hz, $-CH_2CH_2CH_2OH$), 2.42 (2H, m, CH_3COCH_2-), 3.58 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, $-CH_2OH$), 4.89 (0.35H, brs, $C=CDH$), 5.46 (1H, dd, $J = 16, 9.5$ Hz, $CH=CHCH^iPr$), 6.02 (1H, d, $J = 16$ Hz, $-CH=CHCH^iPr$). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 19.7, 21.2, 27.5, 29.5, 29.6, 30.0, 32.6, 33.6, 42.6, 51.0, 62.7, 114.1 (t, $J = 24$ Hz), 132.8, 134.8, 146.97, 147.07, 212.1. HRMS (EI) for $C_{15}H_{24}D_2O_2 [M]^+$, calcd 240.2058, found: 240.2054.

References

- 1) a) White, J. D.; Ruppert, J. F.; Avery, M. A.; Torii, S.; Nokami, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1813-1821. b) Wender, P. A.; Bi, F. C.; Brodney, M. A.; Gosselin, F. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2105-2108.
- 2) a) Morrill, C.; Funk, T. W.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7733-7736. b) Gao, F.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10961-10963.
- 3) Liu, X.; Deaton, T. M.; Haeffner, F.; Morken, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 11485-11489.

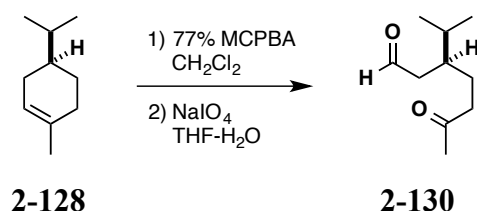
Experiments of chapter 2



[7019]

(S)-4-Isopropyl-1-methylcyclohex-1-ene (2-128). To a solution of *l*-(-)-limonene (**2-110**) (42.6 g, 0.147 mol) in 95% EtOH (62 mL) was added PtO₂ (50 mg, 0.0025 wt/wt), and the reaction vessel was charged with H₂ gas. The solution was stirred vigorously at room temperature under 1 atm of H₂ gas. After 5.4 h (the reaction was monitored by ¹H NMR spectroscopy), MgSO₄ (10 g) was added, and the resulting suspension was stirred for 0.5 h, then filtered through a cotton plug followed by washing with Et₂O. The filtrate was transferred to a 200 mL round-bottom flask connected to a distillation apparatus. The solvents were removed (760 mmHg, 43 °C to 80 °C), and then the residue was distilled (18 mmHg, 54-59 °C) to give **2-128** (38.6 g, 89%) as pale yellow oil. The spectroscopic data of **2-128** matched those reported in the literature.¹⁾

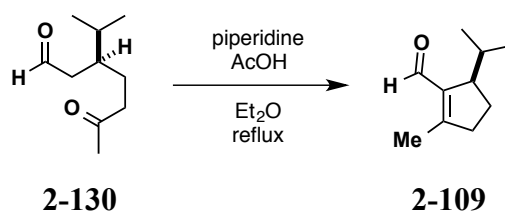
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 0.89 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 1.02-1.32 (2H, m), 1.45 (1H, m), 1.62 (3H, s), 1.66-2.07 (5H, m), 5.34-5.41 (1H, m).



(S)-3-isopropyl-6-oxoheptanal (2-130): To a solution of (*S*)-4-isopropyl-1-methylcyclohex-1-ene (**2-128**) (25.1 g, 0.181 mol) in CH₂Cl₂ (240 mL) was added 77% MCPBA (42.9 g, 0.191 mol) at 0 °C. After stirring for 2.5 h at 0 °C, the reaction was quenched with sat. Na₂SO₃ aq. (200 mL) at the same temperature. The mixture was allowed to warm to room temperature, the stirring continued at the same temperature for additional 30 min. The resulting suspension was filtered and eluted with CH₂Cl₂. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (50 mL x3). The combined organic layer was washed with sat. NaHCO₃ aq. (150 mL), dried over Na₂SO₄,

and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

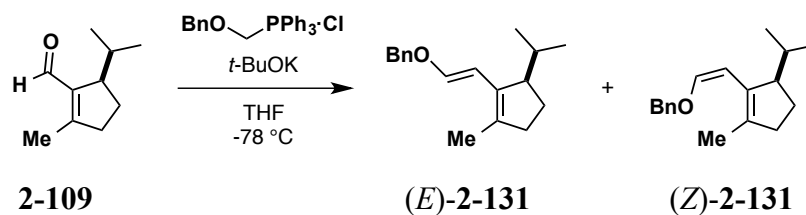
To a vigorously stirred solution of NaIO₄ (81.0 g, 0.379 mol) in 1:1 ratio of THF/H₂O (520 mL) was added the above crude mixture in THF (10 mL) at the room temperature. The suspension was stirred vigorously at the same temperature for 2.5 h. Additional NaIO₄ (12.1 g, 56.3 mmol) was added to the mixture, and the stirring continued at the same temperature for 1 h. Upon reaction completion, the resultant white precipitate was filtered and eluted with EtOAc. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (80 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (200 mL) and brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 125 g, Et₂O/hexane 1/2 to 1/1) to give (*S*)-3-isopropyl-6-oxoheptanal (**2-130**) (18.9 g, 68% in 2 steps) as a pale yellow oil. The spectroscopic data of **2-130** matched those reported in the literature.^{1, 2)}



Kawai-[1007] cf. [6115]

(*R*)-5-Isopropyl-2-methylcyclopent-1-ene-1-carbaldehyde (2-109). A solution of (*S*)-3-isopropyl-6-oxoheptanal (**2-130**) (18.9 g, 111 mmol) and piperidine (4.4 mL, 45 mmol) in dry Et₂O (112 mL) was stirred at room temperature for 15 min. To the mixture was added AcOH (3.8 mL, 67 mmol) at the same temperature, and the reaction was refluxed for 23.5 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with H₂O (80 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (20 mL x3). The combined organic layer was washed with sat. NaHCO₃ aq. (100 mL) and brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was distilled (0.68 mmHg, 39-46 °C) to give **2-109** (12.6 g, 74%) as a pale yellow oil. The spectroscopic data of **2-109** matched those reported in the literature.²⁾

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.65 (3H, d, *J* = 7 Hz), 0.90 (3H, d, *J* = 7 Hz), 1.63-1.88 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.21 (1H, m), 2.32-2.60 (2H, m), 3.00-3.09 (1H, brm), 10.00 (1H, s).

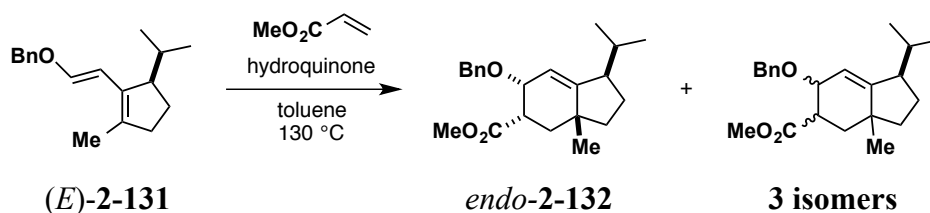


[6116]

Benzyloxydiene (E)-2-131 and (Z)-2-131. To a solution of (benzyloxymethyl)triphenylphosphonium chloride (5.50 g, 13.2 mmol) in THF (11 mL) was added *t*-BuOK (1.49 g, 13.3 mmol) at -78 °C, and stirring continued at the same temperature for 60 min. To the resultant mixture was added a solution of **2-109** (1.00 g, 6.58 mmol) in THF (2.5 mL) at -78 °C over 5 min through a cannula. After being stirred for 60 min at the same temperature, the reaction was quenched with H₂O (10 mL) and the solution was allowed to warm to room temperature. After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x1) and brine (x1), dried over Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (neutral silica gel 90 g, CH₂Cl₂/hexane 1/8 to 1/4) to give **(E)-2-131** (747 mg, 44.3%) as an oil and a mixture of **(E)** and **(Z)-2-131** (443 mg). Further purification of the latter mixture by column chromatography (neutral silica gel 20 g, CH₂Cl₂/hexane 1/8 to CH₂Cl₂) gave **(E)-2-131** (107 mg, 6.3%) and **(Z)-2-131** (316 mg, 18.7%). The total yield of **(E)-2-131** was 51% (854 mg).

(E)-2-131. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.66 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.92 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 1.64-1.85 (2H, m, -CH_AH_BCH^{*i*}Pr-, -CHMe₂), 1.72 (3H, s, CH₃-), 2.04 (1H, dtd, *J* = 14, 7, 3 Hz, -CH_AH_BCH^{*i*}Pr-), 2.08-2.40 (2H, m, -CH₂CH₂CH^{*i*}Pr-), 2.70-2.84 (1H, brm, -CH^{*i*}Pr-), 4.82 (2H, s, PhCH₂O-), 5.77 (1H, d, *J* = 13 Hz, BnOCH=CH-), 6.55 (1H, d, *J* = 13 Hz, BnOCH=CH-), 7.28-7.42 (5H, m, C₆H₅CH₂-).

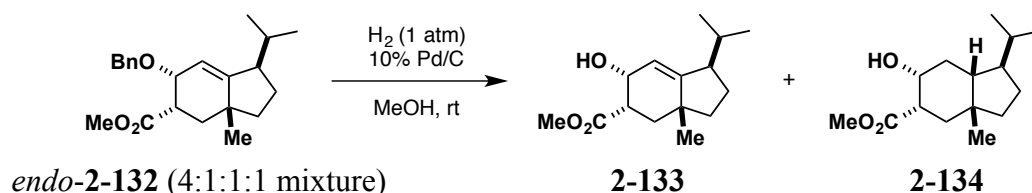
(Z)-2-131. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.62 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.85 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 1.57-1.66 (1H, m, -CHMe₂), 1.69-1.79 (1H, m, -CH_AH_BCH^{*i*}Pr-), 1.69 (3H, s, CH₃-), 1.98 (1H, dtd, *J* = 14, 7, 3 Hz, -CH_AH_BCH^{*i*}Pr-), 2.12-2.26 (2H, m, -CH₂CH₂CH^{*i*}Pr-), 3.13 (1H, brd, *J* = 9 Hz, -CH^{*i*}Pr-), 4.79 (1H, d, *J* = 12 Hz, PhCH_AH_BO-), 4.83 (1H, d, *J* = 12 Hz, PhCH_AH_BO-), 5.00 (1H, d, *J* = 7 Hz, BnOCH=CH-), 5.98 (1H, d, *J* = 7 Hz, BnOCH=CH-), 7.27-7.39 (5H, m, C₆H₅CH₂-).



RR-2017.01, RR-2018.01 [6158], [6137]

endo-2-132. A solution of *trans*-2-131 (42.1 mg, 0.164 mmol), hydroquinone (3.3 mg, 0.030 mmol) and methyl acrylate (0.15 mL, 1.7 mmol) in toluene (0.16 mL) was heated at 130 °C for 34 h under argon atmosphere in a glass tube. After being cooled to room temperature, the reaction mixture was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 3 g, CH₂Cl₂/hexane 5/1) to give a 4:1:1:1 mixture of *endo*-2-132 including its isomers (29.4 mg, 52%) as a pale yellow oil. The starting material was recovered in 12% calculated yield based on ¹H NMR analysis of crude mixture.

endo-2-132. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.94 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.94 (3H, s, CH₃-), 1.35 (1H, td, *J* = 12, 8 Hz, -CH_AH_BCH₂CH^{*i*}Pr-), 1.45-1.90 (6H, m, -CHMe₂, -CH_AH_BCH₂CH^{*i*}Pr-, -CH₂CH^{*i*}Pr-, -CH₂CH(CO₂Me)-), 1.65-1.90 (2H, m), 2.25 (1H, m, -CH^{*i*}Pr-), 2.92 (1H, ddd, *J* = 13, 5, 3 Hz, -CH(CO₂Me)-), 3.67 (3H, s, -COOCH₃), 4.26 (1H, ddd, *J* = 5, 4, 1.5 Hz, BnOCH-), 4.51 (1H, d, *J* = 12 Hz, PhCH_AH_BO-), 4.62 (1H, d, *J* = 12 Hz, PhCH_AH_BO-), 5.54 (1H, dd, *J* = 4, 1.5 Hz, -CH=C-), 7.21-7.36 (5H, m, C₆H₅CH₂-).

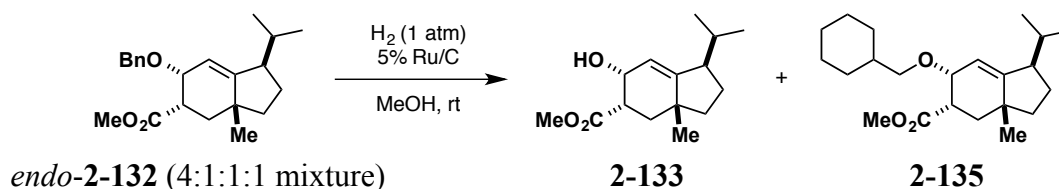


[6146], [6147]

Allylic alcohol 2-133 and *cis*-2-134. To a solution of a 4:1:1:1 mixture of *endo*-2-132 including its isomers (13.6 mg, 0.0397 mmol) in MeOH (1.0 mL) was added 10% Pd/C (6.2 mg, 0.46 wt/wt), and the reaction vessel was charged with H₂ gas. The solution was stirred vigorously at room temperature under 1 atm of H₂ gas. After 4 h, the suspension was filtered through a pad of Super-Cel by washing with Et₂O. The combined organic layer was evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was hydrogenated again in following manner. To a solution of the crude mixture (9.9 mg) in MeOH (1.0 mL) was added 10% Pd/C (3.5 mg, 0.35 wt/wt), and the reaction vessel was charged with H₂ gas. The solution was stirred vigorously at room temperature under 1 atm of H₂ gas. After 2 h, the suspension was

filtered through a pad of Super-Cel by washing with Et₂O. The filtrate was evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (Et₂O/hexane 1/1) to give **2-133** (2.6 mg, 26%) and **2-134** (4.2 mg, 42%) as a colorless oil.

cis-**2-134**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.80 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.90 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 1.03 (3H, s, -CH₃), 1.20-1.51 (4H, m, -CH^{*i*}PrCH_AH_B-, -CH^{*i*}PrCH₂CH₂-, -CHCH^{*i*}PrCH₂-), 1.53-1.77 (3H, m, -CH^{*i*}PrCH_AH_B-, -CHMe₂, -CH(CO₂Me)CH_AH_B-), 1.90 (1H, dd, *J* = 15, 3 Hz, -CH(OH)CH_AH_B-), 1.98 (1H, t, *J* = 13 Hz, -CH(CO₂Me)CH_AH_B-), 2.29 (1H, tt, *J* = 10, 6 Hz, -CH^{*i*}Pr-), 2.57 (1H, dt, *J* = 13, 3 Hz, -CH(CO₂Me)-), 2.96 (1H, brs, -CH(OH)-), 3.71 (3H, s, -COOCH₃), 4.21 (1H, m, -CH(OH)-). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) *d* 18.0, 22.1, 23.9, 25.6, 29.8, 30.6, 31.0, 40.7, 41.3, 43.3, 45.9, 48.7, 51.9, 66.7, 177.0.



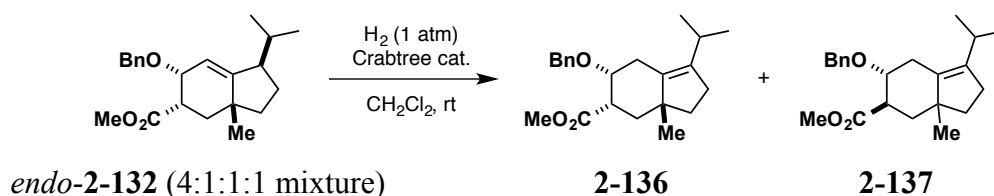
[6163]

2-133 and **2-135**. To a solution of a 4:1:1:1 mixture of *endo*-**2-132** including its isomers (10.5 mg, 0.0307 mol) in MeOH (1.5 mL) was added 5% Ru/C (12.3 mg, 1.17 wt/wt), and the reaction vessel was charged with H₂ gas. The solution was stirred vigorously at room temperature under 1 atm of H₂ gas. After 13 h, the suspension was filtered through a pad of Super-Cel by washing with Et₂O. The filtrate was evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 3 g, Et₂O/hexane 1/4 to 1/1 to 2/1) to give a 10:2:2:1 mixture of **2-135** including its isomers (6.8 mg, 65%) as a colorless oil and **2-133** (2.8 mg, 36%) including its isomers as a colorless oil.

Allylic alcohol 2-133. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.95 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.97 (3H, s, -CH₃), 1.31 (1H, td, *J* = 12, 8 Hz, -CH_AH_BCH₂CH^{*i*}Pr-), 1.47-1.64 (3H, m, -CHMe₂, -CH_AH_BCH^{*i*}Pr-, -CH_AH_BCH(CO₂Me)-), 1.70 (1H, dd, *J* = 12, 7 Hz, -CH_AH_BCH₂CH^{*i*}Pr-), 1.80-1.89 (1H, m, -CH_AH_BCH^{*i*}Pr-), 1.90 (1H, dd, *J* = 13, 3 Hz, -CH_AH_BCH(CO₂Me)-), 2.25 (1H, m, -CH^{*i*}Pr-), 2.31 (1H, d, *J* = 6 Hz, -CH(OH)-), 2.85 (1H, ddd, *J* = 14, 4, 3 Hz, -CH(CO₂Me)-), 3.75 (3H, s, -COOCH₃), 4.28 (1H, m, -CH(OH)-), 5.48 (1H, dd, *J* = 4, 1.5 Hz, -CH=C-).

Cyclohexane 2-135. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.92 (3H, s, -CH₃), 0.94 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 1.06-1.91 (18H, m, -CHMe₂, -CH₂CH^{*i*}Pr-,

-CH₂CH₂CHⁱPr-, -CH₂CH(CO₂Me)-, -OCH₂C₆H₁₁), 2.25 (1H, m, -CHⁱPr-), 2.87 (1H, ddd, *J* = 14, 5, 3 Hz, -CH(CO₂Me)-), 3.09 (1H, dd, *J* = 9, 8 Hz, -OCH_AH_BCy), 3.40 (1H, dd, *J* = 9, 6 Hz, -OCH_AH_BCy), 3.70 (3H, s, -COOCH₃), 4.03 (1H, m, -CH(OCH₂Cy)-), 5.53 (1H, dd, *J* = 4, 1.5 Hz, -CH=C-).



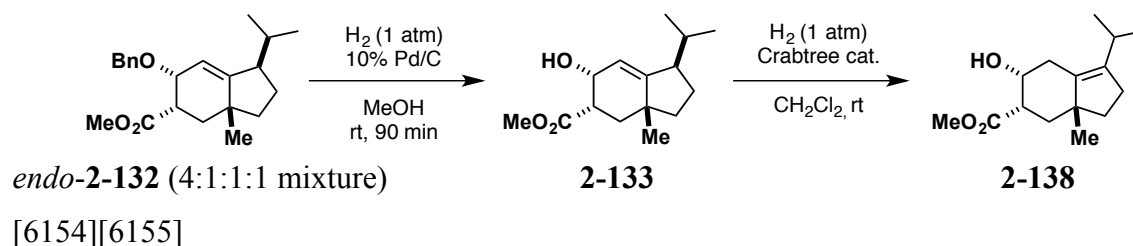
[6153]

2-136 and 2-137. To a solution of a 4:1:1:1 mixture of *endo*-**2-132** including its isomers (14.9 mg, 0.0435 mol) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) was added Crabtree's catalyst (3.7 mg, 4.6 μmol), and the reaction vessel was charged with H₂ gas. The solution was stirred vigorously at room temperature under 1 atm of H₂ gas. After 5 h, CH₂Cl₂ (2.0 mL) was added and the solution was stirred at the same temperature for additional 24 h. The reaction mixture was filtered through a pad of Florisil by washing with Et₂O, and the filtrate was evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 2 g, CH₂Cl₂/hexane 1/2 to 1/1 to 2/1 to CH₂Cl₂) to give **2-136** (7.2 mg, 48%) and **2-137** (2.2 mg, 15%) as a colorless oil.

