

ビシクロ[4.3.0]ノナン骨格を有する
蘚苔類由来セスキテルペン類の合成

2005 年度

椎名 淳一

Abbreviation

Ac	acetyl
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile
BHT	2,6-di- <i>t</i> -butyl-4-methylphenol
Bz	benzoyl
CSA	10-camphorsulfonic acid
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DHP	dihydropyran
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
IBX	<i>o</i> -iodoxybenzoic acid
Imid	imidazole
LDA	lithium diisopropylamide
LiHMDS	lithium hexamethyldisilazane
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
MPM	<i>p</i> -methoxybenzyl
Ms	methanesulfonyl
NaHMDS	sodium hexamethyldisilazane
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine- <i>N</i> -oxide
PCC	pyridinium chlorochromate
PDC	pyridinium dichromate
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
<i>p</i> TsOH	<i>p</i> -toluenesulfonic acid
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBAI	tetrabutylammonium iodide

TBDPS	<i>t</i> -butyldiphenylsilyl
TBHP	<i>t</i> -butylhydroperoxide
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
TFAA	trifluoroacetic anhydride
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropyranyl
TIPS	triisopropylsilyl
TMS	trimethylsilyl
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate

目次

序論		-----	1
第 1 章	分子内 Diels-Alder 反応を用いた合成中間体 7 の合成		
1 - 1 .	中間体 7 の逆合成	-----	6
1 - 2 .	トリエン 9 の合成	-----	7
1 - 3 .	分子内 Diels-Alder 反応	-----	11
1 - 4 .	中間体 7 の合成	-----	14
第 2 章	Chiloscyphone (1)および isochiloscyphone (2)の全合成		
2 - 1 .	逆合成解析	-----	15
2 - 2 .	C-3 位へのビニル基の導入	-----	16
2 - 3 .	三級アルコール 36 の合成	-----	17
2 - 4 .	三級アルコールの脱水反応	-----	20
2 - 5 .	デオキシ化	-----	22
2 - 6 .	Chiloscyphone (1)および isochiloscyphone (2)の全合成	-----	24
第 3 章	Acutifolone A (4)の全合成		
3 - 1 .	逆合成解析	-----	25
3 - 2 .	C-1 位へのアルキル基導入	-----	27
3 - 3 .	C-8 位へのアルキル基導入 (向山アルドール反応)	-----	29
3 - 4 .	脱水反応によるエキソオレフィンの構築	-----	33
3 - 5 .	異性化反応による立体反転	-----	36
3 - 6 .	Acutifolone A (4)の全合成	-----	39
3 - 7 .	Acutifolone B (5)および bisacutifolone C (6)の合成研究	-----	45
第 4 章	Pinguisenol (3)の形式全合成	-----	46
第 5 章	不斉合成		
5 - 1 .	逆合成解析	-----	48
5 - 2 .	光学活性トリエン 141 の合成	-----	51
5 - 3 .	分子内 Diels-Alder 反応	-----	54
5 - 4 .	光学活性中間体 137 および 138 の合成	-----	58
第 6 章	生物活性試験	-----	59

結論	-----	61
Experimental	-----	62
References	-----	109
謝辭	-----	112

序論

古来より人類は様々な感染症に悩まされてきたが、1929年に抗生物質ペニシリンが発見されて以降多くの感染症治療が可能となった。そして、現在では自然界からだけでなく合成によっても多くの抗生物質が得られるようになり、難治性の感染症も少しずつ抑制できるようになってきている。しかしながら、1942年抗生物質に耐性を有する菌が発見され、最近では、エイズ、エボラ熱、SARSといった新たな感染症も年々増えている。これまでに約200種の抗生物質が開発されてきたが、年々増え続ける感染症の効果的な治療のためにも今後さらなる新規抗生物質の開発が急務となっている。

自然界には抗菌活性を有する化合物が多数存在しており、その化合物をリード化合物として多くの薬剤が開発されてきた。1995年、蘚苔類から強い抗菌活性を有する化合物が得られることが報告され、新たな薬剤開発への期待が持たれている¹⁾。これまで蘚苔類は、古くから中国では24種の蘚苔類が薬用植物として利用されてきてはいたが、個体が小さく純粋な試料取得と種の同定が極めて困難であることから研究がほとんど行われてこなかった。しかしながら、近年の研究の進展により、今後、蘚苔類は新しい薬用資源植物として有用であることが示唆される未開拓の植物資源として注目され始めている²⁾。さらに、蘚苔類は殺虫、抗菌、抗黴、魚毒、抗腫瘍活性など様々な生物活性を有する多くの新規化合物が単離されていることから、日本での5大疾患といわれる高血圧、糖尿病、がん、痴呆、喘息を中心に、今後有効な医薬品開発にも大いに利用されていくことが予想される³⁾。

また、蘚苔類は形態が単純であるにも関わらず、高等植物に見られない新規骨格を有し、極めて変化に富んだ化合物を含有していることから、有機合成化学的側面から判断しても非常に興味深い研究分野であると言える。蘚苔類には、Figure 1に示すような特徴的なピシクロ[4.3.0]ノナン骨格を有するセスキテルペン類が数多く存在しており、これら化合物は強い抗菌活性、抗腫瘍活性、摂食阻害活性を有することから有用な医薬品開発のリード化合物として期待されている。上述したように、蘚苔類からの生物活性物質の抽出は一般的に困難であることが多く、十分な供給量確保のためにも合成化学的手法を用いた試料供給、さらにはより強い生物活性を有する化合物創製のための構造 - 活性相関研究が重要であると考えた。そこで著者は合成ターゲットとして、ピシクロ[4.3.0]ノナン骨格を有する *chiloscyphone* 類 (*chiloscyphone* (1)、*isochiloscyphone* (2))、*pinguisenol* 類 (*pinguisenol* (3))、*acutifolone* 類 (*acutifolone* A (4)、*acutifolone* B (5))、*bisacutifolone* C (6)) に注目し、その全合成および構造 - 活性相関研究を行うことを目的として、

合成研究に着手した。

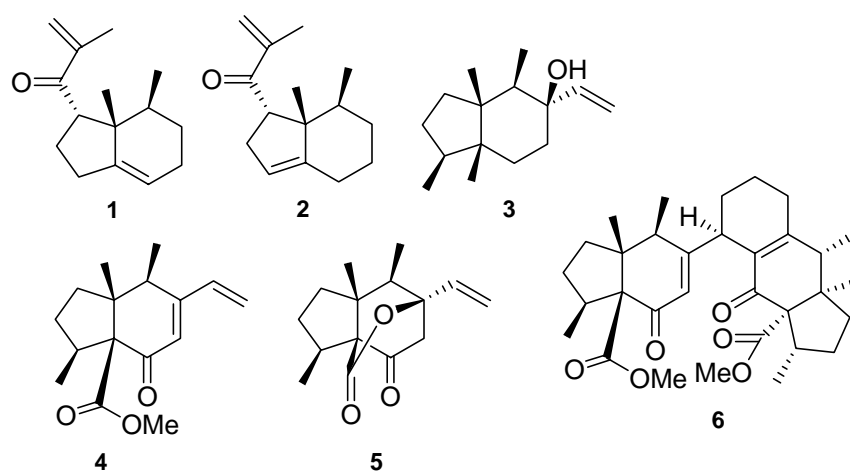


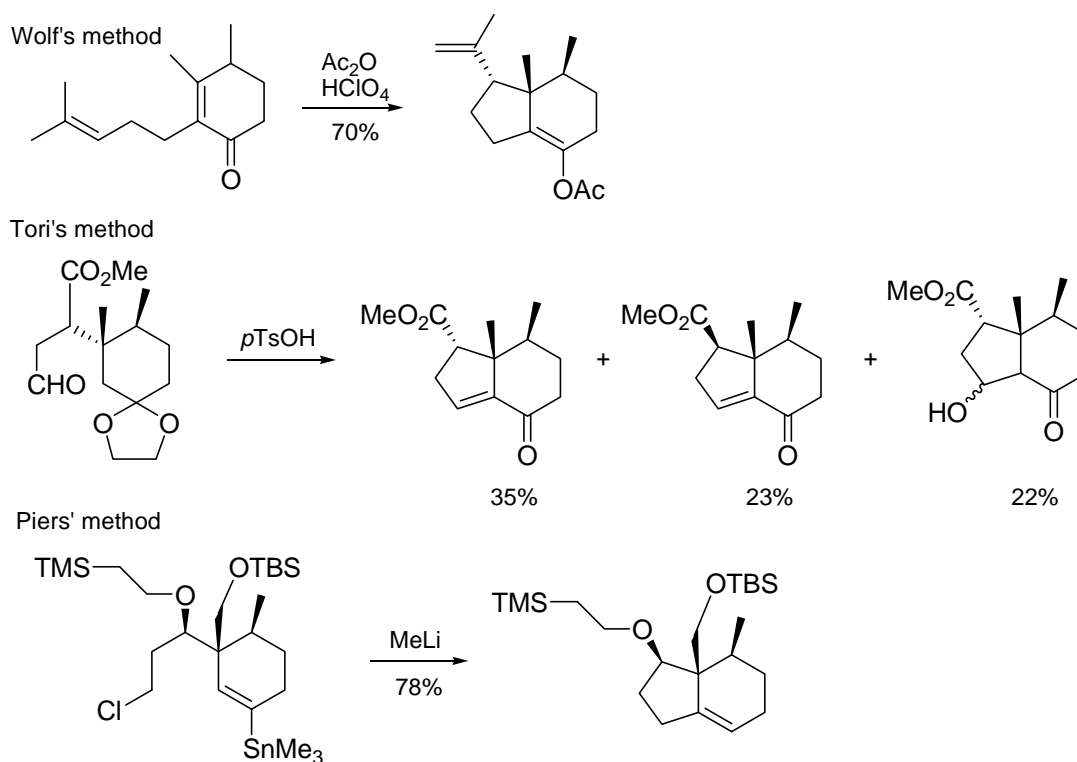
Figure 1

Chiloscypnone (1)、pinguisenol (3)はそれぞれ三例ずつの合成例が報告されているが、さらに複雑化した構造を有する acutifolone 類 4-6 の合成は未だ達成されていない。特徴的なビスクロ [4.3.0]ノナン骨格構築は合成上興味深く、効率的な合成法確立を基盤とした一連の天然物群の全合成研究は非常に魅力的であると考えた。

従来までの合成法

Chiloscyphone (1)の合成法

Chiloscyphone (1)は 1969 年にフジウロコゴケ (*Chiloscyphus polyanthus* (L.) Corda) から単離され⁴⁾、その後 1982 年に構造が訂正されたセスキテルペン構造として知られている⁵⁾。これまでにchiloscyphoneは三例の全合成が報告されており (Scheme 1)、まずWolfらはカチオン環化反応を用いるビシクロ環の構築をかぎ反応とする最初の全合成を達成したが、反応途中で不要なジアステレオマーが多数副生するという問題を残している⁶⁾。Toriらは分子内アルドール反応によりビシクロ環を構築したが、メチルエステル部がジアステレオマー混合物となっており、この時点で不要なジアステレオマーの分離が必要となっている⁷⁾。Piersらは、トランスメタル化反応を用いた分子内環化反応によりビシクロ環を構築しているが、その後の反応経路が非常に低収率であることが問題点として挙げられる⁸⁾。いずれの合成も反応途中において不要なジアステレオマーが多数生成し、その分離が困難であるとともに天然物への変換収率が低いことが問題点として挙げられる。

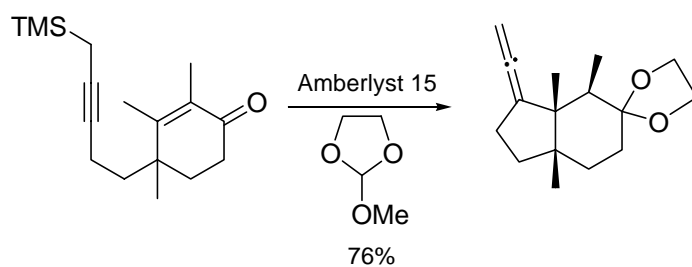


Scheme 1

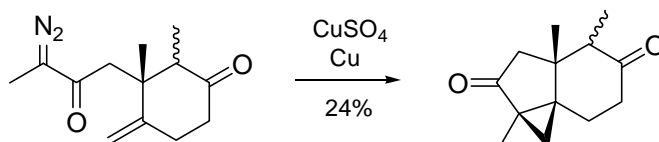
Pinguisenol (3)の合成法

Pinguisenol (3)は1976年にニスビキカヤゴケ (*Porella vernicosa* Lindb.) から単離された特徴的な構造を有するセスキテルペン類である^{9,10}。Pinguisenol (3)はこれまでに二例の全合成、一例の形式全合成が報告されている (Scheme 2)。Schinzerはアルキンを用いたシクロペンタン化反応¹¹、Srikrishnaは分子内ジアゾケトンシクロプロパン化反応¹²、Shaはラジカル環化反応¹³により骨格を構築後天然物への誘導を行っている。環化反応は、いずれも6員環部を有する化合物に対し、5員環部を構築するというアプローチであり、骨格構築後の様々な位置への官能基導入は難しいことから、構造 - 活性相関研究のためには不適合な合成ルートであると考えられる。

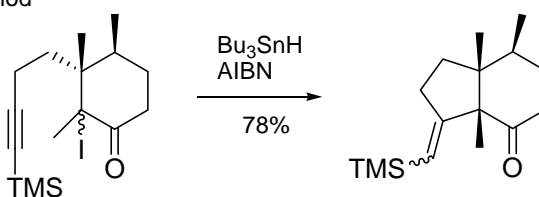
Schinzer's method



Srikrishna's method



Sha's method



Scheme 2

以上の合成アプローチは、すべて類似の環化反応によるピシクロ[4.3.0]ノナン骨格構築であり、骨格構築の際に複雑に官能基化された基質を用いることは困難であると予想できる。したがって、Figure 1 に示したような一連の化合物合成を行うためには、それぞれ別々の出発物質と合成法にて変換を行わなくてはならない。そこで著者は、これら一連の天然物合成を共通の中間体から誘導する目的で汎用性の高い中間体を設定し、この中間体から合成を行うこととした。なお、中間体の合成法としては、従来法の問題点を解決するべく新たな骨格構築法を用いることとした。さらに汎用性の高い中間体を用いることで、骨格上の望む位置に官能基導入が期待でき、幅広く構造 - 活性相関研究へも展開できると考えた。

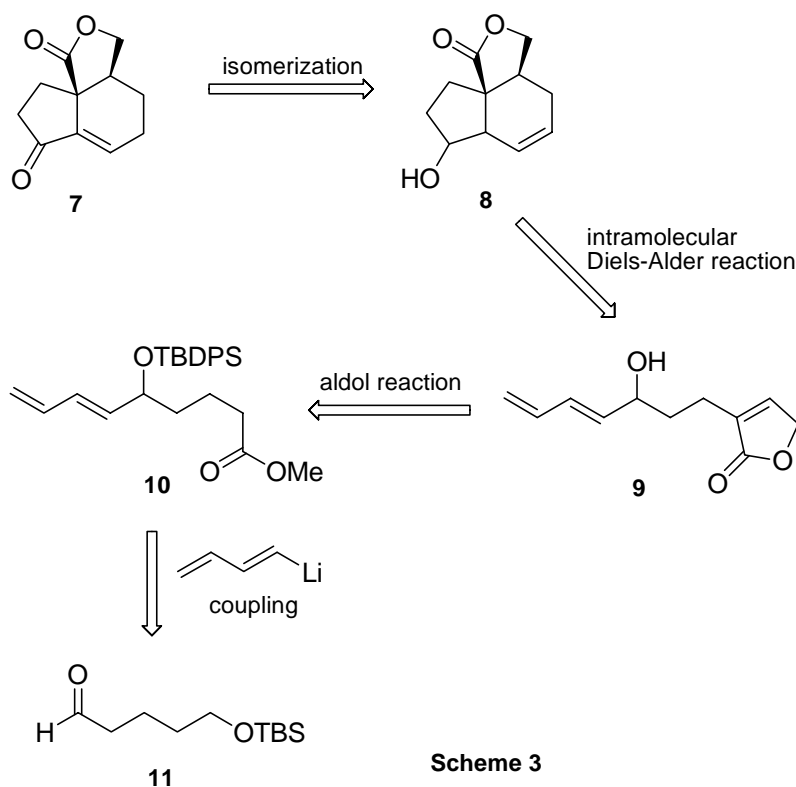
また、蘚苔類から単離されるテルペノイドは高等植物由来のそれとは鏡像異性体である場合が多いということも特徴の一つとして挙げられる¹⁴⁾。最初の例としてムラサキヒシャクゴケから longiborneol が単離されたが、高等植物から単離された化合物とは鏡像異性体であった¹⁵⁾。その後、数多くの鏡像異性体テルペノイドが蘚苔類から単離されており、またヤスデゴケから単離されるテルペノイドには同属異種間に鏡像異性体が発現するなど、これらテルペノイドの生合成研究、特異酵素の構造研究も進展している^{16, 17)}。

これらの事実を考慮し、蘚苔類由来化合物の合成研究を行うにあたり両鏡像異性体の合成が重要であると考えた。そして、構造 - 活性相関研究に基づき天然物を凌駕する生物活性物質創製を目指し、蘚苔類由来セスキテルペン類の合成研究に着手した。

第 1 章 分子内 Diels-Alder 反応を用いた合成中間体 7 の合成

1 - 1 . 中間体 7 の逆合成

構造 - 活性相関研究を視野に入れた共通中間体の合成を行うため、中間体の構造は適度に酸素官能基化された 7 を設定した (Scheme 3)。この中間体を用いることで、ビシクロ環上の望む位置に容易に官能基が導入可能になることが予想される。この中間体は環化体 8 からオレフィン部の異性化反応により誘導可能であり、8 は 9 に対し鍵反応である分子内 Diels-Alder 反応を施すことで、ビシクロ[4.3.0]ノナン骨格構築と同時に連続するシスメチル基も構築可能であると考えた。トリエン 9 のジエノフィル部は、10 に対してアルドール反応の条件下炭素鎖を伸長することで構築することとし、10 のジエン部は、出発原料の 11 に対し butadienyl lithium を反応させることで効率良く誘導可能であると考えた。

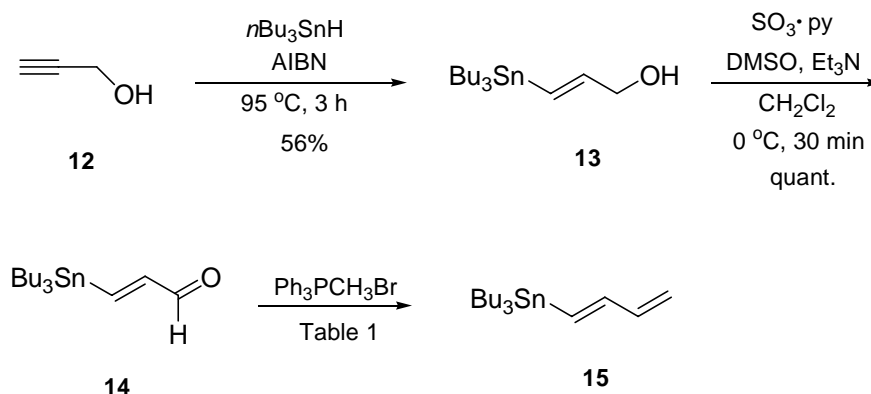


Scheme 3

1 - 2 . トリエン 9 の合成

1 - 2 - 1 . Butadienyl stannane (15)の合成

分子内Diels-Alder反応の基質であるトリエンを合成するにあたり、末端ジエン部の構築はbutadienyl stannane (15)を用いたカップリング反応を利用するものとした。しかしながら、反応に用いる 15 の合成を試みたが (Scheme 4)、Wittig反応の際、文献記載¹⁸⁾の*n*BuLiを用いる方法 (Table 1, entry 1) では、収率も低く、再現性が得られなかった。そこで、種々の塩基を検討した結果、ジムシルアニオンもしくはNaHMDSを用いた場合に、良好な収率で目的とする 15 が得られることを見出した (entries 2, 3)。



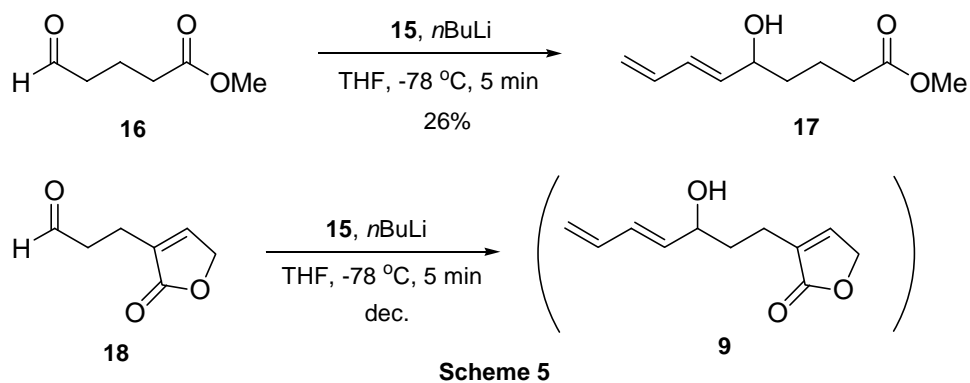
Scheme 4

Table 1

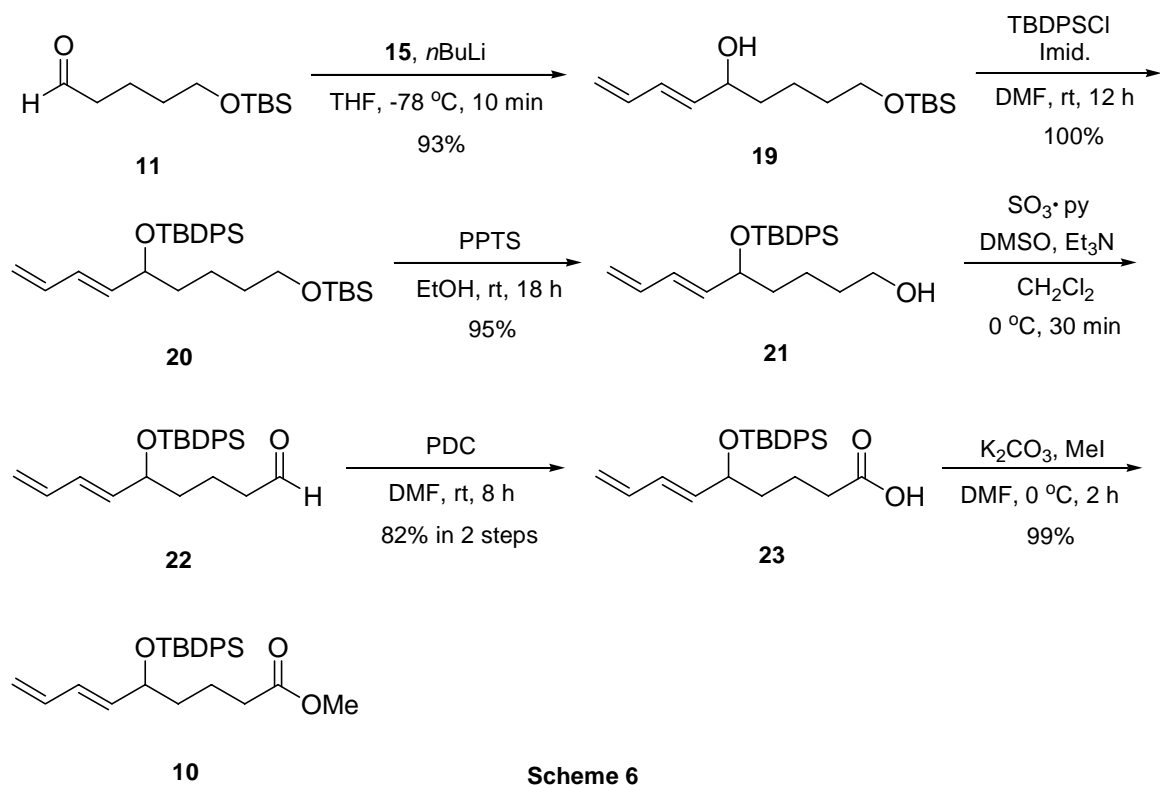
Entry	Reagents and conditions	Yield (%)
1	<i>n</i> BuLi, THF, -78 °C	48
2	CH ₃ S(O)CH ₂ Na, DMSO, THF, -78 °C	77
3	NaHMDS, THF, -78 °C	77

1 - 2 - 2 . トリエン 9 の合成

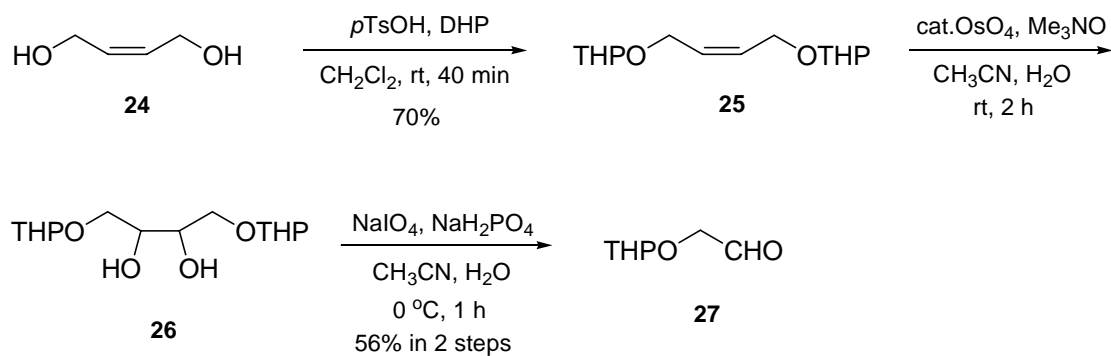
上記 15 を用い、対応する様々な基質 (16 or 18, Scheme 5) とのカップリング反応を試みたが、エステルまたはラクトンを含むアルデヒドを基質として用いた場合には副反応の制御が困難であったため、ジエン導入後にジエノフィル部のエステルを構築することが適当と考えた。



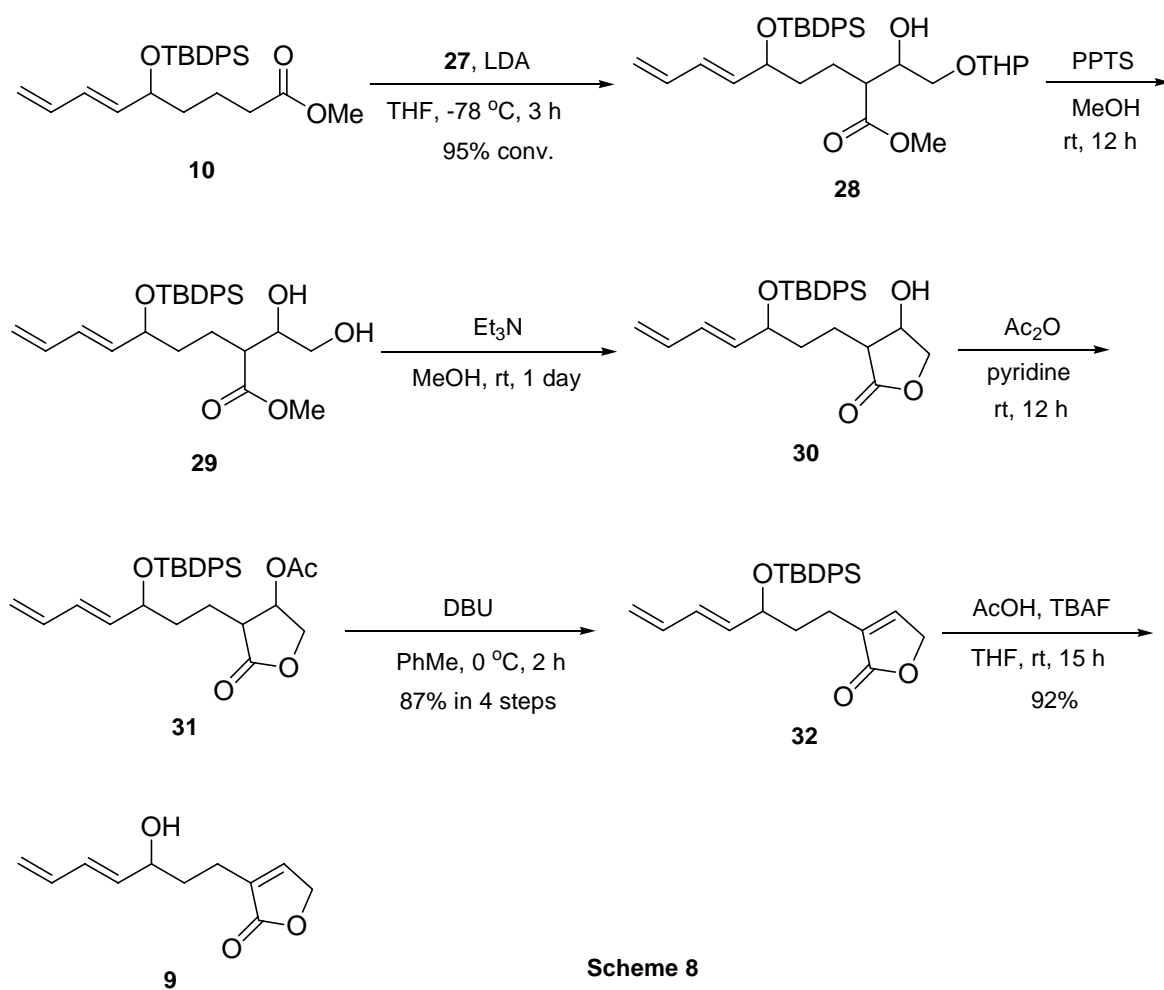
そこで、出発物質として市販の 1,5-pentanediol より二工程にて誘導可能なアルデヒド 11¹⁹⁾ を用いジエン部の構築を試みた (Scheme 6)。すなわち、アルデヒド 11 と 15 とのカップリング反応によりジエン部を伸長し、アリルアルコール 19 を得た。生じた二級アルコールを TBDPS 基で保護した後、一級アルコール部位を選択的に脱保護し、アルコール 21 へと変換した。得られた一級アルコールを連続して酸化反応に付すことで、カルボン酸 23 とした後、メチルエステル 10 へと変換した。



ジエノフィル部は、化合物 **10** よりアルドール反応によって炭素鎖を伸長することで構築するものとし、対応するアルデヒド **27** は、市販の *cis*-2-butene-1,4-diol (**24**) より三工程にて調製を行った (Scheme 7) ²⁰。



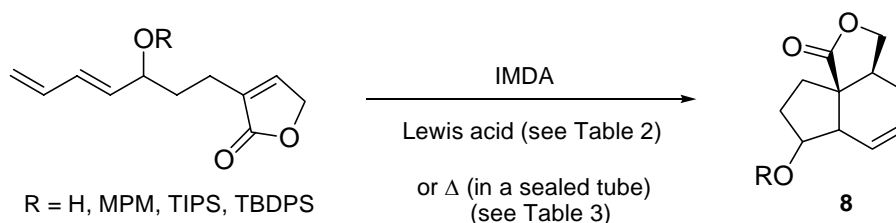
得られたアルデヒド **27** とメチルエステル **10** をアルドール反応に付し、カップリング体 **28** を高収率にて得た。その後、弱酸性条件下 THP 基のみを選択的に脱保護し、続く塩基性条件下による閉環反応によりラクトン **30** を合成した。二級アルコールを保護した後、DBU により、OAc 基を脱離させることで、ジエノフィル部であるプテノリドを構築し、分子内 Diels-Alder 反応基質であるトリエン **32** の合成を完了した。さらに、**32** の TBDPS 基を脱保護し、二級アルコールが無保護である **9** への変換も行った (Scheme 8)。



Scheme 8

1 - 3 . 分子内 Diels-Alder 反応

合成した種々のトリエン体(R = H, MPM, TIPS, TBDPS)に対し、分子内 Diels-Alder 反応 (IMDA)の検討を行った (Scheme 9)。



Scheme 9

一般に分子内 Diels-Alder 反応を行う際、Lewis 酸性条件下では、ジエノフィル部の LUMO のエネルギー準位が低下するため、反応が低温下で進行し、高い立体選択性で目的とする環化体が得られることが知られている。そこで、本反応においても Table 2 に示すように Lewis 酸を種々検討した。しかしながら、本基質はアリルアルコール部位を有するため、二級アルコールが無保護の状態では弱酸性条件下でもアリルアルコール部位の転位反応が進行することが判明しており、アルコールを MPM 基もしくは TBDPS 基で保護することとした。

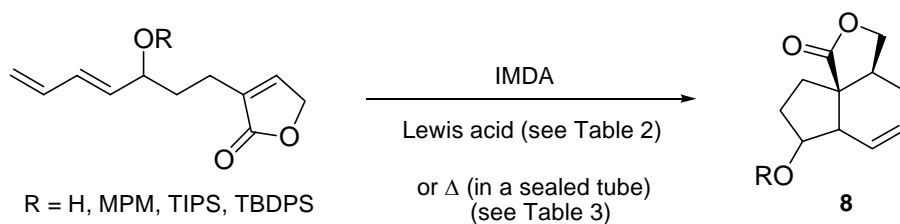
Table 2

Entry	R	Reagents and conditions	Result
1	MPM	Et_2AlCl , CH_2Cl_2 , rt	no reaction
2		EtAlCl_2 , PhMe, $-78\text{ }^\circ\text{C}$	dec.
3	TBDPS	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, PhMe, $100\text{ }^\circ\text{C}$	dec.
4		ZnCl_2 , PhMe, $70\text{ }^\circ\text{C}$	no reaction
5		LiClO_4 , CH_3NO_2 , $80\text{ }^\circ\text{C}$	no reaction

その結果、RがMPM基の場合、Lewis酸としてEt₂AlClを用いCH₂Cl₂中で反応を行ったが、室温では反応が全く進行しなかった(entry 1)。そこで、よりLewis酸性の強いEtAlCl₂を用いて反応を試みたもののMPM基の脱保護に伴うアリルアルコール部の転位反応が進行したため、反応系は非常に複雑になった(entry 2)。そのため、望みとする反応を進行させるには比較的強いLewis酸性条件においても脱保護が起こらない保護基を用いる必要があると考え、TBDPS基へと変換した。しかしながら、MPM基の場合と同様に、EtAlCl₂およびEt₂AlClの場合は目的とする反応は全く進行しなかった。そこで、Lewis酸性の弱い試薬を用い、反応温度を上げて反応を試みることにした。Lewis酸としてMgBr₂を用いトルエン中、100 °Cの条件下で反応を行った場合は、望みの反応が進行するよりも先にTBDPS基の脱保護が進行したため、反応系は非常に複雑になった(entry 3)。さらに、Lewis酸としてZnCl₂、LiClO₄を用い種々の溶媒を用い様々な反応温度で反応を試みたが、全く望みとする反応は進行しなかった(entries 4,5)。

