

Claisen 転位ならびにそのカスケード反応を
利用した生物活性アルカロイド類の合成研究

2008 年度

谷本 裕樹

目次

略号

本研究の背景および目的

緒論

1. Galanthamine

1-1 Galanthamine 型彼岸花アルカロイドについて

1-2 生理活性及び生合成仮説について

1-3 過去の合成例について

2. Morphine

2-1 Morphine 型芥子アルカロイド類及び半合成誘導体について

2-2 生合成仮説及び生理活性について

2-3 過去の合成例について

3. Claisen 転位

3-1 Claisen 転位について

3-2 天然物合成における Claisen 転位によるベンジル位不斉四級炭素構築例

3-3 カスケード反応としての応用例

本論

1. (+)-及び(-)-galanthamine の合成研究

1-1 逆合成解析及び *o*, *m*-2 置換芳香環ベンジル位不斉四級炭素の構築におけるモデル実験

1-2 Claisen 転位前駆体 allylic alcohol の合成

1-3 Claisen 転位による不斉四級炭素の構築

1-4 Cation 中間体を利用した hexahydrodibenzofuran 骨格の構築

1-5 加水素分解によるベンジル基および Br 基の除去

1-6 Pictet-Spengler 反応前駆体の合成

1-7 Galanthamine 両鏡像体の全合成

2. カスケード Claisen 転位を用いた(-)-morphine の合成研究

2-1 逆合成解析及びシクロヘキセン骨格に対するカスケード Claisen 転位のモデル実験

2-2 Claisen 転位前駆体 allylic alcohol 及び allylic vicinal diol の合成

2-3 カスケード Claisen 転位による効率的な連続不斉三級、四級炭素の構築の検討

2-3-1 Johnson 型でのカスケード Claisen 転位及び

段階的なカスケード型 Claisen 転位による検討

2-3-2 Eschenmoser 型でのカスケード Claisen 転位及び

段階的なカスケード型 Claisen 転位による検討

2-3-3 その他の Claisen 転位法による検討

- 2-3-4 転位の遷移状態 - NOE 測定・立体配座による考察
- 2-4 Epoxide を経由した hexahydrodibenzofuran 骨格の構築
及び、エポキシ化の面選択性に対する考察
- 2-5 分子内 Fridel-Crafts 反応による B 環部閉環の検討
- 2-6 (–)-Morphine の形式全合成
- 2-7 効率的新規全合成経路開発の検討

総括

実験編

1. General experimental procedure
2. Galanthamine
 - 2-1 Total synthesis of (+)- and (–)- galanthamine
 - 2-2 ¹H and ¹³C NMR Spectra
3. Morphine
 - 3-1 Total synthesis of (–)-dihydroisocodeine, representing formal synthesis of (–)-morphine
 - 3-2 Study toward the total synthesis of (–)-morphine
 - 3-3 ¹H and ¹³C NMR Spectra

参考文献

謝辞

略号

本論文中にて使用した略語ならびに略号を以下に示す。

1. 接頭辞

<i>ent</i>	<i>enantiomeric</i>
<i>i</i>	<i>iso</i>
<i>m</i>	<i>meta</i>
<i>n</i>	<i>normal</i>
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
<i>rac</i>	<i>racemic</i>
<i>s</i> or <i>sec</i>	<i>secondary</i>
<i>t</i> or <i>tert</i>	<i>tertiary</i>

2. 置換基

Ac	Acetyl
Ar	aromatic ring
Bn	Benzyl
Bz	Benzoyl
Bu	Butyl
Et	Ethyl
imid.	Imidazolyl
Me	Methyl
MOM	Methoxymethyl
Ms	Methansulfonyl (or Mesyl)
Ph	Phenyl
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PMP	<i>p</i> -Methoxyphenyl
Pr	Propyl
TBS	<i>t</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	Trifluoromethanesulfonyl
THP	Tetrahydropyranyl
tol.	Toluene
TMS	Trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -Toluenesulfonyl (or Tosyl)
Tr	Triphenylmethyl

3. 溶媒・試薬

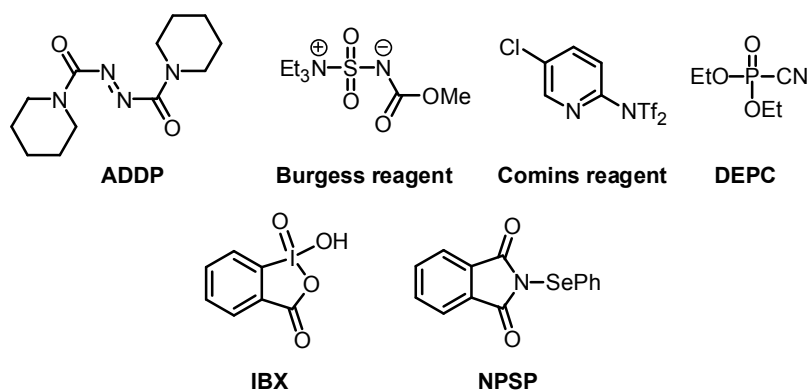
ADDP	Azodicarbonyl dipiperidine
------	----------------------------

Burgess reagent	(Methoxycarbonylsulfamoyl)triethylammonium hydroxide, inner salt
CAN	Cerium ammonium nitrate
Comins reagent	2-[<i>N,N</i> -Bis(trifluoromethylsulfonyl)amino]-5-chloropyridine
CSA	(±)-10-Camphorsulfonic acid
dba	<i>trans,trans</i> -Dibenzylidene acetone
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -Chloroperbenzoic acid
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEPC	Diethylphosphorocyanidate
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DIBAL-H	Diisobutylaluminium hydride
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridine
DME	Dimethoxyethane (or ethylenglycol dimethyl ether, glyme)
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamide
DMSO	Dimethylsulfoxide
HMPA	<i>N,N,N',N',N'',N''</i> -Hexamethylphosphoramide
IBX	<i>o</i> -Iodoxybenzoic acid
imid.	Imidazole
L-Selectride®	Lithium tri- <i>sec</i> -butylborohydride
LHMDS	Lithium hexamethyldisilazide
Montmorillonite K-10	(Al _{5/3} Mg _{1/3})Si ₄ O ₁₀ (OH) ₂ ·W _{1/3} · <i>m</i> H ₂ O, W = K, Na, Ca; H ₂ O
MS	Molecular Sieves
NBA	4-nitrobenzyl alcohol
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
NHMDS	Sodium hexamethyldisilazide
NPSP	<i>N</i> -Phenylselenophthalimide
PCC	Pyridinium chlorochromate
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
pyr.	Pyridine
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammonium iodide
TFA	Trifluoroacetic acid
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylenesiamine
tol.	Toluene
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammonium perruthenate

4. その他の略語・略号

anal.	Analytical
aq.	Aqueous
brsm	Based on recovered starting material

<i>c.a.</i>	<i>circa</i>
calcd.	Calculated
cat.	Catalytic
conc.	Concentrated
COSY	Correlation spectroscopy
decomp.	Decomposition
DEPT	Distortionless enhancement by polarization transfer
ee	Enantiomeric excess
EI	Electron impact
eq.	Equivalent
FAB	Fast atom bombardment
HR	High resolution
IR	Infrared spectroscopy
LR	Low resolution
m.p.	Melting point
MS	Mass spectrometry
NMR	Nuclear magnetic resonance
NOE	Nuclear Overhauser effect
quant.	Quantitative yield
<i>R_f</i>	Rate of flow
PLC	Preparative thin layer chromatography
r.t.	Room temperature
temp.	Temperature
TLC	Thin layer chromatography
wt.	Weight
xs	Excess



本研究の背景および目的

近年、アトムエコノミーの観点や天然物合成の学術的意義を問い直す声の高まりから、one-pot で複数個所の変換を可能にするようなカスケード反応の開発やそれらを利用した効率的、短工程での天然物合成が強く求められるようになってきている。

一方、ペリ環状反応のひとつである [3,3] シグマトロピー転位は Woodward-Hoffmann 則に従い、熱的には supra-supra 面型で進行することから、不斉点を新たな炭素中心へと確実に転写できる手法として知られている。その中でも Claisen 転位は炭素-酸素結合の立体化学を炭素-炭素結合へと不斉転写し、炭素鎖を伸長する効率的な手法として数多くの応用例が報告されている。さらに、原子のロスが他の反応より少ないことなどアトムエコノミーの観点からも望ましい反応とされている。しかし立体障害の大きい官能基を有する不斉四級炭素の構築、特に芳香環部のベンジル位に不斉四級炭素を構築する例は少ない。また、連続反応としての応用であるカスケード Claisen 転位は芳香族系基質での例は複数報告されているものの、非芳香族系で且つ天然物合成を指向した例は稀有である。

千田らは、Ferrier 環化反応を用いた糖質変換により、糖由来の不斉中心を有した光学活性シクロヘキサン誘導体へと導くことにより様々な天然物合成を行ってきた。また近年、Overman 転位、Claisen 転位などの [3,3] シグマトロピー転位による不斉転写を活用した天然物合成を精力的に行うなど、天然資源を有効活用した合成を展開している。

本研究では、糖質由来の不斉源を利用し、高い立体障害を有する不斉四級炭素及び隣接する不斉炭素中心を Claisen 転位もしくはその応用型であるカスケード Claisen 転位を用い効率的に構築する手法を光学活性天然物の合成へと応用することで、合成的手法としての有用性、“concise” 且つ “no protecting group” を指向した合成手法としての可能性を示すことを目的とした。そしてその合成ターゲットをアルツハイマー病治療薬である彼岸花アルカロイド galanthamine、麻酔鎮痛作用を有する芥子アルカロイド morphine に設定した。以下にその合成研究の内容について詳述する。

諸論

1. Galanthamine

1-1 Galanthamine 型彼岸花アルカロイドについて

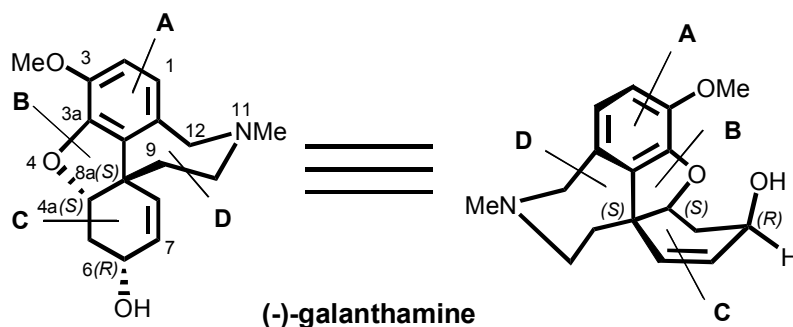


Figure 1. Structure of galanthamine

(-)Galanthamine [ガラントミン, CAS名 {(4*aS*,6*R*,8*aS*)-4*a*,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6*H*-benzofuro[3*a*,3,2-*ef*][2]-benzazepin-6-ol}] は彼岸花、水仙など数多くの植物から単離することの出来るアルカロイドであり、彼岸花アルカロイドを大別する際のグループの一つ、ガラントミン型彼岸花アルカロイドの代表格でもある (Figure 1) 1), 2)。アリルアルコールを含む tetrahydrodibenzofuran 環に azepine 環が縮環した構造であり、ベンジル位に不斉四級炭素を有することが特徴として挙げられる。N-oxide体を含むいくつかの構造類縁体も天然から単離されており、特に6位水酸基の *epi* 体が多く見られる (Figure 2)。

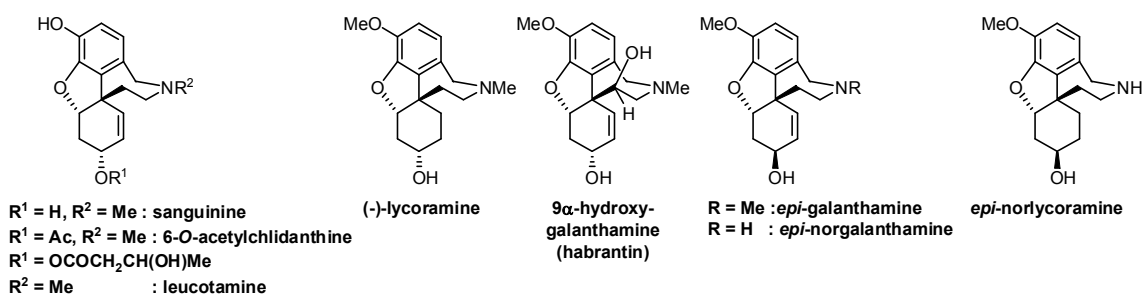


Figure 2. Galanthamine-type alkaloids

1-2 生理活性及び生合成仮説について

Galanthamine の臭化水素酸塩は医薬品として Razadyne (別名Reminyl、Nivalin) の名称で販売されている。ラッパズイセン (*Narcissus Pseudonarcissus L.*) からの単離抽出が現在の工業的供給方法であるが、含有量が非常に低く(乾燥重量の0.1-0.2%) 非常に高価(\$50000/kg) であることが欠点となっており、合成手法による効率的供給法の確立が必要とされている。

Galanthamine はアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害活性を有することが明らかにされており、コリン仮説に基づいた Alzheimer 病における記憶障害・認知機能障害の

進行抑制剤として現在利用されている（一方、水酸基が酸化された narwedine は皮膚に対して強いアレルギー反応を起こすことが知られている）。また近年、galanthamine を含む AChE阻害薬に神経保護作用の存在を示唆する報告がされている²⁾ ことから、Alzheimer 病そのものの発現機構も含め、治療薬の作用機序の解明が急務であるといえる。

Galanthamine の methoxy 基が水酸基となった sanguinine は galanthamine より強い活性を示す。アゼピン環が開環した誘導体やフラン環のない (phenol 性酸素原子が一つしかない) 化合物では活性が低下する。シビレエイ (*Torpedo californica*) の AChE (*TcAChE*) と galanthamine との酵素-基質複合体の X 線結晶解析によれば²⁰⁾、シクロヘキセン環のオレフィンが基質ポケットのトリプトファンインドール部位との π - π 相互作用に重要である (Figure 3)。現在も、より活性の強い誘導体の開発が進められている。

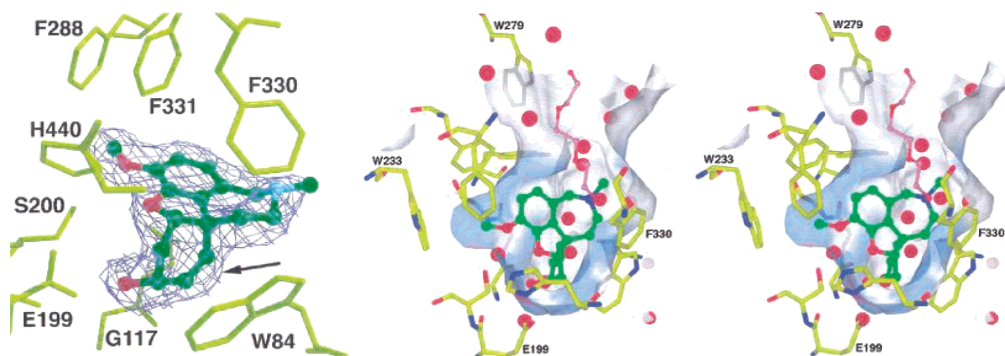
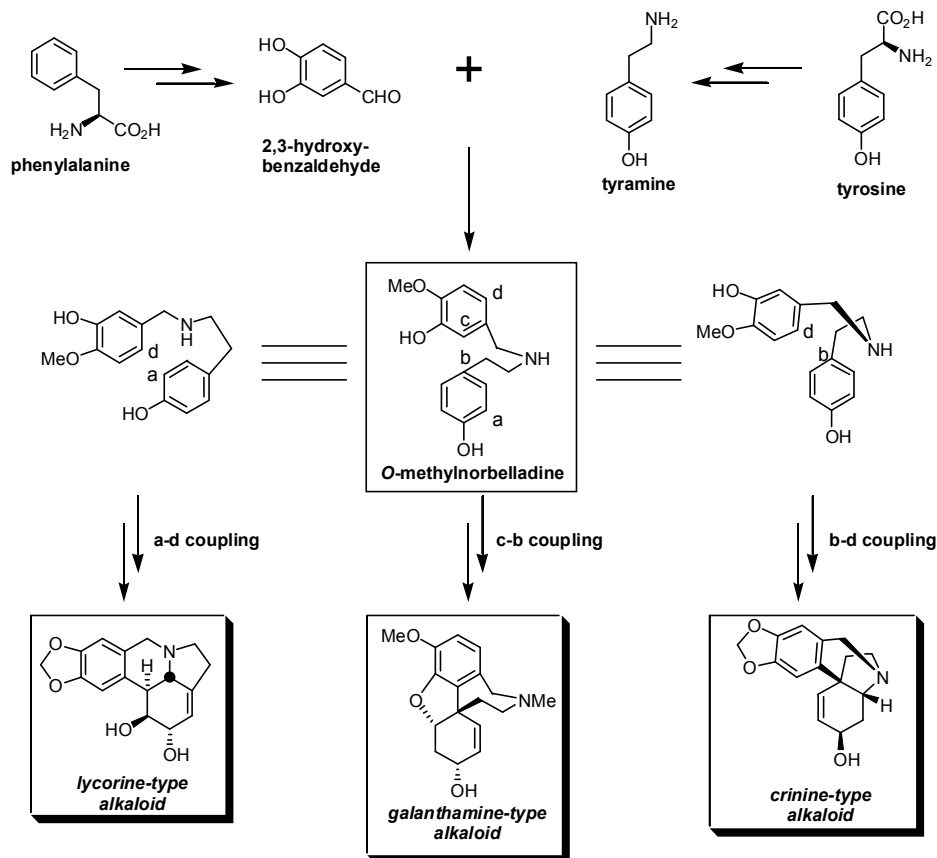
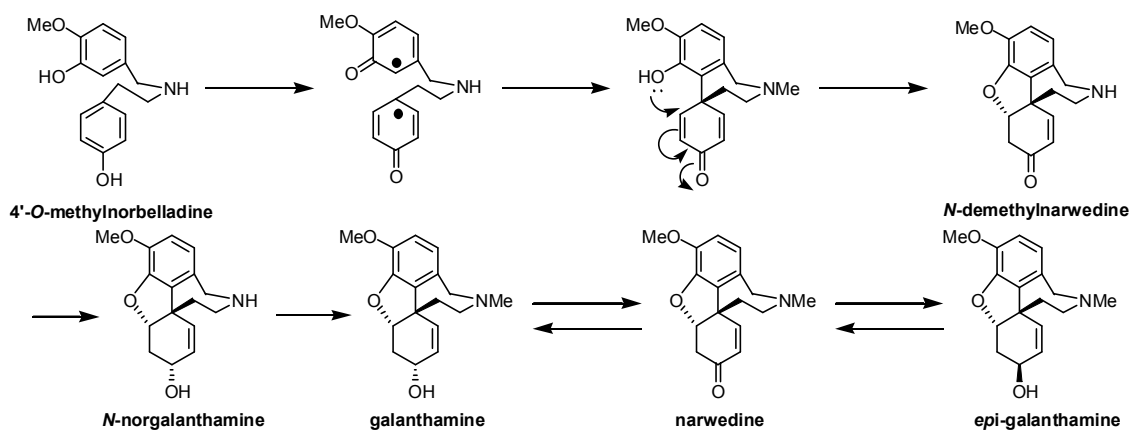


Figure 3. Electron density map and stereoviews of galanthamine in the active site gorge *TcAChE*.



Scheme 1. Biosynthesis of lycolis alkaloids

彼岸花アルカロイドの中の crinine、galanthamine、lycorine 型アルカロイド類は phenylalanine と tyrosine より誘導された *O*-methylnorbelladine を共通の中間体として合成される。その後 phenol coupling により縮環骨格が形成されるが、このときのカップリング位置の違いによってそれぞれ lycorine、galanthamine、crinine 型へと変換される (Scheme 1)。Scheme 1 のような形で coupling して得られた dienone に対し非酵素的な oxy-Michael 付加反応が起こることで *N*-demethylnarwedine が合成され、その後の還元、酸化にて galanthamine、*epi*-galanthamine、narwedine へと変換される (Scheme 2)。



Scheme 2. Biosynthetic hypothesis of galanthamine alkaloid

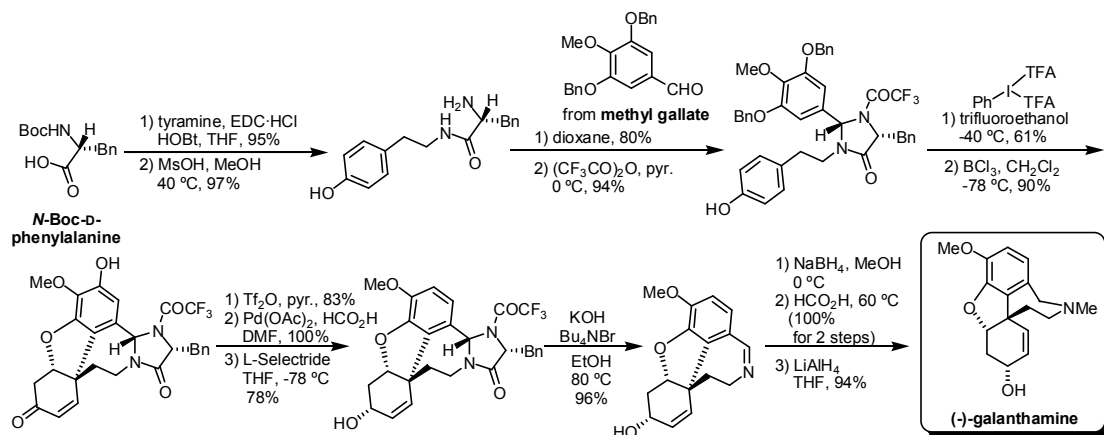
1-3 過去の合成例について

Strategy for construction of quaternary carbon center	1970s	1990s	
	古賀憲司 and 富岡清 (1978)	U. Jordis (1998)	北泰行 (1998)
IM phenol coupling All groups except shown below.			
IM Mizoroki-Heck reaction C. Guillou and C. Thal (2001) B. M. Trost (2000 and 2004) R. C. D. Brown (2007)	1960s D. H. R. Barton and G. W. Kirby (1960) 亀谷哲治 and 福本圭一郎 (1969)	1980s R. Vlahov (1984: 1st. gen., 1989: 2nd. gen.) F. I. Carroll (1988)	2000s B. M. Trost (2000: 1st. gen., 2002: 2nd. gen.) 野出學 (2001 : 1st. gen., 2004 : 2nd. gen.) C. Guillou and C. Thal (2001) Y. Q. Tu (2006) R. C. D. Brown (2007) J. M. Reddy (2008) 齋藤清機 and 石川彰彦 (2008)
Other method Y. Q. Tu (2006, semi-pinacol rearrangement) 齋藤清機 and 石川彰彦 (2008, double Michael addition - Claisen condensation cascade) (IM : Intramolecular)			

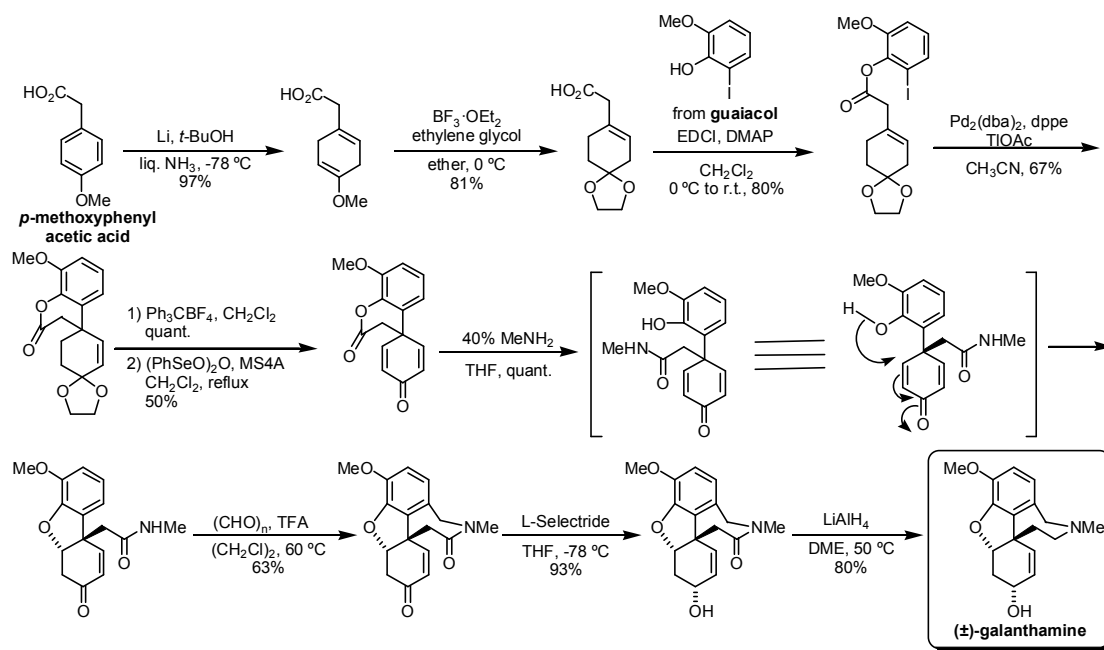
Table 1. Chronological table of galanthamine synthesis and synthetic strategy

初の全合成は1960年に Barton と Kirby のグループによって達成されている (Table 1)。以降、薬理活性的興味と、多くの官能基を有する特異な構造の低分子化合物であることによる有機合成化学的な興味の両面から継続的に合成報告がなされている^{2c), 2d), 3)}。特に2000年代に入ってから2008年時点で既に7つのグループによる合成報告がなされるなど、近年益々合成研究が活発になっている。その合成戦略は生合成仮説に則った合成経路が大勢を占め、特にベンジル位不斉四級炭素の構築は酸化的 phenol coupling を用いた戦略が殆どである。その他の手法としては Guillou と Thal らのグループ^{3g)}、Trost ら^{3f)}、Brown^{3c)} らの各グループとも分子内溝呂木-Heck 反応を用いている。また近年 Tu らは、semi-pinacol 転位を利用したベンジル位不斉四級炭素の構築によって galanthamine の全合成を達成し

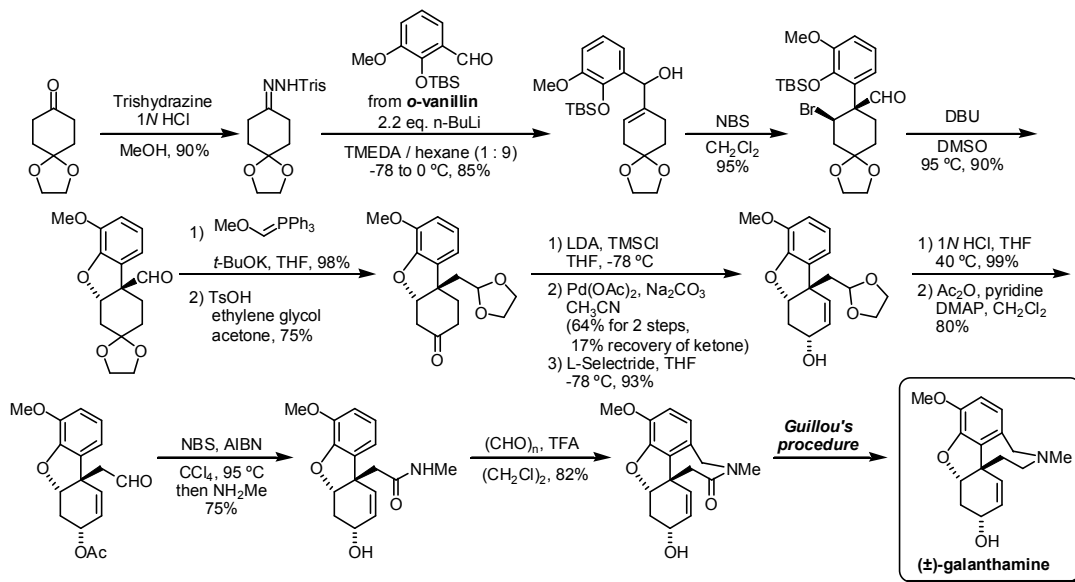
ている^{3d}。以下に、野出らによる遠隔不斉誘導法によるジアステレオ選択的フェノールカップリングを鍵反応とした全合成例 (Scheme 3)^{3e}、本研究での重要な中間体となる Guillou、Thal らの溝呂木-Heck 反応を利用した全合成 (Scheme 4)、Tu らの semi-pinacol 転位を用いた全合成 (Scheme 5)、斉藤、石川らによる double Michael 付加-Claisen 縮合カスケードによる全合成例 (Scheme 6)^{3a} を示す。



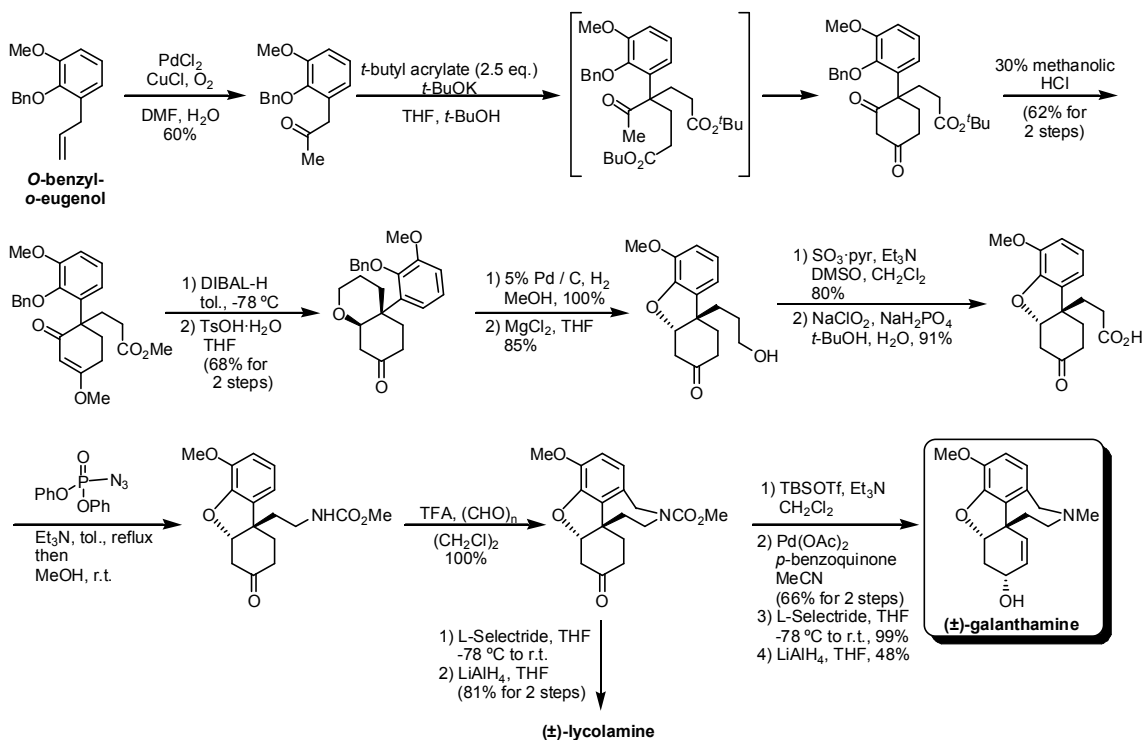
Scheme 3. Total synthesis of (-)-galanthamine by Node



Scheme 4. Total synthesis of (±)-galanthamine by Guillou and Thal



Scheme 5. Total synthesis of (±)-galanthamine by Tu.



Scheme 6. Total synthesis of (±)-galanthamine by Saito and Ishikawa.

2. Morphine

2-1 Morphine 型芥子アルカロイド類及び半合成誘導体について

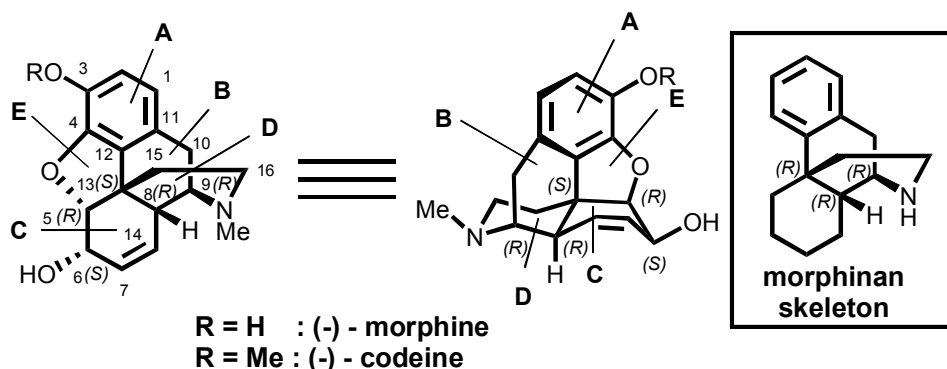


Figure 4. Structures of morphine and codeine

(-)Morphine [モルヒネ、もしくはモルフィン、CAS名{(5 α , 6 α)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-methylmorphinan-3,6-diol}] は、芥子類の未成熟果実より得られる阿片末の主成分として単離されるアルカロイドであり、麻酔鎮痛作用もさることながらその中毒性でも広く一般にも知られている^{4), 5)}。阿片粉末重量のおよそ10%が morphine であることから分かるように、天然物アルカロイドとしては非常に豊富に得られる化合物であり、morphine を出発原料とした半合成オピオイド化合物の合成研究も非常に盛んに行われている。

その構造は hexahydrophenanthrene 環に piperidine 環が縮環した、いわゆる morphinan 骨格 {(4a*R*, 10*R*, 10a*R*)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2*H*-10,4a-(iminoethano)-phenanthrene} と dihydrofuran 環より成り立っており、T 字の分子構造を有している (Figure 4)。Morphine と同じ絶対立体化学の morphinan 骨格を有する化合物は *N*-oxide 体や 2 量体なども含め非常に多く存在している^{4c), 4d)}。また morphine とは絶対立体化学が逆の morphinan 骨格を有するアルカロイドも天然物として存在している (Figure 5, 6, 7)。

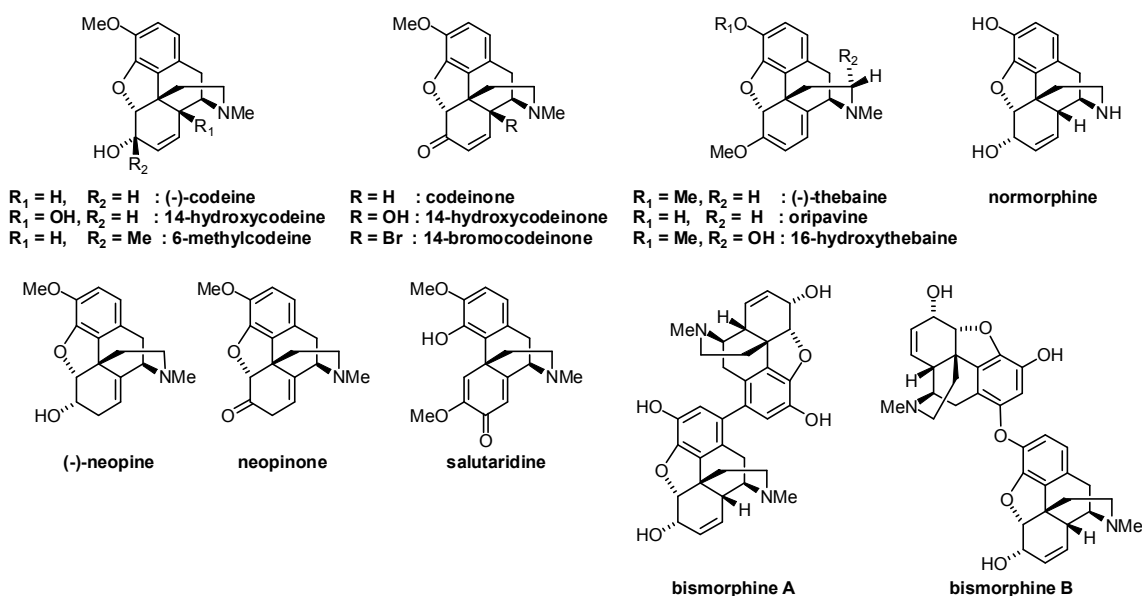


Figure 5. Natural opium alkaloids

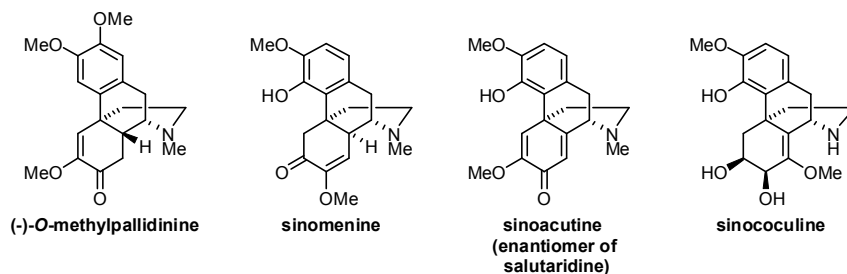


Figure 6. Natural alkaloids possessing *ent*-morphinan skeleton

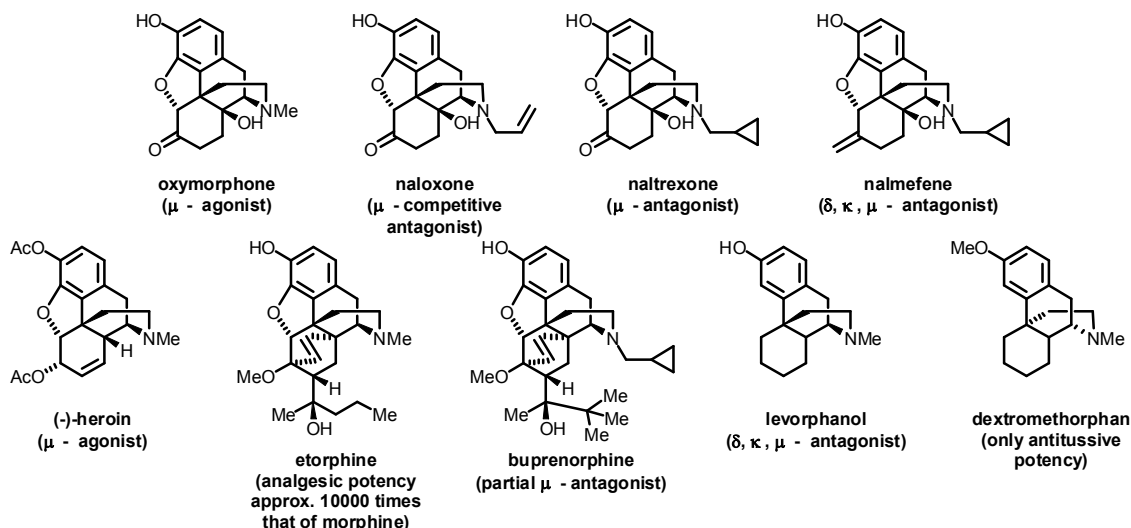


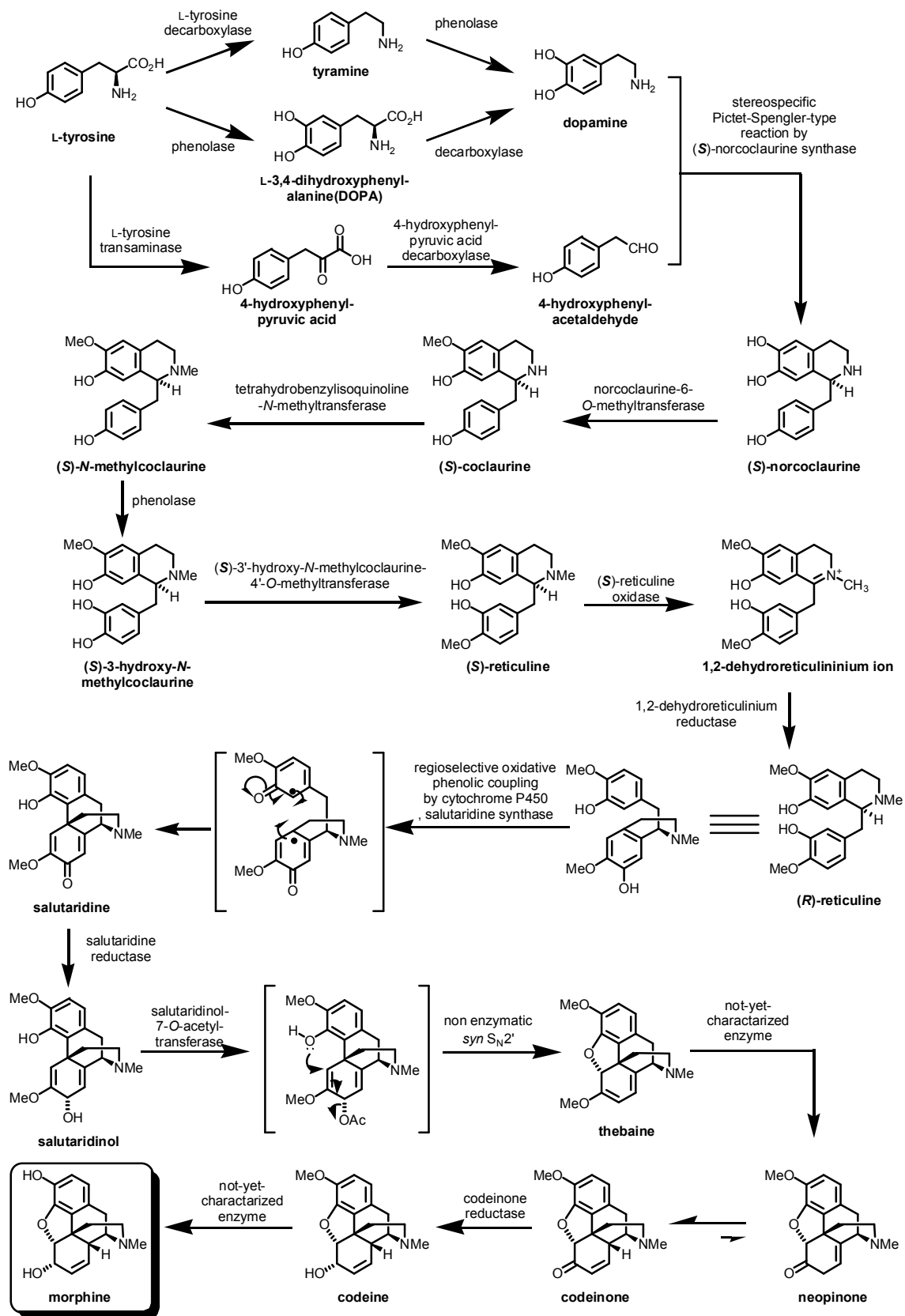
Figure 7. Selected hemisynthetic opiates

2-2 生合成仮説および生理活性について

Morphine の生合成経路は、その生理活性に対する関心の強さもあって詳細がかなり明らかとなっている (Scheme 7)⁴⁾。L-Tyrosine より誘導された dopamine と 4-hydroxyphenyl-acetaldehyde との Pictet-Spengler 反応にてイソキノリン骨格を有する (*S*)-norcoclaurine となる。その後の変換の後、興味深いことに酸化酵素によって一度不斉点が消滅し、アキラルな iminium ion を経由して再度酵素還元にて光学活性物質 (*R*)-reticuline となる。その後は galanthamine の生合成経路同様に phenol coupling によって環を連結、非酵素的な S_N2' 反応にてフラン環の構築がなされ、thebaine へと誘導される。その後、neopinone、codeine を経て morphine となる。

Morphine を始めとしたオピオイド類は δ 、 κ 、 μ の 3 つのオピオイド受容体に結合することで依存性、鎮痛作用を発現する。各受容体での発現作用は独立に制御されているが、オピオイド受容体同士は複雑に相互作用していることが確認されている。鎮痛作用は 3 つの受容体全てが関与しており、依存性は μ 受容体が関与する。Morphine は 3 ついずれの受容体に対してもアゴニストであるが、特に μ 受容体に選択的に結合し (親和性は $\delta : \kappa : \mu = 1/700 : 1/120 : 1$ 、naloxone は $1/24 : 1/4 : 1$)、様々な作用は主に μ 受容体を介在して発現する⁵⁾。

このオピオイド受容体は内在性オピオイド (enkephalin 類など) が結合できる様式であり、アンモニウムイオンと結合するアニオンサイト (Figure 8, A site)、*p*-hydroxybenzyl



のような芳香環と π - π スタッキングにて結合するサイト (C site)、そしてその間に十分な空間 (B site) が存在する。内在性オピオイドではない **morphine** もこの空間にぴったりとはまりこむことができ、活性を発現する。このような結合モデルやモルヒネ則 {オピオイド鎮痛薬に共通する構造的特徴 (*N,N*-dialkyl-3,3-dialkyl-3-phenylpropanamine を有する)

を表すものであり、① 小さなアルキル基をもつ三級窒素が存在する、② 四級炭素が少なくとも一つあり、その一つにフェニル基が結合する、③ 三級窒素と四級炭素の間に 2 個のスペーサー炭素がある、の 3 項目から成る} 等を元にして pethidine や methadone といった様々な誘導体の開発が行われている 5b)。

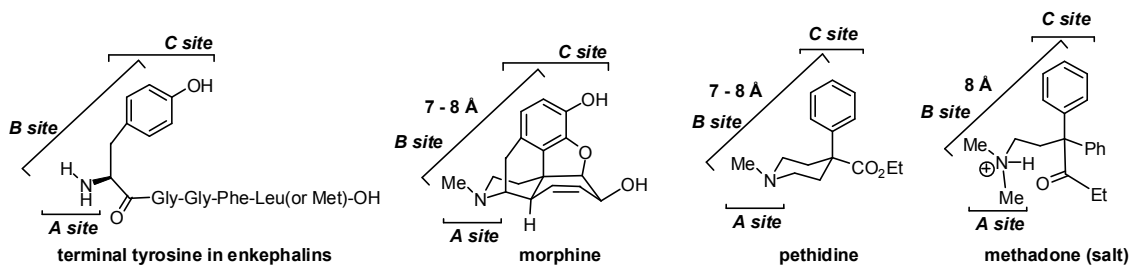


Figure 8. opioid receptor-fixed molecules

2-3 過去の合成例について

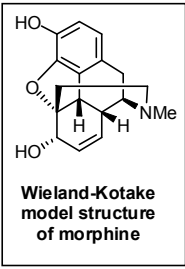
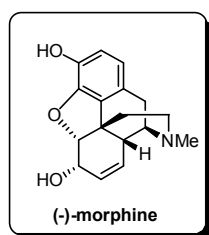
 <p>Wieland-Kotake model structure of morphine</p>	<p>1950s M. Gates (1952, First synthesis) D. Ginsburg (1954)</p>	<p>1970s M. A. Schwartz (1975) H. C. Baeyerman (1979)</p>	<p>1990s M. A. Tius (1992) L. E. Overman (1993) K. A. Parker (1993) P. J. Parsons (1996) J. Mulzer and D. Trauner (1997, 1st. and 2nd. gen.) J. D. White (1997, 2nd. gen.)</p>	
	<p>1960s D. H. R. Barton (1963) G. C. Morrison, R. O. Waite and J. Shavel Jr. (1967) R. Grewe (1967) 亀谷哲治 and 福本圭一郎 (1969)</p>	<p>1980s K. C. Rice (1980) D. A. Evans (1982) J. D. White (1983, 1st. gen.) H. Rapoport (1983) P. L. Fuchs (1987)</p>	<p>2000s 小笠原國郎 (2001) D. F. Taber (2002) B. M. Trost (2002) K. A. Parker (2006, 2nd. gen.) 福山透, 菅敏幸 and 横島聡 (2006) T. Hudlicky (2007) C. Guillou and B. Iorga (2008)</p>	

Table 2. Chronological table of morphine synthesis and Wieland-Kotake's morphine

Synthetic strategy for construction of quaternary carbon center



<p>Diels-Alder reaction M. Gates (1952) M. A. Tius (1992)</p>	<p>1,4-conjugate addition P. L. Fuchs (1987) J. Mulzer and D. Trauner (1997) 小笠原國郎 (2001)</p>	<p>IM Mizoroki-Heck reaction L. E. Overman (1993) B. M. Trost (2002) 福山透, 菅敏幸 and 横島聡 (2006) T. Hudlicky (2007) C. Guillou and B. Iorga (2008)</p>
<p>IM phenol coupling D. H. R. Barton (1963) M. A. Schwartz (1975) J. D. White (1983, 1st. gen.)</p>	<p>Claisen rearrangement 1) Eschenmoser type P. J. Parsons (1996) J. Mulzer and D. Trauner (1997, another route)</p> <p>2) Johnson type H. Rapoport (1983)</p>	<p>IM α-alkylation of enolate D. Ginsburg (1954) D. F. Taber (2002)</p>
<p>IM Friedel-Crafts type reaction G. C. Morrison, R. O. Waite and J. Shavel Jr. (1967) R. Grewe (1967) H. C. Baeyerman (1979) K. C. Rice (1980) H. J. Schäfer (1986)</p>	<p>Others 亀谷哲治 and 福本圭一郎 (1969) : IM Pschorr reaction D. A. Evans (1982) : enamine-anion alkylation K. A. Parker (1993) : tandem radical coupling J. D. White (1997, 2nd. gen.) : IM Rhodium carbenoid insertion reaction (IM : Intramolecular)</p>	

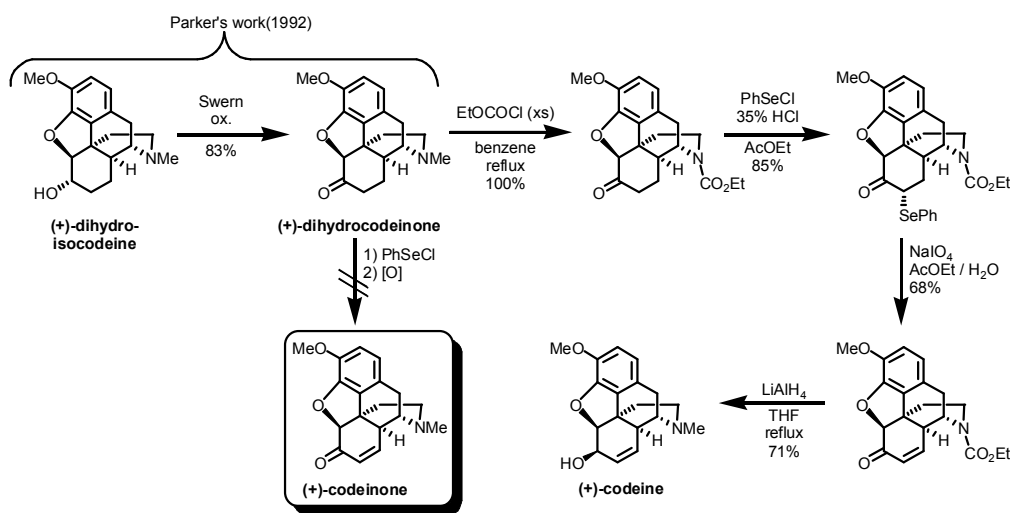
Table 3. Synthetic strategy on morphine-synthesis

阿片の薬理活性に関しては昔から広く知られていたが、単一の生理活性物質としての morphine の報告は 1806 年、ドイツの薬剤師であった Sertürner によるものが最初である。以降、数多くの化学者らによって構造決定、合成の努力がなされ、100 年以上が経過した

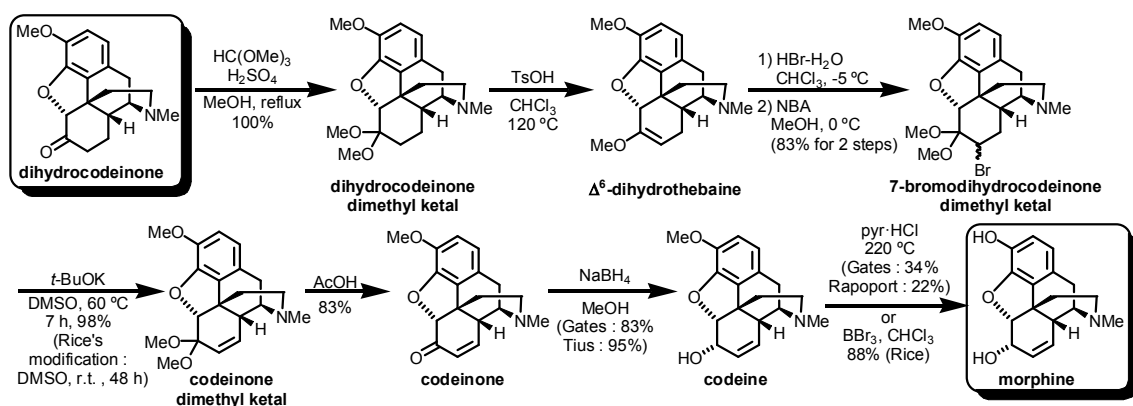
1920年代にはその構造が Wieland-小竹型と Gulland-Robinson 型 (現在の正しい構造) の2種類に絞られた。最終的には1952年に Gates らによる初の全合成により絶対立体化学を含めた分子構造が決定され、Gulland-Robinson 型が正しいことが示された (Table 2)。これにより morphine の構造は決定されたが、それ以降も薬学的な需要や興味のみならず、ユニークな分子骨格中に密に多くの官能基を有するこの低分子化合物をいかに効率的に合成するか、という有機合成化学的な見地からも多くの化学者が合成研究を報告している。1952年の Gates の全合成から2008年現在までに morphine の全合成報告だけでも20例以上、さらにメディシナルの分野ではもはや数え切れないほどの論文が発表され、現在でも多くの研究報告がなされている (6, 7)。

Morphine の合成において鍵となるのがベンジル位の不斉四級炭素の構築である。合成報告が数多くされていることもあって、非常に多岐にわたる戦略が報告されている (Table 3)。

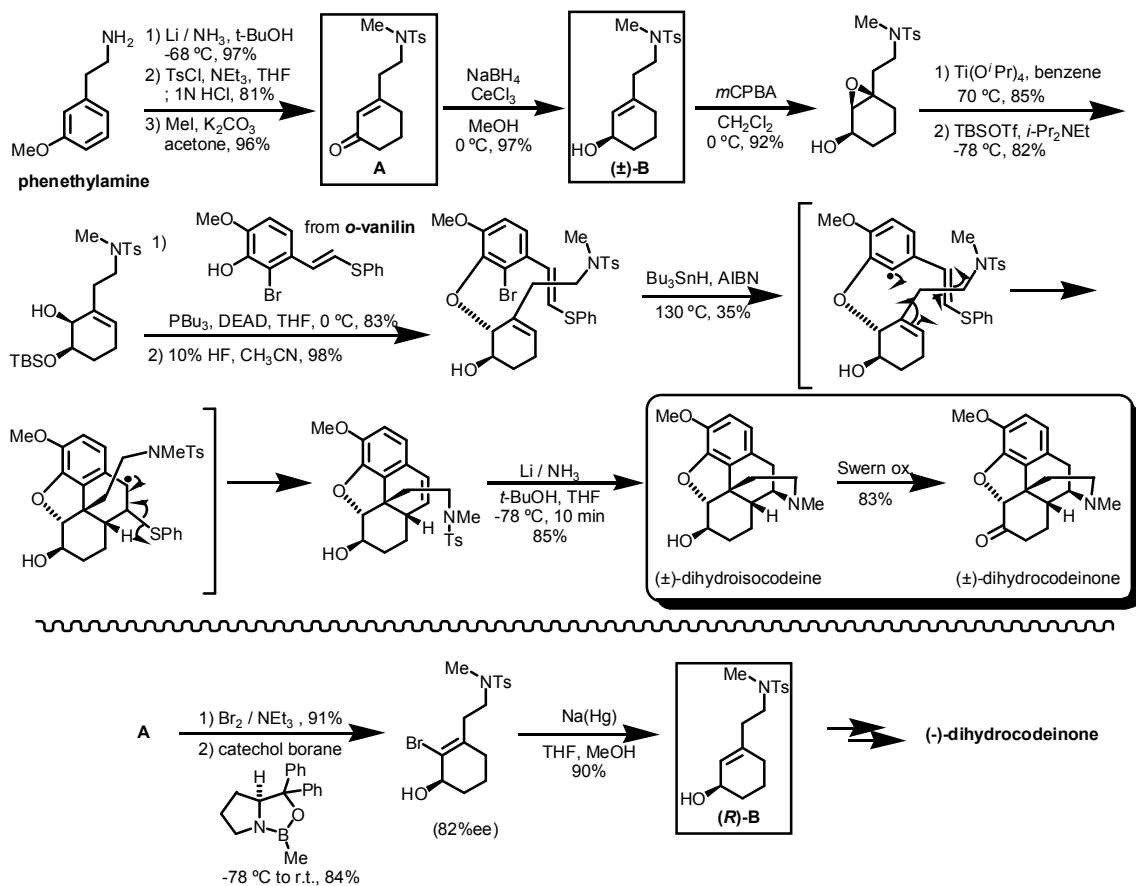
この様に非常に多くの全合成例が報告されており全てを紹介することは出来ないので、ここでは本研究において重要な合成法である Rice らによる morphine への誘導経路 (Scheme 8,9) (7b, 7u)、Parker ら (Scheme 10) (7e, 7f)、Mulzer ら (Scheme 11) (7j, 7k, 7l, 7m, 7n)、小笠原ら (Scheme 12) (7g)、および最新の全合成例である Guillou ら (Scheme 13)の例 (7a)のみを取り上げ、その他の例は必要に応じ適宜示すことにする。なお Rapoport ら、Parsons らの合成例および Mulzer ら、Hudlicky らの全合成経路とは異なる基質でのアプローチは Claisen 転位を用いた天然物合成の項で示す。



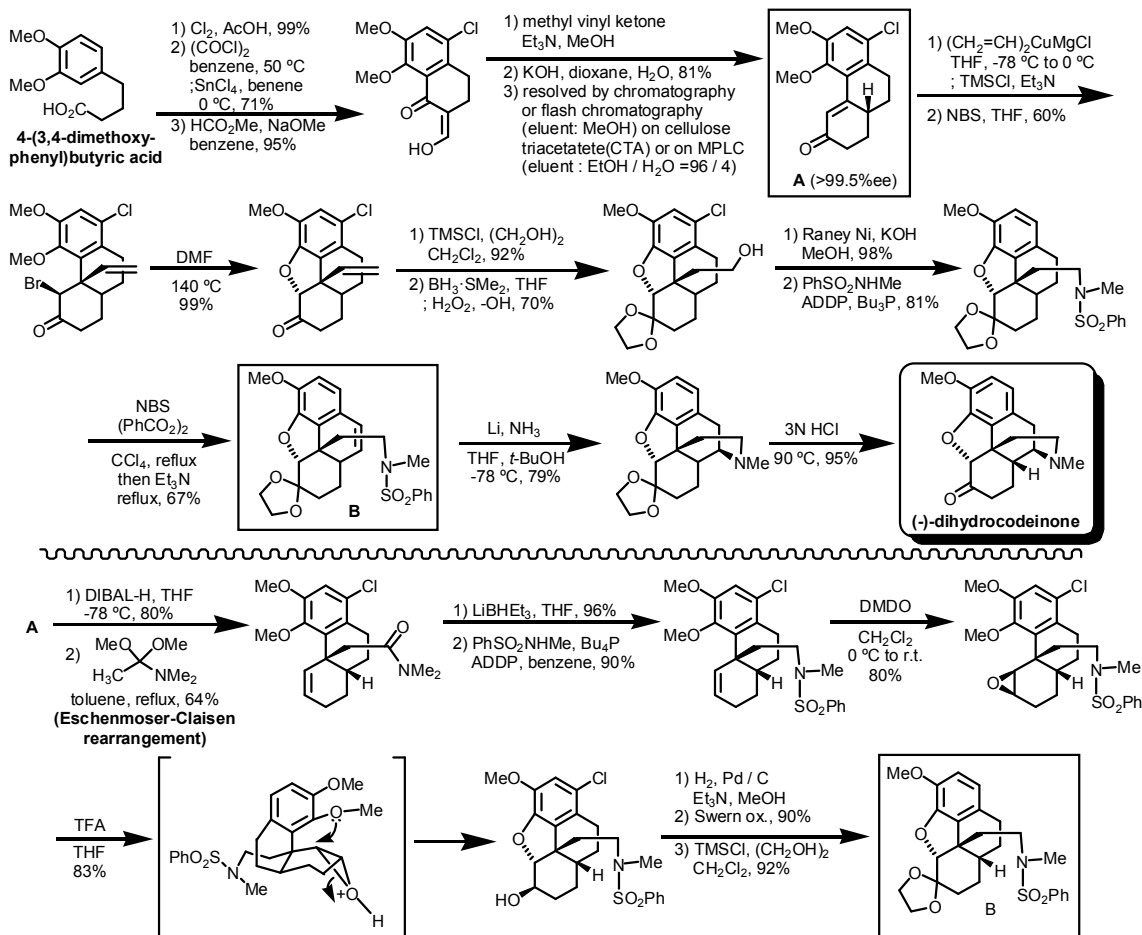
Scheme 8. Rice's route to codeine (1st generation)



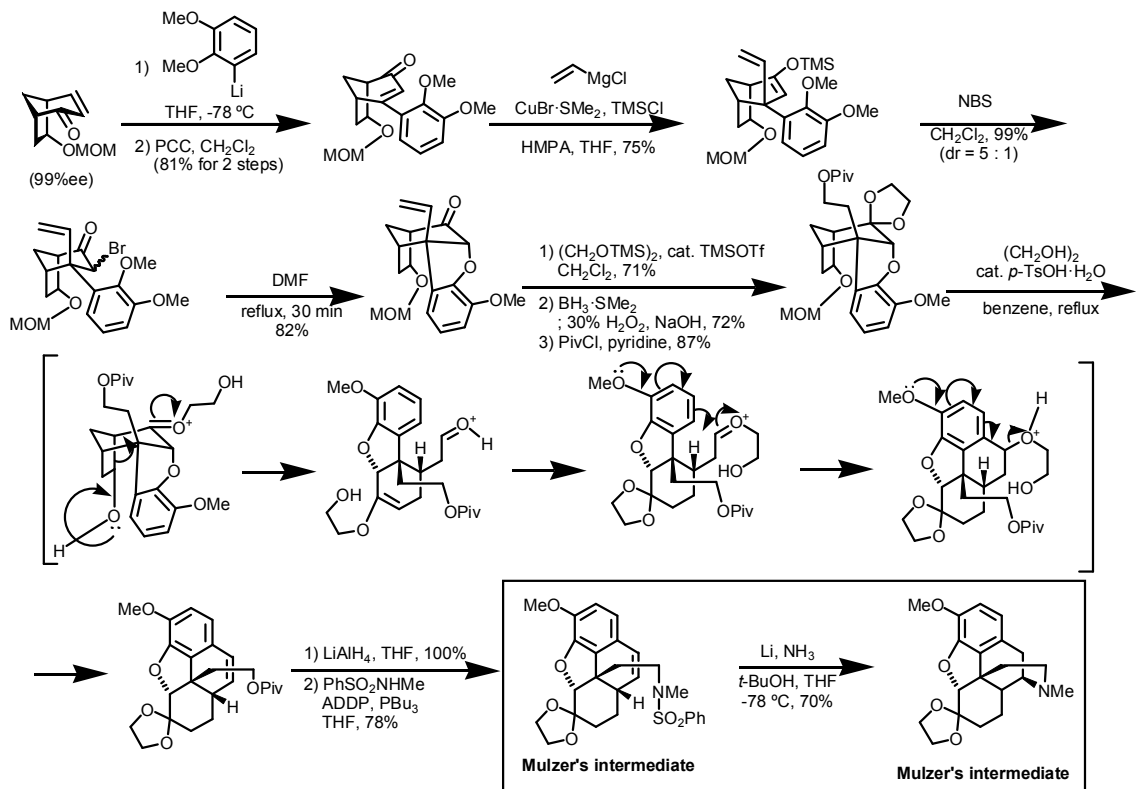
Scheme 9. Rice's route to codeine and morphine (2nd generation)



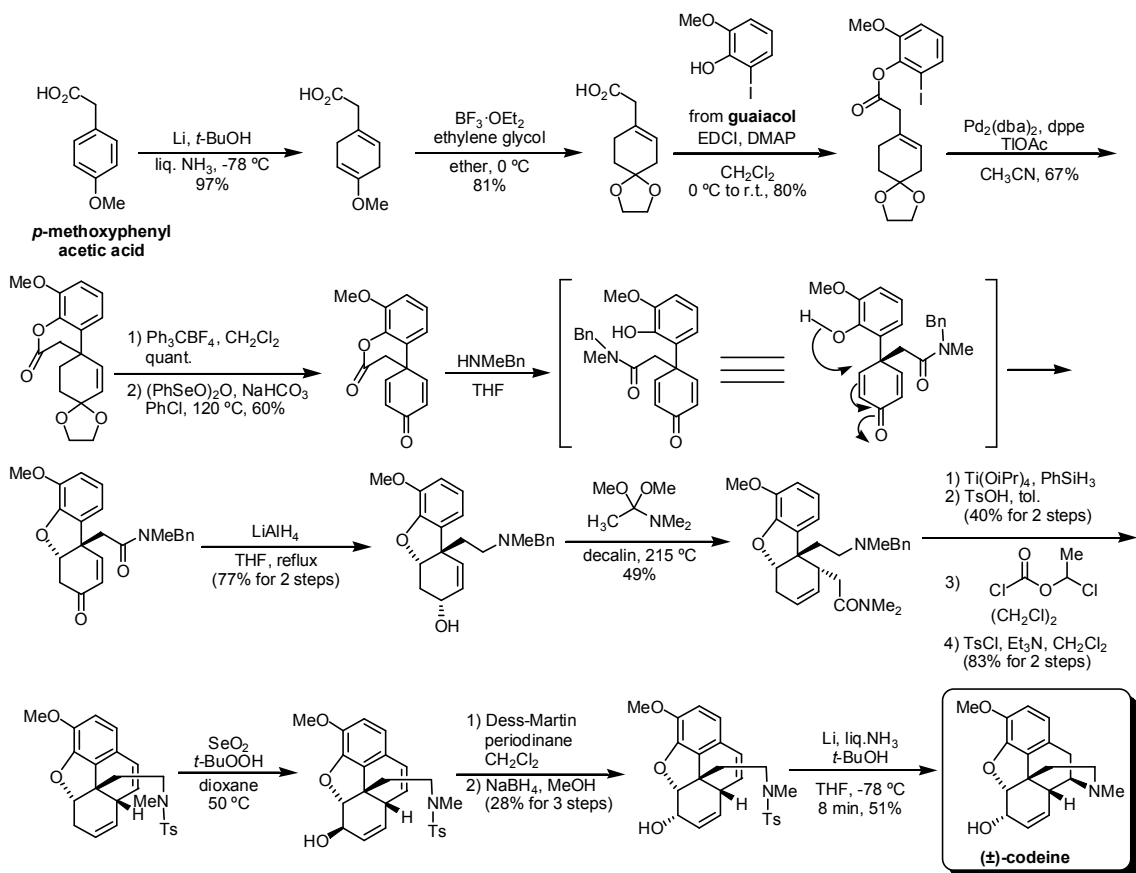
Scheme 10. 1st Gen. and 2nd gen. Formal synthesis of morphine by Parker



Scheme 11. Formal synthesis of morphine with 2 type-strategies by Mulzer



Scheme 12. Formal synthesis of morphine by Ogasawara



Scheme 13. Total synthesis of codeine by Guillou

3. Claisen 転位

3-1 Claisen 転位について



Scheme 14. Claisen rearrangement

本研究の鍵反応である Claisen 転位は allyl vinyl ether 構造が [3,3]シグマトロピー転位を起こし γ, δ -不飽和カルボニル構造となる反応で、1912 年に Claisen によって初めて報告された⁸⁾。

C-4 位が不斉炭素である場合にはその不斉が C-6 位へと転写される。このとき X=S の場合には thio-Claisen 転位、X=N の場合は aza-Claisen 転位であり、X=C である場合の [3,3] 転位は Cope 転位と呼ばれる (Scheme 14)。

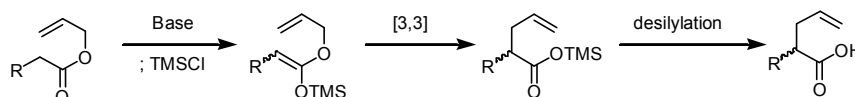
[3,3]シグマトロピー転位は一般的に立体反発を避けるように椅子型で進行するとされているが、Claisen 転位においては椅子型とボート型の遷移状態のエネルギー差は少ないため (Cope 転位の半分) どちらの遷移状態でも転位は起こる。さらに母骨格が環状である場合には、椅子型、ボート型のどちらでも炭素骨格との立体反発が生じるため両方の遷移状態のエネルギー差がさらに小さくなり、基質によってはボート型での転位が優先して進行することもある。Houk らの計算結果によれば⁹⁾、環の形状も含め、*anti-chair* 型、もしくは *syn-boat* 型での転位がエネルギー的に有利な場合が多く、特に *syn-boat* 型が有利であるとされる (Table 4、ここで言う *syn, anti* はケテンアセタールと、反応に関与しない部分の炭素骨格との向きを指す)。すなわち、「転位に有利なように椅子型遷移状態を取る場合には、炭素母骨格は不利なボート型」を、「炭素母骨格を安定な椅子型にとると、転位遷移状態は不利なボート型」を取る方が有利になるということであり、この両者のバランスが転位の遷移状態に大きく影響しているといえる。

	ΔH (ΔH_{rel}) (kcal/mol)			
$R^1 = H, R^2 = H$	22.9 (+0.9)	22.9 (+0.9)	22.0	23.7 (+1.7)
$R^1 = Me, R^2 = H$ (<i>Z</i> -ketene acetal)	24.2 (+1.3)	22.9	25.1 (+2.2)	24.3 (+1.4)
$R^1 = H, R^2 = Me$ (<i>E</i> -ketene acetal)	21.8 (+1.0)	22.0 (+1.2)	20.8	22.2 (+1.4)

Table 4. Transition states on Claisen rearrangement calculated by Houk

Claisen 転位は様々な反応条件が存在し、人名を冠する手法も多い。そのため状況に応じて様々な手法を使い分けることができる。その中でも特によく用いられる Ireland 型、Eschenmoser 型、Johnson-orthoester 型の 3 つについて以下に説明する。

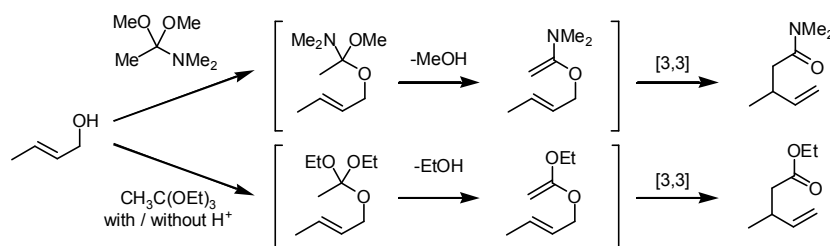
Ireland-Claisen 転位は、塩基により生じたエステルエノラートをシリル系保護基でトラップし、シリルエノールエーテルとして転位させる方法で、ノーマルな Claisen 転位を除けば現在最も多く使われている手法である (Scheme 15)。後述の二法と違い高エネルギーを必要とするアルコールの脱離工程を経ないこともあって、室温程度の温和な条件下での転位が可能となることが特徴であるが、逆にアリルアルコールに対して適用しようとした場合にはアシル化を含めた複数の工程を要することが二法と比較して短所となる。



Scheme 15 . Ireland-Claisen rearrangement

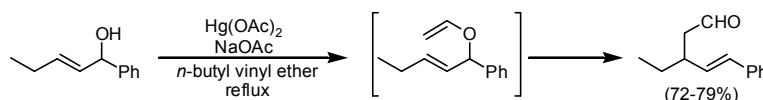
Eschenmoser-Claisen 転位はアリルアルコールとアミドアセタールとのアセタール交換→脱アルコール→転位反応を系内にて一挙に行う反応で、殆どの場合には *N,N*-dimethylacetamide dimethylacetal が用いられ、生成物は *N,N*-dimethylamide となる (Scheme 16)。

Johnson-orthoester-Claisen 転位の場合は酸触媒存在下、オルトエステル (殆どの場合 triethyl orthoacetate) を用いて同様に反応させる手法で、生成物はエステルである。酸触媒としては殆どの場合プロピオン酸、ピバリン酸、酢酸などのアシル系が用いられ、その他には 2-nitrophenol¹⁰⁾、montmollironite 類、pentachlorophenol、2,4,6-trimethylbenzoic acid という条件も報告されている。但しこれら酸触媒の違いによる系統的な効果といった報告はない。両手法ともアリルアルコールからの変換が one-pot で行える一方、アルコールの脱離工程を含むため加熱条件下での反応がほぼ必須となる。



Scheme 16. Eschenmoser- and Johnson-orthoester Claisen rearrangements

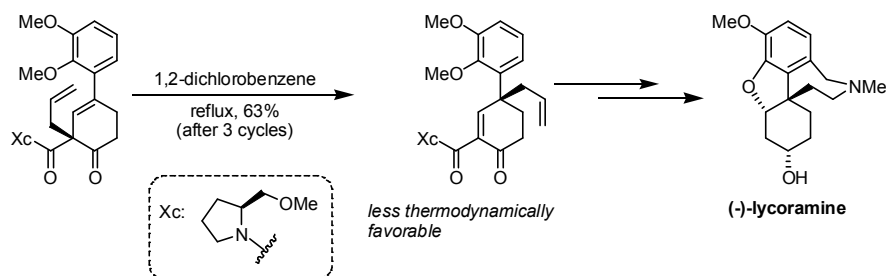
また転位に用いるルイス酸触媒に関する研究も数多く報告されており、Al(III)、Pd(II)、Cu(II) を用いたものなどが報告されている。他にも Hg(II) による oxymercuration を利用し、溶媒量のビニルエーテルとエーテル交換させることで系内にて allyl vinyl ether を形成し、転位させる手法も知られている (Scheme 17)¹¹⁾。



Scheme 17. Mercury(II)-catalyzed one-pot Claisen rearrangement

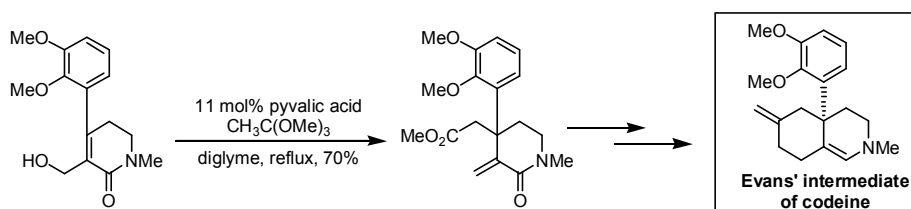
3-2 天然物合成における Claisen 転位によるベンジル位不斉四級炭素構築例

Claisen 転位はその有用性から多くの天然物合成に適用されてきた。特にシグマトロピー転位の性質を生かし、不斉転写によって四級炭素を構築する際に威力を発揮する。また、Claisen 転位は原料と生成物の構造が異なり、逆反応が非常に起こりにくいことから収率よく生成物を得ることができる。事実、Malachowski らの (-)-lycoramine の全合成^{12a)}において Cope 転位によるベンジル位四級炭素の構築が行われているが、原料も生成物も同じビニル基を有する基質であり、熱力学的な差があまり生じないことから 1 サイクルの収率が低くなってしまっている (Scheme 18)。その点でも Claisen 転位は優れている。



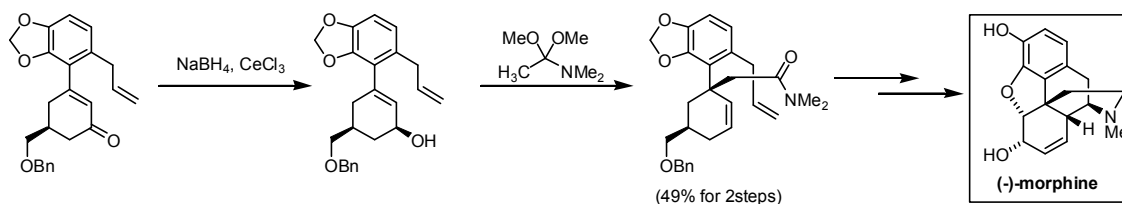
Scheme 18. Total synthesis of (-)-lycoramine by Malachowski

以下に、四級炭素の中でも立体障害が大きいとされるベンジル位を不斉四級炭素へと変換する際に Claisen 転位を用いた例を示す Rapoport らは pivalic acid を酸触媒とした Johnson-Claisen 転位にて codeine の四級不斉中心を構築している (Scheme 19)^{7p), 7q), 7r), 7s)}。しかし一級水酸基からの転位であるためラセミ合成での利用にとどまっている。



Scheme 19. Formal synthesis of codeine by Rapoport

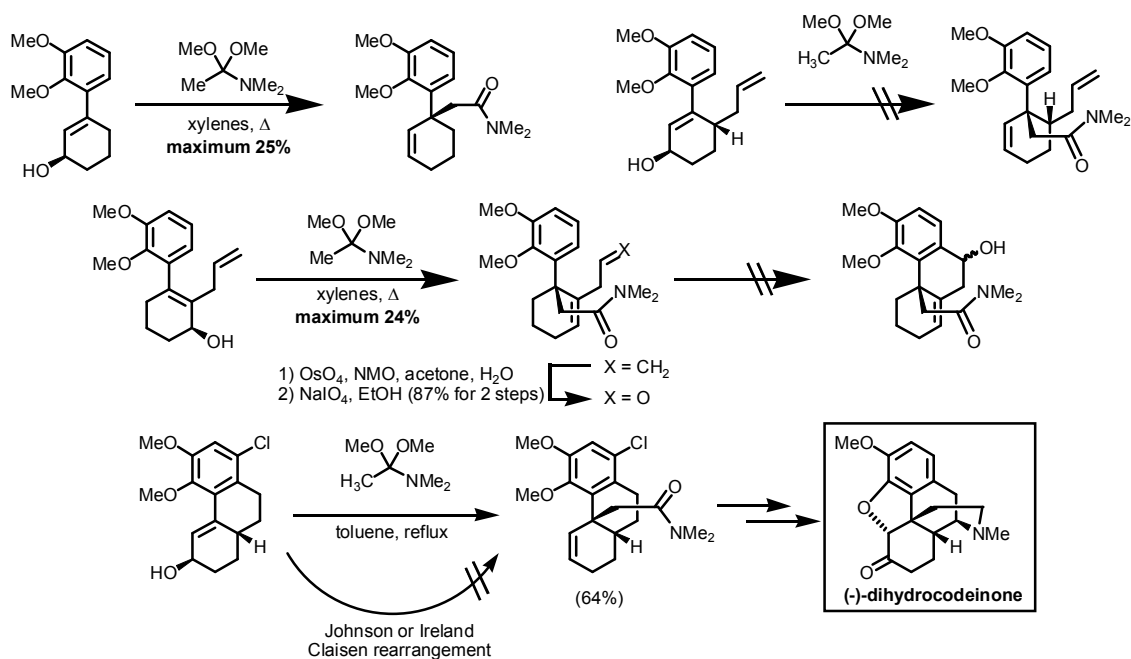
Parsons らは (-)-morphine の全合成の際、Eschenmoser-Claisen 転位を用いてベンジル位不斉四級中心を構築している^{7o)}。しかし成果報告の論文としてではなく総説内に簡略化して書かれているのみで、実験編を含め実験条件・状況の詳細が記述されていないため、不明な点が多い (Scheme 20)。



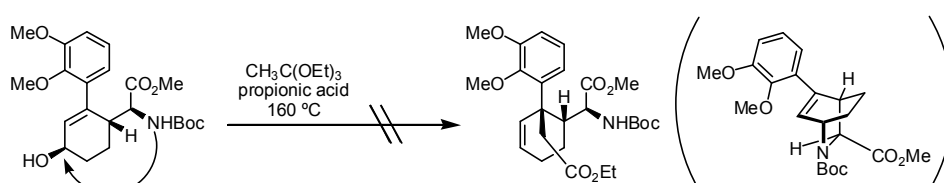
Scheme 20. Total synthesis of (-)-morphine by Parsons

Mulzer らは同じく (-)-morphine の合成の際、Eschenmoser-Claisen 転位を用いることで形式合成を達成している (Scheme 11, 21) (7k, 7l, 7m, 7n)。この際、上下の環を固定しないビフェニル型の基質では転位反応が非常に低収率で再現性も良くないという結果に終わっている。Mulzer らはこの理由を軸不斉発現による立体障害が原因であると考え、基質を平面により近い三環性骨格にすることによってこの問題を解決している。

一方、Hudlicky らも同様に Claisen 転位にて morphine の四級炭素を構築しようと試みたが、違う位置での環化が進行し、目的の化合物は得られずこの経路を断念している (Scheme 22) (6b)。転位がうまく進行しない理由について彼らは、Mulzer らと同様に軸不斉によるものであろうと考えている。



Scheme 21. Formal synthesis of (-)-morphine by Mulzer

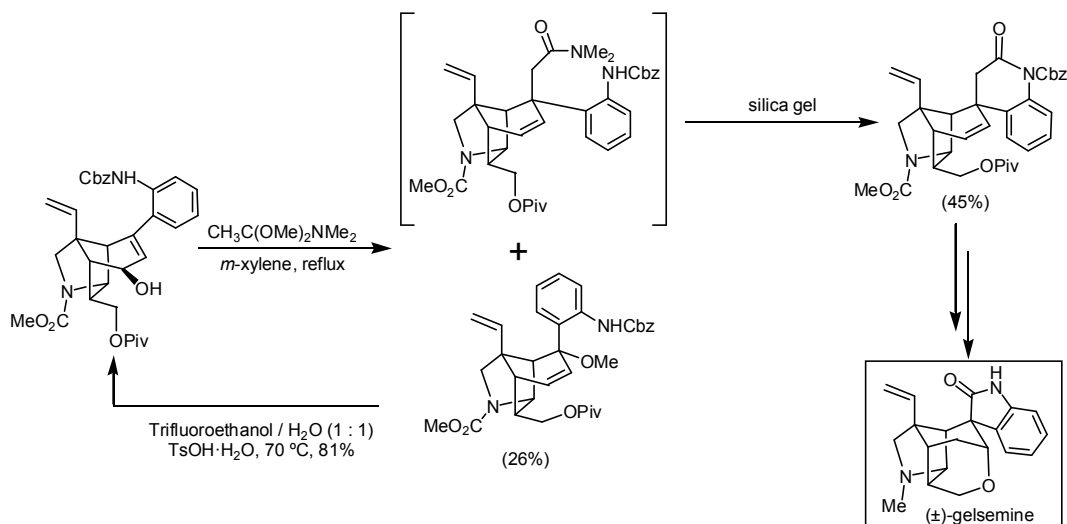


Scheme 22. Synthetic approach toward morphine by Hudlicky

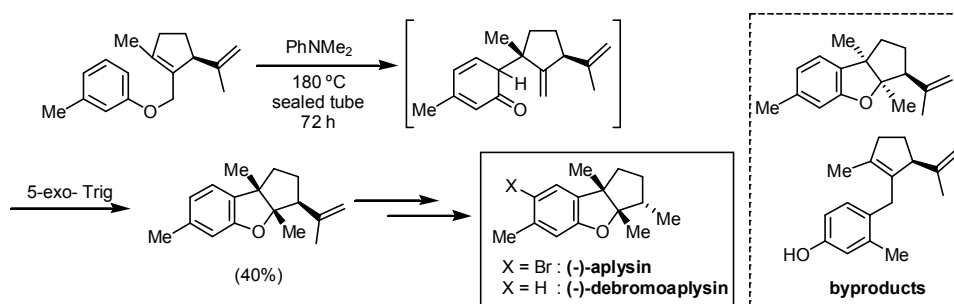
Danishefsky らは gelsemine の全合成において、2つある不斉四級炭素の両方を Claisen 転位にて構築している (Scheme 23) (12b)。中でも Cbz 基で保護されたオルトアミノ基を有する非常に立体障害の大きいベンジル位四級炭素の構築は困難を極めた。種々の検討の結果 Eschenmoser-Claisen 転位のみが望む転位成績体を与えることが分かった。このとき、アリルカチオンを経由すると見られる副生成物も生じるが酸により原料へと変換することが可能である。

Srikrishna らは aplysin 類の合成研究において、周囲の不斉環境場を利用してベンジル位四級炭素の立体選択的構築を行う手法を報告している (Scheme 24)。さらに、この Claisen 転位の後に生じるフェノール性水酸基とオレフィンとで 5-exo-Trig の環化反応を

起こすことにより、一挙に隣接する 2 つの不斉四級中心を構築している 12o。

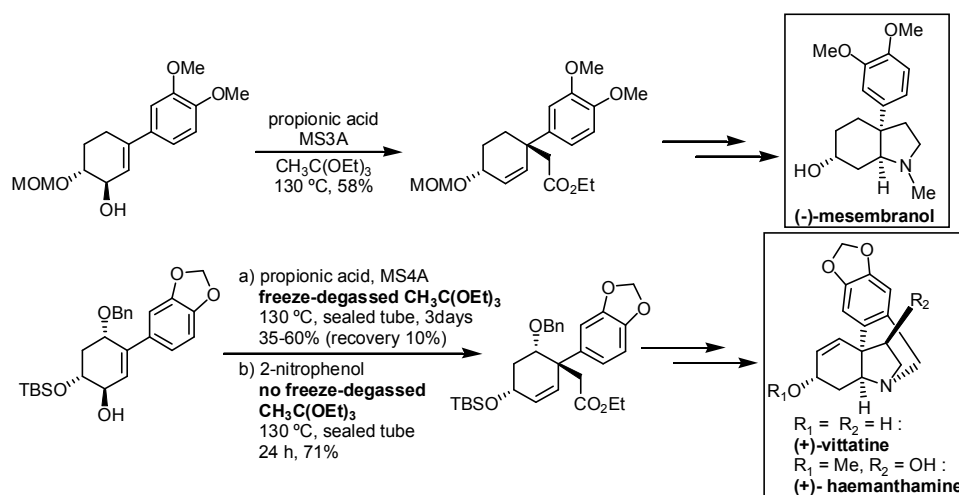


Scheme 23. Total synthesis of gelsemine by Danishefsky



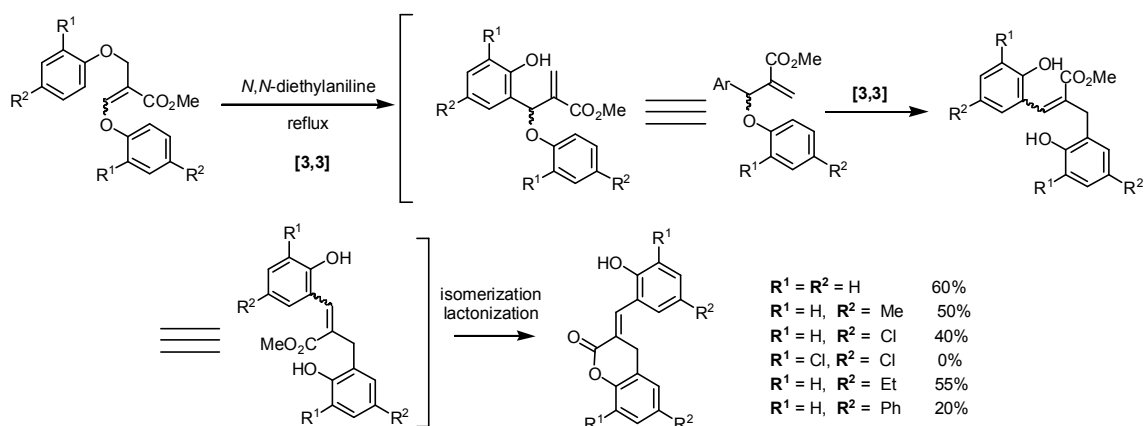
Scheme 24. Total synthesis of (-)-aplysin and (-)-debromoaplysin by Srikrishna

千田らは彼岸花アルカロイドである (-)-mesembranol、(+)-vittatine、(+)-haemanthamine の全合成においてベンジル位不斉四級炭素の構築に Claisen 転位を利用している (Scheme 25) 12d, 12e, 12f, 12g)。この際、プロピオン酸を酸触媒に用いた系では凍結脱気が必要としたが、酸触媒を 2-nitrophenol へと変更することで凍結脱気の手を省くことが出来、また再現性よく反応が進行することを見出した。



Scheme 25. Total synthesis of Amaryllidaceae alkaloids by Chida

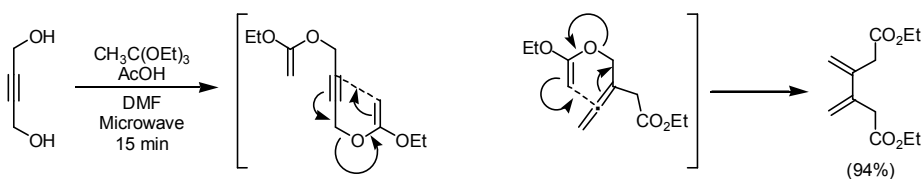
3-4 カスケード反応¹³⁾としての応用例



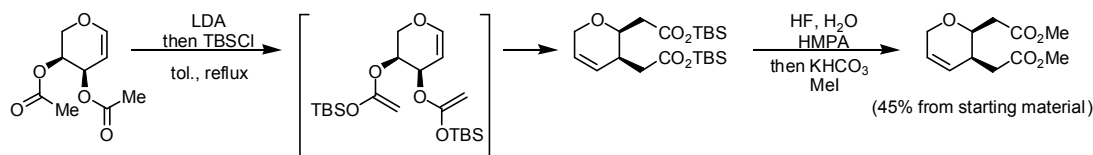
Scheme 26. Example of double aromatic Claisen rearrangement by Rajagopalan

このように数多くの手法が存在し、これまでに数多くの天然物合成に用いられてきた Claisen 転位であるが、芳香族に関する例としては Rajagopalan らの例 (Scheme 26)^{14a)} のようにいくつかの報告があるものの、一般的に脂肪族化合物を基質としたカスケード反応の例は極めて少ない。Kotha らは homopropargyl alcohol に対しマイクロ波照射下 Johnson-Claisen 転位の条件に付すことで速やかにカスケード型の double Claisen 転位が進行し、目的物を高収率で得ることに成功している (Scheme 27)^{14b)}。

なお、連続反応の表現として、「カスケード」、「タンデム」、「ドミノ」など様々な表現があり、それぞれの定義が曖昧なままに使用されている場合が多く見受けられる。本論文では「カスケード反応」を「ある反応によって形成された骨格・状態を利用して次の反応が進む」こと (A 反応→B 反応→C 反応の順に進む)、「タンデム反応」は「各反応が独立しており同時期に進行する」こと (A、B、C 各反応がそれぞれ競合して反応する) と定義することにする (「ドミノ」は今回使用しない)。またこれら「カスケード」、「タンデム」は反応の進み方を示すものであり double、triple などの回数を規定するものではない。



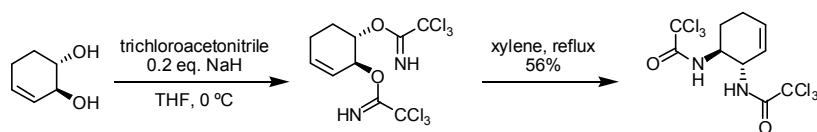
Scheme 27. Example of double Johnson-Claisen rearrangement by Kotha



Scheme 28. Example of double Ireland-Claisen rearrangement by Curran

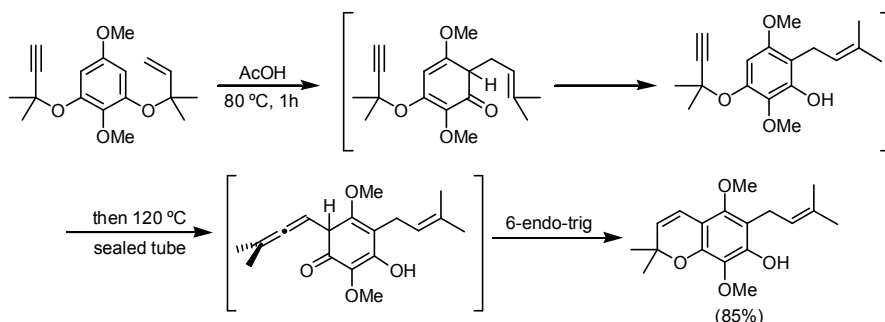
Curran らは vinylogous anomeric effect を利用した Claisen 転位に関する研究の中で、環状化合物であるジヒドロピラン誘導体に対しカスケードの Ireland-Claisen 転位を行い、

二重転位体を得ることに成功している (Scheme 28)^{14c)}。なお、カスケードでの Claisen 転位においてはシクロヘキセン環での例は報告されていないが、同じ [3,3]シグマトロピー転位である Overman 転位においてカスケード反応としての例が Knochel らによって報告されている (Scheme 29)^{14d)}。

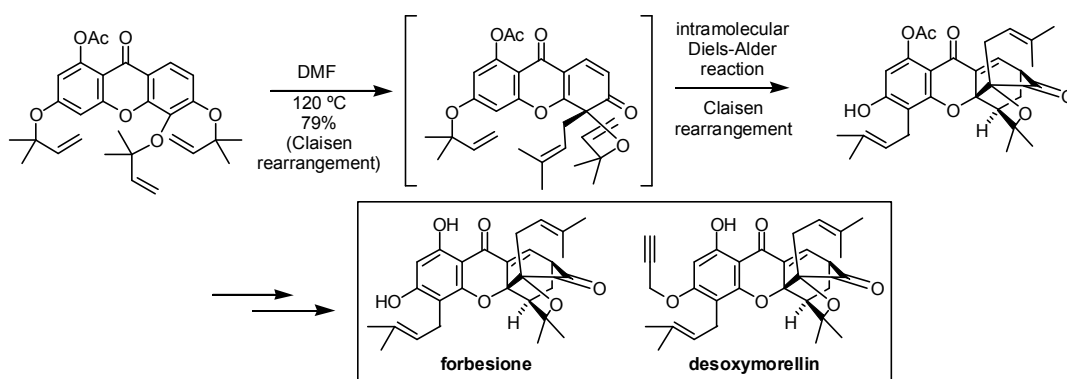


Scheme 29. Example of cascade [3,3] sigmatropic rearrangement (Overman rearrangement) by Knochel

上記 2 例はモデル実験であるが、天然物合成を指向した合成戦略としての報告も見られる。Theodorakis らはビスフェノール誘導体に対しての ene-yne 型転位を含むタンデム型 double Claisen 転位を報告している^{14e)}。この基質においては先ず、*tert*-プレニルエーテル側で転位が進行する。この際にはプロパルギルエーテル側では転位は進行せず (重酢酸溶媒による ¹H NMR にて確認している)、その後封管中 120 °C とさらに加熱、加圧することによりプロパルギルエーテル側での転位が進行し、目的の化合物を良好な収率にて得ている。しかし、この反応で得られた基質を用いた天然物への誘導はその後の経路に問題が生じたため断念されている (Scheme 30)。



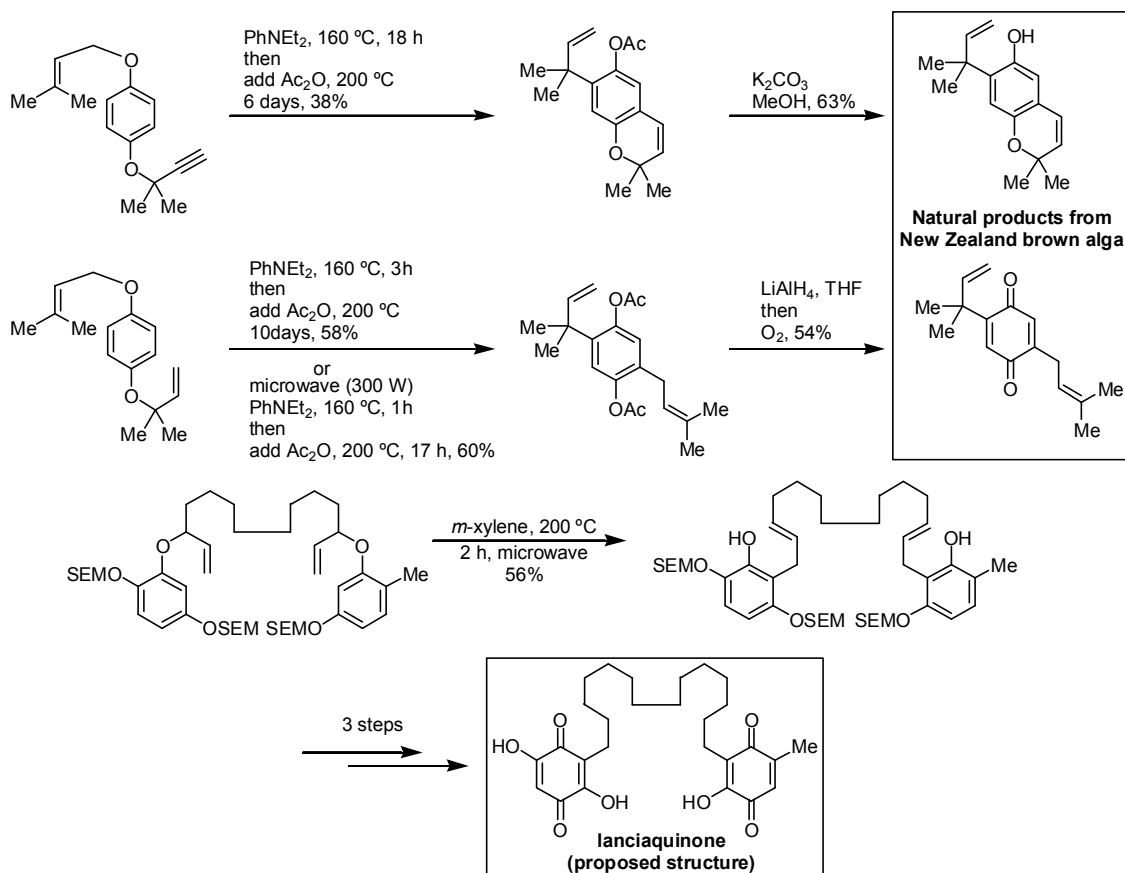
Scheme 30. Example of double aromatic Claisen rearrangement by Theodorakis



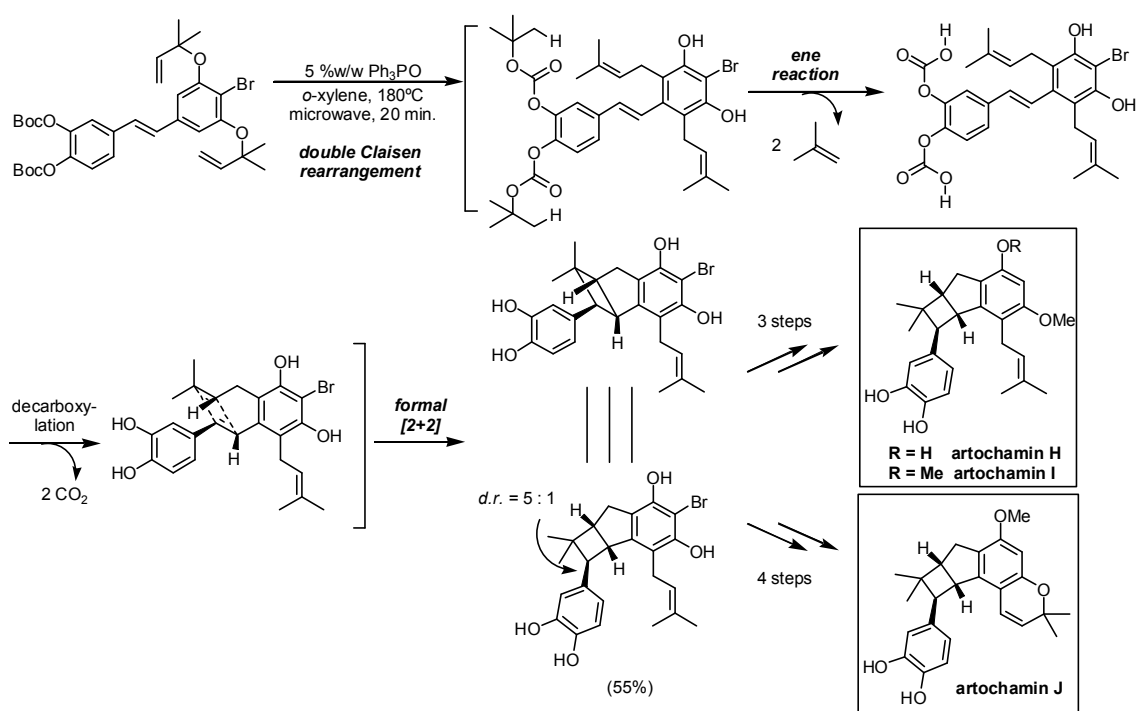
Scheme 31. Biomimetic total synthesis of xanthonoid by Theodorakis

また同じく Theodorakis らは xanthone 誘導体に対して生合成仮説に則った戦略として Claisen 転位/分子内 Diels-Alder 反応/Claisen 転位という 3 連続反応を施すことにより、天然物の全合成を達成している (Scheme 31)^{14f)}。

Moody らは Theodrakis らと類似の基質、手法を用いることにより、2007 年に単離報告がされた海産天然物の短工程での全合成を報告している (Scheme 32)^{14g)}。また、二つのアリルフェノールエーテルを one-pot にて両方 Claisen 転位させることで lanciacinone の提出構造の全合成を達成している^{14h)}。



Scheme 32. Total syntheses of quinone-type natural products by Moody

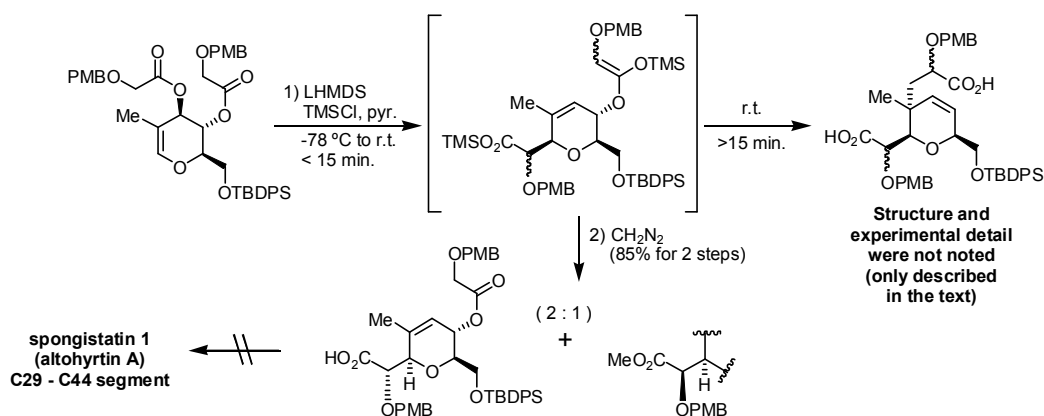


Scheme 33. Total syntheses of artochamins by Nicolaou

Nicolaou らは芳香族に対するタンデム型 double Claisen 転位を含むカスケード反応を利用し、わずか 1 工程にて大幅な骨格変換を行なう効率的な artochamin 類の全合成を達成している (Scheme 33) ¹⁴ⁱ⁾。なおこの際に用いられている triphenylphosphine oxide は Claisen 転位に関係したものではなく、形式的 [2+2]環化付加反応のために添加されている。

このようにタンデム型での Claisen 転位による天然物合成はいくつかの報告がなされているもののその殆どが不斉転写のない芳香族系の転位であり、また不斉転写を伴った脂肪族化合物におけるカスケード Claisen 転位の適応例は、特に天然物合成において報告がほとんどされていない。

唯一の例と思われるのが Heathcock らによる spongistatin 1 (altohyrtin A) の合成研究である (Scheme 34) ^{14j)}。Heathcock らはジアシルグリカル誘導体に対し、vinylogous anomeric effect を利用した Ireland-Claisen 転位を施すことで一回転位体を得、さらにメチルエステル化を施すことで目的の化合物を得た。彼らは Ireland-Claisen 転位の際、室温で 15 分以上反応させると二重転位成積体 (カスケード Claisen 転位成積体) が得られたと報告しているが本文にその記述がみられるのみであり、収率、ジアステレオマー比、analytical data を含めた詳細についての報告はない。さらにこの二重転位成積体自体は spongistatin 1 の合成研究においては全合成に適用できない副生成物であり、得られた一回転位体もジアステレオ選択性の低さから合成への利用が断念されている。また彼らは複数の類似基質での検討も行っているが、同じような二重転位が起こったかどうかについての記述はされていない。以上のことから Heathcock らの例は、天然物合成におけるカスケード Claisen 転位の有用性を示したものであるとは言えない。



Scheme 34. Example of cascade Claisen rearrangement in aliphatic system by Heathcock

従って、非芳香族系でのカスケード Claisen 転位を天然物合成を指向した戦略に利用し、その有用性を示すことは有機合成化学上大きな意味を持つと言える。また近年の流れである、“concise” 且つ “no protecting group” な天然物合成への応用も期待できる手法であり、その例を示すことは極めて価値のあることである。

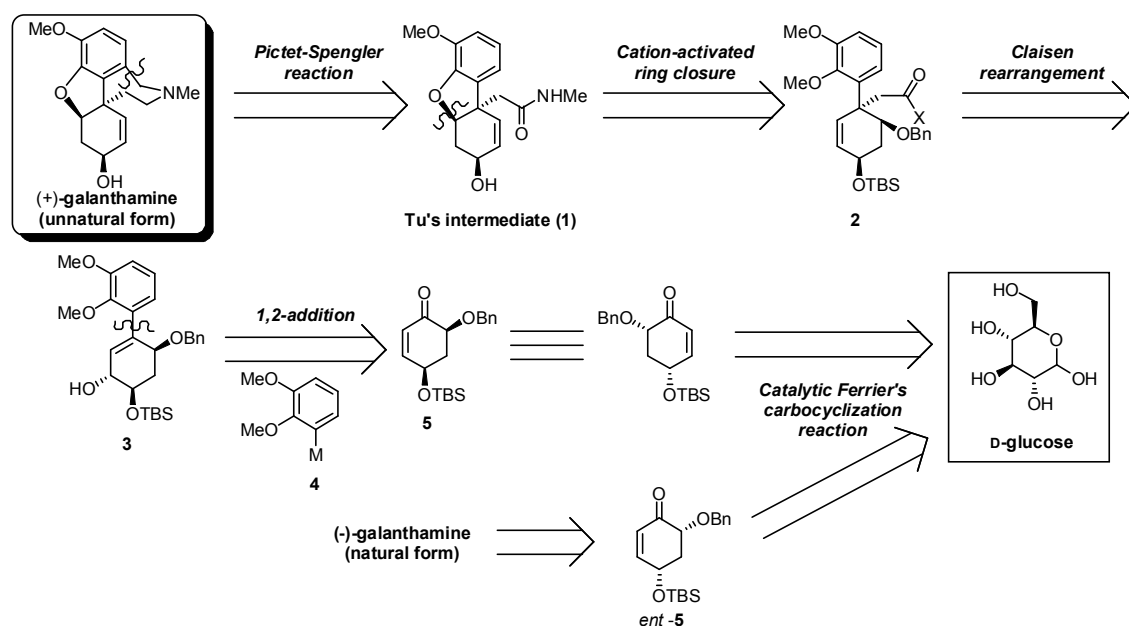
以下、本論では立体的に嵩高い芳香環を置換基として有する不斉四級炭素の構築、及びそのカスケードでの Claisen 転位への応用を鍵反応とした、彼岸花アルカロイド galanthamine、芥子イソキノリンアルカロイド morphine の合成研究について記す。

本論

1. (+)-及び(-)-galanthamine の合成研究

1-1 逆合成解析及び *o, m*-2 置換芳香環ベンジル位四級炭素の構築におけるモデル実験

千田らは糖質をキラルプールとした光学活性天然物の全合成を行ってきた。本研究でもその戦略を活用し、光学活性な galanthamine の全合成を行うこととした。また Claisen 転位による、立体障害の大きいと予想される *o, m*-2 置換芳香環ベンジル位の不斉四級炭素の構築を本合成の鍵工程と位置づけた。以上より、(+)-および (-)-galanthamine の逆合成解析を以下のように行った (Scheme 35)。

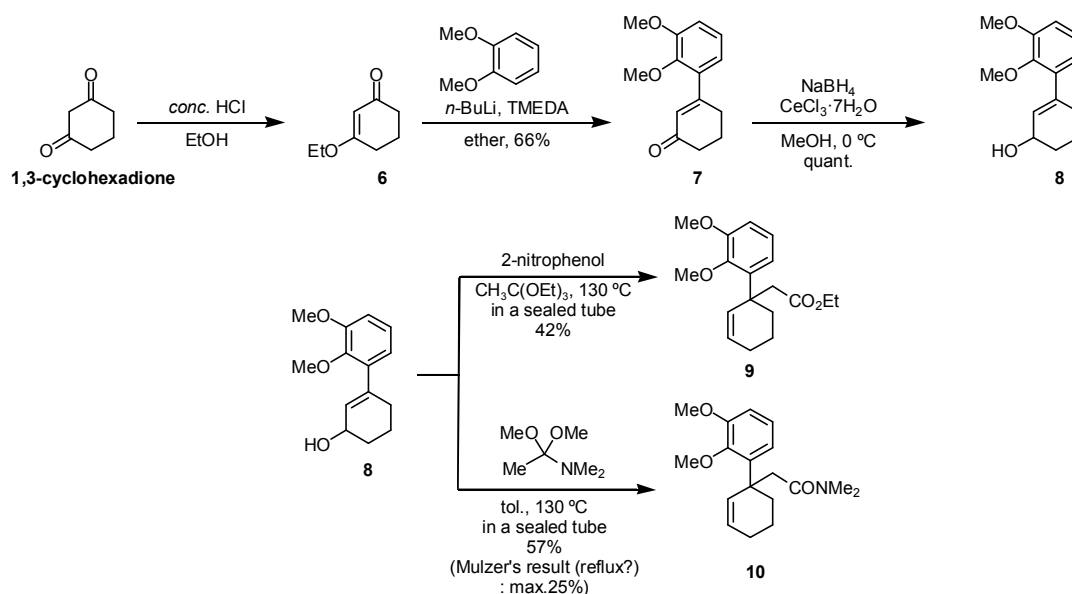


Scheme 35. Retrosynthetic analysis

非天然型である (+)-galanthamine の azepine 環部は Tu らの中間体 **1** から Pictet-Spengler 反応を用いて閉環させて得ることとし、フラン環部は **2** のオレフィンを何らかの活性化剤を用い、カチオン性にして活性化させることによって分子内での閉環が行えると考えた。鍵となる **2** のベンジル位四級炭素の構築はアリルアルコール **3** に対し Claisen 転位を施すことによって達成できるとし、**3** はエノン **5** と **4** の付加反応によって導けるとした。なお、エノン **5** は両鏡像体とも D-glucose より触媒的 Ferrier 環化反応を用いることで誘導できる経路が既に確立されている¹⁵⁾。まずは合成経路を確立するためより短工程で誘導できるエノン **5** を利用し、対応する非天然型である (+)-galanthamine の全合成経路を確立した後天然型である (-)-galanthamine の合成を行うこととした。

しかし、*o, m*-2 置換芳香環を有する基質のベンジル位を、Claisen 転位を用いて不斉四級炭素へと変換する戦略はあまり例がなく、似たような基質でも酸性条件下に弱い MOM 基を有する基質であるなど、あまり参考になる例が見られない¹⁶⁾。そこでまずはこの戦略の妥当性を調べるためにモデル実験を行うこととした。

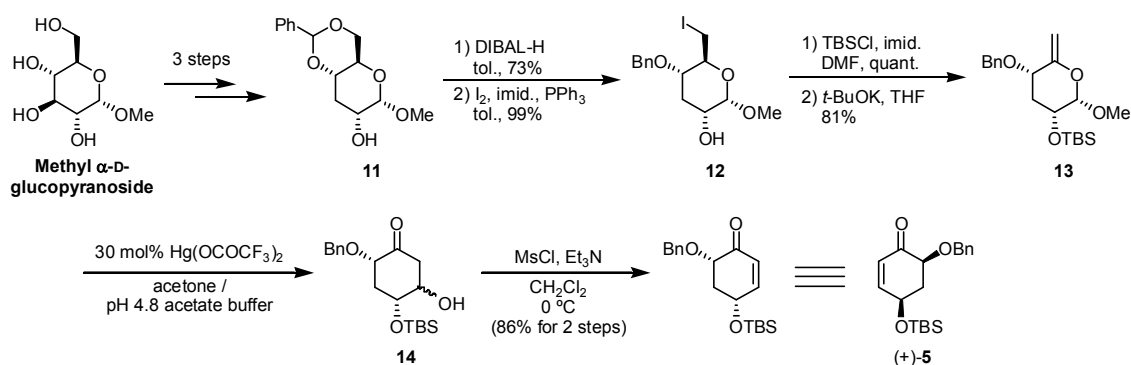
1,3-Cyclohexadione を出発原料とし、文献の条件^{7m), 17)}に従って ethyl enol ether **6** とし、1,2 付加に続く β 脱離にてエノン **7** とした後、Luche 還元¹⁸⁾にてモデル転位前駆体 **8** へと導いた (Scheme 36)。この基質に対し、Johnson-orthoester 型及び Eschenmoser 型 Claisen 転位の両方を施したところ、Johnson 型での転位が Eschenmoser 型に比べると若干劣るものの、どちらも中程度の収率にて転位成績体を得ることに成功した。Mulzer らはこの基質に対する Eschenmoser 型での転位は最高でも 25% 程度に留まったと報告しているが、今回我々の実験ではそれと比べかなりよい結果を得た。これは Mulzer らが (詳しい条件は記されていないものの) キシレン溶媒を用いた単純加熱条件 (もしくは還流条件) だった^{7m)}のに対し、我々はより沸点の低いトルエンを用い、さらに封管反応にて圧力をかけたことによるものと考えられる¹⁹⁾。



Scheme 36. Model study for construction of quaternary carbon center utilizing Claisen rearrangements

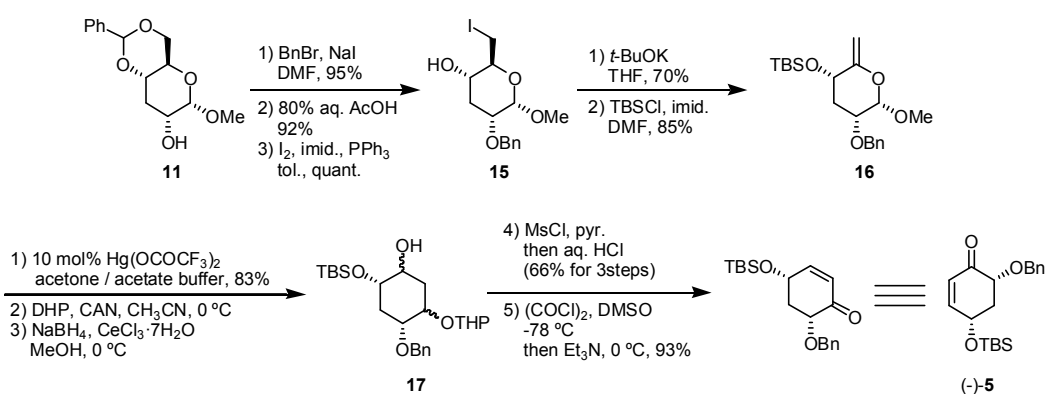
以上の結果から、立体障害が大きいとされる *o,m*-2 置換芳香環を有する基質に対しても Claisen 転位は有効であると判断し、実際の galanthamine 合成へ移ることとした。

1-2 Claisen 転位前駆体 allylic alcohol の合成



Scheme 37. Synthesis of cyclohexenone (+)-5

Galanthamine 合成を行うにあたり、先ず既知であるエノン **5** の合成¹⁵⁾を行った (Scheme 37)。安価で入手容易な methyl α -D-glucopyranoside より文献の手法により 3 工程で得られる 3-deoxyglucose 誘導体 **11** の benzylidene acetal を開裂、生じた一級水酸基のみをヨウ素化して **12** とし、遊離の二級水酸基を TBS 化し、ヨウ素を β 脱離させて 5-enopyranoside **13** とした。この基質に対し 30 mol% の mercury(II) trifluoroacetate を酢酸緩衝液 (pH 4.8) / acetone の系にて加えることで触媒的 Ferrier 環化反応^{12h), 20)} が進行し、3-hydroxycyclohexanone **14** へと変換した。なお、この際生じる水酸基は $\alpha : \beta = 10 : 1$ であるが、この箇所の不斉は次の工程で消失するので mixture のまま先に進めた。その後水酸基のメシル化に続く β 脱離を行い光学活性 cyclohexenone (+)-**5** へと導いた。この(+)-**5** は非天然型である (+)-galanthamine に対応する絶対立体化学を有している。



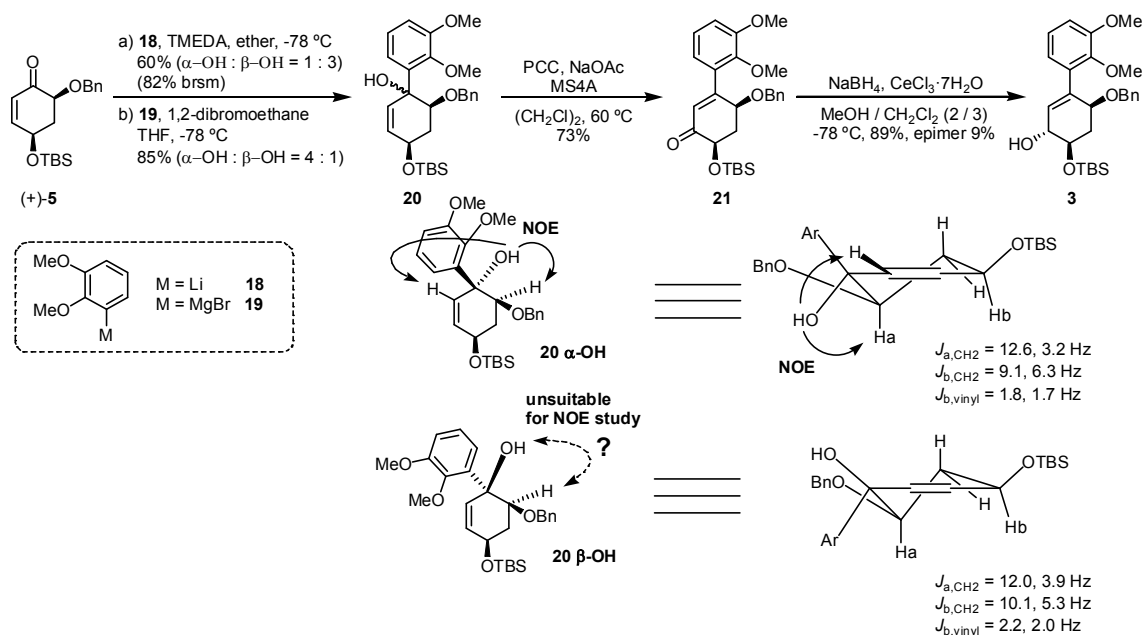
Scheme 38. Synthesis of (-)-**5**

同様に既知の製法に従うことでエノン (+)-**5** の鏡像体も合成した (Scheme 38)。11 の水酸基をベンジル基にて保護した後、脱アセタール化し、一級水酸基のみをヨウ素化して **15** とした。**15** に対し、先に β 脱離を行ってから水酸基を TBS 基にて保護することで 5-enopyranoside **16** とした。**16** に対し 10mol% の Mercury(II) trifluoroacetate を作用させて Ferrier 環化反応を行った後、生じた水酸基を THP 基にて保護、カルボニルを還元して **17** とした。

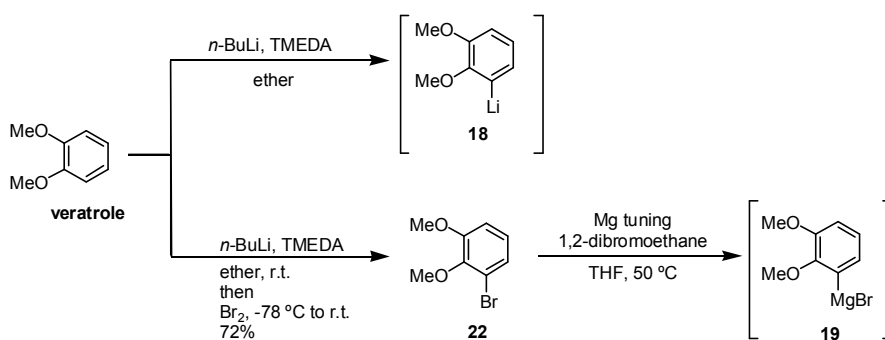
生じた水酸基をメシル化した後、酸で処理することで THP 基を脱保護、続いて Swern 酸化による水酸基の酸化と塩基処理による β 脱離を行うことにより、天然型の (-)-galanthamine に対応する (-)-**5** へと導いた。なお、**17** の段階で THP 基のアノマーを含め全部で 8 つの異性体混合物となるが、これらの立体化学は全て脱保護、酸化、 β 脱離の工程を経ることで消失することから、分離せずにジアステレオマー混合物として反応させている。

こうして文献既知である合成中間体であるエノンを両鏡像体とも調製することができたので、以降は経路の短い (+)-**5** を用いて進め、合成経路の確立の後天然型を合成することとした (Scheme 39)。(+)-**5** に対し芳香環部位の 1,2-付加を行うべく、アリール金属試薬を調製し、aryllithium **18** (condition a)、Grignard 試薬 **19** (condition b) の二つを用い、それぞれ付加反応を行った²¹⁾。両試薬ともよい収率で付加体 **20** を得ることができたが、aryllithium 試薬 **18** を用いた場合には原料が残る上に試薬である veratrol (1,2-dimethoxybenzene) と生成物が分離困難であった。また TMEDA の有無の影響と思わ

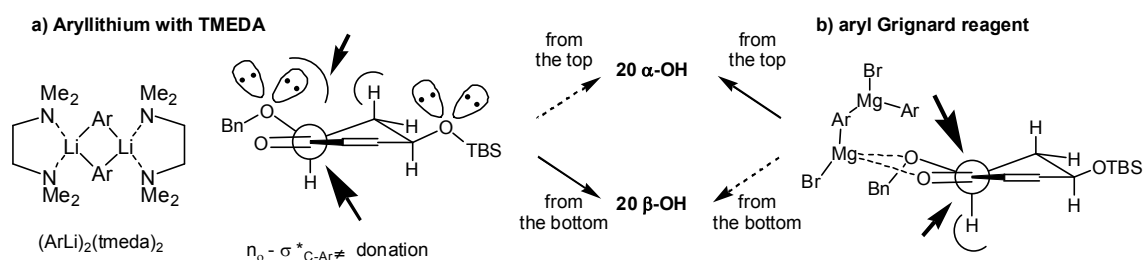
れるが、付加体の α -OH : β -OH の比が逆転した。 α 体の立体化学は NOE による相関にて決定した。 β 体は NOE 測定に適した基質ではなかったため確認していないが、分子模型によれば **20** β -OH の場合には **20** α -OH の際に見られた水酸基の H とベンジルエーテル根元の H との NOE 相関はあり得ない。また、**20** β -OH と **20** α -OH のカップリング定数から推定される分子の配座、及びこの後に述べる PCC による酸化的転位反応における反応速度の違いについての考察と合わせて、**20** のそれぞれの立体化学を **Scheme 39** のように推定した。得られた α 体、 β 体はシリカゲルカラムで分離することが出来るが、次の工程にて立体化学が消滅するので混合物のまま進めることとした。なお、aryllithium 試薬 **18** 及び Grignard 試薬 **19** の調製は **Scheme 40** のようにして行った。



Scheme 39. Synthesis of allylic alcohol for Claisen rearrangement



Scheme 40. Preparation of arylmetal reagents



Scheme 41. Facial selectivity in 1,2-addition

得られた1,2-付加体アリルアルコール**20** (**20 α -OH**および**20 β -OH**の混合物) に対しPCC酸化を行ったところ、通常の条件ではTBSが脱保護され更に酸化が進行した化合物が得られたことから、塩基としてsodium acetateを加え、加熱して短時間で終わらせることにより収率よくエノン**21**を得ることができた。このとき付加体の水酸基の向きが α か β かで反応速度が異なり、 α -OH体の方が早く反応が終結し、収率も β 体からのものに比べて良好であった。その理由は、 β -OH体での酸化的転位の場合にはクロム酸エステルと、同一面にあるO-TBS基、O-Bnと立体障害の大きい二つの置換基との立体反発が想定されるのに対し、 α -OH体ではそれが見られないためと考えられる。このことから収率面、精製面での優位性とあわせて α -OHを多く得られるGrignard試薬による1,2-付加を本ルートとして採用することとした。なお、**21**の段階で、ケトン α 位、 γ 位の置換基のエピ化によるラセミ化は起こっていないことが、キラルHPLC分析により明らかとなっている。

1,2付加反応における面選択性の違いについては、求核剤や反応溶媒、キレート剤の有無などが異なるなど様々な要因が関係しているが、簡単な説明としてScheme 41の様式が挙げられる。Aryllithium試薬**18**の場合はその試薬の調製にTMEDAを用いている都合上、生じるaryllithium試薬は2座配位子であるTMEDAが配位した構造をとっており、phenyllithium・TMEDA錯体の場合には2量体として存在していることから知られている。おそらくこの試薬も2量体もしくはそれに近い低会合状態となっていると予想され、1,2付加反応もそれに準じ解離機構での進行が想定される。その結果、ベンジルエーテルの立体障害によるカルボニルRe面の遮蔽(Scheme 41)、ベンジルエーテル酸素原子上のn電子による静電反発などによって、**20 β -OH**が主生成物として得られたと考えられる。他にも1,2付加に関しては立体電子効果の影響も示唆される。未だ様々な(中には相反する)モデル²²⁾による議論がなされているが、例えば代表的なCieplakモデル^{22a)}で考えた場合には、ベンジルエーテル酸素原子の非共有電子対による $n_o - \sigma^*_{C-Ar}$ の遠隔供与や、シリルエーテルのそれによるvinylogousな遠隔供与などの影響が考えられる。一方、Grignard試薬の条件の場合にはTMEDAのようなキレート剤が存在しないため、Mgがカルボニル基とその α 位にある酸素原子の両方に配位した形での協奏機構が考えられる。このとき、 α -chelationによってScheme 41の場合とは異なり、アキシアル方向に立ったプロトンを避けるようにアニオンソースが接近することで**20 α -OH**が主生成物となったと考えられる。

得られたエノン**21**を低温下でのLuche還元¹⁸⁾を行ったところ、アルコール溶媒を介してcarbonyl基に配位した¹⁸⁾立体的に嵩高いCe(III)が、立体的にすいている基質の紙面裏側(carbonyl基のRe面)を遮蔽することにより、carbonyl基に対してSi面からの還元が進行したtrans-アリルアルコール**3**を立体選択的に得ることに成功した。

これにより芳香環を有する光学活性アリルアルコールを合成することが出来たので、Claisen転位を利用したベンジル位四級炭素の構築を行うこととした。

1-3 Claisen転位による不斉四級炭素の構築

合成したアリルアルコール**3**を用いて各種Claisen転位によるベンジル位四級炭素の構築を検討した(Scheme 42, Table 5)。まずはJohnson-orthoester型を行った。一般的に用

