

遷移金属触媒によるシクロプロパン形成反応と
PPAP 類の触媒的不斉全合成の研究

Research on Transition Metal-Catalyzed
Cyclopropane Formation and
Catalytic Asymmetric Total Synthesis of PPAPs

2015 年 2 月

植竹 裕太

Yuta UETAKE

遷移金属触媒によるシクロプロパン形成反応と
PPAP 類の触媒的不斉全合成の研究

Research on Transition Metal-Catalyzed
Cyclopropane Formation and
Catalytic Asymmetric Total Synthesis of PPAPs

2015 年 2 月

早稲田大学大学院 先進理工学研究科
化学・生命化学専攻 化学合成法研究

植竹 裕太

Yuta UETAKE

略語表

aq.	:	aqueous
Ar	:	aryl
Bn	:	benzyl
Boc	:	<i>tert</i> -butoxy carbonyl
Box	:	bisoxazoline
Bz	:	benzoyl
CAIMCP	:	catalytic asymmetric intramolecular cyclopropanation
cHex	:	cyclohexyl
CV	:	cyclic voltammetry
D.M.P.	:	Dess–Martin periodinane
d.r.	:	diastomeric ratio
DBU	:	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
deg	:	degree
DIBAL-H	:	diisobutylaluminium hydride
DIPA	:	diisopropylamine
DIPEA	:	diisopropylethylamine
DMF	:	<i>N, N</i> -dimethylformamide
DMSO	:	dimethyl sulfoxide
ee	:	enantiomeric excess
ent	:	enantiomer
equiv	:	equivalent
ESI	:	electrospray ionization
Et	:	ethyl
HMPA	:	hexamethylphosphoric triamide
HPLC	:	high performance liquid chromatography
<i>i</i> Bu	:	isobutyl
IMCP	:	intramolecular cyclopropanation
<i>i</i> Pr	:	isopropyl
KHMDS	:	potassium hexamethyldisilazane
LDA	:	lithium diisopropylamide
LHMDS	:	lithium hexamethyldisilazane

M	:	mol/L
Me	:	methyl
Mes	:	mesityl
MOM	:	methoxymethyl
Ms	:	methanesulfonyl
MS	:	molecular sieves
N.R.	:	no reaction
NaBAR ^F	:	sodium tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate
NaHMDA	:	sodium hexamethyldisilazane
<i>n</i> Bu	:	<i>n</i> -butyl
NCS	:	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NHC	:	<i>N</i> -heterocyclic carbene
NHK	:	Nozaki–Hiyama–Kishi
NMO	:	<i>N</i> -methylmorpholine oxide
NMR	:	nuclear magnetic resonance
ORTEP	:	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
PG	:	protective group
Ph	:	phenyl
PPAP	:	polycyclic polyprenylated acylphloroglucinol
PTLC	:	preparative thin-layer chromatography
Py	:	pyridine
TBAF	:	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBDPS	:	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
<i>t</i> Bu	:	<i>tert</i> -butyl
temp	:	temperature
Tf	:	trifluoromethanesulfonyl
THF	:	tetrahydrofuran
THP	:	tetrahydropyrane
TIPS	:	triisopropylsilyl
TLC	:	thin-layer chromatography
TMS	:	trimethylsilyl
Ts	:	<i>p</i> -toluenesulfonyl

目次

第 1 章	序論	…	1
第 2 章	ビシクロ [3.3.1] ノナン骨格の高エナンチオ選択的構築法の開発		
第 1 節	Polycyclic Polyprenylated Acylphlorogucinols	…	2
第 2 節	α -ジアゾケトンに対する分子内不斉シクロプロパン化反応の検討	…	6
第 3 節	α -ジアゾ β -ケトスルホンに対する分子内不斉シクロプロパン化反応の検討	…	8
第 4 節	CAIMCP の条件最適化の検討	…	13
第 5 節	エナンチオ選択性発現メカニズムの考察	…	17
第 3 章	PPAP 類の形式不斉全合成		
第 1 節	研究背景と逆合成解析	…	18
第 2 節	Nemorosone、Garsubellin A、Clusianone、Hyperforin の形式不斉全合成	…	20
第 4 章	金(I)触媒を用いた酸化的シクロプロパン化反応の開発		
第 1 節	研究背景	…	24
第 2 節	末端アルキンを基質としたトリシクロ [4.3.0.0 ^{5,7}] ノナン骨格の構築	…	26
第 3 節	アルキニルエステルを基質としたトリシクロ [4.3.0.0 ^{5,7}] ノナン骨格の構築	…	30
第 4 節	トリシクロ [4.4.0.0 ^{5,7}] デカン骨格、ビシクロ [3.1.0] ヘキサン骨格構築の検討	…	33
第 5 章	ビスオキサゾリン環を不斉源とする三座 NHC 配位子の開発		
第 1 節	研究背景	…	36
第 2 節	NHC-Ag(I) 錯体の合成	…	39
第 3 節	NHC-Cr(III) 錯体の合成と X 線結晶構造解析	…	42
第 4 節	NHC-Pt(II) 錯体、Pd(II) 錯体の合成と 1,5-エンイン環化異性化反応への適用	…	45
第 6 章	総括	…	47
第 7 章	実験項	…	49

第1章 序論

有機化学者が行う研究は基本的には「新しい結合を作る」ことと、「官能基を変換する」の2つであると筆者は考えている。2010年に鈴木・根岸・Heckらがノーベル化学賞を受賞した、遷移金属触媒を用いたカップリング反応はまさに有機化合物を繋げる研究であり、最近ではC-H結合の活性化¹⁾やMOF(Metal Organic Framework)の技術を利用した結晶スポンジ法²⁾など、これまで想像もしなかった科学が現実のものとなっている。天然物合成も同様であり、1954年にWoodwardが29工程を要したstrychnineも、2011年にはVanderwalらによって僅か6工程での全合成³⁾が報告された。分光学的な技術の発展も大きな役割を果たしているが、化合物を連結する技術の発展は有機化学の自由度を飛躍的に高めてきたということがこの例からも示されている。そのような観点からみると天然物合成の歴史は、年々進歩を続けている有機化学反応の縮図であると言える。

有機反応化学の発展は目覚ましく、これまで難しかった結合形成反応がいとも簡単にできるようになり、天然物全合成も昔に比べれば容易になったと言われることがある。それゆえ、天然物全合成の科学的意義は過去に比べて小さくなったとさえ言われる。確かに莫大な人的労力と時間を費やす天然物合成は、構造決定の手段としては確実ではあるが非効率であり、Taxolなどの医薬品として重要な天然物も、これまで半合成によって供給されていたものが、近年では微生物を用いた手法に取って代わってきている。しかし、天然物合成は日進月歩の化学の進歩の集大成であり、これまで多くの科学者によって積み重ねられてきた知見の証明であると筆者は考えている。反応開発の知見は天然物合成によりその有用性が証明され、天然物合成での予期しない反応は反応開発に還元される。両者は相補的な関係性を保ちつつ、化学は進歩していくと筆者は信じている。

筆者は博士後期課程までの6年間でシクロプロパン化反応を基軸とした研究を行い、「PPAP類の形式不斉全合成とそれに関連した研究」、「金(I)触媒を用いた酸化的シクロプロパン化反応の開発」、「ビスオキサゾリン環を有するC₂対称性不斉NHC配位子の合成」という3つの研究テーマに取り組んだ。その研究活動を通して筆者は、一見関係性がないように見える天然物合成と反応開発、さらには錯体合成も決して無関係ではなく、それぞれの研究における発想や考え方は、互いの研究に対して大きな智慧を与えてくれることに気がついた。筆者が見出した化学的知見が少なからずとも科学の進歩に貢献することを願い、以下に研究の詳細を記述する。

第2章 ビシクロ[3.3.1]ノナン骨格の高エナンチオ選択的構築法の開発

第1節 Polycyclic Polyprenylated Acylphlorogulcinols

Polycyclic Polyprenylated Acylphlorogulcinol (PPAP) 類⁴⁾に分類される化合物は現在までに150種類もの類縁体・同族体が報告されており、構造的な多様性に富んだ化合物群である。その中でも bicyclo[3.3.1]nonane-2,4,6-trione を共通骨格として有し、興味深い生物活性を示す化合物として、nemorosone、garsubellin A、clusianone、hyperforin などの生物活性天然物が知られている(Figure 1-1)。PPAP 類は、中心骨格に複数のプレニル基、1つのアシル基を有する特徴的な構造の化合物群である。これらは、橋頭位に置換しているアシル基が4級炭素に隣接している type A PPAP、 α -acyl β -hydroxy enone 構造をもつ type B PPAP、橋頭位に置換しているアシル基が4級炭素に隣接していない type C PPAP の3種類に分類されており^{4a, 4b, 5)}、それぞれ同様な生合成経路を経て生成することが Cuesta-Rubio らによって提唱されている⁵⁾(Figure 1-2)。

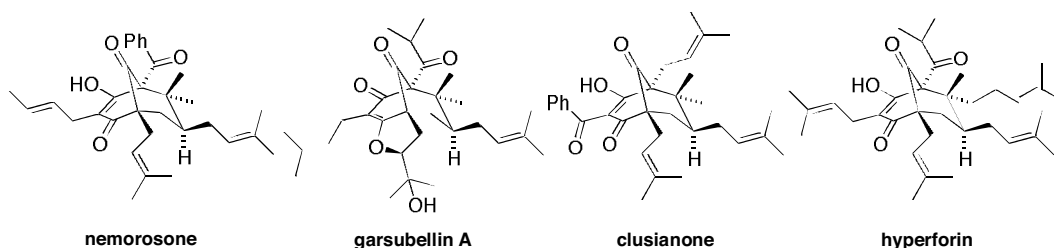


Figure 1-1. Structures of nemorosone, garsubellin A, clusianone and hyperforin

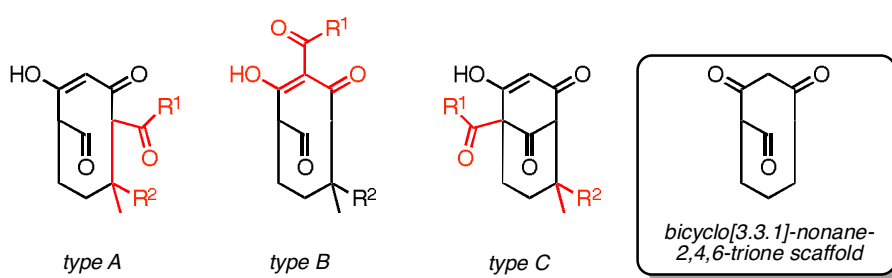


Figure 1-2. Classification of PPAPs

Nemorosone (type A) は1996年にクルシア属の常緑種であるクルシアロゼアから単離され構造決定が行われたが^{6a)}、報告された構造が間違っており、後に Cuesta-Rubio らによって構造の訂正が行われた^{6b)}。生物活性としては、ヒストンアセチル化酵素であるヒス

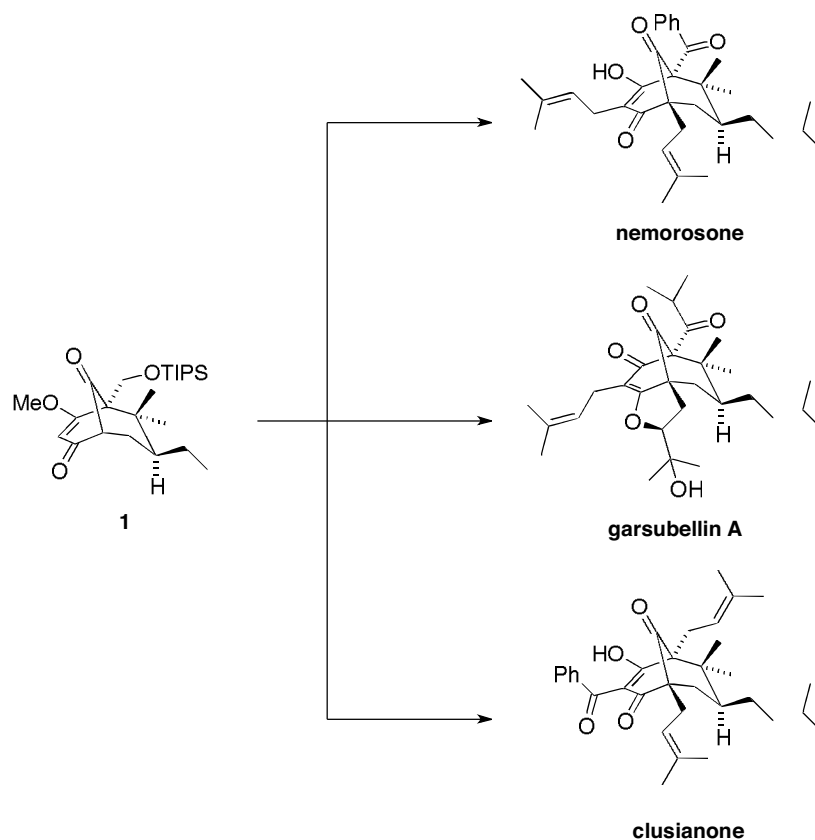
トンアセチルトランスフェラーゼ(HAT)を活性化することで、4つの癌細胞群に対して抗腫瘍活性($IC_{50} = 3.3\sim 7.2 \mu M$)を示すことや^{7a,b,c)}、C8166 ヒトTリンパ芽球細胞に対する抗HIV活性($EC_{50} = 0.8 \mu M$)も示すことが報告されている^{7d)}。Garsubellin A (type A) は1997年にフクギ属の常緑種であるフクギから単離され^{8a)}、アセチルコリン合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼ(chAT)誘起作用を示すことで、抗アルツハイマー効果^{8a,b)}を示すことが報告されている。Clusianone (type B) は1976年にクルシアコンジエスティフォリアの樹皮から単離構造決定され⁹⁾、抗腫瘍活性の他に、エイズウイルスの外膜スパイクタンパクを構成する糖タンパクである gp120 とコレプター-sCD4 の相互作用(gp120-sCD4 viral-receptor interaction)を阻害することで、強力な抗 HIV 活性($EC_{50} = 0.02 \mu M$)^{7d)}を示すことや、抗ウイルス活性($EC_{50} = 0.02 \mu M$, $TC_{50} = 0.1 \mu M$)¹⁰⁾を示すことが報告されている。Hyperforin (type A) は1971年にオトギリ属のセイヨウトギリソウより単離され¹¹⁾、古くから抗うつ作用を示すハーブとして利用されるとともに、グラム陽性菌に対する抗菌活性^{11b,12a)}、熱帯熱マラリア原虫(*Plasmodium falciparum*)に対する抗マラリア活性($IC_{50} = 2 \mu M$)^{12b)}、CYP3A4 誘導活性^{12c)}、ヒストン脱アセチル化酵素阻害活性^{12d)}、抗腫瘍活性¹³⁾が報告されている。

このように上記の天然物は、極めて類似性の高い構造を有するにも関わらず、側鎖の構造のわずかな違いにより大きく異なった生物活性を示す。すなわち、bicyclo[3.3.1]nonane 骨格がもたらす多様な生物活性は、医薬品のリード化合物として大きなポテンシャルを秘めていると考えることができる。PPAP 類の多様な生物活性、複雑かつ対称性の高い美しい分子構造は世界中の有機化学者を魅了し、現在までに Porco、Danishefsky、柴崎、Shair、Simpkins らによって精力的に合成研究が行われ¹⁴⁾、20報を超える全合成が報告されている。これまでに報告されていた PPAP 類の合成手法は、まずそれぞれの化合物に必要な側鎖置換基を導入し、その後 bicyclo[3.3.1]nonane 骨格を構築するというものが主流であった。この手法の利点として、短工程での全合成が比較的容易であることが挙げられる。一方、合成初期段階で側鎖となる官能基を導入するため、同一の中心骨格を有する化合物群でありながら、一つの合成中間体から複数の PPAP 類を派生的に合成することが原理的に困難であることが弱点であると言える。実際、柴崎らの garsubellin A の全合成で用いられた閉環メタセシスでの環構築法^{14a)}は、hyperforin の合成では適用できないことが報告¹⁵⁾されており、別法によって環構築を行っている^{14b)}。また、これまでに行われた PPAP 類の全合成を俯瞰すると、全合成全体の中での不斉全合成の割合が非常に少ないことに気が付く。ごく最近でも多くの PPAP 類の合成が報告されているが、そのほとんどがラセミ体での合成である¹³⁾。これは不斉合成を行った場合の工程数の大幅な増加を嫌うため、ラセミ体での報告が大多数となっていると推察しているが、半分のエナンチオマーが廃棄されることは

結局のところ効率を著しく損なっていると筆者は考えている。このように数多くの報告例がある PPAP 類だが、その合成法は多くの問題点を抱えたままであり、「PPAP 類の網羅的な不斉合成」は未だ達成されていない。

筆者の所属する研究室では、分子内シクロプロパン化反応(IMCP)を鍵反応として用いた bicyclo[3.3.1]nonane 骨格構築法を開発し、nemorosone^{14m)}、garsubellin A^{14p)}、clusianone^{14q)}、hyperforin^{14r)}の全合成を達成している。これまでに報告されていた手法とは異なり我々が報告した手法では、側鎖の置換基を合成終盤で導入するため、同一の中間体から複数の PPAP 類を分岐的に合成することが可能であり、実際に、C8 位 4 級炭素のジメチル基が共通している nemorosone、garsubellin A、clusianone は合成終盤でつくり分けることに成功している (Scheme 1-1)。このように合成後半で結合する置換基を導入するという筆者らの戦略が、合成効率や構造活性相関研究への展開を考えると理想的である。しかしながら当研究室で行われた PPAP 類の全合成もラセミ体での合成であり、エナンチオ選択的な合成は達成されていなかった。

Scheme 1-1. Divergent Total Synthesis of Nemorosone, Garsubellin A and Clusianone



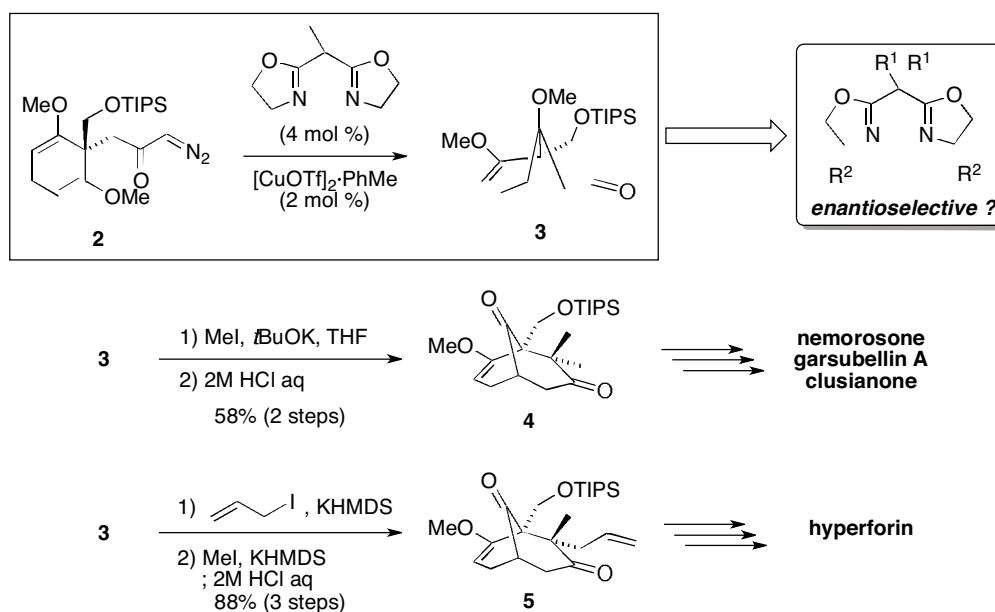
以上の観点から筆者は PPAP 類の効率的かつエナンチオ選択的な合成を達成すべく、不

斉触媒反応を用いたエナンチオ選択的なシクロプロパン化反応を基軸とした bicyclo[3.3.1]nonane 骨格の構築手法の開発及び nemorosone、garsubellin A、clusianone、hyperforin の形式不斉全合成の研究を行った。

第2節 α -ジアゾケトンに対する分子内不斉シクロプロパン化反応の検討

当研究室上森・斎藤らによって達成された PPAP 類の全合成において、中心骨格であるビシクロ[3.3.1]ノナン骨格は、① α -ジアゾケトン **2** に対して銅(I)触媒を用いた分子内シクロプロパン化反応、②C8 位での位置選択的なアルキル化、③酸による push-pull シクロプロパンの位置選択的な開環、を行うことで構築している^{14m)}(Scheme 2-1)。そのため PPAP 類のエナンチオ選択的な全合成を達成するために容易に考えつくアイデアは、分子内シクロプロパン化反応においてキラルビスオキサゾリン配位子を用いることである。従って、筆者はまず、 α -ジアゾケトン **2** を基質として用いた分子内不斉シクロプロパン化反応の検討を行った。

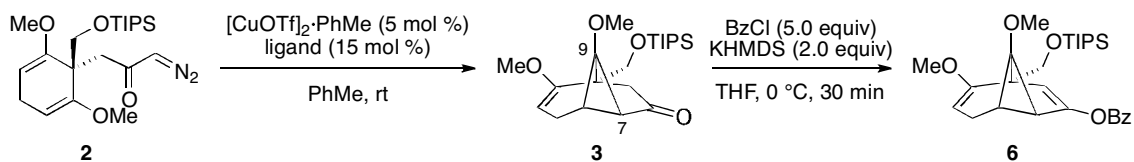
Scheme 2-1. Overview of Total Synthesis of PPAPs Affording Racemic Products



キラルビスオキサゾリン配位子(L2~L4)を用いた分子内シクロプロパン化反応は、いずれも 0 °C から室温付近で速やかに進行し、所望のシクロプロパン体を与えることがわかった(Table 2-1)。得られたシクロプロパン体 **3** のシクロプロパン環は、C9 位メトキシ基と C7 位カルボニル基の push-pull 効果により酸性条件下開環してしまうため、シリカゲルクロマトグラフィーによる精製はできなかった。そのため精製せずベンゾイル化を行い、ベンゾエート **6** として単離した。得られたベンゾエート **6** に対して HPLC を用いて鏡像体過剰率 (ee) を測定したところ、L2 の配位子を用いた時に 42% ee と最も良いエナンチオ選択性でシクロプロパン化が進行することがわかった。しかし実際に不斉全合成へと適用可能であ

る水準には遠く及ばず、この時点で α -ジアゾケトン **2** からの不斉合成は困難であると判断し、基質を変更することにした。

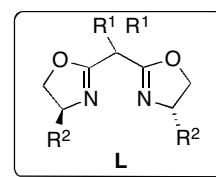
Table 2-1. Attempted Enantioselective Synthesis of Bicyclo[3.3.1]nonane Scaffold



entry	ligand (R^1, R^2)	time (min)	yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	L1 (H, H)	180	50	-
2	L2 (Me, <i>i</i> Pr)	10	49	42
3	L3 (Bn, <i>i</i> Pr)	10	48	21
4	L4 (Me, <i>t</i> Bu)	10	27	16

^a Isolated yields of **6** (2 steps).

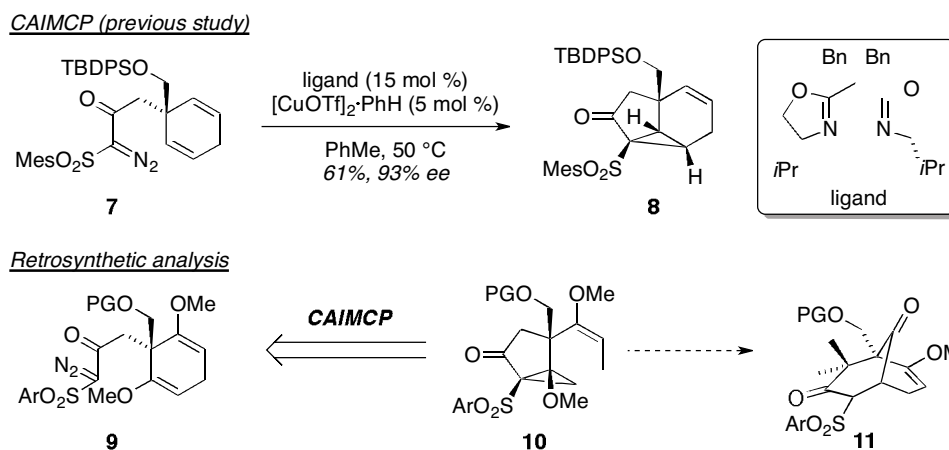
^b Ee was determined by HPLC analysis for **6**.



第3節 α -ジアゾ β -ケトスルホンに対する分子内不斉シクロプロパン化反応の検討

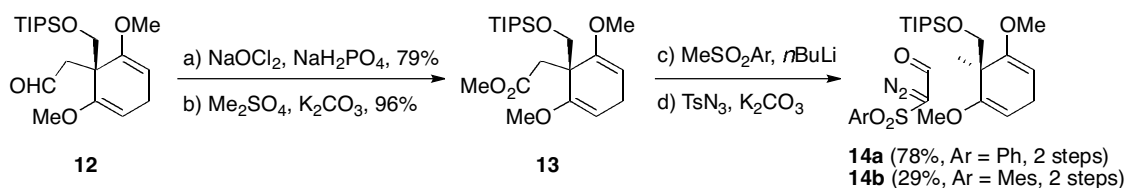
当研究室においては、 α -ジアゾ β -ケトスルホンに対し、キラルビスオキサゾリン-銅(I)触媒を作用させることで触媒的分子内不斉シクロプロパン化反応(CAIMCP)が高収率・高エナンチオ選択的に進行し、トリシクロ[4.4.0.0^{5,7}]デカン誘導体、トリシクロ[4.3.0.0^{5,7}]ノナン誘導体を与えることが見出されている¹⁶⁾(Scheme 2-2)。しかしながら、これまでに行ってきた CAIMCP の基質は官能基を持たない 2,6-シクロヘキサジエン誘導体に限られており、PPAP 類の全合成に用いたメトキシオレフィンをもつ基質に対しての知見は無かった。そこで筆者は CAIMCP が分子内にメトキシオレフィンをもつ基質においても適用可能であると期待し、基質の合成及び、CAIMCP の検討を行った。

Scheme 2-2. Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation (CAIMCP)



基質の合成を Scheme 2-3 に示す。文献既知化合物であるアルデヒド **12**^{14m)} に対してピニック酸化を行いカルボン酸とした後メチル化を行い、メチルエステル **13** を合成した。得られたメチルエステル **13** に対してアリールメチルスルホンから調製したジアニオンを付加させ、引き続きケトスルホンの α 位をジアゾ化することで、基質である α -ジアゾ β -ケトスルホン **14a** 及び **14b** を合成した。

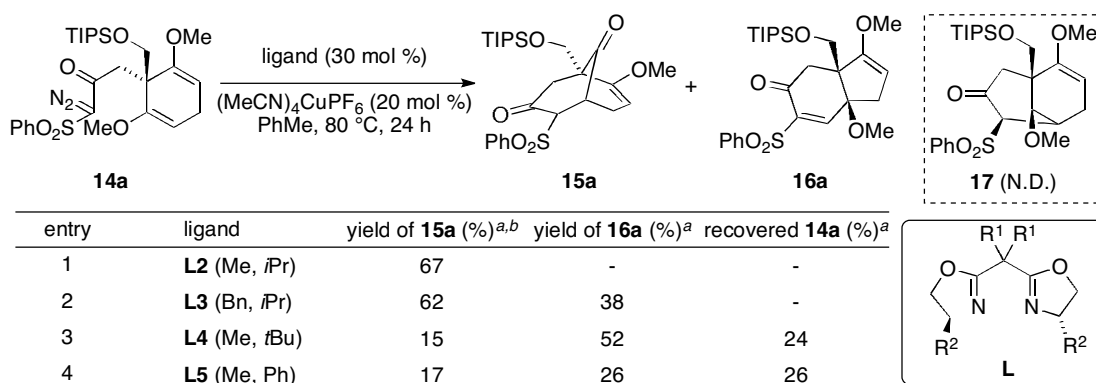
Scheme 2-3. Synthesis of α -Diazo β -Keto Sulfones **14a and **14b****



Reagents and Conditions: (a) NaClO₂, NaH₂PO₄, THF/H₂O/*t*BuOH/2-Me-2-butene=1:2:2:1, rt, 12 h, 79%; (b) Me₂SO₄, K₂CO₃, acetone, rt, 12 h, 96%; (c) ArSO₂Me, *n*BuLi, HMPA, THF, 0 °C, 30 min; (d) TsN₃, K₂CO₃, MeCN, rt, 2.5 h, 78% (**14a**, Ar = Ph, 2 steps), 29% (**14b**, Ar = Mes, 2 steps).

まず合成した α -ジアゾ β -ケトスルホン **14a** に対して、キラルビスオキサゾリン-銅(I)触媒を用いた CAIMCP の検討を行った(Table 2-2)。カチオン性の銅塩として 20 mol %の (MeCN)₄CuPF₆、キラル配位子として 30 mol %の **L2** を用い、トルエン中 80 °C で 2 4 時間攪拌したところ、原料が消失した(entry 1)。しかし ¹H NMR を詳細に解析すると、得られた化合物は所望のシクロプロパン体 **17** ではなく、ビスクロ[3.3.1]ノナン誘導体 **15a** であることがわかった(67%, entry 1)。これは電子求引性のアリールスルホニル基が push-pull 効果をさらに高めること、またビシナルに位置する嵩高いアリールスルホニル基とメトキシ基が立体反発を起こすため、シクロプロパン環がさらに歪むことにより、シクロプロパン環の自発的な開環を引き起こしたと考えられる。またビスクロ[3.3.1]ノナン誘導体 **15a** が keto-enol 互変異性のため keto/enol = 12 : 1 の異性体の混合物として得られた。**L3** を用いた場合には、**15a** の収率は 62%と若干低下し、副生成物としてビスクロ[4.3.0]ノナン誘導体 **16a** を収率 38%で与える結果となった(entry 2)。この化合物は ¹H NMR、¹³C NMR だけでは構造を確定することができなかつたため、結晶性誘導体 **18** へと変換し X 線結晶構造解析を行うことでその化学構造および絶対立体配置を決定した(Scheme 2-4, Figure 2-1)。**L3**、**L4** を用いた場合には反応は完結せず、ビスクロ[4.3.0]ノナン誘導体 **16a** を多く与える結果となった(entries 3,4)。

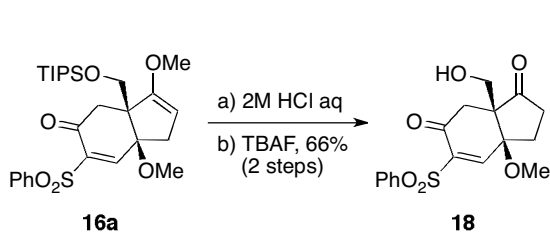
Table 2-2. Preliminary Studies on CAIMCP for Diazosulfone **14a**



^a Isolated yields.

