

学位申請論文

三環性ピロリジジノン骨格を有する天然由来生物活性物質の全合成
およびエーテル化合物の新規フェニルセレン化反応に関する研究

平成 30 年 3 月

佐野 竜太

目次

略語表	2
序論	4
第一章 三環性ピロリジジノン骨格の新規効率的構築法の確立	
第一節 これまでに報告されている三環性ピロリジジノン骨格の構築法	15
第二節 三環性ピロリジジノン骨格の新規効率的構築法の確立	20
第二章 テロメラーゼ阻害活性物質 UCS1025A の不斉全合成	
緒言	38
第一節 合成計画	39
第二節 デカリンフラグメントの合成	46
第三節 三環性化合物の光学活性体の合成	48
第四節 UCS1025A の不斉全合成	56
第三章 プロテアソーム阻害活性物質 Pyrrolizilactone の不斉全合成研究	
緒言	62
第一節 合成計画	63
第二節 デカリンフラグメントの合成に向けた検討	66
第四章 エーテル化合物の新しいフェニルセレニル化反応の開発	
緒言	79
第一節 反応条件の確立と基質一般性の拡大	81
第二節 反応機構についての考察	88
総括	95
実験項	99
引用文献	156
謝辞	160

略語表

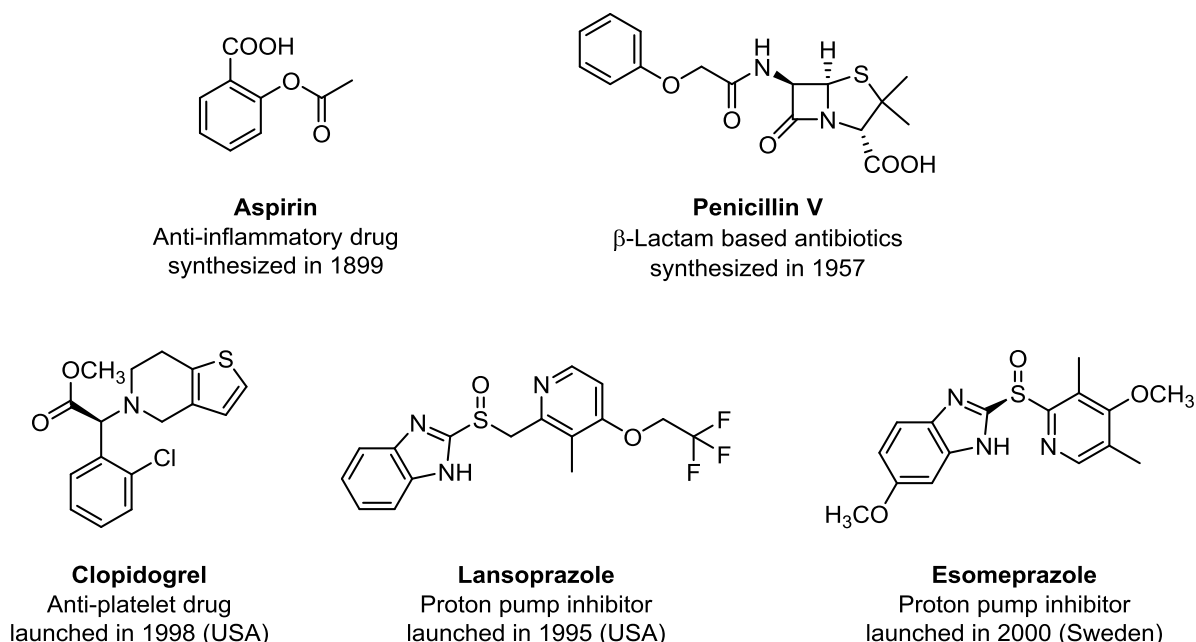
[α]	specific rotation
Ac	acetyl
aq	aqueous
ATR	attenuated total reflection
AZADO	2-azaadamantane <i>N</i> -oxyl
BHT	2,6-di- <i>t</i> -butyl- <i>p</i> -cresol
br	broad (spectral)
<i>n</i> -Bu (ⁿ Bu)	normal (primary) butyl
<i>ca.</i>	<i>circa</i>
calcd	calculated
cat	catalytic
d	doublet (spectral)
δ	chemical shift in parts per million
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMAP	4,4-dimethylaminopyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodonane
DMSO	dimethyl sulfoxide
DTBP	di- <i>tert</i> -butyl peroxide
<i>E</i>	<i>entgegen</i>
EI	electron impact
eq	equivalent
Et	ethyl
FAB	fast atom bombardment
hr	hour(s)
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HRMS	high-resolution mass spectrometry
HZ	hertz
IBX	2-iodoxybenzoic acid
IR	infrared
<i>J</i>	coupling constant (in NMR spectroscopy)

LDA	lithium diisopropylamide
LiHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
L-selectride	lithium tri- <i>sec</i> -butylborohydride
m	multiplet
M	molar (moles per liter)
Me	methyl
min	minute(s)
mol	mole(s)
MMFF	merck molecular force field
MOM	methoxy methyl
N	normal (equivalents per liter)
NaHMDS	sodium bis(trimethylsilyl)amide
NMR	nuclear magnetic resonance
P	protecting group
Ph	phenyl
PM3	parametric method 3
ppm	part(s) per million
<i>i</i> -Pr	isopropyl
q	quartet (spectral)
rt	room temperature
s	singlet (spectral)
SM	starting material
t	triplet (spectral)
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBHP	<i>tert</i> -butyl hydroperoxide
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMS	tetramethylsilyl
Z	<i>zusammen</i>

序論

共有結合性薬剤 (Covalent Drug) とは分子内に求電子構造をもち、生体内の標的分子である核酸塩基やタンパク質上のシステイン、セリン、スレオニン等の求核性アミノ酸残基との間で、共有結合形成反応を引き起こす医薬分子の総称である¹⁾。生体内に存在する標的分子との間のクーロン力、水素結合、疎水性相互作用などを通じて薬理作用をもたらす非共有性の薬剤と比較して、不可逆的な結合の形成による作用の増大や作用持続時間の延長などが期待できることが利点として挙げられる。その一方で、生体内には標的分子以外にも求核性アミノ酸残基をもつタンパク質等が数多く存在しており、これらの生体内分子と covalent drug のもつ求電子構造との間に非特異的な共有結合が形成されることにより、様々な副作用が発現することが懸念される。古くからがんの治療に用いられてきたアルキル化剤は、このような副作用をもたらす薬剤の典型的なものであったことから、一般に covalent drug はネガティブなイメージとして受け止められやすい。しかしながら、一世紀以上も前から用いられてきた抗炎症剤であるアスピリンや、ペニシリンを初めとするβ-ラクタム系抗生物質に加えて、抗血小板剤のクロピドグレル、プロトンポンプ阻害剤のランソプラゾール、エソメプラゾールなどに見られるように、有効性の高い医薬品として実際に用いられている covalent drug も数多く存在している (Figure 0-1)²⁾。

Figure 0-1



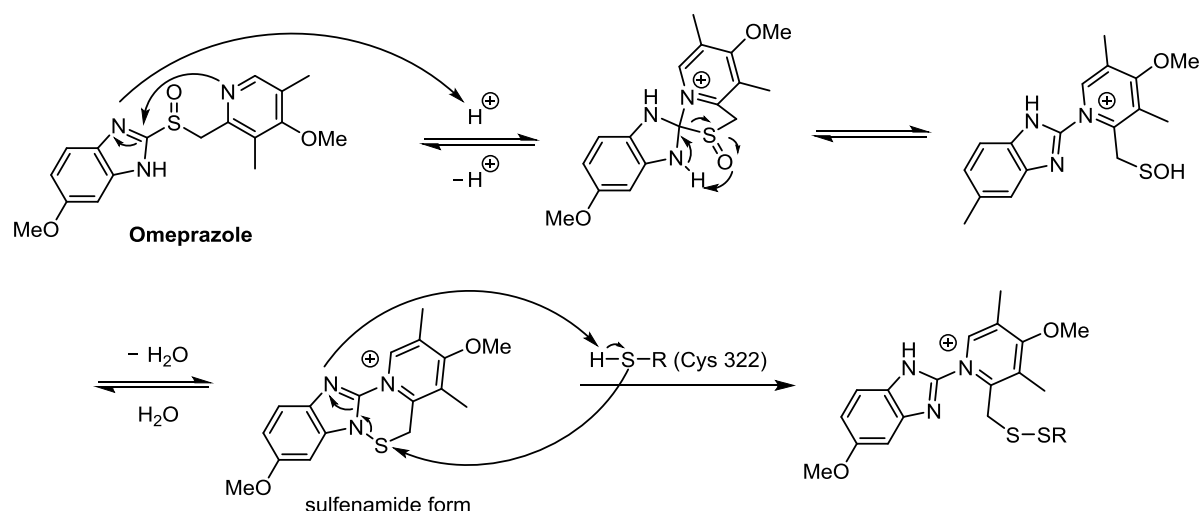
2009年に米国において売上高トップ10となった医薬品の中には、上述したクロピドグレル、ランソプラゾール、エソメプラゾールが名を連ねていることに加えて、アスピリンは米国だけでも毎年800億錠が処方されていると推定されている。これらの数字が示すように covalent drug は商業的に見ても極めて

魅力的な研究対象であるということが出来る。

しかしながら、上述した **covalent drug** は、いずれもドラッグデザインによって生み出されたものではなく、臨床的な有用性が確立された後、作用機序の詳細な解明を通じて共有結合性の薬剤であることが明らかにされてきたものである。例えば、アスピリンは 100 年以上も前に開発・上市された薬剤であるが、活性部位の近傍に存在するセリン残基のアセチル化を引き起こすことを通じて、シクロオキシゲナーゼを強力に阻害することが明らかにされたのは、1971 年になってからである³⁾。

また、ここ数十年の創薬研究はランダムスクリーニングによって見出されたリード化合物に対して、その化学構造を最適化することを通じて臨床開発に至ったものが大多数を占めている。これは、ランソプラゾールやエソメプラゾールなどの抗潰瘍薬についても同様であり、最初に上市されたオメプラゾールに関する詳細な薬理学的研究を通じて、胃粘膜の H^+/K^+ -ATPase との共有結合形成を介する作用メカニズムが明らかにされた^{4,5)}。その活性本体は酸性条件下での代謝反応によって生じるスルフェンアミド体であると推測されており、その生成メカニズムとしては、まずオメプラゾールのスルフィニル基がプロトン化された後、求核性の高いピリジン環の窒素原子がベンゾイミダゾール環の 2 位を攻撃する。これによって生じたスルフェン酸の脱水反応を経てスルフェンアミドに変換される。このようにして生じたスルフェンアミドが H^+/K^+ -ATPase 上のシステイン残基 (Cys 322) と共有結合を形成することにより、プロトンポンプ阻害作用を示すものと推測されている (**Scheme 0-1**)。

Scheme 0-1



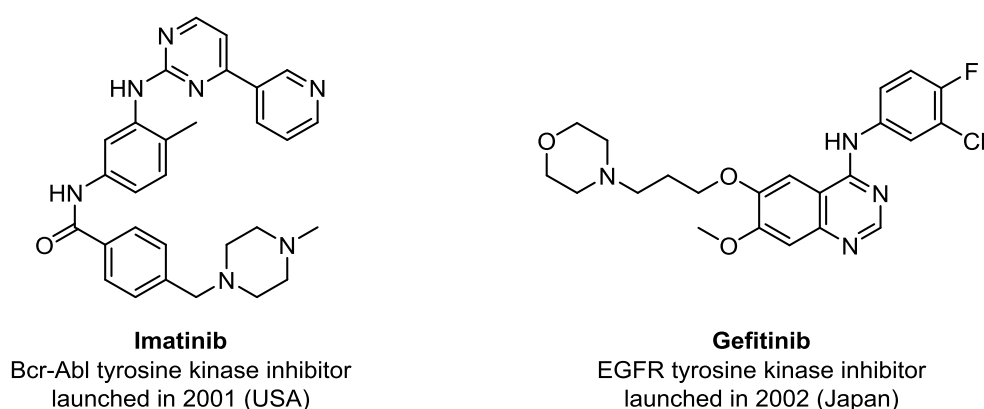
このように、現在ではプロトンポンプ阻害剤の作用機構は詳細に解明されているが、これらが臨床で実用化され始めた頃には、未だ不完全な段階にあった。これは、標的分子の正確な化学構造を解明することが困難であったことに加えて、その作用点を明らかにする方法も十分に確立されていなかったことによるものである。

しかしながら 1980 年代に入り、構造生物学が大きな発展を遂げるのに伴って、生体内標的分子の立体構造に基づいたコンピューター支援薬物設計 (Computer-Aided Drug Design; CADD) が現実のものとなった。ここでいう構造生物学とは、X 線結晶構造解析、NMR、電子顕微鏡などの分光学的手法を用いて、生体内に存在する薬物標的分子の三次元構造を明らかにするとともに、その標的分子が担っている生体内反応の分子機構を解明することである。これは、「鍵」としての薬物分子が作用する「鍵穴」の三次元的な形状に関する解析技術が進んでいることを示しており、その形状に合致した薬物分子をデザインすることを意図したアプローチが Structure-Based Drug Design (SBDD) である。ただし、ここでいう「鍵穴」という概念の中には、薬物分子が結合する領域の三次元構造に関する情報だけではなく、疎水性や親水性といった物理化学的な性質に加えて、さらには電子的な要因を含む多彩な情報が含まれている。

先に述べた CADD に関する技術は、標的分子と薬物分子を視覚化するとともに、両者の相互作用に関する解析を通じて、それぞれの立体構造の変化の過程をも推測することができる。この技術の進歩によって、一原子単位の綿密な医薬分子設計を行うことが可能になった。これは、標的分子に対する作用選択性に優れた低分子化合物を設計することを通じて、有効性が高く、副作用の少ない covalent drug を創出することが可能になってきたことを意味している。

このような背景の下、SBDD 手法によって見出された初期の分子標的抗がん剤として、Bcr-Abl チロシンキナーゼ活性阻害薬であるイマチニブと EGFR チロシンキナーゼ阻害薬であるゲフィチニブを挙げる⁶⁾。特に 2001 年に米国で承認されたイマチニブは、慢性骨髄性白血病に対して顕著な治療効果を発揮することを通じて、分子標的薬の評価を飛躍的に高めることに貢献した(Figure 0-2)。

Figure 0-2

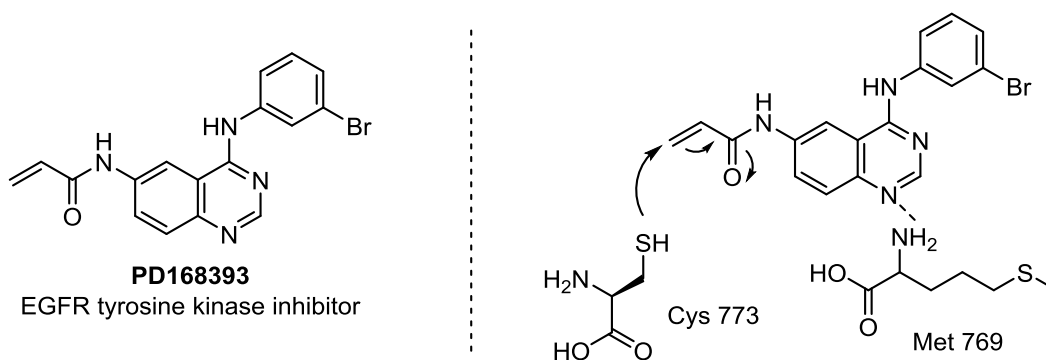


しかしながら、これらの分子標的抗がん剤については、上市後の比較的早い時期から薬剤耐性の発現が取りざたされるようになった。また、ゲフィチニブについては、東洋人患者と西洋人患者との間で治療効果に大きな差異が認められることが明らかとなり、これが EGFR チロシンキナーゼをコードする遺伝子の 1 塩基変異に伴う 1 アミノ酸変異に由来することが明らかにされた。すなわち、これらの分子標

的抗がん剤は、標的分子の三次元的な構造に基づいて精密に設計されたものであるため、標的分子の遺伝子変異に基づく僅かな構造変化に伴い、薬物分子との相互作用が変化することにより、その治療効果にも大きな影響がもたらされることが示された。

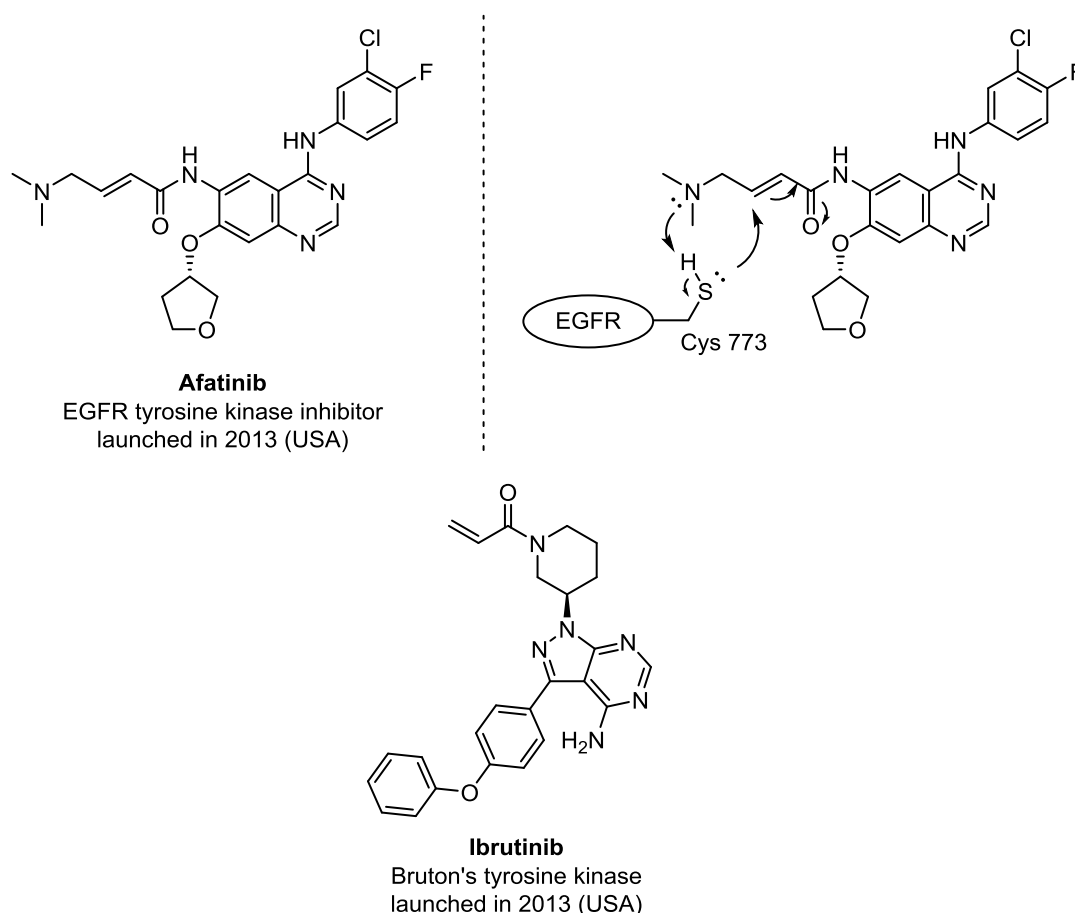
一方、1998年に Fry、Hook らによって、EGFR チロシンキナーゼを標的とした **targeted-covalent drug** に関する研究が報告された^{7, 8)}。ここでは、Michael acceptor と呼ばれる電子不足の α , β -不飽和カルボニル構造を阻害剤の構造中に導入し、標的分子の求核性アミノ酸残基 (Cys 773) との間に共有結合を形成させることにより、阻害作用の増強が試みられた。まず Fry、Hook らは、ゲフィチニブと共通の 4-アニリノキナゾリン骨格の 6 位に α , β -不飽和アミド構造を導入した PD168393 について、EGFR チロシンキナーゼとのドッキングシミュレーションについて検討した結果、Cys 773 と α , β -不飽和アミド構造との間が十分に結合しうる距離に接近しうることを明らかにした。そこで、実際にこの化合物を合成し、EGFR チロシンキナーゼに対する阻害作用について検討したところ、ゲフィチニブ (IC₅₀: 23 nM) と比較して大幅な活性増強効果 (IC₅₀: 0.70 nM) が認められることを明らかにした。(Figure 0-3)。

Figure 0-3



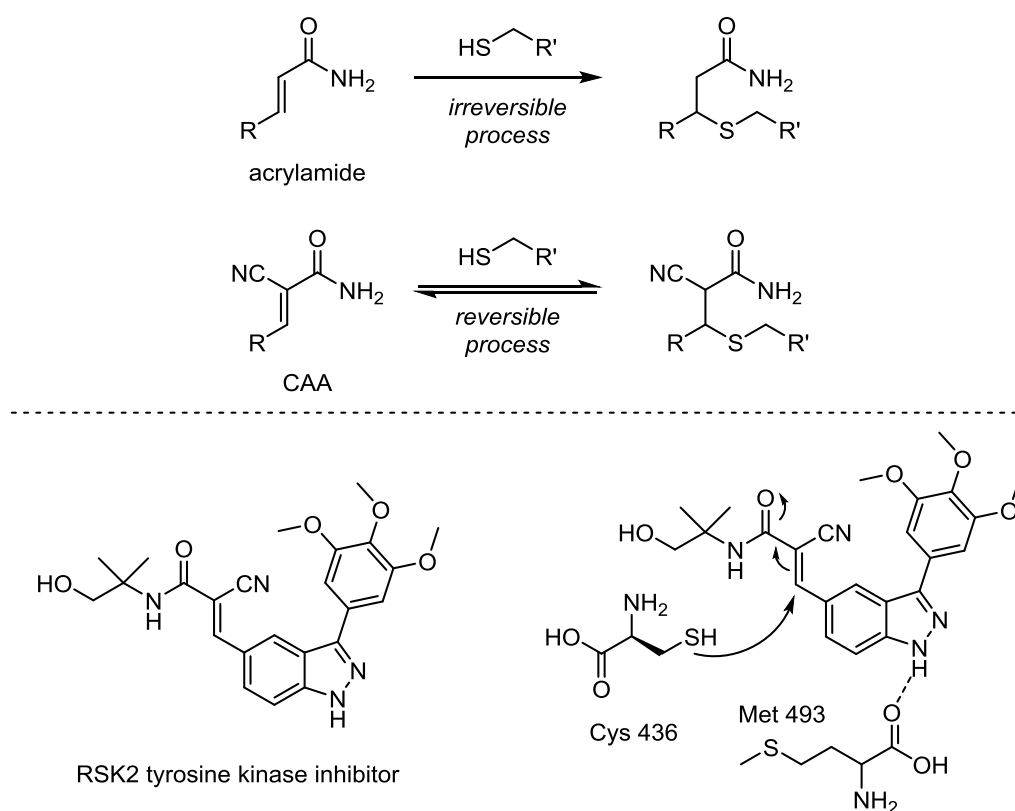
これと同様な戦略に基づき、第二世代の EGFR チロシンキナーゼ阻害剤として開発され、すでに臨床応用されているものがアファチニブである。この際の分子設計においては、 α , β -不飽和アミド構造の γ 位に塩基性のジメチルアミノ基を導入することにより、求核性アミノ酸残基 (Cys 773) が反応点に接近した際の反応性を向上させる工夫が施されている⁹⁾。さらに 2007 年には、ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) の求核性アミノ酸残基 (Cys 481) を標的とした阻害剤としてイブルチニブが報告されるなど¹⁰⁾、covalent drug 型の分子標的抗がん剤の研究が活発に行われるようになり、その優れた治療効果が明らかにされている (Figure 0-4)。

Figure 0-4



このように、新しい **targeted-covalent drug** に関する研究が大きな成果を挙げつつある一方において、2012年に Serafimova らによって **reversible covalent drug** という新たな概念が提唱された¹¹⁾。さらに Serafimova らはこの概念に基づき、2013年に α -シアノアクリルアミド基 (CAA 基) を **covalent drug** としての基本構造とした **Fragment-Based Drug Design (FBDD)** の手法によって、**RSK2** チロシンキナーゼ阻害剤の開発に成功している¹²⁾。ここでは、アクリルアミドを導入した阻害剤と **RSK2** チロシンキナーゼ上のシステイン残基との反応がほぼ不可逆的に進行するのに対して、アクリルアミドの α 位にシアノ基をもつ CAA 基を導入した阻害剤では、シアノ基の電子求引性に基づく反応性の向上に加えて、 α 位プロトンの酸性度の向上に伴って逆反応が進行しやすくなることにより、可逆的な阻害様式を示すことが明らかにされた (**Figure 0-5**)。すなわち、CAA 基を導入した阻害剤が標的とするシステイン残基ではない別のアミノ酸残基との反応を引き起こした場合にも、逆反応の進行に伴う解離が期待できることが示された。このことは、**reversible covalent drug** という新たな概念の導入により、既存の **covalent drug** において懸念されていた非特異的な結合形成という問題点を解消しうる可能性を示している。

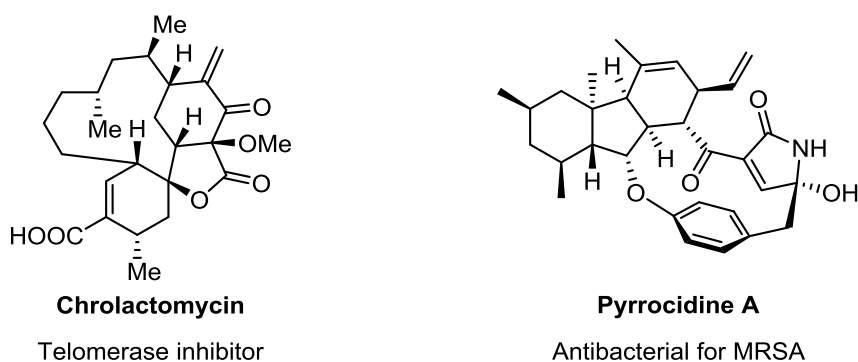
Figure 0-5



以上述べたように、covalent drug の研究は医薬分子に関する設計技術の進歩に基づく targeted-covalent drug への展開と reversible covalent drug という新しい概念の導入を経て、大きな変革を遂げようとしている。

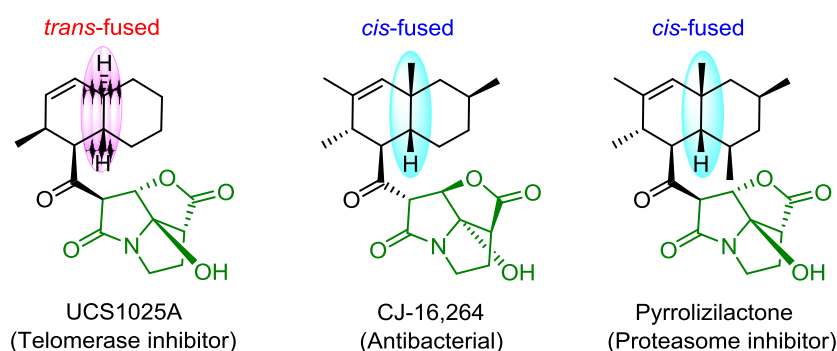
一方、これまでも分子内に Michael acceptor 構造を有する生物活性物質が天然から数多く見出されてきた (Figure 0-6)^{13, 14}。これらの化合物は、その分子構造全体の違いに応じて、それぞれが異なる標的分子に作用することにより、固有の生物活性を示すことが報告されている。その中でも下図に示した Chrolactomycin および Pyrrocidine A に関しては、Michael acceptor 構造が生体内の標的分子との共有結合部位として機能することが活性の発現において極めて重要であることが明らかにされている。

Figure 0-6



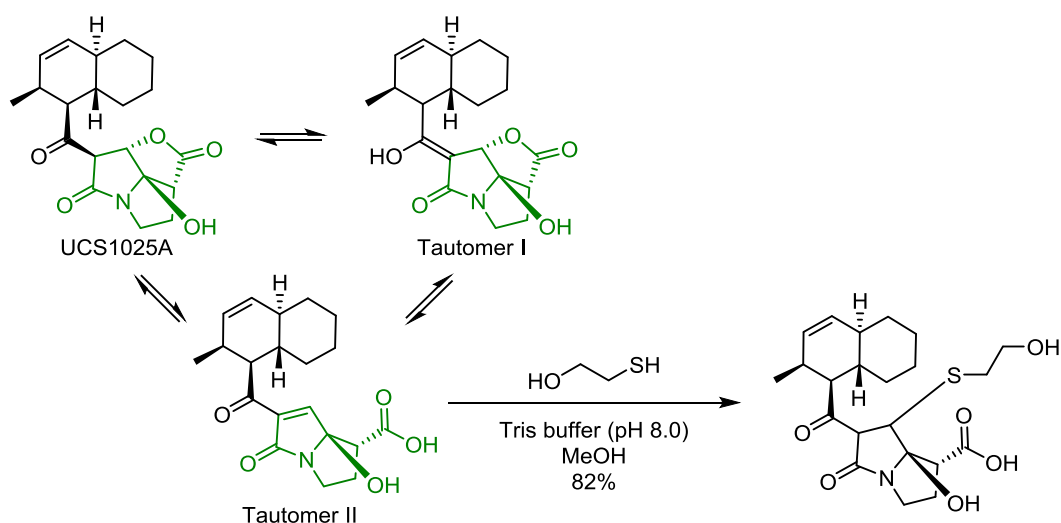
しかしながら、これらの天然由来生物活性物質が有する Michael acceptor 構造は、その反応性の高さ故に、その標的分子に対する選択性が低いことが医薬としての実用化に向けて解決すべき問題点として残されている。その一方で近年、このような Michael acceptor 構造が oxy-Michael 反応によりマスキングされた極めて興味深い化学構造を有する三環性ピロリジジノン類が相次いで見出された (Figure 0-7)¹⁵⁻¹⁷。このようなこの特徴的な構造を有する天然由来生物活性物質が生体に与える影響の詳細なメカニズムを解明することができれば、masked-covalent drug という新たな概念を確立することを通じて、医薬化学の分野の発展に大きく貢献できるものと考え、これらの研究を開始することにした。

Figure 0-7



先にも述べたように、これらの三環性ピロリジジノン類はファーマコフォアの一部と推測される α , β -不飽和ラクタム部位 (Michael acceptor) が分子内 oxy-Michael 反応によりマスキングされた化学構造を有しており、その生体内における分子機能についても興味もたれる。実際に UCS1025A に関しては、生体内の環境に近い pH7.4 の緩衝溶液中においては、ケトン部位がエノール化した異性体に加えて、 β 位のオキシカルボニル基が脱離した脱離した α , β -不飽和ラクタムを含む3つの化学種の間で平衡混合物を形成することが知られている。また、弱塩基性条件下でチオール等との求核剤を作用させた場合には、オキシカルボニル基の脱離によって生じた α , β -不飽和ラクタムに対する共役付加反応が進行することも明らかにされている (Figure 0-8)¹⁸。このことは、UCS1025A が生体内におけるマスキングの解除により、標的分子であるテロメラーゼに対して Michael acceptor として作用しうることを示しており、このことが生物活性の発現にも深く関与しているものと推測される。

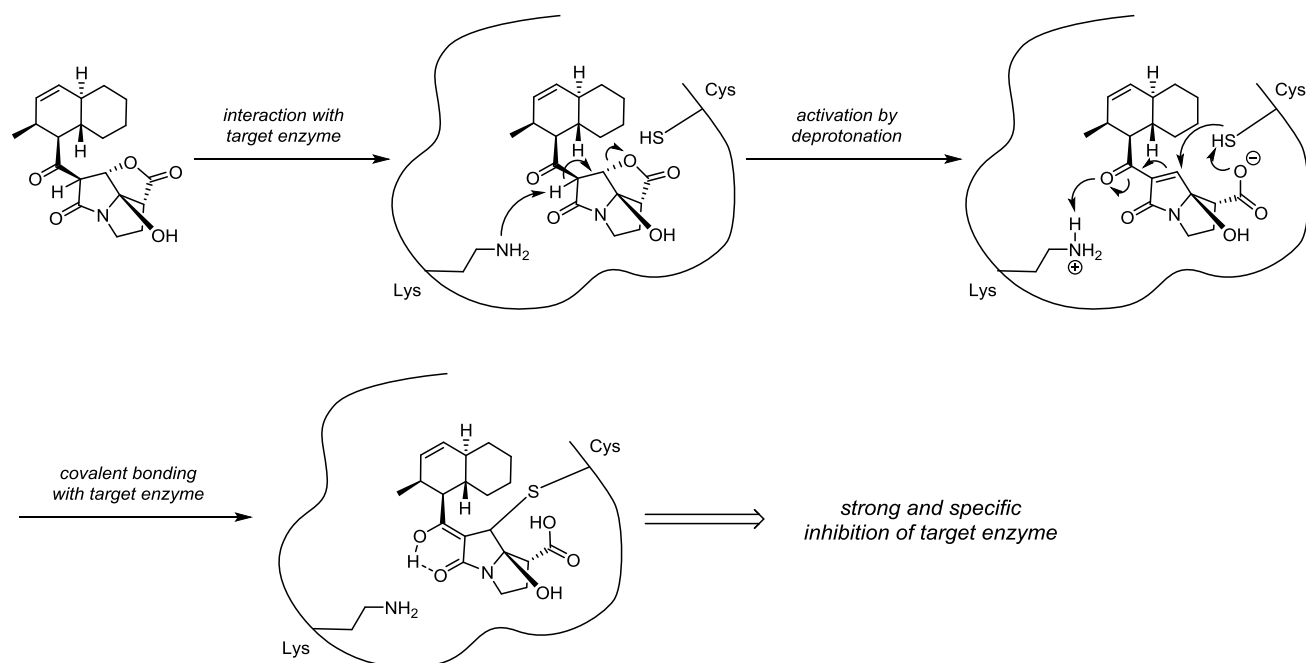
Figure 0-8



また興味深いことに、テロメラーゼ阻害剤である UCS1025A と多剤耐性グラム陽性細菌に対する増殖阻害活性を有する CJ-16,264 とでは、三環性ピロリジジノン部位の絶対立体配置が逆転していることも明らかにされている。このように、主要なファーマコフォアが同一の平面構造をもっているにも関わらず、その絶対立体配置のみが逆転している例は極めて稀であり、このような立体化学上の相違点が生物活性の発現に与えている影響を明らかにすることは極めて重要である。

このように、三環性ピロリジジノン類は極めて特徴的な分子機能と興味深い生物活性を有している。特に Michael acceptor としての分子構造が分子内 oxy-Michael 反応によってマスキングされた化学構造は、標的分子との相互作用を通じて、塩基性アミノ酸残基による脱プロトン化により活性化されることが予想されるので、エントロピー的に有利な反応場でのみ Michael acceptor としての機能を発揮し、標的分子と共有結合するという新しい covalent drug のテンプレートとして極めて興味深い性質を有している可能性があるものと考えられる (Figure 0-9)。

Figure 0-9



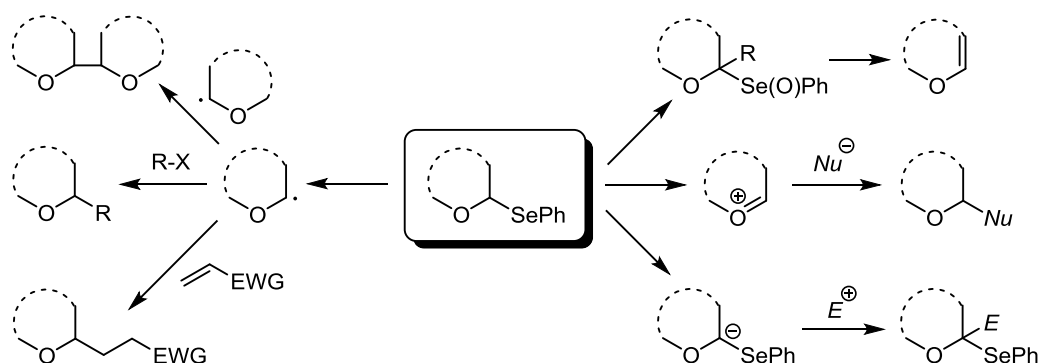
しかしながら、これらの化合物群の詳細な作用機序については、未だ明らかにされておらず、これを解明することは極めて重要な研究課題である。そこで筆者は、これらの三環性ピロリジジノン類の合成において有用な新しい骨格構築法を開発するとともに、この方法を利用した天然由来生物活性物質の全合成を通じて、三環性ピロリジジノン類の生体内における分子機能および作用機序を解明することを目的として研究を行った。

一方、これらの研究の過程において、筆者はエーテル化合物の α 位にフェニルセレン基を導入しうる極めて興味深い反応を見出した。

元素としてのセレンについては、その物理的性質に着目した電子情報材料への応用が活発に研究された結果、これまでに整流器材料や半導体としての実用化が行われている。また近年では、光学上の特性を利用した光電池、電送写真、ゼログラフィー等にも応用されている。一方、化学の分野での利用については、同族元素である硫黄化合物が様々な合成反応に利用されているのに対して、セレン化合物の利用はセレン酸化反応などの限定的なものに留まっていた。しかしながら、近年では生化学の分野において、生体内微量元素としてのセレンとがんとの相関関係が指摘されたり、代謝酵素グルタチオンペルオキシダーゼ中のセレンが不可欠の重要な役割を担っていることが明らかにされている。また、毒性学の分野では生体内の有機水銀とセレンとの相互作用が研究対象とされている一方で、栄養学の分野でも超微量必須元素としてのセレンの重要性が指摘されている。

有機合成化学の分野において有機セレン化合物に関する研究が盛んに行われ始めたのは1970年代からであるが、セレンオキシドの *syn* 脱離によって二重結合を立体選択的に導入する手法が開発されて以降¹⁹⁾、この方法は数多くの天然有機化合物の全合成にも応用されてきた²⁰⁾。一方、エーテル化合物の α 位にフェニルセレン基を有する化合物 (*O,Se*-アセタール) については、セレン原子が隣接するカルボアニオン、カルボカチオン、炭素ラジカルのいずれをも安定化するという性質を有していることから、特徴的かつ有用な反応が数多く報告されている (Figure 0-10)²¹⁾。

Figure 0-10

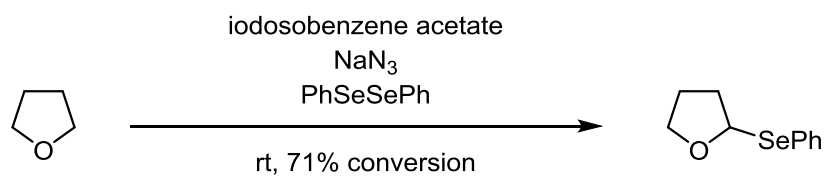


このように、有機セレン化合物は合成化学的にも重要な位置づけを獲得しつつあるが、その合成法としてはハロゲン原子などの脱離基をもつ化合物を直接セレン原子で置換する方法や、セレンラクトン化反応に見られるように、セレンカチオンの求電子性を利用する方法がほとんどであった。

筆者は三環性ピロリジジノン骨格を有する天然有機化合物の合成研究の途上において、エーテル類の α 位にフェニルセレン基を直接導入しうる反応を新たに見出した。この反応はジフェニルジセレンドにトリブチルホスフィンと分子状酸素を組み合わせた中性かつ穏和な条件下で進行するだけでなく、エーテル分子中の $C(sp^3)$ -H 結合を直接活性化することを通じて、上述の *O,Se*-アセタールを効率的に得ることができる。

このような $C(sp^3)$ -H 結合の直接的な活性化を介した *O,Se*-アセタールの合成については、これまでに以下に示す1例が報告されているのみである (Scheme 0-2)²²⁾。

Scheme 0-2



そこで筆者は、ここで見出したエーテル類の α -フェニルセレニル化反応について、反応機構の詳細な解明を試みるとともに、基質一般性の拡大を目的とした研究にも取り組んだ。

これらの研究の詳細について、以下の四章にわたって述べる。

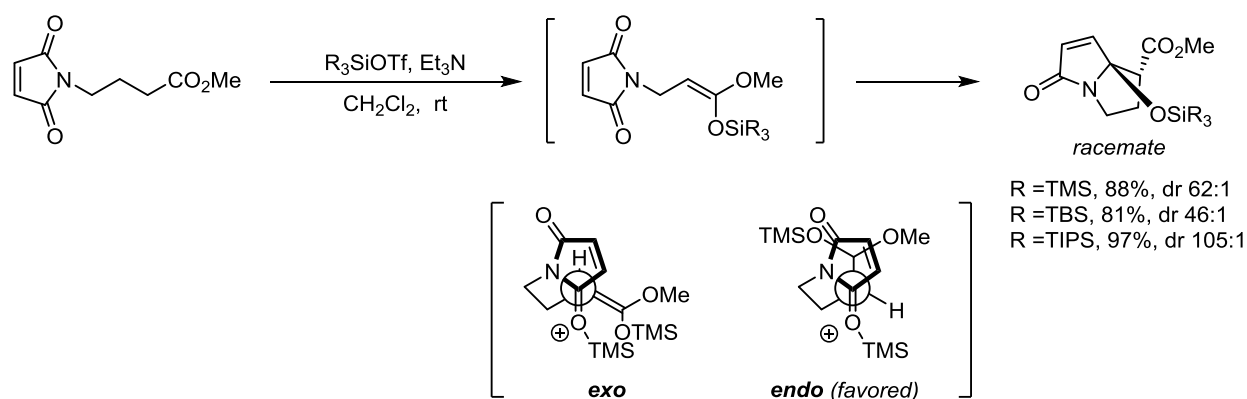
第一章 三環性ピロリジノン骨格の新規効率的構築法の確立

第一節 これまでに報告されている三環性ピロリジノン骨格の構築法

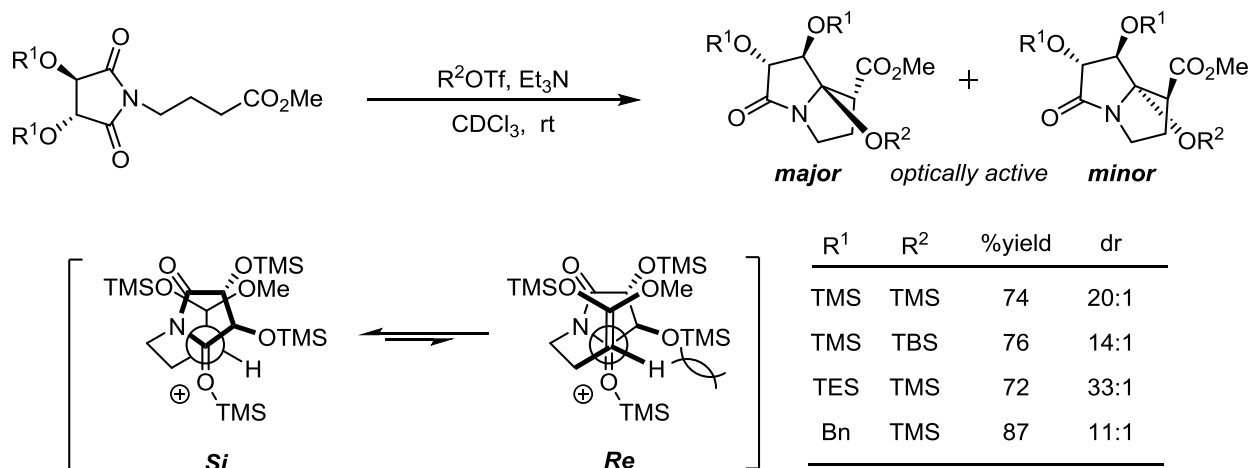
三環性ピロリジノン骨格の構築法については、これまでに Danishefsky ら、Hoye ら、菅らをはじめとする幾つかの研究グループにより、テロメラーゼ阻害活性物質である UCS1025A の全合成を通じて報告されている²³⁻²⁶⁾。

Hoye らは三環性ピロリジノン骨格を構築する足がかりとして、入手容易なマレイミドに対してシリルトリフラートと有機塩基を作用させる条件下において、ジアステレオ選択的に分子内アールドール型の反応が進行して二環性ラクタムが得られることを見出した (**Scheme 1-1-1**)²⁷⁾。さらにこの反応を光学活性なマレイミドに対して適応した場合でも極めて高いジアステレオ選択性で光学活性な二環性ラクタムを導くことに成功している (**Scheme 1-1-2**)。

Scheme 1-1-1

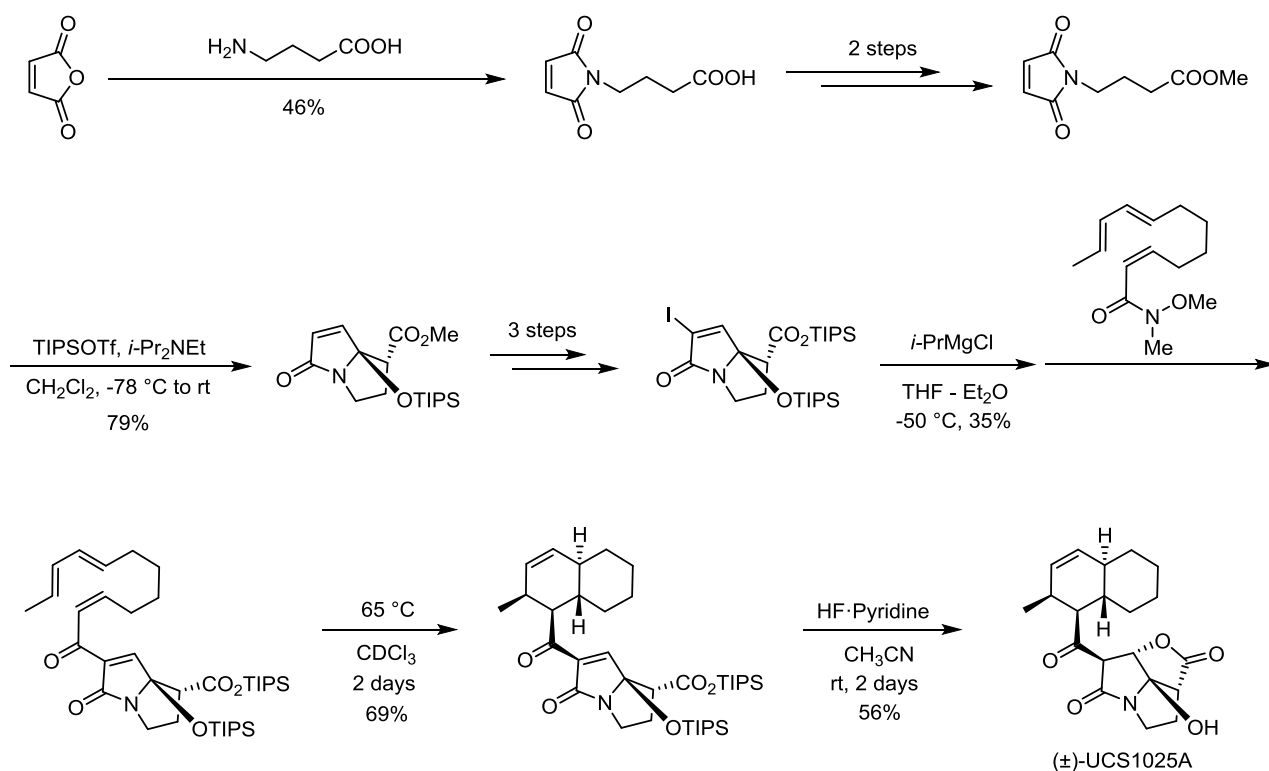


Scheme 1-1-2



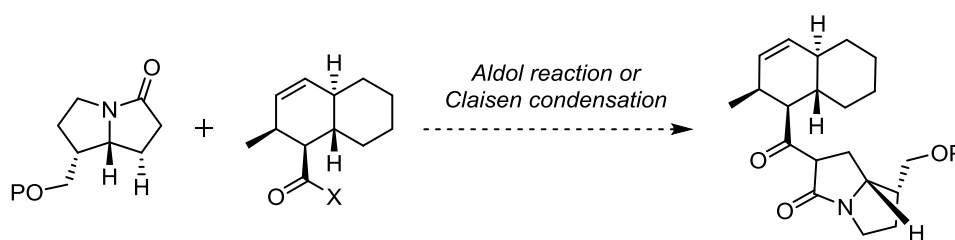
Hoyeらは上述したラセミ体の二環性ラクタムを中間体として經由することによってUCS1025Aのラセミ体の全合成を達成した。ここではまず、マレイン酸無水物を出発原料として用い、 γ -アミノ酪酸との脱水縮合反応によって得られたイミドに対して、先に確立した分子内アルドール型の反応によってラセミ体の二環性ラクタムを得た。その後、さらに数工程の反応を経て、鎖状のアシル基を有する不飽和ラクタムに誘導した。この不飽和ラクタムに対して、加熱条件下での分子内 Diels-Alder 反応を行うことにより、デカリン骨格を立体選択的に構築した後、脱シリル化によって生じたカルボキシレート分子内 oxy-Michael 反応によって三環性ピロリジジノン骨格を構築することにより、全合成を達成している (Scheme 1-1-3)²⁴⁾。

Scheme 1-1-3

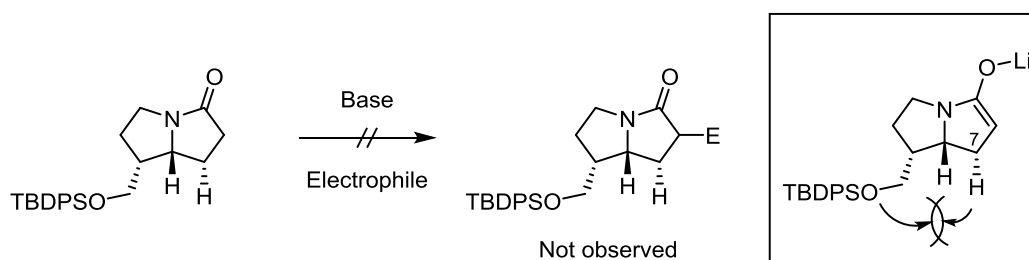


一方で UCS1025A の初の不斉全合成を達成した Danishefsky らは初めに、飽和の二環性ラクタムに対して塩基を作用させる条件下で生じるエノラートを用いることによって、デカリンフラグメントとの連結を行う戦略を立案して検討を開始した (Scheme 1-1-4)。しかしながら、予期に反して、嵩高いシリルエーテル部位と 7 位の水素原子の立体障害によって、飽和の二環性ラクタムのエノラートを生じさせることができなかった (Scheme 1-1-5)。

Scheme 1-1-4

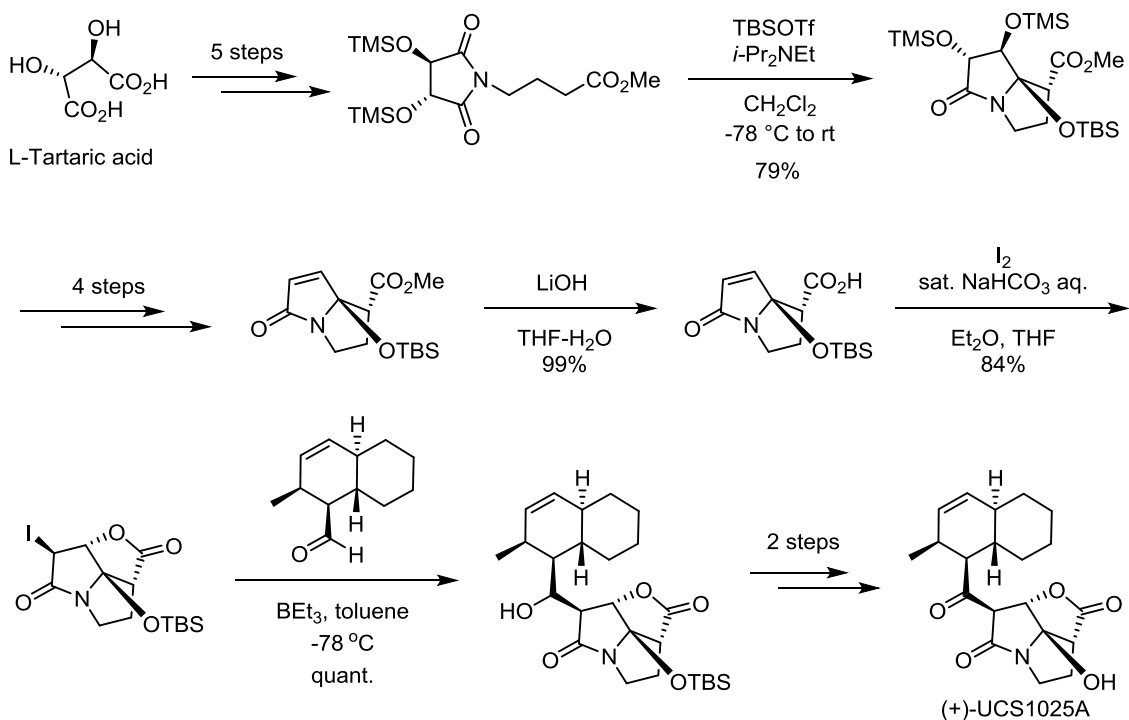


Scheme 1-1-5



そこで先に Hoyo らが確立した光学活性な二環性ラクタムを経由する新たな合成計画を立案し、これを検討することによってその不斉全合成を達成した。ここでは光学活性な L-酒石酸を出発原料として用い、メチルエステルを有するイミドへと導いた後、Hoyo らによって報告されたジアステレオ選択的な分子内アルドール型の反応を行うことによって二環性ラクタムを光学活性体として得た。この化合物に対して数工程の反応で不飽和部位を導入することにより、メチルエステルを有する α , β -不飽和ラクタムへと誘導した。さらに加水分解とヨードラクトン化反応を順次行うことでピロリジジノンフラグメントに導いた後、別途合成したデカリン骨格部位とのラジカル付加反応による連結を経て、全合成を達成している (Scheme 1-1-6)²³。

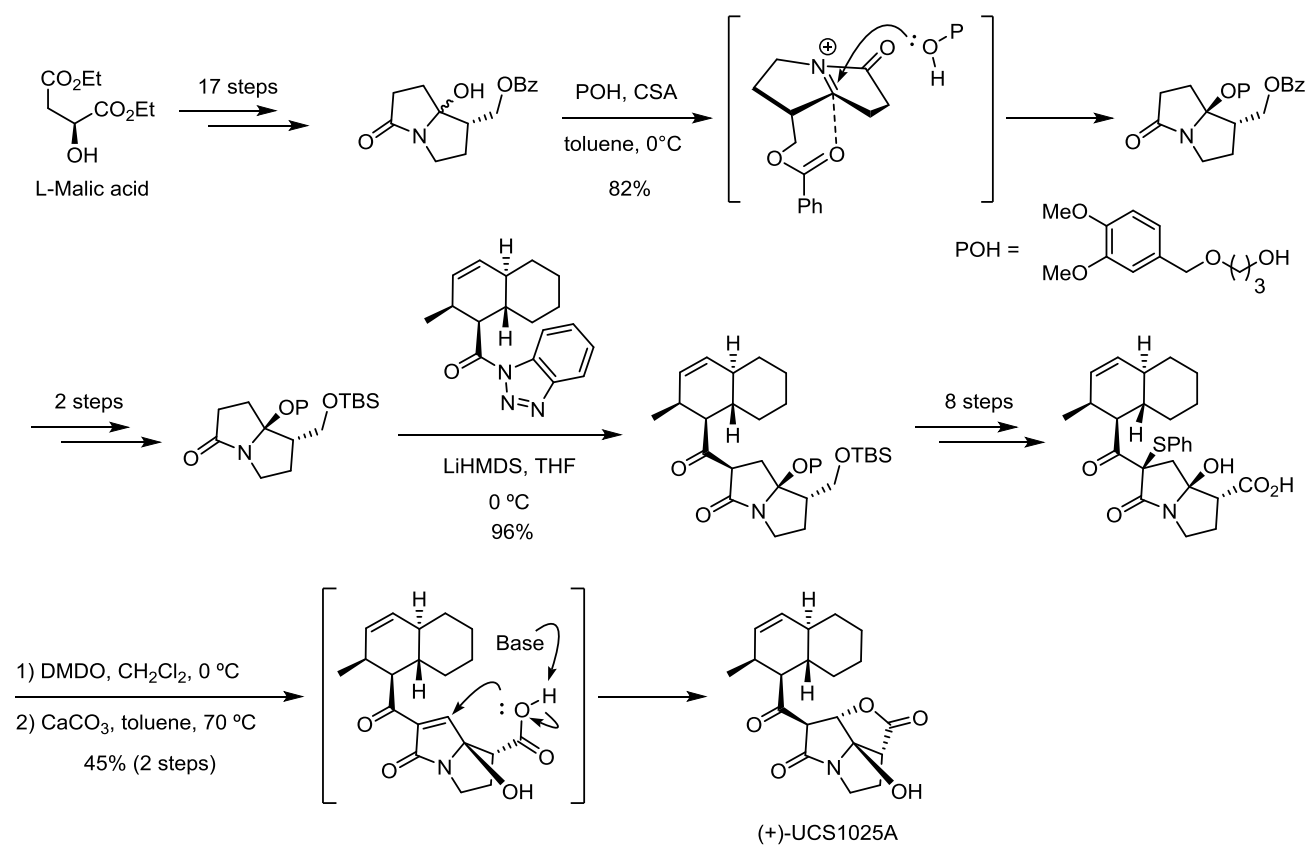
Scheme 1-1-6



このように Danishefsky らによって確立されたコンバージェントな三環性ピロリジジノン類の合成法は、後に Nicolaou らによって CJ-16,264 の不斉全合成の際に応用されるなど²⁸⁾、極めて完成度の高い合成法であると考えられる。しかしながらその一方で、この合成法においてはピロリジジノンフラグメントとデカリンフラグメントを適応範囲の狭いラジカル反応で連結しているため、両フラグメントをラジカル反応に適応した構造で合成することが必須である。また、このようなラジカル反応を利用していることから、カルボキシル基を有する二環性化合物からエノラートを発生させて、デカリンフラグメントとの縮合反応を行うことは困難であることも推測できる。

これに対して菅らのグループでは、独自の合成戦略に基づいた不斉全合成を達成している。ここでは光学活性なリンゴ酸から多段階の反応を行うことによって飽和の二環性ラクタムをジアステレオマー混合物として得た。このジアステレオマー混合物から酸性条件下で生成するベンゾイル基からの隣接基関与を受けたイミニウムイオン中間体に対して、第一級アルコールのジアステレオ選択的な反応を進行させることによって、二環性化合物を単一のジアステレオマーとして得た。この二環性化合物の保護基をベンゾイル基から TBS 基に変換した後、別途合成したデカリンフラグメントとの Claisen 型の縮合反応を行うことにより、デカリン骨格部位を導入した。その後、シリルエーテルのカルボン酸への変換、ラクタム環の不飽和化、および分子内 oxy-Michael 反応による三環性ピロリジジノン部位の構築を順次行うことにより、不斉全合成を達成している (Scheme 1-1-6)²⁶⁾。

Scheme 1-1-6



昔らによって確立された方法は、その独自性は高いものの、第一級アルコールの保護、脱保護を繰り返すなど、工程数が長く、結果的に低収率となっている点で必ずしも効率的な方法とは言い難い。

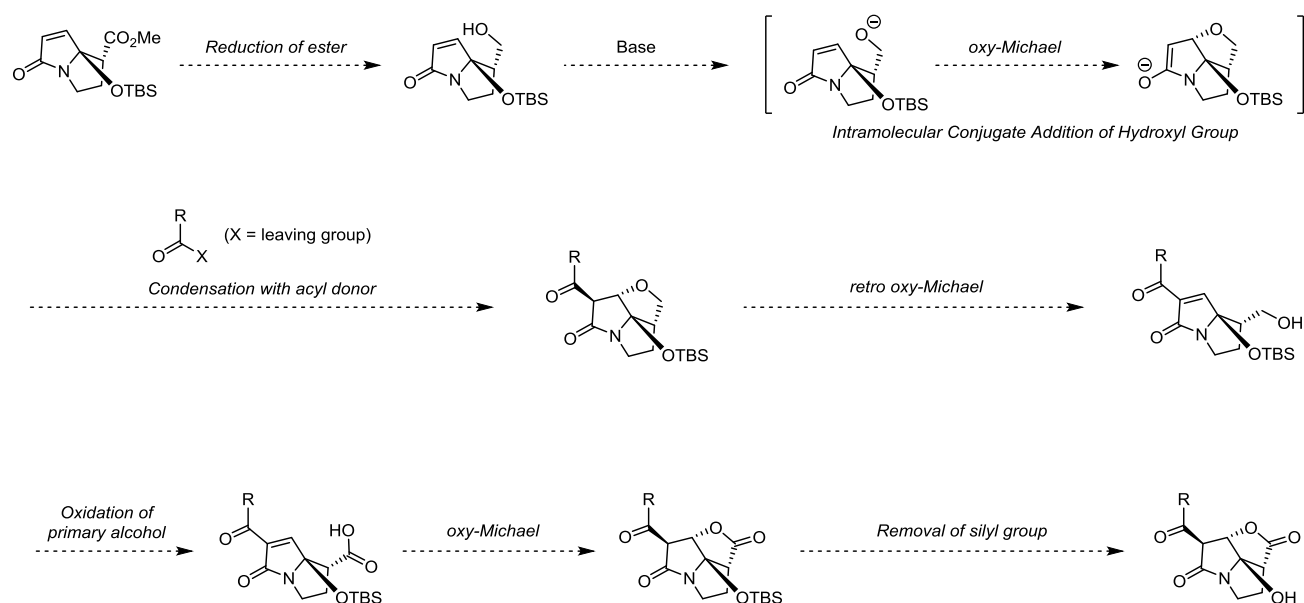
このような背景の下、筆者は天然由来生物活性物質である三環性ピロリジジノン類の全合成研究を行うにあたり、コアとなる三環性ピロリジジノン骨格の効率的な構築法を確立する必要があるものと考えた。次節ではその詳細について述べる。