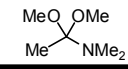
いられる酸触媒であるプロピオン酸を用いて反応を行ったところ (entry 1)、目的の転位体は中程度の収率で得られたものの原料も多く残ってしまった。そこで触媒量ではなく化学量論量用いて行ったが収率は向上しなかった (entry 2)。なお大過剰に用いた場合には収率が劇的に低下した。これらの結果はアシル系プロトン酸であるプロピオン酸が即座に失活してしまうため (おそらく系内で発生する ethanol との縮合) と、電子リッチな芳香環と共役できる位置にあるアリルアルコールである **3** がさほど酸性に強くないためと考えられる。

そこで、haemanthamine 全合成^{12e)}において有効であった非アシル系且つ弱酸である 2-ニトロフェノール¹⁰⁾を用いたところ (entry 3) 原料は完全に消失し、高い立体障害の存在が予想されるにも拘らず 80%もの高収率にて転位成績体エチルエステル **23** を得ることができた。

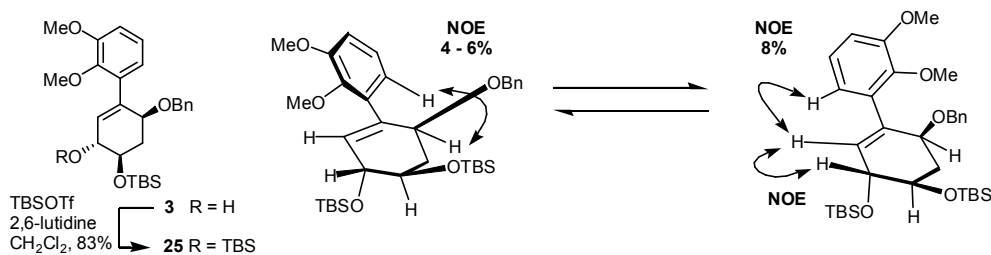
一方、Eschenmoser 型の Claisen 転位を行ったところ (entry 4) こちらも良好に反応は進行し、entry 2 よりもさらに高い 89%にて転位成績体アミド **24** を得た。

以上、転位成績体を高収率にて得ることに成功したので、エステル **23** 及びアミド **24** の両方を用いて先の工程を進めることとした。

Entry	Conditions (in a sealed tube)	Results
1	propionic acid (0.1 eq.), CH ₃ C(OEt) ₃ 140 °C	23 : 40% (44% recovery)
2	propionic acid (1.3 eq.), CH ₃ C(OEt) ₃ 140 °C	23 : 50% (30% recovery)
3	2-nitrophenol (1.3 eq.), CH ₃ C(OEt) ₃ 140 °C	23 : 80%

4	 , toluene, 130 °C	24 : 89%

Scheme 42. Johnson- and Eschenmoser-Claisen rearrangements



Scheme 43. NOE study for aryl group-rotation

ところで本工程では、芳香環部による高い立体障害が予想されたにも拘らず、どちらの手法においても高い収率にて転位体が得られた。そこで、まずは芳香環の回転がどの程度制限されているのかを調べるために、水酸基を保護した基質 **25** にて NOE 測定を行った (測定条件は CDCl₃ 溶媒、ambient temperature)。なお、転位時の基質に近くなるようアセチル化した基質も調製したが NOE 測定に適さなかったため、代わりに TBS を用いた。すると、芳香環部のプロトンと、シクロヘキセン環の両側のプロトンとの NOE がほぼ同程度の強度で観測された (Scheme 43)。観測溶媒と反応溶媒が実際の反応と異なるものの、反応

時における温度と比べ非常に低温である室温下にてこの観測が見られたことから、芳香環はほぼ自由回転に近い状態にあると考えることができる。

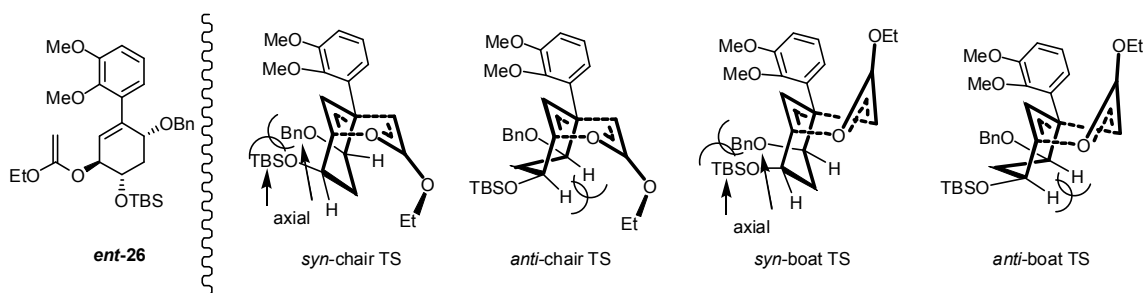


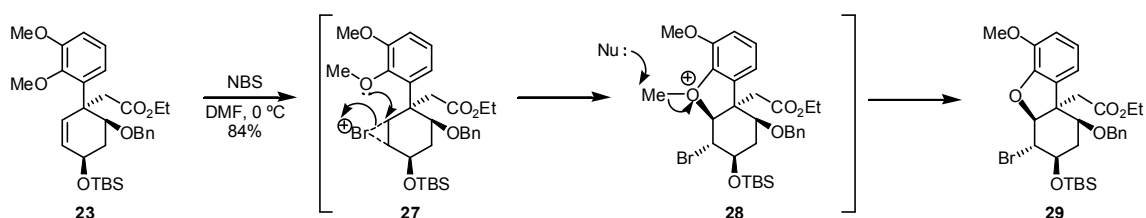
Figure 9. Transition states model of Claisen rearrangement of *ent-26*

次に Houk らの計算結果による遷移状態にて考察する。緒論でも述べた通り、計算化学上環状炭素骨格における Claisen 転位は *anti-chair* 型もしくは *syn-boat* 型での転位がエネルギー的に有利であるとされている。この結果を本工程での基質に当てはめてみた。なお、図示する際の都合上実際の基質の鏡像体である *ent-26* にて説明する (Figure 9)。その結果、*syn-boat* 型では芳香環部とケテンアセタール部との立体反発、二次軌道相互作用だけでなく、シクロヘキセン環部の嵩高い置換基同士の *diaxial* 反発が見られるのに対し、*anti-chair* 型では、プロトンとケテンアセタールとの立体反発はあるものの、さほど不利な点は見られない。よって Houk モデルと同様に *anti-chair* 型での転位の進行が予想される。またどのモデルにおいても *o,m-2* 置換の芳香環が *equatorial* 方向を向くため、当初懸案と考えていた芳香環の立体障害による影響は、ベンジル位四級炭素の構築において少ないことが示唆される。

以上の理由から Eschenmoser 型、Johnson 型のどちらにおいてもよい収率で転位成積体が得られたものと考えられる。

1-4 Cation 中間体を利用した hexahydrodibenzofuran 骨格の構築と水素化分解の検討

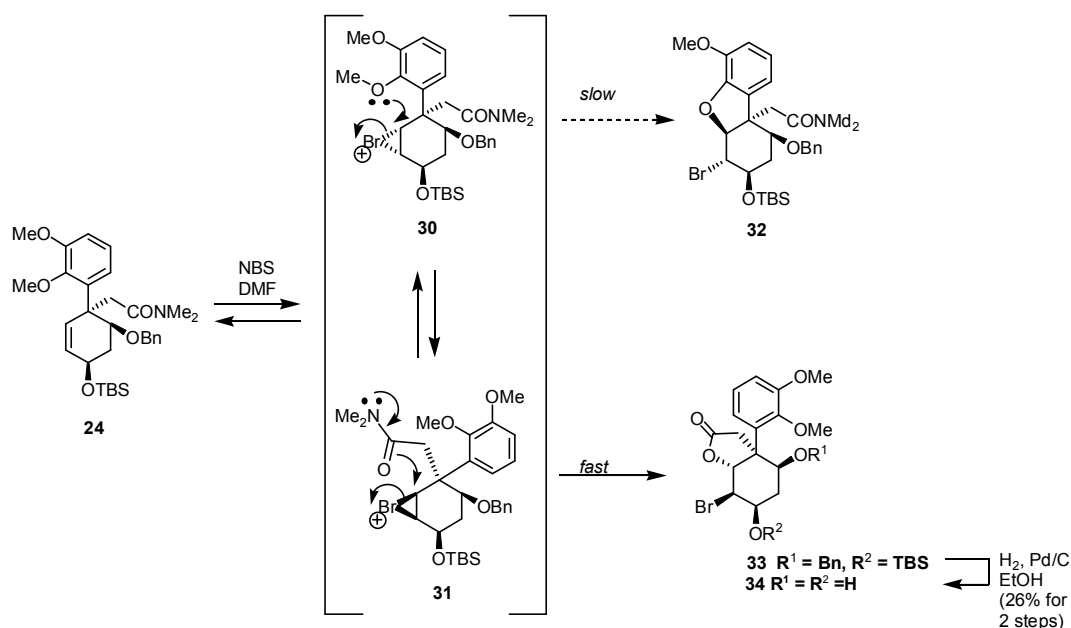
得られた Claisen 転位成積体 **23**, **24** を用いてジヒドロフラン環の構築について検討した。まずは *mCPBA* によるエポキシ化の後、系内の酸性でエポキシドを活性化し、閉環させる手法をとったが中程度の収率に終わった。さらにその後の水酸基の脱離が成功しなかったことからエポキシド経由での閉環は断念した。



Scheme 44. Bromonium ion-mediated dihydrofuran ring-closure

そこで、ジヒドロフラン環形成後に、容易に除去が可能な官能基群が残るような手法を取ることにし、その手法としてハロゲンによるオレフィンの活性化を試み、その試薬として NBS を使用した。すると予想通りにブロモニウムイオン、オキシニウムイオンを経由し閉環したと見られる **29** を収率よく得ることに成功した (Scheme 44)。この際のオキシニウムイオンの Me 基に対する求核剤は NBS から生じた succinimide であると考えられる。このときエステル酸素原子からの求核攻撃によるラクトン化も考えられるが、そのような化合物は得られなかった。

一方、Eschenmoser-Claisen 転位によって得られたアミド **24** に対し同様の反応を行ったところ、予想に反し望みの dihydrofuran **32** ではなく γ -ラクトン **33** が得られた。また反応系の TLC 上では複数の点が見られ、その中の主生成物である γ -ラクトン **33** の収率も中程度であった。なお立体化学の決定は **34** へと変換した上で行った。



Scheme 45. Bromolactonization

エステルとアミドとの違いだけで生成物が劇的に変わる理由を Scheme 45 を用いて考える。すなわち、基質 **24** とブロモニウムイオン **30** 及び **31** とは平衡の関係にある。すなわち Br⁺によるオレフィンの活性化自体はどちらの面からも起こりうる。そしてブロモニウムイオン中間体に対する不可逆的な求核攻撃が進行することで、生成物が得られる。アミドの基質に関して言えばこのときの求核剤は芳香環部のエーテル酸素原子とアミドの酸素原子である。この両者を比較したとき、電子供与性のジメチルアミノ基による電子の押し出しを強く受けるアミド基の方が求核力が高く、逆にフェノール性の酸素原子の求核力は強くない。従ってラクトン化できる面でブロモニウムイオンを生じたとき、速やかにラクトン化が起こり、**33** が生成してくる一方、フラン環形成に適した面でのブロモニウムイオンはエーテル酸素原子からの求核攻撃をあまり受けず、平衡状態にある逆の面でのブロモニウムイオンに変わってしまい、フラン環が形成されない。逆にエステルであった場合にはその電子の押し出しが弱いためフラン環が形成される、と考えることが出来る。

以上の結果から、Claisen 転位の収率がよいアミド体 **24** の全合成への利用を断念し、エチルエステルを有するベンゾフラン **29** にて先を進めることとした。

1-5 加水素分解によるベンジル基および Br 基の除去

次に、galanthamine におけるオレフィンを導入するため、その足がかりとなる水酸基の保護基に用いられているベンジル基の脱保護を試みた。このときに Br 基の水素化分解による除去も同時に行えれば効率的な合成経路となることから、ベンジル基、Br 基の同時除去を試みた (Scheme 46, 反応系は全てゴム風船を用いた水素雰囲気下)。

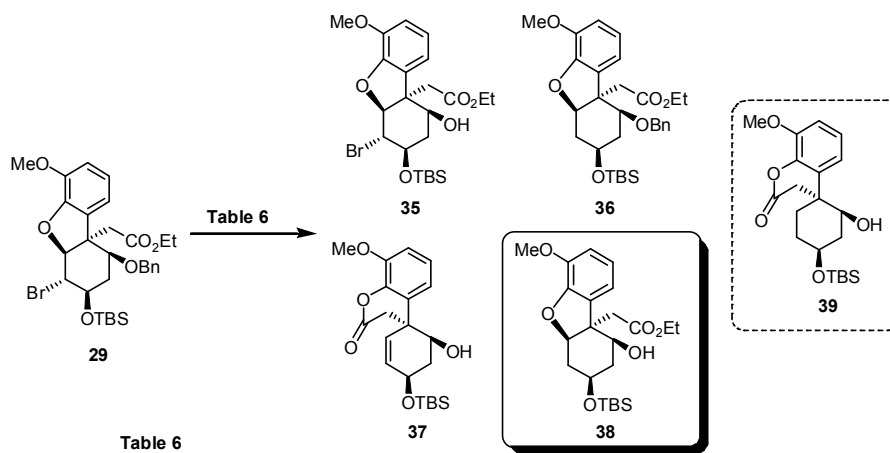


Table 6

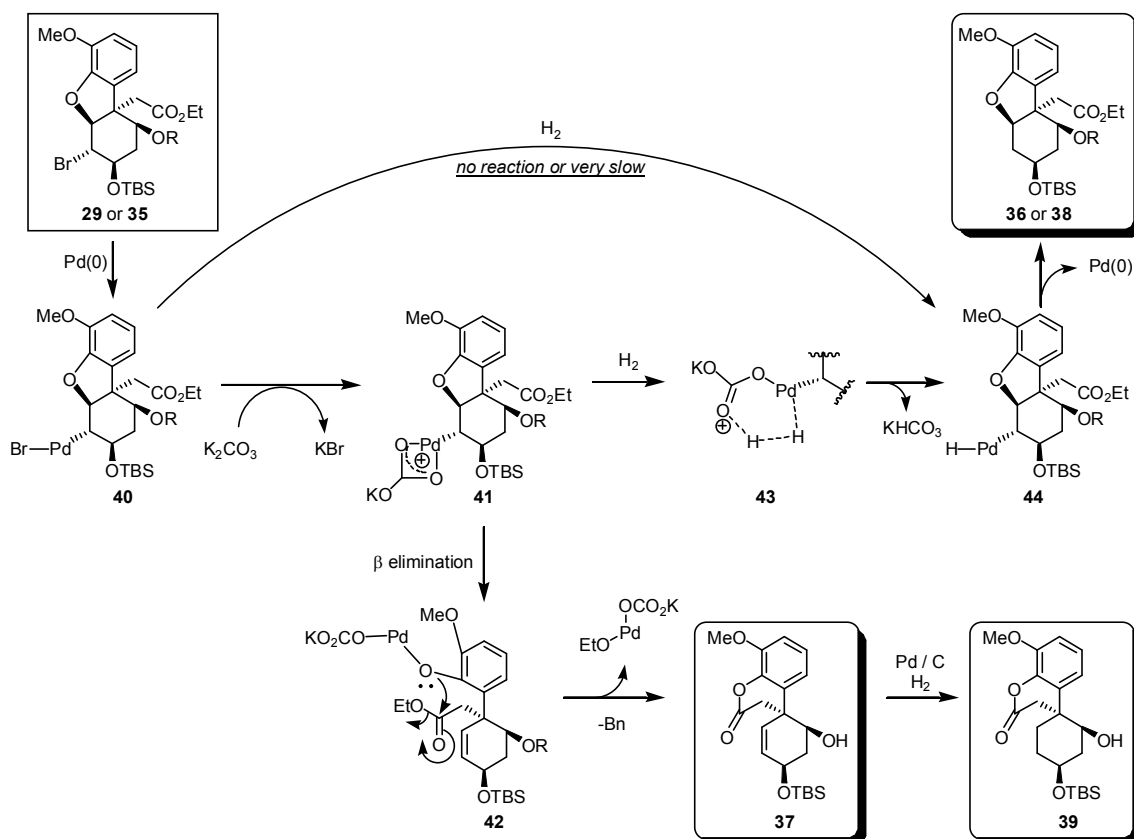
Entry	Conditions	Products			
		35 (%)	36 (%)	37 (%)	38 (%)
1	10 wt% Pd / C, H ₂ , MeOH	96	0	0	0
2	10 wt% Pd / C, H ₂ , K ₂ CO ₃ , MeOH	0	28	0 (39 46%)	0
3	10 wt% Pd / C, H ₂ , K ₂ CO ₃ , THF	0	34	46	0
4	10 wt% Pd / C, H ₂ , EtOH then K ₂ CO ₃ , 10wt% Pd / C, H ₂ (one-pot)	0	0	trace	85

Scheme 46. Hydrogenolysis

まずは一般的な条件にて水素化分解²³⁾を行ったところ脱ベンジル化された **35** が高収率にて得られたものの Br 基が除去されたものは得られなかった (Table 6, entry 1)。そこで K₂CO₃ を加えた塩基性条件下で反応を行ったところ Br 基の還元は起こったものの脱ベンジル化が遅くなり^{23c)}、Br 基のみが還元された **36** およびフラン環が開裂し再度環化したと見られるラクトン **39** (脱ベンジル化されている) が得られるなど、entry 1 とは全く異なる結果となった。なお、entry 2 の条件にて反応溶媒を非プロトン性溶媒の THF に変えたところオレフィンが還元されていないラクトン **37** が得られた (entry 3)。検討の結果、K₂CO₃ を添加した条件である場合、水素雰囲気下でなくとも 10 分程度の短時間で半数が β 脱離を起こし、**37** もしくは **38** を生じることがわかった。entry 2、3 の条件において、Pd / C、K₂CO₃ を添加した後に水素雰囲気下として反応させているが、水素雰囲気にする前に β 脱離が素早く進行してしまっただことが原因と考えられる。従って、β 脱離を防ぐために水素雰囲気下を保ったまま塩基性にする必要があった。

そこで、まずは通常条件にてベンジル基を除去し、その後水素雰囲気下を保ったまま K₂CO₃ を加える条件に変える方法 (entry 4) を取ったところ脱ベンジル化、脱臭素化とも良好に進行し、望みの **38** を得ることに成功した。この条件においても気液の接する面積が小さい (反応容器が小さい、攪拌が十分でない) 場合はラクトン化した化合物が得られてし

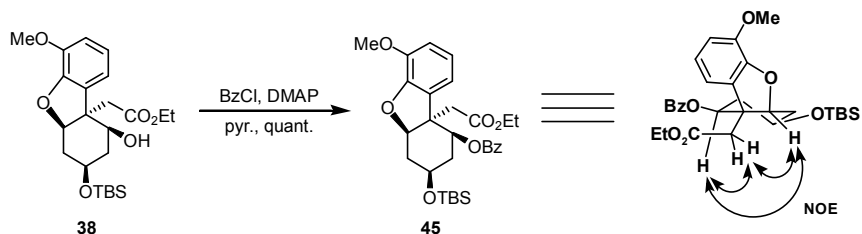
まう。なお、反応溶媒はアルコキシド条件下でエステル交換が起こらないよう（複数のエステルになることを防ぐため）に entry 1、2 とは異なる EtOH に替えた。



Scheme 47. Predictable mechanism of 37 and 38 formation

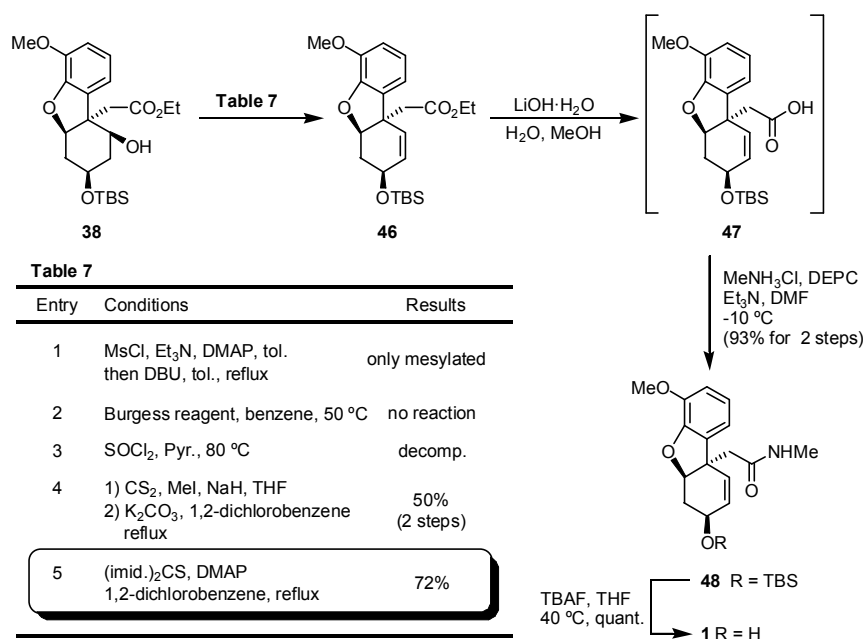
これら一連の反応機構は **Scheme 47** の様に考えられる²³⁾。29 もしくは 35 に対し、 $Pd(0)$ の炭素—臭素結合への酸化的挿入反応が起こるものの K_2CO_3 無添加では Br と H のリガンド交換が起こらないために還元反応が起こらない (**Table 6** の entry 1 に相当する)。しかし K_2CO_3 を加えることでまず Br と $KOCO_2^-$ イオンとでリガンド交換が起こり 41 へと変換される。この段階で β 脱離を起こし、閉環反応がおこれば副生成物であるラクトン 37 (もしくは更に還元された 39) が生じるが、吸着水素とのリガンド交換 (41→43→44) が起こる場合には 44 を経て脱臭素化された 36、38 が得られる。水素雰囲気下である場合には 41→42 の β 脱離より 41→43→44 が速く起こり、目的物が得られたと考えられる。しかし β 脱離自体の反応速度も十分に速いため、気液の接触面が少ない (攪拌が十分でない) 場合には β 脱離も起こり、ラクトン化した化合物が得られてくる。実際、entry 4 の条件を用いた場合でも攪拌が不十分な場合にはラクトン化した化合物が主生成物として得られてきた。以上のことから、41 に速やかに水素分子が接近するよう十分攪拌を行うことがこの工程において重要であることがわかった。なおラクトンとなった場合、 $O-Bn$ 基とラクトン炭素鎖が接近する立体障害の大きな構造となることから容易にベンジル基が脱離したと考えられる。

こうして得られた dihydrofuran 38 の立体化学を決定するために NOE 実験を行ったところ、水酸基を benzoyl 化した 45 にて NOE を測定することが出来、**Scheme 48** のような相関が見られたことから、絶対立体化学が図示してある通りであることが確認された。



Scheme 48. Determination of stereochemistry by NOE detection

1-6 Pictet-Spengler 反応前駆体の合成



Scheme 49. Synthesis of substrate for intramolecular Pictet-Spengler reaction via dehydration process

得られた基質から Pictet-Spengler 反応を行うためオレフィンの導入、アミド化を試みた。まず脱離反応によるオレフィンの導入を行った (Scheme 49, Table 7)。しかし、脱離基の導入、Burgess 試薬、塩化チオニルによるオレフィンの導入は全て失敗に終わった (Entries 1 – 3)。そこで Chugaev 法による脱離を行ったところ 2 工程で 50% と中程度にて望みのオレフィンが導入された 46 を得ることができた。さらに脱離基導入の試薬を thiocarbonyldiimidazole²⁴⁾ にすることにより工程数を短縮でき、収率も 72% にまで向上させることに成功した。

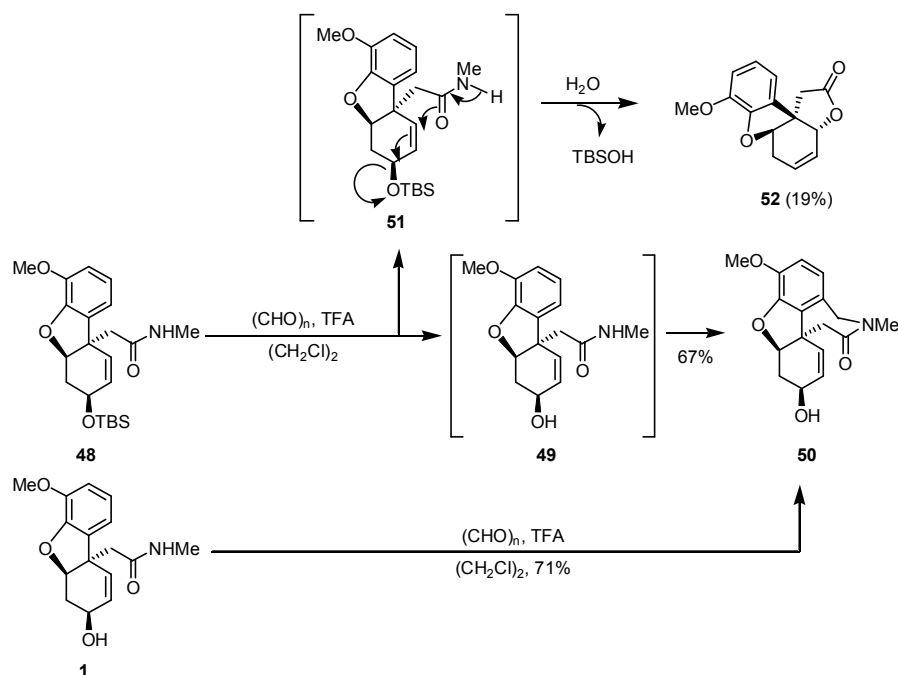
次にモノメチルアミドへの変換を行った。LiOH · H₂O (NaOH と比べ吸湿性が少なく取り扱いやすいため) による鹼化、続く塩入らの縮合剤である DEPC²⁵⁾ によるアミド化にて望みのモノメチルアミド 48 を合成することに成功し、さらに TBS 基を除去することで脱保護体 1 を得た。この 1 は Tu らによる (±)-galanthamine の全合成における合成中間体であり、この時点で (+)-galanthamine の形式全合成は達成されたことになる^{3d)}。なお、エステル 46 からの直接アミド化も試みたが、加水分解による 47 の生成のみにとどまり、アミド化された 48 もしくは 1 は得られなかった。

以上、Pictet-Spengler 反応の前駆体を 48 と 1 の二種類合成できたので、Pictet-Spengler

反応の検討を行った。

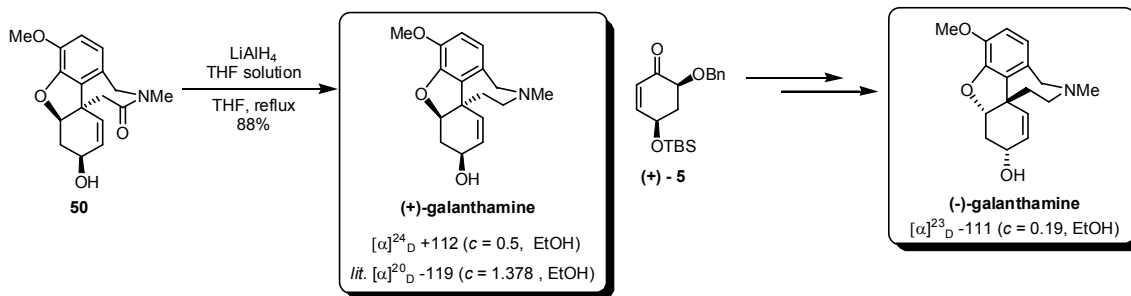
1-7 Galanthamine 両鏡像体の全合成

Pictet-Spengler 反応を行うにあたり、まずは酸性である反応条件を利用し TBS 基を系内にて除去することで脱保護の工程を省くことが出来ると考え、TBS 保護された **48** にて反応を行った (Scheme 50)。反応の条件は Tu らと同じ、lycoramine や galanthamine の合成で用いられる際の一般的な条件を採用した²⁶⁾。その結果、TBS 基も系内で除去された望みの環化体 **50** を 67% で得ることに成功したが、同時に γ -ラクトン **52** も得られた。



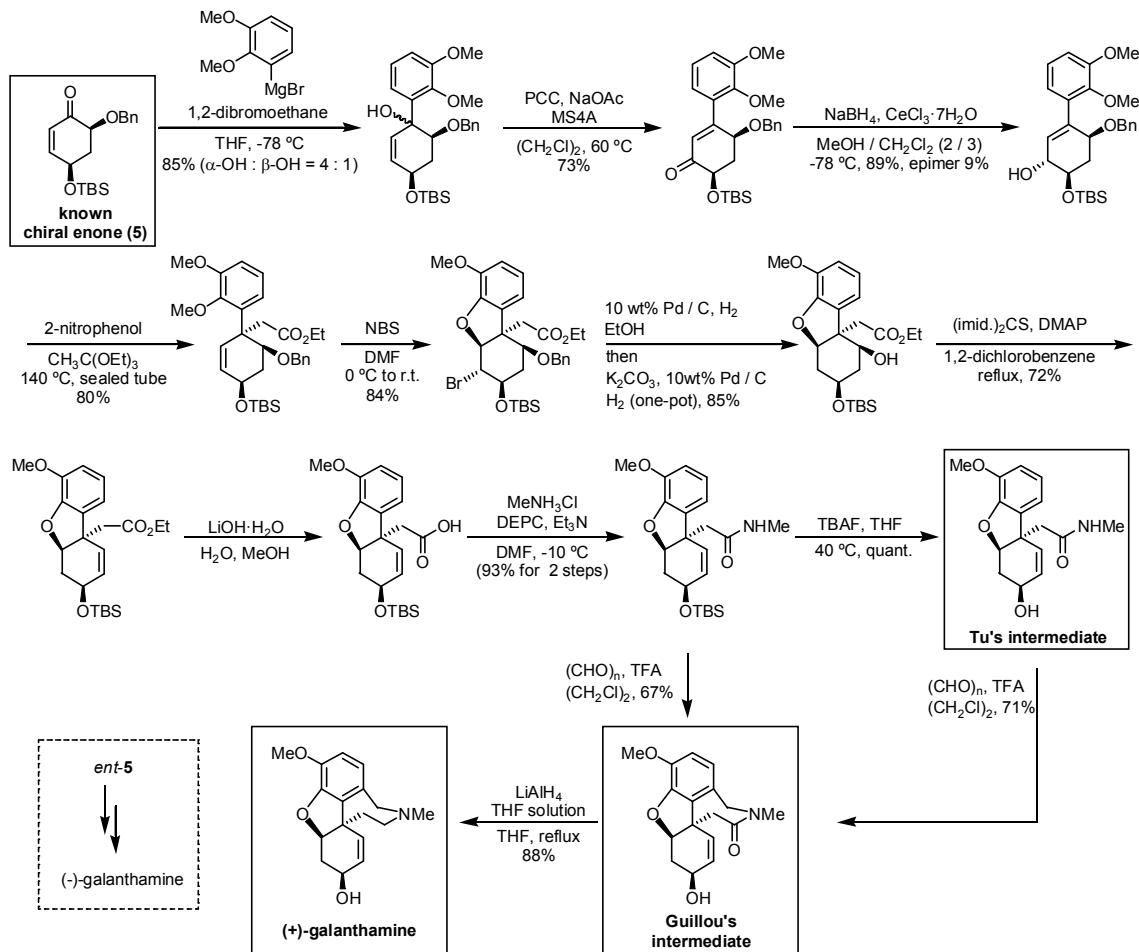
Scheme 50. Pictet-Spengler reaction

一方、TBS を除去した Tu らの合成中間体 **1** を用いて、文献に従った条件にて Pictet-Spengler 反応を行ったところ、71%とよりよい収率にて環化体 **50** を得ることができた。興味深いことにこの際には γ -ラクトン **52** は得られてこなかった。このことからラクトン **52** は酸による脱 TBS が起こった後に生じる水酸基を脱離基とした $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応や、水酸基の脱離によって生じるアリルカチオン経由の閉環反応ではなく、シラノールを脱離基とした *anti* - $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応もしくは $\text{S}_{\text{N}}1$ 反応にて閉環する機構であると考えられる。 **48** の O-TBS 基は axial 方向に立っており、dihydrofuran 環部との立体障害が非常に大きくなっている。そのため、立体障害を緩和するようにシラノールを脱離基とした反応が進行したのではないかと考えられる。



Scheme 51. Completion of total syntheses of (+)- and (-)-galanthamine

こうして得られた環化体ラクタム **50** は Guillou、Thal らによって報告されている galanthamine の合成中間体である^{3g)}ので、文献の手法に従って galanthamine の全合成を行うべく、LiAlH₄によるアミドの還元を試みた (Scheme 51)。しかし予想外なことに反応はうまく進行せず、長時間の反応にて分解を起こしてしまった。そこで、LiAlH₄の形状を粉末 (純正化学) から THF 溶液 (Aldrich) へと変更したところ良好に反応は進行し、得られた化合物の各種スペクトルデータ、比旋光度の絶対値は文献のそれと非常に良い一致を示したことから、これにより非天然型である (+)-galanthamine の全合成が達成された (市販の methyl α-D-glucopyranoside から 20 工程 6.2%、文献既知のシクロヘキセンノン(+)-**5** から 11 工程 13.7%)。また中間体であるシクロヘキセンノン (+)-**5** の鏡像体の合成経路も、前述したように既知であるから、同じ工程にて誘導し、天然型の (-)-galanthamine の全合成も達成した²⁷⁾。Scheme 52 にこれらをまとめた。

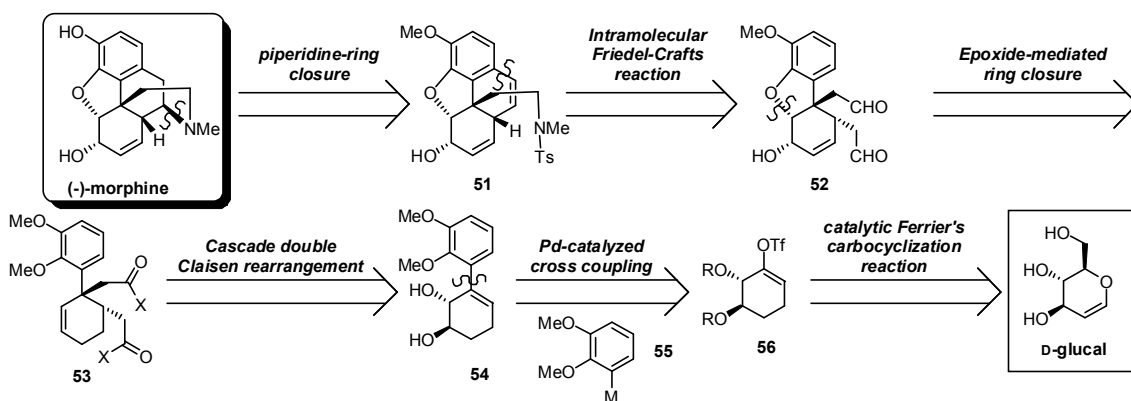


Scheme 52. Summary of galanthamine synthesis

2. カスケード Claisen 転位を用いた(-)-Morphine の合成研究

2-1 逆合成解析及びシクロヘキサン骨格に対する カスケード Claisen 転位のモデル実験

前章での galanthamine の合成研究における結果より、立体障害の大きいベンジル位を不斉四級炭素へと変換する手法として Claisen 転位が非常に有用であることが示された。よって本章のターゲットである morphine に対しても本手法を用いることで同様の結果が得られると期待される。そこで今回は本手法をそのまま用いるのではなく、より効率的な合成を目指した発展型として隣接する三級、四級炭素をカスケード Claisen 転位によって構築することを考えた。この手法であれば one-pot にて連続する二つの不斉中心を一挙に構築できることから、複雑な天然物の合成に応用可能な新たな戦略となることが期待される。以上を踏まえて (-)-morphine の逆合成解析を以下のように行った (Scheme 53)。



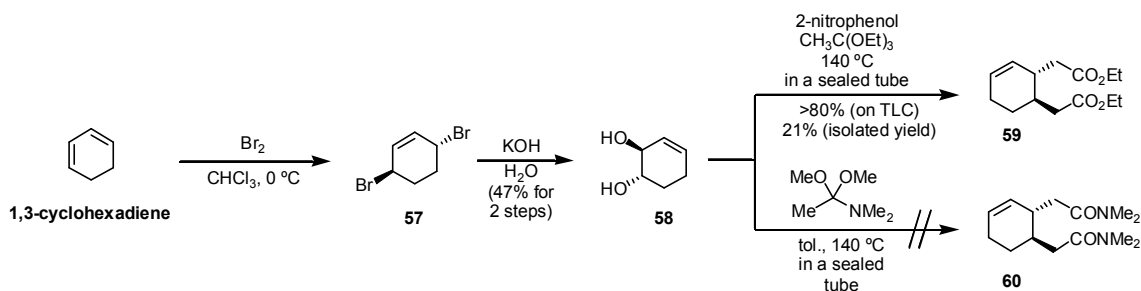
Scheme 53. Retrosynthetic analysis of (-)-morphine

(-)-Morphine のピペリジン環は最後に構築することとして 51 より得られると考えた。これは morphinan 骨格を早期に構築してしまうと麻薬管理における国際法、国内法に抵触し厳しい管理の下扱わねばなることから、事務的、作業的な煩雑さを回避するためにこの経路をとることとした。Perhydrophenanthrofurane 51 は分子内での Friedel-Crafts 反応にて 52 より得られると考えた。52 のフラン環は galanthamine のときと同様にしてオレフィンを活性化させることで閉環させることとした。但し今回は隣接位に水酸基を有するためオレフィンをエポキシドへと変換し、エポキシドを酸で活性化させることで閉環と同時に所望の水酸基を導入できると考えた。53 の連続する不斉三級、四級炭素の構築は diol 54 に先ほど述べたようにカスケード Claisen 転位を施すことで一挙に構築するという戦略を採択した。Diol 54 の芳香環部は D-glucal より Ferrier 環化反応にて誘導可能と予想される vinyl triflate 56 に対し、palladium 触媒による cross coupling を施すことで導入することとした。本合成経路は D-glucal を出発原料とすることにより糖質が持つ元々の立体化学をそのまま利用して転位が施せることから、出発原料を有効に活用した合成経路であると言える。

しかし、緒論でも述べたように Claisen 転位をカスケードにて、しかも天然物合成へと応

用した例は稀有であり、環状脂肪族においては Curran ら、Heathcock らのピラノース型での例 (14c), 14d) はあるものの、シクロヘキサン骨格での例は調べた限りにおいては見られなかった。そこで、もっとも単純な系においてのモデル実験を行い、vinirogous anomeric effect のないシクロヘキサン骨格においても、カスケード Claisen 転位が進行するのどうかを検討することにした (Scheme 54)。

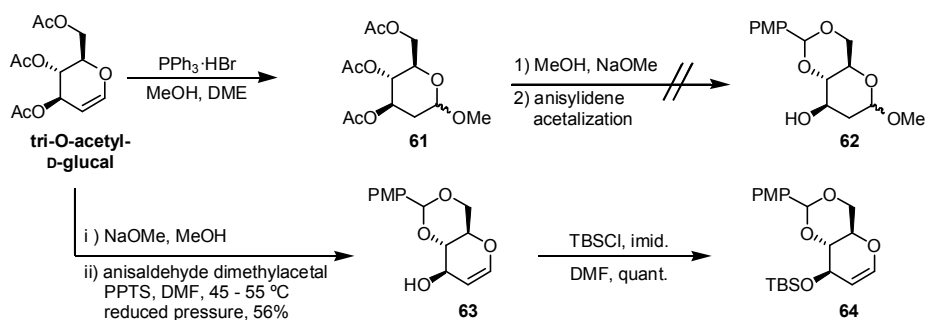
文献の手法 (14d), 28) に従い、1,3-cyclohexadiene を出発原料として臭素化、加水分解を経て *trans*-3-cyclohexen-1,2-diol **58** へと導いた。この基質に対し、Johnson-orthoester 型及び Eschenmoser 型 Claisen 転位を施したところ、Johnson 型での反応において 2 時間と非常に短時間で、TLC 上においてほぼ single spot での反応の進行が認められた。残念ながらこの生成物は自身が揮発性を有することや、オルト酢酸トリエチルの共沸除去に使用するトルエンなどと共沸点を形成するなどの理由により、収率よく単離することは出来なかったが、望みの二重転位体を得ることには成功した。一方、Eschenmoser 型では意外なことに反応が全く進行しなかった。これは原料基質が Eschenmoser 型の反応溶媒であるトルエン、キシレンに対して加熱しても殆ど溶けなかったことを考えると、溶解度による影響が主たる原因と考えられる。一般に Eschenmoser 型より反応性が低いとされている Johnson 型においても良好に反応が進行したことから、より極性の低い実際の基質では溶媒に可溶と考えられることから同様の進行が見込まれる。



Scheme 54. Model Study for cascade double - Claisen rearrangement

以上の結果より、シクロヘキサン骨格を有する基質においてもカスケード double Claisen 転位が進行することが確認されたことから、実際の (–)-morphine の合成研究に着手した。

2-2 Claisen 転位前駆体 allylic alcohol 及び allylic vicinal diol の合成

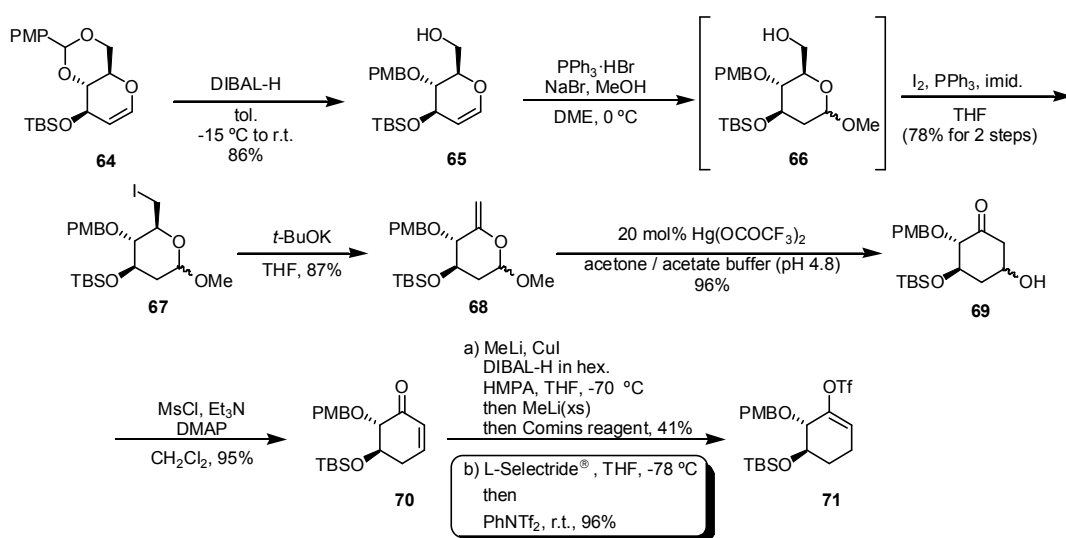


Scheme 55. Synthesis of protected glucal 64

始めに Claisen 転位前駆体に相当する、シクロヘキサン環を有する allylic diol の合成を行うため、先に tri-*O*-acetyl-*D*-glucal を 2-deoxyglucose とした後に残る水酸基の保護を行うと考えた。しかし脱アセチル化後に生じる triol は酸に対し非常に弱い基質であったために 4,6 位をアセタールで保護することが出来なかった (Scheme 55)。一級水酸基を Tr 基で保護すること^{29a)}も考えたが保護・脱保護の工程が増えることからこの経路を断念し、グリコシド化の前に 4,6 位を保護することとした。

Tri-*O*-acetyl-*D*-glucal の全てのアセチル基を除去して *D*-glucal とし、中和後溶媒を減圧除去し、ロータリーエバポレーターによる減圧条件下、生じる MeOH を除去しながら *O*-アニシリデン化するという one-pot での脱アセチル化-アセタール化を行ったところ 56% と中程度の収率にて文献既知の glucal 保護体 **63** を得ることに成功した³⁰⁾。この反応も酸性が強い場合には生成物の分解などが観測されたが、酸触媒として弱酸の PPTS³⁰⁾ を選択し、0.5 mol% にまで抑えて使用することで中程度の収率にて得ることに成功した (残りは methanol によって Ferrier 転位を起こした上でアニシリデン化された基質が殆どである)。なおこの基質は結晶性ではあるが、徐々に分解し黒化して行く (半減期が 2 週間程度) ため保存はせず先の工程を進めることにした。**63** の遊離の水酸基を TBS にて保護することにより **64** を得た。

この基質 **64** も文献既知である^{30a)} が、過去の報告における合成経路³⁰⁾ では原料の 1-bromo-2,3,4,6-tetraacetyl-*D*-glucose より Birch 還元を含む 5 工程 (① チオグリコシド化、② 1) 金属ナトリウムから逐次調製した塩基による脱アセチル化、2) 未精製で 4,6-*O*-アニシリデンアセタール化、③ 2,3-*O*-イソプロピリデンアセタール化、④ リチウムアレーニドによる Birch 還元、⑤ TBS 化、総収率 43%) かかるのに対し、本工程では one-pot の単工程で行なえるため極性の高い glucal の取り扱いに留意する必要がないこと、総収率も既知の手法より高いこと、tri-*O*-acetyl-*D*-glucal から 3 日以内と短い期間で精製した TBS 保護体 **64** が得られること、文献の経路のような金属ナトリウムやチオールなどを使用しないことなどから、スケールアップや効率面などで非常に優れた経路であるといえる。

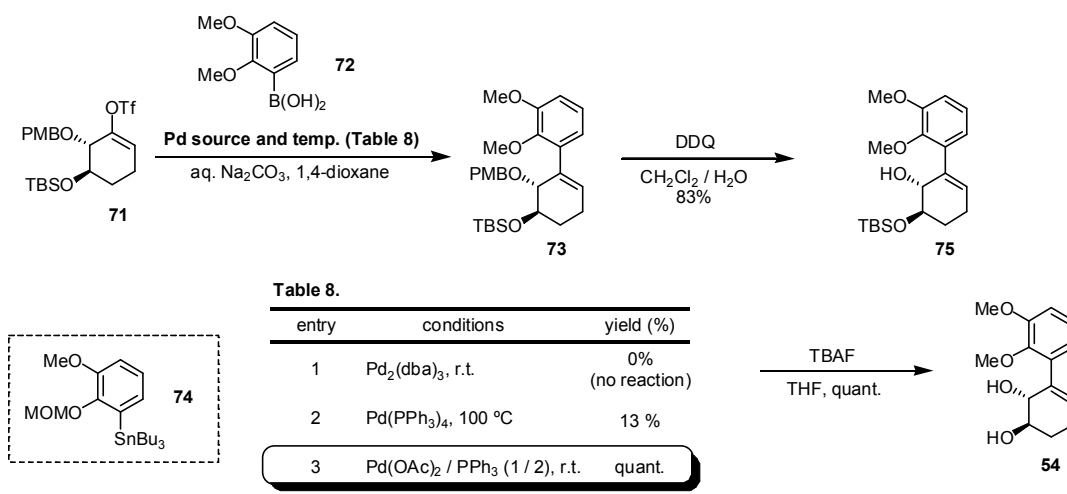


Scheme 56. Synthesis of vinyl triflate **71**

得られた **64** のアニシリデンアセタールを DIBAL-H にて立体的に空いた側から開裂させ

65 とし、triphenylphosphine hydrobromide ²⁹⁾ によるメチルグリコシド化を行うことで 2-デオキシグルコース誘導体 **66** とした (Scheme 56)。このとき sodium bromide を加えたところ、理由は不明だが副生成物の生成が減少したためそのまま使用している。**66** はシリカゲルカラムを通すと収率が低下するため分液処理のみにとどめ、次に遊離の一級水酸基をヨウ素化することで 2 工程 78% にて **67** ($\alpha : \beta = >20 : 1$) へと導いた。両アノマーはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで容易に分離できるが、この後の工程にて立体化学が消滅するため分離することなく混合物のまま先の工程を進めることとした。**67** に対し potassium *t*-butoxide にて β 脱離を行い 5-エノピラノシド誘導体 **68** へと導いた後、mercury(II) trifluoroacetate を用いた触媒的 Ferrier 環化反応 ^{12h), 20)} へ付したところ、アセトン / 酢酸緩衝液の混合溶媒系で行うことにより 96% という非常に高い収率にて 3-hydroxycyclohexanone 誘導体 **69** へと導くことに成功した (緩衝液を用いずに含水アセトン系で行った場合、反応がほぼ終結する頃になって脱 TBS 化が急速に進行し、収率が低下した)。生じた水酸基をメシル化し、そのまま β 脱離させることで光学活性なシクロヘキセン誘導体 **70** へと導くことに成功した。

続いて、芳香環部とのクロスカップリングを行うためのビニルトリフレートへの誘導を試みた。これには α, β -不飽和ケトンの 1,4-還元、それにより生じたエノラートをトリフレートにてトラップすることによって得られるとし、確実な 1,4-還元的手法として知られる津田-三枝法 ³²⁾ を用いて行った。その結果、1,4-還元はほぼ定量的に進行したものの Comins 試薬 ³³⁾ を用いた Tf 化はまったく進行しなかった。また定量的に 1,4-還元するには、本来触媒量である銅を化学量論量必要とした。検討の結果、1,4-還元後に大過剰の MeLi を加えて、津田-三枝法に必須である HMPA の影響を軽減させることである程度トリフレート化が進行することが分かった (condition a)。そこでキレーションがそのまま生きるように L-Selectride® を用いて 1,4-還元を行ったところ (condition b) ³⁴⁾、こちらもほぼ定量的に 1,4 還元が起こり、生じたエノラートを *N*-phenylbis(trifluoromethanesulfonimide) (or *N*-phenyltrifluoromethanesulfonimide) によってトリフレート化することで、96% と高収率にて所望のビニルトリフレート **71** を得ることができた。同様の結果は Comins 試薬を用いても得られたが、より安価な試薬である PhNTf₂ を用いることとした。



Scheme 57. Syntheses of substrates for Claisen rearrangement

得られたビニルトリフレート **71** と市販のホウ酸 **72** (調製も可能)³⁵⁾ とを鈴木-宮浦カップリング³⁶⁾ させることとした (**Scheme 57, Table 8**)。なお、guaiacol (2-methoxyphenol) より調製したアリールスズ **74** との Stille カップリングでは望みのカップリング体は得られなかった。まず触媒として tris(dibenzylideneacetone) dipalladium(0) を用いたが室温にて速やかに触媒が palladium black へと変化してしまい全く反応しなかった。また tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) を用いた場合には 100°C まで加熱しても 13% と低収率に留まった。ところが palladium(II) acetate と triphenylphosphine とを mol 比にして 1:2 で混合して調製した palladium 触媒を用いたところ (entry 3) 室温にて反応が進行し、定量的にカップリング体 **73** を得ることに成功した。この反応を検討したところ、palladium(II) acetate に対して triphenylphosphine を少しずつ加えていった場合 (triphenylphosphine 無添加では反応しなかった)、Pd(II) : PPh₃ = 1 : 2 を頂点として反応が加速度的に進行し、1 : 4 (Pd(PPh₃)₄) の条件) では反応が停止することが分かった。おそらく Pd(0) に配位した triphenylphosphine の嵩高さが原因であると見られる。

こうして合成した **73** のシクロヘキセン環の保護基を順次脱保護することでアリルアルコール **74** 及び、ジオール **54** へと導いた。これによりカスケード、及び段階的な経路にて Claisen 転位を用いて不斉中心を構築する準備が整ったので、次セクションにて Claisen 転位の検討結果を示すことにする。

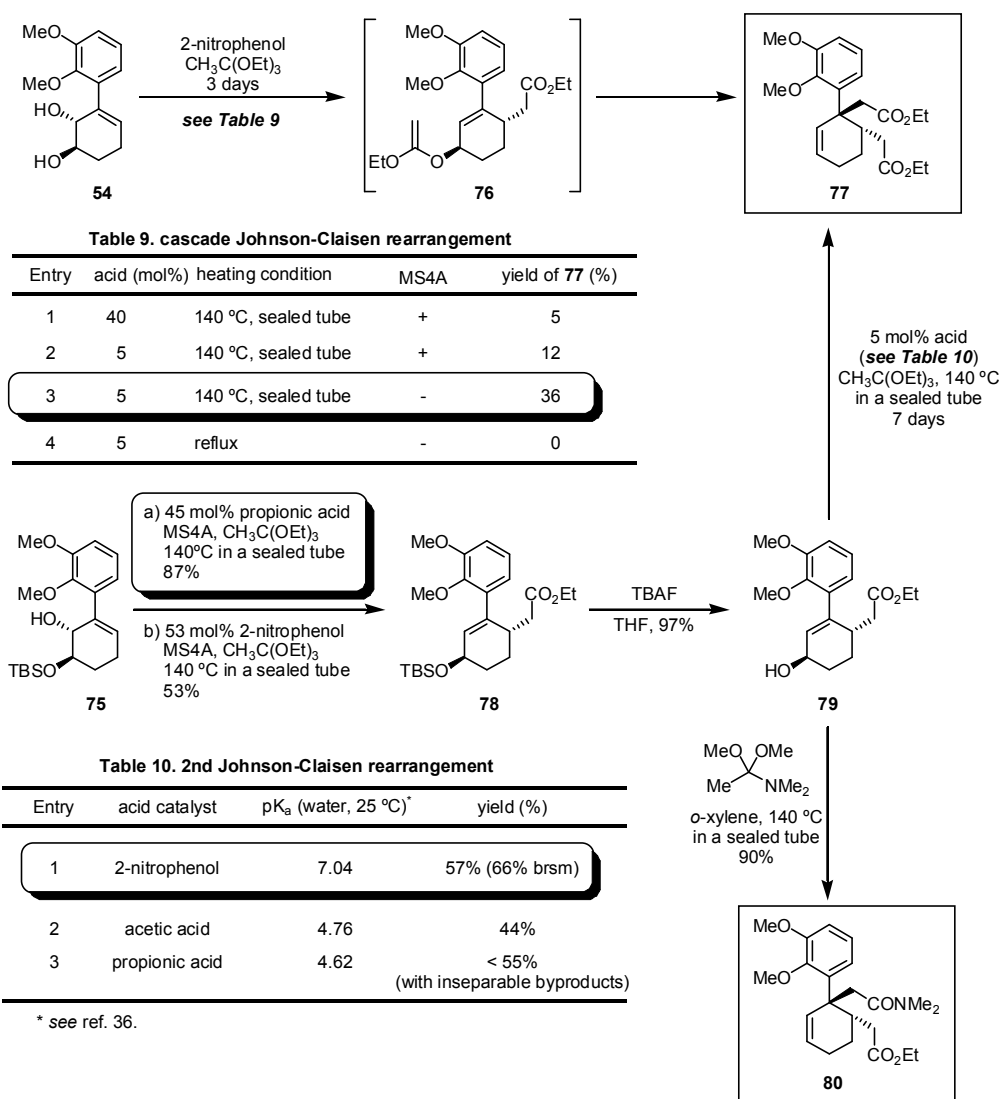
2-3 カスケード Claisen 転位による効率的な連続不斉三級、四級炭素の構築の検討

2-3-1 Johnson 型でのカスケード Claisen 転位及び段階的なカスケード型 Claisen 転位による検討

転位前駆体ジオール **54** を用いてのカスケード Claisen 転位を行うにあたり、反応条件を galanthamine のそれと同じ、封管反応、140°C、triethyl orthoacetate の neat 反応条件に固定し、酸触媒の検討を行なった (**Scheme 58**)。検討の結果、一般的な酸触媒であるプロピオン酸やピバリン酸の他、CSA、montmorillonite K-10 においても転位成績体はまったく得られなかった。そこで galanthamine のときと同様に 2-nitrophenol¹⁰⁾ を用いたところ (**Table 9**)、極めて低収率ではあるが望みの二重転位体 **77** を得ることに成功した。さらに酸の当量を 5 mol% まで下げ、系内で生じる EtOH を取り除くために加えていた活性 MS4A を添加しない条件に変えたところその収率はさらに改善し、36% と中程度の収率にて **77** を得ることに成功した (entry 3)。興味深いことに、この反応を封管ではなくアルゴン雰囲気下での加熱還流条件で行なった場合、原料が分解するのみであった (entry 4)。このことからこの転位に圧力の因子が大きく影響していることが考えられる¹⁹⁾。また本反応は溶媒量の triethyl orthoacetate 以外の条件では転位成績体を得ることができなかった。なお徐々に昇温していった場合に 80°C 近くで分解反応が起こったため、加熱したオイルバスに反応容器を一挙に、且つ深く浸けることでこれらの結果を達成している。

一方、カスケード反応だけではなく、PMB 基のみを脱保護したアリルアルコール **75** を

用いて段階的に転位させる検討も行なった。すると最初の芳香環をまたぐ Claisen 転位は一般的な酸触媒であるプロピオン酸を 50mol% 弱用いることで良好に進行した。このとき、カスケード反応と同じように 2-nitrophenol を用いての転位やプロピオン酸の量を減らす検討も行ったが若干収率が劣り、原料回収も見られた。カスケード反応の場合と比べ酸性度の高い触媒を大量に用いているにも拘らずこの結果となったことから、2 度の Claisen 転位においてよりエネルギーを必要とする、つまり律速となる転位はベンジル位四級炭素を構築する 2 度目の転位ではなく、芳香環をまたいで三級炭素を構築する 1 度目の転位であることが予想される。



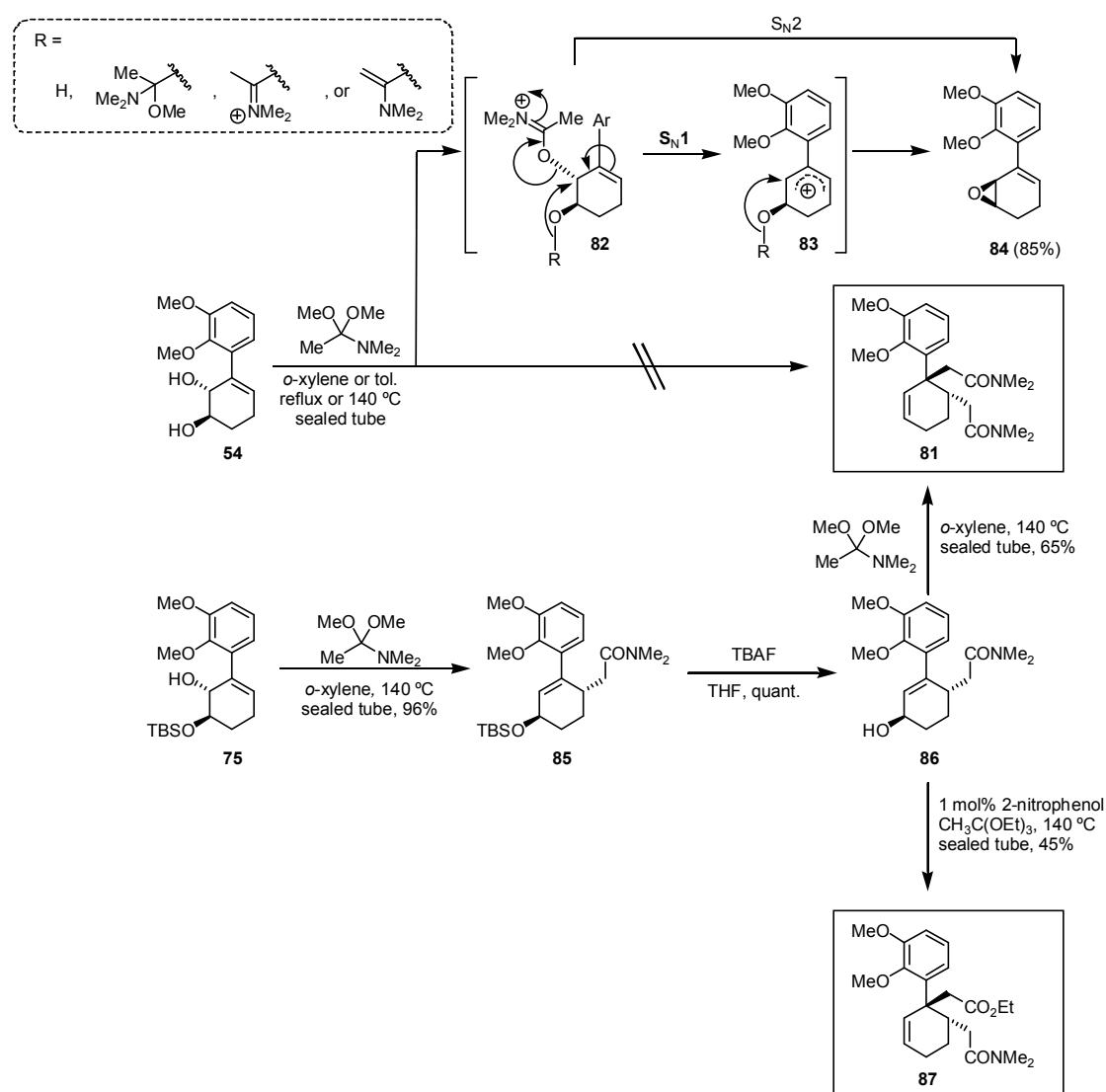
Scheme 58. Cascade and sequential double Johnson-Claisen rearrangements

得られた第 1 転位体 **78** の TBS 基を除去し、2 度目の Claisen 転位の検討を行なったところ (Table 10)、galanthamine や **54** に対するカスケード反応のときと同様に、2-nitrophenol を用いた場合がもっともよい結果を与え、アシル系の酢酸やプロピオン酸では若干収率が劣った。この結果、アリルアルコール **75** を用いた段階的なルートでは、3 工程 48% (**79** の回収が 14%) と、よりよい収率にて望みの **77** を得ることに成功した。他に副生成物として水酸基がアセチル化された化合物や芳香族性の化合物 (構造は決定できていない) が得られた。

また、段階的な経路にてベンジル位四級炭素の構築を Johnson-Claisen に代えて Eschenmoser-Claisen にて行なったところ、90%という高収率にて所望の転位体エステルアミド **80** を得ることに成功した。なお、カスケードの場合には反応時間が3日なのに対し、段階的経路での2度目の Claisen 転位は7日と長くなっているのは未反応の原料が確認されたためである。一方、カスケードの場合では残存する原料（一回転位体 **79** も含む）が痕跡量であったため3日で反応を止めた。

これにより、連続する不斉三級、四級炭素が構築された二重転位体をジエステル **77** とエステルアミド **80** の2種類を調製することができた。

2-3-2 Eschenmoser 型でのカスケード Claisen 転位及び 段階的なカスケード型 Claisen 転位による検討



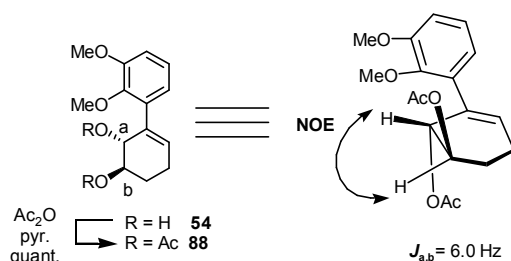
Scheme 59. Cascade and sequential double Eschenmoser-Claisen rearrangements

Eschenmoser 型の Claisen 転位による検討も平行して行なった (Scheme 59)。まずは diol **54** を用いて Johnson 型と同様にカスケードでの転位を試みた。しかし封管反応・加熱還流のどちらにおいても望みの転位体は全く得られず、唯一の生成物として酸に対して不

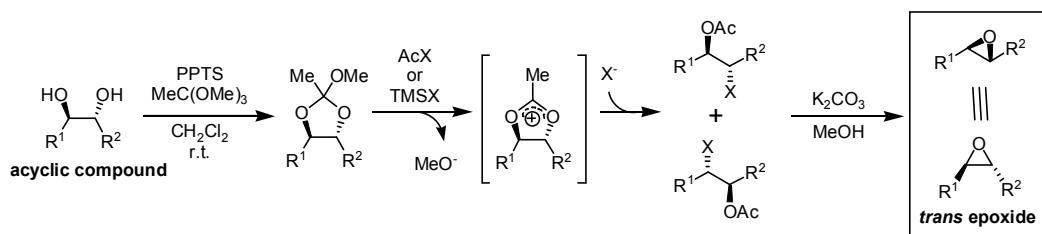
安定な (silica gel column chromatography には耐えられるが PLC による精製では分解が見られた) vinyl epoxide **84** が得られ、溶媒を変えて行っても結果は同じであった。

一方、段階的に転位させる経路をとったところ、最初の Eschenmoser-Claisen 転位は高収率にて進行しアミド **85** を得ることに成功した。その後 TBS 基を除去してアリルアルコール **86** とした後、四級炭素の構築を行うべく Claisen 転位の検討を行なった。すると Johnson 型および Eschenmoser 型のどちらでも転位が進行し、Eschenmoser 型のほうがやや収率よく転位成積体を得る結果となった。副生成物として、Eschenmoser 型の場合にはアミドアセタールが付加した化合物、Johnson 型の場合にはアセチル化された化合物が得られた。

カスケード型での Eschenmoser-Claisen 転位にて生じた vinyl epoxide **84** の生成メカニズムであるが、類似の構造を有する *N,N*-dimethylformamide diethyl acetal (DMF diethyl acetal) が 1,2-diol の脱水剤、エポキシ化剤として知られている³⁸⁾ ことから今回の場合も同様に iminium cation を脱離基とした閉環反応にて epoxide が生成したと考えられる。**75** の水酸基をメシル化したところ化合物が TLC 上にて多点化し分解が見られたことから、電子豊富な芳香環による σ -donation により安定化されたアリルカチオンの生じやすい構造である可能性が示唆された。一方、**54** をジアセチル化した **88** の NOE、*J* 値を測定したところ (Scheme 60)、酸素官能基がほぼアキシャル方向へ向いた配座であったことから S_N1 、 S_N2 反応の両方で起こっている可能性がある。 S_N2 反応の場合、脱離する水酸基によっては生じるビニルエポキシドの光学純度が低下する怖れがあるが、先ほど述べたアリルカチオンの生じやすさや、得られた **84** の旋光度の絶対値が大きいこと $\{[\alpha]_D^{25} -74.1 (c 0.41, CHCl_3)\}$ から、光学純度の低下は、あったとしてもわずかであると考えられる。



Scheme 60. NOE study on substrate **88**



Scheme 61. Transformation of 1,2-diol into epoxide via cyclic orthoester by Sharpless

また 1,2-diol からの epoxide への変換法は Sharpless らによる環状オルトエステルを経由する手法も存在する (Scheme 61)³⁹⁾ が、**54** を用いて *trans* の環状オルトエステル構造を組むことは困難であることが容易に予想されること、報告されている Sharpless らの例は

全て非環状基質であることなどから Sharpless らの提唱する経路ではないと考えている。

2-3-3 その他の Claisen 転位法による検討

Johnson 型、Eschenmoser 型以外での検討も行なった。まず Ireland-Claisen 転位を、ジオール **54** の両水酸基をアセチル化した **88** にて試みたが、アセチル基の加水分解のみが起り転位反応は進行しなかった (Scheme 62)。段階的に Ireland-Claisen 転位を行うこともできるが、工程数が非常にかかり効率的な経路と言えないことから Ireland 法の適用を断念した。

また、水銀(II) を用いたビニルエーテル化反応を経て Claisen 転位を行うクラシックな手法での検討も行った。その結果、ethyl vinyl ether (沸点 36°C) を溶媒量、mercury(II) acetate を 0.5 当量使用し、封管中にて 140°C にまで加熱するという非常に過激な条件に付すことにより、転位成績体を得ることができた (塩基を添加した福山・徳山らの条件¹¹⁾ では反応が途中で停止してしまった)。しかしこのとき得られたのは一回目の転位のみが進行した **91** であり、精製した **91** を用いて再度同じ条件に付しても二重転位体 **92** を得ることはできなかった。また転位が加速される Grieco らの報告⁴⁰⁾ に従った含水系 (pyridine / water) の極性溶媒条件下でも行ったがビニルエーテルの加水分解のみが起こった。以上のことから熱的な転位を断念し、ルイス酸による Claisen 転位の検討を行った (Scheme 62, Table 11)。

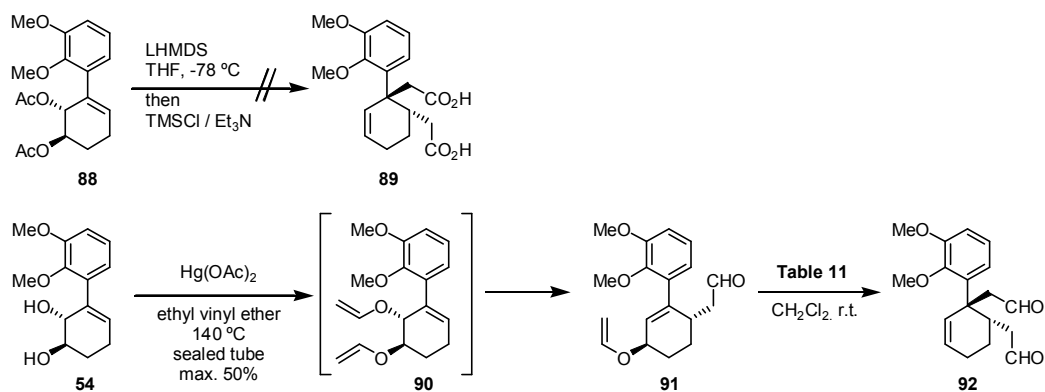


Table 11

Entry	Conditions	yield (%)
1	Et ₂ AlCl, PPh ₃	0
2	PPh ₃ , then Et ₂ AlCl	18
3	PPh ₃ , then EtAlCl ₂	trace
4	Yb(OTf) ₃ , MS4A	0 (no reaction)

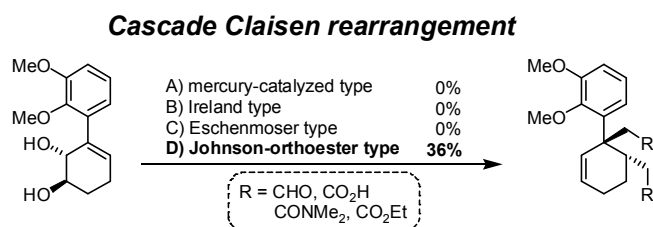
Scheme 62. Ireland-, mercury(II)-, and Lewis acid-catalyzed Claisen rearrangements

大鷲・高井らが報告した条件 (entry 1, triphenylphosphine と diethylaluminum chloride を混合し、それに原料を加える)⁴¹⁾ では目的の生成物は得られず、[1,3]転位を起こしたと見られる化合物を主に得るだけであった。しかし試薬を加える順番を変えたところ (entry 2, triphenylphosphine と原料を混合し、そこに diethylaluminum chloride を加え

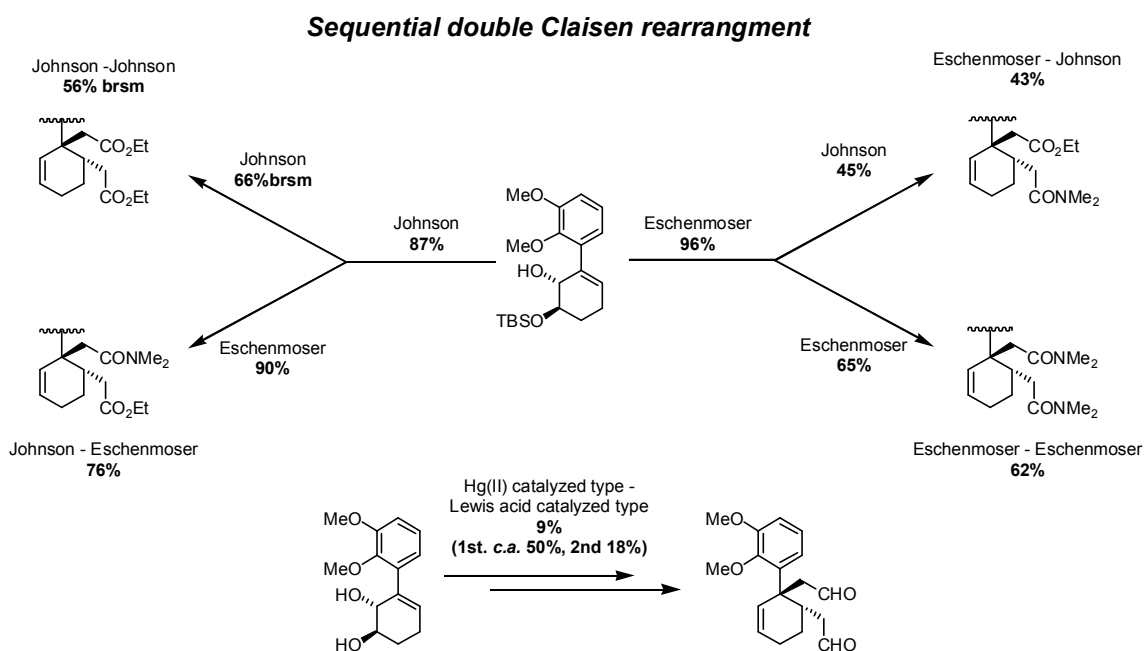
る)、望みの転位体 **92** を得ることができた。しかし 18%と非常に低収率であり、その他の条件でも殆ど得られなかったこと、diol **54** からの 2 工程収率が 10%以下であることからこの経路での誘導を断念した。

以上の Claisen 転位における結果を **Scheme 63**、及び **Scheme 64** にまとめた。カスケード反応においては Johnson-orthoester 型のみが望みの二重転位成績体を与え、その他の方法では全く得られなかった。一方、段階的な経路での Claisen 転位による炭素骨格構築は Johnson 型、Eschenmoser 型を組み替えて検討した結果、どの組み合わせでも中程度の収率にて二重転位成績体を得ることができ、1st Johnson – 2nd Eschenmoser Claisen sequence の組み合わせがもっとも高い収率となった。また水銀を用いたビニルエーテルの転位、続くルイス酸での転位を行なう経路では二重転位体を得ることはできるものの極めて低収率であった。

以上の結果を踏まえ、先の工程には、これら二重転位体を含む中程度の収率にて得られた **77**、**80**、**81**、**87** を用いることとした。



Scheme 63. Summary of cascade double Claisen rearrangement

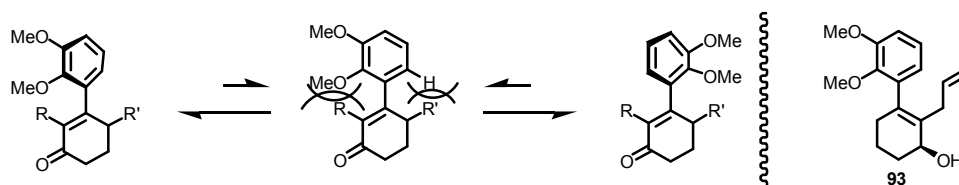


Scheme 64. Summary of sequential double Claisen rearrangement

2-3-4 転位の遷移状態 - NOE 測定・立体配座による考察

Galanthamine 合成の際に行ったのと同様に、morphine 合成においても芳香環部の挙動が Claisen 転位の進行の可否に大きな影響を持つことが予想される。今回の morphine 合成においては galanthamine とは違った置換基の配置であり、また 2 度の Claisen 転位においても三級炭素を構築する転位と四級炭素を構築する転位とで状況が異なってくるため非常に興味深い。そこでまず、Claisen 転位の前駆体もしくはその類似化合物に対して NOE を測定することとした（測定条件は全て CDCl₃ 溶媒, ambient temperature）。

緒論で述べたように Mulzer らは我々と同様の Claisen 転位によるアプローチを行い、それがうまくいかないことを報告した^{7m}。彼らはその理由について、『四級炭素の構築に Claisen 転位がうまくいかないのは、芳香環部による軸不斉(シクロヘキサン環に直交)の存在により反応点が芳香環によって立体的に遮蔽されているため』であるとした。実際彼らは『基質 **93** の ¹H NMR において 2 種類の回転異性体 (rotamer) が確認された』と論文の中に記載している (Scheme 65)。

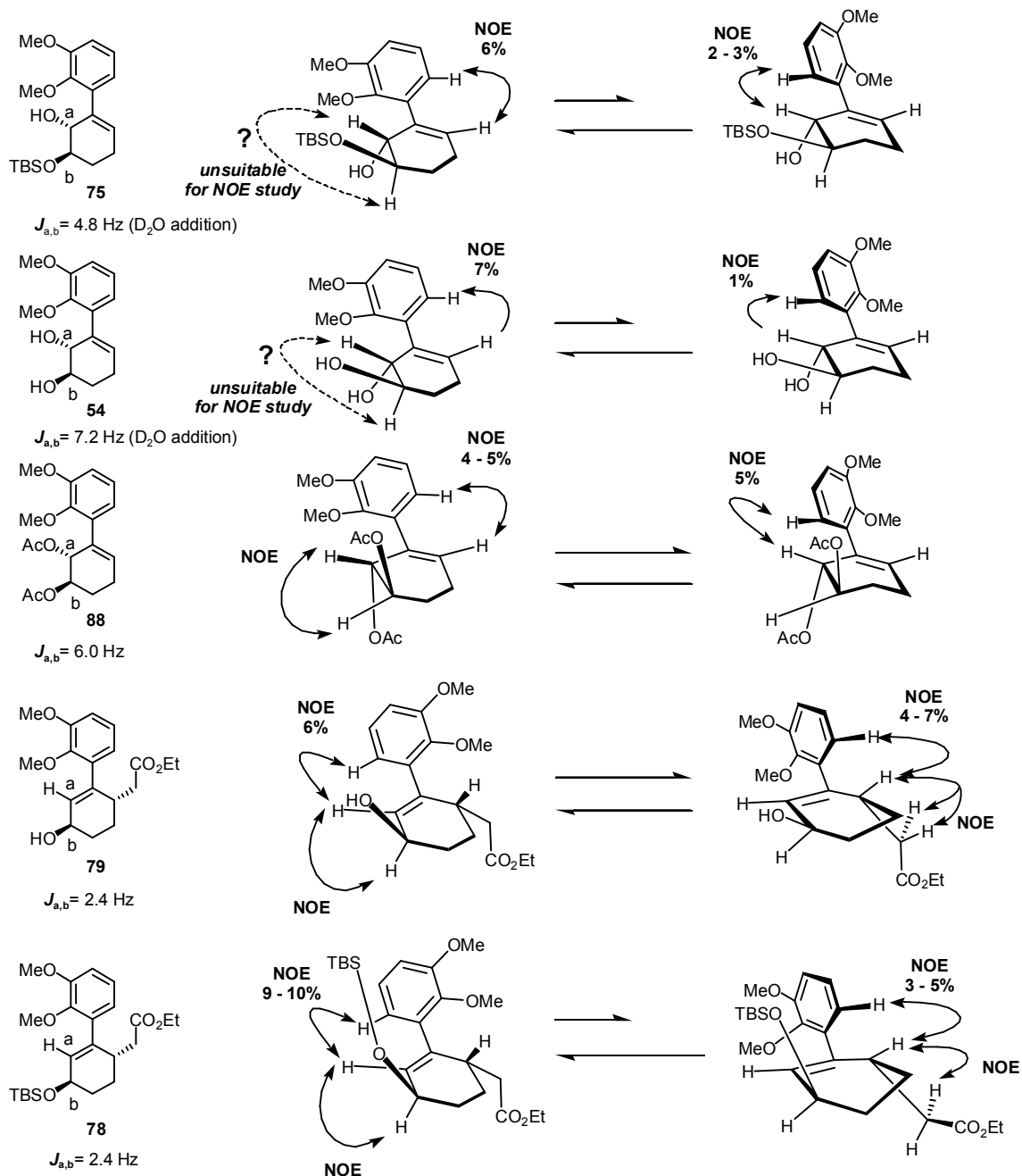


Scheme 65. Mulzer's hypothetical reason of discouraging results

ところが我々が galanthamine を含めた全ての転位前駆体について ¹H NMR の測定を行った限りにおいては、回転異性体の存在は認められなかった。また NOE 測定の結果 (Scheme 66)、全ての基質において芳香環のプロトンとシクロヘキセン環の両側のプロトンとで NOE 相関が見られ、片側しか NOE が検出されないといった、芳香環の向きが固定されているような様子は見られなかった。またこれらの NOE 相関は分子模型からすると、芳香環部がシクロヘキセン環とほぼ同一平面にいる（すなわち芳香環がシクロヘキセン環に対し直交していない）場合でなければ観測されないであろうことが示唆された。この結果を「2 種類の回転異性体の混合物である（たまたま ¹H や ¹³C NMR で観測されないだけである）」と解釈することも出来るが、Scheme 66 にある 5 種類の基質において、保護基の脱着だけで芳香環プロトンとビニルプロトン、三級炭素のプロトンのそれぞれの NOE 強度に差が生じる（特に **78** と **79**）ということは、仮に 2 つの回転異性体の混合物だと仮定しても、加熱条件で且つケテンアセタールの脱着が平衡反応で起こる Claisen 転位の反応系内において、その回転異性体間を行き来することが容易であることを示している。これらの我々の結果から考えると芳香環部は Mulzer らの仮定に反し、シクロヘキサン環に対し常に（熱力学的に有利な状態として）直交しているわけではなく、室温でも十分に自由回転可能な官能基であると考えられる。

その他 NOE に関して各々の基質に見られる特徴としては、二重転位前駆体様の基質では **77**、**54** のように水酸基が修飾されていない基質ほどシクロヘキサン環部ビニルプロトンとの NOE、三級炭素のプロトンとの NOE の強度に差が見られ、両水酸基が置換されている（実際に Claisen 転位を起こす際の状況に近い）**88** になると強度に差が見られなくなった。

逆に不斉四級炭素構築前駆体様の基質では水酸基が遊離である **79** の場合には NOE 強度に差はなく、修飾されている (実際の転位に近い形) **78** の場合には大きな差が見られる。おそらくはアリル位の水酸基の嵩高さが影響していると思われる。また NOE 強度に差が見られる場合、芳香環部の置換基のない側が必ずシクロヘキセン環部のオレフィン側を向いている方が有利であることが分かった。これは芳香環部の *methoxy* 基が、シクロヘキセン環のオレフィンプロトンと大きくぶつかるためである (置換されていない場合ですら NOE が 10% も出るほど近接している)。



Scheme 66. NOE on substrates for morphine synthesis

次に、Houk らが示した Claisen 転位の遷移状態に則して考察してみる。Houk らによればシクロヘキセン環を有する基質での転位の場合、*anti*-chair もしくは *syn*-boat が有利な遷移状態である。これらのモデルで実際に転位させる基質である **94**、**95** について考えて

みる。諸論や galanthamine の項でも述べたが、一般的には *anti-chair* 型もしくは *syn-boat* 型が有利な遷移状態となる (諸論 Table 4)。

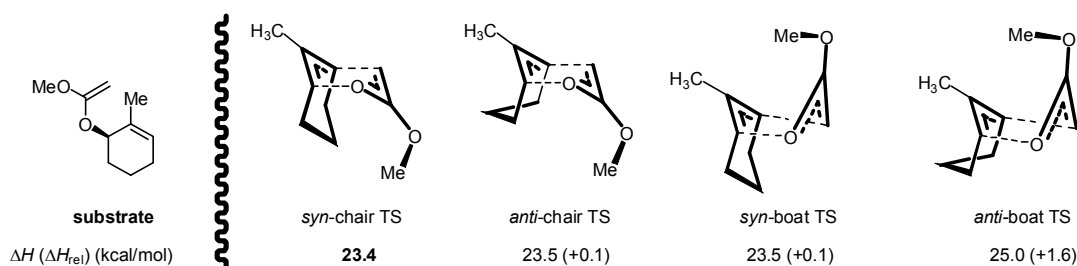
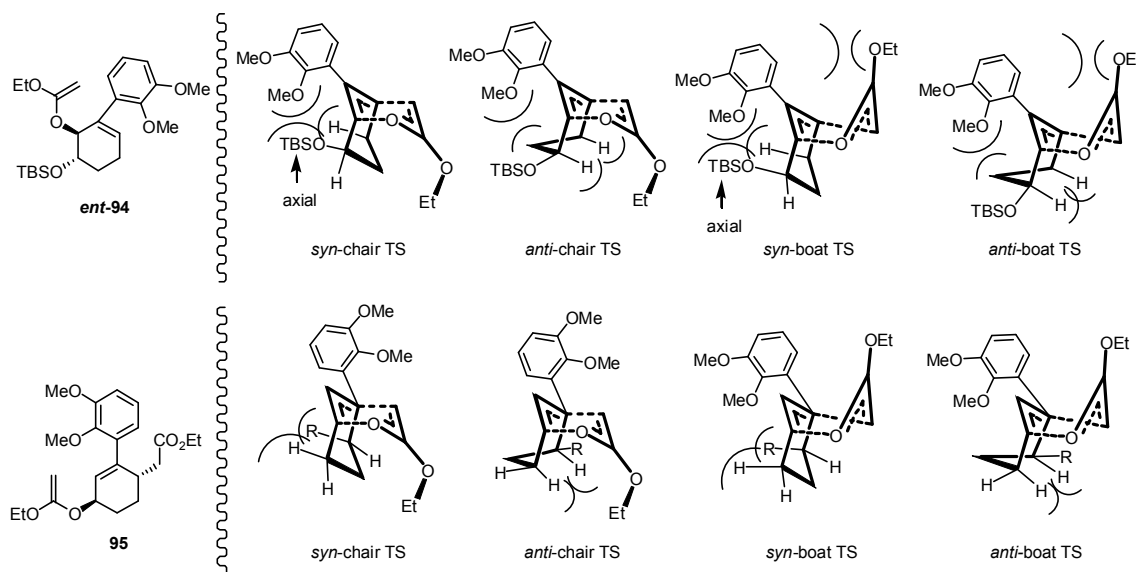


Table 12. Computed activation barriers of methyl-possessing substrate by Houk



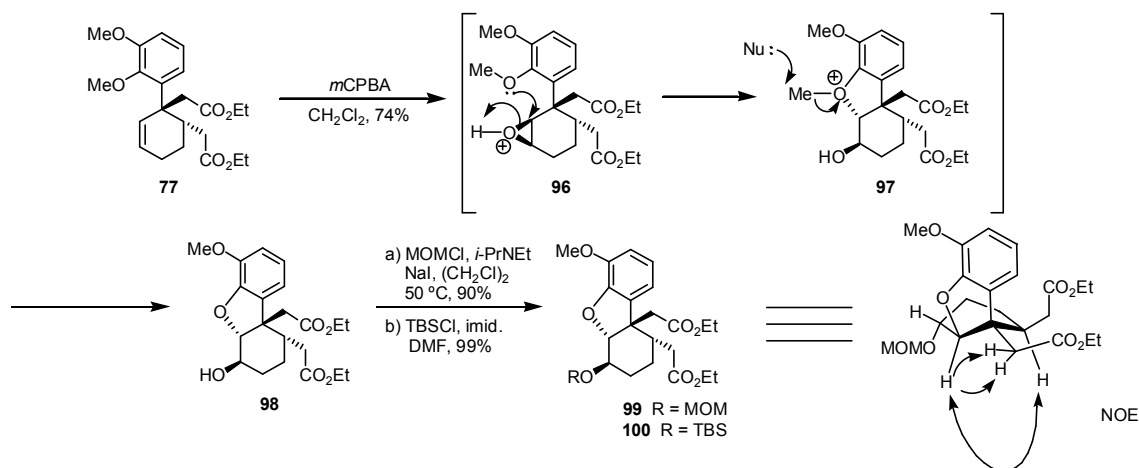
Scheme 67. Transition states on Claisen rearrangement

ところが、今回の1回目の転位のようにオレフィン上にある置換基をまたぐような場合、その遷移状態のエネルギーは他の状態と比べて大幅に異なり、*anti-boat* 型以外の状態に関してエネルギー差が殆ど見られないという結果になっている。これはオレフィン上の置換基が立体障害となるためである (Table 12)。

これらの配座を、さらに大きな置換基を有した1度目の転位のための基質 94 (図示する際の都合上、実際の基質の鏡像体で説明する) に当てはめると、その影響はさらに顕著に見て取れる (Scheme 67)。いずれの場合にも *o,m* 位が置換された空間的に非常に大きな芳香環が障害となっていることがわかる。しかもこの基質においては Table 12 にある Houk らの基質で最安定と計算された *syn-chair* 型でも大きな置換基を *axial* に向ける配座になってしまうことから、実際の転位はこれらの形だけではなく *half-chair* 型を含めたより複雑に歪んだ遷移状態を経て進行しているものと考えられる。実際の 94 の Johnson-Claisen 転位 (一度目の転位) において、立体障害の比較的少ない不斉三級炭素の構築であるにも関わらず、酸性度の高いプロピオン酸を 50mol% 近くも使用しなければ反応が完結せず、官能基による活性化のない単純ビニルエーテルの場合では高圧下においてもなかなか転位が進行しないという実験結果は、このような要因が影響していると考えられる。

2-4 Epoxide を経由した hexahydrodibenzofuran 骨格の構築及び、エポキシ化の面選択性に対する考察

得られた二重転位体を用いて、ベンゾフラン骨格の構築に取り掛かった。今回は galanthamine の場合と異なり、フラン環の α 位に水酸基が存在することから、Mulzer らの方法⁷⁾, 7k), 7l) にならい、エポキシドを経由しての閉環反応を検討した。

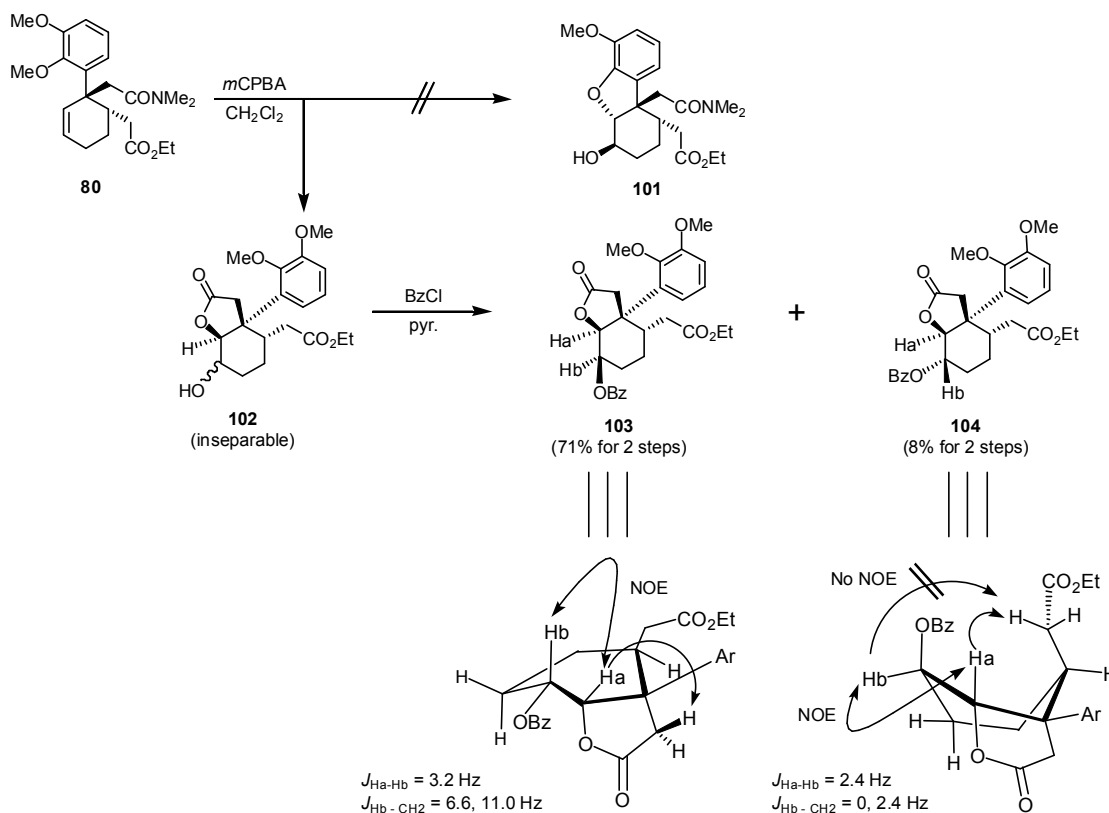


Scheme 68. Furan ring-formation and assignment of stereochemistry

まず、カスケード Claisen 転位にて得ることのできるジエチルエステル **77** を用いて検討を行なった (Scheme 68)。77 に対し *m*CPBA を用いてエポキシ化を行なったところ、TLC 上にてエポキシドの生成が見られた。その後しばらく反応を続けると TLC 上にさらに極性の大きな点が現れ、**98** を 74% と良好な収率、且つ Mulzer の場合とは異なり one-pot で得ることに成功した (Mulzer らは ① エポキシ化、② 熱による閉環の 2 工程を要している)。これは **77** がエポキシドを形成した後、系内の酸性にて活性化されたエポキシドが methoxy 基の酸素原子からの求核攻撃を受け閉環したためである。このときのオキソニウム中間体の methyl 基を攻撃する求核種は *m*-chlorobenzoic acid もしくは *m*CPBA と考えられる。これにより、エポキシドの単離を行なうことなく、**77** より one-pot にて望みの **98** を得ることに成功した。その立体化学は水酸基を MOM にて保護し、NOE を測定することで決定した。またこの先の変換のために TBS で保護した化合物 **100** も調製した。なお、エポキシ化の反応の際、逆面 (紙面裏側) でエポキシ化が進行した化合物と見られる spot が 1 点 TLC 上で観測されたが、*m*CPBA 由来の大量の残渣との分離が困難であり、その構造を確認することはできなかった。なお、**87** を用いた場合もジヒドロフラン環を形成した同様の化合物が得られたが低収率に終わった。

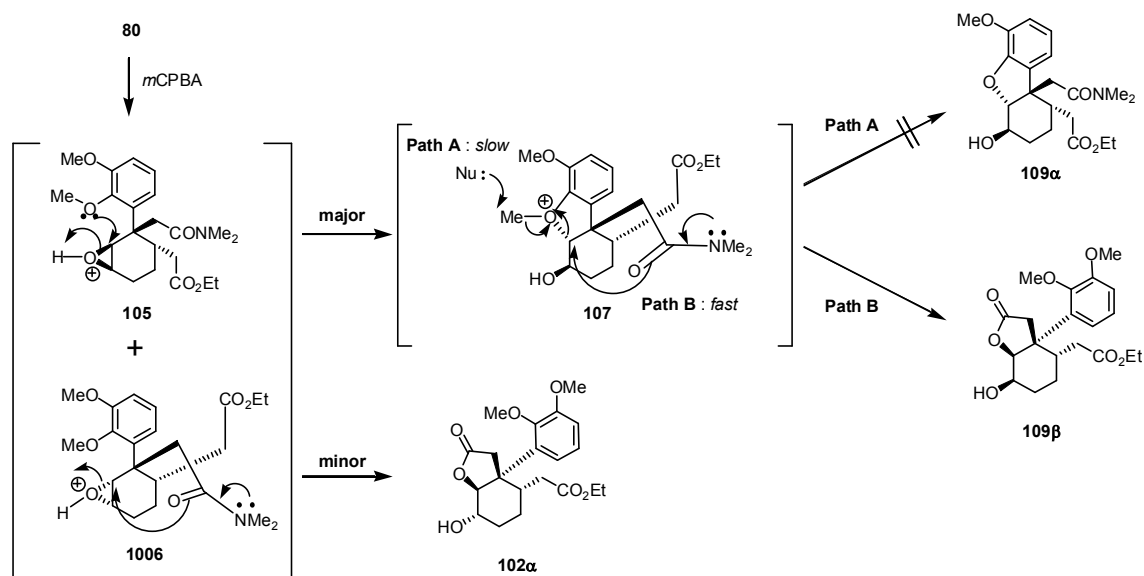
ジエステル **77** を用いての骨格変換が良好に進行したことから、Claisen 転位の収率が更によりエステル-アミド **80** を用いての同様な骨格変換が行なえればさらに収率の向上が期待できると考え、同様の条件に付したところ (Scheme 69)、エポキシ化は TLC 上において single spot で進行したものの、得られた化合物の構造は望みの dihydrofuran **101** ではなく、galanthamine の時と同じくラクトン **102** であった (**102** は分離困難な混合物であったため benzoyl 化を行い **103**、及びそのエピ体 **104** とした上で分離し、NOE 測定によりそれぞれ

の立体化学・構造を決定した)。しかし、galanthamine の場合 (この場合は Br 基) ではラクトンに対し *anti* であったが、今回得られた基質は水酸基の向きがラクトンに対し *syn* となったものが主生成物であった。これは生じた β -エポキシドに対する methoxy 基中の酸素原子の求核攻撃によってエポキシドの開環反応が進行し、一度オキソニウム中間体 **107** が生じてからラクトン化したためである (Scheme 70) ^{7k})。このことは、中間体 **107** においてエステルするときとは異なり、アミドの場合では Path A よりも Path B での反応が速く起こった結果であり、その理由はアミドの窒素原子上の非共有電子対からの押し出しがエステル酸素原子のそれと比べ非常に強いためであると考えられる。このことを支持するように、ジアミド **81** を用いて同様の反応を行なった場合でもフラン環を有する基質ではなくラクトン化したもののみが得られる結果となった。なお Scheme 70 にあるような、逆面でのエポキシドを形成し、直接ラクトン化した場合に生じる **102 α** はこの反応ではマイナー成分であったことから、ジエステル **77**、エステル-アミド **80** とも、エポキシ化に際しての面選択性は非常に高いと言える。

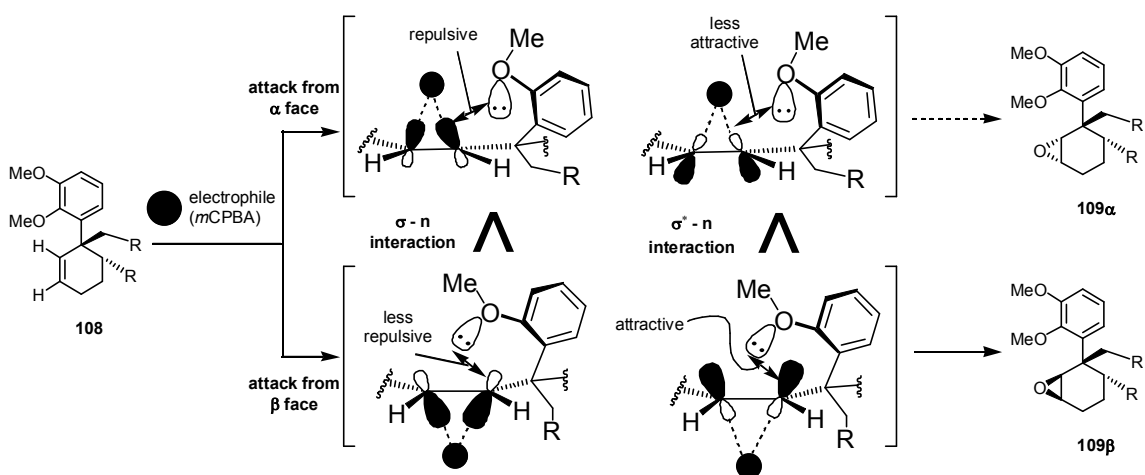


いずれの場合にせよ、フラン環が形成するような面、すなわち Scheme 71 中 **108** の紙面手前側が主にエポキシ化されており、その面選択性もよい。その理由に関しては 2 つ考えられる。1 つは単純に *o,m*-dimethoxyphenyl 基の立体障害による紙面裏側の遮蔽がある。もう 1 つは、紙面裏側に存在する電子豊富なエーテル性酸素原子による影響が考えられる。すなわち、エポキシ化による初期の炭素-酸素結合 (incipient C - O bond) に対してエポキシ化とは逆の面からのエーテル酸素原子の n 電子による供与 ($n_o - \sigma^*C-O$ 供与、Cieplak model) ^{22a}) による π 面非対称化 ^{22b, 22c}) にて、望みの面からのエポキシ化の遷移状態が安定化されることで説明される。逆の面からエポキシ化が起こる場合ではこのような

寄与がないことに加え、エーテル性酸素原子と同一の面が電子豊富となり静電反発が起るため、反応の進行が妨げられる。大きな面遮蔽がみられるとは考えにくい本基質においても高い面選択性が現れたことを考えると、このような立体電子的な要因が強いと思われるがその一方、diester **80** を diol まで還元した基質に対して同様の処理を行った場合には面選択性が発現しなかった (**109 β** 様化合物から閉環したベンゾフランと **109 α** 様化合物の収率が同程度であった)。その diol の両水酸基を benzoyl 基で保護して同様の反応を行ったところ、再び **80** と同じ面選択性で反応が進行するようになったことから、エステル基、アミド基等の高高さにより芳香環がやや axial 側を向く配座をとることで、立体電子効果による面選択性が発現したと考える方が適当と思われる。



Scheme 70. Epoxide-mediated lactonization mechanism

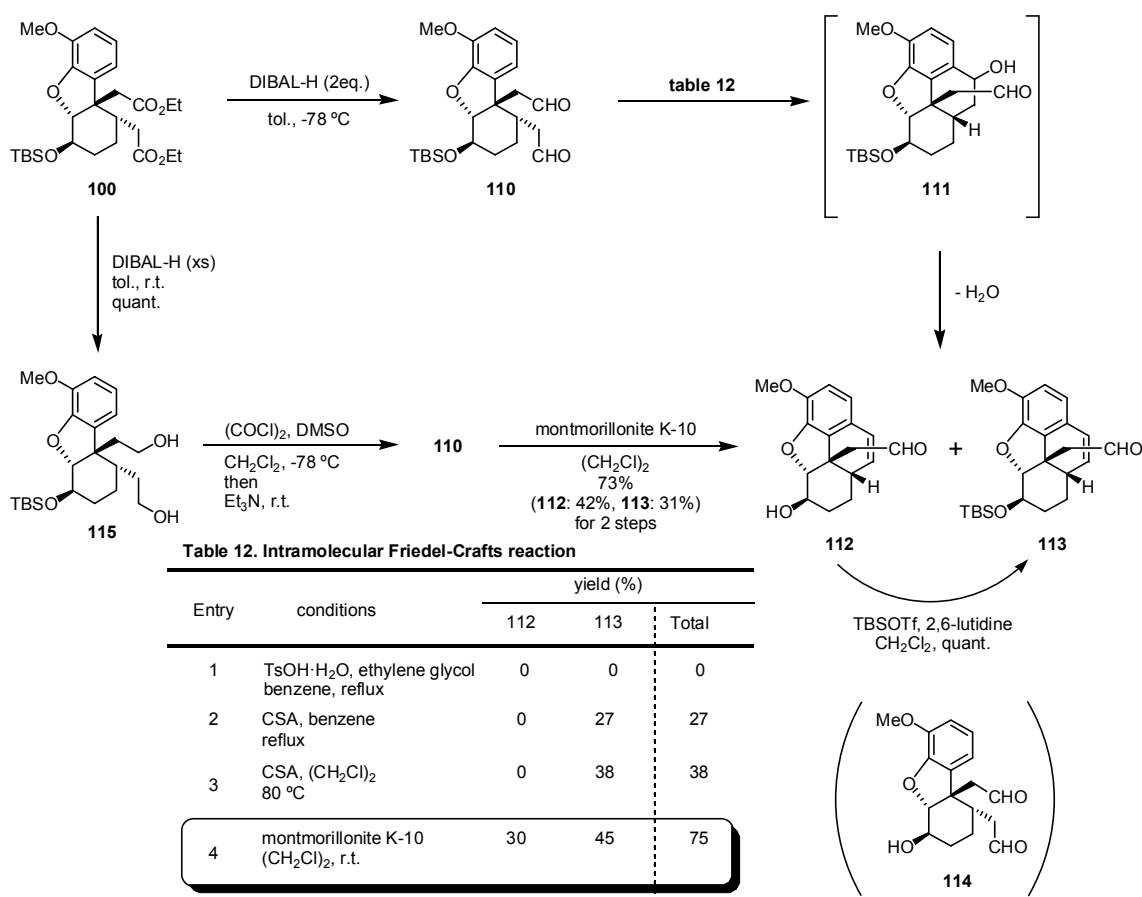


Scheme 71. Distortion of olefinic π orbital by lone pair electron

2-5 分子内 Friedel-Crafts 反応による B 環部閉環の検討

前セクションの結果より、以後の工程は diester **77** より誘導される **100** を用いて進めることとし、分子内 Friedel-Crafts 反応による B 環部の閉環反応の検討を行った (Scheme

72)。



Scheme 72. Friedel-Crafts reactions with O-TBS substrates

ジエステル **100** に対し DIBAL-H を用い、試薬量を 2 当量に抑えて還元を行ったところ反応制御が完全に達成され、望みのジアルデヒド **110** を TLC 上においてほぼ single spot で得ることができた。この **110** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに通すとアルデヒドが水和した化合物（検討によりこの水和した化合物からは望みの環化体への変換が行えないことがわかった）となり、**110** との分離困難な平衡混合物となることから分液操作のみ (1mol/L 塩酸による quench、この時点での反応の進行や脱保護、水和反応は見られなかった) で次の分子内 Friedel-Crafts 反応の検討を行った (Table 12)。

反応に使用しないアルデヒド基の保護も兼ねて、小笠原らの条件^{7e)}での反応を行ったが基質が分解するのみで目的の化合物は得られなかった (entry 1)。そこでエチレングリコール非添加で、水和しないように水を含む toluenesulfonic acid monohydrate ではなく CSA に切り替えて反応を行ったところ低収率ではあるが目的の化合物が得られ (entry 2)、溶媒を 1,2-dichloroethane に変えたところ収率が向上した。しかし、構造不明な副生成物（二種類以上の分離困難な混合物と見られる）が高温条件下で生成し、しかも TLC による反応追跡の結果、それが環化後 TBS 保護体 **113** の分解によって生じるものであることが分かった。そのため、**110** を用いた反応はできるだけ低温で行なう必要があることが判明した。そこで酸触媒の検討を行ったところ、固体酸触媒であるゼオライトの montmorillonite K-10 clay⁴²⁾ を用いると、室温という非常に温和な条件にて反応が進行することが明らかとなり、

その結果環化・脱水成積体 **113** を 45%、その脱 TBS 体 **112** を 30%、計 75%で得ることに成功した (CSA を用いた場合でも大過剰用いることで室温にて目的の **113** は得られるが収率が 20%以下に留まった上、再現性にも乏しかった)。なお、脱 TBS 体 **112** は **110** が脱保護された **114** からの閉環ではなく、**113** の脱保護によって生じていることが TLC の観察から分かった (**114** からの閉環反応はこの条件では進行しなかった)。また脱 TBS 体 **112** は定量的に **113** へと変換することが可能であり、これによりジエステル **110** より 2 工程 75%と良好な収率にて Friedel-Crafts 環化成績体を得ることに成功した。この反応では三級炭素からの側鎖のアルデヒドと四級炭素からの側鎖のアルデヒドの二つが閉環反応に関与できるが、芳香環はフラン環の存在により固定され、四級炭素上のアルデヒドと芳香環部の反応点が遠くなり環化できなくなっている (Scheme 68 参照) 為、三級炭素上側鎖との閉環反応のみが進行し、望みの perhydrophenanthrene 環を有する **112**、**113** が得られた。なお、中間体として考えられる脱水前の化合物 **111** は、TLC 上および精製後も確認できなかったことから、環化後に系内の酸性条件お呼び電子豊富な芳香環からの電子の流れ込みにより速やかに脱水反応が進行したものと考えられる。

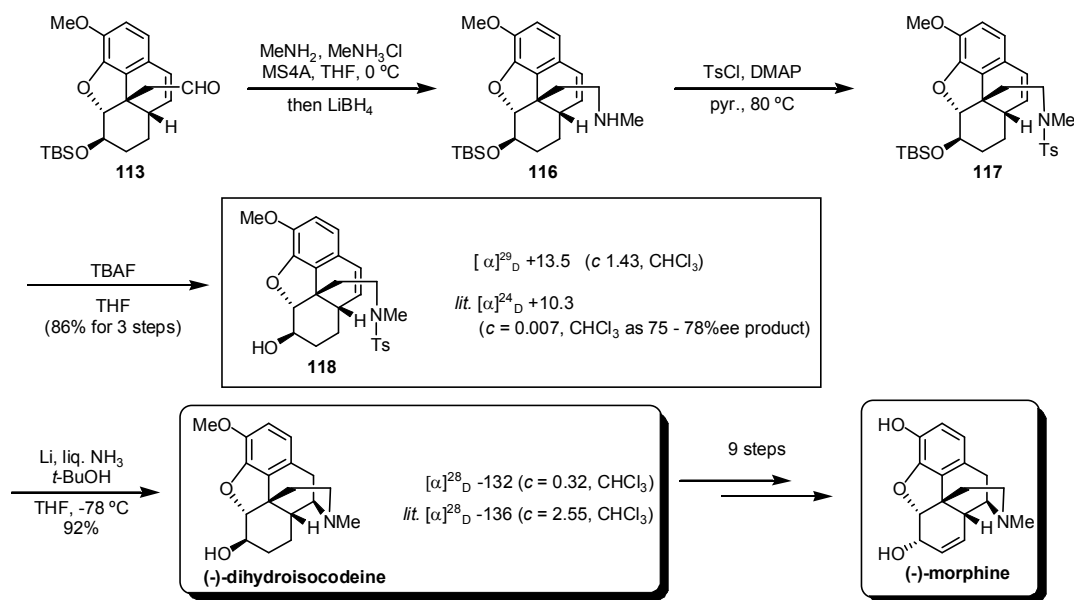
一方、エステルからの直接の変換ではなく diol を経由し、段階的にジアルデヒドへと導く経路も検討した。しかし、通常の酸化 (Dess-Martin periodinane, TPAP) では分子内での環化が進行したラクツール、ラクトンのみが得られ、ジアルデヒド **110** は得られなかった。そこで Swern 酸化を行ったところ定量的に反応が進行し、ジアルデヒド **110** を得ることができた⁴³⁾。Swern 酸化が成功した理由は、反応機構として水酸基の活性化 (兼保護) の工程と塩基添加による活性中間体の分解 (酸化) の工程が完全に分かれているため、仮に一方のアルコールが先に酸化されても、片方は活性中間体として存在しており、水酸基の巻き込みが起らないためと考えられる。但し、塩基添加後速やかに反応系を冷却装置から取り出して室温に戻さない場合には、酸化が完了する前に活性中間体が分解しラクツールが生成してしまった (検討の結果 -55°C 前後で酸化が起こり始めるが、同時に活性中間体の分解が急速に起こってしまい、ゆっくり昇温させる方法では原料の回収及び少量のラクツール生成しか見られなかった)。なお副反応として考えられる Pummerer 転位成積体はこの条件では得られなかった。

この **110** を上記のルート同様分液操作のみで (次の反応が酸性条件なので 1 mol/L 塩酸により、大過剰に加えた triethylamine を完全に除去する必要があった: この際には TBS 基の脱保護や基質の分解、反応の進行はみられなかった) montmorillonite K-10 による分子内 Friedel-Crafts 反応を行い、環化体 **112** を 31%、脱 TBS 体 **113** を 42%、計 73%で得ることに成功した。先ほどの直接ジアルデヒドへと変換する経路と比べ、**112** と **113** の生成比が異なるが、これは Swern 酸化にて生じる試薬由来の大量の副生成物が除去できない (**110** の段階でのシリカゲルカラム精製ができない) ことによる影響と思われる。

これにより、良好且つ短工程で目的の環化—脱水体を得ることができたことから形式合成に向けた窒素官能基の導入を行なった。

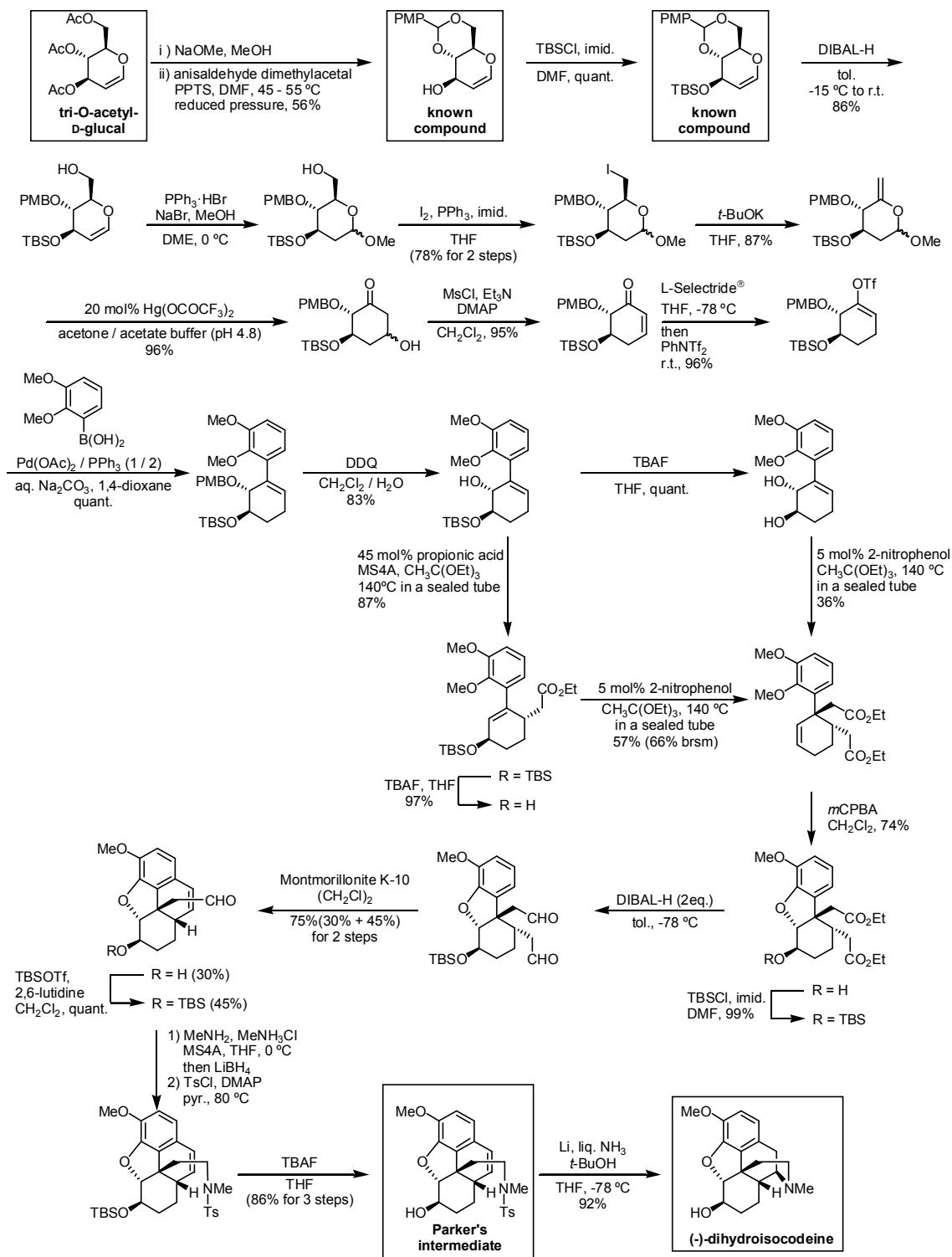
2-6 (一) - Morphine の形式全合成

前節にて分子内 Friedel-Crafts 反応により目的の環化体 **113** が得られたので、窒素官能基の導入を行うこととした (Scheme 73)。まず、**113** のアルデヒドを還元した基質に対し、ADDP、*N*-phenylsulfonamide を用いた改良光延法⁴⁴⁾ による窒素官能基の導入を試みたが反応はまったく進行しなかった (tributylphosphine と ADDP とで即座に自己反応を起こす⁴⁴⁾ のみであった)。これを立体障害による影響と考え、TBS 基を脱保護して再び行ったが同様の結果に終わった。また、sodium cyanoborohydride を用いた還元的アミノ化を試みたが構造不明な副生成物 (アルデヒド基は消失したが窒素官能基は導入されていない) を得るのみであった。そこで一度イミンを形成させた後に還元する手法をとったところ、良好に反応は進行し、目的の methylamine **116** を得ることができた。なお、**113** や **112** をアルコールへと還元した際、sodium borohydride では副生成物が多く生成したのに対し lithium borohydride ではそれがなかったことから、還元的アミノ化においても還元剤に lithium borohydride を用いることにした。



Scheme 73. Total synthesis of (-)-dihydroisocodeine, representing formal synthesis of (-)-morphine

この基質 **116** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製したところ、単離収率が低下してしまった。そこで分液操作のみで次の *N*-tosyl 化を行った。一般的な *N* 選択的トシル化の条件である dichloromethane 溶媒の反応では反応は進行しなかった。これも先ほどと同様に TBS 基による立体障害の影響を考え、脱 TBS 化を行った後に再度 *N*-トシル化を試みたがやはり進行しなかった。検討の結果、溶媒を pyridine とし、DMAP 存在下加熱することで *N*-tosyl 化が進行することが見出された。この工程での精製は可能だが、操作簡略のために分液のみで次反応へと進めた (但し、pyridine を確実に中和反応で取り除いておかないと次の脱 TBS 化が進行しない)。最後に TBAF にて TBS 基を除去することによって 4 環性トシルアミド **118** へと導いた。この **118** は Parker らによって報告されている morphine の合成中間体である⁷⁰⁾ ことから、この時点で (-)-morphine の形式全合成が達成されたことになる。



Scheme 74. Summary of formal synthesis of morphine

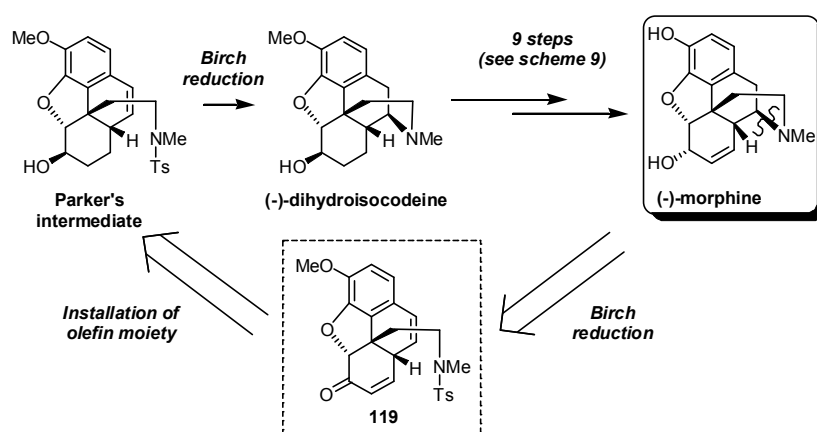
ところがこの **118** の分析データを文献と照らし合わせたところ、文献には ^{13}C NMR スペクトルの記載がないなど、報告されているデータに不備があることが分かった。また報告にある比旋光度も、その測定濃度が $c = 0.007$ と非常に低いこと、基質の光学純度が不明確であること、 ^1H NMR のチャートにおいて帰属に不明な点が多いことなどから、より信頼できるデータと照合させるべく文献に従って Birch 還元によるラジカル的な閉環反応を行い (-)-dihydroisocodeine (非天然物) を得た。本基質は複数のグループにより分析データが報告されており、 ^1H 及び ^{13}C NMR スペクトルを Parker ら⁷⁰、EI による LRMS を Makleit

らと Rüll ら⁴⁵⁾、比旋光度及び融点を、同じく morphine の研究を行い、Gates らに次いで二番目に morphine の全合成を達成した Ginsburg ら⁴⁶⁾のデータと比較したところよい一致を示した。(–)-Dihydroisocodeine は Parker ら、及び Rice ら^{7n), 7o)}によって (–)-codeine、(–)-morphine への誘導経路が確立されていることから、これにより (–)-morphine の形式全合成が達成された {工程数 (カスケード Claisen 転位経路): tri-*O*-acetyl-D-glucal から 21 工程、文献既知の glucal 保護体からは 19 工程、総収率: カスケード Claisen 転位の経路にて 3.7%、段階的な Claisen 転位の場合では 5.8%}^{26b, 47)}。以上、(–)-morphine の形式全合成についてのまとめを **Scheme 74** に示す。

2-7 効率的新規全合成経路開発の検討

前章までで、(–)-morphine の形式全合成は達成された。(–)-Dihydroisocodeine より (–)-dihydrocodeinone へは Parker らにより、Swern 酸化にて導けることが報告されており、さらにそこから (–)-codeine へは Rice らによって 4 工程にて導けることが報告されている (諸論 **Scheme 8 参照**)^{7u)}。

ところが後年、彼らは『*N*-methyl 基の架け替えをしなければならなかった』ことを理由に、Rapoport ら^{7s)}の誘導経路を一部変更した **Scheme 9**にあるような経路を報告しこれを正式なものとしている^{7t)}。この経路は **Scheme 8**で挙げたものよりもはるかに煩雑で長い経路を取っている。そこで、これら既に報告されている経路ではなくより短い、新たな経路の開発による全合成を達成しようと考えた (**Scheme 75**)。



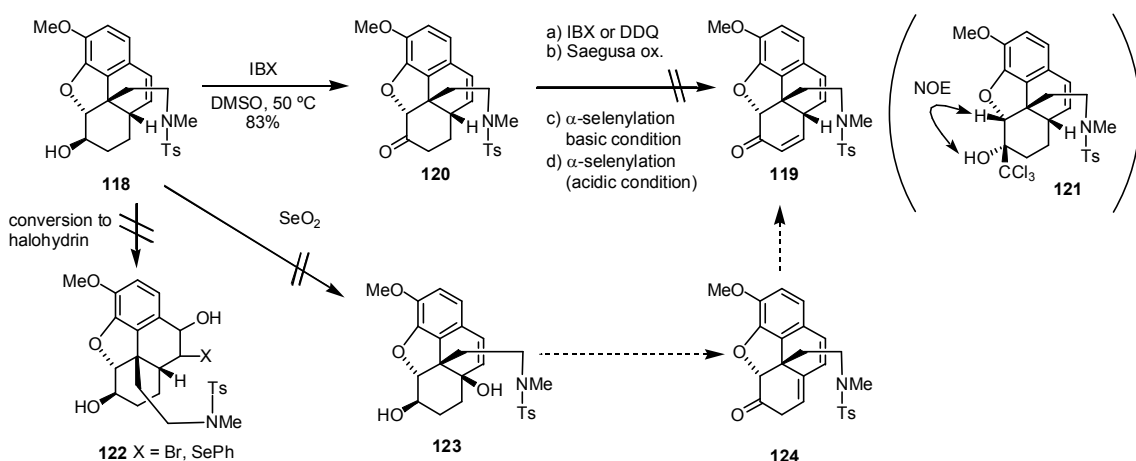
Scheme 75. Modified plan for total synthesis of morphine

新規合成経路の開発は Parker らの中間体もしくは (–)-dihydroisocodeine のどちらかから行なおうと考えたが、(–)-dihydroisocodeine のような化合物へのオレフィンの導入は現在までに他に方法が報告されておらず、近年の誘導体合成においても Rice らの経路が踏襲されている⁴⁸⁾など、新規経路の開発の困難さが予想された。また dihydroisocodeine は morphinan 骨格を有するため国内法により取り扱いが厳しく制限される基質である。よって麻薬管理の観点から作業の煩雑さを避けるため、dihydroisocodeine からの短工程化ではなく、ペペリジン環を巻く前の段階、Parker らの中間体を用いた短工程化の検討を行なう

こととした。

まずは Parker らの中間体である **118** を IBX 酸化⁴⁹⁾ にて得られたケトン **120** を用いて酸化によるオレフィンの導入の検討を行なった (Scheme 76)。しかし、IBX 酸化では DMSO 溶媒単体では加熱条件下でも反応せず、文献どおり^{49a)} に fluorobenzene/DMSO の混合溶媒系にしたところ TLC 上において消失した。おそらくは 1,2-hydroxybenzene 型である芳香環部がオルトキノンへと酸化された後に分解したためと思われる⁵⁰⁾。また類似の基質において、DDQ を用いたエノンへの変換が報告されているが⁵¹⁾、この条件でも目的物は得られなかった。

そこで一電子的酸化によるエノンの合成を断念し、シリルエノールエーテルを経由する三枝酸化による検討を行ったが **120** はエノラートが非常に生じにくい基質であり、大半が残存する AcOEt とのアルドール反応 (AcOEt 側からの求核攻撃) やその共沸除去に使用した CHCl₃ から生じた trichloromethyl anion が 1,2 付加した化合物となり、TMS エノールエーテル化の再現性が非常に悪かった。また、わずかに得られた TMS エノールエーテルを用いて Pd(OAc)₂ による三枝酸化を行ったが、Pd black が生じたものの飽和ケトンの回収のみで、エノンは得られなかった。Pd(OAc)₂ の酸性による分解も考えられたため Na₂CO₃ や K₂CO₃ を添加して反応を行ったが結果に変化は見られなかった。



Scheme 76. Attempted operation for installation of olefin from Parker's intermediate

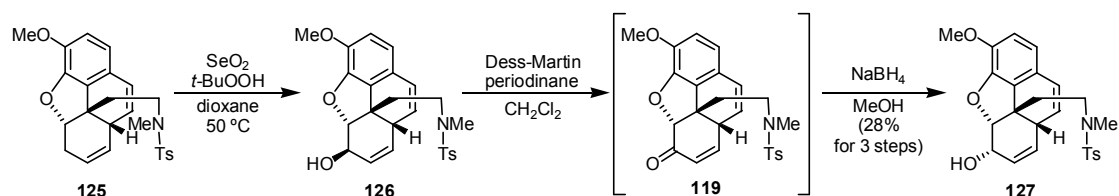
また塩基性条件下 α -セレンル化を行なったものの、上記の理由から目的の化合物は得られなかった。同様の基質に対しての α -セレンル化により (+)-codeine の全合成を達成した White らの条件 (*t*-BuOK, *t*-BuOH, PhSeCl, THF, r.t.)⁷⁾ も行なったが目的の化合物は得られなかった。そこで酸性条件下での α -PhSe 化に変えたもののスチレン部位による強い UV が TLC 上で観測されなくなるなど、やはり目的の化合物は得られなかった。

このようにエノラートが出ない (ケトン α 位 H の酸性度が極めて低い) 理由としては四環性骨格となったことで分子の柔軟性が失われ、より自由度の低い *endo* olefin を生じにくくなっていることや、歪みを解消するようにカルボニル基の sp^3 性が高まったためではないかと考えた。

一方 IBX などの一電子酸化の場合では、スチレン部位のオレフィンが酸化条件に弱いことも原因の一つであると考え、スチレンオレフィンの変換を足がかりとして新たなオレフ

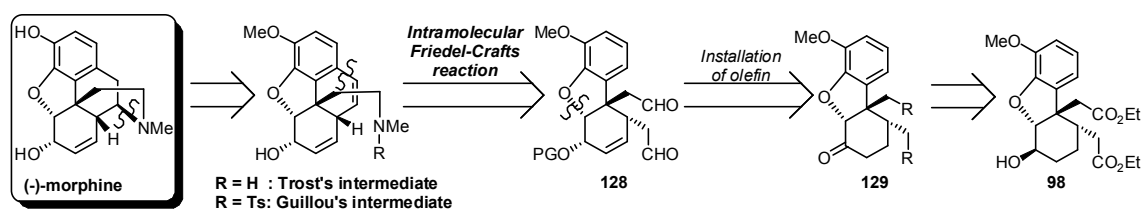
インを導入しようと考えた。しかし selenohydrin 化、bromohydrin 化はいずれも失敗し、おそらくはオレフィンが異性化したものと思われる基質を含む複数の化合物を得るのみであった。また SeO_2 酸化によるアリル位に相当するメチンに対する水酸基の導入も試みた (SeO_2 , silica gel, dioxane) が、室温・加熱下では無反応であり、 120°C での封管反応では基質が分解し、TLC 上原点付近の高極性の副生成物を得るのみとなった。

これらの検討より、ketone **120** から enone **119** を得ることは困難であると考えられた。



Scheme 77. Synthetic route to codeine by Guillou via enone **119**

さらにこれらの検討を行なっている最中に Guillou らによる (±)-codeine の全合成報告が発表された (Scheme 77) 7a)。その中において、我々が合成を試みているものと同一の基質エノン **119** を経由する合成ルートを報告している。ところがアリルアルコール **126** の Dess-Martin 酸化後に得られるエノン **119** は、単離精製することなく分液操作のみの処理で 1,2 還元が付していると報告されていた。この理由に関しては全く記述がなされていないものの、**125** から **127** の 3 工程収率が 28% と低いこと、アリルアルコール **126** の粗収量 (この時点での重量は十分にあり、アリル酸化の時点での収率低下が示唆されるようなものではなかった) や analytical data が掲載されているにも関わらずエノン **119** の analytical data が一つもないことを考えると、我々が合成しようとしていたエノン **119** は不安定な基質であったのではないかと考えられる。従って Guillou らよりも厳しい条件下での酸化条件 (DDQ, IBX) などでは、仮にエノンができたとしても即座に分解してしまっている可能性がある。



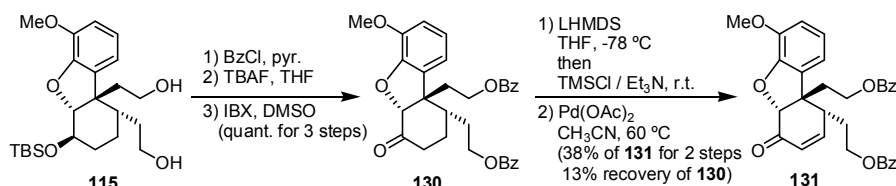
Scheme 78. New retrosynthetic strategy

以上のことから Parker らの中間体を利用した短縮全合成経路の開発を断念し、Friedel-Crafts 反応による phenanthrene 環を構築する前にオレフィンを導入する経路へと変更することとした (Scheme 78)。

合成を行うにあたりオレフィン導入条件に幅を持たせるために、2つのアルキル側鎖の酸化度を変えた 2つの基質で検討を行うこととした。

側鎖部分をアルコールまで還元した diol **115** の両水酸基を Bz 基で保護、TBS 基を除去

した後に IBX にて酸化することにより飽和ケトン **130** とした (Scheme 79)。飽和ケトン **130** に対し IBX 酸化や酸性条件下での α -phenylselenenyl 化-酸化的脱離を行ったところ目的の enone **131** は得られたものの再現性に非常に乏しいことから別の方法を検討したところ、2 当量以上の palladium(II) acetate を用いた加熱条件下での三枝酸化により中程度の収率にて enone **131** を、原料の ketone **130** と分離容易な化合物として得ることに成功した。なお塩基性条件下での α -phenylselenenyl 化は進行しなかった。



Scheme 79. Installation of C=C double bond from diol compound

一方、側鎖がエステルとなっている diester **98** からの変換も行った。**98** を酸化した ketone **132** を用いてオレフィン部の導入を検討したところ (Scheme 80, Table 13)、TMS エノールエーテルを得ることはできたものの三枝酸化は進行しなかった。IBX 酸化も低収率且再現性に欠ける結果となったことから、 α 位に selenenyl 基を導入し、酸化的 *syn* 脱離にてオレフィンを構築することにした。

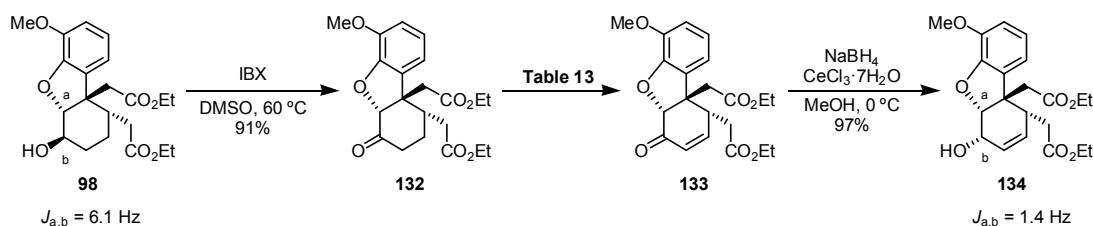
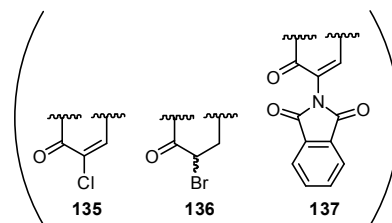


Table 13.

