

高度に官能基化された炭素四員環の構築法の開発と
それを利用したプロトイルダン類の全合成

2018

下田 和摩

緒言

1828年のWöhlerによる尿素合成の報告以来約190年、合成化学は目覚ましい発展を遂げ、有機合成化学者は低分子化合物であれば非常に複雑な構造を持つ分子も合成できるようになった。しかしそれでも、未だに合成が困難な化合物、思いのままに扱えない化合物は多く残されている。例えば、低分子量であってもひずみが大きく不安定な化合物や、官能基が多く含まれる酸化度の高い化合物は、骨格構築や官能基変換に適用できる反応や条件が限られている場合がある。

思い描いた分子を自在に合成できることは、化学を人類に役立てるにあたり基盤となる重要な科学技術である。生物活性化合物や機能性分子に関するどんなに素晴らしいアイデアも、分子を用意できないことにはまるで意味がなくなってしまう。現実として、合成上の問題で断念される研究が現在でも多くあるように思う。これは間違いなく人類にとって大きな損失である。我々はまだまだ合成化学における課題を見出し、新反応を開発して解決策を提示し続け、知見を積み上げていかなければならない。

天然物は合成化学における課題の発見に大きなヒントを与えてくれる。人類にはとても想像できないような複雑な構造の天然物が、生体内では酵素の力を借り非常に効率的に合成されている。その過程を学ぶだけでも現代の合成化学の限界や、できるようになるべきことを感じることができる。そしてさらに効果的なのは、そのような複雑な天然物の全合成を試みることである。既知の反応では対応できない場面を目の当たりにでき、反応開発の着想の一助となってくれる。また全合成研究は課題の確認だけでなく、新しい反応が合成手段としていかに利用価値があるか、実演の場としても重要である。さらには合成検討の中で思いがけない反応や知見が得られることもあり、それらをヒントとして今まではできなかった化学変換が開発されることもある。

著者は博士課程において、酸化度の高いプロトイルダン化合物の新たな合成経路を研究した。それらは興味深い生物活性があるものの、統一的な合成法が見出されていなかったために詳細な構造活性相関研究がなされなかった化合物群である。またその天然物の全合成を試みるにあたり、高度に官能基化された四員環の構築が重要であると考え、その反応の開発も行った。またひずみが大きい四員環を含む中間体を数多く扱い、適用できる反応についての知見の蓄積にもなった。

今後化学者が不可能であった化学変換を可能にする方法を報告し、また合成が困難であった化合物の構築法を提示し続ければ、いつの日か思い描いた分子は全て合成し利用できる日が来るかもしれない。本研究がその日への、小さいながらも一歩の前進となることを切に願う。

目次

| | |
|--|-----|
| 略語一覧 | 3 |
| 第1章 序論 | |
| 第1節 四員環について | 6 |
| 第2節 プロトイルダンセスキテルペン | 12 |
| 第3節 本研究に関して | 18 |
| 第2章 ケテンシリルアセタールとプロピオール酸エステルの触媒的 (2+2) 環化付加の開発 | |
| 第1節 研究背景 | 21 |
| 第2節 初期検討と環状ケテンシリルアセタールを用いる戦略 | 22 |
| 第3節 反応条件の検討 | 24 |
| 第4節 基質一般性の検討 | 27 |
| 第5節 Providencin の合成研究 | 29 |
| 第6節 小括 | 34 |
| 第3章 他感作用を示すプロトイルダン類 melleolide およびその類縁体の全合成 | |
| 第1節 研究背景 | 35 |
| 第2節 二環式モデル化合物を用いた反応条件の検討 | 35 |
| 第3節 Melleolide および類縁体の全合成 | 39 |
| 第4節 合成した 4-O-プロトイルダン類の生物活性評価 | 52 |
| 第5節 小括 | 54 |
| 第4章 結論 | 55 |
| 実験項 | 56 |
| 謝辞 | 105 |
| 参考文献 | 107 |

略語一覽

| | |
|----------|---|
| Ac | acetyl |
| acac | acetylacetonate |
| AZADO | 2-azaadamantane- <i>N</i> -oxyl |
| Bn | benzyl |
| Bz | benzoyl |
| calcd. | calculated |
| cat. | catalytic amount of |
| CoA | coenzyme A |
| cod | cyclooctadiene |
| conc. | Concentrated |
| Cy | cyclohexyl |
| DABCO | 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane |
| DBU | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene |
| DCE | 1,2-dichloroethane |
| DEAD | diethyl azodicarboxylate |
| DEPT | distortion enhancement by polarization transfer |
| DIBAL | diisobutylaluminum hydride |
| DMAP | 4-(dimethylamino)pyridine |
| DMF | <i>N,N</i> -dimethylformamide |
| DMPU | <i>N,N</i> -dimethylpropyleneurea |
| DMSO | dimethylsulfoxide |
| DPPA | diphenylphosphoryl azide |
| dr | diastereomeric ratio |
| EDCI·HCl | 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride |
| ee | enantiomeric excess |
| EIMS | electron impact mass spectrometry |
| eq | equivalent |
| ESI-MS | electrospray ionization mass spectrometry |
| Et | ethyl |
| FAB-MS | fast atom bombardment mass spectrometry |

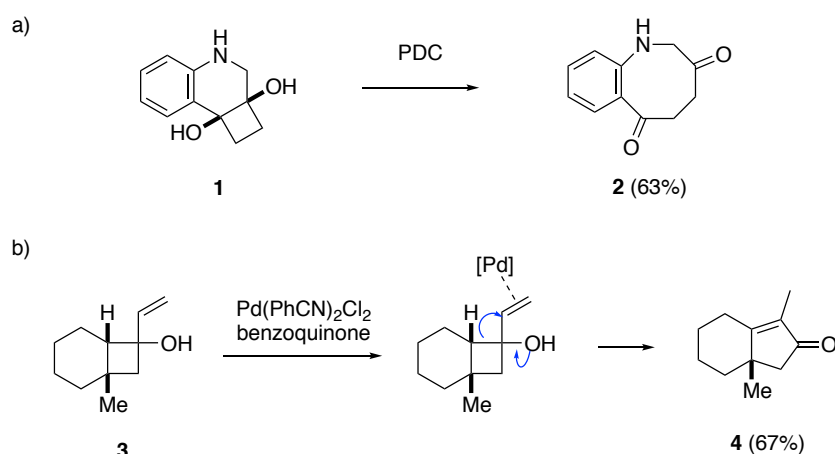
| | |
|---------------|--|
| gem | germinal |
| GPC | gel permeation chromatography |
| h | hour |
| HMPA | hexamethylphosphoric triamide |
| HOMO | highest occupied molecular orbital |
| HPLC | high resolution liquid chromatography |
| HRMS | high resolution mass spectrometry |
| Hz | hertz |
| <i>i</i> -Pr | isopropyl |
| IBX | 2-iodoxybenzoic acid |
| IR | infrared |
| LAH | lithium aluminium hydride |
| LDA | lithium diisopropylamide |
| LHMDS | lithium bis(trimethylsilyl)amide |
| LUMO | lowest unoccupied molecular orbital |
| <i>m</i> CPBA | <i>m</i> -chloroperbenzoic acid |
| Me | methyl |
| min | minute |
| MOM | methoxymethyl |
| mp | melting point |
| MS | molecular sieves |
| NCS | <i>N</i> -chlorosuccinimide |
| NHC | <i>N</i> -heterocyclic carbene |
| NMO | <i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide |
| NMR | nuclear magnetic resonance |
| PCC | pyridinium chlorochromate |
| PDC | pyridinium dichromate |
| Pd/C | palladium on carbon |
| PE | petroleum ether |
| PG | protecting group |
| Ph | phenyl |
| PP | pyrophosphate |

| | |
|--------------|--|
| ppm | parts per million |
| PTLC | preparative thin layer chromatography |
| quant | quantitative yield |
| RCM | ring-closing metathesis |
| rt | room temperature |
| TBAF | tetrabutylammonium fluoride |
| TBS | <i>tert</i> -butyldimethylsilyl |
| <i>t</i> -Bu | <i>tert</i> -butyl |
| temp. | temperature |
| TEMPOL | 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl |
| TES | triethylsilyl |
| Tf | trifluoromethanesulfonyl |
| TFA | trifluoroacetic acid |
| THF | tetrahydrofuran |
| TIPS | triisopropylsilyl |
| TLC | thin-layer chromatography |
| TPAP | tetrapropylammonium perruthenate |
| Ts | <i>p</i> -toluenesulfonyl |
| v/v | volume ratio |

第1章 序論

第1節 四員環について

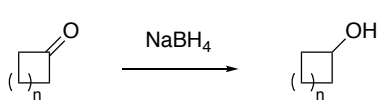
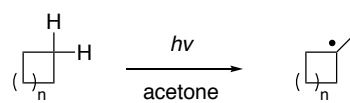
四員環は三員環とともに小員環に分類され、環ひずみを有することが特徴である。単純なシクロブタンの場合ひずみエネルギーは 26.7 kcal/mol (シクロプロパンは 27.5 kcal/mol) にもなり¹、化学反応への影響は無視できない。実際、四員環の独特の反応性は盛んに研究されている²。その反応の多くは、ひずみの解消が駆動力となる反応である。例えば環開裂反応や環拡大反応は、他の環状化合物では進行しないものでも四員環では進行する場合がある。Lee らは四員環ジオール **1** を温和な酸化剤である PDC で四員環を開裂させている³ (Scheme 1a)。Clark らはビニルシクロブタノールのオレフィン **3** を 2 価のパラジウム触媒で活性化させると、環拡大転位が進行することを報告した⁴ (Scheme 1b)。これらはいずれも四員環のひずみエネルギーの解消を駆動力として反応が進行する例である。



Scheme 1. 四員環のひずみの解消を駆動力とする反応

また、シクロブタンを正方形として捉えた場合の内角は 90° であるため、sp² 混成軌道の理想角 (約 120°) よりも sp³ 混成軌道の理想角 (約 109.5°) の方が結合角ひずみは小さい。ゆえに四員環を構成する炭素は sp² 炭素であるよりも sp³ 炭素の方が環ひずみは少なくなる。したがって、ケトカルボニル基のヒドリド還元などのような sp² 炭素が sp³ 炭素に混成軌道が変化する反応は、五員環や六員環化合物に比べ四員環化合物は反応速度が速い傾向がある。すなわち、ひずみの解消が反応を加速させる例である^{5, 6} (Table 1a)。逆に、sp³ 炭素を sp² 炭素にするような反応の速度は四員環や三員環は遅い傾向にある⁷(Table 1b)。

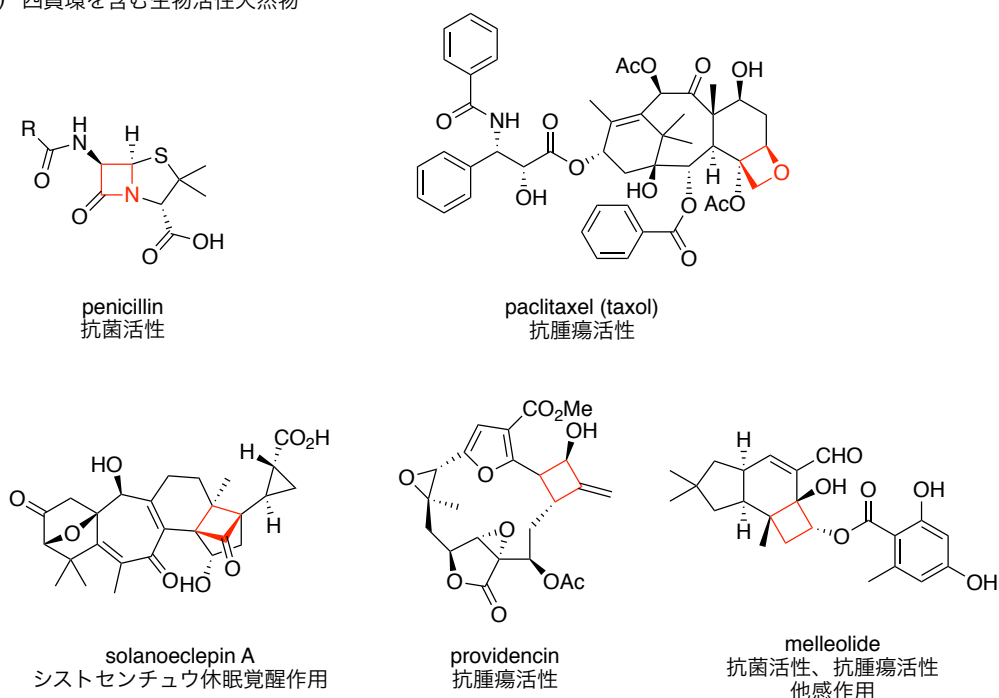
Table 1. シクロアルカノンの環の員反応の相対速度

| a) | | b) | |
|---|--------|--|--------|
|  | |  | |
| n | 相対反応速度 | n | 相対反応速度 |
| 0 | - | 0 | 0.11 |
| 1 | 1.64 | 1 | 0.76 |
| 2 | 0.0435 | 2 | 1.3 |
| 3 | 1.0 | 3 | 1.0 |

四員環の高いひずみエネルギーは、環構築の難しさの原因にもなる。熱力学支配の環形成反応の場合、ひずみエネルギーは生成物のエネルギーを高め反応の進行に不利に働く。また、高いひずみエネルギーは当然遷移状態にも影響し、活性化エネルギーを高め速度論支配の環形成反応にも不利に働く。

以上のような理由から、有機合成において四員環化合物は五員環、六員環に比べそれほど多くは扱われてこなかった。しかし、天然から得られる有機化合物にはしばしば四員環を含む化合物が見られ、有用な生物活性を示すものも認められる (Figure 1)。中には、前述のような四員環の特殊な反応性が生物活性発現の鍵となる場合もある。代表的な例は初の抗菌薬として人類に多大な貢献をした、ペニシリンなどのβ-ラクタム系抗菌薬である。ペニシリンは、細菌の細胞壁を主に構成するペプチドグリカンの合成酵素と不可逆的に結合し失活させる (Figure 1b)。通常アミド結合は安定であるため、生体内で酵素の助力なく反応することは珍しいが、β-ラクタムは四員環の環ひずみのために反応性が向上しているため速やかに酵素のセリン残基との化学反応が起こる⁸。また、四員環を生成する閉環反応は六員環や五員環、さらには三員環と比較しても起こりにくいことが知られている⁹。このため逆反応である分子内環化も進行しにくく、セリンのアシル化反応は不可逆となるのである。

a) 四員環を含む生物活性天然物



b) β -ラクタム系抗菌薬の作用機構

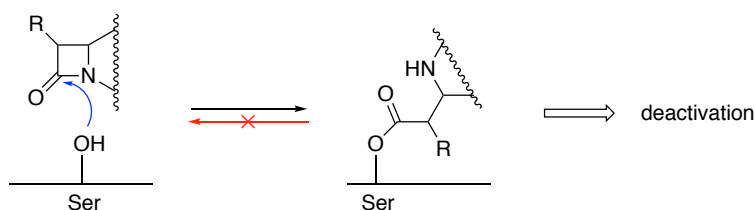


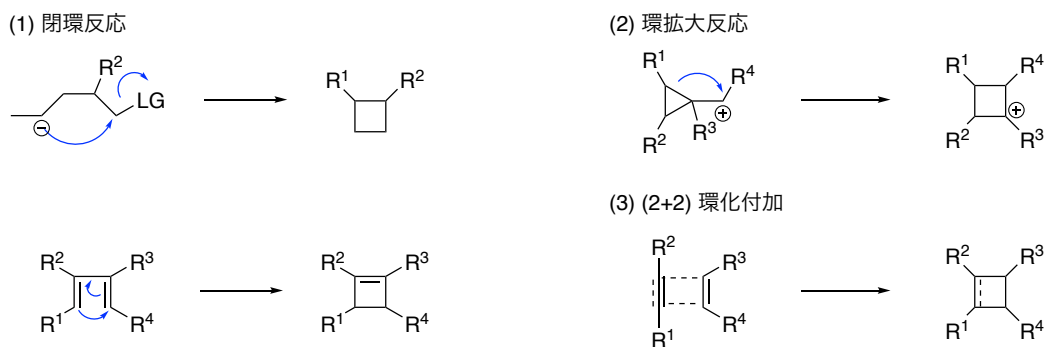
Figure 1. 四員環を構造中に含む生物活性天然物

以上のように、四員環を含む化合物は、活性発現機構も固有の反応性に基づくものもあり、生物活性や作用機序を詳細に調べるためにはその合成法の確立は重要である。しかし前に述べたように、四員環はひずみにより合成しにくく、特に炭素四員環（シクロブタン、シクロブテン）の構築法は限られている。合成法は大別して、

- (1) 分子内置換反応や電子環状反応などによる閉環反応
- (2) 三員環からの環拡大や五員環からの環縮小反応
- (3) (2+2) 環化付加

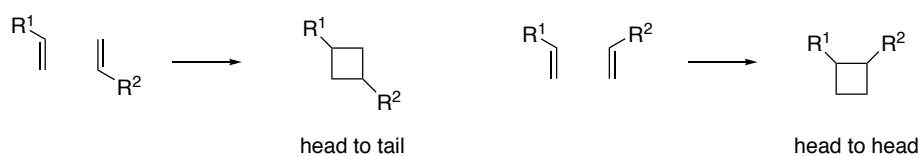
の3つが主なものとして挙げられる (Scheme 2)。(1) の閉環反応は、前述の通り四員環は三員環よりも構築しにくいことが知られ、厳しい反応条件が必要なことが多い。また (1) と (2) は前駆体の調製が煩雑な場合が多く、複雑な構造を持つ分子の合成には適用しづらい。その点、(3) の環化付加は、原理的には不飽和結合を基質の部分構造として有していれば適

用でき、また付加させる基質によって多様な四員環を合成することが可能である。収率がよく基質適用範囲が広い (2+2) 環化付加の開発は現在でも強く望まれる。



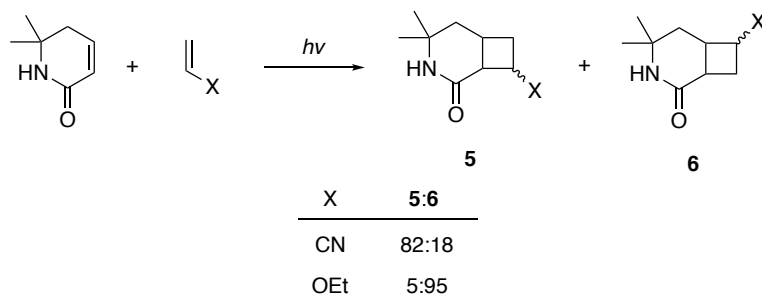
Scheme 2. シクロブタン、シクロブテンの構築法

四員環を与える環化付加でよく利用されるものは光 (2+2) 環化付加と、ケテンやアレーンなどを用いた熱的 (2+2) 環化付加である。これらは非常に広範に研究されている¹⁰。(2+2) 環化付加で問題となるのが、置換アルケン、置換アルキンを用いた際の位置選択性である。例えば Scheme 3 のように一置換アルケン同士で反応させた際には、head-to-head と head-to-tail の 2 種の生成物が考えられ、これらの混合物で得られる場合がしばしば見られる。また、置換基の立体化学の制御も問題となることが多い。



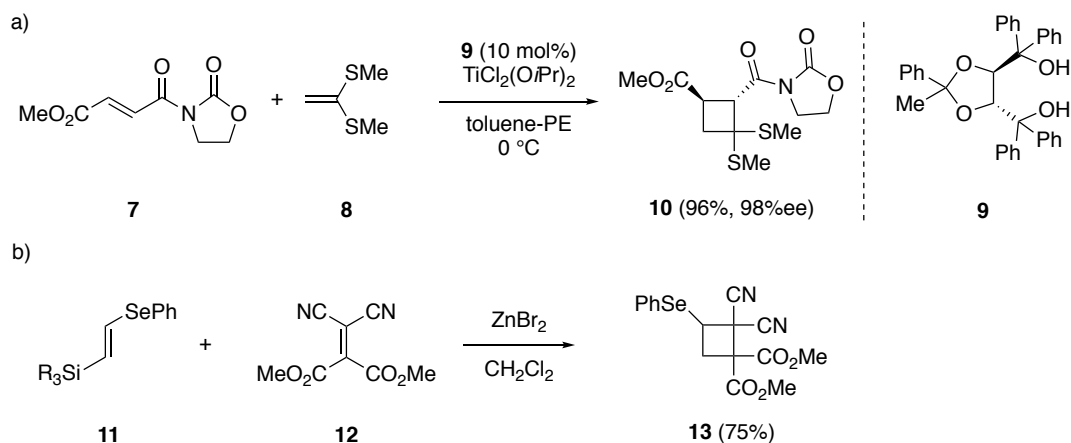
Scheme 3. (2+2) 環化付加における位置異性体の問題

解決策のひとつは、電子供与性基や電子求引性基を導入したアルケンやアルキン同士を基質として用いることである。フロンティア軌道論における HOMO および LUMO の軌道係数において、アルケンの 2 つの炭素間で差を生じさせることで位置選択性を制御する。Scheme 4 に光 (2+2) 環化付加での例¹¹を挙げる。



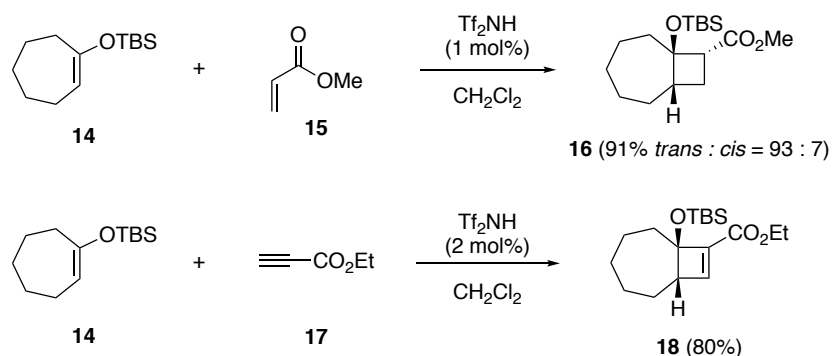
Scheme 4. 電子供与性基や電子求引基による位置選択性の制御

置換基に電子供与性基を有するアルケン（もしくは、アルキン）と、電子求引性基を有するアルケン（もしくは、アルキン）との (2+2) 環化付加は光反応だけでなく、ルイス酸などの活性化剤の共存下イオニックな機構で環化付加を進行させることができる。それは良い位置選択性、立体選択性を与える例が多い。先駆的な例は奈良坂らの報告で、彼らはチタン触媒を用い電子豊富なビニルスルフィドと電子不足アルケンの (2+2) 環化付加を開発した¹²。非常に良好な位置選択性と立体選択性を達成している。さらにキラルリガンド **9** を用いることで不斉 (2+2) 環化付加も達成した (Scheme 5a)。また山崎らは、ルイス酸触媒を用いたビニルセレニドと電子不足アルケンの (2+2) 環化付加を報告している¹³ (Scheme 5b)。



Scheme 5. 段階的イオン反応に基づく熱的 (2+2) 環化付加

当研究グループでも、酸触媒として Ti_2NH を用いたシリルエノールエーテルとアクリル酸エステルとの (2+2) 環化付加を開発している¹⁴。本反応は位置選択性や立体選択性に優れ、酸化度の高い四員環の構築が可能である。環状シリルエノールエーテル **14** を用いて本反応を行えば核間位にシロキシ基を導入することが可能である。さらに、プロピオール酸エステルへも適用することができ、シクロブテンを構築することも可能である (Scheme 6)。

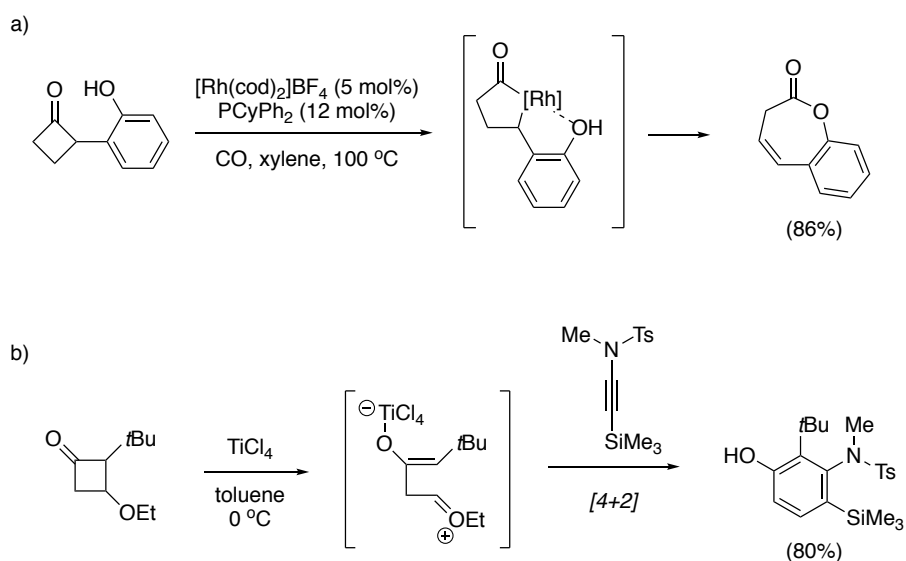


Scheme 6. シリルエノールエーテルの (2+2) 環化付加

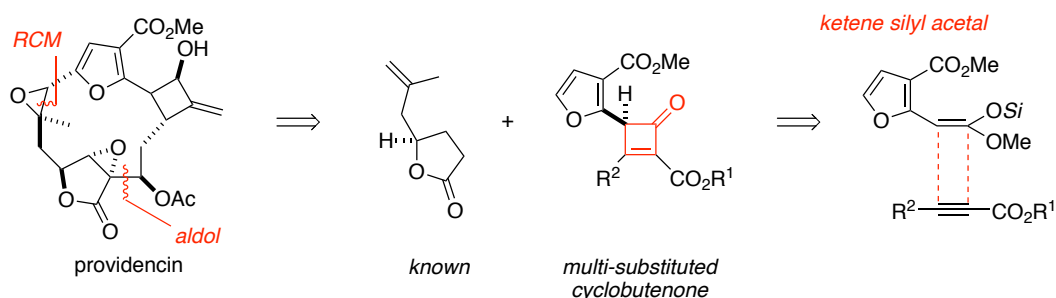
シリルエノールエーテルの (2+2) 環化付加での生成物はシロキシシクロブタンまたはシロキシシクロブテンである。一方、この反応をケテンシリルアセタールへと適用すれば、生成物は上記成績体より酸化度が一段階高いシクロブタンアセタールまたはシクロブテンアセタールとなり、その後の変換でシクロブタノンへと導くことができる (Scheme 7)。シクロブタノンは遷移金属の四員環への挿入や、ルイス酸による活性化を経る環化付加反応など独特の反応性が知られおり、合成素子として重要な化学種である¹⁵ (Scheme 8)。また置換基を有する基質でこの反応を行えば多置換シクロブタノンの調製法としても有用なものとなる。例えば、フラン環を置換基として有するケテンシリルアセタールと、 β 置換プロピオール酸エステルで (2+2) 環化付加を行えば、providencin などの天然物合成へと応用することができる。



Scheme 7. KSA の (2+2) 環化付加成績体のシクリブタノンへの変換



Scheme 8. シクロブタノンの特異な反応例



Scheme 9. Providencin 合成への応用

第2節 プロトイルダンセスキテルペン

プロトイルダン類は、シクロブタン環を部分骨格として含むセスキテルペンであり、5/6/4員環がL字型に連続して縮環した三環式構造をもつ。なお、五員環、六員環、四員環をそれぞれ、A,B,C環と呼ぶ。プロトイルダン天然物の発見以前から、illudin S¹⁶、illudin M¹⁷（イルダン類）の生合成上の前駆体として存在が予想された骨格であり、のちに McMorris らによって、illudol が初めてプロトイルダン天然物として単離された¹⁸ (Figure 2a)。イルダン類の前駆体ということで、1969年に Anchel らによって「プロトイルダン」と名付けられた¹⁹。以来、多くのプロトイルダン化合物が天然から単離されてきた²⁰。一部の例外を除き、ほとんど全てのプロトイルダン類はキノコなどの菌類より単離されている。様々な酸化度のプロトイルダン類が見出されおり、特に B-C 環の核間位である 4 位に酸素官能基を有するプ

ロトイルダン化合物（以下、4-O-プロトイルダン類とする）は多く単離されており、興味深い生物活性を示すものが多い (Figure 2b)。

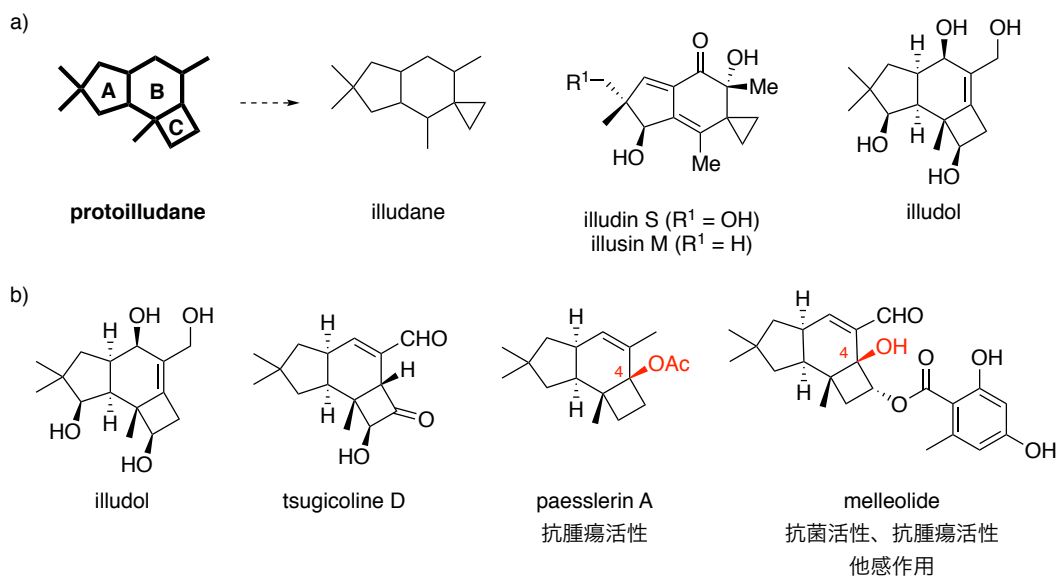
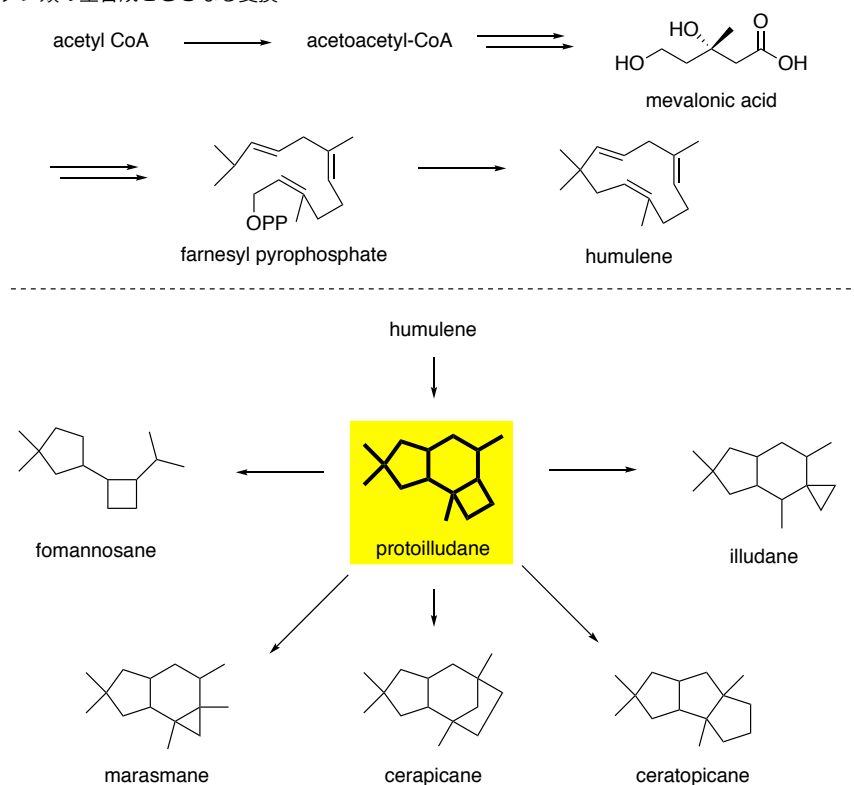


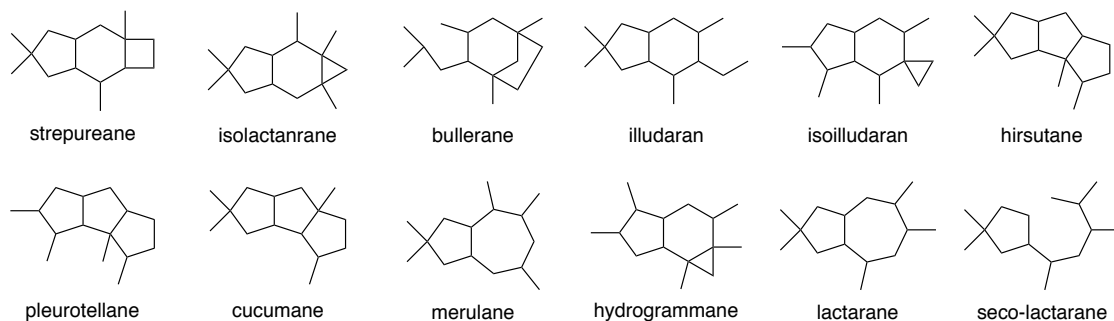
Figure 2. 代表的なプロトイルダン型セスキテルペン

プロトイルダン類の生合成経路を Scheme 10 に示す²¹。メバロン酸経路によって合成されたファルネシルリン酸からセスキテルペノイド humulene が合成される。humulene は通常速やかに分子内環化が進行し多様な環構造に変換されるが、それらのうちの一種がプロトイルダン骨格である。プロトイルダン類はひずんだ縮環四員環構造を有するため骨格転位が起こりやすく、illudane, ceratopicane, cerapicane, marasmane, fomannosanen 骨格などさまざまなセスキテルペン骨格に変換される。これらはさらに骨格転位が起こり、非常に多様な天然物に誘導される。

a) プロトイルダン類の生合成とさらなる変換

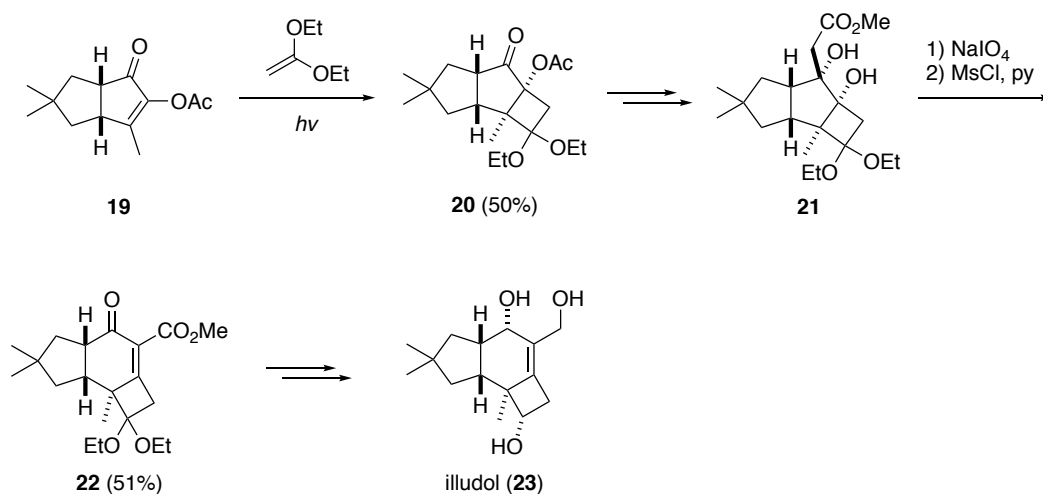


b) プロトイルダンから誘導される骨格



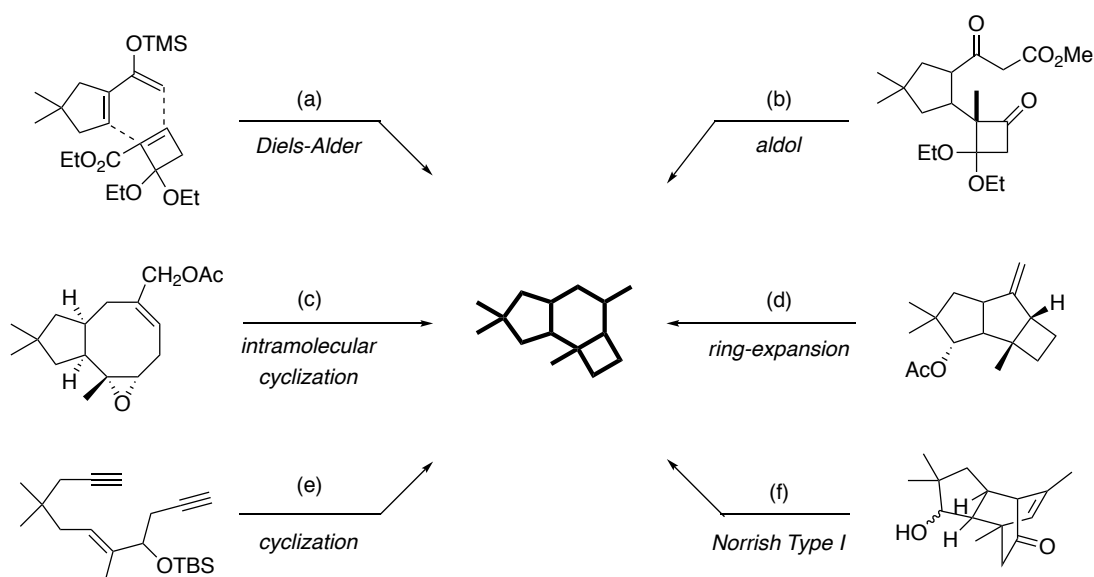
Scheme 10. プロトイルダンを出発物として生合成されるセスキテルペン

プロトイルダン類はその特徴的な構造から、多くの合成化学者の興味の対象となっている。初めての合成例は、1971年の松本らによる illudol のラセミ体の全合成である²²。光 (2+2) 環化付加により炭素四員環を構築し、ジオール **21** の酸化開裂に続く分子内アルドール縮合によって六員環部分を構築した (Scheme 11)。



Scheme 11. 松本らによる illudol の全合成

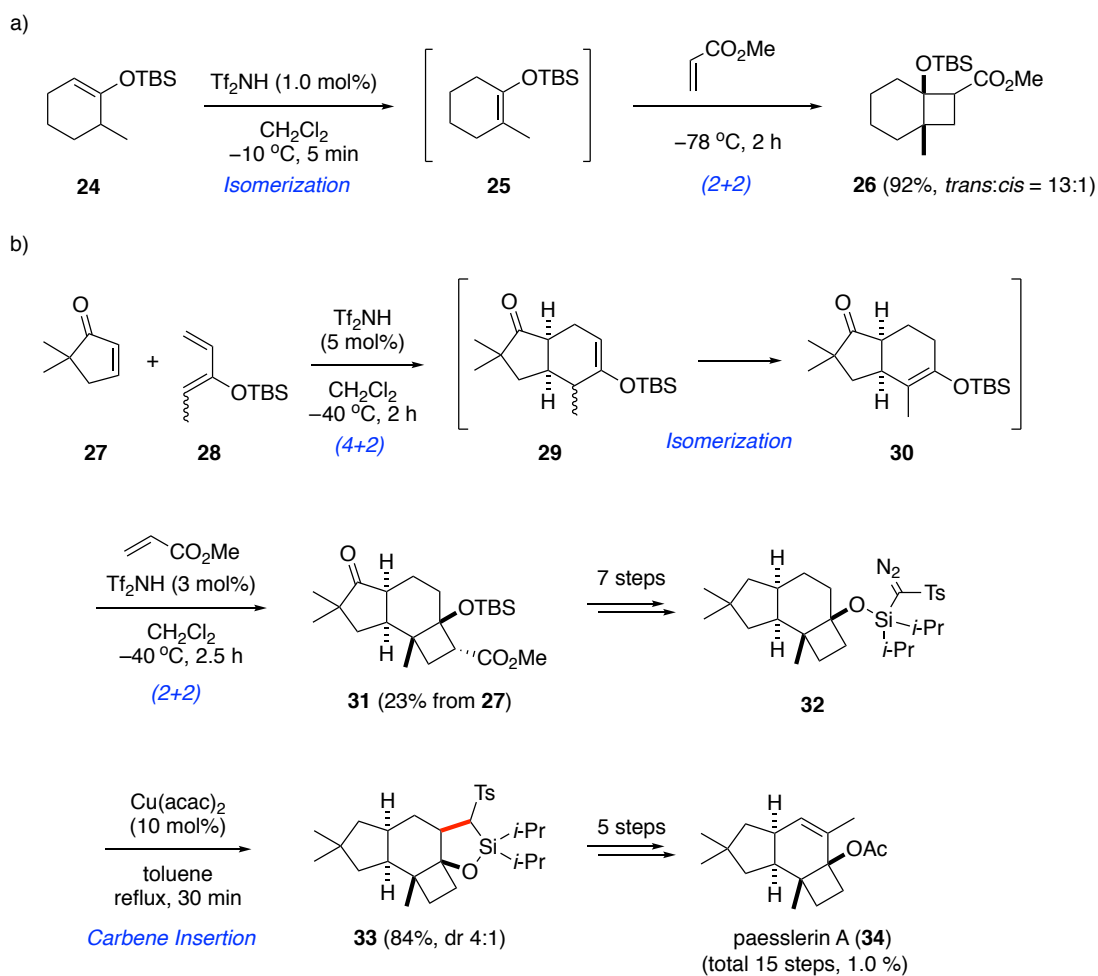
以後、多くのプロトイルダン骨格の構築が研究されてきた。Semmelhack らは五員環を含むジエノフィルと光 (2+2) 環化付加で得たシクロブテンの Diels-Alder 反応によって六員環 (B 環) を構築しプロトイルダン骨格を合成した²³ (Scheme 12a)。古川らは、松本らの illudol 合成と同様、分子内アルドール縮合によって B 環の構築をしている²⁴ (Scheme 12b)。白浜らは 5/8 縮環構造からの渡環反応により 6/4 縮環構造 (BC 環) を構築し²⁵ (Scheme 12c)、Mehta らは 5/5/4 縮環構造から環拡大反応によってプロトイルダン骨格に導いている²⁶ (Scheme 12d)。Vollhardt らは 1991 年、エンジイン化合物から、コバルト触媒を用いた分子内 (2+2+2) 環化反応によって三環式骨格を一挙に構築する方法を開発した²⁷ (Scheme 12e)。同様な手法で Malacria らや Mulzer らもプロトイルダン骨格を構築し、天然物合成を達成している^{28, 29}。また 1993 年、Singh らによって *endo*-tricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undecane 構造の Norrish Type I 反応³⁰ によってプロトイルダン骨格に導く方法が見出され³¹、Banwell らもこの方法によりいくつかのプロトイルダン類の合成を達成した³² (Scheme 12f)。以上のように多くの骨格構築法が研究されてきたが、多くの場合は酸化度の低い天然物の合成に限られていた。特に 4-*O*-プロトイルダン類の全合成達成例は報告されていなかった。