以上の結果により、Lewis 酸性条件下では、アリルアルコールの脱保護に続く転位反応が進行するために分子内 Diels-Alder 反応は進行しないと考え、Lewis 酸を用いず、熱的条件下で反応を行うことにした (Table 3)。そこで、種々の保護基を有する基質に対し、様々な溶媒中反応を試みたが、反応時間が経過するにつれて、系内に不溶性ポリマーが析出した。本基質は末端ジエンを有するため、ジエン同士が多量化したものであると考えられた。この多量化反応を防ぐために、反応系内に BHT、methylene blue 等のラジカル阻害剤を添加したところ、わずかに不溶性ポリマーが生じるのみで目的の反応が進行することを見出した。また、この際ラジカル阻害剤の添加量を種々検討した結果、基質に対し 10 mol%添加する場合に最も効率良く反応が進行することが判明した。

さらに、分子内 Diels-Alder 反応では基質の二量化反応を抑制するため、高希釈濃度での反応が望ましい。しかし、封管中で行う反応においては、一回の反応で使用可能な溶媒量には限界があるため、スケールアップを考慮し可能な限り高濃度で反応を行う条件を検討した。その結果、0.1M まで濃度を濃くしても、収率良く目的物を得ることが可能であることを見出し、0.1M を最適条件とした。



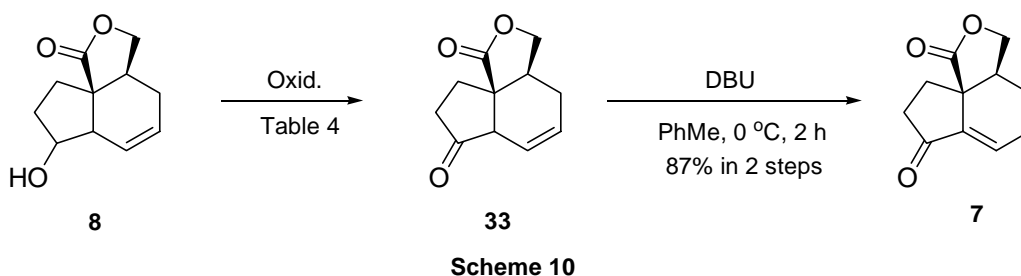
Scheme 9

Table 3

Entry	R	Reagents and conditions	Yield (%)
1	MPM	BHT, PhMe, 170 °C, 48 h	67
2	TIPS	BHT, PhMe, 170 °C, 48 h	30
3	TBDPS	BHT, PhMe, 180 °C, 48 h	13
4		MeOH, H ₂ O, 110 °C, 24 h	0
5	H	BHT, PhMe, 180 °C, 48 h	83
6		BHT, PhH, 180 °C, 48 h	72
7		BHT, xylene, 180 °C, 48 h	50
8		methylene blue, PhMe, 180 °C, 48 h	24

以上の反応条件の検討を元に、R が MPM、TIPS、TBDPS、H の化合物を用いて分子内 Diels-Alder 反応を試みた (Table 3)。封管中トルエン溶媒を用い、170 から 180 において反応を試みたところ、目的とする分子内 Diels-Alder 反応が速やかに進行し、望みの三環性化合物を三種のジアステレオマー混合物として得ることに成功した。また、環化体のジアステレオマー比は R の種類には影響を受けず、ほぼ一定の 1:1.1:0.6 であった。反応の進行は、置換基が MPM 基、TIPS 基、TBDPS 基と嵩高さが増すにつれて徐々に遅くなり、その結果副生するポリマーの生成量が増加するために目的物の収率は低下した (entries 1-3)。そこで、R が H の基質に対し反応を試みたところ予想通り最高収率 83% で目的物を得ることが可能となった (entry 5)。他に、R=H の基質を用いて溶媒あるいは添加剤を検討したが、entry 5 を超える条件は見出せなかった (entries 6-8)。

1 - 4 . 中間体 7 の合成



続いて、合成した三環性化合物 **8** を用い、二級アルコール部位のケトンへの酸化を試みた (Table 4)。TPAPを用いた場合反応は全く進行せず、また、 $\text{SO}_3 \cdot \text{py}$ や $(\text{COCl})_2$ を用いた場合には、完全に反応が終了せず原料の回収を伴った (entries 1-3)。反応性の低い理由は二級アルコール部周辺の立体障害に起因していると考えられたので、よりDMSO活性化能の高いTFAAを用いて反応を行ったところ、完全に原料が消失し、収率良く目的とするケトン体 **33** が得られた。続いて、**33** に対し、DBUを用いて二重結合の異性化を行い、単一化合物として目的とする中間体 **7** へと変換した (Scheme 10)。

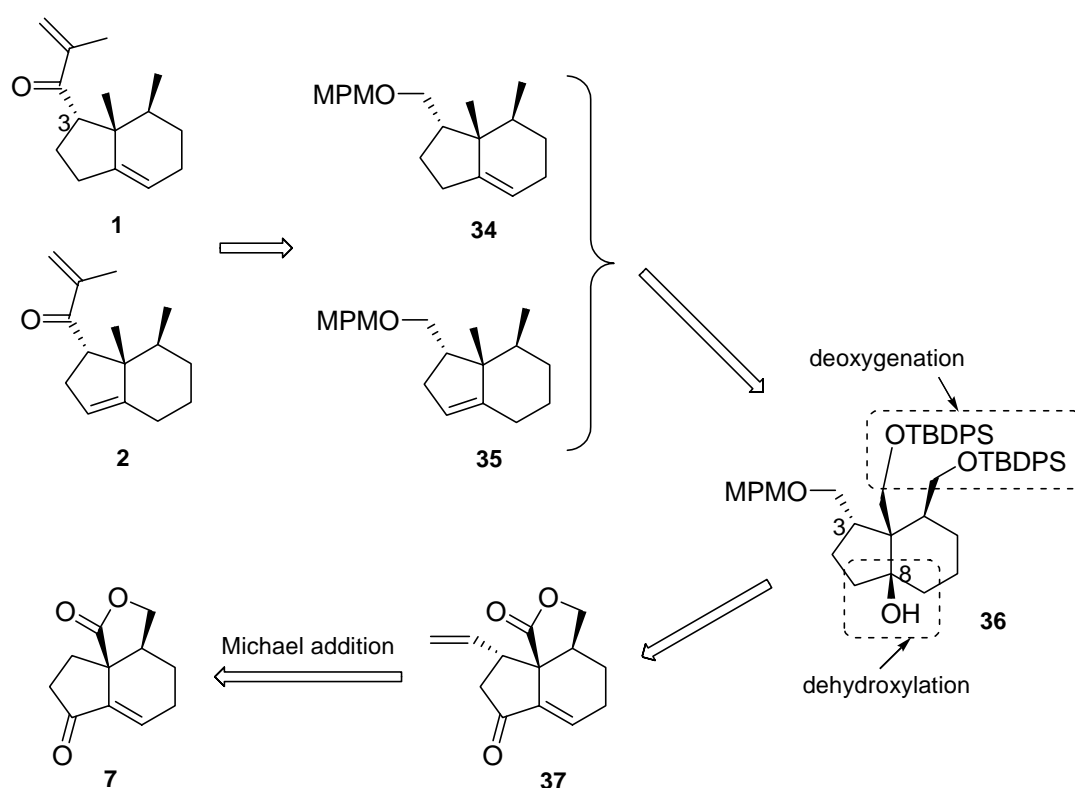
Table 4

Entry	Reagents and conditions	Result
1	TPAP, NMO, MS4A, CH_2Cl_2 , rt, 3 h	no reaction
2	$(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , $-60\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h	33 : 8 = 1 : 1
3	$\text{SO}_3 \cdot \text{py}$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h	33 : 8 = 2 : 1
4	TFAA, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , $-60\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h	only 33

第2章 chiloscypnone (1)および isochiloscypnone (2)の全合成

2 - 1 . 逆合成解析

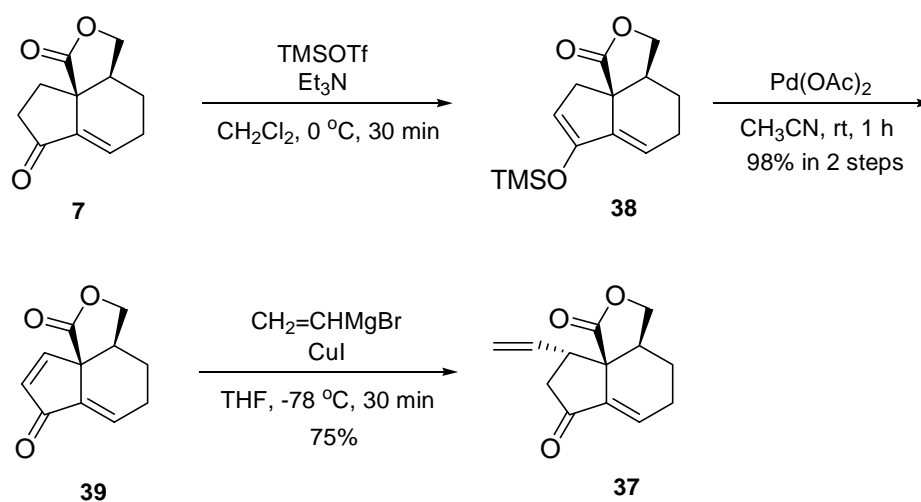
Chiloscypnone (1)および isochiloscypnone (2)をそれぞれ効率的に誘導する目的で、合成の終盤においてそれぞれを得ることができるように以下のような逆合成解析を行った (Scheme 11)。Chiloscypnone (1)および isochiloscypnone (2)の C-3 位に存在する不飽和ケトン部は反応性に富んでいることから、合成の最終段階において構築することが望ましいと考えた。前駆体 34 および 35 を合成する際、基質の揮発性を懸念し、末端アルコールを MPMO 基で保護しておくこととした。34 および 35 のオレフィン部分は C-8 位三級アルコールを脱水することでそれぞれ合成可能であると考えた。さらに TBDPS 基で保護された二つの一級アルコールをデオキシ化しジメチル基へと誘導することとした。36 は 37 の官能基をそれぞれ設定した酸化度へと変換することで誘導可能と考え、37 は共通中間体 7 のケトン部分を足掛かりとして、ビニル基を Michael 反応にて立体選択的に導入することで合成可能であると考えた。



Scheme 11

2 - 2 . C-3 位へのビニル基の導入

共通中間体 **7** のケトン部をエノールエーテル **38** とした後、Pd(OAc)₂ を用いて酸化反応に付し、不飽和ケトン **39** へと変換した²¹⁾。続く Michael 反応によるビニル基の付加は速やかに進行し、単一生成物として **37** を得た。**37** は、二つの不飽和結合を有しているため、付加反応によって生成する可能性のあるジアステレオマーは四種考えられた。しかしながら本反応においては、面のラクTONの立体反発が最も小さい部位で選択的に反応が進行したために、単一生成物として目的物 **37** が得られたと考えている。また、得られた化合物の立体化学は、ラクTONを還元した後の化合物における NOE 相関により確認した (Scheme 12)。



Scheme 12

2 - 3 . 三級アルコール **36** の合成

続いて、得られた **37** のケトン部の還元を試みた (Scheme 13)。まず、不飽和ケトンの 1,2-還元の有効なLucheの条件に付したところ (Table 5, entry 1)²²⁾、かなりの量の 1,2-1,4-還元体の副生を伴ったため、他の 1,2-還元にも有利とされる反応についても検討を行った (entries 2-4)。しかしながら、いずれの場合も 1,2-1,4-還元体 **40** が優先して得られた。以上の結果より、本基質の 1,2-還元は困難であると考え、1,2-1,4-還元体 **40** のアルコール部位を脱水反応に付すことにより、オレフィン部を構築することとした。

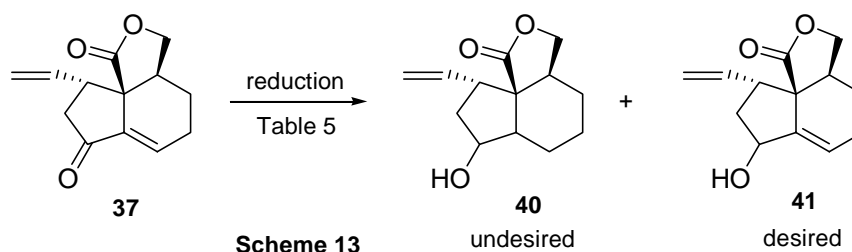
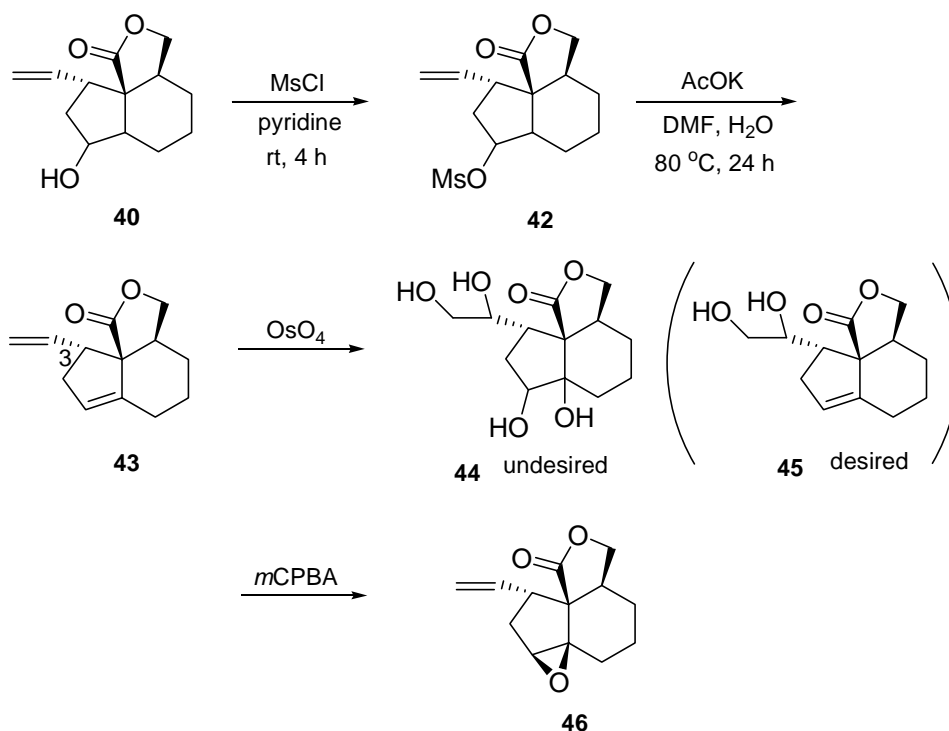


Table 5

Entry	Reagents and conditions	40 : 41
1	NaBH ₄ , CeCl ₃ ·7H ₂ O, MeOH, 0 °C	1.6 : 1
2	LiAlH(O <i>t</i> Bu) ₃ , THF, 0 °C	only 40
3	NaCNBH ₃ , BF ₃ ·OEt ₂ , THF, rt	only 40
4	Zn(BH ₄) ₂ , THF, 0 °C	only 40
5	NaBH ₄ , MeOH, 0 °C	only 40

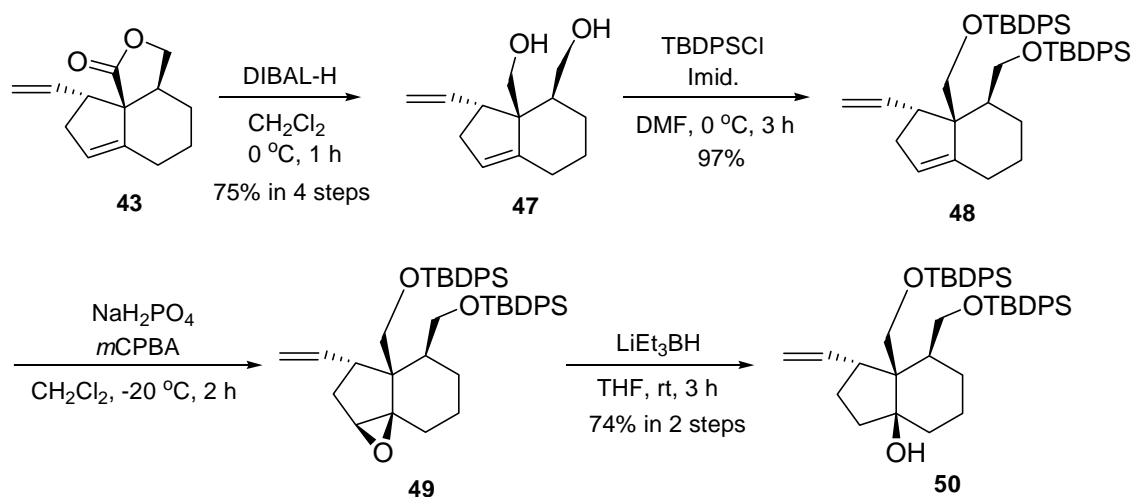
そこで、脱水反応を行うために **40** の二級アルコール部位を脱離能の高いメタンスルホニルエステルへと変換した後、AcOK を用いた脱水条件により、オレフィンを得た (Scheme 14)。オレフィン体は Saytzeff 則に従い、三置換体 **43** のみが得られた。さらに、末端オレフィン部のみを選択的に酸化反応に付し、C-3 位からの炭素鎖の伸長を試みた。すなわち、**43** に対し四酸化オスミウムを用い酸化反応を行ったが、望む末端部位のみならず、三置換オレフィン部も酸化された化合物 **44** を得た。そこで、最初に電子豊富な三置換オレフィンをエポキシドへと選択的に変換した後、末端オレフィン部の官能基変換を検討することとした。しかしながら、ラクトンとエポキシ

ドが共在する基質 **46** は立体的な歪みのために不安定となり、その後の官能基変換が困難であった。そこで、立体的歪みの問題を解決するためにラクトン部を先に還元することとした。



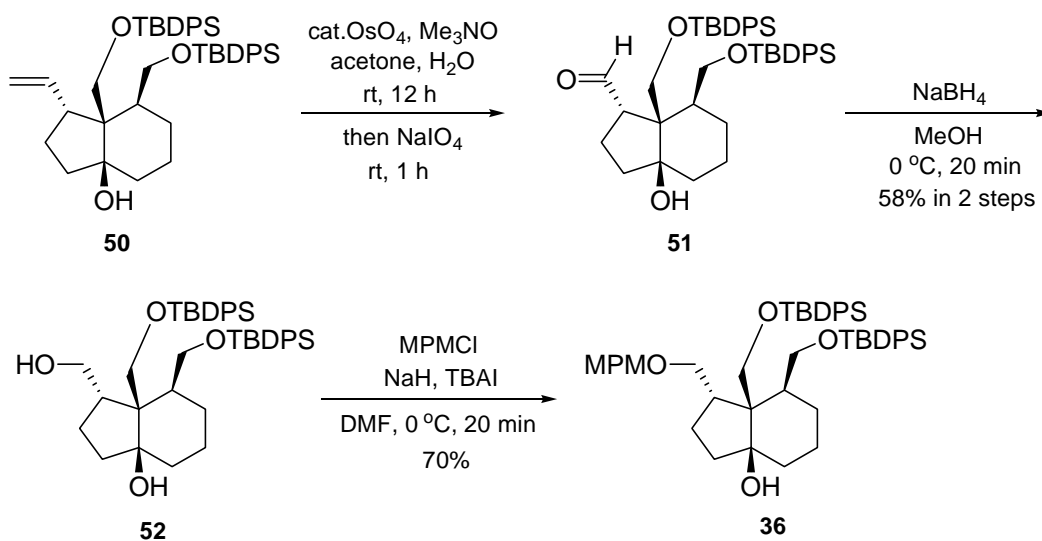
Scheme 14

まず、**43**のラクトン部を還元し、ジオール **47** へと変換した (Scheme 15)。次に、ジオール部位のデオキシ化を行うことで、天然物への変換が容易になるが、この時点でジオール部位をデオキシ化すると基質が揮発しやすくなると予想されたため、その後の変換の容易さを考慮し、ジオールを TBDPS 基によって保護することとした。先ほど検討した結果を元に、選択的に三置換オレフィン部をエポキシドへと変換し、その後エポキシドの位置選択的還元を行い三級アルコール **50** を合成した。



Scheme 15

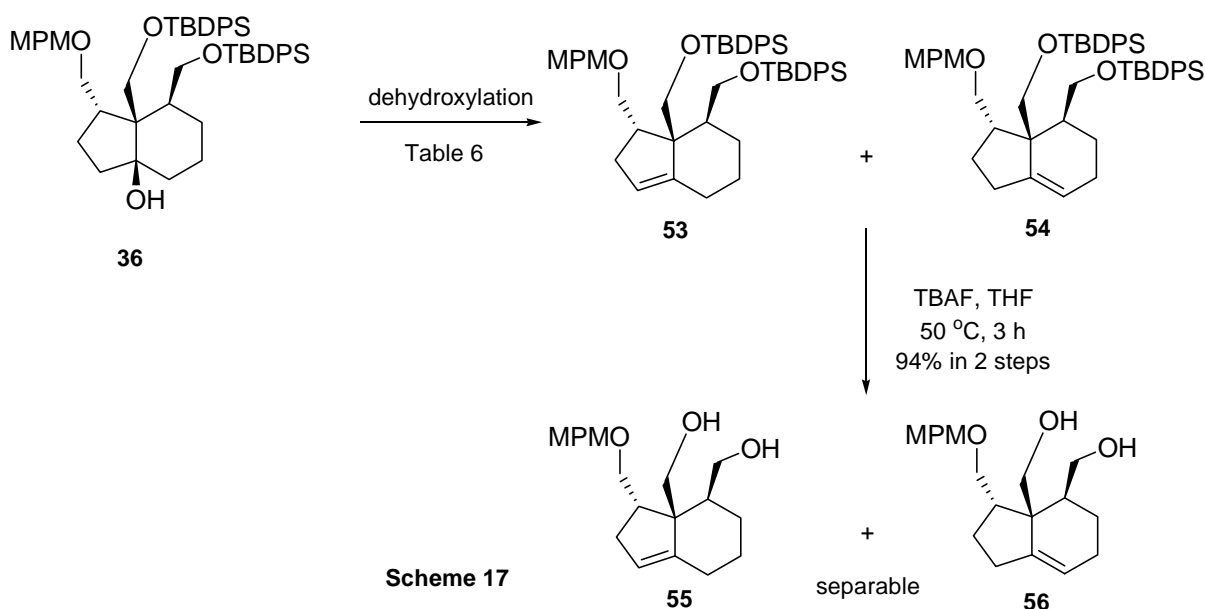
続いて、**50**の末端オレフィン部の変換を試みた (Scheme 16)。すなわち、末端オレフィンを酸化開裂反応に付しアルデヒド **51**へと変換した。生じたアルデヒドを還元し、得られた一級アルコール **52**をMPM基で保護し **36**を得た。



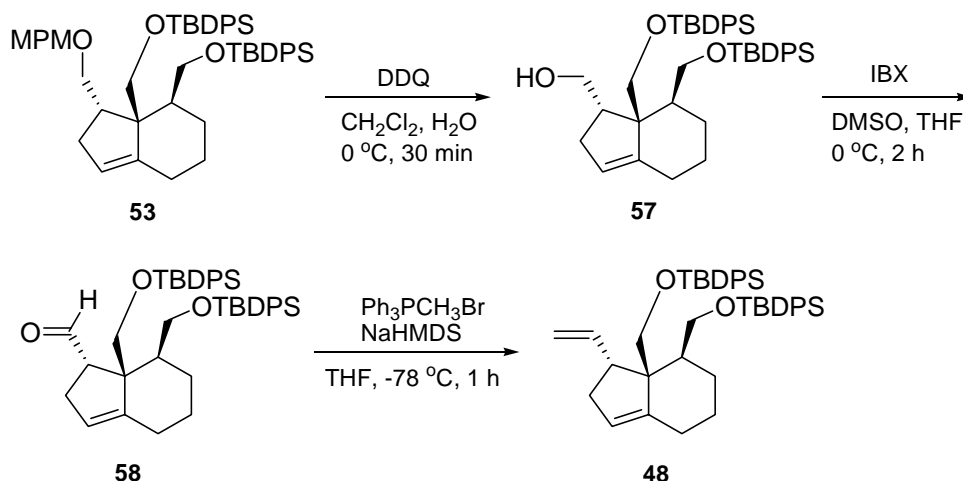
Scheme 16

2 - 4 . 三級アルコールの脱水反応

天然物へと誘導するためには、TBDPS 基で保護されたジオール部のデオキシ化が必要であるが、その際三級アルコールとの環化体生成が懸念されたため、この段階で三級アルコールの脱水反応を行うこととした (Scheme 17)。脱水反応により生成するオレフィン体は二種生成する可能性があるが、6 員環部にオレフィンを有する **54** からは chiloscypnone (**1**)へ、また 5 員環にオレフィンを有する **53** からは isochiloscypnone (**2**)への誘導が可能となるため、それぞれの位置異性体を選択的に得ることが望ましい。Table 6-entry 1 に示すように、オキシ塩化リンを用いた場合の脱水条件では、10:1 の比で望む 5 員環部にオレフィンが存在する化合物 **53** が得られた。



なお、得られたオレフィン **53** の位置の確認は、Scheme 18 に示すように、**53** からすでに合成した化合物 **48** へと変換することで確認した。すなわち、**53** の MPM 基を除去した後、生じたアルコール **57** を酸化しアルデヒド **58** を得た。続く、Wittig 反応に付すことで、先ほど合成した末端オレフィン **48** へと変換し **53** のオレフィンが 5 員環部に存在することが確認された。



Scheme 18

本反応で行った塩基性条件下での脱水反応は、三級アルコールが活性エステルへと変換され、活性エステルのアンチペリプラナーの位置の水素原子が脱離することで進行する。そのため、脱離に適した遷移状態を経由しやすい5員環部にオレフィンを有する化合物 **53** が優先して得られたものと考えている (Table 6)。そこで、低い反応温度により基質の自由度を低下させ、位置選択性を変化させる試みを行った。Entry 2 から 4 まで様々な反応温度で検討を行ったところ、予想通り低温で行うほど 6 員環にオレフィンを有する化合物 **54** の選択性は向上した。なお、脱水剤としては、塩化チオニルも検討したが、オレフィン生成比は試薬の違いによる変化は無く、反応温度によってのみ変化することが判明した。種々条件検討を行った結果、位置異性体それぞれを単一化合物として合成することは困難であったため、Wilkinson 触媒を用いてオレフィン異性化反応を試みたが、全く反応は進行せず選択比は変化しなかった。

また、この時点ではオレフィンの位置異性体の分離は困難であったが、続く TBDPS 基を除去した基質 (**55**、**56**) において両異性体の分離が可能であった (Scheme 17)。

Table 6

Entry	Reagents and conditions	53 : 54
1	POCl ₃ , pyridine, 50 °C	10 : 1
2	SOCl ₂ , pyridine, rt	7 : 1
3	SOCl ₂ , pyridine, 0 °C	5 : 1
4	SOCl ₂ , pyridine, -30 °C	3.5 : 1

2 - 5 . デオキシ化

続いて、得られた **55** のジオール部のデオキシ化を検討した (Scheme 19)。ジオールの両水酸基をメタンスルホニルエステルへと変換した後に、 LiAlH_4 、あるいは LiEt_3BH を用いてデオキシ化を試みたところ、目的とする化合物は得られず、環状エーテル **60** が生成した (Table 7, entries 1,2)。その理由としては、橋頭位のアルコール周辺は立体的に混雑しており、ヒドリドが付加する前に塩基によりO-S結合が切断されたことでアルコールが生成し、その結果残るメタンスルホニルエステルとの環化反応が進行したと考えている。そこで、ヒドリドの付加によるデオキシ化は困難であると判断し、ラジカル還元により目的物へと誘導することとした。そのため、ジオールをジクロロ体へと変換し、続く水素化トリブチルスズを用いたラジカル還元を試みたが反応は全く進行しなかった(entry 3)。また、ジオールをジキサンテートへと変換し、同様にラジカル還元を行ったが、その場合も目的物は得られず構造不明体を得るに留まった(entry 4)。

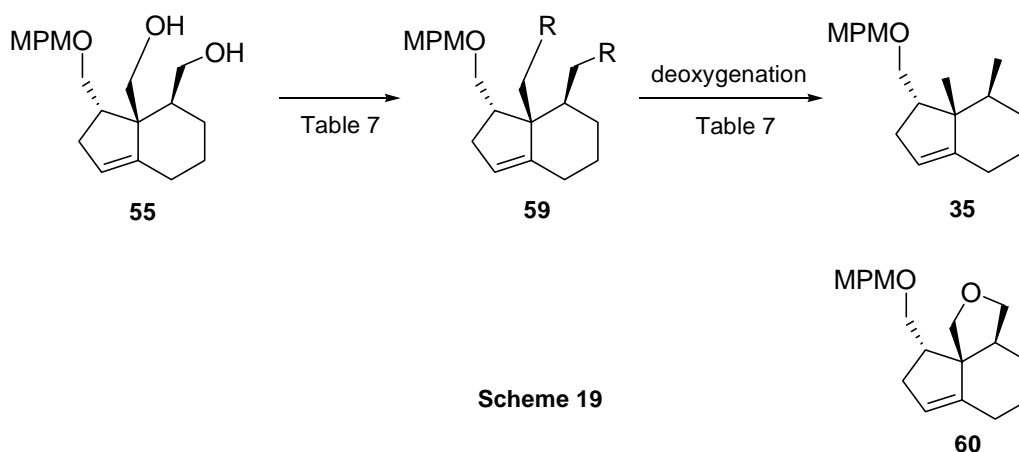
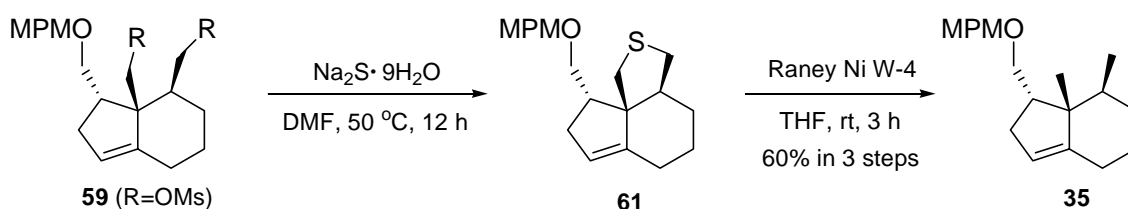


Table 7

Entry	R	Reagents and conditions	Results
1	OMs	1) MsCl, pyridine, rt 2) LiAlH_4 , THF, reflux	60
2	OMs	1) MsCl, pyridine, rt 2) LiEt_3BH , THF, reflux	60
3	Cl	1) SOCl_2 , pyridine, rt 2) $n\text{Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, PhMe, reflux	no reaction
4	OC(S)SMe	1) NaH, CS_2 , MeI, THF, 0 °C 2) $n\text{Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, PhMe, reflux	unknown products

上記の方法は、いずれもジオールの二つのアルコールを段階的に活性化させデオキシ化を行うという手法のため、はじめに活性化したアルコールと残りのアルコールとの間で環化反応が進行し、望むデオキシ体を得ることは困難であると結論づけられた。そこで、二つのアルコールを環状スルフィドへと変換した後に、デオキシ化を行うことでこの問題を解決できるものと考えた (Scheme 20)。

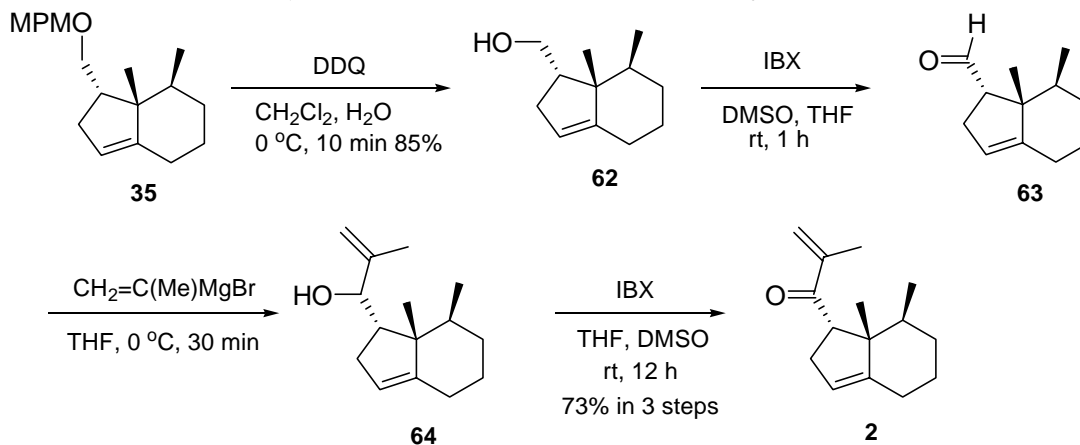
まず、ジオール **55** からジメタンスルホニルエステルへと変換し、続いて硫化ナトリウムと反応させることで環状スルフィド **61** へと変換した。得られた環状スルフィドは、ラネーニッケル²³⁾と作用させることで速やかに脱硫反応が進行し、目的とするデオキシ体 **35** を得ることに成功した。