Entry	Conditions	Result
1	IBX, DMSO, 60 °C	16% (recovery 22%)
2	1) PhSeCl, conc. HCl, AcOEt 2) NaIO ₄ , THF / H ₂ O	36% (135 40%)
3	PhSeBr, conc. HCl, AcOEt	(136 95%)
4	1) NPSP, conc. HCl, AcOEt 2) NaIO ₄ , THF / H ₂ O	35% (137 22%)
5	1) NHMDS, PhSeCl, THF, -78 °C to r.t. 2) NaIO ₄ , THF / H ₂ O	no reaction
6	1) NHMDS, (PhSe) ₂ , THF, -78 °C to r.t. 2) NaIO ₄ , THF / H ₂ O	52%



Scheme 80. Installation of C=C double bond from diester compound

Scheme 76 での結果を踏まえて酸性条件下での導入を行ったところ、phenylselenenyl chloride を用いた場合 α 位に塩素が導入された **135** ができてしまうことがわかった。さらに phenylselenenyl bromide を用いた場合には phenylselenenyl 基は全く導入されず、 α 位がブロモ化されただけの基質 **136** のみを得る結果となった。Phenylselenenyl 基の酸化的脱離反応の前に目的の α -phenylselenenyl 化だけされた基質と分離することが困難であり、また塩素が導入された vinyl chloride **135** の塩素を還元的に除去できなかつたことから α 位に脱離

基が導入されないように NPSP を試薬に用いたが、それでも α 位に phthalimide が導入された基質が得られた。そこで塩基性条件での反応に切り替えたところ、diphenyldiselenide を用いることにより中程度の収率にて目的の enone **133** を得ることに成功した。得られた enone **133** は高収率にて望みの convex face からの還元が進行した **134** へと変換することができた ($^1\text{H NMR}$ スペクトルのカップリング定数より確認した)。今後これら **131** および **134** を用いて morphine の新規経路での全合成が達成できると考えられる。

総括

本研究では、糖質を出発原料とした光学活性天然アルカロイド類の全合成を行った。そしてその合成において化合物中のベンジル位不斉四級炭素を Claisen 転位にて構築するという方法論を選択した。

Galanthamine の合成においては、立体的に嵩高いとされる *o,m*-2 置換芳香環を有する基質においても Claisen 転位が有効な不斉四級炭素構築法であることを明らかにし、Johnson-Claisen 転位において、2-nitrophenol を酸触媒として用いることにより酸性条件に不安定な基質においても良好に反応が進行することを明らかにした。また、糖由来の不斉を利用したその後の変換により、光学的に純粋な galanthamine の両鏡像体の全合成を達成した。

一方 morphine の合成において、Claisen 転位を連続反応、すなわちカスケード反応として利用することにより不斉四級炭素のみならず隣接する不斉三級炭素も一挙に構築する計画を立てた。その結果対応する diol に対し、2-nitrophenol を酸触媒としたカスケード Johnson-Claisen 転位を行うことにより、原料である糖質の持つ不斉源をそのまま転写し、対応する連続した三級、四級不斉炭素を一挙に構築することに成功した。その後分子内 Friedel-Crafts 反応等を経て (–)-dihydroisocodeine を合成し、これにより (–)-morphine の形式全合成を達成した。

本研究により、以下のことが示されたといえる。

- 1) 糖質を出発原料とする光学活性天然物合成の有用性
- 2) 立体的に嵩高い官能基を有する不斉四級炭素の構築に対する Claisen 転位の有用性
- 3) 隣接する 2 つの不斉炭素の効率的構築法としてのカスケード Claisen 転位の有用性および天然物合成への応用

なお、不斉転写を伴ったカスケード Claisen 転位を利用した天然物合成は我々の知る限りにおいて今回が初の例となる。

実験編

1. General Experimental Procedure.

Reaction under argon or nitrogen gas atmosphere was performed in dried glassware fitted with rubber septa. All reactions were stirred with Teflon[®] coated magnetic stir bar except Birch reduction condition reaction and reaction using rotary evaporator. Birch reduction was carried out with glass-coated magnetic stir bar. Reaction using rotary evaporator was performed without stir bar. Organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate preceded by treatment with brine unless otherwise noted. Removal of the solvent was performed *in vacuo*.

Commercial reagents purchased from Aldrich, Across, Kanto chemical, Tokyo chemical industry (TCI), Wako pure chemical industries, Junsei chemical or Kawaken fine chemical Inc. were used without further purification except tosyl chloride, triethyl orthoacetate, NBS and ADDP. Tosyl chloride was recrystallized from hexane. NBS was from water and stored below -20 °C. ADDP was from benzene / hexane. DMF, DMSO and triethyl orthoacetate were distilled under reduced pressure. HMPA was distilled from calcium oxide under reduced pressure and shading condition. THF and 1,4-dioxane were dried and deoxygenated by distillation from sodium benzophenone ketyl. Methanol was distilled from DRIERITE[®] (calcium sulfate). Pyridine was distilled from sodium hydroxide. Toluene, benzene and acetonitrile were distilled from calcium hydride. Diisopropylethylamine was distilled from potassium hydroxide followed by distillation from ninhydrin. All distilled solvent or liquid-type reagent were stored with activated MS3A. All other solvent were reagent grade. IBX was prepared from *o*-iodobenzoic acid according to the literature^{1), 2)}. PPTS was prepared by the procedure in ref. 3.

Melting points were determined on a Mitamura–Riken microhot stage. Optical rotations were recorded using a sodium lamp (589 nm) with a JASCO DIP-370 instrument with 1 dm tube and $[\alpha]_D$ were recorded in units of $10^{-1} \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$. Infrared spectra (IR) were recorded with a JASCO FT/IR-200 spectrometer. ¹H NMR spectra were recorded at 300 MHz with JEOL Lambda 300 and Varian MVX-300 or at 270 MHz with JEOL-GSX270 spectrometer. Chemical shifts are reported as δ values in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane ($\delta = 0$) or chloroform ($\delta = 7.26$). Coupling constants (*J*) are given in Hertz (Hz) and reported to the nearest 0.1 Hz. Used abbreviations for spin multiplicity are br (broad peak), s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet) and m (complex multiplet). ¹³C NMR spectra were recorded at 75 MHz with JEOL Lambda 300 spectrometer and at 67.5 MHz with JEOL-GSX270 spectrometer. Chemical shifts are reported as δ values in parts per million (ppm) relative to chloroform-*d* (center line of triplet, $\delta = 77.00$) as internal references. Mass spectra are obtained with a JEOL GC Mate spectrometer with Electron Impact (EI, 70 eV, 30 – 300 °C) or Fast Atom Bombardment (FAB) mode.

Column chromatography was carried out with silica gel (Merck Kieselgel 60 F254; 230–400 mesh) or alumina powder (WAKO alumina, activated; 300 mesh) for purification. Thin-layer chromatography (TLC) was performed on Merck TLC plate

(silica gel 60 F254) and TLC detection was carried out with UV absorption and 12-molybdo(VI) phosphoric acid *n*-hydrate ethanol solution (if necessary, aqueous sulfuric acid, iodine powder or ninhydrin ethanol solution was also used). Preparative TLC (PLC) was performed with Merck PLC plate (Kieselgel 60 F254, 0.5 mm thickness).

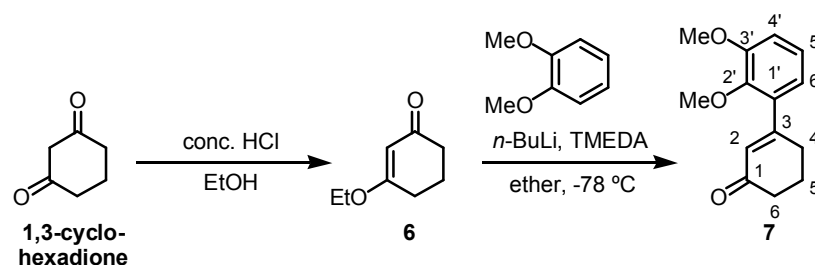
References

- 1) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.
- 2) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.
- 3) Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1977

2. Galanthamine

2-1 Total synthesis of (+) and (-)-galanthamine

3-(2,3-Dimethoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-one (**7**) (C₁₄H₁₆O₃)



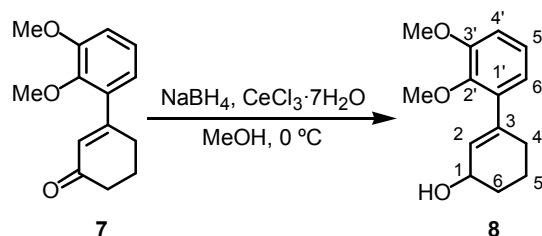
To a solution of **1,3-cyclohexadione** (1.0 g, 8.9 mmol) in ethanol (10.0 mL) was added 12 mol/L aqueous HCl solution (0.1 mL, 0.12 mmol) at ambient temperature and the mixture was stirred at the same temperature for 46 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution at ambient temperature and the mixture was diluted with CH₂Cl₂. The extract was washed with brine and then was dried. Removal of the solvent gave a crude oil of **6** (969.2 mg, 78%).

In another flask, TMEDA (1.3 mL, 9.0 mmol) and *n*-butyllithium (1.57 M hexane solution, 5.7 mL, 9.0 mmol) were added to a solution of veratrole (1.43 g, 10.4 mmol) in ether (10 mL) at ambient temperature under argon and the mixture was stirred for 2 h. This solution was added to crude **6** (969.2 mg, 6.914 mmol) in ether (40 mL) under argon at -78 °C. After 5 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution at -78 °C and the mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated ammonium chloride aqueous solution and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / toluene = 1 / 50) to afford **7** (1.06 g, 66%) as a colorless oil.

R_f value 0.18 (ethyl acetate / toluene = 1 / 20); IR (KBr, neat) ν_{max} = 2940, 1670, 1480, 1260, 1100 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.05 (dd, 1H, H-5', $J_{\text{ortho}} = 8.0$, $J_{\text{ortho}} = 7.8$ Hz), 6.92 (dd, 1H, H-4', $J_{\text{ortho}} = 8.0$, $J_{\text{meta}} = 1.7$ Hz), 6.77 (dd, 1H, H-6', $J_{\text{ortho}} = 7.8$, $J_{\text{meta}} = 1.7$ Hz), 6.15 (t, 1H, H-2, $J_{2,6} = 1.5$ (long range coupling) Hz), 3.87 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.77

(s, 3H, PhO-CH₃), 2.73 (td, 2H, H-6_{ax} and H-6_{eq}, $J_{6,5} = 6.3$, $J_{6,2} = 1.5$ (long range coupling) Hz), 2.48 (t, 2H, H-4_{ax} and 4_{eq}, $J_{4,5} = 6.3$ Hz), 2.11 (tt., 2H, H-5_{ax} and 5_{eq}, $J_{5,6} = J_{5,4} = 6.3$ Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 199.8, 161.5, 152.9, 146.3, 135.1, 128.2, 124.2, 120.3, 113.0, 61.0, 55.9, 37.5, 30.3, 23.4; LRMS (EI) m/z 232 (M⁺, 100%), 189 (43), 161 (44); HRMS (EI) m/z Calcd for C₁₄H₁₆O₃ (M⁺) 232.1099. Found 232.1099.

3-(2,3-Dimethoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-ol (**8**) (C₁₄H₁₈O₃)



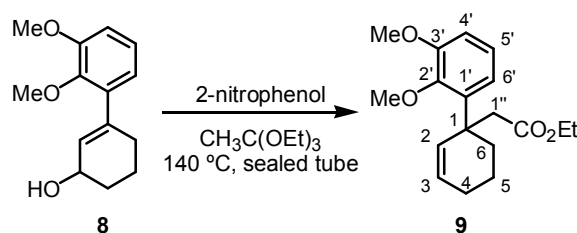
To a solution of **7** (1.06 g, 4.55 mmol) in methanol (42.3 mL) were added cerium chloride heptahydrate (2.54 g, 6.83 mmol) and sodium borohydride (258.3 mg, 6.828 mmol) at 0 °C. After 15 min, the reaction mixture was quenched with water at 0 °C and the mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with brine and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / toluene = 1 / 5) to afford **8** (1.26 g, quant.) as a colorless oil.

R_f value 0.12 (ethyl acetate / toluene = 1 / 20); IR (KBr, neat) $\nu_{\max} = 3400, 2940, 2860, 2840, 1575, 1470, 1425, 1305, 1260, 1225, 1100$ and 1010 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.00 (dd, 1H, H-5', $J_{\text{ortho}'} = 8.0$, $J_{\text{ortho}} = 7.8$ Hz), 6.84 (dd, 1H, H-4' or H-6', $J_{\text{ortho}} = 8.0$, $J_{\text{meta}} = 1.7$ Hz), 6.74 (dd, 1H, H-4' or H-6', $J_{\text{ortho}} = 7.8$, $J_{\text{meta}} = 1.7$ Hz), 5.83 (ddd, 1H, H-2, $J_{2,1} = 3.4$, $J_{2,4\text{eq}} = 1.7$ (allylic long range coupling), $J_{2,4\text{ax}} = 1.7$ (allylic long range coupling) Hz), 4.35 (br s, 1H, H-1), 3.85 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.76 (s, 3H, PhO-CH₃), 2.47 – 2.27 (m, 2H, H-4_{eq}, H-4_{ax}), 2.01 – 1.65 (m, 5H, H-5, H-6, OH); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 152.7, 146.4, 140.5, 137.6, 128.5, 123.8, 121.3, 111.4, 66.0, 60.7, 55.8, 31.63, 29.3, 19.6; LRMS (EI) m/z 234 (M⁺, 74%), 219 (60), 216 (100), 203 (44), 201 (45), 185 (37), 175 (68), 169 (42), 83 (52); HRMS (EI) m/z Calcd for C₁₄H₁₈O₃ (M⁺) 234.1256. Found 234.1256.

Reference

Petersson, M. J.; Marchal, C.; Loughlin, W. A.; Jenkins, I.D.; Peter C. Healy, P. C.; Almesåker, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1395 – 1401.

1-(2,3-Dimethoxyphenyl)-2-cyclohexene-1-acetic acid ethyl ester (**9**) (C₁₈H₂₄O₄)

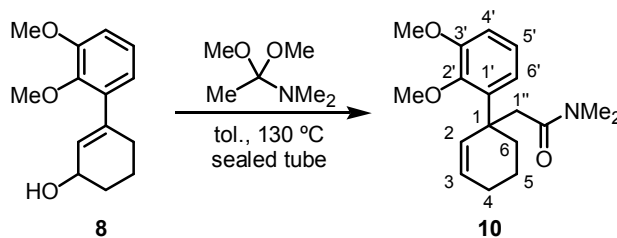


To a solution of **8** (31.7 mg, 0.135 mmol) in triethyl orthoacetate (4.4 mL) was added 2-nitrophenol (1.9 mg, 0.014 mmol) at ambient temperature. This solution in a sealed

tube filled with argon gas placed in a 140 °C oil bath. After 43 h, the reaction mixture was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (toluene elution to remove 2-nitrophenol → ethyl acetate / hexane = 1 / 30) to afford **9** (17.3 mg, 42%) as a colorless oil.

R_f 0.49 (ethyl acetate / hexane = 1 / 5); IR (KBr, neat) ν_{\max} = 2980, 2930, 1730, 1470, 1435, 1300, 1265, 1220, 1150, 1095 and 1005 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.80 – 6.96(m, 3H, H-4', H-5', H-6'), 6.10 (d, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 10.2 Hz), 5.87 (ddd, 1H, H-3, $J_{3,2}$ = 10.2, $J_{3,4\text{eq}}$ = 3.6, $J_{3,4\text{ax}}$ = 3.6 Hz), 3.94 (q, 2H, ethyl ester, J_{CH_3} = 7.2 Hz), 3.90 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.85 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.14 (d, 1H, H-1'', J_{gem} = 14.3 Hz), 2.77 (d, 1H, H-1'', J_{gem} = 14.3 Hz), 2.34 (m, 1H, H-6_{eq}), 1.88 – 2.09 (m, 2H, H-4_{ax}, H-4_{eq}), 1.78 (ddd, 1H, H-6_{ax}, J_{gem} = 12.9, $J_{6\text{ax},5\text{ax}}$ = 12.9, $J_{6\text{ax},5\text{eq}}$ = 2.4 Hz), 1.57 (m, 1H, H-5_{eq}), 1.40 - 1.20 (m, 1H, H-5_{ax}); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 171.8, 153.0, 147.8, 138.7, 133.3, 127.6, 122.6, 122.4, 111.2, 60.3, 59.6, 55.7, 44.9, 42.1, 34.3, 25.2, 19.1, 14.0; LRMS (EI) m/z 304 (M^+ , 49%), 217 (100), 216 (33), 151 (42), 137 (25), 79 (20); HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (M^+) 304.1675. Found 304.1676.

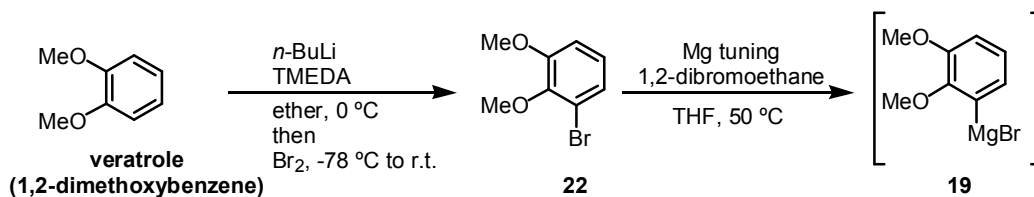
1-(2,3-Dimethoxyphenyl)-2-cyclohexene-1-*N,N*-dimethylacetamide (**10**) ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3$)



To a solution of **8** (15.6 mg, 66.6 μmol) in toluene (1.6 mL) was added *N,N*-dimethylacetamide dimethyl acetal (98 μL , 0.67 mmol) at ambient temperature. This mixture in a sealed tube filled with argon gas was placed in a 130 °C oil bath. After 14 h, organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / toluene = 1 / 5) to afford **10** (11.6 mg, 57%) as a colorless oil.

R_f value 0.15 (Ethyl acetate / toluene = 1 / 5); IR (KBr, neat) ν_{\max} = 2930, 1650, 1470 and 1260 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.90 – 7.00 (m, 2H, H-4, H-5), 6.80 (dd, 1H, H-6', J_{ortho} = 6.8, J_{meta} = 2.9 Hz), 6.20 (dd, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 10.3, $J_{2,4}$ = 1.4 Hz), 5.84 (ddd, 1H, H-3, $J_{3,2}$ = 10.3, $J_{3,4\text{eq}}$ = 3.4, $J_{3,4\text{ax}}$ = 3.4 Hz), 3.85 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.84 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.14 (d, 1H, H-1'', J_{gem} = 15.4 Hz), 2.88 (d, 1H, H-1'', J_{gem} = 15.4 Hz), 2.96 (s, 3H, -NCH₃), 2.82 (s, 3H, -NCH₃), 2.31 (ddd, 1H, H-6_{eq}, J_{gem} = 12.2, $J_{6\text{eq},5'\text{eq}}$ = 5.6, $J_{6\text{eq},5\text{ax}}$ = 1.2 Hz), 1.88 – 2.11 (m, 2H, H-4_{ax}, H-4_{eq}), 1.80 (ddd, 1H, H-6_{ax}, J_{gem} = 12.2, $J_{6\text{ax},5\text{ax}}$ = 12.2, $J_{6\text{ax},5'\text{eq}}$ = 2.7 Hz), 1.49 – 1.63 (m, 1H, H-5_{eq}), 1.27 – 1.44 (m, 1H, H-5_{ax}); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 171.2, 153.0, 147.2, 139.9, 134.6, 127.0, 122.7 (2C, two CH carbon), 110.6, 60.1, 55.6, 43.0, 42.6, 37.6, 35.2, 34.4, 25.2 and 19.1; LRMS (EI) m/z 303 (M^+ , 44.7%), 272 (100), 217 (25.5), 151 (34.4), 137 (23.1), 87 (84.1), 72 (37.9); HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (M^+) 303.1834. Found 303.1833.

Preparation of 1-bromo-2,3-dimethoxybenzene (3-bromoveratrole) (22) and Grignard reagent (19)



To a solution of **veratrole** (2.04 g, 14.8 mmol) and TMEDA (3.3 mL, 22 mmol) in ether (15 mL) was added *n*-butyllithium (1.57 M hexane solution, 14.1 mL, 22.1 mmol) dropwise under argon at 0 °C. The mixture was warmed up to ambient temperature. After 1 h, the reaction mixture was cooled to -78 °C. To this solution was added bromine (1.1 mL, 22 mmol) dropwise at -78 °C. The mixture was warmed up to ambient temperature again. After 1.5 h, the system was quenched with water at 0 °C and the mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with water and then was dried. Removal of solvent, followed by silica gel column chromatography (toluene elution) to afford **22** (2.75 g, 85%) as colorless oil. Compound **22** was used for preparation of Grignard reagent without further purification.

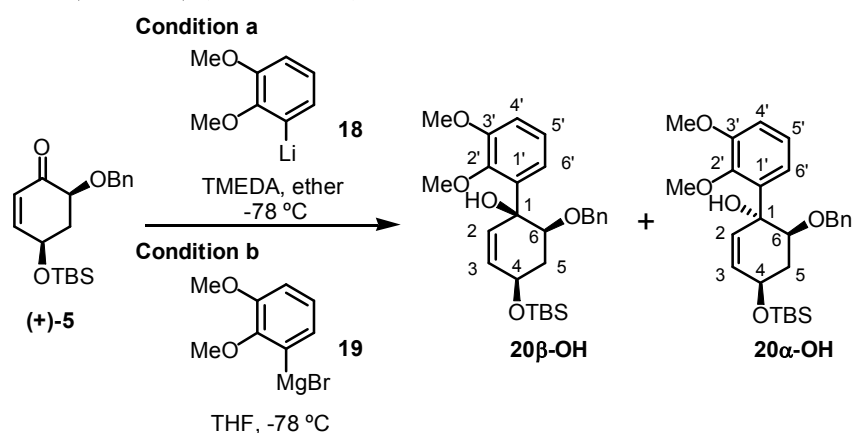
To a suspension of activated magnesium turnings (1.0 g, 41.1 mmol) in THF (60 mL) were added **22** (6.9 g, 28.6 mmol) and 1,2-dibromoethane (0.3 mL) under argon at ambient temperature and the suspension was warmed up to 50 °C. After 4 h, the prepared Grignard reagent **19** (c.a. 0.5 M THF solution) was used for 1,2-addition reaction.

Reference

Stevens, R. V.; Bisacchi, G. S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2393 – 2396.

(1*S*,4*R*,6*S*)-6-benzyloxy-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-ol (20β-OH) and

(1*R*,4*R*,6*S*)-6-benzyloxy-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-ol (20α-OH) (C₂₇H₃₈O₅Si)



By condition a (aryllithium reagent)

To a solution of veratrole (1.23 g, 8.90 mmol) in ether (8.6 mL) at 0 °C were added TMEDA (1.34 mL, 8.90 mmol) and *n*-butyllithium (1.52 M hexane solution, 5.86 mL, 8.90 mmol) under argon successively. After 45 min, the resultant yellow suspension was

cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 15 min, to this mixture was added a solution of **(+)-5** (296.1 mg, 0.8905 mmol) in ether (0.5 mL) dropwise through a cannula at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The flask was rinsed with ether (0.5 mL) twice and the rinsed solution was added to the reaction mixture through a cannula. After 30 min, the mixture was quenched with saturated ammonium chloride aqueous solution at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and was diluted with ethyl acetate. The extract was washed successively with saturated ammonium chloride aqueous solution and saturated aqueous sodium bicarbonate solution and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / toluene = 1 / 100 \rightarrow 1 / 50 \rightarrow 1 / 2) to afford **20 β -OH** (188.5 mg, 45%) as a colorless oil, **20 α -OH** (61.1 mg, 15%) as a colorless oil and **recovered starting material (+)-5** (80.1 mg, 27%).

By condition b (Grignard reagent)

To a solution of **(+)-5** (42.0 mg, 0.126 mmol) in THF (2.1 mL) was added freshly prepared 2,3-dimethoxyphenylmagnesium bromide (*c.a.* 0.5 M THF solution, 0.8 mL, 0.4 mmol) under argon at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After for 4 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by column chromatography (toluene elution to remove residual Grignard reagent \rightarrow ethyl acetate / toluene = 1 / 100) to afford **20 β -OH** (10.1 mg, 17%) as a colorless oil and **20 α -OH** (40.3 mg, 68%) as a colorless oil.

Characteristic data for 20 β -OH

R_f value 0.33 (ethyl acetate / toluene = 1 / 20); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +111.4$ (*c* 1.04, CHCl_3); IR (KBr, neat) ν_{max} = 3520, 2950, 2930, 2860, 1470, 1270, 1090, 1060, 1010 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.16 – 7.24 (m, 4H, Ph), 7.07 (dd, 1H, H-5', $J_{\text{ortho}} = 8.0$, $J_{\text{ortho}} = 8.0$ Hz), 6.98 – 7.04 (m, 2H, Ph, H-4'), 6.90 (dd, 1H, H-6', $J_{\text{ortho}} = 8.0$, $J_{\text{meta}} = 1.5$ Hz), 5.86 (ddd, 1H, H-2, $J_{2,3} = 10.0$, $J_{2,4} = 2.0$ (allylic long range coupling), $J_{2,5\text{eq}} = 1.2$ (long range coupling) Hz), 5.66 (dd, 1H, H-3, $J_{3,2} = 10.0$, $J_{3,4} = 2.2$ Hz), 4.40 (dddd, 1H, H-4, $J_{4,5\text{ax}} = 10.1$, $J_{4,5\text{eq}} = 5.3$, $J_{4,3} = 2.2$, $J_{4,2} = 2.0$ (allylic long range coupling) Hz), 4.32 (d, 1H, Bn, $J_{\text{gem}} = 11.7$ Hz), 4.13 (d, 1H, Bn, $J_{\text{gem}} = 11.7$ Hz), 4.06 (dd, 1H, H-6, $J_{6,5\text{ax}} = 12.0$, $J_{6,5\text{eq}} = 3.9$ Hz), 3.92 (br s, 1H, -OH), 3.87 (s, 3H, PhO- CH_3), 3.73 (s, 3H, PhO- CH_3), 2.11 (dddd, 1H, H-5 $_{\text{eq}}$, $J_{\text{gem}} = 12.0$, $J_{5\text{eq},4} = 5.3$, $J_{5\text{eq},6} = 3.9$, $J_{5\text{eq},2} = 1.2$ Hz), 1.98 (ddd, 1H, H-5 $_{\text{ax}}$, $J_{\text{gem}} = 12.0$, $J_{5\text{ax},6} = 12.0$, $J_{5\text{ax},4} = 10.1$ Hz), 0.92 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.11 (s, 3H, Si- CH_3), 0.10 (s, 3H, Si- CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 152.9, 146.4, 139.0, 138.0, 133.6, 130.9, 128.1, 127.6, 127.5, 123.4, 119.5, 111.8, 78.5, 72.5, 72.2, 68.2, 60.5, 55.8, 35.0, 25.8, 18.2, -4.68, -4.67; HRMS (FAB, glycerol matrix) m/z Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 471.2561. Found 471.2567; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}$: C, 68.90; H, 8.14%. Found: C, 68.62; H, 8.23%.

For ent-20 β -OH

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} -116$ (*c* 1.16, CHCl_3)

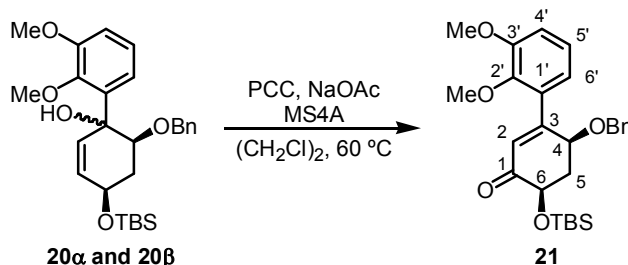
Characteristic data for 20 α -OH :

R_f value 0.43 (ethyl acetate / toluene = 1 / 20); $[\alpha]_D^{28} +3.4$ (c 1.54, CHCl_3); IR (KBr, neat) $\nu_{\text{max}} = 3440, 2950, 2930, 2880, 2860, 1470, 1260$ and 1070 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.34 – 7.22 (m, 5H, Ph), 7.02 (dd, 1H, H-5', $J_{\text{ortho}} = 8.1, J_{\text{ortho}} = 7.8$ Hz), 6.94 (dd, 1H, H-4' or H-6', $J_{\text{ortho}} = 7.8, J_{\text{meta}} = 1.8$ Hz), 6.89 (dd, 1H, H-4' or H-6', $J_{\text{ortho}} = 8.1, J_{\text{meta}} = 1.8$ Hz), 6.62 (s, 1H, OH), 5.81 (ddd, 1H, H-2, $J_{2,3} = 10.1, J_{2,4} = 1.7$ (allylic long range coupling), $J_{2,5\text{eq}} = 0.9$ (allylic long range coupling) Hz), 5.61 (dd, 1H, H-3, $J_{3,2} = 10.1, J_{3,4} = 1.8$ Hz), 4.67 (d, 1H, Bn, $J_{\text{gem}} = 12.3$ Hz), 4.62 (d, 1H, Bn, $J_{\text{gem}} = 12.3$ Hz), 4.37 (dddd, 1H, H-4, $J_{4,5\text{ax}} = 9.1, J_{4,5\text{eq}} = 6.3, J_{4,3} = 1.8, J_{4,2} = 1.7$ Hz), 3.85 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.84 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.74 (dd, 1H, H-6, $J_{6,5\text{ax}} = 12.6, J_{6,5\text{eq}} = 3.2$ Hz), 2.09 (dddd, 1H, H-5_{eq}, $J_{\text{gem}} = 12.6, J_{5\text{eq},4} = 6.3, J_{5\text{eq},6} = 3.2, J_{5\text{eq},2} = 0.9$ (long range coupling) Hz), 1.59 (ddd, 1H, H-5_{ax}, $J_{\text{gem}} = 12.6, J_{5\text{ax},6} = 12.6, J_{5\text{ax},4} = 9.1$ Hz), 0.90 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.09 (s, 3H, Si-CH₃), 0.06 (s, 3H, Si-CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 152.6, 148.9, 138.5, 132.4, 132.3, 131.9, 128.2, 128.0, 127.5, 123.1, 122.7, 112.4, 82.4, 79.1, 71.7, 67.8, 61.5, 55.9, 34.6, 25.9, 18.2, -4.57, -4.64; HRMS (FAB, glycerol matrix) m/z Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{Si}$ (M+H)⁺ 471.2571. Found 471.2567; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}$: C, 68.90; H, 8.14%. Found: C, 68.60; H, 8.04%.

For *ent*-20 α -OH

$[\alpha]_D^{21} -4.6$ (c 1.395, CHCl_3)

(4*S*,6*R*)-4-Benzoyloxy-3-(2,3-dimethoxyphenyl)-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-cyclohexen-1-one (**21**) ($\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Si}$)



To a solution of a diastereomeric mixture of **20 α** and **20 β** (**20 α** : **20 β** = 4 : 1, 679.0 mg, 1.443 mmol) in 1,2-dichloroethane (34.0 mL) were added activated MS4A (679.0 mg) and PCC (1.24 g, 5.77 mmol) at ambient temperature and the mixture was stirred at 60 °C. After 1 h, silica gel was added and the mixture was stirred vigorously at the ambient temperature for a few minutes and then diluted with ether. The insoluble residue was removed by filtration through a pad of silica gel (washed with ether). The filtrate was concentrated and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / toluene = 1 / 50) to afford **21** (504.9 mg, 75%) as a colorless oil.

From the pure diastereomer **20 α** (155.0 mg) or **20 β** (61.1 mg) was obtained **21** (from **20 α** : 101.8 mg, 66%; from **20 β** : 46.6 mg, 77%) by way of the same procedure.

R_f value 0.57 (ethyl acetate / toluene = 1 / 20 x 2); $[\alpha]_D^{29} -124.9$ (c 1.34, CHCl_3); IR (KBr, neat) $\nu_{\text{max}} = 2950, 2930, 2860, 1690, 1470, 1270, 1160, 1110 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.23 – 7.16 (m, 3H, Ph), 7.08 (dd, 1H, H-5', $J_{\text{ortho}} = 8.1, J_{\text{ortho}} = 7.7$ Hz), 7.01 – 6.92

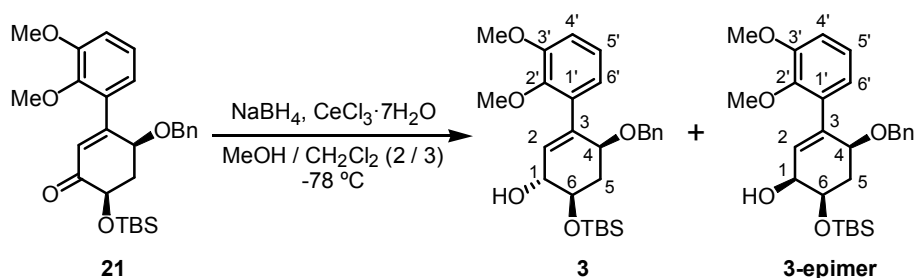
(m, 3H, Ph, H-4'), 6.80 (dd, 1H, H-6', $J_{ortho} = 7.7$, $J_{meta} = 1.5$ Hz), 6.09 (d, 1H, H-2, $J_{2,4} = 2.2$ (allylic long range coupling) Hz), 5.03 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,5ax} = 10.7$, $J_{4,5eq} = 5.0$, $J_{4,2} = 2.2$ Hz), 4.47 (s, 2H, Bn), 4.32 (dd, 1H, H-6, $J_{6,5ax} = 13.2$, $J_{6,5eq} = 5.0$ Hz), 3.90 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.81 (s, 3H, PhO-CH₃), 2.65 (ddd, 1H, H-5_{eq}, $J_{gem} = 11.8$, $J_{5eq,4} = 5.0$, $J_{5eq,6} = 5.0$ Hz), 2.24 (ddd, 1H, H-5_{ax}, $J_{5ax,6} = 13.2$, $J_{gem} = 11.8$, $J_{5ax,4} = 10.7$ Hz), 0.95 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.22 (s, 3H, Si-CH₃), 0.12 (s, 3H, Si-CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 198.0, 162.2, 152.4, 146.1, 137.9, 132.1, 128.1, 127.6, 127.5, 127.4, 124.2, 121.5, 113.2, 74.8, 72.9, 71.1, 60.9, 56.0, 39.7, 25.8, 18.5, -4.3, -5.4; HRMS (FAB, glycerol matrix) *m/z* Calcd for C₂₇H₃₇O₅Si (M+H)⁺ 469.2411. Found 469.2410; Anal. Calcd for C₂₇H₃₆O₅Si: C, 69.20; H, 7.74%. Found: C, 68.97; H, 7.87%.

For ent-21

$[\alpha]_D^{24} +120$ (*c* 1.12, CHCl₃)

(1*R*,4*S*,6*R*)-4-Benzyloxy-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-ol (**3**) and

(1*S*,4*S*,6*R*)-4-Benzyloxy-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-ol (**3-epimer**) (C₂₇H₃₈O₅Si)



To a solution of **21** (13.4 mg, 28.4 μmol) in methanol (0.2 mL) and CH₂Cl₂ (0.3 mL) was added cerium chloride heptahydrate (15.9 mg, 42.6 μmol) at ambient temperature. After 1 h, the reaction mixture was cooled down to -78 °C. To the cooled mixture was added sodium borohydride (1.1 mg, 28 μmol) at -78 °C. After 30 min, the reaction mixture was quenched with water at -78 °C and the mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with brine and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / toluene = 1 / 100) to afford **3** (11.9 mg, 89%) as a colorless oil and the **3-epimer** (1.2 mg, 9%) as a colorless oil.

Characteristic data for 3

R_f value 0.39 (ethyl acetate / hexane = 1 / 3); $[\alpha]_D^{28} -82.3$ (*c* 0.84, CHCl₃); IR (KBr, neat) $\nu_{max} = 3450, 2960, 2930, 2890, 2860, 1580, 1470, 1260, 1100, 1070$ cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.22 – 7.14 (m, 3H, Ph), 7.02 (dd, 1H, H-5', $J_{ortho} = 8.0$, $J_{ortho} = 7.7$ Hz), 7.00 – 6.93 (m, 2H, Ph), 6.89 (dd, 1H, H-4', $J_{ortho} = 8.0$, $J_{meta} = 1.4$ Hz), 6.81 (dd, 1H, H-6', $J_{ortho} = 7.7$, $J_{meta} = 1.4$ Hz), 5.73 (dd, 1H, H-2, $J_{2,4} = 2.1$ (allylic long range coupling), $J_{2,1} = 2.0$ Hz), 4.83 (dddd, 1H, H-4, $J_{4,5ax} = 10.0$, $J_{4,5eq} = 5.9$, $J_{4,2} = 2.1$ (allylic long range coupling), $J_{4,1} = 2.0$ (homoallylic long range coupling) Hz), 4.39 (d, 1H, Bn, $J_{gem} = 11.3$ Hz), 4.33 (d, 1H, Bn, $J_{gem} = 11.3$ Hz), 4.28 (ddd, 1H, H-1, $J_{1,6} = 7.8$, $J_{1,2} = 2.0$, $J_{1,4} = 2.0$ (homoallylic

long range coupling) Hz), 3.88 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.78 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.71 (ddd, 1H, H-6, $J_{6,5ax} = 12.2$, $J_{6,1} = 7.8$, $J_{6,5eq} = 3.4$ Hz), 2.28 (ddd, 1H, H-5_{eq}, $J_{gem} = 12.2$, $J_{5eq,4} = 5.9$, $J_{5eq,6} = 3.4$ Hz), 2.22 (br, 1H, -OH), 1.82 (ddd, 1H, H-5_{ax}, $J_{gem} = 12.2$, $J_{5ax,6} = 12.2$, $J_{5ax,4} = 10.0$ Hz), 0.93 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.14 (s, 3H, Si-CH₃), 0.13 (s, 3H, Si-CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 152.5, 146.6, 140.6, 138.6, 134.4, 129.7, 128.0, 127.6, 127.2, 123.9, 122.6, 111.8, 75.6, 74.3, 73.6, 70.9, 60.6, 55.9, 37.5, 25.8, 18.1, -4.3, -4.5; HRMS (FAB, glycerol matrix) *m/z* Calcd for C₂₇H₃₉O₅Si (M+H)⁺ 471.2572. Found 471.2567; Anal. Calcd for C₂₇H₃₈O₅Si: C, 68.90; H, 8.14%. Found: C, 68.62; H, 8.08%.

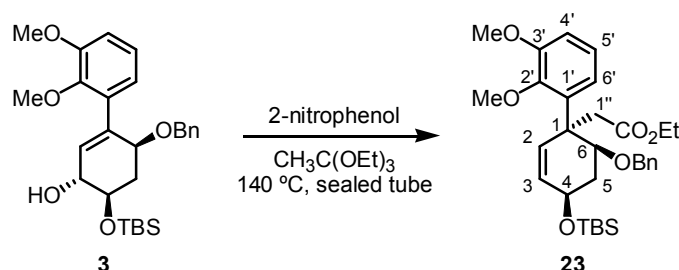
For ent-3

$[\alpha]_D^{22} +83.6$ (*c* 1.275, CHCl₃)

Characteristic data for 3-epimer

R_f value 0.36 (ethyl acetate / hexane = 1 / 3); $[\alpha]_D^{21} -37.0$ (*c* 0.64, CHCl₃); IR (KBr, neat) $\nu_{max} = 3540, 2960, 2930, 2880, 2860, 1580, 1470, 1260, 1230, 1090, 1010$ cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.21 - 7.11 (m, 3H, Ph), 7.02 (dd, 1H, H-5', $J_{ortho} = 8.3$, $J_{ortho} = 7.1$ Hz), 6.96 - 6.85 (m, 4H, Ph, H-4', H-6'), 5.94 (dd, 1H, H-2, $J_{2,1} = 5.1$, $J_{2,4} = 1.9$ (allylic long range coupling) Hz), 4.71 (dddd, 1H, H-4, $J_{4,5ax} = 10.2$, $J_{4,5eq} = 6.0$, $J_{4,2} = 1.9$ (allylic lon range coupling), $J_{4,1} = 0.6$ (homoallylic long range coupling)Hz), 4.36 (s, 2H, Bn), 4.13 (dddd, 1H, H-1, $J_{1,2} = 5.0$, $J_{1,6} = 4.1$, $J_{1,5eq} = 1.0$ (long range W coupling) Hz), $J_{1,4} = 0.6$ (homoallylic long range coupling) Hz), 3.88 (ddd, 1H, H-6, $J_{6,5ax} = 11.6$, $J_{6,5eq} = 4.1$, $J_{6,1} = 4.1$ Hz), 3.87 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.79 (s, 3H, PhO-CH₃), 2.77 (br, 1H, -OH), 2.13 (ddd, 1H, H-5_{ax}, $J_{gem} = 11.6$, $J_{5ax,6} = 11.6$, $J_{5ax,4} = 10.2$ Hz), 2.00 (dddd, 1H, H-5_{eq}, $J_{gem} = 11.6$, $J_{5eq,4} = 6.0$, $J_{5eq,6} = 4.1$, $J_{5eq,1} = 1.0$ (long range W coupling) Hz), 0.93 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.14(s, 6H, Si-CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 152.3, 146.6, 144.4, 138.7, 134.3, 127.9, 127.5, 127.09, 127.06, 123.9, 122.7, 112.0, 74.8, 69.9, 68.8, 66.2, 60.6, 56.0, 31.9, 25.8, 18.1, -4.4, -4.8; HRMS (FAB, glycerol matrix) *m/z* Calcd for C₂₇H₃₉O₅Si (M+H)⁺ 471.2567. Found 471.2569.

(1*S*,4*R*,6*S*)- 6-Benzyloxy-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)- 1-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-cyclohexene-1-acetic acid ethyl ester (**23**) (C₃₁H₄₄O₆Si)



To a solution of **3** (71.7 mg, 0.152 mmol) in triethyl orthoacetate (10.0 mL) was added 2-nitrophenol (27.6 mg, 0.198 mmol) at ambient temperature. This mixture in a sealed tube filled with argon gas was placed in 140 °C oil bath. After 52 h, the reaction mixture diluted with ethyl acetate was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant

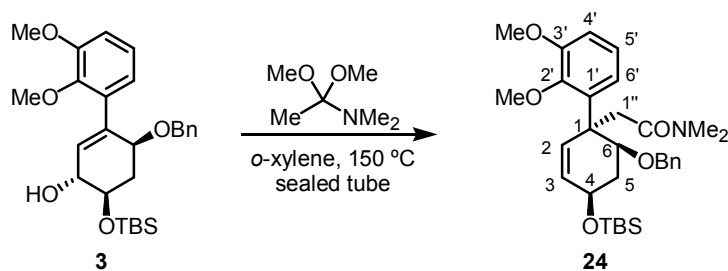
residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 30) to afford **23** (65.9 mg, 80%) as a colorless oil.

R_f value 0.40 (ethyl acetate / toluene = 1 / 20); $[\alpha]_D^{26}$ -7.2 (c 0.38, CHCl_3); IR (KBr, neat) ν_{max} = 2960, 2940, 2860, 1730, 1580, 1470, 1260, 1230, 1100, 1070, 1010 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.35 – 7.21 (m, 6H, Ph, H-4'), 6.95 (dd, 1H, H-5', $J_{\text{ortho}} = 8.0$, $J_{\text{ortho}} = 8.0$ Hz), 6.83 (dd, 1H, H-6', $J_{\text{ortho}} = 8.0$, $J_{\text{meta}} = 1.4$ Hz), 6.03 (dd, 1H, H-3, $J_{3,2} = 10.2$, $J_{3,4} = 1.7$ Hz), 5.66 (ddd, 1H, H-2, $J_{2,3} = 10.2$, $J_{2,4} = 1.5$ (allylic long range coupling), $J_{2,5\text{eq}} = 1.0$ (long range coupling) Hz), 4.66 (d, Bn, $J_{\text{gem}} = 11.7$ Hz), 4.53 (d, 1H, Bn, $J_{\text{gem}} = 11.7$ Hz), 4.30 (dddd, 1H, H-4, $J_{4,5\text{ax}} = 9.3$, $J_{4,5\text{eq}} = 6.8$, $J_{4,3} = 1.7$, $J_{4,2} = 1.5$ (allylic long range coupling) Hz), 4.00 (q, 2H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_3} = 7.1$ Hz), 3.83 (dd, 1H, H-6, $J_{6,5\text{ax}} = 12.2$, $J_{6,5\text{eq}} = 2.7$ Hz), 3.82 (s, 3H, PhO- CH_3), 3.75 (s, 3H, PhO- CH_3), 3.26 (d, 1H, H-1'', $J_{\text{gem}} = 14.9$ Hz), 3.03 (d, 1H, H-1'', $J_{\text{gem}} = 14.9$ Hz), 2.06 (dddd, 1H, H-5eq, $J_{\text{gem}} = 12.2$, $J_{5\text{eq},4} = 6.8$ Hz, $J_{5\text{eq},6} = 2.7$, $J_{5\text{eq},2} = 1.0$ (long range coupling) Hz), 1.83 (ddd, 1H, H-5ax, $J_{\text{gem}} = 12.2$, $J_{5\text{ax},6} = 12.2$, $J_{5\text{ax},4} = 9.3$ Hz), 1.13 (t, 3H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_2} = 7.1$ Hz), 0.87 (s, 9H, Si- t Bu), 0.05 (s, 3H, Si- CH_3), 0.03 (s, H, Si- CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 171.8, 153.2, 149.5, 138.7, 134.2, 133.0, 130.4, 128.1, 127.9, 127.4, 124.1, 122.1, 111.6, 78.6, 71.7, 68.2, 60.3, 59.8, 55.8, 48.2, 42.4, 33.2, 25.9, 18.2, 14.1, -4.5, -4.6; LRMS (EI) m/z 540 (M^+ , 5%), 483 (4), 406 (41), 402 (15), 175 (31), 115 (19), 91 (77), 75 (100); HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{Si}$ (M^+) 540.2907. Found 540.2908; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{Si}$: C, 68.85; H, 8.20%. Found: C, 68.74; H, 8.19%.

For ent-**23**

$[\alpha]_D^{24}$ +8.0 (c 0.760, CHCl_3)

(1*S*,4*R*,6*S*)-6-Benzyloxy-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-cyclohexene-1-*N,N*-dimethylacetamide (**24**) ($\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{NO}_5\text{Si}$)

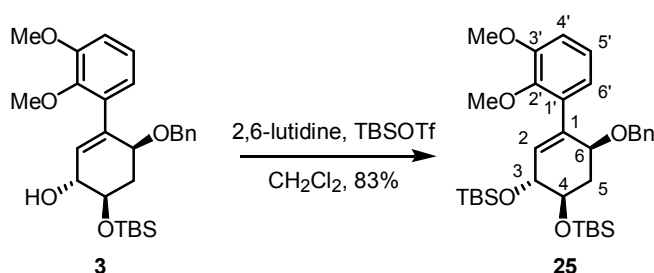


To a solution of **3** (112.2 mg, 0.2384 mmol) in *o*-xylene (11.2 mL) was added *N,N*-dimethylacetamide dimethyl acetal (350 μL , 2.66 mmol) at ambient temperature. This mixture in a sealed tube filled with argon gas was placed in 150 °C oil bath. After 23 h, the organic solvent was removed by azeotropy with toluene and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / toluene = 1 / 3) to afford **24** (118.3 mg, 92%) as a colorless oil.

R_f value 0.17 (ethyl acetate / toluene = 1 / 5); $[\alpha]_D^{26}$ +5.8 (c 0.60, CHCl_3); IR (KBr, neat) ν_{max} = 2930, 2960, 2860, 1650, 1470, 1260, 1100, 1080, 1065 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.46 (dd, 1H, H-4', $J_{\text{ortho}} = 8.0$, $J_{\text{meta}} = 1.5$ Hz), 7.38 – 7.21 (m, 5H, Ph), 6.97 (dd, 1H, H-5'', $J_{\text{ortho}} = 8.0$, $J_{\text{ortho}} = 8.0$ Hz), 6.81 (dd, 1H, H-6', $J_{\text{ortho}} = 8.0$, $J_{\text{meta}} = 1.5$ Hz), 6.21

(dd, 1H, H-3, $J_{3,2} = 10.2$, $J_{3,4} = 1.7$ Hz), 5.61 (ddd, 1H, H-2, $J_{2,3} = 10.2$, $J_{2,4} = 2.0$ (allylic long range coupling), $J_{2,5eq} = 1.2$ (long range coupling) Hz), 4.71 (d, 1H, Bn, $J_{gem} = 12.1$ Hz), 4.50 (d, 1H, Bn, $J_{gem} = 12.1$ Hz), 4.40 (dddd, 1H, H-4, $J_{4,5ax} = 9.5$, $J_{4,5eq} = 6.3$, $J_{4,2} = 2.0$ (allylic long range coupling), $J_{4,3} = 1.7$ Hz), 4.08 (dd, 1H, H-6, $J_{6,5ax} = 12.2$, $J_{6,5eq} = 2.4$ Hz), 3.83 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.78 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.40 (d, H-1'', $J_{gem} = 15.6$ Hz), 2.74 (d, 1H, H-1'', $J_{gem} = 15.6$ Hz), 2.92 (s, 3H, N-CH₃), 2.86 (s, 3H, -NCH₃), 2.15 (dddd, 1H, H-5_{eq}, $J_{gem} = 12.2$, $J_{5eq,4} = 6.3$, $J_{5eq,6} = 2.4$, $J_{5eq,2} = 1.2$ (long range coupling) Hz), 1.96 (ddd, 1H, H-5_{ax}, $J_{gem} = 12.2$, $J_{5ax,6} = 12.2$, $J_{5ax,4} = 9.5$ Hz), 0.86 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.044 (s, 3H, Si-CH₃), 0.035 (s, 3H, Si-CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 171.4, 153.2, 148.9, 139.0, 136.0, 133.9, 129.8, 128.2, 127.9, 127.3, 123.7, 122.5, 111.0, 78.4, 71.4, 68.7, 60.3, 55.7, 48.7, 39.2, 37.6, 35.3, 33.4, 25.9, 18.2, -4.5, -4.6; LRMS (EI) *m/z* 539 (M⁺, 15.4%), 508 (59.2), 448 (66.0), 405 (100), 333 (69.2), 316 (43.0), 199 (59.9); HRMS (EI) *m/z* Calcd for C₃₁H₄₅NO₅Si (M⁺) 539.3067. Found 539.3065.

(3*R*,4*R*,6*S*)-6-Benzyloxy-3,4-di(*tert*-butyldimethylsilyloxy)cyclohex-1-ene (25) (C₃₃H₅₂O₅Si₂)

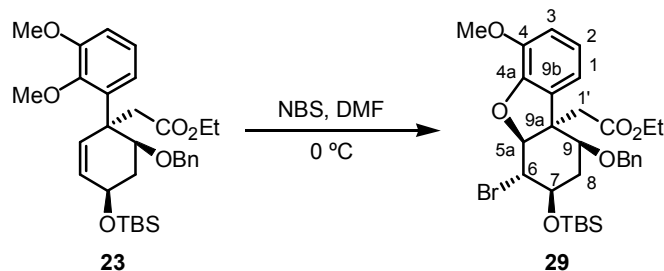


To a solution of **3** (15.7 mg, 0.334 mmol) in dichloromethane (1.0 mL) was added 2,6-lutidine (9 μL, 0.08 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (16 μL, 0.070 mmol) at 0 °C and the mixture was warmed up to ambient temperature. After 1 h, the reaction mixture diluted with ethyl acetate was washed with saturated sodium bicarbonate aqueous solution and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 20) to afford **25** (12.0 mg, 62%) as a colorless oil.

R_f value = 0.69 (ethyl acetate / hexane = 1 / 3); [α]_D²² -79.8 (*c* 0.575, CHCl₃); IR (KBr, neat) ν_{max} = 2960, 2940, 2860, 1480, 1260, 1080 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.22 – 7.14 (m, 3H, Ph), 7.01 (dd, 2H, H-5', $J_{ortho} = 8.3$, $J_{ortho} = 7.6$ Hz), 6.97 (dd, 2H, Ph, $J_{ortho} = 9.8$, $J_{meta} = 3.4$ Hz), 6.88 (dd, 1H, H-4', $J_{ortho} = 8.3$, $J_{meta} = 1.7$ Hz), 6.79 (dd, 1H, H-6', $J_{ortho} = 7.6$, $J_{meta} = 1.7$ Hz), 5.61 (dd, 1H, H-2, $J_{2,3} = 2.0$, $J_{2,6} = 1.7$ (allylic long range coupling) Hz), 4.73 (dddd, 1H, H-6, $J_{6,5ax} = 10.0$, $J_{6,5eq} = 5.7$, $J_{6,3} = 2.7$ (homo allylic long range coupling), $J_{6,2} = 1.7$ (allylic long range coupling) Hz), 4.37 (d, 1H, Bn, $J_{gem} = 11.5$ Hz), 4.32 (d, 1H, Bn, $J_{gem} = 11.5$ Hz), 4.27 (ddd, 1H, H-3, $J_{3,4} = 7.3$, $J_{3,6} = 2.7$ (homo allylic long range coupling), $J_{3,2} = 2.0$ Hz), 3.88 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.78 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.72 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,5ax} = 12.2$, $J_{4,3} = 7.3$, $J_{4,5eq} = 3.4$ Hz), 2.25 (ddd, 1H, H-5_{eq}, $J_{gem} = 12.2$, $J_{5eq,6} = 5.6$, $J_{5eq,4} = 3.4$ Hz), 1.80 (ddd, 1H, H-5_{ax}, $J_{gem} = 12.2$, $J_{5ax,4} = 12.2$, $J_{5ax,6} = 10.0$ Hz),

0.91 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.88 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.11 (s, 6H, Si-CH₃), 0.10 (s, 6H, Si-CH₃); ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ 152.6, 146.7, 139.3, 138.7, 134.5, 132.2, 128.0, 127.6, 127.2, 123.7, 122.4, 111.5, 75.2, 74.6, 72.9, 70.6, 60.6, 55.9, 38.0, 26.0, 18.1, -4.0, -4.2, -4.7; LRMS (EI) *m/z* 584 (M⁺, 0.3%), 426 (38), 335 (100), 147 (22), 91 (83), 73 (52); HRMS (EI) *m/z* Calcd for C₃₃H₅₂O₅Si₂ 584.3353. Found 584.3349.

(5a*S*,6*R*,7*R*,9*S*,9a*S*)-9-Benzyloxy-6-bromo-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-4-methoxy-9a(5a*H*)-dibenzofuranacetic acid ethyl ester (29**)** (C₃₀H₄₁BrO₆Si)



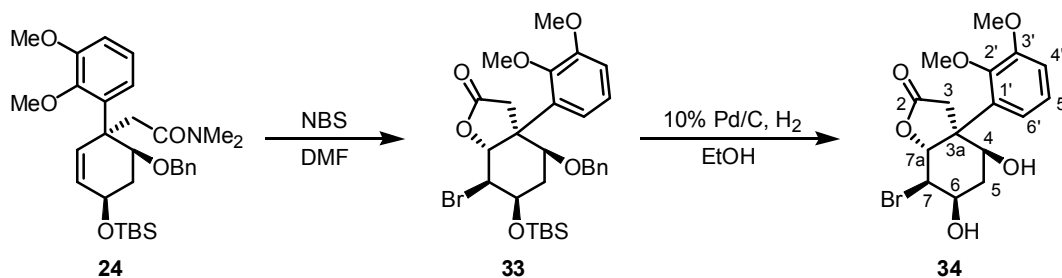
To a solution of **23** (66.3 mg, 0.123 mmol) in DMF (4.3 mL) was added NBS (43.6 mg, 0.245 mmol) at 0 °C. After 12 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution at 0 °C and the mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / toluene = 1 / 100) to afford **29** (62.3 mg, 84%) as a colorless oil.

R_f value 0.49 (ethyl acetate / toluene = 1 / 20); [α]_D²⁶ +26.1 (*c* 1.78, CHCl₃); IR (KBr, neat) *v*_{max} = 2960, 2930, 2860, 1730, 1640, 1590, 1490, 1460, 1260, 1200, 1140, 1090, 1070 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.44 – 7.28 (m, 5H, Ph), 7.22 (dd, 1H, H-3, *J*_{ortho} = 6.8, *J*_{meta} = 1.4 Hz), 6.82 – 6.76 (m, 2H, H-1, H-2), 5.18 (br-d, 1H, H-5a, *J*_{5a,6} = 7.6 Hz), 4.71 (d, 1H, Bn, *J*_{gem} = 11.6 Hz), 4.52 (d, 1H, Bn, *J*_{gem} = 11.6 Hz), 4.19 – 4.00 (m, 3H, H-9, CO₂CH₂Me), 3.87 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.76 – 3.62 (m, 2H, H-6, H-7), 2.89 (d, 1H, H-1', *J*_{gem} = 16.1 Hz), 2.48 (d, 1H, H-1', *J*_{gem} = 16.1 Hz), 2.27 (ddd, 1H, H-8_{eq}, *J*_{gem} = 12.7, *J*_{8eq,7} = 3.4, *J*_{8eq,9} = 3.4 Hz), 1.53 (m, 1H, H-8_{ax}), 1.22 (t, 3H, ethyl ester, *J*_{CH₂} = 7.2 Hz), 0.86 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.13 (s, 3H, Si-CH₃), 0.07 (s, 3H, Si-CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 171.0, 146.6, 145.9, 138.1, 132.0, 128.5, 127.81, 127.78, 122.3, 118.8, 113.2, 90.2, 75.4, 72.1, 69.8, 60.5, 60.1, 56.3, 54.5, 39.7, 36.3, 25.7, 18.0, 14.1, -4.4, -4.5; LRMS (EI) *m/z* 606 (M⁺ (⁸¹Br), 4%), 604 (M⁺ (⁷⁹Br), 4), 549 (4), 547 (4), 531 (4), 529 (3), 337 (42), 247 (93), 91 (100), 73 (39); HRMS (EI) *m/z* Calcd for C₃₀H₄₁⁷⁹BrO₆Si (M⁺) 604.1856. Found 604.1857.

For ent-29

[α]_D^{24.5} -26.5 (*c* 0.920, CHCl₃)

(3a*S*,4*S*,6*R*,7*R*,7a*R*)-7-Bromo-3a-(2,3-dimethoxyphenyl)-hexahydro-2(3*H*)-benzofuranone-4,6-diol (34**)** (C₁₆H₁₉BrO₆)



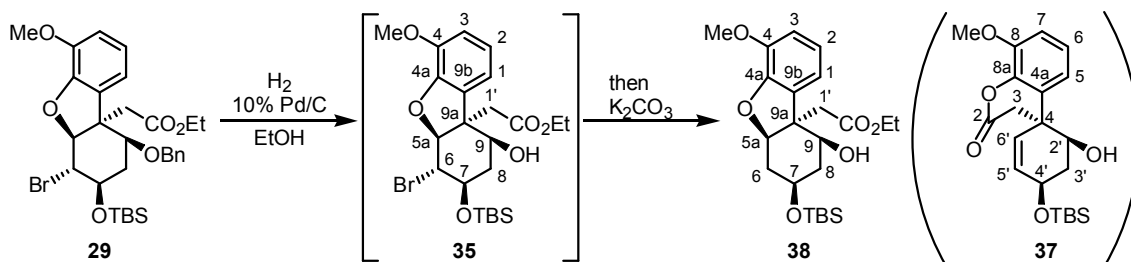
To a solution of **24** (12.8 mg, 23.7 μmol) in DMF (0.6 mL) was added NBS (8.4 mg, 47 μmol) at 0 $^{\circ}\text{C}$ and the mixture was warmed up to ambient temperature. After 3 h, the extra NBS (9.0 mg, 51 μmol) was added at 0 $^{\circ}\text{C}$ and mixture was warmed up to ambient temperature. After 2 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution at 0 $^{\circ}\text{C}$ and the mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and then was dried. The organic solvent was removed by azeotropy with toluene, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / toluene = 1 / 100) and preparative TLC afforded **33** (4.7 mg, 37%) as a colorless oil.

Resultant **33** (11.8 mg, 19.9 μmol) was dissolved in ethanol (2 mL). To the mixture was added 10 wt% Pd / C (Kawaken fine chemical Inc., 8.4 mg) and stirred vigorously under hydrogen atmosphere at ambient temperature for 2 h. The mixture was filtrated through pad of celite and the pad was washed with methanol. The filtrate was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / toluene = 1 / 2 \rightarrow 1/1) to afford **34** (5.3 mg, 69%) as a white crystal.

R_f value 0.13 (ethyl acetate / toluene = 1 / 2); $[\alpha]_D^{24}$ -14.1 (c 0.27, CHCl_3); IR (KBr, neat) ν_{max} = 3450, 2780, 1470, 1270, 1005 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.07 (dd, 1H, H-5', J_{ortho} = 8.5, 8.3 Hz), 6.95 (dd, 1H, H-4' or 6', J_{ortho} = 8.3, J_{meta} = 1.5 Hz), 6.90 (dd, 1H, H-4' or 6', J_{ortho} = 8.5, J_{meta} = 1.5 Hz), 5.54 (d, 1H, H-7a, $J_{7a,7}$ = 9.5 Hz), 4.89 (dd, 1H, H-4, $J_{4,5}$ = 3.7, 3.4 Hz), 4.34 (ddd, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = 3.2, 2.7, $J_{6,7}$ = 2.7 Hz), 4.15 (dd, 1H, H-7, $J_{7,7a}$ = 9.5, $J_{7,6}$ = 2.7 Hz), 3.95 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.87 (s, 3H, PhO-CH₃), 2.95 (d, 1H, H-3, J_{gem} = 17.3 Hz), 2.76 (d, 1H, H-3, J_{gem} = 17.3 Hz), 2.57 (ddd, 1H, H-5, J_{gem} = 15.6, $J_{5,4}$ = 3.7, $J_{5,6}$ = 3.2 Hz), 2.15 (ddd, 1H, H-5, J_{gem} = 15.6, $J_{5,4}$ = 3.4, $J_{5,6}$ = 2.7 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 173.7, 153.4, 147.5, 131.6, 123.8, 119.5, 113.3, 81.9, 71.1, 68.9, 60.4, 57.9, 55.8, 55.1, 38.4, 32.3; LRMS (EI) m/z 388 (M^+ (^{81}Br), 9%), 386 (M^+ (^{79}Br), 9), 356 (92), 354 (100), 289 (10), 243 (31), 189 (53), 77 (47); HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}^{79}\text{BrO}_6$ (M^+) 386.0365. Found 386.0369.

(5*aR*,7*R*,9*S*,9*aS*)-6-bromo-7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-4-methoxy-9*a*(5*aH*)-dibenzofuranacetic acid ethyl ester (**35**) ($\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{BrO}_6\text{Si}$) and (5*aR*,7*R*,9*S*,9*aS*)-7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-4-methoxy-9*a*(5*aH*)-dibenzofuranacetic acid ethyl ester (**38**) ($\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Si}$) and (4*S*,2'*S*,4'*R*)-8-Methoxyspiro[4*H*-1-benzopyran-4,1'-(2'-benzyloxy-3'-*tert*-butyldimethyl-

silyloxy-cyclohex-5'-ene)]-2(3*H*)-one (37) (C₂₁H₃₀O₅Si)



To a solution of **29** (9.0 mg, 15 μ mol) in ethanol (0.5 mL) was added 10 wt% Pd / C (Kawaken fine chemical Inc., 9.0 mg) at ambient temperature and the mixture was stirred vigorously under hydrogen atmosphere at ambient temperature. After 1 h, potassium carbonate (2.1 mg, 15 μ mol) was added to the suspension at ambient temperature and continued the hydrogenation condition. After 1 h, the reaction mixture was filtrated through a pad of celite. The filtrate was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / toluene = 1 / 30) to afford **38** (5.5 mg, 85%) as a colorless oil and **byproduct 37** (trace amount) as a colorless oil.

If debenzylated product **35** (colorless oil) was needed, filtration and was implemented without addition of potassium carbonate. Purification was carried out with the same procedure.

Characteristic data for 35

R_f value 0.22 (ethyl acetate / toluene = 1 / 20); $[\alpha]_D^{26} +69.0$ (c 0.930, CHCl₃); IR (KBr, neat) $\nu_{\max} = 3540, 2960, 2930, 2860, 1730, 1490, 1450, 1260, 1200$ cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.16 (dd, 1H, H-3, $J_{\text{ortho}} = 6.5, J_{\text{meta}} = 2.0$ Hz), 6.85 (dd, 1H, H-2, $J_{\text{ortho}} = 8.0, J_{\text{ortho}} = 8.0$ Hz), 6.81 (dd, 1H, H-1, $J_{\text{ortho}} = 8.0, J_{\text{meta}} = 2.0$ Hz), 4.85 (d, 1H, H-5a, $J_{5a,6} = 7.8$ Hz), 4.29 (ddd, 1H, H-9, $J_{9,8ax} = 11.7, J_{9,8eq} = 3.9, J_{9,OH} = 3.4$ Hz), 4.08 (q, 1H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_3} = 7.1$ Hz), 4.07 (q, 1H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_3} = 7.1$ Hz), 3.88 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.74 – 3.80 (m, 2H, H-6, H-7), 3.73 (d, 1H, -OH, $J_{\text{OH},9} = 3.4$ Hz), 2.91 (d, 1H, H-10, $J_{\text{gem}} = 14.9$ Hz), 2.62 (d, 1H, H-10, $J_{\text{gem}} = 14.9$ Hz), 2.19 (ddd, 1H, H-8eq, $J_{\text{gem}} = 12.9, J_{8eq,9} = 3.9, J_{8eq,7} = 3.9$ Hz), 1.62 – 1.76 (m, 1H, H-8ax), 1.15 (t, 3H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_2} = 7.1$ Hz), 0.86 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.14 (s, 3H, Si-CH₃), 0.09 (s, 3H, Si-CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 172.1, 146.8, 145.9, 130.5, 122.4, 118.4, 113.4, 91.5, 70.4, 70.1, 61.2, 59.2, 56.3, 54.4, 42.7, 39.6, 25.7, 18.0, 14.0, -4.5, -4.6; LRMS (EI) m/z 516 (M⁺ (⁸¹Br), 8%), 514 (M⁺ (⁷⁹Br), 8), 459 (14), 457 (14), 441 (9), 439 (9), 377 (11), 367 (12), 365 (11), 303 (28), 247 (100), 161 (79); HRMS (EI) Calcd for C₂₃H₃₅⁷⁹BrO₆Si (M⁺) 514.1386. Found 514.1381.

Characteristic data for 38

R_f value 0.34 (ethyl acetate / hexane = 1 / 3); $[\alpha]_D^{23} +43.7$ (c 0.56, CHCl₃); IR (KBr, neat) $\nu_{\max} = 3530, 2950, 2940, 2860, 1730, 1620, 1590, 1490, 1450, 1260, 1190, 1180, 1120, 1100, 1060$ cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.15 (dd, 1H, H-3, $J_{\text{ortho}} = 7.0, J_{\text{meta}} = 2.0$ Hz), 6.83 (dd, 1H, H-2, $J_{\text{ortho}} = 8.1, J_{\text{ortho}} = 7.0$ Hz), 6.78 (dd, 1H, H-1, $J_{\text{ortho}} = 8.1, J_{\text{meta}} = 2.0$ Hz), 4.75 (dd, 1H, H-5a, $J_{5a,6ax} = 8.6, J_{5a,6eq} = 6.4$ Hz), 4.06 (m, 3H, H-9, CO₂CH₂Me),

3.86 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.75 (dddd, 1H, H-7, $J_{7,6ax} = 9.8$, $J_{7,8ax} = 9.8$, $J_{7,6eq} = 4.7$, $J_{7,8eq} = 4.4$ Hz), 3.47 (d, 1H, -OH, $J_{OH,9} = 4.4$ Hz), 2.90 (d, 1H, H-1', $J_{gem} = 14.8$ Hz), 2.59 (d, 1H, H-1', $J_{gem} = 14.8$ Hz), 2.23 (dddd, 1H, H-6_{eq}, $J_{gem} = 12.7$, $J_{6eq,5a} = 6.4$, $J_{6eq,7} = 4.7$, $J_{6eq,8eq} = 1.7$ (long range W coupling) Hz), 2.04 (dddd, 1H, H-8_{eq}, $J_{gem} = 10.7$, $J_{8eq,7} = 4.4$, $J_{8eq,9} = 4.4$, $J_{8eq,6eq} = 1.7$ (long range W coupling) Hz), 1.73 - 1.52 (m, 2H, H-6_{ax}, H-8_{ax}), 1.16 (t, 3H, ethyl ester, $J_{CH_2} = 7.1$ Hz), 0.83 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.033 (s, Si-CH₃), 0.025 (s, 3H, Si-CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 172.2, 147.2, 145.6, 131.2, 121.6, 118.5, 112.3, 85.5, 71.2, 65.1, 60.9, 56.0, 52.7, 42.3, 39.6, 37.5, 25.7, 18.0, 14.0, -4.8; LRMS (EI) m/z 436 (M⁺, 26%), 379 (32), 287 (61), 241 (85), 235 (78), 234 (89), 213 (100), 199 (66), 161 (76), 75 (63), 73 (56); HRMS (EI) m/z Calcd for C₂₃H₃₆O₆Si (M⁺) 436.2281. Found 436.2280; Anal. Calcd for C₂₃H₃₆O₆Si: C, 63.27; H, 8.31%. Found: C, 62.98; H, 8.25%.

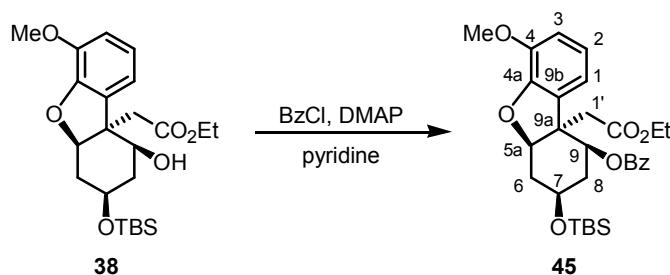
For ent-38

$[\alpha]_D^{26} -47.9$ (*c* 0.76, CHCl₃)

Characteristic data for byproduct 37

R_f value 0.06 (ethyl acetate / toluene = 1 / 20); $[\alpha]_D^{22} +12.1$ (*c* 0.80, CHCl₃); IR (KBr, neat) $\nu_{max} = 3500, 2950, 2930, 2895, 2855, 1770, 1470, 1280, 1260, 1205, 1185, 1120, 1095, 1070, 1045$ cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.12 (dd, 1H, H-6, $J_{ortho} = 8.0$, $J_{ortho} = 8.0$ Hz), 6.94 (dd, 1H, H-7, $J_{7,6} = 8.0$, $J_{meta} = 1.2$ Hz), 6.90 (dd, 1H, H-5, $J_{ortho} = 8.0$, $J_{meta} = 1.2$ Hz), 5.97 (dd, 1H, H-5', $J_{5',6} = 10.0$, $J_{5',4'} = 2.9$ Hz), 5.40 (dd, 1H, H-6', $J_{6',5'} = 10.0$, $J_{6',4'} = 1.5$ (long range coupling) Hz), 4.42 (dddd, 1H, H-4', $J_{4',3'ax} = 7.9$, $J_{4',3'eq} = 6.0$, $J_{4',5'} = 2.9$, $J_{4',6'} = 1.5$ (allylic long range coupling) Hz), 3.89 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.83 (ddd, 1H, H-2', $J_{2',3'ax} = 10.8$, $J_{2',OH} = 8.8$, $J_{2',3'eq} = 2.9$ Hz), 2.74 (d, 1H, H-3, $J_{gem} = 15.6$ Hz), 2.67 (d, 1H, H-3, $J_{gem} = 15.6$ Hz), 2.11 (d, 1H, -OH, $J_{OH,2'} = 8.8$ Hz), 2.00 (ddd, 1H, H-3'_{eq}, $J_{gem} = 12.9$, $J_{3'eq,4'} = 6.0$, $J_{3'eq,2'} = 2.9$ Hz), 1.77 (ddd, 1H, H-3'_{ax}, $J_{gem} = 12.9$, $J_{3'ax,2'} = 10.8$, $J_{3'ax,4'} = 7.9$ Hz), 0.91 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.12 (s, 3H, Si-CH₃), 0.10 (s, 3H, Si-CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 166.8, 147.6, 141.9, 134.3, 129.5, 123.9, 123.7, 121.5, 112.1, 72.92, 66.7, 56.1, 45.3, 40.2, 36.4, 25.8, 18.1, -4.7; LRMS (EI) m/z 390 (M⁺, 7%), 333 (30), 258 (54), 241 (29), 229 (40), 214 (100), 181 (41), 75 (79); HRMS (EI) m/z Calcd for C₂₁H₃₀O₅Si (M⁺) 390.1863. Found 390.1866.

(5a*R*,7*R*,9*S*,9a*S*)-9-Benzoyloxy-7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-4-methoxy-9a(5a*H*)-dibenzofuranacetic acid ethyl ester (45) (C₃₀H₄₀O₇Si)



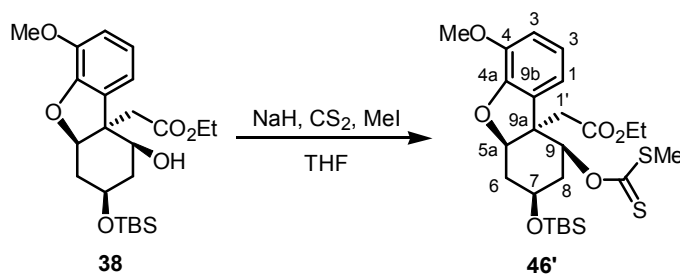
To a solution of **38** (7.5 mg, 17 μ mol) in pyridine (0.5 mL) were added benzoyl chloride (3.0 μ L, 26 μ mol) and DMAP (0.2 mg, 2 μ mol) at ambient temperature. After 27 h, the

reaction mixture was quenched with saturated ammonium chloride aqueous solution and the mixture was diluted with ether. The extract was washed with brine and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (silica gel 0.5 g, Ethyl acetate / hexane = 1 / 50) to afford **45** (11.3 mg, quant.) as a colorless oil.

R_f value 0.44 (ethyl acetate / toluene = 1 / 20); $[\alpha]_D^{23}$ -37.8 (c 0.42, CHCl_3); IR (KBr, neat) ν_{max} = 2950, 2930, 2860, 1730, 1490, 1455, 1270, 1095 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.11 (m, 2H, Bz), 7.63 (m, 1H, Bz), 7.52 (m, 2H, Bz), 7.27 (dd, 1H, H-3, $J_{\text{ortho}} = 7.5$, $J_{\text{meta}} = 1.0$ Hz), 6.92 (dd, 1H, H-2, $J_{\text{ortho}} = 7.5$ Hz, $J_{\text{ortho}} = 8.0$ Hz), 6.83 (dd, 1H, H-1, $J_{\text{ortho}} = 8.0$, $J_{\text{meta}} = 1.0$ Hz), 5.55 (dd, 1H, H-9, $J_{9,8\text{ax}} = 11.9$, $J_{9,8\text{eq}} = 3.9$ Hz), 5.23 (dd, 1H, H-5a, $J_{5a,6\text{ax}} = 9.0$, $J_{5a,6\text{eq}} = 6.4$ Hz), 4.07 (q, 1H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_3} = 7.3$ Hz), 4.06 (q, 1H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_3} = 7.3$ Hz), 3.88 (s, 3H, PhO-CH_3), 3.94 - 3.82 (m, 1H, H-7), 2.67 (d, 1H, H-10, $J_{\text{gem}} = 15.3$ Hz), 2.57 (d, 1H, H-10, $J_{\text{gem}} = 15.3$ Hz), 2.37 (dddd, 1H, H-6eq, $J_{\text{gem}} = 13.4$, $J_{6\text{eq},5a} = 6.4$, $J_{6\text{eq},7} = 4.9$, $J_{6\text{eq},8\text{eq}} = 1.7$ Hz), 2.24 (dddd, 1H, H-8eq, $J_{\text{gem}} = 11.9$, $J_{8\text{eq},7} = 4.6$, $J_{8\text{eq},9} = 3.9$, $J_{8\text{eq},6\text{eq}} = 1.7$ Hz), 1.69 (ddd, 1H, H-8ax, $J_{\text{gem}} = 11.9$, $J_{8\text{ax},9} = 11.9$, $J_{8\text{ax},7} = 10.5$ Hz), 1.54 - 1.75 (m, 2H, H-6ax, H-8ax), 0.82 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.05 (s, 3H, Si- CH_3), 0.03 (s, each 3H, Si- CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 170.7, 165.9, 147.2, 145.9, 133.2, 131.4, 130.7, 129.6, 128.6, 121.8, 117.7, 112.2, 84.1, 72.0, 64.6, 60.6, 55.9, 52.3, 40.1, 38.1, 37.1, 25.7, 17.9, 13.9, -4.78 and -4.81; LRMS (EI) m/z 500 (M^+ , 5%), 483 (18), 343 (35), 241 (35), 179 (32), 105 (100), 77 (38); HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{Si}$ (M^+) 540.2543. Found 540.2539.

(5a*R*,7*R*,9*S*,9a*S*)-7-(*tert* Butyldimethylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-4-methoxy-9-methyl sulfanylthiocarbonyloxy-9a(5a*H*)-dibenzofuranacetic acid ethyl ester (46'**)**

($\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}$)

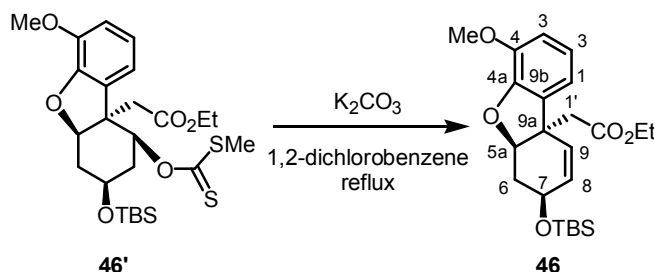


To a solution of **38** (89.1 mg, 0.204 mmol) in THF (4.5 mL) were added activated sodium hydride (14.7 mg, 0.612 mmol), carbon disulfide (85.6 μL , 1.43 mmol) and methyl iodide (25.3 μL , 0.408 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$ and the mixture was warmed up to ambient temperature. After 3 h, the reaction mixture was quenched with saturated ammonium chloride aqueous solution and the mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with brine and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 20) to afford **46'** (63.3 mg, 59%) as a colorless oil.

R_f value 0.60 (ethyl acetate / hexane = 1 / 3); $[\alpha]_D^{28}$ -57.3 (c 1.15, CHCl_3); IR (KBr, neat) ν_{max} = 2960, 2930, 2840, 1730, 1620, 1590, 1490, 1460, 1260, 1220, 1100, 1060 cm^{-1} ; ^1H

NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.17 (dd, 1H, H-3, $J_{ortho} = 7.3$, $J_{meta} = 1.2$ Hz), 6.89 (dd, 1H, H-2, $J_{ortho} = 8.1$, $J_{ortho} = 7.3$ Hz), 6.82 (dd, 1H, H-1, $J_{ortho} = 8.1$, $J_{meta} = 1.2$ Hz), 6.12 (dd, 1H, H-9, $J_{9,8ax} = 12.0$, $J_{9,8eq} = 4.0$ Hz), 5.21 (dd, 1H, H-5a, $J_{5a,6ax} = 9.0$, $J_{5a,6eq} = 6.6$ Hz), 4.07 (m, 2H, ethyl acetate), 3.87 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.80 (dddd, 1H, H-7, $J_{7,6ax} = 10.5$, $J_{7,8ax} = 10.5$, $J_{7,6eq} = 4.7$, $J_{7,8eq} = 4.7$ Hz), 2.63 (s, 3H, -OCS₂-CH₃), 2.64 (d, 1H, H-1', $J_{gem} = 15.8$ Hz), 2.53 (d, 1H, H-1', $J_{gem} = 15.8$ Hz), 2.42 – 2.28 (m, 2H, H-6_{eq}, H-8_{eq}), 1.67 – 1.50 (m, 2H, H-6_{ax}, H-8_{ax}), 1.19 (t, 3H, ethyl ester, $J_{CH_2} = 7.1$ Hz), 0.82 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.03 (s, 3H, Si-CH₃), 0.01 (s, 3H, Si-CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 215.7, 170.7, 147.0, 145.8, 131.2, 121.9, 118.0, 112.3, 84.0, 80.6, 64.2, 60.7, 55.9, 52.3, 39.8, 38.2, 36.1, 25.7, 19.4, 18.0, 14.0, -4.8, -4.9; LRMS (EI) m/z 526 (M⁺, 7%), 469 (18), 343 (33), 222 (39), 315 (37), 287 (44), 241 (50), 213 (58), 161 (53), 75 (100); HRMS (EI) m/z Calcd for C₂₅H₃₈O₆S₂Si (M⁺) 526.1879. Found 526.1881.

(5a*R*,7*S*,9a*R*)-7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6,7-dihydro-4-methoxy-9a(5a*H*)-dibenzofuranacetic acid ethyl ester (46) (C₂₃H₃₄O₅Si)



To a solution of **46'** (44.8 mg, 85.0 μ mol) in 1,2-dichlorobenzene (2.9 mL), degassed by argon gas-bubbling, was added potassium carbonate (17.6 mg, 0.13 mmol) at ambient temperature and the mixture was allowed to be heated at reflux. After 2 days, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated sodium bicarbonate aqueous solution and then was dried. The organic solvent was removed by azeotropy with toluene, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / toluene = 1 / 100) to afford **46** (30.3 mg, 85%) as colorless oil (50% for 2 steps from **38** via **46'**).

R_f value 0.48 (ethyl acetate / toluene = 1 / 50 x 2); $[\alpha]_D^{28} -21.7$ (c 0.80, CHCl₃); IR (KBr, neat) $\nu_{max} = 2960, 2930, 2860, 1730, 1620, 1590, 1500, 1460, 1260, 1200, 1100$ cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.88 – 6.71 (m, 3H, H-1, H-2, H-3), 5.93 (dd, 1H, H-8, $J_{8,9} = 10.0$, $J_{8,7} = 2.0$ Hz), 5.82 (ddd, 1H, H-9, $J_{9,8} = 10.0$, $J_{9,7} = 1.8$ (allylic long range coupling), $J_{9,6eq} = 1.2$ (long range coupling) Hz), 5.24 (dd, 1H, H-5a, $J_{5a,6ax} = 11.6$, $J_{5a,6eq} = 5.6$ Hz), 4.35 (dddd, 1H, H-7, $J_{7,6ax} = 10.2$, $J_{7,6eq} = 4.4$, $J_{7,8} = 2.0$, $J_{7,9} = 1.8$ Hz), 4.08 (q, 2H, ethyl ester, $J_{CH_3} = 7.1$ Hz), 3.87 (s, 3H, PhO-CH₃), 2.62 (d, 1H, H-10, $J_{gem} = 14.6$ Hz), 2.54 (d, 1H, H-10, $J_{gem} = 14.6$ Hz), 2.33 (dddd, 1H, H-6_{eq}, $J_{gem} = 11.6$, $J_{6eq,5a} = 5.6$, $J_{6eq,7} = 4.4$, $J_{6eq,9} = 1.2$ Hz), 1.70 (ddd, 1H, H-6_{ax}, $J_{gem} = 11.6$, $J_{6ax,5a} = 11.6$, $J_{6ax,7} = 10.2$ Hz), 1.21 (t, 3H, ethyl ester, $J_{CH_3} = 7.1$ Hz), 0.85 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.060 (s, 3H, Si-CH₃), 0.055 (s, 3H, Si-CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 170.4, 145.8, 145.3, 134.6, 133.1, 126.8, 121.5, 115.4, 111.6, 84.4, 65.2, 60.4, 55.9, 48.3, 44.7, 37.0, 25.7, 18.0, 14.2, -4.6, -4.8; LRMS (EI)

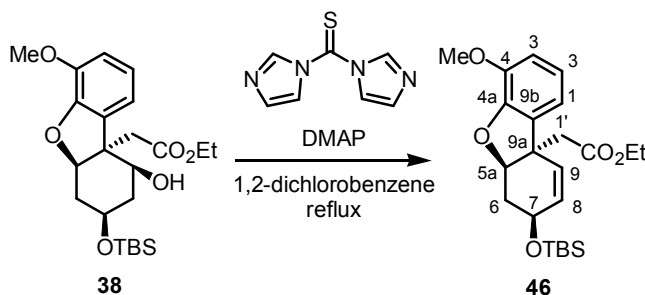
m/z 418 (M^+ , 8%), 361 (23), 343 (66), 297 (42), 269 (66), 254 (72), 181 (50), 75 (100); HRMS (EI) m/z Found Calcd for $C_{23}H_{34}O_5Si$ (M^+) 418.2176. Found 418.2173; Anal. Calcd for $C_{23}H_{36}O_6Si$: C, 65.99; H, 8.19%. Found: C, 65.81; H, 8.22%.

For ent-46

$[\alpha]_D^{23.5} +21.4$ (c 1.11, $CHCl_3$)

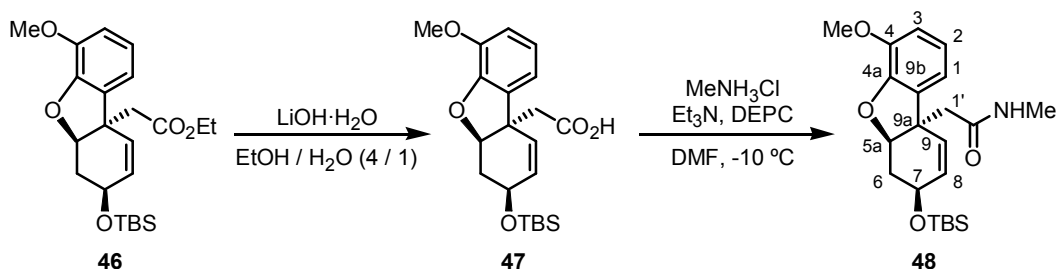
(5a*R*,7*S*,9a*R*)-7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6,7-dihydro-4-methoxy-9a(5a*H*)-dibenzofuranacetic acid ethyl ester (46) ($C_{23}H_{34}O_5Si$)

From **38** by method entry 5 in Table 6



To a solution of **38** (3.1 mg, 7.1 μ mol) in 1,2-dichlorobenzene (1.0 mL) were added thiocarbonyldiimidazole (5.1 mg, 28.4 μ mol) and DMAP (0.1 mg, 0.7 μ mol) at ambient temperature and the mixture was allowed to be heated at reflux. After 6 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution at 0 °C and the mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated sodium bicarbonate aqueous solution and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 10) to afford **46** (2.1 mg, 72%) as a colorless oil.

(5a*R*,7*S*,9a*R*)-7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6,7-dihydro-4-methoxy-*N*-methyl-9a(5a*H*)-dibenzofuranacetamide (48) ($C_{22}H_{33}NO_4Si$)



To a solution of **46** (7.6 mg, 0.018 mmol) in ethanol (0.4 mL) and water (0.1 mL) was added lithium hydroxide monohydrate (0.9 mg, 0.02 mmol) at ambient temperature. After 20 h, the reaction mixture was quenched with saturated NH_4Cl aqueous solution at 0 °C and the mixture was diluted with ether. The extract was washed with brine and then was dried. Removal of the solvent gave crude oil of **47**, which was used for next reaction without further purification.

To a solution of crude **47** in DMF (0.4 mL) were added methylammonium chloride (6.1

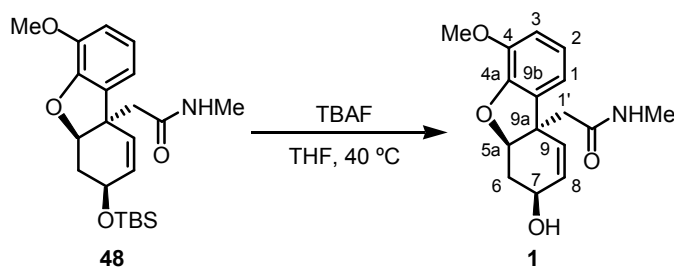
mg, 90.9 μmol), DEPC (27.2 μL , 0.182 mmol) and triethylamine (25 μL , 0.18 mmol) at $-10\text{ }^\circ\text{C}$. After 2 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution at $-10\text{ }^\circ\text{C}$ and the mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with brine and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 1) to afford **48** (6.8 mg, 93% for 2 steps) as white crystal.

R_f value 0.64 (ethyl acetate); m.p. $58 - 60\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -3.5$ (c 0.975, CHCl_3); IR (KBr, disc) $\nu_{\text{max}} = 3310, 2950, 2930, 2860, 1650, 1490, 1260, 1090\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.83 (dd, 1H, H-2, $J_{\text{ortho}} = 8.0\text{ Hz}$, $J_{\text{ortho}} = 7.3\text{ Hz}$), 6.74 (dd, 1H, H-1, $J_{\text{ortho}} = 8.0$, $J_{\text{meta}} = 1.5\text{ Hz}$), 6.71 (dd, 1H, H-3, $J_{\text{ortho}} = 7.3\text{ Hz}$, $J_{\text{meta}} = 1.5\text{ Hz}$), 5.99 (dd, 1H, H-8, $J_{8,9} = 10.1$, $J_{8,7} = 2.0\text{ Hz}$), 5.82 (ddd, 1H, H-9, $J_{9,8} = 10.1$, $J_{9,7} = 1.9$ (allylic long range coupling), $J_{9,6\text{eq}} = 1.2$ (long range coupling) Hz), 5.19 (dd, 1H, H-5a, $J_{5a,6\text{ax}} = 11.6$, $J_{5a,6\text{eq}} = 2.0\text{ Hz}$), 5.18 (br, 1H, -NH), 4.37 (dddd, 1H, H-7, $J_{7,6\text{ax}} = 10.4$, $J_{7,6\text{eq}} = 4.9$, $J_{7,8} = 2.0$, $J_{7,9} = 1.9$ (allylic long range coupling) Hz), 3.86 (s, 3H, PhO-CH_3), 2.69 (d, 3H, -NCH₃, $J_{\text{NH}} = 4.9\text{ Hz}$), 2.48 (d, 1H, H-10, $J_{\text{gem}} = 13.8\text{ Hz}$), 2.34 (d, 1H, H-10, $J_{\text{gem}} = 13.8\text{ Hz}$), 2.31 (dddd, 1H, H-6_{eq}, $J_{\text{gem}} = 11.7$, $J_{6\text{eq},7} = 4.9$, $J_{6\text{eq},5a} = 2.0$, $J_{6\text{eq},9} = 1.2$ (long range coupling) Hz), 1.69 (ddd, 1H, H-6_{ax}, $J_{\text{gem}} = 11.7$, $J_{6\text{ax},5a} = 11.6$, $J_{6\text{ax},7} = 10.4\text{ Hz}$), 0.84 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.054 (s, 3H, Si-CH₃), 0.047 (s, 3H, Si-CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 170.0, 145.9, 145.4, 134.2, 133.3, 127.1, 121.4, 115.4, 111.7, 84.9, 65.2, 56.0, 48.4, 47.0, 36.9, 26.2, 25.7, 18.0, -4.6, -4.8; LRMS (EI) m/z 403 (M^+ , 9%), 346 (42), 328 (100), 75 (45), 73 (40); HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{Si}$ (M^+) 403.2179. Found 403.2165.

For ent-48

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +3.2$ (c 1.69, CHCl_3)

(5a*R*,7*S*,9a*R*)-6,7-dihydro-7-hydroxy-4-methoxy-*N*-methyl-9a(5a*H*)-dibenzofuranacetamide (**1**) ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$)



To a solution of **48** (7.6 mg, 19 μmol) in THF (0.4 mL) was added TBAF (1.0 M THF solution, 37.7 μL , 37.7 μmol) at ambient temperature and the mixture was warmed up to $40\text{ }^\circ\text{C}$. After 10 h, the reaction mixture was quenched with saturated ammonium chloride aqueous solution and the mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with brine and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate elution) to afford **1** (5.8 mg, quant.) as a colorless oil.

R_f value 0.14 (ethyl acetate); $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -12.8$ (c 0.58, CHCl_3); IR (KBr, neat) $\nu_{\text{max}} = 3310$,

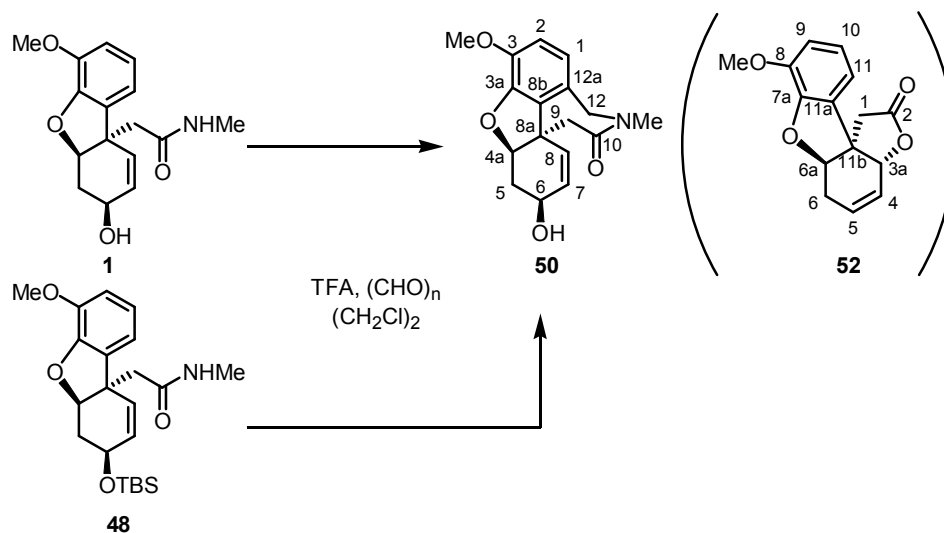
3100, 3000, 2940, 2840, 1650, 1490, 1460, 1280, 1070 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.90 (dd, 1H, H-2, $J_{\text{ortho}} = 7.8$, $J_{\text{ortho}} = 7.8$ Hz), 6.80 (dd, 1H, H-3, $J_{\text{ortho}} = 7.8$, $J_{\text{meta}} = 1.2$ Hz), 6.78 (dd, 1H, H-1, $J_{\text{ortho}} = 7.8$, $J_{\text{meta}} = 1.2$ Hz), 5.98 (ddd, 1H, H-8, $J_{8,9} = 10.1$, $J_{8,7} = 4.6$, $J_{8,6\text{eq}} = 0.5$ (long range coupling) Hz), 5.73 (ddd, 1H, H-9, $J_{9,8} = 10.1$, $J_{9,7} = 1.0$ (allylic long range coupling), $J_{9,6\text{eq}} = 1.0$ (long range coupling) Hz), 5.47 (br, 1H, -NH), 5.08 (dd, 1H, H-5a, $J_{5a,6\text{eq}} = 4.1$ Hz, $J_{5a,6\text{ax}} = 3.2$ Hz), 4.20 (dddd, 1H, H-7, $J_{7,\text{OH}} = 9.7$, $J_{7,6\text{ax}} = 4.9$, $J_{7,8} = 4.6$, $J_{7,6\text{eq}} = 4.1$, $J_{7,9} = 1.0$ (long range coupling) Hz), 3.86 (s, 3H, PhO-CH_3), 2.74 (d, 3H, - NCH_3 , $J_{\text{NH}} = 4.9$ Hz), 2.61 (d, 1H, H-10, $J_{\text{gem}} = 14.9$ Hz), 2.57 (d, 1H, H-10, $J_{\text{gem}} = 14.9$ Hz), 2.43 (dddd, 1H, H-6_{eq}, $J_{\text{gem}} = 14.7$, $J_{6\text{eq},5\text{a}} = 4.1$, $J_{6\text{eq},7} = 4.1$, $J_{6\text{eq},9} = 1.0$ (long range coupling), $J_{6\text{eq},8} = 0.5$ (long range coupling) Hz), 2.22 (ddd, 1H, H-6_{ax}, $J_{\text{gem}} = 14.7$, $J_{6\text{ax},7} = 4.9$, $J_{6\text{ax},5\text{a}} = 3.2$ Hz), 2.18 (d, 1H, -OH, $J_{\text{OH},7} = 9.7$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 169.6, 145.9, 145.2, 133.9, 129.6, 129.2, 122.2, 114.9, 111.9, 86.2, 62.4, 55.9, 47.3, 44.5, 31.9, 26.3; LRMS (EI) m/z 289 (M^+ , 34%), 216 (100), 201 (33), 199 (42), 103 (39); HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (M^+) 289.1314. Found 289.1311.

For ent 1

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +11.2$ (c 1.11, CHCl_3)

**(4a*R*,6*S*, 8a*R*)-4a,5,11,12-tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6*H*-benzofuro-
[3a.3,2-*ef*][2]benzazepin-10(9*H*)-one (50)** ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$) and

**(3a*R*, 6a*R*, 11b*R*)-1,2,6,6a-tetrahydro-8-methoxy-2-oxo-3a*H*-benzofuro-
[3,2-*d*]benzofuran (52)** ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$)



To a solution of **1** (3.9 mg, 14 μmol) in 1,2-dichloroethane (1.2 mL) were added paraformaldehyde (1.6 mg, 54 μmol) and TFA (19.7 μL , 256 μmol) at ambient temperature. After 2.5 h, the reaction mixture was quenched with saturated sodium bicarbonate aqueous solution at 0 $^{\circ}\text{C}$ and the mixture was diluted with CHCl_3 . The extract was washed with brine and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (methanol / chloroform = 1 / 200) to afford **50** (2.9 mg, 71%) as a white crystal.

From **TBS protected compound 48** (3.5 mg, 8.7 μmol) was obtained **50** (1.8 mg, 67%) and **byproduct 52** (0.4 mg, 19%) as a colorless oil by way of the same procedure.

Characteristic data for **50**

R_f value 0.49 (MeOH / $\text{CHCl}_3 = 1 / 20 \times 2$); m.p. 213 – 214 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +115.2$ (c 0.625, CHCl_3); IR (KBr, disc) $\nu_{\text{max}} = 3450, 2930, 1650, 1640, 1510, 1440, 1280, 1060, \text{cm}^{-1}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.70 (s, 2H, H-1, H-2), 6.03 (ddd, 1H, H-7, $J_{7,8} = 10.1, J_{7,6} = 5.1, J_{7,5\text{eq}} = 1.4$ (long range coupling) Hz), 5.49 (d, 1H, H-8, $J_{8,7} = 10.1$ Hz), 4.74 (dd, 1H, H-4a, $J_{4a,5\text{ax}} = 2.0, J_{4a,5\text{eq}} = 1.7$ Hz), 4.47 (d, 1H, H-12, $J_{\text{gem}} = 16.1$ Hz) and 4.35 (d, 1H, H-12, $J_{\text{gem}} = 16.1$ Hz), 4.22 – 4.09 (m, 1H, H-6), 3.85 (s, 3H, PhO- CH_3), 3.02 (s, 3H, - NCH_3), 2.82 (d, 1H, H-9, $J_{\text{gem}} = 13.7$ Hz), 2.75 (d, 1H, H-9, $J_{\text{gem}} = 13.7$ Hz), 2.68 (dddd, 1H, H-5 $_{\text{eq}}$, $J_{\text{gem}} = 15.8, J_{5\text{eq},6} = 3.9, J_{5\text{eq},4a} = 1.7$ Hz, $J_{5\text{eq},7} = 1.4$ (long range coupling) Hz), 2.48 (d, 1H, -OH, $J_{\text{OH},6} = 11.5$ Hz), 2.12 (ddd, 1H, H-5 $_{\text{ax}}$, $J_{\text{gem}} = 15.8$ Hz, $J_{5\text{ax},6} = 5.4$ Hz, $J_{5\text{ax},4a} = 2.0$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 170.9, 146.6, 144.8, 132.1, 128.3 (2C, two CH carbon), 125.1, 120.0, 111.9, 88.3, 61.5, 56.1, 52.0, 43.3, 41.6, 35.9, 29.2; LRMS (EI) m/z 302 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 9%), 301 (M^+ , 100), 283 (24), 230 (21), 224 (23), 211 (21), 181 (19), 165 (25), 115 (36), 91 (22), 77 (24), 65 (27); HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (M^+) 301.1314. Found 301.1317; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 65.79; H, 6.33; N, 4.51%. Found: C, 65.46; H, 6.37; N, 4.50%.

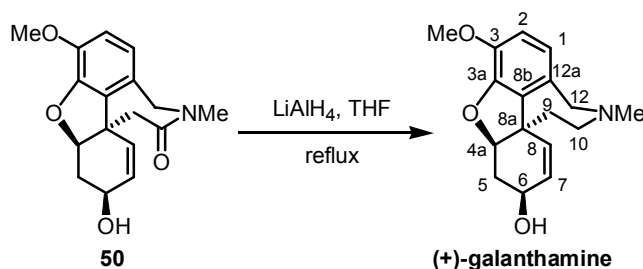
For *ent*-**50**

$[\alpha]_{\text{D}}^{23.5} -110$ (c 0.45, CHCl_3)

Characteristic data for byproduct **52**

R_f value 0.60 (MeOH / $\text{CHCl}_3 = 1 / 20 \times 2$); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -12.0$ (c 0.58, CHCl_3); IR (KBr, neat) $\nu_{\text{max}} = 2920, 1680, 1495, 1460, 1270, 1200 \text{cm}^{-1}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.94 (dd, 1H, H-10, $J_{\text{ortho}} = 7.8, J_{\text{ortho}} = 7.8$ Hz), 6.85 – 6.81 (m, 2H, H-9, H-11), 6.10 (ddd, 1H, H-5, $J_{5,4} = 10.0, J_{5,6\text{x}} = 4.1, J_{5,6\text{eq}} = 4.1$ Hz), 6.02 (m, 1H, H-4), 4.89 (d, 1H, H-3a, $J_{3a,4} = 3.7$ Hz), 4.79 (dd, 1H, H-6a, $J_{6a,6\text{eq}} = 4.9, J_{6a,6\text{ax}} = 4.9$ Hz), 3.88 (s, 3H, PhO- CH_3), 3.02 (d, 1H, H-1, $J_{\text{gem}} = 18.0$ Hz), 2.80 (d, 1H, H-1, $J_{\text{gem}} = 18.0$ Hz), 2.77 – 2.57 (m, 2H, H-6 $_{\text{eq}}$, H-6 $_{\text{ax}}$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 174.3, 147.1, 144.8, 131.8, 129.3, 125.2, 122.7, 114.1, 112.4, 85.3, 79.7, 55.9, 51.2, 41.1, 26.8; LRMS (EI) m/z 258 (M^+ , 44%), 161 (100); HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (M^+) 258.0892. Found 258.0894.

(+)-galanthamine ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$)



To a solution of **50** (9.4 mg, 31 μmol) in THF (1.5 mL) was added lithium aluminum hydride (2.0 M THF solution, 62.4 μL , 123 μmol) under argon at 0 $^\circ\text{C}$ and the mixture

was allowed to be heated at reflux. After 3 h, the reaction mixture was quenched with 3 mol/L aqueous NaOH solution at 0 °C and the mixture was diluted with CH₂Cl₂. The extract was washed with brine and then was dried over sodium carbonate. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (methanol / chloroform = 1 / 20) to afford **(+)-galanthamine** (7.9 mg, 88%) as white crystal.

R_f value 0.26 (MeOH/ CHCl₃ = 1 / 20 x 2); m.p. 124 – 125 °C; $[\alpha]_D^{23}$ +112 (*c* 0.50, EtOH); IR (KBr, neat) ν_{\max} = 3360, 2920, 1620, 1590, 1510, 1440, 1280, 1050 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.66 (d, 1H, H-1 or H-2, J_{ortho} = 8.3 Hz), 6.62 (d, 1H, H-1 or H-2, J_{ortho} = 8.3 Hz), 6.06 (dd, 1H, H-8, $J_{8,7}$ = 10.3, $J_{8,6}$ = 1.2 (allylic long range coupling) Hz), 6.00 (ddd, 1H, H-7, $J_{7,8}$ = 10.3, $J_{7,6}$ = 4.9, $J_{7,5eq}$ = 1.3 (long range coupling) Hz), 4.61 (br, 1H, H-4a), 4.14 (br dd, 1H, H-6, $J_{6,5ax}$ = 4.9, $J_{6,7}$ = 4.9 Hz), 4.08 (d, 1H, H-12, J_{gem} = 15.1 Hz), 3.83 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.68 (d, 1H, H-12, J_{gem} = 15.1 Hz), 3.26 (ddd, 1H, H-10, J_{gem} = 14.6, $J_{10,9}$ = 13.0, $J_{10,9}$ = 1.7 Hz), 3.05 (ddd, 1H, H-10, J_{gem} = 14.6, $J_{10,9}$ = 3.9, $J_{10,9}$ = 3.2 Hz), 2.68 (dddd, 1H, H-5_{eq}, J_{gem} = 15.6, $J_{5eq,4a}$ = 3.2, $J_{5eq,6}$ = 1.5, $J_{5eq,7}$ = 1.3 (long range coupling) Hz), 2.40 (s, 3H, -NCH₃), 2.08 (ddd, 1H, H-9, J_{gem} = 13.7, $J_{9,10}$ = 13.0 Hz, $J_{9,10}$ = 3.2 Hz), 2.00 (ddd, 1H, H-5_{ax}, J_{gem} = 15.6, $J_{5ax,6}$ = 4.9, $J_{5ax,4a}$ = 2.4 Hz), 1.57 (ddd, 1H, H-9, J_{gem} = 13.7, $J_{9,10}$ = 3.9, $J_{9,10}$ = 1.7 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 145.8, 144.2, 133.0, 128.5, 127.7, 126.7, 122.2, 111.2, 88.7, 62.0, 60.4, 55.9, 53.7, 48.1, 41.8, 33.6, 29.9; LRMS (EI) *m/z* 288 ((M+H)⁺, 18%), 287 (M⁺, 100), 286 (84), 269 (14), 230 (20), 174 (19); HRMS (EI) *m/z* Calcd for C₁₇H₁₉NO₄ (M⁺) 287.1521. Found 287.1521.

For synthetic (–)-galanthamine

$[\alpha]_D^{23}$ -111 (*c* 0.19, EtOH)

For natural (–)-galanthamine

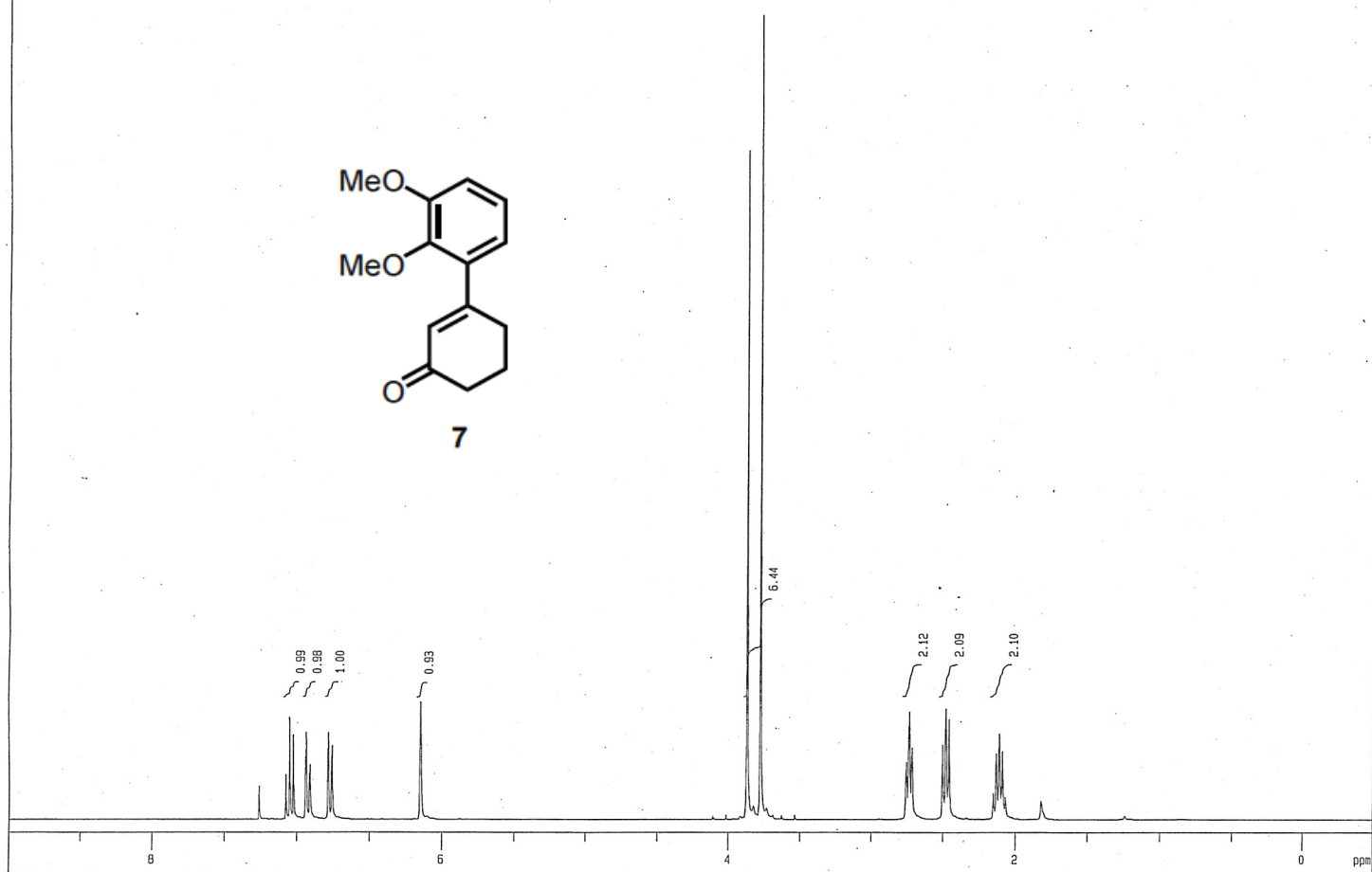
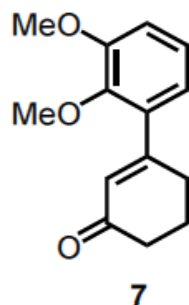
$[\alpha]_D^{20}$ -119 (*c* 1.378, EtOH)

Reference

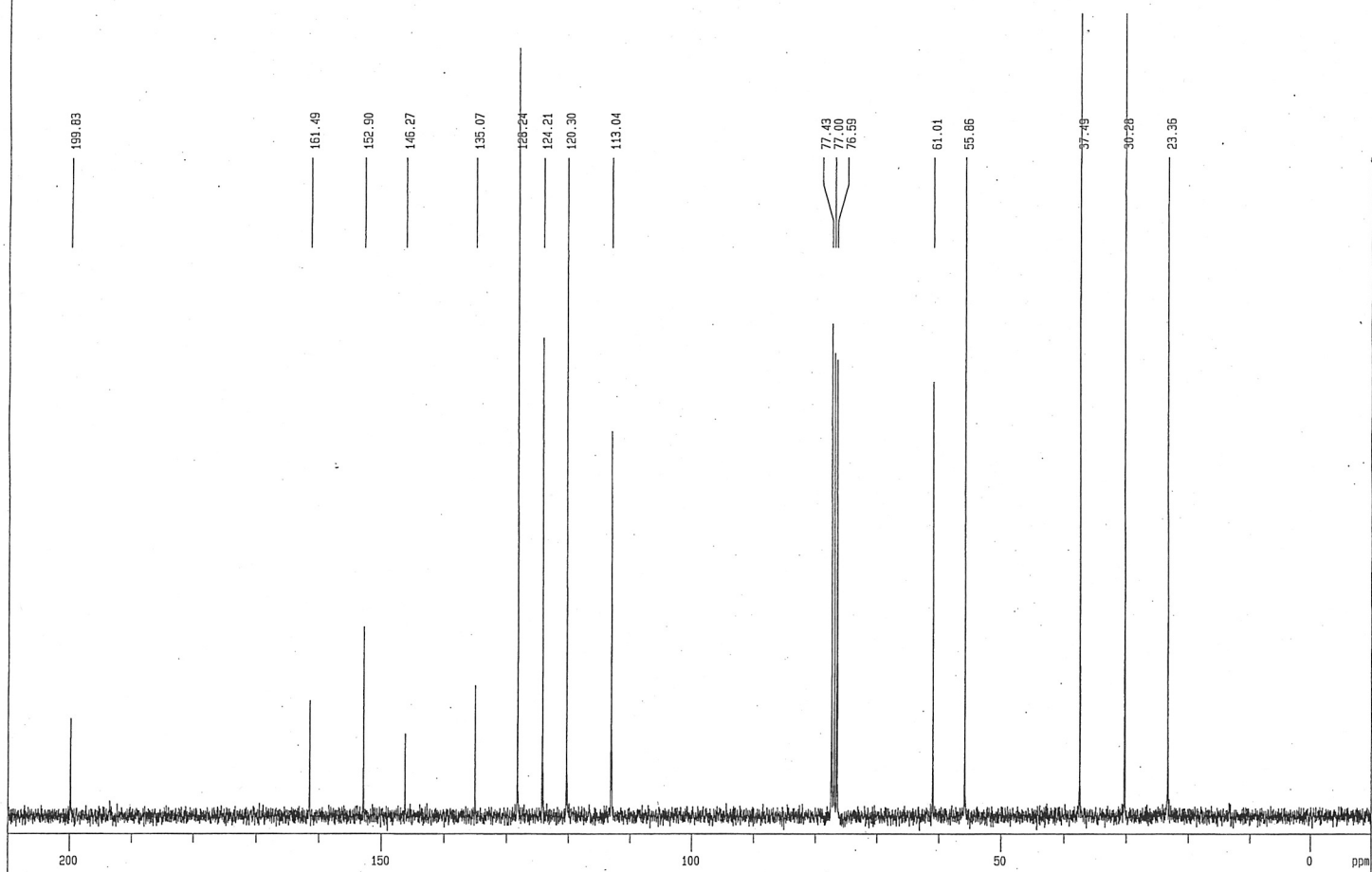
The Merck Index; Budavari, S., Ed., 12th ed.; Merck & CO.: Newyork, 1996; p 736, monograph number 4357.

