

中央大学博士論文

複雑な海洋ポリオールマクロリド天然物の構造
および合成研究

Keisuke Murata

村田 佳亮

博士（工学）

中央大学大学院
理工学研究科
応用化学専攻

令和4年度

2023年3月

目次

1 序論	5
1.1 天然物の創薬への利用	5
1.2 海洋天然物	7
1.3 天然物の構造決定の重要性、構造決定法	9
1.3.1 絶対配置決定法	9
1.3.2 相対配置決定法	10
1.4 提出構造式の帰属の誤りと、全合成研究による構造改訂および生物活性再評価	13
1.5 海洋マクロリド天然物の構造決定における課題	18
1.5.1 Neopeltolide	18
1.5.2 Lyngbyaloside B	20
1.5.3 Iriomoteolide-2a	23
1.6 量子化学計算の発展、天然物合成、構造決定への利用	28
1.7 Aggarwal らによる baulamycin の全合成および構造決定	28
1.8 GIAO NMR 計算と DP4, DP4+解析	29
1.9 GIAO NMR 計算/DP4 系統のマクロリド化合物への利用	32
1.9.1 Leiodermatolide	32
1.10 海洋マクロリド天然物 leptolyngbyalide A–C/oscillariolide	33
1.11 Leptolyngbyalide A–C/oscillariolide の天然類縁体に関する先行研究	35
1.11.1 Phormidolide A	35
1.11.2 Phormidolide B–D	37
1.12 本研究の目的	39
2 本論	40
2.1 タンデム反応を用いた 1,2-および 1,3-ジオール構築法の開発	40
2.1.1 背景	40
2.1.2 タンデム反応開発の経緯	40
2.1.3 3 成分連結型触媒的タンデム反応の設計	43
2.1.4 ヘミアセタール化/分子内 oxa-Michael 反応の反応条件、基質適用範囲の検討	44
2.1.5 タンデム反応の検討	52
2.1.6 収束的ポリオール構造構築への応用	60
2.1.7 ポリオール構造への誘導化	68
2.1.8 本合成法を用いた HMG-CoA 還元酵素阻害薬 atorvastatin の不斉合成	71
2.2 NMR 計算/DP4+解析による leptolyngbyalide A–C/oscillariolide マクロ環部の相対配置帰属	74
2.2.1 本研究の GIAO NMR 計算/DP4, DP4+解析のプロトコル	75
2.2.2 海洋マクロリドに対する NMR 計算/DP4, DP4+解析の検証	79

2.2.2.1. Neopeltolide を用いた検証	79
2.2.2.2. 9- <i>epi</i> -neopeltolide を用いた検証	84
2.2.2.3. lyngbyalose B を用いた検証.....	87
2.2.2.4. 小括.....	92
2.2.3 leptolyngbyalide A–C/oscillariolide の立体配置推定	93
2.3 Leptolyngbyalide A–C/oscillariolide の合成研究	96
2.3.1 合成計画	96
2.3.2 C7 位および C9 位の立体選択的構築	97
2.3.3 アルデヒド 184 との連結と 1,3-ジオール部位の構築	102
2.3.4 セコ酸の合成および分子内光延マクロ環化	108
2.3.5 テトラヒドロフラン環構築の検討	110
2.4 結論.....	112
実験項/データ	113
1 タンデム反応を用いた 1,2-および 1,3-ジオール構築法の開発.....	113
2 NMR 計算/DP4+解析による leptolyngbyalide A–C/oscillariolide マクロ環部の相対配置帰属.....	155
3 leptolyngbyalide A–C/oscillariolide の合成研究.....	182
引用文献	210
謝辞	222

略語表

9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
Ac	acetyl
aq.	aqueous
Bn	benzyl
Bz	benzoyl
CBS	Corey–Bakshi–Shibata
CD	circular dichroism
CMAE	corrected mean absolute error
COSY	correlation spectroscopy
CPME	cyclopentyl methyl ether
CuTC	copper(I)-thiophene-2-carboxylate
CyHex	cyclohexyl
DART	direct analysis in real time
DCC	<i>N,N'</i> -di-Cyclohexylcarbodiimide
DDQ	2,3-dicyclo-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
DEAD	diethyl azadicarboxylate
DET	diethyl tartrate
DIBALH	diisobutyl aluminum hydride
DIPT	diisopropyl tartrate
DFT	density functional theory
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess–Martin peroxidane
DMTMM	4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
ESI	electrospray ionization
G-II	Grubbs catalyst 2nd generation
GIAO NMR	gauge-independent atomic orbital nuclear magnetic resonance
HF	hydrogen fluoride
HG-II	Hoveyda–Grubbs catalyst 2nd generation
HMBC	hetero-nuclear multiple bond coherence
HPLC	high performance liquid chromatography
HSQC	hetero-nuclear single quantum coherence
IC ₅₀	median inhibition concentration
Ipc	isopinocampheyl
IR	infrared absorption spectrometry

JBCA	<i>J</i> -based configurational analysis
LC/MS	liquid chromatography / mass spectrometry
LDA	lithium diisopropylamide
LiAlH ₄	lithium aluminum hydride
MAE	mean absolute error
MMFF	Merck molecular force field
MOM	methoxy methyl
Ms	mesyl
MS 4Å	molecular sieves 4Å
MTPA	methoxy trifluoromethyl phenylacetic acid
NMR	nuclear magnetic resonance
NMP	N-methylpyrrolidone
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
PCM	polarizable continuum model
PGME	phenylglycine methyl ester
PMB (MPM)	<i>p</i> -methoxyphenylmethyl
ppm	parts per million
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
py	pyridine
ROE	rotating frame nuclear Overhauser effect
ROESY	rotating frame nuclear Overhauser effect spectroscopy
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBAI	tetrabutylammonium iodide
TBS	tributyl silyl
TBDPS	tributyl diphenyl silyl
TBHP	<i>tert</i> -butyl hydroperoxide
TBME	<i>tert</i> -butyl methyl ether
TES	triethyl silyl
Tf	trifluoromethanesulfonate
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropyran
TLC	thin-layer chromatography
TMS	tetramethylsilane or trimethylsilyl
TriBOT-PM	2,4,6-tris(<i>p</i> -methoxybenzoxo)-1,3,5-triazine
Ts	tosyl
UV-Vis	ultraviolet-visible absorption spectroscopy
1D NMR	one dimensional nuclear magnetic resonance

1 序論

1.1 天然物の創薬への利用

生物の二次代謝産物である天然物は、その有用な生物活性が古くから見いだされ、生薬として人々に利用されてきた。現代においては新奇生物活性の獲得や医薬品としての利用はもちろん、生体内における活性発現機序解明のためのプローブ分子¹、ドラッグデリバリーシステム (DDS) における抗体-薬物複合体のペイロード分子^{2,3}としての役割も担っている⁴。

1981年から2019年までに承認された医薬品についてまとめた David J. Newman, Gordon M. Cragg のデータ⁵ (*Journal of Natural Products* 誌, 2020年) によれば、全 1,881 種の内 930 種、約 49%が天然物そのもの、天然物の誘導体、もしくはファーマコフォア^{6,7}が天然物由来等、天然物に関連があると報告されている (図 1a)。また、バイオ医薬品、ワクチンを除いた低分子医薬品に限れば、実に約 67%が天然物の構造を基盤としている (図 1b)。

特に、天然物を構造基盤とする医薬品の内、著名な例として以下が挙げられる。天然物そのものが抗がん剤になった taxol (Paclitaxel)⁸、halichondrin B⁹ の構造簡略化を経て上市された抗がん剤の Halaven¹⁰、遠藤らが発見したメバスタチン¹¹に見られる 3,5-ジヒドロキシカルボン酸部位をファーマコフォアとする第三世代スタチン系高脂血症治療薬 (HMG-CoA 還元酵素阻害薬) の Lipitor (atorvastatin) などである。特に Lipitor は世界で最も売れた薬剤として知られる (図 2)。

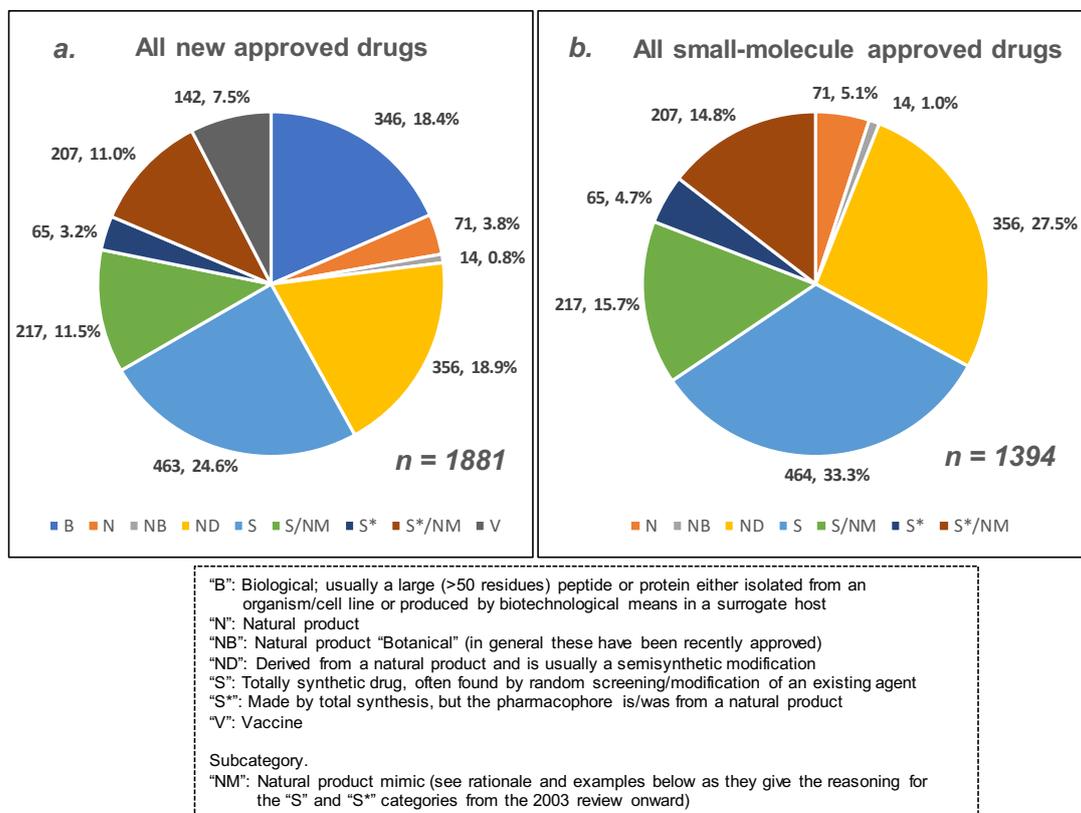


図 1. a) 承認された全薬剤の分類, b) 承認された低分子医薬品の分類 (引用文献より)

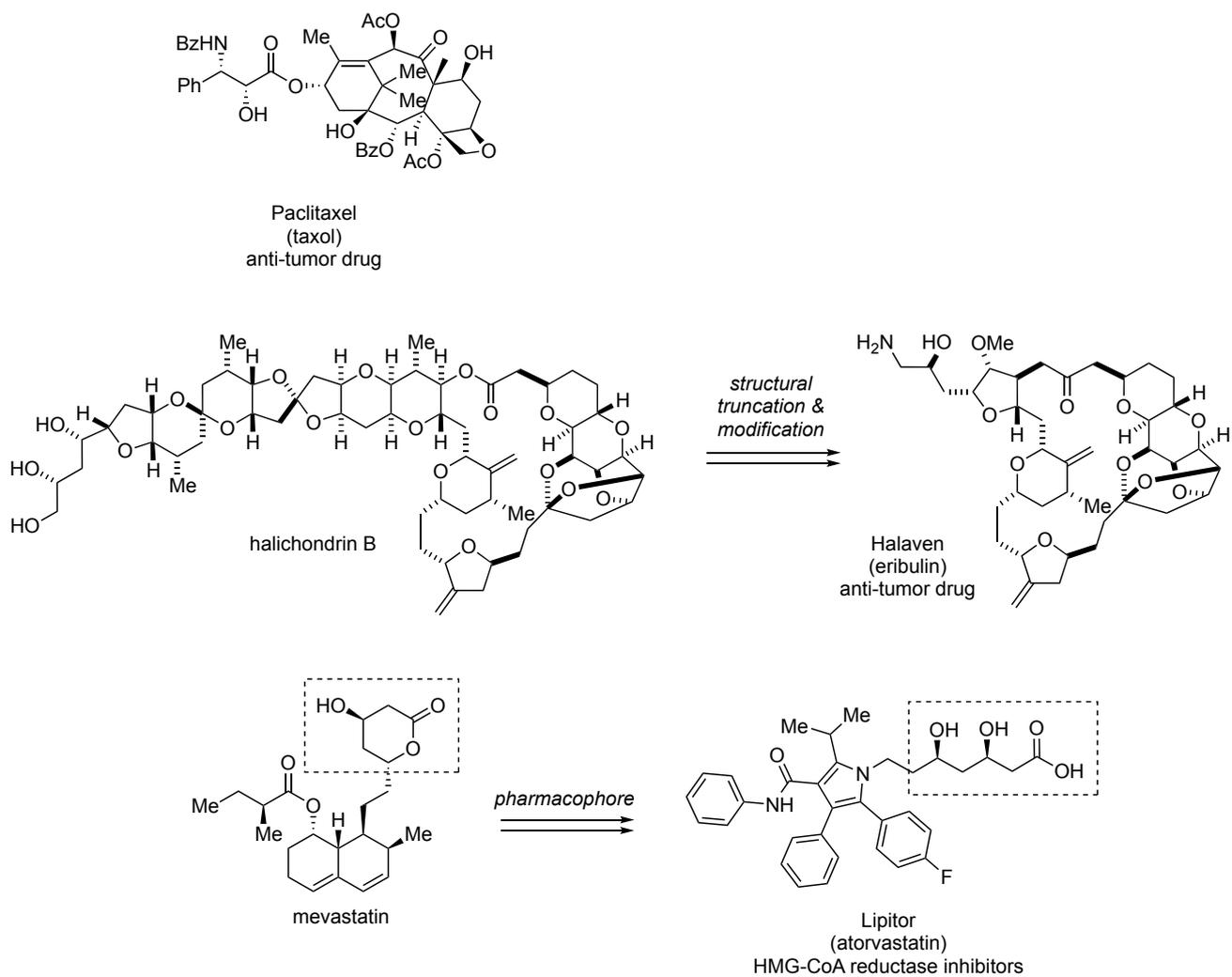


図 2. 天然物を基盤とした薬剤の代表

上記のように天然物は創薬研究のための重要な資源であり、新型コロナウイルス感染症やその後遺症などの難治療病の発現が猛威を振るっている昨今、新奇生物活性獲得のための資源として、さらに注目度を高めると考えられる。

1.2 海洋天然物

古くから人類によって行われてきた天然資源からの医薬品探索は、陸上の動植物、微生物を中心に行われてきた。しかし探索研究が行われるにつれて新奇生物活性物質が発見されにくくなった。

一方、海は地球表面積の約 70%を占め、地球上の全生物の約 80%にあたる 50 万種以上の生物が生息しているとされ、深海を含めればまだ見ぬ生物が発見できることは想像に難くない。そのため、海洋生物の二次代謝産物である海洋天然物は、陸上生物由来の天然物には見られないようなユニークな構造と新奇生物活性が期待され、1970 年代から積極的に研究されるようになった¹²⁻¹⁴。

John W. Blunt, Anthony R. Carroll らは、新たに単離された海洋天然物を各年ごとに集計して報告している。そのデータによれば、2008 年以降は毎年 1,000 種以上の新規海洋天然物が発見されていることから、今後も海洋生物の採取方法の進歩と共に新たな種が見つかることが期待できる¹⁰⁻²⁹ (図 3)。

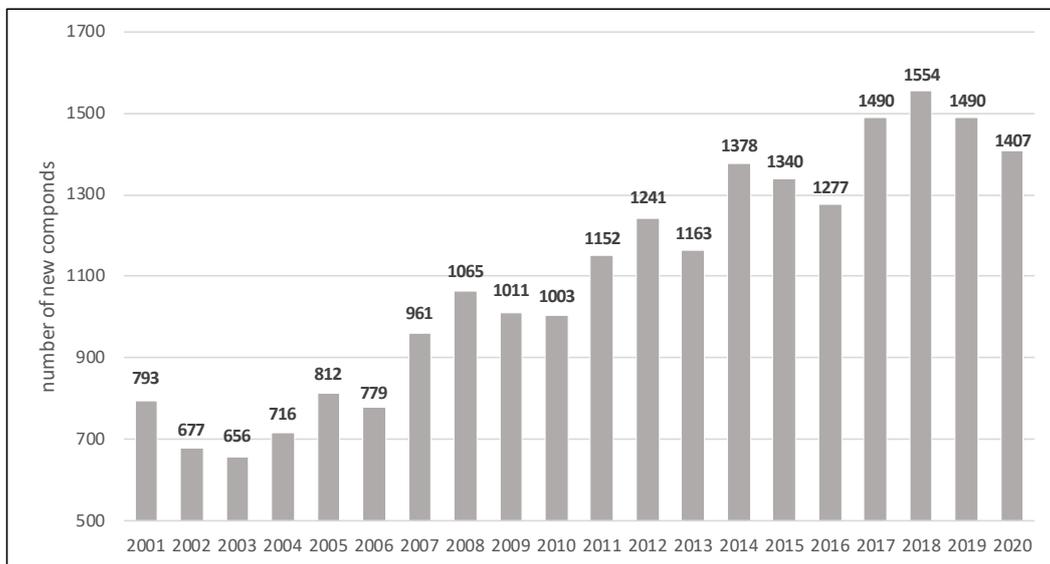


図 3. 新たに発見された海洋天然物の各年データ

薬剤開発に用いられた海洋天然物の内、最も著名な例として halichondrin B がある。halichondrin B (図 2)⁹は上村、平田らによってクロイソカイメン (*Halichondria okadai*) から単離、構造決定されたポリエーテル系マクロリド海洋天然物であり、がん細胞の増殖に必要なチューブリンの微小管形成を阻害し、高い抗腫瘍活性を示した。その後、岸らによって初の全合成が達成された³⁵が、臨床試験に足る量を確保できなかったことからエーザイ株式会社と岸らのグループの共同研究が開始され、halichondrin B よりも安定で合成が容易、かつ活性が強い eriburin を見出した^{10,36}。eriburin メシル酸塩は現在乳がん治療薬 Halaven として上市されている。また近年も halichondrin 類の合成研究^{37,38}や、薬剤開発に向けた類縁体の合成^{39,40}、臨床試験がなされている。

以上のように海洋天然物は複雑な構造と強力な生物活性を示す化合物が数多く報告され、抗悪性腫瘍薬や感染症治療薬のシーズとしての興味を持たれる。

しかし、海洋生物の大量採取は難しい上に、本来の生存環境と環境変化が大きければ大きいほど生育・培養も困難になるため、一般に海洋天然物は微量しか得られない。したがって、海洋天然物の単離・構造決定、生物活性評価、構造活性相関研究は困難を極めることが少なくない。

1.3 天然物の構造決定の重要性、構造決定法

創薬において、生物活性分子と生体分子の相互作用を原子レベルで緻密に議論するには、天然物の三次元構造を規定する立体配置の決定が必須である。さらに、天然物そのものが医薬品に成るケースは稀であり（図 1b より、低分子医薬品に限っても 5.1%）⁵、活性の増強や副作用の軽減、合成簡便化、分子の安定性向上などを目的とした構造修飾および簡略化が施されるため、構造活性相関研究を通じたファーマコフォア^{6,7}の同定が必須である。

20 世紀以前の有機化合物の構造決定は、物理的定数測定や元素分析、化学変換によって得られる化合物と既知化合物を比較することで行われていた^{41,42}。しかし 20 世紀初頭より機器分析法が多数取り入れられるようになり、現代では迅速かつ正確に未知分子の構造決定が可能になった。

現代における有機化合物の構造決定法は、核磁気共鳴測定（NMR）と X 線結晶構造解析が広く用いられている。しかし、後者は特別な工夫がない限り⁴³、対象化合物が結晶性を持つことが条件となるため、サンプルを溶液として扱える NMR のほうがより広い化合物に対して適用できる。さらに NMR は近年の高磁場マグネットと高感度プローブの進歩により、1 mg 以下の微量成分についても構造決定できるまでに進化した^{44,45}。

以下、NMR を利用した有機化合物の絶対/相対配置決定に用いられる代表的な手法について紹介する。

1.3.1 絶対配置決定法⁴⁶

1. キラル誘導化剤を用いる手法

対象分子と芳香環を有するキラル補助剤を共有結合で連結することでジアステレオマーとし、磁気異方性効果によるジアステレオマー間の化学シフトの差異から絶対配置を求める手法。キラル補助剤として、methoxy trifluoromethyl phenylacetic acid (MTPA) を用いる新 Mosher 法⁴⁷（図 4）と、phenylglycine methyl ester (PGME) を用いる手法⁴⁸は楠見らによって報告され、それぞれ第 2 級アルコールと α 位もしくは β 位に不斉炭素原子を有するカルボン酸の絶対配置決定法として広く用いられている。

対象化合物の変換を必要とするが、分子内の磁気異方性効果を観測するため、化学シフト値の差異が明瞭に現れる。しかし、立体障害や構造が歪んでいる化合物は必要な立体配座をとれないために、不適切な結果をもたらす場合がある。

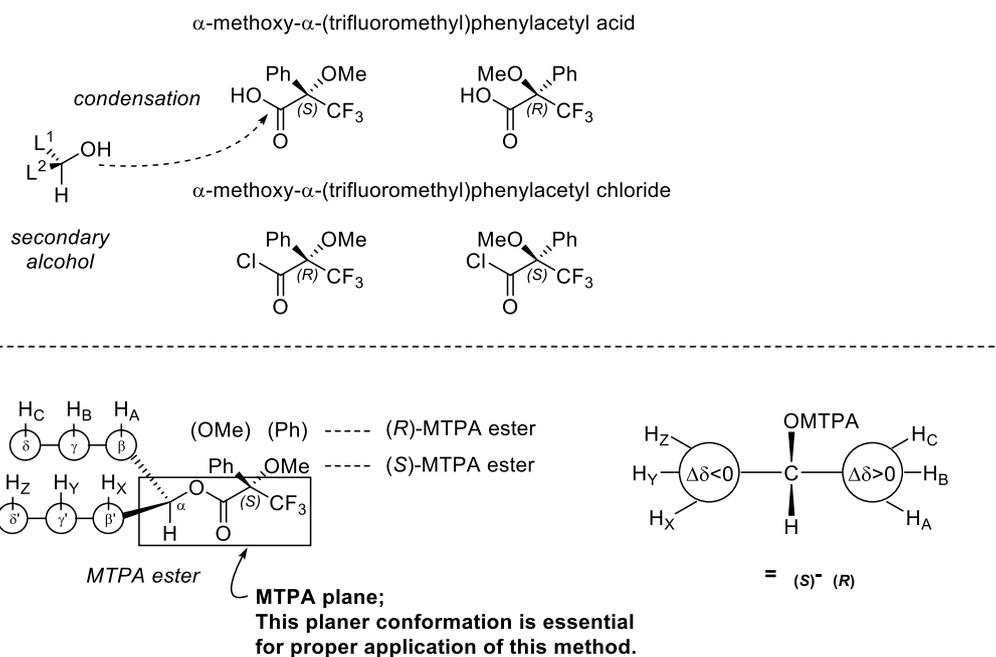


図 4. 新 Mosher 法

2. キラル溶媒、もしくはキラル溶媒和剤を用いる手法

手法 1 と対照的に、キラル補助剤と対象分子の共有結合を伴わない方法も存在する⁴⁹。この方法は測定サンプルの溶液中に、目的分子の他に適切なキラル溶媒和剤を共存させ、化学シフト値に変化を与える方法である。サンプルの誘導化なしで実施できる点で優れているが、分子間の磁気異方性効果を観測するため NMR シフトの変化量が手法 1 と比較すると小さい。

一般に信頼を置かれて用いられるこれらの手法は、キラル補助剤/溶媒/溶媒和剤の両エナンチオマーが必要である点、対象分子が単一のエナンチオマーもしくはジアステレオマーとして高純度である点が確度向上に不可欠な点は共通である。他にも片方のキラル補助剤のみで絶対配置を決定する方法も報告されている⁴⁶。

1.3.2 相対配置決定法^{50,51}

NMR 解析による相対配置の決定は、主に水素原子間の二面角情報から得られる結合定数 (J 値) と、原子間距離情報を表す nuclear Overhauser effect (核オーバーハウザー効果; NOE) を用いて行われる。

一般に 3~6 員環の環状骨格、またそれらが連続した骨格が堅固な分子は、立体配座の変化が小さく J 値、NOE の一義的な解釈が可能であり、立体配座の決定が容易である。一方で、多置換鎖状分子のような骨格が柔らかい分子はその限りではない。すなわち、骨格が堅固な分子と比較して、溶液中で立体配座が容易に変化することで複数の配座異性体混合物として存在し、 J 値、NOE の一義的な解釈が困難になる。

そのため、鎖状分子の相対配置決定を容易に行うために、以下のような手法が開発されてきた。

1. *J*-Based Configurational Analysis (JBCA) 法⁵²

1999年に松森、村田、橘らが報告した本手法は鎖状化合物の水素-水素、水素-炭素の結合定数から、不斉炭素上における該当水素、炭素原子の相対位置関係を決定する手法である。様々な置換基に対して検証されており、適用範囲は広い。本手法は、連続した不斉炭素中心を有する神経毒 kalkitoxin⁵³、amphidinol 3⁵⁴、aflastatin A⁵⁵のような巨大ポリケチド天然物の立体配置決定に用いられた実績がある(図5)。

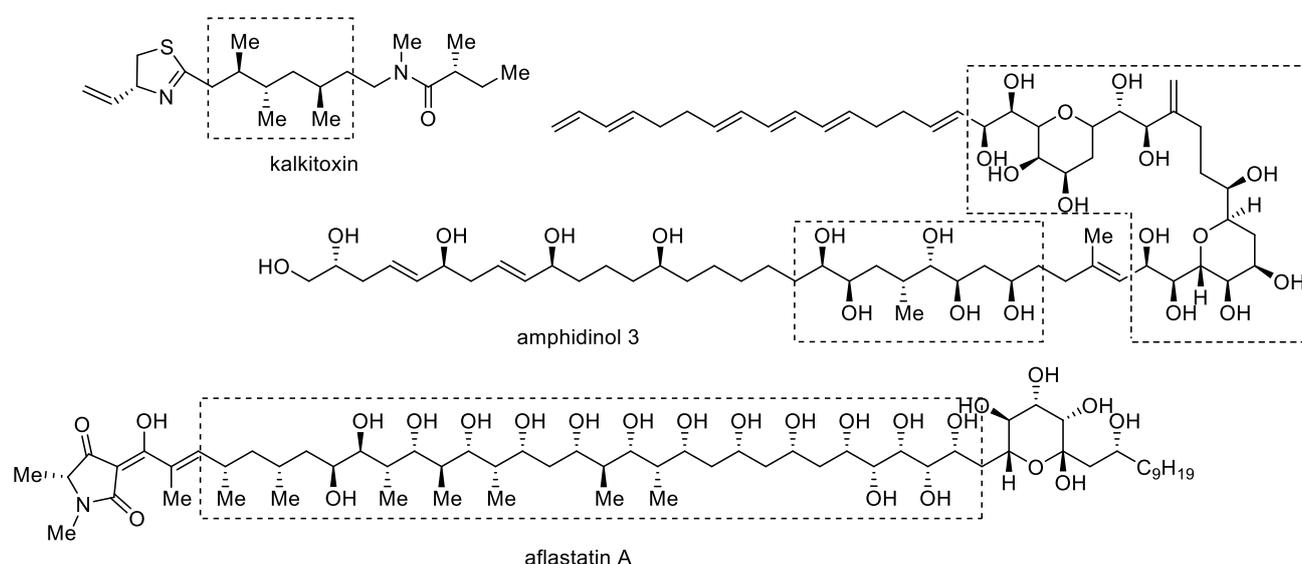


図 5. JBCA 法が適用された天然物と対象となった部位

2. Universal NMR Database 法⁵⁶⁻⁵⁹

鎖状のポリケチド分子の不斉炭素原子が 2~4 個連続する構造単位において、周辺構造からの影響がほとんどなければ ¹³C NMR 化学シフト値は概ね一致するという考えの下、提唱された方法である。すなわち、化合物のデータベース(構造単位ごとの ¹³C NMR シフト値の記録)を作成しておき、比較することで対象の分子の立体配置を予測するものである。図 6 に示す部分構造は各立体異性体の ¹³C NMR シフト値がまとめられている。

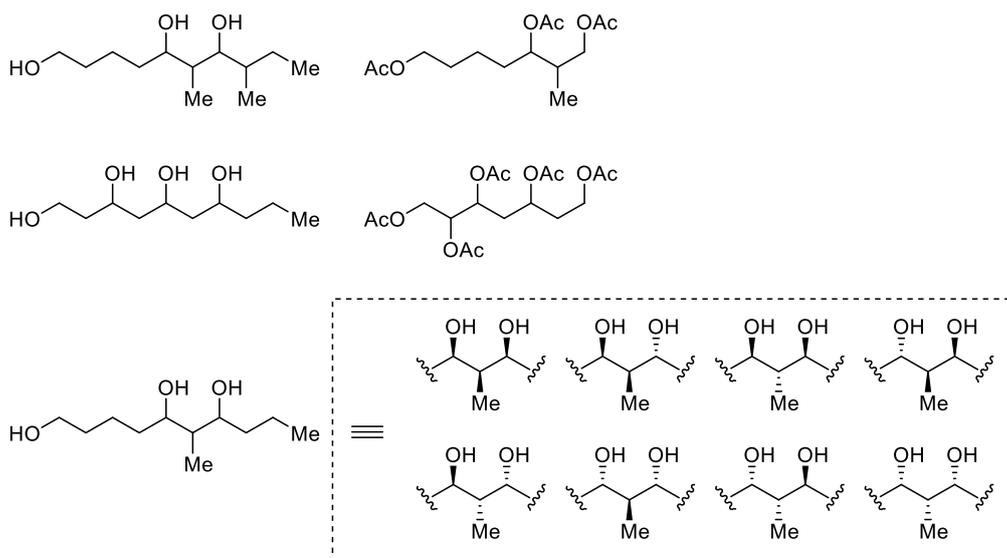


図 6. 立体配置と ^{13}C NMR 化学シフト値の関係がまとめられている構造単位

3. Rychnovsky 法⁶⁰

Rychnovsky らは、鎖状の 1,3-ジオール構造を対応するアセトニドへと固定した後、アセタール炭素上の 2 つの Me 基の化学シフト値を比較することで、経験的に 1,3-ジオールの *syn*-, *anti*-体を判別できると報告した。Rychnovsky 法を代表として、鎖状分子を小員環構造へと化学変換した後、*J* 値、NOE の情報から立体配置を帰属する手法はよく行われている。

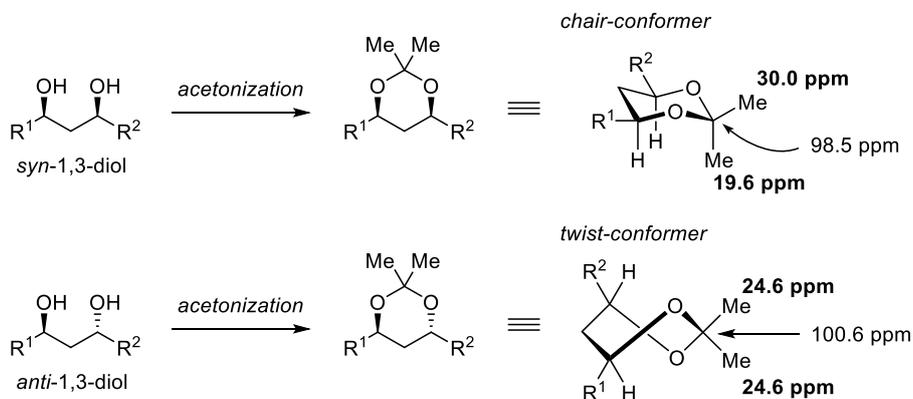


図 7. アセトニド構造の *syn*, *anti*-決定法

しかし、これらの手法は分子が必要な立体配座を持つことが必要条件である点、あくまで経験則であるため、化合物の構造次第では誤った解釈をもたらすことに留意すべきである。

1.4 提出構造式の帰属の誤りと、全合成研究による構造改訂および生物活性再評価

構造決定法が成熟した今日においても、複雑な天然物の構造決定が容易でない場合が多々ある。それらは誤った平面構造もしくは立体配置に帰属されて報告された後、合成研究の過程で提出構造式の誤りが発覚することが多い。

Suyama, Gerwick, McPhail らは 1970 年代以前から 2010 年までの期間に提出構造式に誤りがあった天然物を集計し、以下のデータを報告した⁶¹。

①提出構造式に誤りが指摘された 369 種類のうち、135 種類 (36.6%) は海洋天然物である。

②図 8a,b は提出構造式の誤りが発覚した経緯に関する集計 (図 8a は全天然物、図 8b は海洋天然物が集計対象) である。

図 8a より、48%が全合成もしくは部分的な合成によって明らかになっており、22%が 1D NMR や COSY, HSQC のデータから発覚している。図 8b より、海洋天然物においては 34%が全合成もしくは部分的な合成、26%が 1D NMR や COSY, HSQC、12%がその他 NMR 解析によって明らかになっている。

総じて、合成研究の過程で提出構造式の誤りが発覚する場合が多い。

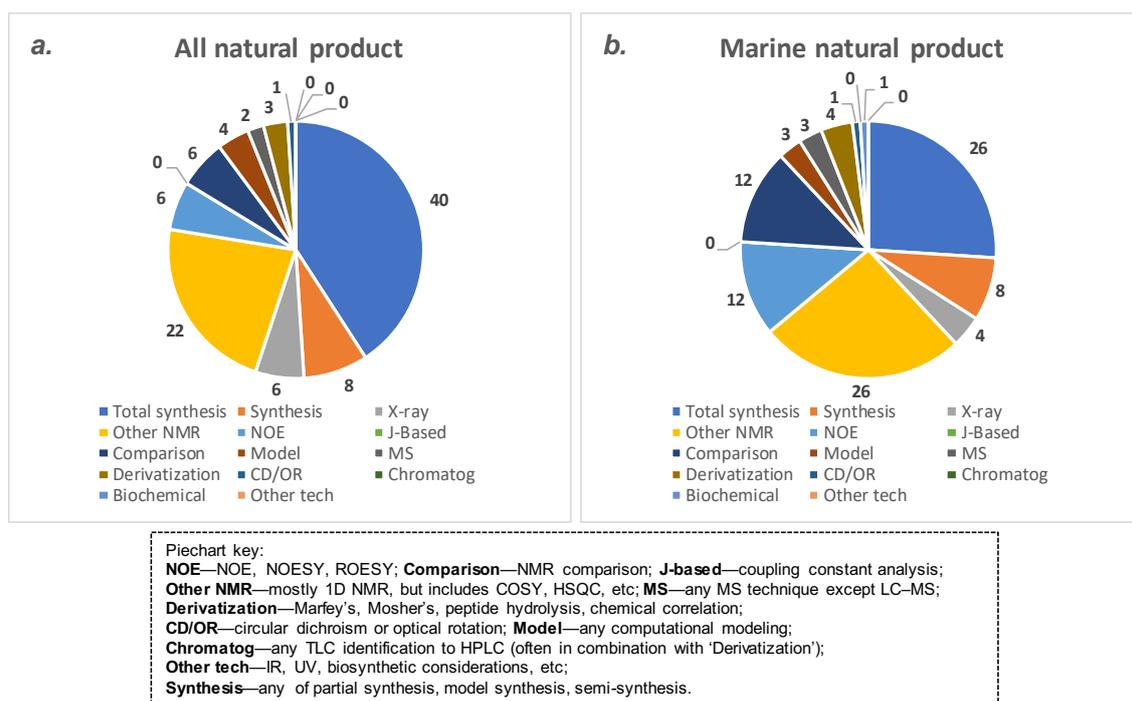


図 8. 提出構造式の誤りの発覚/訂正に用いられる手法 (対象; a: 全天然物, b: 海洋天然物)

③図 9a, b は提出構造式の誤りの原因に関する集計 (図 8a は全天然物、図 8b は海洋天然物が集計対象) である。

図 9a, b を通じて、提出構造式の誤りの原因の 81%は NMR データの解釈によるものだと明らかになった。また、NOE がそれぞれ 22% (図 9a) , 26% (図 9b) と最大割合を占め

ていることから、NOE の解釈は誤りやすく、相対配置の帰属が誤っている場合が多いことが示唆されている。

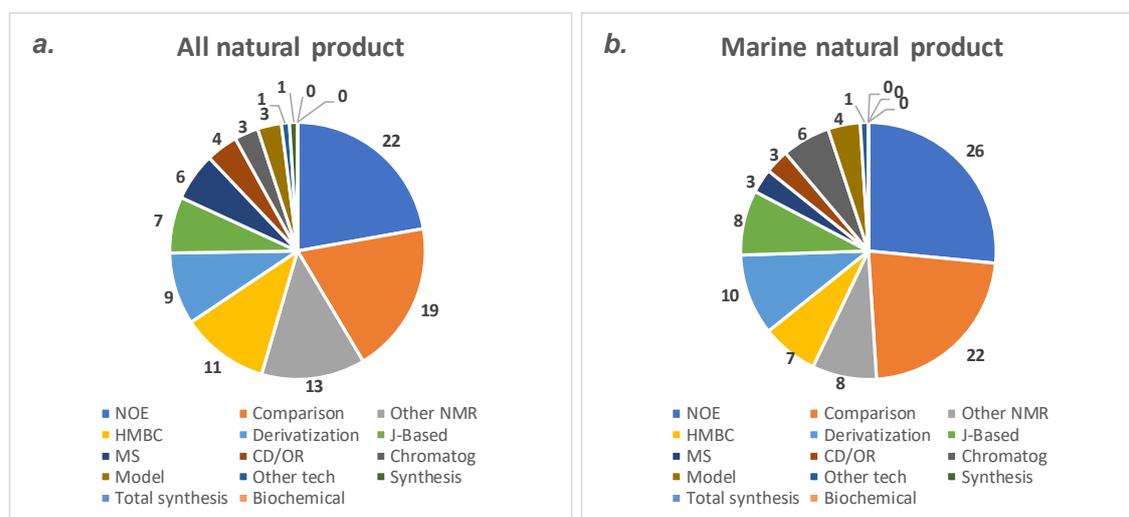


図 9. 提出構造式の誤りの原因となった手法 (対象; a: 全天然物, b: 海洋天然物)

加えて、2010 年以降の海洋天然物の構造改訂について調査した Guo らの review によれば、2010 年から 2020 年までに発見された海洋天然物 14,495 種類のうち、215 種類が構造改訂されたと報告されている⁶²。

以上は、単離論文において構造の帰属が誤っている例について述べた。一方で、複雑な構造に起因して NMR による帰属が困難であるために、海洋ポリケチド天然物 amphirionin-2⁶³のように、部分的に未帰属の箇所を残したまま世に報告される場合も存在する。

Amphirionin-2 は沖縄県西表島近海で採取された海洋渦鞭毛藻 *Amphidinium* 種 KCA09051 株から津田らにより単離・構造決定された海洋ポリケチドである⁶³。生物活性については、マウス P388 細胞 (0.5 mg/kg において T/C 120%) の担癌マウスモデルに抗腫瘍活性を示すと同時に、ヒト結腸癌 Caco-2 細胞 (IC₅₀ 0.1 μg/mL) およびヒト肺腺癌 A549 細胞 (IC₅₀ 0.6 μg/mL) に対しては強い増殖阻害活性を示す一方、ヒト子宮頸部腺癌 HeLa 細胞に対しては弱い活性しか示さない (1 μg/mL で全体の 20%を増殖阻害) ことが報告されていたことから、部位選択的な抗腫瘍薬のシーズとして期待された。

本天然物の平面構造は詳細な二次元 NMR 解析により決定され、C4/C5 および C5/C7 の相対配置は JBCA 法と NOESY 相関、特徴的な 2 つのヘキサヒドロプロ[3,2-*b*]フラン骨格の相対配置も同じく NOESY 相関により帰属された。しかし、分子の中心に共役ジエンが存在することで立体情報が断絶されてしまい、C12/C18 の相対配置は未決定のまま世に報告された。よって候補構造式が 2 種 (1, 2) 存在した (図 10)。

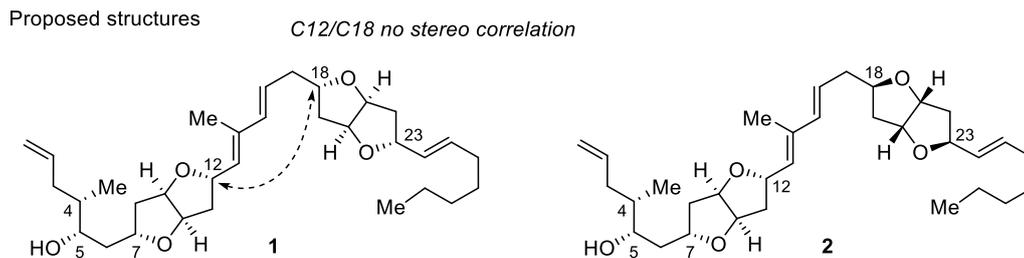


図 10. Amphirionin-2 の候補構造式 1, 2

以上の経緯から、所属研究室は amphirionin-2 の構造と生物活性に興味を持ち、Co(II)錯体による分子内ラジカル環化反応⁶⁴を駆使した統一かつ立体選択的な THF 環構築と、合成終盤での CuTC を用いた Stille 型カップリング⁶⁵による収束的合成戦略⁶⁶を立案し、amphirionin-2 の提出構造式 1, 2 を高効率的に合成した (図 11)。しかし、合成した候補構造式 1, 2 どちらも天然標品のスペクトルデータを再現しなかった。そこで NMR データの精査した結果、C5/C7 の相対配置の帰属が疑われたため、さらに 2 種の候補構造式 17, 18 を同様の合成戦略で合成した (図 12)。

その後、¹H, ¹³C NMR スペクトル形状および HPLC の保持時間からジアステレオマーを明確に区別し、C12/C18 の相対配置を帰属した。さらに比旋光度および CD スペクトルを用いて絶対配置を確認し、amphirionin-2 の真の構造は 17 であると明らかにした。

しかし、17 の合成品を用いた生物活性評価の結果、単離報告に記載されていたような強度の生物活性は見られなかった。

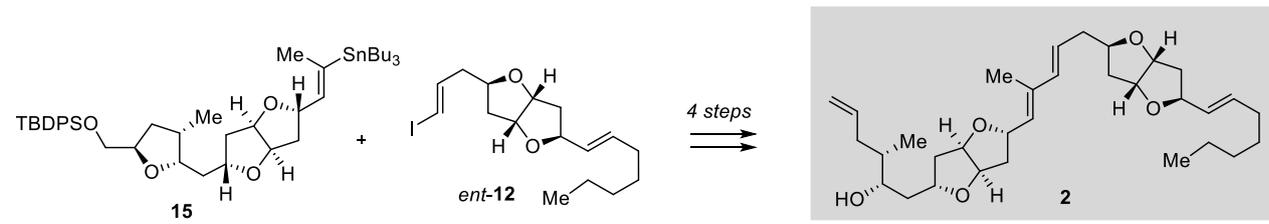
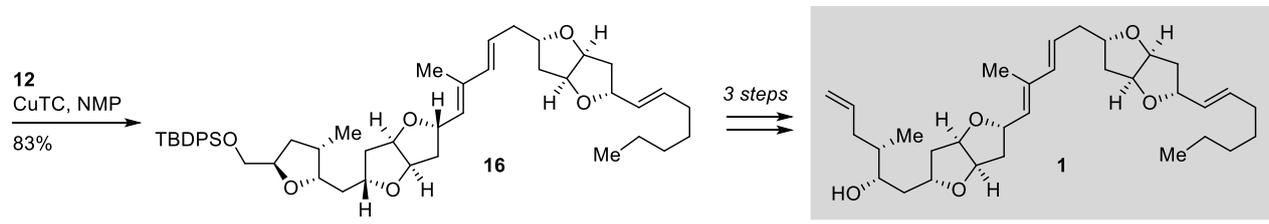
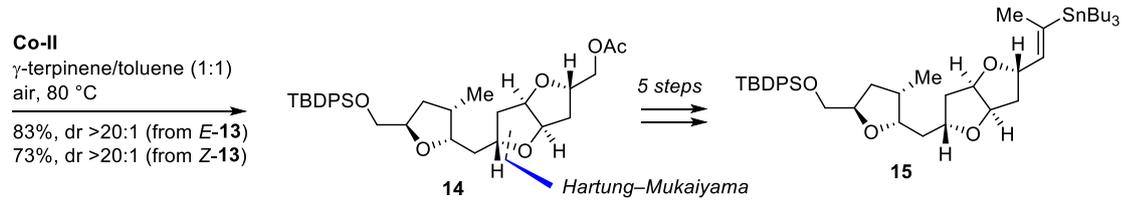
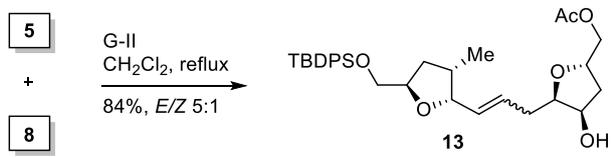
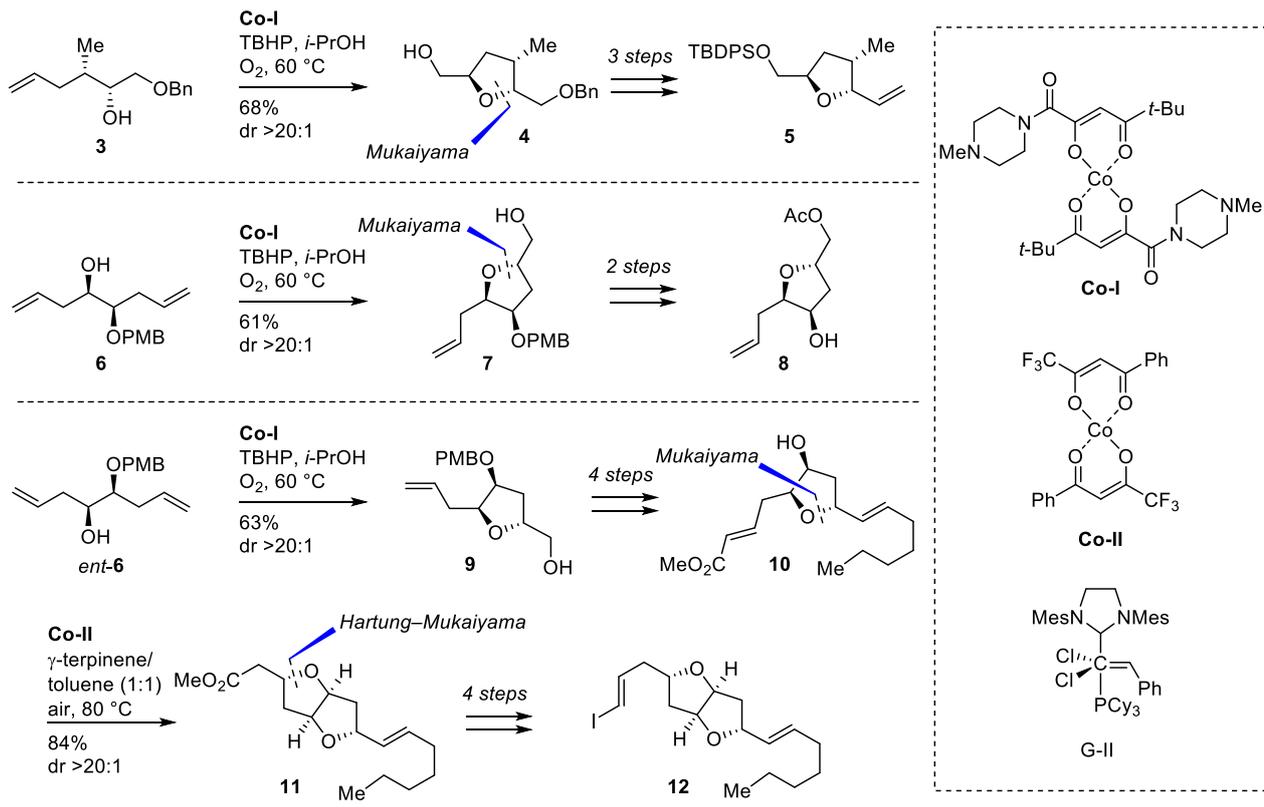


図 11. Hartung-向山反応を軸とした収束的合成による構造式 **1, 2** の合成

Additional candidate structure

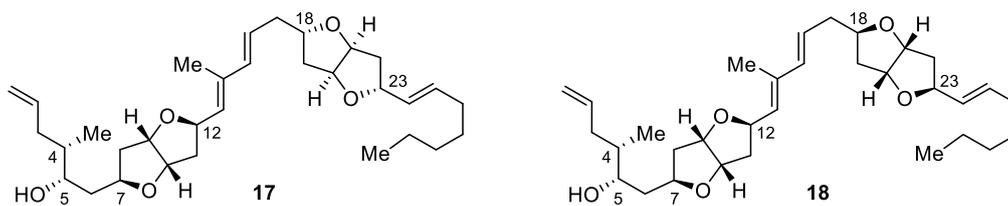


図 12. 改訂候補構造式 **17, 18**

本例のように、強力な生物活性が期待されていた天然物の全合成を達成した後、合成品の生物活性試験を実施した結果、望み通りの活性が発現しないことが稀にある。明確な理由が分かり得ないが、天然から単離してきた天然物に微量の不純物が混在している可能性や、活性評価に用いた細胞株の出处の違いなどが原因として疑われる。

以上のように、全合成研究は微量天然物の量的供給法という役割のみならず、天然物の構造および生物活性を明確に定義可能な信頼性が高い手段としても機能する⁶⁷⁻⁷¹。

1.5 海洋マクロリド天然物の構造決定における課題

マクロリドは 12 以上の原子から構成される大環状ラクトン骨格を有する化合物の総称であり、一般にヒトがん細胞に対する強力な増殖阻害活性を示す化合物が多く、注目を集めている。先述 (1.3) の通り、微量の非結晶性海洋天然物の構造式は核磁気共鳴 (NMR) 分光法を利用して決定されるが、マクロリドは NMR による立体配置の決定が困難な化合物として知られる。すなわち、大員環ラクトンの立体配座は容易に変化するため、NMR で得られる水素原子間距離 (NOE) および二面角情報 (J 値) の一義的な解釈が困難なことがある。以上の理由から、マクロリドの立体配置を NMR 構造解析のみで正確に決定することは難しく、合成の過程でしばしば提出構造式の誤りが発覚する。このようなケースでは候補となる構造式を複数全合成した後、合成品と天然標品の各種スペクトルデータが一致することを証明するしかない。

以下、全合成によって構造決定がなされたマクロリド天然物の例を挙げる。

1.5.1 Neopeltolide

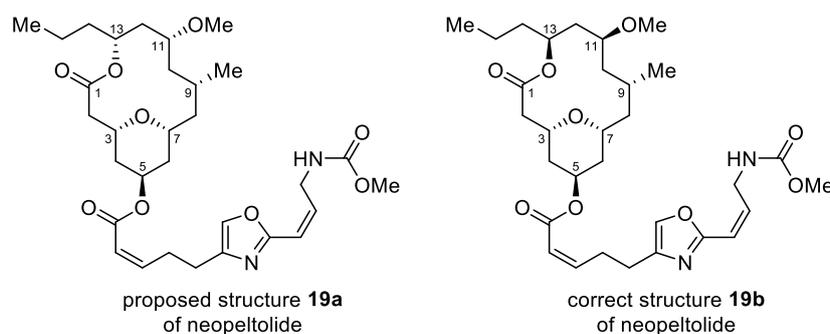


図 13. Neopeltolide の提出構造式、改訂構造式

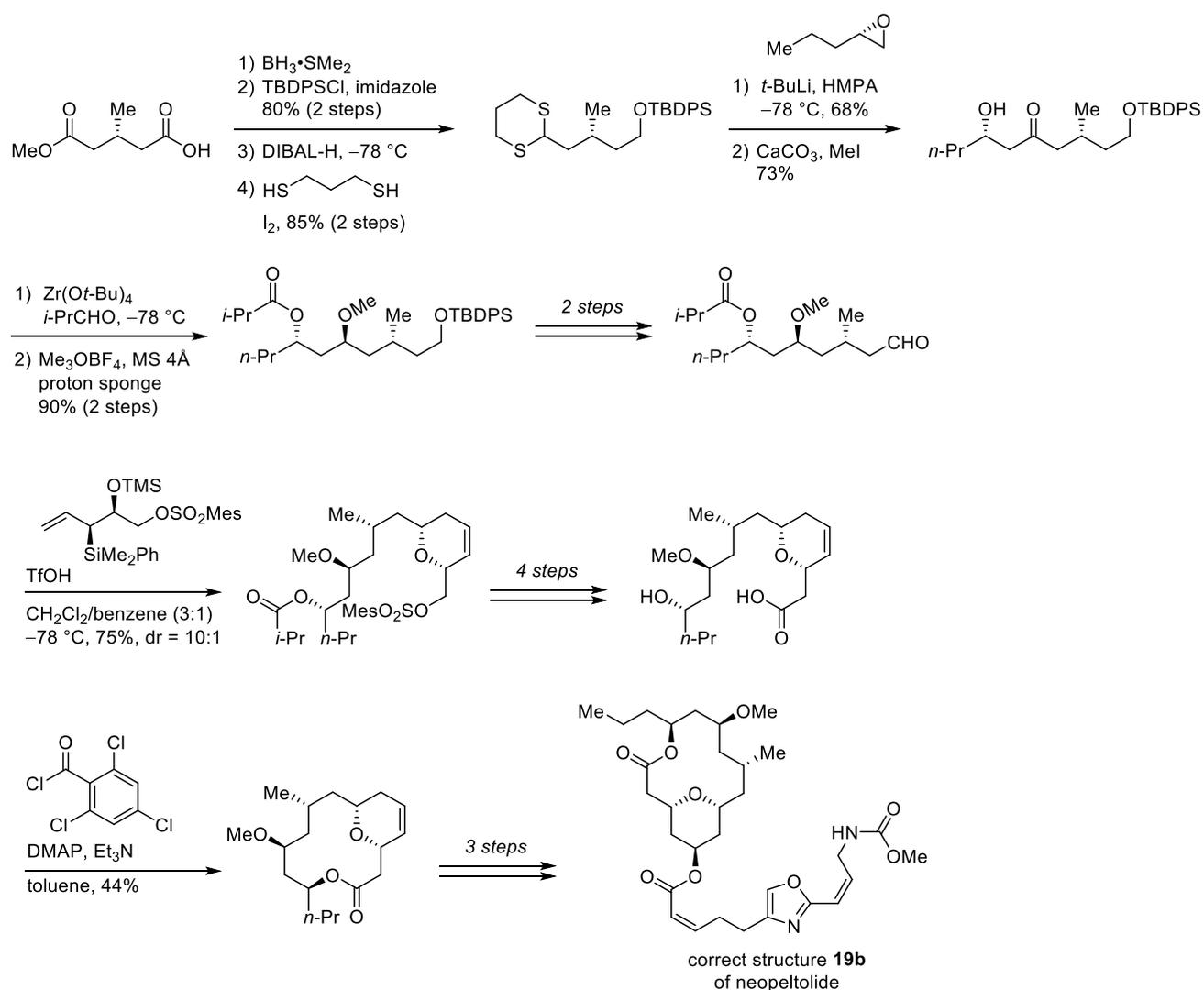
Neopeltolide はジャマイカの北海岸沖で採取された Neopeltidae 科の深海海綿から Wright らによって単離、構造決定された海洋マクロリドである⁷²。平面構造は二次元 NMR、相対配置は NOESY 相関を解析することで決定され、14 員環マクロラクトン骨格内に 2,6-*cis*-テトラヒドロピラン環を有する特徴的な構造を持つ。

Panek らは提出構造式 **19a** の全合成を達成した⁷³が、合成品と天然標品の NMR スペクトルが一致しなかった。NMR データを精査した後、C11, C13 位の立体配置を反転させた構造式 **19b** を合成したところ、NMR スペクトルおよび比旋光度が天然標品とよく一致したので、相対配置の改訂と共に絶対配置が明確に決定された。また、同時期に Scheidt らも構造式 **19b** の全合成および構造改訂を報告した^{74,75}。その後も本天然物は合成化学者の興味を惹き、現在までに所属研究室の報告⁷⁶⁻⁷⁹を含む複数のグループから、20 報以上の合成研究が報告されている⁷⁷⁻⁹²。

さらに生物活性に関しては、A549 ヒト肺腺癌 (IC_{50} 1.2 nM)、NCI-ADR-RES ヒト藍藻肉腫 (IC_{50} 5.1 nM)、P388 マウス白血病細胞株 (IC_{50} 0.56 nM) に対して強力な増殖阻害活性、

ミトコンドリア電子伝達系の複合体 III を特異的に阻害することが明らかになっていることから、ケミカルバイオロジー研究も展開されている。

本天然物の提出構造式 **19a** の C11, C13 位の立体配置は、NOESY 相関の誤解釈が原因となり誤って帰属されたと考えられる。Panek らの合成において、改訂構造式 **19b** の C11, C13 位はキラルなエポキシドに対する求核付加と、改良 Evans–Tishchenko 反応による *anti*-選択的還元で立体選択的に構築された (Scheme 1)。



Scheme 1. Panek らの(+)-neopeltolide (**19b**)の全合成

1.5.2 Lyngbyaloside B

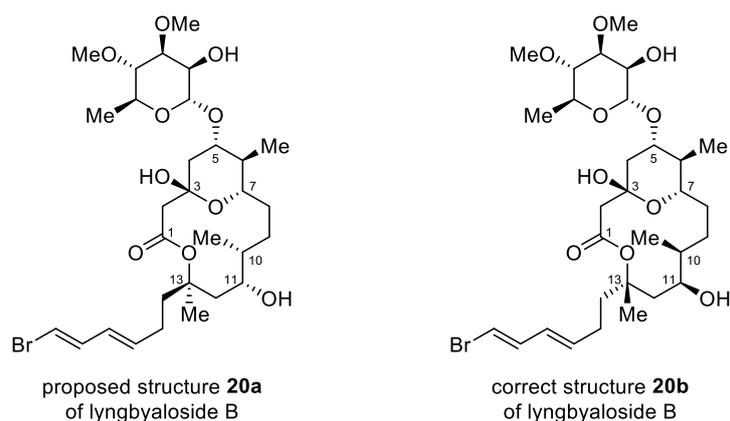
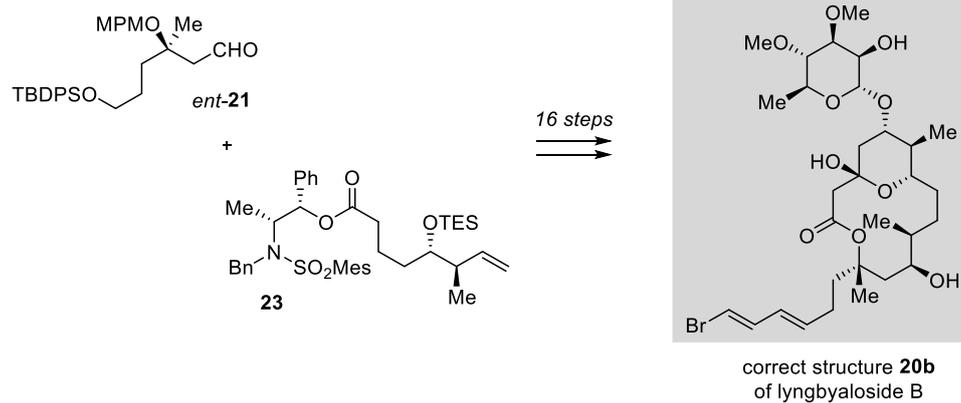


図 14. Lyngbyaloside B の提出構造式、改訂構造式

Lyngbyaloside B はパラオで採取されたシアノバクテリア *Lyngbya bouillonii* から Moore らによって単離、構造決定された海洋マクロリドである⁹⁷。平面構造は二次元 NMR、相対配置は ROESY 相関および *J* 値を基に決定され、テトラヒドロピラン環を含む 14 員環マクロリド骨格に 3,4-di-*O*-methyl rhamnopyranoside が連結した特徴的な構造を持つ。しかし絶対配置は天然標品の化合物量が限られていたことから未帰属のまま報告された。

生物活性として、ヒト口腔類上皮細胞 KB に対して中程度 (IC_{50} 4.3 μ M) の細胞毒性とヒト大腸癌 LoVo 細胞に対して弱い活性 ($IC_{50} \approx 15$ μ M) を示すことが報告されている。また、類縁化合物として(-)-lyngbouilloside⁹⁸, (-)-18*E*-lyngbyaloside C, (-)-18*Z*-lyngbyaloside C⁹⁹ が存在し、いずれもヒトがん細胞に対する毒性を示すことから天然物群全体で構造決定が望まれていた。

所属研究室は安孫子-正宗アルドール反応¹⁰⁰、ビニログス向山アルドール反応¹⁰¹とアシルケテンによるマクロラクトン化^{102,103}を鍵反応とする合成戦略により、提出構造式の全合成を達成した^{104,105} (Scheme 2) が、合成品と天然標品の NMR スペクトルと一致せず、提出構造式 **20a** の誤りが発覚した。そこで NMR データの解析と分子力場計算によるシミュレーションにより、候補構造式 **20b** を導き、実際に化合物 *ent*-**21**, **23** から同様の合成経路で構造式 **20b** を合成したところ、比旋光度を含む天然標品の各種スペクトルデータに一致し、提出構造式の C10, C11, C13 位の立体配置が誤っていたことに加え、絶対配置が明らかになったことで真の構造が求まった。



Scheme 2. 不破らの(-)-lyngbyaloside B 提出構造式の全合成

1.5.3 Iriomoteolide-2a

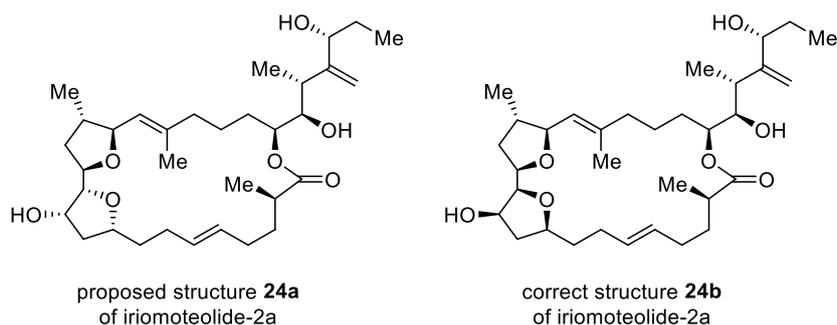


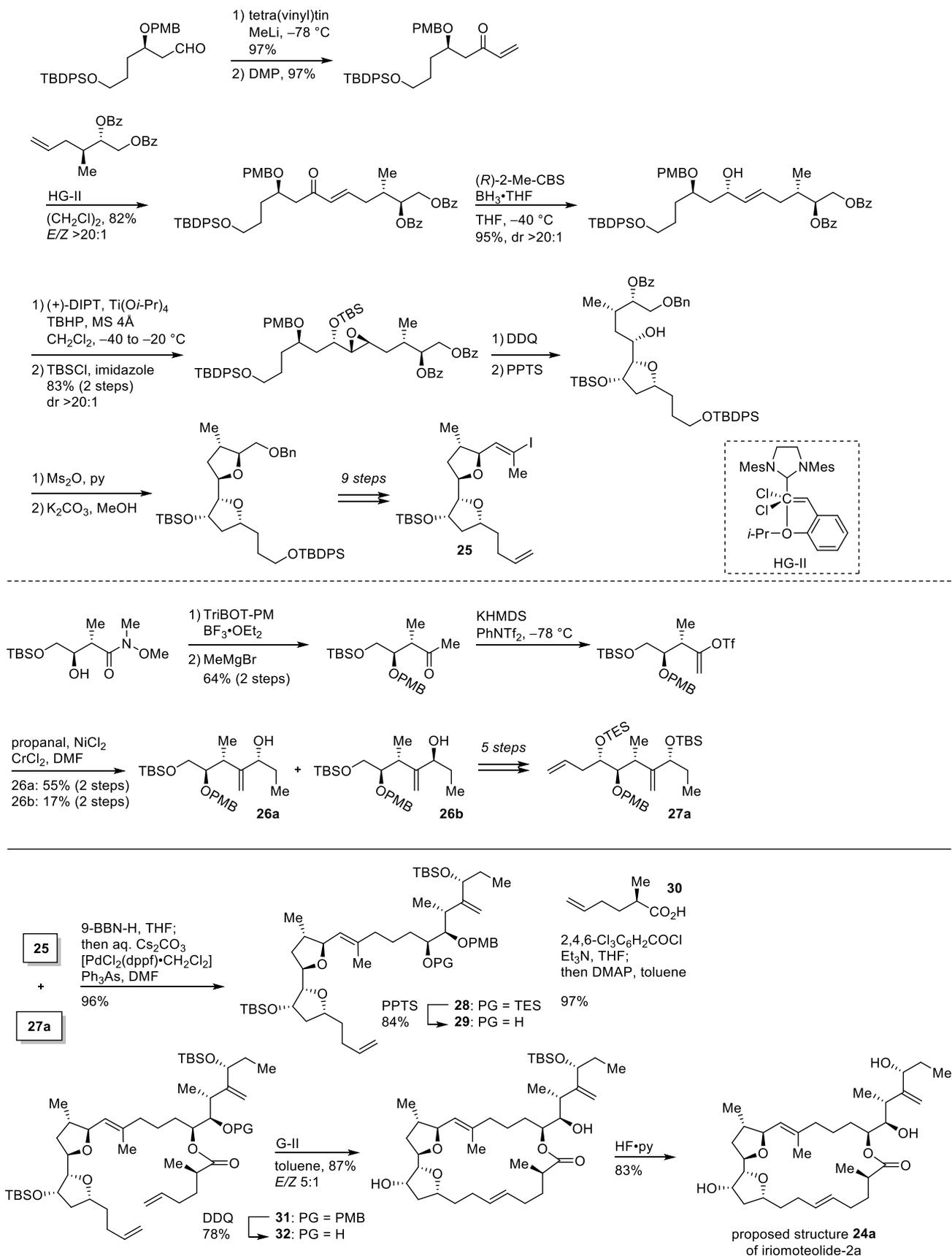
図 14. Iriomoteolide-2a の提出構造式、改訂構造式

Iriomoteolide-2a は沖縄県西表島で採取された海洋渦鞭毛藻 *Amphidinium* 種 HYA024 株の培養藻体から津田らにより単離、構造決定された¹⁰⁶。生物活性に関して、ヒト B リンパ腫 DG-75 細胞 (IC_{50} 0.006 $\mu\text{g/mL}$) およびヒト子宮頸がん HeLa 細胞 (IC_{50} 0.03 $\mu\text{g/mL}$) に対して強力な増殖阻害活性を示し、白血病モデルマウスに対しても抗腫瘍活性 (0.2 mg/kg において T/C 132%) を示すことが報告された。

本天然物の平面構造は詳細な二次元 NMR により決定され、23 員環大環状骨格中に連続する2つのテトラヒドロフラン環を有する特徴的な構造を有する。C22–C28 位の側鎖部と2つのテトラヒドロフラン環部の相対配置は JBCA 法および ROE 相関により決定され、絶対配置は C11, C23, C26 位のヒドロキシ基に対する新 Mosher 法で決定された。

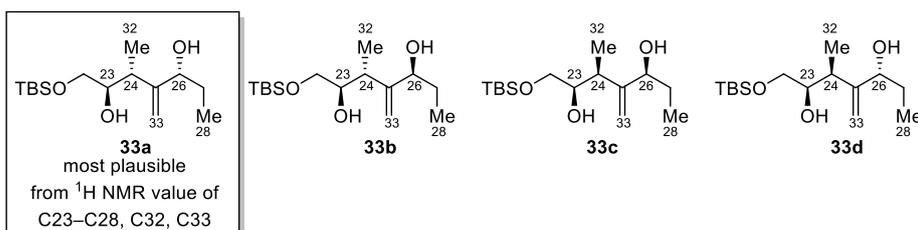
所属研究室は2つのテトラヒドロフラン環を含有する23 員環マクロリド骨格およびその強力な生物活性に興味を持ち、3つのフラグメントを合成終盤に収束的に連結する合成計画に従い、全合成研究に着手した^{107,108}。

まず、提出構造式 **24a** の全合成を達成した (Scheme 3) が、構造式 **24a** と天然標品の NMR データと一致しなかった。そこで NMR 化学シフト値の差異から構造が誤っている箇所を予測しようと試みたが、化学シフト値の差異が構造全体に見られたため、候補構造式の絞り込みはできなかった。そこでまず、側鎖部位 (C24, C26 部位) のジアステレオマーを4種合成し、¹³C NMR を比較した結果、提出構造式の帰属 (**33a**) が尤もらしいという知見を得た (図 15a)。次に2つのテトラヒドロフラン環部位を簡略化したモデル化合物 **34a**, **34b** を合成し、C1–C3 位の ¹³C NMR を比較した。その結果、提出構造式の帰属 (**34a**) の一致率が高かったが、微差であるため明確な答えは得られなかった。(図 15b)

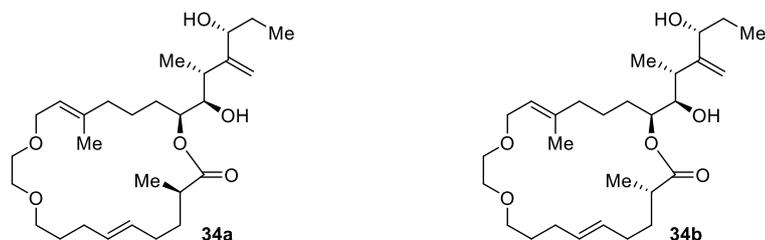


Scheme 3. 不破らの iriomoteolide-2a 提出構造式の全合成

a) stereochemical prediction of side chain moiety



b) stereochemical prediction of C2-Me



for C1–C3, **34a** better matched than **34b**

c) construction bis-tetrahydropyran by a spontaneous diepoxide cyclization

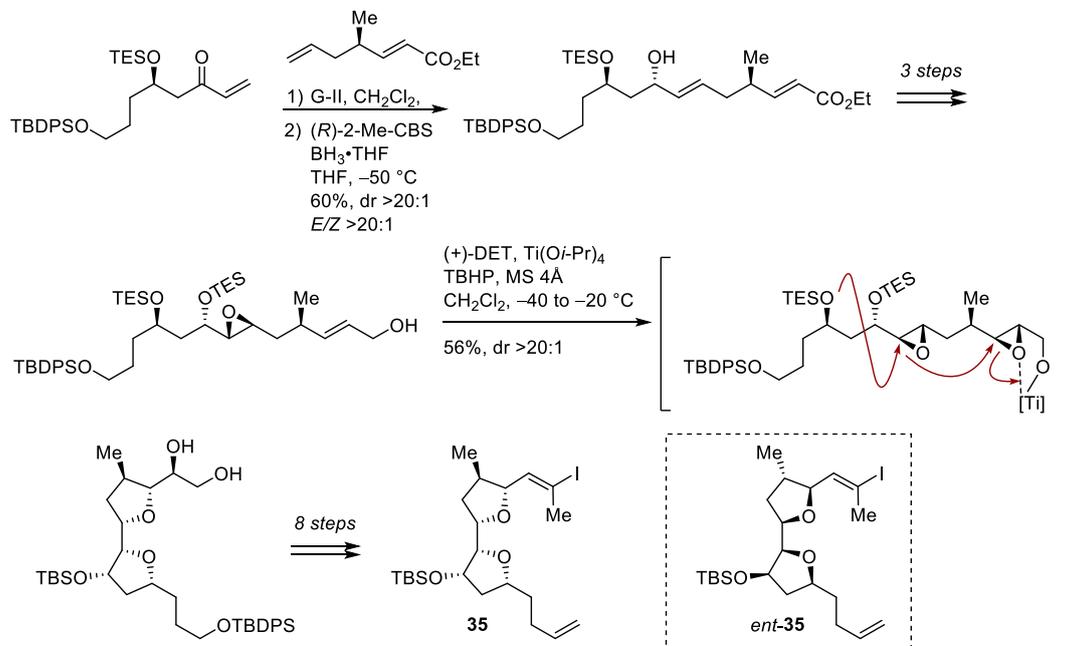


図 15. a) 側鎖部のモデル合成, b) **34a**, **34b** を用いた C2 位の比較, c) フラグメント **35** の合成

図 15a, b の部分的な合成では候補構造式を絞り切れなかったため、*J* 値, NOE による立体配座解析を行ったところ、C12/C13 位の相対配置に疑念を残した。そこで図 15c に示したエポキシドの連続的な開環/閉環を伴う効率的な合成により、フラグメント **35**, *ent*-**35** を合成した後、新たに候補に挙げた 4 つの候補構造式 **36**, **37**, **39**, **24b** を合成した。すると、構造式 **24b** において天然標品のスペクトルと一致した。最後に、構造式 **24b** のエナンチオマー *ent*-**24b** を合成した後、天然標品を用いたキラル HPLC の保持時間の比較により、真の構造式が **24b** であると結論付けた。

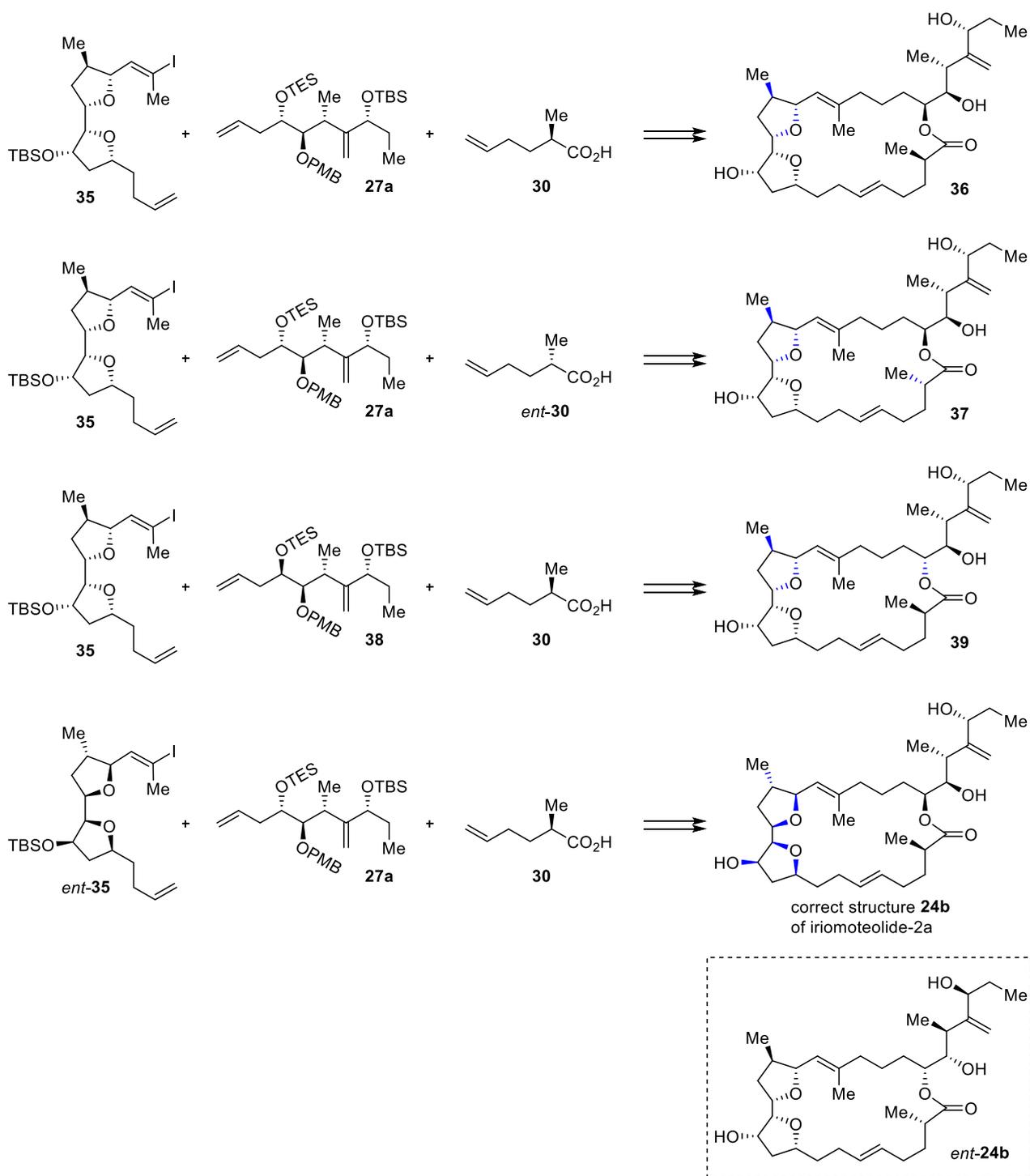


図 16. 各種候補立体異性体の合成

加えて、所属研究室は iriomoteolide-2a の改訂構造式 **24b** と合成研究の過程で得た各種立体異性体の合成品を用いて生物活性評価を実施した。しかし、単離報告よりも約 1,000 倍高い濃度でしか細胞増殖阻害活性が観測されず、iriomoteolide-2a の生物活性を修正するに至った。

以上の例は、NOE/ROE 相関の誤解釈による相対配置帰属の誤り、新 Mosher 法における絶対配置帰属の誤りが生んだ構造改訂である。特に iriomoteolide-2a に見られたように、マクロリドの大員環骨格は骨格全体が一定の柔軟性を保ったまま連なっていることから、1つの立体配置の変化が分子全体に伝播し、遠位の NMR 化学シフト値にまで影響を及ぼす。そのため、候補構造式を絞り込むことすら困難となり、複数のモデル化合物、候補構造式の全合成を通して部位を絞らなければならない。

このようなケースでは複数の候補構造式にアプローチ可能な共通中間体を設計するなどの合成戦略⁶⁶で効率化が図られるが、複雑な構造ゆえに効率化には限界がある。

以上の背景より、網羅的全合成による天然物の構造決定は労働集約的であるため、より合理的なアプローチの開発が必要である。

1.6 量子化学計算の発展、天然物合成、構造決定への利用

量子化学計算は、分子の構造、性質を電子状態から解析することが可能である。有機合成化学の分野では、主に密度汎理論 (DFT) 計算を用いた反応機構解析、合成経路の検証、分光 (NMR, IR, UV-Vis, CD) スペクトルの予測、分子の立体配座解析および構造決定、構造改訂に用いられている¹⁰⁹。

近年、量子化学計算はコンピュータ性能の向上とともに巨大かつ複雑な天然物の構造決定にも頻繁に用いられるようになってきた。近年 (2010 年以降) の海洋天然物の構造改訂についてまとめた Guo らの報告⁶²によれば、構造改訂された 215 種のうち、17% (約 36 種) が量子化学計算による NMR 化学シフト値の予測や、CD スペクトルの予測を行ったと述べられている。この傾向が示す通り、量子化学計算は天然物の構造決定に威力を発揮している。その中でも GIAO (gauge-independent atomic orbital) NMR 計算¹¹⁰⁻¹¹³は強力なツールであり、構造最適化された候補構造式の遮蔽定数を求めた後、標準物質 (主にテトラメチルシラン; TMS) の遮蔽定数で処理することで化学シフト値が求まる。その際、分子力場計算による候補構造式の配座探索計算と、各配座毎に求めた遮蔽定数のボルツマン平均化^{114,115}処理を行うことで、構造が柔軟な鎖状分子の NMR 化学シフト値の予測にも用いられる。

従来は比較的構造が小さく、堅固な分子には多く適用されてきた^{116,117}が、近年は構造が柔軟な鎖状分子にも用いられ、合成研究の効率化を可能にしている。Aggarwal らの鎖状ポリケチド天然物 baulamycin¹¹⁸の全合成研究¹¹⁹に用いられているので、実例として紹介する。

1.7 Aggarwal らによる baulamycin の全合成および構造決定

Baulamycin A, B は *Staphylococcus aureus*, *Bacillus anthracis* の粗抽出物のハイスループットスクリーニングで発見されたポリケチド天然物であり、全不斉炭素原子の相対配置は JBCA 法と ROESY 相関の解析によって決定された。¹¹⁸ Aggarwal らは自身のグループの assembly-line synthesis¹²⁰を駆使して、aulamycin A, B の提出構造式を全合成したが、各種スペクトルデータが天然標品と一致しなかった。そこで、baulamycin A, B の構造の中心にある連続したメチレン炭素を区切りに構造を二分化し、それぞれの ¹H, ¹³C NMR 化学シフト値と *J* 値を DFT 計算により求めた後、天然標品と比較することで効率的に構造改訂を達成した。¹¹⁹

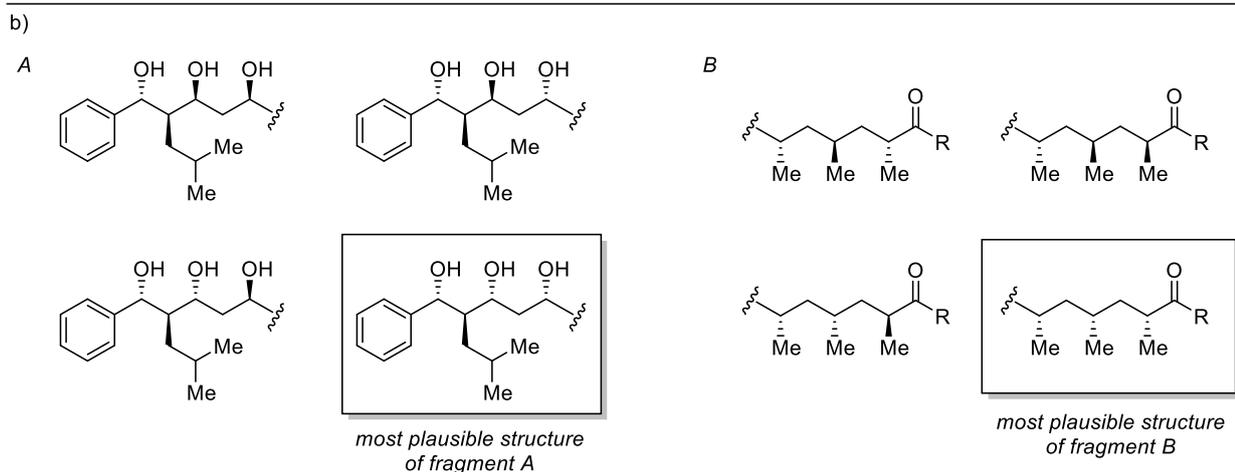
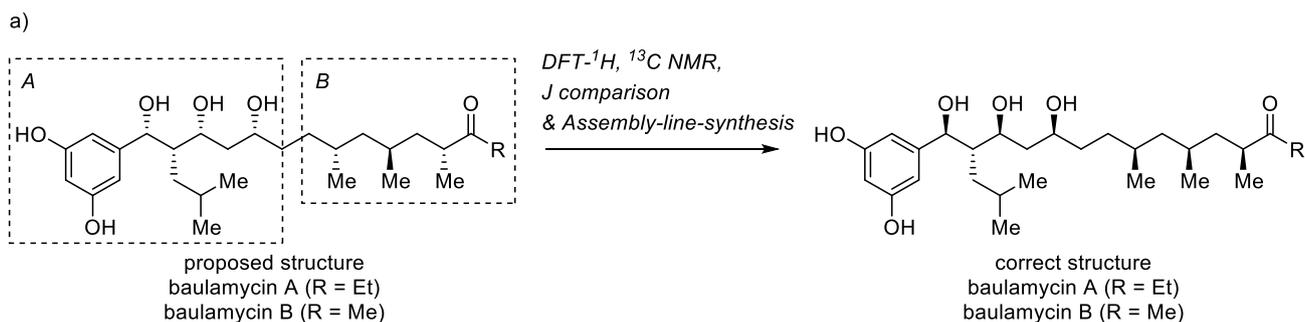


図 17. a) Baulamycin A, B の提出構造式、改訂構造式, b) DFT 計算で比較した立体異性体

1.8 GIAO NMR 計算と DP4, DP4+解析

GIAO NMR 計算で得られる NMR 化学シフト値の評価方法の 1 つとして、DP4 解析がある。Goodman らによって開発された DP4 解析¹²¹はベイズ統計学に基づいた統計学的手法である。本手法は主に相対配置もしくは平面構造が未決定な天然物を対象に用いられ、GIAO NMR 計算で得られる候補構造式の NMR 化学シフト値と標的天然物の NMR データの差を本手法 (式 1) で処理することで、一致度が高い構造式から順に確率値 (%) で格付けする。

$$P(i) = \frac{\prod_{k=1}^N [1 - T^{\nu}(e_{s,k}^i / \sigma)]}{\sum_{j=1}^m \prod_{k=1}^N [1 - T^{\nu}(e_{s,k}^j / \sigma)]} \quad (1)$$

e_s = scaled error of each atom

ν = degrees of freedom

μ = average error

σ = variance

T = cumulative t -distribution function

T^{ν}, σ, μ computed from MMFF geometries

DP4 解析の強みはその確度にある¹²²。化学シフト値の評価方法として、最も使用されていた平均絶対誤差 (MAE)¹²³は各原子の誤差の合計を平均化するため、局所的な誤差を見抜くことができなかった。一方 DP4 は、分子を構成する各原子を独立事象として捉えることで局所的な誤差を見落とさないように設計されている。すなわち、各原子の誤差を一致率 (%) に変換した後、それらを総乗することで、分子全体の一致率 (%) を算出する。

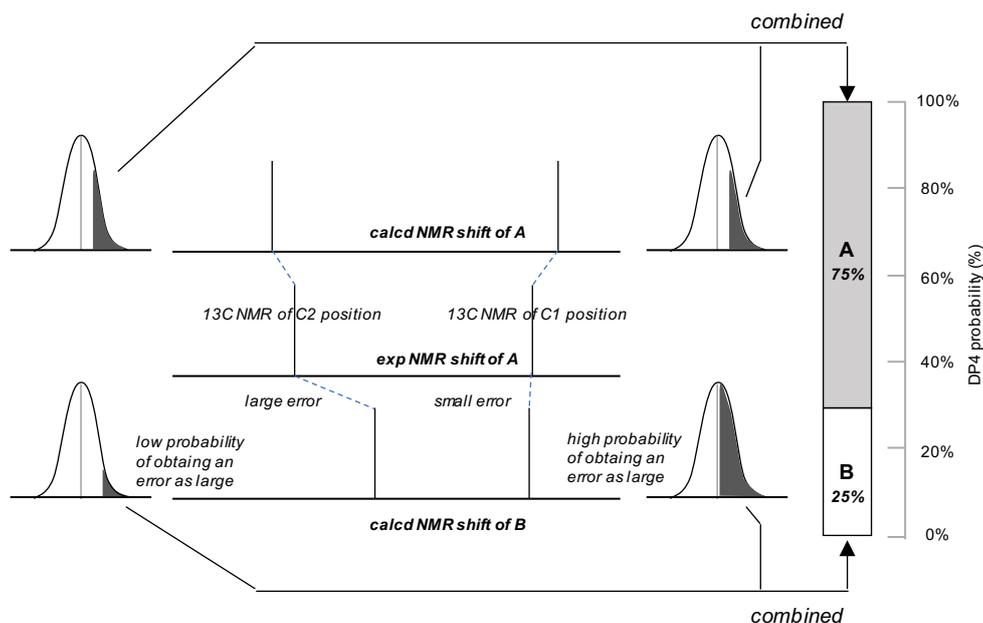


図 18. DP4 解析概要図 (参考文献¹²²より引用、一部改変)

例として図 18 の概要図を用いて、ある化合物 A の構造決定に際して 2 種類の候補構造式 A, B が考えられる場合について考える。実験者は候補構造式 A, B の NMR 化学シフト値を算出し、対象化合物 A の実測 NMR 化学シフト値と比較することで帰属を行う。このとき C1 位の ^{13}C NMR シフト値は候補構造式 B のほうが良い一致を示したが、C2 位では構造構造 B のシフト値が大きく外れた。一方の候補構造式 A は C1, C2 総じて中程度の一致を示した。DP4 解析はこのような各原子における化学シフト値の誤差を、元素ごとにそれぞれ決定された T 分布の確率密度関数を介して、確率 (%) に変換する手法である。上記のケースで DP4 解析を用いると、局所的に大きな誤差を示した候補構造式 B は総合的に低い確率で見積もられ、候補構造式 A が優位に示されるので (例えば) 候補構造式 A に対して 75%、B は 25% の確率で正しいと数値で表現される。

したがって、構造のある一部分にしか違いがないジアステレオマーの判別に適した方法である。ただし、候補構造式の中に真の構造が含まれていない場合も格付けが行われてしまうため、平面構造式および事前に帰属可能な立体配置についてはよく精査しておく必要がある。

DP4 の開発以降、続々と改良型が報告されている。その中でも一際著名なのは Sarotti らによって開発された DP4+¹²⁴ であり、DP4 とは 2 つの点で異なる。

第一の改善点は構造最適化計算を実施する点にある。Goodman らが報告した DP4 は、Merck Molecular Force Field (MMFF), gas phase, 10 kJ/mol で生じた配座に対して NMR 計算 (B3LYP/6-31G**) を施し、遮蔽定数を算出する。一方で、DP4+ は配座探索計算で得た任意の配座に対して、構造最適化計算 (B3LYP/6-31G*) を行った後、溶媒効果を考慮した

NMR 計算 (PCM/mPW1PW91/6-31+G**) を行う。構造最適化計算と溶媒効果を適用することで、計算コストを高める代わりに各配座のエネルギーがより正確に見積もられ、化学シフト値の精度が向上することにより、DP4+解析の確度が向上する。

第二の改善点は、scaled shift (δ_s) と unscaled shift (δ_u) の両方を用いる点にある。unscaled shift (δ_u) は、ボルツマン平均化された遮蔽定数 (σ) と標準物質 TMS の遮蔽定数 (σ_0) から ($\delta_u = \sigma - \sigma_0$) 求まる。scaled shift (δ_s) は δ_u から機械誤差を除去した値であり、 δ_u と対象分子の化学シフトの実測値 (δ_{exp}) の一次補正 ($\delta_s = (\delta_u - b)/m$) で求まる。一般的に NMR 計算で求めた化学シフト値を議論する際には scaled shift (δ_s) で議論されるが、Sarotti らは unscaled shift (δ_u) の方が各原子の相対的な関係をよく表しているという理由からジアステレオマー判別に有効であると述べている¹²⁵。以上より、DP4+は式2で表され、scaled shift (δ_s) から求まる sDP4+ と、unscaled shift (δ_u) から求まる uDP4+ を掛け合わせた数値であると理解できる。