^b Tautomeric mixture (keto/enol = 12:1).

Scheme 2-4. Preparation of Crystalline Derivative **18**



Reagents and Conditions: (a) 2M HCl aq, THF, rt, 2.5 h;

(b) TBAF, THF, rt, 18 h, 66% (2 steps)

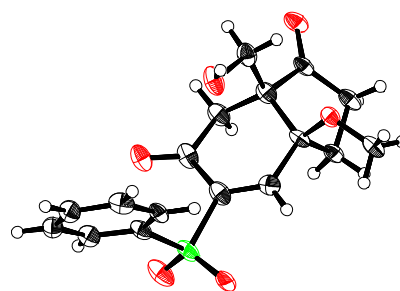
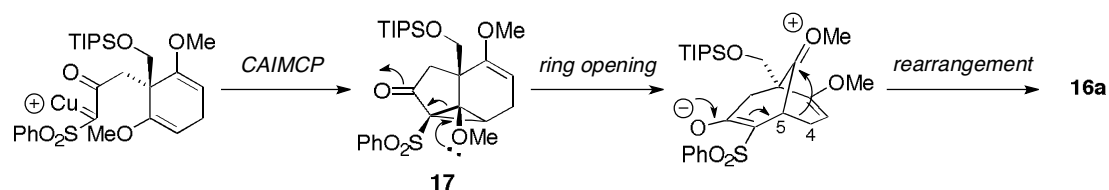


Figure 2-1. ORTEP of **18**

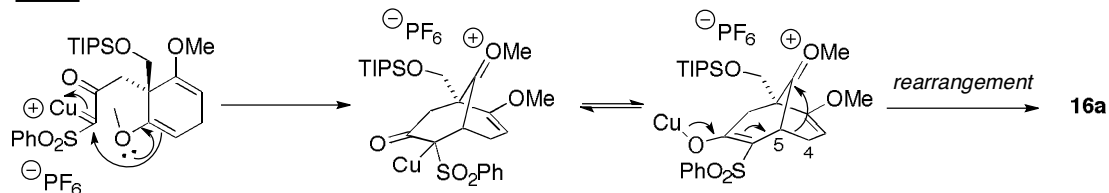
ビスクロ[4.3.0]ノナン誘導体 **16a** が生成する反応機構は、CAIMCP が進行しシクロプロパン体 **17** が生じる(Path A)と、電子不足カルベンとメトキシオレフィンが反応し、シクロプロパン体を経路せず、直接ビスクロ[3.3.1]ノナンを与える(Path B)の2通りが考えられる (Scheme 2-5)。

Scheme 2-5. Plausible Reaction Mechanisms of the Formation of 16a

Path A

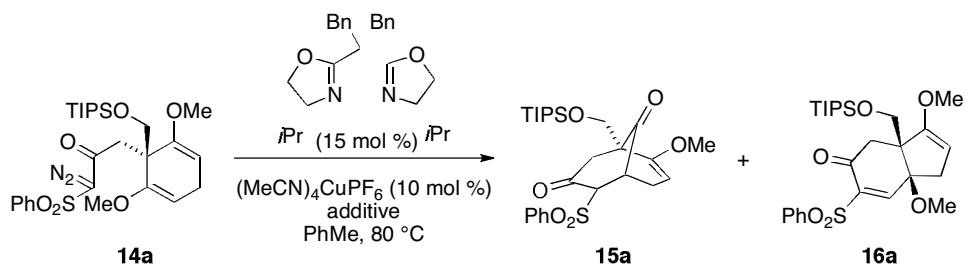


Path B



いずれの経路においても、C4-C5 結合が転位することでビシクロ[4.3.0]ノナン骨格が形成されていると推察でき、またビシクロ[4.3.0]ノナン骨格の形成を抑制するためには、反応中間体に存在するオキソニウムイオンを、転位反応よりも早くケトンへと加水分解できればよいと考えられる。そこで筆者は反応系中に水を添加することで、転位生成物を減少させることができるのではないかと考えた。実際、反応系中に10当量の H_2O を加え反応を行ったところ、転位反応は完全に抑制され、収率79%でビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体 **15a** を合成することに成功した(Table 2-3, entry 1)。得られたケトスルホン **15a** は、*N*-クロロスクシンイミド、NaH の条件で α 位をクロロ化し、 α -クロロケトン **19** として HPLC を用いてエナンチオ選択性を測定した(Scheme 2-6)。その結果、84% ee と良好な選択性を示し、CAIMCP を活用することで、ビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体 **15a** を高エナンチオ選択的に構築できることがわかった。また非常に興味深いことに、MS 4Å を脱水剤として添加した場合、反応は1時間で完結し、ビシクロ[4.3.0]ノナン誘導体 **16a** を収率90%、84% ee で得た(Table 2-3, entry 2)。水の有無で反応速度が変化する理由は、カチオン性銅(I)触媒に水分子が配位したアクア錯体が形成されているためであると推察している¹⁷⁾。すなわち、含水条件下では水分子と銅触媒の乖離が反応の律速段階となっており、故に反応速度が大きく変化したと考えられる。

Table 2-3. Effect of H₂O and Molecular Sieves 4Å



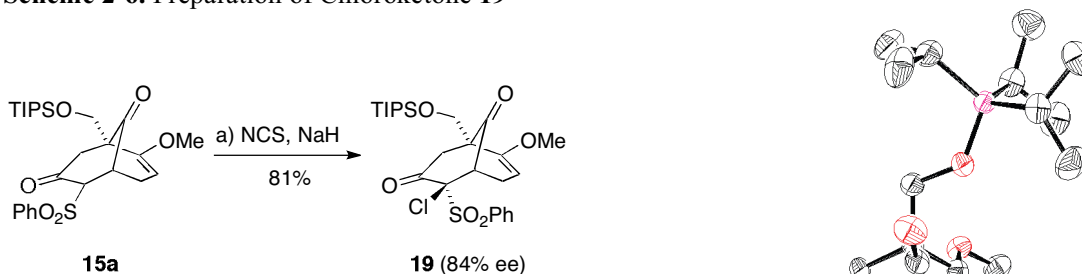
entry	additive	time (h)	yield of 15a (%) ^a	yield of 16a (%) ^a	ee of 15a (%) ^b	ee of 16a (%)
1	H ₂ O (10 equiv)	12	79	0	84	-
2	MS 4Å (200% w/w)	1	0	90	-	84

^a Isolated yields.

^b Ee was determined HPLC analysis for chlorinated compound **19**.

得られた光学活性なクロロ体 **19** は泡状の固体であったが、Et₂O/hexane 系で再結晶を行うことにより単結晶を作成することができた。それに対して X 線結晶構造解析を行うことで絶対立体配置を決定し、合成した化合物の絶対立体配置は、天然に存在する PPAP 類が有するものとは逆の構造であることが明らかとなった(Figure 2-2)。

Scheme 2-6. Preparation of Chloroketone **19**



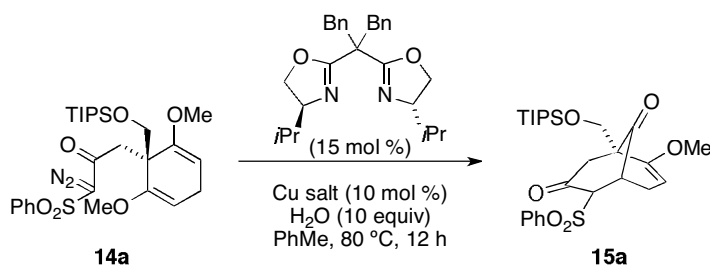
Reagents and Conditions: (a) NCS, NaH, THF, 0 °C, 5 min, 81%

Figure 2-2. ORTEP of **19**

第4節 CAIMCP の条件最適化の検討

ビシクロ[4.3.0]ノナン誘導体 **16a** の生成を抑制し、高収率でビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体 **15a** を得ることができたので、さらなる収率・エナンチオ選択性の向上を目指し銅塩の最適化を行った(Scheme 2-4)。その結果 (MeCN)₄CuBF₄ を用いた場合には、(MeCN)₄CuPF₆ を用いた時と比べ副生成物が増加し、収率、エナンチオ選択性共に低下したが(entry 2)、(MeCN)₄CuNTf₂ や CuSbF₆ を用いた時には、(MeCN)₄CuPF₆ を用いた時とほぼ同様の結果となった(entries 3,5)。また、NaBAR^F を添加した場合にはエナンチオ選択性が大幅に低下することがわかり(entry 4)、実験操作の簡便性の観点からも、(MeCN)₄CuPF₆ が最適銅塩であると判断し、以降これを用いる事にした。

Table 2-4. Optimization of Copper Salt



entry	Cu salt	yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	(MeCN) ₄ CuPF ₆	79	84
2	(MeCN) ₄ CuBF ₄	59	82
3	(MeCN) ₄ CuNTf ₂	76	84
4	CuCl + NaBAR ^F	67	74
5	CuCl + AgSbF ₆	79	82

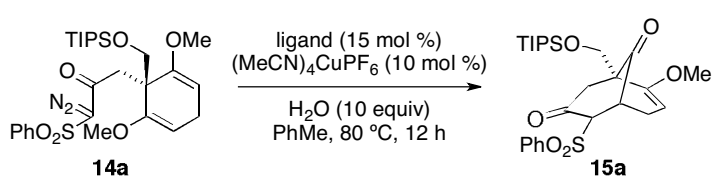
^a Isolated yields.

^b Ee was determined by HPLC analysis for chlorinated compound **19**.

引き続き配位子の最適化を行った(Table 2-5)。L2(Me, *i*Pr)と L3(Bn, *i*Pr)の配位子を比較した場合、エナンチオ選択性は不変であったが、L3 を用いた場合の方が高収率であった(entry 1 vs entry 2)。また嵩高い *t*Bu 基をもつ L4(Me, *t*Bu)や、Ph 基をもつ L6(Bn, Ph)を用いた場合にはエナンチオ選択性の大幅な低下が観測された(entries 3, 4)。この結果から、エナンチオ選択性は主にオキサゾリン環上の置換基によって大きく影響を受けることが示唆され、オキサゾリン環を連結する部位の置換基が嵩高いほど、良好な収率で生成物を与える傾向があると推察した。そこでより嵩高い 2,6-di-*tert*-Bu-Bn 基を導入した配位子を合成し、反応に用いたが収率は低下してしまった(entry 5)。またアミノインダノール由来の不斉配位子 L8 を用いた場合には、良好なエナンチオ選択性で生成物が得られたが、収率は 59%と

中程度にとどまった(entry 6)。さらにより大きな bite angle をもつアザビスオキサゾリン配位子¹⁸⁾を用いた場合には収率、エナンチオ選択性共に大幅に低下する結果となった(entries 7,8)。以上の検討結果から、**L3** が最適配位子であると結論づけた。

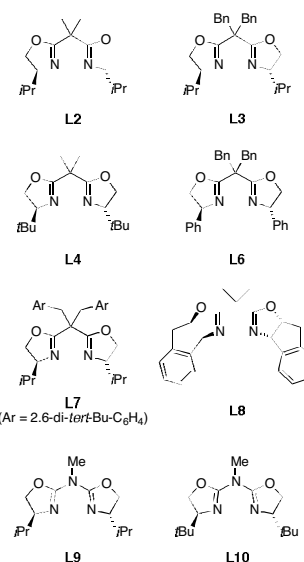
Table 2-5. Optimization of Bisoxazoline Ligand



entry	ligand	yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	L2	70	84
2	L3	79	84
3	L4	75	37
4	L6	40	48
5	L7	61	84
6	L8	59	82
7	L9	61	51
8	L10	54	49

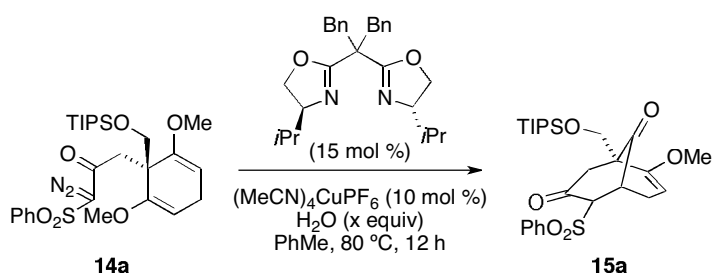
^a Isolated yields.

^b Ee was determined by HPLC analysis for chlorinated compound **19**.



さらに添加する H₂O の当量について検討を行った(Table 2-6)。H₂O の当量数を 5 当量に減らした場合には、収率、選択性共に大きな変化はなかったが、15 当量まで増やした場合には収率が低下することがわかった。これはカチオン性銅触媒がルイス酸性をもつため、酸性条件に脆弱なメトキシオレフィン部位が過剰量の H₂O と反応することや、カルベン錯体と H₂O が反応することが収率低下の可能性として考えられる。よって H₂O の最適当量は 5 ~ 10 当量であるとし、小スケールでの検討を行う際に正確に計量するため、10 当量を最適条件とした。

Table 2-6. Optimization of the Amount of H₂O



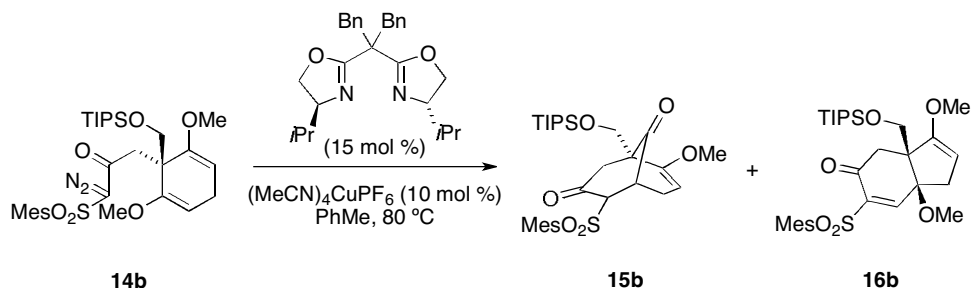
entry	H ₂ O (equiv)	yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	5	80	84
2	10	79	84
3	15	68	84

^a Isolated yields.

^b Ee was determined by HPLC analysis for chlorinated compound **19**.

以上条件最適化を行い、最適条件は収率 79%、84% ee となった。しかし、天然物合成に適用するにはエナンチオ選択性が若干低いことが問題点である。そこでより高いエナンチオ選択性の発現が期待できる、メシチルスルホン基を有する基質 **14b** に対して CAIMCP を試みた(Scheme 2-7)。しかしながら、筆者の予想に反し反応系は複雑化し、所望のビスクロ[3.3.1]ノナン誘導体 **15b** は得られてこなかった。これはより嵩高いメシチルスルホン **14b** とカチオン性銅(I)触媒との錯形成が、フェニルスルホン **14a** と比べて遅いため、高温条件、含水条件、銅触媒のルイス酸性といった要因で基質 **14b** が分解したためであると考えられる。また MS 4Å を添加した場合には反応は円滑に進行し、ビスクロ[4.3.0]ノナン誘導体 **16b** を収率 79%、93% ee で得た。

Scheme 2-7. CAIMCP of Mesitylsulfone **14b**



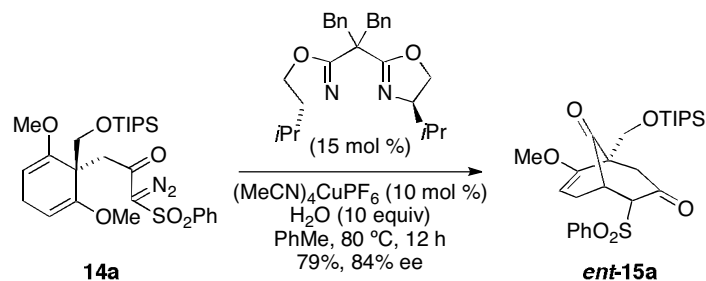
entry	additive	time (h)	yield of 15b (%) ^a	yield of 16b (%) ^a	ee of 16b (%) ^b
1	H ₂ O (10 equiv)	12	complex mixture		-
2	MS 4Å (200% w/w)	24	0	79	93

^a Isolated yields.

^b Ee was determined HPLC analysis.

以上の検討より、PPAP 類の形式不斉全合成にはフェニルスルホン **15a** を以降の合成で用いることとし、非天然アミノアルコール由来のビスオキサゾリン配位子を用いることで、PPAP 類の形式不斉全合成に適切なエナンチオマーである *ent*-**15a** を合成した(Scheme 2-8)。

Scheme 2-8. CAIMCP for Formal Enantioselective Synthesis of PPAPs



第5節 エナンチオ選択性発現メカニズムの考察

Figures 2-1, 2-2 に示したようにビスクロ[3.3.1]ノナン誘導体、ビスクロ[4.3.0]ノナン誘導体それぞれについて、絶対立体配置が決定しているのので、それに基づき、反応遷移状態におけるエナンチオ選択性の発現メカニズムについて考察を行った。カチオン性銅(I)触媒がジアゾ化合物を分解して生じる銅カルベン錯体は Figure 2-3 に示す構造と推定されており、メトキシオレフィンが配位子との立体障害を避けるように接近すると考えられる(model A)。また反応遷移状態においてカルベン錯体の炭素が sp^2 から sp^3 に移行する、すなわち平面性を失いピラミダル構造とる際に、嵩高いフェニルスルホニル基と配位子の *iPr* 基との立体反発が起こらないように、メトキシオレフィンが *Re* 面から接近することで高いエナンチオ選択性が発現していると推察している^{16a, 19)}(Figure 2-4)。

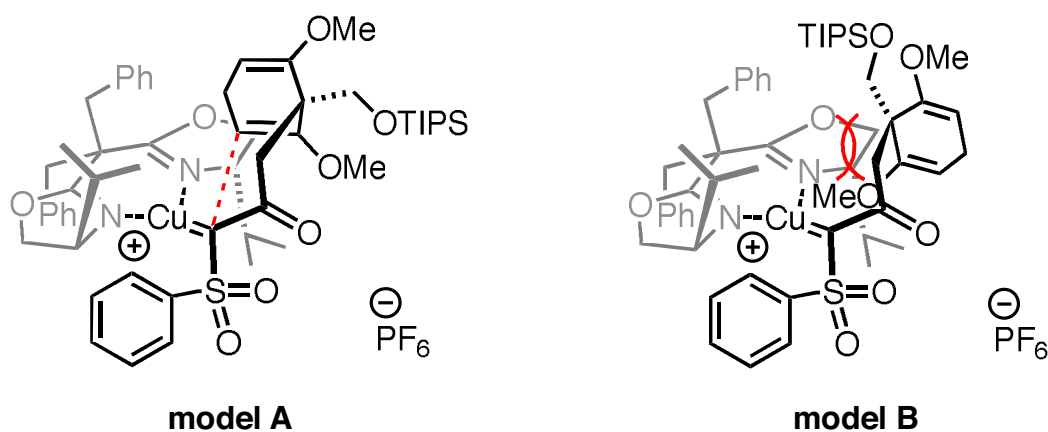


Figure 2-3. Plausible transition states and asymmetric induction mechanism 1

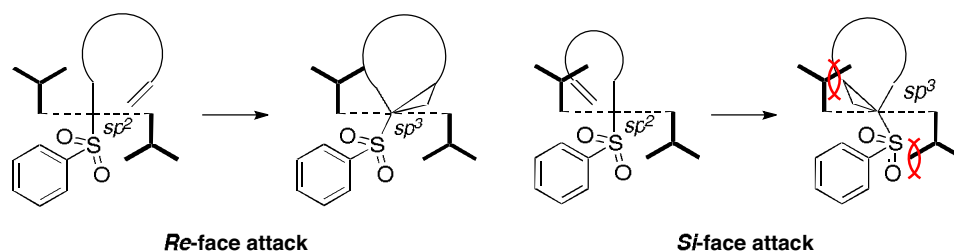


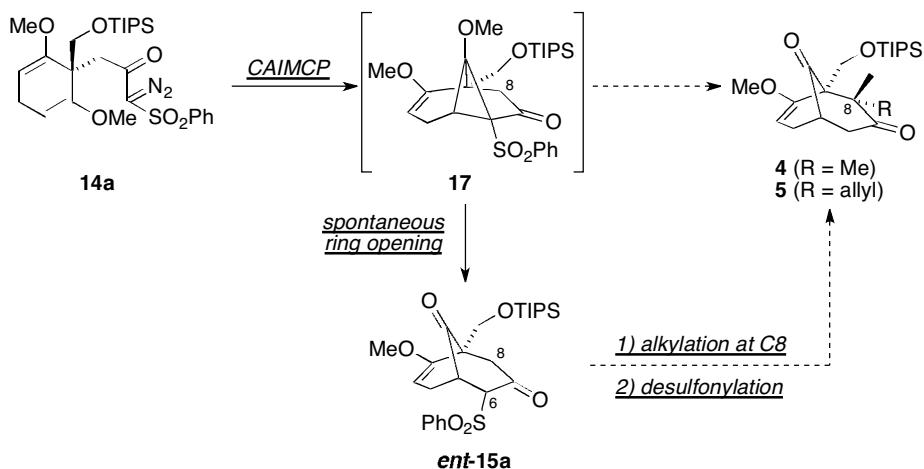
Figure 2-4. Plausible transition states and asymmetric induction mechanism 2

第3章 PPAP類の形式不斉合成

第1節 研究背景と逆合成解析

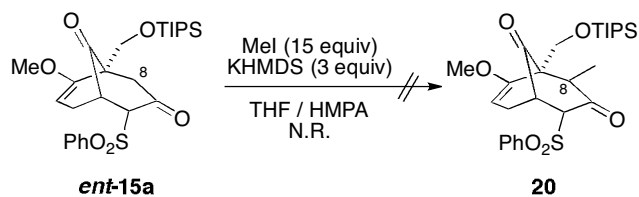
第2章で述べてきたように、分子内にメトキシオレフィンを含む基質 **14a** に対して触媒的分子内シクロプロパン化反応(CAIMCP)を行うと、所望のトリシクロ[4.3.0.0^{5,7}]デカン骨格をもつシクロプロパン **17** ではなく、ビスシクロ[3.3.1]ノナン誘導体 **ent-15a** が生成することがわかった。Scheme 2-2 に示したように、当初の計画ではシクロプロパン **17** に対する位置選択的なアルキル化、続く酸によるシクロプロパン環の開環を行う予定であったが、シクロプロパン環が自発的に開環してしまうため、本合成ルートは断念せざるを得なかった。そして、ビスシクロ[3.3.1]ノナン誘導体 **ent-15a** から nemorosone、garsubellin A、clusianone、hyperforin のラセミ体での合成中間体 **4**、**5** へと導くためには「より反応性の高い C6 位ではなく、C8 位を位置選択的にアルキル化する」ことが必要である (Scheme 3-1)。

Scheme 3-1. Remaining Problems for Formal Enantioselective Synthesis of PPAPs



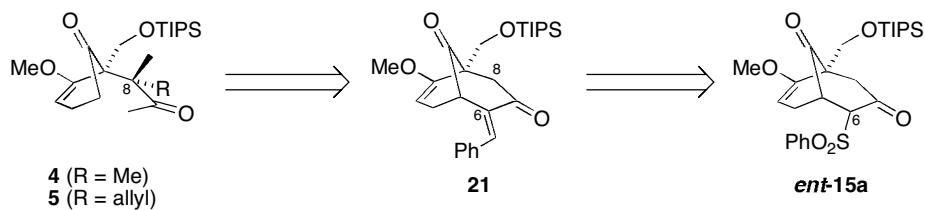
そこで筆者はまず、**ent-15a** に対して KHMDS/HMPA の条件でジアニオンを発生させ、C8 位での位置選択的なメチル化を試みた。しかし、β-ケトスルホンのジアニオンは、スルホニル基により安定化を受けているためか、反応は全く進行しなかった(Scheme 3-2)。

Scheme 3-2. Attempted C8 Methylation of *ent*-15a



そのため C6 位メチレン部位を不活性化し、強制的に C8 位でアルキル化が進行するように化学変換を行うことが必要であると考え、筆者は C6 位にベンジリデンを導入することを考えた²⁰⁾。以下に逆合成解析を示す。

Scheme 3-3. Retrosynthetic Analysis

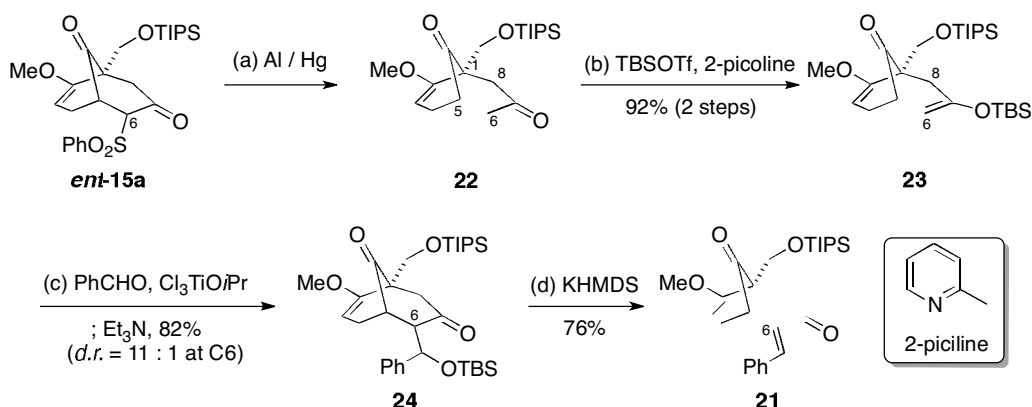


合成中間体 **4** 及び **5** は、ベンジリデン **21** に対して水酸化物イオンのマイケル付加、レトロアルドール反応の連続反応を行うことで得られるものとし、ベンジリデン **21** は C6 位と C8 位近傍の立体障害の違いを利用した位置選択的な官能基化により導けるものと考えた。

第 2 節 Nemorosone、Garsubellin A、Clusianone、Hyperforin の形式不斉全合成

第 1 節で述べた逆合成解析に則り、鍵中間体であるベンジリデン **21** の合成を行った (Scheme 3-4)。CAIMCP によって得られた *ent*-**15a** に対して Al / Hg を作用させ脱スルホン化を行い、ジケトン **22** を得た後、TBSOTf、2-picoline の条件で位置選択的にシリルエーテル化することで **23** を 2 工程収率 92% で得た。続くベンズアルデヒドとの向山アールドール反応は、ルイス酸として $\text{Cl}_3\text{TiO}i\text{Pr}$ を用いた時に最も効率よく進行し、収率 82% でシリルエーテル **24** を与え、最後に KHMDS を作用させることでシリルエーテルの脱離を行い、目的のベンジリデン **21** を得ることに成功した。

Scheme 3-4. Preparation of Benzylidene **21**

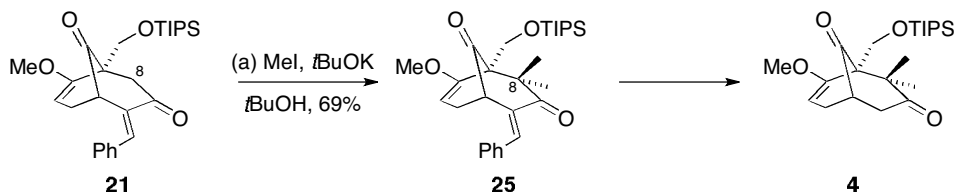


Reagents and Conditions: (a) Al/Hg, THF, rt, 2 h; (b) TBSOTf, 2-picoline, CH_2Cl_2 , rt, 2 h, 92% (2 steps); (c) PhCHO, $\text{Cl}_3\text{TiO}i\text{Pr}$, MS 4Å, THF, -78°C , 1 h; then Et_3N , 82%; (d) KHMDS, THF, 0°C , 2 h, 76%.

得られたベンジリデン **21** を MeI でメチル化した後、ベンジリデンの脱離について検討した (Table 3-1)。**25** に対して、1M KOH 水溶液を加え 80°C で加熱したところ目的の合成中間体 **4** が得られるものの、変換率が悪いことが問題となった (entry 1)。反応中の溶液を観察したところ不均一系になっており、KOH もしくは基質が析出しているようであった。そこで、より有機溶媒に溶解しやすい Triton B を作用させたところ、原料は消失するものの、多数の生成物を与える結果となった (entry 2)。得られた混合物の ^1H NMR は非常に複雑で解析困難であったが、entries 1,2 の結果から、おそらく生じた **4** が Triton B によってアルキル化されていると推測した。そこでよりアルキル化が進行しにくいであろう $n\text{Bu}_4\text{NOH}$ を作用させたところ (entry 3)、反応は円滑に進行し所望の合成中間体 **4** を収率 66%、95% 以上の変換率で得ることに成功した。得られた **4** の各種スペクトルデータは以前に合成したラ

セミ体の中間体のそれと良い一致を示し^{14m)}、ここに nemorosone、garsubellin A、clusianone の形式不斉全合成を達成した。

Table 3-1. Formal Enantioselective Synthesis of Nemorosone, Garsubellin A and Clusianone



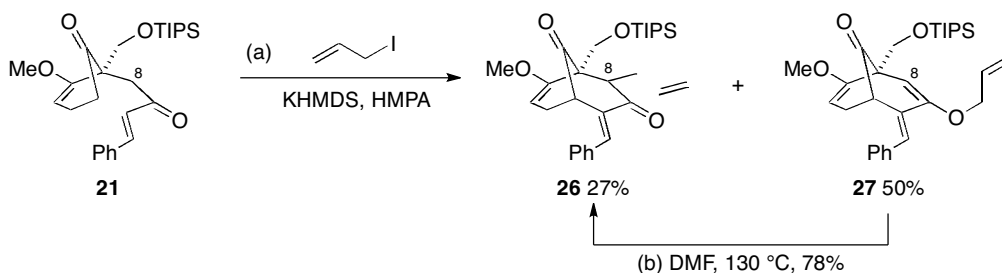
Reagents and Conditions: (a) MeI, *t*BuOK, *t*BuOH, rt, 12 h, 69%

entry	base (equiv)	solvent	temp (°C)	time (h)	yield (%) ^a
1	1.0M KOH aq (5.0)	MeCN	80	6	42% (58% of 21 recovered)
2	Tritone B (> 50)	MeCN	60	3	complex mixture
3	1.5M <i>n</i> Bu ₄ NOH aq (> 50)	MeCN	40	12	66% (> 95% conv.)

