博士論文

動的速度論的光学分割を活用した

多置換多環式骨格のワンポット不斉合成法の開発

令和3年3月

土持 出

岡山大学大学院

医歯薬学総合研究科

博士後期課程

薬科学専攻

略語表

Ac	acetyl
Bu	butyl
cat.	Catalyst
CAL-B	Candida antarctica lipase B
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
CI	chemical ionization
cod	1,5-cyclooctadiene
d	day
DCC	N,N-Dicyclohexylcarbodiimide
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DMAP	4-Dimethylaminopyridine
DKR	dynamic kinetic resolution
DTBMP	2,6-Di-tert-butyl-4-methylpyridine
ee	enantiomeric excess
EI	electron ionization
Et	ethyl
h	hour
HRMS	high-resolution mass spectrometry
HPLC	high performance liquid chromatography
IR	infrared
KR	kinetic resolution
MALDI	matrix assisted laser desorption ionization
min	minute
MPS	mesoporous silica
n	normal
NMR	nuclear magnetic resonance
nOe	nuclear Overhauser effect
Ph	phenyl
rt	room temperature
t	tertiary
TBS	tert-butyldimethylsilyl
TMS	trimethylsilyl
THF	tetrahydrofuran
Tol	tolyl

目 次

目次

∽⊷	 	
小心日田		Δ

本論…	••••	
第一章	テ	[*] カリン骨格のワンポット不斉構築法の開発
第一	·節	ワンポット不斉合成のための素反応の検討
第二	節	デカリン骨格のワンポット不斉合成
第三	節	小括
第二章	多	る置換多環式骨格のワンポット不斉合成法の基質適応性
第一	·節	第三級アリルアルコールの基質適応性32
第二	節	アシル化剤の基質適応性
第三	節	環化体の構造決定40
第四	節	小括

吉論······4	.3
时辞······4	4
€験の部·····-4	5
†遺·······	i3
用文献	'3

総論

ワンポット合成法とは、一つの反応容器内で多段階の反応を同時に、または連続的に行う合 成法である (Figure 1)。¹ 従来の多段階合成では、それぞれの反応に後処理、精製の工程が含 まれており、それらの工程は煩雑で大量の溶媒を必要とするため、費用対効果の観点からも 環境的な観点からも好ましくない。一方、ワンポット合成法は、各ステップに必要な有機溶 媒や反応剤の量を減らすことができるだけでなく、単離と精製の回数を減らすことで、全体 的な合成の効率を向上させるスマートな合成法である。またワンポット合成法は、複数の触 媒を併用することで、全体的な変換効率をさらに高めることができる。しかしながら、この ような多段階多触媒ワンポット合成は、過剰に使用した反応剤や副生成物が他の反応の進行 を妨害することもあり、触媒及び反応設計には従来の多段階合成法よりもより多くの課題が ある。



Figure 1. 多段階合成(A)とワンポット合成(B)の概念図

代表的なワンポット合成法の例として,2013年,林らは,インフルエンザ薬 (-)-oseltamivir (5)を,自ら開発した触媒4を用い,たった一つの反応容器内で合成することに成功している (Scheme 1)。²本合成は,精製工程,廃棄物,所要時間を極限まで削減した例であり,反応の 制御が困難とされるワンポット法の有用性を示した。



Scheme 1. 林らによる(-)-Oseltamiver (5)のワンポット合成

また、加水分解酵素リパーゼを用いたワンポット合成法の一例として、北、赤井らはラセミのフルフリルアルコール6に対し、リパーゼによる速度論的光学分割(kinetic resolution,以下 KR と略す)法と導入したアシル基を利用した分子内 Diels-Alder 反応を同一系内で行うことで多置換多環式骨格を一挙に得る方法を報告している (Scheme 2)。3 これまでリパーゼにより導入されたアシル基は後の変換過程で除去されるか他の官能基に置換されていたが、本手法は導入したアシル基そのものを積極的に炭素-炭素結合形成反応に利用した先駆的な研究であった。しかしながら、リパーゼによる KR は各エナンチオマーの収率が 50% という問題があり、このワンポット合成法においても多環式化合物9の最大収率は 46%であった。



Scheme 2. リパーゼを利用した多環式骨格のワンポット合成反応

この問題を解決する手法として、リパーゼとラセミ化触媒を併用する動的速度論的光学分割 (dynamic kinetic resolution,以下 DKR と略す)法が注目されている (Scheme 3)。⁴本法は、リ パーゼ触媒 KR で残るアルコール(S)-10 を同一反応系内でラセミ化させることで、最終的に すべてのラセミ体原料 10 を光学活性体 11 に定量的に変換することができる。



Scheme 3. 加水分解酵素リパーゼを用いた動的速度論的光学分割法 (DKR)

KR とラセミ化触媒を併用する DKR 法の最初の報告例は, 1997 年 Stürmer によって報告された。彼らは, Pd 触媒を利用した[3,3]-シグマトロピー転位によりエステル 12 をラセミ化させ,同時にリパーゼによるエステル加水分解を伴う KR を進行させることで DKR を達成している (Scheme 4)。⁵



Scheme 4. Pd ラセミ化触媒とリパーゼを併用した DKR

一方,同年に Bäckvall らは第二級アルコール 14 に対し,リパーゼ共存下,Ru 触媒 17 でレ ドックスラセミ化反応を行うことで DKR を達成した (Schemes 5 and 6)。⁶ リパーゼは多数の 極性官能基を有しており,それらは Ru 触媒と反応するため,両者の共存性が悪かった。彼ら は Ru 触媒のリガンドを嵩高くすることでリパーゼとの反応性を低下させ,共存性を向上さ せることに成功した。その結果,リパーゼを用いた DKR 法の基質一般性を拡大した。



Shceme 5. Ru ラセミ化触媒とリパーゼを併用した DKR 法



Scheme 6. Ru ラセミ化触媒 17 によるラセミ化の推定反応機構

この研究を皮切りに、様々な研究者らによって DKR の研究が盛んに行われ、多様なラセミ 化触媒が開発された (代表的なものを Figure 2 に示す)。これらは Ru, Fe, Rh などの遷移金 属の錯体であり、これらを用いることで、より多様な基質に DKR が適応可能となった。⁷ な お、これらのラセミ化のほとんどはレドックス反応で進行する。



Figure 2. リパーゼ触媒 DKR に用いられた代表的なラセミ化触媒

一方、赤井らは、これまでのラセミ化機構とは異なり、オキソバナジウム触媒によるヒドロ キシ基の 1,3-転位を伴うラセミ化を利用したアリルアルコールの DKR を開発した (Scheme 7)。⁸ すなわち、オキソバナジウム 33 または 34 を高極性溶媒中で用いることでアリルアルコ ール 30 のラセミ化が進行し、リパーゼを併用することで、エステル(R)-32 を高収率、高エナ ンチオ選択性で与えた。これらオキソバナジウム触媒によるアリルアルコールのラセミ化反 応機構は、30 とオキソバナジウムからバナジン酸エステル A が生じ、この C-O 結合が開裂 することでイオン中間体 B が生成した後、再度結合する際にラセミ体の 30 を与えると考え られている。しかしながら、オキソバナジウム 33 はラセミ化能が低く、基質によってはラセ ミ化が極めて遅くなってしまう、一方で、オキソバナジウム 34 は反応性が高いものの、リパ ーゼとの共存性が低く、(R)-32 の収率が 60%台にとどまることもあった。なお、本 DKR では 30 の位置異性体 31 を用いても、(R)-32 を同様の収率と光学純度で与えた。



Scheme 7. オキソバナジウムラセミ化触媒とリパーゼを併用するアリルアルコールの DKR

そこで赤井らは、ラセミ化触媒とリパーゼのそれぞれの反応場を分離することで、本問題を 解決した。^{9a} すなわち、多孔質無機材料であるメソポーラスシリカ (mesoporous silica,以下 MPS と略す)の細孔系内にオキソバナジウム触媒を固定化した新規ラセミ化触媒 V-MPS2, V-MPS3, V-MPS4 (MPS の後の数字は細孔内径を示す。例えば、MPS4 の場合は 4 nm の細孔 を持つ MPS を使用)を開発した (Figure 3)。このラセミ化触媒では、細孔内表面にオキソバナ ジウムが担持されており、サイズの小さなアルコールは MPS 内部に入ってオキソバナジウム と反応できるが、サイズの大きなリパーゼは MPS 内部に入ることができない。そのため、オ キソバナジウムとリパーゼが接触せず、両者の共存性が上がった。なお、MPS の細孔系の大 きさがラセミ化の反応性に影響を与えることが分かっており、内径が最も大きい V-MPS4 を 用いることで様々な基質のラセミ化を行うことができる。^{9b}



Figure 3. V-MPS4 の構造と V-MPS4 とリパーゼを併用する DKR の概念

このように、リパーゼとラセミ化触媒を併用した DKR 反応は盛んに研究されてきており、 それに伴い、DKR を用いたワンポット合成法も研究されている。例えば 2005 年、北、赤井 らは、Ru 触媒とリパーゼを併用したアルコール(±)-35 の DKR を用い、デカリン骨格 38 を不 斉構築している (Scheme 8)。¹⁰ 本法は、(±)-35 の DKR でエステル(*R*)-37 とした後、同一系内 で分子内 Diels-Alder 反応を進行させることにより、一挙に 38 を構築する手法である。本手 法は効率的な合成法ではあるが、35 が不安定であること、レドックスラセミ化を経るために ケトン 40 が副生することなどの問題もあった。



Scheme 8. リパーゼと Ru 触媒を併用した DKR を活用したワンポット合成法

また 2017 年, 赤井らはアリルアルコール(±)-41 または(±)-42 を基質として, 転位反応, DKR, 分子内 Diels-Alder 反応を一挙に行い, (-)-himbacine (45)の主骨格 44 を不斉構築する手法を報 告した。さらに, 続く変換で 44 から 45 の不斉合成に成功している (Scheme 9)。¹¹



Scheme 9. (-)-Himbacine (45)の不斉合成

DKR 法で導入したアシル基を骨格形成に用いた他の例として,2019年,Ostaszewski らはア ルコール (±)-46 を, Ru ラセミ化触媒とリパーゼを用いた DKR 法により光学活性な 47 へ導 き,続くオレフィンメタセシス反応により 48 を不斉構築する手法を報告している (Scheme 10)。¹² なお,彼らは DKR とオレフィンメタセシス反応をワンポットで行う検討も行ったが, 複雑な化合物を与えたと報じている。



Scheme 10. DKR で導入したアシル基を利用した骨格形成

このような背景下,著者はオキソバナジウム触媒の特徴である,アリルアルコールのヒドロ キシ基の 1,3-転位に着目し,これを用いることでデカリン骨格^{注1}の多段階ワンポット合成が 可能であると考え,本研究に着手した。すなわち,第三級アリルアルコール(±)-49 に,アシル 化剤,リパーゼ,オキソバナジウム触媒を一度に作用させ,ヒドロキシ基 1,3-転位,アルコー ルのラセミ化,リパーゼによる速度論的光学分割,分子内 Diels-Alder 反応を一挙に行い,デ カリン骨格 38 を構築するというコンセプトである (Scheme 11)。

市販されているエノン 50 から(±)-49 を 1 工程で容易に調製することができるため、本ワン ポット合成法が達成できれば僅か 2 工程で 4 連続不斉中心を持つ 38 を不斉構築することが できる。また、本手法は不安定な共役ジエン 35 を単離することなく次の反応を行うため、(±)-35 を基質として用いる以前の DKR デカリン骨格合成法 (Scheme 8)¹⁰よりも基質分解のリス クが低い。本ワンポット法で合成するデカリン骨格は生物活性物質である compactin (51) や forskolin (52) などに含まれており、有用な合成中間体として用いられることが期待される。 また、本ワンポット合成法は入手容易な三つの化合物 (エノン 50、エステル 36、ビニルグリ ニャール試薬)、を連結して多置換デカリン骨格を構築することができ、アトムエコノミーの 点からも優れている。



Scheme 11. オキソバナジウム/リパーゼ複合触媒を用いたデカリン骨格のワンポット不斉合 成法の概念

第一章では、ワンポット DKR 法を実行するために必要な各素反応(ヒドロキシ基の1,3-転位反応、リパーゼによる KR、第二級アルコール 35 のラセミ化反応、分子内 Diels-Alder 反応)を検討し、それらの結果に基づいてワンポット DKR 合成法の検討を行った。最初は、ジエン 49a を基質としてワンポット合成法の検討を行ったが、末端アルケンにもヒドロキシ基が1,3-転位し、エステル 54a が副生した。そのため、今回のワンポット DKR 法では、ヒドロキシ基 1,3-転位の方向をいかにして制御するかが鍵となった。著者は、アルケン末端にシリル基を導入した 49b を基質に用いることでこの問題を解決した(Scheme 12)。



Scheme 12. デカリン骨格のワンポット不斉合成

第二章では、本ワンポット合成法の基質適応性について調べた。すなわち、アルコール 49 と アシル化剤それぞれについて適応性を調べ、いくつかの成功例を見出すことができた (Scheme 13)。



Scheme 13. ワンポット合成法の基質適応範囲

注1: デカリン骨格の古典的な合成法として,光学活性なアリルアルコールのアシル化と分子内 Diels-Alder 反応を用いる手法がある。すなわち,Corey らはジエノン 55 の CBS 還元で光学活性なアリルア ルコール 56 を調製し,続くアシル化と分子内 Diels-Alder 反応を行うことでデカリン骨格 58 を不斉構 築した。¹³ さらに,彼らは 58 から folskolin (52)の全合成を達成している (Scheme 14)。¹⁴ また,麻生ら は,ラセミ体のアリルアルコール(±)-59 にリパーゼを用いた KR を行うことで光学活性なアリルアルコ ール(S)-59 を調製し,続くアシル化と分子内 Diels-Alder 反応を行うことでデカリン骨格 62 を構築した (Scheme 15)。¹⁵



Scheme 14. Corey らによるデカリン骨格の不斉構築法



Scheme 15. 麻生らによるデカリン骨格の不斉構築法

本 論

第一章 デカリン骨格のワンポット不斉構築法の開発

総論で述べたように,第三級アリルアルコール(±)-49 からワンポットでデカリン骨格を構築 する方法を開発するためには,各素反応の挙動を調べ,すべての反応が円滑に進行する条件 を見出さなければならない。本章では,転位反応,ラセミ化反応,リパーゼによるKR,分子 内 Diels-Alder 反応をそれぞれ検討し,DKR ワンポット合成法の達成を目指した (Scheme 11)。



Scheme 11. オキソバナジウム/リパーゼ複合触媒を用いたデカリン骨格のワンポット不斉合 成法の概念 (再掲載)

第一節 ワンポット不斉合成のための素反応の検討

以前,赤井らは,(±)-35aのKRの検討を行っているが,¹⁰改めて著者は第二級アリルアル コール(±)-35aのKRの検討を行った(Table 1)。その結果,比較的極性の高いアセトニトリル, アセトン,ジクロロメタン溶媒中で,リパーゼ CAL-Bを用いることで,高エナンチオ選択的 にエステル 63を与え,高い E 値^{注2}を示した。そのため,本章では,主にこれら比較的極性 の高い溶媒を用いて検討を行った。

Table 1. 第二級アリルアルコール(±)-35aの KR の検討



ontry	solvent	(S)-3	5	(R)-6	63	E valued
	solvent	yield (%) ^a	ee (%) ^b	yield (%) ^a	ee (%) ^c	
1	acetone	45	97	48	96	>200
2	CH ₂ Cl ₂	49	97	48	98	>200
3	MeCN	45	96	47	97	>200
4	toluene	39	99	55	69	27
5	<i>i</i> Pr ₂ O	36	99	56	49	14
6	PhCF ₃	37	99	56	57	18

a) isolated yield

b) determined by HPLC analysis on a chiral column (CHIRALCEL OD-3)

c) determined by HPLC analysis on a chiral column (CHIRALPAK IG)

d) E value indicates the enantioselectivity in the enzymatic kinetic resolution. ¹⁶