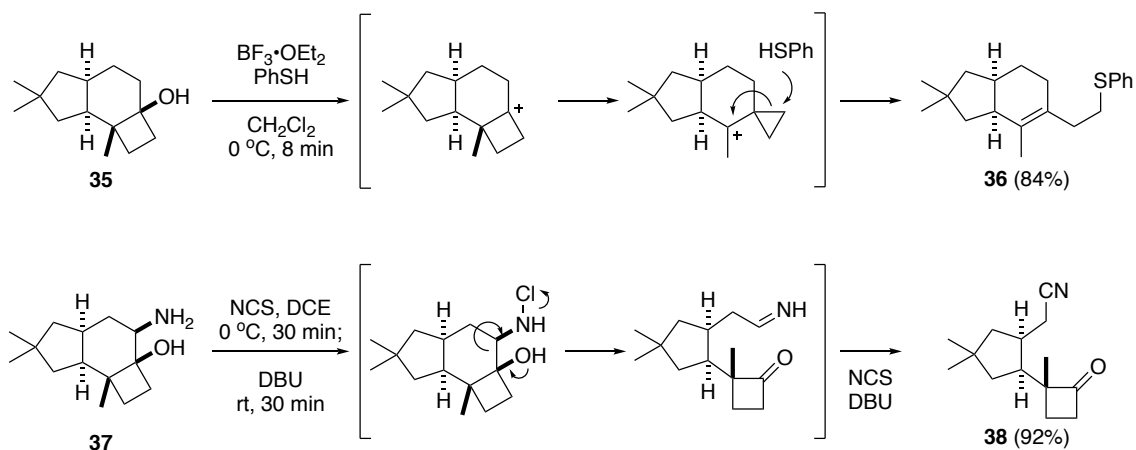
Scheme 12. 従来のプロトイルダン骨格の構築法

そのような中、当研究グループでは 4-*O*-プロトイルダン類である **paesslerin A** の全合成を達成した。鍵反応には、当研究グループで以前開発したシリルエノールエーテルとアクリル酸エステルの触媒的 (2+2) 環化付加を利用している。触媒として用いる Tf_2NH はシリルエノールエーテルを熱力学的に安定な形へ異性化させることも明らかにしており、**24** から異性化と環化付加をワンポットで進行させることができる³³ (Scheme 13a)。これらの知見をもとに、 Tf_2NH を用いた Diels-Alder 反応、シリルエノールエーテルの異性化、(2+2) 環化付加から成る多成分連続環化付加を見出し、容易に調製可能な 3 つの出発物から一挙にプロトイルダン骨格の構築に成功した。そして続く核間位のヒドロキシ基を足がかりとした六員環への C-H 挿入反応によって、**paesslerin A** の全合成を達成した³⁴ (Scheme 13b)。

この合成経路は 4-*O*-プロトイルダン骨格を構築できる非常に有用なものである。しかし、合成上の問題を残していた。ひとつは連続環化付加の収率が低いことである。そしてもうひとつは、三環式骨格構築後の官能基化が困難であることであった。すなわち、六員環 (B 環) に二重結合とメチル基を導入するのにも関わらず多段階を要してしまい、総収率の低下を招いている。官能基化が困難な理由として、核間位に酸素官能基を有する 6/4 縮環構造 (B-C 環) が開裂を非常に起こしやすいことが挙げられる。例えば、三環式化合物 **35** にブレンステッド酸やLewis酸を共存させた場合では、4 位ヒドロキシ基が脱離するとともに C 環は四員環から三員環に転位する反応が進行してしまった。またアミン **37** を *N*-クロロ化しイミンに変換しようとした際には、4 位ヒドロキシ基からの電子供与によって B 環が開裂した (Scheme 14)。

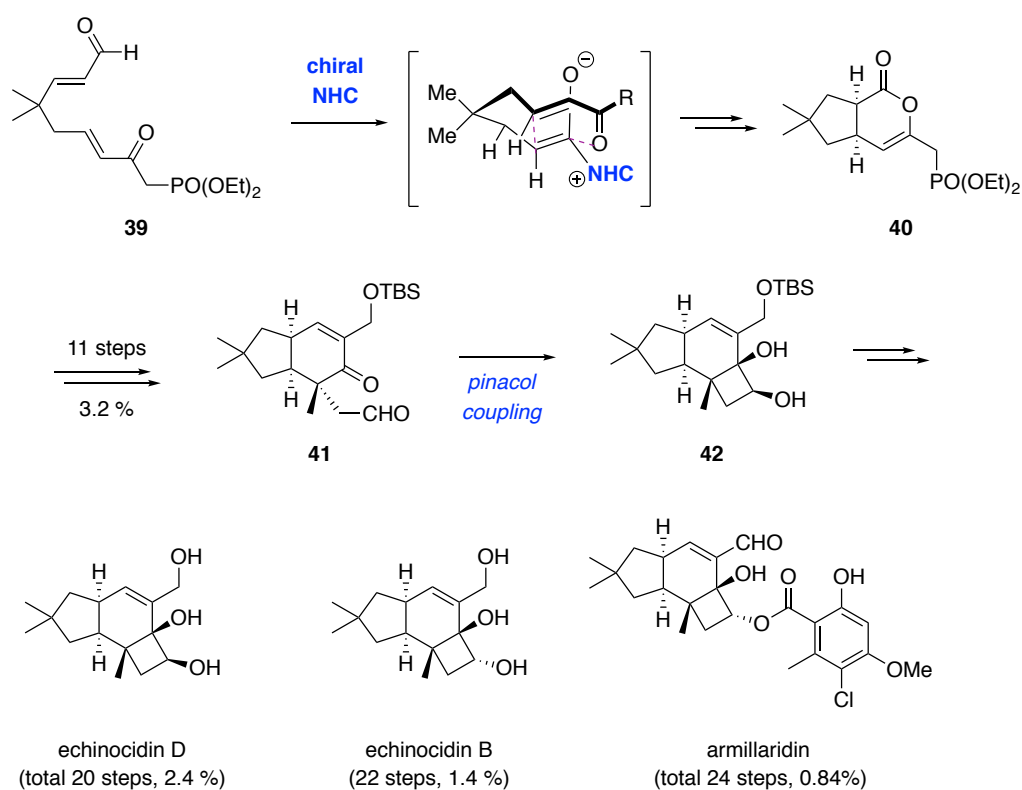


Scheme 13. Paesslerin A の全合成



Scheme 14. 核間位に酸素官能基を持つ B-C 環の望まない開裂

著者が本研究を開始したあとに、Scheidt らにより 4-O-プロトイルダン類合成法が報告された (Scheme 15)。キラル NHC 触媒を用いて五員環部分をエナンチオ選択的に構築し、四員環はピナコールカップリングにて合成した³⁵。続く官能基変換によって、echinocidin Dをはじめとした 4 種の天然物の全合成を達成している。この合成経路の場合、プロトイルダン骨格構築後の官能基や置換基の導入を避けているが、環化前駆体 **41** 合成までに収率や選択性が悪い段階を残してしまい、総収率の低下を招いていた。



Scheme 15. Scheidt らによる 4-O-プロトイルダン類の合成

第3節 本研究に関して

Melleolide³⁶は1984年にナラタケから単離されたプロトイルダンアリアルエステルで、抗菌活性を示す成分として報告されている。のちの研究で抗腫瘍活性³⁷を示すことも見出された。また近年、10-dehydroxmelleolide Dや aemillarinin など 8 種類の類縁体と共に、他の菌類や植物の成長に影響を与える作用（他感作用）を有することも明らかとなった^{20f} (Figure 3)。通常は成長阻害活性が見られるが、植物にごく少量を添加した際には成長促進活性が見られるという報告もある³⁸。これは動物細胞への阻害活性（抗腫瘍活性）と植物細胞への成

長促進活性を併せ持つという点で非常に興味深い。Melleolide はこのような生物活性を有する一方、分子レベルでの作用機序は明らかになっていない。また構造活性相関研究も、天然から得られる類縁体を用いた限定的なものしか行われていない。著者は精密合成を基盤とした広範な構造活性相関研究への展開を視野にいたした melleolide の合成経路を確立することとした。

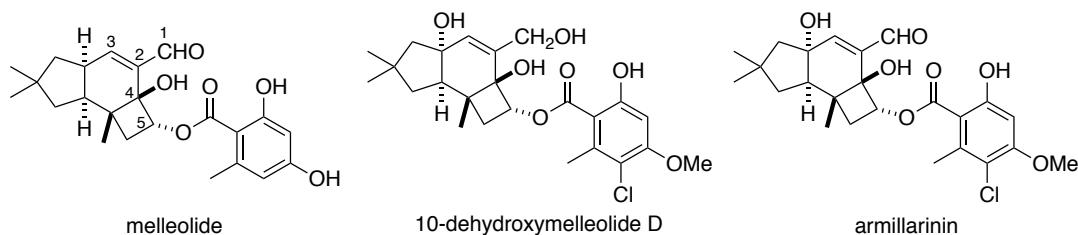


Figure 3. 他感作用を示すプロトイルダン類

Melleolide は酸化度が比較的高いプロトイルダン類であると言える。構造的な特徴としては六員環部分には $\Delta^{2,3}$ -二重結合、四員環部分には C5 位にオルセリン酸エステルを有する。そして核間位である C4 位にヒドロキシ基を持つ 4-O-プロトイルダン類である。4-O-プロトイルダン骨格の構築法としては先に述べた当研究グループによる paesslerin A の合成例と、Scheidt らによる echinocidin D を含む 4 種の天然物の例がある。酸化度の高いプロトイルダン類を合成するにあたって、これらの合成経路では、

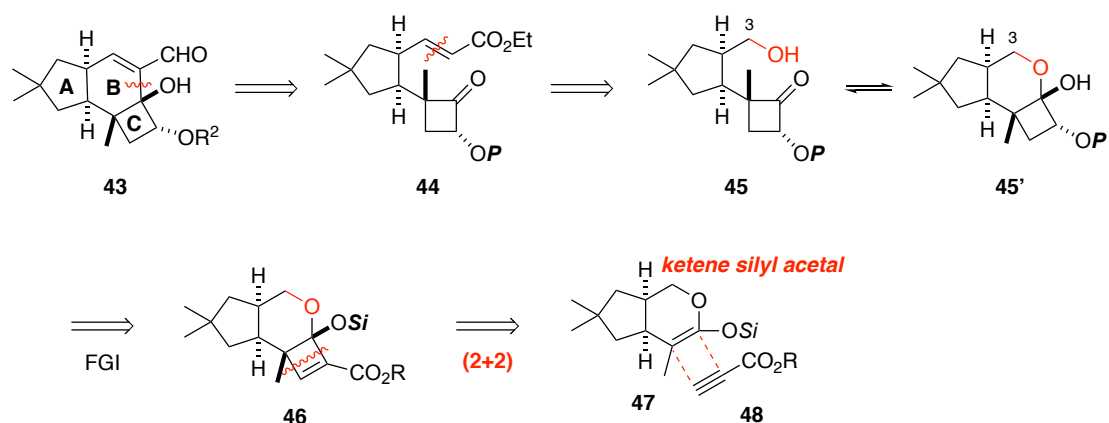
- (i) 核間位に酸素官能基を有する 6/4 縮環構造は環開裂を起こしやすく、そのため基本骨格構築後の官能基化は困難である
- (ii) 総収率が低い

という問題が明らかとなった。著者は、これらの問題を克服しつつ酸化度の高い 4-O-プロトイルダン類の合成経路の確立を目指した。著者は以下の点を考慮し、新たな合成経路の開発に着手した。

- (I) 6/4 縮環構造は合成の終盤に合成
- (II) プロトイルダン骨格の構築前の、酸化度の調整
- (III) 高度に官能基化された環化前駆体の高収率な調製法の開発

Melleolide の逆合成解析を Scheme 16 に示す。プロトイルダン骨格は、最終段階で分子内環化によって中間体 **44** より構築することとした。ここで、酸化度の高い環化前駆体 **44** を合成するにあたり、鍵となる中間体として C3 位に酸素官能基が導入されたケトアルコール **45** を設計した。C3 のヒドロキシ基を足がかりとして、増炭反応により様々な酸化度の C2、

C1 位炭素を導入することができると考えられる。Melleolide を合成する場合、Horner-Wadsworth-Emmons 反応³⁹ (以下、HWE 反応) により α,β -不飽和エステルとし、続く Morita-Baylis-Hillman 反応⁴⁰ (以下、MBH 反応) により閉環できると考えた。45 はアセタール構造を有する三環式化合物 45' と合成的等価体である。このような高度に官能基化された炭素四員環 (C 環) をいかに構築するかが重要である。著者は、paesslerin A の全合成で利用されたシリルエノールエーテルの触媒的 (2+2) 環化付加が、ケテンシリルアセタール 47 にも適用できれば、46 の合成が可能と考えた。



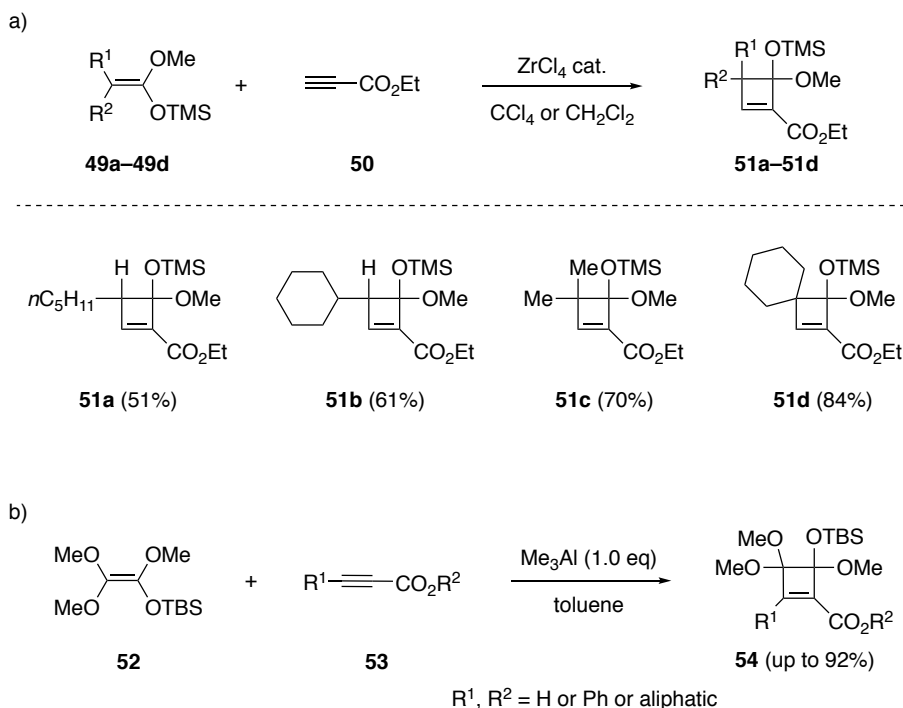
Scheme 16. Melleolide の逆合成解析

本論文では第 2 章において、ケテンシリルアセタールと α,β -不飽和エステルの (2+2) 環化付加の詳細な条件検討を行ったので、これを記述する。第 3 章では、第 2 章において見出したシクロブテン合成法を利用し、melleolide およびその類縁体の全合成の検討し、酸化度の高い 4-O-プロトイルダン類の合成を達成したのでこれを述べる。

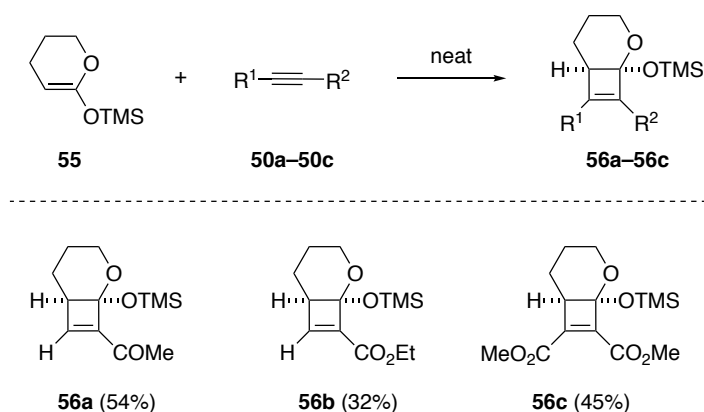
第2章 ケテンシリルアセタールとプロピオール酸エステルの触媒的 (2+2) 環化付加の開発

第1節 研究背景

過去のケテンシリルアセタール (以下、KSA と略す) とプロピオール酸エステルの (2+2) 環化付加の例を以下に挙げる。触媒的な方法としては、1988 年に Rousseau らがジルコニウム塩を用いた (2+2) 環化付加を報告している⁴¹ (Scheme 17a)。また、アルミニウム試薬を化学量論量用いる条件ではあるが、2010 年に鈴木らによって高度に酸化された KSA **52** を用いた (2+2) 環化付加が報告された⁴² (Scheme 17b)。これらの先行研究では良好な収率を達成している。しかし Rousseau らの方法は 4 種の KSA、鈴木らの方法はプロピオール酸エステルの検討のみなど、限定的な基質での検討であった。一方、Miesch らは複数の反応条件での (2+2) 環化付加を、3 種の KSA と 3 種の内部アルキンでそれぞれ検討している⁴³。Scheme 18 に最も良い収率を与えていた無溶媒条件下での結果の一部を示した。この方法では、収率に課題を残している。加えて、過去の報告では KSA のβ位に芳香族置換基 ($R^1 = \text{Ar}$) 有する基質は検討されていなかった。芳香族置換基を有する KSA で (2+2) 環化付加が良い収率で進行すれば、providencin の合成などに応用することが可能であると考えられる。著者は、KSA とプロピオール酸エステルの触媒的 (2+2) 環化付加について、高い収率を与える反応条件の検討を行い、また基質一般性を調べることにした。



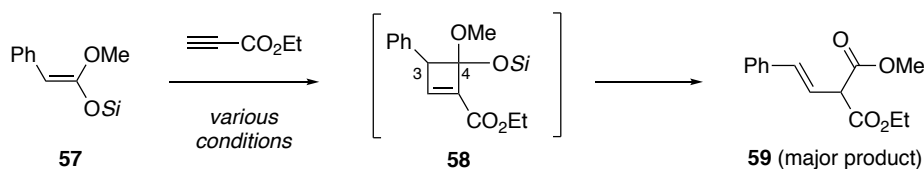
Scheme 17. (a) Rousseau らと (b) 鈴木らによる KSA の (2+2) 環化付加の報告



Scheme 18. Miesch らによる、KSA の (2+2) 環化付加の報告

第2節 初期検討と環状ケテンシリルアセタールを用いる戦略

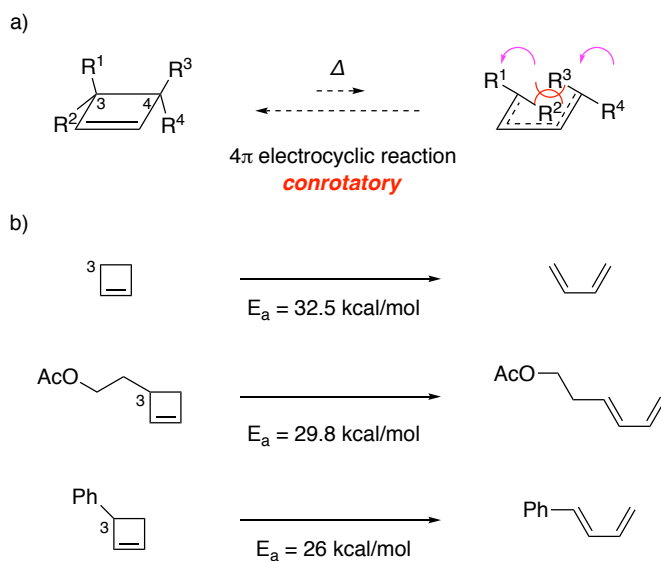
モデル化合物として、フェニル酢酸メチルより調製した KSA **57** とプロピオール酸エチルの環化付加を検討した。化学量論量の Me_3Al 存在下反応を行ったところ、シクロブテンは得られずエステル **59** が主生成物として得られた。これは所望の環化体 **58** が生成したのち、 4π 電子環状反応による開環が起こったものと考えられた。その後、種々の酸触媒や反応温度など様々な条件を検討したが、多くの条件で主生成物は **59** でありシクロブテン **58** は単離できなかった (Scheme 19)。



Scheme 19. KSA の (2+2) 環化付加の初期検討

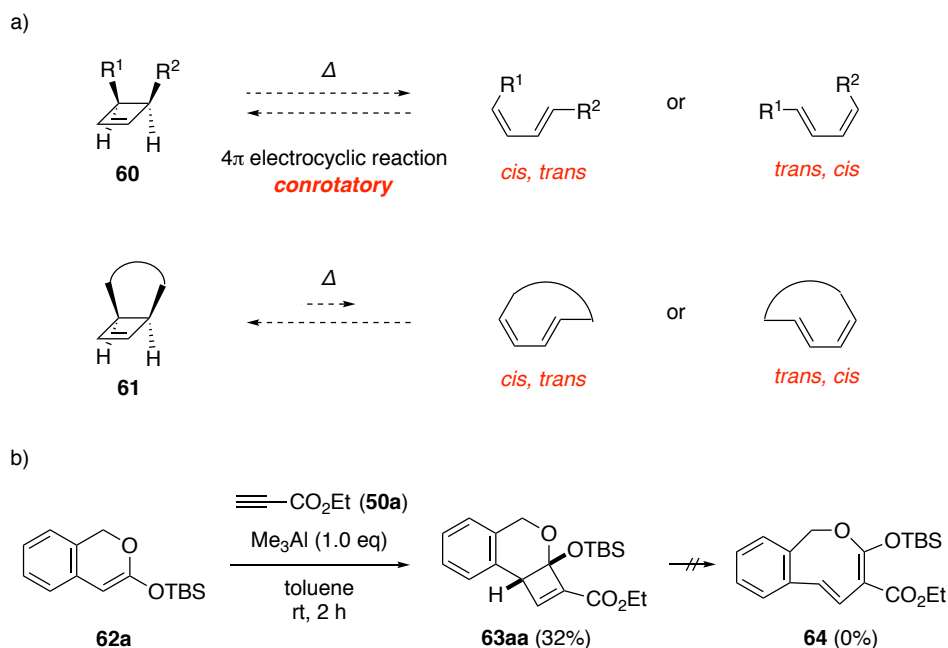
開環体のみが得られた結果については以下のように考察した。置換シクロブテンの 4π 電子環状反応による開環の起きやすさは、立体的要因を電子的要因の両方が関わる。熱的条件下の 4π 電子環状反応は、Woodward-Hoffman 則⁴⁴によると同旋的に進行する。シクロブテンの3位と4位に置換基が4つ導入されている場合は、この同旋的な開環の際に立体障害が発生するため開環が起きにくくなる。**58** は3位と4位は3置換であったため、開環が比較的起きやすい生成物であると考えられる (Scheme 20a)。また、シクロブテン3位に電子供与性基があると、 4π 電子環状反応による開環がおきやすくなることが知られている⁴⁵。フェニル基などの芳香族置換基は、置換基なしの場合や脂肪族置換基がある場合と比べても、開環反応の活性化エネルギーが低くなるという報告もある⁴⁶ (Scheme 20b)。したがって **58** は

非常に開環しやすい化合物であった可能性が考えられた。



Scheme 20. 電子環状反応による開環反応の起きやすさの立体的要因と電子的要因

この問題を解決するにあたり、著者は環状 KSA を利用することを考えた。4 π 電子環状反応は同旋的に進行するため、*cis* 配置で R¹、R² 置換基をもつシクロブテン **60** の熱的 4 π 電子環状反応では *cis*, *trans*-ブタジエンが生成物として得られる (Scheme 21a)。一方、縮環したシクロブテン **61** で同旋的な 4 π 電子環状反応がおこれば、*trans*-シクロアルケンになる。*trans*-シクロアルケンは高いひずみを持っていることから、この開環は進行しないか、もしくは平衡が大きく閉環体に片寄ると考えられ、縮環シクロブテンを安定に単離できると考えた (Scheme 21b)。3-イソクロマノンより誘導した KSA **62a** を用いて (2+2) 環化付加を検討したところ、狙い通り目的のシクロブテン **63aa** を 32% で得ることに成功した。電子環状反応により開環した **64** およびそれに由来すると思われる副生成物は見られなかった。著者はこの環状 KSA **62a** とプロピオール酸エステル **50a** の反応における条件の最適化を行うこととした。



Scheme 21. (a) シクロブテンの熱的 4π 電子環状反応による同旋的開環
 (b) 環状 KSA を利用する戦略

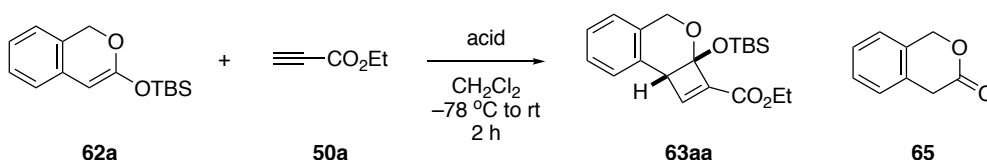
第3節 反応条件検討

はじめに、 CH_2Cl_2 溶媒中 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ から室温に昇温する条件で種々のルイス酸やブレンステッド酸を検討した (Table 2)。 Me_3Al を 1 当量使用した際には目的物 **63aa** が 78% で得られたが、KSA **62a** が加水分解したイソクロマノン **65** もわずかに得られた (entry 1)。同じアルミニウムのルイス酸である EtAlCl_2 では目的物の収率が低下した (entry 2)。そのほか、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 、 InCl_3 、 $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ 、 ZrCl_4 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、 TfOH などの酸を検討したが、**63aa** は得られず脱シリル化したイソクロマノン **65** のみが得られた (entries 3-6)。シリルエノールエーテルとアクリル酸エステル、プロピオール酸エステルの (2+2) 環化付加にて良好な収率を与える Tf_2NH を触媒として用いた場合では、**63aa** の収率は中程度であったものの触媒効率は最も良い結果を与えた (entry 7)。しかし、触媒量を増やした場合は KSA の分解が競合し、収率向上に至らなかった。著者は、天然物合成を志向していたため収率を重視することとし、以後の検討は Me_3Al を用いて行うこととした。

アルミニウムを中心金属とする触媒で良好に反応が進行する結果は、シリルエノールエーテルとアクリル酸エステルの (2+2) 環化付加⁴⁷の検討の結果に符合する。アルミニウム触媒が (2+2) 環化付加に置いて有効である明確な理由はまだわかっていないが、本反応の 2 段階目の反応 (Scheme 22 における反応 b) において、硬いルイス酸であるアルミニウムが

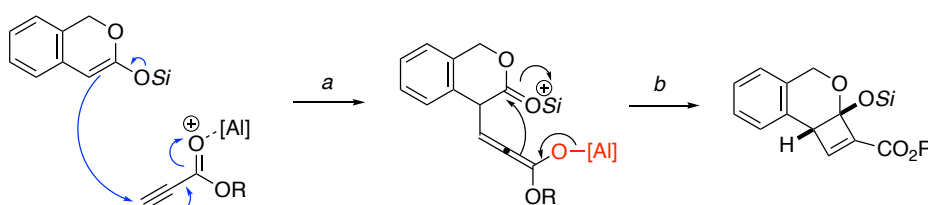
配位したエノラートは、他の軟らかいルイス酸が配位したエノラートと比べて求核力が高くなると考えられる。形成しにくい四員環を構築するにはある程度エノラートの求核力が必要であったと考えられる。

Table 2. KSA の (2+2) 環化付加における酸触媒の検討



| entry | acid (mol%) | 63aa (%) ^a | 65 (%) ^b |
|-------|---------------------------------------|-----------------------|---------------------|
| 1 | Me ₃ Al (100) | 73 | 18 |
| 2 | EtAlCl ₂ (100) | 31 | 43 |
| 3 | Sc(OTf) ₃ (10) | 0 | 90 |
| 4 | InCl ₃ (10) | 0 | 90 |
| 5 | Ga(OTf) ₃ (10) | 0 | 90 |
| 6 | ZrCl ₄ (20) | 0 | 90 |
| 7 | Tf ₂ NH (2.0) ^c | 47 | 0 |

^a isolated yield, ^b estimated by crude ¹H NMR
^c performed for 24 h

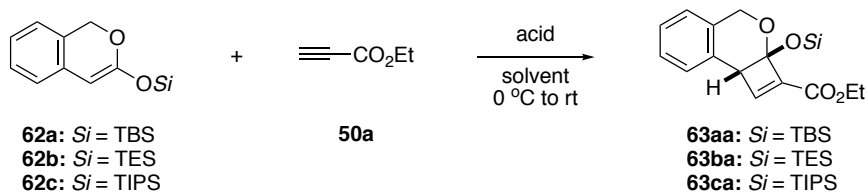


Scheme 22. アルミニウム触媒を用いた場合の (2+2) 環化付加反応

続いて、溶媒、酸触媒の当量、シリル保護基の検討を行った (Table 3)。トルエンを反応溶媒とした場合、CH₂Cl₂ の場合と比較してわずかに収率が下がり、THF を用いた場合には目的物は得られなかった (entries 1-3)。Me₃Al の触媒量を 20 mol% まで減じても収率にほとんど影響しないことが明らかとなった (entries 2, 4)。基質のシリル保護基を検討したところ、トリエチルシリル基に変更すると目的物を与えず基質の脱シリル化のみが進行しイソクロマノンを与える結果となった (entry 5)。トリイソプロピルシリル基に変更すると、KSA の安定性が向上し *tert*-ブチルジメチルシリル基より若干よい収率を与えた (entry 6)。なお、Me₃Al の触媒量を 10 mol% 以下に減じると収率の低下が見られた (entries 6, 7)。著者はこの

条件を最適なものとした。

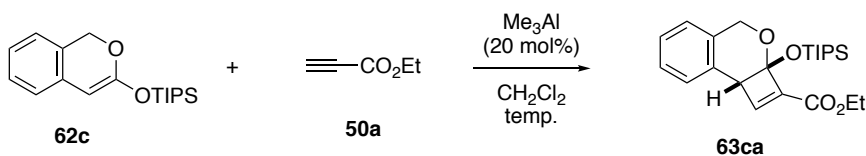
Table 3. KSA の (2+2) 環化付加における溶媒、触媒添加量、シリル保護基の検討



| entry | solvent | acid (mol%) | <i>Si</i> | yield (%) ^b |
|-------|---------------------------------|--------------------------|-----------|------------------------|
| 1 | toluene | Me ₃ Al (100) | TBS | 60 |
| 2 | CH ₂ Cl ₂ | Me ₃ Al (100) | TBS | 73 |
| 3 | THF | Me ₃ Al (100) | TBS | 0 |
| 4 | CH ₂ Cl ₂ | Me ₃ Al (20) | TBS | 70 |
| 5 | CH ₂ Cl ₂ | Me ₃ Al (20) | TES | 0 |
| 6 | CH ₂ Cl ₂ | Me ₃ Al (20) | TIPS | 89 |
| 7 | CH ₂ Cl ₂ | Me ₃ Al (10) | TIPS | 54 |

^a Conditions: KSA **62** (0.55 mmol), **50a** (0.5 mmol) in solvent (0.25 M) at 0 °C to rt.
^b isolated yield.

Table 4. KSA の (2+2) 環化付加における反応温度の検討



| entry | temp. | 63ca (%) ^a |
|-------|--------------|------------------------------|
| 1 | -78 °C | 0 |
| 2 | -40 °C | 0 |
| 3 | -20 °C | 66 |
| 4 | 0°C | 88 |
| 5 | -78 °C to rt | 76 |
| 6 | 0 °C to rt | 89 |
| 7 | rt | 85 |

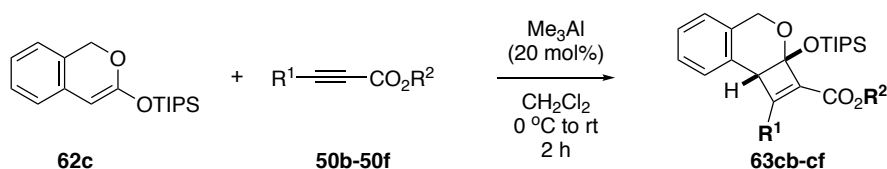
^a estimated by ¹H NMR

反応温度の詳細な検討を Table 4 に示す。-40 °C 以下では反応は進行しなかった (entries 1, 2)。-20 °C では中程度の収率にとどまり (entry 3)、0 °C と室温では同程度であった (entries 4, 7)。低温から徐々に昇温していく条件を検討したところ、0 °C から室温へ昇温する条件がはじめから室温で反応させる条件と比べわずかに収率が高かった。

第4節 基質一般性の検討

第3節で見出した最適条件をもとに、基質一般性を検討した。まずプロピオール酸エステルの検討を行った (Table 5)。エステル部分はメチルエステルでもフェニルエステルでも本反応は適用可能であった (entries 1, 2)。ここで、 β 位に置換基 (R^1) を持つプロピオール酸エステルでの反応を検討したところ、 R^1 が脂肪族と芳香族のいずれでも反応は良好に進行することを見出した (entries 3, 4)。さらに R^1 がエステルの場合、非常に高い収率でシクロブテンを与えた (entry 5)。**63cd-63cf** は四員環を構成する4つの炭素全てに置換基が導入されたシクロブテンであり、本反応が多置換炭素四員環を合成する必要がある *providencin* 合成に有用であることが示唆された。

Table 5. プロピオール酸エステルの基質一般性



| entry | 50 | R^1 | R^2 | yield (%) ^b |
|-------|-----|--------------------|-------|--------------------------------------|
| 1 | 50b | H | Me | 74 (63cb) |
| 2 | 50c | H | Ph | 63 (63cc) |
| 3 | 50d | Et | Et | 81 (90) ^c (63cd) |
| 4 | 50e | Ph | Et | 67 (63ce) |
| 5 | 50f | CO ₂ Et | Et | 95 (63cf) |

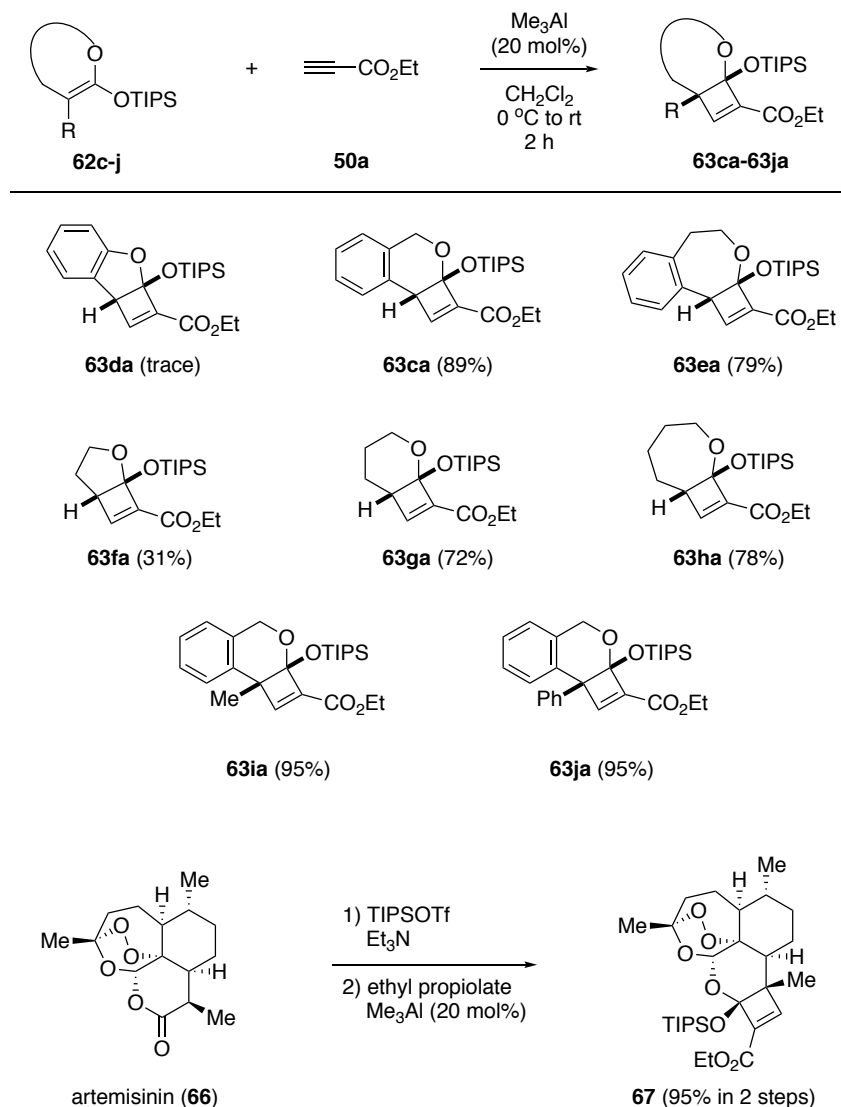
^a Conditions: KSA **62c** (0.55 mmol), **50** (0.5 mmol), and Me₃Al (20 mol%) in CH₂Cl₂ (0.25 M) at 0 °C to rt.

^b isolated yield.