^a Isolated yields.

引き続き *hyperforin* の形式不斉全合成に取り掛かった。ベンジリデン **21** に対し、塩基性条件下ヨウ化アリルを作用させ、C-アリル体 **26** と O-アリル体 **27** をそれぞれ収率 27%、50% で得た (Scheme 3-5)。O-アリル体 **27** は、クライゼン転位を行うことで C-アリル体 **26** へと収率 78% で変換した。C-アリル体 **26** に対しての C-メチル化の検討結果を Table 3-2 に示す。

Scheme 3-5. C-Allylation of **21**

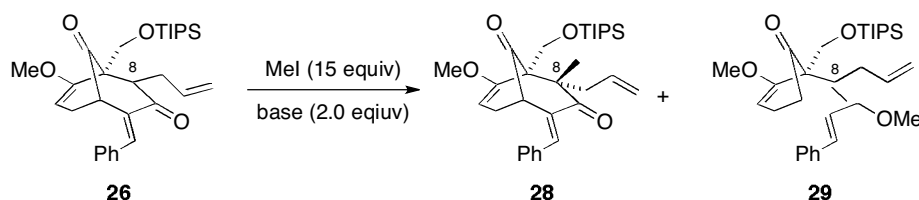


Reagents and Conditions: (a) allyl iodide, KHMDS, HMPA, THF, rt, 15 h, 27% (**26**), 50% (**27**); (b) DMF (0.03M), 130 °C, 1.5 h, 78%.

アリル体 **26** に対して MeI、LHMDS の条件で C-メチル化を試みたが、C8 位 3 級炭素が非常に混み入っているためか、50 °C まで昇温しても反応は全く進行せず、原料を回収するのみであった (entry 1)。そこで反応性を向上させるため、HMPA を添加し反応を行った

ところ、所望の C-メチル体 **28** ではなく O-メチル体 **29** が収率 80% で得られた(entry 2)。この結果より C-アシル体 **28** は、立体的に嵩高いため反応性が悪だけでなく、O-メチル化が進行しやすい基質であることが示唆された。これは O-メチル体 **29** の新たに形成される二重結合が、ベンジリデンの二重結合と長い共役系を形成するため、エノラートが熱力学的に安定であることが原因であると考えられる。そこで反応性を向上させ、なおかつ O-メチル体 **29** の生成を抑制するため、対カチオンの種類の変更を試みた。その結果、塩基として NaHMDS、KHMDS を用いた場合には、C-メチル体 **28** が低収率ながら得られることを見出した(entries 3,4)。さらなる収率の向上を目指し、THF よりも極性の低い Et₂O、PhMe を試したが反応は進行せず(entries 5,6)、現状では entries 3,4 に示した手法が最も良い結果を与える条件である。

Table 3-2. C-Methylation of **26**




entry	base	solvent	temp (°C)	time (h)	yield (%) ^a
1	LHMDS	THF	0 to rt to 50	2, 2, 12	NR
2	LHMDS	THF/HMPA	0 to rt	2	80 (29)
3	NaHMDS	THF	0 to rt	12	31 (28), 44 (29)
4	KHMDS	THF	0 to rt	12	31 (28), 45 (29)
5	NaHMDS	Et ₂ O	0 to rt	12	almost N.R.
6	NaHMDS	PhMe	0 to rt to 50	2, 12	N.R.

^a Isolated yields.

最後に C-メチル体 **28** のベンジリデンの脱離について検討結果を Table 3-2 に示す。ジメチル体 **25** の場合と同様に 1.5M *n*Bu₄NOH 水溶液を用いたところ、目的の合成中間体 **5** の他にもう 1 種類の副生成物が TLC で観測された。この化合物の極性は **5** と非常に近いことシリカゲルクロマトグラフィーによる生成が困難であり、**5** を得ることはできたがその収率は 23% と極めて低かった(entry 1)。また TLC 上で原点に分解した化合物が観測されたため、反応性の低い 20% KOH 水溶液を用いたところ反応は全く進行しなかった(entry 2)。Entry 1 で確認された副生成物は、構造決定はできなかったものの、おそらく、水酸化物イオンが Michael 付加したヒドロキシケトン体であることが推察できた。また、C-メチル体 **26** はアセトニトリルへの溶解性が良くなかったため THF 溶媒へと変更し、試薬の濃度を 1M まで薄め、50 °C に昇温したところ、反応は円滑に進行し所望の合成中間体 **5** を収率 74%

で得ることに成功した。得られた **5** の各種スペクトルデータは以前に合成したラセミ体の中間体のそれと良い一致を示し^{14b)}、ここに hyperforin の形式不斉全合成を達成した。

Table 3-3. Formal Enantioselective Synthesis of Hyperforin



entry	additive (equiv)	solvent	temp (°C)	time (h)	yield (%) ^a
1	1.5M <i>n</i> Bu ₄ NOH (5.0)	MeCN	rt	12	23
2	20% KOHaq (5.0)	MeCN	50	12	0
3	1.0M <i>n</i> Bu ₄ NOH (2.0)	THF	50	3	74

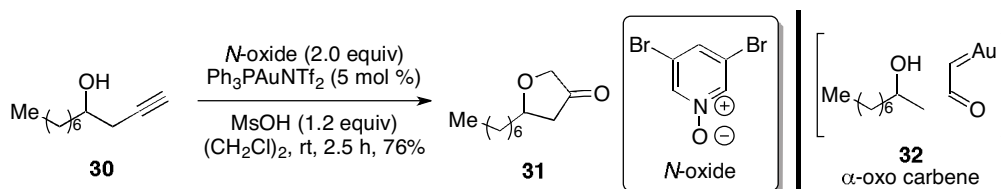
^a Isolated yields.

第4章 金(I)触媒を用いた酸化的シクロプロパン化反応の開発

第1節 研究背景

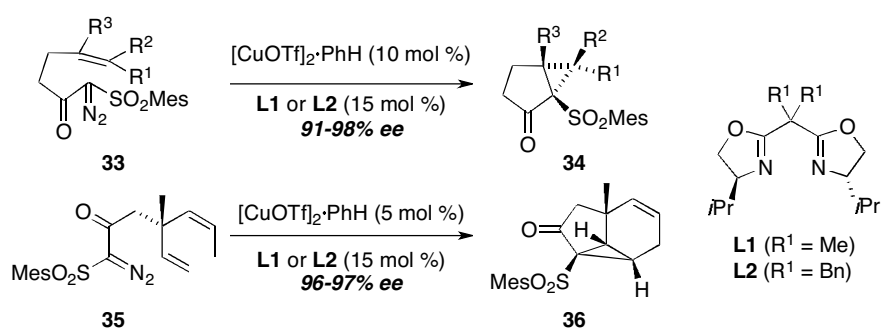
金(I)触媒を用いた不飽和結合の活性化を利用した C-C 結合形成反応は、従来の反応に比べ原子効率が本質的に高く、また極めて温和な条件下反応が進行することが多いため、複雑な天然物の合成にも多く用いられてきている²¹⁾。2010年に Zhang らは、ホモプロパルギルアルコール誘導体 **30** が、カチオン性金(I)触媒存在下ピリジン *N*-オキッドを作用させることで、ジヒドロフラン誘導体 **31** へと変換される^{22a)}ことを見出した(Scheme 4-1)。この結果から、 α -オキソ金カルベン種 **32** が反応活性中間体として生成していることが示唆され、アルキンが α -ジアゾケトンの等価体となることが明らかになった。この報告を期に主に Zhang、Liu、Gaosez、Hashimi らによって研究が行われ^{22,23)}、遷移金属触媒によるジアゾ化合物の分解を伴った様々なカルベンの化学が、単純なアルキンから行えることが見出された。この手法は、ジアゾ化合物を経由しないため基質合成の工程数が少なく、取り扱いが容易であるといった利点がある。

Scheme 4-1. Au(I)-Catalyzed Synthesis of Dihydrofuran-3-one **31**



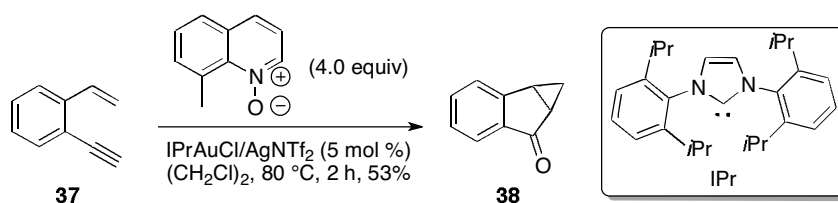
第2、3章で記述したように、当研究室ではこれまでに α -ジアゾ β -ケトスルホンを基質として用いた触媒的分子内不斉シクロプロパン化反応(CAIMCP)¹⁶⁾を開発しており(Scheme 4-2)、それを活用し PPAP 類の形式不斉全合成を達成した。アールスルホニル基の利用は CAIMCP のエナンチオ選択性を飛躍的に向上させ、結晶化を容易にし、生成物の官能基変換に選択性をもたらすなど利点は多いものの、基質合成の工程数が多く、原子効率の点では有利とはいえない。

Scheme 4-2. Review of CAIMCP



2011年にLiuらは、1,5-エンインをもつ基質**37**に対して、カチオン性金(I)触媒存在下8-メチルキノリン *N*-オキシドを作用させることで、ビスクロ[3.1.0]ヘキサン骨格をもつシクロプロパン**38**が得られることを見出している^{22e)}(Scheme 4-3)。この報告を元に筆者は、CAIMCP と同等の結果を得ることができる、より原子効率の高いシクロプロパン形成反応の開発を目指し、金(I)触媒を用いた酸化的エンイン環化によるシクロプロパン形成反応の開発を行った。

Scheme 4-3. Au(I)-Catalyzed Oxidative Cyclopropanation

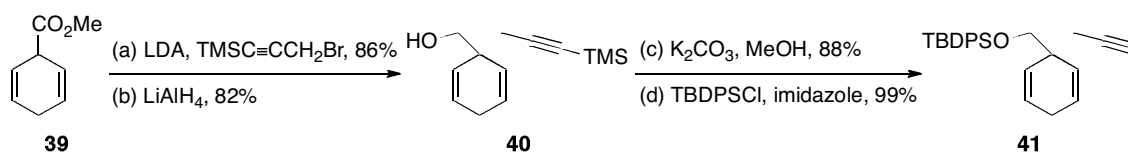


第2節 末端アルキンを基質としたトリシクロ[4.3.0.0^{5,7}]ノナン骨格の構築

基質合成

文献既知化合物であるエステル **39**²⁴⁾ をプロパルギル化し、LiAlH₄ でエステルを還元しアルコール **40** を得た。得られたアルコール **40** のトリメチルシリル基を K₂CO₃、MeOH 条件下除去し、TBDPSCI でヒドロキシ基を保護し、末端アルキン **41** を合成した。

Scheme 4-4. Synthesis of 1,5-Enyne **41**



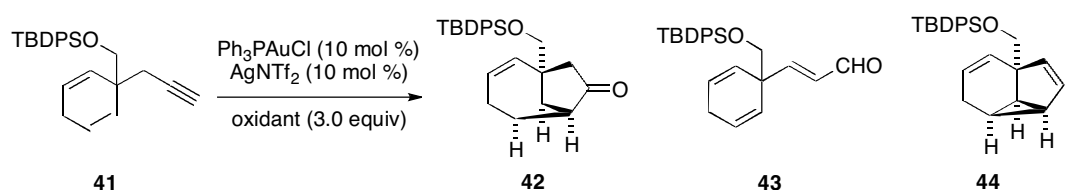
Reagents and Conditions: (a) *n*BuLi, DIPA, 3-bromoprop-1-ynyltrimethylsilane, THF, -78 °C to rt, 1 h, 86%; (b) LiAlH₄, Et₂O, 0 °C, 5 min, 82%; (c) K₂CO₃, MeOH, rt, 12 h, 88%; (d) TBDPSCI, imidazole, CH₂Cl₂, rt, 12 h, 99%.

反応検討

末端アルキンをもつ 1,5-エンイン **41** に対して 10 mol % の Ph₃PAuCl と AgNTf₂ 存在下、酸化剤の検討を行った (Table 4-1)。遷移金属触媒の再酸化に広く用いられている、NMO、PhIO は本反応系においてはアルキンを酸化することができず、シクロプロパン体を得ることはできなかった (entries 1,2)。そこで文献の手法に従って 8-メチルキノリン *N*-オキシドを作用させたとこ、反応は位置選択的に進行し、所望のシクロプロパン体 **42** が中程度の収率で得られた (47%, entry 3)。この結果より、2,6-ヘキサジエン **41** に対してもピリジンまたはキノリン *N*-オキシド **45a** が酸化剤として適当であることが示唆されたので、収率向上を目指しさらなるスクリーニングを行った。溶媒効果を確認するため、無極性溶媒である (CH₂Cl)₂ から THF、MeNO₂ へと変更したところ、非常に多くの生成物が得られ、解析が困難となった (entries 4,5)。そこで溶媒を (CH₂Cl)₂ として *N*-オキシドを変更した。比較的立体障害の大きい 8-メチルキノリン *N*-オキシド **45a** が良い結果を与えることは、反応が進行するにつれて生じるピリジン、キノリンがカチオン性金(I)触媒に配位し、触媒の失活させることが考えられたので 2,6 位に置換基をもつピリジン誘導体の *N*-オキシドが本反応系には適していると考えられた。そこで 2,6-ルチジンの *N*-オキシド **45b** を用いてみたが、50 °C まで昇温しても反応はほとんど進行せず、シクロプロパン体 **42** と末端アルキン側に *N*-オ

キシドが反応した、 α,β -不飽和アルデヒド **43** が低収率で得られ、多くの基質 **41** を回収する結果となった(entry 6)。恐らく *N*-オキシド **45b** が非常に嵩高いためアルキンとの接近が困難となり、より立体的に空いている末端側で少量反応が進行したと考えられる。しかし興味深いことに、2,6-ジブROMピリジンの *N*-オキシド **45c** を用いたところ、アルキンの酸化はほとんど進行せず、エンイン環化のみが進行したシクロプロパン **44** が中程度の収率で得られた(entry 7)。比較のため酸化剤を用いずに反応を行ったところ、基質は速やかに分解した(entry 8)。この結果より、2,6-ジブROMピリジンの *N*-オキシド **45c** は金触媒に対してなんらかの影響を与えていることが考えられるが、その詳細は不明である。さらにより求核性の高い4-メトキシピリジンや4-ジメチルアミノピリジンの *N*-オキシド(**45d** and **45e**)を用いた場合には、所望のシクロプロパン体 **42** は全く得られなかった(entries 9,10)。

Table 4-1. Optimization of Oxidant



entry	oxidant	solvent	temp (°C)	time (h)	yield (%) ^a		
					42	43	44
1	NMO	(CH ₂ Cl) ₂	50	48	N.R.		
2	PhIO	(CH ₂ Cl) ₂	rt	24	decomposition		
3	45a	(CH ₂ Cl) ₂	50	19	47	0	0
4	45a	THF	rt	48	complex mixture		
5	45a	MeNO ₂	rt	36	complex mixture		
6 ^b	45b	(CH ₂ Cl) ₂	50	96	11	10	0
7	45c	(CH ₂ Cl) ₂	rt	12	19	0	62
8	none	(CH ₂ Cl) ₂	rt	12	complex mixture		
9	45d	(CH ₂ Cl) ₂	rt	24	trace	0	0
10	45e	(CH ₂ Cl) ₂	rt	24	N.R.		

^a Isolated yields.

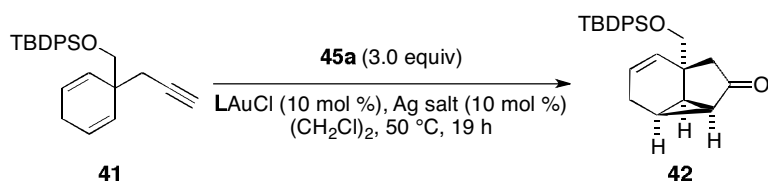
^b 76% of starting material **41** was recovered.

以上の検討結果より最適な酸化剤を **45a** とし、金触媒の配位子及び銀塩のスクリーニングを行った(Table 4-2)。一般的に金触媒の対陰イオンは2種類に分類でき、トリフラート(OTf)やビストリフルオロメタンスルホンイミド(NTf₂)は金と共有結合を形成しており、カチオン性を保ちつつ、空気や水に対して安定である²⁵⁾。一方、テトラフルオロボレート(BF₄)、ヘキサフルオロホスフェート(PF₆)、ヘキサフルオロアンチモネート(SbF₆)は金触媒のカチオン性をより高めるが、空気や水に対して不安定であることが知られている。AgOTfを用

いた場合には、AgNTf₂ を用いた場合とほぼ同様の結果を与えた(entry 2)。幸運なことに AgBF₄、AgPF₆ を用いた場合には収率の低下が見られたが(entries 3,4)、AgSbF₆ を用いた場合には収率が 56%まで向上した(entry 5)。また嵩高い NaBAR^F を添加した場合には多数の生成物が生じ、収率は低下した。よって最適な銀塩を AgSbF₆ とし、配位子のスクリーニングに取り掛かった。

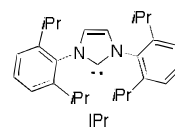
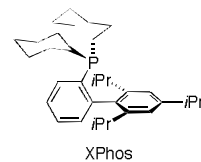
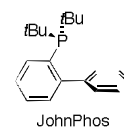
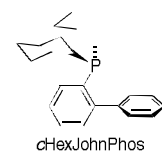
その結果、電子豊富な配位子である(4-MeO-Ph)₃P や IPr を用いた時に比較的良好な収率で所望のシクロプロパン **42** が得られることがわかった(entries 7,11)。一方、配位子の嵩高さ故に触媒の失活が遅いとされる Buchwald らによって開発された配位子²⁶⁾を用いた場合は、PPh₃ を用いた場合に比べ若干収率が低下するかほとんど差がないという結果となり(entries 8,9,10)、電子不足なリン配位子であるホスファイトを用いても収率は向上しなかった(entry 12)。以上をもって、1,5-エンイン **41** を基質とした酸化的シクロプロパン化反応の最適化を完了し、中程度の収率でトリシクロ[4.3.0.0^{5,7}]ノナン骨格を有するシクロプロパン **42** が得られることを見出した。

Table 4-2. Optimization of Counter Anion and Ligand



entry	L	Ag salt	yield (%) ^a
1	Ph ₃ P	AgNTf ₂	47
2	Ph ₃ P	AgOTf	45
3	Ph ₃ P	AgPF ₆	34
4	Ph ₃ P	AgBF ₄	33
5	Ph ₃ P	AgSbF ₆	56
6	Ph ₃ P	NaBARF	29
7	(4-MeO-Ph) ₃ P	AgSbF ₆	62
8	cHexJohnPhos	AgSbF ₆	48
9	XPhos	AgSbF ₆	45
10	JohnPhos	AgSbF ₆	57
11	IPr	AgSbF ₆	59
12		AgSbF ₆	53

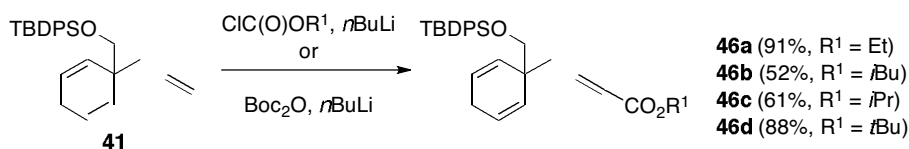
^a Isolated yields.



第3節 アルキニルエステルを基質としたトリシクロ[4.3.0.0^{5,7}]ノナン骨格の構築

第2節で述べたように、末端アルキンをもつ 1,5-エンイン **41** に対してカチオン性金(I)触媒存在下、8-メチルキノリン *N*-オキシド **45a** を作用させることでシクロプロパン化が進行し、トリシクロ[4.3.0.0^{5,7}]ノナン骨格をもつシクロプロパン **42** を中程度の収率で得ることに成功した。その際に条件によっては副生成物として α,β -不飽和アルデヒド **43** が生成しており、収率の低下を招いた。そこでアルキン末端に電子求引性基を導入し、アルキンの β 位での反応性を高めることで収率の改善ができると考え、アルキニルエステルをもつ 1,5-エンイン **46a-d** を合成し(Scheme 4-5)、反応検討を行った。

Scheme 4-5. Synthesis of Alkynyl Esters **46a-d**



Reagent and Conditions: $\text{ClC(O)OR}^1, n\text{BuLi}$, THF, -78 to 0 °C, 30 min, 91% ($\text{R}^1 = \text{Et}$), 52% ($\text{R}^1 = i\text{Bu}$), 61% ($\text{R}^1 = i\text{Pr}$); $\text{Boc}_2\text{O}, n\text{BuLi}$, THF, -78 to 0 °C, 88% ($\text{R}^1 = t\text{Bu}$).

エチルアルキニルエステル **46a** に対して、10 mol % の $\text{Ph}_3\text{PAuCl/AgSbF}_6$ 存在下、8-メチルキノリン *N*-オキシド **45a** を作用させたところ反応は室温で進行し、所望のトリシクロ[4.3.0.0^{5,7}]ノナン骨格を有するシクロプロパン **47a** が得られたが、期待していたほど収率は向上しなかったが(48%, Table 4-3, entry 1)。しかし、MS 4Å を添加したところ若干の収率向上がみられた(53%, entry 2)。これは基質の反応性が向上したため、entry 1 の条件では系中に微量存在していた水と活性化されたアルキニルエステル **46a** が反応し、収率の低下を招いたと考えられる。よって、以降全ての反応は MS 4Å 存在下で行った。末端アルキン **41** に対して最も良い結果を与えた(4-MeO-Ph)₃P や IPr は、 PPh_3 とほぼ同等の収率となる一方(entries 3, 4)、*c*HexJohnPhos を配位子として用いた場合に、収率が 63%まで向上した(entry 5)。そこで、より嵩高いビフェニルジアリールホスフィン配位子である XPhos、SPhos を用いたが、*c*HexJohnPhos を用いた場合に比べ収率は低下した(entries 6,7)。この結果から、比較的立体障害の大きいアルキニルエステルと金(I)触媒が十分に相互作用し、かつ反応中に触媒活性が低下しない中程度の嵩高さをもつ配位子が効果的であると考えられる。また3価の金触媒を用いた場合には反応は全く進行しなかった(entry 8)。

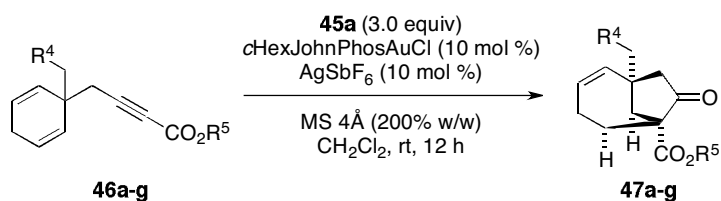
Table 4-3. Optimization of Reaction Conditions

entry	L	time (h)	yield (%) ^a
1 ^b	Ph ₃ P	12	48
2	Ph ₃ P	12	53
3	(4-MeOPh) ₃ P	24	51
4	IPr	12	55
5	cHexJohnPhos	12	63
6	XPhos	48	50
7	SPhos	24	47
8	AuCl ₃	24	N.R.

^a Isolated yields.
^b MS 4Å was not used.

以上の検討結果より、cHexJohnPhosが最適配位子であるとし基質適用範囲に関する検討を行った(Table 4-4)。アルキニルエステルのエステル置換基を Et (**46a**)から *i*Bu (**46b**)、*i*Pr (**46c**)、*t*Bu (**46d**)と変更し反応を行ったところ、いずれの基質においても反応は円滑に進行し、特に *t*Bu エステル **46d** を用いた場合には収率が 69%まで向上した(entries 1–4)。またアルコール保護基をメトキシメチル基、ベンジル基へと変更しても高い収率を維持し(entries 5,6)、R⁵ = Me の場合には収率 75%と最も高い収率でトリシクロ[4.3.0.0^{5,7}]ノナン誘導体 **47g** を得ることに成功した(entry 7)。

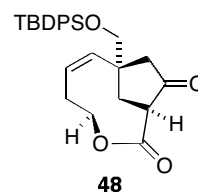
Table 4-4. Au(I)-Catalyzed Oxidative Cyclization of Alkynyl Esters **47a-g**



entry	R ⁴	R ⁵	yield (%) ^a
1	OTBDPS	Et	63 (47a)
2	OTBDPS	<i>t</i> Bu	57 (47b)
3	OTBDPS	<i>i</i> Pr	62 (47c)
4	OTBDPS	<i>t</i> Bu	69 (47d) ^b
5	OMOM	<i>t</i> Bu	72 (47e)
6	OBn	<i>t</i> Bu	70 (47f)
7	H	<i>t</i> Bu	75 (47g)

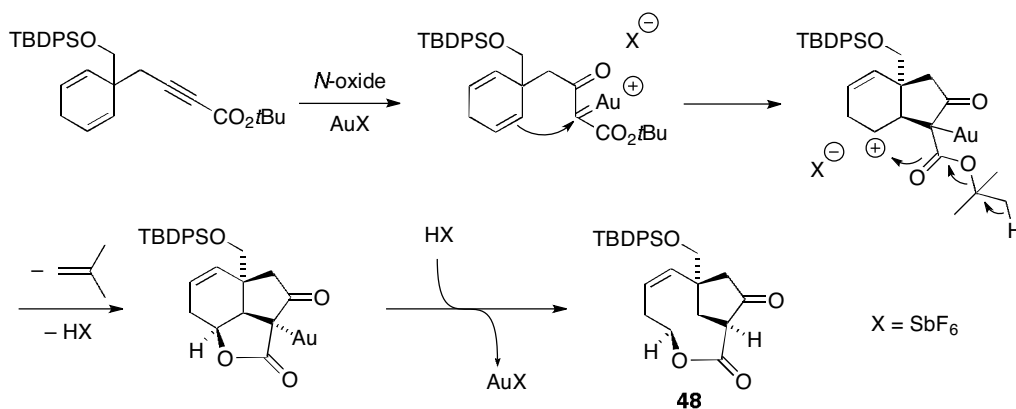
^a Isolated yields.

^b 13% of **48** was formed.



興味深いことに、**46d** を用いた場合には、副生成物としてラクトン体 **48** が少量生成していることが判明した。この結果から想定されるラクトン **49** 生成の反応機構を Scheme 4-6 に示す。カチオン性金(I)触媒と *N*-オキシドにより生じたカチオン性金カルベンの炭素に対してオレフィンが求核攻撃することで2級カチオン中間体が生じ、その後生じたカチオンに対し、エステルの酸素がイソブテンの脱離を伴いながら反応することでラクトン **48** が生成すると考えられる²⁷⁾。この結果より、金(I)カルベン錯体とオレフィンのシクロプロパン化反応は協奏的なメカニズムだけでなく、イオン性中間体を含んだ段階的なメカニズムでも競合して進行していることが示唆された。

Scheme 4-6. Plausible Reaction Mechanism of the Formation of Lactone **48**

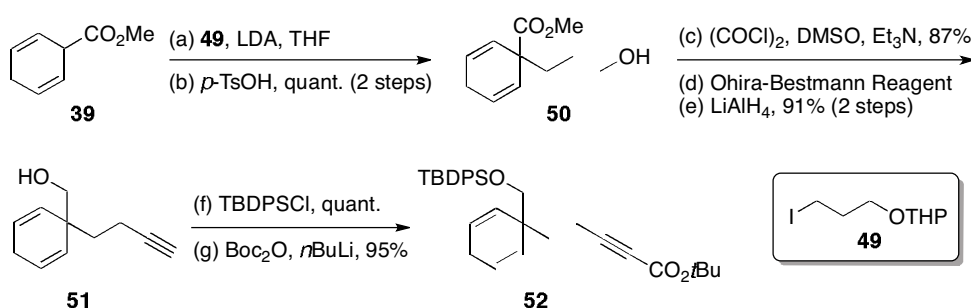


第4節 トリシクロ[4.4.0.0^{5,7}]デカン骨格、ビシクロ[3.1.0]ヘキサン骨格構築の検討

第2、3節では、1,5-エンインを含む基質に対してカチオン性金(I)触媒存在下、8-メチルキノリン *N*-オキシド **45a** を作用させることでシクロプロパン化が進行し、トリシクロ[4.3.0.0^{5,7}]ノナン骨格をもつシクロプロパンを良好な収率で得ることに成功したことについて述べた。そこでさらなる基質適用範囲の拡大を目指し、鎖状の1,5-エンインと1,6-エンインについて酸化的シクロプロパン化反応の検討を行った。基質合成を Scheme 4-6, 4-7 に示す。

文献既知化合物である **39**²⁴⁾ を **49** でアルキル化し、酸性条件下 THP を脱保護することでアルコール **50** を合成した。得られたアルコール **50** を Swarn 酸化し、生じたアルデヒドを Ohira–Bestmann 試薬でアルキンへと変換後、メチルエステルを LiAlH₄ で還元することでアルコール **51** を合成した。さらに得られたアルコールの水酸基を TBDPS で保護した後、*n*BuLi を作用させることにより生じたアセチリドに対し、Boc₂O を反応させることで、アルキニルエステル **52** を合成した。

Scheme 4-6. Synthesis of 1,6-Enyne **52**



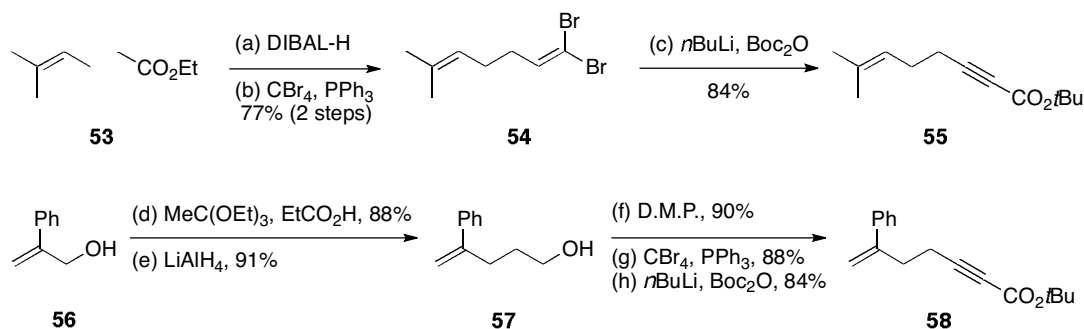
Reagents and Conditions: (a) **49**, *n*BuLi, DIPA, HMPA, THF, -78 to 0 °C, 1 h; (b) *p*-TsOH, MeOH, 0 °C, 1 h, quant. (2 steps); (c) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C, 30 min; then Et₃N, 87%; (d) Ohira-Bestmann reagent, K₂CO₃, MeOH, rt, 2 h; (e) LiAlH₄, Et₂O, 0 °C, 5 min, 91% (2 steps); (f) TBDPSCl, imidazole, CH₂Cl₂, rt, 1 h, quant.; (g) *n*BuLi, THF, -78 °C, 1 h; then Boc₂O, -78 to 0 °C, 30 min, 95%.