第二節 三環性ピロリジジノン骨格の新規効率的構築法の確立

前節では、これまでに報告されている三環性ピロリジジノン類の合成法について概観した結果、Danishefsky らによって確立された方法はラジカル反応を経由するため、用いることができる基質が限られている点、菅らによって確立された方法は、保護、脱保護を繰り返すため、工程数が長く、全合成に不向きな方法であることが問題点として明らかになった。そのため、筆者は天然由来生物活性物質である三環性ピロリジジノン類の全合成研究を行うにあたり、コアとなる三環性ピロリジジノン骨格の新たな戦略な基づいた効率的な構築法を確立する必要があるものと考えた。

そこで筆者は三環性ピロリジジノン骨格の新たな構築法を確立すべく、三環性ピロリジジノン類が有するマスキングされた Michael acceptor としての興味深い性質に着目することによって、この性質からインスパイアされた Michel 反応と retro Michel 反応を繰り返す新たな合成戦略を立案した。ここではまず、Hoye らによって報告された二環性ラクタム²⁴⁾のエステル部位を選択的に還元することにより、分子内に第一級アルコールを有する不飽和ラクタムが得られるものと考えた。続いて、この化合物に塩基を作用させることにより、第一級アルコールの分子内 oxy-Michael 反応を通じてラクタム環上にエノラートイオンを生じさせることができれば、これにアシル供与体を作用させる Claisen 型の縮合反応を行うことにより、デカリン骨格部位の導入を達成できるものと考えた。その後、ラクタムの α 位の脱プロトン化に伴って起こると予想される retro oxy-Michael 反応によって第一級アルコールを再生させた後、カルボン酸への酸化を行うことができれば、不飽和ラクタム部位に対する分子内 oxy-Michael 反応が進行することにより、三環性ピロリジジノン骨格が構築できるものと考えた。最後にヘミアミナル部位の脱保護を行うことによって、望みの三環性ピロリジジノン類の合成が達成できるものと考えた (Scheme 1-2-1)。

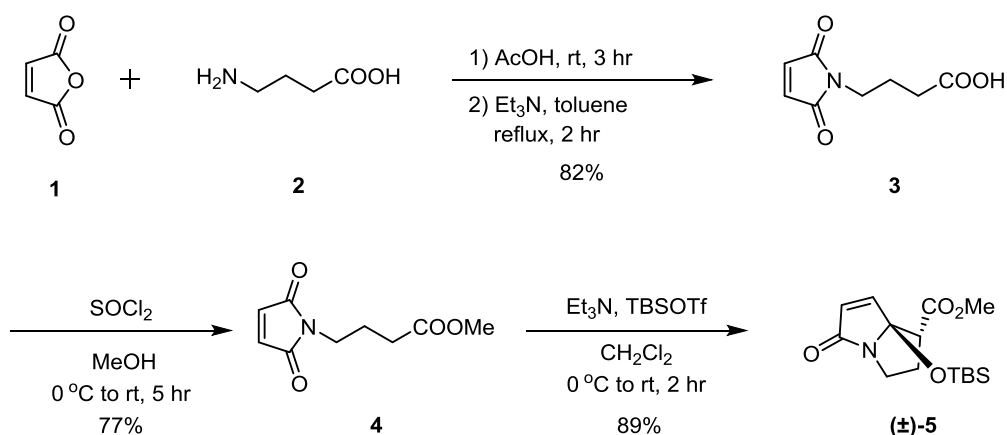
Scheme 1-2-1



このような新たな合成戦略に基づいた、三環性ピロリジジノン骨格の構築法を確立すべく、まずは天然由来生物活性物質におけるデカリン骨格部位をシクロヘキサン環に簡略化したラセミ体のモデル化合物の合成から検討を開始した。

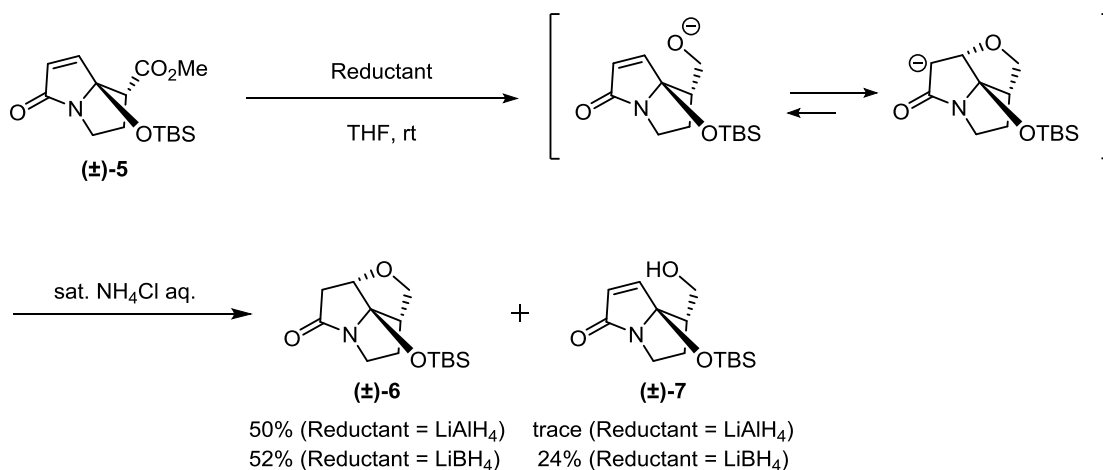
まず、Hoye らによって報告されている方法に従い²⁴⁾、マレイン酸無水物 **1** と γ -アミノ酪酸 **2** を出発原料とした脱水縮合反応によりマレイミド **3** を合成した。このマレイミド **3** が有するカルボキシル基をメチルエステルへと変換することで **4** に導き、TBSOTf、Et₃N を作用させる条件下でジアステレオ面選択的な分子内アルドール型の反応を行うことによって二環性ラクタム **5** を得た (Scheme 1-2-2)。

Scheme 1-2-2



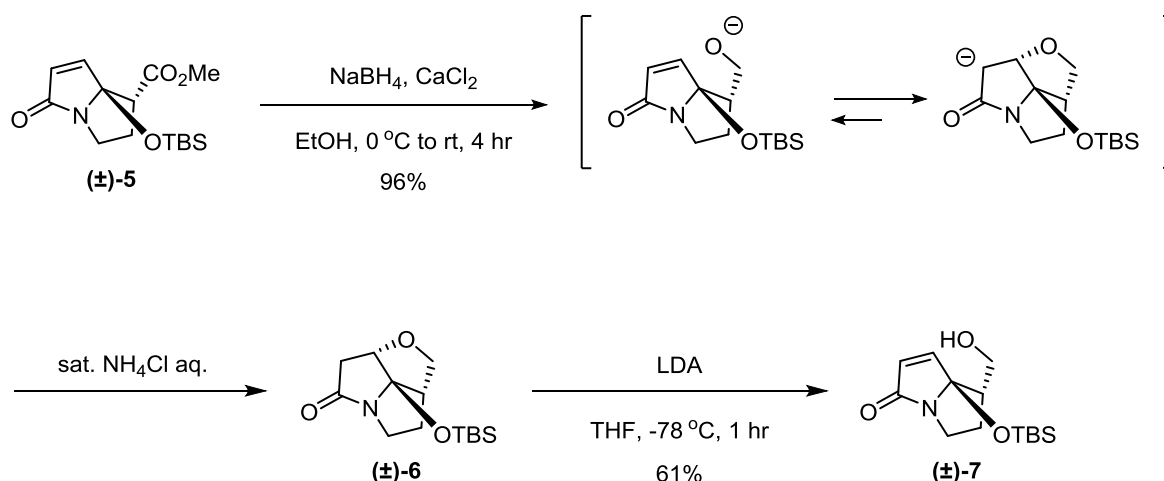
この二環性ラクタム **5** のエステル基を第一級アルコールへと選択的に還元すべく、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウムをそれぞれ作用させたところ、望みの不飽和ラクタム **7** が得られたが、その収率は満足いく水準には達しなかった。この一方で、主生成物としてエステル部位が選択的に還元されて生じた第一級アルコキシドの α 、 β -不飽和ラクタム部位に対する分子内 oxy-Michael 反応までもが進行した三環性化合物 **6** が得られることを見出した (Scheme 1-2-3)。

Scheme 1-2-3



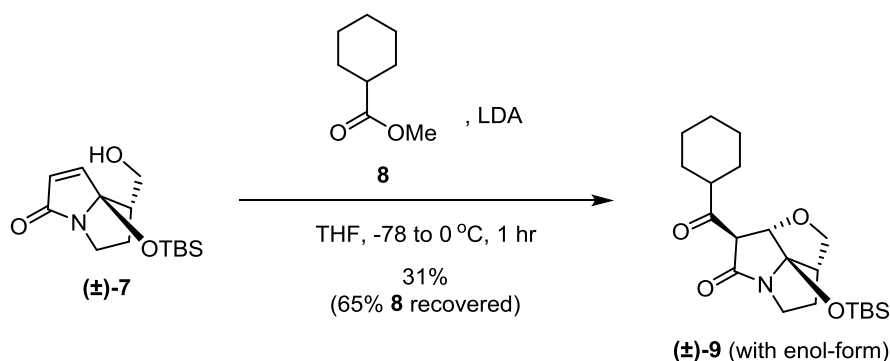
三環性化合物 **6** が中程度の収率で得られた一方で、望みの不飽和ラクタム **7** が収率よく得られなかった理由について、非プロトン性溶媒中での還元反応では、エステル部位の還元で生じた求核性の高い第一級アルコキシドがプロトン化を受けることなく、分子内 oxy-Michael 反応を連続的に引き起こしたものと考えた。ここで筆者は、Brown らによって報告されている EtOH 溶媒中、塩化カルシウムと水素化ホウ素ナトリウムを組み合わせ用いる条件下でエステル部位の還元反応を行っている条件に着目した^{29, 30)}。この反応条件を用いれば、エステルの還元で生じた第一級のアルコキシドが EtOH によって速やかにプロトン化され、求核性を失うために望みの不飽和ラクタム **7** が得られるものと考えた。そこで、このような条件下で実際に反応を試みたが、予期に反して、この場合には三環性化合物 **6** のみが高収率で得られる結果となった。そこで、この三環性化合物 **6** に塩基として LDA を作用させる条件下で *retro* oxy-Michael 反応を行ったところ、低温下では中程度の収率で望みの不飽和ラクタム **7** を得ることができた (Scheme 1-2-4)。

Scheme 1-2-4



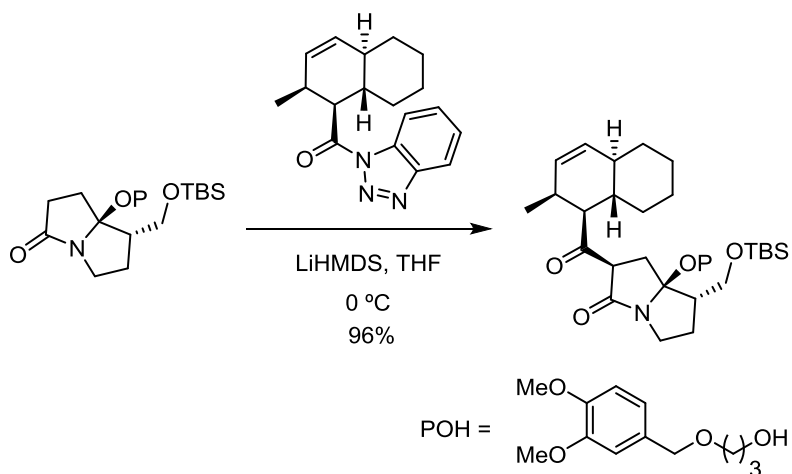
このようにして得られた不飽和ラクタム **7** の α 位にアシル基を導入すべく、シクロヘキサンカルボン酸メチル **8** をモデル基質として用いて Claisen 型の縮合反応について検討した。その結果、不飽和ラクタム **7** とシクロヘキサンカルボン酸メチル **8** との混合物に対して、塩基として LDA を作用させる条件下で望みの縮合反応が進行し、低収率ながらも対応するアシル化体 **9** をケト-エノール互変異性体の混合物 (keto : enol = 1 : 1) として得ることができた (Scheme 1-2-5)。

Scheme 1-2-5



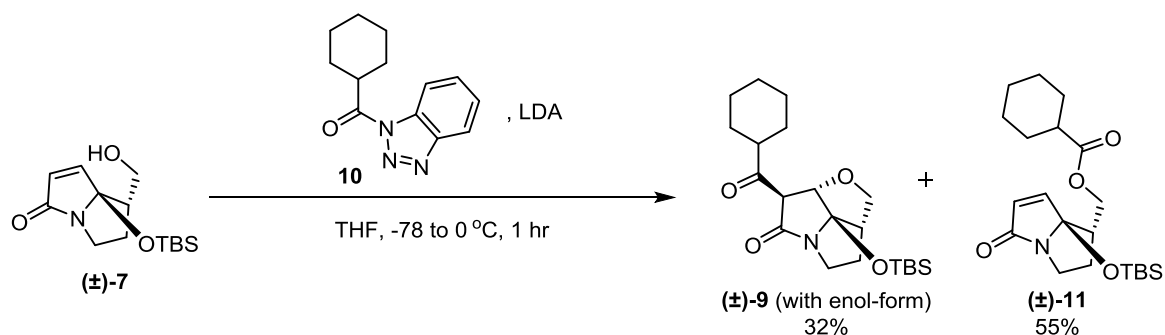
上述した反応条件においてはシクロヘキサンカルボン酸メチル **8** の残留がみられた。そのため、筆者はメチルエステル部位の求電子性はアシル供与体として不十分であり、この部位の求電子性を向上させることができれば収率の向上につながるものと考えた。ここで筆者は昔らが UCS1025A の全合成の際における Claisen 縮合の基質として、benzotriazole を脱離基として有するアシル供与体を用いていることに着目した (Scheme 1-2-6)²⁶⁾。このようなアシル供与体は極めて高い求電子性を有しているにも関わらず、単離可能であるという有用な性質を有している。

Scheme 1-2-6



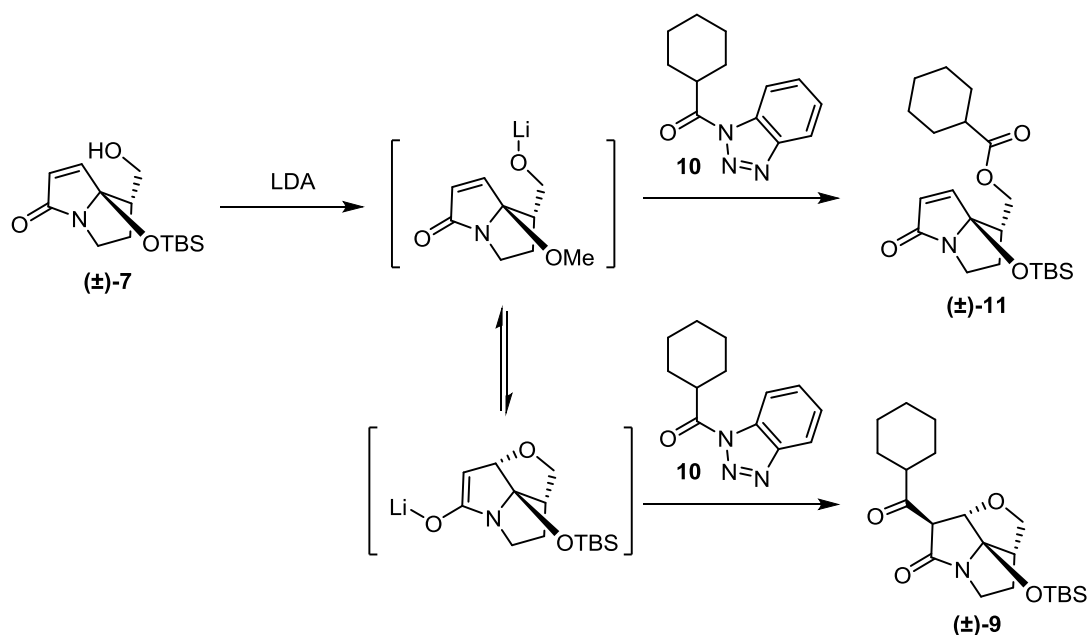
そこで実際に benzotriazole を有するアシル供与体 **10** を用いて、不飽和ラクタム **7** との Claisen 型の縮合反応を試みた。その結果、アシル供与体 **10** の残留はみられなくなったが、低収率で望みのアシル化体 **9** 得られるとともに、*O*-アシル化体 **11** が中程度の収率で得られる結果となった (Scheme 1-2-7)。

Scheme 1-2-7



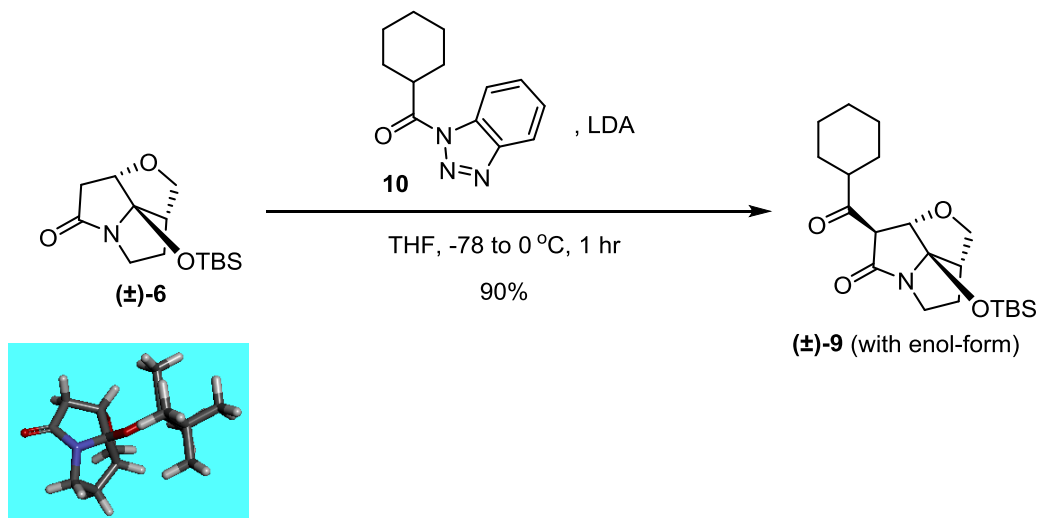
望みのアシル化体 **9** とともに *O*-アシル化体 **11** が得られた理由については、不飽和ラクタム **7** に LDA を作用させることによって生じたリチウムアルコキシドがアシル供与体 **10** と速やかに反応した結果、*O*-アシル化体 **11** が優先して得られたものと考えた。一方で、リチウムアルコキシドは平衡的にリチウムエノラートに変換され、アシル供与体 **10** と反応した結果、一部望みのアシル化体 **9** が得られたものと考えた (Scheme 1-2-8)。

Scheme 1-2-8



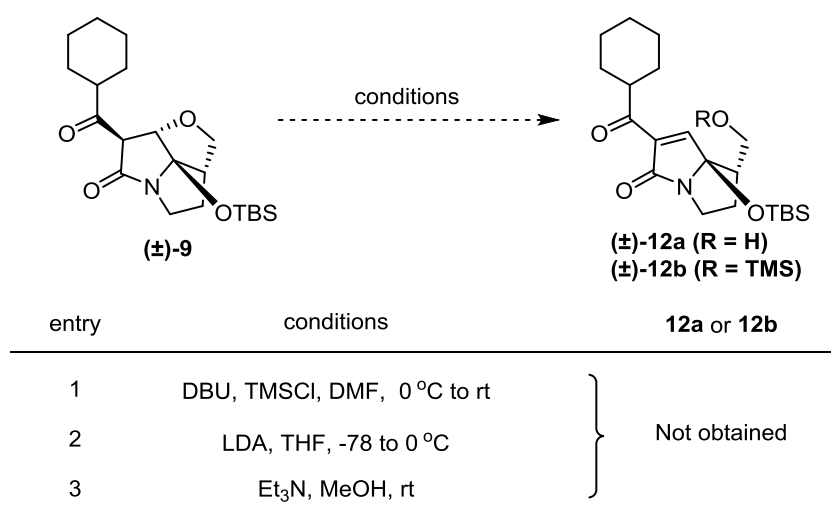
そこで筆者は不飽和ラクタム **7** の合成中間体である三環性化合物 **6** に対して LDA を作用させることによって高濃度で生じるエノラートイオンを速やかにアシル供与体 **10** との縮合反応に用いることができれば、望みのアシル化体 **9** の収率を向上させるとともに、工程数の短縮につながるものと考え、実際に反応を試みた。その結果、先ほどよりも良好な収率で望みのアシル化体 **9** が得られることを見出した (Scheme 1-2-9)。

Scheme 1-2-9

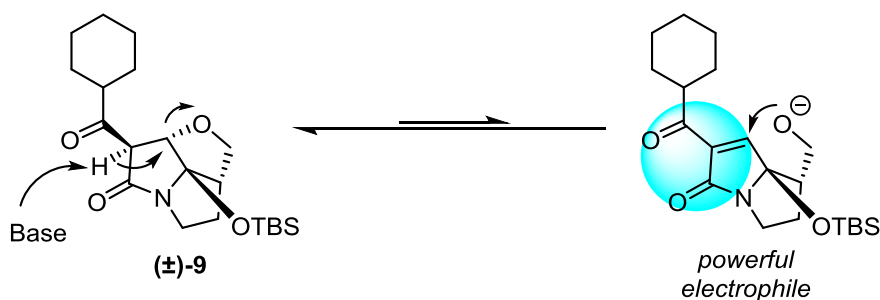


続いて、このようにして得られたアシル化体 **9** に対して、塩基を作用させる条件下で、*retro oxy-Michael* 反応による開環を試みた。しかしながら、いずれの反応条件においてもレトロオキシマイケル体 **12** を得ることはできなかった (**Scheme 1-2-10**)。アシル基を導入する以前には *retro oxy-Michael* が進行していたにもかかわらず、レトロオキシマイケル体 **12** が得られなかった理由については、塩基性条件下においてアシル化体 **9** の *retro oxy-Michael* 反応と *oxy-Michael* 反応が平衡状態にあるが、アシル基を導入したことにより、 α , β -不飽和ラクタム部位の求電子性が向上した結果、その平衡が閉環体 **9** に有利なものにあっていることによるものと推測した (**Scheme 1-2-11**)。

Scheme 1-2-10



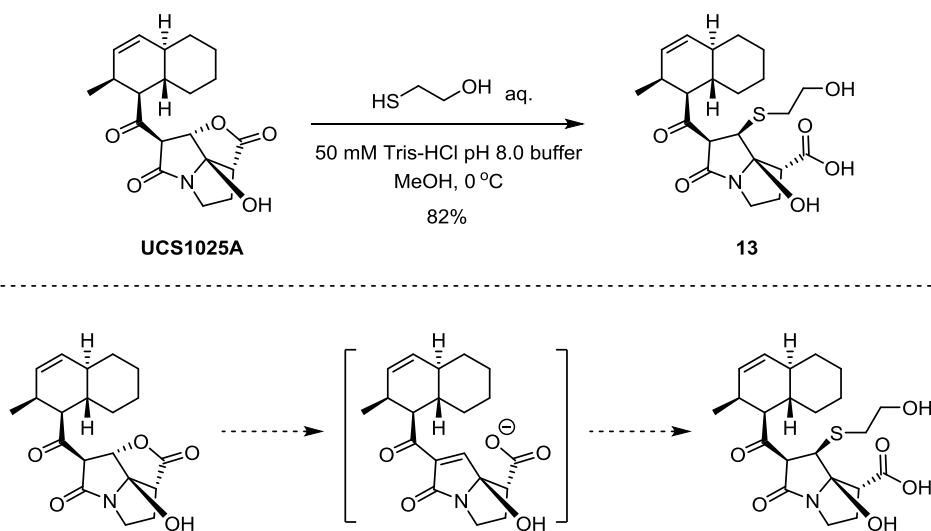
Scheme 1-2-11



このように塩基性条件下でアシル体 **9** からレトロオキシマイケル体 **12** を得ることが困難であることが明らかになったため、筆者は合成戦略を見直す必要があるものと判断した。

ここで筆者は、2001年に協和発酵工業によって報告されている UCS1025A に対して弱塩基性条件下でチオール類を共存させることによって、スルフィド構造を有する開環体 **13** を合成している反応条件に着目した (Scheme 1-2-12)¹⁸⁾。ここではプロトン性溶媒中、弱塩基性条件下で平衡的に生じた Michael acceptor に対して、カルボキシレートイオンよりも求核性の高いチオラートイオンによる thio-Michael 反応が進行することによって、開環体 **13** が生じているものと考えた。

Scheme 1-2-12

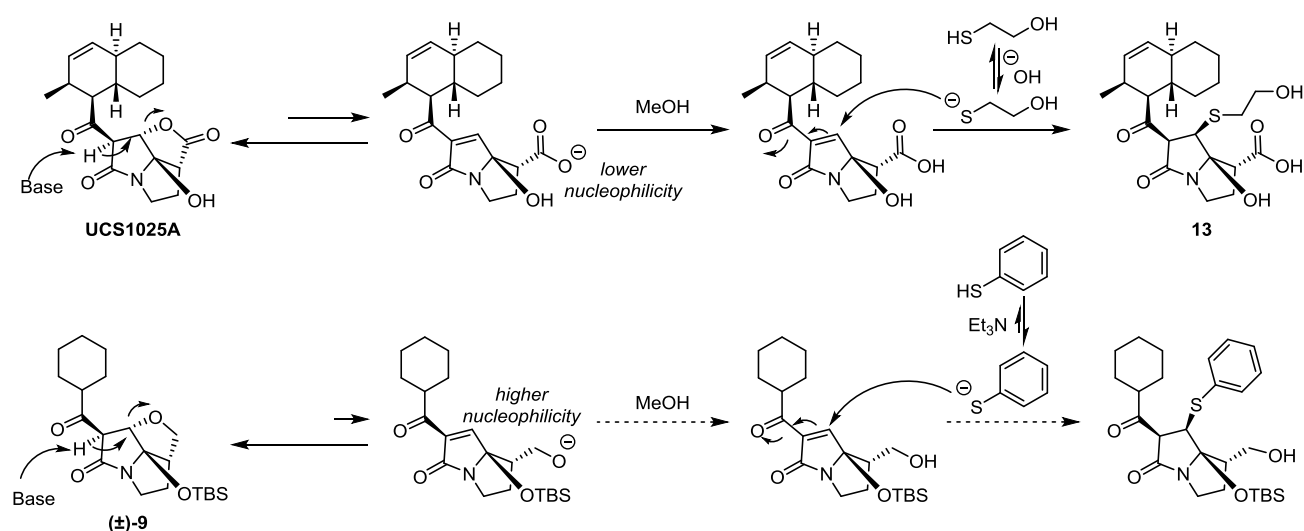


そこで筆者は、このように平衡的に生じると推測されるレトロオキシマイケル体 **12** の Michael acceptor を求核性の高いチオラートイオンで捕捉することを基盤とした新たな合成戦略を立案するため、ポイントとなる以下の二点の考察を行った。

- ① *retro oxy-Michael* 反応で生じた Michael acceptor を速やかに捕捉できる求核性の高いチオールの選択
- ② Michael acceptor を捕捉した結果として生じるスルフィドから Michael acceptor を再生させる方法

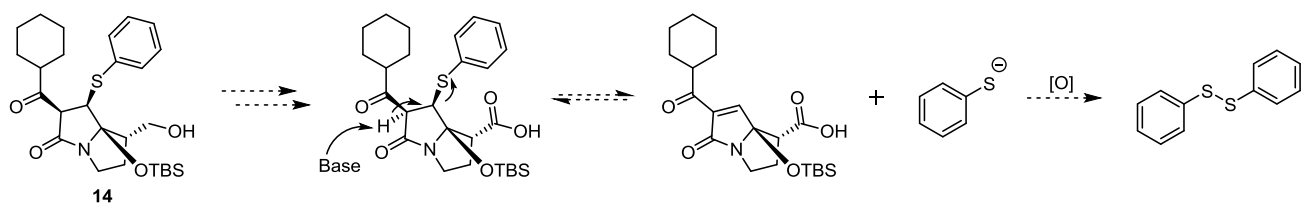
まず、一点目に関して、Scheme 1-2-12 に示した例では UCS1025A から *retro oxy-Michael* 反応によってカルボキシレートイオンが生成しているが、アシル化体 **9** からはより求核性が高いアルコキシドイオンが生じる。すなわち、アシル化体 **9** の平衡は UCS1025A と比較して、より閉環側に傾きやすい環境下にあるものと考えた。そのため、プロトン性溶媒中で反応を行うことで *retro oxy-Michael* 反応によって生じたアルコキシドイオンをプロトン化して求核性を低下させた後、生じた Michael acceptor を直ちに捕捉できるような高い求核性を有するチオールを選択する必要がある。ここでは弱塩基条件下においてもチオラートイオンが高い濃度で生成するベンセンチオールを用いることによってこれを解決できるものと考えた (Scheme 1-2-13)。

Scheme 1-2-13

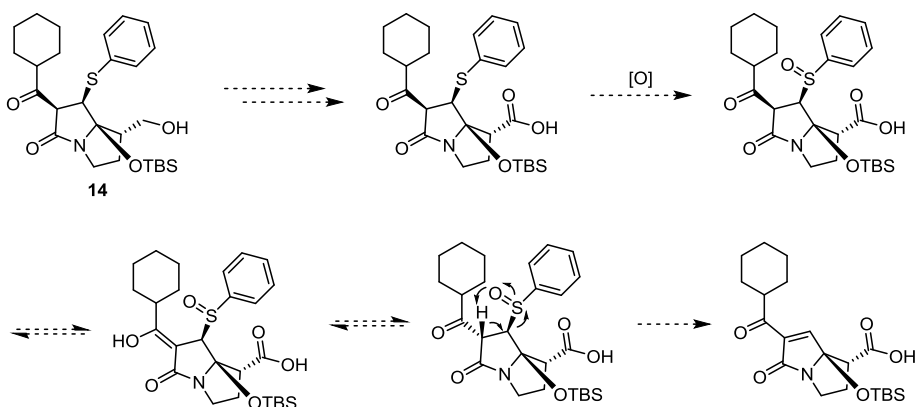


二点目の Michael acceptor を再生させる方法に関しては、ふたつの方法を立案した。まずひとつめは、酸化剤の存在下、スルフィドに対して塩基を作用させることによって *retro thio-Michael* 反応で生じた求核性を有するチオラートイオンをジスルフィドに酸化することができれば、不可逆的に *retro thio-Michael* 反応が進行し、Michael acceptor を再生することができるものと考えました (Scheme 1-2-14)。ふたつめとして、生じた第一級アルコールをカルボン酸に酸化した後、スルフィド部位に対して酸化剤を作用させることによって、スルホキシドへと導き、*syn* 脱離を引き起こすことによって不飽和部位を再生する方法である (Scheme 1-2-15)。また、用いる酸化剤に関しては、チオラートイオンからジスルフィドへの酸化およびスルフィドからスルホキシドへの酸化、どちらも温和な条件下で進行することが知られている過ヨウ素酸ナトリウムを用いることとした^{31,32}。

Scheme 1-2-14

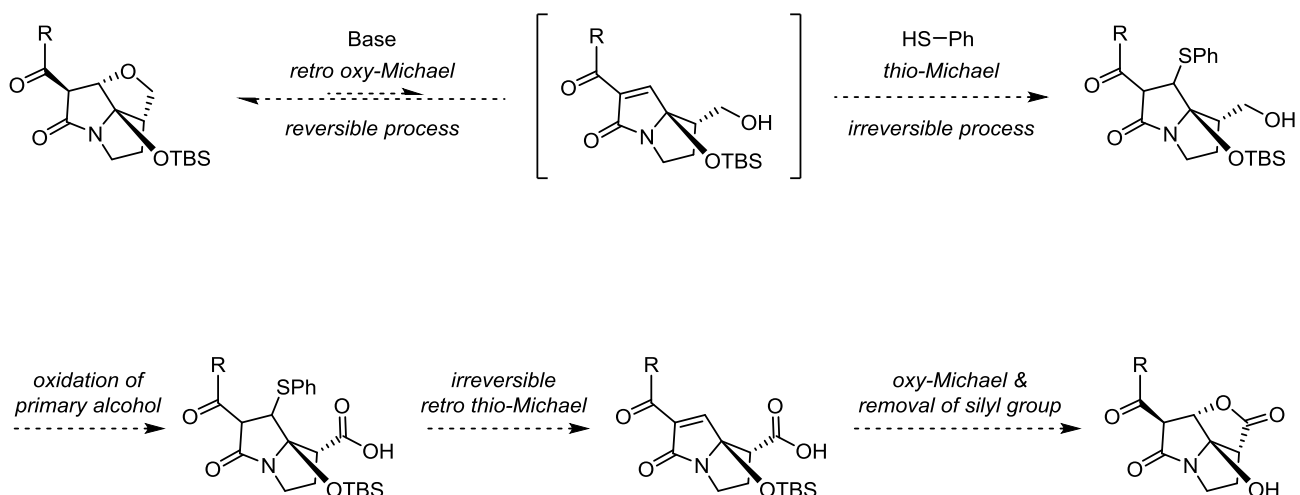


Scheme 1-2-15



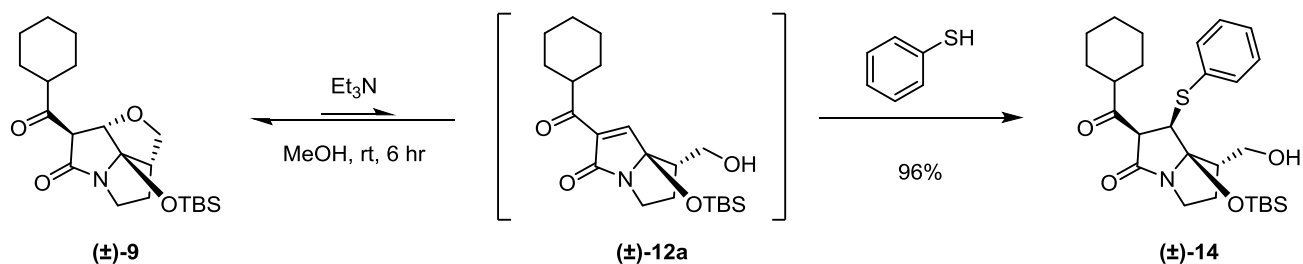
このような考察の下、筆者は平衡的に生じたレトロオキシマイケル体の **Michael acceptor** 対して求核性の高いチオラートイオンを付加させる戦略を基盤とする新たな合成戦略を立案した。ここでは先に得られたアシル化体に対して、塩基性条件下での *retro oxy-Michael* とベンゼンチオールとの *thio-Michael* 反応を連続的に進行させることによりスルフィド構造を有する開環体が得られるものと考えた。この際に生じる第一級アルコールをカルボン酸まで酸化した後、過ヨウ素酸ナトリウムを酸化剤として用いることによって、スルフィド部位の不可逆的な脱離反応を行うことにより、 α , β -不飽和ラクタム部位を再生することができれば、カルボン酸部位の分子内 *oxy-Michael* 反応とヘミアミナル部位の脱保護反応を経て、望みの三環性ピロリジジノン骨格を構築できるものと考えた (**Scheme 1-2-16**)。

Scheme 1-2-16



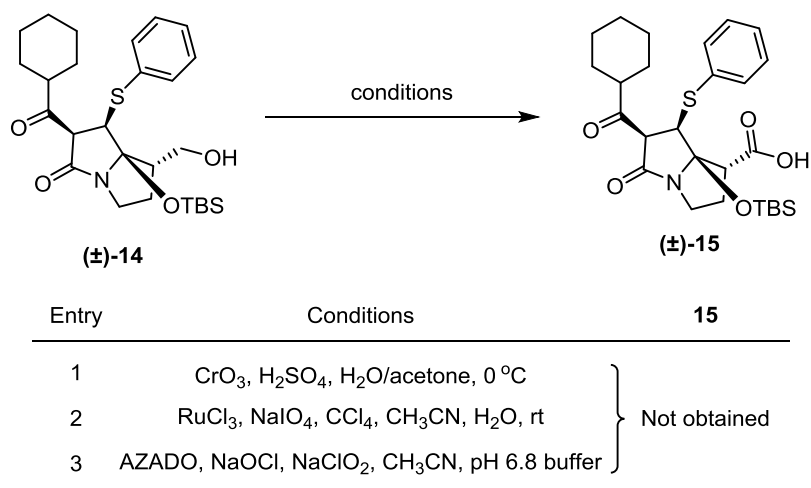
このような新たな戦略に基づいて実際の検討を行った。まず、先に得られたアシル化体 **9** に対して、プロトン性溶媒中、塩基としてトリエチルアミンを用いる条件下でベンゼンチオールを作用させたところ、予期したように *retro oxy-Michael* 反応と *thio-Michael* 反応が連続的に進行したスルフィド構造を有する開環体 **14** を高収率で得ることに成功した (Scheme 1-2-17)。

Scheme 1-2-17

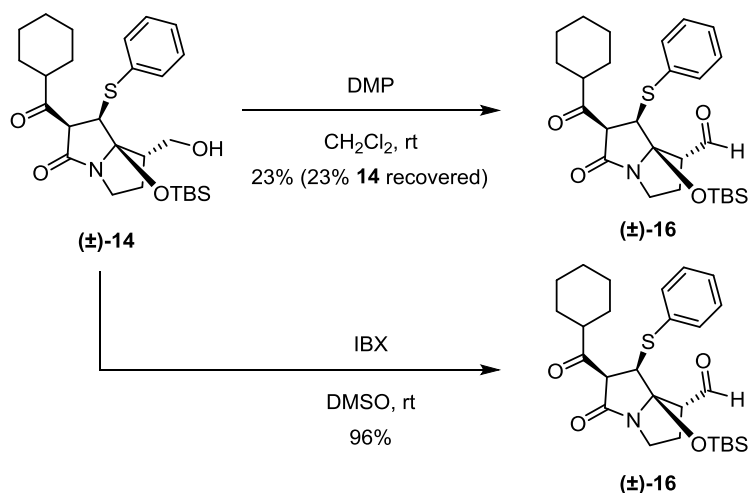


続いて、得られた開環体 **14** の第一級アルコールをカルボン酸 **15** に誘導するための検討を行った。まず、第一級アルコールを一段階でカルボン酸へ導くべく、Jones 酸化、四酸化ルテニウム³³⁾を用いた酸化反応、および AZADO 酸化³⁴⁾を試みたが、反応系中は複雑化し、望みのカルボン酸 **15** を得ることはできなかった (Scheme 1-2-18)。そこで、より温和な条件下で酸化反応を行うべく、一度アルデヒドを単離した後、カルボン酸へ導くことを計画した。そこでまず、アルデヒドを導くべく、Dess-Martin 酸化を試みた。その結果、望みのアルデヒド **16** が得られたものの、その収率は満足のいく水準には達しなかった。その一方で、IBX 酸化を試みたところ、良好な収率で望みのアルデヒド体 **16** を得ることができた (Scheme 1-2-19)。

Scheme 1-2-18

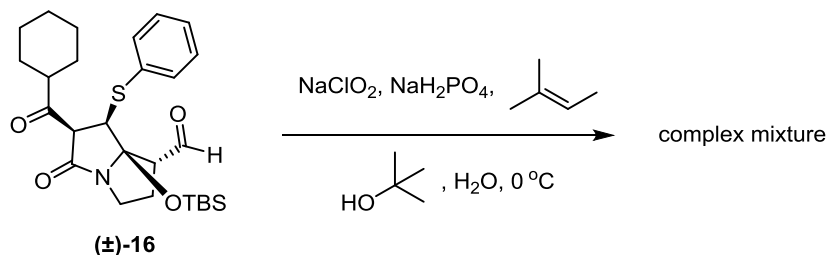


Scheme 1-2-19



このようにして得られたアルデヒド **16** に対して最も温和な酸化条件のひとつとして知られている Pinnick 酸化によってカルボン酸 **15** への誘導を試みたが、この場合には反応系中が複雑化し、目的化合物の生成を確認することはできなかった (Scheme 1-2-20)。

Scheme 1-2-20



Pinnick 酸化および第一級アルコールから直接カルボン酸に導く酸化反応によって望みの化合物が得られなかった理由について筆者は、亜塩素酸ナトリウムを初めとする酸化剤の酸化力によってアルデヒド部位の酸化だけでなく、スルフィド部位の酸化反応も同時に起こることが反応系中の複雑化につながったものと考えた。

これらの実験結果を受けて筆者は、スルフィド部位に影響を与えることなく、まず第一級アルコールをカルボン酸に酸化する反応条件の確立が必須であるものと考えた。ここで 2002 年に Giannis らによって報告された、第一級アルコールから活性エステルを経由してワンポットでカルボン酸に導く反応に着目した³⁵⁾。ここではアリル位やベンジル位を含むさまざまな第一級アルコールに対して IBX を作用させることによって、アルデヒドに導いた後、*N*-hydroxysuccinimide (NHS) **17** や 2-hydroxypyridine (HYP) **18** を作用させることで生じるヘミアセタールに対してさらに IBX の酸化反応が進行することによって活性エステルが導かれる。最後に塩基性水溶液による後処理を行うことによって、収率よくカルボン酸が得られるというものである (Scheme 1-2-22、Figure 1-2-1)。

Scheme 1-2-22

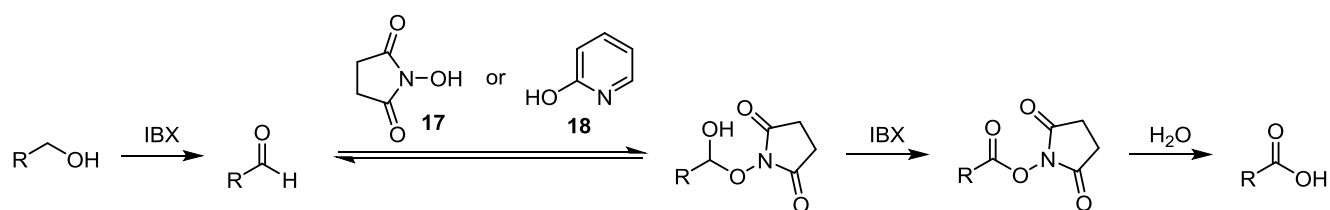


Figure 1-2-1

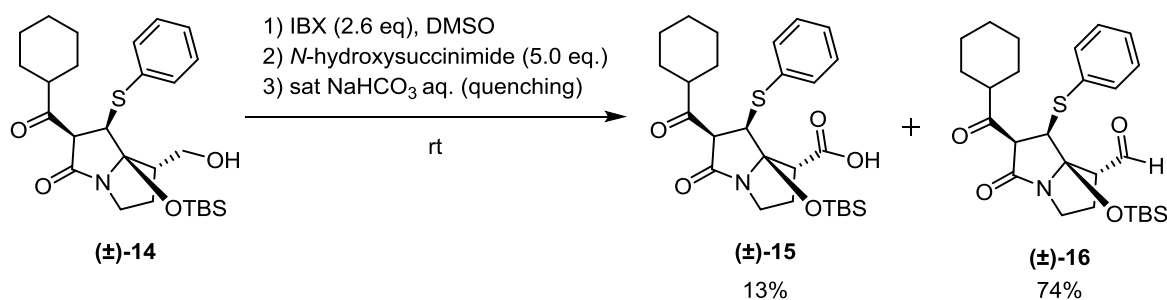
Entry	Substrate	Method	Product	yield
1		HYP*		91
2		HYP		91
3		HYP		85
4		NHS*		67
5		NHS		64
6		HYP		79
7		HYP		85
8		NHS		79
9		NHS		76
10		NHS		64

*HYP: *N*-hydroxypyridine

*NHS: *N*-hydroxysuccinimide

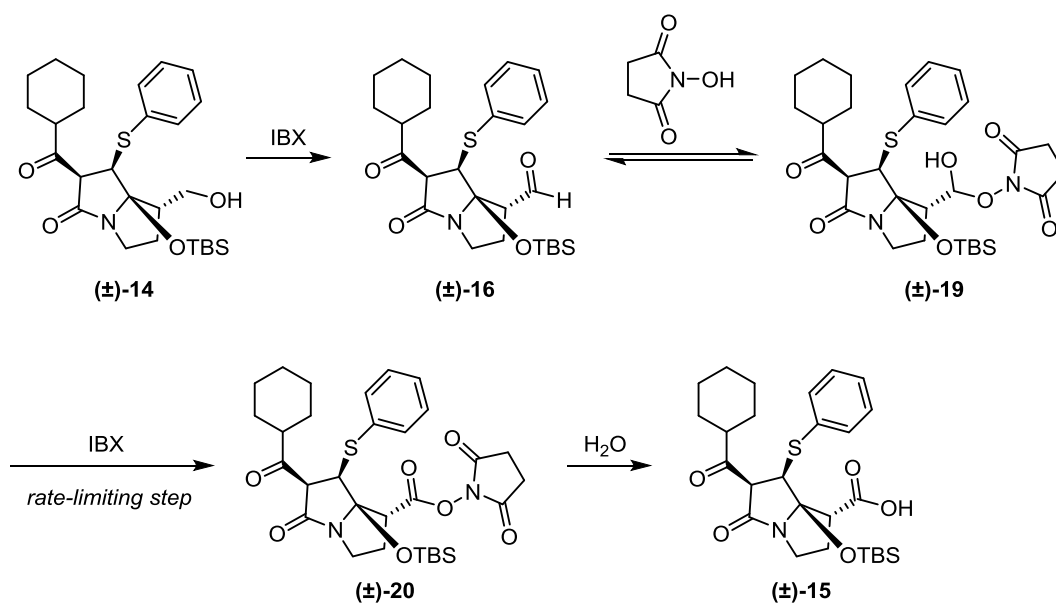
筆者は先の検討において、IBX を用いた酸化反応ではスルフィド部位の酸化は起こらないことを確認しているため、この反応条件を適用することによって、収率良く第一級アルコールをカルボン酸に変換することができるものと考えた。そこで、実際に先に得られた開環体 **14** に対してこのような反応条件を適用したところ、低収率ながらも望みのカルボン酸 **15** を得ることができた (Scheme 1-2-23)。

Scheme 1-2-23



カルボン酸 **15** を得ることはできたものの、その収率は満足のいく水準に達しなかった。その原因として反応中間体であるアルデヒド **16** の残留が認められた。本反応機構を考察すると、中間体であるアルデヒド **16** に対する *N*-hydroxysuccinimide の水酸基の付加によるヘミセタール **19** の生成は平衡反応であり、生じたヘミアセタール **19** が IBX による酸化を受けて活性エステル **20** が生じるステップが律速段階であるものと考えられる (Scheme 1-2-24)。

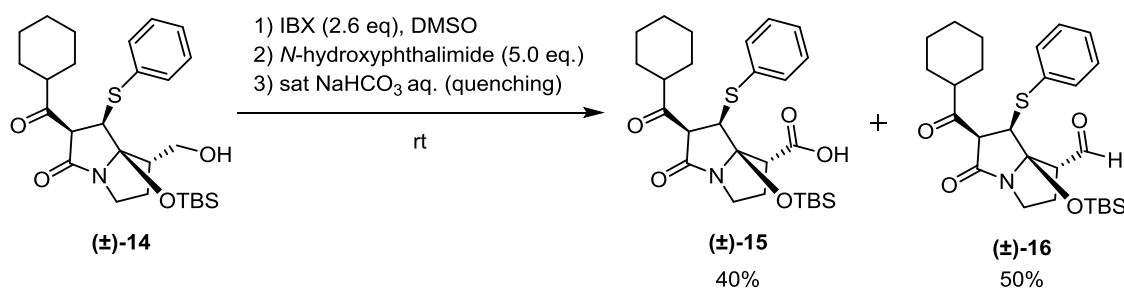
Scheme 1-2-24



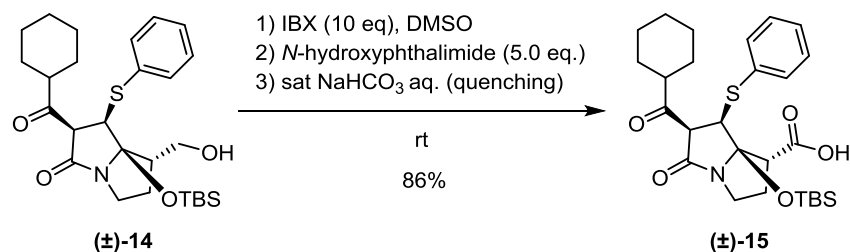
残留がみられたアルデヒド **16** を完全に生成物へと変換するためには、平衡反応で生じる **19** を経て **20** に至るステップの反応速度を向上させる工夫が必要であるものと考えた。そのためには IBX を過剰量用

いることで、不可逆のステップの反応速度を向上させるか、ヘミアセタールを生成するための試薬の求核性を向上させることで **16** と **19** の平衡反応を **19** 側へ偏らせれば収率の向上につながるものと考えた。そこで、*N*-hydroxysuccinimide ($pK_a = ca. 7.8$) の代わりとして、中性条件下ではより平衡的にアルコキシドイオンが生成し、求核性の向上が期待できる *N*-hydroxyphthalimide ($pK_a = ca. 6.1$) を用いれば、平衡が生成物側に偏り、収率の向上が期待できるものと考えた。そこで実際に反応を試みたところ、ややカルボン酸 **15** の収率の向上がみられた (**Scheme 1-2-25**)。さらに IBX を過剰量である 10 当量用いたところ予期したように反応中間体であるアルデヒド **16** は完全に消費され、良好な収率で望みのカルボン酸 **15** を得ることができた (**Scheme 1-2-26**)。

Scheme 1-2-25

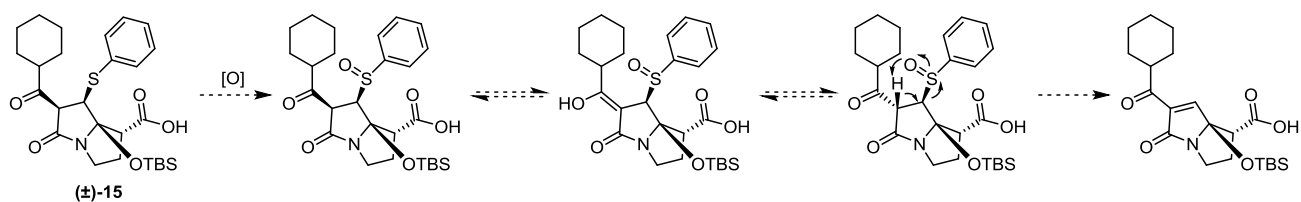


Scheme 1-2-26

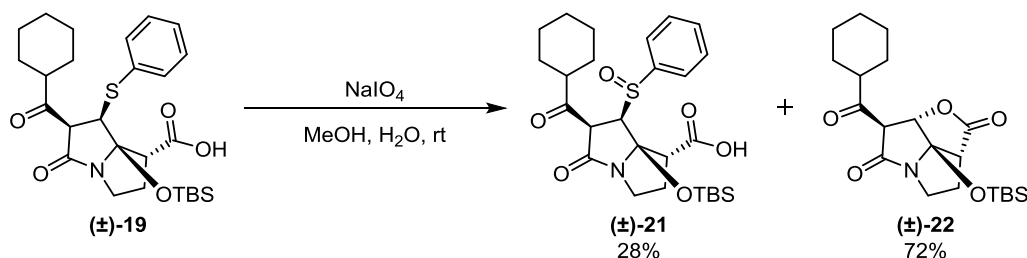


次に、このようにして得られたカルボン酸 **15** のスルフィド部位を不可逆的に脱離させる反応条件を確立すべく検討を行った。ここでは先に考察したように、得られたカルボン酸 **15** に対して過ヨウ素酸ナトリウムを作用させることによって、スルホキシドへと導き、分子内で *syn* 脱離を引き起こすことによって不飽和部位が再生できるものと考えた (**Scheme 1-2-27**)。そこで実際に実験を行ったところ、予期したように、スルフィド部分が酸化されたスルホキシド **21** が得られるとともに、スルホキシド **21** の脱離で再生した Michel acceptor に対するカルボン酸部位の分子内 oxy-Michael 反応が連続的に進行した、望みの三環性ピロリジジノン **22** が得られる結果となった (**Scheme 1-2-28**)。

Scheme 1-2-27

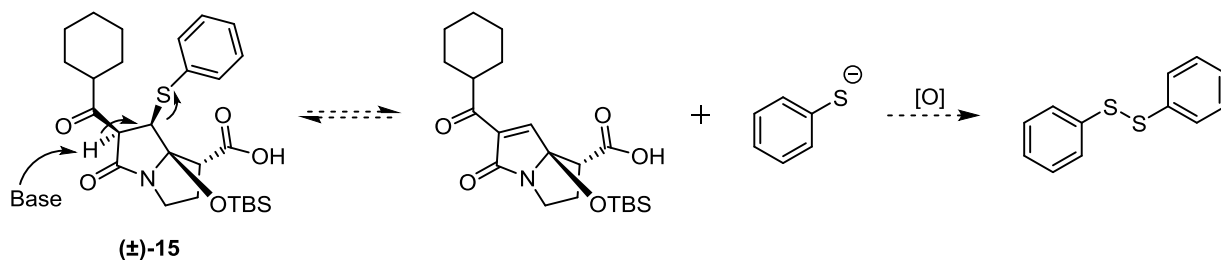


Scheme 1-2-28



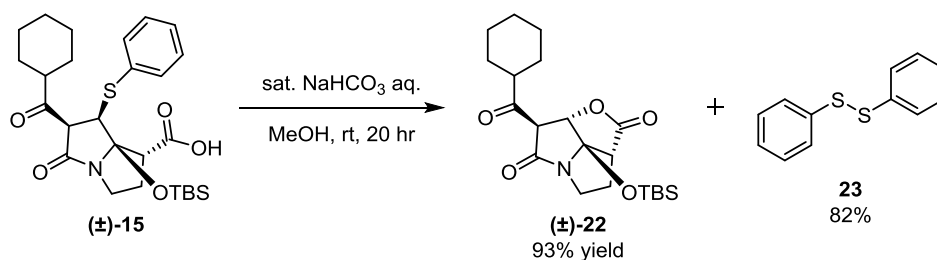
続いて得られたカルボン酸 **15** から Michael acceptor を再生するために立案したもう一方の反応条件の検討を行った。ここではカルボン酸 **15** に対して塩基性条件下で過ヨウ素酸ナトリウムを加えることによって *retro* thio-Michael 反応で生じたチオラートイオンが酸化を受けて求核性のないジスルフィドに変換されることによって、不可逆的に α , β -不飽和ラクタムが再生するものと考えた (Scheme 1-2-29)。

Scheme 1-2-29



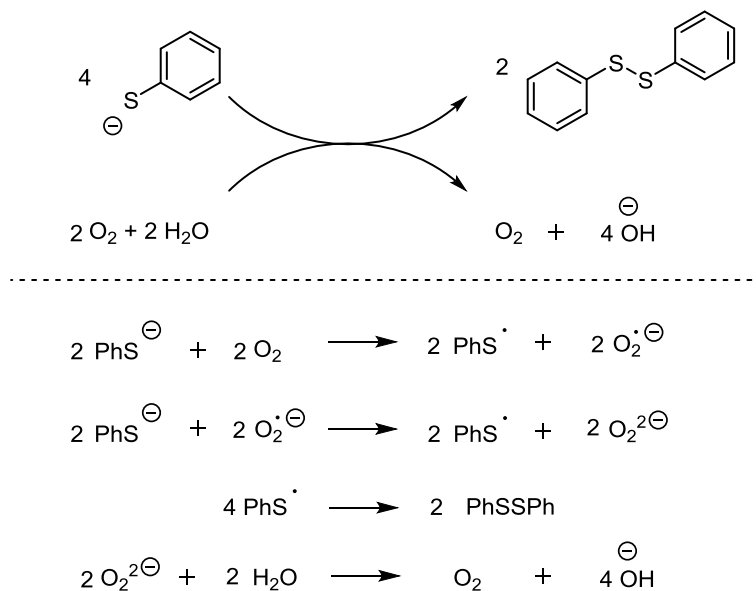
そこでまず、カルボン酸 **15** の塩基性水溶液に対する影響を明らかにするため、 MeOH 溶媒中、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌した。その結果、酸化剤を加えていないにもかかわらず、極めて緩やかに *retro* thio-Michael 反応と分子内 oxy-Michael 反応が連続的に進行し、三環性ピロリジジノン **22** が得られることが明らかになった (Scheme 1-2-30)。

Scheme 1-2-30



酸化剤を共存させていないにもかかわらず、脱離したチオラートイオンの逆反応が進行せずに三環性ピロリジジノンが高収率で得られた理由を明らかにすべく、反応混合物を詳細に解析した結果、この反応では副生成物としてジフェニルジスルフィド **23** が 82% の収率で得られていることがわかった。このことから、*retro thio-Michael* 反応によって脱離したチオラートイオンが空気酸化によって求核性のないジスルフィドへと変換されることにより、一連の反応が不可逆に進行しているものと考察した (Scheme 1-2-31)³⁶⁾。筆者は、この実験結果は第一級アルコール **14** に対するカルボン酸 **15** への酸化反応、*retro thio-Michael* 反応、分子内 *oxy-Michael* 反応の一連の反応をワンポット化できる可能性を示唆した極めて重要な知見であると考えた。

Scheme 1-2-31

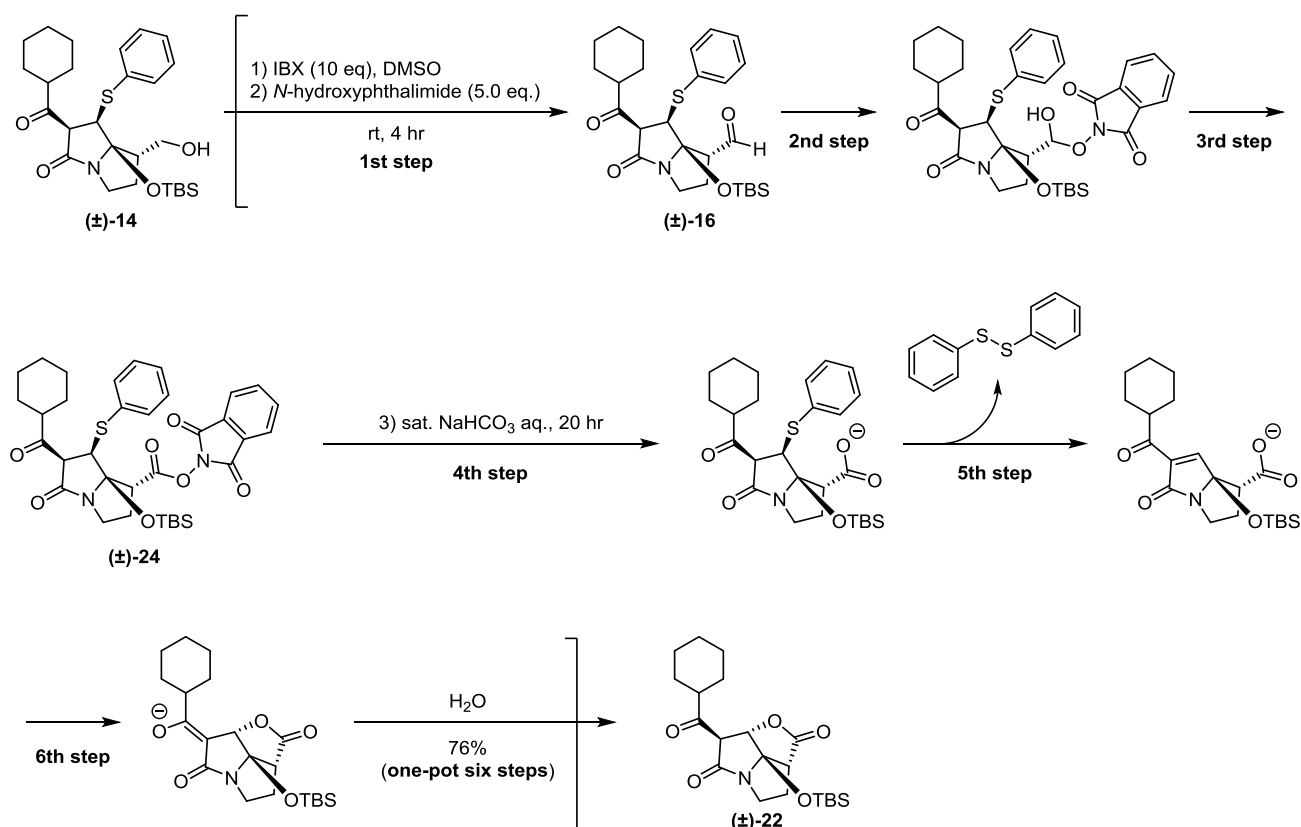


先に述べたように、筆者はこのような知見から、第一級アルコール **14** から活性エステルを導いた後、塩基性条件下で加水分解を行うとともに、反応液を長時間攪拌することによって、ワンポットで三環性ピロリジジノン骨格を構築できるものと考えて実際に検討を行った。

ここでは第一級アルコールを有する開環体 **14** に対して、IBX を作用させてアルデヒド **16** に導いた後、

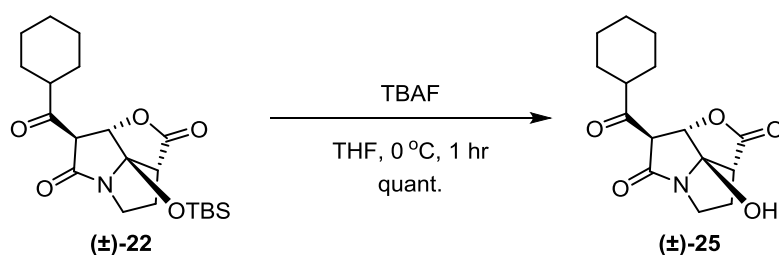
N-hydroxyphthalimide を加えることによって平衡的に生じたヘミアセタールが、IBX の酸化反応を受けることによって活性エステル **24** が生成したことを TLC 上で確認した。この反応混合物に対して炭酸水素ナトリウム水溶液を添加して 20 時間攪拌することによって極めて緩やかに *retro* thio-Michael 反応と分子内 *oxy*-Michael 反応が進行して望みの三環性ピロリジジノン **22** を得ることに成功した (Scheme 1-2-32)。