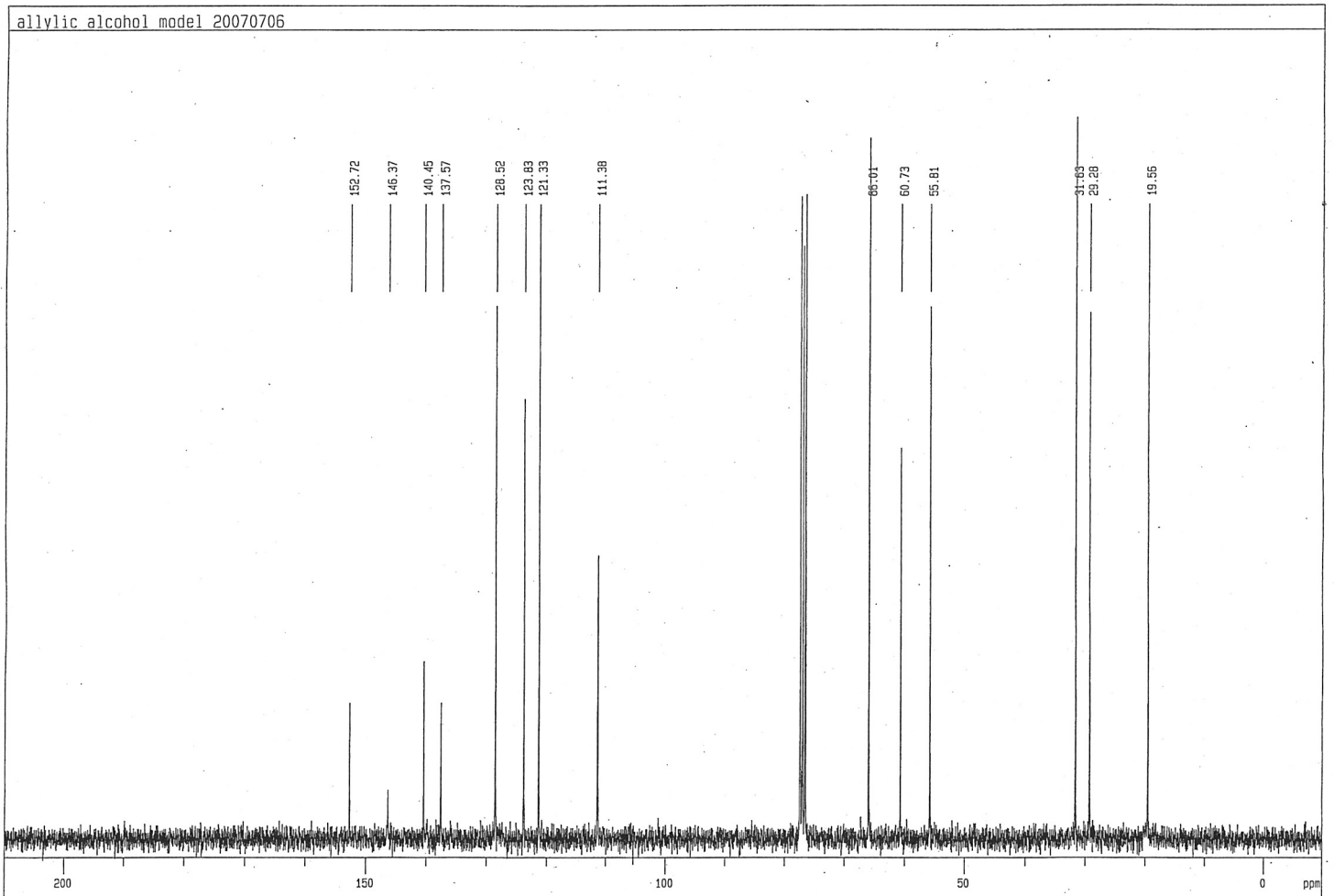
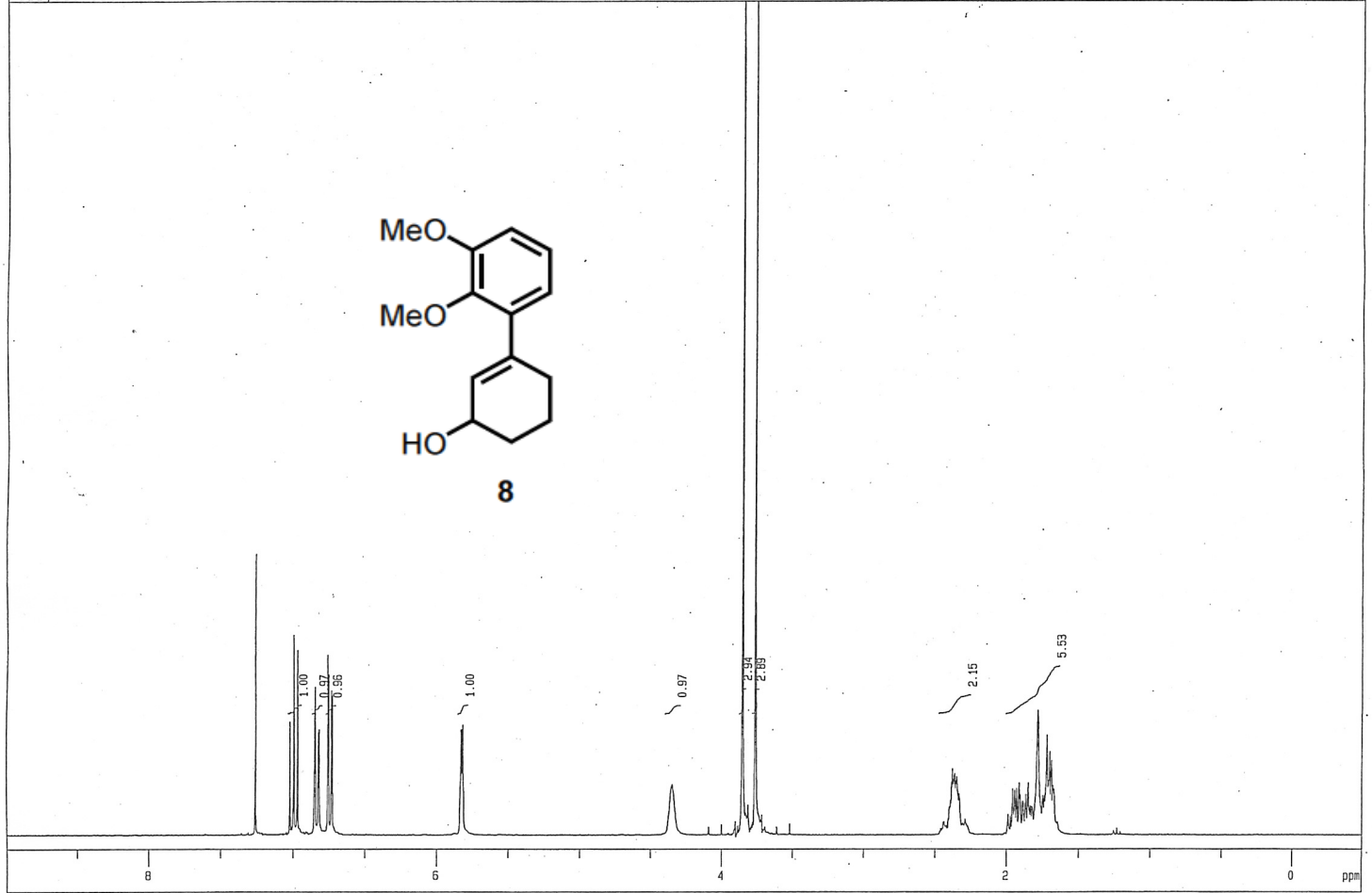
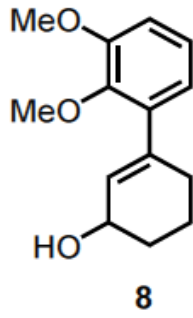
2-2 ¹H and ¹³C NMR Spectra

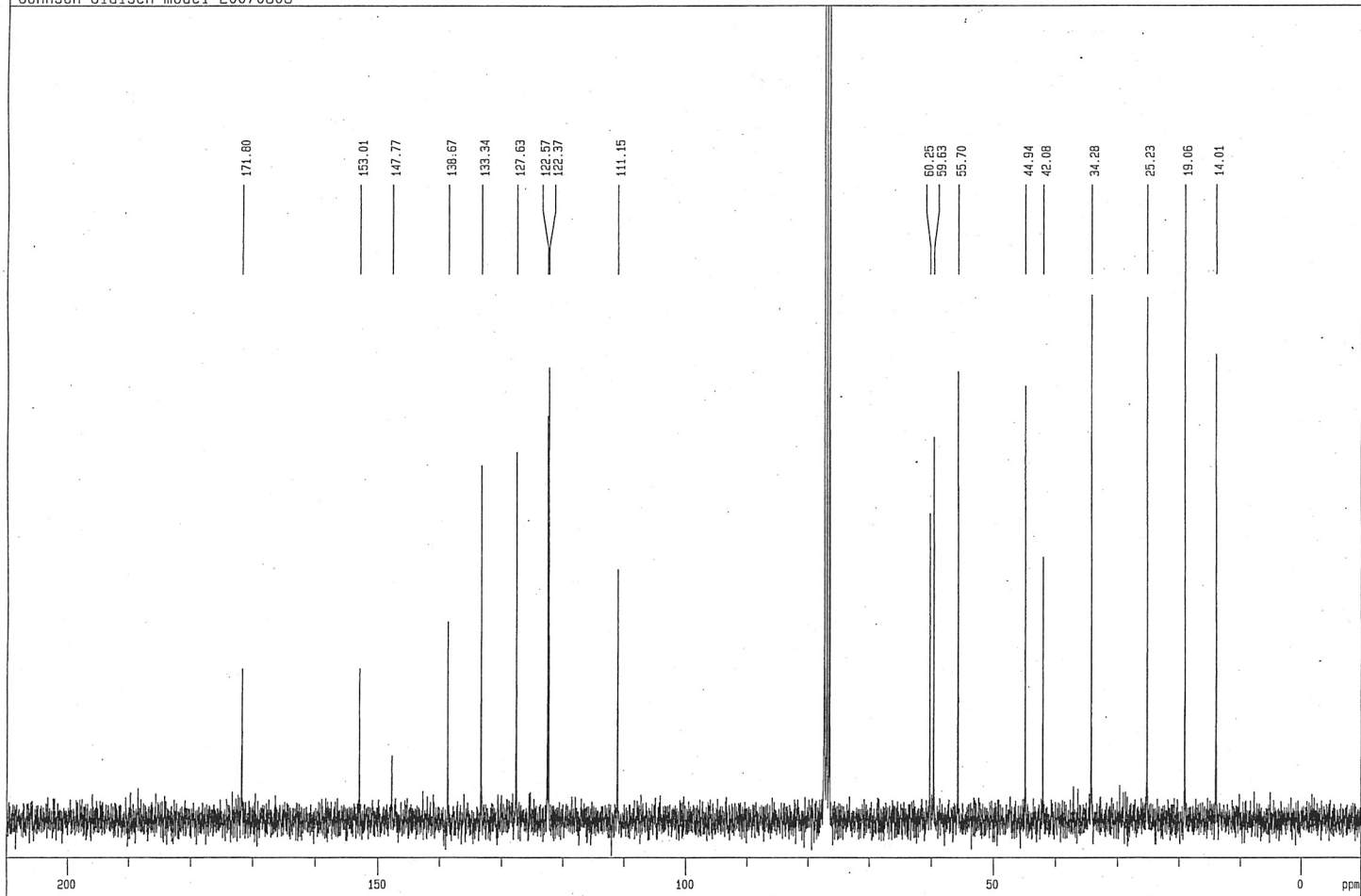
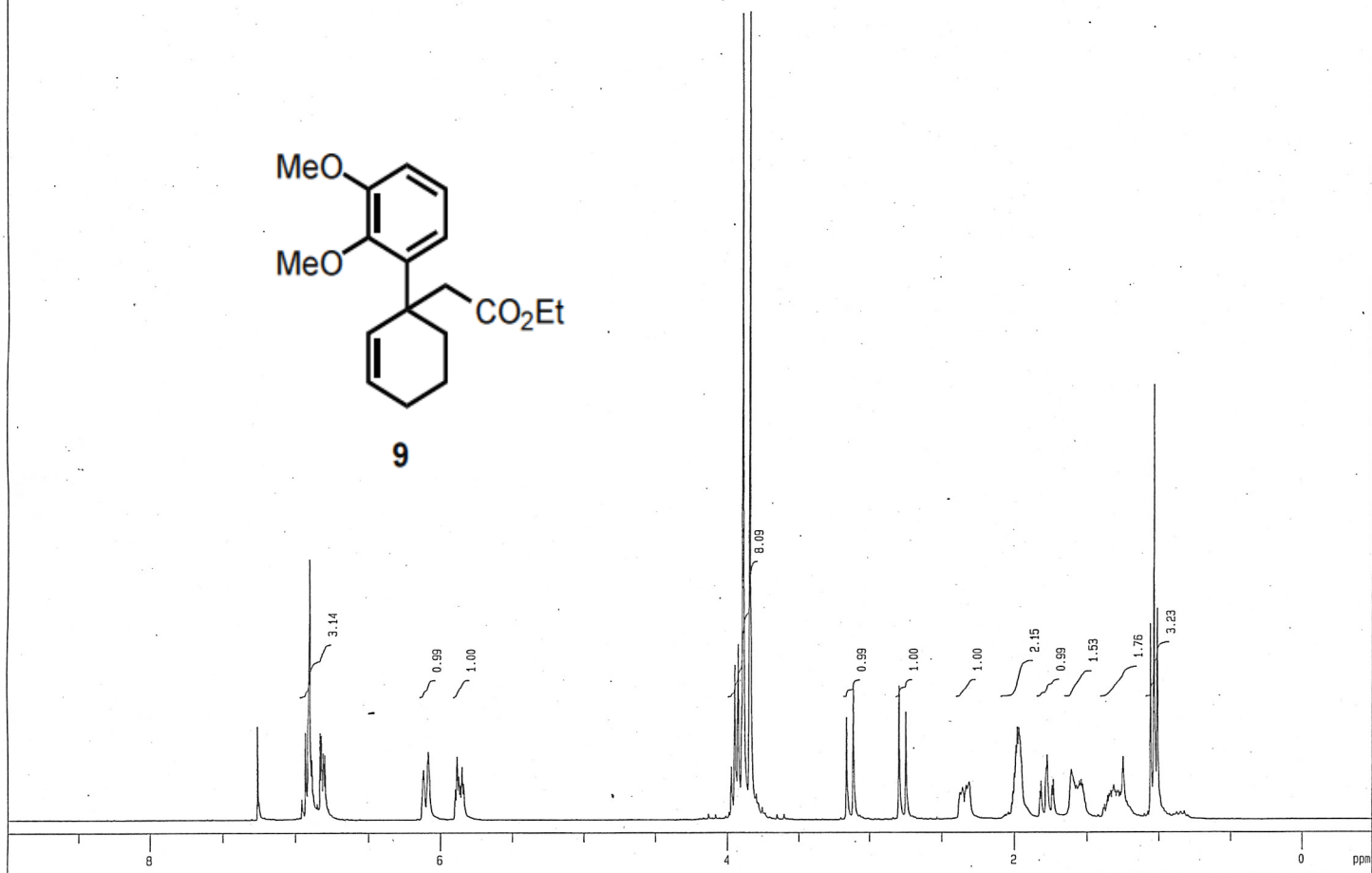
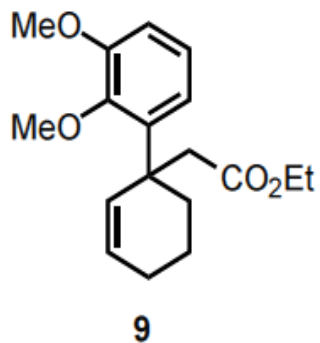
cyclohexenone (model) 20070806

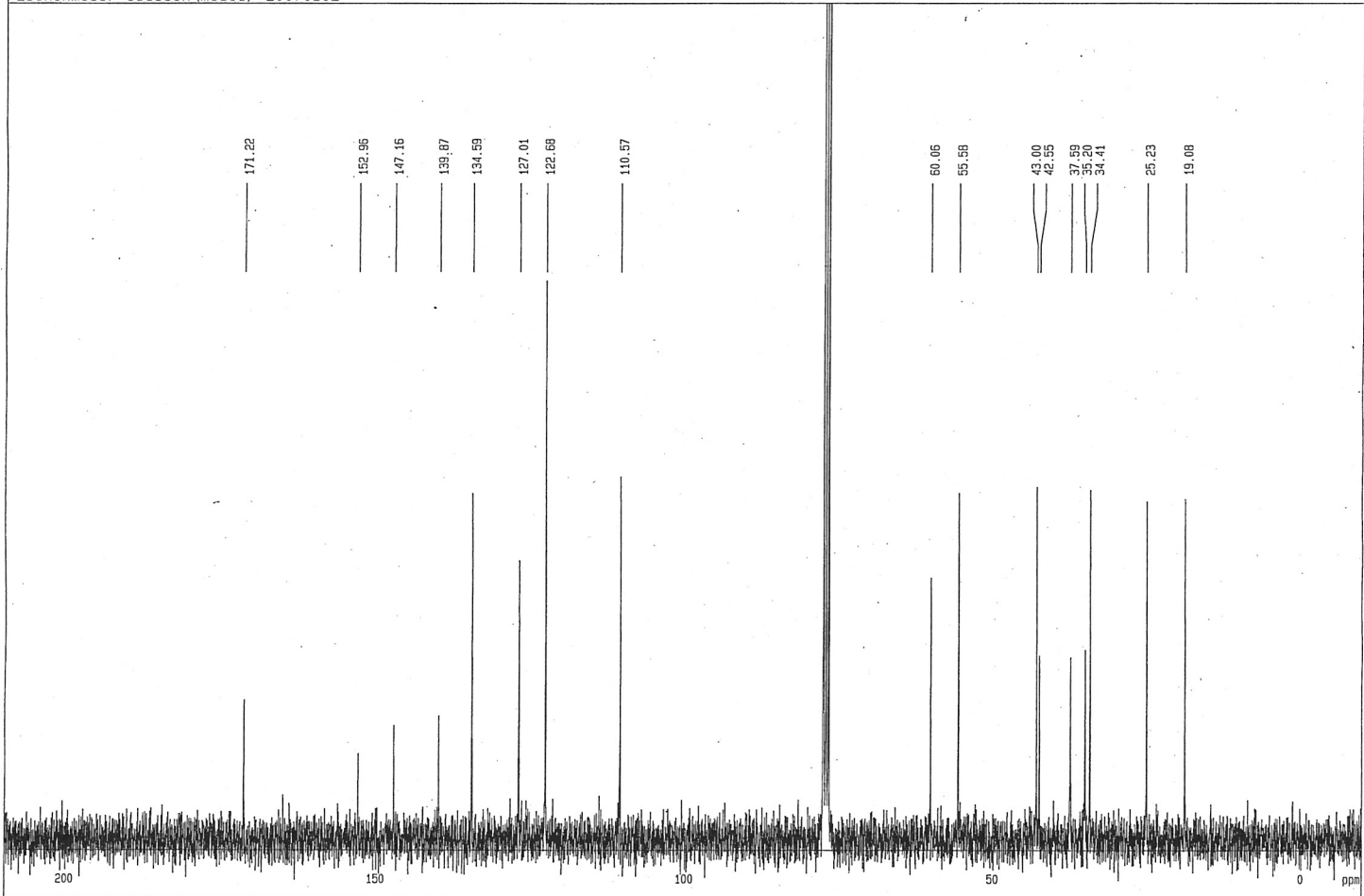
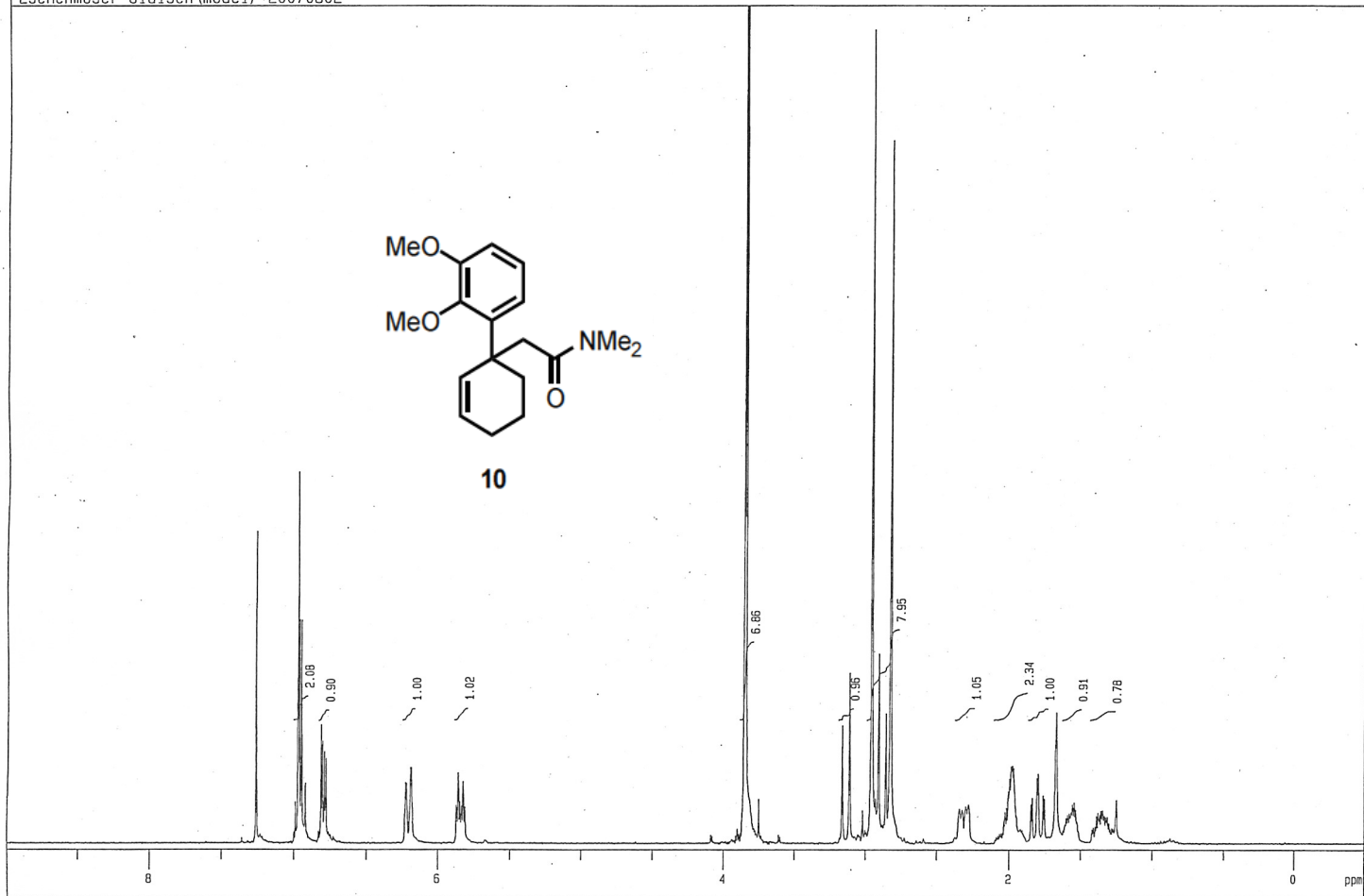
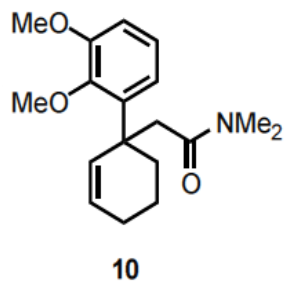


cyclohexenone (model) 20070806

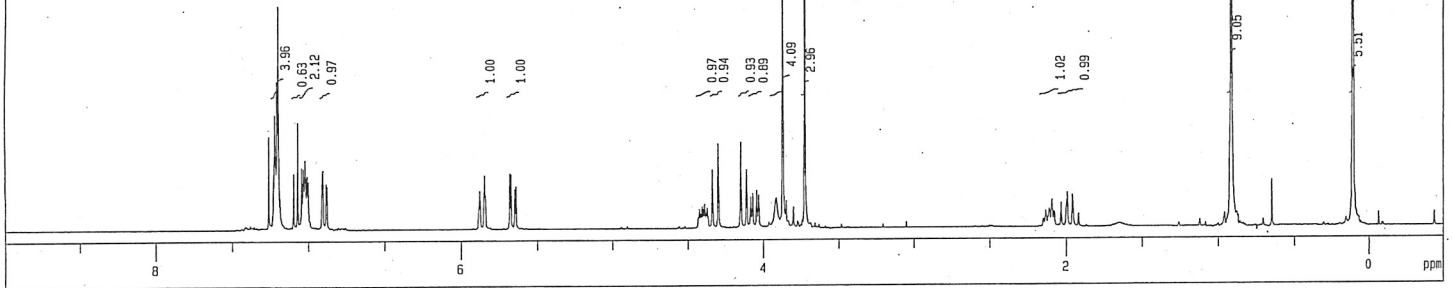
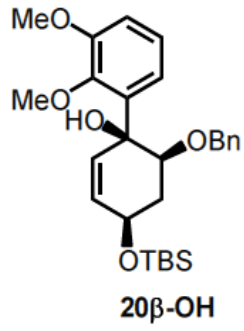




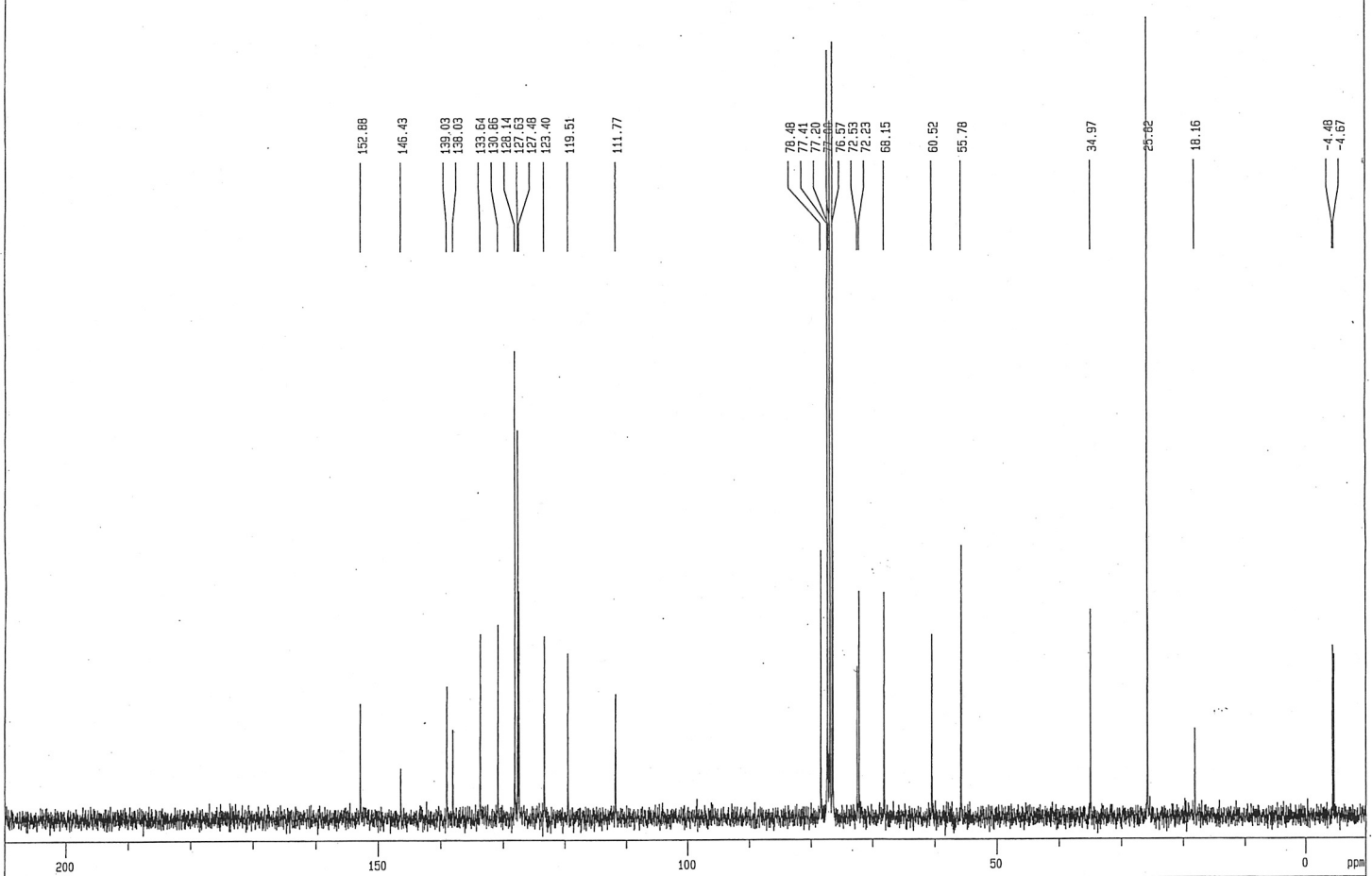




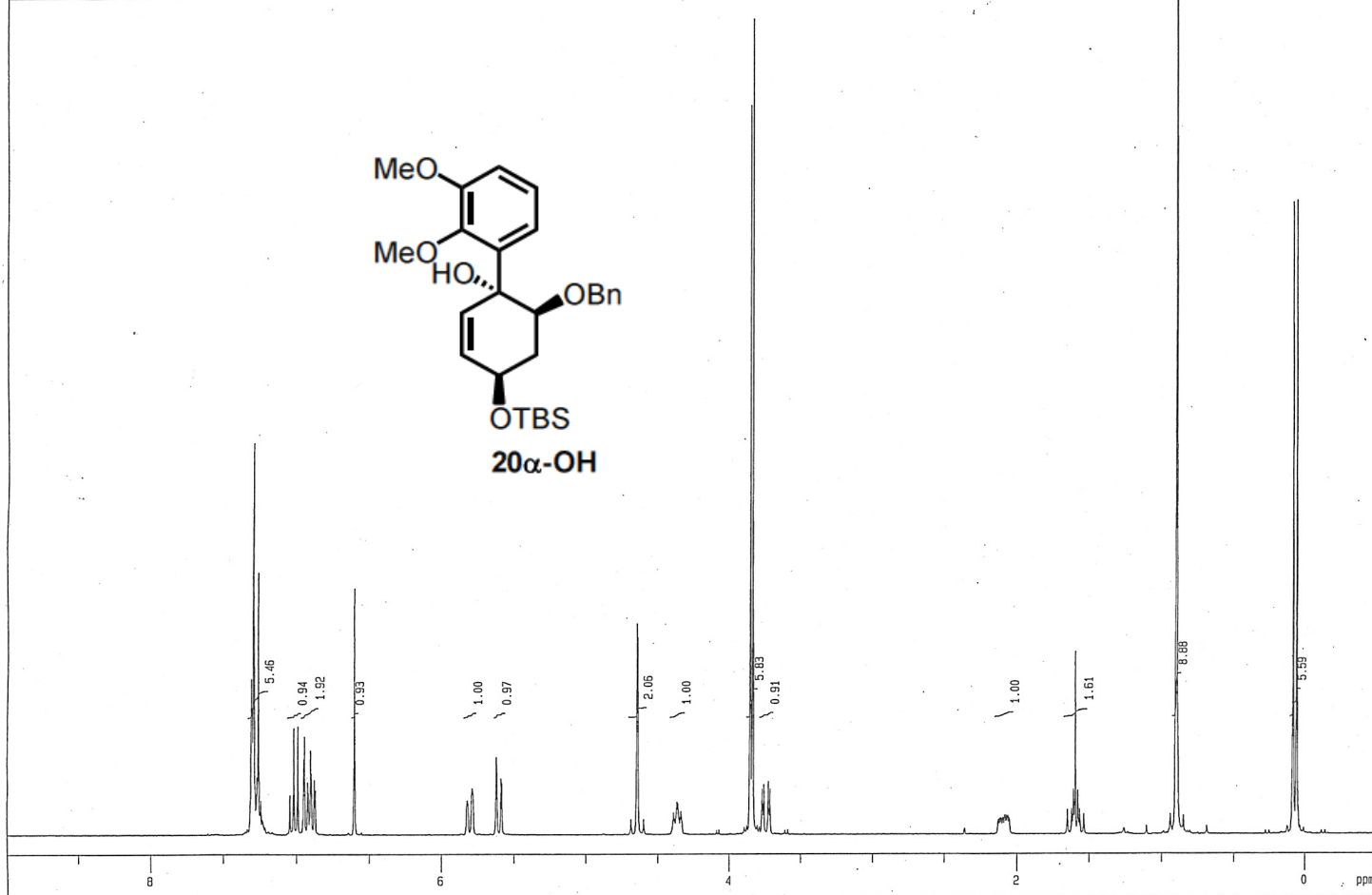
1,2-addition major 20070213



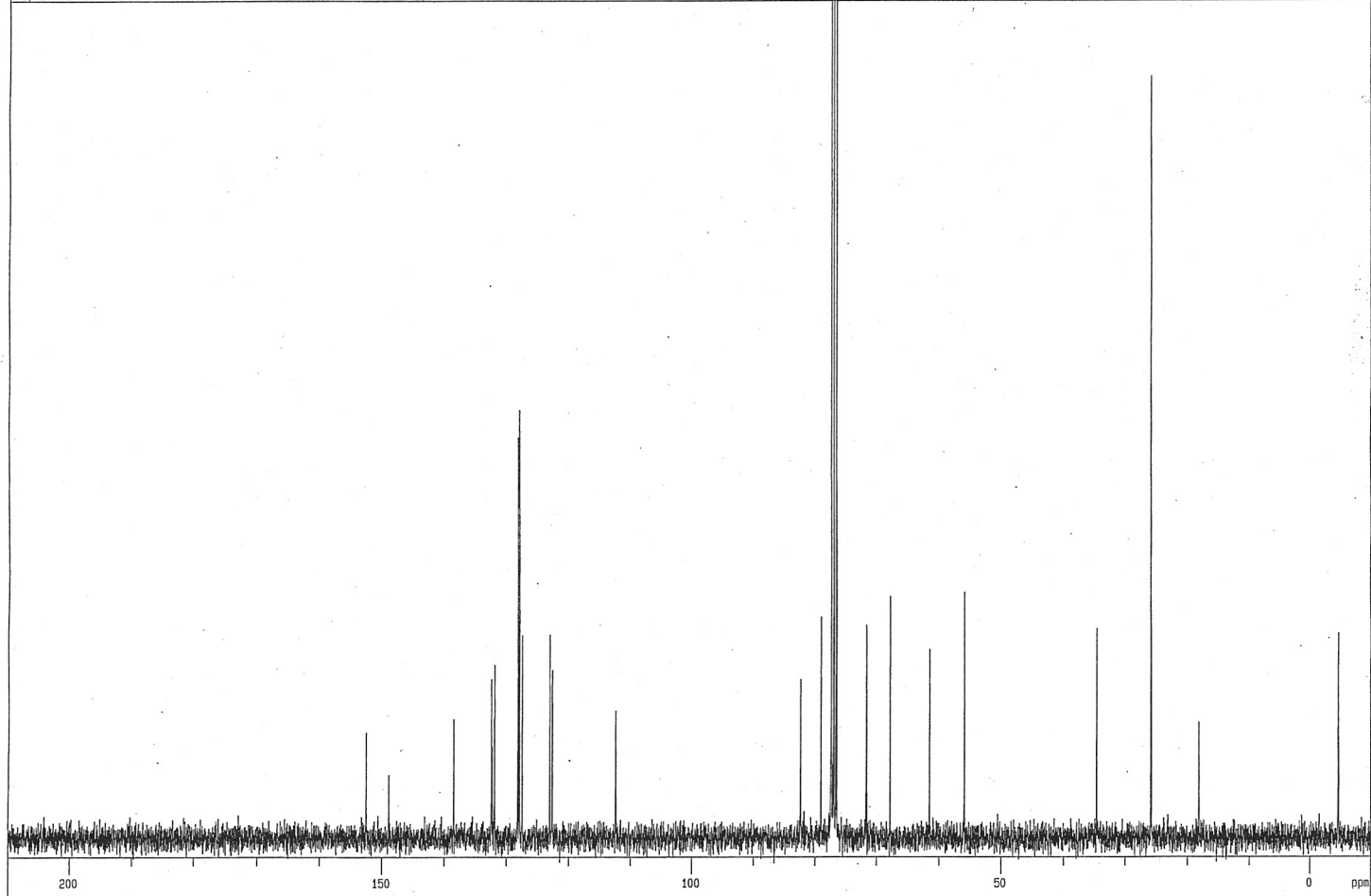
1,2-addition major 20070113

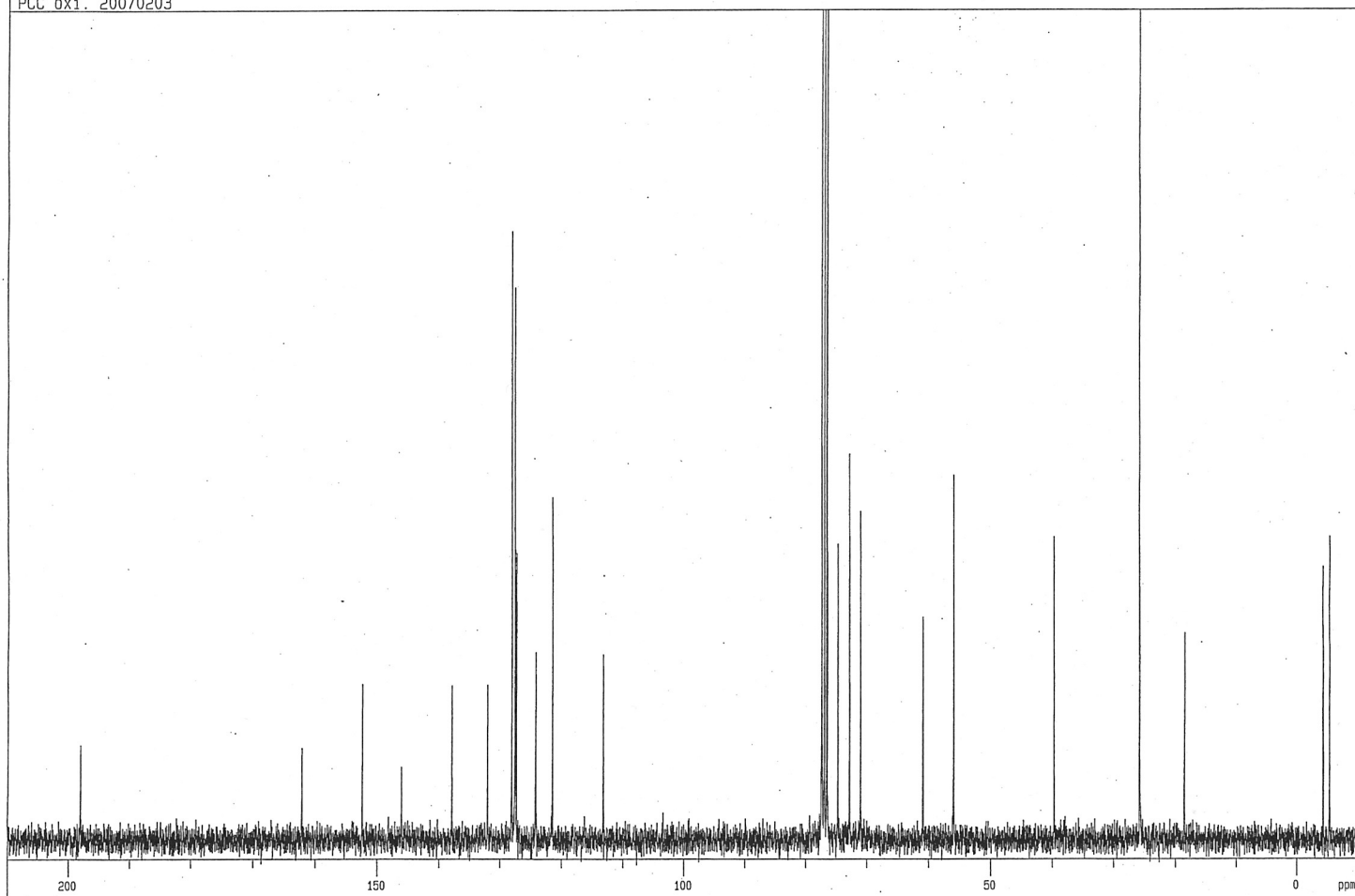
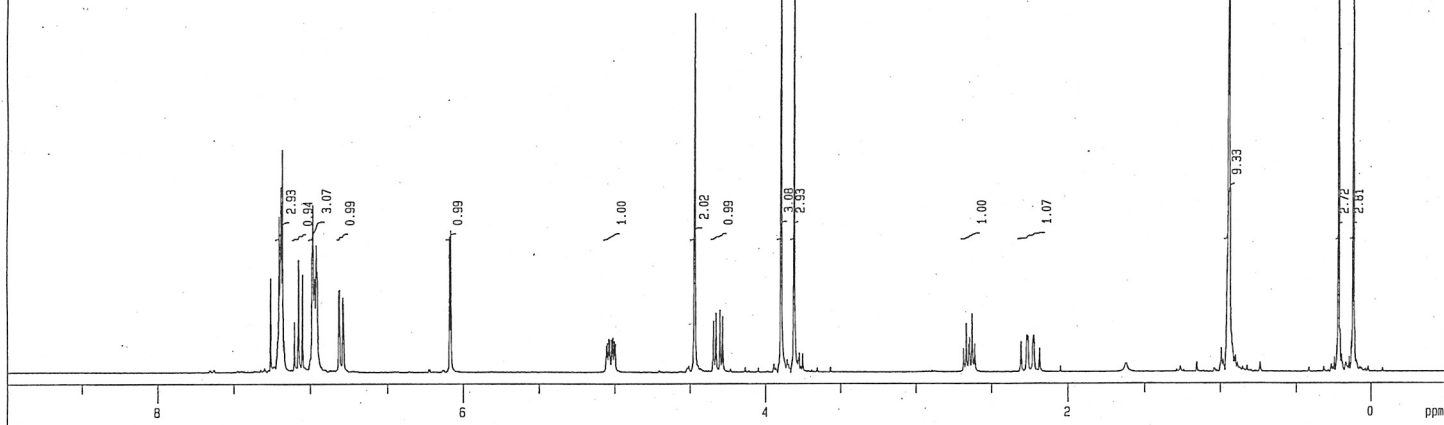
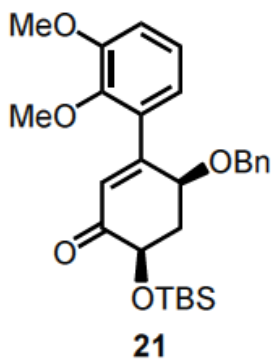


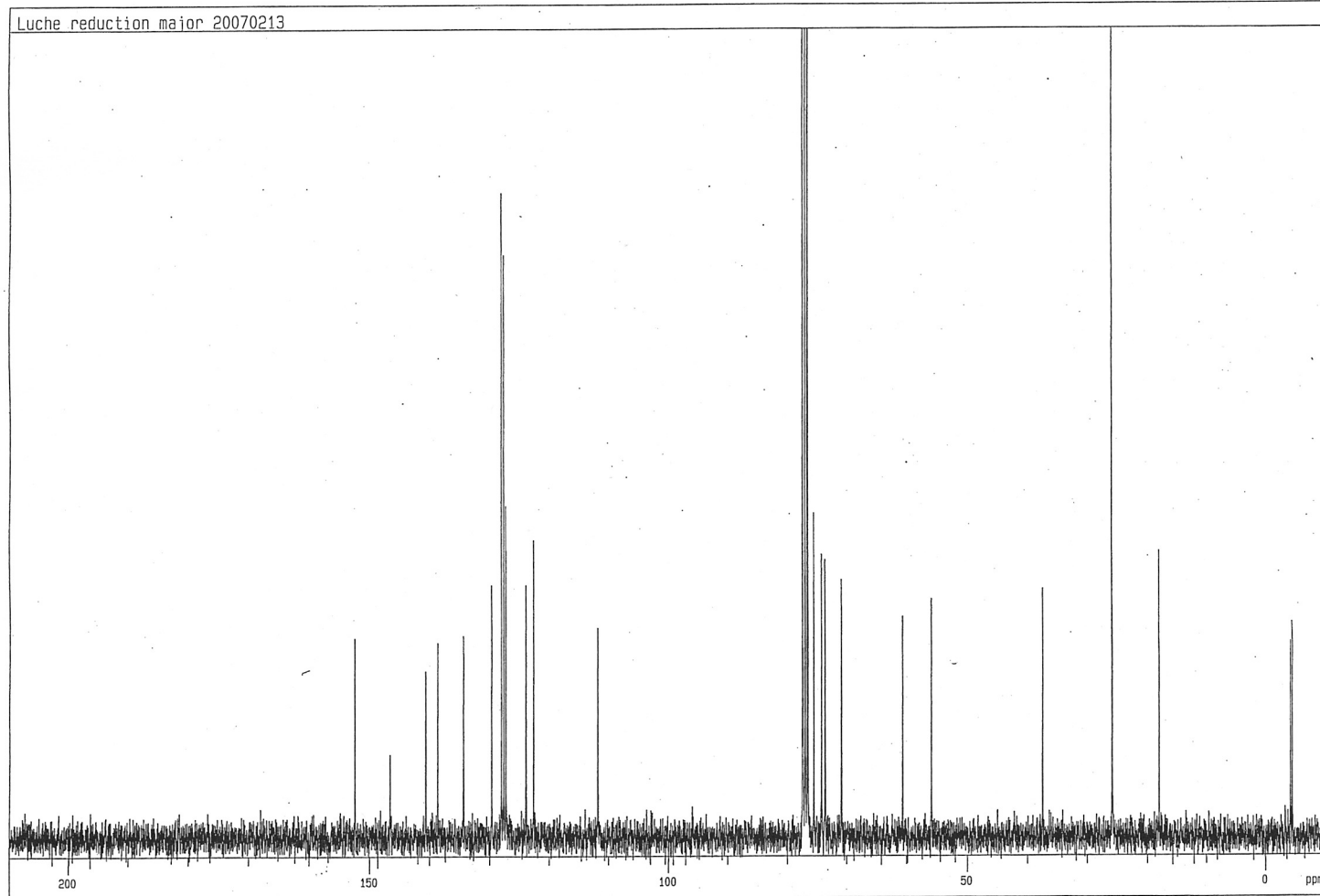
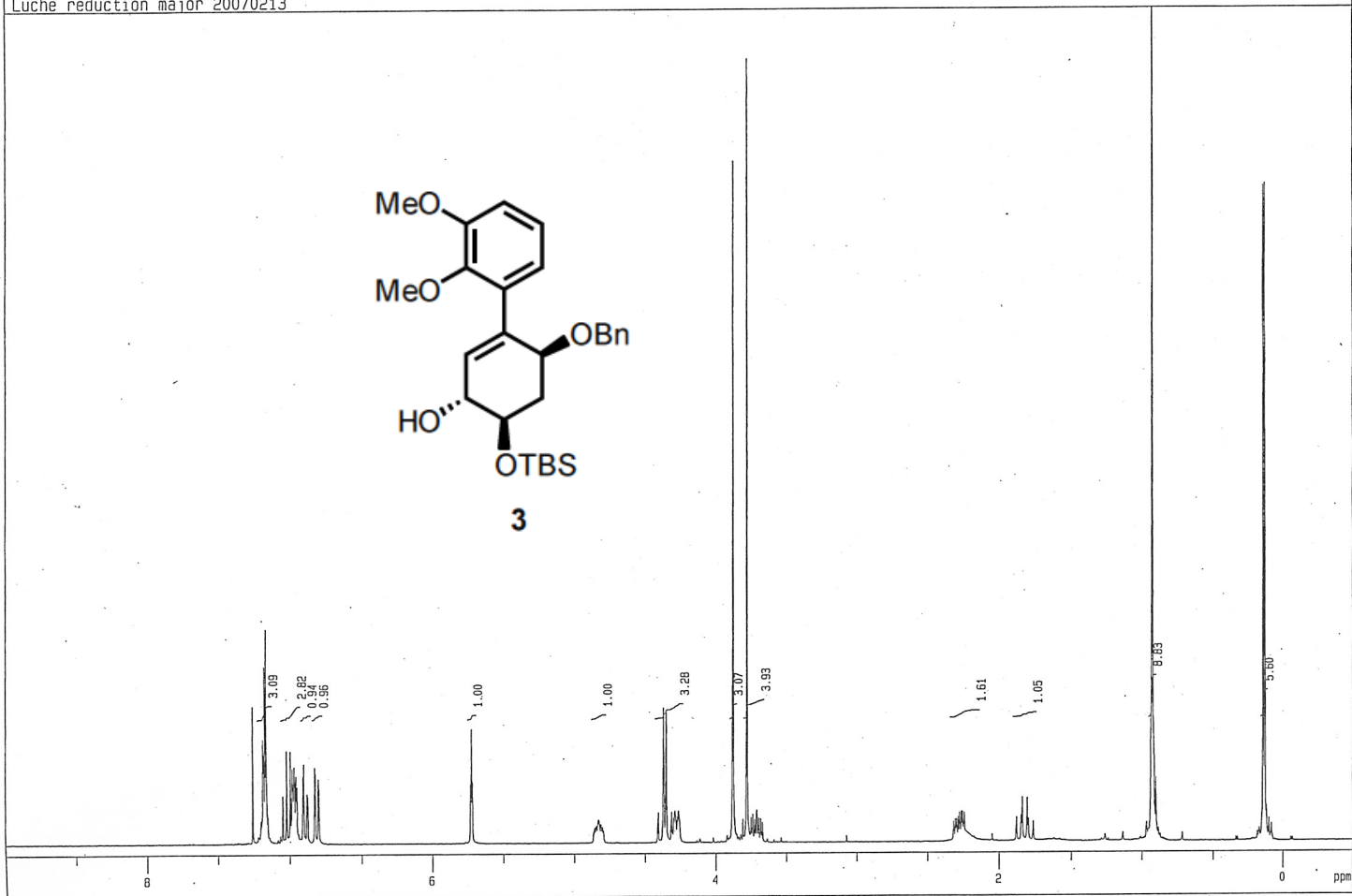
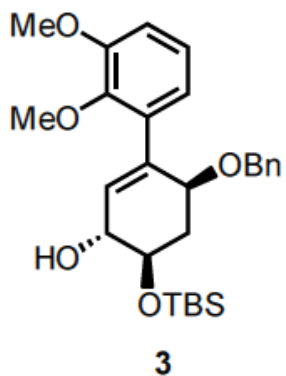
1,2-addition (higher) 20070417



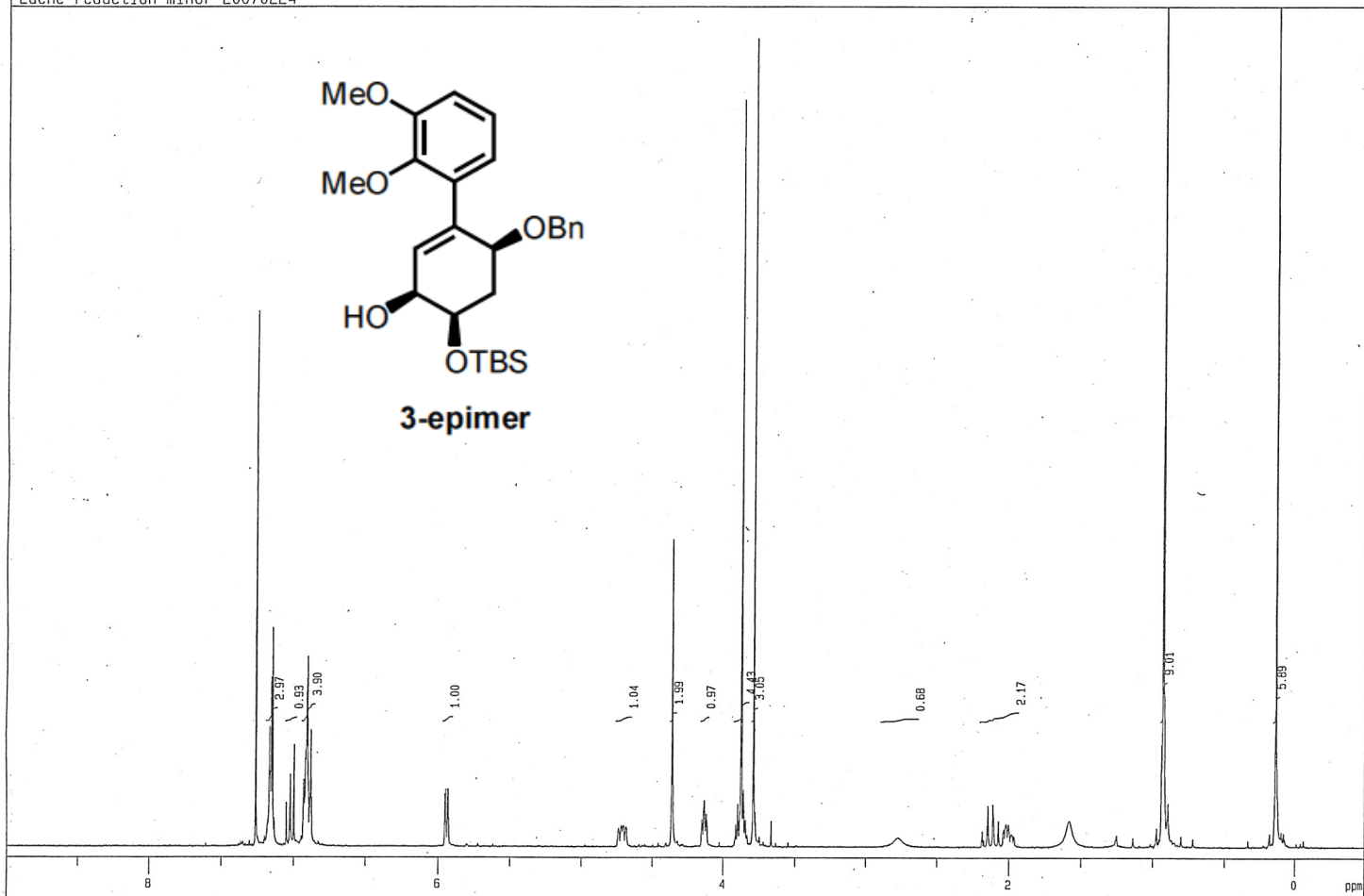
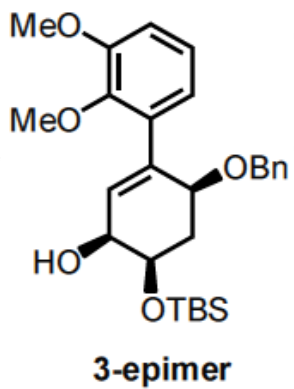
1,2-addition minor 20070130



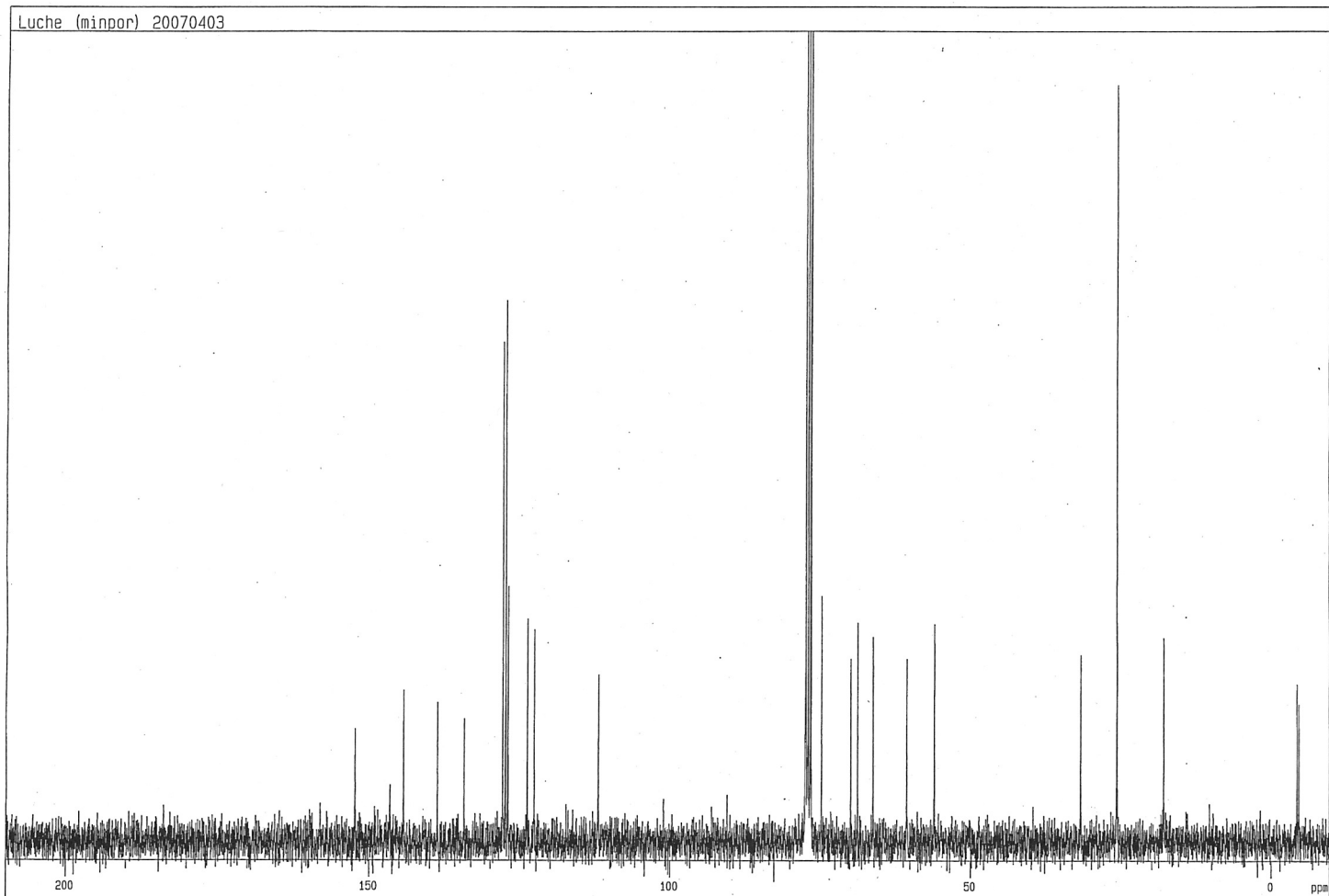


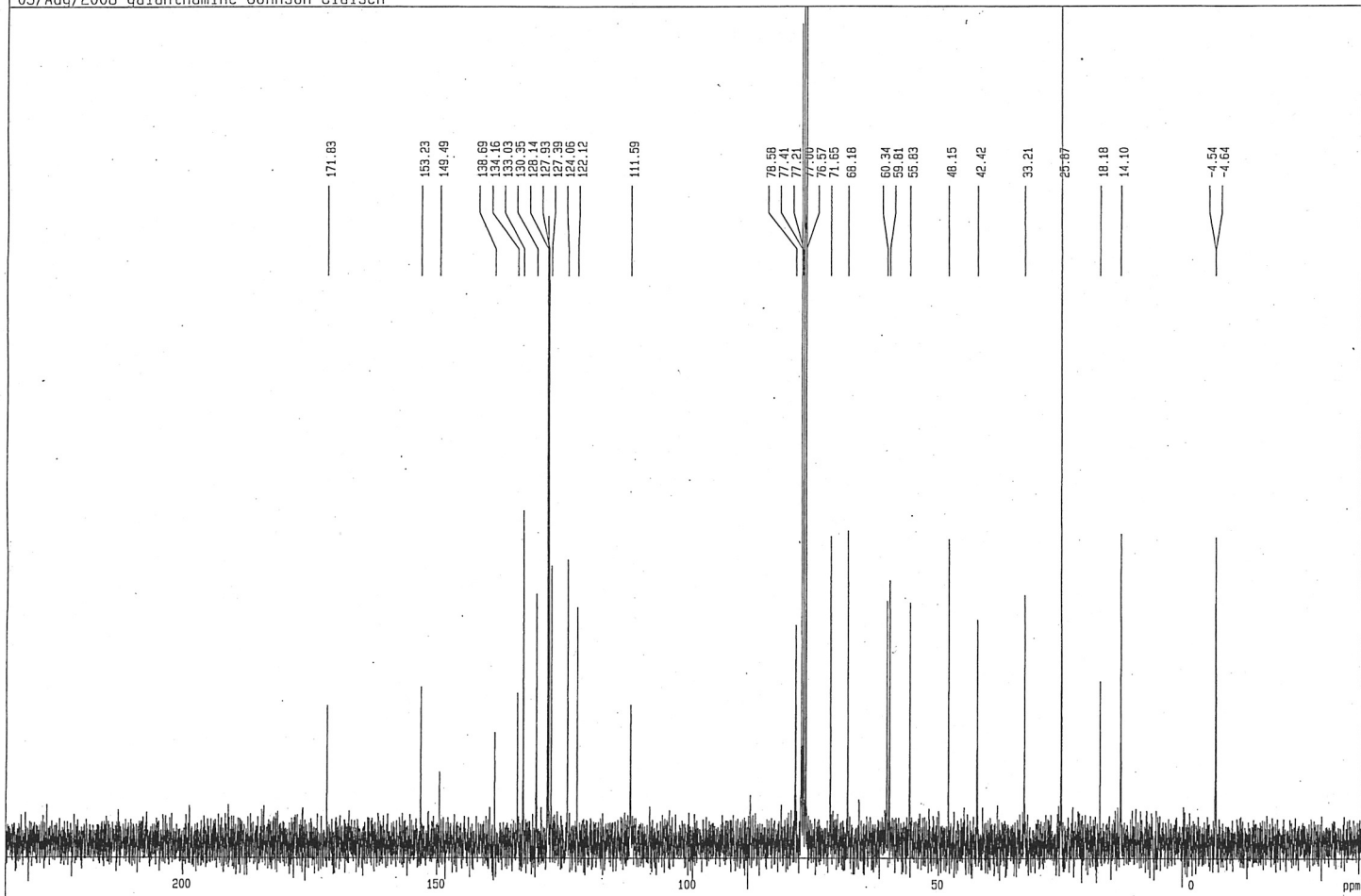
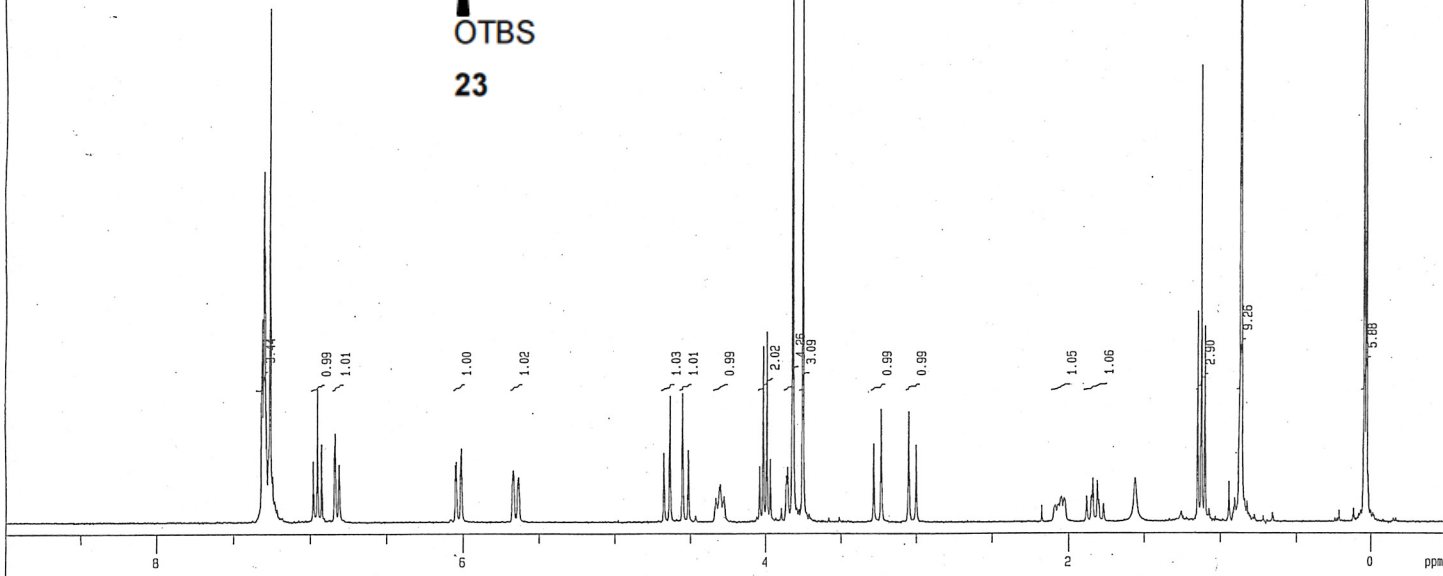
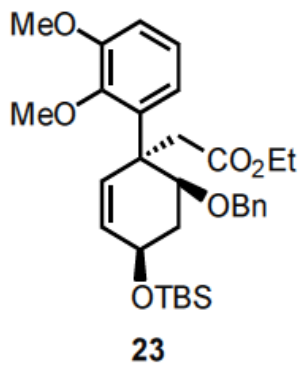


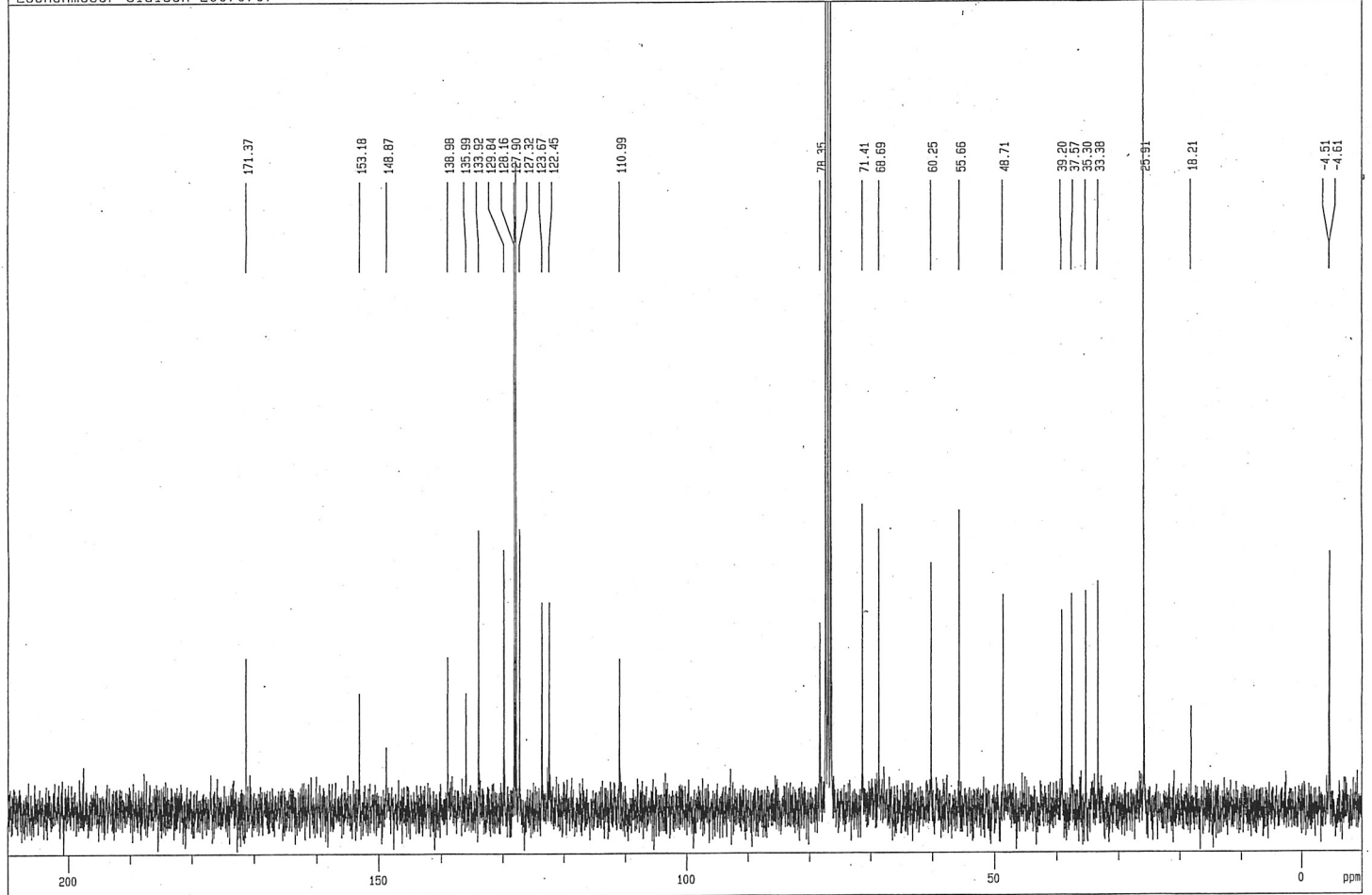
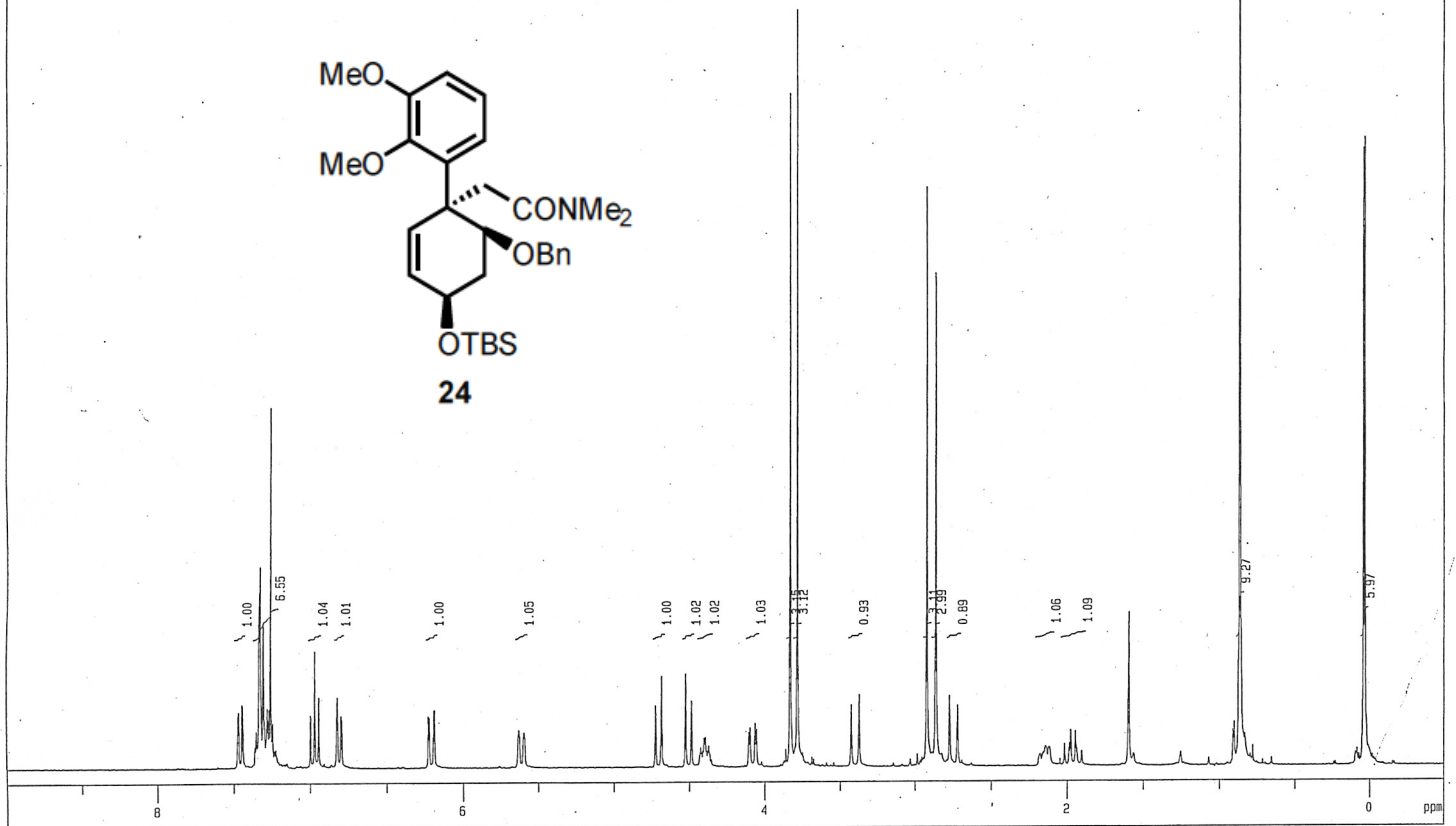
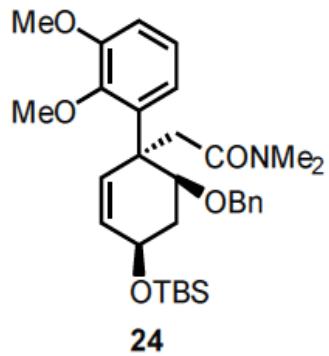
LuChe reduction minor 20070224

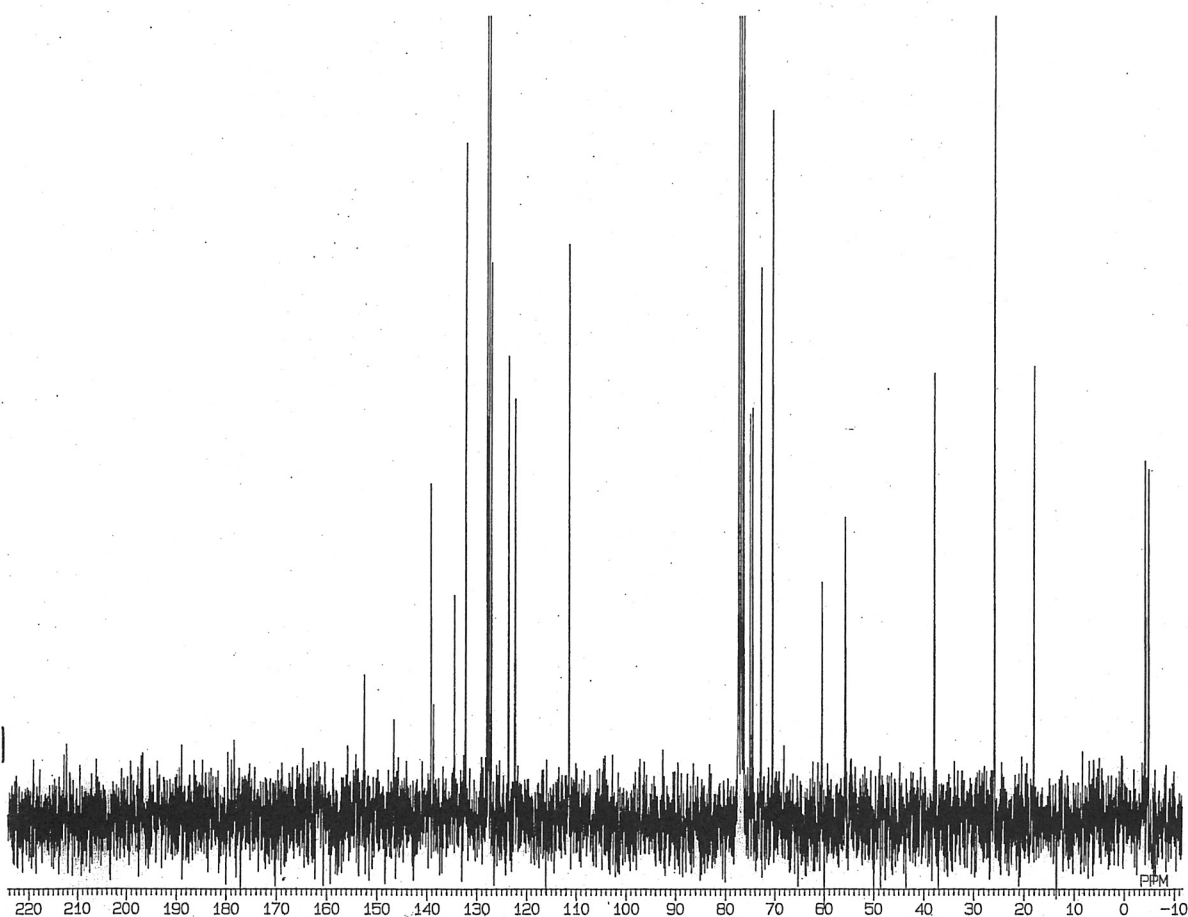
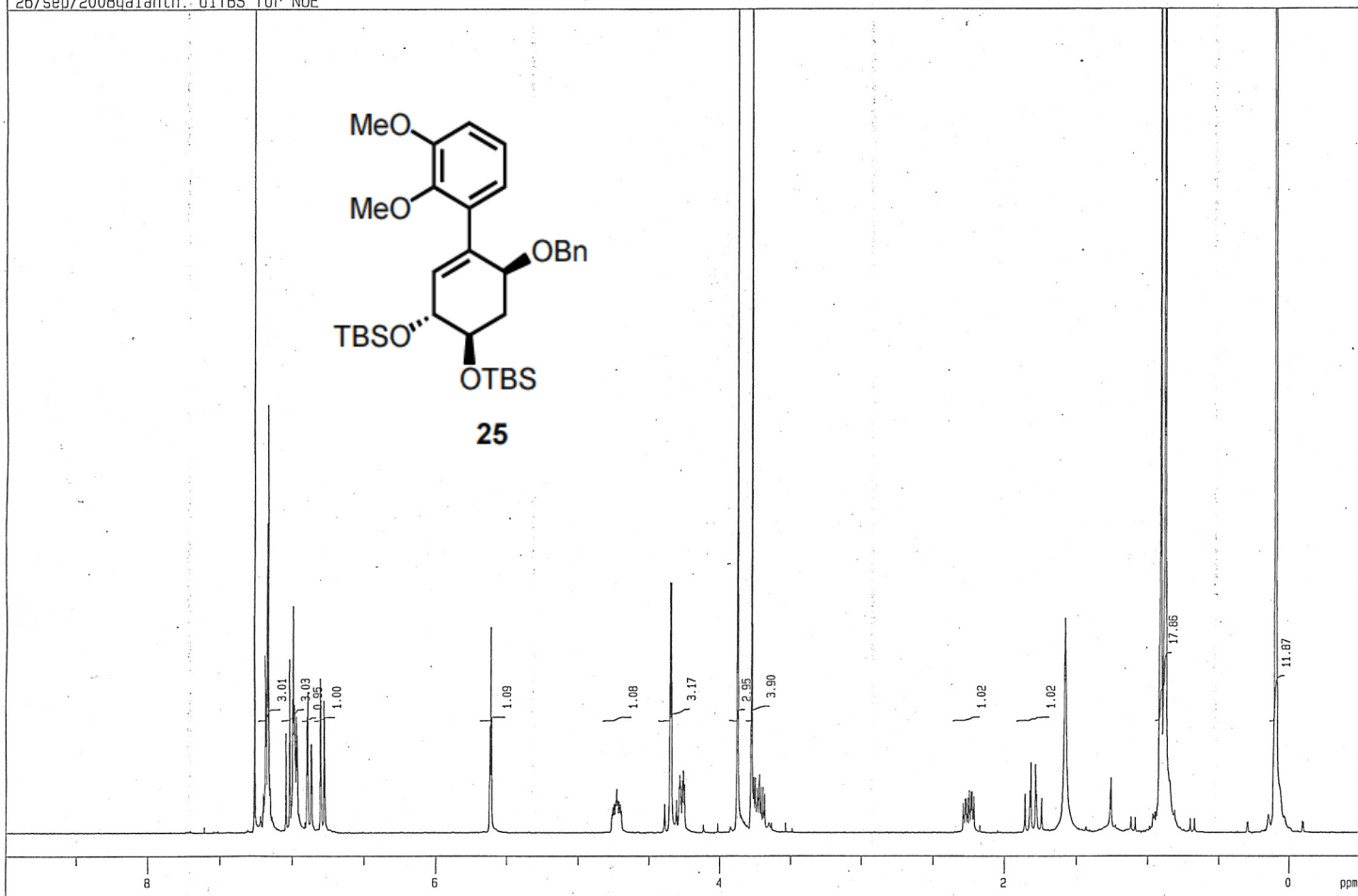
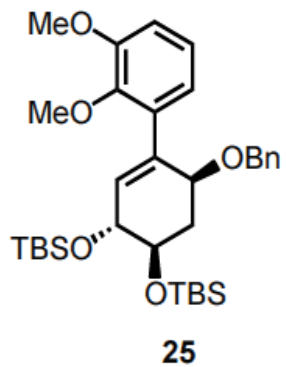


LuChe (minor) 20070403

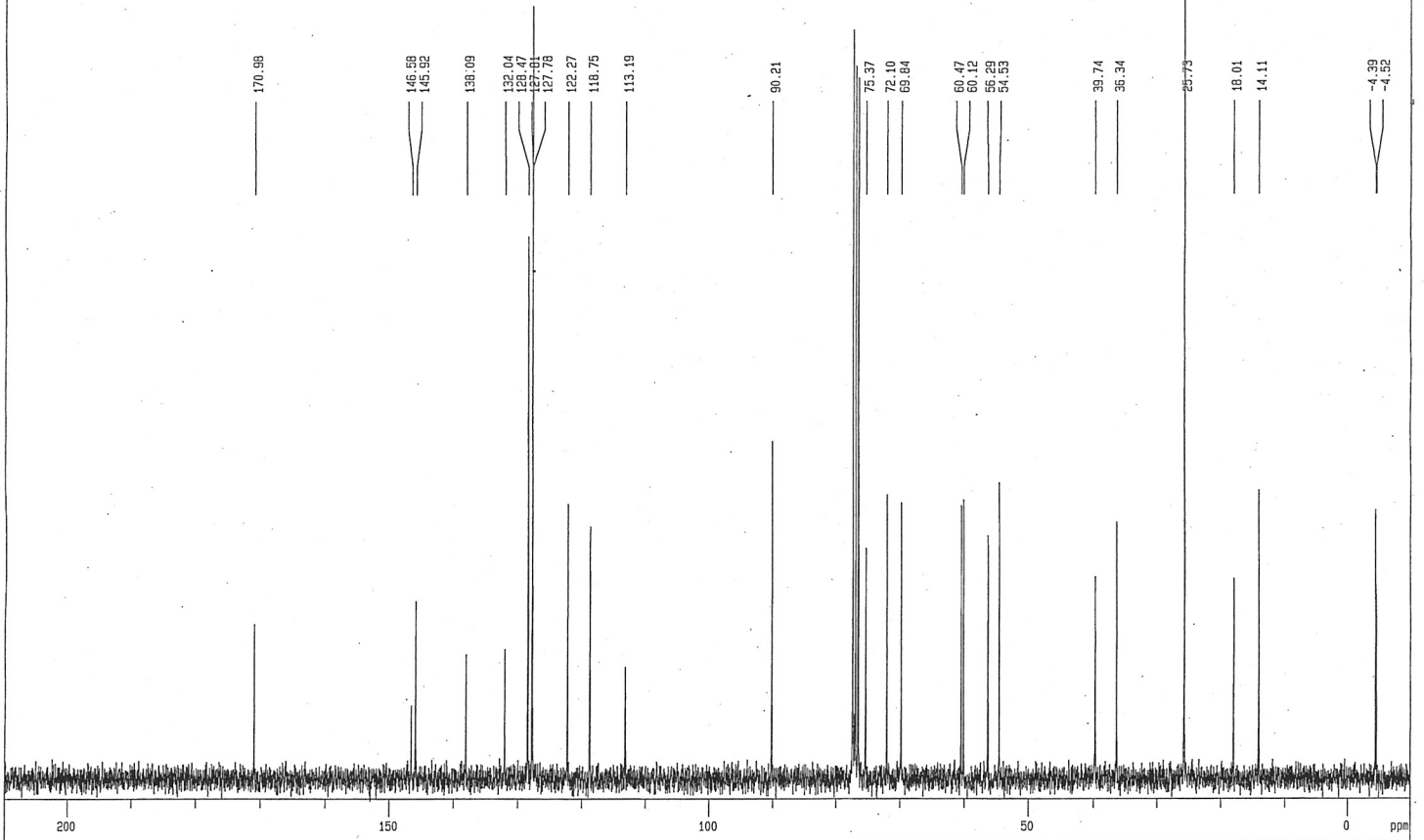
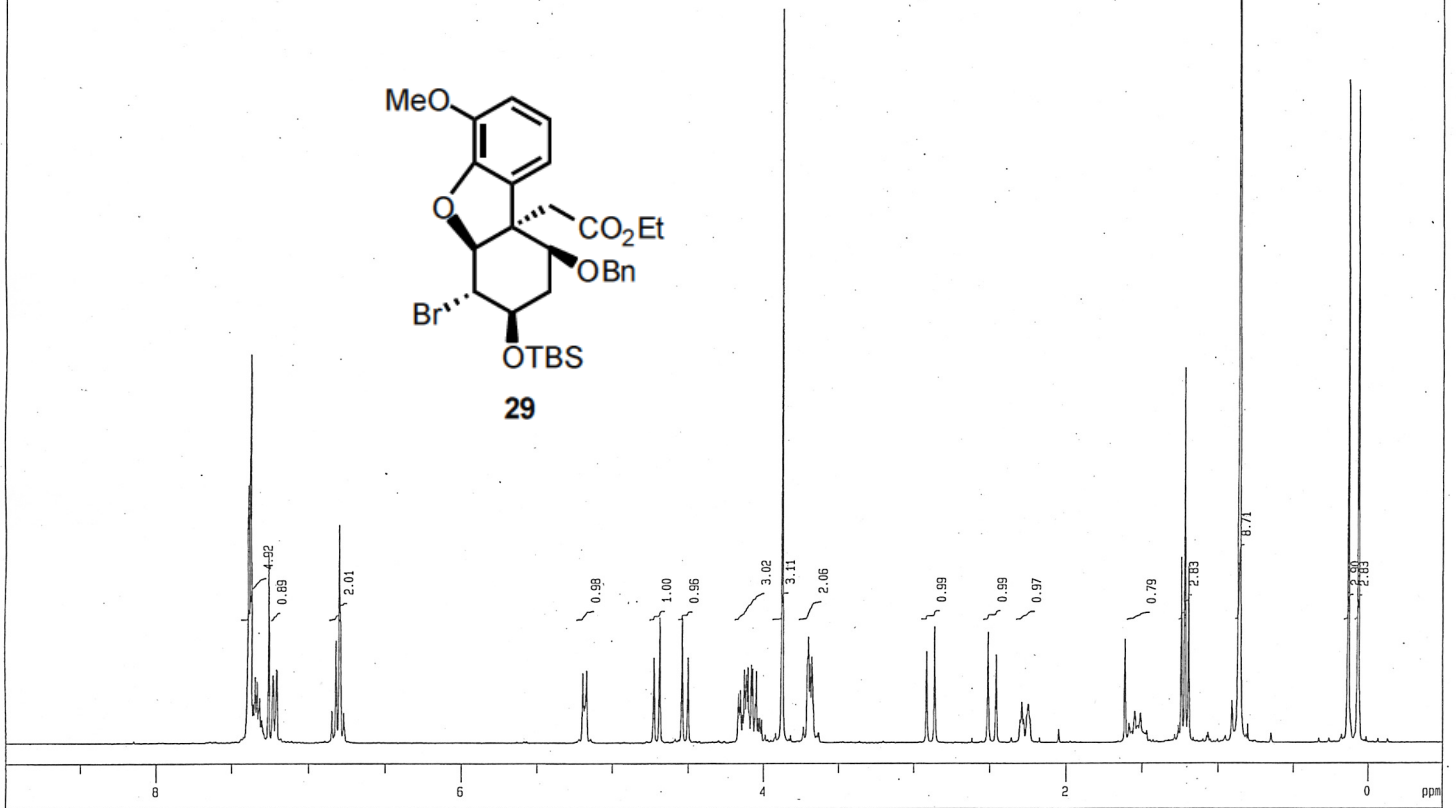
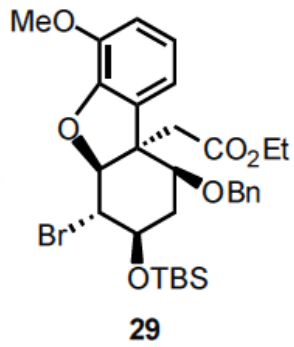






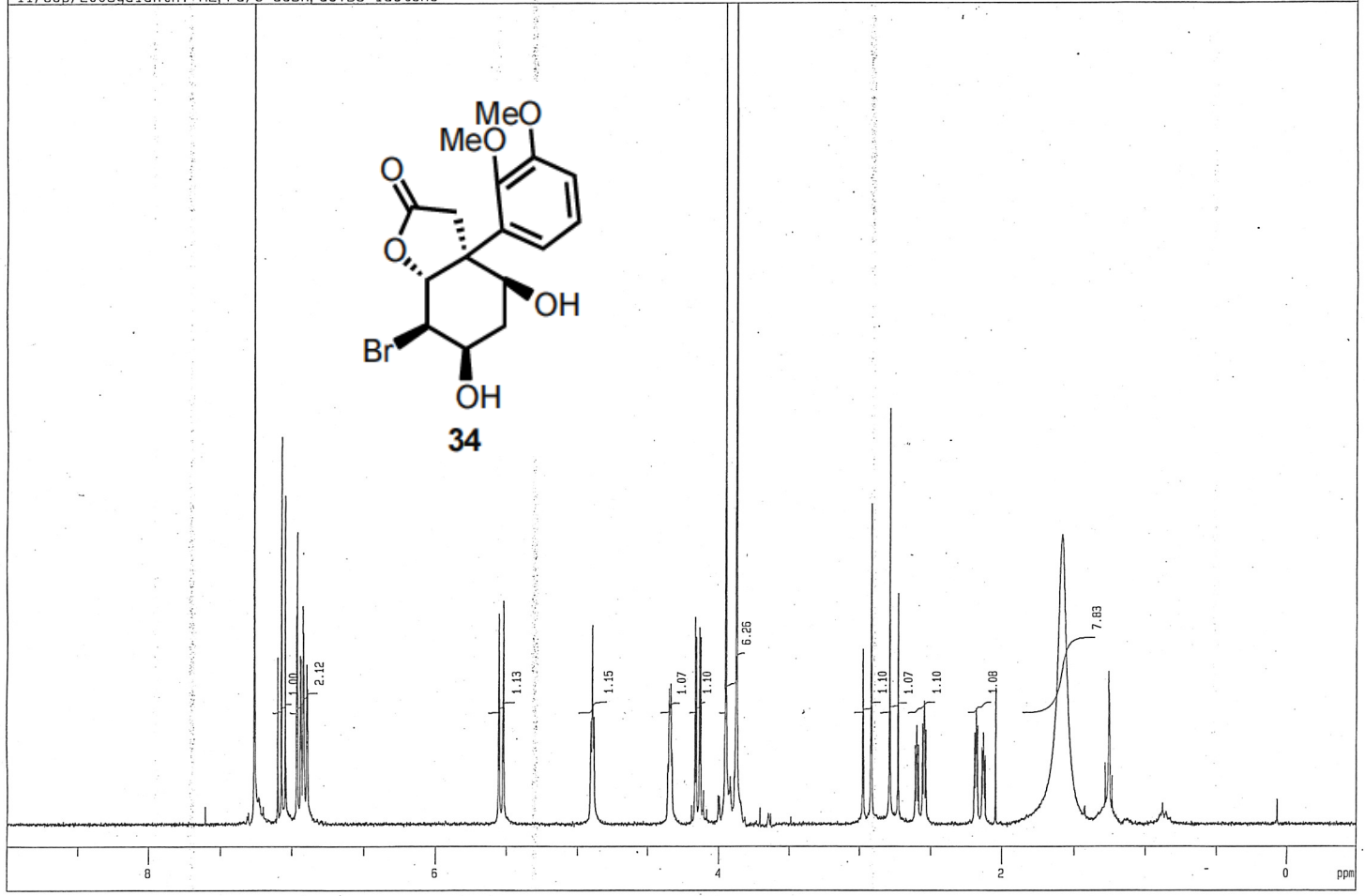
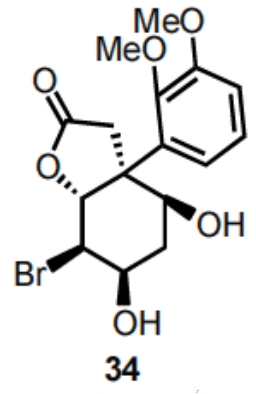


27-SEP-08 16:35:21
 DFILE SAVING
 COMNT 27/SEP/2008DI-TBS_1
 EXMOD SGBCM
 OBNUC 13C
 OBFIN 5600.0 Hz
 POINT 16384
 FREQU 16025.6 Hz
 SCANS 2710
 ACQTM 0.511 sec
 PD 1.000 sec
 PW1 4.1 us
 IRFIN 5400.0 Hz
 IRATN 29
 IRRPW 50 us
 TEMP 27.0 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 1.00 Hz
 RGAIN 32
 XE 16025.6400 Hz
 XS 0.0000 Hz



A 22-50-3

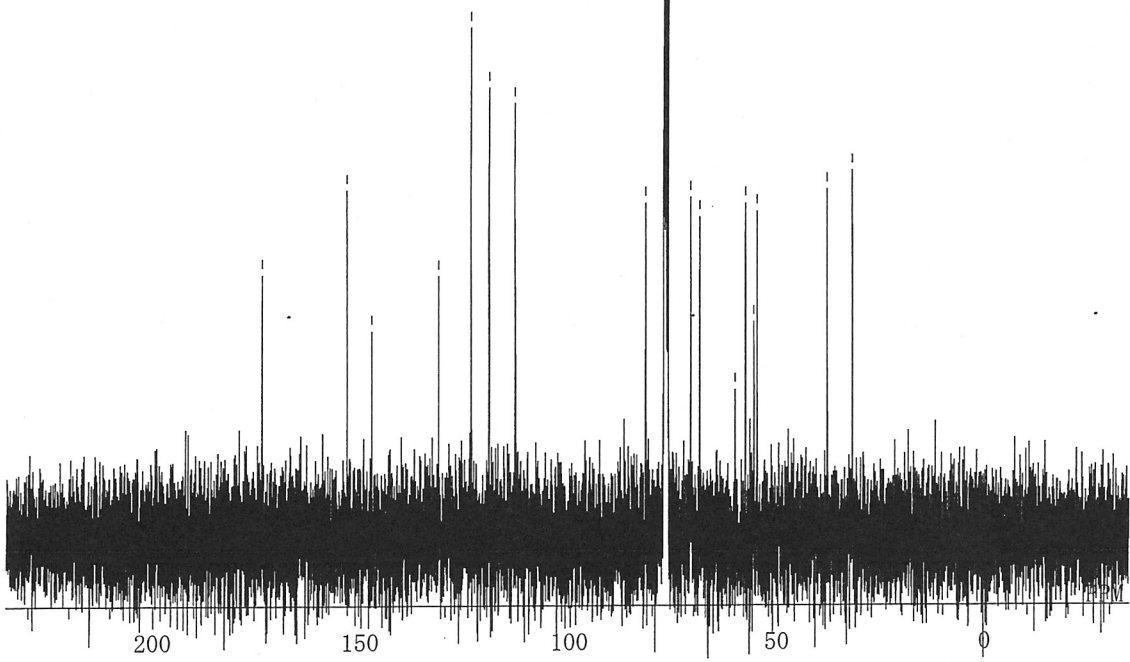
11/sep/2008galanth. H2, Pd/C deBn, deTBS lactone

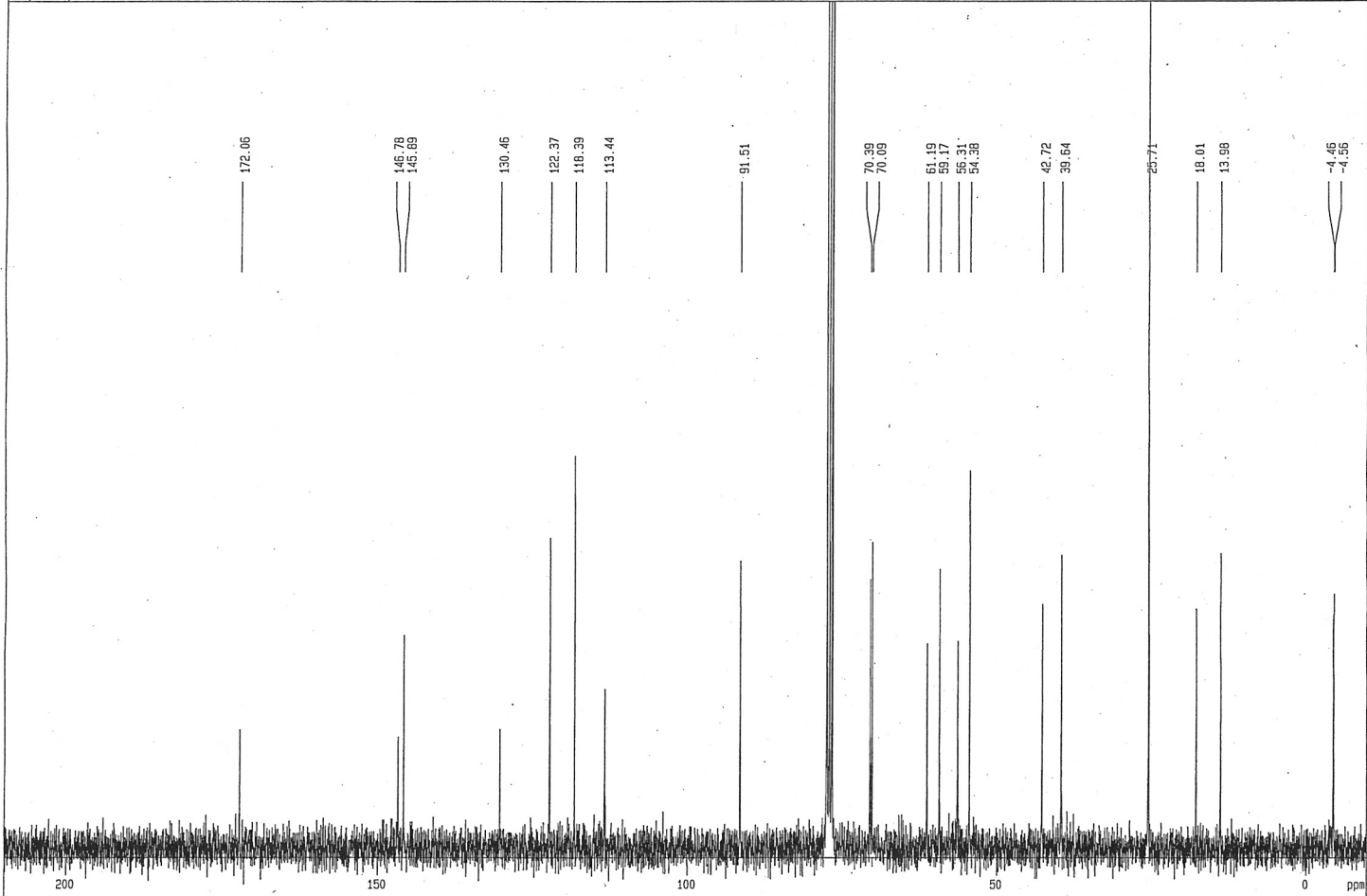
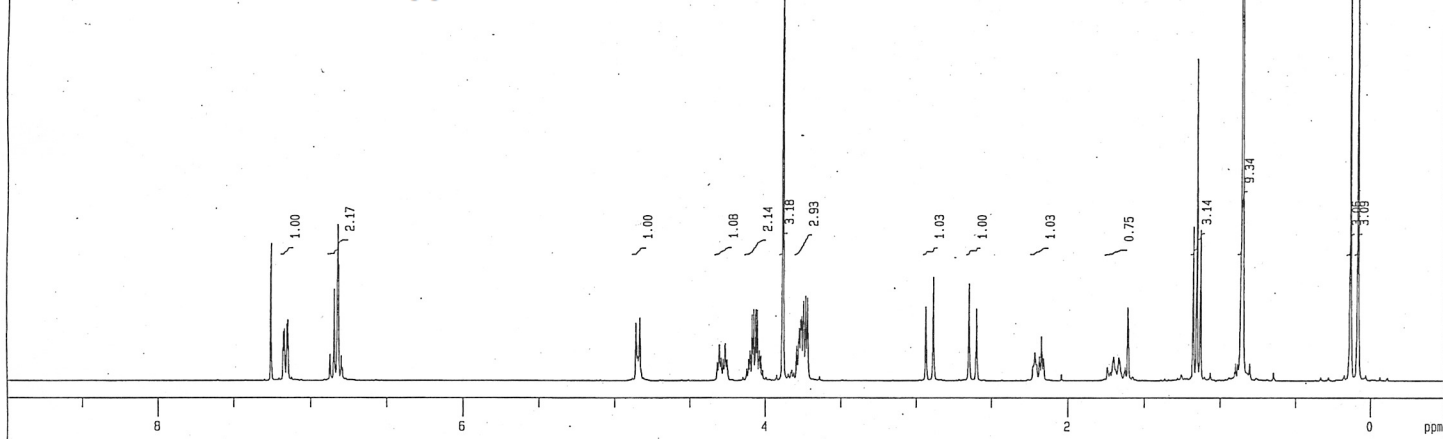
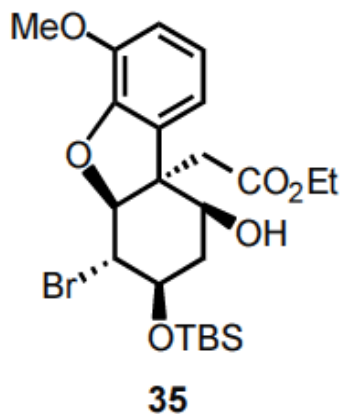


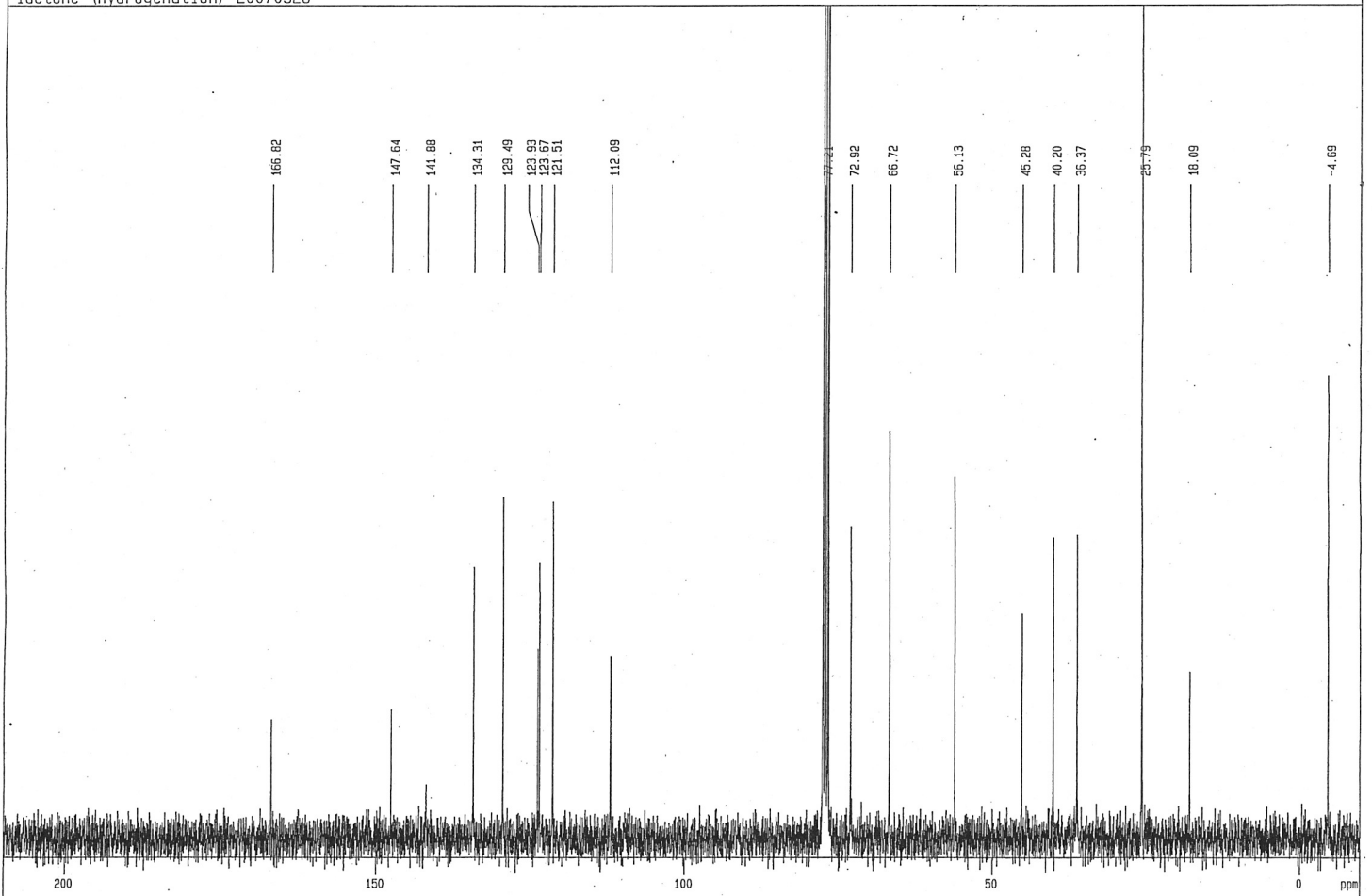
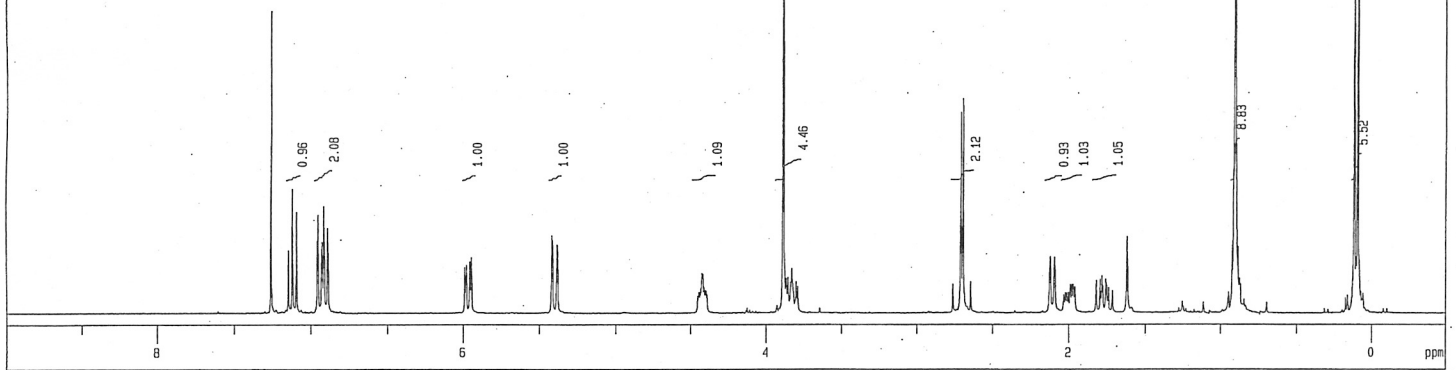
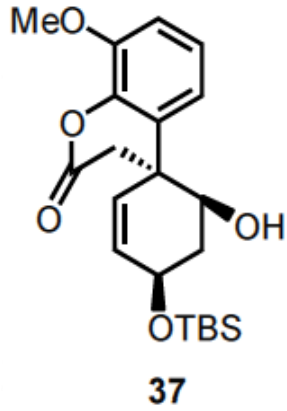
17/sep/2008 galanth. Br-lactone diol 13C 75MHz

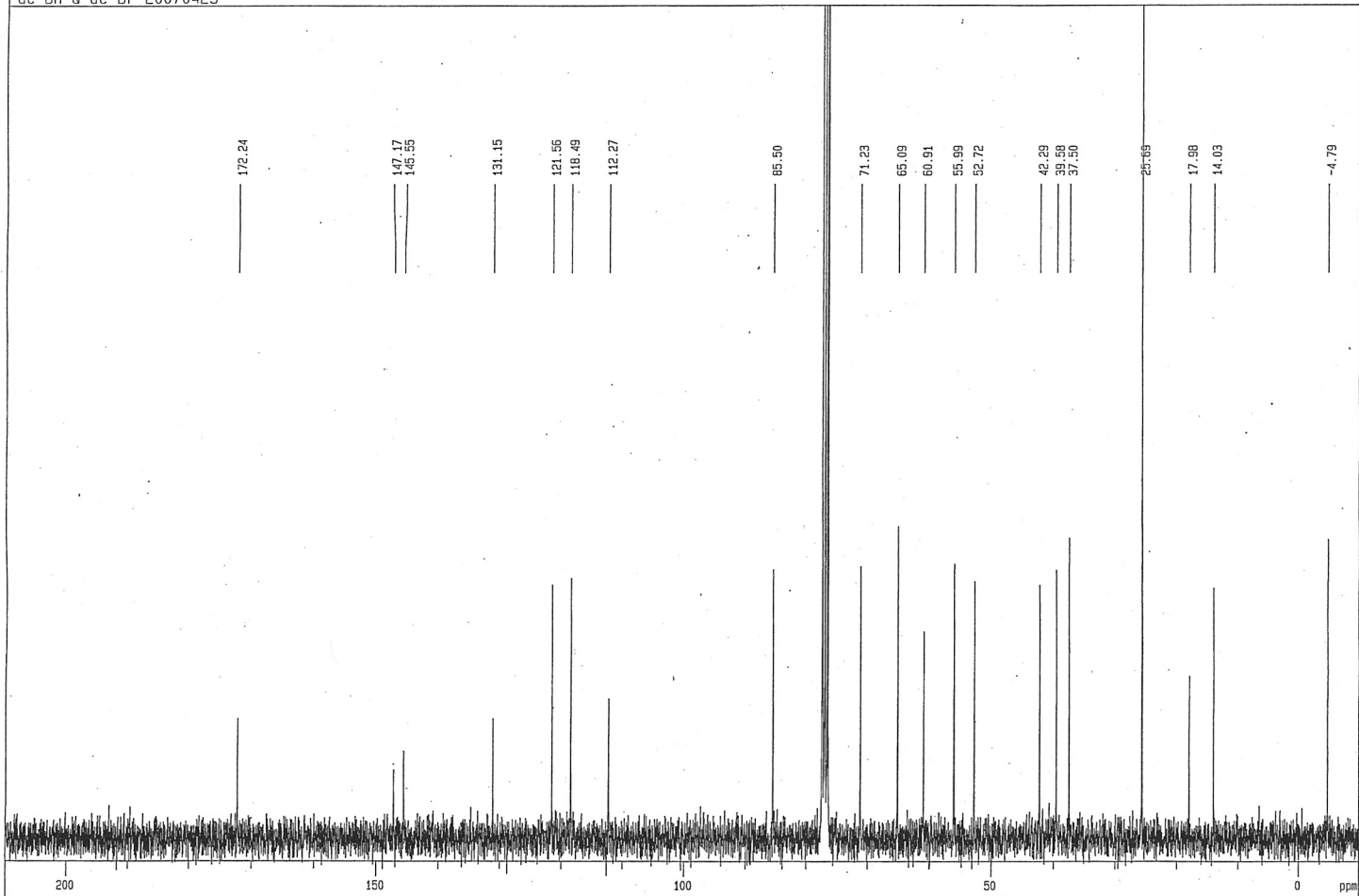
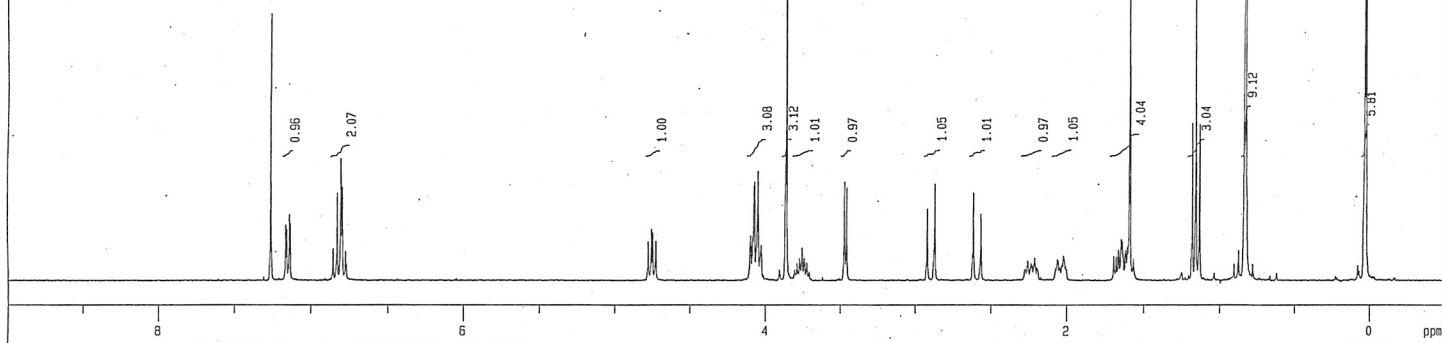
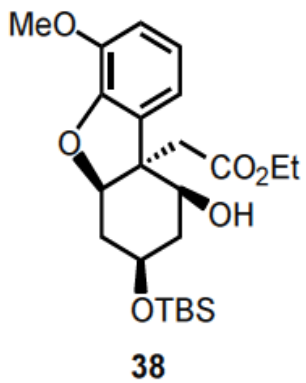
- 173.72
- 153.36
- 147.50
- 131.56
- 123.82
- 119.52
- 113.26
- 81.85
- 77.41
- 77.20
- 77.00
- 76.57
- 71.06
- 68.87
- 60.39
- 57.87
- 55.83
- 55.07
- 38.38
- 32.32

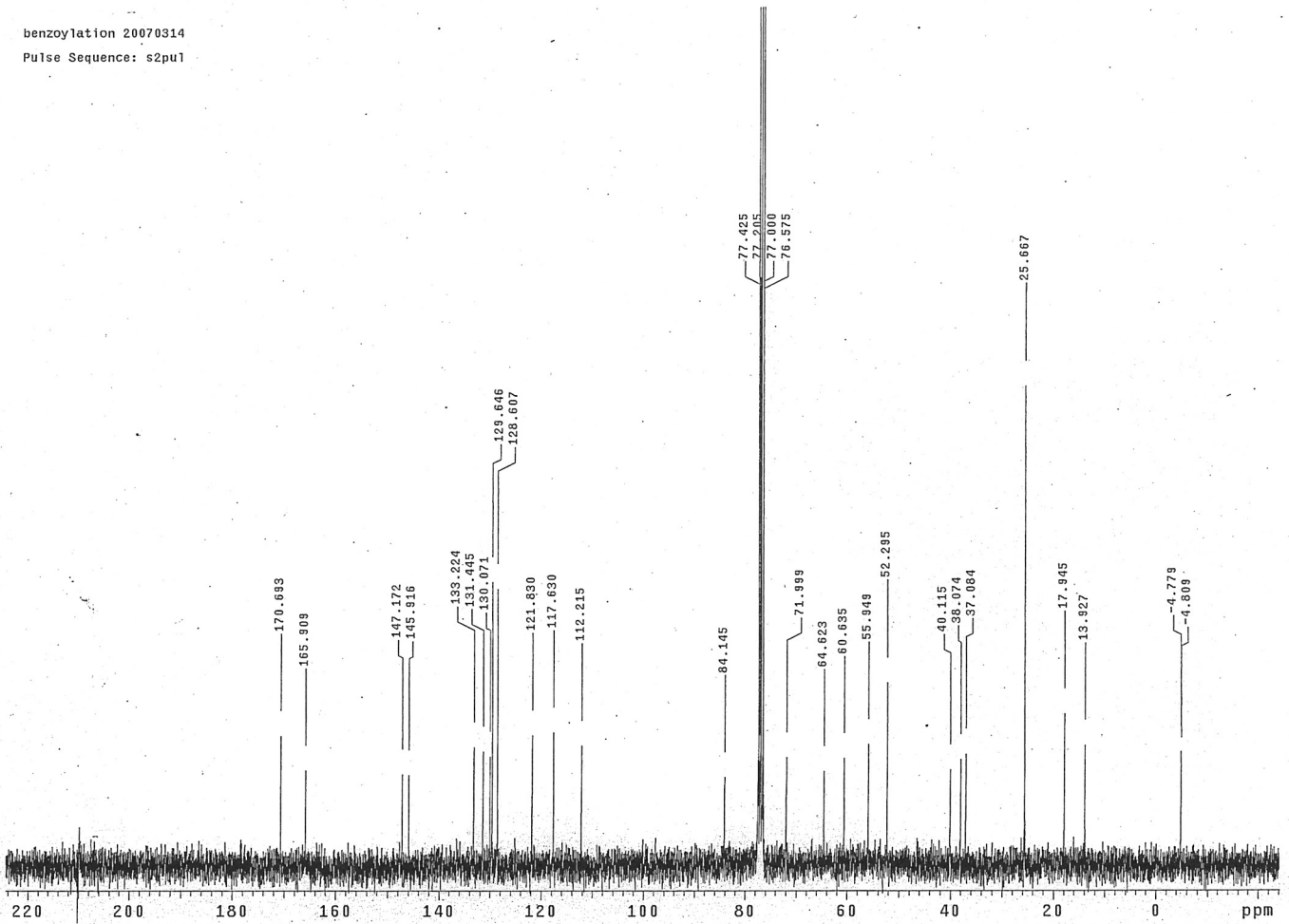
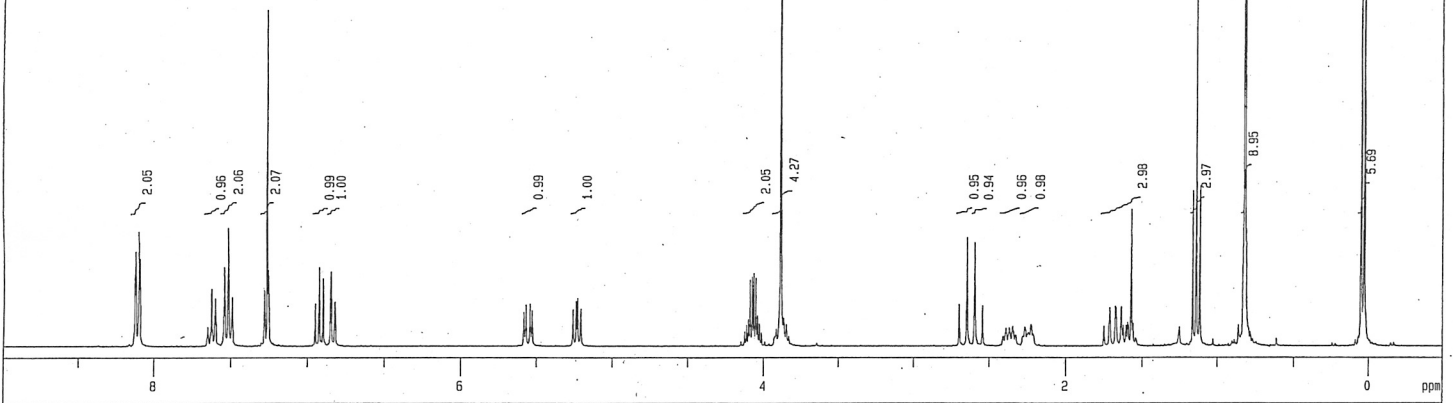
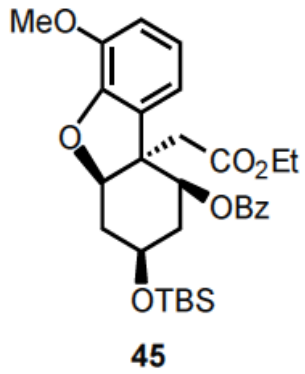
DFILE galanth Br-lactone di
 COMNT 17/sep/2008 galanth.
 DATIM Wed Sep 17 20:09:03 2
 OBNUC 13C
 EXMOD bcm
 OBFRQ 75.45 MHz
 OBSET 120.00 KHz
 OBFIN 5840.00 Hz
 POINT 16384
 FREQU 20366.60 Hz
 SCANS 6010
 ACQTM 0.8045 sec
 PD 2.1955 sec
 PW1 5.00 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 31.1 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.70 Hz
 RGAIN 28

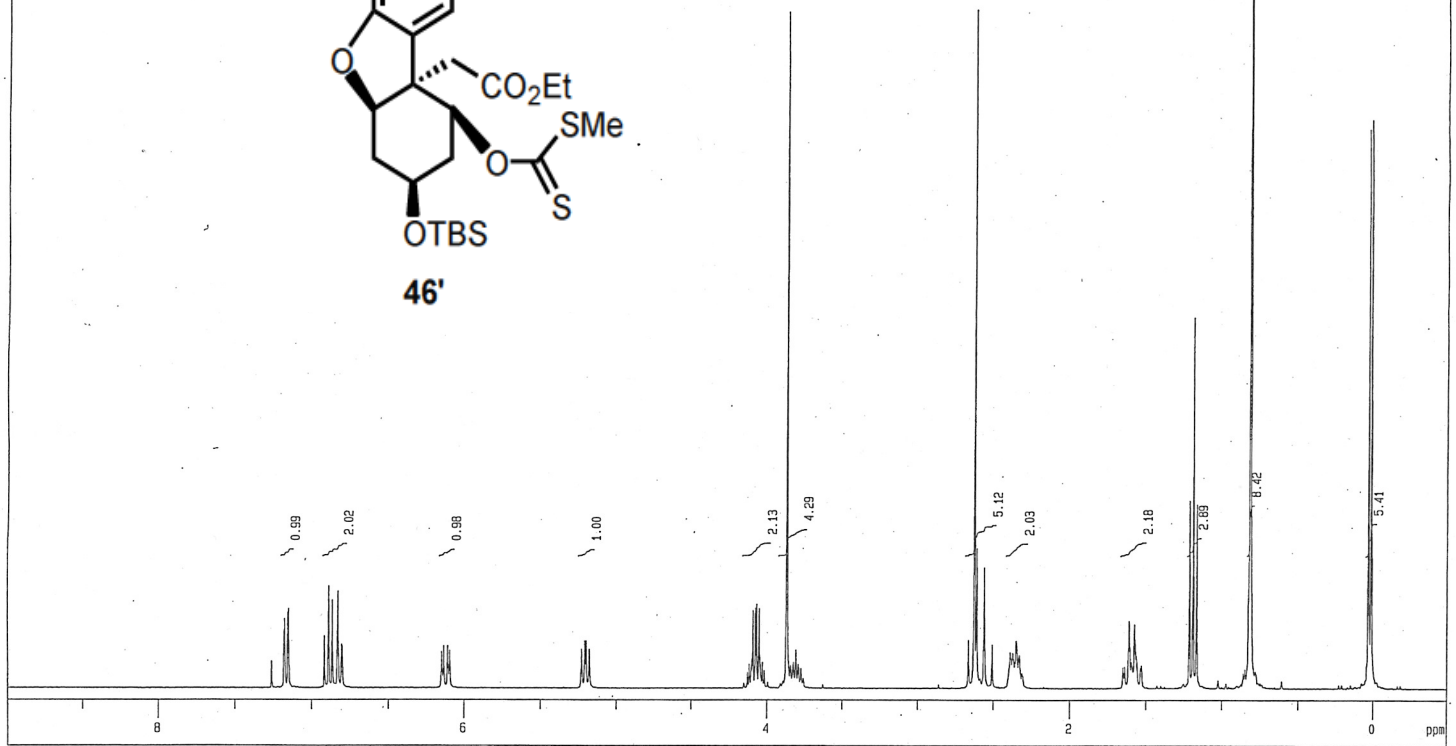
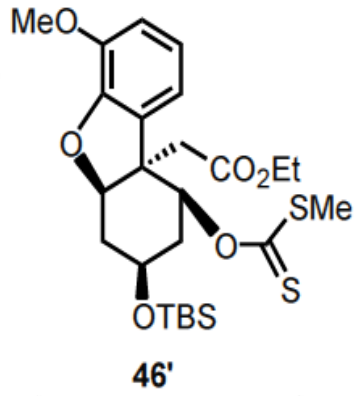




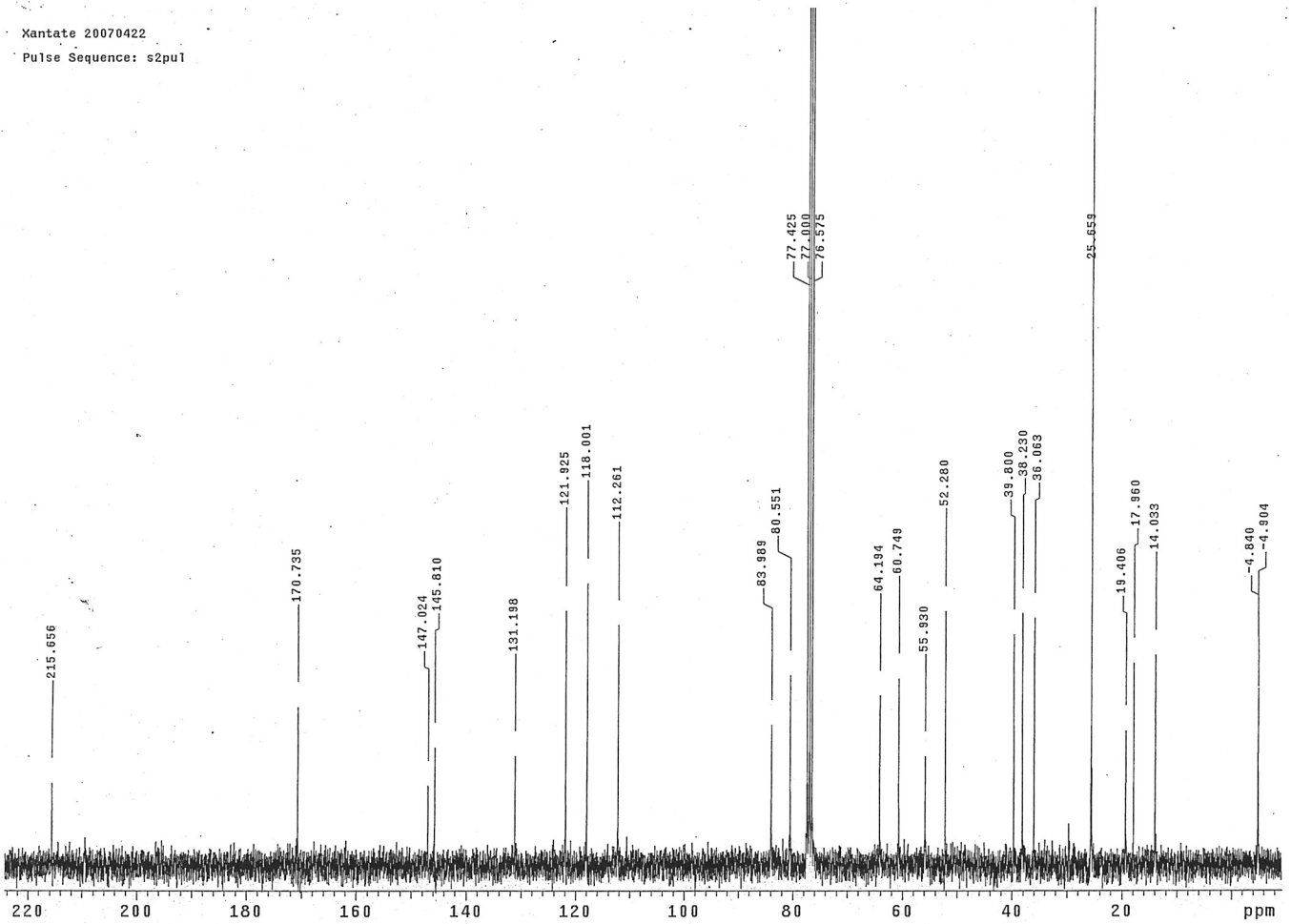


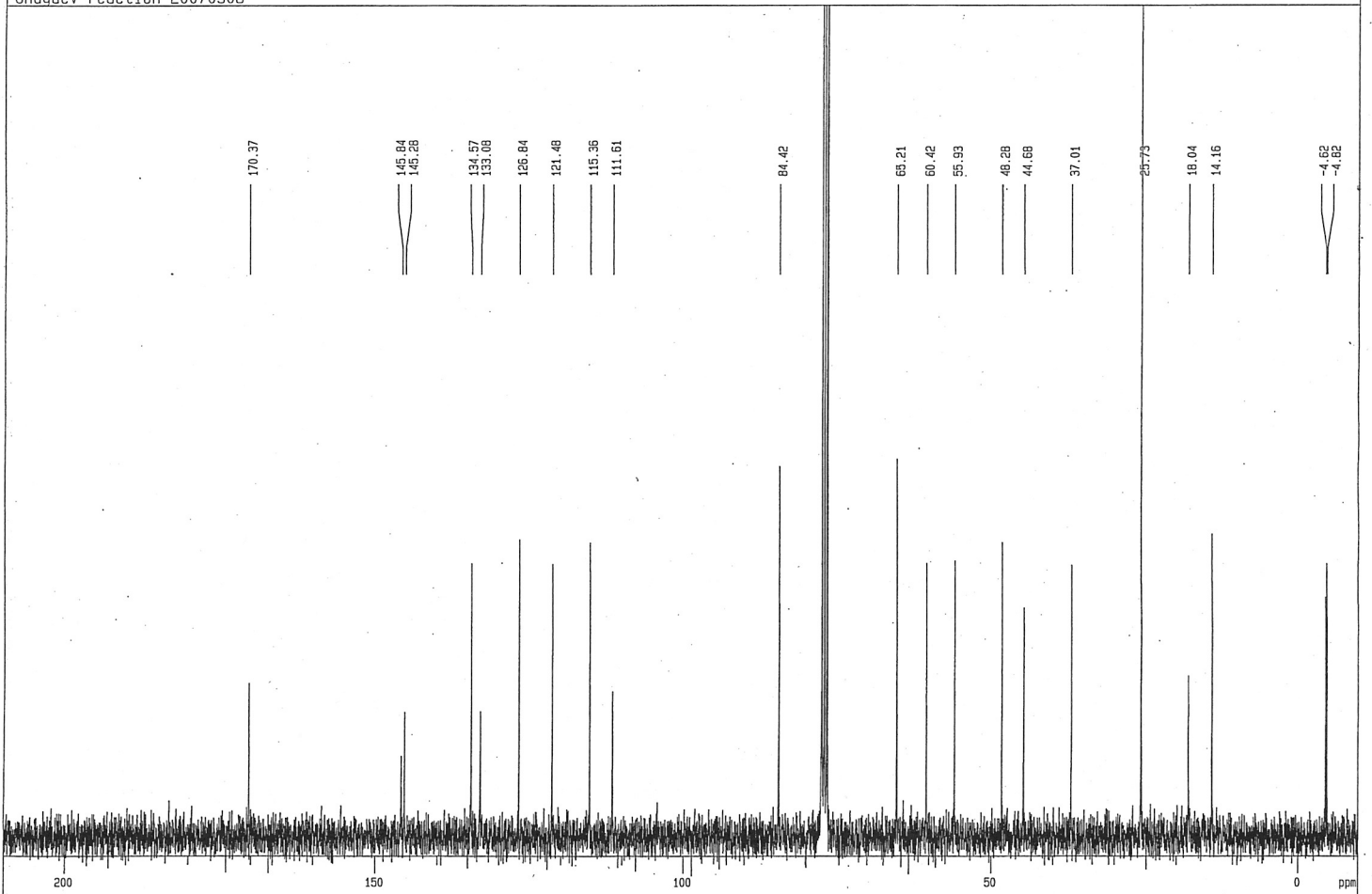
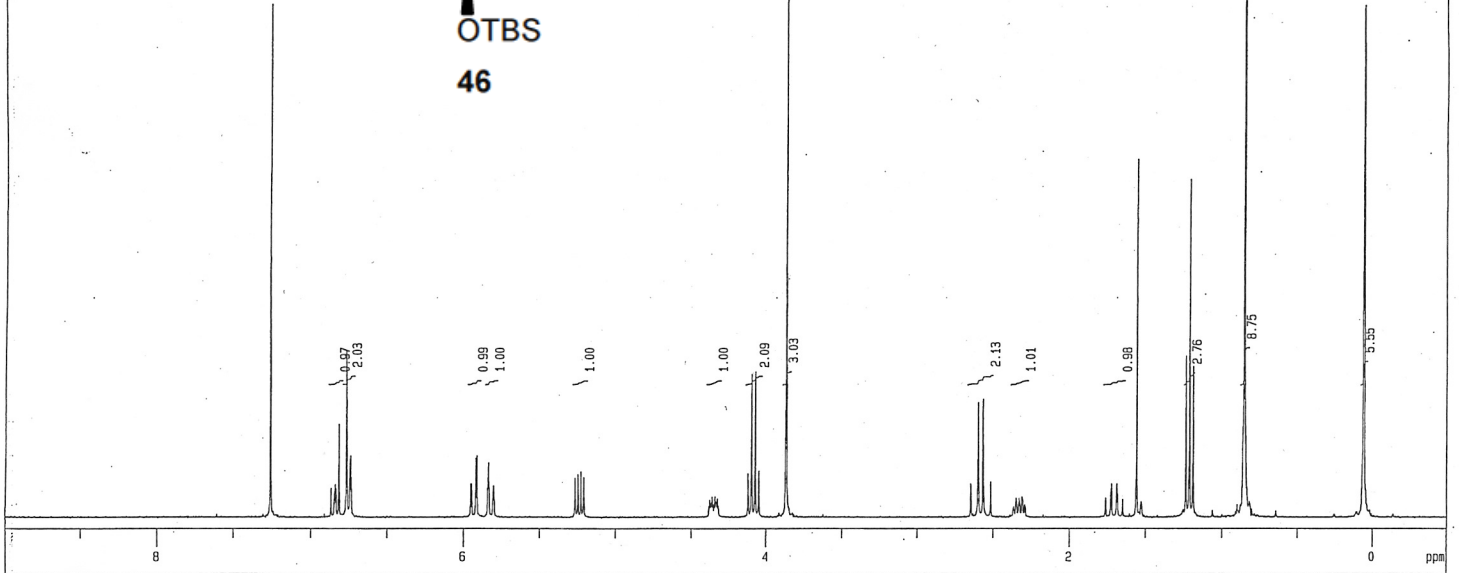
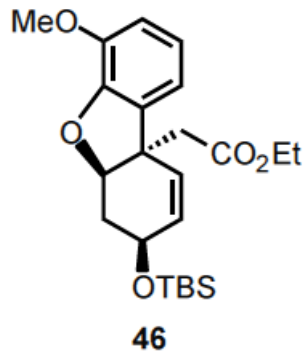