DP4+

$$P(i) = \frac{\prod_{k=1}^N [1 - T_s^{\nu}(e_{s,k}^j / \sigma_s)] [1 - T_{u-spx}^{\nu}((e_{u,k}^j - \mu_{u-spx}) / \sigma_{u-spx})]}{\sum_{j=1}^m \prod_{k=1}^N [1 - T_s^{\nu}(e_{s,k}^j / \sigma_s)] [1 - T_{u-spx}^{\nu}((e_{u,k}^j - \mu_{u-spx}) / \sigma_{u-spx})]} \quad (2)$$

sDP4

$$\frac{\prod_{k=1}^N [1 - T_s^{\nu}(e_{s,k}^j / \sigma_s)]}{\sum_{j=1}^m \prod_{k=1}^N [1 - T_s^{\nu}(e_{s,k}^j / \sigma_s)]}$$

uDP4

$$\frac{\prod_{k=1}^N [1 - T_{u-spx}^{\nu}((e_{u,k}^j - \mu_{u-spx}) / \sigma_{u-spx})]}{\sum_{j=1}^m \prod_{k=1}^N [1 - T_{u-spx}^{\nu}((e_{u,k}^j - \mu_{u-spx}) / \sigma_{u-spx})]}$$

e_u, e_s = unscaled/scaled error of each atom

ν_u, ν_s = degrees of freedom

μ = average error

σ_u, σ_s = variance

T_u, T_s = cumulative t -distribution function

T^{ν}, σ, μ computed from MMFF geometries

Sarotti らは、DP4+を用いて構造決定された化合物の一覧をまとめた review を報告しており、適切に DP4+計算が実施できる、もしくは誤りやすい分子の構造を考察するとともに適切に DP4+解析を実施するための注意喚起をしている¹²⁶。その中で分子内水素結合が形成されうる場合には、配座のポテンシャルエネルギーが正しく見積もられない可能性がある

して、溶媒効果の適用が重要であると述べられている。さらに著者らは DP4+解析を実施する際には、著者らが導き出した最適な計算条件 (PCM/mPW1PW91/6-31+G**//B3LYP/6-31G**) を用いることを推奨している。すなわち、著者らは手法開発時に、B3LYP/6-31G** で構造最適化された配座に対して、NMR 計算の溶媒効果の有無 (gas phase, PCM)、汎関数 (B3LYP, mPW1PW91) と基底関数 (6-31G*, 6-31G**, 6-31+G**, 6-311G*, 6-311G**, 6-311+G**) の組み合わせを 24 種類スクリーニングし、PCM/mPW1PW91/6-31+G**//B3LYP/6-31G** が最も優れていると明らかにしている。しかし、DP4+を用いた構造決定に関する報告を 1 つ 1 つ確認すると、本来適用することができない計算条件を独自に使用している例が複数存在することが明らかになった¹²⁶。そこで Sarotti らは計算条件の拡張を目的として、改めて大規模なスクリーニングを行ったが、開発当初の最適条件 (PCM/mPW1PW91/6-31+G**//B3LYP/6-31G**) が最も優位であったと報告した¹²⁵。

DP4+以外にも発展、改良型が報告されている。Gonnella によって開発された DiCE¹²⁷ (PCM¹²⁸/B3LYP/cc-pVDZ// PCM/B3LYP/cc-pVDZ) は DP4+と同じく溶媒効果を適用した構造最適化計算と NMR 計算を行って遮蔽定数を算出した後、各溶媒 (CDCl₃, DMSO, MeOH, MeCN) ごとに決定された線形スクリーニングパラメーターを用いて化学シフト値に変換する。さらに DMSO 溶媒中の ¹⁵N NMR に対応している。Sarotti らが報告した *J*-DP4¹²⁹⁻¹³¹ は配座探索計算で得た配座群の絞り込みを *J* 値で行うことで、配座数の絞り込みとともに、化学シフト値の正確性を向上させている。その他にも、DP4 に振動数計算を追加した DP4.2¹²⁴、自動化を目指した手法¹³² や、構造の柔軟性が高い分子を計算する際の溶媒効果の影響¹³³、配座探索計算の計算条件やエネルギー閾値などが検証¹³⁴ されている。最近では複数のソフト、手法の配座探索計算を行った後、*J*-DP4 法によって配座を絞り込む *mix-J*-DP4¹³⁵ も提案されている。

1.9 GIAO NMR 計算/DP4 系統のマクロリド化合物への利用

これまで DP4 系統の手法を構造決定に用いた例は多く存在するが、それらの多くは小員環分子や鎖状分子であり、骨格の柔軟性が高いマクロリドへの適用例は少ない¹³⁶⁻¹⁴⁵。その内、合成研究が行われたのは leiodermatolide^{136,146}, mandelalide A^{137,139,147}, belizentrin^{138,148}, hemicalide^{149,150} の 4 例であり、leiodermatolide は明確に立体配置が決定されている。一方で、mandelalide A は DP4 が明瞭な結果を与えず、belizentrin は概ね天然標品の各種スペクトルデータと一致したと報告されているが、全合成による構造の証明がないので疑念を残している。また、hemicalide は部分的合成に留まっている。

1.9.1 Leiodermatolide

Leiodermatolide は Paterson, Wright らの共同グループにより、海綿 *Leiodermatium* 属の粗抽出物から単離された。生物活性として、細胞の分裂における G2, M 期の過程を阻害することで、様々なヒト癌細胞株に対して強力な増殖阻害活性 (IC₅₀ < 10 nM) を示すことから、抗腫瘍薬の新規シーズとして期待された。

NMR 解析、HRDART-MS により平面構造式が決定され、末端に δ -ラクトン骨格を持つ不飽和側鎖部が 16 員環マクロリド骨格に連結した特徴的な構造を有している。また、相対配置は二次元 NMR 解析、JBCA 法および DP4 解析により帰属され、絶対配置は C7, C21 位のヒドロキシ基に対する新 Mosher 法によって決定された。

著者たちは DP4 によって、マクロ環部の C15 位と、側鎖部の C21 位の相対配置を帰属し、構造式 **40a** が leiodermatolide の絶対配置を示す (図 19) と断言した。

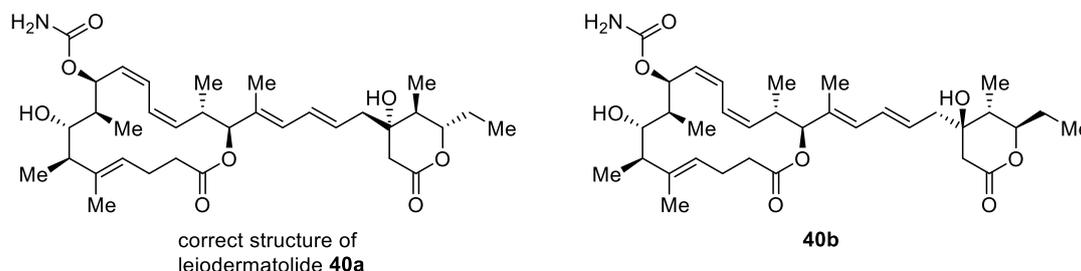


図 19. Leiodermatolide の提出構造式 **40a**, 候補構造式 **40b**

一方で、Fürstner らは、Paterson, Wright らの先行研究を踏まえ、16 員環マクロラクトン環部と δ -ラクトン骨格環の相対配置は完全な決定には至っていないとして、提出構造式と考えられるもう 1 つの候補構造式 **40b** を収束的に全合成した。その結果、構造式 **40a** が天然標品のスペクトルデータを再現し、Paterson, Wright らが行った DP4 解析による相対配置帰属が正しかったと明らかになった。

本例のように 2 つの離れたステレオクラスター (不斉炭素原子の集団) の DP4/DP4+解析により、ステレオクラスター間の相対配置を決定した例は多くはないが存在する^{138,148}。

1.10 海洋マクロリド天然物 leptolyngbyalide A–C¹⁵¹/oscillariolide¹⁵²

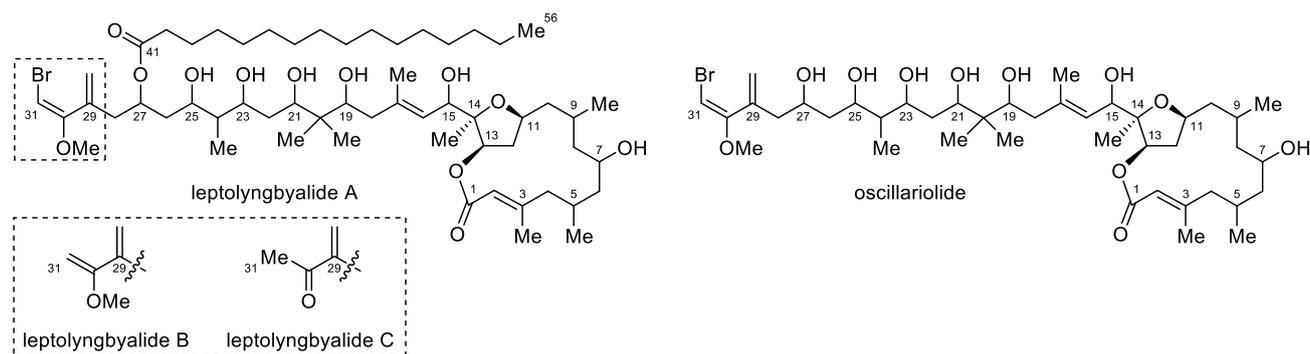


図 20. Leptolyngbyalide A–C/oscillariolide の提出構造式

Leptolyngbyalide A–C¹⁵¹ は、Piel と Moreno らのグループが藍藻 *Leptolyngbya* 属 PCC7375 株から単離した海洋ポリオールマクロリドで、テトラヒドロフラン環を含有する 15 員環骨格とポリオール部から成る特徴的な構造を有する。

Oscillariolide¹⁵² は、東大の村上らによって、藍藻 *Oscillatoria* 属の培養藻体より単離された海洋ポリオールマクロリドで、長鎖アシル基以外の骨格が leptolyngbyalide A-C と共通し、極希薄濃度 (0.5 nM) でイトマキヒトデ受精卵の卵割阻害活性を示すことから、細胞の増殖・分化に関わる強力な生物活性が期待される。

本天然物群は生合成経路の観点から共通の立体配置を有すると考えられるが、テトラヒドロフラン環部 (C11, C13, C14 位) の相対配置および C2-C3 オレフィンの立体配置が帰属されているのみで、全合成も達成されていない。また、leptolyngbyalide A-C は生物活性も報告されていない。

Leptolyngbyalide A-C/oscillariolide を対象とした合成研究は報告されておらず、立体配置に関する知見はない。その一方で、天然類縁体 phormidolide A¹⁵³, phormidolide B-D¹⁵⁴, gynuellalide¹⁵⁵ が続々と報告されており、phormidolide A, phormidolide D に関する研究がいくつか報告されているが、いずれも全合成は達成されていない。

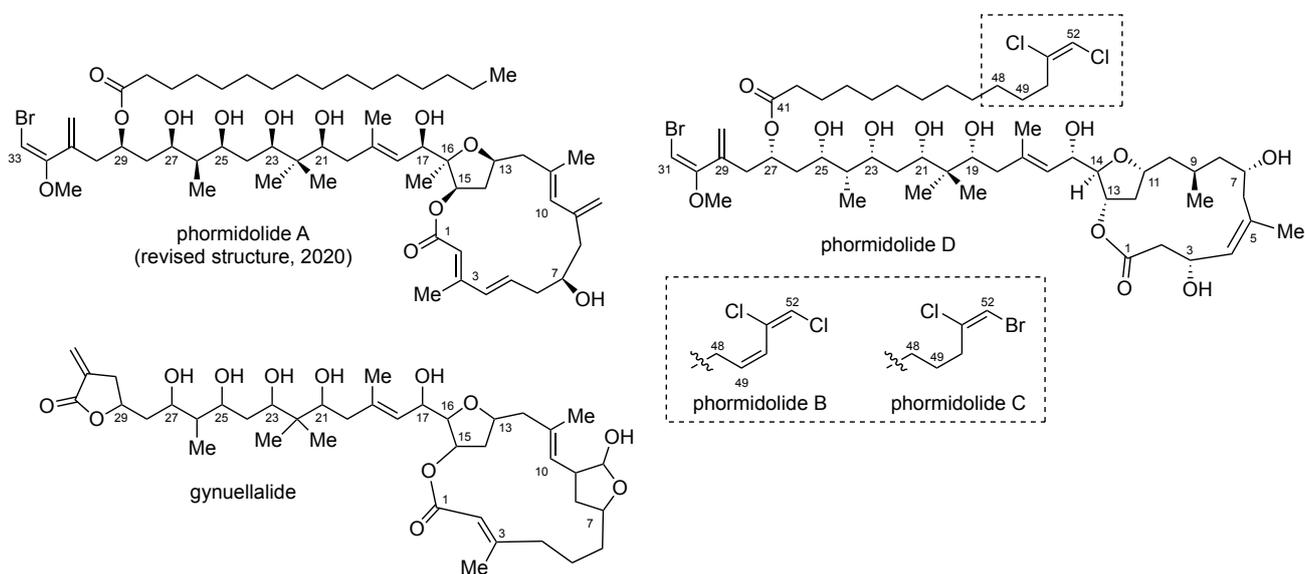


図 21. 天然類縁体の提出構造式

1.11 Leptolyngbyalide A–C/oscillariolide の天然類縁体に関する先行研究

1.11.1 Phormidolide A

Phormidolide A は単離報告以降、計 3 回の提出構造式の改訂が報告されている。

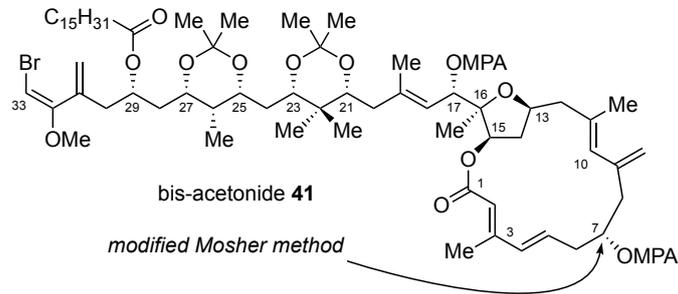


図 22. Phormidolide A のビスアセトニド体

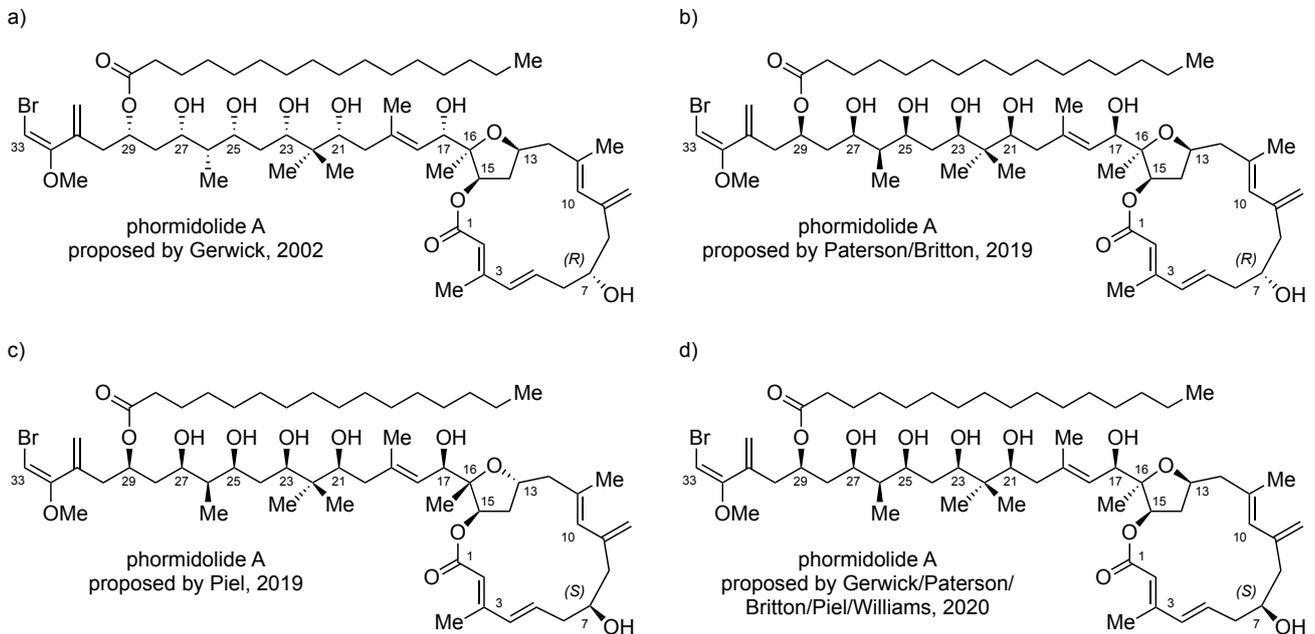


図 23. Phormidolide A の提出構造式の改訂変遷

本化合物は、Gerwick らによって海洋シアノバクテリア *Leptolyngbya* 属 ISB3NOV94-8A 株から単離された海洋ポリオールマクロリド¹⁵³で、17 員環マクロ環部が leptolyngbyalide A と異なる構造を持つ。平面構造式は NMR 解析を駆使して決定され、テトラヒドロフラン環部の相対配置は ROESY によって帰属され、ポリオール部と C16/C17 の相対配置はビスアセトニド体 **41** (図 22) の ROESY 解析、JBCA 法によって決定された^{52,156,157}。また C7 位ヒドロキシ基の絶対配置もビスアセトニド体 **41** の新 Mosher 法で R 体と決定された (図 23a)。本化合物の生物活性としては、ブラインシュリンプに対する毒性 (LC₅₀ 1.5 μM) を示すと報告されている。後に Gerwick らは生合成遺伝子クラスター解析により、再度提出構造式が正しいことを主張した¹⁵⁸。

Paterson らは phormidolide A のマクロ環部とポリオール部環の相対配置 (C16/C17) をモデル合成によって検討した。すなわち、それぞれのフラグメントを簡略化した化合物 **42**, *ent-42* と **43** を連結され、¹H, ¹³C NMR 化学シフト値を比較した (図 24) ¹⁵⁹。結果、ビスアセトニド体 **44c** が天然物のトリアセトニド体 **45** と良い一致を見せ、妥当な構造式だと結論付けられた (図 23b)。

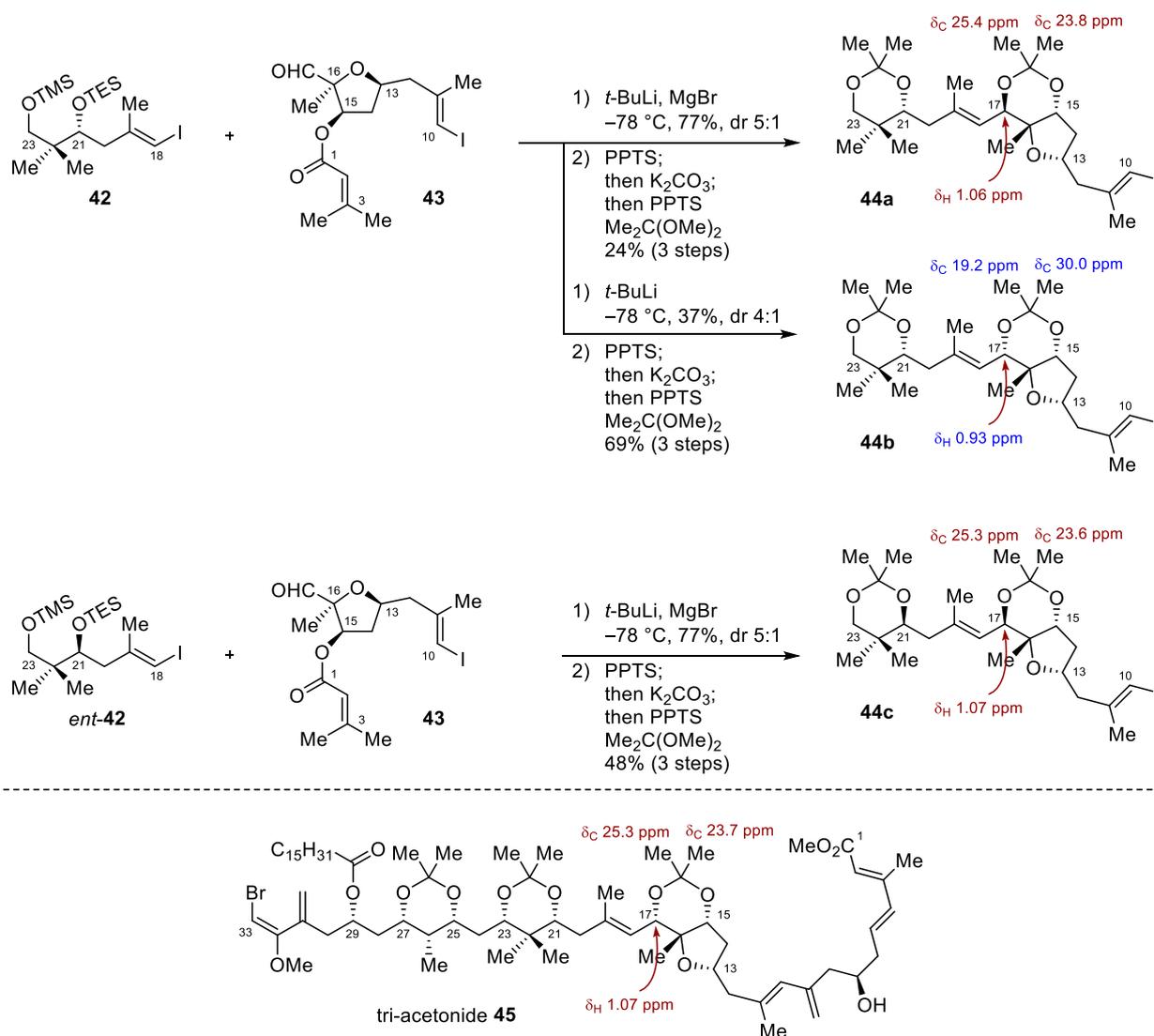


図 24. Paterson らのモデル合成

Piel らは生合成の解析と Gerwick らが合成した phormidolide A のトリアセトニド体 **46** に対する新 Mosher 法を解析し、C7 位の絶対配置およびテトラヒドロフラン環部の立体配置を図 23c のように改訂した。このとき、Piel らによって Gerwick が報告したビスアセトニド体 **41** における新 Mosher 法の帰属の疑義が示唆された。

Williamson らは、計算化学を用いて C16/C17 位 Me 基の *J* 値とマクロ環部の NMR 化学シフト値をシミュレーションし、図 23d のように提出構造式を改訂した ¹⁶⁰。現在は図 23d が phormidolide A の最新の構造式とされている。

1.11.2 Phormidolide B–D

Phormidolide B–D は Álvarez によって単離、構造決定された海洋ポリオールマクロリドである。C7位, C9位, C14/C15の相対配置は JBCA 法^{52,156,157}、テトラヒドロフラン環部および C4–C5位オレフィンの立体配置は ROESY 相関によって帰属された。また、長鎖アシル基の先端はハロゲン化された不飽和結合を有する。しかし NMR 解析では C3位の立体配置を帰属できなかった。

Phormidolide B, C はヒト肺癌細胞 A-549 (B; 1.4 μ M, C; 1.3 μ M)、ヒト結腸がん細胞 HT-29 (B; 1.3 μ M, C; 0.8 μ M)、ヒト乳がん細胞 MDA-MB-231 (B; 1.0 μ M, C; 0.5 μ M) に対する増殖阻害活性を示すと報告されている。

Álvarez らは phormidolide D の全合成研究を報告した^{154,161–166}。まず、マクロ環部のモデル合成により **48a–c** を合成し、**48a** が最も C7–C14 位の化学シフト値が近いと報告した (図 25)。

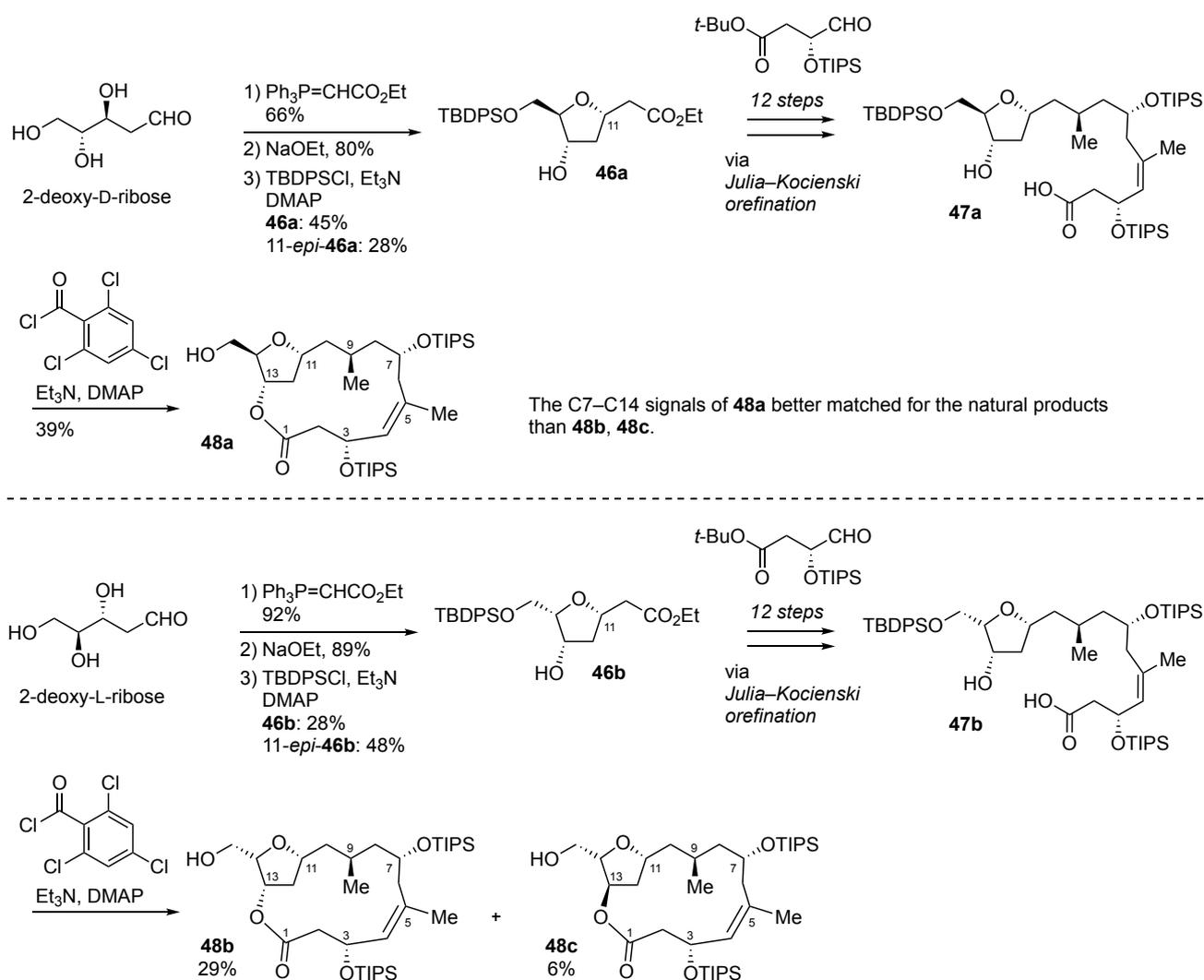


図 25. Álvarez らの phormidolide B–D のマクロ環部モデル合成

Álvarez らは phormidolide D の全合成を目指し、ポリオール鎖の合成を行った。しかし予備検討 (55+56→57) では進行していた立体障害の大きい C22-C23 位のアルドール反応が進行せず、全合成達成とはならなかった。(図 26)。

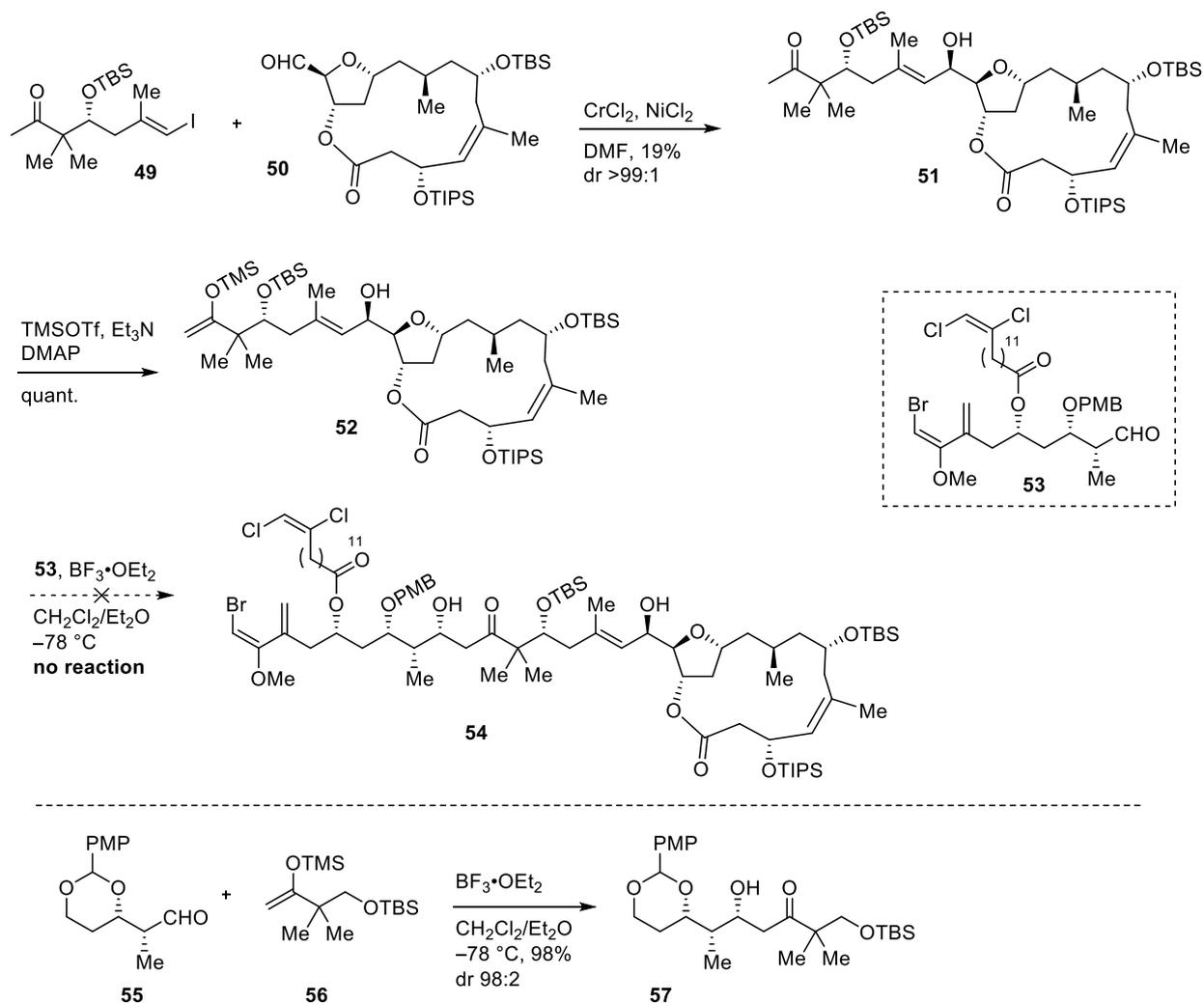


図 26. Álvarez らの phormidolide D の合成研究

以上の先行研究より、天然同族体の中でも leptolyngbyalide A-C/oscillariolide の構造に関する研究は立ち遅れている。

1.12 本研究の目的

本研究は、強力な生物活性が期待されながらも、真の構造式が明らかになっていない leptolyngbyalide A-C/oscillariolide の全合成および全立体配置決定を目的として、以下を実施した。

1. タンデム反応を用いた 1,2-および 1,3-ジオール構築法の開発
2. NMR 計算/DP4+解析による leptolyngbyalide A-C/oscillariolide マクロ環部の相対配置帰属
3. Leptolyngbyalide A-C/oscillariolide の合成研究

2 本論

2.1 タンデム反応を用いた 1,2-および 1,3-ジオール構築法の開発

2.1.1 背景

1,2-および 1,3-ジオール部分構造は天然物や医薬品に多く含まれるため、古くから立体選択的な構築法が多数報告されている^{167,168}が、より効率的な手法の開発は合成効率化や化合物の大量供給につながる。

1,3-ジオール構築法の 1 つにヘミアセタール化/分子内 oxa-Michael 付加がある。本法は 1993 年に Evans らによって報告され¹⁶⁹、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和エステル/アミド化合物に対して強塩基 (*t*-BuOK または KHMDS) 存在下、ベンズアルデヒドを供することで、ヘミアセタール化と分子内 oxa-Michael 付加が連続的に進行し、熱力学的に安定な *syn*-1,3-ジオキサン誘導体を高立体選択的に与える。生成物である *syn*-1,3-ジオキサン誘導体は *syn*-1,3-ジオールのアセタール保護体に相当するとともに、エステル/アミド部位の変換は容易であるため、ポリケチド天然物 spongistatin 2 の全合成に用いられた¹⁷⁰。また近年に至っても、ビスマス触媒や不斉有機触媒を用いたいくつかの発展研究が報告されている¹⁷¹⁻¹⁷⁸。

しかし、従来法では前駆体である δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和カルボニル化合物を合成する工程が避けられず、合成効率の観点から改善の余地があった。

2.1.2 タンデム反応開発の経緯

所属研究室では、過去に海洋マクロリド天然物 exiguolide¹⁷⁹ (図 27) の全合成研究^{180,181}の過程において、特徴的な 2 つのテトラヒドロピラン環を段階的に構築する合成を検討していた (図 28a)。そのスケールアップ時のメタセシス反応 (**58+59**→**60**) において次工程の分子内 oxa-Michael 反応まで進行した化合物 **61** が得られてきた (図 28b) ことから、オレフィン交差メタセシスと分子内 oxa-Michael 付加から成るタンデム反応を開発した¹⁸²⁻¹⁸⁵。

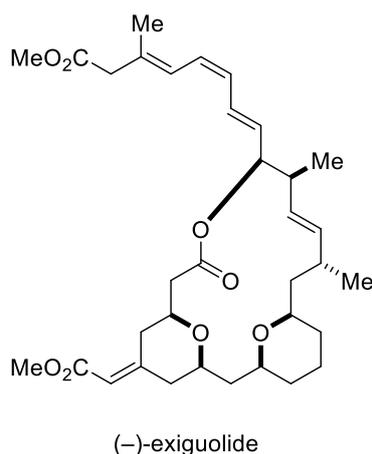


図 27. 海洋マクロリド天然物 Exiguolide

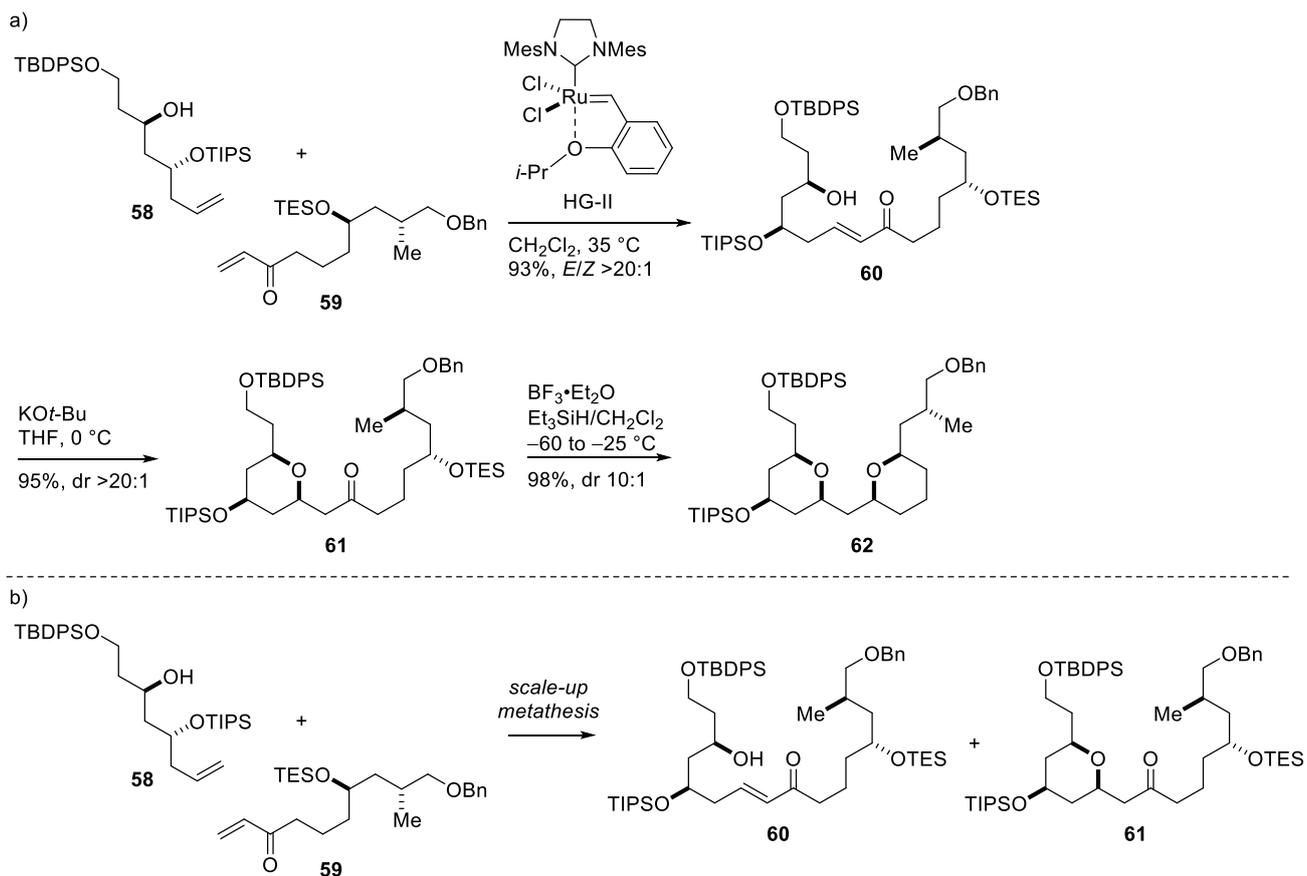


図 28. a) ビステトラヒドロピラン体の段階的合成, b) スケールアップ時の副反応

図 28b で生じた副反応の活性種を同定¹⁸⁶したところ、Ru 系メタセシス触媒がメタセシス反応を触媒した後、分解して生じる Ru 系ヒドリド種¹⁸⁷が発生することで分子内 oxa-Michael 反応が進行すると明らかになった。複数の反応をタンデム反応とすることができれば、中間体を単離する工程を省略でき、step¹⁸⁸, pot-economy¹⁸⁹の観点から合成効率化が図れる。しかし、Ru ヒドリド種の発生には高温加熱条件が必要であった (図 29a)。そこで新たに条件を最適化し、Ru 系メタセシス触媒とブレンステッド酸を同時に用いることで、同様の変換を温和な条件で実施することに成功した (図 29b)。また、精製物の誘導化を目論見、不飽和アミド **67** と同タンデム反応を実施し、良好な収率で **68** を得た。

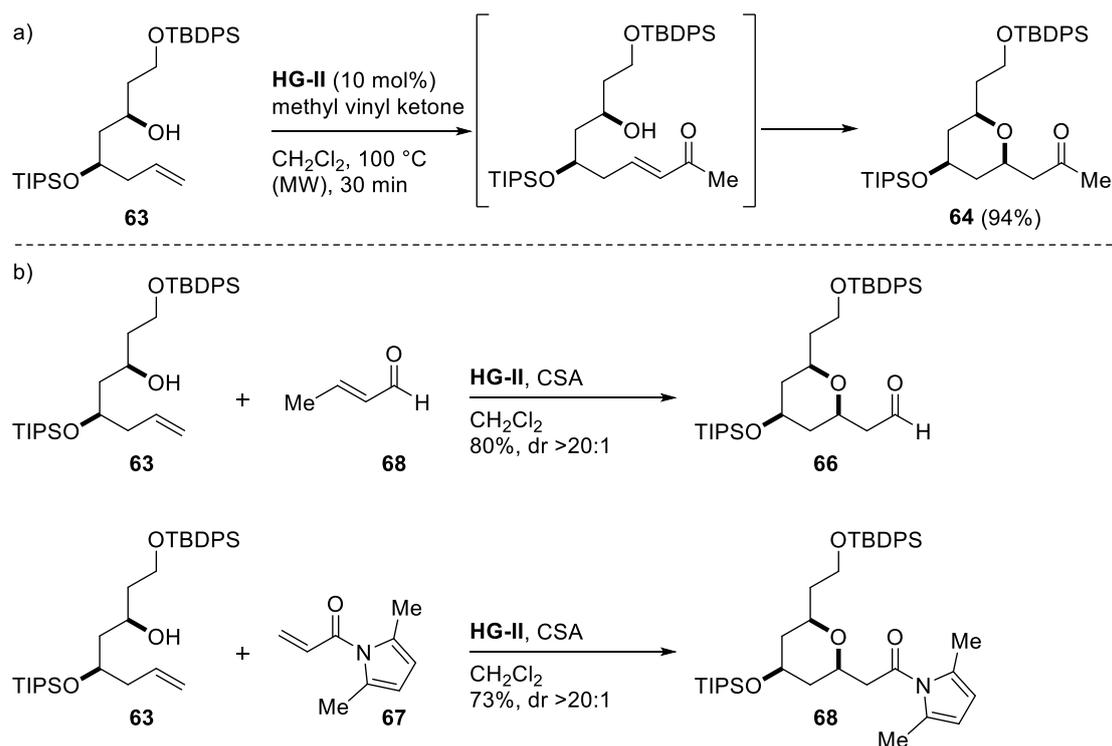


図 29. a) 高温加熱条件におけるタンデム反応, b) ブレンステッド酸を添加した温和な条件

新たに見出した Ru 系メタセシス触媒とブレンステッド酸が系中で競合することなく、2 つの反応を直交的に触媒するという共触媒作用^{190,191}によって実現した。

この Ru 系メタセシス触媒とブレンステッド酸の共触媒作用を利用したタンデム反応は Trost らの lasonolide A¹⁹²、Krische らの SCH351448¹⁹³、所属研究室の enigmazole A¹⁹⁴ の全合成に利用された。

本研究では、以上の経緯で得た Ru 系メタセシス触媒とブレンステッド酸の共触媒作用を利用して、ホモアリルアルコールもしくはアリルアルコール、ビニルケトン、アルデヒドの 3 種の原料の混合物から、*syn*-1,3-ジオキサン誘導体もしくは、*anti*-1,2-ジオキソラン誘導体を一段階で、立体選択的に合成する 3 成分連結型触媒的タンデム反応の開発を行った^{195,196}。また *syn*-1,3-ジオキサン誘導体および、*anti*-1,2-ジオキソラン誘導体はそれぞれ *syn*-1,3-ジオール、*syn*-1,2-ジオールのアセタール保護体に相当するため、種々の誘導化を検討し、step-economical なポリオール合成を実現できると考えた。

2.1.3 3成分連結型触媒的タンデム反応の設計

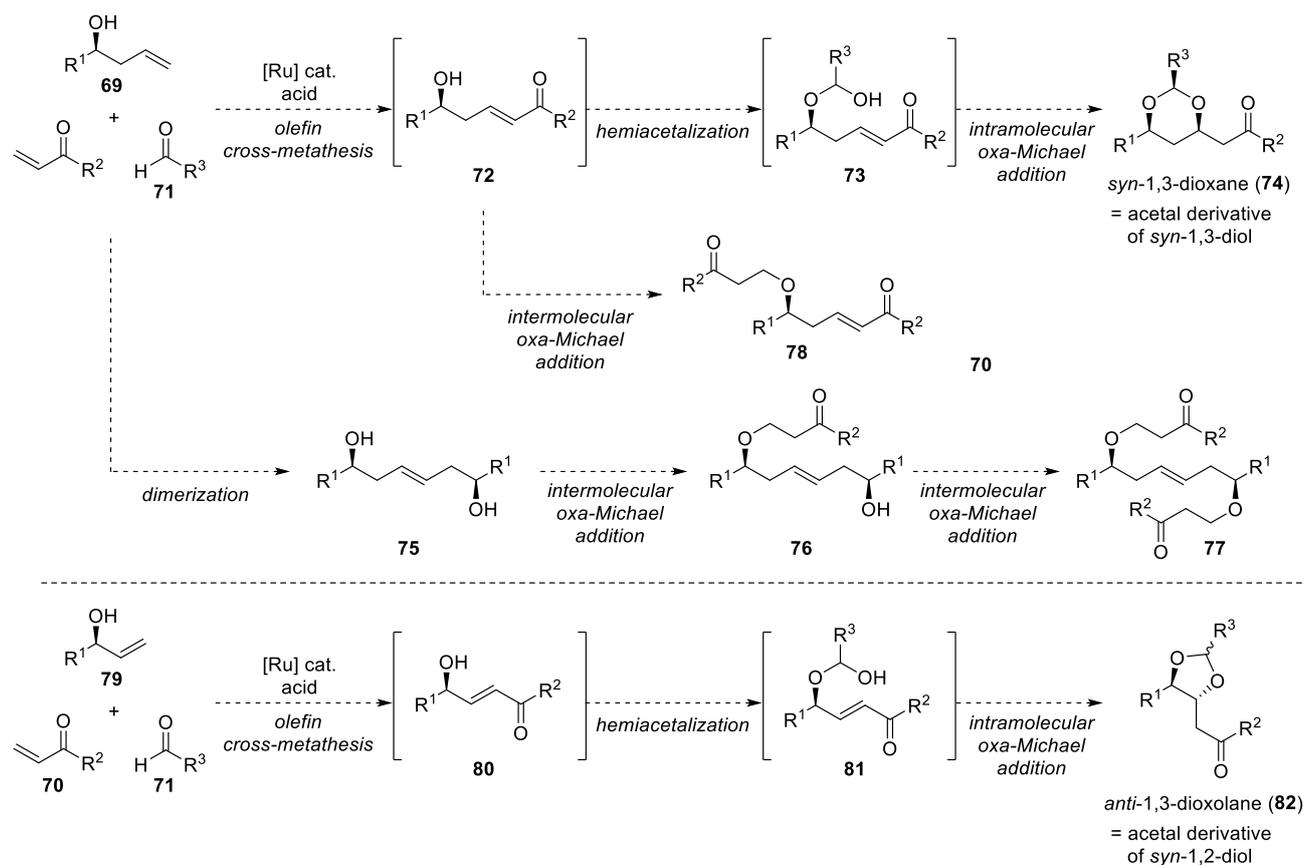


図 30. 3成分連結型触媒的タンデム反応の設計

3成分連結型触媒的タンデム反応の設計を図30に示す。

反応開始時に、(ホモ)アリルアルコール、 α,β -不飽和ケトンおよびアルデヒドの三成分に対して、Ru系メタセシス錯体と酸を一挙に加えることで、オレフィン交差メタセシス反応、ヘミアセタール化および分子内 oxa-Michael 反応が連続的に進行し、中間体を単離することなく目的の *syn*-1,3-dioxane 誘導体もしくは *anti*-1,3-dioxolane 誘導体を立体選択的に、一段階で得られると考えた。しかし、複数の反応を連続的に順序良く進行させるのは容易ではなく、各素反応の官能基許容性と反応性の制御、副生成物の抑制が求められる。本反応において考えられる副反応は、オレフィン交差メタセシス反応における二量化で生じる **75** と、それに対する分子間 oxa-Michael で生じる **76**, **77**、そして所望の中間体 **72** に対する分子間 oxa-Michael で生じる **78** が考えられる。

2.1.4 ヘミアセタール化/分子内 oxa-Michael 反応の反応条件、基質適用範囲の検討

前項より、各素反応について条件最適化を行うこととした。まずヘミアセタール化/分子内 oxa-Michael 付加の前駆体合成を行った (図 31, 32)。すなわち、図 31 では各種ホモアリルアルコール **83a, b**、アリルアルコール **84a-c** およびビニルケトン **86a, b** を合成した。

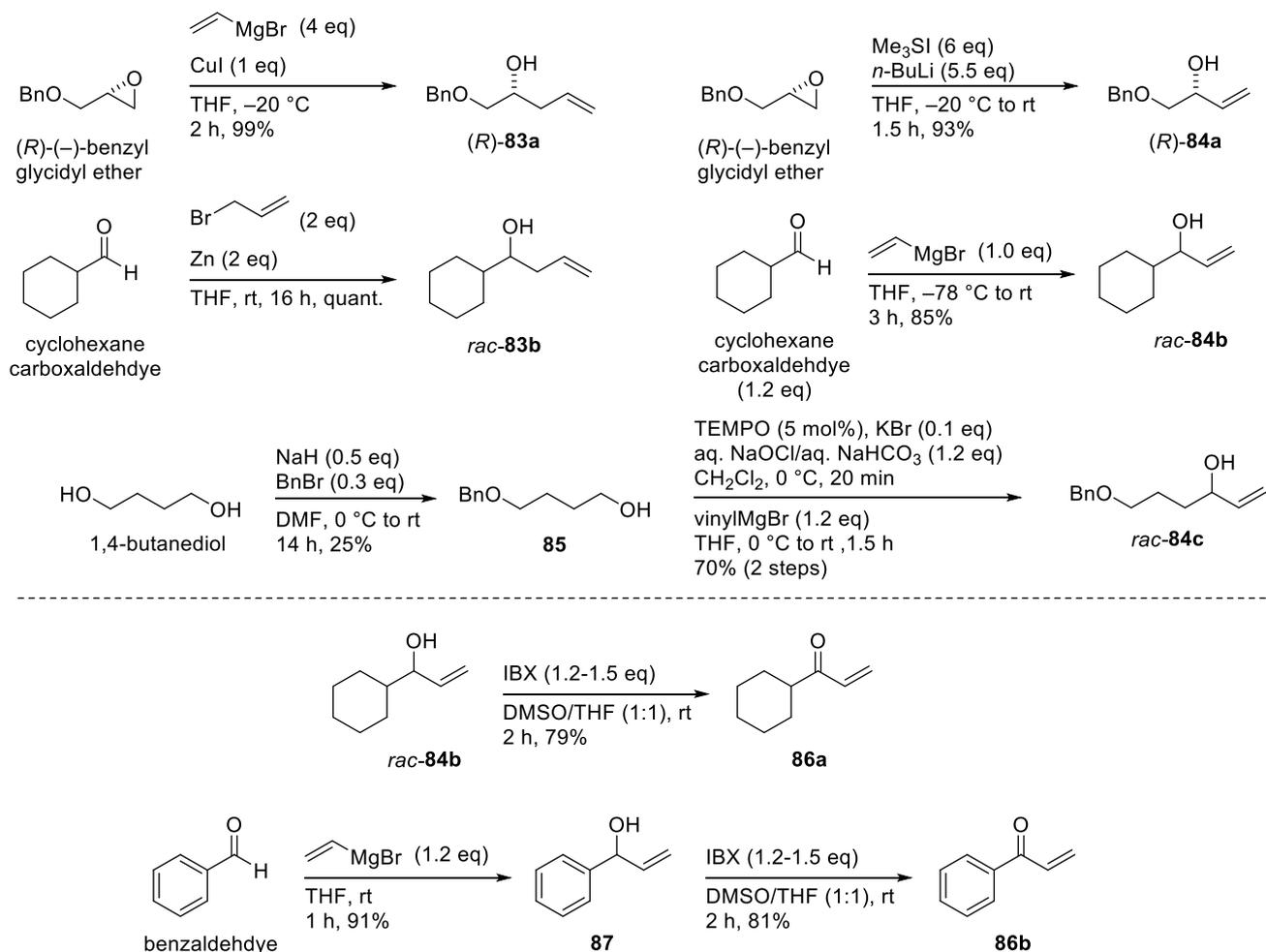


図 31. ホモアリルアルコール、アリルアルコール、ビニルケトンの合成

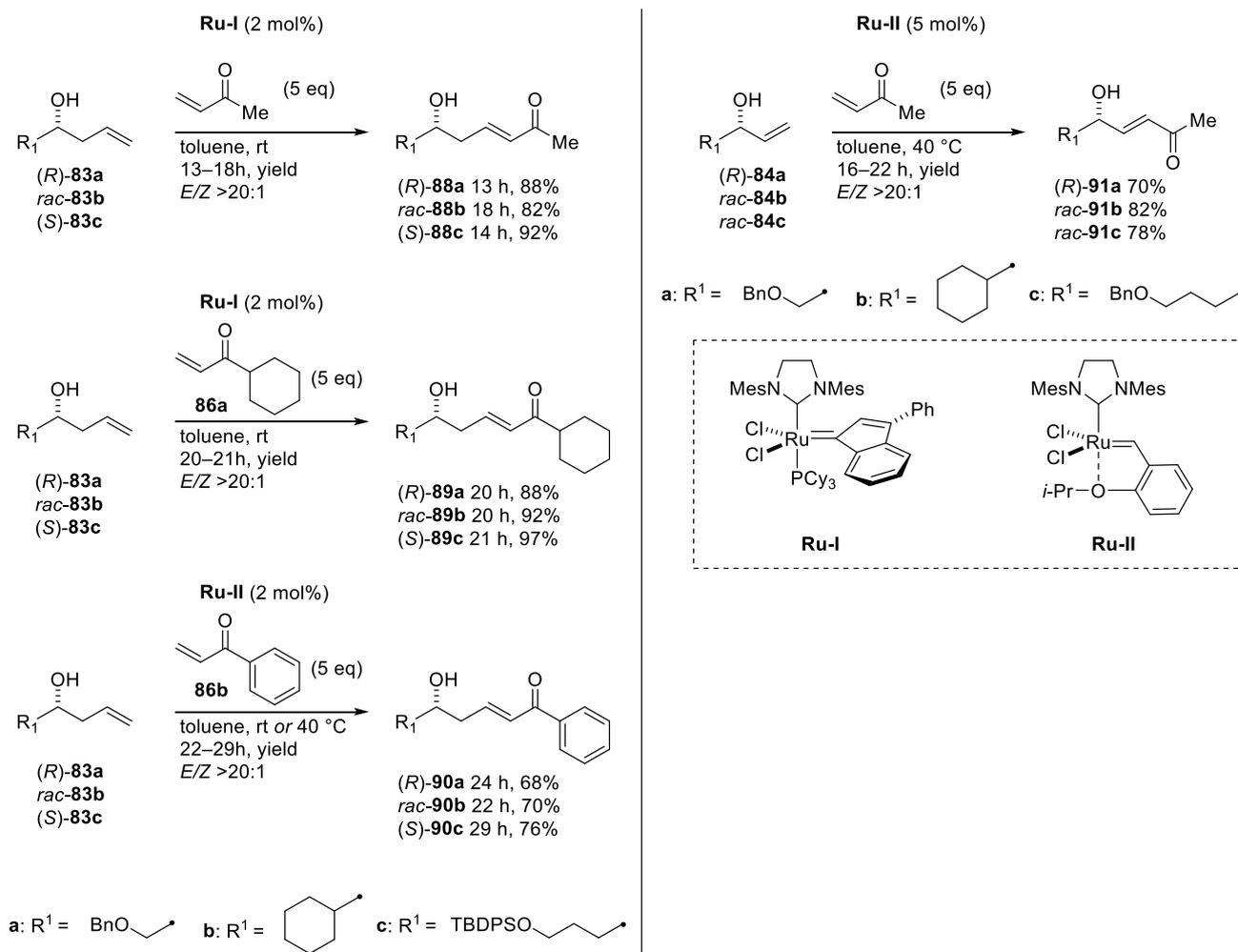


図 32. δ-ヒドロキシ-α,β-不飽和ケトン, γ-ヒドロキシ-α,β-不飽和ケトンの合成

次に合成したアルコール、ビニルケトン、Ru系メタセシス触媒 Umicore M2 (**Ru-I**)、第二世代 Hoveyda-Grubbs 触媒 (**Ru-II**) を用いたオレフィン交差メタセシス反応によって、δ-ヒドロキシα,β-不飽和ケトン **88–90**、γ-ヒドロキシα,β-不飽和ケトン **91** を調製した。このとき、ホモアリルアルコール **83** とフェニルビニルケトン、アリルアルコール **84** とメチルビニルケトンを反応させる際には、反応温度を 40 °C とすることで良好な収率で目的物を得た。

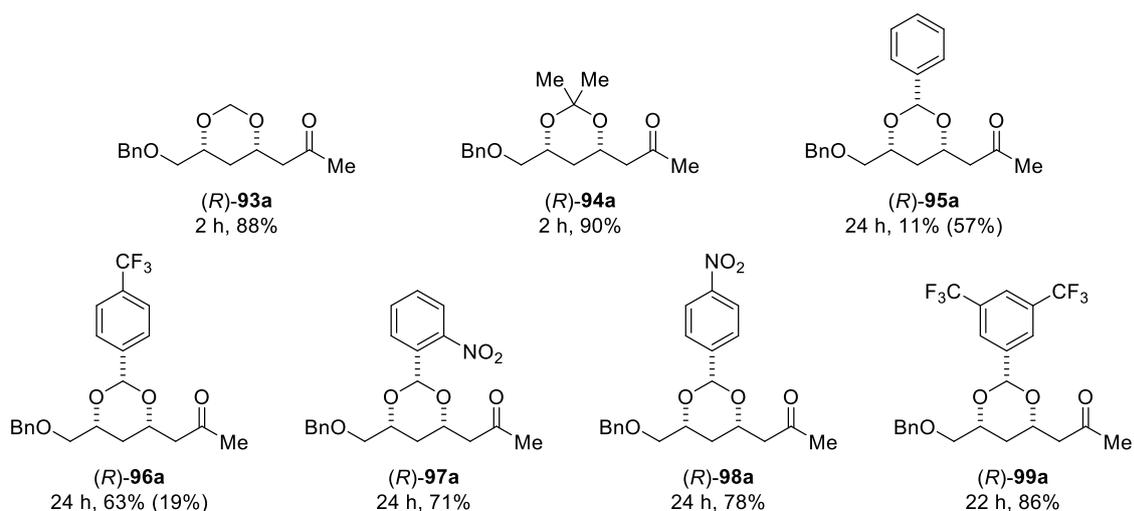
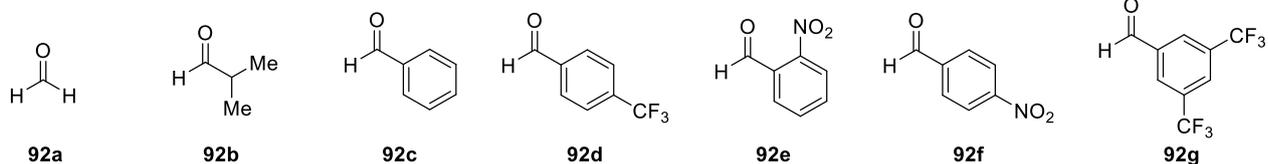
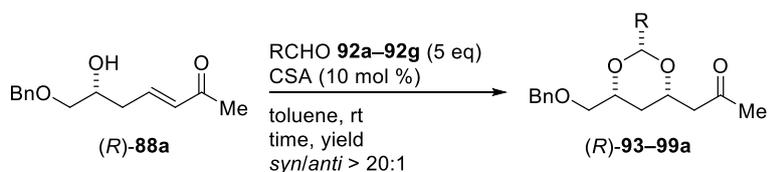


図 33. δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトンのヘミアセタール化/分子内 oxa-Michael 付加

合成した δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(**(R)-88a**)を原料とし、市販のアルデヒド **92a-g** と CSA を toluene 中、室温で供することでヘミアセタール化/oxa-Michael 付加の検討、およびアルデヒドの最適化を行った (図 33)。脂肪族アルデヒド **92a, b** では短時間で反応が進行し、対応する dioxane 誘導体を高収率かつ単一の立体異性体で与えた。一方、芳香族アルデヒドであるベンズアルデヒド **92c** を反応させたところ、反応開始から 24 h 経過時点でも原料が消失せず、dioxane 誘導体を 11%得て、原料回収 57%となった。そこで電子求引基を有する芳香族アルデヒドに着目し、**92d-g** を検討したところ、収率が改善し、中程度から高収率で単一の目的物を与えた。

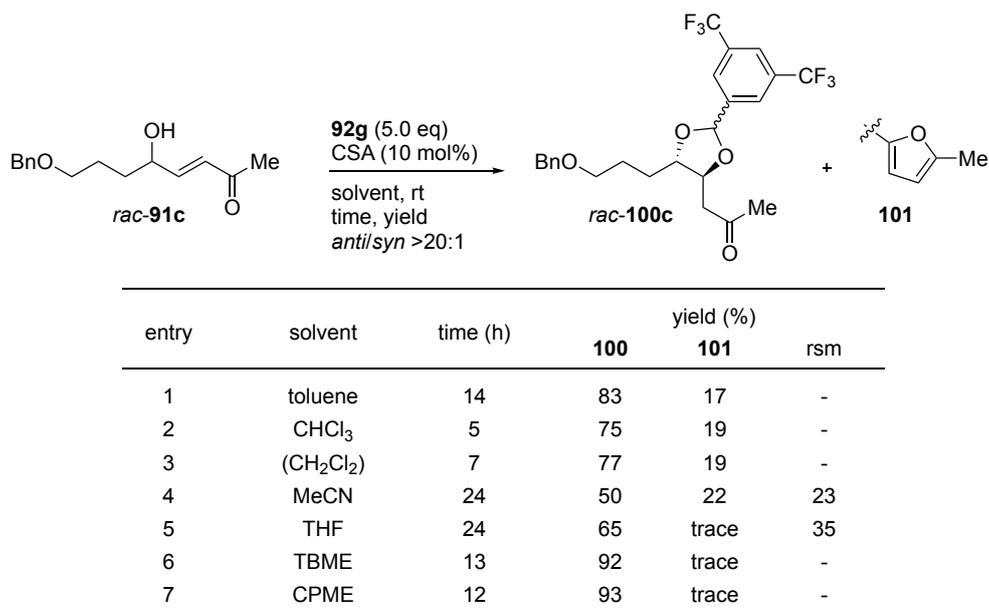


図 34. γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトンのヘミアセタール化/分子内 oxa-Michael 付加

次に 1,3-dioxolane の系について検討した (図34)。Entry 1 では、 γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac-91c* に対して 3,5-ビストリフルオロメチルベンズアルデヒドと CSA をトルエン中で反応させた。しかし、目的の 1,3-dioxolane *rac-100c* とともに、副生成物 2,5-二置換フラン誘導体 **101** が得られた。文献調査の結果、ブレンステッド酸による γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトンの異性化と続く脱水環化が考えられた (図 35)。そこで、いくつかの溶媒を検討したところ、ルイス塩基性の溶媒を用いると 2,5-フラン誘導体の副生を抑えられることが明らかになり、CPME を溶媒としたとき最も高収率で所望の dioxolane 誘導体を得たことから、最適条件として定めた。

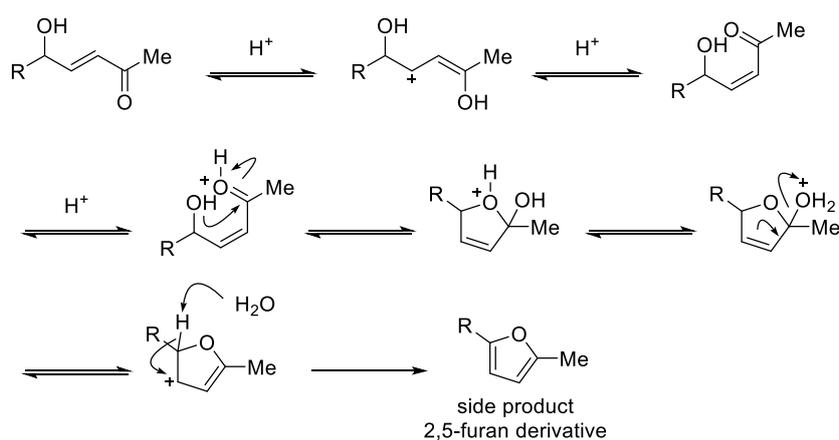
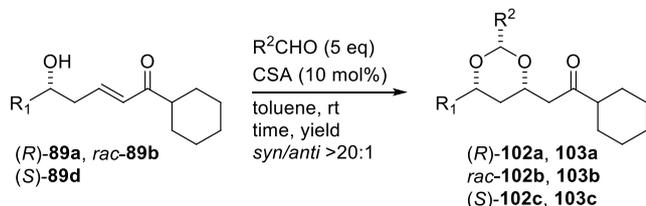
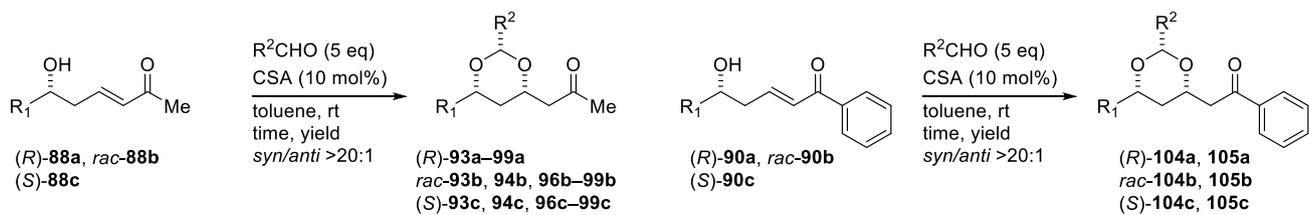


図 35. 2,5-二置換フラン誘導体の副生メカニズム

δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン、 γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトンそれぞれに対するヘミアセタール化/分子内 oxa-Michael 付加の最適条件を定めたため、基質適用範囲の検討および NOE 解析による生成物の立体配座解析を行った (図 36-39)。

図 36 より、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン **88-90** においては、置換基の種類、嵩高さに依存せず、目的の dioxane 誘導体を中程度から高収率で得た。また、得られた *rac*-**98b** に対して、NOE 解析を行い、*syn*-1,3-dioxane が立体選択的に得られていることを確認した (図 37)。

また、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和エステル、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和アルデヒドに対してヘミアセタール化/分子内 oxa-Michael 付加を試みたが、no reaction もしくは複雑化する結果であった¹⁹⁶。



a: R¹ =

b: R¹ =

c: R¹ =

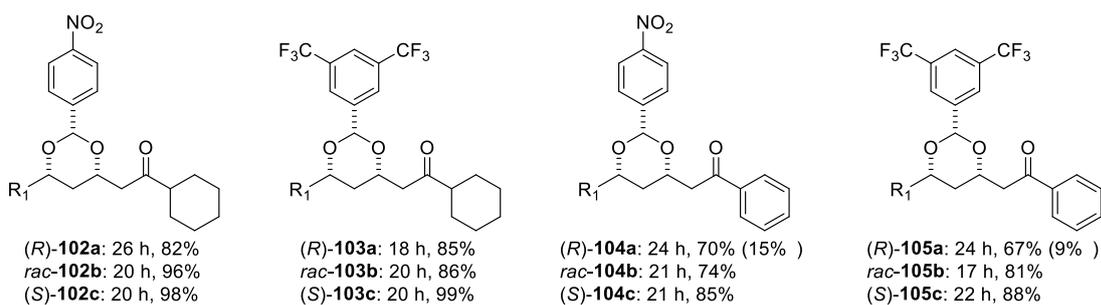
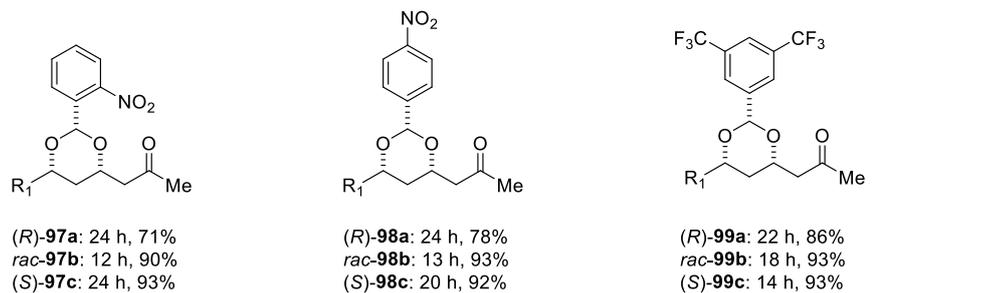
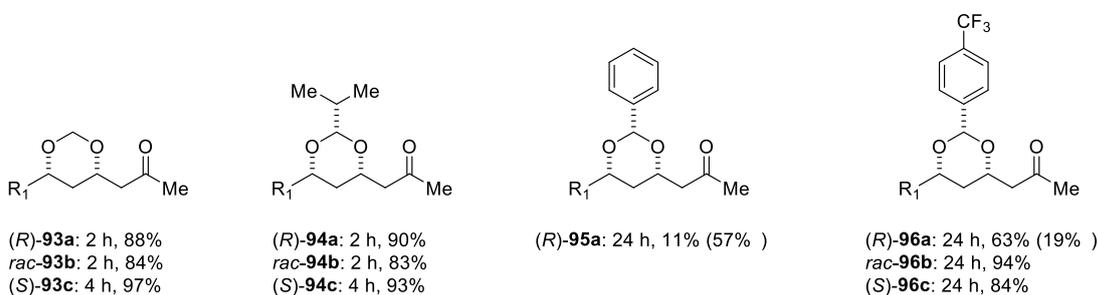


図 36. δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトンの基質適用範囲の検討

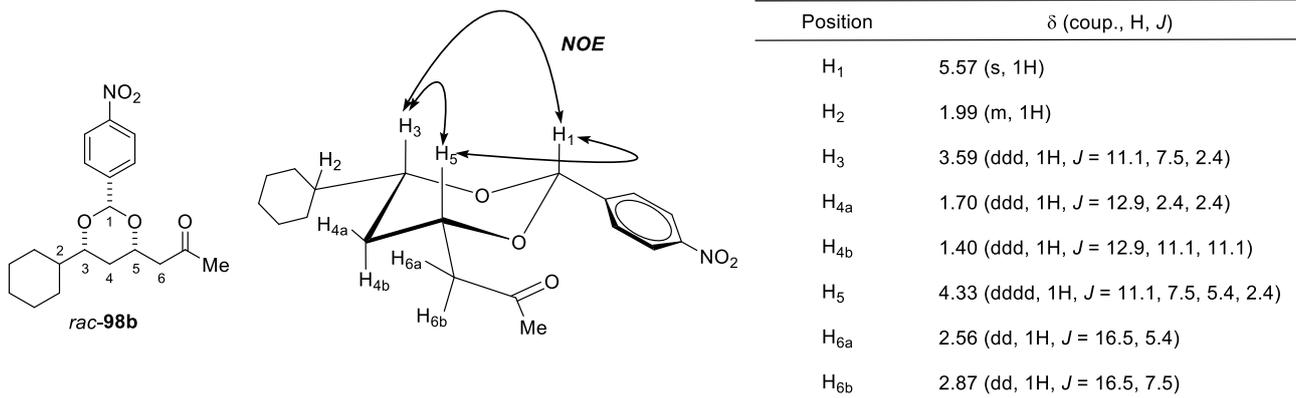
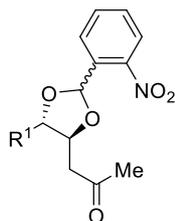
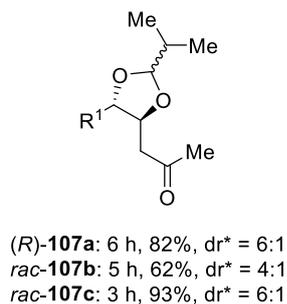
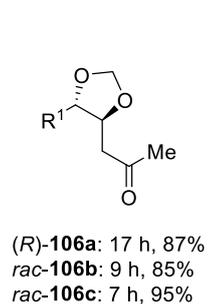
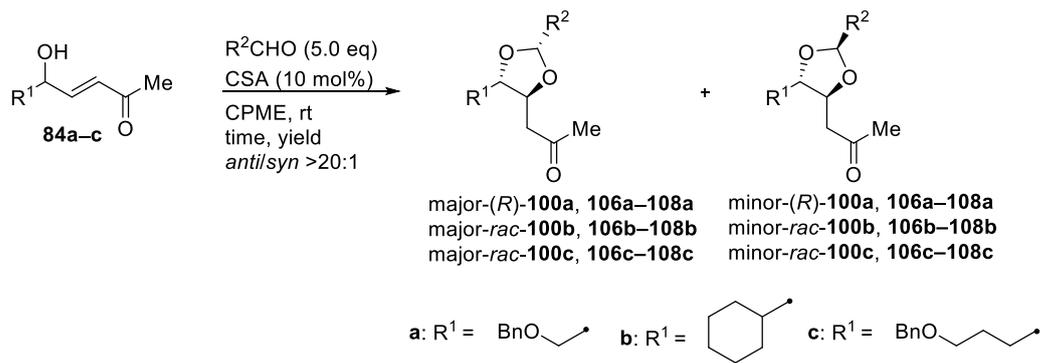
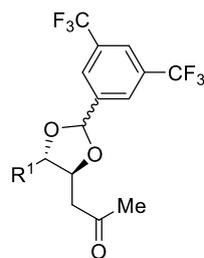


図 37. 生成物 *syn*-1,3-dioxane の立体配座解析

次に γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトンに対して、アルデヒド **92a, b, e, g** を反応させた結果、中程度から高収率で目的物を得た (図 38)。このとき、生成物はジアステレオマー混合物として得られていたため、ジアステレオマーをシリカゲルカラムで分離した後、NOE 解析によって立体配座解析を実施した (図 39)。NOE 解析の結果、得られているジアステレオマーはどちらも *anti*-1,3-dioxolane 体であり、アセタール炭素についてのジアステレオマーであることが明らかになった。この不斉中心は後の誘導で消失する。



(*R*)-**108a**: 24 h, 49%, *dr** = 3:1, *rsm* 29%
rac-**108b**: 24 h, 78%, *dr** = 2:1, *rsm* 7%
rac-**108c**: 24 h, 73%, *dr** = 2:1



(*R*)-**100a**: 24 h, 88%, *dr** = 5:1
rac-**100b**: 14 h, 85%, *dr** = 4:1
rac-**100c**: 12 h, 93%, *dr** = 3:1

* : アセタール炭素原子におけるジアステレオマー比 (major : minor)

図 38. γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトンの基質適用範囲の検討

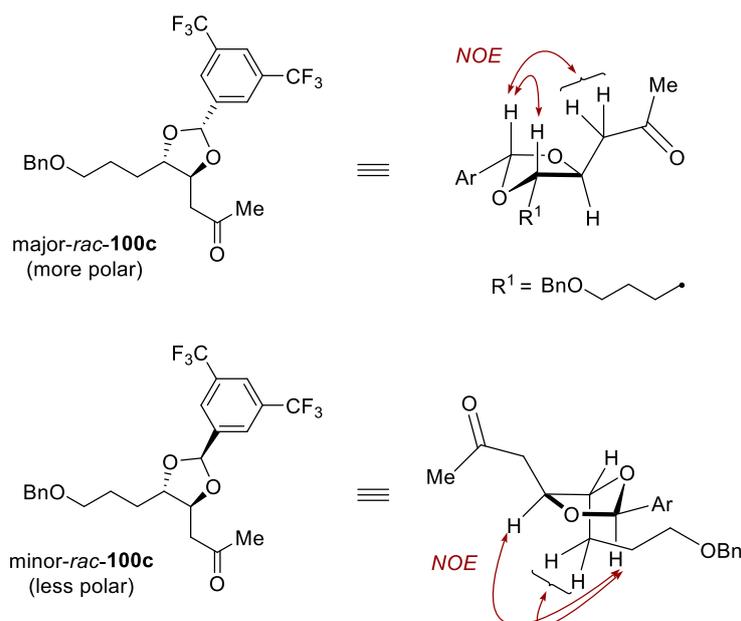


図 39. 生成物 *anti*-1,3-dioxolane の立体配座解析

2.1.5 タンデム反応の検討

前項までで各素反応の条件検討を終え、次にタンデム反応を試みた。本研究では、以下の method A, B のタンデム反応の検討を行った。

➤ method A (Sequential catalyses)

(ホモ) アリルアルコール、ビニルケトンが溶解した混合溶媒に対して、Ru 系メタセシス触媒を加えて攪拌し、薄層クロマトグラフィー (TLC) で原料アルコールの完全消失を確認する。その後、アルデヒドと酸触媒を反応系中に加える。(=one-pot 反応)

➤ method B (Cocatalysis)

反応開始時に (ホモ) アリルアルコール、ビニルケトン、アルデヒドの三成分が溶解した混合溶媒に対して、Ru 系メタセシス触媒と酸触媒を一挙に投入する。

第一にメチルビニルケトンを用いて、ホモアリルアルコールを用いた method A, B について検討した (図 40–42)。図 40 より、Ru-I を用いた method A は良好な収率かつ立体選択的に目的物を与えた。続いて、method B で用いる Ru 系メタセシス触媒の最適化を行った (図 41)。その結果、Ru-I を用いた場合よりも、触媒能の持続時間が長い Ru-II を用いた際、副生成物 *rac*-109b が抑制され、目的物が良好な収率で得られた。

Method A: Sequential catalyses

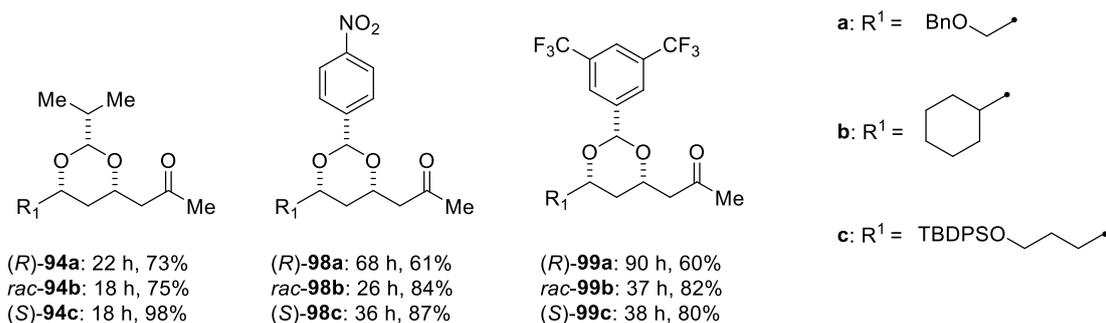
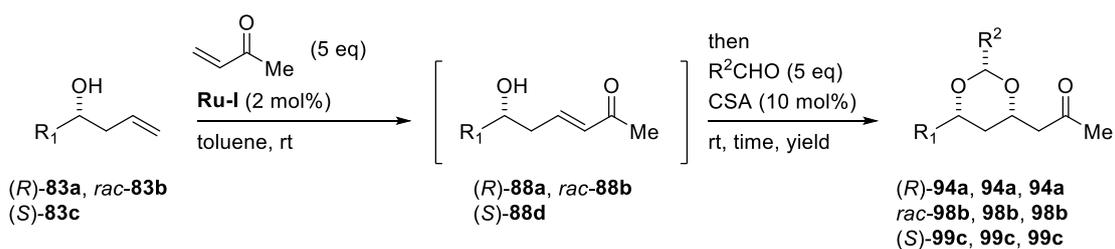
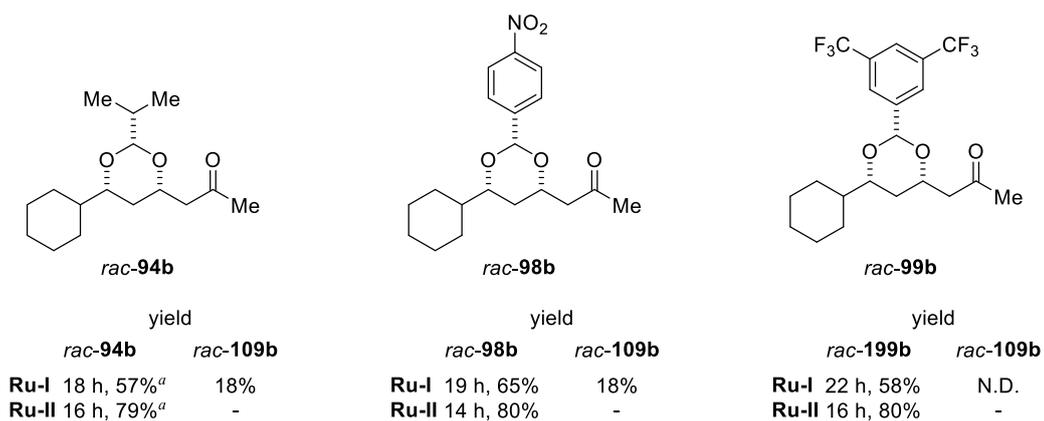
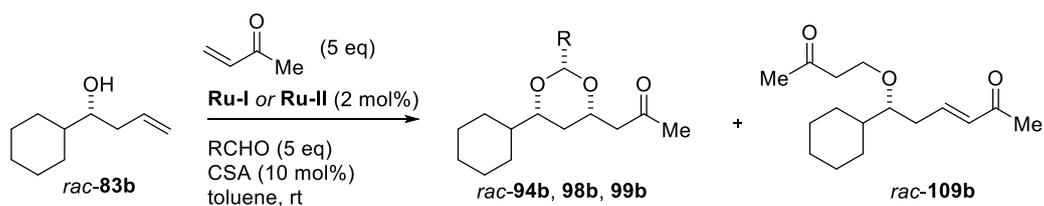


図 40. ホモアリルアルコール、メチルビニルケトンを原料とした method A



a : GPC 精製による単離収率

b : N.D. = not determined

図 41. method B における Ru 系メタセシス触媒の検討

図41の結果を受け、**Ru-II**を用いてmethod Bの基質適用範囲の検討を実施した(図42)。method Aと同様、目的の *syn*-1,3-dioxane 誘導体を立体選択的かつ高収率で与えた。また、method Bは中間体が生成したと同時に次工程が進行するため、短時間で目的物を与える点も優位であった。

Method B: Cocatalysis

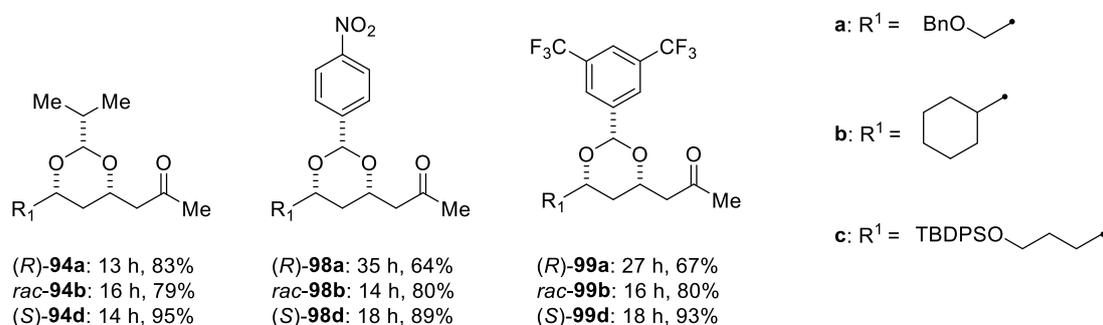
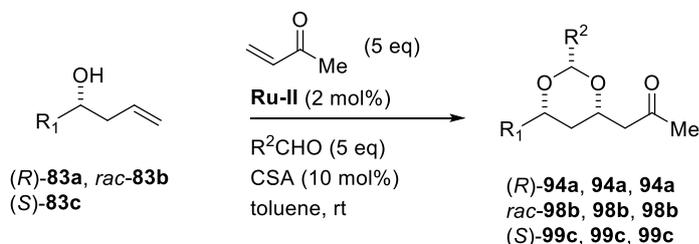


図42. ホモアリルアルコール、メチルビニルケトンを出発原料とした method B

次にシクロヘキシルビニルケトン(図43, 表1, 図44)、フェニルビニルケトンを用いてmethod A, Bを実施した(図45, 46)。まずシクロヘキシルビニルケトンを原料としたmethod Aを試みたところ、メチルビニルケトンと同様、良好な収率で目的物を与えた。

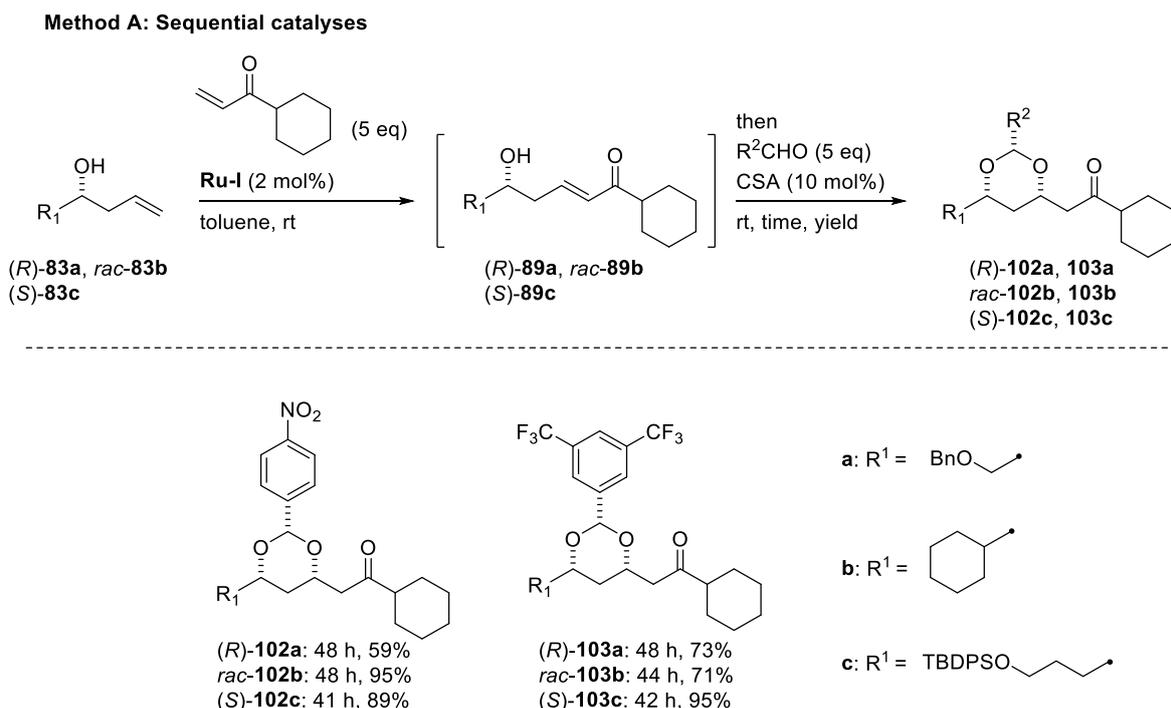
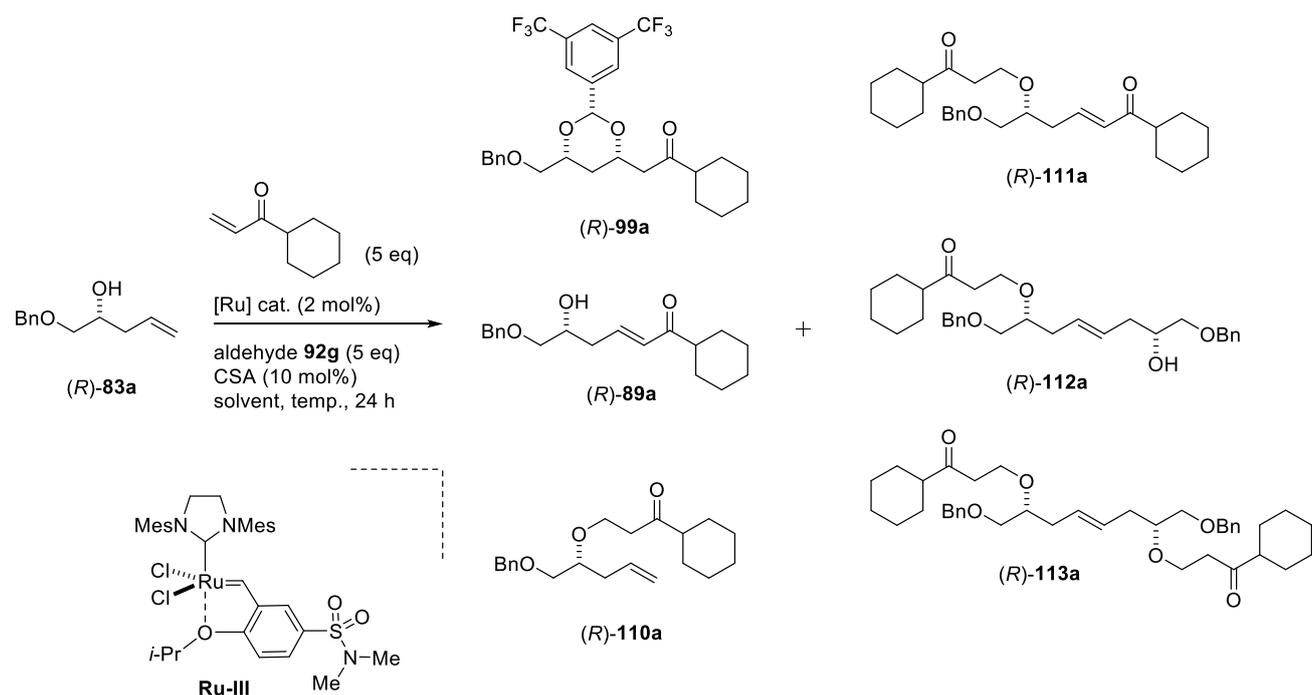


図 43. ホモアリルアルコール、シクロヘキシルビニルケトン为原料とした method A

次に method B の条件検討を実施した (表 1)。原料に(R)-83a を用いて、Ru-II を用いて method B を実施したところ、目的の(R)-99a は収率 42% に留まり、副生成物が 4 種得られた (entry 1)。本タンデム反応を構成するオレフィン交差メタセシス反応、ヘミアセタール化/分子内 oxa-Michael 付加は平衡反応であるため、反応条件の変化で平衡を制御することで改善できると考えた。Entry 2 では、Ru-II よりも配位子の解離が速いとされる Zhan catalyst-1B (Ru-III) を試したが、変化は乏しかった。そこで entry 3 で反応温度を高めた結果、副生成物が抑制され、目的の(R)-99a の収率が改善した。Entry 4 では、CH₂Cl₂ を溶媒として用いて収率の向上を期待したが、toluene 溶媒条件下を下回り、entries 5, 6 は溶媒のルイス塩基性により副生成物を抑制し、収率の向上が図れるかと期待したが、所望の反応の反応速度が遅くなったこと収率は低下した。

以上の検討から entry 3 の条件を最適条件として定め、基質適用範囲の検討を行った (図 44)。結果、シクロヘキシル基を有する *syn*-1,3-dioxane 誘導体を立体選択的かつ、中程度から高収率で得た。

表 1. ホモアリルアルコール、シクロヘキシルビニルケトンの method B の条件検討



entry	[Ru] cat.	solvent	temp. (°C)	yield (%)					
				99	89	110	111	112	113
1	Ru-II	toluene	rt	46	-	11	6	6	5
2	Ru-III	toluene	rt	37	-	23	N.D.	16	-
3	Ru-II	toluene	40	76	-	ca. 11	8	-	-
4	Ru-II	CH ₂ Cl ₂	40	47	16	N.D.	15	-	-
5	Ru-II	CPME	rt	34	46	-	-	-	-
6	Ru-II	CPME	50	50	28	-	8	-	-

N.D. = not determined.