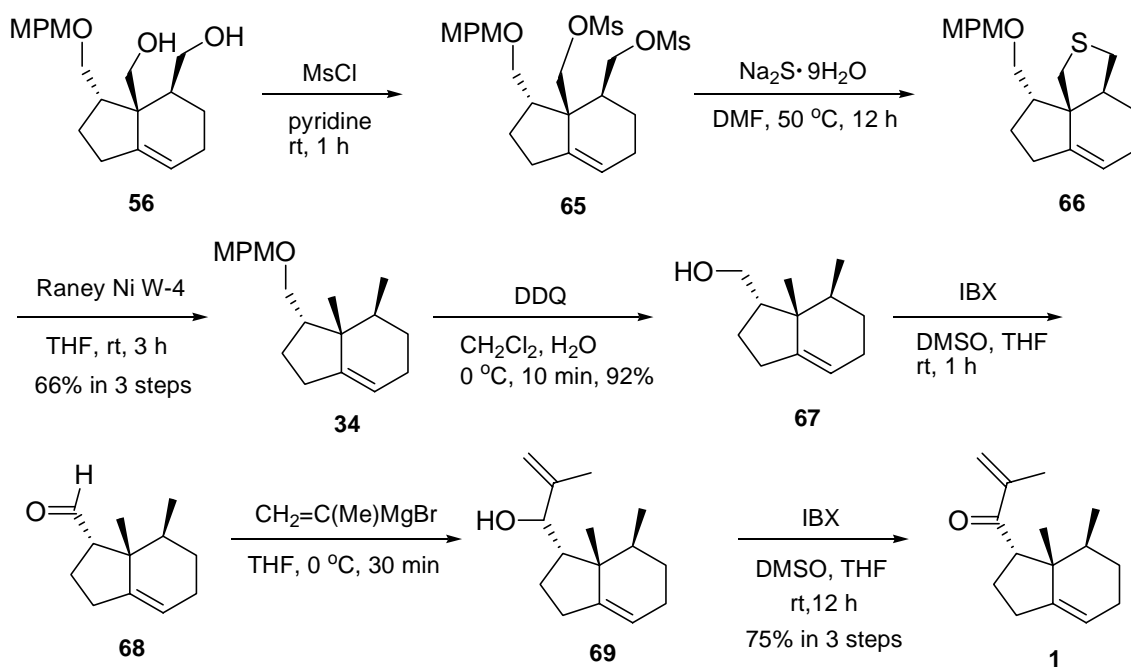
Scheme 20

2 - 6 . Chiloscypnone (1)および isochiloscypnone (2)の全合成

さらに、一級アルコールのMPM基の除去を行い、生じた一級アルコール **62** をIBX酸化²⁴⁾に付すことでアルデヒド **63** へと変換した。さらに、Grignard試薬を用いて炭素鎖を伸長した後、生じた二級アルコールを酸化することでisochiloscypnone (**2**)の全合成を達成した²⁵⁾。得られた化合物のスペクトルデータは、文献記載の値と良い一致を示した⁵⁾。



前述した6員環にオレフィンをもつ化合物 **56** も同様の反応条件に付すことで、chiloscypnone (**1**)へと誘導することが可能であった (Scheme 22)²⁵⁾。得られた化合物のスペクトルデータは天然品と良い一致を示した⁴⁾。



第3章 Acutifolone A (4)の全合成

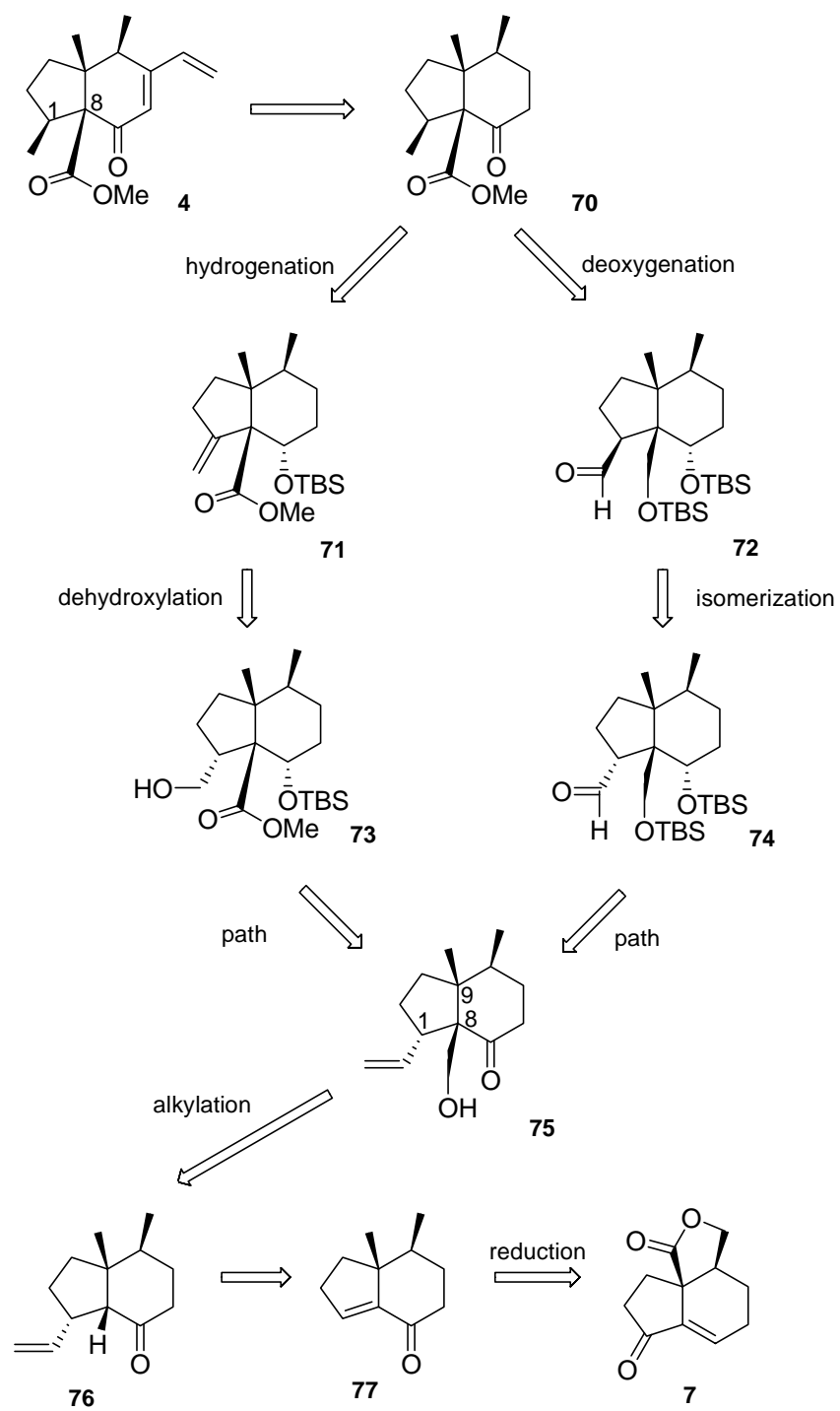
3 - 1 . 逆合成解析

Acutifolone類は2000年にトサクラマゴケモドキ (*Porella acutifolia* subsp. *tosana*) から単離された複雑な骨格を有するセスキテルペン構造が知られている^{26, 27}。Acutifolone A (4)は四つの不斉炭素がすべてシス配置を有しており、さらに橋頭位に酸素官能基が導入された構造が特徴として挙げられる。その上、ジエン部は二量化反応が進行することが知られており、その反応性は非常に興味深いものと考えられる。これまでに全合成の報告例は無く、最初の全合成達成を目的として合成研究に着手した。反応性に富むジエン部は合成の最終段階において構築することとし、合成上最も構築が困難であると予想される四連続不斉中心は、C-8位の不斉炭素導入を鍵として二つの合成経路を設定した。

一つ目の合成計画としては、C-1位の不斉炭素を接触水素化反応により構築し70へと誘導する方法である (path)。エキソオレフィン71に対する接触水素化反応は、隣接するメチルエステルの立体反発を避け、面からの付加が期待でき、目的とする70を構築可能であると予想された。前駆体であるエキソオレフィン71は73の一級アルコールを脱水することで合成可能であると考えられ、対応する立体化学を有する75より容易に誘導できるものと考えた。

二つ目の経路は、C-1位の不斉炭素をアルデヒド74を立体反転させた後にデオキシ化することで合成する経路であり、74は75より容易に合成可能であると期待できた (path)。

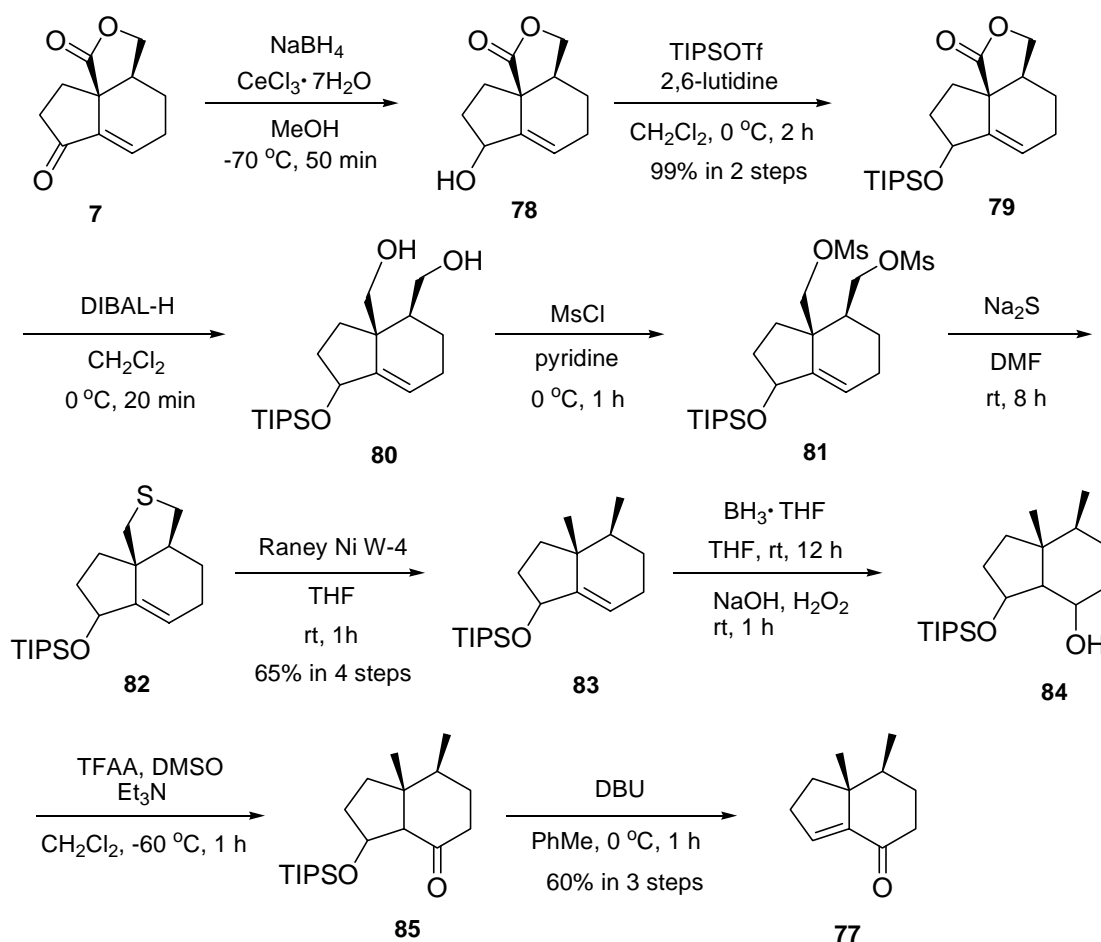
75の四つの不斉炭素の構築はすでに合成した共通中間体7の立体化学を利用することで、立体選択的導入が期待された。四つの不斉中心のうち最も導入が困難であると予想されるC-8位の炭素は酸素官能基を有しているため、ケトン76にアルデヒドなどの求電子剤を作用させることで導入することとし、C-1位に存在するビニル基の立体反発を避けた面からの付加反応により立体選択的に誘導できるものと考えた。ビニル基はC-9位メチル基の立体反発を避ける方向から77に対するMichael付加反応により立体選択的に構築可能であると考え、77は共通中間体7のラクトン部をデオキシ化することで合成できるものと考えた (Scheme 23)。



Scheme 23

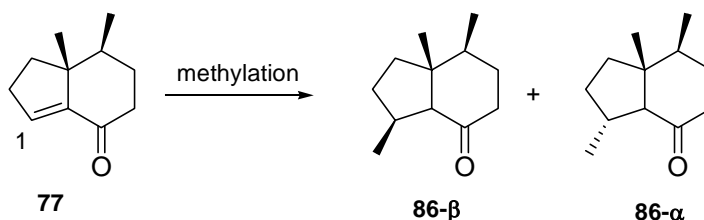
3 - 2 . C-1 位へのアルキル基導入

中間体 **7** を Luche 還元 conditions に付し、1,2-還元体 **78** を得た。続いて、生じた二級アルコール **78** を TIPS 基で保護することで、**79** へと変換した。次に、ラクトン部のデオキシ化を行うため、chiloscyphone 合成の際と同様の方法にて変換を行った。すなわち、ラクトン部を DIBAL-H を用いて還元しジオール **80** に変換した後、二工程を経て得られた環状スルフィド **82** をラネーニッケルを用いて脱硫させ環元体 **83** を得た。続いて、三置換オレフィン部をハイドロボレーションによりアルコールへと変換し、ケトンへと酸化後、塩基性条件下による脱離反応により目的とする不飽和ケトン **77** を合成した (Scheme 24)。



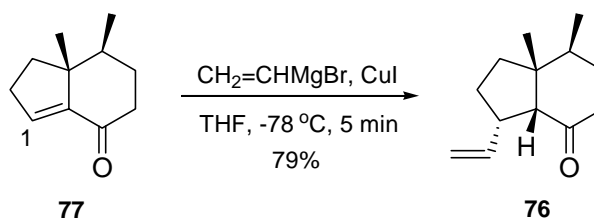
Scheme 24

さらに、前述した不飽和ケトン **77** の C-1 位へのメチル基の導入を試みた (Scheme 25)。しかしながら、メチル基の導入においては、種々条件検討を重ねたが期待されたほどの立体選択性が得られなかった。また、それぞれのジアステレオマー **86-β** および **86-α** の分離が非常に困難であったため、直接メチル基を導入する方法は困難であると考えた。そこで、立体選択的に炭素鎖を伸長するために、メチル基よりもかさ高いアルキル基導入を検討することとした。



Scheme 25

新たな合成経路として、ビニル基を C-1 位に導入し、その後減炭反応によってメチル基に変換する経路を適用することとした。そこで、Scheme 26 に示すように、不飽和ケトン **77** に対するビニル基の導入を検討したところ、立体選択的に **76** を得ることができた。なお立体選択性の発現は、面のジメチル基との立体反発を避けたビニル基の面選択的付加によるものであると考えており、その立体化学は NOE 相関により確認を行った (Figure 2)。



Scheme 26

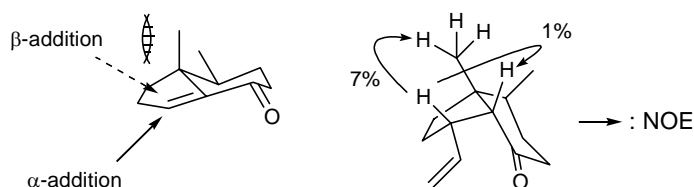
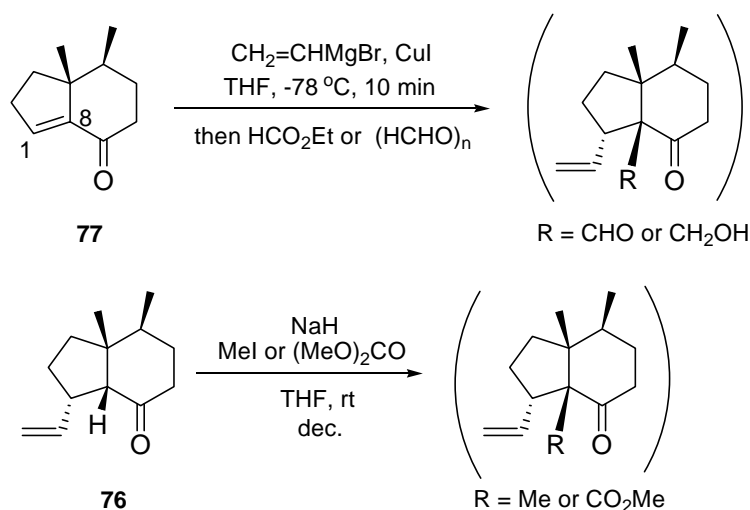


Figure 2

3 - 3 . C-8 位へのアルキル基導入 (向山アルドール反応)

続いて、C-8 位へのアルキル基の導入を検討した (Scheme 27)。まず 77 にビニル基を導入し、系内で発生したエノールを種々の求電子剤を用いて捕捉することで、ケトンの α 位へのアルキル基の導入を試みることにした。しかしながら、ギ酸エチル、パラホルムアルデヒドなどを用いてアルキル化反応を検討したが、全く目的物は得られなかった。76 の C-8 位は橋頭位であり立体的に混雑しているために、低温下での反応が進行しなかったものと考えられ、76 の段階的アルキル化を試みることにした。

そこで 76 のケトン α 位を足掛かりとし、塩基を用いて熱力学的に安定なアニオンを橋頭位に発生させ、様々な求電子剤と反応を行う方法を試みた。しかしながら、NaH を用いて加熱条件下反応を試みたが、アルキル基は全く導入されず、基質が分解するのみであった。



Scheme 27

そこで、ケトン α 位のアニオン発生による橋頭位アルキル化は断念し、一度シリルエノールエーテルへと変換した後に、向山アルドール反応を利用したアルキル基導入を行うことにした。まず、ケトン 76 のシリルエノールエーテルへの変換について種々の条件下検討を試みた (Scheme 28)。一般に、低温下においては速度論的エノールを優先的に形成するため、本基質の場合においては三置換エノールbが得られ、また高温で反応を行うと熱力学的エノールを形成するため、四置換エノールaを形成することが予想された。そのため熱力学的エノール生成を試みるために、TMSI、 $\text{HN}(\text{TMS})_2$ を用いて検討を行ったが、エノールエーテル生成比は (a : b = 50 : 50) であった (Table

8、entries 1,2)。さらに、反応温度を変化させてもエノールエーテルの生成比は変化しなかった。そこで、TMSOTfを用いて速度論的エノールエーテル生成を試みたところ、低温条件においてbが選択的に得られた(entries 3-5)。次に、entry 6 に示す条件においてTESエノールエーテルへの変換を試みたが、この場合塩基として用いているHN(TMS)₂のTMSが導入されたエノールエーテルを得るに留まった。目的物が得られなかったものの、この反応でaの選択性が向上したので、TMSIやTESCIなどが存在しない条件で反応を行ったが、今度は選択性が低下した(entry 7)。種々条件検討を行ったが、エノールエーテルaとbとの間の遷移エネルギーの差が小さいことに起因しているためか、熱力学的条件下におけるエノール化において、aを選択的に得ることは困難であった。また、TMSエノールエーテルからTESエノールエーテルへと変換し条件検討を行ったところ、若干ながら熱力学的エノールaの選択性が向上するという知見が得られた(entries 8, 9)。

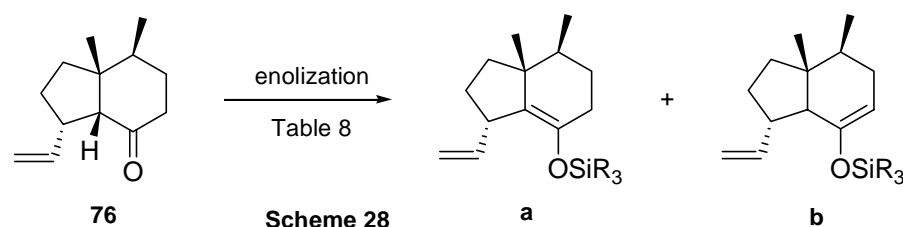
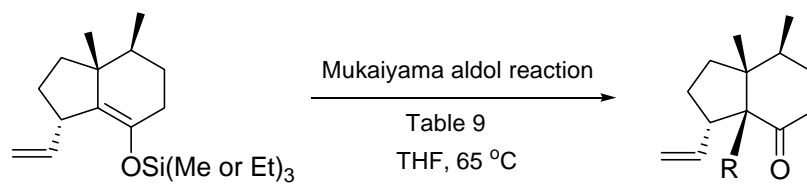


Table 8

Entry	Reagents	Temp. (°C)	Time	R	ratio of a to b
1	TMSI, HN(TMS) ₂ , CH ₂ Cl ₂	50	2 h	Me	50 : 50
2		0	2 h	Me	50 : 50
3	TMSOTf, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂	-25	20 min	Me	14 : 86
4		-50	20 min	Me	8 : 92
5		-70	20 min	Me	0 : 100
6	TESCI, Lil, HN(TMS) ₂ , CH ₂ Cl ₂	50	24 h	Me	72 : 28
7	HN(TMS) ₂ , Lil, CH ₂ Cl ₂	23	24 h	Me	40 : 60
8	TESCI, Lil, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂	40	1 h	Et	60 : 40
9		40	24 h	Et	72 : 28

立体選択性に問題が残っていたものの、Table 8 の条件検討により得られたエノールエーテルa について、向山アルドール反応を試みた (Scheme 29)²⁸⁾。なお、エノールエーテルa とb は分離困難であったため、混合物のまま向山アルドール反応に付し、目的物の収率は二段階収率として算出した (Table 9)。はじめに、TMSエノールエーテルを用い、Lewis酸としてYb(OTf)₃を作用させ反応を行ったところ、entry 1-3 に示すように炭酸ジメチル、クロロギ酸メチル、ギ酸エチルといった求電子剤を作用させても、目的とする化合物は全く得られなかった。そこで、TBAFによるエノールエーテルの除去に続くアルキル化条件も検討したが、目的物を得ることはできなかった(entry 4)。続いて、比較的立体障害の少ない求電子剤であるパラホルムアルデヒドを用いて反応を行ったところ、TMSエノールエーテルでは目的物を得ることができなかったが(entry 5)、TESエノールエーテルを用いた場合に低収率ながら目的物を得ることに成功した(entry 6)。TES基を用いた方が、TMS基の場合と比べ反応に適していると判断し、以下TESエノールエーテルで反応の検討を行った。パラホルムアルデヒドのTHFへの溶解性の低さが低反応性の原因と考え、続いてホルマリン溶液を用い反応を行ったところ、反応収率は36%まで向上した(entry 7)。続いて他のランタノイド系Lewis酸触媒の検討を行ったところ、Sc(OTf)₃を用いた条件において、収率は45%にまで向上した(entry 8)。依然収率が低い原因の一つとしては基質の二量化も考えられたので、さらなる反応収率の向上を目指し低濃度での反応を検討した。その結果、基質濃度50mMで反応を行った場合に88%まで収率を向上させることに成功した(entry 9)。また、ランタノイド系以外の活性化触媒についても検討を行ったが、CSA、CaCl₂を用いた場合²⁹⁾には全く目的物を得ることができなかった(entries 10,11)。以上の結果より、entry 9の条件を最適条件として用いることとした。



Scheme 29

Table 9

Entry	Si	Reagents and conditions	R	Yield (%)
1	TMS	Yb(OTf) ₃ , (MeO) ₂ CO	CO ₂ Me	0
2		Yb(OTf) ₃ , ClCO ₂ Me		0
3		Yb(OTf) ₃ , HCO ₂ Et	CHO	0
4		TBAF, HCO ₂ Et		0
5		Yb(OTf) ₃ , (HCHO) _n	CH ₂ OH	0
6	TES	Yb(OTf) ₃ , (HCHO) _n		5
7		Yb(OTf) ₃ , HCHOaq		36
8		Sc(OTf) ₃ , HCHOaq, 0.1M		45
9		Sc(OTf) ₃ , HCHOaq, 0.05M		88
10		CSA, HCHOaq		0
11		CaCl ₂ , HCHOaq		0

得られたヒドロキシメチル体 **75** は単一化合物であり、立体選択性発現の理由としては、隣接するビニル基との立体反発を避け、convex 面である 面からホルムアルデヒドが選択的に反応したためであると考えている。ヒドロキシメチル体 **75** の立体化学は NOE 相関に基づき決定した (Figure 3)。

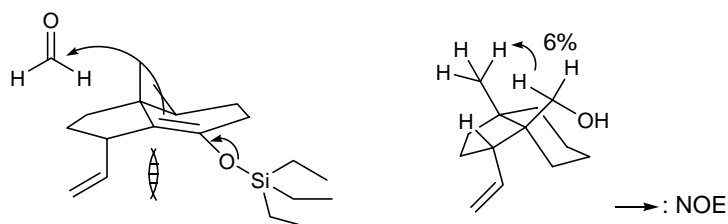
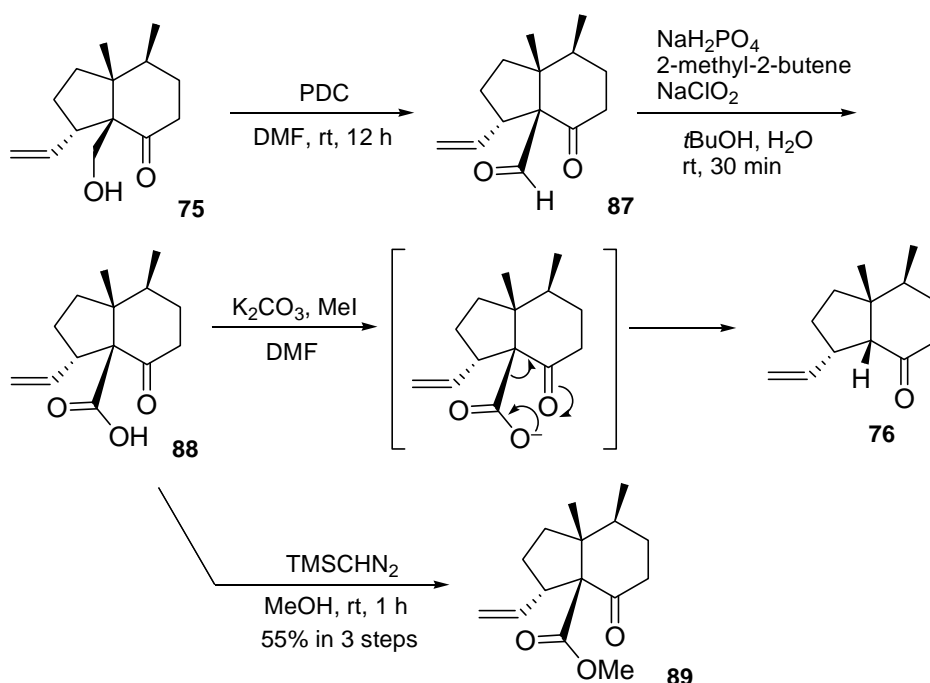


Figure 3

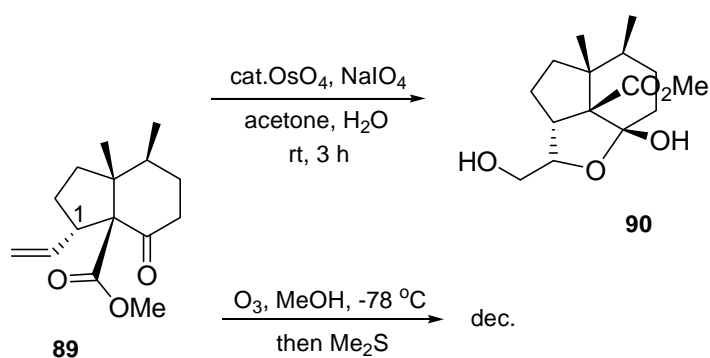
3 - 4 . 脱水反応によるエキソオレフィンの構築

75 の一級アルコールを PDC で酸化したところ、予定していたカルボン酸までは酸化されず、アルデヒド 87 を与えた。そのため、アルデヒド 87 をより強い条件下で反応可能な亜塩素酸を用いて酸化し、カルボン酸 88 へと変換した。次に、メチルエステル 89 への変換を試みたところ、炭酸カリウムを用いた場合にレトロアルドール型の脱炭酸が進行し、ケトン 76 を得るに留まった。そこで、比較的温和な条件下でメチルエステルに変換可能な TMS ジアゾメタンを用いたところ、副反応が抑制され目的とする 89 に変換可能であった (Scheme 30)。



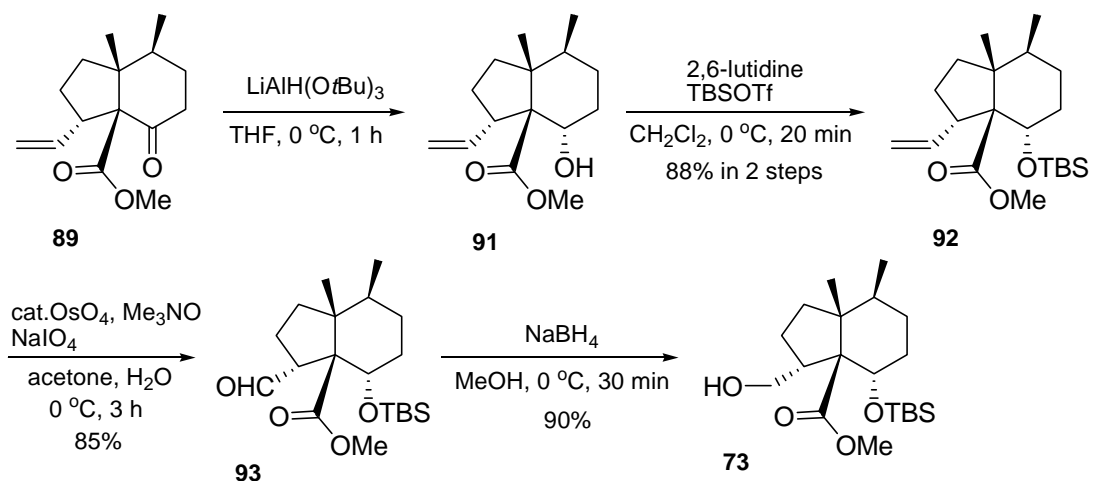
Scheme 30

続いて、C-1 位ビニル基よりメチル基への変換を行った。まず、ビニル基を酸化的に開裂させ一炭素減炭を試みた (Scheme 31)。しかしながら四酸化オスミウムを用いた場合には、生じたジオールがケトン部とヘミアセタール 90 を形成してしまうため、望むアルデヒドへ変換することはできなかった。この問題を解決するため、ジオールを経由せずに酸化開裂反応を行うことが可能なオゾン酸化を用い反応を試みたが、基質が分解するのみで目的とする化合物を得ることはできなかった。



Scheme 31

そこで副反応を抑制するため、ケトン部の保護を行った (Scheme 32)。すなわち、ケトン **89** を $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{Bu})_3$ を用い立体選択的に還元を行い β -アルコール **91** へと変換した。この際、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いると二種のジアステレオマー混合物が得られるため、立体的に嵩高い還元剤である $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{Bu})_3$ が最適条件であった。次に、**91** の二級アルコールを TBS 基で保護し、ビニル基の酸化開裂反応を試みた。予想通り反応は速やかに進行し、アルデヒド **93** を与えた。その後更なる還元反応により一級アルコール **73** を得た。



Scheme 32

続いて、**73**の一級アルコールの脱水によるエキソオレフィン**71**への変換を行った(Scheme 33)。はじめに一級アルコールのセレニル化を試みたが、トリフェニルホスフィンと *o*-ニトロフェニルセレニルシアニドを用いた反応は全く進行しなかった (Table 10-entry 1)。反応性の向上を期待し、一級アルコールをメタンシルホニルエステルへと変換した後、セレニル基の求核的導入を試みたが、目的とする化合物を得ることはできなかった(entry 2)。さらに、塩基性条件下におけるメタンシルホニルエステルの脱離を試みたが、環化体**94**を得るに留まった(entry 3)。一級アルコールの活性化による脱水反応を種々検討したが、すべて環化体**94**を得るのみであった(entry 4)。塩基性条件下におけるアルコールの脱離反応はTBSで保護した二級アルコール部との環化が進行し、環化体**94**が副生することが判明したので、中性条件下における脱離を試みた。すなわち、一級アルコールをキサンテートへと変換し、温和な条件での脱離が可能な Chugaev 脱離を検討したが、中性条件においても目的とするエキソオレフィン**71**を得ることは困難であった(entry 5)。

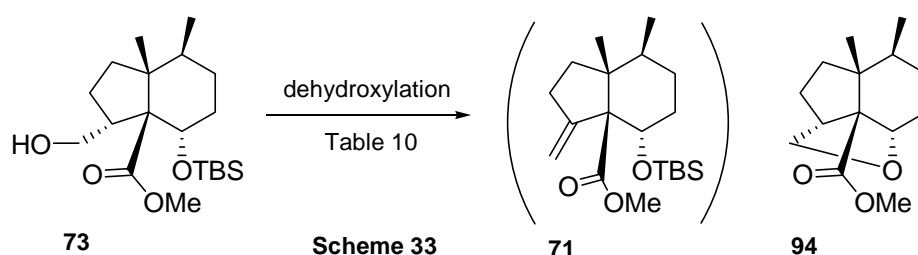


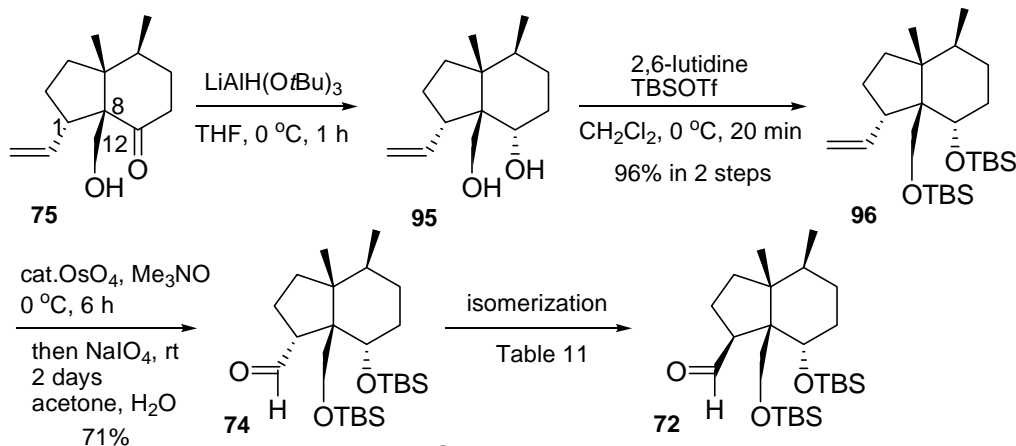
Table 10

Entry	Reagents and conditions	Results
1	PPh ₃ , <i>o</i> NO ₂ PhSeCN, THF, rt, 1 h	no reaction
2	1) MsCl, pyridine, 0 °C, 20 min 2) PhSeSePh, NaBH ₄ , EtOH, 65 °C, 1 h	dec.
3	1) MsCl, pyridine, 0 °C, 20 min 2) DBU, PhMe, 100 °C, 1 h	94
4	SOCl ₂ , pyridine, rt, 1 h	94
5	1) DBU, CS ₂ , MeI, THF, rt, 30 min 2) NaHCO ₃ , Ph ₂ O, 180 °C, 1 h	unknown products
6	1) DBU, CS ₂ , MeI, THF, rt, 30 min 2) <i>n</i> Bu ₃ SnH, AIBN, PhH, reflux, 1 h	unknown products