^c 18.5 mmol scale

次に KSA 基質の一般性を検討した (Table 6)。六員環基質は高い収率で進行したが、五員環基質ではほとんど原料回収のみとなった (**63da**)。この要因として、KSA が芳香族であるベンゾフランの構造となるため非常に安定であり、反応が進行しなかったものと推察される。七員環の基質では、中程度の収率でシクロブテンが得られた (**63ea**)。また、KSA の置換基として芳香族置換基がないものであっても、反応は進行することが確認された (**63fa-63ha**)。また今回の反応条件は、 β 位がアリール置換した KSA だけでなく、脂肪鎖が置換した KSA にも適用可能であり、それぞれ目的の付加体を得られた。また、四置換の KSA を用いた場合、非常に良好な収率で所望のシクロブテンを与えることがわかった (**63ia-63ja**)。

Table 6. KSA 基質の一般性の検討



Scheme 23. Artemisinin 由来の KSA の (2+2) 環化付加

本反応は反応条件が穏和であるため、複雑な化合物にも適用できると考えられる。その実演として、artemisinin (**66**) から誘導した KSA を用いて本反応を行ったところ、非常に高い収率でシクロブテン **67** に変換でき、高い官能基共存性が示された。天然物合成の終盤にも利用しやすい反応であるといえる (Scheme 23)。

第5節 Providencin の合成研究

Providencin は 2003 年、Rodríguez らにより *Pseudopterogorgia kallos* から単離されたフラノセンブラノイドジテルペンである⁴⁸。フラノセンブラノイド類はフラン環とブテノリドを含む大員環構造を特徴とする化合物群であり、環の因数や酸化度の違いで様々な天然物が確認されている (Figure 4)。それらの中でも providencin はビシクロ[12.2.0]ヘキサデカン骨格を含む点が特徴的で、フラノセンブラノイド類の中でも高い酸化度を持つ。生物活性としては中程度の抗腫瘍活性を有しており、乳がん細胞 (MCF7)、非小細胞肺癌細胞 (NCI-H460)、中枢神経腫瘍細胞 (SF-268) に対しての成長抑制活性が確認されている⁴⁸。

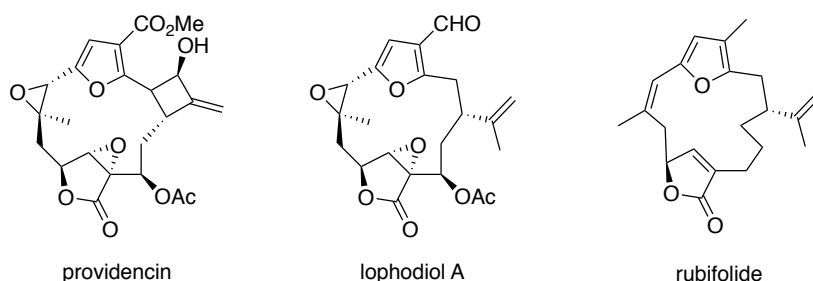


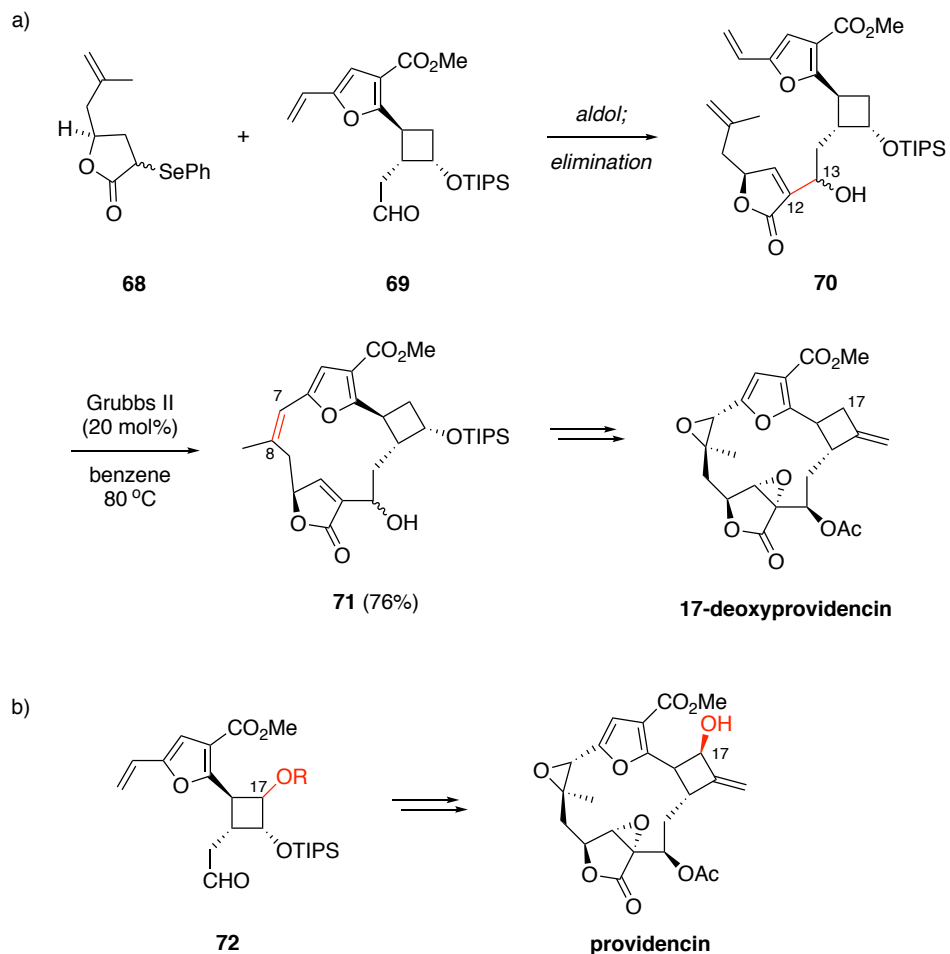
Figure 4. フラノセンブラノイド類

Providencin の合成研究は数例報告があるものの、未だ全合成は達成されていない^{49, 50}。最も困難な段階はひずんだ大員環の構築であると考えられるが、これは Mulzer らによってモデル合成が達成されている⁵⁰。C12–C13 結合をアルドール反応によって形成したのち、閉環メタセシスによって大員環を合成した。その後の変換によって 17-deoxyprovidencin へと導いている (Scheme 24a)。

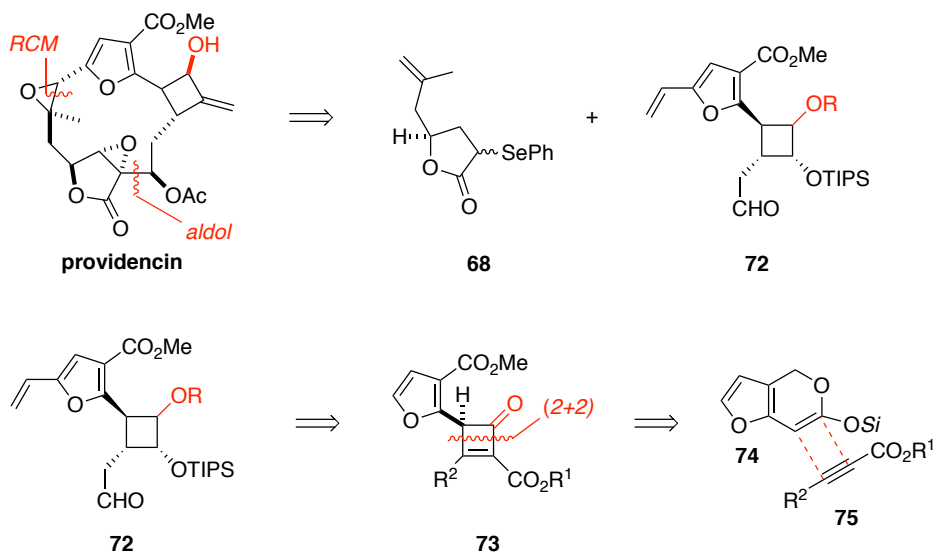
Providencin を合成するにあたり、17-deoxyprovidencin の C17 位を選択的に酸化することで providencin へ導くことは困難であると思われる。したがって、Mulzer らの知見を活かし providencin の全合成を達成するには、フラグメント 69 の C17 位に酸素官能基を導入したフラグメント 72 を調製する必要があり、このような酸化度の高い四員環を如何に構築するかが重要となる。著者は、本章で検討した環状 KSA とプロピオール酸エステルの(2+2) 環化付加がフラグメント 72 の合成に利用できる考えた (Scheme 24b)。

Providencin の逆合成解析を Scheme 25 に示す。大員環は Mulzer らの手法と同様にアルドール反応と閉環メタセシスによって合成の終盤に構築することとし、合成中間体として既知のフラグメント 68 とフラグメント 72 を設計した。フラグメント 72 は、高度に官能基化されたシクロブテノン 73 から官能基変換によって導くことを計画し、73 はフラン環が縮環したケテンシリルアセタール 74 と、β 位が置換されたプロピオール酸エステル 75 を用い

た (2+2) 環化付加により調製可能であると考えた。



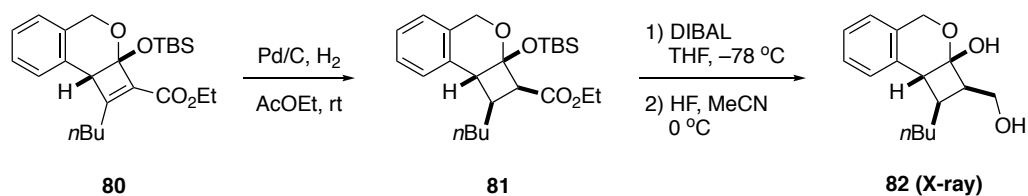
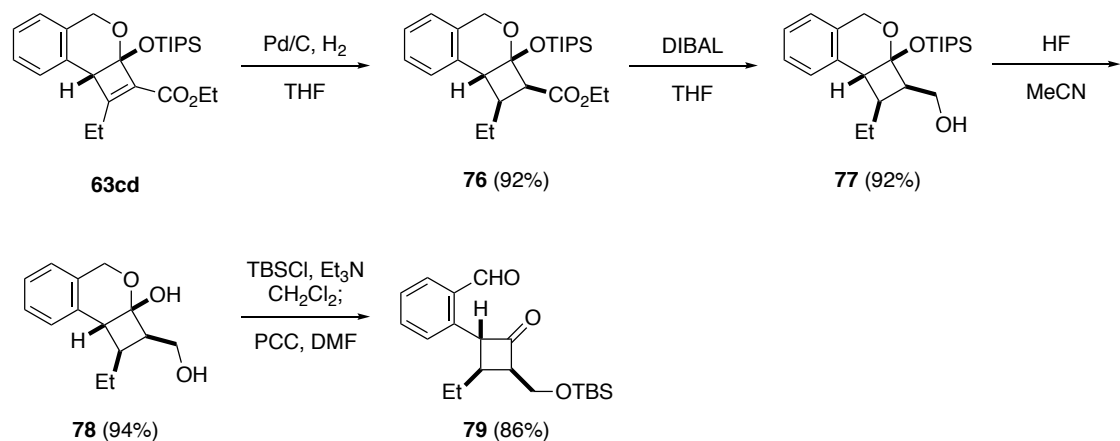
Scheme 24. Mulzer らによる 17-deoxyprovidencin の合成と providencin の合成計画



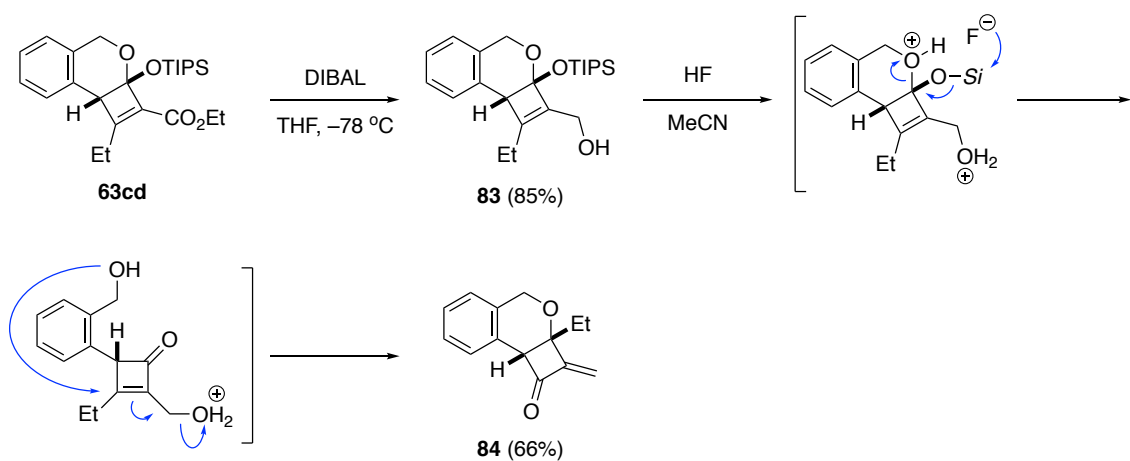
Scheme 25. Providencin の逆合成解析

そこで、芳香環が縮環したシクロブテン成績体である **63cd** をモデルとして用い、アセタールの開裂によるシクロブタノンへの変換を検討した。**63cd** を THF 溶媒中、Pd/C にて接触還元を行うことで、単一のジアステレオマーとして **76** を得た。**76** の立体化学に関しては、NOE による決定ができなかったため当研究グループによる類似の基質 **80** での Pd/C による接触還元の結果⁵¹をもとに予想した。この時得られた単一の異性体 **81** は、DIBAL によるエステルの還元と HF による脱保護によってジオール **82** に誘導でき、これの X 線結晶解析にて立体化学を決定した。**76** も同様の立体化学を有するものと考えた。立体的に嵩高いトリイソプロピルシリル基を避ける方向から還元が進行したことが考えられる。その後 DIBAL による還元、HF によるシリル保護基の脱保護によってヘミアセタール **78** とした。第一級アルコールの *tert*-ブチルジメチルシリル基による保護ののち、酸化的にアセタールを開環することでシクロブタノン **79** に変換することができた (Scheme 26)。

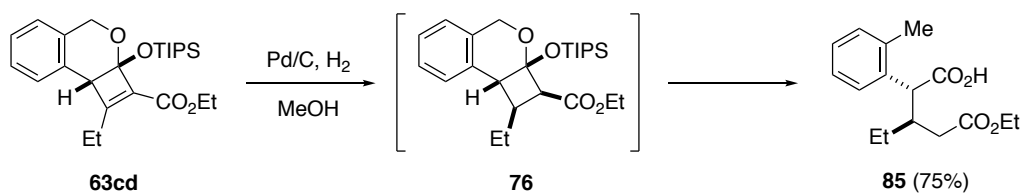
また、**79** への変換の検討の中で以下のような反応も見出された。**63cd** のエステル部分を DIBAL で還元することでアルコール **83** に変換することができる。ここで HF/MeCN の系でシリル保護基を脱保護すると、ベンジル位のアルコールが S_N2' 反応を起こすことで再び縮環構造をとったエノン **84** が得られた (Scheme 27)。エノン **84** は四員環上のケトンだけでなく反応性の高い *exo*-オレフィンも有しており、さらなる多様な変換が可能であると考えられる。また **63cd** に対する Pd/C での接触還元において、MeOH 溶媒中で行うと、立体選択的還元により **76** が生成したのち、ベンジル位が還元され環開裂したと思われる生成物 **85** を与えた (Scheme 28)。



Scheme 26. シクロブタノンへの誘導

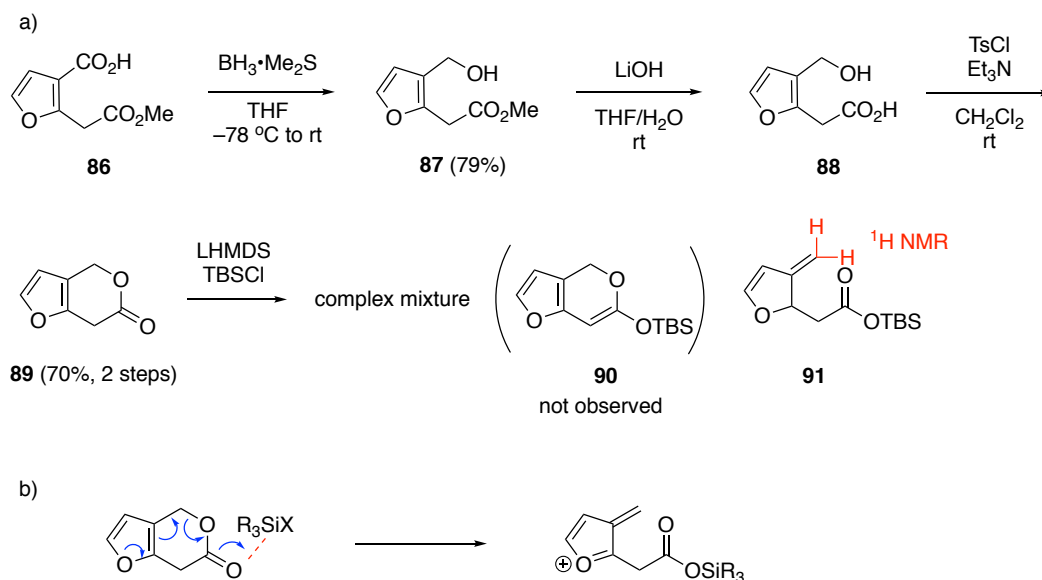


Scheme 27. S_N2'反応によるエノンへの変換



Scheme 28. ベンジル位の還元による環構造の開裂

ベンゼン環を置換基として有する **63cd** のシクロブタノンへの変換が達成されたので、providencin の合成への応用を志向しフラン環を置換基として有する KSA の (2+2) 環化付加の検討を行った。KSA の前駆体 **89** の合成は、本研究の共同研究者が達成した (Scheme 29a)。既知化合物であるカルボン酸 **86** をボランのよって還元しアルコール **87** としたのち、**87** のエステル部分を塩基性加水分解することでカルボン酸 **88** を得た。**88** を *p*-トルエンスルホニルクロリドを用いて分子内環化させることで、フラン環の縮環したラクトン **89** を得た。共同研究者は、一般的な方法 (LHMDS/TBSCl、アミン/TBSOTf など) を用いてラクトン **89** から KSA **90** への変換を検討したが、複雑な混合物を与えるのみであった。著者は再度 KSA **90** の合成について、様々な条件において検討したところ、いずれも複雑な混合物を与えた。反応混合物の ¹H NMR を詳細に解析したところ、エキソメチレンと思われるピークが観測された。この知見から、ラクトン環が開環した **91** のような化合物が生成していると思われる。これはベンゼン環の縮環した基質 (KSA **62** の合成) ではみられなかった結果である。著者は、シリル化剤がラクトンのカルボニル基に配位して活性化した際、ベンゼン環よりも電子豊富なフラン環からの電子供与によりラクトン環の開裂が起こったものと考察した (Scheme 29b)。



Scheme 29. フラン環の縮環したラクトンの合成とケテンシリルアセタールへの変換の検討

フラン環の電子密度を低減させることを企図し、フラン環の 5 位にハロゲンなど電子求引性基を導入した基質などでも KSA 合成の検討を行った。しかし、**89** の場合と同様にエキソオレフィンを含めた複雑な混合物を与え、ラクトン環の開環は抑えられなかった。

以上の結果からフラン環の縮環した KSA は非常に調製しにくいことが明らかとなり、

providencin 合成に KSA の (2+2) 環化付加を適用することは難しいと思われる。現在、当研究グループでは他のアプローチにて providencin 合成を検討している。

第6節 小括

KSA とプロピオール酸エステルの (2+2) 環化付加は高度に官能基化された四員環を与え、また生成物はシクロブタノンへと変換できるため合成素子として有用である。従来まで報告されていた反応条件では限定的な基質でのみの検討であったり、収率に問題があったりしたため、著者はこの反応に関して詳細な条件検討を行った。ルイス酸、ルイス酸の添加量、反応温度、溶媒等をつぶさに検討し最適な条件を見出した。本反応条件のもと基質一般性やシクロブタノンへの変換も検討し、多様な多置換シクロブタノンを合成可能な手法としての有用性を示した。

第3章 他感作用を示すプロトイルダン類 melleolide およびその類縁体の全合成

第1節 研究背景

菌類から単離されたセスキテルペンのうち、プロトイルダン骨格を有するものは多く見られる。理由の一つは前述のように、プロトイルダン類が多くのセスキテルペンの共通の中間体となっているためである。もう一つの理由は、*Armillaria mellea* (日本名：ナラタケ、英名：honey fungus) もしくはその近縁のキノコから、非常に多種のプロトイルダン類の単離が報告されているためである^{20a}。



Armillaria mellea (ナラタケ)
https://en.wikipedia.org/wiki/Armillaria_mellea より引用

ナラタケはユーラシアや北アメリカ、アフリカに自生するキノコであり、日本では東日本、北海道で広く食用として親しまれている。また古くから薬用植物として、目眩や頭痛、神経衰弱、高血圧、不眠などの治療にも用いられてきた⁵²。さらにナラタケは他の生物に対する影響(他感作用)が非常に強いことが特徴的である。寄生した樹木には根腐れを引き起こし、他のキノコの子実体には奇形を生じさせることが知られている。これらの病害は「ナラタケ病」と呼ばれており³⁸、果樹や野菜などの被害も少なくない。以上のような興味深い生物活性を示すことから、多くの科学者の興味を引き、有効成分の単離が精力的に試みられてきた。Melleolide および数種のその類縁体は、このナラタケ病原因物質であることが明らかとなった。ナラタケから単離されるプロトイルダン類は、多くがポリケチドであるオルセリン酸およびその類縁体と縮合したエステルとして見出される。また、プロトイルダン部分、オルセリン酸エステル部分ともに生物活性に寄与していることが知られている^{20f, 53}。

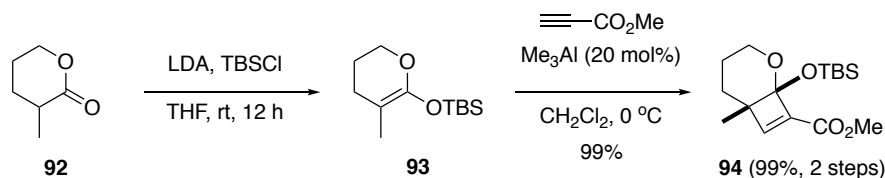
ナラタケから単離されるプロトイルダン類の中でも今回合成標的とする melleolide は、第1章で述べたように魅力的な生物活性を複数有する天然物であり、また酸化度が高く合成難易度の高い 4-O-プロトイルダンアリアルエステルである。著者は第1章の Scheme 13 に示した逆合成解析に基づき、melleolide の合成研究に着手した。

第2節 二環式モデル化合物を用いた反応条件の検討

鍵となる反応は第2章で最適化した KSA の (2+2) 環化付加に加え、分子内環化による B 環の構築も重要であると考えられた。そこで、まずは A 環のないモデル化合物を用いて、C 環、B 環を構築する反応条件検討を行うこととした。

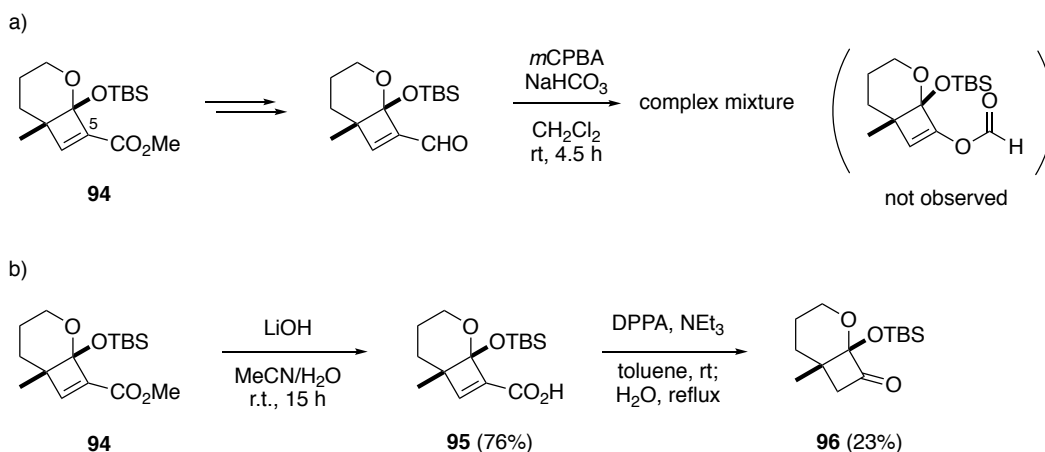
既知化合物 α -メチル- δ -バレロラクトン (**92**)⁵⁴ を出発物とし、既知の方法でケテンシリル

アセタール **93** に変換したのち⁵⁵、第 2 章で見出したプロピオール酸エステルとの触媒的 (2+2) 環化付加の反応条件に付したところ、**94** を定量的に合成できた (Scheme 30)。



Scheme 30. α -メチル- δ -バレロラクトンから導いた KSA の (2+2) 環化付加

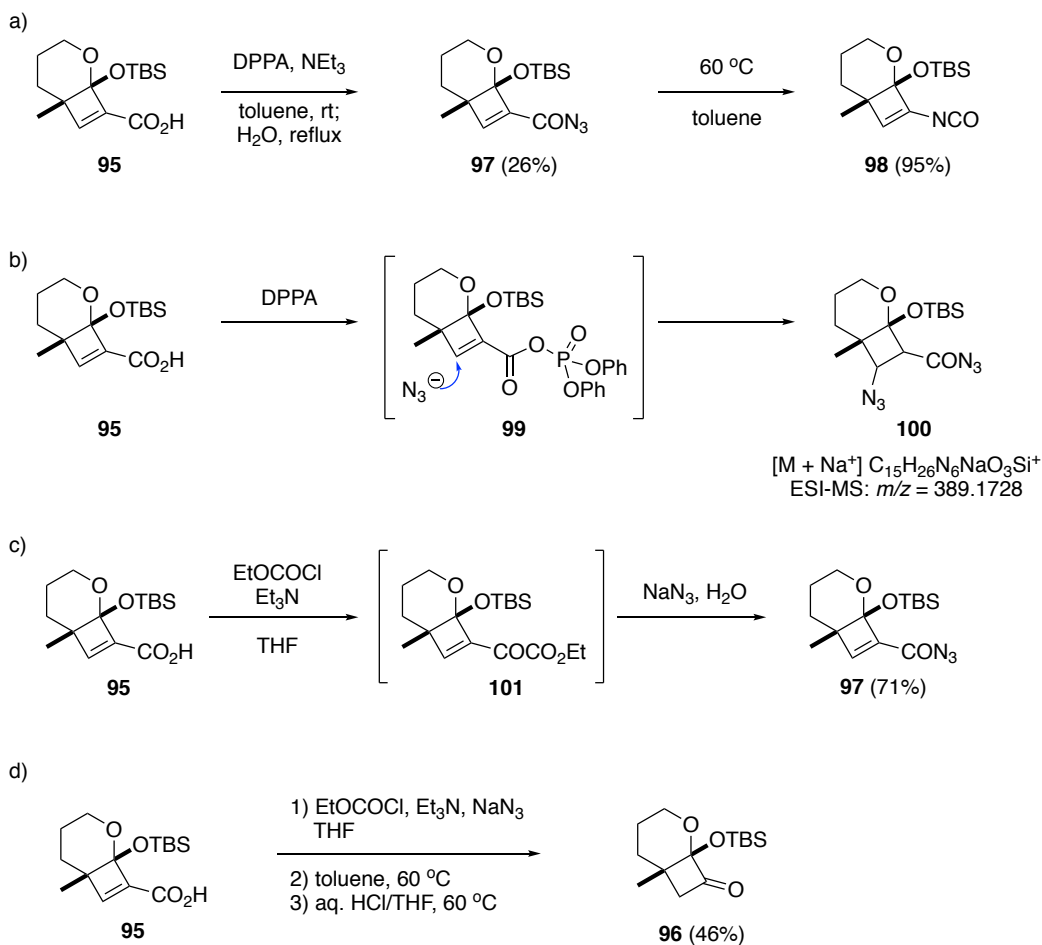
次に C5 位のエステル部分を、脱炭酸に続く酸素化によって、酸素官能基に変換する検討を行った。縮環四員環上でのこのような変換は、Jung らによる Bayer-Villiger 酸化を利用した方法が報告されている⁵⁶。**94** より変換したアルデヒドに同反応条件を適用したところ複雑な混合物を与え、目的の生成物は全く得られなかった (Scheme 31a)。次に、**94** を加水分解して得られるカルボン酸 **95** に対し Curtius 転位に続く加水分解による変換⁵⁷を試みた。DPPA を用いて反応を行ったところ、低収率ながらシクロブタノン **96** へ導くことに成功した (Scheme 31b)。



Scheme 31. C5 位への酸素官能基導入の検討

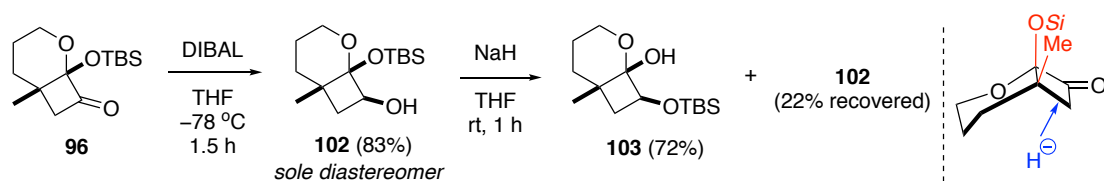
DPPA を用いた反応について、各中間体を単離することで低収率の原因を探ったところ、アシルアジド **97** を形成する段階が低い収率に止まっていることが明らかとなった。その後のイソシアナートへの転位は問題なく進行していた (Scheme 32a)。アシルアジド化における副生成物は同定できなかったが、反応後の混合物の ESI-MS スペクトルにてアジドが 1,4-付加した **100** と思われるピークが観測された。著者はこの結果から、カルボン酸 **95** が電子求引性の非常に高いリン酸エステル **99** へ変換された際、アジドの 1,4-付加が進行した可能

性があると考えた (Scheme 32b)。 α,β -不飽和カルボン酸と DPPA を用いた Curtius 転位において、アジドが 1,4-付加する副反応は過去に報告がある⁵⁸。そこでリン酸エステル **99** を経ない変換を検討した。その結果、炭酸エステル **101** に変換したのち NaN_3 と反応させる⁵⁹ことで **97** の収率を改善することに成功した (Scheme 32c)。その後の転位反応と酸性条件での加水分解を経て、3 段階で中程度の収率で **96** が得られた (Scheme 32d)。



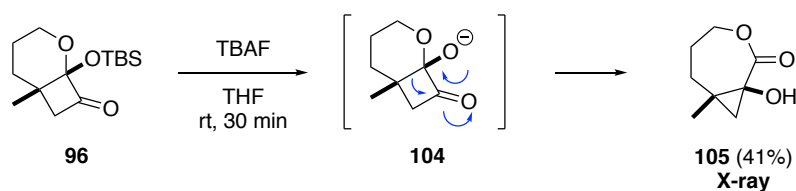
Scheme 32. Curtius 反応による変換の収率の改善

ケトン **96** の立体選択的還元は DIBAL を用いて低温条件下で反応させることで達成でき、単一の異性体としてアルコール **102** が 84%収率で得られた。アルコール **102** に対し、 NaH を作用させアルコキシドとすると、*tert*-ブチルジメチルシリル基の転位反応⁶⁰が起こることがわかった。この知見から、**103** のアルコールの立体配置は核間位のヒドロキシ基と *syn* 配置であると予想した。核間位の嵩高いシロキシ基とメチル基の影響で *concave* 面からのヒドリド攻撃が優先したものと考えられる⁶¹ (Scheme 33)。



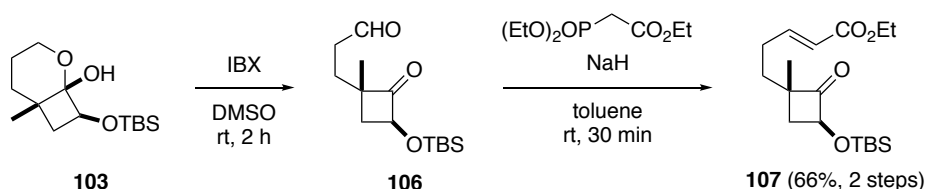
Scheme 33. DIBAL による立体選択的な還元

Melleolide の C5 位酸素官能基の立体化学は **103** と逆であった。脱保護によってシロキシ基をヒドロキシ基に変換すれば、立体障害が少なくなり convex 面からの攻撃が進行し所望の生成物が得られるのではないかと考えた。ケトン **96** に対し TBAF による脱シリル化を検討したところ、予想外の転位反応が進行し、七員環と三員環が縮環したラクトン **105** が得られた。この構造は X 線結晶解析にて確認している。 α -ケトール転位⁶²が進行したと考えられるが、四員環よりさらにひずみの大きい三員環が生成する反応という点で興味深い。本反応の詳細は、現在当研究グループで研究中である (Scheme 34)。



Scheme 34. 三員環を形成する転位反応

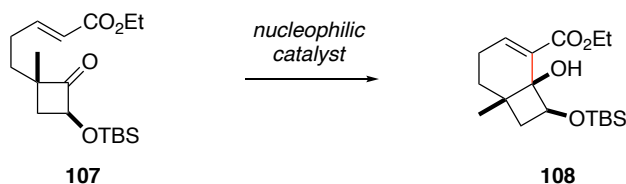
Scheidt らによってこの位置のヒドロキシ基の合成終盤での立体反転が報告されていることから³⁵、著者も立体化学の反転はのちに可能であると考え、**102** を用いて続く検討を行うこととした。シリル基の転位反応による **103** への誘導は保護基の付け替えとしてそのまま利用した。得られたヘミアセタールは IBX による酸化により容易にケトアルデヒド **106** に変換することができ、HWE 反応によって環化前駆体である **107** に導くことができた (Scheme 35)。



Scheme 35. 環化前駆体 **107** の合成

環化前駆体 **107** が得られたので、MBH 反応による B 環の構築⁶³を検討した。MBH 反応は進行が遅いため、通常求核触媒を溶媒量用いるか、可能な限り濃度を濃くして行われる⁶⁴。初めに MBH 反応によく利用される第二級アミン、DABCO や DMAP を求核触媒として用いたが、反応は全く進行しなかった。アミンと比べて求核性の高い第 3 周期元素を求核触媒として検討した⁶⁵。*n*Bu₃P を溶媒量用いたとき、27 時間で低収率ながら所望の生成物を得ることに成功した。反応時間を検討したところ、生成物 **108** はホスフィンに長時間さらすと分解することがわかった。従って、反応を短時間で完結させることが収率向上につながると予想した。嵩高さの小さいホスフィンである Me₃P を用いることで、反応時間の短縮と高い収率を達成した (Table 7)。

Table 7. 分子内 MBH 反応による B 環構築の検討

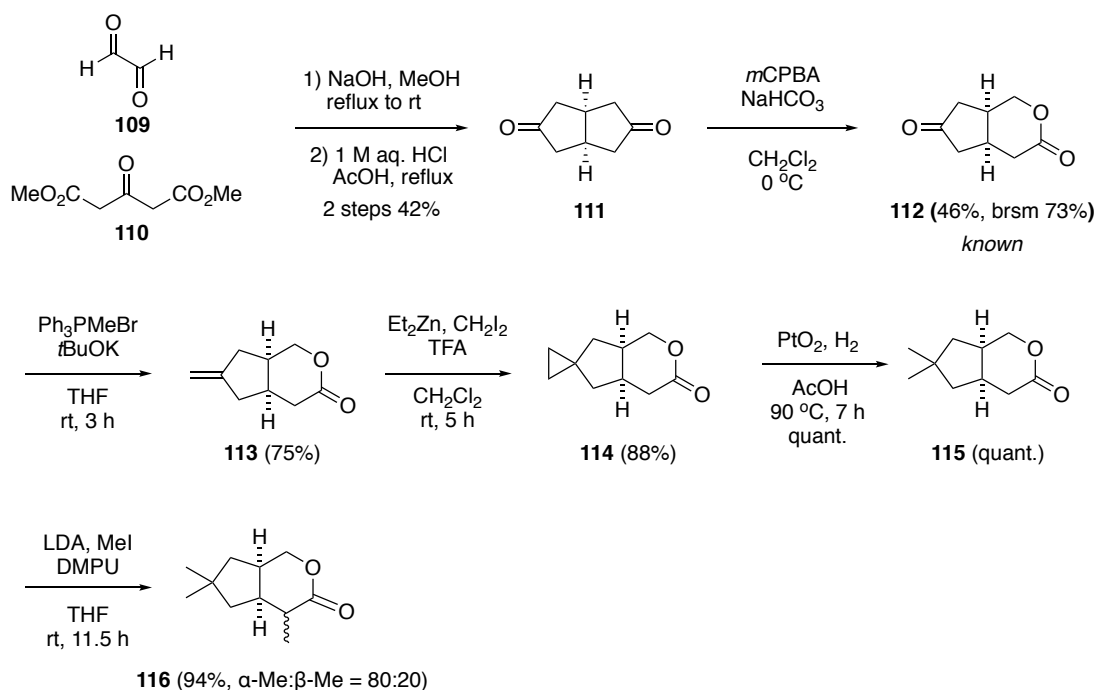


| catalyst | concentration of catalyst | time (h) | result |
|---|---------------------------|----------|------------------|
| DABCO (10 eq) | 1.5 M in THF | 24 | no reaction |
| DMAP (10 eq) | 1.5 M in THF | 24 | no reaction |
| <i>p</i> - <i>t</i> Bu-thiophenol (20 eq) | neat | 24 | no reaction |
| <i>n</i> Bu ₃ P (14 eq) | neat | 27 | 108 (30%) |
| Me ₃ P (427 eq) | neat | 2.5 | 108 (80%) |

第 3 節 Melleolide および類縁体の合成

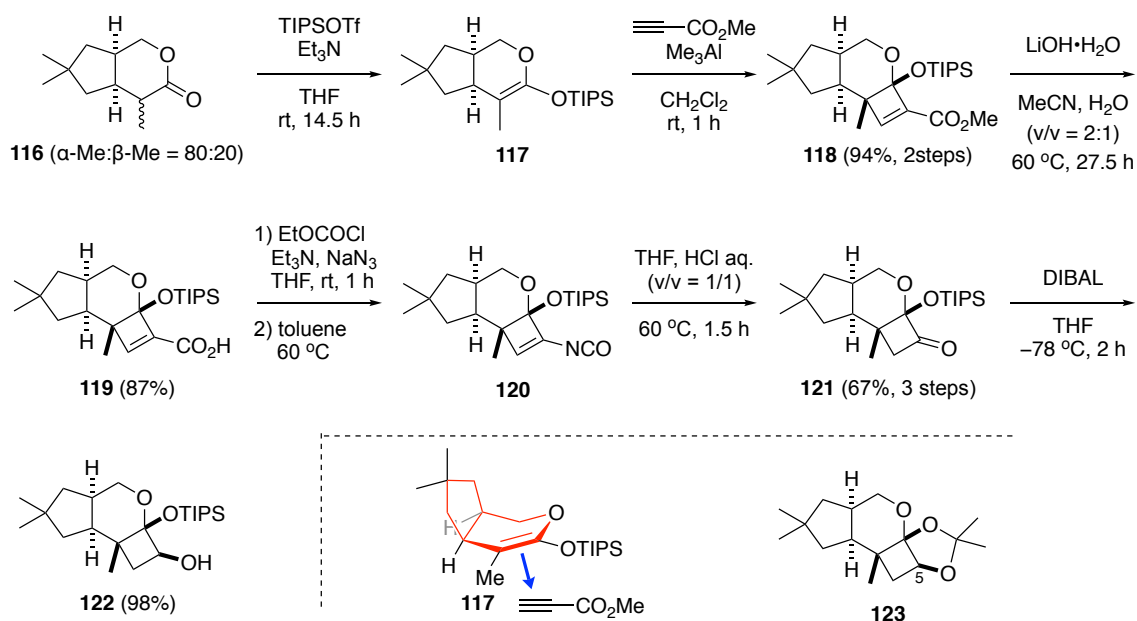
モデル化合物での検討の結果をもとに、A 環を有する三環式基質で天然物合成の検討を開始した。Glyoxal (**109**) と 1,3-acetonedicarboxylate (**110**) を出発物として、Weiss 反応⁶⁶、試薬の当量により制御した Baeyer-Villiger 酸化によって、3 段階で既知のラクトン **112** へ導いた⁶⁷。Wittig 反応によるオレフィン **113** への変換は、LDA や LHMDs などのリチウムアミドを用いるよりも、*t*BuOK を用いた方が良好な収率を与えた。Simmons-Smith 反応によるシクロプロパン化は、古川らによって開発された Et₂Zn と CH₂I₂ によりカルベノイドを調製する系⁶⁸を検討したが、反応は進行しなかった。そこで Shi らの TFA-亜鉛錯体を用いる改良法⁶⁹を検討したところ、所望のシクロプロパン **114** を良好な収率で得た。Adams 触媒による接

触還元⁷⁰でシクロプロパン環を開裂させ *gem*-ジメチル体 **115** としたのち、 α 位のメチル化によってラクトン **116** に変換した (Scheme 36)。



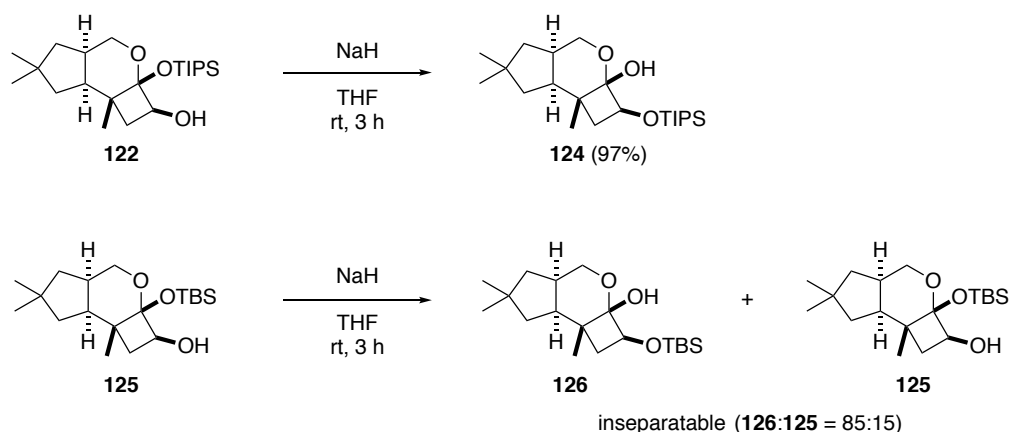
Scheme 36. 二環式ラクトン **116** の合成

二環式ラクトン **116** から三環式アセタール **122** への変換は、モデル化合物 **102** の合成法を適用した。すなわち、ケテンシリルアセタール **117** へ導いたのち、プロピオール酸エステルとの (2+2) 環化付加により二段階の収率 94%でシクロブテン **118** を得た。この反応はジアステレオ選択的に進行し、プロピオール酸エステルが *convex* 面から接近し反応した生成物が単一の立体異性体として得られた。塩基性条件下でのエステルの加水分解によりカルボン酸 **119** とし、Curtius 転位によってイソシアナート **120** に変換した。続く酸性条件下での加水分解によってシクロブタノン **121** を合成した。カルボニル基の立体選択的還元は、 -78°C での DIBAL を用いた還元によって良好な収率で達成し、アルコール **122** を得た。なお **122** の立体化学は、トリイソプロピルシリル基の脱保護ののちアセトニド保護体 **123** が合成できたことから、モデル化合物の際と同様に 5 位のヒドロキシ基は β 配置であると決定した。立体化学の決定は後の段階 (Scheme 49, **146**) で X 線結晶構造解析により決定している (Scheme 37)。



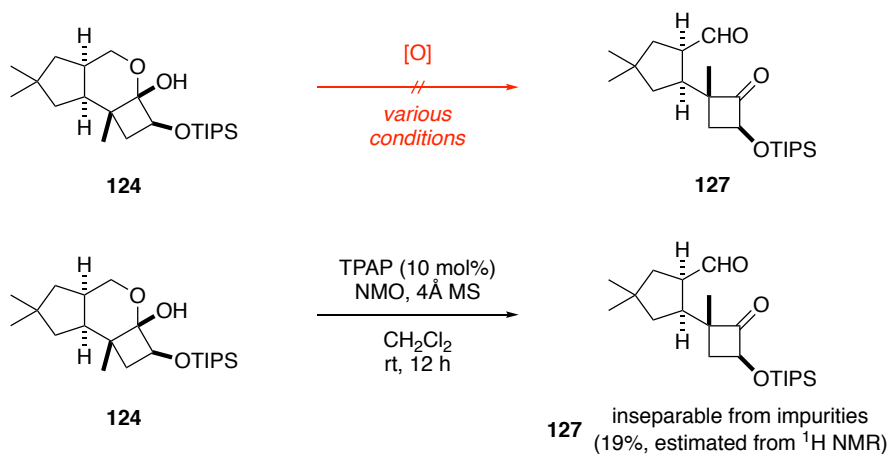
Scheme 37. アセタール中間体 **122** の合成

続くアセタール **122** のトリイソプロピルシリル基の転位⁷¹は、THF 溶媒中 NaH を作用させることで非常に良好な収率で達成できた。ここでシリル保護基がモデル化合物と同じ *tert*-ブチルジメチルシリル基であった場合、出発物 **125** が完全に消失しない上に、目的物 **126** とシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離ができなかった。この反応は平衡であると考えられ、生成比は化合物の熱力学的なエネルギー差に依存すると考えられる。今回の系では、第三級アルコールのシリル化体である **122**, **125** よりも第二級アルコールのシリル化体である **124**, **126** の方が三環式骨格との立体障害が小さいため、エネルギーが低くなり平衡がかたよると考えられる。*tert*-ブチルジメチルシリル基よりもより嵩高いトリイソプロピルシリル基を用いた際、このエネルギー差が大きくなり、平衡がより大きく生成物側に寄ったものと考えられる。基底状態のエネルギー差を計算 (Spartan '06, B3LYP 6-31G*, Density Functional Theory)した結果、**122** と **124** のエネルギー差 (ΔG°) は 15.84 kJ/mol で **124** の方が低く、**125** と **126** のエネルギー差は 5.10 kJ/mol で **126** の方が低かった。平衡定数を求める式 $K = \text{EXP}(-\Delta G/RT)$ を用いて平衡状態 (20 °C)での化合物の存在比を計算すると、**124**:**122**=99.9:0.1、**126**:**125**=89:11 であり、実験結果とおおむね一致した (Scheme 38)。