2-136. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ⁱPr), 0.98 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ⁱPr), 0.98 (3H, s, -CH₃), 1.63 (1H, dt, *J* = 12.5, 9.5 Hz, -C=C(ⁱPr)CH₂CH_AH_{B-}), 1.78 (1H, ddd, *J* = 12.5, 8, 3 Hz, -C=C(ⁱPr)CH₂CH_AH_{B-}), 1.78 (1H, dd, *J* = 13, 4 Hz, -CH(CO₂Me)CH_AH_{B-}), 1.88-2.01 (1H, m, -CH(OBn)CH_AH_{B-}), 1.94 (1H, t, *J* = 13 Hz, -CH(CO₂Me)CH_AH_{B-}), 2.17-2.34 (2H, m, -C=C(ⁱPr)CH₂-), 2.62 (1H, septet, *J* = 7 Hz, -CHMe₂), 2.73 (1H, ddd, *J* = 13, 4, 3 Hz, -CH(CO₂Me)-), 2.80 (1H, dd, *J* = 15, 3 Hz, -CH(OBn)CH_AH_{B-}), 3.61 (3H, s, -COOCH₃), 4.12 (1H, m, -CH(OBn)-), 4.34 (1H, d, *J* = 12 Hz, -OCH_AH_BPh), 4.56 (1H, d, *J* = 12 Hz, -OCH_AH_BPh), 7.20-7.35 (5H, m, -OCH₂C₆H₅). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.3, 21.6, 22.6, 25.7, 26.6, 28.0, 36.7, 39.1, 44.4, 46.2, 51.5, 70.3, 74.8, 127.3, 127.6, 128.1, 1232.7, 138.8, 140.7, 174.2.

2-137. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (3H, s, -CH₃), 0.93 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ⁱPr), 1.00 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ⁱPr), 1.47-1.60 (1H, m, -C=C(ⁱPr)CH₂CH_AH_{B-}), 1.69 (1H, ddd, *J* = 12, 7, 2 Hz, -C=C(ⁱPr)CH₂CH_AH_{B-}), 1.88 (1H, dd, *J* = 13, 6 Hz, -CH(CO₂Me)CH_AH_B), 2.01 (1H, dd, *J* = 13, 4.5 Hz, -CH(CO₂Me)CH_AH_B), 2.14-2.33 (3H, m, -C=C(ⁱPr)CH₂-, -CH(OBn)CH_AH_{B-}), 2.59-2.71 (2H, m, -CHMe₂, -CH(OBn)CH_AH_{B-}), 2.74 (1H, m,

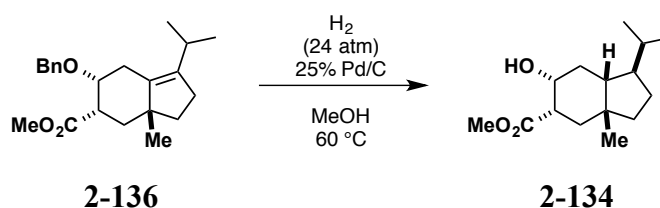
-CH(CO₂Me)-), 3.67 (3H, s, -COOCH₃), 4.10 (1H, m, -CH(OBn)-), 4.41 (1H, d, *J* = 12 Hz, -OCH_AH_BPh), 4.57 (1H, d, *J* = 12 Hz, -OCH_AH_BPh), 7.20-7.35 (5H, m, -OCH₂C₆H₅).



Alcohol 2-138. To a solution of a 4:1:1:1 mixture of *endo*-**2-132** including its isomers (8.1 mg, 0.024 mol) in MeOH (1.0 mL) was added 10% Pd/C (3.2 mg, 0.40 wt/wt), and the reaction vessel was charged with H₂ gas. The solution was stirred vigorously at room temperature under 1 atm of H₂ gas. After 1.5 h, the suspension was filtered through a pad of Super-Cel by washing with Et₂O. The combined organic layer was evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was used for the next step without further purification.

To a solution of the crude mixture in CH₂Cl₂ (2.0 mL) was added Crabtree's catalyst (1.9 mg, 2.4 μmol), and the reaction vessel was charged with H₂ gas. The solution was stirred vigorously at room temperature under 1 atm of H₂ gas. After 3.5 h, the solution was filtered through a pad of Florisil by washing with Et₂O. The filtrate was evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (Et₂O/hexane 1/1) to give **2-138** (2.1 mg, 37% in 2 steps) as a colorless oil.

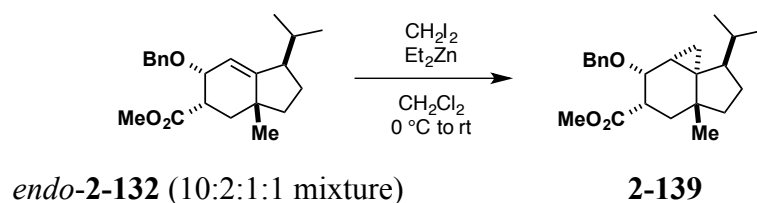
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 1.01 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 1.01 (3H, s, -CH₃), 1.60 (1H, dt, *J* = 12, 9 Hz, -C=C(^{*i*}Pr)CH₂CH_AH_B-), 1.70-1.85 (2H, m, -CH(CO₂Me)CH₂-), 1.76 (1H, ddd, *J* = 12, 7, 3 Hz, -C=C(^{*i*}Pr)CH₂CH_AH_B-), 2.10 (1H, m, -CH(OH)CH_AH_B-), 2.21-2.38 (2H, m, -C=C(^{*i*}Pr)CH₂-), 2.43 (1H, m, -CH(OH)-), 2.61 (1H, dd, *J* = 15, 3 Hz, -CH(OH)CH_AH_B-), 2.60-2.70 (1H, m, -CHMe₂), 2.73 (1H, ddd, *J* = 11, 6, 2 Hz, -CH(CO₂Me)-), 3.71 (3H, s, -COOCH₃), 4.31 (1H, brs, -CH(OH)-). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.4, 22.0, 22.6, 26.6, 28.4, 30.0, 37.3, 39.2, 44.3, 46.6, 52.0, 67.4, 132.1, 143.0, 176.0.



[6187]

cis-**2-134.** To a solution of **2-136** (4.5 mg, 0.013 mol) in MeOH (2.0 mL) was added 25%

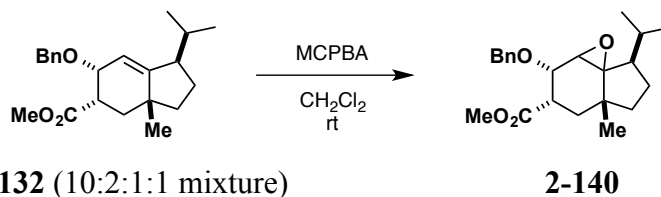
Pd/C (4.5 mg, 1.0 wt/wt), and the reaction vessel was charged with H₂ gas. The solution was stirred vigorously at 60 °C under 24 atm of H₂ gas. After 19 h, the suspension was filtered through a pad of Super-Cel by washing with Et₂O. The filtrate was evaporated to dryness *in vacuo*. Without further purification, the reaction was evaluated by ¹H NMR spectral analysis of the crude mixture to give a 5:3 mixture of **2-136** and **2-134**.



[6176]

Cyclopropane 2-139. To a solution of CH₂I₂ (25 μL, 0.31 mmol) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) was added Et₂Zn (1.0 M hexane solution, 0.26 mL, 0.26 mmol) at 0 °C. After being stirred at 0 °C for 15 min, a solution of a 10:2:1:1 mixture of *endo*-**2-132** including its isomers (9.0 mg, 0.026 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) was added to the mixture at the same temperature. After 2 h, additional CH₂I₂ (25 μL, 0.31 mmol) and Et₂Zn (1.0 M hexane solution, 0.26 mL, 0.26 mmol) were added at 0 °C. The solution was allowed to warm to room temperature, and the stirring was continued at the same temperature for 3.5 h. After being cooled to 0 °C, the reaction was quenched with sat. NH₄Cl aq. After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with Et₂O (x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x1) and brine (x1), dried over Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 3 g, Et₂O/hexane 1/4 to 1/2) to **2-139** (5.2 mg, 56%) as a colorless oil.

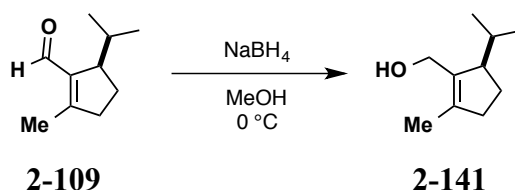
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.04 (1H, dd, *J* = 9, 4 Hz, -CH(OBn)CH(CH_AH_B)C-), 0.81 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.91 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 1.00 (3H, s, -CH₃), 1.15 (1H, t, *J* = 4 Hz, -CH(OBn)CH(CH_AH_B)C-), 1.30 (1H, td, *J* = 10, 5 Hz, -CH^{*i*}Pr-), 1.37-1.75 (6H, m, -CHMe₂, -CH^{*i*}PrCH_AH_B-, -CH^{*i*}PrCH₂CH₂-, -CH(CO₂Me)CH₂-), 2.05 (1H, ddd, *J* = 9, 5, 4 Hz, -CH(OBn)CH(CH₂)C-), 2.11 (1H, m, -CH^{*i*}PrCH_AH_B-), 3.01 (1H, ddd, *J* = 13, 8, 6 Hz, -CH(CO₂Me)-), 3.63 (3H, s, -COOCH₃), 4.32 (1H, dd, *J* = 8, 5 Hz, BnOCH-), 4.47 (1H, d, *J* = 12 Hz, PhCH_AH_BO-), 4.69 (1H, d, *J* = 12 Hz, PhCH_AH_BO-), 7.22-7.37 (5H, -OCH₂C₆H₅).
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16.4, 20.9, 22.68, 22.72, 25.0, 28.6, 34.3, 35.5, 37.6, 38.1, 39.0, 42.4, 51.5, 54.5, 70.1, 71.8, 127.3, 127.4, 128.2, 138.8, 173.7.



[6184]

Epoxide 2-140. To a solution of a 10:2:1:1 mixture of *endo*-**2-132** including its isomers (12.6 mg, 0.0365 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) was added MCPBA (18.9 mg, 0.109 mmol) at room temperature. After stirring was continued at the same temperature for 16 h, the reaction was quenched with sat. Na₂SO₃ aq.. After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (x3). The combined organic layer was washed with sat. NaHCO₃ aq. (x1), dried over Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (neutral silica gel 3 g, benzene/hexane 3/1 to benzene to CH₂Cl₂/hexane 2/1) to **2-140** (8.7 mg, 66%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.87 (3H, s, -CH₃), 0.92 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 1.20-1.48 (3H, m, -CH^{*i*}PrCH₂-, -CH^{*i*}PrCH₂CH_AH_B-), 1.52 (1H, dd, *J* = 11, 6 Hz, -CH^{*i*}PrCH₂CH_AH_B-), 1.58 (1H, m, -CHMe₂), 1.77 (1H, ddd, *J* = 11, 7, 5 Hz, -CH^{*i*}Pr-), 1.80 (1H, dd, *J* = 13, 3 Hz, -CH(CO₂Me)CH_AH_B-), 1.96 (1H, t, *J* = 13 Hz, -CH(CO₂Me)CH_AH_B-), 2.70 (1H, dt, *J* = 13, 3 Hz, -CH(CO₂Me)-), 2.94 (1H, d, *J* = 2 Hz, -CH(OBn)CH(O)C-), 3.34 (3H, s, -COOCH₃), 4.36 (1H, dd, *J* = 3, 2 Hz, BnOCH-), 4.40 (1H, d, *J* = 12 Hz, PhCH_AH_BO-), 4.46 (1H, d, *J* = 12 Hz, PhCH_AH_BO-), 7.05 (1H, m, *p*-CH of -CH₂Ph), 7.13 (2H, brt, *J* = 7 Hz, *m*-CH of -CH₂Ph), 7.24 (2H, brd, *J* = 7 Hz, *o*-CH of -CH₂Ph).

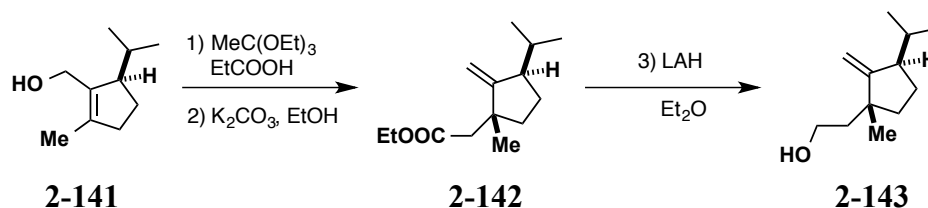


[7078]

(*R*)-(5-Isopropyl-2-methylcyclopent-1-en-1-yl)methanol (2-141). To a solution of (*R*)-5-isopropyl-2-methylcyclopent-1-ene-1-carbaldehyde (**2-109**) (4.02 g, 26.4 mmol) in MeOH (17.5 mL) was added NaBH₄ (400 mg, 10.6 mmol) at 0 °C. After stirring for 90 min at the same temperature, the solution was evaporated, and the residue was diluted with H₂O (10 mL) at 0 °C. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (10 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x1) and brine (x1),

dried over Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 50 g, Et₂O/hexane 1/1) to give **2-141** (4.10 g, 100%) as a pale yellow oil. The spectroscopic data of **2-141** matched those reported in the literature.²⁾

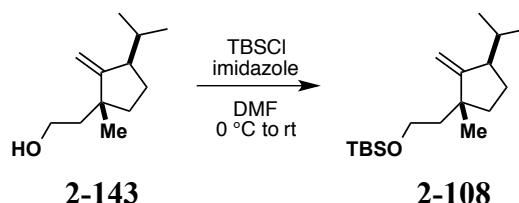
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.68 (3H, d, *J* = 7 Hz), 0.92 (3H, d, *J* = 7 Hz), 1.04 (1H, dd, *J* = 6.5, 4.5 Hz), 1.52-1.65 (1H, m), 1.68-1.81 (1H, m), 1.71 (3H, s), 2.00 (1H, m), 2.24 (1H, m), 2.84 (1H, brm), 4.04 (1H, dd, *J* = 12, 6.5 Hz), 4.27 (1H, dd, *J* = 12, 6.5 Hz).



(1R,3R)-2-(3-isopropyl-1-methyl-2-methylene-cyclopentyl)ethanol (2-143): A mixture of **2-141** (5.41 g, 35.1 mmol), MeC(OEt)₃ (13.0 mL, 71.2 mmol) and EtCOOH (50 mL, 0.67 mmol) was sealed under Ar atmosphere in a glass tube and heated at 200 °C for 14 h. After reaction was cooled to room temperature, the residue was purified by column chromatography (silica gel 60 50 g, EtOAc/hexane 1/60) to give ethyl 2-((1R,3R)-3-isopropyl-1-methyl-2-methylenecyclopentyl)acetate (**2-142**) (6.83 g) along with inseparable impurity. Another batch of reaction of **2-141** (6.27 g, 34.2 mmol) gave **2-142** (6.79 g) in the same manner.

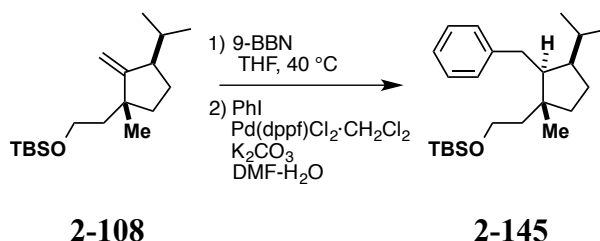
To a solution of the combined mixture of **2-142** in EtOH (50 mL) was added K₂CO₃ (4.05 g, 29.3 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 3.5 h. After being cooled to 0 °C, the reaction was quenched with sat. NH₄Cl aq. (50 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (40 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O and brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 60 150 g, Et₂O/hexane 1/4) to give **2-142** (12.0 g) along with inseparable impurity. To a solution of **2-142** in Et₂O (44 mL) was added LAH (1.0 M in THF, 30.0 mL, 30.0 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred at the same temperature for 1 h, the reaction was quenched with 30% Roschell salt aq. (40 mL). The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for additional 1 h. After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with EtOAc (50 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (100 mL) and brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 150 g, CH₂Cl₂/hexane 3/1 to

Et₂O/hexane 1/1) to give (1*R*,3*R*)-2-(3-isopropyl-1-methyl-2-methylene-cyclopentyl)ethanol (**2-143**) (8.79 g, 70% in 3 steps) as a pale yellow oil. The spectroscopic data of **2-143** matched those reported in the literature.²⁾



[8032]

exo-olefin 2-108: To a solution of **2-143** (2.46 g, 13.5 mmol) and imidazole (2.22 g, 32.4 mmol) in DMF (13.5 mL) was added TBSCl (2.44 g, 16.2 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred at the same temperature for 40 min. After the solution was cooled at 0 °C, the reaction was quenched with ice and H₂O (20 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (10 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x1) and brine (x1), passed through a short column of Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 40 g, hexane to Et₂O/hexane 1/4) to give **2-108** (3.53 g, 88%) as a pale yellow oil. The spectroscopic data of **2-108** matched those reported in the literature.²⁾

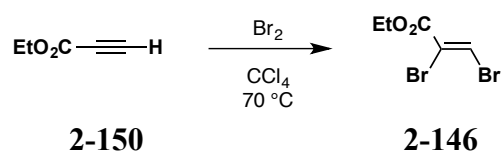


[7040]

Benzyl cyclopentane 2-145. A flame-dried two-necked flask (10 mL) connected with a three-way stopcock was charged with *exo*-alkene **2-108** (20.9 mg, 0.0705 mmol). 9-BBN (0.5 M THF solution, 0.40 mL, 0.20 mmol) was added at room temperature. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 2 h. To the reaction mixture was added H₂O (0.3 mL) degassed by freeze-thaw cycles (x4) in a separate flask was added. To the resultant solution were added K₂CO₃ (47.1 mg, 0.341 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (5.9 mg, 7.2 μmol), DMF (0.7 mL, degassed in a similar manner with the above) and iodobenzene (40 μL, 0.36 mmol) continuously. The reaction mixture was allowed to warm to 50 °C and stirred at the same temperature for 19 h. The solution was cooled to room temperature and diluted with

Et₂O-H₂O (1/1). The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x1) and brine (x1), passed through a short column of Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 7 g, Et₂O/hexane 1/100 to 1/50 to 1/1 to Et₂O) to give **2-145** (20.2 mg, 77%) as a pale yellow oil.

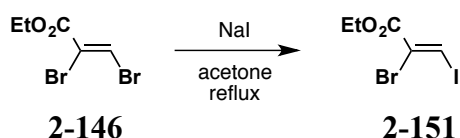
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.04 (6H, s, 2CH₃ of TBS), 0.77 (3H, s, -CH₃), 0.86 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.89 (9H, s, ^{*t*}Bu of TBS), 0.91 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 1.29-1.95 (8H, m, -CH^{*i*}Pr-, -CHMe₂, -CH(^{*i*}Pr)CH₂-, -CH(^{*i*}Pr)CH₂CH₂-, TBSOCH₂CH₂-), 2.26 (1H, ddd, *J* = 10, 6, 3 Hz, BnCH-), 2.41 (1H, dd, *J* = 15, 10 Hz, -CH_AH_BPh), 2.75 (1H, dd, *J* = 15, 3 Hz, -CH_AH_BPh), 3.51-3.67 (2H, m, -CH₂OTBS), 7.14 (1H, m, *p*-H of Ph), 7.20-7.29 (4H, m, *o* and *m*-H of Ph). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -5.2, 18.3, 22.06, 22.10, 24.2, 26.0, 27.3, 29.4, 31.1, 38.2, 44.6, 45.5, 47.8, 50.6, 60.5, 125.1, 128.1, 128.5, 143.6.



[7054], [7059]

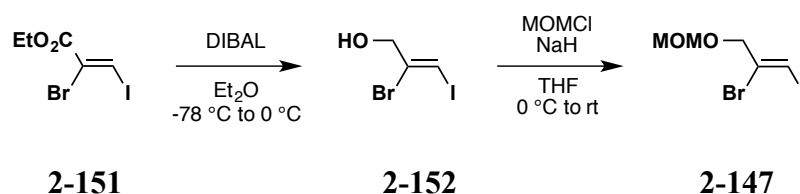
Ethyl (Z)-2,3-dibromoacrylate (2-146). A solution of ethyl propiolate (**2-150**) (2.00 g, 20.0 mmol) in CCl₄ (17 mL) was heated at 70 °C, and Br₂ (1.0 mL, 20 mmol) was added through a dropping funnel. After stirring for 3 h at the same temperature, additional Br₂ (1.0 mL, 20 mmol) in CCl₄ (3 mL) was added. The stirring was continued at 70 °C for 11 h, the solution was cooled to room temperature and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 70 g, Et₂O/hexane 1/20 to 1/4) to give a mixture of **2-146** and byproduct, which was distilled (2.0 mmHg, 69-71 °C) to give **2-146** (3.0 g, 57%) as a pale yellow oil. The spectroscopic data of **2-146** matched those reported in the literature.³⁾

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (3H, t, *J* = 7 Hz), 4.30 (2H, q, *J* = 7 Hz), 8.23 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 63.1, 122.7, 126.4, 160.8.