3 - 5 . 異性化反応による立体反転

一級アルコールの脱水によるエキソオレフィンの構築は困難であったため、塩基性条件下におけるアルデヒドの立体反転を行い、その後のデオキシ化によりメチル基へと変換することとした (Scheme 23 path)。アルデヒドの立体反転を行った際、面に隣接するメチルエステルとの間でラクトン形成の可能性が懸念されたので、あらかじめ **75** のビニル基を変換した後 C-12 位一級アルコールをメチルエステルへと変換することとした。

75 のケトン部を立体選択的に還元しジオール **95** とした後、ジオールを TBS 基で保護することで **96** を合成した。続いて、ビニル基の酸化開裂反応を行い アルデヒド **74** を得た (Scheme 34)。次に アルデヒド **74** から アルデヒド **72** への立体反転の検討を行った (Table 11)。なお、本基質は TBS 基の脱離が予想されたため、反応は塩基性条件下において行った。まず、LiHMDS を用いてアルデヒドをエノール化し、プロトン捕捉による立体反転を試みたが、全く反応は進行せず原料回収に留まった (entry 1)。低温下での反応は困難であると考え、熱的条件下によるアルデヒドの反転を試みた。すると、DBU を用いた条件において望む立体反転が進行し、反応温度の上昇により熱力学的に安定な アルデヒドへと収束することを見出した (entries 2-4)。

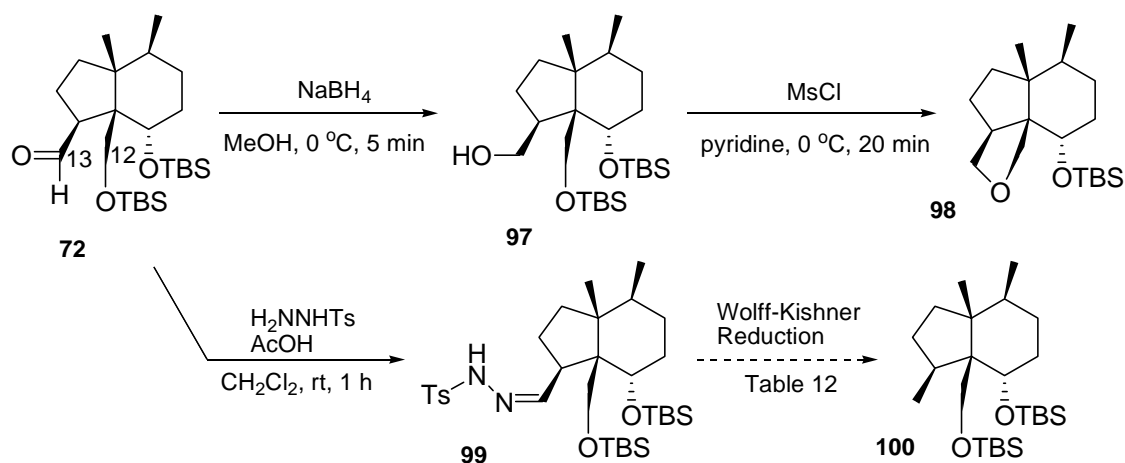


Scheme 34

Table 11

Entry	Reagents and conditions	ratio of 74 to 72
1	LiHMDS, THF, -78 °C, 1 h	100 : 0
2	DBU, PhH, rt, 2 days	10 : 90
3	DBU, PhH, 40 °C, 2 days	9 : 91
4	DBU, PhH, 50 °C, 2 days	0 : 100

続いて、アルデヒドからメチル基へのデオキシ化を種々検討した (Scheme 35)。アルデヒド 72 を還元し一級アルコール 97 とした後、メタンスルホニルエステルへの変換反応を試みたが、目的とする化合物は得られず、隣接したC-12 位一級アルコールのTBS基が除去され、生じたアルコールが反応し環状エーテル 98 を生成した。C-13 位一級アルコールの活性化は困難であると判断し、アルデヒドから直接メチル基へとデオキシ化することとした。すなわち、アルデヒド 72 よりヒドラゾン 99 へと変換後、Wolff-Kishner還元³⁰⁾による還元を試みた (Table 12)。還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、およびシアノホウ素化ナトリウムを用い種々の溶媒を用い加熱条件に付した。しかしいずれの場合も目的物は得られず、基質が分解するのみであった。

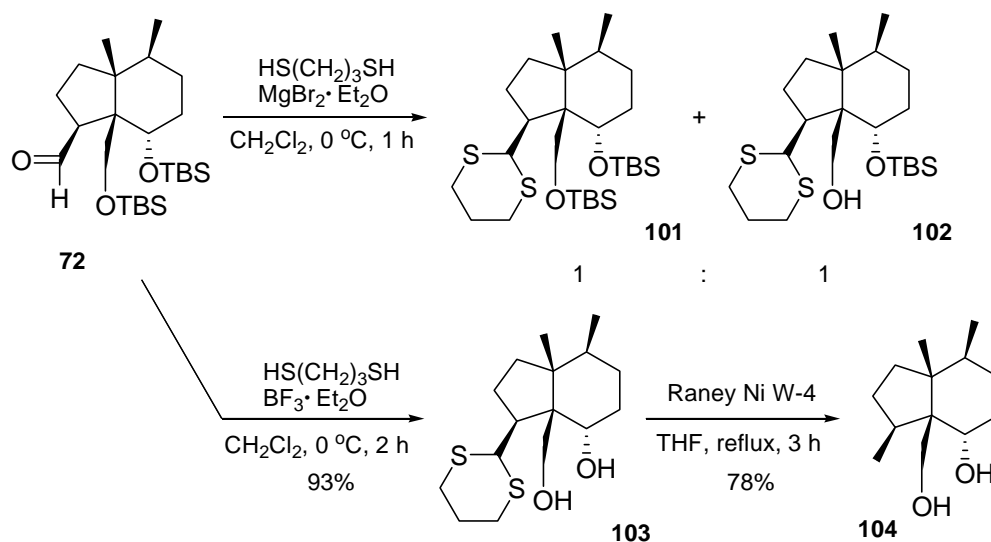


Scheme 35

Table 12

Entry	Reagents and conditions	Results
1	NaBH ₄ , MeOH, 70 °C, 1 h	no reaction
2	NaBH ₄ , dioxane, 80 °C, 30 min	dec.
3	NaBH ₃ CN, AcOH, 70 °C, 1 h	dec.
4	NaBH ₃ CN, <i>p</i> TsOH, DMF, sulfolane, 100 °C, 1 h	dec.

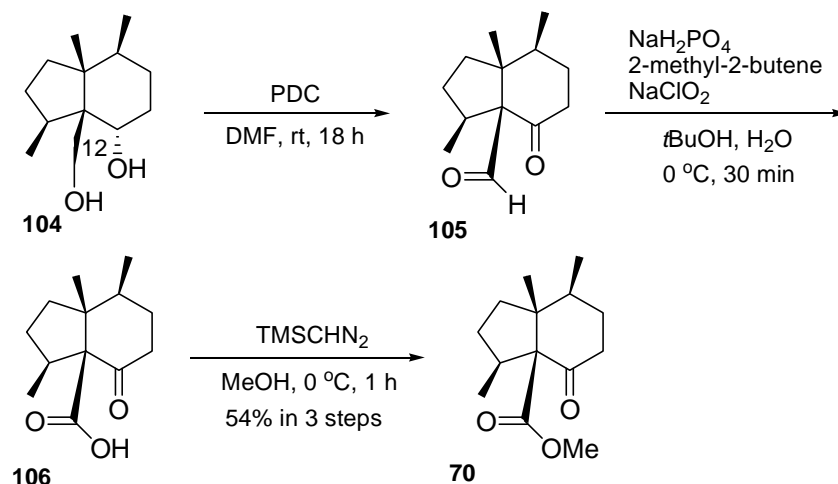
上記 Wolff-Kishner 還元は酸性または塩基性条件下還元を行う方法であり、TBS 基の脱離に伴う副反応が進行するため、目的とするデオキシ体 **100** は得られないと結論付けた。そこで、中性条件においてデオキシ化が可能なジチアンの脱硫を試みることにした (Scheme 36)。アルデヒド **72** に、プロパンジチオールおよび臭化マグネシウムを作用させジチアンへと変換を行ったが、TBS 基の一部脱離した化合物 **102** と望む化合物 **101** との混合物となった。そのため、一部反応条件を変換し、この時点で同時に TBS 基の除去も行うことにした。すなわち、Lewis 酸として臭化マグネシウムの代わりにフッ化ホウ素を用いたところ、期待通り二つの TBS 基が除去されたジオール **103** を得た。続いて、**103** のジチアンをラニーニッケルと反応させたところ速やかに脱硫反応が進行し、目的とするメチル体 **104** を得た。



Scheme 36

3 - 6 . Acutifolone A (4)の全合成

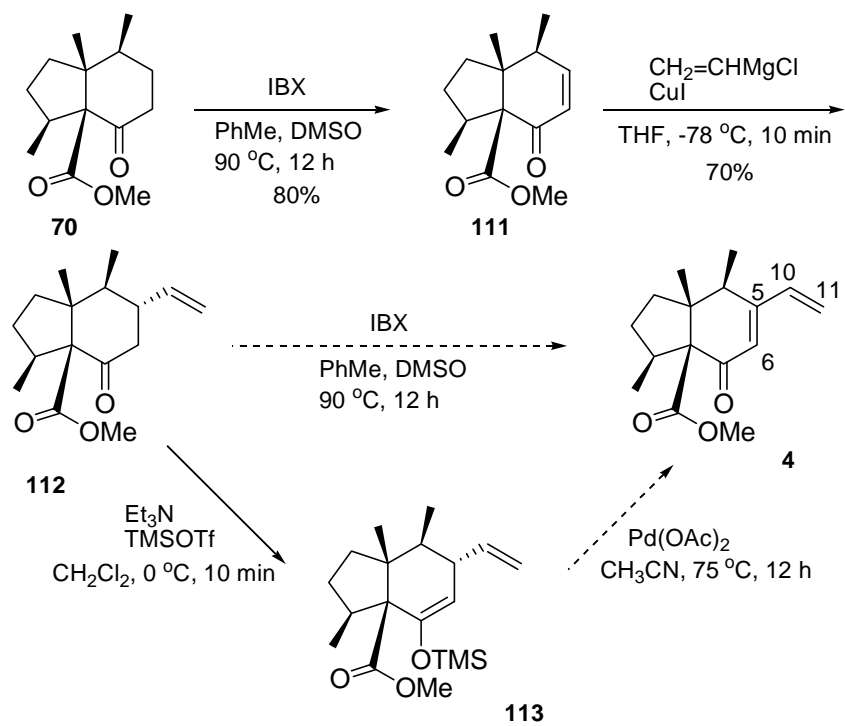
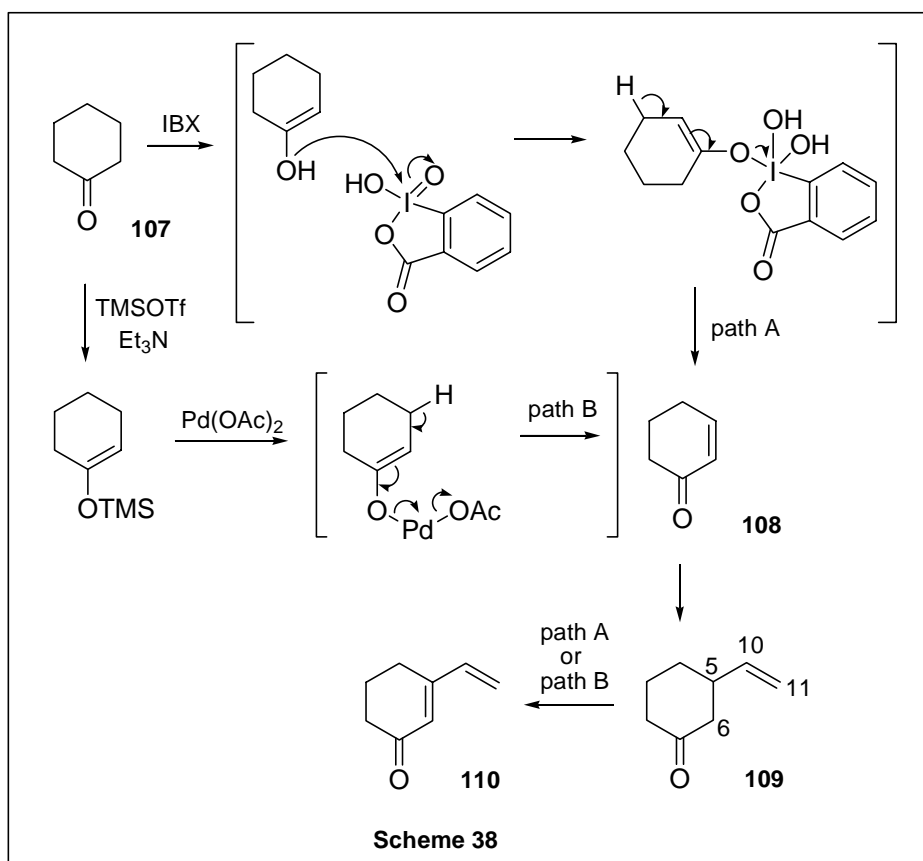
続いて C-12 位アルコールからメチルエステル **70** への酸化を行った (Scheme 37)。すなわち、ジオール **104** を PDC により酸化し、ケトアルデヒド **105** へと変換した。メチルエステル **70** への誘導については、Scheme 30 と同様の条件下、亜塩素酸酸化後に TMS ジアゾメタンを作用させ変換した。



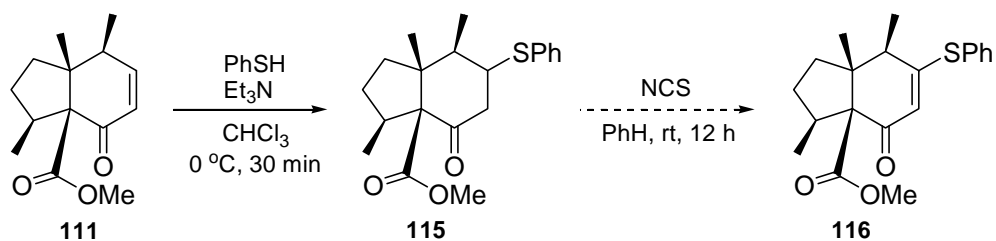
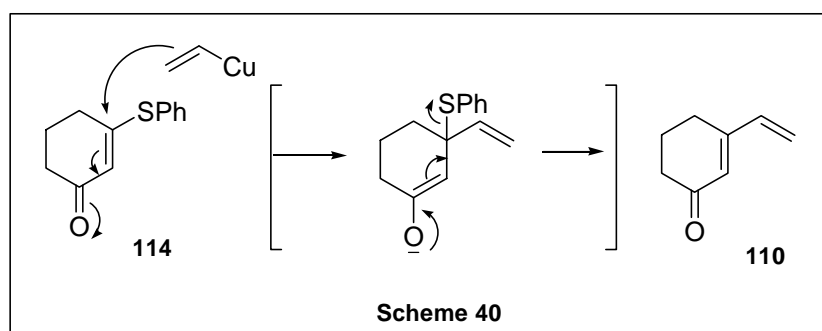
Scheme 37

天然物全合成に向けた最終段階として、 α, β -不飽和ケトンへの変換を種々検討した。まず、Michael反応によりC-5 位にビニル基を導入する計画を立てた (Scheme 38)。その反応基質としてケトン **107** を不飽和ケトン **108** へと酸化する必要がある、その酸化法としてNicolaouによるIBXを用いた方法³¹⁾とIto-Saegusa法によるシリルエノールエーテルのPd(OAc)₂による酸化²¹⁾の二つを試みた。まずケトン **107** に対しNicolaouまたはIto-Saegusa法を用いて不飽和ケトン **108** に酸化する。その後、ビニル基をMichael付加的に導入させた後、再び前述した方法を用いて酸化し、 α, β -不飽和ケトン **110** へと誘導する方法である。

実際に **70** に対し反応を試みると、IBX 存在下において高収率にて **111** へと変換可能であった。続く Michael 反応によりビニル基を導入し **112** へと変換した後、再び不飽和ケトンへの酸化を試みた。しかしながら Nicolaou、および Ito-Saegusa 法による酸化反応は進行せず、末端オレフィンが副反応を起こしたと考えられる副生成物を得るに留まった。いずれの酸化法も高温下での反応条件が必要となったため副反応が進行したと考え、この方法は困難であると考えた (Scheme 39)。



前述した結果より、天然物合成の最終段階において高温下反応を行うと副反応進行が予想されたため、低温下でビニル基を導入した後に天然物へと誘導する合成経路を設定した (Scheme 40)。すなわち、 α -不飽和ケトンにあらかじめ脱離基としてフェニルスルフィドを導入しておいた基質 **114** に対し、ビニル基導入後に系内でのフェニルスルフィドの脱離反応により天然物型 **110** への誘導を試みることにした³²⁾。しかしながら、実際の基質に対して不飽和ケトン **111** にフェニルスルフィドを導入し **115** へと変換したが、続くNCSを用いた不飽和ケトン **116** への酸化反応は進行せず、スルフィドが脱離し **111** が回収されるに留まりこの方法も断念した (Scheme 41)。



次なる合成法として、三級アリルアルコールの転位反応による不飽和ケトンへの変換を試みることにした (Scheme 42)。そこで、三級アルコール前駆体である不飽和ケトン **121** の合成を試みた (Scheme 43)。ケトン **70** を立体選択的に還元し、二級アルコール **118** へと変換した後、メタンスルホンイルエステルへと活性化して塩基性条件下脱離させることでオレフィン **120** を合成した。続くアリル位の酸化をクロム酸を用い種々条件検討を行ったが、望みとする **121** を得ることは困難であった (Table 13)。

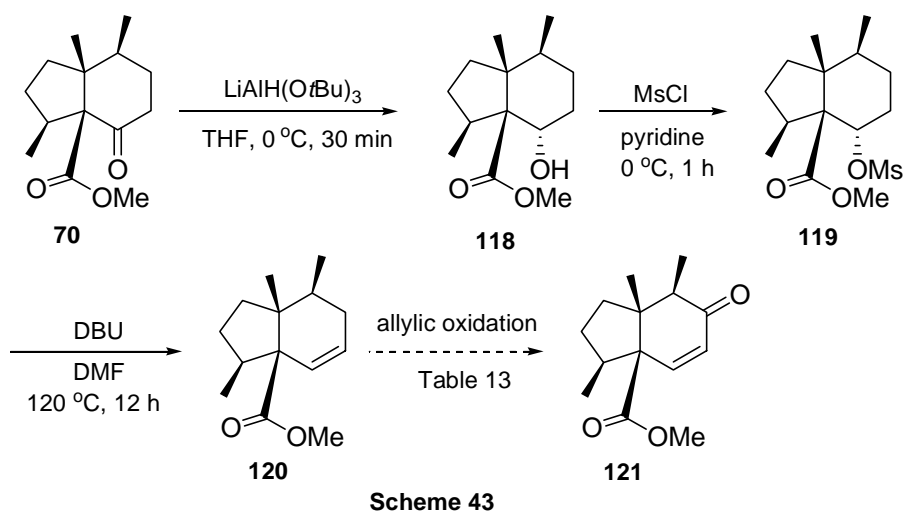
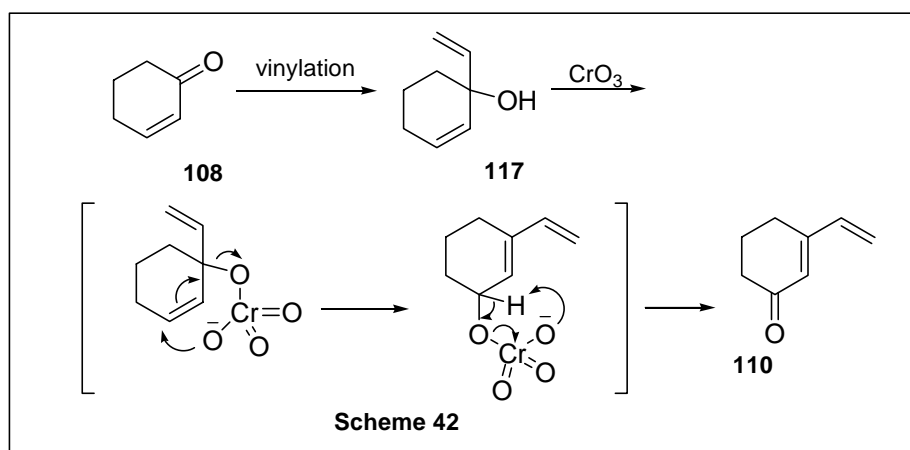
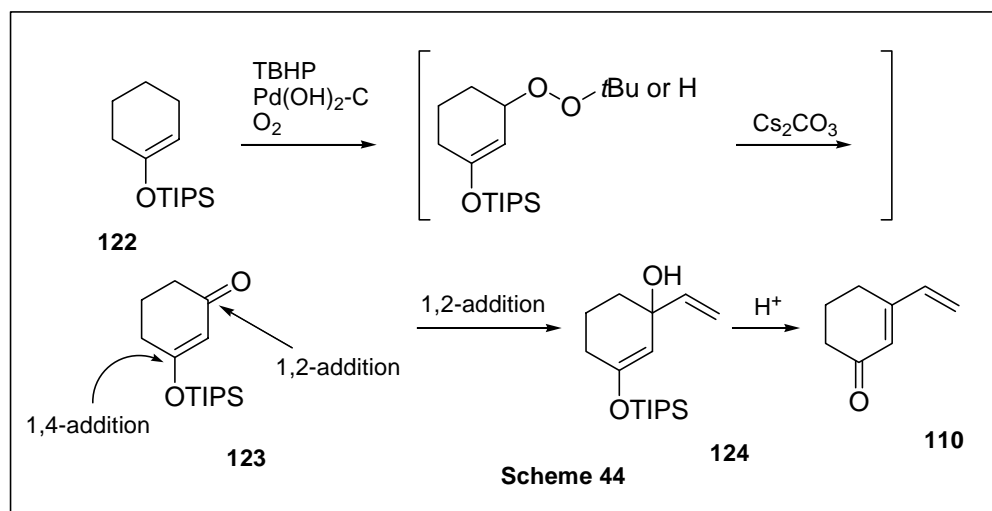
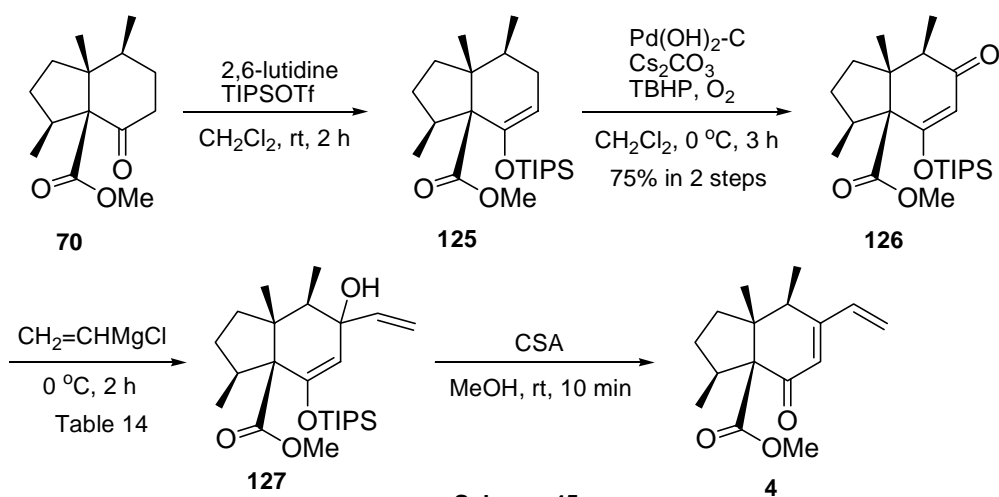


Table 13

Entry	Reagents and conditions	Results
1	CrO ₃ , 3,5-dimethylpyrazole, CH ₂ Cl ₂ , rt, 20 min	dec.
2	CrO ₃ , AcOH, Ac ₂ O, PhH, 0 °C, 10 min	dec.

そのため、Coreyらによるシリルエノールエーテルのアリル位酸化反応³³⁾を試みることにした (Scheme 44)。この手法を用いれば、対応する不飽和ケトン **123** にビニル基を導入した後、**124** の保護基の除去を行うことで非常に温和な条件下での天然物型 **110** への誘導が可能となることが予想される。そこでまず、ケトン **70** をTIPSエノールエーテル **125** へと変換した後、Coreyらの開発したアリル位酸化を行ったところ、高収率にて目的とする **126** が得られた。続いて不飽和ケトン **126** へのビニル基の 1,2-付加を検討した (Table 14)。なお、ビニル基導入後の目的物 **127** の精製は困難であったため、続くTIPS基の除去による天然物 **4** への誘導を行い二段階収率を算出した。まず、Grignard試薬をTHF中反応させたが目的とする 1,2-付加体は全く得られなかった (entry 1)。本基質は、不飽和ケトン 位の近傍にエステルが存在するためにGrignard試薬がエステルに配位することで、1,4-付加を優先したためであると考えられる。また、ビニルGrignard試薬は不飽和ケトンに 1,4-付加しやすいことも知られており、この改善法として添加剤の存在が必要であると考えた。添加剤としてLiBrを用いTHF中反応させたところ低収率ながら天然物への変換が可能であった (entry 2)³⁴⁾。溶媒にジエチルエーテルを用いたところ大幅に収率が向上し (entry 3) さらにGrignard試薬の 1,2-付加に有効なCeCl₃を添加し反応を試みたところ³⁵⁾、高収率にて天然物acutifolone A (**4**)の全合成を達成した (entry 4)³⁶⁾。合成品のスペクトルデータは天然品と良い一致を示した (Scheme 45)²⁷⁾。





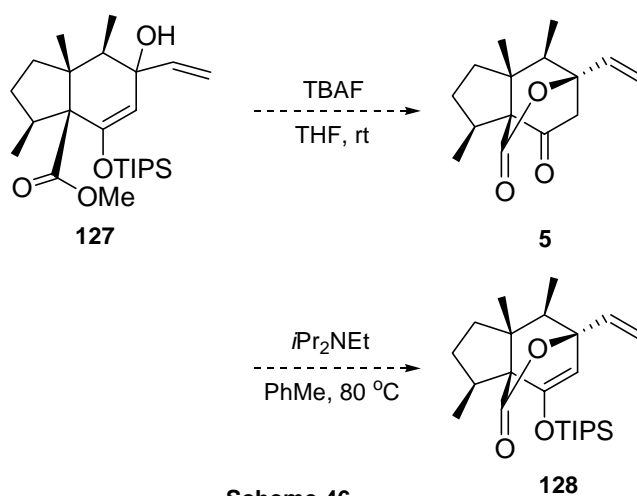
Scheme 45

Table 14

Entry	additive	solvent	Yield of 4 (%)
1	none	THF	0
2	LiBr	THF	5
3	LiBr	Et ₂ O	55
4	CeCl ₃	THF	82

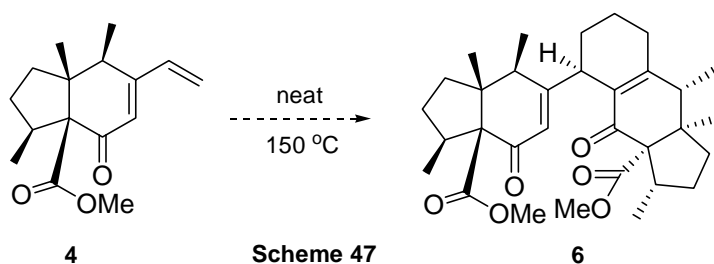
3 - 7 . Acutifolone B (5)および bisacutifolone C (6)の合成研究

化合物 127 から acutifolone B (5)への変換を試みた (Scheme 46)。ラクトン化を行う際に、酸性条件化で反応を行った場合、Scheme 45 に示したように三級アルコール部位の脱水反応が進行してしまうため、反応は塩基性条件下で行うこととした。化合物 127 に対し、TBAF 存在下反応を行ったが TIPS 基の脱離が進行するのみで望む 5 を得ることは困難であった。また 127 に対し、アミン存在下ラクトン化を試みたが、目的の環化体 128 は得られず、原料を回収するに留まった。



Scheme 46

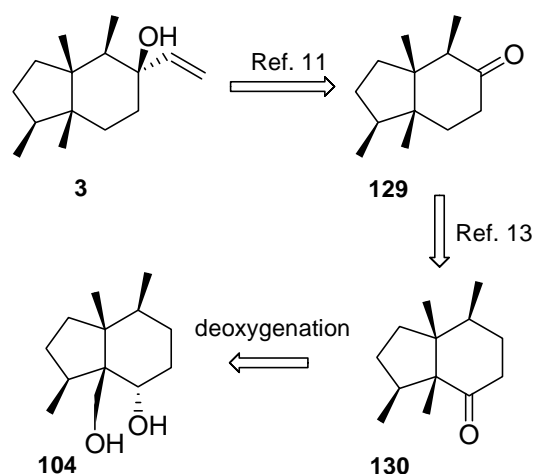
Acutifolone A (4)から bisacutifolone C (6)への変換を試みた (Scheme 47)。Acutifolone A (4)を無溶媒で加熱を行ったが、原料が分解するのみで bisacutifolone C (6)への変換は困難であった。



Scheme 47

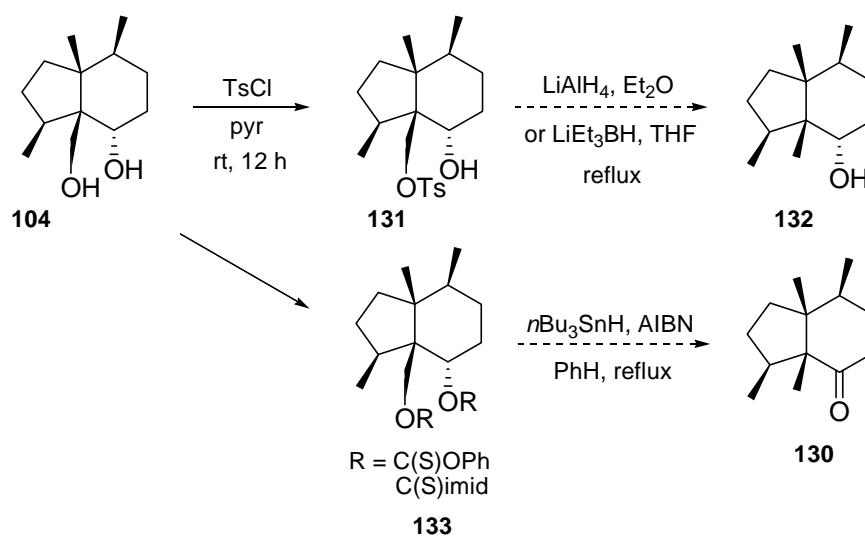
第4章 Pinguisenol (3)の形式全合成

Pinguisenol (3)はすでにSchinzerらによって全合成が達成されており¹¹⁾、Shaは130を中間体として合成を行い形式全合成を達成している¹³⁾。Acutifolone合成の際の中間体104から130へは容易に返還可能であると考え、130の合成を行うことで、pinguisenol (3)の形式全合成を目標とした。



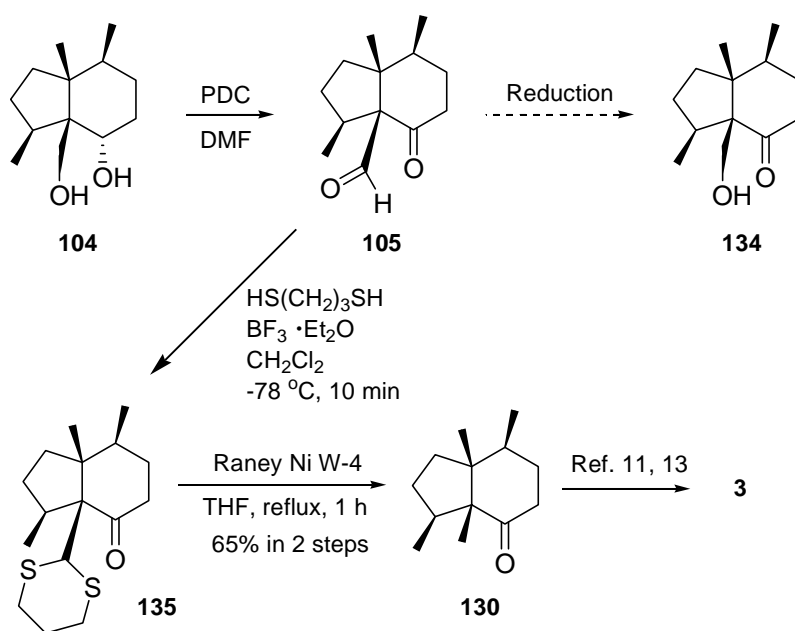
Scheme 48

104から130へ誘導を行うためには一級アルコールのデオキシ化、二級アルコールの酸化が必要であるので、一級アルコールのみの選択的な変換を試みた (Scheme 49)。まず一級アルコールを選択的にTs化し131とした後、ヒドリドによるデオキシ化を試みた。しかしながら、これまでのデオキシ化の場合と同様に、橋頭位でのデオキシ化は進行せず、S-O結合が切断されジオール104を回収するに留まった。そこで、一級アルコールをチオエステルへと変換し、スズラジカルによるデオキシ化を行うこととした。ジオール104から種々の反応試剤 (PhOC(S)Cl, or Imid₂C=S) を用い一級アルコールのみの変換を試みたが、二級アルコールも同時にエステルへと変換された化合物を得たため、他の合成法による誘導を試みることにした。



Scheme 49

次なる合成経路として一度ジオールを酸化し、アルデヒド部位のみを選択的に反応させるルートを計画した (Scheme 50)。すなわち、アルデヒド **105** を種々の還元剤を用いて還元を試みたが、ケトン部も反応してしまうため目的の **134** を得ることは困難であった。そこで **105** に対し、ジチアン **135** への変換を行ったところ、両カルボニル基が反応した化合物もわずかながら生成するものの望む化合物 **135** への変換に成功した。得られた **135** は、ラネーニッケルにより脱硫を行うことで、**130** へと誘導し、pinguisenol (**3**) の形式全合成を達成した。