Scheme 1-2-32



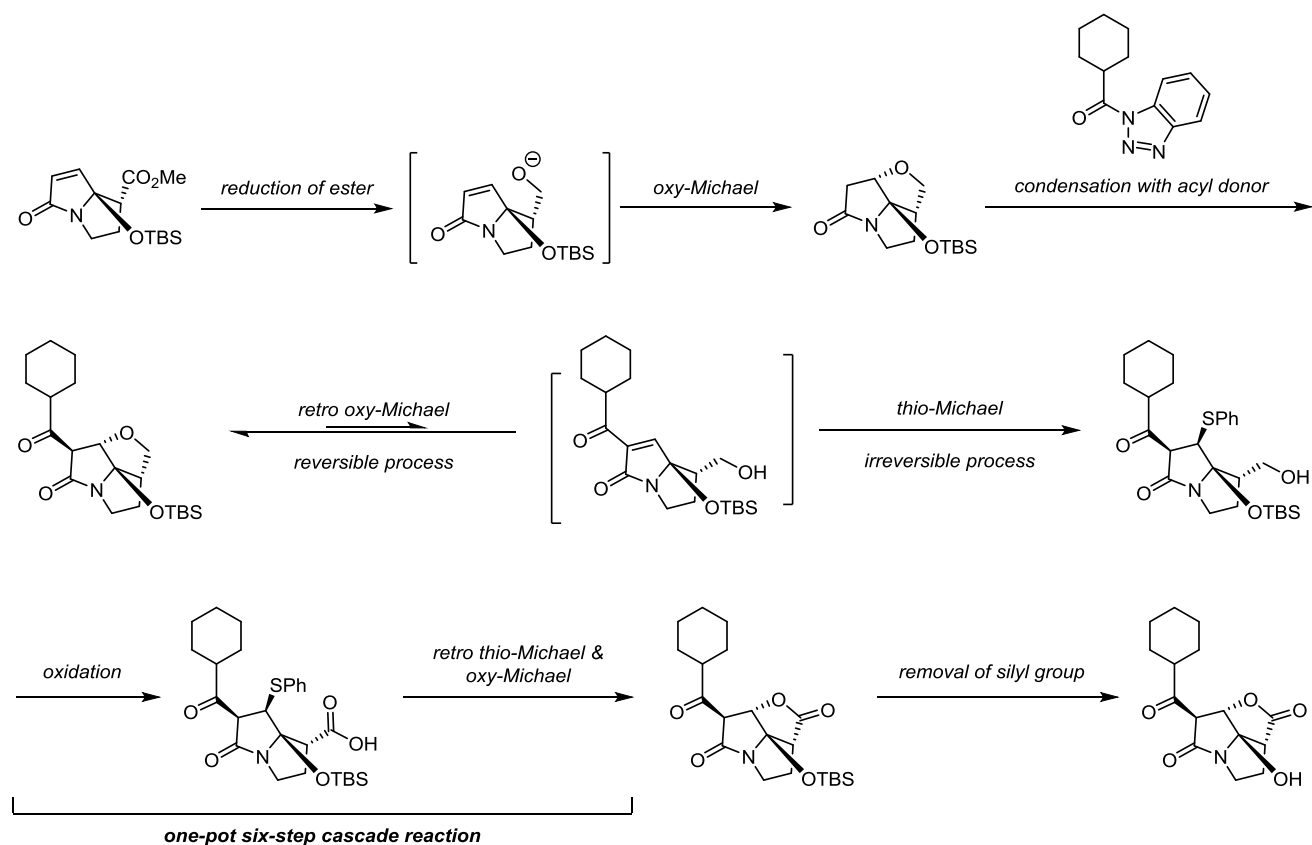
最後にこのようにして得られた三環性ピロリジジノン **22** に対して TBAF を作用させる条件下でヘミアミナル部位の TBS 基の脱保護を試みたところ、高収率で望みの脱保護体 **25** が得られたことから、ここに三環性ピロリジジノン類の新たな合成法を確立することができた (Scheme 1-2-33)。

Scheme 1-2-33



このようにして筆者は三環性ピロリジジノン類が有するマスキングされた Michael acceptor としての性質にインスパイアされた α , β -不飽和ラクタム部位に対して Michael 反応と retro Michael 反応を繰り返す新たな合成戦略に基づいて検討を行った結果、合成の終盤にワンポット 6 段階連続反応を含む三環性ピロリジジノン骨格の新たな構築法を確立することができた (Scheme 1-2-34)。

Scheme 1-2-34



そこで、筆者はここで確立した方法を用いた天然由来生物活性物質の全合成について検討を行うことにした。次章ではテロメラーゼ阻害活性物質 UCS1025A の不斉全合成について述べる。

第二章 テロメラーゼ阻害活性物質 UCS1025A の不斉全合成

緒言

筆者は前章で確立した三環性ピロリジジノン骨格の新規構築法を天然由来生物活性物質の合成に応用すべく、三環性ピロリジジノン類の中で最も単純な *trans*-デカリン骨格を有する UCS1025A を最初のターゲットとした (Figure 2-0-1)。

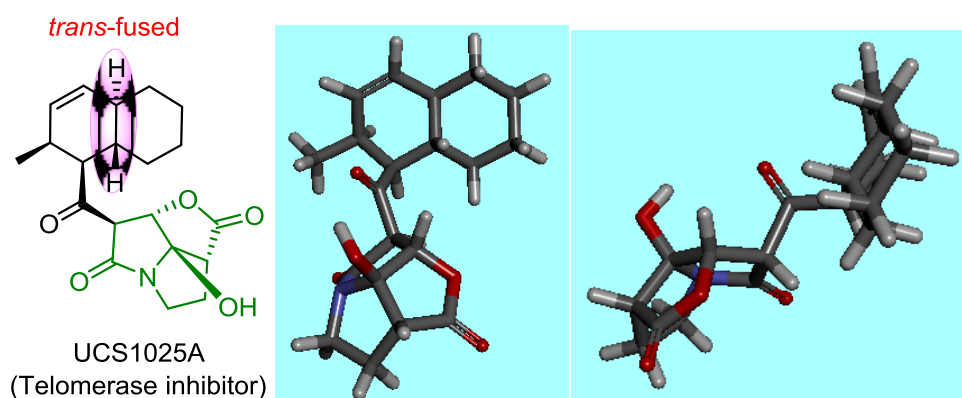
UCS1025A は 2000 年に協和発酵工業株式会社 (現 協和発酵キリン株式会社) の研究グループにより真菌 *Acremonium* sp. KY4917 株から見出された化合物であり、がん細胞の不死化に関わる酵素であるテロメラーゼに対する阻害活性とそれに基づく抗腫瘍活性が報告されている¹⁵⁾。

先に述べたように、三環性ピロリジジノン類は、ファーマコフォアの一部と推測される Michael acceptor が分子内 oxy-Michael 反応によりマスキングされた特徴的な化学構造を有しているが、その構造と作用機序に関するについては、その詳細は未だ明らかにされておらず、これを解明することは極めて重要な研究課題である。

その一方で、UCS1025A が有する *trans*-デカリンフラグメントの合成法に関しては、その全合成を通じて、Danishefsky ら、菅らによってその方法が確立されているとともに、Tetrodecamycin および Solanapyrone D の合成中間体として、絶対立体配置の異なるデカリンフラグメントの合成が Paintner ら、Hagiwara らによってそれぞれ報告されている^{23, 26, 37, 38)}。

このような背景から、既に十分に研究されてきた構築法に基づいて合成した *trans*-デカリンフラグメントに対して先に確立した三環性ピロリジジノン骨格の構築法を適用すれば、これが天然由来生物活性物質の全合成に応用できる力量を有しているかの評価を速やかに行うことができるものと考えて、UCS1025A の全合成研究を開始した。

Figure 2-0-1



第一節 合成計画

筆者は前章において確立した三環性ピロリジジノン骨格の新たな構築法を利用することによって、テロメラーゼ阻害活性物質 UCS1025A の不斉全合成が達成できるものと考えた。

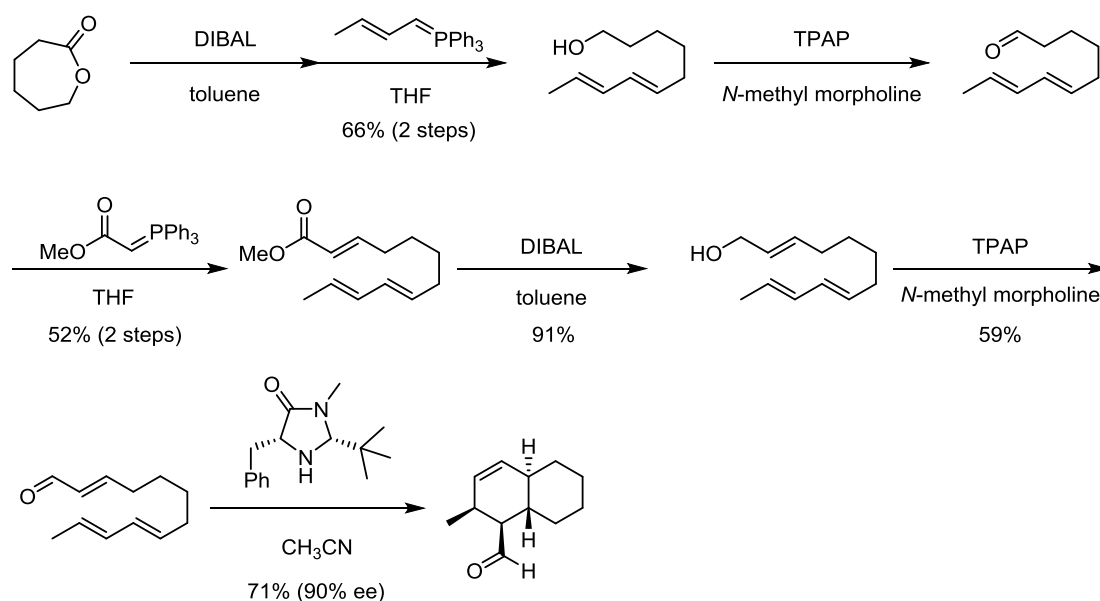
先に確立した方法を利用して全合成を達成する場合、以下に示す 3 つの課題が挙げられる。

- ①UCS1025A の構造的要求を満たしたデカリン骨格を有する光学活性なアシル供与体の合成
- ②Claisen 型の縮合反応における際の求核剤である三環性化合物の光学活性体の合成
- ③ワンポット 6 段階連続反応を天然由来生物活性物質の全合成に適用した際に生じる問題点を解決する反応条件の最適化

第一点目の課題である光学活性なデカリンフラグメントの合成法については、UCS1025A の不斉全合成を通じて Danishefsky ら²³⁾、菅ら²⁶⁾によって報告されている。また、Tetrodecamycin および Solanapyrone D の合成中間体として、絶対立体配置の異なるデカリンフラグメントの合成が Paintner ら³⁷⁾、Hagiwara ら³⁸⁾によってそれぞれ報告されている。

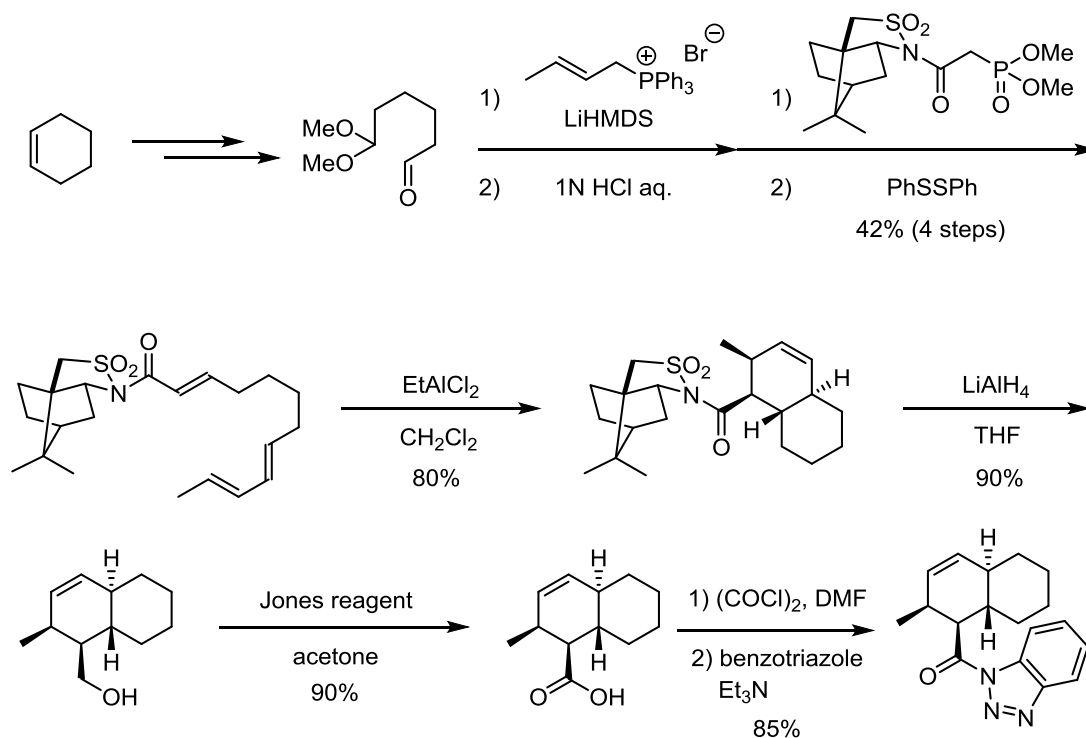
Danishefsky らは MacMillan ら³⁹⁾が Solanapyrone D の全合成の際に確立した絶対立体配置の異なるデカリンフラグメントを構築している方法に従い、 ϵ -カプロラクトンから 2 度の Wittig 反応を基盤とする 6 工程で環化前駆体に導いた後、分子触媒を用いた分子内 Diels-Alder 反応を行うことによって、90% ee の光学純度によって、望みのデカリンアルデヒドを導いている (Scheme 2-1-1)。

Scheme 2-1-1



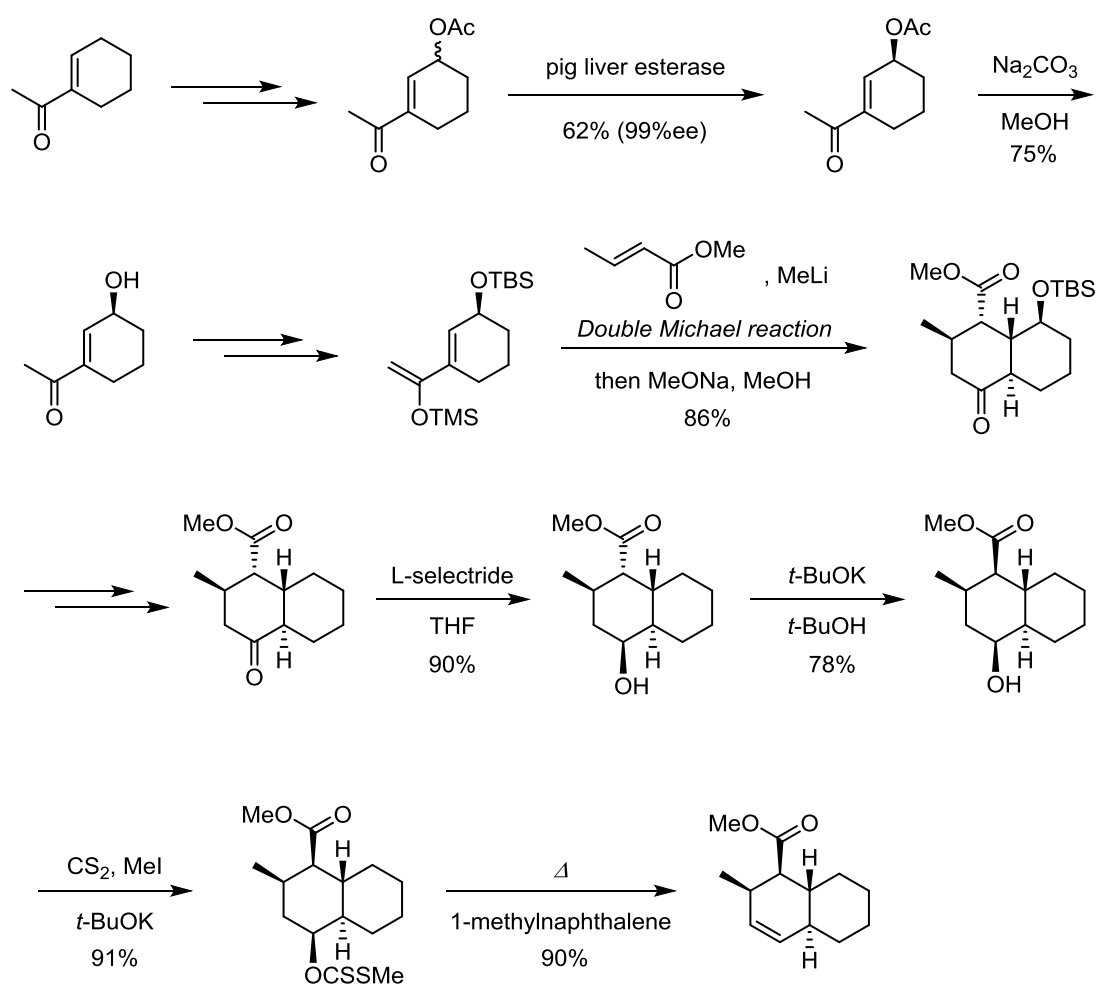
一方で菅らはシクロヘキセンを出発原料として用い、Wittig 反応および Horner-Wadsworth-Emmons 反応を順次行うことによって、炭素鎖を伸長するとともに、カンファースルタム系の不斉補助基を導入した。これに対してルイス酸存在下での分子内 Diels-Alder 反応を行うことにより、望みの立体化学を有する *trans*-デカリン化合物を完全なジアステレオ選択性で構築した。その後、不斉補助基の除去とアシル供与体への官能基変換を順次行うことによって望みのデカリンフラグメントを合成した (Scheme 2-1-2)。

Scheme 2-1-2



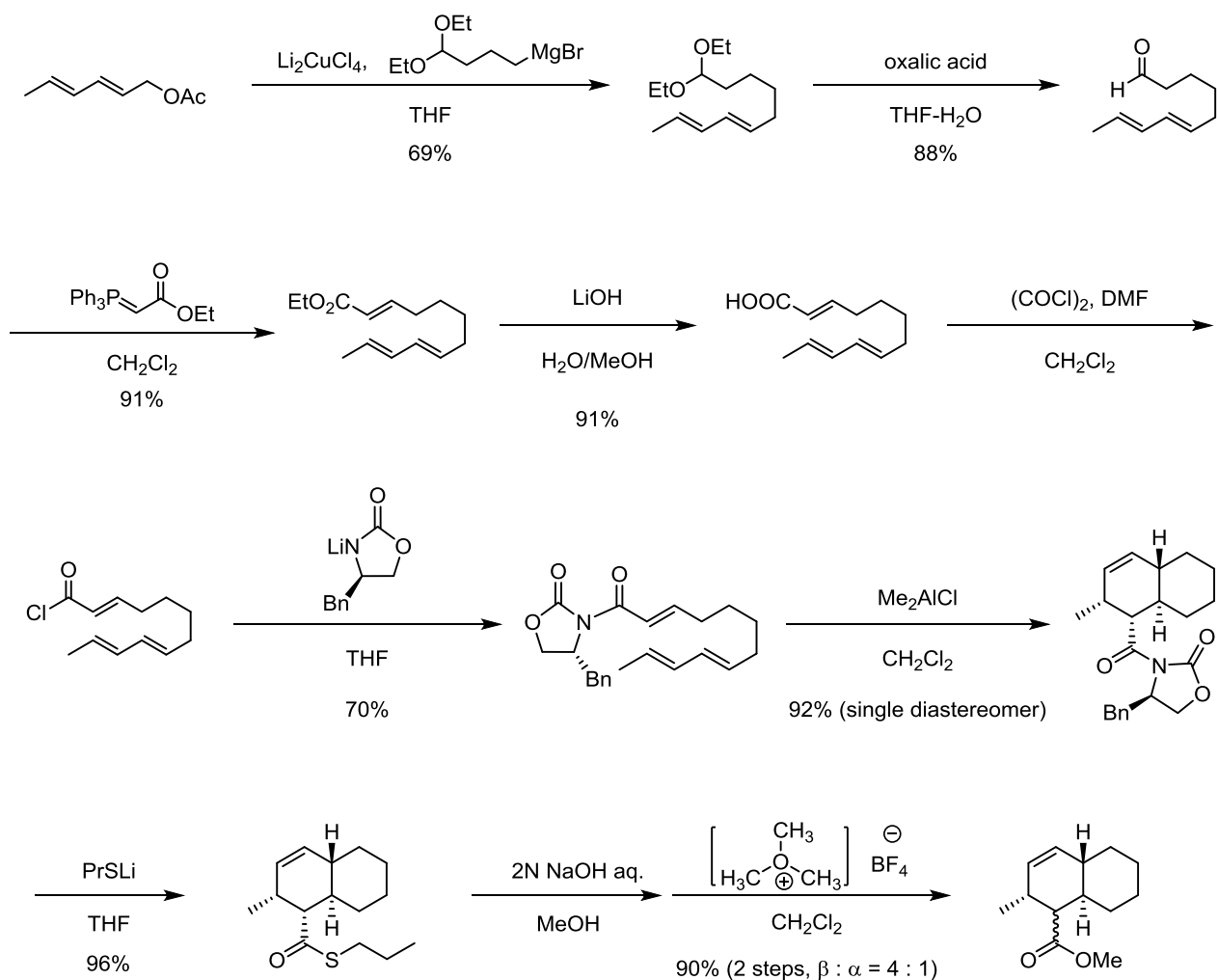
これに対して Solanapyrone D の初の不斉全合成を達成した Hagiwara らはアセチルシクロヘキセンを出発原料として用い、酵素を利用した光学分割⁴⁰⁾を行うことで 99% ee という高い光学純度で光学活性体入手した。その後、数工程の反応を経てシロキシジエンに導いた後、クロトン酸メチルに対する連続的な Michael 反応によって望みの立体化学を有する *trans*-デカリン骨格を構築した。その後はアルコール部位の脱酸素化反応、アシル基のエピメリ化、二重結合部位の導入を順次行うことによって、望みのメチルエステルを有するデカリンフラグメントの合成に成功している (Scheme 2-1-3)。

Scheme 2-1-3



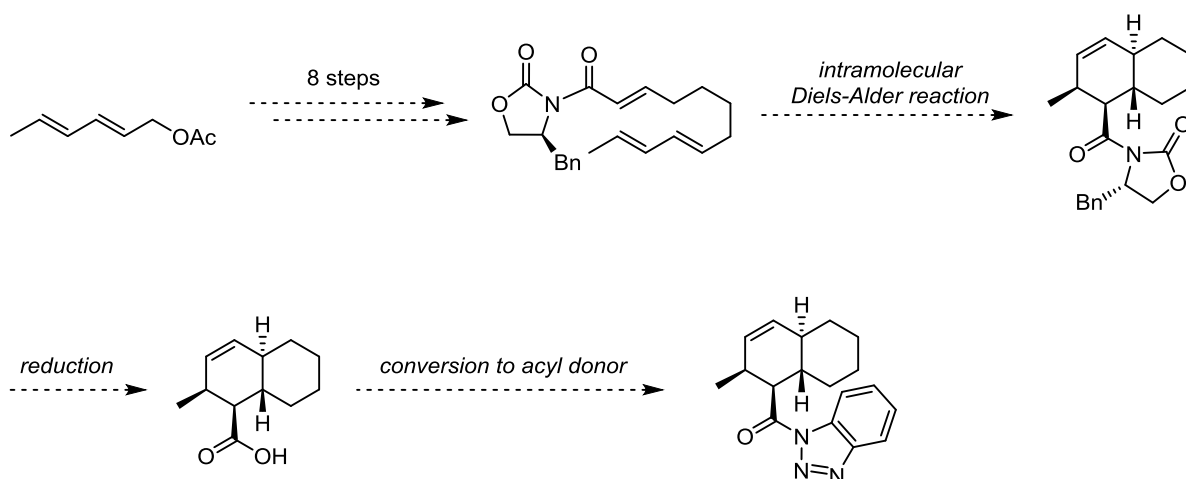
さらに Tetrodecamycin の合成中間体として、絶対立体配置の異なるデカリンフラグメントを合成している Paintner らは、Grignard 試薬と銅を用いた触媒的カップリング反応と Wittig 反応を含む数工程の反応を行うことによって炭素鎖を伸長して得られたトリエンに対して Evans 型の不斉補助基を導入した。この環化前駆体に対してルイス酸存在下での分子内 Diels-Alder 反応を行うことによって、望みの立体化学を有するデカリンフラグメントを単一のジアステレオマーとして導いた (Scheme 2-1-4)。

Scheme 2-1-4



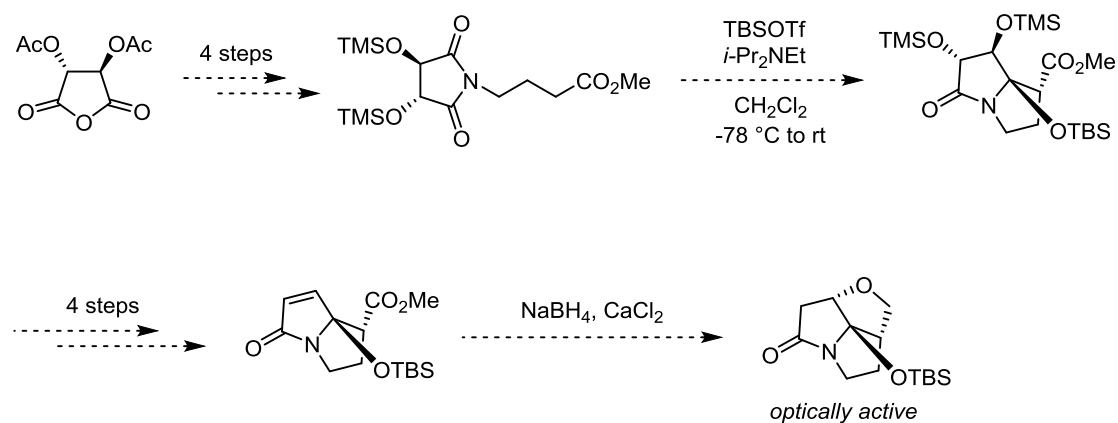
このように UCS1025A の構造的要求を満たすデカリンフラグメントの構築法については既にいくつもの詳細な検討が行われてきた。そこで筆者はデカリン骨格を有するアシル供与体は Paintner らによって確立されている方法に基づいて、Evans 型の不斉補助基を利用した分子内 Diels-Alder 反応によってデカリン骨格部位を合成した後、菅らが見出した benzotriazole を脱離基とするアシル供与体への変換方法²⁶⁾を組み合わせることで導けるものと考えた (Scheme 2-1-5)。

Scheme 2-1-5



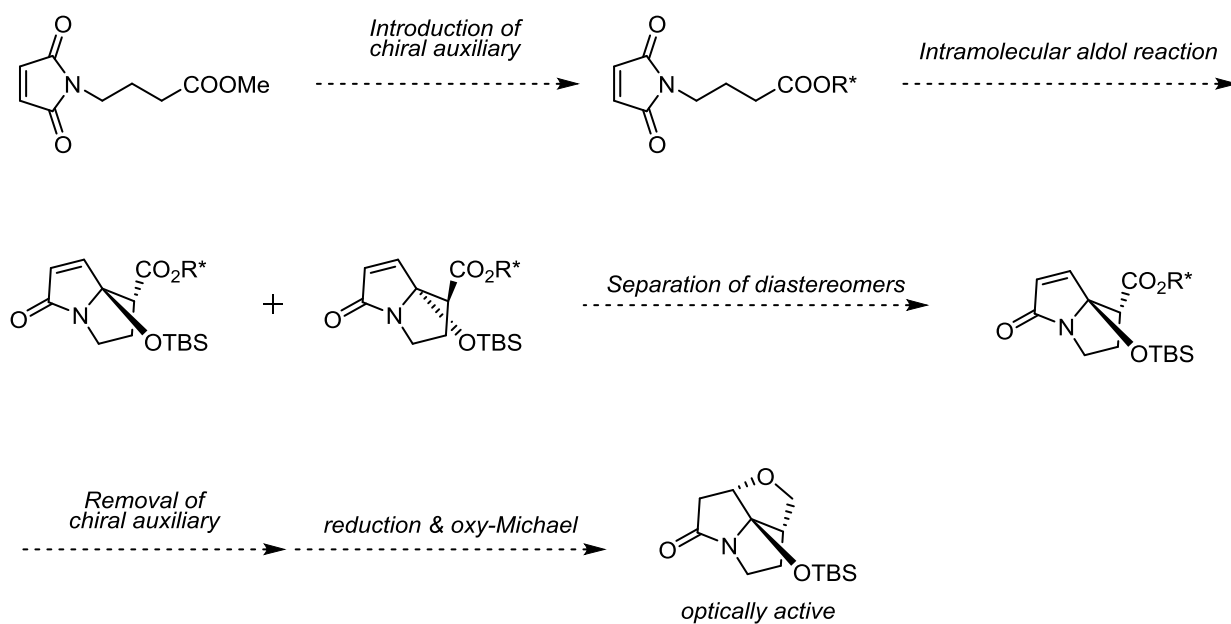
第二点目の課題である光学活性な三環性化合物の合成においては、ふたつの方法で達成できるものと考えた。まず Hoyer ら²⁷⁾ および Danishefsky ら²³⁾ によって確立された方法に従って、光学活性な二環性ラクタムを合成した後、これを第一章で見出した条件下でメチルエステルの還元と生じた第一級アルコールの分子内 oxy-Michael 反応を一挙に進行させることにより合成できるものと考えた (Scheme 2-1-6)。

Scheme 2-1-6



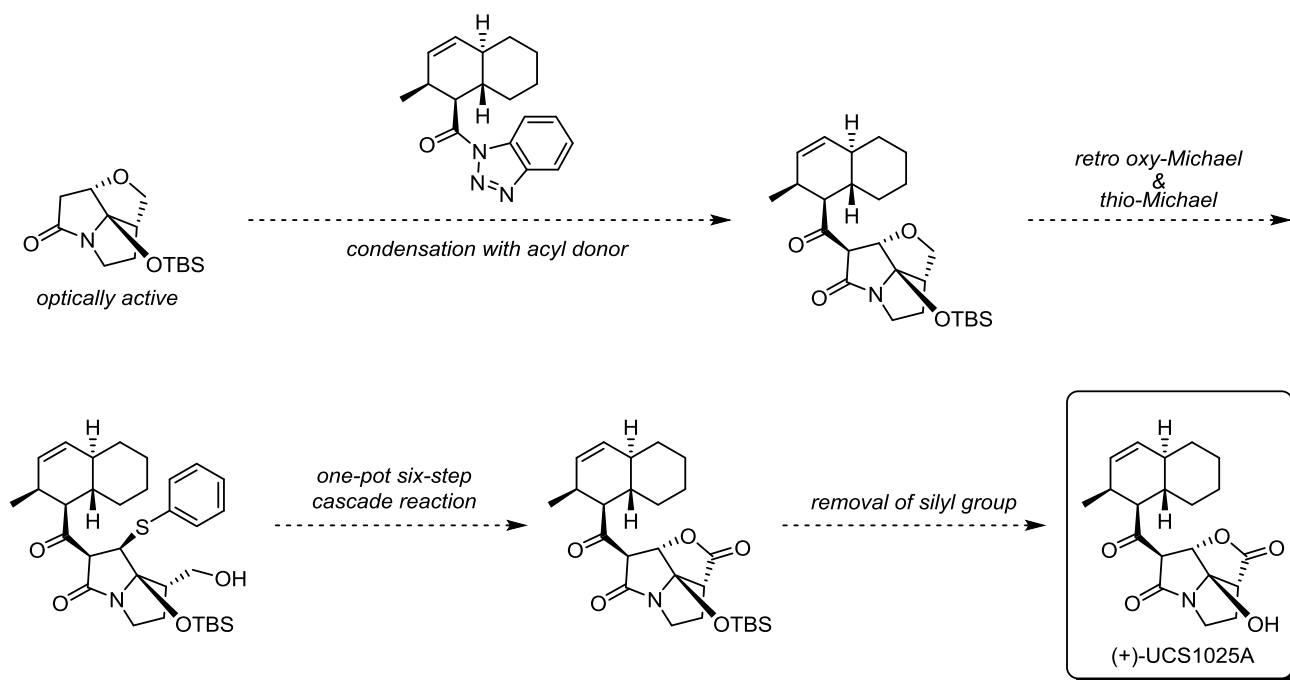
しかしながら、報告されている方法を経由する合成経路は工程数が長く、その収率も満足でないことから、ふたつめの方法として、より効率的な新たな合成経路を立案した。ここでは先に合成したマレイミドに対して不斉補助基を導入した後、分子内アルドール型の反応を行うことによって、生じた二環性ラクタムのジアステレオマーを分離することができれば、その後、不斉補助基の除去および還元、分子内 oxy-Michael 反応を順次行うことによって光学活性な三環性化合物が得られるものと考えた (Scheme 2-1-7)。

Scheme 2-1-7



このようにして得られる光学活性な両フラグメントを Claisen 型の縮合反応を利用して連結した後、第一章で確立した合成法を適用することによって、UCS1025A の不斉全合成が達成できるものと考えた (Scheme 2-1-8)。

Scheme 2-1-8



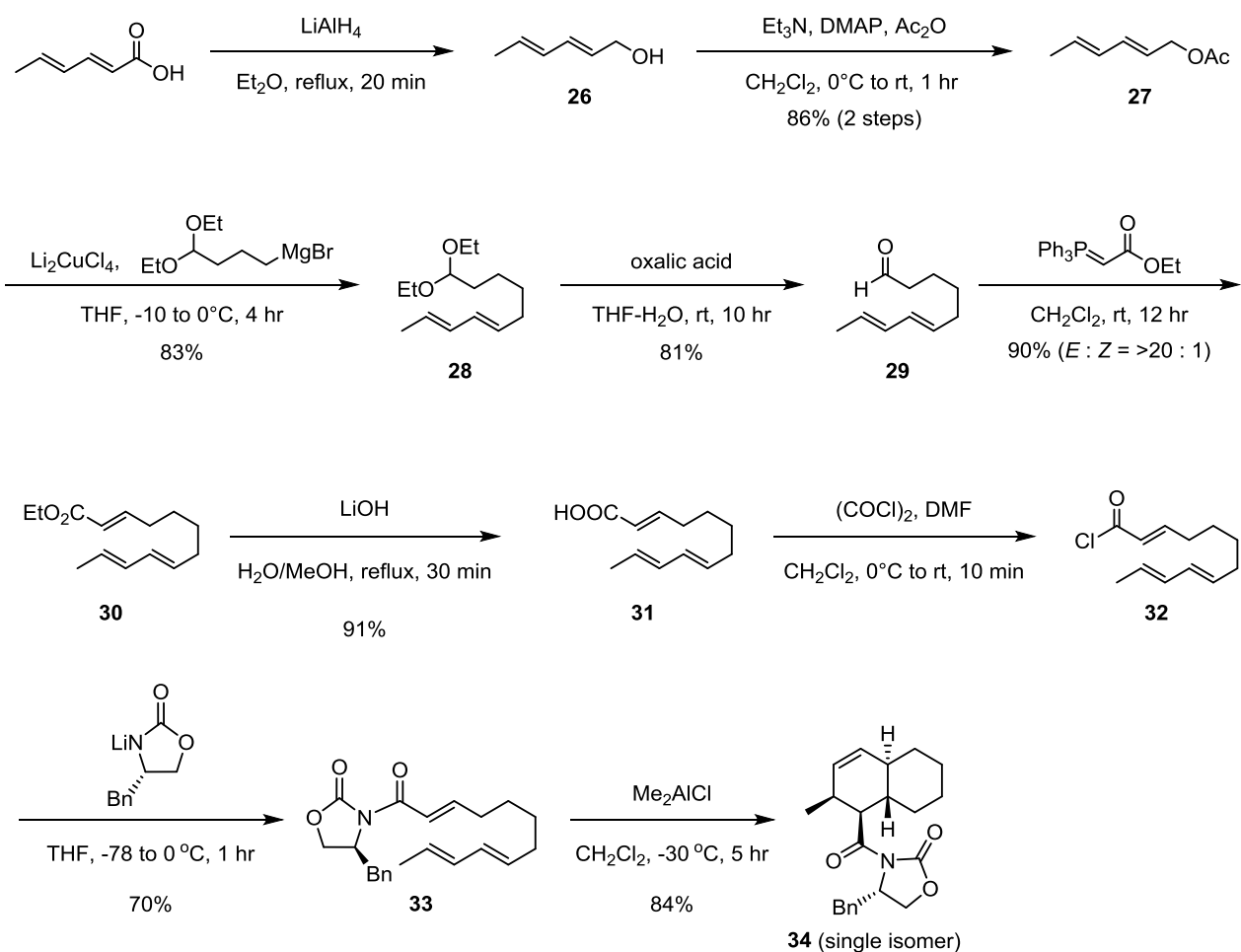
このような合成計画に基づき、UCS1025A の不斉全合成を達成することを通じて、第一章で確立した三環性ピロリジジノン骨格の構築法が天然由来生物活性物質の全合成に応用できる力量を有することを立証することを目的として、実際の検討を行った。まず、次節では光学活性なデカリンフラグメントの合成について述べる。

第二節 デカリンフラグメントの合成

本節では UCS1025A の構造的要求を満たしたデカリン骨格を有するアシル供与体を合成すべく、第一節で述べた合成計画に基づき、Paintner らによって報告されている方法に従い³⁷⁾、分子内 Diels-Alder 反応成績体を合成した後、菅らによって報告されているアシル供与体へ導く方法²⁶⁾ について検討した。

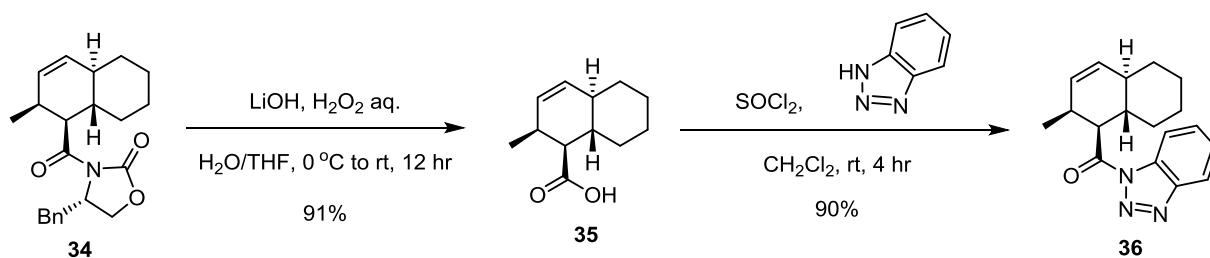
ここでは入手容易なソルビン酸を出発原料として用い、ヒドリド還元によってアルコール **26** に導いた後、ここで生じた水酸基をアセチル化することによって **27** を得た。その後は Paintner らが確立した方法に従い、アセタール構造を有する Grignard 試薬との銅を用いた触媒的カップリング反応によってジエン部位を有するアセタール **28** へと誘導した。次にアセタール部位を酸性条件下で脱保護して生じたアルデヒド **29** と安定イリドとの Wittig 反応を行うことにより、*E* 体選択的にトリエン **30** へと導いた。さらにエチルエステル部位の加水分解によってカルボン酸 **31** へと誘導した後、酸塩化物 **32** の生成を經由して、Evans 型の不斉補助基を導入した環化前駆体 **33** を得た。このようにして得られた環化前駆体 **33** に対してルイス酸を作用させる条件下で分子内 Diels-Alder 反応を行うことにより、対応するデカリン化合物 **34** を完全なジアステレオ選択性で得ることができた (Scheme 2-2-1)。

Scheme 2-2-1



このようにして得られたデカリン化合物 **34** に対して、水酸化リチウムと過酸化水素を組み合わせる加水分解反応で Evans 型の不斉補助基を除去することによってデカリン骨格を有するカルボン酸 **35** に導いた後、対応する酸塩化物を経由して benzotriazole を脱離基とする光学活性なアシル供与体 **36** を合成することができた (Scheme 2-2-2)。

Scheme 2-2-2



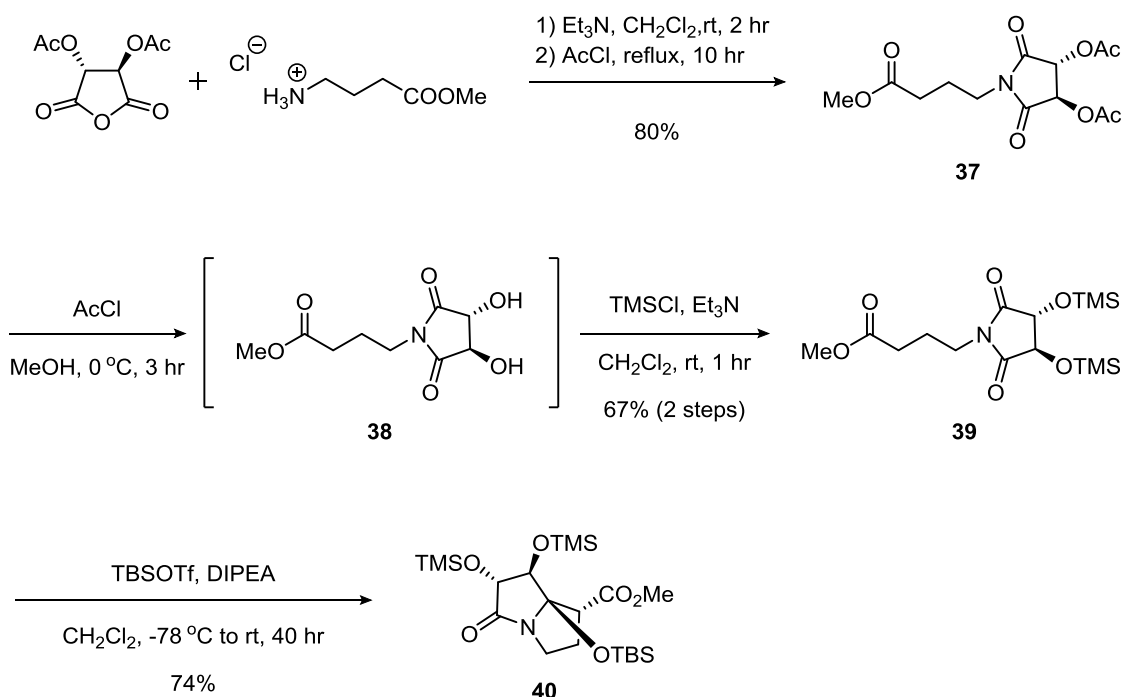
このようにして UCS1025A の構造的要求を満たしたデカリンフラグメントの合成に成功した。そこで次節は合成した両フラグメントを用いて、先に確立した三環性ピロリジジノン骨格の構築法に基づいた、UCS1025A の不斉全合成の達成に向けた試みについて述べる。

第三節 三環性化合物の光学活性体の合成

第一節に述べたようにまず、Hoye らおよび Danishefsky らによって報告された方法に従って光学活性な二環性ラクタムを導いた後、第一章で見出した反応条件を適用することによって、メチルエステルの還元と生じた第一級水酸基の分子内 oxy-Michael 反応を一挙に進行させることにより合成できるものと考えた。

そこでまず、光学活性な二環性ラクタムの合成に着手した。ここではまず、Hoye らによって報告されている方法に従い²⁷⁾、L-ジアセチル酒石酸無水物を出発原料として用い、 γ -アミノ酪酸メチル塩酸塩との脱水縮合反応を行うことにより、マレイミド **37** を得た後、アセチル基の脱保護、および生じた2つの水酸基を TMS 基で保護することによって TMS 保護体 **39** を得た。このようにして得た環化前駆体 **39** に対して TBSOTf、DIPEA を作用する分子内アルドール型の反応によって二環性化合物 **40** を光学活性体として得た (Scheme 2-3-1)。

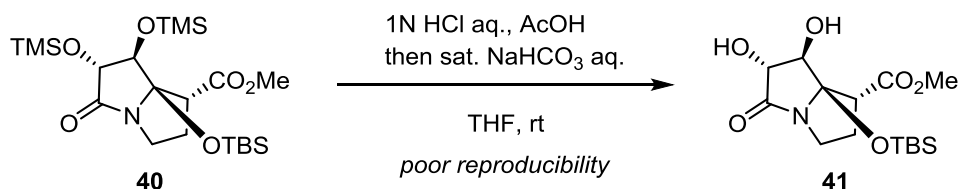
Scheme 2-3-1



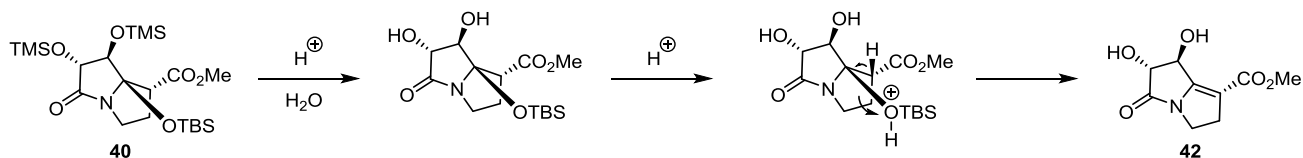
続いて、得られた二環性化合物 **40** に対する TMS 基の脱保護を試みた。まず、Danishefsky らによって報告されている方法に基づき²³⁾、THF 溶媒中、酢酸および 1N HCl aq. を加えて室温で攪拌した後、水、および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて後処理を行った。その結果、この反応条件においては収率の再現性に乏しいことが明らかになった (Scheme 2-3-2)。この原因を明らかにすべく、反応を詳細に追跡した結果、酸性条件下、室温で攪拌した場合、TMS 基が脱保護された後、ヘミアミナル部位を保護し

ているシリルエーテル部位が活性化されて、一部脱離した化合物 **42** が得られていることが分かった (Scheme 2-3-3)。さらに、反応の後処理の際、弱塩基性条件下では第二級アルコールよりも酸性度の高いヘミアминаル性水酸基を生成するため、速やかに嵩高い TBS 基の転位が起こっていることも明らかになった (Scheme 2-3-4)。

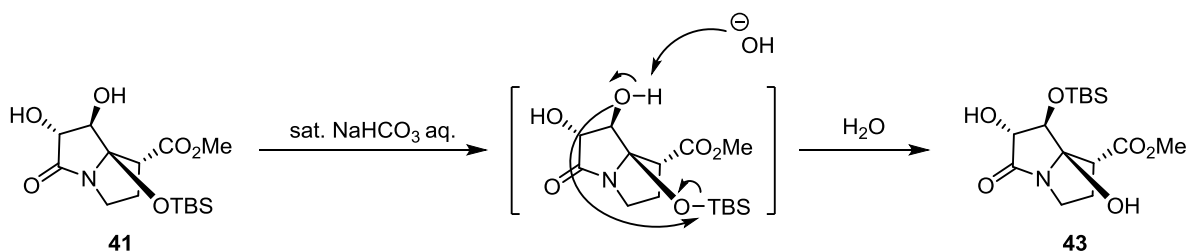
Scheme 2-3-2



Scheme 2-3-3

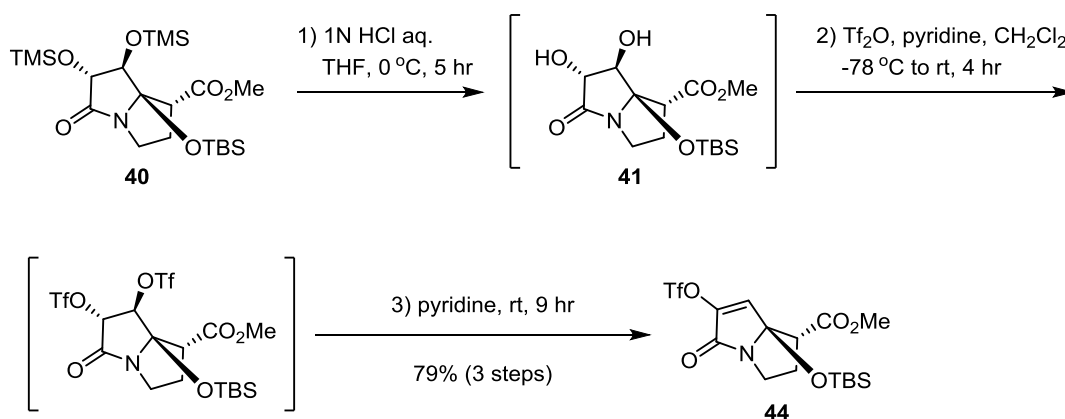


Scheme 2-3-4



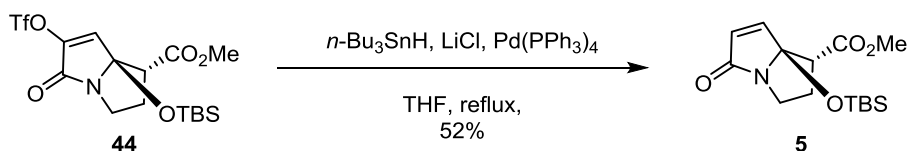
このような副反応を抑制すべく、二環性化合物 **40** に対して 0°C で酸性水溶液を作用させた後、pH が 4 になるまで水洗することによって、再現性良く TMS 基の脱保護を行うことができるようになった。ここで得られたジオール **41** は単離することなく、塩基性条件下で Ti_2O を作用させることによってビストリフラート体を得た後、pyridine 中で攪拌することによってビニルトリフラート体 **44** を得ることができた。この際の収率は、報告されているものよりも 3% 向上した (Scheme 2-3-4)。

Scheme 2-3-4

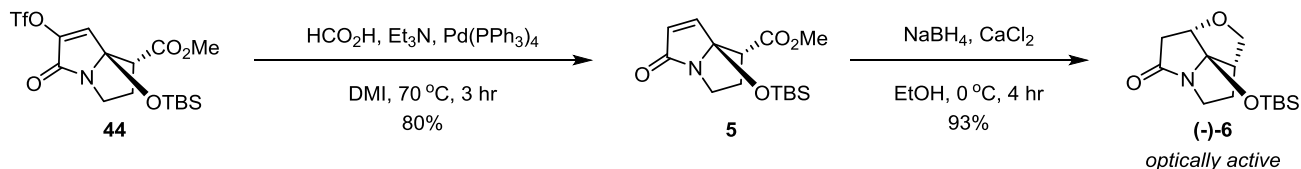


このようにして得られたビニルトリフラート体 **44** に対してパラジウム触媒存在下で水素添加反応を行うことによって光学活性な二環性ラクタム **5** を得ることができた。この際に用いるヒドリド源として、報告に従い、*n*-Bu₃SnH を用いた場合には 52% と中程度の収率に留まったが (Scheme 2-3-5)、ギ酸に対してトリエチルアミンを作用させてヒドリドを発生させる条件下では 80% と良好な収率で二環性ラクタム **5** に導くことができた。得られた二環性ラクタム **5** に対して、塩化カルシウムと水素化ホウ素ナトリウムを組み合わせる条件下でメチルエステル部位の還元反応と生じた第一級アルコールの分子内 oxy-Michael 反応を一挙に進行させることによって、望みの光学活性な三環性化合物 **6** を得ることに成功した (Scheme 2-3-6)。

Scheme 2-3-5

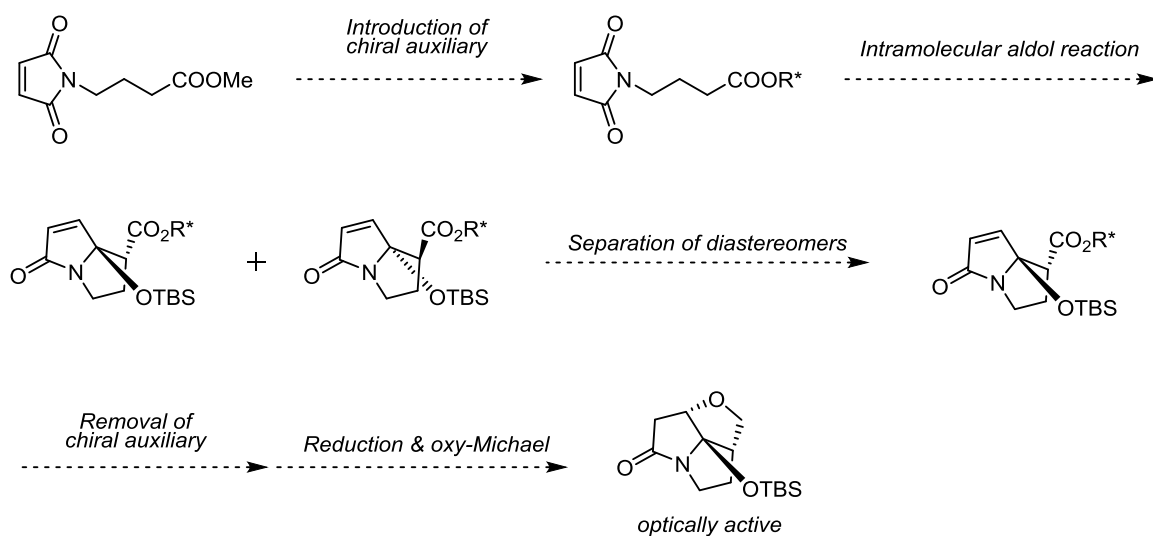


Scheme 2-3-6



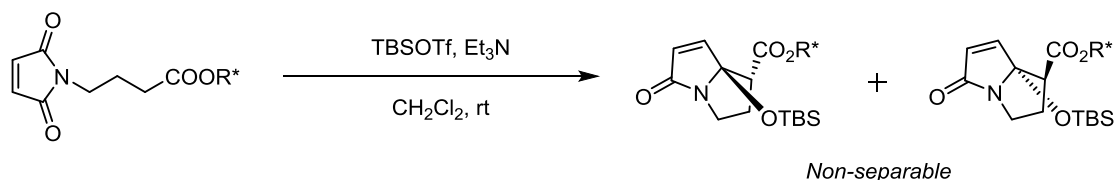
望みの光学活性な三環性化合物 **6** が得られたものの、筆者はその工程数の長さによって課題が残るものと考えた。そこで、第一章で合成したマレイミドに対して不斉補助基を導入した後、分子内アルドール型反応を行うことによって、生じた二環性ラクタムのジアステレオマーを分離することを考えた。その後、導入した不斉補助基の除去および還元、分子内 oxy-Michael 反応を順次行うことによって、三環性化合物が光学活性体として得られるものと考えた (Scheme 2-3-7)。

Scheme 2-3-7



そこでまず、エステル結合を介して不斉補助基を導入したマレイミドを合成した後、TBSOTf、Et₃Nを用いた分子内アルドール型の反応を試みた。その結果、メントール、フェネチルアルコール、ボルネオールを導入したマレイミドは、望みのアルドール型の反応が進行したものの、生じたジアステレオマーの分離が困難であることが明らかになった (Scheme 2-3-8)。

Scheme 2-3-8

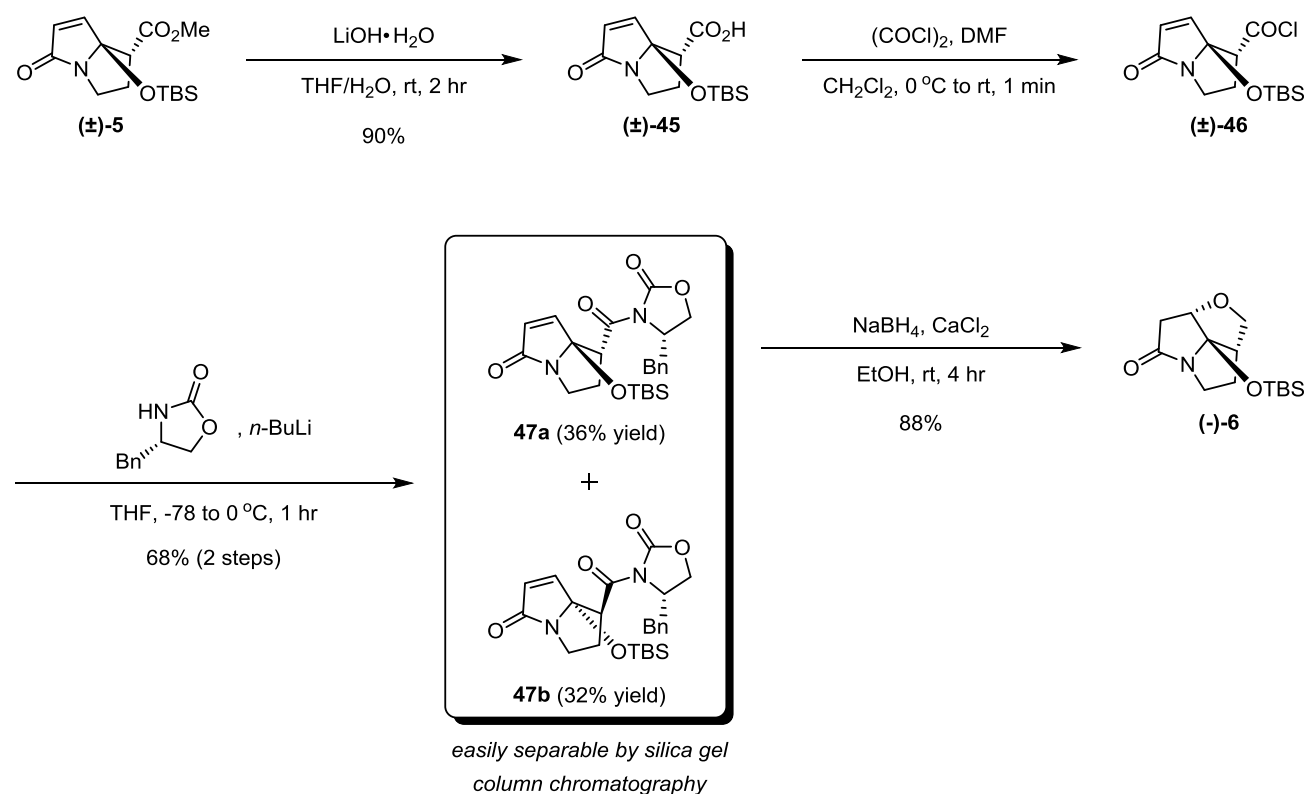


Entry	OR*	yield
1		82% (dr = 1 : 1)
2		80% (dr = 1 : 1.8)
3		80% (dr = 1 : 1)

生成物のジアステレオマー混合物の分離が困難であった原因について、筆者は導入した不斉補助基が極性官能基を有していないため、それぞれのジアステレオマーのコンホメーションに大きな差が生じなかったためだと考えた。生じたジアステレオマー混合物が容易に分離可能であることは立案した戦略を実用化するために必須条件であるため、筆者はあらかじめラセミ体の二環性ラクタム **5** に対して不斉補助基を導入することで生じたジアステレオマーが分離可能であるものを探索する必要があると考えた。

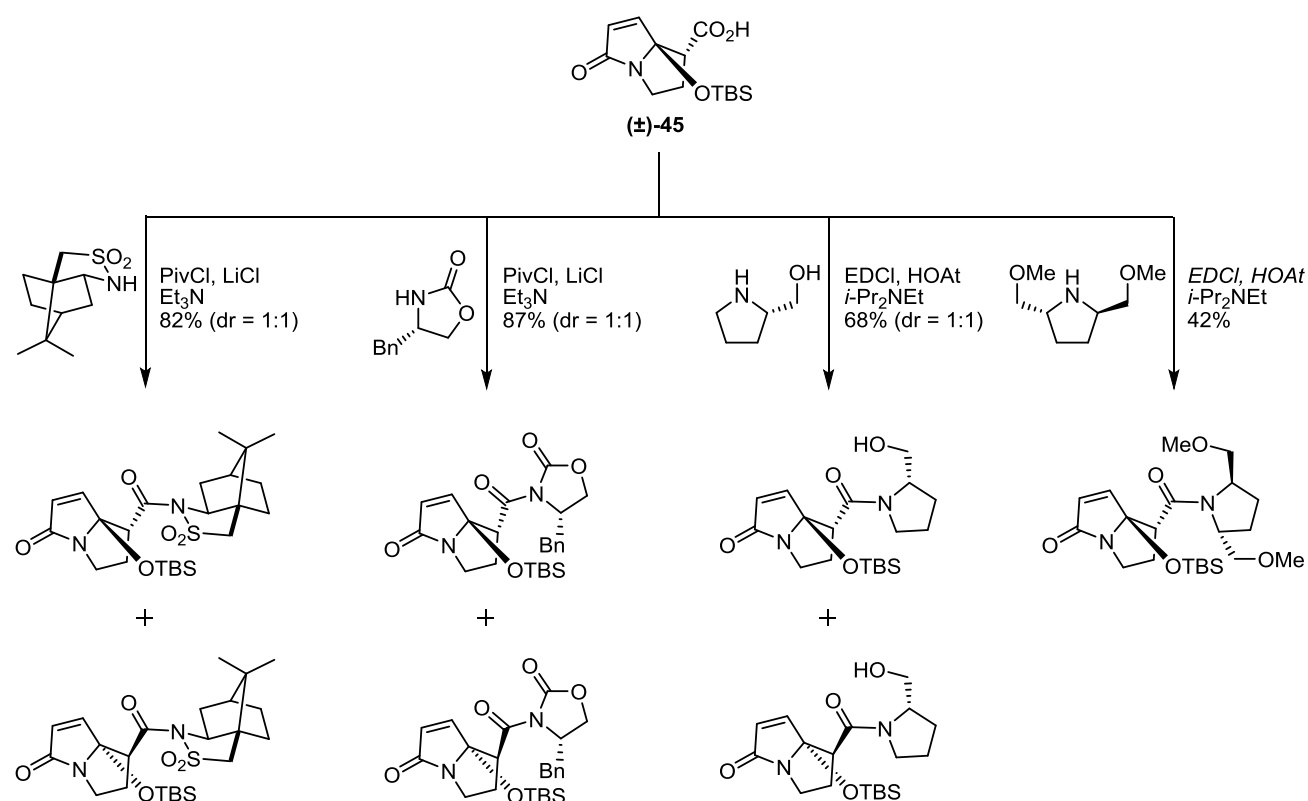
そこでまず、立体選択的なアルドール反応でしばしば用いられる Evans 型の不斉補助基⁴¹⁾ について検討した。ここではまず第一章で合成したラセミ体の二環性化合物 **5** のメチルエステル部位を加水分解することによって、良好な収率で対応するカルボン酸 **45** を得た。得られたカルボン酸 **45** を対応する酸塩化物 **46** の生成を経由して *N*-アシルオキサゾリドンのジアステレオマー混合物 **47a**, **47b** に導いたところ、これらはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで容易に分離可能であることを見出した。そこで、分離した一方のジアステレオマーに対して、ラセミ体の合成の際に用いた塩化カルシウムと水素化ホウ素ナトリウムを組み合わせて用いる還元反応を試みたところ、この場合にも第一級アルコールへの還元反応と生じた第一級アルコールの分子内 oxy-Michael 反応が一举に進行し、望みの光学活性な三環性化合物 **6** を単一の異性体として得ることに成功した (Scheme 2-3-9)。Evans 型の不斉補助基を用いた場合、これを除去する工程においては、アシル基側の立体障害によってカーバメート側が還元されてしまうことが問題となることがしばしばあるが⁴¹⁾、このような還元方法は Evans 型の不斉補助基に対して位置選択性が極めて高く、有用な還元条件である可能性を見出した。