[7104]

Ethyl (Z)-2-bromo-3-iodoacrylate (2-151). A solution of ethyl (Z)-2,3-dibromoacrylate (**2-146**) (1.47 g, 5.82 mmol) and NaI (2.09 g, 13.9 mmol) in acetone (11.6 mL) was refluxed for 29.5 h. After acetone (10 mL) was added to the mixture, the stirring was continued for additional 66 h at the same temperature. The solution was cooled to room temperature and evaporated, and diluted with Et₂O and H₂O. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (10 mL x3). The combined organic layer was washed with sat. Na₂SO₃ aq. (x3), H₂O (x1) and brine (x1), passed through a short column of Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 10 CH₂Cl₂/hexane 1/10 to 1/1) to give **2-151** (1.59 g, 92%) as a pale yellow oil. The spectroscopic data of **2-151** matched those reported in the literature.³⁾



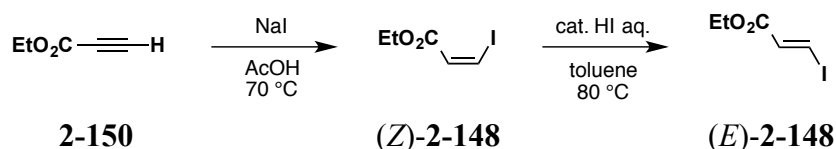
[7111], [7112]

(Z)-2-Bromo-1-iodo-3-(methoxymethoxy)prop-1-ene (2-147): To a solution of **2-151** (194 mg, 0.636 mmol) in dry Et₂O (1.3 mL) was added DIBAL-H (1.0 M solution in hexane, 1.5 mL, 1.5 mmol) at -78 °C under argon atmosphere. The reaction mixture was allowed warmed to 0 °C and stirred at the same temperature for 60 min. The reaction was quenched with 30% Rochelle salt aq. (5 mL). The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for additional 30 min. After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with Et₂O (5 mL x3). The combined organic layer was washed with 30% Rochelle salt aq. (x1), H₂O (x1) and brine (x1), passed through a short column of Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was used for the next step without further purification.

To a solution of the crude mixture in THF (1.3 mL) was added NaH (60% dispersion in mineral oil, 143 mg, 3.58 mmol) at 0 °C. After stirring at the same temperature for 10 min, MOMCl (0.25 mL, 3.3 mmol) was added. The resultant suspension was allowed to warm to room temperature and stirred for 80 min at the same temperature. The reaction was quenched with sat. NH₄Cl aq. (5 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (5 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x1) and brine (x1), passed through a short column of Na₂SO₄, and evaporated to dryness

in vacuo. The residue was purified by column chromatography (silica gel 9 g, Et₂O/hexane 1/4 to 1/1) to give **2-147** (61.1 mg, 31% in 2 steps) as a pale yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.39 (3H, s, CH₃O-), 4.27 (2H, d, *J* = 1 Hz, MOMCH₂-), 4.66 (2H, s, MeOCH₂-), 8.23 (1H, t, *J* = 1 Hz, -CBr=CHI).

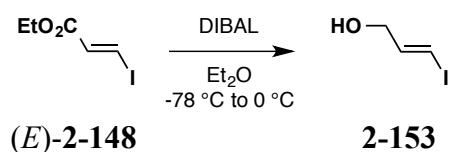


RR-43 [7043], [7046]

Ethyl (*E*)-3-iodoacrylate (2-148). A solution of ethyl propiolate (**2-150**) (2.02 g, 20.4 mmol) and NaI (4.61 g, 30.8 mmol) in AcOH (15 mL) was heated at 70 °C for 25 h. NaI (1.52 g, 10.1 mmol) was added and the stirring was continued for additional 90 min at 70 °C. The solution was cooled to room temperature and diluted with 1:1 ratio of Et₂O/H₂O (50 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x1) and brine (x1), passed through a short column of Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was used for the next step without further purification.

To a solution of the crude mixture in benzene (14 mL) was added 57% HI aq. (0.4 mL) at room temperature. The mixture was stirred at 80 °C for 4.5 days. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with Et₂O (15 mL). The organic layer was washed with sat. NaHCO₃ (30 mL x1) and brine (x1), dried over Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 40 g, hexane to Et₂O/hexane 1/30 to 1/10) to give (*E*)-**2-148** (3.23g, 69% in 2 steps) as a colorless oil. The spectroscopic data of (*E*)-**2-148** matched those reported in the literature.⁴⁾

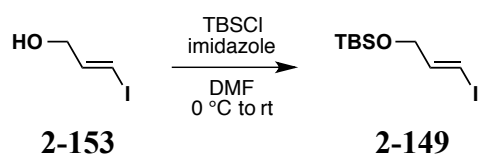
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (3H, t, *J* = 7 Hz, -OCH₂CH₃), 4.19 (2H, q, *J* = 7 Hz, -OCH₂CH₃), 6.87 (1H, d, *J* = 15 Hz, -CH=CHI), 7.86 (1H, d, *J* = 15 Hz, -CH=CHI). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 60.9, 99.2, 136.5, 164.1.



[7115]

(E)-3-Iodoprop-2-en-1-ol (2-153): To a solution of **2-148** (303 mg, 1.32 mmol) in dry Et₂O (2.7 mL) was added DIBAL-H (1.0 M solution in hexane, 3.0 mL, 3.0 mmol) at -78 °C under argon atmosphere. The reaction mixture was allowed warmed to 0 °C and stirred at the same temperature for 100 min. The reaction was quenched with 1N HCl aq. (3 mL). The mixture was allowed to warm to room temperature and then H₂O was added. After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with Et₂O (5 mL x3). The combined organic layer was washed with 1N HCl aq. (x1), H₂O (x1) and brine (x1), passed through a short column of Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 3 g, hexane to Et₂O/hexane 1/1) to give **2-153** (220 mg, 90%) as a colorless oil.

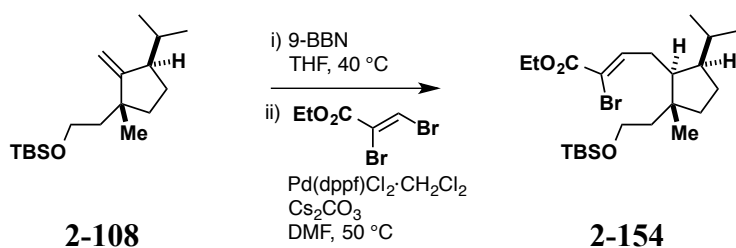
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (H, t, *J* = 6.5, HOCH₂-), 4.11 (2H, ddd, *J* = 6.5, 5, 1.5 Hz, HOCH₂-), 6.40 (1H, dt, *J* = 14, 1.5 Hz, -CH=CHI), 6.71 (1H, dt, *J* = 14, 5 Hz, -CH=CHI).



[7116]

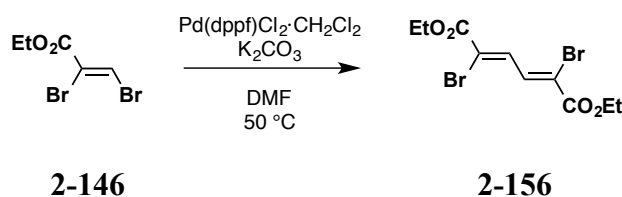
(E)-tert-Butyl((3-iodoallyl)oxy)dimethylsilane (2-149): To a solution of **2-153** (220 mg, 1.20 mmol) and imidazole (239 mg, 3.51 mmol) in DMF (1.2 mL) was added TBSCl (274 mg, 1.79 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred at the same temperature for 12 h. After the solution was cooled at 0 °C, the reaction was quenched with ice and H₂O (5 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (5 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x2) and brine (x1), passed through a short column of Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 3 g, pentane to Et₂O/hexane 1/10) to give **2-149** (332 mg, 93%) as a pale yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.07 (6H, s, 2CH₃ of TBS), 0.90 (9H, s, *tert*-C(CH₃)₃ of TBS), 4.11 (2H, dd, *J* = 4.5, 2 Hz, TBSOCH₂-), 6.29 (1H, dt, *J* = 14, 2 Hz, -CH=CHI), 6.60 (1H, dt, *J* = 14, 4.5 Hz, -CH=CHI). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -5.4, 18.3, 25.8, 65.3, 75.8, 144.9.



[7069]

α -Bromo unsaturated ester 2-154. A frame-dried two-necked 10 mL flask connected to a three-way stopcock was charged with *exo*-olefin **2-108** (18.8 mg, 0.0634 mmol) and filled with argon gas, and then THF (60 μL) was added. The solution was cooled at 0 °C, and 9-BBN (0.5 M THF solution, 0.32 mL, 0.16 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 3 h. The solution was cooled at room temperature, and DMF (0.3 mL) degassed by freeze-thaw cycles (x4) in a separate flask was added. To the mixture were successively added Cs_2CO_3 (84.9 mg, 0.261 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4.6 mg, 5.6 μmol) and a solution of ethyl (*Z*)-2,3-dibromoacrylate **2-146** (64.4 mg, 0.250 mmol) in DMF (0.7 mL, degassed in a similar manner with the above). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 15.5 h, then was cooled to room temperature and diluted with $\text{Et}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ (1/1) (10 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with Et_2O (10 mL x3). The combined organic layer was washed with H_2O (x1) and brine (x1), passed through a short column of Na_2SO_4 , and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 3 g, Et_2O /hexane 1/8 to 1/1) to give **2-154** (3.5 mg, 12%) as a pale yellow oil.

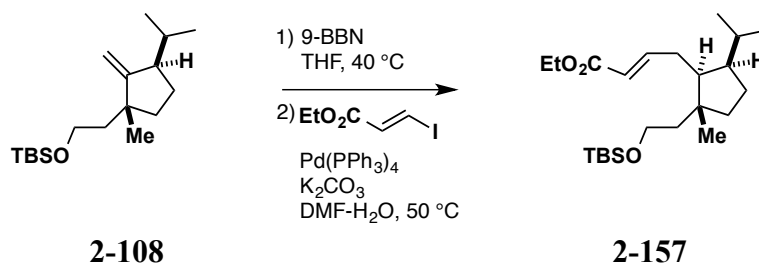


[7064]

Diester 2-156. A frame-dried two-necked 10 mL flask connected to a three-way stopcock was charged with ethyl (*Z*)-2,3-dibromoacrylate **2-146** (64.4 mg, 0.250 mmol) and filled with argon gas. DMF (0.4 mL) degassed by freeze-thaw cycles (x4) in a separate flask was added to the vessel. To the mixture were successively added K_2CO_3 (8.0 mg, 0.058 mmol) and $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.8 mg, 2.3 μmol). The reaction mixture was stirred at 50 °C under for 6.5 h. After being cooled to room temperature, $\text{Et}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ (1/1) (5 mL) was added. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with Et_2O (5 mL x3). The combined organic layer was washed with H_2O (x1) and brine (x1), passed through a short

column of Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 3 g, Et₂O/hexane 1/2 to 1/1) to give **2-154** (7.8 mg, 50%) as a solid.

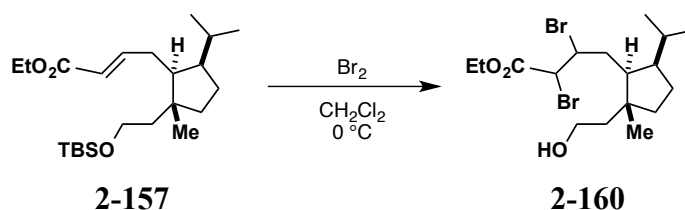
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (3H, t, *J* = 7 Hz, -OCH₂CH₃), 4.30 (2H, q, *J* = 7 Hz, -OCH₂CH₃), 8.14 (1H, s, -CBr=CH-). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 62.6, 99.1, 153.2, 162.1.



Unsaturated ester 2-157: A frame-dried three-necked 500 mL flask charged with *exo*-alkene **2-108**² (6.02 g, 20.2 mmol) was filled with argon gas with a three-way stopcock and THF (10 mL) was added to the vessel. The solution was cooled at 0 °C, and 9-BBN (0.5 M THF solution, 82 mL, 41 mmol) was added over 20 min. The reaction mixture was allowed to warm to 40 °C under argon atmosphere and stirred at the same temperature for 3 h. The solution was cooled at 0 °C and H₂O (16 mL) degassed by freeze-thaw cycles (x4) in a separate flask, was added over 5 min. After evolution of H₂ gas ceased, K₂CO₃ (8.38 g, 60.7 mmol) was added to the solution. The resultant suspension was allowed to warm to room temperature and stirred for additional 10 min. To the mixture were added Pd(PPh₃)₄ (936 mg, 0.810 mmol), DMF (64 mL, degassed in a similar manner with H₂O) and ethyl (*E*)-3-iodoacrylate **2-148** (5.6 mL, 36 mmol) continuously. The reaction mixture was allowed to warm to 50 °C and stirred at the same temperature under for 15 h. Then, the solution was cooled to room temperature and diluted with Et₂O-H₂O (1/1) (200 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (150 mL x4). The combined organic layer was washed with H₂O (300 mL x3) and brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 150 g, Et₂O/hexane 1/40 to 1/20) to give unsaturated ester **2-157** (6.65 g, 83%) as a pale yellow oil.

[α]_D²² +17.4 (*c* 1.00, CHCl₃). IR (film) ν_{max} 2955, 1721, 1653, 1472, 1257, 1172, 1092, 836 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.05 (6H, s, 2CH₃ of TBS), 0.86 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.88 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.89 (9H, s, *tert*-C(CH₃)₃ of TBS), 0.95 (3H, s,

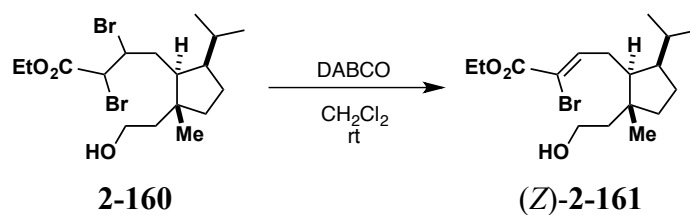
CH_3 -), 1.23 (1H, m, $-CH(iPr)CH_AH_B-$), 1.28 (3H, t, $J = 7$ Hz, CH_3CH_2OCO-), 1.38-1.56 (4H, m, $-CHMe_2$, $TBSOCH_2CH_AH_B-$, $-CH(iPr)CH_2CH_2-$), 1.69 (1H, ddd, $J = 13, 8, 7$ Hz, $TBSOCH_2CH_AH_B-$), 1.74-1.88 (3H, m, $-CH=CHCH_2CH-$, $-CH(iPr)CH_2-$, $-CH(iPr)CH_AH_B-$), 2.06 (1H, dddd, $J = 16, 9, 7.5, 1$ Hz, $-CH=CHCH_AH_B-$), 2.22 (1H, m, $-CH=CHCH_AH_B-$), 3.64 (2H, m, $TBSOCH_2-$), 4.18 (2H, q, $J = 7$ Hz, CH_3CH_2OCO-), 5.81 (1H, dt, $J = 15.5, 1$ Hz, $-OCOCH=CH-$), 7.03 (1H, ddd, $J = 15.5, 7.5, 7$ Hz, $-OCOCH=CH-$). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ -5.3, 14.3, 18.3, 22.0, 22.1, 23.7, 26.0, 27.3, 28.4, 29.6, 37.6, 44.5, 45.0, 47.5, 50.2, 60.1, 60.4, 121.1, 151.5, 166.8. Anal. Calcd for $C_{23}H_{44}O_3Si$: C, 69.64; H, 11.18. Found: C, 69.59; H, 11.11.



[7146]

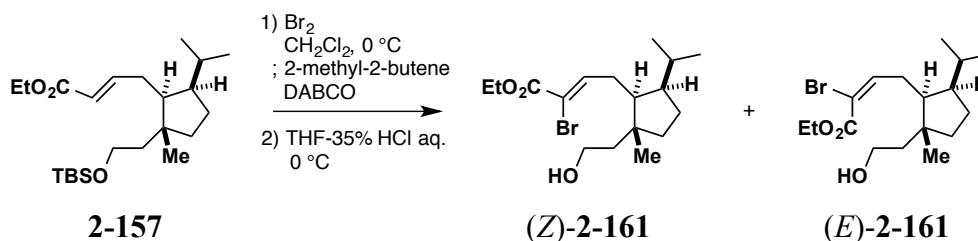
Dibromide 2-160: To an ice-cooled solution of ethyl ester **2-157** (21.6 mg, 0.0545 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) was added Br_2 (50 μ L, 0.97 mmol), and the mixture was stirred at the same temperature for 1 h. After being allowed to warm to room temperature, the stirring was continued at the same temperature for additional 1 h. The reaction was quenched with sat. Na_2SO_3 aq.. After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (x3). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 3 g, Et_2O /hexane 1/1 to 2/1) to give **2-160** (14.3 mg, 59%) as a pale yellow oil.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3 of iPr), 0.90 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3 of iPr), 0.93 (3H, s, $-CH_3$), 0.94 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3 of iPr), 0.97 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3 of iPr), 1.33 (3H, t, $J = 7$ Hz, $-OCH_2CH_3$, major diastereomer), 1.33 (3H, t, $J = 7$ Hz, $-OCH_2CH_3$, minor diastereomer), 1.12-2.10 (10H, m, $-CHBrCH_AH_B-$, $-CH_2CHCH^iPr-$, $-CH^iPr-$, $-CHMe_2$, $-CH^iPrCH_2-$, $-CH^iPrCH_2CH_2-$, $TBSOCH_2CH_2-$), 2.17 (1H, ddd, $J = 15, 10.5, 2$ Hz, $-CHBrCH_AH_B-$, major diastereomer), 2.26-2.40 (1H, m, $-CHBrCH_AH_B-$, minor diastereomer), 3.66-3.80 (2H, m, $-CH_2OH$), 4.30 (2H, q, $J = 7$ Hz, $-OCH_2CH_3$), 4.34-4.56 (2H, m, $EtO_2CCHBr-$, $-CHBrCH_2-$).



[7154]

Investigation of the condition of elimination of β -bromine. To a solution of **2-160** (1.1 mg, 2.5 μmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) was added DABCO (2.9 mg, 26 μmol) at room temperature for 3 h. After being stirred for 90 min at the same temperature, reaction was quenched with sat. NH_4Cl aq.. After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (x3). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , and evaporated to dryness *in vacuo*. The *Z/E* ratio of α -bromo unsaturated ester **2-161** was $> 5:1$, judging by ^1H NMR spectral analysis of the crude mixture.



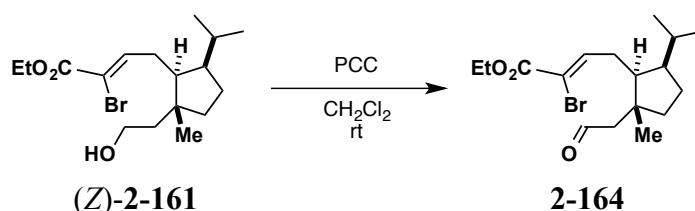
(Z)- α -Bromo unsaturated ester 2-161: To an ice-cooled solution of ethyl ester **2-157** (4.54 g, 11.3 mmol) in dry CH_2Cl_2 (57 mL) was added Br_2 (1.5 mL, 28 mmol), and the mixture was stirred at the same temperature for 8 h. The reaction was quenched with 2-methyl-2-butene (3.0 mL, 28 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and the reddish-brown color of Br_2 ceased. After being warmed to room temperature, DABCO (3.19 g, 28.4 mmol) was added and the stirring was continued at the same temperature for 3 h. The mixture was cooled at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and quenched with sat. NH_4Cl aq. (50 mL). After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (30 mL x3). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a solution of the crude mixture in THF (57 mL) was added 35% HCl aq. (19 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 2 h and diluted with H_2O (50 mL). After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with EtOAc (40 mL x3). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 50 g,

Et₂O/hexane 1/3 to 1/1 to 2/1) to give (*Z*)- α -bromounsaturated ester **2-161** (3.19 g, 77%) as a pale yellow oil and a 3:2 mixture of (*E*) and (*Z*)-**2-161** (177 mg, 4%).