Scheme 50

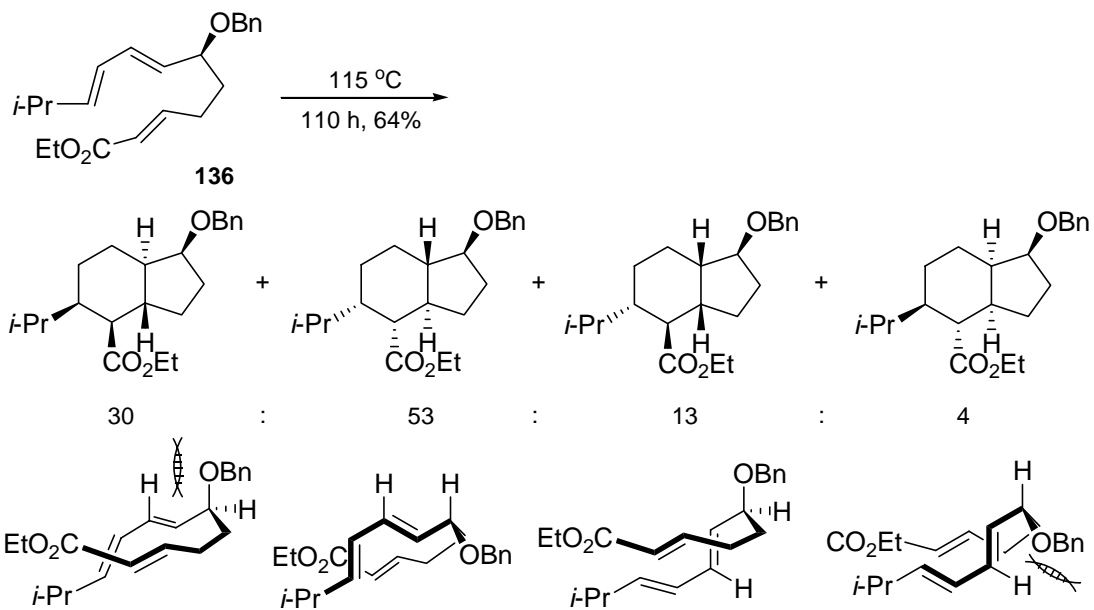
第 5 章 不斉合成

5 - 1 . 逆合成解析

これまでに合成した天然物の光学活性体を得るため、不斉合成へと展開した。序論でも述べたように、蘚苔類由来天然物は両鏡像異性体を含む場合があるため、構造 - 活性相関研究を視野に入れた本研究においても、両鏡像体の合成が必要であると考えた。一般的な不斉合成法としては、光学活性体を原料として合成を行う手法と、合成途上でそれぞれの光学活性体を分離する方法や、不斉触媒を用いた不斉合成法などが挙げられる。本研究は、共通の中間体から様々な天然物合成への応用を目的としているため、両鏡像異性中間体の合成が望まれている。そこで、中間体合成の直前において両鏡像体を調製し、それぞれを作り分けることにより簡便な両鏡像中間体合成が実現可能になると考えた。

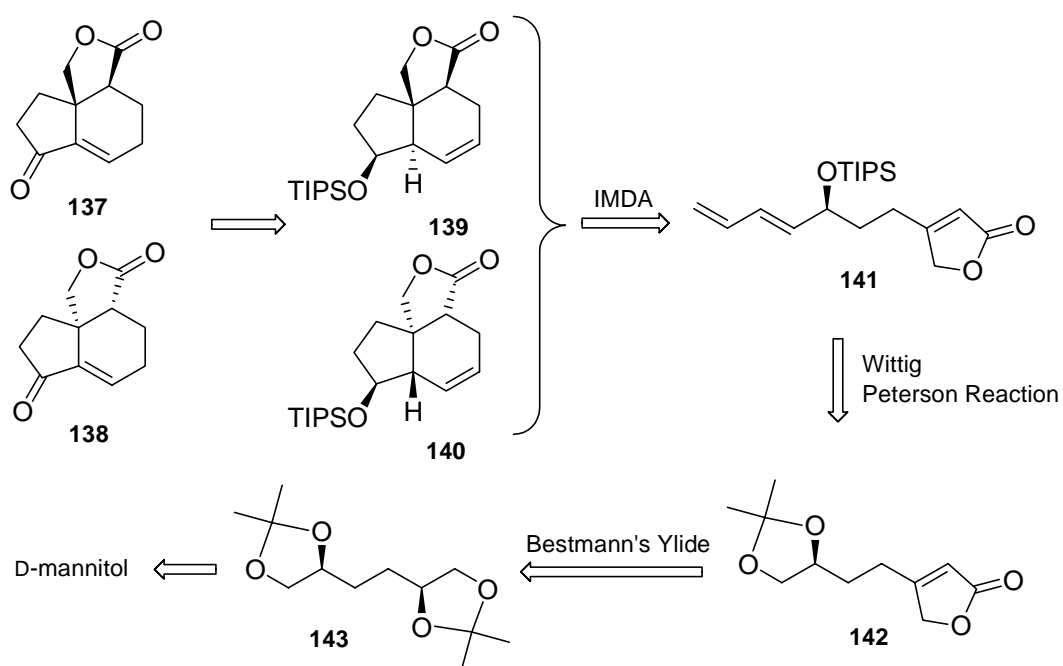
すでに第 1 章で述べたように、分子内 Diels-Alder 反応を行った際、反応後の環化体は三種のジアステレオマー混合物として得られることが判明している。本研究における分子内 Diels-Alder 反応では、トリエンに一つ存在する不斉点を利用してラクトンの立体化学を制御しており、その後得られた生成物の二級アルコール部はケトンへと酸化するため、残るラクトンは両鏡像異性体の混合物となる。従って、分子内 Diels-Alder 反応の立体選択性を制御することができれば、光学活性中間体合成が実現可能になると考えられる。

Roushらは本研究と類似の 1,3,8-トリエンのジエン部に隣接するアリル二級アルコールを有する基質 **136** に対し分子内Diels-Alder反応を行い、反応後の環化体は四種のジアステレオマー混合物となることを報告している^{37, 38)}。その際、二級アルコールとジエン部の間の立体反発により中程度の立体選択性が発現することと、さらに、二級アルコールの保護基を変化させることで環化体の生成比が変化することを明らかにした (Scheme 51)。



そこで、Roush らの報告を基に、本基質においても二級アルコールの保護基の変化に伴う環化体生成比の変化を期待して反応を試みることにした。また、第 1 章での環化反応は立体選択性に課題を残していたため、環化の際の二級アルコールとラクトン部の立体反発を軽減させる目的で、ラクトン部の立体が逆に位置する化合物 **137**、**138** を設定し、ジアステレオ選択性の向上を目指した。

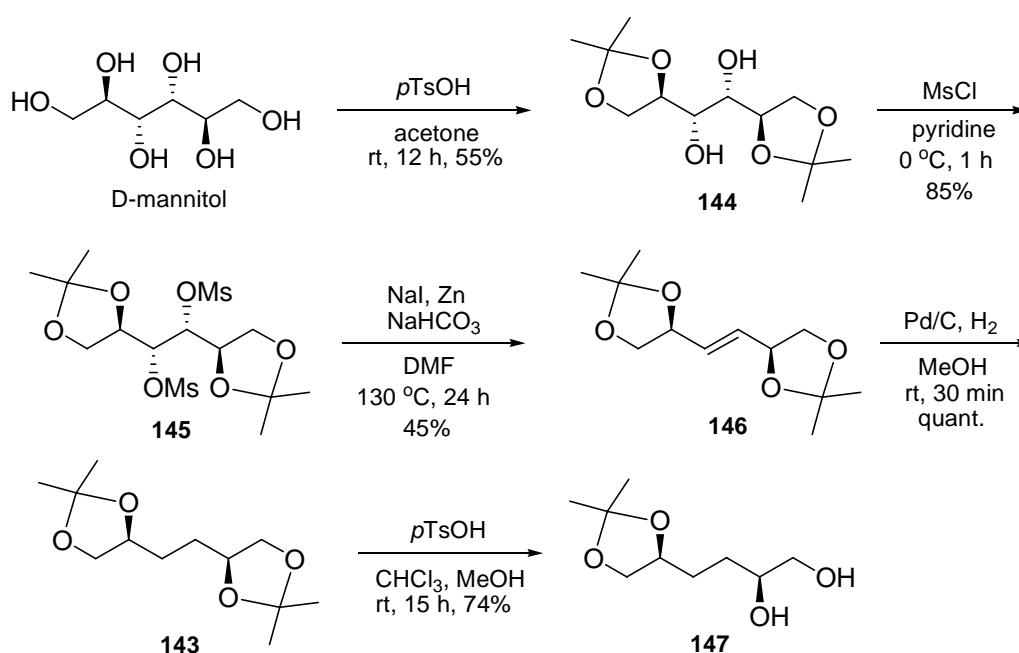
Scheme 52 に不斉合成を行うにあたっての逆合成経路を示した。設定した中間体 **137**、**138** の両鏡像体は上述のように分子内 Diels-Alder 反応後の環化体 **139** および **140** をそれぞれ利用することとし、トリエン **141** を Diels-Alder 前駆体として設定した。**141** については合成の終盤でジエン部を Wittig 反応、Peterson 反応を用いて構築することで誘導できると考え、**142** のラクトン部は Bestmann らにより開発されたイリドを反応させることで一挙に構築可能であると考えた。**142** は D-mannitol から数工程を経て得られる **143** より容易に誘導可能であると考えた。



Scheme 52

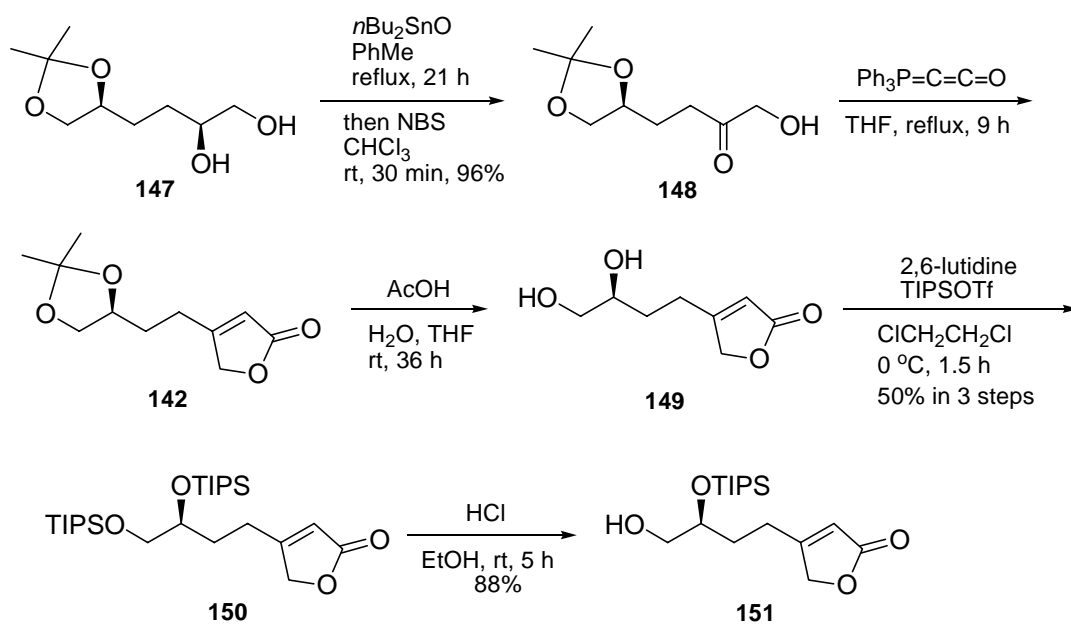
5 - 2 . 光学活性トリエン 141 の合成

D-Mannitolを出発原料として、文献既知の手法³⁹⁻⁴²⁾により 143 へと変換を行った (Scheme 48)。まず、D-mannitolの末端アルコール部位のみを選択的にアセトニド基で保護し 144 を得た。二級アルコールをメタンスルホニルエステルへと変換した後、亜鉛を用いた還元的脱離反応により、146 を合成した。続いて、オレフィン部を接触水素添加反応により還元し 143 を得た後、片方のアセトニド基の選択的除去によりジオール 147 を合成した。



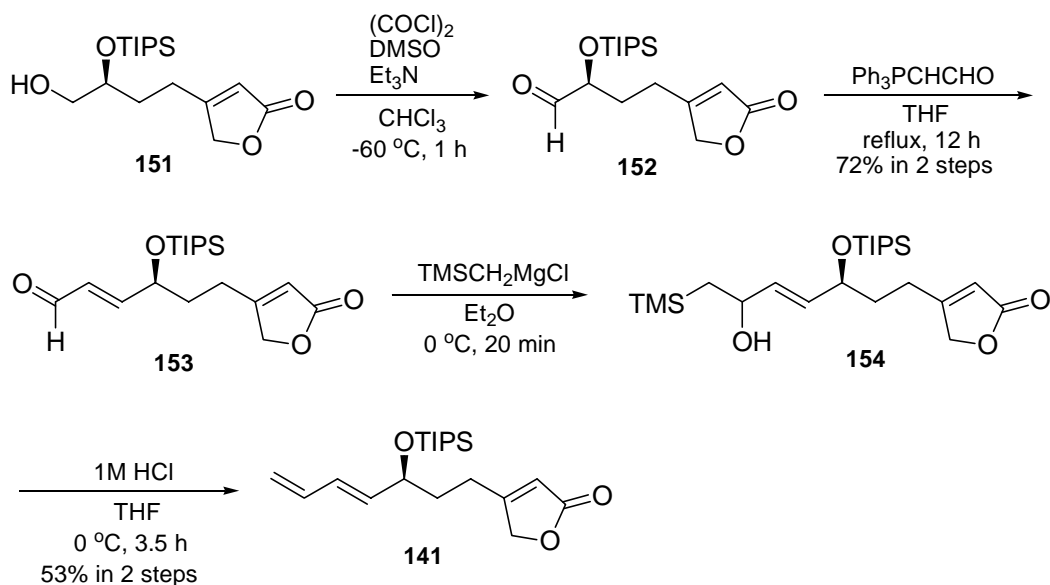
Scheme 53

続いて、ジオール 147 をスタニリデンへと変換した後にNBSを作用させ、二級アルコールを選択的に酸化することでヒドロキシケトン 148 を合成した⁴³⁾。得られたヒドロキシケトン 148 に Bestmannのイリド⁴⁴⁻⁴⁶⁾を作用させブテノリド基を構築した後、アセトニド基の除去を行いジオール 149 を得た。続いて、生じたジオール 149 の二級アルコールのみの保護基導入が必要であったが、種々条件検討の結果ジオールをTIPS基で保護した後、一級アルコール部のみを酸性条件下選択的に脱保護し、151 へと誘導する方法が最も効率的であった。(Scheme 54)。



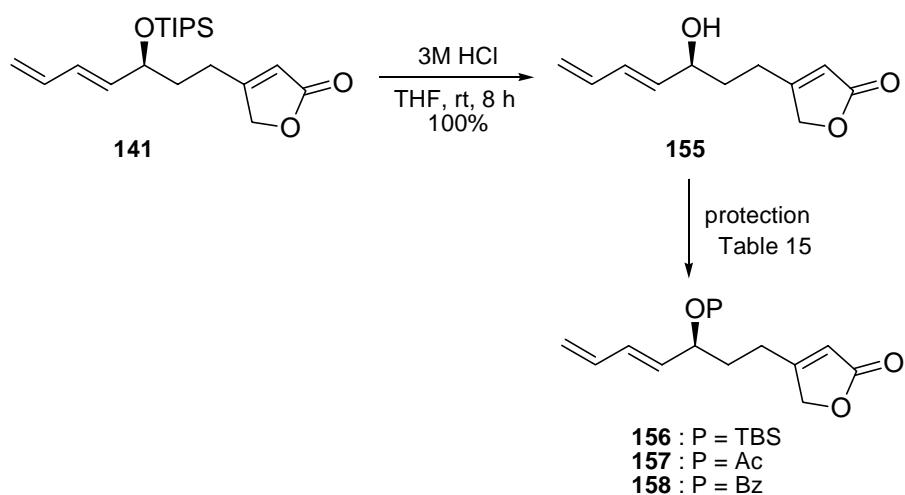
Scheme 54

続いて、151 の一級アルコールをSwern酸化に付しアルデヒド 152 へと変換し、その後準安定イリドを用いたWittig反応⁴⁷⁾により炭素鎖を伸長することで不飽和ケトン 153 を合成した。次に、不飽和ケトン 153 に対しPeterson反応を用いて一炭素増炭反応を行い、Diels-Alder反応基質であるトリエン体 141 を合成した (Scheme 55)。



Scheme 55

さらに、得られたトリエン **141** の二級アルコール保護基を種々変化させたトリエン合成を検討した (Scheme 56)。すなわち、TIPS 基を酸性条件下除去し、二級アルコール **155** を合成した。さらに Table 15 に示した条件により二級アルコール部を TBS 基、Ac 基、Bz 基で保護した化合物 (**156-158**) をそれぞれ合成した。



Scheme 56

Table 15

Entry	P	Reagents and conditions	Yield (%)
1	TBS	TBSCl, Imid., DMF, rt, 6 h	52
2	Ac	Ac ₂ O, pyridine, rt, 16 h	94
3	Bz	BzCl, pyridine, rt, 12 h	56

5 - 3 . 分子内 Diels-Alder 反応

得られた種々のトリエン (141, 155-158) の分子内 Diels-Alder 反応の検討を行った (Scheme 57)。なお、本合成における反応基質も第 1 章と同様にアリルアルコールを有するため、Lewis 酸を用いた反応では副反応が進行し目的物が得られないと判断し、封管を用いて熱的条件下反応を行った。トリエンの分子内 Diels-Alder 反応を種々検討したところ、全ての基質において反応温度 165 °C で反応が速やかに進行し、三種のジアステレオマー混合物 139、140、159 として三環性化合物が得られた。化合物の立体化学は NOESY 相関により決定し (Figure 4) さらに 139 (P=TIPS) においては X 線結晶構造解析により確認した (Figure 5)。なお、反応の際に得られる三環性化合物の生成比は保護基の違いにより変化することが判明した。その際、シリル基等の電子供与性置換基を有する場合には 139 の選択性が向上し、アシル基のような電子求引性置換基を有する場合には 140 の選択性が向上するという知見を得た (Table 16)。

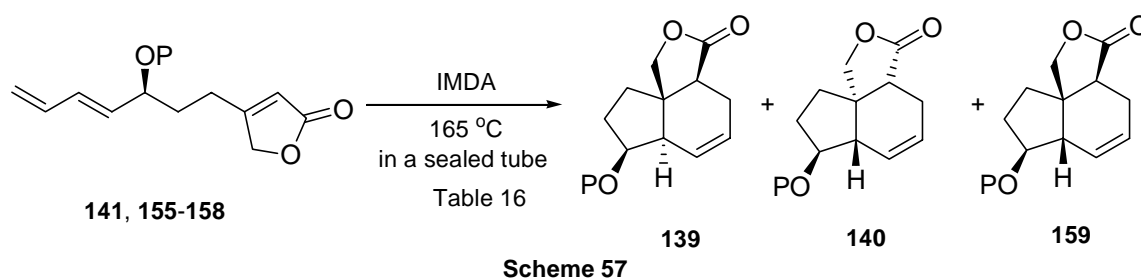


Table 16

Entry	P	Yield (%)	Ratio 139 : 140 : 159
1	TBS	73	2.5 : 1 : 0.7
2	TIPS	90	2.1 : 1 : 0.7
3	H	72	2.0 : 1 : 0.6
4	Bz	73	1.8 : 1 : 0.8
5	Ac	90	1.2 : 1 : 0.6

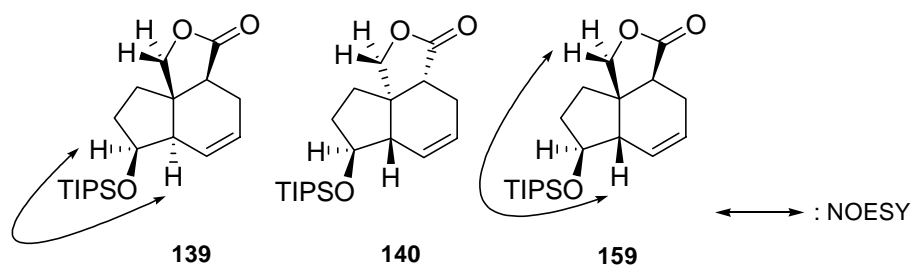


Figure 4

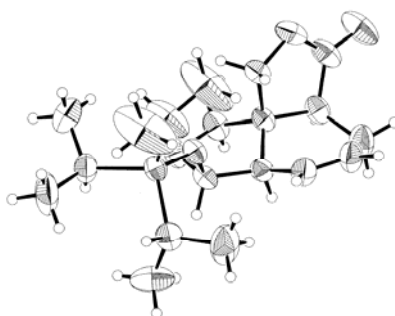


Figure 5

反応により得られた環化体は、二次的相互作用によるエネルギーの安定化の効果によりエンド付加物を優先して与えた（エンド付加物 **139** + **140** : エキソ付加物 **159** = 5:1 - 3.5:1）。しかしながら、エンド付加が起こる際の遷移状態 **pre139** は、二級アルコール部と 3 位プロトンとの間で 1,3-アリリック反発が生じ、遷移状態 **pre140** は二級アルコール部と 7 位プロトンとの間での 1,3-ジアキシャル反発が生じるため、環化反応進行の際には立体的に不利になる。その一方、エキソ付加の場合は、エンド付加に比べて二次的相互作用によるエネルギー安定化は期待できないが、遷移状態 **pre159** においてエンド付加体の場合のような二級アルコール部と立体的に近接するプロトン間での立体反発が存在せず、立体的に有利なエキソ付加体 **159** が生成したと考えられる。また、もう一つのエキソ付加の場合、二次的相互作用による安定化もなく、さらに二級アルコールと 1,3-ジアキシャル反発、1,3-アリリック反発両者が存在するため立体的にも不利な遷移状態となるため、エキソ付加体 **160** は全く得られなかったものと判断される（Figure 6）。なお、反応遷移状態でのエネルギーを独立行政法人日本原子力研究開発機構 中村建介博士のもとで B3LYP/6-31G(d) により分子軌道計算を行ったところ、遷移状態 **pre139**、**pre140**、**pre159** の相対エネルギーはほぼ同程度であった (Figure 7)。

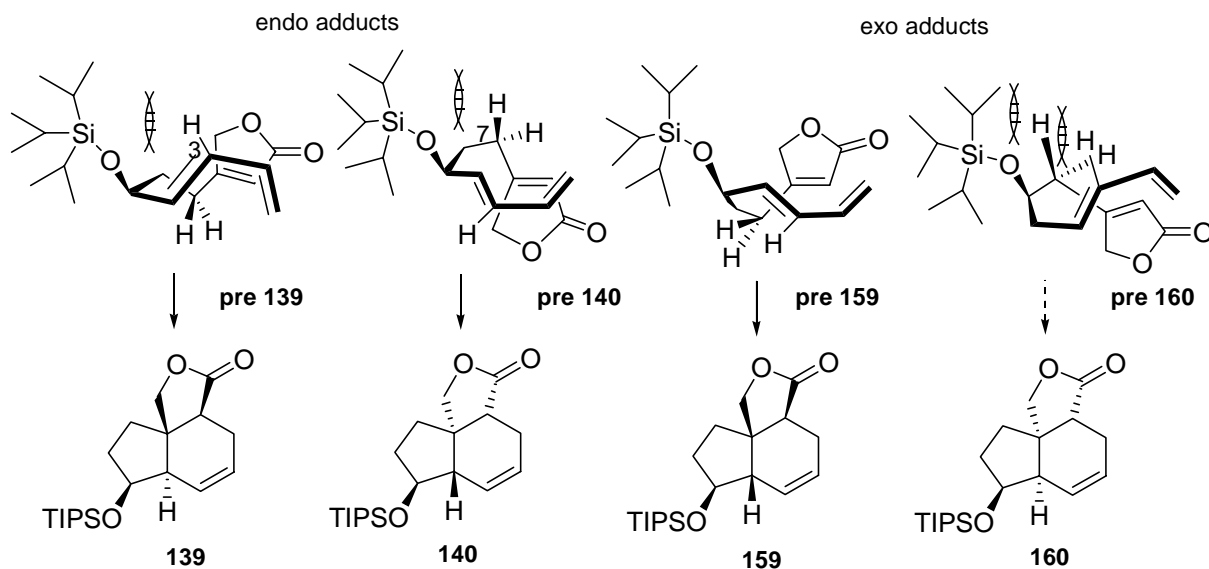
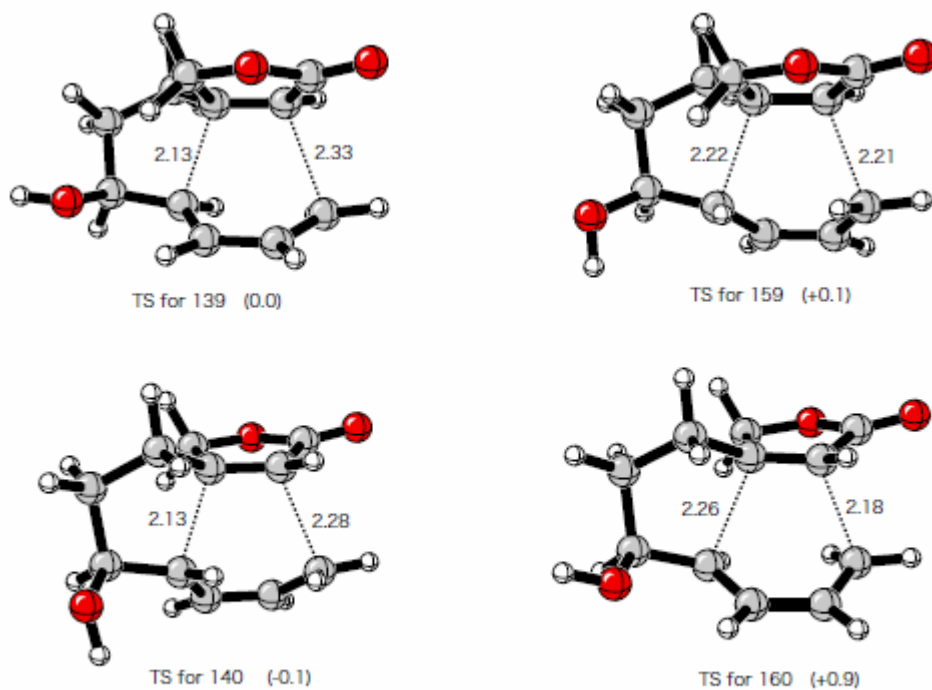


Figure 6



Transition states for the intramolecular Diels-Alder reaction. Values in parentheses are the energy relative to "TS for 139" in kcal/mol. Values in figures are the lengths of forming bonds in angstrom.

Figure 7

次に、二級アルコールの保護基を種々検討し、環化体の生成比の変化について考察した。前述の考察によると、反応の立体選択性は二級アルコールの保護基の嵩高さに影響を受け、保護基が大きくなるほどエンド環化の際の立体反発が大きくなるため、エキソ付加体の生成比が向上するはずである。しかしながら、Table16 に示したようにエキソ付加体 **159** の生成比はシリル基のような嵩高いものを用いた場合と、無保護の場合とで変化が見られなかった。一方、電子求引性保護基である Ac 基、Bz 基等を用いた場合に、エンド付加体 **140** の生成比がわずかながら向上するという知見を得た。以上の結果より、エンド付加体 **139** と **140** の生成比は二級アルコール部の保護基の電子的要因により左右されるということが示唆された。

Figure 8 に示したような遷移状態 **pre 140** の際、ジエンと隣接する二級アルコール C-O 軌道とジエン部 軌道との間で電子的相互作用が存在しないのに対し、遷移状態 **pre 139** の際にはこの電子的相互作用が可能になる。よって、遷移状態 **pre 139** において電子供与能の高い保護基であるシリル保護体、無保護のアルコールを用いた場合には、C-O 軌道から電子授与を受けた隣接ジエン部の HOMO のエネルギー準位が向上することによる反応促進が起こり、環化体 **139** の生成比が向上したと考えられる。

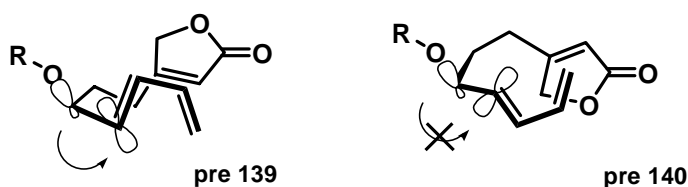
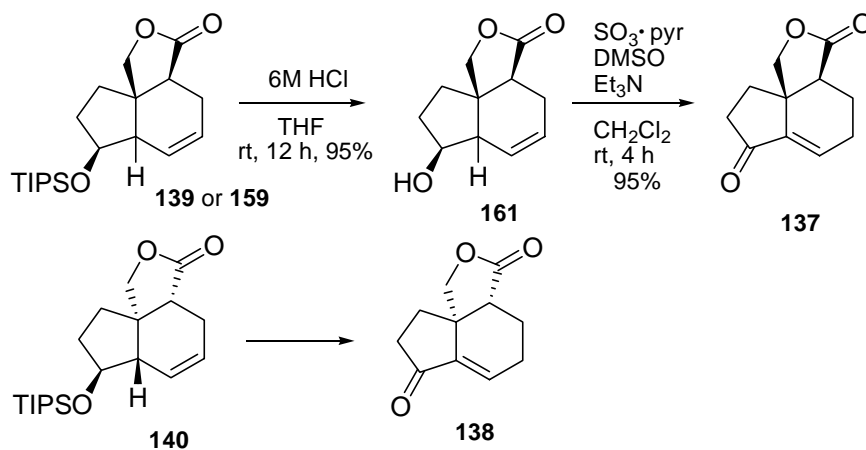


Figure 8

5 - 4 . 光学活性中間体 137 および 138 の合成

得られた 139 or 159 のTIPS基を酸性条件下除去し、アルコール 161 をSO₃·pyrにより酸化することで二重結合の異性化も同時に進行し、中間体 137 の不斉合成を達成した (Scheme 58)。さらに、140 を用いて同様の反応条件に付すことで鏡像体 138 の合成を達成した⁴⁸⁾。



Scheme 58

第6章 生物活性試験

天然物合成を行った各種中間体についてグラム陽性菌、グラム陰性菌などに対する抗菌活性試験を北里大学薬学部供田洋教授のもとで実施した。生物活性試験の評価系としては *Bacillus subtilis* PCI 219、*Staphylococcus aureus* FDA 209P、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* K-24 (a clinical isolate, MRSA)、*Micrococcus luteus* PCI 1001、*Escherichia coli* NIHJ、*Escherichia coli* NIHJJ-2 IFO 12734、*Pseudomonas aeruginosa* P-3、*Xanthomonas campestris* pv. *oryzae* KB 88、*Bacteroides fragilis* ATCC 23745、*Acholeplasma laidlawii* PG 8、*Pyricularia oryzae* KF 180、*Aspergillus niger* ATCC 6275、*Mucor racemosus* IFO 4581、*Candida albicans* ATCC 64548、*Saccharomyces cerevisiae*、*Mycobacterium smegmatis* ATCC 607 を用いた⁴⁹⁾。

その結果、化合物 **39** が抗MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 活性を有するという結果を得た (Table 17)。さらに化合物 **7**、**37**、**39** は弱い抗MRSA活性を有するイミペネムを増強する作用を有することが明らかとなった。環化前の鎖状化合物 **9** および二環性化合物 **47** はどちらの活性も示さなかったことから、イミペネム増強作用には三環性ラクトン構造が強い効果を示すと考えられる。さらに抗MRSA活性発現には三環性ラクトン構造に加えて、不飽和ケトン部が重要な役割を担っていると考えられる。また化合物 **39** は *Bacillus subtilis*、*Staphylococcus aureus*、*Micrococcus luteus*、*Escherichia coli* NIHJ、*Xanthomonas campestris* pv. *oryzae*、*Acholeplasma laidlawii* に対しても強い抗菌活性を示すことから、三環性ラクトン構造ならびに二つの不飽和ケトン部が抗菌活性発現に重要な役割を担っていると考えられる⁵⁰⁾。

Table 17

	9	7	39	37	47
<i>Bacillus subtilis</i>	-	11	44	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	19	-	-
<i>Micrococcus luteus</i>	-	-	23	-	-
<i>Escherichia coli</i> ^a	-	-	15	-	-
<i>Escherichia coli</i> ^b	-	14	-	12	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	-	-
<i>Xanthomonas Campestris</i> pv. <i>oryzae</i>	-	25	22	-	-
<i>Bacteroides fragilis</i>	-	-	-	-	-
<i>Acholeplasma laidlawii</i>	10	-	21	-	-
<i>Pyricularia oryzae</i>	-	-	-	-	-
<i>Aspergillus niger</i>	-	-	-	-	-
<i>Mucor racemosus</i>	-	-	-	-	-
<i>Candida albicans</i>	-	-	-	-	-
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	-	-	-	-	-
<i>Mycobacterium smegmatis</i>	-	-	-	-	-
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	16	-	-
Potential of imipenem	-	15	30	20	-

The values indicate diameters in mm of the inhibitory zone on the plates.