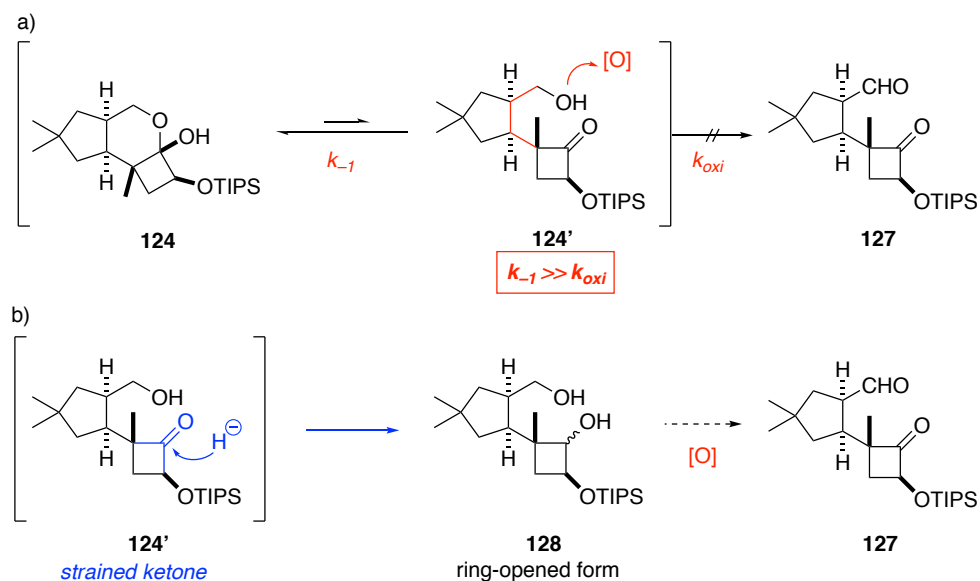
Scheme 38. シリル基の転位反応

得られたヘミアセタール **124** を酸化的に開環し、アルデヒド **127** を合成する検討を行った。しかし、モデル化合物と同様に IBX による酸化的開環を試みても反応は全く進行しなかった。その他、IBX と同じく超原子価ヨウ素を用いる Dess-Martin 酸化⁷²、六価クロム酸塩を用いる PDC 酸化⁷³、*N*-オキソアンモニウムカチオンを系中で発生させ反応させる TEMPO 酸化⁷⁴や AZADO 酸化⁷⁵、DMSO やスルフィドを活性化して用いる Swern 酸化⁷⁶、Corey-Kim 酸化⁷⁷、Parikh-Doering 酸化⁷⁸など、種々の酸化反応を検討したがいずれも目的物は得られなかった。TPAP を用いる Ley-Griffith 酸化⁷⁹のみ、わずかに所望のアルデヒド **127** を得られたが、原料が消失しない上に分離できない不純物との混合物であった (Scheme 39)。アセタールを活性化するために AcOH などのブレンステッド酸を添加する条件や、NaH でヒドロキシ基を脱プロトン化し酸化剤を加える条件なども検討したが、反応は全く進行しなかった。



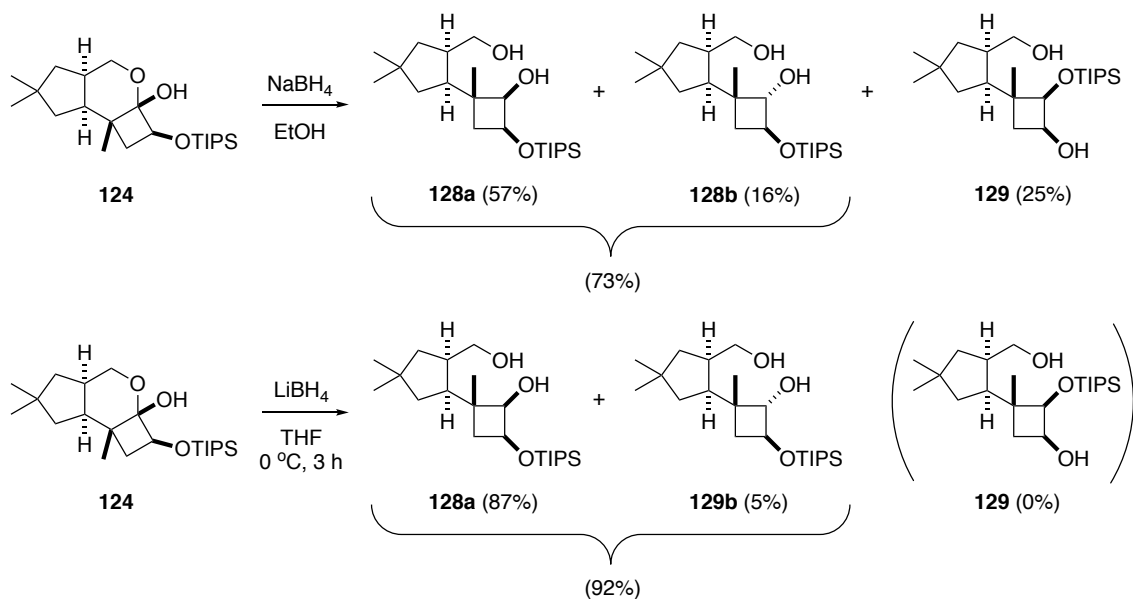
Scheme 39. ヘミアセタールの酸化的開環反応

酸化的開環反応において三環式基質 **124** はモデル基質 **103** と異なる結果を示したが、**103** と **124** の構造で異なる A 環の有無が反応性に関与していることとなる。著者は、反応性の相違を以下のように考察した。酸性条件下、溶液中において、**124** は **124'** との平衡状態にあると考えられる。二環式モデル化合物 **103** と比較して、**124'** は A 環によって炭素鎖の配座の自由度が制限されていると予測される。これが要因で **124'** の閉環速度 k_{-1} は、モデル化合物のそれと比べて速くなると考えられる。著者は、A 環の存在のために **124'** の閉環速度 k_{-1} が、**127** を与える酸化速度 k_{oxi} よりも圧倒的に速くなったために酸化反応が起こらなかったと考えた。すなわち、アセタール **124** を **124'** に開環させつつ分子変換するには、より速度の早い不可逆反応を用いる必要がある (Scheme 40a)。



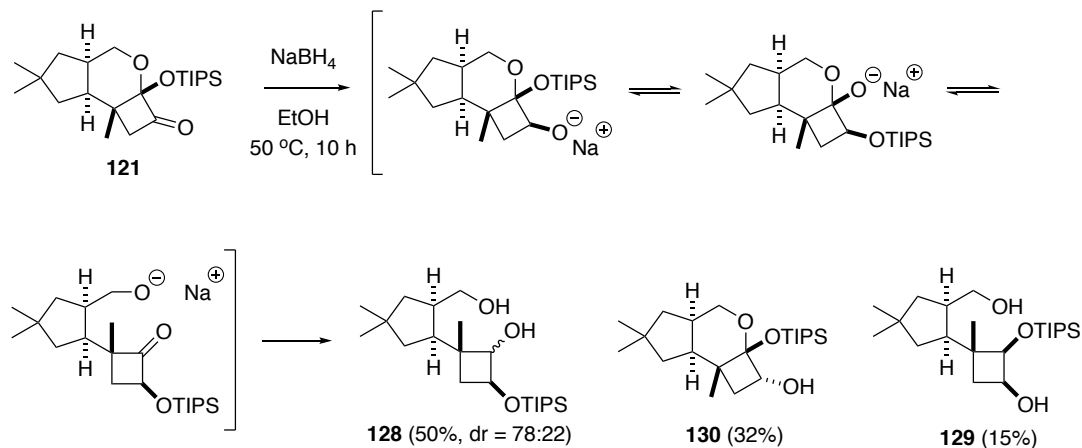
Scheme 40. 酸化的開環反応の考察と還元的開環の戦略

そこで著者は、**124'** のシクロブタノン部分に注目した。シクロブタノンのような結合角ひずみの大きいカルボニル基への求核剤の攻撃は、ひずみの解消が反応の駆動力として加わるために鎖状のケトンへのそれよりも速いことが知られている⁵。**124** の四員環ケトンのヒドリド還元反応であれば開環体 **128** が得られるのではないかと考えた。そして **128** は容易に酸化することができ、目的のケトアルデヒド **127** が得られると考えた (Scheme 40b)。実際にアセタール **124** に対し、ヒドリド還元剤を作用させたところ、期待通り開環体のシクロブタノンを還元することができ、ジオール **128** を得ることに成功した。NaBH₄ を用いた場合、ジオール還元からさらにシリル基の転位反応が進行し、望まない副生成物 **129** が得られた。種々の検討の中で、LiBH₄ を THF 溶媒中で反応させた場合、シリル基の転位が起きないことがわかった。これにより **129** の生成が抑えられ、目的物の収率が向上した (Scheme 41)。



Scheme 41. ボロヒドリドによるアセタールの還元的開環

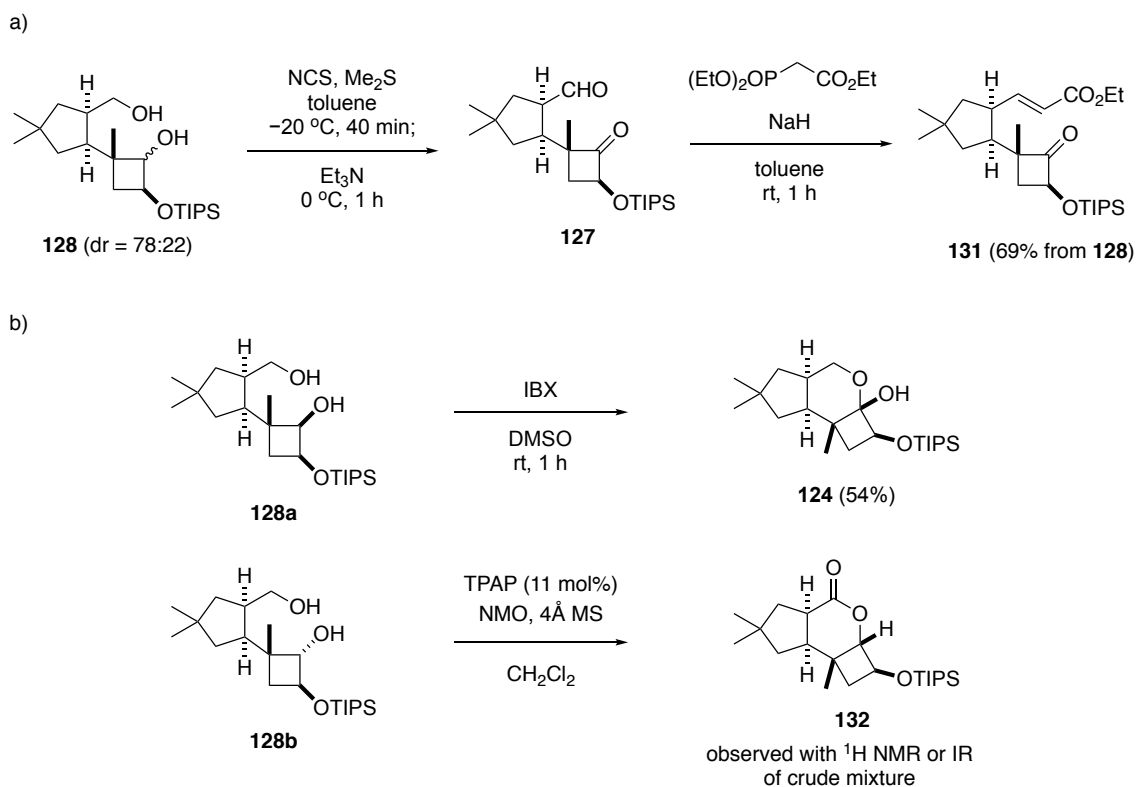
また、 NaBH_4 を用いるとシリル基の転位が起きることを利用し、連続反応とすることができるとも見出した。ケトン **121** に対して NaBH_4 を作用させると、カルボニル基の還元、シリル基の転位、さらに開環体の還元を一挙に進行させ、1段階で **128** に導くことに成功した。収率に課題は残したが、この際の副生成物は **122** のジアステレオマーである **130** と、目的物からさらにシリル基の転位した **129** であることがわかっている。これらの副生成物をいかに制御するかが課題である (Scheme 42)。



Scheme 42. シクロプロタノン **121** からジオール **128** までの連続的な還元反応

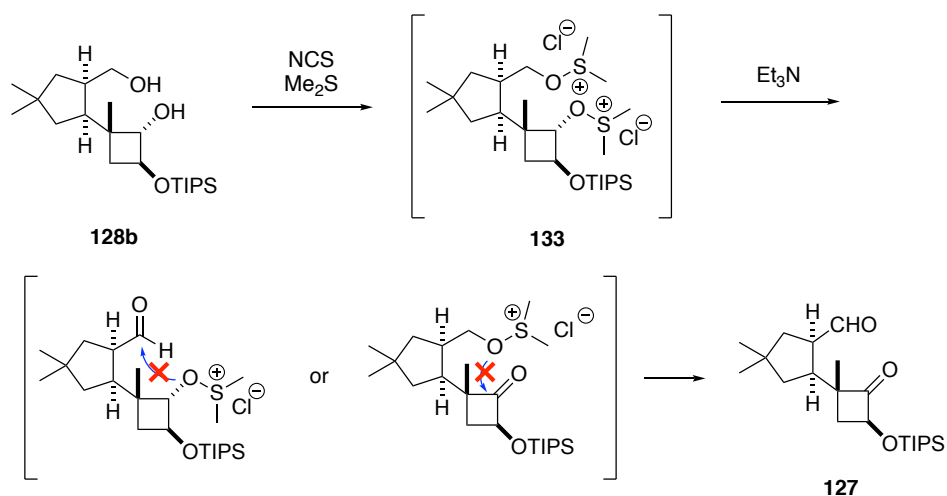
次に、環化前駆体 **131** の合成と B 環構築の検討に着手した。ジオール **128** は Swern 酸化もしくは Corey-Kim 酸化により所望のケトアルデヒド **127** に変換することができた。**127** の

HWE 反応により、 α,β -不飽和エステル **131** が 69% で得られた (Scheme 43a)。ジオール **128** の酸化は酸化剤の選択が重要である。**128a** に超原子価ヨウ素である IBX を作用させると、理由は不明であるが第二級アルコールの酸化が先に起こり、再びアセタール化が進行し **124** が生成した。また、**128b** の場合は第一級アルコールから酸化されたとしても、アセタール化したのちにさらに酸化されてラクトン **132** を生成してしまう。実際に **128b** に TPAP を作用させると複雑な混合物を与えたが、反応混合物の $^1\text{H NMR}$ や IR よりラクトン **132** の生成が示唆された (Scheme 43b)。



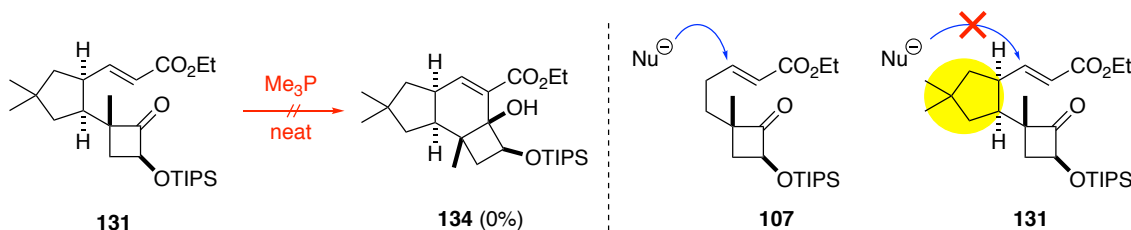
Scheme 43. ジオールの酸化と HWE 反応による増炭

Swern 酸化や Corey-Kim 酸化の場合、反応中間体としてスルホニウム塩 **133** が生じる。その後塩基を混合することで酸化が進行するが、第一級アルコールか第二級アルコールいずれが先に酸化されたとしても、スルホニウム塩部分がヒドロキシ基をマスクしているためアセタール化は進行しないと考えられる。故に、収率よくアルデヒド **127** が得られたと考えている (Scheme 44)。



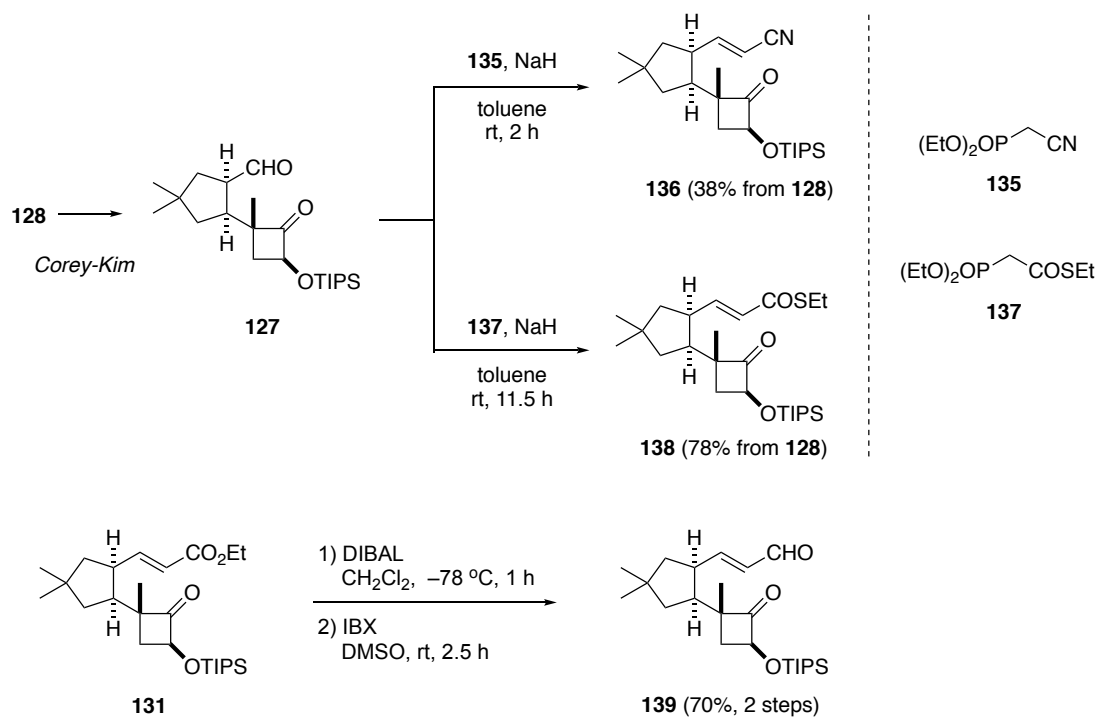
Scheme 44. Corey-Kim 酸化によるジオールの酸化

モデル化合物 **108** の合成と同様に、この環化前駆体 **131** に Me_3P を用いた分子内 MBH 反応の条件に付したところ、反応は全く進行せずに原料が回収された。この場合もまた、モデル化合物との違いは A 環の有無のみである。著者はこの反応が進行しない理由として、A 環によって求核触媒が最初に攻撃するカルボニル β 炭素が立体的に遮蔽されていることが原因ではないかと考えた (Scheme 45)。



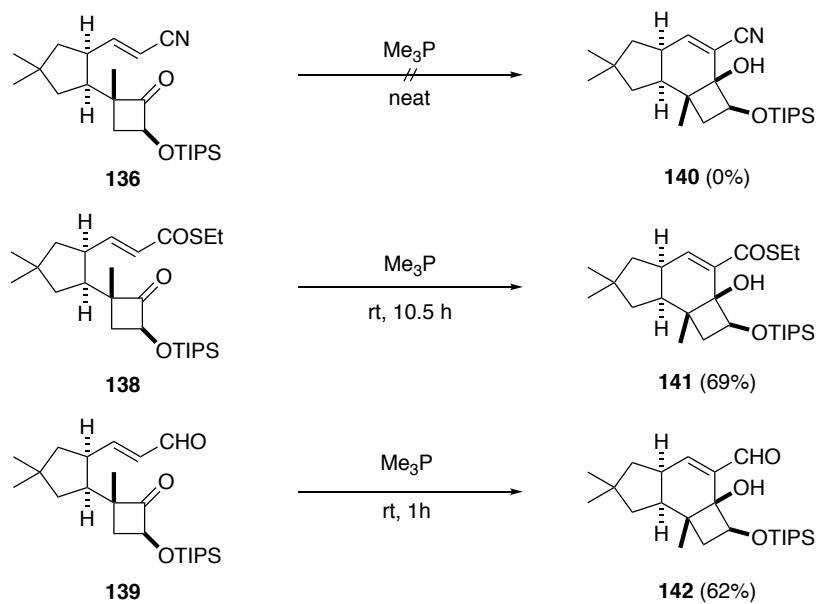
Scheme 45. α,β -不飽和エステルによる環化の検討

Me_3P より立体的に小さな求核触媒を用いることは困難であったため、電子求引性基を工夫することでこの問題の解決を試みた。HWE 反応に用いる試薬を変えることで多様な電子求引性基に変えることができる。**127** にホスホン酸エステル **135**⁸⁰、**137**⁸¹をそれぞれ反応させることで、 α,β -不飽和ニトリル **136**、 α,β -不飽和チオエステル⁸²**138** をそれぞれ合成した。エステル **131** から二段階で α,β -不飽和アルデヒド **139** を合成した。**138** と **139** は、カルボニル基 β 位の LUMO のエネルギーを下げることで反応速度の向上を図ったものである (Scheme 46)。



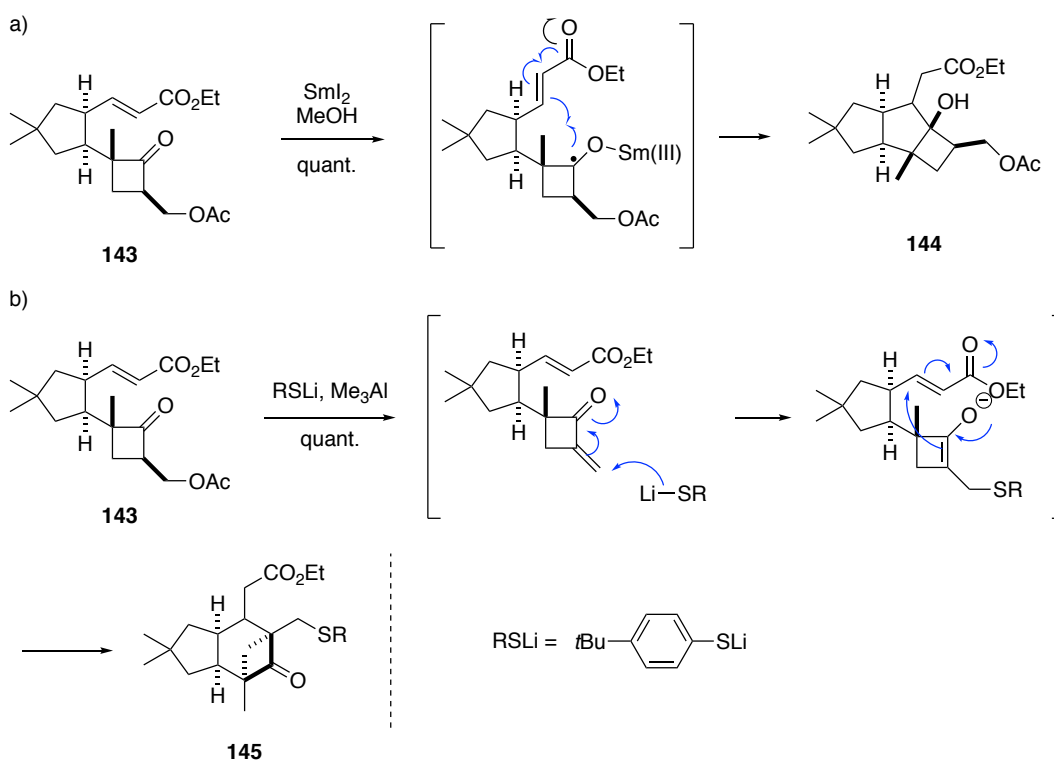
Scheme 46. エステル以外の電子求引性基の導入

合成した環化前駆体をそれぞれ MBH 反応の条件に付したところ、ニトリル **136** では環化が進行しなかったが、 α,β -不飽和チオエステル **138** と α,β -不飽和アルデヒド **139** で反応が進行し、望みの三環式化合物 **141**, **142** が得られた。これにより、プロトイルダン骨格の構築に成功した (Scheme 47)。



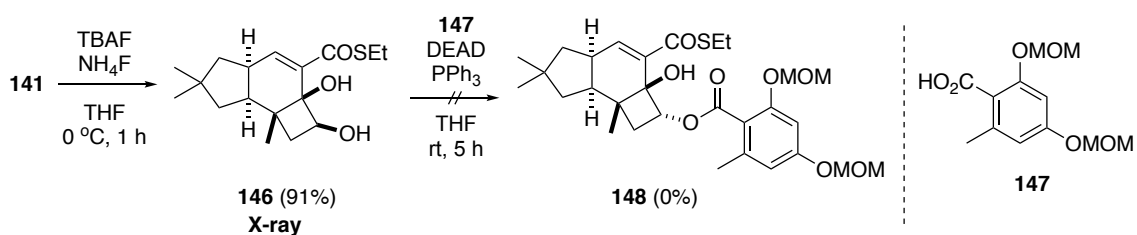
Scheme 47. 分子内 MBH 反応によるプロトイルダン骨格の構築

なお、MBH 反応以外の環化による B 環構築の検討を行っていたが、プロトイルダン骨格の構築には至っていない。モデル基質として α,β -不飽和エステル **143** を用いて、 SmI_2 を用いた一電子還元による環化⁸³を検討したが、プロトイルダン骨格は得られず 5/5/4 員環の三環式化合物 **144** が得られた (Scheme 48a)。また、ホスフィンよりも求核力が強いと思われるチオラートを用いた Michael 付加-アルドール付加による縮環⁸⁴を試みたが、興味深いことにビスクロ[3.1.1]ヘプタン骨格を持つ生成物 **145** が予想外に得られた。これはチオラートによってケトンの α 位のプロトンが引き抜かれ、アセトキシ基が脱離し *exo*-オレフィンとなったのち、四員環部分にチオラートが 1,4-付加して Rauhut-Currier 反応⁸⁵ (Michael 付加- Michael 付加反応) が進行したものと考えられる (Scheme 48b)。



Scheme 48. MBH 反応以外での環化の検討

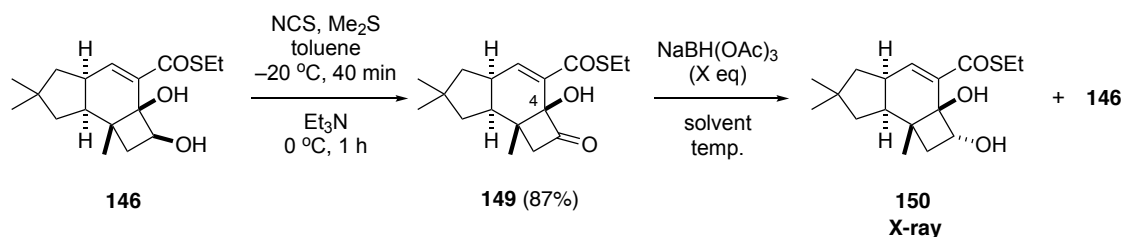
環化体としてチオエステル **141** とアルデヒド **142** が得られたが、その後の官能基変換の都合によりチオエステル **141** を用いて melleolide 合成を継続した。チオエステル **141** を TBAF によって脱保護しジオール **146** とした。**146** の X 線結晶解析によりこれまで予想していた立体化学が正しいことを確かめた。ここで、C5 位のヒドロキシ基の立体反転を検討することとした。まずは光延反応による、立体反転を伴うオレスリン酸誘導体 **147**⁸⁶の導入を検討したが所望の生成物は全く得られなかった (Scheme 49)。



Scheme 49. 光延反応によるエステル化の検討

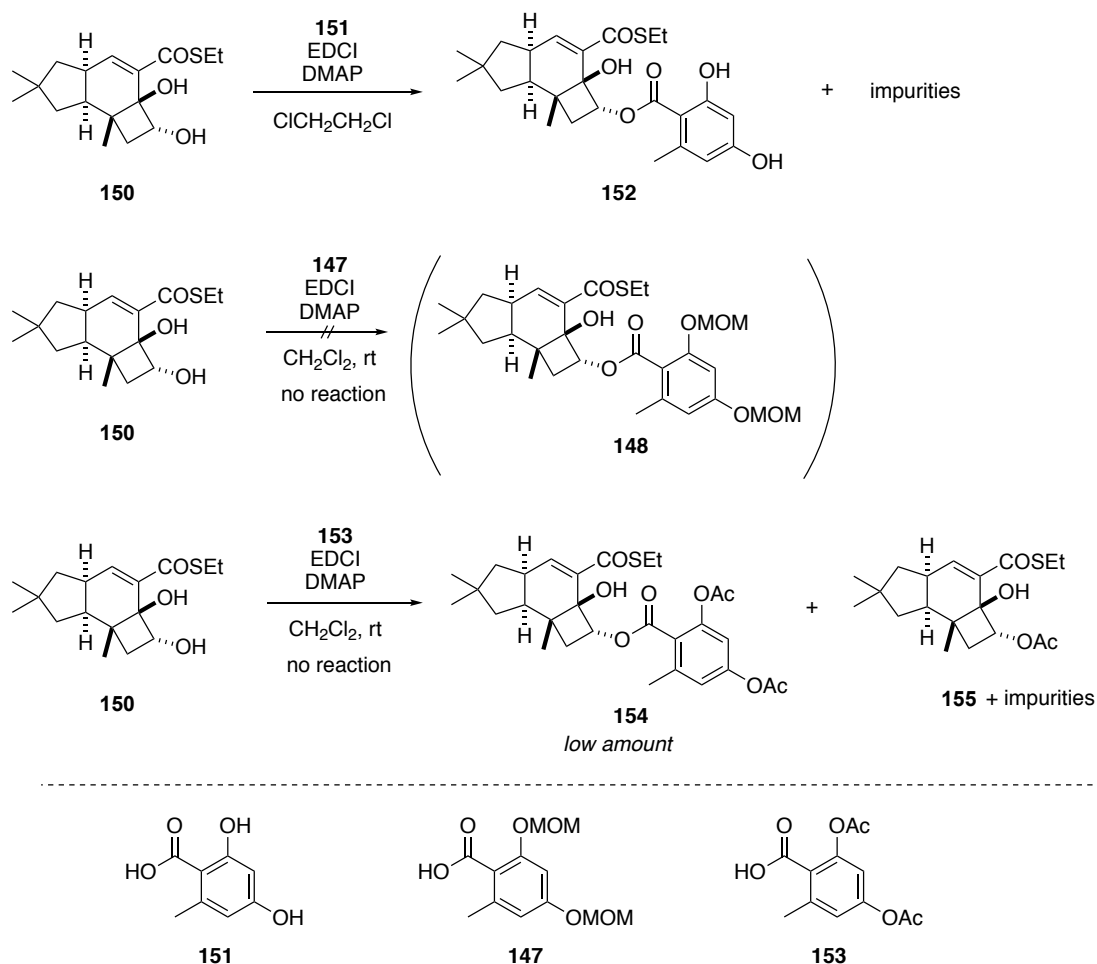
次に、ジオール **146** を一度酸化してシクロブタノンとしたのち、ケトカルボニル基を立体選択的に還元する方法を検討した。ジオール **146** を Corey-Kim 酸化によってシクロブタノン **149** に変換した。**149** のカルボニル基の立体選択的な還元は、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ を用いて 4 位のヒドロキシ基を足がかりとした還元を検討した (Table 8)。一般的に $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ はカルボニル基を活性化する AcOH とともに用いられ、また過剰量使用される⁸⁷。しかしケトン **149** に対して $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOH}$ の混合溶媒中で反応させた際には良好な立体選択性は得られなかった。ここで、 AcOH を添加せずに反応させたところ、選択性の向上が見られた。さらに $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ の当量と反応温度を制御したところ、所望の **150** をより高い選択性で得ることに成功した。**150** の立体化学を含めた構造は X 線結晶解析により確認した。**149** のケトカルボニル基は四員環上にあるため、一般的なカルボニル基よりも還元反応が進行しやすいと考えられる。それゆえに活性化剤としての AcOH の添加がなくても反応が進行したと考えられる。 AcOH を添加した場合は、立体的に不利な concave 面からの還元も競合するようになり、立体選択性を低下させる要因となったと考察している (entry 1)。

Table 8. ケトカルボニル基の立体選択的還元によるヒドロキシ基の立体反転の検討

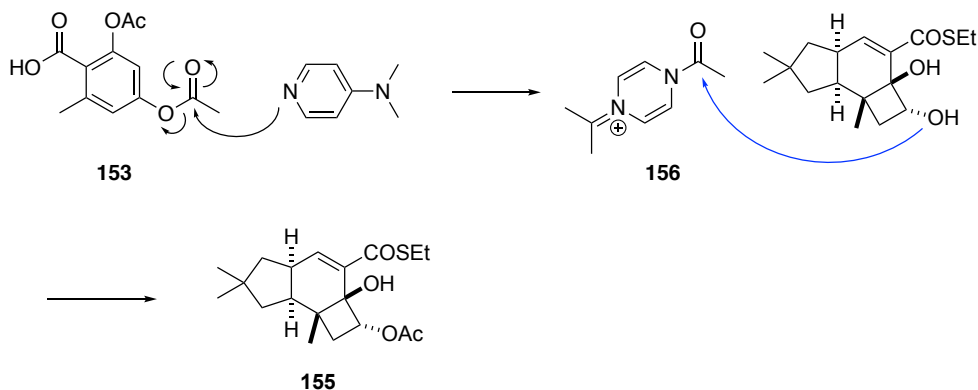


| entry | solvent | X (eq.) | temp. (°C) | 150:146 |
|-------|--|---------|------------|---------|
| 1 | $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOH}$ (v/v = 10:1) | 20 | rt | 54:46 |
| 2 | CH_2Cl_2 | 20 | rt | 76:24 |
| 3 | CH_2Cl_2 | 5 | 0 °C to rt | 95:5 |

上記で見出した条件でジオール **150** へ変換し、市販のオルセリン酸 (**151**) と縮合し、**152** を合成したが、オルセリン酸の重合体と思われる副生成物と目的物 **152** のシリカゲルカラムクロマトグラフィーでの分離が困難であった。これを受けて、オルセリン酸のフェノール性水酸基を MOM 基やアセチル基で保護した **147** や **153** でも縮合を検討した。**147** との縮合は全く進行せず、**153** との縮合は ¹HNMR からわずかに進行しているように思われたが多量の副生成物が生成してしまった。副生物のひとつはジオール **150** がアセチル化された **155** であるようであった(Scheme 50)。**153** と DMAP が反応しアセチル化剤となるアシルピリジウム塩 **156** が生成し、基質をアセチル化したものと考えられる⁸⁸(Scheme 51)。DMAP を添加せずに縮合も試みたが、反応は進行しなかった。

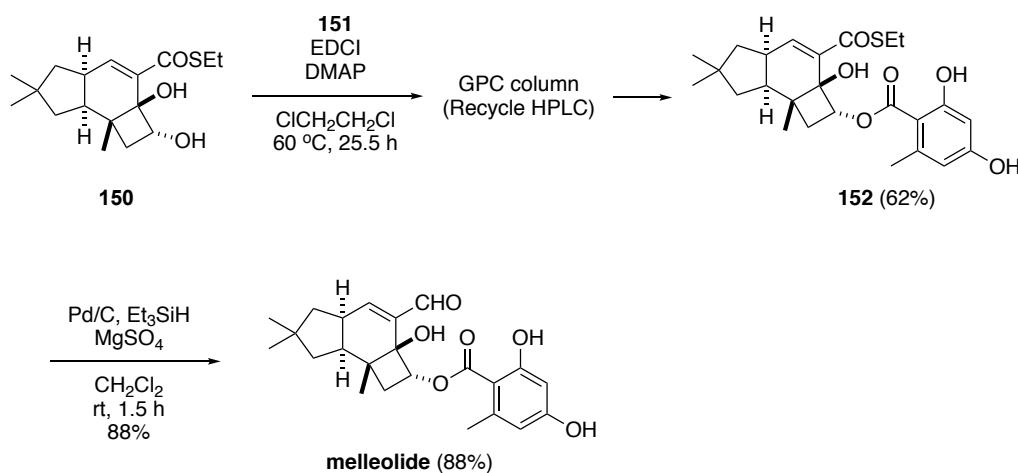


Scheme 50. オルセリン酸部位との縮合反応の検討



Scheme 51. ジオール **150** のアシル化

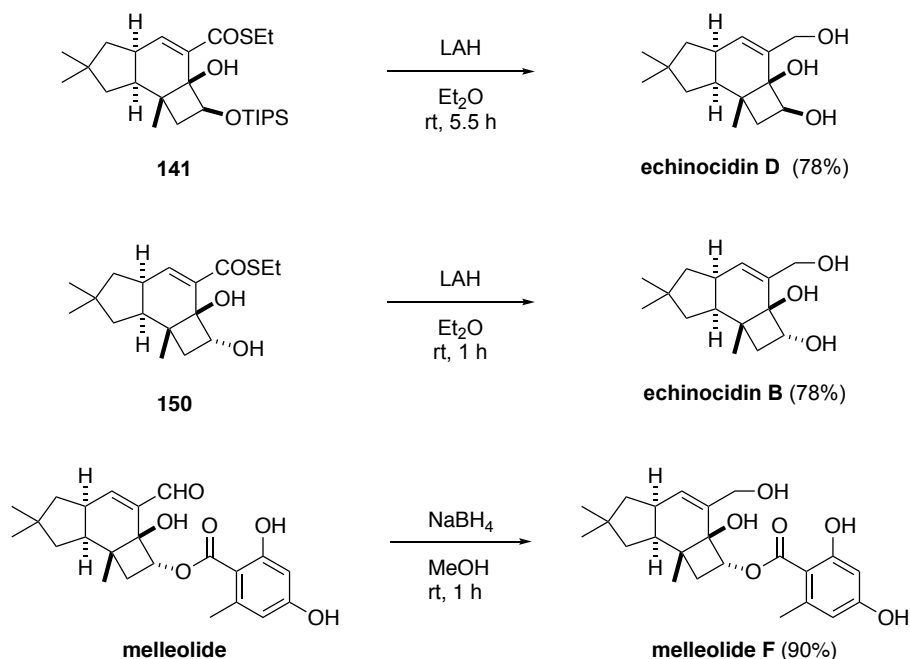
フェノール性水酸基を保護し副生成物を抑える検討はうまくいかなかったので、縮合体 **152** と副生成物はサイズ排除カラムクロマトグラフィー (リサイクル HPLC) を利用して精製し、melleolide 合成を検討することとした。福山らが開発したチオエステルのアルデヒドへの還元⁸⁹の条件に付すことによってチオエステルをアルデヒドへと変換でき、melleolide の全合成を達成した。一般的な Pd と Et₃SiH のみを用いる系では反応はほとんど進行しないが、MgSO₄を加える条件⁹⁰を検討したところ反応が進行した。合成した melleolide と天然物の ¹H NMR, ¹³C NMR はともに良い一致を示した (Scheme 52)。



Scheme 52. Melleolide の全合成

また、中間体や天然物から、いくつかの melleolide 類縁体へ誘導することも可能である。三環式の間mediate **141** を LAH によって還元することで、チオエステルの還元とトリイソプロピルシリル基の除去を同時に進行させ⁹¹、melleolide と同様に他感作用を有する天然物 echinocidin D⁹² に導いた。また同様に LAH を用いた還元で、ジオール **150** より echinocidin B⁹³ を合成できた。さらに melleolide からは NaBH₄ による還元によって、melleolide F⁹⁴へ収

率よく変換することができた (Scheme 53)。



Scheme 53. Echinocidin D、echinocidin B、melleolide F の全合成

第4節 合成した4-O-プロトイルダン類の生物活性評価

ナラタケから単離される数種の4-O-プロトイルダン類は他の生物の成長に影響を与える他感作用を示すことが知られており、エノキタケなどのキノコの菌糸成長阻害活性や、レタスの胚軸や根などの成長調節作用などが確かめられている。プロトイルダン類の他感作用の生物活性試験は天然物によるもののみで、精密合成による多様な類縁体を用いた構造活性相関研究は未だ行われていない。

本章では4-O-プロトイルダン類の合成経路を確立した。本合成経路を利用すれば、多様な類縁体を合成することができると考えられる。著者は、melleolideの全合成研究の過程で得られた合成中間体を含む類縁体13種(KTS1-KTS13)に関して、キノコの菌糸成長阻害活性とレタスの胚軸や根などの成長調節作用を評価し、構造活性相関研究へと展開することとした。本節では活性が見られた5種のサンプル(KTS3, 4, 5, 9, 10)における結果を示す。本活性試験は、静岡大学大学院総合科学技術研究科の河岸洋和教授と呉静特任助教との共同研究により実施され、当該研究室が以前報告した方法と同様の手法で評価した^{20f}。

キノコの菌糸成長阻害活性

キノコの菌糸成長が阻害されると、食用部位である子実体の形成が促進される。したがって菌糸の成長を強力に阻害する化合物は、子実体の収穫を増加させる農薬としての応用が期待できる。活性評価を行ったサンプルのうち、いくつかは melleolide と同様にエノキタケやマツタケの菌糸成長阻害活性を有することがわかった。エピマーで活性の有無が変わるサンプルが見られ、C5 位の立体化学も活性発現に関わるようであった。Melleolide のオルセリン酸部分を安息香酸に変換した **KTS 5** は活性を示さず、芳香環上の置換基は必要と出会うことが考えられる。**KTS 10** などの全合成経路における中間体も菌糸成長阻害活性を示すものが見出された (Table 9)。