文献既知化合物であるエステル **53**²⁸⁾ を DIBAL-H でアルデヒドへと還元後、Corey–Fuchs オレフィン化を行うことでジブromoオレフィン **54** を合成した。得られたジブromoオレフィン **54** に対し *n*BuLi を作用させアセチリドとし後、Boc₂O を反応させることで、三置換オレフィンをもつアルキニルエステル **55** を合成した。

また、文献既知化合物であるアルコール **56**²⁹⁾ に対して Johnson–Claisen 転位を行い2炭素

増炭したエステルとした後、LiAlH₄で還元しアルコール **57** を合成した。続いて得られたアルコール **57** を D.M.P.で酸化しアルデヒドを得た後、三置換オレフィン **55** の合成と同様にして1,1-二置換オレフィンをもつアルキニルエステル **58** を合成した。

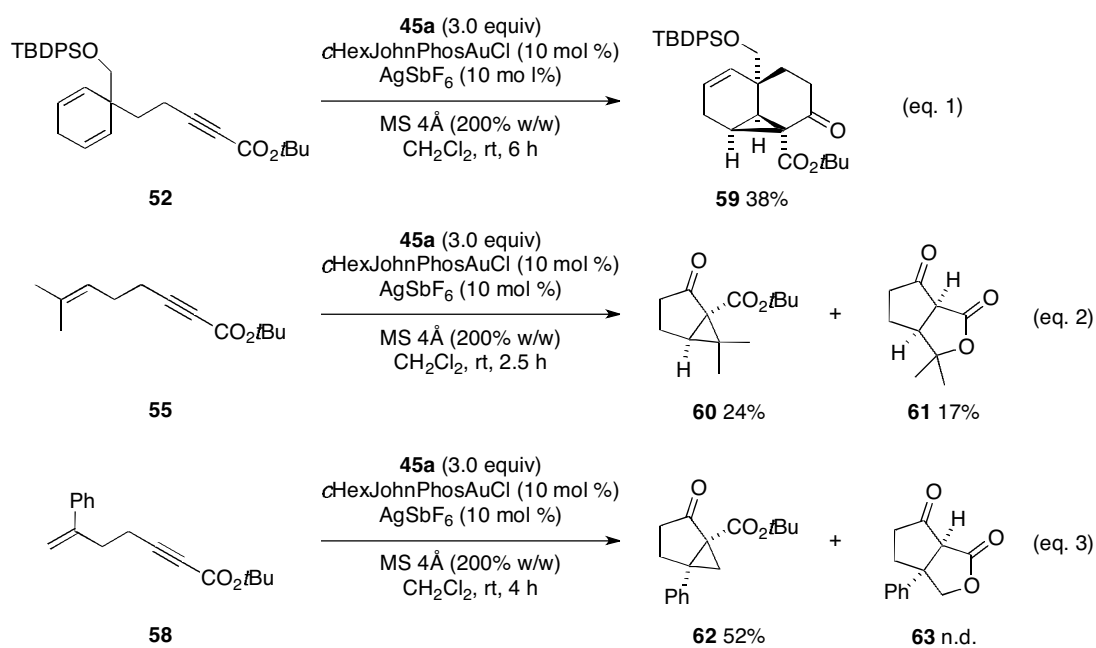
Scheme 4-7. Synthesis of Acyclic 1,5-Enynes **55** and **58**



Reagents and Conditions: (a) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 30 min; (b) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂, rt, 30 min, 77% (2 steps); (c) *n*BuLi, THF, -78 °C, 1 h; then Boc₂O, -78 to 0 °C, 1 h, 95%; (d) MeC(OEt)₃, EtCO₂H, 145 °C, 5 h, 88%; (e) LiAlH₄, THF, 0 °C, 20 min, 91%; (f) D.M.P., CH₂Cl₂, 0 °C, 20 min, 90%; (g) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂, rt, 30 min, 88%, (h) *n*BuLi, THF, -78 °C, 1 h; then Boc₂O, -78 to 0 °C, 1 h, 84%.

1,6-エンイン **52** を、これまでに最適化された酸化的シクロプロパン化反応の条件に伏したところ、1,5-エンインと比べ多数の副生成物が生成し、所望のトリシクロ[4.4.0.0^{5,7}]デカン **59** を低収率で得る結果となった(eq. 1)。基質が1炭素増炭し、反応点であるカルベンとオレフィンが接近する確率が低下したため、多くの副反応が進行し収率が大きく低下したと考えられる。三置換オレフィンをもつ1,5-エンイン **55** を基質として用いた場合は、ビスシクロ[3.1.0]ヘキサン骨格をもつシクロプロパン体 **60** とラクトン体 **61** を低収率で得る結果となった(eq. 2)。第2節の結果から、*cis*-1,2-二置換オレフィンをもつ1,5-エンイン **47d** からのシクロプロパン体とラクトン体の比率は5.3 : 1であり、三置換オレフィンのその比率は1.4 : 1とラクトン体の割合が向上している。このことからシクロプロパン化においてカチオン性中間体が生成していることが示唆される。また、1,1-二置換オレフィン **58** を基質として用いた場合には、ラクトン体 **63** は生成せず、シクロプロパン体 **62** を中程度の収率で得る結果となった(eq. 3)。

Scheme 4-8. Au(I)-Catalyzed Oxidative Cyclization of 1,6-Enyne **52** and Acyclic 1,5-Enynes



第5章 ビスオキサゾリン環を不斉源とする三座 NHC 配位子の開発

第1節 研究背景

光学活性ビスオキサゾリン配位子は、1990年に正宗らによって開発され³⁰⁾、現在では不斉触媒反応における有用な配位子として確固たる地位を築いている。またビスオキサゾリンを連結する化学構造を修飾することで新たな機能をもたせた含オキサゾリン配位子が数多く合成され、様々な触媒的不斉反応³¹⁾に用いられてきた (Figure 5-1)。多くのビスオキサゾリン配位子が開発されてきた背景として、不斉源となるキラルアミノアルコールが天然に大量に存在すること、オキサゾリン環の構築法が数多く報告されているため比較的合成が容易であること、立体的なファインチューニングが可能であることなどが挙げられる。

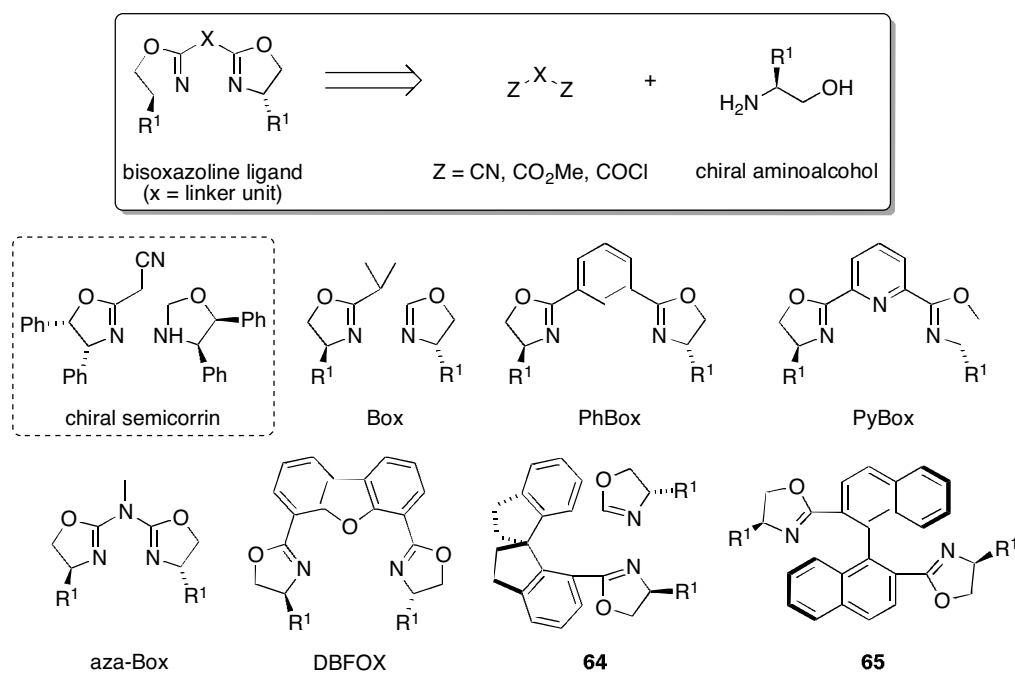
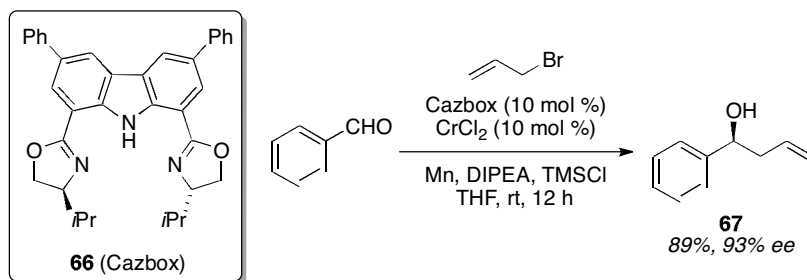


Figure 5-1. Well-known chiral bisoxazoline ligands

高い不斉誘起能を示すビスオキサゾリン配位子だが、窒素原子の配位力は比較的弱いため、系中の水などで触媒が失活しやすいことや、高いエナンチオ選択性を得るためには厳密な禁水条件を必要とすることが多かった。当研究室では、カルバゾールとキラルビスオキサゾリンからなる NNN ピンサー配位子 **66** (Cazbox)^{32a)}を合成し、そのクロム錯体が不斉野崎-檜山-岸(NHK)反応に対して高い活性を示すことを見出している³²⁾(Scheme 5-1)。また

Cazbox 配位子 **66** がクロムに対し三座で強固に配位しているため堅牢性が高く、反応後回収再利用可能であるのだが、このような性質はビスオキサゾリン-金属錯体としては非常に稀な例であり、安定に単離可能であるビスオキサゾリン-金属錯体の例はほとんど知られていない。

Scheme 5-1. Catalytic Asymmetric NHK Reaction utilizing Cazbox Ligand **66**



1991年に Arduengo らによって見出された *N*-ヘテロサイクリックカルベン(NHC)配位子³³⁾は、カルベンの高い σ 供与性によって遷移金属に強く結合し、極めて安定な錯体を形成することから、近年では電子供与性の高い配位子としてホスフィン配位子と同様幅広く使われている³⁴⁾。電子供与性の高いアルキルホスフィン配位子は空気・水に敏感であり、取り扱い是不活性雰囲気下で行う必要があるが、NHC 配位子の場合は前駆体であるイミダゾリウム塩や NHC-銀(I)錯体が比較的安定であるため取り扱いがしやすいという利点があり、構造修飾も容易である。

以上の観点から、筆者は NHC をバックボーンにもつ C_2 対称性 NCN 三座配位子を設計した(Figure 5-2)。

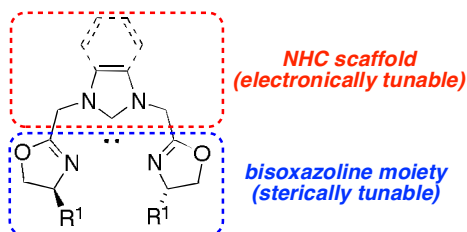


Figure 5-2. Design of NCN chiral tridentate NHC ligand

設計した NHC 配位子のコンセプトは、

- ① 三座配位子であるため金属と強固に配位し、安定である。
- ② イミダゾリデン部位の構造を変化させることで、カルベンの電子供与能を調整し中心

金属の反応性を制御する³⁵⁾。

- ③ C_2 対称性を有しているため、反応遷移状態が限定され選択性の予想が容易である。
- ④ 天然に大量に存在するアミノ酸をキラルプールとして用いることで誘導体化を容易にし、反応の選択性を制御する。

である。

これまでに報告されている不斉三座 NHC 配位子は、Sánchez らのプロリン誘導体を不斉源にした NHC 配位子 **67**³⁶⁾や、Gade らのキラルビスオキサゾリンを不斉源にした擬 C_2 対称性 NHC 配位子 **68**³⁷⁾が代表的な例であるが、その数は極めて少ない。さらには、ビスオキサゾリン環を含み、かつ C_2 対称性をもつ不斉三座 NHC 配位子は現在までに報告されていない。このことから、筆者は設計した配位子の未知なる性能に興味を持ち合成を行った。

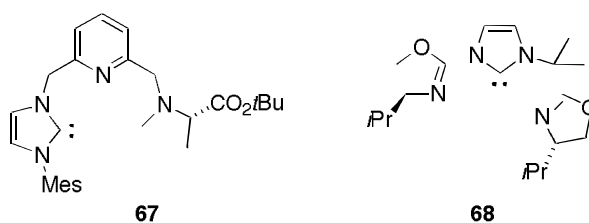


Figure 5-3. Representatives of chiral tridentate NHC ligand

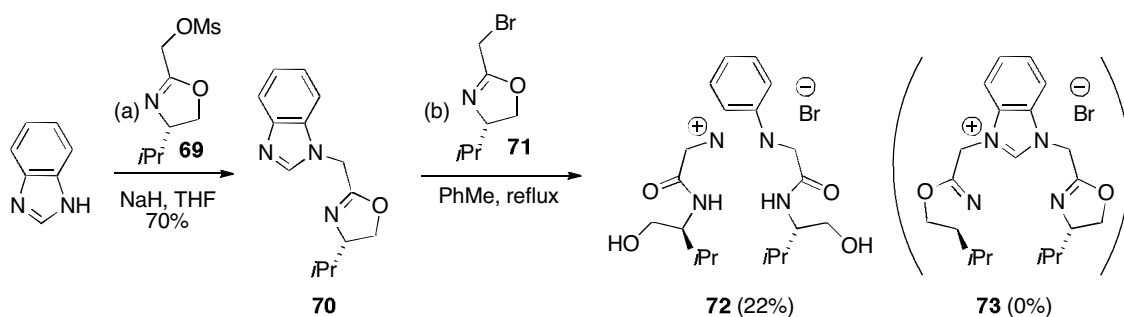
第2節 NHC-Ag(I)錯体の合成

通常 NHC 配位子の前駆体であるイミダゾリウム塩を合成するためには、

- ① イミダゾール誘導体を2回アルキル化する。
- ② アルキル、アリール化されたジアミンに対して酸性条件下、オルトギ酸メチルを作用させ、イミダゾリウム塩とする。

の2通りの手法が用いられる。

条件①では酸性条件下での加熱が必要となるため、オキサゾリン環が開環する懸念があった。そこで中性条件下反応が行える②を合成ルートとして採用することとした。市販のベンズイミダゾールに対して、(S)-バリノールから2工程で合成したメシルオキサゾリン **69** を反応させることで **70** を得た(Scheme 5-2)。しかしながら **70** に対する2度目のアルキル化は所望のビスオキサゾリンを有するイミダゾリウム塩 **73** を与えず、オキサゾリン環が開環したビスヒドロキシアミド体 **72** が低収率で生成する結果となった。厳密な禁水条件下で反応を行ってもオキサゾリン環の開環は防ぐことができず、**71** を用いたイミダゾリウム塩 **73** の合成は困難であることが示された。

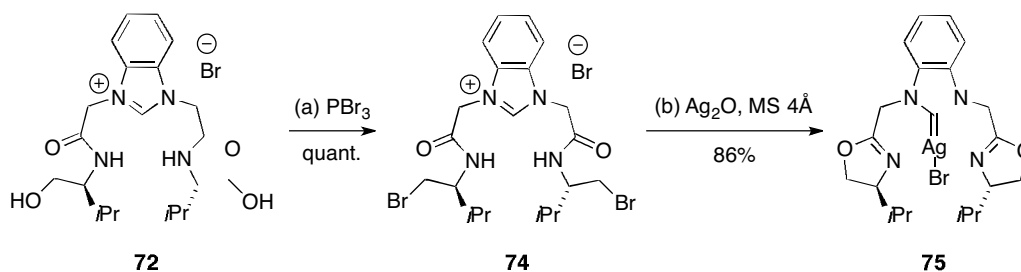


Reagents and Conditions: (a) **69**, NaH, THF, rt, 2 h, 70%; (b) **71**, PhMe, reflux, 24 h, 22%.

そこで低収率ながら得られたビスヒドロキシアミド体 **72** からの変換を試みた。PBr₃ を用いた **72** のブロモ化は高収率で進行し、ジブロモ体 **74** を定量的に得た。続く、塩基を用いたジブロモ体 **74** からのオキサゾリン構築は、種々の条件(i.e. DIPEA, KHMDS, DBU, NaOH)を試みたが、所望のイミダゾリウム塩 **73** は得られず基質が分解する結果となった。その中でも主生成物として **70** が生成していることが粗生成物の ¹H NMR で確認された。これは生成した **73** のイミダゾール部位とオキサゾリン環を連結しているメチレンが、塩基によって求核攻撃を受けているためであると考えられた。すなわち、イミダゾリウム塩 **73** は求核剤に対して非常に不安定であることが想定される。この問題を解決するために筆者は、オキサゾリン環を構築する塩基として酸化銀を用いることを思いついた。

何故ならば、イミダゾリウム塩から銀(I)錯体への変換とオキサゾリン環の構築を同時に行うことができれば、不安定な中間体を経由せず、NHC-Ag(I)錯体として得ることができるのではないかと考えたからである。銀試薬を用いたオキサゾリン環の構築は、塩入らが報告した AgOTf を用いる条件³⁸⁾が知られているが、酸化銀でも同様な反応が進行するかは未知であった。幸いなことに、ジブロモ体 **74** に対して MS 4Å、5 当量の酸化銀存在下、40 °C で 1 日攪拌したところ、環化と錯形成反応が同時に進行し、収率 86% でビスオキサゾリン環を有する NHC-Ag(I)錯体 **75** の合成に成功した(Scheme 5-3)。

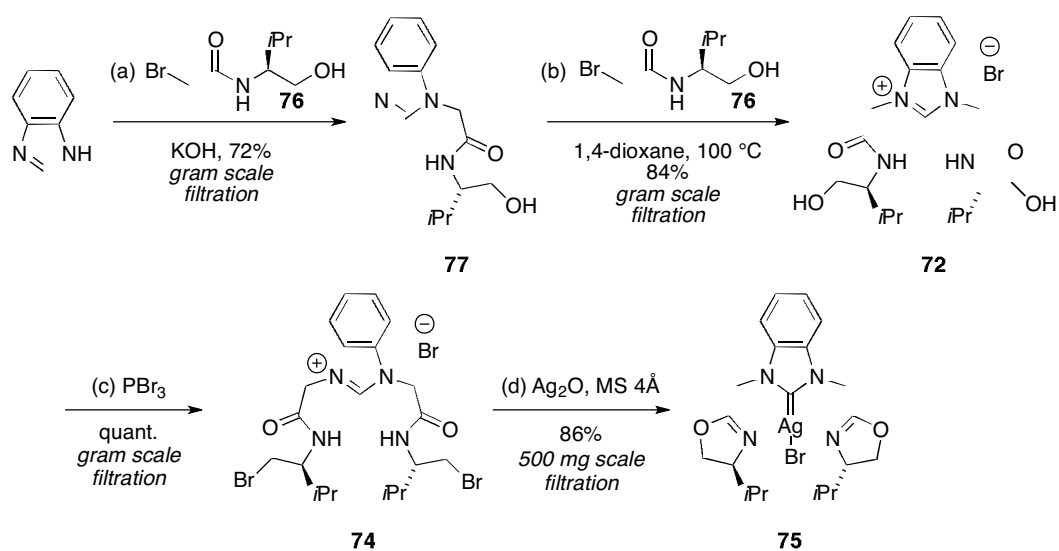
Scheme 5-3. Synthesis of C₂-Symmetric NHC-Ag(I) Complex **75**



Reagents and Conditions: (a) PBr₃, (CH₂Cl)₂, 50 °C, 12 h, quant.; (b) Ag₂O, MS 4Å, (CH₂Cl)₂, 40 °C, 24 h, 86%.

ジブロモ体 **74** から NHC-Ag(I)錯体 **75** が合成可能であることがわかったので、合成経路の再度見直しを行った(Scheme 5-4)。坂口らによって報告された手法³⁹⁾を改良し、ビスアミドアルコール **72** を高収率で合成することに成功した。さらに Scheme 5-3 に示した手法に従い、NHC-Ag(I)錯体 **75** を市販のベンズイミダゾールから総収率 52% で得ることに成功した。本研究によって確立された NHC-Ag(I)錯体 **75** の合成ルートは、錯形成反応を除く全ての工程をグラムスケールで行うことが可能であり、またシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製は、試薬である **76** を合成する際の 1 度のみであるため、スケールアップに適したものである。

Scheme 5-4. Modified Scalable Synthesis of NHC-Ag(I) Complex 75



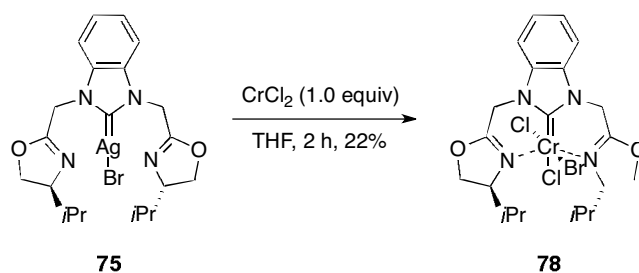
Reagents and Conditions: (a) **76**, KOH, MeCN, rt, 12 h, 72%; (b) **76**, 1,4-dioxane, 100 °C, 12 h, 84%; (c) PBr_3 , $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 50 °C, 12 h, quant.; (d) Ag_2O , MS 4Å, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 40 °C, 24 h, 86%.

第3節 NHC-Cr(III)錯体の合成と X 線結晶構造解析

第2章で述べたように、筆者はビスオキサゾリン環をもつ不斉三座 NHC-Ag(I)錯体 **75** の効率的な合成ルートの確立に成功した。NHC-Ag(I)錯体は、様々な遷移金属とトランスメタル化するため、遷移金属錯体の有用な前駆体である。第1章で述べたように、当研究室で開発された Cazbox 配位子 **66** は、クロムと強固に配位し安定な錯体を形成し、またその錯体は不斉 NHK 反応に対して高い不斉誘起能を示す。そこで、本研究で合成した NHC 錯体の触媒活性を見出すため、モデル反応として不斉 NHK 反応を試みることにした。

まず NHC-Cr 錯体の合成について記述する。不活性雰囲気下、NHC-Ag(I)錯体 **75** と CrCl_2 を混合するとすぐに黒色の沈殿物質が生じ、2時間後原料が消失した。反応溶液をセライト濾過後、ショートカラムで生成した NHC-Cr 錯体を収率 22% で単離した(Scheme 5-5)。得られた深い青緑色の個体は極めて結晶性が高く、ヘキサン/塩化メチレン系で再結晶を行うことで容易に単結晶が得られた。得られた単結晶に対して X 線結晶構造解析を行ったところ、擬 C_2 対称性を有する三価のクロム錯体 **78** であることが示された(Figure 5-4)。三価のクロム錯体を得られたのは、銀(I)錯体とのトランスメタル化で生じた NHC-Cr(II)錯体が AgBr を還元するためではないかと考えている。反応中に生じる黒色の沈殿物は、 AgBr が還元されることによって生成した単体の Ag であると思われる。またクロム錯体のアピカル位に臭素がリガンドとして結合していることからこの現象が支持される。すなわち系中で生じた NHC-Cr(II)錯体 **78** は、電子供与性の高い NHC が配位しているためクロムの電子密度が高まっており、高い還元力を示したと考えられる。

Scheme 5-5. Synthesis of NHC-Cr(III) Complex **78**



クロム錯体 **78** は orthogonal の結晶構造をとっており配位飽和状態になっているため、水・空気に対して極めて安定な錯体であった。またベンズイミダゾールとオキサゾリンを連結するメチレンは比較的自由度が高いため、オキサゾリン-クロム-ベンズイミダゾールによって形成される6員環は歪んだ形状であることが示された。筆者の知る限りでは、

キラル NHC 配位子が配位した Cr 錯体は現在までに知られておらず、本研究による報告が初の例である。そのため現在まで困難であった不斉反応が行える可能性があり、その未知なる触媒活性に筆者は期待している。

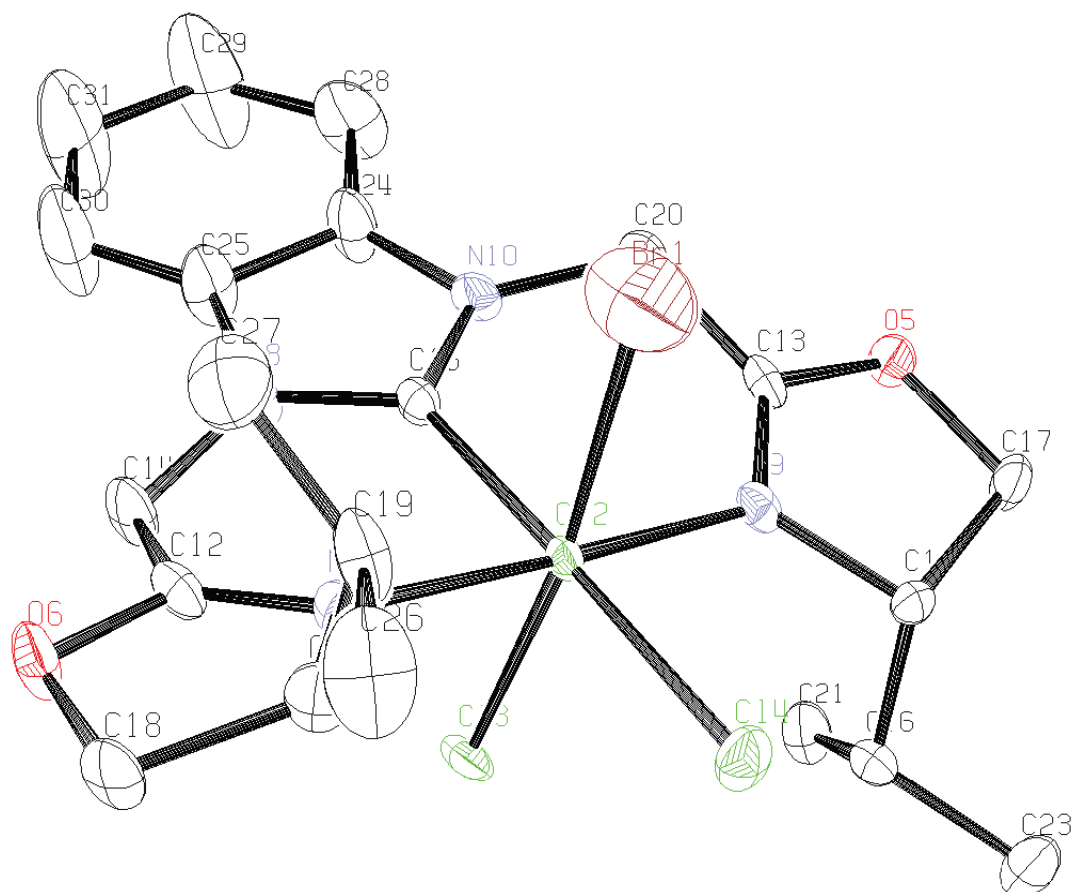


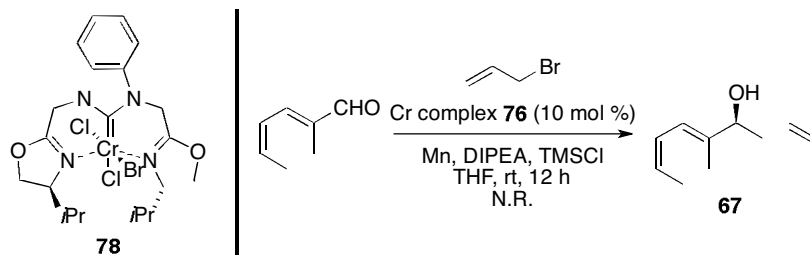
Figure 5-4. ORTEP of **78** (50% probability level).

Selected bond lengths (Å) and angle (deg): Cr2–C15 = 2.061(12), Cr2–N7 = 2.079(10), Cr2–N9 = 2.087(10), Cr2–Br1 = 2.368(3), Cr2–C13 = 2.354(3), Cr2–C14 = 2.350(3); N8–C15–N10 = 107.1(10), Cr2–C15–N8 = 127.4(9), Cr2–C15–N10 = 125.4(9), C15–Cr2–N7 = 86.6(4), C15–Cr2–N9 = 88.7(4), C15–Cr2–Br1 = 85.8(3), C15–Cr2–C13 = 83.6(3), C15–Cr2–C14 = 179.0(3), N7–Cr2–N9 = 174.8(4), Br1–Cr2–C13 = 169.40(13).