(*Z*)- α -Bromo unsaturated ester **2-161**. $[\alpha]_D^{24} +23.3$ (*c* 1.00, CHCl₃). IR (film) ν_{\max} 3357, 2955, 1715, 1622, 1471, 1366, 1257, 1044 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.89 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.94 (3H, s, CH₃-), 1.33 (3H, t, *J* = 7 Hz, CH₃CH₂OCO-), 1.24-1.34 (1H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-), 1.42-1.57 (3H, m, -CHMe₂, -CH(^{*i*}Pr)CH₂CH₂-), 1.56 (1H, ddd, *J* = 15, 8.5, 6.5 Hz, HOCH₂CH_AH_B-), 1.75 (1H, ddd, *J* = 15, 9, 7 Hz, HOCH₂CH_AH_B-), 1.75-1.89 (2H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH₂-, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-), 1.92 (1H, m, -CBrCHCH₂CH-), 2.16-2.32 (2H, m, -CBrCHCH₂-), 3.69 (2H, m, HOCH₂-), 4.27 (2H, q, *J* = 7 Hz, CH₃CH₂OCO-), 7.33 (1H, dd, *J* = 7, 6 Hz, -OCOCBr=CH-). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 22.0, 22.2, 23.5, 27.3, 29.2, 29.5, 37.5, 44.4, 45.2, 47.9, 50.3, 60.1, 62.3, 115.2, 148.4, 162.5. Anal. Calcd for C₁₇H₂₉BrO₃: C, 56.51; H, 8.09. Found: C, 56.51; H, 8.12.

(*E*)- α -Bromo unsaturated ester **2-161**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.88 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.95 (3H, s, CH₃-), 1.34 (3H, t, *J* = 7 Hz, CH₃CH₂OCO-), 1.23-1.33 (1H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-), 1.28-1.90 (8H, m, -CHMe₂, -CH(^{*i*}Pr)CH₂CH₂-, HOCH₂CH₂-, -CH(^{*i*}Pr)CH₂-, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-, -CBrCHCH₂CH-), 2.43 (1H, ddd, *J* = 18, 6, 3 Hz, -CBrCHCH_AH_B-), 2.60 (1H, dt, *J* = 18, 8 Hz, -CBrCHCH_AH_B-), 3.66-3.74 (2H, m, HOCH₂-), 4.27 (2H, q, *J* = 7 Hz, CH₃CH₂OCO-), 6.70 (1H, dd, *J* = 8, 6 Hz, -OCOCBr=CH-).

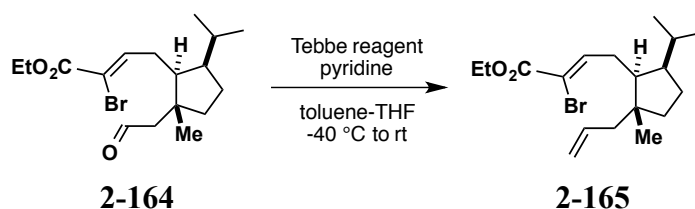


[8028]

Aldehyde 2-164. To a solution of (*Z*)-**2-161** (597 mg, 1.66 mmol) in dry CH₂Cl₂ (16.5 mL) was added PCC (717 mg, 3.32 mmol) at room temperature. After stirring for 2 h at the same temperature, the reaction mixture was cooled to 0 °C and diluted with Et₂O (15 mL). The resultant suspension was filtered through a pad of Super-Cel and lined with Et₂O. The combined filtrate was passed through a short column of Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 10 g, Et₂O/hexane 1/4 to 1/2) to give **2-164** (508 g, 86%) as a pale yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.90 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃

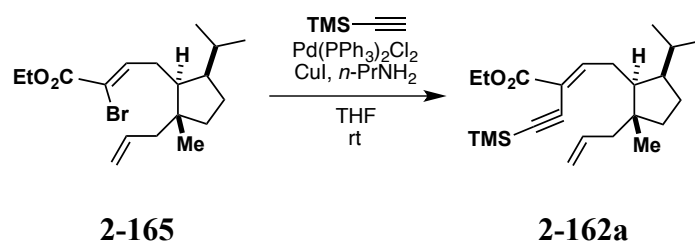
of ⁱPr), 1.13 (3H, s, CH₃-), 1.26-1.42 (1H, m, -CH(ⁱPr)CH_AH_B-), 1.33 (3H, t, *J* = 7 Hz, CH₃CH₂O-), 1.46-1.72 (3H, m, -CHMe₂, -CH(ⁱPr)CH₂CH₂-), 1.74-1.92 (2H, m, -CH(ⁱPr)CH₂-, -CH(ⁱPr)CH_AH_B-), 2.02 (1H, m, -CH₂CHCH(ⁱPr)-), 2.24-2.34 (2H, m, -CBrCHCH₂-), 2.36 (1H, dd, *J* = 15, 2 Hz, CHOCH_AH_B-), 2.48 (1H, dd, *J* = 15, 3 Hz, CHOCH_AH_B-), 4.28 (2H, q, *J* = 7 Hz, CH₃CH₂OCO-), 7.34 (1H, dd, *J* = 7, 6 Hz, -CBr=CH-), 9.82 (1H, dd, *J* = 3, 2 Hz, CHOCH₂-).



[8029]

Alkene 2-165. To a solution of **2-164** (453 mg, 1.26 mmol) and pyridine (0.15 mL, 1.9 mmol) in 3:1 mixture of toluene and THF (12 mL) was added Tebbe reagent (0.5 M in toluene, 3.2 mL, 1.6 mmol) at -40 °C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 20 min, then allowed to warm to room temperature. After being stirred for 1 h at the same temperature, the reaction was quenched with acetone (1 mL) and sat. NaHCO₃ aq. (10 mL). After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with EtOAc (10 mL x3). The combined organic layer was washed with 1N NaOH aq. (15 mL x1) and brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 10 g, EtOAc/hexane 1/40 to 1/20) to **2-165** (303 mg, 67%) as a colorless oil.

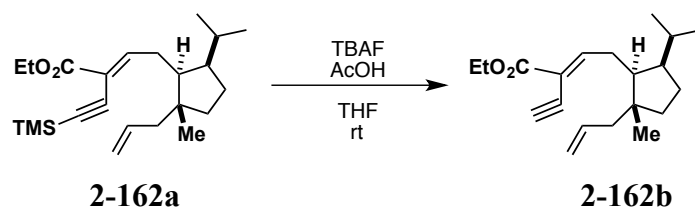
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃ of ⁱPr), 0.90 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃ of ⁱPr), 0.92 (3H, s, CH₃-), 1.24-1.37 (1H, m, -CH(ⁱPr)CH_AH_B-), 1.33 (3H, t, *J* = 7 Hz, CH₃CH₂O-), 1.38-1.57 (3H, m, -CHMe₂, -CH(ⁱPr)CH₂CH₂-), 1.70-1.87 (2H, m, -CH(ⁱPr)CH₂-, -CH(ⁱPr)CH_AH_B-), 1.93 (1H, m, -CH₂CHCH(ⁱPr)-), 2.00 (1H, dd, *J* = 14, 7 Hz, CH₂=CHCH_AH_B-), 2.16 (1H, dd, *J* = 14, 8 Hz, CH₂=CHCH_AH_B-), 2.20-2.29 (2H, m, -CBrCHCH₂-), 4.27 (2H, q, *J* = 7 Hz, CH₃CH₂OCO-), 4.95-5.08 (2H, m, CH₂=CH-), 5.79 (1H, dddd, *J* = 17, 10, 8, 7 Hz, CH₂=CH-), 7.34 (1H, dd, *J* = 7, 6 Hz, -CBr=CH-).



[8033]

TMS enyne 2-162a. A solution of **2-165** (303 mg, 0.840 mmol), Pd(PPh₃)Cl₂ (59.1 mg, 0.0842 mmol) and CuI (34.0 mg, 0.179 mmol) in THF (8.4 mL) was degassed by freeze-thaw cycles (x4) and then the vessel was filled with argon. To the solution were added TMS acetylene (1.8 mL, 13 mmol) and then *n*-PrNH₂ (0.35 mL, 4.2 mmol) at room temperature. After the reaction mixture was stirred at the same temperature for 1 h, the reaction was quenched with sat. NH₄Cl aq. (10 mL). After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with Et₂O (5 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x1) and brine (x1), passed through a short column of Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 10 g, EtOAc/hexane 1/40 to 1/20) to give **2-162a** (304 mg, 96%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.23 (9H, s, 3CH₃ of TMS), 0.87 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.89 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.95 (3H, s, CH₃-), 1.25-1.37 (1H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-), 1.32 (3H, t, *J* = 7 Hz, CH₃CH₂O-), 1.39-1.59 (3H, m, -CHMe₂, -CH(^{*i*}Pr)CH₂CH₂-), 1.73-1.84 (2H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH₂-, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-), 1.88 (1H, m, -CH₂CHCH(^{*i*}Pr)-), 1.98 (1H, dd, *J* = 14, 7 Hz, CH₂=CHCH_AH_B-), 2.15 (1H, dd, *J* = 14, 8 Hz, CH₂=CHCH_AH_B-), 2.37-2.44 (2H, m, -CBrCHCH₂-), 4.23 (2H, q, *J* = 7 Hz, CH₃CH₂O-), 4.96-5.06 (2H, m, CH₂=CH-), 5.78 (1H, dddd, *J* = 17, 10, 8, 7 Hz, CH₂=CH-), 7.29 (1H, t, *J* = 7 Hz, -CBr=CH-). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -0.1, 14.1, 22.0, 22.3, 23.4, 27.5, 28.1, 29.5, 36.8, 45.4, 47.0, 47.2, 50.2, 61.2, 98.7, 102.1, 116.4, 116.9, 135.8, 157.1, 164.7.

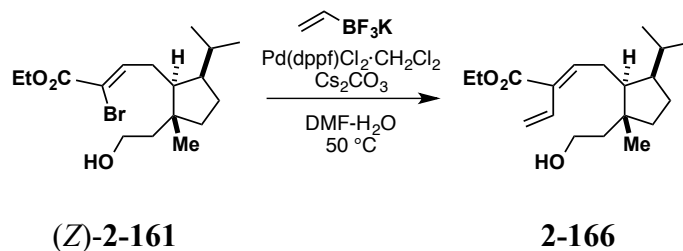


[8054]

Enyne 2-162b. To a solution of **2-162a** (247 mg, 0.659 mmol) in THF (6.6 mL) were added AcOH (0.45 mL, 7.9 mmol) and TBAF (1.0 M THF, 2.7 mL, 2.7 mmol) continuously at room temperature. After stirring at the same temperature for 2 h, the reaction was quenched with

H₂O (15 mL). After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x1) and brine (x1), passed through a short column of Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 5 g, Et₂O/hexane 1/10) to give **2-162b** (178 mg, 90%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.89 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.94 (3H, s, CH₃-), 1.24-1.37 (1H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-), 1.33 (3H, t, *J* = 7 Hz, CH₃CH₂O-), 1.40-1.55 (3H, m, -CHMe₂, -CH(^{*i*}Pr)CH₂CH₂-), 1.72-1.84 (2H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH₂-, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-), 1.90 (1H, m, -CH₂CHCH(^{*i*}Pr)-), 1.99 (1H, dd, *J* = 14, 7 Hz, CH₂=CHCH_AH_B-), 2.15 (1H, dd, *J* = 14, 8 Hz, CH₂=CHCH_AH_B-), 2.37-2.44 (2H, m, -CBrCHCH₂-), 3.35 (1H, brs, H-CC-), 4.26 (2H, q, *J* = 7 Hz, CH₃CH₂O-), 4.95-5.07 (2H, m, CH₂=CH-), 5.78 (1H, dddd, *J* = 17, 10, 8, 7 Hz, CH₂=CH-), 7.35 (1H, dd, *J* = 8, 7 Hz, -EtO₂CC=CH-).

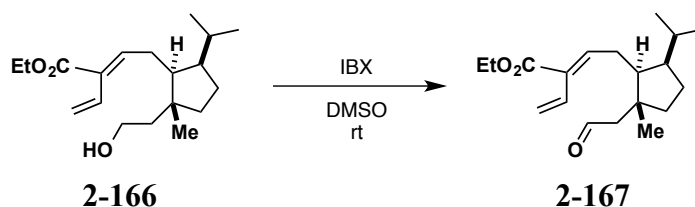


[8085]

Diene 2-166. A mixture of (*Z*)-**2-161** (54.2 mg, 0.150 mmol), vinyl-BF₃K (25.8 mg, 0.193 mmol), Cs₂CO₃ (140 mg, 0.430 mmol) and Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (12.5 mg, 0.0153 mmol) in 3/1 ratio of DMF-H₂O (2.8 mL) was degassed by freeze-thaw cycles (x3) and then the vessel was filled with argon. The reaction mixture was heated at 50 °C for 2 h. After being cooled to room temperature, the solution was diluted with Et₂O and H₂O. After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with Et₂O (x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x1) and brine (x1), passed through a short column of Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (neutral silica gel 3 g, EtOAc/CH₂Cl₂ 1/40 to 1/30 to 1/10) to give recovery of (*Z*)-**2-161** (16.6 mg, 31%) and **2-166** (9.3 mg, 20%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.88 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.90 (3H, s, CH₃-), 1.19-1.36 (1H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-), 1.31 (3H, t, *J* = 7 Hz, CH₃CH₂O-), 1.39-1.65 (3H, m, -CHMe₂, -CH(^{*i*}Pr)CH₂CH₂-), 1.70-1.88 (4H, m,

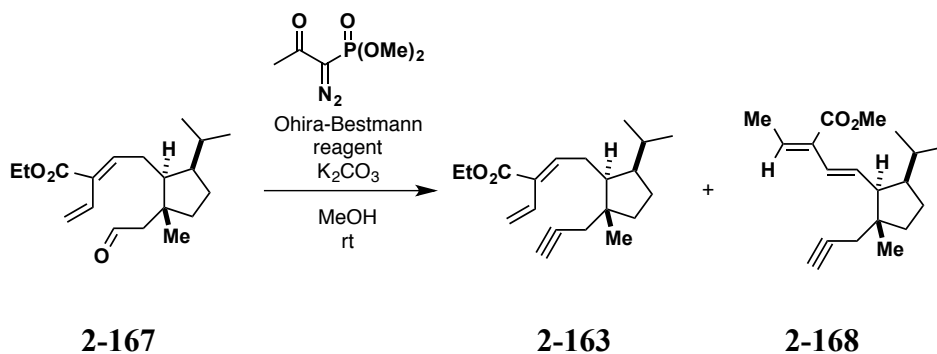
-CH₂CHCH(ⁱPr)-, HOCH₂CH_AH_B, -CH(ⁱPr)CH₂-, -CH(ⁱPr)CH_AH_B-), 2.16-2.32 (2H, m, -C(CO₂Et)=CHCH₂-), 3.69 (2H, m, HOCH₂-), 4.22 (2H, q, *J* = 7 Hz, CH₃CH₂O-), 5.39 (1H, brd, *J* = 11.5 Hz, CH_{trans}H_{cis}=CH-), 5.57 (1H, dd, *J* = 18, 2 Hz, CH_{trans}H_{cis}=CH-), 6.48 (1H, dd, *J* = 18, 11.5 Hz, CH₂=CH-), 6.77 (1H, brt, *J* = 7 Hz, -C(CO₂Et)=CH-). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 22.0, 22.2, 23.5, 25.3, 27.4, 29.2, 29.5, 37.4, 37.6, 44.3, 45.2, 45.3, 47.9, 48.8, 50.3, 60.1, 60.6, 62.3, 119.5, 129.0, 129.3, 146.5, 167.1.



[8089]

Aldehyde 2-167. To a solution of **2-166** (9.3 mg, 0.030 mmol) in DMSO (1.0 mL) was added IBX (12.3 mg, 0.0439 mmol) at room temperature. After stirring at the same temperature for 90 min, the reaction was quenched with H₂O (5 mL). The resultant mixture was filtered through Super-Cel and the residue was washed with Et₂O. The filtrate was partitioned, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (x3). The combined organic layer was washed with H₂O and brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (neutral silica gel 3 g, EtOAc/hexane 1/6) to give **2-167** (7.4 mg, 80%) as a colorless oil.

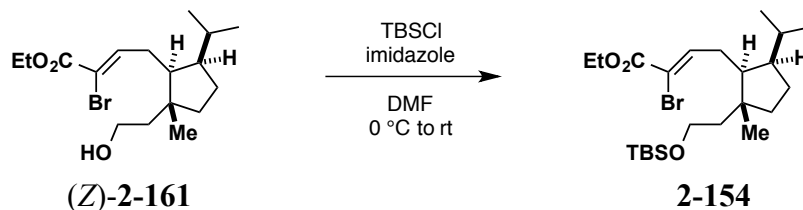
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ⁱPr), 0.90 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ⁱPr), 1.09 (3H, s, CH₃-), 1.26-1.40 (1H, m, -CH(ⁱPr)CH_AH_B-), 1.31 (3H, t, *J* = 7 Hz, CH₃CH₂O-), 1.45-1.68 (3H, m, -CHMe₂, -CH(ⁱPr)CH₂CH₂-), 1.75-1.88 (2H, m, -CH(ⁱPr)CH₂-, -CH(ⁱPr)CH_AH_B-), 1.93 (1H, m, -CH₂CHCH(ⁱPr)-), 2.21-2.39 (2H, m, -C(CO₂Et)=CHCH₂-), 2.34 (1H, dd, *J* = 15, 3 Hz, CHOCH_AH_B-), 2.46 (1H, dd, *J* = 15, 3 Hz, CHOCH_AH_B-), 4.23 (2H, q, *J* = 7 Hz, CH₃CH₂O-), 5.41 (1H, brd, *J* = 11.5 Hz, CH_{trans}H_{cis}=CH-), 5.58 (1H, dd, *J* = 18, 1.5 Hz, CH_{trans}H_{cis}=CH-), 6.48 (1H, dd, *J* = 18, 11.5 Hz, CH₂=CH-), 6.77 (1H, brt, *J* = 7 Hz, -C(CO₂Et)=CH-), 9.82 (1H, t, *J* = 3 Hz, CHO-).



[8090]

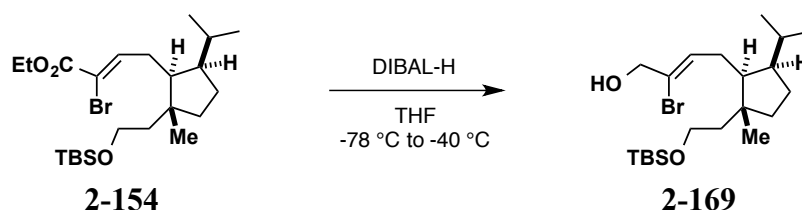
Dieneyne 2-163. To a solution of **2-167** (7.4 mg, 0.024 mmol) and Ohira-Bestmann reagent (10 μ L, 0.069 mmol) in MeOH (1.0 mL) was added K_2CO_3 (12.1 mg, 0.0877 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 1.5 h, the reaction was quenched with sat. NH_4Cl aq. (5 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (x3). The combined organic layer was washed with H_2O and brine, and passed through a short column of Na_2SO_4 . The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 3 g, EtOAc/hexane 1/10) to give a 4:1 mixture of **2-163** and an inseparable byproduct **2-168** (5.3 mg, 73%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.85 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3 of iPr , minor), 0.86 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3 of iPr , minor), 0.88 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH_3 of iPr , major), 0.89 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH_3 of iPr , major), 1.02 (3H, s, CH_3 -, minor), 1.03 (3H, s, CH_3 -, major), 1.31 (3H, t, $J = 7$ Hz, CH_3CH_2O -, major), 1.23-1.65 (4H, m, $-CH(iPr)CH_AH_B$ -, $-CHMe_2$ -, $-CH(iPr)CH_2CH_2$ -), 1.69-1.87 (2H, m, $-CH(iPr)CH_2$ -, $-CH(iPr)CH_AH_B$ -), 1.89 (1H, $J = 7$ Hz, $-C(CO_2Et)=CHCH_3$, minor), 1.98 (1H, t, $J = 2.5$ Hz, HCC -), 1.98-2.05 (1H, m, $-CH_2CHCH(iPr)$ -, major), 2.13 (1H, dd, $J = 17, 2.5$ Hz, $HCCCH_AH_B$ -, major), 2.19-2.36 (3H, m, $-C(CO_2Et)=CHCH_2$ -, $HCCCH_AH_B$ -), 2.45 (1H, dd, $J = 11, 6$ Hz, $-C=CHCHCH(iPr)$ -, minor), 3.77 (3H, s, CH_3O -), 4.22 (2H, q, $J = 7$ Hz, CH_3CH_2O -), 5.40 (1H, brd, $J = 11.5$ Hz, $CH_{trans}H_{cis}=CH$ -, major), 5.59 (1H, dd, $J = 18, 2$ Hz, $CH_{trans}H_{cis}=CH$ -, major), 5.82 (1H, dd, $J = 16, 11$ Hz, $-CH=CHCH$ -, minor), 6.10 (1H, d, $J = 16$ Hz, $-CH=CHCH$ -, minor), 6.49 (1H, dd, $J = 18, 11.5$ Hz, $CH_2=CH$ -, major), 6.72 (1H, q, $J = 7$ Hz, $-C(CO_2Et)=CHMe$, minor), 6.82 (1H, brt, $J = 7$ Hz, $-C(CO_2Et)=CH$ -, major).