Method B: Cocatalysis

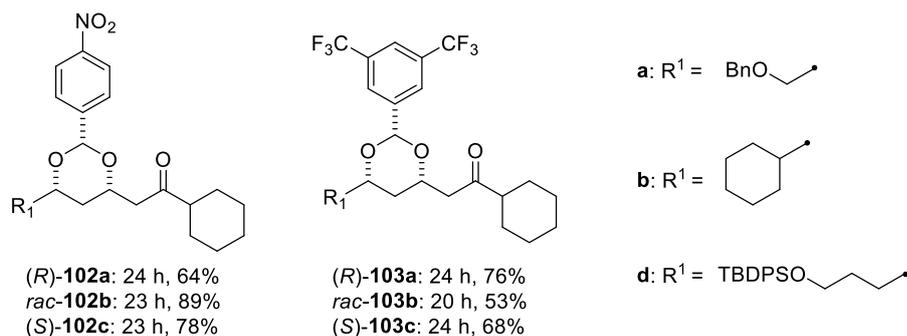
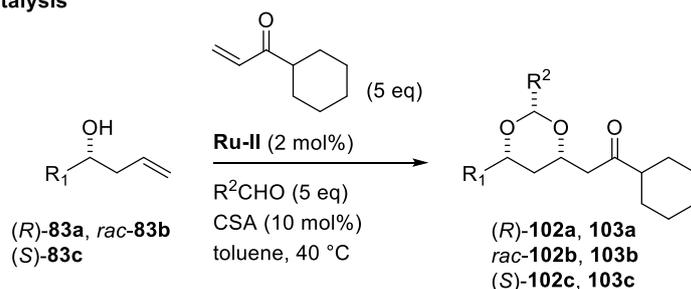


図 44. ホモアリルアルコール、シクロヘキシルビニルケトン为原料とした method B

続いて、フェニルビニルケトンを用いて、**Ru-II** を用いた method A を試みた。全ての場
 合で目的の *syn*-1,3-dioxane 立体選択的に与えたが、オレフィン交差メタセシス反応におけ
 るフェニルビニルケトンの低反応性から反応完結に時間を要し、低収率に留まる場合も見
 られた。

次に method B を試みた (図 46)。しかし低収率でしか目的物は得られなかった。原因は
 フェニルビニルケトンの電子の非局在化が考えられる。すなわち、オレフィン部位の電子
 密度の低下により、オレフィン交差メタセシス反応において低反応性を示し、原料 **83** や中
 間体 **90**、および生じる二量体との分子間 1,4-付加が促進されてしまうため副生成物が多く
 生じてしまう。以上の検討からフェニルビニルケトンは method B に適さない基質と判断し
 た。

Method A: Sequential catalyses

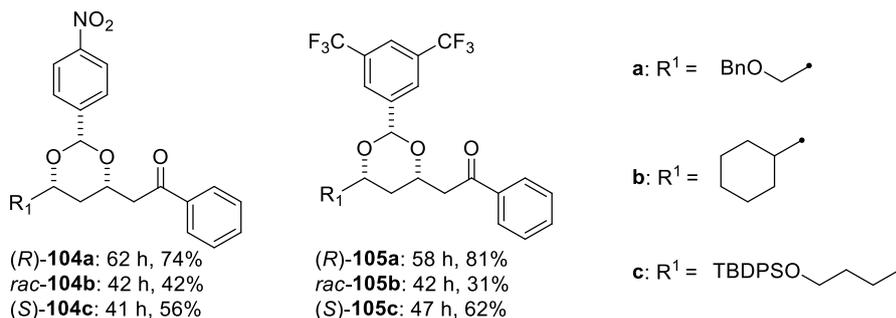
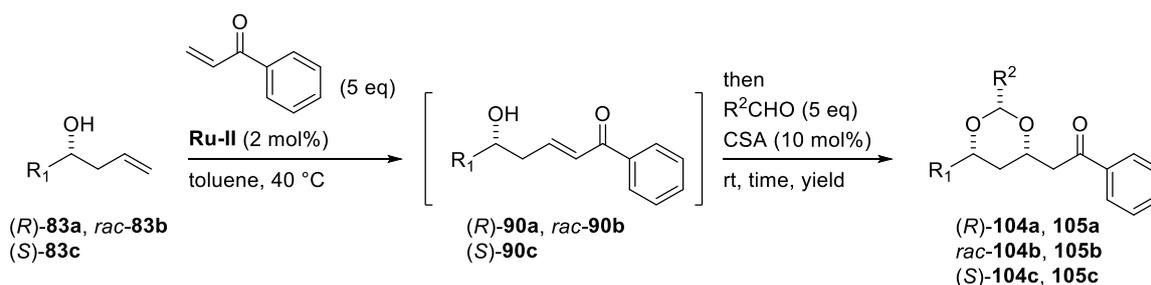
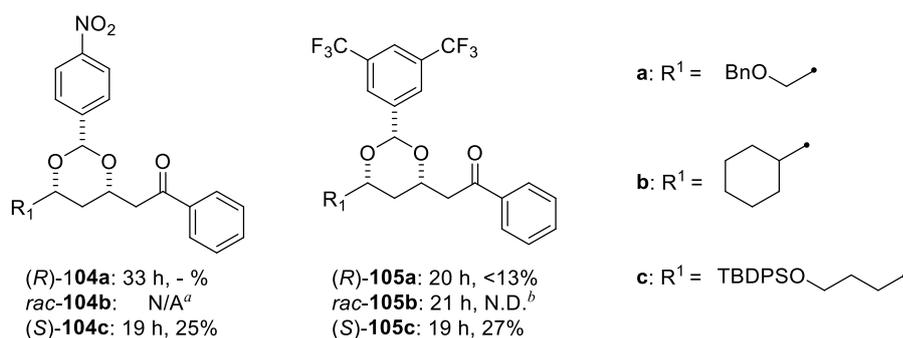
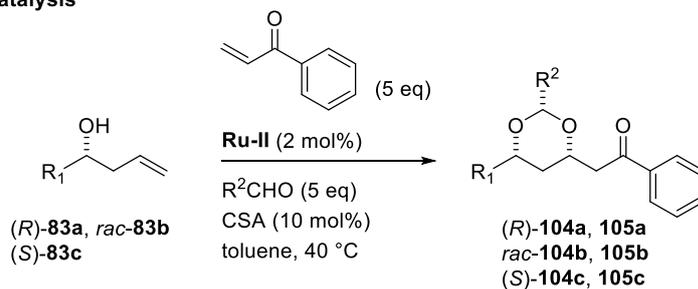


図 45. ホモアリルアルコール、フェニルビニルケトン为原料とした method A

Method B: Cocatalysis



a: N.A. = not attempted

b: N.D. = not determined

図 46. ホモアリルアルコール、フェニルビニルケトン为原料とした method B

ホモアリルアルコールの結果を受けて、アリルアルコール为原料とした method A, B を検討した。

アリルアルコールを原料とする method A では、2,5-二置換フラン誘導体の副生を抑えるべく、ヘミアセタール化/分子内 oxa-Michael 付加の段階で系中に CPME を加え、toluene/CPME (1:1)混合溶媒とした後、アルデヒドと酸を加える手順で反応を実施した。しかし、図中にデータを記載していないが、脂肪族アルデヒドよりも反応性が劣る芳香族アルデヒドを用いた際、2,5-二置換フラン誘導体が副生してしまったことを受けて、芳香族アルデヒドを用いる際はオレフィン交差メタセシスの段階から CPME 単一溶媒で反応を実施した。結果、(R)-108a の場合を除いて良好な収率で目的の 1,3-anti-dioxolane を得た (図 47)。

次にアルデヒド **92f, g** に絞って method B の検討を行った。method B では、method A の溶媒検討の結果を受けて、反応開始時から CPME のみを溶媒として反応を実施した。結果、高収率で目的物を与えた (図 48)。method A, B を比較すると、method B のほうが短時間で反応が完了したため、反応時間の観点から優位であった。

Method A: Sequential catalyses

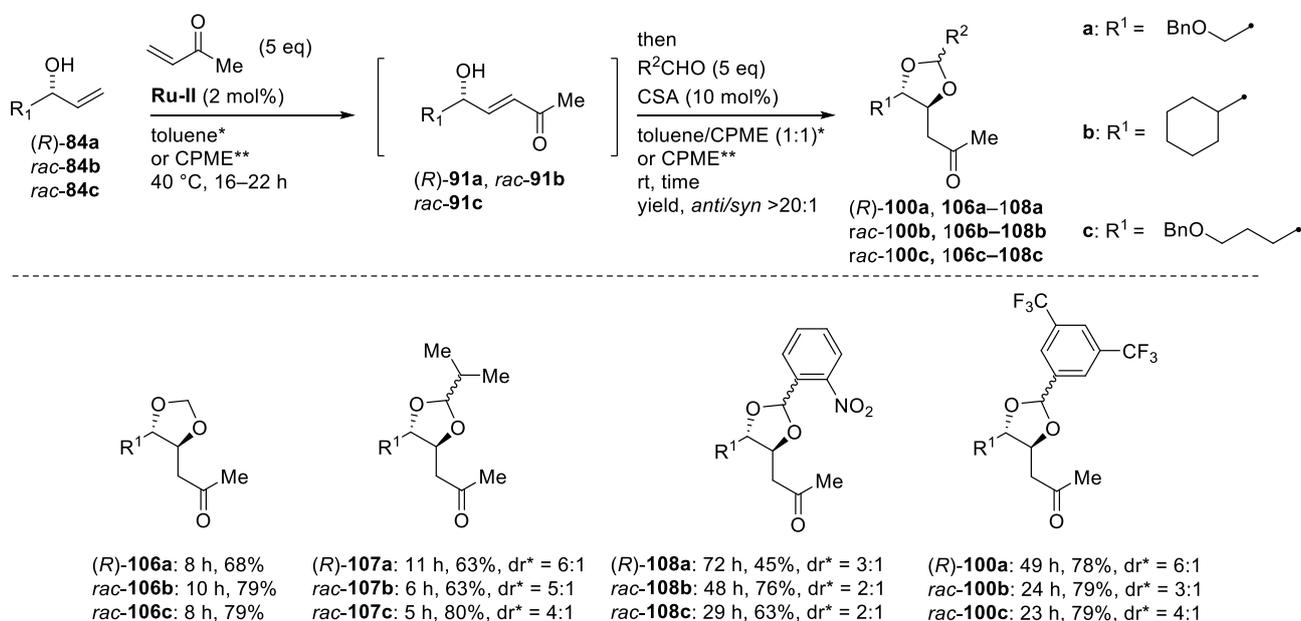
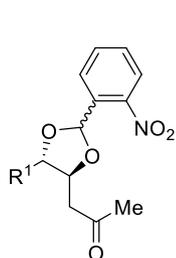
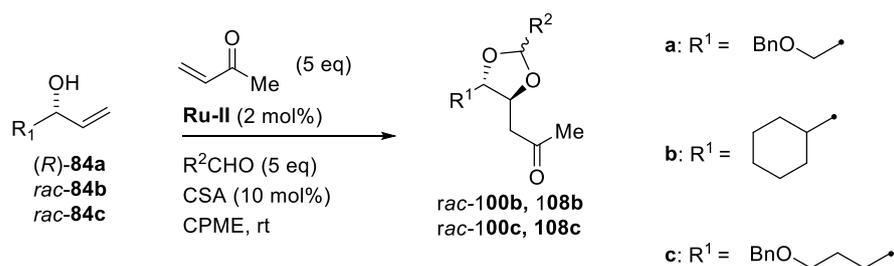
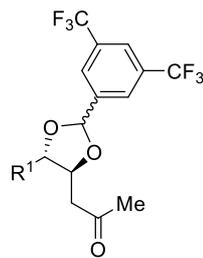


図 47. アリルアルコール、メチルビニルケトン为原料とした method A

Method B: Cocatalysis



rac-108b: 38 h, 75%, dr* = 2:1
rac-108c: 26 h, 66%, dr* = 2:1



rac-100b: 16 h, 77%, dr* = 3:1
rac-100c: 21 h, 86%, dr* = 4:1

図 48. アリルアルコール、メチルビニルケトン为原料とした method B

2.1.6 収束的ポリオール構造構築への応用

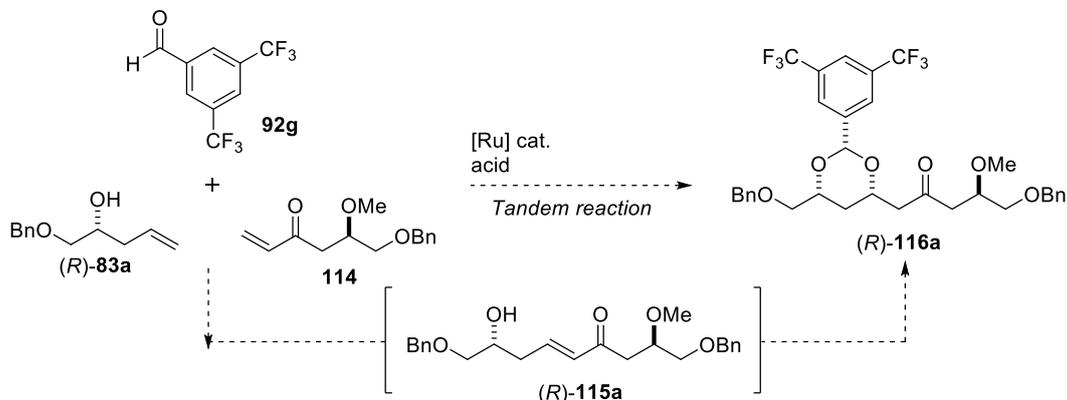
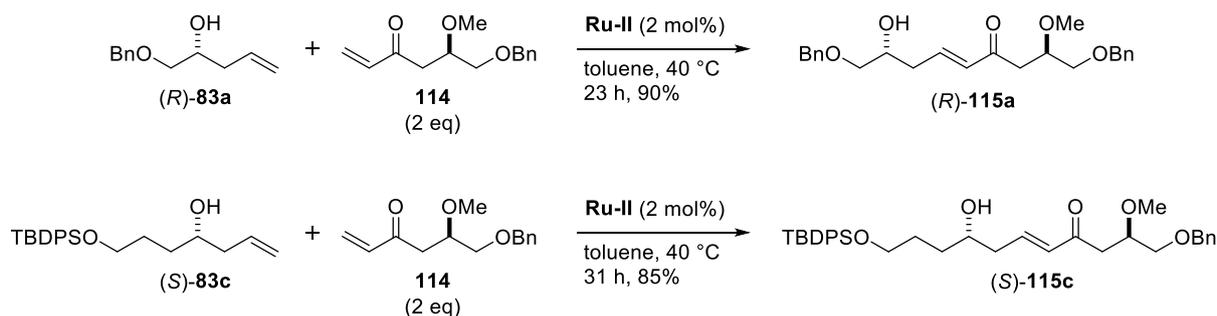


図 49. ポリオール鎖の収束的構築

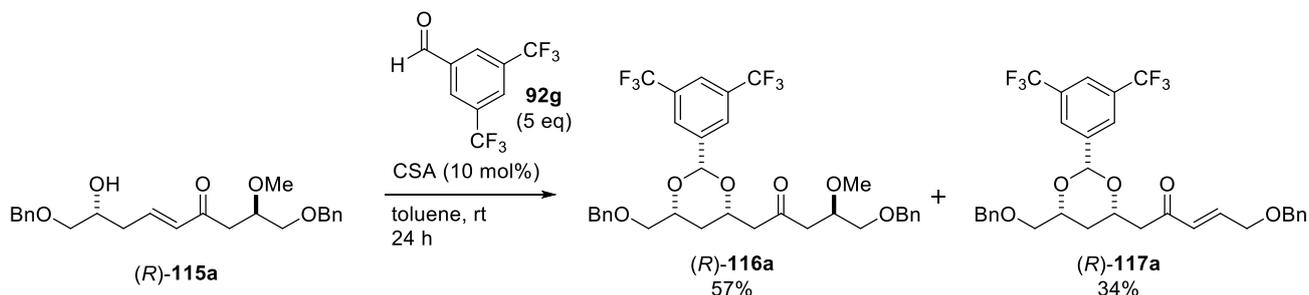
2.1.5 までの検討で、ビニルケトンにメチルビニルケトン、シクロヘキシルビニルケトン、フェニルビニルケトンを用いた場合、method A, B は有用であるとわかった。続いて、より複雑なビニルケトンを用いて、収束的にポリオール鎖を構築することを目指した。

まず各素反応の検討を行った。

Scheme 4. δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-**115a**, (*S*)-**115b** の合成



Scheme 5. へミアセタール化/分子内 oxa-Michael 付加 (toluene 中、CSA 条件)



市販試薬から 4 段階で合成したビニルケトン **114** を用いて、**Ru-II** を用いたオレフィン交差メタセシス反応を実施し、(*R*)-**115a**, (*S*)-**115b** を高収率で得た。次にこれまで最適条件としていた toluene 中、CSA の条件でへミアセタール化/分子内 oxa-Michael 付加を実施したところ、MeO 基が脱離した(*R*)-**117a** が副生したことを受け、酸触媒の検討を行った (表 2)。

Entry 1 は Scheme 5 の結果を示している。Entry 2 では反応溶媒を CPME としたが、改善しなかった。次に entries 3–5 で CSA よりも弱いブレンステッド酸を試したが、反応は進行せず、脱離体 **118a** のみが生成した。一方、entries 6, 7 では強酸である TfOH 1 mol%, 5 mol% を用いて反応を実施したところ、**116a** を 70%以上の収率で得た。しかし触媒量は収率にほぼ影響を与えなかった。

Entries 8–14 は金錯体と銀錯体の配位子交換¹⁹⁷で生じる柔らかいLewis酸の一価のカチオン性金錯体で検討を行った。一価のカチオン性金錯体の反応性はカウンターアニオンに依存し、カウンターアニオンの共役酸の酸性が強いほど一価のカチオン性金錯体の反応性が高くなる。よって、 $\text{AgSbF}_6 > \text{AgOTf} > \text{AgBF}_4$ の順に一価のカチオン性金錯体の反応性は高い。Entries 8, 9 では良好な収率で目的の **116a** が得られたが、わずかに entry 9 の収率が高い結果となったので、 $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)/\text{AgOTf}$ の組み合わせを最適とした。一方、 AgBF_4 を用いた場合は 21%に留まったが、MeO 基の脱離は生じなかった。また、 $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ および AgOTf それぞれの単体のみで試したが、反応は進行しなかった (Entries 11, 12)。

ここで、銀錯体が系中の微量の水分で加水分解されると酸が生じ、反応が進行する可能性を検証した。まず entry 13 にて MS 4Å を添加すると、プロトンが回収されたためか、反応が進行しなかった。Entry 14 では銀錯体の添加を必要としない $[\text{AuNTf}_2(\text{PPh}_3)]_2 \cdot \text{toluene}$ を

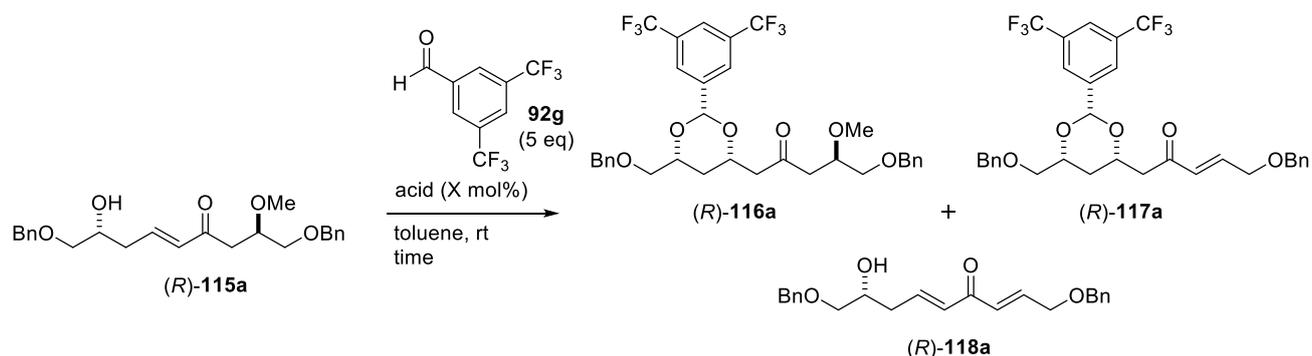
試したが、反応は進行しなかった。しかし、entries 15, 16のようにブレンステッド酸を添加すると反応が進行し、より pKa 値が小さい TfOH を用いると反応が加速した。この結果より、本反応は一価のカチオン性金錯体のみでは反応が進行せず、プロトンが必要である可能性が示唆された。

次に entry 17-22 では、銀の効果を検討した。先行研究によれば、銀塩が直接もしくは間接的に反応を加速する効果があると報告されている¹⁹⁷ため、配位子交換の影響を実質無視できる金錯体、銀錯体の組み合わせを試した (entry 17)。すると金錯体単体の entry 14とは異なり、反応が進行して収率 58%で目的物を与えた。また Entry 18は系中に AgClが生じると考えられる条件を試したが、entry 17と同様の結果となった。さらに entry 19ではカウンターアニオンの共役酸の pKa 値が高い AgOTfで反応を実施したが、若干収率が低下した。続いて、Entry 20では AgNTf₂のみで反応を実施したところ、entry 17, 19と同様の収率で目的物を与えた。しかし AgNTf₂は単体でルイス酸として働く可能性もある。さらに AgNTf₂の加水分解で生じる HNTf₂を用いた場合、触媒量 10 mol%とすると反応が進行したことため、ルイス酸、ブレンステッド酸どちらの役割として働いたか明確にはわからなかった。

以上の結果より、金錯体に対してブレンステッド酸を添加すると反応が進行することが立証されたが、銀塩の効果을 断定するには至らなかった。

最後に entry 23, 24では、P. A. Evans, 林らが用いているビスマス塩で検討を行った。その結果、いずれの条件も短時間で反応が進行し、良好な収率で目的物 **116a** を与えた。

表 2. (R)-115a を用いたヘミアセタール化/分子内 oxa-Michael 付加における酸触媒の検討



entry	acid (mol %)	time (h)	yield (%)			rsm
			116a	117a	118a	
1	CSA (10)	24	57	34	-	-
2 ^a	CSA (10)	84	50	34	-	-
3	ClCH ₂ COOH (10)	24	-	-	-	96
4	Cl ₃ CCOOH (10)	24	-	-	5	94
5	CF ₃ COOH (10)	24	-	-	7	91
6	TfOH (1)	24	70	10	-	7
7	TfOH (5)	10	74	13	-	-
8	AuCl(PPh ₃)/AgSbF ₆ (10)	12	65	10	-	-
9	AuCl(PPh ₃)/AgOTf (10)	12	71	7	-	-
10	AuCl(PPh ₃)/AgBF ₄ (10)	12	21	-	-	78
11	AuCl(PPh ₃) (10)	12	-	-	-	99
12	AgOTf (10)	12	-	-	-	96
13	AuCl(PPh ₃)/AgOTf (10) MS 4Å (100 wt%)	12	-	-	-	97
14	[AuNTf ₂ (PPh ₃) ₂ ·toluene (5)	12	-	-	-	93
15	[AuNTf ₂ (PPh ₃) ₂ ·toluene (5) TFA (3)	12	23	4	7	61
16	[AuNTf ₂ (PPh ₃) ₂ ·toluene (5) TfOH (1)	12	49	11	-	29
17	[AuNTf ₂ (PPh ₃) ₂ ·toluene (5)/AgNTf ₂ (10)	12	58	15	7	20
18	AuCl(PPh ₃)/AgNTf ₂ (10)	12	58	15	6	12
19	[AuNTf ₂ (PPh ₃) ₂ ·toluene (5)/AgOTf (10)	12	36	6	5	34
20	AgNTf ₂ (10)	12	54	14	8	13
21	HNTf ₂ (1)	24	trace	trace	11	63
22	HNTf ₂ (10)	12	52	25	-	-
23	Bi(OTf) ₃ (10)	4	67	15	-	-
24	Bi(OTf) ₃ (10)/NaClO ₄ (1.0 eq)	3.5	64	13	-	-

a : 反応溶媒 CPM

Scheme 6. AuCl(PPh₃)/AgOTf を酸触媒とした method A

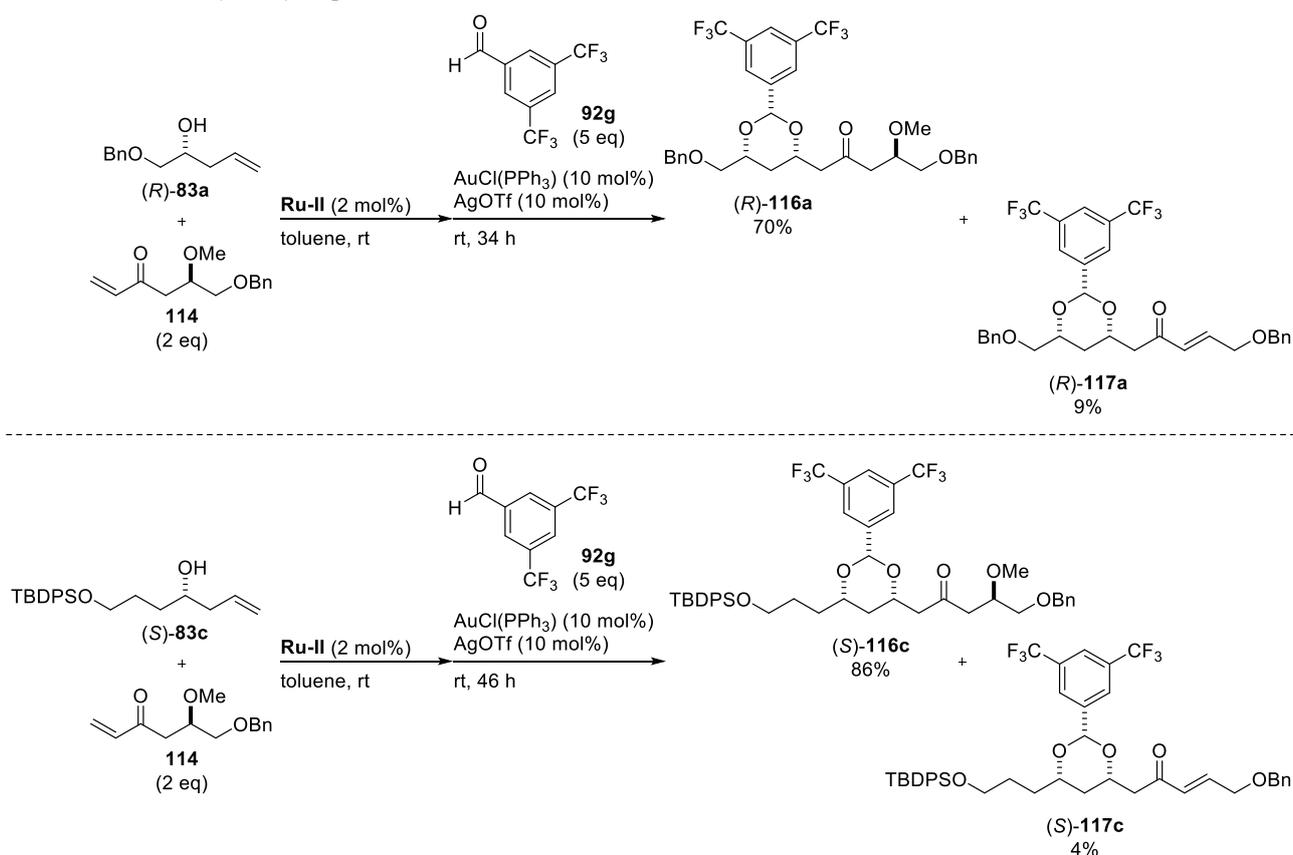
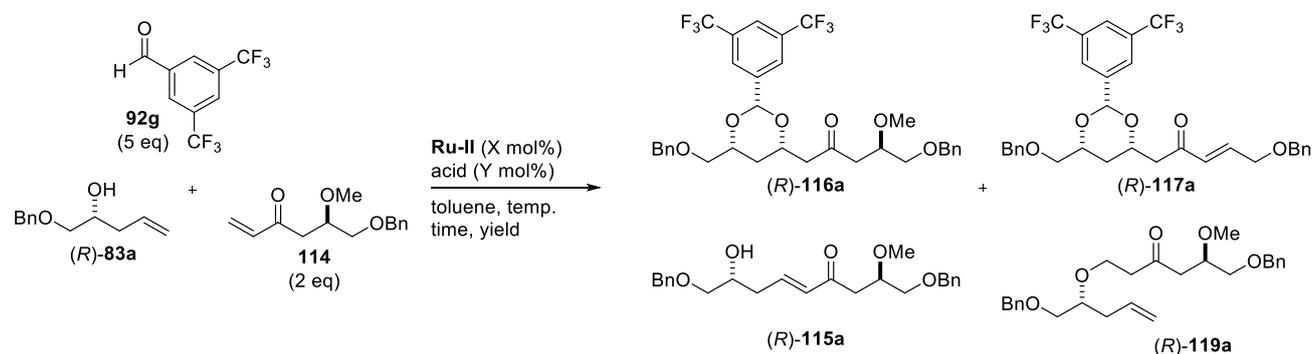


表 2 の検討結果を受け、良い結果を示した TfOH, AuCl(PPh₃)/AgOTf, Bi(OTf)₃, Bi(OTf)₃/NaClO₂ の触媒、もしくは組み合わせを用いた method A, B を実施することとした。Scheme 6 では、**Ru-II**, AuCl(PPh₃)/AgOTf を用いて method A を実施したところ (R)-83a, (S)-83c どちらの場合も高収率で目的物を与えた。

次に method B の検討を実施した (表 3)。Entries 1–6 では **Ru-II** と TfOH の組み合わせを試したが、Ru 系メタセシス触媒の触媒量がブレンステッド酸の触媒量を上回る entries 1, 2 では中間体 **115a** のみが得られた。一方、TfOH の量を増やしたところ、収率が改善した (entries 3, 4)。ここで、**Ru-II**、TfOH の比率が 2:3 のほうが適しているという知見を得た (entry 3)。Entry 5 では、**Ru-II**、TfOH の比率を 2:3 のまま絶対量を増やしたところ収率が改善し、57% で目的物を得た。また、**Ru-II**、TfOH の比率を 1:1 とした場合も、同様の収率で目的物を与えた。

次にルイス酸で検討を行った (entries 7–12)。Entries 7, 8 では entries 5, 6 と同程度の収率で目的物を与えたが、原料のアルコールが残存した。そこで反応温度を高める (entry 9)、Ru 系メタセシス触媒の量を増やす (entry 10) などを試したが、ヘミアセタール化/分子内 oxa-Michael 付加が進行しにくくなる、もしくは収率が低下した。最後にビスマス塩を試したが、メタセシス反応すら進行しなくなったことから、ビスマス塩は method B に適さないことが明らかになった。

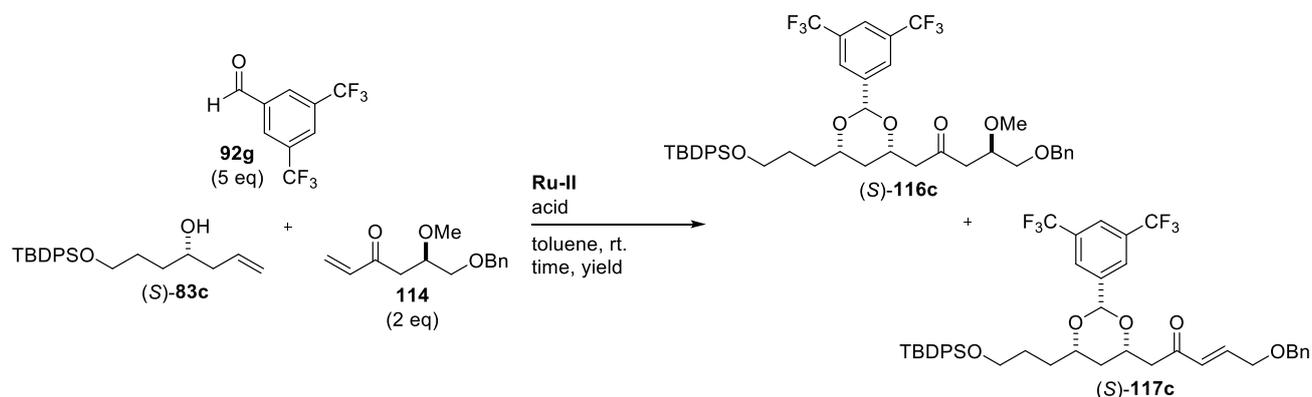
表 3. (R)-**83a** を原料とした method B の検討



Entry	Acid (mol %)	Ru-II (mol%)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)				rsm
					116	117	115	119	
1	TfOH (1)	2	rt	24	-	-	59	-	15
2	TfOH (1)	2	40	24	7	-	50	-	15
3	TfOH (3)	2	rt	24	36	6	6	-	23
4	TfOH (5)	2	rt	17	29	4	-	-	N.D.
5	TfOH (9)	6	rt	14	57	5	-	-	8
6	TfOH (9)	9	rt	12	57	10	-	-	4
7	AuCl(PPh ₃)/AgOTf (10)	2	rt	24	57	6	-	-	16
8	AuCl(PPh ₃)/AgOTf (10)	5	rt	24	55	6	-	-	15
9	AuCl(PPh ₃)/AgOTf (10)	5	40	21	49	13	-	-	6
10	AuCl(PPh ₃)/AgOTf (10)	10	rt	24	19	-	65	-	5
11	Bi(OTf) ₃ (10 mol%) NaClO ₄ (1.0 eq)	2	rt	24	-	-	-	26	33
12	Bi(OTf) ₃ (10 mol%)	2	rt	24	-	-	-	14	33

N.D. = not determined.

表 4. (S)-**83c** を原料とした method B の検討



Entry	Acid (mol %)	Ru-II (mol %)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)		
					116	117	rsm
1	TfOH (9)	6	rt	20	45	< 5	11
2	AuCl(PPh ₃)/AgOTf (10)	2	rt	33	34	1	14

(S)-**83c** を原料とし、表 3 で検討を行った entries 5, 7 の条件にて method B を実施した。その結果、中程度の収率で(S)-**116c** を得た。収率が低く留まった詳細な理由は不明だが、¹H NMR から TBDPS 基が外れたと推定される構造不明物が見られたことから、反応系中の酸性が強すぎたことが疑われる結果となった。

以上の検討から酸触媒の最適化および触媒量の検討を行うことで副反応を抑制し、ポリオール構造を収率よく構築することができた。また同時に本反応は 2 つのフラグメントを連結しながらポリオール構造を構築する収束的な合成を実現することができた。さらに用いる酸触媒の種類や Ru 系メタセシス触媒とのモル比によっては共触媒作用が働かないという知見を得た。

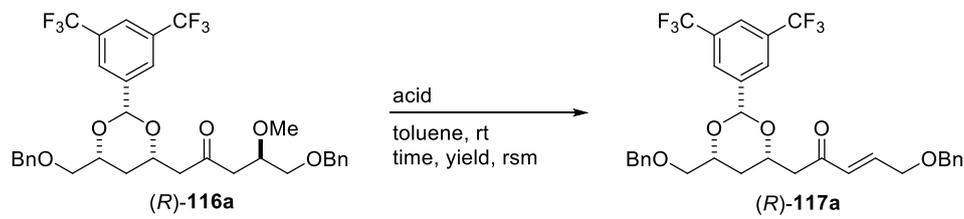
最後に生成物の安定性評価を行い、MeO 基の脱離がタンデム反応のどの段階で起こるのかを検討した (表 5)。それぞれの entry の反応時間は表 3 における各反応時間と一致させている。

表 3 より、CSA (entry 1) と TfOH (entries 6, 7) の検討結果に大きな差があった。しかし、生成物 **116a** を再度反応条件に付した場合、副生成物 **117a** の収率がほとんど変化なかった (entry 1, 2)。すなわち、系中において dioxane 骨格が形成された後は CSA, TfOH で差がなく、主に中間体 **115a** の MeO 基が脱離している可能性が示唆された。

この結果は、酸の反応性および活性化箇所の違いで理解できる。すなわち、TfOH のような強酸を用いると、**115a** から素早く **116a** が生じるため副生成物の生成量が少ない。一方で CSA, TFA などの TfOH よりも比較的弱い酸を用いるとヘミアセタール化/分子内 oxa-Michael 付加の反応速度が遅くなってしまうため、MeO 基の脱離が進行して **118a** が生成した後、アルデヒドと反応して **117a** が副生する可能性が示唆された。また柔らかい酸である一価のカ

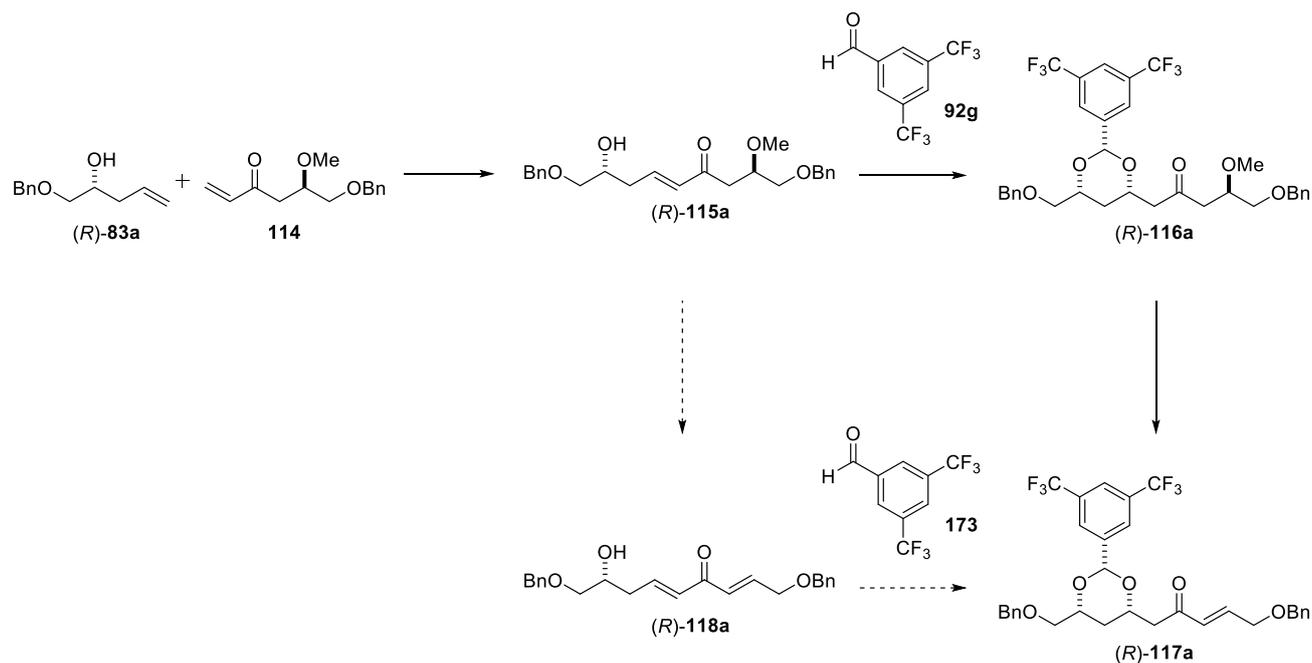
チオン性金錯体はさらに **117a** の生成量が少なかった (entry 3)。一価のカチオン性金錯体はアルキンやオレフィンを好んで活性化する性質があるため、**115a** のヘミアセタール化/分子内 oxa-Michael 付加の反応速度が速いだけでなく、酸が活性化する部位が異なることで MeO 基の脱離が生じない一因であると示唆された。

表 5. (*R*)-**116a** の安定性評価



Entry	Acid (mol %)	Time (h)	Yield 117a (%)	Rsm (%)
1	CSA (10)	24	14	84
2	TfOH (5)	10	12	80
3	AuCl(PPh ₃)/AgOTf (10)	12	4	92

Scheme 7. 本系の副生成物生成における予想メカニズム



2.1.7 ポリオール構造への誘導化

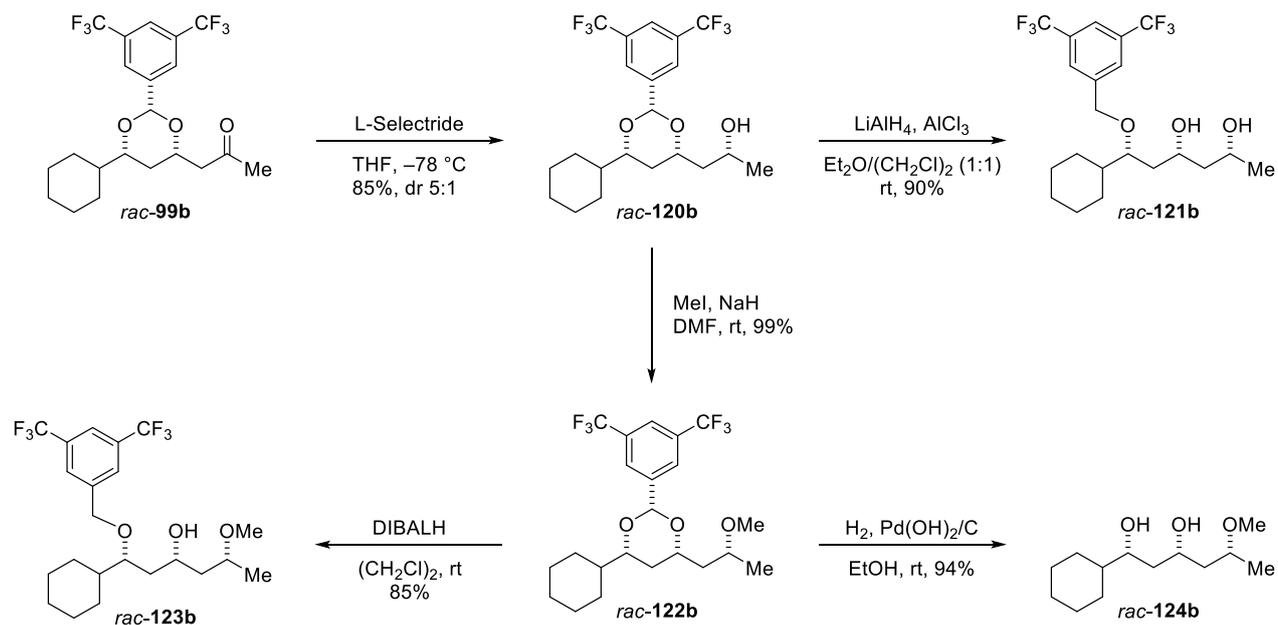
本タンデム反応で得られる *syn*-1,3-dioxanes, *anti*-1,3-dioxolane の誘導化によるポリオール構造の構築を検討した。

図 50a では、3,5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジリデンアセタール部位を有する *rac*-**99b** の誘導化を検討した。*rac*-**99b** のカルボニル基を隣接する dioxane 環の酸素原子による不斉誘起により立体選択的に還元し、アルコール *rac*-**120b** を良好な収率で得た。次に *rac*-**120b** に対し、系中で AlH_3 を発生させる条件に付すとアセタール部位の位置選択的な還元的開裂が生じ、ジオール *rac*-**121b** を得た。本還元的開裂反応の位置選択性は OH 基が持つ酸素原子にアルミニウム試薬が誘起されたことによって生じたと予想される。また開環の位置選択性は、ジオール *rac*-**121b** に対して 2,2-ジメトキシプロパンを反応させ、アセトニドへと誘導することで確認した。続いて、アルコール *rac*-**120b** に対してメチルエーテル化を行い、*rac*-**122b** とした後、DIBALH 還元を実施すると先と同様の還元的開裂によりアルコール *rac*-**123b** を得た。開裂の位置選択性は、アルコール *rac*-**123b** の水酸基のアセチル化と二次元 NMR 測定によって確認した。最後に *rac*-**122b** のアセタール部位は加水素分解によって完全に除去され、ジオール *rac*-**124b** を得た。

また、*p*-ニトロベンジリデンアセタール部位を有する *rac*-**98b** でも同様の 2 段階の変換を行うことでメチルエーテル体 *rac*-**126b** とした (図 50b)。*rac*-**126b** に対し、酢酸水溶液中で亜鉛を作用させることで、 NO_2 基の還元を伴うアセタール部位の除去により、ジオール *rac*-**124b** へ変換可能であった。本亜鉛/酢酸条件は、加水素分解では共存不可な不飽和結合や官能基との共存を可能とする。

以上の検討より、本タンデム反応の生成物は、水酸基を完全に区別しながら誘導化を行うことができ、かつアセタール部位の選択的除去が可能であると示した。また *anti*-1,3-dioxolane 誘導体 *major-rac*-**100c** を原料とし、同様の変換が可能であるか確認した (図 51)。

a) *syn*-1,3-dioxane (3,5-Bis(trifluoromethyl) benzylidene acetal)



b) *syn*-1,3-dioxane (*p*-Nitro benzylidene acetal)

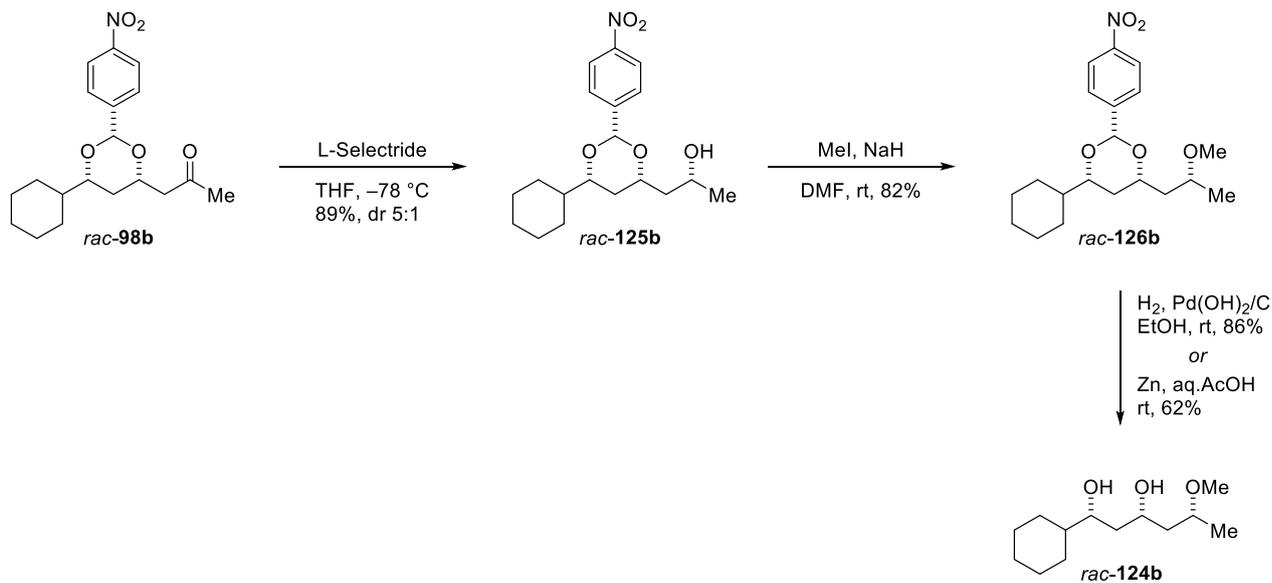


図 50. 本タンデム反応の生成物を用いた誘導化 (*syn*-1,3-dioxane の場合)

anti-1,3-dioxolane (3,5-Bis(trifluoromethyl) benzylidene acetal)

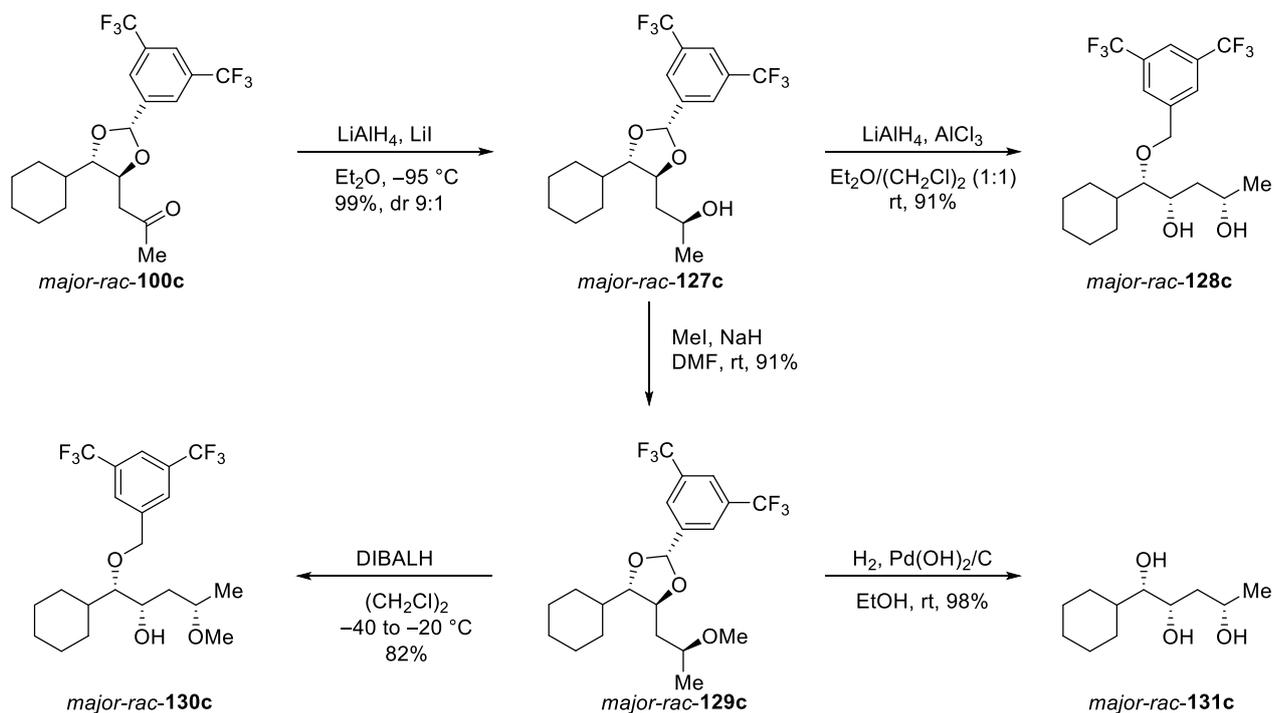


図 51. 本タンデム反応の生成物を用いた誘導化 (*anti*-1,3-dioxolane の場合)

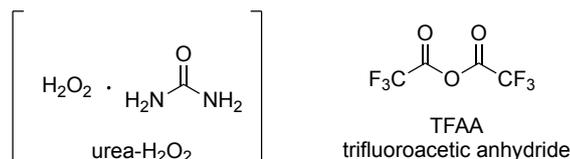
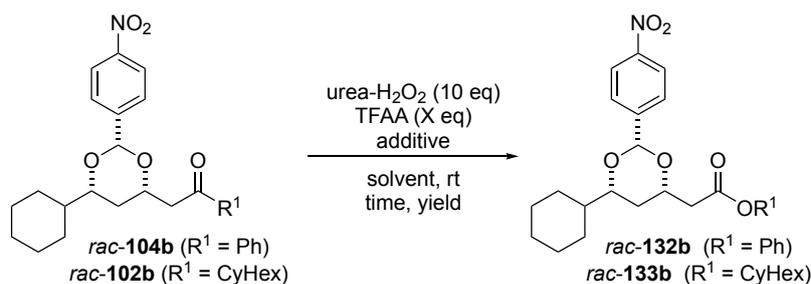
本タンデム反応の生成物は必ずケトン部位を持つ。しかし、ケトン部位はアルデヒドやエステルよりも後の増炭が容易でない。そのためエステルへの容易な変換を目論見、Baeyer–Villiger 酸化による位置選択的酸素原子の挿入¹⁹⁸を検討した (表 6)。

反応条件としては、トリフルオロ過酢酸を系中で安全に発生させる Heaney らの条件¹⁹⁹を採用した。第一にフェニルケトン部位を有する *rac-104b* を検討基質とした。Entries 1,2 は添加剤にリン酸二水素ナトリウムを用いた福山らの条件²⁰⁰を採用したが反応が進行しきらなかった。Entry 3 では添加剤なしで実施したところ、95%で目的物を得た。

しかし、フェニルビニルケトンがタンデム反応に不向きであると明らかになったことから (2.1.5)、シクロヘキシル基を有する *rac-102b* で同様に反応を実施した。*rac-102b* では短い反応時間で反応を完結させることにより、高収率で対応するエステルを得られた (entries 4, 5)。このとき、 TfOH もしくは $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 共存下、*m*-CPBA で同様の変換を行う、小槻らの条件²⁰¹も試したが低収率であった。

次に最適化した条件で、基質適用範囲の検討 (図 52) を行った結果、中程度から良好な収率でエステルへの変換が可能であった。これにより、ケトン部位を増炭、返還が容易なアルデヒド、アルコール、カルボン酸いずれにも誘導でき、天然物や医薬品への適用が期待できる。

表 6. Baeyer–Villiger 酸化の反応条件最適化



entry	R^1	TFAA (eq)	additive (eq)	solvent (M)	time (h)	yield (%)	rsm (%)
1	Ph	3.2	Na_2HPO_4 (6.0)	CH_2Cl_2 (0.014)	22	16	84
2	Ph	3.2	Na_2HPO_4 (6.0)	CH_2Cl_2 (0.050)	7	8	88
3	Ph	3.2	-	$(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (0.16)	22	95	4
4	CyHex	10	-	$(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (0.16)	24	54	-
5	CyHex	10	-	$(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (0.16)	3	82	-

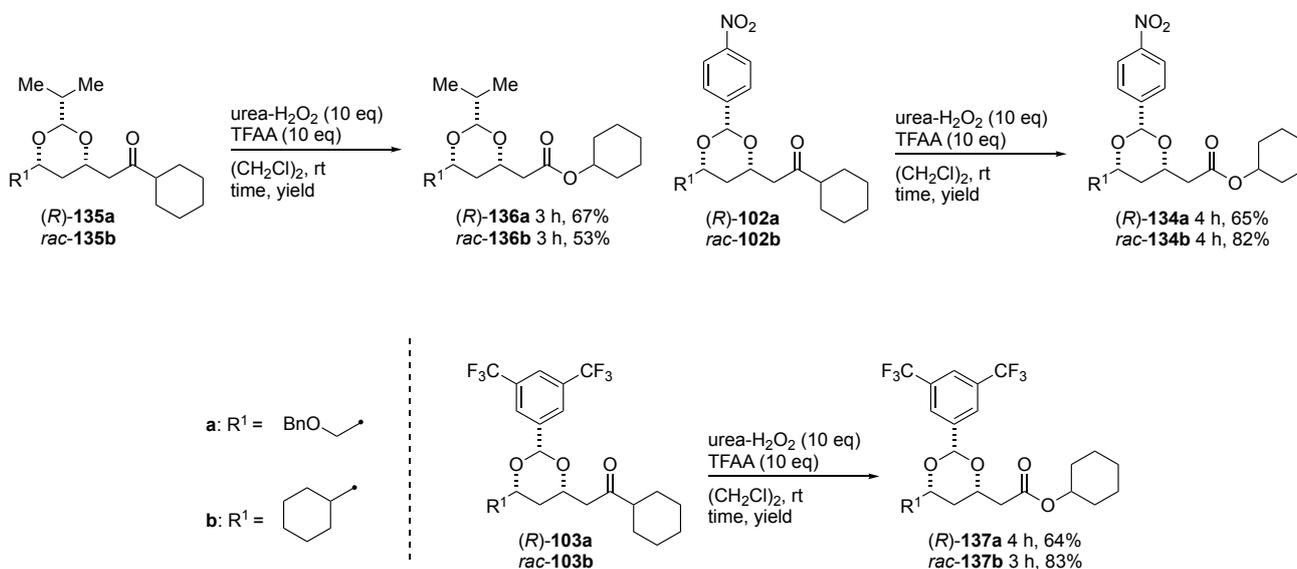


図 52. Baeyer–Villiger 酸化の基質適用範囲の検討

2.1.8 本合成法を用いた HMG-CoA 還元酵素阻害薬 atorvastatin の不斉合成

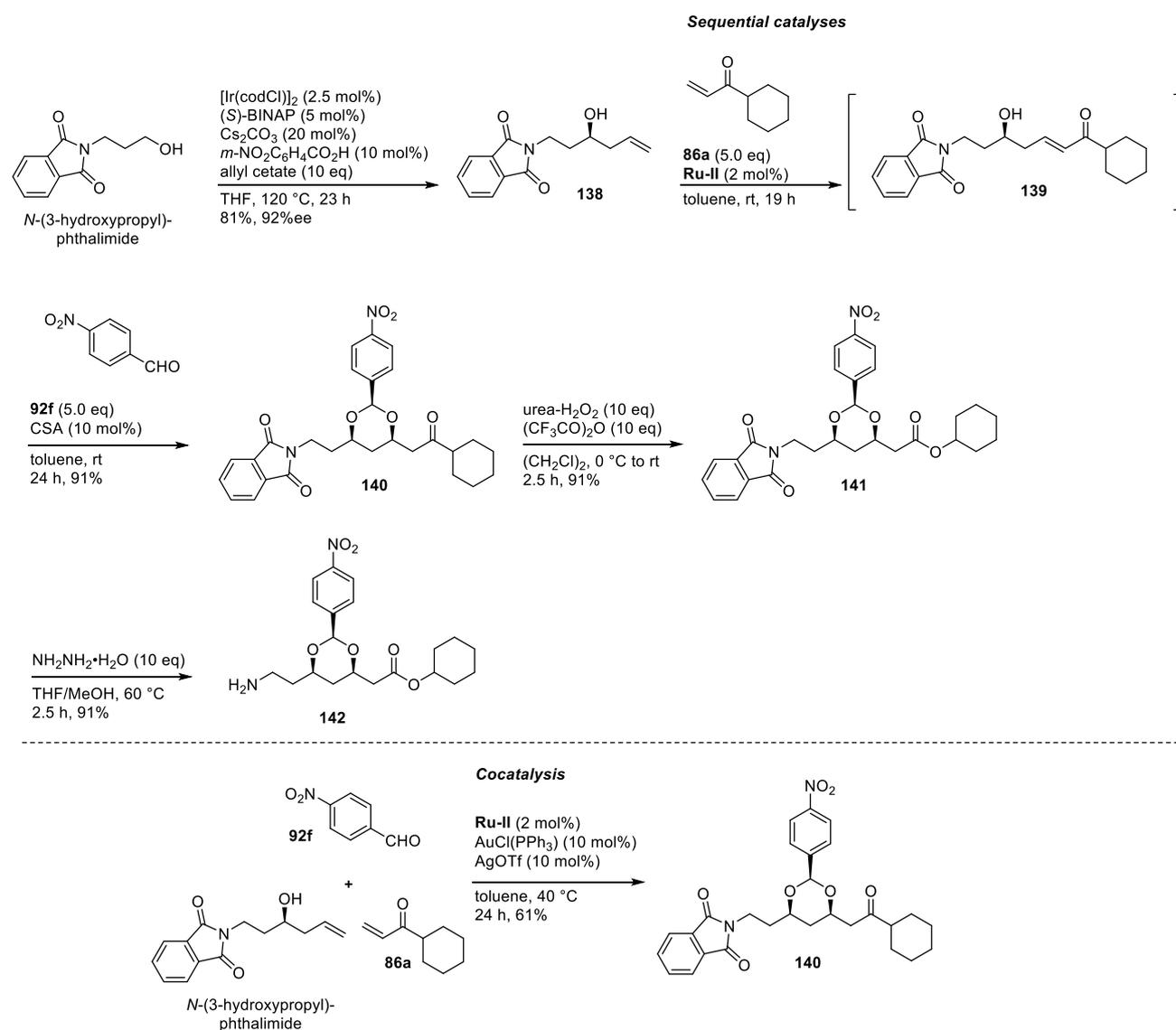
所属研究室では、確立した本ポリオール合成法^{195,196}を駆使して、HMG-CoA 還元酵素阻害薬 atorvastatin の不斉合成²⁰²を 7 工程で達成した (Scheme 8, 9)。

市販原料 *N*-(3-hydroxypropyl)-phthalimide を Krische らの条件²⁰³にてホモアリルアルコール **138** へと高エナンチオ選択的に誘導した後、タンデム反応 (method A) にて *syn*-1,3-dioxane 誘導体 **140** へと高収率かつ高立体選択的に変換した。本系においては、method B よ

り method A のほうが収率良く目的の *syn*-1,3-ジオキサン誘導体 **140** を与えた。続いて、Baeyer–Villiger 酸化で容易にエステル **141** へと変換した後、フタロイル基を除去することでアミンフラグメント **142** を合成した。合成した **142** と別途調製した既知のジケトン **A** を Paal–Knorr ピロール法により連結し、ピロール誘導体 **143** とし、亜鉛/酢酸条件、塩基性条件による 2 回の保護基の除去により、atorvastatin calcium の不斉合成を達成した。

所属研究室では、本ピロール合成法を用いた neamycin のフラグメント合成²⁰⁴ も報告している。

Scheme 8. タンデム反応を経由するアミンフラグメント **142** の合成



2.2 NMR 計算/DP4+解析による leptolyngbyalide A–C/oscillariolide マクロ環部の相対配置帰属

筆者は leptolyngbyalide A–C/oscillariolide のポリオール部および、マクロ環部とポリオール部間 (C14/C15) の相対配置は、主に phormidolide A の先行研究を踏襲することで予測できると考えた。しかし、leptolyngbyalide A–C/oscillariolide のマクロ環部における C5, C7, C9 位の立体配置は依然帰属されておらず、NMR による立体配置帰属は依然困難である。そこで GIAO NMR 計算/DP4, DP4+解析によるマクロ環部の立体配置帰属を計画した。しかし、先述 (1.8) の通り、マクロリド化合物に対する GIAO NMR 計算/DP4, DP4+解析の適用例は少ない。また合成によって計算結果の正否を確認した例は限られ、mandelalide A^{137,139,147} のように一義的な結果を与えなかった例も存在する。

ここで、報告されている GIAO NMR 計算/DP4, DP4+解析のプロトコルについて紹介する。(図 53)

第一に、2010 年に Goodman らが報告した GIAO NMR 計算/DP4 解析¹²¹は大まかに“分子力場による配座探索計算”、“DFT による GIAO NMR 計算”、および“DP4 確率の算出”の 3 つのステップで構成されている (図 53a)。すなわち、初期配座 A に対して配座探索計算 (Macromodel, MMFF) を実施して導出された配座群 B の内、最安定配座から 10 kJ/mol 以内の全配座 (配座群 C) に対して NMR 計算を行い、各原子の遮蔽定数を得る。最後に遮蔽定数から求まる NMR 化学シフト値と対象化合物の実測 NMR 化学シフト値の誤差から DP4 確率を算出して、各候補構造式の一致率とする。

GIAO NMR 計算/DP4 解析で用いられている分子力場計算は、原子核の質量が電子の質量よりも遥かに大きいことを利用した Born–Oppenheimer 近似²⁰⁵に基づいて化学結合をばねとして扱い、分子の安定構造とポテンシャルエネルギーを古典力学のみで見積もる手法である。電子状態を無視しているために現実の系を正確に再現することはできないが、計算が容易であることから分子の配座探索によく利用されている。その一方で、配座探索計算で得る配座群がいかに現実の系を再現できるかが GIAO NMR 計算の確度を左右する。

次に密度汎理論 (DFT) 計算は、基底状態の電子密度は分子のポテンシャルエネルギーと対応しているとする Hohenberg–Kohn の定理²⁰⁶に基づいて、Kohn–Sham 方程式²⁰⁷を解くことによって Hartree–Fock 法では無視されていた電子相関を考慮し、正確な電子状態を求めることができる。すなわち、より現実に近い分子の性質を明らかにできる。しかし分子力場法と比較して計算コストが非常に高いとして知られる。

GIAO NMR 計算/DP4 解析は比較的計算コストが低い分子力場計算と GIAO NMR 計算のみで実施可能であり、現在も天然物の構造決定に頻繁に利用されるとともに J-DP4^{129–131}をはじめとする改良版が多数開発されている。

第二に、コンピューターの演算処理能力の向上に伴って、2015 年に Sarotti らが確度を向上させた改良版として DP4+解析¹²⁴を報告した。GIAO NMR 計算/DP4+解析のプロトコル (図 53b) には、分子力場による配座探索計算で得た配座群 C に対する“DFT による構造最適化計算”が新たに追加されている。構造最適化計算を施すことで各配座のポテンシヤ

ルエネルギーと配座群のボルツマン分布を正しく見積もることができるため、GIAO NMR 計算の確度が向上する。また同時に改良が加えられた式 2 (1.8) を用いることにより、ジアステレオマー判別の確度も向上したと著者らは報告した。現在、DP4+解析は最も確度が高い手法として広く用いられている。

以上が既往のプロトコルであるが、骨格の柔軟性が高いマクロリドへの適用例、および DP4, DP4+解析が有意な結果を与えた報告は限られている (1.9)。

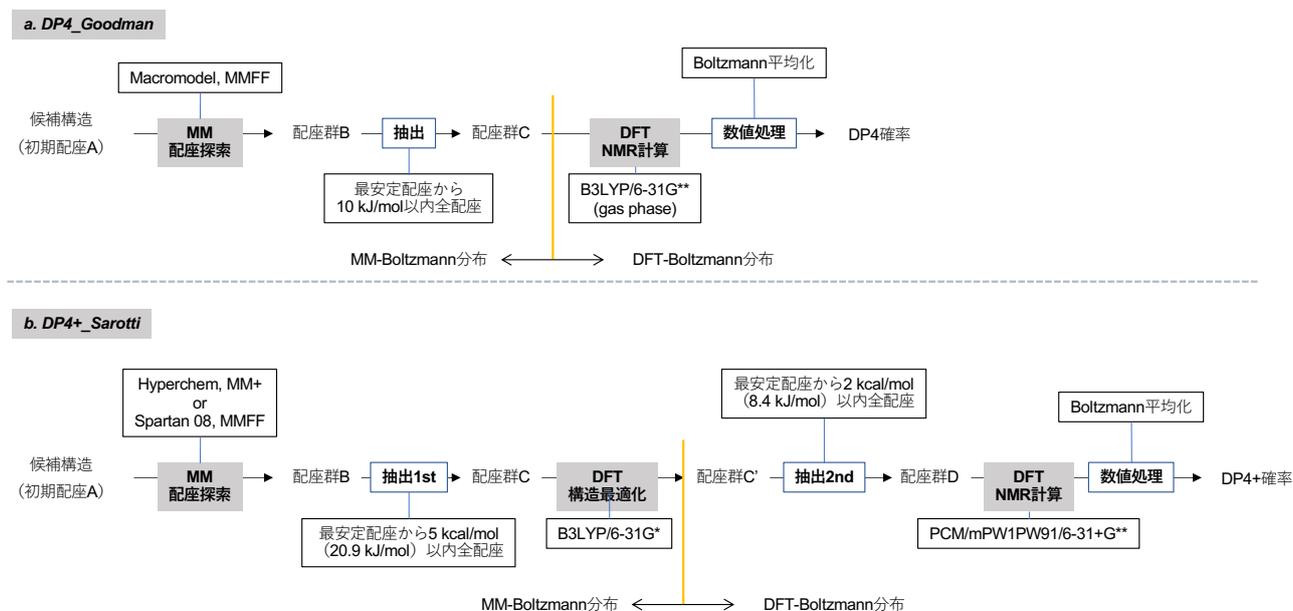


図 53. NMR 計算/DP4 系解析のプロトコル比較 a) DP4, b) DP4+

2.2.1 本研究の GIAO NMR 計算/DP4, DP4+解析のプロトコル

以上の背景から、我々はマクロリドの NMR 計算/DP4+解析における課題は大員環骨格の柔軟性に起因して生じる多数の配座異性体に要する計算コスト、及び重要な配座の選別であると考えた。すなわち、従来の GIAO NMR 計算/DP4+解析のプロトコルは、候補構造式に対する分子力場計算で得た配座群に対して構造最適化を施したのち、最安定配座から任意のエネルギー差までの全配座を NMR 計算する。このとき最も計算コストが高い構造最適化計算を相当数の配座に施すことが計算コスト肥大化の原因であるとした。また、計算コストの肥大化を避けるために配座数を不適切に絞ることによって、NMR 化学シフト値を再現するための重要な配座を切り捨ててしまうことが正確性を欠く原因であると考えた。

そこで本研究では、配座探索計算で得る配座群 (B) から累積ボルツマン分布率を指標に DFT 計算 (以降、構造最適化計算/NMR 計算の連続処理を指す) を施す配座数を絞ることで、ジアステレオマー判別の確度を保ちつつ、計算コストの低減化を試みた (図 54)。

また先に述べた通り、GIAO NMR 計算の確度は NMR 計算に用いる配座群に大きく左右され、その配座群を得るための手段が配座探索計算である。よって、力場やエネルギー極小化法の選択は重要である。一方で、エネルギー極小化法 (一般に Newton-Raphson 法) は初期配座に最も近いエネルギー極小点を探し当てることしかできない。従って、新出の配

座を発生・初期配座を選択するアルゴリズムは極めて重要な要素であるため、本研究で用いる CONFLEX8 (CONFLEX 社) で採用されている貯水池注水 (Reservoir-Filling) アルゴリズム^{208,209}について紹介する。

大澤、後藤らによって開発された貯水池注水アルゴリズムの特色は 2 つある。第一に、新出の配座を発生させる結合回転様式に **Corner Flap, Edge Flip, Stepwise Rotation** の 3 種を用いることで、対象化合物が環状・鎖状どちらの場合でも細かな構造変化を施すことができ、初期配座と配座空間的に近い配座を複数発生させる点である。第二に、新出の配座が有するポテンシャルエネルギーが指定した閾値 (= 最安定配座からのエネルギー差) に収まる場合は、それらを全て初期配座として扱うことで配座探索を繰り返し行う点である。これら 2 つの特色をまとめた概要図は、図 54 のようになる。例えば、最安定配座からのエネルギー差を 20.9 kJ/mol と設定し、配座 1 を初期構造として配座探索を開始すると、初期配座 1 と配座空間的に近い配座 2-5 が算出され、最もポテンシャルエネルギーが低い配座 2 が次期初期配座として用いられる。この繰り返しにより、最もエネルギー的に安定な 6 が発見された後はこれまで初期配座として扱われなかった配座 7-9 などが初期配座に用いられ、更なる配座探索が実施される。最終的に最安定配座から 20.9 kJ/mol 以上離れた配座を初期配座として段階で配座探索計算が完了する。このとき予め設定した閾値を超えた配座 18 から新たに配座探索計算を開始することで、配座 22-27 のような新出の配座を見出すこともある。

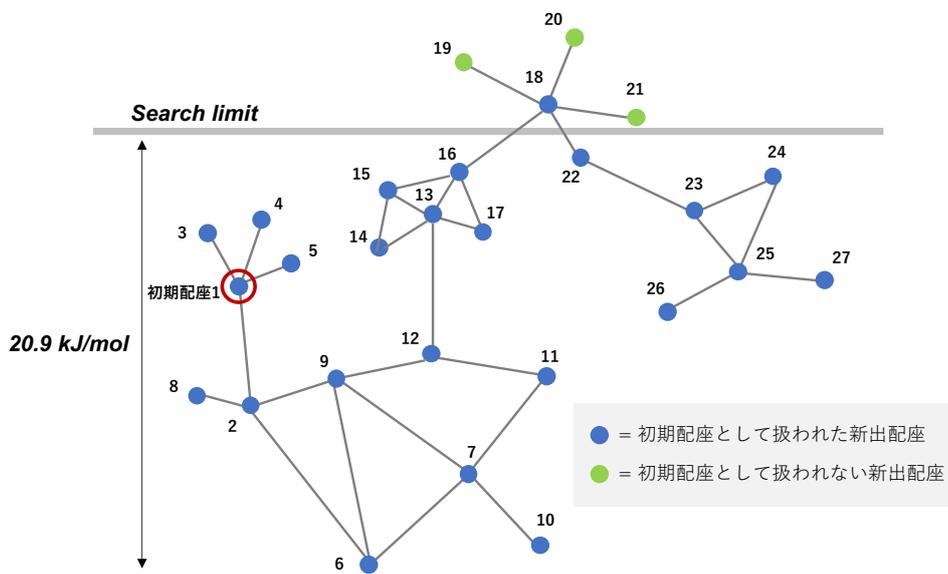


図 54. 貯水池注水アルゴリズム概要図 (参考文献より引用、一部改変)

これらの特色から、初期配座の回転可能な結合を 1 つだけ動かして新出の配座を発生させる系統的探索法や、大きく離れた配座空間に存在する配座をランダムに発生させるランダム法と比較して、より網羅的な配座探索が可能だと開発者らは述べており、本研究で扱う骨格の柔軟性が高いマクロリドにおいても有用であると考えた。

本研究における GIAO NMR 計算/DP4, DP4+解析は以下のプロトコル (図 55) で実施した。

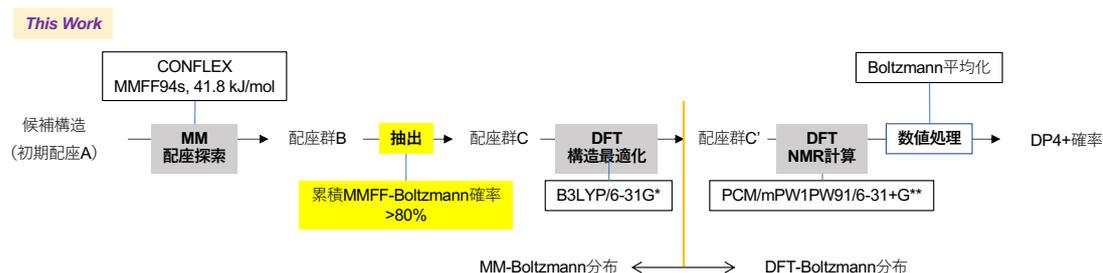


図 55. 本研究における NMR 計算/DP4+解析のプロトコル

1. 各候補構造式を Chemdraw で描画した後、Chem3D を介して三次元配座 (.mol) へと変換した。
2. 作成した三次元配座 (.mol) を初期配座 A とし、CONFLEX8 (CONFLEX 社) を用いた分子力場による配座探索計算 (MMFF94s, gas phase, search limit 41.8 kJ/mol) を実施して配座群 B を得た。
3. 配座群 B のうち、累積ボルツマン分布 50–99%に到達するまでの配座を抽出し、配座群 C とした。
4. Gaussian 16W (Gaussian 社) を用いて、配座群 C の全配座に対して構造最適化 (B3LYP/6-31G*) を行った後、得た安定配座群 C' に対して NMR 計算 (DP4; B3LYP/6-31G**, DP4+; PCM (CDCl₃) /mPW1PW91/6-31+G**) を行い、各安定配座における各原子の遮蔽定数 (σ_i^x) を算出した。なお、DP4 解析の場合は構造最適化の工程は省略する。
5. NMR 計算で算出された各安定配座の SCF energy (a.u.) を基に作成したボルツマン分布を指標にボルツマン平均化を行い (式 3)、候補構造式の各原子の遮蔽定数 (σ^x) を算出した。

$$\sigma^x = \frac{\sum_i \sigma_i^x e^{-E_i/RT}}{\sum_i e^{-E_i/RT}} \quad (3)$$

$$\left[\begin{array}{l} \sigma^x = \text{Boltzmann averaged shielding tensor for each nucleus} \\ \sigma_i^x = \text{shielding tensor for each nucleus} \\ E_i = \text{SCF energy of each conformer} \\ R = 8.3145 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1} \\ T = 298 \text{ K} \end{array} \right.$$

6. 同計算条件 (DP4; B3LYP/6-31G**//MMFF, DP4+; PCM/mPW1PW91/6-31+G**//B3LYP/6-31G*) にて算出したテトラメチルシラン (TMS) の遮蔽定数 (σ^0) を標準とし、各候補構造式の NMR 化学シフト値 (δ_u : unscaled shift) を算出した (DP4; 式 4、DP4+; 式 5)。

$$\delta_u = \frac{\sigma^x - \sigma^0}{1 - \sigma^0/10^6} \quad (4) \quad \delta_u = \sigma^x - \sigma^0 \quad (5)$$

$$\left[\begin{array}{l} \delta_u = \text{unscaled shift of each atom} \\ \sigma^0 = \text{TMS shielding tensor} \end{array} \right.$$

続いて、得た δ_u と比較対象分子の実測 NMR 化学シフト値 (δ_{exp}) の一次近似直線から得たスケーリングパラメーターを用いて、 δ_u を補正した NMR 化学シフト値 δ_s を得た(式 6)。

$$\delta_s = (\delta_u - b)/m \quad (6) \quad \left[\begin{array}{l} b = \text{intercept} \\ m = \text{slope} \end{array} \right.$$

7. Goodman¹²¹, Sarotti¹²⁴ らの元文献に従い、算出した化学シフト値 (δ_u, δ_s) と実測値 (δ_{exp}) の差 ($e_u = \delta_u - \delta_{exp}$, $e_s = \delta_s - \delta_{exp}$) を用いて DP4, DP4+解析を実施した(DP4; 式 1、DP4+; 式 2)。

$$P(i) = \frac{\prod_{k=1}^N [1 - T^v(e_{s,k}^i/\sigma)]}{\sum_{j=1}^m \prod_{k=1}^N [1 - T^v(e_{s,k}^j/\sigma)]} \quad (1) \quad \left[\begin{array}{l} e_s = \text{scaled error of each atom} \\ v = \text{degrees of freedom} \\ \mu = \text{average error} \\ \sigma = \text{variance} \\ T = \text{cumulative } t\text{-distribution function} \end{array} \right.$$

T^v, σ, μ computed from MMFF geometries

DP4+

$$P(i) = \frac{\prod_{k=1}^N [1 - T_s^v(e_{s,k}^i/\sigma_s)] [1 - T_{u-spx}^v((e_{u,k}^i - \mu_{u-spx})/\sigma_{u-spx})]}{\sum_{j=1}^m \prod_{k=1}^N [1 - T_s^v(e_{s,k}^j/\sigma_s)] [1 - T_{u-spx}^v((e_{u,k}^j - \mu_{u-spx})/\sigma_{u-spx})]} \quad (2)$$

sDP4

$$\frac{\prod_{k=1}^N [1 - T_s^v(e_{s,k}^j/\sigma_s)]}{\sum_{j=1}^m \prod_{k=1}^N [1 - T_s^v(e_{s,k}^j/\sigma_s)]}$$

uDP4

$$\frac{\prod_{k=1}^N [1 - T_{u-spx}^v((e_{u,k}^j - \mu_{u-spx})/\sigma_{u-spx})]}{\sum_{j=1}^m \prod_{k=1}^N [1 - T_{u-spx}^v((e_{u,k}^j - \mu_{u-spx})/\sigma_{u-spx})]}$$

e_u, e_s = unscaled/scaled error of each atom

v_u, v_s = degrees of freedom

μ = average error

σ_u, σ_s = variance

T_u, T_s = cumulative t -distribution function

T^v, σ, μ computed from MMFF geometries

2.2.2 海洋マクロリドに対する NMR 計算/DP4, DP4+解析の検証

2.2.2.1. Neopeltolide を用いた検証

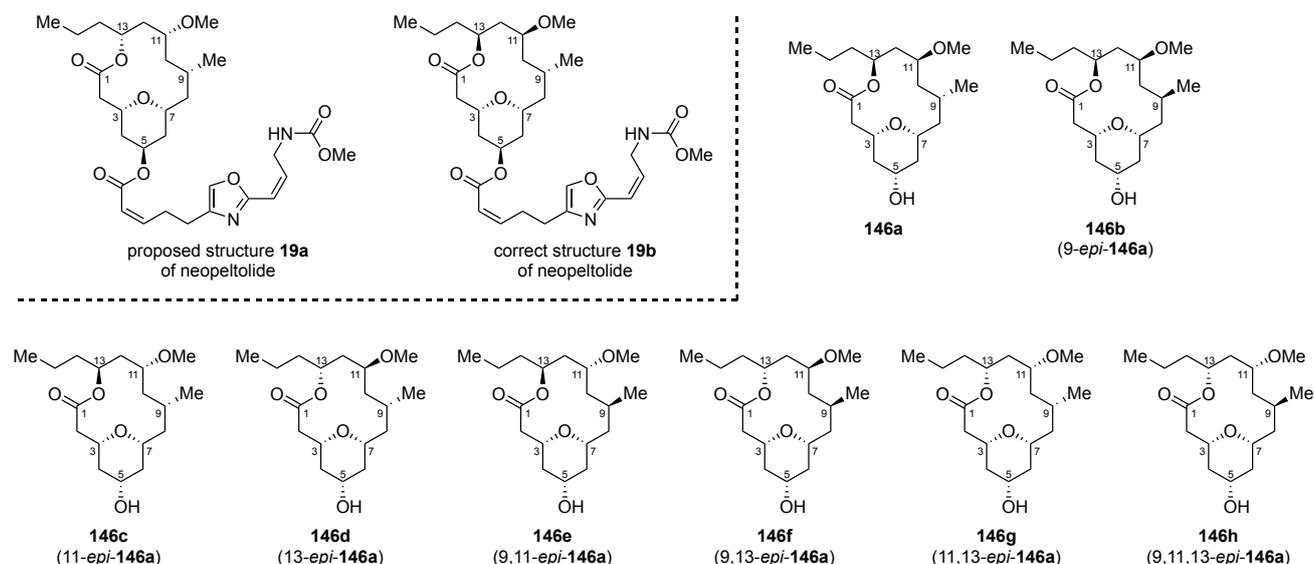


図 56. Neopeltolide および検証に用いたモデル構造 **146a**–**146h**

第一に、所属研究室で全合成した neopeltolide の合成中間体 **146a** の NMR データ⁷⁹ (CDCl₃) を用いて、ジアステレオマー群 (図 56) の DP4, DP4+解析を行い、その確度を検証することとした。なお、**146a** の C5 位の立体配置は全合成の最終段階における光延反応で反転する。

分子力場計算による配座探索 (MMFF94s, gas phase, search limit 41.8 kJ/mol) で得た **146a**–**146h** の配座の総数は 8928 個であった (表 7)。また、任意の累積ボルツマン分布率 (50, 60, 70, 80, 90, 95, 99%) を閾値として配座の抽出を実施したところ、それぞれの配座数およびその合計は表 7 に記載した数であった。このとき累積ボルツマン分布率 95%以下と比較して、累積ボルツマン分布率 99%で大幅に配座数が増加する傾向が見られた。

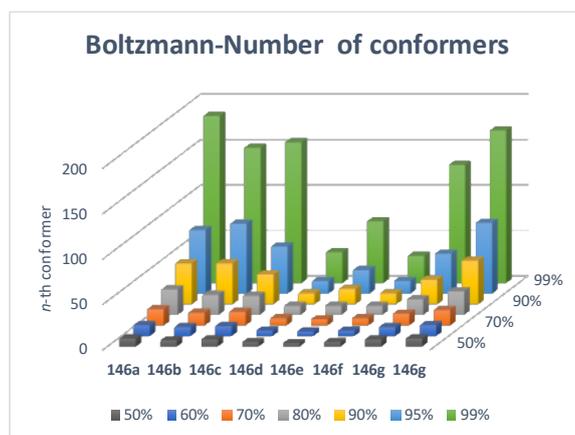
続いて、累積ボルツマン分布率 99%の DP4, DP4+解析を実施した (表 8, 10)。このとき ¹H-DP4, DP4+, ¹³C-DP4, DP4+は、¹H NMR もしくは ¹³C NMR のみを比較した DP4, DP4+解析であり、¹H/¹³C-DP4, DP4+は、¹H NMR と ¹³C NMR の両方を比較した DP4, DP4+解析結果である。

表 8 より、**146d** が優位に示された。すなわち、¹H-DP4 (91%) と ¹H/¹³C-DP4 (78%) において第一位に示され、所望の **146a** は ¹³C-DP4 (93%) において第一位であったが、¹H/¹³C-DP4 (21%) で第二位となった。一方、表 10 より DP4+解析は累積ボルツマン分布率 99%で、¹H-DP4+ (60%)、¹³C-DP4+ (100%)、¹H/¹³C-DP4+ (100%) となり、所望の **146a** が第一位に示された。

続いて、累積ボルツマン分布率ごとの ¹H/¹³C-DP4, DP4+を確認した (表 9, 11)。表 11 より、累積ボルツマン分布率 70%以下の ¹H/¹³C-DP4+において、**146c**, **146g** が第一位に示されたが、累積ボルツマン分布率 80%以上では所望の **146a** が ¹H/¹³C-DP4+100%で第一位に示されていた。このことから、累積ボルツマン分布率 70–80%の間で考慮した 10 個の配座の中

に、**146a** の化学シフト値を実測値に近づけた重要な配座があったと示唆された。そこで **146a** の累積ボルツマン分布率 95%までの配座を対象にクラスター解析を実施し、代表的な配座を明らかにした。

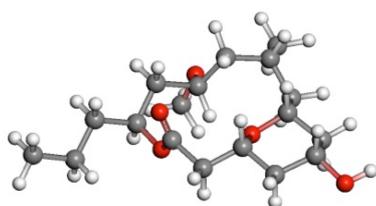
表 7. **146a–146h** の配座数



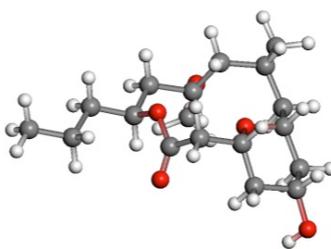
level	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146g	total
50%	9	7	8	5	4	5	8	9	55
60%	12	10	11	6	5	6	10	12	72
70%	18	14	15	8	7	8	13	17	100
80%	28	22	21	10	10	10	17	26	144
90%	45	45	33	12	17	12	27	48	239
95%	70	77	52	14	26	14	44	78	375
99%	184	149	155	34	68	30	130	168	918
41.8 kJ/mol	1637	1421	1436	500	1085	430	1154	1265	8928

クラスター解析の結果、累積ボルツマン分布率 70%においては図 57 に示した group A–D が DFT 計算の対象となっていることが確認され、group A が 98.8%のボルツマン存在確率を有していた。一方で、累積ボルツマン分布率 80%に到達したとき、group E が追加され、group A が 67.0%、group E が 31.8%のボルツマン存在確率を有するように変化した。Group A, E は累積ボルツマン分布率を 80, 90, 95%と高めていくと順位変動していた (group A; 67.0%→56.3%→43.4%, group E; 31.8%→42.2%→54.7%) こと、さらに **146a** の NMR データとの照合によって、group A, E は **146a** の J 値および NOESY 相関を全て満たしていたことから、group E は MMFF レベルでは過小評価され、DFT 計算 (PCM/mPW1PW91/6-31+G**//B3LYP/6-31G*) で正しく評価されるようになった配座だと考えられる。結果、group E が DFT 計算に加わったことで、NMR 化学シフト値が合成品に近づき (^1H MAE; 0.099 ppm→0.099 ppm, ^1H CMAE; 0.207 ppm→0.139 ppm, ^{13}C MAE; 1.522 ppm→1.355 ppm, ^{13}C CMAE; 1.497 ppm→1.199 ppm)、 $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -DP4+に順位変動が起こったと捉えることができる。

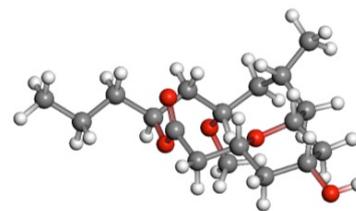
クラスター解析：146a



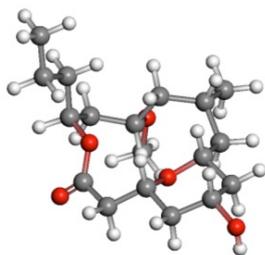
group A
(MMFFID 0001)



group B
(MMFFID 0008)

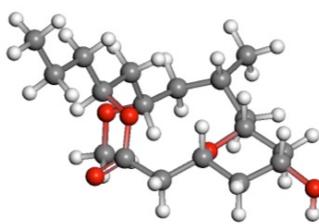


group C
(MMFFID 0012)

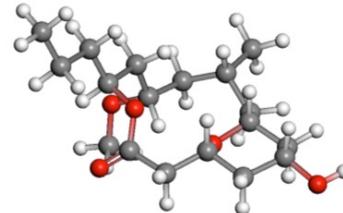


group D
(MMFFID 0018)

累積ボルツマン分布80%から加わる group E



group E
(MMFFID 0019)



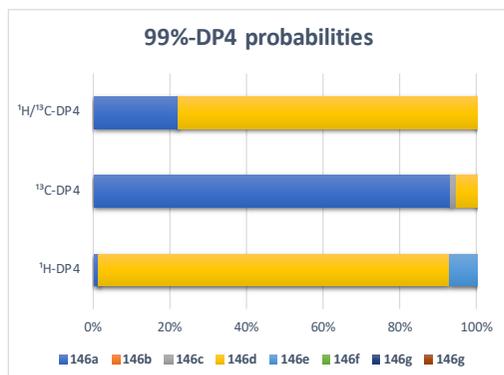
group E
(MMFFID 0026)

group A, Eは合成品のJ値, NOESY相関を全て満たす

図 57. 146a のクラスター解析結果

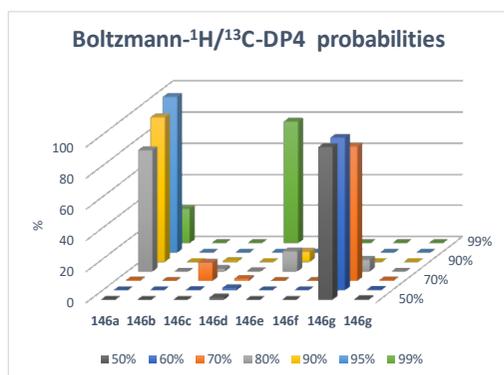
一方、表 9 より $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -DP4 においては、累積ボルツマン分布率 80–95%では所望の 146a が第一位に示されていたにも関わらず、累積ボルツマン分布率 99%では、146d が第一位に示されるように傾向が変化していた。これは構造最適化計算の有無、NMR 計算における計算条件によって、ボルツマン分布および NMR 化学シフト値の正確さが DP4+に劣ることが要因だと考えられる。