注2 一般的にKRでは、回収原料及び生成物の光学純度は反応転換率によって刻々と変化するので、 エナンチオ選択性を光学純度のみで判断するのは不適当である。*E*値(*E* value)とはその評価法であ り、反応転換率(conversion, *c*)、回収原料の光学純度(ee_s)、生成物の光学純度(ee_p)のうち二つの値 から下式を用いて算出することができる。¹⁶ *E*値が大きいほど、回収原料及び生成物がともに高光 学純度で得られる。

$$E = \frac{\ln[(1-c)(1-ee_s)]}{\ln[(1-c)(1+ee_s)]} = \frac{\ln[1-c(1-ee_p)]}{\ln[1-c(1+ee_p)]}$$
$$c = \frac{ee_p}{ee_s + ee_p}$$

第一項 第三級アルコールのヒドロキシ基 1,3-転位反応の検討

次に、オキソバナジウム触媒を用いた第三級アルコール(±)-49a のヒドロキシ基 1,3-転位反応の検討を行った (Table 2)。各種溶媒中(±)-49a に V-MPS4 (1 mol%)を作用させたところ、いずれの溶媒においても第二級アルコール(±)-35a が得られたが、その収率は 32-48%と満足いくものではなかった。また、末端アルケンにヒドロキシ基が転位した第一級アルコール 53aも副生した (entries 1-3)。最も深刻な問題は、3 種類の位置異性体 (35a, 53a, 49a)の総収率が43-68%と著しく低下していることで、これは 35a, 53a, 49a 由来のエーテル 64 が副生したためであると考えられる。しかしながら、エーテル 64 はそれぞれを分離することが難しく、単離には至っていない。そこで、より反応性が低い O=V(OSiPh₃)3を 10 mol%用いて転位反応を検討した。その結果、ジクロロメタン溶媒中、比較的良好な収率 (68%)で(±)-35a を得ることができた。また、53a の副生も増えてはいるが、3 種類の位置異性体の総収率が 100%であり、エーテル化が完全に抑えられていることが判明した (entry 5)。一方で、アセトニトリル溶媒においては、エーテル化が激しく進行し総収率は 22%だった (entry 6)。

また,実際に共役ジエン構造を含む 35a を単離し,アルゴン気流下冷蔵保存したが,数日で ポリマー化した。一方,共役が分断されているジエン 49a は同様の条件下,半年以上たって も保存できることが分かった。この事実は,49a を原料に用いるワンポット法の有用性を示し ている。

Table 2. アリルアルコール(±)-49a の 1,3-転位反応の検討

	OH (±)- 49a V ca solvent 35	OH (±)-35a	53	ЮН			
entry	V cat	solvent	time	35a	yield (53a	(%) ^a 49a	total yield (%) 35a+53a+49a
1	V-MPS4 (1 mol%)	acetone	40 min	32	3	33	68
2	V-MPS4 (1 mol%)	CH ₂ Cl ₂	40 min	39	4	0	43
3	V-MPS4 (1 mol%)	MeCN	40 min	48	8	10	66
4	O=V(OSiPh ₃) ₃ (10 mol%)	acetone	30 min	63	16	0	79
5	O=V(OSiPh ₃) ₃ (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂	30 min	68	24	8	100
6	O=V(OSiPh ₃) ₃ (10 mol%)	MeCN	30 min	18	4	trace	22

a) Yield determined by GC analysis.

$$R^{-O}R \quad R = \frac{1}{2} \int r^{2} r^{2$$

第二項 第三級アルコールのDKRを併用するワンポット合成法の検討

ジクロロメタン溶媒中(±)-49a のヒドロキシ基 1,3-転位反応がエーテル化を抑えつつ進行し たため、次に DKR の検討を行った (Scheme 16)。すなわち、ジクロロメタン溶媒中、アシル 化剤 36A (2 equiv)、リパーゼ (CAL-B, 0.6 g/mmol)、および O=V(OSiPh₃)₃(10 mol%)、MS4A^推 ³(0.4 g/mmol)を加え 35 ℃で二日間撹拌したところ、望みの環化体 38aA が単一のジアステレ オマーとして収率 34%、光学純度 92% ee で得られた。同時にエステル 54a が 36%の収率で 副生していることが判明した。すなわち、ヒドロキシ基の転位によって副生した第一級アル コール 53a がリパーゼによってアシル化されて 54a が副生した。また、35a が残存している ことを TLC で確認した。



Scheme 16. アリルアルコール(±)-49aの DKR の検討

注3 ジクロロメタン溶媒中のアルコール 35aの KR は,再現性に乏しかった。一方, MS4A を加えて KR を行うと,再現を得ることができた。また,H₂O を積極的に加えた場合,KR はほとんど進行しなった。これらのことから,ジクロロメタン溶媒中における KR は H₂O の影響を受けやすいことが分かった。そのため,DKRの検討でも MS4A を加えて行った。

そこで著者は、アルケン末端にシリル基を導入することで本問題を解決することができる と考えた (Scheme 17)。すなわち、望まないアルコール iv へ転位したとしても、シリル基に よる立体障害により、リパーゼと反応することができないと予想した。一方で、第二級アル コール ii が首尾よくリパーゼと反応することができれば、平衡によって iv は ii に移動し、す べての原料 i がアシル化されて iii を与えると考えた。



Scheme 17. アルケン末端にシリル基を導入したアリルアルコール iの DKR の概念

また,転位反応の傾向を事前に予想するために,計算によってアリルアルコール類の熱力学的な安定性を求めた。無置換のアリルアルコール 49a では第二級アルコール 35a と第一級アルコール 53a の自由エネルギー差は小さかったが,アルケン末端にシリル基を導入した 49b では,第二級アルコール 35b と第一級アルコール 53b の熱力学的なエネルギー差が大きかった (Figure 4)。このことから,49b では 35b へ平衡がほぼ完全に偏り,35b のみリパーゼによるアシル化が進行すると予想した。



Figure 4. アリルアルコール類の熱力学的安定性. (a) **49a**, **35a**, **53a** の平衡; (b) **49b**, **35b**, **53b** の平衡; (c) **35b**, (*Z*)-**53b** の最安定な 3 次元構造 (各アルコールを Gaussian 09, Revision D.01¹⁷を用い B3LYP/6-31G*で構造最適化し, それぞれの相対的なギブス自由エネルギーを **49a** と **49b** の値 (kcal/mol) を 0 として括弧内に記した。3D 画像は CYL view.7¹⁸を用いて作成した)

第三項 アルケン末端にシリル基を有する第三級アルコールのヒドロキシ基 1,3-転位反応 の検討

前述した仮定のもと,末端アルケンにシリル基を導入した第三級アルコール 49b の 1,3-転位 反応の検討を行った。2 種類のオキソバナジウム (O=V(OSiPh₃)₃, V-MPS4), 3 種類の溶媒で検 討した結果,いずれの条件においても 53b の生成は全く認められず, 35b のみが得られた (Table 3)。中でも,ジクロロメタン溶媒中で O=V(OSiPh₃)₃を用いる条件が最も収率よく 35b を与えた。

	TMS solvent (0.1 M) 35 °C, 4 h	OH (±)-35b	+	(±)-{	TMS r OH
entry	V cat	solvent		yield (%) ^a
			350	530	490
1	O=V(OSiPh ₃) ₃ (10 mol%)	acetone	85	0	0
2	O=V(OSiPh ₃) ₃ (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂	93	0	0
3	O=V(OSiPh ₃) ₃ (10 mol%)	MeCN	81	0	0
4	V-MPS4 (1 mol%)	CH_2CI_2	85	0	0

Table 3. アリルアルコール(±)-49bのヒドロキシ基 1,3-転位反応の検討

a) Isolated yield.

この 1,3-転位の位置選択性が熱力学的支配によるのかを確認すべく以下の検討を行った。す なわち, 35a と 53a を各々CD₂Cl₂に溶解し, O=V(OSiPh₃)₃(10 mol%)を加え, 35℃, 3 時間撹 拌したところ, いずれも反応は全く進行せず原料を回収した(Scheme 18)。また,後に示す 35b のラセミ化の検討 (Table 5)で, O=V(OSiPh₃)₃が(*S*)-35b を全くラセミ化させなかった。 これらのことから, 49b の 1,3-転位生成物の分布は熱力学的な平衡によるものではなく,お

そらくシリル基との立体反発を避けるように 35b へ転位反応が一方的に進行した結果である と思われる。



Scheme 18. アリルアルコール 35a と 53a の転位反応の検討

第四項 含シリル第二級アルコールのリパーゼを用いる速度論的光学分割,及び分子内 Diels-Alder反応の検討

1,3-転位反応が位置選択的に進行したため,次に 35b のリパーゼによる KR の検討を行った (Table 4)。すなわち,(±)-35b にリパーゼ (CAL-B,0.6 g/mmol),アシル化剤 36A (2 equiv)を各 種溶媒中 35 ℃で 2 時間作用させた結果,エステル(*R*)-37bA,アルコール(*S*)-35b および環化 体 38bA の混合物が得られた。そこで,反応液にトルエンを加え 80℃で 2 時間撹拌すること で分子内 Diels-Alder 反応を完結させた (35 ℃でも分子内 Diels-Alder 反応は進行するが時間 がかかるため,80 ℃に加熱し反応を促進させた)。得られた環化体 38bA と(*S*)-35b の収率及 び光学純度を調べた。比較的極性の高いアセトン,アセトニトリル,1,2-ジクロロエタン,ジ クロロメタン溶媒中では,38bA が非常に高い光学純度で生じたことから,リパーゼ触媒エス テル化が高エナンチオ選択的に進行したことが分かった (entries 1-4)。一方,比較的極性の低 いトリフルオロトルエンやジイソプロピルエーテルでは,エナンチオ選択性は著しく低下す ることが分かった (entries 5, 6 and 8)。トルエンは低極性溶媒にも関わらず,例外的に高エナ ンチオ選択的に進行した (entry 7)

このことから、ワンポット合成には比較的極性の高い溶媒を用いた条件が最適であることが 示唆された。また、エステル 37bA の分子内 Diels-Alder 反応は単一のジアステレオマーで 38bA を与えることも判明した。



Table 4. アリルアルコール(±)-35bのKR,及び分子内 Diels-Alder 反応の検討

^alsolated yield.

^bDetermine by HPLC analysis on a chiral column (CHRALPAK AD-3).

^cDetermine by HPLC analysis on a chiral column (CHRALCEL OD-3).

第五項 含シリル第二級アルコールのラセミ化検討

ヒドロキシ基の1,3-転位反応、リパーゼによる KR,そして分子内 Diels-Alder 反応がいずれ も円滑に進行することが分かったため、最後に第二級アルコール 35b のオキソバナジウム触 媒によるラセミ化反応の検討を行った (Table 5)。まず、O=V(OSiPh₃)₃(10 mol%)を用いたラセ ミ化を行ったところ、アセトン、ジクロロメタン、トルエンのいずれの溶媒中においても反 応は進行しなかった (entries 1-3)。次に、よりラセミ化能が高い、リン酸に担持されたオキソ バナジウム触媒 34 (10 mol%)を用いたところ、ラセミ化反応は非常に速く進行したが、その エーテル化も非常に速く、特にジクロロメタンやトルエン溶媒中ではエーテル化が反応が顕 著に進行した (entries 4-7)。最後に V-MPS4 (0.2 mol%)を用いてラセミ化反応の検討を行った。 アセトン、アセトニトリルやトルエン溶媒中では反応が進行しなかったが、ジクロロメタン やジクロロエタンのハロゲン系溶媒中ではラセミ化が効率よく進行し、かつ 35b のエーテル 化も抑えられることが判明した (entries 11 and 12)。このことから、ワンポット合成法はハロ ゲン系溶媒中で、ラセミ化触媒として V-MPS4 を用いることが最適であることが示唆された。 また、オキソバナジウム触媒 34 はラセミ化を迅速に進行させることから、その触媒量を減ら すことで、エーテル化を抑えつつラセミ化を進行させる可能性はあるが、その検討は行って いない。

Table 5. アリルアルコール 35b のラセミ化反応の検討

		OH (S)-3 99% (TMS 35b ee	catalys catalys solvent (0 35°C 6 h	tion st .05M) 〔	OH (±)-35b	34 : O [:] S	=V ^{_O} _P 0 [′] P (10	mol%)
entry	catalyst	solvent -	ee (%) ^b	35b 'yield (%) ^a	entry	catalyst	solvent -	35 ee (%) ^b	i b yield (%) ^a
1	OV(OSiPh ₃) ₃ (10 mol%)	toluene	99	84	7	34 (10 mol%)	toluene	<1	24
2	OV(OSiPh ₃) ₃ (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂	97	100	8	V-MPS4 (0.2 mol%)	toluene	88	97
3	OV(OSiPh ₃) ₃ (10 mol%)	acetone	>99	84	9	V-MPS4 (0.2 mol%)	acetone	99	80
4	34 (10 mol%)	MeCN	1	36	10	V-MPS4 (0.2 mol%)	MeCN	96	100
5	34 (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂	1	9	11	V-MPS4 (0.2 mol%)	CH ₂ Cl ₂	33	95
6	34 (10 mol%)	acetone	20	43	12	V-MPS4 (0.2 mol%)	CICH ₂ CH ₂ CI	49	70

a) Yield was determined by HPLC analysis.b) Determined by HPLC analysis using a chiral column (CHIRALCEL OD-3).

第六項 ヒドロキシ基の 1,3-転位反応とラセミ化反応の反応機構の考察

これまでの検討より、O=V(OSiPh₃)₃ 触媒は **49b** のヒドロキシ基を転位して **35b** を生じるが、 **35b** のラセミ化反応を進行させず、一方で V-MPS4 は **49b** のヒドロキシ基の転位反応も **35b** のラセミ化反応も進行させることが判明した。この違いはそれぞれの触媒の反応機構が異な ることによるものと推察した。すなわち、O=V(OSiPh₃)₃ 触媒では[3,3]-シグマトロピー転位反 応が優先して進行し、V-MPS4 ではカチオン中間体を経由して転位とラセミ化が進行したと 考えられる(Schemes 19)。それは以下の知見による。

以前,我々のグループはアルコール 65 の O=V(OSiPh₃)₃触媒を用いた DKR 反応を報告した。 (Scheme 19a)。^{8a} この際, O=V(OSiPh₃)₃触媒によるラセミ化が, 65 では円滑に進行するが, 66 では非常に遅くなった。このことは、O=V(OSiPh₃)₃触媒は主として[3,3]-シグマトロピー転位 反応を進行させることを示唆している。つまり、[3,3]-シグマトロピー転位反応は立体を保持 しながら転位するため(S)-65 から(R)-65 が生じ、結果としてラセミ化が起こると考えられる (Scheme 19a)。一方で 66 では、[3,3]-シグマトロピー転位反応は原料のエナンチオマーを与え ないため、転位ではラセミ化に至らない(Scheme 19b)。

このことを 49b で考えてみると、O=V(OSiPh₃)₃ 触媒は 49b を[3,3]-シグマトロピー転位反応 によって 35b へ立体保持で転位させるためラセミ化は起こらないが、一方で逆方向の [3,3]-シグマトロピー転位では、共役したジエンを分断しなければならず、その活性化エネルギー が高いために 35b から 49b は生成しなかったと考えられる (Scheme 19c)。V-MPS4 を用いた 場合、49b 及び 35b の C-O 結を開裂してカチオン I、J を生じることができるために転位とラ セミ化の両方を進行させることができたと推察できる(Scheme 19d)。 (a) [3,3]-Sigmatropic rearrangement of 65 by O=V(OSiPh₃)₃