Table 9. 4-O-プロトイルダン類の生物活性評価

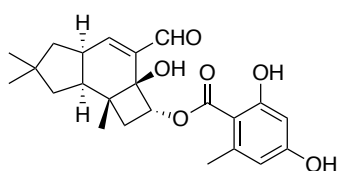
| キノコの菌糸成長阻害活性 | | | レタスの成長調節活性 | |
|---------------------|--------------------|-------------------|------------|---|
| | エノキタケ ME-07LaLa | マツタケ NBRC33136 | 胚軸 | 根 |
| melleolide (天然物) | ○ | ○ | - | - |
| KTS 3 | | | + | - |
| KTS 4 | ○ | | | - |
| KTS 5 | | | - | - |
| KTS 9 | | | + | - |
| KTS 10 | ○ | ○ | | |

○ : 菌糸成長阻害活性あり

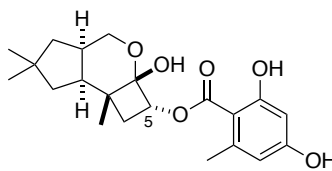
試料を乗せたペーパーディスクから 1 cm 以内に菌糸の繁殖していない透明な部分がある場合

+ : 成長促進 - : 成長阻害

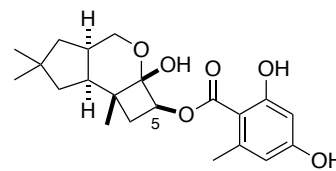
control と比較して有意差があったもの (t-test, n = 7, p < 0.05)



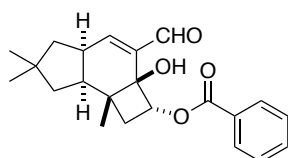
melleolide



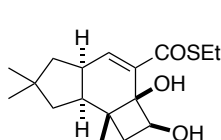
KTS 3



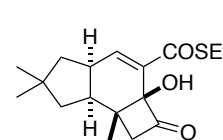
KTS 4



KTS 5



KTS 9



KTS 10

レタスの成長調節作用

活性評価した多くの類縁体において、レタスの根に対しては成長阻害活性を示した。胚軸に関しては化合物によって成長を促進するものと成長を阻害するものが見られた。レタスの胚軸や根の場合では **KTS 5** でも melleolide と同様な成長阻害活性が見られ、フェノール性水酸基は必須ではなかった。また、**KTS 3** や **KTS 9** のような、胚軸は成長促進する一方で根は成長阻害する化合物も見られた。このことから、胚軸への作用と根への作用では標的分子が異なる可能性があることが考えられる。

第5節 小括

興味深い生物活性を有する天然物 melleolide および数種の類縁天然物の全合成を達成した。Melleolide のような酸化度の高い 4-*O*-プロトイルダン類は合成例が非常に少なく、収率の良い合成経路を確立した意義は大きい。4-*O*-プロトイルダン類は 6/4 縮環構造の開裂を非常に起こしやすいために、基本骨格構築後の官能基化が困難であった。そのため、三環式の基本骨格の構築前に酸化度を調製し、最後に 6/4 縮環構造を合成する戦略をとった。二環式のモデル化合物で検討した反応条件の通りにいかない段階もいくつかあったが、ひずんだ四員環上のカルボニル基の反応性の高さを利用したアセタールの還元的な開環や、 α, β -チオエステルの分子内 MBH 反応など、結果の考察と工夫により問題を解決し、4-*O*-プロトイルダン類の合成経路の開発に成功した。

また、本合成経路を利用し melleolide 類縁体を合成し、生物活性評価を行った。数種の化合物について、melleolide と同様なキノコの菌糸成長阻害活性やレタスの成長調節活性が見られた。

第4章 結論

著者はケテンシリルアセタールとプロピオール酸エステルの触媒的 (2+2) 環化付加の反応条件検討を行い、高度に官能基化された炭素四員環の効率的な合成法を開発した。環状の KSA を利用することで生成物の電子環状反応による開環を抑えられることを見出した。シリル保護基、酸触媒、溶媒、温度等を検討し、CH₂Cl₂ 中 0 °C から室温へ昇温させ、Me₃Al を 20 mol%用いる条件が最適であることを見出した。また基質一般性の検討や四員環構築後のさらなる変換も検討し、本反応の利用価値の高さを確かめた。

また他感作用を示すプロトイルダン型セスキテルペンである melleolide の全合成を達成した。鍵反応の一つは我々が開発したケテンシリルアセタールとプロピオール酸エステルの触媒的(2+2)環化付加である。これにより酸化度の高いシクロブテンを構築することができ、置換基の導入に有用であった。アセタールの開環反応は反応性の高いはずんだ四員環ケトン還元することで達成され、その後、所望のシクロブタノンに導いた。分子内 Morita-Baylis-Hillman 反応は基質の電子求引性基を工夫することで進行させることができ、プロトイルダン骨格を構築することに成功した。その後の官能基変換によって melleolide の全合成を達成した。また、4-O-プロトイルダン型天然物である echinocidin D、echinocidin B、melleolide F の合成にも成功した。核間位に酸素官能基を有する 6/4 縮環の開裂のしやすさのため酸化度の調整が難しく、高度に官能基化された 4-O-プロトイルダン類の合成例は非常に少なかったが、本研究で検討した酸化度を整えたのちに最後に B 環を構築する戦略によって収率の良い合成経路を確立した。さらに、本合成経路を利用して酸化度の高い類縁体を広範に合成し、プロトイルダン化合物の構造活性相関研究に展開した。現在今回の全合成した天然物や、その合成中間体の生物活性評価を行っている。

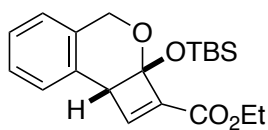
実験項

General

Silica gel was used for column chromatography. Thin layer chromatography (TLC) was visualized using a combination of UV and phosphomolybdic acid, anisaldehyde, ninhydrin, and potassium permanganate staining. NMR was recorded on a JEOL JNM-LA (500 MHz for ^1H and 125 MHz for ^{13}C) and measured in CDCl_3 unless otherwise mentioned. Chemical shifts and coupling constants are presented in ppm δ relative to tetramethylsilane and Hz, respectively. Abbreviations are as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad. ^{13}C peak multiplicity assignments were made based on DEPT data. IR spectra were recorded on a Shimadzu IRAffinity-1 and the wave numbers of maximum absorption peaks of them are presented in cm^{-1} . High resolution mass spectra were measured on a Shimadzu LCMS-IT-TOF fitted with an ESI. Melting points were determined on YANACO micro melting point apparatus. X-ray single crystal diffraction analyses were performed on a Rigaku XtaLAB P200 apparatus. All reagents were purchased from chemical companies and used as received. Dehydrated solvents were purchased for the reactions and used without further desiccation unless otherwise mentioned.

第2章

General Procedure for (2+2) Cycloaddition: To a solution of ketene silyl acetal **62** (0.55 mmol) and propiolate (0.50 mmol) in dry CH_2Cl_2 (2.5 mL) was added a solution of Me_3Al in CH_2Cl_2 (40 mM, 2.5 mL, 20 mol%) at 0 °C under argon atmosphere. The solution was warmed to room temperature and stirred for 2 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous Roschelle salt and extracted three times with CHCl_3 . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ AcOEt 10:1) to afford the desired product.



63aa

Ethyl (2a*R*^{*},8b*R*^{*})-2a-*tert*-Butyldimethylsilyloxy}-2a,8b-dihydro-4*H*-cyclobuta [c]isochromene-2-carboxylate (63aa): 73% yield as colorless oil.

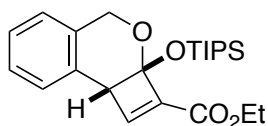
TLC: R_f 0.4 (hexane/AcOEt 9:1).

¹H NMR: 0.06 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.84 (s, 1H), 4.18-4.32 (m, 2H), 4.65 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 1.4, 7.5, 7.5, Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H).

¹³C NMR: -3.5, -3.3, 14.2, 17.9, 25.7, 54.2, 60.4, 64.2, 100.5, 125.1, 126.8, 127.7, 127.9, 133.8, 134.9, 140.5, 146.1, 160.8.

IR (neat): 1253, 1718, 2856, 2956, 3412.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd. for C₂₀H₂₈NaO₄Si, 383.1650; found, 383.1656.



63ca

Ethyl (2a*R*^{*},8b*R*^{*})-2a-*tert*-Triisopropylsilyloxy}-2a,8b-dihydro-4*H*-cyclobuta[c]isochromene-2-carboxylate (63ca): 89% yield as colorless oil.

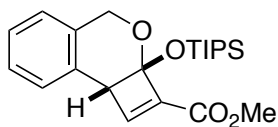
TLC: R_f 0.4 (hexane/AcOEt 9:1).

¹H NMR: 0.97-1.05 (m, 18H), 1.07-1.13 (m, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.91 (s, 1H), 4.19-4.29 (m, 2H), 4.67 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 6.3, 8.2 Hz, 1H).

¹³C NMR: 12.8, 14.1, 17.9, 55.0, 60.3, 64.1, 100.7, 125.0, 126.7, 127.7, 128.0, 133.8, 134.6, 140.2, 145.8, 160.9.

IR (neat): 2943, 2893, 2866, 2360, 2337, 1720, 1620.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd. for C₂₃H₃₄NaO₄Si, 425.2119; found, 425.2118.



63cb

Methyl **(2aR*,8bR*)-2a-((Triisopropylsilyloxy)-2a,8b-dihydro-4H-cyclobuta[c]isochromene-2-carboxylate (63cb):** 74% yield as colorless oil.

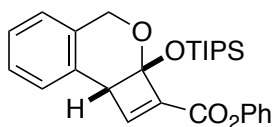
TLC: R_f 0.4 (hexane/AcOEt 9:1).

¹H NMR: 0.97-1.02 (m, 18H), 1.08-1.16 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.92 (s, 1H), 4.67 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 6.8, 7.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 6.8, 7.2 Hz, 1H).

¹³C NMR: 12.8, 17.8, 51.3, 55.1, 64.1, 100.6, 125.0, 126.8, 127.8, 128.0, 133.7, 134.5, 139.9, 146.0, 161.2.

IR (neat): 2943, 2893, 2866, 2360, 2337, 1728, 1620, 1280, 1064.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd. for C₂₂H₃₂NaO₄Si, 411.1962; found, 411.1961.



63cc

Phenyl **(2aR*,8bR*)-2a-((Triisopropylsilyloxy)-2a,8b-dihydro-4H-cyclobuta[c]isochromene-2-carboxylate (63cc):** 74% yield as colorless oil.

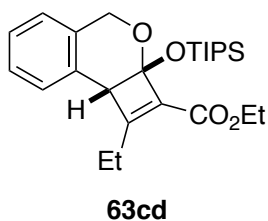
TLC: R_f 0.4 (hexane/AcOEt 9:1).

¹H NMR: 0.98-1.04 (m, 18H), 1.08-1.15 (m, 3H), 4.01 (s, 1H), 4.78 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 3H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.39 (dd, *J* = 7.8, 8.3 Hz, 2H).

¹³C NMR: 12.8, 17.9, 55.4, 64.2, 100.8, 121.5, 125.1, 125.8, 126.9, 127.9, 128.1, 129.4, 133.5, 134.6, 139.5, 148.1, 150.1, 158.8.

IR (neat): 2943, 2866, 2360, 1739, 1492, 1188.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd. for C₂₇H₃₄NaO₄Si, 473.2119; found: 473.2112.



Ethyl **(2aR*,8bR*)-1-Ethyl-2a-((triisopropylsilyloxy))-2a,8b-dihydro-4H-cyclobuta[c]isochromene-2-carboxylate (63cd)**: 61% yield as colorless oil.

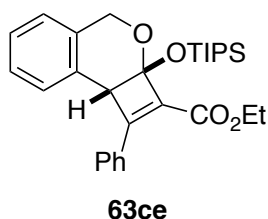
TLC: R_f 0.4 (hexane/AcOEt 9:1).

¹H NMR: 0.97-1.03 (m, 21H), 1.06-1.12 (m, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.61-2.68 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 4.19 (dq, *J* = 10.9, 7.2 Hz, 1H), 4.25 (dq, *J* = 10.9, 7.2 Hz, 1H), 4.65-4.74 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 1.5, 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (ddd, *J* = 1.5, 7.5, 7.5 Hz, 1H).

¹³C NMR: 12.8, 14.1, 14.2, 17.9, 22.6, 56.6, 59.7, 63.9, 98.9, 124.9, 126.5, 127.5, 128.3, 130.9, 133.6, 134.6, 161.6, 164.3.

IR (neat): 2939, 2866, 1708, 1462, 1280.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd. for C₂₅H₃₈NaO₄Si, 453.2432; found: 453.2430.



Ethyl **(2aR*,8bR*)-1-Phenyl-2a-((triisopropylsilyloxy))-2a,8b-dihydro-4H-cyclobuta[c]isochromene-2-carboxylate (63ce)**: 67% yield as colorless oil.

TLC: R_f 0.4 (hexane/AcOEt 9:1).

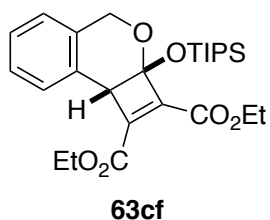
¹H NMR: 1.01-1.06 (m, 18H), 1.09-1.15 (m, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.34 (s, 1H), 4.27-4.40 (m, 2H), 4.67 (d, *J* = 14.0, 1H), 4.84 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 1.1, 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 6.9, 7.5 Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.02-8.05 (m, 2H).

¹³C NMR: 12.8, 14.2, 17.9, 56.5, 60.2, 64.2, 98.6, 125.3, 126.7, 127.6, 128.1, 129.5, 129.9, 130.0,

130.5, 131.3, 133.6, 135.2, 153.2, 162.2.

IR (neat): 2943, 2862, 1701, 1631, 1458, 1276, 1207.

HRMS–ESI (*m/z*): $[M + Na]^+$ calcd. for $C_{29}H_{38}NaO_4Si$, 501.2432; found, 501.2435.



Diethyl **(2aR*,8bS*)-2a-((Triisopropylsilyl)oxy)-2a,8b-dihydro-4H-cyclobuta[c]isochromene-1,2-dicarboxylate (63cf):** 95% yield as colorless oil.

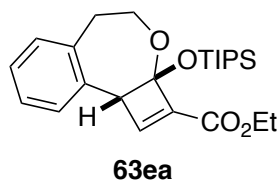
TLC: R_f 0.4 (hexane/AcOEt 9:1).

1H NMR: 0.96-1.02 (m, 18H), 1.06-1.11 (m, 3H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.13 (s, 1H), 4.09-4.21 (m, 2H), 4.29 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.76 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J = 1.3, 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.29 (ddd, $J = 1.3, 7.2, 7.2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR: 12.7, 13.7, 13.9, 17.8, 55.2, 60.96, 61.02, 64.3, 99.1, 124.7, 126.9, 127.5, 129.2, 132.3, 133.6, 138.5, 144.2, 160.5, 160.8.

IR (neat): 2943, 2866, 1716, 1651, 1462, 1226.

HRMS–ESI (*m/z*): $[M + Na]^+$ calcd. for $C_{25}H_{38}NaO_6Si$, 497.2330; found, 497.2326.



Ethyl **(2aR*,9bR*)-2a-((Triisopropylsilyl)oxy)-2a,4,5,9b-tetrahydrobenzo[d]cyclobuta[b]oxepine-2-carboxylate (63ea):** 79% yield as colorless oil.

TLC: R_f 0.4 (hexane/AcOEt 9:1).

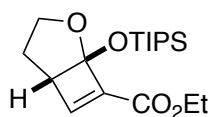
1H NMR: 1.09-1.14 (m, 18H), 1.15-1.18 (m, 3H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.62 (dd, $J = 4.0, 14.0$

Hz, 1H), 3.46 (ddd, $J = 6.4, 12.9, 13.5$ Hz, 1H), 3.64 (ddd, $J = 4.3, 10.6, 12.9$ Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.15-4.26 (m, 2H), 7.01 (dd, $J = 2.2, 5.7$ Hz, 1H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.52 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$: 13.3, 14.0, 18.2, 32.9, 60.5, 61.4, 98.4, 126.6, 126.7, 127.1, 128.6, 136.4, 137.3, 141.5, 148.9, 161.0.

IR (neat): 2943, 2866, 2357, 1716, 1558, 1064.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NaO}_4\text{Si}$, 439.2275; found, 439.2277.



63fa

Ethyl (1*R*^{*},5*S*^{*})-1-((Triisopropylsilyloxy)methyl)-2-oxabicyclo[3.2.0]hept-6-ene-7-carboxylate (63fa): 31% yield as colorless oil.

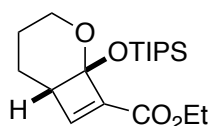
TLC: R_f 0.4 (hexane/AcOEt 9:1).

$^1\text{H NMR}$: 1.06-1.10 (m, 18H), 1.11-1.17 (m, 3H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.37-1.39 (m, 1H), 1.78-1.86 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.66-3.71 (m, 1H), 4.11-4.29 (m, 3H), 6.95 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$: 12.8, 14.1, 17.9, 25.9, 53.9, 60.2, 66.6, 107.9, 139.7, 145.9, 161.0.

IR (neat): 2943, 2866, 1724, 1462, 1292, 1122, 1053.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NaO}_4\text{Si}$, 363.1962; found, 363.1960.



63ga

Ethyl (1*R*^{*},6*S*^{*})-1-((Triisopropylsilyloxy)methyl)-2-oxabicyclo[4.2.0]oct-7-ene-8-carboxylate (63ga): 72% yield as colorless oil.

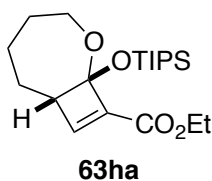
TLC: R_f 0.4 (hexane/AcOEt 9:1).

¹H NMR: 1.06-1.08 (m, 18H), 1.10-1.17 (m, 3H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.58-1.64 (m, 2H), 1.69-1.75 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 1H), 2.90-2.93 (m, 1H), 3.76-3.90 (m, 2H), 4.17-4.27 (m, 2H), 7.01 (s, 1H).

¹³C NMR: 12.9, 14.1, 18.1, 19.9, 22.8, 50.5, 60.2, 61.9, 97.3, 143.0, 150.0, 161.0.

IR (neat): 2943, 2866, 1720, 1465, 1257, 1118.

HRMS–ESI (m/z): $[M + Na]^+$ calcd. for $C_{19}H_{34}NaO_4Si$, 377.2119; found, 377.2118.



Ethyl(1*R*^{*},7*S*^{*})-1-((Triisopropylsilyl)oxy)-2-oxabicyclo[5.2.0]non-8-ene-9-carboxylate

(63ha): 78% yield as colorless oil.

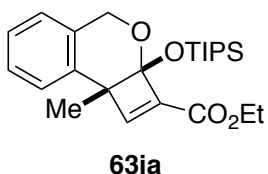
TLC: R_f 0.4 (hexane/AcOEt 9:1).

¹H NMR: 1.05-1.08 (m, 18H), 1.09-1.16 (m, 3H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.48-1.72 (m, 5H), 1.82-1.87 (m, 1H), 3.05 (dd, $J = 4.3, 8.6$ Hz, 1H), 3.61-3.65 (m, 1H), 4.00-4.05 (m, 1H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.11 (s, 1H).

¹³C NMR: 12.9, 14.1, 18.1, 25.7, 25.9, 29.2, 60.0, 60.2, 64.8, 106.0, 140.6, 152.6, 161.2.

IR (neat): 2927, 2866, 1720, 1616, 1253, 1111.

HRMS–ESI (m/z): $[M + Na]^+$ calcd. for $C_{20}H_{36}NaO_4Si$, 391.2275; found, 391.2273.



Ethyl (2*aR*^{*},8*bR*^{*})-8*b*-Methyl-2*a*-((triisopropylsilyl)oxy)-2*a*,8*b*-dihydro-4*H*-cyclobuta[*c*]isochromene-2-carboxylate (63ia): 95% yield as colorless oil.

TLC: R_f 0.4 (hexane/AcOEt 9:1).

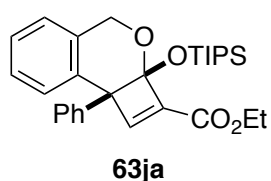
¹H NMR: , 1.03-1.06 (m, 18H) , 1.16-1.22 (m, 3H) , 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) , 1.60 (s, 3H) , 4.16-

4.26 (m, 2H), 4.61 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.19 (ddd, $J = 1.1, 7.2, 7.5$ Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR: 12.2, 13.0, 14.1, 17.6, 18.1, 19.8, 60.3, 63.9, 90.8, 124.4, 124.8, 125.6, 126.2, 127.8, 134.4, 138.3, 151.2, 161.3.

IR (neat): 2943, 2866, 2360, 1720, 1620, 1095.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NaO}_4\text{Si}$, 439.2275; found, 439.2281.



Ethyl (2aR*,8bS*)-8b-Phenyl-2a-{(triisopropylsilyl)oxy}-2a,8b-dihydro-4H-cyclobuta[c]isochromene-2-carboxylate (63ja): 95% yield as colorless oil.

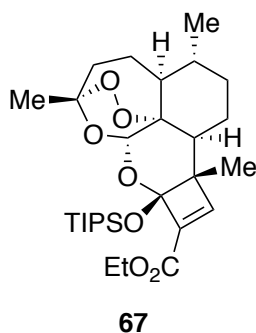
TLC: R_f 0.4 (hexane/AcOEt 9:1).

^1H NMR: 0.81-0.85 (m, 18H), 0.93-1.00 (m, 3H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.19-4.30 (m, 2H), 4.73 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 1.7, 7.2$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.14 (dd, $J = 1.7, 7.2$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 2.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.18-7.19 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H).

^{13}C NMR: 12.8, 14.1, 17.9, 60.5, 63.4, 64.4, 102.4, 124.6, 126.6, 127.6, 127.7, 128.9, 129.1, 134.5, 138.6, 141.2, 141.7, 148.5, 161.2.

IR (neat): 2943, 2866, 1720, 1624, 1288, 1222.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{NaO}_4\text{Si}$, 501.2432; found, 501.2426.



Ethyl (3*R*,3*aS*,6*R*,8*aR*,9*S*,10*aS*,12*aS*,12*bS*)-3,6,12*a*-Trimethyl-10*a*-{(triisopropylsilyl)oxy}-1,2,3,3*a*,4,5,6,10*a*,12*a*,12*b*-decahydro-9*H*-6,9-epoxycyclobuta[*c*][1,2]dioxepino[4,3-*i*]isochromene-11-carboxylate (67): 95% yield as colorless oil.

TLC: R_f 0.4 (hexane/AcOEt 9:1).

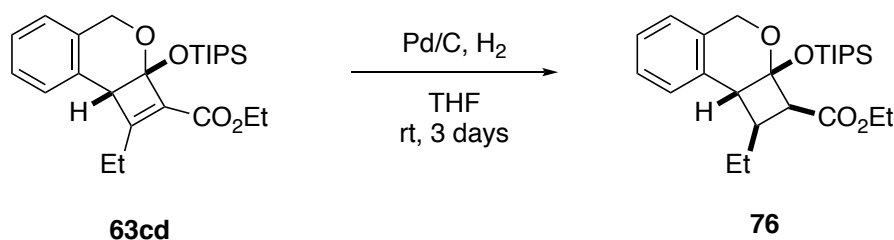
^1H NMR: 0.84-0.90 (m, 2H), 0.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.07-1.11 (m, 18H), 1.14 (s, 3H), 1.20-1.44 (m, 12H), 1.64 (dd, $J = 3.7, 13.5$ Hz, 1H), 1.69-1.72 (m, 1H), 1.78-1.82 (m, 1H), 1.92-1.95 (m, 2H), 2.24 (ddd, $J = 3.7, 13.3, 14.6$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.54 (s, 1H), 7.00 (s, 1H).

^{13}C NMR: 12.2, 13.0, 14.2, 18.2, 19.7, 24.7, 24.8, 25.2, 34.1, 36.5, 37.1, 39.3, 47.2, 51.5, 52.8, 59.5, 80.0, 88.7, 99.2, 103.2, 154.9, 161.4.

IR (neat): 2939, 2866, 1724, 1620, 1462, 1377, 1249, 1103, 1010.

HRMS-ESI (m/z): $[M + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{NaO}_7\text{Si}$, 559.3062; found, 559.3063.

$[\alpha]_D^{20} = +119.6$ (c 0.14, CHCl_3)



Ethyl (1*R*^{*},2*R*^{*},2*aS*^{*},8*bS*^{*})-1-Ethyl-2*a*-{(triisopropylsilyl)oxy}-2,2*a*,4,8*b*-tetrahydro-1*H*-cyclobuta[*c*]isochromene-2-carboxylate (76): To a solution of **63cd** (1.0 g, 2.3 mmol) in THF (23 mL) was added Pd/C (10 wt%, 240 mg) at room temperature. The mixture was purged with H_2 several times and stirred at the same temperature for 3 days. After the mixture was filtered through a pad of Celite[®], the filter cake was washed with AcOEt. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 10:1) to give **76** as a single diastereomer in 92% yield (920 mg) as colorless oil.

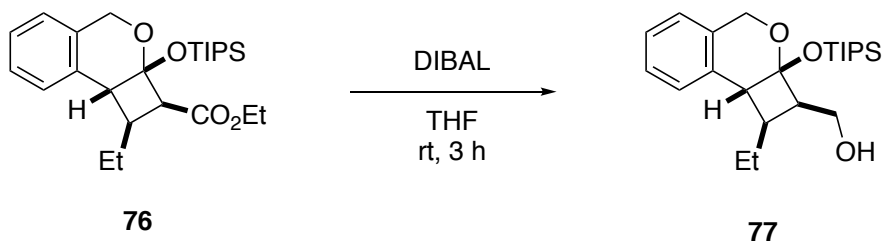
TLC: R_f 0.5 (hexane/AcOEt 9:1).

^1H NMR: 0.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.97-1.01 (m, 21H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.76-1.92 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 1H), 3.50 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.13 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 4.19 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 7.06-7.09 (m, 2H), 7.16-7.22 (m, 2H).

^{13}C NMR: 12.2, 13.3, 14.2, 17.9, 22.7, 41.0, 51.7, 54.2, 59.9, 63.0, 96.2, 124.5, 126.2, 127.2, 127.5, 132.4, 135.6, 169.3.

IR (neat): 2943, 2866, 1732, 1369, 1207, 1056.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{K}]^+$ calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{KO}_4\text{Si}$, 471.2327; found, 471.2334.



[(1*R*^{*},2*S*^{*},2*aS*^{*},8*bS*^{*})-1-Ethyl-2a-{(triisopropylsilyl)oxy}-2,2a,4,8b-tetrahydro-1H-cyclobuta[c]isochromen-2-yl]methanol (77): To a solution of **76** (450 mg, 1.0 mmol) in THF (5.0 mL) was added diisobutylaluminum hydride (1.0 M solution in toluene, 2.6 mL, 2.6 mmol) at -78 °C. After warming to room temperature, the mixture was stirred for 3 h at the same temperature. The mixture was quenched with saturated aqueous potassium sodium tartrate. The whole was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 5:1) to afford compound **77** in 92% yield (380 mg) as colorless oil.

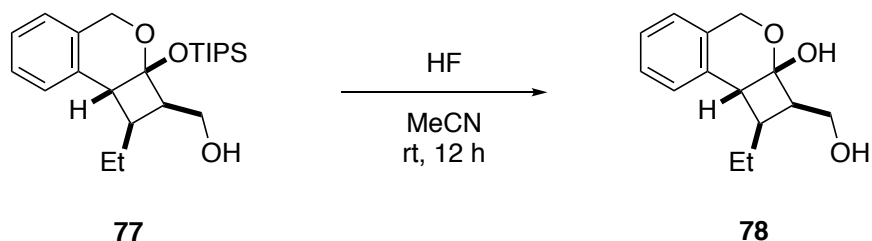
TLC: R_f 0.4 (hexane/AcOEt 4:1).

^1H NMR: 0.89-0.97 (m, 24H), 1.73 (dq, $J = 7.4, 7.2$ Hz, 2H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.50 (br m, 1H), 2.91 (br m, 1H), 3.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.90-3.93 (m, 1H), 4.00-4.03 (m, 1H), 4.77 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.16-7.23 (m, 2H).

^{13}C NMR: 12.8, 12.9, 18.0, 23.2, 39.8, 48.8, 53.1, 59.9, 64.2, 99.5, 124.8, 126.0, 127.5, 127.6, 133.2, 137.0.

IR (neat): 3406, 2939, 2866, 2357, 1462, 1269, 1056.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{NaO}_3\text{Si}$, 413.2482; found, 413.2499.



(1R*,2S*,2aR*,8bS*)-1-Ethyl-2-(hydroxymethyl)-1,2,4,8b-tetrahydro-2aH-

cyclobuta[c]isochromen-2a-ol (77): To a solution of **77** (30 mg, 77 μ mol) in MeCN (1.0 mL) was added 40% aqueous HF (0.10 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 12 h at the same temperature. The mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃. The whole was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 2:1) to afford compound **78** in 94% yield (11 mg) as white solids. **TLC:** R_f 0.2 (hexane/AcOEt 3:2).

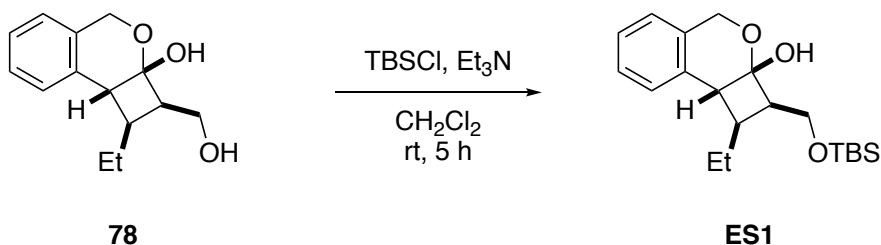
¹H NMR: 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.25 (s, 1H), 1.55-1.63 (m, 1H), 1.66-1.74 (m, 1H), 1.43-2.22 (br m, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 2.57-2.62 (m, 1H), 3.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 4.9, 10.7 Hz, 1H), 3.90-4.03 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.17 (ddd, *J* = 1.3, 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.22 (m, *J* = 7.4, 7.5 Hz, 1H).

¹³C NMR: 13.1, 23.2, 39.6, 46.7, 47.0, 59.7, 61.5, 96.6, 124.7, 125.0, 126.0, 127.2, 133.2, 135.4.

IR (neat): 3375, 2958, 2927, 1770, 1697, 1207, 1029.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd. for C₁₄H₁₈NaO₃, 257.1148; found, 257.1152.

Mp: 105-113 °C.



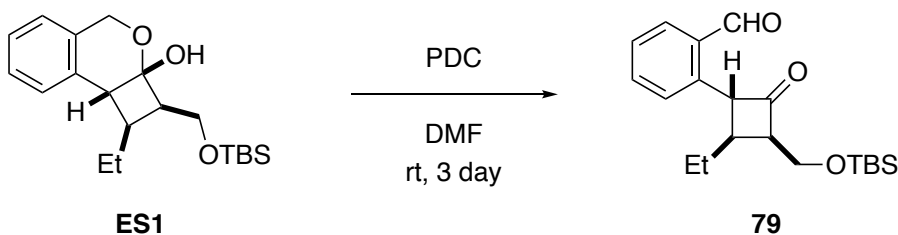
(1R*,2S*,2aR*,8bS*)-2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]methyl-1-ethyl-1,2,4,8b-tetrahydro-

2aH-cyclobuta[c]isochromen-2a-ol (ES1): To a solution of **78** (13 mg, 55 μ mol) in CH₂Cl₂ (2.0

mL) was added trimethylamine (11 μ L, 83 μ mol) at room temperature. The mixture was stirred for 5 h at the same temperature. The mixture was quenched with water. The whole was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue (**ES1**) was used next step without further purification.

TLC: R_f 0.7 (hexane/AcOEt 2:3).

¹H NMR: 0.12 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 0.95 (dd, *J* = 7.2, 7.5 Hz, 1H), 1.55-1.60 (m, 1H), 1.67-1.73 (m, 1H), 1.95-2.02 (m, 1H), 2.55 (ddd, *J* = 4.6, 9.8, 10.3 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 4.9, 10.0 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 10.4, 10.6 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 6.6, 7.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.2, 7.7 Hz, 1H).



2-((1*R,2*S**,3*R**)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2-ethyl-4-**

oxocyclobutyl}benzaldehyde (79**):** To a solution of **ES1** (12 mg, 34 μ mol) in DMF (2.0 mL) was added PDC (34 mg, 0.10 mmol) at room temperature. The solution was stirred for 3 days at the same temperature. The mixture was quenched with water. The whole was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 10:1) to afford compound **79** in 86% yield (9 mg) as colorless oil.

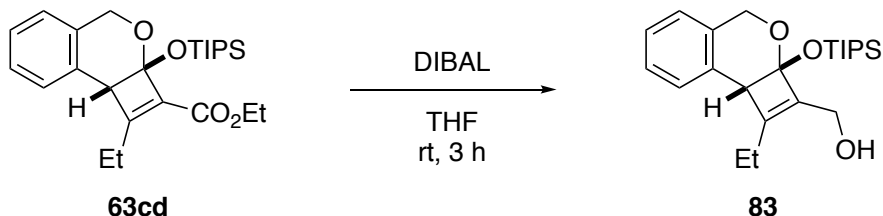
TLC: R_f 0.3 (hexane/AcOEt 9:1).

¹H NMR: 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.98 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 3H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.74-2.81 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.95 (dd, *J* = 2.8, 10.7 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 4.9, 10.8 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J* = 2.3, 9.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 6.6, 7.5 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 1.4, 7.5, 7.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 1.4, 7.7 Hz, 1H), 10.11 (s, 1H).

¹³C NMR: -5.70, -5.68, 13.4, 18.1, 23.1, 25.8, 37.7, 58.7, 61.1, 67.9, 127.5, 129.2, 133.1, 133.5, 134.0, 137.5, 192.3, 206.4.

IR (neat): 2958, 2931, 1778, 1697, 910.

HRMS-ESI (m/z): $[M + Na]^+$ calcd. for $C_{20}H_{30}NaO_3Si$, 369.1856; found, 369.1855.



{{(2a*R,8b*R**)-1-Ethyl-2a-((triisopropylsilyloxy)-2a,8b-dihydro-4*H*-**

cyclobuta[*c*]isochromen-2-yl)methanol (83): To a solution of **63cd** (500 mg, 1.2 mmol) in THF (3.0 mL) was added diisobutylaluminium hydride (1.0 M solution in toluene, 2.9 mL, 2.9 mmol) at -78 °C. After warming to room temperature, the mixture was stirred for 3 h at the same temperature. The mixture was quenched with saturated aqueous potassium sodium tartrate. The whole was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 5:1) to afford compound **83** in 85% yield (396 mg) as colorless oil.

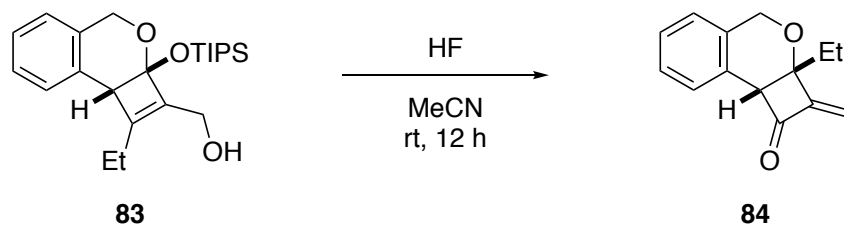
TLC: R_f 0.3 (hexane/AcOEt 4:1).

1H NMR: 0.97-1.00 (m, 21H), 1.02-1.11 (m, 3H), 1.80-1.82 (m, 1H), 1.98 (dq, $J = 15.1, 7.7$ Hz, 1H), 2.15 (dq, $J = 15.1, 7.7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.64 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.17 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 1.5, 7.3$ Hz, 1H).

^{13}C NMR: 11.5, 12.8, 18.0, 20.1, 55.7, 56.3, 64.0, 99.8, 124.8, 126.2, 127.3, 128.0, 134.2, 135.2, 138.0, 146.8.

IR (neat): 3390, 2939, 2866, 2360, 1462, 1273, 1222, 1060.

HRMS-ESI (m/z): $[M + Na]^+$ calcd. for $C_{23}H_{36}NaO_3Si$, 411.2326; found, 411.2325.



(2aR*,8bS*)-2a-Ethyl-2-methylene-2,2a,4,8b-tetrahydro-1H-cyclobuta[c]isochromen-1-one (84). To a solution of **83** (30 mg, 77 μmol) in MeCN (1.0 mL) was added 40% aqueous HF (0.10 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 12 h at the same temperature. The mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 . The whole was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 5:1) to afford compound **84** in 66% yield (11 mg) as colorless oil.

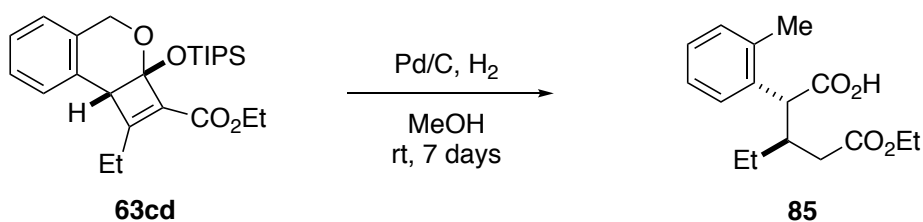
TLC: R_f 0.3 (hexane/AcOEt 4:1).

$^1\text{H NMR}$: 1.08 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.06 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.07 (s, 1H), 4.68 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.21-7.31 (m, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$: 8.4, 31.0, 64.1, 64.2, 77.8, 117.1, 125.0, 126.9, 128.0, 128.8, 128.9, 133.9, 157.3, 194.5.

IR (neat): 2966, 2920, 2850, 1759, 1654, 1454, 1257, 1041.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NaO}_2$, 237.0886; found, 237.0882.



(2R*,3S*)-2-Ethyl-3-(*o*-tolyl)succinic Acid (85): To a solution of **63cd** (200 mg, 0.50 mmol) in MeOH (5.0 mL) was added Pd/C (10 wt%, 50 mg) at room temperature. The mixture was purged with H_2 several times and stirred at the same temperature for 7 days. After the mixture was filtered through a pad of Celite[®], the filter cake was washed with AcOEt. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 2:1) to give

85 as a single diastereomer in 75 % yield (80 mg) as colorless oil.

TLC: R_f 0.2 (hexane/AcOEt 3:1).

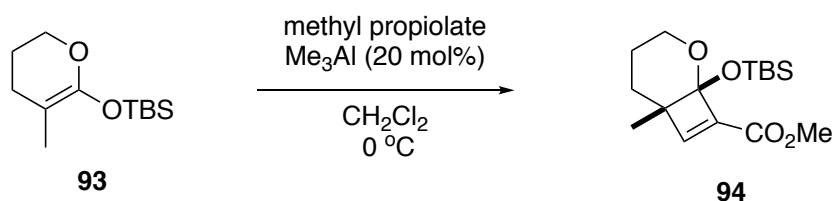
$^1\text{H NMR}$: 0.77 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.17-1.28 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.53-2.54 (m, 1H), 2.56-2.60 (m, 1H), 3.99 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.07-4.14 (m, 2H), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 6.9$, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$: 10.4, 14.1, 19.9, 22.7, 35.6, 38.5, 49.4, 60.3, 126.4, 127.2, 127.3, 130.6, 135.4, 137.0, 172.5, 179.0.

IR (neat): 3016, 2966, 2935, 1732, 1701, 1172.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$, 301.1410; found, 301.1411.

第 3 章



Methyl (1*R,6*S**)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-methyl-2-oxabicyclo[4.2.0]oct-7-ene-8-carboxylate (**94**):** To a solution of ketene silyl acetal **93** (16 g, 70 mmol) and methyl propiolate (7.0 mL, 84 mmol) in dry CH_2Cl_2 (100 mL) was added a mixture of Me_3Al (2.0 M solution in toluene, 7 mL, 14 mmol) and CH_2Cl_2 (100 mL) at 0°C . After warming to room temperature, the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The mixture was quenched with saturated aqueous potassium sodium tartrate. The whole was extracted three times with hexane. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford **94** (22 g, quant.) as yellow oil.

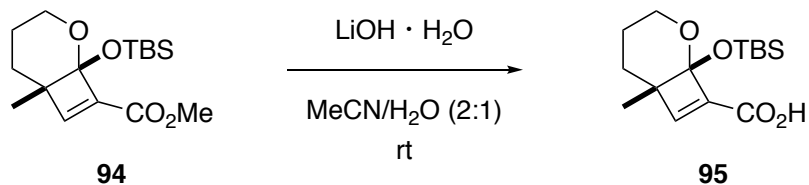
TLC: R_f 0.44 (hexane/AcOEt 10:1).

$^1\text{H NMR}$: 0.12 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.14 (s, 3H), 1.53-1.77 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.80 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$: -3.55 (CH_3), -3.43 (CH_3), 18.3 (C), 20.0 (CH_2), 20.7 (CH_3), 25.8 (CH_3), 30.2 (CH_2), 51.1 (CH_3), 51.7 (C), 61.4 (CH_2), 99.1 (C), 140.6 (C), 155.1 (CH), 161.7 (C).

IR (neat): 2951, 2886, 1728, 1616, 1462, 1250, 1099, 1061, 779.

HRMS-FAB (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{Si}$, 313.1830; found, 313.1835.



(1*R,6*S**)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-methyl-2-oxabicyclo[4.2.0]oct-7-ene-8-carboxylic Acid (95):** To a solution of ester **94** (200 mg, 0.64 mmol) in MeCN (2.0 mL) and H₂O (1.0 mL) was added LiOH · H₂O (54 mg, 1.3 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 15 h at the same temperature. The mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The whole was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to afford **95** (145 mg, 76%) as white solid.

TLC: R_f 0.14 (hexane/AcOEt 3:1).