表 8. 146a の DP4 解析 (累積ボルツマン分布率 99%)



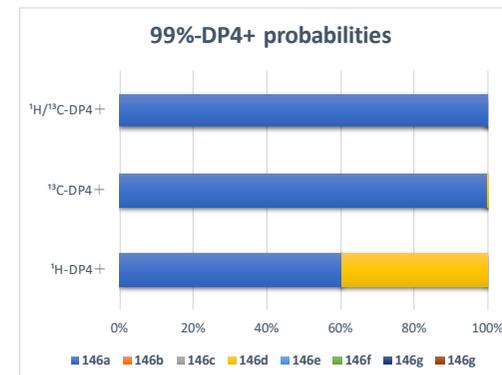
99%-DP4	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H-DP4	1.43	0.00	0.01	91.48	7.07	0.00	0.01	0.00
¹³ C-DP4	93.38	0.00	1.42	5.17	0.01	0.00	0.01	0.00
¹ H/ ¹³ C-DP4	21.97	0.00	0.00	78.01	0.02	0.00	0.00	0.00

表 9. 146a の DP4 解析 (累積ボルツマン分布率 50-99%)



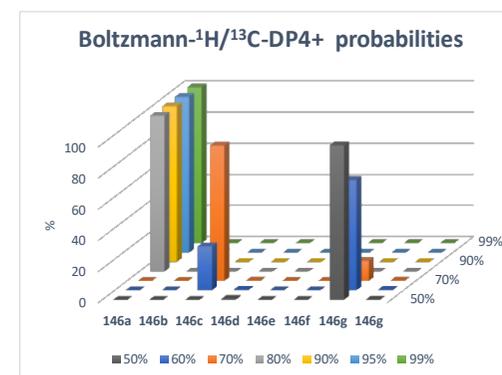
50-99%-DP4	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
50%	0.06	0.00	0.00	1.53	0.00	0.00	98.00	0.41
60%	0.06	0.00	0.16	1.36	0.00	0.00	98.05	0.37
70%	0.32	0.00	11.68	1.34	0.00	0.00	86.26	0.39
80%	77.85	0.00	1.68	0.06	12.89	0.00	7.49	0.03
90%	92.86	0.00	0.55	0.00	6.54	0.00	0.05	0.00
95%	99.96	0.00	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00
99%	21.97	0.00	0.00	78.01	0.02	0.00	0.00	0.00

表 10. 146a の DP4+ 解析 (累積ボルツマン分布率 99%)



99%-DP4+	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H-DP4+	60.26	0.00	0.00	39.74	0.00	0.00	0.00	0.00
¹³ C-DP4+	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
¹ H/ ¹³ C-DP4+	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

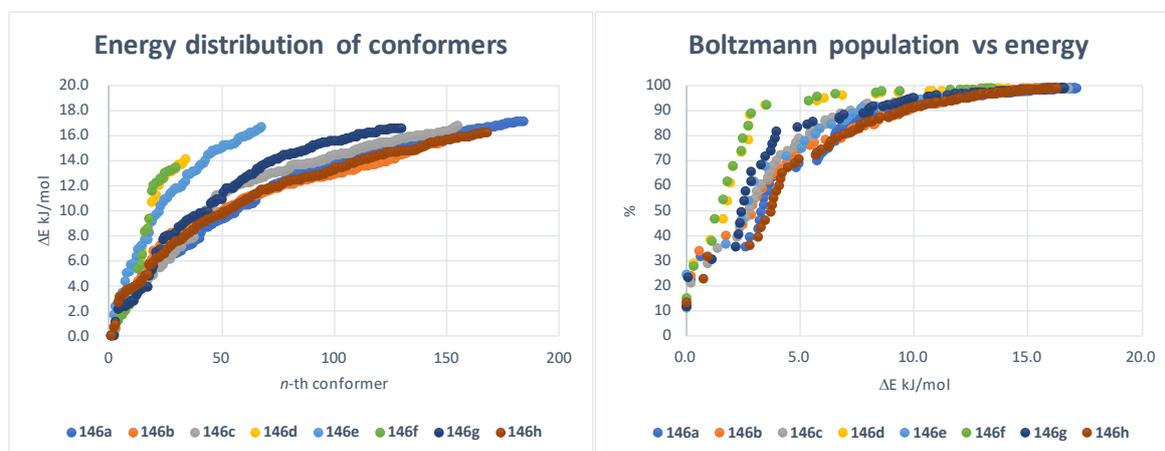
表 11. 146a の DP4+ 解析 (累積ボルツマン分布率 50-99%)



50-99%-DP4+	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
50%	0.00	0.00	0.00	0.64	0.00	0.00	99.19	0.17
60%	0.00	0.00	28.21	0.52	0.00	0.00	70.84	0.44
70%	0.00	0.00	86.87	0.16	0.00	0.00	12.83	0.13
80%	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
90%	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
95%	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
99%	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

以上の検討は累積ボルツマン分布率を閾値として配座数を制限した検討である。ここで、従来のように最安定配座からのエネルギー値を閾値とした場合との比較を行った。

まず、**146a-h** の各配座における最安定配座からのエネルギー差 (図 58)、およびジアステレオマー (**146a-h**) ごとの最安定配座からのエネルギー差と累積ボルツマン分布率の関係 (図 59) を確認した。図 58, 59 の 1 つのプロットは 1 つの配座を表したものである。



左 ; 図 58. 各配座における最安定配座からのエネルギー差

右 ; 図 59. 最安定配座からのエネルギー差と累積ボルツマン分布率の関係

図 58 より、ジアステレオマー (**146a-h**) 間で、各配座における最安定配座からのエネルギー差の増加の傾向が異なることがわかった。これは配座の自由度 (=柔軟性) に起因するものと考えられる。また、図 59 より、ジアステレオマー (**146a-h**) 間で、ある累積ボルツマン分布率に到達するまでに必要なエネルギー差が大きくことなることがわかった。

先述の通り、表 11 から **146a-h** のジアステレオマー判別には累積ボルツマン分布率 80%が必要であると明らかになっていたことから、各立体異性体における累積ボルツマン分布率 80%到達時のエネルギー差を確認したところ、エネルギー差が最も小さい **146d** で 2.7 kJ/mol、最も大きい **146b** は 7.0 kJ/mol であった。ここで、累積ボルツマン分布率ではなく最安定配座とのエネルギー差 7.0 kJ/mol を閾値として設定した場合、DFT 計算を施す必要のある配座数は 176 であったので、累積ボルツマン分布率を指標としたほう (表 7 より 144 個) が低コストで同程度の確度の結果を与えたことがわかった。つまり、マクロリドのジアステレオマーはそれぞれ配座の柔軟性が異なるため、累積ボルツマン分布率を閾値としたほうが適切であると言える。

2.2.2.2. 9-*epi*-neopeltolide を用いた検証

次に 9-*epi*-neopeltolide 体の合成中間体である **146b** (図 56) の NMR データ (CDCl₃) を用いて検証を行うこととした。なお、**146a** と同様、**146b** の C5 位の立体配置は全合成の最終段階における光延反応で反転する。

まず、累積ボルツマン分布率 99%の DP4, DP4+解析を行った (表 12, 14)。表 12 より、¹H-DP4 (19.2%)、¹³C-DP4 (99.9%) および ¹H/¹³C-DP4 (99.9%) で **146b** が第一位であったが、**146g** が最大の ¹H-DP4 (53.6%) を示した。一方、表 14 より、DP4+解析は累積ボルツマン分布率 99%で、¹H-DP4+ (100%)、¹³C-DP4+ (100%)、¹H/¹³C-DP4+ (100%) となり、所望の **146a** が第一位に示された。

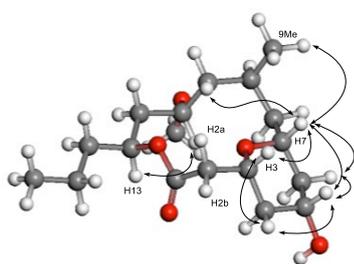
次に表 15 より、DP4+では累積ボルツマン分布率 50%時点から常に **146b** が第一位に示された。よって、**146b** の累積ボルツマン分布率 50%時点で、**146b** の NMR 化学シフト値をよく再現する配座が含まれていること、さらにはジアステレオマー群の中でもとりわけ区別しやすい化学シフト値を有していることが示唆された。実際、累積ボルツマン分布率 50%時点の **146b** の ¹³C CMAE は 1.125 ppm であり、他の異性体のよりも圧倒的に小さい値を有していた。

以上の傾向の原因を確かめるために、累積ボルツマン分布率 95%までの全配座でクラスター解析を実施した。結果、累積ボルツマン分布率 50, 60%においては 1つの配座グループ (group A) のみで構成されていた (図 60)。しかし、group A のみでは、**146b** の *J* 値および NOESY 相関を全て満たしていなかった。詳細に確認したところ、累積ボルツマン分布率 90%で追加される group E、もしくは累積ボルツマン分布率 95%で追加される group G を含めると、*J* 値および NOESY 相関を全て満たすと判明した。さらに累積ボルツマン分布率 95%時点で、group A, E, G のボルツマン存在確率はそれぞれ、40.1%, 9.5%, 33.4%であることから、group A, G が **146b** の化学シフト値において特に支配的であった。

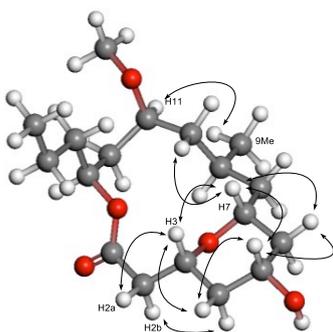
したがって、**146b** は本来必要な配座 (group E, G) を全て含んでいなかった累積ボルツマン分布率 50%時点で、他の異性体よりも区別しやすい化学シフト値を有していたと言える。

また、この事実は累積ボルツマン分布率 90%以上の DP4 解析において **146b** が第一位に示さるようになったことを矛盾なく説明できる。しかし、累積ボルツマン分布率 95%における B3LYP/6-31G**//MMFF (DP4) レベルのクラスター解析によれば、group A, E, G のボルツマン存在確率はそれぞれ、69.9%, 13.1%, 5.6%であったので、DP4 解析と DP4+解析 (PCM/mPW1PW91/6-31+G**//B3LYP/6-31G*) で group E, G の安定性に順位変動があったことも認められた。

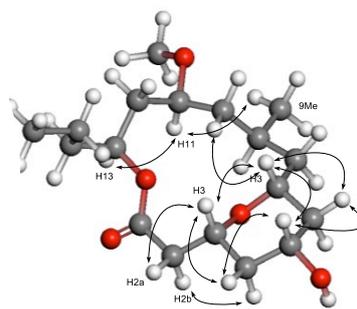
クラスター解析：146b



group A
(MMFFID 0001)
 $3J_{H2ab, H3}$: gauche-gauche



group E
(MMFFID 0031)
 $3J_{H2ab-H3}$: gauche-anti

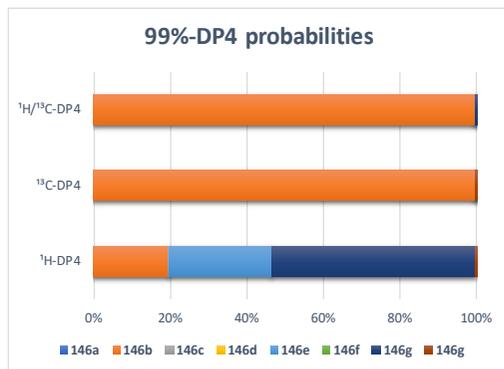


group G
(MMFFID 0057)
 $3J_{H2ab-H3}$: gauche-anti

group A, E, G単体では、合成品のJ値, NOESY相関を全て満たさない
→ 複数の配座groupを合わせて初めて満たす

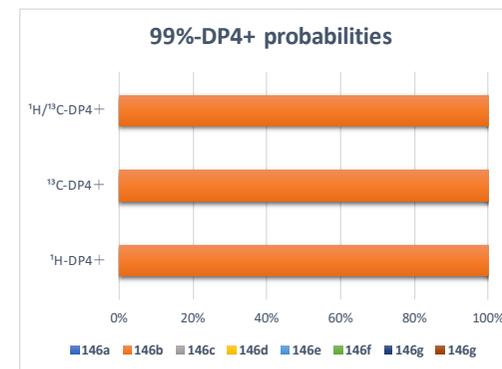
図 60. 146b のクラスター解析結果

表 12. 146b の DP4 解析 (累積ボルツマン分布率 99%)



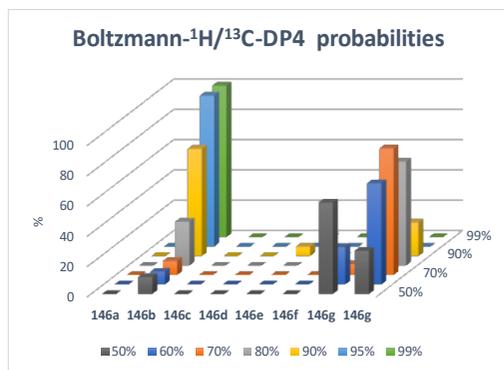
99%-DP4	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H-DP4	0.00	19.24	0.29	0.14	26.68	0.00	53.64	0.00
¹³ C-DP4	0.00	99.92	0.01	0.00	0.00	0.04	0.00	0.02
¹ H/ ¹³ C-DP4	0.00	99.99	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00

表 14. 146b の DP4+ 解析 (累積ボルツマン分布率 99%)



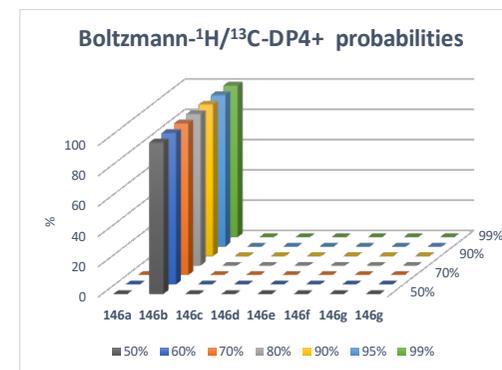
99%-DP4+	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H-DP4+	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
¹³ C-DP4+	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
¹ H/ ¹³ C-DP4+	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

表 13. 146b の DP4 解析 (累積ボルツマン分布率 50-99%)



50-99%-DP4	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
50%	0.00	11.15	0.00	0.00	0.00	0.01	60.35	28.48
60%	0.00	8.47	0.00	0.00	0.00	0.01	24.76	66.77
70%	0.00	9.23	0.01	0.00	0.00	0.01	7.16	83.60
80%	0.00	29.05	0.00	0.00	0.02	0.00	2.25	68.67
90%	0.00	70.81	0.03	0.00	6.25	0.00	0.71	22.21
95%	0.00	99.70	0.00	0.00	0.28	0.00	0.01	0.00
99%	0.00	99.99	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00

表 15. 146b の DP4+ 解析 (累積ボルツマン分布率 50-99%)



50-99%-DP4+	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
50%	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
60%	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
70%	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
80%	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
90%	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
95%	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
99%	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

2.2.2.3. lyngbyaloside B を用いた検証

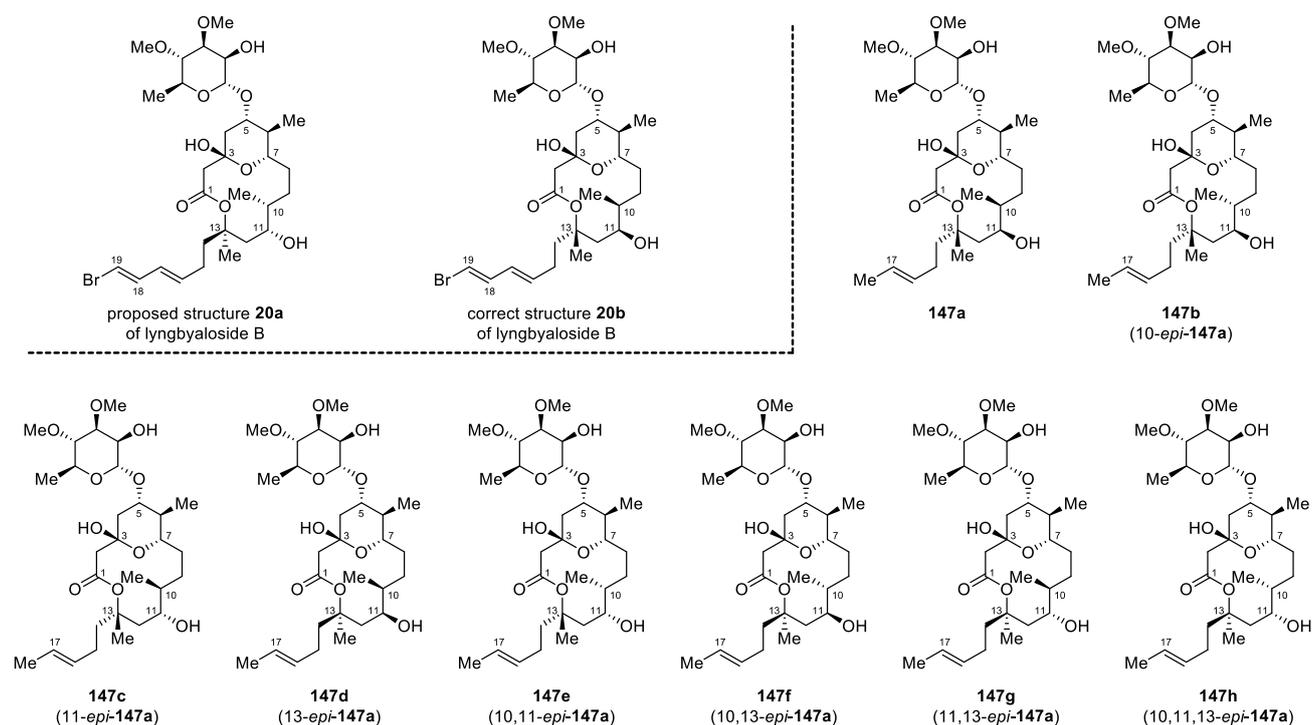
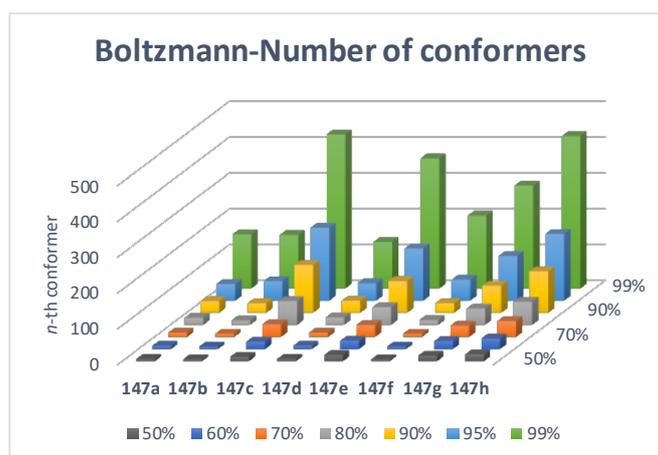


図 61. Lyngbyaloside B および検証に用いたモデル構造 **147a–147h**

次に lyngbyaloside B の NMR データ (CDCl_3) より、臭素原子を含む C18, C19 部位を簡略化したモデル構造 **147a–147h** (図 61) を設定し、**147a** の DP4, DP4+解析を検証した。臭素原子は spin-orbit coupling effect^{121,210,211} より、化学シフト値の正確性を低下させると報告されている。lyngbyaloside B は neopeltolide より不斉炭素原子および、糖鎖を含む自由度が高い側鎖を含む。また、C13 位は第 4 級炭素かつ、Me 基と側鎖に繋がる C14 位のメチレン炭素を区別しなければならず、より難易度が高い構造と思われた。

表 16. 146a–146h の配座数



level	147a	147b	147c	147d	147e	147f	147g	147h	total
50%	7	6	13	7	18	6	16	20	93
60%	10	8	21	10	24	8	23	30	134
70%	13	10	36	13	34	10	32	45	193
80%	20	13	67	21	50	14	46	65	296
90%	33	27	134	34	89	27	76	116	536
95%	47	55	204	49	146	59	125	187	872
99%	152	150	431	131	364	204	288	426	2146
41.8 kJ/mol	4390	3944	6178	4056	6767	4278	5767	7192	42572

分子力場計算による配座探索 (MMFF94s, gas phase, search limit 41.8 kJ/mol) で得た **147a–147h** の配座の総数は 42572 個であった (表 16)。また、累積ボルツマン分布率ごとの配座数は表 16 に記載した数であった。neopeltolide と同様、累積ボルツマン分布率 99% で大幅に配座数が増加する傾向が見られた。また、構造最適化後に骨格が完全に一致する配座が確認されたので、この段階で除去した。

まず、累積ボルツマン分布率 99% の DP4, DP4+ 解析を行った。(表 17, 19) 表 17 より、¹H-DP4 (74.6%)、¹³C-DP4 (29.4%) および ¹H/¹³C-DP4 (60.1%) で所望の **147a** が第一位であったが、**147d** が ¹³C-DP4 (70.5%) および ¹H/¹³C-DP4 (39.8%) を示し、明確に競合した。一方、表 19 より、DP4+ 解析は累積ボルツマン分布率 99% で、¹H-DP4+ (99.9%)、¹H/¹³C-DP4+ (99.4%) 所望の **147a** が第一位に示されたが、**147d** が ¹³C-DP4+ (93.9%) において第一位であった。結果的に累積ボルツマン分布率 99% の DP4, DP4+ 両方で所望の **147a** を区別することができた。また ¹³C DP4, DP4+ では **147a**, **147d** が競合、もしくは **147d** が優位であったが、**147a**, **147d** の骨格は第 4 級炭素である C13 位のみ異なる立体異性体であったため、競合したものと考えられる。むしろ ¹H DP4, ¹H DP4+ と合わせて比較したことによって、所望の **147a** を見分けることができた。

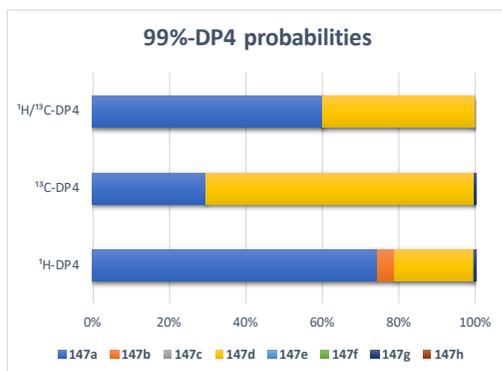
表 18 より累積ボルツマン分布率 50–99% の DP4 解析を見ると、常に **147a**, **147d** が競合し、累積ボルツマン分布率 95% で所望の **147a** が第一位となった。一方、累積ボルツマン分布率 50–99 の DP4+ 解析 (表 20) では、累積ボルツマン分布率 50% から **147a** が第一位であったため、9-*epi*-neopeltolide (**146b**) と同様、NMR 化学シフト値が実測値に近い計算値を与え

る配座を累積ボルツマン分布率 50%時点で考慮できていたことが伺える。

147a, d の累積ボルツマン分布率 95%までのクラスター解析を行ったところ (図 62)、それぞれ単一の配座グループ A で構成されており、骨格は非常に酷似していることがわかった。よって、DP4, DP4+解析は $^1\text{H NMR}$ の軽微な差から 2つの立体異性体を正しく区別した。

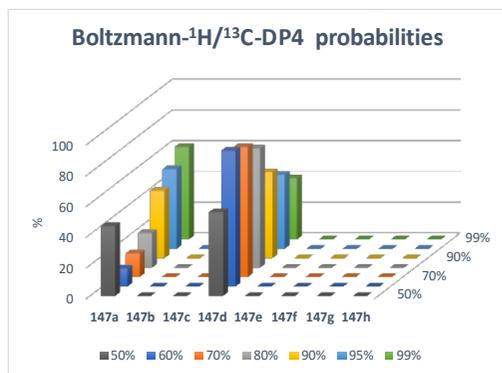
図 63, 64 は **147a-h** の各配座における最安定配座からのエネルギー差 (図 63)、およびジアステレオマーごとの最安定配座からのエネルギー差と累積ボルツマン分布率の関係 (図 64) である。各立体異性体における累積ボルツマン分布率 50%到達時のエネルギー差を確認したところ、エネルギー差が最も小さい **147a** で 1.6 kJ/mol、最も大きい **147c** は 5.0 kJ/mol であった。また 5.0 kJ/mol 閾値の配座数は 191 であったため、表 16 より累積ボルツマン分布を閾値としたほうが低コストであった。

表 17. 147a の DP4 解析 (累積ボルツマン分布率 99%)



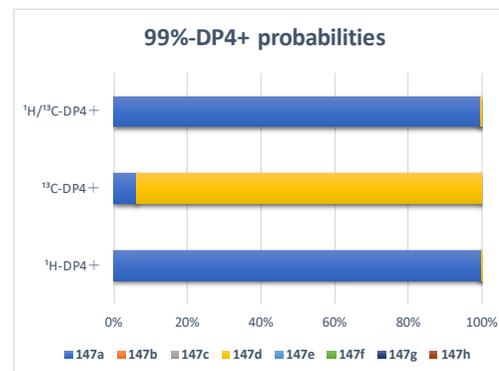
99%-DP4	147a	147b	147c	147d	147e	147f	147g	147h
¹ H-DP4	74.67	4.29	0.00	20.70	0.00	0.33	0.00	0.00
¹³ C-DP4	29.48	0.00	0.00	70.52	0.00	0.00	0.00	0.00
¹ H/ ¹³ C-DP4	60.12	0.00	0.00	39.88	0.00	0.00	0.00	0.00

表 18. 147a の DP4 解析 (累積ボルツマン分布率 50–99%)



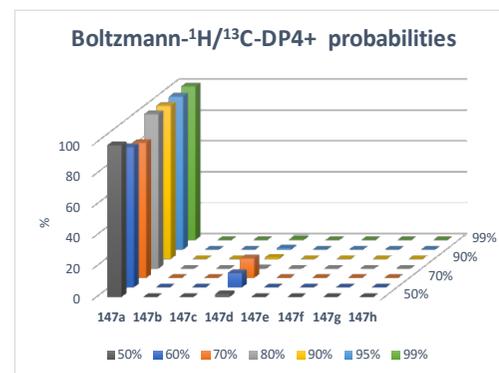
50-99%-DP4	147a	147b	147c	147d	147e	147f	147g	147h
50%	45.50	0.00	0.00	54.50	0.00	0.00	0.00	0.00
60%	11.68	0.00	0.00	88.32	0.00	0.00	0.00	0.00
70%	15.41	0.00	0.00	84.59	0.00	0.00	0.00	0.00
80%	22.50	0.00	0.00	77.50	0.00	0.00	0.00	0.00
90%	43.92	0.00	0.00	56.08	0.00	0.00	0.00	0.00
95%	51.84	0.00	0.00	48.16	0.00	0.00	0.00	0.00
99%	60.12	0.00	0.00	39.88	0.00	0.00	0.00	0.00

表 19. 147a の DP4+解析 (累積ボルツマン分布率 99%)

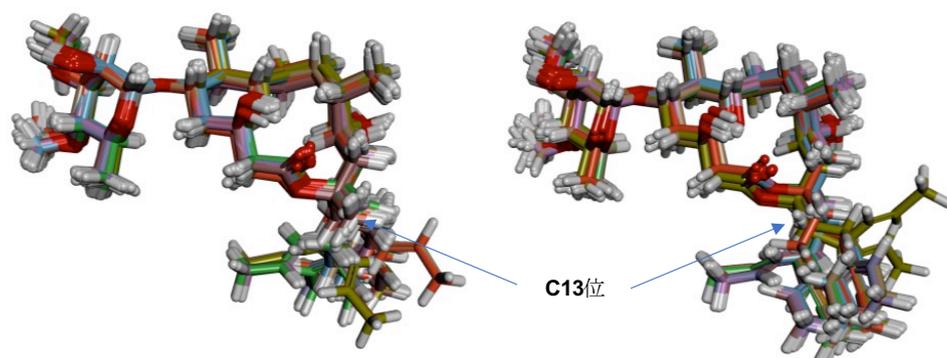


99%-DP4+	147a	147b	147c	147d	147e	147f	147g	147h
¹ H-DP4+	99.96	0.00	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00
¹³ C-DP4+	6.07	0.00	0.00	93.93	0.00	0.00	0.00	0.00
¹ H/ ¹³ C-DP4+	99.46	0.00	0.00	0.54	0.00	0.00	0.00	0.00

表 20. 147a の DP4+解析 (累積ボルツマン分布率 50–99%)



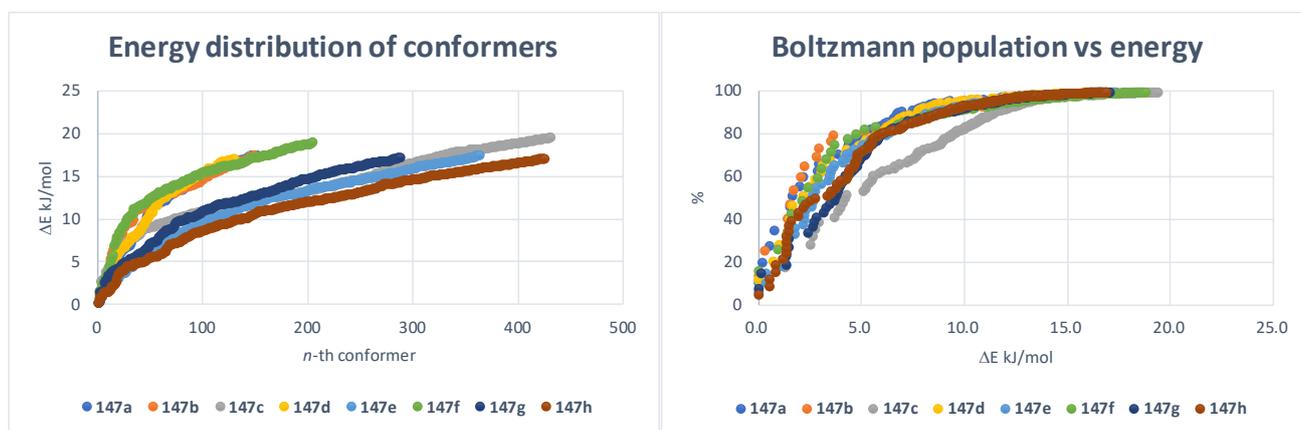
50-99%-DP4+	147a	147b	147c	147d	147e	147f	147g	147h
50%	98.14	0.00	0.00	1.86	0.00	0.00	0.00	0.00
60%	90.77	0.00	0.00	9.23	0.00	0.00	0.00	0.00
70%	87.36	0.00	0.00	12.64	0.00	0.00	0.00	0.00
80%	99.90	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00	0.00	0.00
90%	99.23	0.00	0.00	0.77	0.00	0.00	0.00	0.00
95%	99.05	0.00	0.00	0.95	0.00	0.00	0.00	0.00
99%	99.46	0.00	0.00	0.54	0.00	0.00	0.00	0.00



lyngbyaloside B (**147a**)
group A (MMFFID 0001-0047)

13-*epi*-lyngbyaloside B (**147d**)
group A (MMFFID 0001-0049)

図 62. **147a, d** のクラスター解析結果



左；図 63. 各配座における最安定配座からのエネルギー差

右；図 64. 最安定配座からのエネルギー差と累積ボルツマン分布率の関係

2.2.2.4. 小括

Neopeltolide (**146a**) , 9-*epi*-neopeltolide (**146b**) , lyngbyalocide B (**147a**) を用いた検証により、以下の知見を得た。

・本研究で対象にしたクラスのマクロリドにおいては、配座探索計算で得た配座群から累積ボルツマン分布率を指標に配座数を絞った後、DFT による構造最適化計算を施すことで既往のプロトコルよりも低コストで確度よく DP4, DP4+解析によるジアステレオマー判別を実施できた。また、マクロリドのジアステレオマーはそれぞれ骨格の柔軟性が様々異なるという点で、エネルギー値を閾値とするよりも累積ボルツマン分布率を用いる方が低コスト化であった。

・9-*epi*-neopeltolide (**146b**) の例のように、あるグループ配座が偶然にも実測値に近い化学シフト値を示す場合がある。そのため、累積ボルツマン分布率を高めることで、*J* 値, NOESY 相関を満たすように配座を考慮することができ、正確な化学シフト値をもってジアステレオマー判別に臨める。MMFF 力場で算出した配座群からは、累積ボルツマン分布 80–90%以上の配座数を DFT 計算することが適切であると考えられる。

・従来は、¹H NMR を比較することが構造異性体の差を明瞭に判断できるという報告^{212,213}がなされているが、neopeltolide (**146a**) および 9-*epi*-neopeltolide (**146b**) の DP4, DP4+解析では ¹³C NMR、lyngbyalocide B においては ¹H NMR が重要な判別基準であったことから、どちらを重要視するかは分子構造に依存することが示唆された。よって、このクラスのマクロリドの DP4, DP4+解析に対しては、¹H, ¹³C NMR 両方を用いて評価することが適切であると考えられる。

2.2.3 leptolyngbyalide A–C/oscillariolide の立体配置推定

以上の検証を経て、目的の leptolyngbyalide A–C/oscillariolide マクロ環部の DP4, DP4+解析を行うこととした。本天然物群の分子中央にある三置換オレフィンにより、ポリオール部とマクロ環部は立体、立体電子的に区別できると考え、C1–C18 位までのモデル化合物 **148a–148h** を設定した (図 65)。

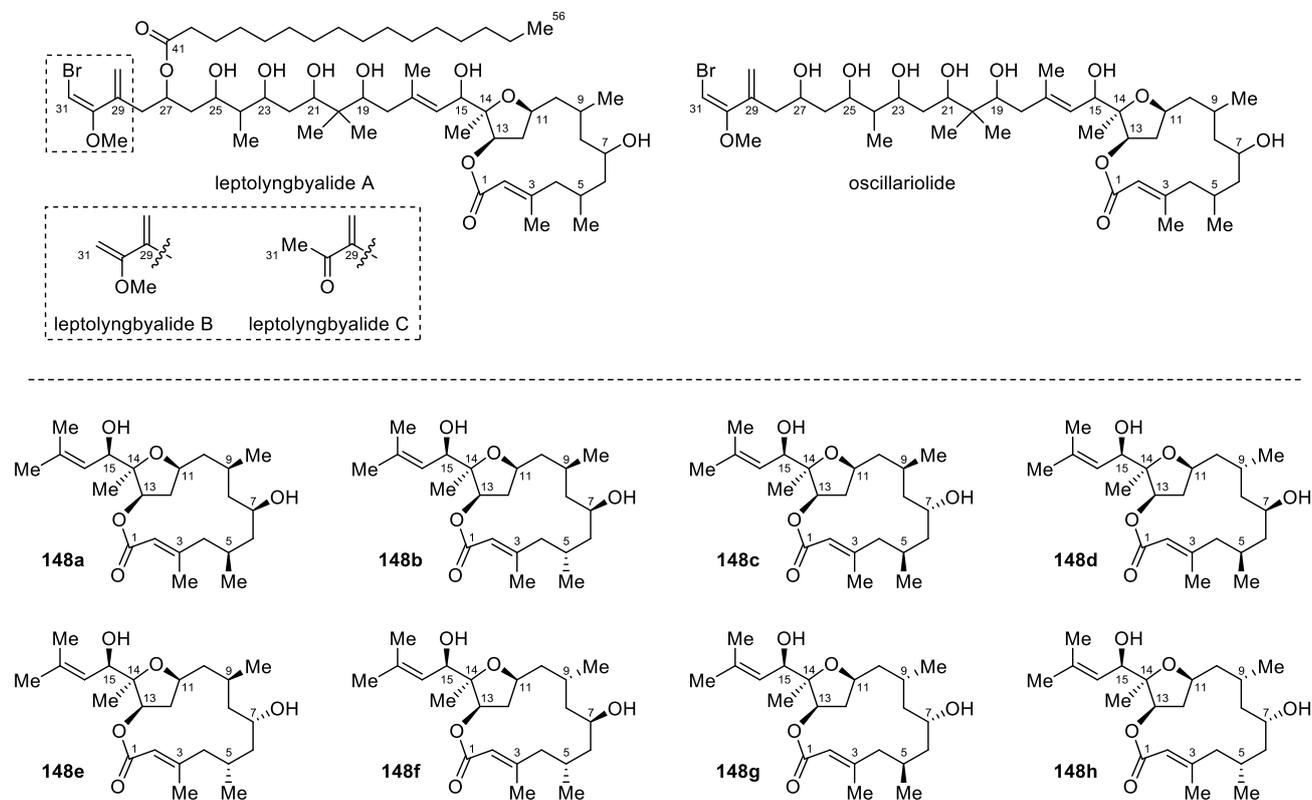
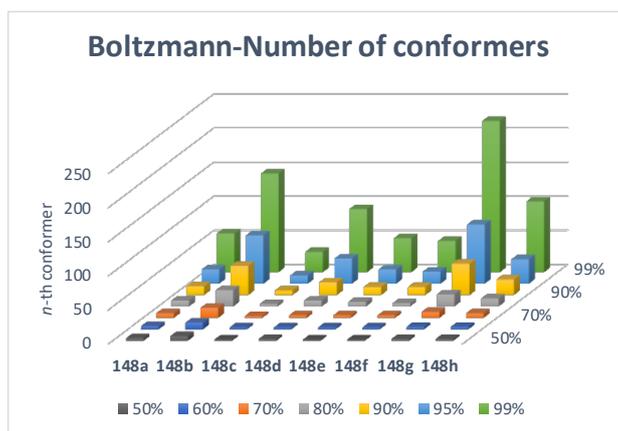


図 65. leptolyngbyalide A–C/oscillariolide およびモデル構造 **148a–148h**

各モデルの構造ごとの配座数は表 21 にまとめた。

表 22–25 より、累積ボルツマン分布率 50, 60, 70, 80, 90, 95, 99%の全項目において 100%に近い確率で構造式 **148a** が第一位に示された。また **148a** の累積ボルツマン分布率 99%の全 57 個の配座を対象に配座クラスター解析を行ったところ、最安定配座 A (図 66) と同様のマクロ環骨格を有した配座グループが全体の 97.4%を占めていた。さらに最安定配座 A は天然標品の NOESY 相関をすべて満たしていたことから、leptolyngbyalide A–C/oscillariolide マクロ環部の相対配置は **148a** で示されると考えられる²¹⁴。また図 67, 68 は **148a–h** の各配座における最安定配座からのエネルギー差 (図 67)、およびジアステレオマーごとの最安定配座からのエネルギー差と累積ボルツマン分布率の関係 (図 68) である。

表 21. 148a–148h の配座数



level	148a	148b	148c	148d	148e	148f	148g	148h	total
50%	4	7	2	3	2	2	3	3	26
60%	5	10	3	3	3	3	4	4	35
70%	7	15	3	4	4	4	9	7	53
80%	9	24	4	9	7	5	18	12	88
90%	13	43	7	19	12	12	46	23	175
95%	21	71	12	37	21	18	87	36	303
99%	57	145	30	93	50	46	222	104	747
41.8 kJ/mol	1021	1501	753	1200	684	901	1681	1272	9013

クラスター解析：148a

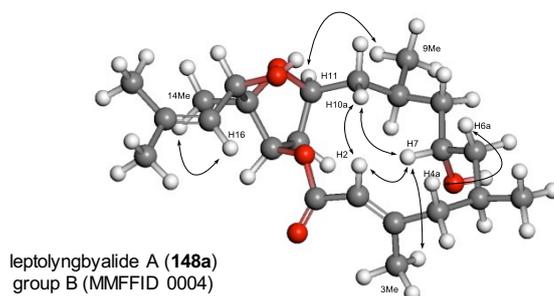
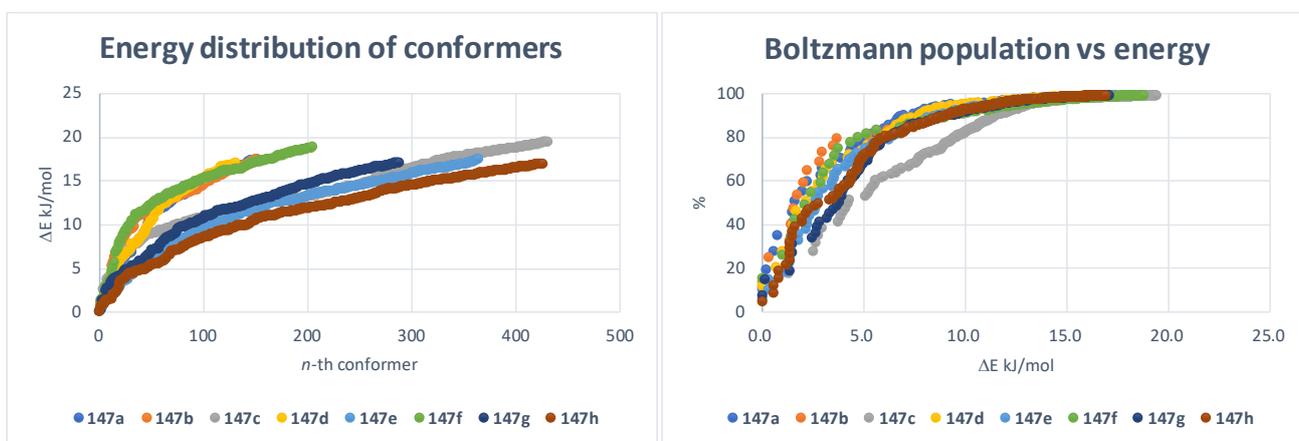
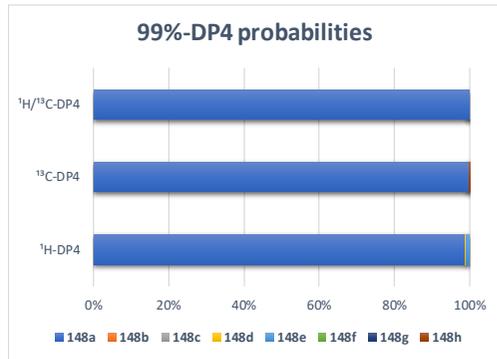


図 66. 148a のクラスター解析結果



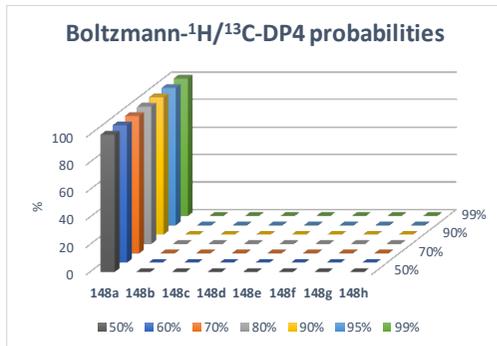
左；図 67. 各配座における最安定配座からのエネルギー差
右；図 68. 最安定配座からのエネルギー差と累積ボルツマン分布率の関係

表 22. 148 の DP4 解析 (累積ボルツマン分布率 99%)



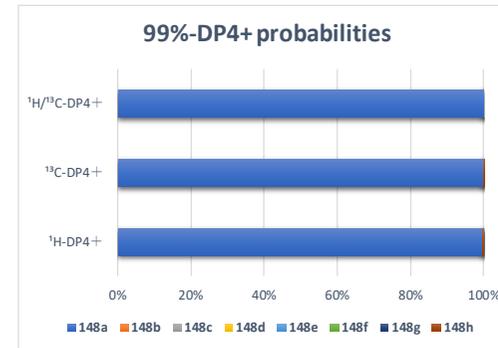
99%-DP4	148a	148b	148c	148d	148e	148f	148g	148h
¹ H-DP4	98.80	0.00	0.07	0.38	0.74	0.00	0.00	0.00
¹³ C-DP4	99.98	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
¹ H/ ¹³ C-DP4	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

表 23. 148 の DP4 解析 (累積ボルツマン分布率 50–99%)



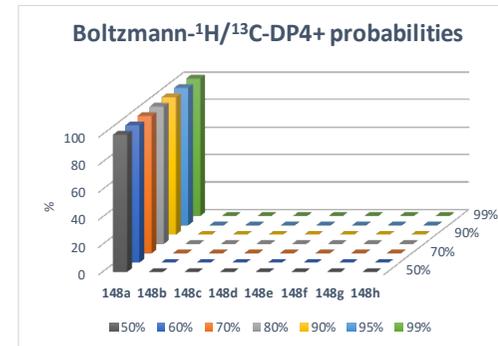
50-99%-DP4	148a	148b	148c	148d	148e	148f	148g	148h
50%	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
60%	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
70%	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
80%	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
90%	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
95%	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
99%	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

表 24. 148 の DP4+解析 (累積ボルツマン分布率 99%)



99%-DP4+	148a	148b	148c	148d	148e	148f	148g	148h
¹ H-DP4+	99.79	0.06	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15
¹³ C-DP4+	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
¹ H/ ¹³ C-DP4+	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

表 25. 148 の DP4+解析 (累積ボルツマン分布率 50–99%)



50-99%-DP4+	148a	148b	148c	148d	148e	148f	148g	148h
50%	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
60%	99.94	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.06
70%	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
80%	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
90%	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
95%	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
99%	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

2.3 Leptolyngbyalide A–C/oscillariolide の合成研究

GIAO NMR 計算/DP4+解析により、leptolyngbyalide A–C/oscillariolide のマクロ環部の相対配置を帰属できたので、最終的に全立体配置を全合成により証明することとした。本天然物群の長鎖ポリオール部は独自に開発したタンデム反応を基盤としたポリオール合成法 (2.1) で合成できるものと考え、本研究では **148e** に相当するマクロ環部の合成研究を行った。

2.3.1 合成計画

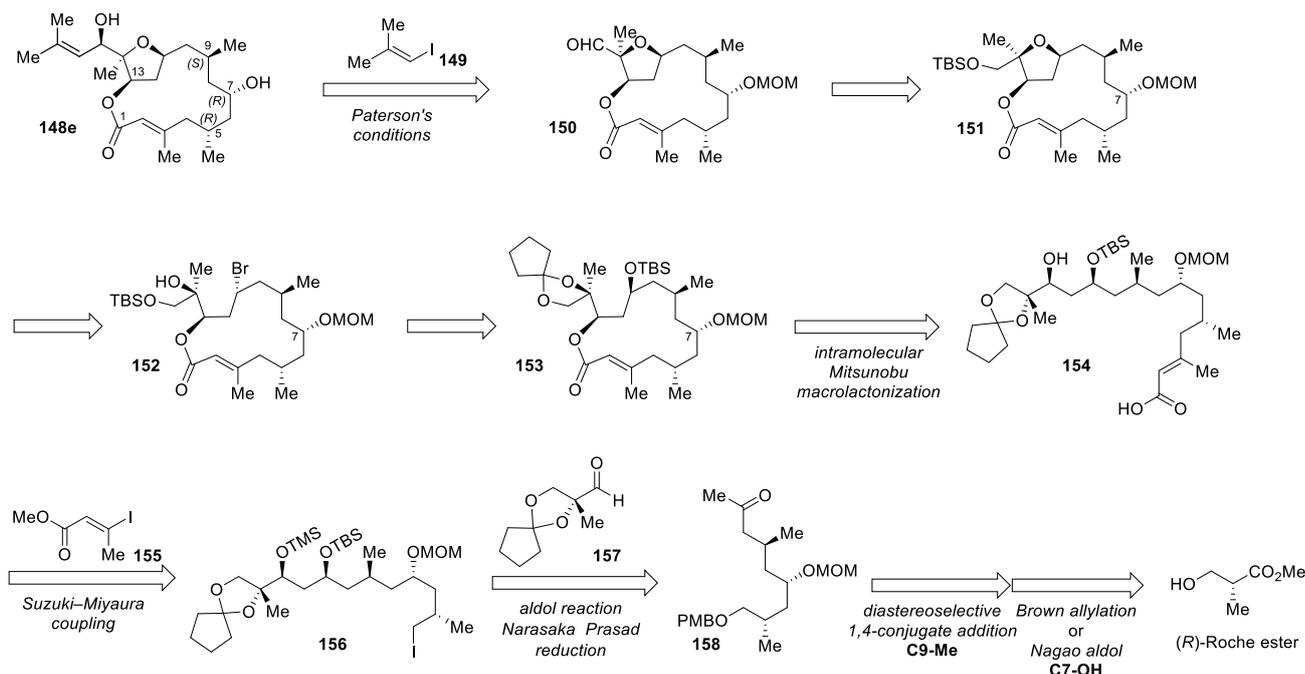


図 69. 逆合成解析

マクロ環部の C5, C7, C9 位を立体選択的に構築した後、分子内光延反応²¹⁵でマクロ環構築を行う合成計画 (図 69) を立て、leptolyngbyalide A–C/oscillariolide のマクロ環部の探索合成を実施した。このときマクロ環部の C5, C7, C9 位を任意の立体配置で構築可能なルートを確認しておくことで、全候補構造式を効率よく合成できると考えた。

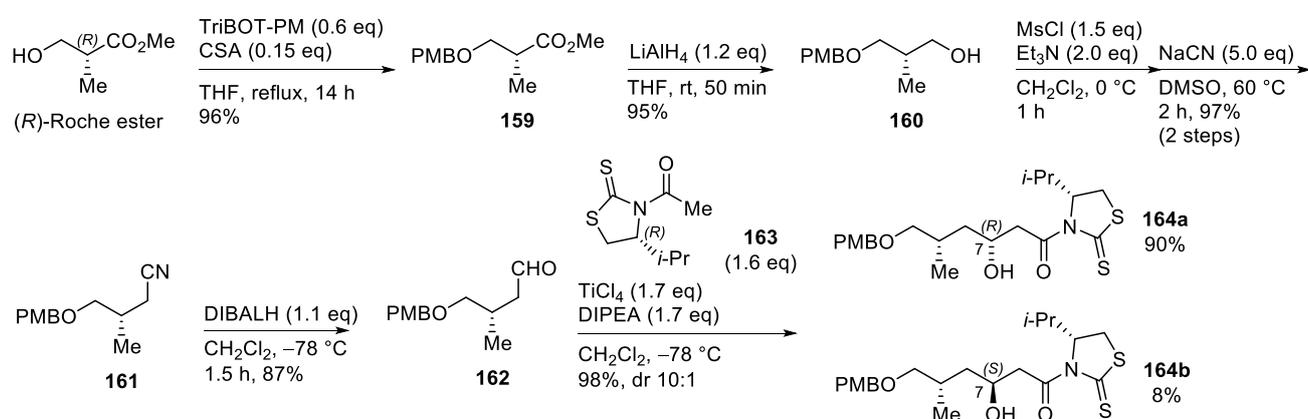
マクロ環部のモデル **148e** は Paterson らの報告¹⁵⁹を踏襲し、アルデヒド **150** に対するヨードオレフィン **149** の求核付加によって合成できると考えた。なお、アルデヒド **150** は leptolyngbyalide A–C/oscillariolide 全合成にそのまま用いることも期待できる。化合物 **150** は、アルコール **152** の分子内テトラヒドロフラン環構築と続く酸化によって誘導できるものとし、化合物 **152** はセコ酸 **154** の分子内光延マクロ環化²¹⁵と、得られる **153** の誘導化によって導けるとした。セコ酸 **154** はヨードオレフィン **155** とヨウ化アルキル **156** の鈴木–宮浦カップリング²¹⁶により合成することとし、化合物 **156** は出発原料 (R)-Roche ester から C5, C7, C9 位を立体選択的に構築して得られるメチルケトン **158** と、アルデヒド **157** の連結と続く 1,3-ジオール部位の構築で得られると考えた。また、C7 位は長尾アルドール反応²¹⁷、C9 位

は不斉補助基を利用したジアステレオ選択的 1,4-共役付加²¹⁸により、任意の立体配置で構築する計画を立てた。

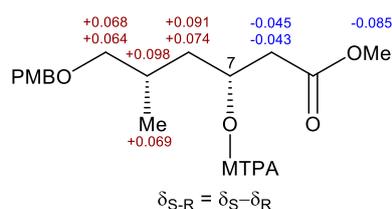
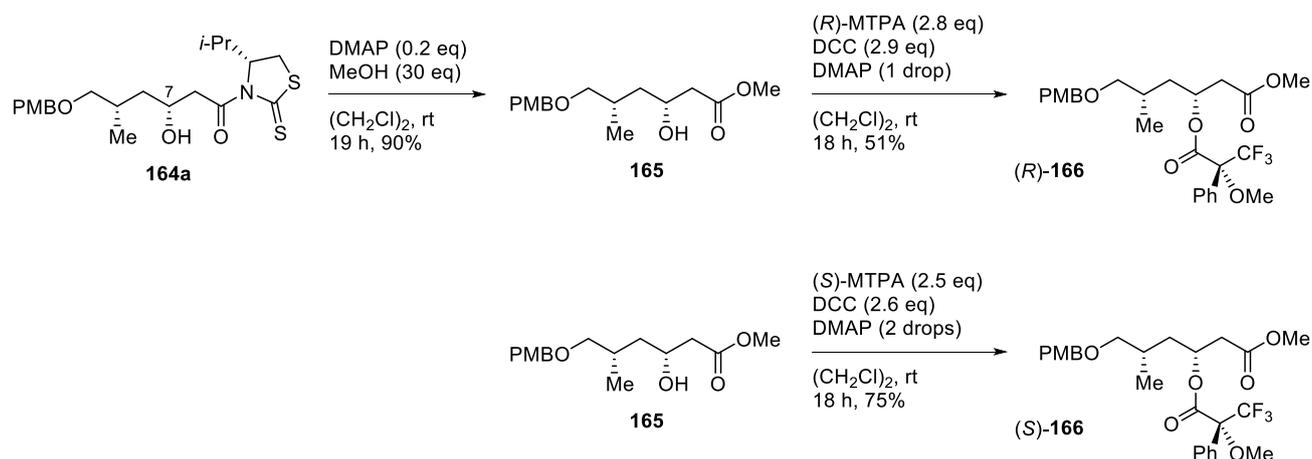
2.3.2 C7位およびC9位の立体選択的構築

Scheme 10 より、出発原料(*R*)-Roche ester に対して国嶋らの条件²¹⁹で PMB 保護を行い、4工程の変換でアルデヒド **162** へと誘導した。化合物 **162** に対する長尾アルドール反応²¹⁷により、アルコール **164a, b** を収率 98%、ジアステレオマー比 10:1 で得た。このときシリカゲルカラムクロマトグラフィーで **164a, 164b** を分離した。また、**164a** に生じた C7 位の絶対配置については、新 Mosher 法を用いて所望の立体配置を持つことを確認した (Scheme 11)。

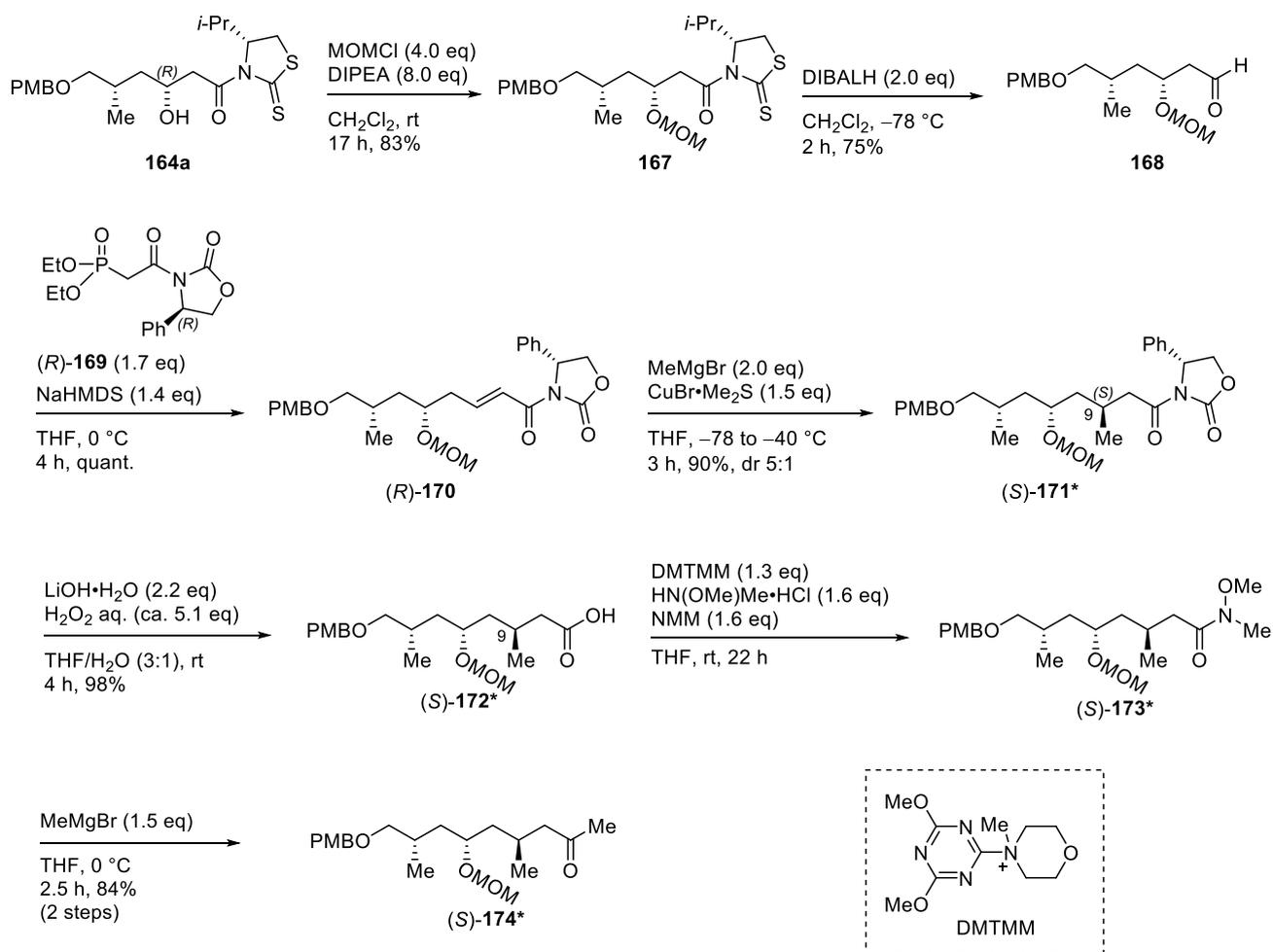
Scheme 10. 長尾アルドール反応による C7 位の立体選択的合成



Scheme 11. 新 Mosher 法



Scheme 12. メチルケトン **174** の合成



立体配置を確認した後、**164a** に対する MOM エーテル化により化合物 **167** を導き、オレフィン部位の酸化的開裂で得たアルデヒド **168** と別途調製したホスホン酸エステル(*R*)-**169** の Horner–Wadsworth–Emmons 反応²²⁰により不斉補助基を導入し、 α,β -不飽和イミド(*R*)-**170** を得た (Scheme 12)。続いて、(*R*)-**170** に対して臭化銅ジメチルスルフィド錯体および MeMgBr によるジアステレオ選択的 1,4-共役付加を施し、C9 位に Me 基を導入して(*S*)-**171** を収率 90%で得た。しかし、ジアステレオマーの分離および比率を決定できなかったことから、混合物のまま誘導した。以降、Scheme 中の化合物番号に * が記載されている場合は 2 種のジアステレオマー混合物であることを意味する。

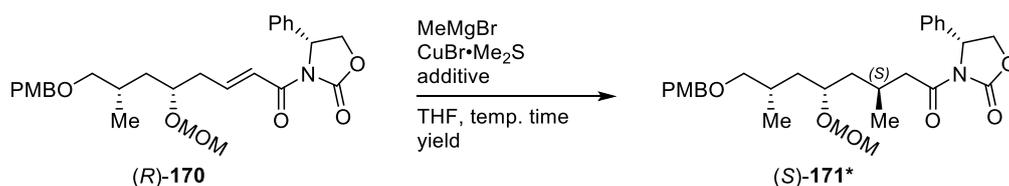
(*S*)-**171** の不斉補助基を除去し、カルボン酸(*S*)-**172** を得た。この段階の ¹H NMR より、(*R*)-**170** の C9 位におけるジアステレオマー比が 5 : 1 であると求めた。その後、縮合剤 DMTMM^{221,222}を用いた *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩との縮合、続く MeMgBr の求核付加によってメチルケトン(*S*)-**174** まで誘導した。

ここで、ジアステレオ選択的 1,4-共役付加の立体選択性の向上を目指し、条件検討を行った (表 26)。Entry 1 は Scheme 12 に記載したデータを記載している。Entry 2 では反応温度を -78°C に設定したが反応が完結せず、原料と生成物の混合物を与えた。またシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離が困難であったため、混合物の ¹H NMR における

積分強度比から収率を算出した。Entry 3 ではいくつかの先行研究^{154,223,224} で採用されている三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体添加条件で反応を実施したが、収率が低下する結果となった。また、Entry 4 では CuBr•Me₂S/THF 溶液に対して 3 M MeMgBr/Et₂O 溶液を加えるときの温度を -78 °C とした。その結果反応は進行せず、(R)-170 が 80% 回収された。Entry 1 では有機銅試薬調製時の反応溶液が黄色溶液であったのに対し、entry 4 では黒色溶液であったことから有機銅試薬の調製が良好に行えていなかったと考えられる。

以上から entry 1 の反応条件を採用し、スケールアップ実験を含めて数回実施したが、ジアステレオ選択性は中程度 (5~8 : 1) であった。

表 26. α,β-不飽和イミド(R)-169 に対するジアステレオ選択的 1,4-共役付加



Entry	Reagent (eq)	Preparation temp. ^a	Temp., Time	Yield (S)-171, dr	Rsm (R)-170
1	CuBr•Me ₂ S (1.5) MeMgBr (2.0)	-40 °C	-78 to -40 °C, 1.5 h; then -40 °C, 3 h	90, 5:1 ^b	0
2	CuBr•Me ₂ S (1.5) MeMgBr (2.0)	-40 °C	-78 °C, 16 h	22 ^{c,d} , N.D.	49 ^{c,d}
3	CuBr•Me ₂ S (1.5) MeMgBr (2.0) BF ₃ •Et ₂ O (10 mol%)	-40 °C	-78 to -40 °C, 1.5 h; then -40 °C, 3 h	62 ^d , N.D.	0
4	CuBr•Me ₂ S (1.5) MeMgBr (2.0)	-78 °C	-78 to -40 °C, 1.5 h; then -40 °C, 16 h	trace	80

N.D. = not determined

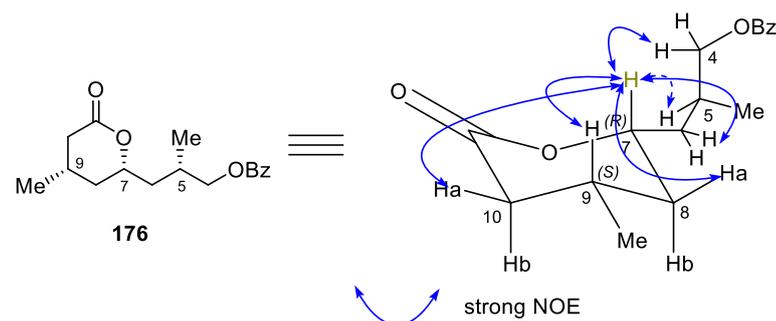
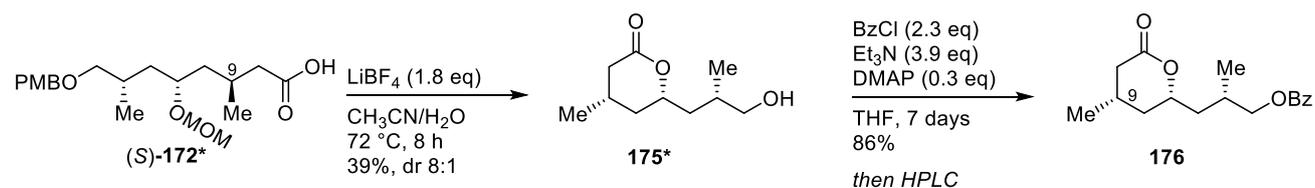
a : CuBr•Me₂S/THF 溶液に対して 3 M MeMgBr/Et₂O 溶液を加えるときの温度。

b : (S)-172 の ¹H NMR における積分強度比から算出。

c : シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離困難であったため混合物として回収し、混合物の ¹H NMR から算出。

d : 原料由来の構造不明物と思われる副生成物が生じた。

Scheme 13. ジアステレオ選択的 1,4-共役付加の立体選択性確認



position	δ	coupling, J
4a	4.24	dd, 11.0, 5.5
4b	4.19	dd, 11.0, 5.0
5	2.27	m
5-Me	1.08	d, 7.0
6ab ^a	1.71-1.65	m
7	4.42	dddd, 11.5, 6.0, 6.0, 2.0
8a	1.91	dddd, 14.0, 2.0, - ^b , 2.0 ^a
8b	1.18	ddd, 14.0, 11.5, 11.5
9	2.04	m
9-Me	1.01	d, 6.5
10a	2.66	ddd, 21.5, 10.5, 2.0 ^a
10b	2.02	dd, 21.5, 10.5

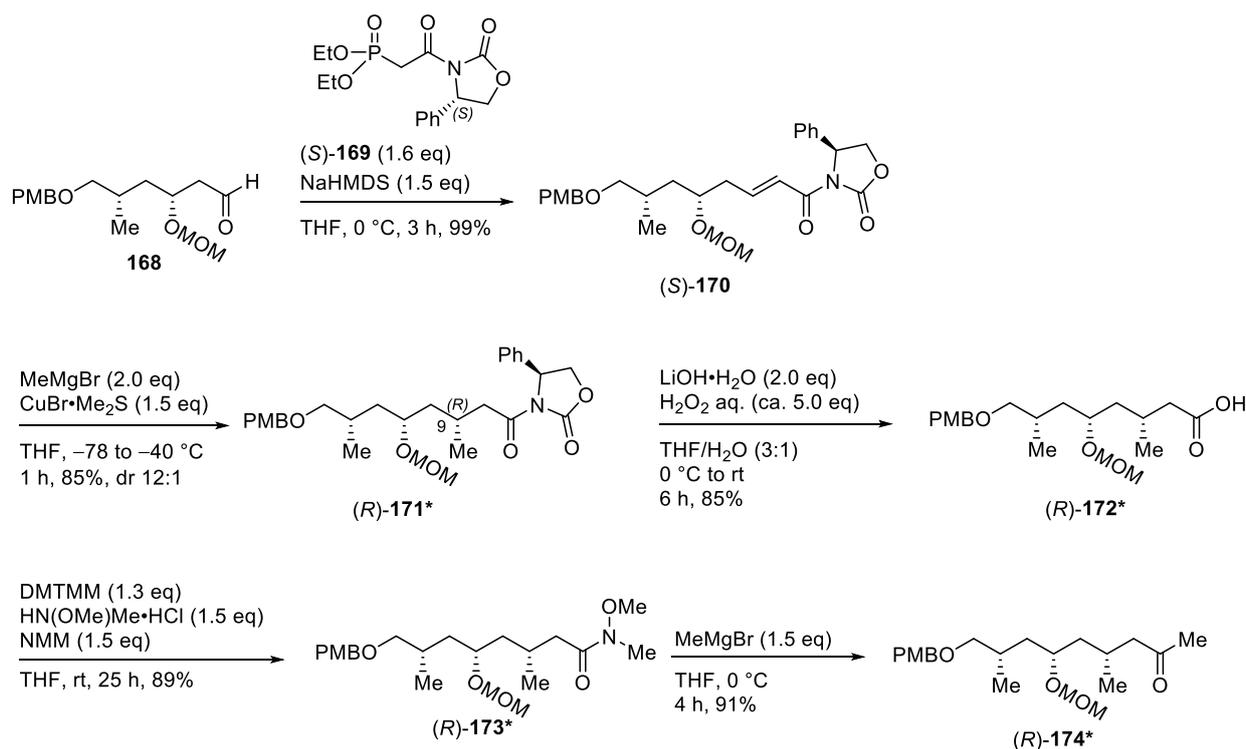
a: ⁴ J coupling

b: not determined

図 70. 化合物 **176** の NOE 相関および J 値による立体配座解析

次に、ジアステレオ選択的 1,4-共役付加で導入した C9 位の相対配置を確認すべく、カルボン酸(S)-**172** をベンズアート **176** に変換し、図 70 に示した NOE 相関および J 値より所望の立体配置を有することを確認した (Scheme 13, 図 70)。

Scheme 14. ジアステレオ選択的 1,4-共役付加による(*R*)-**174** の合成

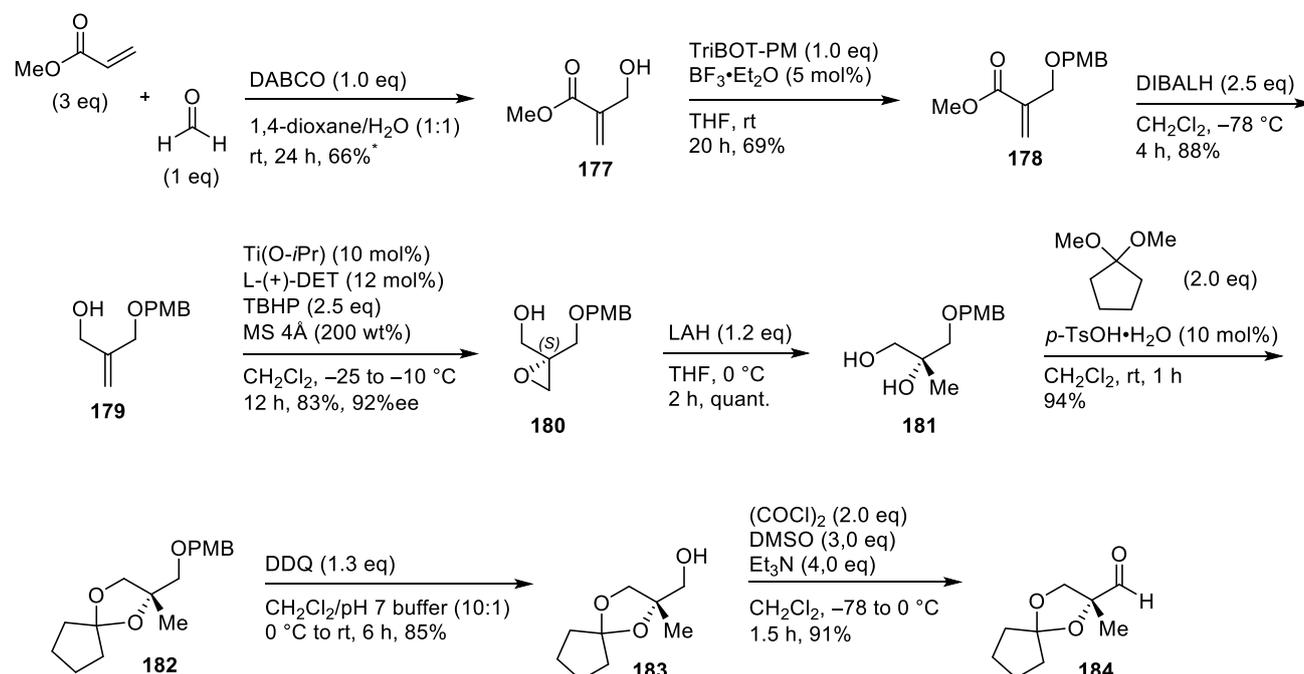


さらに、立体異性体の合成を見据え、C9 位の立体配置が逆転した(*R*)-**171** の合成を試みた (Scheme 14)。その結果、良好な立体選択性で Me 基を導入し、(*R*)-**171** を収率 95% で得た。しかし、先の(*S*)-**171** と同様にジアステレオマーを分離不可であったため混合物のまま不斉補助基を除去し、(*S*)-**172** と C9 位のみが異なるカルボン酸(*R*)-**172** を導いた。(*R*)-**172** の ¹H NMR スペクトルより、(*S*)-**170** に対するジアステレオ選択的 1,4-共役付加のジアステレオ選択性は 12:1 と求まった。この結果から、(*R*)-**170** と(*S*)-**170** に対するジアステレオ選択的 1,4-共役付加は C5, C7 位の立体配置によって立体選択性に差が生じることが示された。また、(*R*)-**172** の ¹H NMR スペクトル中に(*S*)-**172** と一致するピークが存在することを確認した。その後、同様の変換によりメチルケトン(*R*)-**174** を導いた。

2.3.3 アルデヒド **184** との連結と 1,3-ジオール部位の構築

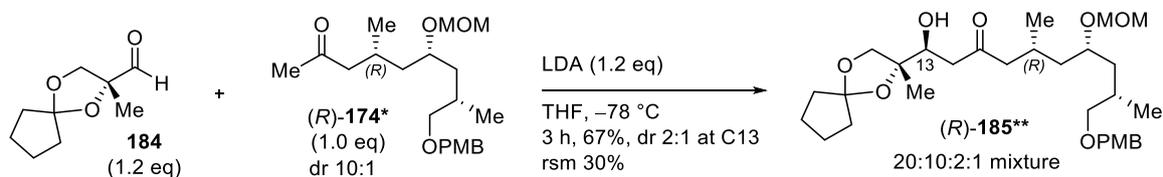
Scheme 15 では、アルドール反応で用いるアルデヒドフラグメントの合成を示した。アクリル酸メチルとパラホルムアルデヒドの Morita–Baylis–Hillman 反応²²⁵により、化合物 **177** へ誘導し、2 工程でアリルアルコール **179** へと変換した。次に Sharpless 不斉エポキシ化²²⁶を施してエナンチオ選択的にエポキシドを構築し、続くエポキシドの開環でジオール **181** とした。エポキシ化のエナンチオ選択性はジオール **181** のキラル HPLC 分析によって 92%ee と決定した。その後、アセタール保護、DDQ 酸化による PMB 基の除去、Swern 酸化により、アルデヒド **184** を得た。

Scheme 15. アルデヒドフラグメント **184** の合成



次に 1,3-ジオール部位構築の検討を行った。ここでは(*R*)-**174** を用いて初期検討を行った (Scheme 16–21)。

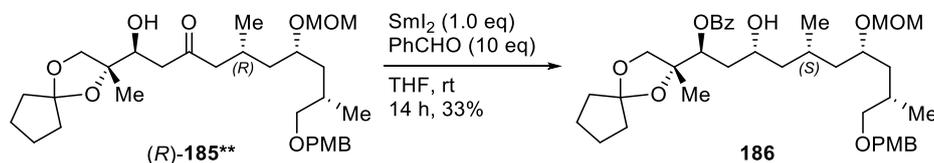
Scheme 16. LDA を用いたキレート型アルドール反応



合成したメチルケトン(*R*)-**174** を LDA で処理した後、アルデヒド **184** と連結した (Scheme 16)。本反応は Li カチオンのキレート形成によってアルデヒドの面選択性が生じていると考えられるが、 α 位の Me 基、アセタールに続くオキシメチレン部の嵩高さの差が微差であることから、低い立体選択性で(*R*)-**185** を与えた。また、(*R*)-**185** のジアステレオ

マーは分離不可であったため混合物のまま誘導した。以降、Scheme 中の化合物番号に ** が記載されている場合は 3 種以上のジアステロマー混合物であることを意味する。

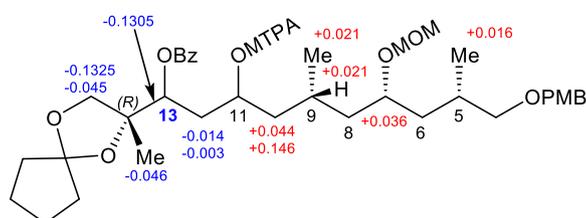
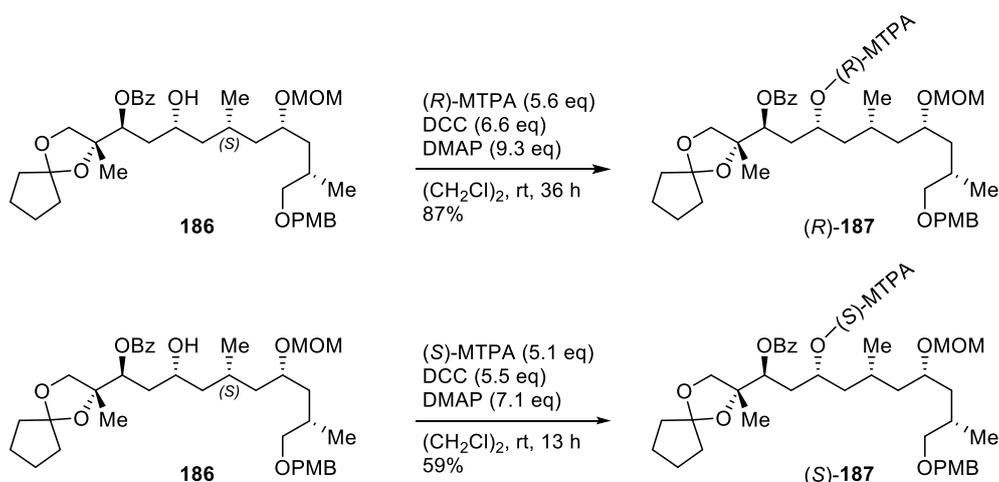
Scheme 17. Evans–Tishchenko 反応



C13 位ヒドロキシ基の保護と C11 位カルボニル基の立体選択的還元を目論見、ヒドロキシケトン **(R)-185** に対して、ベンズアルデヒドを用いた Evans–Tishchenko 反応²²⁷を試した。結果、目的のアルコール **186** を低収率 (33%) で得た。しかし、本反応は小スケールでのみ良好に進行し、スケールを上げるとともに系中が複雑化した。

化合物 **186** を用いて Evans–Tishchenko 反応およびアルドール反応の立体選択性の確認を行った (Schemes 18, 19)。新 Mosher 法と Rychnovsky 法の結果、アルドール反応は所望の *S* 体を優先して生成し、Evans–Tishchenko 反応は *anti*-選択的に進行していることを確認した。

Scheme 18. **186** の MTPA エステル化、新 Mosher 法



Evans–Tishchenko 反応による量的な誘導化が困難であったため、SmI₂によるカルボニル基の還元²²⁸、Saksena–Evans 還元²²⁹、(+)-DIPCl を用いたアルドール反応およびヒドリド転位による還元²³⁰ (Scheme 20a–d) と、奈良坂–Prasad 還元²³¹ (Scheme 21) を検討した。

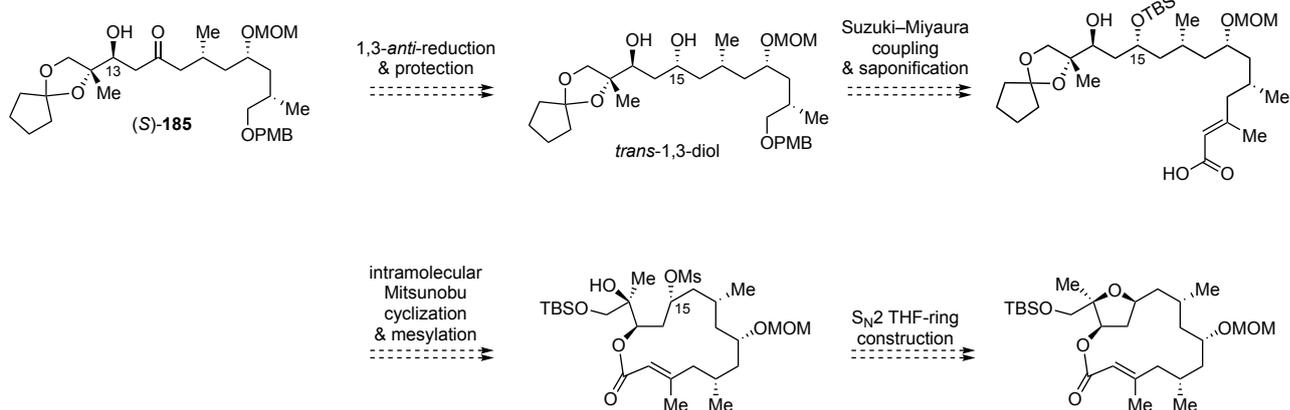
Scheme 20a より、SmI₂ を用いた還元は原料が消失しなかった。また、Evans–Tishchenko 反応と同様に系中が複雑化する恐れがあったことから更なる検討は行わなかった。

Scheme 20b より、*syn* 選択的な Saksena–Evans 還元ではジオールらしき化合物を回収したが、明らかな混合物であり立体選択性が低いことが予想された。

Scheme 20c では Manche らが報告した条件を参考にしたが、アルドール反応のみが進行し、(*R*)-**185** を Scheme 16 よりも選択性良く得るのみであった。また Scheme 20d で(*R*)-**185** と(+)-DIPCl をジエチルエーテル中で供したが反応は進行しなかった。

以上の検討から *anti*-1,3-ジオールへの変換を断念し、*syn*-1,3-ジオールから目的の 2,5-*cis*-二置換テトラヒドロフラン環の構築を目指すことにした (図 71)。すなわち脱離基を選択することにより、所望の立体配置でテトラヒドロフラン環へ導くことが可能である。そこで Scheme 21 の奈良坂還元を試行し、ジオール(*S*)-**192** へと高収率で変換できた。また、¹H NMR スペクトルよりジアステレオマーの種類が増加している様子が見受けられなかったことから、立体選択的に進行していると判断した。

a) via 1,3-*anti*-reduction



b) via 1,3-*syn*-reduction

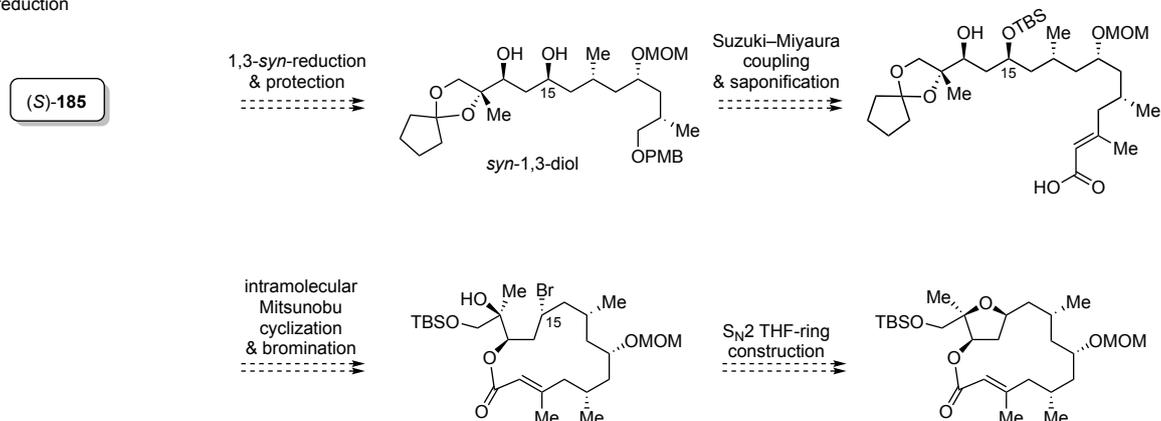
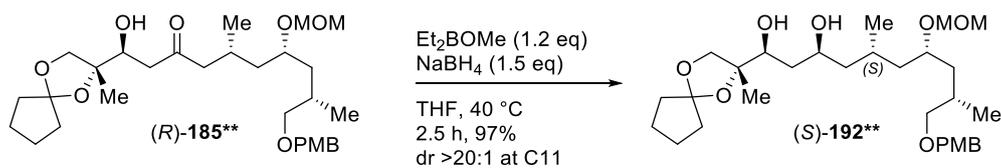


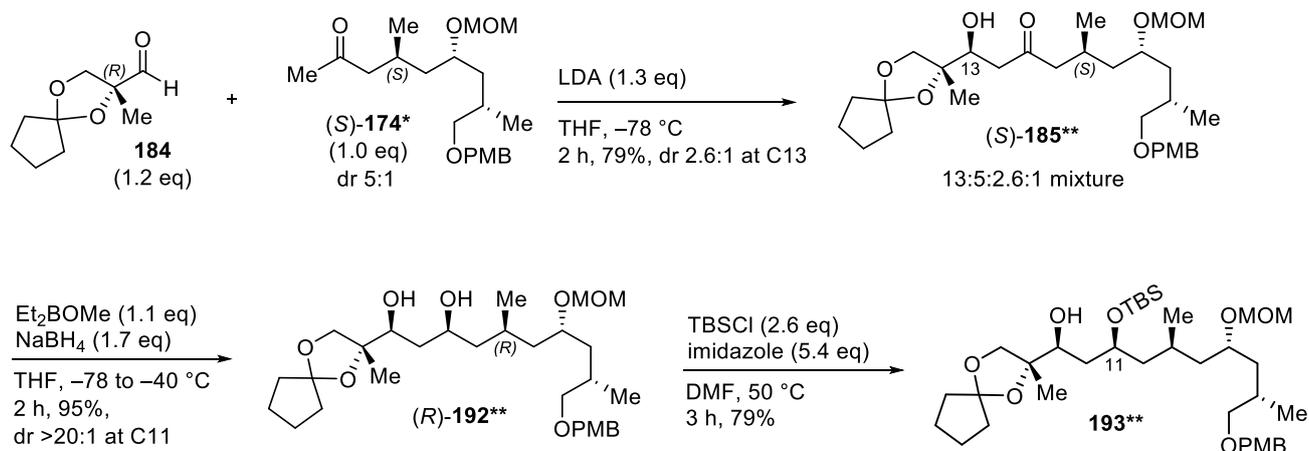
図 71. *anti/syn*-1,3-ジオールから 2,5-*cis*-二置換テトラヒドロフラン環の構築

Scheme 21. 奈良坂–Prasad reduction



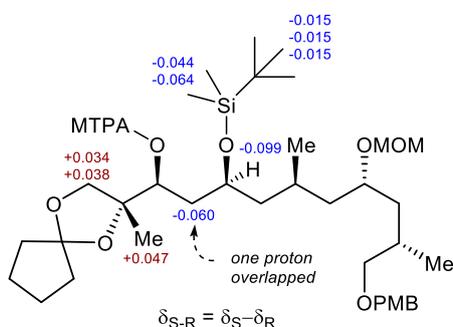
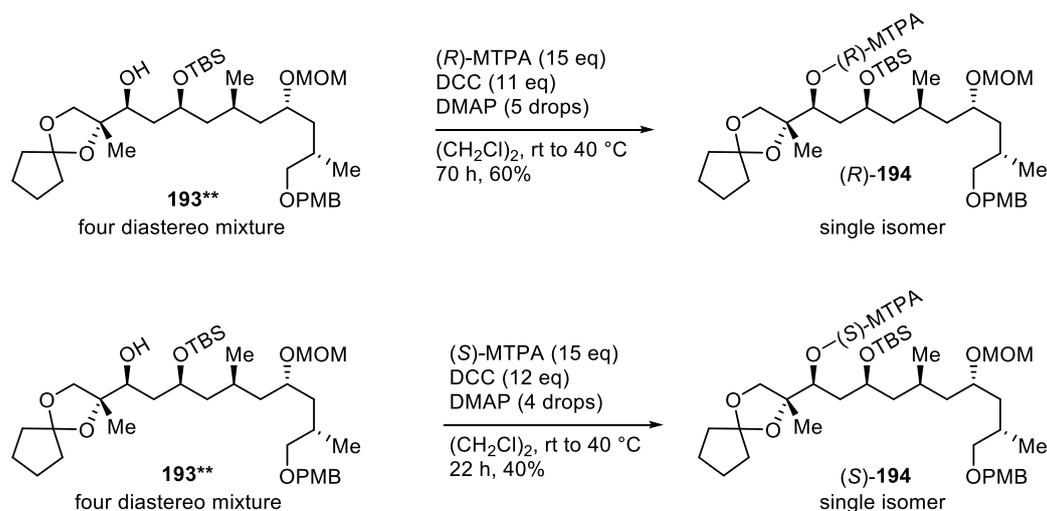
以上によりアルドール反応と続く 1,3-還元を検討終え、以下メチルケトン**(S)-174** を用いた検討を示す。

Scheme 22. **(S)-174** を用いたアルドール反応、奈良坂還元およびシリルエーテル化

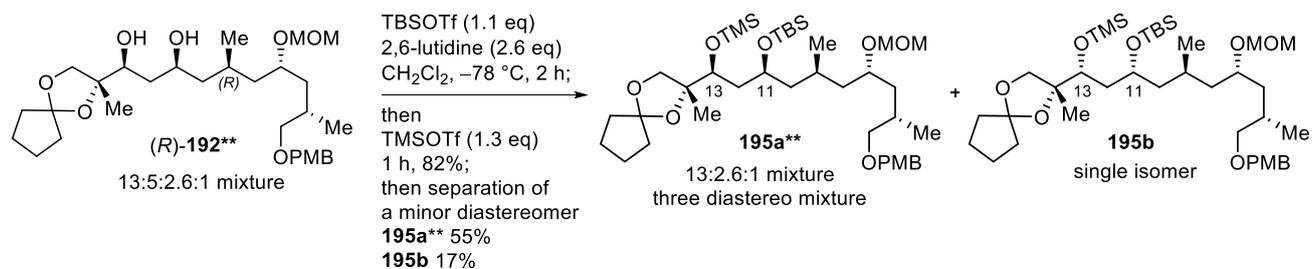


Scheme 16 と同様の条件でメチルケトン**(S)-174** とアルデヒド **184** と連結し、**(S)-185** を得た。**(S)-185** の ^1H NMR より、13.0 : 5.0 : 2.6 : 1 の 4 種のジアステレオマー混合物だと確認できたが、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離できなかったため、混合物のまま誘導することとした。次に奈良坂還元により、ジオール**(R)-192** へと誘導した。**(R)-192** の ^1H NMR より、Scheme 21 と同様、立体選択的に進行していることが期待された。ジオール**(R)-192** の C11 位ヒドロキシ基を TBS 基で保護し、シリルエーテル **193** を得た。得た化合物 **193** に対する新 Mosher 法によって、アルドール反応で導入した C13 位の立体配置を確認した (Scheme 23)。