Ester 2-154: To a solution of (*Z*)- α -bromo unsaturated ester **2-161** (2.44 g, 6.75 mmol) and imidazole (1.01 g, 14.9 mmol) in DMF (6.8 mL) was added TBSCl (1.14 g, 7.43 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred at the same temperature for 30 min. The solution was cooled at 0 °C, and the reaction was quenched with ice and H₂O (30 mL). After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with Et₂O (15 mL x4). The combined organic layer was washed with H₂O (x2) and brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 30 g, Et₂O/hexane 1/20) to give ester **2-154** (3.05 g, 95%) as a colorless oil.

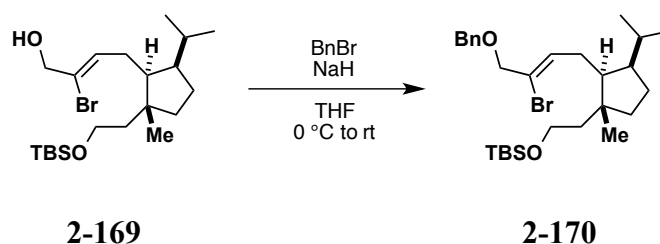
$[\alpha]_D^{23} +25$ (*c* 0.95, CHCl₃). IR (film) ν_{\max} 2955, 1732, 1716, 1623, 1471, 1256, 1093, 1044, 836 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.06 (6H, s, 2CH₃ of TBS), 0.87 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.89 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.90 (9H, s, *tert*-C(CH₃)₃ of TBS), 0.93 (3H, s, CH₃-), 1.28 (1H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-), 1.33 (3H, t, *J* = 7 Hz, CH₃CH₂OCO-), 1.41-1.56 (3H, m, -CHMe₂, TBSOCH₂CH_AH_B-, -CH(^{*i*}Pr)CH₂CH₂-), 1.71 (1H, ddd, *J* = 14, 8, 7 Hz, TBSOCH₂CH_AH_B-), 1.73-1.89 (2H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH₂-, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-), 1.98 (1H, m, -CH₂CHCH(^{*i*}Pr)-), 2.16-2.31 (2H, m, -CBrCHCH₂-), 3.66 (2H, m, TBSOCH₂-), 4.27 (2H, q, *J* = 7 Hz, CH₃CH₂OCO-), 7.34 (1H, dd, *J* = 7, 6 Hz, -OCOCBr=CH-). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -5.3, 14.2, 18.3, 22.0, 22.2, 23.5, 26.0, 27.3, 29.3, 29.6, 37.7, 44.4, 45.0, 47.6, 50.2, 60.4, 62.3, 115.2, 148.7, 162.5. Anal. Calcd for C₂₃H₄₃BrO₃Si: C, 58.09; H, 9.11. Found: C, 58.08; H, 9.04.



Allylic alcohol 2-169: To a solution of ester **2-154** (4.94 g, 10.3 mmol) in dry CH₂Cl₂ (52 mL) was added DIBAL-H (1.0 M solution in CH₂Cl₂, 25.0 mL, 25.8 mmol) at -78 °C under argon atmosphere. The reaction mixture was allowed warmed to -40 °C and stirred at the same temperature for 20 min. The reaction was quenched with 10% HCl aq. (5 mL) and diluted with H₂O (50 mL). The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for additional 30 min. After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (30 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O,

dried over Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 50 g, Et₂O/hexane 1/40 to 1/10 to 1/4) to give allylic alcohol **2-169** (3.83 g, 85%) as a colorless oil.

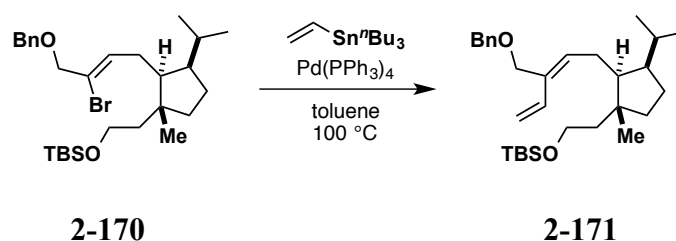
$[\alpha]_D^{24} +22.8$ (*c* 1.02, CHCl₃). IR (film) ν_{\max} 3332, 2954, 1471, 1387, 1363, 1255, 1092, 1007, 837 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.06 (6H, s, 2CH₃ of TBS), 0.87 (3H, d, *J* = 6 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.88 (3H, d, *J* = 6 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.90 (9H, s, *tert*-C(CH₃)₃ of TBS), 0.95 (3H, s, CH₃-), 1.27 (1H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-), 1.40-1.58 (4H, m, -CHMe₂, TBSOCH₂CH_AH_B-, -CH(^{*i*}Pr)CH₂CH₂-), 1.69 (1H, ddd, *J* = 14, 8, 7 Hz, TBSOCH₂CH_AH_B-), 1.72-1.86 (3H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH₂-, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-, -CHCH(^{*i*}Pr)-), 1.90 (1H, t, *J* = 6.5 Hz, HOCH₂-), 2.06 (1H, ddd, *J* = 16, 8, 7 Hz, -CBrCHCH_AH_B-), 2.18 (1H, brd, *J* = 16 Hz, -CBrCHCH_AH_B-), 3.65 (2H, m, TBSOCH₂-), 4.23 (2H, d, *J* = 6.5 Hz, HOCH₂CBr-), 6.01 (1H, dd, *J* = 7, 6 Hz, -CBr=CH-). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -5.2, 18.3, 22.0, 22.3, 23.5, 26.0, 27.3, 27.4, 29.5, 37.7, 44.4, 45.1, 47.5, 50.3, 60.4, 68.6, 125.5, 132.7. Anal. Calcd for C₂₁H₄₁BrO₂Si: C, 58.18; H, 9.53. Found: C, 58.18; H, 9.49.



[8127]

Benzyl ether 2-170: To a solution of allylic alcohol **2-169** (342 mg, 0.789 mmol) in THF (7.8 mL) was added NaH (60% oil dispersion, 62 mg, 1.6 mmol) at 0 °C. The suspension was allowed to warm to room temperature and stirred at the same temperature for 10 min. After being cooled to 0 °C, BnBr (0.28 mL, 2.4 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred at the same temperature for 3.5 h. After cooling to 0 °C, the reaction was quenched with sat. NH₄Cl aq. (10 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (10 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x1) and brine (x1), and passed through a short column of Na₂SO₄. The residue was purified by column chromatography (silica gel 3 g, CH₂Cl₂/hexane 1/10 to Et₂O/hexane 1/10) to **2-170** (310 mg, 75%) as a colorless oil and a mixture of **2-170** and BnBr (253 mg). The latter fraction was further purified column chromatography (silica gel 7 g, CH₂Cl₂/hexane 1/20 to 1/10 to Et₂O/hexane 1/5) to **2-170** (65.2 mg, 16%). The total yield of **2-170** was 91% (375 mg).

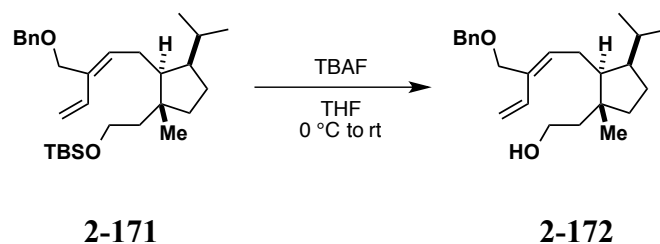
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.06 (6H, s, 2CH_3 of TBS), 0.88 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3 of ^iPr), 0.89 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3 of ^iPr), 0.90 (9H, s, *tert*- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ of TBS), 0.96 (3H, s, CH_3 -), 1.20-1.36 (1H, m, $-\text{CH}(^i\text{Pr})\text{CH}_A\text{H}_B-$), 1.40-1.62 (4H, m, $-\text{CHMe}_2$, $\text{HOCH}_2\text{CH}_A\text{H}_B-$, $-\text{CH}(^i\text{Pr})\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1.64-1.87 (4H, m, $\text{HOCH}_2\text{CH}_A\text{H}_B-$, $-\text{CH}(^i\text{Pr})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(^i\text{Pr})\text{CH}_A\text{H}_B-$, $-\text{CHCH}(^i\text{Pr})-$), 2.09 (1H, m, $-\text{CBrCHCH}_A\text{H}_B-$), 2.20 (1H, m, $-\text{CBrCHCH}_A\text{H}_B-$), 3.65 (2H, m, TBSOCH_2-), 4.16 (2H, brs, BnOCH_2CBr), 4.51 (2H, s, PhCH_2O -), 6.03 (1H, dd, $J = 7, 6$ Hz, $-\text{CBr}=\text{CH}$ -), 7.26-7.38 (5H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$ -).



[8129]

Diene 2-171. A solution of **2-170** (112 mg, 0.214 mmol) and tributylvinyltin (0.10 mL, 0.34 mmol) in toluene (2.2 mL) was degassed by freeze-thaw cycles (x4) and then the vessel was filled with argon. To the solution were added $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (24.2 mg, 20.9 μmol) at room temperature, and the reaction mixture was heated at 100°C for 4.5 h. After being cooled to room temperature, the solution was evaporated (40°C , 20 mmHg) to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 3 g, EtOAc/hexane 1/20 to 1/10) to give **2-171** (119 mg) including impurity. Further purification by flash column chromatography (neutral silica gel 3 g, EtOAc/hexane 1/40 to 1/20) to give **2-171** (98.9 mg, 98%) as a colorless oil.

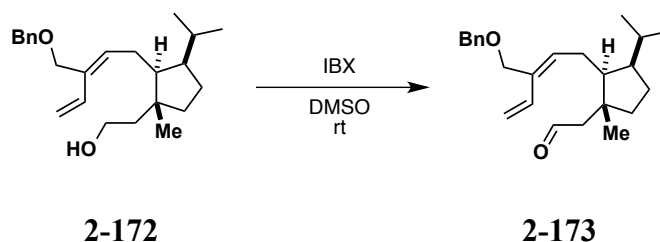
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.05 (6H, s, 2CH_3 of TBS), 0.86 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH_3 of ^iPr), 0.88 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH_3 of ^iPr), 0.89 (9H, s, *tert*- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ of TBS), 0.93 (3H, s, CH_3 -), 1.17-1.58 (5H, m, $-\text{CH}(^i\text{Pr})\text{CH}_A\text{H}_B-$, $-\text{CHMe}_2$, $\text{TBSOCH}_2\text{CH}_A\text{H}_B-$, $-\text{CH}(^i\text{Pr})\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1.60-1.86 (4H, m, $\text{TBSOCH}_2\text{CH}_A\text{H}_B-$, $-\text{CH}(^i\text{Pr})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(^i\text{Pr})\text{CH}_A\text{H}_B-$, $-\text{CHCH}(^i\text{Pr})-$), 2.04-2.27 (2H, m, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OBn})=\text{CHCH}_2-$), 3.64 (2H, m, TBSOCH_2-), 4.14 (2H, brs, BnOCH_2CBr -), 4.47 (2H, s, PhCH_2O -), 5.16 (1H, brd, $J = 12$ Hz, $\text{CH}_{\text{trans}}\text{H}_{\text{cis}}=\text{CH}$ -), 5.38 (1H, brd, $J = 18$ Hz, $\text{CH}_{\text{trans}}\text{H}_{\text{cis}}=\text{CH}$ -), 5.63 (1H, drt, $J = 7$ Hz, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OBn})=\text{CH}$ -), 6.66 (1H, ddd, $J = 18, 12, 1$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}$ -), 7.24-7.38 (5H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$ -).



[8168], [8131]

Alcohol 2-172. To a solution of **2-171** (98.9 mg, 0.210 mmol) in THF (3.0 mL) was added TBAF (1.0 M THF, 0.42 mL, 0.42 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred at the same temperature for 2 h. The reaction was quenched with H₂O (10 mL). After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x1) and brine (x1), passed through a short column of Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 7 g, Et₂O/hexane 1/2 to 1/1) to give **2-172** (68.1 mg, 91%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.89 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.95 (3H, s, CH₃-), 1.18-1.38 (1H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-), 1.39-1.63 (4H, m, -CHMe₂, HOCH₂CH_AH_B-, -CH(^{*i*}Pr)CH₂CH₂-), 1.64-1.88 (4H, m, HOCH₂CH_AH_B-, -CH(^{*i*}Pr)CH₂-, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-, -CHCH(^{*i*}Pr)-), 2.12 (1H, dt, *J* = 17, 8 Hz, -CBrCHCH_AH_B-), 2.22 (1H, m, -CBrCHCH_AH_B-), 3.67 (2H, m, TBSOCH₂-), 4.14 (2H, brs, BnOCH₂CBr-), 4.48 (2H, s, PhCH₂O-), 5.16 (1H, brd, *J* = 11 Hz, CH_{trans}H_{cis}=CH-), 5.39 (1H, brd, *J* = 18 Hz, CH_{trans}H_{cis}=CH-), 5.63 (1H, dd, *J* = 8, 7 Hz, -C(CH₂OBn)=CH-), 6.66 (1H, ddd, *J* = 18, 11, 1 Hz, CH₂=CH-), 7.23-7.39 (5H, m, C₆H₅CH₂O-).

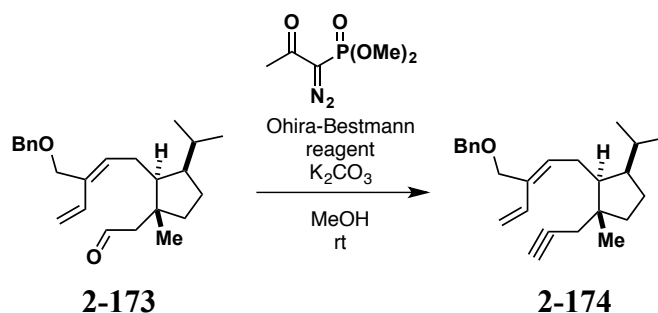


[8132]

Aldehyde 2-173: To a solution of **2-172** (68.1 mg, 0.191 mmol) in DMSO (2.0 mL) was added IBX (74.5 mg, 0.267 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 1 h, additional IBX (9.2 mg, 0.0329 mmol) was added. Stirring was continued at the same temperature for 30 min, the reaction was quenched with H₂O (10 mL). The resultant suspension was filtered through Super-Cel and the residue was washed with

Et₂O. The filtrate was partitioned, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (5 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O and brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 7 g, benzene/hexane 10/1 to CH₂Cl₂) to give **2-173** (61.6 mg, 91%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.90 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 1.14 (3H, s, CH₃-), 1.24-1.68 (4H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-, -CHMe₂, -CH(^{*i*}Pr)CH₂CH₂-), 1.72-1.90 (3H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH₂-, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-, -CH₂CHCH(^{*i*}Pr)-), 2.10-2.32 (2H, m, -C(OBn)=CHCH₂-), 2.32 (1H, dd, *J* = 15, 2.5 Hz, CHOCH_AH_B-), 2.46 (1H, dd, *J* = 15, 3 Hz, CHOCH_AH_B-), 4.14 (2H, brs, BnOCH₂CBr-), 4.48 (2H, s, PhCH₂O-), 5.18 (1H, brd, *J* = 11.5 Hz, CH_{trans}H_{cis}=CH-), 5.39 (1H, brd, *J* = 18 Hz, CH_{trans}H_{cis}=CH-), 5.64 (1H, brt, *J* = 7 Hz, -C(CH₂OBn)=CH-), 6.65 (1H, ddd, *J* = 18, 11.5, 1 Hz, CH₂=CH-), 7.24-7.39 (5H, m, C₆H₅CH₂O-), 9.81 (1H, dd, *J* = 3, 2.5 Hz, CHO-).

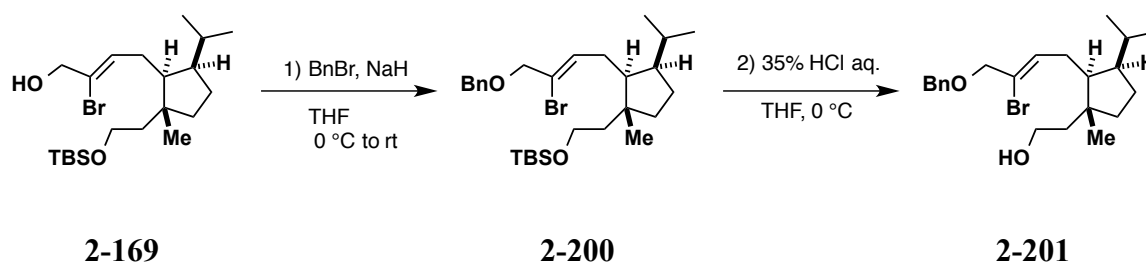


[8133]

Dieneyne 2-174. To a solution of **2-173** (51.7 mg, 0.146 mmol) and Ohira-Bestmann reagent (45 μL, 0.30 mmol) in MeOH (1.8 mL) was added K₂CO₃ (40.9 mg, 0.296 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 2 h, the reaction was quenched with sat. NH₄Cl aq. (5 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O and brine, and passed through a short column of Na₂SO₄. The residue was purified by column chromatography (silica gel 7 g, EtOAc/hexane 1/10) to give **2-174** (46.2 mg, 94%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (6H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 1.08 (3H, s, CH₃-), 1.22-1.63 (4H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-, -CHMe₂, -CH(^{*i*}Pr)CH₂CH₂-), 1.66-1.84 (2H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH₂-, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-), 1.88-2.00 (1H, m, -CH₂CHCH(^{*i*}Pr)-), 1.95 (1H, t, *J* = 2.5 Hz, HCC-), 2.12 (1H, dd, *J* = 16.5, 2.5 Hz, HCCCH_AH_B-), 2.11-2.33 (2H, m,

-C(OBn)=CHCH₂-), 2.27 (1H, dd, $J = 16.5, 2.5$ Hz, HCCCH_AH_B-), 4.16 (2H, brs, BnOCH₂CBr-), 4.48 (2H, s, PhCH₂O-), 5.17 (1H, brd, $J = 11$ Hz, CH_{trans}H_{cis}=CH-), 5.40 (1H, brd, $J = 18$ Hz, CH_{trans}H_{cis}=CH-), 5.67 (1H, brt, $J = 7$ Hz, -C(CH₂OBn)=CH-), 6.67 (1H, ddd, $J = 18, 11, 1$ Hz, CH₂=CH-), 7.20-7.39 (5H, m, C₆H₅CH₂O-).

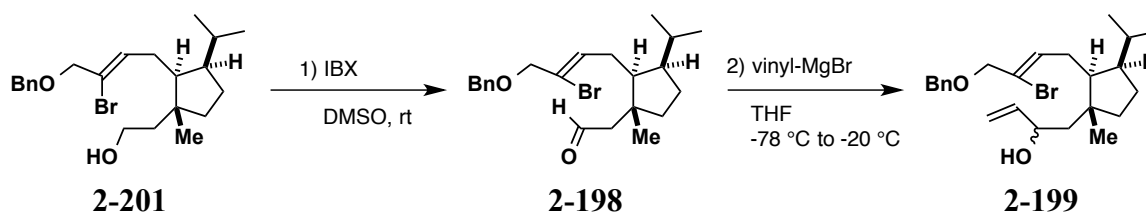


Benzyl ether 2-201: To a solution of allylic alcohol **2-169** (3.79 g, 8.74 mmol) in THF (44 mL) was added NaH (60% oil dispersion, 455 mg, 11.4 mmol) at 0 °C. The suspension was allowed to warm to room temperature and stirred at the same temperature for 40 min. After being cooled to 0 °C, BnBr (1.3 mL, 11 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred at the same temperature for 18 h. After cooling to 0 °C, the reaction was quenched with sat. NH₄Cl aq. (40 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (40 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O and brine, and passed through a short column of Na₂SO₄. Evaporation *in vacuo* gave **2-200**, which was used for the next reaction without further purification.