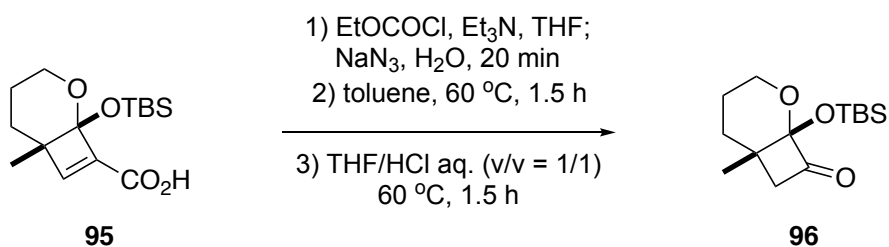
¹H NMR: 0.14 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.16 (s, 3H), 1.55-1.78 (m, 4H), 3.82 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 10.21 (br, 1H).

¹³C NMR: -3.51 (CH₃), -3.44 (CH₃), 18.3 (C), 20.0 (CH₂), 20.6 (CH₃), 25.8 (CH₃), 30.1 (CH₂), 52.0, 61.5 (CH₂), 99.0 (C), 140.3 (C), 157.6 (CH), 166.2 (C).

IR (neat): 3055, 2928, 2886, 1694, 1462, 1296, 1250, 1099, 883.

HRMS-FAB (*m/z*): [M + H]⁺ calcd. for C₁₅H₂₇O₄Si, 299.1673; found, 299.1679.

Mp: 86-88 °C.



(1*R,6*S**)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-methyl-2-oxabicyclo[4.2.0]octan-8-one (96):** To a solution of **95** (1.7 g, 5.5 mmol) in THF (100 mL) were added Et₃N (1.2 mL, 8.3 mmol) and EtOCOCl (0.63 mL, 6.6 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The mixture was added a solution of NaN₃ (377 mg, 5.8 mmol) in H₂O (10

mL) and stirred for additional 20 min. the mixture was diluted with hexane and the whole was extracted three times with hexane. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude mixture of acyl azide was obtained as colorless oil, which was used in the next step without further purification.

The crude was dissolved in toluene (50 mL) and the solution was stirred for 1 h at 60 °C. The mixture was concentrated *in vacuo*. The crude mixture of isocyanate was obtained as colorless oil, which was used in the next step without further purification.

The crude was dissolved in THF (60 mL) and 10% aqueous HCl (60 mL) and the mixture was stirred for 1.5 h at 60 °C. The whole was extracted three times with hexane. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/Et₂O 20:1) to afford **96** (685 mg, 46% from **95**) as colorless oil.

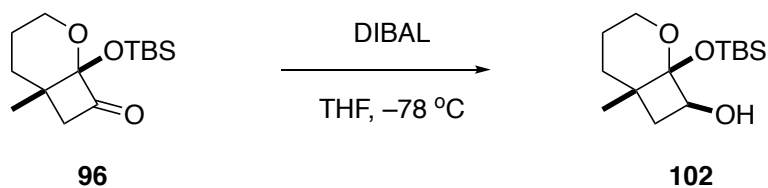
TLC: R_f 0.46 (hexane/AcOEt 10:1).

¹H NMR: 0.16 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.54-1.64 (m, 2H), 1.75-1.88 (m, 2H), 2.13 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.53 (ddd, *J* = 1.5, 11.0, 12.0 Hz, 1H), 3.77 (dquin., *J* = 1.0, 2.0 Hz, 1H).

¹³C NMR: -4.14 (CH₃), -3.68 (CH₃), 18.1 (C), 21.2 (CH₂), 24.0 (CH₃), 25.7 (CH₃), 28.5 (CH₂), 35.4 (C), 49.0 (CH₂), 61.4 (CH₂), 106.1 (C), 202.5 (C).

IR (neat): 2859, 1790, 1462, 1404, 1223, 1161, 1134, 1103, 1069, 783.

HRMS-FAB (*m/z*): [M + H]⁺ calcd. for C₁₄H₂₇O₃Si, 271.1724; found, 271.1729.



(1R*,6S*,8S*)-1-{{*tert*-Butyldimethylsilyloxy}}-6-methyl-2-oxabicyclo[4.2.0]octan-8-ol (102**):**

To a solution of ketone **96** (500 mg, 1.9 mmol) in dry THF (10 mL) was added diisobutylaluminum hydride (1.0 M solution in toluene, 3.7 mL, 3.7 mmol) at -78 °C. The mixture was stirred for 1.5 h at the same temperature. The mixture was quenched with methanol and saturated aqueous potassium sodium tartrate. The whole was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in*

vacuo. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 20:1) to afford **102** (420 mg, 83 %) as colorless oil.

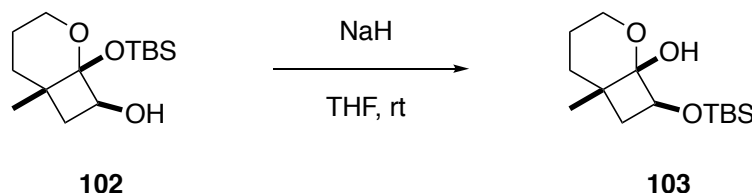
TLC: R_f 0.74 (hexane/AcOEt 3:1).

$^1\text{H NMR}$: 0.15 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.15 (s, 3H), 1.25 (dd, $J = 3.5, 11.5$ Hz, 1H), 1.45-1.67 (m, 4H), 2.01 (dd, $J = 6.5, 11.5$ Hz, 1H), 2.12 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.66-3.75 (m, 1H), 4.09 (dt, $J = 3.5, 6.5$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$: -3.48 (CH₃), -3.20 (CH₃), 18.2 (C), 21.8 (CH₂), 23.7 (CH₃), 26.0 (CH₃), 32.9 (CH₂), 36.3 (CH₂), 40.4 (CH₂), 62.9 (CH₂), 72.3 (CH), 99.4 (C).

IR (neat): 3468, 2858, 1462, 1280, 1250, 1184, 1134, 1091, 1030, 891.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for C₁₄H₂₈NaO₃Si, 295.1700; found, 295.1699.



(1*R*^{*},6*R*^{*},8*R*^{*})-8-{{*tert*-Butyldimethylsilyl}oxy}-6-methyl-2-oxabicyclo[4.2.0]octan-1-ol

(103): To a mixture of NaH (60% suspension in oil, 163 mg, 4.1 mmol) in dry THF (5.0 mL) was added a solution of acetal **102** (332 mg, 1.2 mmol) in dry THF (5.0 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The whole was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 20:1 to 5:1) to afford **103** (239 mg, 72 %) as white solid.

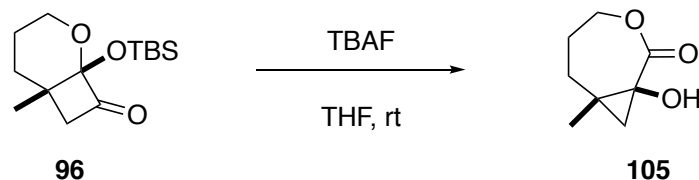
TLC: R_f 0.51 (hexane/AcOEt 3:1).

$^1\text{H NMR}$: 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.16 (s, 3H), 1.34 (dd, $J = 5.0, 11.0$ Hz, 1H), 1.49-1.67 (m, 4H), 1.98 (dd, $J = 7.0, 11.0$ Hz, 1H), 3.73-3.83 (m, 3H), 4.26 (dd, $J = 5.0, 7.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$: -4.93 (CH₃), -4.71 (CH₃), 18.0 (C), 21.0 (CH₃), 21.1 (CH₂), 25.7 (CH₃), 32.7 (CH₂), 38.2 (C), 38.7 (CH₂), 62.0 (CH₂), 69.9 (CH), 97.6 (C).

IR (neat): 3529, 2951, 2932, 2886, 1782, 1462, 1361, 1254, 1096, 1057, 837.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for C₁₄H₂₈NaO₃Si, 295.1700; found, 295.1701.



(1R*,7R*)-1-Hydroxy-7-methyl-3-oxabicyclo[5.1.0]octan-2-one (105): To a solution of **96** (45 mg, 0.17 mmol) in THF (1.7 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 0.25 mL, 0.25 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The whole was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 3:1 to 1:3) to afford **105** (11 mg, 44 %) as white solid.

TLC: R_f 0.38 (hexane/AcOEt 1:1).

¹H NMR: 0.81 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 0.86 (ddd, *J* = 6.5, 12.5, 15.0 Hz, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.81 (dddd, *J* = 0.5, 4.0, 6.0, 12.5, 15.0 Hz, 1H), 1.95 (dddd, *J* = 1.5, 6.0, 6.5, 12.5, 15.0 Hz, 1H), 2.08 (ddd, *J* = 1.0, 6.0, 15.0 Hz, 1H), 4.28 (ddd, *J* = 0.5, 6.0, 12.0 Hz, 1H), 4.55 (ddd, *J* = 4.0, 12.0, 12.5 Hz, 1H).

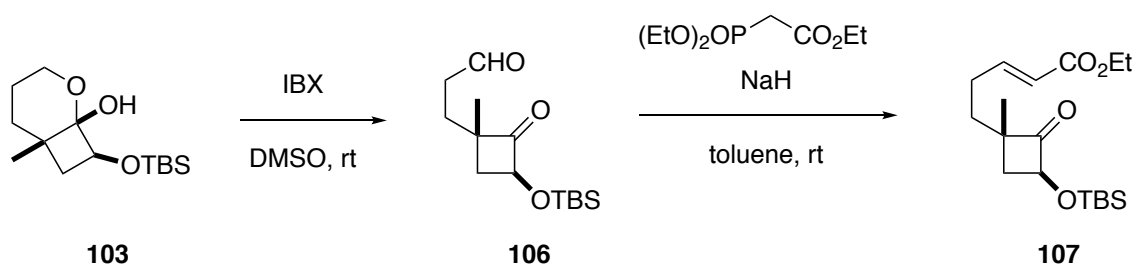
¹³C NMR: 14.4 (CH₃), 21.5 (C), 23.5 (CH₂), 25.2 (CH₂), 30.6 (CH₂), 60.4 (C), 65.5 (CH₂), 173.9 (C).

IR (neat): 3360, 2932, 1724, 1258, 1192, 910, 737.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd. for C₈H₁₂NaO₃, 179.0679; found, 179.0679.

Mp: 104–106 °C

X-ray: Recrystallization from hexane-diethylether gave colorless platelets suitable for X-ray crystal structural analysis: *triclinic*, *PP*–1; *a* = 6.359 (3), *b* = 7.478 (4), *c* = 8.465 (3); *α* = 90.61 (4), *β* = 97.01 (3), *γ* = 99.75 (4); *V* = 393.56 (3), *Z* = 2, *D_x* = 1.32.



Ethyl (E)-5-[(1R*,3R*)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-methyl-2-oxocyclobutyl]pent-2-enoate (107): To a solution of hemiacetal **103** (176 mg, 0.65 mmol) in DMSO (6.0 mL) was added IBX (542 mg, 1.9 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 2 hat the same temperature. The mixture was added water, and extracted three times with hexane. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude mixture of aldehyde **106**, colorless oil, was employed in the next reaction without further purification.

To a solution of crude of aldehyde **106** in dry toluene (5.0 mL) was added a solution of triethyl phosphonoacetate (0.19 mL, 0.97 mmol) and NaH (60% suspension in oil, 39 mg, 0.97 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The solution was extracted three times with hexane. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 20:1) to afford **107** (144 mg, 66%) as yellow oil.

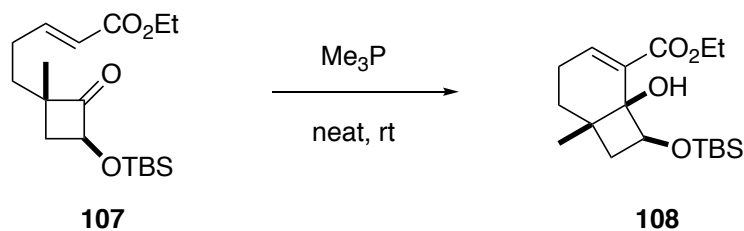
TLC: R_f 0.60 (hexane/AcOEt 3:1).

¹H NMR: 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.22 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.65-1.69 (m, 3H), 2.19-2.24 (m, 2H), 2.36 (dd, *J* = 10.0, 11.0 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.96 (dd, *J* = 7.5, 10.0 Hz, 1H), 5.83 (td, *J* = 1.5, 15.5 Hz, 1H), 6.92 (td, *J* = 7.0, 15.5 Hz, 1H).

¹³C NMR: -5.06 (CH₃), -4.77 (CH₃), 14.2 (CH₃), 18.2 (C), 19.9 (CH₃), 25.7 (CH₃), 27.8 (CH₂), 35.9 (CH₂), 36.7 (CH₂), 56.0 (C), 60.3 (CH₂), 79.7 (CH), 121.8 (CH), 147.6 (CH), 166.4 (C), 212.1 (C).

IR (neat): 2955, 2859, 1778, 1717, 1655, 1462, 1366, 1254, 1184, 949, 837.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd. for C₁₈H₃₂NaO₄Si, 363.1962; found, 363.1961.



Ethyl (1*R,6*R**,8*R**)-8-{{*tert*-Butyldimethylsilyl}oxy}-1-hydroxy-6-methylbicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate (108):** To ester **107** (8.0 mg, 0.022 mmol) was added Me₃P (1.3 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 2.5 h at the same temperature. The whole was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 10:1) to afford **108** (6.0 mg, 80%) as colorless oil.

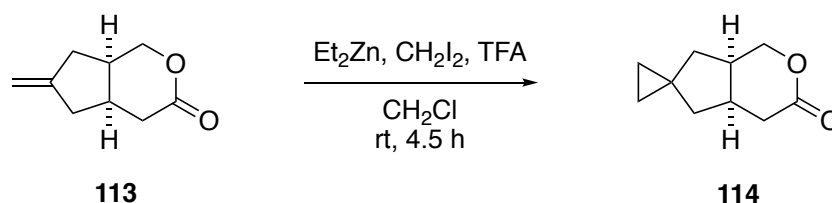
TLC: R_f 0.34 (hexane/AcOEt 10:1).

¹H NMR: 0.07 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.22 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.41 (ddd, *J* = 5.0, 8.5, 13.5 Hz, 1H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.89 (dd, *J* = 6.5, 12.0 Hz, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 2.27-2.34 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 4.14-4.17 (m, 1H), 4.16 (qd, *J* = 7.5, 11.0 Hz, 1H), 4.24 (qd, *J* = 7.5, 11.0 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H).

¹³C NMR: -4.90 (CH₃), -4.87 (CH₃), 14.4 (CH₃), 18.1 (C), 22.4 (CH₃), 22.5 (CH₂), 25.8 (CH₃), 31.0 (CH₂), 36.3 (CH₂), 39.6 (C), 60.2 (CH₂), 72.2 (C), 72.6 (CH), 134.0 (C), 141.3 (CH), 166.8 (C).

IR (neat): 3525, 2955, 2859, 1717, 1462, 1369, 1254, 1146, 1042, 910, 837.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd. for C₁₈H₃₂NaO₄Si, 363.1962; found, 363.1963.



(4*aR,7*aR**)-Tetrahydro-1*H*-spiro[cyclopenta[*c*]pyran-6,1'-cyclopropan]-3(4*H*)-one (114):**

To a solution of diethyl zinc (1.0 M in Hexane, 1.5 mL, 1.5 mmol) in dry CH₂Cl₂ (1.5 mL) was added trifluoroacetic acid (0.12 mL, 1.5 mmol) very slowly at 0 °C. The mixture was stirred at the same temperature. After 20 min, the mixture was added a solution of CH₂I₂ (0.12 mL, 1.5 mmol) in dry CH₂Cl₂ (1.0 mL). After additional 20 min, the mixture was added a solution of

olefin **113** (116 mg, 0.76 mmol) in dry CH₂Cl₂ (1.0 mL) was added. After warming to room temperature, the mixture was stirred for 4.5 h at the same temperature. The reaction was quenched with 0.1 N aqueous HCl. The whole was extracted two times with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 3:1) to afford **114** (100 mg, 84 %) as yellow oil.

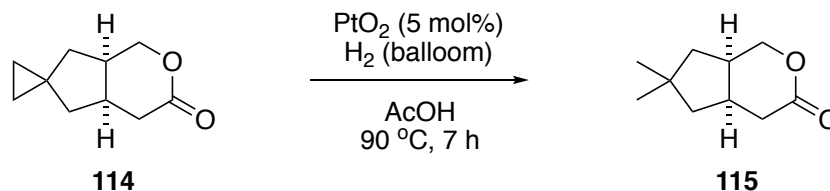
TLC: R_f 0.34 (hexane/AcOEt 3:1).

¹H NMR: 0.38-0.44 (m, 2H), 0.47-0.56 (m, 2H), 1.40 (dd, *J* = 5.8, 12.8 Hz, 1H), 1.48 (dd, *J* = 5.8, 12.9 Hz, 1H), 1.73 (dd, *J* = 8.2, 13.4 Hz, 1H), 1.82 (dd, *J* = 7.9, 12.8 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 7.5, 14.9 Hz, 1H), 2.68 (m, 3H), 4.11 (dd, *J* = 7.3, 11.3 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 5.0, 11.4 Hz, 1H).

¹³C NMR: 9.62 (CH₂), 10.1 (CH₂), 21.6 (C), 34.2 (CH), 34.3 (CH₂), 36.3 (CH), 37.3 (CH₂), 41.9 (CH₂), 69.7 (CH₂), 173.2 (C).

IR (neat): 3071, 2990, 2936, 2855, 1747, 1250, 1080.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + K]⁺ calcd. for C₁₀H₁₄KO₂, 205.0625; found, 205.0628.



(4a*R*^{*}, 7a*R*^{*})-6,6-Dimethylhexahydrocyclopenta[*c*]pyran-3(1*H*)-one (115): To a solution of cyclopropane **114** (3.0 g, 18 mmol) in AcOH (35 mL) was added PtO₂ (204 mg, 0.90 mmol) at room temperature. The mixture was purged with H₂ several times and stirred for 7 h at 90 °C. After the mixture was filtered through a pad of Celite[®], the filter cake was washed with AcOEt. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with Et₂O and the solution was washed with saturated aqueous NaHCO₃ and brine. The organic phases concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 5:1 to 3:1) to afford **115** (3.1 g, quant.) as white crystals.

TLC: R_f 0.39 (hexane/AcOEt 3:1).

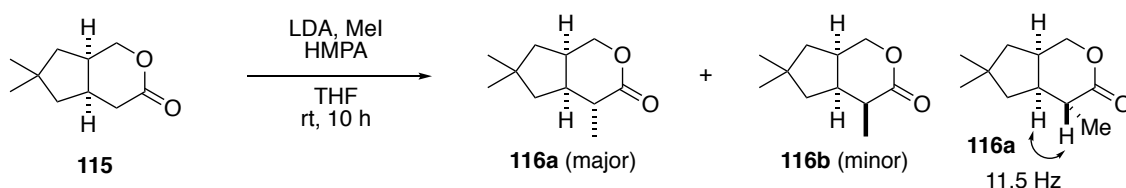
¹H NMR: 0.96 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.12 (dd, *J* = 11.6, 11.7 Hz, 1H), 1.35 (dd, *J* = 11.3, 11.3 Hz, 1H), 1.62 (ddd, *J* = 2.1, 8.2, 12.3 Hz, 1H), 1.74 (ddd, *J* = 2.1, 7.5, 12.3 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J* = 5.5, 14.9 Hz, 1H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.66-2.77 (m, 1H), 4.05 (dd, *J* = 5.0, 11.3 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J*

= 4.6, 11.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR: 26.4 (CH₃), 28.2 (CH₃), 33.6 (CH), 34.6 (CH₂), 35.9 (CH), 39.4 (C), 43.1 (CH₂), 47.9 (CH₂), 70.1 (CH₂), 173.7 (C).

IR (KBr): 3021, 2955, 2866, 1740, 1466, 1385, 1246, 1215, 1172, 1083, 756.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + K]⁺ calcd. for C₁₀H₁₆KO₂, 207.0782; found, 207.0781.



(4*R*^{*},4*aS*^{*},7*aR*^{*})-4,6,6-Trimethylhexahydrocyclopenta[*c*]pyran-3(1*H*)-one (116a**) and**

(4*R*^{*},4*aR*^{*},7*aS*^{*})-4,6,6-Trimethylhexahydrocyclopenta[*c*]pyran-3(1*H*)-one (116b**):** To a solution of diisopropylamine (2.2 mL, 15 mmol) in dry THF (20 mL) was added ^{*n*}BuLi (1.6 M solution in hexane, 8.8 mL, 14.0 mmol) at -78 °C. The mixture was stirred for 30 min at the temperature. The mixture was added a solution of lactone **115** (2.0 g, 12 mmol) in dry THF (10 mL) was added. After additional stirring for 30 min, a mixture of HMPA (4.5 mL, 26 mmol) and MeI (1.5 mL, 23 mmol) was added. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 10 h. The solution was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The whole was extracted three times with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 10:1 to 3:1) to afford **116a** and **116b** (2.00 g, dr = 8:2, 94 %) as yellow oil.

116a:

TLC: R_f 0.47 (hexane/AcOEt 3:1).

^1H NMR: 0.98 (s, 3H), 1.10 (dd, *J* = 11.5, 12.0 Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.20 (dd, *J* = 11.0, 12.0 Hz, 1H), 1.63 (dd, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.89 (dd, *J* = 8.0, 12.0 Hz, 1H), 2.15 (dddd, *J* = 8.0, 8.5, 11.0, 11.5 Hz, 1H), 2.33 (qd, *J* = 6.3, 11.5 Hz, 1H), 2.59-2.71 (m, 1H), 3.94 (dd, *J* = 11.0, 12.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 6.5, 11.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR: 14.0 (CH₃), 26.8 (CH₃), 28.6 (CH₃), 36.9 (CH), 39.3 (CH), 41.0 (C), 41.9 (CH), 42.9 (CH₂), 48.1 (CH₂), 70.0 (CH₂), 176.4 (C).

IR (neat): 2936, 2855, 1744, 1458, 1384, 1246, 1611, 1107, 1065, 1026.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd. for C₁₁H₁₈NaO₂, 205.1199; found, 205.1199.

116b:

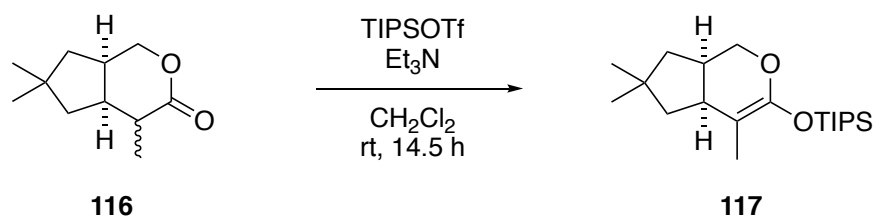
TLC: R_f 0.40 (hexane/AcOEt 3:1)

¹H NMR: 0.85-0.95 (m, 4H), 1.04 (s, 3H), 1.13 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.47 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.53-1.57 (m, 1H), 1.60-1.65 (m, 1H), 2.58-2.65 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 2H), 4.11 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 3.5, 11.5 Hz, 1H).

¹³C NMR: 12.9 (CH₃), 26.0 (CH₃), 28.0 (CH₃), 36.5 (CH), 37.0 (CH), 38.2 (C), 39.8 (CH), 43.7 (CH₂), 44.0 (CH₂), 69.2 (CH₂) 176.2 (C).

IR (neat): 2939, 1744, 1389, 1161, 759.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd. for C₁₁H₁₈NaO₂, 205.1199; found, 205.1188.



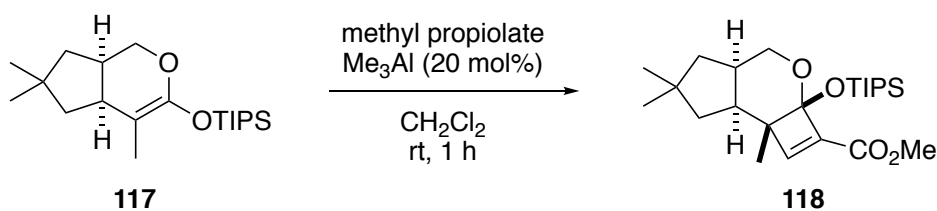
Triisopropyl[[(4a*R*^{*},7a*S*^{*})-4,6,6-trimethyl-1,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[*c*]pyran-3-yl]oxy]silane (117**):** To a solution of lactone **116** (1.8 g, 10 mmol) in dry CH₂Cl₂ (50 mL) were added Et₃N (2.2 mL, 16 mmol) and TIPSOTf (3.2 mL, 12 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 14.5 h at the same temperature. The mixture was concentrated *in vacuo*, and diluted with hexane. The whole was washed with H₂O and brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude mixture of ketene silyl acetal **117** was obtained as pale yellow oil. The material was employed in the next reaction without further purification.

¹H NMR: 0.99 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.05-1.08 (m, 18H), 1.09-1.19 (m, 5H), 1.57 (s, 3H), 1.61 (ddd, *J* = 1.0, 8.5, 13.0 Hz, 1H), 1.74 (ddd, *J* = 1.0, 6.5, 12.5 Hz, 1H), 2.28-2.35 (m, 1H), 2.45-2.50 (m, 1H), 3.49 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 4.5, 10.0 Hz, 1H).

¹³C NMR: 12.6 (CH), 13.9 (CH₃), 17.7 (CH₃), 17.9 (CH₃), 29.5 (CH₃), 30.45 (CH₃), 36.8 (CH), 38.4 (C), 40.2 (CH₂), 47.6 (CH₂), 68.7 (CH₂), 84.1 (C), 149.5 (C).

IR (neat): 2943, 2866, 1697, 1462, 1339, 1234, 883.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + H]⁺ calcd. for C₂₀H₃₉O₂Si, 339.2714; found, 339.2713.



Methyl (2aR*,4aR*,7aS*,7bS*)-6,6,7b-Trimethyl-2a-((triisopropylsilyl)oxy)-2a,4,4a,5,6,7,7a,7b-octahydrocyclobuta[b]cyclopenta[d]pyran-2-carboperoxoate (118): To a solution of the crude mixture of ketene silyl acetal **117** and methyl propiolate (1.0 mL, 12.0 mmol) in dry CH₂Cl₂ (50 mL) was added a solution of Me₃Al (2.0 M in toluene, 1.0 mL, 2.0 mmol) in dry CH₂Cl₂ (20 mL) at 0 °C. After warming to room temperature, the mixture was stirred for 1 h at the temperature. The mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and saturated aqueous potassium sodium tartrate. The whole was extracted three times with hexane. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/Et₂O 50:1 to 20:1) to afford **106** (3.96 g, 94% from **118**) as colorless oil.

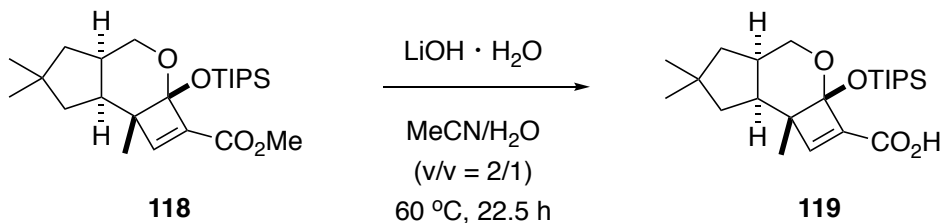
TLC: R_f 0.52 (hexane/AcOEt 10:1).

¹H NMR: 0.89 (s, 3H), 1.05-1.09 (m, 21H), 1.13 (s, 3H), 1.14-1.21 (m, 3H), 1.38 (dd, *J* = 8.0, 12.5 Hz, 1H), 1.43-1.45 (m, 2H), 1.66 (dd, *J* = 8.5, 12.5 Hz, 1H), 2.09 (dddd, *J* = 3.0, 5.0, 8.0, 8.5, 10.5 Hz, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 9.5, 9.5, 10.5 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 3.0, 12.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (dd, *J* = 5.0, 12.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H).

¹³C NMR: 13.1 (CH), 18.2 (CH₃), 20.4 (CH₃), 26.9 (CH₃), 29.2 (CH₃), 34.1 (CH), 36.7 (C), 41.2 (CH), 45.5 (CH₂), 47.6 (CH₂), 51.0 (CH₃), 53.3 (C), 65.5 (CH₂), 100.9 (C), 138.3 (C), 156.4 (CH), 161.9 (C).

IR (neat): 2947, 2866, 1728, 1612, 1462, 1281, 1262, 1234, 1049, 883.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd. for C₂₄H₄₂NaO₄Si, 445.2745; found, 445.2746.



(2a^R,4a^R,7a^S,7b^S)-6,6,7b-trimethyl-2a-((triisopropylsilyl)oxy)-2a,4,4a,5,6,7,7a,7b-octahydrocyclobuta[b]cyclopenta[d]pyran-2-carboperoxoic Acid (**119**): To a solution of ester **118** (5.7 g, 13 mmol) in MeCN (90 mL) and H₂O (45 mL) was added LiOH · H₂O (1.1 g, 27 mmol) at room temperature. The mixture was heated to 60 °C and stirred for 22.5 h at the same temperature. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and 10% aqueous HCl. The whole was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/Et₂O 10:1 to 3:1) to afford **119** (5.20 g, 95%) as white solid.

TLC: R_f 0.36 (hexane/AcOEt 3:1).

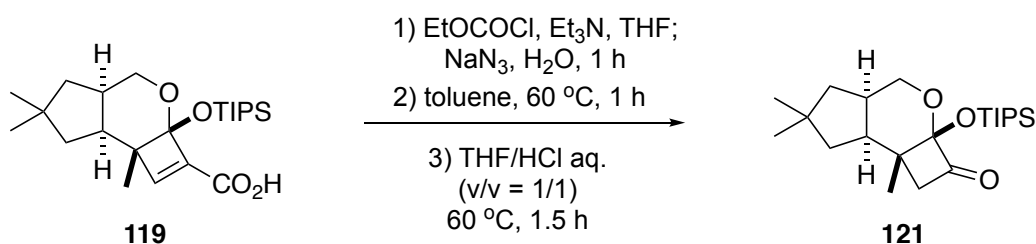
¹H NMR: 0.89 (s, 3H), 1.05-1.09 (m, 21H), 1.14 (s, 3H), 1.16-1.23 (m, 3H), 1.39 (dd, *J* = 8.5, 13.0 Hz, 1H), 1.44-1.46 (m, 2H), 1.66 (dd, *J* = 8.5, 13.0 Hz, 1H), 2.10 (dddd, *J* = 3.0, 5.0, 8.5, 8.5, 10.0 Hz, 1H), 2.40 (ddd, *J* = 9.5, 9.5, 10.0 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 3.0, 12.0 Hz, 1H), 3.79 (*J* = 5.0, 12.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H).

¹³C NMR: 13.0 (CH), 18.2(CH₃), 20.3 (CH₃), 26.9 (CH₃), 29.2 (CH₃), 34.1 (CH), 36.6 (C), 41.0 (CH), 45.5 (CH₂), 47.6 (CH₂), 53.6 (C), 65.5 (CH₂), 100.8 (C), 137.9 (C), 159.2 (CH), 166.6 (C).

IR (neat): 2943, 2866, 1690, 1620, 1462, 1289, 1265, 1234, 1092, 883, 733.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd. for C₂₃H₄₀NaO₄Si, 431.2588; found, 431.2585.

Mp: 109-101 °C



(2a^R,4a^R,7a^S,7b^R)-6,6,7b-Trimethyl-2a-((triisopropylsilyl)oxy)octahydrocyclobuta[b]cyclopenta[d]pyran-2(1H)-one (**121**): To a solution of **119** (3.0 g, 7.4 mmol) in THF (75 mL) were added Et₃N (1.2 mL, 8.9 mmol) and EtOCOCl (0.85 mL, 8.9 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The mixture was added a solution of NaN₃ (507 mg, 7.8 mmol) in H₂O (25 mL) and stirred for additional 1 h. the mixture was diluted with hexane and the whole was extracted three times with hexane. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and

concentrated *in vacuo*. The crude mixture of acyl azide was obtained as colorless oil, which was used in the next step without further purification.

The crude was dissolved in toluene (40 mL) and the solution was stirred for 1 h at 60 °C. The mixture was concentrated *in vacuo*. The crude mixture of isocyanate was obtained as colorless oil, which was used in the next step without further purification.

The crude was dissolved in THF (150 mL) and 10% aqueous HCl (150 mL) and the mixture was stirred for 1.5 h at 60 °C. The whole was extracted three times with hexane. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/Et₂O 50:1 to 20:1) to afford **121** (2.3 g, 83% from **119**) as colorless oil.

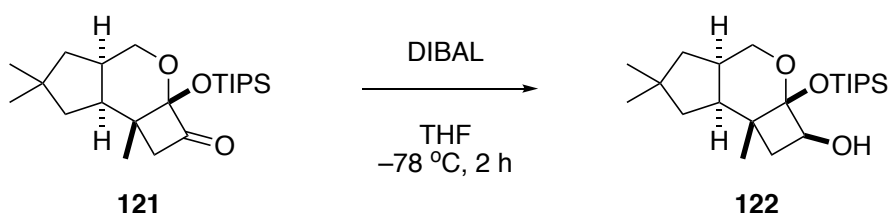
TLC: R_f 0.52 (hexane/AcOEt 10:1).

¹H NMR: 1.02 (s, 3H), 1.05-1.09 (m, 25H), 1.23 (sep, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.66 (dd, *J* = 8.0, 14.0 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.33-2.42 (m, 2H), 3.06 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 6.5, 11.5 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 11.5, 11.5 Hz, 1H).

¹³C NMR: 12.7 (CH), 17.9 (CH₃), 21.9 (CH₃), 31.5 (CH₃), 31.7 (CH₃), 35.5 (CH), 36.8 (C), 37.8 (C), 41.7 (CH), 42.1 (CH₂), 42.6 (CH₂), 51.9 (CH₂), 61.2 (CH₂), 105.6 (C), 202.5 (C).

IR (neat): 2947, 2866, 1794, 1462, 1246, 1103, 1061, 907, 883, 737.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd. for C₂₂H₄₀NaO₃Si, 403.2639; found, 403.2639.



(2*R*^{*},2*aS*^{*},4*aS*^{*},7*aR*^{*},7*bS*^{*})-6,6,7*b*-Trimethyl-2*a*-

{(triisopropylsilyloxy)decahydrocyclobuta[*b*]cyclopenta[*d*]pyran-2-ol (122**):**

To a solution of ketone **121** (21 mg, 55 μmol) in dry THF (1.0 mL) was added diisobutylaluminum hydride (1.0 M in toluene, 0.067 mL, 0.067 mmol) at -78 °C. After warming to room temperature, the mixture was stirred for 2 h at the same temperature. The reaction was quenched with MeOH and saturated aqueous potassium sodium tartrate. The whole was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography

(hexane/AcOEt 50:1 to 20:1) to afford **122** (21 mg, 98 %) as white solids.

TLC: R_f 0.48 (hexane/AcOEt 10:1).

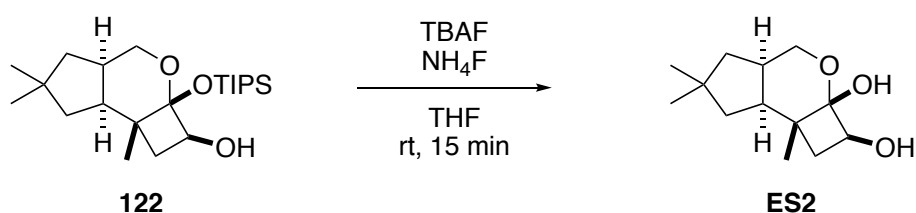
$^1\text{H NMR}$: 0.96 (s, 3H), 1.02 (dd, $J = 2.5, 13.5$ Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.07-1.17 (m, 21H), 1.23 (s, 3H), 1.36 (dd, $J = 0.5, 12.0$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.61 (dd, $J = 8.5, 13.5$ Hz, 1H), 1.95 (dd, $J = 6.0, 12.0$ Hz, 1H), 1.99 (td, $J = 10.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.10 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.26 (tddd, $J = 8.5, 2.5, 7.0, 8.5$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.99 (ddd, $J = 0.5, 4.0, 6.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$: 13.1 (CH), 18.1 (CH₃), 23.0 (CH₃), 31.0 (CH₃), 31.5 (CH₃), 35.9 (CH), 36.7 (C), 36.9 (CH₂), 42.4 (CH₂), 42.5 (CH₂), 44.4 (C), 44.5 (CH), 62.8 (CH₂), 74.4 (CH), 97.6 (C).

IR (neat): 3464, 2943, 2866, 1462, 1230, 1177, 1061, 883.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for C₂₂H₄₂NaO₃Si, 405.2795; found, 405.2796.

Mp: 64-66 °C.



(2R*,2aR*,4aS*,7aR*,7bS*)-6,6,7b-Trimethyloctahydrocyclobuta[b]cyclopenta[d]pyran-

2,2a(2H)-diol (ES2): To a solution of **122** (116 mg, 0.34 mmol) in THF (3 mL) were added NH₄F (23 mg, 0.51 mmol) and TBAF (1.0 M in THF, 0.51 mL, 0.51 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The whole was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 1:1) to afford **ES2** (75 mg, 98 %) as white solids.

TLC: R_f 0.24 (hexane/AcOEt 1:1).

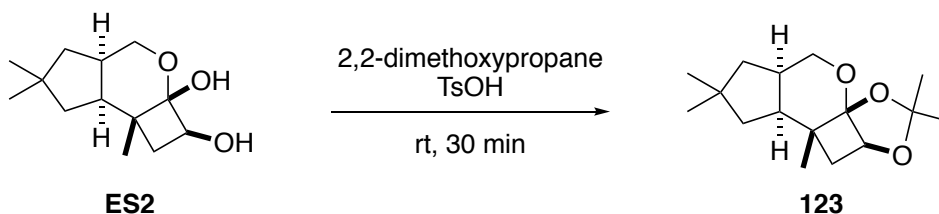
$^1\text{H NMR}$: 0.97 (s, 3H), 1.01 (dd, $J = 4.0, 14.0$ Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.40 (dd, $J = 2.0, 10.5$ Hz, 1H), 1.45 (br, 1H, OH), 1.46 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 1.58 (dd, $J = 8.5, 14.0$ Hz, 1H), 2.01-2.06 (m, 2H), 2.30-2.39 (m, 2H), 2.90 (br, 1H, OH), 3.43 (dd, $J = 11.0, 11.5$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 6.5, 11.5$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$: 21.7 (CH₃), 30.5 (CH₃), 31.1 (CH₃), 36.4 (CH), 37.1 (C), 37.4 (CH₂), 41.9 (C), 42.1 (CH₂), 42.2 (CH₂), 43.7 (CH), 62.9 (C), 72.8 (CH), 97.2 (C).

IR (neat): 3391, 2866, 1466, 1381, 1246, 1115, 1057, 1018, 910, 737.

HRMS-FAB (*m/z*): $[M + Na]^+$ calcd. for $C_{13}H_{22}O_3Na$, 249.1461; found, 249.1467.

Mp: 94–97 °C



(1aR*,4aS*,6aS*,9aR*,9bS*)-3,3,8,8,9b-Pentamethyloctahydro-6H-

[1,3]dioxolo[4',5':1,4]cyclobuta[1,2-*b*]cyclopenta[*d*]pyran (123): To a solution of **ES2** (20 mg, 88 μ mol) in 2,2-dimethoxypropane (1.0 mL) was added a small amount of TsOH (one crystal) at the room temperature. The mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The mixture was diluted with AcOEt and the whole was washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ and brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 10:1) to afford **123** (16 mg, 68 %) as white solids.

TLC: R_f 0.72 (hexane/AcOEt 3:1).

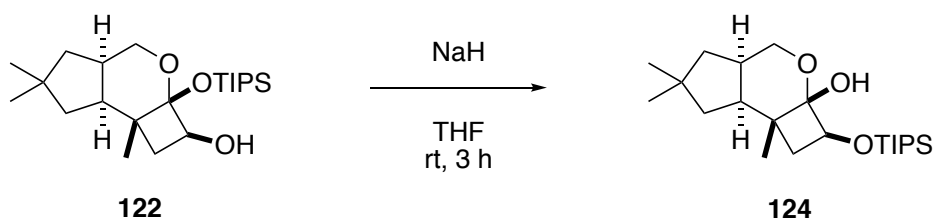
1H NMR: 0.97 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.08 (dd, $J = 9.0, 12.5$ Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.38 (dd, $J = 3.0, 12.5$ Hz, 1H), 1.44-1.56 (m, 9H), 1.89 (dd, $J = 6.5, 12.5$ Hz, 1H), 2.18 (ddd, $J = 8.5, 9.5, 10.0$ Hz, 1H), 2.42-2.50 (m, 1H), 3.41 (dd, $J = 10.5, 11.0$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 6.5, 11.0$ Hz, 1H), 4.43 (dd, 3.0, 6.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR: 21.0 (CH_3), 26.8 (CH_3), 27.1 (CH_3), 29.0 (CH_3), 29.9 (CH_3), 37.2 (CH), 38.3 (CH_2), 38.4 (C), 38.5 (C), 41.7 (CH_2), 43.9 (CH_2), 44.0 (CH), 65.7 (CH_2), 76.8 (CH), 107.0 (C), 113.4 (C).

IR (neat): 2951, 1770, 1462, 1373, 1242, 1211, 1150, 1069, 1006, 910, 864, 737.

HRMS-FAB (*m/z*): $[M + H]^+$ calcd. for $C_{16}H_{27}O_3$, 267.1955; found, 267.1960.

Mp: 58–60 °C



(2*R*^{*},2*aR*^{*},4*aS*^{*},7*aR*^{*},7*bS*^{*})-6,6,7*b*-Trimethyl-2-

{(triisopropylsilyl)oxy}octahydrocyclobuta[*b*]cyclopenta[*d*]pyran-2*a*(2*H*)-ol (124): To a suspension of NaH (60% suspension in oil, 314 mg, 7.8 mmol) in dry THF (30 mL) was added a solution of **122** (1.5 g, 3.9 mmol) in dry THF (10 mL) slowly at 0 °C. After warming to room temperature, the mixture was stirred for 3 h at the temperature. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The whole was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 20:1) to afford **124** (1.46 g, 97%) as colorless oil.