(b) [3,3]-Sigmatropic rearrangement racemization of 66 by O=V(OSiPh₃)₃ R^1 ЮH OH O=V(OSiPh₃) slow R . (S)-**66** `(±)**-66** O=V(OSįPh₃)_{3 HO} R O=VX2 ∩,R νOH OH O=V(OSiPh₃)₃ \mathbb{R}^2 R^2 R \mathbb{R}^2 R⁴ F G (S)-**66** 67 (R)-**66** [3,3]-sigmatropic rearrangement no racemization

(c) [3,3]-Sigmatropic rearrangement of 49b



(d) Rearrangement and racemization reactions via a cationic intermediate



Scheme 19. O=V(OSiPh₃)₃と V-MPS4 の反応性の違い

第二節 デカリン骨格のワンポット不斉合成

以上の諸検討の結果を基に、DKR を伴うワンポット合成に取り組んだ (Scheme 20)。すなわ ち、ジクロロメタン溶媒中、(土)-49b に、36A (2 equiv)、リパーゼ (CAL-B, 0.6 g/mmol)、V-MPS4 (2.0 mol%)、MS4A (0.4 g/mmol) を一挙に加え 35°Cで 24 時間撹拌したところ、転位反応が一 部しか進行せず、49b が 90%回収された (式 1)。本反応では転位反応を円滑に進行させるた めに V-MPS4 をラセミ化の条件の際に用いた触媒量 (0.2mol%) より多めに加えているにも関 わらず、転位反応はほとんど進行しないことが判明した。DKR の条件で V-MPS4 が転位反応 を進行させない原因は、今のところ分かっていない。一方、V-MPS4 の代わりに O=V(OSiPh₃)₃ (10 mol%)を用いて同様の反応を行ったところ、49b の 1,3-転位反応が円滑に進行し、TLC 上 で 49b がすべて反応したことが確認できたが、38bA の収率は 43%にとどまった(式 2)。これ は、Table 4 の検討の結果の通り、O=V(OSiPh₃)₃触媒では第二級アルコールをラセミ化させる ことはできないためと考えられる。



Scheme 20. アリルアルコール 49b の DKR 反応の検討

このことから,著者は,ハロゲン系溶媒中 49b に,36A,リパーゼ (CAL-B), O=V(OSiPh₃)₃ および MS4A を作用させて 49b のヒドロキシ基の 1,3-転位反応,(*R*)-35b のアシル化反応を進 行させた後,V-MPS4 を加えるワンポット法を考案した (Scheme 21)。すなわち,最初の条件 で(±)-49b のヒドロキシ基 1,3-転位反応が進行してラセミ体の 35b を与え,そのうちの(*R*)-35b のみがリパーゼによりアシル化されエステル 37bA となる。そこに V-MPS4 を後から加える ことで,残った(*S*)-35b をラセミ化させ DKR 反応が進行し,収率よく環化体 38bA を与える と考えた。



Scheme 21.2 種類のオキソバナジウム触媒を用いた DKR

上記の仮定の下, ワンポット法の検討を行った (Table 6)。まず, ジクロロメタン中 (0.05 M), 36A (3 equiv) に, リパーゼ (CAL-B, 0.8 g/mmol), O=V(OSiPh₃)₃ (10 mol%), MS4A (0.4 g/mmol) を加え 35℃で 2 時間撹拌させた後, V-MPS4 (1.2 mol%) を加え 35℃, 3 日間撹拌したところ 38bA が 66%収率, 95% ee で得られた (entry 1) 。また, 同様の条件下, ジクロロメタンの代 わりに 1,2-ジクロロエタンを溶媒として用いたところ, 38bA の収率が 56%まで減じた (entry 2) 。次に V-MPS の量を 1.2 mmol から 2.0 mmol へ増やしたところ, 72%収率, 95% ee で 38bA を得た (entry 3)。過剰に用いていたアシル化剤を 3 当量から 2 当量へ, リパーゼを 0.8 g/mmol から 0.6 g/mmol まで減じて検討を行ったところ, 71% 収率, 93% ee の選択性で 38bA を与えた (entry 4)。また, V-MPS4 による副反応を抑えるために温度を 20℃まで下げたり, 基質濃度を 0.01 M まで低くしたりして検討を行ったところ, いずれの条件においても, 38bA の収率が低下した (entries 4, 5 and 7)。



Table 6. アリルアルコール 35b の DKR の検討

		004 (and)		D h t		(1	38bA	
entry	V-MPS4	36A (equiv)	CAL-B (g/mmo	ol) solvent	temp.	time	yield ^a	ee ^b
1	1.2 mol%	3	0.8	CH ₂ Cl ₂ (0.05 M)	35 °C	3 day	66%	95%
2	1.2 mol%	3	0.8 C	ICH ₂ CH ₂ CI (0.05 M)	35 °C	3 day	56%	95%
3	2 mol%	3	0.8	CH ₂ Cl ₂ (0.05 M)	35 °C	2 day	72%	95%
4	2 mol%	2	0.6	CH ₂ Cl ₂ (0.05 M)	35 °C	2 day	71%	93%
5	2 mol%	2	0.6	CH ₂ Cl ₂ (0.05 M)	20 °C	2 day	54%	95%
6	2 mol%	2	0.6	CH ₂ Cl ₂ (0.01 M)	35 °C	1 day	47%	93%
7	2 mol%	3	0.8	CH ₂ Cl ₂ (0.01 M)	20 °C	2 day	42%	96%

a) NMR yield with an internal standard (1,4-dimethoxybenzene).

b) Determined by HPLC analysis on a chiral column (CHRALPAK AD-3)

第三節 小括

著者はラセミ体の第三級アリルアルコール 49b からたった一工程で 5 連続不斉中心を持つ 光学活性なデカリン骨格 38bA を 95% ee で構築する手法を開発した。本ワンポット法ではヒ ドロキシ基の 1,3-転位の位置選択性が問題となったが、末端アルケンにシリル基を導入する ことでこれを解決した。

本ワンポット反応の最高収率は72%であるが、4つの反応を一挙に行っているため、それぞれの反応は平均92%収率で進行していること示しており、効率的なデカリン骨格構築法といえる。

第二章 多置換多環式骨格のワンポット不斉合成法の基質適応性

第一章にてラセミの第三級アルコールを原料にしたデカリン骨格のワンポット不斉合成法 を開発した。本章では、本ワンポット法の基質適応性について調べた。第一節では、アリル アルコールの基質適応性について、第二節では、アシル化剤の基質適応性について述べる。 また、第三節では、合成した多環式骨格の構造決定について述べる。

第一節 第三級アリルアルコールの基質適応性

DKR を活用したワンポット合成法の基質アルコール 49 の適応性について検討を行った (Scheme 22)。DKR 反応が収率良く進行するためには、ラセミ化とリパーゼによるアシル化の 各速度のバランスが重要である。基本的には Table 5, entry 4 の条件 (Method I と命名) を本 章でも採用したが、基質によってはアシル化の反応速度が遅く、多環式骨格 38 の収率が低く なった。その場合は、V-MPS4 の当量を 0.7 mol%まで減じ、かつアシル化剤とリパーゼの量 を増やすことで、ラセミ化の速度を遅くしつつ、アシル化の速度を速くした条件(Method II)も 試みた。

TBS 基を有するアルコール 49c に Method I を適用した結果, 収率 70%, 98% ee で単一のジ アステレオマーとして環化体 38cA を得た。次に, ヒドロキシのβ位ジメチル基を有する 49d を用い Method I で検討したところ 30%, 98% ee, 単一のジアステレオマーで環化体 38dA を 得た。そこで, Method II を適用することで収率 44%, 99% ee, 単一のジアステレオマーで環 化体 38dA を得た。γ位にジメチル基を有する基質 49e や環上オレフィン側β位にメチル基を 導入した基質 49f では, CAL-B によるアシル化が全く進行せず環化体 38eA, 38fA を与えな かった (Method I)。次にアルコールの環の大きさを変えて検討を行った。7 員環を含む基質 49g を用いたところ (Method II), 収率 51%, 96% ee で環化体 38gA を得たが, これまでとは 異なりエンド付加体であった。また 5 員環を含む基質 49h を用いたところ (Method I), 78% と高い収率で環化体 38hA を与えたが, エナンチオ選択性は著しく低下した。また, 分子内 Diels-Alder 反応がエンド/エキソ両方から進行した環化体 38hA, 38hA, 38hA, がそれぞれ得られた。

32


Scheme 22. 基質アルコールの適応性

以上,リパーゼ触媒 KR では,基質の置換基の位置によってアシル化の進行の有無に違いが 生じたことに関して,次のように考察した (Figure 5)。立体的に非常に大きい TBS 基を有す る 49c や β 位にジメチル基を有する 49d においては,転位して生成する第二級アルコール 35c, 35d のヒドロキシ基が, TBS 基やジメチル基と比較的に遠い位置に存在するため,リパーゼ がアルコールと反応する際,それら置換基は反応の障害にはならない。一方で,49e や 49f は, 転位して生成する 35e, 35f のヒドロキシ基の近傍に立体的に大きい置換基が存在し,ヒドロ キシ基がリパーゼと反応する際,立体障害となり反応を妨害していると考えた。



Figure 5. 第二級アルコールの KR への適応性

なお、アルコールのβ位にメチル基やフェニル基が存在している基質でも、リパーゼ AK を 用いるとアシル化が円滑に進行した報告があり (Scheme 23)、^{8a} 35e や 35f においても様々な 種類のリパーゼを検討することで KR は進行しうると考えている。



Scheme 23. ヒドロキシ基の β 位に Ph 基を有するアルコールの KR

また、アルコール 49 の環の大きさでその分子内 Diels-Alder 反応の立体選択性が異なったこ とについて、DFT 計算で遷移状態を求め考察した (Figure 6)。6 員環の場合、エンドから進行 した遷移状態は、環上のアキシャル水素がカルボニルの酸素原子に近く、カルボニル基がジ エン部位と平面になるのを妨害している。また、6 員環の遷移状態ではエンド/エキソ両方と もジエン部位と求ジエン部位が平行ではなく、外側にいくほどジエン部位と求ジエン部位の 距離が大きくなっている。そのため、カルボニル基とジエン部位の二次的相互作用が弱まり、 立体的に空いているエキソから反応が進行したと考えられる。5 員環の場合、エンドから進行 したときに、分子内 Diels-Alder 反応を阻害する水素原子が環上に存在していない。また、ジ エン部位と求ジエン部位は 6 員環よりも平行に近くカルボニルとジエンとの二次的相互作用 が強く働くことで、エンド優先的に分子内 Diels-Alder 反応が進行したと考えられる。

また7員環 49g についても DFT 計算を行ったが、そのエンド選択性を説明できる結果は得られていない。7員環では配座の自由度の高さから、ジエン部位と求ジエン部位が平行で、かつそれらの距離も近くなる配座が存在し、二次的相互作用が強く働くエンド選択的に進行したと推察している。



Figure 6. エステル **38bA** と **38fA** の Diels-Alder 反応の遷移状態解析 (遷移状態の構造は Gaussian 09, Revision D.01¹⁷を用いて B3LYP/6-31G*で最適化した。3D 画像は CYL view.7¹⁸を 用いて作成した。図中の数字は遷移状態の緑色の C-C 間の距離 (Å)を示している。構造式の 下の数字は遷移状態における相対的なエネルギーを示している)

第二節 アシル化剤の基質適応性

次に、DKR を活用したワンポット合成法のアシル化剤の基質適応性について検討を行った (Scheme 24)。まず、種々の求ジエン部位を含むカルボン酸 36'とラセミ体アルコール 35b を光 延反応で縮合してラセミ体のエステル 37b を合成し、分子内 Diels-Alder 反応が進行するのか 検討した。スルホニル基を有するカルボン酸 36B'では、分子内 Diels-Alder 反応が円滑に進行 し環化体 38bB を良好な収率 (95%)で与えた。次にクロロやスルファニル基を有するカルボ ン酸 36C'と 36D'は、*n*-デカン中、160℃まで昇温したが、分子内 Diels-Alder 反応が進行せず 分解した。また、アルキニル基を含むカルボン酸 36E'では、芳香環化した化合物 69 を 52% の収率で与えた。一方、36F'では複雑に分解した。



Scheme 24. アシル化及び分子内 Diels-Alder 反応の検討

先の検討でスルホニル基を有するエステルの分子内 Diels-Alder 反応が進行したため,DKR を活用したワンポット法に適応した (Scheme 25)。スルホニル基を有するアシル化剤 36B を 用いて,アルコール 49b と 49c にワンポット反応を適応したところ,環化体 38bB (収率 70%, 99% ee)と 38cB(収率 60%, 99% ee)を与えた。なお,スルホニル基を有するアシル化剤 36B を 用いたワンポット合成を Method I で行うと,第一章で検討した 36A を用いる場合に比べてエ ーテル生成物が多くみられ収率が低下した。これは、ラセミ化がアシル化よりも非常に速く 進行したためである。そこで V-MPS4 の当量を減らした Method II を適用することで上記の結 果を得た。



Scheme 25. アシル化剤 36B を用いた DKR の検討

先の検討で、アルキンを求ジエン体として用いた Diels-Alder 反応では、環化体 38bE が芳香 環化した 69 が得られた。そこで、ヒドロキシ基のβ位にメチル基を導入した 35f を用いるこ とで本問題が解決できると考えた。すなわち、35f とプロピオール酸(36E')の縮合、分子内 Diels-Alder 反応により生成する 38fE は環内に4 級炭素が含まれているため、芳香環化するこ とができないと期待した (Scheme 25)。



Scheme 26. アルキンを有するアシル化剤を用いた Diels-Alder 反応

この仮説のもと, (±)-35f とプロピオール酸 (36E') を, 光延反応 (condition A) や DCC 縮合 剤 (condition B) を用いて縮合反応を行ったが, 目的のエステル 37fE は得られなかった (Scheme 27)。



Scheme 27. アルコール 35f とカルボン酸 36E'縮合反応

上述の **35f** ではアシル化が現在のところ困難であるが,条件検討を行うことで進行すること ができると著者は考えた。その結果,以前我々のグループが,アルコールβ位にフェニル基 を含む基質 **67** にはリパーゼ AK を用いることで KR に成功しているからである (Scheme 23, 28ページ)。^{8a}

そのため,(±)-35f と 36A の組合せに,リパーゼ CAL-B と AK を用いたアシル化反応の検討 を行った (Table 7)。すなわち, CAL-B (0.6 g/mmol)を用い,トルエン中,70°C,24 時間反応 を行い,エステル 37fA を収率 15%で得ることができた (entry 2)。なお,リパーゼ AK を用い ると,ジクロロメタン,トルエンいずれの溶媒中においても,アシル化は全く進行しなかっ た (entries 3 and 4)。また,38fA を 160°Cまで加熱し分子内 Diels-Alder 反応を試みたが,反応 は進行しなかった。

今後,他のリパーゼや溶媒を検討すれば 38fA を経るワンポット合成が実現可能と考えている。また,プロピオール酸由来のアシル化剤 36E を調製し,このアシル化条件に付すことで,目的の環化体 38fE を合成することができると考える。



a) Isolated yield

第三節 環化体の構造決定

これまでの検討で得られた環化体は、^IH NMR データと核オーバーハウザー効果(nOe)のデ ータに基づき構造を決定したので以下に説明する。

38aA は既知の化合物 ¹⁰であり, その分光学データは報告されているものとよく一致した。 デカリン誘導体 (**38aA**, **38bA**, **38cA**, **38bB**, **38cB**, **38dA**)では,右側シクロヘキセン環状のプロ トンがいずれも類似のカップリング定数を示した (Figure 7)。このことから,いずれも同様の 立体構造を有していると判断した。特に,これら化合物の H_c と H_Dの間の大きなカップリン グ定数 (13~14 Hz)は,これらプロトンがトランスに位置することを示している。一方,**38gA** の H_c と H_Dの結合定数は 8.5 Hz と比較的に小さく,これら二つのプロトンがシス配置である と判断した。