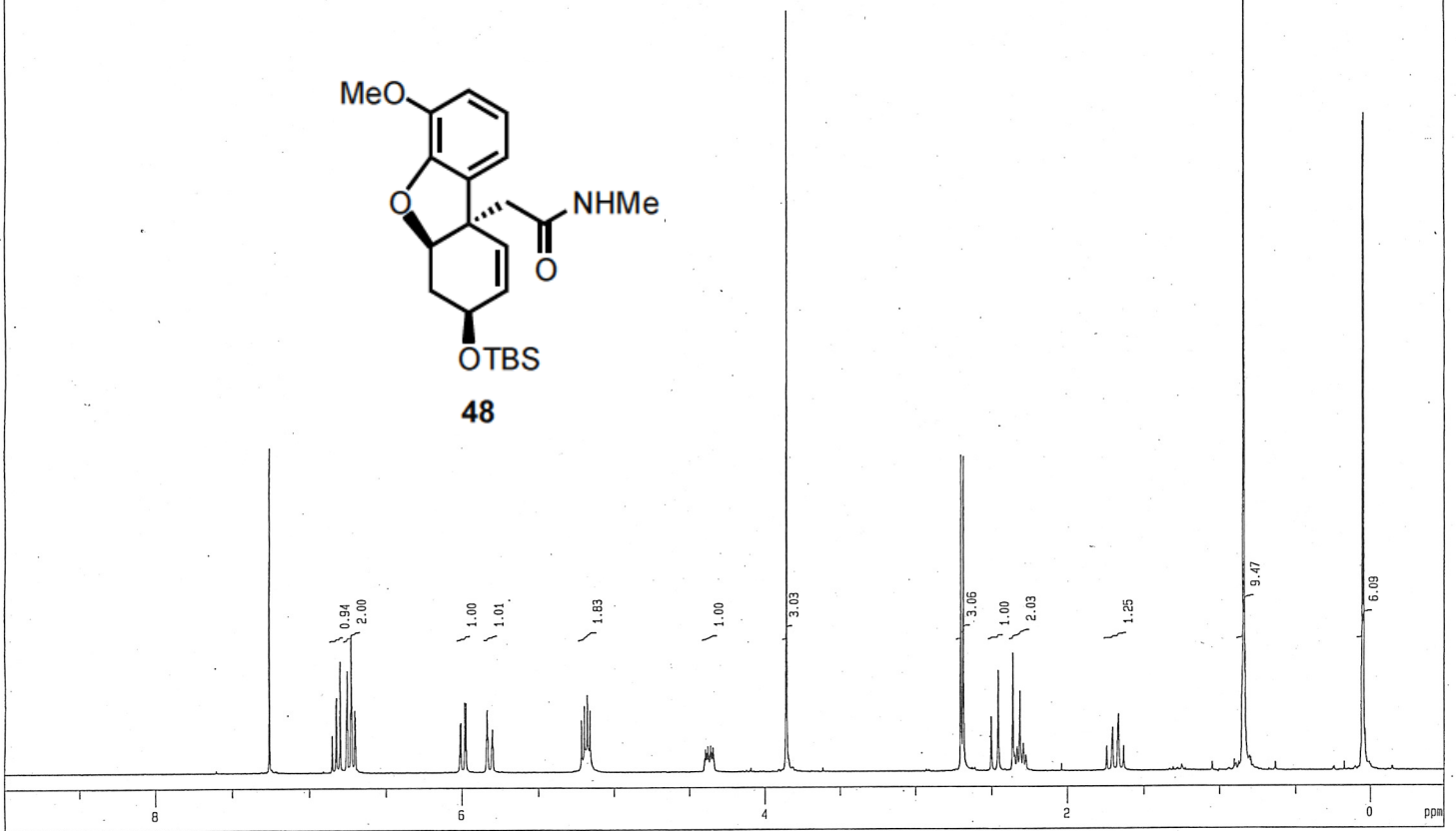
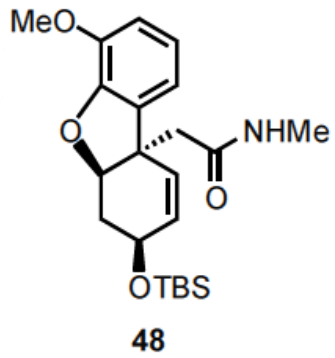


Xantate 20070422
Pulse Sequence: s2pu1

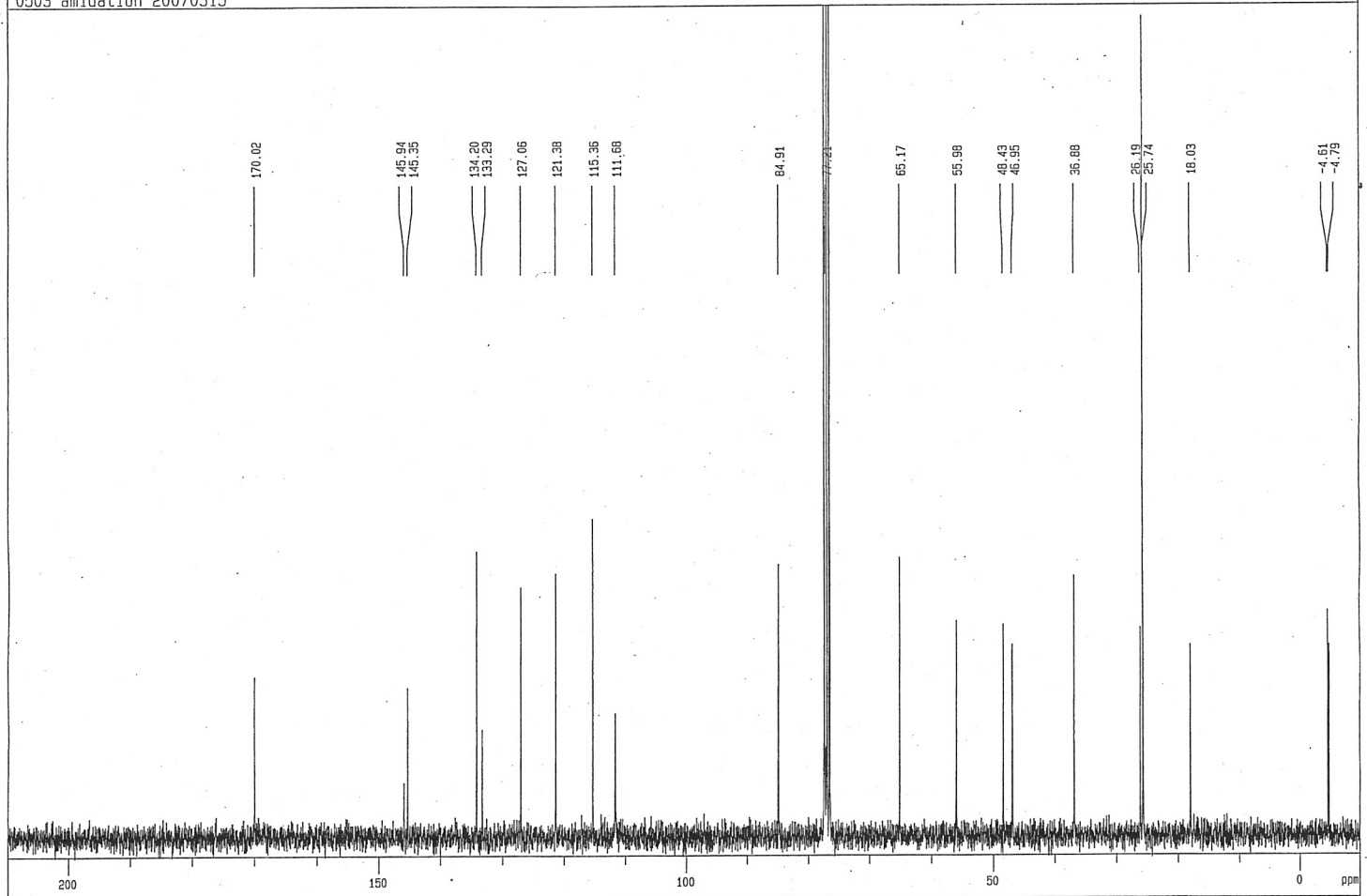




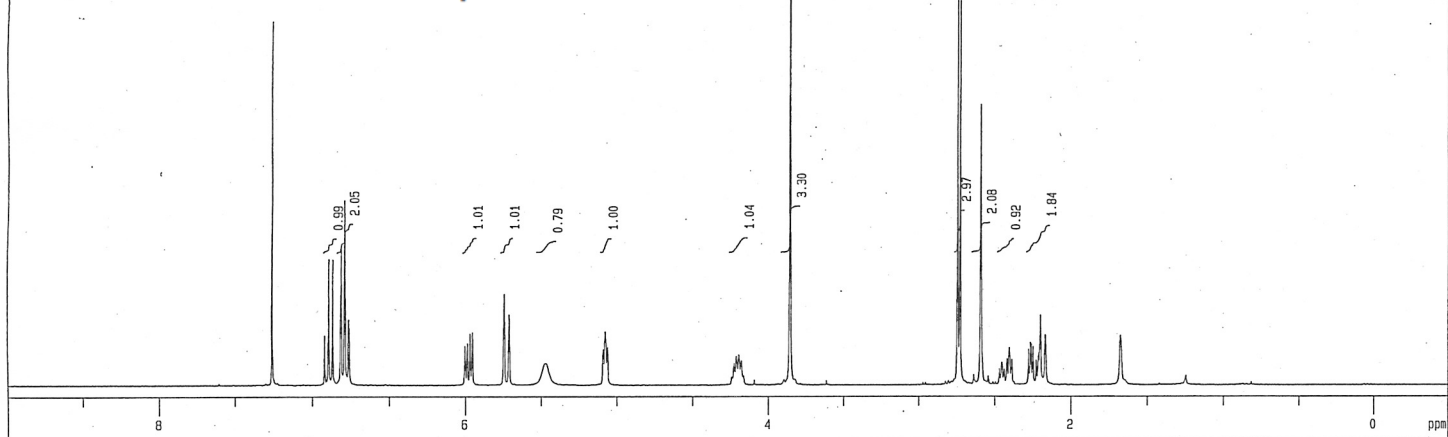
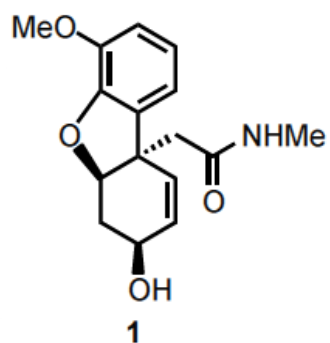
amidation 20070316



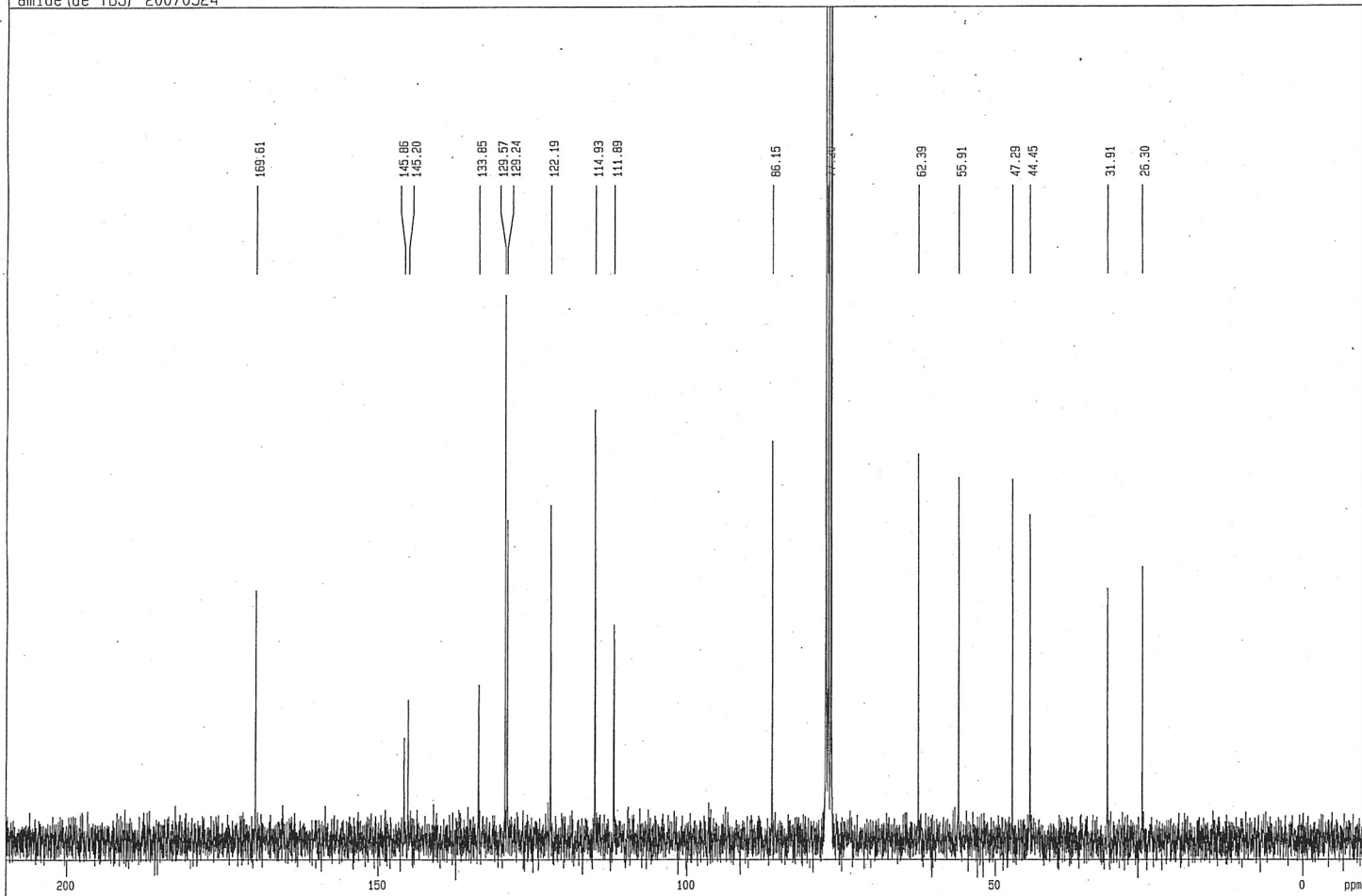
0503 amidation 20070315

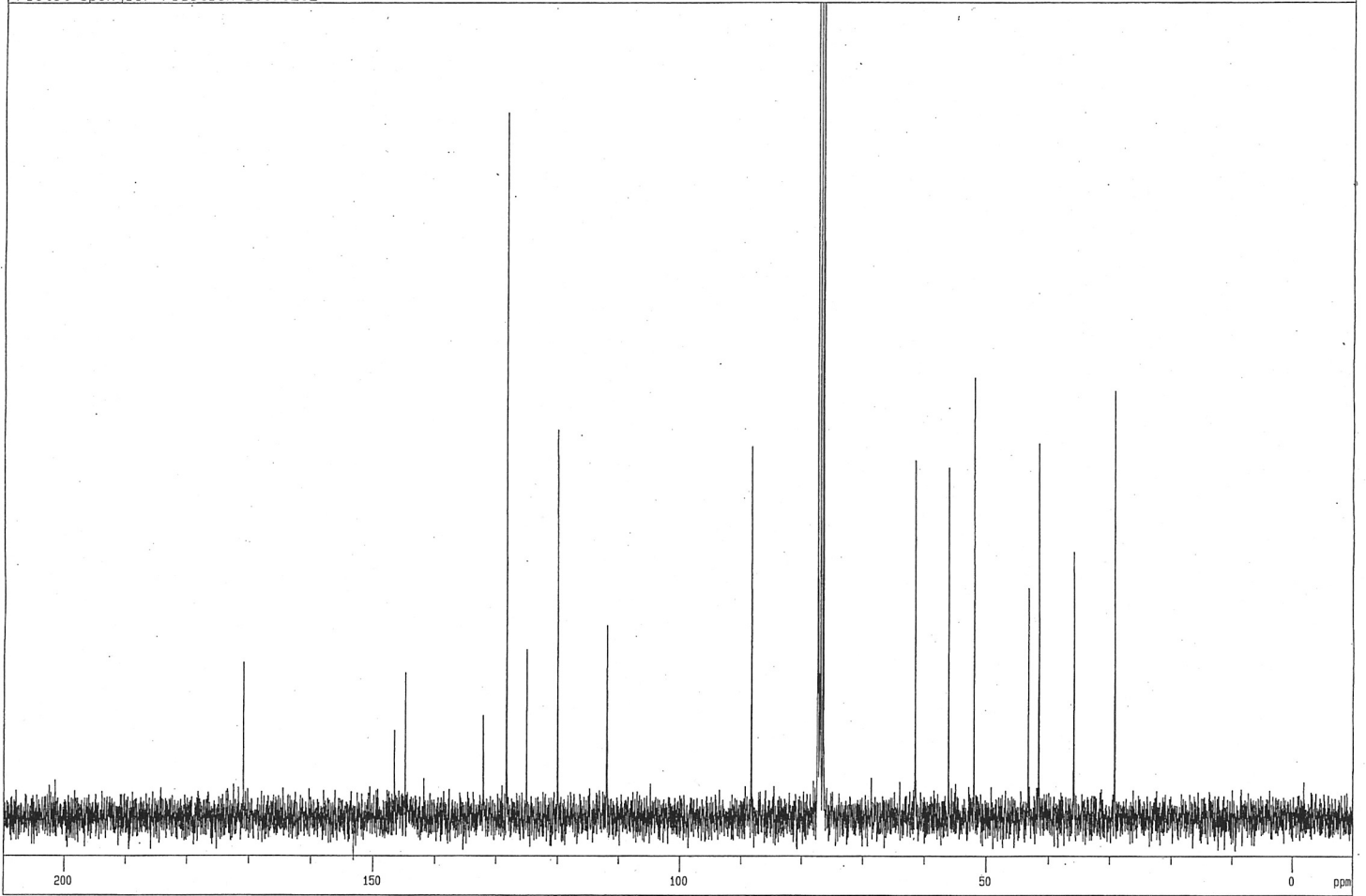
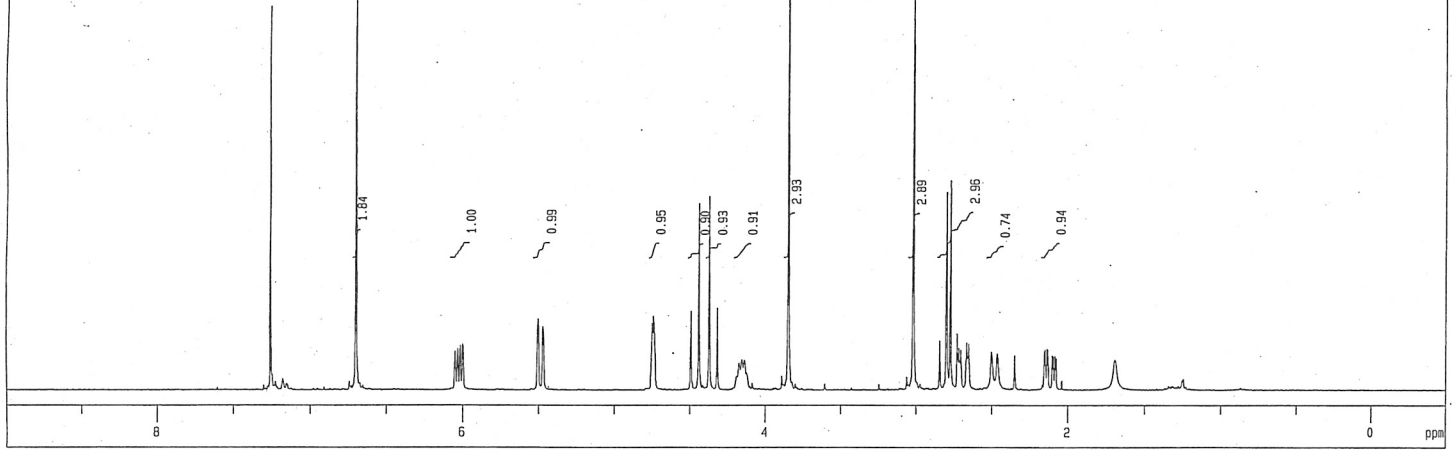
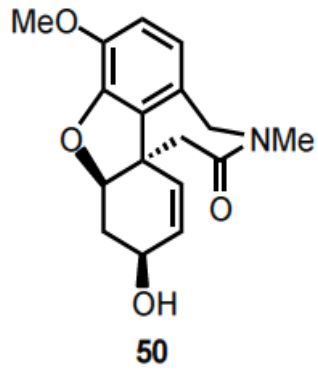


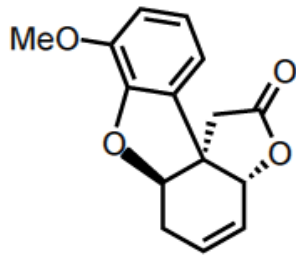
amide (de TBS) 20070326



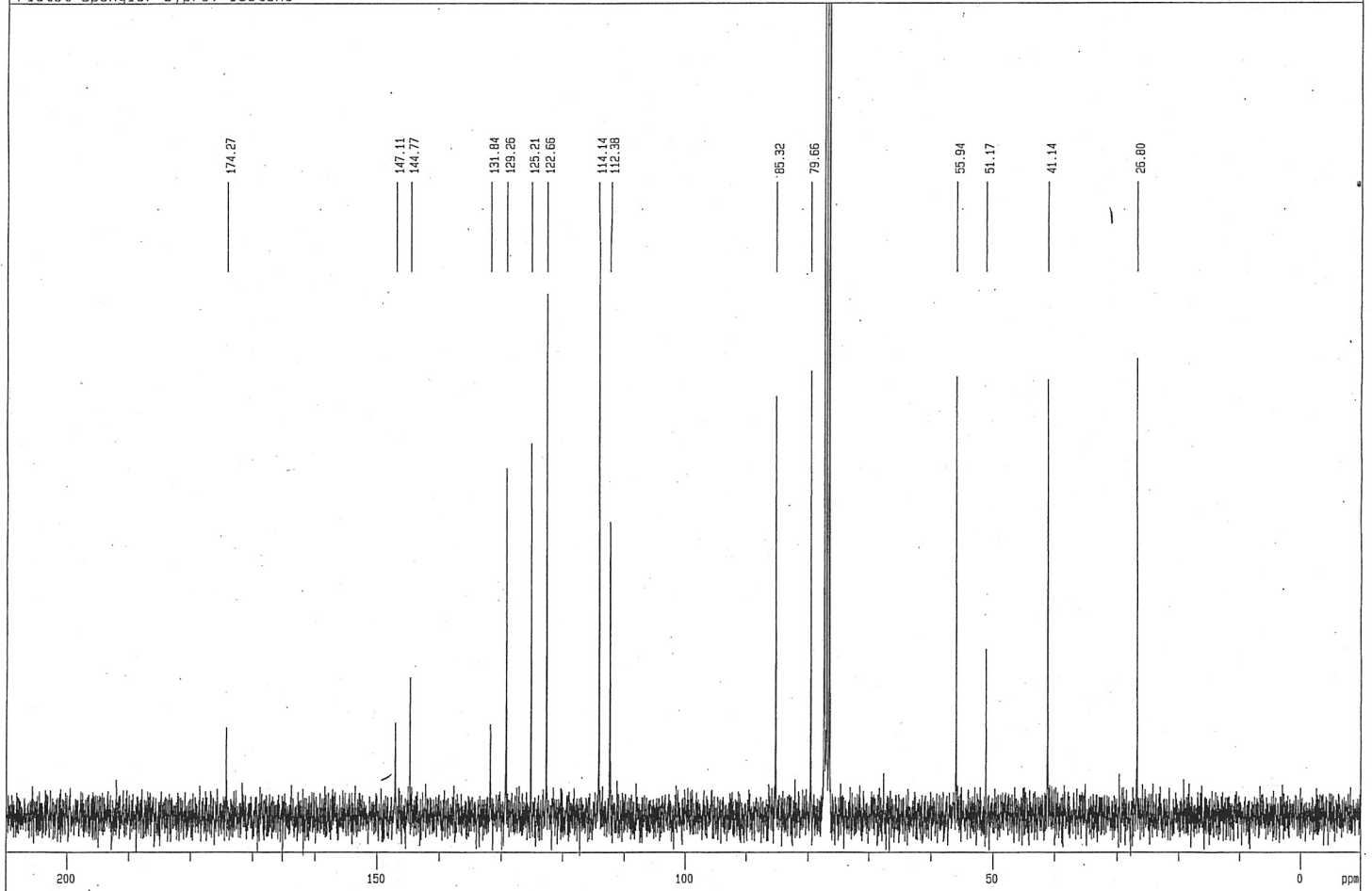
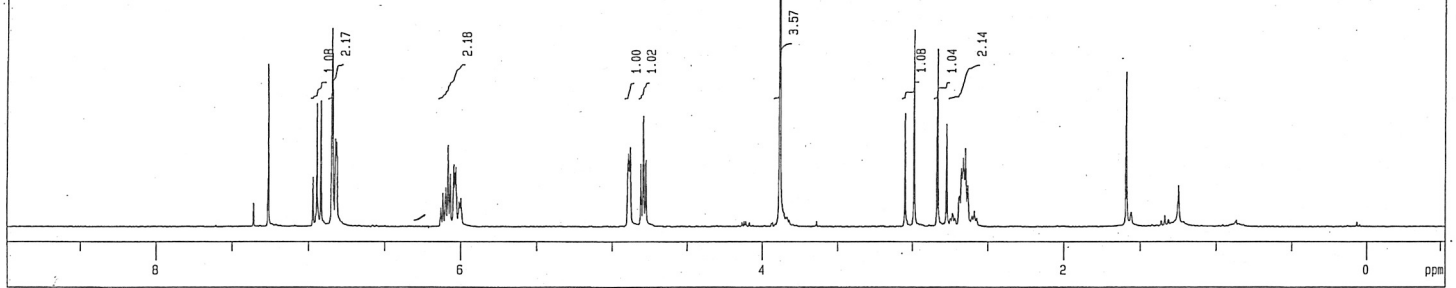
amide (de TBS) 20070324



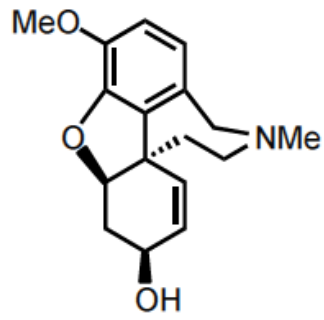




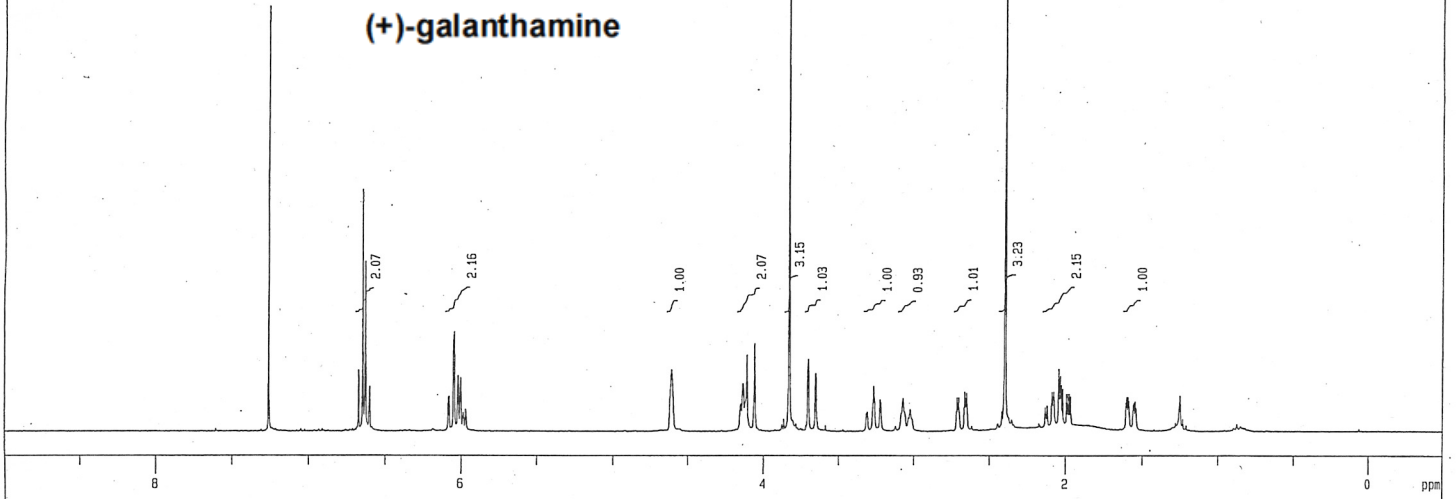
52



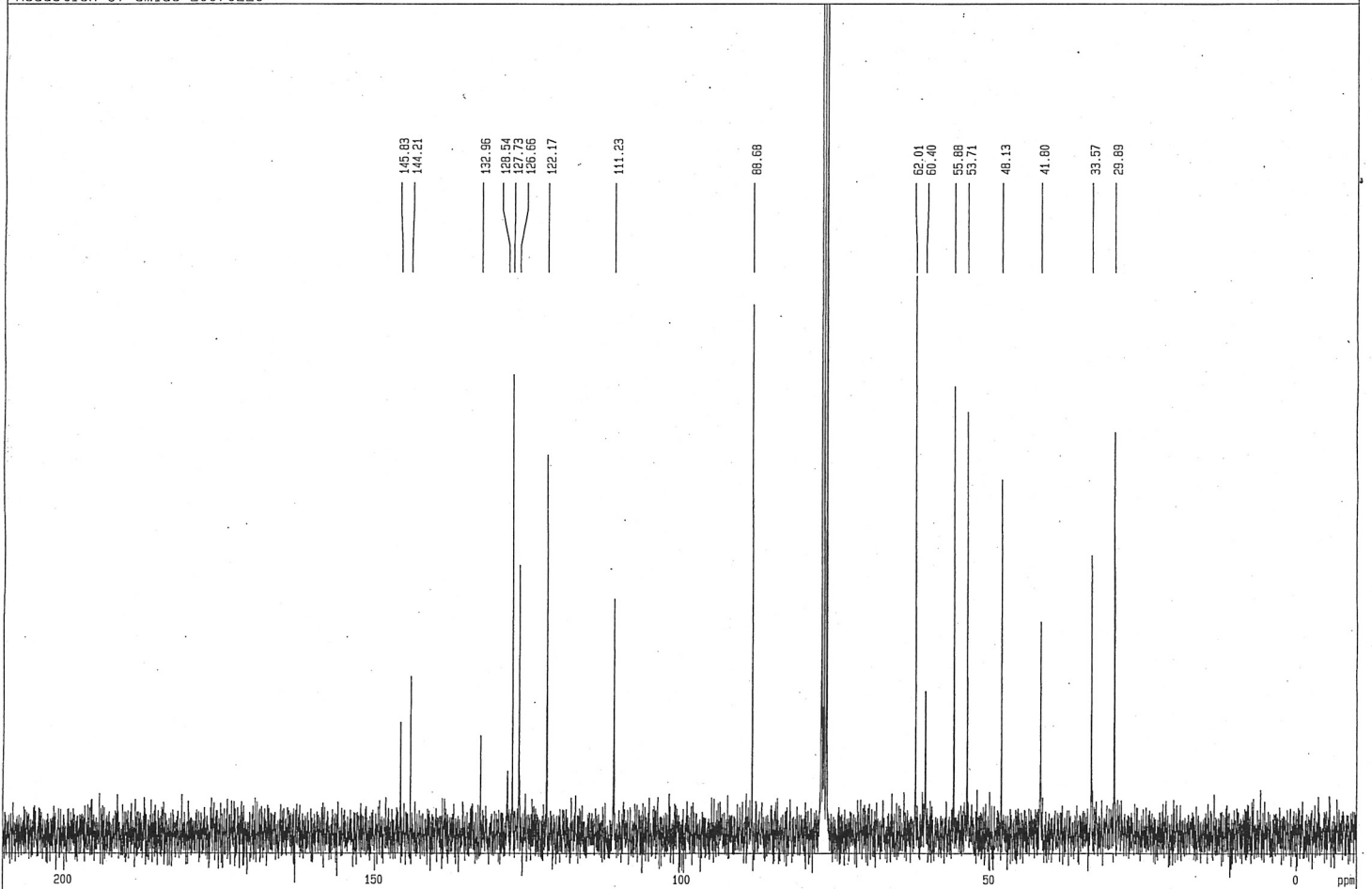
(+)-Galanthamine (synthetic) 20070524



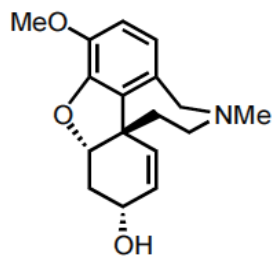
(+)-galanthamine



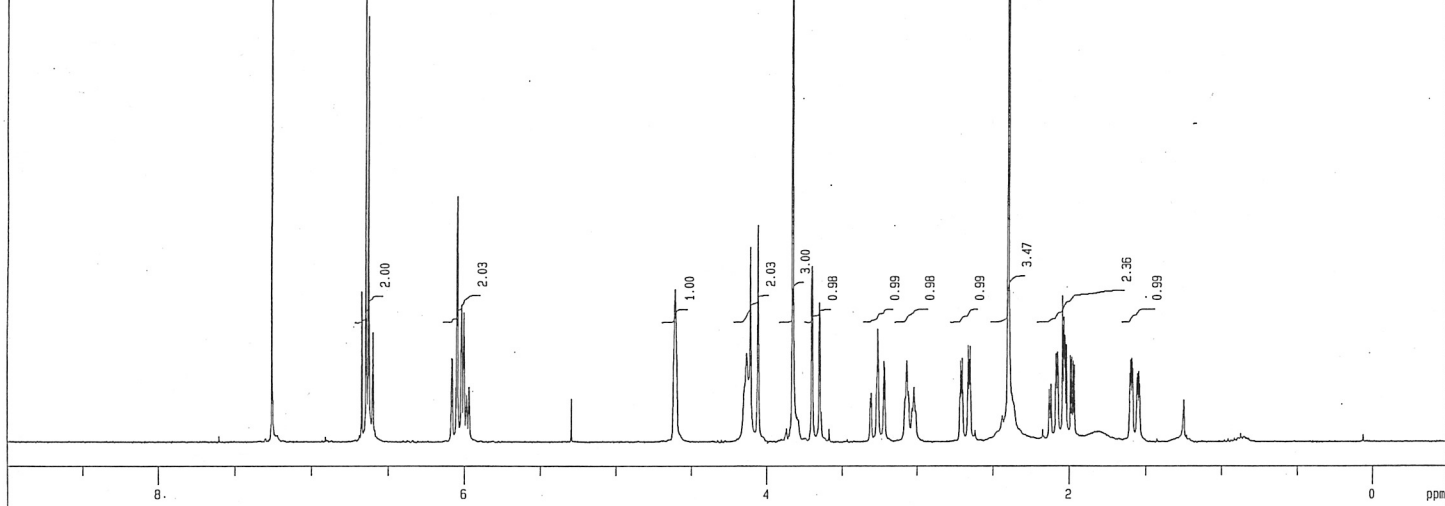
Reduction of amide 20070220



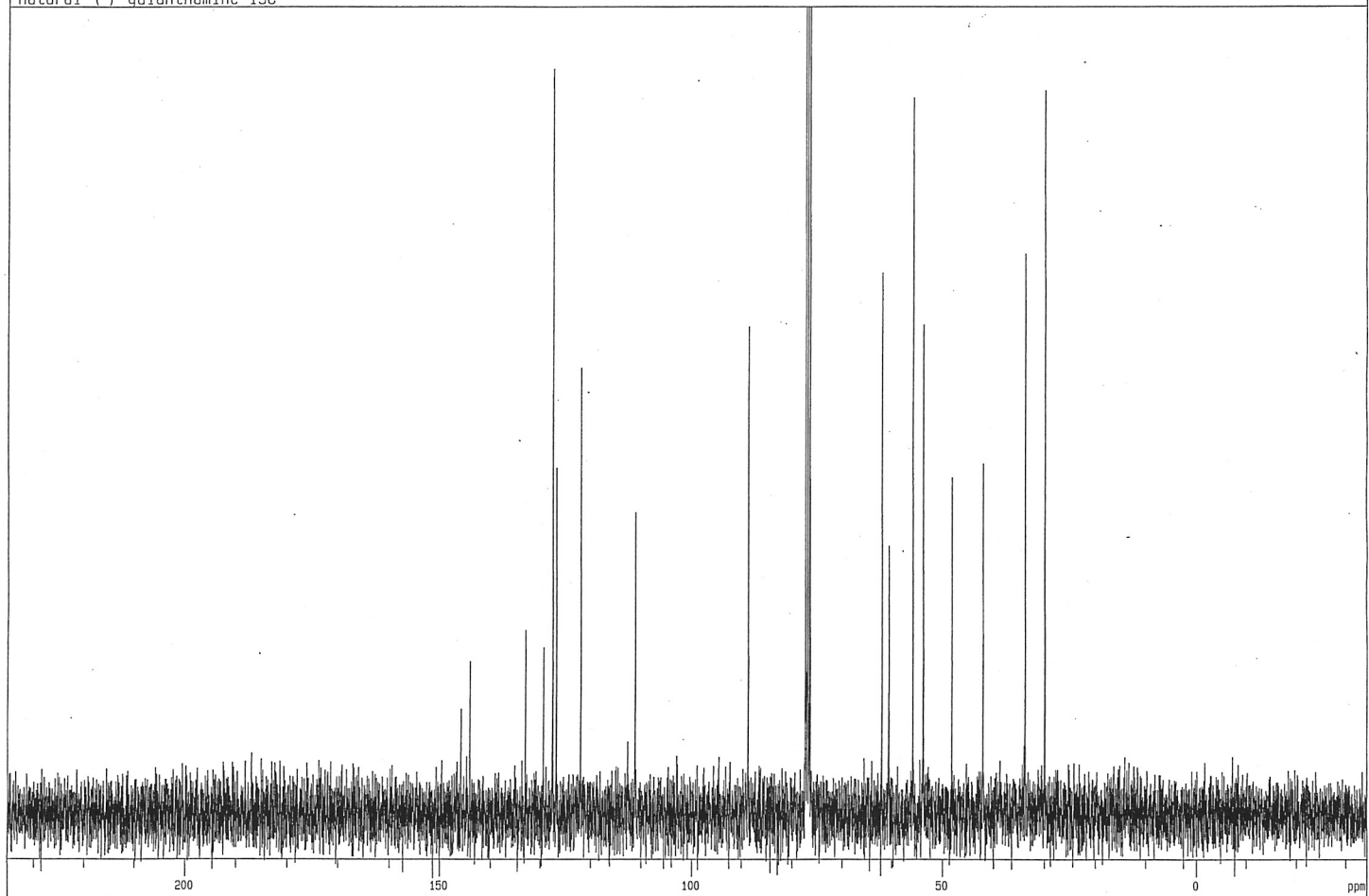
Natural (-)-galanthamine



natural
(-)-galanthamine
(authentic sample)



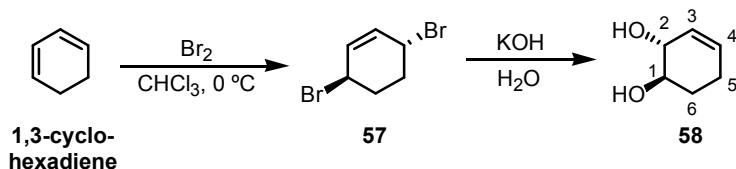
natural (-)-galanthamine 13C



3. Morphine

3-1 Total synthesis of (-)-dihydroisocodeine, representing formal synthesis of (-)-morphine

3-cyclohexene-*trans*-1,2-diol (**58**) (C₆H₁₀O₂)



To a solution of **1,3-cyclohexadiene** (508.0 mg, 6.340 mmol) in chloroform (5 mL) was added bromine (0.97 g, 6.1 mmol) in chloroform (10 mL) dropwise at 0 °C. After 30 min, the discolored mixture was concentrated *in vacuo*. To the resultant residue was added water (10 mL) and stirred. To the biphasic system was added potassium hydroxide (1.2 g, 21 mmol) portionwise at ambient temperature. After 4 days, the reaction mixture was quenched with 1 mol/L aqueous HCl solution and then was neutralized with saturated sodium bicarbonate aqueous solution. The mixture was concentrated *in vacuo* to remove water. The resultant residue (with large amount of salt crystal) was washed with CHCl₃ for extraction of the desired product. The extract was dried over anhydrous sodium sulfate. The CHCl₃ layer was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / toluene = 1/2 → 1/1 → 2/1) to afford 336.5 mg of **58** (47%) as white crystal. For recrystallization was used ethyl acetate.

*R_r*value = 0.14 (ethyl acetate / toluene = 2 / 1); m.p. 74 – 75 °C; IR (KBr, disc) ν_{\max} = 3400, 1060 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.71(m, 1H, H-3 or H-4), 5.56 (dddd, 1H, H-3 or H-4, $J_{3,4}$ = 10.0, J_{5ax} = 2.2, J_{5eq} = 2.2, J_2 = 2.2 Hz), 4.08 (br, 1H, H-2), 3.62 (br, 1H, H-3), 3.00 (br, 1H, -OH), 2.85 (d, 1H, -OH, J = 3.9 Hz), 2.13 – 2.20 (m, 2H, H-5_{ax}, H-5_{eq}), 1.94 (dddd, 1H, H-6_{eq}, J_{gem} = 13.4, $J_{6eq,1}$ = 3.7, $J_{6eq,5ax}$ = 3.7, $J_{6eq,5eq}$ = 3.7 Hz), 1.63 (m, 1H, H-6_{ax}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 129.0, 128.2, 73.6, 73.5, 28.6, 24.8; HRMS (FAB, glycerol matrix, NaI) *m/z* Calcd for C₆H₁₀O₂Na [M+Na]⁺ 137.0579. Found 137.0578.

Reference

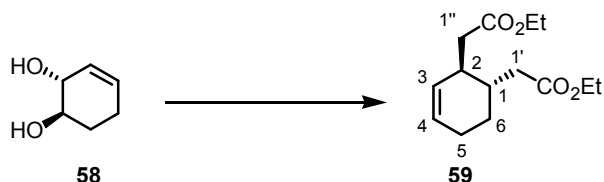
For *trans*-diol, see:

- 1) Posternak, T.; Friedli, H. *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 251 – 259.
- 2) Demay, S.; Kotschy, A.; Knochel, P. *Synthesis* **2001**, 863 – 866.

For *cis*-diol, see:

Banwell, M. G.; Lambert, J. N.; Richards, S. L. *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 939-950.

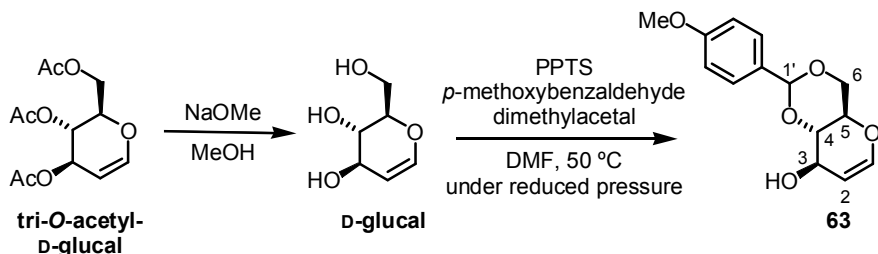
3-cyclohexene-*trans*-1,2-diacetic acid diethyl ester (**59**) (C₁₄H₂₂O₄)



To a solution of **58** (30.5 mg, 0.267 mmol) in triethyl orthoacetate (3 mL) was added 2-nitrophenol (3.5 mg, 0.25 mmol) at ambient temperature. This mixture in a sealed tube filled with nitrogen was placed in a 140 °C oil bath. After 1 h, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated sodium bicarbonate aqueous solution and was dried. The organic solvent was removed by azeotropy, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 20) to afford **59** (14.1 mg, 21%)

R_f value = 0.68 (ethyl acetate / hexane = 1 / 2); IR (KBr, neat) ν_{\max} = 2980, 1730, 1160 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.66 – 5.73 (m, 1H, H-4), 5.49 – 5.55 (m, 1H, H-3), 4.12 (q, 2H, ethyl ester, J_{CH_3} = 7.1 Hz), 4.11 (q, 2H, ethyl ester, J_{CH_3} = 7.1 Hz), 2.44 (dd, 1H, H-1' or H-1", J_{gem} = 13.9, $J_{1 \text{ or } 2}$ = 5.1 Hz), 2.42 (dd, 1H, H-1' or H-1", J_{gem} = 15.1, $J_{1 \text{ or } 2}$ = 5.4 Hz), 2.29 – 2.37 (m, 1H, H-2), 2.22 (dd, 1H, H-1' or H-1", J_{gem} = 15.1, $J_{1 \text{ or } 2}$ = 15.1 Hz), 2.22 (dd, 1H, H-1' or H-1", J_{gem} = 13.9, $J_{1 \text{ or } 2}$ = 1.2 Hz), 1.91 – 2.01 (m, 3H, H-1, H-5_{ax}, H-5_{eq}), 1.72 (dddd, 1H, H-6_{eq}, J_{gem} = 13.7, $J_{6\text{eq},5\text{ax}}$ = 6.3, $J_{6\text{eq},5\text{eq}}$ = 6.3, $J_{6\text{eq},1}$ = 3.4 Hz), 1.41 (dddd, 1H, H-6_{ax}, J_{gem} = 13.7, $J_{6\text{ax},5\text{ax}}$ = 6.8, $J_{6\text{ax},5\text{eq}}$ = 6.8, $J_{6\text{ax},1}$ = 6.8 Hz), 1.23 (t, 3H, ethyl ester, J_{CH_2} = 7.1 Hz), 1.23 (t, 3H, ethyl ester, J_{CH_2} = 7.1 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 172.5, 128.5, 127.5, 60.4, 60.3, 39.6, 38.4, 36.7, 34.4, 25.0, 22.9, 14.2; LRMS (EI) m/z 254 (M^+ , 7%), 209 (57), 180 (22), 166 (64), 121 (19), 88 (100); HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (M^+) 254.1518. Found 254.1520.

4,6-*O*-(4-Methoxybenzylidene)-D-glucal (**63**) ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$)



To a solution of tri-*O*-acetyl-**D**-glucal (25.3 g, 92.9 mmol) in methanol (253 mL) was added sodium methoxide (9.8 mg, 0.18 mmol) at ambient temperature. After 1.5 h, extra sodium methoxide (15.4 mg, 0.285 mmol) was added. After 1 h further extra sodium methoxide (14.4 mg, 0.267 mmol) was added (sodium methoxide: total amount 39.6 mg, 0.733 mmol). After 1 h, ammonium chloride (40.7 mg, 0.761 mmol) was added to the reaction mixture at ambient temperature for neutralization. The mixture was concentrated *in vacuo* to remove methanol.

The resultant crude mixture of **D**-glucal was dissolved in DMF (136 mL). To the mixture was added *p*-anisaldehyde dimethylacetal (23.5 mL, 138 mmol) and the mixture was concentrated *in vacuo* to remove extra methanol in reagent. To the concentrated mixture was added PPTS (118.4 mg, 0.4711 mmol) at 0 °C. The mixture was heated under reduced pressure with rotary evaporator (51 °C, 36 hPa). After 1 h, the reaction mixture was quenched with saturated sodium bicarbonate aqueous solution at 0 °C and the mixture was diluted with ether. The extract was washed with water and saturated sodium bicarbonate aqueous solution and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the

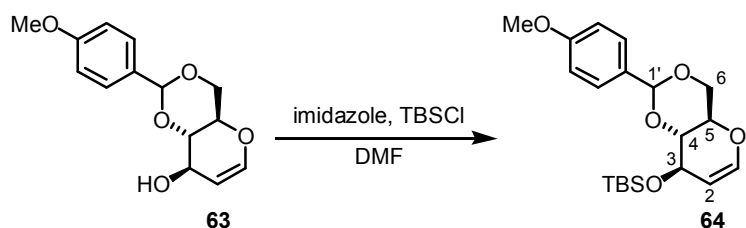
resultant residue was purified by recrystallization from ethyl acetate / hexane (1 / 3) to afford **63** (11.9 g, 44%) as a white crystal. From the mother liquid was obtained **63** (3.1 g, 11%) by purification with silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 3). Totally, 15.3g (56%) of **63** was obtained. This crystalline compound was not suitable for long-term storage because of the gradual decomposition to the black oil.

R_f value = 0.60 (acetone / toluene = 1 / 2); $[\alpha]_D^{23}$ -19.0 (c 1.5, CHCl_3) {*lit.* $[\alpha]_D$ -19 (c 1, CHCl_3)}; m.p. 133.5 – 135.0 °C (recrystallized from AcOEt / hexane) {*lit.* 133 – 134 °C} IR (KBr, disc) ν_{max} = 3400, 3300, 1640, 1640, 1620, 1590, 1520 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, 2H, Ph, $J_{\text{ortho}} = 8.8$ Hz), 6.90 (d, 2H, Ph, $J_{\text{ortho}} = 8.8$ Hz), 6.34 (dd, 1H, H-2, $J_{2,1} = 6.1$, $J_{2,3} = 1.5$ Hz), 5.56 (s, 1H, H-1'), 4.77 (dd, 1H, H-1, $J_{1,2} = 6.1$, $J_{1,3} = 2.0$ Hz), 4.50 (m, 1H, H-3), 4.35 (dd, 1H, H-6_{eq}, $J_{\text{gem}} = 9.9$, $J_{6\text{eq},5} = 4.6$ Hz), 3.81 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.75 – 3.92 (m, 3H, H-4, H-5, H-6_{ax}), 2.32 (d, 1H, -OH, $J_{\text{OH},3} = 3.7$ Hz); ^{13}C NMR (67.5 MHz, CDCl_3) δ 160.2, 144.0, 129.5, 127.5, 113.7, 103.6, 101.7, 80.6, 68.3, 68.3, 66.5, 55.3; LRMS (EI) m/z 264 (M^+ , 55%), 136 (100), 135 (85), 121(32); HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (M^+) 264.0998. Found 264.0997; Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$: C, 63.63; H, 6.10%. Found: C, 63.48; H, 6.098%.

Reference

Boulineau, F. P.; Wei, A. *Carbohydr. Res.* **2001**, *334*, 271-279.

3-*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-4,6-*O*-(4-methoxybenzylidene)-D-glucal (**64**) ($\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Si}$)



To a solution of **63** (6.0 g, 23 mmol) in DMF (24 mL) were added imidazole (2.3 g, 34 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (4.1 g, 27 mmol) at 0 °C. The mixture was warm up to ambient temperature. After 12 h, the reaction mixture was diluted with ether. The extract was washed with water and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 20) to afford **64** (8.6g, quant.) as a colorless oil.

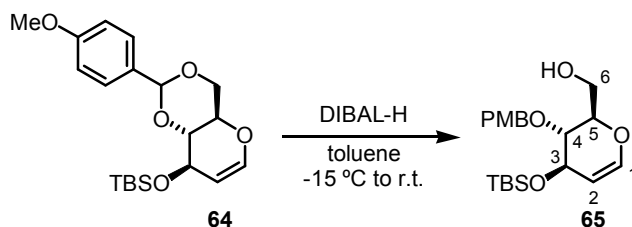
R_f value = 0.74 (ethyl acetate / hexane = 1 / 3); $[\alpha]_D^{23.5}$ -57.0 (c 0.81, CHCl_3) {*lit.* -59.5 (c 2, CHCl_3)}; IR (KBr, neat) ν_{max} = 2920, 2860, 1520, 1250, 1100, 1080 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, 2H, Ph, $J_{\text{ortho}} = 8.7$ Hz), 6.89 (d, 2H, Ph, $J_{\text{ortho}} = 8.7$ Hz), 6.29 (dd, 1H, H-1, $J_{1,2} = 6.3$, $J_{1,3} = 1.5$ (allylic long range coupling) Hz), 5.56 (s, 1H, H-1'), 4.66 (dd, 1H, H-2, $J_{2,1} = 6.3$, $J_{2,3} = 1.8$ Hz), 4.50 (ddd, 1H, H-3, $J_{3,4} = 7.2$, $J_{3,1} = 1.8$ (allylic long range coupling), $J_{3,2} = 1.5$ Hz), 4.33 (dd, 1H, H-5, $J_{5,6} = 10.2$, $J_{5,4} = 4.5$, $J_{5,6} = 0$ Hz), 3.75 – 3.88 (m, 3H, H-4, H-6_{eq}, H-6_{ax}), 3.81 (s, 3H, PhO-CH₃), 0.89 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.09 (s, 3H, Si-CH₃), 0.07 (s, 3H, Si-CH₃); ^{13}C NMR (67.5 MHz, CDCl_3) δ 159.9, 143.3, 129.9, 127.3, 113.5, 105.4, 101.3, 80.5, 68.8, 68.3, 67.3, 55.2, 25.8, 18.2, -4.4, -4.8; HRMS (FAB, NBA

matrix) m/z Calcd for $C_{20}H_{31}O_5Si$ (M+H)⁺ 379.1941. Found 379.1945; Anal. Calcd for $C_{20}H_{30}O_5Si$: C, 63.46; H, 7.99%. Found: C, 63.26; H, 7.91%.

Reference

Boulineau, F. P.; Wei, A. *Carbohydr. Res.* **2001**, *334*, 271-279.

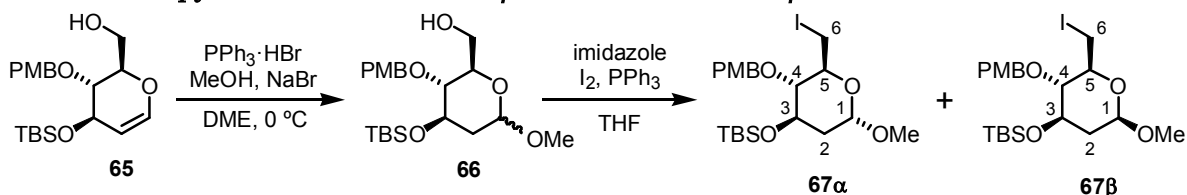
3-*O-tert*-Butyldimethylsilyl-4-*O*-(4-methoxybenzyl)-D-glucal (**65**) ($C_{20}H_{32}O_5Si$)



To a solution of **64** (8.6 g, 23 mmol) in toluene (131 mL) was added DIBAL-H (1.01M toluene solution, 45 mL, 45 mmol) dropwise through cannula under nitrogen at -20 °C. The reaction mixture was warmed up to ambient temperature. After 20 min, the reaction mixture was cooled to -20 °C and excess amount of sodium sulfate decahydrate was added to the solution for quenching and absorption of aluminum residue. The mixture was warmed up to ambient temperature and was vigorously stirred for 4 h followed by filtration with pad of celite. The residue and pad were washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 5) to afford **65** (7.4 g, 86%) as a colorless oil.

R_f value = 0.33 (ethyl acetate / hexane = 1 / 3); $[\alpha]_D^{24}$ -20.4 (c 1.31, $CHCl_3$); IR (KBr, neat) ν_{max} = 3450, 2960, 2930, 1650, 1610, 1520, 1250, 1100 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (d, 2H, Ph, J_{ortho} = 8.4 Hz), 6.88 (d, 2H, Ph, J_{ortho} = 8.4 Hz), 6.33 (d, 1H, H-1, $J_{1,2}$ = 6.0 Hz), 4.77 (d, 1H, Bn, J_{gem} = 11.4 Hz), 4.67 (dd, 1H, H-2, $J_{2,1}$ = 6.0, $J_{2,3}$ = 2.7 Hz), 4.63 (d, 1H, Bn, J_{gem} = 11.4 Hz), 4.33 (dd, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 6.0, $J_{3,2}$ = 2.1 Hz), 3.94 (td, 1H, H-5, $J_{5,4}$ = 7.8, $J_{5,6}$ = 4.0 Hz), 3.80 (s, 3H, PhO- CH_3), 3.80 (m, 2H, H-6), 3.62 (dd, 1H, H-4, $J_{4,5}$ = 7.8, $J_{4,6}$ = 6.0 Hz), 2.06 (t, 1H, -OH, $J_{OH,6}$ = 6.6 Hz), 0.92 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.12 (s, 6H, Si- CH_3); ^{13}C NMR (67.5 MHz, $CDCl_3$) δ 159.4, 143.5, 130.1, 129.6, 113.9, 103.5, 77.0, 76.4, 73.5, 68.6, 61.9, 55.3, 25.8, 18.0, -4.4, -4.7; HRMS (FAB, glycerol matrix) m/z Calcd for $C_{20}H_{32}O_5SiNa$ (M+Na)⁺ 403.1917. Found 403.1914; Anal. Calcd for $C_{20}H_{32}O_5Si$: C, 63.12; H, 8.48%. Found: C, 63.18; H, 8.432%.

Methyl α -2,6-dideoxy-3-*O-tert*-butyldimethylsilyl-6-iodo-4-*O*-(4-methoxybenzyl)-D-arabino-hexopyranoside (**67 α**) and its β -anomeric isomer (**67 β**) ($C_{21}H_{15}IO_5Si$)



To a solution of **65** (7.0 g, 18 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (100 mL) were added sodium bromide (194 mg, 1.89 mmol), methanol (3.7 mL, 91 mmol) and

triphenylphosphine hydrobromide (631mg, 1.84 mmol) at 0 °C. After 30 min, the mixture was quenched with saturated sodium bicarbonate aqueous solution at 0 °C and was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated sodium bicarbonate aqueous solution and then was dried over sodium carbonate. Removal of the combined organic solvent gave crude oil of **66**, which was used in the next step without further purification because **66** was instable on silica gel.

To the solution of crude **66** in THF (140 mL) were added successively imidazole (2.6 g, 15 mmol), triphenylphosphine (7.2 g, 27 mmol) and iodine (6.9 g, 27 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was warm up to ambient temperature, and then extra triphenylphosphine (5.1 g, 19 mmol) was added at same temperature. After 2h, the mixture was quenched with 20% sodium thiosulfate aqueous solution at 0 °C and was diluted with ethyl acetate. The extract was washed successively with 20% sodium thiosulfate aqueous solution and saturated sodium bicarbonate aqueous solution, and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether / toluene = 1 / 1 → ethyl acetate / hexane = 1 / 20) to afford mixture of **67α** and **67β** (7.7 g, 80%). To separate this two isomer completely, the mixture was purified with silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 20) again to afford **67α** as colorless oil and **67β** as a white crystal.

Characteristic data for 67α

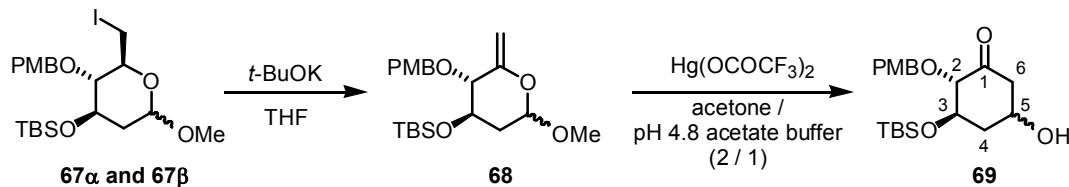
R_f value = 0.49 (ethyl acetate / hexane = 1 / 5); $[\alpha]_D^{25} +75.2$ (c 0.7, CHCl_3); IR (KBr, neat) $\nu_{\text{max}} = 2930, 1520, 1250, 1110, 1050 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (d, 2H, Ph, $J_{\text{ortho}} = 8.7 \text{ Hz}$), 6.88 (d, 2H, Ph, $J_{\text{ortho}} = 8.7 \text{ Hz}$), 4.91 (d, 1H, Bn, $J_{\text{gem}} = 10.5 \text{ Hz}$), 4.75 (d, 1H, H-1, $J_{1,2\text{ax}} = 3.6, J_{1,2\text{eq}} = 0 \text{ Hz}$), 4.60 (d, 1H, Bn, $J_{\text{gem}} = 10.5 \text{ Hz}$), 4.12 (ddd, 1H, H-3, $J_{3,4} = 11.1, J_{3,2\text{ax}} = 8.7, J_{3,2\text{eq}} = 5.1 \text{ Hz}$), 3.81 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.47 (dd, 1H, H-6, $J_{\text{gem}} = 9.9, J_{6,5} = 1.5 \text{ Hz}$), 3.33 (s, 3H, -OCH₃), 3.27 – 3.39 (m, 2H, H-6, H-5), 3.15 (dd, 1H, H-4, $J_{4,5} = 8.7, J_{4,3} = 8.7 \text{ Hz}$), 2.03 (dd, 1H, H-2_{eq}, $J_{\text{gem}} = 12.9, J_{2\text{eq},3} = 5.1, J_{2\text{eq},1} = 0 \text{ Hz}$), 1.70 (ddd, 1H, H-2_{ax}, $J_{\text{gem}} = 12.9, J_{2\text{ax},3} = 11.1, J_{2\text{ax},1} = 3.6 \text{ Hz}$), 0.92 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.12 (s, 3H, Si-CH₃), 0.01 (s, 3H, Si-CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (67.5 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 130.5, 129.5, 113.9, 98.5, 83.2, 75.0, 70.2, 69.9, 55.3, 54.9, 39.2, 25.9, 17.9, 8.7, -4.4, -4.5; HRMS (FAB, NBA matrix) m/z Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{IO}_5\text{Si}$ (M+H)⁺ 523.1377. Found 523.1379.

Characteristic data for 67β

R_f value = 0.44 (ethyl acetate / hexane = 1 / 5); $[\alpha]_D^{23.5} +2.26$ (c 0.545, CHCl_3); m.p. 120 – 121 °C; IR (KBr, disc) $\nu_{\text{max}} = 2920, 2860, 1610, 1520, 1250, 1110, 1100, 1080 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, 2H, Ph, $J_{\text{ortho}} = 8.4 \text{ Hz}$), 6.88 (d, 2H, Ph, $J_{\text{ortho}} = 8.4 \text{ Hz}$), 4.88 (d, 1H, Bn, $J_{\text{gem}} = 10.5 \text{ Hz}$), 4.58 (d, 1H, Bn, $J_{\text{gem}} = 10.5 \text{ Hz}$), 4.40 (dd, 1H, H-1, $J_{1,2\text{ax}} = 9.9, J_{1,2\text{eq}} = 1.8 \text{ Hz}$), 3.81 – 3.87 (m, 1H, H-3), 3.81 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.52 (s, 3H, -OCH₃), 3.47 – 3.52 (m, 1H, H-6), 3.09 – 3.23 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 2.11 (ddd, 1H, H-2_{eq}, $J_{\text{gem}} = 12.9, J_{2\text{eq},3} = 5.1, J_{2\text{eq},1} = 1.8 \text{ Hz}$), 1.65 (ddd, 1H, H-2_{ax}, $J_{\text{gem}} = 12.9, J_{2\text{ax},3} = 11.8, J_{2\text{ax},1} = 9.9 \text{ Hz}$), 0.92 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.12 (s, 3H, Si-CH₃), 0.10 (s, 3H, Si-CH₃); $^{13}\text{C NMR}$

(67.5 MHz, CHCl₃) δ 159.3, 130.2, 129.7, 113.9, 100.3, 82.8, 75.0, 74.1, 72.7, 56.7, 55.3, 40.5, 25.8, 17.9, 7.2, -4.4, -4.6; HRMS (FAB, NBA matrix) m/z Calcd for C₂₁H₁₆IO₅Si, (M+H)⁺ 523.1377. Found 523.1375.

(2*S*, 3*R*, 5*R* or 5*S*)-3-*tert*-butyldimethylsilyloxy-5-hydroxy-2-(4-methoxybenzyl)oxy-1-cyclohexanone (69**) (C₂₀H₃₀O₄Si)**



To a solution of anomeric mixture of **67** α and **67** β (7.7 g, 15 mmol) in THF (150 mL) was added potassium *tert*-butoxide (3.3 g, 27 mmol) at 0 °C and reaction mixture was warmed up to ambient temperature. After 2 h, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with water and then was dried over sodium carbonate. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by passage through short silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 15, 1% triethylamine contained) to afford 5.6 g of **68** as colorless oil. The obtained **68** was used in the next step without further purification.

The solution of the crude **68** in acetone (390 mL) and pH 4.8 acetate buffer (193 mL) was added mercury(II) trifluoroacetate (1.3 g, 3.0 mmol) at ambient temperature after 12 h, extra mercury (II) trifluoroacetate (0.2 g, 0.5 mmol) was added again. After 4 h, acetone in reaction mixture was removed *in vacuo* and the remaining mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed successively with 10% potassium iodide aqueous solution and 20% sodium thiosulfate aqueous solution and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 5) to afford **69** (4.8 g, 83% for 2 steps, α : β = 85 : 15, determined by ¹H NMR) as inseparable diastereomeric mixture of a colorless oil.

For each step isolation:

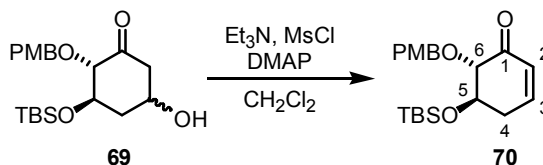
From 1.28 g of **67** (2.45 mmol), 841.7 mg of a colorless oil **69** (87%) to afford as inseparable diastereomeric isomers. From 174.3 mg of **68** (0.4417 mmol), 160.9 mg of **69** (96%) was afforded.

Analytical data of 69 as diastereomeric mixture

R_f value = 0.26 (ethyl acetate / hexane = 1 / 2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.28 (d, 2H of α -isomer, Ph, J_{ortho} = 8.8 Hz), 7.23 (d, 2H of β -isomer, Ph, J_{ortho} = 8.8 Hz), 6.87 (d, 2H of α -isomer, Ph, J_{ortho} = 8.8 Hz), 6.87 (d, 2H of β -isomer, Ph, J_{ortho} = 8.8 Hz), 4.60 (d, 1H of α -isomer, Bn, J_{gem} = 11.2 Hz), 4.50 (d, 1H of β -isomer, Bn, J_{gem} = 11.2 Hz), 4.42 (d, 1H of α -isomer, Pn, J_{gem} = 11.2 Hz), 4.36 (d, 1H of β -anomer, Bn, J_{gem} = 11.2 Hz), 4.23 – 4.32 (m, 3H of α - and β -isomers, H-3(β), H-5_{ax}(α), H-5_{eq}(α)), 4.17 (ddd, 1H of α -isomer, H-3, $J_{3,4ax}$ = 10.2, $J_{3,2}$ = 6.3, $J_{3,4eq}$ = 3.7 Hz), 3.80 (s, 3H of α - and β -isomers, PhO-CH₃(α), PhO-CH₃(β)), 3.64 (d, 1H of α -isomer, H-2, $J_{2,3}$ = 7.6 Hz), 3.50 (d, 1H of β -anomer, H-2,

$J_{2,3} = 9.3$ Hz), 2.98 (dd, 1H of β -isomer, H-6_{eq}, $J_{\text{gem}} = 13.7$, $J_{6\text{eq},5} = 4.4$ Hz), 2.54 – 2.70 (m, 5H of α - and β -isomers, H-6_{ax}(α), H-6_{eq}(α), H-6_{ax}(β)), 2.31 (ddd, 1H of β -isomer, H-4_{eq}, $J_{\text{gem}} = 14.1$, $J_{4\text{eq},3} = 3.0$, $J_{4\text{eq},5} = 3.0$ Hz), 2.18 (ddd, 1H of α -isomer, C4_{eq}, $J_{\text{gem}} = 13.4$, $J_{4\text{eq},3} = 7.6$, $J_{4\text{eq},5} = 3.4$ Hz), 1.94 – 2.04 (m, 2H of α - and β -isomers, H-4(α and β)), 0.85 (s, 9H of α - and β -isomers, Si-*t*Bu), 0.02 – 0.05 (m, 6H of α - and β -isomers, Si-CH₃); HRMS (FAB, 2,2'-dithioethanol matrix) m/z Calcd for C₂₀H₃₃O₅Si (M+H)⁺ 381.2097, Found 381.2098.

(5*R*, 6*S*)-5-*tert*-butyldimethylsilyloxy-6-(4-methoxybenzyl)oxy-2-cyclohexen-1-one (70)
(C₂₀H₂₈O₃Si)

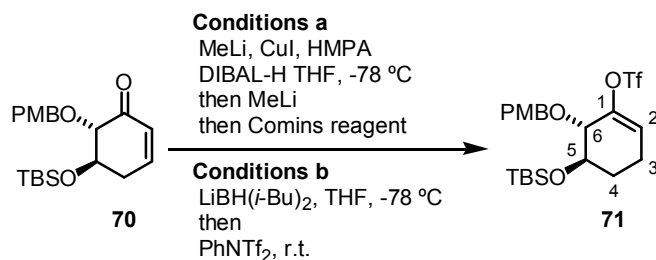


To a solution of diastereomeric mixture of **69** (9.2 g, 24 mmol) in dichloromethane (250 mL) were added successively triethylamine (10.1 mL, 72.9 mmol), methanesulfonyl chloride (2.8 mL, 36 mmol) and DMAP (297.4 mg, 2.434 mmol) at 0 °C and The mixture was warmed up to ambient temperature. After 3 h, the reaction mixture was quenched with 1 mol/L aqueous HCl solution at 0 °C. The mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed successively with 1 mol/L aqueous HCl solution and saturated sodium bicarbonate aqueous solution and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 20 → 1 / 10) to afford **70** (8.5 g, 96%) as a colorless oil.

R_f value = 0.63 (Ethyl acetate / hexane = 1 / 2); $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -51.1$ (c 0.75, CHCl₃); IR (KBr, neat) $\nu_{\text{max}} = 2960, 2930, 2860, 1700, 1520, 1250, 1120$ cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, 2H, Ph, $J_{\text{ortho}} = 8.8$ Hz), 6.87 (d, 2H, Ph, $J_{\text{ortho}} = 8.8$ Hz), 6.81 (ddd, 1H, H-3, $J_{3,2} = 10.3$, $J_{3,4\text{eq}} = 2.9$, $J_{3,4\text{ax}} = 1.1$ Hz), 6.02 (ddd, 1H, H-2, $J_{2,3} = 10.3$, $J_{2,4\text{ax}} = 2.6$ (allylic long range coupling), $J_{2,4\text{eq}} = 1.1$ (allylic long range coupling) Hz), 4.83 (d, 1H, Bn, $J_{\text{gem}} = 11.0$ Hz), 4.62 (d, 1H, Bn, $J_{\text{gem}} = 11.0$ Hz), 4.10 (ddd, 1H, H-5, $J_{5,6} = 9.2$, $J_{5,4\text{ax}} = 7.7$, $J_{5,4\text{eq}} = 5.1$ Hz), 3.80 (d, 1H, H-6, $J_{6,5} = 9.2$ Hz), 3.80 (s, 3H, PhO-CH₃), 2.71 (dddd, 1H, H-4_{eq}, $J_{\text{gem}} = 18.7$, $J_{4\text{eq},3} = 5.1$, $J_{4\text{eq},5} = 5.1$, $J_{4\text{eq},2} = 1.1$ (allylic long range coupling) Hz), 2.42 (dddd, 1H, H-4_{ax}, $J_{\text{gem}} = 18.7$, $J_{4\text{ax},5} = 7.7$, $J_{4\text{ax},3} = 2.9$, $J_{4\text{ax},2} = 2.6$ (allylic long range coupling) Hz), 0.88 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.05 (s, 6H, Si-CH₃); ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ 198.1, 159.2, 146.1, 130.0, 129.7, 128.8, 113.6, 83.9, 73.4, 71.4, 55.2, 34.9, 25.7, 18.0, -4.6, -5.1; LRMS (EI) m/z 362 (M⁺, 2%), 225 (32), 211 (17), 169 (34), 151 (38), 135 (29), 121 (100), 75 (95); HRMS (EI) m/z Calcd for C₂₀H₃₀O₄Si (M⁺) 362.1913. Found 362.1926

Anal. Calcd for C₂₀H₃₀O₄Si: C, 66.26; H, 8.34%. Found: C, 65.99, H, 8.444%.

Trifluoromethanesulfonic acid (5*R*,6*S*)-5-*tert*-butyldimethylsilyloxy-6-(4-methoxybenzyl)oxy-1-cyclohexen-1-yl ester (71) (C₂₁H₃₁F₃O₆Si)



By condition a (Tsuda-Saegusa's protocol)

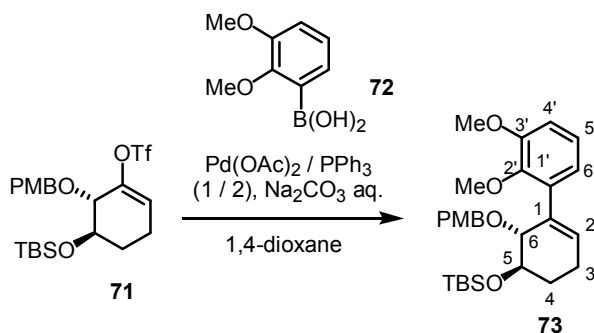
To a suspension of copper(I) iodide (5.6 mg, 29 μ mol) in THF (0.2 mL) was added methyllithium (0.98 M ether solution, 30 μ L, 29 μ mol) under argon at 0 °C and the mixture was cooled to -70 °C. To the cooled mixture were added HMPA (10 μ L, 58 μ mol) and DIBAL-H hexane solution (0.94 M, 105 μ L, 101 μ mol) at -70 °C successively. After 50 min, a solution of **70** (10.4 mg, 28.7 μ mol) in THF (0.1 mL) was added to the brown reaction mixture via cannula at -70 °C. The flask was washed with THF (0.1 mL) twice and the extract was added to the mixture. After 40 min, methyllithium (0.98 M ether solution, 50 μ L, 49 μ mol) was added to the reaction mixture at -70 °C. After 30 min, a solution of Comins reagent (33.7 mg, 85.8 μ mol) in THF (0.1 mL) was added to the system via cannula at -70 °C. The flask was washed with THF (0.1 mL) 3 times and the extract was added to the mixture. After 1 h, extra methyllithium (0.98 M ether solution, 120 μ L, 118 μ mol) was added to the mixture and the reaction system was allowed to be warmed up to ambient temperature. After 14 h, the reaction mixture was quenched with saturated ammonium chloride aqueous solution and was diluted with ethyl acetate. The extract was washed successively with saturated ammonium chloride aqueous solution and saturated sodium bicarbonate aqueous solution and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 20) to afford **71** (5.8 mg, 41%) as colorless oil and **1,4-reduced cyclohexanone product** (5.3 mg, 51%) as colorless oil.

By condition b (L-Selectride)

To a solution of **70** (7.1 g, 20 mmol) in THF (150 mL) was added L-Selectride (1.06 M THF solution, 30 mL, 32 mmol) dropwise over 10 min under nitrogen at -78 °C. After 30 min, *N*-phenylbis(trifluoromethanesulfonamide) (7.7 g, 22 mmol) in THF (50 mL) was added to a reaction mixture through cannula dropwise and the flask was washed with THF twice and added to the reaction system. The mixture was allowed to warm up to ambient temperature. After 20 min, the reaction mixture was quenched with H₂O₂ aqueous solution at -78 °C. The mixture was warmed up to ambient temperature and stirred for overnight to kill the residue of alkylborane. The mixture was diluted with ethyl acetate and the extract was washed with saturated sodium bicarbonate aqueous solution, and then was dried over sodium carbonate. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by activated alumina column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 25) to afford **71** (9.3 g, 96%) as a colorless oil.

R_f value = 0.47 (Ethyl acetate / hexane = 1 / 8); $[\alpha]_D^{25.5}$ -74.2 (c 0.945, CHCl_3); IR (KBr, neat) ν_{max} = 2960, 2940, 2860, 1620, 1520, 1420, 1250, 1210, 1140 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (d, 2H, Ph, J_{ortho} = 8.5 Hz), 6.89 (d, 2H, Ph, J_{ortho} = 8.5 Hz), 5.95 (dd, 1H, H-2, $J_{2,3\text{ax}}$ = 5.4, $J_{2,3\text{eq}}$ = 2.7 Hz), 4.65 (d, 1H, Bn, J_{gem} = 11.2 Hz), 4.59 (d, 1H, Bn, J_{gem} = 11.2 Hz), 4.05 (ddd, 1H, H-5, $J_{5,4\text{ax}}$ = 5.1, $J_{5,6}$ = 3.2, $J_{5,4\text{eq}}$ = 2.0 Hz), 3.81 (s, 3H, PhO- CH_3), 3.76 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = 3.2 Hz), 2.37 (m, 1H, H-3 $_{\text{eq}}$), 2.12 (dddd, 1H, H-3 $_{\text{ax}}$, J_{gem} = 18.0, $J_{3\text{ax},4\text{eq}}$ = 5.6, $J_{3\text{ax},4\text{ax}}$ = 5.4, $J_{3\text{ax},2}$ = 2.7 Hz), 1.79 (dddd, 1H, H-4 $_{\text{eq}}$, J_{gem} = 13.7, $J_{4\text{eq},3\text{eq}}$ = 10.5, $J_{4\text{eq},3\text{ax}}$ = 5.6, $J_{4\text{eq},5}$ = 2.0 Hz), 1.65 (dddd, 1H, H-4 $_{\text{ax}}$, J_{gem} = 13.7, $J_{4\text{ax},3\text{ax}}$ = 5.4, $J_{4\text{ax},5}$ = 5.1, $J_{4\text{ax},3\text{eq}}$ = 2.5 Hz), 0.82 (s, 9H, Si- t Bu), 0.02 (s, 3H, Si- CH_3), 0.00 (s, 3H, Si- CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 146.8, 129.7, 129.6, 122.0, 118.5 (q, CF_3 , $J_{\text{C-F}}$ = 318 Hz), 114.0, 76.9, 73.0, 68.9, 55.3, 25.6, 24.6, 20.0, 17.9, -5.0, -5.1; HRMS (FAB, NBA matrix) m/z Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{O}_6\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 497.1641. Found 497.1648.

1-[(5*R*, 6*R*)-5-*tert*-butyldimethylsilyloxy-6-(4-methoxybenzyl)oxy-1-cyclohexen-1-yl]-2,3-dimethoxybenzene (73) ($\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}$)

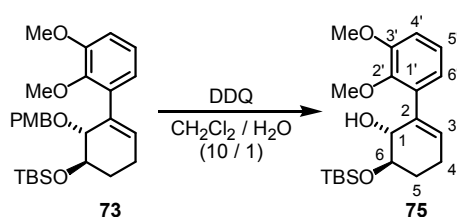


To a solution of Palladium (II) acetate (121 mg, 0.539 mmol), triphenylphosphine (229 mg, 1.10 mmol) in 1,4-dioxane (28 mL) under argon atmosphere was added sodium carbonate aqueous solution (1 M, 10.8 mL, 10.8 mmol) by syringe, 1,4-dioxane (10 mL)-dissolved solution of **71** (2.67 g, 5.38 mmol) (rinsed 3 times with total 10 mL of dioxane) through cannula, and 1,4-dioxane-dissolved solution (10 mL) of **2,3-dimethoxyphenylboronic acid 72** (1.3g, 7.1 mmol) (rinsed twice with total 10 mL of dioxane) through cannula at ambient temperature, successively. After 1.5 h, the reaction mixture was quenched with H_2O_2 aqueous solution at ambient temperature and the reaction mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with water and was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 30, 1% triethylamine contained) to afford **73** (2.9g, quant.) as a light yellow oil.

R_f value = 0.46 (ethyl acetate / hexane = 1 / 4); $[\alpha]_D^{24}$ -96.1 (c 1.09, CHCl_3); IR (KBr, neat) ν_{max} = 2930, 1520, 1470, 1250, 1080, 840 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.00 (dd, 1H, H-5', J_{ortho} = 7.8, J_{ortho} = 7.8 Hz), 6.88 (ddd, 2H, Ph, J_{ortho} = 8.4, J_{meta} = 2.4, J_{para} = 2.4 Hz), 6.85 (dd, 1H, H-4', J_{ortho} = 7.8, J_{meta} = 1.5 Hz), 6.81 (dd, 1H, H-6', J_{ortho} = 7.8, J_{meta} = 1.5 Hz), 6.69 (ddd, 2H, Ph, J_{ortho} = 8.4, J_{meta} = 2.4, J_{para} = 2.4 Hz), 5.86 (dd, 1H, H-2, $J_{2,3\text{ax}}$ = 4.2, $J_{2,3\text{eq}}$ = 3.6 Hz), 4.40 (d, 1H, Bn, J_{gem} = 11.1 Hz), 4.29 (d, 1H, Bn, J_{gem} = 11.1 Hz), 4.27 (m, 1H, H-6), 4.04 (ddd, 1H, H-5, $J_{5,4\text{eq}}$ = 6.0, $J_{5,4\text{ax}}$ = 3.6, $J_{5,6}$ = 2.4 Hz), 3.86 (s, 3H,

PhO-CH₃), 3.74 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.71 (s, 3H, PhO-CH₃), 2.34 (m, 1H, H-3_{eq}), 2.09 (dddd, 1H, H-3_{ax}, $J_{gem} = 18.0$, $J_{3ax,4ax} = 5.4$, $J_{3ax,4eq} = 4.8$, $J_{3ax,2} = 4.2$ Hz), 1.89 (dddd, 1H, H-4_{eq}, $J_{gem} = 13.2$, $J_{4eq,5eq} = 7.5$, $J_{4eq,5} = 6.0$, $J_{4eq,3ax} = 4.8$ Hz), 1.71 (dddd, 1H, H-4_{ax}, $J_{gem} = 13.2$, $J_{4ax,3ax} = 5.4$, $J_{4ax,3eq} = 5.4$, $J_{4ax,5} = 2.4$ Hz), 0.91 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.07 (s, 6H, Si-CH₃); ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ 158.8, 152.4, 146.7, 136.8, 135.4, 131.1, 129.9, 129.2, 123.7, 123.3, 113.4, 111.0, 78.3, 72.9, 69.6, 60.9, 55.8, 55.2, 26.3, 25.9, 21.9, 18.2, -4.7, -4.8; HRMS (FAB, 2,2'-dithioethanol matrix) *m/z* Calcd for C₂₈H₄₁O₅Si (M+H)⁺ 485.2723. Found 485.2720; Anal. Calcd for C₂₈H₄₀O₅Si: C, 69.38; H, 8.32%. Found: C, 69.29; H, 8.29%.

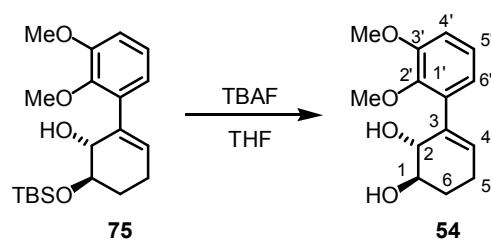
(1*R*, 6*R*)-6-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-cyclohexene-1-ol (75)
(C₂₀H₃₂O₄Si)



To a biphasic solution of **73** (2.6 g, 5.4 mmol) in dichloromethane (52 mL) and water (5.2 mL) was added DDQ (1.3 g, 5.6 mmol) portionwise at 0 °C and the mixture was warmed up to ambient temperature. After 1 h, the reaction mixture was quenched with 20% sodium thiosulfate aqueous solution at 0 °C and was diluted with ethyl acetate. The extract was washed successively with 20% sodium thiosulfate aqueous solution and saturated sodium bicarbonate aqueous solution and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / toluene = 1 / 50) to afford **75** (1.65 g, 83%) as a light yellow oil.

R_f value = 0.41(ethyl acetate / hexane = 1 / 4); [α]_D²⁴ -37.4 (*c* 0.495, CHCl₃); IR (KBr, neat) $\nu_{max} = 3480, 2920, 1580, 1480, 1260$ cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (dd, 1H, H-5', $J_{ortho} = 8.1$, $J_{ortho} = 7.5$ Hz), 6.85 (dd, 1H, H-4', $J_{ortho} = 8.1$, $J_{meta} = 1.5$ Hz), 6.76 (dd, 1H, H-6', $J_{ortho} = 7.5$, $J_{meta} = 1.5$ Hz), 5.82 (dd, 1H, H-3, $J_{3,4ax} = 3.6$, $J_{3,4eq} = 3.6$ Hz), 4.28 (br-dd, 1H, CH-1, $J_{1,6} = 4.8$, $J_{OH} = 3.3$ Hz), 3.91 (ddd, 1H, H-6, $J_{6,5ax} = 7.8$, $J_{6,2} = 4.8$, $J_{6,5eq} = 2.7$ Hz), 3.87 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.79 (s, 3H, PhO-CH₃), 2.97 (d, 1H, -OH, $J_{OH,1} = 3.3$ Hz), 2.34 (m, 1H, H-4_{eq}), 2.18 (dddd, 1H, H-4_{ax}, $J_{gem} = 18.3$, $J_{4ax,5ax} = 6.0$, $J_{4ax,5eq} = 6.0$, $J_{4ax,3} = 1.8$ Hz), 1.93 (dddd, 1H, H-5_{eq}, $J_{gem} = 13.2$, $J_{5eq,4ax} = 6.0$, $J_{5eq,4eq} = 6.0$, $J_{5eq,6} = 2.7$ Hz), 1.74 (dddd, 1H, H-5_{ax}, $J_{gem} = 13.2$, $J_{5ax,6} = 7.8$, $J_{5ax,4ax} = 6.0$, $J_{5ax,4eq} = 6.0$ Hz), 0.89 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.09 (s, 3H, Si-CH₃), 0.07 (s, 3H, Si-CH₃); ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ 152.4, 146.0, 136.6, 136.2, 129.4, 124.4, 122.6, 111.4, 72.7, 71.9, 60.9, 55.8, 26.7, 25.8, 23.2, 18.1, -4.7; LRMS (EI) 364(M⁺, 9%), 308 (52), 307 (100), 206 (41), 200 (11), 75 (96); HRMS (EI) Calcd for C₂₀H₃₂O₄Si (M⁺) 364.2070. Found 364.2070; Anal. Calcd for C₂₀H₃₂O₄Si: C, 65.89; H, 8.85%. Found: C, 65.63; H, 8.75%.

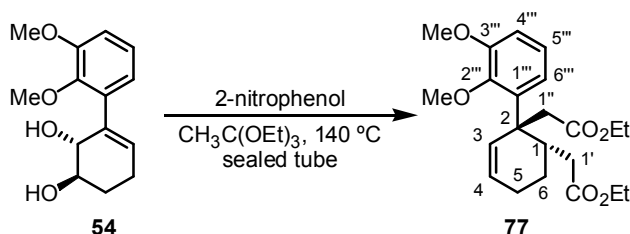
(1*R*,2*R*)-3-(2,3-dimethoxyphenyl)-3-cyclohexene-1,2-diol (54) (C₁₄H₁₈O₄)



To a stirred solution of **75** (330.4 mg, 0.9063 mmol) in THF (7 mL) was added TBAF (1.0 M THF solution, 2.7 mL, 2.7 mmol) at ambient temperature. After 24 h., solvent was removed *in vacuo* and resultant residue was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with water and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / toluene = 1 / 1) to afford **54** (230.4 mg, quant.) as a white crystal.

R_f value = 0.12 (ethyl acetate / toluene = 1 / 1); $[\alpha]_D^{24.5}$ -41.0 (c 0.87, CHCl₃); m.p. 110.5 – 111.5 °C; IR (KBr, disc) ν_{\max} = 3350, 2930, 1580, 1480, 1420, 1260, 1100, 1000 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (dd, 1H, H-5', $J_{\text{ortho}} = 12.0$, $J_{\text{ortho}} = 12.0$ Hz), 6.88 (d, 1H, H-4', $J_{\text{ortho}} = 12.0$ Hz), 6.80 (d, 1H, H-6', $J_{\text{ortho}} = 12.0$ Hz), 5.82 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,5\text{ax}} = 3.6$, $J_{4,5\text{eq}} = 3.6$, $J_{4,2} = 1.8$ (allylic long range coupling) Hz), 4.45 (dddd, 1H, H-2, $J_{2,1} = 7.2$, $J_{2,\text{OH}} = 5.1$, $J_{2,5\text{ax}} = 2.4$ (homo-allylic long range coupling), $J_{2,5\text{eq}} = 2.4$ (homo-allylic long range coupling), 1.8 (allylic long range coupling) Hz), 3.88 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.81 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.84 (m, 1H, H-1), 2.89 (d, 1H, -OH, $J_{\text{OH},2} = 5.1$ Hz), 2.59 (br, 1H, -OH), 2.30 – 2.36 (m, 2H, H-5_{ax}, H-5_{eq}), 2.08 (dddd, 1H, H-6_{eq}, $J_{\text{gem}} = 12.9$, $J_{6\text{eq},5\text{ax}} = 4.5$, $J_{6\text{eq},5\text{eq}} = 4.5$, $J_{6\text{eq},1} = 4.2$ Hz), 1.81 (m, 1H, H-6_{ax}); ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ 152.5, 145.6, 137.7, 134.3, 128.5, 124.7, 122.4, 111.5, 74.5, 72.2, 60.9, 55.8, 27.4, 24.5; LRMS (EI) 250 (M⁺, 29), 232 (83), 214 (100), 199 (64), 184 (43), 159 (39); HRMS (EI) Calcd for C₁₄H₁₈O₄ (M⁺) 250.1205. Found 250.1205; Anal. Calcd for C₁₄H₁₈O₄: C, 67.18; H, 7.25%. Found: C, 67.28; H, 7.14%.

(1*S*, 2*R*)-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-3-cyclohexene-1,2-diacetic acid 1,2-diethyl ester (77) (C₂₂H₃₀O₆) from diol (**54**)

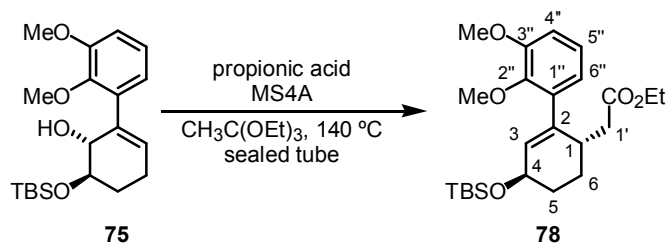


To a solution of **54** (6.8 mg, 27 μ mol) in triethyl orthoacetate (0.7 mL) was added 2-nitrophenol (0.2 mg, 1.4 μ mol) at ambient temperature. This mixture in a sealed tube filled with argon gas was placed in a 140 °C oil bath. After 3 days, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated sodium bicarbonate aqueous solution and then was dried. The organic solvent was removed by azeotropy with toluene, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 15) and preparative TLC (ethyl acetate /

hexane = 1 / 15) to afford 3.8 mg of **77** (36%) as a light yellow oil.

R_f value = 0.19 (ethyl acetate / hexane = 1 / 6); $[\alpha]_D^{27}$ -53.5 (c 0.605, CHCl_3); IR (KBr, neat) ν_{max} = 2940, 1730, 1470, 1260 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.94 (dd, 1H, H-5^{''}, $J_{\text{ortho}} = 8.1$, $J_{\text{ortho}} = 8.1$ Hz), 6.85 (dd, 1H, H-4^{''}, $J_{\text{ortho}} = 8.1$, $J_{\text{meta}} = 2.1$ Hz), 6.83 (dd, 1H, H-6^{''}, $J_{\text{ortho}} = 8.1$, $J_{\text{meta}} = 2.1$ Hz), 6.13 (d, 1H, H-3, $J_{3,4} = 10.5$ Hz), 5.85 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,3} = 10.5$, $J_{4,5_{\text{ax}}} = 3.3$, $J_{4,5_{\text{eq}}} = 3.3$ Hz), 4.03 (q, 2H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_3} = 7.2$ Hz), 3.92 (q, 2H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_3} = 7.2$ Hz), 3.89 (s, 3H, PhO-CH_3), 3.84 (s, 3H, PhO-CH_3), 3.64 (d, 1H, H-1^{''}, $J_{\text{gem}} = 15.0$ Hz), 2.89 (d, 1H, H-1^{''}, $J_{\text{gem}} = 15.0$ Hz), 2.73 (dddd, 1H, H-1, $J_{1,1'} = 12.0$, $J_{1,6_{\text{ax}}} = 5.4$, $J_{1,1'} = 3.3$, $J_{1,6_{\text{eq}}} = 3.3$ Hz), 2.09 (dd, 1H, H-1', $J_{\text{gem}} = 15.3$, $J_{1',1} = 3.3$ Hz), 1.91 (dd, 1H, H-1', $J_{\text{gem}} = 15.3$, $J_{1',1} = 12.0$ Hz), 1.77 – 2.18 (m, 3H, H-5_{ax}, H-5_{eq}, H-6_{eq}), 1.53 (dddd, 1H, H-6_{ax}, $J_{\text{gem}} = 14.1$, $J_{6_{\text{ax}},1} = 5.4$, $J_{6_{\text{ax}},5_{\text{eq}}} = 5.4$, $J_{6_{\text{ax}},5_{\text{ax}}} = 5.4$ Hz), 1.18 (t, 3H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_2} = 7.2$ Hz), 1.02 (t, 3H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_2} = 7.2$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.6, 171.8, 152.8, 148.1, 135.8, 132.5, 126.1, 122.6, 122.3, 111.4, 60.3, 60.0, 59.7, 55.7, 45.3, 44.6, 37.8, 35.3, 21.9, 21.2, 14.2, 14.0; HRMS (FAB, NBA matrix with NaI) m/z Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NaO}_6$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 413.1940. Found 413.1932.

(1*S*, 4*R*)- 4-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-cyclohexene-1-acetic acid ethyl ester (78) ($\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}$)



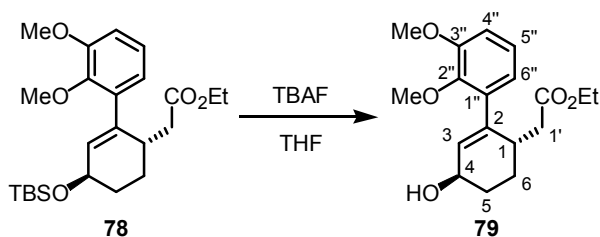
To a solution of **75** (55.9 mg, 0.153 mmol) in triethyl orthoacetate (5 mL) were added 1 microspatula-scoop of activated MS4A and propionic acid (5 μL , 0.07 mmol) at ambient temperature. This suspension in a sealed tube filled with nitrogen gas was placed in a 140 °C oil bath. After 12 h, the reaction mixture was filtered through a pad of celite. The pad was washed with ethyl acetate and triethyl amine was added to the filtrate. After removal of excess ethyl acetate, the mixture was diluted with ethyl acetate and washed with saturated sodium bicarbonate aqueous solution and then was dried. The organic solvent was removed by azeotropy with toluene, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 15) to afford **78** (57.7 mg, 87%) as a colorless oil.

In large-scale synthesis (2 – 3 g scale), to simplify the procedure, the crude reaction mixture was used in the next step without further purification.

R_f value = 0.64 (ethyl acetate / hexane = 1 / 2); $[\alpha]_D^{26}$ +92.1 (c 1.2, CHCl_3); IR (KBr, neat) ν_{max} = 2960, 2940, 2850, 1740, 1470 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.98 (dd, 1H, H-5^{''}, $J_{\text{ortho}} = 8.1$, $J_{\text{ortho}} = 7.8$ Hz), 6.83 (dd, 1H, H-4^{''}, $J_{\text{ortho}} = 8.1$, $J_{\text{meta}} = 1.5$ Hz), 6.67 (dd, 1H, H-6^{''}, $J_{\text{ortho}} = 7.8$, $J_{\text{meta}} = 1.5$ Hz), 5.66 (dd, 1H, H-3, $J_{3,4} = 2.4$, $J_{3,1} = 2.1$ (allylic long range coupling) Hz), 4.35 (m, 1H, H-4), 4.01 (q, 2H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_3} = 7.2$ Hz), 3.85 (s, 3H, PhO-CH_3), 3.77 (s, 3H, PhO-CH_3), 3.21 (br, 1H, H-1), 2.29 (dd, 1H, H-1', $J_{\text{gem}} = 15.6$,

$J_{1',1} = 3.9$ Hz), 2.10 (m, 1H, H-5_{eq}), 1.99 (dd, 1H, H-1', $J_{gem} = 15.6$, $J_{1',1} = 10.5$ Hz), 1.95 (m, 1H, H-6_{eq}), 1.65 (m, 1H, H-5_{ax}), 1.42 (m, 1H, H-6_{ax}), 1.17 (t, 3H, ethyl ester, $J_{CH_2} = 7.2$ Hz), 0.87 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.07 (s, 3H, Si-CH₃), 0.06 (s, 3H, Si-CH₃); ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ 172.7, 152.7, 146.4, 140.2, 136.2, 132.5, 123.8, 122.7, 111.3, 67.5, 60.6, 60.0, 55.8, 38.7, 34.5, 30.8, 26.0, 25.9, 18.2, 14.2, -4.5, -4.6; HRMS (FAB, NBA matrix with NaI) m/z Calcd. for C₂₄H₃₈NaO₅Si (M+Na)⁺ 457.2387. Found 457.2382. ; Anal. Calcd for C₂₄H₃₈O₅Si: C, 66.32; H, 8.81%. Found: C, 66.21; H, 8.821%.

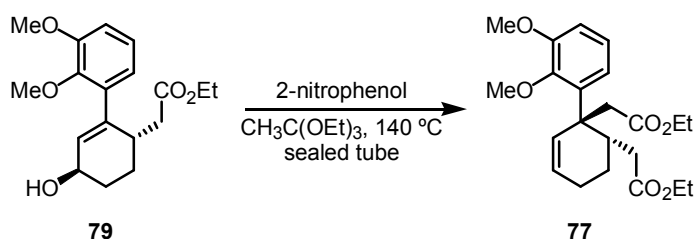
(1*S*, 4*R*)-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-4-hydroxy-2-cyclohexene-1-acetic acid ethyl ester (79)
(C₁₈H₂₄O₅)



To solution of **78** (57.7 mg, 0.133 mmol) in of THF (1 mL) was added TBAF (1 M THF solution, 0.2 mL, 0.2 mmol) at ambient temperature. After 12 h, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with water and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 2) to afford **79** (41.3 mg, 97%) as a colorless oil.

R_f value = 0.39 (ethyl acetate / hexane = 1 / 1); $[\alpha]_D^{23} +94.4$ (c 1.37, CHCl₃); IR (KBr, neat) $\nu_{max} = 3500, 2940, 2730, 1470, 1260$ cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (dd, 1H, H-5'', $J_{ortho} = 8.1$, $J_{ortho} = 7.6$ Hz), 6.85 (dd, 1H, H-4'', $J_{ortho} = 8.1$, $J_{meta} = 1.2$ Hz), 6.68 (dd, 1H, H-6'', $J_{ortho} = 7.6$, $J_{meta} = 1.2$ Hz), 5.77 (dd, 1H, H-3, $J_{3,4} = 2.4$, $J_{3,1} = 2.2$ (allylic long range coupling) Hz), 4.34 (br, 1H, H-4), 4.01 (q, 2H, ethyl ester, $J_{CH_3} = 7.1$ Hz), 3.86 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.79 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.21 (br, 1H, H-1), 2.31 (dd, 1H, H-1', $J_{gem} = 15.4$, $J_{1',1} = 3.9$ Hz), 1.99 – 2.11 (m, 3H, H-5_{eq}, H-6_{eq}, H-1'), 1.69 (m, 1H, H-5_{ax}), 1.42 (m, 1H, H-6_{ax}), 1.18 (t, 3H, ethyl ester, $J_{CH_2} = 7.1$ Hz); ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ 172.6, 152.6, 146.2, 142.1, 135.8, 130.9, 123.9, 122.1, 111.6, 66.4, 60.2, 55.8, 55.7, 38.2, 34.5, 30.0, 25.3, 14.2; LRMS (EI) 320 (M⁺, 6%), 270 (18), 252 (96), 250 (55), 235 (51), 214 (100); HRMS (EI) m/z Calcd. for C₁₈H₂₄O₅ (M⁺) 320.1624. Found 320.1618.

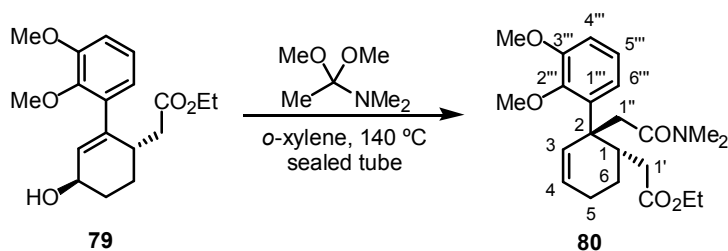
(1*S*, 2*R*)-3-(2,3-dimethoxyphenyl)-3-cyclohexene-1,2-diacetic acid 1,2-diethyl ester (77)
(C₂₂H₃₀O₆) **from (79)**



To solution of **79** (1.8 g, 5.6 mmol) triethyl orthoacetate (187 mL) was added

2-nitrophenol (39.1 mg, 0.281 mmol) at ambient temperature. This mixture in a sealed tube filled with nitrogen gas was placed in a 140 °C oil bath. After 7 days, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated sodium bicarbonate aqueous solution and then was dried. The organic solvent was removed by azeotropy with toluene, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (hexane → ethyl acetate / hexane = 1 / 30 → 1/20 → 1/15 → 1/2) to afford **77** (1.12 g, 50%) as a light yellow oil and **79** (254.6 mg, 14%) as recovered starting material.

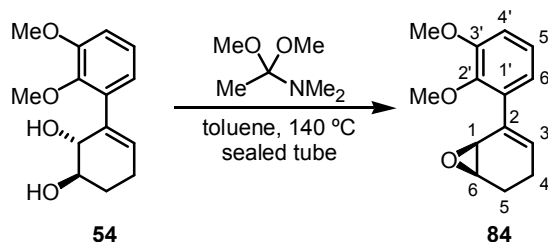
Ethyl (1*S*, 2*R*)-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-(*N,N*-dimethylcarbamoylmethyl)-3-cyclohexene-1-acetate (80**) (C₂₂H₃₁NO₅)**



To a solution of **79** (5.5 mg, 17 μmol) in *o*-xylene (2 mL) as added *N,N*-dimethylacetamide dimethylacetal (8 μL, 0.05 mmol) at ambient temperature. This mixture in a sealed tube filled with argon gas was placed in a 140 °C oil bath. After 18 h, the organic solvent was removed by azeotropy with toluene, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 3) to afford **80** (6.0 mg, 90%) as a colorless oil.

R_f value = 0.30 (ethyl acetate / hexane = 1 / 1); $[\alpha]_D^{21}$ -114.3 (c 0.92, CHCl₃); IR (KBr, neat) ν_{\max} = 2940, 1730, 1660, 1470, 1260 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.89 – 6.97 (m, 2H, H-4''', H-5'''), 6.79 (dd, 1H, H-6''', J_{ortho} = 7.2, J_{meta} = 2.1 Hz), 6.35 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 10.5 Hz), 5.79 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = 10.5, $J_{4,5ax}$ = 3.6, $J_{4,5eq}$ = 3.6 Hz), 4.03 (q, 2H, ethyl ester, J_{CH_3} = 7.2 Hz), 3.85 (d, 1H, H-1'', J_{gem} = 16.2 Hz), 3.84 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.83 (s, 3H, PhO-CH₃), 2.97 (s, 3H, -NCH₃), 2.78 (s, 3H, -NCH₃), 2.78 (d, 1H, H-1'', J_{gem} = 16.2 Hz), 2.60 (m, 1H, H-5_{eq}), 1.77 – 2.16 (m, 3H, H-1, H-5_{ax}, H-6_{eq}), 2.11 (dd, 1H, H-1', J_{gem} = 15.3, $J_{1,1}$ = 3.6 Hz), 1.89 (dd, 1H, H-1', J_{gem} = 15.3, $J_{1,1}$ = 12.0 Hz), 1.53 (m, 1H, H-6_{ax}), 1.18 (t, 3H, ethyl ester, J_{CH_2} = 7.2 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.9, 171.0, 152.5, 147.4, 136.7, 134.0, 125.2, 122.7, 122.6, 110.8, 60.0 (2C, CH₃ and CH₂ carbon), 55.5, 44.9, 44.2, 38.9, 37.4, 35.3, 35.2, 22.2, 21.4, 14.2; LRMS (EI) m/z 389 (M⁺, 34%), 358 (100), 344 (15), 302 (17), 229 (32), 214 (31), 88 (58), 87 (62), 72 (47); HRMS (EI) m/z calcd. for C₂₂H₃₁NO₅ (M⁺) 389.2202. Found 389.2211.

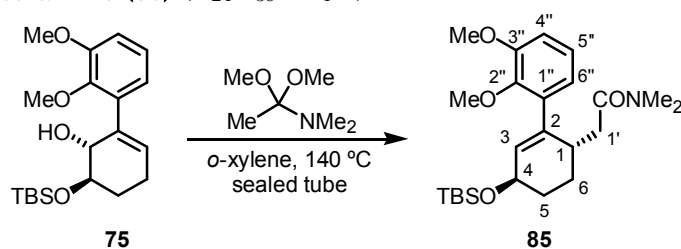
(1*S*,6*R*)-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-ene (84**) (C₁₄H₁₆O₃)**



To a stirred solution of **54** (28.2 mg, 0.113 mmol) in toluene (3 mL) was added *N,N*-dimethylacetamide dimethylacetal (0.16 mL, 1.1 mmol) at ambient temperature. This mixture in a sealed tube filled with nitrogen gas was placed in a 140 °C oil bath. After 4 h, the organic solvent was removed by azeotropy with toluene, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 10) to afford **84** (22.2 mg, 85%) as a colorless oil.

R_f value = 0.22 (ethyl acetate / hexane = 1 / 6); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -74.1 (c 0.41, CHCl_3); IR (KBr, neat) ν_{max} = 2930, 2840, 1580, 1470, 1420, 1260, 1230, 1100 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.02 (dd, 1H, H-5', $J_{\text{ortho}} = 8.0$, $J_{\text{ortho}} = 8.0$ Hz), 6.87 (dd, 1H, H-4' or H-6', $J_{\text{ortho}} = 8.0$, $J_{\text{meta}} = 1.5$ Hz), 6.83 (dd, 1H, H-4' or H-6', $J_{\text{ortho}} = 8.0$, $J_{\text{meta}} = 1.5$ Hz), 6.00 (ddd, 1H, H-3, $J_{3,4\text{eq}} = 6.3$, $J_{3,4\text{ax}} = 2.2$, $J_{3,1} = 2.2$ (allylic long range coupling) Hz), 3.88 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.81 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.65 (dd, 1H, H-1, $J_{1,6} = 4.4$, $J_{1,3} = 2.2$ (allylic long range coupling) Hz), 3.58 (m, 1H, H-6), 2.14 – 2.35 (m, 3H, H-4_{ax}, H-4_{eq}, H-5_{eq}), 1.69 (m, 1H, H-5_{ax}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 152.8, 146.6, 135.4, 134.2, 130.0, 124.0, 121.7, 111.8, 60.5, 55.9, 55.2, 51.0, 20.8, 20.7; LRMS (EI) m/z 232 (M^+ , 100%), 199 (28), 175 (31), 171 (32), 161 (28), 159 (34), 145 (25), 128 (33); HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (M^+) 232.1099. Found 232.1097.

(1*S*, 4*R*)- 2-(2,3-dimethoxyphenyl)- 4-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2-cyclohexene- 1-*N,N*-dimethylacetamide (85) ($\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{Si}$)

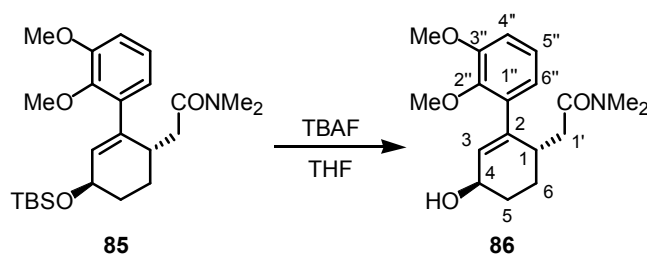


To a solution of **75** (88.2 mg, 0.242 mmol) *o*-xylene (9 mL) was added *N,N*-dimethylacetamide dimethylacetal (150 μL , 1.03 mmol) at ambient temperature. This mixture in a sealed tube filled with nitrogen gas was placed in a 140 °C oil bath. After 36 h, the organic solvent was removed by azeotropy with toluene, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 2 \rightarrow 1 / 1) to afford **85** (101.0 mg, 96%) as a colorless oil.

R_f value = 0.25 (ethyl acetate / hexane = 1 / 1); $[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ +99.8 (c 0.84, CHCl_3); IR (KBr, neat) ν_{max} = 2940, 2860, 1650, 1470, 1260, 1080 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.98 (dd, 1H, H-5'', $J_{\text{ortho}} = 8.3$, $J_{\text{ortho}} = 7.8$ Hz), 6.82 (dd, 1H, H-4'' or H-6'', $J_{\text{ortho}} = 8.3$, $J_{\text{meta}} = 1.5$ Hz), 6.70 (dd, 1H, H-4'' or H-6'', $J_{\text{ortho}} = 7.8$, $J_{\text{meta}} = 1.5$ Hz), 5.65 (dd, 1H, H-3, $J_{3,4} = 2.7$, $J_{3,1} = 2.2$ (allylic long range coupling) Hz), 4.35 (m, 1H, H-4), 3.84 (s, 3H, PhO-CH₃),

3.77 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.20 (m, 1H, H-1), 2.83 (s, 3H, N-CH₃), 2.81 (s, 3H, N-CH₃), 2.28 (dd, 1H, H-1', $J_{\text{gem}} = 14.6$, $J_{1',1} = 3.4$ Hz), 2.11 (m, 1H, H-5_{eq}), 1.99 (dd, 1H, H-1', $J_{\text{gem}} = 14.6$, $J_{1',1} = 11.0$ Hz), 1.93 (m, 1H, H-6_{eq}), 1.63 (m, 1H, H-5_{ax}), 1.46 (m, 1H, H-6_{ax}), 0.87 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.06 (s, 3H, Si-CH₃), 0.05 (s, 3H, Si-CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 152.6, 146.3, 140.6, 136.5, 132.4, 123.8, 122.2, 111.2, 67.6, 60.7, 55.8, 37.2, 37.2, 35.2, 34.6, 30.9, 26.1, 25.9, 18.2, -4.5, -4.6; LRMS (EI) *m/z* 433 (M⁺, 5%), 402 (2), 376 (1), 346 (18), 300 (7), 214 (6), 75 (100); HRMS (EI) *m/z* calcd. for C₂₄H₃₉NO₄Si (M⁺) 433.2648. Found 433.2640.

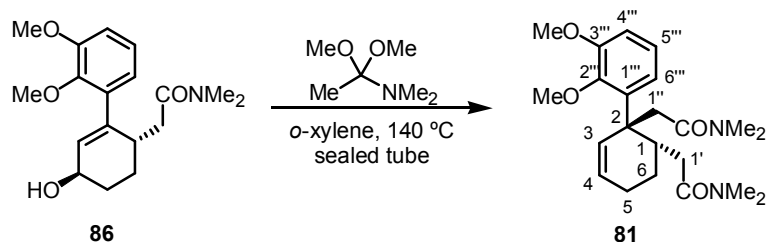
(1*S*, 4*R*)-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-4-hydroxy-2-cyclohexene-1-*N,N*-dimethylacetamide (86) (C₁₈H₂₅NO₄)



To a solution of **85** (40 mg, 0.099 mmol) in THF (2 mL) was added TBAF (1.0M THF solution, 140 μL, 0.14 mmol) at ambient temperature. After 4 h, the mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with water and was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (acetone / hexane = 1 / 1) to afford **86** (33.0 mg, quant.) as a white crystal.

R_f value = 0.25 (acetone / hexane = 1 / 1); $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +84.0$ (*c* 1.080, CHCl₃); m.p. 119 – 120 °C; IR (KBr, neat) $\nu_{\text{max}} = 3400, 2930, 1630, 1470, 1260$ cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.98 (dd, 1H, H-5'', $J_{\text{ortho}} = 8.3$, $J_{\text{ortho}} = 7.6$ Hz), 6.83 (dd, 1H, H-4'' or H-6'', $J_{\text{ortho}} = 8.3$, $J_{\text{meta}} = 1.7$ Hz), 6.69 (dd, 1H, H-4'' or H-6'', $J_{\text{ortho}} = 7.6$, $J_{\text{meta}} = 1.7$ Hz), 5.76 (dd, 1H, H-3, $J_{3,4} = 2.9$, $J_{3,1} = 2.2$ (allylic long range coupling) Hz), 4.33 (br, 1H, H-4), 3.85 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.78 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.22 (m, 1H, H-1), 2.83 (s, 3H, N-CH₃), 2.82 (s, 3H, N-CH₃), 2.26 (dd, 1H, H-1', $J_{\text{gem}} = 15.1$, $J_{1',1} = 3.2$ Hz), 2.01 – 2.16 (m, 2H, H-5_{eq}, H-6_{eq}), 2.04 (dd, 1H, H-1', $J_{\text{gem}} = 15.1$, $J_{1',1} = 11.2$ Hz), 1.78 (d, 1H, -OH, $J_4 = 5.8$ Hz), 1.47 – 1.72 (m, 2H, H-5_{ax}, H-6_{ax}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 152.6, 146.3, 142.5, 136.1, 130.7, 123.9, 122.1, 111.5, 66.5, 60.8, 55.8, 37.2, 36.6, 35.3, 34.6, 30.0, 25.2; LRMS (EI) *m/z* 319 (M⁺, 8%), 300 (18), 87 (100), 72 (79); HRMS (EI) *m/z* calcd. for C₁₈H₂₅NO₄ (M⁺) 319.1784. Found 319.1782.

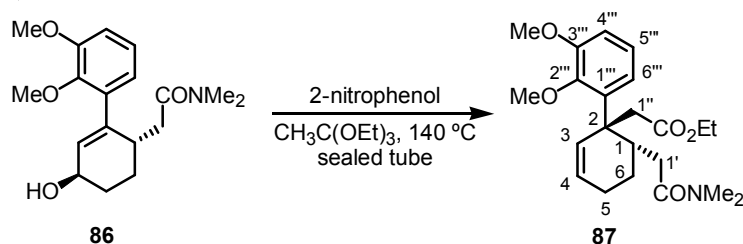
(1*S*, 2*R*)-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-3-cyclohexene-1,2-bis-*N,N*-dimethylacetamide (81) (C₂₂H₃₂N₂O₄)



To a solution of **86** (6.3 mg, 20 μmol) in *o*-xylene (3 mL) was added *N,N*-dimethylacetamide dimethylacetal (15 μL , 103 μmol) at ambient temperature. This mixture in a sealed tube filled with nitrogen gas was placed in a 140 $^{\circ}\text{C}$ oil bath. After 24 h, the organic solvent was removed by azeotropy with toluene, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 10 \rightarrow acetone / hexane = 1 / 1) to afford **81** (5.0 mg, 65%) as a colorless oil.

R_f value = 0.69 (acetone / hexane = 1 / 1); $[\alpha]_{\text{D}}^{19.5} -95.1$ (c 0.55, CDCl_3); IR (KBr, neat) ν_{max} = 2930, 1650, 1470, 1260 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.94 (d, 1H, H-4''' or H-6''', $J_{\text{ortho}} = 4.1$ Hz), 6.94 (d, 1H, H-4''' or H-6''', $J_{\text{ortho}} = 5.6$ Hz), 6.79 (dd, 1H, H-5''', $J_{\text{ortho}} = 5.6$, $J_{\text{ortho}} = 4.1$ Hz), 6.35 (ddd, 1H, H-3, $J_{3,4} = 10.5$, $J_{3,5\text{ax}} = 1.7$ (allylic long range coupling), $J_{3,5\text{eq}} = 1.7$ (allylic long range coupling) Hz), 5.80 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,3} = 10.5$, $J_{4,5\text{ax}} = 3.7$, $J_{4,5\text{eq}} = 3.7$ Hz), 3.80 – 3.88 (m, 1H, H-1''), 3.85 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.80 (s, 3H, PhO-CH₃), 2.99 (s, 3H, -NCH₃), 2.76 – 2.85 (m, 10H, H-1'', -NCH₃, -NCH₃, -NCH₃), 2.61 – 2.69 (m, 1H, H-5_{eq}), 2.03 – 2.13 (m, 3H, H-1, H-5_{ax}, H-1'), 1.90 (dd, 1H, H-1', $J_{\text{gem}} = 15.6$, $J_{1',1} = 11.5$ Hz), 1.78 (dddd, 1H, H-6_{eq}, $J_{\text{gem}} = 13.7$, $J_{6\text{eq},5\text{ax}} = 6.8$, $J_{6\text{eq},5\text{eq}} = 6.8$, $J_{6\text{eq},1} = 3.2$ Hz), 1.55 (dddd, 1H, H-6_{ax}, $J_{\text{gem}} = 13.7$, $J_{6\text{ax},1} = 5.6$, $J_{6\text{ax},5\text{ax}} = 5.6$, $J_{6\text{ax},5\text{eq}} = 5.6$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.0, 171.2, 152.7, 147.7, 136.9, 134.5, 125.4, 123.1, 122.5, 111.1, 60.0, 55.7, 45.4, 44.2, 39.1, 37.4, 37.3, 35.3, 35.2, 33.2, 22.3, 22.2; LRMS (EI) m/z 388 (M^+ , 24%), 357 (47), 302 (100), 164 (43), 87 (73), 72 (82); HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ (M^+) 482.1941. Found 482.1948.

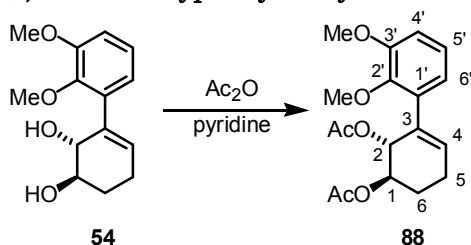
Ethyl (1S, 2R)-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-3-cyclohexene-2-acetate (87) ($\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_5$)



To a solution of **86** (31 mg, 97 μmol) in triethyl orthoacetate (8 mL) was added 2-nitrophenol (0.2 mg, 1.4 μmol) at ambient temperature. This mixture in a sealed tube filled with nitrogen gas was placed in a 140 $^{\circ}\text{C}$ oil bath. After 3 days, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated sodium bicarbonate aqueous solution and was dried. The organic solvent was removed by azeotropy with toluene, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 2 \rightarrow 1 / 1) to afford **87** (17 mg, 45%) as light yellow oil.

R_f value = 0.7 (acetone / hexane = 1 / 1); $[\alpha]_D^{19}$ -47.0 (c 0.695, CHCl_3); IR (KBr, neat) ν_{max} = 2940, 1730, 1640, 1470, 1260, 1160 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.94 (dd, 1H, H-5 $''$, $J_{\text{ortho}} = 8.0$, $J_{\text{ortho}} = 7.3$ Hz), 6.89 (dd, 1H, H-4 $''$ or H-6 $''$, $J_{\text{ortho}} = 8.0$, $J_{\text{ortho}} = 2.4$ Hz), 6.82 (dd, 1H, H-4 $''$ or H-6 $''$, $J_{\text{ortho}} = 7.3$, $J_{\text{meta}} = 2.4$ Hz), 6.13 (d, 1H, H-3, $J_{3,4} = 10.5$ Hz), 5.85 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,3} = 10.5$, $J_{4,5\text{ax}} = 3.7$, $J_{4,5\text{eq}} = 3.7$ Hz), 3.94 (q, 2H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_3} = 7.1$ Hz), 3.86 (s, 3H, PhO-CH $_3$), 3.83 (s, 3H, PhO-CH $_3$), 3.59 (d, 1H, H-1 $''$, $J_{\text{gem}} = 15.1$ Hz), 2.93 (d, 1H, H-1 $''$, $J_{\text{gem}} = 15.1$ Hz), 2.84 (s, 6H, -NCH $_3$, -NCH $_3$), 2.75 (m, 1H, H-1), 1.75 – 2.18 (m, 4H, H-5 $_{\text{ax}}$, H-5 $_{\text{eq}}$, H-6 $_{\text{eq}}$, H-1 $'$), 1.90 (dd, 1H, H-1 $'$, $J_{\text{gem}} = 15.1$, $J_{1',1} = 11.5$ Hz), 1.55 (dddd, 1H, H-6 $_{\text{ax}}$, $J_{\text{gem}} = 13.7$, $J_{6\text{ax},1} = 5.9$, $J_{6\text{ax},5\text{ax}} = 5.9$, $J_{6\text{ax},5\text{eq}} = 5.9$ Hz), 1.05 (t, 3H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_2} = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (67.5 MHz, CDCl_3) δ 172.79, 172.0, 152.9, 148.2, 135.9, 132.9, 126.3, 122.7, 122.4, 111.6, 60.4, 59.7, 55.8, 45.3, 45.0, 37.9 (2C, CH $_2$ and CH carbon), 37.3, 35.3, 33.3, 21.9, 14.0; LRMS (EI) m/z 389 (M^+ , 32%), 302 (55), 164 (31), 87 (100), 72 (25); HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ (M^+) 389.2202. Found 389.2205.

(1*R*,2*R*)-1,2-diacetoxy-3-(2,3-dimethoxyphenyl)-3-cyclohexene (88) ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_6$)

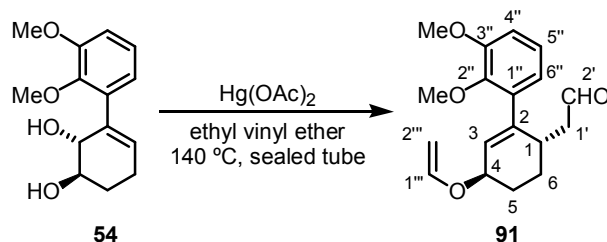


To a solution of **54** (17.4 mg, 69.5 μmol) in pyridine (0.5 mL) was added acetic anhydride (0.5 mL) at ambient temperature. After 12 h, the organic solvent was removed by azeotropy with toluene, and the resultant residue was purified by column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 3) to afford **88** (24.0 mg, quant.) as a white crystal.

R_f value = 0.15 (ethyl acetate / hexane = 1 / 4); $[\alpha]_D^{22}$ -96.8 (c 0.70, CHCl_3); m.p. 90 – 92 $^{\circ}\text{C}$; IR (KBr, neat) ν_{max} = 2940, 1740, 1470, 1370, 1250, 1220 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.97 (dd, 1H, H-5 $'$, $J_{\text{ortho}} = 7.5$, $J_{\text{ortho}} = 7.5$ Hz), 6.83 (dd, 1H, H-4 $'$ or H-6 $'$, $J_{\text{ortho}} = 7.5$, $J_{\text{meta}} = 1.5$ Hz), 6.71 (dd, 1H, H-4 $'$ or H-6 $'$, $J_{\text{ortho}} = 7.5$, $J_{\text{meta}} = 1.5$ Hz), 6.00 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,5\text{ax}} = 3.9$, $J_{4,5\text{eq}} = 3.9$, $J_{4,2} = 1.2$ (allylic long range coupling) Hz), 5.84 (dd, 1H, H-2, $J_{2,1} = 6.0$, $J_{2,4} = 1.2$ Hz), 5.14 (ddd, 1H, H-1, $J_{1,2} = 6.0$, $J_{1,6\text{ax}} = 6.0$, $J_{1,6\text{eq}} = 6.0$ Hz), 3.85 (s, 3H, PhO-CH $_3$), 3.78 (s, 3H, PhO-CH $_3$), 2.32 – 2.37 (m, 2H, H-5 $_{\text{ax}}$, H-5 $_{\text{eq}}$), 2.08 (s, 3H, Ac), 1.96 – 2.08 (m, 2H, H-6 $_{\text{ax}}$, H-6 $_{\text{eq}}$), 1.82 (s, 3H, Ac); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 169.9, 152.6, 146.9, 133.9, 132.9, 131.4, 123.5, 122.1, 111.8, 71.4, 70.6, 60.6, 55.9, 24.1, 22.8, 21.2, 20.8; LRMS (EI) m/z 334 (M^+ , 18%), 232 (63), 215 (18), 214 (100), 200 (15), 199 (38), 184 (20); HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (M^+) 334.1416 Found 334.1415; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_6$: C, 64.66; H, 6.63. Found: C, 64.89; H, 6.74;

(1*S*,4*R*)-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-4-vinyloxy-2-cyclohexene-1-acetaldehyde (91)

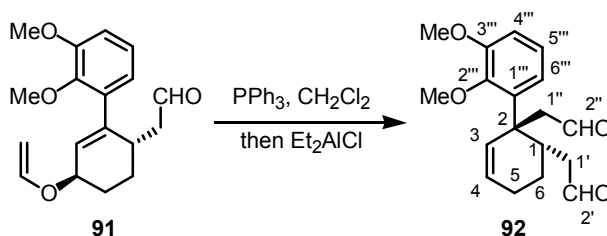
($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4$)



To a solution of **54** (48.3 mg, 0.193 mmol) in ethyl vinyl ether (4 mL) was added mercury(II) acetate (30.7 mg, 0.0963 mmol) at ambient temperature. This mixture in a sealed tube filled with argon gas was placed in a 140 °C oil bath and stirred vigorously. After 12 h, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed successively with 10% potassium iodide aqueous solution, 20% sodium thiosulfate aqueous solution and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / toluene = 1 / 45) to afford **91** (24.1 mg, 41%) as a yellow oil.

R_f value = 0.59 (ethyl acetate / hexane = 1 / 2); $[\alpha]_D^{22} +158.8$ (c 0.79, CHCl_3); IR (KBr, neat) $\nu_{\text{max}} = 2940, 1720, 1640, 1580, 1480, 1260, 1180, 1090 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (dd, 1H, H-2', $J_{2',1'} = 2.7, J_{2',1'} = 1.2$ Hz), 7.01 (dd, 1H, H-5'', $J_{\text{ortho}} = 8.1, J_{\text{ortho}} = 7.5$ Hz), 6.86 (dd, 1H, H-4'' or H-6'', $J_{\text{ortho}} = 8.1, J_{\text{meta}} = 1.5$ Hz), 6.67 (dd, 1H, H-4'' or H-6'', $J_{\text{ortho}} = 7.5, J_{\text{meta}} = 1.5$ Hz), 6.39 (dd, 1H, H-1''', $J_{1''',2'''\text{trans}} = 14.4, J_{1''',2'''\text{cis}} = 6.6$ Hz), 5.84 (dd, 1H, H-3, $J_{3,4} = 2.4, J_{3,1} = 2.1$ (allylic long range coupling) Hz), 4.51 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,5\text{ax}} = 12.3, J_{4,5\text{eq}} = 5.1, J_{4,3} = 2.4$ Hz), 4.32 (dd, 1H, H-2''', $J_{2'''\text{trans},1'''} = 14.4, J_{\text{gem}} = 1.8$ Hz), 4.04 (dd, 1H, H-2''', $J_{2'''\text{cis},1'''} = 6.6, J_{\text{gem}} = 1.8$ Hz), 3.86 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.77 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.40 (br, 1H, H-1), 2.35 (ddd, 1H, H-1', $J_{\text{gem}} = 16.5, J_{1',1} = 3.9, J_{1',2'} = 1.2$ Hz), 2.21 (ddd, 1H, H-1', $J_{\text{gem}} = 16.5, J_{1',1} = 9.3, J_{1',2'} = 2.7$ Hz), 2.02 – 2.21 (m, 2H, H-4_{eq}, H-5_{eq}), 1.79 (m, 1H, H-5_{ax}), 1.44 (m, 1H, H-6_{ax}); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 201.9, 152.7, 150.2, 146.1, 143.0, 135.5, 127.7, 124.2, 122.0, 111.8, 88.6, 73.4, 60.8, 55.8, 47.5, 32.7, 26.8, 26.1; LRMS (EI) m/z 302(M⁺, 3%), 259 (43), 215 (99), 214 (100), 200 (59), 199 (44), 184 (21), 128 (36); HRMS (EI) m/z Calcd for C₁₈H₂₂O₄ (M⁺) 302.1518. Found 302.1521.