- a. *Escherichia coli* NIHJ
- b. *Escherichia coli* NIHJJ-2 IFO 12734

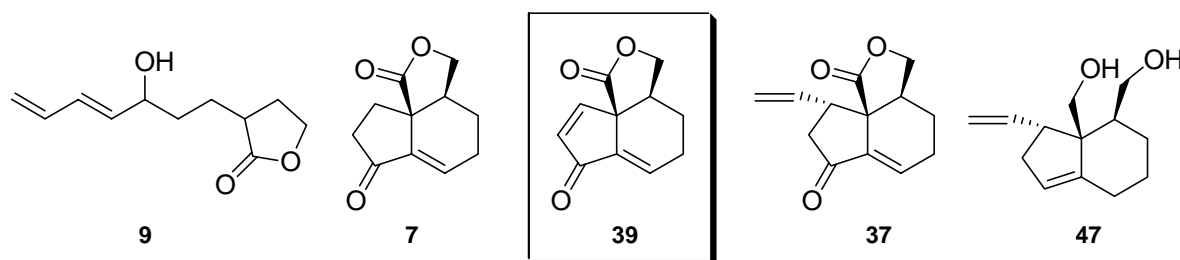


Figure 8

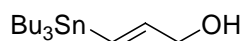
結論

- 1 .分子内 Diels-Alder 反応を鍵反応として用い、ビシクロ[4.3.0]ノナン骨格を構築することで共通合成中間体 **7** の合成経路を確立した。
- 2 . 合成中間体 **7** の立体化学を利用し、環状スルフィドの脱硫還元反応によるジオールの効率的なデオキシ化を見出し、天然物 chiloscyphone (**1**)、isochiloscyphone (**2**)の全合成を達成した。
- 3 . 合成中間体 **7** を用い、向山アルドール反応を鍵反応として chiloscyphone 類よりもさらに複雑に官能基化された acutifolone A (**4**)の全合成、および pinguisenol (**3**)の形式全合成を達成した。
- 4 . D-Mannitol を出発原料とし、光学活性中間体 **137** および **138** の合成を完了した。
- 5 . 各種合成中間体について生物活性試験を行ったところ、抗 MRSA 活性を有する **39** と、イミペネム増強効果を示す **7**、および **37** を発見した。

Experimental

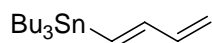
^1H NMR spectra were recorded at 400 MHz, and ^{13}C NMR spectra were recorded at 100 MHz on a JEOL JNM-GX 400. Deuteriochloroform was used as a solvent unless otherwise stated. Chemical shifts (δ) are expressed in ppm from Me_4Si as an internal standard. Mass spectra were recorded in the EI mode with a HITACHI M-80B Mass Spectrometer. Infrared spectra were recorded on a JASCO A-202 Infrared Spectrometer. Only the strongest and/or structurally most important peaks are reported for the IR spectra. Optical rotations were recorded at the sodium D line and ambient temperatures with a JASCO DIP-360. Melting points were measured on a Yanaco MP-S3 and uncorrected. Silica gel column chromatography was carried out using Kanto Chemical silica 60N (spherical, neutral, 63-210 μm). Thin-layer chromatography (TLC) was carried out on 0.25 mm precoated silica gel plates of Silica gel 60 F254 (E. Merck, Darmstadt). Reaction progress was monitored by either UV (254 nm) or stained with 5% phosphomolybdic acid in ethanol as developing agent, followed in the latter case by heating on an electric plate. Reactions were carried out under an argon atmosphere unless otherwise stated. Reaction temperatures were measured externally. Yields refer to chromatographically and spectroscopically pure compounds.

(2E)-4,4-Dibutyl-4-stannaoct-2-en-1-ol (13).



To a solution of **12** (9.5 mL, 160 mmol) in *n*Bu₃SnH (50.0 g, 170 mmol) was added AIBN (0.50 g, 3 mmol) at 95 °C; the resulting solution was stirred at the same temperature for 3 h. The mixture was cooled to room temperature and purified by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 50:1) to give **13** (31.7 g, 56%) as a colorless oil: δ_{H} 6.20-6.14 (2H, complex), 4.21-4.14 (2H, complex), 1.75-1.07 (18H, complex), 0.97-0.80 (10H, complex).

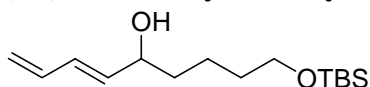
(3E)-5,5-Dibutyl-5-stannanon-1,3-diene (15).



A mixture of **13** (32.1 g, 92 mmol) and SO₃•py (45 g, 280 mmol) in CH₂Cl₂ (80 mL), DMSO (80 mL), and Et₃N (80 mL) was stirred at 0 °C for 30 min. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

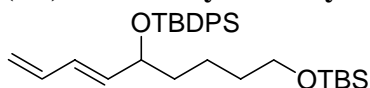
To a mixture of Ph₃PCH₃Br (86g, 240 mmol) in THF (200 mL) was added NaHMDS (1.0M solution in THF, 200 mL, 200 mmol) at -30 °C; the resulting mixture was stirred at -10 °C for 1 h. To this mixture was added a solution of the aldehyde in THF (100 mL) at -78 °C; the resulting mixture was stirred at the same temperature for another 2 h. The mixture was quenched by the addition of H₂O, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane) gave **15** (24.4 g, 77% in two steps) as a colorless oil: δ_{H} 7.00-5.75 (3H, complex), 5.30-4.80 (2H, complex), 1.70-0.50 (27H, complex).

(3E)-9-tert-Butyldimethylsiloxy-nona-1,3-diene-5-ol (19).



To a solution of **15** (11.7 g, 34 mmol) in THF (40 mL) was added *n*BuLi (1.58M solution in hexane, 21 mL, 33 mmol) dropwise at -78 °C; the resulting solution was stirred at the same temperature for 20 min. To this solution was added a solution of **11** (8.09 g, 37 mmol) in THF (10 mL) dropwise at the same temperature. The mixture was stirred at the same temperature for another 10 min. The mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NH₄Cl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 20:1–10:1) gave **19** (8.33 g, 93%) as a colorless oil: IR (film) 3359, 2931, 2858 cm⁻¹; δ_H 6.40-6.17 (2H, complex), 5.71 (1H, dd, *J* = 6.8, 14.6 Hz), 5.20 (1H, d, *J* = 15.7 Hz), 5.09 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.15 (1H, m), 3.61 (2H, t, *J* = 6.1 Hz), 1.61-1.36 (6H, complex), 0.89 (9H, s), 0.05 (6H, s); δ_C 136.4, 136.2, 130.9, 117.4, 72.5, 63.1, 48.7, 37.0, 32.7, 26.1, 21.8, -5.1. HRMS calcd for C₁₅H₃₀O₂Si ([M]⁺) *m/z* 270.2015, found 270.2033.

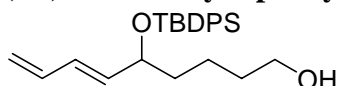
(3E)-5-tert-Butyldimethylsiloxy-9-tert-butylphenylsiloxy-nona-1,3-diene (20).



To a solution of **19** (7.89 g, 29 mmol) in DMF (50 mL) were added imidazole (5.20 g, 76 mmol) and TBDPSCl (10 mL, 38 mmol) at 0 °C; the resulting solution was stirred at room temperature for 12 h. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc-hexane (1:1) and H₂O. The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 30:1) gave **20** (14.8 g, 100%) as a colorless oil: IR (film) 2931, 2864 cm⁻¹; δ_H 7.68-7.63 (4H, complex), 7.41-7.32 (6H, complex), 6.21 (1H, m), 5.87 (1H, dd, *J* = 10.0, 15.4 Hz), 5.61 (1H, dd, *J* = 7.0, 15.4 Hz), 5.03 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 4.99 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 4.17 (1H, m), 3.50

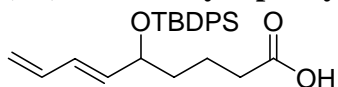
(2H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.55-1.27 (6H, complex), 1.06 (9H, s), 0.88 (9H, s), 0.02 (6H, s); δ_C 136.5, 135.9, 135.8, 134.4, 134.2, 130.6, 129.4, 127.4, 127.3, 116.4, 73.9, 63.1, 37.7, 32.8, 27.1, 26.0, 21.0, 19.4, 18.4, -5.2. HRMS calcd for $C_{31}H_{48}O_2Si_2$ ($[M]^+$) m/z 508.3193, found 508.3186.

(6E)-5-tert-Butyldiphenylsiloxy-nona-6,8-dien-1-ol (21).



A mixture of **20** (28.6 g, 56 mmol) and PPTS (697 mg, 2.8 mmol) in EtOH (100 mL) was stirred at room temperature for 18 h. The mixture was quenched by the addition of pyridine (1 mL), and the resulting mixture was concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 5:1) gave **21** (21.1 g, 95%) as a colorless oil: IR (film) 3340, 2933, 2858 cm^{-1} ; δ_H 7.69-7.62 (4H, complex), 7.44-7.33 (6H, complex), 6.23 (1H, m), 5.90 (1H, dd, $J = 10.6, 15.2$ Hz), 5.63 (1H, dd, $J = 6.8, 15.2$ Hz), 5.05 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 5.00 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 4.18 (1H, m), 3.51 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 1.55-1.37 (6H, complex), 1.07 (9H, s); δ_C 136.5, 136.3, 135.9, 135.8, 134.4, 134.0, 130.7, 129.5, 129.4, 127.4, 127.3, 116.6, 73.8, 62.8, 37.6, 32.7, 27.1, 20.8, 19.4. HRMS calcd for $C_{21}H_{25}O_2Si$ ($[M - C_4H_9]^+$) m/z 337.1624, found 337.1654.

(6E)-5-tert-Butyldiphenylsiloxy-nona-6,8-dienoic acid (23).

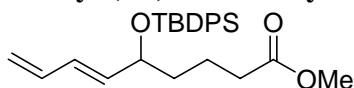


A mixture of **21** (20.7 g, 53 mmol) and $SO_3 \cdot py$ (25.0 g, 160 mmol) in DMSO (50 mL), CH_2Cl_2 (50 mL), and Et_3N (50 mL) was stirred at 0 °C for 30 min. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H_2O . The combined organic layer was washed with saturated aqueous $NaHCO_3$, brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

A mixture of the aldehyde and PDC (40.0 g, 110 mmol) in DMF (110 mL) was

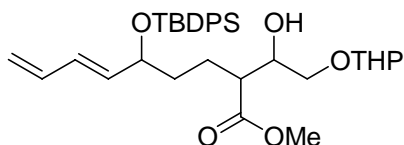
stirred at room temperature for 8 h. The mixture was quenched by the addition of H₂O, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc-hexane (1:1) and H₂O. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 20:1 → 1:1) gave **23** (17.6 g, 82% in two steps) as a colorless oil: IR (film) 2931, 2858, 1709 cm⁻¹; δ_H 7.68-7.62 (4H, complex), 7.42-7.33 (6H, complex), 6.21 (1H, m), 5.89 (1H, m), 5.61 (1H, dd, *J* = 6.6, 15.3 Hz), 5.05 (1H, d, *J* = 16.2 Hz), 5.02 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 4.19 (1H, m), 2.21 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 1.63-1.49 (4H, complex), 1.06 (9H, s); δ_C 180.8, 136.3, 135.8, 134.1, 133.9, 130.9, 129.5, 129.4, 127.4, 127.3, 116.8, 73.4, 37.0, 33.7, 27.1, 19.8, 19.4. HRMS calcd for C₂₅H₃₂O₃Si ([M]⁺) *m/z* 408.2121, found 408.2110.

Methyl (6*E*)-5-*tert*-butyldiphenylsiloxy-nona-6,8-dienoate (10).



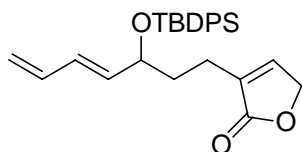
To a solution of **23** (11.5 g, 28 mmol) in DMF (100 mL) was added K₂CO₃ (15.6 g, 110 mmol) at 0 °C; the resulting mixture was stirred at the same temperature for 5 min. To this mixture was added MeI (5.3 mL, 85 mmol) dropwise at the same temperature. The mixture was stirred at the same temperature for another 2 h. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc-hexane (1:1) and H₂O. The combined organic layer was washed with saturated aqueous Na₂S₂O₃, saturated aqueous NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 15:1) gave **10** (11.8 g, 99%) as a colorless oil: IR (film) 2952, 2858, 1741 cm⁻¹; δ_H 7.67-7.62 (4H, complex), 7.44-7.33 (6H complex), 6.21 (1H, m), 5.88 (1H, dd, *J* = 10.6, 15.2 Hz), 5.61 (1H, dd, *J* = 6.8, 15.2 Hz), 5.05 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 5.00 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 4.19 (1H, m), 3.63 (3H, s), 2.17 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.62-1.46 (4H, complex), 1.05 (9H, s); δ_C 173.8, 136.4, 135.9, 135.8, 134.2, 134.0, 130.9, 129.5, 129.4, 127.4, 127.3, 116.8, 73.5, 51.4, 37.2, 34.0, 27.1, 20.1, 19.4. HRMS calcd for C₂₆H₃₄O₃Si ([M]⁺) *m/z* 422.2277, found 422.2297.

Methyl (6E)-2-(2-(2H-3,4,5,6-tetrahydropyran-2-yloxy)-1-hydroxyethyl)-5-(2,2-dimethyl-1,1-diphenyl-1-silapropoxy)nona-6,8-dienoate (28).



To a solution of diisopropylamine (6.0 mL, 43 mmol) in THF (50 mL) was added *n*BuLi (1.58M solution in hexane, 24 mL, 38 mmol) dropwise at -10 °C; the resulting solution was stirred at the same temperature for 30 min. To this solution was added a solution of **10** (14.6 g, 35 mmol) in THF (20 mL) dropwise at -78 °C; the resulting solution was stirred at the same temperature for another 30 min. To this solution was added a solution of aldehyde **27** (5.70 g, 40 mmol) in THF (3 mL) dropwise at -78 °C; the resulting solution was stirred at the same temperature for another 3 h. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 15:1 1:1) gave **10** (5.11 g, 35% recovery) and **28** (12.0 g, 95% conv.) as diastereomeric mixture.

2-[(4E)-3-tert-Butyldiphenylsiloxy-4,6-heptadienyl]-2-buten-4-olide (32).



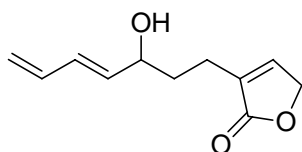
A mixture of **28** (12.0 g, 21 mmol) and PPTS (504 mg, 2.0 mmol) in MeOH (60 mL) was stirred at room temperature for 12 h. The mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO₃, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

A mixture of the diol and Et₃N (40 mL) in MeOH (400 mL) was stirred at room temperature for 24 h. The mixture was concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

A mixture of the alcohol in pyridine (20 mL) and Ac₂O (10 mL) was stirred at room temperature for 12 h. The mixture was diluted with PhMe, and this mixture was concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

To a solution of the lactone and in PhMe (200 mL) was added a solution of DBU (6.4 mL, 43 mmol) in PhMe (10 mL) dropwise at 0 °C. The mixture was stirred at the same temperature for 2 h. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 5:1) gave **32** (7.98 g, 87% in four steps) as a colorless oil: IR (film) 2931, 2858, 1759 cm⁻¹; δ_H 7.69-7.62 (4H, complex), 7.44-7.33 (6H, complex), 6.79 (1H, t, *J* = 1.6 Hz), 6.23 (1H, m), 5.93 (1H, dd, *J* = 10.4, 15.2 Hz), 5.63 (1H, dd, *J* = 6.8, 15.2 Hz), 5.08 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 5.03 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 4.65 (2H, d, *J* = 1.6 Hz), 4.23 (1H, m), 2.28-2.20 (2H, complex), 1.77-1.70 (2H, complex), 1.07 (9H, s); δ_C 173.9, 143.7, 136.1, 135.9, 135.8, 135.3, 134.1, 134.0, 133.7, 131.3, 129.6, 129.5, 127.5, 127.3, 117.2, 73.0, 70.0, 35.2, 27.1, 20.6, 19.4. HRMS calcd for C₂₃H₂₃O₃Si ([M - C₄H₉]⁺) *m/z* 375.1416, found 375.1391.

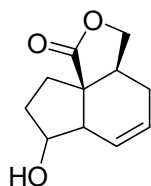
2-[4,6-Heptadienyl-3-hydroxy]-2-buten-4-olide (9).



To a solution of **32** (2.34 g, 5.4 mmol) in THF (15 mL) was added a solution of

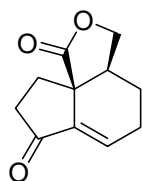
AcOH (0.80 mL, 14 mmol) and TBAF (1.0M solution in THF, 16 mL, 16 mmol) dropwise at 0 °C; the resulting solution was stirred at room temperature for 15 h. The mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO₃, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 3:1 1:1) gave **9** (966 mg, 92%) as a colorless oil: IR (film) 3421, 2931, 1747 cm⁻¹; δ_H 7.15 (1H, t, *J* = 1.6 Hz), 6.39-6.19 (3H, complex), 5.71 (1H, dd, *J* = 6.5, 14.3 Hz), 5.21 (1H, d, *J* = 15.7 Hz), 5.11 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 4.78 (2H, d, *J* = 1.6 Hz), 4.19 (1H, m), 2.46-2.38 (2H, complex), 1.85-1.77 (2H, complex); δ_C 174.3, 144.6, 136.0, 135.5, 133.8, 131.4, 117.9, 71.4, 70.2, 34.9, 21.5. HRMS calcd for C₁₁H₁₄O₃ ([M]⁺) *m/z* 194.0943, found 194.0915.

(1*S*,5*S*)-10-Hydroxy-3-oxatricyclo[7.3.0.0^{1,5}]dodec-7-en-2-one (8).



A solution of **9** (874 mg, 4.5 mmol) and BHT (99 mg, 0.45 mmol) in dry PhMe (45 mL) was heated at 180 °C for 48 h in a sealed tube. After being cooled to room temperature, the tube was opened, and mixture was concentrated *in vacuo*. The crude products were purified by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 1:1) to give **8** (725 mg, 83%) as diastereomeric mixture: IR (film) 3419, 2939, 1747 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₁H₁₄O₃ ([M]⁺) *m/z* 194.0943, found 194.0917.

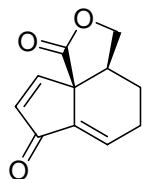
(1*S*,5*S*)-3-Oxatricyclo[7.3.0.0^{1,5}]dodec-8-ene-2,10-dione (7).



To a solution of TFAA (2.0 mL, 14 mmol) in CH₂Cl₂ (35 mL) was added a solution of DMSO (2.0 mL, 28 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) dropwise at -60 °C; the resulting solution was stirred at the same temperature for 15 min. To this mixture was added a solution of **8** (917 mg, 4.7 mmol) in CH₂Cl₂ (8 mL) dropwise at the same temperature. The mixture was stirred at the same temperature for another 1 h. To this reaction mixture was added Et₃N (8.0 mL, 58 mmol) and stirred at 0 °C for another 15 min. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

To a solution of the ketone in PhMe (90 mL) was added a solution of DBU (1.2 mL, 8.0 mmol) in PhMe (2 mL) at 0 °C; the resulting solution was stirred at 0 °C for 2 h. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 1:1) gave **7** (790 mg, 87% in two steps) as a colorless oil: IR (film) 2912, 1761, 1722, 1651 cm⁻¹; δ_H 6.84 (1H, t, *J* = 3.8 Hz), 4.56 (1H, dd, *J* = 5.0, 9.2 Hz), 4.09 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 2.80-2.71 (1H, m), 2.49 (1H, dd, *J* = 8.8, 12.4 Hz), 2.39-2.22 (4H, complex), 1.96-1.90 (1H, m), 1.84-1.78 (1H, m), 1.66-1.56 (1H, m); δ_C 203.1, 177.6, 136.1, 134.4, 70.9, 49.2, 39.1, 35.2, 31.1, 24.4, 24.0. HRMS calcd for C₁₁H₁₂O₃ ([M]⁺) *m/z* 192.0786, found 192.0766.

(1*S*,5*S*)-3-Oxatricyclo[7.3.0.0^{1,5}]dodec-8,11-diene-2,10-dione (39).

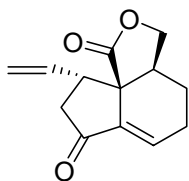


To a solution of **7** (523 mg, 2.7 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) was added Et₃N (2.5 mL, 18 mmol) dropwise at 0 °C; the resulting solution was stirred at the same temperature for 5

min. To this solution was added a solution of TMSOTf (1.5 mL, 8.3 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) dropwise at the same temperature. The mixture was stirred at the same temperature for another 30 min. The mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO₃, and the resulting slurry was partitioned between CHCl₃ and H₂O. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

A mixture of the enol ether and Pd(OAc)₂ (702 mg, 3.1 mmol) in CH₃CN (50 mL) was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was filtered through Celite pad, and washed with EtOAc. The filtrate was concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 1:1) gave **39** (508 mg, 98% in two steps) as a colorless powder: IR (KBr) 2916, 1761, 1703, 1658 cm⁻¹; δ_H 7.41 (1H, d, *J* = 5.8 Hz), 6.83 (1H, t, *J* = 4.2 Hz), 6.56 (1H, d, *J* = 5.8 Hz), 4.69 (1H, dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz), 4.22 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 2.60-2.55 (1H, m), 2.40-2.28 (2H, complex), 2.04-1.96 (1H, m), 1.84-1.74 (1H, m); δ_C 193.4, 174.2, 151.7, 138.1, 135.9, 133.4, 71.4, 55.1, 36.4, 26.2, 23.8. HRMS calcd for C₁₁H₁₀O₃ ([M]⁺) *m/z* 190.0630, found 190.0656.

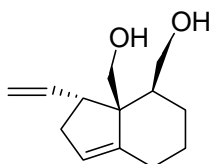
(1S,5S,12R)-12-Vinyl-3-oxatricyclo[7.3.0.0^{1,5}]dodec-8-ene-2,10-dione (37).



To a suspension of CuI (216 mg, 1.1 mmol) in THF (6 mL) was added CH₂=CHMgBr (1.32M solution in THF, 4.3 mL, 5.7 mmol) dropwise at -25 °C; the resulting mixture was stirred at -20 °C for 30 min. To this mixture was added a solution of **39** (359 mg, 1.9 mmol) in THF (7 mL) dropwise at -78 °C. The mixture was stirred at the same temperature for another 30 min. The mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NH₄Cl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 2:1) gave **37** (309 mg,

75%) as a colorless powder: IR (KBr) 2939, 1759, 1724, 1651 cm^{-1} ; δ_{H} 6.94 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 5.47 (1H, m), 5.19-5.14 (2H, complex), 4.45 (1H, dd, $J = 5.2, 9.2$ Hz), 4.04 (1H, dd, $J = 0.8, 5.2$ Hz), 3.16-3.09 (2H, complex), 2.46-2.18 (3H, complex), 1.91-1.65 (3H, complex); δ_{C} 202.3, 177.3, 135.9, 134.3, 118.0, 114.5, 70.3, 44.6, 41.9, 40.6, 35.2, 24.1, 23.9. HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$ ($[\text{M}]^+$) m/z 218.0943, found 218.0928.

[(1*S*,2*S*,9*R*)-1-Hydroxymethyl-9-vinyl-bicyclo[4.3.0]non-6-en-2-yl]methan-1-ol (47).



A mixture of **37** (259 mg, 1.2 mmol) and NaBH_4 (151 mg, 4.0 mmol) in MeOH (10 mL) was stirred at 0 °C for 10 min. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H_2O . The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 , brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

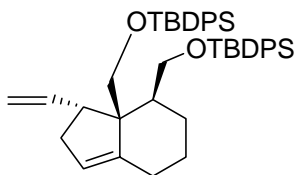
A mixture of the alcohol and MsCl (0.50 mL, 6.5 mmol) in pyridine (3 mL) was stirred at room temperature for 4 h. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H_2O . The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 , brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

To a solution of the mesylate in DMF (14 mL) and H_2O (7 mL) was added AcOK (1.17 g, 12 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at 80 °C for 24 h. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc-hexane (1:1) and H_2O . The combined organic layer was washed with

saturated aqueous NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

To a solution of the lactone in CH₂Cl₂ (6 mL) was added DIBAL-H (1.0M solution in PhMe, 12 mL, 12 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at the same temperature for 1 h. The mixture was quenched by the addition of 3M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (CHCl₃-MeOH, 40:1) gave **47** (185 mg, 75% in four steps) as a colorless oil: IR (film) 3296, 2927, 2856 cm⁻¹; δ_H 5.78 (1H, m), 5.34 (1H, bs), 5.05-4.93 (2H, complex), 3.74 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 3.69 (1H, dd, *J* = 4.4, 11.2 Hz), 3.60 (1H, dd, *J* = 4.8, 11.2 Hz), 3.33 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 3.10 (1H, m), 2.67 (1H, m), 2.38 (1H, m), 1.93-1.76 (3H, complex), 1.62-1.55 (3H, complex), 1.27 (1H, m); δ_C 144.4, 141.4, 121.7, 113.6, 64.2, 63.3, 56.4, 48.1, 42.6, 37.2, 27.1, 26.3, 25.5. HRMS calcd for C₁₃H₂₀O₂ ([M]⁺) *m/z* 208.1463, found 208.1452.

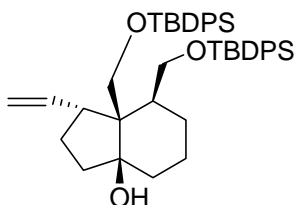
(1*S*,5*S*,6*R*,7*R*)-5,6-bis[*tert*-Butyldiphenylsiloxy)methyl]-7-vinylbicyclo[4.3.0]nonan-1-ol (48).



A mixture of **47** (162 mg, 0.78 mmol), imidazole (0.52 g, 7.6 mmol), and TBDPSCI (1.0 mL, 3.85 mmol) in DMF (4 mL) was stirred at 0 °C for 3 h. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc-hexane (1:1) and H₂O. The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 50:1) gave **48** (516 mg, 97%) as a colorless oil: IR (film) 2929, 2856 cm⁻¹; δ_H 7.72-7.24 (20H, complex), 5.78 (1H, m), 5.22 (1H, bs), 4.85-4.79 (2H, complex), 3.87 (1H, dd, *J* = 3.0, 9.8 Hz), 3.72-3.55 (2H, complex), 3.24 (1H, dd, *J* = 3.0, 9.8

Hz), 2.82 (1H, m), 2.36-2.32 (2H, complex), 2.21 (1H, m), 1.90-1.78 (5H, complex), 1.38 (1H, m), 1.00 (9H, s), 0.88 (9H, s); δ_C 145.2, 140.8, 135.7, 135.6, 135.5, 134.0, 133.4, 133.3, 129.4, 129.3, 129.2, 127.5, 127.4, 127.3, 120.7, 113.3, 65.3, 65.1, 55.8, 55.2, 48.3, 44.4, 37.1, 27.8, 26.9, 26.8, 26.4, 26.1, 19.3, 19.1. HRMS calcd for $C_{45}H_{56}O_2Si_2$ ($[M]^+$) m/z 684.3819, found 684.3811.

(1*S*,5*S*,6*R*,7*R*)-5,6-bis[(1,1,2,2-Tetramethyl-1-silapropoxy)methyl]-7-vinylbicyclo[4.3.0]nonan-1-ol (50).



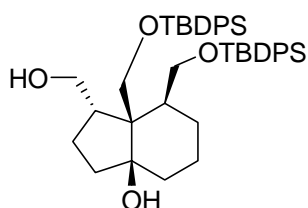
A mixture of **48** (474 mg, 0.69 mmol), NaH_2PO_4 (610 mg), and *m*CPBA (601 mg, 2.3 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL) was stirred at $-20\text{ }^\circ C$ for 2 h. The mixture was quenched by the addition of saturated aqueous $Na_2S_2O_3$, and the resulting slurry was partitioned between $CHCl_3$ and H_2O . The combined organic layer was washed with saturated aqueous $NaHCO_3$, brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

To a solution of the epoxide in THF (3.5 mL) was added $LiEt_3BH$ (1.0M solution in THF, 3.5 mL, 3.5 mmol) dropwise at $0\text{ }^\circ C$. The mixture was stirred at room temperature for 3 h. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H_2O . The combined organic layer was washed with saturated aqueous $NaHCO_3$, brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 40:1) gave **50** (361 mg, 74% in two steps) as a colorless oil: IR (film) 3585, 2931, 2856 cm^{-1} ; δ_H 7.68-7.25 (20H, complex), 6.18 (1H, m), 4.87-4.83 (2H, complex), 4.06 (1H, dd, $J = 2.4, 10.4$ Hz), 3.78 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.73 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.71 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 2.96 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.31-2.27 (2H, complex), 1.71-1.43 (5H, complex), 1.31-1.17 (3H, complex), 1.03 (9H, s),

0.80 (9H, s); δ_C 143.7, 136.0, 135.7, 135.6, 135.5, 134.2, 133.1, 132.7, 129.6, 129.5, 129.2, 127.7, 127.5, 127.4, 127.3, 113.9, 82.7, 66.5, 63.2, 54.6, 53.2, 44.6, 40.0, 37.0, 30.9, 27.0, 26.9, 26.6, 24.9, 20.5, 19.3, 19.0. HRMS calcd for $C_{45}H_{58}O_3Si_2$ ($[M]^+$) m/z 702.3924, found 702.3919.

(1S,5S,6R,7S)-5,6-bis[(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)methyl]-7-(hydroxymethyl)

bicyclo[4.3.0]nonan-1-ol (52**).**

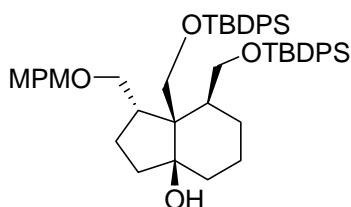


To a solution of **50** (361 mg, 0.51 mmol) and Me_3NO (170 mg, 1.5 mmol) in acetone (5.0 mL) and H_2O (1.5 mL) was added OsO_4 (0.04M solution in *t*BuOH, 0.65 mL, 0.026 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 12 h. To this mixture were added NaH_2PO_4 (310 mg, 2.6 mmol) and $NaIO_4$ (551 mg, 2.6 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was quenched by the addition of saturated aqueous Na_2SO_3 , and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H_2O . The combined organic layer was washed with saturated aqueous $Na_2S_2O_3$, brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

A mixture of the aldehyde and $NaBH_4$ (101 mg, 2.6 mmol) in MeOH (5.0 mL) was stirred at 0 °C for 20 min. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H_2O . The combined organic layer was washed with saturated aqueous $NaHCO_3$, brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 3:1) gave **52** (212 mg, 58% in two steps) as a colorless oil: IR (film) 3221, 2931, 2858 cm^{-1} ; δ_H 7.72-7.24 (20H, complex), 3.95 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 3.83-3.77 (2H, complex), 3.54 (1H, dd, $J = 2.0, 11.2$ Hz), 3.39 (2H, dd, $J = 4.4, 11.2$ Hz), 2.81 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 2.51 (1H, m), 2.31-2.23 (2H,

complex), 1.80-1.68 (3H, complex), 1.55-1.34 (3H, complex), 1.22-1.16 (2H, complex), 1.05 (9H, s), 0.83 (9H, s); δ_C 135.7, 135.6, 135.5, 134.2, 133.9, 133.0, 132.7, 129.6, 129.4, 129.3, 127.7, 127.6, 127.5, 80.3, 67.8, 63.7, 62.2, 60.4, 54.4, 41.2, 40.0, 37.2, 30.2, 27.0, 26.9, 25.6, 21.8, 20.4, 19.3, 19.0, 14.3. HRMS calcd for $C_{44}H_{58}O_4Si_2$ ($[M]^+$) m/z 706.3874, found 706.3871.

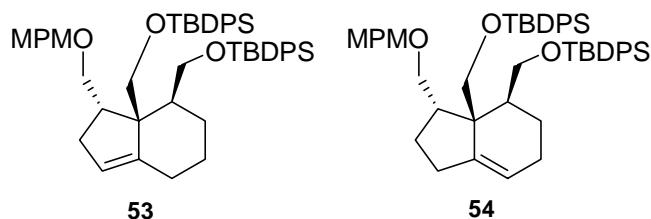
(1*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-5,6-bis[(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)methyl]-7-[(4-methoxyphenyl)methoxy]bicyclo[4.3.0]nonan-1-ol (36**).**



To a solution of **52** (212 mg, 0.30 mmol) in DMF (5 mL) was added NaH (60% dispersion in oil, 250 mg, 6.3 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at the same temperature for 10 min. To this mixture were added MPMCl (0.40 mL, 3.0 mmol) and TBAI (11 mg, 0.03 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at the same temperature for another 20 min. The mixture was quenched by the addition of MeOH, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc-hexane (1:1) and H₂O. The combined organic layer was washed with 1M HCl, saturated aqueous NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 20:1 5:1) gave **36** (174 mg, 70%) as a colorless powder: IR (KBr) 3396, 2931, 2858 cm⁻¹; δ_H 7.71-7.24 (22H, complex), 6.89-6.86 (2H, complex), 4.79 (1H, bs), 4.51 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 4.36 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.98 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 3.88-3.73 (2H, complex), 3.78 (3H, s), 3.53 (1H, dd, $J = 2.2, 9.7$ Hz), 3.37 (1H, dd, $J = 4.5, 9.7$ Hz), 2.82 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 2.61 (1H, m), 2.43 (1H, m), 2.23 (1H, m), 1.92-1.38 (9H, complex), 1.09 (9H, s), 0.78 (9H, s); δ_C 159.1, 135.6, 135.5, 135.4, 134.2, 133.9, 133.0, 132.7, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 127.6, 127.5, 127.4, 113.8, 79.5, 73.1, 70.3, 68.0, 63.9, 60.4, 55.2, 54.5, 40.2, 39.8, 37.2, 29.9, 27.1, 26.9, 26.1, 22.7, 20.5, 19.4, 19.0, 14.3. HRMS calcd for $C_{52}H_{66}O_5Si_2$ ($[M]^+$) m/z 826.4449, found 826.4440.

{(1*S*,7*S*,7*aS*)-7,7*a*-bis[(1,1,2,2-Tetramethyl-1-silapropoxy)methyl](2,4,5,6,7,7*a*-hexahydroindenyl)}[(4-methoxyphenyl)methoxy]methane (53).

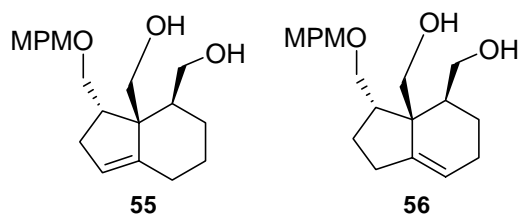
{(1*S*,7*S*,7*aS*)-7,7*a*-bis[(1,1,2,2-Tetramethyl-1-silapropoxy)methyl](2,3,5,6,7,7*a*-hexahydroindenyl)}[(4-methoxyphenyl)methoxy]methane (54).



To a solution of **36** (108 mg, 0.13 mmol) in pyridine (1.2 mL) was added SOCl_2 (0.20 mL, 2.7 mmol) at $-30\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was stirred at the same temperature for 20 min. The mixture was quenched by the addition of MeOH, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H_2O . The combined organic layer was washed with 1M HCl, saturated aqueous NaHCO_3 , brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to give **53** and **54** (**53:54**=3.5:1) as stereoisomeric mixture. **53**: δ_{H} 5.23 (1H, m). **54**: δ_{H} 5.40 (1H, m). The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

((2*S*,9*S*,1*R*)-1-(Hydroxymethyl)-9-[[4-(4-methoxyphenyl)methoxy]methyl]bicyclo[4.3.0]non-6-en-2-yl)methane-1-ol (55).

((3*S*,4*S*,3*aR*)-3*a*-(Hydroxymethyl)-3-[[4-(4-methoxyphenyl)methoxy]methyl]-2,3,4,5,6,3*a*-hexahydroinden-4-yl)methan-1-ol (56).