しかし、合成したNHC-Cr(III)錯体**78**を用いた不斉NHK反応は、筆者の期待に反し、全く進行しなかった(Scheme 5-6)。おそらくNHC配位子の高い電子供与性のためクロムの電子密度が高まり、マンガンによるCr(II)への還元が進行しないためであると推察している。AgBrがAgに還元されることから、錯体合成中に生じていると考えられるNHC-Cr(II)錯体は極めて強い還元力を示すことが期待できるが、Cr(III)/Cr(II)の酸化還元電位が大きいため、逆に

Cr(II)への還元は困難になっていると考えられる。この仮説を支持するデータを得るため、NHC-Cr(III)錯体**78**のサイクリックボルタンメトリー(CV)の測定を行った(Figure 5-5)。

Scheme 5-6. Attempted Asymmetric NHK Reaction with NHC-Cr(III) Complex **78**



その結果、この条件下では還元波は観測されず、可逆な酸化波と非可逆な酸化波が1つずつ観測された。現在のところ、可逆な酸化波はCr(IV)/Cr(III)のレドックスを示していると推察しており、その酸化還元電位は $E_{1/2} = +0.383$ V vs SSCE (in CH_2Cl_2)である。この結果は、NHC-Cr(III)錯体**78**がCr(IV)/Cr(III)の酸化還元サイクルで触媒的酸化反応に適用可能であることを示唆するものであり、現在はより詳細なCVの測定とNHC-Cr錯体**78**のCr(IV)/Cr(III)の酸化還元サイクルを利用する反応を検討中である。

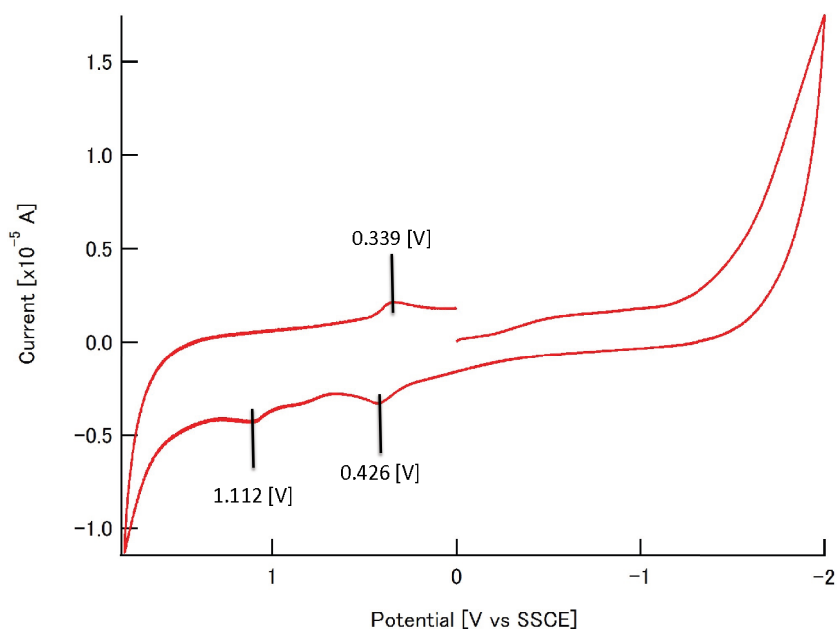


Figure 5-5. Cyclic voltammogram of 1.0 mM CH_2Cl_2 solution prepared from **78**

第4節 NHC-Pt(II)錯体、Pd(II)錯体の合成と1,5-エンイン環化異性化反応への適用

三座配位子は、3つの金属の配位場を占めるため、触媒反応を行う上では空きの配位場を限定することができる。すなわち取りうる反応遷移状態を減らすことで高い選択性の発現を狙うということが三座配位子を用いる利点の1つであり、触媒設計のコンセプトである。そのため多座配位子は、多くの配位場をもつ高原子価の金属と相性がよく、逆に配位場の少ない低原子価の金属に対しては、その多くの配位場を占有してしまうため触媒活性を低下させてしまうことがある。

本研究において開発した C_2 対称性三座配位子の特性を最大限活かすには、カルベンと2つのオキサゾリンが配位した状態で反応が進行する必要がある。そのような触媒系は、

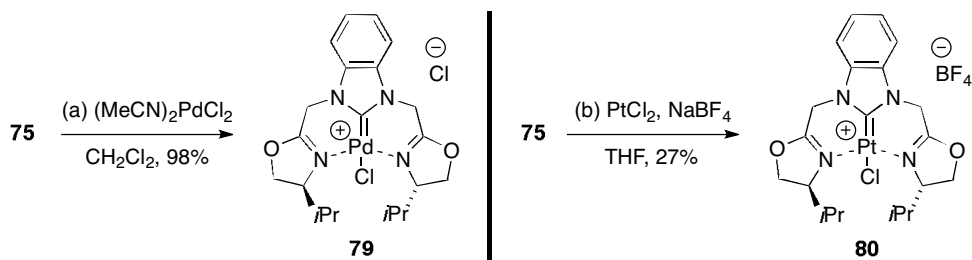
- ① 高原子価の金属錯体とする
- ② カチオン性にして強制的に空きの配位場をつくる

の2通りが考えられる。

①は第3節で記述したような、三価のクロム錯体を用いた反応が良い例として挙げられる。一方、②のようなカチオン性触媒を用いる反応としては、アルケンやアルキンを活性化する π 酸性触媒としての活用が考えられる。これらの観点から、アルケンやアルキンを活性化することが知られている、Pd(II)錯体とPt(II)錯体の合成を行った(Scheme 5-7)。

NHC-Pd(II)錯体 **79** は、NHC-Ag(I)錯体 **75** と $(MeCN)_2PdCl_2$ を塩化メチレン中で1日攪拌することで、高収率で合成できることがわかった。得られた NHC-Pd(II)錯体 **79** は結晶性が非常に悪く、X線結晶構造解析に適切な単結晶の作成は現在のところ成功していない。しかしながら、**79** の 1H NMR スペクトルは C_2 対称性を示していることから、塩素原子が1つ対イオンとして存在している square planer 型モノカチオン性パラジウム錯体か、対称性のある五配位構造を持つ錯体であると推測している。一方、NHC-Pt(II)錯体 **80** は、NHC-Ag(I)錯体 **75**、 $PtCl_2$ 、 $NaBF_4$ を THF 中で1日攪拌することで、低収率ではあるが合成できることがわかった。得られた錯体 **80** は Pd(II)錯体 **79** と同様に結晶性が悪く、X線結晶構造解析による化学構造の決定ができなかった。 1H NMR スペクトルは C_2 対称性を示しており、 ^{19}F NMR スペクトルでは -150 ppm 付近に1つのピークが観測された。また ESI-mass の結果から塩素原子が1つ存在していることが示唆されたため、錯体の構造はテトラフルオロボレートが対イオンとして存在している square planer 型モノカチオン性錯体であると考えられる。

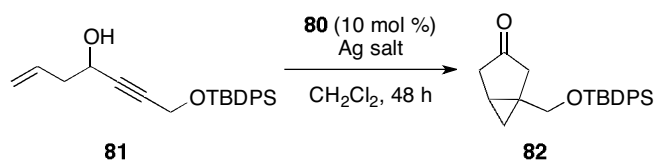
Scheme 5-7. Synthesis of NHC-Pd(II) Complex **79** and NHC-Pt(II) Complex **80**



Reagents and Conditions: (a) $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$, CH_2Cl_2 , rt, 24 h, 98%; (b) PtCl_2 , NaBF_4 , THF, rt, 24 h, 23 %.

合成した NHC-Pt(II)錯体 **80** を用いて、1,5-エンイン **81** に対して環化異性化反応を行った (Table 5-1)。その結果、モノカチオン性錯体を用いた場合には、反応は全く進行しなかったが(entry 1)、10 mol %の AgBF_4 を添加しジカチオン性 Pt(II)錯体としたところ、48 時間後に原料は完全に消失し、収率 82%、19% ee で所望のシクロプロパン体 **82** が得られることを見出した。この結果より、合成した NHC-Pt(II)錯体 **80** は 1,5-エンイン環化異性化を効果的に触媒することがわかり、また選択性は低いものの不斉誘起能を示すことを見出された。

Table 5-1. Attempt to Asymmetric 1,5-Enyne Cycloisomerization



entry	Ag salt (mol %)	yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	-	N.R.	-
2	AgBF_4 (10)	82	19

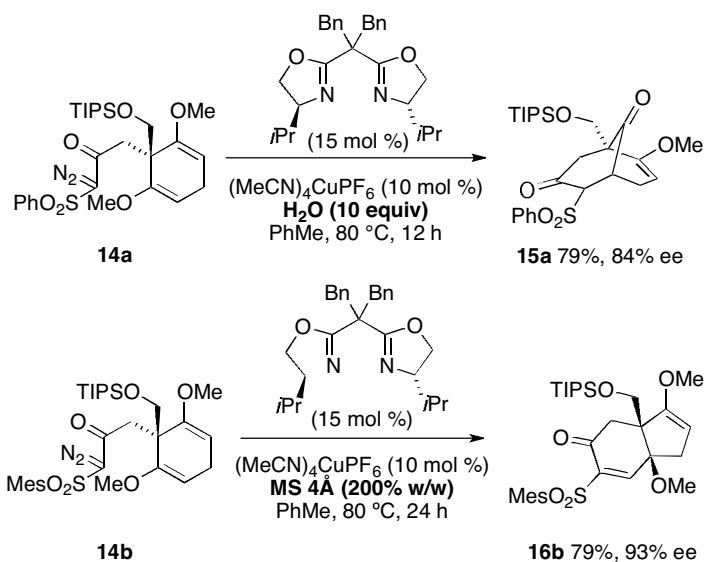
^a Isolated yields.

^b Ee was determined by HPLC analysis.

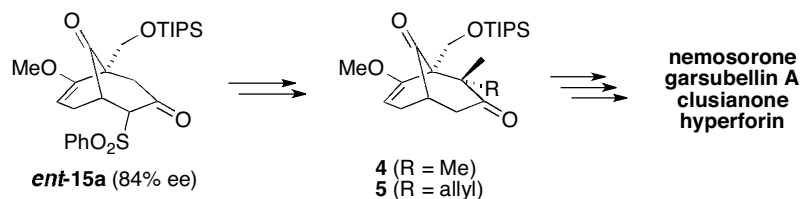
第6章 総括

本博士論文の総括を以下に記述する。

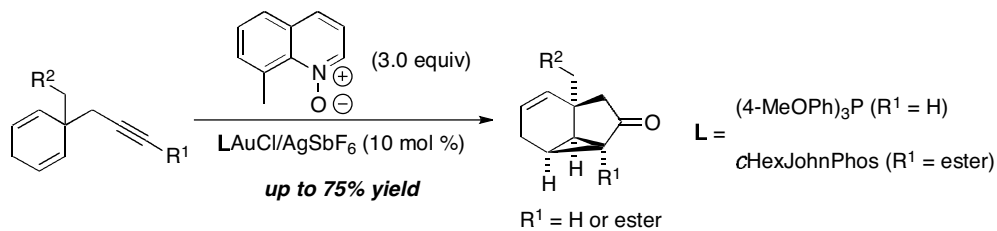
- ① 触媒的分子内シクロプロパン化反応(CAIMCP)をさらに発展させ、ビシクロ[3.3.1]ノナン骨格及びビシクロ[4.3.0]ノナン骨格を高収率・高エナンチオ選択的に得る手法を開発した。また X 線結晶構造解析を行い絶対立体配置の決定を行い、想定される反応機構・反応遷移状態を提示した。



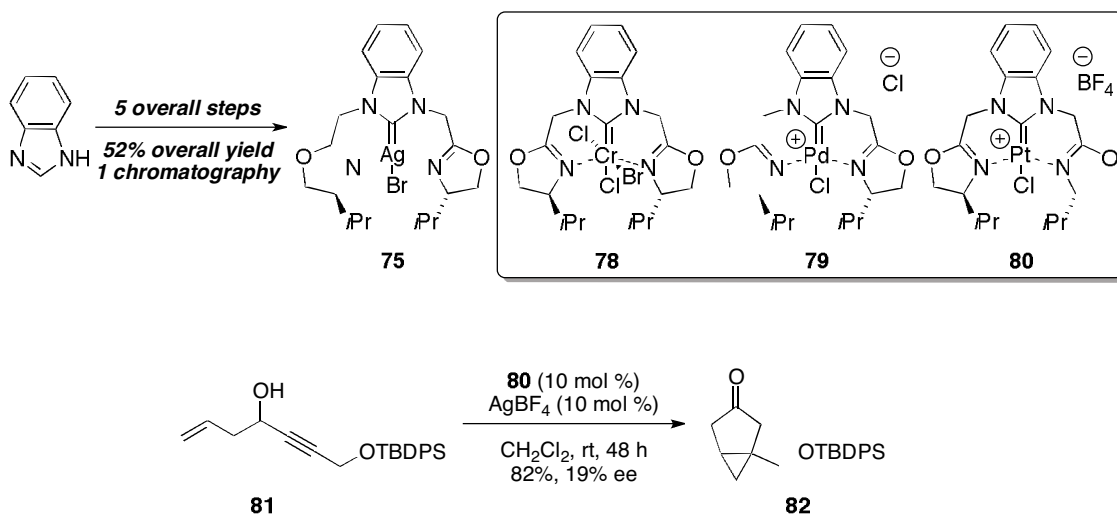
- ② 独自に開発した手法により得られたビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体を用い、当研究室でラセミ体での合成が達成されていた nemorosone、garsubellin A、clusianone、hyperforin の合成中間体へと光学活性体として導くことに成功し、形式不斉全合成を達成した。



- ③ カチオン性金(I)触媒と 8-メチルキノリン N-オキシドを用いた酸化的シクロプロパン化反応を利用し、高い原子効率でトリシクロ[4.3.0.0^{5,7}]ノナン誘導体を合成する手法を開発した。



- ④ 新規な、ビスオキサゾリン環を有する C_2 対称性不斉三座 NHC 配位子の設計・合成を行い、キラル NHC-Ag(I) 錯体の合成ルートを開発した。本研究で開発された合成ルートはシリカゲルクロマトグラフィーによる精製を 1 度しか必要としないため大量合成に適している。さらに、NHC-Cr(III) 錯体、NHC-Pd(II) 錯体、NHC-Pt(II) 錯体の合成に成功し、NHC-Cr(III) 錯体について X 線結晶構造解析を行うことでその分子構造を完全に明らかにした。また NHC-Pt(II) 錯体が 1,5-エンイン環化異性化に対して高い触媒活性を示すことを見出し、エナンチオ選択性は低いものの不斉誘起能を示すことが確認され、不斉触媒としての足がかりを掴んだ。



第 7 章 実験項

General Information.

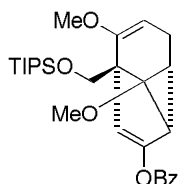
^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a JNM-ECS400 (400 MHz) spectrometer. ^1H and ^{13}C chemical shifts are reported in parts per million (ppm) downfield from tetramethylsilane (TMS, δ scale), using residual protonated solvent as internal standard (CDCl_3 at ^1H : 7.26 ppm, ^{13}C : 77.2 ppm). The following abbreviations were used to explain the multiplicities: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; band, several overlapping signals; br, broad. IR spectra were recorded on a Thermo Fisher Scientific Inc. Nicolet 6700 FT/IR using an attenuated total reflectance (ATR) attachment. Optical rotations were measured using a 2 mL cell with a 1 dm path length on a JASCO DIP-1000. X-ray crystallographic analysis were performed with a Rigaku R-Axis RAPID II and RAPID-F. Mass spectra were recorded on a Thermo Fisher Scientific Inc. Exactive Plus Orbitrap Mass Spectrometer (ESI or DART). All reactions were carried out under an argon atmosphere with dry, freshly distilled solvents under anhydrous conditions, unless otherwise noted. All reactions were monitored by thin-layer chromatography carried out on 0.25 mm E. Merck silica gel plates (60F-254) using UV light as visualizing agent and phosphomolybdic acid and heat as developing agents. E. Merck silica gel (60, particle size 0.040-0.063 mm) was used for flash chromatography. Preparative thin-layer chromatography (PTLC) separations were carried out on self-made 0.3 mm E. Merck silica gel plates (60F-254).

Materials.

Et_2O and THF were distilled from sodium/benzophenone ketyl. DMF was distilled prior to use. PhMe and 1,4-dioxane were distilled from sodium. MeOH was distilled with a small amount of magnesium and I_2 . CH_2Cl_2 , MeCN benzene and DMSO were distilled from CaH_2 , and all other reagents were purchased from Aldrich, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., or Kanto Chemical Co. Ltd.

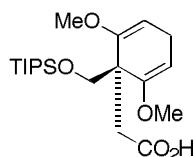
8-benzoyloxy-2,6-dimethoxy-1-[(triisopropylsilyloxy)methyl]-tricyclo[4.3.0.0^{5,7}]nona-2,8-diene

(6)



To the stirred solution of $[\text{CuOTf}]_2 \cdot \text{PhMe}$ (4.8 mg, 0.00928 mmol) in PhMe (0.2 mL) was added **L2** (7.4 mg, 0.0278 mmol) in PhMe (0.8 mL) via cannula and at room temperature for 1 h. The resulting solution (0.14 mL, 10 mol % of Box-Cu complex) was added to the stirred solution of diazoketone **2** (10.5 mg, 0.0257 mmol, 1 equiv) in PhMe (0.3 mL) via syringe at 0 °C and stirred at room temperature. After the starting material was consumed, the reaction mixture was quenched with 30% aqueous NH_4OH solution (1 mL), and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 mL \times 3). The combined organic phase was washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated. To the crude cyclopropane in THF (0.3 mL) was added KHMDS (0.5 M in PhMe, 1 mL, 0.05 mmol, 2.0 equiv) at 0 °C and stirred for 30 min. To the reaction mixture was added BzCl (0.015 mL, 0.13 mmol, 5.0 equiv) and stirred at 0 °C for 30 min. The reaction mixture was quenched with 30% aqueous NH_4OH solution (1 mL), and the aqueous phase was extracted with Et_2O (1 mL \times 3). The combined organic phase was washed with brine (2 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by preparative TLC (hexane/ethyl acetate = 10/1) to afford **6** as a clear oil: $R_f = 0.26$ (hexane/ $\text{EtOAc} = 10:1$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.10-8.03 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 4.99 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.67 (ddd, $J = 16.9, 9.2, 7.3$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 1.90 (ddd, $J = 16.9, 2.3, 1.8$ Hz, 1H), 1.79 (ddd, $J = 9.2, 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 1.14-1.03 (m, 21H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 164.0 (Cq), 159.1 (Cq), 148.4 (Cq), 133.5 (CH), 130.2 (CH), 129.7 (Cq), 128.7 (CH), 110.6 (CH), 95.0 (CH), 61.9 (CH_2), 57.3 (CH_3), 55.0 (CH_3), 53.2 (Cq), 35.4 (CH), 27.3 (CH), 19.6 (CH_2), 18.3 (CH_3), 18.2 (CH_3), 12.3 (CH); IR (ATR): ν_{max} 2940, 2865, 1741, 1642, 1451, 1263, 1110, 1065, 706 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{SiNa}$: 507.2537, found: 507.2534; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +6.0$ (c 0.050, CHCl_3 (42% ee)); ee was determined by HPLC analysis (230 nm): Daicel Chiralpak IA-3 0.46 $\text{cm}\phi \times 25$ cm (hexane/ i PrOH = 100/1, flow rate = 0.5 mL/min), ^1R : 11.3 min (minor enantiomer), 12.6 min (major enantiomer).

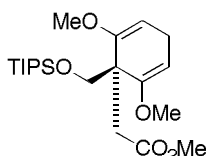
2-[2,6-dimethoxy-1-((triisopropylsilyloxy)methyl)cyclohexa-2,5-dienyl]acetic acid (**13-1**)



To the stirred solution of NaClO₂ (2.97 g, 32.8 mmol, 1.5 equiv.) and NaH₂PO₄ (5.25 g, 43.7 mmol, 2.0 equiv.) in H₂O (145 mL), THF (70 mL) and 2-methyl-2-butene (70 mL) was added *t*-BuOH (145 mL) and **12** (8.06 g, 21.87 mmol, 1.0 equiv.) at room temperature, and stirred for 12 h. The reaction mixture was diluted with Et₂O (200 mL) and quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (100 mL), and the aqueous phase was extracted with Et₂O (100 mL × 3). The combined organic phase was washed with brine (200 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 2/1 to 1/1) to afford **13-1** (6.64 g, 79%) as a white solid:

R_f = 0.10 (hexane/EtOAc = 4:1); mp: 109.3 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.82 (t, *J* = 3.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.51 (s, 6H), 2.77 (t, *J* = 3.7 Hz, 2H), 2.56 (s, 2H), 0.99 (brs, 21H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 175.9 (Cq), 152.4 (Cq), 94.4 (CH), 65.2 (CH₂), 54.5 (CH₃), 48.4 (Cq), 36.7 (CH₂), 24.2 (CH₂), 17.9 (CH₃), 12.2(CH); IR (ATR): ν_{max} 2940, 2864, 1698, 1462, 1203, 1158, 1125, 780, 680 cm⁻¹; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₃₆O₅SiNa: 407.2224, found: 407.2226.

2-[2,6-dimethoxy-1-((triisopropylsilyloxy)methyl)cyclohexa-2,5-dienyl]acetic acid methyl ester (**13**)

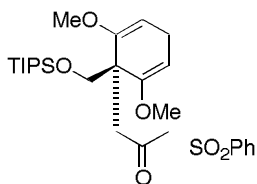


To the stirred solution of **13-1** (5.75 g, 14.95 mmol, 1 equiv.) and K₂CO₃ (4.13 g, 29.9 mmol, 2.0 equiv.) in acetone (50 mL) was added Me₂SO₄ (2.13 mL, 22.4 mmol, 1.5 equiv.) at 0 °C, and the resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (30 mL), and the aqueous phase was extracted with EtOAc (40 mL × 3). The combined organic phase was washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 50/1) to afford **xx** (5.73 g, 96%) as a colorless oil:

R_f = 0.55 (hexane/EtOAc = 4:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.80 (t, *J* = 3.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.50 (s, 6H), 2.77 (t, *J* = 3.7 Hz, 2H), 2.52 (s, 2H), 0.99 (brs, 21H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.8 (Cq), 152.6 (Cq), 94.0 (CH), 65.1 (CH₂), 54.5 (CH₃), 51.3 (CH₃), 48.5

(Cq), 36.6 (CH₂), 24.2 (CH₂), 18.0 (CH₃), 12.2 (CH); IR (ATR): ν_{\max} 2943, 2865, 1741, 1699, 1464, 1200, 1153, 1126, 883 cm⁻¹; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₃₈O₅SiNa: 421.2381, found: 421.2378.

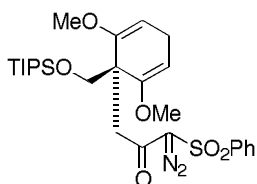
1-[2,6-dimethoxy-1-((triisopropylsilyloxy)methyl)cyclohexa-2,5-dienyl]-3-(phenylsulfonyl)propan-2-one (14a-1)



To the stirred solution of methylphenylsulfone (631.0 mg, 4.02 mmol, 1.3 equiv.) in THF (20 mL) was added ⁿBuLi (4.93 mL, 1.63 M in hexane, 2.6 equiv.) at 0 °C. After stirring for 30 min, the solution of **13** (1.23 g, 3.09 mmol, 1.0 equiv.) and HMPA (2.6 mL, 15.5 mmol, 5.0 equiv.) in THF (5 mL) was added to the resulting yellow suspension at 0 °C, and stirred for another 30 min at 0 °C. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (20 mL), and the aqueous phase was extracted with EtOAc (15 mL × 3). The combined organic phase was washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The residue was used without further purification:

R_f = 0.27 (hexane/EtOAc = 4:1); mp: 113.3 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87-7.83 (m, 2H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 4.78 (t, *J* = 3.7 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.48 (s, 6H), 2.77 (s, 2H), 2.61 (dt, *J* = 21.5, 3.7 Hz, 1H), 2.44 (dt, *J* = 21.5, 3.7 Hz, 1H), 0.96 (brs, 21H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 196.8 (Cq), 151.9 (Cq), 139.0 (Cq), 134.1 (CH), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 94.8 (CH), 67.1 (CH₂), 65.1 (CH₂), 54.5 (CH₃), 48.8 (Cq), 45.1 (CH₂), 24.1 (CH₂), 17.9 (CH₃), 12.1 (CH); IR (ATR): ν_{\max} 2940, 2864, 1709, 1697, 1309, 1164, 1130, 780 cm⁻¹; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₂₇H₄₂O₆SiNa: 545.2364, found: 545.2364.

3-diazo-1-[2,6-dimethoxy-1-((triisopropylsilyloxy)methyl)cyclohexa-2,5-dienyl]-3-(phenylsulfonyl)propan-2-one (14a)

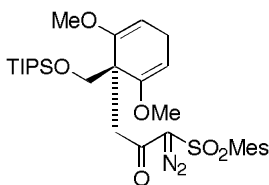


To the stirred solution of crude **14a-1** and TsN₃ (792.2 mg, 4.02 mmol, 1.3 equiv.) in

MeCN (20 mL) was added K_2CO_3 (1.11 g, 8.04 mmol, 2.6 equiv), and stirred for 2.5 h at room temperature. The reaction mixture was washed with aqueous 2N KOH solution (two times), and the aqueous phase was extracted with Et_2O (20 mL \times 3). The combined organic phase was washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 15/1 to 6/1) to afford **14a** (1.44 g, 87%, 2 steps) as a pale yellow solid:

R_f = 0.44 (hexane/EtOAc = 4:1); mp: 112.8 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03-7.99 (m, 2H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 4.65 (t, J = 3.7 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.42 (s, 6H), 2.64 (s, 2H), 2.61 (dt, J = 21.1, 3.7 Hz, 1H), 2.44 (dt, J = 21.1, 3.7 Hz, 1H), 0.96 (brs, 21H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 185.2 (Cq), 151.5 (Cq), 142.1 (Cq), 133.9 (CH), 129.1 (CH), 128.1 (CH), 94.7 (CH), 65.1 (CH_2), 54.3 (CH_3), 49.4 (Cq), 40.3 (CH_2), 24.0 (CH_2), 17.9 (CH_3), 12.1 (CH); IR (ATR): ν_{max} 2941, 2864, 2129, 2118, 1697, 1662, 1332, 1146, 725 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ calcd for $C_{27}H_{40}O_6N_2SiSNa$: 571.2269, found: 571.2268.

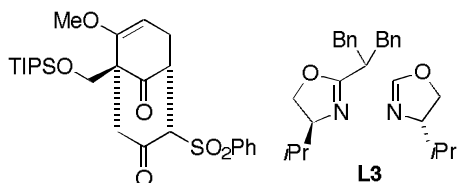
3-diazo-1-[2,6-dimethoxy-1-((triisopropylsilyloxy)methyl)cyclohexa-2,5-dienyl]-3-(mesitylsulfonyl)propan-2-one (14b)



Compound **14b** was prepared from compound **13** in 29% yield (2 steps) according to the preparation method for compound **14a**:

R_f = 0.69 (hexane/EtOAc = 4:1); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.94 (s, 2H), 4.73 (t, J = 3.7 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.43 (s, 6H), 2.69-2.57 (m, 4H), 2.63 (s, 6H), 2.59 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.01-0.90 (m, 21H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 186.0 (Cq), 151.6 (Cq), 143.7 (Cq), 140.7 (Cq), 135.1 (Cq), 132.2 (CH), 94.8 (CH), 65.1 (CH_2), 54.4 (CH_3), 49.2 (Cq), 40.6 (CH_2), 24.0 (CH_2), 22.8 (CH_3), 21.2 (CH_3), 17.9 (CH_3), 12.1 (CH); IR (ATR): ν_{max} 2941, 2122, 1655, 1328, 1130, 805, 674 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ calcd for $C_{30}H_{46}O_6N_2SiSNa$: 613.2738, found: 613.2737.

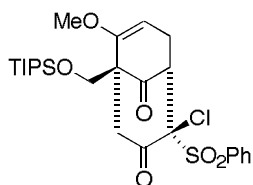
(1*S*,5*R*,6*R*)-2-methoxy-7-(phenylsulfonyl)-1-((triisopropylsilyloxy)methyl)-bicyclo[3.3.1]non-2-ene-7,9-dione (15a)



L3 (24.4 mg, 0.0584 mmol, 15 mol %) and (MeCN)₄CuPF₆ (14.5 mg, 0.0389 mmol, 10 mol%) in toluene (7.6 mL) was stirred at room temperature for 1 h. To the resulting blue suspension, H₂O (0.075 mL, 10 equiv) and **14a** (199.8 mg, 0.374 mmol, 1.0 equiv) was added and stirred at 80 °C for 12 h. After reaction was completed, The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5 mL) and the aqueous phase was extracted with EtOAc (5 mL × 3). The combined organic phase was washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1 to 6/1) to afford **15a** (149.5 mg, 79%) as a pale yellow foam:

R_f = 0.24 (hexane/EtOAc = 3:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.86-7.80 (m, 2H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 4.61 (dd, *J* = 5.5, 1.8 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.87 (brd, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.25 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 15.1, 2.3 Hz, 1H), 2.73 (ddd, *J* = 16.9, 5.7, 1.8 Hz, 1H), 2.27 (ddd, *J* = 16.9, 5.5, 1.4 Hz, 1H), 1.12-0.97 (m, 21H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 202.4 (Cq), 196.9 (Cq), 155.3 (Cq), 136.7 (Cq), 134.9 (CH), 129.6 (CH), 129.2 (CH), 91.7 (CH), 81.1 (CH), 60.8 (CH₂), 55.6 (Cq), 55.5 (CH₃), 47.1 (CH₂), 45.0 (CH), 30.9 (CH₂), 18.1 (CH₃), 12.2 (CH); IR (ATR): ν_{max} 2941, 2865, 1741, 1721, 1661, 1448, 1149, 1122, 686 cm⁻¹; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₂₆H₃₈O₆SiSNa: 529.2051, found: 529.2051; [α]_D¹⁹ -55 (*c* 0.51, CHCl₃).

(1*S*,5*R*,7*S*)-7-chloro-2-methoxy-7-(phenylsulfonyl)-1-((triisopropylsilyloxy)methyl)-bicyclo[3.3.1]non-2-ene-7,9-dione (19)

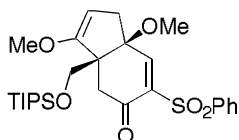


To the stirred solution of **15a** (39.0 mg, 0.077 mmol, 1.0 equiv.) in THF (1 mL) was added NaH (60% in oil, 3.7 mg, 0.0924 mmol, 1.2 equiv) at 0 °C. After stirring for 5 min, *N*-chlorosuccinimide (13.3 mg, 0.10 mmol, 1.3 equiv) was added to the reaction mixture, and

stirred at 0 °C for 5 min. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (1 mL), and the aqueous phase was extracted with Et₂O (1 mL × 3). The combined organic phase was washed with brine (3 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The residue was purified by preparative TLC (hexane/ethyl acetate = 3/1) to afford **19** (33.6 mg, 81%, 84% ee) as a white solid:

R_f = 0.56 (hexane/EtOAc = 3:1); mp: 139.2 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.20-8.14 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 4.81 (dd, *J* = 5.7, 1.8 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.40 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.71 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.64 (ddd, *J* = 17.9, 6.0, 1.8 Hz, 1H), 1.11-0.99 (m, 21H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200.3 (Cq), 193.6 (Cq), 154.0 (Cq), 135.9 (Cq), 134.9 (CH), 132.5 (CH), 128.6 (CH), 92.5 (CH), 83.5 (Cq), 60.3 (CH₂), 56.2 (Cq), 55.6 (CH), 55.4 (CH), 43.6 (CH₂), 26.2 (CH₂), 18.1 (CH₃), 18.0 (CH₃), 12.1 (CH); IR (ATR): ν_{max} IR (ATR): ν_{max} 2941, 2864, 2142, 2040, 1962, 1745, 1153 cm⁻¹; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₂₆H₃₇O₆SiSClNa: 563.1661, found: 563.1662; [α]_D¹⁹ -16 (*c* 0.77, CHCl₃); ee was determined by HPLC analysis (230 nm): Daicel Chiralpak IA-3 0.46 cmφ × 25 cm (hexane/ⁱPrOH = 29/1, flow rate = 0.5 mL/min), ¹R : 14.4 min (**19**), 16.6 min (*ent*-**19**).