Scheme 2-3-9



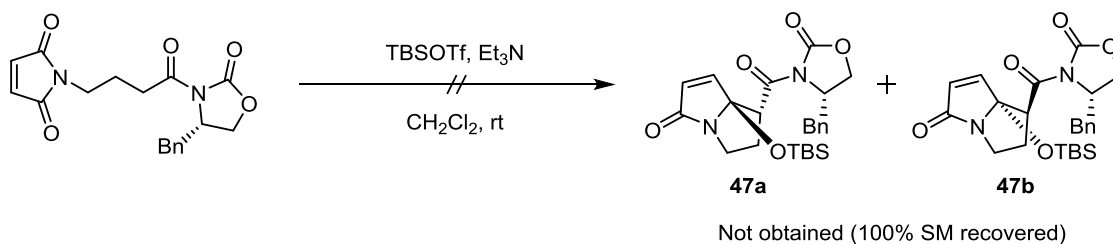
このようにして、ラセミ体の二環性ラクタム **5** に対して Evans 型の不斉補助基を導入した場合、生じるジアステレオマー**47a**、**47b** がシリカゲルカラムクロマトグラフィー容易に分離可能であることを見出した。筆者のこのような研究の一方で、2017年10月になって同様の戦略に基づいた光学活性体の合成法が Nicolaou らの研究グループによって報告された⁴²⁾。ここでは Evans 型の不斉補助基に加えて、それぞれ光学活性なカンファースルタム、プロリノール、環状アミンでもジアステレオマーの分離が可能であることを見出している (Scheme 2-3-10)。これらは極性官能基を有する不斉補助基であることから、先ほど考察したようにクロマトグラフィーで分離可能なジアステレオマーはそれぞれのコンホメーション大きく変化させる必要があるものと推測できる。

Scheme 2-3-10



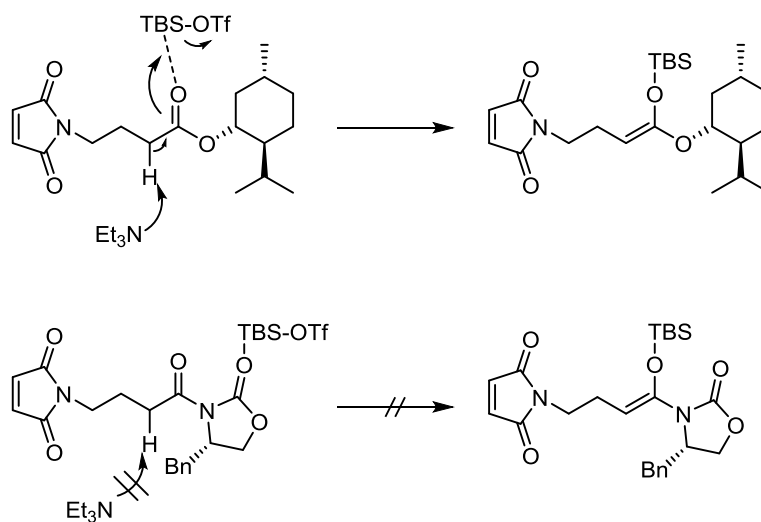
このようにして Evans 型の不斉補助基を導入したジアステレオマー**47a**、**47b** はクロマトグラフィーで分離可能であるということが明らかになったため、マレイミドに Evans 型の不斉補助基を導入した後、分子内アルドール反応を試みた。しかしながら、この場合は反応が全く進行せずに原料を回収する結果となった (Scheme 2-3-11)。

Scheme 2-3-11



反応が進行しなかった理由については、ルイス酸として機能する TBSOTf が塩基性の高いオキサゾリドンのカーバメート部位に対して親和性をもち、エノラートの生成に寄与できなかったためであると考えている (Scheme 2-3-12)。

Scheme 2-3-12



このような実験結果と考察から今後、カーバメート部位を還元した塩基性をもたないアミナル構造を有する化合物などで同様の検討を行っていくことによって、より効率的な光学活性体の合成法の確立が期待できる。

第三節においては光学活性な三環性化合物 **6** の新たな合成法について検討した結果、合成の容易なラセミ体の二環性ラクタム **5** から導かれる酸塩化物 **46** に対して Evans 型の不斉補助基を導入することで生じたジアステレオマーを分離することによって、望みの三環性化合物 **6** を光学活性体として得ることに成功した。このような戦略に基づいた光学活性体の合成方法はごく最近になって Nicolaou らの研究グループからも報告された⁴²⁾ ことから、極めて有用性が高い方法であるものと推測できる。

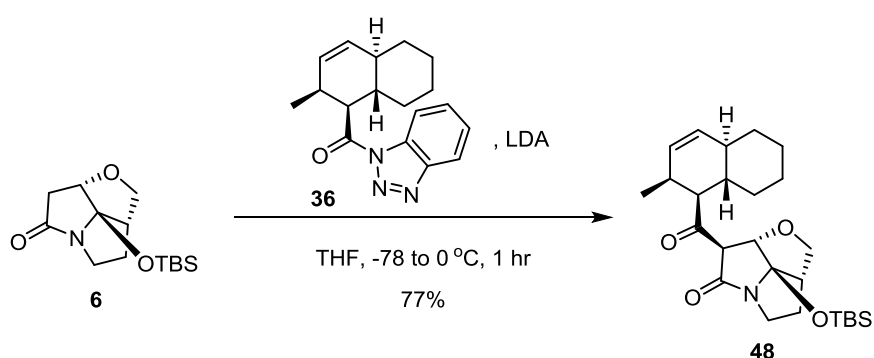
これらの検討により、光学活性なデカリンフラグメントおよび光学活性な三環性化合物を得ることができたため、次節では両フラグメントを用いて、先に確立した三環性ピロリジジノン骨格の構築法に基づいた、UCS1025A の不斉全合成の達成に向けた試みについて述べる。

第四節 UCS1025A の不斉全合成

前節までに合成することができた光学活性な三環性化合物 **6** と光学活性なデカリンフラグメント **36** を用いて、第一章で確立した三環性ピロリジジノン骨格の新たな構築法を適用することによって UCS1025A の不斉全合成の達成に向けた検討を行った。

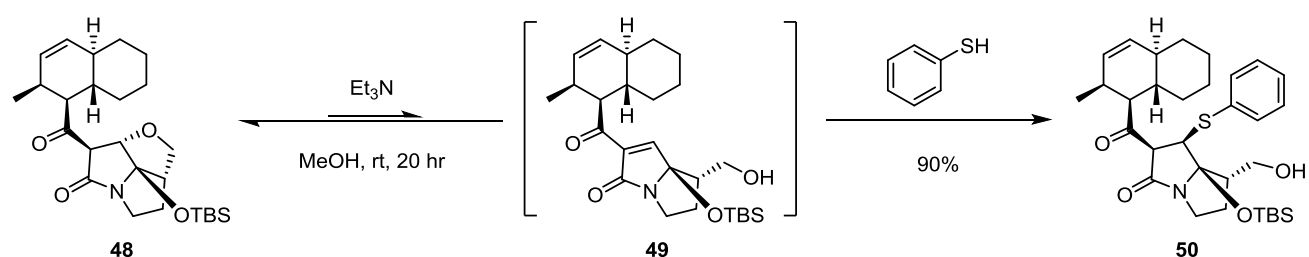
まず、光学活性な三環性化合物 **6** と benzotriazole を脱離基として有するデカリンフラグメント **36** との Claisen 型の縮合反応を試みたところ、良好な収率で望みのアシル化体 **48** を光学活性体として得ることができた (Scheme 2-4-1)。

Scheme 2-4-1



そこで、得られたアシル化体 **48** に対してトリエチルアミンの存在下でベンゼンチオールを作用させたところ、モデル基質の際と同様に *retro oxy-Michael* による開環と *thio-Michael* 反応が連続的に進行し、望みの第一級アルコールを有する開環体 **50** を高収率で得ることができた (Scheme 2-4-2)。

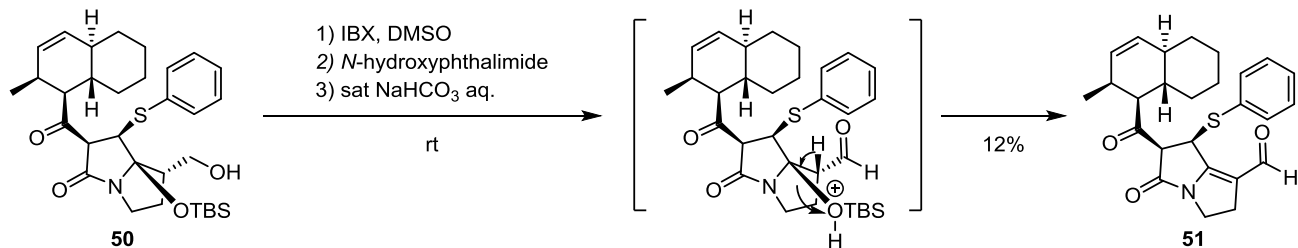
Scheme 2-4-2



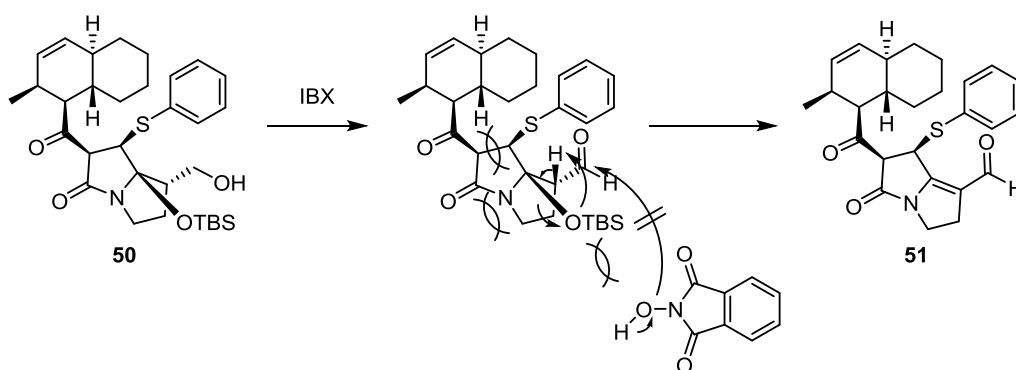
このようにして得られた開環体 **50** に対して、*N*-hydroxyphthalimide を用いて、先に確立したワンポット 6 段階連続反応を試みた。その結果、予期に反して、望みの三環性ピロリジジノンを得ることはできなかった。この原因を明らかにすべく、得られた反応混合物を詳細に解析したところ、TBS エーテル基が脱離したアルデヒド **51** が低収率ながら得られていた (Scheme 2-4-3)。モデル基質の際と大きく異なる点はデカリン骨格部位の嵩高さにある。嵩高いデカリン部位、スルフィド部位、TBS エーテル部位がすべて

β 面側に存在する環境下において嵩高い *N*-hydroxyphthalimide が接近してきたことが TBS エーテル基の脱離を引き起こしたものと考えた (Scheme 2-4-4)。

Scheme 2-4-3

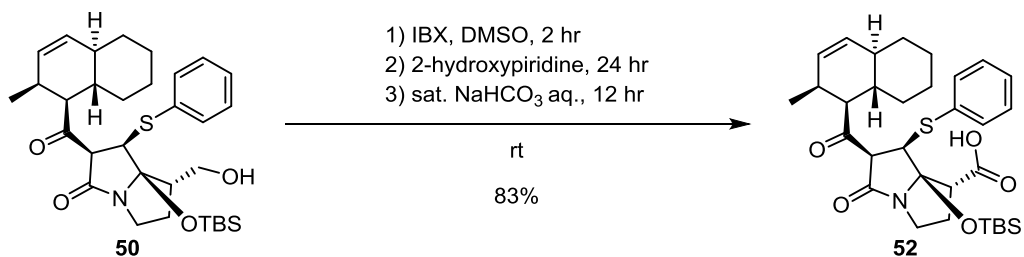


Scheme 2-4-4



そこで、Giannis らによって報告されている³⁵⁾ 活性エステルを形成する求核剤で最も嵩の小さい 2-hydroxypyridine を用いて反応を行えば、TBS エーテル基の脱離を抑制することができ、望みの三環性ピロリジジノンが得られるものと考えた。そこで、2-hydroxypyridine を用いて実際に反応を試みたところ、予期したように TBS エーテル基の脱離を完全に抑制できた。しかしながら、望みの三環性ピロリジジンは得られず、中間体であるカルボン酸 **52** のみが良好な収率で得られる結果となった (Scheme 2-4-5)。

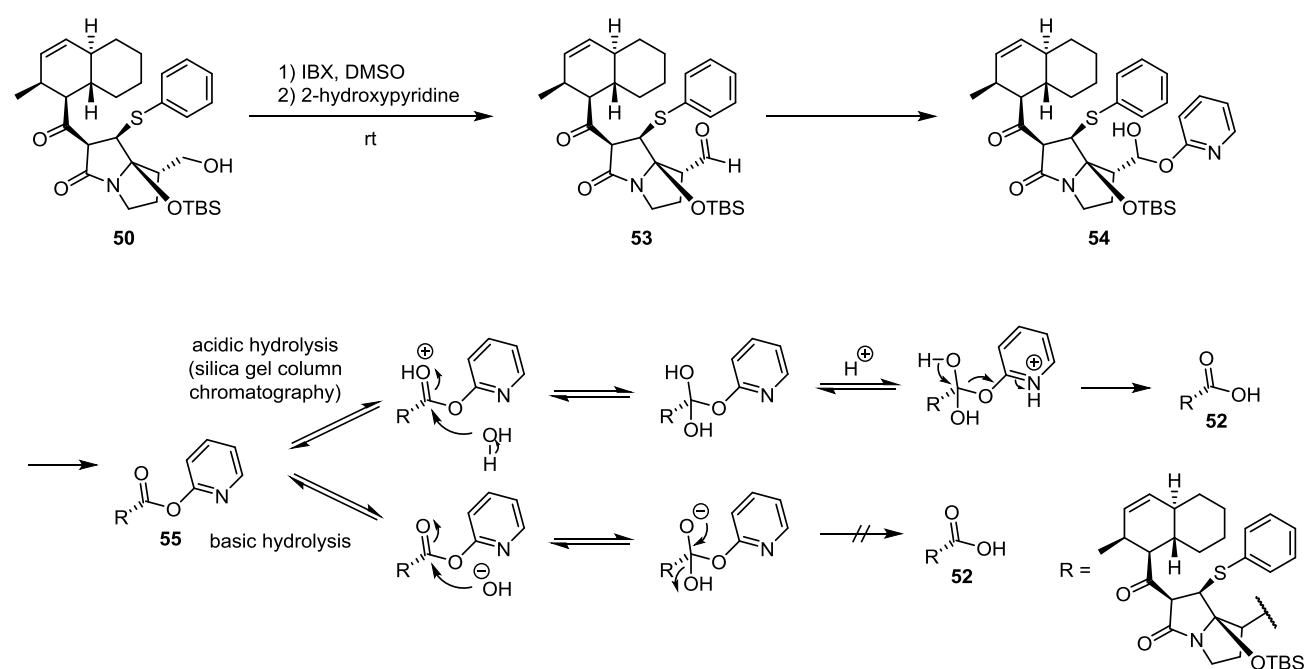
Scheme 2-4-5



筆者はこれらの実験結果から、ワンポットで三環性ピロリジジノン骨格が構築できなかった理由について以下のように考察した。まず、開環体 **50** からカルボン酸 **52** を単離した際の粗生成物の ¹H-NMR を

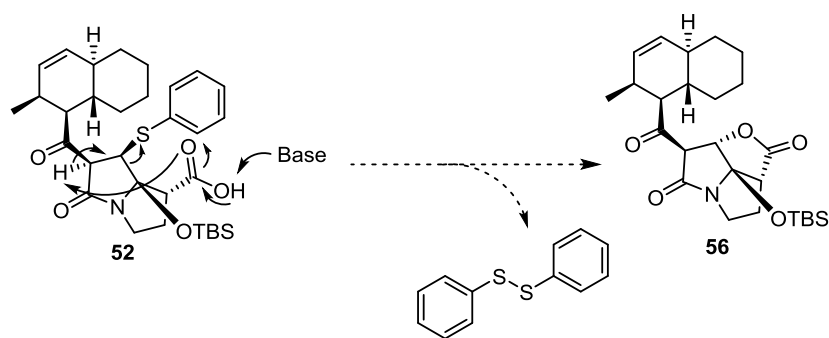
再度詳細に解析したところ、反応中間体である活性エステル **55** に由来すると考えられるピークがみられた。しかしながら、カラムクロマトグラフィーで単離できた化合物についてはカルボン酸 **52** のみであり、中間体の活性エステル **55** を単離することはできなかった。このことから、粗生成物に含まれていたと考えられる活性エステル **55** はカラムクロマトグラフィーによる精製操作によって弱酸性条件下での加水分解を受け、カルボン酸 **52** に変換されたものと推測した。すなわち、2-hydroxypyridine から生成される活性エステル **55** は塩基性水溶液には安定であり、酸性条件下においてはカルボン酸 **52** に加水分解されやすいものと考えた (Scheme 2-4-6)。

Scheme 2-4-6

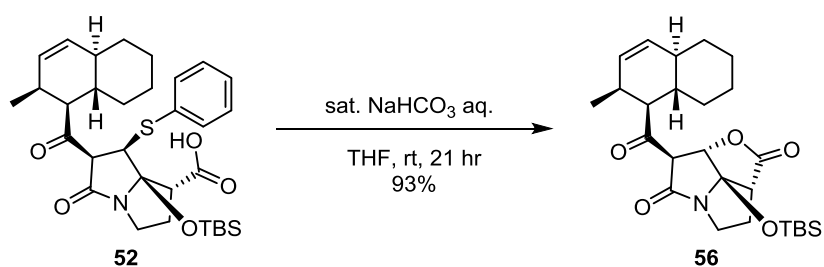


この仮説が正しければ、先に得られたカルボン酸 **52** に対して、再度塩基性水溶液を作用させることによって *retro* thio-Michael 反応と分子内 oxy-Michael 反応が連続的に進行し、三環性ピロリジジノン **56** が得られるものと考えた (Scheme 2-4-7)。そこで、実際に反応を試みたところ、予期したように極めて緩やかに *retro* thio-Michael 反応と分子内 oxy-Michael 反応が連続的に進行して望みの三環性ピロリジジノン **56** が高収率で得られた (Scheme 2-4-8)。

Scheme 2-4-7



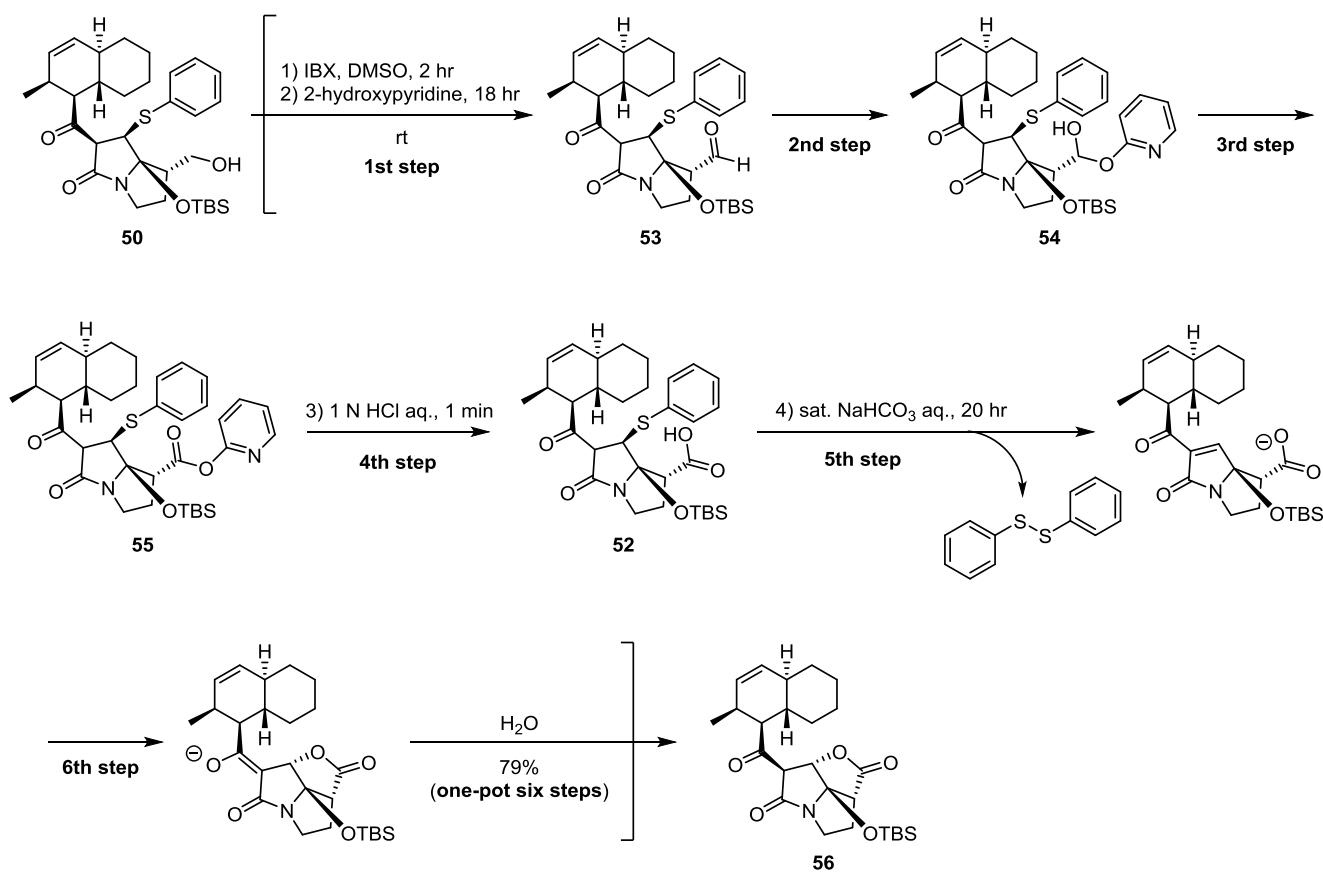
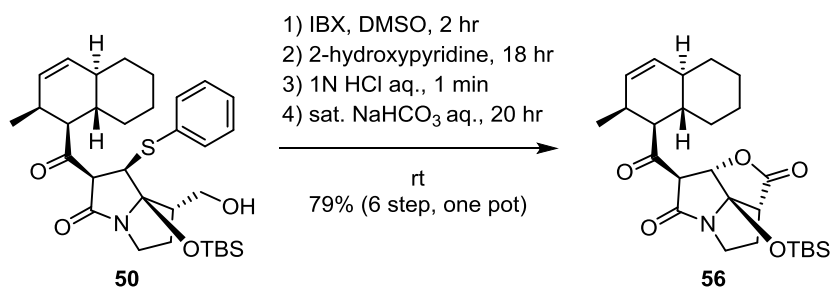
Scheme 2-4-8



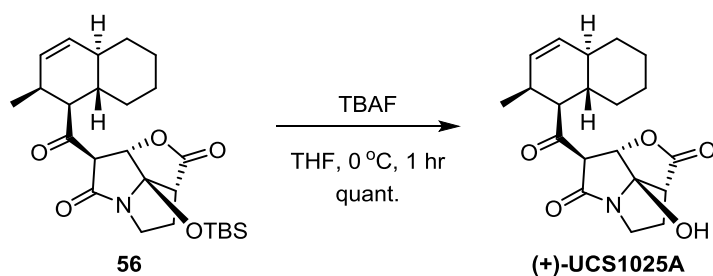
上述してきた考察と実験結果から、一連の反応においては第一級アルコールを有する開環体 **50** に IBX を作用させることによって生じるアルデヒド **53** が活性エステル **55** へと変換されて消失することを TLC 上で確認した後、一度、酸性水溶液を添加して、活性エステル **55** をカルボン酸 **52** へと完全に加水分解した後、塩基性水溶液を添加することによって、*retro* thio-Michael 反応と分子内 oxy-Michael 反応を連続的に進行させることを通じて、望みの三環性ピロリジジノン **56** をワンポットで得られるものと考えた。

このような考察に基づいて実際の検討を行ったところ、予期したように開環体 **50** から良好な収率で望みの三環性ピロリジジノン **56** を得ることに成功した。すなわち、開環体 **50** からアルデヒド **53** の生成を経由して生じた活性エステル **55** は酸性水溶液の添加によって反応系中でカルボン酸 **52** に加水分解され、その後の塩基性水溶液の添加によって *retro* thio-Michael 反応と分子内 oxy-Michael 反応が連続的に進行して三環性ピロリジジノン **56** が得られることが明らかになった (Scheme 2-4-9)。このようにして得られた三環性ピロリジジノン **56** に対して TBAF を作用させる条件下でヘミアミナル部位の TBS 基を除去することにより、UCS1025A の不斉全合成を達成することができた。この際に得られたサンプルの各種機器データは協和発酵工業による単離・構造決定の際に報告されているもの¹⁵⁾と極めて良い一致を示すことを確認できた (Scheme 2-4-10)。

Scheme 2-4-9

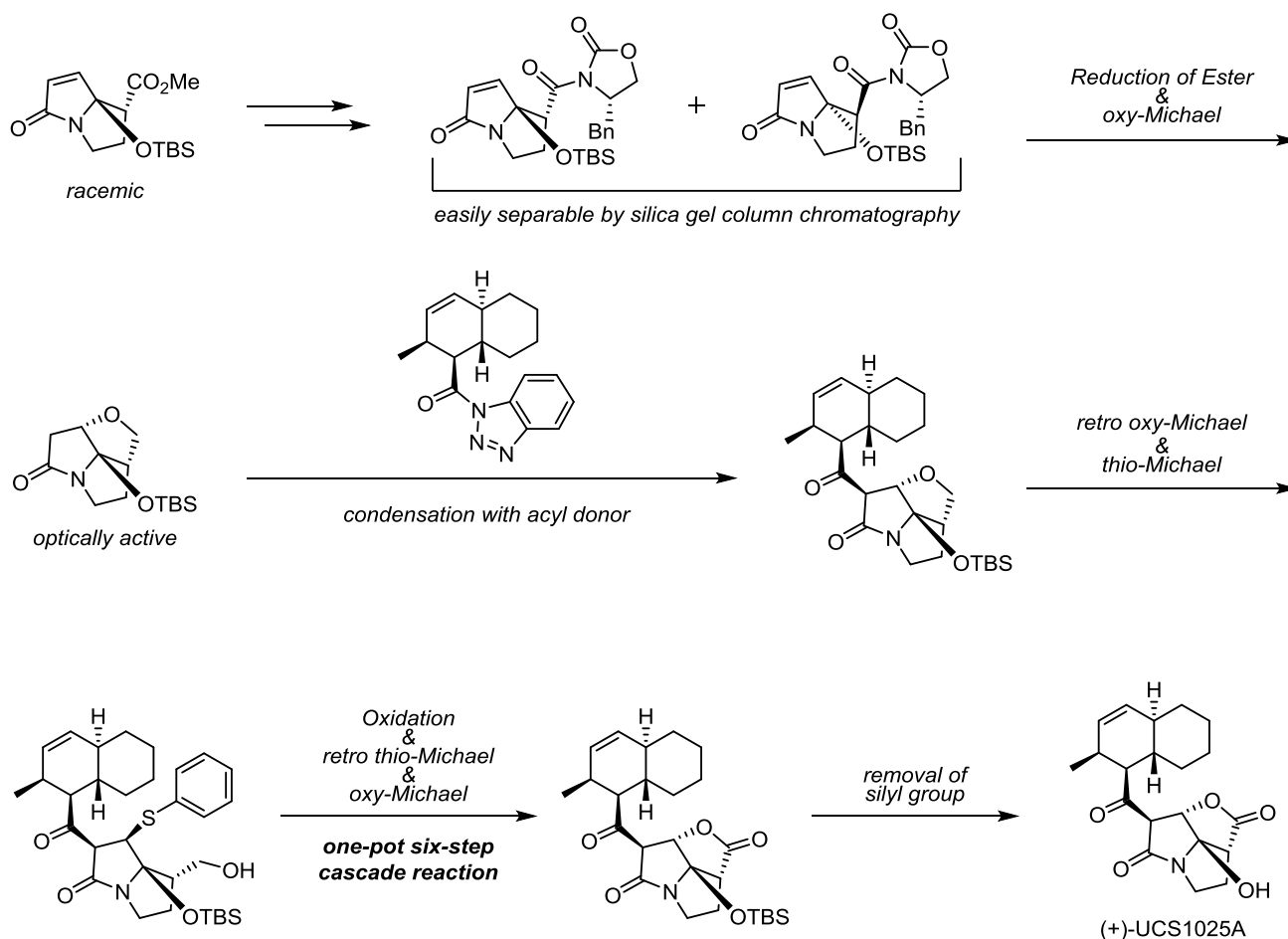


Scheme 2-4-10



以上述べてきたように、第二章においては光学活性な三環性化合物を得る新たな方法論の開発に成功するとともに、第一章において確立した Michael 反応と retro Michael 反応を繰り返す戦略に基づく、三環性ピロリジジノン骨格の新たな構築法をテロメラーゼ阻害活性物質 UCS1025A の不斉全合成に適用した結果、ワンポット 6 段階連続反応の反応条件を最適化することを通じて、その不斉全合成を達成することができた (Scheme 2-4-11)。

Scheme 2-4-11



このことから、前章において確立した三環性ピロリジジノン骨格の新規構築法が、天然由来生物活性物質の全合成にも応用しうる力量をもつことを明らかにすることができた。そこで次章は、本章までの成果を踏まえて、未だ達成されていないプロテアソーム阻害活性物質 Pyrrolizilactone の不斉全合成について検討した結果について述べる。

第三章 プロテアソーム阻害活性物質 Pyrrolizilactone の不斉全合成研究

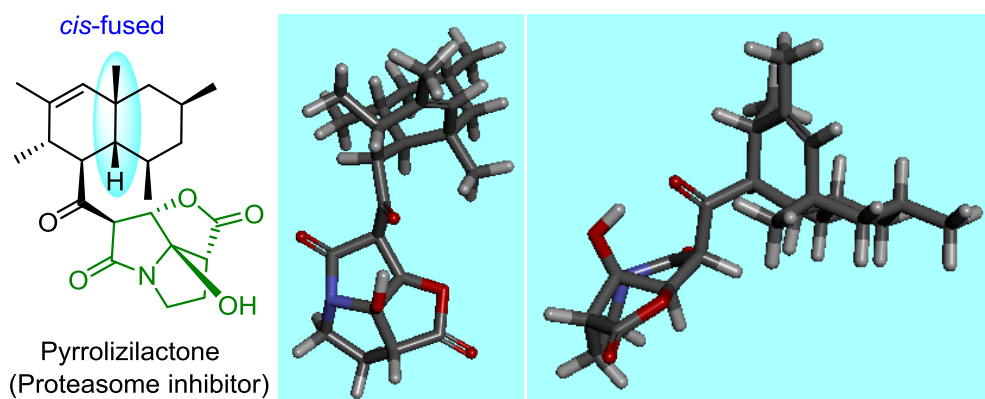
緒言

前章で述べたように先に確立した三環性ピロリジジノン骨格の新たな構築法は、天然由来生物活性物質の全合成にも応用しうる力量をもつことが明らかになった。そこで、筆者は未だ全合成が達成されていないプロテアソーム阻害活性物質 Pyrrolizilactone について、デカリン骨格部位の合成法を確立することができれば同様の戦略に基づく全合成が達成できるものと考え、次の全合成のターゲットとした (Figure 3-0-1)。

Pyrrolizilactone は、2013 年に理化学研究所の長田らのグループにより見出されたプロテアソーム阻害物質である¹⁷⁾。プロテアソームは、真核生物の細胞中においてタンパク質を分解する働きをもつ酵素複合体であり、細胞周期の制御や免疫応答、細胞内シグナル伝達等において重要な役割を担っていることから、新しい医薬品の標的分子として注目を集めている⁴³⁾。また、本化合物は、縮環部に不斉四級炭素原子を有する *cis*-デカリン骨格に三環性ピロリジジノン骨格が連結したユニークな化学構造を有しており、合成化学的にも極めて興味深い標的分子である。

このような背景の下、筆者は Pyrrolizilactone の全合成を達成することができれば、これを通じて確立される合成法および、UCS1025A で確立した合成法を利用した詳細な構造活性相関研究の展開につながるとともに、これらの研究を通じて三環性ピロリジジノン類の作用機序の解明につながるものと考えた。このように、医薬科学の発展にも大きくしうる可能性を秘めた Pyrrolizilactone の全合成を達成することを目的として研究を開始した。

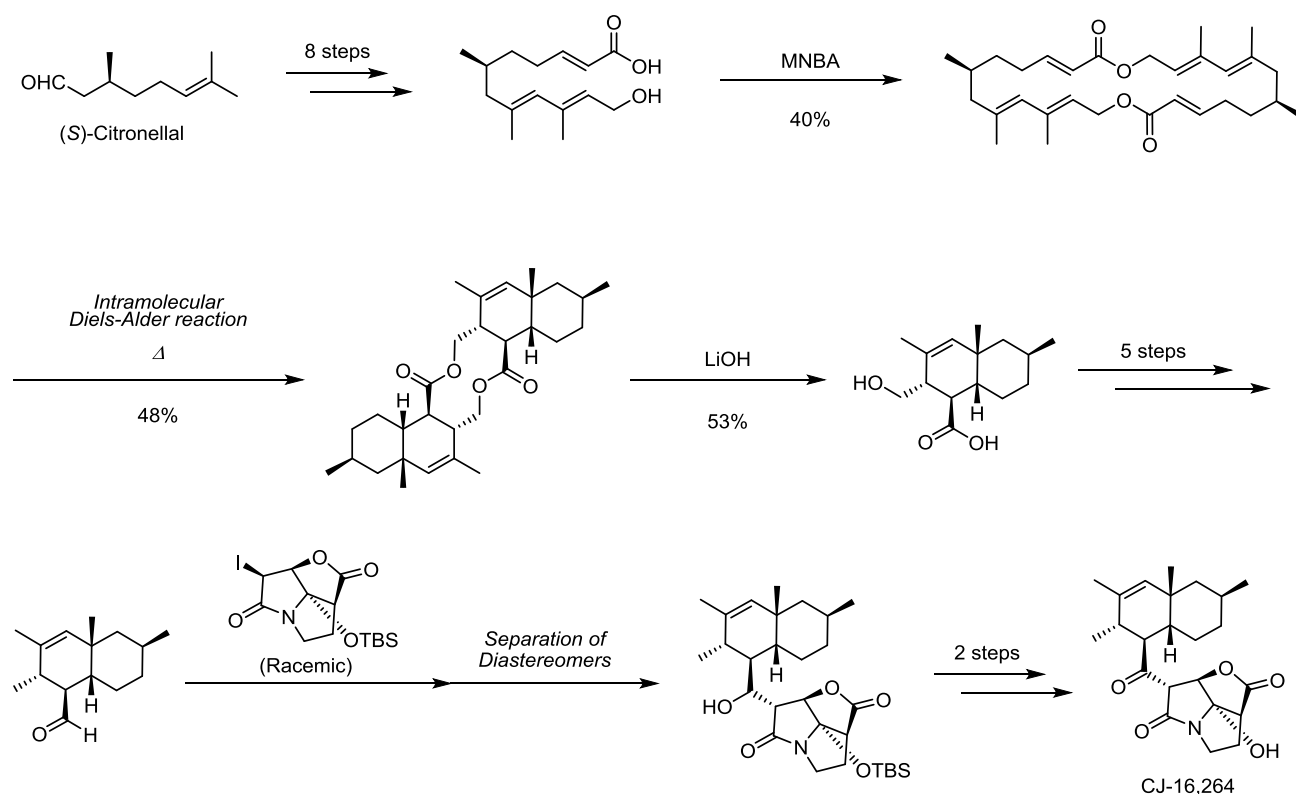
Figure 3-0-1



第一節 合成計画

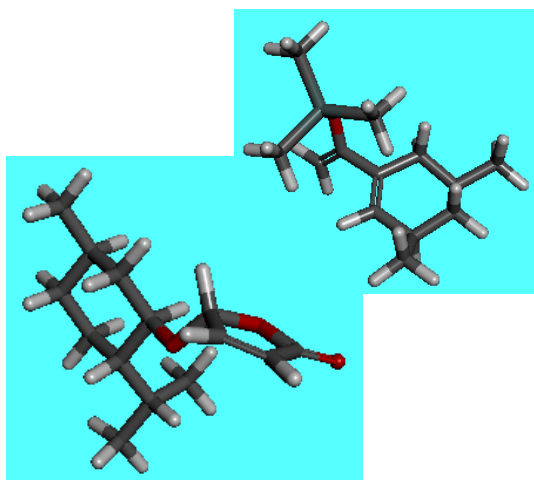
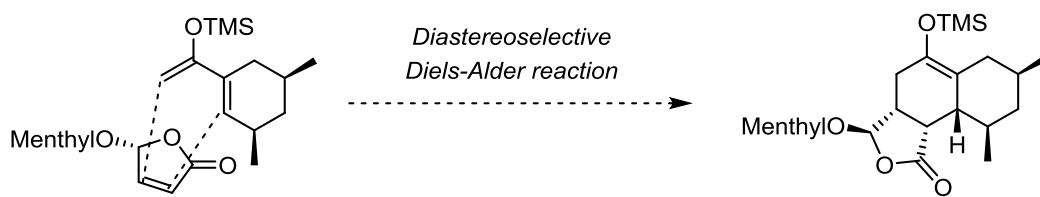
Pyrrrolizilactone は橋頭位に第四級不斉炭素原子をもつ *cis*-デカリン骨格を有している。このような構造的特徴をもつデカリン化合物の合成はこれまでにほとんど報告されていないものの、一昨年に Nicolaou らの研究グループによって Pyrrrolizilactone に類似した *cis*-デカリン骨格を有する CJ-16,264 の初の不斉全合成が達成された²⁸⁾。ここでは、出発原料であるシトロネラルから数段階の反応を経て導いた大環状ダイオライドを前駆体として用いた、渡環型のダブル Diels-Alder 反応によって低収率ながらも望みの *cis*-デカリン骨格を構築することに成功している。その後は、先に述べた Danishefsky らが確立したラジカル反応²³⁾を利用してピロリジジノン骨格部位を導入することにより、CJ-16,264 の全合成を達成している (Scheme 3-1-1)。

Scheme 3-1-1



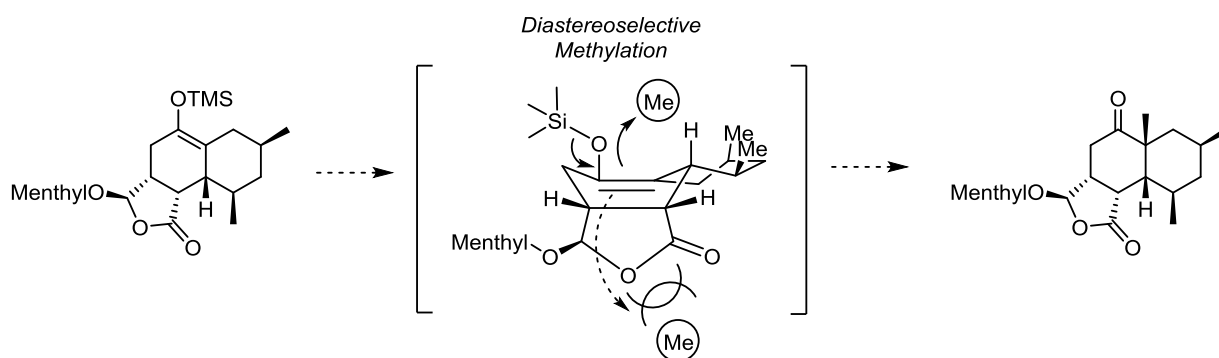
一方で筆者は、橋頭位に第四級不斉炭素原子をもつ *cis*-デカリン骨格を構築するという重要な課題を解決する基本戦略として、Feringa らによって報告されているキラルなジエノフィル⁴⁴⁾とシロキシジエンとの Diels-Alder 反応を基盤とする新たな合成経路を立案した。ここではまず、メンチルオキシ基を不斉補助基として有するジエノフィルに対して、シロキシジエンが立体反発の少ない面側から接近することによって、*endo* 選択的な Diels-Alder 反応が進行することにより、縮環部にシリルエノールエーテル構造を有する三環性化合物を立体選択的に得ることができるものと考えた (Scheme 3-1-2)。

Scheme 3-1-2



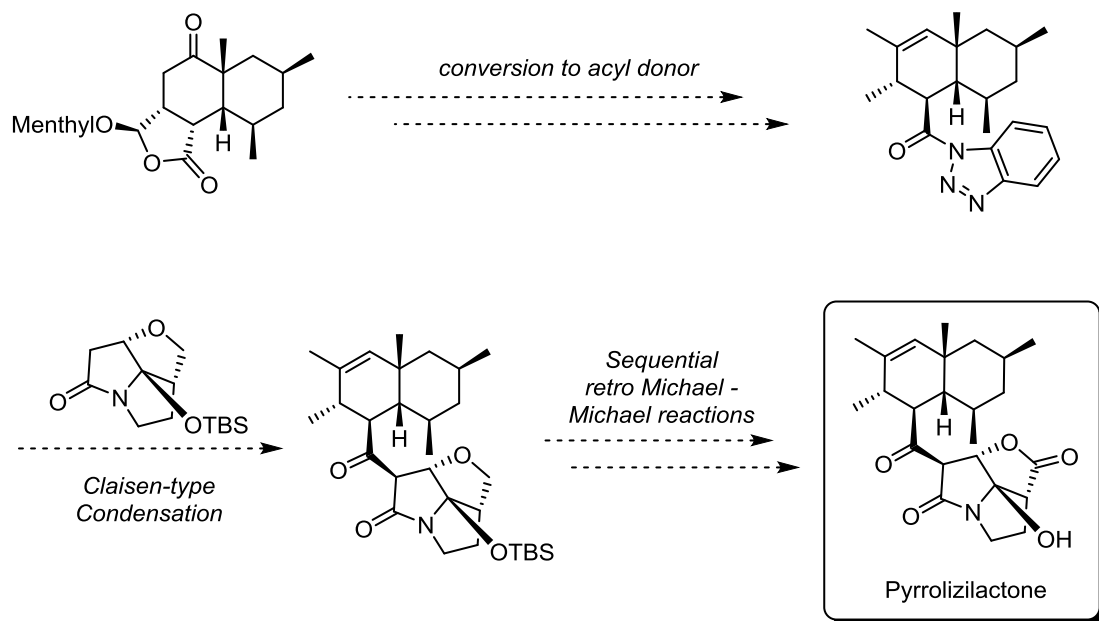
続いて、得られた三環性化合物のシリルエノールエーテル部位に対して、立体的に空いた β 面側から選択的にメチル化反応を行うことができれば、橋頭位に望みの立体化学で第四級不斉炭素原子を導入することができるものと考えた (**Scheme 3-1-3**)。

Scheme 3-1-3



この戦略においてアシル部位の立体化学は望みのものとは逆の形で導入されてしまうものの、これはエピメリ化反応によって反転できるものと考えた。すなわち、橋頭位に第四級不斉炭素原子を有する *cis*-デカリン骨格が構築できれば、その後のエピメリ化反応を含む数工程の官能基変換によって Pyrrolizilactone の構造的要求を満たすデカリンフラグメントに導くことができるものと考えた。望みのデカリンフラグメントを導くことができれば UCS1025A の全合成を達成した際の三環性ピロリジジノン骨格の構築法を適用することによって Pyrrolizilactone の全合成が達成できるものと考えた (**Scheme 3-1-4**)。

Scheme 3-1-4



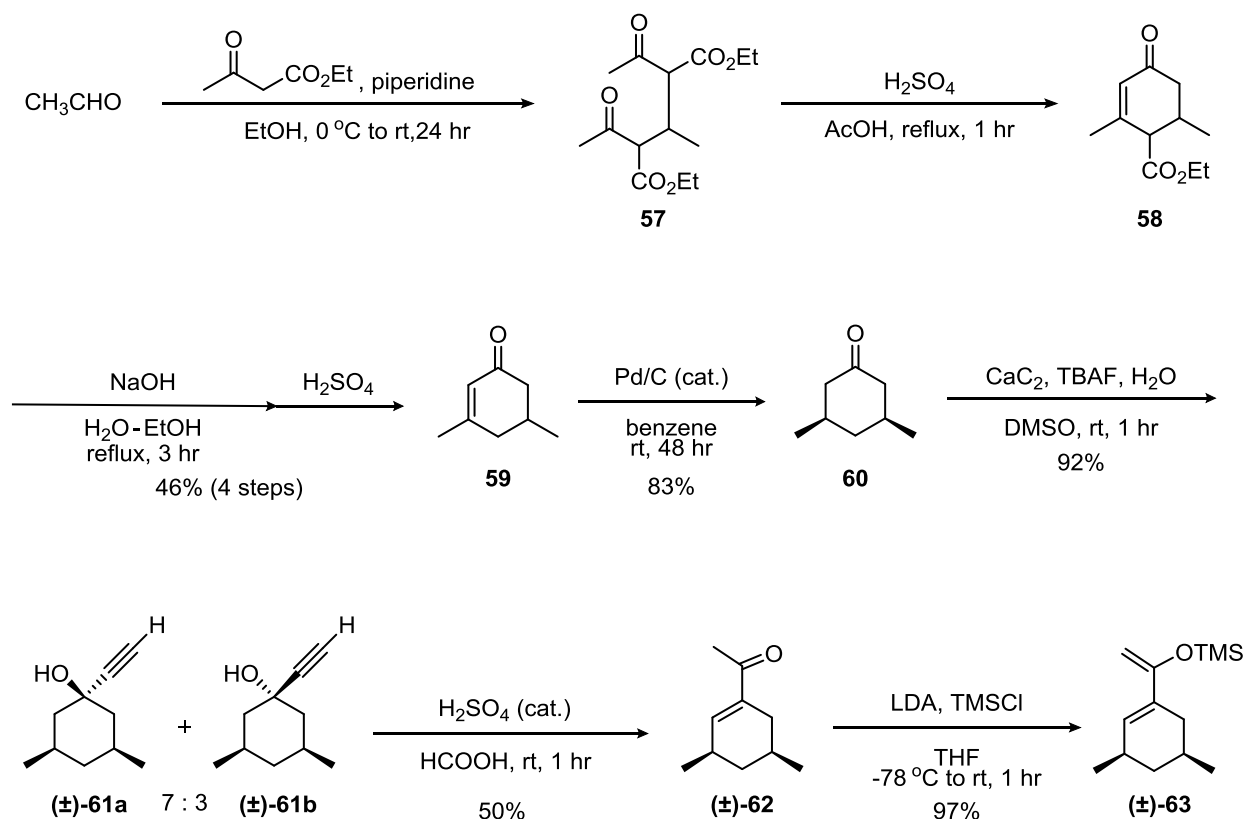
このような合成戦略に基づき、次節では望みの *cis*-デカリンフラグメントの合成に向けて行った検討について述べる。

第二節 デカリンフラグメントの合成に向けた検討

前節で述べたような合成戦略に基づき、Pyrrolizilctone の構造的要求を満たしたデカリンフラグメントを合成するため、まずはラセミ体のシロキシジエンの合成から検討を開始した。

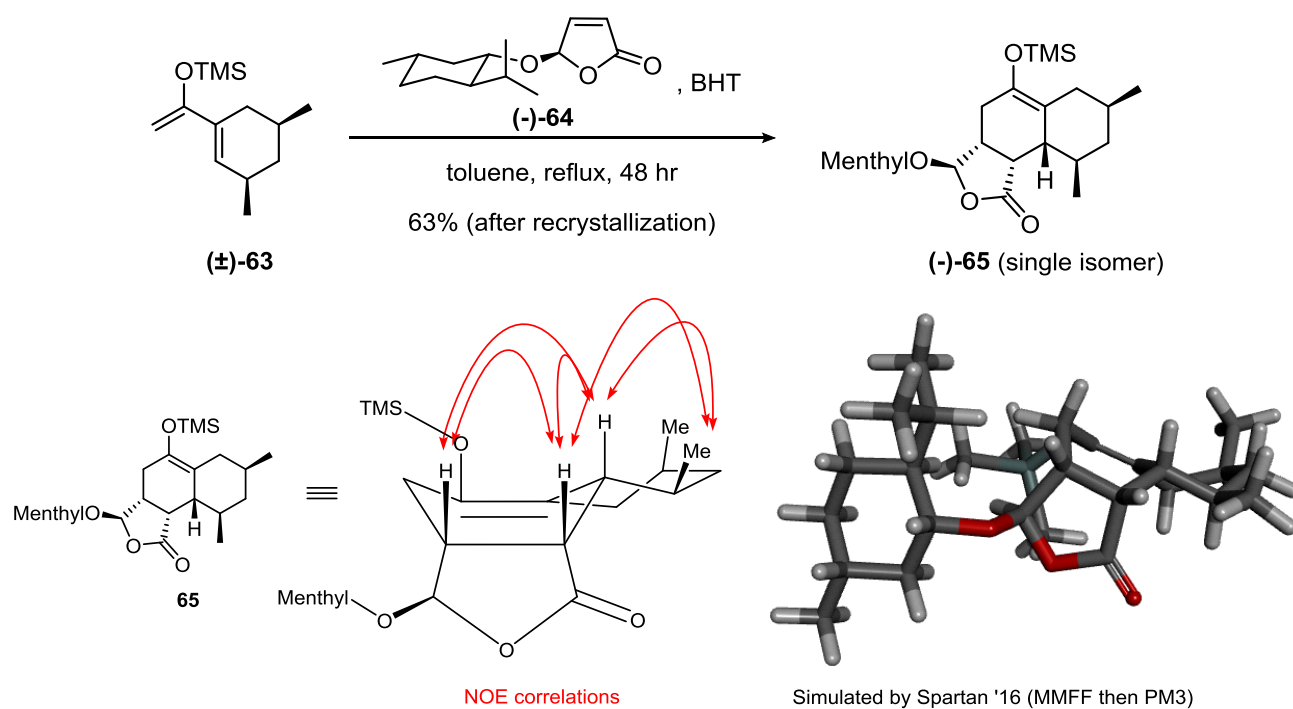
ここでは出発原料であるアセトアルデヒドに対して塩基性条件下で 2 当量のアセト酢酸エチルを作用させることにより、Knoevenagel 縮合と Michael 付加反応を連続的に行った後、塩基性条件下でのエステル部位の加水分解、および酸性条件下での脱炭酸反応を順次行うことにより、対応するシクロヘキサノン **59** を導いた。続いて **59** に対する Pd 触媒を用いた二重結合部位の水素添加反応はベンゼンを溶媒に用いることによって反応速度を制御し、ほぼ完全な立体選択性で進行させることに成功した⁴⁵⁾。このようにして得られたジメチルシクロヘキサノン **60** に対して、Seidel、Schreiner らによって報告されたケトン部位のエチニル化反応⁴⁶⁾、Rupe 転位反応、および生じたエノン **62** のシリルエノールエーテル化反応を順次行うことにより、望みのシロキシジエン **63** をラセミ体として得ることができた (Scheme 3-2-1)。

Scheme 3-2-1



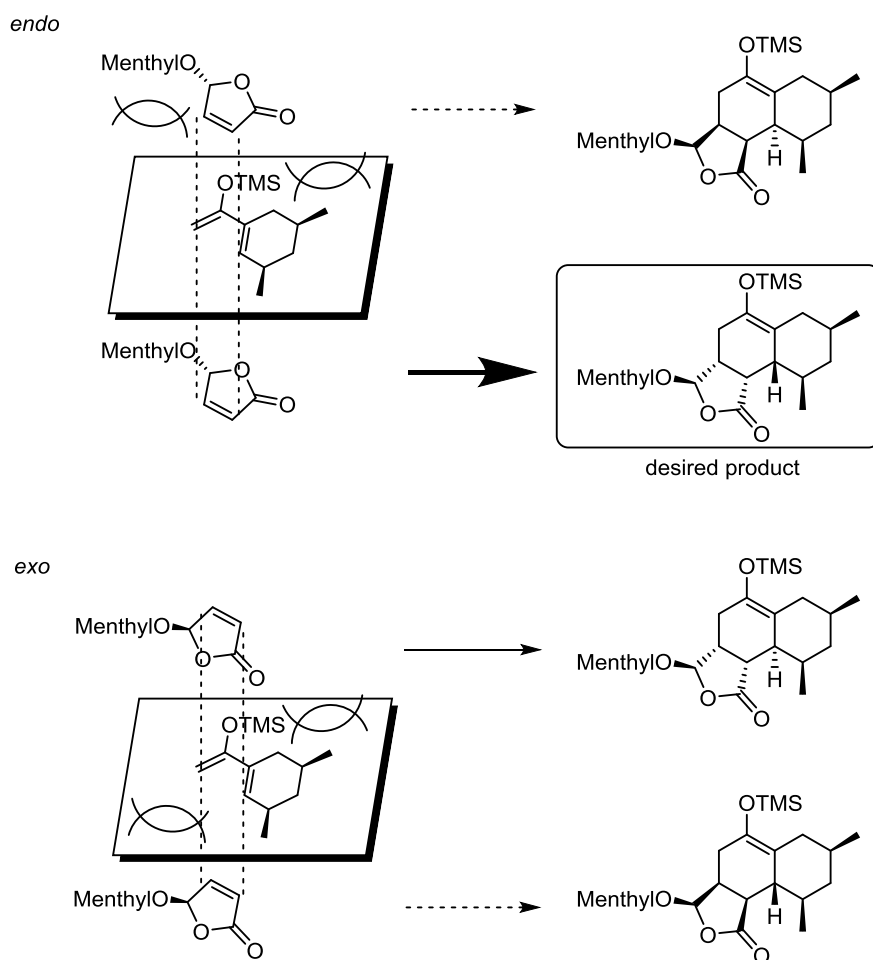
このようにして得られたシロキシジエン **63** に対して、別途合成した光学活性なジエノフィル **64** をラジカル消去剤である BHT を添加、加熱条件下で作用させる Diels-Alder 反応を試みたところ、再結晶による精製操作を経て、望みの立体化学を有する三環性化合物 **65** を 63% の単離収率で得ることができた (Scheme 3-2-2)。

Scheme 3-2-2



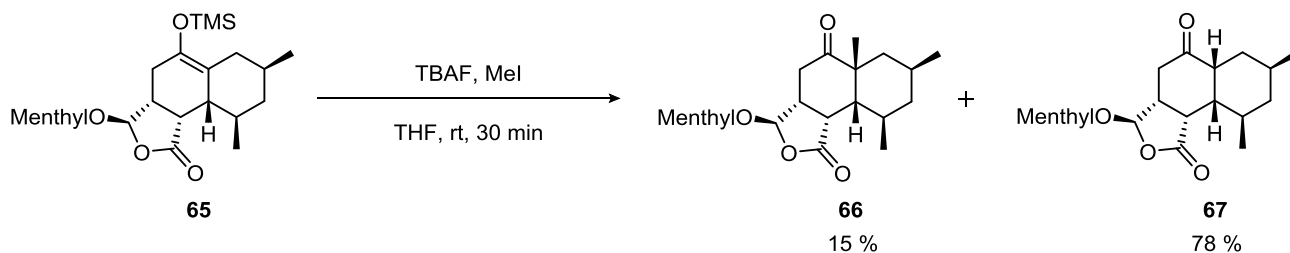
シロキシジエン **63** と光学活性なジエノフィル **64** との Diels-Alder 反応における立体選択性については、以下のように考察した。すなわち、軌道の二次的な相互作用の寄与が最も大きく、かつ立体障害の少ない遷移状態を取ることにより、望みの立体化学を有する Diels-Alder 反応成績体を主生成物として与えたものと考えた (Figure 3-2-1)。

Figure 3-2-1



このようにして得られた三環性化合物 **65** に対して、橋頭位に望みの立体化学で第四級不斉炭素原子を導入すべく、ヨウ化メチルの存在下で TBAF を作用させたところ、望みの立体化学でメチル基が導入された化合物 **66** が得られたものの、その収率は満足いく水準には達しなかった。この反応における主生成物としては橋頭位がプロトン化された化合物 **67** が得られた (Scheme 3-2-3)。

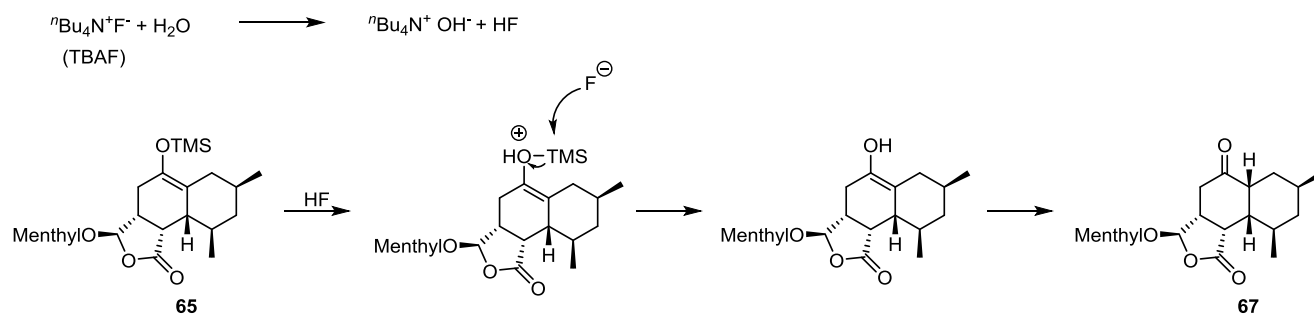
Scheme 3-2-3



筆者はこの低収率の原因について以下のように考察した。一般に TBAF には結晶水が混入していることが知られている⁴⁷⁾。反応系中に水が存在するとフッ素源との反応によって HF が生成するものと推測

した。この強酸の HF が三環性化合物 **65** のシリルエーテル部位を活性化することによって、フッ素からの攻撃ではシリル基が脱離して生じたエノール体の互変異性化を経て、橋頭位がプロトン化された化合物 **67** に至ったものと考えた (Scheme 3-2-4)。このような考察から筆者は、厳密な非水条件下でメチル化反応を行う必要があるものと判断した。

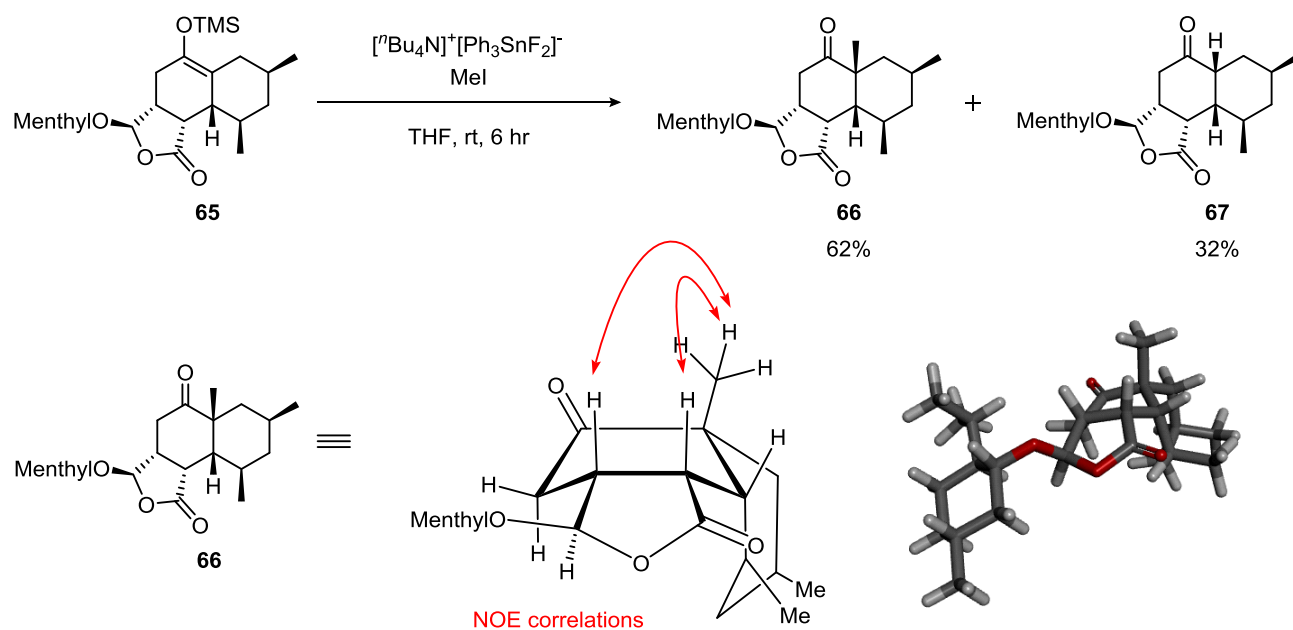
Scheme 3-2-4



ここで筆者は、Gingras らによって報告されているフッ素源である $[{}^n\text{Bu}_4\text{N}]^+[\text{Ph}_3\text{SnF}_2]^-$ に着目した⁴⁸⁾。この試薬は結晶水を含む TBAF とは異なり、脱水状態でも極めて安定であることに加えて、吸湿性をもたないことから、本反応に用いればプロトン化 **67** の生成を抑制して、望みのメチル化体 **66** を収率良く得ることができるものと考えた。