(1*S*,2*R*)-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-3-cyclohexene-1,2-diacetaldehyde (92) (C₁₈H₂₂O₄)

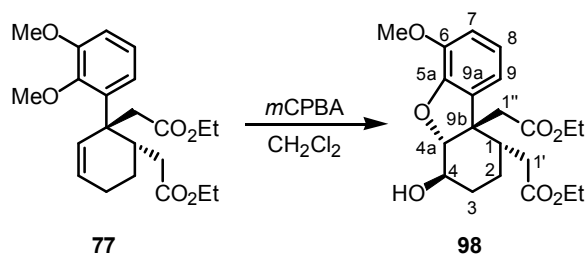


To a solution of **91** (6.8 mg, 0.022 mmol) and triphenylphosphine (14.2 mg, 0.0541 mmol) in of dichloromethane (0.3 mL) was added diethylaluminium chloride (approx. 0.87 M hexane solution, 52 μL , 0.045 mmol) dropwise at ambient temperature. After 1 h, diethylaluminium chloride (approx. 0.87 M hexane solution 30 μL , 0.026 mmol) was added again. After 20 min, the reaction mixture was quenched with 1 mol/L aqueous HCl solution at 0 °C and was diluted with ethyl acetate. The extract was washed successively with 1 mol/L aqueous HCl solution and saturated sodium bicarbonate

aqueous solution and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether / toluene = 1 / 1 → ethyl acetate / hexane = 1 / 5 → 1 / 3) to afford **92** (1.2 mg, 18%) as a colorless oil.

R_f value = 0.36 (ethyl acetate / hexane = 1 / 2); $[\alpha]_D^{24}$ -49.6 (c 0.39, CHCl_3); IR (KBr, neat) ν_{max} = 2940, 1840, 1720, 1710, 1470, 1260 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.57 (dd, 1H, H-2''), $J_{2'',1''} = 2.7$, $J_{2'',1''} = 2.1$ Hz), 9.50 (dd, 1H, H-2', $J_{2',1''} = 2.4$, $J_{2',1'} = 0.9$ Hz), 6.99 (dd, 1H, H-5''', $J_{\text{ortho}} = 8.4$, $J_{\text{ortho}} = 7.2$ Hz), 6.88 (dd, 1H, H-4''' or H-6''', $J_{\text{ortho}} = 7.2$, $J_{\text{meta}} = 0.9$ Hz), 6.88 (dd, 1H, H-4''' or H-6''', $J_{\text{ortho}} = 8.4$, $J_{\text{meta}} = 0.9$ Hz), 5.99 (br-d, 1H, H-3, $J_{3,4} = 10.5$ Hz), 5.91 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,3} = 10.5$, $J_{4,5\text{ax}} = 3.3$, $J_{4,5\text{eq}} = 3.3$ Hz), 3.87 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.86 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.53 (dd, H-1'', $J_{\text{gem}} = 15.9$, $J_{1'',2''} = 2.1$ Hz), 2.97 (dd, 1H, H-1'', $J_{\text{gem}} = 15.9$, $J_{1'',2''} = 2.7$ Hz), 2.85 (m, 1H, H-1), 2.24 (ddd, 1H, H-1', $J_{\text{gem}} = 17.0$, $J_{1',1} = 4.5$, $J_{1',2'} = 0.9$ Hz), 2.10 – 2.00 (m, 3H, H-5_{ax}, H-5_{eq}, H-1'), 1.85 (dddd, 1H, H-6_{eq}, $J_{\text{gem}} = 13.9$, $J_{6\text{eq},5\text{ax}} = 7.2$, $J_{6\text{eq},4\text{eq}} = 7.2$, $J_{6\text{eq},1} = 3.3$ Hz), 1.61 – 1.49 (m, 1H, H-6_{ax}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 202.9, 202.3, 153.2, 148.0, 134.7, 132.4, 127.0, 123.1, 122.1, 112.2, 60.3, 55.8, 54.0, 44.5, 44.3, 36.0, 22.7, 21.3; LRMS (EI) m/z 302 (M^+ , 46%), 215 (73), 200 (45), 129 (33), 115 (33), 103 (65), 73 (100); HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (M^+) 302.1518. Found 302.1518.

(1*S*,4*R*,4*aR*,9*bS*)-4-hydroxy-6-methoxy-2,3,4,4*a*-tetrahydro-1, *b*(1*H*)-dibenzofurandiacetic acid 1,9*b*-diethyl ester (98**) ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_7$)**

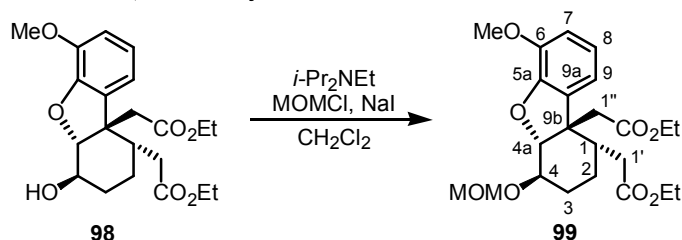


To a solution of **77** (20.1 mg, 0.0515 mmol) in dichloromethane (2 mL) was added *m*CPBA (18.1 mg, 0.105 mmol) at 0 °C and the reaction mixture was warmed up to ambient temperature. After 24 h, extra *m*CPBA (8.2 mg, 0.048 mmol) was added. After 24 h, the reaction mixture was quenched with 20% sodium thiosulfate aqueous solution at 0 °C and was diluted with ethyl acetate. The extract was washed successively with 20% sodium thiosulfate aqueous solution and saturated sodium bicarbonate aqueous solution and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 3) to afford **98** (14.9 mg, 74%) as a yellow oil.

R_f value = 0.33 (ethyl acetate / hexane = 1 / 1); $[\alpha]_D^{27}$ -25.5 (c 0.56, CHCl_3); IR (KBr, neat) ν_{max} = 3500, 2980, 2940, 1730, 1620, 1590, 1490, 1460, 1280, 1180 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.76 – 6.86 (m, 3H, H-7, H-8, H-9), 4.92 (d, 1H, H-4*a*, $J_{4\text{a},4} = 6.1$ Hz), 4.14 (q, 2H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_3} = 7.3$ Hz), 4.06 – 4.13 (m, 2H, ethyl ester), 3.87 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.82 – 3.89 (m, 1H, H-4), 2.82 (dd, 1H, H-1', $J_{\text{gem}} = 14.4$, $J_{1',1} = 1.5$ Hz), 2.67 (d, 1H, H-1'',

$J_{\text{gem}} = 14.4$ Hz), 2.65 (d, 1H, H-1'', $J_{\text{gem}} = 14.4$ Hz), 2.50 (dddd, 1H, H-1, $J_{1,1'} = 11.0$, $J_{1,2\text{ax}} = 11.0$, $J_{1,2\text{eq}} = 3.7$, $J_{1,1'} = 1.5$ Hz), 2.41 (dd, 1H, H-1', $J_{\text{gem}} = 14.4$, $J_{1',1} = 1.5$ Hz), 1.93 (dddd, 1H, H-3_{eq}, $J_{\text{gem}} = 13.7$, $J_{3\text{eq},2\text{eq}} = 4.9$, $J_{3\text{eq},4} = 4.4$, $J_{3\text{eq},2\text{ax}} = 4.4$ Hz), 1.77 (dddd, 1H, H-2_{eq}, $J_{\text{gem}} = 13.7$, $J_{2\text{eq},3\text{eq}} = 4.9$, $J_{2\text{eq},1} = 3.7$, $J_{2\text{eq},3\text{ax}} = 3.7$ Hz), 1.53 (m, 1H, H-3_{ax}), 1.26 (t, 3H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_2} = 7.3$ Hz), 1.20 (t, 3H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_2} = 7.3$ Hz), 1.10 – 1.26 (m, 1H, H-2_{ax}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 170.7, 147.5, 145.5, 132.3, 121.6, 116.6, 112.0, 90.9, 70.1, 60.8, 60.6, 55.9, 51.5, 42.3, 36.6, 36.1, 28.0, 25.0, 14.2, 14.1; HRMS (FAB, glycerol matrix with NaI) m/z Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NaO}_7$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 415.1733. Found 415.1731.

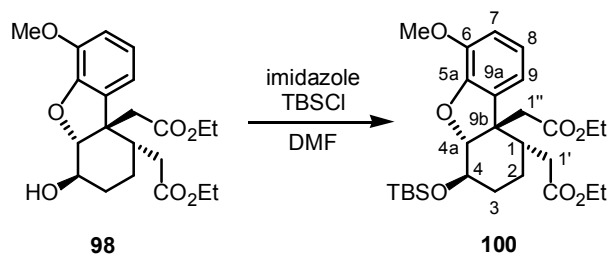
(1*S*,4*R*,4*aR*,9*bS*)-2,3,4,4*a*-tetrahydro-6-methoxy-4-methoxymethoxy-1,9*b*(1*H*)-dibenzofurandiactic acid 1,9*b*-diethyl ester (99**) ($\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_8$)**



To a solution of **77** (7.3 mg, 0.019 mmol) in dichloromethane (0.5 mL) were added diisopropylethylamine (32 μL , 0.19 mmol), chloromethyl methyl ether (14 μL , 0.19 mmol) and sodium iodide (7.2 mg, 0.048 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$ successively and the mixture was allowed to warm up to ambient temperature. After 12 h, the reaction mixture was quenched with saturated sodium bicarbonate aqueous solution at 0 $^\circ\text{C}$ and was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated sodium bicarbonate aqueous solution and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 6 \rightarrow 1 / 3) to afford **99** (7.3 mg, 90%) as a colorless oil.

R_f value = 0.59 (ethyl acetate / hexane = 1 / 1); $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -14.8$ (c 0.30, CHCl_3); IR (KBr, neat) $\nu_{\text{max}} = 2940, 1740, 1730, 1490, 1460, 1280, 1180, 1040$ cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.75 – 6.85 (m, 3H, H-7, H-8, H-9), 5.02 (d, 1H, H-4a, $J_{4a,4} = 5.4$ Hz), 4.74 (d, 1H, O- CH_2 -O, $J_{\text{gem}} = 6.6$ Hz), 4.71 (d, 1H, O- CH_2 -O, $J_{\text{gem}} = 6.6$ Hz), 4.12 (q, 2H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_3} = 7.2$ Hz), 4.06 (q, 2H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_3} = 7.2$ Hz), 3.94 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,3\text{ax}} = 6.6$, $J_{4,3\text{eq}} = 6.6$, $J_{4,4a} = 6.6$ Hz), 3.86 (s, 3H, PhO- CH_3), 3.40 (s, 3H, - OCH_3), 2.77 (d, 1H, H-1'', $J_{\text{gem}} = 14.7$ Hz), 2.71 (dd, 1H, H-1', $J_{\text{gem}} = 15.3$, $J_{1',1} = 2.7$ Hz), 2.69 (d, 1H, H-1'', $J_{\text{gem}} = 14.7$ Hz), 2.48 (dddd, 1H, H-1, $J_{1,2\text{ax}} = 10.8$, $J_{1,1'} = 10.8$, $J_{1,1'} = 4.8$, $J_{1,2\text{eq}} = 4.8$ Hz), 2.30 (dd, 1H, H-1', $J_{\text{gem}} = 15.3$, $J_{1',1} = 10.8$ Hz), 1.96 (dddd, 1H, H-3_{eq}, $J_{\text{gem}} = 13.8$, $J_{3\text{eq},2\text{ax}} = 4.8$, $J_{3\text{eq},2\text{eq}} = 4.8$, $J_{3\text{eq},4} = 4.8$ Hz), 1.67 – 1.76 (m, 1H, H-2_{eq}), 1.55 – 1.65 (m, 1H, H-3_{ax}), 1.23 – 1.27 (m, 1H, H-2_{ax}), 1.25 (t, 3H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_2} = 7.2$ Hz), 1.15 (t, 3H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_2} = 7.2$ Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 170.5, 147.8, 145.4, 131.7, 121.3, 116.9, 112.0, 95.4, 88.3, 73.7, 60.5 (2C, two CH_2 carbon), 55.9, 55.3, 51.1, 41.9, 36.7, 36.1, 25.8, 24.1, 14.2, 14.0; LRMS (EI) m/z 436(M^+ , 72%), 374 (65), 286 (67), 286 (67), 199 (91), 149 (100); HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_8$ (M^+) 436.2097. Found 436.2098.

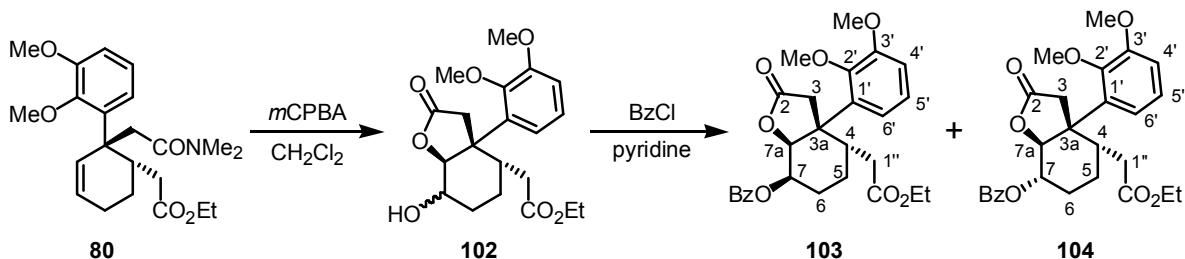
(1*S*,4*R*,4*aR*,9*bS*)-4-*tert*-butyldimethylsiloxy-2,3,4,4*a*-tetrahydro-6-methoxy-1,9*b*(1*H*)-dibenzofurandiactic acid 1,9*b*-diethyl ester (**100**) (C₂₇H₄₂O₇Si)



To a solution of **98** (12.8 mg, 0.0326 mmol) in DMF (0.5 mL) was added imidazole (6.5 mg, 0.095 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (13.2 mg, 0.0876 mmol) at ambient temperature successively. After 3 h, the reaction mixture was diluted with ether. The extract was washed with water and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 7) to afford **100** (16.3 mg, 99%) as a light yellow oil.

R_f value = 0.75 (ethyl acetate / hexane = 1 / 2); $[\alpha]_D^{23.5}$ -10.5 (c 0.85, CHCl₃); IR (KBr, neat) ν_{\max} = 2940, 2860, 1730, 1180, 840 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.73 – 6.83 (m, 3H, H-6, H-7, H-8), 4.93 (d, 1H, H-4*a*, $J_{4*a*,4}$ = 4.1 Hz), 4.22 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,3*ax}}*$ = 4.1, $J_{4,3*eq}}*$ = 4.1, $J_{4,4*a}}*$ = 4.1 Hz), 4.08 (q, 2H, ethyl ester, J_{CH_3} = 7.1 Hz), 4.00 (q, 2H, J_{CH_3} = 7.1 Hz), 3.85 (s, 3H, PhO-CH₃), 2.85 (d, 1H, H-1''), J_{gem} = 14.6 Hz), 2.80 (d, 1H, H-1''), J_{gem} = 14.6 Hz), 2.50 – 2.60 (m, 2H, H-1, H-1'), 2.11 (dd, 1H, H-1', J_{gem} = 15.8, $J_{1',1}$ = 11.5 Hz), 1.93 (dddd, 1H, H-3*eq*, J_{gem} = 13.4, $J_{3*eq*,2*ax}}*$ = 5.8, $J_{3*eq*,2*eq}}*$ = 5.8, $J_{3*eq*,4}$ = 5.8 Hz), 1.57 – 1.74 (m, 2H, H-2*eq*, H-3*ax*), 1.16 – 1.30 (m, 1H, H-2*ax*), 1.22 (t, 3H, ethyl ester, J_{CH_2} = 7.1 Hz), 1.09 (t, 3H, ethyl ester, J_{CH_2} = 7.1 Hz), 0.91 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.10 (s, 3H, Si-CH₃), 0.07 (s, 3H, Si-CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.9, 170.6, 148.0, 144.9, 131.3, 120.9, 117.2, 111.6, 88.7, 68.5, 60.4, 60.3, 55.8, 50.0, 41.8, 36.6, 36.3, 27.3, 25.8, 22.8, 18.0, 14.2, 14.0, -4.9, -5.1; HRMS (FAB, NBA matrix with NaI) m/z Calcd. for C₂₇H₄₂NaO₇Si (M+Na)⁺ 529.2598. Found 529.2597.

(3*aS*,4*S*,7*R*,7*aS*)-7-benzoyloxy-3*a*-(2,3-dimethoxyphenyl)-hexahydro-2(3*H*)-benzofuranone-4-acetic acid ethyl ester (**103**) (C₂₇H₃₀O₈) and
(3*aS*,4*S*,7*S*,7*aS*)-7-benzoyloxy-3*a*-(2,3-dimethoxyphenyl)-hexahydro-2(3*H*)-benzofuranone-4-acetic acid ethyl ester (**104**) (C₂₇H₃₀O₈)



To a solution of **80** (79.4 mg, 0.204 mmol) in dichloromethane (4 mL) was added *m*CPBA (121.4 mg, 0.7035 mmol) at 0 °C and the reaction mixture was warmed up to

ambient temperature. After 12 h, extra *m*CPBA (89.4 mg, 0.518 mmol) was added. After 24 h, the reaction mixture was quenched with 20% sodium thiosulfate aqueous solution at 0 °C and was diluted with ethyl acetate. The extract was washed successively with 20% sodium thiosulfate aqueous solution and saturated sodium bicarbonate aqueous solution and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane=1 / 4 → 1 / 2) to afford inseparable mixture of **102** (75.1 mg, 97%) of as a yellow oil.

The mixture (75.1 mg, theoretically 0.198 mmol) was dissolved in pyridine (3 mL). To this stirred solution was added benzoyl chloride (48 μL, 0.41 mmol) at ambient temperature. After 2 days. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with water and then was dried. The organic solvent was removed by azeotropy with toluene, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 5 → 1 / 3 → 1 / 1) to afford **103** (69.6 mg, 71% for 2 steps) as a colorless oil and **104** (7.5 mg, 8% for 2 steps) as a colorless oil.

Characteristic data of 103

R_f value = 0.64 (ethyl acetate / hexane = 1 / 1); $[\alpha]_D^{19} +28.6$ (*c* 0.825, CHCl₃); IR (KBr, neat) $\nu_{\max} = 2940, 1780, 1720, 1470, 1280, 1110 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (m, 2H, Bz), 7.55 – 7.64 (m, 1H, Bz), 7.45 (m, 2H, Bz), 7.10 (dd, 1H, H-5', $J_{\text{ortho}} = 8.0, J_{\text{ortho}} = 8.0 \text{ Hz}$), 7.00 (dd, 1H, H-4' or H-6', $J_{\text{ortho}} = 8.0, J_{\text{meta}} = 1.5 \text{ Hz}$), 6.94 (dd, 1H, H-4' or H-6', $J_{\text{ortho}} = 8.0, J_{\text{meta}} = 1.5 \text{ Hz}$), 5.87 (ddd, 1H, H-7, $J_{7-6\text{ax}} = 11.0, J_{7,6\text{eq}} = 6.6, J_{7,7\text{a}} = 3.2 \text{ Hz}$), 4.96 (d, 1H, H-7a, $J_{7\text{a},7} = 3.2 \text{ Hz}$), 4.09 (q, 2H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_3} = 7.1 \text{ Hz}$), 3.88 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.86 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.43 (d, 1H, H-3 (β-proton), $J_{\text{gem}} = 17.0 \text{ Hz}$), 2.87 (d, 1H, H-3(α-proton), $J_{\text{gem}} = 17.0 \text{ Hz}$), 2.86 (dd, 1H, H-1'', $J_{\text{gem}} = 15.8, J_{1'',4} = 3.2 \text{ Hz}$), 2.29 (dddd, 1H, H-4, $J_{4,1''} = 11.5, J_{4,5\text{ax}} = 11.4, J_{4,5\text{eq}} = 3.7, J_{4,1'} = 3.2 \text{ Hz}$), 1.97 – 2.10 (m, 2H, H-6_{ax}, H-6_{eq}), 1.66 – 1.75 (m, 1H, H-5_{eq}), 1.63 (dd, 1H, H-1'', $J_{\text{gem}} = 15.8, J_{1'',4} = 11.5 \text{ Hz}$), 1.23 – 1.34 (m, 1H, H-5_{ax}), 1.21 (t, 3H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_2} = 7.1 \text{ Hz}$); ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ 175.7, 172.7, 166.3, 153.5, 147.9, 133.7, 133.3, 131.1, 130.2, 129.9, 128.4, 123.7, 120.3, 112.5, 82.5, 71.2, 60.9, 60.5, 55.8, 51.5, 44.1, 39.3, 35.7, 25.1 (2C, two CH₂ carbon), 14.2; LRMS (EI) *m/z* 482 (M⁺, 27%), 360 (16), 105 (100), 77 (30); HRMS (EI) *m/z* calcd. for C₂₇H₃₀O₈ (M⁺) 482.1941. Found 482.1941.

Characteristic data of 104

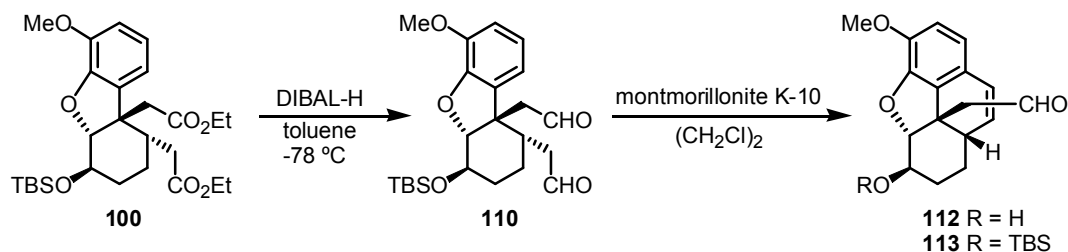
R_f value = 0.57 (ethyl acetate / hexane = 1 / 1); $[\alpha]_D^{21} +2.2$ (*c* 0.73, CHCl₃); IR (KBr, neat) $\nu_{\max} = 2940, 2730, 1470, 1260, 1100 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.83 – 7.87 (m, 2H, Bz), 7.53 (tt, 1H, Bz, $J_{\text{ortho}} = 7.3, J_{\text{meta}} = 1.4 \text{ Hz}$), 7.35 (dd, 2H, Bz, $J_{\text{ortho}} = 7.3 \text{ Hz}$), 6.78 – 6.87 (m, 2H, H-5', H-6'), 6.48 (dd, 1H, H-4', $J_{\text{ortho}} = 7.6, J_{\text{meta}} = 2.0 \text{ Hz}$), 5.68 (d, 1H, H-7a, $J_{7\text{a},7} = 2.4 \text{ Hz}$), 4.94 (ddd, 1H, H-7, $J_{7,6\text{eq}} = 2.4, J_{7,7\text{a}} = 2.4, J_{7,6\text{ax}} = 0 \text{ Hz}$), 3.97 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.84 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.84 – 4.08 (m, 3H, PhO-CH₃), 3.21 (d, 1H, H-3, $J_{\text{gem}} = 19.2 \text{ Hz}$), 3.08 (m, 1H, H-4), 2.31 (dd, 1H, H-1'', $J_{\text{gem}} = 15.6, J_{1'',4} = 11.7 \text{ Hz}$), 1.60 – 2.17 (m, 5H, H-5_{ax}, H-5_{eq}, H-6_{ax}, H-6_{eq}, H-1'), 1.17 (t, 3H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_2} = 7.1 \text{ Hz}$); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 170.8, 166.0, 153.8, 148.0, 134.3, 133.6, 129.8, 129.2, 128.5,

123.1, 118.7, 112.1, 76.3, 68.2, 60.5 (2C, CH₃ and CH₂ carbon), 55.7, 45.4, 39.9, 39.8, 34.2, 25.3, 19.4, 14.1; LRMS (EI) *m/z* 482 (M⁺, 31%), 420 (6), 360 (4), 105 (100), 77 (24); HRMS (EI) *m/z* calcd. for C₂₇H₃₀O₈ (M⁺)482.1941. Found 482.1948.

(3*R*,3*aR*,9*aS*,9*bS*)-3-*tert*-butyldimethylsilyloxy-1,3,3*a*,9*a*,-tetrahydro-5-methoxy-phenanthro[4,5-*bcd*]furan-9*b*(2*H*)-acetaldehyde (113**)** (C₂₃H₃₂O₄Si) and

(3*R*,3*aR*,9*aS*,9*bS*)-3-hydroxy-1,3,3*a*,9*a*,-tetrahydro-5-methoxy-phenanthro[4,5-*bcd*]furan-9*b*(2*H*)-acetaldehyde (112**)** (C₁₇H₁₈O₄)

(from diethyl ester via dialdehyde)



To a solution of **100** (47.1 mg, 0.0930 mmol) in toluene (1.2 mL) was added DIBAL-H (0.99 M toluene solution, 200 μ L, 0.198 mmol) dropwise over the course of 10 minutes under nitrogen at -78 °C. After 1 h, the reaction mixture was quenched with 1 mol/L aqueous HCl solution and was diluted with ethyl acetate. The extract was washed successively with 1 mol/L aqueous HCl solution and saturated sodium bicarbonate aqueous solution, and then was dried. Removal of the solvent gave a crude oil of **110** which was used in the next step without purification because the aldehyde groups in this compound could be easily hydrated by silica gel column chromatography.

The crude **110** was dissolved in 1,2-dichloroethane (5 mL). To this stirred solution was added montmorillonite K-10 clay (Aldrich, 117.7 mg) at ambient temperature. After 12 h, filtration through the pad of celite was performed and the pad was washed with ethyl acetate. The filtrate was slightly removed and the resultant residue was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated sodium bicarbonate aqueous solution and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 10) to afford aldehyde **113** (12.9 mg, 35%) as a white oil and **desilylated product 112** (7.9 mg, 30%) as a colorless oil.

Characteristic data of desilylated product 112

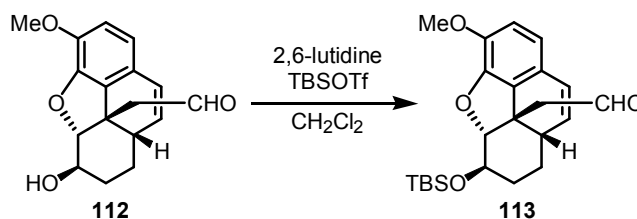
R_f value = 0.29 (ethyl acetate / toluene = 1 / 1); $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +35.2$ (c 0.590, CHCl₃); IR (KBr, neat) ν_{max} = 3520, 2940, 1720, 1640, 1500, 1460, 1280 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.57 (dd, 1H, H-2', $J_{2',1'} = 2.2$, $J_{2',1'} = 2.0$ Hz), 6.73 (d, 1H, H-7 or H-8, $J_{\text{ortho}} = 8.1$ Hz), 6.68 (d, 1H, H-7 or H-8, $J_{\text{ortho}} = 8.1$ Hz), 6.43 (dd, 1H, H-8, $J_{8,9} = 9.5$, $J_{8,9a} = 0.8$ (allylic long range coupling) Hz), 5.82 (dd, 1H, H-9, $J_{9,8} = 9.5$, $J_{9,9a} = 5.9$ Hz), 4.70 (d, 1H, H-3*a*, $J_{3a,3} = 7.1$ Hz), 3.89 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.52 (ddd, 1H, H-3, $J_{3,2ax} = 12.7$, $J_{3,3a} = 7.1$, $J_{3,2eq} = 4.4$ Hz), 2.69 (dd, 1H, H-1', $J_{\text{gem}} = 16.1$, $J_{1',2'} = 2.0$ Hz), 2.57 (dddd, 1H, H-9*a*, $J_{9a,1ax} = 13.4$, $J_{9a,10} = 5.9$, $J_{9a,1eq} = 5.9$, $J_{9a,8} = 0.8$ (allylic long range coupling) Hz), 2.54 (dd, 1H, H-1',

$J_{\text{gem}} = 16.1$, $J_{1',2'} = 2.2$ Hz), 2.46 (br, 1H, -OH), 1.87 (m, 1H, H-1_{eq}), 1.76 (m, 1H, H-2_{eq}), 1.42 (dddd, 1H, H-2_{ax}, $J_{\text{gem}} = 12.7$, $J_{2\text{ax},1\text{ax}} = 12.7$, $J_{2\text{ax},3} = 12.7$, $J_{2\text{ax},1\text{eq}} = 2.2$ Hz), 0.97 (dddd, 1H, H-1_{ax}, $J_{\text{gem}} = 13.4$, $J_{1\text{ax},9\text{a}} = 13.4$, $J_{1\text{ax},2\text{ax}} = 12.7$, $J_{1\text{ax},2\text{eq}} = 2.4$ Hz); ^{13}C NMR (67.5 MHz, CDCl_3) δ 201.0, 145.3, 144.1, 129.9, 127.5, 123.6, 123.2, 118.2, 113.0, 97.5, 72.9, 56.2, 50.0, 44.5, 39.2, 27.7, 26.9; HRMS (FAB, glycerol matrix) m/z Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 287.1283. Found 287.1277.

Characteristic data of 113

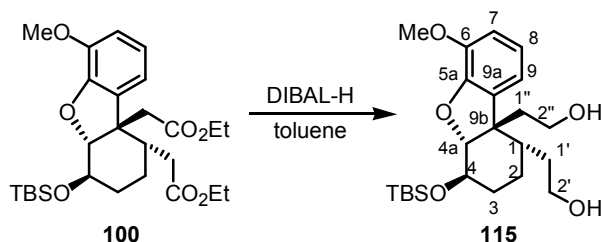
R_f value = 0.70 (ethyl acetate / hexane = 1 / 2); $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +20.5$ (c 0.535, CHCl_3); IR (KBr, neat) $\nu_{\text{max}} = 2920, 2860, 1720, 1500, 1050, 840$ cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (dd, 1H, H-2', $J_{2',1'} = 2.5$, $J_{2',1} = 2.2$ Hz), 6.74 (d, 1H, H-7 or H-8, $J_{\text{ortho}} = 8.0$ Hz), 6.66 (d, 1H, H-7 or H-8, $J_{\text{ortho}} = 8.0$ Hz), 6.42 (dd, 1H, H-8, $J_{8,9} = 9.5$, $J_{8,9\text{a}} = 0.8$ (allylic long range coupling) Hz), 5.81 (dd, 1H, H-9, $J_{9,8} = 9.5$, $J_{9,9\text{a}} = 5.9$ Hz), 4.61 (d, 1H, H-3a, $J_{3\text{a},3} = 7.1$ Hz), 3.90 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.43 (ddd, 1H, H-3, $J_{3,2\text{ax}} = 11.9$, $J_{3,3\text{a}} = 7.1$, $J_{3,2\text{eq}} = 4.6$ Hz), 2.64 (dd, 1H, H-1', $J_{\text{gem}} = 15.6$, $J_{1',2'} = 2.2$ Hz), 2.52 (dd, 1H, H-1', $J_{\text{gem}} = 15.6$, $J_{1',2'} = 2.5$ Hz), 2.51 (dddd, 1H, H-9a, $J_{9\text{a},1\text{ax}} = 11.5$, $J_{9\text{a},9} = 5.9$, $J_{9\text{a},1\text{eq}} = 4.4$, $J_{9\text{a},9} = 0.8$ (allylic long range coupling) Hz), 1.80 (dddd, 1H, H-1_{eq}, $J_{\text{gem}} = 13.7$, $J_{1\text{eq},2\text{eq}} = 4.7$, $J_{1\text{eq},9\text{a}} = 4.4$, $J_{1\text{eq},2\text{ax}} = 2.5$ Hz), 1.52 – 1.64 (m, 1H, H-2_{eq}), 1.38 (dddd, 1H, H-2_{ax}, $J_{2\text{ax},1\text{ax}} = 13.7$, $J_{\text{gem}} = 13.4$, $J_{2\text{ax},3} = 11.9$, $J_{2\text{ax},1\text{eq}} = 2.5$ Hz), 0.85 – 1.01 (m, 1H, H-1_{ax}), 0.96 (s, 9H, Si-*t*Bu), 0.12 (s, 3H, Si-CH₃), 0.03 (s, 3H, Si-CH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 201.2, 145.5, 144.7, 130.0, 127.9, 123.7, 123.3, 117.9, 114.3, 97.6, 73.6, 56.8, 50.3, 44.8, 39.4, 29.6, 26.9, 25.8, 18.1, -4.6, -5.0; LRMS (EI) m/z 400 (M^+ , 30%), 356 (27), 343 (56), 299 (100); HRMS (EI) m/z Calcd. For $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$ (M^+) 400.2070. Found 400.2074.

Reprotection of desilylated aldehyde



To a solution of **112** (4.2 mg, 0.015 mmol) in dichloromethane (1 mL) was added 2,6-lutidine (4 μL , 0.03 mmol) and *t*-Butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (5 μL , 0.02 mmol) under nitrogen atmosphere at ambient temperature successively. After 10 min, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with saturated sodium bicarbonate aqueous solution and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 10) to afford **113** (6.1 mg, quant.) as a yellow oil.

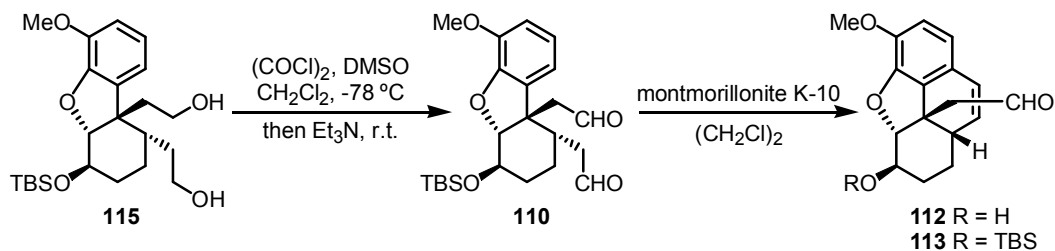
(1*S*,4*R*,4*aR*,9*bS*)-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2,3,4,4*a*-tetrahydro-6-methoxy-1,9*b*(1*H*)-dibenzofuran-1,9*b*-diethanol (115**)** ($\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}$)



To a solution of **100** (12.8 mg, 0.0253 mmol) in toluene (1 mL) was added DIBAL-H (0.99 M hexane solution, 153 μ L, 0.151 mmol) under nitrogen at 0 °C and the reaction mixture was allowed to warm up to ambient temperature. After 1.5 h, the mixture was quenched with 1 mol/L aqueous HCl solution at 0 °C. The mixture was diluted with chloroform followed by treatment with 1 mol/L aqueous HCl solution, saturated sodium bicarbonate aqueous solution and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 1) to afford **115** (12.1 mg, quant.) as a colorless oil (gradually crystallizing to white crystal).

R_f value = 0.16 (ethyl acetate / hexane = 1 / 1); $[\alpha]_D^{23.5}$ -35.6 (c 1.16, CHCl_3); m.p. 123 – 124.5 °C; IR (KBr, neat) ν_{max} = 3360, 2950, 2940, 2860, 1490, 1050 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.73 – 6.81 (m, 3H, H-6, H-7, H-8), 4.50 (d, 1H, H-4a, $J_{4a,4} = 4.4$ Hz), 4.04 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,4a} = 4.8$, $J_{4,3ax} = 4.8$, $J_{4,3eq} = 4.4$ Hz), 3.85 (s, 3H, PhO- CH_3), 3.57 – 3.83 (m, 4H, H-2', H-2''), 1.97 – 2.22 (m, 6H including 2 OH, H-1, H-1', H-1'', H-1''', -OH, -OH), 1.86 (dddd, 1H, H-3eq, $J_{\text{gem}} = 13.9$, $J_{3eq,2ax} = 6.6$, $J_{3eq,2eq} = 4.9$, $J_{3eq,4} = 4.9$ Hz), 1.72 (m, 1H, H-2eq), 1.38 – 1.57 (m, 2H, H-3ax, H-1'), 1.02 (dddd, 1H, H-2ax, $J_{\text{gem}} = 13.7$, $J_{2ax,3ax} = 6.8$, $J_{2ax,3eq} = 4.6$, $J_{2ax,1} = 2.0$ Hz), 0.91 (s, 9H, Si- t Bu), 0.11 (s, 3H, Si- CH_3), 0.07 (s, 3H, Si- CH_3); ^{13}C NMR (67.5 MHz, CDCl_3) δ 147.6, 144.9, 133.2, 120.9, 117.1, 111.2, 90.7, 70.0, 61.1, 59.4, 55.8, 51.4, 41.2, 34.7, 33.4, 27.8, 25.9, 23.2, 18.2, -4.7, -5.0; LRMS (EI) m/z 422 (M^+ , 5%), 365 (11), 309 (6), 70 (100); HRMS (EI) m/z calcd. for 422.2489 (M^+). Found 422.2490; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}$: C, 65.36; H, 9.06%. Found: C, 65.34; H, 9.07%.

(3*R*,3*aR*,9*aS*,9*bS*)-3-*tert*-butyldimethylsilyloxy-1,3,3*a*,9*a*,-tetrahydro-5-methoxy-phenanthro[4,5-*bcd*]furan-9*b*(2*H*)-acetaldehyde (113**) ($\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$) and**
(3*R*,3*aR*,9*aS*,9*bS*)-3-hydroxy-1,3,3*a*,9*a*,-tetrahydro-5-methoxy-phenanthro[4,5-*bcd*]furan-9*b*(2*H*)-acetaldehyde (112**) ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4$)**
(from diol **115)**



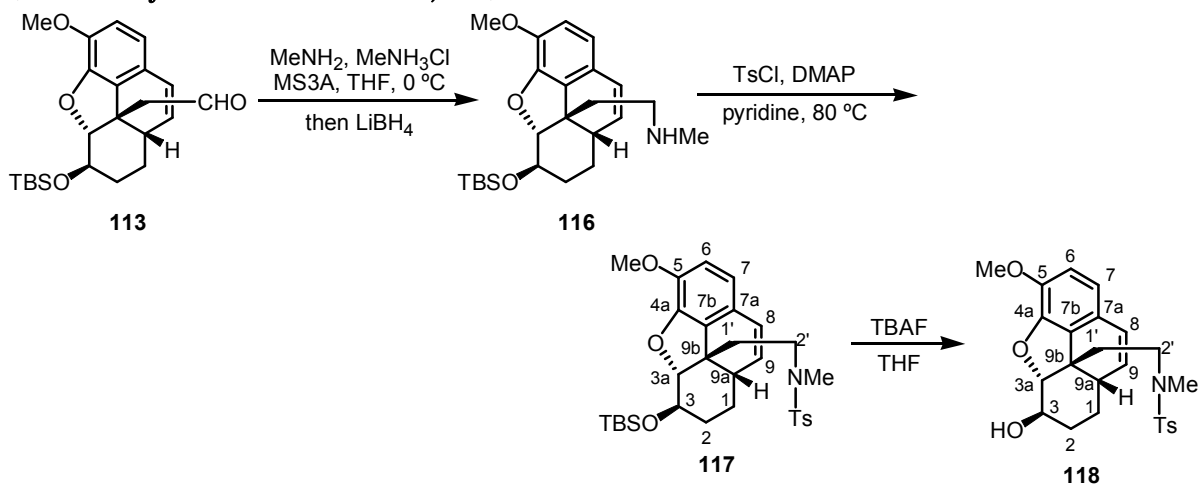
To a solution of oxalyl chloride (62 μ L, 0.70 mmol) in dichloromethane (1.5 mL) was added dimethylsulfoxide (66 μ L, 0.85 mmol) dropwise under nitrogen at -78 °C. After 10

min, a solution of **115** (35.2 mg, 0.0833 mmol) dichloromethane (1.5 mL) was added to the mixture dropwise through cannula at -78 °C. The flask was rinsed with dichloromethane (0.25 mL) twice and the rinsed solution was added to the reaction mixture at -78 °C. After 1.5 h, triethylamine (190 µL, 1.12 mmol) was added to the mixture at -78 °C and then immediately was removed the cooling bath to allow the reaction mixture to be warmed up to ambient temperature. The mixture was diluted with diethyl ether followed by treatment with water, 1 mol/L aqueous HCl solution and saturated sodium bicarbonate aqueous solution and then was dried. Removal of the solvent gave a crude oil of **110**, which was used in the next step.

The crude **110** was dissolved in 1,2-dichloroethane (3 mL). To the solution was added montmorillonite K-10 (Aldrich, 146.1 mg) at ambient temperature. After 12 h, extra K-10 clay (39.8 mg) was added. After 6 h, the reaction mixture was filtrated through a pad of celite and the pad was washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 30 → 1 / 18 → 1 / 10 → 1 / 2) to afford **113** (10.4 mg, 31%) as a yellow oil and **desilylated 112** (9.9 mg, 42%) as a colorless oil.

***N*,4-dimethyl-*N*-[2-(3*R*,3*aR*,9*aS*,9*bS*)-1,3,3*a*,9*a*-tetrahydro-3-*tert*-butyldimethylsilyloxy-5-methoxyphenanthro[4,5-*bcd*]furan-9*b*(2*H*)-yl]ethylbenzenesulfonamide (117)** (C₃₁H₄₃NO₅SSi)

***N*,4-dimethyl-*N*-[2-(3*R*,3*aR*,9*aS*,9*bS*)-1,3,3*a*,9*a*-tetrahydro-3-hydroxy-5-methoxyphenanthro[4,5-*bcd*]furan-9*b*(2*H*)-yl]ethylbenzenesulfonamide (Parker's synthetic intermediate, 118)** (C₂₅H₂₉NO₅S)



To a solution of **113** (10.6 mg, 0.0265 mmol) in THF (1 mL) were added activated MS4A (32.4 mg), methylamine (2.0 M methanol solution, 26 µL, 0.052 mmol) and methylammonium chloride (4.7 mg, 0.070 mmol) at 0 °C successively. After 6 h, lithium borohydride (4.7 mg, 0.22 mmol) was added to the solution at 0 °C. After 10 min, the mixture was quenched with 1 mol/L aqueous HCl solution and was diluted with ethyl acetate. The extract was washed successively with 1 mol/L aqueous HCl solution, saturated sodium bicarbonate aqueous solution and was dried. Removal of the solvent gave a crude oil of **116**, which was used in the next step without purification because of

instability against silica gel.

The crude **116** was dissolved in pyridine (0.8 mL). To this stirred solution were added 4-toluenesulfonyl chloride (20.2 mg, 0.106 mmol) and DMAP (5.1 mg, 0.026 mmol) at ambient temperature and the reaction mixture was heated to 80 °C. After 4 h, the mixture was quenched with 1 mol/L aqueous HCl solution at 0 °C and was diluted with ethyl acetate. The extract was washed successively with 1 mol/L aqueous HCl solution and saturated Sodium bicarbonate aqueous solution and then was dried. Removal of the solvent by azeotropy with toluene gave a crude oil of **117**, which was used in the next step without purification for convenience and the better yield. To collect the analytical data of **117**, the residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 5), to obtain **117** as light yellow oil.

The resultant crude **117** was dissolved in THF (2 mL). To this stirred solution was added TBAF (1.0 M THF solution, 40 μ L, 0.040 mmol) at ambient temperature. After 12 h, the mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with water and was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 2 \rightarrow 1 / 1) to afford **Parker's intermediate 118** (10.4 mg, 86% for 3 steps) as a light yellow oil.

Characteristic data of 117

R_f value = 0.42 (ethyl acetate / hexane = 1 / 4); $[\alpha]_D^{20.5} +8.8$ (c 0.82, CHCl_3); IR (KBr, neat) $\nu_{\text{max}} = 2930, 2860, 1620, 1510, 1340, 1280, 1160, 1110, 1100 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, 2H, Ph of Ts, $J_{\text{ortho}} = 8.1 \text{ Hz}$), 7.27 (d, 2H, Ph of Ts, $J_{\text{ortho}} = 8.1 \text{ Hz}$), 6.70 (d, 1H, H-6 or H-7, $J_{\text{ortho}} = 8.1 \text{ Hz}$), 6.62 (d, 1H, H-6 or H-7, $J_{\text{ortho}} = 8.1 \text{ Hz}$), 6.35 (d, 1H, H-8, $J_{8,9} = 9.6 \text{ Hz}$), 5.81 (dd, 1H, H-9, $J_{9,8} = 9.6, J_{9,9a} = 5.7 \text{ Hz}$), 4.45 (d, 1H, H-3a, $J_{3a,3} = 6.9 \text{ Hz}$), 3.87 (s, 3H, PhO- CH_3), 3.37 (ddd, 1H, H-3, $J_{3,2\text{ax}} = 12.0, J_{3,3a} = 6.9, J_{3,2\text{eq}} = 4.5 \text{ Hz}$), 3.15 (ddd, 1H, H-2', $J_{\text{gem}} = 13.5, J_{2',1'} = 10.8, J_{2',1} = 5.4 \text{ Hz}$), 2.82 (ddd, 1H, H-2', $J_{\text{gem}} = 13.5, J_{2',1'} = 10.8, J_{2',1} = 5.4 \text{ Hz}$), 2.59 (s, 3H, - NCH_3), 2.41 (s, 3H, Ph- CH_3), 2.36 – 2.44 (m, 1H, H-9a), 1.66 – 1.88 (m, 3H, H-1 $_{\text{eq}}$, H-1', H-1'), 1.56 – 1.60 (m, 1H, H-2 $_{\text{eq}}$), 1.24 (ddd, 1H, H-2 $_{\text{ax}}$, $J_{\text{gem}} = 11.4, J_{2\text{ax},1\text{ax}} = 11.4, J_{2\text{ax},3} = 11.4, J_{2\text{ax},1\text{eq}} = 2.1 \text{ Hz}$), 0.89 (s, 9H, Si- t Bu), 0.80 – 0.95 (m, 1H, H-1 $_{\text{ax}}$), 0.12 (s, 3H, Si- CH_3), 0.02 (s, 3H, Si- CH_3);

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz) δ 145.1, 144.5, 143.1, 134.8, 130.3, 129.6, 128.4, 127.4, 123.5, 122.9, 117.7, 113.8, 97.4, 74.0, 56.7, 46.3, 45.1, 39.5, 35.8, 34.8, 29.7, 26.9, 25.8, 21.5, 18.1, -4.6, -5.0; LRMS (EI) m/z 569 (M^+ , 20%), 512 (30), 414 (21), 327 (32), 256 (20), 198 (100), 155 (41); HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{NO}_5\text{SiS}$ (M^+) 569.2631. Found 569.2624.

Characteristic data of Parker's synthetic intermediate (118)

R_f value = 0.35 (ethyl acetate / hexane = 1 / 1); $[\alpha]_D^{29} +13.5$ (c 1.43, CHCl_3) {*lit.* $[\alpha]_D^{24}$ +10.3 (c 0.007, CHCl_3 , 75 – 78%ee)}; IR (KBr, neat) $\nu_{\text{max}} = 3500, 2920, 1640, 1500, 1340, 1280, 1160 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, 2H, Ph of Ts, $J_{\text{ortho}} = 8.3 \text{ Hz}$), 7.28 (d, 2H, Ph of Ts, $J_{\text{ortho}} = 8.3 \text{ Hz}$), 6.69 (d, 1H, H-6 or H-7, $J_{\text{ortho}} = 8.0 \text{ Hz}$), 6.65 (d, 1H, H-6 or H-7, $J_{\text{ortho}} = 8.0 \text{ Hz}$), 6.36 (dd, 1H, H-8, $J_{8,9} = 9.5, J_{8,9a} = 0.4$ (allylic long range coupling) Hz), 5.83 (dd, 1H, H-9, $J_{9,8} = 9.5, J_{9,9a} = 5.6 \text{ Hz}$), 4.54 (d, 1H, H-3a, $J_{3a,3} = 7.1$

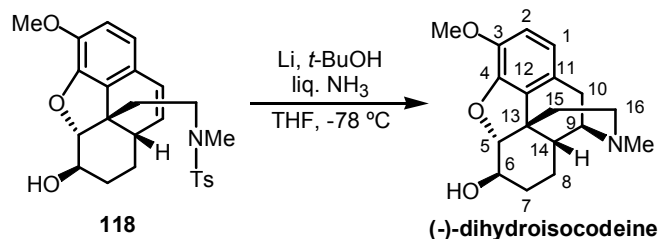
Hz), 3.88 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.46 (ddd, 1H, H-3, $J_{3,2ax} = 12.2$, $J_{3,3a} = 7.1$, $J_{3,2eq} = 4.4$ Hz), 3.13 (ddd, 1H, H-2', $J_{gem} = 13.4$, $J_{2',1'} = 10.5$, $J_{2',1''} = 5.6$ Hz), 2.84 (ddd, 1H, H-2'', $J_{gem} = 13.4$, $J_{2'',1''} = 10.2$, $J_{2'',1'''} = 5.6$ Hz), 2.60 (s, 3H, -NCH₃), 2.48 (dddd, 1H, H-9a, $J_{9a,1ax} = 12.2$, $J_{9a,1eq} = 5.6$, $J_{9a,9} = 5.6$, $J_{9a,8} = 0.4$ (allylic long range coupling) Hz), 2.42 (s, 3H, Ph-CH₃), 1.66 – 1.87 (m, 4H, H-1_{eq}, H-2_{eq}, H-1', H-1''), 1.26 (dddd, 1H, H-2_{ax}, $J_{gem} = 13.2$, $J_{2ax,1ax} = 13.2$, $J_{2ax,3} = 12.2$, $J_{2ax,1eq} = 2.2$ Hz), 0.93 (dddd, 1H, H-1_{ax}, $J_{gem} = 13.4$, $J_{1ax,2ax} = 13.2$, $J_{1ax,9a} = 12.2$, $J_{1ax,2eq} = 2.2$ Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 145.0, 144.1, 143.2, 134.6, 130.1, 129.6, 128.1, 127.4, 123.4, 123.0, 118.0, 112.8, 97.3, 73.3, 56.3, 46.3, 45.1, 39.3, 35.5, 34.8, 27.9, 27.0, 21.5; LRMS (EI) *m/z* 455 (M⁺, 12%), 300 (67), 252 (38), 244 (62), 199 (38), 185 (39), 91 (51), 71 (54), 58 (100); HRMS (EI) *m/z* Calcd. for C₂₅H₂₉NO₅S (M⁺) 455.1766. Found 455.1763.

Reference

Parker, K. A.; Fokas, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 449 – 455.

(–) - Dihydroisocodeine

(5*R*, 6*R*)-4,5-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-ol (C₁₈H₂₃NO₃)



To a stirred -78 °C solution of *tert*-butanol (27 μL, 0.28 mmol) in THF (1 mL) was added liquid anhydrous ammonia (*c.a.* 8 mL) via cannula, and then was added lithium wire (16.9 mg, 2.44 mmol). The solution was stirred at -78 °C until the solution turned blue. To the resultant blue-colored solution was added **Parker's intermediate 118** (13.1 mg, 0.0288 mmol) in THF (0.5 mL) dropwise through cannula. The flask was rinsed with THF (0.5 mL) 3 times and the mixture was added to the reaction mixture. After stirring 10 min, the reaction mixture was quenched successively with ammonium chloride, distilled dry methanol, and saturated ammonium chloride aqueous solution. The resultant discolored mixture was washed with water, and was diluted with dichloromethane. The aqueous layer was washed with dichloromethane and the organic extract was dried. Removal of solvent *in vacuo* gave a crude oil which was washed by acid – base extraction (1 mol/L aqueous HCl solution, then 3 mol/L aqueous NaOH solution, dichloromethane). The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (methanol / chloroform = 1 / 50 → 1 / 10, 1% triethylamine contained) to afford (–)-**dihydroisocodeine** (8.0 mg, 92%) as a white crystal.

R_f value = 0.25 (MeOH / CHCl₃ = 1 / 4); [α]_D²⁸ -132 (*c* 0.32, CHCl₃) {*lit.* [α]_D²⁸ -136 (*c* 2.55, CHCl₃)}; m.p. 201 – 202 °C {*lit.** 199 – 200 °C}; IR (KBr, neat) ν_{max} = 3400, 2920, 2860, 1640, 1620, 1500, 1440, 1090, 1060, 1040 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.73 (d, 1H, H-1 or H-2, $J_{ortho} = 8.3$ Hz), 6.65 (d, 1H, H-1 or H-2, $J_{ortho} = 8.3$ Hz), 4.38 (d, 1H, H-5, $J_{5,6}$

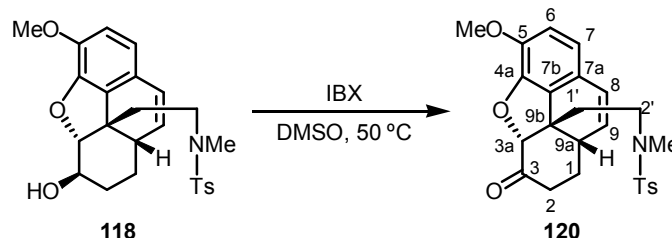
= 6.6 Hz), 3.87 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.44 (ddd, 1H, H-6, $J_{6,7ax} = 12.4$, $J_{6,5} = 6.6$, $J_{6,7eq} = 4.9$ Hz), 3.28 (br, 1H, H-9), 3.02 (dd, 1H, H-10_{eq}, $J_{gem} = 18.5$, $J_{10eq,9} = 0$ Hz), 2.70 (ddd, 1H, H-16_{eq}, $J_{gem} = 12.2$, $J_{16eq,15ax} = 4.1$, $J_{16eq,15eq} = 0$ Hz), 2.52 (s, 1H, -NCH₃), 2.49 (dd, 1H, H-10_{ax}, $J_{gem} = 18.5$, $J_{10ax,9} = 5.1$ Hz), 2.40 (br-d, 1H, H-14, $J_{14,8ax} = 12.9$ Hz), 2.28 (ddd, 1H, H-16_{ax}, $J_{gem} = 12.4$, $J_{16ax,15ax} = 12.4$, $J_{16ax,15eq} = 3.9$ Hz), 2.01 (ddd, 1H, H-15_{ax}, $J_{gem} = 12.4$, $J_{15ax,16ax} = 12.4$, $J_{15ax,16eq} = 4.1$ Hz), 1.82 (dddd, 1H, H-7_{eq}, $J_{gem} = 12.9$, $J_{7eq,6} = 4.9$, $J_{7eq,8ax} = 2.7$, $J_{7eq,8eq} = 2.7$ Hz), 1.74 (ddd, 1H, H-15_{eq}, $J_{gem} = 12.4$, $J_{15eq,16ax} = 3.9$, $J_{15eq,16eq} = 0$ Hz), 1.61 (dddd, 1H, H-8_{eq}, $J_{gem} = 12.9$, $J_{8eq,7ax} = 2.7$, $J_{8eq,7eq} = 2.7$, $J_{8eq,14} = 2.7$ Hz), 1.39 (dddd, 1H, H-7_{ax}, $J_{gem} = 12.9$, $J_{7ax,8ax} = 12.9$, $J_{7ax,6} = 12.4$, $J_{7ax,8eq} = 2.7$ Hz), 0.97 (dddd, 1H, H-8_{ax}, $J_{gem} = 12.9$, $J_{8ax,7ax} = 12.9$, $J_{8ax,14} = 12.9$, $J_{8ax,7eq} = 2.7$ Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.2, 143.9, 129.9, 125.2, 119.1, 113.8, 96.9, 73.1, 59.9, 56.5, 47.2, 42.8, 42.4, 41.8, 34.7, 29.8, 23.5, 20.5; LRMS (EI) *m/z* 301(M⁺, 100%), 286 (1); HRMS (EI) *m/z* Calcd. For C₁₈H₂₃NO₃ (M⁺) 301.1678. Found 301.1677.

Reference

Elad, D.; Ginsburg, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3691 – 3693.

3-2 Study toward the total synthesis of (–)-morphine

N-4-dimethyl-*N*-[2-(3*aR*,9*aS*,9*bS*)-1,2,3*a*,9*b*-tetrahydro-5-methoxyphenanthro[4,5-*bcd*]furan-3-one-9*b*(9*aH*)-yl]ethylbenzenesulfonamide (**120**) (C₂₅H₂₇NO₅S)

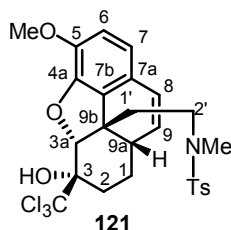


To a solution of **Parker's intermediate 118** (25.3 mg, 55.5 μmol) in DMSO (3 mL) was added *o*-iodoxybenzoic acid (40.4 mg, 0.144 mmol) at ambient temperature and the reaction mixture was heated to 50 °C. After 7 h, the mixture was diluted with ether. The extract was washed successively with 20% sodium thiosulfate aqueous solution and saturated sodium bicarbonate aqueous solution and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 1) to afford **120** (20.9 mg, 83%) as a white oil.

R_f value = 0.49 (ethyl acetate / hexane = 1 / 1); [α]_D²³ -12.0 (*c* 0.895, CHCl₃); IR (KBr, neat) ν_{max} = 3030, 2930, 1730, 1500, 1460, 1440, 1340, 1280, 1160 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, 2H, Ts, $J_{ortho} = 8.0$ Hz), 7.32 (d, 2H, Ph of Ts, $J_{ortho} = 8.0$ Hz), 6.68 (d, 1H, H-6 or H-7, $J_{ortho} = 8.0$ Hz), 6.66 (d, 1H, H-6 or H-7, $J_{ortho} = 8.0$ Hz), 6.41 (d, 1H, H-8, $J_{8,9} = 9.5$ Hz), 5.87 (dd, 1H, H-9, $J_{9,8} = 9.5$, $J_{9,9a} = 5.9$ Hz), 5.22 (s, 1H, H-3*a*), 3.92 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.00 – 3.23 (m, 3H, H-9*a*, H-2', H-2'), 2.67 (s, 3H, -NCH₃), 2.53 (ddd, 1H, H-2_{eq}, $J_{2eq,1ax} = 14.9$, $J_{gem} = 12.9$, $J_{2eq,1eq} = 3.9$ Hz), 2.43 (s, 3H, Ph-CH₃), 2.32 (ddd, 1H,

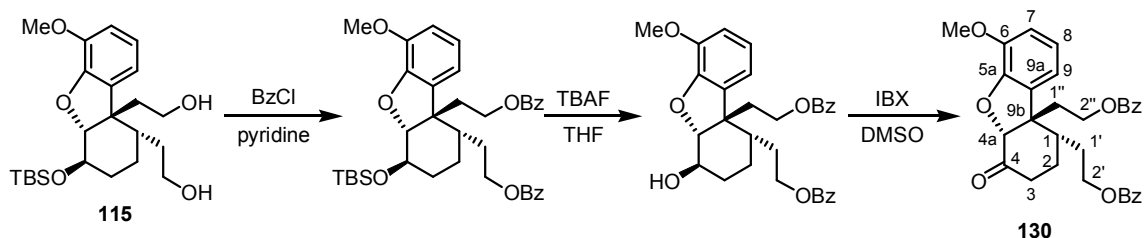
H-2_{ax}, $J_{gem} = 12.9$, $J_{2ax,1eq} = 3.7$, $J_{2ax,1ax} = 2.4$ Hz), 2.13 (dddd, 1H, H-1_{eq}, $J_{gem} = 13.9$, $J_{1eq,9a} = 6.3$, $J_{1eq,2eq} = 3.9$, $J_{1eq,2ax} = 3.7$ Hz), 1.81 – 1.97 (m, 2H, H-1', H-1'), 1.25 (dddd, 1H, H-1_{ax}, $J_{1ax,2eq} = 14.9$, $J_{1ax,9a} = 13.9$, $J_{gem} = 13.9$, $J_{1ax,2ax} = 2.4$ Hz); ¹³C NMR (67.5 MHz) δ 207.1, 145.3, 144.6, 143.6, 133.8, 129.8, 128.8, 127.4, 126.3, 123.9, 122.7, 118.6, 113.6, 91.0, 56.4, 50.2, 46.7, 37.9 (2C, CH₂ and CH carbon), 34.9, 32.8, 28.1, 21.5; HRMS (FAB, NBA matrix) m/z Calcd for C₂₅H₂₈NO₅S (M+H)⁺ 454.1688. Found 454.1683.

Trichloromethylated byproduct (121) (C₂₆H₂₈Cl₃NO₃S)



Form : colorless oil; R_f value = 0.33 (ethyl acetate / hexane = 1 / 2); $[\alpha]_D$ not collected; IR (KBr, neat) $\nu_{max} = 3520, 2940, 1500, 1340, 1160$ cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, 2H, Ph of Ts, $J_{ortho} = 8.4$ Hz), 7.28 (d, 2H, Ph of Ts, $J_{ortho} = 8.4$ Hz), 6.71 (d, 1H, H-6 or 7, $J_{ortho} = 8.4$ Hz), 6.68 (d, 1H, H-6 or 7, $J_{ortho} = 8.4$ Hz), 6.41 (d, 1H, H-8, $J_{8,9} = 9.6$ Hz), 5.59 (dd, 1H, H-9, $J_{9,8} = 9.6$, $J_{9,9a} = 6.0$ Hz), 5.28 (s, 1H, H-4), 3.88 (s, 3H, Ph-CH₃), 3.59 (d, 1H, OH, $J_{OH,2ax} = 3.6$ (W-coupling) Hz), 3.11 (ddd, 1H, H-2', $J_{gem} = 13.5$, $J_{2',1'} = 9.6$, $J_{2',1'} = 5.4$ Hz), 2.91 (ddd, 1H, H-2', $J_{gem} = 13.5$, $J_{2',1'} = 9.0$, $J_{2',1'} = 6.0$ Hz), 2.63 (s, 3H, -NCH₃), 2.52 (ddd, 1H, H-9a, $J_{9a,1ax} = 12.6$, $J_{9a,9} = 6.0$, $J_{9a,1eq} = 4.8$ Hz), 2.42 (s, 3H, Ph-CH₃), 2.23 (ddd, 1H, H-2_{eq}, $J_{gem} = 14.1$, $J_{2eq,1eq} = 4.2$, $J_{2eq,1ax} = 2.1$ Hz), 1.77 – 1.97 (m, 3H, H-1, H-1, H-2_{ax}), 1.60 – 1.69 (m, 1H, H-1_{eq}), 1.25 (dddd, 1H, H-1_{ax}, $J_{gem} = 12.9$, $J_{1ax,2ax} = 12.9$, $J_{1ax,9a} = 12.6$, $J_{1ax,2eq} = 2.1$ Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.5, 143.9, 143.4, 134.3, 129.7, 127.6, 127.4, 123.3, 123.1, 118.8, 113.1, 108.2, 87.4, 81.9, 56.3, 46.3, 46.2, 38.9, 35.7, 34.9, 28.5, 21.9, 21.5; LRMS (EI) m/z 575 (M⁺, ³⁷Cl, 14%), 573 (M⁺, ³⁵Cl, 10), 571 (M⁺, 10), 454 (5), 420 (23), 418 (68), 416 (70), 242 (54), 185 (100); HRMS (EI) m/z calcd. for C₂₆H₂₈Cl₃NO₃S (M⁺) 571.0754. Found 571.0755.

(1*S*,4*aR*,9*bS*)-4-*tert*-butyldimethylsiloxy-2,3,4*a*,9*b*-tetrahydro-6-methoxy-1,9*b*-di-(2-hydroxyethyl)-4(1*H*)-dibenzofuranone dibenzoate (130) (C₃₁H₃₀O₇)



To a solution of **115** (52.0 mg, 0.123 mmol) in pyridine (2 mL) was added benzoyl chloride (50 μ L, 0.43 mmol) and DMAP (4.0 mg, 0.033 mmol) at ambient temperature. After 12 h, the mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed successively with 1 mol/L aqueous HCl solution and saturated aqueous sodium bicarbonate solution and then was dried. Removal of the solvent gave a crude oil which

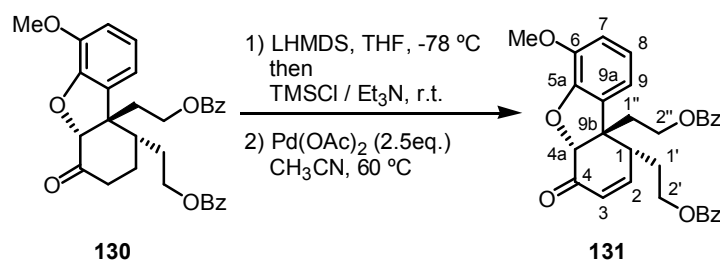
was used in the next step without purification for convenience.

The resultant residue was dissolved in THF (3mL). To this solution was added TBAF (1.0 M THF solution, 160 μ L, 0.160 mmol) at ambient temperature. After 12 h, the mixture was diluted with dichloromethane. The extract was washed with water and was dried. Removal of the solvent gave a crude oil which was used in the next step without further purification for convenience.

The resultant residue was dissolved in DMSO (4 mL). To this solution was added IBX (52.5 mg, 0.187 mmol) at ambient temperature. After 12 h, the mixture was diluted with ether. The extract was washed successively with 20% sodium thiosulfate aqueous solution and saturated sodium bicarbonate aqueous solution and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 2) to afford **130** (80.5 mg, quant.) as a yellow oil.

R_f value 0.69 (ethyl acetate / hexane = 1 / 1); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (m, 4H, Bz, Bz), 7.54 (m, 2H, Bz, Bz), 7.36 (m, 4H, Bz, Bz), 6.92 (dd, 1H, H-8, $J_{\text{ortho}} = 9.0$, $J_{\text{ortho}} = 6.0$ Hz), 6.84 (d, 1H, H-7 or H-9, $J_{\text{ortho}} = 9.0$ Hz), 6.77 (d, 1H, H-7 or H-9, $J_{\text{ortho}} = 6.0$ Hz), 4.82 (s, 1H, H-4a), 4.25 – 4.40 (m, 4H, H-2', H-2''), 3.90 (s, 3H, PhO-CH₃), 2.94 (dd, 1H, H-3_{eq}, $J_{\text{gem}} = 18.0$, $J_{3\text{eq},2\text{eq}} = 6.0$, $J_{3\text{eq},2\text{ax}} = 0$ Hz), 2.21 – 2.49 (m, 4H, H-1', H-1''), 1.73 – 1.96 (m, 3H, H-1, H-2_{eq}, H-3_{ax}), 1.34 (m, 1H, H-2_{ax}); LRMS (EI) m/z 514 (M^+ , 15), 365 (38), 174 (73), 105 (100); HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_7$ (M^+) 514.1922. Found 514.1998.

(1*S*,4*aR*,9*bS*)-4-*tert*-butyldimethylsiloxy-4*a*,9*b*-dihydro-6-methoxy-1,9*b*-di-(2-hydroxyethyl)-4(1*H*)- dibenzofuranone dibenzoate (131**) ($\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{O}_7$)**



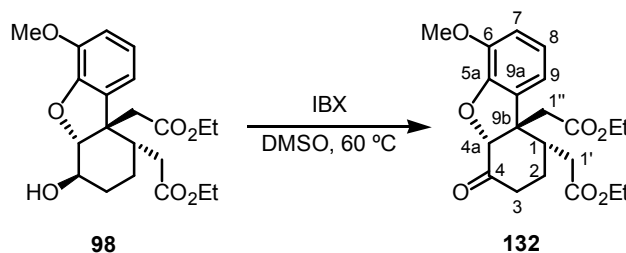
To a solution of LHMDS (1 M THF solution, 0.8 mL, 0.8 mmol) in THF (0.25 mL) was added **130** (52.3 mg, 0.102 mmol) in THF (0.2 mL) dropwise through cannula at -78 °C and the cannula and the flask was washed with THF (0.2 mL) 2 times and was added to the reaction mixture. After 30 min, 1 / 1 (v/v) mixture of chlorotrimethylsilane / triethylamine (0.4 mL) was added to the mixture at -78 °C. After 30 min, the reaction mixture was quenched with saturated sodium bicarbonate aqueous solution and was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated sodium bicarbonate aqueous solution and was dried. Removal of the solvent gave a crude oil which was used in the next steps without purification.

The crude oil was dissolved in acetonitrile (3 mL). To this solution was added palladium(II) acetate (46.0 mg, 0.205 mmol) and the mixture was allowed to warm up to

60 °C. After 12h, extra palladium(II) acetate (11.9 mg, 0.0530 mmol) was added and stirred at 60 °C. After 3 h, the mixture was filtrated through a pad of celite and washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with water twice and was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 4) to afford **131** (19.8 mg, 38%) as a yellow oil and recovered **130** (6.7 mg, 13%).

R_f value 0.32 (ethyl acetate / hexane = 1 / 4 x 3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96 – 7.99 (m, 2H, Bz), 7.87 – 7.90 (m, 2H, Bz), 7.51 – 7.60 (m, 2H, Bz), 7.31 – 7.47 (m, 4H, Bz), 6.97 (dd, 1H, C7, $J_{\text{ortho}} = 8.3$, $J_{\text{ortho}} = 7.6$ Hz), 6.84 (dd, 1H, C6 or C8, $J_{\text{ortho}} = 8.3$, $J_{\text{meta}} = 1.2$ Hz), 6.80 (dd, 1H, C6 or C8, $J_{\text{ortho}} = 7.6$, $J_{\text{meta}} = 1.2$ Hz), 6.27 (d, 1H, C3, $J_{3-2} = 10.2$ Hz), 4.96 (s, 1H, C4a), 4.38 (dd, 2H, C2'', $J_{2'',1''} = 6.3$, $J_{2'',1''} = 6.3$ Hz), 4.13 – 4.27 (m, 2H, H-2'), 3.89 (s, 3H, PhO-CH₃), 2.70 (ddd, 1H, C1, $J_{1,1'} = 10.7$, $J_{1,2} = 6.1$, $J_{1,1'} = 4.4$ Hz), 2.41 – 2.53 (m, 2H, H-1'', H-1''), 1.45 – 1.75 (m, 2H, H-1', H-1'); LRMS (EI) m/z 512 (M^+ , 4%), 241 (37), 174 (39), 122 (43), 105 (100), 77 (59); HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{O}_7$ (M^+) 512.1835. Found 512.1821.

(1*S*,4*aR*,9*bS*)-6-methoxy-2,3,4,4*a*-tetrahydro-1,9*b*(1*H*)-dibenzofuran-4-one diacetic acid 1,9*b*-diethyl ester (132**) ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_7$)**

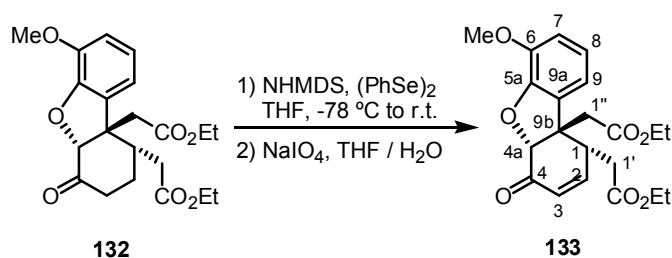


To a solution of **98** (14.0 mg, 35.7 μmol) in DMSO (1.5 mL) was added IBX (31.4 mg, 0.112 mmol) at ambient temperature and the reaction mixture was warmed up to 60 °C. After 1 h, the mixture was diluted with ether. The extract was washed successively with 20% sodium thiosulfate aqueous solution and saturated aqueous sodium bicarbonate solution and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 3) to afford **132** (12.7 mg, 91%) as a yellow oil.

R_f value = 0.54 (ethyl acetate / hexane = 1 / 2); $[\alpha]_{\text{D}}^{27}$ -0.4 (c 0.64, CHCl_3); IR (KBr, neat) $\nu_{\text{max}} = 2980, 2940, 1730, 1500, 1200$ cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.91 (dd, 1H, H-8, $J_{\text{ortho}} = 8.0$, $J_{\text{meta}} = 7.3$ Hz), 6.83 (dd, 1H, H-7 or H-9, $J_{\text{ortho}} = 8.0$, $J_{\text{meta}} = 1.0$ Hz), 6.67 (dd, 1H, H-7 or H-9, $J_{\text{ortho}} = 7.3$, $J_{\text{meta}} = 1.0$ Hz), 4.85 (s, 1H, H-4a), 4.08 – 4.16 (m, 4H, ethyl ester, ethyl ester), 3.89 (s, 3H, PhO-CH₃), 2.97 (d, 1H, H-1'', $J_{\text{gem}} = 16.0$ Hz), 2.79 (ddd, 1H, H-3_{eq}, $J_{\text{gem}} = 18.5$, $J_{3\text{eq},2\text{eq}} = 6.6$, $J_{3\text{eq},2\text{ax}} = 2.0$ Hz), 2.73 (d, 1H, H-1'', $J_{\text{gem}} = 16.0$ Hz), 2.63 (dd, H-1', $J_{\text{gem}} = 15.4$, $J_{1',1} = 3.2$ Hz), 2.48 (ddd, 1H, H-3_{ax}, $J_{\text{gem}} = 18.5$, $J_{3\text{ax},2\text{ax}} = 11.5$, $J_{3\text{ax},2\text{eq}} = 7.6$ Hz), 2.38 (dddd, 1H, H-1, $J_{1,1'} = 10.5$, $J_{1,2\text{ax}} = 10.5$, $J_{1,1'} = 3.2$, $J_{1,2\text{eq}} = 3.2$ Hz), 2.02 (dd, 1H, H-1', $J_{\text{gem}} = 15.4$, $J_{1',1} = 10.5$ Hz), 1.57 – 1.78 (m, 2H, H-2_{eq}, H-2_{ax}), 1.24 (t,

3H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_2} = 7.1$ Hz), 1.20 (t, 3H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_2} = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 205.1, 172.1, 170.0, 148.0, 145.2, 128.9, 122.1, 117.0, 112.6, 91.4, 61.0, 60.8, 56.1, 54.0, 41.6, 37.3, 36.9, 35.5, 24.5, 14.2, 14.0; LRMS (EI) m/z 390 (M^+ , 29%), 345 (17), 303 (100), 257 (38), 234 (63), 215 (59), 161 (44), 128 (28); HRMS (EI) m/z Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_7$ (M^+) 390.1678. Found 390.1682.

**(1*S*,4*aR*,9*bS*)-6-methoxy-4,4*a*-dihydro-1,9*b*(1*H*)-dibenzofuran-4-one diacetic acid
1,9*b*-diethyl ester (**133**) ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_7$)**

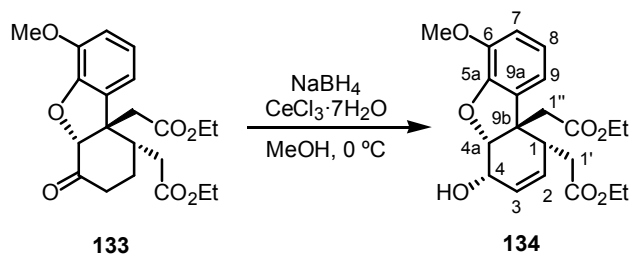


To a solution of **132** (3.3 mg, 8.5 μmol) in THF (1.0 mL) was added NHMDS (1 M THF solution, 28 μL , 28 μmol) at -78 $^{\circ}\text{C}$. After 10 min, diphenyldiselenide (10.2 mg, 33 μmol) in THF (0.7 mL) was added to the reaction mixture through cannula at -78 $^{\circ}\text{C}$ and the mixture was warmed up to ambient temperature. After 1.5 h, the mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed successively with saturated sodium bicarbonate aqueous solution and was dried. Removal of the solvent gave a crude oil which was used in the next step without purification.

The resultant residue was dissolved in THF (1.0 mL). To this solution was added a solution of sodium periodate (8.7 mg, 41 μmol) in water (0.5 mL) at 0 $^{\circ}\text{C}$ and the mixture was warmed up to ambient temperature. After 1 h, extra sodium periodate (11.7 mg, 55 μmol) was added to the mixture. After 12 h, the mixture was diluted with ethyl acetate. The extract was washed successively with water and then was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 8) to afford **133** (1.7 mg, 52%) as a light yellow oil.

R_f value = 0.37 (ethyl acetate / hexane = 1 / 2); $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -199$ (c 0.86, CHCl_3); IR (KBr, neat) $\nu_{\text{max}} = 2980, 1730, 1680, 1500, 1200$ cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (dd, 1H, H-2, $J_{2,3} = 10.2$, $J_{2,1} = 5.6$ Hz), 6.90 (dd, 1H, H-8, $J_{\text{ortho}} = 8.0$, $J_{\text{ortho}} = 7.3$ Hz), 6.82 (dd, 1H, H-7, $J_{\text{ortho}} = 8.0$, $J_{\text{meta}} = 1.2$ Hz), 6.73 (dd, 1H, H-9, $J_{\text{ortho}} = 7.3$, $J_{\text{meta}} = 1.2$ Hz), 6.20 (d, 1H, H-3, $J_{3,2} = 10.2$ Hz), 5.02 (s, 1H, H-4a), 3.91 – 4.11 (m, 4H, ethyl ester, ethyl ester), 3.87 (s, 3H, PhO-CH₃), 3.27 (td, 1H, H-1, $J_{1,1'} = 7.3$, $J_{1,2} = 5.6$ Hz), 2.97 (d, 1H, H-1', $J_{\text{gem}} = 14.1$ Hz), 2.85 (d, 1H, H-1'', $J_{\text{gem}} = 14.1$ Hz), 2.16 (d, 2H, H-1', $J_{1',1''} = 7.3$ Hz), 1.13 (t, 3H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_2} = 6.6$ Hz), 1.11 (t, 3H, ethyl ester, $J_{\text{CH}_2} = 6.6$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 190.6, 171.2, 170.1, 152.7, 147.0, 145.4, 130.8, 128.4, 122.5, 115.9, 113.2, 86.2, 61.1, 60.9, 56.1, 51.1, 43.8, 38.9, 38.8, 14.0, 13.9; LRMS (EI) m/z 388 (M^+ , 11%), 303 (31), 301 (35), 234 (81), 227 (100), 161 (56); HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_7$ (M^+) 388.1522. Found 388.1524.

(1*S*,4*S*,4*aR*,9*bS*)-6-methoxy-4,4*a*-dihydro-1,9*b*(1*H*)-dibenzofuran-4-olodiacetic acid
1,9*b*-diethyl ester (**134**) (C₂₁H₂₆O₇)

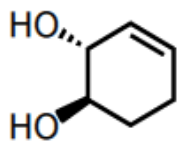


To a solution of **133** (5.5 mg, 14 μ mol) in methanol (2.0 mL) was added cerium(III) chloride heptahydrate (27.4 mg, 73.5 μ mol) at 0 °C and the mixture was warmed up to ambient temperature. After 30 min, sodium borohydride (11.0 mg, 0.291 mmol) was added to the mixture at 0 °C. After 20 min, the mixture was quenched with water and was diluted with ethyl acetate. The extract was washed with water and was dried. The organic solvent was concentrated, and the resultant residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate / hexane = 1 / 3) to afford **134** (5.0 mg, 91%) as a colorless oil.

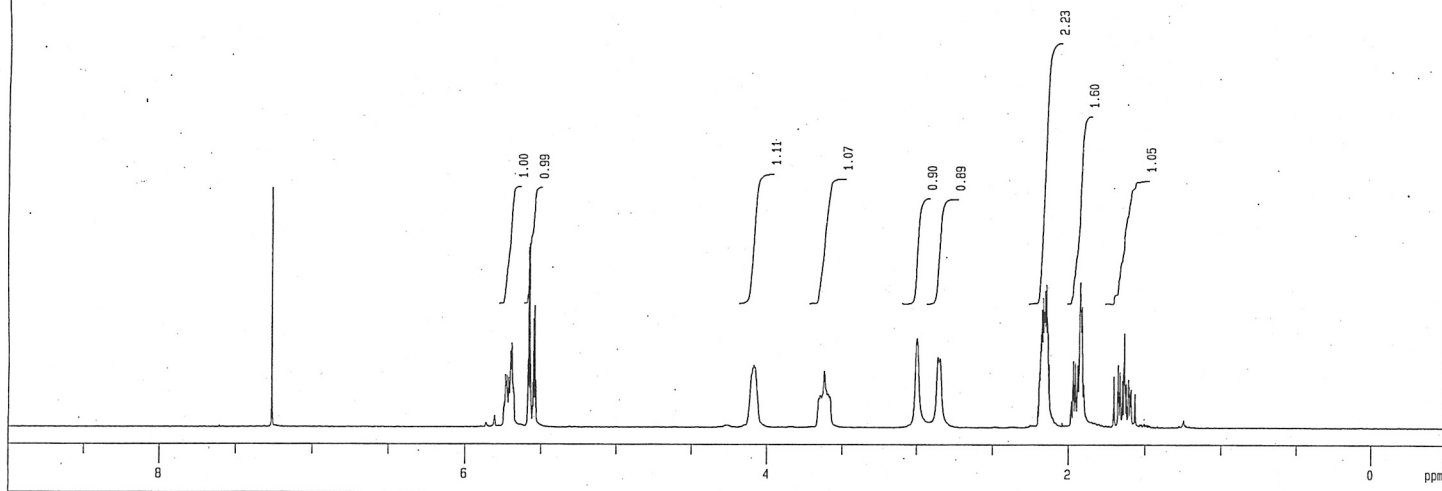
R_f value 0.13 (ethyl acetate / hexane = 1 / 2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.78 (dd, 1H, H-8, $J_{ortho} = 8.0, 7.1$ Hz), 6.73 (dd, 1H, H-7, $J_{ortho} = 8.0, J_{meta} = 1.7$ Hz), 6.59 (dd, 1H, H-9, $J_{ortho} = 7.1, J_{meta} = 1.7$ Hz), 5.88 (dddd, 1H, H-3, $J_{3,2} = 9.5, J_{3,4a} = 3.4$ (long range coupling), $J_{3,4} = 2.4, J_{3,1} = 2.4$ (allylic long range coupling) Hz), 5.43 (ddd, 1H, H-2, $J_{2,3} = 9.5, J_{2,1} = 2.9, J_{2,4} = 2.9$ (allylic long range coupling) Hz), 5.33 (dd, 1H, H-4a, $J_{4a,3} = 3.4$ (long range coupling), $J_{4a,4} = 1.4$ Hz), 4.63 (br, 1H, H-4), 4.14 (q, 2H, ethyl ester, $J_{CH_3} = 7.1$ Hz), 4.12 (q, 2H, ethyl ester, $J_{CH_3} = 7.3$ Hz), 3.82 (s, 3H, PhO-CH₃), 2.94 (d, 1H, H-1'', $J_{gem} = 15.8$ Hz), 2.78 (d, 1H, H-1', $J_{gem} = 15.8$ Hz), 2.74 – 2.81 (m, 1H, H-1), 2.48 (d, 1H, H-1', $J_{gem} = 15.6$ Hz), 2.44 (d, 1H, H-1', $J_{gem} = 15.6$ Hz), 1.25 (t, 3H, ethyl ester, $J_{CH_2} = 7.3$ Hz), 1.21 (t, 3H, ethyl ester, $J_{CH_2} = 7.1$ Hz); LRMS (EI) m/z 390 (M⁺, 7%), 234 (100), 161 (34); HRMS (EI) m/z calcd. for C₂₁H₂₆O₇ (M⁺) 390.1678. Found 390.1679.

3-3 ¹H and ¹³C NMR Spectra

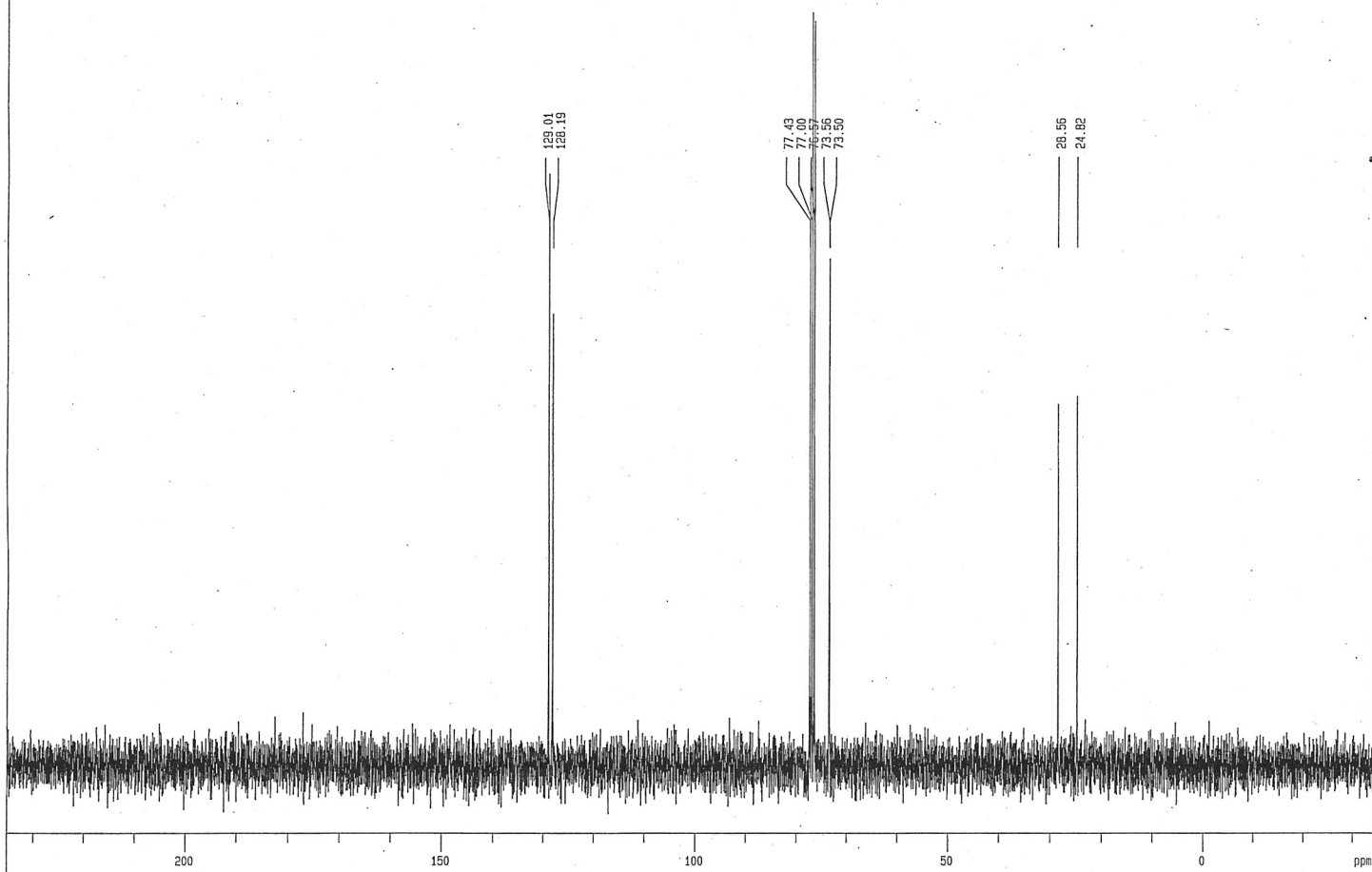
23/May/2007 3-cyclohexene-trans-1,2-diol

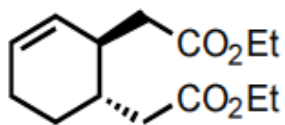


58

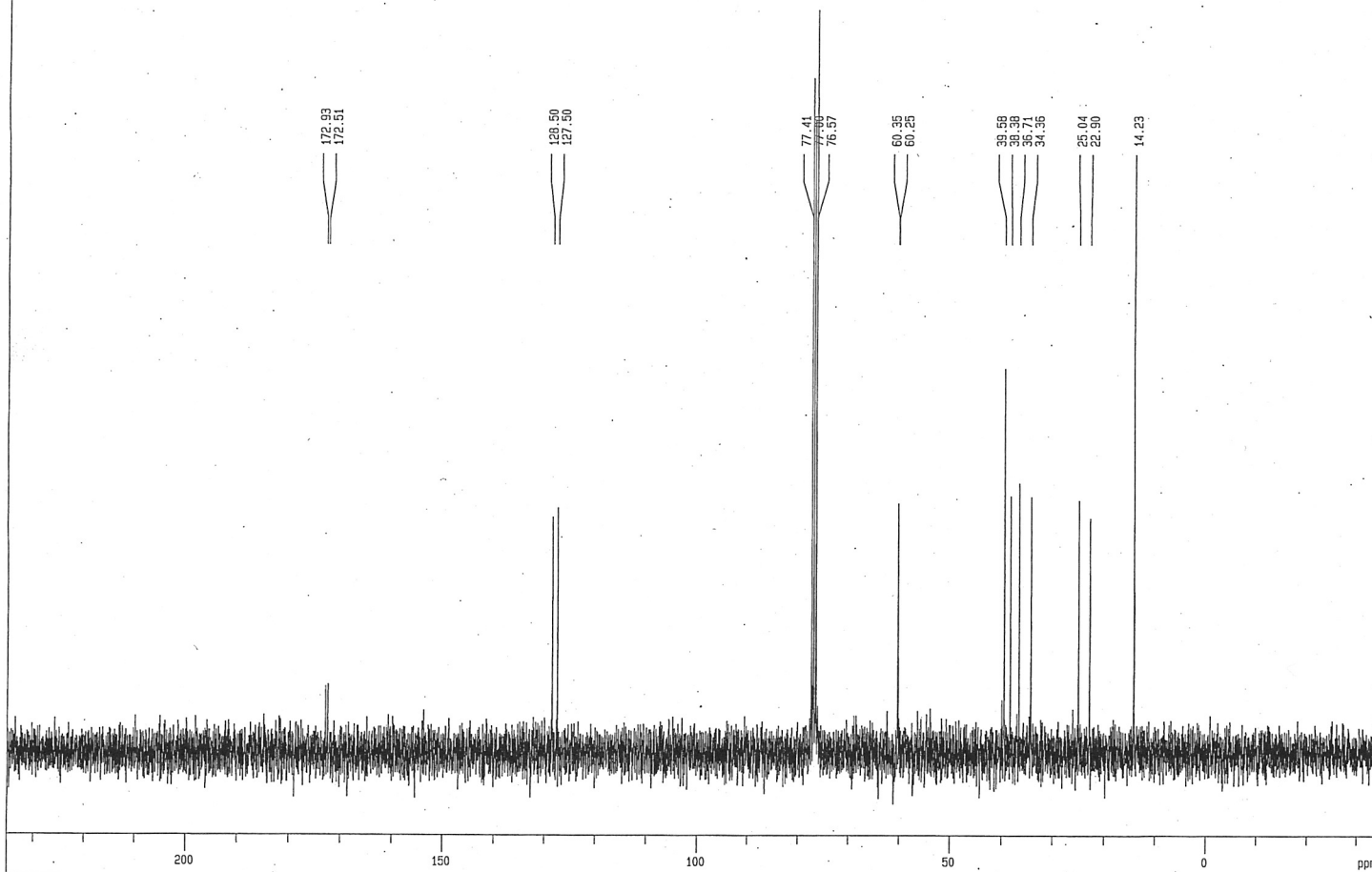
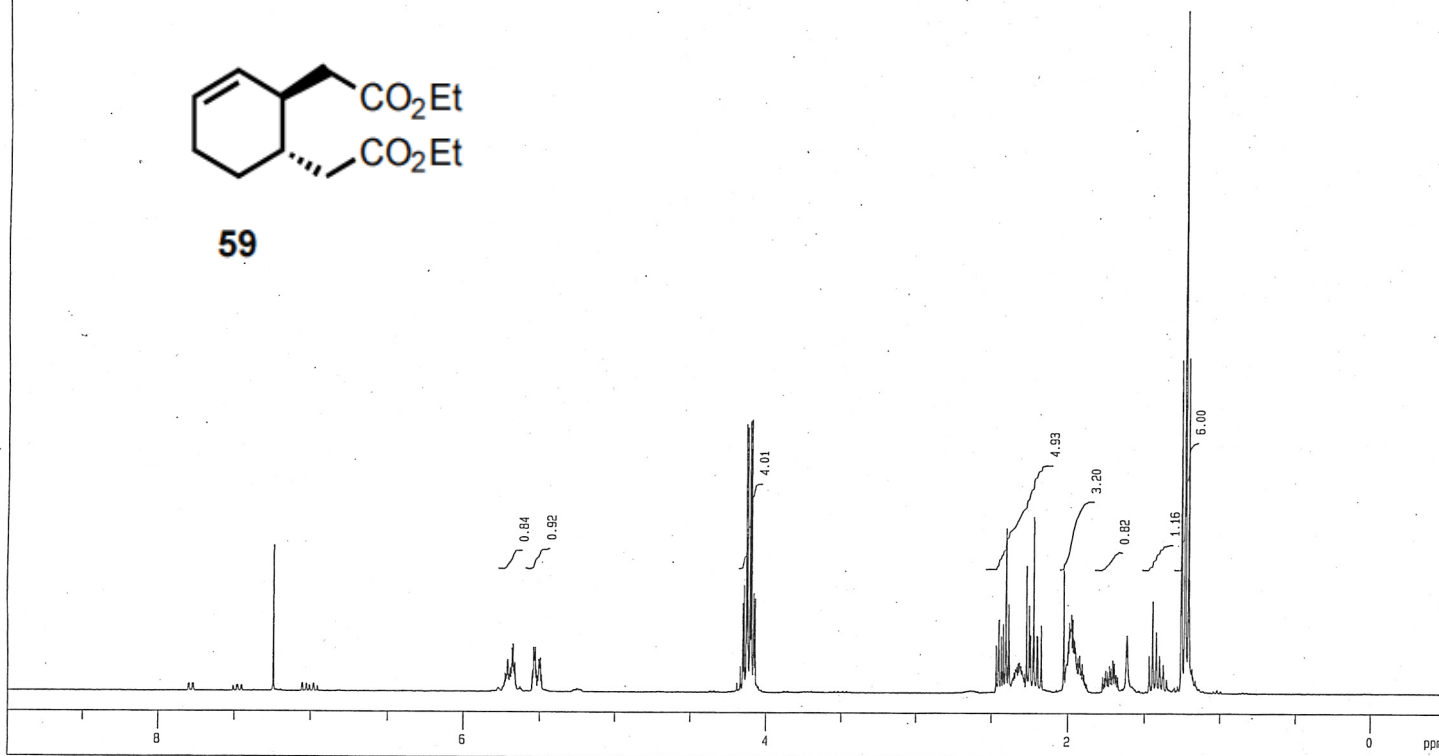


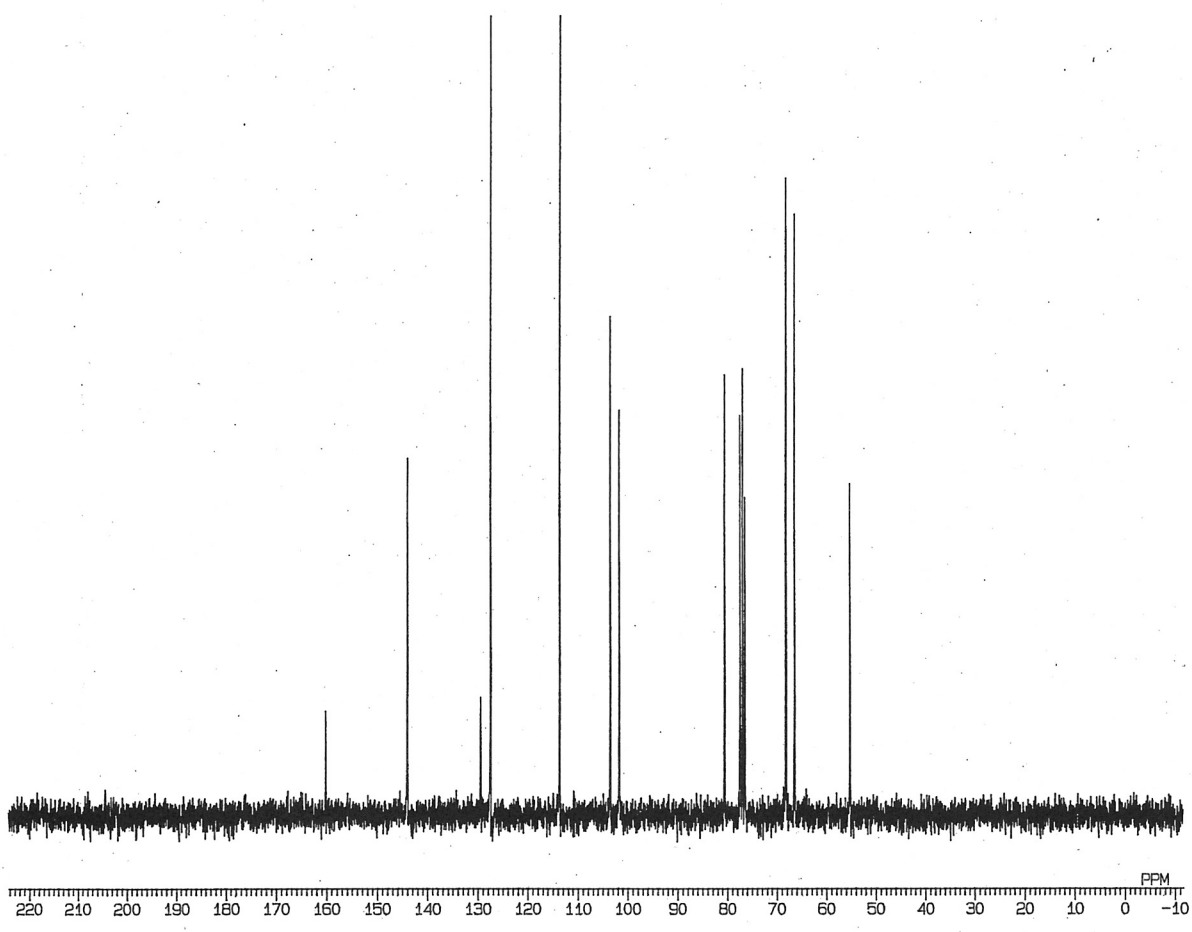
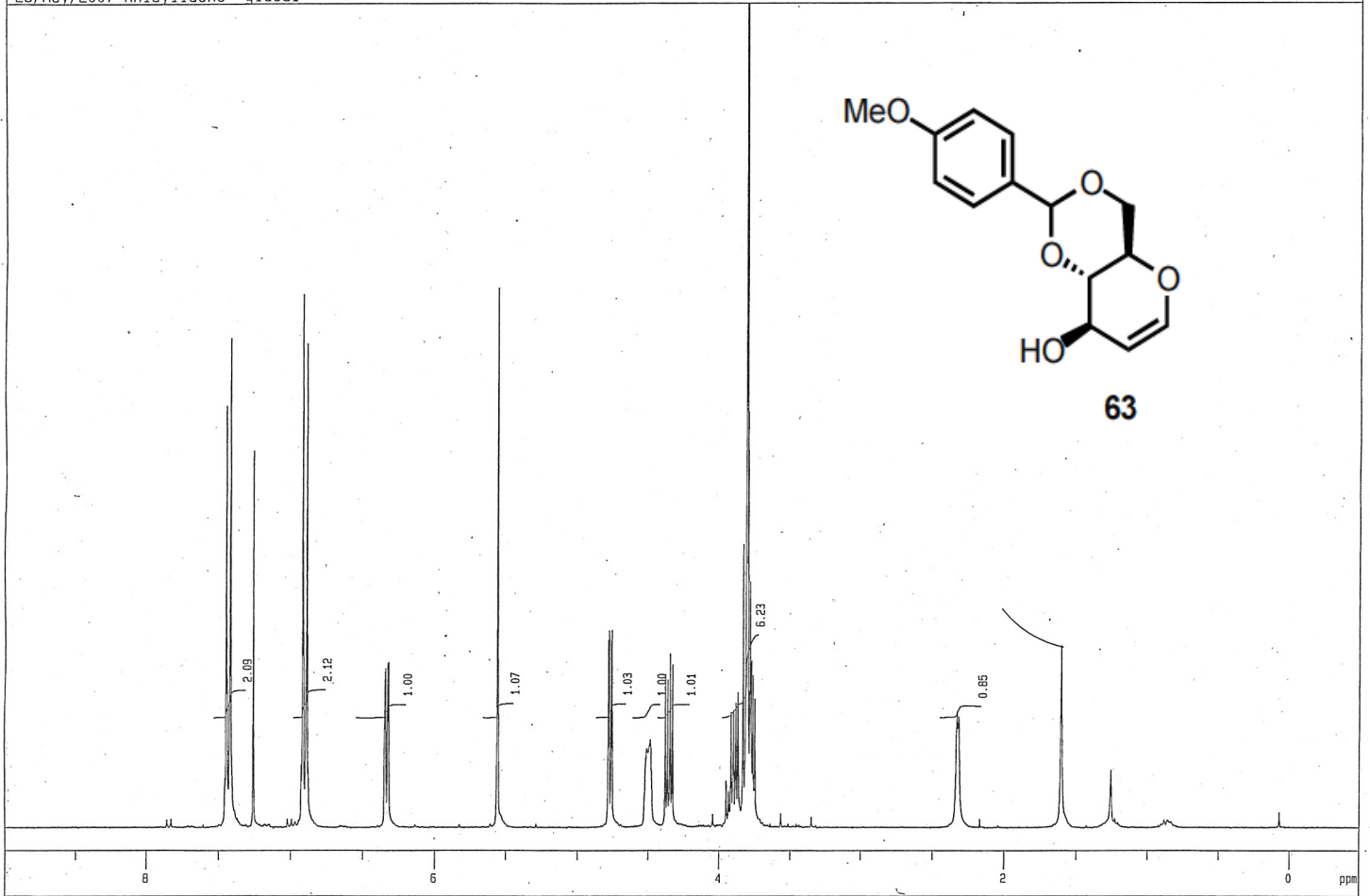
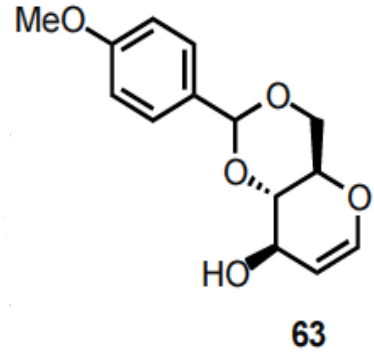
3-cyclohexene-trans-1,2-diol



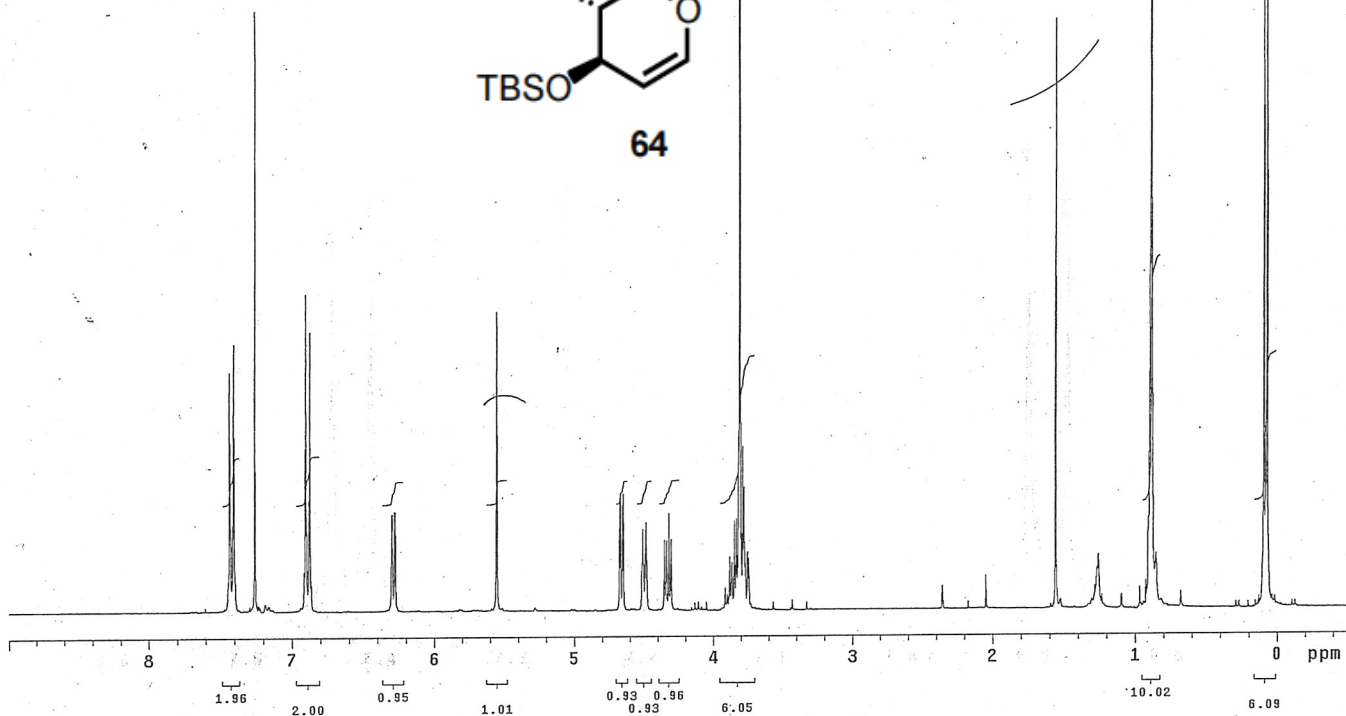
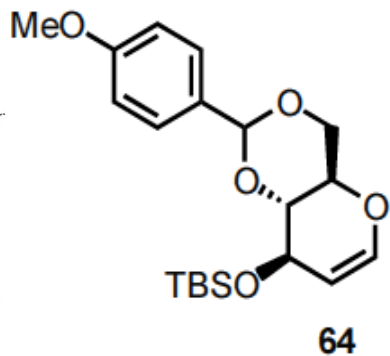


59

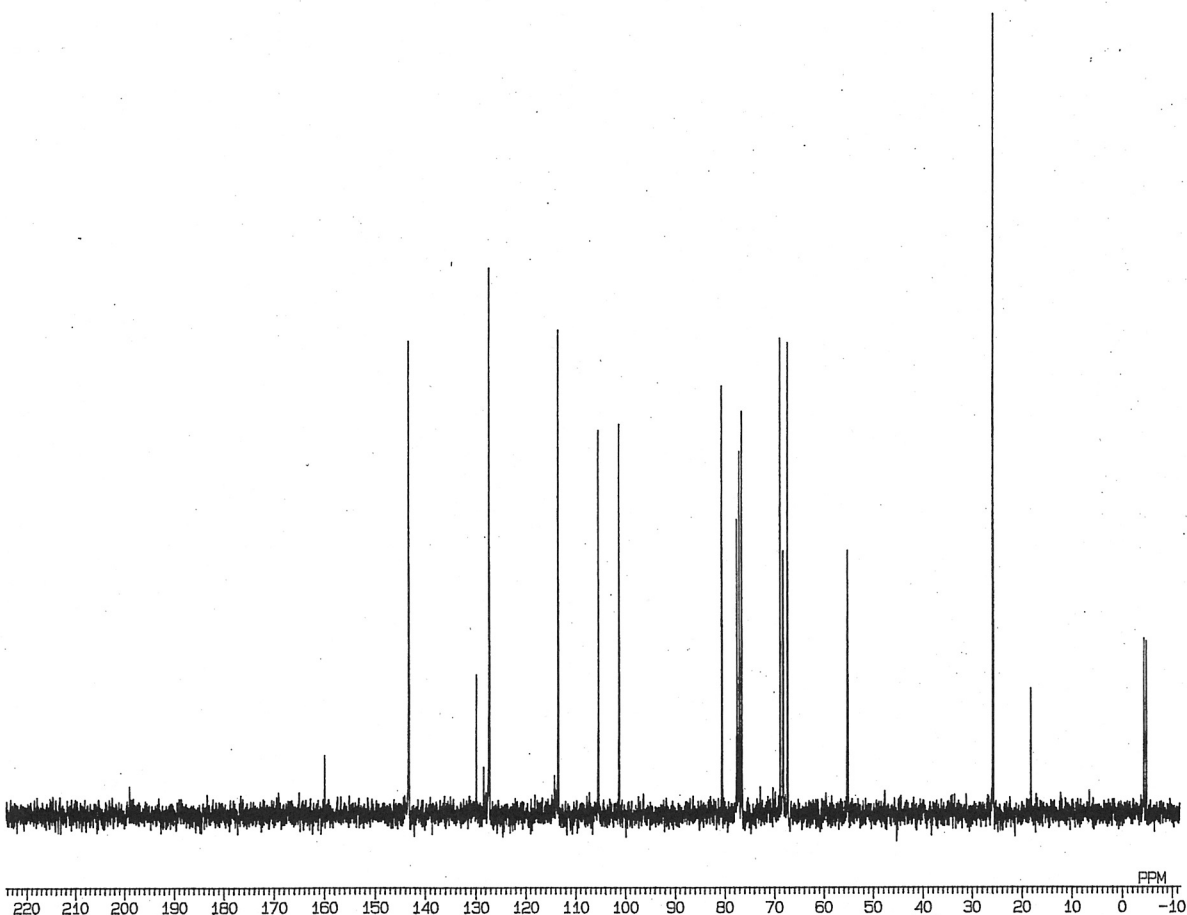




03-MAY-06 14: 36: 48
 DFILE SAVING
 COMNT ANISYLIDENE_GLUCAL_
 EXMOD SGBCM
 .OBNUC 13C
 OBFIN 5600.0 Hz
 POINT 16384
 FREQU 16025.6 Hz
 SCANS 480
 ACQTM 0.511 sec
 PD 1.000 sec
 PW1 4.1 us
 IRFIN 5400.0 Hz
 IRATN 29
 IRRPW 50 us
 TEMP. 27.0 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 1.00 Hz
 RGAIN 32
 XE 16025.6400 Hz
 XS 0.0000 Hz

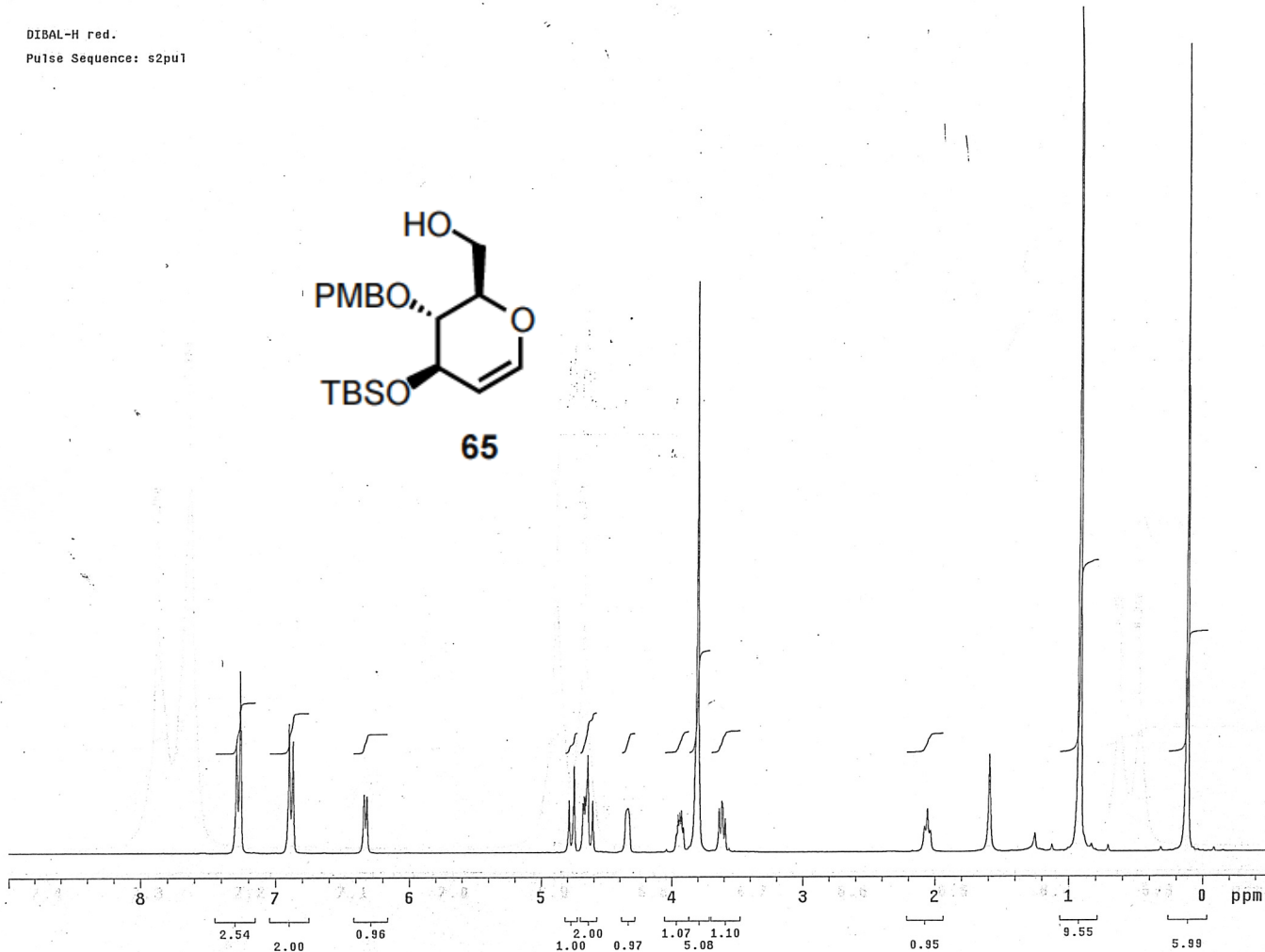
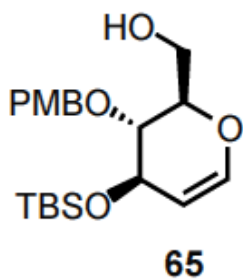


03-MAY-06 02: 21: 47
DFILE SAVING
COMNT ANISYLIDENE_TBS
EXMOD SGBCM
.OBNUC 13C
OBFIN 5600.0 Hz
POINT 16384
FREQU 16025.6 Hz
SCANS 480
ACQTM 0.511 sec
PD 1.000 sec
PW1 4.1 us
IRFIN 5400.0 Hz
IRATN 29
IRRPW 50 us
TEMP: 27.0 c
SLVNT CDCL3
EXREF 77.00 ppm
BF 1.00 Hz
RGAIN 32
XE 16025.6400 Hz
XS 0.0000 Hz

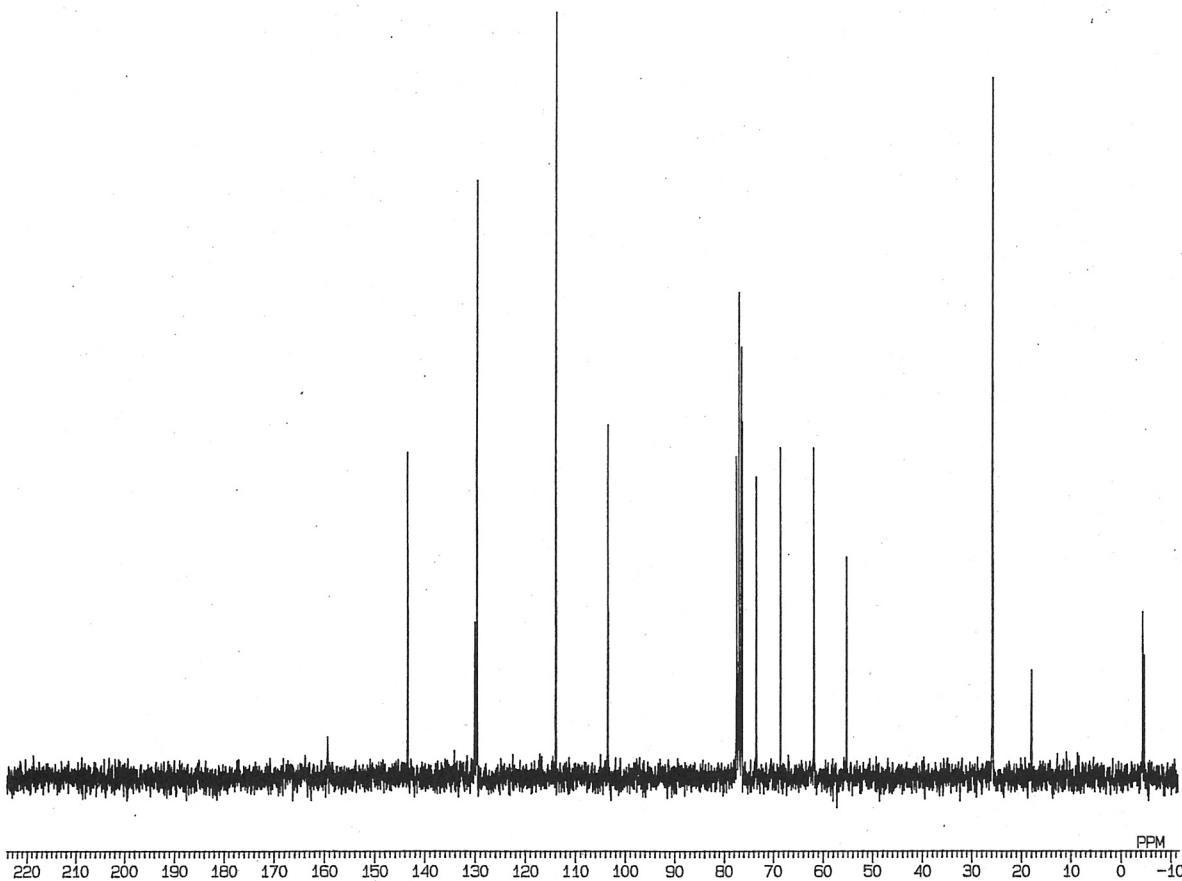


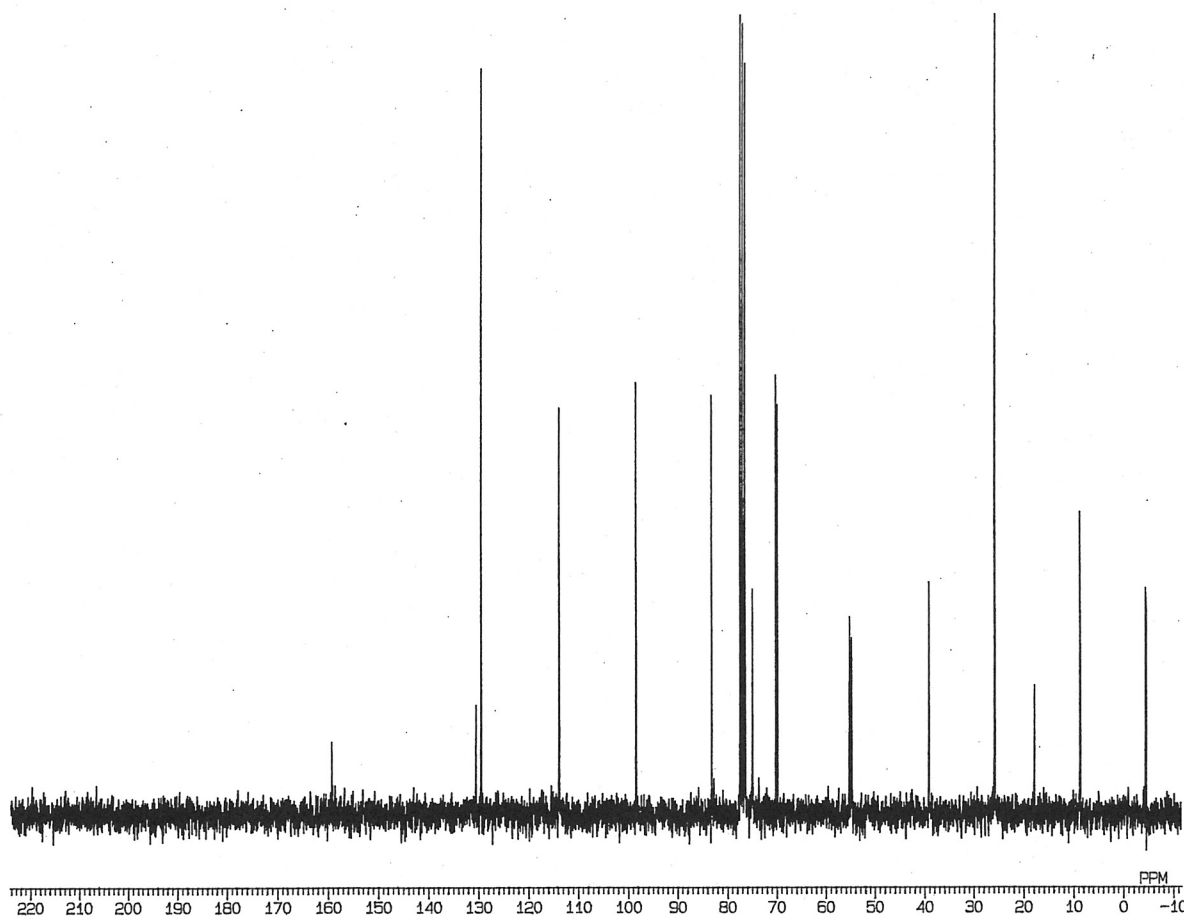
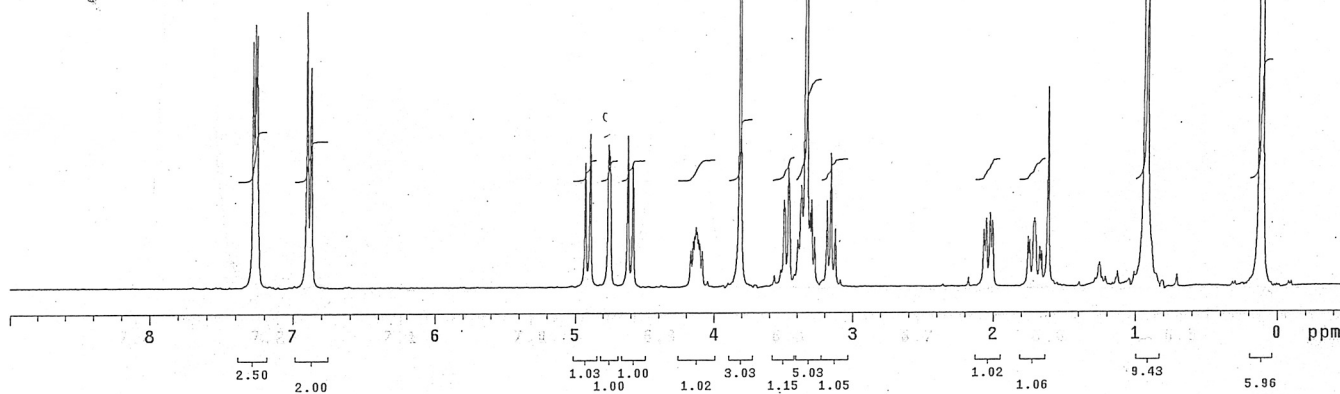
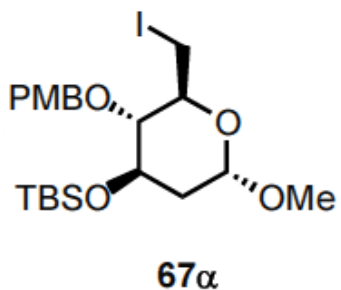
220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10 PPM

DIBAL-H red.
Pulse Sequence: s2pu1

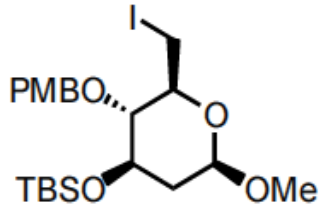


10-MAY-06 03: 52: 46
DFILE SAVING
COMNT ANSYLIDENE_CLEAVAGE
EXMOD SGBCM
OBNUC 13C
OBFIN 5600.0 Hz
POINT 16384
FREQU 16025.6 Hz
SCANS 480
ACQTM 0.511 sec
PD 1.000 sec
PW1 4.1 us
IRFIN 5400.0 Hz
IRATN 29
IRRPW 50 us
TEMP. 27.0 c
SLVNT CDCL3
EXREF 77.00 ppm
BF 1.00 Hz
RGAIN 32
XE 16025.6400 Hz
XS 0.0000 Hz