(1S,6S)-1,7-dimethoxy-3-(phenylsulfonyl)-6-((triisopropylsilyloxy)methyl)-bicyclo[4.3.0]non-2,6-diene-4-one (16a)

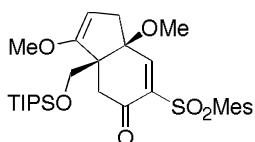


L2 (3.1 mg, 0.00766 mmol, 15 mol%) and (MeCN)₄CuPF₆ (1.9 mg, 0.00511 mmol, 10 mol%) in toluene (1.0 mL) was stirred at room temperature for 1 h. To the resulting blue suspension, activated MS 4A (54 mg, 200% w/w) and **14a** (27.3 mg, 0.0511 mmol, 1.0 equiv) was added and stirred at 80 °C for 1 h. After the reaction was completed, the reaction mixture was filtrated through celite pad and quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (1 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (1 mL × 3) and the combined organic phase was washed with brine (3 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) to afford **16a** (25.6 mg, 90%, 84% ee) as a white solid:

R_f = 0.38 (hexane/EtOAc = 3:1); mp: 97.0 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.98-7.94 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 4.35 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.93 (dd, *J* = 15.1, 1.8 Hz, 1H), 2.60

(d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.46 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 15.1, 3.2$ Hz, 1H), 1.02 (brs, 21H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 190.9 (Cq), 158.0 (Cq), 155.0 (CH), 140.7 (Cq), 139.9 (Cq), 133.8 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 90.7 (CH), 81.8 (Cq), 64.1 (CH_2), 56.4 (CH_3), 54.0 (Cq), 53.7 (CH_3), 39.8 (CH_2), 38.6 (CH_2), 18.1 (CH_3), 18.0 (CH_3), 12.1 (CH); IR (ATR): ν_{max} 2940, 2865, 1699, 1655, 1447, 1321, 1153, 1121, 1070, 686 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{SiSNa}$: 543.2207, found: 543.2208; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +75$ (c 0.36, CHCl_3); ee was determined by HPLC analysis (230 nm): Daicel Chiralpak IA-3 0.46 $\text{cm}\phi \times 25$ cm (hexane/ i PrOH = 34/1, flow rate = 0.5 mL/min), ^tR : 33.6 min (**16a**), 38.1 min (*ent*-**16a**).

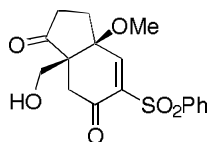
(1S,6S)-1,7-dimethoxy-3-(mesitylsulfonyl)-6-((triisopropylsilyloxy)methyl)-bicyclo[4.3.0]non-2,6-diene-4-one (16b)



L2 (4.0 mg, 0.00966 mmol, 15 mol%) and $(\text{MeCN})_4\text{CuPF}_6$ (2.4 mg, 0.00645 mmol, 10 mol%) in toluene (1.2 mL) was stirred at room temperature for 1 h. To the resulting blue suspension, activated MS 4A (80 mg, 200% wt) and **14b** (40.2 mg, 0.0680 mmol, 1.0 equiv) was added and stirred at 80 °C for 24 h. After the reaction was completed, the reaction mixture was filtrated through celite pad and quenched with saturated aqueous NaHCO_3 (1 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (1 mL \times 3) and the combined organic phase was washed with brine (3 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by PTLC (benzene/ethyl acetate = 10/1) to afford **16b** (30.2 mg, 79%, 93% ee) as a white solid:

$R_f = 0.55$ (hexane/EtOAc = 3:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.77 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.95 (dd, $J = 14.9, 1.8$ Hz, 1H), 2.59 (s, 6H), 2.59 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.49 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J = 14.9, 3.2$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.11 (m, 21H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 191.8, 157.9, 153.3, 143.5, 141.8, 140.4, 133.3, 132.3, 90.8, 81.6, 64.1, 56.4, 53.8, 53.7, 39.3, 38.8, 22.4, 21.2, 18.1, 18.1, 12.1; IR (ATR): ν_{max} 2941, 2865, 1690, 1309, 1147, 1124, 670 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{SiSNa}$: 585.2677, found: 585.2677; $[\alpha]_{\text{D}}^{19} +69$ (c 0.21, CHCl_3); ee was determined by HPLC analysis (230 nm): Daicel Chiralpak IA-3 0.46 $\text{cm}\phi \times 25$ cm (hexane/ i PrOH = 49/1, flow rate = 0.5 mL/min), ^tR : 24.3 min (**16b**), 27.4 min (*ent*-**16b**).

(1S,6R)-1,7-dimethoxy-3-(phenylsulfonyl)-6-((triisopropylsilyloxy)methyl)-bicyclo[4.3.0]non-2,6-diene-4-one (18)

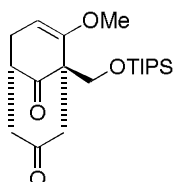


To the stirred solution of **16a** (95.8 mg, 0.184 mmol, 1.0 equiv) in THF (4 mL) was added 2M aqueous HCl solution (1 mL) at 0 °C and stirred at room temperature for 2.5 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution until gas evolution had stopped, and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 mL × 3). The combined organic phase was washed with brine (5 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The residue was dissolved with THF (4 mL) and TBAF (1.0 M in THF, 0.36 mL, 2.0 equiv) was added at 0 °C. The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred 18 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (1 mL), and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 mL × 3). The combined organic phase was washed with brine (5 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 3/2 to 2/3) to afford **18** (42.3 mg, 66%) as a white solid:

R_f = 0.11 (hexane/EtOAc = 1:1); mp: 164.8 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 3.83 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.69 (ddd, *J* = 13.1, 8.7, 5.5 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.41-2.21 (m, 2H), 2.17 (brs, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 213.8 (Cq), 188.0 (Cq), 151.4 (CH), 141.1 (Cq), 139.1 (Cq), 134.2 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 81.9 (Cq), 63.2 (CH₂), 59.7 (Cq), 51.9 (CH₃), 40.3 (CH₂), 35.1 (CH₂), 29.0 (CH₂); IR (ATR): ν_{max} 3517, 2949, 1742, 1698, 1308, 1152, 724 cm⁻¹; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₁₇H₁₈O₆SNa: 373.0716, found: 373.0714; [α]_D²¹ +88 (*c* 0.12, CHCl₃).

第3章 PPAP 類の形式不斉全合成

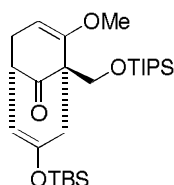
(1R,5S)-2-methoxy-1-((triisopropylsilyloxy)methyl)-bicyclo[3.3.1]non-2-ene-7,9-dione (22)



To the stirred 2% aqueous HgCl_2 solution (10 mL), aluminium powder (1033 mg, 27 equiv) was added at room temperature and stirred for 2 min. The resulting suspension was cooled to 0 °C, and the aqueous phase was decanted and washed with deionized water. The freshly prepared Al/Hg was suspended with THF/ H_2O = 10/1 (15 mL), and then, **ent-15a** (718.6 mg, 1.42 mmol, 1.0 equiv) in THF (2 mL) was added to this suspension at 0 °C and stirred at room temperature for 2 h. (*Caution! This reaction is highly exothermic, so we had to maintain the reaction temperature below 35 °C with water bath.*) After the reaction was completed, the reaction mixture was filtrated through celite pad and evaporated. The residue was used without further purification:

R_f = 0.19 (hexane/EtOAc = 4:1); mp: 46.1 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.74 (dd, J = 6.0, 1.8 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.69-2.60 (m, 3H), 2.53 (dd, J = 15.3, 2.8 Hz, 1H), 2.31 (brd, J = 16.6, 6.0 Hz), 1.11-1.00 (m, 21H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 208.1 (Cq), 205.5 (Cq), 154.3 (Cq), 92.4 (CH), 60.8 (CH_2), 55.3 (CH_3), 55.0 (Cq), 48.7 (CH_2), 47.5 (CH_2), 44.8 (CH), 31.0 (CH_2), 18.1 (CH_3), 12.2 (CH); IR (ATR): ν_{max} 2942, 2865, 1722, 1663, 1463, 1244, 1153, 1107, 883 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{SiNa}$: 389.2119, found: 389.2119; $[\alpha]_D^{24}$ +22 (c 0.58, CHCl_3).

(1R,5S)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methoxy-1-((triisopropylsilyloxy)methyl)-bicyclo[3.3.1]nona-2,6-diene-9-one (23)

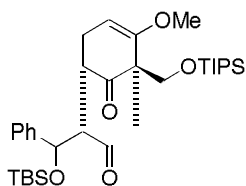


To the stirred solution of crude **22** and 2-picoline (0.21 mL, 2.13 mmol, 1.5 equiv) in CH_2Cl_2 (7 mL) was added TBSOTf (0.39 mL, 1.70 mmol, 1.2 equiv) at 0 °C and stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution

(5 mL), and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (5 mL × 3). The combined organic phase was washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 100/1 to 70/1) to afford **23** (625.2 mg, 92%, 2 steps) as a clear oil:

R_f = 0.69 (hexane/EtOAc = 4:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.84 (m, 1H), 4.68 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.83 (dd, *J* = 5.2, 5.2 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 16.3, 5.0 Hz, 1H), 2.43 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 2.29-2.19 (m, 2H), 1.04 (brs, 21H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 208.9 (Cq), 155.5 (Cq), 150.8 (Cq), 107.6 (CH), 92.2 (CH), 61.2 (CH₂), 54.8 (CH₃), 54.6 (Cq), 44.0 (CH), 39.2 (CH₂), 30.6 (CH₂), 25.8 (CH₃), 18.2 (Cq), 18.1 (CH₃), 12.2 (CH), -4.3 (CH₃), -4.4 (CH₃); IR (ATR): ν_{max} 2930, 2864, 1741, 1661, 1463, 1210, 1106, 859, 840, 778 cm⁻¹; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₂₆H₄₈O₄Si₂Na: 503.2983, found: 503.2983; [α]_D²⁵ -5.2 (*c* 0.61, CHCl₃).

(1R,5S,6R)-6-[(*tert*-butyldimethylsiloxy)(phenyl)methyl]-2-methoxy-1-((triisopropylsilyloxy)methyl)-bicyclo[3.3.1]non-2-ene-7,9-dione (24**)**



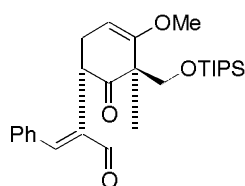
To the two-necked round bottom flask containing activated MS 4Å (3.20 g, 200% wt) and CH₂Cl₂ (30 mL) was successively added Ti(O*i*Pr)₄ (0.31 mL, 1.04 mmol, 0.3 equiv) and TiCl₄ (1.0 M in CH₂Cl₂, 3.1 mL, 3.1 mmol, 0.9 equiv) at 0 °C, and stirred at room temperature for 15 min. To the reaction mixture was added PhCHO (0.52 mL, 5.18 mmol, 1.5 equiv) at -78 °C, and then **23** (1656.9 mg, 3.45 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (5 mL) was slowly added via cannula. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h. After reaction was completed, Et₃N (0.96 mL, 6.90 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture and stirred another 5 min. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution (20 mL) at -78 °C and warmed to room temperature. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (15 mL × 3). The combined organic phase was washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 60/1 to 50/1) to afford **24** (major diastereomer: 1526.8 mg, 75%; minor diastereomer: 143.5 mg, 7%) as a clear oil:

For major diastereomer: R_f = 0.50 (hexane/EtOAc = 4:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.21 (m, 5H), 5.02 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 5.7, 1.8 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.80 (d, *J*

= 9.2 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.98 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 15.6, 2.3$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J = 15.6$, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.44 (ddd, $J = 16.5, 5.5, 1.8$ Hz, 1H), 1.86 (ddd, $J = 16.5, 5.7, 1.8$ Hz, 1H), 1.09-1.01 (s, 21H), 0.89 (s, 9H), -0.07 (s, 3H), -0.33 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 208.2 (Cq), 206.7 (Cq), 155.4 (Cq), 141.8 (Cq), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 126.6 (CH), 92.4 (CH), 77.2 (CH), 68.0 (CH), 61.1 (CH_2), 55.2 (CH_3), 54.8 (Cq), 48.1 (CH_2), 43.7 (CH), 31.7 (CH_2), 26.0 (CH_3), 18.2 (Cq), 18.1 (CH_3), 12.2 (CH), -4.6 (CH_3), -5.2 (CH_3); IR (ATR): ν_{max} 2928, 2864, 1739, 1712, 1463, 1248, 1104, 1057, 835, 777 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$: 609.3402, found: 609.3400; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +57$ (c 2.4, CHCl_3).

For minor diastereomer: $R_f = 0.44$ (hexane/EtOAc = 4:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.27 (m, 5H), 4.70 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 5.5, 2.3$ Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.89 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 2.74 (brd, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 14.2, 2.3$, 1H), 2.55 (brd, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.49 (ddd, $J = 16.5, 6.4, 2.3$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J = 16.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.14 (m, 21H), 0.79 (s, 9H), -0.04 (s, 3H), -0.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 207.2 (Cq), 206.0 (Cq), 154.3 (Cq), 141.5 (Cq), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 127.5 (CH), 92.8 (CH), 76.3 (CH), 68.0 (CH), 61.0 (CH_2), 56.0 (Cq), 55.3 (CH_3), 47.3 (CH), 45.4 (CH_2), 30.8 (CH_2), 25.8 (CH_3), 18.1 (CH_3), 18.1 (CH_3), 12.2 (CH), -4.3 (CH_3), -5.3 (CH_3); IR (ATR): ν_{max} 2928, 2863, 1729, 1254, 1091, 1068, 838, 776 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$: 609.3402, found: 609.3400; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +19$ (c 0.43, CHCl_3).

(1R,5S)-6-benzylidene-2-methoxy-1-((triisopropylsilyloxy)methyl)-bicyclo[3.3.1]non-2-ene-7,9-dione (21)



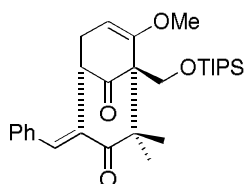
To the solution of **24** (1305.0 mg, 2.22 mmol, 1.0 equiv) in THF (10 mL) was added KHMDS (0.5 M in toluene, 5.7 mL, 2.89 mmol, 1.3 equiv) at 0 °C and stirred at the same temperature for 2 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution (15 mL), and the aqueous phase was extracted with Et_2O (5 mL \times 3). The combined organic phase was washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 100/1 to 70/1) to afford **21** (767.9 mg, 76%) as a clear oil:

$R_f = 0.44$ (hexane/EtOAc = 4:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.51 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 5H),

4.79 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.98 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 16.0, 5.2$ Hz, 1H), 2.59 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 1.11-1.01 (m, 21H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 206.0 (Cq), 196.5 (Cq), 155.0 (Cq), 139.4 (Cq), 138.7 (CH), 134.4 (Cq), 130.2 (CH), 129.6 (CH), 129.0 (CH), 92.7 (CH), 60.8 (CH_2), 55.3 (CH_3), 55.0 (Cq), 48.6 (CH), 46.2 (CH_2), 32.2 (CH_2), 18.1 (CH_3), 12.2 (CH); IR (ATR): ν_{max} 2942, 2865, 1738, 1690, 1665, 1245, 1153, 1130, 818, 690 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SiNa}$: 477.2431, found: 477.2432; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -28$ (c 0.46, CHCl_3).

(1R,5S)-6-benzylidene-2-methoxy-8,8-dimethyl-1-((triisopropylsilyloxy)methyl)-bicyclo[3.

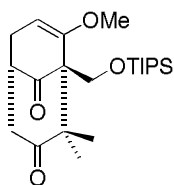
3.1]non-2-ene-7,9-dione (25)



To the solution of **24** (278.0 mg, 0.61 mmol, 1.0 equiv) in *t*BuOH (6 mL) was added *t*BuOK (342.2 mg, 3.05 mmol, 5.0 equiv) at room temperature and stirred 30 min. To the reaction mixture was added MeI (0.23 mL, 3.66 mmol, 6.0 equiv) and stirred for 12 h. The reaction mixture was diluted with Et_2O (15 mL) and quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution (20 mL). The aqueous phase was extracted with Et_2O (10 mL \times 3). The combined organic phase was washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 70/1) to afford **25** (202.2 mg, 69%) as a clear oil:

$R_f = 0.54$ (hexane/ $\text{EtOAc} = 4:1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.41-7.31 (m, 6H), 4.81 (dd, $J = 5.0, 1.8$ Hz, 1H), 4.30 (d $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.05 (brd, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.76 (ddd, $J = 15.7, 5.0, 2.3$ Hz, 1H), 2.54 (ddd, $J = 15.7, 5.5, 1.8$ Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.09-0.99 (m, 21H), 0.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 205.3 (Cq), 202.5 (Cq), 155.6 (Cq), 139.2 (Cq), 137.5 (CH), 134.7 (Cq), 129.9 (CH), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 93.9 (CH), 61.2 (Cq), 58.0 (CH_2), 54.9 (CH_3), 52.6 (Cq), 49.3 (CH), 32.1 (CH_2), 24.1 (CH_3), 20.0 (CH_3), 18.1 (CH_3), 12.3 (CH); IR (ATR): ν_{max} 2942, 2865, 1736, 1692, 1658, 1463, 1243, 1154, 1095, 998, 685 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SiNa}$: 505.2745, found: 505.2745; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -42$ (c 1.4, CHCl_3).

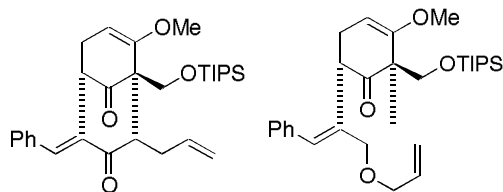
(1R,5S)-2-methoxy-8,8-dimethyl-1-((triisopropylsilyloxy)methyl)-bicyclo[3.3.1]non-2-ene-7,9-dione (4)



To the solution of **25** (20.2 mg, 0.0418 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (1.0 mL) was added 40% aqueous *n*Bu₄NOH solution (> 50 equiv) and stirred at 50 °C for 12 h. The reaction mixture was diluted with Et₂O (3 mL) and quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (3 mL). The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 mL × 3). The combined organic phase was washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 50/1 to 30/1) to afford **4** (10.9 mg, 66%) as a white solid: *R*_f = 0.38 (hexane/EtOAc = 4:1); mp: 55.7 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.74 (dd, *J* = 5.5, 1.5 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.02 (dd, *J* = 16.5, 7.5 Hz, 1H), 2.94-2.85 (brs, 1H), 2.56 (ddd, *J* = 16.5, 5.5, 2.0 Hz, 1H), 2.42 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.27 (ddd, *J* = 16.5, 5.5, 1.5 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.04 (brs, 21H), 1.00 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 209.9 (Cq), 207.6 (Cq), 154.8 (Cq), 93.6 (CH), 61.1 (Cq), 57.7 (CH₂), 54.7 (CH₃), 53.9 (Cq), 45.3 (CH₂), 44.9 (CH), 30.9 (CH₂), 23.6 (CH₃), 19.6 (CH₃), 18.1 (CH₃), 12.2 (CH); IR (ATR): *v*_{max} 2940, 2864, 1708, 1656, 1458, 1122, 1105, 793, 679 cm⁻¹; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₂₂H₃₈O₄SiNa: 417.2432, found: 417.2431; [α]_D²⁵ +3.3 (*c* 0.060, CHCl₃).

(1R,5S,8R)-8-allyl-6-benzylidene-2-methoxy-1-((triisopropylsilyloxy)methyl)-bicyclo[3.3.1]non-2-ene-7,9-dione (26)

(1R,5S)-7-allyloxy-6-benzylidene-2-methoxy-1-((triisopropylsilyloxy)methyl)-bicyclo[3.3.1]non-2,7-diene-9-one (27)



To the solution of **21** (329.3 mg, 0.724 mmol, 1.0 equiv) in THF (6 mL) and HMPA (0.6 mL) was added *t*BuOK (113.8 mg, 1.01 mmol, 1.4 equiv) at -20 °C and stirred for 30 min. To the reaction mixture was added allyl iodide (0.086 mL, 0.941 mmol, 1.3 equiv) and stirred at the same temperature for 1.5 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl

solution (6 mL). The aqueous phase was extracted with Et₂O (5 mL × 3). The combined organic phase was washed with brine (15 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 70/1) to afford C-allylated product **26** (99.6 mg, 27%) as a clear oil and O-allylated **27** (177.9 mg, 50%) as a clear oil.

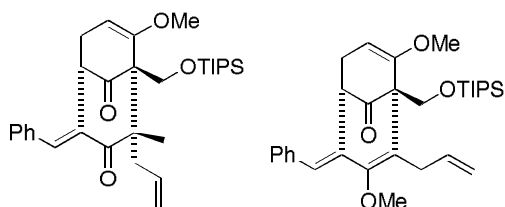
The solution of **27** (103.6 mg, 0.209 mmol, 1.0 equiv) in DMF (7 mL) was stirred at 130 °C for 1.5 h. The reaction mixture was partitioned with Et₂O (10 mL) and water (10 mL) and the aqueous phase was extracted with Et₂O (5 mL × 3). The combined organic phase was washed with water (15 mL), brine (15 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 60/1) to afford **26** (80.8 mg, 78%) as a clear oil:

For C-allylated product **26**: R_f = 0.26 (hexane/EtOAc = 10:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42-7.28 (m, 6H), 5.63 (ddt, *J* = 16.9, 10.1, 6.0 Hz, 1H), 4.99 (brd, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.94 (dd, *J* = 16.9, 1.4 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 6.2, 1.8 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.03 (dd *J* = 4.6, 1.8 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.15 (dd, *J* = 11.0, 5.0 Hz, 1H), 2.78 (ddd, *J* = 16.0, 4.6, 1.8 Hz, 1H), 2.57 (ddd, *J* = 16.0, 6.2, 1.8 Hz, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.10-1.00 (m, 21H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 205.4 (Cq), 198.5 (Cq), 156.2 (Cq), 139.4 (Cq), 138.3 (CH), 134.6 (CH), 130.0 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 117.4 (CH₂), 92.6 (CH), 59.8 (CH₂), 58.6 (Cq), 55.9 (CH), 55.3 (CH₃), 49.4 (CH), 32.5 (CH₂), 32.0 (CH₂), 18.1 (CH₃), 12.2 (CH); IR (ATR): ν_{max} 2940, 2864, 1736, 1691, 1661, 1235, 1147, 1114, 882, 683 cm⁻¹; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₃₀H₄₂O₄SiNa: 517.2745, found: 517.2746; [α]_D²² -33 (c 0.66, CHCl₃).

For O-allylated product **27**: R_f = 0.46 (hexane/EtOAc = 10:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57-7.41(m, 6H), 6.23 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 5.0 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.72 (dd, *J* = 5.0, 2.3 Hz, 1H), 4.59 (ddd, *J* = 12.6, 5.0, 1.4 Hz, 1H), 4.48 (ddd, *J* = 12.6, 5.0, 1.4 Hz), 4.30 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.12 (brd, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.89 (ddd, *J* = 16.2, 6.4, 2.8 Hz, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 16.2, 5.0, 1.4 Hz, 1H), 1.30-1.21 (m, 21H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 204.6 (Cq), 159.4 (Cq), 154.3 (Cq), 136.5 (Cq), 136.4 (Cq), 133.2 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 127.4 (CH), 125.8 (CH), 117.6 (CH₂), 105.9 (CH), 90.7 (CH), 68.8 (CH₂), 61.1 (CH₂), 55.1 (CH₃), 53.7 (Cq), 46.0 (CH), 31.0 (CH₂), 18.1 (CH₃), 12.3 (CH); IR (ATR): ν_{max} 2940, 2863, 1738, 1463, 1150, 1116, 1068, 882, 761, 688 cm⁻¹; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₃₀H₄₂O₄SiNa: 517.2745, found: 517.2747; [α]_D²² +42 (c 1.3, CHCl₃).

(1R,5S,8S)-8-allyl-6-benzylidene-2-methoxy-8-methyl-1-((triisopropylsilyloxy)methyl)-bicyclo[3.3.1]non-2-ene-7,9-dione (28)

(1R,5S)-8-allyl-6-benzylidene-2,7-dimethoxy-1-((triisopropylsilyloxy)methyl)-bicyclo[3.3.1]non-2,7-diene-9-one (29)



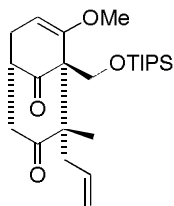
To the solution of **26** (52.3 mg, 0.106 mmol, 1.0 equiv) in THF (2.0 mL) was added NaHMDS (1.09 M in THF, 0.2 mL, 0.21 mmol, 2.0 equiv) at 0 °C and stirred for 20 min. To the reaction mixture was added MeI (0.1 mL, 1.59 mmol, 15 equiv) and stirred at room temperature for 15 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (2 mL). The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 mL × 3). The combined organic phase was washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 150/1 to 100/1) to afford C-methylated product **28** (16.7 mg, 31%) as a white solid and O-methylated product **29** (23.5 mg, 44%) as a clear oil:

For C-methylated product **28**: R_f = 0.36 (hexane/EtOAc = 10:1); mp: 98.0 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41-7.29 (m, 6H), 6.02 (dddd, *J* = 16.9, 9.6, 9.6, 5.5 Hz, 1H), 5.11-5.03 (m, 2H), 4.83 (dd, *J* = 5.7, 1.8 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.96 (dd, *J* = 14.2, 5.5 Hz, 1H), 2.75 (ddd, *J* = 15.8, 5.0, 1.8 Hz, 1H), 2.54 (ddd, *J* = 15.8, 5.7, 1.8 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* = 14.2, 9.6 Hz, 1H), 1.09-1.01 (m, 21H), 0.96 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 204.8 (Cq), 202.7 (Cq), 155.4 (Cq), 139.4 (Cq), 137.2 (CH), 136.7 (CH), 134.7 (Cq), 129.9 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 117.5 (CH₂), 94.2 (CH), 62.1 (Cq), 58.0 (CH₂), 54.9 (CH₃), 54.8 (Cq), 49.4 (CH), 37.9 (CH₂), 32.1 (CH₂), 20.4 (CH₃), 18.1 (CH₃), 12.2 (CH); IR (ATR): ν_{max} 2941, 2864, 1736, 1691, 1658, 1463, 1231, 1161, 1113, 1007, 999, 883, 689 cm⁻¹; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₃₁H₄₄O₄SiNa: 531.2901, found: 531.2903; [α]_D²³ -57 (*c* 0.21, CHCl₃).

O-methylated product **29**: R_f = 0.46 (hexane/EtOAc = 10:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.21 (m, 5H), 6.74 (s, 1H), 5.83 (dddd, *J* = 16.8, 10.5, 6.4, 6.4 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 5.3, 2.8 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.64 (ddd, *J* = 16.1, 6.2, 2.8 Hz, 1H), 2.45 (ddd, *J* = 16.1, 5.3, 1.4 Hz, 1H), 1.10-0.99 (m, 21H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 204.7 (Cq), 158.2 (Cq), 154.4 (Cq), 136.5 (Cq), 136.5 (CH), 135.3 (Cq), 131.6 (Cq), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 127.3 (CH), 124.9 (CH), 115.5 (CH₂), 91.2 (CH), 60.5 (CH₃), 59.2

(CH₂), 57.4 (Cq), 54.9 (CH₃), 45.7 (CH), 32.2 (CH₂), 30.1 (CH₂), 18.1 (CH₃), 18.1 (CH₃), 12.3 (CH); IR (ATR): ν_{\max} 2939, 2864, 1739, 1463, 1215, 1116, 1088, 1008, 883, 688 cm⁻¹; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₃₁H₄₄O₄SiNa: 531.2901, found: 531.2902; [α]_D²³ +25 (*c* 0.38, CHCl₃).

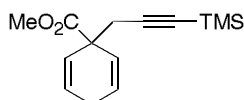
(1R,5S,8S)-8-allyl-6-benzylidene-2-methoxy-8-methyl-1-((triisopropylsilyloxy)methyl)-bicyclo[3.3.1]non-2-ene-7,9-dione (5)



To the solution of **28** (3.7 mg, 0.00727 mmol, 1.0 equiv) in THF (1.0 mL) was added aqueous *n*Bu₄NOH solution (1.0 M, 0.015 mL, 2.0 equiv) and stirred at 50 °C for 3 h. The reaction mixture was diluted with Et₂O (1 mL) and quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (1 mL). The aqueous phase was extracted with Et₂O (1 mL × 3). The combined organic phase was washed with brine (3 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 50/1 to 30/1) to afford **5** (2.3 mg, 74%) as a clear oil:

*R*_f = 0.25 (hexane/EtOAc = 10:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.88 (dddd, *J* = 17.0, 9.9, 9.6, 5.1 Hz, 1H), 5.05-4.97 (m, 2H), 4.77 (dd, *J* = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.02 (dd, *J* = 15.3, 6.8 Hz, 1H), 2.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.61 (ddd, *J* = 16.7, 5.1, 2.3 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 15.3, 1.1 Hz, 1H), 2.30 (ddd, *J* = 16.7, 5.1, 1.1 Hz, 1H), 2.12 (dd, *J* = 14.7, 9.6 Hz, 1H), 1.10-0.99 (m, 21H), 1.00 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 209.2 (Cq), 207.0 (Cq), 154.5 (Cq), 136.3 (CH), 117.5 (CH₂), 94.0 (CH), 62.1 (Cq), 57.8 (CH₂), 55.8 (CH₃), 54.7 (Cq), 45.3 (CH), 45.1 (CH₂), 37.6 (CH₂), 30.7 (CH₂), 19.9 (CH₃), 18.1 (CH₃), 12.2 (CH); IR (ATR): ν_{\max} 2941, 2865, 1715, 1659, 1463, 1109, 883 681 cm⁻¹; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₄₀O₄SiNa: 443.2588, found: 443.2589; [α]_D²³ +20 (*c* 0.15, CHCl₃).