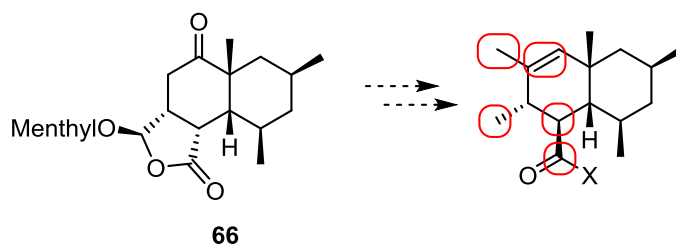
そこで、先に得られた三環性化合物 **65** に対してヨウ化メチルの存在下、 $[{}^n\text{Bu}_4\text{N}]^+[\text{Ph}_3\text{SnF}_2]^-$ を作用させる条件下でシリルエノールエーテル部位の C-メチル化反応を試みたところ、予期したように望みの *cis*-デカリン化合物 **66** の収率を 62%まで飛躍的に向上させることができた (Scheme 3-2-5)。

Scheme 3-2-5



このようにして、重要課題である橋頭位に第四級不斉炭素原子を有する *cis*-デカリン骨格の構築に成功した。そこで筆者は Pyrrolizilactone の構造的要求を満たしたデカリンフラグメントを導くべく、さらなる官能基変換の検討を行うこととした。残されている課題としては以下の5点が挙げられる (Scheme 3-2-6)。まずは最も初期の段階で解決すべき①についての検討を行った。

Scheme 3-2-6



- ①ケトン α 位へのメチル基の導入
- ②ケトン部位を足がかりとした二重結合の導入
- ③Pyrrolizilactone の立体化学とは逆になっているアシル部位のエピメリ化
- ④メンチルオキシ基の脱離とラクトン環の開環
- ⑤ラクトンの開環で生じる水酸基の脱酸素化

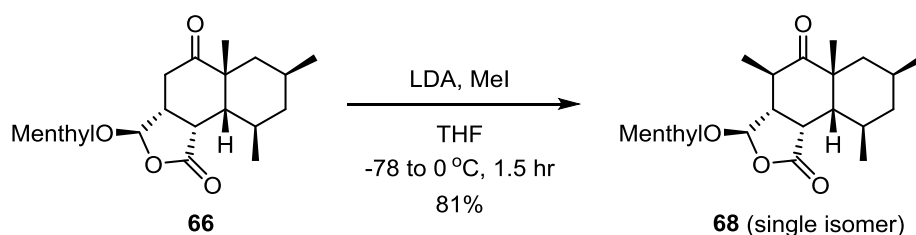
①ケトン α 位へのメチル基の導入

ここで導入すべきケトン α 位のメチル基の立体化学は、残された課題の一つであるケトン部位を足がかりとした二重結合の導入と密接に関係している。このメチル基を単一の立体化学で導入できなければ、ケトン部位を還元した後の脱水反応において、機構の異なる *anti* 脱離および *syn* 脱離を繰り返し行う必要が生じる可能性がある。そのため、この後の官能基変換を円滑に行うために、メチル基を単一の立体化学で導入することは必須の課題である。

先に橋頭位のシリルエノールエーテル部位に単一の立体化学でメチル基が導入できたように *cis*-デカリンを含む三環性化合物 **66** はその α 面側が高度に遮蔽されているものと考えられる。そのため、単一の立体化学でメチル基を導入するために特別な反応条件の工夫を行う必要がなく、この課題を解決できるものと推測した上で実際に反応を試みた。

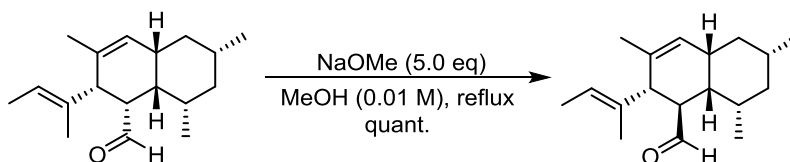
ここでは先に得られたメチル化体 **66** に対して LDA を作用させることにより、リチウムエノラートを調製した後、メチル化剤であるヨウ化メチルを加えた。その結果、予期したように立体的に空いた *convex* 面側からのみ反応が進行して単一の立体化学でメチル化体 **68** を得ることに成功した (Scheme 3-2-7)。

Scheme 3-2-7



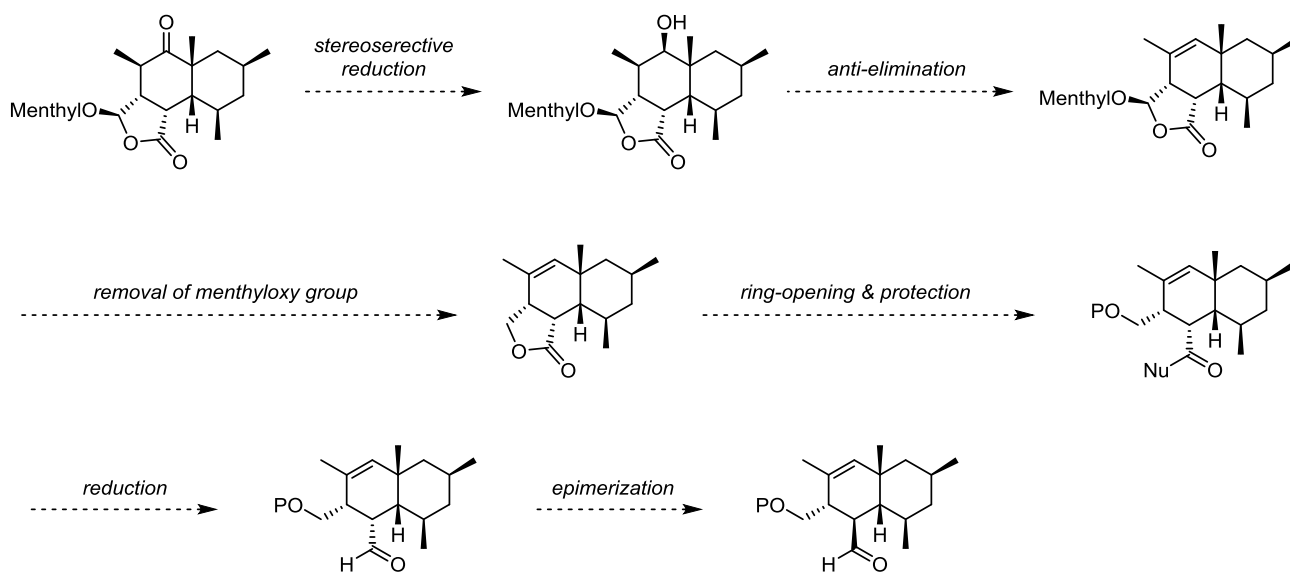
このようにしてケトンの α 位に単一の立体化学でメチル基を導入することに成功した。ここで残された②～⑤の課題を解決するために、官能基を変換する優先順位に関する詳細な考察が必須であるものと考えた。残された課題の中で反応例もほとんどなく、最も困難で重要な工程と考えられるのはアシル部位のエピメリ化である。この工程を解決すべく、筆者は、筆者が所属する研究室において行われた *Ascosalipyrrolidinone* 類の全合成研究において、アルデヒドの α 位をエピメリ化することにより、望みの立体化学を有するアルデヒドを合成している例に着目した。ここではプロトン性溶媒中、塩基性条件下でエピメリ化反応を行うことによって、熱力学的に安定なアルデヒドを導くことに成功している (Scheme 3-2-8)。

Scheme 3-2-8



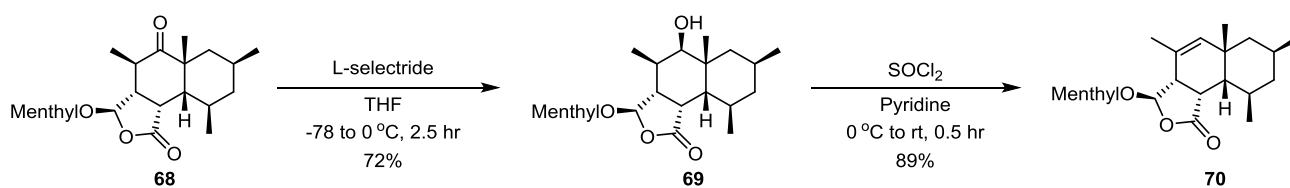
このような成功例からラクトン環を形成したままエピメリ化の検討を行うことは得策ではなく、アルデヒドへと導いた後にこの詳細な検討を行うべきであると判断した。このような重要課題であるエピメリ化反応を優先して検討することを目的として、メチル化体 **68** からアルデヒドを導くべく、以下のような合成経路を立案した (Scheme 3-2-9)。ここではまず、ラクトンの開環反応の際に障害となりえる求電子性のケトン部位に対して還元反応を行った後、ここで生じるエピメリ化の際に障害となりえる第二級の水酸基の脱水を優先することとした。その後はメンチルオキシ基の還元反応、ラクトンの開環反応を順次行うことを考えた。また、ラクトンの開環反応で生じる比較的酸性度が高い第一級アルコールは、アルデヒド部位のエピメリ化の障害とならないようラクトンの開環と同時に保護を行うこととした。その後、アシル部位の還元反応によってエピメリ化前駆体であるアルデヒドを導くこととした。

Scheme 3-2-9



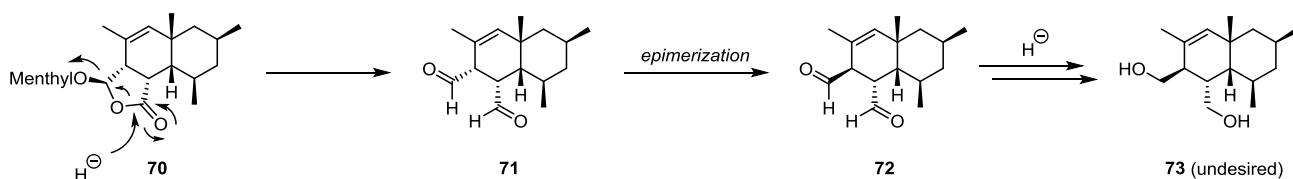
このような合成計画に基づき、まずはケトン部位の還元反応について検討した。ここでは立体選択的な還元を行うべく、嵩高い L-selectride を作用させて反応を試みた結果、第二級アルコール **69** を単一の異性体として得ることができた。続いて *anti* 脱離を行うべく、ピリジン溶媒中で塩化チオニルを作用させたところ、反応は円滑に進行し、二重結合が導入された **70** を良好な収率で得ることができた (Scheme 3-2-10)。

Scheme 3-2-10

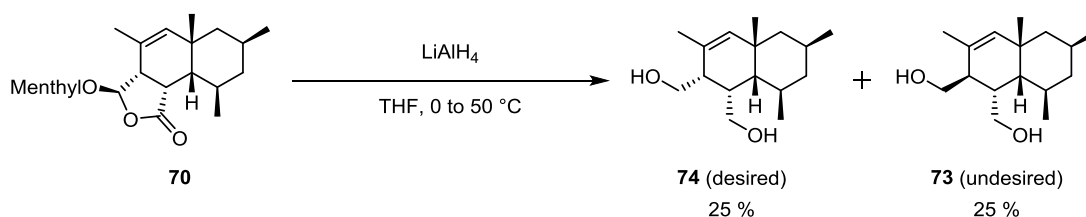


続いて得られた **70** に対してメンチルオキシ基の除去を行うべく検討を行った。このステップにおける懸念点は、メンチルオキシ基を還元する際に生じる中間体 **71** において二重結合およびアルデヒド α 位に存在する酸性度の高い水素原子に起因して、ケト-エノールの互変異性を繰り返すことによるエピメリ化が進行してしまう可能性があることである (Scheme 3-2-11)。このような副反応に留意しながら先に得られた **70** に対して LiAlH₄ を作用させた。その結果、望みのジオール体 **74** が得られるとともに、一部懸念点として予期していたように望みでない位置がエピメリ化した **73** が得られた (Scheme 3-2-12)。

Scheme 3-2-11

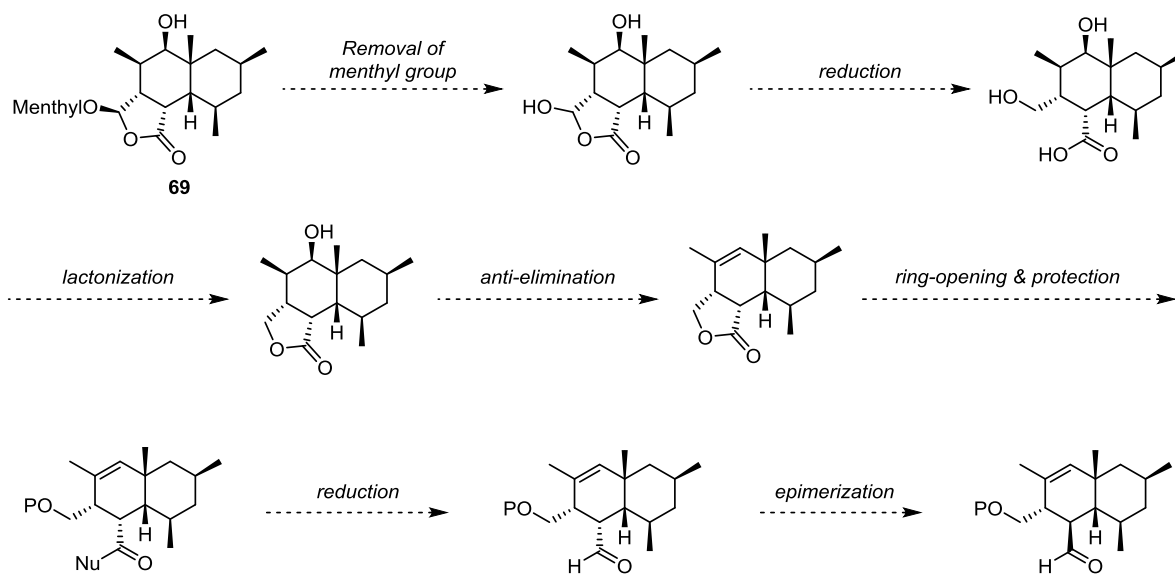


Scheme 3-2-12



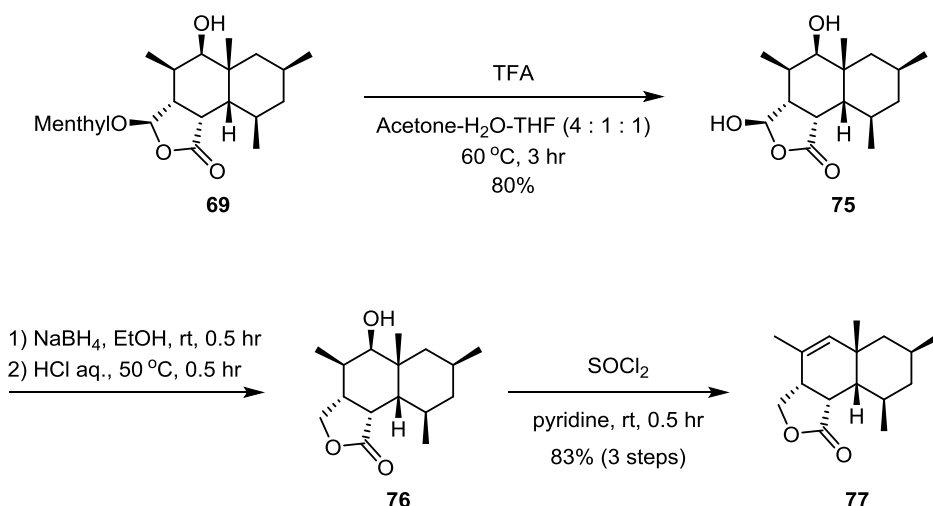
このような実験結果から、官能基変換の初期の段階で二重結合を導入することはメンチルオキシ基を除去する際に中間体として生成するアルデヒドのエピメリ化反応を引き起こす可能性が高く、必ずしも得策でないことが明らかになった。そこで、ケトン部位を立体的選択に還元して得られる **69** の水酸基の脱水反応を行う前にメンチルオキシ基の除去を行う新たな合成経路を立案した。ここでは先に得られた **69** のメンチル基の脱保護を行った後、生じたヘミアシラール部位の還元反応を行うことで反応性の高いカルボキシル基と第一級アルコールが生じるが、これは直ちにラクトンに再開環させることによって、これら反応性の高い官能基を一時的に保護できるものと考えた。その後、脱水反応によって二重結合部位を導入した後、ラクトンの開環反応およびそこで生じる第一級アルコールの保護、アシル部位の還元反応を順次行うことによって望みのエピメリ化前駆体であるアルデヒドが得られるものと考えた (Scheme 3-2-13)。

Scheme 3-2-13



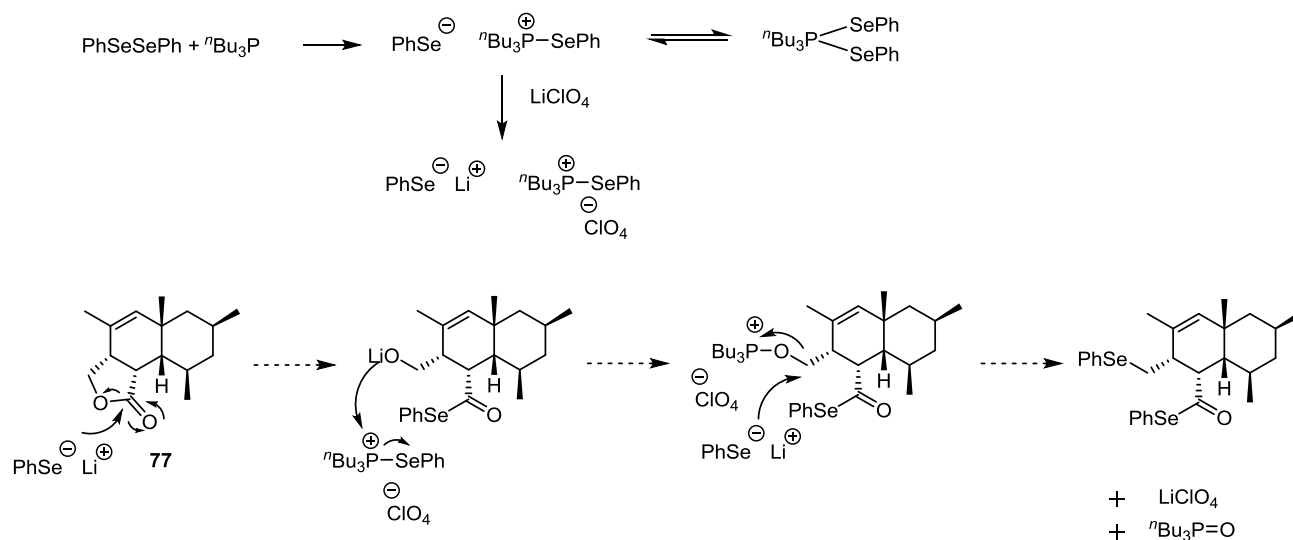
このような合成計画に基づいて実際の検討を行った。まず **69** に対して、加熱条件下において TFA を作用させることでメンチル基の脱保護を行い **75** に導いた。さらに NaBH₄ を用いたヘミアシラー部位の還元反応、酸性条件下でのラクトン **76** への閉環反応、ピリジン溶媒中で塩化チオニルを作用させる条件下での第二級アルコールの *anti* 脱離反応を順次行うことにより二重結合部位を導入したラクトン **77** へと導くことができた (Scheme 3-2-14)。

Scheme 3-2-14

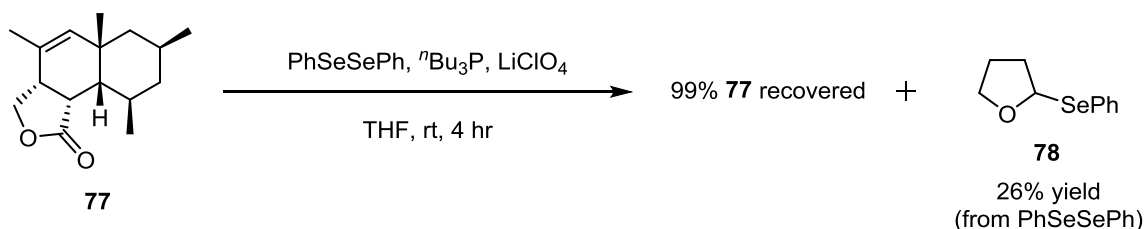


続いてラクトン **77** の開環反応についての検討を行った。ここではまず PhSeSePh と tributylphosphine から求核性の高いフェニルセレノラートイオンを反応系中で発生させている報告に着目した⁴⁹⁾。ここではフェニルセレノラートイオンがラクトン **77** のカルボニル基に求核攻撃した後、ラクトンの開環が起これば、生じた第一級アルコキシドがホスホニウムカチオンに活性化され、連続的にフェニルセレニルメチル基に変換できるものと考えた。このフェニルセレニルメチル基は、後の工程におけるアルデヒドのエピメリ化反応の障害とはならず、さらにその後ラジカル反応によってメチル基に変換できる可能性があることから極めて有用な工程になり得るものと考えた (Scheme 3-2-15)。そこで、このような考察に基づいて、実際に反応を試みたが、予期に反して望みの反応は全く進行しなかった (Scheme 3-2-16)。

Scheme 3-2-15



Scheme 3-2-16

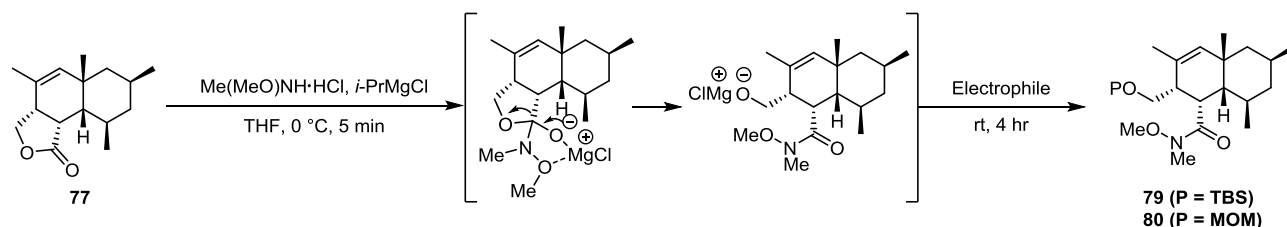


望みの反応が進行しなかった原因を解明すべく、反応混合物を詳細に解析した結果、溶媒である THF がフェニルセレン化された化合物 **78** が低収率ながら得られていることが明らかとなった。このような副反応が優先して進行し、セレノラートイオンが消費されてしまうために、フェニルセレノラートを利用したラクトン **77** の開環反応は困難であるものと考えた。**78** のような生成物が得られることは全く予想しなかった結果であるが、このような反応条件によって THF の α -C(sp³)-H が活性化され、直接 O,Se-アセタールが得られるという報告例は全くなく、極めて興味深い知見であった。そこで筆者はここで見出した新規性の高い反応についての詳細な検討を行った。その詳細については次章で述べる。

ラクトン **77** の開環反応を行うべく、続いて求核剤として *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミンを選択した。*N,O*-ジメチルヒドロキシルアミンを用いたラクトンの開環反応が進行すれば、生じる第一級のアルコキシドを求電子剤でトラップできることに加えて、生じるワインレブアミドは一段階でアルデヒドに導くことができるというメリットがある。すなわち、*N,O*-ジメチルヒドロキシルアミンをラクトン **77** のカルボニル炭素に付加させることができれば、反応系中では四配型中間体で安定化され、ここに求電子剤を加えることによって、ラクトン **77** の開環で生じたマグネシウムアルコキシドをワンポットで保護することができるものと考えた。アルコールを保護するための求電子剤として、ワインレブアミドの還元やその後のアルデヒドのエピメリ化の条件に耐えるように TBS 基および MOM 基を選択した。このような考

察に基づいて、実際の検討を行ったところ、第一級アルコールが TBS 基あるいは MOM 基で保護されたワインレブアミドを中程度の収率で得ることができた (Scheme 3-2-17)。

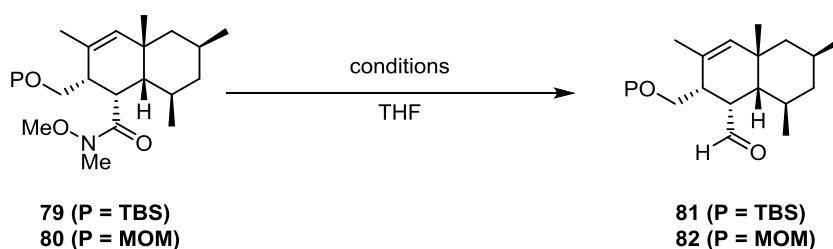
Scheme 3-2-17



Entry	Electrophile	Product	yield
1	TBSCl		56 %
2	MOMCl		43%

続いて、このようにして得られたワインレブアミド **79** および **80** に対して還元剤を作用させることにより、それぞれ対応するアルデヒドへの還元を試みた。その結果、還元反応に対する反応性は立体障害に大きく起因し、嵩高い TBS 基を有する **79** では反応は進行せず、嵩の低い MOM 基を有する **80** では良好な収率で望みのアルデヒド **82** への還元が成功した (Scheme 3-2-18)。

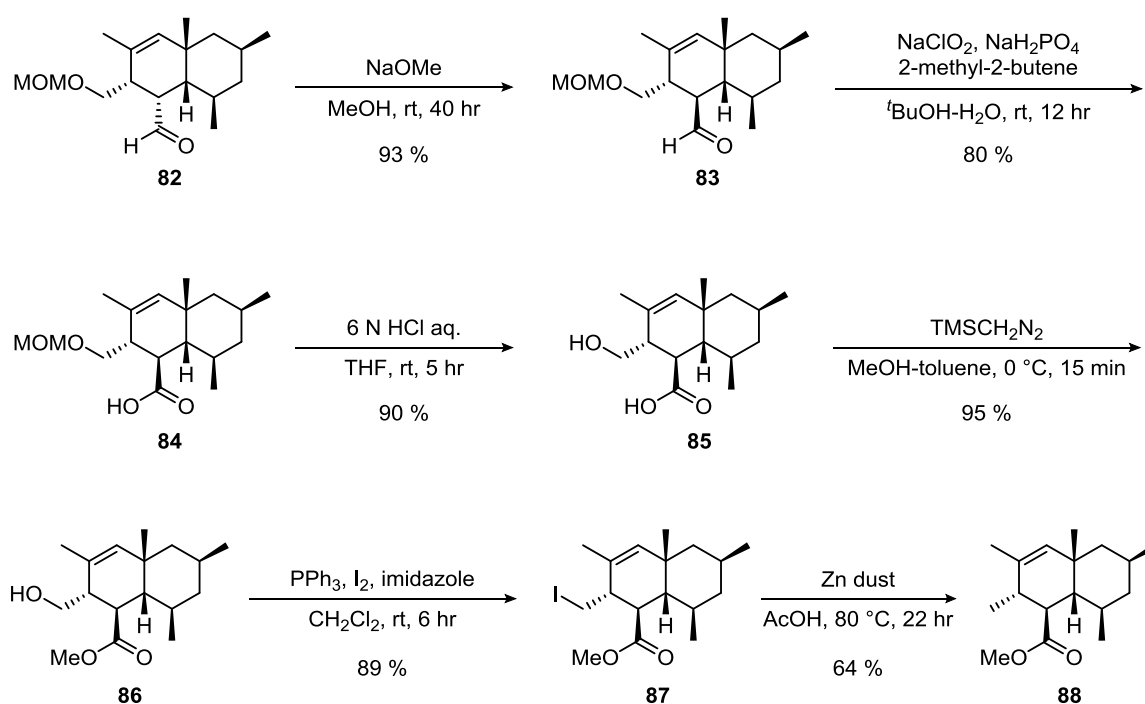
Scheme 3-2-18



Entry	Substrate	Conditions	Result
1	79	DIBAL, -78 °C to rt	No Reaction
2	79	LiAlH ₄ , 0 to 40 °C	No Reaction
3	80	LiAlH ₄ , 0 °C to rt	82 (80% yield)

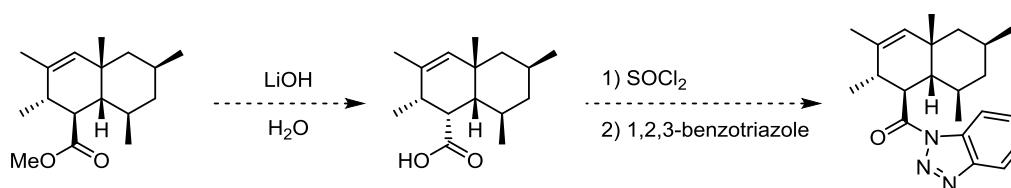
このようにして得られたアルデヒド **82** に対して、MeOH 中 NaOMe を作用させることによりエピメリ化反応を試みた結果、環流条件下にて反応は緩やかに進行し、エピメリ化体 **83** への異性化を高収率 (dr = 93 : 7) で達成することができた。さらに、Pinnick 酸化を行い、カルボン酸 **84** へと導いた後、MOM 基の脱保護とメチルエステルへの変換を順次行うことによって第一級アルコール **86** を得ることに成功した。この第一級アルコールを Appel 反応でヨウ素に変換した後、得られたヨージドに対して、酢酸溶媒中、亜鉛を作用させる条件下で還元反応を行うことによって、Pyrrolizilactone のすべての構造的要求を満たす *cis*-デカリン化合物の合成を達成することができた (Scheme 3-2-19)。

Scheme 3-2-19



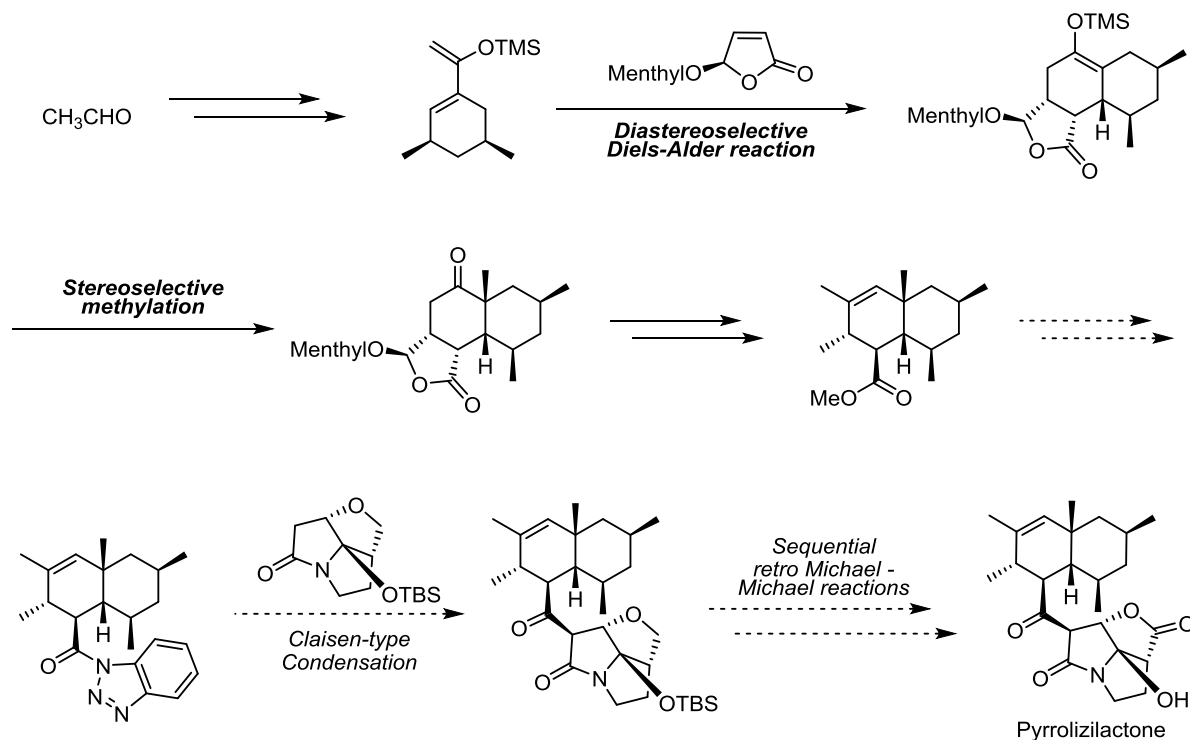
このようにして Pyrrolizilactone のすべての構造的要求を満たすデカリン化合物を合成することができた。縮合反応に適応する形に変換するために残された課題はメチルエステルの加水分解と酸塩化物の生成を経由する benzotriazole の導入である (Scheme 3-2-20)。

Scheme 3-2-20



以上述べてきたように筆者は Pyrrolizilactone のデカリン骨格部位の合成法を確立すべく、キラルなジエノフィルとシロキシジエンとの Diels-Alder 反応に続く、立体選択的なメチル化反応を基盤とする新たな合成戦略に基づいた検討を行ってきた。その結果、ジアステレオ選択的な Diels-Alder 反応によって得られる三環性化合物のシリルエノールエーテル部位に対して、立体選択的な C-メチル化反応を行うことにより、最重要課題である橋頭位に第四級不斉炭素原子を有する *cis*-デカリン化合物を得ることに成功した。さらに数工程の官能基変換の検討を行うことによって、アシル部位のエピメリ化反応を通じて、Pyrrolizilactone のすべての構造的要求を満たすデカリン化合物を導くことができた (Scheme 3-2-21)。

Scheme 3-2-21



今後、残された課題であるアシル供与体への変換と三環性ピロリジジノン部位の導入を経て、近い将来に Pyrrolizilactone の不斉全合成が達成できるものと期待している。

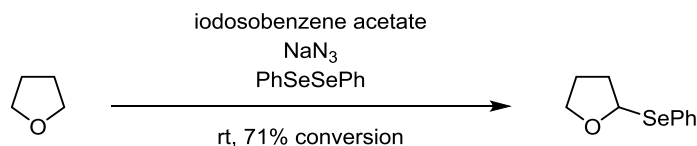
また、全合成の検討を行う中で、エーテル化合物の α -C(sp³)-H を活性化して、直接 *O,Se*-アセタールを導くことができるという、これまでにほとんど報告されていない反応につながる新たな知見を見出した。そこで次章はここで見出した新規性の高い反応についての詳細な検討を行った結果について述べる。

第四章 エーテル化合物の新しいフェニルセレン化反応の開発

緒言

有機セレン化合物の化学は近年急速に発展している。最も古くから知られる有機セレン化合物の反応はセレノキシドの *syn* 脱離によってオレフィンを生成する反応であり¹⁸⁾、このような反応は天然有機化合物の全合成にも利用されてきた¹⁹⁾。また、ArSeCN や PhSeSePh と tributylphosphine を組み合わせて用いる条件下で第一級アルコールをアルキルアールセレニドへと導く反応は合成化学的にも有用である^{49, 50)}。また近年では *O,Se*-アセタール構造をラジカル発生源として利用する方法が注目を集めている⁵¹⁾。一方では、さまざまな有機セレン化合物が抗酸化剤、抗がん剤、抗菌剤、アポトーシス誘導因子としての機能を有することが見出されている⁵²⁾。このように有機セレン化合物は合成化学的にも生物学的にも非常に重要な位置づけを獲得しつつあるが、それらを合成する有用な反応の開発は発展途上である。特に C(sp³)-H を活性化して直接有機セレン化合物に導く方法がわずかに 1 例報告されているのみである (Scheme 4-0-1)²²⁾。

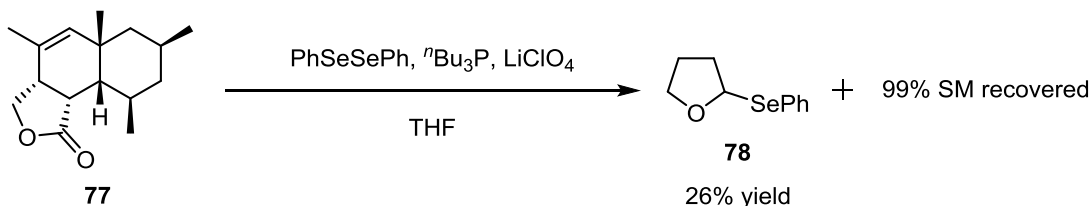
Scheme 4-0-1



このような背景から、筆者はエーテルの α -C(sp³)-H を活性化して直接 *O,Se*-アセタールを導くような祖反応の開発は極めて有意義なものであるものと考えた。

筆者は前章で述べたようにプロテアソーム阻害活性物質 Pyrrolizilactone の全合成研究を進める中で、反応系中でフェニルセレノラートイオンを発生させ、これをラクトン **77** の開環反応に用いる反応を試みたところ、予期に反して、THF のエーテル部位の α 位にフェニルセレン基が導入された化合物 **78** が得られることを見出した (Scheme 4-0-2)。

Scheme 4-0-2

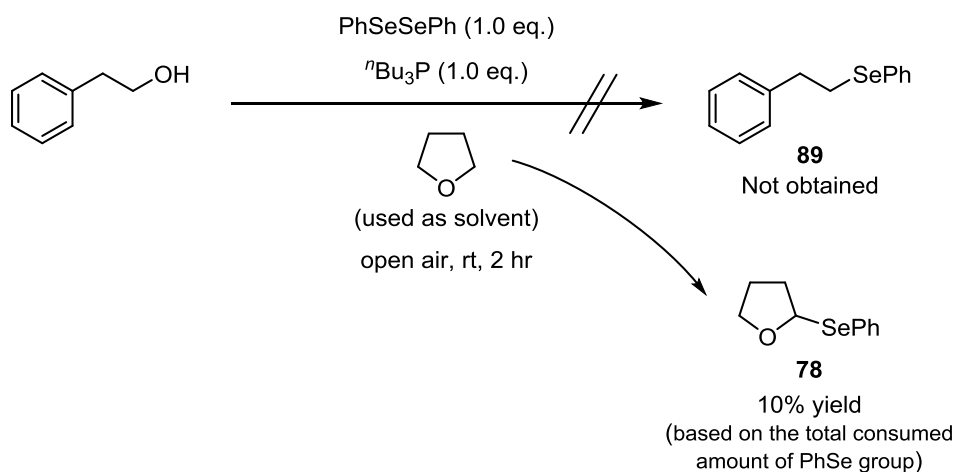


このような化合物が得られることは全く予想しなかった結果であるが、THFの α -C(sp³)-Hが活性化され、直接*O,Se*-アセタールが得られるという極めて興味深い知見であった。このことから、筆者は本反応に関して詳細な検討を行うことにより、新たな反応の開発につながるものと考えて研究を開始することにした。

第一節 反応条件の確立と基質一般性の拡大

筆者が前章で見出した、新たな反応の開発につながりうる知見を得た実験は極めて小さなスケールで行っていた。そのため、モデル基質を用いることによってスケールを拡大し、この反応の信頼性を確認する必要があるものと判断した。そこで、まずは系中でフェニルセレンラートイオンとフェニルセレンルホスホニウムカチオンを発生させ、第一級アルコールをフェニルセレンル基に変換している Crich らの反応条件を参考に^{49b)}、THF 溶媒中、PhSeSePh と tributylphosphine を組み合わせて用いる条件下でフェネチルアルコールの第一級水酸基をフェニルセレンル基に変換する反応を試みた。その結果、室温条件下においては報告されている反応は全く進行しなかったものの、低収率ながら THF のエーテル部位の α 位にフェニルセレンル基が導入された化合物 **78** が得られた (Scheme 4-1-1)。

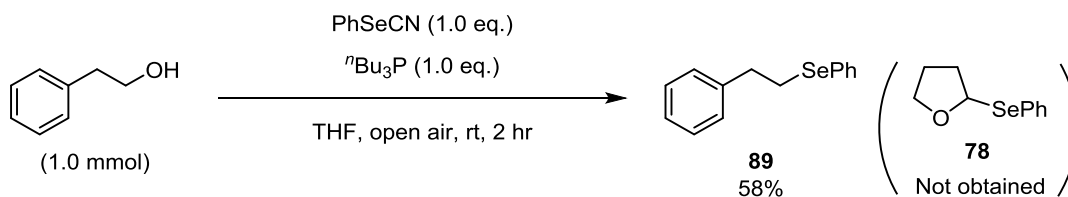
Scheme 4-1-1



このようにして、本反応を見出した際と類似の反応条件において、エーテル部位がフェニルセレンル化された化合物 **78** を得られることが確認できたため、まずは本反応の進行に必要な成分を明らかにすることを目的とした実験を行った。

初めに Grieco ら^{50a)} の反応条件を参考にして、PhSeCl と TMSCN から調製した PhSeCN を用いて、フェネチルアルコールの水酸基を PhSe 基に置換する反応を行った。その結果、中程度の収率でフェニルセレンル置換体 **89** を得る結果となった (Scheme 4-1-2)。その一方で、先の THF にフェニルセレンル基が導入された化合物 **78** は得られなかったことから、本反応が PhSeSePh に特有の反応であることが示唆された。

Scheme 4-1-2



続いて、先ほどの PhSeSePh を用いた反応条件からフェネチルアルコールと tributylphosphine を除いたところ、**78** は全く得られない結果となった。次にフェネチルアルコールのみを除いて実験を行ったところ、先ほどと同等の収率で **78** が得られた。続いて、光による影響の有無を確かめる為、遮光して同様の反応を試みたが、この場合にも反応は進行して **78** が生成した (Table 4-1-1)。

Table 4-1-1

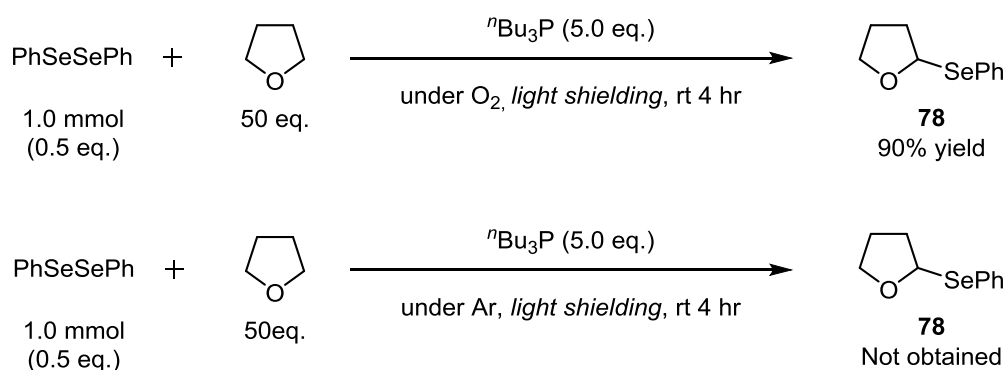
Reaction scheme showing the conversion of PhSeSePh (1.0 mmol, 1.0 eq.) to product **78** using a Reagent in THF, open air, rt, 2 hr.

Entry	Reagent	Light shielding	78 yield (%)
1	None	(-)	Not obtained
2	^t Bu ₃ P (1.0 eq.)	(-)	9%
3	^t Bu ₃ P (1.0 eq.)	(+)	9%

次にモデル基質の検討の際、開放系にて反応を試みていたことから、酸素の影響を確かめる必要があった。THF を凍結脱気した後、Ar 雰囲気下と酸素雰囲気下それぞれで反応を試みたところ、重要な知見を得ることができた。すなわち、Ar 雰囲気下の条件では全く反応は進行せず、酸素雰囲気下の条件では反応の進行が確認できた (Scheme 4-1-3)。

また、この際 tributylphosphine を過剰量用いることによって、**78** の収率は飛躍的に向上することが明らかになるとともに、反応を TLC によって詳細に追跡したところ、興味深いことに反応初期に消失した PhSeSePh が反応終期には再び検出されることがわかった。このことは反応機構を考察するために極めて重要な知見であり、反応機構についての詳細は次節で詳しく述べることとする。さらにこのとき得られた **78** の収量から、本反応は PhSeSePh 1 mol から生成物が 2 mol 得られる反応であることが明らかになった。このことから、これ以降 PhSeSePh の当量数の表記は 0.5 eq. としている。

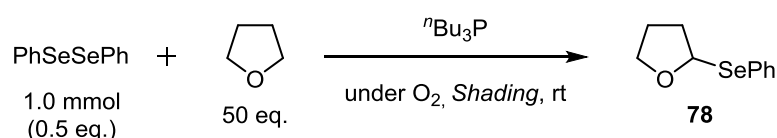
Scheme 4-1-3



以上に述べてきた実験結果から、THFのエーテル部位の α 位をフェニルセレニル化するために必要な成分はPhSeSePh、tributylphosphine および酸素であることが明らかになった。

続いて、tributylphosphineの当量数が収率に与える影響を明らかにし、最適な当量数を見出すべく、当量数のみを変化して実験を行った。ここでは先に得られた反応終期にPhSeSePhが再生するという知見から、還元剤であるtributylphosphineを1時間に1当量ずつ加える手順で実験を行った。その結果、tributylphosphineを加えるたびにPhSeSePhが消失し、その後再生を繰り返すが、収率が頭打ちとなった6当量加えたところではPhSeSePhの再生がみられなくなることがわかった (Table 4-1-2)。この結果は、反応系中で生じたセレンを含む何らかの化学種が逆反応を起こしてPhSeSePhに戻る経路とTHFと反応して、目的化合物に至る2つ以上のパスウェイがあることを示唆している結果である。

Table 4-1-2


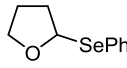


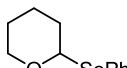

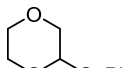


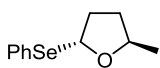

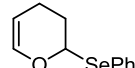
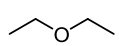
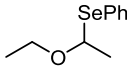
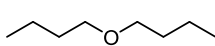
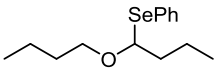
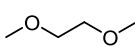
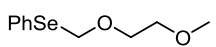
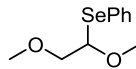


Entry	${}^n\text{Bu}_3\text{P}$ (eq.)	time (hr)	yield (%)
1	2.0	2	23
2	3.0	3	52
3	4.0	4	75
4	5.0	5	90
5	6.0	6	95
6	7.0	7	93

これらの実験結果を受けて、基質一般性を拡大することを目的として、tributylphosphineを1時間に1当量ずつ、合計で6当量以上用いる条件下で様々なエーテル化合物について反応を試みた。その結果、環状エーテル、鎖状エーテルいずれにおいても良好な収率で α 位をフェニルセレニル化することに成功

した。また、位置異性体や立体異性体が生じうるエーテル化合物についてはそれらの選択性が乏しく、複数の異性体が生成する結果となったことから、本反応はラジカルが関与する機構で進行している可能性が高いものと考えた (Table 4-1-3)。

Table 4-1-3

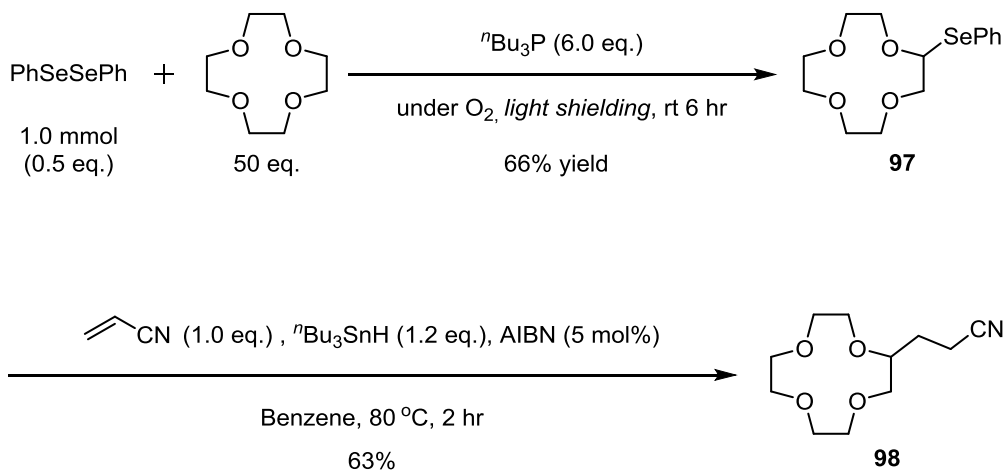
PhSeSePh + Ether		$n\text{Bu}_3\text{P}$			Product
1.0 mmol (0.5 eq.)		50 eq.			under O_2 light shielding, rt
Entry	Ether	$n\text{Bu}_3\text{P}$ (eq.)	time (hr)	yield (%)	Product
1		6.0	6	95	
2		6.0	6	88*	78
3		6.0	6	81	
4		6.0	6	68	
5		10.0	10	92	
6		6.0	6	75	
7		8.0	8	90	
					(92a : 92b : 92c = 10 : 8 : 5)
8		6.0	6	45	
					93
9		6.0	6	81	
					94
10		6.0	6	56	
11		10.0	10	81	
					95
12		6.0	6	65	
13		10.0	10	91	
					
					(96a : 96b = 11 : 5)

* under air

また、この反応は金属原子のホスト分子として知られるクラウンエーテルに対しても適応可能であり、

良好な収率で対応するフェニルセレニル化体が見出された。そこで、このフェニルセレニル化体に対してラジカル条件下で炭素-炭素結合形成反応を試みたところ、望みの炭素官能基が導入されたクラウンエーテルを得ることに成功した (Scheme 4-1-4)。


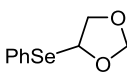
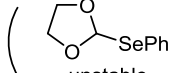

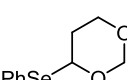
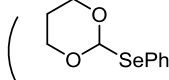
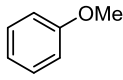
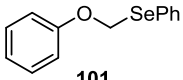
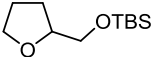
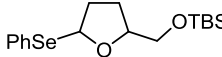
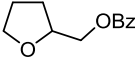
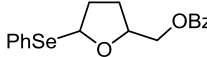

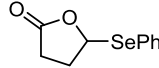
Scheme 4-1-4



このような実験結果から、これまでは多段階かつ低収率で合成されていた不斉触媒としてのクラウンエーテル⁷³⁾を反応性の低い無置換のクラウンエーテルから効率的に合成することができるとともに、フェニルセレニル化体を中間体として、様々な不斉補助基の導入が可能になるなど、新しい分子機能を有するホスト分子⁷⁴⁾を創出する上で有用な合成手法の開発に成功したものと考えている。

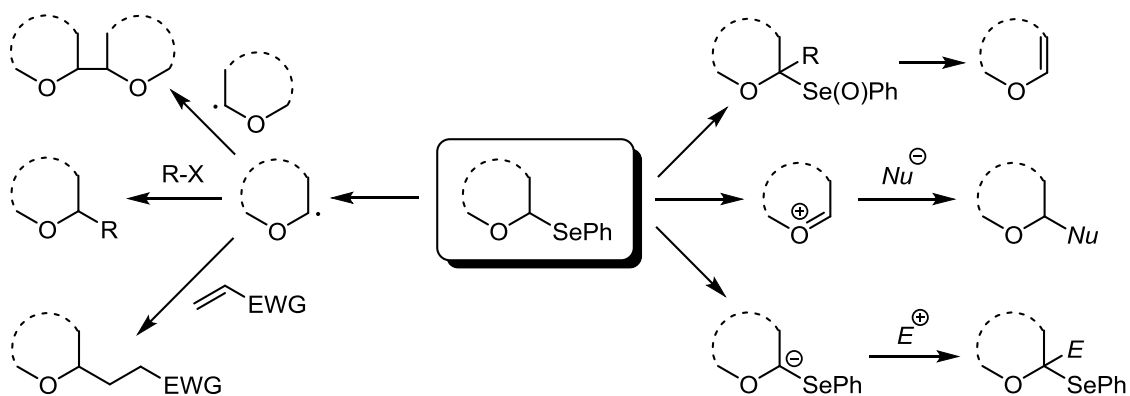
しかしながら、この一方で tributylphosphine を 6 当量用いる条件下で収率が悪いエーテル化合物も存在し、 γ -ラク톤は反応の進行が見られなかった (Table 4-1-4)。1,3-Dioxorane および 1,3-dioxane に関してはアセタール側にフェニルセレニル基が導入された化合物 2-(phenylselanyl)-1,3-dioxolane **99b** および 2-(phenylselanyl)-1,3-dioxane **100b** は粗生成物の ¹H-NMR ではわずかに確認することはできるが、カラムクロマトグラフィーでの精製には不安定であり単離することができなかつたため、収率低下の原因となっている。単糖類のモデル基質である Entry 4 および 5 の基質に関しては THF と比較してもその立体的要因、電子的要因は著しくは変化しないと推測されるが、反応性が悪く痕跡量の目的物が得られるのみであった。これら反応性の低下の原因を追及し、さらなる基質一般性の拡大と収率向上を目指すためにも本反応の反応機構の解明は必須の課題であるものと考えた。

Table 4-1-4

PhSeSePh + Ether or Lactone		$n\text{Bu}_3\text{P}$		Product	
1.0 mmol (0.5 eq.)		50 eq.		under O_2 light shielding, rt	
Entry	Ether or Lactone	$n\text{Bu}_3\text{P}$ (eq.)	time (hr)	yield (%)	Product
1		6.0	6	30	 99a  (99b) unstable
2		6.0	6	34	 100a  (100b) unstable
3		6.0	6	25	 101
4		6.0	6	trace	 102
5		6.0	6	trace	 103
6		6.0	6	0	 104

以上述べてきたように筆者はエーテル化合物から $\alpha\text{-C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ を活性化して *O,Se*-アセタールに導く新たな知見を見出し、これを反応として確立することを目的として検討を行った。その結果、PhSeSePh、tributylphosphine および酸素を共存させる極めて温和な条件下で望みの反応が進行することを立証し、様々なエーテル化合物から高収率で *O,Se*-アセタールを合成する新たな方法論の開発に成功した。ここで得られる *O,Se*-アセタールは冒頭でも述べたように、フェニルセレニル基が有する、カルボカチオン、カルボアニオン、炭素ラジカルすべてを安定化するという性質に基づいたユニークな反応²¹⁾の足がかりとなることが知られていることから今回開発した反応は有機合成の分野においても有用なものであると考えている (Figure 4-1-1)。

Figure 4-1-1



しかしながら、満足のいく結果に至らなかった基質も存在し、これらの収率改善や立体選択性、位置選択性の向上を目指すとともに、新たに見出した反応のさらなる展開を考察する上でも、反応機構の解明は極めて重要な課題である。そこで次節では本反応の反応機構の解明に向けた検討について述べる。

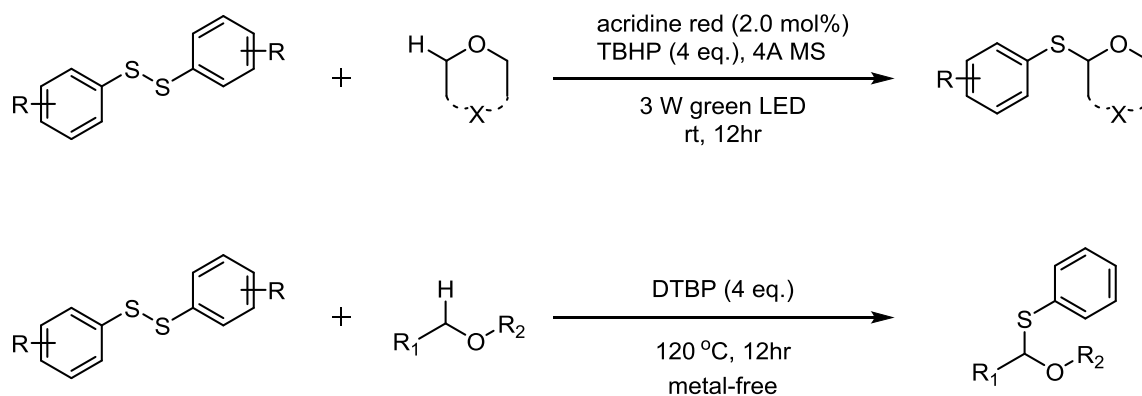
第二節 反応機構についての考察

前節においてはエーテル化合物から α -C(sp³)-H を活性化して *O,Se*-アセタールに導く新たな反応の方法論を開発に成功した。その一方で、収率や位置選択性、立体選択性に課題が残る結果となった化合物もみられた。そこで、これらの課題を解決するとともに、今後の展開の考察を行うべく、この反応の詳細な反応機構を明らかにすることを目的として、検討を行った。

まず、第一節において本反応は立体選択性、位置選択性に乏しかったことから筆者は本反応の反応機構はラジカルが関与するものであるという可能性が高いと推測した。

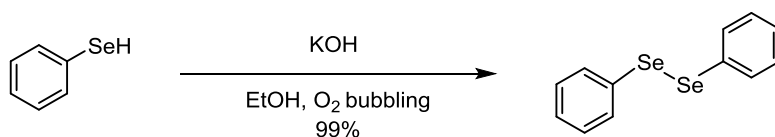
先に述べたようにエーテルの α -C(sp³)-H を活性化して直接 *O,Se*-アセタールを導く方法はほとんど報告例がないものの、*O,S*-アセタールを導く反応は精力的に研究されている。Wang, Li らのグループと Xiang, Yuan らのグループはジアリールジスルフィドとエーテル化合物の存在下、有機過酸化物をラジカル源としてエーテルの α 位にカルボラジカルを発生させることによって、1 分子のジアリールジスルフィドから 2 分子の α -アリールチオエーテル化合物を得ることに成功している (Scheme 4-2-1)^{53,54}。また遷移金属触媒や過酸化物を用いたエーテルの α -C(sp³)-H をラジカル的に活性化する方法はこれまでに多数報告されている⁵⁵。

Scheme 4-2-1

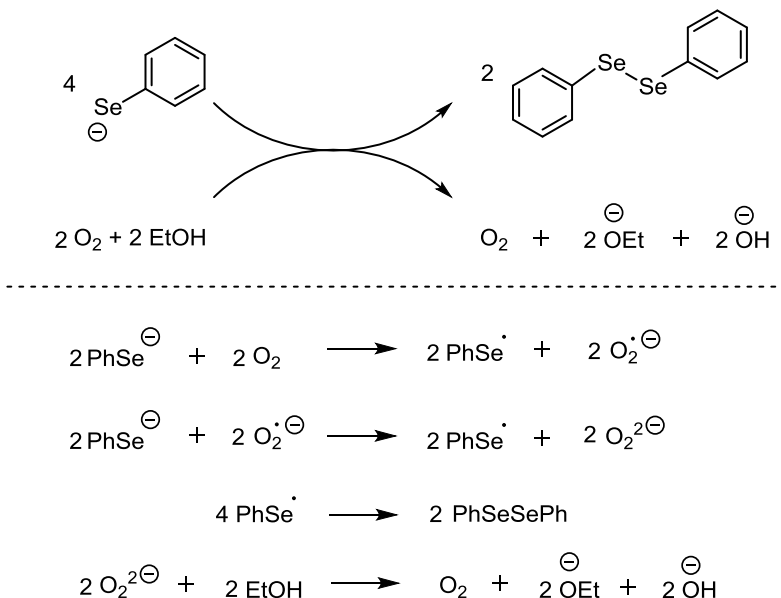


その一方で、1985年に Krief らはフェニルセレノールを原料として用い、KOH 存在下 EtOH 溶媒中で酸素ガスをバブリングすることによって、PhSeSePh を合成している (Scheme 4-2-2)⁵⁶。ここでは詳細な反応機構は示されていないものの、筆者は第一章で考察したチオラートイオンの空気酸化と同様の機構でフェニルセレニルアニオンから PhSeSePh が得られているものと考えた。すなわち、フェニルセレノールが塩基性条件下で脱プロトン化されたフェニルセレニルアニオンが分子状酸素によって一電子酸化を受けて生じるフェニルセレニルラジカルを経由して PhSeSePh が導かれているものと考えた (Scheme 4-2-3)。またこのようなフェニルセレニルアニオンが分子状酸素によって一電子酸化を受ける報告もなされている⁵⁷。

Scheme 4-2-2

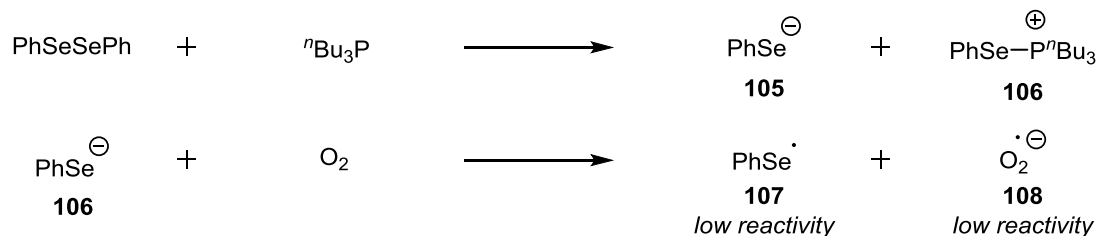


Scheme 4-2-3



この空気酸化の機構は PhSeSePh が tributylphosphine によってフェニルセレニルアニオンに還元された後、時間経過とともに再生するという第一節の実験事実をうまく説明できているものと考えた。すなわち、本反応ではラジカル種としてフェニルセレニルラジカル **107**、スーパーオキシドアニオン **108** が発生している可能性が極めて高いものと考えた。しかしながら、この 2 種類はラジカルのいずれも THF の α 水素に匹敵する水素をラジカルとして引き抜くような報告はなされておらず⁵⁸⁾、ラジカルとしてその極めて高い反応性が報告されているニトロベンゼンスルホニルペルオキシラジカル⁵⁹⁾ のようなさらに不安定なラジカル種の存在を考察する必要があるものと考えた (Scheme 4-2-4)。