Scheme 23. シリルエーテル **193** の新 Mosher 法



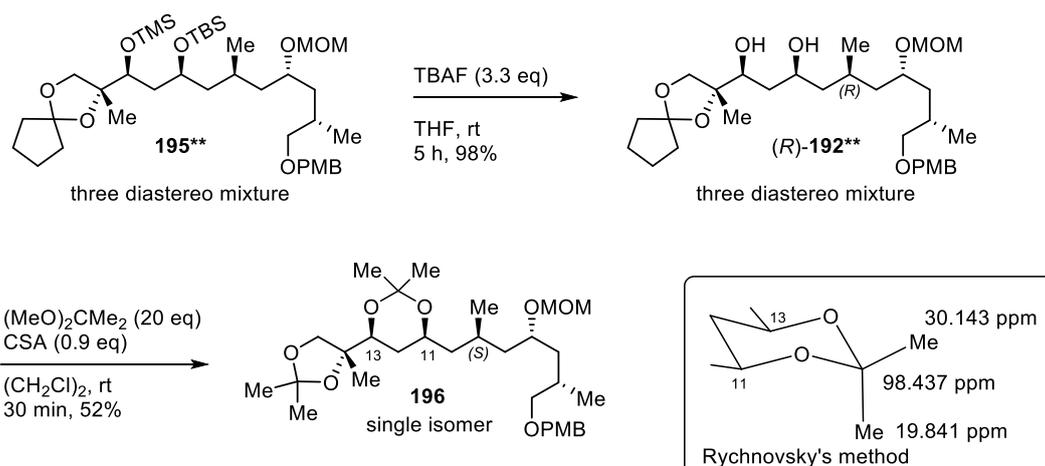
Scheme 24. ジシリルエーテル化



また、2,6-ルチジン存在下、TBSOTf および TMSOTf を連続的に作用させることで、C11 位および C13 位ヒドロキシ基をシリル保護したジシリルエーテル **195** を収率 82% で得た。さらに化合物 **195** の 4 種のジアステレオマーは、3 種 (**195a**) と 1 種 (**195b**) に分離できた。このとき 4 種の混合物の ^1H NMR において最大強度であったピークは **195a** に含まれていることを確認した。また所望の **195a** は他 2 種のジアステレオマーと分離できなかったことから混合物のまま誘導化を進めることとした。

続いて化合物 **195a** から対応するアセトニド誘導体 **196** に Rychnovsky 法を実施し、奈良坂-Prasad 還元 of *syn* 選択性を確認した (Scheme 25)。

Scheme 25. Rychnovsky 法



2.3.4 セコ酸の合成および分子内光延マクロ環化

ジシリルエーテル **195a** に対する DDQ 酸化と Appel ヨウ素化によりヨウ化アルキル **198** まで誘導した (Scheme 26)。Appel ヨウ素化において、系中の酸性によって TMS 基および MOM 基由来の副生成物が生じたが、イミダゾールを大過剰量用いることで副反応を抑えた。次に鈴木-宮浦カップリングにより *(E)*-**199** と連結し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで **200a** を単一のジアステレオマーとして得た。次に化合物 **200a** を加水分解することにより、セコ酸 **201** を得た。

Scheme 26. ジシリルエーテル体 **195a** の誘導化と鈴木-宮浦カップリング

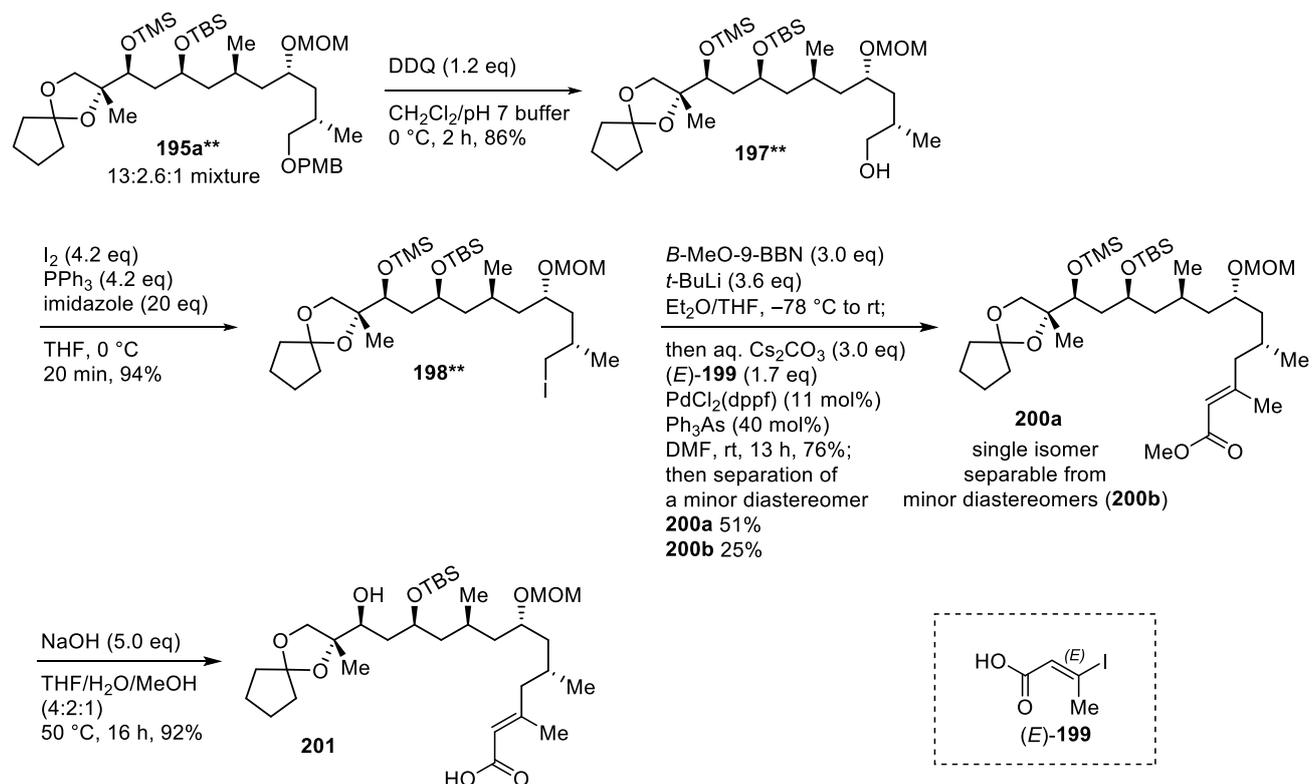
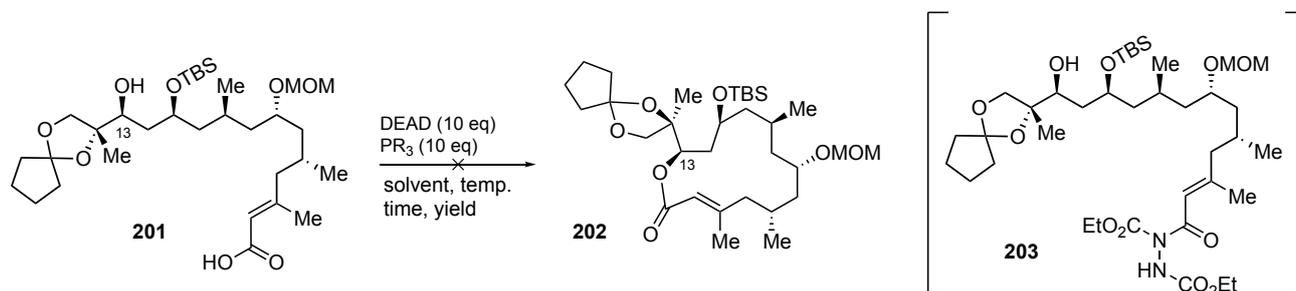


表 27. 分子内光延マクロ環化

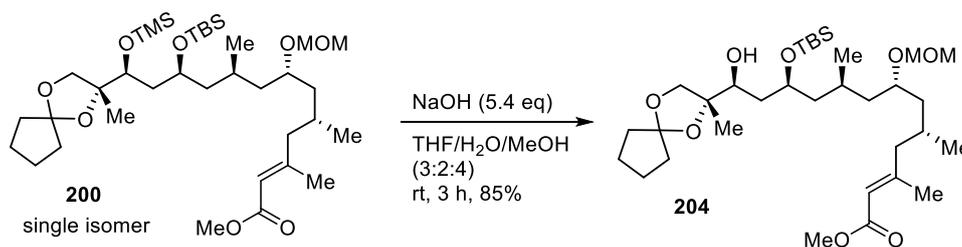


Entry	Phosphine	Solvent ^a	Temp., Time	Yield 202
1	PPh ₃	toluene	60 °C, 18 h	0
2	PMe ₃	toluene	rt–100 °C, 21 h	0
3	PBu ₃	(CH ₂ Cl) ₂	100 °C (reflux), 11 h	0
4	PMe ₃	(CH ₂ Cl) ₂	100 °C (reflux), 13 h	0
5	PMe ₃	THF	75 °C (reflux), 29 h	NR

a : 反応濃度 2 mM

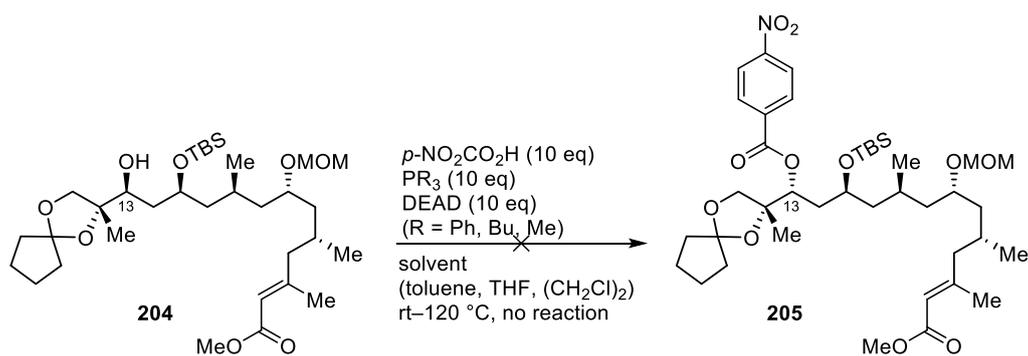
合成したセコ酸 **201** に対して、高希釈条件下、ホスフィン試薬およびアゾジカルボン酸ジエチル (DEAD) を作用させ、分子内光延反応を行った (表 27)。ホスフィン、溶媒、反応温度を検討したが、所望のマクロ環を有する **202** はいずれの反応条件でも得られず、DEAD 由来の副生成物と反応したと思われる化合物 **203** が ¹H NMR および HRMS より確認された。

Scheme 27. 加水分解によるアルコール **204** への誘導および光延反転



そこで山口法²³²によるマクロ環化を試すべく、光延反転を試みることにした。まず化合物 **200** に対して、室温で加水分解を施すことでアルコール **204** を導いた (Scheme 27)。

表 28. 光延反転



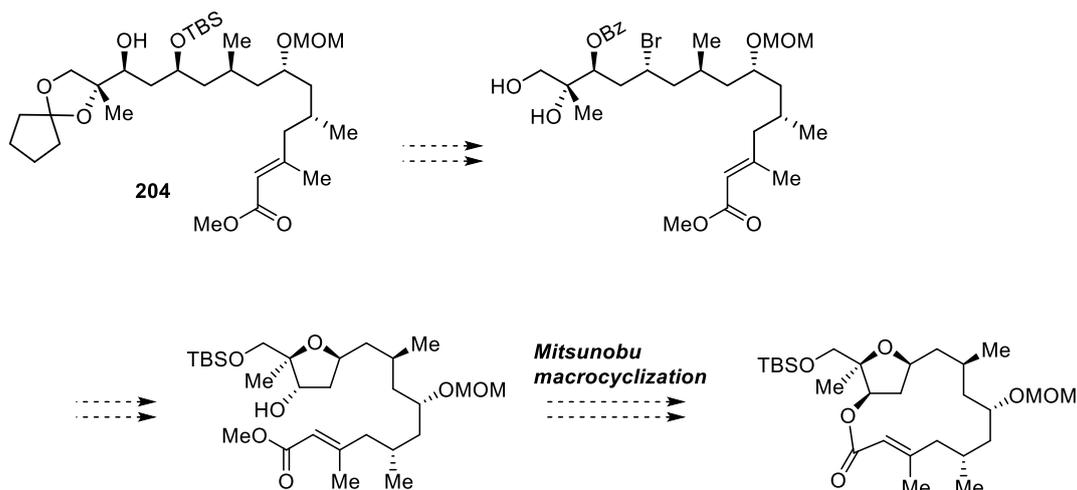
Entry	Solvent	Temp., Time	Yield 205
1	toluene	rt to 120 °C, 25 h	NR
2	$(\text{CH}_2\text{Cl})_2$	100 °C (reflux), 24 h	NR
3	THF	75 °C (reflux), 28 h	NR

続いて光延反転を試みた (表 28) が、反応は進行せず原料である **204** が回収されたことから、C13 位は周辺の置換基の嵩高さ故、反応性が非常に悪いことが示唆された。

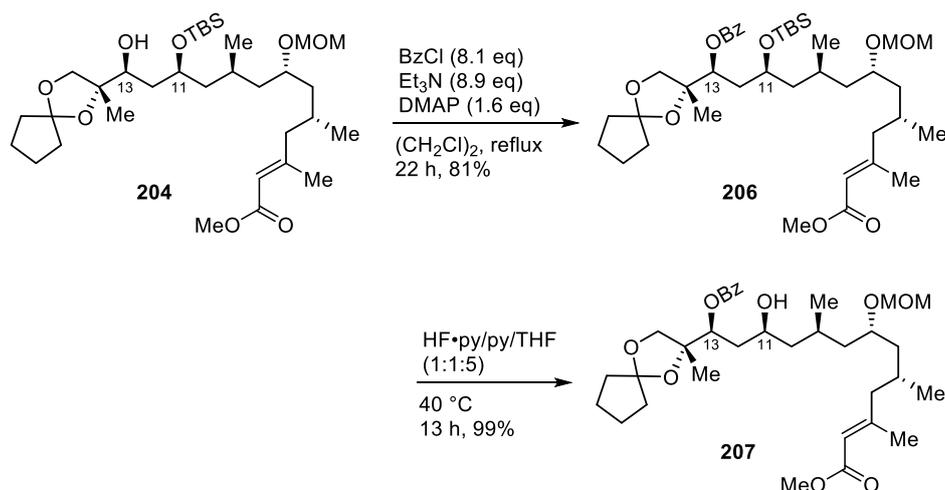
2.3.5 テトラヒドロフラン環構築の検討

ここまでの結果から、マクロ環化より先にテトラヒドロフラン環を構築して C13 位周辺の立体的混雑を低減する必要があると考えられた。すなわち、Scheme 28 に示すようにテトラヒドロフラン環を構築した後、分子内光延反応によるマクロ環化を目指した。

Scheme 28. 合成経路の変更 –テトラヒドロフラン環構築–

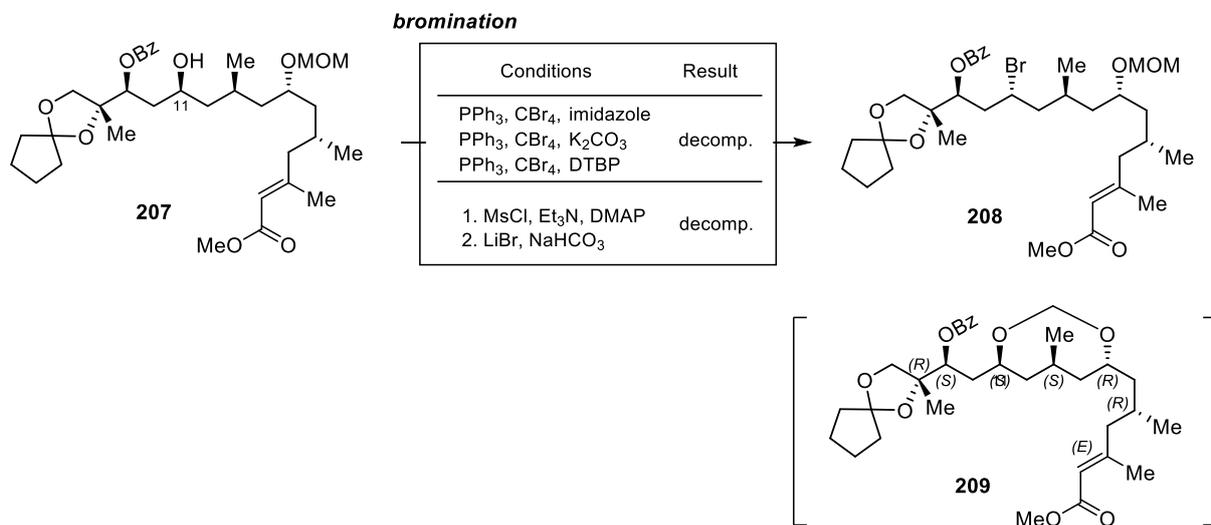


Scheme 29. C11, C13 位ヒドロキシ基の保護基の着脱



第一に C13 位のヒドロキシ基を Bz 基で保護した後、C11 位のシリル基をフッ化水素・ピリジン錯体 ($\text{HF}\cdot\text{py}$) によって選択的に除去した。このとき、TBAF/酢酸条件では反応が進行しなかった。また、フッ化テトラブチルアンモニウム (TBAF) を用いると Bz 基が C13 位から C11 へ転位した副生成物が見られ、フッ化水素単独でシリル基の除去を行うとアセタール保護基が除去されたような副生成物が見られた。

Scheme 30. C11 位ヒドロキシ基の臭素化



次に C11 位ヒドロキシ基の臭素化を行った。Appel 反応およびメシル化と続く臭化物イオンによる $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応を検討した (Scheme 30)。しかし、塩基を添加しても、系中が複雑化するのみで、目的の臭素体 **208** らしき化合物を得ることができなかった。原因は基質中に含まれるアセタール保護基であり、MOM 基が副反応を起こした **209** と思われる化合物が ^1H NMR より確認された。

2.4 結論

- 三成分連結型触媒的タンデム反応を基盤とする **step-economical** な 1,2-および 1,3-ジオール合成法を開発した (2.1)。本合成法を用いれば海洋ポリオールマクロリド **leptolyngbyalide A–C/oscillariolide** のポリオール部を効率的に合成可能と期待できる。
- マクロリドの立体配置帰属における GIAO NMR 計算/DP4+解析の確度を検証し、累積ボルツマン分布率を指標に配座数を絞ることで、計算コストを低減しつつジアステレオマーを正確に判別できた。さらに、海洋ポリオールマクロリド **leptolyngbyalide A–C/oscillariolide** のマクロ環部の立体配置を構造式 **148a** で示される通り帰属した (2.2)。
- 分子内光延反応でマクロ環構築を行う合成計画で **leptolyngbyalide A–C/oscillariolide** のマクロ環部の探索合成を実施したが、C13 位近傍の立体障害により目的の環化体を得ることができなかった。少なくとも最初にテトラヒドロフラン環を閉環した後にマクロ環構築に必要な炭素鎖を揃える合成戦略が望ましいことが明らかとなった (2.3)。

実験項/データ

重溶媒化学シフト : ^1H NMR, CHCl_3 (7.24 ppm), C_6HD_5 (7.15 ppm); ^{13}C NMR, CDCl_3 (77.0 ppm), C_6D_6 (128.0 ppm)

1 タンデム反応を用いた 1,2-および 1,3-ジオール構築法の開発

General procedure 1 (GP1) : ホモアリルアルコール-オレフィン交差メタセシス

アルゴン雰囲気下、ホモアリルアルコール(*R*)-**83a** (193.5 mg, 1.006 mmol) のトルエン溶液 (3.0 mL) にメチルビニルケトン (0.410 mL, 5.05 mmol) を加えた。キャヌラーを用いて **Ru-I** (19.2 mg, 0.0202 mmol) のトルエン溶液 (2.0 mL) を加え、反応溶液を室温で 12.5 時間加熱攪拌した。反応溶液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (30–50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-**88a** (208.0 mg, 88%) を褐色油状物質として得た。

δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-**88a**

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} +1.2$ (*c* 0.45, CHCl_3); IR (film) 3437, 3062, 3030, 2901, 2861, 1671, 1626, 1496, 1454, 1425, 1362, 1101, 980, 740, 700 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34–7.25 (m, 5H), 6.79 (dt, $J = 16.0, 7.0$ Hz, 1H), 6.09 (dt, $J = 16.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.47 (dd, $J = 9.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 9.5, 7.0$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.41–2.36 (m, 2H), 2.21 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 198.4, 143.8, 137.6, 133.3, 128.4 (2C), 127.8, 127.7 (2C), 73.6, 73.3, 69.1, 36.4, 26.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 257.1148, found 257.1120.

δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac*-**88b**

GP 1 に従って、ホモアリルアルコール *rac*-**83b** (155.0 mg, 1.005 mmol) を δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac*-**88b** (162.5 mg, 82%) に変換し、褐色油状物質として得た。スペクトルデータ参照 (B. Li, B. D. Williams, A. B. Smith, III, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3–5.)。

δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*S*)-**88c**

GP 1 に従って、ホモアリルアルコール(*S*)-**83c** (782.1 mg, 2.122 mmol) を δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*S*)-**88b** (800.4 mg, 92%) に変換し、淡褐色油状物質として得た。

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} +1.8$ (*c* 0.20, CHCl_3); IR (film) 3437, 3071, 3047, 2931, 2895, 2857, 1672, 1626, 1486, 1472, 1428, 1257, 1110, 980, 823, 741, 702 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.66–7.62 (m, 4H), 7.43–7.34 (m, 6H), 6.84 (dt, $J = 16.0, 7.5$ Hz, 1H), 6.12 (dt, $J = 16.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.69 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.73 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.44–2.33 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.70–1.61 (m, 3H), 1.58–1.49 (m, 1H), 1.04 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 198.5, 144.7, 135.5 (2C), 135.4 (2C), 133.3, 133.2 (3C), 129.7 (2C), 127.7 (4C), 70.3, 64.0, 40.4, 34.3, 28.7, 26.8 (4C), 19.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{SiNa}^+$ [(M + Na) $^+$] 433.2169, found 433.2141.

δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-**89a**

GP1に従って、ホモアリルアルコール(*R*)-**83a** (38.5 mg, 0.200 mmol)を δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-**89a** (53.3 mg, 88%)に変換し、褐色油状物質として得た。

$[\alpha]^{23}_D -3.2$ (*c* 0.44, CHCl_3); IR (film) 3445, 3030, 2929, 2854, 1689, 1662, 1625, 1496, 1451, 1094, 982, 737, 698 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.26 (m, 5H), 6.83 (dt, $J = 16.0, 7.2$ Hz, 1H), 6.18 (dt, $J = 16.0, 1.2$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.49 (dd, $J = 9.6, 3.2$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 9.6, 8.0$ Hz, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.42 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.38 (ddd, $J = 7.2, 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 1.78–1.73 (m, 4H), 1.65 (m, 1H), 1.37–1.15 (m, 5H), one proton missing due to H/D exchange; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 203.1, 141.9, 137.6, 130.9, 128.4 (2C), 127.8, 127.7 (2C), 73.6, 73.4, 69.2, 48.4, 36.3, 28.61, 28.60, 25.8, 25.6 (2C); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ [(M + Na) $^+$] 325.1774, found 325.1746.

δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac*-**89b**

GP1に従って、ホモアリルアルコール *rac*-**83b** (62.1 mg, 0.403 mmol)を δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac*-**89b** (97.7 mg, 92%)に変換し、褐色油状物質として得た。

IR (film) 3443, 2927, 2853, 1685, 1659, 1623, 1449, 976 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.87 (ddd, $J = 16.0, 7.2, 7.2$ Hz, 1H), 6.20 (ddd, $J = 16.0, 1.2, 1.2$ Hz, 1H), 3.49 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.41 (dddd, $J = 14.4, 7.2, 3.6, 1.2$ Hz, 1H), 2.28 (dddd, $J = 14.4, 8.4, 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 1.81–1.62 (m, 10H), 1.37–0.93 (m, 11H), one proton missing due to H/D exchange; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 203.2, 143.6, 130.8, 74.9, 48.5, 43.3, 37.3, 29.0, 28.6 (2C), 27.3, 26.3, 26.1, 25.9, 25.8, 25.7 (2C); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$ [(M + Na) $^+$] 287.1981, found 287.1970.

δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*S*)-**89c**

GP1に従って、ホモアリルアルコール(*S*)-**83c** (148.4 mg, 0.4026 mmol)を δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*S*)-**89c** (187.1 mg, 97%)に変換し、褐色油状物質として得た。

$[\alpha]^{23}_D -0.75$ (*c* 0.57, CHCl_3); IR (film) 3438, 3047, 2930, 2856, 1691, 1665, 1624, 1472, 1110, 982, 740, 702 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65–7.62 (m, 4H), 7.43–7.34 (m, 6H), 6.87 (dt, $J = 16.0, 7.2$ Hz, 1H), 6.20 (dt, $J = 16.0, 1.6$ Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.67 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.38–2.34 (m, 2H), 1.81–1.74 (m, 4H), 1.69–1.61 (m, 4H), 1.50 (m, 1H), 1.38–1.16 (m, 5H), 1.02 (s, 9H), one proton missing due to H/D exchange; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 203.2, 143.0, 135.5 (2C), 135.5 (2C), 133.3 (2C), 120.8, 129.7, 129.6, 127.6 (4C), 70.3, 64.1, 48.4, 40.4, 34.3, 28.7, 28.66, 28.64, 26.7 (3C), 25.8, 25.7 (2C), 19.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{SiNa}$ [(M + Na) $^+$] 501.2795, found 501.2792.

δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-**90a**

GP1に従って、ホモアリルアルコール(*R*)-**83a** (38.9 mg, 0.202 mmol)を δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-**90a** (40.7 mg, 68%)に変換し、褐色油状物質として得た。

$[\alpha]^{25}_D -2.6$ (*c* 0.44, CHCl_3); IR (film) 3446, 3061, 3029, 2860, 1669, 1619, 1496, 1448, 1099, 981,

739, 697 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91–7.87 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.46–7.41 (m, 2H), 7.36–7.25 (m, 5H), 7.03 (dt, $J = 15.5, 7.0$ Hz, 1H), 6.93 (dt, $J = 15.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.52 (dd, $J = 9.5, 3.2$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 9.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.50 (ddd, $J = 7.0, 7.0, 1.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 190.5, 144.8, 137.66, 137.63, 132.6, 128.5 (2C), 128.46 (2C), 128.4 (2C), 128.1, 127.8, 127.7 (2C), 73.6, 73.3, 69.2, 36.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ [(M + Na) $^+$] 319.1304, found 319.1281.

δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac*-**90b**

GP 1 に従って、ホモアリルアルコール *rac*-**83b** (77.3 mg, 0.501 mmol) を δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac*-**90b** (90.7 mg, 70%) に変換し、無色透明油状物質として得た。

IR (film) 3445, 3058, 2924, 2851, 1667, 1617, 1508, 1448, 976, 761, 695 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93–7.90 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.46–7.42 (m, 2H), 7.08 (ddd, $J = 15.6, 7.6, 6.8$ Hz, 1H), 6.96 (ddd, $J = 15.6, 1.2, 1.2$ Hz, 1H), 3.56 (m, 1H), 2.53 (dddd, $J = 14.4, 6.4, 3.6, 1.2$ Hz, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.80–1.72 (m, 2H), 1.72–1.62 (m, 2H), 1.38 (m, 1H), 1.30–0.98 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 190.5, 146.5, 137.7, 132.7, 128.56 (2C), 128.51 (2C), 128.1, 74.8, 43.3, 37.7, 29.1, 27.8, 26.3, 26.1, 26.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$ [(M + Na) $^+$] 281.1512, found 281.1525.

δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン (*S*)-**90c**

GP 1 に従って、ホモアリルアルコール (*S*)-**83c** (147.5 mg, 0.4002 mmol) を δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン (*S*)-**90c** (142.9 mg, 76%) に変換し、褐色油状物質として得た。

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} -6.8$ (c 0.43, CHCl_3); IR (film) 3446, 3069, 3050, 2930, 2857, 1670, 1619, 1507, 1447, 1110, 981, 741, 701 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93–7.90 (m, 2H), 7.66–7.63 (m, 4H), 7.54 (m, 1H), 7.48–7.42 (m, 2H), 7.42–7.34 (m, 6H), 7.07 (dt, $J = 15.6, 7.6$ Hz, 1H), 6.94 (dt, $J = 15.6, 1.2$ Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.69 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.48 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.2$ Hz, 2H), 1.74–1.65 (m, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.03 (s, 9H), one proton missing due to H/D exchange; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 190.6, 145.9, 137.7, 135.53 (2C), 135.51 (2C), 133.3 (2C), 132.7, 129.7 (2C), 128.56 (2C), 128.50 (2C), 128.1, 127.6 (4C), 70.3, 64.1, 40.7, 34.4, 28.7, 26.7 (3C), 19.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{SiNa}$ [(M + Na) $^+$] 495.2325, found 495.2346.

General procedure 2 (GP2) : ホモアリルアルコール-ヘミアセタール化/分子内 oxa-Michael 付加

アルゴン雰囲気下、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン (*R*)-**88a** (24.0 mg, 0.102 mmol) のトルエン溶液 (1.0 mL) にパラホルムアルデヒド (15.4 mg, 0.513 mmol) を加えた。続けて CSA (2.4 mg, 0.010 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。トリエチルアミンを 3 滴滴下して反応を終了させた。反応溶液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (20–40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、*syn*-1,3-dioxane 誘導体 (*R*)-**93a** (23.8 mg, 88%, *syn/anti* >20:1) を無色透明油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**93a**

$[\alpha]^{23}_{\text{D}} -0.26$ (*c* 0.51, CHCl_3); IR (film) 3087, 3062, 3029, 2993, 2913, 2859, 2776, 1715, 1604, 1496, 1454, 1357, 1243, 1142, 1099, 1026, 819, 740, 700 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.24 (m, 5H), 5.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.49 (dd, $J = 10.5, 7.0$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 10.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 16.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 16.5, 5.5$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.56 (ddd, $J = 13.0, 2.5, 2.5$ Hz, 1H), 1.42 (ddd, $J = 13.0, 11.5, 11.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 206.2, 137.8, 128.3 (2C), 127.7 (2C), 127.6, 93.3, 75.3, 73.4, 72.6, 72.2, 49.3, 33.5, 31.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ [(M + Na) $^+$] 287.1253, found 287.1276.

syn-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**93b**

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac*-**88b** (20.3 mg, 0.103 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**93b** (19.6 mg, 84%, *syn/anti* >20:1)に変換し、無色透明油状物質として得た。IR (film) 2925, 2852, 1717, 1450, 1525, 185, 1105 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.01 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.01 (dddd, $J = 11.0, 7.0, 5.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.29 (ddd, $J = 11.0, 6.5, 2.5$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 16.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 16.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.74–1.67 (m, 2H), 1.66–1.59 (m, 3H), 1.57 (ddd, $J = 13.0, 2.5, 2.5$ Hz, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.34 (ddd, $J = 13.0, 11.0, 11.0$ Hz, 1H), 1.25–1.07 (m, 3H), 0.94 (dquin, $J = 12.0, 3.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 206.5, 93.5, 80.7, 72.6, 49.6, 42.5, 34.5, 31.1, 28.6, 28.1, 26.5, 26.0, 25.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 249.1461, found 249.1440.

syn-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**93c**

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*S*)-**88c** (49.8 mg, 0.121 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**93c** (51.8 mg, 97%, *syn/anti* >20:1)に変換し、無色透明油状物質として得た。 $[\alpha]^{21}_{\text{D}} -2.9$ (*c* 1.00, CHCl_3); IR (film) 3070, 3048, 1931, 2857, 2773, 1718, 1589, 1472, 1428, 1387, 1110, 1029, 823, 741, 703, 687 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70–7.63 (m, 4H), 7.43–7.34 (m, 6H), 5.01 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.02 (dddd, $J = 11.0, 7.5, 5.5, 2.5$ Hz, 1H), 3.70–3.62 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 2.75 (dd, $J = 16.0, 7.5$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 16.0, 5.5$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.72–1.53 (m, 5H), 1.32 (ddd, $J = 13.0, 11.0, 11.0$ Hz, 1H), 1.04 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 206.4, 135.5 (4C), 133.9 (2C), 129.5 (2C), 127.6 (4C), 93.4, 75.9, 72.4, 63.5, 49.4, 37.3, 32.1, 31.1, 27.8, 26.8 (3C), 19.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{SiNa}^+$ [(M + Na) $^+$] 463.2275, found 463.2246.

syn-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**94a**

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-**88a** (23.5 mg, 0.100 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**94a** (27.5 mg, 90%, *syn/anti* >20:1)に変換し、無色透明油状物質として得た。 $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +15.4$ (*c* 0.56, CHCl_3); IR (film) 3087, 3063, 3030, 2961, 2911, 2871, 1716, 1496, 1473, 1454, 1362, 1299, 1240, 1121, 1100, 738, 698 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.24 (m, 5H), 4.57

(d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.04 (dddd, $J = 12.0, 7.5, 5.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.53 (dd, $J = 10.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 10.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 15.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J = 15.5, 5.0$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.56 (ddd, $J = 13.0, 2.5, 2.5$ Hz, 1H), 1.30 (ddd, $J = 13.0, 12.0, 12.0$ Hz, 1H), 0.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 206.9, 138.2, 128.3 (2C), 127.6 (2C), 127.5, 105.2, 75.4, 73.4, 72.7, 72.4, 49.5, 33.4, 32.6, 31.1, 17.3, 16.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 329.1723, found 329.1714.

syn-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-94b

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac*-88b (19.7 mg, 0.100 mmol) を *syn*-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-93b (22.4 mg, 84%, *syn/anti* >20:1) に変換し、無色透明油状物質として得た。IR (film) 2926, 2853, 1718, 1450, 1095 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.96 (dddd, $J = 11.0, 7.5, 5.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.24 (ddd, $J = 11.0, 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 15.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J = 15.5, 5.0$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.78–1.57 (m, 5H), 1.52 (ddd, $J = 11.0, 2.5, 2.5$ Hz, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.25–1.05 (m, 4H), 0.98–0.88 (m, 2H), 0.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 207.3, 105.4, 80.3, 72.8, 49.7, 42.6, 34.1, 32.7, 31.1, 28.7, 28.1, 26.5, 26.0, 25.8, 17.3, 17.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 291.1930, found 291.1933.

syn-1,3-dioxane 誘導体 (*S*)-94c rac25b

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン (*S*)-88c (66.3 mg, 0.161 mmol) を *syn*-1,3-dioxane 誘導体 (*S*)-94c (72.5 mg, 93%, *syn/anti* >20:1) に変換し、無色透明油状物質として得た。[α] $^{20}_{\text{D}} +3.9$ (c 0.68, CHCl_3); IR (film) 3071, 2957, 2930, 2857, 1717, 1585, 1506, 1472, 1428, 1386, 1109, 740, 702 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.67–7.63 (m, 4H), 7.43–7.33 (m, 6H), 4.13 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.70–3.62 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 2.72 (dd, $J = 15.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J = 15.5, 5.0$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.78–1.65 (m, 2H), 1.63–1.52 (m, 2H), 1.51 (ddd, $J = 13.0, 2.5, 2.5$ Hz, 1H), 1.23 (ddd, $J = 13.0, 11.0, 11.0$ Hz, 1H), 1.03 (s, 9H), 1.00–0.88 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 207.2, 135.5 (4C), 133.9 (2C), 129.5 (2C), 127.5 (4C), 105.4, 75.7, 72.6, 63.7, 49.6, 36.9, 32.6, 32.1, 31.2, 28.0, 26.8 (3C), 19.2, 17.3, 17.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SiNa}^+$ [(M + Na) $^+$] 505.2744, found 505.2735.

syn-1,3-dioxane 誘導体 (*R*)-95a

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン (*R*)-88a (24.3 mg, 0.104 mmol) を *syn*-1,3-dioxane 誘導体 (*R*)-95a (4.9 mg, 11%, *syn/anti* >20:1) に変換し、無色透明油状物質として得た。また、(*R*)-88a を (13.9 mg, 57%) 無色透明油状物質として回収した。[α] $^{26}_{\text{D}} +9.2$ (c 0.40, CHCl_3); IR (film) 3063, 3025, 2920, 2852, 1715, 1496, 1455, 1340, 1097, 1052, 1012, 752, 698 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48–7.43 (m, 2H), 7.35–7.24 (m, 8H), 5.56 (s, 1H), 4.59 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.34 (dddd, $J = 12.0, 7.5, 5.5, 2.5$ Hz, 1H),

4.12 (m, 1H), 3.63 (dd, $J = 10.5, 6.0$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 10.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 16.0, 7.5$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 16.0, 5.5$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.72 (ddd, $J = 13.0, 2.5, 2.5$ Hz, 1H), 1.48 (ddd, $J = 13.0, 12.0, 12.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 206.4, 138.2, 138.1, 128.7, 128.4 (2C), 128.1 (2C), 127.7 (2C), 127.6, 126.1 (2C), 100.7, 75.9, 73.5, 72.8, 72.7, 49.5, 33.4, 31.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 363.1566, found 363.1556.

syn-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**96a**

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-**88a** (23.7 mg, 0.101 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**96a** (25.8 mg, 63%, *syn/anti* >20:1)に変換し、無色透明油状物質として得た。また、(*R*)-**88a** (4.5 mg, 19%) を黄色油状物質として回収した。

$[\alpha]_D^{26} +8.8$ (c 0.42, CHCl_3); IR (film) 3064, 3031, 2919, 2860, 1717, 1622, 1496, 1455, 1362, 1324, 1164, 1124, 1067, 1019, 831, 738, 699, 670 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (m, 4H), 7.36–7.25 (m, 5H), 5.60 (s, 1H), 4.59 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.37 (dddd, $J = 12.5, 7.5, 5.5, 2.5$ Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.63 (dd, $J = 10.5, 6.0$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 10.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 16.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 16.5, 5.5$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.73 (ddd, $J = 12.5, 2.5, 2.5$ Hz, 1H), 1.49 (ddd, $J = 12.5, 11.5, 11.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 206.0, 141.8, 137.9, 130.8 (q, $J = 32.2$ Hz, 1C), 128.4 (2C), 127.7, 127.7 (2C), 126.6 (2C), 125.1 (d, $J = 3.5$ Hz, 2C), 124.0 (q, $J = 264.7$ Hz, 1C), 99.7, 75.9, 73.5, 72.8, 72.5, 49.3, 33.2, 31.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_4\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 431.1440, found 431.1411.

syn-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**96b**

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac*-**88b** (19.8 mg, 0.101 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**96b** (35.2 mg, 94%, *syn/anti* >20:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

IR (film) 2927, 2854, 1719, 1621, 1450, 1414, 1386, 1125 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (s, 4H), 5.54 (s, 1H), 4.31 (dddd, $J = 11.0, 7.5, 5.5, 2.5$ Hz, 1H), 3.57 (ddd, $J = 11.0, 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 16.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 16.5, 5.5$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.78–1.62 (m, 4H), 1.69 (ddd, $J = 13.0, 2.5, 2.5$ Hz, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.39 (ddd, $J = 13.0, 11.0, 11.0$ Hz, 1H), 1.28–1.10 (m, 3H), 1.08–0.97 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 206.3, 142.4, 130.6 (q, $J = 32.1$ Hz, 1C), 126.4 (2C), 125.0 (m, 2C), 122.9, 99.5, 81.0, 73.1, 49.5, 42.5, 33.8, 31.1, 28.7, 28.2, 26.4, 26.0, 25.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_3\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 393.1648, found 393.1646.

syn-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**96c**

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*S*)-**88c** (56.7 mg, 0.138 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**96c** (67.7 mg, 84%, *syn/anti* >20:1)に変換し、淡黄色油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{21} -3.0$ (c 0.99, CHCl_3); IR (film) 3049, 2931, 2857, 1719, 1622, 1472, 1428, 1388, 1110, 740, 702 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (m, 4H), 7.60–7.53 (m, 4H), 7.44–7.33 (m, 6H), 5.51 (s, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.75–3.65 (m, 2H), 2.85 (dd, $J = 16.5, 7.0$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 16.5, 5.5$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.78–1.62 (m, 5H), 1.38 (m, 1H), 1.03 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz,

CDCl₃) δ 206.3, 142.1, 135.5 (4C), 133.9 (d, $J = 3.7$ Hz, 2C), 130.7 (q, $J = 32.1$ Hz, 1C), 129.6 (2C), 127.6 (4C), 126.5 (2C), 125.1 (m, 2C), 123.0 (q, $J = 270.6$ Hz, 1C), 99.5, 76.5, 72.9, 63.6, 49.3, 36.6, 32.1, 31.2, 28.0, 26.9 (3C), 19.1; HRMS (ESI) calcd for C₃₃H₃₉F₃O₄SiNa⁺ [(M + Na)⁺] 607.2461, found 607.2457.

syn-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**97a**

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-**88a** (24.5 mg, 0.105 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**97a** (28.9 mg, 71%, *syn/anti* >20:1)に変換し、無色透明油状物質として得た。 $[\alpha]_D^{24} -42.8$ (c 0.45, CHCl₃); IR (film) 3063, 3030, 2913, 2866, 1715, 1614, 1531, 1496, 1454, 1360, 1102, 1054, 1021, 744, 699 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (app. d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.57 (dt, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.45 (dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.36–7.24 (m, 5H), 6.15 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.36 (dddd, $J = 12.0, 7.5, 6.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.15 (dddd, $J = 12.0, 6.0, 4.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 10.5, 6.0$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 10.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 16.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 16.5, 6.0$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.74 (ddd, $J = 13.5, 2.5, 2.5$ Hz, 1H), 1.48 (ddd, $J = 13.0, 12.0, 12.0$ Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 205.9, 148.4, 138.0, 132.5, 131.9, 129.4, 128.4 (2C), 127.7 (4C), 124.0, 96.4, 76.1, 73.4, 73.3, 72.3, 49.4, 33.1, 30.7; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₃NO₆Na⁺ [(M + Na)⁺] 408.1417, found 408.1403.

syn-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**97b**

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac*-**88b** (20.2 mg, 0.103 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**97b** (32.1 mg, 90%, *syn/anti* >20:1)に変換し、無色透明油状物質として得た。

IR (film) 2926, 2853, 1715, 1614, 1449, 1359, 1113 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 (dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.58 (ddd, $J = 11.0, 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 16.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.54 (dd, 16.5, 5.5 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.76–1.67 (m, 3H), 1.67–1.61 (m, 2H), 1.41 (m, 1H), 1.34 (ddd, $J = 13.0, 11.0, 11.0$ Hz, 1H), 1.25–1.08 (m, 3H), 1.04–0.93 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 206.1, 148.5, 132.3 (2C), 129.2, 127.3, 123.9, 96.3, 81.3, 73.5, 49.5, 42.5, 34.0, 30.7, 28.4, 28.1, 26.4, 26.0, 25.7; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₅NO₅Na⁺ [(M + Na)⁺] 370.1624, found 370.1611.

syn-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**97c**

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*S*)-**88c** (44.3 mg, 0.107 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**97c** (55.8 mg, 93%, *syn/anti* >20:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{23} -7.0$ (c 0.44, CHCl₃); IR (film) 3048, 2930, 2857, 1718, 1613, 1532, 1472, 1428, 1388, 1109 742, 703 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.68–7.63 (m, 4H), 7.55 (m, 1H), 7.46–7.34 (m, 7H), 6.05 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.75–3.64 (m, 2H), 2.79 (dd, $J = 16.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 16.0, 5.5$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.75–1.59 (m, 4H), 1.68 (ddd, $J = 13.0, 2.5, 2.5$ Hz, 1H), 1.34 (ddd, $J = 13.0, 11.0, 11.0$ Hz, 1H), 1.04 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz,

CDCl₃) δ 206.1, 148.5, 135.6 (4C), 133.9 (2C), 132.4, 132.2, 129.5 (2C), 129.3, 127.6 (4C), 127.4, 123.9, 96.3, 76.7, 73.4, 63.4, 49.4, 36.8, 32.0, 30.8, 27.8, 26.8 (3C), 19.2; HRMS (ESI) calcd for C₃₂H₃₉NO₆Na⁺ [(M + Na)⁺] 584.2438, found 584.2440.

syn-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**98a**

GP 2 に従って、δ-ヒドロキシ-α,β-不飽和ケトン(*R*)-**88a** (23.5 mg, 0.100 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**98a** (30.2 mg, 78%, *syn/anti* >20:1)に変換し、黄色油状物質として得た。
[α]_D²⁵ +11.6 (*c* 0.60, CHCl₃); IR (film) 3063, 3029, 2912, 2863, 1715, 1607, 1520, 1496, 1454, 1345, 1212, 1097, 1061, 1016, 858, 749, 700 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.19–8.14 (m, 2H), 7.65–7.60 (m, 2H), 7.35–7.24 (m, 5H), 5.62 (s, 1H), 4.58 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.39 (dddd, *J* = 11.0, 7.0, 5.0, 2.5 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.5, 6.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 10.5, 4.5 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 16.5, 5.0 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.72 (ddd, *J* = 13.0, 2.5, 2.5 Hz, 1H), 1.50 (ddd, *J* = 13.0, 11.0, 11.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 205.8, 148.0, 144.6, 137.8, 128.3 (2C), 127.7, 127.6 (2C), 127.2 (2C), 123.2 (2C), 99.0, 75.9, 73.4, 72.8, 72.4, 49.1, 32.9, 31.0; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₃NO₆Na⁺ [(M + Na)⁺] 408.1417, found 408.1432.

syn-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**98b**

GP 2 に従って、δ-ヒドロキシ-α,β-不飽和ケトン *rac*-**88b** (20.1 mg, 0.102 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**98b** (32.8 mg, 93%, *syn/anti* >20:1)に変換し、淡黄色結晶として得た。
m.p. 115–117 °C; IR (KBr) 3072, 2924, 2876, 2853, 1707, 1608, 1525, 1494, 1447, 1416, 1389, 1343, 1110 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.21–8.15 (m, 2H), 7.65–7.59 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.33 (dddd, *J* = 11.1, 7.5, 5.4, 2.4 Hz, 1H), 3.59 (ddd, *J* = 11.1, 7.5, 2.4 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 16.5, 7.5 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 16.5, 5.4 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.80–1.61 (m, 4H), 1.70 (ddd, *J* = 12.9, 2.4, 2.4 Hz, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.40 (ddd, *J* = 12.9, 11.4, 11.4 Hz, 1H), 1.31–1.14 (m, 3H), 1.13–0.94 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 206.1, 148.0, 145.2, 127.0 (2C), 123.3 (2C), 98.9, 81.2, 73.2, 49.3, 42.5, 33.7, 31.1, 28.7, 28.1, 26.4, 25.9, 25.8; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₅NO₅Na⁺ [(M + Na)⁺] 370.1624, found 370.1624.

syn-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**98c**

GP 2 に従って、δ-ヒドロキシ-α,β-不飽和ケトン(*S*)-**88c** (41.1 mg, 0.100 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**98c** (51.9 mg, 92%, *syn/anti* >20:1)に変換し、淡黄色油状物質として得た。
[α]_D²⁵ –2.6 (*c* 0.39, CHCl₃); IR (film) 3071, 2953, 2927, 2857, 1718, 1608, 1523, 1461, 1428, 1388, 1343, 1108, 744, 702 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.19–8.14 (m, 2H), 7.67–7.61 (m, 4H), 7.61–7.57 (m, 2H), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.38–7.33 (m, 4H), 5.53 (s, 1H), 4.32 (dddd, *J* = 11.0, 7.5, 5.5, 2.0 Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.74–3.65 (m, 2H), 2.85 (dd, *J* = 16.5, 7.5 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 16.5, 5.5 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.78–1.62 (m, 5H), 1.38 (ddd, *J* = 13.0, 11.0, 11.0 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 206.0, 148.0, 144.9, 135.5 (4C), 133.9, 133.8, 129.6 (2C), 127.6 (4C),

127.1 (2C), 123.3 (2C), 98.9, 76.7, 73.0, 63.6, 49.2, 36.6, 32.1, 31.2, 28.0, 26.9 (3C), 19.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{32}H_{39}NO_6SiNa^+$ [(M + Na)⁺] 584.2438, found 584.2421.

syn-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**99a**

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-**88a** (23.5 mg, 0.100 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**99a** (41.2 mg, 86%, *syn/anti* >20:1)に変換し、黄色油状物質として得た。
[α]_D²⁶ +4.6 (*c* 0.46, CHCl₃); IR (film) 3059, 3029, 2916, 2865, 1718, 1624, 1455, 1361, 1338, 1279, 1173, 1132, 1026, 898, 842, 738, 704, 681 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.36–7.25 (m, 5H), 5.64 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 10.5, 6.0 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 10.5, 4.0 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 16.5, 7.0 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 16.5, 5.5 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.75 (ddd, *J* = 13.0, 2.5, 2.5 Hz, 1H), 1.51 (ddd, *J* = 13.0, 11.5, 11.5, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 205.7, 140.5, 137.8, 131.4 (q, *J* = 33.4 Hz, 2C), 128.4 (2C), 128.3, 127.8, 127.7 (2C), 126.7, 123.3 (q, *J* = 270.6 Hz, 2C), 122.6 (m, 2C), 98.7, 76.1, 73.4, 72.8, 72.3, 49.1, 32.9, 31.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{22}F_6O_4Na^+$ [(M + Na)⁺] 499.1314, found 499.1291.

syn-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**99b**

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac*-**88b** (19.8 mg, 0.101 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**99b** (41.2 mg, 93%, *syn/anti* >20:1)に変換し、無色透明結晶として得た。
m.p. 106–108 °C; IR (KBr) 2926, 2879, 2855, 1710, 1625, 1452, 1415, 1126 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.59 (ddd, *J* = 11.0, 7.0, 2.5 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 16.5, 7.0 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 16.5, 5.5 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.80–1.62 (m, 4H), 1.72 (ddd, *J* = 11.0, 2.5, 2.5 Hz, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.40 (ddd, *J* = 13.0, 11.0, 11.0 Hz, 1H), 1.29–1.11 (m, 3H), 1.08–0.94 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 206.1, 141.0, 131.4 (q, *J* = 33.4 Hz, 2C), 126.6, 123.3 (q, *J* = 270.6 Hz, 2C), 122.4 (m, 2C), 98.6, 81.4, 73.2, 49.3, 42.5, 33.7, 31.1, 28.7, 28.1, 26.4, 25.9, 25.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{24}F_6O_3Na^+$ [(M + Na)⁺] 461.1521, found 461.1542.

syn-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**99c**

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*S*)-**88c** (41.3 mg, 0.101 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**99c** (61.6 mg, 93%, *syn/anti* >20:1)に変換し、無色透明油状物質として得た。
[α]_D²⁴ –3.8 (*c* 0.43, CHCl₃); IR (film) 3072, 2932, 2858, 1720, 1624, 1472, 1428, 1361, 1338, 1111, 742, 703 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.67–7.62 (m, 4H), 7.43–7.33 (m, 6H), 5.55 (s, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.74–3.65 (ddd, *J* = 13.5, 7.0, 4.5 Hz, 2H), 2.89 (dd, *J* = 17.0, 7.0 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 17.0, 5.5 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.76–1.61 (m, 5H), 1.38 (ddd, *J* = 13.0, 11.0, 11.0 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 206.0, 140.8, 135.5 (4C), 133.9, 133.8, 131.4 (q, *J* = 33.4 Hz, 2C), 129.6 (2C), 127.6 (4C), 126.6, 123.3 (q, *J* = 270.6 Hz, 2C), 122.4 (2C), 99.6, 76.7, 73.0, 63.5, 49.1, 36.5, 32.1, 31.1, 27.9, 26.8 (3C), 19.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{34}H_{38}F_6O_4SiNa^+$ [(M + Na)⁺] 675.2335, found 675.2353.

syn-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**102a**

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-**89a** (37.5 mg, 0.101 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**102a** (37.5 mg, 82%, *syn/anti* >20:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{23} +8.1$ (*c* 0.50, CHCl₃); IR (film) 3030, 2929, 2855, 1706, 1607, 1522, 1496, 1451, 1344, 1105, 750, 699 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19–8.16 (m, 2H), 7.63–7.60 (m, 2H), 7.35–7.24 (m, 5H), 5.61 (s, 1H), 4.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.40 (dddd, *J* = 11.2, 7.2, 5.6, 2.4 Hz, 1H), 4.14 (dddd, *J* = 11.2, 6.0, 4.4, 2.4 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 10.4, 6.0 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 16.8, 7.2 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 16.8, 5.6 Hz, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.85–1.73 (m, 4H), 1.72 (ddd, *J* = 13.2, 2.4, 2.4 Hz, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.46 (ddd, *J* = 13.2, 11.2, 11.2 Hz, 1H), 1.35–1.12 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 211.1, 147.9, 144.7, 137.8, 128.4 (2C), 127.7, 127.6 (2C), 127.2 (2C), 123.3 (2C), 99.0, 76.0, 73.5, 73.0, 72.4, 51.5, 46.2, 33.0, 28.1, 28.0, 25.7, 25.52, 25.50; HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₃₁NO₆Na [(M + Na)⁺] 476.2043, found 476.2029.

syn-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**102b**

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac*-**89b** (26.5 mg, 0.100 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**102b** (39.7 mg, 96%, *syn/anti* >20:1)に変換し、淡黄色結晶として得た。

m.p. 89–92 °C; IR (KBr) 3072, 2927, 2854, 2776, 1702, 1606, 1525, 1448, 1344, 1099, 1106 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18–8.15 (m, 2H), 7.63–7.59 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.34 (dddd, *J* = 11.2, 6.8, 6.0, 2.4 Hz, 1H), 3.58 (ddd, *J* = 11.2, 6.8, 2.4 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 16.8, 6.8 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 16.8, 6.0 Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.83–1.60 (m, 9H), 1.70 (ddd, *J* = 12.8, 2.4, 2.4 Hz, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.36 (ddd, *J* = 12.8, 11.2, 11.2 Hz, 1H), 1.32–1.22 (m, 8H), 1.00–0.96 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 211.4, 147.8, 145.3, 127.0 (2C), 123.3 (2C), 98.8, 81.2, 73.3, 51.5, 46.4, 42.5, 33.8, 28.7, 28.17, 28.13, 28.0, 26.4, 25.9, 25.8, 25.7, 25.55, 25.51; HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₃₃NO₅Na [(M + Na)⁺] 438.2250, found 438.2231.

syn-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**102c**

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*S*)-**89c** (48.2 mg, 0.101 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**102c** (62.2 mg, 98%, *syn/anti* >20:1)に変換し、無色透明油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{24} -4.6$ (*c* 0.22, CHCl₃); IR (film) 3071, 2930, 2856, 1708, 1607, 1523, 1487, 1343, 1110, 742, 702 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17–8.14 (m, 2H), 7.65–7.62 (m, 4H), 7.59–7.56 (m, 2H), 7.42–7.33 (m, 6H), 5.52 (s, 1H), 4.33 (dddd, *J* = 11.2, 7.2, 5.6, 2.4 Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.72–3.66 (m, 2H), 2.91 (dd, *J* = 16.8, 7.2 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 16.8, 5.6 Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.87–1.66 (m, 10H), 1.39–1.18 (m, 6H), 1.03 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 211.3, 147.9, 145.0, 135.5 (4C), 133.85, 133.82, 129.6 (2C), 127.6 (4C), 127.0 (2C), 123.3 (2C), 98.9, 76.7, 73.2, 63.6, 51.5, 46.3, 36.6, 32.1, 28.1, 28.0 (2C), 26.8 (3C), 25.7, 25.55, 25.52, 19.2; HRMS (ESI) calcd for C₃₇H₄₇NO₆SiNa [(M + Na)⁺] 652.3064, found 652.3068.

syn-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**103a**

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-**89a** (30.5 mg, 0.101 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**103a** (46.9 mg, 85%, *syn/anti* >20:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{23} +6.4$ (*c* 0.57, CHCl₃); IR (film) 3065, 3031, 2932, 2857, 1707, 1624, 1496, 1453, 1133, 736, 703 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.35–7.24 (m, 5H), 5.62 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.42 (dddd, *J* = 11.2, 7.2, 5.6, 2.4 Hz, 1H), 4.14 (dddd, *J* = 11.2, 6.0, 4.0, 2.4 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.4, 6.0 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 10.4, 4.0 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 16.8, 7.2 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 16.8, 5.6 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.88–1.80 (m, 4H), 1.73 (ddd, *J* = 13.2, 2.4, 2.4 Hz, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.48 (ddd, *J* = 13.2, 11.2, 11.2 Hz, 1H), 1.36–1.14 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 211.3, 140.5, 137.8, 131.4 (q, *J* = 33.1 Hz, 2C), 128.4 (2C), 127.7, 127.6 (2C), 126.6 (m, 2C), 123.3 (q, *J* = 271.0 Hz, 2C), 122.5 (m, 1C), 98.5, 76.0, 73.4, 73.3, 72.3, 51.7, 46.2, 33.0, 28.1, 28.0, 25.7, 25.5, 25.4; HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₃₀F₆O₄Na [(M + Na)⁺] 567.1940, found 567.1928.

syn-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**103b**

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac*-**89b** (27.0 mg, 0.102 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**103b** (44.4 mg, 86%, *syn/anti* >20:1)に変換し、無色透明結晶として得た。

m.p. 100–102 °C; IR (KBr) 3097, 2929, 2856, 2776, 1700, 1623, 1446, 1178, 1133 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.35 (dddd, *J* = 11.2, 7.2, 5.6, 2.4 Hz, 1H), 3.59 (ddd, *J* = 11.2, 7.2, 2.4 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 16.4, 7.2 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 16.4, 5.6 Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.89–1.62 (m, 9H), 1.72 (ddd, *J* = 13.2, 2.4, 2.4 Hz, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.38 (ddd, *J* = 13.2, 11.2, 11.2 Hz, 1H), 1.37–1.13 (m, 8H), 1.05–0.96 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 211.6, 141.0, 131.3 (q, *J* = 33.3 Hz, 2C), 126.6 (m, 2C), 123.3 (q, *J* = 271.1 Hz, 2C), 122.3 (m, 1C), 98.4, 81.3, 73.6, 51.7, 46.4, 42.4, 33.8, 28.7, 28.13, 28.08, 28.03, 26.4, 25.9, 25.8, 25.7, 25.5, 25.4; HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₃₂F₆O₃Na [(M + Na)⁺] 529.2147, found 529.2131.

syn-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**103c**

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*S*)-**89c** (48.3 mg, 0.101 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**103c** (72.0 mg, 99%, *syn/anti* >20:1)に変換し、無色透明油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{24} -2.1$ (*c* 0.24, CHCl₃); IR (film) 3071, 2930, 2856, 1708, 1607, 1523, 1487, 1343, 1110, 742, 702 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.65–7.63 (m, 4H), 7.43–7.32 (m, 6H), 5.53 (s, 1H), 4.35 (dddd, *J* = 11.2, 7.2, 5.6, 2.4 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.72–3.66 (m, 2H), 2.92 (dd, *J* = 16.4, 7.2 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 16.4, 5.6 Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.91–1.61 (m, 9H), 1.69 (ddd, *J* = 13.2, 2.4, 2.4 Hz, 1H), 1.36 (ddd, *J* = 13.2, 11.2, 11.2 Hz, 1H), 1.37–1.19 (m, 5H), 1.03 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 211.6, 140.8, 135.5 (4C), 133.85, 133.81, 131.3 (q, *J* = 33.4 Hz, 2C), 129.6 (2C), 127.6 (4C), 126.5 (m, 2C), 123.3 (q, *J* = 271.4 Hz, 2C), 122.4 (m, 1C), 98.3, 76.7, 73.4, 63.5, 51.7, 46.2, 36.6, 32.1, 28.08, 28.04, 27.9, 26.8 (3C), 25.7, 25.5, 25.4, 19.2; HRMS (ESI) calcd for C₃₉H₄₆F₆O₄SiNa [(M + Na)⁺] 743.2961, found 743.2941.

syn-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**104a**

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-**90a** (30.1 mg, 0.102 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**104a** (31.8 mg, 70%, *syn/anti* >20:1)に変換し、黄色油状物質として得た。また、(*R*)-**90a** を (4.4 mg, 15%) 黄色油状物質として回収した。

$[\alpha]_D^{26} -1.6$ (*c* 0.24, CHCl₃); IR (film) 3062, 3029, 2861, 1684, 1596, 1520, 1496, 1449, 1345, 1104, 750, 698 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.17–8.14 (m, 2H), 7.98–7.95 (m, 2H), 7.61–7.59 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.47–7.44 (m, 2H), 7.34–7.26 (m, 5H), 5.67 (s, 1H), 4.60 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.595 (m, 1H), 4.590 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.20 (dddd, *J* = 11.5, 6.0, 4.0, 2.4 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 10.5, 6.0 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 10.5, 4.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 16.5, 6.5 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 16.5, 6.0 Hz, 1H), 1.87 (ddd, *J* = 13.5, 2.0, 2.0 Hz, 1H), 1.60 (ddd, *J* = 13.5, 11.5, 11.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 197.2, 148.0, 144.6, 137.9, 136.8, 133.4, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 128.2 (2C), 127.7, 127.6 (2C), 127.2 (2C), 123.3 (2C), 99.1, 76.1, 73.5, 73.3, 72.5, 44.4, 33.2; HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₂₅NO₆Na [(M + Na)⁺] 470.1574, found 470.1552.

syn-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**104b**

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac*-**90b** (26.2 mg, 0.101 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**104b** (30.4 mg, 74%, *syn/anti* >20:1)に変換し、無色透明油状物質として得た。

IR (film) 3067, 2926, 2852, 1597, 1522, 1449, 1345, 1106, 753, 703 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.16–8.12 (m, 2H), 7.99–7.95 (m, 2H), 7.60–7.55 (m, 3H), 7.49–7.47 (m, 2H), 5.60 (s, 1H), 4.53 (dddd, *J* = 11.0, 6.5, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 3.65 (ddd, *J* = 11.0, 7.0, 2.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 16.5, 6.5 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 16.5, 6.0 Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.85 (ddd, *J* = 13.0, 2.0, 2.0 Hz, 1H), 1.79–1.64 (m, 4H), 1.50 (ddd, *J* = 13.0, 11.0, 11.0 Hz, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.29–1.11 (m, 3H), 1.10–0.99 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 197.5, 147.9, 145.3, 136.9, 133.3, 128.6 (2C), 128.2 (2C), 127.0 (2C), 123.2 (2C), 98.9, 81.2, 73.7, 44.5, 42.5, 34.0, 28.7, 28.2, 26.4, 25.9, 25.8; HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₈NO₅ [(M + H)⁺] 410.1962, found 410.1943.

syn-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**104c**

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*S*)-**90c** (47.6 mg, 0.101 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**104c** (53.7 mg, 85%, *syn/anti* >20:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{24} -9.2$ (*c* 0.39, CHCl₃); IR (film) 3070, 2951, 2930, 2857, 1685, 1607, 1523, 1448, 1428, 1345, 1109, 744, 702 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15–8.12 (m, 2H), 7.98–7.96 (m, 2H), 7.66–7.63 (m, 4H), 7.60–7.53 (m, 3H), 7.49–7.44 (m, 2H), 7.43–7.33 (m, 6H), 5.57 (s, 1H), 4.52 (dddd, *J* = 11.2, 6.8, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.77–3.65 (m, 2H), 3.48 (dd, *J* = 16.8, 6.8 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 16.8, 6.0 Hz, 1H), 1.82 (ddd, *J* = 13.2, 2.0, 2.0 Hz, 1H), 1.80–1.64 (m, 4H), 1.47 (ddd, *J* = 13.2, 11.2, 11.2 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 197.4, 147.9, 145.0, 136.9, 135.5 (4C), 133.8 (2C), 133.4, 129.6 (2C), 128.6 (2C), 128.2 (2C), 127.6 (4C), 127.1 (2C), 123.3 (2C), 98.9, 76.7, 73.5, 63.6, 44.4, 36.8, 32.1, 28.0, 26.8 (3C), 19.2; HRMS (ESI) calcd for C₃₇H₄₁NO₆SiNa [(M + Na)⁺]

646.2595, found 646.2591.

syn-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**105a**

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-**90a** (30.1 mg, 0.102 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**105a** (36.9 mg, 67%, *syn/anti* >20:1)に変換し、黄色油状物質として得た。また、(*R*)-**90a** を (2.8 mg, 9%) 黄色油状物質として回収した。

$[\alpha]_D^{26} -4.9$ (*c* 0.24, CHCl₃); IR (film) 3064, 3031, 2914, 2864, 1685, 1597, 1507, 1496, 1450, 1279, 1176, 1132, 753, 691 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.98–7.96 (m, 2H), 7.90 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.47–7.44 (m, 2H), 7.35–7.25 (m, 5H), 5.68 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.20 (dddd, *J* = 11.5, 6.0, 4.0, 2.0 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 10.0, 6.0 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 16.5, 6.5 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 16.5, 6.5 Hz, 1H), 1.99 (ddd, *J* = 13.5, 2.0, 2.0 Hz, 1H), 1.61 (ddd, *J* = 13.5, 11.5, 11.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 197.3, 140.5, 137.8, 136.8, 133.5, 131.3 (q, *J* = 32.1 Hz, 2C), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 128.2 (2C), 127.7, 127.6 (2C), 126.7 (m, 2C), 123.2 (q, *J* = 270.8 Hz, 2C), 122.5 (m, 1C), 98.6, 76.1, 73.6, 73.4, 72.3, 44.4, 33.2; HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₂₄F₆O₄Na [(M + Na)⁺] 561.1471, found 561.1450.

syn-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**105b**

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac*-**90b** (23.6 mg, 0.0913 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**105b** (36.8 mg, 81%, *syn/anti* >20:1)に変換し、無色透明油状物質として得た。

IR (film) 3066, 2929, 2855, 1686, 1597, 1450, 1134, 754, 705 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.01–7.97 (m, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.49–7.43 (m, 2H), 5.61 (s, 1H), 4.52 (dddd, *J* = 11.5, 6.5, 6.0, 2.5 Hz, 1H), 3.66 (ddd, *J* = 11.5, 7.0, 2.5 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 16.5, 6.5 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 16.5, 6.0 Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.88 (ddd, *J* = 13.0, 2.5, 2.5 Hz, 1H), 1.80–1.64 (m, 4H), 1.51 (ddd, *J* = 13.0, 11.5, 11.5 Hz, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.30–1.12 (m, 3H), 1.10–1.00 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 197.6, 141.0, 136.9, 133.4, 131.3 (q, *J* = 32.2 Hz, 2C), 128.6 (2C), 128.2 (2C), 126.5 (m, 2C), 123.3 (q, *J* = 270.6 Hz, 2C), 122.3 (m, 1C), 98.6, 81.4, 74.0, 44.5, 42.5, 34.0, 28.7, 28.1, 26.4, 25.9, 25.8; HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₂₆F₆O₃Na [(M + Na)⁺] 523.1678, found 523.1664.

syn-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**105c**

GP 2 に従って、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*S*)-**90c** (47.4 mg, 0.100 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**105c** (62.6 mg, 88%, *syn/anti* >20:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{24} -10.2$ (*c* 0.30, CHCl₃); IR (film) 3071, 2952, 2932, 2858, 1686, 1597, 1449, 1428, 1111, 743, 703 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00–7.98 (m, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.66–7.63 (m, 4H), 7.58 (m, 1H), 7.49–7.45 (m, 2H), 7.43–7.33 (m, 6H), 5.58 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.76–3.64 (m, 2H), 3.51 (dd, *J* = 16.4, 6.4 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 16.4, 6.4 Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.76–1.62 (m, 4H), 1.48 (m, 1H), 1.03 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 197.6, 140.8, 136.9, 135.5

(4C), 133.87, 133.83, 133.5, 131.3 (q, $J = 33.7$ Hz, 2C), 129.6 (2C), 128.6 (2C), 128.2 (2C), 127.6 (4C), 126.5 (m, 2C), 124.6 (q, $J = 271.5$ Hz, 2C), 122.4 (m, 1C), 98.5, 76.7, 73.8, 63.5, 44.4, 36.8, 32.1, 27.9, 26.8 (3C), 19.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{39}H_{40}F_6O_4SiNa [(M + Na)^+]$ 737.2492, found 737.2494.

General procedure 3 (GP3) : ホモアリルアルコール-Method A (Sequential catalyses)

アルゴン雰囲気下、ホモアリルアルコール(*R*)-**83a** (38.5 mg, 0.20 mmol) のトルエン溶液 (0.3 mL) にメチルビニルケトン (0.082 mL, 1.0 mmol) を加えた。キャヌラーを用いて **Ru-I** (3.8 mg, 0.0040 mmol) のトルエン溶液 (0.7 mL) を加え、反応溶液を室温で 13 時間攪拌した。TLC でホモアリルアルコール(*R*)-**83a** の消失を確認した後、イソブチルアルデヒド (0.092 mL, 1.0 mmol) と CSA (4.7 mg, 0.020 mmol) を加え、室温で 9 時間攪拌した。反応溶液にトリエチルアミンを 3 滴滴下し反応を終了させた。反応溶液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (15-20% 酢酸エチル/ヘキサン) とリサイクル分取 GPC で精製し、*syn*-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**94a** (44.8 mg, 73%, *syn/anti* >20:1) を無色透明油状物質として得た: IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS (ESI) データは *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**94a** 参照。

syn-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**94b**

GP 3 に従って、ホモアリルアルコール *rac*-**83b** (31.5 mg, 0.204 mmol) を *syn*-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**94b** (41.3 mg, 75%, *syn/anti* >20:1) に変換し、無色透明油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**94c**

GP 3 に従って、ホモアリルアルコール(*S*)-**83c** (73.8 mg, 0.204 mmol) を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**94c** (95.0 mg, 98%, *syn/anti* >20:1) に変換し、黄色油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**98a**

GP 3 に従って、ホモアリルアルコール(*R*)-**83a** (38.8 mg, 0.202 mmol) を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**98a** (47.3 mg, 61%, *syn/anti* >20:1) に変換し、黄色油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**98b**

GP 3 に従って、ホモアリルアルコール *rac*-**83b** (31.3 mg, 0.203 mmol) を *syn*-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**98b** (59.2 mg, 84%, *syn/anti* >20:1) に変換し、淡黄色結晶として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**98c**

GP 3 に従って、ホモアリルアルコール(*S*)-**83c** (74.3 mg, 0.202 mmol) を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**98c** (98.7 mg, 87%, *syn/anti* >20:1) に変換し、黄色結晶として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**99a**

GP 3 に従って、ホモアリルアルコール(*R*)-**83a** (38.5 mg, 0.200 mmol) を *syn*-1,3-dioxane 誘導

体(*S*)-**99a** (56.6 mg, 60%, *syn/anti* >20:1)に変換し、淡黄色油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**99b**

GP 3 に従って、ホモアリルアルコール *rac*-**83b** (31.6 mg, 0.205 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**99b** (73.6 mg, 82%, *syn/anti* >20:1)に変換し、無色透明結晶として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**99c**

GP 3 に従って、ホモアリルアルコール(*S*)-**83c** (74.0 mg, 0.201 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**99c** (105.2 mg, 80%, *syn/anti* >20:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**102a**

GP 3 に従って、ホモアリルアルコール(*R*)-**83a** (39.0 mg, 0.203 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**102a** (49.6 mg, 54%, *syn/anti* >20:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**102b**

GP 3 に従って、ホモアリルアルコール *rac*-**83b** (31.0 mg, 0.201 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**102b** (79.4 mg, 95%, *syn/anti* >20:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**102c**

GP 3 に従って、ホモアリルアルコール(*S*)-**83c** (74.1 mg, 0.201 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**102c** (112.3 mg, 89%, *syn/anti* >20:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**103a**

GP 3 に従って、ホモアリルアルコール(*R*)-**83a** (39.1 mg, 0.203 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**103a** (80.4 mg, 73%, *syn/anti* >20:1)に変換し、淡褐色油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**103b**

GP 3 に従って、ホモアリルアルコール *rac*-**83b** (31.1 mg, 0.202 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**102b** (75.8 mg, 71%, *syn/anti* >20:1)に変換し、無色透明結晶として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**103c**

GP 3 に従って、ホモアリルアルコール(*S*)-**83c** (73.8 mg, 0.200 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**103c** (136.5 mg, 95%, *syn/anti* >20:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**104a**

GP 3 に従って、ホモアリルアルコール(*R*)-**83a** (38.6 mg, 0.201 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**104a** (66.6 mg, 74%, *syn/anti* >20:1)に変換し、淡黄色油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**104b**

GP 3 に従って、ホモアリルアルコール *rac*-**83b** (30.9 mg, 0.200 mmol) を *syn*-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**104b** (34.6 mg, 42%, *syn/anti* >20:1) に変換し、淡黄色油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**104c**

GP 3 に従って、ホモアリルアルコール(*S*)-**83c** (74.0 mg, 0.201 mmol) を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**104c** (70.6 mg, 56%, *syn/anti* >20:1) に変換し、淡黄色油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**105a**

GP 3 に従って、ホモアリルアルコール(*R*)-**83a** (38.6 mg, 0.201 mmol) を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**105a** (87.6 mg, 81%, *syn/anti* >20:1) に変換し、淡黄色油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**105b**

GP 3 に従って、ホモアリルアルコール *rac*-**83b** (31.0 mg, 0.200 mmol) を *syn*-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**104b** (31.1 mg, 31%, *syn/anti* >20:1) に変換し、淡黄色油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**105c**

GP 3 に従って、ホモアリルアルコール(*S*)-**83c** (74.4 mg, 0.202 mmol) を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**104c** (89.4 mg, 62%, *syn/anti* >20:1) に変換し、淡黄色油状物質として得た。

General procedure 4 (GP4) : ホモアリルアルコール-Method B (Cocatalysis)

アルゴン雰囲気下、ホモアリルアルコール(*R*)-**83a** (38.5 mg, 0.20 mmol) のトルエン溶液 (0.3 mL) にメチルビニルケトン (0.082 mL, 1.0 mmol) とイソブチルアルデヒド (0.092 mL, 1.0 mmol)、CSA (4.8 mg, 0.021 mmol) を加えた後、キャヌラーを用いて **Ru-II** (3.8 mg, 0.0040 mmol) のトルエン溶液 (0.7 mL) を加え、反応溶液を室温で 13 時間攪拌した。反応溶液にトリエチルアミンを 3 滴滴下し反応を終了させた。反応溶液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (15% 酢酸エチル/ヘキサン) とリサイクル分取 GPC で精製し、*syn*-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**94a** (51.5 mg, 83%, *syn/anti* >20:1) を無色透明油状物質として得た: IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS (ESI) データは *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**94a** 参照。

syn-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**94b**

GP 4 に従って、ホモアリルアルコール *rac*-**83b** (31.1 mg, 0.202 mmol) を *syn*-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**94b** (43.0 mg, 79%, *syn/anti* >20:1) に変換し、無色透明油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**94c**

GP 4 に従って、ホモアリルアルコール(*S*)-**83c** (74.1 mg, 0.201 mmol) を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**94c** (91.8 mg, 95%, *syn/anti* >20:1) に変換し、無色透明油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**98a**

GP4 に従って、ホモアリルアルコール(*R*)-**83a** (38.5 mg, 0.200 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**98a** (51.9 mg, 61%, *syn/anti* >20:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**98b**

GP4 に従って、ホモアリルアルコール *rac*-**83b** (31.3 mg, 0.203 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**98b** (56.6 mg, 80%, *syn/anti* >20:1)に変換し、淡黄色結晶として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**98c**

GP4 に従って、ホモアリルアルコール(*S*)-**83c** (72.5 mg, 0.197 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**98c** (98.5 mg, 87%, *syn/anti* >20:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**99a**

GP4 に従って、ホモアリルアルコール(*R*)-**83a** (38.6 mg, 0.201 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**99a** (63.8 mg, 67%, *syn/anti* >20:1)に変換し、淡黄色油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**99b**

GP4 に従って、ホモアリルアルコール *rac*-**83b** (31.4 mg, 0.204 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**99b** (71.8 mg, 80%, *syn/anti* >20:1)に変換し、無色透明結晶として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**99c**

GP4 に従って、ホモアリルアルコール(*S*)-**83c** (73.9 mg, 0.200 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**99c** (121.6 mg, 93%, *syn/anti* >20:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**102a**

GP4 に従って、ホモアリルアルコール(*R*)-**83a** (38.5 mg, 0.200 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**102a** (58.0 mg, 64%, *syn/anti* >20:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**102b**

GP4 に従って、ホモアリルアルコール *rac*-**83b** (31.2 mg, 0.202 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**102b** (74.9 mg, 89%, *syn/anti* >20:1)に変換し、黄色結晶として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**102c**

GP4 に従って、ホモアリルアルコール(*S*)-**83c** (74.1 mg, 0.201 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**102c** (112.3 mg, 89%, *syn/anti* >20:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**103a**

GP4 に従って、ホモアリルアルコール(*R*)-**83a** (39.1 mg, 0.203 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導

体(*R*)-**103a** (84.5 mg, 76%, *syn/anti* >20:1)に変換し、褐色油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**103b**

GP4 に従って、ホモアリルアルコール *rac*-**83b** (31.2 mg, 0.202 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体 *rac*-**102b** (54.1 mg, 53%, *syn/anti* >20:1)に変換し、無色透明結晶として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**103c**

GP4 に従って、ホモアリルアルコール(*S*)-**83c** (73.9 mg, 0.200 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**103c** (97.2 mg, 68%, *syn/anti* >20:1)に変換し、淡黄色油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**104c**

GP4 に従って、ホモアリルアルコール(*S*)-**83c** (73.8 mg, 0.200 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**104c** (30.9 mg, 25%, *syn/anti* >20:1)に変換し、淡黄色油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**105c**

GP4 に従って、ホモアリルアルコール(*S*)-**83c** (73.9 mg, 0.200 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**104c** (54.3 mg, 27%, *syn/anti* >20:1)に変換し、淡黄色油状物質として得た。

rac-**109b**

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.80 (m, 1H), 6.05 (m, 1H), 3.70–3.61 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.68–2.56 (m, 2H), 2.42–2.26 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.78–1.56 (m, 5H), 1.42 (m, 1H), 1.24–1.04 (m, 3H), 1.00–0.88 (m, 2H)

rac-**110a**

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -0.35 (*c* 0.39, CHCl_3); IR (film) 3065, 3029, 2929, 2854, 1706, 1639, 1496, 1450, 1104, 736, 698 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.25 (m, 5H), 5.77 (dddd, $J = 17.2, 10.0, 6.8, 6.8$ Hz, 1H), 5.03 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.78 (dt, $J = 16.0, 6.4$ Hz, 1H), 3.75 (dt, $J = 16.0, 6.4$ Hz, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.46–3.40 (m 2H), 2.70 (dt, $J = 16.4, 6.4$ Hz, 1H), 2.64 (dt, $J = 16.4, 6.4$ Hz, 1H), 2.37–2.22 (m, 3H), 1.85–1.74 (m, 4H), 1.55 (m, 1H), 1.35–1.12 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 212.5, 138.2, 134.5, 128.3 (2C), 127.5 (2C), 127.5, 117.0, 78.5, 73.2, 71.7, 64.9, 51.1, 40.9, 36.0, 28.19, 28.16, 25.8, 25.6, 25.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Na}$ $[(\text{M} + \text{Na})^+]$ 353.2087, found 353.2074.

rac-**111a**

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ $+5.1$ (*c* 0.52, CHCl_3); IR (film) 3062, 3030, 2929, 2854, 1707, 1665, 1626, 1496, 1450, 1105, 736, 698 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34–7.24 (m, 5H), 6.78 (dt, $J = 16.0, 7.6$ Hz, 1H), 6.13 (dt, $J = 16.0, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.77 (dt, $J = 9.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.71 (dt, $J = 9.6, 6.4$ Hz, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.44 (dd, $J = 10.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 10.0, 5.2$ Hz, 1H), 2.68 (dt, $J = 16.8, 6.4$ Hz, 1H), 2.62 (dt, $J = 16.8, 6.4$ Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.49–2.34 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 1.81–1.70 (m,

8H), 1.67–1.62 (m, 2H), 1.36–1.12 (m, 10H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 212.1, 203.2, 142.5, 138.0, 130.7, 128.3 (2C), 127.65, 127.63 (2C), 77.7, 73.3, 71.3, 64.9, 51.1, 48.2, 40.7, 34.8, 28.69, 28.64, 28.1 (2C), 25.87, 25.82, 25.7 (2C), 25.5 (2C); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Na}$ $[(\text{M} + \text{Na})^+]$ 463.2818, found 463.2806.

rac-**112a**

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +1.4$ (*c* 0.45, CHCl_3); IR (film) 3481, 3062, 3029, 2928, 2854, 1704, 1496, 1452, 1099, 736, 698 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.22 (m, 10H), 5.51–5.42 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.82–3.70 (m, 2H), 3.45 (d, $J = 9.6, 3.6$ Hz, 1H), 3.44–3.40 (m, 3H), 3.34 (dd, $J = 9.6, 7.2$ Hz, 1H), 2.68 (dt, $J = 16.8, 6.4$ Hz, 1H), 2.62 (dt, $J = 16.8, 6.4$ Hz, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.23–2.15 (m, 4H), 1.82–1.72 (m, 4H), 1.63 (m, 1H), 1.32–1.13 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 212.5, 138.2, 137.9, 129.3, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 128.1, 127.7, 127.69 (2C), 127.60 (2C), 127.5, 78.7, 73.8, 73.3, 73.2, 71.6, 69.8, 64.8, 51.1, 40.9, 36.8, 34.8, 28.19, 28.14, 25.8, 25.6, 25.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Na}$ $[(\text{M} + \text{Na})^+]$ 517.2924, found 517.2924.

General procedure (GP5) : アリルアルコール-オレフィン交差メタセシス

アルゴン雰囲気下、アリルアルコール(*R*)-**84a** (37.6 mg, 0.211 mmol)のトルエン溶液 (0.3 mL) にメチルビニルケトン (0.082 mL, 1.0 mmol) を加えた。キャヌラーを用いて HG-II (2.6 mg, 0.0042 mmol) のトルエン溶液 (0.7 mL) を加え、反応溶液を 40 °C で 16 時間加熱撹拌した。反応溶液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (35–50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、 γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-**91a** (32.4 mg, 70%)を褐色油状物質として得た。

γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-**91a**

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +20.3$ (*c* 0.42, CHCl_3); IR (film) 3420, 3030, 2901, 2860, 1674, 1635, 1455, 1361, 1256, 1103 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.28 (m, 5H), 6.69 (dd, $J = 16.0, 4.5$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 16.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.51 (br s, 1H), 3.60 (dd, $J = 9.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 9.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 198.1, 144.1, 137.3, 130.4, 128.5 (2C), 128.0, 127.8 (2C), 73.5, 72.9, 70.0, 27.6; HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3^+$ $[(\text{M} + \text{H})^+]$ 221.1172, found 221.1177.

γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac*-**91b**

GP 5 に従って、アリルアルコール *rac*-**83b** (27.8 mg, 0.198 mmol)を γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac*-**91b** (29.5 mg, 82%)に変換し、褐色油状物質として得た。スペクトルデータ参照 (A. Giardinà, E. Marcantoni, T. Mecozzi, M. Petrini, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 713–718.)。

γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac*-**91c**

GP 5 に従って、アリルアルコール *rac*-**83c** (209.7 mg, 1.017 mmol)を γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac*-**91c** (197.1 mg, 78%)に変換し、黄色油状物質として得た。スペクトルデータ参

照 (A. Grisin, S. Oliver, M. D. Ganton, J. Bacsa, P. A. Evans, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 15681–15684.)。

General procedure (GP6) : アリルアルコール-ヘミアセタール化/分子内 oxa-Michael 付加

アルゴン雰囲気下、 γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-**91a** (19.3 mg, 0.0876 mmol) の CPME 溶液 (0.35 mL) に 3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde (0.085 mL, 0.52 mmol) と続けて CSA (2.5 mg, 0.011 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。トリエチルアミンを 3 滴滴下して反応を終了させた。反応溶液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (15–35% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、*anti*-1,3-ジオキソラン誘導体(*R*)-**100a** (35.6 mg, 88%, *anti/syn* >20:1, アセタール炭素上 *dr* 4:1) を黄色油状物質として得た。またシリカゲルクロマトグラフィー (20% TBME/ヘキサン) で精製し、ジアステレオマーを分離した。

anti-1,3-dioxolane 誘導体(*R*)-**106a**

GP 6 に従って、 γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-**91a** (21.3 mg, 0.0967 mmol) を *anti*-1,3-dioxolane 誘導体(*R*)-**106a** (21.0 mg, 87%, *anti/syn* >20:1) に変換し、黄色油状物質として得た。[α]_D²⁵ -15.6 (*c* 0.39, CHCl₃); IR (film) 2921, 2861, 1715, 1454, 1361, 1089 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.25 (m, 5H), 4.99 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.21 (ddd, *J* = 7.5, 6.0, 5.0 Hz, 1H), 3.80 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 10.5, 5.5 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 10.5, 5.5 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 16.5, 7.5 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 16.5, 5.0 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 206.0, 137.8, 128.4 (2C), 127.73, 127.67 (2C), 94.7, 79.4, 74.3, 73.5, 69.8, 46.7, 30.6; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₈O₄Na⁺ [(M + Na)⁺] 273.1097, found 273.1120.

anti-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-**106b**

GP 6 に従って、 γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac*-**91b** (18.9 mg, 0.104 mmol) を *anti*-1,3-dioxolane 誘導体(*R*)-**106b** (18.8 mg, 85%, *anti/syn* >20:1) に変換し、無色透明油状物質として得た。スペクトルデータ参照 (A. Grisin, S. Oliver, M. D. Ganton, J. Bacsa, P. A. Evans, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 15681–15684.)。

anti-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-**106c**

GP 6 に従って、 γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac*-**91c** (25.4 mg, 0.102 mmol) を *anti*-1,3-dioxolane 誘導体(*R*)-**106c** (27.0 mg, 95%, *anti/syn* >20:1) に変換し、黄色油状物質として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.25 (m, 5H), 4.95 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.00 (ddd, *J* = 8.0, 6.0, 4.5 Hz, 1H), 3.61 (ddd, *J* = 8.0, 6.0, 3.5 Hz, 1H), 3.53–3.45 (m, 2H), 2.73 (dd, *J* = 16.5, 8.0 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 16.5, 4.5 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.73–1.59 (m, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 206.1, 138.4, 128.3 (2C), 127.6 (2C), 127.5, 94.0, 80.9, 76.4, 72.9, 69.8, 46.4, 30.7, 28.9, 26.1; HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₂₂O₄Na⁺ [(M + Na)⁺] 301.1410, found 301.1381.

anti-1,3-dioxolane 誘導体(*R*)-**107a**

GP 6に従って、 γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-**91a** (21.2 mg, 0.0962 mmol)を *anti*-1,3-dioxolane 誘導体(*R*)-**106a** (23.0 mg, 82%, *anti/syn* >20:1, アセタール炭素上 dr 6:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

Data for more polar isomer: $[\alpha]_D^{25} -21.9$ (*c* 0.45, CHCl₃); IR (film) 2962, 2872, 1715, 1455, 1361, 1094 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.26 (m, 5H), 4.77 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.19 (ddd, *J* = 7.5, 6.0, 4.5 Hz, 1H), 3.84 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.0, 6.0 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 10.0, 6.0 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 16.0, 7.5 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 16.0, 4.5 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.79 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 206.2, 137.9, 128.4 (2C), 127.7 (3C), 107.7, 80.3, 74.6, 73.5, 70.3, 46.9, 32.0, 30.7, 16.70, 16.67; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₄O₄Na⁺ [(M + Na)⁺] 315.1567, found 315.1582.

Data for less polar isomer: $[\alpha]_D^{23} -5.7$ (*c* 0.26, CHCl₃); IR (film) 2961, 2871, 1715, 1455, 1360, 1093 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.25 (m, 5H), 4.77 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.21 (ddd, *J* = 7.5, 6.5, 5.0 Hz, 1H), 3.79 (ddd, *J* = 6.5, 5.0, 5.0 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.5, 5.0 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 10.5, 5.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 16.5, 7.5 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 16.5, 5.0 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.79 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 206.3, 137.9, 128.4 (2C), 127.70, 127.67 (2C), 107.9, 79.6, 75.0, 73.5, 70.0, 47.2, 31.9, 30.7, 16.63, 16.60; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₄O₄Na⁺ [(M + Na)⁺] 315.1567, found 315.1589.

anti-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-**107b**

GP6に従って、 γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac*-**91b** (18.2 mg, 0.0999 mmol)を *anti*-1,3-dioxolane 誘導体(*R*)-**107b** (23.0 mg, 82%, *anti/syn* >20:1, アセタール炭素上 dr 4:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

Data for more polar isomer: IR (film) 2928, 2853, 1717, 1450, 1359, 1096 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.68 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.18 (ddd, *J* = 8.5, 6.0, 3.5 Hz, 1H), 3.36 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 16.0, 8.5 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 16.0, 3.5 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.75–1.71 (m, 2H), 1.66–1.58 (m, 2H), 1.47 (m, 1H), 1.28–1.00 (m, 6H), 0.91 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 206.7, 106.8, 85.8, 74.6, 47.8, 40.7, 32.0, 31.0, 29.3, 28.7, 26.3, 26.0, 25.8, 16.84, 16.79; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₂₆O₃Na⁺ [(M + Na)⁺] 277.1774, found 277.1798.

Data for less polar isomer: IR (film) 2925, 2853, 1717, 1450, 1360, 1097 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.66 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.21 (ddd, *J* = 8.5, 6.0, 4.0 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 7.5, 6.0 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J* = 16.0, 8.5 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 16.0, 4.0 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.77–1.72 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.23–0.96 (m, 6H), 0.91 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 206.7, 107.4, 85.1, 75.2, 48.2, 40.3, 32.1, 31.0, 29.7, 28.9, 26.4, 25.9, 25.8, 16.8, 16.7; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₂₆O₃Na⁺ [(M + Na)⁺] 277.1774, found 277.1793.

anti-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-**107c**

GP6 に従って、 γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac*-**91c** (24.0 mg, 0.0966 mmol) を *anti*-1,3-dioxolane 誘導体(*R*)-**107c** (28.7 mg, 93%, *anti/syn* >20:1, アセタール炭素上 dr 6:1) に変換し、黄色油状物質として得た。

IR (film) 2958, 2928, 2856, 1715, 1455, 1359, 1097 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34–7.25 (m, 5H), 4.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.99 (ddd, $J = 8.0, 6.5, 4.0$ Hz, 1H), 3.61 (ddd, $J = 8.0, 6.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.53–3.45 (m, 2H), 2.69 (dd, $J = 16.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 16.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.84–1.57 (m, 5H), 0.90 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 206.5, 138.5, 128.3 (2C), 127.6 (2C), 127.5, 107.3, 81.6, 76.5, 72.9, 70.0, 46.7, 32.2, 30.8, 29.2, 26.1, 16.8, 16.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 343.1880, found 343.1883.