Figure 7. 38aA, 38bA, 38cA, 38bB, 38cB, 38dA, 38gA の主要なプロトンの結合定数

また、38gA と 38hA では、¹H NMR における各シグナルの広がりや重なりのために結合定数 をほとんど読み取れなかったため、nOe データを用いてこれらの化合物の相対的な立体構造 を推定した (Figure 8)。すなわち、38gA については H_E と H_Dが相関しかつ、H_B と H_Dが相関し ていること。そして、Diels-Alder 反応はシン付加するため H_A と H_Dが s-cis 配座をとることか ら、38gA をエンド体であると推測した。また 38hA については、H_c と H_Dが相関しており、 一方でジアステレオマーである 38hA'ではそのような相関がなかったことから、38hA がエン ド体であると推定した。





Figure 8. 38gA と 38hA の主要プロトンの核オーバーハウザー効果 (青い点線の両矢印は nOe 相関を示している)

第一章で開発したデカリン骨格のワンポット不斉合成法を種々のアルコールとアシル化剤 に適応し、それぞれの反応性について調査し、いくつかの好結果を得た。同時に、アルコー ルの置換様式によってはアシル化反応が進行しないことや、アシル化剤によっては分子内 Diels-Alder 反応が進行しにくいことも明らかになった。しかしながら、前者については、多 様なリパーゼを検討することで、本問題を解決できる可能性を見出した。また、アルキニル 基を求ジエン体に含む分子内 Diels-Alder 反応についても今後ワンポット合成が可能性を見出 した。また、この基質一般性の検討で得られた知見は、forskolin などの合成に活用し得るもの であり、今後の合成研究に活用できると考える。

結論

高度に官能基された光学活性なデカリン骨格は、様々な生物活性物質の部分構造に含まれ ており、その不斉構築法はこれら生物活性物質並びに類縁体の効率的な合成に不可欠である。 従来は、これら多置換多環式骨格を構築するためには複数の工程を経なければならなかった。 こうした背景下、著者は、調製容易な第三級アリルアルコールの DKR と分子内 Diels-Alder 反 応を活用することで 5 連続不斉中心を含むデカリン並びにその類縁の多環式骨格のワンポッ ト不斉合成法の開発に取り組み、以下の成果を得た。

1) 本ワンポット反応を実施するためには、オキソバナジウム触媒によるヒドロキシ基の 1,3-転位反応の位置選択性が問題となったが、基質アルコールのアルケン末端にシリル基を導入 することで、転位反応の方向を制御することに成功した。また、2 種類のオキソバナジウム触 媒の特徴を活かし、光学活性なデカリン骨格のワンポット合成を達成した (第一章)。

2) 本ワンポット合成法の基質一般性を検討した。その結果,環拡大したアルコールやメチル 基を有したアルコール,またスルホニル基を有するアシル化剤が利用できることを見出した。 これらの組合せから種々の多置換多環式骨格のワンポット法に成功した。さらに,リパーゼ や溶媒などの反応条件を精査することで,様々な基質に適応拡張することができる可能性を 見出した(第二章)。

謝 辞

本研究に際し,有益なご助言ご指導を頂きました岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授 竹内 靖雄先生に感謝致します。本研究の計画,実験,考察の細部に至るご懇篤なるご指導, ご鞭撻を頂きました大阪大学大学院薬学研究科教授 赤井 周司先生に心より感謝致します。 実験に際しご指導いただきました大阪大学大学院薬学研究科准教授 井川 貴詞先生,静岡県 立大学大学院食品栄養環境科学研究科教授 江木 正浩先生に感謝致します。

本研究のご指導,そして計算化学をサポートしていただきました大阪大学大学院薬学研究 科特任助教 鹿又 喬平先生に感謝致します。

本研究にご協力いただきました大阪大学薬学研究科 堀 修平学士,静岡県立大学大学院薬 学研究科 佐藤 朋雄修士に感謝致します。

メソポーラスシリカを御恵与くださいました太陽化学株式会社に感謝致します。

本研究に関する質量分析スペクトルを測定していただきました山内 佳子氏,並びに大阪大 学大学院工学研究科分析センターに感謝致します。

また,研究期間中,励ましあい,多くの時間を共にした岡山大学大学院医歯薬学総合研究 科の諸氏,大阪大学大学院薬学研究科薬品製造化学分野の諸氏に感謝の意を表します。

最後に、お世話になった多くの方々、中でも父、母に心から感謝致します。

実験の部

General considerations

Melting points were determined on a Yanagimoto melting point apparatus and are uncorrected. Infrared (IR) absorption spectra were recorded on a SHIMADZU IRAffinity-1S spectrophotometer. ¹H and ¹³C NMR spectra were measured on a JEOL JNM-ECA500 (¹H: 500 MHz, ¹³C: 125 MHz) and a JEOL JMN-ECS400 (¹H: 400 MHz, ¹³C: 100 MHz) instrument with chemical shifts reported in δ (ppm) relative to the residual nondeuterated solvent signal for ¹H (CHCl₃: δ = 7.26 ppm, benzene: δ = 7.16 ppm) and relative to the deuterated solvent signal for ¹³C (CDCl₃: δ = 77.16 ppm). The mass spectra (MS) were measured on a JEOL JMS-S3000 (MALDI) and a JEOL JMS-700 (EI, CI) instruments. Yield refers to the isolated yield of a compound greater than 95% purity as determined by ¹H NMR analysis. ¹H NMR and melting points (where applicable) of all known compounds were taken. All new products were further characterized by ¹³C NMR, IR and high-resolution mass spectrum (HRMS). HPLC analyses were carried out using a JASCO LC-2000Plus system (HPLC pump: PU-2080, UV detector: MD-2018) equipped with a Daicel CHIRALPAK AD-3 column and a Daicel CHIRALCEL OD-3 column; each with a size of 4.6 mm X 250 mm. Optical rotations were measured on a JASCO P-1020 polarimeter.

Candida antarctica lipase B (CAL-B) immobilized on an organic polymer support (commercial name: Novozym 435 or Chirazyme L-2 C4) was purchased from Roche Diagnostics K. K., Japan and was used as received without further purification. V-MPS4 (vanadium content: 0.2 mmol/g) was prepared according to the reported method^{9b} (it is now commercially available from FUJIFILM Wako Pure Chemical Corp., Japan). Compounds (**50d**¹⁹,**50e**²⁰, **50f**²¹, **36A**³ and **36B**¹¹) were prepared according to the reported methods. Other compounds were purchased from Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Sigma-Aldrich Co. LLC, Kanto Chemical Co., Inc., and Nacalai Tesque, Inc. Silica gel 60N, particle size 40–50 µm, purchased from Kanto Chemical Co., Inc., Japan was used for flash column chromatography. All reagents were of reagent grade unless otherwise stated. In general, the reactions were carried out in anhydrous solvents.

Experiments for Chapter 1

Screening of solvents for kinetic resolution of (±)-35a using CAL-B (Table 1)

To a stirred solution of (\pm)-**35a** (12 mg, 0.10 mmol) in a solvent (2 mL) were added vinyl butyrate (25 µg, 0.20 mmol) and CAL-B (36 mg) at room temperature. The mixture was stirred for 30 min at 35 °C and was filtered through a Celite pad. The Celite pad was washed with Et₂O. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/*n*-hexane 1:10) to give **63** and (*S*)-**35a**. Optical purity of **63** was determined by HPLC analysis at 20 °C using a CHRALPAK IG column (*n*-hexane/2-propanol = 98:2, 0.5 mL/min, retention time 9.8 (*R*), 11.1 min (*S*)), and that of (*S*)-**35a** was determined by HPLC analysis at 20 °C using a CHRALCEL OD-3 (*n*-hexane/2-propanol = 98:2, 0.5 mL/min, retention time 23.6 (*R*), 25.4 min (*S*)).

(R)-3-Vinylcyclohex-2-en-1-yl butyrate: 63

IR (neat) v 1730 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.35 (dd, 1H, J = 10.5, 17.5 Hz), 5.72-5.70 (m, 2H), 5.8-5.36 (m, 1H), 5.23 (d, 1H, J = 17.5 Hz), 5.06 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 2.30-2.20 (m, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 4H), 0.94 (t, 3H, J = 7.5 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.7, 140.7, 139.2, 126.7, 113.6, 68.8, 36.8, 28.6, 23.9, 19.0, 18.8, 13.9; HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C₁₂H₁₉O₂ (M-H)⁻: 195.1385, found: 195.1388.

Preparation of racemic 49a

1-Vinylcyclohex-2-en-1-ol: (±)-49a²²



To a stirred solution of 2-cyclohexenone (**50a**) (0.99 g, 10.3 mmol) in THF (40 mL) at -78 °C was dropwise added vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 13.4 mL, 13.4 mmol). The mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred for 1 h at the same temperature. After addition of sat. NH₄Cl to the mixture, the whole mixture was transferred to a separatory funnel. It was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over MgSO₄, and filtered. The solvent was removed under reduced pressure to afford a residue, which was purified by column chromatography (EtOAc/*n*-hexane 1:10 v/v) to give **49a** (0.61 g, 48% yield) as a colorless oil. IR (neat) v 3277 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.94 (dd, 1H, *J* = 10.5, 17.0 Hz), 5.88 (td, 1H, *J* = 3.5, 9.5 Hz), 5.55 (td, 1H, *J* = 2.5, 9.5 Hz), 5.23 (dd, 1H, *J* = 1.5, 17.0 Hz), 5.09 (dd, 1H, *J* = 1.5, 10.5 Hz), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 144.2, 131.1, 130.5, 113.2, 71.1, 36.4, 25.1, 19.1. The spectroscopic data of this material were in good agreement with those reported.²² HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C₈H₁₁O (M-H)⁻: 123.0804, found: 123.0804.

Preparation of racemic 35a



3-Ethoxycyclohex-2-en-1-one: S2²³

To a solution of 1,3-cyclohexanedione (S1) (5.0 g, 45 mmol) in EtOH (50 mL) was added conc. HCl (1 mL) at room temperature. After 24 h of stirring at the same temperature, sat. NaHCO₃ was added to quench the reaction, and the mixture was transferred to a separatory funnel. The product was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was removed under reduced pressure to afford S2 (6.2 g, quant) as a colorless oil.

IR (neat) v 1667, 1649 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33 (s, 1H), 3.88 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 2.39 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 2.32 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.96 (quint, 2H, J = 6.5 Hz), 1.35 (t, 3H, J = 7.0 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 200.0, 178.0, 102.8, 64.3, 36.9, 29.2, 21.4, 14.2. The spectroscopic data of this material were in good agreement with those reported.²³ HRMS (MALDI) m/z calcd for C₈H₁₂O₂ (M+H)⁺: 141.0907, found: 141.0910.

3-Vinylcyclohex-2-en-1-one: S3²³

To an ice-cold solution of **S2** (2.0 g, 14 mmol) in Et_2O (25 mL) was dropwise added vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 15.7 mL, 15.7 mmol). The reaction mixture was stirred at the same temperature for 30 min, and sat NH₄Cl was added to quench the reaction. The mixture was transferred to a separatory funnel, where it was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was removed under reduced pressure to afford an oil residue, which was purified by column chromatography (EtOAc/*n*-hexane 1:5) to give **S3** (1.15 g, 66% yield) as a colorless oil.

IR (neat) v 1653 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.48 (dd, 1H, J = 11.0, 17.0 Hz), 5.93 (s, 1H), 5.67 (d, 1H, J = 17.0 Hz), 5.45 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.41 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 2.02 (tt, 2H, J = 6.0, 6.5 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 200.6, 157.0, 138.0, 128.3, 120.9, 37.8, 24.4, 22.3. The spectroscopic and analytical data of this material were in good agreement with those reported.²³ HRMS (MALDI) m/z calcd for C₈H₁₁O (M+H)⁺: 123.0802, found: 123.0804.

3-Vinylcyclohex-2-en-1-ol: (±)-35a²⁴

To an ice-cold solution of **S3** (0.50 g, 4.1 mmol) in Et_2O (40 mL) was added LiAlH₄ (250 mg, 6.6 mmol). The mixture was stirred at the same temperature for 20 min, and 1 N NaOH, H₂O, and Celite were added. The mixture was stirred vigorously and filtered through a pad of Ceite. The filate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography (EtOAc/*n*-hexane 1:5) to give **35a** (0.47 g, 92% yield) as a colorless oil.

IR (neat) v 3334 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.34 (dd, 1H, J = 11.0, 18.0 Hz), 5.76 (s, 1H), 5.21 (d, 1H, J = 18.0 Hz), 5.04 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 4.30 (s, 1H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 139.3, 138.8, 130.9, 113.2, 66.4, 32.2, 23.9, 18.9. The spectroscopic and analytical data of this material were in good agreement with those reported.²⁴ HRMS (MALDI) m/z calcd for C₈H₁₁O (M-H)⁺: 123.0805, found: 123.0804.

Preparation of racemic 53a and 54a



Ethyl (*Z*)-2-(cyclohex-2-en-1-ylidene)acetate: (*Z*)-S4²⁵ Ethyl (*E*)-2-(cyclohex-2-en-1-ylidene)acetate: (*E*)-S4²⁵

To a stirred suspension of *t*-BuOK (5.6 g, 50 mmol) in dioxane (100 mL) was added triethyl phosphonoacetate (11.5 mL, 58 mmol) at room temperature. After 20 min of stirring at the same temperature, **50a** (4.0 g, 42 mmol) was added and the stirring was continued for another 24 h. The solvent was removed under reduced pressure to afford a solid residue. The crude material was transferred to a separatory funnel where it was partitioned between Et₂O and ice water. The organic phase was separated, washed with sat. NH₄Cl, dried over MgSO₄, and filtered. The solvent was removed under reduced pressure to afford a residue, which was purified by column chromatography (EtOAc/*n*-hexane 1:5) to give a hardly separable mixture of (*Z*)-**S4** and (*E*)-**S4** (110 mg, 2% yield, E/Z 1:2) as a colorless oil. The spectroscopic data of this material were in good agreement with those reported.²⁵ (*Z*)-**S4** (major): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (dtd, 1H, *J* = 1.0, 2.0, 10.5 Hz), 6.26-6.18 (m, 1H, overlapped with the signal of (*E*)-**S4**), 5.48 (s, 1H), 2.40-2.36 (m, 2H), 2.26-2.16 (m, 2H, overlapped with the signal of (*E*)-

S4), 1.81-1.69 (m, 2H, overlapped with the signal of (*E*)-**S4**), 1.28 (t, 3H, J = 7.5 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 166.6, 152.5, 138.3, 125.2, 113.7, 59.6, 32.6, 26.4, 22.7, 14.4.

(*E*)-**S4** (minor): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.26-6.18 (m, 1H, overlapped with the signal of (*Z*)-**S4**), 6.11 (dt, 1H, *J* = 2.0, 9.0 Hz), 5.56 (s, 1H), 2.96 (dt, 2H, *J* = 2.0, 6.0 Hz), 2.26-2.16 (m, 2H, overlapped with the signal of (*E*)-**S4**), 1.81-1.69 (m, 2H, overlapped with the signal of (*E*)-**S4**), 1.27 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 167.2, 153.9, 137.9, 130.3, 114.9, 59.6, 26.2, 25.6, 21.9, 14.4.

(Z)-2-(Cyclohex-2-en-1-ylidene)ethan-1-ol: (Z)-53a

(E)-2-(Cyclohex-2-en-1-ylidene)ethan-1-ol: (E)-53a

To an ice-cold solution of S4 (24 mg, 0.144 mmol, E/Z 1:2) in Et₂O (1 mL) was added LiAlH₄ (8.2 mg, 0.31 mmol). After the mixture was stirred at the same temperature for 30 min, 1 N NaOH, H₂O, and Celite were added. The mixture was stirred vigorously and filtered through a pad of Ceite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/*n*-hexane 1:10) to give a hardly separable mixture of (*Z*)-53a and (*E*)-53a (15 mg, 85% yield, *E*:*Z* 1:2) as a colorless oil.