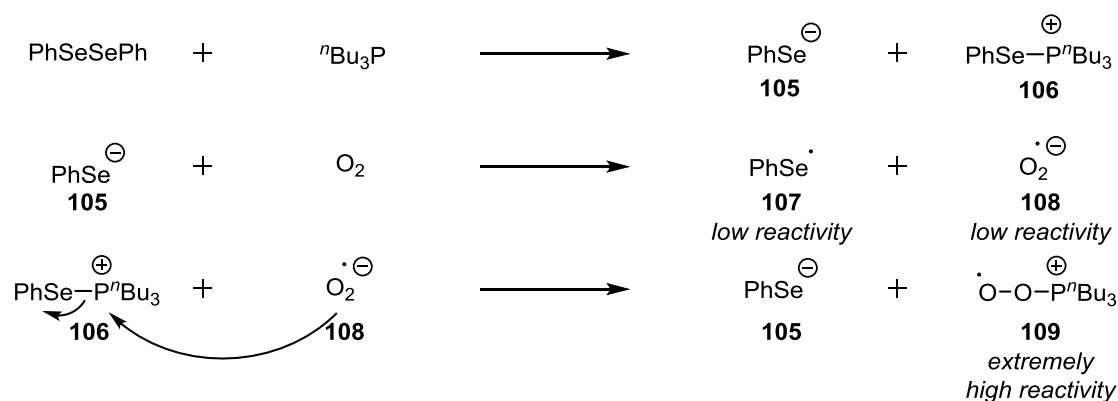
Scheme 4-2-4



筆者はスーパーオキシドアニオン **108** のラジカルとしての反応性の低さは電子過剰の状態にあるためであると考えた⁵⁸⁾。したがって、スーパーオキシドアニオン **108** が求電子種に対して求核攻撃すること

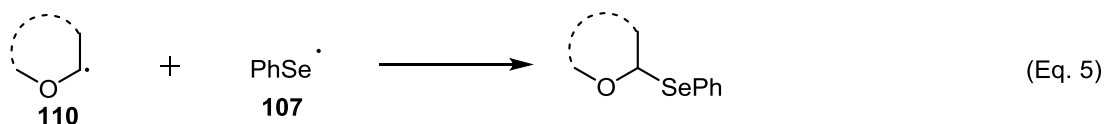
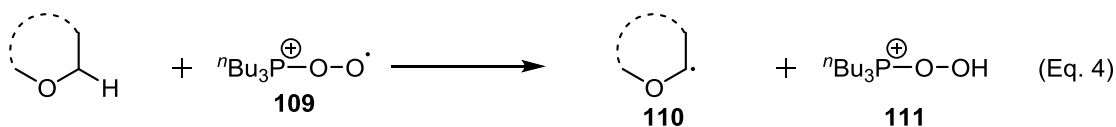
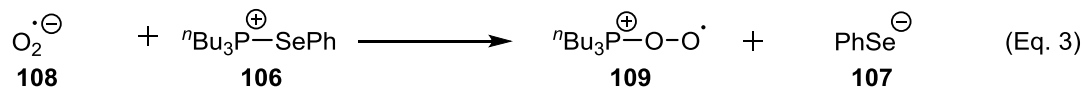
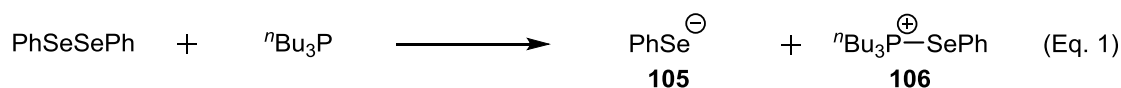
によって、負の電荷をもたない反応性の高いペルオキシラジカルが発生すれば、THF から水素を引き抜き、炭素ラジカルが発生する可能性があるものと考えた。ここで筆者は求電子種になりえる化合物の存在を考察するため、第一節の実験結果で得られた 1 mol の PhSeSePh から 2 mol のフェニルセレニル化合物が得られるという知見に着目した。これは PhSeSePh が tributylphosphine に還元されて生じるトリブチルホスホニウムフェニルセレニド **106** からもう一分子のフェニルセレニルラジカル **107** が発生していることを強く示唆している。筆者は、スーパーオキシドアニオン **108** が求電子性のトリブチルホスホニウムフェニルセレニド **106** に対して求核攻撃し、フェニルセレニルアニオン **105** を放出すれば、これが空気酸化を受けることによってもう一分子のフェニルセレニルラジカル **107** を発生させることができるものと考えた。その一方では先に考察したようにスーパーオキシドアニオン **108** が負の電荷を失うことによって、炭素ラジカルを発生しうる化学種 **109** が生じることにもなる。加えて、この際の化学種 **109** はリンに正電荷が存在するため、極めて反応性の高い化学種であることが推測される。**109** のような化学種はこれまでに報告がなされていないが、リンと酸素の高い結合エネルギーを利用してこのような不安定化学種は十分に生成しうるものと考えた (Scheme 4-2-5)。

Scheme 4-2-5



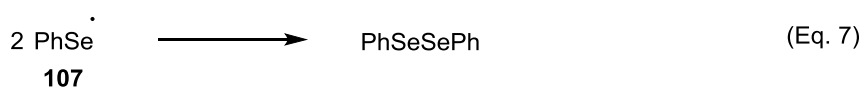
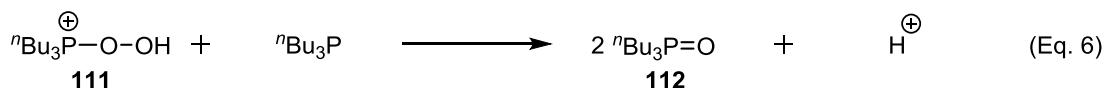
以上に述べてきたことから筆者は本反応の機構を次のように考えた (Scheme 4-2-6)。まず tributylphosphine による PhSeSePh の還元反応により、フェニルセレニルアニオン **105** とトリブチルホスホニウムフェニルセレニド **106** が生じる (Eq. 1)。続いて、フェニルセレニルアニオン **105** が分子状酸素を一電子還元することによって、フェニルセレニルラジカル **107** とスーパーオキシドアニオン **108** を与えた後 (Eq. 2)、ここで生じたスーパーオキシドアニオン **108** がトリブチルホスホニウムフェニルセレニド **106** と反応することにより、トリブチルホスホニウムペルオキシラジカル **109** とフェニルセレニルアニオン **105** を生じるものと考えた (Eq. 3)。このラジカル種がエーテルの α 位の水素を引き抜くことにより炭素ラジカル **110** を生じ (Eq. 4)、これとフェニルセレニルラジカル **107** が結合することにより、対応するフェニルセレニル化体を与えているものと推測した (Eq. 5)。

Scheme 4-2-6



続いて、エーテル化合物の α 位の水素の引き抜きに伴い生じたトリブチルホスホニウムヒドロペルオキシド **111** はト tributylphosphine に還元されることによって、2 当量のトリブチルホスフィンオキシド **112** と 1 当量のプロトンを放出する (Eq. 6)。ここまでに生じていた 2 分子目のフェニルセレニルアニオン **105** は分子状酸素を一電子還元することでフェニルセレニルラジカル **107** とスーパーオキシドアニオン **108** を生じる (2nd Eq. 2)。このようにして生じた α -フェニルセレニル化に関与できないフェニルセレニルラジカル **107** はモノカップリングによって PhSeSePh を再生するものと考えた (Eq. 7)。これは本反応 TLC で反応を追跡した際、一度消失した PhSeSePh が再生するという実験事実を説明できているものと考えた (Scheme 4-2-7)。

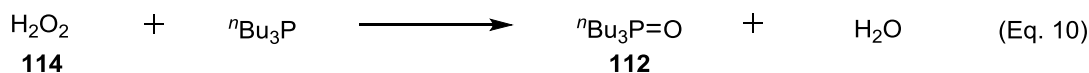
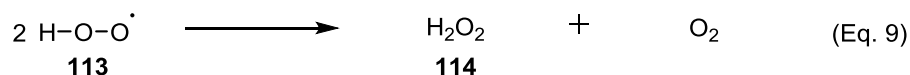
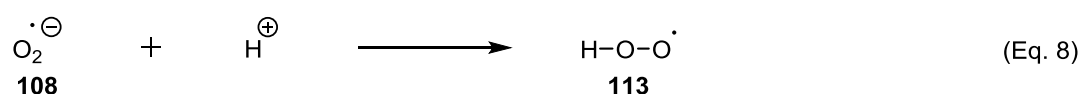
Scheme 4-2-7



この一方で、先に生じた 2 分子目のスーパーオキシドアニオン **108** はプロトン化されてヒドロペルオキシラジカル **113** に変換される (Eq. 8)。このようなヒドロペルオキシラジカル **113** についてもエーテル

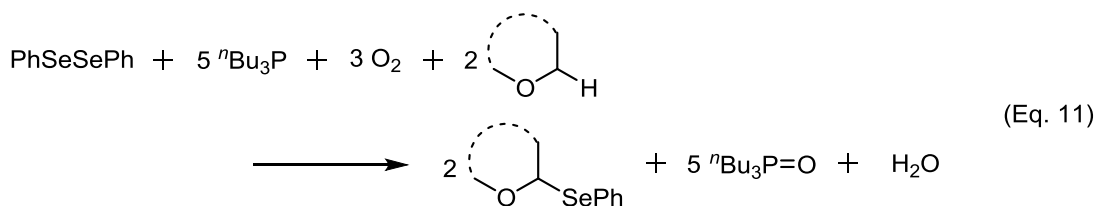
の α 位の水素をラジカルとして引き抜く反応性は有さない可能性が高いものと考えた。すなわち、ヒドロペルオキシラジカル **113** は望みの反応には関与することができず、不均化反応が進行することによって過酸化水素 **114** と分子状酸素に分解する (Eq. 9)。最後に、生じた過酸化水素 **114** が tributylphosphine に還元されることによって、対応するホスフィンオキシド **112** と水を与えて反応が終結するものと考えた (Eq. 10) (Scheme 4-2-8)。このように反応を終結させるためには、反応系中で生じる活性酸素種を還元するための過剰量の tributylphosphine が必要であり、このことも過剰量の tributylphosphine を用いなければならないという実験事実をよく示しているものと考えている。

Scheme 4-2-8



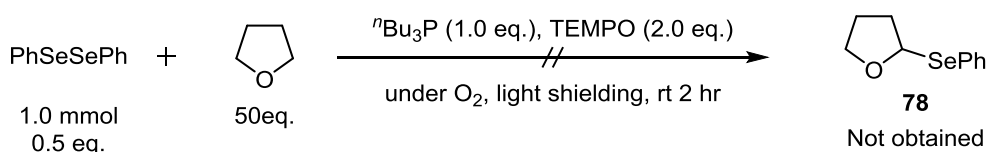
以上のように提唱した一連の反応をまとめると 1 当量の PhSeSePh は 5 当量の tributylphosphine および 3 当量の分子状酸素を消費することによって 2 当量の望みの α -フェニルセレニルエーテルを生じるものと考えた (Eq. 11) (Scheme 4-2-9)。

Scheme 4-2-9



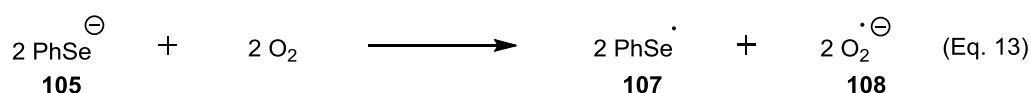
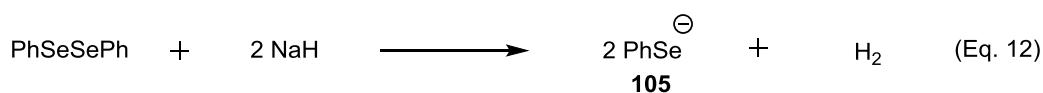
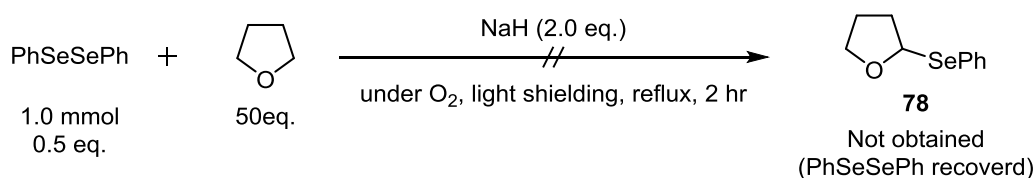
続いて、このように提唱したラジカル機構であること実験を通じて検証をするために、ラジカルスカベンジャーとして TEMPO を共存させて反応を行った。その結果、O,Se-アセタールの生成は完全に抑制されたことから、ラジカル機構で反応が進行することが強く示唆された (Scheme 4-2-10)。

Scheme 4-2-10



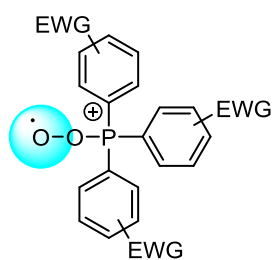
さらに THF 溶媒中にフェニルセレニルアニオン **105** を発生させ、空気酸化によってフェニルセレニルラジカル **107** とスーパーオキシドアニオン **108** を発生させたとしても **Scheme 4-2-4** で考察したように、炭素ラジカル **110** を生じる反応性を有さないことを実験的に立証すべく、酸素雰囲気下、THF 溶媒中で PhSeSePh に対して 2 当量の NaH を作用させた。その結果、予想したように *O,Se*-アセタールは全く生成しなかったことに加えて、反応初期で消失した PhSeSePh が徐々に再生したことから、フェニルセレニルラジカル **107** とスーパーオキシドアニオン **108** は炭素ラジカル **110** を発生させる反応性がないことが明らかとなった (**Scheme 4-2-11**)。

Scheme 4-2-11



このようにして極めて反応性の高いラジカル化学種であるトリブチルホスホニウムペルオキシラジカル **109** の存在を大きく示唆する結果を立証してきた。ここで発生する化学種のラジカルを引き抜くポテンシャルを高めることによって、第一節で課題となった収率の向上やさらなる基質一般性の拡大が期待できるものと考えた。すなわち、リン化合物に電子吸引基を導入することによってホスホニウムペルオキシラジカルのラジカルとしての反応性をさらに高めることができれば、あらゆる部位のラジカルを発生させることができるラジカル源になりうるものと考えた (**Figure 4-2-1**)。

Figure 4-2-1



proposed powerful radical initiator

以上述べてきたように筆者はエーテル化合物から α -C(sp³)-H を活性化して *O,Se*-アセタールに導く新たな知見を見出し、これを新たな反応として確立することを目的として検討を行った結果、PhSeSePh、tributylphosphine および酸素を共存させる極めて温和な条件下で望みの反応が進行し、高収率で *O,Se*-アセタールを合成することができる新たな方法論の開発に成功した。さらに、極めて反応性の低いエーテル α 位水素をラジカルとして引き抜くことができる新たな化学種であるトリブチルホスホニウムペルオキシラジカル **109** を鍵とした全く新しい反応機構を提唱することができた。

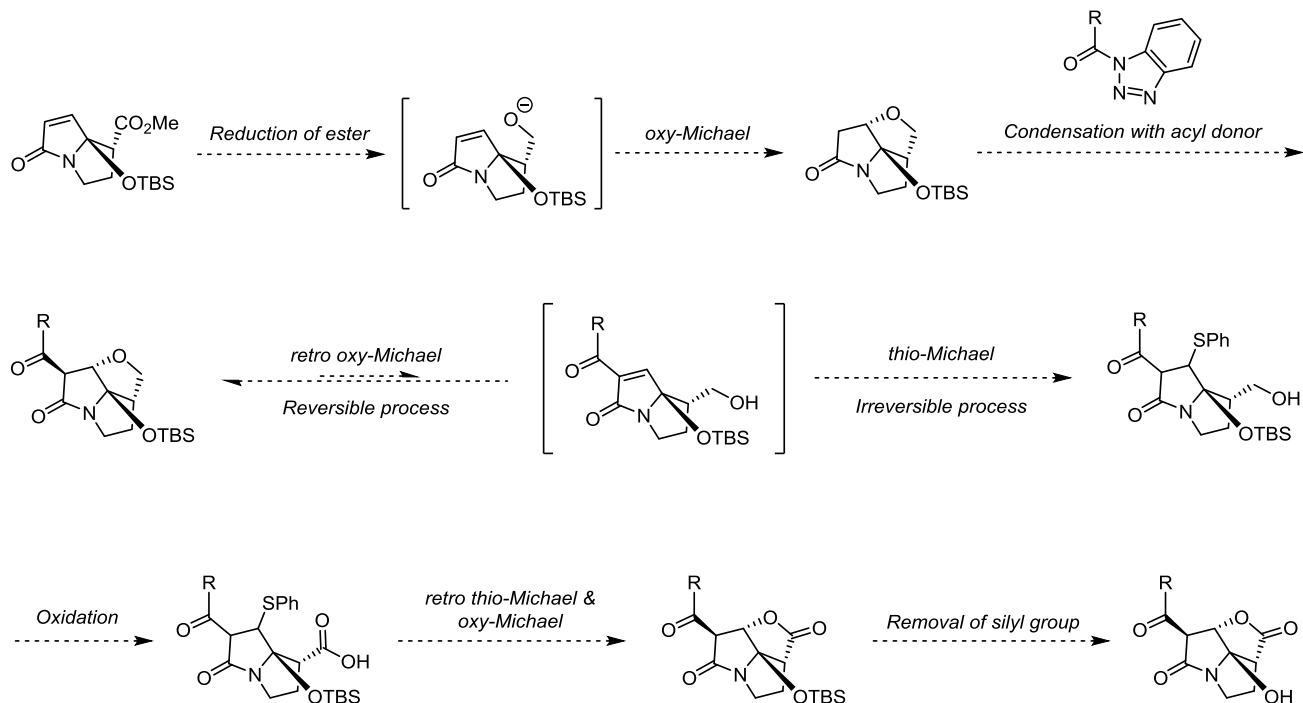
このような温和な条件下で様々なエーテル化合物をフェニルセレニル化できる反応についてはこれまでに報告されていないことから、合成化学的にも極めて重要な成果であるものと考えられる。

総括

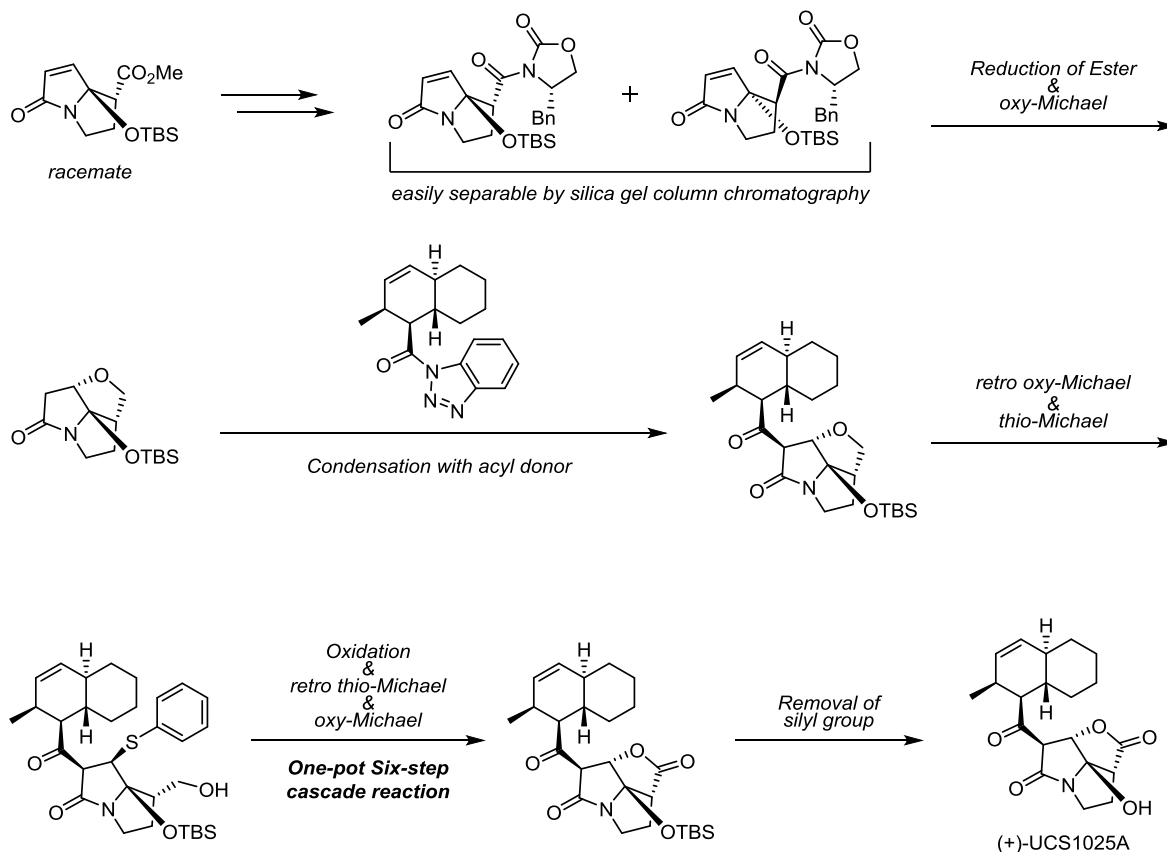
本論文は、ファーマコフォアの一部と推測される α , β -不飽和ラクタム部位 (Michael acceptor) が分子内 oxy-Michael 反応によりマスキングされた特徴的な化学構造を有している、天然由来生物活性物質の三環性ピロリジジノン類に着目し、そのコアとなる三環性ピロリジジノン骨格について、その分子機能にインスパイアされた新たな合成戦略に基づいた新規構築法を開発するとともに、この方法を利用した三環性ピロリジジノン類の全合成を目的とした研究に加えて、合成研究の中で見出された合成化学的にも有用な新たな反応に関する研究について四章にわたって述べたものである。

この研究を通じて、筆者はコアとなる三環性ピロリジジノンの新たな戦略に基づく構築法を開発するとともに、これを利用した天然由来生物活性物質の不斉全合成を達成することができた。また、未だ達成されていない天然有機化合物の全合成につながる重要な成果を得ることができた。さらに、合成化学的にも有用な新たな反応を、新規性の高い反応機構の提唱を含めて確立するに至った。

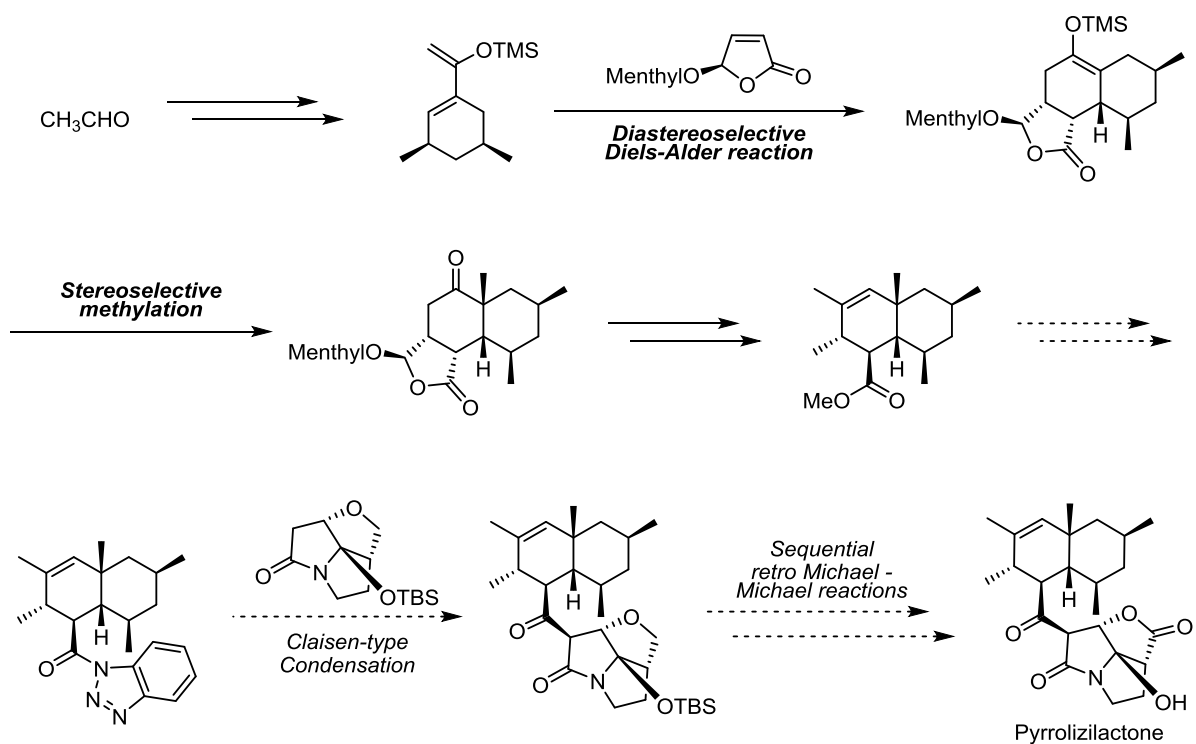
筆者が確立した三環性ピロリジジノン骨格の新たな構築法は反応性の高い α , β -不飽和ラクタム部位に対して Michael 反応と retro Michael 反応を繰り返す合成戦略に基づくものである。



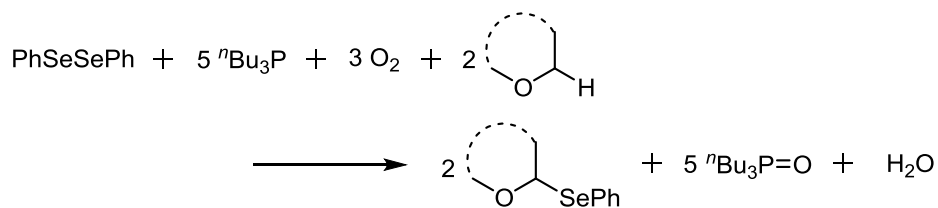
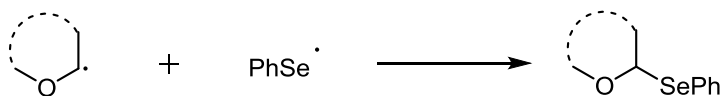
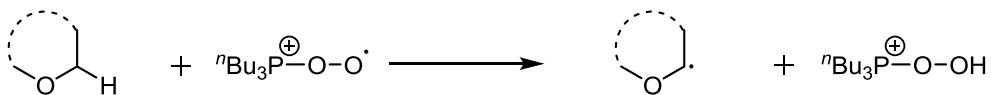
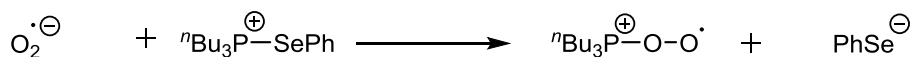
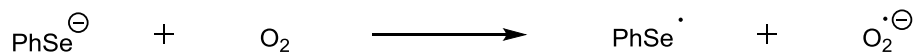
このような合成戦略に基づいて確立されたワンポット 6 段階連続反応を含む骨格構築法を活用することによってテロメラーゼ阻害活性物質 UCS1025A の不斉全合成を達成できたことから、ここで確立した方法は天然由来生物活性物質を合成しうる力量をもった方法であることを実証することができた。



そこで、未だ全合成が達成されていないプロテアソーム阻害活性物質 Pyrrolizilactone の不斉全合成についても研究を行った結果、Feringa らによって報告されているキラルなジエノフィルとシロキシジエンとの Diels-Alder 反応とそれに続く、立体選択的なメチル化反応を基盤とする新たな合成戦略によって、最重要課題である橋頭位に第四級不斉炭素原子を有する *cis*-デカリン化合物の合成に成功するとともに、その後の数工程の官能基変換を経て、Pyrrolizilactone のすべての構造的な要求を満たすデカリン化合物を導くことができた。この研究成果に基づき、近い将来に Pyrrolizilactone の不斉全合成が達成できるものと期待される。



また、エーテル化合物の α 位をフェニルセレン化する新たな反応を見出し、基質一般性の拡大と詳細な反応機構の解明を目的とした検討を行った結果、PhSeSePh、tributylphosphine、分子状酸素を組み合わせ用いるという極めて温和な条件下で進行するエーテル類の新しいフェニルセレン化反応を確立し、この反応が様々なエーテル化合物に適用可能であることを明らかにするとともに、極めて反応性の低いエーテルの α -C(sp³)-H をラジカルとして引き抜くことができる新たな化学種であるトリブチルホスホニウムペルオキシラジカルを鍵とした全く新たな反応機構を提唱することができた。



以上述べてきたようなこれらの研究成果は、医薬化学およびその土台を支える有機合成化学のさらなる発展に繋がる有用なものであると考えている。

Experimental Section

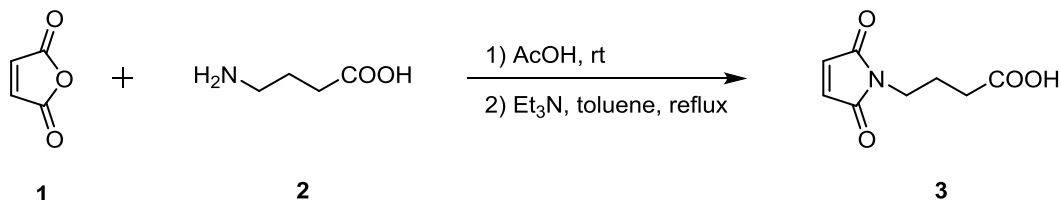
^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE600 and a JEOL JNM-LD400 spectrometer that was operating at 400 or 600 MHz for ^1H NMR, 100 or 150 MHz for ^{13}C NMR. Chemical shifts were reported in parts per million (ppm) on the δ scale relative to residual CHCl_3 ($\delta = 7.26$ for ^1H NMR and $\delta = 77.0$ for ^{13}C NMR) as an internal references. The following abbreviations are used to explain the multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad. Coupling constants (J) are reported in Herz (Hz).

Attenuated total reflectance (ATR)-FTIR spectra were recorded on a Perkin-Elmer 100 FTIR spectrometer. Absorbance frequencies are recorded in reciprocal centimeters (cm^{-1}). Optical rotations were measured using a JASCO P-1030 digital polarimeter using a 50 mm cell and the sodium D line (589 nm). The operated temperature, solvent and concentration were indicated in each compound. High-resolution mass spectroscopy (HRMS) was performed on a Varian 910-Fourier-transform mass spectrometer by using electrospray ionization (ESI) or on a JEOL JMS-SX102A mass spectrometer by using fast atom bombardment (FAB) and electron ionization (EI).

Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) analysis on a silica gel 60 F_{254} (Merck 1.105715.0009) plates. TLC plates were visualized by exposure to ultraviolet (UV) light (254 nm), and/or by staining with an acidic ethanol solution of *p*-anisaldehyde or basic aqueous potassium permanganate (KMnO_4) and then heating. Silica gel 60N (KANTO CHEMICAL CO., INC., spherical, neutral, 63–210 μm) was used for Flash column chromatography.

Yields refer to chromatographically and spectroscopically pure compounds, unless otherwise noted. All reagents and solvents were purchased from Wako Pure Chemical Industries Ltd. (Japan) or Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. (Japan). All ethers were distilled from sodium/benzophenone. Tri-*n*-butylphosphine was distilled under Ar atmosphere before use. Dichloromethane (CH_2Cl_2) was distilled from CaH_2 immediately before use. Triethylamine (Et_3N), diisopropylamine (*i*- Pr_2NH), *N,N*-diisopropylethylamine (*i*- Pr_2NEt) was distilled from CaH_2 and stored over

KOH. *N,N*-dimethylformamide (DMF) and dimethyl sulfoxide (DMSO) were distilled from CaH_2 and stored over activated 4 Å MS. Methyl alcohol (MeOH) and ethyl alcohol (EtOH) was distilled from $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ and stored over activated 3 Å MS. All moisture-sensitive reactions were performed under a static argon atmosphere in oven-dried or flame-dried glassware with magnetic stirring, unless otherwise indicated.

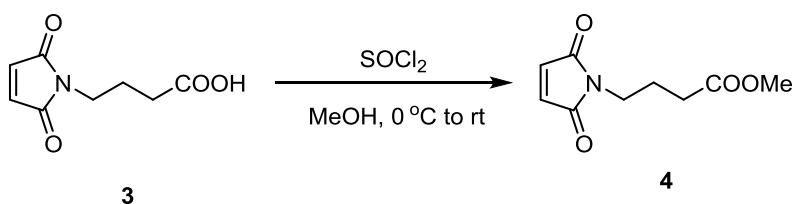
4-Maleimidobutyric acid (3)⁶¹⁾

A mixture of maleic anhydride **1** (5.00 g, 50.9 mmol) and 4-aminobutanoic acid **2** (5.25 g, 50.9 mmol) in AcOH (50.9 mL) was stirred at ambient temperature for 3 hr. The white precipitate was filtered, washed with Et₂O, and dried to provide the white solid. The solid was used in the next step without further purification.

The white solid was suspended in toluene (509 mL) and treated with Et₃N (14.2 mL, 102 mmol). This solution was refluxed with vigorous stirring for 2 hr with concomitant removal of formed H₂O via a Dean-Stark apparatus. The solid was acidified to pH 2 with 1 N aqueous hydrochloric acid solution, extracted with AcOEt, and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* to give the title compound **3** as a white solid (7.63 g, 41.7 mmol, 82% yield).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 6.71 (s, 2H), 3.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.94 (qu, *J* = 7.2 Hz, 2H);

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ = 178.25, 170.77, 170.75, 134.05, 134.03, 36.86, 31.05, 23.45.

Methyl 4-maleimidobutyrate (4)²³⁾

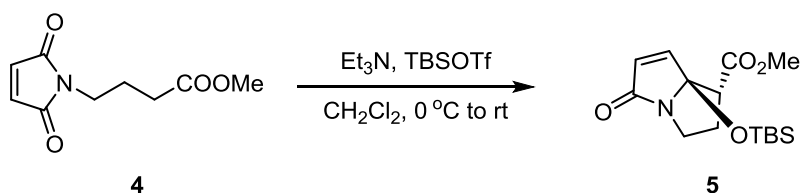
To a solution of 4-maleimidobutyric acid **3** (6.15 g, 33.6 mmol) in MeOH (33.6 mL) at 0 °C was added dropwise SOCl₂ (2.56 mL, 35.8 mmol). After stirring for 5 hr at ambient temperature, the solvent was removed *in vacuo*. The

crude residue was purified by silica gel flash chromatography (Hexane/AcOEt = 67:33 to 50:50) to provide the title compound **4** as a pale orange solid (5.10 g, 25.9 mmol, 77% yield).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 6.69 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.94 (qu, J = 7.2 Hz, 2H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 173.03, 170.83, 134.24, 51.75, 38.00, 31.21, 24.77.

(±)-Methyl (1*R*,7*aS*)-7*a*-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-oxo-2,3,5,7*a*-tetrahydro-1*H*-pyrrolizine-1-carboxylate (**5**)²³

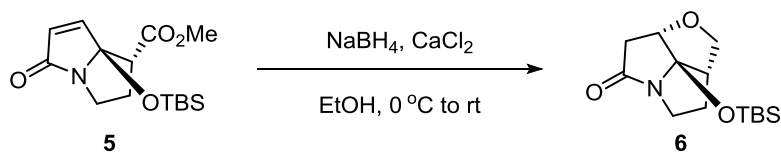


To a solution of methyl 4-maleimidobutyrate **4** (3.00 g, 15.2 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) at -78 °C was added Et_3N (5.26 mL, 38.0 mmol) followed by TBSOTf (6.98 mL, 22.3 mmol). The flask was allowed to warm to ambient temperature. After 2 hr, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 , washed with saturated sodium bicarbonate solution (10 mL) and brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 83:17 to 75:25) to provide the title compound **5** as an orange solid (4.22 g, 13.5 mmol, 89% yield) as a single diastereomer.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 6.94 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 8.4, 19.2 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.27 (ddd, J = 2.4, 9.0, 13.2 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.55-2.62 (m, 1H), 2.46-2.50 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.02 (s, 3H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 173.28, 171.29, 147.71, 127.81, 100.75, 52.89, 51.86, 41.86, 30.95, 25.41, 17.80, -3.53, -4.13.

(±)-(2a*S*,2a¹*R*,7a*S*)-2a¹-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hexahydrofuro[2,3,4-*gh*]pyrrolizin-6(2*H*)-one (6)



To solution of CaCl₂ (19.5 mg, 0.176 mmol) in EtOH (1.0 mL) at 0 °C was added NaBH₄ (13.3 mg, 0.352 mmol) followed by a solution of **5** (50.0 mg, 0.160 mmol) in EtOH (0.60 mL). The flask was allowed to warm to ambient temperature. After 4 hr, the reaction mixture was acidified with saturated aqueous ammonium chloride solution, extracted with AcOEt, washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 75:25) to provide the title compound **6** as a white solid (43.5 mg, 0.153 mmol, 96% yield).

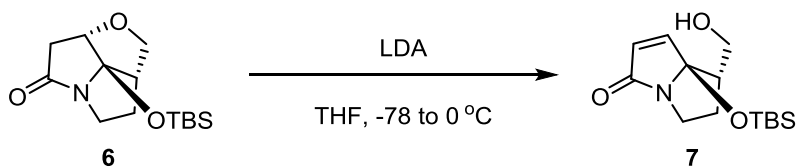
IR (ATR) ν_{max} = 2957, 2891, 2858, 1709, 1129, 1061, 833, 776 cm⁻¹;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 4.10 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 6.6, 9.6 Hz, 1H), 4.01 (ddd, J = 3.0, 8.4, 14.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 3.6, 9.6 Hz, 1H), 3.12-3.17 (m, 1H), 2.90 (ddd, J = 1.2, 4.2, 17.4, 1H), 2.68-2.71 (m, 1H), 2.43 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.30-2.36 (m, 1H), 1.68-1.73 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.11 (s, 6H);

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ = 176.62, 81.68, 73.20, 50.31, 45.19, 39.29, 32.78, 25.49, 17.75, -3.32, -3.49;

HRMS (FAB+) m/z calcd for C₁₄H₂₆NO₃Si (M+H)⁺ 284.1682, found 284.1680.

(±)-(7*S*,7a*S*)-7a-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-(hydroxymethyl)-5,6,7,7a-tetrahydro-3*H*-pyrrolizin-3-one (7)



To a solution of diisopropylamine (0.18 mL, 1.28 mmol) in THF (3.2 mL) was added dropwise *n*-BuLi (1.37 M in hexane, 0.93 mL, 1.28 mmol) at 0 °C, and then the mixture was stirred at the same temperature for 10 min. To

the mixture was added dropwise a solution of **6** (182 mg, 0.642 mmol) in THF (3.2 mL) at -78 °C. After stirring for 1 hr at the same temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution, extracted with AcOEt, washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 95:5 to 67:33) to provide the title compound **7** as a white solid (111 mg, 0.392 mmol, 61% yield).

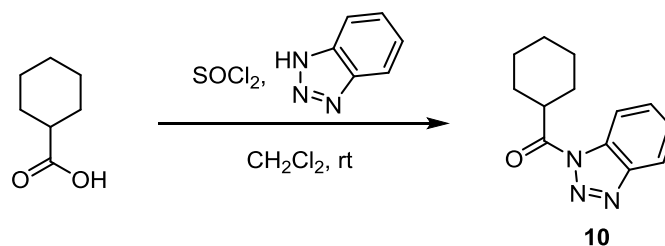
IR (ATR) ν_{\max} = 3424, 2953, 2930, 2896, 2857, 1693, 1099, 837, 778 cm⁻¹;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 7.04 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.45 (ddd, J = 9.0, 9.0, 11.4 Hz, 1H), 3.25 (ddd, J = 6.0, 6.0, 10.8 Hz, 1H), 3.21 (dddd, J = 3.6, 3.6, 11.4, 11.4, 1H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.43 (dddd, J = 1.2, 13.8, 13.8, 13.8 Hz, 1H), 2.00-2.05 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H);

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ = 173.75, 149.63, 127.10, 101.13, 61.52, 49.66, 40.68, 29.99, 25.47, 17.83, -3.37, -4.05;

HRMS (FAB+) m/z calcd for C₁₄H₂₆NO₃Si (M+H)⁺ 284.1682, found 284.1682.

(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)(cyclohexyl)methanone (10) ⁶²⁾

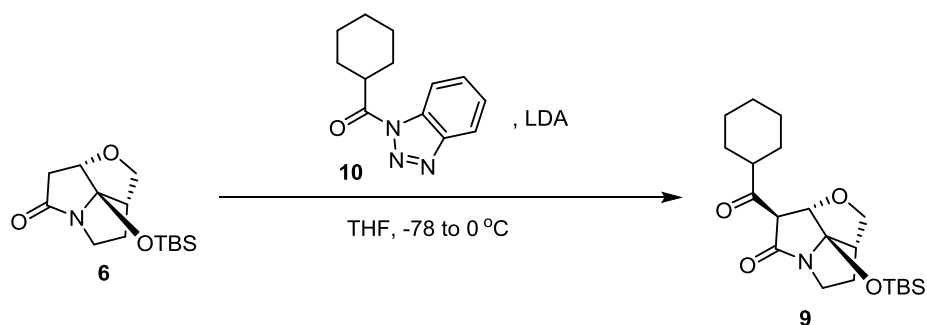


To a solution of cyclohexanecarboxylic acid (1.00 g, 7.80 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) was added dropwise a solution of SOCl₂ (0.62 mL, 8.58 mmol) and 1,2,3-benzotriazole (2.79 g, 23.4 mmol) in CH₂Cl₂ 16 mL, and then the mixture was stirred at the ambient temperature for 1 hr. The mixture was filtered and the filtered white solid was washed with CH₂Cl₂. The filtrate was concentrated *in vacuo*. And the crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 95:5 to 50:50) to provide the title compound **10** as a white solid (1.60 g, 6.97 mmol, 89% yield).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.48-7.50 (m, 1H), 3.90 (ddd, J = 3.0, 6.6, 11.4 Hz, 1H), 2.12 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.68 (ddd, J = 3.6, 6.6, 24.6, 2H), 1.45-1.52 (m, 2H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 175.63, 146.11, 131.23, 130.24, 125.98, 120.02, 114.57, 43.22, 29.16, 25.66, 25.35.

(±)-(2a*S*,2a¹*R*,7*R*,7a*S*)-2a¹-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7-(cyclohexanecarbonyl)hexahydrofuro[2,3,4-*gh*]pyrrolizin-6(2*H*)-one (9)



To a solution of diisopropylamine (0.025 mL, 0.18 mmol) in THF (0.90 mL) was added dropwise *n*-BuLi (1.37 M in hexane, 0.13 mL, 0.18 mmol) at 0 °C, and then the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. To the mixture was added dropwise a mixture of **10** (40 mg, 0.18 mmol) and (±)-**6** (50 mg, 0.18 mmol) in THF (0.90 mL) for 10 min at -78 °C. After stirring for 30 min at the same temperature and another 30 min at 0 °C, the reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution, extracted with CH_2Cl_2 , washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 95:5 to 90:10) to give the title compound as a pale yellow oil (62 mg, 0.163 mmol, 90% yield) as a mixture of keto-enol tautomers (keto-form : enol-form = 1 : 1, determined by ^1H -NMR).

IR (ATR) ν_{max} = 2929, 2855, 1703, 1666, 1139, 1128, 836, 777 cm^{-1} ;

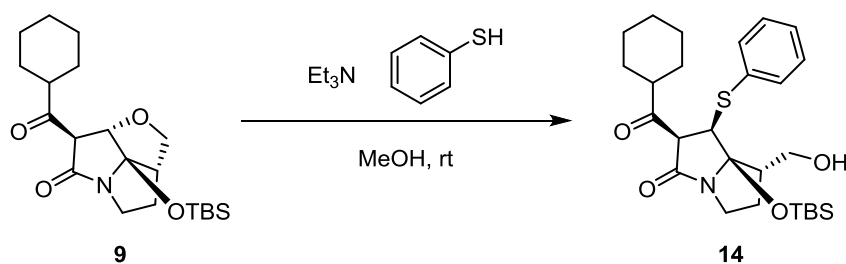
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 11.96 (brs, 1H, enol), 4.61, (s, 1H, keto), 4.54 (s, 1H, enol), 4.08 (dd, J = 7.2, 9.6

Hz, 1H, keto), 4.03 (ddd, $J = 3.6, 6.6, 12.6$ Hz, 1H, keto), 4.01 (dd, $J = 7.2, 9.6$ Hz, 1H, enol), 4.01 (dd, $J = 7.2, 9.6$ Hz, 1H, enol), 3.91 (ddd, $J = 4.2, 9.0, 12.6$ Hz, 1H, enol), 3.71 (s, 1H, keto), 3.47 (dd, $J = 4.8, 9.6$ Hz, 1H, keto), 3.30 (ddd, $J = 7.2, 8.4, 12.0$ Hz, 1H, enol), 3.27 (dd, $J = 7.2, 9.6$ Hz, 1H, enol), 3.21 (ddd, $J = 7.2, 12.0, 16.2$ Hz, 1H, keto), 2.87 (dddd, $J = 3.0, 6.6, 11.4, 14.4$ Hz, 1H, enol), 2.74 (ddd, $J = 4.8, 7.2, 12.0$ Hz, 1H, keto), 2.71 (dddd, $J = 1.8, 4.8, 7.8, 9.6$ Hz, 1H, enol), 2.33 (dddd, $J = 3.6, 6.6, 7.8, 10.2$ Hz, 1H, keto), 2.31 (ddd, $J = 3.0, 7.8, 11.4$ Hz, 1H, enol), 2.21-2.26 (m, 1H, keto), 1.65-1.81 (m, 8H), 1.54-1.63 (m, 2H), 1.19-1.42 (m, 10H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.03 (s, 3H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 204.44, 177.56, 176.59, 172.01, 108.88, 101.20, 82.55, 81.33, 73.03, 70.61, 63.72, 50.59, 49.60, 48.67, 45.66, 45.21, 41.51, 31.37, 29.35, 29.18, 29.14, 27.69, 25.81, 25.71, 25.67, 25.62, 25.51, 25.54, 25.43, 17.83, -3.40, -3.58, -3.65, -3.73$;

HRMS (FAB+) m/z Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{NO}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 394.2414, found 394.2412.

(±)-(1*R*,2*R*,7*S*,7*aR*)-7a-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(cyclohexanecarbonyl)-7-(hydroxymethyl)-1-(phenylthio)-hexahydro-3*H*-pyrrolizin-3-one (14)



To a solution of **9** (350 mg, 0.89 mmol) in MeOH (1.8 mL) was added benzenethiol (0.18 mL, 1.78 mmol) followed by Et_3N (0.12 mL, 0.89 mmol). After stirring at ambient temperature for 6 hr, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 83:17 to 75:25) to provide the title compound **14** as a white solid (430 mg, 0.85 mmol, 96% yield).

IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 3458, 2929, 2855, 1719, 1701, 1252, 1082, 837, 776$ cm^{-1} ;

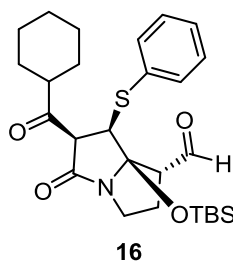
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.45$ (ddd, $J = 1.8, 1.8, 4.8$, 2H), 7.24-7.28 (m, 3H), 4.46 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.29

(d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 7.8, 14.4$ Hz, 1H), 3.69 (ddd, $J = 6.0, 12.0, 16.8$, 1H), 3.62 (ddd, $J = 4.8, 8.4, 12.0$ Hz, 1H), 3.15 (ddd, $J = 7.2, 12.0, 15.0$ Hz, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.51 (dddd, $J = 4.8, 7.8, 12.6, 19.8$ Hz, 1H), 2.47 (dddd, $J = 3.0, 6.0, 11.4, 14.4$, 1H), 2.17-2.22 (m, 1H), 1.83-1.86 (m, 1H), 1.66-1.75 (m, 3H), 1.60-1.66 (m, 1H), 1.20-1.29 (m, 3H), 1.10-1.19 (m, 1H), 0.99 (s, 9H), 0.91-0.95 (m, 1H), 0.23 (s, 3H), 0.18 (s, 3H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 207.96, 170.91, 132.93, 132.66, 129.04, 127.93, 98.98, 62.41, 62.06, 53.10, 51.92, 51.35, 42.78, 29.37, 27.71, 26.90, 25.85, 25.79, 25.66, 25.21, 18.34, -2.85, -3.40$;

HRMS (FAB+) m/z Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{NO}_4\text{Si}$ 504.2604, found 504.2603.

(±)-(1*R*,6*R*,7*R*,7*aR*)-7*a*-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-(cyclohexanecarbonyl)-5-oxo-7-(phenylthio)hexahydro-1*H*-pyrrolizine-1-carbaldehyde (16)



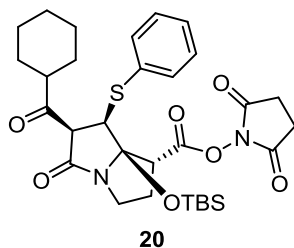
IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 2929, 2855, 1722, 1702, 1240, 1079, 836, 776$ cm^{-1} ;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.89$ (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.38-7.39 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 3H), 4.22 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.73 (dddd, $J = 4.2, 12.0, 12.0, 12.0$ Hz, 1H), 3.20 (dddd, $J = 4.2, 4.2, 10.8, 10.8$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 6.6, 12.0$ Hz, 1H), 2.48 (dddd, $J = 5.4, 5.4, 10.8, 10.8$ Hz, 1H), 2.29 (dddd, $J = 5.4, 15.6, 15.6, 15.6$ Hz, 1H), 2.17 (dddd, $J = 4.2, 13.2, 13.2, 13.2$ Hz, 1H), 1.81-1.83 (m, 1H), 1.68-1.74 (m, 3H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.24-1.30 (m, 3H), 1.12-1.14 (m, 1H), 0.96-1.00 (m, 1H), 0.24 (s, 3H), 0.20 (s, 3H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 206.45, 198.35, 170.65, 132.82, 132.58, 129.07, 128.08, 97.94, 61.40, 61.37, 54.52, 51.73, 42.59, 27.79, 26.87, 26.72, 25.77, 25.65, 25.17, 18.32, -2.91, -3.41$.

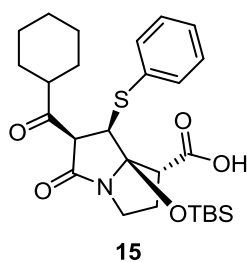
(±)-2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl (1*R*,6*R*,7*R*,7*aR*)-7*a*-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-(cyclohexanecarbonyl)

-5-oxo-7-(phenylthio)hexahydro-1H-pyrrolizine-1-carboxylate (20)



$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.53 (dd, J = 0.6, 8.4 Hz, 2H), 7.20-7.27 (m, 3H), 4.86 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.65 (ddd, J = 7.8, 10.2, 10.2 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 1.8, 7.2 Hz, 1H), 3.32 (dddd, J = 0.6, 7.8, 7.8, 7.8 Hz, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.72 (dddd, J = 7.8, 7.8, 9.0, 9.0, 9.0 Hz, 1H), 2.51 (dddd, J = 4.2, 4.2, 7.2, 7.2, 7.2 Hz, 1H), 2.41 (dddd, J = 7.8, 7.8, 11.4, 11.4 Hz, 1H), 1.77 (dd J = 1.8, 12.6, 1H), 1.68 (dddd, J = 7.2, 7.2, 12.6, 12.6 Hz, 3H), 1.18-1.28 (m, 4H), 1.10 (dddd, J = 1.8, 1.8, 16.2, 16.2 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.87 (dddd, J = 1.5, 9.0, 9.0, 9.0 Hz, 1H), 0.34 (s, 3H), 0.16 (s, 3H).

(±)-(1R,6R,7R,7aR)-7a-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-(cyclohexanecarbonyl)-5-oxo-7-(phenylthio)hexahydro-1H-pyrrolizine-1-carboxylic acid (15)

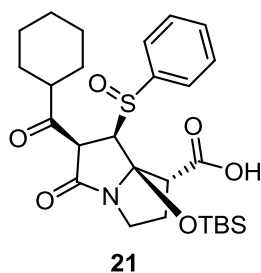


IR (ATR) ν_{max} = 2930, 2856, 1724, 1661, 1416, 1208, 1171, 1072, 837, 747 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.53 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 2H), 7.18-7.23 (m, 3H), 4.63 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.67 (dddd, J = 7.8, 15.6, 15.6 Hz, 1H), 3.25 (dddd, J = 4.2, 11.4, 11.4, 11.4 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 4.2, 7.2 Hz, 1H), 2.50 (dddd, J = 6.6, 6.6, 11.4, 11.4 Hz, 1H), 2.44 (ddd, J = 7.2, 7.8, 7.8 Hz, 1H), 2.41 (dddd, J = 8.4, 8.4, 13.2, 13.2 Hz, 1H), 1.80 (dd J = 1.8, 12.0, 1H), 1.72 (dddd, J = 7.2, 7.2, 12.6, 12.6 Hz, 3H), 1.61 (ddd, J = 1.8, 12.0, 12.0, 1H), 1.21-1.31 (m, 3H), 1.10 (dddd, J = 1.8, 1.8, 16.2, 16.2 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.88 (dddd, J = 1.5, 9.0, 9.0, 9.0 Hz, 1H), 0.28 (s, 3H), 0.17 (s, 3H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 206.49, 175.15, 169.80, 133.36, 132.69, 128.90, 127.64, 98.39, 62.64, 53.51, 52.73, 51.47, 42.66, 29.90, 27.98, 26.90, 25.88, 25.80, 25.72, 25.16, -2.66, -3.72.

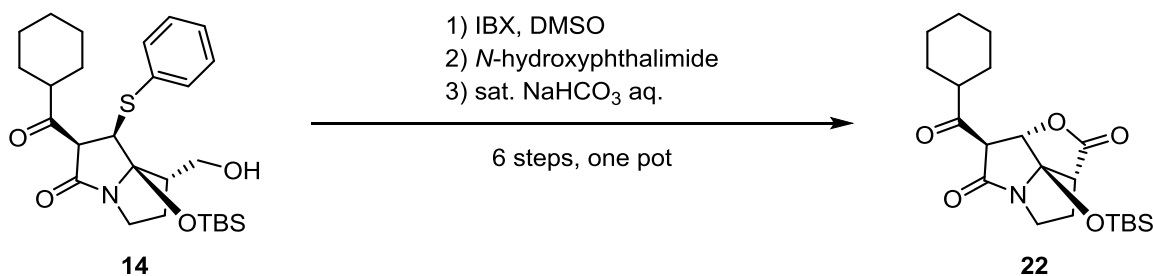
(±)-(1*R*,6*R*,7*R*,7*aR*)-7*a*-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-(cyclohexanecarbonyl)-5-oxo-7-((*S*)-phenylsulfinyl)hexahydro-1*H*-pyrrolizine-1-carboxylic acid (21)



^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.70 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 2H), 7.61 (dddd, J = 1.8, 2.4, 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.54 (dddd, J = 2.4, 2.4, 7.2, 7.2 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.61 (ddd, J = 10.8, 18.6, 18.6 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 9.6, 9.6 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 0.6, 7.2 Hz, 1H), 2.85-2.88 (m, 1H), 2.49-2.56 (m, 1H), 2.36 (dddd, J = 6.0, 6.0, 11.4, 11.4 Hz, 1H), 1.57-1.70 (m, 3H), 1.42-1.48 (m, 2H), 1.12-1.24 (m, 2H), 0.99-1.07 (m, 2H), 1.05 (s, 9H), 0.61 (dddd, J = 3.6, 24.6, 24.6, 24.6 Hz, 1H), 0.14 (s, 3H), 0.10 (s, 3H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 201.92, 169.60, 165.76, 137.65, 133.50, 129.77, 126.80, 97.17, 76.21, 67.54, 55.23, 54.40, 50.57, 41.89, 28.94, 26.81, 25.81, 25.72, 25.60, 24.98, 19.80, -2.89, -3.80.

(±)-(2*aR*,2*a*¹*R*,7*R*,7*aS*)-2*a*¹-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-(cyclohexanecarbonyl)hexahydrofuro[2,3,4-*gh*]pyrrolizine-2,6-dione (22)



To a solution of IBX (90 mg, 0.32 mmol) in DMSO (0.35 mL) was added **14** (20 mg, 0.040 mmol). After stirring

at ambient temperature for 3 hr, 4-hydroxyphthalimide (33 mg, 0.20 mmol) in DMSO (0.25 mL) was added and the reaction mixture was stirred for an additional 1 hr. sat. NaHCO₃ aq. (1.0 mL) and DMSO (1.0 mL) were added to the reaction mixture. After stirring for 20 hr, the mixture was filtered and the filtered solid was washed with CH₂Cl₂ (5.0 mL). The filtrate was extracted with CH₂Cl₂ (5.0 mL) and AcOEt (5.0 mL), washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated in *vacuo*. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 100:0 to 90:10) to provide the title compound **22** as a pale yellow oil (12 mg, 0.030 mmol, 76% yield) as mixture of keto-enol tautomer.

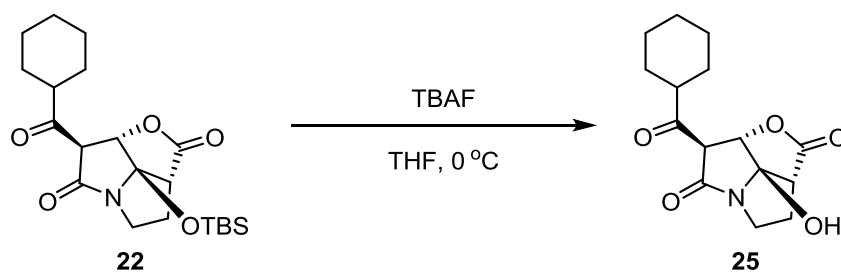
IR (ATR) ν_{\max} = 2930, 2857, 1782, 1706, 1667, 1639, 1129, 1118, 837, 778, 752 cm⁻¹;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 11.91 (br, 1H, enol), 5.21, (s, 1H, keto), 5.19 (s, 1H, enol), 3.88-3.92 (m, 2H, keto), 3.88-3.92 (m, 2H, enol), 3.89 (s, 1H, keto), 3.31-3.36 (m, 2H, enol), 3.28-3.33 (m, 1H, keto), 3.21 (dd, *J* = 4.2, 10.2 Hz, 1H, enol), 3.12 (dd, *J* = 2.4, 9.0 Hz, 1H, keto), 2.90 (dddd, *J* = 3.0, 6.6, 11.4, 14.4 Hz, 1H, keto), 2.60-2.66 (m, 1H, enol), 2.59-2.65 (m, 1H, keto), 2.54-2.60 (m, 1H, keto), 2.39-2.44 (m, 1H, enol), 2.30-2.35 (m, 1H, keto), 2.02-2.04 (m, 1H, enol), 1.93-1.95 (m, 1H), 1.71-1.83 (m, 6H), 1.53-1.64 (m, 6H), 1.24-1.32 (m, 6H), 0.89 (s, 9H, keto), 0.88 (s, 9H, enol), 0.14 (s, 3H, keto), 0.10 (s, 3H, keto), 0.10 (s, 3H, enol), 0.07 (s, 3H, enol);

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ = 203.03, 180.07, 175.85, 175.19, 175.03, 169.48, 102.07, 102.00, 99.63, 81.85, 81.67, 81.34, 62.78, 50.68, 49.34, 48.31, 44.54, 43.14, 42.66, 42.00, 31.08, 29.99, 29.37, 29.32, 29.03, 28.78, 27.49, 25.70, 25.66, 25.64, 25.57, 25.49, 25.42, 25.34, 25.29, 24.94, 17.87, 17.60, -3.60, -3.62, -3.70, -3.73;

HRMS (FAB+) *m/z* Calcd for C₂₁H₃₄NO₅Si (M+H)⁺ 408.2206, found 408.2206.

(±)-(2a*R*,2a¹*R*,7*R*,7a*S*)-7-(Cyclohexanecarbonyl)-2a¹-hydroxyhexahydrofuro[2,3,4-*gh*]pyrrolizine-2,6-dione
(25)



To a solution of **22** (33 mg, 0.082 mmol) in THF (0.82 mL) was added tetrabutylammonium fluoride (1.0 M in THF, 0.090 mL, 0.090 mmol) at 0 °C. After stirring for 1 hr, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with saturated aqueous ammonium chloride solution and brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 100:0 to 50:50) to provide the title compound **25** as a yellow solid (25 mg, 0.085 mmol, quantitatively).

IR (ATR) ν_{max} = 3421, 2933, 2856, 1789, 1701, 1691, 1374, 1331, 1310, 1162, 1025, 967, 731 cm⁻¹;

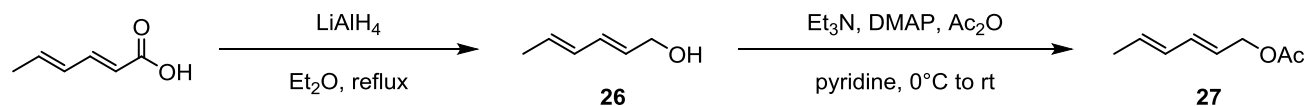
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 4.76 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.80-3.85 (m, 1H), 3.35 (ddd, J = 5.4, 9.6, 12.0, 15.0 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 2.77 (dddd, J = 3.6, 6.6, 11.4, 14.4 Hz, 1H), 2.73 (ddd, J = 5.4, 9.6, 13.8, 15.0 Hz, 1H), 2.38-2.59 (m, 1H), 2.00-2.03 (m, 1H), 1.93-1.98 (m, 1H), 1.78-1.86 (m, 1H), 1.69-1.72 (m, 1H), 1.27-1.44 (m, 5H), 1.18-1.26 (m, 1H);

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ = 209.57, 174.72, 167.12, 100.90, 80.53, 62.74, 51.23, 47.68, 41.68, 29.98, 28.28, 26.89, 25.54, 25.51, 24.90;

HRMS (EI+) m/z Calcd for C₁₅H₁₉NO₅ 293.1263, found 293.1263.

第二章

(2E,4E)-Hexa-2,4-dien-1-yl acetate (**27**)⁶³⁻⁶⁵



To a suspension of LiAlH_4 (10.4 g, 275 mmol) in Et_2O (250 mL) at 0°C was added 2,4-hexadienoic acid (14.0 g, 125 mmol) slowly. The reaction mixture was refluxed for 20 min. The flask was cooled to 0°C and diluted with Et_2O . The reaction was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, filtered, and washed with Et_2O , and the filtrate was concentrated. The residue was used in the next step without further purification.