Data for less polar isomer: IR (film) 2959, 2927, 2856, 1715, 1455, 1361, 1098 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 7.21–7.20 (m, 3H), 7.09 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.62 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.91 (ddd, $J = 7.5, 6.5, 5.0$ Hz, 1H), 3.44 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.24–3.17 (m, 2H), 2.26 (dd, $J = 16.0, 6.5$ Hz, 1H), 1.96 (dd, $J = 16.0, 6.5$ Hz, 1H), 1.78–1.70 (m, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.49–1.45 (m, 2H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ 204.3, 139.4, 128.3 (2C), 128.1 (2C), 127.9, 107.1, 81.3, 77.8, 73.0, 70.1, 46.8, 32.7, 30.2, 29.6, 26.8, 17.02, 16.97; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 343.1880, found 343.1908.

anti-1,3-dioxolane 誘導体(*R*)-**108a**

GP6 に従って、 γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-**91a** (21.8 mg, 0.0990 mmol) を *anti*-1,3-dioxolane 誘導体(*R*)-**108a** (18.0 mg, 49%, *anti/syn* >20:1, アセタール炭素上 dr 3:1) に変換し、黄色油状物質として得た。

Data for more polar isomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +12.3$ (c 0.36, CHCl_3); IR (film) 2910, 2861, 1715, 1530, 1360, 1101, 1069 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33–7.25 (m, 5H), 6.56 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.02 (q, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 10.5, 5.0$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 10.5, 5.0$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 16.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 16.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 205.8, 148.7, 137.7, 133.03, 132.98, 129.7, 128.4 (2C), 127.9, 127.8, 127.7 (2C), 124.3, 99.0, 80.7, 75.0, 73.6, 69.7, 46.2, 30.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 394.1261, found 394.1270.

Data for less polar isomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +16.5$ (c 0.53, CHCl_3); IR (film) 2923, 1715, 1523, 1340, 1096, 1058 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (dd, $J = 9.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.60 (td, $J = 9.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.49 (td, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.36–7.26 (m, 5H), 5.98 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.97 (ddd, $J = 6.0, 4.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 10.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 10.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 16.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 16.5, 5.0$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 205.7, 148.9, 137.8, 132.8, 132.4, 129.8, 128.5 (2C), 128.0, 127.8, 127.7 (2C), 124.2, 99.4, 80.1, 75.6, 73.7, 69.8, 46.9, 30.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$]

394.1261, found 394.1265.

anti-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-**108b**

GP6 に従って、 γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac*-**91b** (20.2 mg, 0.111 mmol) を *anti*-1,3-dioxolane 誘導体(*R*)-**108b** (28.8 mg, 78%, *anti/syn* >20:1, アセタール炭素上 dr 2:1) に変換し、黄色油状物質として得た。

Data for more polar isomer: IR (film) 2927, 2854, 1716, 1531, 1449, 1358, 1104 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.61 (td, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.47 (td, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.35 (ddd, $J = 9.5, 7.0, 3.5$ Hz, 1H), 3.57 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 16.0, 9.5$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 16.0, 3.5$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.72–1.70 (m, 2H), 1.64–1.57 (m, 2H), 1.48 (m, 1H), 1.23–0.97 (m, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 206.2, 148.8, 133.0, 132.7, 129.6, 127.9, 124.2, 98.0, 86.2, 75.2, 47.1, 40.5, 31.2, 29.2, 28.8, 26.2, 25.8, 25.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 356.1468, found 356.1474.

Data for less polar isomer: IR (film) 2925, 2853, 1716, 1531, 1449, 1360, 1106 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.42 (ddd, $J = 8.0, 6.5, 4.0$ Hz, 1H), 3.51 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 16.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 16.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.77–1.75 (m, 2H), 1.69–1.55 (m, 2H), 1.27–1.04 (m, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 205.9, 148.9, 133.1, 132.7, 129.6, 127.8, 124.2, 98.9, 85.6, 75.8, 47.8, 40.1, 30.7, 29.1, 28.8, 26.3, 25.9, 25.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 356.1468, found 356.1458.

anti-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-**108c**

GP6 に従って、 γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン *rac*-**91c** (25.8 mg, 0.104 mmol) を *anti*-1,3-dioxolane 誘導体(*R*)-**108c** (30.3 mg, 73%, *anti/syn* >20:1, アセタール炭素上 dr 2:1) に変換し、黄色油状物質として得た。

Data for more polar isomer: IR (film) 2921, 2856, 1715, 1527, 1354, 1098, 1067 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34–7.25 (m, 5H), 6.48 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.15 (ddd, $J = 8.0, 4.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.83 (ddd, $J = 8.5, 8.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.51–3.43 (m, 2H), 2.85 (dd, $J = 16.5, 8.0$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 16.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.79–1.59 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 206.0, 148.7, 138.4, 133.1, 133.0, 129.6, 128.3 (2C), 127.8, 127.6 (2C), 127.5, 124.2, 98.5, 82.2, 77.0, 72.9, 69.7, 46.0, 31.0, 29.1, 26.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 422.1574, found 422.1549.

Data for less polar isomer: IR (film) 2925, 2854, 1715, 1528, 1354, 1098 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33–7.26 (m, 5H), 6.46 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.56–3.49 (m, 2H), 2.74 (dd, $J = 16.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 16.5, 5.0$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.77–1.69 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 205.7, 148.9, 138.5, 133.1, 132.7, 129.6, 128.4 (2C), 127.72, 127.68 (2C), 127.5, 124.2, 98.6, 81.4, 78.0, 72.9, 69.8, 46.7, 30.6, 28.9, 26.1; HRMS (ESI) calcd for

C₂₂H₂₅NO₆Na⁺ [(M + Na)⁺] 422.1574, found 422.1583.

anti-1,3-dioxolane 誘導体(*R*)-**100a**

Data for more polar isomer: [α]_D²⁶ -0.67 (*c* 0.36, CHCl₃); IR (film) 2921, 2865, 1718, 1362, 1280, 1174, 1134 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.36–7.26 (m, 5H), 6.00 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.47 (ddd, *J* = 7.5, 5.0, 5.0 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.69 (dd, *J* = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 17.0, 7.5 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 17.0, 5.0 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 205.4, 140.4, 137.5, 131.7 (q, *J* = 34.5 Hz, 2C), 128.5 (2C), 127.9, 127.7 (2C), 127.0 (2C), 123.2 (q, *J* = 271.8 Hz, 2C), 123.1 (m, 1C), 101.5, 81.3, 75.0, 73.6, 69.6, 46.3, 30.7; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₀F₆O₄Na⁺ [(M + Na)⁺] 485.1158, found 485.1128.

Data for less polar isomer: [α]_D²⁵ -7.1 (*c* 0.37, CHCl₃); IR (film) 2923, 2853, 1716, 1360, 1279, 1173, 1132 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.36–7.26 (m, 5H), 5.98 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.75 (dd, *J* = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 17.0, 7.0 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 17.0, 5.0 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 205.5, 140.1, 137.7, 131.7 (q, *J* = 34.5 Hz, 2C), 128.5 (2C), 127.9, 127.7 (2C), 127.0 (2C), 123.2 (q, *J* = 270.6 Hz, 2C), 123.1 (m, 1C), 101.8, 81.3, 75.6, 73.7, 69.9, 46.9, 30.6; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₀F₆O₄Na⁺ [(M + Na)⁺] 485.1158, found 485.1129.

anti-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-**100b**

GP6 に従って、 γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-**91b** (17.4 mg, 0.0955 mmol)を *anti*-1,3-dioxolane 誘導体(*R*)-**100b** (34.6 mg, 85%, *anti/syn* >20:1, アセタール炭素上 *dr* 4:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

Data for more polar isomer: IR (film) 2930, 2857, 1718, 1361, 1280, 1175, 1135 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.44 (ddd, *J* = 8.5, 6.0, 3.5 Hz, 1H), 3.63 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 16.5, 8.5 Hz, 1H), 2.62 (dd, *J* = 16.5, 3.5 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.76–1.73 (m, 2H), 1.68–1.54 (m, 2H), 1.30–1.01 (m, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 205.6, 140.3, 131.7 (q, *J* = 33.4 Hz, 2C), 127.1 (2C), 123.2 (q, *J* = 271.8 Hz, 2C), 123.1 (m, 1C), 100.8, 86.7, 75.4, 47.4, 40.5, 30.9, 29.3, 28.9, 26.2, 25.8, 25.6; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₂F₆O₃Na⁺ [(M + Na)⁺] 447.1365, found 447.1377.

Data for less polar isomer: IR (film) 2929, 2856, 1720, 1360, 1280, 1174, 1134 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.49 (ddd, *J* = 8.5, 6.0, 3.5 Hz, 1H), 3.59 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 16.5, 8.0 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 16.5, 3.5 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.79–1.76 (m, 2H), 1.70–1.57 (m, 2H), 1.30–1.05 (m, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 205.5, 140.8, 131.7 (q, *J* = 33.4 Hz, 2C), 127.0 (2C), 123.2 (q, *J* = 273.5 Hz, 2C), 123.0 (m, 1C), 101.2, 85.7, 76.1, 47.5, 40.4, 30.8, 29.0, 28.9, 26.2, 25.9, 25.7; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₂F₆O₃Na⁺ [(M + Na)⁺] 447.1365, found 447.1381.

anti-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-100c

GP6 に従って、 γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-91c (24.1 mg, 0.0971 mmol)を *anti*-1,3-dioxolane 誘導体(*R*)-100c (28.7 mg, 93%, *anti/syn* >20:1, アセタール炭素上 dr 3:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

Data for more polar isomer: IR (film) 2927, 2859, 1718, 1361, 1280, 1174, 1134 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.34–7.25 (m, 5H), 5.93 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.24 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.90 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 3.0$, 1H), 3.55–3.46 (m, 2H), 2.83 (dd, $J = 16.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 16.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.88–1.78 (m, 2H), 1.77–1.68 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 205.5, 140.6, 138.3, 131.7 (q, $J = 33.4$ Hz, 2C), 128.4 (2C), 127.7 (2C), 127.6, 127.0 (2C), 123.2 (q, $J = 271.8$ Hz, 2C), 123.0 (m, 1C), 101.1, 82.7, 77.2, 73.0, 69.7, 46.2, 30.8, 29.2, 26.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{O}_4\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 513.1471, found 513.1444.

Data for less polar isomer: IR (film) 2928, 2859, 1717, 1361, 1280, 1174, 1133 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.34–7.25 (m, 5H), 5.94 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.29 (ddd, $J = 6.5, 6.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.85 (ddd, $J = 6.5, 6.5, 6.5$ Hz, 1H), 3.56–3.49 (m, 2H), 2.85 (dd, $J = 17.0, 6.5$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 17.0, 4.5$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.79–1.71 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 205.5, 140.8, 138.4, 131.7 (q, $J = 33.4$ Hz, 2C), 128.4 (2C), 127.7 (2C), 127.6, 126.9 (2C), 123.2 (q, $J = 270.6$ Hz, 2C), 123.0 (m, 1C), 100.8, 81.6, 78.2, 73.0, 69.7, 46.6, 30.7, 29.2, 26.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{O}_4\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 513.1471, found 513.1485.

General procedure (GP7) : アリルアルコール-Method A (Sequential catalyses)

アルゴン雰囲気下、アリルアルコール(*R*)-84a (36.0 mg, 0.202 mmol) の CPME 溶液 (0.3 mL) にメチルビニルケトン (0.082 mL, 1.0 mmol) を加えた。キャヌラーを用いて Ru-II (2.7 mg, 0.0043 mmol) の CPME 溶液 (0.7 mL) を加え、反応溶液を 40 °C で 17 時間攪拌した。TLC でホモアリルアルコール(*R*)-84a の消失を確認した後、3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde (0.165 mL, 1.00 mmol) と CSA (4.8 mg, 0.021 mmol) 加え、室温で 49 時間攪拌した。反応溶液にトリエチルアミンを 3 滴滴下し反応を終了させた。反応溶液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (10-20% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、*anti*-1,3-dioxolane 誘導体(*R*)-100a (70.6 mg, 76%, *syn/anti* >20:1, アセタール炭素上 dr 6:1)を無色透明油状物質として得た: IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS (ESI)データは *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-100a 参照。

anti-1,3-dioxolane 誘導体(*R*)-106a

GP7 に従って、アリルアルコール(*R*)-84a (33.8 mg, 0.190 mmol)を *anti*-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-106a (32.0 mg, 68%, *anti/syn* >20:1)に変換し、黄色油状物質として得た

anti-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-106b

GP7 に従って、アリルアルコール *rac*-84b (26.6 mg, 0.190 mmol)を *anti*-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-106b (31.7 mg, 79%, *anti/syn* >20:1)に変換し、黄色油状物質として得た

anti-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-106c

GP7に従って、アリルアルコール *rac*-84c (41.7 mg, 0.202 mmol)を *anti*-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-106c (44.5 mg, 79%, *anti/syn* >20:1)に変換し、黄色油状物質として得た

anti-1,3-dioxolane 誘導体(*R*)-107a

GP7に従って、アリルアルコール(*R*)-84a (34.9 mg, 0.196 mmol)を *anti*-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-107a (36.2 mg, 63%, *anti/syn* >20:1, アセタール炭素上 dr 4:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

anti-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-107b

GP7に従って、アリルアルコール *rac*-84b (26.5 mg, 0.189 mmol)を *anti*-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-107b (29.6 mg, 62%, *anti/syn* >20:1, アセタール炭素上 dr 4:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

anti-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-107c

GP7に従って、アリルアルコール *rac*-84c (41.1 mg, 0.199 mmol)を *anti*-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-107c (50.9 mg, 80%, *anti/syn* >20:1, アセタール炭素上 dr 4:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

anti-1,3-dioxolane 誘導体(*R*)-108a

GP7に従って、アリルアルコール(*R*)-84a (34.9 mg, 0.196 mmol)を *anti*-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-108a (32.5 mg, 45%, *anti/syn* >20:1, アセタール炭素上 dr 3:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

anti-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-108b

GP7に従って、アリルアルコール *rac*-84b (27.6 mg, 0.197 mmol)を *anti*-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-108b (50.1 mg, 76%, *anti/syn* >20:1, アセタール炭素上 dr 2:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

anti-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-108c

GP7に従って、アリルアルコール *rac*-84c (41.7 mg, 0.202 mmol)を *anti*-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-108c (51.0 mg, 63%, *anti/syn* >20:1, アセタール炭素上 dr 2:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

anti-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-100b

GP7に従って、アリルアルコール *rac*-84b (27.5 mg, 0.196 mmol)を *anti*-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-100b (65.2 mg, 79%, *anti/syn* >20:1, アセタール炭素上 dr 3:1)に変換し、黄色油状物質として得た。

anti-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-100c

GP7に従って、アリルアルコール *rac*-84c (40.4 mg, 0.196 mmol) を *anti*-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-100c (62.9 mg, 79%, *anti/syn* >20:1, アセタール炭素上 dr 4:1) に変換し、黄色油状物質として得た。

General procedure (GP8) : アリルアルコール-Method B (Cocatalysis)

アルゴン雰囲気下、アリルアルコール *rac*-84c (41.5 mg, 0.201 mmol) の CPME 溶液 (0.3 mL) にメチルビニルケトン (0.082 mL, 1.0 mmol) と 3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde (0.165 mL, 1.00 mmol) と CSA (4.8 mg, 0.021 mmol) を加えた後、キャヌラーを用いて **Ru-II** (2.6 mg, 0.0042 mmol) の CPME 溶液 (0.7 mL) を加え、反応溶液を室温で 21 時間攪拌した。反応溶液にトリエチルアミンを 3 滴滴下し反応を終了させた。反応溶液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (15–20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、*anti*-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-100c (84.9 mg, 86%, *anti/syn* >20:1, アセタール炭素上 4:1) を無色透明油状物質として得た: IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS (ESI) データは *anti*-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-100c 参照。

anti-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-108b

GP8に従って、アリルアルコール *rac*-84b (27.8 mg, 0.198 mmol) を *anti*-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-108b (49.2 mg, 75%, *anti/syn* >20:1, アセタール炭素上 dr 2:1) に変換し、黄色油状物質として得た。

anti-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-108c

GP8に従って、アリルアルコール *rac*-84c (41.5 mg, 0.201 mmol) を *anti*-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-108c (52.7 mg, 66%, *anti/syn* >20:1, アセタール炭素上 dr 2:1) に変換し、黄色油状物質として得た。

anti-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-100b

GP8に従って、アリルアルコール *rac*-84b (27.8 mg, 0.198 mmol) を *anti*-1,3-dioxolane 誘導体 *rac*-100b (65.0 mg, 77%, *anti/syn* >20:1, アセタール炭素上 dr 3:1) に変換し、黄色油状物質として得た。

2,5-二置換フラン誘導体(*R*)-101a

IR (film) 2922, 2854, 1569, 1454, 1362, 1219, 1103 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.25 (m, 5H), 5.82 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.92 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 153.9, 150.3, 138.6, 128.3 (2C), 127.6 (2C), 127.5, 105.7, 105.5, 72.9, 69.4, 28.3, 24.7, 13.5; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₈O₂Na⁺ [(M + Na)⁺] 253.1199, found 253.1216.

ビニルケトン **114**

$[\alpha]_D^{23} +10.4$ (*c* 0.54, CHCl_3); IR (film) 3062, 3029, 2930, 2902, 2861, 1682, 1614, 1496, 1454, 1103, 739, 699 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.28 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 6.35 (dd, $J = 17.5, 10.5$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J = 17.5, 1.0$ Hz, 1H), 5.83 (dd, $J = 10.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.92 (dddd, $J = 7.0, 5.5, 4.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 10.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 10.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.89 (dd, $J = 16.5, 7.0$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 16.5, 5.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 198.8, 138.0, 136.8, 128.5, 128.3 (2C), 127.6 (3C), 76.1, 73.3, 70.8, 57.7, 41.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}^+$ $[(\text{M} + \text{Na})^+]$ 257.1148, found 257.1158.

δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-**115a**

アルゴン雰囲気下、ホモアリルアルコール(*R*)-**83a** (48.1 mg, 0.250 mmol) のトルエン溶液 (0.500 mL) に(*R*)-**50** (117.1 mg, 0.4998 mmol) を加えた。キャヌラーを用いて **Ru-II** (3.2 mg, 0.0051 mmol) のトルエン溶液 (0.750 mL) を加え、反応溶液を 40 °C で 22 時間加熱攪拌した。反応溶液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (30–50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-**115a** (87.4 mg, 88%) を褐色油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{25} +15.3$ (*c* 0.45, CHCl_3); IR (film) 3446, 3062, 3029, 2990, 2860, 1665, 1627, 1496, 1454, 1100, 980, 738, 699 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.24 (m, 10H), 6.34 (dt, $J = 16.0, 7.5$ Hz, 1H), 6.15 (dt, $J = 16.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.528 (s, 2H), 4.521 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.94–3.89 (m, 2H), 3.53 (dd, $J = 10.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.51–3.46 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.34 (dd, $J = 9.5, 7.0$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 16.5, 7.0$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 16.5, 5.0$ Hz, 1H), 2.39 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 198.1, 143.2, 138.0, 137.6, 132.8, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.8, 127.7 (2C), 127.6 (3C), 76.2, 73.6, 73.3, 73.2, 71.0, 69.1, 57.7, 41.9, 36.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}^+$ $[(\text{M} + \text{Na})^+]$ 421.1985, found 421.1969.

syn-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**116a**

アルゴン雰囲気下、 δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン(*R*)-**115a** (40.2 mg, 0.101 mmol) のトルエン溶液 (0.500 mL) に 3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde (0.085 mL, 0.52 mmol) を加えた。続けて $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ (2.7 mg, 0.0055 mmol), AgOTf (1.4 mg, 0.0054 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌後、 $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ (2.6 mg, 0.0053 mmol), AgOTf (1.3 mg, 0.0051 mmol) を追加し、室温で時間攪拌した。反応溶液をシリカゲルクロマトグラフィー (30–50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、*syn*-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**116a** (45.7 mg, 71%, *syn/anti* >20:1) を無色透明油状物質として得た。また、副生成物(*R*)-**117a** (4.5 mg, 7%, *syn/anti* >20:1) を無色透明油状物質として得た。

Data for **116a**: $[\alpha]_D^{20} +6.9$ (*c* 0.42, CHCl_3); IR (film) 3063, 3031, 2922, 2861, 1716, 1624, 1496, 1455, 1363, 1132, 737, 699 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.36–7.25 (m, 10H), 5.61 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.52 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.88 (ddt, $J = 8.0, 5.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 12.5, 6.5$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 10.5,$

4.5 Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.90 (dd, $J = 16.5, 7.0$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 16.5, 8.0$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 16.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 16.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.73 (ddd, $J = 13.5, 2.0, 2.0$ Hz, 1H), 1.48 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 205.9, 140.5, 137.9, 137.7, 131.4 (q, $J = 33.5$ Hz, 2C), 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.7 (2C), 127.65 (2C), 127.63 (2C), 126.7 (2C), 123.3 (q, $J = 271.9$ Hz, 2C), 122.5, 98.6, 76.1, 75.9, 73.4, 73.3, 72.6, 72.3, 70.7, 57.7, 49.3, 45.9, 32.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{F}_6\text{O}_6\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 663.2151, found 663.2144.

Data for **117a**: $[\alpha]_D^{25} -2.5$ (c 0.40, CHCl_3); IR (film) 3063, 3031, 2861, 1698, 1671, 1635, 1455, 1362, 1132, 966, 737, 699 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.37–7.26 (m, 10H), 6.88 (dt, $J = 16.0, 4.5$ Hz, 1H), 6.42 (dt, $J = 16.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.29 (dd, $J = 2.0, 2.0$ Hz, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.64 (dd, $J = 11.0, 6.5$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 11.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 16.5, 6.5$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 16.5, 6.0$ Hz, 1H), 1.79 (ddd, $J = 13.0, 2.5, 2.5$ Hz, 1H), 1.52 (ddd, $J = 13.0, 11.5, 11.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 196.9, 143.5, 140.6, 137.9, 137.5, 131.3 (q, $J = 33.4$ Hz, 2C), 129.5, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 127.9, 127.8, 127.7 (4C), 126.8 (m, 2C), 123.2 (q, $J = 270.6$ Hz, 2C), 122.5 (m, 1C), 98.6, 76.1, 73.4, 73.2, 72.9, 72.3, 68.9, 46.0, 33.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{O}_5\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 631.1889, found 631.1861.

syn-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**116a** (sequential catalyses)

GP3 に従って、ホモアリルアルコール(*R*)-**83a** (38.8 mg, 0.202 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*R*)-**116a** (91.0 mg, 70%, *syn/anti* >20:1)に変換し、無色透明油状物質として得た。また副生成物として(*R*)-**117a** を(10.9 mg, 9%, *syn/anti* >20:1)も無色透明油状物質として得た。

syn-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**116c** (sequential catalyses)

GP3 に従って、ホモアリルアルコール(*S*)-**83c** (74.0 mg, 0.201 mmol)を *syn*-1,3-dioxane 誘導体(*S*)-**116c** (141.3 mg, 86%, *syn/anti* >20:1)に変換し、無色透明油状物質として得た。また副生成物として(*S*)-**117c** を(6.4 mg, 4%, *syn/anti* >20:1)も無色透明油状物質として得た。

Data for (*S*)-**116c**: $[\alpha]_D^{25} +3.3$ (c 0.39, CHCl_3); IR (film) 3070, 3031, 2932, 2858, 1717, 1624, 1496, 1455, 1428, 1111, 741, 702 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.66–7.63 (m, 4H), 7.43–7.23 (m, 11H), 5.51 (s, 1H), 4.51 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.50 (ddd, $J = 8.0, 5.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 10.0, 4.4$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.88 (dd, $J = 16.8, 6.8$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 16.8, 8.0$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 16.4, 4.8$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 16.8, 5.6$ Hz, 1H), 1.75–1.61 (m, 5H), 1.35 (ddd, $J = 13.2, 11.2, 11.2$ Hz, 1H), 1.03 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 206.2, 140.8, 137.9, 135.5 (4C), 134.0, 133.8, 131.3 (q, $J = 33.4$ Hz, 2C), 129.5 (2C), 128.4 (2C), 127.68, 127.65 (2C), 127.6 (4C), 126.6 (m, 2C), 123.2 (q, $J = 271.1$ Hz, 2C), 122.5 (m, 1C), 98.6, 76.7, 75.9, 73.3, 72.7, 70.7, 63.5, 57.7, 49.3, 45.9, 36.4, 32.0, 27.9, 26.8 (3C), 19.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{F}_6\text{O}_6\text{SiNa}$ [(M + Na) $^+$] 839.3173, found 839.3166.

Data for (*S*)-**117c**: $[\alpha]_D^{25} -5.1$ (c 0.39, CHCl_3); IR (film) 3070, 2927, 2856, 1697, 1671, 1634, 1471,

1428, 1111, 740, 702 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.65–7.62 (m, 4H), 7.32–7.28 (m, 11H), 6.87 (dt, $J = 16.0, 4.4$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 16.0, 1.6$ Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.19 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.05 (dd, $J = 16.4, 6.4$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 16.4, 6.0$ Hz, 1H), 1.75–1.65 (m, 5H), 1.38 (ddd, $J = 12.8, 11.2, 11.2$ Hz, 1H), 1.02 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 197.1, 143.4, 140.8, 137.4, 135.5 (4C), 133.86, 133.82, 131.3 (q, $J = 33.2$ Hz, 2C), 129.5 (3C), 128.4 (2C), 127.9, 127.67 (2C), 127.60 (4C), 126.6 (m, 2C), 123.2 (q, $J = 271.3$ Hz, 2C), 121.9 (m, 1C), 98.5, 76.7, 73.3, 72.9, 68.6, 63.5, 46.0, 36.7, 32.1, 27.9, 26.8 (3C), 19.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{46}\text{F}_6\text{O}_4\text{SiNa}$ [(M + Na) $^+$] 807.2910, found 807.2901.

(R)-118a

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.25 (m, 10H), 6.95–6.87 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.21–4.18 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.45–2.41 (m, 2H), 2.37 (m, 1H)

(R)-119a

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.22 (m, 10H), 5.75 (m, 1H), 5.08–4.98 (m, 2H), 4.55–4.48 (m, 4H), 3.87 (m, 1H), 3.83–3.72 (m, 2H), 3.52–3.43 (m, 5H), 3.37 (s, 3H), 2.76–2.59 (m, 4H), 2.33–2.21 (m, 2H)

rac-120b

アルゴン雰囲気下、*rac*-99b (44.7 mg, 0.102 mmol) の THF 溶液 (1.00 mL) を -78 $^\circ\text{C}$ に冷却した後、水素化トリ(*sec*-ブチル)ホウ素リチウム (1.02 M THF 溶液, 0.300 mL, 0.306 mmol) を加え、 -78 $^\circ\text{C}$ で 40 分攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、有機層を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、有機溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して *rac*-120b (38.1 mg, 85%, dr 5:1) を無色透明結晶物質で得た。

m.p. 107–110 $^\circ\text{C}$; IR (KBr) 3298, 2921, 2856, 1623, 1452, 1134 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.18–4.02 (m, 2H), 3.58 (ddd, $J = 11.5, 7.0, 2.0$, 1H), 2.41 (s, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.85 (dt, $J = 14.5, 9.0$ Hz, 1H), 1.78–1.57 (m, 6H), 1.55–1.44 (m, 2H), 1.29–1.10 (m, 6H), 1.06–0.95 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 140.9, 131.5 (q, $J = 33.4$ Hz, 2C), 126.6 (2C), 123.2 (q, $J = 270.8$ Hz, 2C), 122.6 (m, 1C), 98.9, 81.2, 77.1, 66.5, 44.6, 42.4, 34.0, 28.7, 28.1, 26.4, 25.9, 25.8, 23.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{O}_3\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 463.1678, found 462.1696.

rac-121b

アルゴン雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (50.3 mg, 1.33 mmol) のジエチルエーテル溶液 (0.60 mL) を 0 $^\circ\text{C}$ に冷却し、アルコール *rac*-120b (64.9 mg, 0.147 mmol, dr 5:1) の $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ 溶液 (2.1 mL) および、塩化アルミニウム (117.8 mg, 0.8834 mmol) のジエチルエーテル溶液 (1.50 mL) を

順次加えた後、室温で 18 時間攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、15%水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL)と水 (1.0 ml)を加えた後、無水硫酸マグネシウムを加えた。反応溶液を酢酸エチルで希釈しながらセライト濾過した後、有機溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20–40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して *rac*-**121b** (58.7 mg, 90%, d.r. 5:1) を無色透明油状物質で得た。

IR (film) 3361, 2930, 2856, 1623, 1508, 1453, 1374, 1134, 731 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , signals for the major diastereomer) δ 7.78 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 4.71 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.06–3.96 (m, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 1.82–1.63 (m, 6H), 1.63–1.48 (m, 4H), 1.28–0.98 (m, 5H), 1.16 (d, $J = 6.5$, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , signals for the major diastereomer) δ 141.0, 131.8 (q, $J = 33.4$ Hz, 2C), 127.3, 123.2 (q, $J = 270.8$ Hz, 2C), 121.6 (m, 2C), 84.7, 72.5, 69.6, 68.5, 45.3, 40.5, 37.8, 28.9, 27.4, 26.6, 26.5, 26.3, 23.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{O}_3\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 465.1834, found 465.1831.

rac-**122b**

アルゴン雰囲気下、*rac*-**120b** の (35.3 mg, 0.0802 mmol, d.r. 5:1) とヨードメタン (0.100 mL, 1.61 mmol) の DMF 溶液 (0.80 mL) を 0 °C に冷却した後、水素化ナトリウム (16.3 mg, 純度 60%, 0.408 mmol) を加えた後、室温で 14 時間攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却した後、反応溶液を 0 °C に冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を停止した。TBME で希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5–10% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して *rac*-**122b** (36.2 mg, 99%, d.r. 5:1) を無色透明油状物質で得た。

IR (film) 3074, 2930, 2855, 1624, 1509, 1452, 1375, 1137 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , signals for the major diastereomer) δ 7.92 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.58 (ddd, $J = 11.5, 7.0, 2.0$, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.04–1.95 (m, 2H), 1.79–1.65 (m, 4H), 1.67 (ddd, $J = 13.5, 2.0, 2.0$, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.43 (ddd, $J = 13.5, 11.0, 11.0$ Hz, 1H), 1.30–1.13 (m, 6H), 1.13 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , signals for the major diastereomer) δ 141.4, 131.3 (q, $J = 33.4$ Hz, 2C), 126.6 (2C), 123.3 (q, $J = 270.6$ Hz, 2C), 122.3 (m, 1H), 98.5, 81.5, 74.3, 73.1, 55.8, 42.6, 42.4, 34.0, 28.8, 28.2, 26.5, 26.0, 25.9, 19.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{O}_3\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 477.1834, found 477.1817.

rac-**123b**

アルゴン雰囲気下、*rac*-**122b** (7.8 mg, 0.0612 mmol, d.r. 5:1) の $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ 溶液 (0.60 mL) を 0 °C に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.02 M *n*-ヘキサン溶液, 0.320 mL, 0.326 mmol) を加え、4 時間かけて昇温し、室温で 17 時間攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却した後メタノールで反応を停止し、酢酸エチルと飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液を加えて室温で攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10–35% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して *rac*-**123b** (23.8 mg, 85%, d.r. 5:1) を無色透明油状物質

で得た。

IR (film) 3445, 2930, 2855, 1623, 1452, 1375, 1133 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , signals for the major diastereomer) δ 7.77 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 4.62 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 4.03–3.85 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.80–1.48 (m, 10H), 1.28–1.00 (m, 8H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , signals for the major diastereomer) δ 141.7, 131.5 (q, $J = 33.4$ Hz, 2C), 127.2, 123.3 (q, $J = 270.8$ Hz, 2C), 121.2 (m, 2C), 82.5, 77.6, 69.6, 69.5, 55.7, 43.9, 40.8, 38.2, 28.5, 28.3, 26.6, 26.4, 26.3, 18.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{O}_3\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 479.1991, found 479.1982.

rac-124b (from *rac*-122b via hydrogenolysis)

水素雰囲気下、*rac*-122b (20.3 mg, 0.0447 mmol, d.r. 5:1) のエタノール溶液 (0.5 mL) に対して、20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (10.2 mg) を加え、室温で 47 時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過し、有機溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20–40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して *rac*-124b (9.7 mg, 94%, d.r. 5:1) を無色透明油状物質で得た。

rac-125b

アルゴン雰囲気下、*rac*-98b (35.9 mg, 0.103 mmol) の THF 溶液 (1.00 mL) を -78 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、水素化トリ (*sec*-ブチル) ホウ素リチウム (1.02 M THF 溶液, 0.300 mL, 0.306 mmol) を加え、 -78 $^{\circ}\text{C}$ で 40 分攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、有機層を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、有機溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (30% TBME/ヘキサン) で精製し、*rac*-125b (32.0 mg, 89%, dr 5:1) を無色透明結晶物質で得た。

IR (film) 3395, 2926, 2853, 1608, 1523, 1450, 1374, 1347, 1121 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.20–8.15 (m, 2H), 7.65–7.60 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.18–4.03 (m, 2H), 3.58 (ddd, $J = 11.5, 7.0, 2.0$, 1H), 2.65 (s, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.82 (dt, $J = 14.5, 9.0$ Hz, 1H), 1.78–1.56 (m, 6H), 1.54–1.43 (m, 2H), 1.28–1.10 (m, 6H), 1.08–0.95 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 148.0, 145.0, 127.1 (2C), 123.4 (2C), 99.1, 81.4, 77.3, 66.9, 44.6, 42.5, 34.1, 28.7, 28.2, 26.4, 25.9, 25.8, 23.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 372.1781, found 372.1752.

rac-126b

アルゴン雰囲気下、*rac*-125b の (28.4 mg, 0.0813 mmol, d.r. 5:1) とヨードメタン (0.026 mL, 0.42 mmol) の DMF 溶液 (0.80 mL) を 0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、水素化ナトリウム (5.2 mg, 純度 60%, 0.13 mmol) を加えた後、室温で 10 時間攪拌した。反応溶液を 0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、ヨードメタン (0.105 mL, 1.69 mmol) と水素化ナトリウム (16.5 mg, 純度 60%, 0.413 mmol) を追加し、室温で 5 時間攪拌した。反応溶液を 0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を停止した。TBME で希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー（5–20% 酢酸エチル/ヘキサン）で精製して *rac*-**126b** (24.2 mg, 82%, d.r. 5:1)を黄色油状物質で得た。

IR (film) 3074, 2926, 2853, 1608, 1523, 1450, 1375, 1348, 1123 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , signals for the major diastereomer) δ 8.21–8.16 (m, 2H), 7.68–7.62 (m, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.57 (ddd, $J = 11.5, 7.0, 2.5$, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.24–1.96 (m, 2H), 1.78–1.62 (m, 4H), 1.64 (ddd, $J = 13.0, 2.5, 2.5$, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.42 (ddd, $J = 13.0, 11.5, 11.5$ Hz, 1H), 1.29–1.12 (m, 6H), 1.09–0.97 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , signals for the major diastereomer) δ 147.9, 145.6, 127.1 (2C), 123.3 (2C), 98.8, 81.4, 74.3, 73.1, 55.8, 42.6, 42.3, 34.1, 28.7, 28.2, 26.5, 26.0, 25.8, 19.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 386.1937, found 386.1910.

Diol *rac*-**124b** (from *rac*-**126b** via zinc reduction).

rac-**126b** (19.2 mg, 0.0528 mmol, d.r. 5:1)の80%酢酸水溶液(1 mL)に対し、亜鉛粉末(69.7 mg, 1.07 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。0 °Cに冷却した反応溶液に冷却した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下し、反応を停止させた。酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（30% 酢酸エチル/ヘキサン）で精製して *rac*-**124b** (7.6 mg, 62%, d.r. 5:1)を無色透明油状物質で得た。

IR (film) 3394 (br), 2926, 2852, 1449, 1375, 1087 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , signals for the major diastereomer) δ 4.30 (br s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.70 (br s, 1H), 3.68–3.53 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.81–1.53 (m, 6H), 1.52–1.43 (m, 3H), 1.35–1.26 (m, 1H), 1.25–0.94 (m, 8H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , signals for the major diastereomer) δ 78.1, 76.5, 73.3, 55.7, 44.3, 44.0, 40.2, 28.7, 28.1, 26.6, 26.4, 26.3, 19.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 253.1774, found 253.1756.

Diol *rac*-**124b** (from *rac*-**126b** via hydrogenolysis).

水素雰囲気下、*rac*-**126b** (19.8 mg, 0.0545 mmol, d.r. 5:1)のエタノール溶液(0.5 mL)に対して、20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (10.0 mg)を加え、室温で49時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過し、有機溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（20–50% 酢酸エチル/ヘキサン）で精製して *rac*-**124b** (10.8 mg, 86%, d.r. 5:1)を無色透明油状物質で得た。

Major-rac-**127c**

アルゴン雰囲気下、*major-rac*-**100c** (423.1 mg, 0.9970 mmol)のジエチルエーテル溶液(20.0 mL)を0 °Cに冷却した後、ヨウ化リチウム(667.6 mg, 4.988 mmol)を加え、反応溶液を–95 °Cに冷却した。冷却した反応溶液に対して、水素化リチウムアルミニウム(188.7 mg, 純度 92%, 4.972 mmol)を加えた後、–95 °Cで1時間攪拌した。反応溶液に水を加えて反応を停止し、3 M 水酸化ナトリウム水溶液と無水硫酸マグネシウムを順次加えた。反応溶液をセライト濾過した後、有機溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（25–40% TBME/ヘキサン）で精製して *major-rac*-**127c** (421.3 mg, 99%, d.r. 9:1)を黄色油状物質で得た。

IR (film) 3405, 2930, 2856, 1626, 1452, 1361, 1280, 1176, 1135 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , signals for the major diastereomer) δ 7.89 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.16–4.06 (m, 2H), 3.59 (dd, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.86 (s, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.83–1.74 (m, 2H), 1.69–1.52 (m, 5H), 1.31–1.02 (m, 5H), 1.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , signals for the major diastereomer) δ 140.0, 131.7 (q, $J = 33.4$ Hz, 2C), 127.2 (2C), 123.2 (m, 1C), 123.1 (q, $J = 271.4$ Hz, 2C), 100.5, 87.7, 79.7, 67.2, 42.5, 40.5, 29.2, 29.0, 26.2, 25.8, 25.6, 23.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{O}_3\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 449.1522, found 449.1522.

Major-rac-128c

アルゴン雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (39.0 mg, 1.03 mmol) のジエチルエーテル溶液 (0.40 mL) を 0 °C に冷却し、アルコール *major-rac-127c* (48.8 mg, 0.114 mmol, d.r. 9:1) の $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ 溶液 (1.0 + 0.70 mL) および、塩化アルミニウム (91.5 mg, 0.686 mmol) のジエチルエーテル溶液 (1.30 mL) を順次加えた後、室温で 14 時間攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、3 M 水酸化ナトリウム水溶液と水を加えた後、無水硫酸マグネシウムを加えた。反応溶液を希釈しながらセライト濾過した後、有機溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25–40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して *major-rac-128c* (44.5 mg, 91%, d.r. 11:1) を無色透明油状物質で得た。

IR (film) 3367, 2930, 2856, 1622, 1452, 1373, 1279, 1174, 1133 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , signals for the major diastereomer) δ 7.78 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 4.05 (ddd $J = 9.2, 6.0, 2.8$ Hz, 1H), 3.98 (ddd, $J = 10.4, 5.2, 2.8$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J = 5.2, 5.2$ Hz, 1H), 2.82 (br s, 2H), 1.76–1.52 (m, 8H), 1.25–1.11 (m, 5H), 1.19 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , signals for the major diastereomer) δ 141.0, 131.6 (q, $J = 33.1$ Hz, 2C), 127.0 (s, 2C), 123.3 (q, $J = 271.0$ Hz, 2C), 121.5 (m, 1C), 88.2, 73.3, 72.7, 68.5, 42.1, 39.7, 30.3, 28.1, 26.4, 26.3, 26.2, 23.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{O}_3\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 451.1678, found 451.1662.

Major-rac-129c

アルゴン雰囲気下、*major-rac-127c* (169.7 mg, 0.3980 mmol, d.r. 8:1) とヨードメタン (0.125 mL, 2.01 mmol) の DMF 溶液 (4.0 mL) を 0 °C に冷却した後、水素化ナトリウム (32.3 mg, 純度 60%, 0.803 mmol) を加えた後、室温で 13 時間攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却した後、ヨードメタン (0.125 mL, 2.01 mmol) と水素化ナトリウム (32.1 mg, 純度 60%, 0.803 mmol) を追加し、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を停止した。TBME で希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して *major-rac-129c* (160.1 mg, 91%, d.r. 8:1) を無色透明油状物質で得た。

IR (film) 2930, 2856, 1622, 1452, 1361, 1280, 1176, 1137 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , signals for the major diastereomer) δ 7.91 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.05 (ddd, $J = 10.0, 6.8, 3.6$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.00 (ddd, $J = 14.0, 10.0, 3.6$ Hz, 1H),

1.91 (m, 1H), 1.77–1.70 (m, 2H), 1.69–1.48 (m, 4H), 1.27–1.01 (m, 5H), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , signals for the major diastereomer) δ 140.1, 131.6 (q, $J = 33.4$ Hz, 2C), 127.2, 127.1, 123.2 (q, $J = 271.1$ Hz, 2C), 123.0 (m, 1C), 100.5, 87.2, 76.9, 74.0, 55.9, 40.8, 40.4, 29.3, 29.0, 26.2, 25.9, 25.7, 18.7; HRMS (ESI) calcd for HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{O}_3\text{Na}^+ [(\text{M} + \text{Na})^+]$ 463.1678, found 463.1682.

Major-rac-130c

アルゴン雰囲気下、*major-rac-129c* (23.4 mg, 0.0531 mmol, d.r. 8:1) の $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ 溶液 (0.55 mL) を -40 °C に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.03 M *n*-ヘキサン溶液, 0.260 mL, 0.268 mmol) を加え、2 時間攪拌した後、 -20 °C に昇温してさらに 2 時間攪拌した。

反応溶液を -20 °C でメタノールを加えて反応を停止し、酢酸エチルと飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液を加えて室温で 11 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5–20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して *major-rac-130c* (19.2 mg, 82%, d.r. 8:1) を無色透明油状物質で得た。

IR (film) 3463, 2929, 2855, 1451, 1375, 1279, 1174, 1134 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , signals for the major diastereomer) δ 7.80 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 4.80 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.96 (ddd, $J = 10.0, 4.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.04 (dd, $J = 4.8, 4.8$ Hz, 1H), 1.81–1.62 (m, 7H), 1.53 (ddd, $J = 14.0, 4.0, 2.4$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.30–1.09 (m, 5H), one proton missing due to H/D exchange; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , signals for the major diastereomer) δ 141.7, 131.4 (q, $J = 32.8$ Hz, 2C), 127.2 (s, 2C), 123.3 (q, $J = 271.0$ Hz, 2C), 121.2 (m, 1C), 87.8, 77.4, 72.7, 71.7, 55.8, 40.3, 39.2, 30.3, 28.4, 26.5, 26.3, 26.2, 19.0; HRMS (ESI) calcd for HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{O}_3\text{Na}^+ [(\text{M} + \text{Na})^+]$ 465.1835, found 465.1860.

Major-rac-131c

水素雰囲気下、*major-rac-129c* (44.4 mg, 0.101 mmol, d.r. 8:1) のエタノール溶液 (1.0 mL) に対して、20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (22.7 mg) を加え、室温で 9 時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過し、有機溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20–50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して *major-rac-131c* (21.4 mg, 98%, d.r. 8:1) を無色透明油状物質で得た。

IR (film) 3417, 2924, 2852, 1449, 1375, 1082 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.87 (ddd, $J = 10.0, 2.8, 2.8$ Hz, 1H), 3.60 (ddd, $J = 10.0, 6.0, 3.2$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.98 (dd, $J = 6.8, 2.8$ Hz, 1H), 1.90–1.60 (m, 6H), 1.54–1.39 (m, 2H), 1.28–0.95 (m, 5H), 1.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), two protons missing due to H/D exchange; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , signals for the major diastereomer) δ 78.7, 77.7, 70.8, 55.7, 40.7, 40.4, 29.6, 28.5, 26.4, 26.2, 26.1, 19.1; HRMS (ESI) calcd for HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}^+ [(\text{M} + \text{Na})^+]$ 239.1618, found 239.1588.

General procedure (GP9) : Baeyer-Villiger oxidation

syn-1,3-ジオキサン誘導体の CH₂Cl₂ 溶液 (0.30 mL) を 0 °C に冷却した後、過酸化水素尿素とトリフルオロ酢酸無水物を室温で加えた。その後、原料の消失を TLC で確認した後、反応溶液を 0 °C に冷却した後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液/飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1:1, v/v) を加えて反応を停止させた。CH₂Cl₂ で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製してエステル誘導体を得た。

rac-133b

GP9 に従って、*syn*-1,3-ジオキサン誘導体 *rac*-104b (20.8 mg, 0.0507 mmol) をエステル誘導体 *rac*-133b (20.4 mg, 95%) に変換し、黄色油状物質として得た。

mp 131-133 °C; IR (KBr) 3071, 3034, 2926, 2852, 1759, 1608, 1592, 1522, 1492, 1450, 1344, 1237, 1114, 1038, 751, 702 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.22–8.19 (m, 2H), 7.69–7.65 (m, 2H), 7.40–7.35 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.07–7.04 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 4.43 (dddd, *J* = 11.2, 7.6, 5.6, 2.4 Hz, 1H), 3.63 (ddd, *J* = 11.2, 6.8, 2.4 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 15.6, 7.6 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 15.6, 5.6 Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.81 (ddd, *J* = 13.2, 2.4, 2.4 Hz, 1H), 1.78–1.67 (m, 4H), 1.55 (ddd, *J* = 13.2, 11.2, 11.2 Hz, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.28–1.15 (m, 3H), 1.10–1.02 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.1, 150.4, 147.9, 145.0, 129.4 (2C), 127.1 (2C), 125.9, 123.3 (2C), 121.4 (2C), 98.9, 81.1, 73.5, 42.5, 40.9, 33.5, 28.7, 28.1, 26.4, 25.9, 25.8; HRMS (ESI) : [(M + Na)⁺] calcd for C₂₄H₂₇NO₆Na⁺ 448.1730; found: 448.1735.

(*R*)-132a

GP9 に従って、*syn*-1,3-ジオキサン誘導体(*R*)-102a (20.9 mg, 0.0461 mmol) をエステル誘導体(*R*)-132a (14.0 mg, 65%) に変換し、無色透明油状物質として得た。

[α]_D²² +12.4 (*c* 0.53, CHCl₃); IR (film) 3063, 3030, 2935, 2858, 1729, 1608, 1523, 1496, 1453, 1344, 1213, 1103, 1029, 750, 699 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.20–8.16 (m, 2H), 7.65–7.62 (m, 2H), 7.35–7.25 (m, 5H), 5.63 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.35 (dddd, *J* = 11.6, 7.6, 5.6, 2.4 Hz, 1H), 4.15 (ddd, *J* = 11.6, 6.0, 4.4, 2.4 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 10.4, 6.0 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 15.6, 7.6 Hz, 1H), 2.50 (dd, *J* = 15.6, 5.6 Hz, 1H), 1.85–1.77 (m, 2H), 1.73 (ddd, *J* = 12.8, 2.4, 2.4 Hz, 1H), 1.70–1.68 (m, 2H), 1.53 (ddd, *J* = 12.8, 11.6, 11.6 Hz, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.44–1.26 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.8, 148.0, 144.6, 137.8, 128.4 (2C), 127.7, 127.6 (2C), 127.2 (2C), 123.3 (2C), 99.0, 76.0, 73.5, 73.4, 73.0, 72.4, 41.2, 32.8, 31.54, 31.52, 25.2, 23.6; HRMS (ESI) : [(M + Na)⁺] calcd for C₂₆H₃₁NO₇Na⁺ 492.1992; found: 492.1981.

rac-132b

GP9 に従って、*syn*-1,3-ジオキサン誘導体 *rac*-102b (21.3 mg, 0.0513 mmol) をエステル誘導体 *rac*-132b (18.1 mg, 82%) に変換し、無色透明油状物質として得た。

IR (film) 2930, 2855, 1731, 1608, 1523, 1450, 1342, 1116 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.19–8.15 (m, 2H), 7.64–7.61 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.29 (dddd, $J = 11.2, 7.6, 5.6, 2.4$ Hz, 1H), 3.59 (ddd, $J = 11.2, 6.8, 2.4$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 15.2, 7.6$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 15.2, 5.6$ Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.84–1.78 (m, 2H), 1.71 (ddd, $J = 12.8, 2.4, 2.4$ Hz, 1H), 1.77–1.62 (m, 6H), 1.54–1.33 (m, 5H), 1.44 (ddd, $J = 12.8, 11.2, 11.2$ Hz, 1H), 1.32–1.12 (m, 5H), 1.07–0.97 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.0, 147.9, 145.2, 127.1 (2C), 123.2 (2C), 98.8, 81.2, 73.8, 72.9, 42.5, 41.4 (2C), 33.5, 31.56, 31.54, 28.7, 28.1, 26.4, 25.9, 25.8, 25.3, 23.6; HRMS (ESI) : $[(\text{M} + \text{Na})^+]$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{Na}^+$ 454.2200; found: 454.2217.

(*R*)-136a

GP9 に従って、*syn*-1,3-ジオキサン誘導体(*R*)-135a (19.1 mg, 0.0510 mmol)をエステル誘導体(*R*)-136a (13.3 mg, 67%)に変換し、無色透明油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{22} +2.0$ (c 0.40, CHCl_3); IR (film) 3063, 3030, 2936, 2859, 1731, 1496, 1453, 1259, 1096, 1017, 735, 698 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35–7.24 (m, 5H), 4.77 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 12.0, 1\text{H}$), 4.55 (d, $J = 12.0, 1\text{H}$), 4.03 (dddd, $J = 11.2, 7.6, 5.6, 2.4$ Hz, 1H), 3.85 (dddd, $J = 11.2, 6.0, 4.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 10.4, 6.0$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 10.4, 4.8$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 15.2, 7.6$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J = 15.2, 5.6$ Hz, 1H), 1.82–1.74 (m, 3H), 1.70–1.68 (m, 1H), 1.58 (ddd, $J = 12.8, 2.4, 2.4$ Hz, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.44–1.22 (m, 5H), 1.33 (ddd, $J = 12.8, 11.2, 11.2, 1\text{H}$), 0.91 (d, $J = 6.8, 2\text{H}$), 0.89 (d, $J = 6.8, 2\text{H}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.3, 138.2, 128.3 (2C), 127.6 (2C), 127.5, 105.3, 75.3, 73.4, 72.79, 72.75, 72.72, 41.6, 33.2, 32.6, 31.55, 31.54, 25.3, 23.7 (2C), 17.4, 17.0; HRMS (ESI) : $[(\text{M} + \text{Na})^+]$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Na}^+$ 413.2298; found: 413.2285.

rac-136b

GP9 に従って、*syn*-1,3-ジオキサン誘導体 *rac*-135b (17.3 mg, 0.0514 mmol)をエステル誘導体 *rac*-136b (9.6 mg, 53%)に変換し、無色透明油状物質として得た。

IR (film) 2929, 2855, 1732, 1450, 1264, 1122 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.77 (m, 1H), 4.12 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 3.97 (dddd, $J = 11.2, 7.2, 5.6, 2.4$ Hz, 1H), 3.24 (ddd, $J = 11.2, 7.2, 2.4$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 14.8, 7.6$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J = 14.8, 5.6$ Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.84–1.68 (m, 7H), 1.65–1.59 (m, 2H), 1.54 (ddd, $J = 12.8, 2.4, 2.4$ Hz, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.44–1.09 (m, 10H), 1.22 (ddd, $J = 12.8, 11.2, 11.2, 1\text{H}$), 0.99–0.89 (m, 2H), 0.88 (d, $J = 6.4, 2\text{H}$), 0.86 (d, $J = 6.4, 2\text{H}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.5, 105.4, 80.3, 73.0, 72.6, 42.6, 41.7, 33.9, 32.8, 31.5 (2C), 28.8, 28.2, 26.6, 26.0, 25.9, 25.4, 23.7 (2C), 17.35, 17.33; HRMS (ESI) : $[(\text{M} + \text{Na})^+]$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Na}^+$ 375.2505; found: 375.2482.

(*R*)-137a

GP9 に従って、*syn*-1,3-ジオキサン誘導体(*R*)-103a (28.1 mg, 0.0516 mmol)をエステル誘導体(*R*)-137a (18.4 mg, 64%)に変換し、無色透明油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{23} +10.0$ (c 0.59, CHCl_3); IR (film) 3066, 3032, 2939, 2861, 1730, 1625, 1496, 1454, 1279, 1174,

1134, 736, 704 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.93 (s, 2H), 7.82 (s, 1H),

7.36–7.26 (m, 5H), 5.64 (s, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.36 (dddd, $J = 11.2, 7.6, 5.6, 2.4$ Hz, 1H), 4.15 (dddd, $J = 11.2, 6.0, 4.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 10.4, 6.0$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 10.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 15.2, 7.6$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 15.2, 5.6$ Hz, 1H), 1.86–1.79 (m, 2H), 1.75 (ddd, $J = 12.8, 2.4, 2.4$ Hz, 1H), 1.73–1.65 (m, 2H), 1.55 (ddd, $J = 12.8, 11.2, 11.2$ Hz, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.45–1.20 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 169.9, 140.4, 137.8, 131.3 (q, $J = 33.4, 2\text{C}$), 128.4 (2C), 127.7, 127.6 (2C), 126.7 (m, 2C), 123.3 (q, $J = 271.4, 2\text{C}$), 122.5 (m, 1C), 98.5, 76.0, 73.6, 73.4, 73.1, 72.3, 41.2, 32.8, 31.57, 31.55, 25.3, 23.69, 23.63; HRMS (ESI) : $[(\text{M} + \text{Na})^+]$ calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{O}_5\text{Na}^+$ 583.1889; found: 583.1877.

rac-137b

GP9 に従って、*syn*-1,3-ジオキサン誘導体 *rac*-103b (25.4 mg, 0.0501 mmol) をエステル誘導体 *rac*-137b (21.7 mg, 83%) に変換し、無色透明油状物質として得た。

IR (film) 2934, 2857, 1731, 1624, 1452, 1279, 1174, 1135, 1038 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.30 (dddd, $J = 11.2, 7.6, 5.6, 2.4$ Hz, 1H), 3.60 (ddd, $J = 11.2, 7.2, 2.4$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 15.2, 7.6$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 15.2, 5.6$ Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.84–1.82 (m, 2H), 1.72 (ddd, $J = 12.8, 2.4, 2.4$ Hz, 1H), 1.77–1.69 (m, 6H), 1.54–1.09 (m, 11H), 1.06–0.97 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.1, 140.9, 131.3 (q, $J = 33.1$ Hz, 2C), 126.5 (m, 2C), 123.3 (q, $J = 271.2$ Hz, 2C), 122.3 (m, 1C), 98.5, 81.3, 73.9, 73.1, 42.5, 41.4, 33.5, 31.59, 31.56, 28.7, 28.1, 26.4, 25.9, 25.8, 25.3, 23.7, 23.6; HRMS (ESI) : $[(\text{M} + \text{Na})^+]$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_6\text{O}_4\text{Na}^+$ 545.2097; found: 545.2092.

ホモアリルアルコール **138**

本反応はアルゴン雰囲気下、封管チューブを用いて実施した。*N*-(3-droxypropyl)phthalimide (821.7 mg, 4.004 mmol) の THF 溶液 (20.0 mL) に、(*S*)-BINAP (124.5 mg, 0.1999 mmol)、炭酸セシウム (259.4 mg, 0.7961 mmol)、*m*-ニトロ安息香酸 (66.7 mg, 0.399 mmol)、[Ir(cod)Cl]₂ (66.9 mg, 0.0996 mmol)、酢酸アリル (4.30 mL, 39.9 mmol) を順次加えた。反応溶液を 120 °C で 20 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1st round: 10–40%酢酸エチル/ヘキサン; 2nd round: 20% TBME/トルエン) で精製し、ホモアリルアルコール**2,2** (0.9682g, 79%) を黄色固体として得た。得られたホモアリルアルコール**138** のキラルHPLC 分析

(column:CHIRALPAK IB N-5 (4.6 mm I.D. × 250 mm); eluent: 5% 2-propanol/*n*-hexane; flow rate: 1.0 mL/min;temperature: room temperature; UV detection: 210 nm; tR = 54.3 min (major), 51.2 min (minor)) を行い、92% *ee* の光学純度であることを確認した。

Data for **138**: mp 68–70 °C; $[\alpha]_D^{24} +16.5$ (*c* 0.52, CHCl₃); IR (KBr) 3505, 2943, 1767, 1714, 1614, 1398, 1120, 923, 723 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.85–7.80(m, 2H), 7.72–7.68 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 5.10–5.04 (m, 2H), 3.88–3.82 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 2.71 (br s, 1H), 2.23–2.18 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.70 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 168.8 (2C), 134.5, 134.0 (2C), 132.0 (2C), 123.3 (2C), 117.8, 67.7, 41.6, 35.6, 34.7; HRMS (ESI) :[(M + H)⁺] calcd for C₁₄H₁₆NO₃⁺ 246.1130; found 246.1157.

syn-1,3-dioxane 誘導体 **140** (Sequential catalyses)

アルゴン雰囲気下、ホモアリルアルコール **138** (0.0490 g, 0.200 mmol) のトルエン溶液 (0.7 00 mL) にシクロヘキシルビニルケトン (0.1393 g, 1.008 mmol) を加えた。キャヌラーを用いて **Ru-II** (2.5 mg, 0.0040 mmol) のトルエン溶液 (0.500 mL) を加え、反応溶液を室温で 19 時間攪拌した。TLC でホモアリルアルコール **138** の消失を確認した後、*p*-ニトロベンズアルデヒド (0.1515 g, 1.000 mmol) と CSA (5.0 mg, 0.022 mmol) 加え、室温で 24 時間攪拌した。反応溶液にトリエチルアミンを 3 滴滴下し反応を終了させた。反応溶液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (4% TBME/トルエン) で精製し、*syn*-1,3-dioxane 誘導体 **140** (0.0925 g, 91%, *syn/anti* >20:1) を無色透明油状物質として得た

mp 127–130 °C; $[\alpha]_D^{18} +37.9$ (*c* 0.52, CHCl₃); IR (KBr) 3463, 2931, 1698, 1339, 1109, 860, 696 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.07–8.03 (m, 2H), 7.75–7.71 (m, 2H), 7.65–7.61 (m, 2H), 7.53–7.49 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.98–3.82 (m, 3H), 2.88 (dd, *J* = 17.2, 6.9 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 17.2, 6.3 Hz, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.85–1.78 (m, 2H), 1.78–1.72 (m, 2H), 1.69 (dd, *J* = 13.2, 2.3 Hz 1H), 1.42 (dd, *J* = 13.2, 11.5 Hz, 1H), 1.34–1.11 (m, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 211.1, 168.4 (2C), 147.8, 144.7, 133.8 (2C), 132.0 (2C), 127.0 (2C), 123.12 (2C), 123.05 (2C), 99.1, 75.0, 73.0, 51.4, 46.2, 36.3, 34.6, 33.9, 28.1, 28.0, 25.7, 25.48, 25.46; HRMS (ESI) : [(M + Na)⁺] calcd for C₂₈H₃₀N₂O₇Na⁺ 529.1945; found 529.1973.

syn-1,3-dioxane 誘導体 **140** (Cocatalysis)

アルゴン雰囲気下、ホモアリルアルコール **138** (48.0 mg, 0.196 mmol) のトルエン溶液 (0.2 mL) にシクロヘキシルビニルケトン (132.8 mg, 0.9609 mmol) と *p*-ニトロベンズアルデヒド (151.5 mg, 1.002 mmol) を加えた後、キャヌラーを用いて **Ru-II** (2.6 mg, 0.0041 mmol) のトルエン溶液 (0.4 mL) と、AuCl(PPh₃) (10.1 mg, 0.0200 mmol) および AgOTf (4.9 mg, 0.019 mmol) のトルエン溶液 (0.4 mL) を順次加えた後、反応溶液を 40 °C で 24 時間攪拌した。反応溶液にトリエチルアミンを 3 滴滴下し反応を終了させた。反応溶液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (20 to 50% 酢酸エチル/ヘキサン, 4% TBME/CH₂Cl₂) で精製し、*syn*-1,3-dioxane 誘導体 **140** (60.4 mg, 61%, *syn/anti* >20:1) を無色透明油状物質として得た。

エステル **141**

アルゴン雰囲気下、ジオール保護体 **140** (0.4976 g, 0.9823 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (6.20 mL) に過酸化水素尿素 (0.9241 g, 0.9824 mmol) を加えた。反応溶液を 0 °C に冷却した後、無水トリフルオロ酢酸 (1.40 mL, 10.1 mmol) を加え、0 °C で 2.5 時間攪拌した。反応溶液を室温に昇温し、3.5 時間攪拌した後、反応溶液を 0 °C に冷却し、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液/飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (v/v, 1:1, 40 mL) を加え反応を停止した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。水層を再び酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ別した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/トルエン) で精製し、エステル **141** (0.4687 g, 91%) を白色非晶質物質で得た。

mp 140–142 °C; $[\alpha]_D^{18} +11.8$ (*c* 0.76, EtOH); IR (KBr) 3323, 1693, 1409, 1179, 1103 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.08–8.03 (m, 2H), 7.76–7.72 (m, 2H), 7.67–7.61 (m, 2H), 7.56–7.52 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.98–3.82 (m, 3H), 2.65 (dd, *J* = 15.5, 8.1 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 15.5, 5.8 Hz, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.83–1.75 (m, 2H), 1.73–1.65 (m, 3H), 1.54–1.46 (m, 3H), 1.42–1.18 (m, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 169.9, 168.4 (2C), 147.9, 144.6, 133.9 (2C), 132.0 (2C), 127.1 (2C), 123.2 (2C), 123.1 (2C), 99.1, 75.0, 73.5, 73.0, 41.1, 36.1, 34.7, 34.0, 31.5 (2C), 25.3, 23.6 (2C); HRMS (ESI) : [(M + Na)⁺] calcd for C₂₈H₃₀N₂O₈Na⁺ 545.1894; found 545.1924.

アミン **142**

エステル **141** (0.1616 g, 0.3093 mmol) の MeOH 溶液 (3.00 mL) にヒドラジン-水和物 (0.150 mL, 3.09 mmol) を加え、60 °C で 2.5 時間攪拌した。反応混合物の白色固体をろ過し、メタノールで洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣を CH₂Cl₂ で希釈した後、水、飽和食塩水で洗浄した。水層を再びジクロロメタンで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ乾燥剤をろ別した。溶媒を減圧留去し、アミン **142** (0.1109 g, 91%) を黄色油状物質で得た。

$[\alpha]_D^{17} +1.3$ (*c* 0.52, CHCl₃); IR (film) 3313, 2935, 1710, 1523 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ

8.20–8.16 (m, 2H), 7.64–7.60 (m, 2H), 5.60 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 2.92–2.84 (m, 2H), 2.66 (dd, $J = 15.5, 8.1$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 15.5, 5.7$ Hz, 1H), 1.86–1.76 (m, 3H), 1.73–1.66 (m, 2H), 1.55–1.19 (m, 9H), two protons missing due to H/D exchange; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 170.0, 148.0, 144.9, 127.1 (2C), 123.3 (2C), 98.9, 75.0, 73.6, 73.0, 41.2, 39.3, 38.2, 36.4, 31.52, 31.50, 25.2, 23.6 (2C); HRMS (ESI) : $[(\text{M} + \text{Na})^+]$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}^+$ 415.1840; found: 415.1821.

ピロール **143**

アルゴン雰囲気下、アミン**142** (126.6 mg, 0.3226 mmol)、ジケトンフラグメント**A** (84.8 mg, 0.2031 mmol) の THF/トルエン/*n*-heptane (v/v, 1:1:8, 1.00 mL) にピバル酸 (21.8 mg, 0.213 mmol) を加え、110 °C で 24 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。水層を再び酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、乾燥剤をろ別した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、ピロール**143** (116.5 mg, 74%) を黄色油状物質として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} +6.1$ (c 0.92, CHCl_3); IR (film) 3407, 2936, 1717, 1508, 1313 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.20–8.16 (m, 2H), 7.46–7.42 (m, 2H), 7.20–7.10 (m, 9H), 7.07–7.02 (m, 2H), 6.99–6.91 (m, 3H), 6.84 (br s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.61 (dd, $J = 15.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J = 15.5, 5.7$ Hz, 1H), 1.88–1.79 (m, 4H), 1.73–1.65 (m, 3H), 1.57–1.48 (m, 8H), 1.45–1.29 (m, 5H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 169.8, 164.6, 162.1 (d, $J = 248.9$ Hz, 1C), 148.0, 144.3, 141.2, 138.2, 134.3, 133.1 (d, $J = 8.4$ Hz, 2C), 130.4 (2C), 128.7, 128.6 (2C), 128.3 (2C), 128.2 (d, $J = 2.4$ Hz, 1C), 126.9 (2C), 126.6, 123.5, 123.2 (2C), 121.9, 119.5 (2C), 115.6, 115.4 (d, $J = 21.5$ Hz, 2C), 98.7, 73.7, 73.4, 73.1, 40.9, 40.6, 37.4, 35.7, 31.5 (2C), 26.2, 25.2, 23.6 (2C), 21.8, 21.6; HRMS (ESI) : $[(\text{M} + \text{Na})^+]$ calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{48}\text{FN}_3\text{O}_7\text{Na}^+$ 796.3369; found: 796.3365.

ジオール **144**

ピロール**143** (45.9 mg, 0.0593 mmol) の 80%酢酸水溶液 (2.0 mL) に活性亜鉛 (77.6 mg, 1.19 mmol) を加え、40 °C で 4.5 時間攪拌した。反応混合物を 0 °C に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え反応を停止した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、1 M 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄した。水層を再び酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、乾燥剤をろ別した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25–30–40%酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、ジオール**144** (32.9 mg, 87%) を無色油状物質として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -1.1$ (c 0.54, CHCl_3); IR (film) 3407, 2936, 1652, 1508, 1313, 1156, 753 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.18, 7.12 (m, 9H), 7.06, 7.02 (m, 2H), 7.00, 6.94 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.16, 4.06 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.75, 3.65 (m, 3H), 3.55 (m, 1H), 2.37, 2.33 (m, 2H), 1.83, 1.79 (m,

2H), 1.72, 1.21 (m, 18H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 172.1, 164.8, 162.2 (d, $J = 248.9$ Hz, 1C), 141.5, 138.3, 134.6, 133.1 (d, $J = 8.3$ Hz, 2C), 130.4 (2C), 128.7, 128.6 (2C), 128.3 (3C), 126.5, 123.5, 121.8, 119.5 (2C), 115.4 (d, $J = 21.5$ Hz, 2C), 115.2, 73.5, 69.6, 69.1, 41.7, 41.5, 41.3, 39.0, 31.51, 31.48, 26.1, 25.2, 23.6 (2C), 21.7, 21.6; HRMS (ESI) : $[(\text{M} + \text{Na})^+]$ calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{FN}_2\text{O}_5\text{Na}^+$ 663.3205; found 663.3203.

アトロバスタチン **145**

ジオール **144** (56.7 mg, 0.0885 mmol) のメタノール 溶液 (1.20 mL) に 1 M NaOH 水溶液を 0.32 mL 加え、50 °C で 1.5 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、塩化カルシウム (98.3 mg, 0.886 mmol) を加え室温下で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を 12 時間静置した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を水、ジエチルエーテル、ヘキサンで洗い吸引ろ過を行い、atorvastatin calcium **145** (45.1 mg, 88%) を白色固体として得た。

mp 176–179 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -7.0$ (c 0.30, DMSO); IR (KBr) 3409, 2958, 2930, 1509, 1437, 1313 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.80 (s, 1H), 7.52–7.49 (m, 2H), 7.24–7.12 (m, 6H), 7.08–7.00 (m, 4H), 7.00–6.92 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.76–3.68 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.02 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.89 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.38–1.28 (d, $J = 5.7$ Hz, 6H), 1.20 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 177.6, 166.2, 161.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 246$ Hz, 1C), 139.5, 135.9, 134.9, 133.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz, 2C), 129.2 (2C), 128.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.6$ Hz, 1C), 128.5 (2C), 127.7 (2C), 127.3, 125.4, 123.0, 120.6, 119.4 (2C), 117.5, 115.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.5$ Hz, 2C), 66.3, 66.2, 43.9 (2C), 40.9, 39.8, 25.7, 22.4, 22.3; HRMS (ESI) : $[(\text{M} + \text{H})^+]$ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{FN}_2\text{O}_5^+$ 557.2452; found 557.2439.

2 NMR 計算/DP4+解析による leptolyngbyalide A–C/oscillariolide マクロ環部の相対配置帰属

・ NMR 計算/DP4, DP4+解析プロトコル

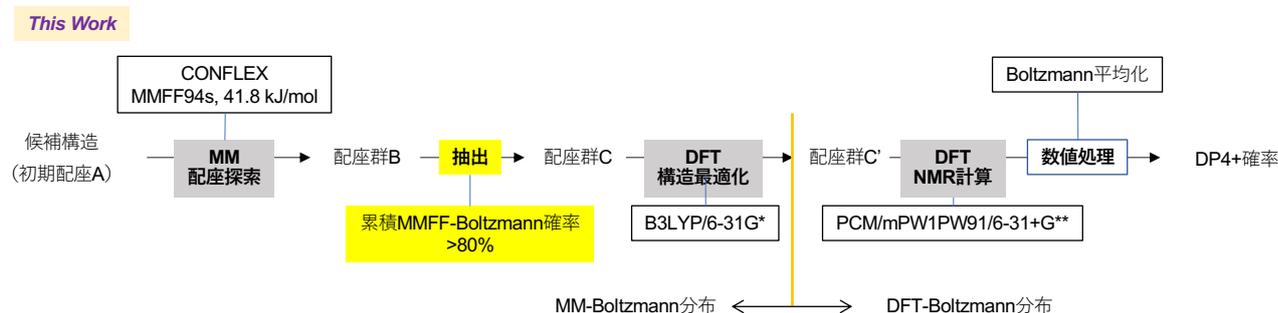


図 55. 本研究における NMR 計算/DP4+解析のプロトコル

1. 各候補構造式を Chemdraw で描画した後、Chem3D を介して三次元配座 (.mol) へと変換した。
2. 作成した三次元配座 (.mol) を初期配座 A とし、CONFLEX8 (CONFLEX 社) を用いた分子力場による配座探索計算 (MMFF94s, gas phase, search limit 41.8 kJ/mol) を実施して配座群 B を得た。
3. 配座群 B のうち、累積ボルツマン分布 50–99% に到達するまでの配座を抽出し、配座群 C とした。
4. Gaussian 16W (Gaussian 社) を用いて、配座群 C の全配座に対して構造最適化 (B3LYP/6-31G*) を行った後、得た安定配座群 C' に対して NMR 計算 (DP4; B3LYP/6-31G**, DP4+; PCM (CDCl₃) /mPW1PW91/6-31+G**) を行い、各安定配座における各原子の遮蔽定数 (σ_i^x) を算出した。なお、DP4 解析の場合は構造最適化の工程は省略する。
5. NMR 計算で算出された各安定配座の SCF energy (a.u.) を基に作成したボルツマン分布を指標にボルツマン平均化を行い (式 3)、候補構造式の各原子の遮蔽定数 (σ^x) を算出した。

$$\sigma^x = \frac{\sum_i \sigma_i^x e^{-E_i/RT}}{\sum_i e^{-E_i/RT}} \quad (3)$$

$$\left[\begin{array}{l} \sigma^x = \text{Boltzmann averaged shielding tensor for each nucleus} \\ \sigma_i^x = \text{shielding tensor for each nucleus} \\ E_i = \text{SCF energy of each conformer} \\ R = 8.3145 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1} \\ T = 298 \text{ K} \end{array} \right.$$

6. 同計算条件 (DP4; B3LYP/6-31G**//MMFF, DP4+; PCM/mPW1PW91/6-31+G**//B3LYP/6-31G*) にて算出したテトラメチルシラン (TMS) の遮蔽定数 (σ^0) を標準とし、各候補構造式の NMR 化学シフト値 (δ_u ; unscaled shift) を算出した (DP4; 式 4、DP4+; 式 5)。

$$\delta_u = \frac{\sigma^x - \sigma^0}{1 - \sigma^0/10^6} \quad (4) \quad \delta_u = \sigma^x - \sigma^0 \quad (5)$$

$$\left[\begin{array}{l} \delta_u = \text{unscaled shift of each atom} \\ \sigma^0 = \text{TMS shielding tensor} \end{array} \right.$$

続いて、得た δ_u と比較対象分子の実測 NMR 化学シフト値 (δ_{exp}) の一次近似直線から得たスケーリングパラメーターを用いて、 δ_u を補正した NMR 化学シフト値 δ_s を得た (式 6)。

$$\delta_s = (\delta_u - b)/m \quad (6) \quad \left[\begin{array}{l} b = \text{intercept} \\ m = \text{slope} \end{array} \right.$$

7. Goodman¹²¹, Sarotti¹²⁴らの元文献に従い、算出した化学シフト値 (δ_u, δ_s) と実測値 (δ_{exp}) の差 ($e_u = \delta_u - \delta_{exp}$, $e_s = \delta_s - \delta_{exp}$) を用いて DP4, DP4+解析を実施した (DP4; 式 1、DP4+; 式 2)。

$$P(i) = \frac{\prod_{k=1}^N [1 - T^v(e_{s,k}^i/\sigma)]}{\sum_{j=1}^m \prod_{k=1}^N [1 - T^v(e_{s,k}^j/\sigma)]} \quad (1) \quad \left[\begin{array}{l} e_s = \text{scaled error of each atom} \\ v = \text{degrees of freedom} \\ \mu = \text{average error} \\ \sigma = \text{variance} \\ T = \text{cumulative } t\text{-distribution function} \end{array} \right.$$

T^v, σ, μ computed from MMFF geometries

DP4+

$$P(i) = \frac{\prod_{k=1}^N [1 - T_s^v(e_{s,k}^j/\sigma_s)][1 - T_{u-spx}^v((e_{u,k}^j - \mu_{u-spx})/\sigma_{u-spx})]}{\sum_{j=1}^m \prod_{k=1}^N [1 - T_s^v(e_{s,k}^j/\sigma_s)][1 - T_{u-spx}^v((e_{u,k}^j - \mu_{u-spx})/\sigma_{u-spx})]} \quad (2)$$

sDP4

$$\frac{\prod_{k=1}^N [1 - T_s^v(e_{s,k}^j/\sigma_s)]}{\sum_{j=1}^m \prod_{k=1}^N [1 - T_s^v(e_{s,k}^j/\sigma_s)]}$$

uDP4

$$\frac{\prod_{k=1}^N [1 - T_{u-spx}^v((e_{u,k}^j - \mu_{u-spx})/\sigma_{u-spx})]}{\sum_{j=1}^m \prod_{k=1}^N [1 - T_{u-spx}^v((e_{u,k}^j - \mu_{u-spx})/\sigma_{u-spx})]}$$

e_u, e_s = unscaled/scaled error of each atom

v_u, v_s = degrees of freedom

μ = average error

σ_u, σ_s = variance

T_u, T_s = cumulative *t*-distribution function

T^v, σ, μ computed from MMFF geometries

• DP4, DP4+解析に用いた各種パラメーター値

Shielding tensor of tetramethylsilane (TMS)

C: 187.3672

H: 31.1767

t-Distribution parameter of DP4

	μ	σ	ν
C	0	2.306	11.38
H	0	0.185	14.18

Parameters for DP4+ (PCM/mPW1PW91/6-31+G**//B3LYP/6-31G*)

Shielding tensor of tetramethylsilane (TMS)

C: 196.2602

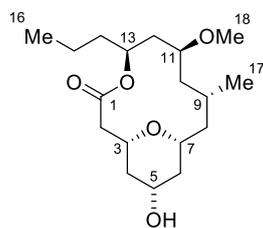
H: 31.5516

t-Distribution parameter of DP4+

	σ_s	ν_s	μ_{u-sp2}	σ_{u-sp2}	ν_{u-sp2}	μ_{u-sp3}	σ_{u-sp3}	ν_{u-sp3}
C	1.557	6.227	-0.920	1.748	5.364	2.909	1.600	6.269
H	0.104	3.893	0.347	0.118	4.911	-0.018	0.112	3.651

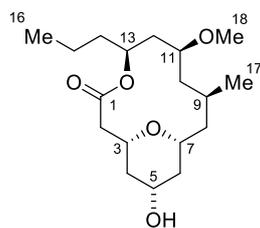
• NMR 化学シフト値データ

Table S1. ^1H and ^{13}C NMR spectroscopic data of neopeltolide macrolactone (**146a**).

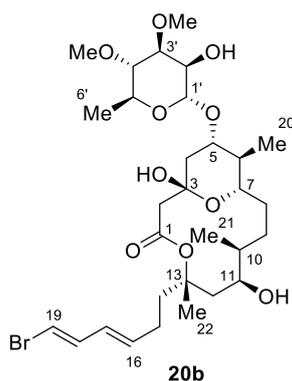


146a

Position	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)	^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)
	δ/ppm	δ/ppm
1		171.0
2a	2.61	42.4
2b	2.41	
3	3.72	72.4
4a	1.95	40.8
4b	1.17	
5	3.78	68.1
6a	1.83	42.0
6b	1.20	
7	3.16	78.8
8a	1.34	44.2
8b	1.49	
9	1.41	31.4
10	1.56	42.3
	1.13	
11	3.56	75.7
12	1.84	40.1
	1.33	
13	5.14	73.7
14a	1.68	37.0
14b	1.49	
15	1.33	19.1
16 (15-Me)	0.90	14.0
17 (9-Me)	0.97	25.7
18 (11-OMe)	3.30	56.4

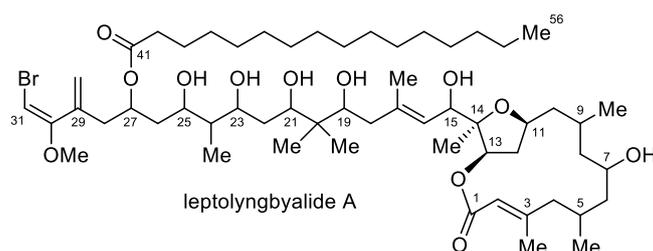
Table S2. ^1H and ^{13}C NMR spectroscopic data of 9-*epi*-neopeltolide macrolactone (**146b**).**146b**

Position	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)	^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)
	δ/ppm	δ/ppm
1		170.7
2a	2.63	41.9
2b	2.41	
3	3.67	71.7
4a	1.95	40.4
4b	1.32	
5	3.83	68.5
6a	1.85	41.6
6b	1.26	
7	3.38	72.6
8a	1.68	39.7
8b	1.24	
9	1.89	28.9
10	1.74	41.8
	1.15	
11	3.28	80.6
12	1.88	39.6
	1.65	
13	5.15	74.8
14a	1.54	37.9
14b	1.50	
15	1.32	18.9
16 (15-Me)	0.90	14.1
17 (9-Me)	0.92	21.2
18 (11-OMe)	3.31	56.5

Table S3. ^1H and ^{13}C NMR spectroscopic data of lyngbyaloside B (**20b**).^a

Position	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ/ppm	^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ/ppm	Position	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ/ppm	^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ/ppm
1		172.5	15	2.18	26.7
2a	2.39	46.8	16	5.76	135.6
2b	2.5		17	6.01	127.7
3		96.1	18	6.67	137.5
3-OH	4.67		19	6.19	106.5
4a	1.42	42.1	20	0.93	13.6
4b	2.21		21	0.81	13.6
5	3.61	79.1	22	1.52	23.4
6	1.3	41.5	1'	4.88	101.1
7	3.45	75.6	2'	4.03	67.9
8a	1.51	28.1	2'-OH	N/A	
8b	1.73		3'	3.41	81.2
9a	1.28	32.8	3'-OMe	3.49	57.4
9b	1.49		4'	3.05	81.8
10	1.49	36.9	4'-OMe	3.54	61.0
11	4.26	65.7	5'	3.64	67.4
11-OH	N/A		6'	1.26	17.6
12a	1.45	44.1			
12b	2.78				
13	N/A	86.4			
14a	1.64	38.6			
14b	1.98				

^aData taken from: H. Luesch *et al. J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1945–1948.