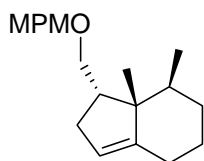


To a solution of **53** and **54** in THF (1.5 mL) was added TBAF (1.0M solution in THF, 1.5 mL, 1.5 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was stirred at $50\text{ }^\circ\text{C}$ for 3 h. The mixture was quenched by the addition of H_2O , and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and

H₂O. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 1:1) gave **55** (33.0 mg, 76% in two steps) and **56** (8.0 mg, 18% in two steps) as a colorless oil: **55**: IR (film) 3348, 2929, 2856 cm⁻¹; δ_H 7.25-7.23 (2H, complex), 6.89-6.87 (2H, complex), 5.31 (1H, m), 4.43 (2H, s), 3.93 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 3.80 (3H, s), 3.67 (1H, dd, *J* = 5.2, 10.8 Hz), 3.61 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.33 (1H, dd, *J* = 4.0, 10.8 Hz), 3.22 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 2.87 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.32 (1H, m), 1.84-1.80 (3H, complex), 1.49-1.11 (4H, complex); δ_C 159.4, 145.2, 129.6, 129.0, 121.9, 121.8, 113.9, 73.0, 71.9, 65.4, 64.0, 55.7, 55.3, 44.0, 41.1, 34.5, 27.6, 26.1, 25.9. HRMS calcd for C₂₀H₂₈O₄ ([M]⁺) *m/z* 332.1988, found 332.1986. **56**: IR (film) 3330, 2929, 2856 cm⁻¹; δ_H 7.22 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.88 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 5.57 (1H, m), 4.40 (2H, complex), 3.80 (3H, s), 3.72 (2H, dd, *J* = 5.4, 11.8 Hz), 3.40 (1H, m), 3.34 (1H, m), 3.24 (2H, complex), 2.91 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.12-1.99 (4H, complex), 1.83 (1H, m), 1.40-1.35 (3H, complex); δ_C 159.4, 141.9, 129.5, 129.1, 122.5, 122.4, 113.8, 72.9, 72.3, 66.0, 61.8, 55.3, 51.7, 42.1, 38.9, 27.3, 25.2, 25.1, 21.6. HRMS calcd for C₂₀H₂₈O₄ ([M]⁺) *m/z* 332.1988, found 332.1984.

[[((1*S*,7*S*,7*aS*)-7,7*a*-Dimethyl(2,4,5,6,7,7*a*-hexahydroindenyl)methoxy]

(4-methoxyphenyl)methane (35).



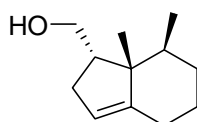
A mixture of **55** (12.0 mg, 0.036 mmol) and MsCl (0.10 mL) in pyridine (0.5 mL) was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

A mixture of the mesylate and Na₂S•9H₂O (120 mg, 0.50 mmol) in DMF (3.6 mL)

was stirred at 50 °C for 12 h. The mixture was quenched by the addition of H₂O, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc-hexane (1:1) and H₂O. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

A mixture of the sulfide and Raney Ni W-4 (ca.100 mg) in THF (3.6 mL) was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was filtered through Celite pad, and washed with EtOAc. The filtrate was concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 10:1) gave **35** (6.5 mg, 60% in three steps) as a colorless oil: IR (film) 2924, 2852 cm⁻¹; δ_{H} 7.26 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.09 (1H, m), 4.45 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J = 4.4, 8.8$ Hz), 3.20 (1H, dd, $J = 8.8, 10.2$ Hz), 2.43 (1H, m), 2.30-2.17 (2H, complex), 1.93 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.45-1.12 (5H, complex), 0.91 (3H, s), 0.85 (3H, d, $J = 6.4$ Hz); δ_{C} 158.9, 149.0, 130.8, 129.1, 128.9, 118.2, 118.1, 113.6, 72.7, 71.1, 55.3, 50.2, 47.3, 35.1, 33.0, 30.8, 26.4, 26.2, 18.0, 17.9. HRMS calcd for C₂₀H₂₈O₂ ([M]⁺) m/z 300.2089, found 300.2085.

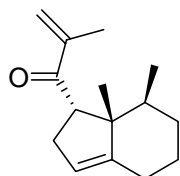
((1S,7S,7aS)-7,7a-Dimethyl-2,4,5,6,7,7a-hexahydroindenyl)methan-1-ol (62).



A mixture of **35** (15.0 mg, 0.050 mmol) and DDQ (28 mg, 0.12 mmol) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) and H₂O (0.05 mL) was stirred at 0 °C for 10 min. The mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO₃, and the resulting slurry was partitioned between CHCl₃ and H₂O. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (PhMe-EtOAc, 10:1) gave **62** (7.7 mg, 85%) as a colorless oil: IR (film) 3334, 2956, 2925, 2852 cm⁻¹; δ_{H} 5.15 (1H, m), 3.70 (1H, dd, $J = 4.0, 10.0$ Hz), 3.49 (1H, dd, $J = 8.0, 10.0$ Hz), 2.50 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.18 (1H, m), 2.05-1.91 (2H, complex), 1.73-1.15 (5H, complex), 0.92 (3H, s), 0.89 (3H, d, $J = 6.8$ Hz); δ_{C} 150.2, 118.2, 64.1, 50.1, 49.6, 34.9, 32.5, 30.7, 26.4, 26.2, 18.0, 17.8.

HRMS calcd for C₁₂H₂₀O ([M]⁺) m/z 180.1514, found 180.1514.

Isochiloscyphone (2).

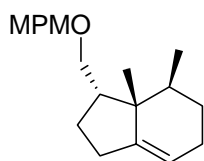


A mixture of **62** (3.6 mg, 0.020 mmol) and IBX (21 mg, 0.073 mmol) in DMSO (0.3 mL) and THF (0.6 mL) was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was concentrated and through a short column, and washed with EtOAc-hexane (1:1). The filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

To a solution of the aldehyde in THF (0.5 mL) was added isopropenylmagnesium bromide (0.5 M solution in THF, 0.5 mL, 0.25 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at the same temperature for 30 min. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

A mixture of the alcohol and IBX (20 mg, 0.073 mmol) in THF (0.6 mL) and DMSO (0.3 mL) was stirred at room temperature for 12 h. The mixture was concentrated and purified by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 20:1) to give **2** (3.2 mg, 73% in three steps) as a colorless oil: IR (film) 2925, 2854, 1662 cm⁻¹; δ_H 6.02 (1H, bs), 5.77 (1H, bs), 5.19 (1H, m), 3.71 (1H, m), 2.45 (2H, complex), 2.31 (1H, m), 1.90 (3H, bs), 1.68-1.25 (6H, complex), 1.10 (3H, s), 0.60 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), δ_C 205.1, 149.1, 140.5, 124.0, 118.0, 52.3, 35.4, 35.3, 31.3, 29.7, 27.1, 26.2, 19.9, 18.2, 17.9. HRMS calcd for C₁₅H₂₂O ([M]⁺) m/z 218.1671, found 218.1677.

[((1S,7S,7aS)-7,7a-Dimethyl(2,3,5,6,7,7a-hexahydroindenyl)methoxy)(4-methoxyphenyl)methane (34).

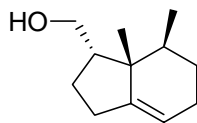


A mixture of **56** (10.0 mg, 0.030 mmol) and MsCl (0.10 mL) in pyridine (0.5 mL) was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

A mixture of the mesylate and Na₂S·9H₂O (71 mg, 0.50 mmol) in DMF (3.0 mL) was stirred at 50 °C for 12 h. The mixture was quenched by the addition of H₂O, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc-hexane (1:1) and H₂O. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

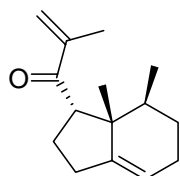
A mixture of the sulfide and Raney Ni W-4 (ca.100 mg) in THF (3.0 mL) was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was filtered through Celite pad, and washed with EtOAc. The filtrate was concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 10:1) gave **34** (6.0 mg, 66% in three steps) as a colorless oil: IR (film) 2954, 2922, 2852 cm⁻¹; δ_H 7.25 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 5.31 (1H, m), 4.39 (2H, complex), 3.80 (3H, s), 3.43 (1H, dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz), 2.96 (1H, t, *J* = 9.2 Hz), 2.41 (1H, m), 2.22-1.42 (9H, complex), 0.90 (3H, d, *J* = 7.6 Hz), 0.89 (3H, s); δ_C 159.0, 147.2, 130.9, 129.1, 129.0, 117.4, 116.3, 113.7, 72.6, 70.8, 55.3, 47.0, 46.2, 32.4, 27.4, 26.6, 25.7, 23.4, 20.2, 17.0. HRMS calcd for C₂₀H₂₈O₂ ([M]⁺) *m/z* 300.2089, found 300.2081.

((1*S*,7*S*,7*aS*)-7,7*a*-Dimethyl-2,3,5,6,7,7*a*-hexahydroindenyl)methan-1-ol (67**).**



A mixture of **34** (6.0 mg, 0.020 mmol) and DDQ (21 mg, 0.090 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) and H₂O (0.025 mL) was stirred at 0 °C for 10 min. The mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO₃, and the resulting slurry was partitioned between CHCl₃ and H₂O. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (PhMe-EtOAc, 10:1) gave **67** (3.3 mg, 92%) as a colorless oil: IR (film) 3334, 2954, 2922, 2852 cm⁻¹; δ_H 5.34 (1H, m), 3.63 (1H, dd, *J* = 4.8, 10.0 Hz), 3.32 (1H, dd, *J* = 7.2, 10.0 Hz), 2.47 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.04-1.42 (8H, complex), 0.94 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.91 (3H, s); δ_C 147.5, 117.3, 63.8, 49.3, 46.0, 32.6, 27.8, 26.6, 25.7, 23.1, 20.2, 16.9. HRMS calcd for C₁₂H₂₀O ([M]⁺) *m/z* 180.1514, found 180.1518.

Chiloscyphone (1).



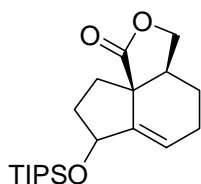
A mixture of **67** (3.3 mg, 0.018 mmol) and IBX (20 mg, 0.073 mmol) in DMSO (0.3 mL) and THF (0.6 mL) was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was concentrated and through a short column, and washed with EtOAc-hexane (1:1). The filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

To a solution of the aldehyde in THF (0.5 mL) was added isopropenylmagnesium bromide (0.5 M solution in THF, 0.5 mL, 0.25 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at the same temperature for 30 min. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer

was washed with saturated aqueous NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

A mixture of the alcohol and IBX (21 mg, 0.073 mmol) in THF (0.6 mL) and DMSO (0.3 mL) was stirred at room temperature for 12 h. The mixture was concentrated and purified by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 20:1) to give **1** (3.0 mg, 75% in three steps) as a colorless oil: IR (film) 2952, 2856, 1665 cm⁻¹; δ_{H} 5.94 (1H, bs), 5.73 (1H, bs), 5.42 (1H, m), 3.58 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 2.53 (2H, m), 2.10-1.84 (6H, complex), 1.70-1.25 (4H, complex), 0.98 (3H, s), 0.85 (3H, d, $J = 6.4$ Hz); δ_{C} 206.5, 146.5, 146.0, 123.7, 117.1, 52.6, 49.8, 33.1, 29.1, 27.1, 26.1, 25.5, 20.6, 17.8, 17.5. HRMS calcd for C₁₅H₂₂O ([M]⁺) m/z 218.1671, found 218.1666.

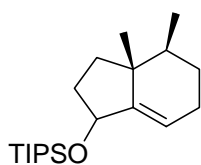
**(1S,5S,10R)-10-[1,1-bis(Methylethyl)-2-methyl-1-silapropoxy]-3-oxatricyclo
[7.3.0.0^{1,5}]dodec-8-en-2-one (79).**



To a solution of **7** (1.35 g, 7.0 mmol) and $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (3.90 g, 11 mmol) in MeOH (70 mL) was added NaBH_4 (390 mg, 10 mmol) at $-70\text{ }^\circ\text{C}$; the resulting solution was stirred at the same temperature for 50 min. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H_2O . The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 , brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

To a solution of the alcohol in CH_2Cl_2 (70 mL) were added 2,6-lutidine (1.22 mL, 11 mmol) and TIPSOTf (2.10 mL, 7.8 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$; the resulting solution was stirred at the same temperature for 2 h. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H_2O . The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 , brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 10:1) gave **79** (2.44 g, 99% in two steps) as a colorless oil: IR (film) 2941, 2864, 1774 cm^{-1} ; δ_{H} 5.94 (1H, m), 4.74 (1H, m), 4.41 (1H, dd, $J = 5.6, 8.8\text{ Hz}$), 3.99 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 2.25 (1H, m), 2.15-2.05 (5H, complex), 1.74 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.47 (1H, m), 1.04 (21H, s); δ_{C} 177.5, 141.4, 126.1, 74.3, 70.7, 50.8, 40.3, 34.1, 33.3, 24.8, 23.7, 18.2, 18.1, 17.7, 12.5, 12.3. HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$ ($[\text{M}]^+$) m/z 350.2277, found 350.2266.

**1-((4S,1R,3aR)-4,3a-Dimethyl(2,3,4,5,6,3a-hexahydroindenyloxy))-1,1,-bis
(methylethyl)-2-methyl-1-silapropane (83).**



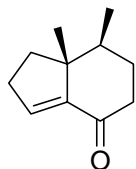
To a solution of **79** (2.31 g, 6.6 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) was added DIBAL (1.0M solution in PhMe, 25 mL, 25 mmol) at 0 °C; the resulting solution was stirred at the same temperature for 20 min. The mixture was quenched by the addition of 3M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

A mixture of the alcohol and MsCl (2.00 mL, 26 mmol) in pyridine (10 mL) was stirred at 0 °C for 1 h. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

A mixture of the mesylate and Na₂S (5.15 g, 66 mmol) in DMF (66 mL) was stirred at room temperature for 8 h. The mixture was quenched by the addition of H₂O, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc-hexane (1:1) and H₂O. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

A mixture of the sulfide and Raney Ni W-4 (ca.5 g) in THF (25 mL) was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was filtered through Celite pad, and washed with EtOAc. The filtrate was concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane) gave **83** (1.38 g, 65% in four steps) as a colorless oil: IR (film) 2925, 2866 cm⁻¹; δ_H 5.55 (1H, m), 4.56 (1H, m), 2.07-1.77 (8H, complex), 1.42 (1H, m), 1.06 (21H, s), 1.02 (3H, s), 0.89 (3H, d, *J* = 6.8 Hz); δ_C 151.4, 120.8, 76.0, 39.4, 38.1, 33.6, 29.7, 26.7, 25.6, 25.5, 19.4, 18.1, 16.7, 12.3. HRMS calcd for C₂₀H₃₈OSi ([M]⁺) *m/z* 322.2692, found 322.2699.

(7S,7aR)-7,7a-Dimethyl-2,5,6,7,7a-pentahydroinden-4-one (77).



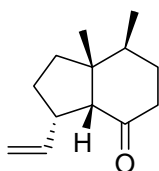
To a solution of **83** (1.25 g, 3.9 mmol) in THF (7 mL) was added $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.0M solution in THF, 11 mL, 11 mmol) at 0 °C; the resulting solution was stirred at room temperature for 12 h. To this mixture was added 3M NaOH (5 mL) and 35% H_2O_2 solution (5 mL) at 0 °C; the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was quenched by the addition of H_2O , and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H_2O . The combined organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude alcohol was used directly for the next reaction without further purification.

To a solution of TFAA (1.10 mL, 7.8 mmol) in CH_2Cl_2 (60 mL) was added a solution of DMSO (1.10 mL, 16 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) at -60 °C; the resulting mixture was stirred at the same temperature for 10 min. To this reaction mixture was added a solution of the crude product in CH_2Cl_2 (5 mL) at -65 °C; the resulting solution was stirred at the same temperature for another 1 h. To this reaction mixture was added Et_3N (2 mL); the resulting mixture was stirred at 0 °C for another 15 min. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H_2O . The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 , brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

A mixture of the ketone and DBU (1.20 mL, 8.0 mmol) in PhMe (75 mL) was added at 0 °C; the resulting mixture was stirred at the same temperature for 1 h. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H_2O . The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 , brine,

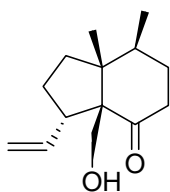
dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 15:1) gave **77** (380 mg, 60% in three steps) as a colorless oil: IR (film) 2956, 2875, 1684, 1618 cm⁻¹; δ_H 6.43 (1H, t, *J* = 2.4 Hz), 2.49-2.42 (2H, complex), 2.39-2.23 (2H, complex), 1.93 (1H, dd, *J* = 7.0, 11.8 Hz), 1.79-1.71 (4H, complex), 0.95 (3H, d, *J* = 6.0 Hz), 0.91 (3H, s); δ_C 200.2, 149.8, 136.0, 50.3, 41.2, 40.8, 40.2, 29.8, 28.9, 17.3, 15.9. HRMS calcd for C₁₁H₁₆O ([M]⁺) *m/z* 164.1201, found 164.1212.

(5*S*,9*S*,1*R*,6*R*)-5,6-Dimethyl-9-vinylbicyclo[4.3.0]nonan-2-one (76).



To a mixture of CuI (211 mg, 1.1 mmol) in THF (15 mL) was added CH₂=CHMgBr (1.32M solution in THF, 8.4 mL, 11 mmol) at -20 °C; the resulting mixture was stirred at the same temperature for 30 min. To this reaction mixture was added a solution of **77** (720 mg, 4.4 mmol) in THF (3 mL) at -78 °C; the resulting mixture was stirred at the same temperature for another 5 min. The mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NH₄Cl and NH₄OH, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with saturated aqueous NH₄Cl, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 20:1) gave **76** (670 mg, 79%) as a colorless oil: IR (film) 2956, 2873, 1701 cm⁻¹; δ_H 5.78 (1H, m), 5.00-4.94 (2H, complex), 3.07 (1H, m), 2.53 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 2.37 (1H, m), 2.14 (1H, m), 1.91-1.86 (2H, complex), 1.81-1.56 (4H, complex), 1.44 (1H, m), 0.94 (3H, s), 0.93 (3H, d, *J* = 6.0 Hz); δ_C 214.0, 139.7, 115.3, 65.5, 47.7, 47.1, 42.2, 39.3, 35.8, 30.0, 29.4, 21.5, 16.3. HRMS calcd for C₁₃H₂₀O ([M]⁺) *m/z* 192.1514, found 192.1502.

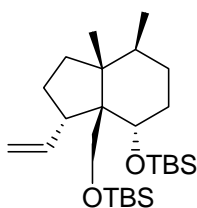
(5*S*,9*S*,1*R*,6*R*)-1-(Hydroxymethyl)-5,6-dimethyl-9-vinylbicyclo[4.3.0]nonan-2-one (75).



To a mixture of **76** (520 mg, 2.7 mmol) in CH₂Cl₂ (27 mL) were added Et₃N (0.70 mL, 5.0 mmol) and LiI (610 mg, 4.6 mmol) at room temperature. To this reaction mixture was added TESCOI (0.70 mL, 4.2 mmol) at 40 °C; the resulting mixture was stirred at the same temperature for 24 h. The mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO₃, and the resulting slurry was partitioned between CHCl₃ and H₂O. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

To a mixture of the enol ether in THF (42 mL) and 35% formaldehyde (14 mL) was added Sc(OTf)₃ (66.1 mg, 0.13 mmol) at 65 °C; the resulting mixture was stirred at the same temperature for 2 h. The mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO₃, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 20:1 – 10:1) gave **75** (325 mg, 88% conv. in two steps) and **76** (200 mg, 38% recovery) as a colorless oil: IR (film) 3483, 2956, 2875, 1678 cm⁻¹; δ_H 5.78 (1H, m), 5.04 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 4.98 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 3.94 (1H, dd, *J* = 3.2, 10.8 Hz), 3.38-3.28 (3H, complex), 2.35 (1H, m), 2.25 (1H, m), 1.98-1.47 (7H, complex), 0.93 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.84 (3H, s); δ_C 219.3, 141.2, 115.3, 66.0, 65.9, 51.8, 48.2, 42.4, 36.6, 34.2, 28.9, 28.4, 16.1, 14.7. HRMS calcd for C₁₄H₂₂O₂ ([M]⁺) *m/z* 222.1620, found 222.1618.

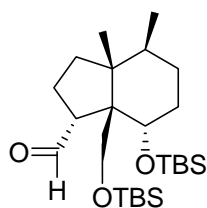
1-[[[(2*S*,5*S*,9*S*,1*R*,6*R*)-5,6-Dimethyl-2-(1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropoxy)-9-vinyl bicyclo[4.3.0]nonyl]methoxy]-1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropane (96).



A mixture of **75** (202 mg, 0.91 mmol) and $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{Bu})_3$ (670 mg, 2.9 mmol) in THF (9.0 mL) was stirred at 0 °C for 1 h. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H_2O . The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 , brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

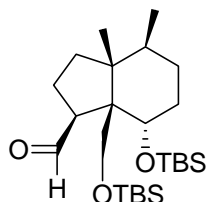
To a solution of the diol in CH_2Cl_2 (4.5 mL) were added 2,6-lutidine (0.60 mL, 5.2 mmol) and TBSOTf (0.60 mL, 2.6 mmol) at 0 °C; the resulting mixture was stirred at the same temperature for 20 min. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H_2O . The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 , brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane) gave **96** (394 mg, 96% in two steps) as a colorless oil: IR (film) 2954, 2927, 2883, 2858, 1631 cm^{-1} ; δ_{H} 6.54 (1H, m), 4.92 (1H, dd, $J = 1.8, 17.4$ Hz), 4.84 (1H, dd, $J = 1.8, 11.0$ Hz), 3.84 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 3.62 (1H, dd, $J = 5.2, 11.4$ Hz), 3.50 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 2.74 (1H, m), 1.88-1.15 (9H, complex), 0.90 (9H, s), 0.88 (9H, s), 0.83 (3H, s), 0.78 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.04 (6H, s), 0.03 (6H, s); δ_{C} 144.6, 110.6, 73.3, 70.7, 56.5, 48.6, 48.2, 36.6, 34.7, 32.6, 29.0, 26.7, 26.0, 25.8, 18.2, 18.1, 16.8, 15.0, -2.8, -3.5, -4.9, -5.5. HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{O}_2\text{Si}_2$ ($[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9]^+$) m/z 395.2802, found 395.2782.

(2S,5S,1R,6R,7R)-1,2-Dimethyl-5-(1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropoxy)-6-[(1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropoxy)methyl]bicyclo[4.3.0]nonane-7-carbaldehyde (74).



To a mixture of **96** (394 mg, 0.87 mmol) and Me₃NO (300 mg, 2.7 mmol) in acetone (4.5 mL) and H₂O (1.5 mL) was added OsO₄ (0.04M solution in *t*BuOH, 1.0 mL, 0.04 mmol) at 0 °C; the resulting mixture was stirred at the same temperature for 6 h. To this mixture was added NaIO₄ (600 mg, 2.8 mmol) at 0 °C; the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 days. The mixture was quenched by the addition of saturated aqueous Na₂SO₃, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 20:1 4:1) gave **74** (281 mg, 71%) as a colorless oil: IR (film) 2954, 2929, 2881, 2858, 1712 cm⁻¹; δ_H 10.32 (1H, s), 3.98 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 3.66 (1H, dd, *J* = 5.2, 11.2 Hz), 3.62 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 2.85 (1H, t, *J* = 8.2 Hz), 2.28 (1H, m), 1.87-1.12 (8H, complex), 0.90 (9H, s), 0.89 (9H, s), 0.85 (3H, s), 0.78 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.07 (6H, s), 0.06 (6H, s); δ_C 206.4, 72.5, 70.4, 59.9, 58.2, 48.9, 36.1, 34.2, 33.2, 28.4, 25.9, 20.2, 18.1, 16.6, 14.9, -3.4, -4.9, -5.5. HRMS calcd for C₂₅H₅₀O₃Si₂ ([M]⁺) *m/z* 454.3298, found 454.3296.

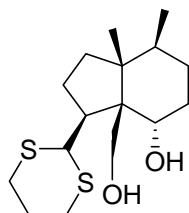
(2*S*,5*S*,7*S*,1*R*,6*R*)-1,2-Dimethyl-5-(1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropoxy)-6-[(1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropoxy)methyl]bicyclo[4.3.0]nonane-7-carbaldehyde (72).



A mixture of **74** (159 mg, 0.35 mmol) and DBU (1.0 mL, 6.7 mmol) in PhH (30 mL) was stirred at 50 °C for 2 days. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in*

vacuo. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 20:1) gave **72** (157 mg, 99%) as a colorless powder: IR (KBr) 2954, 2927, 2856, 1711 cm^{-1} ; δ_{H} 9.95 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.16 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.61 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.51 (1H, dd, $J = 5.6, 11.2$ Hz), 3.12 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 2.12-2.04 (2H, complex), 1.83-1.13 (7H, complex), 0.88 (3H, s), 0.87 (9H, s), 0.85 (9H, s), 0.81 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.04 (6H, s), 0.01 (6H, s); δ_{C} 206.1, 72.3, 65.1, 57.4, 52.7, 50.1, 36.4, 35.3, 31.8, 29.1, 25.9, 22.3, 18.1, 18.0, 16.9, 13.9, -3.9, -4.7, -5.8. HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{Si}_2$ ($[\text{M}]^+$) m/z 454.3298, found 454.3294.

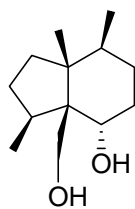
(2S,5S,9S,1R,6R)-9-(1,3-Dithian-2-yl)-1-(hydroxymethyl)-5,6-dimethylbicyclo[4.3.0]nonan-2-ol (103).



To a solution of **72** (157 mg, 0.35 mmol) in CH_2Cl_2 (3.5 mL) were added $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.25 mL, 2.0 mmol) and 1,3-propanedithiol (0.10 mL, 1.0 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$; the resulting mixture was stirred at the same temperature for 2 h. The mixture was quenched by the addition of 5% NaOH, and the resulting slurry was partitioned between Et_2O and H_2O . The combined organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 1:1) gave **103** (101 mg, 93%) as a colorless oil: IR (film) 3375, 2933 cm^{-1} ; δ_{H} (DMSO- d_6 , 70 $^\circ\text{C}$) 5.00 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 4.22 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 3.92 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 3.89 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 3.80 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.74 (1H, dd, $J = 4.8, 11.2$ Hz), 2.97 (1H, m), 2.86-2.73 (4H, complex), 2.04-1.15 (11H, complex), 0.86 (3H, s), 0.75 (3H, d, $J = 6.4$ Hz); δ_{C} (DMSO- d_6 , 70 $^\circ\text{C}$) 69.2, 61.8, 54.7, 50.2, 47.7, 45.2, 34.2, 33.3, 31.3, 30.0, 29.6, 28.9, 25.1, 22.4, 16.3, 14.5. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{S}_2$ ($[\text{M}]^+$) m/z 316.1531, found 316.1518.

(2S,5S,9S,1R,6R)-1-(Hydroxymethyl)-5,6,9-trimethylbicyclo[4.3.0]nonan-2-ol

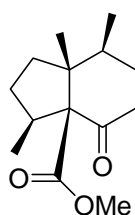
(104).



A mixture of **103** (101 mg, 0.32 mmol) and Raney Ni W-4 (ca. 500 mg) in THF (15 mL) was stirred at refluxing temperature for 3 h. The reaction mixture was filtered through Celite pad, and washed with EtOAc. The filtrate was concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 2:1) gave **104** (52.9 mg, 78%) as a colorless oil: IR (film) 3429, 2956, 2875 cm^{-1} ; δ_{H} (DMSO- d_6 , 100 $^{\circ}\text{C}$) 4.08-3.96 (1H, m), 3.88-3.61 (2H, complex), 2.72-2.52 (1H, m), 2.01-1.81 (1H, m), 1.71-1.19 (7H, complex), 1.14, 1.08 (3H, d \times 2, $J = 7.0$ Hz), 0.82, 0.72 (3H, s \times 2), 0.74-0.73 (3H, d \times 2, $J = 6.6$ Hz); δ_{C} (DMSO- d_6 , 100 $^{\circ}\text{C}$) 73.3, 70.8, 65.2, 62.9, 48.4, 47.9, 36.9, 34.5, 34.1, 33.3, 33.2, 32.7, 30.2, 29.1, 29.0, 28.7, 27.7, 17.7, 16.0, 15.5, 13.9, 13.0. HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) m/z 213.1849, found 213.1875.

Methyl (1*S*,5*S*,9*S*,6*R*)-5,6,9-trimethyl-2-oxabicyclo[4.3.0]nonanecarboxylate

(70).



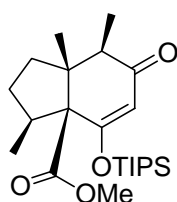
A mixture of **104** (52.9 mg, 0.25 mmol) and PDC (500 mg, 1.3 mmol) in DMF (2.5 mL) was stirred at room temperature for 18 h. The mixture was quenched by the addition of H_2O , and the resulting slurry was partitioned between EtOAc-hexane (1:1) and H_2O . The combined organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

To a mixture of the aldehyde and NaH_2PO_4 (400 mg, 2.6 mmol) in *t*BuOH (2.0 mL),

H₂O (0.50 mL), and 2-methyl-2-butene (0.30 mL, 2.8 mmol) was added NaClO₂ (120 mg, 1.1 mmol) at 0 °C; the resulting mixture was stirred at the same temperature for 30 min. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between CHCl₃ and H₂O. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

To a solution of the carboxylic acid in MeOH (2 mL) was added TMSCHN₂ (2M solution in Et₂O, 1.0 mL, 2.0 mmol) at 0 °C; the resulting solution was stirred at the same temperature for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo*, and purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 10:1) gave **70** (31.9 mg, 54% in three steps) as a colorless oil: IR (film) 2952, 2877, 1730, 1703 cm⁻¹; δ_H 3.67 (3H, s), 2.60 (1H, m), 2.46-2.35 (2H, complex), 1.84-1.58 (7H, complex), 1.09 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.98 (3H, s), 0.95 (3H, d, *J* = 6.4 Hz); δ_C 209.9, 170.9, 72.5, 52.4, 51.0, 41.6, 38.0, 37.3, 36.2, 30.9, 28.2, 18.2, 16.4, 15.5. HRMS calcd for C₁₄H₂₂O₃ ([M]⁺) *m/z* 238.1569, found 238.1556.

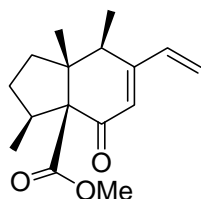
Methyl (1*S*,7*aS*,4*R*,3*aR*)-7-[1,1-bis(methylethyl)-2-methyl-1-silapropoxy]-1,4,3*a*-trimethyl-5-oxo-2,3,4,3*a*,7*a*-pentahydroinden-7*a*-carboxylate (126).



To a mixture of **70** (10.0 mg, 0.040 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) were added 2,6-lutidine (0.050 mL, 0.43 mmol) and TIPSOTf (0.050 mL, 0.19 mmol) at 0 °C; the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO₃, and the resulting slurry was partitioned between CHCl₃ and H₂O. The combined organic layer was washed with brine, and filtered through a short column (hexane-EtOAc, 20:1) to give a colorless oil.

To a mixture of the enol ether and Cs_2CO_3 (40.2 mg, 0.12 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) were added 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ (10 mg) and TBHP (5.1M solution in isooctane, 0.15 mL, 0.77 mmol) at 0 °C under Ar atmosphere; the resulting mixture was stirred vigorously at the same temperature for 3 h under O_2 atmosphere. The mixture was filtered through a short column (CHCl_3). The filtrate was concentrated *in vacuo*, and purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 10:1) gave **126** (12.8 mg, 75% in two steps) as a colorless oil: IR (film) 2947, 2870, 1732, 1662, 1610 cm^{-1} ; δ_{H} 5.35 (1H, s), 3.65 (3H, s), 2.67 (1H, m), 2.55 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 2.04 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.81-1.62 (2H, complex), 1.30 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.10-1.07 (21H, complex), 1.06 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.81 (3H, s); δ_{C} 199.9, 172.2, 171.1, 106.8, 66.7, 53.6, 50.7, 45.2, 42.3, 34.7, 31.1, 18.5, 18.0, 17.9, 17.8, 16.6, 12.7, 9.0. HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$ ($[\text{M}]^+$) m/z 408.2696, found 408.2683.

Acutifolone A (4).

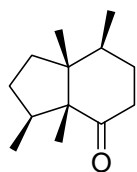


$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (135 mg, 0.36 mmol) was placed in a round-bottomed flask. The flask was evacuated and heated at 140 °C for 2 h. The resulting solid was dissolved in THF (1.0 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. To this mixture was added a solution of **126** (14.5 mg, 0.036 mmol) in THF (1.0 mL) at 0 °C; the resulting mixture was stirred at the same temperature for another 10 min. To this mixture was added $\text{CH}_2=\text{CHMgCl}$ (1.3M solution in THF, 1.00 mL, 1.3 mmol) at 0 °C; the resulting mixture was stirred at the same temperature for another 2 h. The mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NH_4Cl , and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H_2O . The combined organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

A mixture of the alcohol and CSA (8.4 mg, 0.036 mmol) in MeOH (1.0 mL) was

stirred at room temperature for 10 min. The mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO₃, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 15:1) gave **4** (7.6 mg, 82% in two steps) as a colorless powder: IR (KBr) 2927, 1736, 1662 cm⁻¹; δ_H 6.45 (1H, dd, *J* = 10.4, 17.6 Hz), 5.98 (1H, s), 5.68 (1H, d, *J* = 17.6 Hz), 5.45 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 3.67 (3H, s), 2.62 (1H, q, *J* = 6.8 Hz), 2.21 (1H, m), 1.73-1.51 (4H, complex), 1.25 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.18 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.10 (3H, s); δ_C 196.9, 171.1, 160.2, 136.7, 124.3, 120.0, 67.4, 51.2, 49.9, 45.8, 41.0, 38.5, 31.5, 23.4, 18.1, 15.7. HRMS calcd for C₁₆H₂₂O₃ ([M]⁺) *m/z* 262.1569, found 262.1596.

(5*S*,9*S*,1*R*,6*R*)-1,5,6,9-Tetramethylbicyclo[4.3.0]nonan-2-one (130).