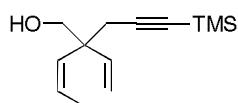
methyl 1-(3-trimethylsilylprop-2-ynyl)cyclohexa-2,5-dienecarboxylate (40-1)



To a stirred solution of diisopropylamine (2.03 mL, 14.4 mmol, 1.3 equiv) in THF (40 mL) was added *n*BuLi (1.59 M in hexane, 8.07 mL, 12.8 mmol, 1.2 equiv) dropwise at 0 °C, and the reaction mixture was stirred for 15 min at the same temperature. To the solution was added **39** (1.53 g, 11.1 mmol, 1.0 equiv) in THF (5 mL) dropwise at -78 °C, and the resultant solution was stirred for 30 min. To the reaction mixture was added 3-bromoprop-1-ynyltrimethylsilane (2.55 g, 13.3 mmol, 1.2 equiv) in THF (5 mL) at the same temperature, and stirring was continued at room temperature for 1 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (30 mL), and the aqueous layer was extracted with Et₂O (20 mL × 3). The combined organic layer was washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 100/1 to 20/1) to afford **40-1** as a colorless oil (2.37 g, 86%):

R_f = 0.62 (hexane/ethyl acetate = 4/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.94 (ddd, J = 10.5, 3.7, 3.7 Hz, 2H), 5.83 (ddd, J = 10.5, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 2.58 (s, 2H), 0.13 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.9, 126.6, 126.3, 102.7, 87.5, 52.5, 47.9, 31.9, 26.5, 0.19; IR (ATR): ν_{max} 3034, 2956, 2179, 1732, 1249, 1233, 842 cm⁻¹; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₁₄H₂₀O₂SiNa: 271.1130, found: 271.1120.

[1-(3-trimethylsilylprop-2-ynyl)cyclohexa-2,5-dienyl]methanol (40)

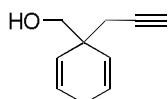


To a stirred suspension of LiAlH₄ (1.16 g, 30.6 mmol, 1.5 equiv) in Et₂O (70 mL) was added the solution of **40-1** (5.07 g, 20.4 mmol, 1.0 equiv) in Et₂O (5 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred for 5 min. The reaction mixture was quenched with H₂O (1.2 mL), NaOH aq (15%, 1.2 mL), and H₂O (3.6 mL). The mixture was stirred for 30 min, filtered through a pad of Celite, and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 35/1 to 15/1) to afford **40** as a colorless oil (3.66 g, 82%):

R_f = 0.31 (hexane/ethyl acetate = 4/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.97 (ddd, J = 10.4, 3.2, 3.2 Hz, 2H), 5.59 (ddd, J = 10.4, 2.3, 2.3 Hz, 2H), 3.53 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.29 (s, 2H),

1.51 (brt, $J = 5.9$ Hz, 1H), 0.14 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 128.8, 127.7, 103.2, 87.6, 69.2, 41.8, 29.5, 27.0, 0.23; IR (ATR): ν_{max} 3375, 3020, 2958, 2173, 1248, 834, 708 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{OSiNa}$: 243.1181, found: 243.1170.

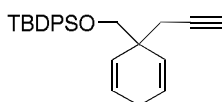
[1-(prop-2-ynyl)cyclohexa-2,5-dienyl]methanol (41-1)



To a stirred solution of **40** (3.36 g, 15.3 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (60 mL) was added K_2CO_3 (3.17 g, 22.9 mmol, 1.5 equiv), and the mixture was stirred at room temperature overnight. After the reaction was completed, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (40 mL), washed with H_2O (20 mL \times 2), brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 , and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) to afford **41-1** as a colorless oil (1.99 g, 88%):

$R_f = 0.22$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.99 (ddd, $J = 10.4, 3.2, 3.2$ Hz, 2H), 5.60 (ddd, $J = 10.4, 2.3, 2.3$ Hz, 2H), 3.52 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.28 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 2.01 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.53 (br, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 128.6, 127.8, 80.7, 70.8, 69.1, 41.7, 28.0, 26.9; IR (ATR): ν_{max} 3381, 3293, 2019, 2868, 2359, 1422, 1028, 708, 633 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ONa}$: 171.0786, found: 171.0780.

***tert*-butyldiphenyl[(1-prop-2-ynylcyclohexa-2,5-dienyl)methoxy]silane (41)**

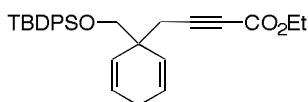


To a stirred solution of **41-1** (188.2 mg, 1.26 mmol, 1.0 equiv) and imidazole (102.8 mg, 1.51 mmol, 1.2 equiv) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added TBDPSCl (0.36 mL, 1.38 mmol, 1.1 equiv) at 0 $^\circ\text{C}$, and the mixture was stirred for 6 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution (5 mL), and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (5 mL \times 3). The combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 , and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 100/1) to afford **41** as a colorless oil (474.9 mg, 99%):

$R_f = 0.55$ (hexane/ethyl acetate = 20/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.70-7.66 (m, 4H), 7.46-7.34 (m, 6H), 5.86 (ddd, $J = 10.4, 3.2, 3.2$ Hz, 2H), 5.70 (dt, $J = 10.4, 1.8, 1.8$ Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.73-2.58 (m, 2H), 2.46 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 1.96 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.07 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 135.9, 133.7, 129.7, 129.2, 127.8, 126.0, 81.9, 70.1, 69.6, 41.5, 27.7, 27.2,

27.0, 19.6; IR (ATR): ν_{\max} 3306, 3028, 2930, 2857, 1105, 700 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{OSiNa}$: 409.1964, found: 409.1967.

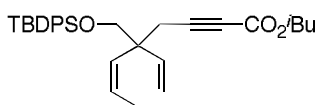
ethyl 4-[1-(*tert*-butyldiphenylsiloxymethyl)cyclohexa-2,5-dienyl]but-2-ynoate (46a)



To a stirred solution of **41** (496.0 mg, 1.29 mmol, 1.0 equiv) in THF (10 mL) was added $n\text{BuLi}$ (1.59 M in hexane, 0.94 mL, 1.49 mmol, 1.2 equiv) dropwise at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, and the mixture was stirred for 30 min. To the reaction mixture was added ethyl chloroformate (0.16 mL, 1.67 mmol, 1.3 equiv) at the same temperature, and the mixture was stirred at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution (5 mL), and the aqueous layer was extracted with Et_2O (10 mL \times 3). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 100/1) to afford **46a** as a pale yellow oil (553.0 mg, 91%):

R_f = 0.56 (hexane/ethyl acetate = 4/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.73-7.61 (m, 4H), 7.47-7.31 (m, 6H), 5.88 (ddd, J = 10.4, 3.2, 3.2 Hz, 2H), 5.68 (ddd, J = 10.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 4.22 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.77-2.55 (m, 2H), 2.61 (s, 2H), 1.31 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 153.9, 135.8, 133.5, 129.8, 128.4, 127.8, 126.6, 87.0, 74.9, 69.7, 61.9, 41.7, 28.1, 27.1, 27.0, 19.6, 14.3; IR (ATR): ν_{\max} 3028, 2930, 2857, 2232, 1708, 1245, 1111, 1066, 700 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{SiNa}$: 481.2175, found: 481.2167.

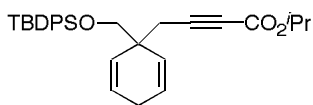
isobutyl 4-[1-(*tert*-butyldiphenylsiloxymethyl)cyclohexa-2,5-dienyl]but-2-ynoate (46b)



Compound **46b** was prepared from compound **41** in 52% yield according to the preparation method for compound **46a**:

R_f = 0.57 (hexane/ethyl acetate = 4/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.74-7.63 (m, 4H), 7.50-7.32 (m, 6H), 5.88 (ddd, J = 10.2, 3.4, 3.4 Hz, 2H), 5.67 (ddd, J = 10.2, 1.7, 1.7 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 6.8, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.74-2.58 (m, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.98 (ts, J = 6.8, 6.2 Hz, 1H), 1.07 (s, 9H), 0.95 (d, J = 6.2 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 154.1, 135.8, 133.5, 129.8, 128.4, 127.9, 126.7, 87.1, 74.9, 71.9, 69.7, 41.8, 28.1, 27.8, 27.1, 27.0, 19.6, 19.2; IR (ATR): ν_{\max} 3029, 2960, 2931, 2858, 2365, 2236, 1711, 1245, 1113, 1069, 702 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{SiNa}$: 509.2488, found: 509.2476.

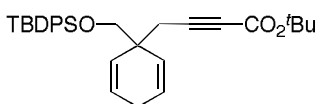
isopropyl 4-[1-(*tert*-butyldiphenylsiloxymethyl)cyclohexa-2,5-dienyl]but-2-ynoate (46c)



Compound **46c** was prepared from compound **41** in 61% yield according to the preparation method for compound **46a**:

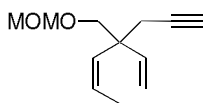
$R_f = 0.55$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.72-7.62 (m, 4H), 7.48-7.34 (m, 6H), 5.88 (ddd, $J = 10.1, 3.2, 3.2$ Hz, 2H), 5.69 (ddd, $J = 10.1, 1.8, 1.8$ Hz, 2H), 5.09 (septet, $J = 6.0$ Hz 1H), 3.56 (s, 2H), 2.77-2.55 (m, 2H), 2.61 (s, 2H), 1.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.07 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 153.5, 135.8, 133.5, 129.8, 128.4, 127.8, 126.6, 86.6, 75.3, 69.7, 41.7, 28.1, 27.1, 27.0, 21.9, 19.6; IR (ATR): ν_{max} 3029, 2931, 2857, 2235, 1705, 1255, 1105, 1066, 701 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{SiNa}$: 495.2331, found: 495.2315.

***tert*-butyl 4-[1-(*tert*-butyldiphenylsiloxymethyl)cyclohexa-2,5-dienyl]but-2-ynoate (46d)**



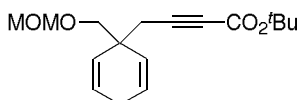
To a stirred solution of **41** (255.2 mg, 0.661 mmol, 1.0 equiv) in THF (7 mL) was added $n\text{BuLi}$ (1.59 M in hexane, 0.62 mL, 0.986 mmol, 1.5 equiv) dropwise at -78 °C, and the mixture was stirred for 30 min. To the reaction mixture was added Boc_2O (230.9 mg, 1.06 mmol, 1.6 equiv) in THF (1 mL) at the same temperature, and the stirring was continued at 0 °C for 30 min. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution (5 mL), and the aqueous layer was extracted with Et_2O (10 mL \times 3). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , and evaporated. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (4 mL), and to the solution were added DMAP (0.0661 mmol, 8.1 mg, 0.1 equiv) and trifluoroethanol (0.048 mL, 0.661 mmol, 1.0 equiv), and the mixture was stirred at room temperature to destroy excess Boc_2O . After 30 min, the volatiles were evaporated, and the residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 200/1) to afford **46d** as a white solid (281.4 mg, 88%):

$R_f = 0.60$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); mp: 69.8 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.70-7.62 (m, 4H), 7.46-7.34 (m, 6H), 5.87 (ddd, $J = 10.1, 3.2, 3.2$ Hz, 2H), 5.68 (ddd, $J = 10.1, 1.8, 1.8$ Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.74-2.52 (m, 2H), 2.57 (s, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.07 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 153.0, 135.8, 133.5, 129.8, 128.5, 127.8, 126.6, 84.5, 82.9, 76.3, 69.7, 41.7, 28.2, 28.0, 27.1, 27.0, 19.6; IR (ATR): ν_{max} 3029, 2931, 2858, 2238, 1705, 1273, 1113, 1070, 702 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{SiNa}$: 509.2488, found: 509.2471.

3-methoxymethoxymethyl-3-(prop-2-ynyl)cyclohexa-1,4-diene (46e-1)

To a stirred solution of **41-1** (317.3 mg, 2.14 mmol, 1.0 equiv) in THF (8 mL) were added DIPEA (0.45 mL, 2.57 mmol, 1.2 equiv), TBAI (79.0 mg, 0.214 mmol, 0.1 equiv), and MOMCl (0.2 mL, 2.57 mmol, 1.2 equiv), and the mixture was stirred overnight. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (5 mL), and the aqueous layer was extracted with Et₂O (10 mL × 3). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 50/1) to afford **46e-1** as a colorless oil (367.7 mg, 89%):

R_f = 0.33 (hexane/ethyl acetate = 10/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.88 (ddd, *J* = 10.4, 3.2, 3.2 Hz, 2H), 5.66 (ddd, *J* = 10.4, 2.3, 2.3 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.34 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 1.98 (t, 2.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 129.2, 126.2, 96.8, 81.2, 73.6, 70.3, 55.4, 39.9, 28.2, 26.9; IR (ATR): ν_{max} 3296, 3022, 2884, 2821, 1152, 1109, 1040, 714 cm⁻¹; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₁₂H₁₆O₂Na: 215.1048, found: 215.1056.

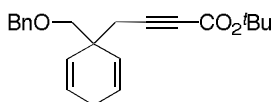
tert-butyl 4-[1-((methoxymethoxy)methyl)cyclohexa-2,5-dienyl]but-2-ynoate (46e)

To a solution of **46e-1** (200.2 mg, 1.04 mmol, 1.0 equiv) in THF (5 ml) was added ⁿBuLi (1.59 M in hexane, 0.72 ml, 1.12 mmol, 1.1 equiv) dropwise at -78 °C and stirred for 30 min. To the reaction mixture was added Boc₂O (272.4 mg, 1.25 mmol, 1.2 equiv) in THF (1 ml) at the same temperature, and stirred 30 min at 0 °C. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (5 ml), and the aqueous phase was extracted with Et₂O (5 ml × 3). The combined organic phase was washed with brine (10 ml), dried over Na₂SO₄, and evaporated. The residue was dissolved with CH₂Cl₂ (4 ml). To the solution were added DMAP (0.104 mmol, 12.7 mg, 0.1 equiv) and TFE (0.072 ml, 1.04 mmol, 1.0 equiv) and stirred at room temperature to destroy excess Boc₂O. After 30 min, the volatiles were evaporated, and the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 50/1 to 10/1) to afford **46e** as a colorless oil (268.3 mg, 88%):

R_f = 0.19 (hexane/EtOAc = 10/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.90 (brd, *J* = 10.2, 2H), 5.65 (brd, *J* = 10.2, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.73-2.63 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.48 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.0, 128.6, 126.7, 96.8, 83.9, 83.1, 76.4, 73.6, 55.4, 40.2, 28.4, 28.2, 26.9; IR (ATR): ν_{max} 3344, 2982, 2237, 1708, 1278, 1259, 1157, 1039 cm⁻¹; HRMS

(ESI): $[M+Na]^+$ calcd for $C_{17}H_{24}O_4Na$: 315.1572, found: 315.1564.

***tert*-butyl 4-[1-(benzyloxymethyl)cyclohexa-2,5-dienyl]but-2-ynoate (46f)**

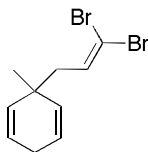


To a stirred solution of **41-1** (232.6 mg, 1.57 mmol) in THF/DMF = 3/2 (5 mL) was added NaH (60% in mineral oil, 75.2 mg, 1.88 mmol, 1.2 equiv) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 15 min, and then cooled to 0 °C. To the reaction mixture were added TBAI (58 mg, 0.157 mmol, 0.1 equiv) and benzyl bromide (0.22 mL, 1.88 mmol, 1.2 equiv), and the mixture was stirred for 10 h at room temperature. After the reaction was completed, Et₃N (0.11 mL, 0.785 mmol, 0.5 equiv) and H₂O (5 mL) were added, and the stirring was continued for 15 min. The aqueous layer was extracted with Et₂O (5 mL × 3), and the combined organic layer was washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 100/1) to afford the crude alkyne, which was used for next step without further purification.

To the solution of the crude alkyne in THF (10 mL) was added ^tBuLi (1.59 M in hexane, 1.09 mL, 1.73 mmol, 1.1 equiv) dropwise at -78 °C, and mixture was stirred for 30 min. To the reaction mixture was added Boc₂O (410.3 mg, 1.88 mmol, 1.2 equiv) in THF (1 mL) at the same temperature, and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (10 mL), and the aqueous layer was extracted with Et₂O (10 mL × 3). The combined organic layer was washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (4 mL), and to the solution were added DMAP (0.157 mmol, 19.2 mg, 0.1 equiv) and TFE (0.113 mL, 1.57 mmol, 1.0 equiv), and the mixture was stirred at room temperature to destroy excess Boc₂O. After 30 min, the volatiles were evaporated, and the residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 100/1) to afford **46f** as a colorless oil (308.2 mg, 58%):

R_f = 0.34 (hexane/ethyl acetate = 10/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.24 (m, 5H), 5.89 (ddd, J = 10.2, 3.4, 3.4 Hz, 2H), 5.67 (ddd, J = 10.2, 1.7, 1.7 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.74-2.61 (m, 2H), 2.49 (s, 2H), 1.49 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.0, 138.6, 128.7, 128.5, 127.7, 127.6, 126.5, 84.2, 83.0, 76.2, 73.6, 40.6, 28.5, 28.2, 27.0; IR (ATR): ν_{max} 3028, 2979, 2859, 2238, 1704, 1369, 1275, 1257, 1160, 1073, 754 cm⁻¹; HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ calcd for $C_{22}H_{26}O_3Na$: 361.1780, found: 361.1764.

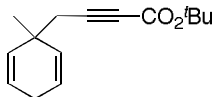
3-(3,3-dibromoallyl)-3-methylcyclohexa-1,4-diene (**46g-1**)



To a stirred solution of CBr_4 (2.54 g, 7.65 mmol, 2.0 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added triphenylphosphine (3.99 g, 15.2 mmol, 4.0 equiv) at 0°C , and the mixture was stirred at the same temperature for 15 min. To the resulting yellow suspension was added 2-(1-methylcyclohexa-2,5-dienyl)acetaldehyde (520 mg, 3.80 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (2 mL), and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. The reaction mixture was quenched with H_2O (10 mL), and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (10 mL \times 3). The combined organic layer was washed with 3% aqueous H_2O_2 solution (10 mL \times 2), H_2O (10 mL), brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane) to afford alkyne **46g-1** as a colorless oil (1.06 g, 95%):

$R_f = 0.64$ (hexane); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.30 (t, $J = 6.8$, 1H), 5.75 (ddd, $J = 10.4$, 3.2, 3.2 Hz, 2H), 5.44 (ddd, $J = 10.4$, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.09 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 136.6, 132.9, 124.3, 89.0, 46.2, 36.5, 29.4, 26.4; IR (ATR): ν_{max} 3415, 3014, 2958, 2923, 2877, 1736, 783, 728 cm^{-1} , HRMS (DART): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{Br}$: 290.9379, found: 290.9369.

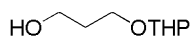
tert-butyl 4-(1-methylcyclohexa-2,5-dienyl)but-2-ynoate (**46g**)



To a stirred solution of **46g-1** (336.6 mg, 1.15 mmol, 1.0 equiv) in THF (6 mL) was added $n\text{BuLi}$ (1.59 M in hexane, 1.74 mL, 2.76 mmol, 2.4 equiv) dropwise at -78°C , and the mixture was stirred for 1 h. To the reaction mixture was added Boc_2O (376.5 mg, 1.73 mmol, 1.5 equiv) in THF (1 mL), and the mixture was stirred at 0°C for 1 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution (6 mL), and the aqueous layer was extracted with Et_2O (6 mL \times 3). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , and evaporated. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (6 mL) and to the solution were added DMAP (0.115 mmol, 14.0 mg, 0.1 equiv) and trifluoroethanol (0.083 mL, 1.15 mmol, 1.0 equiv), and the mixture was stirred at room temperature to destroy excess Boc_2O . After 30 min, the volatiles were evaporated, and the residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 200/1) to afford **46g** as a colorless oil (209.8 mg, 79%):

$R_f = 0.64$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.76 (ddd, $J = 10.5, 3.2, 3.2$ Hz, 2H), 5.58 (ddd, 10.5, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 2.70-2.54 (m, 2H), 2.29 (s, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.16 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 153.0, 132.3, 124.3, 84.4, 83.0, 76.3, 35.9, 33.3, 28.3, 28.2, 26.5; IR (ATR): ν_{max} 3016, 2972, 2871, 2235, 1702, 1272, 1254, 1157, 1070, 711 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$: 255.1361, found: 255.1370.

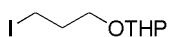
3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propane-1-ol (49-1)



To a stirred solution of 1,3-propanediol (14.09 g, 185.2 mmol, 3.0 equiv) and dihydropyran (5.19 g, 61.72 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (120 mL) was added *p*-TsOH (117.4 mg, 0.617 mmol, 0.01 equiv) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was quenched with triethylamine (0.13 mL, 0.926 mmol, 0.015 equiv), and all the volatiles were evaporated to dryness. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 3/1 to 1/1) to afford **49-1** as colorless oil (7.69 g, 78%):

$R_f = 0.17$ (hexane/ethyl acetate = 2/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.57 (dd, $J = 3.2, 2.8$ Hz, 1H), 3.95-3.74 (m, 4H), 3.61-3.48 (m, 2H), 2.36 (brs, 1H), 1.91-1.67 (m, 4H), 1.62-1.48 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 99.3, 66.5, 62.7, 61.7, 32.2, 30.8, 25.5, 19.8; IR (ATR): ν_{max} 3393, 2940, 2870, 1119, 1062, 1020, 970 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$: 183.0992, found: 183.0992.

2-(3-iodopropoxy)tetrahydro-2H-pyran (49)

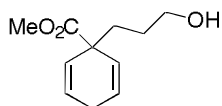


To a stirred solution of **49-1** (4.62 g, 28.85 mmol, 1.0 equiv), PPh_3 (1.35 g, 43.28 mmol, 1.5 equiv), and imidazole (3.93 g, 57.70 mmol, 2.0 equiv) in THF (100 mL) was added I_2 (8.89 g, 34.62 mmol, 1.2 equiv) at 0 °C, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (50 mL), and the aqueous layer was extracted with Et_2O (30 mL \times 3). The combined organic layer was washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 , and evaporated. To the residue was added Et_2O and precipitated triphenylphosphine oxide was filtered off. The filtrate was concentrated and the residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 100/1 to 50/1) to afford **49** as a pale yellow oil (7.11 g, 91%):

$R_f = 0.70$ (hexane/ethyl acetate = 2/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.60 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.80 (ddd, $J = 10.1, 6.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.44 (ddd, $J = 10.1, 6.0, 6.0$ Hz, 1H),

3.29 (dt, $J=6.9, 0.9$ Hz, 2H), 2.09 (quint, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.84-1.50 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 99.1, 67.0, 62.5, 33.7, 30.8, 25.6, 19.7, 3.6; IR (ATR): ν_{max} 2939, 2869, 1132, 1028, 980 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2\text{INa}$: 293.0009, found: 293.0008.

methyl 1-(3-hydroxypropyl)cyclohexa-2,5-diene-1-carboxylate (50)

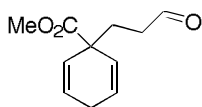


To a stirred solution of diisopropylamine (2.86 mL, 20.33 mmol, 1.3 equiv.) in THF (50 mL) was added $n\text{BuLi}$ (1.55 M in hexane, 11.1 mL, 17.20 mmol, 1.1 equiv) at 0°C , and the mixture was stirred at the same temperature for 15 min. To the solution was added **39** (2.16 g, 15.64 mmol, 1.0 equiv) in THF (5 mL) dropwise at -78°C , and the mixture was stirred for 30 min. To the reaction mixture was added **49** (5.07 g, 18.77 mmol, 1.2 equiv) and HMPA (13.6 mL, 78.20 mmol, 5.0 equiv) in THF (10 mL) at the same temperature, and the mixture was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution (30 mL), and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 mL \times 3). The combined organic layer was washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 , and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 50/1 to 30/1) to afford an alkylated product, which was used for next step without further purification.

To a solution of the above product in MeOH (40 mL) was added *p*-TsOH (30.1 mg, 0.156 mmol, 0.01 equiv) at 0°C , and the mixture was stirred at the same temperature for 1 h. The reaction mixture was quenched with Et_3N (0.04 mL, 0.234 mmol, 0.015 equiv), and all the volatiles were evaporated to dryness. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 3/1 to 1/1) to afford **50** as a colorless oil (3.01 g, quant.):

$R_f = 0.21$ (hexane/ethyl acetate = 2/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.90 (ddd, $J = 10.5, 3.2, 3.2$ Hz, 2H), 5.72 (ddd, $J = 10.5, 1.8, 1.8$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.71-2.57 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.49 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 175.5, 127.1, 126.2, 63.1, 52.4, 47.7, 35.8, 27.8, 26.3; IR (ATR): ν_{max} 3366, 2949, 2868, 1725, 1434, 1224, 1201, 1055, 1015, 702 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$: 219.0992, found: 219.0992

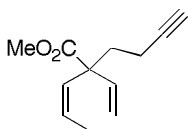
methyl 1-(3-oxopropyl)cyclohexa-2,5-diene-1-carboxylate (**51-1**)



To a stirred solution of DMSO (3.82 mL, 53.84 mmol, 8.0 equiv) in CH₂Cl₂ (60 mL) was added (COCl)₂ (2.98 mL, 33.65 mmol, 5.0 equiv) at -78 °C, and the mixture was stirred at the same temperature for 20 min. To the reaction mixture was added a solution of **50** (1.32 g, 6.73 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (15 mL), and the mixture was stirred for 30 min at -78 °C. To the reaction mixture was added triethylamine (11.4 mL, 80.76 mmol, 12 equiv), and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (20 mL), and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (20 mL × 3). The combined organic layer was washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 20/1 to 15/1) to afford **51-1** (1.13 g, 87%) as a colorless oil:

R_f = 0.26 (hexane/ethyl acetate = 4/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.73 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.72 (ddd, *J* = 10.5, 3.2, 3.2 Hz, 2H), 5.66 (ddd, *J* = 10.5, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.38 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 2.04 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 202.3, 175.2, 127.5, 126.7, 52.9, 47.7, 39.8, 31.5, 26.6; IR (ATR): ν_{max} 2952, 1720, 1228, 1203, 1087, 1021, 797 cm⁻¹; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₁₁H₁₄O₃Na: 217.0835, found: 217.0836.

methyl 1-(but-3-yn-1-yl)cyclohexa-2,5-diene-1-carboxylate (**51-2**)

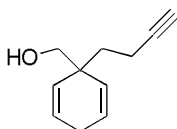


To a stirred solution of **51-1** (305.7 mg, 1.56 mmol, 1.0 equiv) and Ohira-Bestmann reagent (542.5 mg, 2.80 mmol, 1.8 equiv) in MeOH (16 mL) was added K₂CO₃ (434.1 mg, 3.14 mmol, 2.0 equiv) at 0 °C, and the mixture was stirred at the same temperature for 2 h. After the reaction was completed, Et₂O (32 mL) was added to the reaction mixture, and the mixture was filtered through a Celite pad. The filtrate was evaporated and the residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 20/1) to afford **51-2**, which was used for next step immediately:

R_f = 0.32 (hexane/ethyl acetate = 10/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.93 (dt, *J* = 10.5, 3.2 Hz, 2H), 5.70 (dt, *J* = 10.5, 1.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 3H); ¹³C NMR

(100 MHz, CDCl₃): δ 174.8, 126.9, 126.3, 84.2, 68.6, 52.5, 47.7, 38.0, 26.3, 14.0 cm⁻¹; IR (ATR): ν_{max} 3293, 2952, 1727, 1434, 1229, 1203, 1074, 628 cm⁻¹; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₁₂H₁₄O₂Na: 213.0886, found: 213.0887.

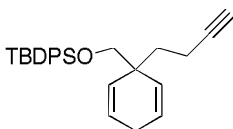
[1-(but-3-yn-1-yl)cyclohexa-2,5-diene-1-yl]methanol (51)



To a suspension of LiAlH₄ (71.1 mg, 1.87 mmol, 1.2 equiv) in Et₂O (10 mL) was added **51-2** obtained as above at 0 °C, and the mixture was stirred for 5 min. The reaction mixture was quenched with H₂O (0.075 mL), 15 % aqueous NaOH solution (0.075 mL), H₂O (0.23 mL), and the mixture was stirred for 1 h. The resulting mixture was filtered through a Celite pad, and the filtrate was evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 3/1 to 2/1) to afford **51** (23.1 mg, 91%, 2 steps) as a colorless oil:

R_f = 0.47 (hexane/ethyl acetate = 2/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.99 (ddd, *J* = 10.5, 3.2, 3.2 Hz, 2H), 5.70 (dd, *J* = 10.5, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.70-2.56 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.91 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 1.58 (brs, 1H), 1.56-1.51 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 128.8, 128.6, 85.0, 70.4, 68.3, 43.4, 36.1, 26.7, 14.2; IR (ATR): ν_{max} 3301, 2918, 2861, 1692, 1656, 1421, 1036, 713, 630 cm⁻¹; HRMS (DART): [M+Na]⁺ calcd for C₁₁H₁₄O: 163.1117, found: 163.1113.

[1-(but-3-yn-1-yl)cyclohexa-2,5-diene-1-yl]methanol] *tert*-butyldiphenylsilane (52-1)

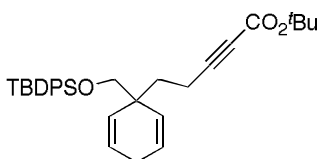


To a stirred solution of **51** (558.3 mg, 3.44 mmol, 1.0 equiv) and imidazole (706.7 mg, 10.32 mmol, 3.0 equiv) in CH₂Cl₂ (35 mL) was added TBDPSCl (1.34 mL, 5.16 mmol, 1.5 equiv) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (15 mL), and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL × 3). The combined organic layer was washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 100/1) to afford **52-1** (1.45 g, quant.) as a colorless oil:

R_f = 0.61 (hexane/ethyl acetate = 10/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.27-7.65 (m, 4H), 7.44-7.36 (m, 6H), 5.85 (ddd, *J* = 10.5, 3.2, 3.2 Hz, 2H), 5.45 (ddd, *J* = 10.5, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 3.44

(s, 2H), 2.69-2.52 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.93 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.06 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 135.9, 133.9, 129.7, 129.5, 127.8, 126.5, 85.7, 71.6, 68.0, 42.7, 36.4, 27.0, 19.6, 14.5; IR (ATR): ν_{max} 3307, 2930, 2855, 1427, 1105, 1065, 670, 614 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ONaSi}$: 423.2115, found: 423.2114.