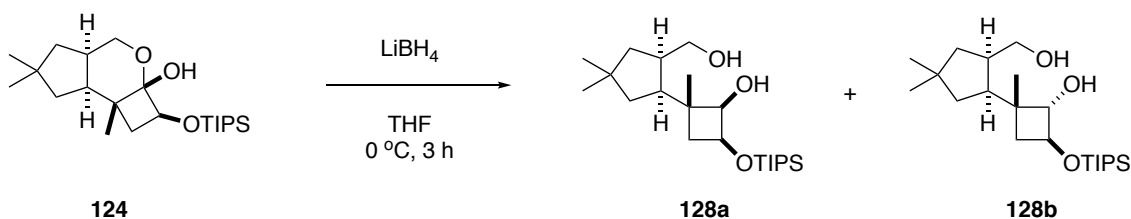
TLC: R_f 0.48 (hexane/AcOEt 10:1).

¹H NMR: 0.97 (s, 3H), 1.01 (dd, *J* = 4.5, 13.5 Hz, 1H), 1.04-1.14 (m, 24H), 1.20 (s, 3H), 1.37 (dd, *J* = 2.0, 11.5 Hz, 1H), 1.42-1.50 (m, 2H), 1.56 (dd, *J* = 8.0, 13.5 Hz, 1H), 2.01-2.07 (m, 2H), 2.33 (dddd, *J* = 4.5, 6.0, 7.5, 8.0, 11.5 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 11.5, 11.5 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 6.0, 11.5 Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 4.07 (dd, *J* = 2.0, 6.5 Hz, 1H).

¹³C NMR: 11.8 (CH), 17.8 (CH₃), 21.6 (CH₃), 30.5 (CH₃), 31.0 (CH₃), 36.6 (CH), 37.2 (C), 39.1 (CH₂), 42.0 (CH₂), 42.2 (C), 42.3 (CH₂), 43.9 (CH), 63.6 (CH₂), 73.4 (CH), 97.0 (C).

IR (neat): 3564, 2943, 2866, 1462, 1157.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd. for C₂₂H₄₂NaO₃Si, 405.2795; found, 405.2793.



(1*R*^{*},2*R*^{*},4*S*^{*})-2-{(1*S*^{*},2*R*^{*})-2-(Hydroxymethyl)-4,4-dimethylcyclopentyl}-2-methyl-4-

(triisopropylsilyloxy)cyclobutan-1-ol (128a) and

(1R*,2S*,4R*)-2-{(1R*,2S*)-2-(Hydroxymethyl)-4,4-dimethylcyclopentyl}-2-methyl-4-

(triisopropylsilyloxy)cyclobutan-1-ol (128b): To a solution of hemiacetal **124** (500 mg, 1.3 mmol) in THF (25 mL) was added a solution of LiBH₄ (3.0 M in THF, 1.3 mL, 3.9 mmol) at -15 °C. After warming to 0 °C, the mixture was stirred for 3 h at the same temperature. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The whole was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 10:1 to 3:1) to afford **128a** and **128b** (460 mg, 92%, dr = 95:5) as colorless oil.

128a:

TLC: R_f 0.60 (hexane/AcOEt 3:1).

¹H NMR: 1.00 (s, 3H), 1.05-1.14 (m, 24H), 1.24 (s, 3H), 1.33 (dd, *J* = 12.0, 12.5 Hz, 1H), 1.39 (dd, *J* = 6.0, 13.0 Hz, 1H), 1.44 (dd, *J* = 7.0, 12.5 Hz, 1H), 1.47 (dd, *J* = 1.5, 12.5 Hz, 1H), 1.54 (dd, *J* = 7.5, 13.0 Hz, 1H), 1.92 (dd, *J* = 6.0, 12.5 Hz, 1H), 2.17 (ddd, *J* = 7.0, 7.5, 12.0 Hz, 1H), 2.33 (dddd, *J* = 6.0, 6.5, 7.5, 7.5, 8.5 Hz, 1H), 3.10 (br, 1H), 3.37 (dd, *J* = 8.5, 11.0 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 6.5, 11.0 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.39 (ddd, *J* = 1.5, 6.0, 7.5 Hz, 1H).

¹³C NMR: 11.8 (CH), 17.8 (CH₃), 18.9 (CH₃), 30.7 (CH₃), 31.4 (CH₃), 36.5 (C), 39.4 (CH₂), 41.7 (CH₂), 44.2 (CH₂), 44.5 (CH), 45.3 (C), 49.9 (CH), 63.4 (CH₂), 68.0 (CH), 72.3 (CH).

IR (neat): 3406, 2928, 2866, 1462, 1366, 1153, 1049, 937, 910, 883.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd. for C₂₂H₄₅NaO₃Si, 407.2952; found, 407.2956.

128b:

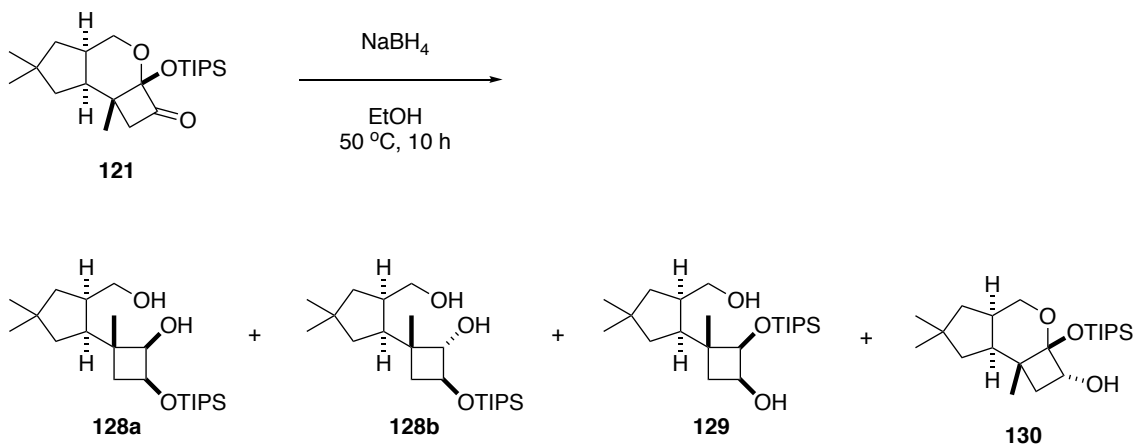
TLC: R_f 0.56 (hexane/AcOEt 3:1).

¹H NMR: 1.02 (s, 3H), 1.05-1.07 (m, 24H), 1.21 (dd, *J* = 5.5, 13.0 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.27 (dd, *J* = 7.5, 11.5 Hz, 1H), 1.34 (dd, *J* = 12.5, 12.5 Hz, 1H), 1.46 (dd, *J* = 6.5, 12.5 Hz, 1H), 1.60 (dd, *J* = 8.5, 13.0 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 9.0, 11.5 Hz, 1H), 2.21 (ddd, *J* = 6.5, 7.0, 12.5 Hz, 1H), 2.49 (dddd, *J* = 5.5, 6.5, 7.0, 8.5, 9.0 Hz, 1H), 3.00 (br, 2H), 3.44 (dd, *J* = 6.5, 10.0 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 9.0, 10.0 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.02 (ddd, *J* = 5.5, 7.5, 9.0 Hz, 1H).

¹³C NMR: 12.0 (CH), 17.9 (CH₃), 26.1 (CH₃), 30.2 (CH₃), 31.3 (CH₃), 35.7 (C), 37.8 (C), 39.3 (CH₂), 42.7 (CH₂), 43.5 (CH), 44.0 (CH), 44.4 (CH₂), 63.9 (CH₂), 71.2 (CH), 84.4 (CH).

IR (neat): 3391, 2924, 2866, 1462, 1365, 1169, 1092, 1069, 910, 737.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd. for C₂₂H₄₄NaO₃Si, 407.2952; found, 407.2948.



(1*R*^{*},2*R*^{*},4*S*^{*})-2-{(1*S*^{*},2*R*^{*})-2-(Hydroxymethyl)-4,4-dimethylcyclopentyl}-2-methyl-4-
 {(triisopropylsilyloxy)cyclobutan-1-ol (128a),

(1*R*^{*},2*S*^{*},4*R*^{*})-2-{(1*R*^{*},2*S*^{*})-2-(Hydroxymethyl)-4,4-dimethylcyclopentyl}-2-methyl-4-
 {(triisopropylsilyloxy)cyclobutan-1-ol (128b),

(1*R*^{*},2*S*^{*},3*S*^{*})-3-{(1*R*^{*},2*S*^{*})-2-(Hydroxymethyl)-4,4-dimethylcyclopentyl}-3-methyl-2-
 {(triisopropylsilyloxy)cyclobutan-1-ol (129) and

(2*R*^{*},2*aR*^{*},4*aR*^{*},7*aS*^{*},7*bR*^{*})-6,6,7b-Trimethyl-2a-

{(triisopropylsilyloxy)decahydrocyclobuta[*b*]cyclopenta[*d*]pyran-2-ol (130): To a solution of ketone **121** (50 mg, 0.131 mmol) in EtOH (3 mL) was added NaBH₄ (25 mg, 0.657 mmol) at room temperature. The mixture was heated to 50 °C and stirred at the temperature. After 10 h, the reaction was quenched by the addition of H₂O. The solution was extracted three times with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 20:1 to 10:1 to 3:1) to afford the title compounds (**128a** + **128b**: 709 mg, 50%, dr = 78:22, **129**: 212 mg, 15%, **130**: 452 mg, 32%) as colorless oil.

128a, 128b: described as above.

129:

TLC: R_f 0.36 (hexane/AcOEt 3:1).

¹H NMR: 1.02 (s, 3H), 1.07-1.14 (m, 24H), 1.29 (s, 3H), 1.42-1.45 (m, 3H), 1.57 (dd, *J* = 8.0, 14.0 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.98 (dd, *J* = 5.5, 12.5 Hz, 1H), 2.08-2.13 (m, 1H), 2.18-2.25 (m, 1H), 2.88 (br, 1H), 3.27 (dd, *J* = 10.5, 10.5 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 4.0, 10.5 Hz, 1H), 4.12-4.16 (m, 2H).

¹³C NMR: 12.0 (CH), 17.8 (CH₃), 21.7 (CH₃), 31.8 (CH₃), 32.4 (CH₃), 34.9 (CH₂), 36.6 (C), 41.6

(CH₂), 42.9 (CH₂), 44.2 (CH), 45.5 (C), 49.1 (CH), 62.8 (CH₂), 67.4 (CH), 71.5 (CH).

IR (neat): 3387, 2866, 1462, 1381, 1165, 1138, 1103, 1057, 1030, 910, 883.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd. for C₂₂H₄₄NaO₃Si, 407.2952; found, 407.2949.

130:

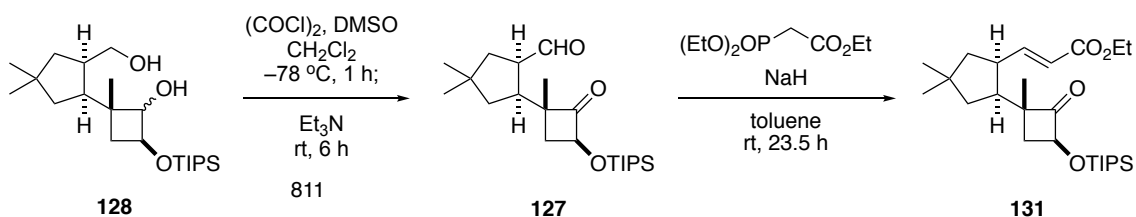
TLC: R_f 0.40 (hexane/AcOEt 10:1).

¹H NMR: 0.97 (s, 3H), 1.00-1.04 (m, 7H), 1.07-1.16 (m, 21H), 1.40-1.44 (m, 2H), 1.51 (dd, *J* = 13.0, 13.0 Hz, 1H), 1.60 (dd, *J* = 8.5, 13.5 Hz, 1H), 1.77 (dd, *J* = 8.0, 10.0 Hz, 1H), 1.97-2.03 (m, 1H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.62 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OH), 3.34 (dd, *J* = 5.5, 11.5 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 11.5, 12.0 Hz, 1H), 4.02 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 11.5 Hz, 1H).

¹³C NMR: 12.6 (CH), 17.9 (CH₃), 18.0 (CH₃), 22.7 (CH₃), 31.5 (CH₃), 31.8 (CH₃), 36.0 (CH), 36.6 (C), 38.5 (C), 38.6 (CH₂), 41.9 (CH₂), 42.0 (CH₂), 43.1 (CH), 61.2 (CH₂), 71.9 (CH), 97.6 (C).

IR (neat): 3499, 2947, 2866, 1462, 1246, 1057, 921.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd. for C₂₂H₄₂NaO₃Si, 405.2795; found, 405.2796.



Ethyl **(*E*)-3-[(1*R**,2*R**)-4,4-Dimethyl-2-[(1*S**,3*R**)-1-methyl-2-oxo-3-triisopropylsilyloxycyclobutyl]cyclopentyl]acrylate (**131**):** To a solution of (COCl)₂ (0.19 mL, 2.2 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added a solution of dimethyl sulfide (0.24 mL, 3.3 mmol) in CH₂Cl₂ (5.0 mL) at -78 °C. The mixture was stirred for a few minutes at the same temperature. The mixture was added a solution of diol **128** (214 mg, 0.56 mol) in CH₂Cl₂ (0.50 mL). After another 1 h, the mixture was added triethylamine (0.93 mL, 6.7 mmol) and warmed to room temperature. The mixture was stirred for 6 h at the same temperature. The mixture was quenched with water. The whole was extracted three times with hexane. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude mixture of aldehyde **127** was obtained as pale yellow oil. The material was employed in the next reaction without further purification.

127:

¹H NMR: 1.02 (s, 3H), 1.04–1.14 (m, 21H), 1.17 (s, 3H), 1.30 (dd, $J = 7.0, 12.0$ Hz, 1H), 1.33 (dd, $J = 12.0, 12.5$ Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.56 (ddd, $J = 0.5, 8.5, 14.0$ Hz, 1H), 1.74 (dd, $J = 7.0, 12.0$ Hz, 1H), 1.91 (dd, $J = 4.5, 14.0$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 10.0, 12.0$ Hz, 1H), 2.54 (ddd, $J = 7.0, 8.5, 12.5$ Hz, 1H), 3.01 (dddd, $J = 3.0, 4.5, 8.5, 8.5$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J = 7.0, 10.0$ Hz, 1H), 9.84 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H).

¹³C NMR: 11.9 (CH), 17.7 (CH₃), 22.1 (CH₃), 30.1 (CH₃), 30.2 (CH₃), 36.3 (CH₂), 37.9 (C), 39.5 (CH₂), 43.1 (CH₂), 46.7 (CH), 53.5 (CH), 58.3 (C), 80.4 (CH), 203.5 (CH), 213.0 (C).

To a suspension of NaH (60% suspension in oil, 20 mg, 0.5 mmol) in dry toluene (5.0 mL) was added triethyl phosphonoacetate (0.1 mL, 0.5 mmol) in dry toluene (0.50 mL) at 0 °C. After warming to room temperature, the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The suspension turned to a colorless solution (**solution A**).

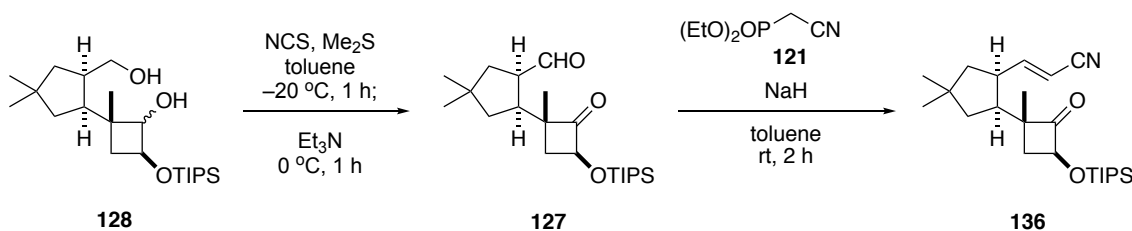
To a solution of the crude of aldehyde **127** in dry toluene (0.50 mL) was added the solution A (2.6 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The whole was extracted three times with hexane. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 20:1) to afford **131** (186 mg, 74% from **128**) as colorless oil.

¹H NMR: 1.01 (s, 3H), 1.03–1.14 (m, 21H), 1.16 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.28–1.31 (m, 4H), 1.42 (dd, $J = 3.5, 14.0$ Hz, 1H), 1.46 (dd, $J = 12.0, 12.0$ Hz, 1H), 1.67 (dd, $J = 7.0, 12.0$ Hz, 1H), 1.76 (dd, $J = 8.0, 14.0$ Hz, 1H), 2.29 (ddd, $J = 6.5, 8.0, 12.0$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 10.0, 12.0$ Hz, 1H), 2.94 (dddd, $J = 3.5, 6.5, 8.0, 10.5$ Hz, 1H), 4.18 (qd, $J = 7.0, 11.0$ Hz, 1H), 4.22 (qd, $J = 7.0, 11.0$ Hz, 1H), 4.77 (dd, $J = 7.0, 10.0$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 10.5, 15.5$ Hz, 1H).

¹³C NMR: 11.9 (CH), 14.2 (CH₃), 17.7 (CH₃), 22.2 (CH₃), 30.8 (CH₃), 31.4 (CH₃), 35.7 (CH₂), 37.5 (C), 42.7 (CH₂), 44.6 (CH), 46.4 (CH₂), 46.5 (CH), 58.7 (C), 60.3 (CH₂), 80.9 (CH), 120.6 (CH), 150.0 (CH), 166.5 (C), 214.1 (C).

IR (neat): 2947, 1782, 1716, 1466, 1261, 1157, 995, 760.

HRMS-FAB (m/z): $[M + H]^+$ calcd. for C₂₆H₄₇O₄Si, 451.3238; found, 451.3244.



(E)-3-[(1R*,2R*)-4,4-Dimethyl-2-[(1S*,3R*)-1-methyl-2-oxo-3-

triisopropylsilyloxycyclobutyl]cyclopentyl]acrylonitrile (136): To a solution of *N*-chlorosuccinimide (28 mg, 0.21 mmol) in toluene (0.50 mL) was added dimethyl sulfide (18 μL , 0.25 mmol) at -20°C . The mixture was stirred for 35 min at the same temperature. The mixture was added a solution of diol **128** (20 mg, 53 μmol) in toluene (0.50 mL). After another 40 min, the mixture was added triethylamine (58 μL , 0.42 mmol) and warmed to 0°C . The mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The mixture was quenched by the addition of water. The whole was extracted three times with hexane. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The crude mixture of aldehyde **115** was obtained as pale yellow oil. The material was employed in the next reaction without further purification.

To a suspension of NaH (60% suspension in oil, 2 mg, 50 μmol) in dry toluene (0.50 mL) was added a solution of **121** (9 mg, 50 μmol) in dry toluene (0.50 mL) at 0°C . After warming to room temperature, the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The suspension turned to a colorless solution (**solution A**).

To a solution of the crude of aldehyde **127** in dry toluene (0.50 mL) was added the solution A at 0°C . After warming to room temperature, the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The whole was extracted three times with hexane. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 40:1 to 20:1) to afford **136** (8 mg, 38% from **128**) as colorless oil.

TLC: R_f 0.32 (hexane/AcOEt 10:1).

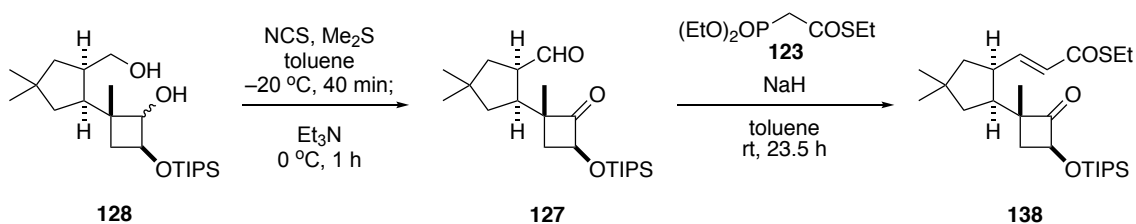
$^1\text{H NMR}$: 1.02 (s, 3H), 1.04–1.13 (m, 21H), 1.15 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.31–1.42 (m, 3H), 1.72 (dd, $J = 7.0, 12.0$ Hz, 1H), 1.78 (dd, $J = 8.0, 14.0$ Hz, 1H), 2.32 (ddd, $J = 6.5, 7.0, 12.5$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J = 10.0, 12.0$ Hz, 1H), 2.89–2.95 (m, 1H), 4.80 (dd, $J = 7.0, 10.0$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 10.5, 16.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$: 11.9, 17.7, 18.0, 21.8, 30.5, 31.3, 36.0, 37.5, 42.5, 45.9, 46.2, 46.6, 58.6, 80.9, 99.1,

117.4, 156.8, 213.3.

IR (neat): 2947, 2866, 2222, 1782, 1462, 1176, 995.

HRMS-ESI (*m/z*): $[M + Na]^+$ calcd. for $C_{24}H_{41}NNaO_2Si$, 426.2799; found, 426.2797.



S-Ethyl (E)-3-[(1*R*^{*},2*R*^{*})-4,4-Dimethyl-2-[(1*S*^{*},3*R*^{*})-1-methyl-2-oxo-3-triisopropylsilyloxycyclobutyl]cyclopentyl]prop-2-enoethioate (138): To a solution of *N*-chlorosuccinimide (3.3 g, 25 mmol) in toluene (35 mL) was added dimethyl sulfide (2.2 mL, 30 mmol) at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was stirred for 35 min at the same temperature. The mixture was added a solution of diol **128** (2.4 g, 6.3 mmol, dr = 92:8) in toluene (15 mL). After another 40 min, the mixture was added triethylamine (6.9 mL, 50 mmol) and warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The mixture was quenched by the addition of water. The whole was extracted three times with hexane. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The crude mixture of aldehyde **127** was obtained as pale yellow oil. The material was employed in the next reaction without further purification.

To a suspension of NaH (60% suspension in oil, 262 mg, 6.6 mmol) in dry toluene (10 mL) was added a solution of *S*-ethyl 2-(diethoxyphosphoryl)ethanethioate (1.6 g, 6.6 mmol) in dry toluene (15 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. After warming to room temperature, the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The suspension turned to a colorless solution (**solution A**).

To a solution of the crude of aldehyde **127** in dry toluene (30 mL) was added the solution A at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. After warming to room temperature, the mixture was stirred for 11.5 h at the same temperature. The mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The whole was extracted three times with hexane. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 40:1 to 20:1) to afford **138** (2.27 g, 78% from **128**) as white solids.

TLC: R_f 0.50 (hexane/AcOEt 10:1).

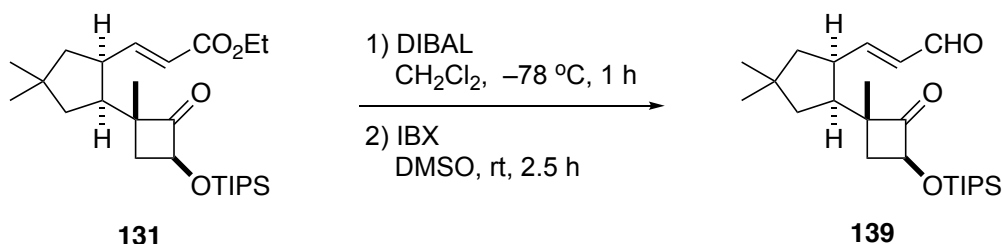
¹H NMR: 1.02 (s, 3H), 1.04-1.13 (m, 21H), 1.16 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.31 (dd, *J* = 7.0, 12.5 Hz, 1H), 1.43 (dd, *J* = 3.5, 14.0 Hz, 1H), 1.46 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.68 (dd, *J* = 7.0, 12.5 Hz, 1H), 1.77 (dd, *J* = 8.0, 14.0 Hz, 1H), 2.31 (td, *J* = 7.0, 12.5 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 10.0, 12.5 Hz, 1H), 2.91 (dddd, *J* = 3.5, 7.0, 8.0, 10.5 Hz, 1H), 2.95 (qd, *J* = 7.5, 15.5 Hz, 1H), 2.97 (qd, *J* = 7.5, 15.5 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 7.0, 12.0 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 10.5, 15.5 Hz, 1H).

¹³C NMR: 11.9 (CH), 14.7 (CH₃), 17.8 (CH₃), 22.2 (CH₃), 23.1 (CH₂), 30.7 (CH₃), 31.4 (CH₃), 35.8 (CH₂), 37.6 (C), 42.7 (CH₂), 44.6 (CH), 46.2 (CH₂), 46.7 (CH), 58.7 (C), 80.9 (C), 128.0 (CH), 146.0 (CH), 189.9 (C), 214.0 (C).

IR (neat): 2943, 1782, 1667, 1462, 1173, 995.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd. for C₂₆H₄₆NaO₃SSi, 489.2829; found, 489.2827.

Mp: 118-121 °C.



(*E*)-3-[(1*R*^{*},2*R*^{*})-4,4-Dimethyl-2-[(1*S*^{*},3*R*^{*})-1-methyl-2-oxo-3-

triisopropylsilyloxycyclobutyl]cyclopentyl]acrylaldehyde (139**):** To a solution of ester **131** (264 mg, 0.59 mmol) in dry CH₂Cl₂ (5.0 mL) was added diisobutylaluminum hydride (1.0 M in toluene, 2.9 mL, 2.9 mmol) at -78 °C. The mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The reaction was quenched with MeOH and saturated aqueous potassium sodium tartrate. The whole was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. A crude of diol was obtained and the material was employed in the next reaction without further purification.

To a solution of the crude in DMSO (6.0 mL) was added IBX (492 mg, 1.76 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 2.5 h at the same temperature. The mixture was added water, and extracted three times with hexane. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 20:1) to afford **139** (166 mg, 70% from **131**) as colorless

oil.

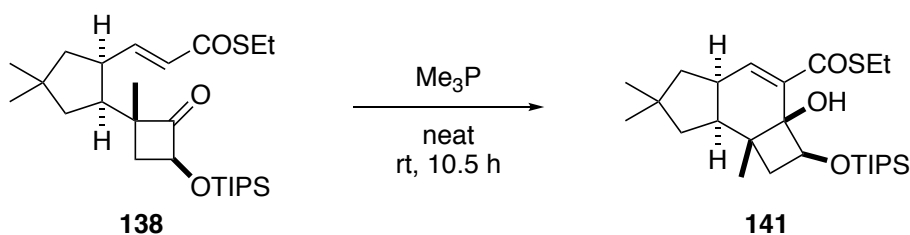
TLC: R_f 0.56 (hexane/AcOEt 3:1).

$^1\text{H NMR}$: 1.04-1.13 (m, 24H), 1.17 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.40-1.50 (m, 3H), 1.67 (dd, $J = 7.0, 11.5$ Hz, 1H), 1.81 (dd, $J = 7.0, 13.5$ Hz, 1H), 2.36-2.43 (m, 1H), 2.46 (dd, $J = 10.0, 11.5$ Hz, 1H), 3.06-3.12 (m, 1H), 4.82 (dd, $J = 7.0, 10.0$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 8.0, 15.5$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 9.5, 15.5$ Hz, 1H), 9.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$: 11.9 (CH), 17.7 (CH₃), 21.7 (CH₃), 30.4 (CH₃), 31.2 (CH₃), 36.3 (CH₂), 37.5 (C), 42.7 (CH₂), 45.1 (CH), 46.5 (CH₂), 46.8 (CH), 59.0 (C), 80.7 (CH), 132.1 (CH), 159.4 (CH), 193.8 (CH), 213.5 (C).

IR (neat): 2947, 2866, 1782, 1690, 1462, 1177, 995.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for C₂₄H₄₂NaO₃Si, 429.2795; found, 429.2793.



***S*-Ethyl (2*R*^{*},2*aR*^{*},4*aR*^{*},7*aR*^{*},7*bS*^{*})-2*a*-Hydroxy-6,6,7*b*-trimethyl-2-(triisopropylsilyloxy)-2,2*a*,4*a*,5,6,7,7*a*,7*b*-octahydro-1*H*-cyclobuta[*e*]indene-3-carbothioate (**141**):** Thioester **138** (500 mg, 1.1 mmol) was dissolved in Me₃P (0.50 mL, 4.8 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 10.5 h at the temperature. The mixture concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 40:1 to 20:1) to afford **141** (346 mg, 69%) as colorless oil.

TLC: R_f 0.64 (hexane/AcOEt 10:1).

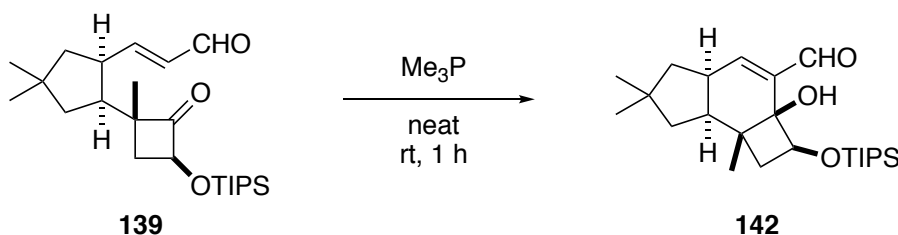
$^1\text{H NMR}$: 1.00 (s, 3H), 1.05-1.11 (m, 2H), 1.13-1.20 (m, 3H), 1.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.33 (dd, $J = 12.5, 13.0$ Hz, 1H), 1.42 (dd, $J = 7.0, 13.0$ Hz, 1H), 1.43 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.58 (dd, $J = 1.5, 13.5$ Hz, 1H), 1.82 (dd, $J = 5.5, 13.5$ Hz, 1H), 1.87 (dd, $J = 8.5, 13.5$ Hz, 1H), 2.00 (td, $J = 7.0, 12.5$ Hz, 1H), 2.67 (tdd, $J = 1.5, 7.0, 8.5$ Hz, 1H), 2.86 (qd, $J = 7.5, 13.5$ Hz, 1H), 2.92 (qd, $J = 7.5, 13.5$ Hz, 1H), 3.54 (s, 1H, OH), 4.32 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$: 12.0 (CH), 14.5 (CH₃), 17.9 (CH₃), 22.3 (CH₃), 23.2 (CH₂), 31.76 (CH₃), 31.85 (CH₃),

36.9 (CH₂), 37.7 (C), 39.2 (CH), 41.8 (CH₂), 44.2 (C), 44.7 (CH), 47.4 (CH₂), 71.1 (C), 74.2 (CH), 139.7 (C), 142.1 (CH), 193.2 (C).

IR (neat): 3526, 2943, 2866, 1670, 1462, 1145, 880.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd. for C₂₆H₄₆NaO₃SSi, 489.2829; found, 489.2828.



(2*R*^{*},2*aR*^{*},4*aR*^{*},7*aR*^{*},7*bS*^{*})-2,2*a*-Dihydroxy-6,6,7*b*-trimethyl-2,2*a*,4*a*,5,6,7,7*a*,7*b*-octahydro-1*H*-cyclobuta[*e*]indene-3-carbaldehyde (142**):** Aldehyde **139** (166 mg, 0.41 mmol) was dissolved in Me₃P (0.40 mL, 3.9 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 1 h at the temperature. The mixture concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 20:1) to afford **141** (103 mg, 62%) as colorless oil.

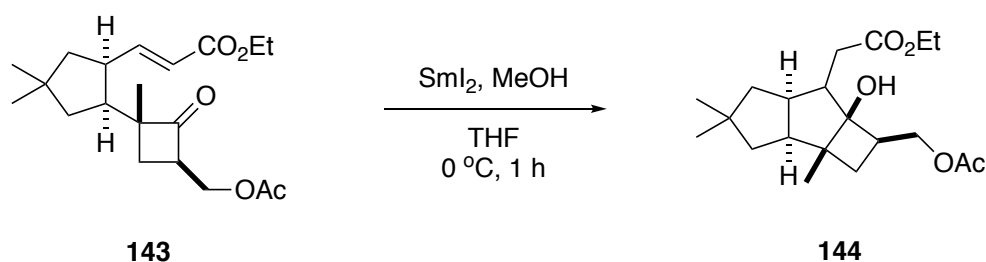
TLC: R_f 0.44 (hexane/AcOEt 10:1).

¹H NMR: 0.99 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.07-1.16 (m, 21H), 1.27 (dd, *J* = 12.5, 12.5 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.43 (dd, *J* = 6.5, 12.5 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.59 (dd, *J* = 2.5, 13.0 Hz, 1H), 1.79 (dd, *J* = 5.5, 12.5 Hz, 1H), 1.95 (dd, *J* = 9.0, 13.0 Hz, 1H), 2.07 (ddd, *J* = 6.5, 8.0, 12.5 Hz, 1H), 2.79 (dddd, *J* = 2.0, 2.5, 8.0, 9.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H, OH), 4.04 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.57 (s, 1H).

¹³C NMR: 11.9 (CH), 17.9 (CH₃), 22.0 (CH₃), 31.3 (CH₃), 31.6 (CH₃), 37.1 (CH₂), 37.8 (C), 39.6 (CH), 42.0 (CH₂), 43.6 (C), 44.6 (CH), 46.9 (CH₂), 70.0 (C), 73.9 (CH), 139.4 (C), 153.6 (CH), 193.3 (CH).

IR (neat): 3526, 2943, 2866, 1697, 1462, 1149, 1041.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd. for C₂₄H₄₂NaO₃Si, 429.2801; found, 429.2802.



Ethyl 2-{{(1*R,2*aR**,2*bS**,5*aR**,6*aS**)-1-(Acetoxymethyl)-6*a*-hydroxy-2*a*,4,4-trimethyldecahydrocyclobuta[*a*]pentalen-6-yl}acetate (144):** To a mixed solvent of dry THF (0.2 mL) and dry MeOH (0.2 mL) was added a 0.1 M solution of SmI₂ (0.5 mL, 50 μmol) at 0 °C. The mixture was stirred for a few minutes at the same temperature. The mixture was added a solution of keton **143** (3 mg, 8.6 μmol) in dry THF (0.3 mL). The mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The mixture was quenched with saturated aqueous NaCl. The whole was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC (hexane/AcOEt 3:1) to afford the title compound **144** (3 mg, quant.) as colorless oil.

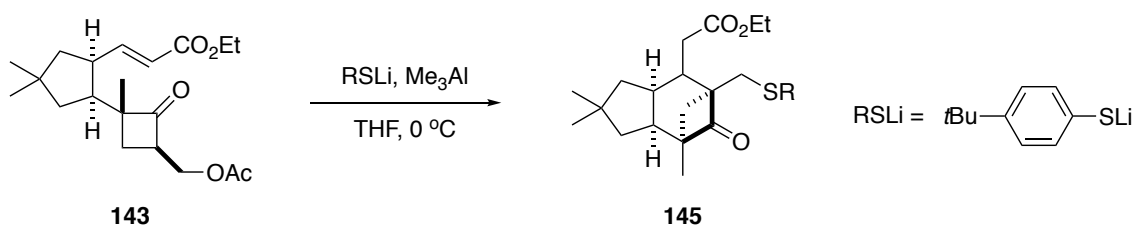
TLC: R_f 0.49 (hexane/AcOEt 3:1).

¹H NMR: 0.856 (s, 3H), 0.909 (t, *J* = 7.0, 3H), 0.992 (s, 3H), 1.08 (dd, *J* = 3.0, 13.5, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.23 (dd, *J* = 7.0, 12.0, 1H), 1.30-1.50 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.75-1.84 (m, 1H), 2.00 (ddd, *J* = 6.0, 7.0, 13.0 Hz, 1H), 2.10 (ddd, *J* = 5.0, 9.0, 11.0 Hz, 1H), 2.24-2.36 (m, 3H), 3.81 (dq, *J* = 11.0, 7.0 Hz, 1H), 3.86 (dq, *J* = 11.0, 7.0 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 6.0, 11.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.56 (dd, *J* = 9.0, 11.0 Hz, 1H).

¹³C NMR: 14.1 (CH₃), 18.8 (CH₃), 21.0 (CH₃), 30.2 (CH₃), 31.5 (CH₃), 32.8 (CH₂), 33.2 (CH₂), 33.4 (CH), 40.5 (C), 43.7 (CH₂), 44.6 (CH₂), 46.9, 47.0 (CH), 52.2 (CH), 54.4 (CH), 61.0, (CH₂) 65.2 (CH₂), 84.2 (C), 171.0 (C), 175.2 (C).

IR (neat): 3460, 2931, 2862, 1717, 1458, 1373, 1242.

HRMS-ESI: *m/z*: [M+Na]⁺ calcd. for C₂₀H₃₂NaO₅, 375.2142; found, 275.2142.



Ethyl 2-{{(3aR*,4S*,6S*,7aS*)-6-(4-tert-Butylphenylthiomethyl)-2,2,4-trimethyl-5-oxooctahydro-1H-4,6-methanoinden-7-yl}}acetate (145): To a solution of 4-(*t*-butyl)benzenethiol (0.5 ml, 3.0 mmol) in dry THF (3.0 mL) were added a 1.6 M hexane solution of *n*-BuLi (1.88 mL, 3.0 mmol) and a 2.0 M toluene solution of AlMe₃ (1.5 mL, 3.0 mmol) at -78 °C. After warming to 0 °C,

The mixture was stirred for a few minutes (**solution B**).

To a solution of ketone **143** (3 mg, 8.6 μmol) in dry THF (0.2 mL) was added the solution B (0.02 mL, 8.6 μmol) at 0 °C. The mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃. The whole was extracted three times with hexane. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC (hexane/AcOEt 3:1) to afford **145** (5 mg, quant.) as pale yellow oil.

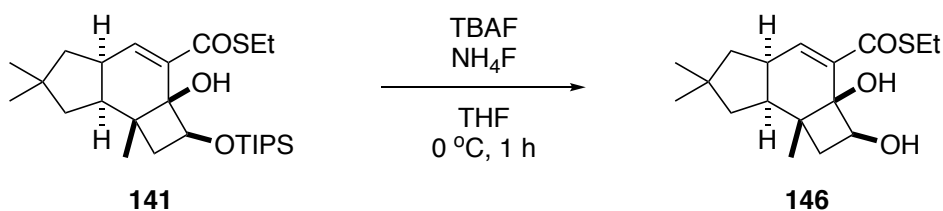
TLC: R_f 0.66 (hexane/AcOEt 3:1).

¹H NMR: 0.857 (s, 3H), 0.991 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.14 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.21 (dd, 10.5, 12.5 Hz, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.53 (ddd, *J* = 2.0, 7.5, 12.5 Hz, 1H), 1.68 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.71 (ddd, *J* = 2.0, 8.0, 12.0 Hz, 1H), 1.82 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.41 (dd, *J* = 11.5, 14.5 Hz, 1H), 2.53-2.60 (m, 2H), 2.95 (dd, *J* = 7.5, 10.5 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.12 (dq, *J* = 11.0, 7.0 Hz, 1H), 4.16 (dq, *J* = 11.0, 7.0 Hz, 1H), 7.24-7.32 (m, 5H).

¹³C NMR: 14.3 (CH₃), 16.1 (CH₃), 26.3 (CH₃), 28.7 (CH₃), 31.22 (CH₂), 31.24 (CH₃), 34.4 (C), 34.9 (CH₂), 37.7 (CH₂), 38.6 (CH), 39.0 (C), 44.3 (CH₂), 49.9 (CH), 50.3 (CH₂), 54.7 (CH), 60.6 (CH₂), 63.0 (C), 65.4 (C), 126.0 (CH), 129.2 (CH), 133.6 (C), 149.4 (C), 172.4 (C), 213.8 (C).

IR (neat): 2955, 2866, 1767, 1732, 1489, 1462, 1288, 1157.

HRMS-ESI: *m/z*: [M+Na]⁺ calcd. for C₂₈H₄₀NaO₃S, 479.2590; found, 479.2588.



S-Ethyl (2R*,2aR*,4aR*,7aR*,7bS*)-2,2a-Dihydroxy-6,6,7b-trimethyl-2,2a,4a,5,6,7,7a,7b-

octahydro-1*H*-cyclobuta[*e*]indene-3-carbothioate (146): To a solution of **141** (200 mg, 0.43 mmol) in THF (10 mL) were added NH₄F (36 mg, 0.97 mmol) and TBAF (1.0 M in THF, 0.77 mL, 0.77 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The whole was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 5:1 to 3:1) to afford **146** (120 mg, 91 %) as white solids.

TLC: R_f 0.40 (hexane/AcOEt 3:1).

¹H NMR: 1.00 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.44 (dd, *J* = 7.0, 12.5 Hz, 1H), 1.48 (dd, *J* = 0.5, 13.0 Hz, 1H), 1.58 (dd, *J* = 1.5, 13.0 Hz, 1H), 1.78 (dd, *J* = 6.0, 13.0 Hz, 1H), 1.92 (dd, *J* = 9.0, 13.0 Hz, 1H), 2.04 (ddd, *J* = 7.0, 7.5, 12.5 Hz, 1H), 2.76-2.79 (m, 1H), 2.91 (qd, *J* = 7.5, 13.5 Hz, 1H), 2.95 (qd, *J* = 7.5, 13.5 Hz, 1H), 3.32 (br, 1H, OH), 3.96-3.98 (m, 1H), 4.18 (s, 1H, OH), 6.84-6.85 (m, 1H).

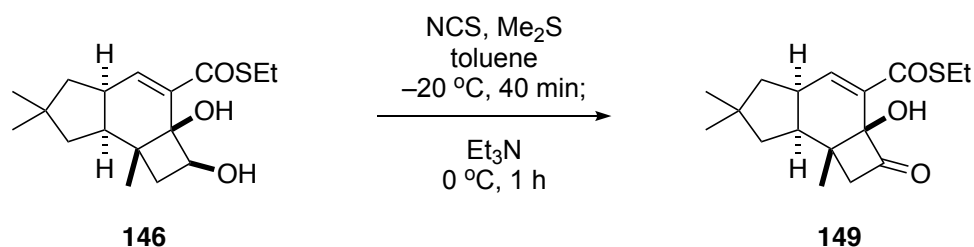
¹³C NMR: 14.5 (CH₃), 22.5 (CH₃), 23.3 (CH₂), 31.5 (CH₃), 31.7 (CH₃), 35.7 (CH₂), 37.7 (C), 39.6 (CH), 41.9 (CH₂), 43.5 (C), 44.5 (CH), 47.1 (CH₂), 71.2 (C), 73.0 (CH), 138.0 (C), 144.8 (CH), 195.6 (C).

IR (neat): 3464, 2943, 1651, 1454, 1138, 910.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd. for C₁₇H₂₆NaO₃S, 333.1495; found, 333.1497.