IR (neat) v 3334 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.42 (td, 2/3H, J = 2.5, 11.0 Hz), 6.06 (td, 1/3H, J = 1.5, 9.5 Hz), 5.94-5.90 (m, 2/3H), 5.84 (td, 1/3H, J = 4.0, 10.0 Hz), 5.43 (t, 1/3H, J = 7.0 Hz), 5.34 (t, 2/3H, J = 7.0 Hz), 2.37-2.34 (m, 2/3H), 2.31 (t, 4/3H, J = 5.5 Hz), 2.19-2.11 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137.9, 137.3, 132.3, 130.5, 130.4, 124.7, 123.6, 122.9, 58.9, 58.2, 32.3, 26.2, 25.6, 25.3, 23.0, 22.4; HRMS (MALDI) m/z calcd for C₈H₁₁O (M-H)⁻: 123.0803, found: 123.0804.

(Z)-2-(Cyclohex-2-en-1-ylidene)ethyl ethyl maleate: (Z)-54a

(E)-2-(Cyclohex-2-en-1-ylidene)ethyl ethyl maleate: (E)-54a

To a stirred solution of allyl **53a** (18.6 mg, 0.15 mmol, E/Z 1:2) in CH₂Cl₂ (1 mL) were added (*Z*)-4-ethoxy-4oxobut-2-enoic acid (**36A'**) (45 mg, 0.31 mmol), DCC (48 mg, 0.23 mmol) and DMAP (1 mg, 0.008 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 30 min, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/*n*-hexane 1:15) to give a hardly separable mixture of (*Z*)-**54a** and (*E*)-**54a** (29 mg, 77%, E/Z 1:2) as a colorless oil.

IR (neat) v 1734, 1730 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.43 (d, 2/3H, J = 9.0 Hz), 6.23 (s, 2H), 6.06 (td, 1/3H, J = 1.5, 9.5 Hz), 6.00-5.95 (m, 2/3H), 5.88 (td, 1/3H, J = 4.0, 9.5 Hz), 5.39 (t, 1/3H, J = 7.5 Hz), 5.29 (t, 2/3H, J = 7.5 Hz), 4.80 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 4.24 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 2.39 (td, 2H, J = 1.5, 7.5 Hz), 2.33 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.18-2.10 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.30 (t, 3H, J = 7.5 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 165.44, 165.41, 140.7, 140.0, 133.3, 131.5, 130.13, 130.10, 129.8, 129.7, 123.4, 118.6, 116.9, 61.6, 61.4, 60.9, 32.2, 26.2, 25.6, 25.3, 22.9, 22.2, 14.2; HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₈O₄Na (M+Na)⁺: 273.1102, found: 273.1097.

An experimental protocal of Table 2

To a stirred solution of (\pm) -**49a** (12 mg, 0.10 mmol) in a solvent (2 mL) were added oxovanadium catalyst (V-MPS4 (1 mol%) or O=V(OSiPh₃)₃ (10 mol%)) and tetradecane (20 mg, 0.1 mmol) as an internal standard at room temperature. The mixture was stirred for 30 min or 40 min at 35 °C and was subjected to GC analysis.

An experimental protocal of Scheme 16

To a solution of (±)-**49a** (30 mg, 0.24 mmol) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) were added **36A** (100 mg, 0.48 mmol), MS4A (60 mg), immobilized *Candida antarctica* lipase B (CAL-B) (90 mg) and OV(OSiPh₃)₃ (21 mg, 0.024 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 35 °C for 2 d and filtered through a Celite pad. The Celite pad was washed with Et₂O, and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. The crude product was subjected to ¹H NMR analysis using 1,4-dimethoxybenzene as an internal standard to find that **38aA** (92% ee) and **54a** (dr = 4:3) were obtained in 34% (21 mg) and 36% (22 mg) yields, respectively. Its optical purity was determined by HPLC analysis at 20 °C using a CHRALPAK AD-3 column (*n*-hexane/2-propanol = 90:10, 1.0 mL/min, retention time 15.1 (*R*), 13.8 min (*S*)).

An experimental protocal of Table 3

To a stirred solution of (±)-49b (20 mg, 0.10 mmol) in a solvent (2 mL) were added oxovanadium catalyst (V-MPS4 1 mol% or O=V(OSiPh₃)₃ 10 mol%) at room temperature. The mixture was stirred for 4 h at 35 °C and filtered through a Celite pad. The Celite pad was washed with Et₂O, and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/*n*-hexane 1:10) to give a (±)-35b as a colorless oil.

(S, E)-3-(2-(trimethylsilyl)vinyl)cyclohex-2-en-1-ol: 35b

A colorless oil. IR (neat) v 3356 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.51 (d, 1H, J = 19.0 Hz), 5.88 (d, 1H, J = 19.0 Hz), 5.82-5.78 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 2.22-2.08 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 2H), 0.08 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 146.3, 139.9, 131.5, 128.8, 66.6, 32.3, 24.1, 19.1, -1.1; HRMS (EI) m/z calcd for C₁₁H₂₀OSi (M)⁺: 196.1283, found: 196.1282.

An experimental protocal of Scheme 18

To a stirred solution of (\pm) -**35a** or (\pm) -**53a** (5 mg, 0.04 mmol) in a CD₂Cl₂ (0.5 mL) were added O=V(OSiPh₃)₃ (3.6 mg, 0.004 mmol) at room temperature. The mixture was put for 3 h at 35 °C and was subjected to ¹H NMR analysis.

Screening of solvents for kinetic resolution of (±)-20 using CAL-B (Table 4)

To a stirred solution of (±)-**35b** (20 mg, 0.10 mmol) in a solvent (2 mL) were added **36A** (44 mg, 0.20 mmol) and CAL-B (60 mg) at room temperature. The mixture was stirred for 2 h at 35 °C and was filtered through a Celite pad. The Celite pad was washed with Et₂O. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (2 mL), and the mixture was stirred at 80 °C for 2 h. After cooling, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/*n*-hexane 1:10) to give **38bA** and (*S*)-**35b**. Optical purity of **38bA** was determined by HPLC analysis at 20 °C using a CHRALPAK AD-3 column (*n*-hexane/2-propanol = 90:10, 1.0 mL/min, retention time 7.3 (*R*), 6.4 min (*S*)), and that of (*S*)-**35b** was determined by HPLC analysis at 20 °C using a CHRALCEL OD-3 (*n*-hexane/2-propanol = 98:2, 1.0 mL/min, retention time 19.6 (*R*), 17.3 min (*S*)).

Ethyl (2a*S*,2a¹*S*,3*R*,4*S*,8a*R*)-2-oxo-4-(trimethylsilyl)-2a,2a¹,3,4,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-naphtho[1,8*bc*]furan-3-carboxylate: 38bA

A colorless oil. IR (neat) v 1786, 1730 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.31 (m, 1H), 4.65 (ddd, 1H, J = 4.5, 8.5, 13.0 Hz), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.21-3.17 (m, 1H), 3.12 (dd, 1H, J = 1.0, 4.0 Hz), 2.30 (1H, dd, J = 4.0, 13.5 Hz) 2.30-2.23 (m, 2H), 2.15 (d, 1H, J = 1.0 Hz), 1.96 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.25 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 0.09 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.6, 173.5, 137.0, 121.1, 77.9, 61.3, 42.6, 37.4, 36.6, 30.6, 26.2, 24.3, 19.4, 14.2, -2.9; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₇H₂₆O₂Si (M)⁺: 322.1600, found: 322.1599.

Screening of solvents and oxovanadium catalysts for racemization of optically pure (S)-35b (Table 5)

To a stirred solution of (\pm) -**35b** (20 mg, 0.10 mmol, >99%ee) in a solvent (2 mL) were added oxovanadium catalysts and 1,4-dimethoxybenzene (14 mg, 0.1 mmol) as an internal standard at room temperature. The mixture was stirred for 6 h at 35 °C. The mixture was subjected to HPLC analysis at 20 °C using a CHRALCEL OD-3 (*n*-hexane/2-propanol = 98:2, 1.0 mL/min, retention time 19.6 (*R*), 17.3 min (*S*)).

Optimization of one-pot DKR/IMDA conditions of (±)-35b (Table 6)

(\pm)-**35b** was treated with **36A**, CAL-B, and O=V(OSiPh₃)₃ (10 mol%) in CH₂Cl₂ (0.05 M of **35b**) at 35 °C for 2 h, after which time V-MPS4 was added and the resulting mixture was stirred at 35 °C for 1-3 d. The mixture was filtered through a Celite pad. The Celite pad was washed with Et₂O. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. The crude product was subjected to ¹H NMR analysis using 1,4-dimethoxybenzene as an internal standard.

Experiments for Chapter 2

Preparation of racemic tert-alcohols 49

(E)-1-[2-(Trimethylsilyl)viny])cyclohex-2-en-1-ol : (±)-49b

route A



Route A

1-((Trimethylsilyl)ethynyl)cyclohex-2-en-1-ol: (±)-S5b

To a stirred solution of trimethylsilylacetylene (14.4 mL, 102 mmol) in THF (60 mL) at 0 °C was dropwise added *n*-BuLi (2.7 M in *n*-hexane, 30 mL, 81 mmol). After 10 min of stirring at the same temperature, 2-cyclohexenone (**50a**) (6.0 mL, 62 mmol) was added, and the stirring was continued for another 30 min. Sat. NH₄Cl was added to quench the reaction, and the mixture was transferred to a separatory funnel. It was extracted with Et_2O . The organic combined phases were separated, dried over MgSO₄, and filtered. The solvent was removed under reduced pressure to afford an oil residue, which was purified by column chromatography (EtOAc/*n*-hexane 1:5) to give **S5b** (10.7 g, 89% yield) as a colorless solid.

Mp. 38-39 °C; IR (neat) v 3340, 2165 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.83 (td, 1H, J = 3.5, 9.5 Hz), 5.73 (dt, 1H, J = 2.5, 9.5 Hz), 2.08-1.98 (m, 3H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 144.2, 131.1, 130.5, 113.2, 71.1, 36.4, 25.1, 19.1, 0.07; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₁H₁₇OSi (M-H)⁺; 193.1054, found: 193.1047.

(E)-1-[2-(Trimethylsilyl)viny])cyclohex-2-en-1-ol: (±)-49b

To a stirred suspension of NaOMe (5.8 g, 107 mmol) in THF (110 mL) at 0 °C was added LiAlH₄ (4.7 g, 122 mmol). After 30 min of stirring at the same temperature, a solution of (\pm)-**S5b** (9.5 g, 49 mmol) in THF (10 mL) was added and the stirring was continued for another 1 h. 1 N NaOH, H₂O, and Celite were added and the mixture was stirred vigorously. The mixture was filtered through a pad of Ceite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/*n*-hexane 1:10) to give **49b** (9.0 g, 94% yield) as a colorless oil.

IR (neat) v 3339, 1614 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.08 (d, 1H, J = 19.0 Hz), 5.87 (td, 1H, J = 3.5, 10.0 Hz), 5.83 (d, 1H, J = 19.0 Hz), 5.51 (td, 1H, J = 2.5, 11.0 Hz), 2.10-1.92 (m, 2H), 1.77-1.56 (m, 5H), 0.06 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.3, 131.3, 130.4, 127.4, 71.9, 36.4, 25.1, 19.1, -1.1; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₁H₂₀OSi (M)⁺; 196.1283, found: 196.1282.

Route B

To a solution of (*E*)-(2-iodovinyl)trimethylsilane²⁶ (100 mg, 0.44 mmol) in THF at -78 °C was dropwise added *t*-BuLi (1.6 M in *n*-hexane, 0.55 mL, 0.88 mmol). After the mixture was stirred for 30 min at the same temperature, **0a** (40 μ L, 0.40 mmol) was added. The mixture was warmed to room temperature and was stirred for 6 h. Water was added to quench the reaction, and the mixture was transferred to a separatory funnel where it was extracted with Et₂O. The combined organic phases were dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was removed under reduced pressure to afford an oil residue, which was purified by column chromatography (EtOAc/*n*-hexane 1:10) to give **49b** (50 mg, 66% yield).

TBS S5c

1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)ethynyl)cyclohex-2-en-1-ol: (±)-S5c

Similarly to the preparation of (\pm) -S5b, (\pm) -S5c (0.69 g, 94% yield) was obtained from (*t*-butyldimethylsilyl)acetylene (0.65 g, 4.6 mmol), *n*-BuLi (2.7 M in *n*-hexane, 1.5 mL, 4.0 mmol) and 50a (0.30 mL, 3.1 mmol).

A colorless solid. M.p. 36-36.5 °C; IR (neat) v 3350, 2158 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (td, 1H, J = 3.5, 10 Hz), 5.73 (td, 1H, J = 2.5, 10 Hz), 2.05-1.99 (m, 3H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.09 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 130.5, 129.9, 109.9, 86.2, 65.6, 38.1, 26.2, 24.8, 19.3, 16.7, -4.53, -4.55; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₄H₂₄OSi (M)⁺: 236.1596, found: 236.1600.

(E)-1-(2-(tert-Butyldimethylsilyl)vinyl)cyclohex-2-en-1-ol: (±)-49c

Similarly to the preparation of (\pm) -49b, (\pm) -49c (0.56 g, 85% yield) was obtained from S5c (0.65 g, 2.8 mmol), NaOMe (0.33 g, 6.1 mmol) and LiAlH₄ (0.26 g, 6.9 mmol).

A colorless solid. Mp. 47-47.5 °C; IR (neat) v 3344 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.11 (d, 1H, J = 18.5 Hz), 5.89 (td, 1H, J = 3.5, 10.0 Hz), 5.82 (d, 1H, J = 18.5 Hz), 5.51 (td, 1H, J = 2.0, 10.0 Hz), 2.11-1.93 (m, 2H), 1.78-1.55 (m, 5H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.8, 131.3, 130.5, 124.6, 72.2, 36.5, 26.6, 25.1, 19.2, 16.7, -5.9, -6.0; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₄H₂₆OSi (M)⁺: 238.1753, found: 238.1752.



6,6-Dimethyl-1-((trimethylsilyl)ethynyl)cyclohex-2-en-1-ol: (\pm) -S5d

Similarly to the preparation of (\pm)-**S5b**, (\pm)-**S5d** (0.47 g, 71% yield) was obtained from trimethylsilylacetylene (0.31 g, 5.9 mmol), *n*-BuLi (2.8 M in *n*-hexane, 0.93 mL, 2.6 mmol) and **50d** (0.26 g, 3.9 mmol).

A colorless solid. M.p. 22.7-23.5 °C; IR (neat) v 3447, 2160 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.77 (td, 1H, *J* = 3.0, 9.5 Hz), 5.70 (td, 1H, *J* = 2.0, 9.5 Hz), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.62 (dt, 1H, *J* = 6.5, 13.5 Hz), 1.50 (td, 1H, *J* = 6.0, 13.5 Hz), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.17 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 130.4, 129.0, 107.8, 89.5, 71.7, 36.8, 31.6, 24.3, 22.9, 22.8, 0.1; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₃H₂₂OSi (M)⁺: 222.1440, found: 222.1435.

(E)-6,6-Dimethyl-1-(2-(trimethylsilyl)vinyl)cyclohex-2-en-1-ol: (±)-49d

Similarly to the preparation of (\pm)-49b, (\pm)-49d (58 mg, 45% yield) was obtained from S5d (0.24 g, 1.1 mmol), NaOMe (0.13 g, 2.4 mmol) and LiAlH₄ (0.10 g, 2.7 mmol).

A colorless oil. IR (neat) v 3447 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.13 (d, 1H, J = 19.0 Hz), 5.83 (d, 1H, J = 19.0 Hz), 5.79 (td, 1H, J = 2.5, 10.5 Hz), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.57-1.43 (m, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.07 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 148.7, 131.7, 128.7, 128.4, 76.9, 36.3, 33.2, 24.2, 23.0, 22.9, -1.0; HRMS (EI) m/z calcd for C₁₃H₂₄OSi (M)⁺: 224.1596, found: 224.1595.