To a solution of **2-200** in THF (42 mL) was added 35% HCl aq. (14 mL) at 0 °C. The solution was stirred at the same temperature for 4.5 h and diluted with ice-cooled H₂O (60 mL). After partition, the aqueous layer was extracted with EtOAc (40 mL x3). The combined organic layer was washed with sat. NaHCO₃ aq., H₂O and brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 50 g, Hex to Et₂O/hexane 1/2 to 1/1 to 2/1) to give benzyl ether **2-201** (2.88 g, 80% over 2 steps) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{24} +16.7$ (c 1.08, CHCl₃). IR (film) ν_{\max} 3364, 2952, 1653, 1455, 1384, 1364, 1112, 1053 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.89 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.98 (3H, s, CH₃-), 1.29 (1H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-), 1.45-1.61 (4H, m, -CHMe₂, HOCH₂CH_AH_B-, -CH(^{*i*}Pr)CH₂CH₂-), 1.70-1.85 (4H, m, HOCH₂CH_AH_B-, -CH(^{*i*}Pr)CH₂-, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-, -CHCH(^{*i*}Pr)-), 2.12 (1H, ddd, $J = 16, 8, 7$ Hz, -CBrCHCH_AH_B-), 2.21 (1H, brd, $J = 16$ Hz, -CBrCHCH_AH_B-), 3.68 (2H, m, HOCH₂-), 4.16

(2H, brs, $\text{BnOCH}_2\text{CBr-}$), 4.52 (2H, s, $\text{PhCH}_2\text{O-}$), 6.03 (1H, dd, $J = 7, 6$ Hz, $-\text{CBr}=\text{CH-}$), 7.27-7.37 (5H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O-}$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 22.0, 22.3, 23.5, 27.3, 27.5, 29.4, 37.6, 44.4, 45.4, 47.8, 50.4, 60.2, 71.6, 75.0, 122.6, 127.75, 127.81, 128.4, 134.1, 137.8. Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{BrO}_2$: C, 64.54; H, 8.12. Found: C, 64.52; H, 8.17.

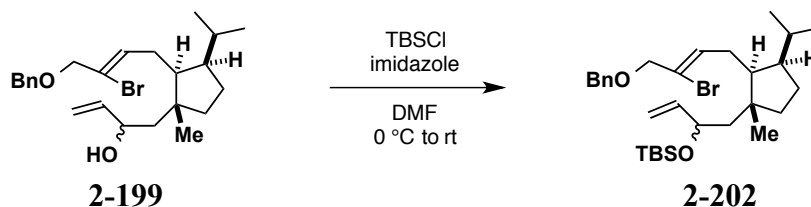


Alcohol 2-199: To a solution of benzyl ether **2-201** (224 mg, 0.550 mmol) in DMSO (2.2 mL) was added IBX (253 mg, 0.907 mmol) at room temperature. After stirring at the same temperature for 1.5 h, the reaction was quenched with H_2O (10 mL). The resultant mixture was filtered through Super-Cel and the residue was washed with Et_2O . The filtrate was partitioned, and the aqueous layer was extracted with Et_2O (5 mL x3). The combined organic layer was washed with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4 , and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue of **2-198** was used for the next reaction without further purification.

To a solution of **2-198** in THF (2.7 mL) was added vinyl-MgBr (1.0 M solution in THF, 1.4 mL, 1.4 mmol) at -78 $^\circ\text{C}$, and the reaction mixture was allowed to warm to -20 $^\circ\text{C}$. After stirring for 35 min at the same temperature, the reaction was quenched with 10% HCl aq. (10 mL). After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 mL x3). The combined organic layer was washed with H_2O , brine and dried over Na_2SO_4 , and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 10 g, EtOAc/hexane 1/10 to 1/4) to give alcohol **2-199** (208 mg, 87% over 2 steps, *dr* = 7:5) as a colorless oil.

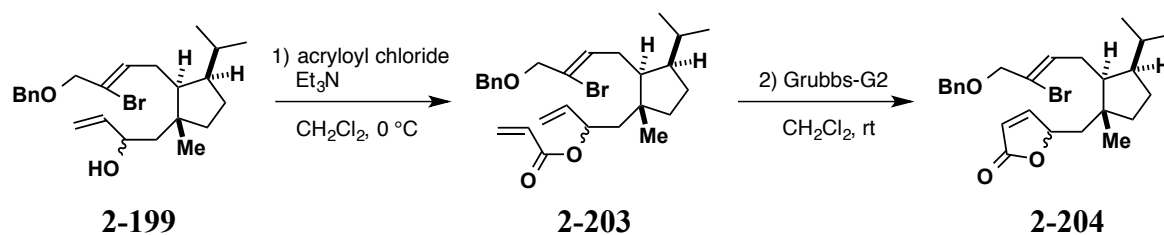
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +22.2$ (c 1.89, CHCl_3). IR (film) ν_{max} 3429, 2953, 2869, 1455, 1384, 1364, 1112, 1058, 993, 920 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.84-0.91 (6H, m, 2CH_3 of ^iPr), 1.05 (3H, s, CH_3 -, minor diastereomer), 1.08 (3H, s, CH_3 -, major diastereomer), 1.21-1.83 (8H, m, $-\text{CH}(^i\text{Pr})\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}(^i\text{Pr})\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ -, $-\text{CHMe}_2$ -, $-\text{CHCH}(^i\text{Pr})$ -), 1.83-1.90 (1H, m, $-\text{CHCH}(^i\text{Pr})$ -), 2.03-2.27 (2H, m, $-\text{CBrCHCH}_2$ -), 4.17 (2H, brs, BnOCH_2 -), 4.24 (1H, m, $-\text{CH}(\text{OH})$ -), 4.51 (2H, s, $\text{PhCH}_2\text{O-}$), 5.06 (1H, m, $\text{CH}_A\text{H}_B=\text{CH-}$), 5.20 (1H, m, $\text{CH}_A\text{H}_B=\text{CH-}$), 5.89 (1H, ddd, $J = 17, 10, 6$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH-}$), 6.03-6.11 (1H, m, $-\text{CBr}=\text{CH-}$), 7.26-7.39 (5H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O-}$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.95, 21.99, 22.3, 22.4, 23.95, 24.03, 27.2, 27.3, 27.5, 27.6, 29.46, 29.49, 37.9, 38.2, 45.0, 45.1, 47.6, 47.8, 49.2, 49.5, 50.2, 71.1, 71.3,

71.49, 71.52, 75.0, 113.6, 113.7, 122.4, 122.5, 127.7, 127.8, 128.4, 134.2, 134.4, 137.79, 137.81, 142.8, 142.9. HRMS (ESI) for $C_{24}H_{35}^{79}BrNaO_2$ $[M+Na]^+$, calcd 457.1713, found: 457.1684.



TBS ether 2-202: To a solution of alcohol **2-199** (91.4 mg, 0.210 mmol) and imidazole (145 mg, 2.13 mmol) in DMF (2.1 mL) was added TBSCl (160 mg, 1.06 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred at the same temperature for 30 min. The solution was cooled at 0 °C, and the reaction was quenched with ice and H₂O (10 mL). After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with Et₂O (5 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x2) and brine, passed through a short column of Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 10 g, Et₂O/hexane 1/80 to 1/20) to give TBS ether **2-202** (111 mg, 96%, *dr* = 7:5) as a colorless oil.

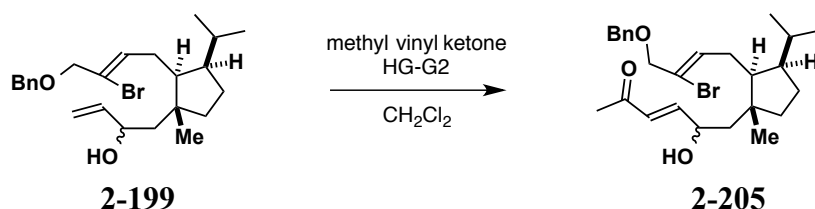
$[\alpha]_D^{26} +16.9$ (*c* 3.40, CHCl₃). IR (film) ν_{max} 2955, 2859, 1471, 1386, 1362, 1254, 1111, 1072, 922, 836 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.02 (3H, s, CH₃ of TBS, major diastereomer), 0.03 (3H, s, CH₃ of TBS, minor diastereomer), 0.06 (3H, s, CH₃ of TBS), 0.88 (9H, s, tert-C(CH₃)₃ of TBS), 0.85-0.91 (6H, m, 2CH₃ of ^{*i*}Pr), 1.03 (3H, s, CH₃-, minor diastereomer), 1.04 (3H, s, CH₃-, major diastereomer), 1.22-1.34 (1H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-), 1.37-1.88 (8H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-, -CH(^{*i*}Pr)CH₂CH₂-, -CH(OTBS)CH₂-, -CHMe₂-, -CHCH(^{*i*}Pr)-, -CHCH(^{*i*}Pr)-), 1.97 (1H, m, -CHCH(^{*i*}Pr)-, minor diastereomer), 2.06-2.26 (2H, m, -CBrCHCH₂-), 4.16 (2H, brs, BnOCH₂-), 4.18-4.25 (1H, m, -CH(OTBS)-), 4.51 (2H, s, PhCH₂O-), 4.98 (1H, m, CH_AH_B=CH-), 5.07 (1H, m, CH_AH_B=CH-), 5.81 (1H, m, CH₂=CH-), 6.05 (1H, m, -CBr=CH-), 7.27-7.38 (5H, m, C₆H₅CH₂O-). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.6, -4.4, -3.8, -3.6, 18.08, 18.13, 22.01, 22.04, 22.3, 22.5, 23.8, 24.1, 25.96, 25.99, 27.3, 27.56, 27.61, 29.5, 29.6, 37.8, 38.2, 44.9, 45.0, 47.7, 47.9, 50.08, 50.12, 50.5, 50.8, 71.47, 71.51, 72.65, 72.70, 75.05, 75.09, 113.4, 113.6, 122.4, 127.7, 127.81, 127.82, 128.4, 134.3, 134.4, 137.8, 143.4, 143.5. Anal. Calcd for C₃₀H₄₉BrO₂Si: C, 65.55; H, 8.99. Found: C, 65.79; H, 9.17.



Unsaturated lactone 2-204: To a solution of alcohol **2-199** (117 mg, 0.302 mmol) and Et₃N (0.17 mL, 1.2 mmol) in CH₂Cl₂ (3.0 mL) was added acryloyl chloride (50 mL, 0.60 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 10 min, and the reaction was quenched with H₂O and 10% HCl aq. at 0 °C. After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (5 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O, passed through a short column of Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was passed through a short column of SiO₂ and evaporated to dryness *in vacuo*. The crude product of **2-203** was used for the next reaction without further purification.

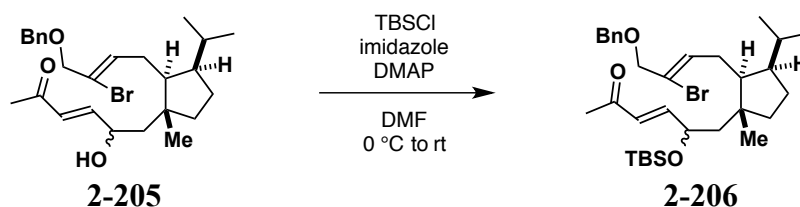
To a solution of **2-203** in dry CH₂Cl₂ (10 mL) was added Grubbs-G2 (15.1 mg, 17.8 mmol) at room temperature under argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 2 h, the solvent was evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 3 g, EtOAc/hexane 1/4 to 1/2) to give unsaturated lactone **2-204** (85 mg, 68%, *dr* = 7:5) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{26} +34.5$ (*c* 1.54, CHCl₃). IR (film) ν_{\max} 2953, 2869, 1754, 1468, 1454, 1161, 1106, 911, 816 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.88-0.92 (6H, m, 2CH₃ of ^{*t*}Pr), 1.11 (3H, s, CH₃-, minor diastereomer), 1.12 (3H, s, CH₃-, major diastereomer), 1.29-1.87 (9H, m, -CH(^{*t*}Pr)CH₂CH₂-, -CH(^{*t*}Pr)CH₂-, -CH(OCO)CH₂-, -CHMe₂-, -CHCH(^{*t*}Pr)-, -CHCH(^{*t*}Pr)-), 2.02-2.10 (1H, m, -CHCH(^{*t*}Pr)-), 2.11-2.32 (2H, m, -CBrCHCH₂-), 4.17 (2H, brs, BnOCH₂-), 4.52 (2H, s, PhCH₂O-, minor diastereomer), 4.53 (2H, s, PhCH₂O-, major diastereomer), 5.05-5.14 (1H, m, -CH(OCO)-), 6.04-6.11 (2H, m, -CBr=CH-, -COCH=CH-), 7.27-7.38 (5H, m, C₆H₅CH₂O-), 7.39 (1H, brd, *J* = 6 Hz, -COCH=CH-). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.87, 21.92, 22.2, 22.4, 23.7, 23.8, 27.12, 27.14, 27.47, 27.53, 29.36, 29.39, 37.3, 37.9, 45.05, 45.07, 45.5, 45.9, 47.6, 48.3, 50.2, 50.3, 71.6, 71.7, 74.96, 74.99, 81.3, 81.5, 121.00, 121.04, 122.9, 123.0, 127.75, 127.77, 127.78, 128.4, 133.4, 133.8, 137.71, 137.72, 157.3, 157.4, 173.0, 173.1. HRMS (ESI) for C₂₅H₃₄⁷⁹BrO₃ [M+H]⁺, calcd 461.1686, found: 461.1698.



γ -Hydroxy enone 2-205: To a solution of alcohol **2-199** (202 mg, 0.464 mmol) and methyl vinyl ketone (0.40 mL, 4.9 mmol) in dry CH_2Cl_2 (9.2 mL) was added HG-G2 (7.0 mg, 11 mmol) at room temperature under argon atmosphere. After stirring at the same temperature for 2 h, the solvent was evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 10 g, Et_2O /hexane 1/1 to 2/1) to give γ -hydroxy enone **2-205** (200 mg, 90%, *dr* = 7:5) as a colorless oil.

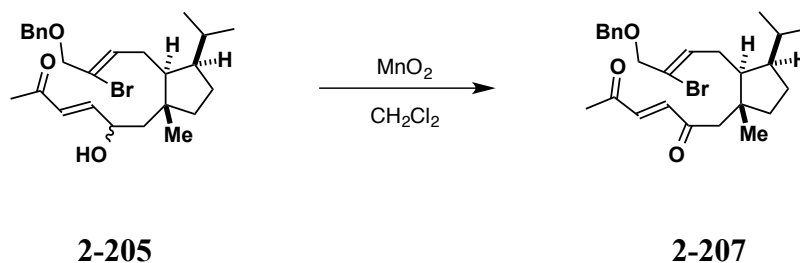
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +36.3$ (*c* 1.27, CHCl_3). IR (film) ν_{max} 3442, 2953, 2869, 1675, 1629, 1468, 1454, 1362, 1256, 1111, 1058, 983 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.84-0.91 (6H, m, 2 CH_3 of ^iPr), 1.06 (3H, s, CH_3 -, minor diastereomer), 1.09 (3H, s, CH_3 -, major diastereomer), 1.27-1.88 (9H, m, $-\text{CH}(^i\text{Pr})\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}(^i\text{Pr})\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ -, $-\text{CHMe}_2$ -, $-\text{CHCH}(^i\text{Pr})$ -, $-\text{CHCH}(^i\text{Pr})$ -), 2.03-2.26 (2H, m, $-\text{CBrCHCH}_2$ -), 2.26 (3H, s, CH_3CO -), 4.16 (2H, brs, BnOCH_2 -), 4.43 (1H, brs, $-\text{CH}(\text{OH})$ -), 4.52 (2H, s, PhCH_2O -), 6.07 (1H, m, $-\text{CBr}=\text{CH}$ -), 6.23 (1H, m, $\text{MeCOCH}=\text{CH}$ -), 6.71-6.78 (1H, m, $\text{MeCOCH}=\text{CH}$ -), 7.26-7.38 (5H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$ -). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.9, 22.0, 22.3, 22.4, 23.9, 24.0, 27.18, 27.22, 27.4, 27.5, 27.6, 29.38, 29.41, 37.9, 38.2, 45.17, 45.24, 47.7, 48.0, 48.7, 49.1, 50.26, 50.31, 69.2, 69.4, 71.6, 71.7, 75.0, 122.6, 122.7, 127.77, 127.78, 128.1, 128.2, 128.4, 133.8, 134.0, 137.70, 137.73, 150.27, 150.33, 198.49, 198.54. HRMS (ESI) for $\text{C}_{26}\text{H}_{38}^{81}\text{BrO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd 479.1984, found: 479.1982.



Enone 2-206: To a solution of γ -hydroxy enone **2-205** (104 mg, 0.218 mmol), imidazole (150 mg, 2.20 mmol) and DMAP (6.5 mg, 0.053 mmol) in DMF (2.2 mL) was added TBSCl (162 mg, 1.07 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred at the same temperature for 2.5 h. The solution was cooled at 0 °C, and the reaction was quenched with ice and H_2O (10 mL). After separation of the organic layer, the

aqueous layer was extracted with Et₂O (5 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x2) and brine, passed through a short column of Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 10 g, Et₂O/hexane 1/80 to 1/20 to 1/10) to give enone **2-206** (102 mg, 79%, *dr* = 7:5) as a colorless oil.

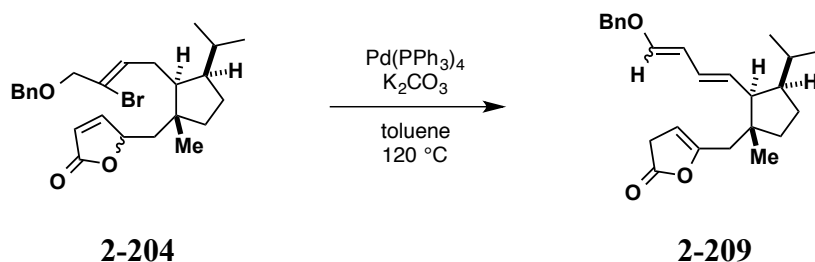
$[\alpha]_D^{25} +24.5$ (*c* 1.81, CHCl₃). IR (film) ν_{\max} 2954, 2858, 1681, 1630, 1470, 1361, 1254, 1109, 836 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.00 (3H, s, CH₃ of TBS, major diastereomer), 0.01 (3H, s, CH₃ of TBS, minor diastereomer), 0.06 (3H, m, CH₃ of TBS), 0.89 (9H, s, *tert*-C(CH₃)₃ of TBS), 0.84-0.91 (6H, m, 2CH₃ of ^{*i*}Pr), 1.03 (3H, s, CH₃-, minor diastereomer), 1.05 (3H, s, CH₃-, major diastereomer), 1.30 (1H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-), 1.40-1.84 (6H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH₂CH₂-, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-, -CH(OTBS)CH_AH_B-, -CHMe₂-, -CHCH(^{*i*}Pr)-), 1.86 (1H, dd, *J* = 14, 6 Hz, -CH(OTBS)CH_AH_B), 1.94 (1H, m, -CHCH(^{*i*}Pr)-), 2.07-2.25 (2H, m, -CBrCHCH₂-), 2.25 (3H, s, CH₃CO-), 4.16 (2H, brs, BnOCH₂-), 4.39 (1H, m, -CH(OTBS)-), 4.51 (2H, s, PhCH₂O-), 6.00-6.07 (1H, m, -CBr=CH-), 6.10 (1H, dd, *J* = 16, 1 Hz, MeCOCH=CH-, minor diastereomer), 6.14 (1H, dd, *J* = 16, 1 Hz, MeCOCH=CH-, major diastereomer), 6.71 (1H, dd, *J* = 16, 6.5 Hz, MeCOCH=CH-, minor diastereomer), 6.74 (1H, dd, *J* = 16, 6.5 Hz, MeCOCH=CH-, major diastereomer), 7.26-7.38 (5H, m, C₆H₅CH₂O-). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.5, -4.0, -3.8, 18.0, 18.1, 21.96, 21.99, 22.3, 22.5, 23.8, 24.1, 25.86, 25.89, 27.0, 27.1, 27.20, 27.22, 27.5, 27.6, 29.46, 29.47, 37.7, 38.3, 45.0, 45.1, 47.0, 48.3, 50.05, 50.14, 50.2, 50.5, 70.5, 71.6, 75.0, 75.1, 122.8, 127.75, 127.80, 128.4, 128.66, 128.67, 133.7, 133.8, 137.8, 150.9, 151.0, 198.60, 198.64. HRMS (ESI) for C₃₂H₅₁⁷⁹BrNaO₃Si [M+Na]⁺, calcd 613.2683, found: 613.2701.