To a solution of crude **26** in CH_2Cl_2 (180 mL) was added Et_3N (22.6 mL, 162 mmol), Ac_2O (13.0 mL, 137 mmol), DMAP (153 mg, 1.25 mmol) at 0°C . After stirring for 1 hr at the same temperature, the reaction mixture was diluted with H_2O , extracted with CH_2Cl_2 , washed brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/ AcOEt = 90:10) to provide the title compound **27** as a colorless oil (15.0 g, 108 mmol, 86% yield, over two steps).

26: IR (ATR) ν_{max} = 3350, 3020, 2910, 2850, 1660, 1090, 980, 920 cm^{-1} ;

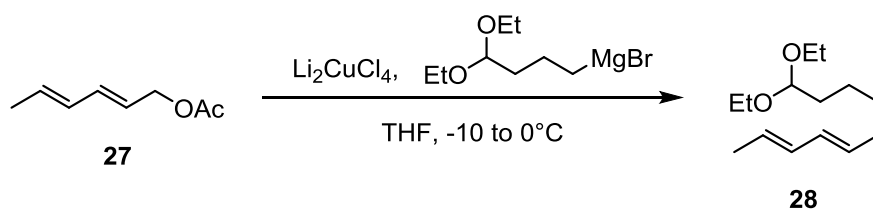
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 6.19-6.21 (m, 1H), 6.05-6.07 (m, 1H), 5.75-5.69 (m, 2H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 6.6 Hz, 3H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 130.74, 129.20, 128.70, 125.70, 66.10, 17.10

27: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 6.25 (dd, J = 10.6, 14.8 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 10.2, 14.8 Hz, 1H), 5.76 (dq, J = 7.2, 14.8 Hz, 1H), 5.63 (dt, J = 6.6, 14.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H) 1.77 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 170.68, 134.89, 131.11, 130.59, 123.85, 64.93, 20.91, 18.11.

(2E,4E)-10,10-Diethoxydeca-2,4-diene (28)^{66, 67)}



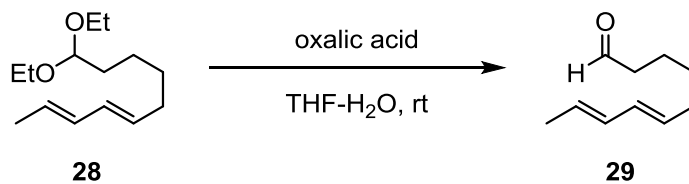
Synthesis of 4,4-diethoxybutyl)magnesium bromide: To a suspension of Mg (646 mg, 26.5 mmol) in THF (20 mL) was added 1,2-dichloroethane (1 drop). To the reaction mixture was added dropwise 4-bromo-1,1-diethoxybutane (2.60 g, 11.5 mmol) in THF (44 mL) over 2 hr under reflux. After stirring further 30 min, the flask was cooled to 0 °C and used in the next step immediately.

To a solution of **27** (1.00 g, 7.13 mmol) in THF (100 mL) was added Li₂CuCl₄ (1.0 M in THF, 2.85 mL, 2.85 mmol), and cooled to -10 °C. To the reaction mixture was added dropwise the solution of (4,4-diethoxybutyl)magnesium bromide in THF over 1 hr. The flask was allowed to warm to 0 °C. After stirring for 3 hr at the same temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution, extracted with Et₂O, washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 97:3 to 94:6) to provide the title compound **28** as a colorless oil (1.61 g, 5.92 mmol, 83% yield).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 5.96-6.03 (m, 2H), 5.50-5.60 (m, 2H), 4.47 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.61-3.63 (m, 2H), 3.46-3.48 (m, 2H), 2.05 (dt, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 1.72 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.58-1.61 (m, 2H), 1.34-1.42 (m, 4H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H);

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ = 131.79, 131.65, 130.40, 126.79, 102.88, 60.84, 33.44, 32.43, 31.58, 29.26, 24.29, 17.97, 15.34.

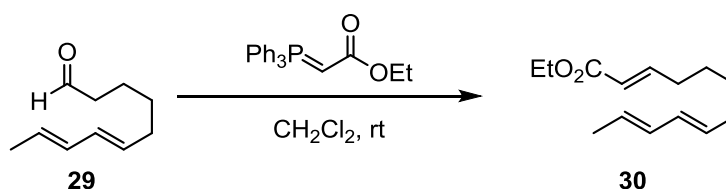
(6E,8E)-Deca-6,8-dienal (29)⁶⁸⁾



To a solution of **28** (1.34 g, 5.92 mmol) in THF (8.9 mL) was added 5% aqueous oxalic acid at ambient temperature. After stirring 10 hr, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, and extract with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with 5% aqueous sodium bicarbonate solution and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 94:6) to provide the title compound **29** as a colorless oil (730 mg, 4.80 mmol, 81% yield).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 9.78 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.92–6.07 (m, 2H), 5.44–5.64 (m, 2H), 2.42 (dt, *J* = 1.8, 7.2 Hz, 2H), 2.07 (dt, *J* = 7.2, 14.4 Hz, 2H), 1.72 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.64 (qu, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.36–1.48 (m, 2H);
¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ = 202.64, 131.47, 130.99, 130.84, 127.18, 43.74, 32.18, 28.85, 21.57, 17.99.

Ethyl (2*E*,8*E*,10*E*)-dodeca-2,8,10-trienoate (**30**)



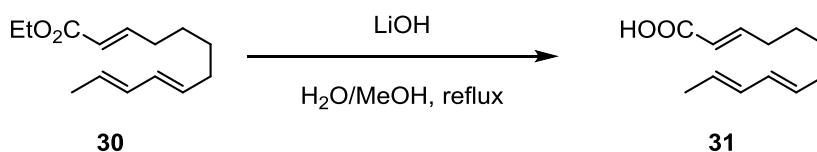
To a solution of **29** (587 mg, 3.86 mmol) in CH₂Cl₂ (7.7 mL) was added (carbethoxymethylene)triphenylphosphorane (1.55 g, 4.44 mmol) slowly. After stirring 12 hr, the reaction mixture was concentrated, and then diluted with hexane, filtered, and the filtrate was concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 95:5) to provide the title compound **30** as a colorless oil (760 mg, 3.42 mmol, 90% yield, *E/Z* = >20:1).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 6.95 (dt, *J* = 7.2, 15.6 Hz, 1H), 5.96–6.03 (m, 2H), 5.80 (dt, *J* = 1.2, 16.2 Hz, 1H), 5.55–5.58 (m, 1H), 5.50–5.52 (m, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.19 (dt, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 2H), 2.06 (dt, *J* = 7.2, 7.2

Hz, 2H), 1.73 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.43-1.46 (m, 2H), 1.38-1.41 (m, 2H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 166.16, 131.55, 131.36, 130.65, 127.03, 121.37, 60.12, 32.23, 32.02, 28.85, 27.49, 17.99, 14.27$.

(2E,8E,10E)-dodeca-2,8,10-trienoic acid (31)

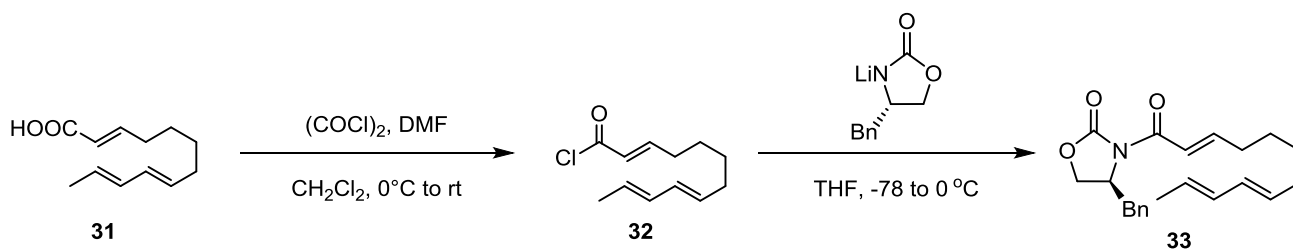


To a solution of **30** (610 mg, 2.74 mmol) in MeOH (27.4 mL) was added 1.5 N aqueous lithium hydroxide solution. The resulting solution was then heated to reflux for 30 min, and then the flask was cooled to 0 °C. The reaction was quenched with 6 N aqueous hydrochloric acid solution, and extracted with AcOEt, washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 67:33) to provide the title compound **31** as a white solid (484 mg, 2.49 mmol, 91% yield).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.06$ (dt, $J = 6.0, 15.6$ Hz, 1H), 5.97-6.04 (m, 2H), 5.82 (dt, $J = 2.4, 15.6$ Hz, 1H), 5.55-5.58 (m, 1H), 5.48-5.52 (m, 1H), 2.23 (dt, $J = 2.4, 7.2$ Hz, 2H), 2.07 (dt, $J = 6.6, 7.2$ Hz, 2H), 1.73 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.43-1.48 (m, 2H), 1.38-1.42 (m, 2H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 172.42, 133.52, 131.76, 131.44, 130.68, 125.87, 120.87, 32.65, 32.23, 29.42, 27.44, 18.05$.

(+)-(S)-4-Benzyl-3-((2E,8E,10E)-dodeca-2,8,10-trienoyl)oxazolidin-2-one (33)⁶⁹



To a solution of **31** (754 mg, 3.88 mmol) in CH_2Cl_2 (3.9 mL) at 0°C was added $(\text{COCl})_2$ (0.37 mL, 4.27 mmol) followed by DMF (1 drop). After stirring 10 min, the reaction mixture was allowed to ambient temperature, and concentrated *in vacuo*. The residue was used in the next step without further purification.

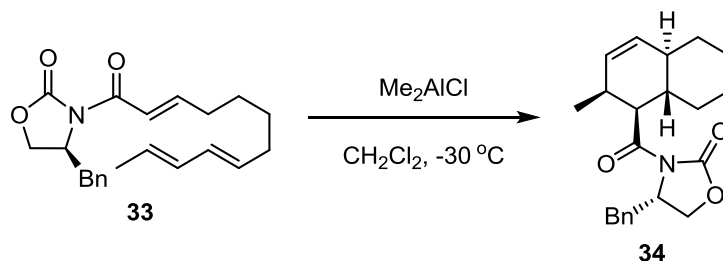
To a solution of (*S*)-4-benzyloxazolidin-2-one (675 mg, 3.53 mmol) in THF (12 mL) was added dropwise *n*-BuLi (1.40 M in hexane, 2.50 mL, 3.53 mmol) at -78°C , and then the mixture was stirred at the same temperature for 20 min. To the mixture was added a solution of crude acyl chloride **32** in THF (5.6 mL) at -78°C . After stirring for 30 min at the same temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution, extracted with AcOEt, washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 88:12 to 75:25) to provide the title compound **33** as a white solid (873 mg, 2.47 mmol, 70% yield, over two steps).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.30-7.33 (m, 2H), 7.26-7.27 (m, 1H), 7.17-7.24 (m, 4H), 6.98-7.04 (m, 2H), 5.58-5.59 (m, 1H), 5.52-5.54 (m, 1H), 4.73 (ddt, J = 3.6, 7.2, 9.6 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 3.0, 9.6 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 3.6, 13.8 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 9.6, 13.8 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 6.6, 9.6 Hz, 2H), 2.08 (dt, J = 7.2, 9.6 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.38-1.44 (m, 2H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 161.10, 153.43, 151.72, 135.42, 131.58, 131.39, 130.66, 129.45, 127.31, 127.01, 120.46, 66.10, 55.33, 37.93, 32.56, 32.25, 28.93, 27.60, 22.64, 17.99, 14.10.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} +49.1^\circ$ (c = 1.79, CHCl_3).

(+)-(*S*)-4-Benzyl-3-((1*S*,2*S*,4*aR*,8*aS*)-2-methyl-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalene-1-carbonyl)oxazolidin-2-one (**34**)³⁷⁾

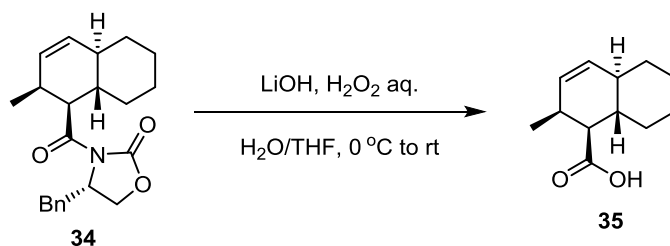


To a solution of **33** (117 mg, 0.331 mmol) in CH_2Cl_2 (9.4 mL) was added Me_2AlCl (1.04 M in hexane, 0.429 mL, 0.463 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was allowed to warm to $-30\text{ }^\circ\text{C}$, and stirred for 5 hr. The reaction was quenched with 1 N aqueous hydrochloric acid solution, extracted with CH_2Cl_2 , washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 87:13 to 83:17) to provide the title compound **34** as a colorless amorphous (98.3 mg, 2.78 mmol, 84% yield).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.32-7.34 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 4H), 5.58 (ddd, J = 2.4, 2.4, 9.6 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.72 (dddd, J = 3.0, 3.0, 7.8, 10.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 6.0, 11.4 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 3.6, 13.2 Hz, 1H), 2.78-2.81 (m, 1H), 2.63 (dd, J = 10.2, 12.6 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 2.4, 12.6 Hz, 1H), 1.74-1.80 (m, 4H), 1.59-1.62 (m, 1H), 1.25-1.41 (m, 2H), 1.11-1.16 (m, 1H), 0.96 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.86-0.89 (m, 1H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 173.63, 153.06, 135.52, 130.83, 130.71, 129.34, 128.99, 127.32, 66.03, 55.36, 47.67, 41.89, 38.28, 36.58, 33.16, 30.91, 30.08, 26.69, 26.59, 17.75.

(+)-(1*S*,2*S*,4*aR*,8*aS*)-2-Methyl-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalene-1-carboxylic acid (35**)**²⁶⁾



To a solution of *N*-acyl-oxazolidinone **34** (475 mg, 1.34 mmol) in $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (33.5 mL) was added $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (131 mg, 2.68 mmol) followed by 30% H_2O_2 aq. (0.42 mL, 5.36 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min and

ambient temperature for 12 hr, the reaction was quenched with saturated sodium sulfite solution. The mixture was extracted with CH₂Cl₂, washed with 1 N aqueous hydrochloric acid solution and brine, dried over Na₂SO₄, concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 10:1 to 1:1) to provide the title compound **35** as a white solid (236 mg, 1.22 mmol, 91% yield).

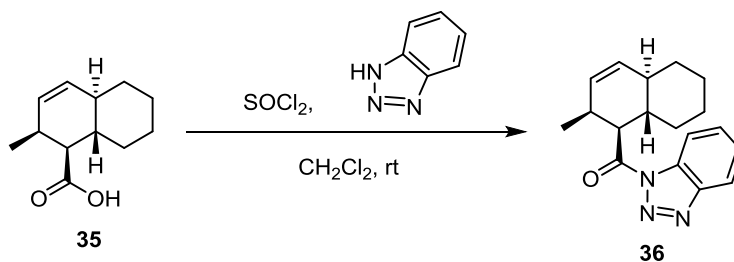
IR (ATR) ν_{\max} = 2930, 2884, 2853, 2818, 1698, 1445, 1441, 1310, 1292, 1223, 1193, 1184, 1142, 949, 743 cm⁻¹;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 11.29 (br, 1H), 5.53 (ddd, *J* = 1.2, 4.2, 10.2 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 6.0, 13.2 Hz, 2H), 2.02 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.67-1.77 (m, 4H), 1.30-1.43 (m, 3H), 1.06-1.12 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.89-0.96 (m, 1H);

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 180.31, 130.97, 130.55, 49.41, 42.02, 36.26, 33.03, 32.15, 30.05, 26.65, 26.49, 17.61;

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} +143.3^{\circ}$ (*c* = 0.10, CHCl₃).

(+)-(1*H*-Benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)((1*S*,2*S*,4*aR*,8*aS*)-2-methyl-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalen-1-yl)methanone (36**)**²⁶⁾

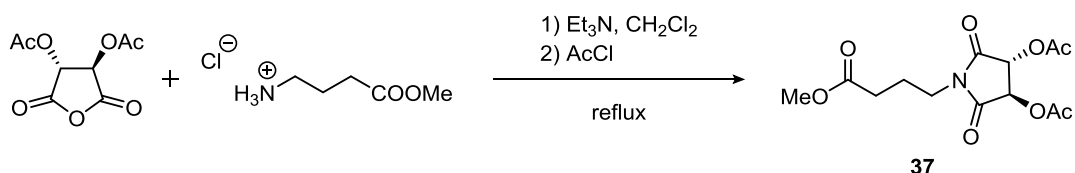


To a solution of carboxylic acid **35** (389 mg, 2.00 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added dropwise a solution of SOCl₂ (0.580 mL, 8.00 mmol) and 1,2,3-benzotriazole (715 mg, 6.00 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL), and then the mixture was stirred at the ambient temperature for 4 hr. The mixture was filtered and the filtered white solid was washed with CH₂Cl₂. The filtrate was concentrated *in vacuo*. And the crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 90:10) to provide the title compound **36** as a white solid (532 mg, 1.80 mmol, 90% yield).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 5.59 (ddd, J = 3.0, 4.2, 9.6 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.24, (dd, 6.0, 11.4 Hz, 1H), 2.85-2.90 (m, 1H), 2.03-2.07 (m, 1H), 1.88-1.92 (m, 1H), 1.76-1.83 (m, 4H), 1.34-1.46 (m, 2H), 1.17-1.21 (m, 1H), 0.96-1.01 (m, 1H), 0.93 (d, J = 7.2 Hz, 3H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 173.02, 146.17, 131.06, 130.39, 130.29, 126.07, 120.08, 114.56, 49.23, 41.85, 36.40, 33.08, 32.60, 29.90, 26.60, 26.49, 17.68.

(-)-Methyl 4-((3*R*,4*R*)-3,4-diacetoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)butanoate (37**)**²³



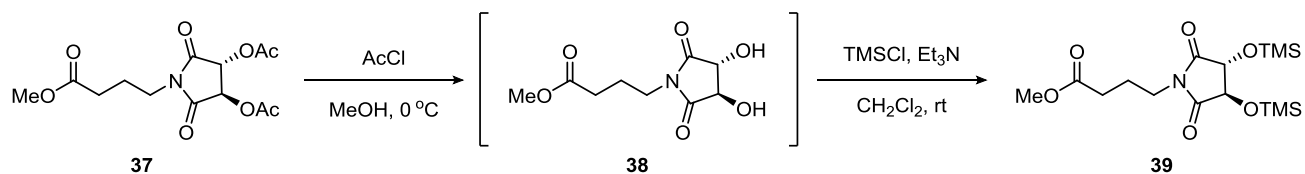
To a vigorously stirred suspension of methyl 4-aminobutyrate hydrochloride (24.7 g, 161 mmol) in THF (530 mL) was added Et_2NH (15.9 mL, 153 mmol). After 1 hr, the mixture was filtered and the filtered solid was washed with additional THF (210 mL). The filtrate and wash were combined and treated with (+)-diacetyl-L-tartaric anhydride (30.0 g, 139 mmol). After stirring for 1 hr, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was used in the next step without further purification.

The crude residue was dissolved in acetyl chloride (139 mL) and heated to reflux for 10 hr. After cooling to ambient temperature, the reaction mixture was concentrated and the crude residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt = 66:33) to provide the title compound **37** as a yellow oil (35.1 g, 111 mmol, 80% yield).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 5.53 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.65-3.74 (m, 2H), 2.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.95-2.05 (m, 2H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 173.41, 170.23, 169.81, 73.10, 52.06, 39.08, 31.40, 22.86, 20.68;

(-)-Methyl 4-((3*R*,4*R*)-2,5-dioxo-3,4-bis(trimethylsilyloxy)pyrrolidin-1-yl)butanoate (39**)**²³⁾



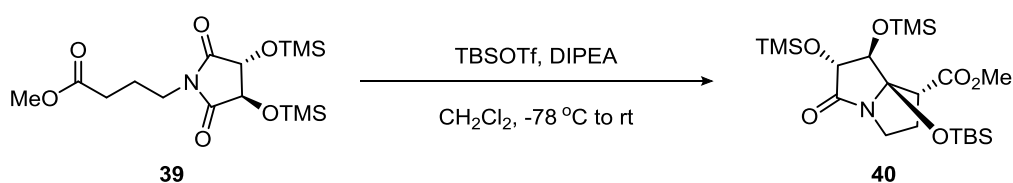
Acetyl chloride (20 mL) was dropped to diacetate **37** (19.0 g, 60.0 mmol) in MeOH (400 mL) at 0 °C. After 3 hr the reaction mixture was concentrated. The crude residue was washed with hexane, and was used in the next step without further purification.

To a solution of crude diol **38** in CH₂Cl₂ (250 mL) was added Et₃N (12.4 mL, 91.8 mmol) followed by TMSCl (8.68 mL, 68.2 mmol). After stirring at ambient temperature for 1 hr, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (300 mL) and washed with saturated sodium bicarbonate solution and H₂O. The layers were separated and the aqueous layer was back extracted with CH₂Cl₂ (200 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated. The crude residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt = 90:10) to provide the title compound **39** as a colorless oil (15.9 g, 40.2 mmol, 67% yield, over two steps).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 4.48 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.54-3.72 (m, 2H), 2.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.93-2.03 (m, 2H), 0.23 (s, 9H), 0.21 (s, 9H);

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ = 173.91, 173.51, 77.00, 52.30, 38.56, 31.93, 23.42, 0.61, 0.51.

(+)-(1*R*,6*R*,7*R*,7*aR*)-Methyl 7*a*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-oxo-6,7-bis(trimethylsilyloxy)-hexahydro-1*H*-pyrrolizine-1-carboxylate (40**)**²³⁾



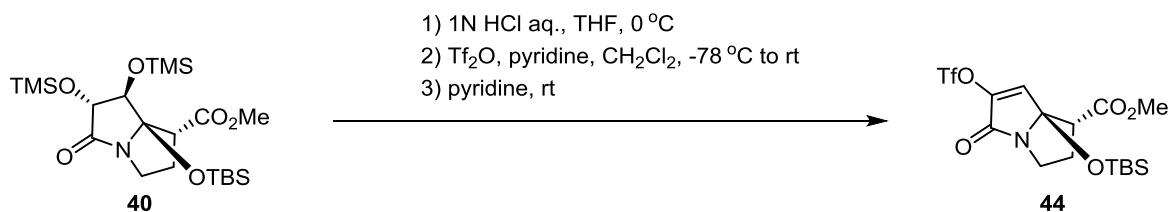
To the ester **39** (11.7 g, 31.0 mmol) in CH₂Cl₂ (250 mL) at -78 °C were added *i*-Pr₂NEt (16.0 mL, 93.0 mmol) and TBSOTf (14.0 mL, 62.0 mmol). The cold bath was removed and the reaction mixture was allowed to stir at ambient temperature. After 40 hr, CH₂Cl₂ (300 mL) was added and the solution was washed with H₂O (200 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (200 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated. The crude residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt = 95:5 to 90:10) to provide the title compound **40** as a colorless oil (11.2 g, 22.9 mmol, 74% yield) as a single diastereomer.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 4.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 7.8 Hz), 3.79 (dd, *J* = 8.4, 19.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.04 (dd, *J* = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.23-2.29 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.18 (s, 9H), 0.136 (s, 9H), 0.133 (s, 3H), 0.10 (s, 3H);

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ = 172.13, 170.23, 95.78, 78.58, 77.78, 53.85, 52.22, 41.11, 28.75, 25.95, 18.63, 0.67, 0.49, -2.90, -2.97;

[α]_D²⁵ +47.7 ° (c = 0.42, CHCl₃).

(-)-(1*R*,7*aS*)-Methyl 7*a*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-oxo-6-(trifluoromethylsulfonyloxy)-2,3,5,7*a*-tetrahydro-1*H*-pyrrolizine-1-carboxylate (44**)**²³⁾



A solution of bistrimethylsilyl ether **40** (1.00 g, 2.04 mmol) in THF (40 mL) at 0 °C was treated with 1 N HCl (2.0 mL). After 5 hr, the reaction mixture was diluted with AcOEt (40 mL) and washed with H₂O (until the pH to *ca.* 4). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was used in the next step without further purification.

The crude residue was dissolved in CH₂Cl₂ (68 mL), cooled to -78 °C, and treated with pyridine (0.99 mL, 12.2 mmol) and triflic anhydride (1.03 mL, 6.12 mmol). After 15 min, the flask was allowed to warm to ambient temperature over 4 hr. After a further 11 hr at ambient temperature, the reaction mixture was diluted with Et₂O (100 mL), filtered, and the filtrate was concentrated. The residue was used in the next step without further purification.

The residue was dissolved in pyridine and stirred for 9 hr at ambient temperature, and then concentrated *in vacuo*.

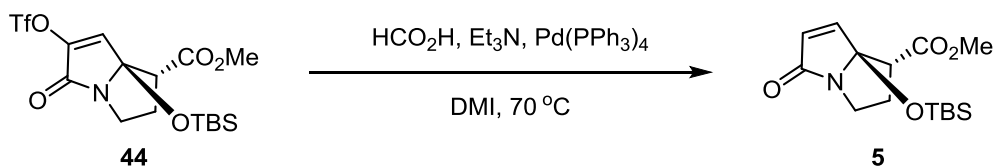
The crude residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt = 90:10 to 80:20) to provide the title compound **44** as a white solid (743 mg, 1.62 mmol, 79% yield, over three steps).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 6.72 (s, 1H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.49-2.53 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H);

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ = 170.91, 164.54, 141.53, 129.85, 117.08, 95.93, 53.30, 52.45, 43.01, 30.59, 25.59, 18.03, -3.39, -4.03.

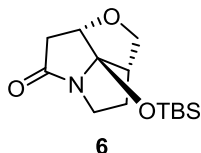
[α]_D²⁵ -19.5 ° (c = 0.51, CHCl₃);

(-)-(1*R*,7*aS*)-Methyl 7*a*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-oxo-2,3,5,7*a*-tetrahydro-1*H*-pyrrolizine-1-carboxylate (5**)**²³



To vinyl triflate **44** (714 mg, 1.55 mmol) in DMI (15 mL) was added Pd(PPh₃)₄ (179 mg, 0.155 mmol) and HCO₂H (0.234 mL, 6.20 mmol), Et₃N (0.859 mL, 6.20 mmol). The resulting solution was then heated to 70 °C for 3 hr before cooling to ambient temperature. The solution was diluted with Et₂O (30 mL), washed with H₂O (20 mL), dried, and concentrated. The crude residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt = 90:10) to provide the title compound **5** as a white solid (386 mg, 1.24 mmol, 80% yield). The spectroscopic characteristics of this compound were identical to those given above.

(-)-(2a*S*,2a¹*R*,7a*S*)-2a¹-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hexahydrofuro[2,3,4-*gh*]pyrrolizin-6(2*H*)-one (6)

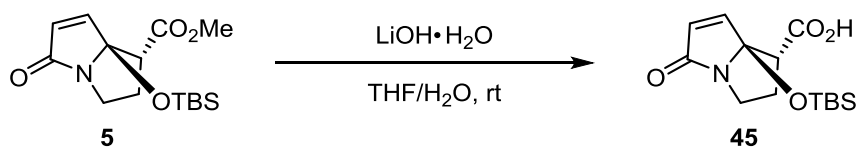


The synthetic procedure and spectroscopic characteristics of this compound were identical to those given above.

$[\alpha]_D^{22}$ -25.2 ° ($c = 0.40$, CHCl_3).

(±)-(1*R*,7a*S*)-7a-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-oxo-2,3,5,7a-tetrahydro-1*H*-pyrrolizine-1-carboxylic acid

(45)²³⁾

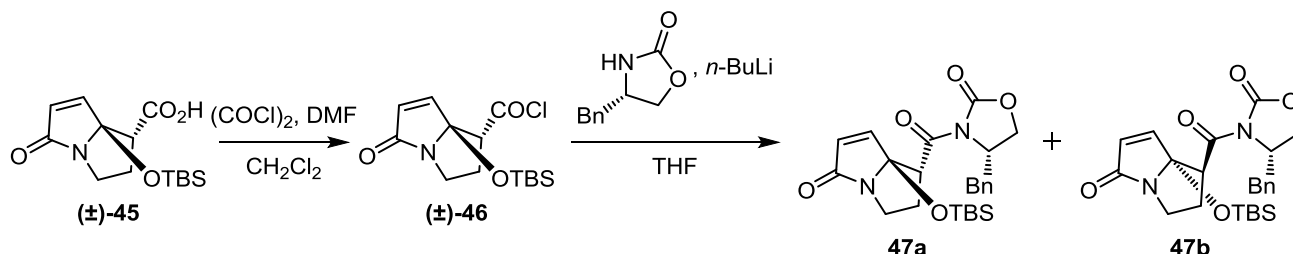


To the ester **5** (311 mg, 1.00 mmol) in 2:1 THF:H₂O (4.0 mL) was added LiOH·H₂O (208 mg, 5.00 mmol). After 2 hr, the reaction mixture was acidified with 1 N HCl, extracted with AcOEt, dried over Na₂SO₄, and concentrated followed by recrystallization from AcOEt and hexane to provide the title compound **45** as a white solid (268 mg, 0.90 mmol, 90% yield).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.99$ (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 8.4, 19.8$ Hz, 1H), 3.28 (ddd, $J = 2.4, 9.0, 11.4$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.58-2.65 (m, 1H), 2.50-2.54 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.03 (s, 3H);

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) $\delta = 174.91, 173.93, 148.05, 127.82, 100.79, 52.76, 41.70, 30.96, 25.39, 17.80, -3.50, -4.12$.

(+)-(S)-4-Benzyl-3-((1R,7aS)-7a-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-oxo-2,3,5,7a-tetrahydro-1H-pyrrolizine-1-carbonyl)oxazolidin-2-one (**47a**) and (+)-(S)-4-Benzyl-3-((1R,7aR)-7a-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-oxo-2,3,5,7a-tetrahydro-1H-pyrrolizine-1-carbonyl)oxazolidin-2-one (**47b**)



To a solution of (±)-**45** (50.0 mg, 0.168 mmol) in CH₂Cl₂ (1.7 mL) at 0 °C was added (COCl)₂ (0.019 mL, 0.219 mmol) followed by DMF (1 drop). After 1 min, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was used in the next step without further purification.

To a solution of (S)-4-benzyloxazolidin-2-one (30.0 mg, 0.168 mmol) in THF (1.0 mL) was added dropwise *n*-BuLi (1.60 M in hexane, 0.11 mL, 0.177 mmol) at -78 °C, and then the mixture was stirred at the same temperature for 20 min. To the mixture was added a solution of crude (±)-**46** (55.8 mg, 0.168 mmol) in THF (0.7 mL) at -78 °C. After stirring for 1 hr at the same temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution, extracted with AcOEt, washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 90:10 to 0:100) to provide **47a** as a colorless oil (24.8 mg, 0.0543 mmol, 36% yield, two steps) and **47b** as a colorless oil (22.0 mg, 0.0483 mmol, 32% yield, over two steps).

47a: IR (ATR) ν_{max} = 2955, 2929, 2857, 1780, 1713, 1383, 1249, 1093, 1076, 833, 779 cm⁻¹;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 7.30-7.33 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.50- 4.54 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.13-4.14 (m, 2H), 3.91 (dd, *J* = 9.0, 19.8 Hz, 1H), 3.27 (ddd, *J* = 2.4, 9.6, 11.4 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 3.0, 13.2 Hz, 1H), 2.66-2.70 (m, 1H), 2.57 (ddd, *J* = 1.8, 8.4, 12.6 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* = 10.8, 13.2 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.05 (s, 3H);

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 172.49, 170.84, 153.34, 147.15, 135.11, 129.32, 129.00, 128.87, 127.40, 101.15,

66.24, 55.67, 51.26, 41.95, 37.58, 31.43, 25.44, 17.89, -3.43, -4.00;

HRMS (FAB+) m/z Calcd for $C_{24}H_{33}N_2O_5Si$ (M+H)⁺ 457.2159, found 457.2158;

$[\alpha]_D^{22} +38.7^\circ$ (c = 0.34, $CHCl_3$);

47b: IR (ATR) ν_{max} = 2955, 2929, 2857, 1779, 1714, 1382, 1249, 1093, 1075, 833, 780 cm^{-1} ;

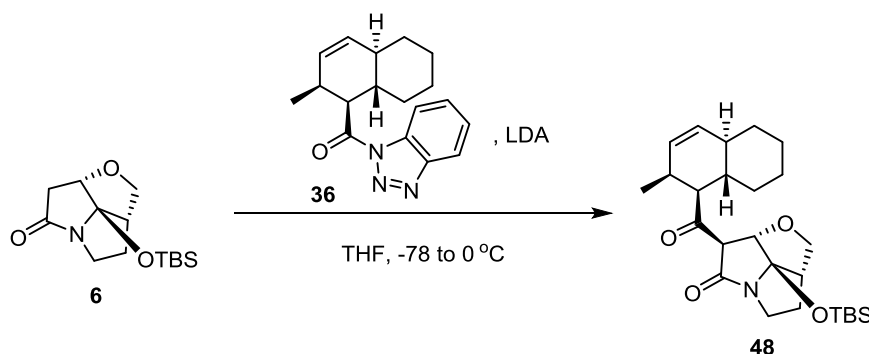
¹H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.30-7.33 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.51- 4.55 (m, 1H), 4.45 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 9.0, 19.8 Hz, 1H), 3.32 (ddd, J = 2.4, 9.6, 11.4 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 2.4, 13.8 Hz, 1H), 2.69-2.75 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 9.6, 13.8 Hz, 1H), 2.55 (ddd, J = 1.2, 8.4, 13.8 Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.03 (s, 3H);

¹³C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 172.63, 171.16, 153.37, 146.61, 134.82, 129.36, 128.97, 127.44, 100.96, 66.21, 55.03, 51.51, 41.95, 37.76, 31.90, 25.43, 17.86, -3.46, -4.03;

HRMS (FAB+) m/z Calcd for $C_{24}H_{33}N_2O_5Si$ (M+H)⁺ 457.2159, found 457.2158;

$[\alpha]_D^{22} +22.7^\circ$ (c = 0.54, $CHCl_3$).

(+)-(2a*S*,2a¹*R*,3*R*,7a*S*)-2a¹-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-((1*S*,2*S*,4a*R*,8a*S*)-2-methyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalene-1-carbonyl)hexahydrofuro[2,3,4-*gh*]pyrrolizin-4(1*H*)-one (48)



To a solution of diisopropylamine (0.36 mL, 2.64 mmol) in THF (4.4 mL) was added dropwise *n*-BuLi (1.37 M in hexane, 1.92 mL, 2.64 mmol) at 0 °C, and then the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. To the mixture was added dropwise a mixture of **36** (260 mg, 0.88 mmol) and **6** (249 mg, 0.88 mmol) in THF (4.4 mL)

for 10 min at -78 °C. After stirring for 30 min at the same temperature and another 30 min at 0 °C, the reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution, extracted with AcOEt, washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 95:5 to 50:50) to afford the title compound **48** as a pale yellow amorphous (310 mg, 0.67 mmol, 77% yield). The title compound **7** was obtained as a mixture of keto-enol tautomers (keto-form : enol-form = 1 : 2, determined by ¹H-NMR).

IR (ATR) ν_{\max} = 2955, 2926, 2853, 1703, 1664, 1635, 1375, 1311, 1259, 1251, 1128, 1025, 866, 837, 777 cm⁻¹;

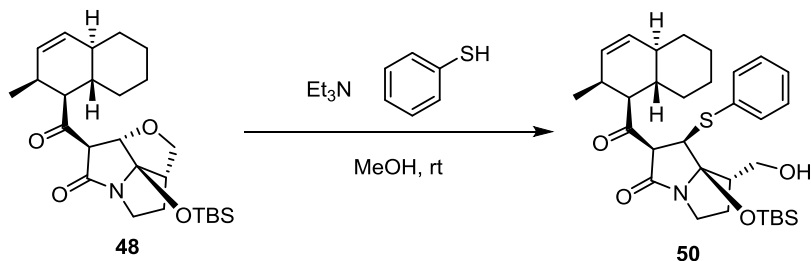
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 11.96 (br, 1H, enol), 5.53 (ddd, J = 3.0, 4.8, 10.2, 1H, enol), 5.51 (ddd, J = 3.0, 4.8, 10.8 Hz, 1H, keto), 5.38 (d, J = 9.6 Hz, 1H, enol), 5.36 (d, J = 9.6 Hz, 1H, keto), 4.59 (s, 1H, enol), 4.46 (s, 1H, keto), 4.06 (dd, J = 6.6, 9.6 Hz, 1H, enol), 4.03-4.06 (m, 1H, keto), 3.98 (dd, J = 7.2, 9.6 Hz, 1H, enol), 3.91 (ddd, J = 3.6, 8.4, 15.6 Hz, 1H, enol), 3.53 (s, 1H, keto), 3.49 (dd, J = 4.2, 9.6, 1H, keto), 3.30 (ddd, J = 7.2, 8.4, 12.0 Hz, 1H, enol), 3.25 (dd, J = 7.2, 9.6 Hz, 1H, enol), 3.18-3.24 (m, 2H, keto), 2.72 (dd, J = 4.2, 7.8 Hz, 1H, enol), 2.72 (dd, J = 4.2, 7.8 Hz, 1H, keto), 2.58-2.62 (m, 1H, keto), 2.56 (dd, J = 6.0, 11.4 Hz, 1H, enol), 2.55 (dd, J = 6.0, 11.4 Hz, 1H, keto), 2.48-2.52 (m, 1H, enol), 2.28-2.30 (m, 1H, keto), 2.20-2.26 (m, 1H, enol), 1.92 (d, J = 14.4 Hz, enol), 1.69-1.76 (m, 5H, enol), 1.69-1.76 (m, 5H, keto), 1.50-1.59 (m, 1H, enol), 1.50-1.59 (m, 1H, keto), 1.27-1.39 (m, 2H, enol), 1.27-1.39 (m, 2H, keto), 1.19-1.23 (m, 1H, enol), 1.19-1.23 (m, 1H, keto), 1.08-1.12 (m, 1H, enol), 1.08-1.12 (m, 1H, keto), 1.08 (d, J = 7.2 Hz, 3H, keto), 1.00 (d, J = 7.2 Hz, 3H, enol), 0.89 (s, 9H, keto), 0.88 (s, 9H, enol), 0.18 (s, 3H, keto), 0.17 (s, 3H, keto), 0.07 (s, 3H, enol), 0.04 (s, 3H, enol);

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 203.24, 176.12, 175.66, 171.71, 131.80, 130.95, 130.55, 130.25, 108.91, 108.72, 104.58, 82.36, 81.72, 73.08, 70.50, 66.93, 54.83, 50.55, 49.35, 46.97, 45.64, 45.26, 42.62, 42.03, 36.75, 36.14, 34.94, 33.13, 32.98, 31.71, 31.26, 30.49, 29.76, 29.40, 26.66, 26.58, 26.33, 25.49, 18.01, 17.87, 17.62, -3.23, -3.44, -3.66, -3.74;

HRMS (FAB+) m/z Calcd for C₂₆H₄₂NO₄Si (M+H)⁺ 460.2883, found 460.2881;

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ +35.6 ° (c = 0.16, CHCl₃).

(+)-(1R,2R,7S,7aR)-7a-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-(hydroxymethyl)-2-((1S,2S,4aR,8aS)-2-methyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalene-1-carbonyl)-1-(phenylthio)hexahydro-3H-pyrrolizin-3-one (50)



To a solution of **48** (84 mg, 0.183 mmol) in MeOH (0.37 mL) was added Et₃N (0.025 mL, 0.183 mmol) followed by thiophenol (0.0935 mL, 0.917 mmol). After stirring at ambient temperature for 20 hr, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 95:5 to 80:20) to give the title compound **50** as a white solid (94 mg, 0.165 mmol, 90% yield). The obtained compound **50** was assigned as a single stereoisomer by ¹H- and ¹³C-NMR spectroscopy.

IR (ATR) ν_{\max} = 3448, 2951, 2927, 2854, 1693, 1375, 1253, 1090, 1071, 836, 728 cm⁻¹;

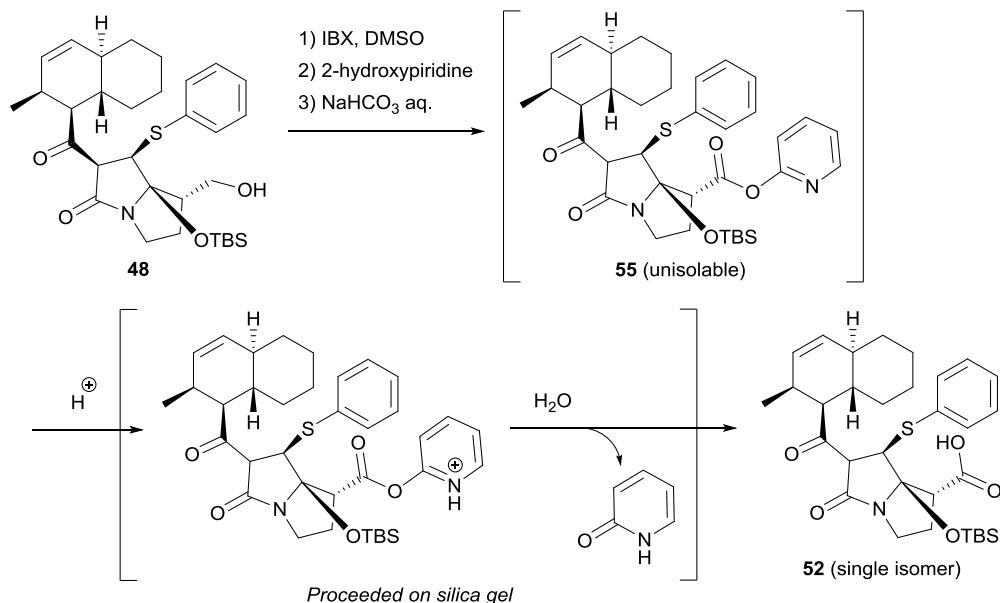
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.60 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.21-7.24 (m, 1H), 5.58 (ddd, J = 3.0, 4.8, 7.2 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.61 (ddd, J = 4.8, 7.8, 11.4 Hz, 1H), 3.43 (ddd, J = 4.8, 7.2, 12.6, 1H), 3.12 (dd, J = 5.4, 10.8 Hz, 1H), 3.14 (ddd, J = 7.2, 11.4, 13.8 Hz, 1H), 2.59-2.62 (m, 1H), 2.39 (dd, J = 5.4, 7.2 Hz, 1H), 2.17-2.22 (m, 1H), 2.00 (dd, J = 3.6, 7.8 Hz, 1H), 1.71-1.85 (m, 6H), 1.50-1.53 (m, 1H), 1.25-1.32 (m, 2H), 1.04-1.10 (m, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.69 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.18 (s, 3H);

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 205.67, 169.57, 134.33, 131.52, 131.10, 130.63, 129.09, 127.33, 98.43, 62.43, 61.80, 56.62, 51.11, 50.65, 42.33, 42.18, 35.98, 33.20, 31.18, 29.22, 29.14, 26.68, 26.57, 25.88, 18.39, 17.75, -2.77, -3.36;

HRMS (FAB+) m/z Calcd for C₃₂H₄₈NO₄SSi (M+H)⁺ 570.3073, found 570.3076;

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ +44.9° (c = 0.38, CHCl₃).

(+)-(1*R*,6*R*,7*R*,7*aR*)-7*a*-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-((1*S*,2*S*,4*aR*,8*aS*)-2-methyl-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydro naphthalene-1-carbonyl)-5-oxo-7-(phenylthio)hexahydro-1*H*-pyrrolizine-1-carboxylic acid (52**)**



To a solution of IBX (73.7 mg, 0.263 mmol) in DMSO (0.33 mL) was added **50** (15.0 mg, 0.0263 mmol). After stirring at ambient temperature for 2 hr, 2-hydroxypyridine (25.0 mg, 0.263 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for an additional 24 hr. sat. NaHCO₃ aq. (3.0 mL) was added into the reaction mixture. After stirring for 12 hr, the mixture was filtered and the filtered solid was washed with CH₂Cl₂. The filtrate was extracted with CH₂Cl₂, washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. By measuring the NMR spectrum of the crude residue, a peak considered to originate from the active ester **55**, which was not isolable, can be confirmed. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 90:10 to 80:20) to give the title compound **52** as a pale yellow oil (12.7 mg, 0.0218 mmol, 83% yield). The obtained title compound **52** was assigned as a single stereoisomer by ¹H- and ¹³C-NMR spectroscopy.

IR (ATR) ν_{max} = 3230, 2955, 2927, 2855, 1729, 1710, 1668, 1409, 1387, 1090, 1068, 837, 776 cm⁻¹;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 7.49-7.51 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.18-7.21 (m, 1H), 5.56 (ddd, *J* = 2.4, 4.8, 9.6 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.70 (ddd, *J* = 7.8, 8.4, 11.4 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 5.4, 11.4, 1H), 3.23 (ddd, *J* = 2.4, 8.4, 11.4 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 3.6, 7.2 Hz, 1H),

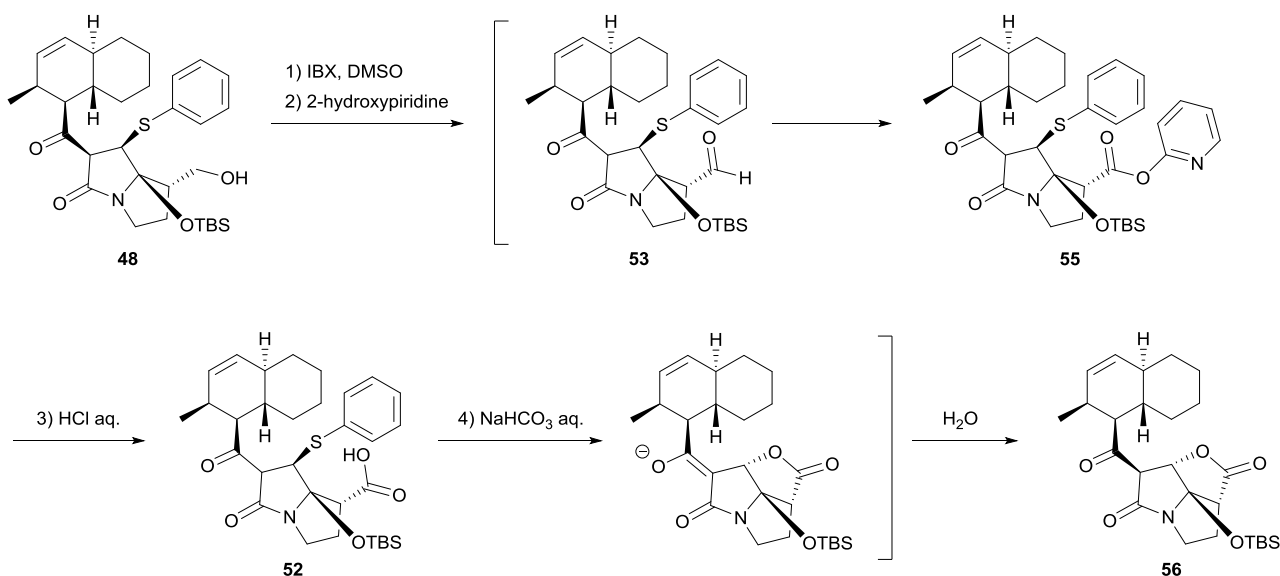
2.54-2.57 (m, 1H), 2.46 (ddd, $J = 8.4, 13.2, 15.6$ Hz, 1H), 2.26-2.31 (m, 1H), 1.75-1.81 (m, 2H), 1.70-1.75 (m, 3H), 1.47 (dd, $J = 11.4, 21.6$ Hz, 1H), 1.24-1.32 (m, 2H), 0.96-1.07 (m, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 3H), 0.25 (s, 3H), 0.16 (s, 3H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 203.58, 175.21, 168.14, 134.53, 131.60, 131.55, 130.61, 128.95, 127.32, 97.94, 62.68, 56.15, 53.19, 50.50, 42.18, 42.13, 36.05, 33.20, 31.19, 29.80, 29.09, 26.68, 26.62, 25.96, 18.46, 17.72, -2.48, -3.72$;

HRMS (FAB+) m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{NO}_5\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 584.2866, found 584.2865;

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +37.8^\circ$ ($c = 0.12, \text{CHCl}_3$).

(+)-(2*aS*,2*a*¹*R*,3*R*,7*aR*)-2*a*¹-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-((1*S*,2*S*,4*aR*,8*aS*)-2-methyl-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalene-1-carbonyl)hexahydrofuro[2,3,4-*gh*]pyrrolizine-1,4-dione (56)



To a solution of IBX (98 mg, 0.351 mmol) in DMSO (0.44 mL) was added **48** (20 mg, 0.0351 mmol). After stirring at ambient temperature for 2 hr (**53** was generated and detected by TLC), 2-hydroxypyridine (33 mg, 0.351 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for an additional 18 hr (**55** was generated and detected by TLC). 1 N HCl aq. (0.44 mL) (**52** was generated and detected by TLC) and sat. NaHCO₃ aq. (4.4 mL) were added to the reaction mixture successively. After stirring for 1 day (**56** was generated and detected by TLC), the mixture

was filtered and the filtered solid was washed with CH₂Cl₂. The filtrate was extracted with CH₂Cl₂, washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 100:0 to 90:10) to give the title compound **56** as a pale yellow oil (13 mg, 0.277 mmol, 79% yield). The obtained compound **56** was a mixture of keto-enol tautomers (keto-form : enol-form = 1 : 10, determined by ¹H-NMR), as similar to that reported by other researchers.

IR (ATR) ν_{\max} = 2951, 2927, 2854, 1783, 1707, 1667, 1637, 1314, 1251, 1121, 972, 838, 779 cm⁻¹;

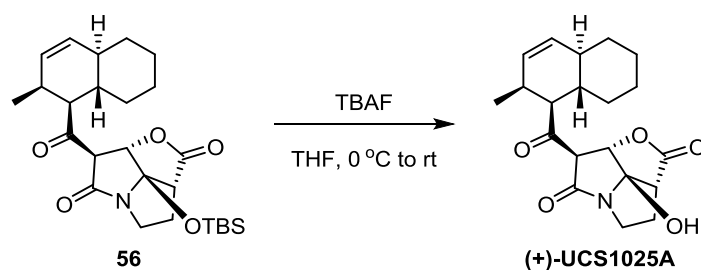
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 11.90 (br, 1H), 5.55 (ddd, *J* = 3.0, 4.8, 10.2 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.90, (ddd, *J* = 4.2, 9.0, 12.0, 1H), 3.35 (ddd, *J* = 7.2, 9.0, 12.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 4.2, 10.2 Hz, 1H), 2.61-2.67 (m, 1H), 2.57 (dd, *J* = 6.0, 10.8 Hz, 1H), 2.51-2.55 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 1H), 1.88-1.91 (m, 1H), 1.73-1.78 (m, 3H), 1.56-1.62 (m, 1H), 1.28-1.38 (m, 2H), 1.10-1.15 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H);

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 178.31, 175.79, 174.64, 131.59, 130.26, 102.97, 101.90, 81.98, 50.62, 47.45, 44.40, 42.68, 36.09, 34.77, 33.08, 31.15, 30.58, 26.66, 26.57, 25.54, 25.42, 17.95, 17.63, -3.54, -3.66;

HRMS (FAB+) *m/z* Calcd for C₂₆H₄₀NO₅Si (M+H)⁺ 474.2676, found 474.2674;

$[\alpha]_D^{24}$ +5.3° (c = 0.34, CHCl₃).

(+)-UCS1025A



To a solution of **56** (10 mg, 0.0211 mmol) in THF (0.42 mL) was added tetrabutylammonium fluoride (1.0 M in THF, 0.025 mL, 0.0253 mmol) at 0 °C. After stirring for 1 hr at ambient temperature, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with saturated aqueous ammonium chloride solution and brine. The organic layer was

dried over Na₂SO₄ and concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 90:10 to 67:33) to provide UCS1025A as a colorless amorphous (7.6 mg, 0.0211 mmol, quantitative yield). The title compound UCS1025A (**1**) was obtained as a mixture of keto-enol tautomers (keto : enol = 95 : 5, determined by ¹H-NMR), as similar to that reported by Agatsuma *et al.*^{15b}

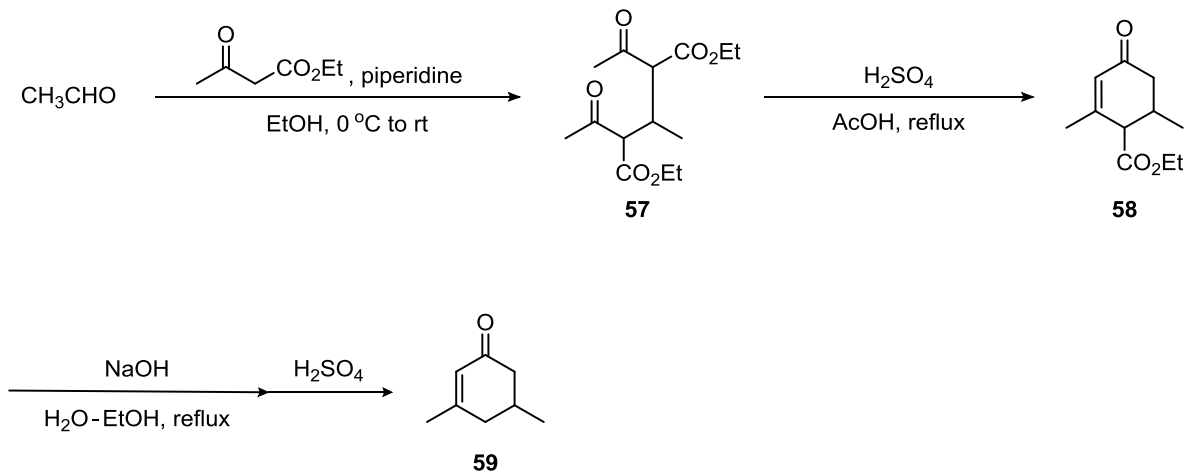
IR (ATR) ν_{\max} = 3336, 2964, 2922, 2852, 1783, 1704, 1666, 1447, 1375, 1312, 1230, 1157, 1108, 1018, 965, 914, 730 cm⁻¹;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.58 (ddd, J = 2.4, 4.8, 9.6 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H) 4.74 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.84 (ddd, J = 5.4, 9.0, 12.0, 1H), 3.36 (ddd, J = 4.8, 9.6, 12.0 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 1.8, 9.6 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 5.4, 11.4 Hz, 1H), 2.90-2.93 (m, 1H), 2.70-2.76 (m, 1H), 2.54-2.59 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 5H), 1.50-1.52 (m, 1H), 1.29-1.36 (m, 2H), 1.08-1.12 (m, 1H), 0.86-0.92 (m, 1H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 1H);

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 208.96, 174.58, 167.07, 130.66, 130.37, 101.00, 80.26, 66.36, 58.75, 47.67, 42.18, 41.78, 36.76, 32.87, 30.13, 29.96, 29.89, 26.51, 26.45, 17.59;

HRMS (EI+) m/z Calcd for C₂₀H₂₅NO₅ 359.1733, found 359.1725;

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ +49.2 ° (c = 0.12, CHCl₃), $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ +16.1 ° (c = 0.10, MeOH).

3,5-Dimethylcyclohex-2-en-1-one (**59**)⁷⁰⁾

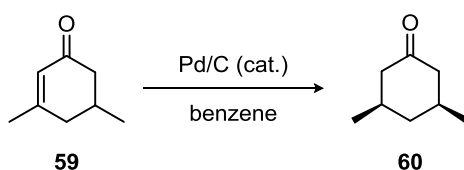
In 1 L egg-plant shaped flask is placed ethyl acetoacetate (243 mL, 1.91 mol) and acetaldehyde (53.3 mL, 953 mmol). The flask was cooled to 0°C . To the mixture was a solution of piperidine (2.4 mL) in EtOH (6.0 mL). The flasks was become cloudy in a short time, are kept in the ice bath for 6 hr. To the reaction mixture was added a solution of piperidine (1.2 mL) in EtOH (2.0 mL), and stirred further 15 hr. The addition of piperidine (2.4 mL) in EtOH (4.0 mL) is repeated once more, and the mixture was stirred for 3 hr. The mixture was allowed to warm to ambient temperature. After 2 hr, to the reaction mixture was added acetic acid (191 mL) and conc. sulfuric acid (18.5 mL). The mixture is heated under reflux for 1 hr. The precipitated yellow solid **57** was dissolved. The mixture was poured into ice water (250 mL). To the mixture was added H_2O (300 mL) and neutralized with Na_2CO_3 (70 g), and extracted with hexane/ AcOEt = 4:1 (200 mL, three times), washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue **58** was used in the next step without further purification.

In 1 L egg-plant shaped flask is placed crude ester **58**, 6 N aqueous sodium hydroxide solution (200 mL), and EtOH (20.0 mL). The flask was heated to reflux for 3 hr, and allowed to cool to 0°C . To the mixture was added 30% aqueous sulfuric acid (210 mL) slowly, and heated to reflux for 30 min. The reaction mixture was extracted with hexane/ AcOEt = 4:1 (150 mL, three times), washed with 5% aqueous sodium bicarbonate solution (150 mL) and brine dried over Na_2SO_4 and distilled under reduced pressure (bp. $70\text{--}74^\circ\text{C}$, 1000 Pa) to provide the title compound **59** as a colorless oil (79.3 g, 639 mmol, 67% yield).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.86 (brs, 1H), 2.41 (dd, $J = 3.6, 16.8$ Hz, 1H) 2.30 (dd, $J = 3.6, 16.8$ Hz, 1H), 2.16-2.23 (m, 1H), 1.99-2.05 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 198.80, 161.14, 125.63, 45.06, 39.26, 29.98, 24.28, 21.02.

(3*R*,5*S*)-3,5-Dimethylcyclohexan-1-one (60) ⁴⁵⁾

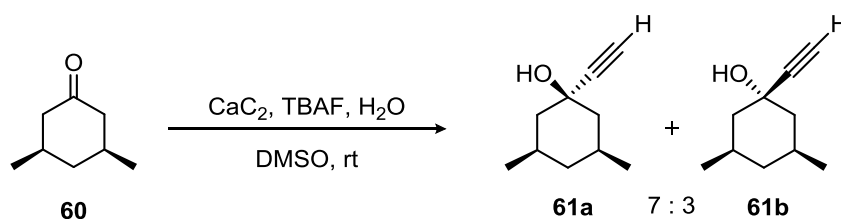


To a solution of 3,5-dimethyl-2-cyclohexeneone **59** (36.8 g, 296 mmol) in benzene (300 mL) was added 5% palladium on carbon (0.63 g, 2.96 mmol) and the resulting mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen for 48 h. The mixture was filtered through Celite and washed with further hexane and the solvent was removed *in vacuo*. The crude residue was distilled under reduced pressure (bp. 48 °C, 1000 Pa) to provide the title compound **60** as a colorless oil (31.0 g, 246 mmol, 83% yield).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 2.33 (d, $J = 11.4$ Hz, 4H), 1.78-1.97 (m, 4H), 1.02 (6H, d, $J = 6.0$ Hz);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 212.11, 49.26, 42.85, 33.22, 22.31.

(±)-(1*s*,3*R*,5*S*)-1-ethynyl-3,5-dimethylcyclohexan-1-ol (61a) and (±)-(1*r*,3*R*,5*S*)-1-ethynyl-3,5-dimethylcyclohexan-1-ol (61b)



To a flask was added calcium carbide (151 g, 2.36 mol), **60** (46.6 g, 369 mmol) in DMSO (370 mL), TBAF (1.0 M in THF, 55.4 mL, 55.4 mmol) and water (45.2 mL, 2.51 mol). The mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was filtered and washed with AcOEt and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was neutralized with 5% aqueous ammonium chloride solution, extracted with hexane/AcOEt = 4:1 and washed with water and brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄, concentrated *in vacuo*, and the crude product was purified by column chromatography (hexane/AcOEt = 95:5 to 90:10) to give the desired product **61a** as a white solid (36.2 g, 237 mmol, 64% yield) and **61b** as a colorless oil (15.5 g, 102 mmol, 28% yield).

61a: IR (ATR) ν_{\max} = 3312, 3296, 2949, 2912, 2895, 2870, 2847, 2835, 1457, 1276, 1118, 1032, 1000, 651, 618 cm⁻¹;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 2.46 (s, 1H), 2.09 (s, 1H) 1.94-1.97 (m, 2H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.62-1.66 (m, 1H), 1.10 (t, *J* = 12.0, 2H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.53 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H);

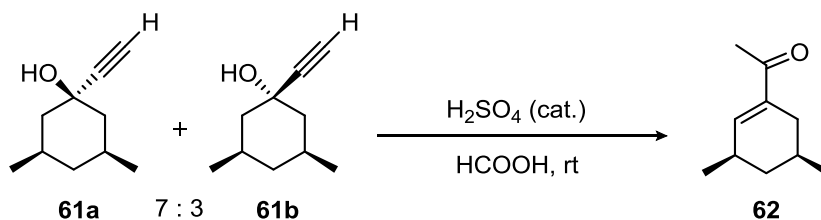
¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 87.70, 72.45, 69.49, 47.98, 42.98, 29.94, 21.81.

61b: IR (ATR) ν_{\max} = 3375, 3311, 2951, 2925, 2870, 2837, 1456, 1377, 1260, 1166, 1029, 999, 928, 629 cm⁻¹;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 2.42 (s, 1H), 1.92-1.96 (m, 2H), 1.76-1.85 (m, 2H), 1.69 (s, 1H), 1.63-1.67 (m, 1H), 1.26 (t, *J* = 12.6, 2H), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.56 (q, *J* = 12.6 Hz, 1H);

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 89.39, 69.96, 67.25, 46.73, 42.95, 26.99, 21.94.