5,5-Dimethyl-1-((trimethylsilyl)ethynyl)cyclohex-2-en-1-ol: (±)-S5e

Similarly to the preparation of (\pm) -S5b, (\pm) -S5e (155 mg, 87% yield) was obtained from trimethylsilylacetylene (0.12 g, 5.9 mmol), *n*-BuLi (2.8 M in *n*-hexane, 0.4 mL, 2.6 mmol) and 50e (100 mg, 0.81 mmol).

A colorless oil. IR (neat) v 3459, 2165 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.78 (td, 1H, J = 4.0, 10.0 Hz), 5.68 (td, 1H, J = 1.5, 10.0 Hz), 1.99 (d, 1H, J = 13.0 Hz), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.76 (d, 1H, J = 13.0 Hz), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.15 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 128.9, 128.4, 109.5, 65.8, 50.2, 38.7, 30.2, 30.0, 28.6, -0.02; HRMS (EI) m/z calcd for C₁₃H₂₂OSi (M)⁺: 222.1440, found: 222.1437.

(E)-5,5-Dimethyl-1-(2-(trimethylsilyl)vinyl)cyclohex-2-en-1-ol: (±)-49e

Similarly to the preparation of (\pm)-49b, (\pm)-49e (70 mg, 70% yield) was obtained from S5e (100 mg, 0.45 mmol), NaOMe (53 mg, 1.0 mmol) and LiAlH₄ (43 mg, 1.1 mmol).

A colorless oil. IR (neat) v 3439 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.02 (d, 1H, J = 18.5 Hz), 5.86 (d, 1H, J = 18.5 Hz), 5.82 (ddd, 1H, J = 3.0, 4.5, 10.0 Hz), 5.54 (td, 1H, J = 3.0, 10.0 Hz), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.06 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 152.4, 130.0, 128.6, 216.0, 72.2, 48.9, 39.1, 31.0, 29.8, 28.3 ; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₃H₂₄OSi (M)⁺: 224.1596, found: 224.1599.



2-Methyl-1-((trimethylsilyl)ethynyl)cyclohex-2-en-1-ol: (±)-S5f

Similarly to the preparation of (\pm) -**S5b**, (\pm) -**S5f** (320 mg, 91% yield) was obtained from trimethylsilylacetylene (0.26 g, 2.7 mmol), *n*-BuLi (2.8 M in *n*-hexane, 0.8 mL, 2.86 mmol) and **50f** (190 mg, 1.7 mmol).

A colorless oil; IR (neat) v 3446, 2169 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.55 (td, 1H, J = 1.5, 5.0 Hz), 2.06-1.90 (m, 4H), 1.86 (t, 3H, J = 1.5 Hz), 1.73-1.68 (m, 2H), 0.16 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 134.9, 126.1, 108.9, 88.2, 68.4, 38.9, 25.4, 19.3, 18.4, 0.07; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₂H₂₀OSi (M)⁺: 208.1283, found: 208.1280.

(E)-2-Methyl-1-(2-(trimethylsilyl)vinyl)cyclohex-2-en-1-ol: (±)-49f

Similarly to the preparation of (\pm)-49b, (\pm)-49f (15 mg, 50% yield) was obtained from S5f (30 mg, 0.14 mmol), NaOMe (17 mg, 0.3 mmol) and LiAlH₄ (14 mg, 0.37 mmol).

A colorless oil. IR (neat) v 3443 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.00 (d, 1H, J = 19.0 Hz), 5.84 (d, 1H, J = 19.0 Hz), 5.59 (td, 1H, J = 1.5, 5.0 Hz), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.77-1.56 (m, 4H), 4.57 (s, 3H), 0.07 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 150.4, 135.8, 127.4, 126.4, 74.8, 37.7, 25.7, 19.4, 18.2, -1.1; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₂H₂₂OSi (M)⁺: 210.1440, found: 210.1441.



$1-((Trimethylsilyl)ethynyl)cyclohept-2-en-1-ol:~(\pm)-85g$

Similarly to the preparation of (\pm)-**S5b**, (\pm)-**S5g** (0.64 g, 79% yield) was obtained from trimethylsilylacetylene (0.58 g, 5.9 mmol), *n*-BuLi (2.6 M in *n*-hexane, 2.0 mL, 5.1 mmol) and **50g** (430 mg, 3.9 mmol).

A colorless solid. M.p. 55-56 °C; IR (neat) v 3306, 2167 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.80-5.70 (m, 2H), 2.27-2.08 (m, 3H), 1.95-1.83 (m, 4H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.49-1.41 (m, 1H), 0.17 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.5, 131.7, 107.5, 89.2, 71.5, 41.2, 27.5, 26.9, 25.7, 0.09; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₂H₂₀OSi (M)⁺: 208.1283, found: 208.1282.

(E)-1-(2-(Trimethylsilyl)vinyl)cyclohept-2-en-1-ol: (\pm) -49g

Similarly to the preparation of (\pm)-49b, (\pm)-49g (0.25 g, 77% yield) was obtained from S5g (0.32 g, 1.5 mmol), NaOMe (0.18 g, 3.3 mmol) and LiAlH₄ (0.14 g, 3.8 mmol).

A colorless solid. M.p. 55-56 °C; IR (neat) v 3297 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.08 (d, 1H, J = 19.0 Hz), 5.87 (d, 1H, J = 19.0 Hz), 5.83 (ddd, 1H, J = 5.0, 6.0, 12.0 Hz), 5.51 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 2.22-2.02 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 3H), 1.68-1.51 (m, 3H), 0.07 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 149.7, 137.0, 131.3, 127.9, 78.3, 39.9, 27.9, 27.3, 24.1, -1.1; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₂H₂₂OSi (M)⁺: 210.1440, found: 210.1439.



1-((Trimethylsilyl)ethynyl)cyclopent-2-en-1-ol: (±)-S5h

Similarly to the preparation of (\pm)-**S5b**, (\pm)-**S5h** (1.87 g, 84% yield) was obtained from trimethylsilylacetylene (1.8 g, 18 mmol), *n*-BuLi (2.6 M in *n*-hexane, 6.1 mL, 15.9 mmol) and **50h** (1.0 mL, 12 mmol).

A colorless oil. IR (neat) v 3344, 2165 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.99 (td, 1H, J = 2.0, 5.5 Hz), 5.80 (td, 1H, J = 2.0, 5.0 Hz), 2.60-2.48 (m, 2H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 2H), 0.16 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 135.6, 134.9, 108.2, 88.8, 78.3, 41.2, 31.3, 0.1; HRMS (EI) m/z calcd for C₁₀H₁₆OSi (M)⁺: 180.0970, found: 180.0973.

(E)-1-(2-(Trimethylsilyl)vinyl)cyclopent-2-en-1-ol: (±)-49h

Similarly to the preparation of (\pm) -49b, (\pm) -49h (0.90 g, 89 % yield) was obtained from S5h (1.0 g, 5.6 mmol), NaOMe (0.66 g, 12 mmol) and LiAlH₄ (0.53 g, 13.9 mmol).

A colorless oil. IR (neat) v 3346 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.17 (d, 1H, J = 19.0 Hz), 5.96 (td, 1H, J = 2.0, 5.5 Hz), 5.82 (d, 1H, J = 19.0 Hz), 5.62 (td, 1H, J = 2.0, 5.5 Hz), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.10 (ddd, 1H, J = 5.0, 8.5, 13.5 Hz), 1.93 (ddd, 1H, J = 5.0, 8.5, 13.5 Hz), 1.75 (s, 1H), 0.07 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 150.1, 135.8, 134.8, 125.9, 86.9, 39.1, 31.4, -1.0; HRMS (EI) m/z calcd for C₁₀H₁₈OSi (M)⁺: 182.1127, found: 182.1128.

One-pot DKR/IMDA of (±)-49b-49f (Scheme 22)

A general procedure of Method I: To a solution of (\pm) -49 in CH₂Cl₂ (0.05 M) were added 36 (2 equiv), MS4A (0.4 g/mmol), immobilized *Candida antarctica* lipase B (CAL-B) (0.6 g/mmol) and OV(OSiPh₃)₃ (10 mol%) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 35 °C for 2 h, and V-MPS4 (2 mol%) was added. The mixture was stirred at the same temperature for 2 d and filtered through a Celite pad. The Celite pad was washed with Et₂O, and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/*n*-hexane) to give 38.

A general procedure of Method II: To a solution of (\pm) -49 in CH₂Cl₂ (0.05 M) were added 36 (3 equiv), MS4A (0.4 g/mmol), immobilized *Candida antarctica* lipase B (CAL-B) (0.8 g/mmol) and OV(OSiPh₃)₃ (10 mol%) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 35 °C for 1 d, and V-MPS4 (0.3 mol%) was added. The mixture was stirred at 35 °C for 1 d, and V-MPS4 (0.4 mol%) was added. The reaction mixture was stirred at 35 °C for 2 d and filtered through a Celite pad. The Celite pad was wash Et₂O, and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/*n*-hexane) to give 38.

Ethyl (2a*S*,2a¹*S*,3*R*,4*S*,8a*R*)-2-oxo-4-(trimethylsilyl)-2a,2a¹,3,4,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-naphtho[1,8*bc*]furan-3-carboxylate: 38bA

38bA (24 mg, 72% yield, 93% ee) was obtained by Method I from (±)-**49b** (20 mg, 0.10 mmol) and **36A** (43 mg, 0.20 mmol). A colorless oil. $[\alpha]_D^{22} = 45.5$ (*c* 1.0, CHCl₃). The spectroscopic data of this material were in good agreement with those obtained by KR/IMDA (Table 4).

Ethyl (2a*S*,2a¹*S*,3*R*,4*S*,8a*R*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2-oxo-2a,2a¹,3,4,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-naphtho[1,8-*bc*]furan-3-carboxylate: 38cA

38cA (26 mg, 70% yield, 98% ee) was obtained by Method I from (\pm)-**49c** (24 mg, 0.10 mmol) and **36A** (43 mg, 0.20 mmol). Its optical purity was determined by HPLC analysis at 20 °C using a CHRALPAK AD-3 column (*n*-hexane/2-propanol = 98:2, 0.50 mL/min, retention time 26.2 (*R*), 27.7 min (*S*)).

A colorless oil. $[\alpha]_D^{22} = 51.4$ (*c* 0.98, CHCl₃); IR (neat) v 1787, 1730 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.36-5.34 (m, 1H), 4.64 (ddd, 1H, *J* = 4.5, 8.5, 13.0 Hz), 4.21-4.12 (m, 2H), 3.24 (dd, 1H, *J* = 1.5, 4.0 Hz), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.42-2.40 (m, 1H), 2.36 (dd, 1H, *J* = 4.0, 13.0 Hz), 2.27-2.22 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.43-1.33 (m, 1H), 1.26 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz), 0.96 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.5, 173.4, 136.1, 122.2, 77.8, 61.4, 42.6, 37.3, 37.2, 28.3, 27.4, 26.3, 24.3, 19.4, 17.9, 14.2, -6.3, -6.6; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₂₁H₃₂O₄Si (M)⁺: 364.2070, found: 364.2069.

Ethyl (2a*S*,2a¹S,3*R*,4*S*,8a*R*)-6,6-dimethyl-2-oxo-4-(trimethylsilyl)-2a,2a¹,3,4,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-naphtho[1,8-*bc*]furan-3-carboxylate: 38dA

38dA (15 mg, 44% yield, 99% ee) was obtained by Method II from (\pm)-**49d** (22 mg, 0.1 mmol) and **36A** (64 mg, 0.30 mmol). Its optical purity was determined by HPLC analysis at 20 °C using a CHRALPAK AD-3 column (*n*-hexane/2-propanol = 90:10, 1.0 mL/min, retention time 4.7 (*R*), 6.2 min (*S*)).

A colorless oil. $[\alpha]_D^{22} = 12.3$ (*c* 0.70, CHCl₃); IR (neat) v 1790, 1734 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.30 (t, 1H, *J* = 2.5 Hz), 4.76 (ddd, 1H, *J* = 4.5, 8.5, 13.0 HZ), 4.21-4.10 (m, 2H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.09 (dd, 1H, *J* = 1.5, 4.5 Hz), 2.28 (dd, 1H, *J* = 4.5, 13.0 Hz), 2.16-2.14 (m, 1H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.63 (ddd, 1H, *J* = 2.0, 7.0, 14.0 Hz), 1.54-1.47 (m, 1H), 1.44-1.31 (m, 1H), 1.25 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 1.10 (s, 3H), 0.08 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.8, 173.5, 145.2, 118.7, 77.7, 61.3, 43.1, 43.1, 36.8, 36.5, 36.3, 34.9, 32.2, 30.4, 28.9, 24.8, 14.2, -2.9; HRMS (CI) *m/z* calcd for C₁₉H₃₁O₄Si (M+H)⁺: 351.1992, found: 351.1994.

Ethyl

(2aS,2a¹S,3R,4S,9aR)-2-oxo-4-(trimethylsilyl)-2,2a,2a¹,3,4,6,7,8,9,9a-

decahydrocyclohepta[cd]isobenzofuran-3-carboxylate: 38gA

38gA (17 mg, 51% yield, 96% ee) was obtained by Method II from (\pm)-**49g** (20 mg, 0.10 mmol) and **36A** (64 mg, 0.30 mmol). Its optical purity was determined by HPLC analysis at 20 °C using a CHRALPAK AD-3 column (*n*-hexane/2-propanol = 90:10, 1.0 mL/min, retention time 21.5 (*R*), 7.7 min (*S*)).

A colorless oil. $[\alpha]_D^{22} = 11.0 (c \ 0.60, CHCl_3)$; IR (neat) v 1770, 1733 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.70 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 4.71 (ddd, 1H, J = 3.5, 8.5, 10.0 Hz), 4.26-4.18 (m, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.23 (dd, 1H, J = 8.5, 10.0 Hz), 3.16 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 2.47 (td, 1H, J = 4.0, 13.0 Hz), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 4H), 1.39-1.22 (m, 5H), 0.08 (s, 9H); ¹H NMR (500 MHz, benzene-d₆) δ 5.53 (dd, 1H, J = 1.5, 5.0 Hz), 4.17-4.10 (m, 1H), 4.06 (dt, J = 4.0, 8.5 Hz), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.84 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 2.41 (dt, 1H, J = 1.5, 8.5 Hz), 2.16 (td, 1H, J = 5.0, 15.0 Hz), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.54-1.30 (m, 4H), 1.02 (t, 3H, J = 5.0 Hz), 0.93-0.87 (m, 1H), 0.23 (s, 9H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 177.0, 172.1, 134.1, 127.1, 83.2, 61.1, 42.6, 40.6, 37.3, 31.8, 30.2, 27.8, 22.9, 14.4, 14.2, -0.63; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₈H₂₈O₄Si (M)⁺: 336.1757, found: 336.1755.