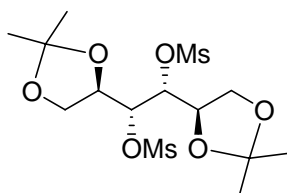


To a solution of **105** (10.3 mg, 0.050 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) were added BF₃·OEt₂ (0.050 mL, 0.40 mmol) and 1,3-propanedithiol (0.020 mL, 0.20 mmol) at -78 °C; the resulting mixture was stirred at the same temperature for 10 min. The mixture was quenched by the addition of 5% NaOH, and the resulting slurry was partitioned between Et₂O and H₂O. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

A mixture of the ketone and Raney Ni W-4 (ca. 50 mg) in THF (1 mL) was stirred at refluxing temperature for 1 h. The reaction mixture was filtered through Celite pad, and washed with EtOAc. The filtrate was concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 15:1) gave **130** (6.2 mg, 65% in two steps) as a colorless oil: IR (film) 2957, 1699 cm⁻¹; δ_H 2.81-2.58 (2H, complex), 2.19 (1H, m), 2.18-1.90 (2H, complex), 1.82-1.77 (2H, complex), 1.62-1.23 (3H, complex), 0.90 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.85 (3H, s), 0.78 (3H, s), 0.77 (3H, d, *J* = 8.0 Hz); δ_C 216.4, 61.5, 54.2, 41.0, 37.6, 35.7, 34.2,

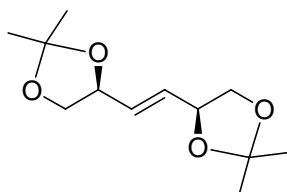
31.3, 30.8, 16.7, 14.8, 11.7. HRMS calcd for C₁₃H₂₂O ([M]⁺) m/z 194.1671, found 194.1681.

(1R,2R)-1,2-bis((4R)-2,2-Dimethyl(1,3-dioxolan-4-yl))-2-(methoxysulfonyloxy) ethyl methanesulfonate (145).



A mixture of **144** (64.4 g, 250 mmol) and MsCl (50.0 mL, 650 mmol) in pyridine (500 mL) was stirred at 0 °C for 1 h. The mixture was poured into water to afford crude crystals. The crude crystals were recrystallized from MeOH to give **145** (87.6 g, 85 %) as colorless plates: δ_{H} 4.97 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.26 (1H, m), 4.20-4.18 (2H, complex), 3.18 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.37 (3H, s).

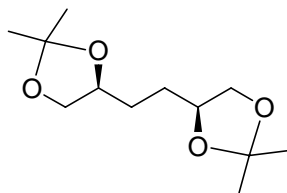
4-[(1E)-2-((4S)-2,2-Dimethyl(1,3-dioxolan-4-yl))vinyl](4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (146).



To a solution of **145** (73.6 g, 180 mmol) in DMF (800 mL) were added NaI (180 g, 1.2 mol), NaHCO_3 (150 g, 1.8 mol), and Zn powder (65.0 g, 0.99 mol) at 70 °C. The mixture was stirred at 130 °C for 24 h. The resulting mixture was cooled to room temperature and water was added. The slurry was filtered through Celite pad; the filtrate was washed with saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, saturated aqueous NaHCO_3 , brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crystalline residue was recrystallized from Et_2O to give **146** (18.1 g, 45 %) as colorless needles: δ_{H} 5.80 (1H, dd, $J = 2.0, 4.0$ Hz), 4.53 (1H, m), 4.08 (1H, m), 3.59 (1H, dd, $J = 8.2$ Hz), 1.42 (3H, s), 1.38 (3H, s).

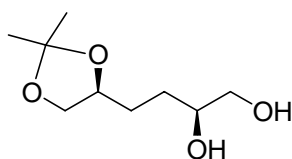
(4S)-4-[2-((4S)-2,2-Dimethyl(1,3-dioxolan-4-yl))ethyl]-2,2-dimethyl-1,3-

dioxolane (143).



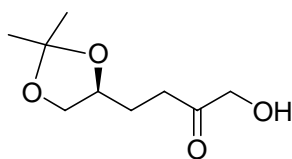
A mixture of **146** (19.9 g, 87 mmol) and Pd/C (1.5 g) in MeOH (150 mL) was stirred at room temperature for 30 min under H₂ atmosphere. The catalyst was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give **143** (20.2 g, quant.) as a colorless oil: [α]_D²¹ +20.8 (*c* 1.00, CHCl₃), lit.^{15d} [α]_D²³ +17.5 (*c* 5.78, CHCl₃); δ_{H} 4.12 (1H, m), 4.05 (1H, dd, *J* = 6.0, 7.6 Hz), 3.53 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.73 (1H, m), 1.59 (1H, m), 1.41 (3H, s), 1.35 (3H, s).

(2S)-4-((4S)-2,2-Dimethyl(1,3-dioxolan-4-yl))butane-1,2-diol (147).



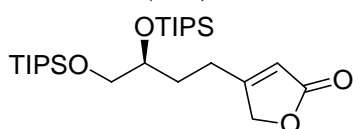
A mixture of **143** (18.1 g, 78.4 mmol) and *p*TsOH (0.75 g, 3.9 mmol) in CHCl₃ (600 mL) and MeOH (60 mL) was stirred at room temperature for 15 h. After the addition of NaHCO₃ (5 g), the solvent was concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (CHCl₃-MeOH, 20:1→5:1) gave **147** (4.20 g, 74% conv.) as a colorless oil and unreacted **143** (11.2 g, 62% recovery): [α]_D²⁰ -11.2 (*c* 1.00, MeOH); IR (film) 3357, 2935 cm⁻¹; δ_{H} 4.13 (1H, m), 4.06 (1H, dd, *J* = 5.9, 8.1 Hz), 3.73 (1H, m), 3.63 (1H, dd, *J* = 3.4, 11.2 Hz), 3.53 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 3.45 (1H, dd, *J* = 7.3, 11.2 Hz), 1.72-1.67 (2H, complex), 1.59-1.52 (2H, complex), 1.41 (3H, s), 1.35 (3H, s); δ_{C} 109.1, 76.1, 72.0, 69.4, 66.8, 30.1, 29.9, 26.9, 25.7. HRMS calcd for C₈H₁₅O₄ ([M - CH₃]⁺) *m/z* 175.0970, found 175.0987.

4-((4S)-2,2-Dimethyl(1,3-dioxolan-4-yl))-1-hydroxybutan-2-one (148).



A mixture of **147** (8.23 g, 43 mmol) and dibutyltin oxide (11.3 g, 45 mmol) in PhMe (300 mL) was stirred at 110 °C for 21 h in an apparatus equipped with Dean-Stark trap. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*, and the residue was dissolved in CHCl₃ (200 mL). To this mixture was added NBS (8.18 g, 45 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, and the resulting slurry was filtered through Celite pad. The filtrate was concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 1:1) gave **148** (7.84 g, 96%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{20}$ -8.0 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) 3408, 2935, 1709 cm⁻¹; δ_H 4.27 (2H, s), 4.11 (1H, m), 4.04 (1H, dd, *J* = 6.0, 7.8 Hz), 3.54 (1H, dd, *J* = 6.6, 7.8 Hz), 2.75-2.48 (2H, complex), 1.95 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.38 (3H, s), 1.32 (3H, s); δ_C 208.9, 109.1, 74.7, 69.0, 68.1, 34.4, 27.4, 26.9, 25.5. HRMS calcd for C₈H₁₃O₄ ([M - CH₃]⁺) *m/z* 173.0814, found 173.0785.

4-{(3*S*)-3,4-bis[1,1-bis(Methylethyl)-2-methyl-1-silapropoxy]butyl}-5-hydrofuran-2-one (150).



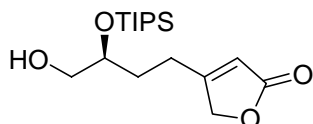
A mixture of **148** (11.5 g, 61 mmol) and Bestmann's Ylide (20.5 g, 68 mmol) in THF (200 mL) was stirred at refluxing temperature for 9 h. The resulting mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

A mixture of the lactone in water (30 mL), THF (30 mL), and AcOH (90 mL) was stirred at room temperature for 36 h. The mixture was concentrated to a half volume, and

passed through on silica gel (CHCl₃-MeOH, 5:1), and the eluent was concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

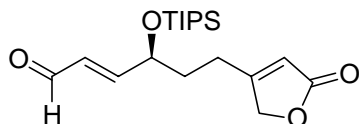
To a solution of the diol in 1,2-dichloroethane (100 mL) were added 2,6-lutidine (17.9 mL, 150 mmol) and TIPSOTf (20.6 mL, 77 mmol) at 0 °C; the resulting mixture was stirred at the same temperature for 1.5 h. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 10:1) gave **150** (14.9 g, 50% in four steps) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{21}$ -15.5 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) 2943, 2866, 1782, 1751 cm⁻¹; δ_H 5.84 (1H, t, *J* = 1.4 Hz), 4.74 (2H, d, *J* = 1.4 Hz), 3.95 (1H, m), 3.77 (1H, dd, *J* = 4.8, 9.0 Hz), 3.47 (1H, dd, *J* = 9.0 Hz), 2.57-2.52 (2H, complex), 1.99- 1.83 (2H, complex), 1.05 (42H, bs); δ_C 170.9, 115.1, 73.1, 71.5, 66.0, 31.7, 23.1, 18.2, 18.1, 18.0, 17.8, 12.6, 12.4, 11.9. HRMS calcd for C₂₃H₄₅O₄Si₂ ([M - C₃H₇]⁺) *m/z* 441.2856, found 441.2842.

4-((3S)-3-[1,1-bis(Methylethyl)-2-methyl-1-silapropoxy]-4-hydroxybutyl)-5-hydrofuran-2-one (151).



A mixture of **150** (6.76 g, 14 mmol) and conc. HCl (1 mL) in EtOH (50 mL) was stirred at room temperature for 5 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 1:1) gave **151** (1.01 g, 88% conv.) as a colorless oil and unreacted **150** (5.08 g, 75% recovery): $[\alpha]_D^{21}$ +7.6 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) 3454, 2943, 2866, 1780, 1747 cm⁻¹; δ_H 5.85 (1H, t, *J* = 1.6 Hz), 4.75 (2H, d, *J* = 1.6 Hz), 3.98 (1H, m), 3.68-3.55 (2H, complex), 2.50 (2H, t, *J* = 8.1 Hz), 2.02-1.78 (2H, complex), 1.08 (21H, bs); δ_C 169.9, 115.3, 73.0, 71.5, 65.4, 31.6, 24.1, 18.1, 12.6. HRMS calcd for C₁₄H₂₅O₄Si ([M - C₃H₇]⁺) *m/z* 285.1522, found 285.1559.

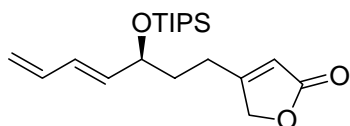
(2E)(4S)-4-[1,1-bis(Methylethyl)-2-methyl-1-silapropoxy]-6-(5-oxo(3-2-hydrofuryl))hex-2-enal (153).



To a solution of oxalyl chloride (0.41 mL, 4.7 mmol) in CHCl_3 (10 mL) was added a solution of DMSO (0.67 mL, 9.5 mmol) in CHCl_3 (2 mL) dropwise at $-60\text{ }^\circ\text{C}$; the resulting solution was stirred at the same temperature for 15 min. To this solution was added a solution of the **151** (778 mg, 2.4 mmol) in CHCl_3 (5 mL) dropwise at the same temperature. The mixture was stirred at the same temperature for another 1 h. To this reaction mixture was added Et_3N (2.6 mL, 19 mmol) and stirred at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for another 15 min. The mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NH_4Cl , and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H_2O . The combined organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

A mixture of the aldehyde and Ph_3PCHCHO (1.45 g, 4.8 mmol) in THF (20 mL) was stirred at refluxing temperature for 12 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and filtered through Celite pad. The filtrate was concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane- EtOAc , 3:1 \rightarrow 1:1) gave **153** (605 mg, 72% in two steps) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{21} +22.8$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) 2943, 2866, 1780, 1749, 1691 cm^{-1} ; δ_{H} (C_6D_6) 9.46 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.27 (1H, ddd, $J = 1.2, 7.8, 15.6$ Hz), 6.06 (1H, dd, $J = 4.8, 15.6$ Hz), 5.47 (1H, t, $J = 1.4$ Hz), 4.17 (1H, m), 3.87 (2H, d, $J = 1.4$ Hz), 1.81 (1H, m), 1.53 (1H, m), 1.38 (1H, m), 1.20 (1H, m), 1.02-0.96 (21H, bs); δ_{C} (C_6D_6) 191.7, 168.4, 156.5, 132.0, 115.6, 72.2, 70.7, 34.0, 22.3, 18.2, 12.6. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{Si}$ ($[\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7]^+$) m/z 309.1522, found 309.1472.

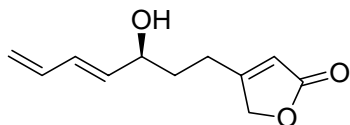
4-{(4E)(3S)-3-[1,1-bis(Methylethyl)-2-methyl-1-silapropoxy]hepta-4,6-dienyl}-5-hydrofuran-2-one (141).



To a solution of **153** (219 mg, 0.62 mmol) in Et₂O (2 mL) was added TMSCH₂MgCl (1.0M solution in Et₂O, 1.2 mL, 1.2 mmol) dropwise at 0 °C. The mixture was stirred at the same temperature for 20 min. The mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NH₄Cl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

A mixture of the alcohol and 1M HCl (1.5 mL) in THF (3 mL) was stirred at the same temperature for 3.5 h. The mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO₃, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 4:1) gave **141** (116 mg, 53% in two steps) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{22} +3.4$ (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) 2943, 2866, 1782, 1751, 1637 cm⁻¹; δ_H 6.33 (1H, m), 6.18 (1H, dd, *J* = 10.7, 15.2 Hz), 5.83 (1H, t, *J* = 1.5 Hz), 5.65 (1H, dd, *J* = 6.8, 15.2 Hz), 5.20 (1H, d, *J* = 16.6 Hz), 5.11 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 4.73 (2H, d, *J* = 1.5 Hz), 4.41 (1H, m), 2.53-2.38 (2H, complex), 1.89-1.84 (2H, complex), 1.05 (21H, bs); δ_C 170.4, 136.0, 135.7, 131.1, 117.5, 115.2, 73.1, 71.9, 35.6, 23.5, 18.1, 12.4. HRMS calcd for C₂₀H₃₄O₃Si ([M]⁺) *m/z* 350.2277, found 350.2254.

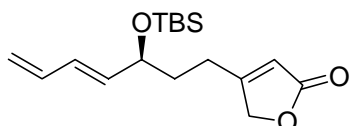
4-((4E)(3S)-3-Hydroxyhepta-4,6-dienyl)-5-hydrofuran-2-one (155).



A mixture of **141** (68.3 mg, 0.20 mmol) and 3M HCl (1 mL) in THF (1 mL) was stirred at room temperature for 8 h. The mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO₃, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*.

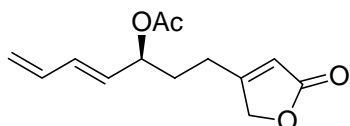
Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 1:1) gave **155** (19.3 mg, 100% conv.) as a colorless oil and unreacted **141** (34.1 mg, 50% recovery): $[\alpha]_D^{22}$ -1.7 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) 3419, 2927, 1780, 1745, 1635 cm⁻¹; δ_H 6.37-6.21 (2H, complex), 5.84 (1H, t, *J* = 1.6 Hz), 5.70 (1H, dd, *J* = 7.0, 15.2 Hz), 5.24 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 5.14 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 4.75 (2H, d, *J* = 1.6 Hz), 4.22 (1H, m), 2.55-2.48 (2H, complex), 1.86-1.80 (2H, complex); δ_C 170.0, 135.7, 135.0, 131.8, 118.4, 115.4, 73.1, 71.3, 34.2, 24.5. HRMS calcd for C₁₁H₁₄O₃ ([M]⁺) *m/z* 194.0943, found 194.0906.

4-[(4E)(3S)-3-(1,1,2,2-Tetramethyl-1-silapropoxy)hepta-4,6-dienyl]-5-hydrofuran-2-one (156).



A mixture of **155** (16.2 mg, 0.083 mmol), imidazole (35.0 mg, 0.51 mmol) and TBSCl (35.0 mg, 0.23 mmol) in DMF (0.8 mL) was stirred at room temperature for 6 h. The mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 10:1) to give **156** (13.3 mg, 52%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{22}$ +1.0 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) 2929, 2856, 1780, 1751, 1637 cm⁻¹; δ_H 6.32 (1H, m), 6.16 (1H, m), 5.82 (1H, t, *J* = 1.6 Hz), 5.62 (1H, dd, *J* = 6.4, 15.2 Hz), 5.20 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 5.10 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 4.73 (2H, d, *J* = 1.6 Hz), 4.25 (1H, m), 2.46-2.42 (2H, complex), 1.81-1.76 (2H, complex), 0.89 (9H, s), 0.04 (3H, s), 0.03 (3H, s); δ_C 170.3, 136.0, 135.7, 130.9, 117.5, 115.2, 73.1, 71.8, 35.3, 25.9, 24.1, 18.2, -4.2, -4.8. HRMS calcd for C₁₇H₂₈O₃Si ([M]⁺) *m/z* 308.1808, found 308.1785.

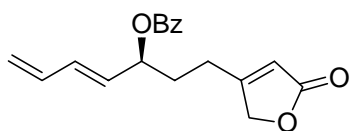
(2E)(1S)-1-[2-(5-Oxo(3-2-hydrofuryl))ethyl]penta-2,4-dienyl acetate (157).



A mixture of **155** (19.3 mg, 0.099 mmol) in pyridine (1.0 mL) and Ac₂O (1.0 mL) was stirred at 0 °C for 16 h. This reaction mixture was concentrated *in vacuo*, purification

by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 2:1) gave **157** (22.0 mg, 94%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{22}$ -6.3 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) 2931, 1780, 1747, 1637, 1238 cm⁻¹; δ_H 6.35-6.20 (2H, complex), 5.86 (1H, t, *J* = 1.8 Hz), 5.60 (1H, dd, *J* = 7.2, 14.4 Hz), 5.34-5.25 (2H, complex), 5.17 (1H, m), 4.74 (2H, d, *J* = 1.8 Hz), 2.46-2.42 (2H, complex), 2.06 (3H, s), 2.03-1.87 (2H, complex); δ_C 170.0, 168.9, 135.4, 134.0, 129.9, 119.4, 115.6, 73.1, 72.9, 31.7, 24.5, 21.2. HRMS calcd for C₁₃H₁₆O₄ ([M]⁺) *m/z* 236.1049, found 236.1031.

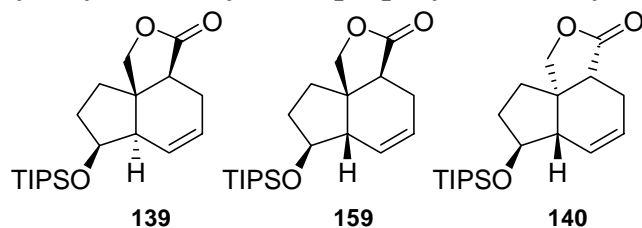
(2E)(1S)-1-[2-(5-Oxo(3-2-hydrofuryl))ethyl]penta-2,4-dienyl benzoate (158).



A mixture of **155** (10.3 mg, 0.053 mmol) and BzCl (0.20 mL, 1.7 mmol) in pyridine (1 mL) was stirred at room temperature for 12 h. To this reaction mixture was added MeOH (0.1 mL) at room temperature, and then stirred at the same temperature for another 30 min. The mixture was quenched by the addition of 1M HCl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 3:1) gave **158** (8.8 mg, 56%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{20}$ +28.5 (*c* 0.77, CHCl₃); IR (film) 2927, 1780, 1749, 1714, 1639 cm⁻¹; δ_H 8.04 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.59 (1H, m), 7.46 (2H, dd, *J* = 7.8 Hz), 6.40-6.28 (2H, complex), 5.89 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 5.74 (1H, dd, *J* = 6.8, 14.2 Hz), 5.61 (1H, dd, *J* = 6.8, 13.2 Hz), 5.30 (1H, m), 5.19 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 4.75 (2H, d, *J* = 1.5 Hz), 2.54-2.50 (2H, complex), 2.18-2.01 (2H, complex); δ_C 168.8, 165.5, 135.4, 134.0, 133.2, 130.0, 129.8, 129.5, 128.4, 119.4, 115.7, 73.5, 73.0, 31.9, 24.5. HRMS calcd for C₁₈H₁₈O₄ ([M]⁺) *m/z* 298.1205, found 298.1187.

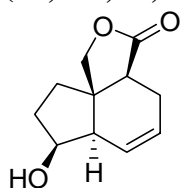
(5S,10S,1R,9R)-10-[1,1-bis(Methylethyl)-2-methyl-1-silapropoxy]-3-oxatricyclo[7.3.0.0^{1,5}]dodec-7-en-4-one (139), (5S,9S,10S,1R)-10-[1,1-bis(Methylethyl)-2-methyl-1-silapropoxy]-3-oxatricyclo[7.3.0.0^{1,5}]dodec-7-en-4-one (159), (1S,9S,10S,5R)-10-[1,1-

bis(Methylethyl)-2-methyl-1-silapropoxy]-3-oxatricyclo[7.3.0.0^{1,5}]dodec-7-en-4-one (140).



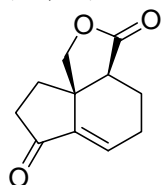
A solution of **141** (372 mg, 1.1 mmol) in dry PhMe (7 mL) was heated at 165 °C for 32 h in a sealed tube. After being cooled to room temperature, the tube was opened, and mixture was concentrated *in vacuo*. Analysis of the crude product by ¹H NMR spectroscopy indicated that the TIPS ether **139**, **159**, **140** were present in the ratio of 55:19:26. The crude products were purified by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 10:1) to give **139**, **159**, and **140** (334 mg, 90%) as diastereomeric mixture. A part of the mixture was submitted to chromatographic separation to obtain the following data: **139**: [α]_D²² +9.1 (*c* 1.00, CHCl₃); m.p. 104-105 °C (toluene-MeOH); IR (disk) 2943, 2866, 1755 cm⁻¹; δ_{H} 6.20 (1H, m), 5.97 (1H, m), 4.53 (1H, t, *J* = 5.0 Hz), 4.22 (1H, dd, *J* = 2.0, 9.9 Hz), 3.98 (1H, d, *J* = 9.9 Hz), 2.67 (1H, dd, *J* = 3.0, 10.2 Hz), 2.43 (1H, m), 2.36-2.30 (2H, complex), 2.16 (1H, m), 2.07 (1H, bs), 1.83 (1H, m), 1.53 (1H, m), 1.06 (21H, bs); δ_{C} 180.9, 129.0, 127.7, 76.5, 71.7, 51.6, 49.0, 43.7, 36.4, 35.6, 26.4, 18.2, 18.1, 12.3. HRMS calcd for C₁₇H₂₇O₃Si ([M - C₃H₇]⁺) *m/z* 307.1729, found 307.1727. **159**: δ_{H} 5.73 (1H, m), 5.58 (1H, m), 4.45 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 4.14 (1H, bs), 4.01 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 2.55-2.54 (2H, complex), 2.45 (1H, bs), 2.25 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.79-1.68 (3H, complex), 1.06 (21H, bs); δ_{C} 180.0, 127.8, 125.1, 80.0, 78.6, 50.7, 46.7, 43.1, 33.7, 31.5, 20.6, 18.1, 12.1. **140**: δ_{H} 6.13 (1H, m), 5.98 (1H, m), 4.03 (1H, m), 3.92 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 3.82 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 2.70 (1H, dd, *J* = 3.4, 9.4 Hz), 2.44-2.41 (2H, complex), 2.26 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.86-1.75 (2H, complex), 1.07 (21H, bs); δ_{C} 180.5, 129.6, 128.3, 75.4, 73.2, 51.0, 49.5, 43.8, 34.3, 32.6, 26.4, 18.1, 12.3.

(5*S*,10*S*,1*R*,9*R*)-10-Hydroxy-3-oxatricyclo[7.3.0.0^{1,5}]dodec-7-en-4-one (161).



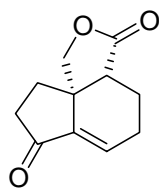
A mixture of **139** (9.3 mg, 0.027 mmol) and 6M HCl (0.5 mL) in THF (0.5 mL) was stirred at room temperature for 12 h. The mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO₃, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 1:2) gave **161** (4.9 mg, 95%) as a colorless oil: δ_{H} 6.13 (1H, dt, $J = 2.8, 9.6$ Hz), 6.02 (1H, m), 4.47 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.20 (1H, dd, $J = 1.8, 10.0$ Hz), 4.01 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 3.8, 9.4$ Hz), 2.45 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.15 (1H, bs), 1.86-1.70 (2H, complex), 1.51 (1H, m).

(1S,9S)-11-Oxatricyclo[7.3.0.0^{1,5}]dodec-5-ene-4,10-dione (137).



To a solution of **161** (4.9 mg, 0.025 mmol) in DMSO (0.2 mL) and Et₃N (0.2 mL) was added SO₃·py (50.0 mg, 0.31 mmol) at 0 °C; the resulting solution was stirred at room temperature for 4 h. The mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NH₄Cl, and the resulting slurry was partitioned between EtOAc and H₂O. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel column chromatography (hexane-EtOAc, 1:2) gave **137** (4.6 mg, 95%) as a colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ -5.4 (c 0.26, CHCl₃); IR (film) 2950, 1772, 1720, 1651 cm⁻¹; δ_{H} 6.90 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 4.28 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.13 (1H, dd, $J = 1.0, 9.2$ Hz), 2.54 (1H, dd, $J = 5.2, 8.8$ Hz), 2.43-2.40 (2H, complex), 2.39-2.31 (3H, complex), 2.02 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.69 (1H, m); δ_{C} 203.2, 177.9, 139.2, 134.5, 76.3, 46.3, 43.6, 35.6, 32.8, 23.7, 21.4. HRMS calcd for C₁₁H₁₂O₃ ([M]⁺) m/z 192.0786, found 192.0781.

(1R,9R)-11-Oxatricyclo[7.3.0.0^{1,5}]dodec-5-ene-4,10-dione (138)



: $[\alpha]_D^{22} +4.6$ (CHCl₃), its spectroscopic data was super imposable to those of **137**.

Antimicrobial activity against 15 species of microorganisms.⁴⁹⁾

Antimicrobial activity against 15 species of microorganisms was measured by the agar diffusion method using paper disks (i.d 6 mm, ADVANTEC). The microorganisms were as follows; *Bacillus subtilis* PCI 219, *Staphylococcus aureus* FDA 209P, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* K-24 (a clinica isolate, MRSA), *Micrococcus luteus* PCI 1001, *Mycobacterium smegmatis* ATCC 607, *Escherichia coli* NIHJ, *Escherichia coli* NIHJJ-2 IFO 12734, *Pseudomonas aeruginosa* P-3, *Xanthomonas campestris* pv. *oryzae* KB 88, *Bacteroides fragilis* ATCC 23745, *Acholeplasma laidlawii* PG 8, *Pyricularia oryzae* KF 180, *Aspergillus niger* ATCC 6275, *Mucor racemosus* IFO 4581, *Candida albicans* ATCC 64548 and *Saccharomyces cerevisiae*. Media for microorganisms were as follows: GAM agar (Nissui Seiyaku Co.) for *B. fragilis*; Bacto PPLO agar (Difco) supplemented with 15% horse serum, 0.1% glucose, 0.25% phenol red (5 mg/ml) and 1.5% agar for *A. laidlawii*; Mueller-Hinton broth (Difco) and 1.5% agar (Shimizu Shokuhin Co.) for MRSA; Taiyo agar (Shimizu Syokuhin Kaisya Ltd.) for the other bacteria; a medium composed of 1.0% yeast extract, and 0.8% agar for fungi and yeasts. A paper disk containing 10 µg of a sample was placed on an agar plate. Bacteria except *X. oryzae* were incubated at 37 °C for 24 h. Yeasts and *X. oryzae* were incubated at 27 °C for 24 h. Fungi were incubated at 27 °C for 48 h. Antimicrobial activity was expressed as diameter (mm) of the inhibitory zone.

In vitro assay for potential of imipenem activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

MRSA (2.0×10^7 CFU) was spread on the HMA medium in a plastic plate (10 × 14 cm, Eikiken Kizai Co) containing Mueller-Hinton broth and 1.5% agar plate with or without imipenem at 10 µg/ml (HMA+IMP plate or HMA plate, respectively), which concentration

has no effect on MRSA growth. Paper disks (Advantec) containing a sample (10 µg) were placed on the HMA+IMP and HMA plate, and incubated at 37 °C for 20 hours. Anti-MRSA activity was expressed as diameter (mm) of the inhibitory zone on the plates. If the sample potentiates the imipenem activity, larger inhibitory zone is observed on the HMA+IMP plate than on the HMA plate.

References

1. Asakawa, Y., "Progress in the Chemistry of Organic Natural Product Vol.65," ed. By Herz W., Kirby, G. W., Moore, R. E., Steglich W., Tamm, Ch., Springer, Vienna, **1995**, pp.1-562.
2. Asakawa Y. *FARUMASHIA* **2003**, 39, 743-745.
3. Asakawa Y. *FARUMASHIA* **1987**, 23, 455-458.
4. Hayashi, S.; Matsuo, A.; Matsuura, T. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 1599-1600.
5. Connolly, J. D.; Harrison, L. J.; Rycroft, D. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1236-1238.
6. Gerling, K.-G.; Wolf, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1293-1294.
7. Tori, M.; Hasebe, T.; Asakawa, Y. *Chem. Lett.* **1988**, 2059-2060.
8. Piers, E.; Tse, H. L. A. *Can. J. Chem.* 1993, 71, 983-994.
9. Asakawa, Y.; Toyota, M.; Aratani, T. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 3619-3622.
10. Asakawa, Y.; Toyota, M.; Takemoto, T. *Phytochemistry* **1978**, 17, 457-460.
11. Schinzer, D.; Ringe, K. *Tetrahedron* **1996**, 52, 7475-7485.
12. Srikrishna, A.; Vijaykumar, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1997**, 3295-3296.
13. Sha, C.-K.; Liao, H.-W.; Cheng, P.-C.; Yen, S.-C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8704-8707.
14. Toyota, M. *YAKUGAKU ZASSHI* **2000**, 120, 1359-1372.
15. Huneck, S.; Klein, E. *Phytochemistry* **1967**, 6, 383-390.
16. Schmidt, C. O.; Bouwmeester, H. J.; Franke, S.; König, W. A. *Chirality* **1999**, 11, 353-362.
17. Schmidt, C. O.; Bouwmeester, H. J.; Kraker, J.- W.; König, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1400-1402.
18. Wender, P. A.; Sieburth, S. M.; Petraitis, J. J.; Singh, S. K. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3967-3975.
19. Danishefsky, S. J.; Pearson, W. H. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3865-3866.
20. Nicolaou, K. C.; Liu, J.-J.; Yang, Z.; Ueno, H.; Sorensen, E. J.; Claiborne, C. F.; Guy, R. K.; Hwang, C.-K.; Nakada, M.; Nantermet, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 634-644.
21. Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1011-1013.

22. Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227.
23. Pavlic, A. A.; Adkins, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1471.
24. Dess, D. B. Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
25. Shiina, J.; Nishiyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9033-9036.
26. Hashimoto, T.; Irita, H.; Tanaka, M.; Takaoka, S.; Asakawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2977-2980.
27. Hashimoto, T.; Irita, H.; Tanaka, M.; Takaoka, S.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **2000**, *53*, 593-604.
28. Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1991**, 2187-2190.
29. Miura, K.; Nakagawa, T.; Hosomi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 536-537.
30. Hutchins, R. O.; Milewski, C. A.; Maryanoff, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3662-3668.
31. Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245-2258.
32. Bakuzis, P.; Bakuzis, M. L. F. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 235-239.
33. Yu, J.-Q.; Wu, H.-C.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1415-1417.
34. Boyer, F.-D.; Descoins, C. L.; Thanh, G. V.; Descoins, C.; Prange, T.; Ducrot, P.-H. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1172-1183.
35. Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K.; Hatajima, T.; Kamiya, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4392-4398.
36. Shiina, J.; Nishiyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7683-7686.
37. Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4008-4010.
38. Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1390-1404.
39. Baer, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 338-339.
40. Kuzmann, J.; Sohar, P. *Carbohydr. Res.* **1979**, *74*, 187-197.
41. Koell, P.; Kopf, J.; Metzger, J. O.; Schwarting, W.; Oelting, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 199-204.
42. Machinaga, N.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5178-5189.
43. Kong, X.; Grindley, T. B. *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, *12*, 557-571.
44. Bestmann, H. J.; Schmid, G.; Sandmeier, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*,

- 115-116.
45. Bestmann, H. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 349-364.
 46. Bestmann, H. J.; Schmidt, M.; Schobert, R. *Synthesis* **1988**, 49-53.
 47. Trippett, S.; Walker, D. M. *Chemistry & Industry* **1960**, 202-203.
 48. Shiina, J.; Nishiyama, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6039-6044.
 49. Kim, Y.-P.; Tomoda, H.; Iizima, K.; Fukuda, T.; Matsumoto, A.; Takahashi, Y.; Omura, S. *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 448-453.
 50. Shiina, J.; Obata, R.; Tomoda, H.; Nishiyama, S. *Eur. J. Org. Chem.* *in press*.

謝辞

興味深い研究テーマを与えて下さり、多大なる御指導をして頂きました慶應義塾大学理工学部西山繁教授に心より厚く御礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり適切かつ有益な御助言を頂きました慶應義塾大学理工学部太田博道教授、山田徹教授、戸嶋一敦教授に深謝申し上げます。

本研究に日頃から多くの御助言を頂きました慶應義塾大学理工学部須貝威助教授、小畠りか助手、興和株式会社扇谷忠明博士に深謝申し上げます。

多くの化合物について生物活性試験を実施して頂いた北里大学薬学部供田洋教授に深謝申し上げます。

Diels-Alder 反応について適切な御助言および分子軌道計算を行って頂いた独立行政法人日本原子力研究開発機構研究員中村建介博士に深謝申し上げます。

良い環境での研究生生活を提供して頂いた西山・須貝研究室内の同期・後輩の皆様に感謝申し上げます。

研究生生活のみならず常に心の支えとなって頂いた新橋晶子修士に感謝申し上げます。

最後に研究生生活への深い理解と惜しみない援助を頂いた両親、弟に感謝申し上げます。