Enedione 2-207: To a solution of γ -hydroxy enone **2-205** (147 mg, 0.308 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) was added activated MnO₂ (536 mg, 6.16 mmol) at room temperature. After being stirred for 15 h, additional MnO₂ (218 mg, 2.51 mmol) was added in two portions. The stirring was continued at the same temperature for additional 19 h. The reaction mixture was filtered through a pad of Super-Cel, and the residue was washed with Et₂O. The combined

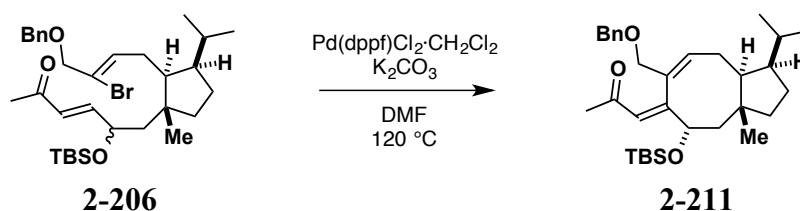
organic layer was passed through a short column of Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 10 g, Et₂O/hexane 1/3 to 1/1) to give enedione **2-207** (97 mg, 66%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{26} +31.4$ (*c* 0.525, CHCl₃). IR (film) ν_{\max} 2954, 2870, 1682, 1469, 1454, 1361, 1250, 1111, 1065, 981 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.90 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 1.10 (3H, s, CH₃-), 1.34 (1H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-), 1.51-1.65 (3H, m, -CHMe₂, -CH(^{*i*}Pr)CH₂CH₂-), 1.70-1.85 (2H, m, -CHCH(^{*i*}Pr)-, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-), 2.03 (1H, m, -CHCH(^{*i*}Pr)-), 2.13 (1H, ddd, *J* = 17, 8, 7 Hz, -CBrCHCH_AH_B-), 2.23 (1H, m, -CBrCHCH_AH_B-), 2.35 (3H, s, CH₃CO-), 2.57 (1H, d, *J* = 16 Hz, -COCH_AH_B-), 2.81 (1H, d, *J* = 16 Hz, -COCH_AH_B-), 4.17 (2H, brs, BnOCH₂-), 4.51 (2H, s, PhCH₂O-), 6.09 (1H, dd, *J* = 7, 6 Hz, -CBr=CH-), 6.76 (1H, d, *J* = 16 Hz, MeCOCH=CH-), 6.81 (1H, d, *J* = 16 Hz, MeCOCH=CH-), 7.26-7.39 (5H, m, C₆H₅CH₂O-). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 22.0, 22.2, 23.7, 27.1, 27.4, 28.3, 29.5, 37.6, 45.8, 47.3, 50.5, 52.7, 71.6, 75.0, 122.9, 127.8, 127.9, 128.4, 133.9, 136.3, 136.6, 137.8, 138.4, 198.4, 200.4. HRMS (ESI) for C₂₆H₃₆⁷⁹BrO₃ [M+H]⁺, calcd 475.1842, found: 475.1845.



1,3-butadiene 2-209: A two-necked flask charged with unsaturated lactone **2-204** (13.0 mg, 0.0268 mmol) and powdered K₂CO₃ (56.5 mg, 0.409 mmol) was filled with argon gas. To the vessel were added Pd(PPh₃)₄ (10.0 mg, 8.65 mmol) and dry toluene (4.1 mL) under argon atmosphere. The mixture was degassed by freeze-thaw cycles (x4) and then stirred at 120 °C for 19 h under argon atmosphere. After being cooled at room temperature, the reaction was quenched with sat. NH₄Cl aq.. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O and brine, passed through a short column of Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 60 7 g, EtOAc/hexane 1/5 to 1/2) to give **2-209** (1.8 mg), which was further purified by preparative TLC (CH₂Cl₂/cyclohexane 5/1) to give 1,3-butadiene **2-209** (1.2 mg, 12%, (*E,E*):(*Z,E*) = 1:0.77) as a colorless oil.

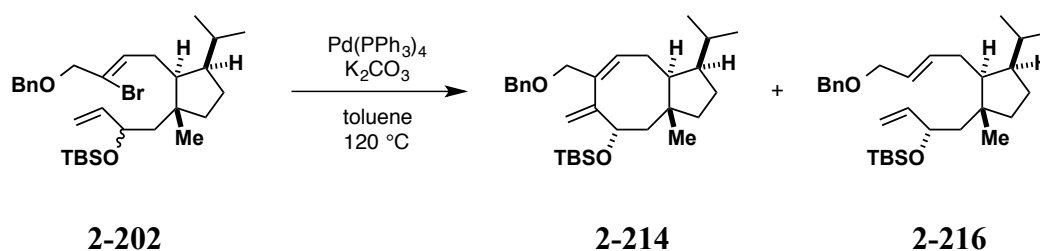
$[\alpha]_D^{25} +20$ (c 0.060, benzene). IR (film) ν_{\max} 2953, 2868, 1799, 1655, 1615, 1455, 1365, 1263, 1159, 1115, 935 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.81 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH_3 of ^iPr), 0.84 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH_3 of ^iPr), 0.85 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH_3 of ^iPr), 0.85 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH_3 of ^iPr), 0.91 (3H, s, (E,E)- CH_3 -), 0.92 (3H, s, (Z,E)- CH_3 -), 1.29-1.90 (6H, m, $-\text{CHCH}(^i\text{Pr})-$, $-\text{CHMe}_2$, $-\text{CH}(^i\text{Pr})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(^i\text{Pr})\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.22-2.39 (3H, m, $-\text{CHCH}(^i\text{Pr})-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$), 3.14-3.23 (2H, m, $-\text{COCH}_2\text{C}=\text{C}-$), 4.78 (2H, s, (E,E)- $\text{PhCH}_2\text{O}-$), 4.83 (1H, d, $J = 12$ Hz, (Z,E)- $\text{PhCH}_A\text{H}_B\text{O}-$), 4.87 (1H, d, $J = 12$ Hz, (Z,E)- $\text{PhCH}_A\text{H}_B\text{O}-$), 5.09 (1H, dd, $J = 11, 6$ Hz, (Z,E)- $\text{BnOCH}=\text{CH}-$), 5.13 (2H, brs, $-\text{COCH}_2\text{CH}=\text{C}-$), 5.25 (1H, dd, $J = 15, 11$ Hz, (E,E)- $\text{OCH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 5.34 (1H, dd, $J = 15, 11$ Hz, (Z,E)- $\text{OCH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 5.67 (1H, dd, $J = 12.5, 10.5$ Hz, (E,E)- $\text{BnOCH}=\text{CH}-$), 5.84 (1H, dd, $J = 15, 10.5$ Hz, (E,E)- $\text{OCH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 5.95 (1H, d, $J = 6$ Hz, (Z,E)- $\text{BnOCH}=\text{CH}-$), 6.35 (1H, dd, $J = 16, 10.5$ Hz, (Z,E)- $\text{OCH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 6.57 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, (E,E)- $\text{BnOCH}=\text{CH}-$), 7.28-7.40 (5H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}-$). HRMS (ESI) for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, calcd 403.2244, found: 403.2237.



Compound 2-211: A two-necked flask charged with enone **2-206** (10.8 mg, 0.0183 mmol) and powdered K_2CO_3 (6.5 mg, 0.047 mmol) was filled with argon gas. To the vessel were added $\text{Pd(dppf)Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3.1 mg, 3.8 mmol) and DMF (1.2 mL) under argon atmosphere. The mixture was degassed by freeze-thaw cycles (x4) and then stirred at 120 °C for 2 h under argon atmosphere. The solution was cooled to room temperature, and the reaction was quenched with sat. NH_4Cl aq. After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with Et_2O (5 mL x3). The combined organic layer was washed with H_2O and brine, passed through a short column of Na_2SO_4 , and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 10 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cyclohexane}$ 5/1 to 10/1 to 20/1 to 40/1) to give **2-211** (3.3 mg), which was further purified by preparative TLC (acetone/ CCl_4 1/100) to give **2-211** (2.1 mg, 23%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{24} -22.9$ (c 0.205, CHCl_3). IR (film) ν_{\max} 2953, 2928, 2857, 1692, 1663, 1602, 1471, 1360, 1253, 1087, 837 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ -0.03 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.00

(3H, s, CH_3 of TBS), 0.81 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3 of iPr), 0.84 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3 of iPr), 0.88 (9H, s, $tert-C(CH_3)_3$ of TBS), 1.00 (3H, s, CH_3 -), 1.09-1.22 (1H, m, $-CH(^iPr)CH_AH_B-$), 1.31 (1H, td, $J = 12, 5$ Hz, $-CH(^iPr)CH_2CH_AH_B-$), 1.41 (1H, dd, $J = 12, 6$ Hz, $-CH(^iPr)CH_2CH_AH_B-$), 1.45-1.55 (4H, m, $-CHMe_2$, $-CH(OTBS)CH_AH_B-$, $-CH(^iPr)CH_2-$, $-CH(^iPr)CH_AH_B-$), 1.85 (1H, ddd, $J = 19, 14, 6$ Hz, $-C=CHCH_AH_B-$), 2.00 (1H, dd, $J = 13, 5$ Hz, $-CH(OTBS)CH_AH_B-$), 2.19 (3H, s, CH_3CO-), 2.28 (1H, brd, $J = 20$ Hz, $-C=CHCH_AH_B-$), 2.51 (1H, m, $-CHCH(^iPr)-$), 3.88-3.97 (2H, m, $BnOCH_2-$), 4.24 (1H, dd, $J = 10, 5$ Hz, $-CH(OTBS)CH_2-$), 4.49 (1H, d, $J = 12$ Hz, $PhCH_AH_BO-$), 4.55 (1H, d, $J = 12$ Hz, $PhCH_AH_BO-$), 5.85 (1H, m, $-C=CHCH_2-$), 6.46 (1H, brs, $CH_3COCH=C-$), 7.26-7.36 (5H, m, $C_6H_5CH_2O-$). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ -5.0, -4.7, 18.0, 22.0, 22.9, 23.6, 25.8, 26.0, 26.1, 27.3, 27.5, 28.4, 29.7, 30.8, 40.5, 41.7, 44.7, 52.8, 57.3, 72.2, 72.3, 75.8, 126.3, 127.5, 127.6, 128.3, 128.6, 132.5, 138.4, 161.9, 198.7. HRMS (ESI) for $C_{32}H_{50}NaO_3Si$ $[M+Na]^+$, calcd 533.3421, found: 533.3435.

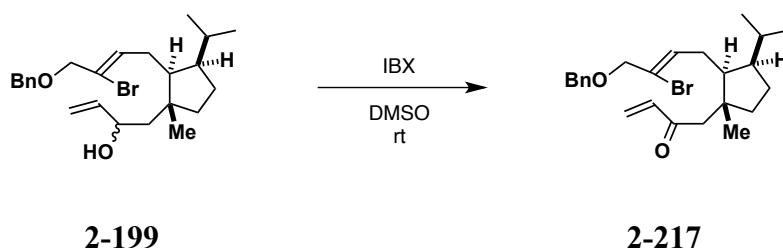


Compound 2-214: A two-necked flask charged with TBS ether **2-202** (10.3 mg, 0.0187 mmol) and powdered K_2CO_3 (4.9 mg, 0.0355 mmol) was filled with argon gas. To the vessel were added $Pd(PPh_3)_4$ (4.3 mg, 3.7 mmol) and dry toluene (1.2 mL) under argon atmosphere. The mixture was degassed by freeze-thaw cycles (x4) and then stirred at 120 °C for 18 h under argon atmosphere. The solution was cooled to room temperature, and the reaction was quenched with sat. NH_4Cl aq. After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 mL x3). The combined organic layer was washed with H_2O and brine, passed through a short column of Na_2SO_4 , and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 3 g, benzene/hexane 1/2) to give compound **2-214** (1.7 mg, 20%) as a colorless oil. The yield of **2-216** was determined by 1H NMR spectral analysis of crude mixture to be 12%.

2-214. $[\alpha]_D^{26}$ -23 (c 0.72, $CHCl_3$). IR (film) ν_{max} 2953, 2856, 1472, 1377, 1253, 1075, 873, 836, cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ -0.02 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.01 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.83 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3 of iPr), 0.84 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3 of iPr), 0.88 (9H, s,

tert-C(CH₃)₃ of TBS), 0.97 (3H, s, CH₃-), 1.15 (1H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-), 1.26-1.62 (6H, m, -CHMe₂, -CH(^{*i*}Pr)CH₂CH₂-, -CH(OTBS)CH_AH_B-, -CH(^{*i*}Pr)CH₂-, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-), 1.84 (1H, ddd, *J* = 18, 13, 5 Hz, -C=CHCH_AH_B-), 1.93 (1H, dd, *J* = 13, 5 Hz, -CH(OTBS)CH_AH_B-), 2.24 (1H, brd, *J* = 18 Hz, -C=CHCH_AH_B-), 2.63 (1H, m, -CHCH(^{*i*}Pr)-), 3.89 (2H, brs, BnOCH₂-), 4.10 (1H, dd, *J* = 10, 5 Hz, -CH(OTBS)CH₂-), 4.52 (1H, d, *J* = 12 Hz, PhCH_AH_BO-), 4.56 (1H, d, *J* = 12 Hz, PhCH_AH_BO-), 4.93 (1H, d, *J* = 2 Hz, H_AH_BC=C-), 5.41 (1H, brd, *J* = 2 Hz, H_AH_BC=C-), 5.76 (1H, m, -C=CHCH₂-), 7.26-7.38 (5H, m, C₆H₅CH₂O-). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -5.0, -4.6, 18.1, 21.8, 22.8, 23.1, 25.8, 26.7, 27.6, 28.0, 41.6, 44.8, 52.2, 56.0, 71.9, 72.1, 76.2, 114.1, 127.4, 127.6, 127.8, 128.3, 134.4, 138.5, 152.6. HRMS (ESI) for C₃₀H₄₈NaO₂Si [M+Na]⁺, calcd 491.3316, found: 491.3302.

2-216 was partially separated in **Table 2-9** (entry 4). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.02 (3H, s, CH₃ of TBS), 0.06 (3H, s, CH₃ of TBS), 0.88 (9H, s, *tert*-C(CH₃)₃ of TBS), 0.83-0.90 (6H, m, 2CH₃ of ^{*i*}Pr), 1.04 (3H, s, CH₃-, major diastereomer), 1.07 (3H, s, CH₃-, minor diastereomer), 1.16-1.31 (1H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-), 1.35-1.90 (8H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-, -CH(^{*i*}Pr)CH₂CH₂-, -CH(OTBS)CH₂-, -CHMe₂, -CHCH(^{*i*}Pr)-, -CHCH(^{*i*}Pr)-), 1.90-2.18 (2H, m, -CH=CHCH₂-), 3.97 (2H, brd, *J* = 7 Hz, BnOCH₂-), 4.20 (1H, m, -CH(OTBS)-), 4.49 (2H, s, PhCH₂O-), 4.96 (1H, brd, *J* = 10 Hz, CH_AH_B=CH-, minor diastereomer), 4.98 (1H, brd, *J* = 10 Hz, CH_AH_B=CH-, major diastereomer), 5.05 (1H, brd, *J* = 17 Hz, CH_AH_B=CH-, minor diastereomer), 5.08 (1H, dd, *J* = 17, 1 Hz, CH_AH_B=CH-, major diastereomer), 5.59 (1H, dt, *J* = 15, 7 Hz, BnOCH₂CH=CH-), 5.72-5.88 (2H, m, BnOCH₂CH=CH-, CH₂=CH-), 7.23-7.38 (5H, m, C₆H₅CH₂O-).

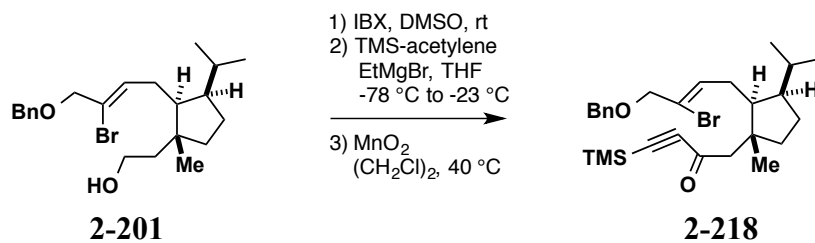


[10038]

Vinyl ketone 2-217: To a solution of alcohol **2-199** (15.1 mg, 0.0344 mmol) in DMSO (1.1 mL) was added IBX (15.0 mg, 0.0551 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 60 min, the reaction was quenched with ice and H₂O and stirring was continued for additional 30 min. The suspension was filtered through a pad of Super-Cel and washed with Et₂O. The filtrate was partitioned, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x2) and brine, dried

over Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 3 g, EtOAc/hexane 1/10) to give **2-217** (13.5 mg, 90%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.90 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 1.10 (3H, s, CH₃-), 1.23-1.42 (1H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-), 1.48-1.68 (3H, m, -CHMe₂, -CH(^{*i*}Pr)CH₂CH₂-), 1.70-1.87 (2H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH₂-, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-), 2.00-2.30 (3H, m, -CHCH(^{*i*}Pr)-, -CBrCHCH_AH_B-, -CBrCHCH_AH_B-), 2.49 (1H, d, *J* = 15 Hz, -COCH_AH_B-), 2.73 (1H, d, *J* = 15 Hz, -COCH_AH_B-), 4.17 (2H, brs, BnOCH₂CBr-), 4.50 (2H, s, PhCH₂O-), 5.74 (1H, dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, CH_AH_B=CH-), 6.10 (1H, m, -CBr=CH-), 6.16 (1H, dd, *J* = 18, 1.5 Hz, CH_AH_B=CH-), 6.35 (1H, dd, *J* = 18, 10.5 Hz, CH₂=CH-), 7.23-7.40 (5H, m, C₆H₅CH₂O-).



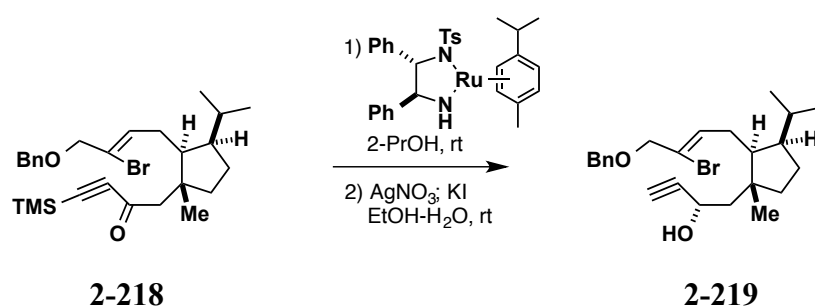
Ynone 2-218: To a solution of benzyl ether **2-201** (1.16 g, 2.83 mmol) in DMSO (11 mL) was added IBX (1.30 g, 4.82 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 90 min, the reaction was quenched with ice and H₂O (30 mL) and stirring was continued for additional 30 min. The suspension was filtered through a pad of Super-Cel and washed with Et₂O. The filtrate was partitioned, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (20 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (50 mL x2) and brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The crude aldehyde (1.15 g) was used for the next reaction without further purification.

In a separate three-necked flask, lithium acetylide of TMS acetylene was prepared; to a solution of TMS acetylene (2.4 mL, 17 mmol) in THF (23 mL) was added EtMgBr (1.0 M solution in THF, 14 mL, 14 mmol) at -78 °C over 15 min. The solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 30 min, and then cooled at -23 °C. To this solution was added a solution of the crude aldehyde (1.15 g) in THF (5 mL) at -23 °C over 5 min through cannula. Stirring was continued at the same temperature for 30 min. The reaction was quenched with 10% HCl aq. (4 mL) and diluted with H₂O (30 mL). After separation of the organic layer, the aqueous layer was extracted with EtOAc (30 mL x3).

The combined organic layer was washed with sat. NaHCO₃ aq. (60 mL), H₂O (60 mL) and brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a solution of the crude product in (CH₂Cl)₂ (28 mL) was added MnO₂ (3.70 g, 42.5 mmol) at room temperature. The suspension was allowed to warm to 40 °C and stirred at the same temperature under argon atmosphere for 17 h. Additional MnO₂ (1.97 g, 22.7 mmol) was added in two portions. After being stirred at the same temperature for 17 h, the mixture was filtered through a pad of Super-Cel and the residue was washed with CH₂Cl₂. The combined filtrate was passed through a short column of Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 40 g, Et₂O/hexane 1/20 to 1/10) to give ynone **2-218** (1.03 g, 72% over 3 steps) as a pale yellow oil.