Ethyl (2a*R*,2a¹*S*,3*S*,4*S*,7a*R*)-2-oxo-4-(trimethylsilyl)-2,2a,2a¹,3,4,6,7,7a-octahydroindeno[1,7-*bc*]furan-3-carboxylate: 38hA

Ethyl (2a*S*,2a¹*S*,3*R*,4*S*,7a*R*)-2-oxo-4-(trimethylsilyl)-2,2a,2a¹,3,4,6,7,7a-octahydroindeno[1,7-*bc*]furan-3-carboxylate: 38hA'

38hA (17 mg, 54% yield, 38% ee) and **38hA'** (7.4 mg, 24% yield, 38% ee) were obtained by Method I from (±)-**49h** (18.2 mg, 0.10 mmol) and **36A** (43 mg, 0.20 mmol). The optical purity of **38hA** was determined by HPLC analysis at 20 °C using a CHRALPAK AD-3 column (*n*-hexane/2-propanol = 90:10, 1.0 mL/min, retention time 14.4 (*R*), 11.0 min (*S*)). The optical purity of **38hA'** was determined by HPLC analysis at 20 °C using a CHRALPAK AD-3 column (*n*-hexane/2-propanol = 90:10, 0.50 mL/min, retention time 13.9 (*R*), 14.8 min (*S*)). **38hA**: $[\alpha]_D^{22} = 4.6$ (*c* 0.70, CHCl₃); IR (neat) v 1767, 1730 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.62-5.58 (m, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.16 (ddd, 1H, *J* = 7.5, 11.0, 18.0 Hz), 3.93 (ddd, 1H, *J* = 7.5, 11.0, 18.0 Hz), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.24 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 0.08 (s, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 177.6, 172.6, 142.8, 118.9, 82.8, 60.8, 42.9, 41.7, 40.8, 32.3, 31.5, 28.0, 14.0, -2.0; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₆H₂₄O₄Si (M)⁺: 308.1444, found: 308.1439. **38hA'**: $[\alpha]_D^{22} = 19.9$ (*c* 0.50, CHCl₃); IR (neat) v 1791, 1730 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.31 (dd, 1H, *J* = 2.0, 4.5 Hz), 4.95 (dd, 1H, *J* = 9.0, 16.0 Hz), 4.24-4.13 (m, 2H), 3.10 (dd, 1H, *J* = 8.5, 13.5 Hz), 2.90 (dd, 1H, *J*

= 2.0, 4.5 Hz), 4.95 (dd, 1H, J = 9.0, 16.0 Hz), 4.24-4.13 (m, 2H), 3.10 (dd, 1H, J = 8.5, 13.5 Hz), 2.90 (dd, 1H, J = 4.0, 5.5 Hz), 2.67 (dd, 1H, J = 7.0, 13.5 Hz), 2.18-2.15 (m, 1H), 2.00 (dd, 1H, J = 5.5, 13.5 Hz), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.28 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 0.08 (s, 9H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 173.65, 173.62, 149.9, 117.6, 70.6, 61.4, 49.4, 44.6, 35.4, 33.9, 31.9, 30.4, 14.2, -2.9; HRMS (EI) m/z calcd for C₁₆H₂₄O₄Si (M)⁺: 308.1444, found: 308.1438.

Investigation of esterification and intramolecular Diels-Alder reaction (Scheme 24)

2a*R*,2a¹*S*,3*S*,4*S*,8a*R*)-3-(phenylsulfonyl)-4-(trimethylsilyl)-2a,2a¹,3,4,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-naphtho[1,8*bc*]furan-2-one: 38bB

To a solution of (\pm)-**35b** (10 mg, 0.05 mmol) in THF (1 mL) were added **36B'** (16 mg, 0.075 mmol), PPh₃ (20 mg, 0.08 mmol) and DEAD (2.2 M in toluene, 30 µL, 0.07 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at same temperature for 1 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/*n*-hexane 1:4) to give (\pm)-**37bB** (16 mg, 82%) as a coloeless oil. (\pm)-**37bB** was dissolved in toluene, and the mixture stirred at 80 °C for 2 h. after cooling, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/*n*-hexane 1:4) to give (\pm)-**37bB** (16 mg, 82%) as a coloeless oil. (\pm)-**37bB** (15 mg, 95%) as a colorless oil.

A colorless oil; IR (neat) v 1785 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (td, 2H, J = 1.5, 8.0 Hz), 7.68 (tt, 1H, J = 1.5, 8.0 Hz), 7.59 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 5.37 (dd, 1H, J = 2.5, 4.5 Hz), 4.72 (ddd, 1H, J = 4.5, 8.5, 13.0 Hz), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.77 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 2.53 (dd, 1H, J = 3.5, 14.0 Hz), 2.49 (dd, 1H, J = 2.5, 6.0 Hz), 2.37-2.24 (m, 2H), 1.96-1.81 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.36-1.27 (m, 1H), -0.09 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 139.3, 136.9, 134.3, 129.5, 128.8, 119.8, 77.9, 58.7, 42.1, 36.1, 29.2, 26.5, 23.8, 19.3, -3.3; HRMS (CI) *m*/*z* calcd for C₂₀H₂₇O₄SSi (M+H)⁺: 390.1399, found: 391.1400.

3-((E)-2-(Trimethylsilyl)vinyl)cyclohex-2-en-1-yl (Z)-3-chloroacrylate: 37bC

To a solution of (\pm)-**35b** (10 mg, 0.05 mmol) in THF (1 mL) were added **36C'** (8.0 mg, 0.075 mmol), PPh₃ (20 mg, 0.08 mmol) and DEAD (2.2 M in toluene, 30 µL, 0.07 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at same temperature for 1 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/*n*-hexane 1:4) to give (\pm)-**37bC** (10 mg, 73%) as a colorless oil.

A colorless oil. IR (neat) v 1770 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.69 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.53 (d, 1H, J = 19.0 Hz), 6.17 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.93 (d, 1H, J = 19.0 Hz), 5.83-5.80 (m, 1H), 5.49-5.47 (m, 1H), 2.27 (td, 1H, J = 6.0, 11.0 Hz), 2.21-2.03 (m, 1H), 1.94-1.55 (m, 4H), 0.08 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.3, 145.9, 142.1, 132.5, 129.6, 126.5, 121.8; HRMS (EI) m/z calcd for C₁₄H₂₁ClO₂Si (M)⁺: 284.0999, found: 284.1000.

3-((E)-2-(Trimethylsilyl)vinyl)cyclohex-2-en-1-yl (Z)-3-(phenylthio)acrylate: 37bD

To a solution of (±)-**35b** (10 mg, 0.05 mmol) in THF (1 mL) were added **36D'** (14 mg, 0.075 mmol), PPh₃ (20 mg, 0.08 mmol) and DEAD (2.2 M in toluene, 30 μ L, 0.07 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at same temperature for 1 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/*n*-hexane 1:4) to give (±)-**37bD** (14 mg, 79%) as a colorless oil.

A colorless oil. IR (neat) v 1732 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.48 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.27 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz), 6.54 (d, 1H, *J* = 19.0 Hz), 5.93 (d, 1H, *J* = 19.0 Hz), 5.90 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz), 5.53-5.49 (m, 1H), 2.27 (td, 1H, *J* = 5.5, 11.0 Hz), 2.21-2.08 (m, 1H), 1.98-1.66 (m, 4H), 0.08 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.4, 149.9, 146.1, 141.8, 136.4, 131.3, 129.5, 129.2, 128.4, 127.2, 113.7, 69.2, 28.7, 24.0, 18.9, 1.17, -1.1; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₂₀H₂₆O₂SSi (M+H)⁺: 358.1423, found: 358.1422.

4-(Trimethylsilyl)-6,7,8,8a-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]furan-2-one: 69

To a solution of (\pm)-**35b** (10 mg, 0.05 mmol) in THF (1 mL) were added **36E'** (5.3 mg, 0.075 mmol), PPh₃ (20 mg, 0.08 mmol) and DEAD (2.2 M in toluene, 30 µL, 0.07 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at same temperature for 1 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/*n*-hexane 1:4) to give (\pm)-**37bE** (8.2 mg, 66%) as a coloeless oil. (\pm)-**37bE** was dissolved in toluene, and the mixture stirred at 100 °C for 2 h. after cooling, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/*n*-hexane 1:4) to give (\pm)-**37bE** (8.2 mg, 66%) as a coloeless oil. (\pm)-**37bE** (4.3 mg, 52%) as a colorless oil.

A colorless oil. IR (neat) v 1750cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.22 (dd, 1H, J = 5.0, 11.5 Hz), 3.02 (ddd, 1H, J = 1.0, 8.0, 18.0 Hz), 2.75 (td, 1H, J = 8.5, 18.0 Hz), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.57-1.35 (m, 1H), 0.29 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 150.2, 143.5, 137.2, 13.4, 127.8, 124.1, 78.4, 27.6, 24.8, 19.8, -0.9; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₈O₂Si (M)⁺: 246.3810, found: 246.3810.

(E)-3-(2-(Trimethylsilyl)vinyl)cyclohex-2-en-1-yl but-2-ynoate: 37bF

To a solution of (\pm)-**35b** (10 mg, 0.05 mmol) in THF (1 mL) were added **36F'** (6.3 mg, 0.075 mmol), PPh₃ (20 mg, 0.08 mmol) and DEAD (2.2 M in toluene, 30 µL, 0.07 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at same temperature for 1 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/*n*-hexane 1:4) to give (\pm)-**37bF** (14 mg, 79%) as a colorless oil.

A colorless oil. IR (neat) v 1780 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.51 (d, 1H, *J* = 19.0 Hz), 5.88 (d, 1H, 19.0 Hz), 5.79 (s, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H, 2.30-2.06 (m, 2H), 1.93-1.54 (m, 4H), 0.08 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.9, 145.8, 142.5, 129.8, 125.8, 87.3, 72.3, 70.9, 28.3, 23.9, 18.8, 7.0. -1.2; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₅H₂₂O₂Si (M)⁺: 262.1389, found:262.1388.

One-pot DKR/IMDA of (±)-49b and (±)-49c with 36B (Scheme 25)

(2a*R*,2a¹*S*,3*S*,4*S*,8a*R*)-3-(phenylsulfonyl)-4-(trimethylsilyl)-2a,2a¹,3,4,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-naphtho[1,8*bc*]furan-2-one: 38bB

38bB (27 mg, 70% yield, >99% ee) was obtained by Method II from (±)-**49b** (20 mg, 0.10 mmol) and **36B** (88mg, 0.30 mmol). Its optical purity was determined by HPLC analysis at 20 °C using a CHRALPAK AD-3 column (*n*-hexane/2-propanol = 90:10, 1.0 mL/min, retention time 17.3 (*R*), 26.2 min (*S*)). $[\alpha]_D^{22} = 39.9$ (*c* 1.0, CHCl₃)

(2a*R*,2a¹*S*,3*S*,4*S*,8a*R*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyl)-3-(phenylsulfonyl)-2a,2a¹,3,4,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-naphtho[1,8-*bc*]furan-2-one: 38cB

38cB (26 mg, 60% yield, 99% ee) was obtained by Method II from (\pm)-**49c** (24 mg, 0.10 mmol) and **36B** (88mg, 0.30 mmol). Its optical purity was determined by HPLC analysis at 20 °C using a CHRALPAK AD-3 column (hexanes/2-propanol = 90:10, 1.0 mL/min, retention time 13.3 (*R*), 15.6 min (*S*)).

A colorless solid. M.p.113-117 °C; $[\alpha]_D^{22} = 42.9$ (*c* 1.0, CHCl₃); IR (neat) v 1791 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.97-7.95 (m, 2H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.59 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz), 5.43 (dd, 1H, *J* = 2.0, 5.0 Hz), 4.72 (ddd, 1H, *J* = 4.0, 8.5, 13.0 Hz), 3.89 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz), 3.86-3.81 (m, 1H), 2.69 (dd, 1H, *J* = 3.0, 7.0 Hz), 2.62 (dd, 1H, *J* = 3.0, 14.0 Hz), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), -0.11 (s, 3H), -0.18 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 139.3, 135.9, 134.4, 129.6, 128.8, 121.1, 77.9, 59.1, 41.9, 35.9, 27.2, 27.1, 26.6, 23.9, 19.4, 17.8, -6.62, -6.66; HRMS (CI) *m/z* calcd for C₂₃H₃₃O₄SSi (M+H)⁺: 433.1869, found: 433.1873.

補遺

Cartesian coordinates of DFT calculation

All calculations were performed using the Gaussian 09 program package and optimized by DFT [B3LYP/6-31G*].

35a

SCF Done: E(RB3LYP) = -387.258360238 A.U.

Sum of electronic and zero-point Energies = -387.073941 A.U.

Center	Atomic	Atomic	Coordinates (Angstroms)			
Number	Number	Туре	Х	Y	Z	
1	6	0	-0.595454	1.824292	0.258822	
2	6	0	0.782888	1.255908	-0.113214	
3	6	0	0.876362	-0.243741	0.093159	
4	6	0	-0.228844	-0.987753	0.296966	
5	6	0	-1.641408	-0.456904	0.331900	
6	6	0	-1.725923	0.940716	-0.277575	
7	1	0	1.010594	1.482333	-1.165851	
8	1	0	1.562801	1.757504	0.474099	
9	1	0	-0.676549	1.894114	1.352738	
10	1	0	-0.693270	2.846040	-0.126332	
11	1	0	-1.978851	-0.407858	1.384099	
12	1	0	-1.641268	0.835696	-1.366983	
13	1	0	-2.709881	1.374929	-0.068747	
14	1	0	-0.120597	-2.063764	0.447646	
15	8	0	-2.536548	-1.296077	-0.408189	
16	1	0	-2.533080	-2.172286	0.008172	
17	6	0	2.190026	-0.892809	0.044110	
18	1	0	2.178557	-1.971730	0.202362	

19	6	0	3.366923	-0.292882	-0.185233	
20	1	0	4.290635	-0.863180	-0.211901	
21	1	0	3.455880	0.775847	-0.357400	

49a

SCF Done: E(RB3LYP) = -387.250536498 A.U.

Sum of electronic and zero-point Energies = -387.066704 A.U.

Center	Atomic	Atomic	c Coordinates (Angstroms)			
Number	Number	Туре	Х	Y	Ζ	
	6	0	-0.316589	-1.155857	-0.530878	
2	6	0	0.559959	-0.036274	0.082055	
3	6	0	-0.215261	1.269131	0.165856	
4	6	0	-1.541341	1.362092	0.010215	
5	6	0	-2.437892	0.182658	-0.272375	
6	6	0	-1.738950	-1.147516	0.040550	
7	1	0	-0.367768	-1.019888	-1.620314	
8	1	0	0.184622	-2.111499	-0.344780	
9	1	0	-3.367367	0.277376	0.305110	
10	1	0	-2.745585	0.205456	-1.330376	
11	1	0	-1.693588	-1.290469	1.129538	
12	1	0	-2.318020	-1.988264	-0.358822	
13	8	0	0.990371	-0.410622	1.404461	
14	1	0	0.259337	-0.203153	2.005683	
15	6	0	1.801928	0.160784	-0.760278	
16	1	0	1.604187	0.371904	-1.810933	
17	6	0	3.053927	0.099687	-0.310385	
18	1	0	3.266936	-0.108933	0.732607	

19	1	0	3.898900	0.252589	-0.976470	
20	1	0	-2.017662	2.338993	0.090845	
21	1	0	0.378351	2.152638	0.393657	

(Z)-53a

SCF Done: E(RB3LYP) = -387.256210713 A.U.

Sum of electronic and zero-point Energies = -387.071410 A.U.

Center	Atomic	Atomic	Coordinates (Angstroms)			
Number	Number	Туре	Х	Y	Ζ	
1	6	0	0.947700	-1.305612	0.333046	
2	6	0	0.411671	1.135802	0.066565	
3	6	0	1.724310	1.428435	0.102472	
4	6	0	2.811265	0.385262	0.075588	
5	6	0	2.275083	-0.983097	-0.371571	
6	1	0	1.129727	-1.356081	1.417814	
7	1	0	0.574729	-2.290259	0.029759	
8	1	0	3.625134	0.712389	-0.586153	
9	1	0	3.263709	0.304953	1.077685	
10	1	0	2.110481	-0.968413	-1.457054	
11	1	0	3.014602	-1.767185	-0.169920	
12	1	0	2.034981	2.471293	0.145203	
13	1	0	-0.307504	1.951152	0.055035	
14	6	0	-0.097792	-0.238667	0.060942	
15	6	0	-1.387081	-0.572166	-0.145457	
16	1	0	-1.662570	-1.626316	-0.124381	
17	6	0	-2.542972	0.338166	-0.430190	
18	1	0	-2.814291	0.258220	-1.498452	
19	1	0	-2.288764	1.391774	-0.244201	

20	8	0	-3.638955	-0.078182	0.388420	
21	1	0	-4.421707	0.415190	0.098935	

(E)**-53a**

SCF Done: E(RB3LYP) = -387.255843269 A.U.

Sum of electronic and zero-point Energies = -387.070890 A.U.