(±)-1-((3*R*,5*S*)-3,5-Dimethylcyclohex-1-en-1-yl)ethan-1-one (62**)**



To a flask was added **61a** and **61b** (43.3 g, 285 mmol), formic acid (285 mL), followed by conc. sulfuric acid

(7.57 mL, 142 mmol) slowly at 0 °C. The flask was allowed to warm to ambient temperature. After stirring 1 hr, the flask was cooled to 0 °C, diluted with 800 mL water, extracted with hexane/AcOEt = 4:1 (150 mL, four times). The organic layer is washed with 5% aqueous sodium bicarbonate solution (200 mL) and brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography (hexane/AcOEt = 95:5 to 90:10) and distilled under reduced pressure (bp. 64-67 °C, 1200 Pa) to give the desired product **62** a as a colorless oil (21.7 g, 143 mmol, 50% yield).

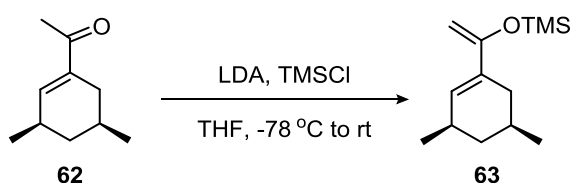
IR (ATR) ν_{\max} = 2953, 2925, 2905, 2871, 2837, 1665, 1633, 1456, 1361, 1256, 1238, 1132, 1045 cm⁻¹;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6.65 (s, 1H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.76-1.80 (m, 1H), 1.57-1.62 (m, 2H), 1.07 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.0 Hz, 1H);

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 199.62, 146.02, 138.77, 39.71, 32.59, 31.66, 28.84, 25.32, 22.05, 20.94;

HRMS (EI+) m/z Calcd for C₁₀H₁₆O 152.1201, found 152.1203.

(±)-((1-((3*R*,5*S*)-3,5-Dimethylcyclohex-1-en-1-yl)vinyl)oxy)trimethylsilane (63**)**



To a solution of diisopropylamine (22.4 mL, 159 mmol) in THF (40 mL) was added *n*-BuLi (1.41 M in hexane, 113 mL, 159 mmol) at -10 °C. The mixture stirred for 20 min., and then cooled to -78 °C, a solution of **62** (20.2 g, 133 mmol) in THF (27 mL) was added. After stirring for 20 min, to the reaction mixture was added TMSCl (21.8 mL, 172 mmol), and stirred 10 min, allowed to warm to ambient temperature. After 30 min, the mixture was diluted with hexane (100 mL) and the reaction was quenched saturated aqueous sodium bicarbonate solution, extracted with hexane (50 mL, three times). The organic layer is washed with 5% aqueous sodium bicarbonate solution (100 mL) and brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by distilled under reduced pressure (bp. 80-84 °C, 1000 Pa) to give the desired product **63** a as a colorless oil (28.9 g, 129 mmol, 97%

yield).

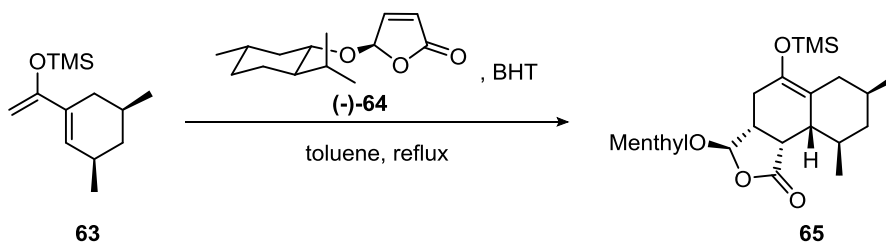
IR (ATR) ν_{\max} = 2954, 2905, 2870, 2841, 1592, 1455, 1310, 1276, 1250, 1012, 860, 838 cm^{-1} ;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.97 (brs, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 2.28-2.35 (m, 1H), 2.16-2.22 (m, 1H), 1.70-1.74 (m, 1H), 1.64-1.68 (m, 2H), 1.00 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.75 (q, J = 12.0 Hz, 1H) 0.22 (s, 9H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 156.42, 132.38, 131.29, 90.55, 40.37, 33.78, 31.80, 29.40, 22.38, 21.79, 0.05;

HRMS (EI+) m/z Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{OSi}$ 224.1596, found 224.1598.

(-)-(3R,3aR,7S,9R,9aR,9bS)-3-(((1R,2R,5R)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl)oxy)-7,9-dimethyl-5-((trimethylsilyl)oxy)-3a,4,6,7,8,9,9a,9b-octahydronaphtho[1,2-c]furan-1(3H)-one (65)



To a solution of **63** (7.06 g, 31.5 mmol) in toluene (10.5 mL) was added BHT (116 mg, 0.525 mmol) and (-)-**64** (2.50 g, 10.5 mmol). The mixture was heated to reflux for 48 hr, and cooled to ambient temperature. The solvent was removed *in vacuo*. The crude residue was purified by column chromatography (hexane/AcOEt = 100:0 to 90:10) and recrystallization from EtOH to provide the title compound **65** as a white solid (3.06 g, 6.62 mmol, 63% yield).

IR (ATR) ν_{\max} = 2953, 2923, 2867, 1780, 1775, 1682, 1456, 1246, 1114, 931, 916, 904, 844, 684 cm^{-1} ;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.21 (s, 1H), 3.53 (dt, J = 4.2, 9.0, 1H), 3.25 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.41-2.49 (m, 2H), 2.22 (dd, J = 12.0, 18.0 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.02-2.28 (m, 2H), 1.92-1.98 (m, 1H), 1.62-1.72 (m, 3H), 1.36-1.42 (m, 2H), 1.21-1.27 (m, 2H), 1.14-1.19 (m, 1H), 1.01 (d, J = 7.2 Hz, 3H),

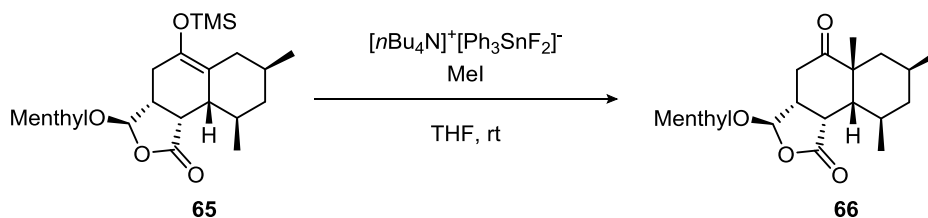
0.97-1.02 (m, 1H), 0.83-0.94 (m, 10H), 0.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.68 (q, $J = 12.6$ Hz, 1H), 0.15 (s, 9H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 174.61, 137.67, 116.75, 100.55, 75.64, 47.41, 43.72, 41.19, 39.50, 39.26, 36.30, 33.86, 31.46, 30.88, 30.44, 28.67, 25.37, 22.65, 22.05, 21.73, 20.38, 20.13, 15.09, 0.05;

HRMS (FAB+) m/z Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 463.3238, found 463.3242;

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -186.4 $^\circ$ ($c = 0.50$, CHCl_3).

(-)-(3R,3aR,5aR,7S,9R,9aR,9bS)-3-(((1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl)oxy)-5a,7,9-trimethyloctahydronaphtho[1,2-c]furan-1,5(3H,4H)-dione (66)



To a suspension of $[\text{nBu}_4\text{N}]^+[\text{Ph}_3\text{SnF}_2]^-$ (16.4 g, 26.0 mmol) in THF (35 mL) was added a solution of **65** (8.00 g, 17.3 mmol) and MeI (21.5 mL, 346 mmol) in THF (35 mL). After stirring 6 hr, the reaction was quenched with 5% aqueous sodium bicarbonate solution (150 mL) and 5% aqueous sodium thiosulfate solution, filtered and washed with hexane:AcOEt = 4:1. The filtrate was extracted with hexane:AcOEt = 4:1 (100 mL, three times), washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by column chromatography (hexane/AcOEt = 95:5 to 90:10) and recrystallization from hexane/AcOEt to provide the title compound **66** as a white solid (4.69 g, 11.6 mmol, 67% yield).

IR (ATR) ν_{max} = 2946, 2916, 2866, 2844, 1774, 1703, 1454, 1371, 1251, 1163, 1114, 963, 950, 918, 849, 663 cm^{-1} ;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.26 (s, 1H), 3.53 (dt, $J = 4.2, 9.0$, 1H), 3.25 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.68-2.72 (m, 1H), 2.59-2.63 (m, 1H), 2.50-2.56 (m, 1H), 2.48 (dd, $J = 6.6, 9.6$ Hz, 1H), 2.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.98-2.03 (m, 1H), 1.75-1.78 (m, 1H), 1.63-1.69 (m, 3H), 1.50 (dd, $J = 5.4, 11.4$, 1H), 1.35-1.39 (m, 1H), 1.19-1.23 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.99-1.09 (m, 5H), 0.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.83-0.92 (m, 9H), 0.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.58 (q, $J = 12.0$ Hz,

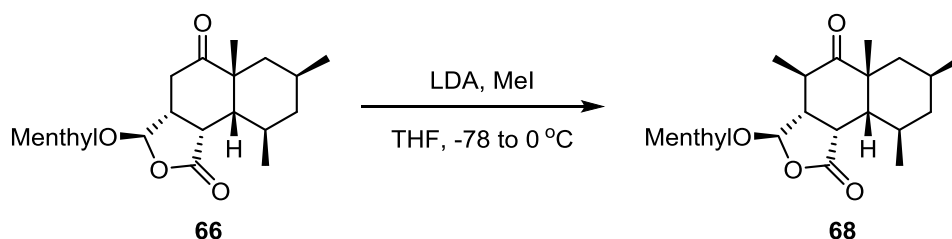
1H);

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 213.31, 175.86, 102.16, 76.30, 49.49, 49.07, 47.76, 44.90, 43.25, 42.52, 39.69, 36.30, 36.09, 34.28, 31.36, 28.20, 26.76, 25.81, 23.18, 22.54, 22.19, 20.83, 20.37, 18.80, 15.68;

HRMS (FAB+) *m/z* Calcd for C₂₅H₄₁O₄ (M+H)⁺ 405.3005, found 405.3005;

[α]_D²³ -192.7° (c = 0.46, CHCl₃).

(-)-(3R,3aR,4R,5aR,7S,9R,9aR,9bS)-3-(((1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl)oxy)-4,5a,7,9-tetramethyloctahydronaphtho[1,2-*c*]furan-1,5(3H,4H)-dione (68)



To a solution of diisopropylamine (1.81 mL, 12.9 mmol) in THF (45 mL) was added dropwise *n*-BuLi (1.41 M in hexane, 9.15 mL, 12.9 mmol) at 0 °C, and then the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. To the mixture was added dropwise a solution of **66** (2.61 g, 6.46 mmol) in THF (50 mL) at -78 °C. After stirring for 10 min, MeI (8.04 mL, 129 mmol) was added into the mixture in one portion, and was stirred for 1 hr at 0 °C. The reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution (50 mL), extracted with hexane/AcOEt = 4:1 (50 mL, three times), washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 95:5 to 75:25) and recrystallization from hexane/AcOEt to provide the title compound **68** as a white solid (2.19 g, 5.23 mmol, 81% yield).

IR (ATR) ν_{\max} = 2949, 2923, 2869, 1778, 1707, 1454, 1366, 1151, 1112, 1090, 1008, 929, 913, 712 cm⁻¹;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.42 (s, 1H), 3.55 (dt, *J* = 3.6, 9.0, 1H), 3.20 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.70 (dq, *J* = 6.0, 12.0 Hz, 1H), 2.58-2.64 (m, 1H), 2.19 (dd, *J* = 7.2, 11.4 Hz, 1H), 2.10-2.12 (m, 1H), 1.98-2.00 (m, 1H), 1.73-1.76 (m, 1H), 1.64-1.70 (m, 3H), 1.58-1.60 (m, 1H), 1.38-1.42 (m, 2H), 1.20-1.24 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.6

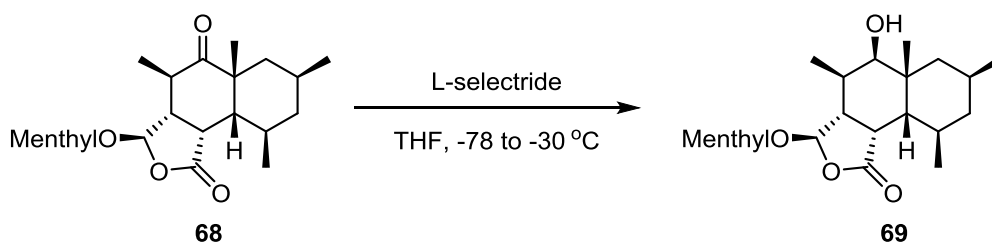
Hz, 3H), 0.98-1.03 (m, 5H), 0.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.84-0.91 (m, 8H), 0.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.55 (q, $J = 12.0$ Hz, 1H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 214.21, 175.92, 101.52, 76.30, 52.06, 49.90, 48.87, 47.74, 44.87, 42.37, 39.70, 37.87, 36.32, 34.31, 31.39, 28.26, 26.80, 25.90, 23.21, 22.65, 22.23, 20.82, 20.31, 19.26, 15.68, 13.30;

HRMS (FAB+) m/z Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 419.3164, found 419.3162;

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -169.6 $^\circ$ ($c = 0.54$, CHCl_3).

(3*R*,3*aR*,4*R*,5*R*,5*aR*,7*S*,9*R*,9*aR*,9*bS*)-5-Hydroxy-3-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)oxy)-4,5*a*,7,9-tetramethyldecahydronaphtho[1,2-*c*]furan-1(3*H*)-one (69)

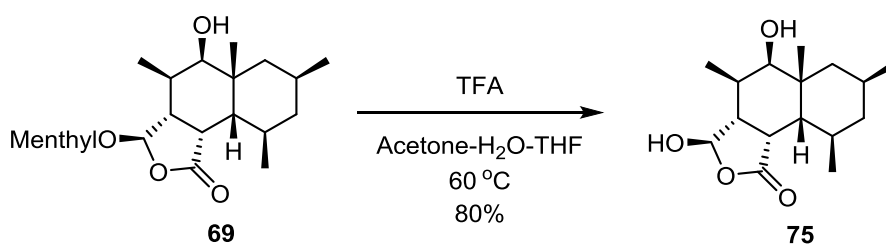


To a solution of **68** (200 mg, 0.478 mmol) in THF (4.8 mL) was added dropwise L-selectride (1.0 M in THF, 0.67 mL, 0.67 mmol) at -78°C . After 5 min, the mixture was allowed to warm to -30°C . The mixture was stirred further 2.5 hr. The mixture was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution, extracted with hexane/AcOEt = 4:1, washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 97:3) to provide the title compound **69** as a colorless amorphous (110 mg, 0.262 mmol, 60% yield).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.34 (s, 1H), 3.51 (dt, $J = 4.2, 10.8$, 1H), 3.10 (brs, 1H), 3.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.37-2.44 (m, 1H), 2.16 (dd, $J = 7.2, 12.0$ Hz, 1H), 2.07-2.11 (m, 1H), 1.98-2.03 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 2H), 1.72-1.75 (m, 1H), 1.61-1.68 (m, 2H), 1.56 (dd, $J = 6.0, 11.4$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J = 4.2$, 1H), 1.35-1.40 (m, 1H), 1.20-1.30 (m, 4H), 1.06-1.11 (m, 4H), 0.93-1.02 (m, 7H), 0.85-0.90 (m, 11H), 0.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.61 (q, $J = 12.0$ Hz, 1H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 177.23, 101.01, 78.69, 76.18, 47.76, 45.79, 45.54, 44.70, 40.85, 39.72, 39.37, 36.53, 34.37, 31.56, 31.37, 29.97, 27.63, 27.09, 25.81, 23.24, 22.82, 22.63, 22.25, 20.80, 20.27, 18.81, 16.69, 15.70, 14.10.

((3*R*,3*aR*,4*R*,5*R*,5*aR*,7*S*,9*R*,9*aR*,9*bS*)-3,5-Dihydroxy-4,5*a*,7,9-tetramethyldecahydronaphtho[1,2-*c*]furan-1(3*H*)-one (75)



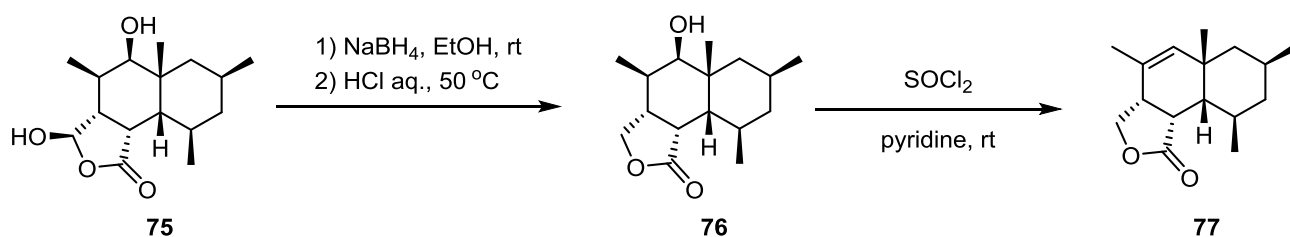
A solution of **69** (840 mg, 2.00 mmol) in acetone (16.5 mL), THF (4.2 mL), H_2O (8.3 mL), TFA (16.5 mL) were added into sealed tube. The mixture was heated to 60 °C, stirred for 3 hr, cooled to ambient temperature. The mixture was diluted ice water (50 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate solution, extracted with *i*-PrOH/ CHCl_3 = 1:4 (30 mL, three times), washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 90:10 to 67:33) to provide the title compound **75** as a white solid (452 mg, 1.60 mmol, 80% yield).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.56 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 3.0, 1H), 3.16 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.38-2.44 (m, 1H), 2.25 (dd, J = 7.2, 12.0 Hz, 1H), 1.79-1.86 (m, 2H), 1.74-1.79 (m, 1H), 1.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 6.6, 3H), 1.09-1.12 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.63 (q, J = 12.0 Hz, 1H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 177.22, 99.34, 78.67, 45.82, 45.54, 44.66, 40.79, 39.37, 35.87, 29.89, 27.66, 27.10, 22.80, 20.37, 18.77, 16.69.

(3a*S*,5a*R*,7*S*,9*R*,9a*R*,9b*S*)-4,5a,7,9-Tetramethyl-3a,5a,6,7,8,9,9a,9b-octahydronaphtho[1,2-*c*]furan-1(3*H*)-one

(77)



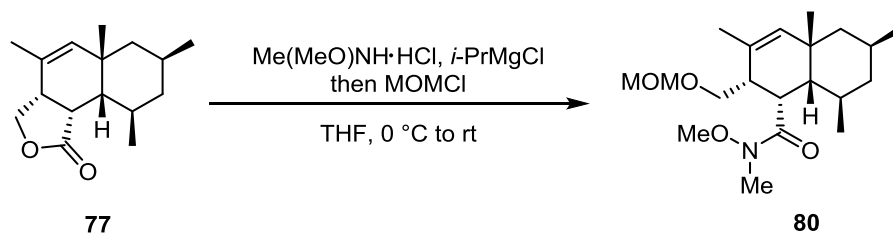
To a solution of **75** (460 mg, 1.63 mmol) in EtOH (16 mL) was added NaBH₄ (123 mg, 3.26 mmol) slowly. After stirring for 30 min, 1 N hydrochloric acid EtOH solution (8.0 mL) was added into the reaction mixture. The mixture was heated to 50 °C, and stirred for 30 min. The reaction was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (8.0 mL), extracted with AcOEt (30 mL, four times), washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The crude residue **76** was used in the next step without further purification.

To a solution of crude residue **76** in pyridine (8.1 mL) was added SOCl₂ (0.709 mL, 9.78 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature, and stirred for 30 min. After the mixture was cooled to 0 °C, the reaction was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (5.0 mL), extracted with hexane/AcOEt = 4:1 (10 mL, three times), washed with 5% aqueous ammonium chloride solution (10 mL) and 5% aqueous sodium bicarbonate solution (10 mL), and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 90:10 to 75:25) to provide the title compound **77** as a white solid (336 mg, 1.35 mmol, 83% yield).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.42 (s, 1H), 4.36 (t, *J* = 3.6, 1H), 4.20 (dd, *J* = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J* = 5.4, 9.0 Hz, 1H), 3.00 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.33-2.42 (m, 1H), 1.77-1.80 (m, 2H), 1.71-1.76 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.36-1.40 (m, 1H), 1.20 (dd, *J* = 5.4, 11.4, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.82-0.86 (m, 4H), 0.61 (q, *J* = 12.6 Hz, 1H);

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 178.33, 138.04, 128.40, 69.98, 50.21, 48.49, 45.87, 40.33, 37.14, 35.47, 27.79, 27.28, 22.57, 22.17, 21.17, 20.17.

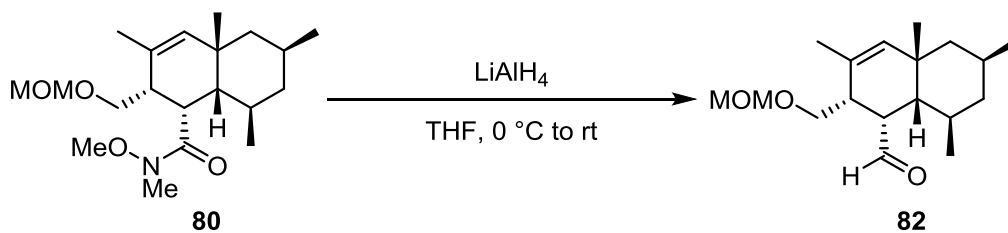
(1S,2S,4aR,6S,8R,8aR)-N-Methoxy-2-((methoxymethoxy)methyl)-N,3,4a,6,8-pentamethyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxamide (80)



To a flask was added Me(MeO)NH hydrochloride (259 mg, 2.66 mmol) and dried *in vacuo* for 30 min. A solution of **77** (220 mg, 0.887 mmol) in THF (8.90 mL) was added into the flask at 0 °C and dropwise *i*-PrMgCl (1.05 M in THF, 4.98 mL, 5.23 mmol). After stirred 5 min at the same temperature, MOMCl (0.54 ml, 7.09 mmol) was added into the reaction mixture. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C and for 4 hr at ambient temperature. The mixture was diluted with hexane, and wash with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, extracted with hexane/AcOEt = 3:1. The organic layer was washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography (hexane/AcOEt = 97:3 to 90:10) to give the desired product **80** (133 mg, 0.425 mmol, 43% yield).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.20 (s, 1H), 4.57 (dd, *J* = 6.6, 9.0 Hz, 2H), 3.80 (dd, *J* = 5.4, 9.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 3.6, 11.4 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.68-2.70 (m, 1H), 1.68-1.78 (m, 6H), 1.32-1.37 (m, 1H), 1.30 (dd, *J* = 3.6, 11.6 Hz, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.77 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.54 (q, *J* = 10.8 Hz, 1H).

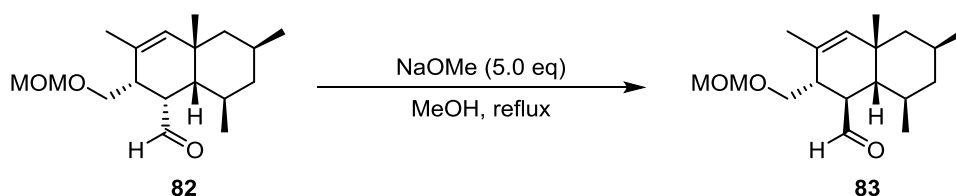
(1S,2S,4aR,6S,8R,8aR)-2-((Methoxymethoxy)methyl)-3,4a,6,8-tetramethyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalene-1-carbaldehyde (82)



To a solution of **80** (21 mg, 0.059 mmol) in THF (0.25 mL) was added LiAlH_4 (4.5 mg, 0.117 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 15 min, and allowed to warm to ambient temperature. After stirred 45 min, the reaction was quenched with saturated aqueous potassium sodium tartrate solution at 0 °C, and extracted with hexane/AcOEt = 4 : 1, washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 97:3) to provide the title compound **82** (14 mg, 0.047 mmol, 80% yield).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.34 (brs, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.80 (dd, J = 7.8, 10.2 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 4.8, 9.6 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.01 (dd, J = 4.2, 9.6 Hz, 1H), 2.63-2.65 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.39 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 1H), 1.35 (dd, J = 4.2, 11.6 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.82-0.90 (m, 5H), 0.62 (q, J = 10.8 Hz, 1H).

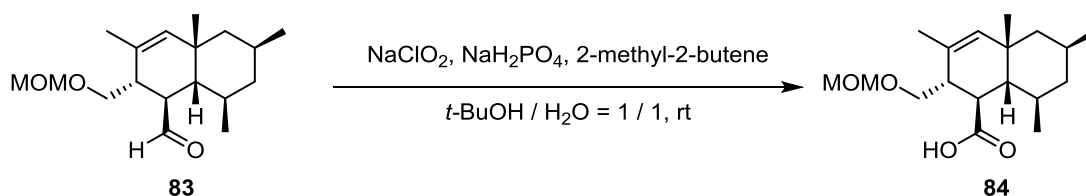
(1R,2S,4aR,6S,8R,8aR)-2-((Methoxymethoxy)methyl)-3,4a,6,8-tetramethyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalene-1-carbaldehyde (83)



To a solution of **82** (79 mg, 0.27 mmol) in MeOH (27 mL) was added NaOMe (0.5 M in MeOH, 0.27 mL, 1.3 mmol). The mixture was heated to reflux. After stirring for 40 hr, the mixture was cooled to 0 °C, and saturated aqueous ammonium chloride solution, extracted with hexane/AcOEt = 1 : 1, washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The crude residue **83** was used in the next step without further purification.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 9.65 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.40 (brs, 1H), 4.56 (dd, $J = 6.6, 10.8$ Hz, 2H), 3.59 (dd, $J = 4.2, 9.6$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 3.6, 10.2$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.60-2.63 (m, 1H), 2.21-2.23 (m, 1H), 1.68-1.72 (m, 5H), 0.96 (s, 3H), 0.80-0.90 (m, 10H), 0.69 (q, $J = 12.0$ Hz, 1H).

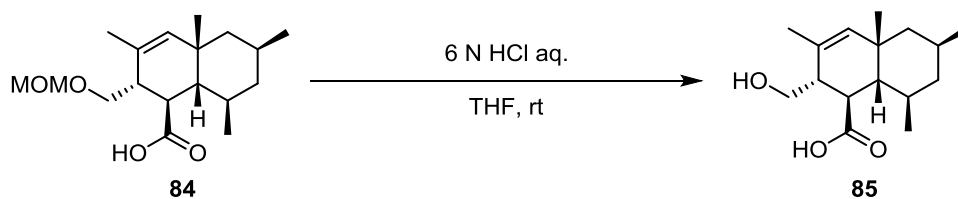
(1R,2S,4aR,6S,8R,8aR)-2-((Methoxymethoxy)methyl)-3,4a,6,8-tetramethyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylic acid (84)



To a solution of crude **83** (20 mg, 0.068 mmol) in $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (0.6 mL, 1 : 1) was added 2-methyl-2-butene (0.30 mL, 2.7 mmol). The mixture was cooled to 0°C , NaClO_2 (50 mg, 0.54 mol) and NaH_2PO_4 (65 mg, 0.54 mmol) were added into the solution successively. After stirring for 12 hr at ambient temperature, the mixture was diluted with 5% aqueous sodium bicarbonate solution, and extracted with hexane/ $\text{AcOEt} = 1 : 1$, washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/ $\text{AcOEt} = 90:10$) to provide the title compound **84** (16 mg, 0.052 mmol, 76% yield, over two steps).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.34 (s, 1H), 3.60 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 3.67 (dd, $J = 4.2, 10.2$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 3.0, 8.4$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.71 (dd, $J = 9.6, 12.0$ Hz, 1H), 2.48 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.60-1.70 (m, 6H), 1.40-1.44 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.90-0.93 (m, 4H), 0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.72 (q, $J = 12.6$ Hz, 1H).

(1R,2S,4aR,6S,8R,8aR)-2-((Methoxymethoxy)methyl)-3,4a,6,8-tetramethyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylic acid (85)

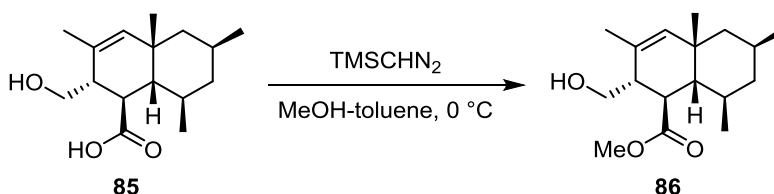


To a solution of **84** (16 mg, 0.052 mmol) in THF (1.3 mL) was added 6 N hydrochloric acid (1.3 mL). After stirring for 5 hr, the mixture was back-extracted with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, and acidified with 3 N hydrochloric acid, extracted with AcOEt, washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 90:10 to 75:25) to provide the title compound **85** (13 mg, 0.047 mmol, 97% yield).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.43 (s, 1H), 3.79 (dd, *J* = 4.2, 11.6 Hz, 1H), 3.68-3.72 (m, 1H), 2.68 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.44 (brs, 1H), 1.60-1.70 (m, 7H), 1.40-1.44 (m, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.86-0.91 (m, 5H), 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.72 (q, *J* = 12.6 Hz, 1H);

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 184.43, 139.04, 127.68, 62.39, 49.23, 48.93, 48.05, 46.63, 44.98, 35.54, 31.99, 26.96, 22.50, 21.48, 20.97, 20.20.

(1R,2S,4aR,6S,8R,8aR)-2-(hydroxymethyl)-3,4a,6,8-tetramethyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylate (86)



To a solution of **85** (26 mg, 0.10 mmol) in MeOH-Toluene (2.0 mL) was added 0.6 M trimethylsilyldiazomethane (2.0 mL, 0.118 mmol) at 0 °C. After stirring for 15 min, the mixture was concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 97:3 to 83:17) to provide the title compound **86** (24 mg, 0.087 mmol, 95% yield) as a colorless oil.

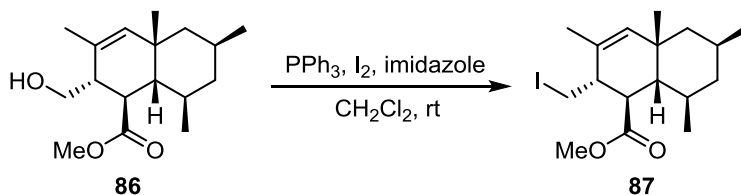
IR (ATR) ν_{\max} = 3463, 2948, 2905, 2838, 1733, 1454, 1434, 1379, 1250, 1193, 1162, 1049, 907, 842⁻¹;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.42 (s, 1H), 3.77 (dd, J = 4.2, 11.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.58 (dd, J = 3.0, 11.4 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 7.8, 12.0 Hz, 1H), 2.39-2.43 (brs, 1H), 1.68-1.74 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.58-1.64 (m, 2H), 1.37-1.43 (m, 2H), 0.89-0.94 (m, 1H), 0.93 (s, 3H);

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 178.73, 139.09, 127.80, 62.22, 51.62, 49.40, 48.93, 48.19, 46.69, 44.80, 35.69, 31.70, 26.96, 22.51, 21.50, 20.84, 20.11.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -15.9° (c = 0.246, CHCl₃).

(1R,2S,4aR,6S,8R,8aR)-2-(iodomethyl)-3,4a,6,8-tetramethyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylate (87)



To a solution of PPh₃ (16 mg, 0.061 mmol) and iodine (14 mg, 0.055 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) was added **86** (8.6 mg, 0.031 mmol) and imidazole (3.8 mg, 0.055 mmol). After stirring for 6 hr, the reaction was quenched with 5% aqueous ammonium chloride, and extracted with CH₂Cl₂, washed with 5% aqueous sodium thiosulfate solution, water, and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/AcOEt = 97:3) to provide the title compound **87** (11 mg, 0.027 mmol, 89% yield) as a colorless oil.

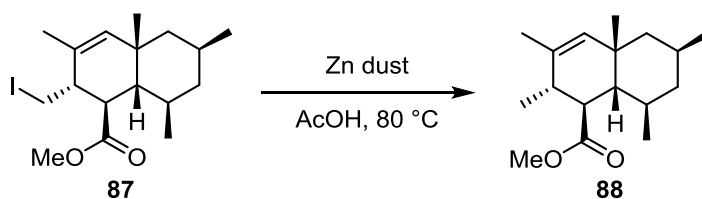
IR (ATR) ν_{\max} = 2948, 2909, 1734, 1456, 1379, 1297, 1226, 1151⁻¹;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.38 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.43 (dd, J = 3.0, 10.2 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 2.4, 10.8 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 2.28-2.31 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.61-1.65 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.43-1.39 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.89 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 0.83 (d, J = 6.0 Hz), 0.76 (d, J = 6.6 Hz), 0.71 (m, 1H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 177.65, 138.17, 128.64, 51.77, 49.37, 48.71, 47.50, 46.82, 45.69, 36.39, 31.11, 26.85, 22.51, 21.93, 20.18, 19.96, 12.42.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -113.2° ($c = 0.050$, CHCl_3).

(1S,2S,4aR,6S,8R,8aR)-2,3,4a,6,8-pentamethyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylate (88)



To a solution of **87** (7.7 mg, 0.020 mmol) in AcOH (1.0 mL) was added Zn dust (25.8 mg, 0.395 mmol). The mixture was heated to 80 °C. After stirring for 22 hr, the mixture was cooled to ambient temperature, and filtered through Celite and rinsed with AcOEt. The filtrate was wash with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and saturated aqueous sodium thiosulfate solution and water, and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane) to provide the title compound **88** (3.4 mg, 0.0128 mmol, 64% yield).

IR (ATR) ν_{max} = 2949, 2911, 1738, 1457, 1433, 1378, 1249, 1190, 1162, 1036, 841^{-1} ;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.18 (brs, 1H), 2.32-2.22 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.43-1.38 (m, 1H), 1.34-1.38 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 1.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.88-0.93 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.74-0.68 (m, 1H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 178.54, 134.72, 132.64, 51.44, 49.82, 48.95, 46.81, 40.21, 36.01, 31.60, 29.69, 27.02, 22.56, 21.90, 20.97, 20.17, 18.54.

HRMS (FAB+) m/z Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 265.2169, found 265.2167;

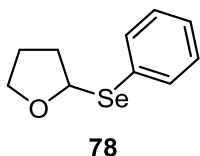
$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -18.3° ($c = 0.070$, CHCl_3).

第四章

General procedure for phenylselenylation of ethers using diphenyl diselenide-tributylphosphine-molecular oxygen system

Under shielding the light and Ar atmosphere, diphenyl diselenide (312 mg, 1.00 mmol, 0.50 eq.), ether (100 mmol, 50 eq.), and tributylphosphine (0.493 mL, 2.00 mmol, 1.0 eq.) were added to oven-dried reaction flask with magnetic stirring bar, and the reaction flask was made under oxygen atmosphere. After that, tributylphosphine (0.493 mL, 2.00 mmol, 1.0 eq.) was added every 1 hr to the solution, until the complete consumption of diphenyl diselenide. The reaction was quenched with 5% aqueous sodium thiosulfate solution (8.0 mL) and extracted with hexane/ethyl acetate = 4:1 (5.0 mL, three times), washed with water (10 mL, two times) and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/ethyl acetate) to provide the desired phenylselenylated ethers.

(±)-2-(Phenylselanyl)tetrahydrofuran (**78**)^{22a)}

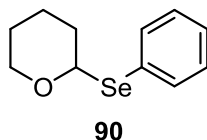


Colorless oil; 432 mg, 1.90 mmol, 95% yield;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 7.61-7.63 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 3H), 5.95 (dd, *J* = 3.6, 7.2 Hz, 1H), 4.04 (dt, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 3.94 (dt, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 2.35-2.42 (m, 1H), 2.08-2.13 (m, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 1H);

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ = 133.73, 130.53, 128.86, 127.15, 84.44, 67.45, 33.57, 24.49.

(±)-2-(Phenylselanyl)tetrahydro-2*H*-pyran (**90**)^{22a)}

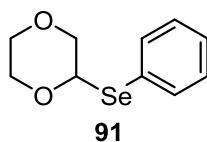


Colorless oil; 391 mg, 1.62 mmol, 81% yield;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.57-7.60 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 3H), 5.69 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.14-4.18 (m, 1H), 3.65-3.69 (m, 1H), 2.09-2.14 (m, 1H), 1.97-2.02 (m, 1H), 1.75-1.82 (m, 1H), 1.63-1.71 (m, 3H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 133.52, 130.43, 128.91, 127.07, 84.73, 67.30, 32.75, 25.68, 21.45.

(±)-2-(Phenylselanyl)-1,4-dioxane (91) ^{22a)}

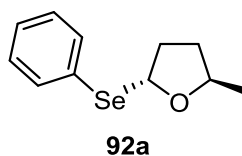


Colorless oil; 446 mg, 1.83 mmol, 92% yield;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.60-7.62 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 3H), 5.48 (dd, J = 2.4, 4.2 Hz, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 3.0, 12.0 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 3.6, 11.4 Hz, 1H), 3.72-3.79 (m, 2H), 3.66-3.69 (m, 1H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 133.86, 129.25, 129.04, 127.53, 81.74, 71.08, 66.73, 63.67.

(±)-(2*S*,5*S*)-2-Methyl-5-(phenylselanyl)tetrahydrofuran (92a) ⁷²⁾

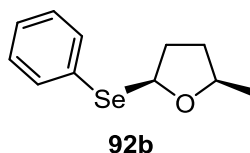


Pale yellow oil; 188 mg, 0.800 mmol, 39% yield;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.61-7.63 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 3H), 5.99 (dd, J = 3.6, 7.2 Hz, 1H), 4.31-4.36 (m, 1H), 2.45-2.52 (m, 1H), 2.06-2.12 (m, 2H), 1.41-1.47 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 133.52, 130.98, 128.88, 127.05, 84.51, 74.82, 33.97, 32.09, 19.96.

(±)-(2*S*,5*R*)-2-Methyl-5-(phenylselanyl)tetrahydrofuran (**92b**)⁷²⁾

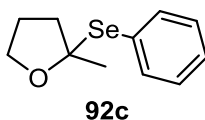


Colorless oil; 149 mg, 0.620 mmol, 31% yield;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.62-7.64 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 3H), 5.78 (dd, J = 2.4, 6.6 Hz, 1H), 4.20-4.24 (m, 1H), 2.35-2.42 (m, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.03-2.08 (m, 1H), 1.66-1.73 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 134.34, 130.24, 128.88, 127.31, 83.66, 78.22, 35.00, 32.48, 21.89.

(±)-2-Methyl-2-(phenylselanyl)tetrahydrofuran (**92c**)⁷²⁾

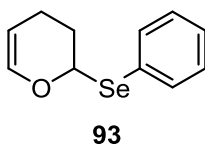


Pale yellow oil; 96 mg, 0.400 mmol, 20% yield;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.60-7.64 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 3H), 4.11 (dt, J = 6.6, 7.8 Hz, 1H), 3.99-4.03 (m, 1H), 2.25-2.29 (m, 1H), 2.09-2.12 (m, 1H), 1.96-2.01 (m, 1H), 1.90-1.95 (m, 1H), 1.73 (s, 3H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 132.34, 129.68, 128.63, 127.3, 90.43, 68.30, 30.39, 29.85, 18.84.

(±)-2-(Phenylselanyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyran (**93**)



Colorless oil; 108 mg, 0.900 mmol, 45% yield;

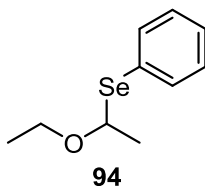
IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 2955, 2923, 2853, 1724, 1053, 734, 689 \text{ cm}^{-1}$;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.62\text{-}7.64$ (m, 2H), 7.27-7.29 (m, 3H), 6.28 (dt, $J = 1.2, 6.6$ Hz, 1H), 3.92 (dt, $J = 1.2, 9.6$ Hz, 1H), 4.91-4.93 (m, 1H), 2.22-2.32 (m, 2H), 2.17-2.22 (m, 1H), 2.06-2.10 (m, 1H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 141.25, 134.16, 129.47, 129.03, 127.56, 101.97, 80.23, 28.85, 18.04$.

HRMS (EI+) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{OSe} (\text{M})^+$ 240.0053, found 240.0055.

(±)-(1-Ethoxyethyl)(phenyl)selane (94) ⁷¹⁾

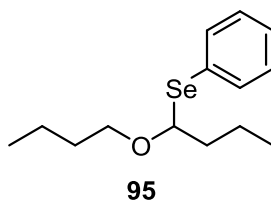


Pale yellow oil; 371 mg, 1.62 mmol, 81% yield;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.56\text{-}7.58$ (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 3H), 5.13 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.92 (dq, $J = 6.6, 9.0$ Hz, 1H), 3.43 (dq, $J = 7.2, 9.6$ Hz, 1H), 1.69 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 135.65, 128.79, 128.37, 127.55, 82.85, 64.88, 24.43, 14.68$.

(±)-(1-Butoxybutyl)(phenyl)selane (95)



Pale yellow oil; 462 mg, 1.62 mmol, 81% yield;

IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 2958, 2932, 1115, 1083, 1071, 736, 691 \text{ cm}^{-1}$;

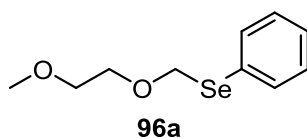
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.56\text{-}7.58$ (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 3H), 4.98 (dd, $J = 5.4, 7.2$ Hz, 1H), 3.88 (dt, $J = 6.6, 9.6$ Hz, 1H), 3.34 (dt, $J = 6.6, 9.0$ Hz, 1H), 1.81-1.92 (m, 2H), 1.54-1.59 (m, 2H), 1.44-1.51 (m, 2H), 1.34-1.41

(m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.89 (t $J = 7.2$ Hz, 3H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 133.46, 128.93, 128.80, 127.42, 88.50, 69.38, 39.84, 31.29, 20.03, 19.45, 13.86, 13.52$;

HRMS (EI+) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{OSe}$ (M) $^+$ 286.0836, found 286.0840.

((2-Methoxyethoxy)methyl)(phenyl)selane (96a)



White solid; 305 mg, 1.25 mmol, 62% yield;

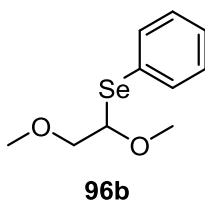
IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 2923, 1478, 1067, 802, 691, 591$ cm^{-1} ;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.53\text{-}7.60$ (m, 2H), 7.25-7.27 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 3.74 (dt, $J = 3.6, 4.8$ Hz, 2H), 3.57 (dt, $J = 3.6, 4.8$ Hz, 2H), 3.38 (s, 3H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 132.89, 130.67, 129.06, 127.11, 73.12, 71.31, 68.46, 59.02$;

HRMS (EI+) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Se}$ (M) $^+$ 246.0159, found 246.0167.

(±)-(1,2-Dimethoxyethyl)(phenyl)selane (96b)



White solid; 139 mg, 0.566 mmol, 28% yield;

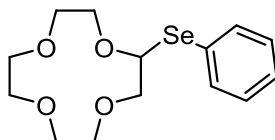
IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 2927, 1057, 861, 799, 739, 692$ cm^{-1} ;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.58\text{-}7.60$ (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 3H), 5.00 (dd, $J = 3.6, 8.4$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 3.0, 7.8$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 7.8, 10.2$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.37 (s, 3H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 135.53, 129.01, 127.88, 127.82, 87.76, 75.96, 59.04, 57.67;

HRMS (EI+) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Se}$ (M) $^+$ 246.0159, found 246.0167.

(±)- 2-(Phenylselanyl)-1,4,7,10-tetraoxacyclododecane (97)



Colorless oil; 437 mg, 1.32 mmol, 66% yield;

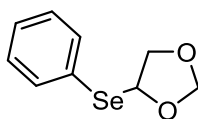
IR (ATR) ν_{max} = 2909, 2858, 1122, 1087, 1059, 1021, 741, 693 cm^{-1} ;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.24-7.31 (m, 3H), 5.36 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H),

3.77-3.92 (m, 5H), 3.59-3.72 (m, 9H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 135.70, 128.95, 127.86, 127.29, 85.93, 74.75, 70.91, 70.38, 70.37, 70.28, 70.02, 69.77.

(±)-4-(phenylselanyl)-1,3-dioxolane (99a)



99a

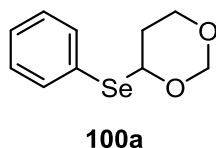
Colorless oil; 137 mg, 0.600 mmol, 30% yield;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.64-7.66 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 3H), 5.85 (dd, J = 4.8, 6.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H),

5.03 (s, 1H), 4.32 (dd, J = 6.6, 9.0 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 4.8, 9.0 Hz, 1H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 134.28, 129.18, 128.91, 127.95, 94.14, 79.51, 70.65.

(±)-4-(phenylselanyl)-1,3-dioxane (100a)

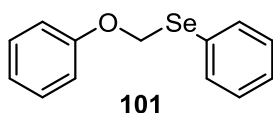


Colorless oil; 165 mg, 0.680 mmol, 34% yield;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.58-7.60 (m, 2H), 7.27-7.29 (m, 3H), 5.72 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.00-4.05 (m, 1H), 3.88-3.92 (m, 1H), 2.35-2.39 (m, 1H), 1.98-2.03 (m, 1H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 134.02, 129.61, 129.11, 127.71, 90.33, 81.02, 65.10, 32.48.

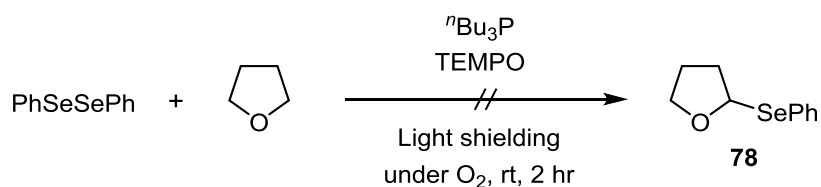
(phenoxyethyl)(phenyl)selane (101)



Colorless oil; 132 mg, 0.500 mmol, 25% yield;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.60-7.62 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 3H), 6.90-7.05 (m, 3H), 5.70 (s, 2H).

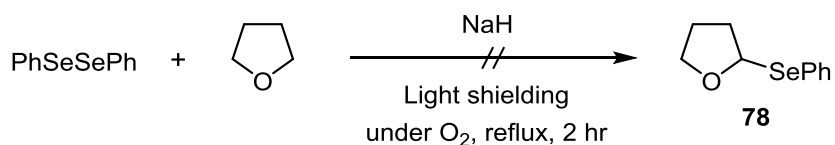
Reaction mechanism study with TEMPO



Under shielding the light and Ar atmosphere, diphenyl diselenide (312 mg, 1.00 mmol, 0.50 eq.), tetrahydrofuran (8.10 mL, 100 mmol, 50 eq.), TEMPO (313 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq.) and tributylphosphine (0.247 mL, 1.00 mmol, 0.5 eq.) were added to oven-dried reaction flask with magnetic stirring bar, and the reaction flask was made under

oxygen atmosphere. After stirring for 2 hr at ambient temperature, no desired product **78** was detected by TLC and ^1H - and ^{13}C -NMR spectroscopy.

Reaction mechanism study using diphenyl diselenide-NaH system



Under shielding the light and Ar atmosphere, diphenyl diselenide (156 mg, 0.50 mmol, 0.50 eq.), tetrahydrofuran (8.10 mL, 100 mmol, 100 eq.), and NaH (24.0 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) were added to oven-dried reaction flask with magnetic stirring bar, and the reaction flask was made under oxygen atmosphere. After stirring for 2 hr under reflux, no desired product **78** was detected by TLC and ^1H - and ^{13}C -NMR spectroscopy

引用文献

- 1) (a) Potashman, M. H.; Duggan, M. E. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1231-1246. (b) Robertson, J. G. *Biochemistry* **2005**, *44*, 5561-5571.
- 2) Singh, J.; Petter, R. C.; Baillie, T. A.; Whitty, A. *Nature Rev. Drug Discov.* **2011**, *10*, 307-317.
- 3) Vane, J. R. *Nat. New. Biol.* **1971**, *231*, 232-235.
- 4) (a) Figala, V.; Klemm, K.; Kohl, B.; Kruger, U.; Rainer, G.; Schaefer, H.; Senn-Bilfinger, J.; Sturm, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 125-127. (b) Lindberg, P.; Nordberg, P.; Alming, T.; Brandstrom, A.; Wallmark, B.; *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1329-1340.
- 5) Lindberg, P.; Brandstrom, A.; Wallmark, B. *TIPS*, **1987**, *8*, 399-402.
- 6) Barker, A. J.; Gibson, K. H.; Grundy, W.; Godfrey, A. A.; Barlow, J. J.; Healy, M. P.; Woodburn, J. R.; Ashton, S. E.; Curry, B. J.; Scarlett, L.; Henthorn, L.; Richards, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1911-1914.
- 7) Fry, D. W.; Kraker, A. J.; McMichael, A.; Ambrosio, L. A.; Nelson, J. M.; Leopold, W. R.; Connors, R. W.; Bridges, A. J. *Science* **1994**, *265*, 1093-1095.
- 8) Fry, D. W.; Bridges, A. J.; Denny, W. A.; Doherty, A.; Greis, K. D.; Hicks, J. L.; Hook, K.; Keller, P. R.; Leopold, W. R.; Loo, J. A.; Mcnamara, D. L.; Nelson, J. M.; Sherwood, V.; Smaill, J. B.; Trumpp-Kallmeyer, S.; Dobrusin, E. M.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 12022-12027.
- 9) Solca, F.; Dahl, G.; Zoephel, A.; Bader, G.; Sanderson, M.; Klein, C.; Kraemer, O.; Himmelsbach, F.; Haakma, E.; Adolf, G. R. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2012**, *343*, 342-350.
- 10) Pan, Z.; Scheerens, H.; Li, S.-J.; Schultz, B. E.; Sprengeler, P. A.; Burrill, L. C.; Mendonca, R. V.; Sweeney, M. D.; Scott, K. C. K.; Grothaus, P. G.; Jeffery, D. A.; Spoerke, J. M.; Honigberg, L. A.; Young, P. R.; Dalrymple, S. A.; Palmer, J. T. *ChemMedChem.* **2007**, *2*, 58-61.
- 11) Serafimova, I. M.; Pufall, M. A.; Krishnan, S.; Duda, K.; Cohen, M. S.; Maglathlin, R. L.; McFarland, J. M.; Miller, R. M.; Frödin, M.; Taunton, J. *Nat. Chem. Biol.*, **2012**, *8*, 471-476.
- 12) Miller, R. M.; Paavilainen, V. O.; Krishnan, S.; Serafimova, I. M.; Taunton, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5298-5301.
- 13) Chen, J. L.-Y.; Sperry, J.; Ip, N. Y.; Brimble, M. A. *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 229-245.
- 14) Nozawa, K.; Nakajima, S. *J. Nat. Prod.* **1979**, *42*, 374-377.
- 15) (a) Nakai, R.; Ogawa, H.; Asai, A.; Ando, K.; Agatsuma, T.; Matsumiya, S.; Akinaga, S.; Yamashita, Y.; Mizukami, T. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 294-296. (b) Agatsuma, T.; Akama, T.; Nara, S.; Matsumiya, S.; Nakai, R.; Ogawa, H.; Otaki, S.; Ikeda, S.; Saitoh, Y.; Kanda, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4387-4390.
- 16) Sugie, Y.; Hirai, H.; Kachi-Tonai, H.; Kim, Y.-J.; Kojima, Y.; Shiomi, Y.; Sugiura, A.; Sugiura, A.; Suzuki, Y.

- Yoshikawa, N.; Brennan, L.; Duignan, J.; Huang, L. H.; Sutcliffe, J.; Kojima, N. *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 917-925.
- 17) Nogawa, T.; Kawatani, M.; Uramoto, M.; Okano, A.; Aono, H.; Futamura, Y.; Koshino, H.; Takahashi, S.; Osada, H. *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 621-623.
- 18) Akama, T.; Asai, A.; Agatsuma, T.; Nara, S.; Yamashita, Y.; Minakami, T.; Ikeda, S.; Saito, Y.; Kanda, Y. WO2001-02904, **2001**.
- 19) (a) Remion, J.; Dumont, W.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1385-1388. (b) Brattesani, D. N.; Heathcock, C. H. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, *26*, 2279-2282.
- 20) Grieco, P. A.; Nishizawa, M.; Burke, S. D.; Marinovic, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1612-1613
- 21) (a) Goldsmith, D. J.; Liotta, D. C.; Volmer, M.; Hoekstar, W.; Waykole, L. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4873-4880. (b) Nishiyama, Y.; Yamamoto, H.; Nakata, S.; Ishii, Y. *Chem. Lett.* **1993**, 841-844. (c) Tiecco, H.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Chianelli, O.; Bartoli, D. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2273-2282. (d) Urabe, D.; Yamaguchi, H.; Someya, A.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3842-3845. (e) Urabe, D.; Yamaguchi, H.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4778-4781. (f) Temperini, A.; Terlizzi, R.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Synlett* **2009**, *15*, 2429-2432. (g) Renaud, P.; Abazi, S. *Synthesis* **1996**, 253-258.
- 22) (a) Tingoli, M.; Temperini, A.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Synlett* **1995**, 1129-1230. (b) Barton, D. H. R.; Li, T. *Chem. Commun.* **1998**, 821-822. (c) Barton, D. H. R.; Lalic, G.; Smith, J. A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1725-1734.
- 23) Lambert, T. H.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 426-427.
- 24) Hoye, T. R.; Dvornikovs, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2550-2551.
- 25) de Figueiredo, R. M.; Fröhlich, R.; Christmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2883-2886.
- 26) Uchida, K.; Ogawa, T.; Yasuda, Y.; Mimura, H.; Fujimoto, T.; Fukuyama, T.; Wakimoto, T.; Asakawa, T.; Hamashima, Y.; Kan, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12850-12853.
- 27) Hoye, T. R.; Dvornikovs, V.; Sizova, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5191-5194.
- 28) Nicolaou, K. C.; Shah, A. A.; Korman, H.; Khan, T.; Shi, L.; Worawalai, W.; Theodorakis, E. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9203-9208.
- 29) Brown, E.; Robin, J.-P.; Dhal, R. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2569-2579.
- 30) Lampe, J. W.; Chou, Y.-L.; Hanna, R. G.; Di Meo, S. V.; Erhardt, P. W.; Hagedorn, A. A.; Ingebretsen, W. R.; Cantor, E.; *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1041-1047.
- 31) (a) Johnson, C. R.; McCants, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1109-1114. (b) Ponticello, G. S.; Hartman, R. D.; Lumma, W. C.; Baldwin, J. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3080-3082. (c) Rich, D. H.; Tam, J. P. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3815-3820.
- 32) Montazerzohori, M.; Joohari, S.; Karami, B.; Haghghat, N. *Molecules* **2007**, *12*, 694-702.
- 33) Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936-3938.

- 34) Shibuya, M.; Sato, T.; Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 1739-1741.
- 35) Mazitschek, R.; Mülbaier, M.; Giannis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4059-4061.
- 36) (a) Wallace, T. J.; Schriesheim, A. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1514-1516. (b) Joshi, A. V.; Bhusare, S.; Baidossi, M.; Qafisheh, N.; Sasson, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3583-3585.
- 37) Paintner, F. F.; Bauschke, G.; Polborn, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2549-2552.
- 38) Hagiwara, H.; Kobayashi, K.; Miya, S.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Ando, M.; Okamoto, T.; Kobayashi, M.; Yamamoto, I.; Ohtsubo, S.; Kato, M.; Uda, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5969-5976.
- 39) Wilson, R. M.; Jen, W. S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11616-11617.
- 40) Hagiwara, H.; Nakano, T.; Uda, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 3110-3112.
- 41) Heravi, M. M.; Zadsirjan, V. *Tetrahedron Asymm.* **2013**, *24*, 1149-1188.
- 42) Nicolaou, K. C.; Pulukuri, K. K.; Rigol, S.; Buchman, M.; Shah, A. A.; Cen, N.; McCurry, M. D.; Beabout, K.; Shamoo, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 15868-15877.
- 43) 村田茂穂, 生化学, **2008**, *80*, 719-732.
- 44) de Jong, J. C.; Jansen, J. F. G. A.; Feringa, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *21*, 3047-3050.
- 45) Sugimura, H.; Uchida, Y. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 352-353.
- 46) Hosseini, A.; Seidel, D.; Miska, A.; Schreiner, P. R. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2808-2811.
- 47) Hogrefe, R. I.; McCaffrey, A. P.; Borozdina, L. U.; McCampbell, E. S.; Vaghefi, M. M. *Nucleic Acids Res.* **1993**, *21*, 4739-4741.
- 48) (a) Gingras, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7381-7384; (b) Gingras, M.; Chabre, Y. M.; Raimundo, J.-M. *Synthesis*, **2006**, *1*, 182-185.
- 49) (a) Angoh, A. G.; Clive, D. L. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 980-982. (b) Crich, D.; Vinogradova, O. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6513-6520.
- 50) (a) Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485-1486. (b) Sevrin, M.; Krief, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 656-657.
- 51) (a) Beckwith, A. L. J.; Pigou, P. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 85-86; (b) Rawal, V. H.; Singh, S. P.; Dufour, C.; Michoud, C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7718-7727; (c) Sasaki, M.; Inoue, M.; Noguchi, T.; Takeichi, A.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2783-2786; (d) Kumamoto, H.; Ogamino, J.; Tanaka, H.; Suzuki, H.; Haraguchi, K.; Miyasaka, T.; Yokomatsu, T.; Shibuya, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3331-3341; (e) Yamashita, S.; Ishihara, Y.; Morita, H.; Uchiyama, J.; Takeuchi, K.; Inoue, M.; Hiramata, M. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 357-364.
- 52) (a) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Arch. Toxicol.* **2011**, *85*, 1313-1359. (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255-6286. (c) Mugeshe, G. M.; du Mont, W.-W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125-2180. (d) Banerjee, B.; Koketsu, M. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *339*, 104-127.
- 53) Zhu, X.; Xie, X.; Li, P.; Guo, J.; Wang, L. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1546-1549.

- 54) Guo, S.; Yuan, Y.; Xiang, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4654-4657.
- 55) Guo, S.; Kumar, P. A.; Yang, M. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2-25.
- 56) Clarembeau, M.; Cravador, A.; Dumont, W.; Hevesi, L.; Krief, A.; Lucchetti, J.; Ende, D. V. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4793-4812.
- 57) (a) Chaudière, J.; Courtin, O.; Leclaire, J. *Arch. Biochem. Biophys.* **1992**, *296*, 328-336. (b) Tran, P. L.; Patel, S.; Hamood, A. N.; Enos, T.; Mosley, T.; Jarvis, C.; Desai, A.; Lin, P.; Reid, T. W. *Antibiotics* **2014**, *3*, 435-449. (c) Heredia, A. A.; Penenory, A. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 910-918.
- 58) (a) Schwenke, K. U.; Meini, S.; Wu, X.; Gasteiger, H. A.; Piana, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 11830-11839. (b) Sawyer, D. T.; Valentine, J. S. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 393-400.
- 59) Kim, Y.-H.; Jung, J.-C.; Choi, H.-C.; Yang, S.-G. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 377-384.
- 60) Klug, D.; Rabani, J.; Fridovich, I. *J. Biol. Chem.* **1972**, *247*, 4839-4842.
- 61) Rich, D. H.; Gesellchen, P. D.; Tong, A.; Cheung, A.; Buckner, K. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 1004-1010.
- 62) Katritzky, A. Cai, C.; R.; Singh, S. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3375-3380.
- 63) Paquette, L. A.; Crouse, G. D.; Sharma, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4411-4423.
- 64) Diab, L.; Šmejkal, T.; Geier, J.; Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8022-8026.
- 65) Shakova, F. A.; Zorin, V. V.; Musavirov, R. R.; Safarov, M. G.; Muslukhov, R. R.; Kharisov, R. Ya.; Ishmuratov, G. Yu.; Rakhmankulov, D. L. *Chem. Nat. Compd.*, **1996**, *32*, 582-584.
- 66) Fouquet, G.; Schlosser, M. *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 50-51; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 82-83.
- 67) Bailey, S. J.; Thomas, E. J.; Turner, W. B.; Jarvis, J. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 474-475.
- 68) Larsen, S. D.; Grieco, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1768-1769.
- 69) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4071-4074.
- 70) Horning, E. C.; Denekas, M. O.; Field, R. E. *Org. Synth.* **1947**, *27*, 24-27.
- 71) Martynov, A. V.; Mirskova, A. N.; Voronkov, M. G. *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, **1990**, *26*, 978-986.
- 72) Schmitt, A.; Reissig, H.-U. *Synthesis* **2001**, *6*, 867-870.
- 73) Naemura, K.; Ueno, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 3695-3697.
- 74) Kralj, M.; Tušek-Božić, L.; Frkanec, L. *ChemMedChem* **2008**, *3*, 1478-1492.

謝辞

本研究の全過程を通して、終始情熱あふれる御指導御鞭撻を賜りました恩師 東京理科大学薬学部 内呂 拓実 教授に謹んで御礼申し上げます。

終始温かく見守り、数々の適切なお助言を頂きました東京理科大学薬学部 坪郷 哲 助教に厚く御礼申し上げます。

本論の副査をして頂き、論文作成にあたり適切な御助言を賜りました東京理科大学薬学部 望月 正隆 教授、青木 伸 教授、和田 猛 教授、羽田 紀康 教授に謝意を表します。

質量スペクトルを測定して頂きました東京理科大学薬学部質量分析質 長谷川 富喜子 女史ならびに核磁気共鳴スペクトルの測定について御指導頂きました東京理科大学薬学部核磁気共鳴分析質 澤辺 紀子 女史に深く御礼申し上げます。

共同研究者として御協力頂きました小菅 亮修士、羽野 里奈子修士、小幡 裕人修士、宮崎 拓海 学士、田辺 悠記学士、関 啓二郎学士、工藤 麻揮学士に深く感謝申し上げます。また、研究期間中に数々の御助力を頂きました重国 真侑修士、早川 友樹修士、近江 一太学士、栗原 康貴学士、岡村 文也学士、平川 明啓学士ならびに卒研性の諸氏に感謝申し上げます。

最後に、今日に至るまであらゆる面で支えていただきました家族に心から感謝致します。