Mp: 108-110 °C.

X-ray: Recrystallization from hot hexane gave colorless platelets suitable for X-ray crystal structural analysis: *monoclinic*, *P* 21/*c*; *a* = 11.968 (2), *b* = 12.136 (3), *c* = 11.618 (3); β = 95.415 (2); *V* = 1680.0 (7), *Z* = 4, *D_x* = 1.23.



S-Ethyl (2*aR*^{*},4*aR*^{*},7*aR*^{*},7*bS*^{*})-2*a*-Hydroxy-6,6,7*b*-trimethyl-2-oxo-2,2*a*,4*a*,5,6,7,7*a*,7*b*-octahydro-1*H*-cyclobuta[*e*]indene-3-carbothioate (149): To a solution of *N*-chlorosuccinimide (123 mg, 0.92 mmol) in toluene (5.0 mL) was added a solution of dimethyl sulfide (1.0 M in

toluene, 1.1 mL, 1.1 mmol) at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was stirred for 40 min at the same temperature. The mixture was added a solution of diol **146** (191 mg, 0.62 mmol) in toluene (5.0 mL). After another 40 min, the mixture was added triethylamine (0.26 mL, 1.9 mmol) and warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The solution was quenched with water. The whole was extracted three times with hexane. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 10:1 to 5:1) to afford **149** (165 mg, 87 %) as white solids. **TLC**: R_f 0.40 (hexane/AcOEt 3:1).

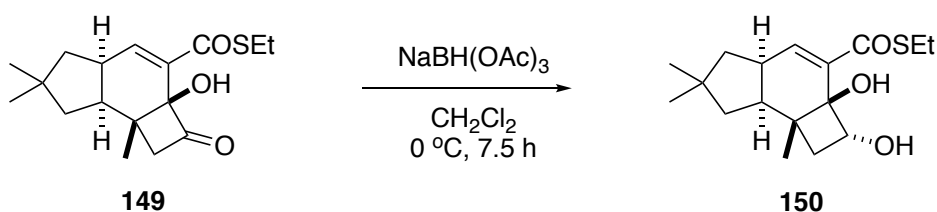
^1H NMR: 1.05 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.36 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 7.0, 13.0$ Hz, 1H), 1.65 (dd, $J = 2.0, 13.5$ Hz, 1H), 2.05 (dd, $J = 9.5, 13.5$ Hz, 1H), 2.41 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.48 (ddd, $J = 7.0, 7.5, 13.0$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.92 (dddd, $J = 2.0, 2.5, 7.5, 9.5$ Hz, 1H), 2.94 (qd, $J = 7.5, 13.5$ Hz, 1H), 2.97 (qd, $J = 7.5, 13.5$ Hz, 1H), 4.61 (s, 1H, OH), 7.01 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR: 14.5 (CH_3), 20.4 (CH_3), 23.4 (CH_2), 31.2 (CH_3), 31.6 (CH_3), 36.5 (C), 38.4 (C), 39.8 (CH), 42.0 (CH), 42.6 (CH_2), 46.5 (CH_2), 51.7 (CH_2), 86.3 (C), 131.9 (C), 146.0 (CH), 194.2 (C), 204.0 (C).

IR (neat): 3464, 2951, 2932, 2866, 1782, 1636, 1450, 1377, 1173, 1103, 764.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NaO}_3\text{S}$, 331.1338; found, 331.1336.

Mp: $83\text{--}85\text{ }^{\circ}\text{C}$.



S-Ethyl (2*R*^{*},2*aS*^{*},4*aS*^{*},7*aS*^{*},7*bR*^{*})-2,2*a*-Dihydroxy-6,6,7*b*-trimethyl-2,2*a*,4*a*,5,6,7,7*a*,7*b*-octahydro-1*H*-cyclobuta[*e*]indene-3-carbothioate (150**)**: To a solution of **149** (426 mg, 1.4 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) was added sodium triacetoxyborohydride (1.5 g, 6.9 mmol) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. After warming to room temperature, the mixture was stirred for 7.5 h at the same temperature. The mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 . The whole was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography

(hexane/AcOEt 3:1) to afford the title compound **150** (291 mg, 68 %) as white solids.

TLC: R_f 0.28 (hexane/AcOEt 3:1).

$^1\text{H NMR}$: 1.01 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.27-1.33 (m, 5H), 1.45 (dd, $J = 7.0, 12.5$ Hz, 1H), 1.55 (dd, $J = 2.0, 13.5$ Hz, 1H), 1.88 (dd, $J = 8.5, 11.5$ Hz, 1H), 1.92 (dd, $J = 9.5, 13.5$ Hz, 1H), 2.14 (ddd, $J = 7.0, 7.5, 12.5$ Hz, 1H), 2.63 (br, 1H, OH), 2.86 (tdd, $J = 2.0, 7.5, 9.5$ Hz, 1H), 2.94 (qd, $J = 7.5, 13.5$ Hz, 1H), 2.97 (qd, $J = 7.5, 13.5$ Hz, 1H), 3.80 (br, 1H, OH), 4.41 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

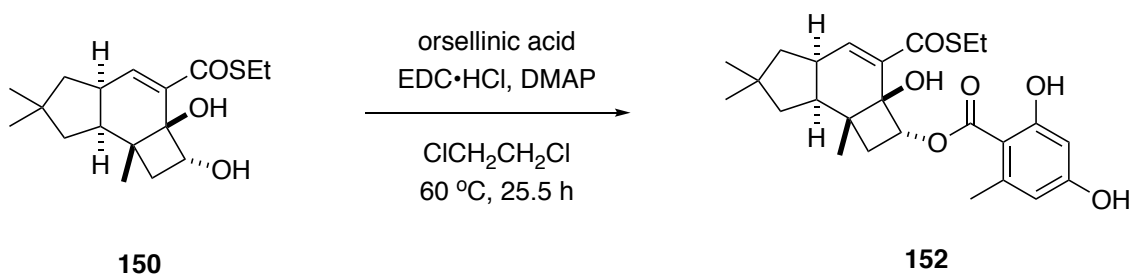
$^{13}\text{C NMR}$: 14.5 (CH₃), 22.0 (CH₃), 23.5 (CH₂), 31.2 (CH₃), 31.6 (CH₃), 34.5 (CH₂), 36.7 (C), 37.8 (C), 39.7 (CH), 41.7 (CH₂), 43.8 (CH), 46.8 (CH₂), 76.1 (CH), 136.1 (C), 145.9 (CH), 198.1 (C).

IR (neat): 3449, 2947, 2866, 1643, 1447, 1377, 1204, 1080, 980, 768.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for C₁₇H₂₆NaO₃S, 333.1495; found, 333.1498.

Mp: 80-82 °C.

X-ray: Recrystallization from hot hexane gave colorless platelets suitable for X-ray crystal structural analysis: triclinic $P\bar{1}$; $a = 8.372$ (6), $b = 9.957$ (7), $c = 10.205$ (6); $\alpha = 94.49$ (5), $\beta = 102.94$ (5), $\gamma = 99.05$ (5); $V = 813.1$ (10), $Z = 2$, $D_x = 1.27$.



(2*R*^{*},2*aS*^{*},4*aS*^{*},7*aS*^{*},7*bR*^{*})-3-Ethylthiocarbonyl-2*a*-hydroxy-6,6,7*b*-trimethyl-2,2*a*,4*a*,5,6,7,7*a*,7*b*-octahydro-1*H*-cyclobuta[*e*]inden-2-yl 2,4-Dihydroxy-6-methylbenzoate (152**):** To a solution of **150** (100 mg, 0.322 mmol) in 1,2-dichloroethane (2.0 mL) were added DMAP (197 mg, 1.61 mmol), EDC·HCl (309 mg, 1.61 mmol) and orsellinic acid (271 mg, 1.61 mmol) at room temperature. After heating to 60 °C, the mixture was stirred for 25.5 h at the same temperature. The mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The whole was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography

(hexane/AcOEt 3:1) followed by HPLC (YMC Multiple Preparative HPLC LC-forte/R, YMC-GPC T2000) to afford **152** (94 mg, 62%) as white solids.

TLC: R_f 0.76 (hexane/AcOEt 1:1).

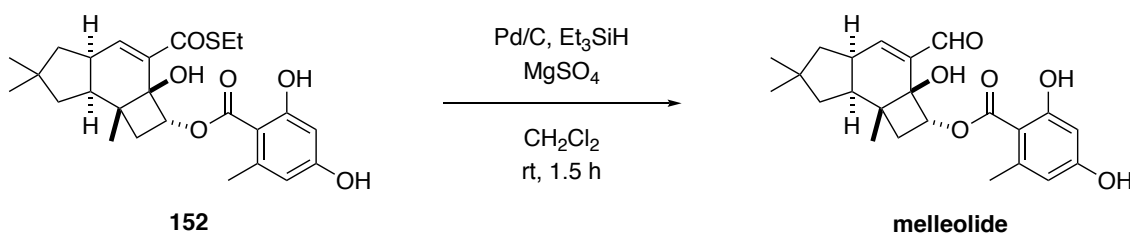
$^1\text{H NMR}$: 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.35 (dd, $J = 12.5, 13.0$ Hz, 1H), 1.49 (dd, $J = 7.0, 12.5$ Hz, 1H), 1.55 (dd, $J = 2.5, 13.5$ Hz, 1H), 1.66 (dd, $J = 9.0, 11.0$ Hz, 1H), 1.96 (dd, $J = 9.5, 13.5$ Hz, 1H), 1.98 (dd, $J = 9.0, 11.0$ Hz, 1H), 2.23 (ddd, $J = 7.0, 7.0, 12.5$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.56 (qd, $J = 7.5, 13.5$ Hz, 1H), 2.60 (qd, $J = 7.5, 13.5$ Hz, 1H), 2.92 (dddd, $J = 1.5, 2.5, 7.0, 9.5$ Hz, 1H), 4.89 (s, 1H, OH), 5.60 (br, 1H, OH), 5.70 (dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 11.75 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C NMR}$: 13.9 (CH₃), 21.6 (CH₃), 23.1 (CH₂), 24.4 (CH₃), 31.0 (CH₃), 31.4 (CH₃), 32.3 (CH₂), 37.7 (C), 37.9 (C), 39.6 (CH), 41.7 (CH₂), 43.4 (CH), 46.6 (CH₂), 76.6 (CH), 76.9 (C), 101.1 (CH), 105.1 (C), 111.3 (CH), 134.4 (C), 144.1 (C), 145.9 (CH), 160.7 (C), 165.4 (C), 170.8 (C), 196.2 (C).

IR (neat): 3356, 2951, 1651, 1447, 1311, 1257, 1099, 733.

HRMS-ESI (m/z): $[M + \text{Na}]^+$ calcd. for C₂₅H₃₂NaO₆S, 483.1812; found, 483.1809.

Mp: 190-193 °C.



Melleolide: To a solution of **152** (20 mg, 43 μmol) in CH₂Cl₂ (5.0 mL) were added Pd/C (10 wt%, 46 mg, 43 μmol), MgSO₄ (105 mg, 0.868 mmol) and triethylsilane (35 μL , 0.22 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 1.5 h at the same temperature. After the mixture was filtered through Celite[®], the filter cake was washed with Et₂O. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 3:1) to afford melleolide (15 mg, 88%) as white solids.

TLC: R_f 0.16 (hexane/AcOEt 3:1).

$^1\text{H NMR}$: 1.00 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.29 (dd, $J = 13.0, 13.0$ Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.50 (dd, $J =$

7.0, 12.5 Hz, 1H), 1.58 (dd, $J = 9.0, 11.5$ Hz, 1H), 1.59 (dd, $J = 3.0, 13.5$ Hz, 1H), 2.02 (dd, $J = 9.5, 13.5$ Hz, 1H), 2.07 (dd, $J = 8.5, 11.5$ Hz, 1H), 2.28 (ddd, $J = 7.0, 7.0, 13.0$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.03 (dddd, $J = 2.0, 3.0, 7.0, 9.5$ Hz, 1H), 4.47 (s, 1H, OH), 5.66 (dd, $J = 8.5, 9.0$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.14 (br, 1H, OH), 6.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.47 (s, 1H), 11.64 (s, 1H, OH).

(CD_2Cl_2): 0.99 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.26 (dd, $J = 13.0, 13.5$ Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.49 (dd, $J = 7.0, 13.0$ Hz, 1H), 1.59 (dd, $J = 2.5, 13.5$ Hz, 1H), 1.61 (dd, $J = 9.0, 11.5$ Hz, 1H), 2.02 (dd, $J = 9.5, 13.5$ Hz, 1H), 2.04 (dd, $J = 8.5, 11.5$ Hz, 1H), 2.25–2.30 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.03 (dddd, $J = 2.0, 2.5, 7.0, 9.5$ Hz, 1H), 4.36 (s, 1H, OH), 5.64 (dd, $J = 8.5, 9.0$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H, OH), 6.16 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.45 (s, 1H), 11.62 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR: 21.2 (CH₃), 24.5 (CH₃), 31.0 (CH₃), 31.5 (CH₃), 33.0 (CH₂), 37.5 (C), 38.0 (C), 40.3 (CH), 41.6 (CH₂), 44.0 (CH), 46.5 (CH₂), 75.1 (C), 77.1 (CH), 101.4 (CH), 105.1 (C), 111.3 (CH), 137.3 (C), 143.3 (C), 158.7 (CH), 160.6 (C), 165.4 (C), 170.7 (C), 196.1 (CH).

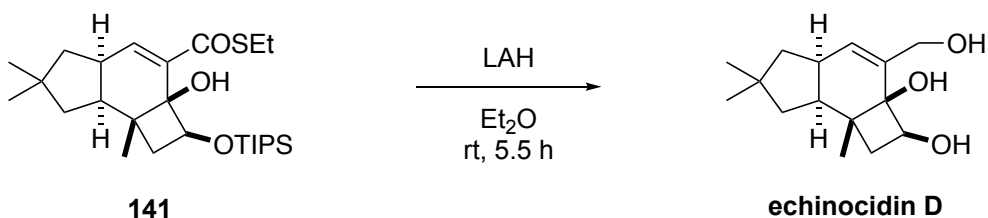
(CD_2Cl_2): 21.3 (CH₃), 24.7 (CH₃), 31.2 (CH₃), 31.7 (CH₃), 33.1 (CH₂), 37.8 (C), 38.2 (C), 40.8 (CH), 42.0 (CH₂), 44.4 (CH), 46.8 (CH₂), 75.6 (C), 77.5 (CH), 101.5 (CH), 105.6 (C), 111.5 (CH), 137.7 (C), 144.1 (C), 159.2 (CH), 160.9 (C), 165.9 (C), 171.2 (C), 196.7 (CH).

IR (neat): 3371, 2951, 1647, 1447, 1312, 1258, 1096.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for C₂₃H₂₈NaO₆, 423.1778; found, 423.1777.

Mp: 188–190 °C

^1H NMR, ^{13}C NMR and IR spectra were well identical with the reported data³⁶.



Echinocidin D: To a suspension of LAH (8.0 mg, 0.21 mmol) in dry Et₂O (0.50 mL) was added a solution of **141** (10 mg, 21 μmol) in Et₂O (0.50 mL) at 0 °C. After warming to room temperature, the mixture was stirred for 5.5 h at the same temperature. The mixture was quenched with saturated aqueous potassium sodium tartrate. The solution was extracted three times with AcOEt.

The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 1:3) to afford echinocidin D (4.2 mg, 78%) as white solids.

TLC: R_f 0.20 (hexane/AcOEt 1:3).

¹H NMR: 0.98 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.36 (dd, *J* = 12.5, 13.0 Hz, 1H), 1.38 (dd, *J* = 6.5, 12.5 Hz, 1H), 1.40 (dd, *J* = 1.0, 13.0 Hz, 1H), 1.48 (dd, *J* = 2.0, 13.5 Hz, 1H), 1.82 (dd, *J* = 9.0, 13.5 Hz, 1H), 1.84 (dd, *J* = 6.5, 13.0 Hz, 1H), 1.99 (ddd, *J* = 6.5, 7.0, 13.0 Hz, 1H), 2.60 (ddd, *J* = 2.0, 7.0, 9.0 Hz, 1H), 2.94 (br, 1H, OH), 3.23 (br, 1H, OH), 3.85 (br, 1H, OH), 3.94 (dd, *J* = 1.0, 6.5 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 1.0, 12.0 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H).

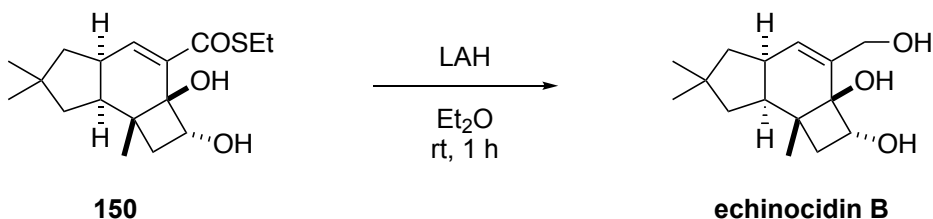
¹³C NMR: 22.2 (CH₃), 31.9 (CH₃), 32.0 (CH₃), 35.8 (CH₂), 37.9, (C), 38.7 (CH), 41.8 (CH₂), 44.0 (C), 45.0 (CH), 47.7 (CH₂), 65.3 (CH₂), 72.7 (C), 73.2 (CH), 134.1 (CH), 134.5 (C).

IR (neat): 3395, 2928, 2866, 1450, 1389, 1362, 1192, 1138, 1022, 910, 733.

HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd. for C₁₅H₂₄NaO₃, 275.1618; found, 275.1616.

Mp: 87-89 °C.

¹H NMR, ¹³C NMR and IR spectra were well identical with the reported data⁹².



Echinocidin B: To a suspension of LAH (12 mg, 0.32 mmol) in dry Et₂O (0.50 mL) was added a solution of **150** (10 mg, 32 μmol) in Et₂O (0.50 mL) at 0 °C. After warming to room temperature, the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The mixture was quenched with saturated aqueous potassium sodium tartrate. The solution was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 1:3) to afford echinocidin B (6 mg, 78%) as white solids.

TLC: R_f 0.08 (hexane/AcOEt 1:3)

¹H NMR: 0.98 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.28 (dd, *J* = 12.5, 12.5 Hz, 1H), 1.34–1.40 (m,

2H), 1.41 (ddd, $J = 2.0, 13.0, 13.0$ Hz, 1H), 1.81 (dd, $J = 8.5, 13.0$ Hz, 1H), 1.90 (dd, $J = 8.5, 11.0$ Hz, 1H), 2.05–2.12 (m, 1H), 2.70–2.73 (m, 1H), 4.27 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.68 (s, 1H).

(CD_3OD): 0.99 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.34 (dd, $J = 7.0, 12.5$ Hz, 1H), 1.37 (dd, 9.0, 10.5 Hz, 1H), 1.40 (dd, $J = 12.5, 12.5$ Hz, 1H), 1.46 (dd, $J = 2.0, 13.0$ Hz, 1H), 1.75 (dd, $J = 8.5, 10.5$, 1H), 1.85 (dd, $J = 9.0, 13.0$ Hz, 1H), 2.09 (ddd, $J = 7.0, 7.0, 12.5$ Hz, 1H), 2.70 (dddd, $J = 2.0, 2.0, 7.0, 9.0$ Hz, 1H), 4.16 (td, $J = 1.0, 12.5$, 1H), 4.24 (dd, $J = 8.5, 9.0$, 1H), 4.32 (td, $J = 1.0, 12.5$ Hz, 1H), 5.72–5.73 (m, 1H).

^{13}C NMR: 21.8 (CH_3), 31.7 (CH_3), 32.0 (CH_3), 35.9 (CH_2), 37.1 (C), 38.0 (C), 39.1 (CH), 41.6 (CH_2), 44.5 (CH), 45.5 (CH_2), 65.2 (CH_2), 76.4 (CH), 77.7 (C), 133.5 (C), 133.9 (CH).

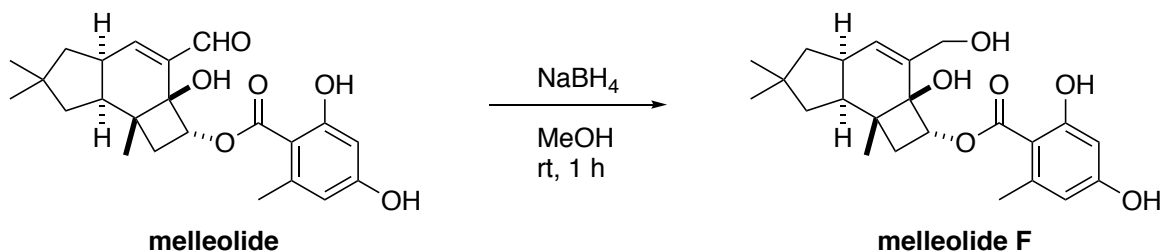
(CD_3OD): 22.6 (CH_3), 32.2 (CH_3), 32.3 (CH_3), 36.3 (CH_2), 38.3 (C), 38.9 (C), 40.3 (CH), 42.6 (CH_2), 46.0 (CH), 48.7 (CH_2), 64.6 (CH_2), 76.4 (CH), 78.5 (C), 134.3 (CH), 135.5 (C).

IR (neat): 3672, 3279, 2924, 1717, 1458, 1261, 1069.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$, 275.1618; found, 275.1617.

Mp: 155–158 °C.

^1H NMR, ^{13}C NMR and IR spectra were well identical with the reported data⁹³.



Melleolide F: To a solution of melleolide (14 mg, 35 μmol) in MeOH (3.0 mL) was added NaBH_4 (4 mg, 11 μmol) at room temperature. The mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The whole was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 1:1) to afford melleolide F (13 mg, 90%) as white solid.

TLC: R_f 0.42 (hexane/AcOEt 1:1).

^1H NMR (CD_3OD): 1.01 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.36 (dd, $J = 7.5, 12.5$ Hz, 1H), 1.44 (dd, $J = 12.5, 12.5$ Hz, 1H), 1.51 (dd, $J = 1.5, 13.5$ Hz, 1H), 1.70 (dd, $J = 9.0, 11.5$ Hz, 1H), 1.88

(dd, $J = 8.5, 13.5$ Hz, 1H), 1.93 (dd, $J = 9.0, 11.5$ Hz, 1H), 2.19 (ddd, $J = 7.0, 7.5, 12.5$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.75-2.78 (m, 1H), 3.97 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 5.57 (dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.14 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CD_3OD): 22.2 (CH_3), 24.3 (CH_3), 32.2 (CH_3), 32.3 (CH_3), 33.7 (CH_2), 38.9 (C), 39.8 (C), 40.2 (CH), 42.4 (CH_2), 45.8 (CH), 48.8 (CH_2), 49.1 (C), 49.5 (C), 64.2 (CH_2), 77.9 (C), 78.9 (CH), 101.7 (CH), 105.7 (CH), 112.5 (CH), 132.6 (CH), 144.7 (C), 163.9 (C), 172.3 (C).

IR (neat): 3302, 2951, 1643, 1450, 1315, 1258, 760.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NaO}_6$, 425.1935; found, 425.1932.

Mp: 184–186 °C

Bioassay:

Growth activity against fungus was examined as follows. The mycelia of each fungus were placed onto the center of a potato dextrose agar (PDA) plate and incubated at 25 °C for 3 days in an incubator. Meanwhile, the test compounds or amphotericin B (positive control) solution was added to autoclaved paper disks (Advantec \varnothing 8 mm; Toyo Roshi Kaisha, Ltd., Japan) and then air-dried. Each air-dried paper disk containing 1, 0.1, or 0 $\mu\text{mol/disk}$ (control) of the compounds or amphotericin B was placed directly onto the incubated plate. Plates were further incubated at room temperature for 1 week (ME-07LaLa) or 6 weeks (NBRC33136). After the incubation, the inhibitory activity was evaluated by observation of clear zones due to growth inhibition of mycelia. The observation was repeated in duplicate for all of the test plates over a period of 2 weeks.

Growth activity against lettuce was examined as follows. Lettuce seeds were put on filter paper (Advantec No. 2, \varnothing 55 mm; Toyo Roshi Kaisha, Ltd., Japan), soaked in distilled water in a Petri dish (\varnothing 60 \times 20 mm), and incubated in a growth chamber in the dark at 25 °C for 1 day. On the other hand, test samples and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (positive control) were dissolved in 1 mL of methanol (1, 10^{-2} , 10^{-4} , 10^{-6} , and 10^{-8} $\mu\text{mol/mL}$), and then each solution was placed on filter paper (\varnothing 55 mm) in a Petri dish (\varnothing 60 \times 20 mm). After the solvent was air-dried, 1 mL of distilled water was poured on the sample-loaded paper or intact filter paper (control). The preincubated lettuces ($n = 6$ in each Petri dish) were transferred onto the filter paper and incubated in a growth chamber in the dark at 25 °C for 3 days. The lengths of the hypocotyl and the root were measured using a ruler.

謝辞

京都大学大学院薬学研究科・高須清誠教授には、本研究に着手した当初からご懇篤なるご指導とご鞭撻を賜りました。実験や研究の進め方へのご助言はもちろんのこと、研究者としての在り方、人と関わる大切さをこの4年間を通してご教授いただきました。また厳しいご指導だけでなく、研究の進捗を共に喜び困難を共に悩む、学生の目線に立ったお人柄にも助けられ多くの大切なものを学ばせていただきました。改めて心より感謝の意を申し上げます。

京都大学大学院薬学研究科・瀧川紘講師は本研究の進捗を常にご高配賜り、問題に直面した際は熱心にディスカッションしてくださいました。また実験試薬や器具に関することなど、実験環境の整備にご尽力いただき、不自由なく研究に専念することができました。心より御礼申し上げます。

京都大学大学院薬学研究科・山岡庸介助教は、本研究に関して如何なる時でも真摯に相談に乗ってくださり、的確なアドバイスや率直な意見を賜りました。常に学生の近くにいる立ち位置と気さくなお人柄は研究室全体の空気を明るくし、私自身も何度救われたかわかりません。ここに深く感謝申し上げます。

京都大学大学院薬学研究科・山田健一准教授（現 徳島大学大学院薬科学教育部教授）には、本研究に関するご助言だけでなく、セミナー等を通して特に化学全般の知識を鋭く、深くご鞭撻いただきました。ご栄転された後も私を気にかけてくださり、多くのお話をしてくださいました。改めてここに深謝いたします。

京都大学大学院薬学研究科・竹本佳司教授、大野浩章教授には本論文を査読していただき、多くのご教示を賜りました。心より御礼申し上げます。

静岡大学大学院総合科学技術研究科・河岸洋和教授と呉静特任助教には、本研究のキノコの菌糸成長阻害活性試験、レタスの成長調節活性試験を遂行していただきました。ここに厚く御礼申し上げます。

植田幹修士は、本研究の第2章部分の遂行に際して、山岡庸介助教と共に多大なご協力をいただきました。日夜互いに実験の進捗について話し意見を交しあった日々は楽しく、心強

いものでした。ここに厚く御礼申し上げます。

先輩として大きな存在であり目標とする姿であった姜法雄博士、黒田悠介博士、藤井晋太郎博士、進学当初から研究生生活を共に過ごす仲間として深くお付き合いくださった伊藤智裕修士、小川直希修士をはじめとした京都大学大学院薬学研究科薬品合成化学分野の諸氏、事務関連で生活を手助けくださった高田真理氏、猿渡理絵氏に心から感謝申し上げます。

九州大学大学院薬学研究院・末宗洋教授、同・麻生真理子准教授、同・臼井一晃助教は、私が初めて分野配属された九州大学大学院薬学研究院薬物分子設計学分野にて、有機化学の基礎とその面白さをご教授くださいました。薬物分子設計学分野での3年間があったからこそ、今の私が在ることは間違いありません。改めて深く御礼申し上げます。

経済面でご援助をいただきました財団法人伊藤忠兵衛基金と日本学生支援機構に厚く御礼を申し上げます。また国際学会の参加を助成していただいた京都大学薬学研究科・国際研究交流大学院生支援事業に感謝いたします。

最後に、私の進路に理解を示し、生活面でも精神面でも大きな支えとなってくくださった母・朝子、亡父・博文、重松沙希氏、他全ての親族、友人、関係者に心から感謝申し上げます。

2019年3月 下田 和摩

参考文献

- ¹ Khoury, P. R.; Goddard, J. D.; Tam, W. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8103–8112.
- ² Seiser, T.; Saget, T.; Tran, D. N.; Carmer, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7740–7752.
- ³ Ha, H.-J.; Choi, C.-J.; Ahn, Y.-G.; Yun, H.; Dong, Y.; Lee, W. K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8384–8386.
- ⁴ Clark, G. R.; Thiensathit, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2503–2506.
- ⁵ (a) Brown, H. C.; Fletcher, R. S.; Johannesen, R. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 212–221. (b) Brown, H. C.; Borkowski, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1894–1902. (c) Brown, H. C.; Brewster, J. H.; Shechter, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 467–474.
- ⁶ Brown, H. C.; Ichikawa, K. *Tetrahedron* **1957**, *1*, 221–230.
- ⁷ Trotman-Dickenson, A. F.; Steacie, E. W. R. *J. Chem. Phys.* **1951**, *19*, 329–336.
- ⁸ Patrick, G. L. in *An Introduction to Medicinal Chemistry*, 5th ed., Oxford University Press, Oxford, **2012**.
- ⁹ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. in *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, **2001**.
- ¹⁰ Xu, Y.; Conner, M. L.; Brown, M. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11918–11928.
- ¹¹ Somekawa, K.; Shimo, T.; Atsuchi, M.; Kumamoto, S. *Nippon Kagaku Kaishi* **1978**, 1013–1019.
- ¹² Narasaka, K.; Hayashi, Y.; Shimadzu, Y. H.; Niihata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8869–8885.
- ¹³ Yamazaki, S.; Kumagai, H.; Yamabe, S.; Yamamoto, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3371–3378.
- ¹⁴ Inanaga, K.; Takasu, K.; Ihara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3668–3669.
- ¹⁵ (a) Kuzuguchi, T.; Yabiichi, Y.; Yoshimura, T.; Matsuo, J. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5268–5271. (b) Kuwano, M.; Kiuchi, T.; Negishi, S.; Tanaka, H.; Hoshikawa, T.; Matsuo, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 906–910. (c) Matsuo, J.; Sasaki, S.; Hoshikawa, T.; Ishibashi, H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 934–936. (d) Matsuo, J.; Okado, R.; Ishibashi, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3266–3268. (e) Matsuo, J.; Sasaki, S.; Tanaka, H.; Ishibashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11600–11601. (f) Murakami, M.; Tsuruta, T.; Ito, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2484–2486.
- ¹⁶ McMorris, T. C.; Anchel, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 831–832.
- ¹⁷ McMorris, T. C.; Anchel, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1594–1600.
- ¹⁸ McMorris, T. C.; Nair, M. S. R.; Anchel, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4562–4563.
- ¹⁹ Nair, M. S. R.; Takeshita, H.; McMorris, T. C.; Anchel, M. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 240–243.
- ²⁰ (a) Abraham, W.-R. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 583–606. (b) Siengalewicz, P.; Mulzer, J.; Rinner, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7041–7055. (c) Nasini, G.; Arnone, A.; Bava, A.; Musso, L. *Phytochemistry Lett.* **2012**, *5*, 224–227. (d) Nord. C. L.; Menkis, A.; Vasaitis, R.; Broberg, A. *Phytochemistry* **2013**, *90*, 128–134. (e) Nord. C. L.; Menkis, A.; Lendel, C.; Vasaitis, R.; Broberg, A.

-
- Phytochemistry* **2014**, *102*, 197–204. (f) Kobori, H.; Sekiya, A.; Suzuki, T.; Choi, J-H.; Hirai, H.; Kawagishi, H. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 163–167. (g) Xie, S.; Wu, Y.; Qiao, Y.; Guo, Y.; Wang, J.; Hu, Z.; Zhang, Q.; Li, X.; Huang, J.; Zhou, Q.; Luo, Z.; Liu, J.; Zhu, H.; Xue, Y.; Zhang, Y. *J. Nat. Prod.* **2018**, *81*, 1311–1320.
- ²¹ Morisaki, N.; Furukawa, J.; Kobayashi, J.; Iwasaki, S.; Itai, A.; Nozoe, S.; Okuda, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 2783–2791.
- ²² Matsumoto, T.; Miyano, K.; Kagawa, S.; Yu, S.; Ogawa, J.; Ichihara, A. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 3521–3524.
- ²³ (a) Semmelhack, M. F.; Tomoda, S.; Hurst, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7567–7568. (b) Semmelhack, M. F.; Tomoda, S.; Nagaoka, H.; Boettger, S. D.; Hurst, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 747–759.
- ²⁴ Furukawa, J.; Morisaki, N.; Kobayashi, H.; Iwasaki, S.; Nozoe, S.; Okuda, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 440–443.
- ²⁵ (a) Takatsu, T.; Ito, S.; Kan, T.; Shirahama, H.; Matsumoto, S. *Synlett* **1989**, *1*, 40–42. (b) Misumi, S.; Ohtsuka, T.; Ohfuné, Y.; Sugita, K.; Shirahama, H.; Matsumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 31–34.
- ²⁶ Mehta, G.; Ghosh, P.; Sreenivas, K. *ARKIVOC* **2003**, 176–187.
- ²⁷ Johnson, E. P.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 381–382.
- ²⁸ Elliott, M. R.; Dhimane, A. L.; Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3427–3428.
- ²⁹ (a) Kögl, M.; Brecker, L.; Warrass, R.; Mulzer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9320–9322. (b) Kögl, M.; Brecker, L.; Warrass, R.; Mulzer, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2714–2730.
- ³⁰ Norrish, R. G. W.; Bamford, C. H. *Nature* **1937**, *140*, 195–196.
- ³¹ (a) Singh, V.; Porinchu, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 134–136. (b) Singh, V.; Sharma, U. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 305–312.
- ³² (a) Banwell, M. G.; Harfoot, G. J. *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 895–897. (b) Schwartz, B. D.; Matousova, E.; White, R.; Banwell, M. G.; Willis, A. C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1934–1937.
- ³³ Inanaga, K.; Ogawa, Y.; Nagatomo, Y.; Daigaku, A.; Tokuyama, H.; Takemoto, Y.; Takasu, K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 658–661.
- ³⁴ Mogi, Y.; Takasu, K. *manuscript in preparation*
- ³⁵ Hovey, M. T.; Cohen, D. T.; Walden, D. M.; Cheong, P. H.-Y.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9864–9867.
- ³⁶ Midland, S. L.; Izac, R. R.; Wing, R. M.; Zaki, A. I.; Munnecke, D. E.; Sims, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2515–2518.
- ³⁷ (a) Bohnert, M.; Scherer, O.; Wiechmann, K.; König, S.; Dahse, H.-M.; Hoffmeister, D.; Werz, O. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 3856–3861.
- ³⁸ 小堀一、呉静、鈴木智大、崔宰薰、関谷敦、安田伸広、野口恵一、平井浩文、河岸洋

-
- 和 第 56 回天然有機化合物討論会 公演要旨集, 高知, **2014**.
- ³⁹ Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738.
- ⁴⁰ (a) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815. (b) Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. *Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 34174q.
- ⁴¹ Quendo, A.; Rousseau, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6443–6446.
- ⁴² Iwata, S.; Hamura, T.; Suzuki, K. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5316–5318.
- ⁴³ Miesch, M.; Wendling, F.; Franck-Neumann, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 839–842.
- ⁴⁴ (a) Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2046–2048. (b) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395–397.
- ⁴⁵ Dolbier, Jr., W. R.; Koroniak, H.; Houk, K. N.; Sheu, C. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 471–477.
- ⁴⁶ Pomerantz, M.; Hartman, P. H. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 991–993.
- ⁴⁷ Takasu, K.; Ueno, M.; Inanaga, K.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 517–521.
- ⁴⁸ Marrero, J.; Rodríguez, A. D.; Baran, P.; Raptis, R. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2551–2554.
- ⁴⁹ White, J. D.; Jana, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 700–710.
- ⁵⁰ Toelle, N.; Weinstabl, H.; Gaich, T.; Mulzer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3859–3862.
- ⁵¹ 山下徹 京都大学大学院薬学研究科 修士論文 **2015**.
- ⁵² Li, Z.; Wang, Y.; Jiang, B.; Li, W.; Zheng, L.; Yang, X.; Bao, Y.; Sun, L.; Huang, Y.; Li, Y. *J. Ethnopharmacol.* **2016**, *184*, 119–127.
- ⁵³ Peipp, H.; Sonnenbichler, J. *Biol. Chem. H.-S.* **1992**, *373*, 675–683.
- ⁵⁴ Oikawa, M.; Oikawa, H.; Ichihara, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6237–6254.
- ⁵⁵ Fouque, E.; Rousseau, G.; Seyden-Penne, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4807–4817.
- ⁵⁶ Jung, M. E.; Daidov, P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3025–3027.
- ⁵⁷ (a) Ohira, S.; Yamasaki, K.; Nozaki, H.; Yamato, M.; Nakayama, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8843–8844. (b) Okabe, K.; Mitsutaka, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1432–1436.
- ⁵⁸ Makowski, M.; Rzeszutarska, B.; Kubica, Z.; Pietrzynski, G.; Hetper, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 980–991.
- ⁵⁹ Weinstock, J. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3511.
- ⁶⁰ Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3991–3996.
- ⁶¹ 核間位にシロキシ基がなければ、ヒドリドは convex 面から攻撃する ; Kametani, T.; Toya, T.; Ueda, K.; Tsubuki, M.; Honda, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2433–2438.
- ⁶² Brook, P. R.; Kitson, D. E.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 87–88.
- ⁶³ Bharadwaj, K. C. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 75923–75946.
- ⁶⁴ Ciganek, E. *Org. React.* **1997**, *51*, 201–350.
- ⁶⁵ Dinon, F.; Richards, E.; Murphy, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3279–3282.
- ⁶⁶ Wiess, U.; Edwards, J. M.; *Tetrahedron Lett.* **1968**, 4885–4887.
- ⁶⁷ Garlasschelli, L.; Vidari, G.; Zanoni, G. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9495–9502.

-
- ⁶⁸ (a) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 3353–3354; (b) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 53–58. (d) Nishimura, N.; Furukawa, J.; Kawabata, N.; Kitayama, M. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1799–1806.
- ⁶⁹ Lorenz, J. C.; Long, J.; Yang, Z.; Xue, S.; Xie, Y.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 327–334.
- ⁷⁰ (a) Voothees, V.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1922**, *44*, 1397–1405. (b) Harrowven, D. C.; Lucas, M. C.; Howes, P. D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9157–9162.
- ⁷¹ Seela, F.; Frohlich, T. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 399–408.
- ⁷² (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156. (b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7177–7287.
- ⁷³ Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399–402.
- ⁷⁴ (a) Epp, J. B.; Widlanski, T. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293–295. (b) Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E.; ten Brink, G.-J.; Dijkman, A. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 774–781.
- ⁷⁵ (a) Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412–8413. (b) Shibuya, M.; Sato, T.; Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 1739–1741.
- ⁷⁶ (a) Huang, S.-L.; Omura, K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3329–3331. (b) Tidwell, T. T. *Synthesis* **1990**, 857–870.
- ⁷⁷ Corey, E. J.; Kim, C. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7586–7587.
- ⁷⁸ Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505–5507.
- ⁷⁹ Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625–1627.
- ⁸⁰ Wei, W.; Cheng, D.; Liu, J.; Li, Y.; Ma, Y.; Li, Y.; Yu, S.; Zhang X.; Li, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8356–8366.
- ⁸¹ ter Horst, B.; van Wermeskerken, J.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 38–41.
- ⁸² Keck, G. E.; Welch, D. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3687–3690.
- ⁸³ (a) Dahlen, A.; Hilmersson, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3393–3403. (b) Hutton, T. K.; Muir, K. W.; Procter, D. *J. Org. Lett.* **2003**, *5*, 4811–4814.
- ⁸⁴ Armistead, D. A.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4959–4962.
- ⁸⁵ (a) Rauhut, M. M.; Currier, H. *Chem. Abstr.* **1963**, *58*, 11224a. (b) Aroyan, C. E.; Dermenci, A.; Miller, S. J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4069–4084.
- ⁸⁶ (a) Dodd, J. H.; Garigipati, R. S.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4045–4049. (b) Vu, N. Q.; Chai, C. L. L.; Lim, K. P.; Chia, S. C.; Chen, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7053–7058.
- ⁸⁷ (a) Gribble, G. W.; Ferguson, D. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 535–536. (b) Saksena, A. K.; Mangiaracina, P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 273–276. (c) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560–3578. (d) Lajkiewicz, N. J.; Roche, S. P.; Gerard, B.; Porco Jr., J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13108–13113. (e) Nagatomo, M.; Koshimizu, M.;

-
- Masuda, K.; Tabuchi, T.; Urabe, D.; Inoue, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5916–5919.
- ⁸⁸ (a) Zhou, Li.; Chu, B.-F.; Xu, X.-Y.; Xu, L.; Liu, N.; Wu, Z.-Q. *ACS Macro Lett.* 2017, *6*, 824–829. (b) Bibak, N.; Hajdu, J. *Tetrahedron Lett.* 2003, *44*, 5875–5877.
- ⁸⁹ Fukuyama, T.; Lin, S.-C.; Li, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7050–7051.
- ⁹⁰ Knight, E.; Robinson, E.; Smoktunowicz, N.; Chambers, R. C. Aliev, A. E.; Inglis, G. G.; Chudasama, V.; Caddick, S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3264–3274.
- ⁹¹ 通常シリルエーテルはヒドリド還元剤では切断されにくいだが、隣接基関与があれば切断されることもある; de Vries, E. F. J.; Brussee, J.; van der Gen, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7133–7137.
- ⁹² Shiono, Y.; Suzuki, S.; Murayama, T.; Ikeda, M.; Abe, Y.; Sassa, T. *Z. Naturforsch.* **2005**, *60b*, 449–452.
- ⁹³ Shiono, Y.; Seto, T.; Kamata, M.; Takita, C.; Suzuki, S.; Murayama, T.; Ikeda, M. *Z. Naturforsch.* **2004**, *59b*, 925–929.
- ⁹⁴ Alberto, A.; Rosanna, C.; Vincenza Di, M.; Gianluca, N. *Gazz. Chim. Ital.* **1988**, *118*, 517–522.