Center	Atomic	Atomic	Coordinates (Angstroms)			
Number	Number	Туре	Х	Y	Z	
1	6	0	0.207182	-0.899969	0.539395	
2	6	0	1.021974	1.393403	-0.149567	
3	6	0	2.291242	0.950891	-0.185227	
4	6	0	2.659425	-0.496386	0.016322	
5	6	0	1.449799	-1.416626	-0.204422	
6	1	0	0.403056	-0.935482	1.623068	
7	1	0	-0.647379	-1.551954	0.340873	
8	1	0	3.477246	-0.771296	-0.663520	
9	1	0	3.062102	-0.637857	1.032975	
10	1	0	1.226725	-1.462010	-1.278174	
11	1	0	1.682642	-2.438456	0.118119	
12	1	0	3.098498	1.655457	-0.378485	
13	1	0	0.810121	2.445198	-0.336923	
14	6	0	-0.121700	0.529774	0.148710	
15	6	0	-1.378533	1.014352	0.099195	
16	1	0	-1.521246	2.054074	-0.191989	
17	6	0	-2.620872	0.217736	0.389638	
18	1	0	-3.470468	0.903363	0.527232	
19	1	0	-2.503344	-0.344245	1.330355	
20	8	0	-2.874230	-0.686161	-0.697021	
21	1	0	-3.675213	-1.186554	-0.471634	

35b

SCF Done: E(RB3LYP) = -795.938006018 A.U.

Sum of electronic and zero-point Energies = -795.651341 A.U.

Center	Atomic	Atomic	Coordinates (Angstroms)			
Number	Number	Туре	Х	Y	Z	
1	6	0	3.046420	1.786029	-0.214288	
2	6	0	1.568072	1.497936	0.091356	
3	6	0	1.186632	0.050899	-0.152526	
4	6	0	2.130372	-0.894865	-0.335362	
5	6	0	3.620495	-0.655491	-0.307864	
6	6	0	3.955769	0.685485	0.340924	
7	1	0	1.345766	1.750585	1.139141	
8	1	0	0.928568	2.153610	-0.513473	
9	1	0	3.185426	1.857456	-1.302312	
10	1	0	3.329023	2.760826	0.200081	
11	1	0	4.000935	-0.653897	-1.346477	
12	1	0	3.806686	0.579657	1.423296	
13	1	0	5.014172	0.918421	0.180091	
14	1	0	1.816638	-1.925227	-0.514848	
15	8	0	4.301912	-1.670383	0.439306	
16	1	0	4.142049	-2.519896	-0.001042	
17	6	0	-0.230696	-0.329648	-0.164186	
18	1	0	-0.406299	-1.390695	-0.351795	
19	6	0	-1.291028	0.479598	0.041020	
20	1	0	-1.089237	1.536897	0.231468	
21	14	0	-3.089053	-0.061416	0.036549	
22	6	0	-3.863837	0.331769	1.722202	
23	1	0	-4.927986	0.065088	1.739682	

24	1	0	-3.367561	-0.221980	2.527790	
25	1	0	-3.788197	1.399919	1.959815	
26	6	0	-3.216467	-1.920516	-0.301946	
27	1	0	-4.266341	-2.238246	-0.306301	
28	1	0	-2.789356	-2.188615	-1.275587	
29	1	0	-2.699019	-2.509968	0.464180	
30	6	0	-4.027094	0.895395	-1.305791	
31	1	0	-5.091204	0.627982	-1.311986	
32	1	0	-3.960764	1.978553	-1.146303	
33	1	0	-3.623685	0.682872	-2.302796	

49b

SCF Done: E(RB3LYP) = -795.929980259 A.U.

Sum of electronic and zero-point Energies = -795.644049 A.U.

Center	Atomic	Atomic	Coordinates (Angstroms)			
Number	Number	Туре	Х	Y	Ζ	
1	6	0	-2.199138	-1.090850	-0.617337	
2	6	0	-1.426602	-0.158866	0.348431	
3	6	0	-2.116902	1.191274	0.458991	
4	6	0	-3.360112	1.432158	0.025648	
5	6	0	-4.237083	0.395261	-0.630415	
6	6	0	-3.713065	-1.027165	-0.387273	
7	1	0	-1.982088	-0.796810	-1.653747	
8	1	0	-1.816544	-2.107488	-0.478974	
9	1	0	-5.267471	0.496861	-0.263685	
10	1	0	-4.289645	0.596610	-1.712666	
11	1	0	-3.936370	-1.328974	0.645840	
12	1	0	-4.230334	-1.742148	-1.037633	
13	8	0	-1.347933	-0.753726	1.656775	
14	1	0	-2.183520	-0.555390	2.105535	
----	----	---	-----------	-----------	-----------	---
15	6	0	-0.008686	0.033502	-0.154795	
16	1	0	0.040642	0.401317	-1.180875	
17	6	0	1.110181	-0.201749	0.543620	
18	1	0	0.971393	-0.566711	1.563194	
19	1	0	-3.780287	2.430213	0.148634	
20	1	0	-1.541058	1.974074	0.949465	
21	14	0	2.858454	0.037873	-0.095908	
22	6	0	3.755973	1.302330	0.996317	
23	1	0	4.797788	1.433762	0.678173	
24	1	0	3.267851	2.283169	0.953486	
25	1	0	3.768965	0.985768	2.046347	
26	6	0	3.785822	-1.614173	-0.013137	
27	1	0	3.798388	-2.014337	1.007957	
28	1	0	3.314747	-2.366895	-0.656234	
29	1	0	4.828183	-1.502904	-0.337116	
30	6	0	2.828839	0.657451	-1.886207	
31	1	0	2.307321	1.617824	-1.976407	
32	1	0	3.849414	0.802549	-2.261073	
33	1	0	2.332360	-0.055937	-2.554775	
						_

(Z)-**53b**

SCF Done: E(RB3LYP) = -795.928219063 A.U.

Sum of electronic and zero-point Energies = -795.641931 A.U.

Center	Atomic	Atomic	Coordinates (Angstroms)		
Number	Number	Туре	Х	Y	Z
1	6	0	2.462695	-0.918584	0.959020
2	6	0	1.771162	0.786306	-0.762848
3	6	0	3.015734	1.299532	-0.760689

4	6	0	4.165905	0.679146	-0.010599
5	6	0	3.870891	-0.782370	0.359917
6	1	0	2.425990	-0.337345	1.893980
7	1	0	2.254178	-1.960026	1.229977
8	1	0	5.080859	0.742801	-0.615335
9	1	0	4.374832	1.265189	0.899669
10	1	0	3.938772	-1.402534	-0.543388
11	1	0	4.622532	-1.157262	1.064942
12	1	0	3.220938	2.198333	-1.340111
13	1	0	1.004812	1.273904	-1.359809
14	6	0	1.395396	-0.400396	0.009302
15	6	0	0.189692	-1.004675	-0.064898
16	1	0	0.022539	-1.890586	0.548219
17	6	0	-1.013237	-0.602847	-0.859879
18	1	0	-0.716177	0.031686	-1.709932
19	8	0	-1.608212	-1.829714	-1.357692
20	1	0	-2.392307	-1.579820	-1.870743
21	14	0	-2.287209	0.350098	0.238747
22	6	0	-1.637648	2.090580	0.605489
23	1	0	-2.324552	2.635021	1.265093
24	1	0	-0.660174	2.053775	1.099498
25	1	0	-1.524698	2.681831	-0.311386
26	6	0	-2.586100	-0.603231	1.843809
27	1	0	-3.398282	-0.151163	2.425961
28	1	0	-2.862301	-1.643529	1.636644
29	1	0	-1.690084	-0.614602	2.474423
30	6	0	-3.916381	0.470951	-0.732305
31	1	0	-4.658203	1.050080	-0.168656
32	1	0	-3.783256	0.970365	-1.700308
33	1	0	-4.357460	-0.516258	-0.917558

(*E*)-**53b**

SCF Done: E(RB3LYP) = -795.929405602 A.U.

Center	Atomic	Atomic	Coordinates (Angstroms)		
Number	Number	Туре	Х	Y	Z
1	6	0	-1.820802	0.804535	-0.738057
2	6	0	-2.410076	-1.037241	0.884929
3	6	0	-3.668488	-0.574366	0.986563
4	6	0	-4.188965	0.564271	0.147607
5	6	0	-3.316518	0.780885	-1.097085
6	1	0	-1.623272	1.680828	-0.101529
7	1	0	-1.219705	0.944221	-1.643788
8	1	0	-5.227859	0.366256	-0.149087
9	1	0	-4.226030	1.487046	0.750160
10	1	0	-3.499168	-0.037018	-1.806208
11	1	0	-3.595171	1.712828	-1.603545
12	1	0	-4.355563	-1.040138	1.690819
13	1	0	-2.097739	-1.885394	1.492747
14	6	0	-1.399718	-0.453808	-0.000728
15	6	0	-0.177933	-1.023786	-0.093328
16	1	0	0.011965	-1.924621	0.491220
17	6	0	1.006401	-0.558313	-0.874970
18	1	0	0.687936	0.125342	-1.679297
19	8	0	1.623651	-1.738242	-1.451163
20	1	0	2.398281	-1.440528	-1.953033
21	14	0	2.275211	0.352874	0.265158
22	6	0	3.845371	0.671206	-0.757860
23	1	0	4.586455	1.220845	-0.164465
24	1	0	4.326617	-0.260382	-1.081480
25	1	0	3.635945	1.271318	-1.652240
26	6	0	1.553968	2.005921	0.841556

Sum of electronic and zero-point Energies = -795.643091 A.U.

27	1	0	1.318171	2.662795	-0.004440	
28	1	0	0.632329	1.855347	1.415160	
29	1	0	2.262937	2.540199	1.485871	
30	6	0	2.702949	-0.744171	1.743824	
31	1	0	3.022713	-1.738102	1.410927	
32	1	0	3.518710	-0.309771	2.334334	
33	1	0	1.843146	-0.876161	2.410266	

引用文献

- For some review, see: a) Broadwater, S. J.; Roth, S. L.; Price, K. E.; Kobašlija, M.; McQuade, D. T. Org. Biomol. Chem. 2005, 3, 2899. b) Hong, B.-C.; Raja, A.; Sheth, V. Synthesis 2015, 47, 3257. c) Hayashi, Y. Chem. Sci. 2016, 7, 866.
- 2. Mukaiyama, T.; Ishikawa, H.; Koshino, H.; Hayashi, Y. Chem. A Eur. J. 2013, 19, 17789.
- Akai, S.; Naka, T.; Omura, S.; Tanimoto, K.; Imanishi, M.; Takebe, Y.; Matsugi, M.; Kita, Y. *Chem. A Eur.* J. 2002, 8, 4255.
- 4. For recent reviews: a) Akai, S. Chem. Lett. 2014, 43, 746. b) de Miranda, A. S.; Miranda, L. S. M.; de Souza, R. O. M. A. Biotechnol. Adv. 2015, 33, 372. c) Verho, O.; Bäckvall, J. E. J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 3996. d) Takizawa, S.; Gröger, H.; Sasai, H. Chem. Eur. J. 2015, 21, 8992. e) Seddigi, Z. S.; Malik, M. S.; Ahmed, S. A.; Babalghith, A. O.; Kamal, A. Coord. Chem. Rev. 2017, 348, 54. f) Akai, S. in Future Directions in Biocatalysis (2nd ed). (Ed.: T. Matsuda), Elsevier Science, Amsterdam, 2017, pp. 337–358.
- 5. Stürmer, R. Angew. Chem. Int. Ed. 1997, 36, 1173.
- 6. Larsson, A. L. E.; Persson, B. A.; Bäckvall, J. E. Angew. Chem. Int. Ed. 1997, 36, 1211.
- a) Kou, J. H.; Jeong, H. M.; Park, J. *Tetrahedron Lett.* 1998, *39*, 5545-5548. b) Martín-Matute, B.; Edin, M.; Bogár, K.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, *43*, 6535. c) Choi, J. H.; Choi, Y. K.; Kim, Y. H.; Park, E. S.; Kim, E. J.; Kim, M. J.; Park, J. *J. Org. Chem.* 2004, *69*, 1972. d) Manzini, S.; Urbina-Blanco, C. A.; Poater, A.; Slawin, A. M. Z.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, *51*, 1042. d) Yun, I.; Park, J. Y.; Park, J.; Kim, M.-J. *J. Org. Chem.* 2019, *84*, 7. e) El-Sepelgy, O.; Alandini, N.; Rueping, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, *55*, 13602. e) Dinh, P. M.; Howarth, J. A.; Hudnott, A. R.; Williams, J. M. J.; Harris, W. *Tetrahedron Lett.* 1996, *37*, 7623.
- a) Akai, S.; Tanimoto, K.; Kanao, Y.; Egi, M.; Yamamoto, T.; Kita, Y. *Angew. Chemie Int. Ed.* 2006, 45, 2592. b) Akai, S.; Hanada, R.; Fujiwara, N.; Kita, Y.; Egi, M. *Org. Lett.* 2010, 12, 4900.
- 9. a) Egi, M.; Sugiyama, K.; Saneto, M.; Hanada, R.; Kato, K.; Akai, S. *Angew. Chemie Int. Ed.* 2013, *52*, 3654.
 b) Sugiyama, K.; Oki, Y.; Kawanishi, S.; Kato, K.; Ikawa, T.; Egi, M.; Akai, S. *Catal. Sci. Technol.* 2016, *6*, 5023.
- 10. Akai, S.; Tanimoto, K.; Kita, Y. Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 1407.
- Sugiyama, K.; Kawanishi, S.; Oki, Y.; Kamiya, M.; Hanada, R.; Egi, M.; Akai, S. *Bioorg. Med. Chem.* 2018, 26, 1378.
- 12. Koszelewski, D.; Borys, F.; Brodzka, A.; Ostaszewski, R. European J. Org. Chem. 2019, 1653.
- a) Corey, E. J.; Da Silva Jardine, P.; Mohri, T. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 6409. b) Corey, E. J.; Da Silva Jardine, P. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 7297.

- 14. Corey, E. J.; Silva Jardine, P. Da; Rohloff, J. C. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 3672.
- 15. Yamada, S.; Nagashima, S.; Takaoka, Y.; Torihara, S.; Tanaka, M.; Suemune, H.; Aso, M. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1998, 1269.
- 16. Chen, C. S.; Fujimoto, Y.; Girdaukas, G.; Sih, C. J. J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 7294.
- Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- 18. Legault, C. Y.; CYLview20; Université de Sherbrooke, 2020 (http://www.cylview.org).
- 19. Cernijenko, A.; Risgaard, R.; Baran, P. S. J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 9425.
- 20. Wińska, K.; Grudniewska, A.; Chojnacka, A.; Białońska, A.; Wawrzeńczyk, C. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 670.
- D'Alessandro, S.; Alfano, G.; Di Cerbo, L.; Brogi, S.; Chemi, G.; Relitti, N.; Brindisi, M.; Lamponi, S.; Novellino, E.; Campiani, G.; Gemma, S.; Basilico, N.; Taramelli, D.; Baratto, M. C.; Pogni, R.; Butini, S. *Bioorg. Chem.* 2019, *89*, 103020.
- 22. Uyanik, M.; Fukatsu, R.; Ishihara, K. Org. Lett. 2009, 11, 3470.
- Petersson, M. J.; Marchal, C.; Loughlin, W. A.; Jenkins, I. D.; Healy, P. C.; Almesåker, A. *Tetrahedron* 2007, 63, 1395.
- 24. Moodie, L. W. K.; Larsen, D. S. European J. Org. Chem. 2014, 2014, 1684.
- 25. Miura, K.; Ebine, M.; Ootsuka, K.; Ichikawa, J.; Hosomi, A. Chem. Lett. 2009, 38, 832.
- 26. Cadge, J. A.; Sparkes, H. A.; Bower, J. F.; Russell, C. A. Angew. Chem. Int. Ed. 2020, 59, 6617.