Table S4. ^1H and ^{13}C NMR spectroscopic data of leptolyngbyalide A.^a

Position	^1H NMR (CDCl_3) δ/ppm	^{13}C NMR (CDCl_3) δ/ppm	Position	^1H NMR (CDCl_3) δ/ppm	^{13}C NMR (CDCl_3) δ/ppm
1		166.0	32	2.27	18.4
2	5.89	117.7	33	1.02	24.9
3		161.3	34	0.91	21.4
4a	2.03	51.0	35	1.17	20.9
4b	2.37		36	1.82	17.5
5	2.26	26.8	37	0.76	21.5
6a	1.37	48.2	38	0.92	13.9
6b	1.49		39	0.94	4.9
7	3.86	68.8	40a	5.39	122.2
8	1.12	48.4	40b	5.43	
9	1.32	27.2	41		173.8
10a	1.32	44.4	42	2.29	34.8
10b	1.73		43	1.62	24.9
11	4.25	76.7	44	1.31	29.3
12a	1.76	36.1	45–53	1.28	28.7–30.7
12b	2.43		54	1.29	31.9
13	5.10	78.6	55	1.29	22.7
14		86.9	56	0.89	14.2
15	4.73	70.0	57	3.60	55.7
16	5.42	127.4	19-OH	4.79	
17		137.8	21-OH	4.46	
18a	2.06	42.3	23-OH	3.59	
18b	2.38		25-OH	2.27	
19	3.66	77.2			
20		40.6			
21	3.86	81.5			
22a	1.47	35.0			
22b	1.66				
23	4.08	77.9			
24	1.49	41.3			
25	3.98	73.9			

26a	1.78	39.2
26b	1.78	
27	4.99	70.5
28a	2.55	39.4
28b	2.60	
29		138.4
30		158.6
31	5.34	78.9

^aData taken from: E. J. N. Helfrich *et al.*, *Nat. Chem. Biol.* **2019**, *15*, 813–821. Note: It appears that, in the original report, the ¹H and ¹³C NMR spectroscopic data of leptolyngbyalides A and C are transposed erroneously. Parameters for DP4 (B3LYP/6-31G**//MMFF)

• NMR 計算/DP4, DP4+解析結果 (¹H CMAE, ¹³C CMAE, ¹H DP4 or DP4+, ¹³C DP4 or DP4+, ¹H/¹³C DP4 or DP4+)

Table S5. Tabulated data of DP4+ analysis of neopeltolide macrolactone stereoisomers **146a–146h** (**146a** as reference) at different cumulative Boltzmann population levels

Table S5-1. 99% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.095	0.137	0.142	0.097	0.139	0.172	0.160	0.131
¹³ C CMAE	0.968	1.938	1.203	1.410	1.857	2.152	1.716	1.793
¹ H MaxErr	0.269	0.523	0.585	0.235	0.395	0.722	0.844	0.461
¹³ C MaxErr	1.995	5.987	3.555	3.222	4.807	6.230	6.942	6.373
¹ H DP4+	60.263	0.000	0.000	39.737	0.000	0.000	0.000	0.000
¹³ C DP4+	99.999	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
¹ H/ ¹³ C DP4+	100.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Table S5-2. 95% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.098	0.154	0.155	0.146	0.141	0.174	0.156	0.138
¹³ C CMAE	0.978	2.049	1.189	1.842	1.872	2.140	1.748	1.811
¹ H MaxErr	0.294	0.529	0.692	0.382	0.399	0.733	0.858	0.505
¹³ C MaxErr	2.099	5.671	3.438	5.374	4.891	6.280	6.980	6.524
¹ H DP4+	100.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
¹³ C DP4+	99.997	0.000	0.003	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
¹ H/ ¹³ C DP4+	100.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Table S5-3. 90% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.118	0.197	0.159	0.146	0.149	0.174	0.156	0.137
¹³ C CMAE	1.103	2.174	1.177	1.843	1.911	2.146	1.750	1.815
¹ H MaxErr	0.407	0.577	0.708	0.387	0.402	0.735	0.859	0.547
¹³ C MaxErr	3.269	5.570	3.839	5.361	4.985	6.290	6.992	6.606
¹ H DP4+	99.998	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.002
¹³ C DP4+	99.798	0.000	0.202	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
¹ H/ ¹³ C DP4+	100.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Table S5-4. 80% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.139	0.207	0.168	0.146	0.171	0.174	0.156	0.144
¹³ C CMAE	1.199	2.197	1.225	1.869	1.956	2.164	1.747	1.858
¹ H MaxErr	0.515	0.599	0.713	0.389	0.405	0.736	0.860	0.572
¹³ C MaxErr	4.147	5.574	3.952	5.307	4.791	6.338	6.989	6.659
¹ H DP4+	99.421	0.000	0.000	0.339	0.000	0.000	0.003	0.236
¹³ C DP4+	90.370	0.000	9.626	0.000	0.000	0.000	0.004	0.000
¹ H/ ¹³ C DP4+	100.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Table S5-5. 70% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.207	0.218	0.171	0.146	0.217	0.172	0.156	0.144
¹³ C CMAE	1.497	2.255	1.262	1.920	1.856	2.177	1.744	1.870
¹ H MaxErr	0.855	0.665	0.715	0.398	0.527	0.739	0.860	0.573
¹³ C MaxErr	6.416	5.536	3.860	5.295	4.119	6.359	6.946	6.664
¹ H DP4+	0.000	0.000	0.001	75.300	0.000	0.000	0.291	24.407
¹³ C DP4+	0.007	0.000	99.936	0.000	0.000	0.000	0.057	0.000
¹ H/ ¹³ C DP4+	0.000	0.000	86.872	0.162	0.000	0.000	12.832	0.133

Table S5-6. 60% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.215	0.222	0.180	0.146	0.220	0.173	0.155	0.143
¹³ C CMAE	1.481	2.303	1.274	1.926	1.807	2.200	1.744	1.897
¹ H MaxErr	0.939	0.727	0.732	0.403	0.528	0.741	0.859	0.572
¹³ C MaxErr	6.362	5.565	4.007	5.234	4.187	6.433	6.856	6.718
¹ H DP4+	0.000	0.000	0.000	64.179	0.000	0.000	0.354	35.467
¹³ C DP4+	0.002	0.000	99.989	0.000	0.000	0.000	0.010	0.000
¹ H/ ¹³ C DP4+	0.000	0.000	28.206	0.519	0.000	0.000	70.836	0.439

Table S5-7. 50% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.216	0.222	0.308	0.145	0.219	0.174	0.156	0.145
¹³ C CMAE	1.485	2.221	1.310	1.944	1.842	2.205	1.758	1.915
¹ H MaxErr	0.944	0.725	1.267	0.417	0.532	0.743	0.859	0.569
¹³ C MaxErr	6.375	5.593	4.122	5.309	4.000	6.432	6.809	6.685
¹ H DP4+	0.000	0.000	0.000	87.880	0.000	0.000	0.202	11.918
¹³ C DP4+	0.005	0.000	99.953	0.000	0.000	0.000	0.042	0.000
¹ H/ ¹³ C DP4+	0.000	0.000	0.000	0.635	0.000	0.000	99.190	0.175

Table S6. Tabulated data of DP4 analysis of neopeltolide macrolactone stereoisomers **146a–146h** (**146a** as reference) at different cumulative Boltzmann population level**Table S6-1.** 99% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.145	0.221	0.165	0.126	0.136	0.224	0.164	0.213
¹³ C CMAE	0.855	1.863	1.320	1.159	1.714	2.184	1.812	1.857
¹ H MaxErr	0.560	0.724	0.702	0.456	0.576	0.902	0.905	0.696
¹³ C MaxErr	2.673	6.368	2.943	2.906	5.440	7.515	6.037	6.709
¹ H DP4	1.428	0.000	0.008	91.481	7.072	0.000	0.011	0.000
¹³ C DP4	93.381	0.002	1.422	5.174	0.013	0.000	0.006	0.002
¹ H/ ¹³ C DP4	21.973	0.000	0.002	78.009	0.015	0.000	0.000	0.000

Table S6-2. 95% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.151	0.235	0.182	0.191	0.143	0.226	0.166	0.226
¹³ C CMAE	0.872	2.026	1.316	1.961	1.818	2.189	1.938	1.947
¹ H MaxErr	0.597	0.740	0.762	0.599	0.607	0.911	0.876	0.784
¹³ C MaxErr	2.631	6.518	3.070	5.352	5.637	7.574	6.234	6.948
¹ H DP4	15.241	0.000	0.015	0.007	84.461	0.000	0.277	0.000
¹³ C DP4	98.173	0.000	1.815	0.002	0.006	0.000	0.002	0.001
¹ H/ ¹³ C DP4	99.964	0.000	0.002	0.000	0.034	0.000	0.000	0.000

Table S6-3. 90% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.179	0.250	0.194	0.196	0.149	0.233	0.166	0.177
¹³ C CMAE	0.999	2.192	1.259	1.963	1.959	2.192	1.951	2.057
¹ H MaxErr	0.761	0.756	0.773	0.626	0.620	0.917	0.876	0.721
¹³ C MaxErr	2.624	6.655	3.159	5.324	5.774	7.585	6.252	7.106
¹ H DP4	0.088	0.000	0.005	0.006	98.809	0.000	0.753	0.338
¹³ C DP4	90.266	0.000	9.715	0.006	0.006	0.000	0.006	0.001
¹ H/ ¹³ C DP4	92.862	0.000	0.546	0.000	6.535	0.000	0.052	0.005

Table S6-4. 80% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.198	0.258	0.213	0.196	0.165	0.232	0.166	0.179
¹³ C CMAE	1.076	2.308	1.267	1.996	2.023	2.227	1.965	2.306
¹ H MaxErr	0.890	0.802	0.788	0.625	0.622	0.918	0.870	0.703
¹³ C MaxErr	3.239	6.682	3.008	5.233	5.553	7.656	6.218	7.258
¹ H DP4	0.034	0.000	0.004	0.248	69.175	0.000	24.830	5.709
¹³ C DP4	83.286	0.000	16.686	0.009	0.007	0.001	0.011	0.000
¹ H/ ¹³ C DP4	77.851	0.000	1.675	0.061	12.891	0.000	7.492	0.030

Table S6-5. 70% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.228	0.267	0.215	0.193	0.267	0.230	0.168	0.178
¹³ C CMAE	1.219	2.375	1.277	1.992	1.688	2.247	1.944	2.339
¹ H MaxErr	1.074	0.846	0.787	0.641	0.726	0.921	0.894	0.695
¹³ C MaxErr	3.957	6.681	3.050	5.274	4.092	7.704	6.320	7.285
¹ H DP4	0.000	0.000	0.008	1.446	0.000	0.000	68.092	30.454
¹³ C DP4	57.640	0.000	41.615	0.028	0.678	0.001	0.038	0.000
¹ H/ ¹³ C DP4	0.319	0.000	11.683	1.343	0.000	0.000	86.262	0.393

Table S6-6. 60% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.240	0.268	0.227	0.192	0.265	0.228	0.167	0.176
¹³ C CMAE	1.184	2.425	1.388	2.016	1.726	2.248	1.959	2.388
¹ H MaxErr	1.217	0.905	0.810	0.647	0.717	0.923	0.879	0.687
¹³ C MaxErr	3.814	6.635	2.990	5.173	4.166	7.750	6.147	7.335
¹ H DP4	0.000	0.000	0.000	1.418	0.000	0.000	62.091	36.490
¹³ C DP4	83.055	0.000	16.383	0.022	0.503	0.001	0.036	0.000
¹ H/ ¹³ C DP4	0.062	0.000	0.162	1.356	0.000	0.000	98.051	0.370

Table S6-7. 50% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.242	0.268	0.310	0.194	0.269	0.230	0.172	0.174
¹³ C CMAE	1.195	2.376	1.321	1.957	1.697	2.269	1.898	2.448
¹ H MaxErr	1.230	0.909	1.005	0.670	0.754	0.924	0.936	0.683
¹³ C MaxErr	3.826	6.548	3.681	5.314	3.674	7.770	6.416	7.317
¹ H DP4	0.000	0.000	0.000	0.766	0.000	0.000	33.898	65.335
¹³ C DP4	67.277	0.000	31.810	0.035	0.827	0.001	0.050	0.000
¹ H/ ¹³ C DP4	0.062	0.000	0.000	1.532	0.000	0.000	97.996	0.410

Table S7. Tabulated data of DP4+ analysis of neopeltolide macrolactone stereoisomers **146a–146h** (**146b** as reference) at different cumulative Boltzmann population levels**Table S7-1.** 99% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.157	0.072	0.127	0.147	0.136	0.160	0.142	0.112
¹³ C CMAE	2.013	0.823	1.777	2.025	2.027	1.625	1.988	1.842
¹ H MaxErr	0.456	0.200	0.322	0.541	0.363	0.515	0.701	0.311
¹³ C MaxErr	6.187	2.264	4.386	5.730	6.280	4.635	6.535	5.690
¹ H-DP4+	0.000	100.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
¹³ C-DP4+	0.000	100.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
¹ H/ ¹³ C-DP4+	0.000	100.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Table S7-2. 95% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.163	0.079	0.142	0.141	0.137	0.160	0.141	0.119
¹³ C CMAE	2.033	0.837	1.678	2.310	2.018	1.594	1.996	1.976
¹ H MaxErr	0.481	0.307	0.411	0.677	0.370	0.496	0.715	0.316
¹³ C MaxErr	6.412	2.437	4.349	6.913	6.278	4.531	6.566	5.903
¹ H-DP4+	0.000	100.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
¹³ C-DP4+	0.000	100.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
¹ H/ ¹³ C-DP4+	0.000	100.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Table S7-3. 90% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.181	0.127	0.152	0.141	0.140	0.160	0.141	0.121
¹³ C CMAE	2.066	1.043	1.687	2.309	2.009	1.598	2.001	2.092
¹ H MaxErr	0.593	0.416	0.415	0.681	0.392	0.500	0.715	0.280
¹³ C MaxErr	6.400	2.200	4.430	6.900	6.079	4.534	6.579	5.994
¹ H-DP4+	0.000	71.135	0.000	1.430	0.002	0.000	0.000	27.433
¹³ C-DP4+	0.000	99.997	0.001	0.000	0.000	0.000	0.002	0.000
¹ H/ ¹³ C-DP4+	0.000	100.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Table S7-4. 80% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.199	0.131	0.160	0.140	0.164	0.159	0.140	0.123
¹³ C CMAE	2.080	1.127	1.742	2.310	2.052	1.614	1.995	2.167
¹ H MaxErr	0.700	0.461	0.359	0.683	0.418	0.503	0.716	0.277
¹³ C MaxErr	6.327	2.967	4.411	6.846	5.819	4.576	6.577	6.047
¹ H-DP4+	0.000	27.465	0.000	9.847	0.000	0.000	0.001	62.686
¹³ C-DP4+	0.000	99.979	0.006	0.000	0.000	0.002	0.013	0.000
¹ H/ ¹³ C-DP4+	0.000	100.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Table S7-5. 70% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.260	0.136	0.160	0.139	0.177	0.157	0.138	0.123
¹³ C CMAE	2.139	1.155	1.697	2.336	2.099	1.624	1.962	2.173
¹ H MaxErr	1.039	0.525	0.357	0.692	0.747	0.510	0.716	0.276
¹³ C MaxErr	5.932	3.208	4.374	6.835	4.296	4.609	6.537	6.029
¹ H-DP4+	0.000	20.779	0.000	16.337	0.000	0.000	0.002	62.881
¹³ C-DP4+	0.000	99.910	0.033	0.000	0.000	0.003	0.054	0.000
¹ H/ ¹³ C-DP4+	0.000	100.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Table S7-6. 60% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.268	0.140	0.173	0.137	0.179	0.158	0.136	0.122
¹³ C CMAE	2.123	1.189	1.715	2.332	2.086	1.645	1.923	2.230
¹ H MaxErr	1.123	0.584	0.463	0.697	0.741	0.518	0.716	0.291
¹³ C MaxErr	5.931	3.313	4.467	6.773	4.398	4.597	6.500	6.002
¹ H-DP4+	0.000	4.289	0.000	22.267	0.000	0.000	0.004	73.440
¹³ C-DP4+	0.000	99.521	0.133	0.000	0.000	0.004	0.342	0.000
¹ H/ ¹³ C-DP4+	0.000	100.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Table S7-7. 50% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.270	0.140	0.283	0.136	0.183	0.158	0.136	0.125
¹³ C CMAE	2.127	1.125	1.954	2.337	2.052	1.649	1.893	2.238
¹ H MaxErr	1.129	0.583	1.248	0.709	0.764	0.518	0.715	0.305
¹³ C MaxErr	5.952	3.285	4.398	6.849	4.487	4.638	6.460	5.977
¹ H-DP4+	0.000	5.734	0.000	71.846	0.000	0.000	0.004	22.416
¹³ C-DP4+	0.000	99.783	0.006	0.000	0.000	0.002	0.210	0.000
¹ H/ ¹³ C-DP4+	0.000	100.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Table S8. Tabulated data of DP4 analysis of neopeltolide macrolactone stereoisomers **146a–146h** (**146b** as reference) at different cumulative Boltzmann population levels

Table S8-1. 99% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.195	0.140	0.168	0.169	0.148	0.196	0.135	0.186
¹³ C CMAE	2.041	1.005	1.845	2.199	1.943	1.736	2.280	1.804
¹ H MaxErr	0.744	0.560	0.450	0.759	0.322	0.719	0.759	0.842
¹³ C MaxErr	5.487	2.108	5.113	5.143	6.762	4.715	5.690	6.352
¹ H-DP4	0.000	19.245	0.290	0.143	26.683	0.000	53.638	0.001
¹³ C-DP4	0.001	99.925	0.014	0.000	0.004	0.039	0.000	0.017
¹ H/ ¹³ C-DP4	0.000	99.994	0.000	0.000	0.005	0.000	0.000	0.000

Table S8-2. 95% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.200	0.159	0.181	0.189	0.151	0.196	0.134	0.192
¹³ C CMAE	2.033	1.111	1.774	2.537	1.953	1.715	2.419	1.834
¹ H MaxErr	0.781	0.589	0.458	0.891	0.280	0.710	0.730	0.959
¹³ C MaxErr	5.583	2.462	4.980	6.888	6.909	4.549	5.725	6.616
¹ H-DP4	0.000	0.682	0.023	0.001	20.554	0.000	78.739	0.001
¹³ C-DP4	0.004	99.739	0.083	0.000	0.009	0.139	0.000	0.026
¹ H/ ¹³ C-DP4	0.000	99.703	0.003	0.000	0.282	0.000	0.011	0.000

Table S8-3. 90% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.227	0.175	0.192	0.193	0.157	0.197	0.134	0.132
¹³ C CMAE	2.013	1.238	1.756	2.507	1.931	1.704	2.434	2.186
¹ H MaxErr	0.945	0.611	0.462	0.917	0.328	0.732	0.730	0.506
¹³ C MaxErr	5.542	3.645	4.959	6.860	6.543	4.036	5.752	6.731
¹ H-DP4	0.000	0.009	0.001	0.000	1.834	0.000	26.808	71.348
¹³ C-DP4	0.025	98.786	0.414	0.000	0.042	0.728	0.000	0.004
¹ H/ ¹³ C-DP4	0.000	70.805	0.029	0.000	6.245	0.001	0.712	22.207

Table S8-4. 80% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.246	0.177	0.207	0.193	0.182	0.197	0.134	0.116
¹³ C CMAE	2.031	1.359	1.750	2.516	2.059	1.717	2.442	2.485
¹ H MaxErr	1.074	0.655	0.528	0.917	0.533	0.732	0.725	0.322
¹³ C MaxErr	5.509	4.527	4.637	6.770	5.650	4.100	5.732	6.916
¹ H-DP4	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	1.309	98.691
¹³ C-DP4	0.084	96.099	1.673	0.000	0.060	2.082	0.001	0.000
¹ H/ ¹³ C-DP4	0.000	29.054	0.004	0.000	0.019	0.003	2.249	68.671

Table S8-5. 70% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.274	0.185	0.208	0.193	0.238	0.198	0.135	0.117
¹³ C CMAE	2.057	1.383	1.745	2.544	1.872	1.716	2.382	2.526
¹ H MaxErr	1.258	0.697	0.522	0.933	0.996	0.739	0.748	0.321
¹³ C MaxErr	5.419	4.597	4.648	6.812	3.853	4.178	5.754	6.896
¹ H-DP4	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	1.143	98.857
¹³ C-DP4	0.085	94.329	2.477	0.000	0.752	2.354	0.003	0.000
¹ H/ ¹³ C-DP4	0.000	9.229	0.006	0.000	0.000	0.006	7.158	83.601

Table S8-6. 60% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.285	0.191	0.222	0.194	0.234	0.199	0.133	0.118
¹³ C CMAE	2.036	1.363	1.884	2.550	1.913	1.719	2.360	2.600
¹ H MaxErr	1.402	0.753	0.628	0.938	0.988	0.753	0.733	0.329
¹³ C MaxErr	5.434	4.629	4.465	6.711	3.806	4.139	5.599	6.883
¹ H-DP4	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	1.673	98.327
¹³ C-DP4	0.097	96.341	0.640	0.000	0.504	2.414	0.003	0.000
¹ H/ ¹³ C-DP4	0.000	8.465	0.000	0.000	0.000	0.011	24.758	66.765

Table S8-7. 50% level

	146a	146b	146c	146d	146e	146f	146g	146h
¹ H CMAE	0.288	0.192	0.277	0.197	0.242	0.199	0.138	0.119
¹³ C CMAE	2.043	1.275	1.814	2.530	1.835	1.731	2.230	2.671
¹ H MaxErr	1.416	0.758	0.989	0.961	1.025	0.753	0.788	0.340
¹³ C MaxErr	5.475	4.584	4.133	6.853	3.927	4.180	5.682	6.843
¹ H-DP4	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	1.169	98.831
¹³ C-DP4	0.045	97.518	0.786	0.000	0.555	1.089	0.006	0.000
¹ H/ ¹³ C-DP4	0.000	11.154	0.000	0.000	0.000	0.013	60.351	28.481

Table S9. Tabulated data of DP4+ analysis of truncated lynchbyaloside B stereoisomers **147a–147h** with correct structure **20b** as reference at different cumulative Boltzmann population levels.**Table S9-1.** 99% level

	147a	147b	147c	147d	147e	147f	147g	147h
¹ H CMAE	0.057	0.111	0.113	0.070	0.121	0.120	0.119	0.125
¹³ C CMAE	1.254	2.184	1.985	1.149	2.326	2.076	2.053	2.486
¹ H MaxErr	0.328	0.480	0.437	0.304	0.348	0.494	0.430	0.376
¹³ C MaxErr	3.375	8.145	7.501	3.471	10.466	8.080	7.774	10.625
¹ H-DP4+	99.965	0.000	0.000	0.035	0.000	0.000	0.000	0.000
¹³ C-DP4+	6.072	0.000	0.000	93.928	0.000	0.000	0.000	0.000
¹ H/ ¹³ C-DP4+	99.456	0.000	0.000	0.544	0.000	0.000	0.000	0.000

Table S9-2. 95% level

	147a	147b	147c	147d	147e	147f	147g	147h
¹ H CMAE	0.058	0.113	0.115	0.071	0.123	0.121	0.121	0.127
¹³ C CMAE	1.260	2.193	1.981	1.152	2.357	2.079	2.053	2.507
¹ H MaxErr	0.330	0.485	0.439	0.304	0.355	0.503	0.431	0.395
¹³ C MaxErr	3.350	8.326	7.504	3.509	10.853	8.351	7.783	10.898
¹ H-DP4+	99.949	0.000	0.000	0.051	0.000	0.000	0.000	0.000
¹³ C-DP4+	5.098	0.000	0.000	94.902	0.000	0.000	0.000	0.000
¹ H/ ¹³ C-DP4+	99.051	0.000	0.000	0.949	0.000	0.000	0.000	0.000

Table S9-3. 90% level

	147a	147b	147c	147d	147e	147f	147g	147h
¹ H CMAE	0.059	0.117	0.116	0.072	0.124	0.122	0.121	0.128
¹³ C CMAE	1.259	2.214	1.978	1.154	2.375	2.088	2.059	2.528
¹ H MaxErr	0.331	0.501	0.440	0.306	0.353	0.513	0.433	0.399
¹³ C MaxErr	3.363	8.785	7.504	3.518	11.092	8.626	7.814	11.155
¹ H-DP4+	99.955	0.000	0.000	0.045	0.000	0.000	0.000	0.000
¹³ C-DP4+	5.495	0.000	0.000	94.505	0.000	0.000	0.000	0.000
¹ H/ ¹³ C-DP4+	99.230	0.000	0.000	0.770	0.000	0.000	0.000	0.000

Table S9-4. 80% level

	147a	147b	147c	147d	147e	147f	147g	147h
¹ H CMAE	0.058	0.117	0.117	0.075	0.124	0.125	0.125	0.131
¹³ C CMAE	1.273	2.284	1.976	1.168	2.380	2.152	2.054	2.530
¹ H MaxErr	0.332	0.529	0.444	0.351	0.361	0.547	0.437	0.427
¹³ C MaxErr	3.351	9.251	7.531	3.521	11.152	9.135	7.845	11.145
¹ H-DP4+	99.994	0.000	0.000	0.006	0.000	0.000	0.000	0.000
¹³ C-DP4+	5.186	0.000	0.000	94.814	0.000	0.000	0.000	0.000
¹ H/ ¹³ C-DP4+	99.896	0.000	0.000	0.104	0.000	0.000	0.000	0.000

Table S9-5. 70% level

	147a	147b	147c	147d	147e	147f	147g	147h
¹ H CMAE	0.066	0.117	0.120	0.072	0.127	0.124	0.138	0.141
¹³ C CMAE	1.311	2.274	1.967	1.204	2.379	2.162	2.040	2.510
¹ H MaxErr	0.332	0.527	0.447	0.308	0.374	0.545	0.511	0.548
¹³ C MaxErr	3.312	9.226	7.522	3.490	11.189	9.117	7.841	10.793
¹ H-DP4+	99.085	0.000	0.000	0.915	0.000	0.000	0.000	0.000
¹³ C-DP4+	5.999	0.000	0.000	94.001	0.000	0.000	0.000	0.000
¹ H/ ¹³ C-DP4+	87.364	0.000	0.000	12.636	0.000	0.000	0.000	0.000

Table S9-6. 60% level

	147a	147b	147c	147d	147e	147f	147g	147h
¹ H CMAE	0.066	0.120	0.126	0.075	0.137	0.123	0.141	0.141
¹³ C CMAE	1.320	2.263	1.957	1.206	2.352	2.161	2.053	2.529
¹ H MaxErr	0.334	0.525	0.456	0.331	0.497	0.542	0.516	0.541
¹³ C MaxErr	3.318	9.183	7.562	3.507	10.857	9.106	7.859	10.890
¹ H-DP4+	99.617	0.000	0.000	0.383	0.000	0.000	0.000	0.000
¹³ C-DP4+	3.641	0.000	0.000	96.359	0.000	0.000	0.000	0.000
¹ H/ ¹³ C-DP4+	90.767	0.000	0.000	9.233	0.000	0.000	0.000	0.000

Table S9-7. 50% level

	147a	147b	147c	147d	147e	147f	147g	147h
¹ H CMAE	0.069	0.125	0.132	0.079	0.142	0.129	0.159	0.153
¹³ C CMAE	1.292	2.247	1.961	1.208	2.343	2.139	2.034	2.501
¹ H MaxErr	0.336	0.523	0.467	0.397	0.554	0.606	0.672	0.683
¹³ C MaxErr	3.344	9.152	7.620	3.515	10.756	9.104	7.879	10.452
¹ H-DP4+	99.807	0.000	0.000	0.193	0.000	0.000	0.000	0.000
¹³ C-DP4+	9.240	0.000	0.000	90.760	0.000	0.000	0.000	0.000
¹ H/ ¹³ C-DP4+	98.135	0.000	0.000	1.865	0.000	0.000	0.000	0.000

Table S10. Tabulated data of DP4 analysis of truncated lynchbyaloside B stereoisomers **147a–147h** with correct structure **20b** as reference at different cumulative Boltzmann population levels.**Table S10-1.** 99% level

	147a	147b	147c	147d	147e	147f	147g	147h
¹ H CMAE	0.129	0.139	0.175	0.138	0.177	0.152	0.196	0.196
¹³ C CMAE	1.423	2.539	2.232	1.331	2.694	2.430	2.322	2.812
¹ H MaxErr	0.458	0.526	0.557	0.456	0.537	0.512	0.548	0.531
¹³ C MaxErr	3.599	9.910	7.003	3.489	11.115	9.300	7.007	11.038
¹ H-DP4	74.674	4.288	0.001	20.705	0.001	0.332	0.000	0.000
¹³ C-DP4	29.481	0.000	0.000	70.519	0.000	0.000	0.000	0.000
¹ H/ ¹³ C-DP4	60.124	0.000	0.000	39.876	0.000	0.000	0.000	0.000

Table S10-2. 95% level

	147a	147b	147c	147d	147e	147f	147g	147h
¹ H CMAE	0.133	0.140	0.176	0.140	0.178	0.155	0.197	0.197
¹³ C CMAE	1.438	2.542	2.233	1.346	2.695	2.434	2.328	2.813
¹ H MaxErr	0.462	0.529	0.557	0.458	0.542	0.520	0.548	0.536
¹³ C MaxErr	3.495	10.007	7.080	3.369	11.177	9.817	7.149	11.118
¹ H-DP4	67.578	6.100	0.001	26.042	0.001	0.278	0.000	0.000
¹³ C-DP4	29.319	0.000	0.000	70.681	0.000	0.000	0.000	0.000
¹ H/ ¹³ C-DP4	51.840	0.000	0.000	48.160	0.000	0.000	0.000	0.000

Table S10-3. 90% level

	147a	147b	147c	147d	147e	147f	147g	147h
¹ H CMAE	0.133	0.144	0.177	0.138	0.178	0.158	0.199	0.197
¹³ C CMAE	1.450	2.558	2.235	1.357	2.696	2.447	2.342	2.820
¹ H MaxErr	0.463	0.531	0.557	0.460	0.543	0.525	0.547	0.536
¹³ C MaxErr	3.585	10.425	7.212	3.497	11.208	10.367	7.339	11.181
¹ H-DP4	64.113	2.496	0.001	33.267	0.001	0.122	0.000	0.000
¹³ C-DP4	28.893	0.000	0.000	71.107	0.000	0.000	0.000	0.000
¹ H/ ¹³ C-DP4	43.917	0.000	0.000	56.083	0.000	0.000	0.000	0.000

Table S10-4. 80% level

	147a	147b	147c	147d	147e	147f	147g	147h
¹ H CMAE	0.133	0.151	0.178	0.134	0.178	0.165	0.198	0.197
¹³ C CMAE	1.485	2.649	2.251	1.349	2.696	2.537	2.347	2.824
¹ H MaxErr	0.464	0.528	0.552	0.461	0.543	0.521	0.551	0.537
¹³ C MaxErr	4.070	11.175	7.502	3.677	11.224	11.202	7.349	11.145
¹ H-DP4	55.937	0.344	0.000	43.702	0.001	0.016	0.000	0.000
¹³ C-DP4	18.486	0.000	0.000	81.514	0.000	0.000	0.000	0.000
¹ H/ ¹³ C-DP4	22.497	0.000	0.000	77.503	0.000	0.000	0.000	0.000

Table S10-5. 70% level

	147a	147b	147c	147d	147e	147f	147g	147h
¹ H CMAE	0.137	0.151	0.178	0.138	0.180	0.163	0.215	0.211
¹³ C CMAE	1.560	2.648	2.252	1.420	2.687	2.549	2.344	2.822
¹ H MaxErr	0.459	0.530	0.552	0.454	0.543	0.522	0.639	0.646
¹³ C MaxErr	3.586	11.165	7.501	3.431	11.145	11.194	7.342	10.594
¹ H-DP4	51.200	0.586	0.001	48.163	0.001	0.050	0.000	0.000
¹³ C-DP4	14.631	0.000	0.000	85.369	0.000	0.000	0.000	0.000
¹ H/ ¹³ C-DP4	15.411	0.000	0.000	84.589	0.000	0.000	0.000	0.000

Table S10-6. 60% level

	147a	147b	147c	147d	147e	147f	147g	147h
¹ H CMAE	0.137	0.148	0.178	0.136	0.192	0.162	0.214	0.210
¹³ C CMAE	1.574	2.639	2.254	1.425	2.692	2.547	2.354	2.834
¹ H MaxErr	0.460	0.533	0.554	0.457	0.547	0.524	0.620	0.626
¹³ C MaxErr	3.506	11.128	7.504	3.622	10.676	11.187	7.344	10.643
¹ H-DP4	44.571	0.815	0.001	54.561	0.000	0.053	0.000	0.000
¹³ C-DP4	13.929	0.000	0.000	86.071	0.000	0.000	0.000	0.000
¹ H/ ¹³ C-DP4	11.677	0.000	0.000	88.323	0.000	0.000	0.000	0.000

Table S10-7. 50% level

	147a	147b	147c	147d	147e	147f	147g	147h
¹ H CMAE	0.129	0.150	0.180	0.138	0.199	0.160	0.241	0.234
¹³ C CMAE	1.570	2.630	2.261	1.431	2.700	2.531	2.321	2.801
¹ H MaxErr	0.464	0.534	0.553	0.460	0.549	0.536	0.963	0.961
¹³ C MaxErr	4.553	11.071	7.520	3.881	10.472	11.195	7.395	9.812
¹ H-DP4	84.292	0.428	0.000	15.257	0.000	0.023	0.000	0.000
¹³ C-DP4	13.127	0.000	0.000	86.872	0.000	0.000	0.000	0.000
¹ H/ ¹³ C-DP4	45.500	0.000	0.000	54.500	0.000	0.000	0.000	0.000

Table S11. Tabulated data of DP4+ analysis of leptolyngbyalide/oscillariolide macrolactone stereoisomers **148a–148h** with leptolyngbyalide A at different cumulative Boltzmann population levels.

Table S11-1. 99% level

	148a	148b	148c	148d	148e	148f	148g	148h
¹ H CMAE	0.131	0.171	0.163	0.135	0.215	0.137	0.129	0.105
¹³ C CMAE	1.865	1.643	2.082	2.492	2.279	2.354	2.217	1.401
¹ H MaxErr	0.817	0.851	0.780	0.603	0.661	0.361	0.375	0.329
¹³ C MaxErr	4.375	5.254	8.115	8.880	9.040	9.629	7.692	4.965
¹ H DP4+	0.147	0.000	0.000	0.001	0.000	0.001	0.059	99.792
¹³ C DP4+	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	99.999
¹ H/ ¹³ C DP4+	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	100.000

Table S11-2. 95% level

	148a	148b	148c	148d	148e	148f	148g	148h
¹ H CMAE	0.138	0.178	0.199	0.135	0.241	0.159	0.144	0.113
¹³ C CMAE	1.628	1.641	2.427	2.437	2.382	2.493	2.258	1.396
¹ H MaxErr	0.843	0.842	0.650	0.550	0.650	0.417	0.364	0.325
¹³ C MaxErr	3.869	5.215	11.217	9.021	10.274	9.661	7.447	4.479
¹ H DP4+	0.018	0.000	0.000	0.050	0.000	0.000	0.004	99.928
¹³ C DP4+	0.462	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	99.537
¹ H/ ¹³ C DP4+	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	100.000

Table S11-3. 90% level

	148a	148b	148c	148d	148e	148f	148g	148h
¹ H CMAE	0.154	0.200	0.203	0.142	0.254	0.159	0.137	0.126
¹³ C CMAE	1.521	1.667	2.411	2.246	2.357	2.495	2.385	1.514
¹ H MaxErr	0.922	0.918	0.639	0.545	0.702	0.417	0.320	0.396
¹³ C MaxErr	3.758	4.841	10.619	8.123	9.534	9.657	6.952	4.476
¹ H DP4+	0.001	0.000	0.000	0.326	0.000	0.000	10.355	89.318
¹³ C DP4+	48.997	0.006	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	50.997
¹ H/ ¹³ C DP4+	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	99.999

Table S11-4. 80% level

	148a	148b	148c	148d	148e	148f	148g	148h
¹ H CMAE	0.157	0.213	0.165	0.158	0.218	0.176	0.151	0.126
¹³ C CMAE	1.531	1.674	2.585	2.349	2.494	2.614	3.005	1.514
¹ H MaxErr	0.916	0.938	0.705	0.513	0.648	0.451	0.450	0.397
¹³ C MaxErr	3.760	4.607	10.747	8.021	7.550	9.861	11.737	4.478
¹ H DP4+	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.014	99.986
¹³ C DP4+	47.121	0.011	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	52.867
¹ H/ ¹³ C DP4+	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	100.000

Table S11-5. 70% level

	148a	148b	148c	148d	148e	148f	148g	148h
¹ H CMAE	0.159	0.180	0.164	0.172	0.177	0.174	0.161	0.126
¹³ C CMAE	1.528	1.807	2.577	2.398	2.557	2.673	3.028	1.514
¹ H MaxErr	0.919	0.779	0.707	0.513	0.706	0.438	0.449	0.397
¹³ C MaxErr	3.753	4.625	10.819	7.658	8.562	10.661	11.735	4.479
¹ H DP4+	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	100.000
¹³ C DP4+	50.561	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	49.439
¹ H/ ¹³ C DP4+	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	100.000

Table S11-6. 60% level

	148a	148b	148c	148d	148e	148f	148g	148h
¹ H CMAE	0.139	0.181	0.178	0.172	0.185	0.174	0.170	0.137
¹³ C CMAE	1.493	2.020	2.549	2.465	2.550	2.673	3.182	1.424
¹ H MaxErr	0.531	0.791	0.675	0.442	0.707	0.438	0.485	0.396
¹³ C MaxErr	3.745	4.779	10.416	8.489	8.239	10.661	11.706	4.446
¹ H DP4+	3.891	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.005	96.104
¹³ C DP4+	1.376	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	98.624
¹ H/ ¹³ C DP4+	0.056	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	99.944

Table S11-7. 50% level

	148a	148b	148c	148d	148e	148f	148g	148h
¹ H CMAE	0.181	0.237	0.183	0.194	0.185	0.200	0.179	0.137
¹³ C CMAE	2.340	2.000	2.568	2.205	2.550	2.456	3.339	1.424
¹ H MaxErr	0.529	0.993	0.666	0.741	0.707	0.731	0.537	0.396
¹³ C MaxErr	6.620	5.727	9.926	7.900	8.239	10.016	11.750	4.445
¹ H DP4+	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	100.000
¹³ C DP4+	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	100.000
¹ H/ ¹³ C DP4+	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	100.000

Table S12. Tabulated data of DP4 analysis of leptolyngbyalide/oscillariolide macrolactone stereoisomers **148a–148h** with leptolyngbyalide A at different cumulative Boltzmann population levels.**Table S12-1.** 99% level.

	148a	148b	148c	148d	148e	148f	148g	148h
¹ H CMAE	0.210	0.206	0.282	0.136	0.140	0.156	0.185	0.114
¹³ C CMAE	2.116	3.109	2.712	2.353	2.293	2.420	2.392	1.456
¹ H MaxErr	1.265	0.693	1.078	0.624	0.731	0.448	0.827	0.334
¹³ C MaxErr	6.105	12.541	8.076	7.360	6.594	8.138	10.505	5.429
¹ H DP4	0.000	0.000	0.000	0.739	0.384	0.073	0.000	98.805
¹³ C DP4	0.018	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000	99.981
¹ H/ ¹³ C DP4	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	100.000

Table S12-2. 95% level

	148a	148b	148c	148d	148e	148f	148g	148h
¹ H CMAE	0.219	0.211	0.260	0.135	0.236	0.168	0.172	0.118
¹³ C CMAE	2.275	3.219	3.141	2.622	3.121	2.559	2.525	1.636
¹ H MaxErr	1.354	0.684	0.803	0.492	0.832	0.444	0.709	0.322
¹³ C MaxErr	7.006	13.152	9.329	8.544	9.958	8.231	9.559	5.124
¹ H DP4	0.000	0.000	0.000	4.394	0.000	0.021	0.001	95.584
¹³ C DP4	0.040	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	99.959
¹ H/ ¹³ C DP4	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	100.000

Table S12-3. 90% level

	148a	148b	148c	148d	148e	148f	148g	148h
¹ H CMAE	0.221	0.213	0.270	0.136	0.224	0.168	0.181	0.120
¹³ C CMAE	2.296	3.270	3.087	2.380	3.005	2.559	2.588	1.688
¹ H MaxErr	1.363	0.674	0.772	0.512	0.832	0.444	0.749	0.334
¹³ C MaxErr	7.165	13.552	8.731	6.675	9.844	8.231	10.221	5.216
¹ H DP4	0.000	0.000	0.000	3.477	0.000	0.027	0.000	96.495
¹³ C DP4	0.068	0.000	0.000	0.010	0.000	0.001	0.000	99.921
¹ H/ ¹³ C DP4	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	100.000

Table S12-4. 80% level

	148a	148b	148c	148d	148e	148f	148g	148h
¹ H CMAE	0.223	0.219	0.238	0.144	0.256	0.172	0.180	0.120
¹³ C CMAE	2.302	3.443	3.216	2.431	2.909	2.628	2.723	1.690
¹ H MaxErr	1.365	0.668	0.786	0.464	0.781	0.450	0.708	0.333
¹³ C MaxErr	7.199	14.520	10.040	6.526	8.290	8.314	11.978	5.217
¹ H DP4	0.000	0.000	0.000	1.438	0.000	0.014	0.000	98.548
¹³ C DP4	0.065	0.000	0.000	0.005	0.000	0.000	0.000	99.930
¹ H/ ¹³ C DP4	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	100.000

Table S12-5. 70% level

	148a	148b	148c	148d	148e	148f	148g	148h
¹ H CMAE	0.223	0.219	0.237	0.157	0.233	0.180	0.189	0.120
¹³ C CMAE	2.296	3.476	3.290	2.427	3.322	2.707	2.719	1.690
¹ H MaxErr	1.367	0.657	0.778	0.498	0.782	0.400	0.775	0.333
¹³ C MaxErr	7.221	14.627	10.287	5.926	8.545	10.331	12.058	5.217
¹ H DP4	0.000	0.000	0.000	0.125	0.000	0.006	0.000	99.869
¹³ C DP4	0.070	0.000	0.000	0.004	0.000	0.000	0.000	99.925
¹ H/ ¹³ C DP4	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	100.000

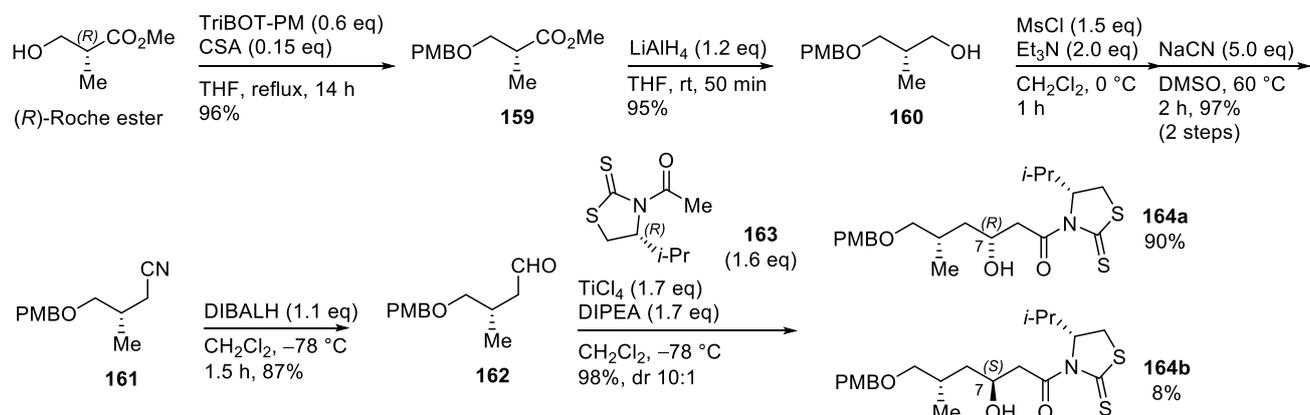
Table S12-6. 60% level

	148a	148b	148c	148d	148e	148f	148g	148h
¹ H CMAE	0.223	0.219	0.239	0.159	0.254	0.180	0.201	0.145
¹³ C CMAE	2.304	3.493	3.301	2.494	3.276	2.707	2.746	1.796
¹ H MaxErr	1.149	0.649	0.770	0.401	0.789	0.400	0.832	0.448
¹³ C MaxErr	7.342	14.697	10.219	8.017	8.712	10.331	12.132	5.309
¹ H DP4	0.000	0.000	0.000	19.995	0.000	0.597	0.001	79.407
¹³ C DP4	0.107	0.000	0.000	0.004	0.000	0.000	0.000	99.888
¹ H/ ¹³ C DP4	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000	99.999

Table S12-5. 50% level

	148a	148b	148c	148d	148e	148f	148g	148h
¹ H CMAE	0.231	0.242	0.259	0.214	0.254	0.228	0.168	0.146
¹³ C CMAE	2.433	2.935	3.258	2.887	3.276	3.139	2.957	1.800
¹ H MaxErr	1.198	1.346	0.735	0.577	0.789	0.541	0.552	0.450
¹³ C MaxErr	7.389	11.278	9.249	7.168	8.712	7.960	10.800	5.310
¹ H DP4	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	1.791	98.209
¹³ C DP4	0.023	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	99.977
¹ H/ ¹³ C DP4	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	100.000

3 leptolyngbyalide A–C/oscillariolide の合成研究



PMB エーテル **159**

アルゴン雰囲気下、(R)-Roche ester (0.560 mL, 5.05 mmol) と TriBOT-PM (1.47 g, 3.00 mmol) の THF 溶液 (19.0 mL) に対して、CSA (0.1753 g, 0.7546 mmol) を加え、86 °C で 14 時間加熱攪拌した。反応溶液を空冷した後、TBME で希釈し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、有機溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100% トルエン → 2% TBME/トルエン) で精製して PMB エーテル **159** (1.15 g, 4.84 mmol, 96%) を黄色油状物質で得た。¹H, ¹³C NMR は既知のデータと一致した²³³。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.23–7.20 (m, 2H), 6.86–6.83 (m, 2H), 4.44 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.60 (dd, *J* = 9.5, 7.5 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 9.5, 6.5 Hz, 1H), 2.78–2.71 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 175.3, 159.1, 130.2, 129.1 (2C), 113.6 (2C), 72.7, 71.6, 55.2, 51.7, 40.1, 13.9.

アルコール **160**

アルゴン雰囲気下、PMB エーテル **159** (1.13 g, 4.74 mmol) の THF 溶液 (48.0 mL) を 0 °C に冷却した後、水素化リチウムアルミニウム (0.24 g, 純度 92%, 5.8 mmol) を加え、室温で 50 分攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、水 (3 mL) と 3 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) で反応を停止し、0 °C で 15 分攪拌した。さらに水 (2 mL) を追加して 5 分攪拌した後、無水硫酸マグネシウムを過剰量加えた。反応溶液を酢酸エチルで希釈しながらセライト濾過した後、有機溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20–60% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製してアルコール **160** (0.94 g, 4.5 mmol, 95%) を無色透明油状物質で得た。¹H, ¹³C NMR は既知のデータと一致した²³⁴。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.23–7.20 (m, 2H), 6.87–6.84 (m, 2H), 4.44 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.62–3.52 (m, 2H), 3.49 (dd, *J* = 9.5, 5.0 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 9.5, 9.0 Hz, 1H), 2.68 (br s, 1H), 2.08–1.80 (m, 1H), 0.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 158.9, 129.7, 128.9 (2C), 113.5 (2C), 74.8, 67.5, 54.9, 35.2, 13.1.

ニトリル **161**

アルゴン雰囲気下、アルコール **160** (0.2120 g, 1.008 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (10.0 mL) を 0°C に冷却した後、トリエチルアミン (0.280 mL, 2.01 mmol) とメタンスルホニルクロリド (0.120 mL, 1.55 mmol) を順次加え、 0°C で 45 分攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、粗メタンスルホニル保護体を無色透明油状物質で得た。

アルゴン雰囲気下、上記の粗メタンスルホニル保護体をジメチルスルホキシド (3.30 mL) に溶解させた後、シアン化ナトリウム (0.2480 g, 5.060 mmol) を加え、 60°C で 2 時間加熱攪拌した。反応溶液を空冷した後、TBME で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、有機溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10–20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製してニトリル **161** (0.2142 g, 0.9768 mmol, 97%, 2 steps) を無色透明油状物質で得た。 ^1H , ^{13}C NMR は既知のデータと一致した²³⁵。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.24–7.21 (m, 2H), 6.88–6.84 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.40 (dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 10.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J = 16.5, 5.0$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J = 16.5, 7.0$ Hz, 1H), 2.18–2.09 (m, 1H), 0.84 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 129.9, 129.2 (2C), 118.6, 113.7 (2C), 72.88, 72.83, 55.2, 31.0, 21.3, 16.2.

アルデヒド **162**

アルゴン雰囲気下、ニトリル **161** (64.4 mg, 0.294 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (10.0 mL) を -78°C に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.03 M *n*-ヘキサン溶液, 0.320 mL, 0.330 mmol) を加え、 -78°C で 5 分攪拌した後、昇温し、室温で 80 分攪拌した。反応溶液を 0°C に冷却した後メタノールで反応を停止し、飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液および塩化アンモニウムを加えて室温で 12 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製してアルデヒド **162** (56.6 mg, 0.255 mmol, 87%) を無色透明油状物質で得た。 ^1H , ^{13}C NMR は既知のデータと一致した²³⁵。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.94 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.23–7.19 (m, 2H), 6.88–6.84 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.37 (d, $J = 9.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 9.0, 6.5$ Hz, 1H), 2.52 (ddd, $J = 16.0, 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.42–2.33 (m, 1H), 2.35 (ddd, $J = 16.0, 6.5, 2.0$ Hz, 1H), 0.84 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 202.2, 159.1, 130.2, 129.2 (2C), 113.7 (2C), 74.5, 72.6, 55.2, 48.5, 29.1, 17.0.

アルコール **164a** (major)

アルゴン雰囲気下、化合物 **163** (0.8134 g, 4.001 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (15.0 mL) を -40°C に冷却し、塩化チタン (0.465 mmol, 4.24 mmol) とジイソプロピルエチルアミン (0.740 mL, 4.25 mmol) を順次加えた後、 -40°C で攪拌した。90 分経過後、 -78°C まで冷却し、アルデヒド **162** (0.5578 g, 2.509 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (8.0 + 2.0 mL) をゆっくり滴下した後、

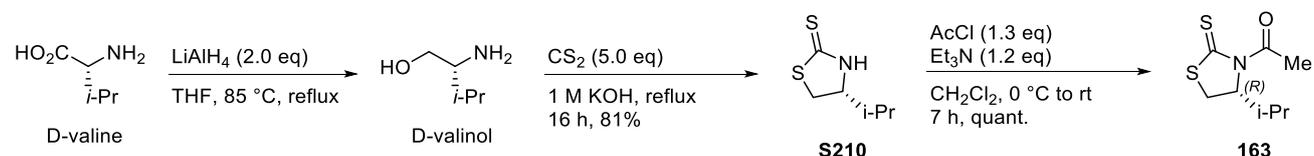
-78 °C で 11 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を停止した。酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（10–25% 酢酸エチル/ヘキサン）で精製して **164a** と **164b** の混合物を黄色油状物質で得た。さらに再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（40% ジエチルエーテル/ヘキサン → 40% 酢酸エチル/ヘキサン）で二度精製して、**164a**（0.9562 g, 2.247 mmol, dr >20:1, 90%）と **164b**（89.5 mg, 0.210 mmol, dr >20:1, 8%）をそれぞれ黄色油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{20}$ -257.0 (*c* 0.75, CHCl₃); IR (film) 3446, 2959, 2930, 2871, 1697, 1612, 1512, 1247, 1092 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.24–7.21 (m, 2H), 6.86–6.84 (m, 2H), 5.13–5.11 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.29–4.25 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.50–3.45 (m, 2H), 3.32 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.27–3.23 (m, 1H), 3.19 (dd, *J* = 17.5, 9.5 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.38–2.31 (m, 1H), 2.02–1.95 (m, 1H), 1.56–1.47 (m, 2H), 1.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 202.9, 172.8, 159.0, 130.2, 129.2 (2C), 113.7 (2C), 75.1, 72.7, 71.4, 65.9, 55.2, 45.5, 41.3, 30.7, 30.5, 30.1, 19.0, 17.9, 17.7; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₃₁NO₄S₂Na⁺ [(M + Na)⁺] 448.1586, found 448.1610.

アルコール **164b** (minor)

$[\alpha]_D^{20}$ -203.4 (*c* 0.75, CHCl₃); IR (film) 3536, 3421, 2960, 2931, 2872, 1693, 1612, 1512, 1247, 1092 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.24–7.21 (m, 2H), 6.86–6.84 (m, 2H), 5.15–5.12 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.15–4.09 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.53 (br s, 1H), 3.50–3.40 (m, 2H), 3.50–3.40 (m, 3H), 3.00 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.38–2.30 (m, 1H), 2.08–1.98 (m, 1H), 1.54 (ddd, *J* = 15.5, 9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.31 (ddd, *J* = 15.5, 8.0, 3.5 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 202.9, 173.3, 159.0, 130.3, 129.2 (2C), 113.6 (2C), 75.9, 72.6, 71.3, 66.6, 55.2, 45.8, 41.6, 30.7, 30.5, 30.4, 19.0, 17.7, 17.3; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₃₁NO₄S₂Na⁺ [(M + Na)⁺] 448.1586, found 448.1609.

化合物 163



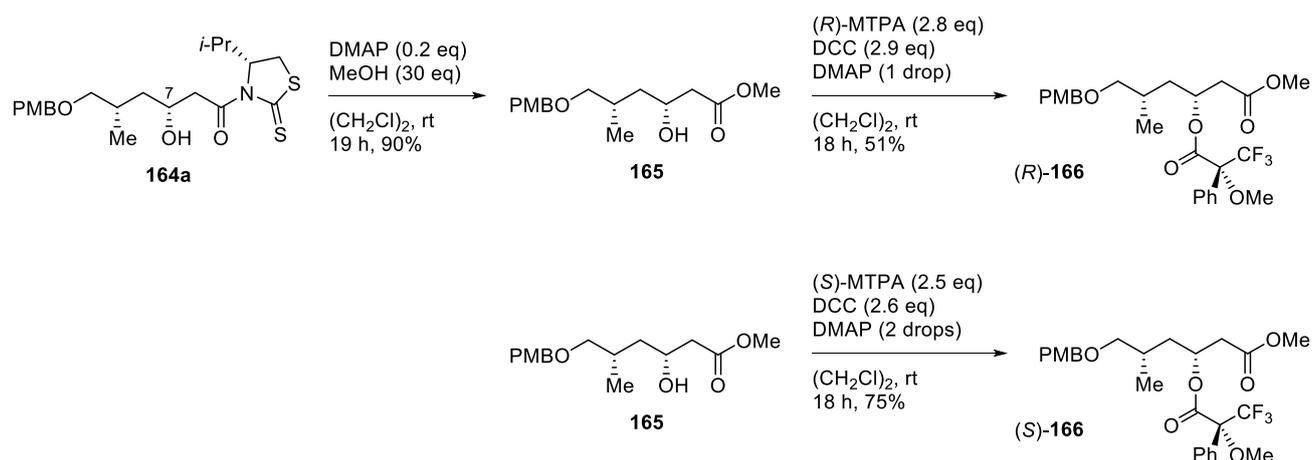
水素化リチウムアルミニウム (1.24 g、純度 92%、30.0 mmol) の THF 溶液 (75.0 mL) を 0 °C に冷却した後、D-バリン (1.76 g, 15.0 mmol) を加え、85 °C で 6 時間加熱攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、水 (7 mL) と 3 M 水酸化ナトリウム水溶液 (11 mL) を加えて反応を停止した後、0 °C で攪拌し、無水硫酸マグネシウムを過剰量加え、再び 0 °C で攪拌した。反応溶液を THF で希釈しながらセライト濾過した後、有機溶媒を減圧留去し、粗 D-バリノールを白濁油状物質として得た。

上記の粗 D-バリノールを 1 M 水酸化カリウム水溶液 (75 mL) に溶解した後、二硫化炭素 (4.50 mL, 74.5 mmol) を加え、110 °C で 16 時間加熱攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却

した上で pH 7 になるように 3 M 塩酸を加えた後、CH₂Cl₂ で希釈し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（20% 酢酸エチル/ヘキサン）で精製して化合物 **S210**（1.96 g, 12.2 mmol, 81%, 2 steps）を黄色結晶物質で得た。

アルゴン雰囲気下、上記の **S210**（1.96 g, 12.2 mmol）の CH₂Cl₂ 溶液（30 mL）を 0 °C に冷却した後、トリエチルアミン（2.25 mL, 16.1 mmol）と塩化アセチル（1.05 mL, 14.8 mmol）を順次加え、室温で 7 時間攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却した後、水を加え、反応を停止した。酢酸エチルで希釈した後、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（10–20% 酢酸エチル/ヘキサン）で精製し化合物 **163**（2.47 g, 12.1 mmol, quant.）を黄色油状物質で得た。¹H NMR は既知のデータと一致した²³⁶。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.14–5.11 (m, 1H), 3.48 (dd, *J* = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 12.0, 1.0 Hz, 1H), 2.39–2.31 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).



エステル **165**

アルコール **164a** (202 mg, 0.0475 mmol) の (CH₂Cl₂) 溶液 (0.600 mL) に対し、メタノール (0.010 mL, 0.25 mmol) と DMAP (1.3 mg, 0.011 mmol) を加え、室温で攪拌した。3 時間経過時、メタノール (0.050 mL, 1.2 mmol) を追加した後、16 時間攪拌した。反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（10–30% 酢酸エチル/トルエン）で精製してエステル **165**（12.7 mg, 0.0429 mmol, 90%）を黄色油状物質で得た。

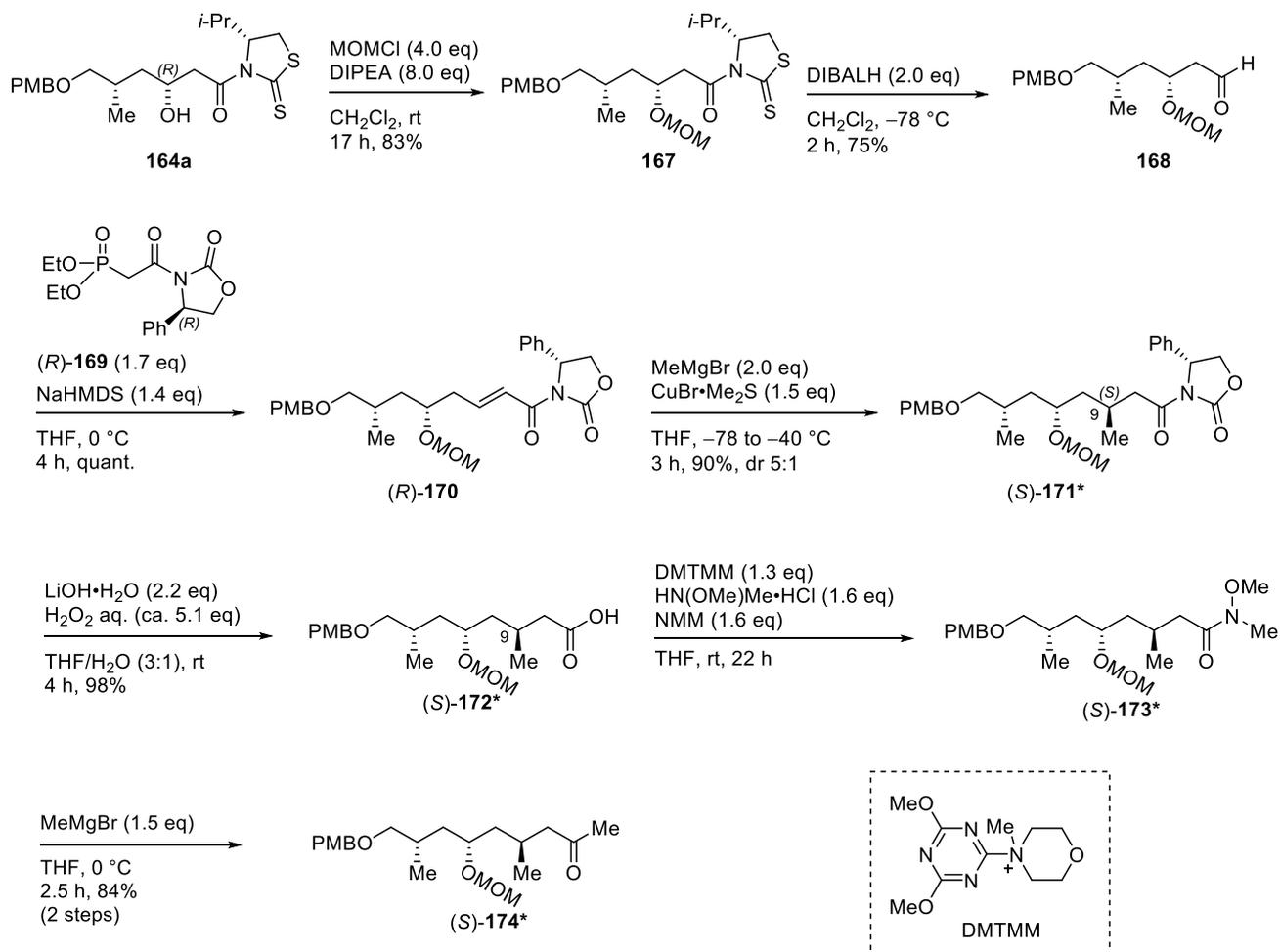
[α]_D²⁰ −11.9 (*c* 0.40, CHCl₃); IR (film) 3446, 2953, 2930, 2854, 1733, 1717, 1613, 1512, 1246, 1171 cm^{−1}; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.24–7.21 (m, 2H), 6.86–6.84 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.29–4.25 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.50–3.45 (m, 2H), 3.32 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.27–3.23 (m, 1H), 3.19 (dd, *J* = 17.5, 9.5 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.38–2.31 (m, 1H), 2.02–1.95 (m, 1H), 1.56–1.47 (m, 2H), 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.0, 159.1, 130.1, 129.2 (2C), 113.7 (2C), 75.1, 72.8, 65.8, 55.2, 51.6, 41.6, 41.5, 30.1, 17.8; HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₂₄O₅Na⁺ [(*M* + Na)⁺] 319.1542, found 319.1515.

MTPA エステル(*R*)-166

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51–7.49 (m, 2H), 7.38–7.33 (m, 3H), 7.24–7.21 (m, 2H), 6.86–6.84 (m, 2H), 5.55–5.49 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.23 (dd, $J = 9.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 9.5, 6.0$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 16.0, 7.5$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 16.0, 5.5$ Hz, 1H), 1.70–1.51 (m, 2H), 1.54–1.48 (m, 1H), 0.87 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{O}_7\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 535.1914, found 535.1941.

MTPA エステル(*S*)-166

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51–7.49 (m, 2H), 7.39–7.34 (m, 3H), 7.24–7.21 (m, 2H), 6.86–6.83 (m, 2H), 5.56–5.51 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.29 (dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 9.0, 6.5$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 16.0, 7.5$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 16.0, 5.0$ Hz, 1H), 1.80–1.72 (m, 2H), 1.63–1.55 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{O}_7\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 535.1914, found 535.1943.



MOM エーテル 167

アルゴン雰囲気下、アルコール **164a** (84.6 mg, 0.199 mmol) の(CH_2Cl_2)₂ 溶液 (2.00 mL) を 0 °C に冷却した後、ジイソプロピルエチルアミン (0.275 mL, 1.62 mmol) とクロロメチルメチルエーテル

(0.060 mL, 0.80 mmol)を順次加え、室温で18時間攪拌した。反応溶液を0 °Cに冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を停止した。酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20–30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、MOM エーテル **167** (77.3 mg, 0.165 mmol, 83%) を黄色油状物質で得た。

$[\alpha]_D^{20}$ -214.4 (*c* 0.97, CHCl₃); IR (film) 2959, 2932, 2875, 1697, 1612, 1512, 1464, 1247, 1094 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25–7.22 (m, 2H), 6.86–6.84 (m, 2H), 5.07–5.04 (m, 1H), 4.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.22–4.19 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.58 (dd, *J* = 17.5, 8.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 17.5, 8.0 Hz, 1H), 3.35–3.31 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.37–3.19 (m, 2H), 2.98 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.38–2.32 (m, 1H), 1.91–1.84 (m, 1H), 1.62 (ddd, *J* = 13.5, 6.0, 6.0 Hz, 1H), 1.48 (ddd, *J* = 13.5, 7.0, 7.0 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 202.9, 171.6, 158.9, 130.7, 129.0 (2C), 113.6 (2C), 96.6, 75.1, 73.6, 72.5, 71.7, 55.7, 55.2, 44.1, 39.3, 30.8, 30.7, 30.2, 19.0, 17.8, 17.7; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₃₅NO₅S₂Na⁺ [(M + Na)⁺] 492.1848, found 492.1825.

アルデヒド **168**

アルゴン雰囲気下、MOM エーテル **167** (1.21 g, 2.58 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (25.0 mL) を -78 °C に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.02 M *n*-ヘキサン溶液, 5.00 mL, 5.10 mmol) を加え、-78 °C で 90 分攪拌した。反応溶液にメタノールを加えて反応を停止し、飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液、塩化アンモニウム、酢酸エチル、水を加えて室温で終夜攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6–20% 酢酸エチル/トルエン) で精製して粗アルデヒド **168** を得た。粗アルデヒド **168** を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (20–40% TBME/ヘキサン) で精製してアルデヒド **168** (0.5983 g, 1.928 mmol, 75%) を無色透明油状物質で得た。

$[\alpha]_D^{20}$ -18.4 (*c* 0.85, CHCl₃); IR (film) 2953, 2933, 2838, 2728, 1722, 1612, 1586, 1512, 1462, 1246, 1092 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76–9.75 (m, 1H), 7.25–7.22 (m, 2H), 6.86–6.84 (m, 2H), 4.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.17–4.10 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.30–3.26 (m, 2H), 2.59 (ddd, *J* = 16.4, 6.8, 2.8 Hz, 1H), 2.53 (ddd, *J* = 16.4, 5.2, 2.0 Hz, 1H), 1.88–1.80 (m, 1H), 1.59 (ddd, *J* = 14.0, 6.4, 6.4 Hz, 1H), 1.48 (ddd, *J* = 14.0, 7.2, 7.2 Hz, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 201.4, 159.0, 130.5, 129.1 (2C), 113.6 (2C), 95.8, 75.0, 72.6, 71.8, 55.6, 55.2, 49.0, 39.3, 30.2, 17.7; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₆O₅Na⁺ [(M + Na)⁺] 333.1672, found 333.1644.

α,β-不飽和イミド(R)-**170**

アルゴン雰囲気下、ホスホン酸エステル(R)-**169** (0.9787 g, 2.868 mmol) の THF 溶液 (11.0 mL) を 0 °C に冷却した後、ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド (1.0 M THF 溶液, 2.45 mL, 2.45 mmol) を加えた。反応溶液を 0 °C で 15 分攪拌した後、アルデヒド **168**

(0.5352 g, 1.724 mmol) の THF 溶液 (6.00 + 2.00 mL) を加えて攪拌した。4 時間経過後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を停止した。酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20–60% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、 α,β -不飽和イミド(*R*)-**170** (0.8539 g, 1.716 mmol, quant.) を淡黄色油状物質で得た。 $[\alpha]_D^{20}$ -59.6 (*c* 0.73, CHCl₃); IR (film) 2931, 2853, 1777, 1686, 1636, 1612, 1512, 1456, 1246, 1096, 1035 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.26 (m, 6H), 7.23–7.19 (m, 2H), 7.09 (ddd, *J* = 14.8, 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.86–6.84 (m, 2H), 5.43 (dd, *J* = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.40 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.78–3.73 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.29 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 2.54–2.40 (m, 2H), 1.89–1.81 (m, 1H), 1.49 (ddd, *J* = 12.8, 6.0, 6.0 Hz, 1H), 1.37 (ddd, *J* = 12.8, 7.2, 7.2 Hz, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.1, 159.0, 153.6, 147.8, 139.0, 130.6, 129.1 (2C), 129.0 (2C), 128.6, 125.9 (2C), 122.2, 113.6 (2C), 95.5, 74.9, 74.6, 72.5, 69.9, 57.6, 55.6, 55.2, 38.8, 37.9, 30.0, 17.8; HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₃₅NO₇Na⁺ [(M + Na)⁺] 520.2305, found 520.2314.

化合物(*S*)-**171** (a mixture of two diastereomers)

アルゴン雰囲気下、臭化銅ジメチルスルフィド錯体(0.4144 g, 2.016 mmol) の THF 溶液(10.5 mL) を-40 °C に冷却した後、臭化メチルマグネシウム(3 M ジエチルエーテル溶液, 0.900 mL, 2.70 mmol)を加えた。10 分攪拌後、反応溶液を-78 °C に冷却し、 α,β -不飽和イミド(*R*)-**170** (0.6599 g, 1.322 mmol) の THF 溶液 (6.50 + 1.50 mL) をゆっくり滴下した。反応溶液を-78 °C で 15 分攪拌した後、-40 °C まで昇温し、-40 °C で 3 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を停止した。酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20% アセトン/ヘキサン) で精製して、化合物(*S*)-**171** (0.6112 g, 1.190 mmol, 90%, dr = 5:1) を無色透明油状物質で得た。

以下 ¹H, ¹³C NMR の化学シフト値は major diastereomer のシグナルのみを記述する。

$[\alpha]_D^{20}$ -59.1 (*c* 0.93, CHCl₃); IR (film) 2954, 2931, 1780, 1703, 1612, 1512, 1456, 1246, 1092, 1037 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.26 (m, 5H), 7.24–7.22 (m, 2H), 6.87–6.84 (m, 2H), 5.40 (dd, *J* = 8.5, 3.5 Hz, 1H), 4.68–4.62 (m, 2H), 4.55–4.53 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.22 (dd, *J* = 9.5, 4.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68–3.62 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.26 (dd, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 16.0, 6.5 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 16.0, 6.5 Hz, 1H), 2.28–2.24 (m, 1H), 1.84–1.75 (m, 1H), 1.51–1.43 (m, 1H), 1.41–1.33 (m, 1H), 1.28–1.22 (m, 2H), 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 158.9, 153.6, 139.1, 130.7, 129.1 (2C), 129.0 (2C), 128.6, 125.8 (2C), 113.6 (2C), 95.1, 75.5, 73.3, 72.5, 69.8, 57.5, 55.6, 55.2, 42.9, 41.6, 38.9, 30.1, 26.1, 19.4, 17.5; HRMS (ESI) calcd for C₂₉H₃₉NO₇Na⁺ [(M + Na)⁺] 536.2618, found 536.2619.

カルボン酸(S)-172 (a mixture of two diastereomers)

化合物(S)-171 (0.6112 g, 1.190 mmol) の THF/H₂O の混合溶液 (3:1, v/v, 12.0 mL) を 0 °C に冷却した後、34.5% 過酸化水素水 (0.575 mL) と水酸化リチウム一水和物 (0.1075 g, 2.562 mmol) を順次加えた。室温で 4 時間攪拌後、反応溶液を 0 °C に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液/飽和亜硫酸ナトリウム水溶液の混合溶液 (1:1, v/v, 12.0 mL) を加えた。室温で 3 時間攪拌後、反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30% TBME/ヘキサン+1% 酢酸) で精製して、粗カルボン酸(S)-172 を得た。粗カルボン酸(S)-172 を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (20% TBME/ヘキサン+1% 酢酸) で精製してカルボン酸(S)-172 (0.4301 g, 1.167 mmol, 98%) を無色透明油状物質で得た。

以下 ¹H, ¹³C NMR の化学シフト値は major diastereomer のシグナルのみを記述する。

[α]_D²⁰ -37.9 (c 0.62, CHCl₃); IR (film) 3032, 2955, 2933, 1732, 1705, 1613, 1512, 1457, 1247, 1093, 1036 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.24–7.20 (m, 2H), 6.86–6.84 (m, 2H), 4.65 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.71–3.64 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.27 (dd, J = 9.5, 6.5 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 9.5, 7.0 Hz, 1H), 2.36–2.29 (m, 1H), 2.19–2.12 (m, 2H), 1.85–1.75 (m, 1H), 1.56–1.48 (m, 2H), 1.38 (ddd, J = 14.0, 8.0, 6.0 Hz, 1H), 1.28 (ddd, J = 14.0, 8.5, 3.5 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H) (one proton of CO₂H missing); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 178.4, 159.0, 130.6, 129.1 (2C), 113.6 (2C), 95.1, 75.4, 73.6, 72.6, 55.6, 55.2, 41.9, 41.7, 39.0, 30.1, 26.7, 19.1, 17.5; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₃₂O₆Na⁺ [(M + Na)⁺] 391.2087, found 391.2091.

アミド(S)-173 (a mixture of two diastereomers)

アルゴン雰囲気下、カルボン酸(S)-172 (0.4490 g, 1.219 mmol) の THF 溶液 (12.0 mL) に対し、DMTMM (4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド, 0.4485 g, 1.621 mmol) と *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.1863 g, 1.910 mmol) を順次加えた後、室温で攪拌した。20 分経過後、*N*-メチルモルホリン (0.210 mL, 1.91 mmol) を加え、室温で 13 時間攪拌した。反応溶液に水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで希釈し、1 M 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40–60% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、DMTMM 由来の不純物を含むアミド(S)-173 (0.4838 g, ca. 1.176 mmol) を無色透明油状物質で得た。

以下 ¹H, ¹³C NMR の化学シフト値は major diastereomer のシグナルのみを記述する。

[α]_D²⁰ -15.2 (c 0.54, CHCl₃); IR (film) 2953, 2933, 1661, 1576, 1513, 1457, 1246, 1093, 1036 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.24–7.20 (m, 2H), 6.86–6.84 (m, 2H), 4.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.70–3.65 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.28 (dd, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.36–2.20 (m, 2H), 1.85–1.77 (m, 1H), 1.54–1.49 (m, 1H), 1.38 (ddd, J = 14.0, 8.0, 6.0 Hz, 1H), 1.27 (ddd, J = 14.0, 8.5, 3.5 Hz, 1H),

0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.0, 158.9, 130.7, 129.0 (2C), 113.6 (2C), 95.1, 75.5, 73.5, 72.5, 61.1, 55.8, 55.6, 55.2, 42.2, 39.5, 39.0, 30.1, 26.3, 19.7, 17.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}_6\text{Na}^+$ [$(\text{M} + \text{Na})^+$] 434.2523, found 434.2513.

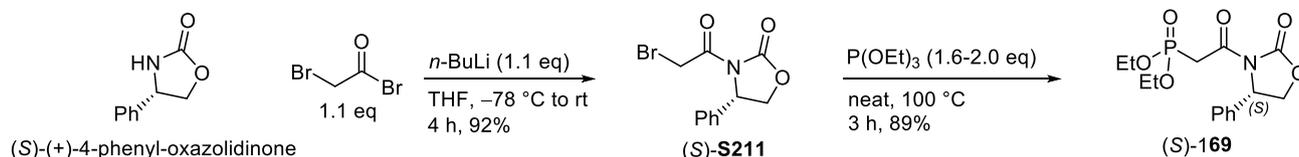
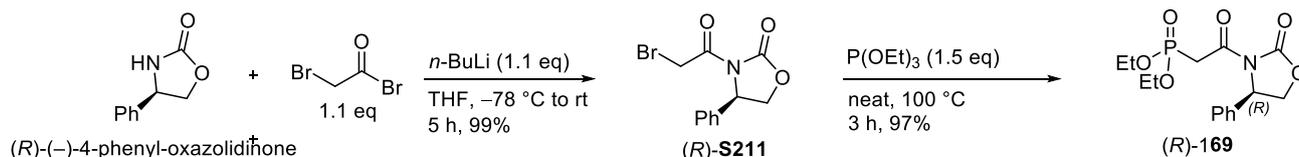
メチルケトン(*S*)-174 (a mixture of two diastereomers)

アルゴン雰囲気下、アミド(*S*)-173 (0.4838 g, ca. 1.176 mmol) の THF 溶液 (12.0 mL) を 0°C に冷却した後、臭化メチルマグネシウム (3 M ジエチルエーテル溶液, 0.600 mL, 1.80 mmol) を加えた。 0°C で 3 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20–40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、メチルケトン(*S*)-174 (0.3746 g, 1.022 mmol, 84%, 2 steps) を無色透明油状物質で得た。

以下 ^1H , ^{13}C NMR の化学シフト値は major diastereomer のシグナルのみを記述する。

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -28.7$ (c 0.99, CHCl_3); IR (film) 2953, 2932, 1715, 1613, 1512, 1456, 1246, 1093, 1037 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.24–7.20 (m, 2H), 6.86–6.84 (m, 2H), 4.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.69–3.62 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.26 (dd, $J = 9.0, 7.0$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J = 15.5, 5.0$ Hz, 1H), 2.25–2.15 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.84–1.76 (m, 1H), 1.51 (ddd, $J = 14.0, 7.0, 6.0$ Hz, 1H), 1.44 (ddd, $J = 14.0, 9.0, 5.5$ Hz, 1H), 1.36 (ddd, $J = 14.0, 8.0, 6.0$ Hz, 1H), 1.23 (ddd, $J = 14.0, 9.0, 4.0$ Hz, 1H), 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 208.6, 159.0, 130.6, 129.0 (2C), 113.6 (2C), 95.2, 76.7, 73.6, 72.6, 55.6, 55.2, 51.6, 42.0, 39.0, 30.2, 30.1, 25.8, 19.5, 17.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Na}^+$ [$(\text{M} + \text{Na})^+$] 389.2309, found 389.2298.

ホスホン酸エステル(*R*)-169



アルゴン雰囲気下、(*R*)-(-)-4-フェニル-2-オキサゾリジノン (1.64g, 10.1 mmol) の THF 溶液 (40.0 mL) を -78°C に冷却し、*n*-ブチルリチウム (2.69 M *n*-ヘキサン溶液, 4.10 mL, 11.0 mmol) を加えて 10 分攪拌した後、臭化プロモアセチル (1.00 mL, 11.5 mmol) を加え、室温で 5 時間加熱した。反応溶液を 0°C に冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を停止した。酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機

溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（40–60% 酢酸エチル/ヘキサン）で精製して(*R*)-**S211** (2.85g, 10.0 mmol, 99%) を黄色結晶物質で得た。

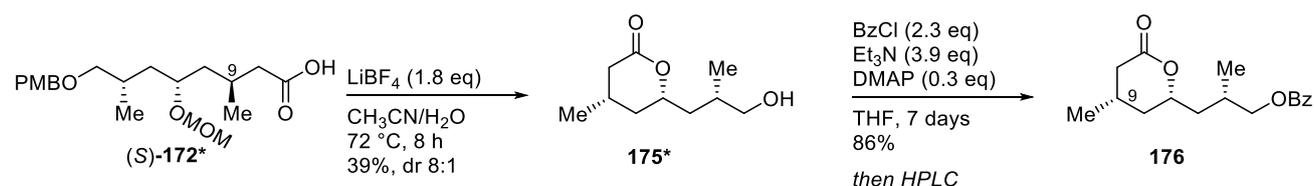
アルゴン雰囲気下、上記の(*R*)-**S211** (2.85g, 10.0 mmol, 99%) に対し、トリエチルホスフィン (2.60 mL, 15.0 mmol) を加えた後、100 °C で3時間加熱攪拌した。反応溶液を空冷した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（60% 酢酸エチル/ヘキサン→5% アセトン/クロロホルム）で精製して粗(*R*)-**169** を得た。粗(*R*)-**169** を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（1–10% アセトン/クロロホルム）で精製してホスホン酸エステル(*R*)-**169** (3.30 g, 9.67 mmol, 97%) を黄色油状物質で得た。¹H NMR は既知のデータと一致した¹⁵⁴。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.28 (m, 5H), 5.43 (dd, *J* = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 4.67 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 4.12–4.04 (m, 4H), 3.82–3.69 (m, 2H), 1.27–1.21 (m, 6H)。

ホスホン酸エステル(*S*)-**169**

(*S*)-(+)-4-フェニル-2-オキサゾリジノン(0.4897 g, 3.001 mmol) を出発原料とし、上記の(*R*)-**169** と同様の操作を行って(*S*)-**169** (0.8084 g, 2.369 mmol, 79%, 2 steps) を得た。¹H NMR は既知のデータと一致した²³⁷。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.28 (m, 5H), 5.43 (dd, *J* = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 4.67 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 4.12–4.04 (m, 4H), 3.82–3.69 (m, 2H), 1.27–1.21 (m, 6H)。



ラクトン **175** (a mixture of two diastereomers)

カルボン酸(*S*)-**172** (31.4 mg, 0.0852 mmol) の含水アセトニトリル (2% H₂O, 2.040 mL) に対して、テトラフルオロホウ酸リチウム (14.7 mg, 0.157 mmol) を加え、72 °C で8時間加熱攪拌した。反応溶液を空冷した後、酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（30–100% 酢酸エチル/ヘキサン）で精製して、ラクトン **175** (6.2 mg, 0.033 mmol, 39%) を無色透明油状物質で得た。

以下 ¹H, ¹³C NMR の化学シフト値は major diastereomer のシグナルのみを記述する。

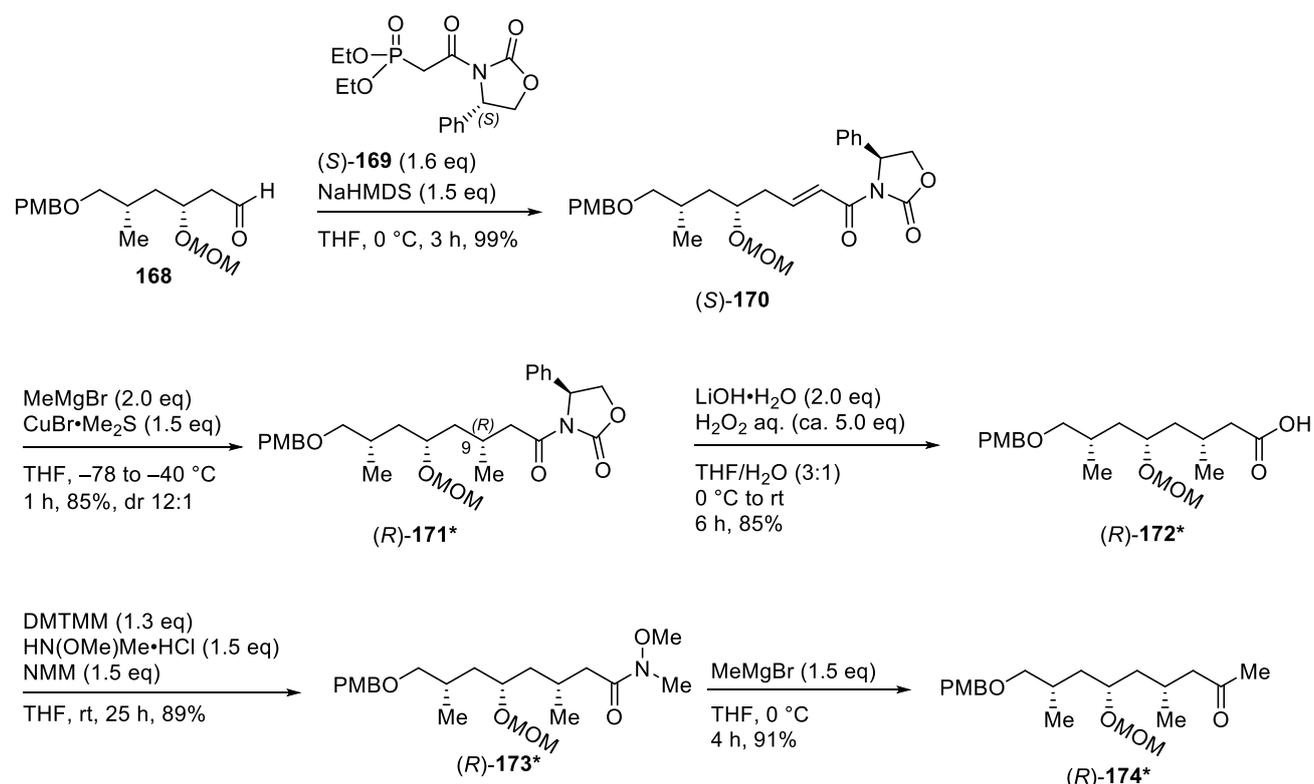
[α]_D²⁰ +16.6 (*c* 0.86, CHCl₃); IR (film) 3442, 2956, 2929, 2873, 1731, 1456, 1245 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.45–4.38 (m, 1H), 3.54–3.47 (m, 2H), 2.68–2.61 (m, 1H), 2.08–1.80 (m, 5H), 1.69–1.61 (m, 1H), 1.68–1.53 (m, 1H), 1.21–1.13 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 78.9, 67.9, 39.7, 37.9, 37.3, 31.7, 26.6, 21.6, 17.2; HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₈O₃Na⁺ [(M + Na)⁺] 209.1148, found 209.1148.

ベンゾアート **176**

アルゴン雰囲気下、ラクトン **175** (10.6 mg, 0.0569 mmol) の(CH₂Cl)₂溶液 (0.600 mL) を0 °C に冷却した後、塩化ベンゾイル (0.015 mL, 0.13 mmol)、トリエチルアミン (0.030 mL,

0.22 mmol)、DMAP (2.0 mg, 0.016 mmol) を順次加え、室温で7日間攪拌した。反応溶液を0 °Cに冷却し、水を加えた後、1時間攪拌して反応を停止した。酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10–20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、ベンゾアート **176** (14.3 mg, 0.0492 mmol, 86%) を無色透明油状物質で得た。このベンゾアート **176** はジアステレオマー混合物であったため、逆相 HPLC [column; CAPCELL PAK C18 MG-IIS-5 (10 mm I.D. × 250 mm); solvent: 50% CH₃CN/H₂O; flow rate: 4.00 mL/min; UV detection 254, 210 nm] で精製し、無色透明油状物質、単一の立体異性体としてベンゾアート **175** (7.7 mg) を得た。

$[\alpha]_D^{20} +35.2$ (*c* 0.66, CHCl₃); IR (film) 2957, 2875, 1717, 1452, 1240 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02–7.99 (m, 2H), 7.56–7.52 (m, 1H), 7.44–7.41 (m, 1H), 4.44–4.38 (m, 1H), 4.24 (dd, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 2.70–2.62 (m, 1H), 2.30–2.22 (m, 1H), 2.08–1.98 (m, 2H), 1.93–1.87 (m, 1H), 1.70–1.66 (m, 1H), 1.17 (ddd, *J* = 14.0, 11.5, 11.5 Hz, 1H), 1.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 166.5, 132.9, 130.1, 129.4 (2C), 128.3 (2C), 78.4, 68.6, 39.9, 37.9, 37.3, 29.0, 26.6, 21.3, 17.7; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₂O₄Na⁺ [(M + Na)⁺] 313.1401, found 313.1410.



α,β-不飽和イミド(S)-170

アルデヒド **168** (0.1999 g, 0.6440 mmol) に対して上記の(R)-170と同様の操作を行って、(S)-**170** (0.3164 g, 0.6359 mmol, 99%) を黄色油状物質で得た。

$[\alpha]_D^{21} +66.5$ (*c* 0.71, CHCl₃); IR (film) 2931, 2854, 1778, 1686, 1635, 1612, 1512, 1456, 1246, 1096,

1035 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.26 (m, 6H), 7.23–7.19 (m, 2H), 7.08 (ddd, $J = 15.5, 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.86–6.84 (m, 2H), 5.43 (dd, $J = 9.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.42 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 9.0, 3.5$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76–3.71 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.28 (dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.54–2.47 (m, 1H), 2.46–2.38 (m, 1H), 1.89–1.81 (m, 1H), 1.49 (ddd, $J = 12.5, 7.0, 7.0$ Hz, 1H), 1.37 (ddd, $J = 12.5, 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 0.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 164.1, 159.0, 153.6, 147.8, 139.0, 130.6, 129.1 (2C), 129.0 (2C), 128.6, 125.9 (2C), 122.2, 113.6 (2C), 95.5, 74.9, 74.7, 72.5, 69.9, 57.6, 55.6, 55.2, 38.8, 38.0, 30.1, 17.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_7\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 520.2305, found 520.2325.

化合物(*R*)-**171** (a mixture of two diastereomers)

(*S*)-**170** (2.74 g, 5.45 mmol) に対して上記の(*S*)-**171** と同様の操作を行って、(*R*)-**171** (2.48 g, 4.83 mmol, 85%, dr = 12:1) を無色透明油状物質で得た。

以下 ^1H , ^{13}C NMR の化学シフト値は major diastereomer のシグナルのみを記述する。

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} +41.4$ (c 0.99, CHCl_3); IR (film) 2955, 2930, 1780, 1703, 1612, 1512, 1456, 1246, 1092, 1037 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.25 (m, 5H), 7.24–7.20 (m, 2H), 6.86–6.84 (m, 2H), 5.40 (dd, $J = 9.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.39 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 9.0, 3.5$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.65–3.60 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.28 (dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 15.5, 5.5$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 15.5, 8.0$ Hz, 1H), 2.15–2.08 (m, 1H), 1.89–1.81 (m, 1H), 1.52 (ddd, $J = 12.5, 7.0, 7.0$ Hz, 1H), 1.43–1.39 (m, 2H), 1.27 (ddd, $J = 12.5, 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 159.0, 153.6, 139.1, 130.6, 129.1 (2C), 129.0 (2C), 128.6, 125.8 (2C), 113.6 (2C), 95.4, 75.1, 74.0, 72.5, 69.8, 57.6, 55.6, 55.2, 42.0, 41.5, 38.8, 30.0, 26.3, 20.1, 18.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{NO}_7\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 536.2618, found 536.2620.

カルボン酸(*R*)-**172** (a mixture of two diastereomers)

(*R*)-**171** (88.7 mg, 0.173 mmol) に対して上記の(*S*)-**172** と同様の操作を行って、(*R*)-**172** (54.3 mg, 0.147 mmol, 85%) を無色透明油状物質で得た。

以下 ^1H , ^{13}C NMR の化学シフト値は major diastereomer のシグナルのみを記述する。

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} -15.7$ (c 0.55, CHCl_3); IR (film) 3105, 2955, 2931, 1731, 1706, 1612, 1512, 1461, 1247, 1091, 1035 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.24–7.20 (m, 2H), 6.86–6.84 (m, 2H), 4.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.70–3.62 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.28 (dd, $J = 9.0, 5.5$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 9.0, 6.5$ Hz, 1H), 2.47–2.41 (m, 1H), 2.16–2.08 (m, 2H), 1.89–1.80 (m, 1H), 1.54 (ddd, $J = 12.5, 7.0, 7.0$ Hz, 1H), 1.48–1.41 (m, 2H), 1.35 (ddd, $J = 12.5, 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) (one proton of CO_2H missing); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 178.4, 159.0, 130.6, 129.1 (2C), 113.6 (2C), 95.1, 75.2, 73.7, 72.6, 55.6, 55.2, 41.5, 40.8, 38.8, 30.0, 26.6, 20.3, 17.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 391.2091, found 391.2089.

アミド(*R*)-173

(*R*)-172 (1.34 g, 3.64 mmol) に対して上記の(*S*)-173 と同様の操作を行って、(*R*)-173 (1.33 g, 3.23 mol, 89%) を無色透明油状物質で得た。

以下 ^1H , ^{13}C NMR の化学シフト値は major diastereomer のシグナルのみを記述する。

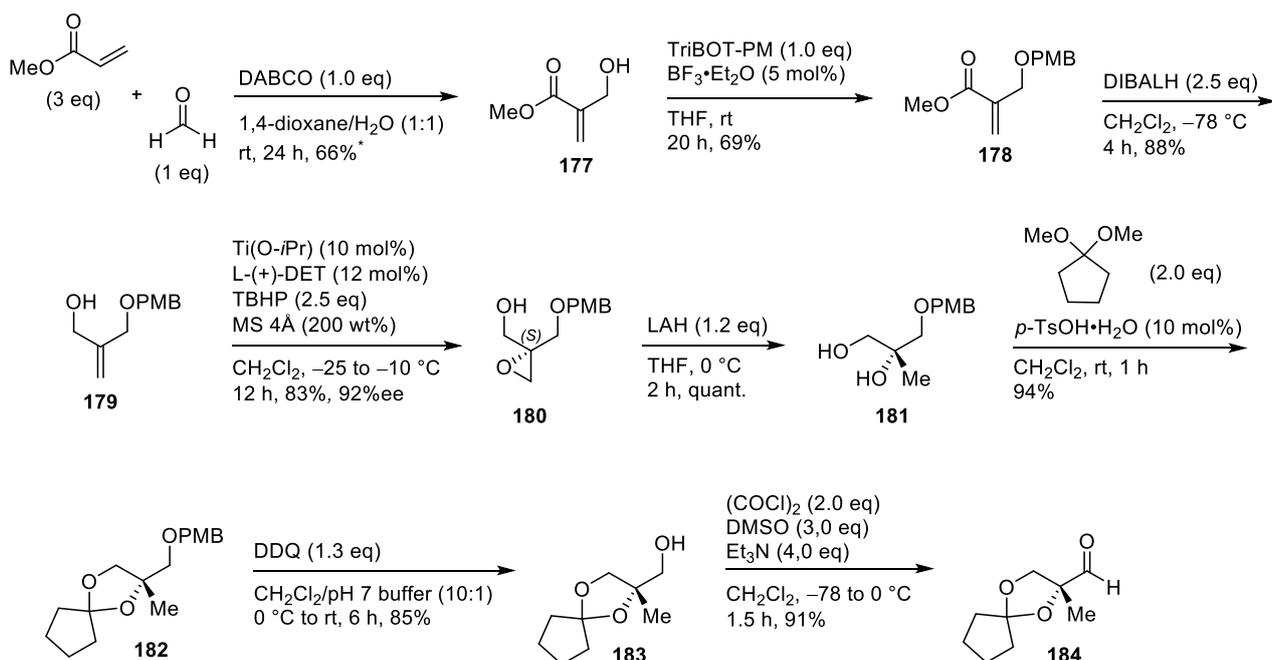
$[\alpha]_{\text{D}}^{21} -15.7$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) 2954, 2934, 1662, 1513, 1365, 1094, 1038 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.24–7.20 (m, 2H), 6.86–6.84 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.41 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70–3.65 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.33 (dd, $J = 9.5, 6.0$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 9.5, 6.5$ Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.43–2.39 (m, 1H), 2.28–2.22 (m, 1H), 2.20–2.12 (m, 1H), 1.93–1.86 (m, 1H), 1.57 (ddd, $J = 14.0, 7.0, 6.0$ Hz, 1H), 1.47–1.43 (m, 2H), 1.35 (ddd, $J = 14.0, 6.5, 6.5$ Hz, 1H), 0.97–0.91 (m, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.0, 158.9, 130.7, 129.0 (2C), 113.6 (2C), 95.3, 75.3, 74.0, 72.6, 61.1, 55.6 (2C), 55.2, 42.1, 38.8 (2C), 30.0, 26.5, 20.3, 18.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}_6\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 434.2523, found 434.2517.

メチルケトン(*R*)-174

(*R*)-173 (0.4172 g, 1.014 mmol) に対して上記の(*S*)-174 と同様の操作を行って、(*R*)-174 (0.3390 g, 0.9250 mmol) を無色透明油状物質で得た。

以下 ^1H , ^{13}C NMR の化学シフト値は major diastereomer のシグナルのみを記述する。

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} -4.6$ (c 0.71, CHCl_3); IR (film) 2954, 2931, 2856, 1715, 1613, 1513, 1462, 1362, 1247, 1093, 1037 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.24–7.20 (m, 2H), 6.86–6.84 (m, 2H), 4.59 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.65–3.60 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.29 (dd, $J = 9.0, 5.5$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 9.0, 5.5$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J = 15.0, 3.5$ Hz, 1H), 2.20–2.13 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.88–1.82 (m, 1H), 1.55 (ddd, $J = 14.0, 7.0, 6.5$ Hz, 1H), 1.41 (ddd, $J = 14.0, 7.0, 5.5$ Hz, 1H), 1.37–1.29 (m, 2H), 0.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 208.7, 159.0, 130.6, 129.0 (2C), 113.6 (2C), 95.2, 75.2, 73.8, 72.6, 55.6, 55.2, 50.6, 41.9, 38.8, 30.4, 30.1, 25.8, 20.3, 17.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 389.2309, found 389.2303.



α,β -不飽和エステル **177**

パラホルムアルデヒド (1.75 g, 58.3 mmol) を 1,4-ジオキサン/ H_2O 混合溶媒 (1:1, v/v, 8.0 mL) に溶解させた後、アクリル酸メチル (10.5 mL, 116 mmol) と 1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (6.55 g, 58.4 mmol) を順次加え、室温で 24 時間攪拌した。反応溶液をジエチルエーテルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。水層をジエチルエーテルで五度再抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10–60% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、 α,β -不飽和エステル **177** 5.74 g ($^1\text{H NMR}$ より **177** は酢酸エチルとの混合物, 計算値 4.49 g, 38.7 mmol, 66%) を無色透明油状物質と無色透明結晶の混合物で得た。 $^1\text{H NMR}$ は既知のデータと一致した²³⁸。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34–7.25 (m, 5H), 6.79 (dt, $J = 16.0, 7.0$ Hz, 1H), 6.09 (dt, $J = 16.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.47 (dd, $J = 9.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 9.5, 7.0$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.41–2.36 (m, 2H), 2.21 (s, 2H).

PMB-エーテル **178**

α,β -不飽和エステル **177** (2.96 g, 25.5 mmol) の THF 溶液 (125.0 mL) を 0 °C に冷却した後、TriBOT-PM (13.0 g, 26.6 mmol) と三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (0.160 mL, 1.27 mmol) を順次加え、室温で 20 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とトリエチルアミンを加え、反応を停止した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、粗 PMB エーテル **178** を得た。粗 PMB エーテル **178** を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% TBME/トルエン) で精製して、PMB エーテル **178** (4.14 g, 17.5 mmol, 69%) を無色透明油状物質で得た。

IR (film) 2999, 2951, 2908, 2858, 2836, 1717, 1612, 1512, 1246, 1089 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz,

CDCl₃) δ 7.27–7.24 (m, 2H), 6.88–6.85 (m, 2H), 6.30–6.29 (m, 1H), 5.90–5.89 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 166.3, 159.2, 137.0, 130.0, 129.2 (2C), 125.9, 113.7 (2C), 72.3, 67.9, 55.2, 51.8; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₆O₄Na⁺ [(M + Na)⁺] 259.0940, found 259.0938.

アルコール **179**

PMB エーテル **178** (2.02 g, 8.55 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (50.0 mL) を -78 °C に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.02 M *n*-ヘキサン溶液, 21.0 mL, 21.4 mmol) を加え、-78 °C で 4 時間攪拌した。反応溶液にメタノールを加えて反応を停止し、飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液、酢酸エチル、水で希釈したのち室温で終夜攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20–60% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製してアルコール **179** (1.57 g, 7.54 mmol, 88%) を無色透明油状物質で得た。¹H, ¹³C NMR は既知のデータと一致した²³⁸。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25–7.22 (m, 2H), 6.88–6.85 (m, 2H), 5.17 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.16 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.78 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.2, 144.9, 129.9, 129.4 (2C), 113.7 (2C), 113.5, 71.9, 71.5, 64.6, 55.2.

エポキシド(*S*)-**180**

アルゴン雰囲気下、活性化したモレキュラーシーブス 4Å (3.22 g) と L-(+)-酒石酸ジエチル (0.1929 g, 0.9355 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (30.0 mL) を -25 °C に冷却した後、チタンテトライソプロポキシド (0.225 mL, 0.768 mmol)、*tert*-ブチルヒドロペルオキシド (6.43 M イソオクタン溶液, 3.00 mL, 19.3 mmol) を順次加え、-25 °C で 40 分攪拌した。続いて反応混合物にアルコール **179** (1.61 g, 7.73 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (15.0 + 5.0 mL) をゆっくり滴下し、-25 °C で 30 分攪拌した後、-10 °C に昇温し、12 時間終夜攪拌した。30% NaOH-飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、0 °C で 1 時間攪拌することで反応を停止し、酢酸エチルで希釈しながらセライト濾過した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30–60% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製してエポキシド(*S*)-**180** (1.44 g, 6.42 mmol, 83%) を無色透明油状物質で得た。

(*S*)-**180** のエナンチオ過剰率は、本化合物の旋光度および、下記ジオール **181** のキラル HPLC 分析より 92% ee であると求めた。

[α]_D²⁸ -12.3 (*c* 0.51, CHCl₃); IR (film) 3445, 2927, 2865, 1612, 1512, 1246, 1083 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25–7.20 (m, 2H), 6.88–6.85 (m, 2H), 4.49 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.16 (dd, *J* = 10.0, 8.0 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.72 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.04–2.01 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.3, 129.5, 129.4 (2C), 113.8 (2C), 73.1, 70.5, 62.1, 58.4, 55.2, 48.8; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₆O₄Na⁺ [(M + Na)⁺] 247.0940, found 247.0970.