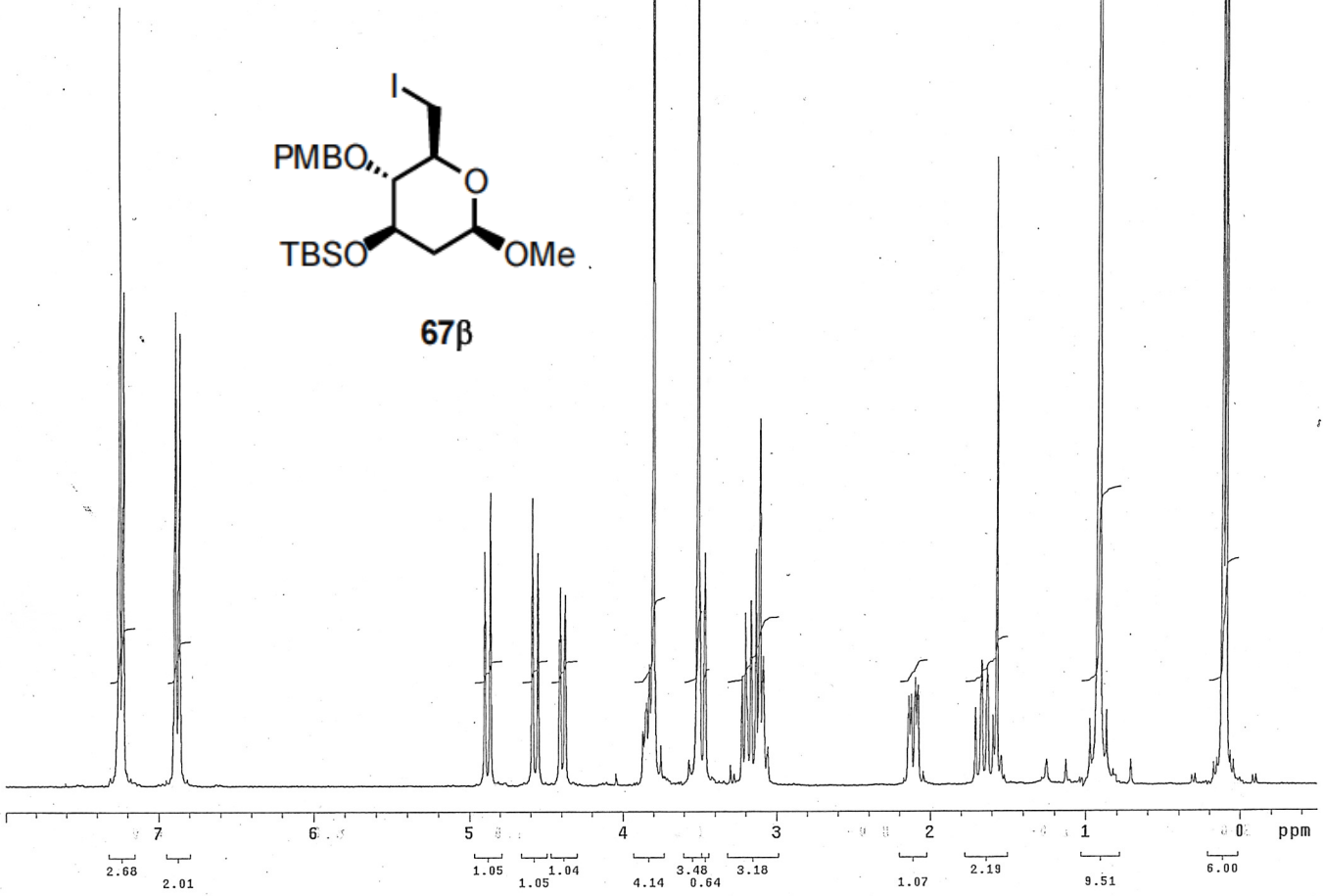




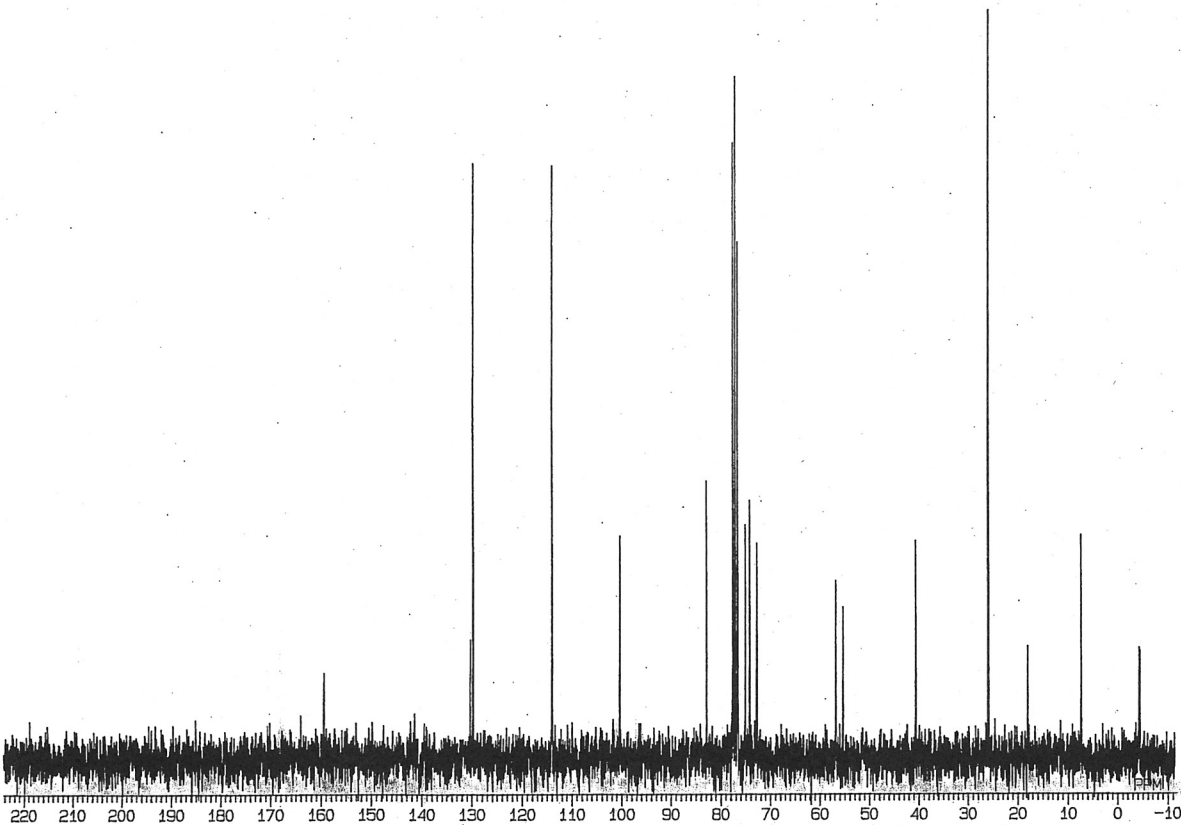
23-MAY-06 19:36:59
DFILE SAVING
COMNT IODINE_MAIN
EXMOD SGBCM
OBNUC 13C
OBFIN 5600.0 Hz
POINT 16384
FREQU 16025.6 Hz
SCANS 1431
ACQTM 0.511 sec
PD 1.000 sec
PW1 4.1 us
IRFIN 5400.0 Hz
IRATN 29
IRRPW 50 us
TEMP. 27.0 c
SLVNT CDCL3
XREF 77.00 ppm
BF 1.00 Hz
RGAIN 32
XE 16025.6400 Hz
XS 0.0000 Hz

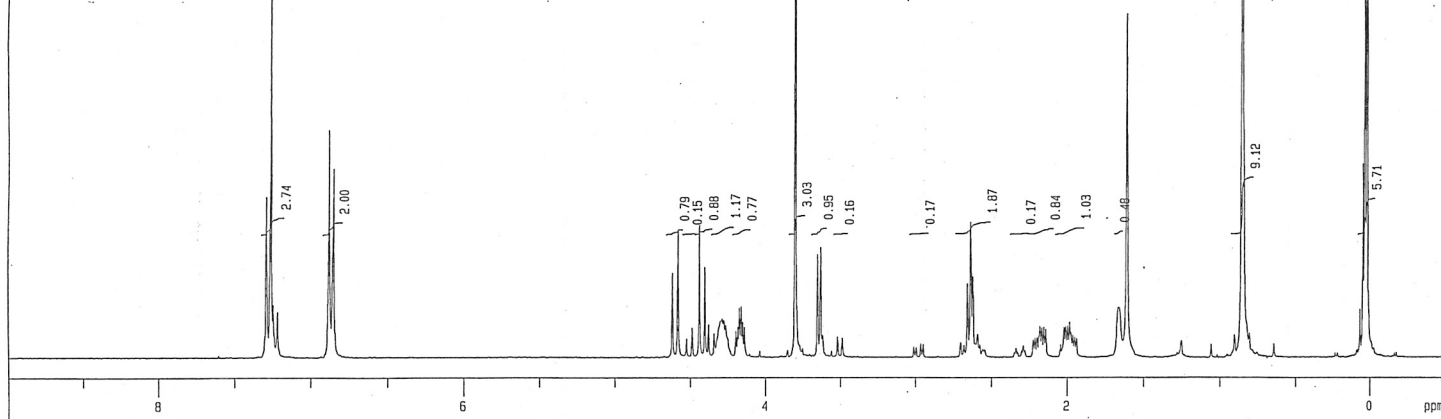
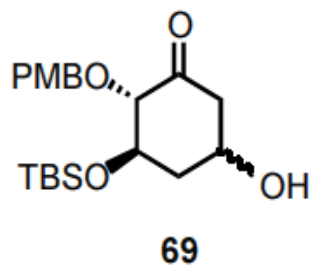


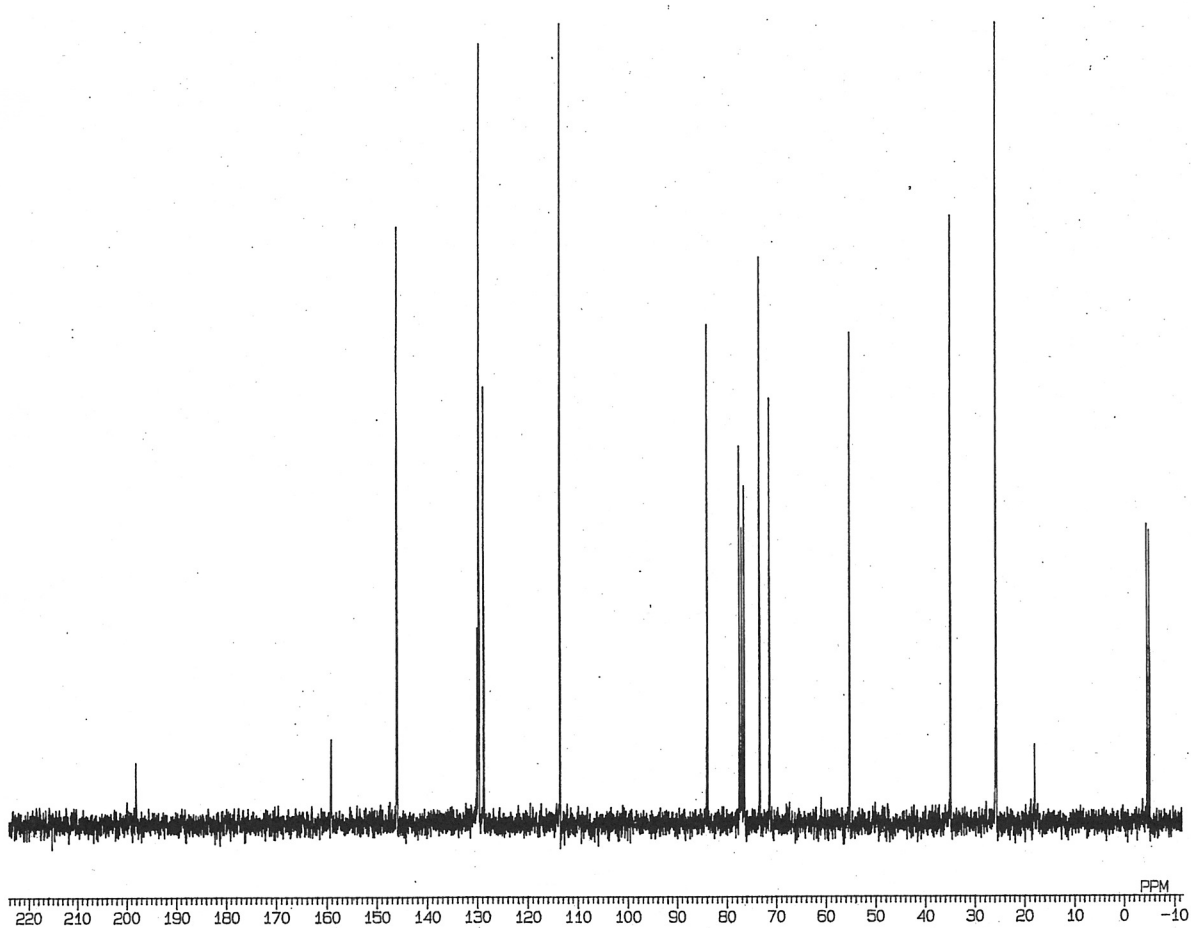
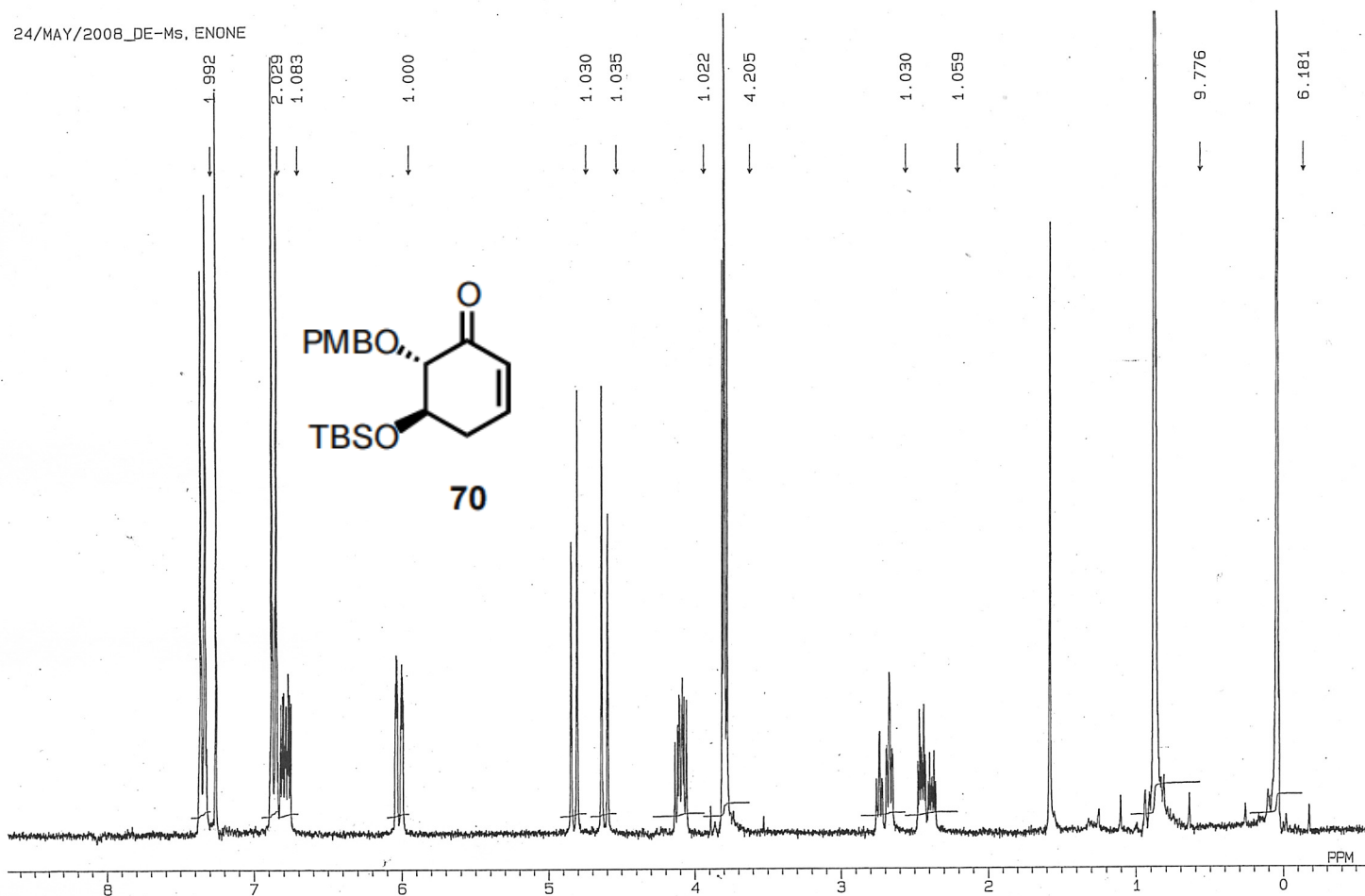
67β



26-MAY-06 13:19:38
DFILE SAVING
COMNT OI DINE_MINOR
EXMOD SGBCM
OBNUC 13C
OBFIN 5600.0 Hz
POINT 16384
FREQU 16025.6 Hz
SCANS 404
ACQTM 0.511 sec
PD 1.000 sec
PW1 4.1 us
IRFIN 5400.0 Hz
IRATN 29
IRRPW 50 us
TEMP. 27.0 c
SLVNT CDCL3
EXREF 77.00 ppm
BF 1.00 Hz
RGAIN 32
XE 16025.6400 Hz
XS 0.0000 Hz

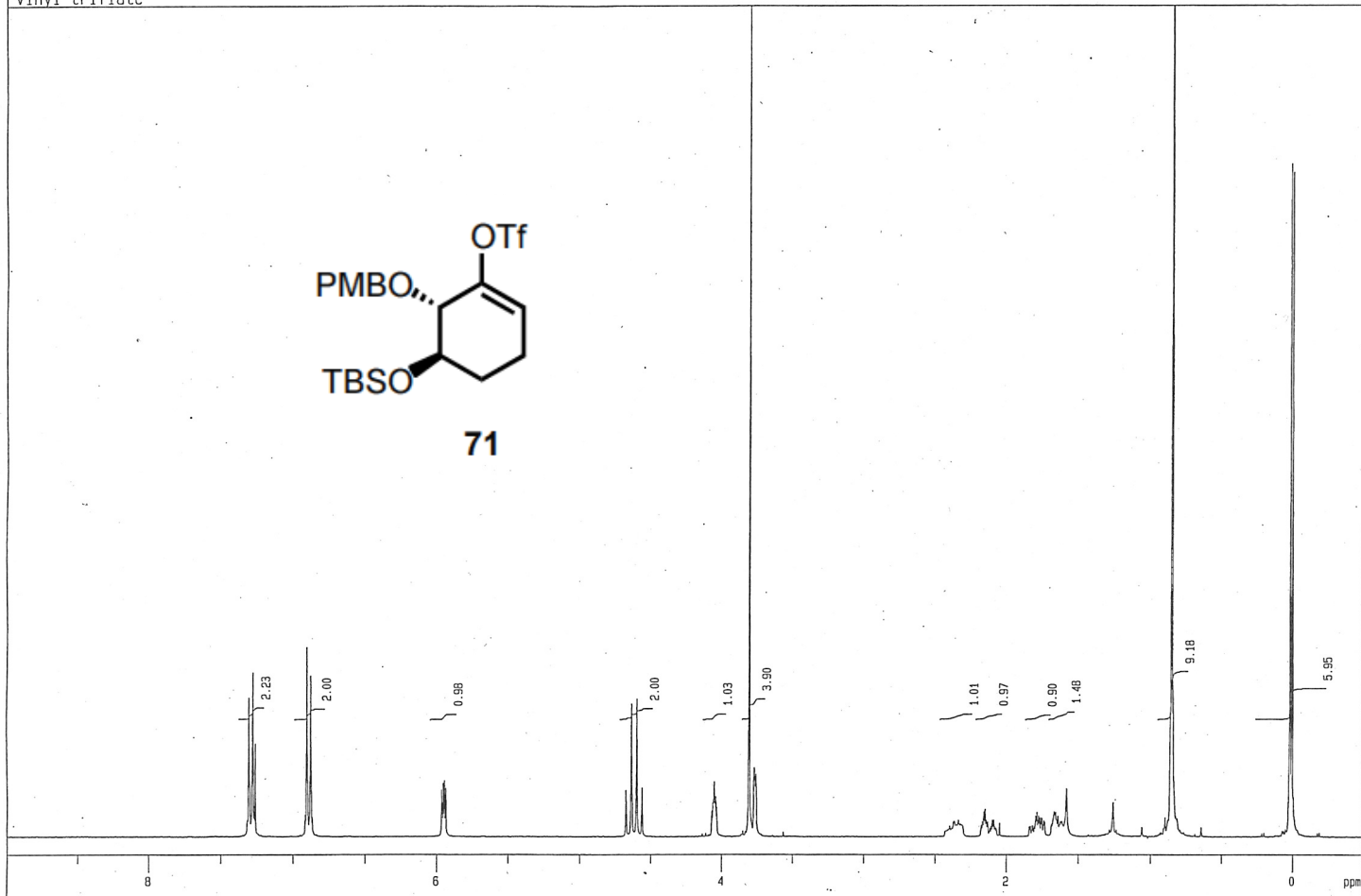
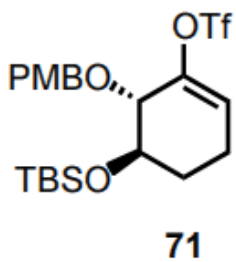




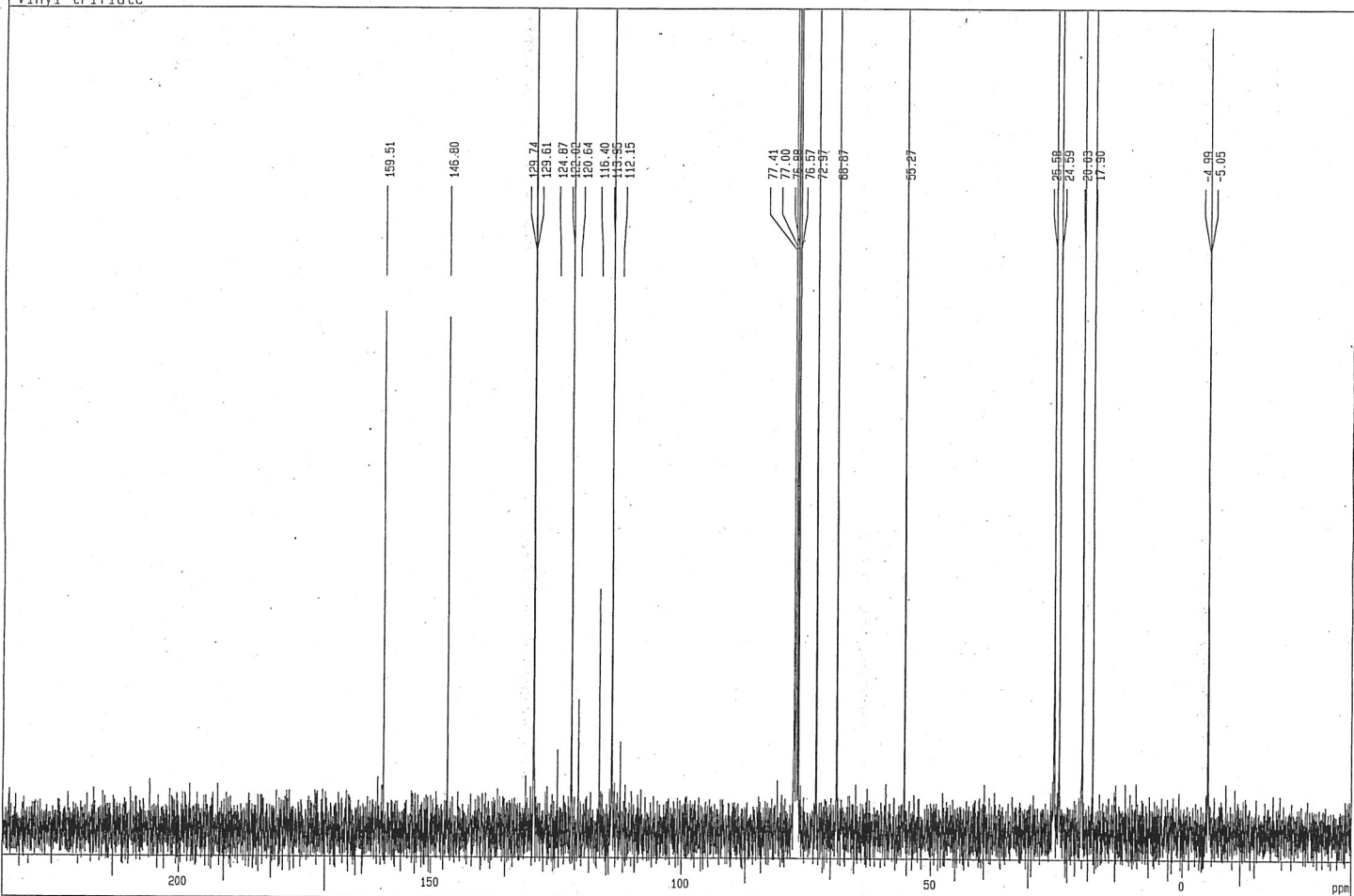


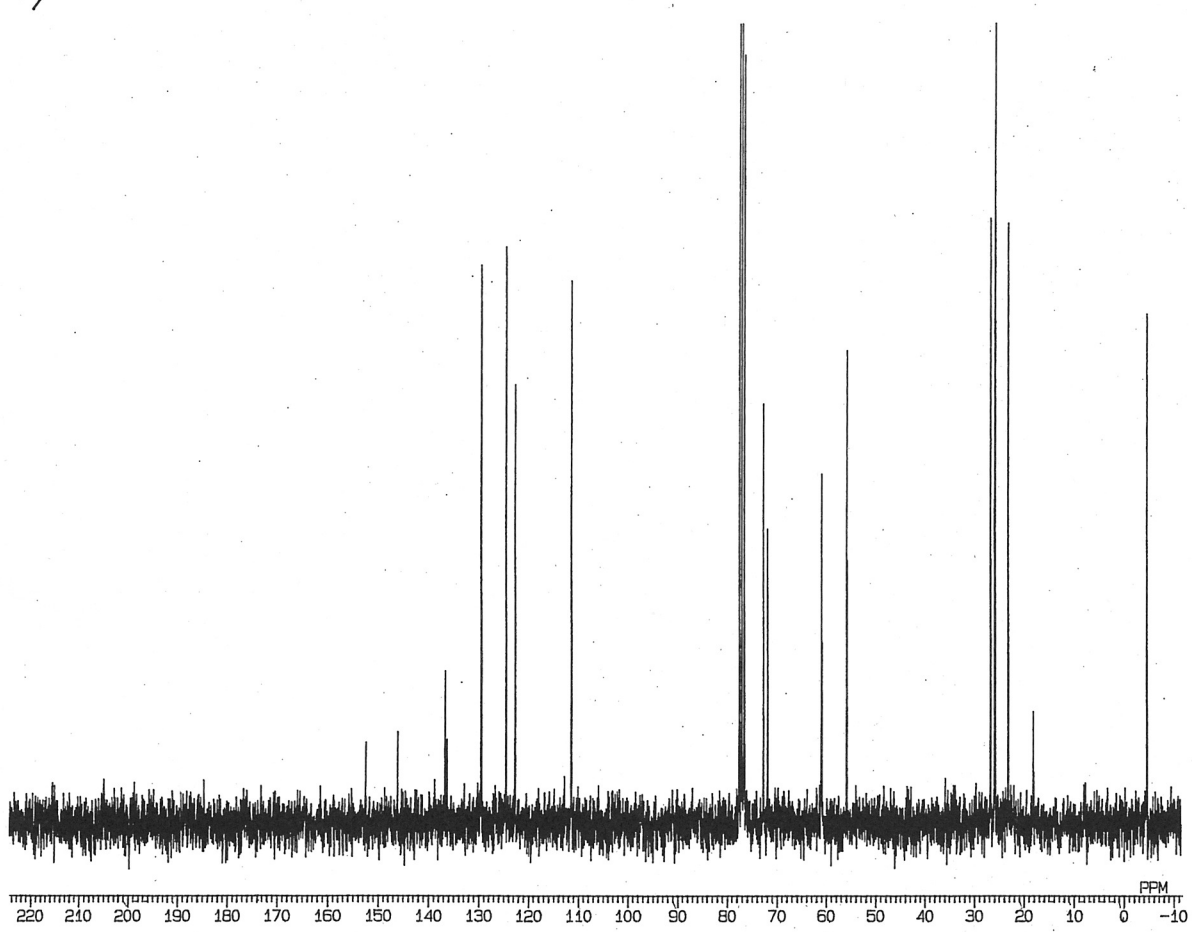
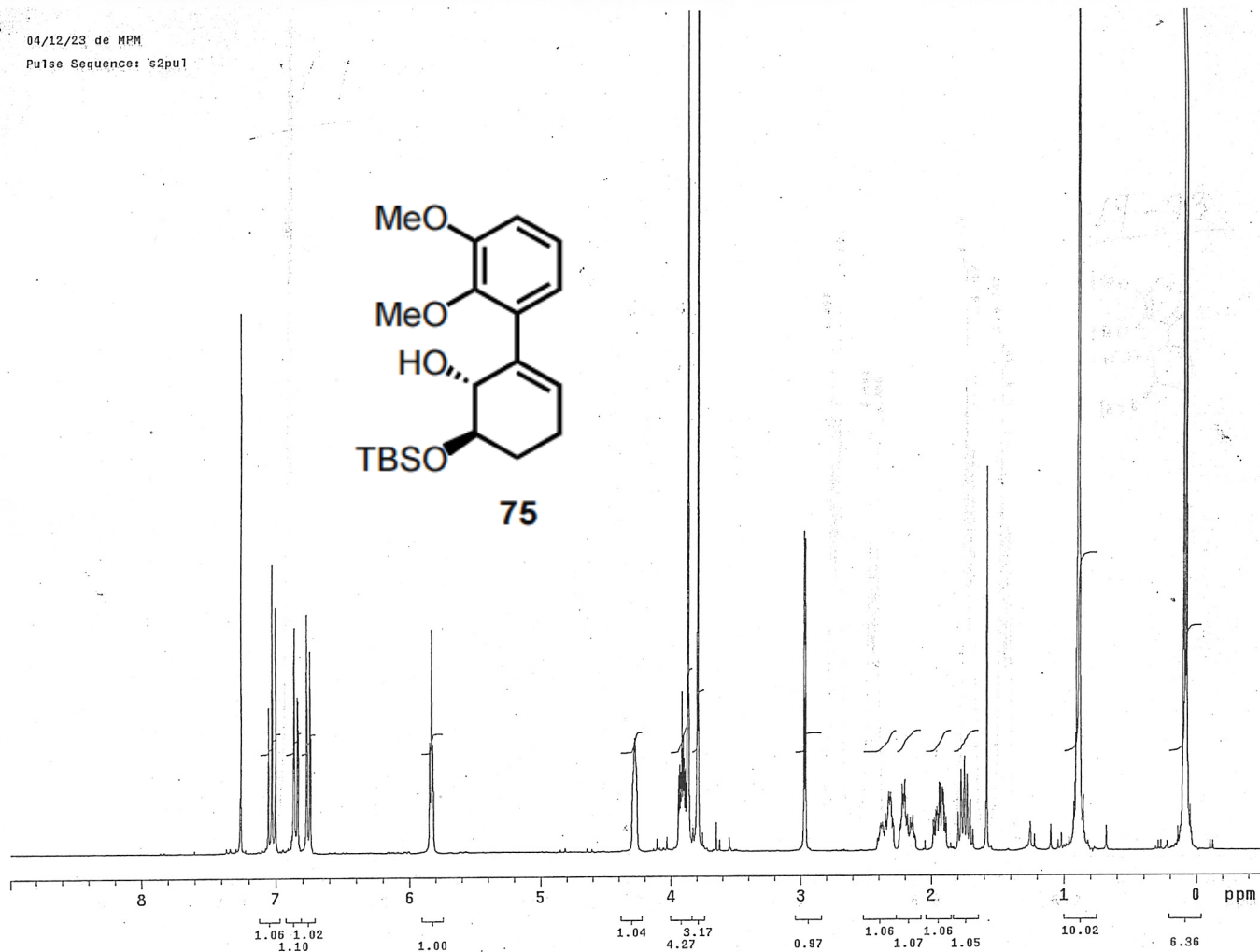
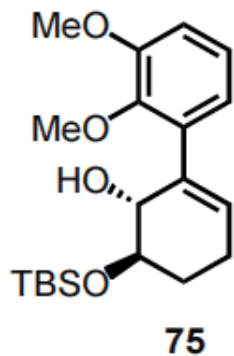
03-MAY-06 03:35:52
 DFILE SAVING
 COMNT ENONE_13C_5/3
 EXMOD SGBCM
 OBNUC 13C
 OBFIN 5600.0 Hz
 POINT 16384
 FREQU 16025.6 Hz
 SCANS 480
 ACQTM 0.511 sec
 PD 1.000 sec
 PW1 4.1 us
 IRFIN 5400.0 Hz
 IRATN 29
 IRRPW 50 us
 TEMP. 27.0 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 1.00 Hz
 RGAIN 32
 XE 16025.6400 Hz
 XS 0.0000 Hz

vinyl triflate

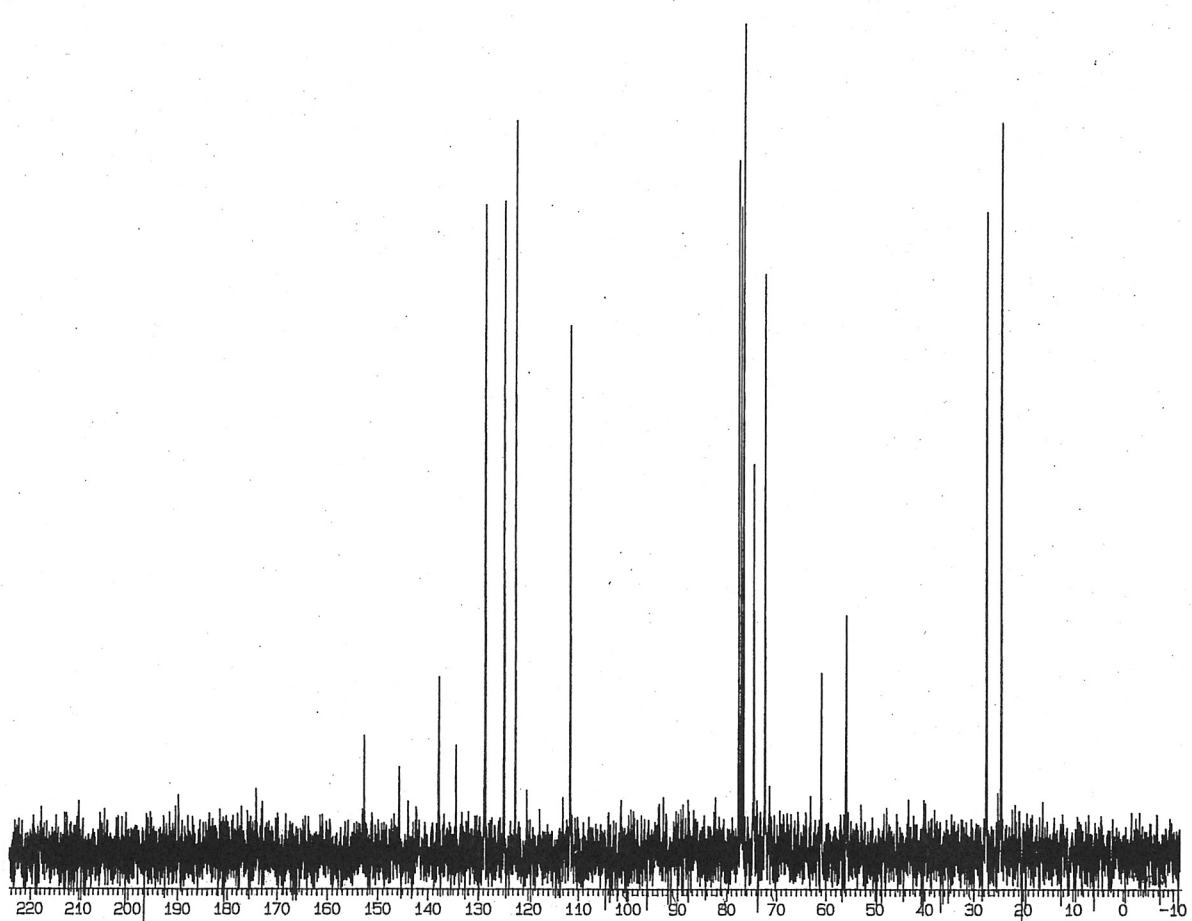
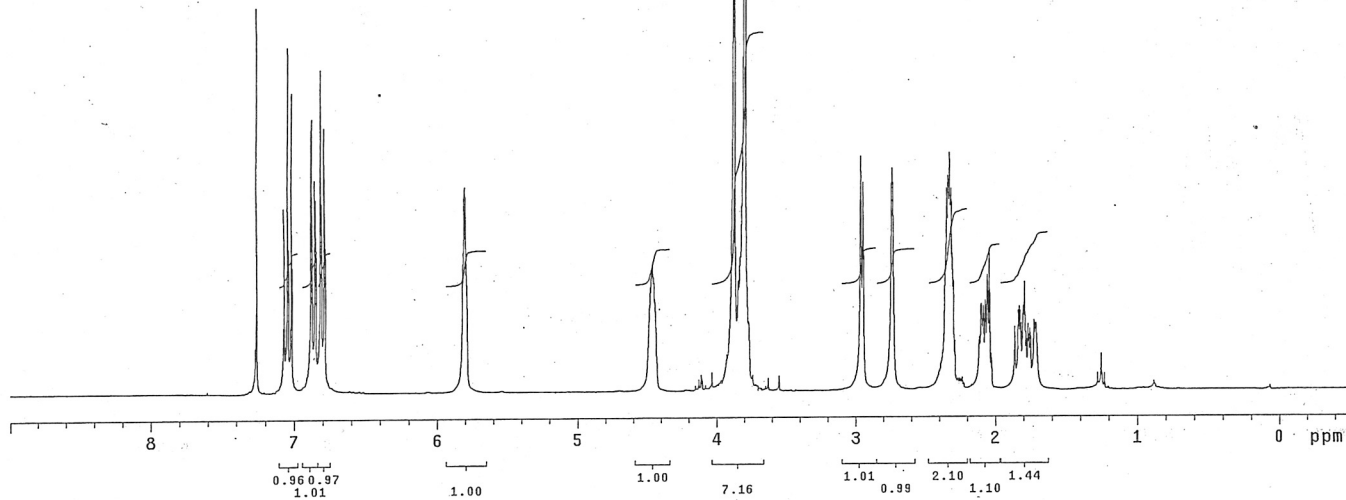
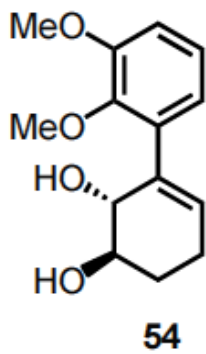


vinyl triflate



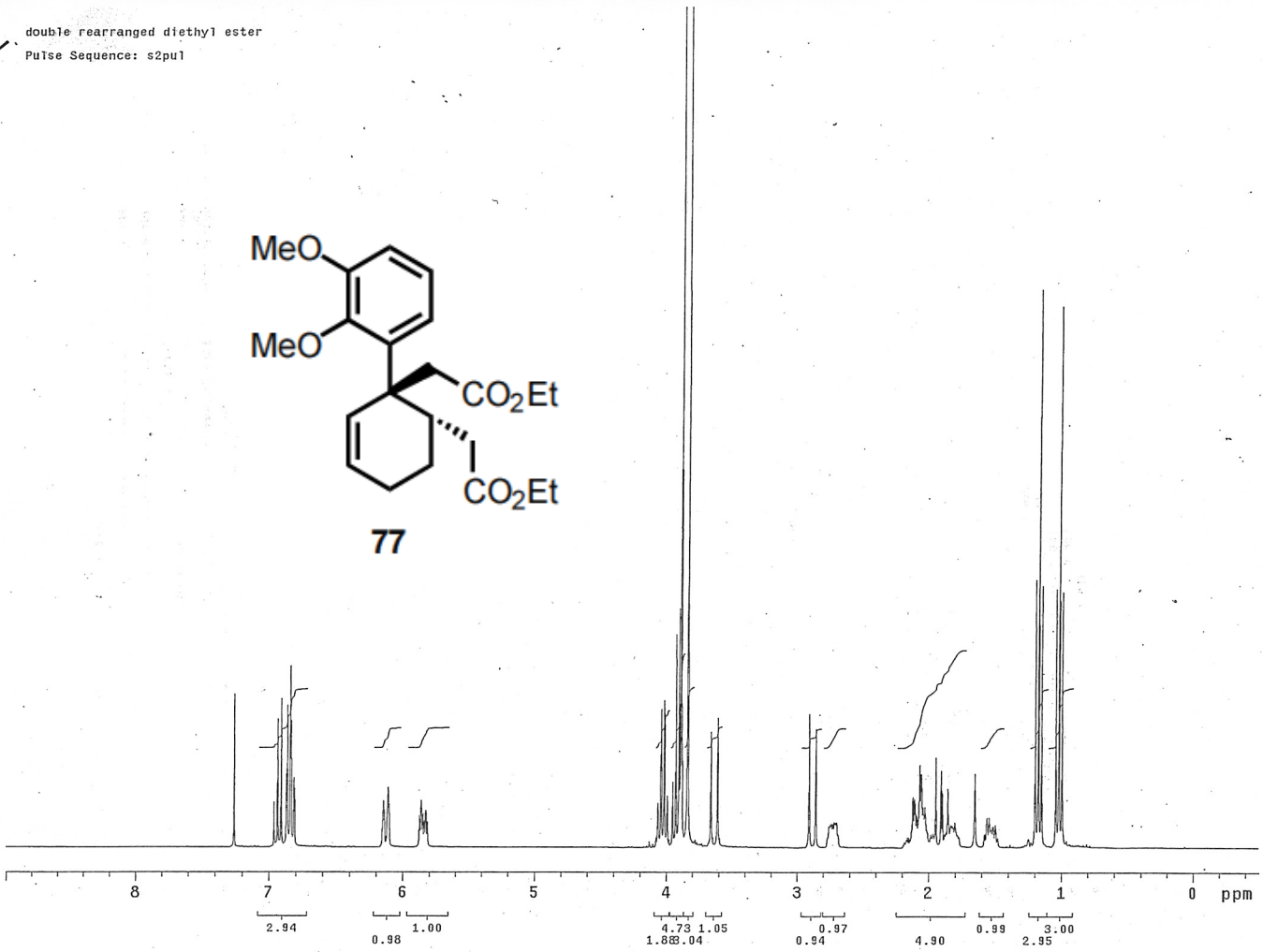
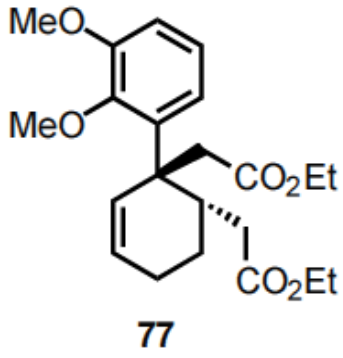


09-DEC-02 19:36:23
DFILE SAVING
COMNT ALLYL_ALCOHOL_TBS
EXMOD SGBCM
OBNUC 13C
OBFIN- 5600.0 Hz
POINT 16384
FREQU 16025.6 Hz
SCANS 806
ACQTM 0.511 sec
PD 1.000 sec
PW1 4.1 us
IRFIN 5400.0 Hz
IRATN 29
IRRPW 50 us
TEMP. 27.0 c
SLVNT CDCL3
EXREF 77.00 ppm
BF 1.00 Hz
RGAIN 32
XE 16025.6400 Hz
XS 0.0000 Hz

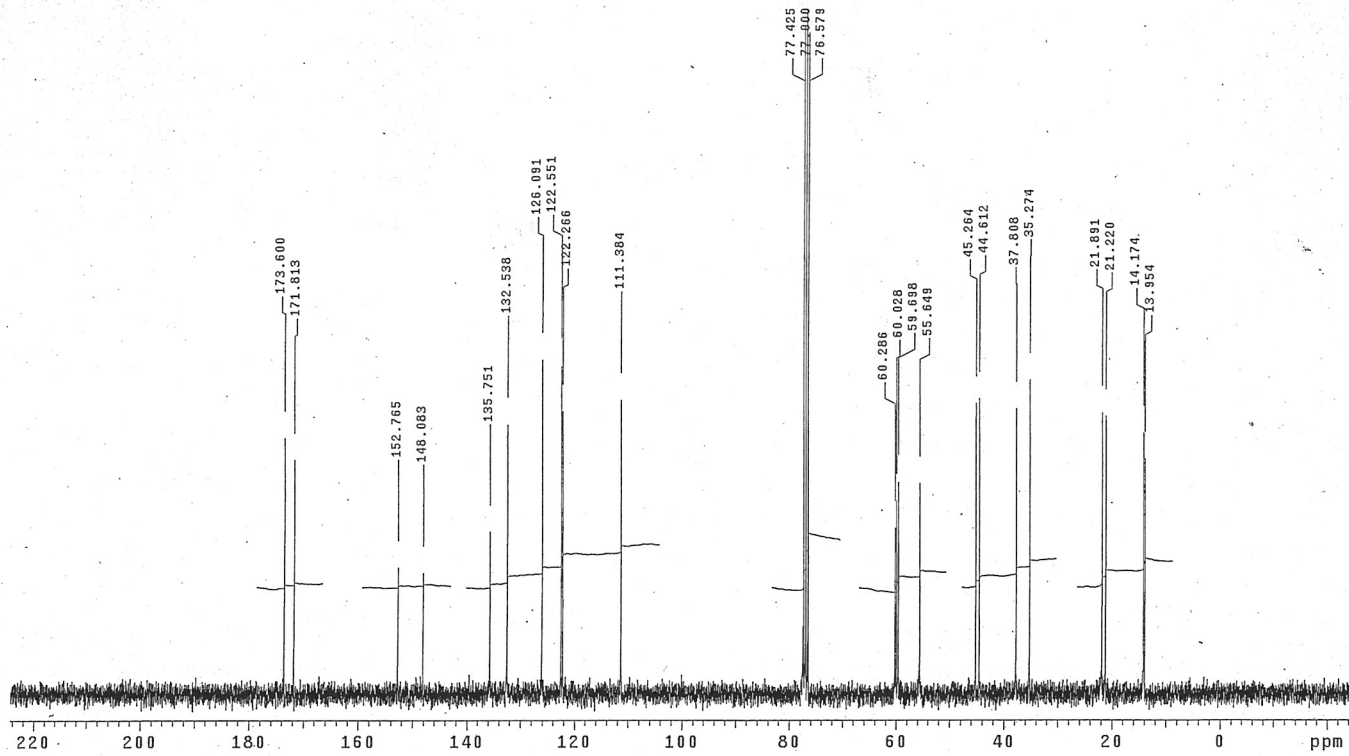


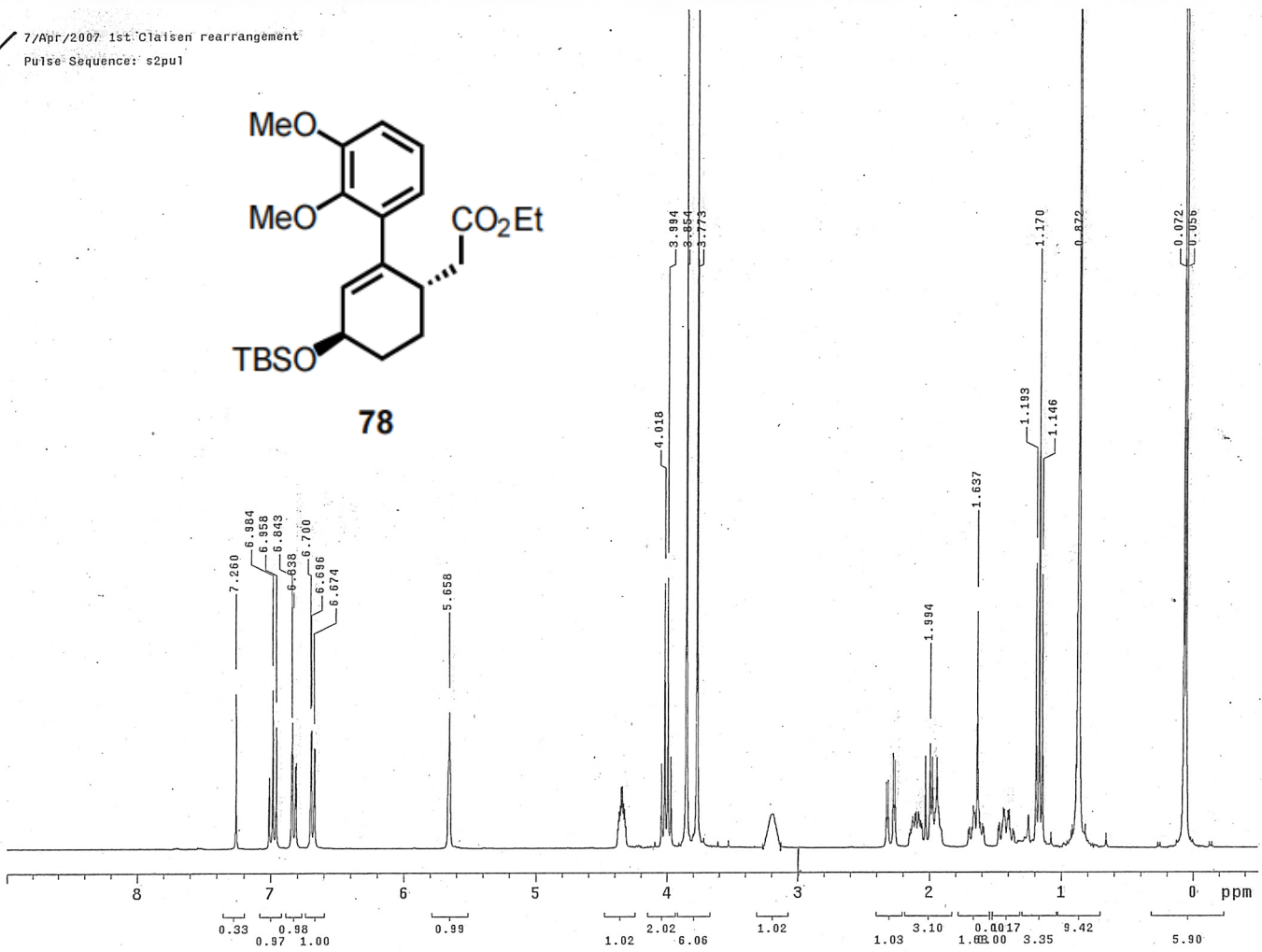
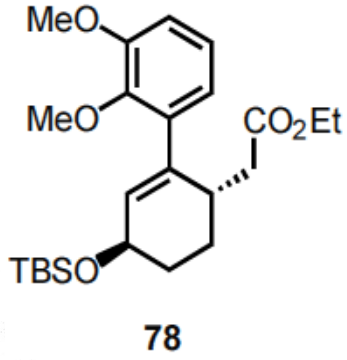
24-MAY-06 11: 44: 41
DFILE SAVING
COMNT 13C-NMR...CONDITION
EXMOD SGBCM
.OBNUC 13C
OBFIN 5600.0 Hz
POINT 16384
FREQU 16025.6 Hz
SCANS 307
ACQTM 0.511 sec
PD 1.000 sec
PW1 4.1 us
IRFIN 5400.0 Hz
IRATN 29
IRRPW 50 us
TEMP. 27.0 c
SLVNT CDCL3
EXREF 77.00 ppm
BF 1.00 Hz
RGAIN 32
XE 16025.6400 Hz
XS 0.0000 Hz

double rearranged diethyl ester
Pulse Sequence: s2pu1

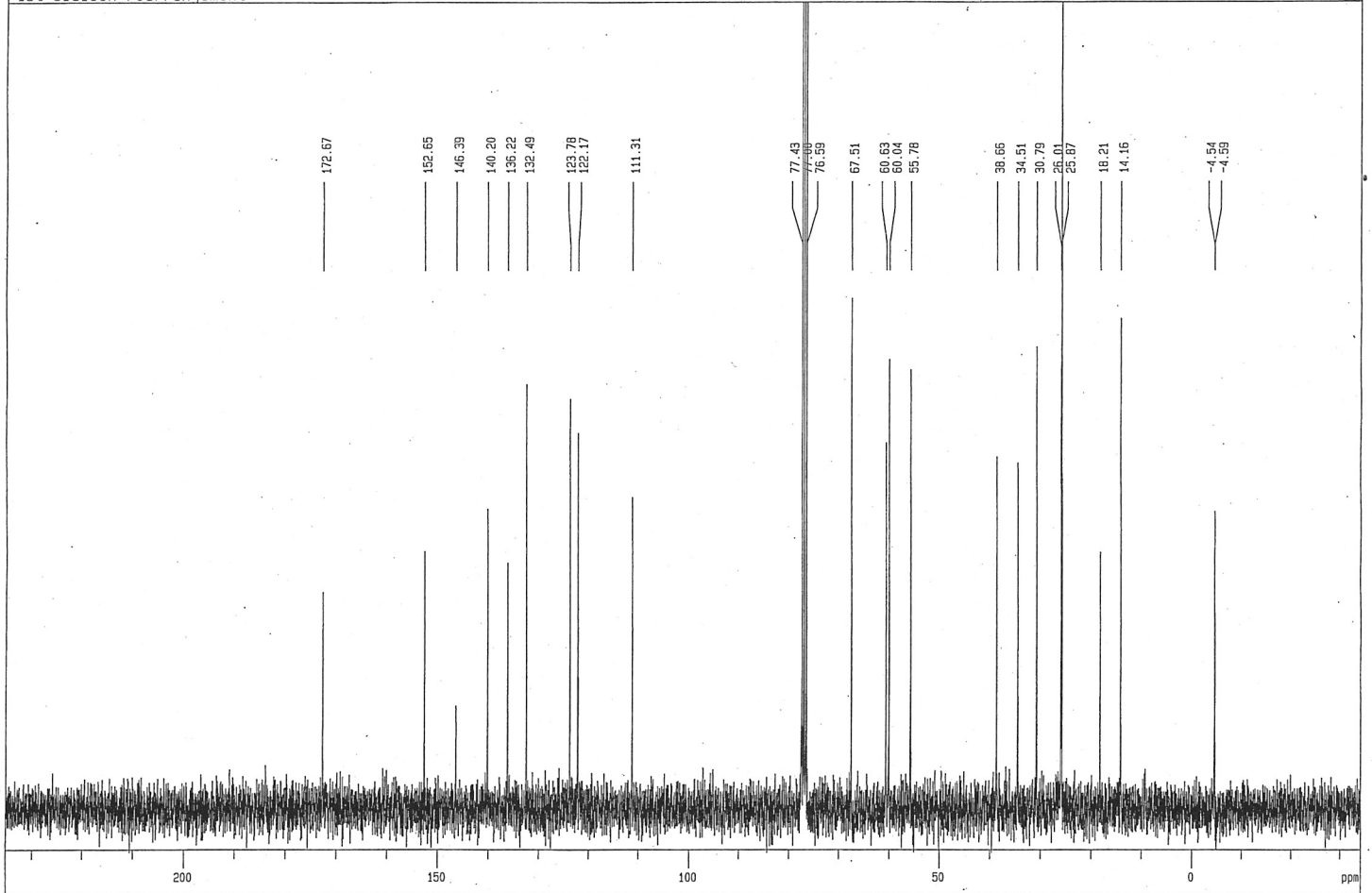


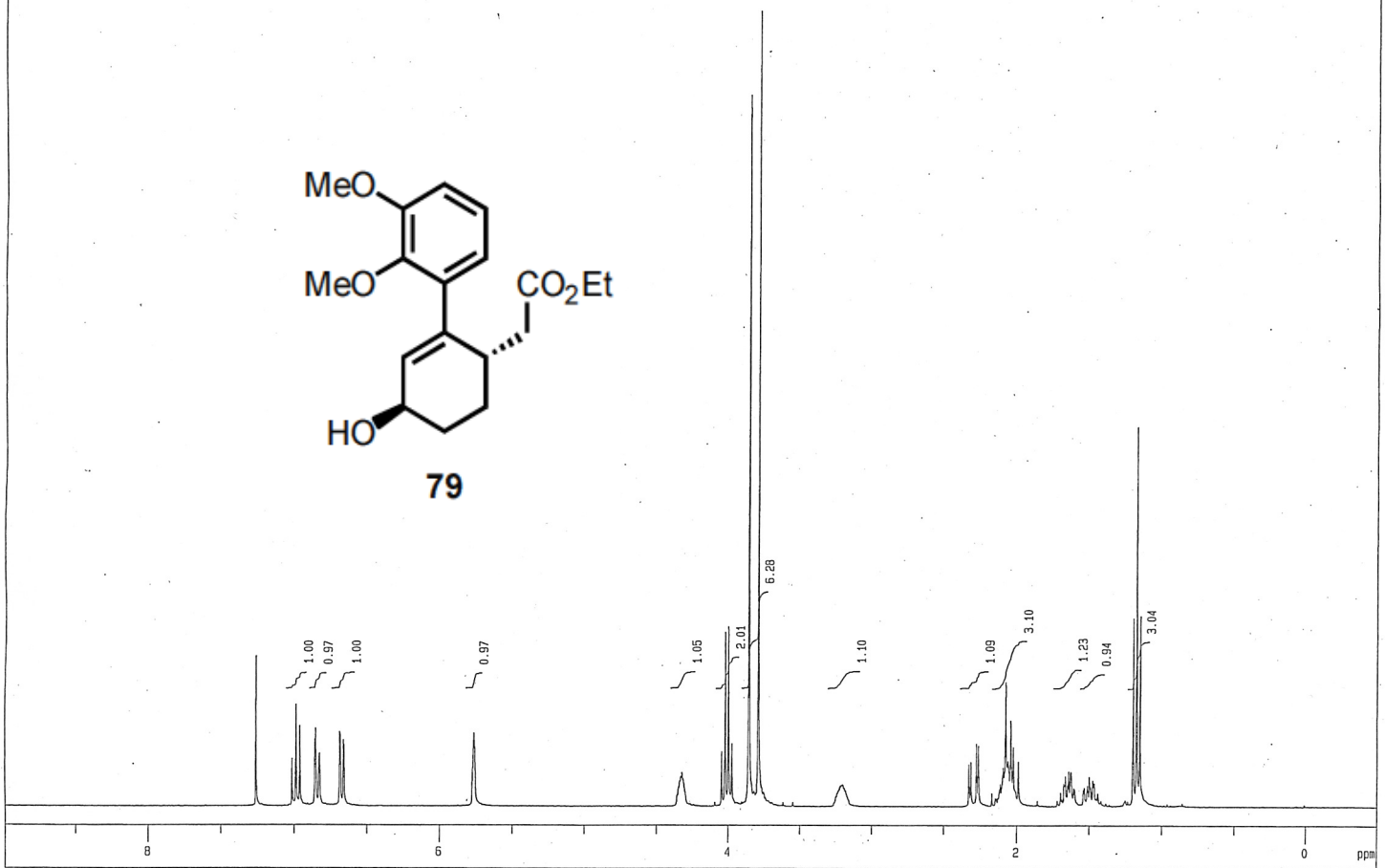
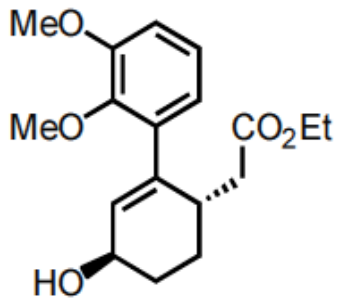
double rearranged diethyl ester
Pulse Sequence: s2pu1



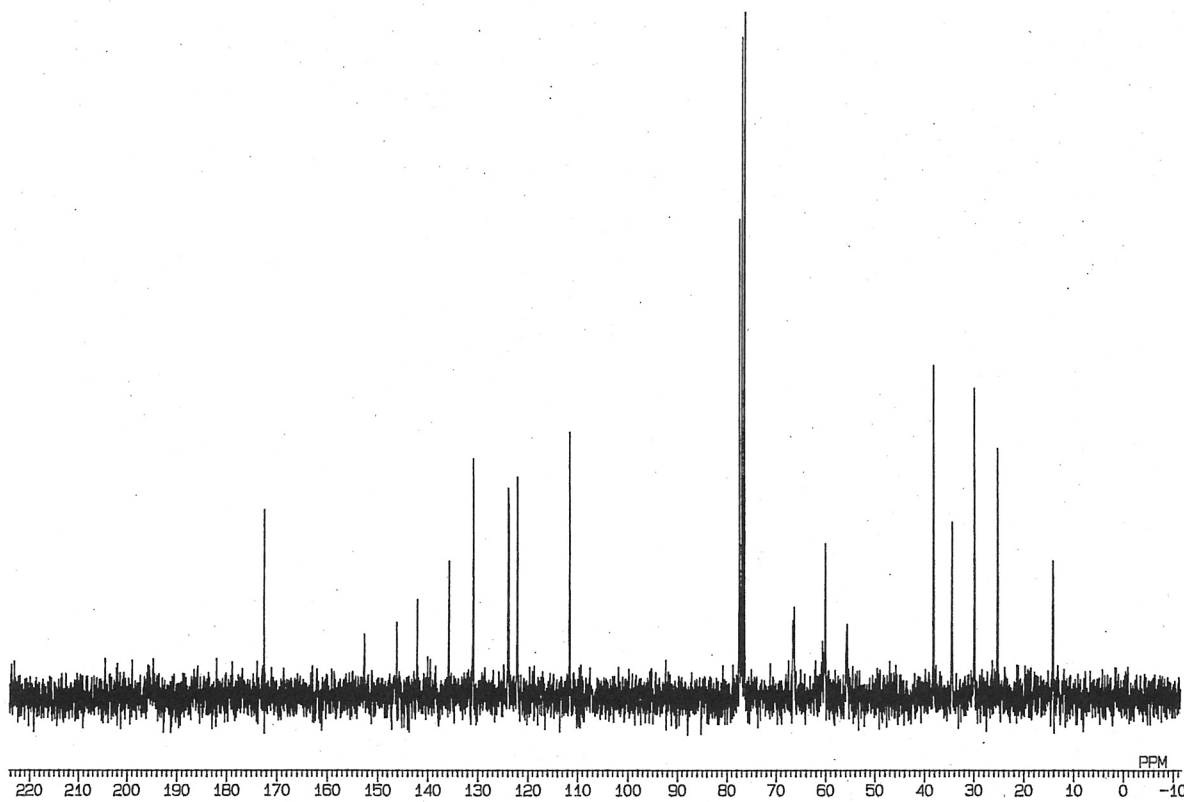


1st Claisen rearrangement

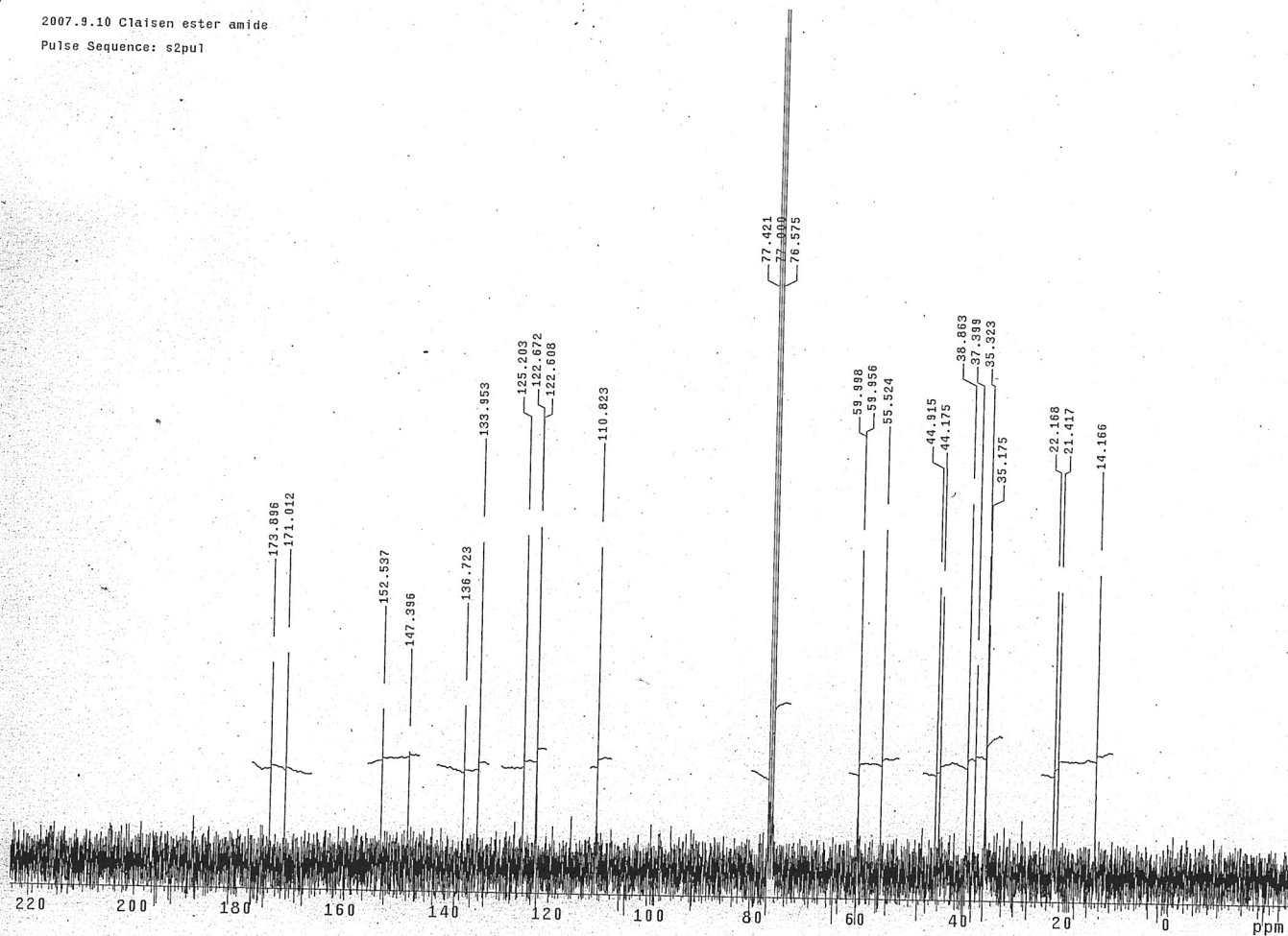
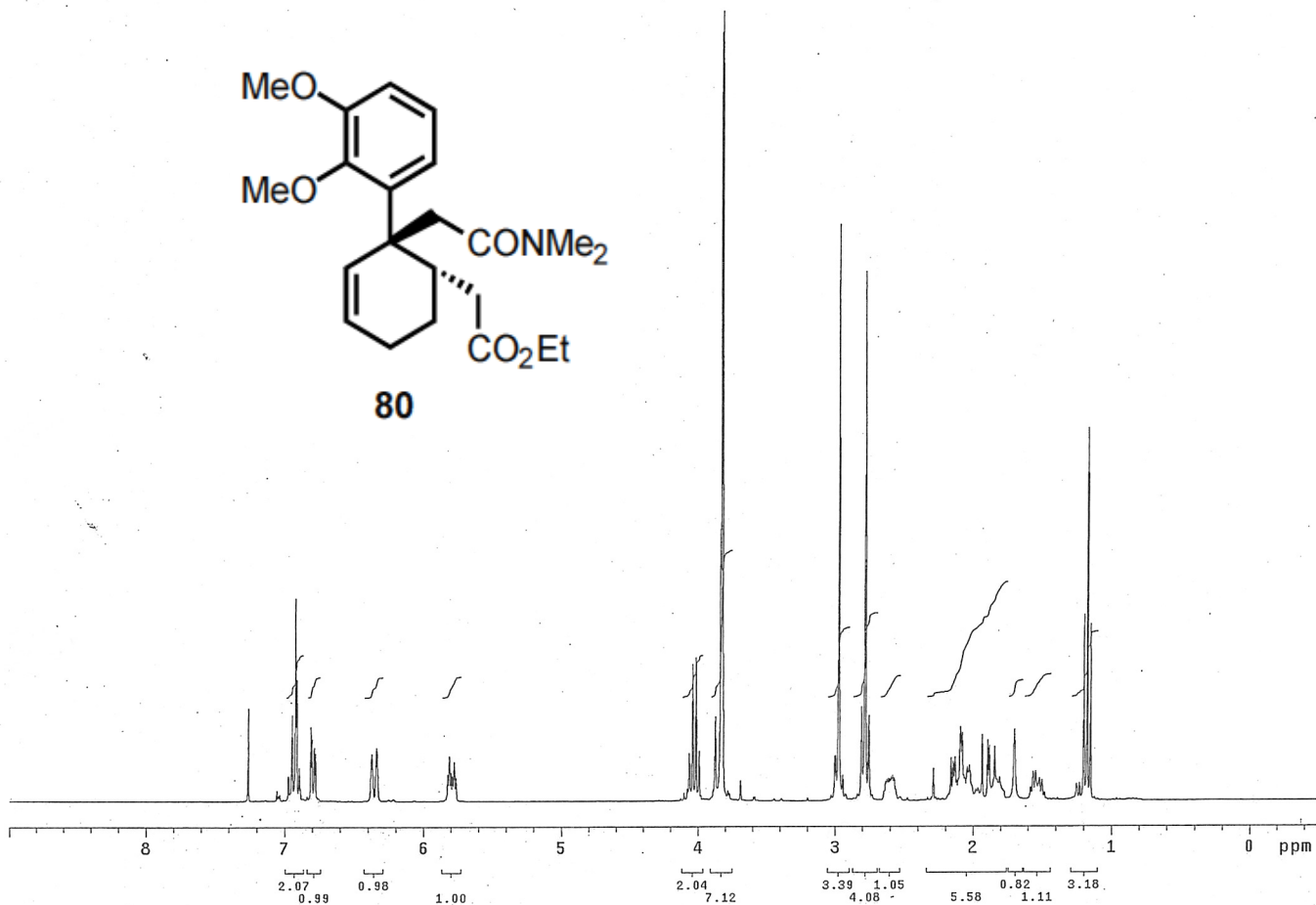
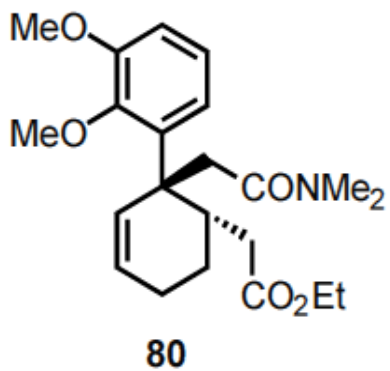




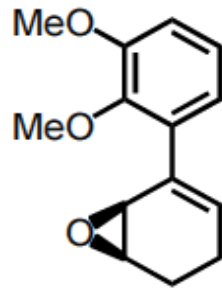
10-MAY-06 03:15:27
 DFILE SAVING
 COMNT DE_TBS_AFTER_1ST_CL
 EXMOD SGBCM
 .OBNUC 13C
 OBFIN 5600.0 Hz
 POINT 16384
 FREQU 16025.6 Hz
 SCANS 540
 ACQTM 0.511 sec
 PD 1.000 sec
 PW1 4.1 us
 IRFIN 5400.0 Hz
 IRATN 29
 IRRPW 50 us
 TEMP. 27.0 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 1.00 Hz
 RGAIN 32
 XE 16025.6400 Hz
 XS 0.0000 Hz



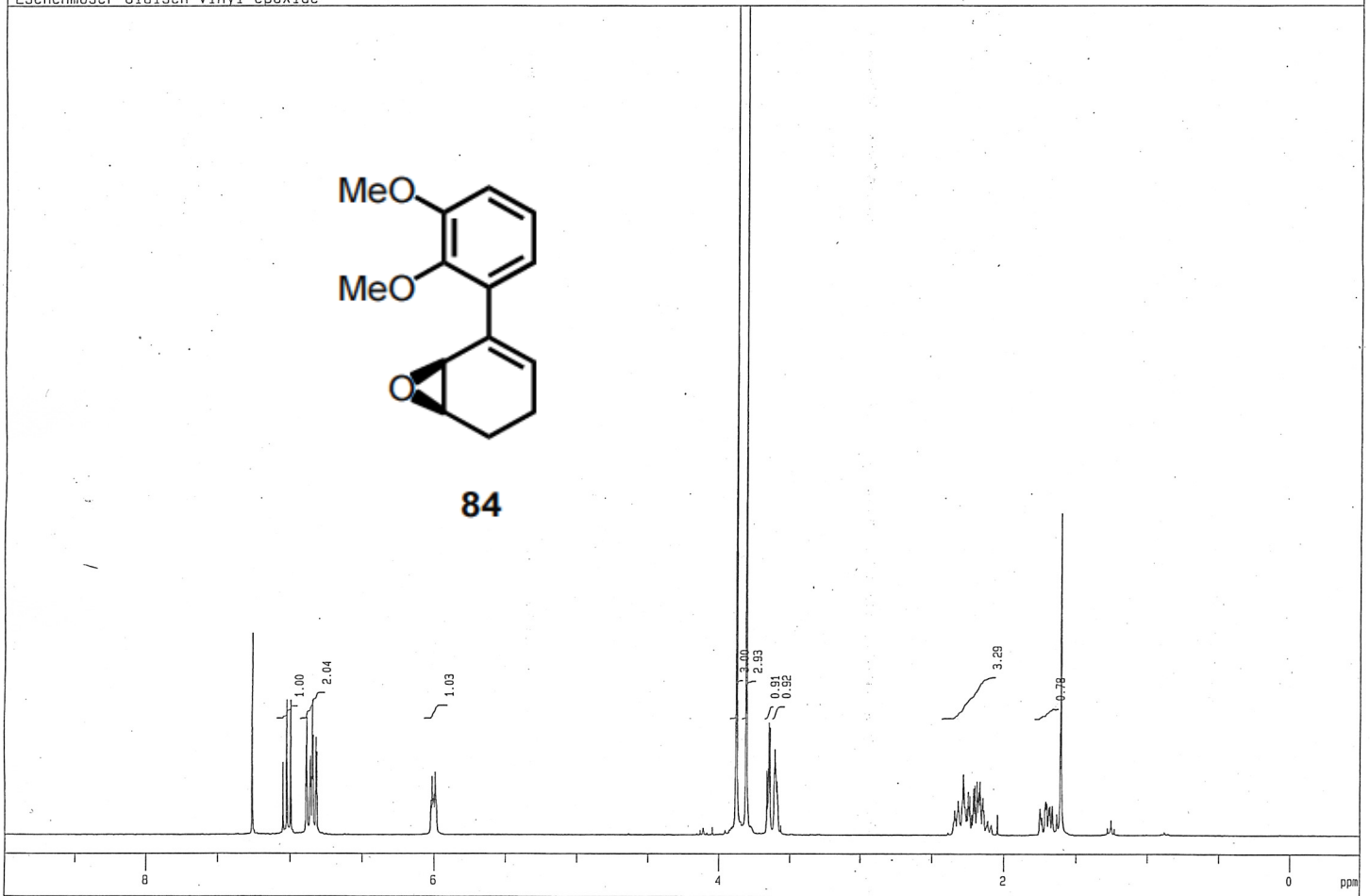
220 240 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10



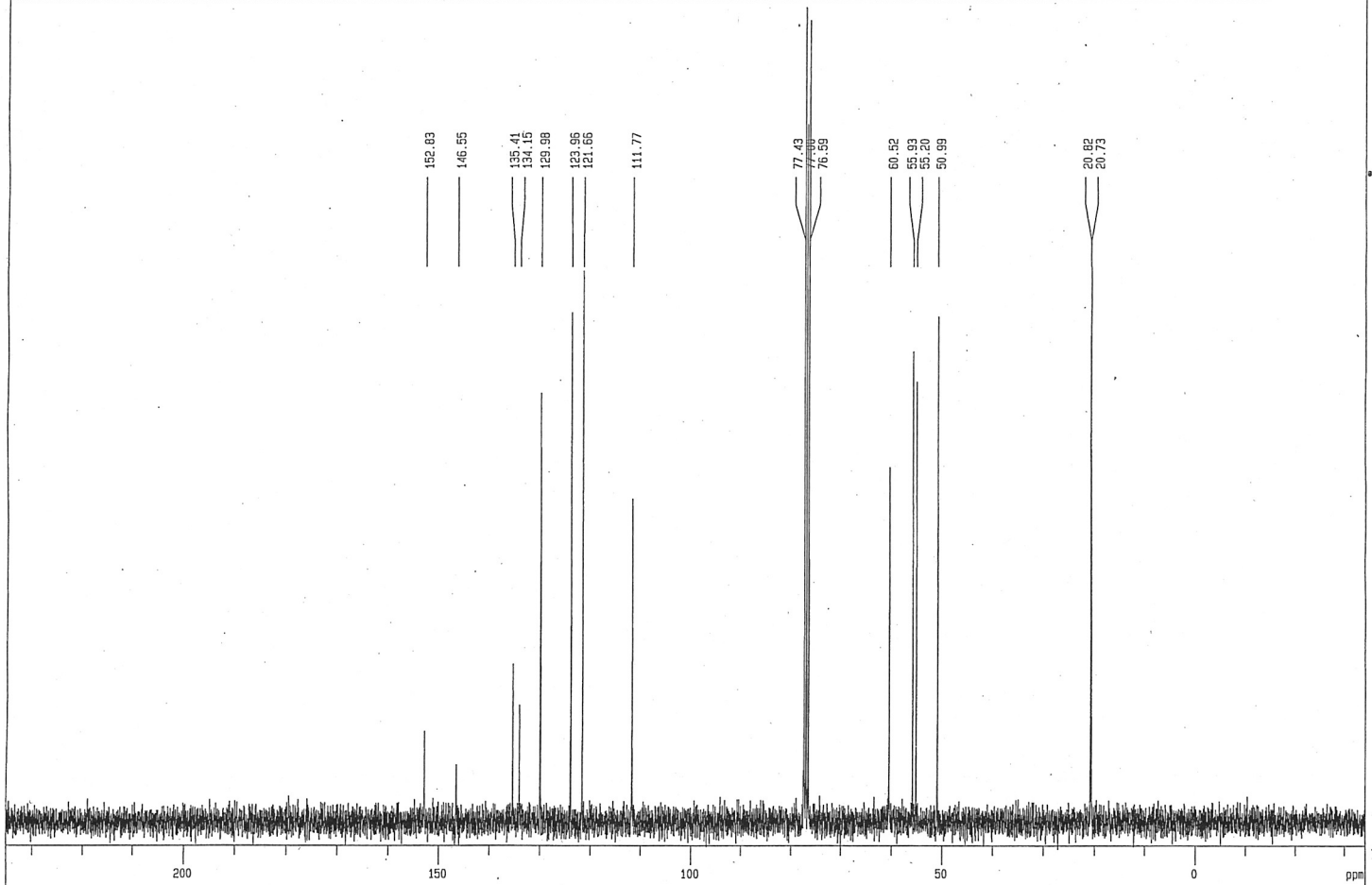
Eschenmoser Claisen vinyl epoxide

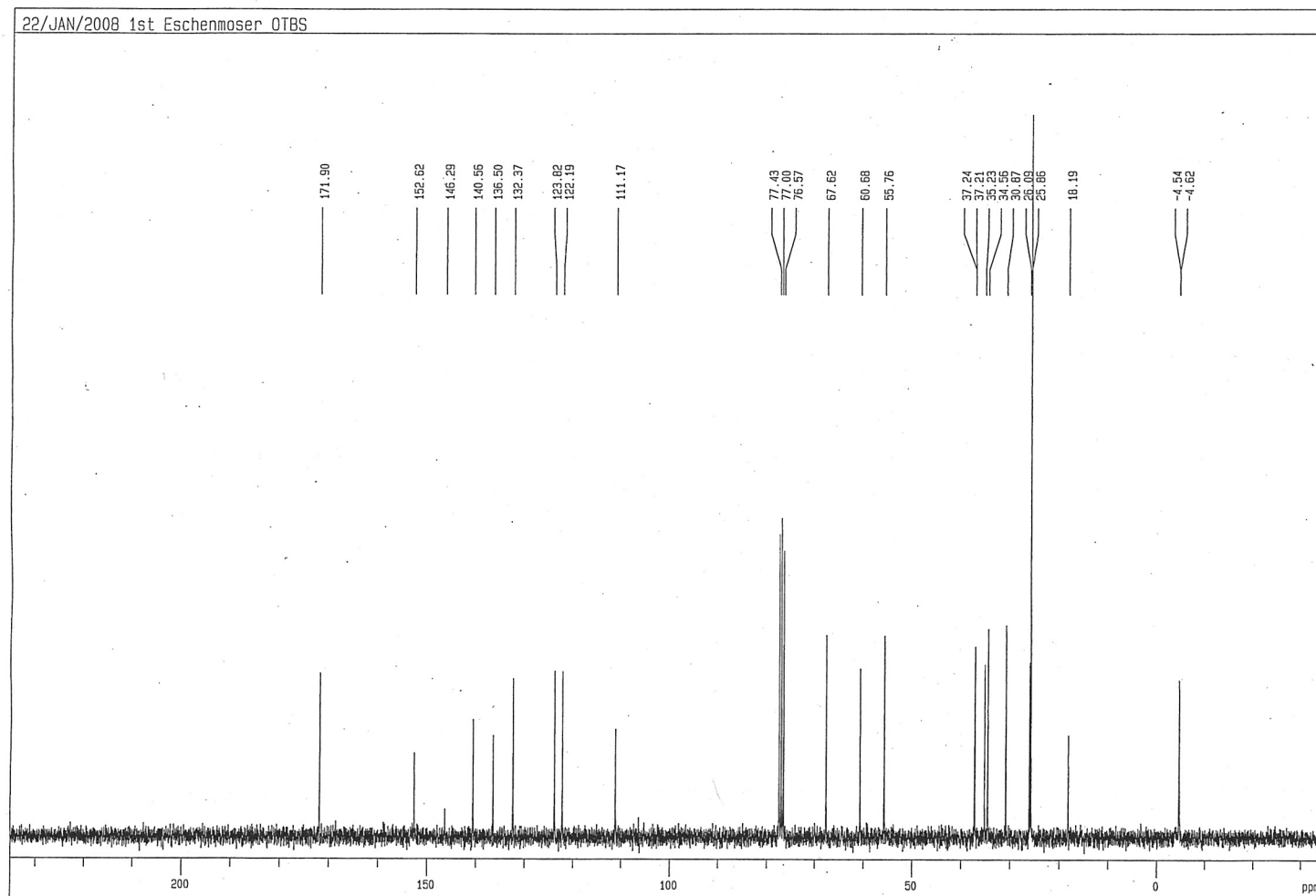
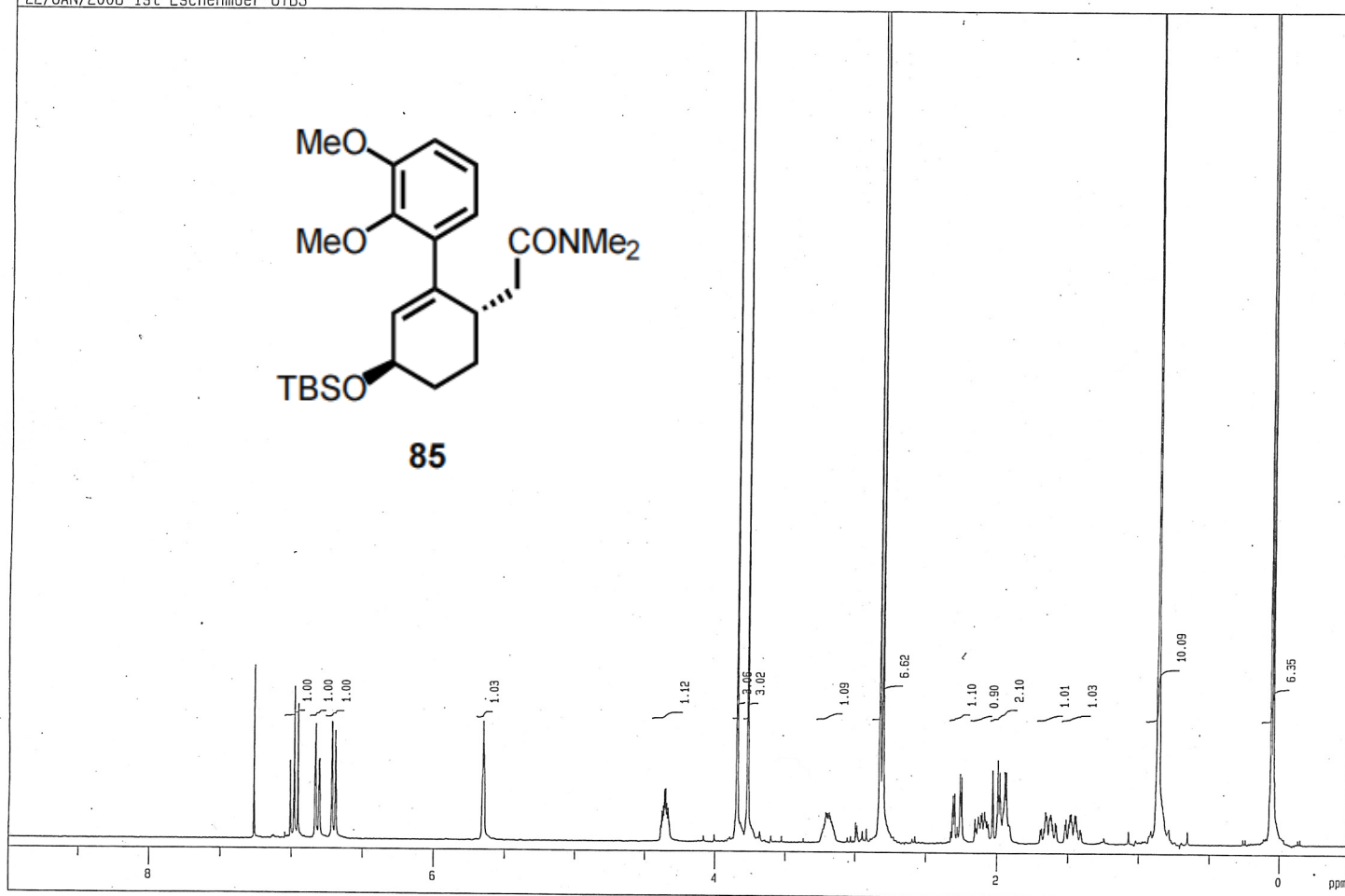
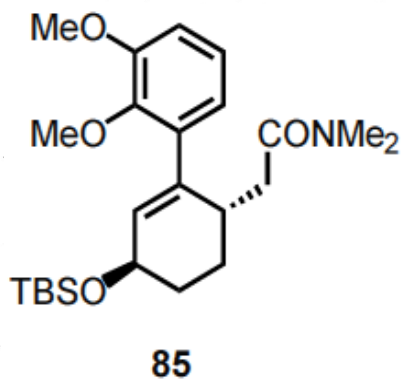


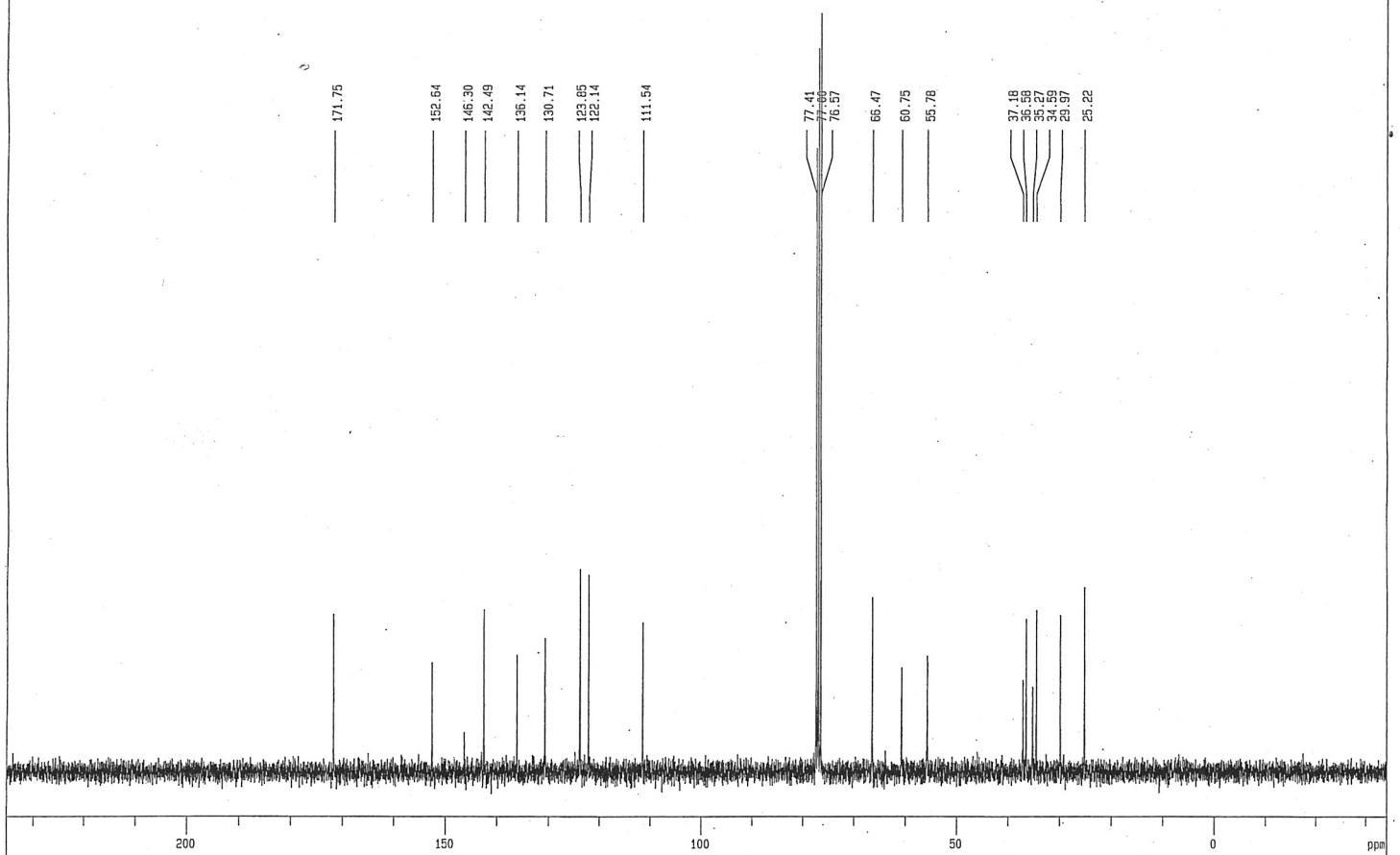
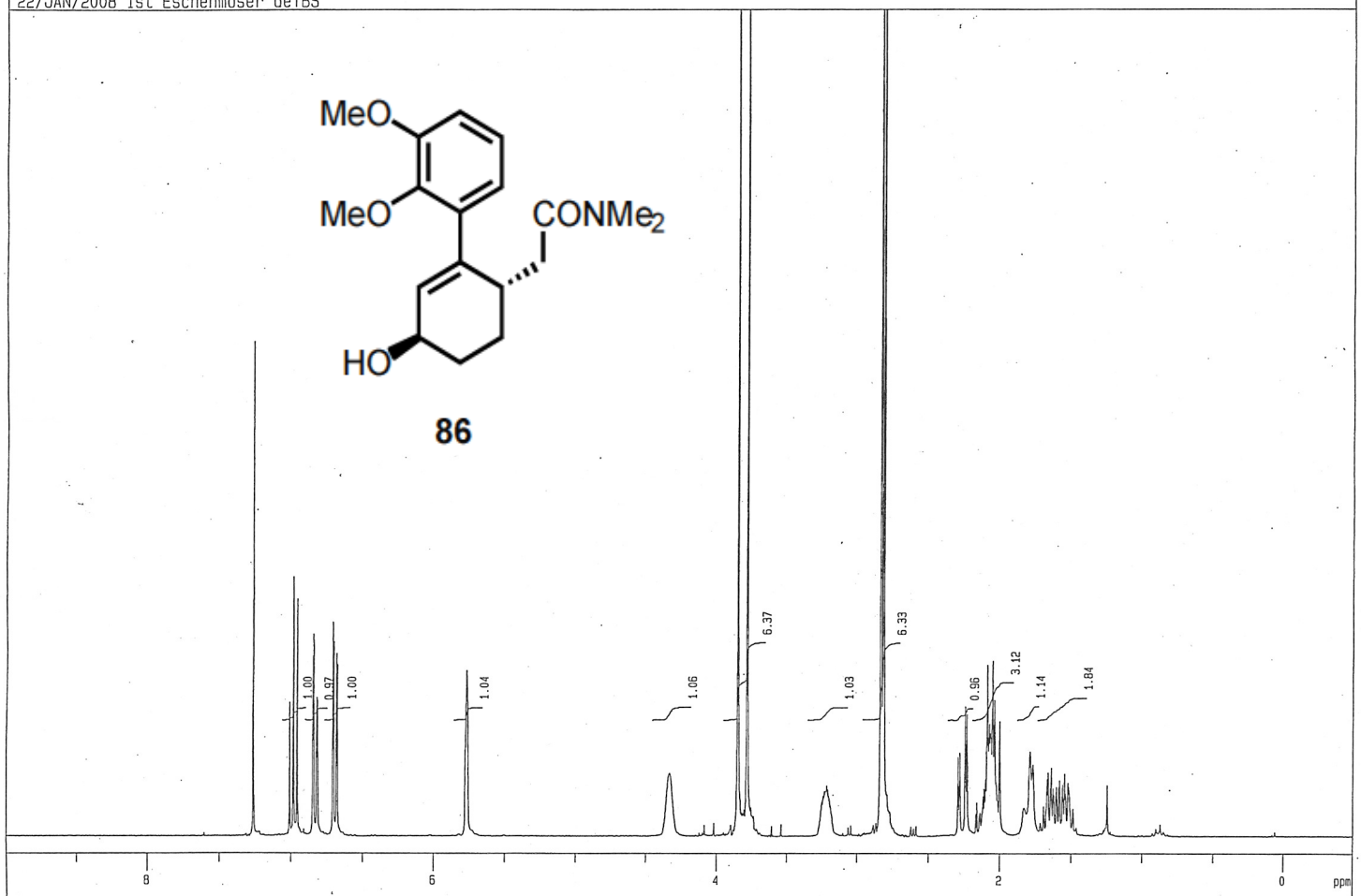
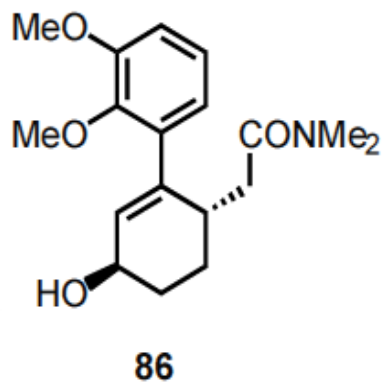
84

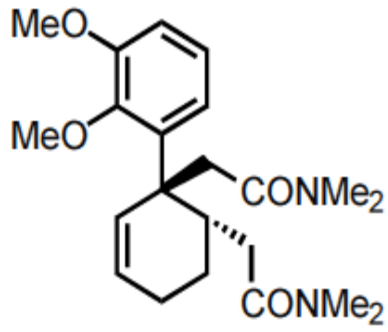


Eschenmoser Claisen, vinyl epoxide

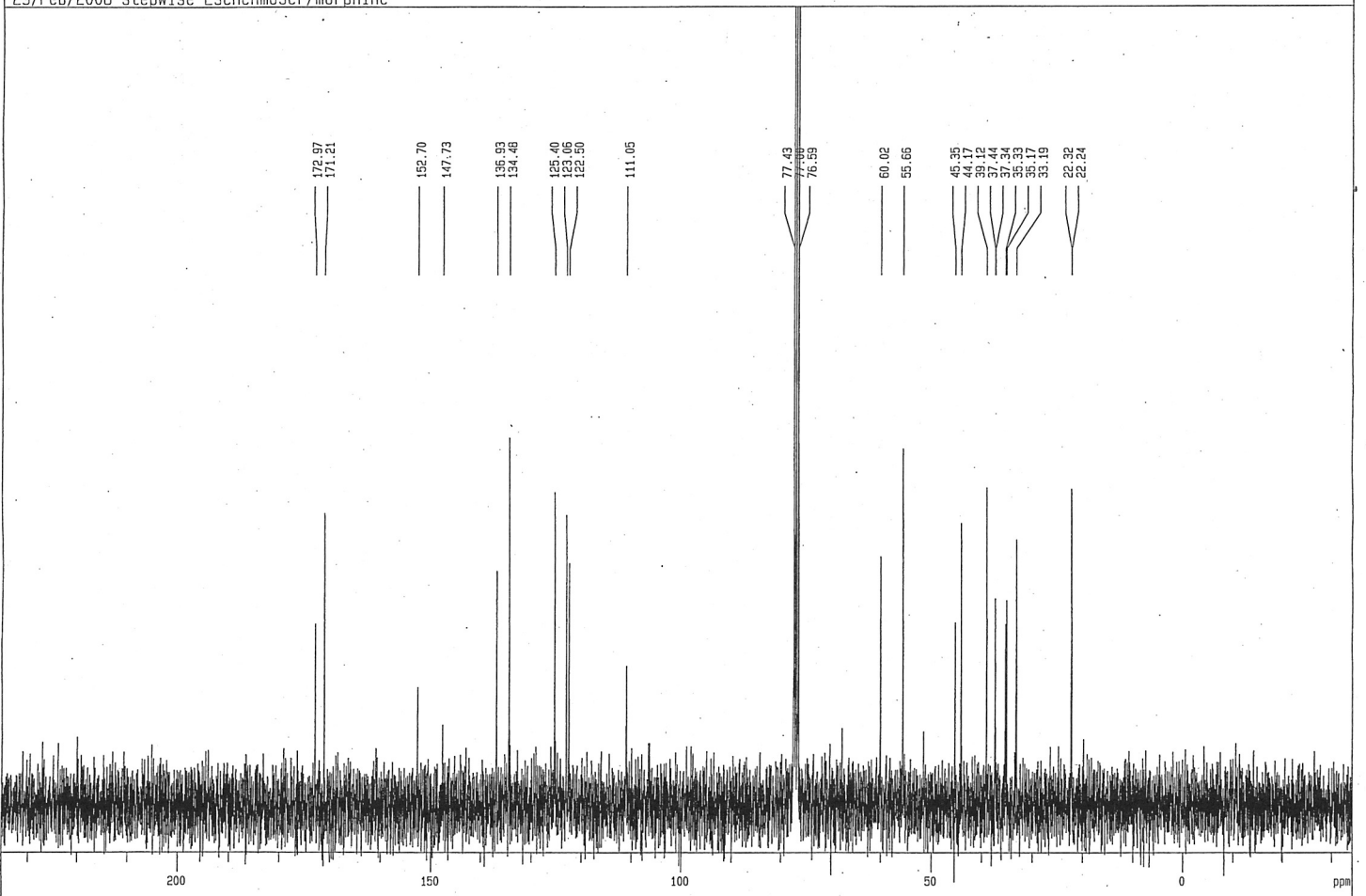
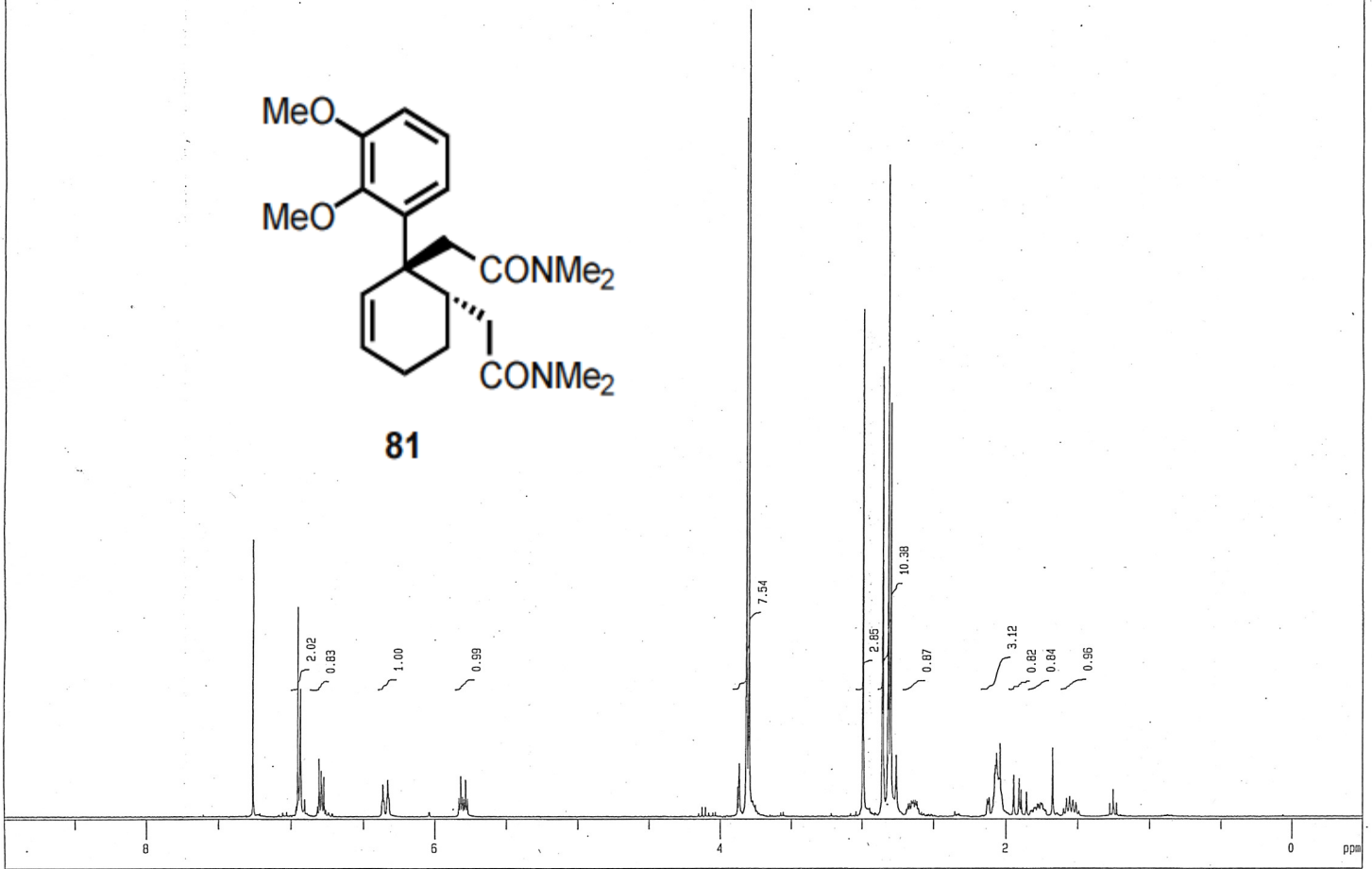


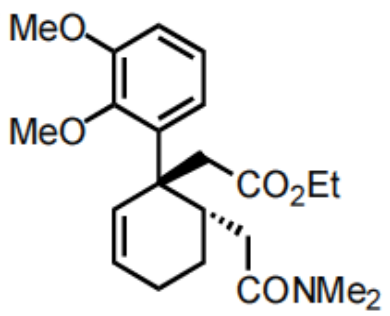




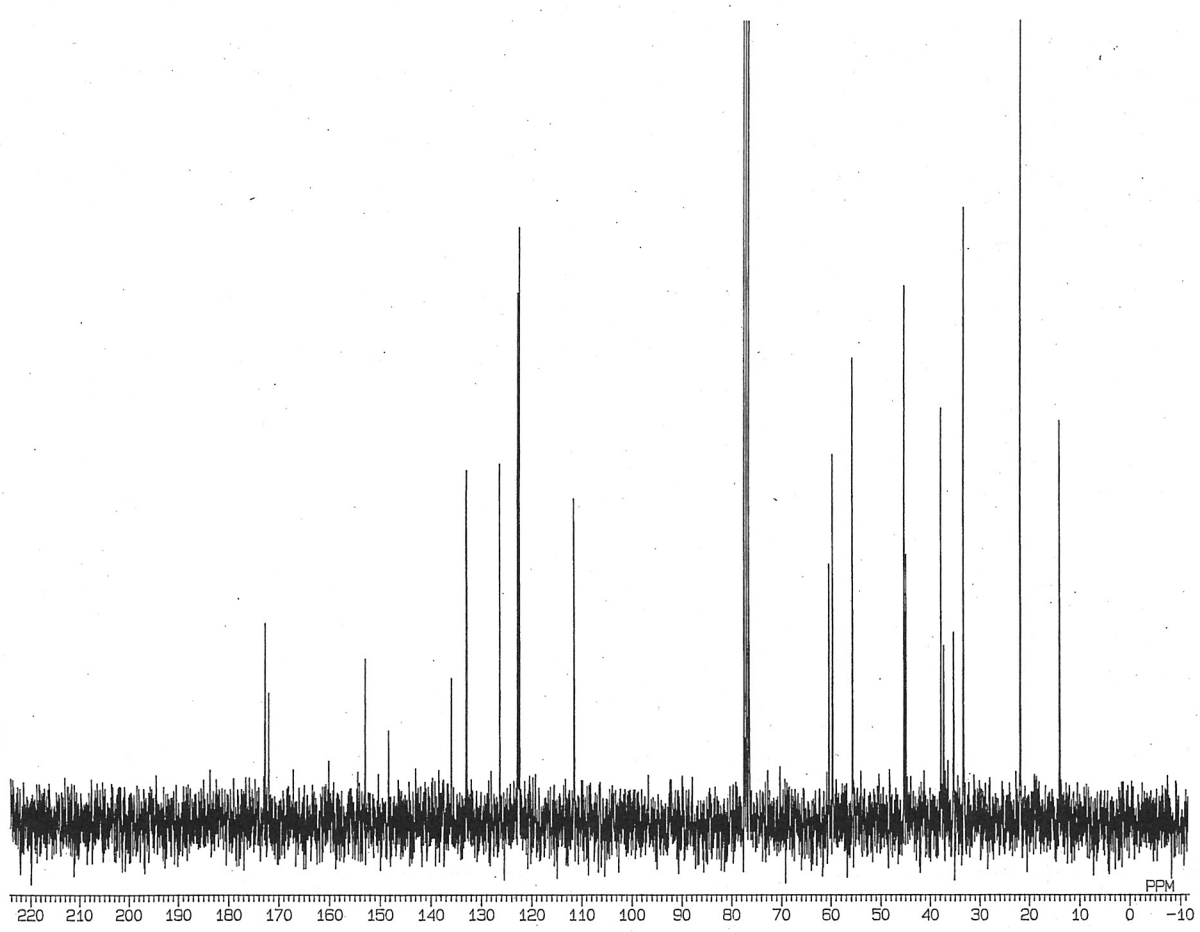
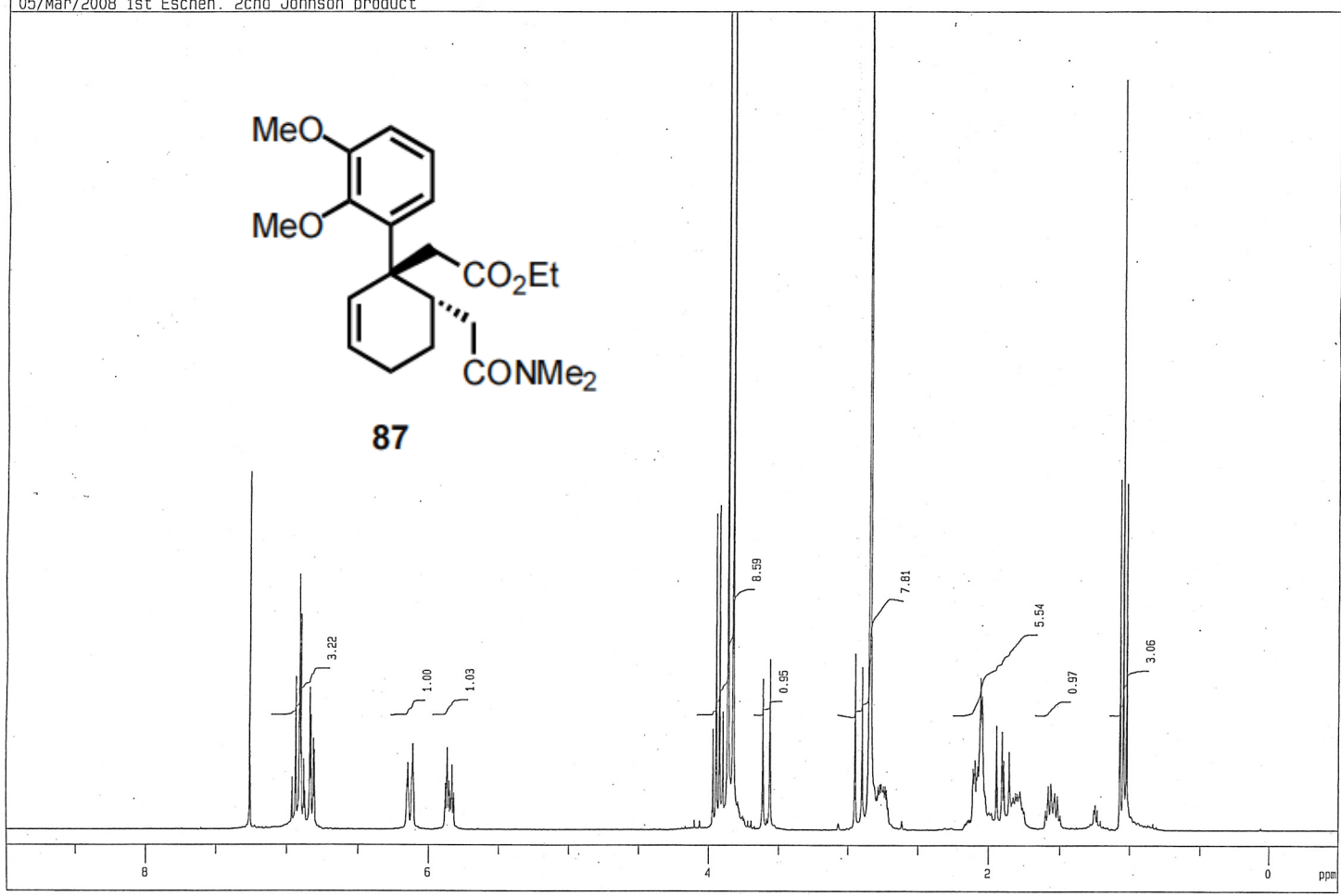


81

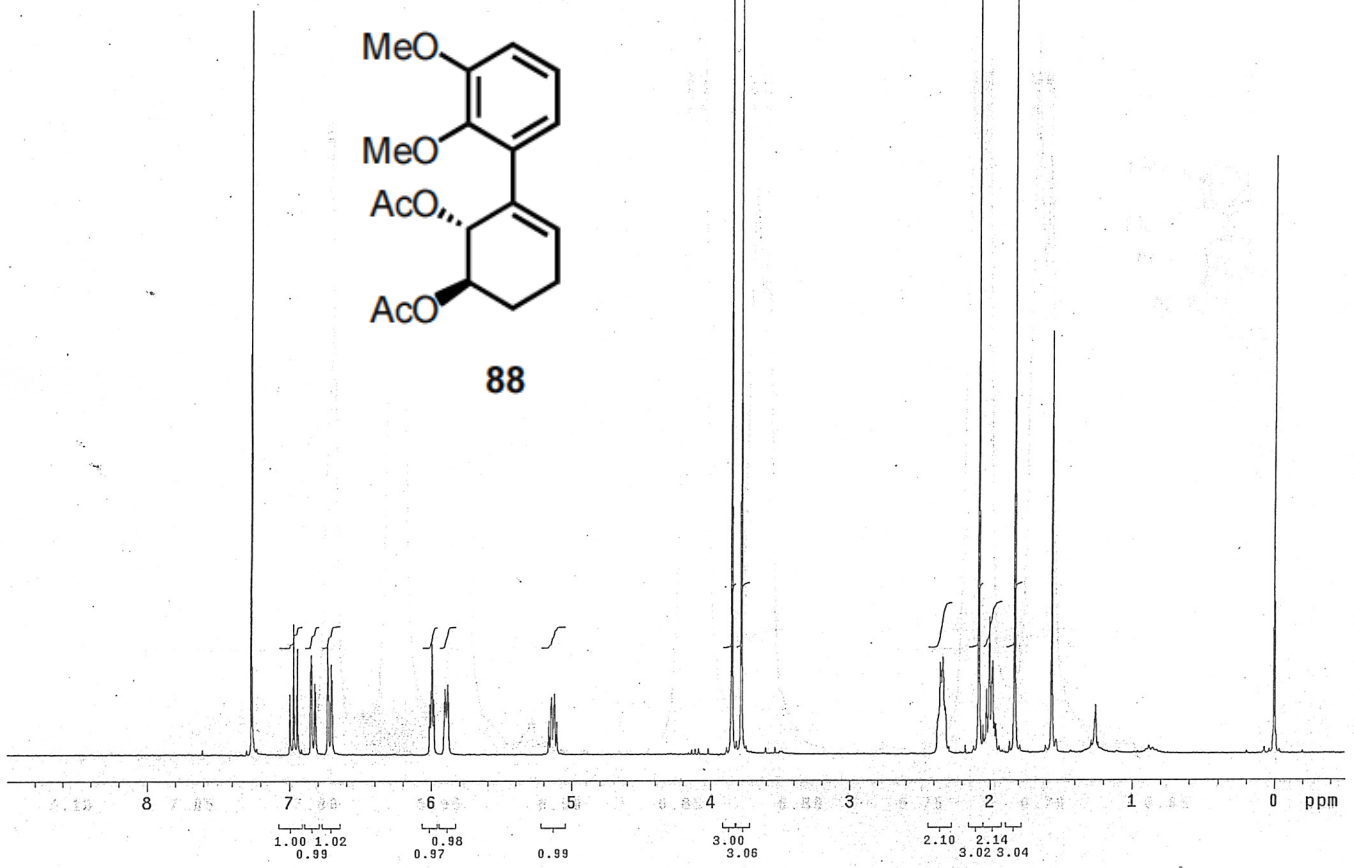
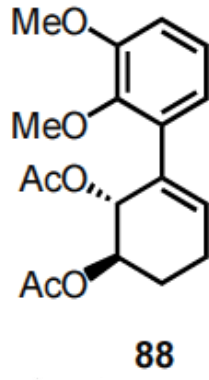




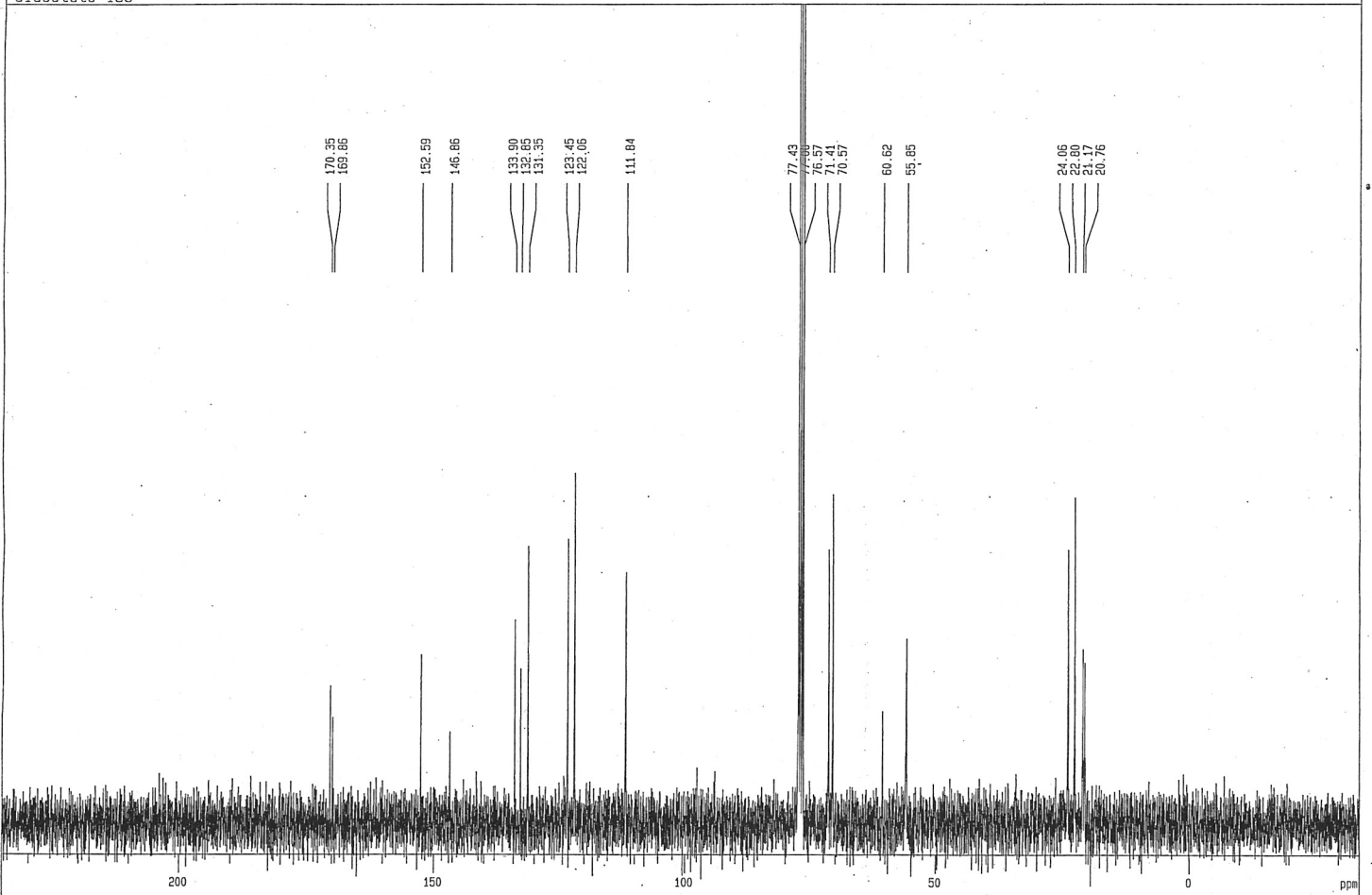
87

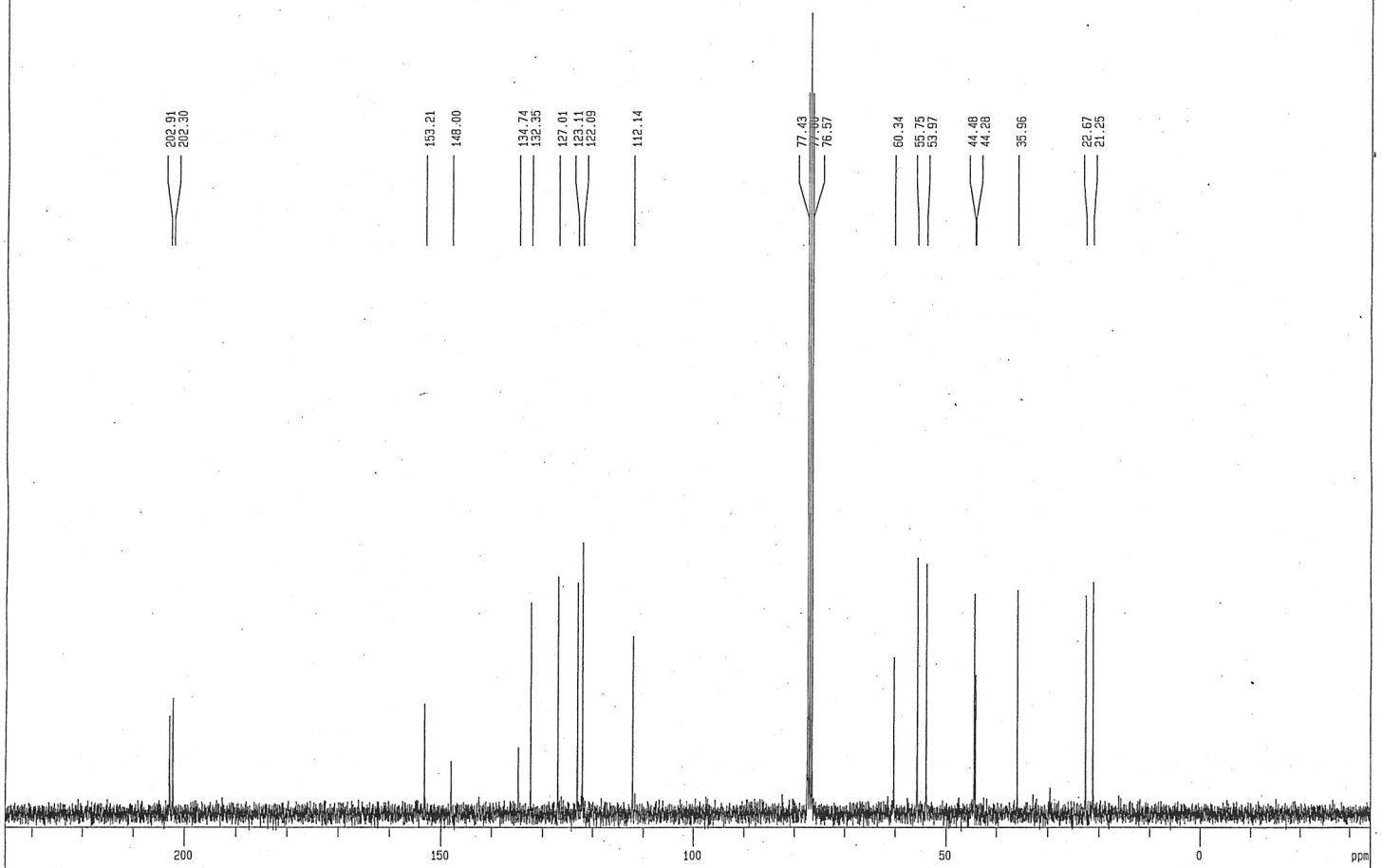
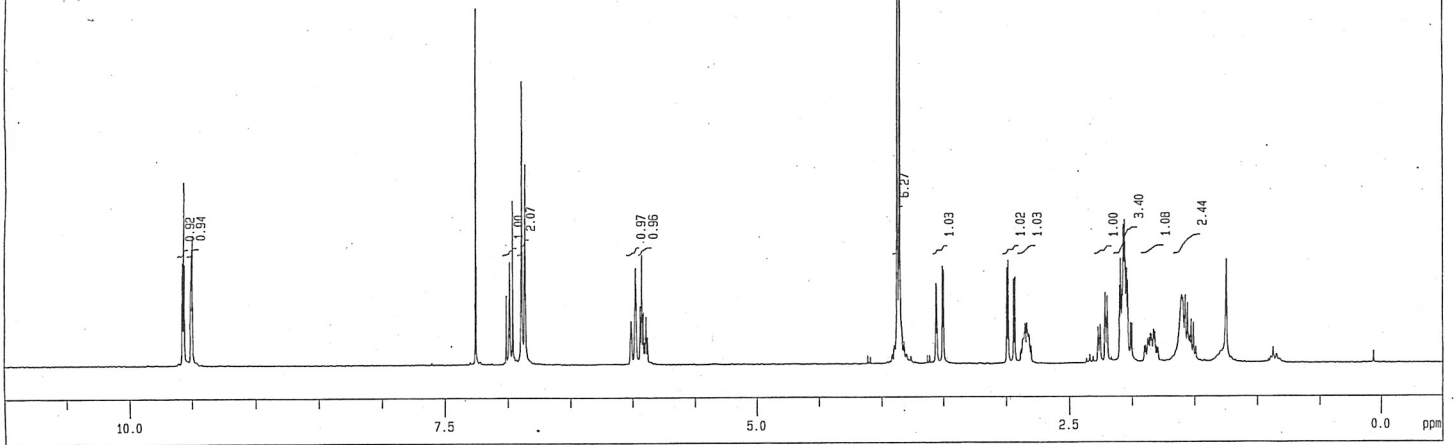
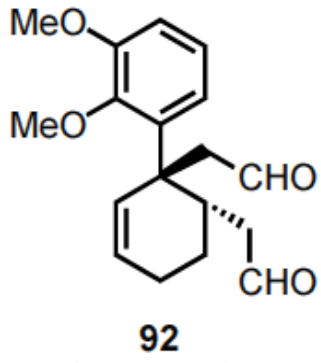


03 10: 02: 47
D:FILE SAVING
COMNT 1ST_ESCHEN_2ND_JOH
EXMCD S8BCM
GBNOC 13C
GBFIN 5600.0 HZ
PCINT 16384
FREGU 16025.6 HZ
SCANS 507
ACQTY 0.511 sec
PD 1.000 sec
PW1 4.1 us
IRFIN 5400.0 HZ
IRPATN 29
IRPPW 50 us
TEMP. 27.0 c
SLVNT CDCL3
EXREF 77.00 ppm
BF 1.00 HZ
RGAIN 32
XE 16025.6400 HZ
XS 0.0000 HZ