$[\alpha]_D^{21} +35$ (c 0.75, benzene). IR (film) ν_{\max} 2957, 2148, 1678, 1661, 1468, 1455, 1253, 1076, 866, 847 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.23 (9H, s, 3CH₃ of TMS), 0.89 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH₃ of ⁱPr), 0.91 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH₃ of ⁱPr), 1.14 (3H, s, CH₃-), 1.28-1.40 (1H, m, -CH(ⁱPr)CH_AH_B-), 1.49-1.69 (3H, m, -CHMe₂, -CH(ⁱPr)CH₂CH₂-), 1.75-1.89 (2H, m, -CH(ⁱPr)CH₂-, -CH(ⁱPr)CH_AH_B-), 2.04-2.11 (1H, m, -CHCH(ⁱPr)-), 2.14 (1H, m, -CBrCHCH_AH_B-), 2.23 (1H, m, -CBrCHCH_AH_B-), 2.49 (1H, d, $J = 15$ Hz, -COCH_AH_B-), 2.76 (1H, d, $J = 15$ Hz, -COCH_AH_B-), 4.16 (2H, brs, BnOCH₂CBr-), 4.51 (2H, s, PhCH₂O-), 6.07 (1H, dd, $J = 7, 6$ Hz, -CBr=CH-), 7.26-7.38 (5H, m, C₆H₅CH₂O-). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -0.8, 22.0, 22.2, 23.6, 27.2, 27.4, 29.6, 37.6, 46.0, 47.3, 50.4, 56.6, 71.5, 75.0, 97.2, 103.8, 122.9, 127.7, 127.9, 128.4, 134.0, 137.8, 187.4. Anal. Calcd for C₂₇H₃₉BrO₂Si: C, 64.40; H, 7.81. Found: C, 64.39; H, 7.79.

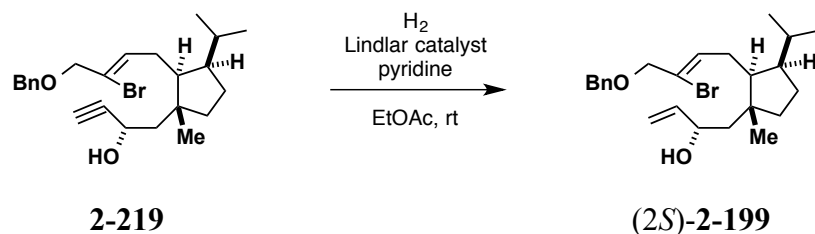


(S)-Propargyl alcohol 2-219: To a solution of ynone **2-218** (1.03 g, 2.05 mmol) in 2-propanol (20 mL) was added Ru[(1*S*,2*S*)-*p*-TsNCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH](*h*⁶-*p*-cymene) (22.5 mg, 37.5 mmol) at room temperature under argon atmosphere. After stirring at the same temperature for 3 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure.

The residue was passed through a short pad of Florisil (5 g) and eluted with Et₂O/hexane (1/1). The filtrate was evaporated to dryness *in vacuo*. The crude product was used for the next reaction without further purification.

To a solution of the crude product in EtOH (40 mL) and H₂O (10 mL) was added AgNO₃ (679 mg, 4.00 mmol) at room temperature. After stirring for 10 min, KI (990 mg, 5.96 mmol) was added to the cloudy solution. After being stirred at the same temperature for additional 30 min, the suspension was filtered through a pad of Super-Cel and eluted with EtOAc. The organic layer was washed with H₂O (100 mL) and brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 40 g, Et₂O/hexane 1/5 to 1/2 to 1/1) to give (*S*)-propargyl alcohol **2-219** (858 mg, 97% over 2 steps) as a clear oil.

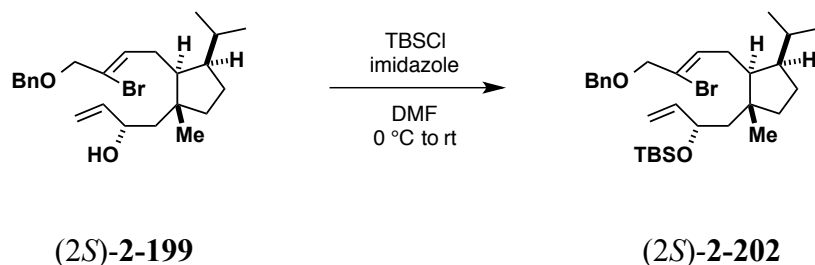
$[\alpha]_D^{24} +25$ (*c* 0.95, CHCl₃). IR (film) ν_{\max} 3434, 3306, 2953, 1455, 1384, 1364, 1111, 1055 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*t*}Pr), 0.90 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 1.07 (3H, s, CH₃-), 1.21-1.38 (1H, m, -CH(^{*t*}Pr)CH_AH_B-), 1.46-1.64 (3H, m, -CHMe₂, -CH(^{*i*}Pr)CH₂CH₂-), 1.71 (1H, dd, *J* = 14, 7 Hz, -CH(OH)CH_AH_B-), 1.69-1.88 (3H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH₂-, -CH(OH)CH₂-, -CH(^{*t*}Pr)CH_AH_B-), 1.96 (1H, dd, *J* = 14, 6 Hz, -CH(OH)CH_AH_B-), 1.96-2.03 (1H, m, -CHCH(^{*t*}Pr)-), 2.12 (1H, dt, *J* = 17, 8 Hz, -CBrCHCH_AH_B-), 2.23 (1H, m, -CBrCHCH_AH_B-), 2.48 (1H, d, *J* = 2 Hz, H-CCCH(OH)-), 4.17 (2H, brs, BnOCH₂CBr-), 4.43 (1H, m, -CH(OH)CH₂-), 4.52 (2H, s, PhCH₂O-), 6.06 (1H, t, *J* = 6.5 Hz, -CBr=CH-), 7.26-7.39 (5H, m, C₆H₅CH₂O-). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 22.0, 22.3, 23.7, 27.2, 27.5, 29.5, 38.0, 44.8, 47.3, 49.9, 50.1, 59.9, 71.6, 73.0, 75.0, 86.2, 122.6, 127.76, 127.84, 128.4, 134.1, 137.8. Anal. Calcd for C₂₄H₃₃BrO₂: C, 66.51; H, 7.67. Found: C, 66.50; H, 7.68.



(*S*)-2-199: To a solution of (*S*)-propargyl alcohol **2-219** (826 mg, 1.90 mmol) and pyridine (80 mL, 0.99 mmol) in EtOAc (38 mL) was added Lindlar catalyst (410 mg, 50% wt/wt) at room temperature. The reaction mixture was purged with H₂ gas and stirred vigorously under atmospheric H₂ gas at the same temperature for 90 min. After being purged with

argon atmosphere, the suspension was filtered through a pad of Super-Cel and eluted with EtOAc. The filtrate was evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 30 g, Acetone/cyclohexane 1/15 to 1/8) to give (2*S*)-**2-199** (799 mg, 96%) as a pale yellow oil.

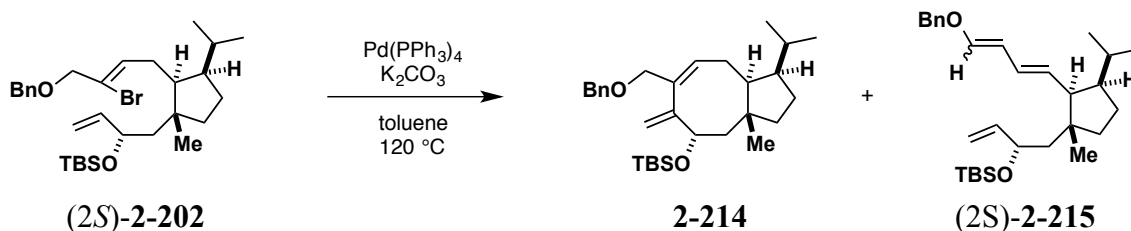
$[\alpha]_D^{26} +20.1$ (*c* 1.53, CHCl₃). IR (film) ν_{\max} 3427, 2953, 1456, 1385, 1364, 1112, 1055, 920 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 0.89 (3H, d, *J* = 7 Hz, CH₃ of ^{*i*}Pr), 1.08 (3H, s, CH₃-), 1.21-1.67 (5H, m, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-, -CHMe₂-, -CH(^{*i*}Pr)CH₂CH₂-, -CH(OH)CH_AH_B-), 1.65 (1H, dd, *J* = 14, 4 Hz, -CH(OH)CH_AH_B-), 1.69-1.83 (2H, m, -CHCH(^{*i*}Pr)-, -CH(^{*i*}Pr)CH_AH_B-), 1.87 (1H, m, -CHCH(^{*i*}Pr)-), 2.13 (1H, ddd, 16, 8, 7 Hz, -CBrCHCH_AH_B-), 2.23 (1H, m, -CBrCHCH_AH_B-), 4.17 (2H, brs, BnOCH₂CBr-), 4.24 (1H, m, -CH(OH)CH₂-), 4.50 (1H, d, *J* = 12 Hz, PhCH_AH_BO-), 4.53 (1H, d, *J* = 12 Hz, PhCH_AH_BO-), 5.06 (1H, dt, *J* = 10, 1 Hz, CH_AH_B=CH-), 5.20 (1H, dt, *J* = 17, 1 Hz, CH_AH_B=CH-), 5.89 (1H, ddd, *J* = 17, 10, 6 Hz, CH₂=CH-), 6.06 (1H, dd, *J* = 7, 6 Hz, -CBr=CH-), 7.26-7.38 (5H, m, C₆H₅CH₂O-). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 22.0, 22.4, 24.0, 27.2, 27.5, 29.5, 37.9, 45.0, 47.8, 49.2, 50.2, 71.1, 71.5, 75.0, 113.7, 122.5, 127.7, 127.8, 128.4, 134.2, 137.8, 142.9.



(2*S*)-2-202: To a solution of (2*S*)-**2-199** (200 mg, 7.46 mmol) and imidazole (318 mg, 4.67 mmol) in DMF (1.5 mL) was added TBSCl (352 mg, 2.34 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred at the same temperature for 30 min. After the solution was cooled at 0 °C, the reaction was quenched with ice and H₂O (10 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (5 mL x3). The combined organic layer was washed with H₂O (x2) and brine, passed through a short column of Na₂SO₄, and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 15 g, CH₂Cl₂/hexane 1/3 to 1/1) to give (2*S*)-**2-202** (242 mg, 96%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{26} +16$ (*c* 0.60, CHCl₃). IR (film) ν_{\max} 2954, 1471, 1362, 1254, 1112, 1077, 924, 836 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.02 (3H, s, CH₃ of TBS), 0.05 (3H, s, CH₃ of TBS),

0.86 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3 of ^iPr), 0.88 (9H, s, $\text{tert-C}(\text{CH}_3)_3$ of TBS), 0.88 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3 of ^iPr), 1.04 (3H, s, CH_3 -), 1.22-1.34 (1H, m, $-\text{CH}(^i\text{Pr})\text{CH}_A\text{H}_B-$), 1.38-1.81 (7H, m, $-\text{CH}(^i\text{Pr})\text{CH}_A\text{H}_B-$, $-\text{CH}(^i\text{Pr})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OTBS})\text{CH}_2-$, $-\text{CHMe}_2$, $-\text{CHCH}(^i\text{Pr})-$), 1.84 (1H, m, $-\text{CHCH}(^i\text{Pr})-$), 2.06-2.26 (2H, m, $-\text{CBrCHCH}_2-$), 4.16 (2H, brs, BnOCH_2-), 4.21 (1H, m, $-\text{CH}(\text{OTBS})-$), 4.51 (2H, s, $\text{PhCH}_2\text{O}-$), 4.97 (1H, brd, $J = 10$ Hz, $\text{CH}_A\text{H}_B=\text{CH}-$), 5.06 (1H, brd, $J = 17$ Hz, $\text{CH}_A\text{H}_B=\text{CH}-$), 5.81 (1H, ddd, $J = 17, 10, 7$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}-$), 6.04 (1H, dd, $J = 7, 6$ Hz, $-\text{CBr}=\text{CH}-$), 7.27-7.38 (5H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}-$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -4.6, -3.6, 18.1, 22.0, 22.3, 23.8, 26.0, 27.3, 27.6, 29.5, 37.8, 45.0, 48.0, 50.1, 50.6, 71.5, 72.7, 75.1, 113.4, 122.4, 127.7, 127.8, 128.4, 134.4, 137.8, 143.5.



Compound 2-214: A two-necked flask charged with bis-allylic ether $(2S)\text{-2-202}$ (70.5 mg, 0.128 mmol) and powdered K_2CO_3 (178 mg, 1.29 mmol) was filled with argon gas. To the vessel were added $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30.0 mg, 0.0260 mmol) and dry toluene (13 mL) under argon atmosphere. The mixture was degassed by freeze-thaw cycles (x4) and then stirred at $120\text{ }^\circ\text{C}$ for 20.5 h under argon atmosphere. After being cooled to room temperature, the black suspension was filtered through a pad of Super-Cel and washed with EtOAc. The filtrate was evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 10 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexane}$ 1/5 to 1/3) to give compound **2-214** (22.2 mg, 37%) as a colorless oil and $(2S)\text{-2-215}$ (24.2 mg, 40%, $(E,E):(Z,E) = 1:0.74$) as a colorless oil.

Benzyloxybutadiene $(2S)\text{-2-215}$: $[\alpha]_D^{25} +15.2$ (c 0.34, CHCl_3). IR (film) ν_{max} 2954, 2928, 2865, 1654, 1616, 1457, 1363, 1255, 1160, 1070, 975, 921, 836, 774 cm^{-1} . HRMS (ESI) for $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{NaO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, calcd 491.3286, found: 491.3316.

References

- White, J. D.; Ruppert, J. F.; Avery, M. A.; Torii, S.; Nokami, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1813-1821.
- Wender, P. A.; Bi, F. C.; Brodney, M. A.; Gosselin, F. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2105-2108.

- 3) a) Kishida, Y.; Nakamura, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17*, 2424-2435. b) Myers, A. G.; Dragovich, P. S. *Org. Synth. Coll.* **1998**, *9*, 117-120. c) Caddick, S.; Delisser, V. M.; Doyle, V. E.; Khan, S.; Avent, A. G.; Vile, S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2737-2754.
- 4) a) Marek, I.; Meyer, C.; Normant, J. F. *Org. Synth. Coll.* **1998**, *9*, 510-515. b) Schmidt, B.; Audorsch, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1162-1165.

謝辞

西川俊夫教授に心から感謝致します。卒業研究から本博士論文研究に至るまで、指導教員としてご指導いただきました。3つの研究テーマ (chaxine, FARI, brachialactone) を通して、有機化学の面白さや難しさを学ぶことができ、自らの手で天然物の存在意義の解明にアプローチするという貴重な経験をすることができました。また、常に厳しい言葉をかけていただき、一人の研究者として正面から接し続けてくださいました (親父の小言は忘れた頃に効いてくる…)。結論に導く意味のある実験 (失敗の積み重ね) を行うこと、実験結果を客観的に見つめること、アイデアを出し続け、実践することの大切さを伝えていただきました。ご指導いただいたことを忘れず、一步一步前に進んでいきたいと思えます。

中崎敦夫准教授 (現岩手大学理工学部教授) に心から感謝致します。グループディスカッションを含め、幅広い観点から議論を展開していただきました。光反応や CO ガスを利用した特殊実験など、実験操作に関する質問にもご対応いただき、研究を着実に前に進めることができました。博士課程でかけていただいた励ましの言葉にも助けていただきました。本博士論文の作成にあたっては、お時間を割いていただき、ご助言をいただきました。

安立昌篤講師 (現東北大学薬学部准教授) に心から感謝致します。安立さんの経験からくるご指摘は、常に私にない新しい視点でした。また、研究に厳しく臨むこと、責任を持って研究室の運営に携わる姿勢に言及していただいたことで、自分の甘さを律することができました。

Jianhua Qi 教授 (浙江大学) に深く感謝致します。FARI の合成を通して、国際的な共同研究に携わることができました。また、研究室の訪問時には、スタッフ、学生の皆さんに快く受け入れていただきました。異なる研究環境や文化を知る貴重な経験となり、有意義な時間を過ごすことができました。

古賀和司技術職員に感謝致します。NMR を常に最適な状態に維持していただきました。600 MHz NMR を利用した際には、異なる測定法で構造決定にアプローチしていただき、「NMR も実験の1つである」ということを学ぶことができました。

森菜芳秘書に感謝致します。研究に留まらず、行き詰まった際には、居室でお話させていただきました。温かい言葉を掛けてくださったおかげで、自信を持って研究に臨むことができました。

上野壮平博士に心から感謝致します。研究室の先輩の中で、上野さんの存在

が最も身近な目標でした。研究へのストイックさはもちろんのこと、後輩への助言を通して研究室全体を活性化させようとする姿勢が強く印象に残っています。研究室配属時から常に上野さんの背中があり、研究の進め方・考え方を勉強させていただきました。

花木祐輔博士（現香川大学農学部助教）に心から感謝致します。花木さんと一緒にできたのは後期課程3年次の1年間でしたが、食事に誘ってくださった際には、親身になってご相談にのっていただきました。研究・環境の両面で最もプレッシャーがかかり、密度の濃い期間を落ち着いて過ごせたのは、花木さんがいてくださったおかげです。

野倉吉彦博士に心から感謝致します。「研究を楽しむ、勉強を続ける」という姿がとても印象的でした。企業研究の面白さだけでなく、研究と時間の感覚、実験環境の整え方など、研究をいかに効率的に進めるかという視点を教えてくださいました。企業研究者としての第一歩を踏み出すことができたのも、野倉さんとお会いすることができたからだと思います。

今津拓也修士、松原真文修士に心から感謝致します。学部3年次の学生実験で、今津さん、松原さんにご指導いただいたことが、私が生物有機化学研究室を配属先として選択したきっかけです。在学中だけでなく、お二人が卒業した後にもお気遣いいただき、いつも励ましの言葉をかけてくださいました。研究室で一緒にできた時間は、私の大事な思い出です。

宮坂忠親博士、新木悠介博士に深く感謝致します。振り返ると、研究室の中で最も長く一緒に過ごした学生だと思います。二人の実験量や研究への取り組み方が良い刺激となり、私自身の励みになっていた事は言うまでもありません。研究室に訪問した際にも快くご対応いただき、本当に感謝しています。

中根嘉祈博士、宮澤悠修士に深く感謝致します。個性的なメンバーでした。それぞれの研究・趣味に集中しつつ、時には助け合うことができました。この独特な距離感は、私にとって居心地の良いものでした。同輩として、研究室生活を共に過ごせたことを心から嬉しく思います。

長谷川耕太修士に感謝致します。研究に留まらず、沢山の話をすることができました。私自身のことも気軽に話すことができ、何でも話せる数少ない後輩でした。

牛田直輝修士、土橋一耀修士に感謝致します。FARIの合成研究において、開発した合成法の再現性の確認、または改良法の検討をしていただきました。

二木美咲修士に感謝致します。Chaxine類の合成研究において、天然類縁体の供給だけでなく、スケールアップに伴う条件の精査など、多くの課題を解決

していただき、研究の完成度を高めていただきました。

ここに名前を挙げることができなかった生物有機化学研究分野の先輩方、同輩、後輩の皆様へ感謝致します。研究生活が楽しく、貴重な時間だと感じる事ができたのは、皆さんのおかげです。

経済的な支援をいただいた名古屋大学グリーン自然科学国際教育研究プログラム (IGER) および (一般財団法人) 杉山報公会に感謝致します。博士論文研究に集中し、有意義な研究生活を送ることができました。また、浙江大学への出張の際には、日本学術振興会 (JSPS) A3 Foresight Program: Asian Chemical Probe Research Hub にご支援いただきました。海外の研究機関で過ごす貴重な機会をご提供いただきました。

最後に、家族に心から感謝致します。「勉強だけはしておいた方が良い」と後押ししてくれた曾祖母、「大丈夫」と優しく応援し続けてくれた祖父母、努力の大切さを示してくれた弟に。そして、母に。幼い頃は直ぐに諦める癖がついていた私が、コツコツと物事に取り組む姿勢を身につけられたのは、母が励ましてくれたおかげです。そして、研究室生活に限らず、これまで不自由なく、私自身の興味・関心のあることに挑戦し続けることができたのは、母が支えてくれたからです。母なくして今の私はなく、いくら感謝しても足りません。本当にありがとう。

結びに、私が大事にしている言葉を...

「*Better bend (or bow) than break.* / 柔よく剛を制す (ことわざ)」

「*In the middle of difficulty, lies opportunity.* (A. Einstein)」

「大事なものは失敗から学ぶこと、成功したのは運が良かっただけ (大先輩)」

2022年3月

平田 裕嗣