ジオール **181**

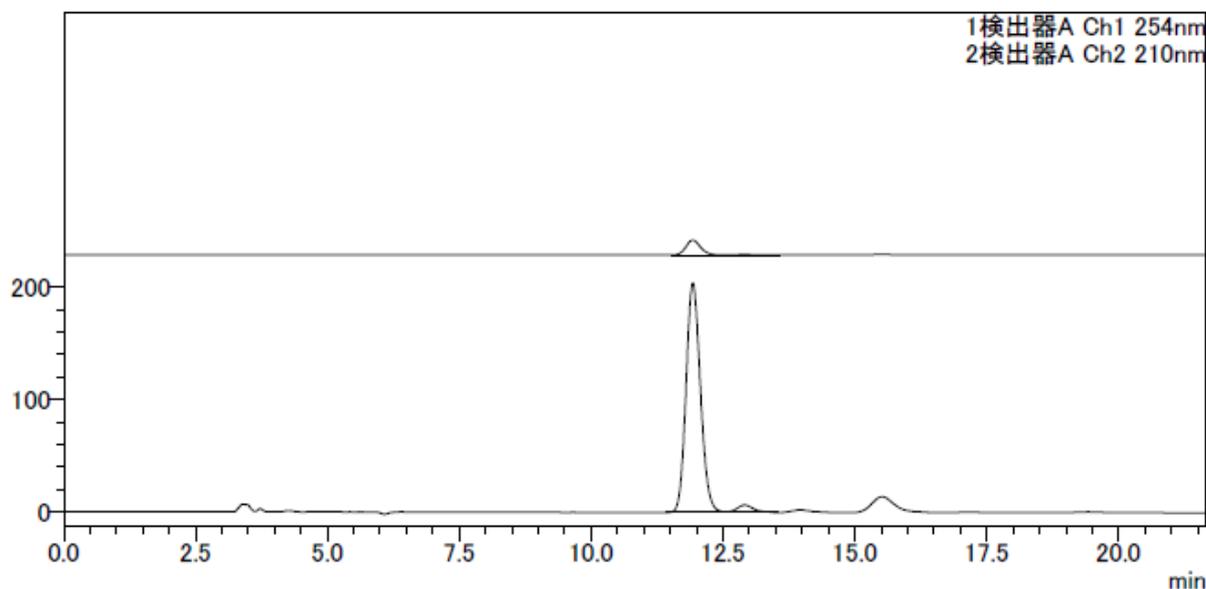
アルゴン雰囲気下、エポキシド(*S*)-**180** (0.50 g, 2.2 mmol) の THF 溶液 (11.0 mL) を 0 °C に冷却し、水素化リチウムアルミニウム (0.1095 g, 純度 92%, 2.654 mmol) を加え、0 °C で 2 時間攪拌した。水と 3 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、無水硫酸マグネシウムを加え、反応を停止した。酢酸エチルで希釈しながらセライト濾過した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (60–80% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製してジオール **181** (0.4975 g, 2.199 mmol, quant.) を無色透明油状物質で得た。

$[\alpha]_D^{23} -8.6$ (c 0.51, CHCl_3); IR (film) 3411, 2934, 2863, 1612, 1513, 1247, 1093, 1035 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.25–7.20 (m, 2H), 6.88–6.85 (m, 2H), 4.47 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (dd, $J = 11.5, 4.0$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 11.5, 6.0$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.41–2.39 (m, 1H), 1.11 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 129.6, 129.3 (2C), 113.8 (2C), 75.9, 73.3, 71.7, 68.6, 55.2, 21.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 249.1097, found 249.1092.

《キラル HPLC》: キラル HPLC [column; CHIRALPAK IG (4.6 mm I.D. \times 250 mm); solvent: 15% *i*-PrOH/hexane; flow rate: 1.00 mL/min; UV detection 254, 210 nm] で分析し、エナンチオ過剰率は 92% ee と求めた。

〈クロマトグラム〉

mV



〈ピークレポート〉

検出器A Ch1 254nm

ピーク#	保持時間	面積	面積%
1	11.929	249269	96.127
2	12.910	10043	3.873
合計		259312	100.000

検出器A Ch2 210nm

ピーク#	保持時間	面積	面積%
1	11.930	3875179	96.395
2	12.913	144944	3.605
合計		4020123	100.000

アセタール **182**

アルゴン雰囲気下、ジオール **181** (0.1129 g, 0.4990 mmol) に対し、1,1-ジメトキシシクロペンタン (0.1302 g, 1.000 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (2.50 + 0.50 mL) を加えた後、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (9.5 mg, 0.050 mmol) を加え、室温で 75 分攪拌した。トリエチルアミンを加えて反応を停止した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10–20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製してアセタール **182** (0.1336 g, 0.4570 mmol, 92%) を無色透明油状物質で得た。

[α]_D²¹ +8.3 (*c* 0.52, CHCl₃); IR (film) 2969, 2867, 1613, 1513, 1247, 1103, 1038 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25–7.20 (m, 2H), 6.88–6.85 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 1.78–1.74 (m, 4H), 1.69–1.61 (m, 4H), 1.29 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 130.3, 129.1 (2C), 119.1, 113.6 (2C), 79.6, 74.3, 73.1, 72.0, 55.2, 37.2, 37.1, 23.5, 23.2, 22.3; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₄O₄Na⁺ [(M + Na)⁺] 315.1566, found 315.1588.

アルコール **183**

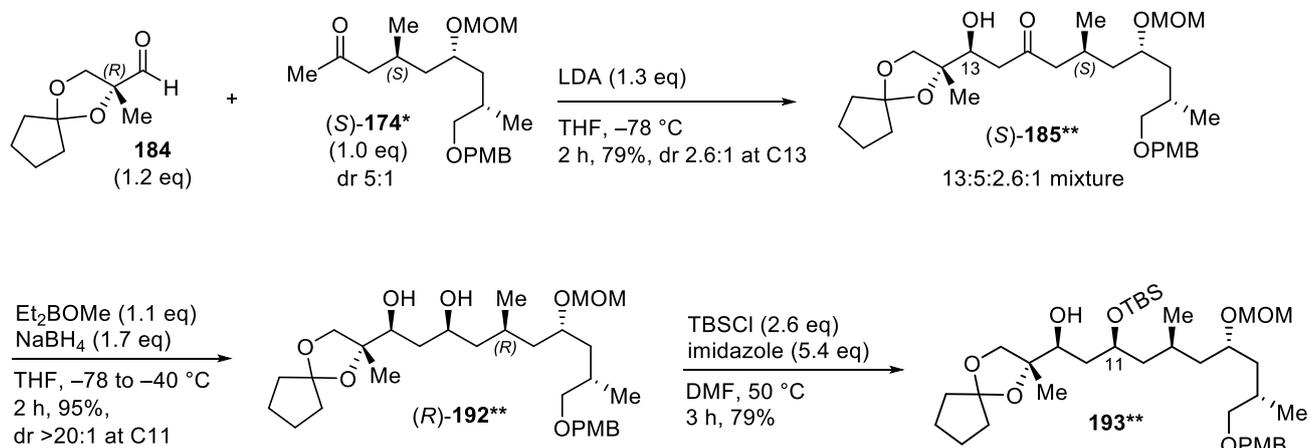
アセタール **182** (0.5865 g, 2.006 mmol) の CH₂Cl₂/pH 7 buffer 混合溶液 (9:1, v/v, 20.0 mL) を 0 °C に冷却し、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン (0.5460 g, 2.405 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20.0 mL) を加え、反応を停止した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水 (×2) と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10–40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製してアルコール **183** (0.3398 g, 1.973 mmol, 98%) を淡黄色油状物質で得た。

[α]_D²⁶ -4.7 (*c* 1.02, CHCl₃); IR (film) 3460, 2969, 2872, 1335, 1105, 1045 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 11.5, 5.5 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 1.78–1.84 (m, 1H), 1.83–1.75 (m, 4H), 1.70–1.62 (m, 4H), 1.26 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 119.4, 80.7, 71.1, 67.0, 37.2, 37.1, 23.6, 23.2, 21.8; HRMS (DART) calcd for C₉H₁₇O₃⁺ [(M + H)⁺] 173.1172, found 173.1201.

アルデヒド **184**

アルゴン雰囲気下、塩化オキサリル (0.115 mL, 1.34 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (5.00 mL) を -78 °C に冷却した後、ジメチルスルホキシド (0.145 mL, 2.01 mmol) を加えて 20 分攪拌後、アルコール **183** (0.1154 g, 0.6700 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (2.00 + 0.50 mL) をゆっくり滴下し、30 分攪拌した。次にトリエチルアミン (0.375 mL, 2.69 mmol) を加えた後、0 °C に昇温して 90 分攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10.0 mL) を加え、反応を停止した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15% ジエチルエーテル/ヘキサン) で精製してアルデヒド **184** (0.1036 g, 0.6087 mmol, 91%) を黄色油状物質で得た。

$[\alpha]_D^{22} +17.3$ (*c* 0.67, CHCl_3); IR (film) 3449, 2966, 2873, 2807, 1736, 1337, 1105, 1046 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.62 (s, 1H), 4.18 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 1.83–1.75 (m, 4H), 1.70–1.60 (m, 4H), 1.31 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 202.3, 120.9, 84.0, 71.0, 36.9, 36.8, 23.6, 23.2, 18.9; HRMS (DART) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3^+$ $[(\text{M} + \text{H})^+]$ 171.1015, found 171.1040.



アルドール(*S*)-**185** (a mixture of four diastereomers)

アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン (0.045 mL, 0.32 mmol) の THF 溶液 (1.00 mL) を 0 °C に冷却した後、*n*-ブチルリチウム (2.70 M *n*-ヘキサン溶液, 0.095 mL, 0.26 mmol) を加えて攪拌した。20 分経過後、反応溶液を -78 °C まで冷却し、メチルケトン(*S*)-**174** (75.1 mg, 0.205 mmol) の THF 溶液 (1.30 + 0.50 mL) を加えて 20 分攪拌した。次にアルデヒド **184** (41.8 mg, 0.246 mmol) の THF 溶液 (1.00 + 0.50 mL) を加え、-78 °C で 4 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20–50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、アルドール(*S*)-**185** (92.6 mg, 0.173 mmol, 84%) を無色透明油状物質で得た。以下 ^1H , ^{13}C NMR の化学シフト値は major diastereomer のシグナルのみを記述する。

$[\alpha]_D^{20} -22.1$ (*c* 0.67, CHCl_3); IR (film) 3481, 2954, 2934, 2873, 1709, 1612, 1512, 1247, 1098, 1037 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.24–7.20 (m, 2H), 6.86–6.84 (m, 2H), 4.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.98–3.92 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.68–3.62 (m, 1H), 3.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.30–3.19 (m, 2H), 3.17 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.76–2.69 (m, 1H), 2.58–2.38 (m, 2H), 2.33–2.18 (m, 2H), 1.85–1.59 (m, 9H), 1.53–1.30 (m, 3H), 1.28–1.20 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 0.93–0.85 (m, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 211.9, 159.0, 130.6, 129.0 (2C), 119.3, 113.6 (2C), 95.2, 81.1, 76.5, 73.5, 72.8, 72.6, 71.0, 55.6, 55.2, 51.5, 44.0, 41.9, 39.0, 37.18, 37.10, 30.2, 25.7, 23.6, 23.2, 19.6, 19.1, 17.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_8\text{Na}^+$ $[(\text{M} + \text{Na})^+]$ 559.3260, found 559.3241.

ジオール(*R*)-**192** (a mixture of four diastereomers)

アルゴン雰囲気下、トリエチルボラン (1.0 M *n*-ヘキサン溶液, 0.120 mL, 0.120 mmol) の THF/メタ

ノール混合溶液 (1:1, v/v, 0.700 mL) を室温で 1 時間攪拌した後、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで冷却した。反応溶液にアルドール(*S*)-**185** (57.5 mg, 0.107 mmol) の THF 溶液 (0.80 + 0.30 mL) を加え、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 1 時間攪拌した。反応溶液に水素化ホウ素ナトリウム (4.9 mg, 0.13 mmol) を加えた後、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで昇温して 30 分攪拌し、さらに水素化ホウ素ナトリウム (2.1 mg, 0.055 mmol) を追加して 15 分攪拌した。反応溶液に 3 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.30 mL) と 34.5% 過酸化水素水 (0.25 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30–60% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、ジオール **192** (54.9 mg, 0.102 mmol, 95%) を無色透明油状物質で得た。

以下 ^1H , ^{13}C NMR の化学シフト値は major diastereomer のシグナルのみを記述する。

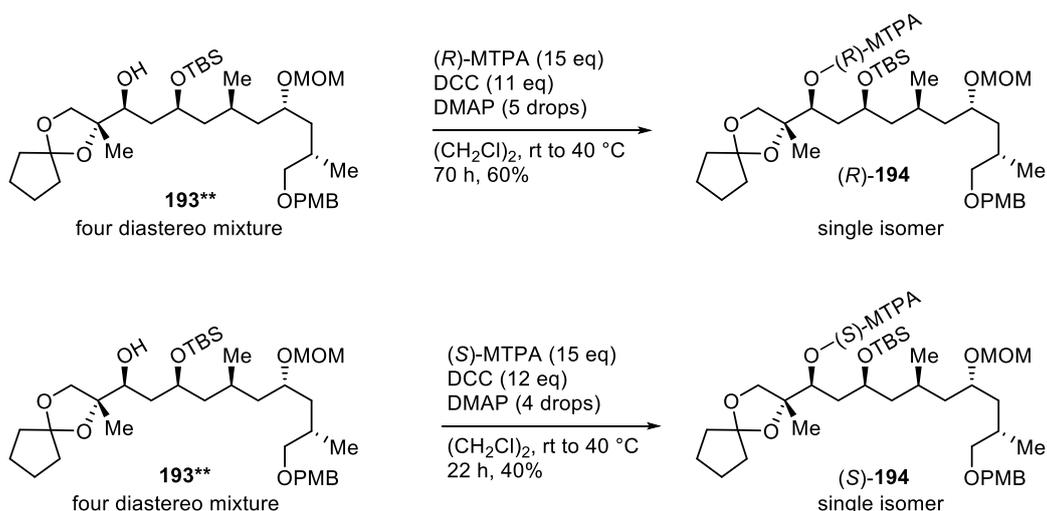
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -18.2$ (c 0.42, CHCl_3); IR (film) 3445, 2953, 2932, 2872, 1613, 1512, 1247, 1097, 1037 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.24–7.20 (m, 2H), 6.86–6.84 (m, 2H), 4.66–4.57 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.00–3.88 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76–3.72 (m, 1H), 3.72–3.65 (m, 1H), 3.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.30–3.20 (m, 2H), 1.86–1.72 (m, 6H), 1.72–1.60 (m, 4H), 1.62–1.30 (m, 5H), 1.30–1.25 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.19–1.11 (m, 1H), 0.95–0.89 (m, 6H) (two protons of OH missing); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 130.5, 129.1 (2C), 119.1, 113.6 (2C), 95.2, 82.1, 76.1, 75.5, 74.8, 72.6, 71.8, 70.3, 55.7, 55.2, 45.9, 40.8, 41.9, 39.0, 37.2, 37.1, 30.2, 25.4, 23.6, 23.2, 20.9, 19.8, 17.3; HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{54}\text{NO}_8^+$ [(M + NH_4) $^+$] 556.3843, found 556.3850.

シリルエーテル **193** (a mixture of four diastereomers)

アルゴン雰囲気下、ジオール **192** (404 mg, 0.0753 mol) の DMF 溶液 (0.500 mL) を $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで冷却した後、イミダゾール (27.5 mg, 0.404 mmol) と *tert*-ブチルジメチルシリルクロリド (30.1 mg, 0.200 mmol) を順次加えた。 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 3 時間攪拌した後、反応溶液を空冷し、酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5–20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、シリルエーテル **193** (39.0 mg, 0.0597 mmol, 79%) を無色透明油状物質で得た。

以下 ^1H , ^{13}C NMR の化学シフト値は major diastereomer のシグナルのみを記述する。

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -0.74$ (c 0.38, CHCl_3); IR (film) 3503, 2954, 2931, 2882, 2857, 1611, 1513, 1248, 1096, 1039 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.24–7.20 (m, 2H), 6.86–6.84 (m, 2H), 4.64 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.18–3.94 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71–3.64 (m, 1H), 3.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.28 (dd, $J = 9.0, 6.5$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 9.0, 6.5$ Hz, 1H), 1.93–1.89 (m, 1H), 1.83–1.60 (m, 11H), 1.55–1.44 (m, 3H), 1.42–1.32 (m, 3H), 1.25–1.17 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89–0.64 (m, 12H), 0.11–0.06 (m, 6H) (one proton of OH missing); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 130.6, 129.0 (2C), 118.9, 113.6 (2C), 95.2, 81.9, 75.5, 74.6, 73.5, 72.6 (2C), 72.4, 55.6, 55.2, 46.4, 43.3, 39.1, 37.3, 37.2, 36.8, 30.2, 25.9, 25.8 (3C), 23.6, 23.2, 18.9 (2C), 17.8, 17.5, $-3.85, -4.57$; HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{68}\text{NO}_8\text{Si}^+$ [(M + NH_4) $^+$] 670.4708, found 670.4711.

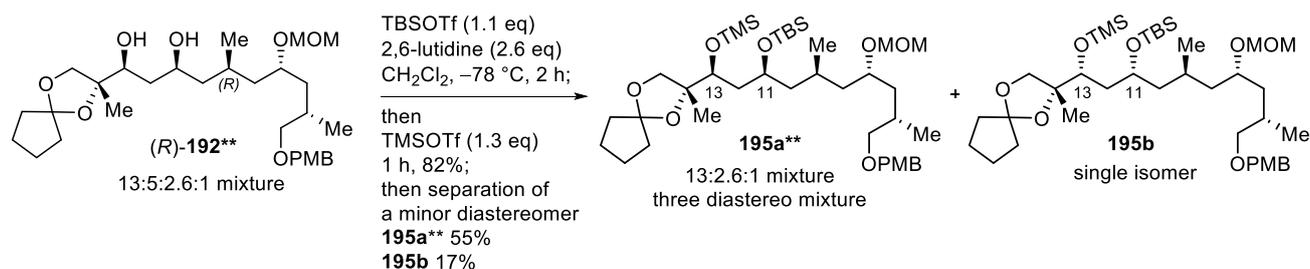


MTPA エステル(*R*)-**194**

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.54–7.50 (m, 2H), 7.40–7.36 (m, 3H), 7.24–7.20 (m, 2H), 6.86–6.84 (m, 2H), 5.07 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.80–3.74 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72–3.66 (m, 1H), 3.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.27 (dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 9.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.00 (ddd, $J = 15.0, 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 1.92–1.84 (m, 1H), 1.82–1.70 (m, 6H), 1.64–1.59 (m, 4H), 1.54–1.38 (m, 3H), 1.36–1.18 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.12–1.06 (m, 1H), 0.92–0.89 (m, 6H), 0.84 (s, 9H), 0.009 (s, 3H), 0.001 (s, 3H); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{71}\text{F}_3\text{O}_{10}\text{Si}^+$ [(M + Na) $^+$] 891.4660, found 891.4652.

MTPA エステル(*S*)-**194**

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.52–7.49 (m, 2H), 7.42–7.37 (m, 3H), 7.24–7.20 (m, 2H), 6.86–6.84 (m, 2H), 5.08 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.73–3.67 (m, 2H), 3.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.27 (dd, $J = 9.0, 5.5$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 9.0, 7.0$ Hz, 1H), 1.94 (ddd, $J = 15.0, 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 1.92–1.84 (m, 1H), 1.82–1.69 (m, 6H), 1.69–1.60 (m, 4H), 1.50–1.37 (m, 3H), 1.34–1.20 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.11–1.05 (m, 1H), 0.91–0.87 (m, 6H), 0.83 (s, 9H), -0.03 (s, 3H), -0.08 (s, 3H); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{71}\text{F}_3\text{O}_{10}\text{Si}^+$ [(M + Na) $^+$] 891.4660, found 891.4640.

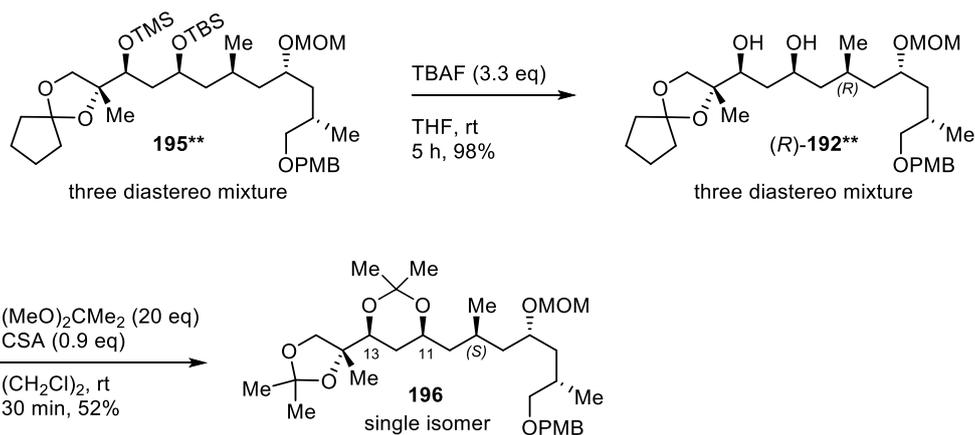


ジシリルエーテル **195a** (a mixture of three diastereomers)

アルゴン雰囲気下、ジオール(R)-**192** (0.1270 g, 0.2357 mol) の CH_2Cl_2 溶液 (2.40 mL) を -78°C まで冷却した後、2,6-ルチジン (0.070 mL, 0.60 mmol) とトルフルオロメタンスルホン酸 *tert*-ブチルジメチルシリル (0.060 mL, 0.26 mmol) を加え、 -78°C で 90 分攪拌した。その後、反応溶液にトルフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (0.055 mL, 0.30 mmol) を加え、さらに 1 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5–15% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、ジシリルエーテル **195** (0.1393 g, 0.1921 mmol, 82%) を無色透明油状物質で得た。さらにジシリルエーテル **195** をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% ジエチルエーテル/クロロホルム) で三度精製して、1 種のジアステレオマー (**195b**) を分離し、ジシリルエーテル **195a** (94.1 mg, 55%) を 3 種のジアステレオマー混合物として得た。

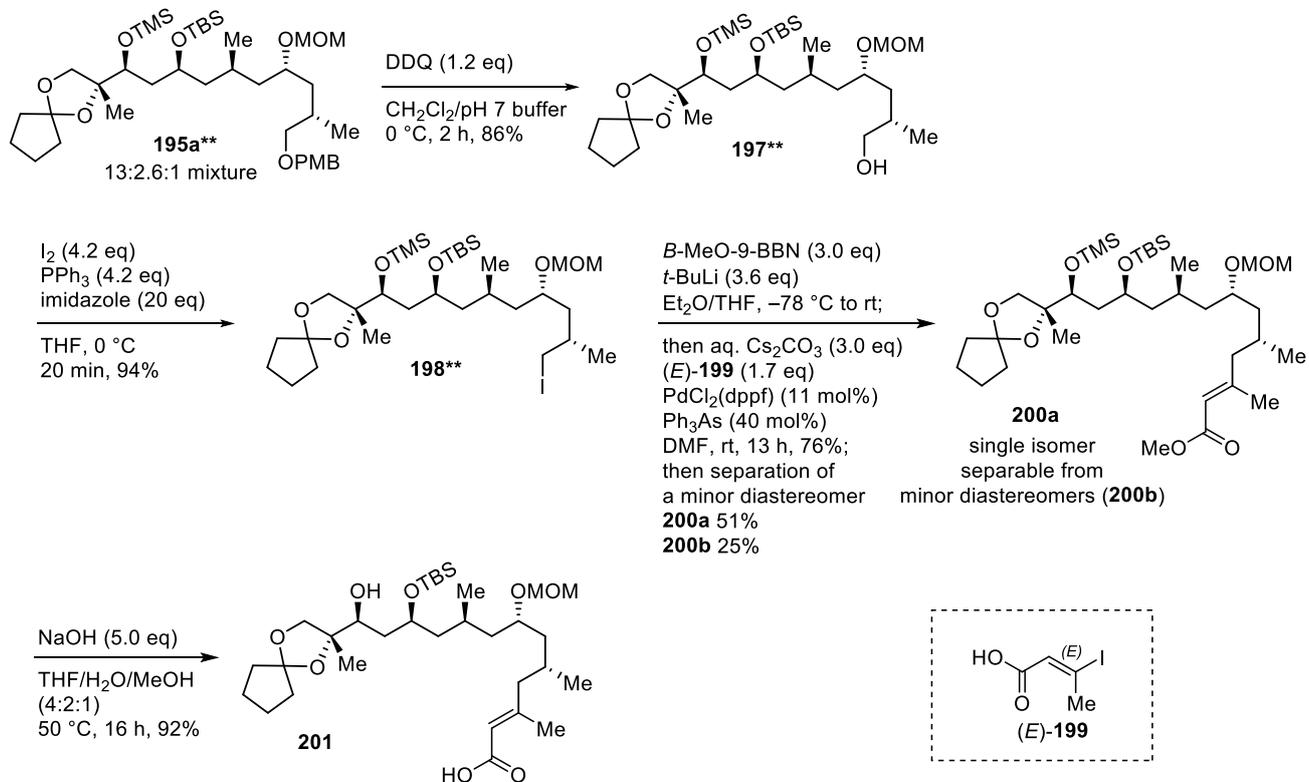
以下 ^1H , ^{13}C NMR の化学シフト値は major diastereomer のシグナルのみを記述する。

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} -18.4$ (c 0.51, CHCl_3); IR (film) 2954, 2931, 2856, 1613, 1513, 1249, 1098, 1040 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.24–7.20 (m, 2H), 6.86–6.84 (m, 2H), 4.64 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.93–3.89 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.73–3.66 (m, 1H), 3.62–3.55 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.28 (dd, $J = 9.0, 7.0$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 9.0, 6.5$ Hz, 1H), 1.90–1.82 (m, 2H), 1.81–1.70 (m, 6H), 1.67–1.57 (m, 4H), 1.58–1.43 (m, 2H), 1.41–1.25 (m, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.14–1.07 (m, 1H), 0.93–0.88 (m, 6H), 0.88–0.64 (m, 9H), 0.11 (s, 9H), 0.07–0.04 (m, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 158.9, 130.7, 129.0 (2C), 119.3, 113.6 (2C), 94.9, 82.8, 75.6, 74.0, 73.2, 72.9, 72.5, 68.0, 55.5, 55.2, 46.1, 42.8, 41.4, 39.1, 37.4, 37.1, 30.2, 25.9 (3C), 25.5, 23.4, 23.2, 19.8, 18.9, 17.9, 17.4, 0.80 (3C), $-3.86, -4.36$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{72}\text{O}_8\text{Si}_2\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 747.4657, found 747.4666.



アセトニド **196**

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.24–7.20 (m, 2H), 6.86–6.84 (m, 2H), 4.62 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.90–3.86 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.70–3.64 (m, 1H), 3.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.29 (dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz, 1H), 1.83–1.74 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.36 (s, 6H), 1.33 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.57–1.13 (m, 8H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 130.7, 129.0 (2C), 113.6 (2C), 109.4, 98.4, 95.2, 81.7, 75.5, 73.7, 73.1, 72.7, 72.6, 67.0, 55.5, 55.2, 44.4, 42.2, 39.2, 31.0, 30.2, 30.1, 27.2, 26.7, 25.4, 19.9, 19.8, 19.4, 17.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_8\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 575.3554, found 575.3531.



アルコール **197** (a mixture of three diastereomers)

ジシリルエーテル **195a** (0.1073 g, 0.1480 mmol) の $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{pH 7 buffer}$ 混合溶液 (10:1, v/v,

1.65 mL) を 0 °C に冷却し、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン (43.1 mg, 0.190 mmol) を加え、0 °C で 3 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3.0 mL) を加え、反応を停止した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/トルエン → 30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製してアルコール **197** (77.3 mg, 0.128 mmol, 86%) を無色透明油状物質で得た。

以下 ¹H, ¹³C NMR の化学シフト値は major diastereomer のシグナルのみを記述する。

[α]²¹_D -16.5 (*c* 0.52, CHCl₃); IR (film) 3410, 2955, 2932, 2857, 1251, 1100 1041 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.93–3.90 (m, 1H), 3.82–3.77 (m, 1H), 3.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.61–3.55 (m, 2H), 3.50–3.43 (m, 1H), 3.42–3.35 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.88–1.58 (m, 4H), 1.80–1.60 (m, 8H), 1.57–1.42 (m, 3H), 1.40–1.32 (m, 1H), 1.31–1.23 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.12–1.07 (m, 1H), 0.93–0.86 (m, 6H), 0.84 (s, 9H), 0.11 (s, 9H), 0.07–0.04 (m, 6H) (one proton of OH missing); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 119.3, 95.3, 82.8, 74.0, 73.6, 73.2, 68.5, 68.0, 55.7, 45.8, 42.4, 41.3, 39.4, 37.4, 37.1, 32.0, 25.9 (3C), 25.7, 23.4, 23.2, 20.0, 18.9, 17.9, 17.7, 0.80 (3C), -3.86, -4.39; HRMS (DART) calcd for C₃₁H₆₈NO₇Si₂⁺ [(M + NH₄)⁺] 622.4528, found 622.4519.

ヨウ化アルキル **198** (a mixture of three diastereomers)

アルゴン雰囲気下、アルコール **197** (45.8 mg, 0.0757 mmol) の THF 溶液 (1.80 mL) を 0 °C に冷却し、トリフェニルホスフィン (42.2 mg, 0.161 mmol)、イミダゾール (51.4 mg, 0.755 mmol)、ヨウ素 (41.5 mg, 0.164 mmol) を加えて 10 分攪拌後、さらにトリフェニルホスフィン (39.6 mg, 0.151 mmol)、イミダゾール (51.3 mg, 0.754 mmol)、ヨウ素 (40.5 mg, 0.160 mmol) を加えて 10 分攪拌した。反応溶液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100% トルエン → 5–15% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製してヨウ化アルキル **198** (51.0 mg, 0.0713 mmol, 94%) を無色透明油状物質で得た。

以下 ¹H, ¹³C NMR の化学シフト値は major diastereomer のシグナルのみを記述する。

[α]²¹_D -8.5 (*c* 0.61, CHCl₃); IR (film) 2956, 2930, 2894, 2857, 1251, 1101, 1039 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.93–3.90 (m, 1H), 3.75 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.70–3.63 (m, 1H), 3.61–3.55 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.24 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 9.5, 6.0 Hz, 1H), 1.89–1.82 (m, 2H), 1.79–1.69 (m, 4H), 1.67–1.57 (m, 5H), 1.57–1.42 (m, 3H), 1.40–1.22 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.11–1.05 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.11 (s, 9H), 0.07–0.04 (m, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 119.3, 95.2, 82.8, 74.0, 73.2, 72.6, 67.9, 55.7, 45.8, 42.8, 41.8, 41.4, 37.4, 37.1, 31.0, 25.9 (3C), 25.6, 23.5, 23.2, 21.1, 20.1, 18.9, 17.9 (2C), 0.88 (3C), -3.83, -4.34; HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₆₃IO₆Si₂Na⁺ [(M + Na)⁺] 737.3100, found 737.3090.

化合物 **200a**

アルゴン雰囲気下、ヨウ化アルキル **198** (41.5 mg, 0.0580 mmol) のジエチルエーテル溶液 (0.580 mL) に対し、*B*-MeO-9-BBN (0.030 mL, 0.18 mmol) とヘキサン (0.180 mL) を加えた後、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した。反応溶液に *tert*-ブチルリチウム (1.52 M *n*-ヘプタン溶液, 0.140 mL, 0.213 mmol) を勢いよく加えて、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 10 分攪拌した。次に THF (0.580 mL) を加えて室温で 1 時間攪拌し、3 M 炭酸セシウム水溶液 (0.60 mL, 0.18 mmol) を加えて 20 分攪拌した。続いて α,β -不飽和エステル(*E*)-**199** (23.0 mg, 0.102 mmol) の DMF 溶液 (0.700 + 0.300 mL) および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4.9 mg, 0.0060 mmol) とトリフェニルアルシン (7.6 mg, 0.025 mmol) を反応混合物に加え、室温で 13 時間攪拌した。反応溶液を TBME で希釈後、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5–10% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、化合物 **200** を夾雑物との混合物として得た。さらに再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% ジエチルエーテル/ヘキサン) で精製して、化合物 **200a** (20.3 mg, 0.0295 mmol, 51%) を単一の立体異性体として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} -33.5$ (*c* 0.53, CHCl_3); IR (film) 2955, 2931, 2857, 172, 1252, 1103, 1041 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.62 (s, 1H), 4.63 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.93–3.87 (m, 1H), 3.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.72–3.65 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.60–3.56 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.16 (dd, $J = 13.5, 6.0$ Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.91–1.81 (m, 3H), 1.80–1.69 (m, 5H), 1.66–1.58 (m, 4H), 1.57–1.46 (m, 2H), 1.43 (ddd, $J = 13.5, 9.0, 5.0$ Hz, 1H), 1.35–1.27 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.07 (ddd, $J = 14.0, 11.0, 3.0$ Hz, 1H), 0.91 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.10 (s, 9H), 0.055 (s, 3H), 0.050 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 158.8, 119.3, 116.6, 95.0, 82.8, 73.9, 73.3, 72.8, 67.8, 55.5, 50.7, 49.3, 45.9, 42.4 (2C), 41.4, 37.4, 37.1, 27.6, 25.9 (3C), 25.4, 23.5, 23.2, 19.9, 19.4, 18.9, 18.5, 17.9, 0.83 (3C), $-3.85, -4.38$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{70}\text{O}_8\text{Si}_2\text{Na}^+$ [(M + Na) $^+$] 709.4501, found 709.4477.

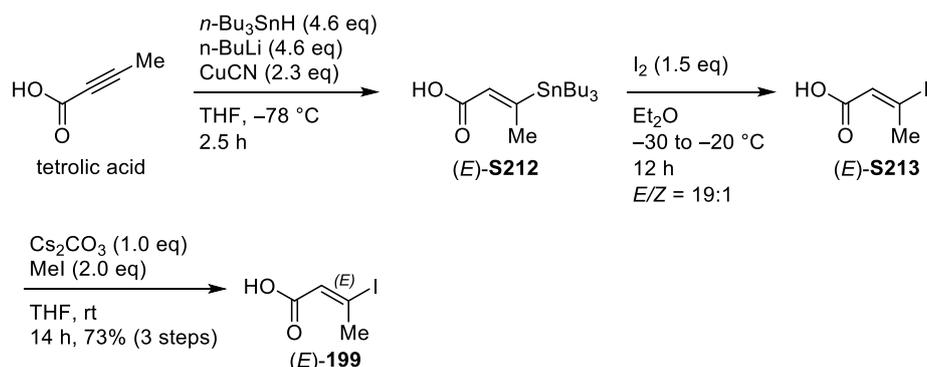
セコ酸 **201**

化合物 **200a** (5.0 mg, 0.0073 mmol) の THF 溶液 (0.450 mL) に対し、0.16 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.250 mL, 0.040 mmol) とメタノール (0.100 mL) を加えた後、 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 16 時間加熱攪拌した。反応溶液を空冷後、TBME で希釈し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (60% ジエチルエーテル/ヘキサン) で二度精製して、セコ酸 **201** (4.0 mg, 0.0067 mmol, 92%) を無色透明油状物質で得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} -1.3$ (*c* 0.40, CHCl_3); IR (film) 3524, 3172, 2954, 2928, 2856, 1694, 1253, 1104, 1040 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.66 (s, 1H), 4.63 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.98–3.95 (m, 1H), 3.68–3.62 (m, 1H), 3.60 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 11.22 (dd, $J = 12.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.91–1.88 (m, 2H), 1.83–1.60 (m, 10H), 1.50–1.30 (m,

6H), 1.25–1.15 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.90–0.82 (m, 15H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H) (two protons of OH and CO₂H missing); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 161.6, 119.0, 116.4, 95.3, 81.9, 74.5, 73.4, 72.5, 72.2, 55.6, 49.2, 46.4, 43.2, 42.4, 37.3, 37.2, 29.6, 27.6, 25.9, 25.8 (3C), 23.6, 23.2, 19.6, 19.1, 19.0, 18.9, 17.8, –3.86, –4.56; HRMS (ESI) calcd for C₃₂H₆₀O₈SiNa⁺ [(M + Na)⁺] 623.3949, found 623.3943.

α,β-不飽和エステル(*E*)-199



アルゴン雰囲気下、シアン化銅 (0.6180 g, 6.900 mmol) の THF 溶液 (15.0 mL) を $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却し、*n*-ブチルリチウム (2.76 M *n*-ヘキサン溶液, 5.00 mL, 13.8 mmol) を加えて 15 分攪拌した。次に反応溶液に水素化トリブチルすず (3.75 mL, 13.9 mmol) を加えて 10 分攪拌した後、テトロル酸 (0.2530 g, 3.009 mmol) の THF 溶液 (9.0 + 3.0 mL) を加えて、3 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、室温まで徐々に昇温しながら攪拌することで反応を停止した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去 ($\sim 80\text{ hPa}$) し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3–10% ジエチルエーテル/ヘキサン \rightarrow 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、粗(*E*)-S212 (1.2785 g) を無色透明油状物質で得た。

上記の粗(*E*)-S212 をジエチルエーテル (7.50 mL) に溶解し、 $-30\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却した後、ヨウ素 (1.15 g, 4.53 mmol) のジエチルエーテル溶液 (5.00 + 2.50 mL) を加え、 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ で 15 時間攪拌した。反応溶液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、飽和フッ化カリウム水溶液とアセトンを加え、室温で 6 時間攪拌した。次にジエチルエーテルと水を用いてセライト濾過し、水層に 1 M 塩酸を加えて pH を 3–5 に調整した。水層をジエチルエーテルで 3 回抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、有機溶媒を減圧留去 ($\sim 200\text{ hPa}$) し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3–20% ジエチルエーテル/ヘキサン) で精製して、粗(*E*)-S213 (0.6376 g) を無色透明油状物質で得た。

上記の粗(*E*)-S213 (0.6320 g) の THF 溶液 (15.0 mL) を $0\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却し、炭酸セシウム (1.08 g, 3.31 mmol) を加えて 15 分攪拌した後、ヨードメタン (0.375 mL, 6.02 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 14 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。ジエチルエーテルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去 ($\sim 400\text{ hPa}$) し、残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー (3% ジエチルエーテル/ヘキサン) で精製して、 α,β -不飽和エステル(*E*)-**199** (0.4922 g, 2.177 mmol, 73%, 3 steps) を無色透明油状物質として得た。

ビニルスズ(*E*)-**S212**

^1H NMR は既知のデータと一致した²³⁹。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.98 (m, 1H), 2.40 (m, 3H), 1.55–1.40 (m, 6H), 1.30–1.25 (m, 6H), 1.00–0.85 (m, 15H) (one proton of CO_2H missing)

ヨウ化物(*E*)-**S213**

^1H NMR は既知のデータと一致した²⁴⁰。

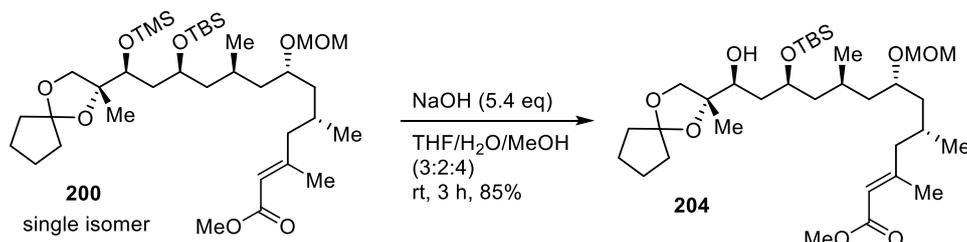
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.66 (s, 1H), 2.98 (s, 3H) (one proton of CO_2H missing)

α,β -不飽和エステル(*E*)-**199**

^1H NMR は既知のデータと一致した²⁴¹。

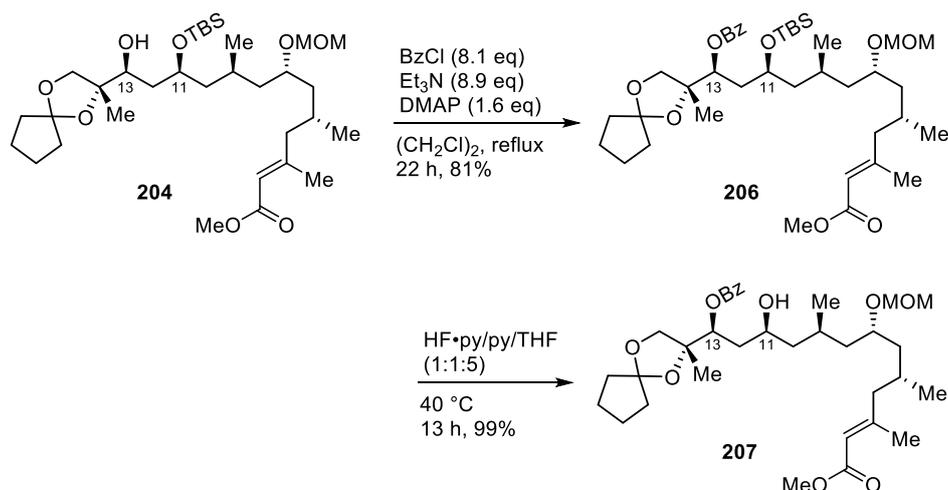
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.61 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.97 (m, 3H)

アルコール **204**



化合物 **200** (5.0 mg, 0.0073 mmol) の THF/メタノール溶液 (1:1, v/v, 1.40 mL) に対し、0.40 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.350 mL, 0.140 mmol) を加えた後、室温で 90 分攪拌した。反応溶液を TBME で希釈し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5–20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、アルコール **204** (16.0 mg, 0.0260 mmol, 83%) を無色透明油状物質で得た。

$[\alpha]_D^{21} +1.8$ (c 0.46, CHCl_3); IR (film) 3524, 2953, 2930, 2857, 1720, 1105, 1040 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.63 (s, 1H), 4.65 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.99–3.94 (m, 1H), 3.68–3.63 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.61 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.39 (br s, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.19 (dd, $J = 12.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.92–1.84 (m, 2H), 1.81–1.60 (m, 12H), 1.50–1.40 (m, 2H), 1.40–1.30 (m, 2H), 1.25–1.20 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.90–0.85 (m, 12H), 0.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 158.9, 119.0, 116.7, 95.3, 81.9, 74.6, 73.4, 72.5, 72.3, 55.6, 50.8, 49.0, 46.4, 43.2, 42.5, 37.3, 37.2, 36.9, 27.5, 25.9, 25.8 (3C), 23.6, 23.2, 19.5, 19.1, 19.0, 18.6, 17.8, $-3.85, -4.55$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{62}\text{O}_8\text{SiNa}^+$ [(M + Na) $^+$] 637.4106, found 637.4081.



化合物 **206**

アルゴン雰囲気下、アルコール **204** (9.9 mg, 0.016 mmol) の(CH₂Cl)₂ 溶液 (0.500 mL) を 0 °C に冷却した後、トリエチルアミン (0.020 mL, 0.14 mmol)、DMAP (3.0 mg, 0.025 mmol)、塩化ベンゾイル (0.015 mL, 0.13 mmol) を加え、加熱還流下 2 時間攪拌した。反応溶液にさらにトリエチルアミン (0.020 mL, 0.14 mmol)、DMAP (2.1 mg, 0.018 mmol)、塩化ベンゾイル (0.015 mL, 0.13 mmol) を加え、加熱還流下 15 時間攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却後、水を加えて 30 分攪拌することで反応を停止した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100% トルエン → 5% 酢酸エチル/トルエン) で精製後、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% アセトン/ヘキサン) で精製することで化合物 **206** (9.6 mg, 0.013 mmol, 81%) を無色透明油状物質で得た。

[α]_D²¹ -52.2 (*c* 0.44, CHCl₃); IR (film) 2953, 2930, 2856, 1721, 1645, 1269, 1103, 1040 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02–8.00 (m, 2H), 7.56–7.53 (m, 1H), 7.44–7.40 (m, 2H), 5.60 (s, 1H), 5.24 (dd, *J* = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.76–3.70 (m, 1H), 3.68–3.61 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.14 (dd, *J* = 12.5, 6.0 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.91–1.87 (m, 2H), 1.86–1.80 (m, 2H), 1.78–1.68 (m, 5H), 1.65–1.55 (m, 4H), 1.47 (ddd, *J* = 14.0, 9.0, 3.5 Hz, 1H), 1.40 (ddd, *J* = 14.0, 10.0, 4.0 Hz, 1H), 1.36–1.30 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.17 (ddd, *J* = 14.0, 8.0, 5.5 Hz, 1H), 0.98 (ddd, *J* = 14.0, 10.0, 2.0 Hz, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), -0.05 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 165.6, 159.1, 133.0, 129.9, 129.6 (2C), 128.4 (2C), 119.8, 116.5, 95.1, 81.4, 73.7, 72.9, 72.1, 67.4, 55.5, 50.7, 49.3, 44.9, 42.4, 41.5, 38.2, 37.1, 36.8, 27.3, 25.8 (3C), 25.1, 23.6, 23.2, 20.9, 20.3, 19.3, 18.4, 17.9, -4.27, -4.62; HRMS (ESI) calcd for C₄₀H₆₆O₉SiNa⁺ [(M + Na)⁺] 741.4368, found 741.4373.

アルコール **207**

化合物 **206** (6.8 mg, 0.0095 mmol) の THF 溶液 (0.900 mL) を 0 °C に冷却した後、ピリジ

ン (0.180 mL 2.23 mmol) とフッ化水素・ピリジン錯体 (0.180 mL) を加え、40 °C で 13 時間加熱攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却した後、氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と TBME を加えて反応を停止させ、0 °C で 30 分攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100% トルエン → 30–50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することでアルコール **207** (5.7 mg, 0.0094 mmol, 99%) を無色透明油状物質で得た。

$[\alpha]_D^{21} -24.5$ (*c* 0.22, CHCl₃); IR (film) 3480, 2952, 2931, 1718, 1273, 1105, 1039 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02–8.00 (m, 2H), 7.56–7.53 (m, 1H), 7.44–7.40 (m, 2H), 5.61 (s, 1H), 5.23 (dd, *J* = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.89–3.84 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.68–3.61 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.16 (dd, *J* = 13.0, 5.5 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (ddd, *J* = 15.0, 8.5, 4.0 Hz, 1H), 1.90–1.70 (m, 8H), 1.68–1.55 (m, 4H), 1.48 (ddd, *J* = 15.0, 9.5, 3.5 Hz, 1H), 1.43–1.35 (m, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.30 (ddd, *J* = 14.0, 8.0, 5.0 Hz, 1H), 1.10 (ddd, *J* = 14.0, 10.0, 3.5 Hz, 1H), 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) (one proton of OH missing); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 166.1, 158.9, 133.1, 129.6 (2C), 128.4 (2C), 119.9, 116.6, 95.3, 81.2, 75.1, 74.1, 72.8, 67.3, 55.6, 50.8, 49.1, 45.1, 42.4, 41.2, 38.3, 38.0, 37.1, 36.9, 27.5, 25.8, 23.5, 23.2, 20.5, 20.2, 19.4, 18.5; HRMS (ESI) calcd for C₃₄H₅₂O₉Na⁺ [(M + Na)⁺] 627.3503, found 627.3488.

引用文献

- (1) Carlson, E. E. *ACS Chem. Biol.* **2010**, *5* (7), 639–653. <https://doi.org/10.1021/cb100105c>.
- (2) Puthenveetil, S.; Loganzo, F.; He, H.; Dirico, K.; Green, M.; Teske, J.; Musto, S.; Clark, T.; Rago, B.; Koehn, F.; et al. *Bioconjug. Chem.* **2016**, *27* (8), 1880–1888. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.6b00291>.
- (3) Colone, M.; Calcabrini, A.; Stringaro, A. *Molecules* **2020**, *25* (19), 1–23. <https://doi.org/10.3390/molecules25194560>.
- (4) Atanasov, A. G.; Zotchev, S. B.; Dirsch, V. M.; Orhan, I. E.; Banach, M.; Rollinger, J. M.; Barreca, D.; Weckwerth, W.; Bauer, R.; Bayer, E. A.; et al. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2021**, *20* (3), 200–216. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z>.
- (5) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83* (3), 770–803. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>.
- (6) Itoh, H.; Inoue, M. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (17), 10002–10031. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00063>.
- (7) Crane, E. A.; Gademann, K. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55* (12), 3882–3902. <https://doi.org/10.1002/anie.201505863>.
- (8) Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; Mcphail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (9), 2325–2327. <https://doi.org/10.1021/ja00738a045>.
- (9) Uemura, D.; Takahashi, K.; Yamamoto, T.; Katayama, C.; Tanaka, J.; Okumura, Y.; Hirata, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107* (16), 4796–4798. <https://doi.org/10.1021/ja00302a042>.
- (10) Towle, M. J.; Salvato, K. A.; Budrow, J.; Wels, B. F.; Kuznetsov, G.; Aalfs, K. K.; Welsh, S.; Zheng, W.; Seletsky, B. M.; Palme, M. H.; et al. *Cancer Res.* **2001**, *61* (3), 1013–1021.
- (11) 遠藤章. *J. JAPANESE Assoc. Rural Med.* **2016**, *64* (6), 958–965. <https://doi.org/10.2185/jjrm.64.958>.
- (12) Molinski, T. F.; Dalisay, D. S.; Lievens, S. L.; Saludes, J. P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8* (1), 69–85. <https://doi.org/10.1038/nrd2487>.
- (13) Khalifa, S. A. M.; Elias, N.; Farag, M. A.; Chen, L.; Saeed, A.; Hegazy, M. E. F.; Moustafa, M. S.; El-Wahed, A. A.; Al-Mousawi, S. M.; Musharraf, S. G.; et al. *Mar. Drugs* **2019**, *17* (9). <https://doi.org/10.3390/md17090491>.
- (14) Barreca, M.; Spanò, V.; Montalbano, A.; Cueto, M.; Díaz Marrero, A. R.; Deniz, I.; Erdoğan, A.; Bilela, L. L.; Moulin, C.; Taffin-De-Givenchy, E.; et al. *Mar. Drugs* **2020**, *18* (12). <https://doi.org/10.3390/md18120619>.
- (15) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20* (1), 1–48. <https://doi.org/10.1039/b207130b>.
- (16) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21* (1), 1. <https://doi.org/10.1039/b305250h>.
- (17) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Keyzers, R. A.; Munro, M. H. G.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30* (2), 237–323. <https://doi.org/10.1039/c2np20112g>.
- (18) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Keyzers, R. A.; Munro, M. H. G.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31* (2), 160–258. <https://doi.org/10.1039/c3np70117d>.
- (19) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Keyzers, R. A.; Munro, M. H. G.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32* (2), 116–211. <https://doi.org/10.1039/c4np00144c>.
- (20) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Keyzers, R. A.; Munro, M. H. G.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33* (3), 382–431. <https://doi.org/10.1039/c5np00156k>.

- (21) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Keyzers, R. A.; Munro, M. H. G.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2017**, *34* (3), 235–294. <https://doi.org/10.1039/c6np00124f>.
- (22) Blunt, J. W.; Carroll, A. R.; Copp, B. R.; Davis, R. A.; Keyzers, R. A.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2018**, *35* (1), 8–53. <https://doi.org/10.1039/c7np00052a>.
- (23) Carroll, A. R.; Copp, B. R.; Davis, R. A.; Keyzers, R. A.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2019**, *36* (1), 122–173. <https://doi.org/10.1039/c8np00092a>.
- (24) Carroll, A. R.; Copp, B. R.; Davis, R. A.; Keyzers, R. A.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *37* (2), 175–223. <https://doi.org/10.1039/c9np00069k>.
- (25) Carroll, A. R.; Copp, B. R.; Davis, R. A.; Keyzers, R. A.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2021**, *38* (2), 362–413. <https://doi.org/10.1039/d0np00089b>.
- (26) Carroll, A. R.; Copp, B. R.; Davis, R. A.; Keyzers, R. A.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2022**, *39* (6), 1122–1171. <https://doi.org/10.1039/d1np00076d>.
- (27) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22* (1), 15. <https://doi.org/10.1039/b415080p>.
- (28) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23* (1), 26–78. <https://doi.org/10.1039/b502792f>.
- (29) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Hu, W. P.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24* (1), 31–86. <https://doi.org/10.1039/b603047p>.
- (30) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Hu, W. P.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25* (1), 35–94. <https://doi.org/10.1039/b701534h>.
- (31) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Hu, W. P.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26* (2), 170–244. <https://doi.org/10.1039/b805113p>.
- (32) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27* (2), 165–237. <https://doi.org/10.1039/b906091j>.
- (33) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28* (2), 196–268. <https://doi.org/10.1039/c005001f>.
- (34) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Keyzers, R. A.; Munro, M. H. G.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29* (2), 144–222. <https://doi.org/10.1039/c2np00090c>.
- (35) Aicher, T. D.; Buszek, K. R.; Fang, F. G.; Forsyth, C. J.; Jung, S. H.; Kishi, Y.; Matelich, M. C.; Scola, P. M.; Spero, D. M.; Yoon, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (8), 3162–3164. <https://doi.org/10.1021/ja00034a086>.
- (36) Ledford, H. *Nature* **2010**, *468* (7324), 608–609. <https://doi.org/10.1038/468608a>.
- (37) Yu, M. J.; Zheng, W.; Seletsky, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30* (9), 1158–1164. <https://doi.org/10.1039/c3np70051h>.
- (38) Nicolaou, K. C.; Pan, S.; Shelke, Y.; Das, D.; Ye, Q.; Lu, Y.; Sau, S.; Bao, R.; Rigol, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (24), 9267–9276. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c05270>.
- (39) Yahata, K.; Ye, N.; Iso, K.; Naini, S. R.; Yamashita, S.; Ai, Y.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (17), 8792–8807. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b01283>.
- (40) Kawano, S.; Ito, K.; Yahata, K.; Kira, K.; Abe, T.; Akagi, T.; Asano, M.; Iso, K.; Sato, Y.; Matsuura, F.; et al.

- Sci. Rep.* **2019**, *9* (1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45001-9>.
- (41) Seeman, J. I.; Tantillo, D. J. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2020**, *59* (27), 10702–10721. <https://doi.org/10.1002/anie.201916566>.
- (42) Seeman, J. I. *Isr. J. Chem.* **2018**, *58* (1), 28–44. <https://doi.org/10.1002/ijch.201700079>.
- (43) Inokuma, Y.; Yoshioka, S.; Ariyoshi, J.; Arai, T.; Hitora, Y.; Takada, K.; Matsunaga, S.; Rissanen, K.; Fujita, M. *Nature* **2013**, *495* (7442), 461–466. <https://doi.org/10.1038/nature11990>.
- (44) Li, K.; Chung-Davidson, Y. W.; Bussy, U.; Li, W. *Mar. Drugs* **2015**, *13* (5), 2694–2713. <https://doi.org/10.3390/md13052694>.
- (45) Molinski, T. F. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27* (3), 321–329. <https://doi.org/10.1039/b920545b>.
- (46) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104* (1), 17–117. <https://doi.org/10.1021/cr000665j>.
- (47) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (11), 4092–4096. <https://doi.org/10.1021/ja00011a006>.
- (48) Yabuuchi, T.; Kusumi, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (2), 397–404. <https://doi.org/10.1021/jo991218a>.
- (49) Yang, L.; Wenzel, T.; Williamson, R. T.; Christensen, M.; Schafer, W.; Welch, C. J. *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2* (5), 332–340. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.6b00062>.
- (50) Bifulco, G.; Dambruoso, P.; Gomez-Paloma, L.; Riccio, R. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (9), 3744–3779. <https://doi.org/10.1021/cr030733c>.
- (51) Molinski, T. F.; Morinaka, B. I. *Tetrahedron* **2012**, *68* (46), 9307–9343. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.12.070>.
- (52) Matsumori, N.; Kaneno, D.; Murata, M.; Nakamura, H.; Tachibana, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (3), 866–876. <https://doi.org/10.1021/jo981810k>.
- (53) Wu, M.; Okino, T.; Nogle, L. M.; Marquez, B. L.; Williamson, R. T.; Sitachitta, N.; Berman, F. W.; Murray, T. F.; McGough, K.; Jacobs, R.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (48), 12041–12042. <https://doi.org/10.1021/ja005526y>.
- (54) Murata, M.; Matsuoka, S.; Matsumori, N.; Paul, G. K.; Tachibana, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (4), 870–871. <https://doi.org/10.1021/ja983655x>.
- (55) Ikeda, H.; Matsumori, N.; Ono, M.; Suzuki, A.; Isogai, A.; Nagasawa, H.; Sakuda, S. *Journal of Organic Chemistry*. 2000, pp 438–444. <https://doi.org/10.1021/jo991284c>.
- (56) Higashibayashi, S.; Czechtizky, W.; Kobayashi, Y.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (47), 14379–14393. <https://doi.org/10.1021/ja0375481>.
- (57) Kobayashi, Y.; Tan, C.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (9), 2076–2078. <https://doi.org/10.1021/ja004154q>.
- (58) Kobayashi, Y.; Tan, C.-H.; Kishi, Y. *Angew. Chemie* **2000**, *39* (23), 4279–4281. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20001201\)39:23<4279::AID-ANIE4279>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20001201)39:23<4279::AID-ANIE4279>3.0.CO;2-R).
- (59) Kobayashi, Y.; Tan, C. H.; Kishi, Y. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2000**, *39* (23), 4279–4281. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20001201\)39:23<4279::AID-ANIE4279>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20001201)39:23<4279::AID-ANIE4279>3.0.CO;2-R).
- (60) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Richardson, T. I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31* (1), 9–17. <https://doi.org/10.1021/ar960223n>.

- (61) Suyama, T. L.; Gerwick, W. H.; McPhail, K. L. *Bioorganic Med. Chem.* **2011**, *19* (22), 6675–6701. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.06.011>.
- (62) Shen, S. M.; Appendino, G.; Guo, Y. W. *Nat. Prod. Rep.* **2022**, *39* (9), 1803–1832. <https://doi.org/10.1039/d2np00023g>.
- (63) Kumagai, K.; Minamida, M.; Akakabe, M.; Tsuda, M.; Konishi, Y.; Tominaga, A.; Tsuda, M.; Fukushi, E.; Kawabata, J. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2015**, *25* (3), 635–638. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.12.003>.
- (64) Ohta, M.; Kato, S.; Sugai, T.; Fuwa, H. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (8), 5584–5615. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00085>.
- (65) Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (11), 2748–2749. <https://doi.org/10.1021/ja9541239>.
- (66) Li, L.; Chen, Z.; Zhang, X.; Jia, Y. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (7), 3752–3832. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00653>.
- (67) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, *44* (7), 1012–1044. <https://doi.org/10.1002/anie.200460864>.
- (68) Usami, Y. *Mar. Drugs* **2009**, *7* (3), 314–330. <https://doi.org/10.3390/md7030314>.
- (69) Maier, M. E. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26* (9), 1105–1124. <https://doi.org/10.1039/b809658a>.
- (70) Fuwa, H. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8* (14), 3990–4023. <https://doi.org/10.1039/d1qo00481f>.
- (71) Ha, M. W.; Kim, J.; Paek, S. M. *Mar. Drugs* **2022**, *20* (3). <https://doi.org/10.3390/md20030171>.
- (72) Wright, A. E.; Botelho, J. C.; Guzmán, E.; Harmody, D.; Linley, P.; McCarthy, P. J.; Pitts, T. P.; Pomponi, S. A.; Reed, J. K. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70* (3), 412–416. <https://doi.org/10.1021/np060597h>.
- (73) Youngsaye, W.; Lowe, J. T.; Pohlki, F.; Ralifo, P.; Panek, J. S. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2007**, *46* (48), 9211–9214. <https://doi.org/10.1002/anie.200704122>.
- (74) Custar, D. W.; Zabawa, T. P.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (3), 804–805. <https://doi.org/10.1021/ja710080q>.
- (75) Custar, D. W.; Zabawa, T. P.; Hines, J.; Crews, C. M.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (34), 12406–12414. <https://doi.org/10.1021/ja904604x>.
- (76) Fuwa, H.; Naito, S.; Goto, T.; Sasaki, M. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, *47* (25), 4737–4739. <https://doi.org/10.1002/anie.200801399>.
- (77) Fuwa, H.; Saito, A.; Naito, S.; Konoki, K.; Yotsu-Yamashita, M.; Sasaki, M. *Chem. - A Eur. J.* **2009**, *15* (46), 12807–12818. <https://doi.org/10.1002/chem.200901675>.
- (78) Fuwa, H.; Saito, A.; Sasaki, M. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49* (17), 3041–3044. <https://doi.org/10.1002/anie.201000624>.
- (79) Nakazato, K.; Oda, M.; Fuwa, H. *Org. Lett.* **2022**, *24* (22), 4003–4008. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c01429>.
- (80) Woo, S. K.; Kwon, M. S.; Lee, E. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47* (17), 3242–3244. <https://doi.org/10.1002/anie.200800386>.
- (81) Vintonyak, V. V.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2008**, *10* (6), 1239–1242. <https://doi.org/10.1021/ol8001255>.
- (82) Yang, Z.; Zhang, B.; Zhao, G.; Yang, J.; Xie, X.; She, X. *Org. Lett.* **2011**, *13* (21), 5916–5919.

- <https://doi.org/10.1021/ol2025718>.
- (83) Sharma, G. V. M.; Reddy, S. V.; Ramakrishna, K. V. S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (18), 3689. <https://doi.org/10.1039/c2ob25151e>.
- (84) Raghavan, S.; Samanta, P. K. *Org. Lett.* **2012**, *14* (9), 2346–2349. <https://doi.org/10.1021/ol3007698>.
- (85) Athe, S.; Chandrasekhar, B.; Roy, S.; Pradhan, T. K.; Ghosh, S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (21), 9840–9845. <https://doi.org/10.1021/jo301425c>.
- (86) Ghosh, A. K.; Shurrush, K. A.; Dawson, Z. L. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (44), 7768. <https://doi.org/10.1039/c3ob41541d>.
- (87) Yu, M.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54* (1), 215–220. <https://doi.org/10.1002/anie.201409120>.
- (88) Paterson, I.; Miller, N. A. *Chem. Commun.* **2008**, *10* (39), 4708. <https://doi.org/10.1039/b812914b>.
- (89) Kartika, R.; Gruffi, T. R.; Taylor, R. E. *Org. Lett.* **2008**, *10* (21), 5047–5050. <https://doi.org/10.1021/ol802254z>.
- (90) Tu, W.; Floreancig, P. E. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, *48* (25), 4567–4571. <https://doi.org/10.1002/anie.200901489>.
- (91) Kim, H.; Park, Y.; Hong, J. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, *48* (41), 7577–7581. <https://doi.org/10.1002/anie.200903690>.
- (92) Guinchard, X.; Roulland, E. *Org. Lett.* **2009**, *11* (20), 4700–4703. <https://doi.org/10.1021/ol902047z>.
- (93) Yadav, J. S.; Krishana, G. G.; Kumar, S. N. *Tetrahedron* **2010**, *66* (2), 480–487. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.11.054>.
- (94) Fuwa, H.; Saito, A.; Sasaki, M. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2010**, *49* (17), 3041–3044. <https://doi.org/10.1002/anie.201000624>.
- (95) Martinez-Solorio, D.; Jennings, M. P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (12), 4095–4104. <https://doi.org/10.1021/jo100443h>.
- (96) Yanagi, S.; Sugai, T.; Noguchi, T.; Kawakami, M.; Sasaki, M.; Niwa, S.; Sugimoto, A.; Fuwa, H. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (28), 6771–6776. <https://doi.org/10.1039/c9ob01276a>.
- (97) Luesch, H.; Yoshida, W. Y.; Harrigan, G. G.; Doom, J. P.; Moore, R. E.; Paul, V. J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65* (12), 1945–1948. <https://doi.org/10.1021/np0202879>.
- (98) Tan, L. T.; Márquez, B. L.; Gerwick, W. H. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65* (6), 925–928. <https://doi.org/10.1021/np010526c>.
- (99) Matthew, S.; Salvador, L. A.; Schupp, P. J.; Paul, V. J.; Luesch, H. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73* (9), 1544–1552. <https://doi.org/10.1021/np1004032>.
- (100) Abiko, A.; Liu, J.; Masamune, S. **1997**, *7863* (9), 2586–2587.
- (101) Kalesse, M.; Cordes, M.; Symkenberg, G.; Lu, H. H. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31* (4), 563–594. <https://doi.org/10.1039/c3np70102f>.
- (102) Boeckman, R. K.; Pruitt, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (21), 8286–8288. <https://doi.org/10.1021/ja00203a044>.
- (103) Reber, K. P.; Tilley, S. D.; Sorensen, E. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (11), 3022–3034. <https://doi.org/10.1039/b912599j>.

- (104) Fuwa, H.; Okuaki, Y.; Yamagata, N.; Sasaki, M. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54* (3), 868–873. <https://doi.org/10.1002/anie.201409629>.
- (105) Fuwa, H.; Yamagata, N.; Okuaki, Y.; Ogata, Y.; Saito, A.; Sasaki, M. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22* (20), 6815–6829. <https://doi.org/10.1002/chem.201600341>.
- (106) Tsuda, M.; Kumagai, K.; Masuda, A.; Fukushi, E.; Kawabata, J. *Heterocycles* **2015**, *91* (2), 265. <https://doi.org/10.3987/COM-14-13132>.
- (107) Sakamoto, K.; Hakamata, A.; Iwasaki, A.; Suenaga, K.; Tsuda, M.; Fuwa, H. *Chem. - A Eur. J.* **2019**, *25* (36), 8528–8542. <https://doi.org/10.1002/chem.201900813>.
- (108) Sakamoto, K.; Hakamata, A.; Tsuda, M.; Fuwa, H. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, *57* (14), 3801–3805. <https://doi.org/10.1002/anie.201800507>.
- (109) Tantillo, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30* (8), 1079. <https://doi.org/10.1039/c3np70028c>.
- (110) Wolinski, K.; Hinton, J. F.; Pulay, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (23), 8251–8260. <https://doi.org/10.1021/ja00179a005>.
- (111) Elyashberg, M. E.; Williams, A. J.; Martin, G. E. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2008**, *53* (1–2), 1–104. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2007.04.003>.
- (112) Willoughby, P. H.; Jansma, M. J.; Hoye, T. R. *Nat. Protoc.* **2014**, *9* (3), 643–660. <https://doi.org/10.1038/nprot.2014.042>.
- (113) Navarro-Vázquez, A. *Magn. Reson. Chem.* **2017**, *55* (1), 29–32. <https://doi.org/10.1002/mrc.4502>.
- (114) Barone, G.; Duca, D.; Silvestri, A.; Gomez-Paloma, L.; Riccio, R.; Bifulco, G. *Chem. - A Eur. J.* **2002**, *8* (14), 3240. [https://doi.org/10.1002/1521-3765\(20020715\)8:14<3240::AID-CHEM3240>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1521-3765(20020715)8:14<3240::AID-CHEM3240>3.0.CO;2-G).
- (115) Hehre, W.; Klunzinger, P.; Deppmeier, B.; Driessen, A.; Uchida, N.; Hashimoto, M.; Fukushi, E.; Takata, Y. *J. Nat. Prod.* **2019**, *82* (8), 2299–2306. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00603>.
- (116) Lodewyk, M. W.; Tantillo, D. J. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74* (5), 1339–1343. <https://doi.org/10.1021/np2000446>.
- (117) Lodewyk, M. W.; Soldi, C.; Jones, P. B.; Olmstead, M. M.; Rita, J.; Shaw, J. T.; Tantillo, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (45), 18550–18553. <https://doi.org/10.1021/ja3089394>.
- (118) Tripathi, A.; Schofield, M. M.; Chlipala, G. E.; Schultz, P. J.; Yim, I.; Newmister, S. A.; Nusca, T. D.; Scaglione, J. B.; Hanna, P. C.; Tamayo-Castillo, G.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (4), 1579–1586. <https://doi.org/10.1021/ja4115924>.
- (119) Wu, J.; Lorenzo, P.; Zhong, S.; Ali, M.; Butts, C. P.; Myers, E. L.; Aggarwal, V. K. *Nature* **2017**, *547* (7664), 436–440. <https://doi.org/10.1038/nature23265>.
- (120) Burns, M.; Essafi, S.; Bame, J. R.; Bull, S. P.; Webster, M. P.; Balieu, S.; Dale, J. W.; Butts, C. P.; Harvey, J. N.; Aggarwal, V. K. *Nature* **2014**, *513* (7517), 183–188. <https://doi.org/10.1038/nature13711>.
- (121) Smith, S. G.; Goodman, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (37), 12946–12959. <https://doi.org/10.1021/ja105035r>.
- (122) Grimblat, N.; Sarotti, A. M. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22* (35), 12246–12261. <https://doi.org/10.1002/chem.201601150>.
- (123) Lodewyk, M. W.; Siebert, M. R.; Tantillo, D. J. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (3), 1839–1862. <https://doi.org/10.1021/cr200106v>.

- (124) Grimblat, N.; Zanardi, M. M.; Sarotti, A. M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (24), 12526–12534. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02396>.
- (125) Zanardi, M. M.; Sarotti, A. M. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (12), 8544–8548. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00987>.
- (126) Marcarino, M. O.; Cicetti, S.; Zanardi, M. M.; Sarotti, A. M. *Nat. Prod. Rep.* **2022**, *39* (1), 58–76. <https://doi.org/10.1039/d1np00030f>.
- (127) Xin, D.; Jones, P.-J.; Gonnella, N. C. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (9), 5035–5043. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b00338>.
- (128) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (8), 2999–3093. <https://doi.org/10.1021/cr9904009>.
- (129) Tsai, Y. H.; Amichetti, M.; Zanardi, M. M.; Grimson, R.; Daranas, A. H.; Sarotti, A. M. *Org. Lett.* **2022**, *24* (41), 7487–7491. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c01251>.
- (130) Daranas, A. H.; Sarotti, A. M. *Org. Lett.* **2021**, *23* (2), 503–507. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c04016>.
- (131) Grimblat, N.; Gavín, J. A.; Hernández Daranas, A.; Sarotti, A. M. *Org. Lett.* **2019**, *21* (11), 4003–4007. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01193>.
- (132) Marcarino, M. O.; Zanardi, M. M.; Sarotti, A. M. *Org. Lett.* **2020**, *22* (9), 3561–3565. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c01001>.
- (133) Zanardi, M. M.; Marcarino, M. O.; Sarotti, A. M. *Org. Lett.* **2020**, *22* (1), 52–56. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03866>.
- (134) Ermanis, K.; Parkes, K. E. B.; Agback, T.; Goodman, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (24), 5886–5890. <https://doi.org/10.1039/c9ob00840c>.
- (135) Cuadrado, C.; Daranas, A. H.; Sarotti, A. M. *Mar. Drugs* **2022**, *20* (11), 699. <https://doi.org/10.3390/md20110699>.
- (136) Paterson, I.; Dalby, S. M.; Roberts, J. C.; Naylor, G. J.; Guzmán, E. A.; Isbrucker, R.; Pitts, T. P.; Linley, P.; Divlianska, D.; Reed, J. K.; et al. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50* (14), 3219–3223. <https://doi.org/10.1002/anie.201007719>.
- (137) Sikorska, J.; Hau, A. M.; Anklin, C.; Parker-Nance, S.; Davies-Coleman, M. T.; Ishmael, J. E.; McPhail, K. L. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (14), 6066–6075. <https://doi.org/10.1021/jo3008622>.
- (138) Domínguez, H. J.; Napolitano, J. G.; Fernández-Sánchez, M. T.; Cabrera-García, D.; Novelli, A.; Norte, M.; Fernández, J. J.; Daranas, A. H. *Org. Lett.* **2014**, *16* (17), 4546–4549. <https://doi.org/10.1021/ol502102f>.
- (139) Snyder, K. M.; Sikorska, J.; Ye, T.; Fang, L.; Su, W.; Carter, R. G.; McPhail, K. L.; Cheong, P. H. Y. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (24), 5826–5831. <https://doi.org/10.1039/c6ob00707d>.
- (140) Touré, S.; Barthélémy, M.; Sorres, J.; Genta-Jouve, G.; Dusfour, I.; Eparvier, V.; Stien, D. *Org. Lett.* **2018**, *20* (13), 3780–3783. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01367>.
- (141) An, J. S.; Lee, J. Y.; Kim, E.; Ahn, H.; Jang, Y. J.; Shin, B.; Hwang, S.; Shin, J.; Yoon, Y. J.; Lee, S. K.; et al. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83* (9), 2776–2784. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.0c00772>.
- (142) Knowles, S. L.; Roberts, C. D.; Augustinović, M.; Flores-Bocanegra, L.; Raja, H. A.; Heath-Borrero, K. N.; Burdette, J. E.; Falkinham, J. O.; Pearce, C. J.; Oberlies, N. H. *J. Nat. Prod.* **2021**, *84* (4), 1254–1260. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.0c01309>.
- (143) An, J. S.; Shin, B.; Kim, T. H.; Hwang, S.; Shin, Y. H.; Cui, J.; Du, Y. E.; Yi, J.; Nam, S. J.; Hong, S.; et al. *Org.*

- Lett.* **2021**, *23* (9), 3359–3363. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c00847>.
- (144) Tarazona, G.; Fernández, R.; Pérez, M.; Millán, R. E.; Jiménez, C.; Rodríguez, J.; Cuevas, C. *J. Nat. Prod.* **2022**, *85* (4), 1059–1066. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.1c01179>.
- (145) MacGregor, C. I.; Han, B. Y.; Goodman, J. M.; Paterson, I. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (25), 4632–4635. <https://doi.org/10.1039/c6cc01074a>.
- (146) Willwacher, J.; Kausch-Busies, N.; Fürstner, A. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51* (48), 12041–12046. <https://doi.org/10.1002/anie.201206670>.
- (147) Willwacher, J.; Heggen, B.; Wirtz, C.; Thiel, W.; Fürstner, A. *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21* (29), 10416–10430. <https://doi.org/10.1002/chem.201501491>.
- (148) Anderl, F.; Gröbl, S.; Wirtz, C.; Fürstner, A. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, *57* (33), 10712–10717. <https://doi.org/10.1002/anie.201805125>.
- (149) Han, B. Y.; Lam, N. Y. S.; MacGregor, C. I.; Goodman, J. M.; Paterson, I. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (26), 3247–3250. <https://doi.org/10.1039/c8cc00933c>.
- (150) Marcourt, L.; Massiot, G. *European J. Org. Chem.* **2022**, *2022* (25). <https://doi.org/10.1002/ejoc.202200208>.
- (151) Helfrich, E. J. N.; Ueoka, R.; Dolev, A.; Rust, M.; Meoded, R. A.; Bhushan, A.; Califano, G.; Costa, R.; Gugger, M.; Steinbeck, C.; et al. *Nat. Chem. Biol.* **2019**, *15* (8), 813–821. <https://doi.org/10.1038/s41589-019-0313-7>.
- (152) Murakami, M.; Matsuda, H.; Makabe, K.; Yamaguchi, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (21), 2391–2394. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)79931-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)79931-X).
- (153) Williamson, R. T.; Boulanger, A.; Vulpanovici, A.; Roberts, M. A.; Gerwick, W. H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (23), 7927–7936. <https://doi.org/10.1021/jo020240s>.
- (154) Lorente, A.; Gil, A.; Fernández, R.; Cuevas, C.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21* (1), 150–156. <https://doi.org/10.1002/chem.201404341>.
- (155) Helfrich, E. J. N.; Ueoka, R.; Chevrette, M. G.; Hemmerling, F.; Lu, X.; Leopold-Messer, S.; Minas, H. A.; Burch, A. Y.; Lindow, S. E.; Piel, J.; et al. *Nat. Commun.* **2021**, *12* (1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21163-x>.
- (156) Cimino, P.; Bifulco, G.; Evidente, A.; Abouzeid, M.; Riccio, R.; Gomez-Paloma, L. *Org. Lett.* **2002**, *4* (16), 2779–2782. <https://doi.org/10.1021/ol026310z>.
- (157) Williamson, R. T.; Marquez, B. L.; Barrios Sosa, A. C.; Koehn, F. E. *Magn. Reson. Chem.* **2003**, *41* (5), 379–385. <https://doi.org/10.1002/mrc.1190>.
- (158) Bertin, M. J.; Vulpanovici, A.; Monroe, E. A.; Korobeynikov, A.; Sherman, D. H.; Gerwick, L.; Gerwick, W. H. *ChemBioChem* **2016**, *17* (2), 164–173. <https://doi.org/10.1002/cbic.201500467>.
- (159) Lam, N. Y. S.; Muir, G.; Challa, V. R.; Britton, R.; Paterson, I. *Chem. Commun.* **2019**, *55* (65), 9717–9720. <https://doi.org/10.1039/c9cc05067a>.
- (160) Ndukwe, I. E.; Wang, X.; Lam, N. Y. S.; Ermanis, K.; Alexander, K. L.; Bertin, M. J.; Martin, G. E.; Muir, G.; Paterson, I.; Britton, R.; et al. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (55), 7565–7568. <https://doi.org/10.1039/d0cc03055d>.
- (161) Lorente, A.; Albericio, F.; Álvarez, M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (21), 10648–10654. <https://doi.org/10.1021/jo501988e>.
- (162) Gil, A.; Lorente, A.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Org. Lett.* **2015**, *17* (24), 6246–6249.

<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b03252>.

- (163) Lamariano-Merketegi, J.; Lorente, A.; Gil, A.; Albericio, F.; Álvarez, M. *European J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (1), 235–241. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201402987>.
- (164) Gil, A.; Lamariano-Merketegi, J.; Lorente, A.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22* (21), 7033–7035. <https://doi.org/10.1002/chem.201600770>.
- (165) Gil, A.; Lamariano-Merketegi, J.; Lorente, A.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Org. Lett.* **2016**, *18* (18), 4485–4487. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b02014>.
- (166) Gil, A.; Giarrusso, M.; Lamariano-Merketegi, J.; Lorente, A.; Albericio, F.; Álvarez, M. *ACS Omega* **2018**, *3* (2), 2351–2362. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b00125>.
- (167) Bode, S. E.; Wolberg, M.; Müller, M. *Synthesis (Stuttg.)* **2006**, *2006* (04), 557–588. <https://doi.org/10.1055/s-2006-926315>.
- (168) Gamba-Sánchez, D.; Prunet, J. *Synth.* **2018**, *50* (20), 3997–4007. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1610248>.
- (169) Evans, D. A.; Gauchet-Prunet, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (9), 2446–2453. <https://doi.org/10.1021/jo00061a018>.
- (170) Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Coleman, P. J.; Côté, B.; Dias, L. C.; Rajapakse, H. A.; Tyler, A. N. *Tetrahedron* **1999**, *55* (29), 8671–8726. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(99\)00438-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(99)00438-X).
- (171) Evans, P. A.; Grisin, A.; Lawler, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (6), 2856–2859. <https://doi.org/10.1021/ja208668u>.
- (172) Okamura, T.; Asano, K.; Matsubara, S. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (42), 5076. <https://doi.org/10.1039/c2cc31602a>.
- (173) Asano, K.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2012**, *14* (6), 1620–1623. <https://doi.org/10.1021/ol3003755>.
- (174) Yoneda, N.; Hotta, A.; Asano, K.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2014**, *16* (23), 6264–6266. <https://doi.org/10.1021/ol503104b>.
- (175) Grisin, A.; Oliver, S.; Ganton, M. D.; Bacsá, J.; Evans, P. A. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (86), 15681–15684. <https://doi.org/10.1039/c5cc01949d>.
- (176) Hayashi, Y.; Saitoh, T.; Arase, H.; Kawauchi, G.; Takeda, N.; Shimasaki, Y.; Sato, I. *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *24* (19), 4909–4915. <https://doi.org/10.1002/chem.201705930>.
- (177) Matsumoto, A.; Asano, K.; Matsubara, S. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8* (6), 814–818. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201900239>.
- (178) Matsumoto, A.; Asano, K.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2019**, *21* (8), 2688–2692. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00677>.
- (179) Ohta, S.; Uy, M. M.; Yanai, M.; Ohta, E.; Hirata, T.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (12), 1957–1960. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.01.062>.
- (180) Fuwa, H.; Sasaki, M. *Org. Lett.* **2010**, *12* (3), 584–587. <https://doi.org/10.1021/ol902778y>.
- (181) Fuwa, H.; Suzuki, T.; Kubo, H.; Yamori, T.; Sasaki, M. *Chem. - A Eur. J.* **2011**, *17* (9), 2678–2688. <https://doi.org/10.1002/chem.201003135>.
- (182) Fuwa, H.; Noto, K.; Sasaki, M. *Org. Lett.* **2011**, *13* (7), 1820–1823. <https://doi.org/10.1021/ol200333p>.
- (183) Fuwa, H.; Noto, K.; Sasaki, M. *Org. Lett.* **2010**, *12* (7), 1636–1639. <https://doi.org/10.1021/ol100431m>.

- (184) Fuwa, H.; Noguchi, T.; Noto, K.; Sasaki, M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (40), 8108–8112. <https://doi.org/10.1039/c2ob26189h>.
- (185) Fuwa, H.; Sasaki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2016**, *89* (12), 1403–1415. <https://doi.org/10.1246/bcsj.20160224>.
- (186) Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (49), 17160–17161. <https://doi.org/10.1021/ja052939w>.
- (187) Jawiczuk, M.; Marczyk, A.; Trzaskowski, B. *Catalysts* **2020**, *10* (8), 1–56. <https://doi.org/10.3390/catal10080887>.
- (188) Wender, P. A.; Verma, V. A.; Paxton, T. J.; Pillow, T. H. **2008**, *41* (1).
- (189) Hayashi, Y. *Chem. Sci.* **2016**, *7* (2), 866–880. <https://doi.org/10.1039/c5sc02913a>.
- (190) Wasilke, J. C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (3), 1001–1020. <https://doi.org/10.1021/cr020018n>.
- (191) Lohr, T. L.; Marks, T. J. *Nat. Chem.* **2015**, *7* (6), 477–482. <https://doi.org/10.1038/nchem.2262>.
- (192) Trost, B. M.; Stivala, C. E.; Hull, K. L.; Huang, A.; Fandrick, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (1), 88–91. <https://doi.org/10.1021/ja411270d>.
- (193) Wang, G.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (26), 8088–8091. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b04917>.
- (194) Sakurai, K.; Sasaki, M.; Fuwa, H. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, *57* (18), 5143–5146. <https://doi.org/10.1002/anie.201801561>.
- (195) Murata, K.; Sakamoto, K.; Fuwa, H. *Org. Lett.* **2019**, *21* (10), 3730–3734. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01182>.
- (196) Murata, K.; Takeshita, H.; Sakamoto, K.; Fuwa, H. *Chem. - An Asian J.* **2020**, *15* (6), 807–819. <https://doi.org/10.1002/asia.201901660>.
- (197) Wang, D.; Cai, R.; Sharma, S.; Jirak, J.; Thummanapelli, S. K.; Akhmedov, N. G.; Zhang, H.; Liu, X.; Petersen, J. L.; Shi, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (21), 9012–9019. <https://doi.org/10.1021/ja303862z>.
- (198) ten Brink, G.-J.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104* (9), 4105–4124. <https://doi.org/10.1021/cr030011l>.
- (199) Cooper, M. S.; Heaney, H.; Newbold, A. J.; Sanderson, W. R. *Synlett* **1990**, *1990* (09), 533–535. <https://doi.org/10.1055/s-1990-21156>.
- (200) Hayashi, N.; Miura, Y.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2019**, *67* (1), 64–70. <https://doi.org/10.1248/cpb.c18-00718>.
- (201) Kotsuki, H.; Arimura, K.; Araki, T.; Shinohara, T. *Synlett* **1999**, *1999* (4), 462–464. <https://doi.org/10.1055/s-1999-2648>.
- (202) Murata, K.; Minami, R.; Fuwa, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2021**, *94* (8), 2028–2035. <https://doi.org/10.1246/bcsj.20210178>.
- (203) Kim, I. S.; Ngai, M. Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (44), 14891–14899. <https://doi.org/10.1021/ja805722e>.
- (204) Takeshita, H.; Sugai, T.; Fuwa, H. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (9), 6787–6799. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00508>.
- (205) Born, M.; Oppenheimer, R. *Ann. Phys.* **1927**, *389* (20), 457–484. <https://doi.org/10.1002/andp.19273892002>.

- (206) Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, *136* (3B), B864–B871. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>.
- (207) Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, *140* (4A), A1133–A1138. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>.
- (208) Goto, H.; Osawa, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (24), 8950–8951. <https://doi.org/10.1021/ja00206a046>.
- (209) Goto, H.; Osawa, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, No. 2, 187–198. <https://doi.org/10.1039/p29930000187>.
- (210) Kaupp, M.; Malkina, O. L.; Malkin, V. G. *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *265* (1–2), 55–59. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(96\)01425-X](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(96)01425-X).
- (211) Vícha, J.; Novotný, J.; Komorovsky, S.; Straka, M.; Kaupp, M.; Marek, R. *Chem. Rev.* **2020**, *120* (15), 7065–7103. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00785>.
- (212) Marell, D. J.; Emond, S. J.; Kulshrestha, A.; Hoye, T. R. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (2), 752–758. <https://doi.org/10.1021/jo402627s>.
- (213) Chini, M. G.; Riccio, R.; Bifulco, G. *European J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (6), 1320–1324. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201403569>.
- (214) Murata, K.; Mori, H.; Fuwa, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2022**, *95* (12), 1775–1785. <https://doi.org/10.1246/bcsj.20220253>.
- (215) Swamy, K. C. K.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. P. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (6), 2551–2651. <https://doi.org/10.1021/cr800278z>.
- (216) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95* (7), 2457–2483. <https://doi.org/10.1021/cr00039a007>.
- (217) Brown, H. C.; Jadhav, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105* (7), 2092–2093. <https://doi.org/10.1021/ja00345a085>.
- (218) Li, G.; Pattel, D.; Hruby, V. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4* (11), 2315–2318. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)80091-9](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)80091-9).
- (219) Yamada, K.; Fujita, H.; Kitamura, M.; Kunishima, M. *Synth.* **2013**, *45* (21), 2989–2997. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1339713>.
- (220) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89* (4), 863–927. <https://doi.org/10.1021/cr00094a007>.
- (221) Kunishima, M.; Kawachi, C.; Morita, J.; Terao, K.; Iwasaki, F.; Tani, S. *Tetrahedron* **1999**, *55* (46), 13159–13170. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(99\)00809-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(99)00809-1).
- (222) Kunishima, M.; Kawachi, C.; Hioki, K.; Terao, K.; Tani, S. *Tetrahedron* **2001**, *57* (8), 1551–1558. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(00\)01137-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(00)01137-6).
- (223) Williams, D. R.; Kissel, W. S.; Li, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (47), 8593–8596. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)01966-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)01966-2).
- (224) Williams, D. R.; Nold, A. L.; Mullins, R. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (16), 5374–5382. <https://doi.org/10.1021/jo049567e>.
- (225) Yu, C.; Liu, B.; Hu, L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (16), 5413–5418. <https://doi.org/10.1021/jo015628m>.
- (226) Gao, Y.; Klunder, J. M.; Hanson, R. M.; Masamune, H.; Ko, S. Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (19), 5765–5780. <https://doi.org/10.1021/ja00253a032>.
- (227) Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (17), 6447–6449. <https://doi.org/10.1021/ja00173a071>.
- (228) Keck, G. E.; Wager, C. A.; Sell, T.; Wager, T. T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (7), 2172–2173. <https://doi.org/10.1021/jo982428a>.

- (229) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (46), 8541–8544.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)78431-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)78431-0).
- (230) Dieckmann, M.; Menche, D. *Org. Lett.* **2013**, *15* (1), 228–231. <https://doi.org/10.1021/ol3033303>.
- (231) Narasaka, K.; Pai, H. C. *Chem. Lett.* **1980**, *9* (11), 1415–1418. <https://doi.org/10.1246/cl.1980.1415>.
- (232) Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1979, pp 1989–1993. <https://doi.org/10.1246/bcsj.52.1989>.
- (233) Lücke, D.; Kalesse, M. *Chem. – A Eur. J.* **2019**, *25* (43), 10080–10083. <https://doi.org/10.1002/chem.201902589>.
- (234) Dias, L. C.; Polo, E. C. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (8), 4072–4112. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b03060>.
- (235) Ahmed, A.; Hoegenauer, E. K.; Enev, V. S.; Hanbauer, M.; Kaehlig, H.; Ohler, E.; Mulzer, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (8), 3026–3042. <https://doi.org/10.1021/jo026743f>.
- (236) Nicolaou, K. C.; Bellavance, G.; Buchman, M.; Pulukuri, K. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (44), 15636–15639. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b09843>.
- (237) Romo, D.; Rzasas, R. M.; Shea, H. A.; Park, K.; Langenhan, J. M.; Sun, L.; Akhiezer, A.; Liu, J. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (47), 12237–12254. <https://doi.org/10.1021/ja981846u>.
- (238) Vloon, W. J.; van den Bos, J. C.; Koomen, G. J.; Pandit, U. K. *Tetrahedron* **1992**, *48* (38), 8317–8328. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)80499-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)80499-3).
- (239) Abarbri, M.; Parrain, J. L.; Duchêne, A.; Thibonnet, J. *Synthesis (Stuttg)*. **2006**, No. 17, 2951–2970. <https://doi.org/10.1055/s-2006-950201>.
- (240) Abarbri, M.; Thibonnet, J.; Parrain, J. L.; Duchêne, A. *Synthesis (Stuttg)*. **2002**, No. 4, 543–551. <https://doi.org/10.1055/s-2002-20971>.
- (241) Dudley, G. B.; Takaki, K. S.; Cha, D. D.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* **2000**, *2* (21), 3407–3410. <https://doi.org/10.1021/ol006561c>.

謝辞

本研究を遂行するにあたり、また卒業研究配属からご指導、ご協力を賜りました全ての方々に感謝し、深く御礼申し上げます。

卒業研究配属から今日に至るまで、一つの実験、研究、日々の生活、人との関わり方、生き方まで、多岐に渡る考え方を私に授けていただき、研究者としてだけでなく人としても鍛えていただいた不破春彦教授に深謝いたします。

計算化学に関する適切なお指導、ご助言をいただき、さらには授業を通して大変お世話になりました理論化学研究室 森 寛敏教授に深謝いたします。

関連研究を理解するために持つべき視点や、外部発表に対する準備、心構えなどを教えていただきました須貝智也博士に深謝いたします。

自身のスキルを持って計算化学の解析ソフトを共に一から作成していただき、計算化学、数学に対して様々な助言をいただいた環境資源工学研究室 小野寺庸大君に深謝いたします。

研究室で多くの時間を共に過ごし、一緒に成長した研究室の全ての卒業生、現役の皆様に深謝いたします。

また、自分の所属研究室であるかのように関わらせていただき、時には鼓舞していただいた環境資源工学研究室 船造俊孝教授、坂部淳一博士、遠藤 純君、そして夏目晋吾君、田中隆太君、小黒龍一君を代表とする全ての友人達に深謝いたします。

最後に、辛いときでも笑わせてくれた、時には助言や励ましの言葉をくれた全ての友人達に深謝いたします。そして、自分の思うままに生きることを許してくれている両親、家族、パートナーに心から感謝と御礼申し上げます。