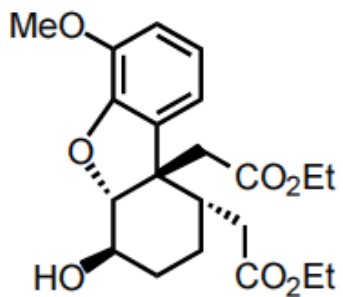


diacetate 13C

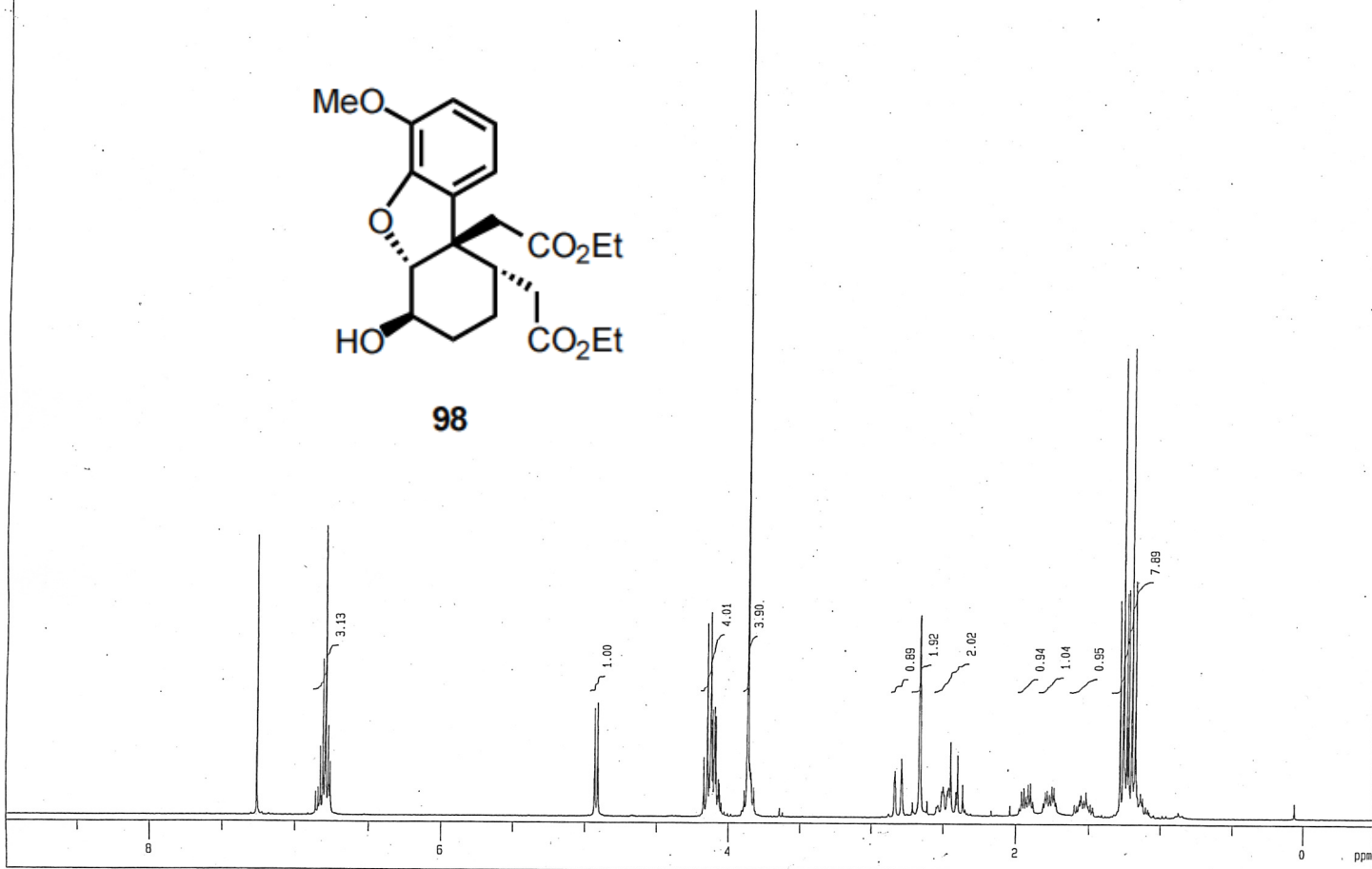




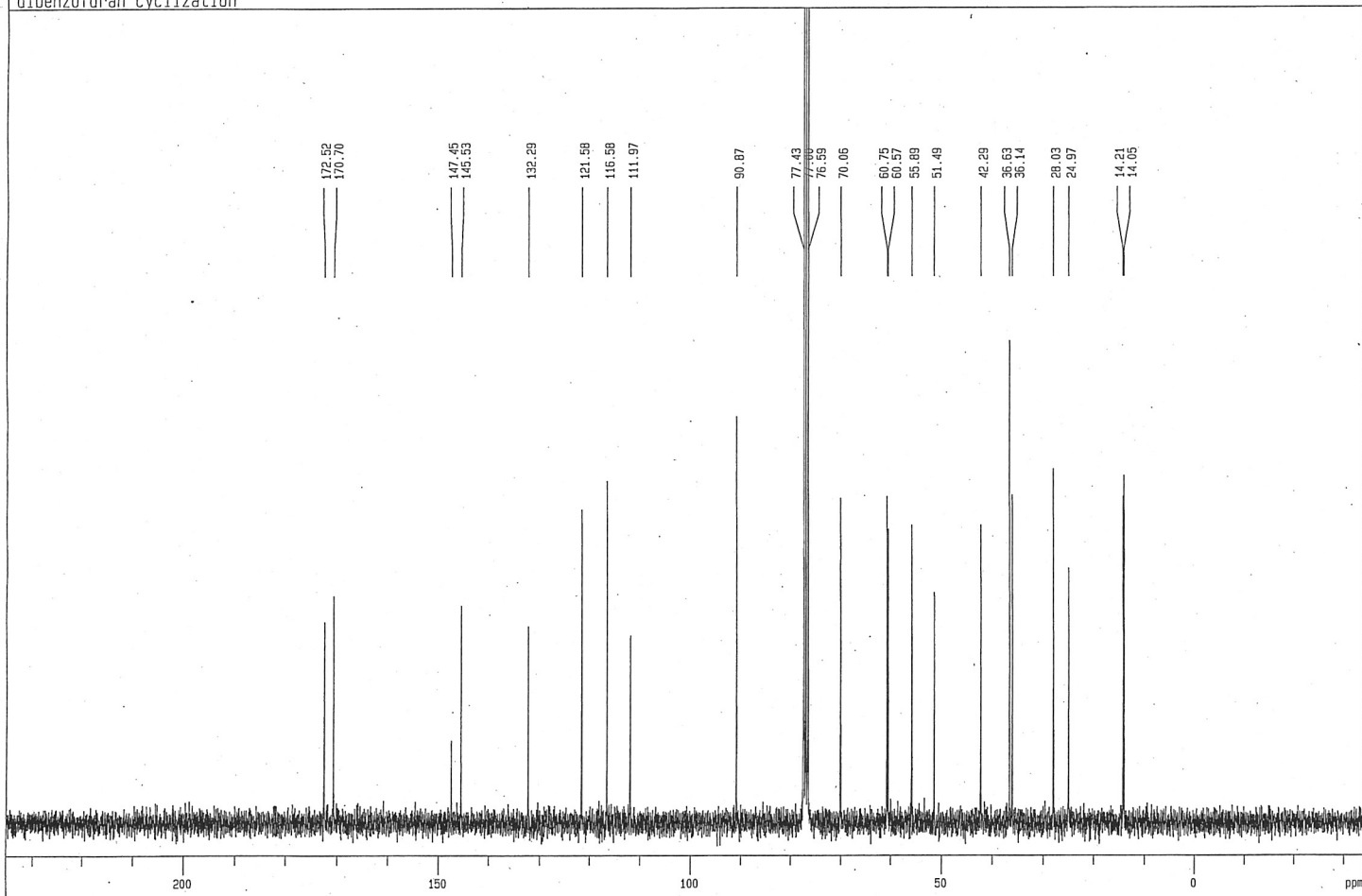
dibenzofuran

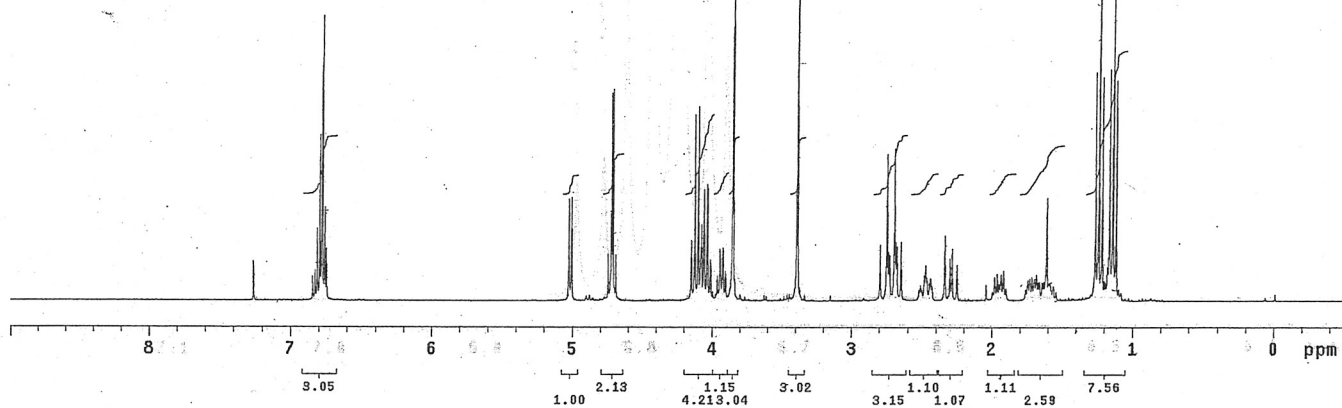
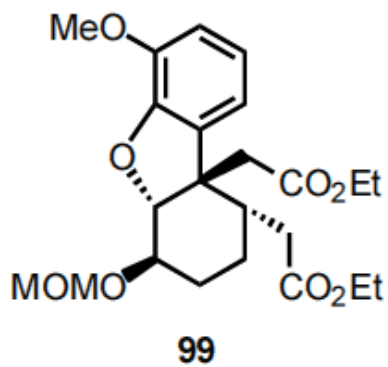


98

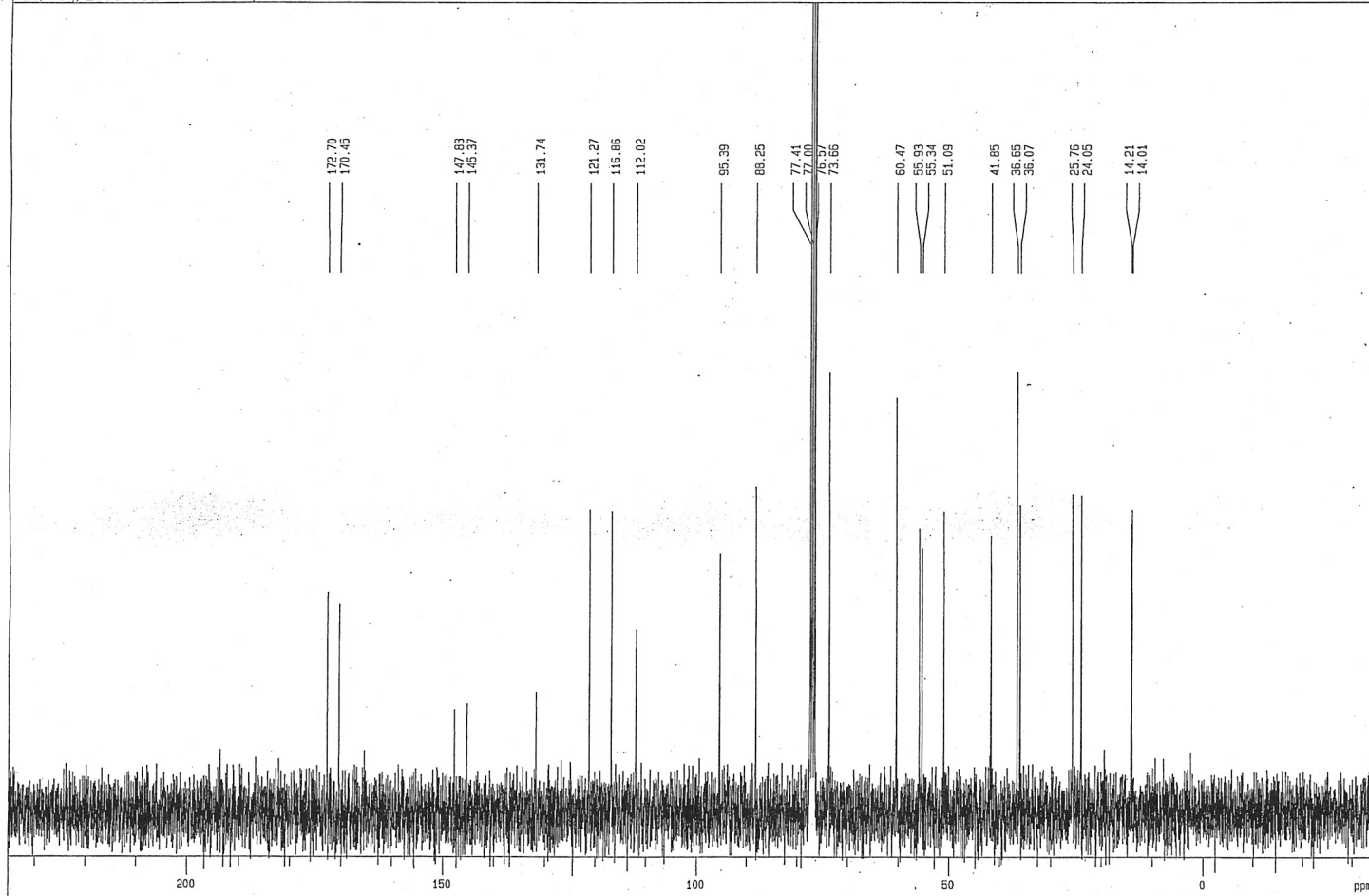


dibenzofuran cyclization

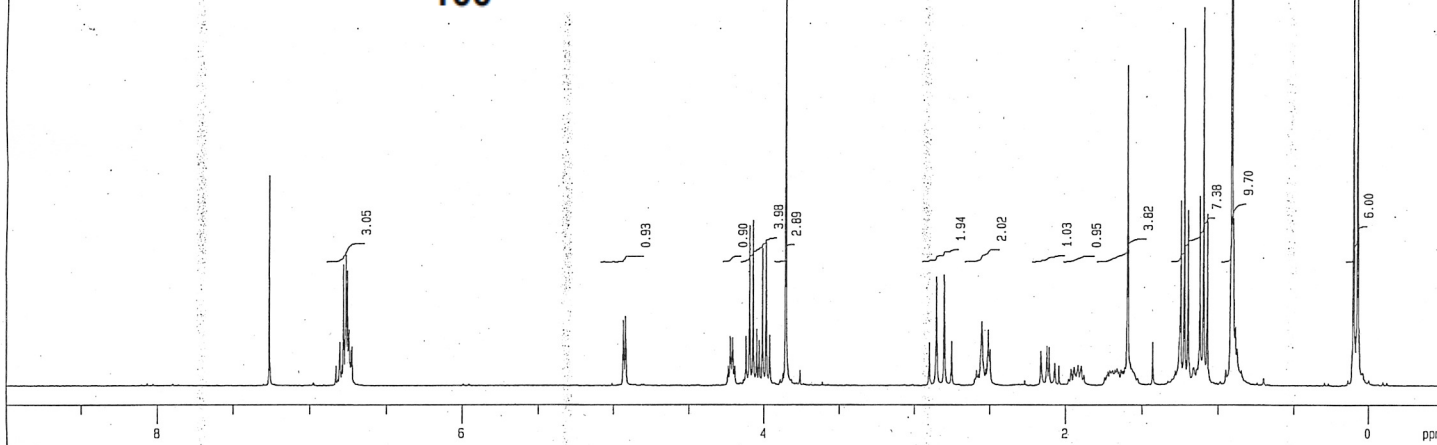
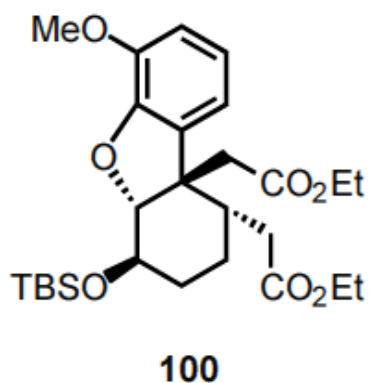




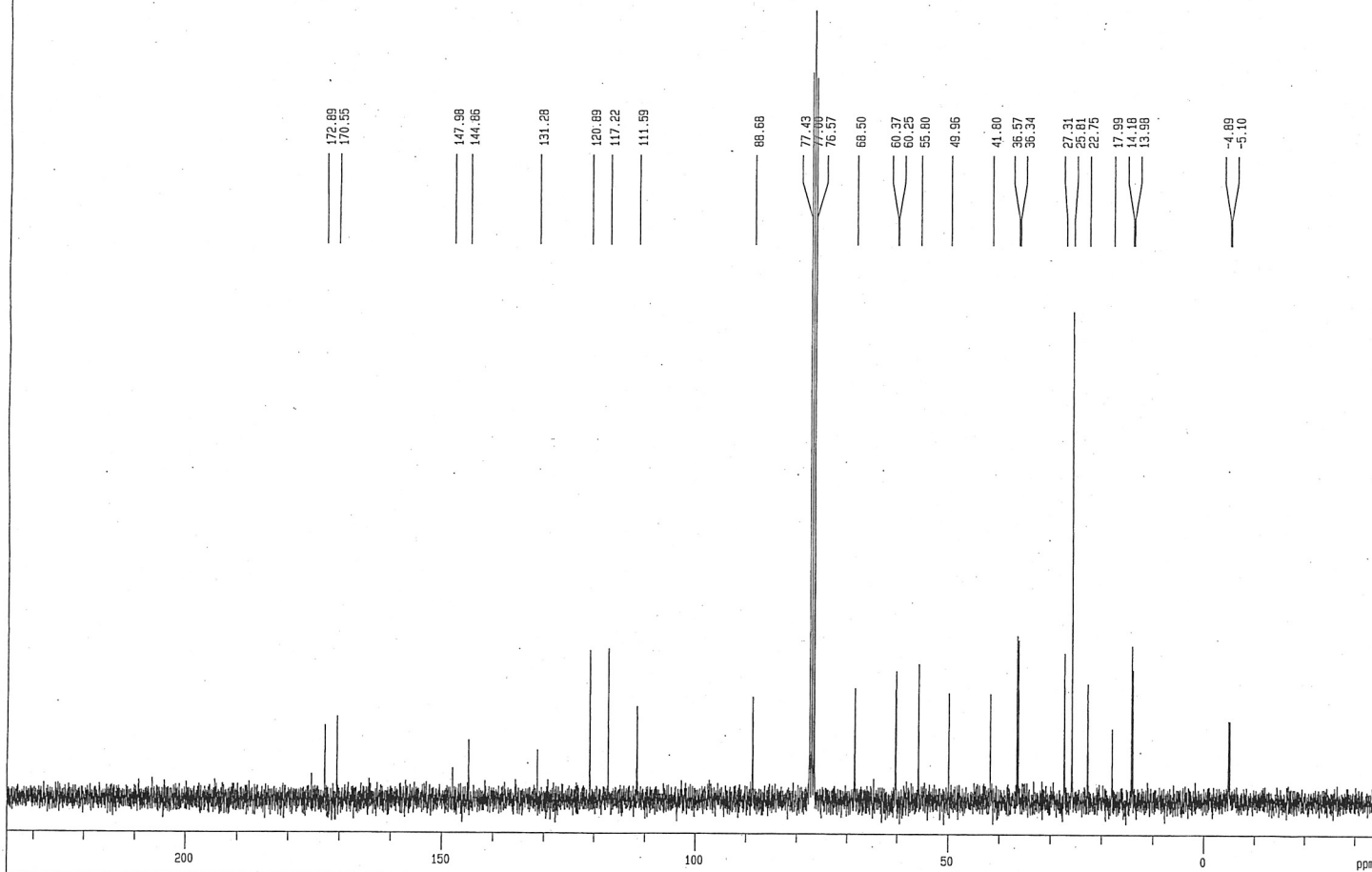
25/Aug/2006 NOE MOM furan, 13C

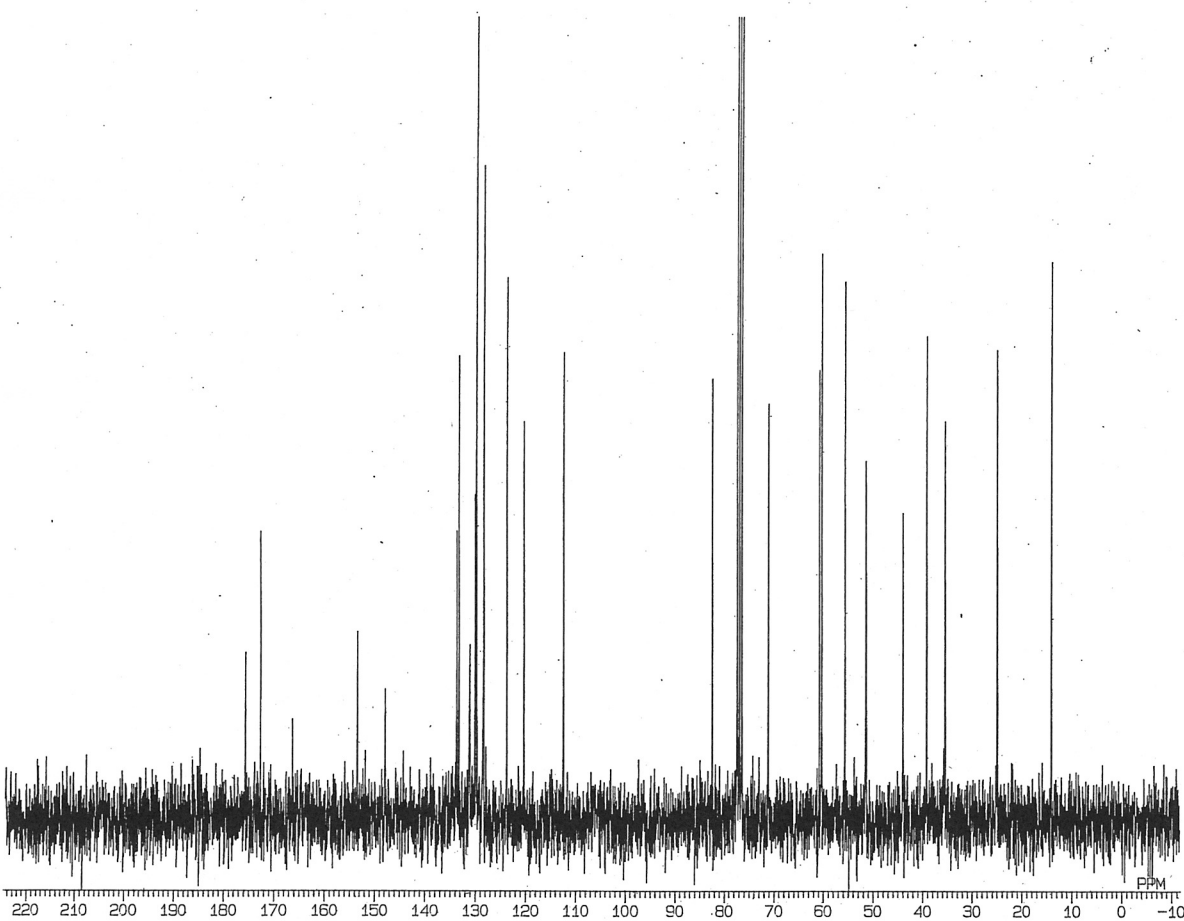
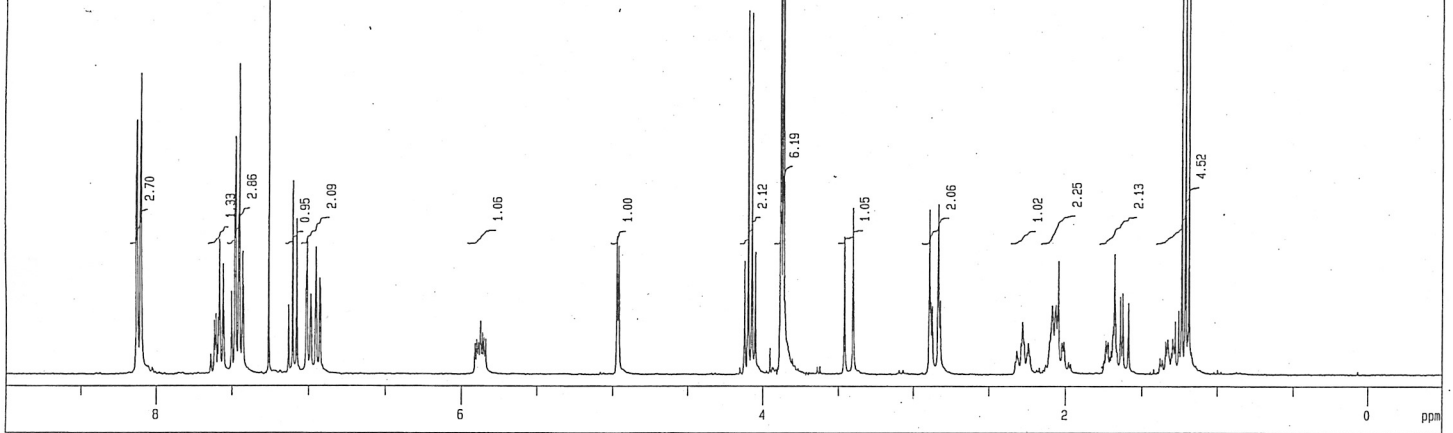
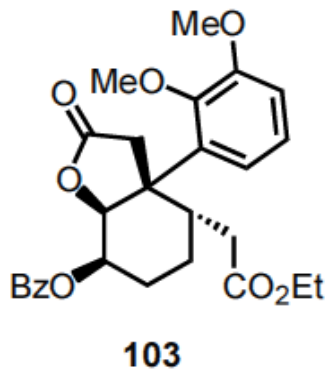


TBS dibenzofuran

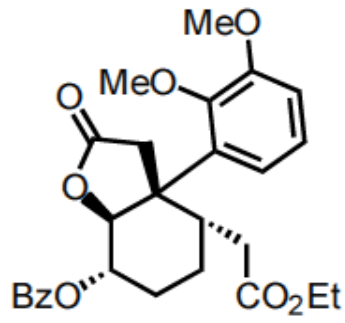


TBS dibenzofuran 13C

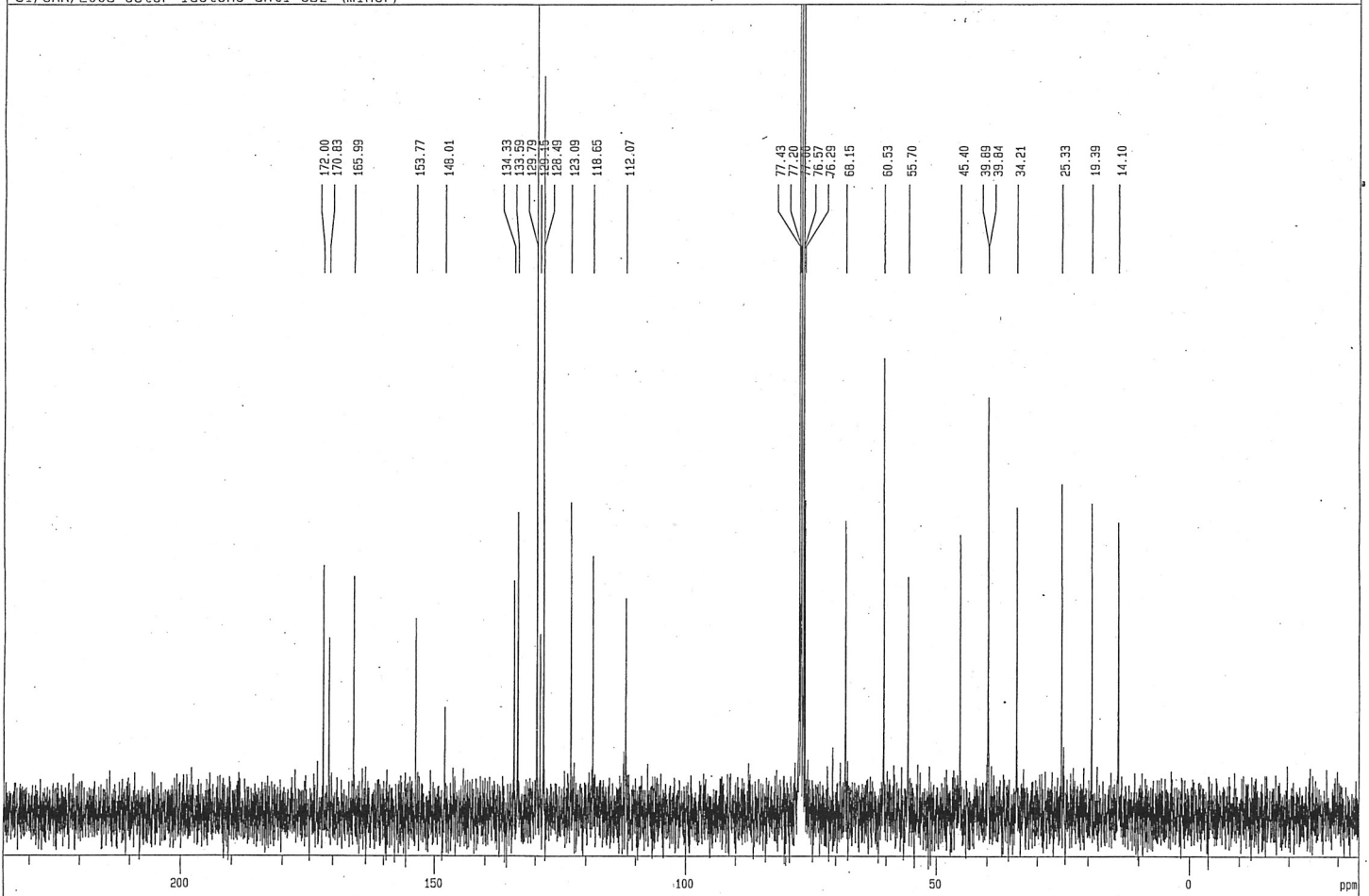
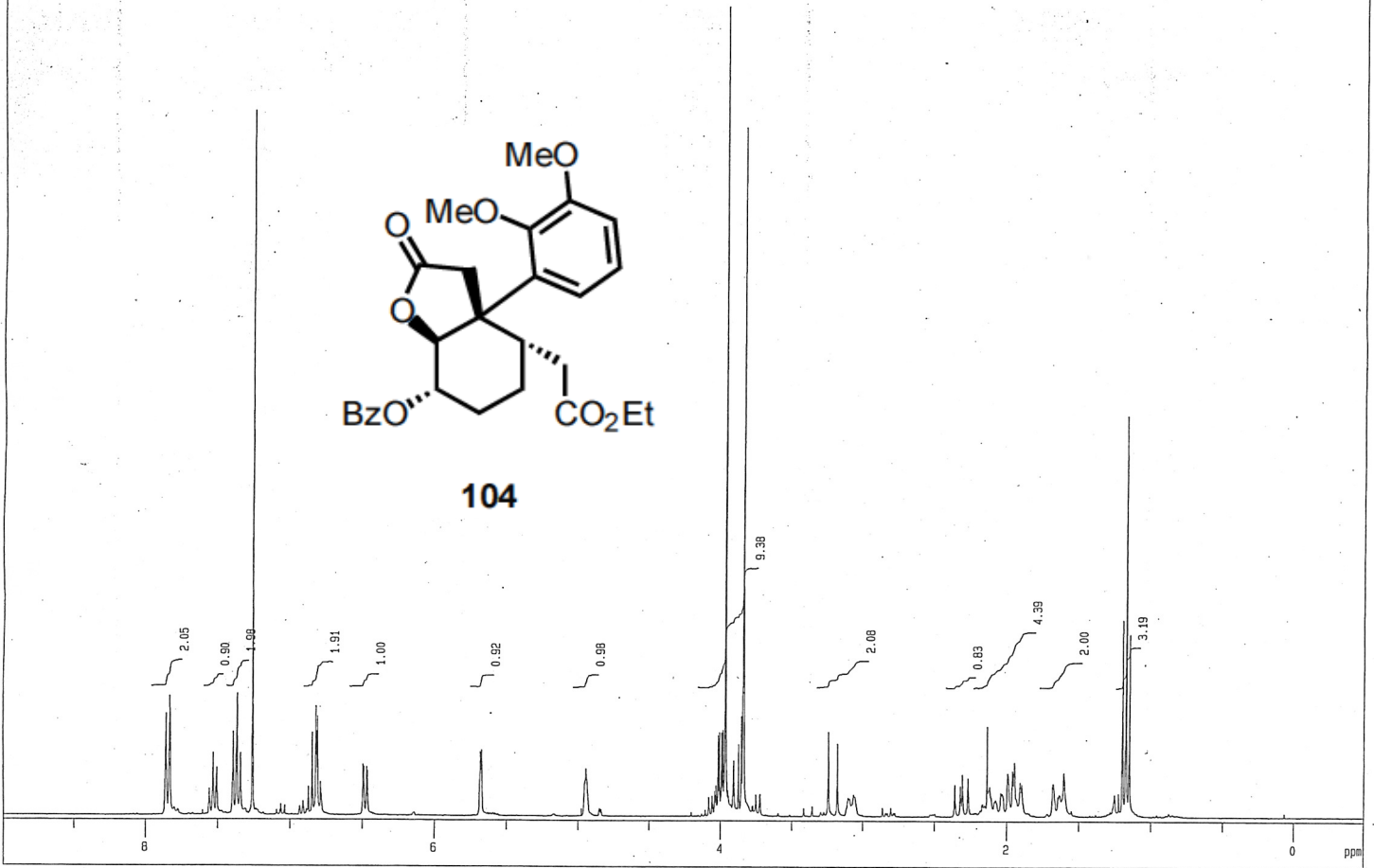


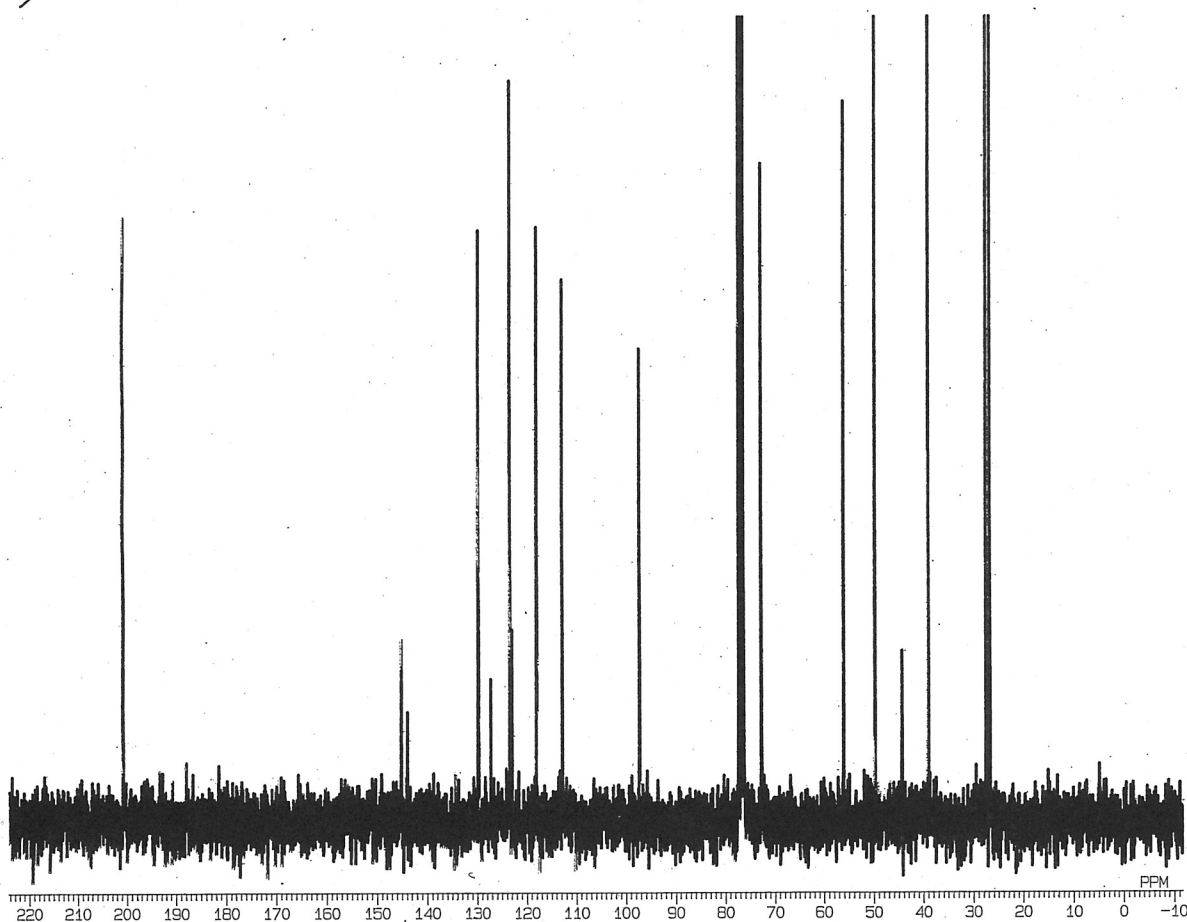
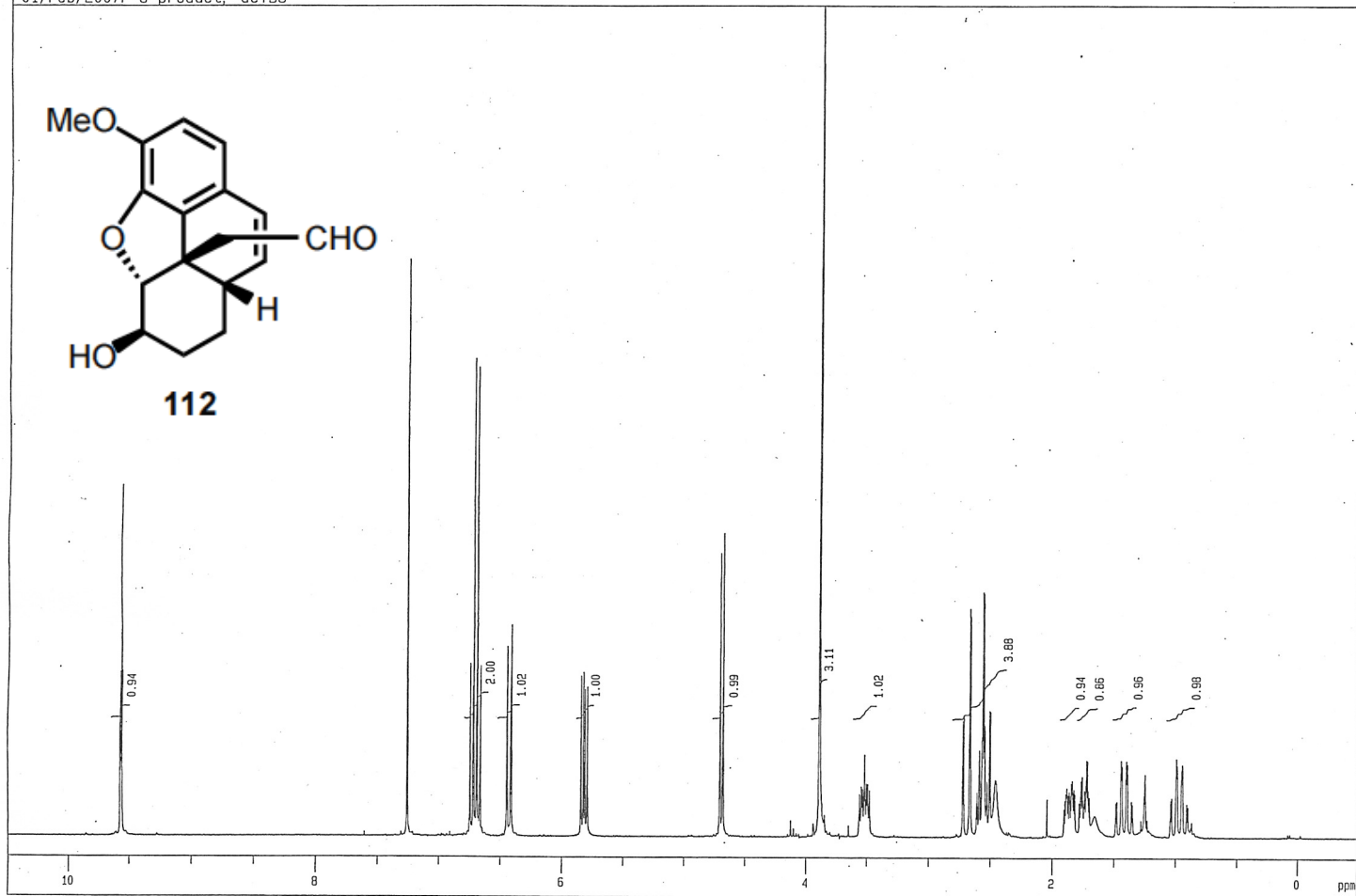
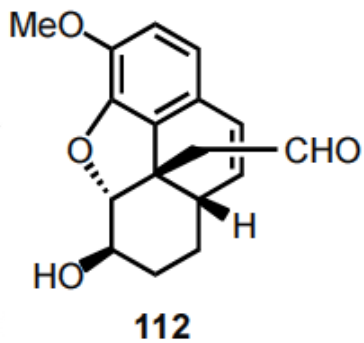


19-APR-03 07: 02: 57
 DFILE SAVING
 COMNT 12/JAN/2008ESCHEN-L
 EXMOD SGBCM
 .OBNUC 13C
 OBFIN 5600.0 Hz
 POINT 16384
 FREQU 16025.6 Hz
 SCANS 504
 ACQTM 0.511 sec
 PD 1.000 sec
 PW1 4.1 us
 IRFIN 5400.0 Hz
 IRATN 29
 IRRPW 50 us
 TEMP. 27.0 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 1.00 Hz
 RGAIN 33
 XE 16025.6400 Hz
 XS 0.0000 Hz



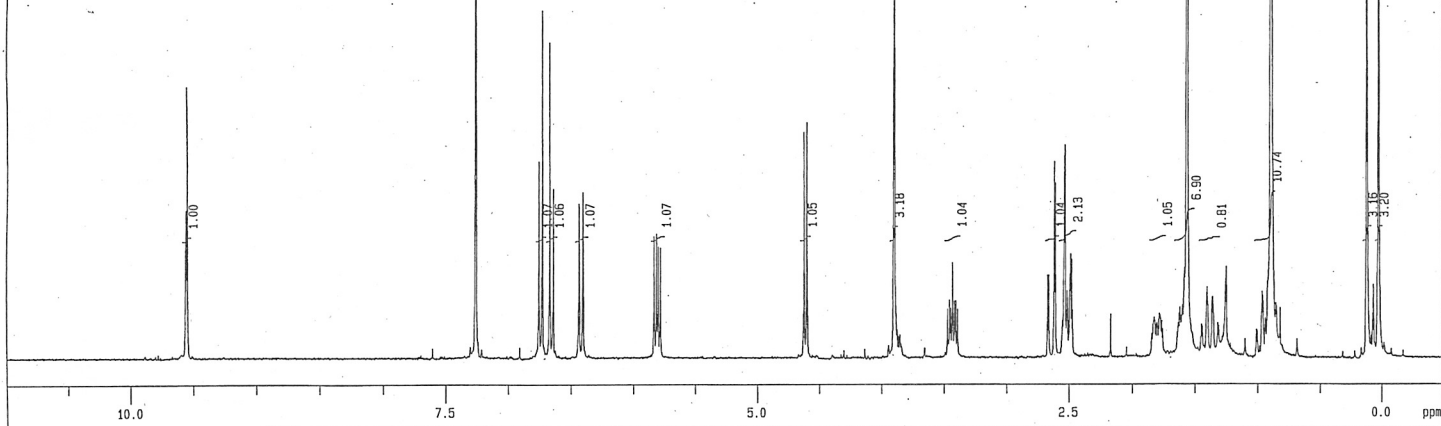
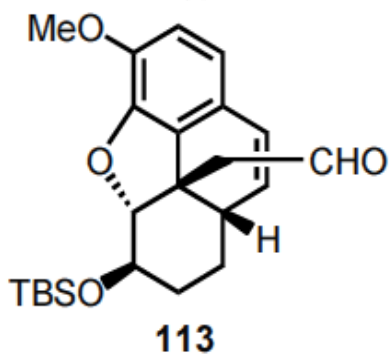
104



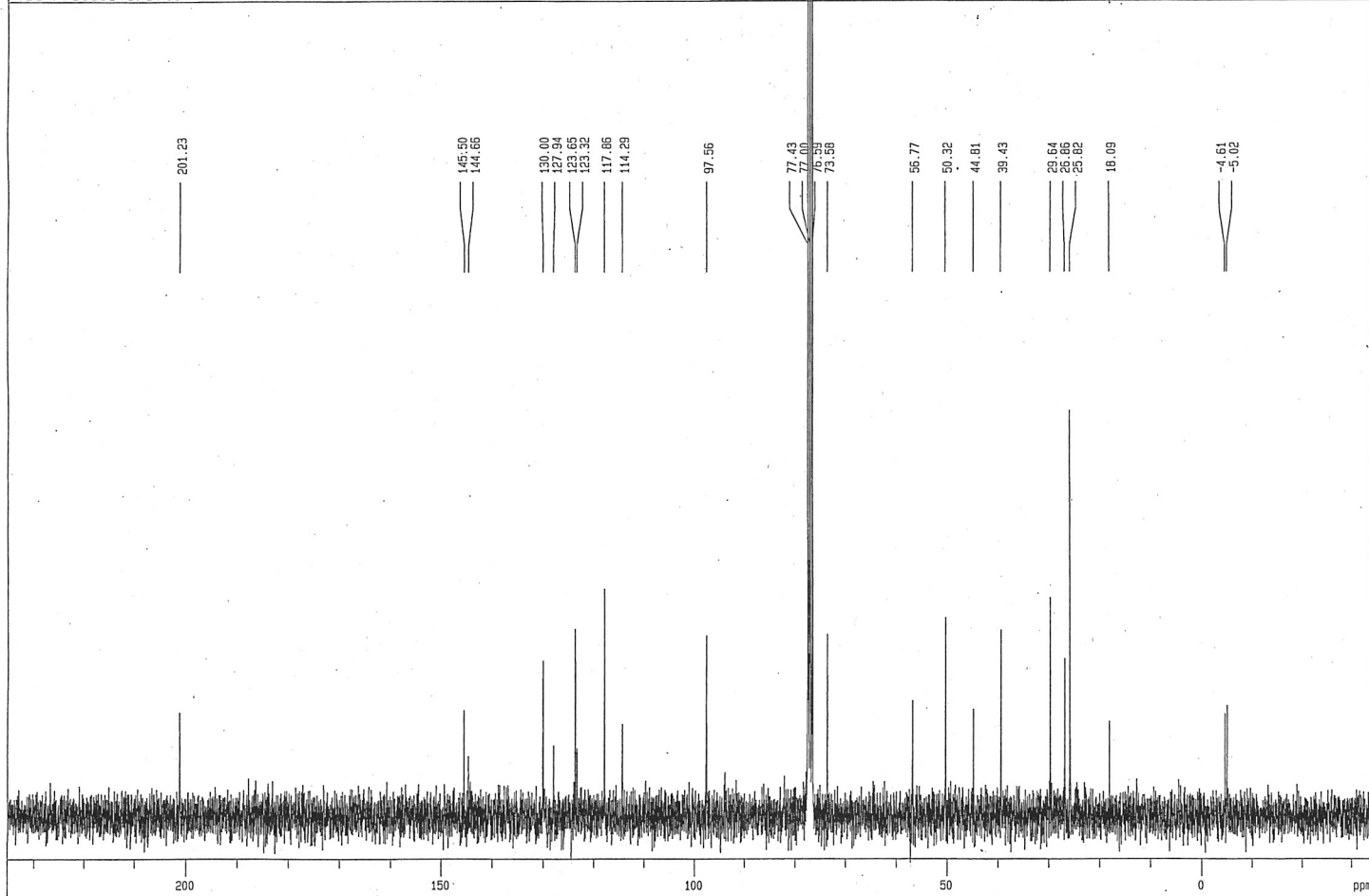


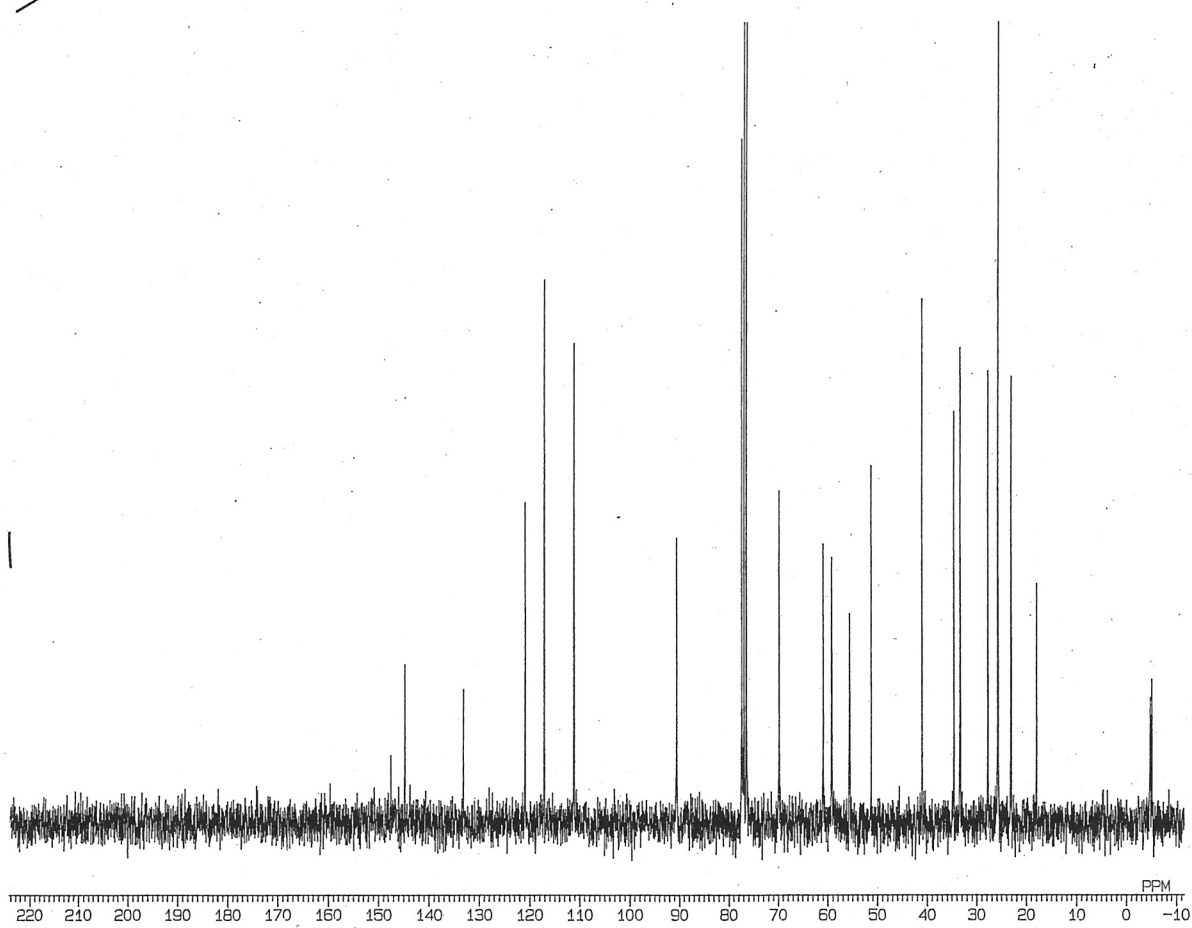
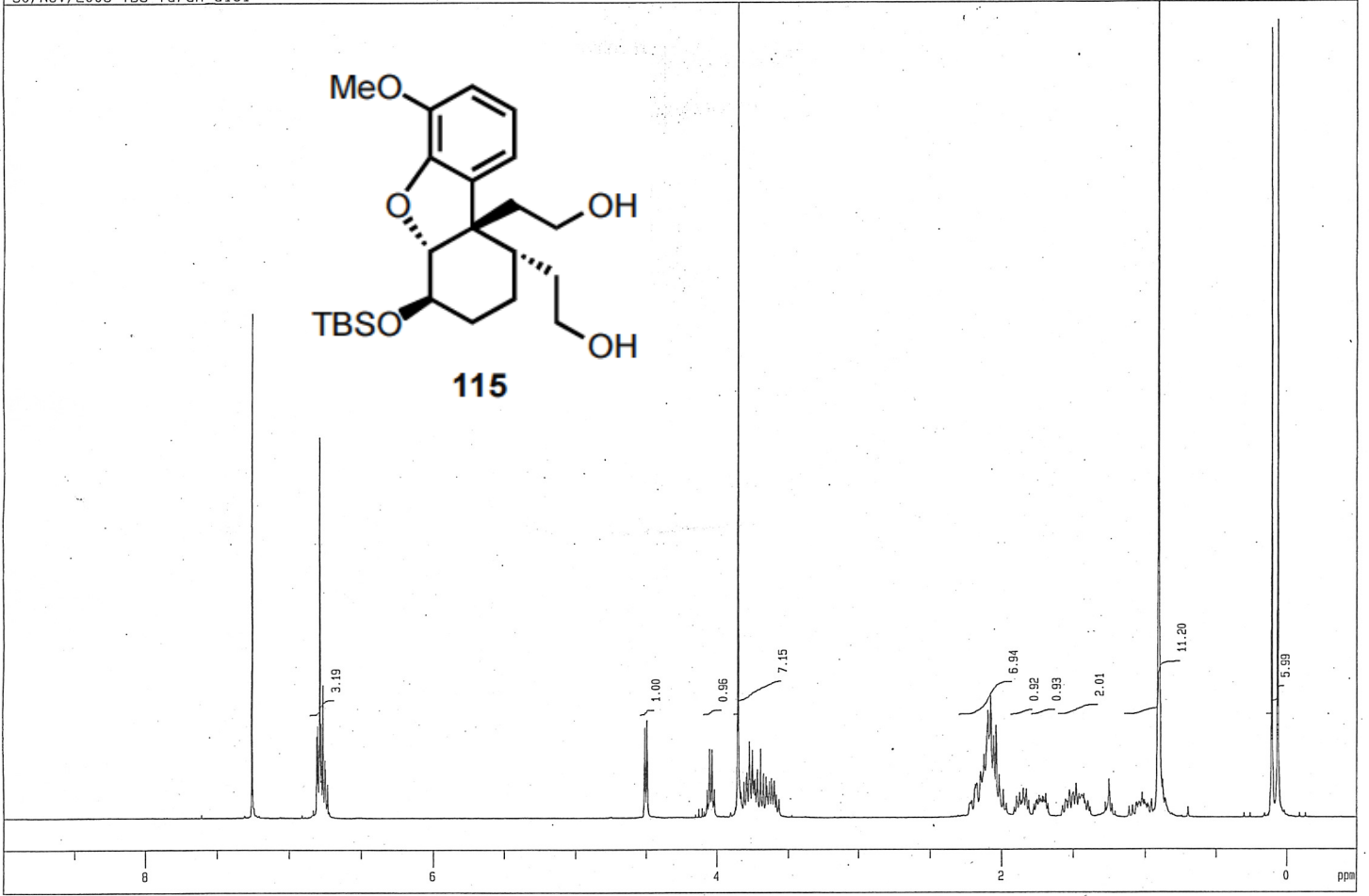
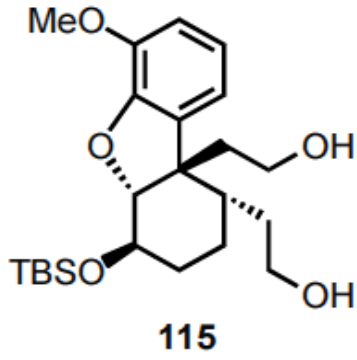
02-FEB-07 15:10:17
 DFILE SAVING
 COMNT 02/FEB/2007_F-C_DE-
 EXMOD SGBCM
 OBNUC 13C
 OBFIN 5600.0 Hz
 POINT 16384
 FREQU 16025.6 Hz
 SCANS 1300
 ACQTM 0.511 sec
 PD 1.000 sec
 PW1 4.1 us
 IRFIN 5400.0 Hz
 IRATN 29
 IRRPW 50 us
 TEMP. 27.0 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 1.00 Hz
 RGAIN 32
 XE 16025.6400 Hz
 XS 0.0000 Hz

TBS friedel-crafts



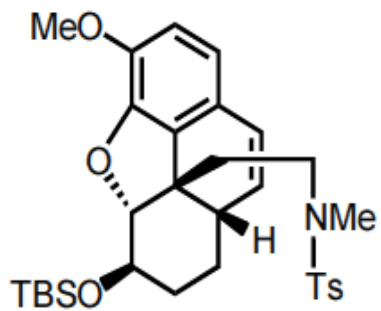
TBS Friedel-Crafts



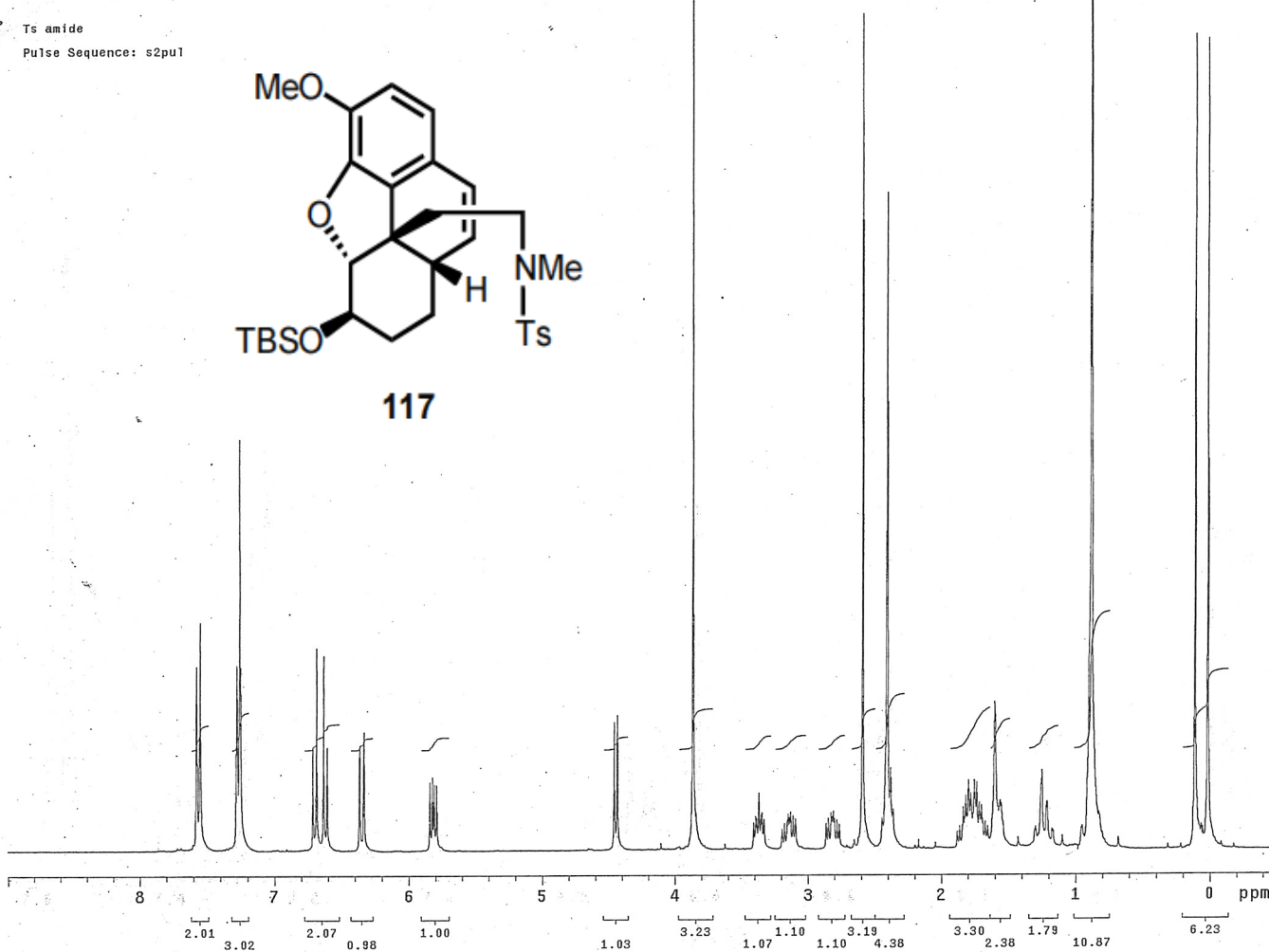


30-NOV-06 17: 16: 53
 DFILE SAVING
 COMNT TBS_DIBENZOFURAN_D:
 EXMOD S6BCM
 .OBNUC 13C
 OBFIN 5600.0 Hz
 POINT 16384
 FREQU 16025.6 Hz
 SCANS 908
 ACQTM 0.511 sec
 PD 1.000 sec
 PW1 4.1 us
 IRFIN 5400.0 Hz
 IRATN 29
 IRRPW 50 us
 TEMP. 27.0 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 1.00 Hz
 RGAIN 32
 XE 16025.6400 Hz
 XS 0.0000 Hz

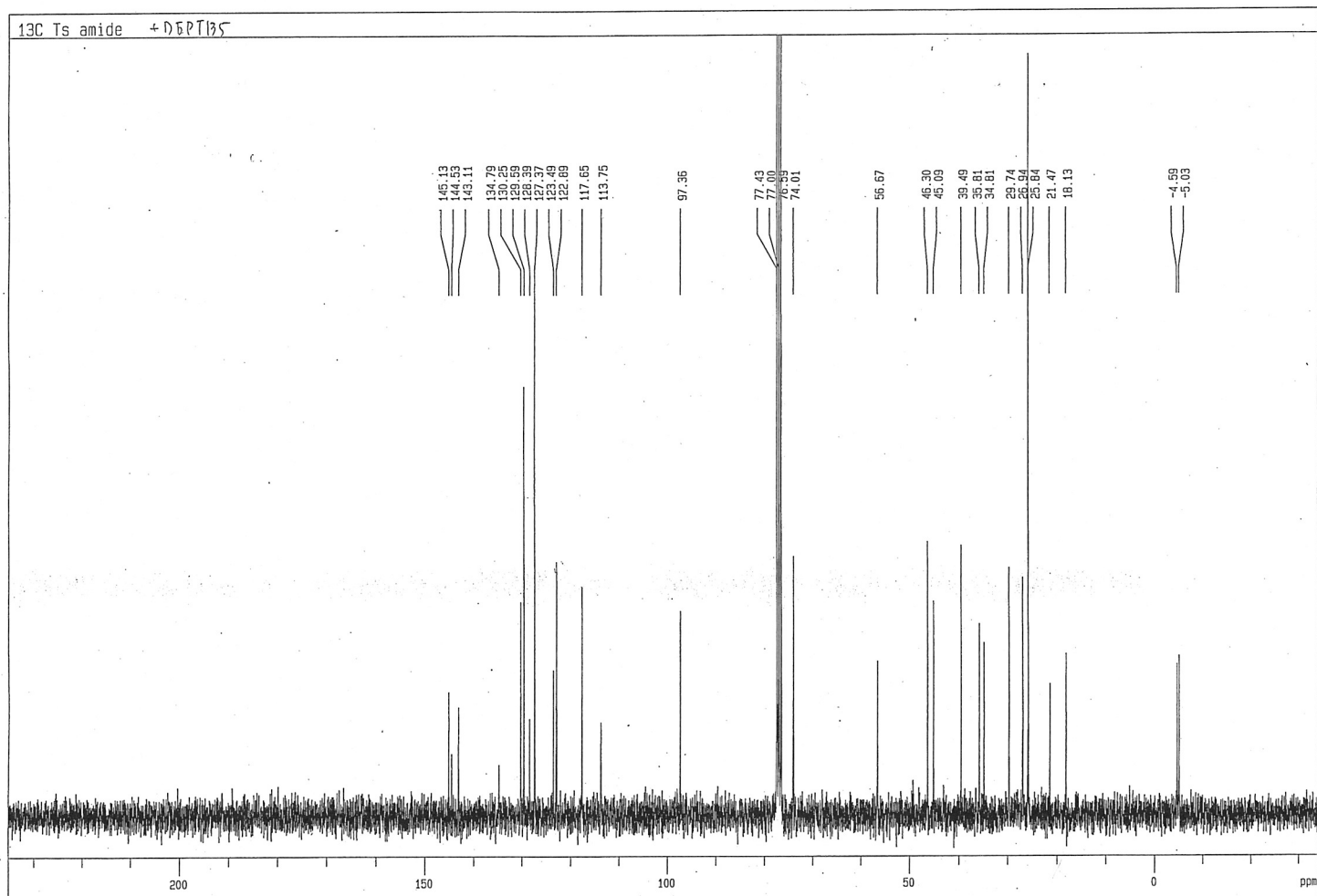
Ts amide
Pulse Sequence: s2pu1



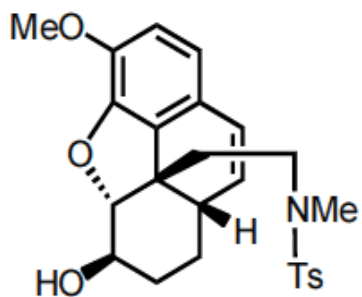
117



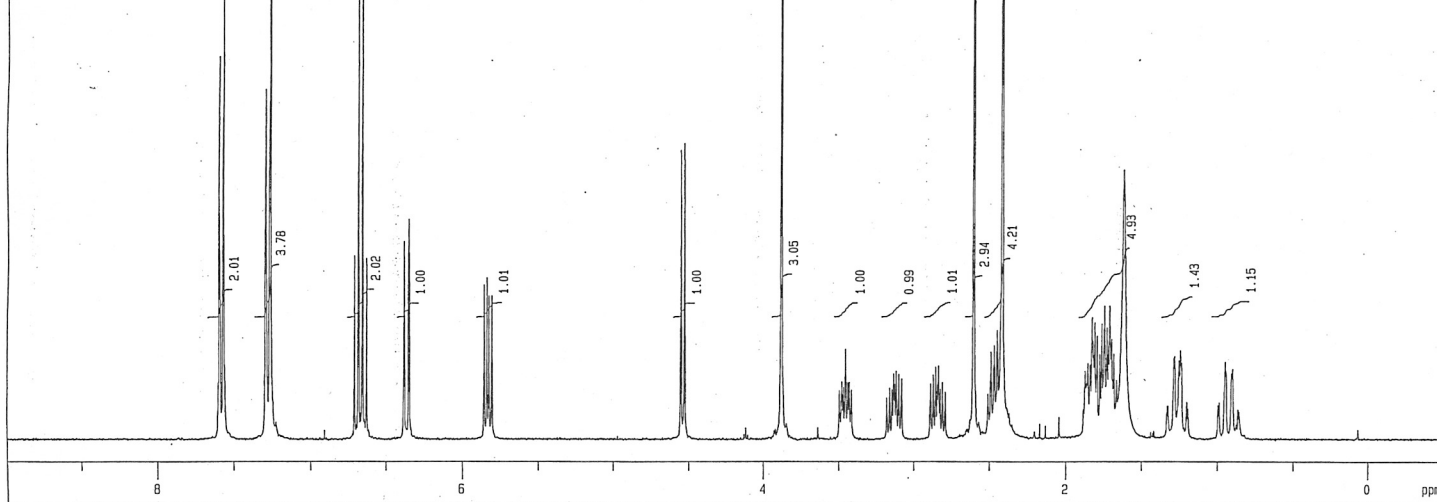
¹³C Ts amide +DEPT135



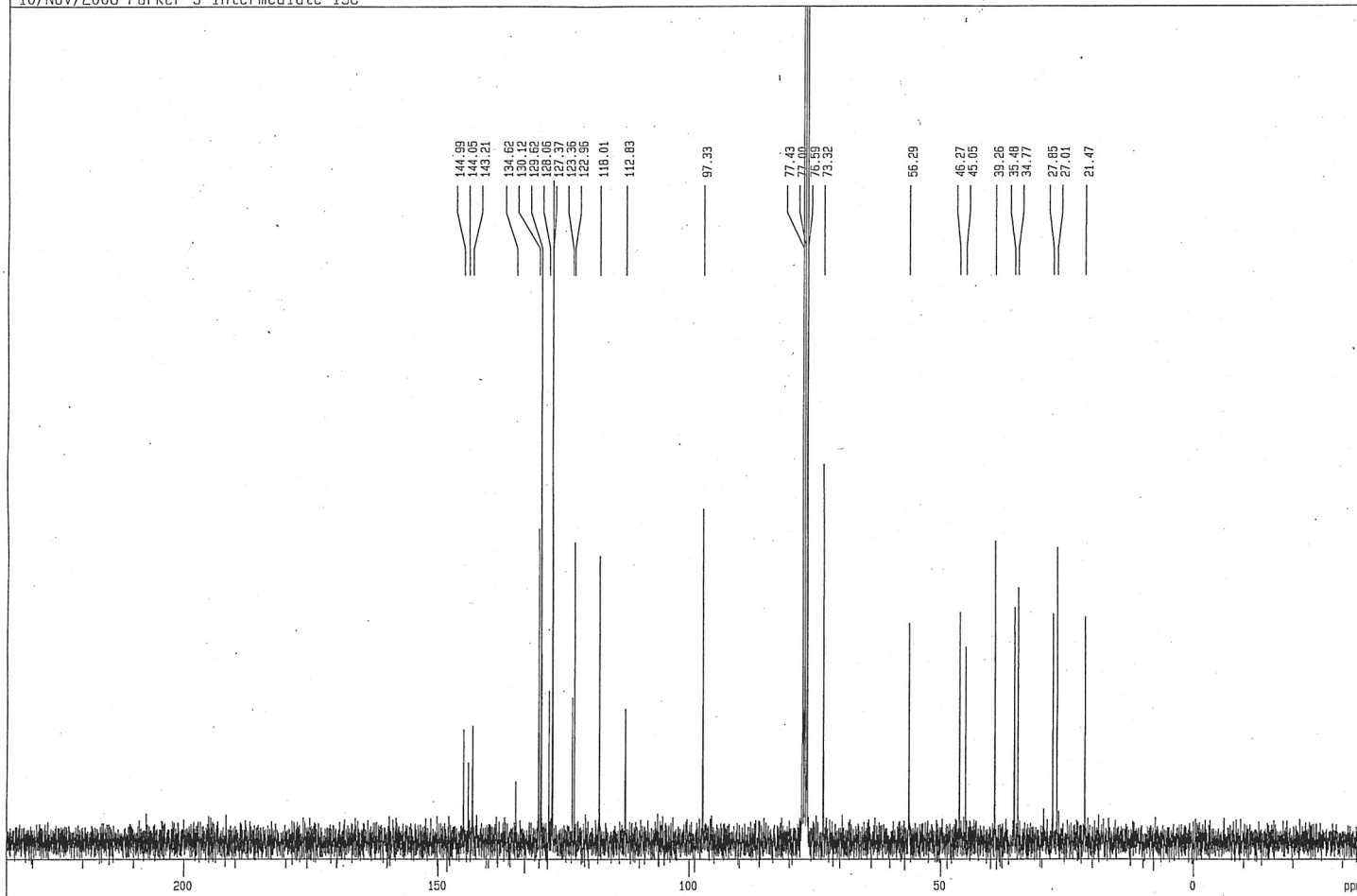
Parker's intermediate



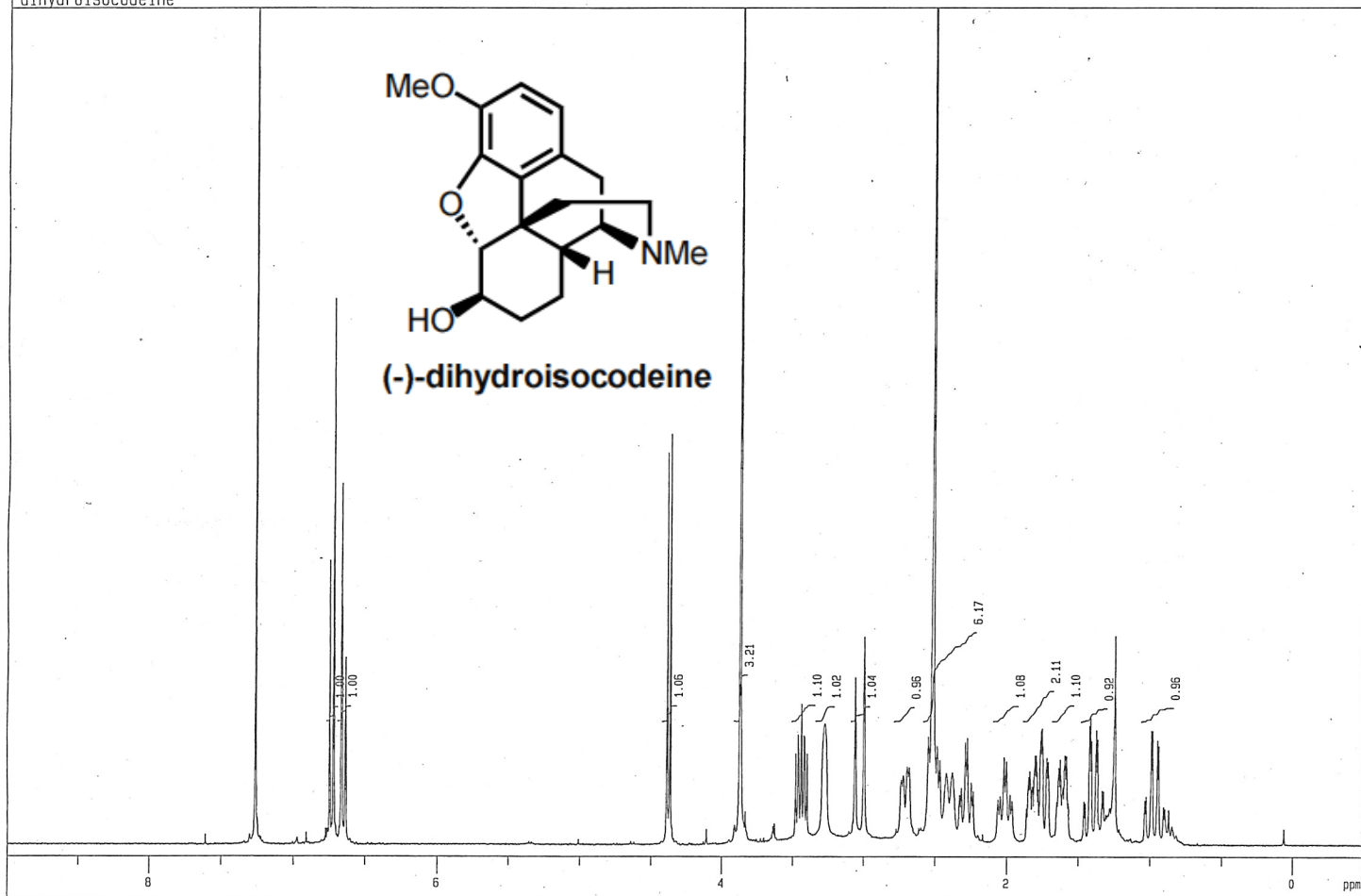
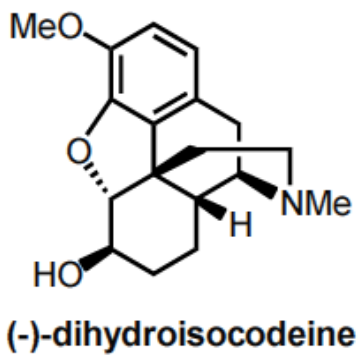
118



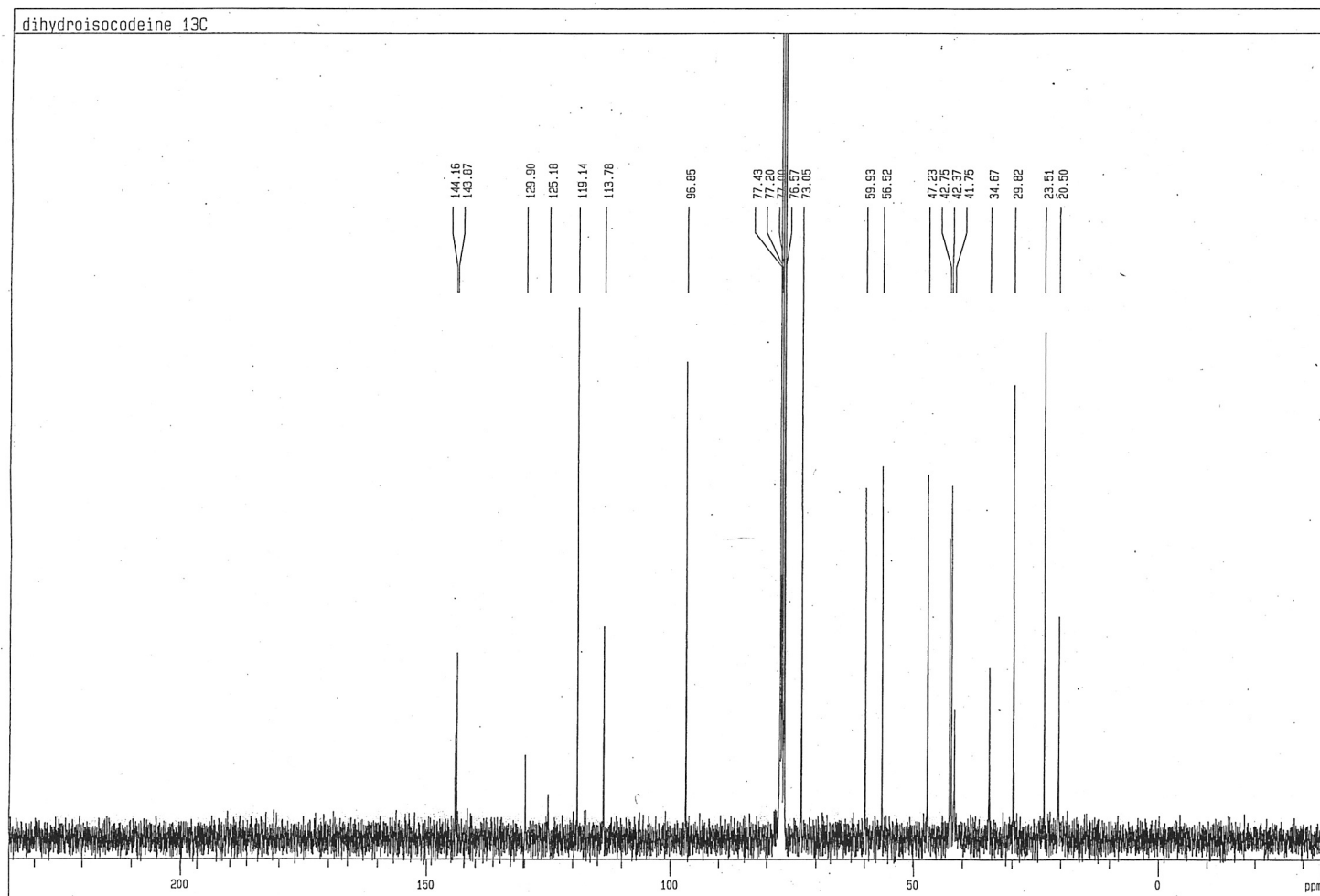
10/Nov/2006 Parker's intermediate 13C

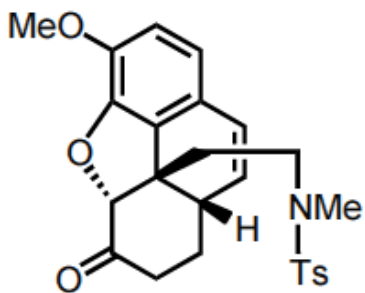


dihydroisocodeine

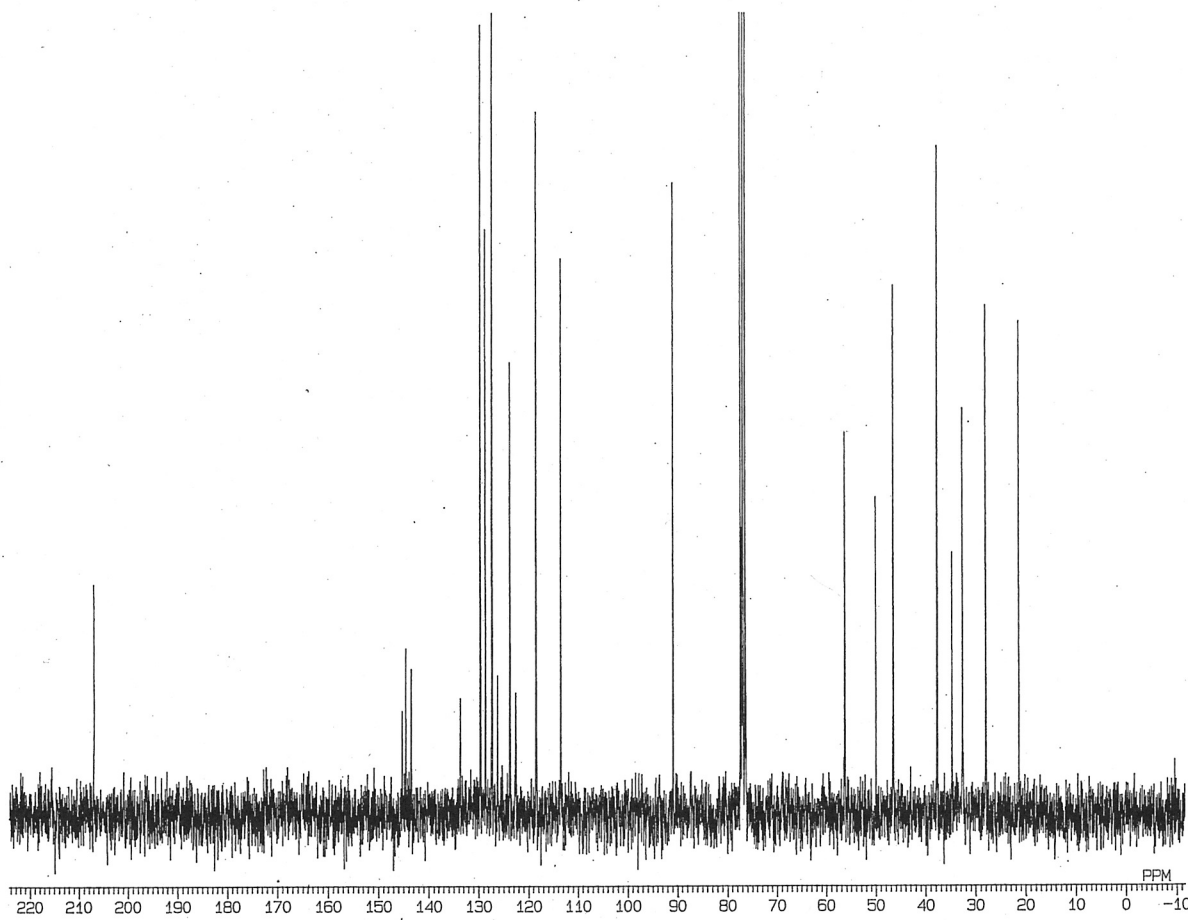
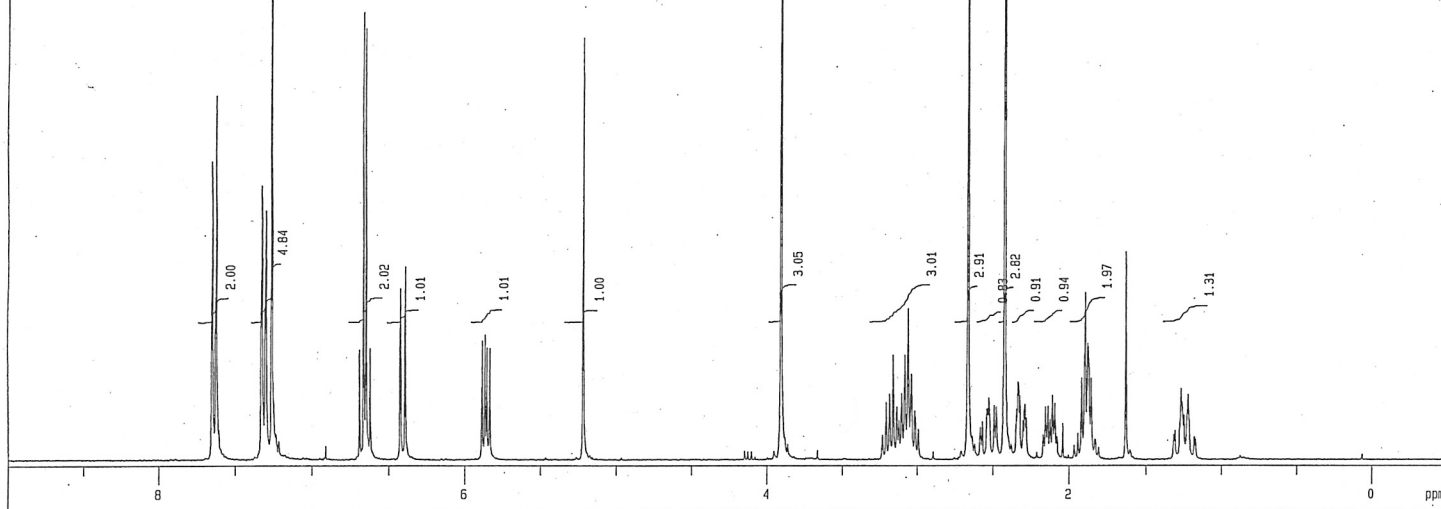


dihydroisocodeine 13C

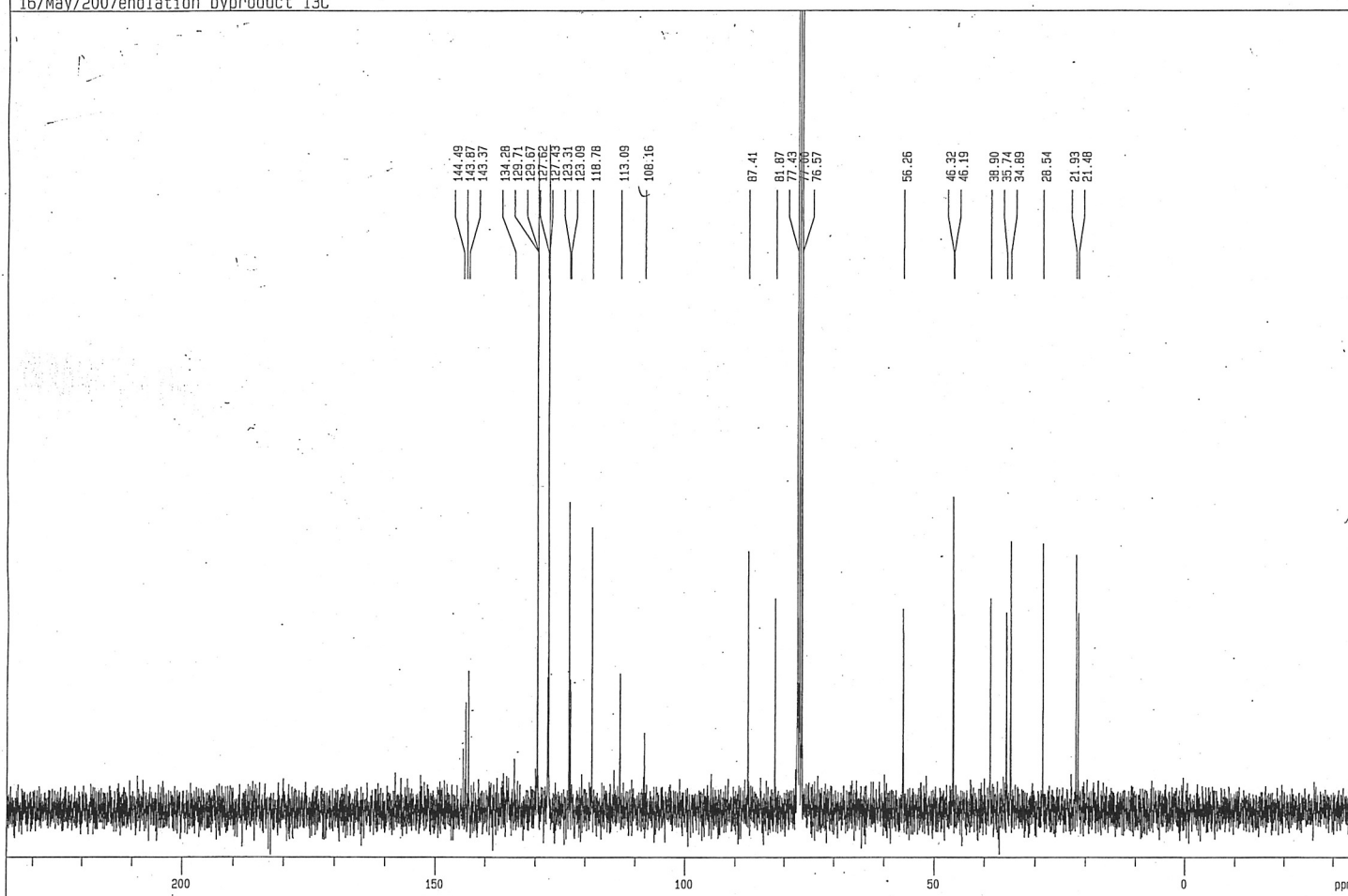
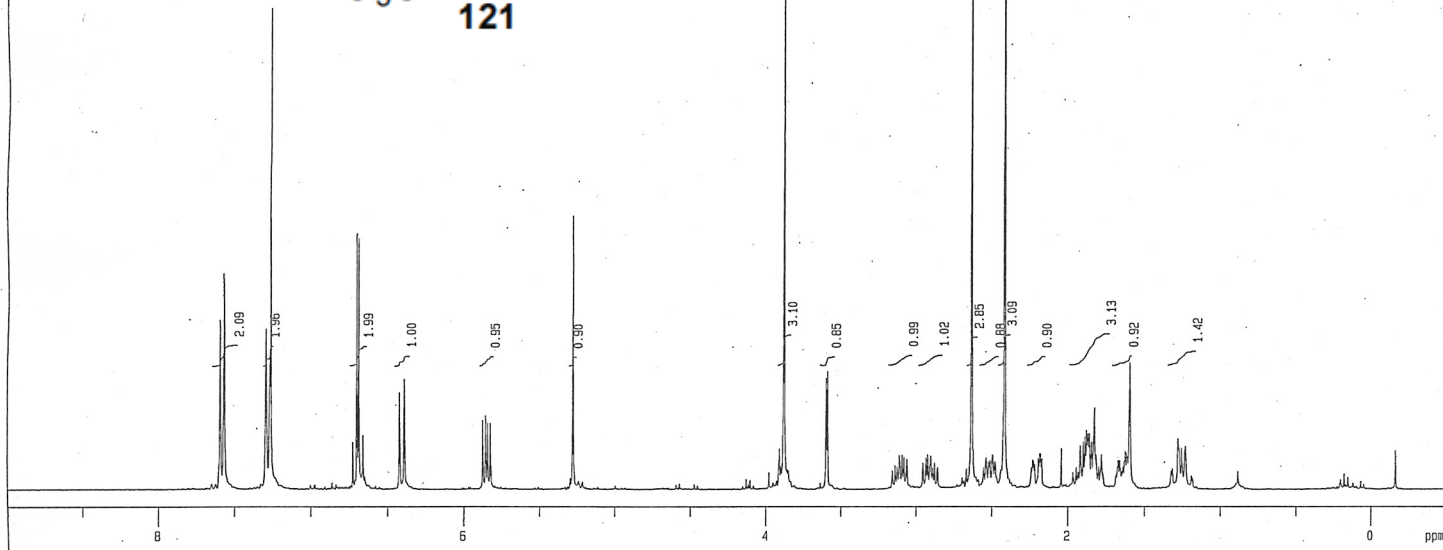
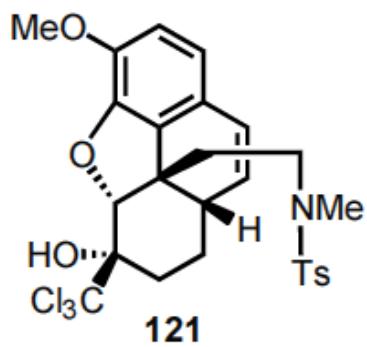


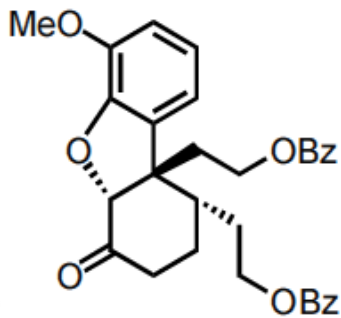


120

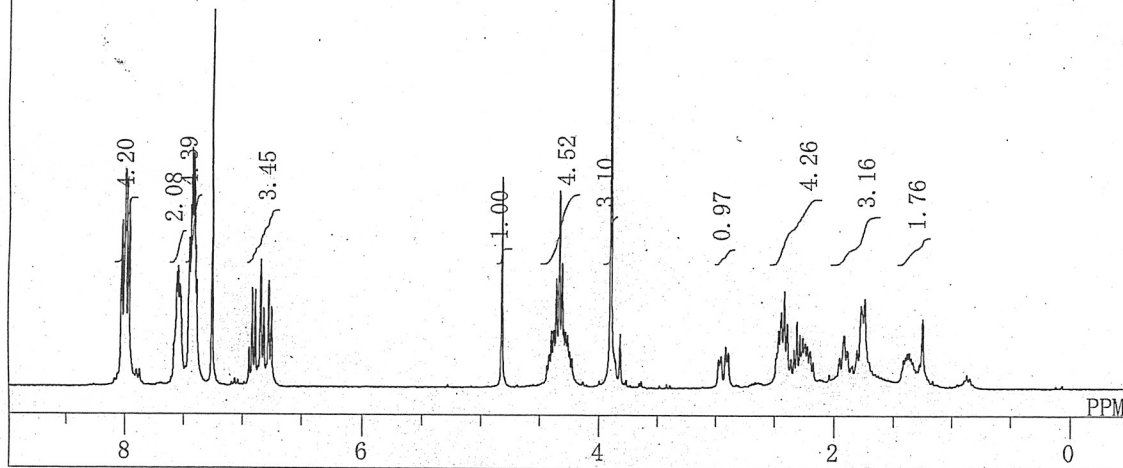


22-MAR-07 15: 00: 04
 DFILE SAVING
 COMNT 22/MAR/2007IBX_0X..
 EXMOD SGBCM
 OBNUC 13C
 OBFIN 5600.0 Hz
 POINT 16384
 FREQU 16025.6 Hz
 SCANS 1106
 ACQTM 0.511 sec
 PD 1.000 sec
 PW1 4.1 us
 IRFIN 5400.0 Hz
 IRATN 29
 IRRPW 50 us
 TEMP. 27.0 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 1.00 Hz
 RGAIN 32
 XE 16025.6400 Hz
 XS 0.0000 Hz

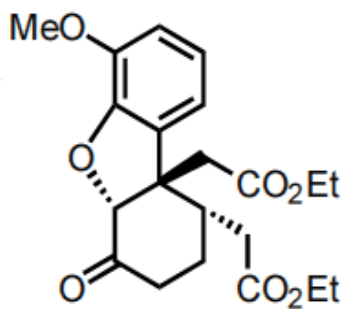




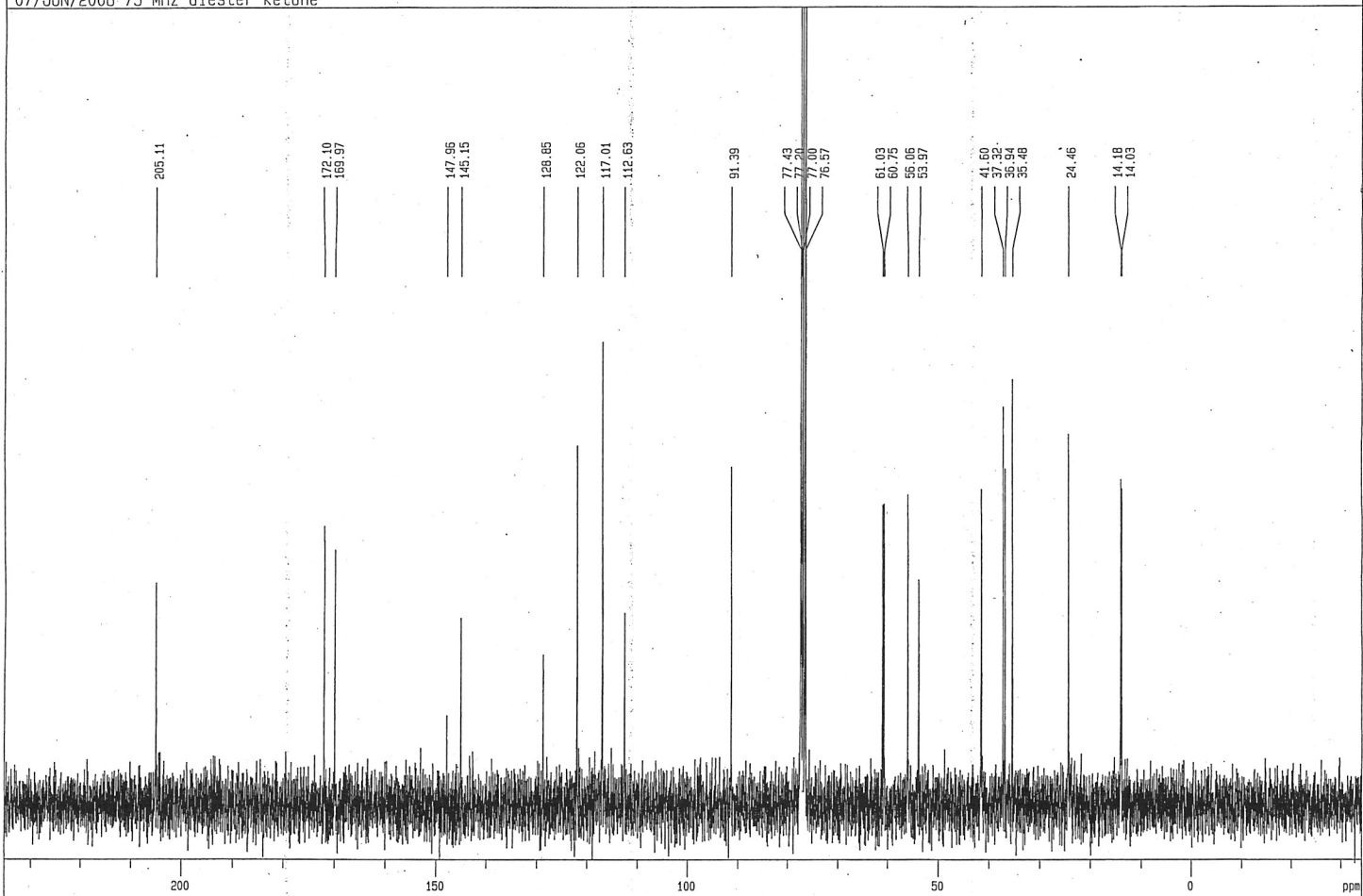
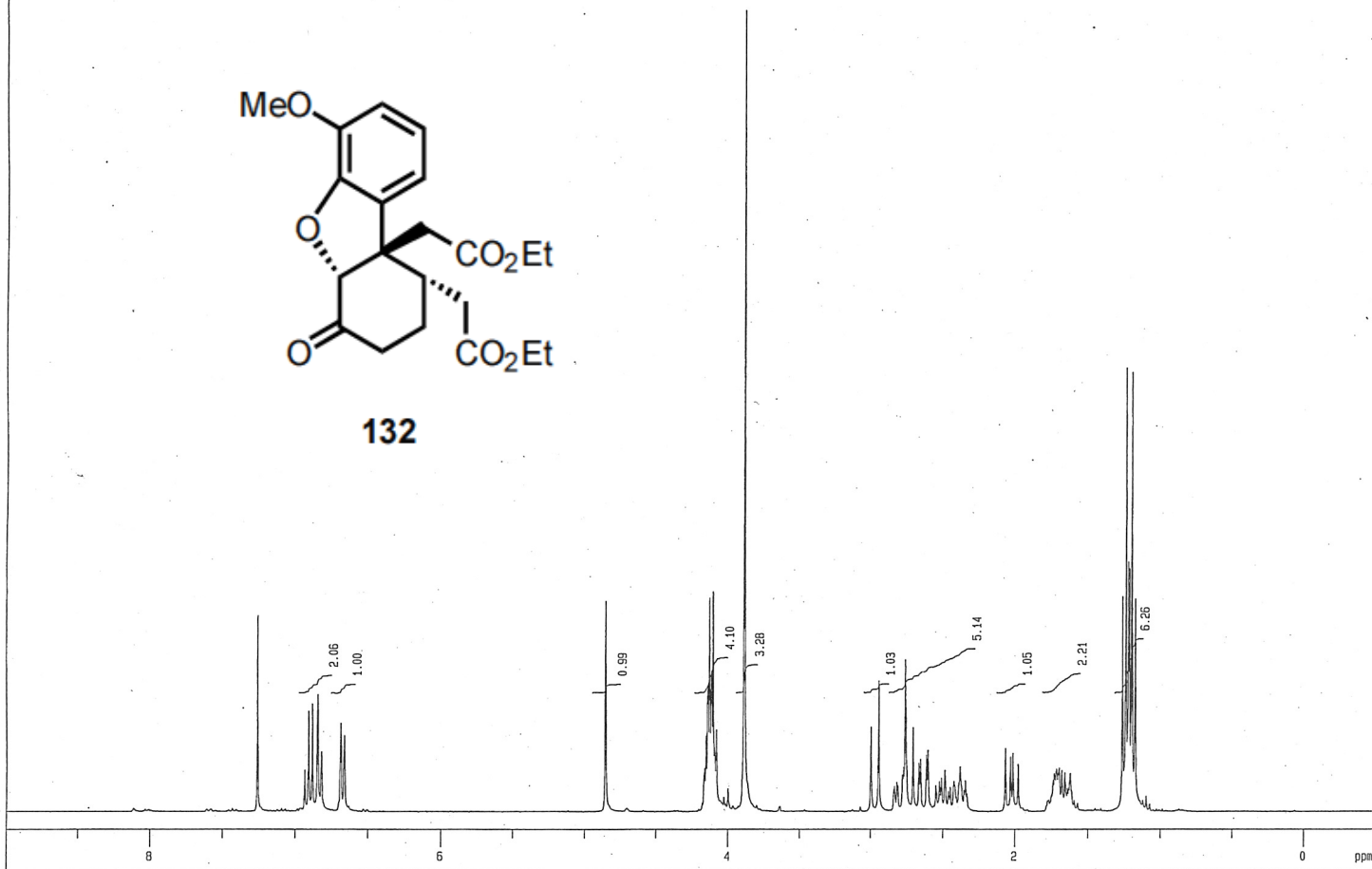
130



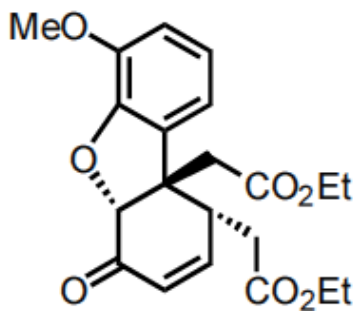
DFILE diBz_ketone.als
COMNT 15/May/2008 Di-Bz ket
DATIM Thu May 15 12:31:15 2
OBNUC 1H
EXMOD non
OBFRQ 300.40 MHz
OBSET 130.00 KHz
OBFIN 1150.00 Hz
POINT 16384
FREQU 4000.00 Hz
SCANS 33
ACQTM 4.0960 sec
PD 2.9040 sec
PW1 5.80 usec
IRNUC 1H
CTEMP 22.9 c
SLVNT CDCL3
EXREF 7.26 ppm
BF 0.70 Hz
RGAIN 22



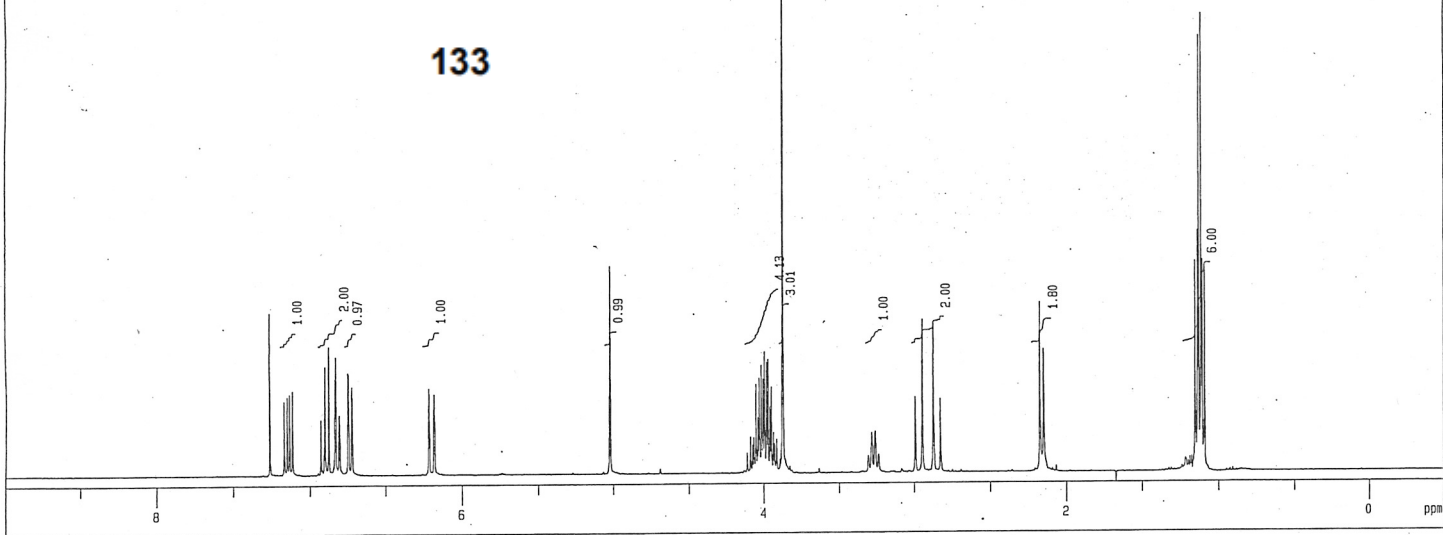
132



diester enone

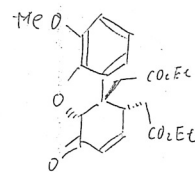
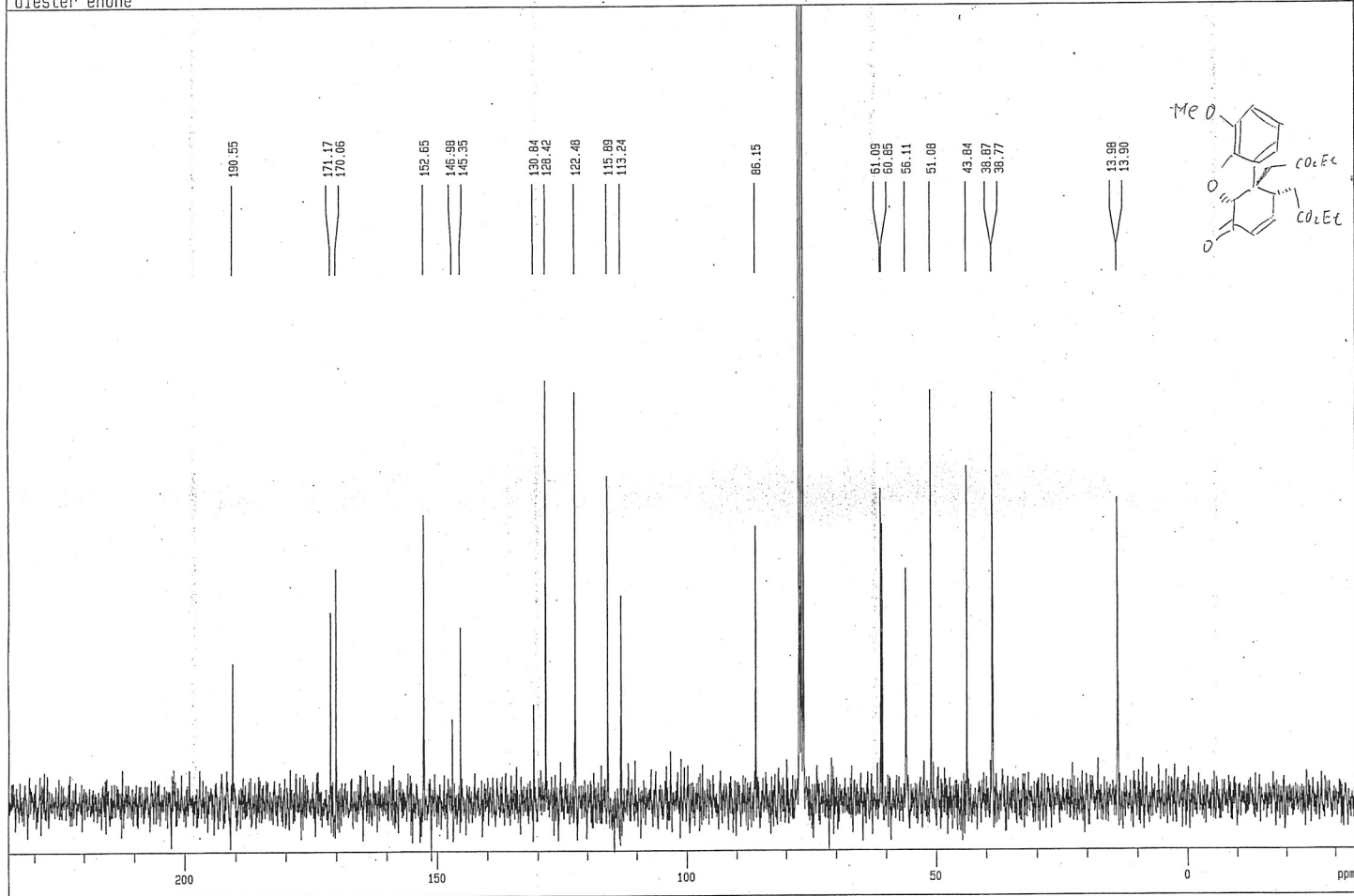


133

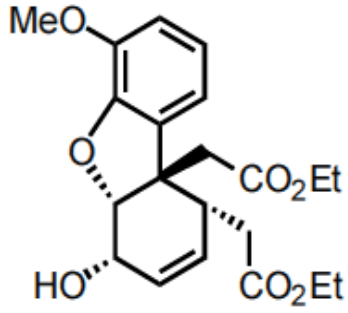


diester enone

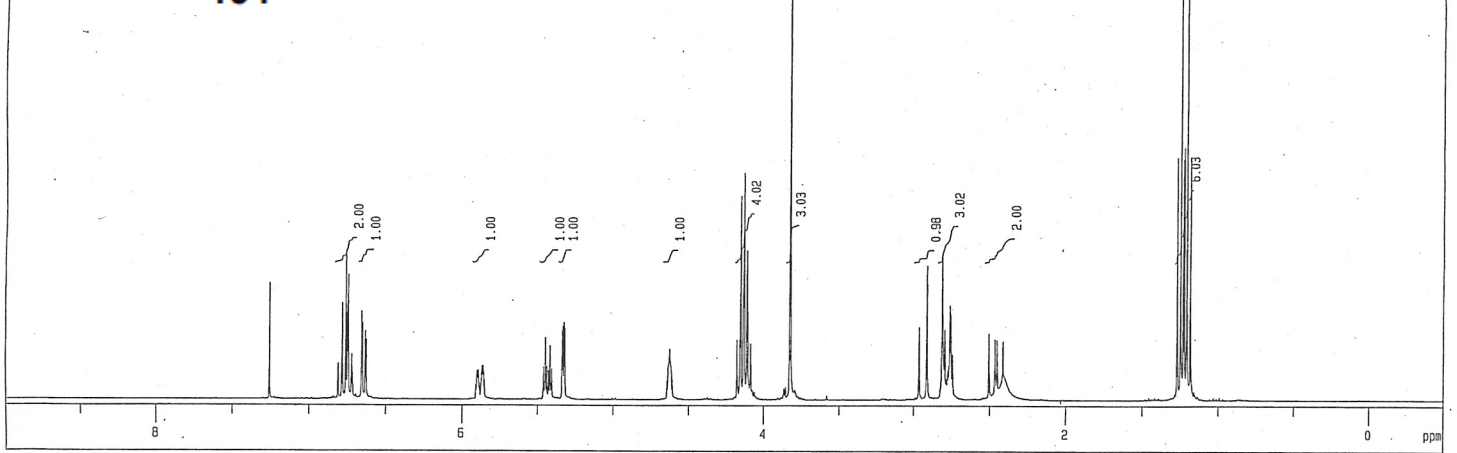
75 MHz



diester alcohol



134



参考文献

緒論

1. Galanthamine

- 1) (a) Proskurnina, N. F.; Yakovleva, A. P. *Zhur. Obschchei. Khim.* **1952**, *22*, 1899 – 1902. (b) Kobayashi, S.; Shingu, T.; Uyeo, S. *Chem. Ind.* **1956**, 177 – 178. (c) The Merck Index; Budavari, S., Ed., 12th ed.; Merck & CO.: Newyork, 1996; p 736, monograph number 4357. (d) Bastida, J.; Viladomat, F.; Llabre's, J. M.; Quiroga, S.; Codina, C.; Rubiralta, M. *Planta Med.* **1990**, *56*, 123 – 124.
- 2) (a) Martin, S. F. In *The Alkaloids*; Brossi, A., Ed.; Academic Press: New York, NY, 1987; Vol. 30, pp 251 – 376. (b) Hoshino, O. In *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: New York, NY, 1998; Vol. 51, pp 323 – 424. (c) Marco-Contelles, J.; Carreiras, M. D. C.; Rodriguez, C.; Villarroja, M.; Garcia, A. G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 116 – 133. (d) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 606 – 614. (e) Rainer, M. *Drugs Today* **1997**, *33*, 273 – 279; Mucke, H. A. M. *Drugs Today* **1997**, *33*, 259 – 264. (f) Giacobini, E. *Neurochem. Int.* **1998**, *32*, 413 – 419. (g) Weinstock, M. *CNS Drugs* **1999**, *12*, 307 – 323. (h) Sramek, J. J.; Frackiewicz, E. J.; Culter, N. R. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2000**, *9*, 2393 – 2402. (i) Lilienfeld, S. *CNS Drug Rev.* **2002**, *8*, 159 – 176. (j) 高鳥悠記 薬学雑誌, **2006**, *126*, 607-616.
- 3) (a) Ishikawa, T.; Kudo, K.; Kuroyabu, K.; Uchida, S.; Kudoh, T.; Saito, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7498 – 7508. (b) Reddy, J. M.; Kumar, K. V.; Raju, V.; Bhaskar, B. V.; Himabindu, V.; Bhattacharya, A.; Sundaram, V.; Banerjee, R.; Reddy, G. M.; Bandichhor, R. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 2138 – 2149. (c) Satcharoen, V.; McLean, N. J.; Kemp, S. C.; Camp, N. P.; Brown, R. C. D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1867 – 1869. (d) Hu, X.-D.; Tu, Y. Q.; Zhang, E.; Gao, S.; Wang, S.; Wang, A.; Fan, C.-A.; Wang, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1823 – 1825. (e) Node, M.; Kodama, S.; Hamashima, Y.; Katoh, T.; Nishide, K.; Kajimoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1662 – 1679. (f) Trost, B. M.; Tang, W.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14785 – 14803. (g) Guillou, C.; Beunard, J.-L.; Gras, E.; Thal, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4745 – 4746. For preparation of (-)-galanthamine via spontaneous resolution of racemic narwedine, see: (h) Kuenburg, B.; Czollner, L.; Fröhlich, J.; Jordis, U. *Org. Process Res. Dev.* **1999**, *3*, 425 – 431. (i) Shieh, W.-C.; Carlson, J. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5463 – 5465.

2. Morphine

- 4) (a) Kapoor, L. D. *Opium Poppy: Botany, Chemistry and Pharmacology*; Food Products Press: New York, 1995. (b) Butora, G.; Hudlicky, T. In *Organic Synthesis: Theory and Applications*; Hudlicky, T., Ed.; JAI Press: Stamford, CT, 1998; Vol. 4, pp 1–51. (c) Blakemore, P. R.; White, J. D. *Chem. Commun.* **2002**, 1159 – 1168. (d) Morimoto, S.; Suemori, K.; Moriwaki, J.; Taura, F.; Tanaka, H.; Aso, M.; Tanaka,

- M.; Suemune, H.; Shimohigashi, Y.; Shoyama, Y. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 38179 – 38184. (e) Morimoto, S.; Suemori, K.; Taura, F.; Shoyama, Y. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 987 – 989.
- 5) (a) 花岡一雄, 田上恵編, 「痛みの概念の整理」, 真興交易医書出版部 (1996). (b) 北泰行, 平岡哲夫編, 「創薬化学-有機合成からのアプローチ」, 東京化学同人 (2004).
- 6) (a) Mascavage, L. M.; Wilson, M. L.; Dalton, D. R. *Curr. Org. Synth.* **2006**, *3*, 99 – 120. (b) Zezula, J.; Hudlicky, T. *Synlett* **2005**, 388 – 405. (c) Novak, B. H.; Hudlicky, T.; Reed, J. W.; Mulzer, J.; Trauner, D. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 343 – 362. (d) Hudlicky, T.; Butora, G.; Fearnley, A. P.; Gum, A. G.; Stabile, M. R.; In *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta-ur-Rahman, Ed.; Elsevier: Amsterdam, 1996; pp 43 – 154.
- 7) (a) Varin, M.; Barre, E.; Iorga, B.; Guillou, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6606-6608. (b) Omori, A. T.; Finn, K. J.; Leisch, H.; Carroll, R. J.; Hudlicky, T. *Synlett* **2007**, 2859 – 2862. (c) Uchida, K.; Yokoshima, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5311 – 5313. (d) Uchida, K.; Yokoshima, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Heterocycles Prepress*. (e) Parker, K. A.; Fokas, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9688 – 9689. (f) Parker, K. A.; Fokas, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 449–455. (g) Nagata, H.; Miyazawa, N.; Ogasawara, K. *Chem. Commun.* **2001**, 1094 – 1095. (h) Blakemore, P. R.; White, J. D. *Chem. Commun.* **2002**, 1159 – 1168. (i) White, J. D.; Hrcnciar, P.; Stappenbeck, F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7871 – 7884. (j) Mulzer, J.; Dürner, G.; Trauner, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2830 – 2832. (k) Mulzer, J.; Bats, J. W.; List, B.; Opatz, T.; Trauner, D. *Synlett* **1997**, 441 – 444. (l) Trauner, D.; Porth, S.; Opatz, T.; Bats, J.W.; Giester, G.; Mulzer, J. *Synthesis* **1998**, 653 – 664. (m) Trauner, D.; Bats, J. W.; Werner, A.; Mulzer, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5908 – 5918. (n) Mulzer, J.; Trauner, D. *Chirality* **1999**, *11*, 475 – 482. (o) Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Shell, A. *J. Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195 – 206. (p) Moos, W. H.; Gless, R. D.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 227 – 238. (q) Moos, W. H.; Gless, R. D.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1831 – 1837. (r) Moos, W. H.; Gless, R. D.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5064 – 5074. (s) Weller, D. D.; Rapoport, H. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 1171 – 1175. (t) Iijima, I.; Minamikawa, J-i.; Jacobson, A. E.; Brossi, A.; Rice, K. C. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1462 – 1463. (u) Iijima, I.; Rice, K. C. *Heterocycles* **1977**, *6*, 1157 – 1165.

3. Claisen 転位

- 8) (a) Castro, A. M. M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939 – 3002. (b) Majumdar, K. C.; Alam, S.; Chattopadhyay, B. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 597 – 643. (c) Chai, Y.; Hong, S.-p.; Lindsay, H. A.; McFarland, C.; McIntosh, M. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2905 – 2928.
- 9) Khaledy, M. M.; Kalani, M. Y. S.; Khuong, K. S.; Houk, K. N.; Aviyente, V.; Neier, R.; Soldermann, N.; Velker, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 572 – 57.
- 10) Fukazawa, T.; Shimoji, Y.; Hashimoto, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1649 – 1658.

- 11) Tokuyama, H.; Makido, T.; Ueda, T.; Fukuyama, T. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 869 – 873.
- 12) (a) Malachowski, W. P.; Paul, T.; Phounsavath, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6792 – 6796. (b) Ng, F. W.; Lin, H.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9812 – 9824. (c) Srikrishna, A.; Babu, N. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4913 – 4914. (d) Chida, N.; Sugihara, K.; Amano, S.; Ogawa, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 275 – 280. (e) Bohno, M.; Sugie, K.; Imase, H.; Yusof, Y. B.; Oishi, T.; Chida, N. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6977–6989. (f) 杉江一輝, 慶應義塾大学大学院理工学研究科基礎理工学専攻2005年度修士論文. (g) Bohno, M.; Imase, H.; Chida, N. *Chem. Commun.* **2004**, 1086 – 1087. (h) 千田憲孝, 小川誠一郎, 有合化, **1995**, *53*, 858 – 868.
- 13) (a) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134 – 7186. (b) 中井武, 三上幸一, *化学の領域*, **1982**, *36*, 661 – 672.
- 14) (a) Gopal, D.; Rajagopalan, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5327 – 5330. (b) Kotha, S.; Sreenivasachary, N.; Brahmachary, E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6261 – 6265. (c) Curran, D. P.; Suh, Y.-G. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 161 – 191. (d) Demay, S.; Kotschy, A.; Knochel, P. *Synthesis* **2001**, 863 – 866. (e) Tisdale, E. J.; Vong, B. G.; Li, H.; Kim, S. H.; Chowdhury, C.; Theodorakis, E. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6873 – 6887. (f) Tisdale, E. J.; Slobodav, I.; Theodorakis, E. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4418 – 4422. (g) Coombes, C. L.; Moody, C. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6758 – 6762. (h) Guillonneau, L.; Taddei, D.; Moody, C. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4505 – 4508. (i) Nicolaou, K. C.; Lister, T.; Denton, R. M.; Gelin, C. F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4736 – 4757. (j) Wallace, G. A.; Scott, R. W.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4145 – 4152.

本論

1. (+)-及び(-)-galanthamine の合成研究

- 15) Imuta, S.; Tanimoto, H.; Momose, K. M.; Chida, N. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6926 – 6944.
- 16) (a) Labidalle, S.; Min, Z. Y.; Reynet, A.; Moskowitz, H.; Vierfond, J.-M.; Miocque, M.; Bucourt, R.; Thal, C. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1159 – 1169. (b) Labidalle, S.; Min, Z. Y.; Reynet, A.; Moskowitz, H.; Vierfond, J.-M.; Miocque, M.; Bucourt, R.; Thal, C. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1171 – 1186.
- 17) Petersson, M. J.; Marchal, C.; Loughlin, W. A.; Jenkins, I.D.; Peter C. Healy, P. C.; Almesåker, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1395 – 1401.
- 18) (a) Gemal, A. L.; Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454–5459. (b) Cockerill, A. F.; Davies, G. L. O.; Harden, R. C.; Rackham, D. M. *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 553 – 588.
- 19) (a) Jenner, G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3651 – 3635. (b) Diedrich, M. K.; Hochstrate, D.; Klärner, F.-G.; Zimmy, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1079 – 1081. (c) Sugiyama, S.; Mori, A.; Kato, N.; Takeshita, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1143

- 1146. (d) Walling, C.; Naiman, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2628 – 2632.
- 20) (a) Ferrier, R. J.; Middleton, S. *Top. Curr. Chem.* **2001**, *215*, 277–291. (b) Ferrier, R. J.; Middleton, S. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2779 – 2831. (c) Chida, N.; Ohtsuka, M.; Ogura, K.; Ogawa, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2118 – 2121.
- 21) (a) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879 – 933. (b) Stevens, R. V.; Bisacchi, G. S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2393 – 2396.
- 22) (a) Cieplak, A. S. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1265 – 1336. (b) Ohwada, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1337 – 1375. (c) 大和田智彦, 首藤紘一 有合化, **1994**, *52*, 596 – 607. (d) Tomoda, S. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1243 – 1264. (e) 友田修司, 金野大助 有合化, **2001**, *59*, 219 – 231. (f) Wipf, P.; Jung, J.-K. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1469 – 1480.
- 23) (a) 有賀哲也 表面科学, **2006**, *27*, 341 – 347. (b) Moriguchi, Y.; Kume, A.; Hattori, K.; Maegawa, T.; Sajiki, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7926 – 7933. (c) Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13981-13996. (d) Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754 – 8756.
- 24) Williams, D. R.; Coleman, P. J.; Henry, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11654 – 11655.
- 25) (a) Yamada, S.-i.; Kasai, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1595 – 1598. (b) Shioiri, T.; Yokoyama, Y.; Kasai, Y.; Yamada, S.-i. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2211 – 2217.
- 26) Ishizaki, M.; Ozaki, K.; Kanematsu, A.; Isoda, T.; Hoshino, O. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3877 – 3885.
- 27) (a) Tanimoto, H.; Kato, T.; Chida, N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6267 – 6270. (b) 谷本裕樹, 加藤友祥, 齋藤亮輔, 山田久子, 千田憲孝, 第49回天然有機化合物討論会講演要旨集, 北海道, 9月19–21日(2007), 講演番号22. (c) 加藤友祥, 慶應義塾大学大学院理工学研究科基礎理工学専攻2007年度修士論文.

2. カスケード Claisen 転位を用いた(-)-morphine の合成研究

- 28) (a) Posternak, T.; Friedli, H. *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 251 – 259. (b) Banwell, M. G.; Lambert, H. N.; Richards, A. L. *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 939 – 950.
- 29) (a) France, C. J.; McFarlane, I. M.; Newton, C. G.; Pitchen, P.; Webster, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1635 – 1638. (b) Bolitt, V.; Mioskowski, C.; Lee, S.-G.; Falck, J. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5812 – 5813.
- 30) (a) Boulineau, F. P.; Wei, A. *Carbohydr. Res.* **2001**, *334*, 271 – 279. (b) Yeung, B. K. S.; Hill, D. C.; Janicka, M.; Petillo, P. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1279 – 1282.
- 31) Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3772 – 3774.
- 32) (a) Tsuda, T.; Satomi, H.; Hayashi, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 439 – 443. (b) Tsuda, T.; Hayashi, T.; Satomi, H.; Kawamoto, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 537 – 540. (c) Tsuda, T.; Kawamoto, T.; Kumamoto, Y.; Saegusa, T. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 639 – 643. (d) Smith, A. B. III; Nolen, E.G. Jr.; Shirai, R.; Blase, F. R.; Ohta, M.; Chida, N.; Hartz, R. A.; Fitch, D.M.; Clark, W. M.; Sprengeler, P. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7837 – 7848.

- 33) Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299 – 6302.
- 34) Inoue, M.; Sato, T.; Hiramata, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10772 – 10773.
- 35) Nerdinger, S.; Kendall, C.; Cai, X.; Marchart, R.; Riebel, P.; Johnson, M. R.; Yin, C.-F.; Hnaff, N.; Eltis, L. D.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5960 – 5967. (b) Prevot-Halter, I.; Smith, T. J.; Weiss, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2186 – 2192.
- 36) Miyaoura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457 – 2483.
- 37) 日本化学会編, 「化学便覧 基礎編II」, 改訂5版, 丸善 (2004), pp 334 – 343.
- 38) (a) Pindur, U. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A. Ed.; John Wiley&Sons: Chichester, New York, 1995, Vol.3, pp 2075-2078. (b) Palominol, E.; Schaap, A. P.; Heeg, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6797-6800.
- 39) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10515-10530.
- 40) (a) Brandes, E.; Grieco, P. A.; Gajewski, J. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 515 – 516. (b) Grieco, P. A.; Brandes, E. B.; McCann, S.; Clark, J. D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5849 – 5851.
- 41) (a) Takai, K.; Mori, I.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 446 – 451. (b) Takai, K.; Mori, I.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3985 – 3988.
- 42) Sartori, G.; Maggi, R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1077 – 1104.
- 43) (a) Maddess, M. L.; Tackett, M. N.; Watanabe, H.; Brennan, P. E.; Spilling, C. D.; Scott, J. S.; Osborn, D.P.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 591 – 597. (b) Ley, S. V. ICOB-5 & ISCNP-25 IUPAC International Conference on Biodiversity and Natural Products, Kyoto, Japan, July 23 – 28, 2006, PL-9.
- 44) (a) Ito, S.; Tsunoda, T. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1053 – 1057. (b) Tsunoda, T.; Yamamiya, T.; Ito, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1639 – 1642. (c) 角田鉄人, 加来裕人, 伊東 徹, *TCIメール* **2004**, *123*, 2 - 16.
- 45) (a) Simon, C.; Hosztafi, S.; Makleit, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9757 – 9768. (b) Audier, H.; Fetizon, M.; Ginsburg, D.; Mandelbaum, A.; Rüll, T. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 13 – 22.
- 46) Elad, D.; Ginsburg, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3691 – 3693.
- 47) (a) Tanimoto, H.; Saito, R.; Chida, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 358 – 362. (b) Tanimoto, H.; Chida, N. ICOB-5 & ISCNP-25 IUPAC International Conference on Biodiversity and Natural Products, Kyoto, Japan, July 23 – 28, 2006, P-149.
- 48) Lalinin, V. N.; Shishkov, T. V.; Moiseev, S. K.; Shults, E. E.; Tolstikov, G. A.; Sosnina, N. I.; Petrovskii, P. V.; Lyssenko, K. A.; Schmidhammer, H. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 861 – 869.
- 49) (a) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245 – 2258. (b) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2812 – 2814.
- 50) Yuan, Y.; Men, H.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14720 – 14721.
- 51) Schultz, A. G.; Lucci, R. D.; Napier, J. J.; Kinoshita, H.; Ravichandran, R.; Shannon, P.; Yee, Y. K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 217 – 231.

謝辞

本研究を行うにあたり、終始ご指導、ご鞭撻を賜りました 千田憲孝 教授に深く感謝いたします。

本研究をまとめるにあたり、数多くの有益なご助言をいただきました、慶應義塾大学理工学部生命情報学科 上村大輔 教授、ならびに応用化学科 只野金一 教授、中田雅也 教授 (五十音順) に感謝いたします。

本研究に関してご助言、ご鞭撻をいただきました、佐藤隆章 助教をはじめとした慶應義塾大学理工学部教員の方々に深く感謝いたします。

本研究の成果は共同研究者である加藤友祥 氏 (galanthamine)、齋藤亮輔 氏 (morphine)のご尽力によるものであり、ここに深く感謝いたします。

様々なご助言を頂きました伊牟田聡 博士、大石毅 博士、北脇隆文 博士、佐藤英之 博士、中川千久沙 氏、福田彩 氏、百瀬孝幸氏をはじめ研究室でお世話になった諸先輩方、同期諸氏、後輩諸君に心から感謝いたします。

なお、本研究の一部は文部科学省 21 世紀 COE プログラム「慶應義塾大学・機能創造ライフコンジュゲートケミストリー (LCC)」の助成によって実施されたものであり、感謝いたします。

最後に、経済的・精神的に支えてくれた両親、妹に心から感謝いたします。

2009 年 1 月