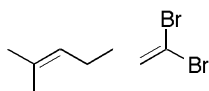
***tert*-butyl 5-[1-(*tert*-butyldiphenylsiloxymethyl)cyclohexa-2,5-dien-1-yl]pent-2-ynoate (**52**)**



Compound **52** was prepared from compound **52-1** in 95% yield according to the preparation method for compound **46g**:

$R_f = 0.45$ (hexane/ethyl acetate = 10/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.66-7.61 (m, 4H), 7.45-7.33 (m, 6H), 5.85 (dd, $J = 10.5, 3.2, 3.2$ Hz, 2H), 5.42 (ddd, $J = 10.5, 1.8, 1.8$ Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.70-2.51 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.05 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 153.2, 135.9, 133.7, 129.8, 129.1, 127.8, 126.9, 88.1, 83.0, 74.4, 71.6, 42.6, 35.2, 28.2, 27.0, 19.6, 14.8; IR (ATR): ν_{max} 1931, 2856, 2232, 1704, 1277, 1256, 1161, 1108, 1074, 702 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{NaSi}$: 523.2639, found: 523.2640.

1,1-dibromo-6-methylhepta-1,5-diene (54**)**



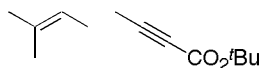
To a stirred solution of **53** (2.65 g, 16.97 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (60 mL) was added DIBAL-H (1.01 M in toluene, 21.8 mL, 22.06 mmol, 1.3 equiv) dropwise at -78 $^\circ\text{C}$, and the mixture was stirred for 30 min. The reaction was quenched with saturated aqueous potassium sodium tartrate solution (60 mL) at -78 $^\circ\text{C}$, and the mixture was warmed to room temperature and stirred for 2 h. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (20 mL \times 3). The combined organic layer was washed with brine (60 mL), dried over Na_2SO_4 , and carefully evaporated (200 mmHg). The resulting crude aldehyde was used without further purification.

To a stirred solution of CBr_4 (11.26 g, 33.94 mmol, 2.0 equiv) in CH_2Cl_2 (80 mL) was added triphenylphosphine (17.80 g, 67.88 mmol, 4.0 equiv) at 0 $^\circ\text{C}$, and the mixture was stirred at the same temperature for 15 min. To the resulting yellow suspension was added the crude aldehyde obtained as above, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. This reaction

mixture was quenched with H₂O (40 mL), and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (40 mL × 3). The combined organic layer was washed with 3% aqueous H₂O₂ solution (10 mL × 2), H₂O (10 mL), and brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated. To the residue was added Et₂O and precipitated triphenylphosphine oxide was filtrated off. The filtrate was evaporated and the residue was purified by flash column chromatography (hexane) to afford **54** as a colorless oil (3.50 g, 77%):

R_f = 0.64 (hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.14-5.05 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.61 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 138.6, 133.3, 122.8, 88.9, 88.9, 33.4, 26.5, 25.9, 17.9; IR (ATR): ν_{max} 2928, 1724, 1375, 1108, 834, 800, 780 cm⁻¹; HRMS (DART): [M+NH₄]⁺ calcd for C₈H₁₆NBr₂: 285.9629, found: 286.0464.

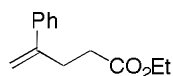
***tert*-butyl 7-methyloct-6-en-ynoate (**55**)**



Compound **55** was prepared from compound **54** in 84% yield according to the preparation method for compound **46g**:

R_f = 0.60 (hexane/ethyl acetate = 10/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.14-5.05 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.61 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 138.6, 133.3, 122.8, 88.9, 88.9, 33.4, 26.5, 25.9, 17.9; IR (ATR): ν_{max} 2979, 2238, 1706, 1275, 1259, 1161, 1072 cm⁻¹; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₉H₁₂O₃Na: 191.0679, found: 191.0679.

ethyl 4-phenylpent-4-enoate (57-1**)**

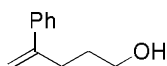


To a stirred mixture of **56** (3.34 g, 24.89 mmol, 1.0 equiv) and triethyl orthoformate (37.5 mL) was added propionic acid (0.13 mL, 1.74 mmol, 0.07 equiv) at room temperature, and the mixture was stirred at 145 °C for 5 h. After cooling the mixture, ethyl acetate (40 mL) was added to the reaction mixture at room temperature. The organic layer was washed with aqueous 2N HCl solution (20 mL × 2), saturated aqueous NaHCO₃ solution (20 mL), and brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 30/1) to afford **57-1** (4.46 g, 88%) as a colorless oil:

R_f = 0.48 (hexane/ethyl acetate = 4/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43-7.24 (m, 5H), 5.30 (s, 1H), 5.09 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 7.8 Hz,

2H), 1.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 173.3, 147.1, 140.8, 128.5, 127.8, 126.3, 113.0, 60.6, 33.5, 30.7, 14.4; IR (ATR): ν_{max} 3082, 3057, 2981, 1732, 1372, 1253, 1155, 778, 703 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$: 227.1043, found: 227.1042.

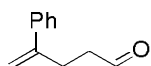
4-phenylpent-4-en-1-ol (**57**)



To a stirred suspension of LiAlH_4 (497.3 mg, 13.10 mmol, 0.6 equiv) in THF (60 mL) was added **57-1** (4.46 g, 21.84 mmol, 1.0 equiv) at 0 $^\circ\text{C}$, and the mixture was stirred for 20 min. The reaction mixture was quenched with H_2O (0.5 mL), 15 % aqueous NaOH solution (0.5 mL), H_2O (1.5 mL), and the resulting mixture was stirred for 1 h. The resulting mixture was filtered through a Celite pad, and the filtrate was evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 3/1 to 2/1) to afford **57** (3.22 g, 91%) as a colorless oil:

$R_f = 0.16$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.45-7.21 (m, 5H), 5.29 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 2.8, 1.4$ Hz, 1H), 3.65 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.60 (dt, $J = 7.1, 1.4$ Hz, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.46 (brs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 148.1, 141.1, 128.5, 127.6, 126.3, 112.7, 62.6, 31.7, 31.2; IR (ATR): ν_{max} 3331, 2941, 1626, 1491, 1443, 1056, 897, 778, 704 cm^{-1} ; HRMS (DART): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}$: 163.1117, found: 163.1109.

4-phenylpent-4-enal (**58-1**)

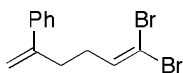


To a stirred solution of **57** (248.3 mg, 1.53 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added Dess–Martin periodinane (1.30 g, 3.06 mmol, 2.0 equiv) at 0 $^\circ\text{C}$, and the mixture was stirred for 20 min. The reaction mixture was quenched with a mixture of saturated aqueous NaHCO_3 solution (10 mL) and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (10 mL), and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (15 mL \times 3). The combined organic layer was washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 , and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 70/1) to afford **58-1** (222.5 mg, 90%) as a colorless oil:

$R_f = 0.39$ (hexane/ethyl acetate = 5/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.79 (brs, 1H), 7.43-7.26 (m, 5H), 5.33 (s, 1H), 5.10 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 2.85 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.61 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 202.0, 146.8, 140.6, 128.6, 127.9, 126.3, 113.3, 42.6, 27.9; IR (ATR): ν_{max} 3082, 2824, 1720, 1495, 899, 779, 704 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}$:

161.0961, found: 163.0961.

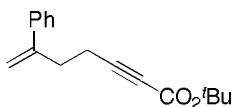
(6,6-dibromohexa-1,5-dien-2-yl)benzene (58-2)



Compound **58-2** was prepared from compound **58-1** in 88% yield according to the preparation method for compound **46g-1**:

$R_f = 0.66$ (hexane); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.44-7.24 (m, 5H), 6.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.33 (brs, 1H), 5.09 (brs, 1H), 2.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.26 (dt, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 147.1, 140.7, 138.0, 128.6, 127.8, 126.3, 113.5, 89.4, 33.4, 31.9; IR (ATR): ν_{max} 3057, 2926, 1626, 1494, 1447, 900, 777, 699 cm^{-1} ; HRMS (DART): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Br}_2$: 314.9379, found: 314.93366.

tert-butyl 6-phenylhept-6-en-2-ynoate (58)



Compound **58** was prepared from compound **58-1** in 84% yield according to the preparation method for compound **46g**:

$R_f = 0.36$ (hexane/ethyl acetate = 10/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.41-7.27 (m, 5H), 5.35 (brs, 1H), 5.13 (brs, 1H), 2.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.49 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 153.0, 146.3, 140.2, 128.6, 127.9, 126.3, 113.8, 86.1, 83.2, 75.1, 33.7, 28.2, 18.2; IR (ATR): ν_{max} 2980, 2238, 1702, 1369, 1274, 1257, 1158, 1073, 704 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$: 279.1356, found: 279.1355.

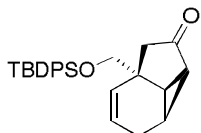
General procedure of Au(I)-catalyzed oxidative ene-yne cyclization

To the stirred suspension of AgSbF_6 (10 mol %) in CH_2Cl_2 was added a solution of $^t\text{Hex-JohnPhosAuCl}$ (10 mol %) in CH_2Cl_2 , and the mixture was stirred at room temperature for 1 h, then stood to use clear layer.

To the stirred solution of ynoate (1.0 equiv.), *N*-oxide (3.0 equiv), and activated MS 4Å (100 mg for 50 mg of substrate) in CH_2Cl_2 or $(\text{CH}_2\text{Cl}_2)_2$ (0.05 M) was added a solution of the cationic gold species prepared as above, and the mixture was stirred at appropriate temperature for 12 h. After the reaction was completed, the reaction mixture was passed through a silica gel pad,

washed with EtOAc and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography to afford products.

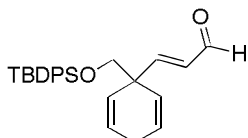
1-*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl-8-oxo-tricyclo[4.3.0.0^{5,7}]non-2-ene (42)



Purification was performed by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 20/1 to 15/1) to afford **42** as a clear oil (47%):

R_f = 0.15 (hexane/ethyl acetate = 10/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.74-7.64 (m, 4H), 7.48-7.36 (m, 6H), 5.91 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 5.86 (ddd, J = 9.6, 6.2, 1.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.66 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.17 (dd, J = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.83 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.08 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 214.9, 135.9, 135.8, 134.2, 133.5, 133.5, 130.0, 130.0, 128.0, 127.8, 69.9, 51.2, 40.6, 34.9, 31.0, 27.1, 21.7, 21.7, 19.6; IR (ATR): ν_{max} 3034, 2930, 2857, 1722, 1428, 1112, 824, 702 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{SiNa}$: 425.1907, found: 425.1906.

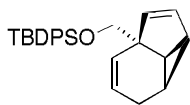
(*E*)-3-[1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl)cyclohexa-2,5-dienyl]acrylaldehyde (43)



Purification was performed by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 50/1) to afford **43** as a clear oil (10%):

R_f = 0.25 (hexane/ethyl acetate = 10/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 4H), 7.46-7.34 (m, 6H), 6.88 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 15.8, 7.8 Hz, 1H), 5.91 (ddd, J = 10.5, 3.2, 3.2 Hz, 2H), 5.67 (ddd, J = 10.5, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.68 (brs, 2H), 1.06 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 194.3, 161.6, 135.9, 133.4, 132.1, 130.0, 127.9, 126.6, 126.5, 70.6, 45.9, 27.0, 26.8, 19.6; IR (ATR): ν_{max} 2931, 2855, 1992, 1112, 823, 702 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{SiNa}$: 425.1907, found: 425.1906.

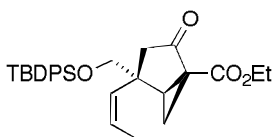
1-*tert*-butyldiphenylsiloxymethyl-tricyclo[4.3.0.0^{5,7}]nona-2,8-diene (44)



Purification was performed by flash column chromatography (hexane) to afford **44** as a clear oil (62%):

$R_f = 0.70$ (hexane/ethyl acetate = 10/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.73-7.67 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 6H), 5.97-5.90 (m, 2H), 5.74 (dd, $J = 5.7, 2.3$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 8.8, 6.2$ Hz, 1H), 2.51 (ddd, $J = 8.8, 5.1, 1.1$ Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.24 (ddd, $J = 16.0, 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 1.08 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 135.9, 134.1, 131.1, 130.7, 130.3, 129.7, 127.8, 127.8, 69.5, 53.1, 27.4, 27.1, 26.1, 20.7, 20.6, 19.7; IR (ATR): ν_{max} 3045, 2930, 2856, 1427, 1112, 1076, 824, 701 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{OSiNa}$: 409.1958, found: 409.1959.

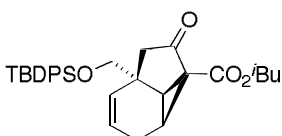
ethyl 1-*tert*-butyldiphenylsiloxymethyl-8-oxo-tricyclo[4.3.0.0^{5,7}]non-2-ene-7-carboxylate (47a)



Purification was performed by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 15/1 to 10/1) to afford **47a** as pale yellow oil (63%):

$R_f = 0.35$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.72-7.59 (m, 4H), 7.52-7.33 (m, 6H), 5.85-5.75 (m, 1H), 5.68 (dd, $J = 10.0, 2.7$ Hz, 1H), 4.20 (dq, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 2H), 3.77 (d, $J = 1.4, 2\text{H}$), 3.02 (d, $J = 17.2, 1\text{H}$), 2.73-2.56 (m, 3H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.99 (d, $J = 17.2, 1\text{H}$), 1.28 (t, $J = 7.3, 3\text{H}$), 1.06 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 207.5, 169.2, 135.9, 135.8, 133.3, 133.1, 132.1, 130.1, 130.1, 128.0, 128.0, 127.0, 68.8, 61.6, 54.0, 44.4, 39.9, 38.7, 30.8, 27.0, 21.4, 19.6, 14.4; IR (ATR): ν_{max} 3029, 2931, 2857, 1735, 1720, 1236, 1112, 703 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{SiNa}$: 497.2124, found: 497.2099.

isobutyl 1-*tert*-butyldiphenylsiloxymethyl-8-oxo-tricyclo[4.3.0.0^{5,7}]non-2-ene-7-carboxylate (47b)

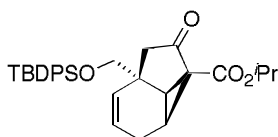


Purification was performed by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate =

15/1 to 10/1) to afford **47b** as pale yellow oil (57%):

$R_f = 0.46$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.71-7.58 (m, 4H), 7.50-7.35 (m, 6H), 5.85-5.75 (m, 1H), 5.68 (dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 10.5, 6.4$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 10.5, 6.4$ Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.00 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 2.72-2.57 (m, 3H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.99 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 207.3, 169.2, 135.9, 135.8, 133.2, 133.1, 132.1, 130.1, 130.1, 128.0, 128.0, 126.9, 71.5, 68.8, 54.0, 44.4, 39.7, 38.7, 30.7, 27.9, 27.0, 21.4, 19.5, 19.3; IR (ATR): ν_{max} 3032, 2959, 2857, 1737, 1716, 1265, 1234, 1112, 702 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SiNa}$: 525.2437, found: 525.2412.

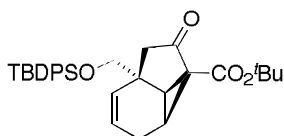
isopropyl 1-tert-butylidiphenylsilyloxymethyl-8-oxo-tricyclo[4.3.0.0^{5,7}]non-2-ene-7-carboxylate (47c)



Purification was performed by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 15/1 to 10/1) to afford **47c** as pale yellow oil (62%):

$R_f = 0.36$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.69-7.59 (m, 4H), 7.49-7.35 (m, 6H), 5.84-5.74 (m, 1H), 5.68 (dd, $J = 10.1, 2.8$ Hz, 1H), 5.04 (qq, $J = 6.4, 6.4$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 2.71-2.55 (m, 3H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.97 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 1.27 (d, $J = 6.4$, 3H), 1.23 (d, $J = 6.4$, 3H), 1.07 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 207.4, 168.7, 135.9, 135.8, 133.2, 133.2, 132.0, 130.1, 130.1, 128.0, 126.9, 69.1, 68.8, 54.0, 44.5, 39.5, 38.6, 30.5, 27.1, 22.0, 21.9, 21.9, 21.5, 19.6; IR (ATR): ν_{max} 3028, 2931, 2857, 1736, 1713, 1266, 1238, 1107, 702 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{SiNa}$: 511.2281, found: 511.2279.

tert-butyl 1-tert-butylidiphenylsilyloxymethyl-8-oxo-tricyclo[4.3.0.0^{5,7}]non-2-ene-7-carboxylate (47d)

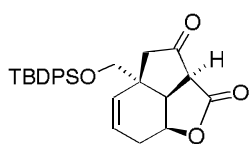


Purification was performed by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 15/1 to 10/1) to afford **47d** as white solid (69%):

$R_f = 0.40$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); mp: 119.4 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.72-7.60 (m,

4H), 7.51-7.35 (m, 6H), 5.78 (ddd, $J = 9.6, 5.7, 2.3$ Hz, 1H), 5.62 (dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.70-2.48 (m, 3H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.95 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.08 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 207.6, 168.2, 135.9, 135.8, 133.2, 133.2, 132.0, 130.1, 130.1, 128.0, 127.0, 81.8, 68.7, 54.0, 45.2, 39.2, 38.5, 30.1, 28.2, 27.1, 21.5, 19.6; IR (ATR): ν_{max} 3070, 2930, 2857, 1735, 1711, 1367, 1270, 1160, 1105, 701 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SiNa}$: 525.2437, found: 525.2426.

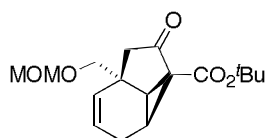
4a-*tert*-butyldiphenylsiloxymethyl-2a,2a¹,4,4a,7,7a-hexahydroindeno[7,1-*bc*]furan-2,3-dione (48)



Purification was performed by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 4/1) to afford **48** as pale yellow oil (17%):

$R_f = 0.61$ (hexane/ethyl acetate = 1/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.63-7.60 (m, 4H), 7.49-7.35 (m, 6H), 5.81 (ddd, $J = 10.1, 6.2, 3.2$ Hz, 1H), 5.59 (dd, $J = 10.1, 2.3$ Hz, 1H), 4.80 (ddd, $J = 7.8, 3.7, 3.7$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 10.5, 7.8$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.47 (ddd, $J = 17.2, 6.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.30 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.06 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 205.5, 169.9, 135.8, 132.9, 132.7, 132.1, 130.3, 128.1, 126.6, 76.7, 56.2, 48.8, 43.5, 41.7, 27.1, 26.7, 19.5; IR (ATR): ν_{max} 2931, 2857, 1786, 1736, 1185, 1112, 704 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{SiNa}$: 469.1806, found: 469.1806.

***tert*-butyl 1-methoxymethoxymethyl-8-oxo-tricyclo[4.3.0.0^{5,7}]non-2-ene-7-carboxylate (47e)**

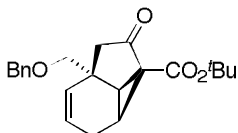


Purification was performed by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1 to 4/1) to afford **47e** as pale yellow oil (72%):

$R_f = 0.16$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.86-5.74 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.72 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.72 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 2.70-2.49 (m, 3H), 2.15-2.02 (m, 1H), 2.01 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 1.45 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 206.7, 168.0, 132.7, 127.0, 96.9, 81.9, 73.7, 55.7, 54.6, 44.7, 38.9, 36.7, 30.5, 28.2, 21.2;

IR (ATR): ν_{\max} 2977, 2931, 1736, 1712, 1159, 1043 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$: 331.1521, found: 331.1514.

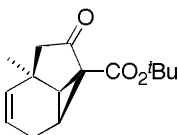
***tert*-butyl 1-benzyloxymethyl-8-oxo-tricyclo[4.3.0.0^{5,7}]non-2-ene-7-carboxylate (47f)**



Purification was performed by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) to afford **47f** as pale yellow oil (70%):

R_f = 0.20 (hexane/ethyl acetate = 4/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.27 (m, 5H), 5.84-5.78 (m, 2H), 4.65 (d, J = 12.4, 1H), 4.61 (d, J = 12.4, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.75 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.98 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 207.0, 168.1, 138.2, 132.8, 127.9, 127.8, 126.8, 81.8, 75.8, 73.6, 54.6, 44.8, 39.2, 37.0, 30.4, 28.2, 21.2; IR (ATR); ν_{\max} 3031, 2977, 2928, 2853, 1735, 1711, 1367, 1161, 1096, 739 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$: 377.1729, found: 377.1733.

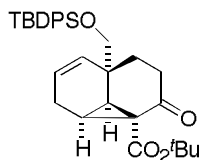
***tert*-butyl 1-methyl-8-oxo-tricyclo[4.3.0.0^{5,7}]non-2-ene-7-carboxylate (47g)**



Purification was performed by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 15/1 to 10/1) to afford **47g** as pale yellow oil (75%):

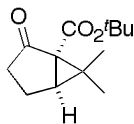
R_f = 0.39 (hexane/ethyl acetate = 4/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.73 (m, 2H), 2.63-2.47 (m, 2H), 2.54 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 16.9, 0.9 Hz, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 207.4, 168.3, 136.6, 125.4, 81.8, 59.6, 45.5, 42.1, 31.8, 30.9, 28.4, 28.2, 20.9; IR (ATR): ν_{\max} 2975, 2930, 1736, 1709, 1368, 1270, 1156 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$: 271.1310, found: 271.1309.

***tert*-butyl 1-*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl-8-oxo-tricyclo[4.4.0.0^{5,7}]dec-2-ene-7-carboxylate (59)**



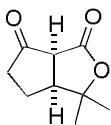
Purification was performed by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 15/1 to 10/1) to afford **59** as pale yellow oil (38%):
 $R_f = 0.39$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.69-7.63 (4H, m), 7.47-7.35 (6H, m), 5.65 (dt, $J = 10.5, 3.7$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.50-2.02 (m, 7H), 1.65 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.07 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 205.8, 169.9, 135.9, 135.8, 133.6, 133.5, 129.9, 128.2, 127.9, 127.4, 81.8, 70.9, 35.8, 35.5, 34.0, 32.1, 30.1, 28.2, 27.1, 22.7, 20.7, 19.6; IR (ATR): ν_{max} 2930, 2856, 1706, 1255, 1158, 1110, 700 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{NaSi}$: 539.2588, found: 539.2589.

***tert*-butyl 6,6-dimethyl-2-oxobicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylate (60)**



Purification was performed by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 15/1 to 10/1) to afford **60** as clear oil (24%):
 $R_f = 0.29$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.50-2.39 (m, 1H), 2.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 208.4, 166.4, 81.7, 50.4, 39.4, 39.2, 33.0, 28.3, 23.2, 17.8, 17.2; IR (ATR): ν_{max} 2976, 1712, 1311, 1163, 1106, 845 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$: 247.1305, found: 247.1305.

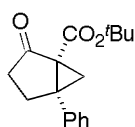
3,3-dimethyltetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-1,6(3*H*)-dione (61)



Purification was performed by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 2/1) to afford **61** as white solid (17%):

$R_f = 0.20$ (hexane/ethyl acetate = 1/1); mp: 88 °C, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.94 (ddd, $J = 10.1, 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 18.8, 1.8$ Hz, 1H), 2.26-2.38 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.85 (dddd, $J = 12.8, 12.8, 10.1, 7.8$ Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.45 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 206.8, 168.9, 85.0, 55.9, 48.2, 39.3, 29.4, 23.3, 22.7; IR (ATR): ν_{max} 2928, 1777, 1732, 1270, 1230, 947 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Na}$: 191.0679, found: 191.0679.

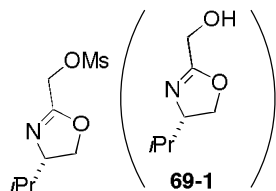
***tert*-butyl 2-oxo-5-phenylbicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylate (62)**



Purification was performed by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 15/1 to 10/1) to afford **62** as pale yellow oil (58%):

$R_f = 0.50$ (hexane/ethyl acetate = 10/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.26 (m, 5H), 2.51 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.48-2.25 (m, 2H), 2.43 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.32 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 1.64 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 1.11 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 207.6, 165.1, 138.7, 129.3, 128.6, 128.1, 81.5, 47.9, 46.3, 34.7, 30.5, 27.8, 23.3; IR (ATR): ν_{max} 2977, 2935, 1733, 1720, 1351, 1152, 700 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$: 295.1305, found: 295.1304.

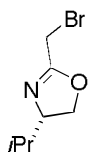
(S)-(4-Isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)methyl methanesulfonate (69)



To the stirred solution of **69-1** (6.05 g, 42.24 mmol, 1.0 equiv) and Et₃N (8.88 mL, 63.36 mmol, 1.5 equiv) in CH₂Cl₂ (200 mL) was added MsCl (3.92 mL, 50.69 mmol, 1.2 equiv) at 0 °C and stirred for 30 min at the same temperature. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution (100 mL), and the aqueous phase was extracted with EtOAc (50 mL × 3). The combined organic phase was washed with H₂O (50 mL) and brine (50 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (alumina, hexane/ethyl acetate = 10/1) to afford **69** (6.72 g, 71%) as a clear oil:

R_f = 0.23 (hexane/EtOAc = 1:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.85 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 9.6, 8.2 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 8.2, 8.2 Hz, 1H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.77 (qqd, *J* = 6.9, 6.9, 6.4 Hz, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.6, 72.6, 71.3, 62.8, 38.9, 32.7, 18.9, 18.4; IR (ATR): ν_{max} 2962, 1676, 1358, 1175, 1036, 971, 809 cm⁻¹; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₈H₁₅O₄NSNa: 244.0614, found: 244.0615; [α]_D²² -32 (*c* 0.52, CHCl₃).

(S)-2-Bromomethyl-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazole (71)



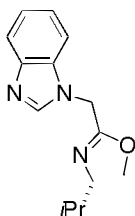
(Method A) To the stirred solution of **69** (6.72 g, 30.37 mmol, 1.0 equiv) in DMF (100 mL) was added NaBr (12.50 g, 121.46 mmol, 4.0 equiv) and stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was diluted with Et₂O (100 mL) and H₂O (100 mL), and the aqueous phase was extracted with Et₂O (50 mL × 3). The combined organic phase was washed with brine (100 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The residue was fractionally distilled (0.8 kPa, 82 °C) to afford **71** (4.21 g, 63%) as a pale yellow oil:

(Method B) To the stirred solution of **69-1** (6.26 g, 28.09 mmol, 1.0 equiv) in THF (200 mL) was added Burgess reagent (7.36 g, 30.90 mmol, 1.1 equiv) and stirred at room temperature

for 12 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution (100 mL), and the aqueous phase was extracted with EtOAc (50 mL \times 3). The combined organic phase was washed with brine (100 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated. The residue was fractionally distilled (0.8 kPa, 82 $^\circ\text{C}$) to afford **71** (2.31 g, 40%) as a pale yellow oil:

$R_f = 0.11$ (hexane/EtOAc = 5:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.33 (dd, $J = 9.6, 8.2$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 8.2, 8.2$ Hz, 1H), 3.99-3.87 (m, 3H), 1.77 (qqd, $J = 6.9, 6.9, 6.4$ Hz, 1H), 0.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 162.7, 72.7, 71.3, 32.6, 21.3, 18.8, 18.2; IR (ATR): ν_{max} 2960, 2874, 1662, 1468, 1358, 1249, 982 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ONBr}$: 206.0175, found: 206.0176; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -44$ (c 1.4, CHCl_3).

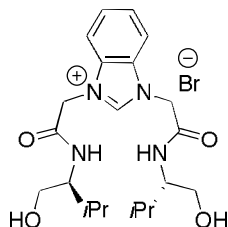
(S)-2-((1H-Benzo[d]imidazole-1-yl)methyl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazole (70)



To the stirred solution of benzimidazole (709.4 mg, 6.01 mmol, 1.0 equiv) in THF (20 mL) was added NaH (60% in oil, 265.3 mg, 6.61 mmol, 1.1 equiv) at 0 $^\circ\text{C}$ stirred for 15 min. The solution of **69** (1.60 g, 7.21 mmol, 1.2 equiv) in THF (20 mL) was added to the reaction mixture and stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution (30 mL), and the aqueous phase was extracted with EtOAc (20 mL \times 3). The combined organic phase was washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50/1$ to 30/1) to afford **70** (1.02 g, 70%) as a pale yellow oil:

$R_f = 0.23$ (hexane/EtOAc = 1:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.96 (s, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.27-4.19 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 2H), 1.72 (qqd, $J = 6.9, 6.9, 6.4$ Hz, 1H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 161.3, 143.6, 143.3, 133.9, 123.3, 122.5, 120.4, 109.9, 72.4, 71.1, 42.1, 32.5, 18.7, 18.2; IR (ATR): ν_{max} 2960, 1672, 1496, 1460, 1173, 973, 743 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ON}_3$: 244.1444, found: 244.1445; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -29$ (c 3.5, CHCl_3).

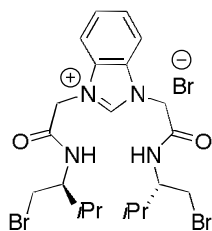
1,3-bis(2-(((S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole-3-ium bromo salt (72)



To the stirred solution of **70** (8.6 mg, 0.0354 mmol, 1.0 equiv) and **71** (7.3 mg, 0.0354 mmol, 1.0 equiv) in PhMe (1 mL) was refluxed for 24 h. The resulting precipitate was filtered, washed with Et₂O (1 mL × 3) and dried under high vacuum. White solid (3.8 mg, 22%):

mp: 230.3 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.79 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.90 (dd, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 2H), 7.70 (dd, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 2H), 5.44 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 5.35 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 4.71 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.44 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 1.85 (qqd, *J* = 6.9, 6.9, 6.9 Hz, 2H), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 164.3, 144.3, 131.2, 126.7, 113.6, 61.1, 56.6, 48.7, 28.3, 19.6, 18.2; IR (ATR): ν_{max} 3269, 2958, 1666, 1558, 1246, 1058, 754 cm⁻¹; HRMS (ESI): [M-Br]⁺ calcd for C₂₁H₃₃O₄N₄: 405.2496, found: 405.2498; [α]_D²³ -7.9 (*c* 0.19, MeOH).

1,3-bis(2-(((S)-1-bromo-3-methylbutan-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole-3-ium bromo salt (74)

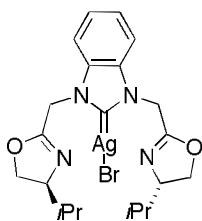


To the stirred solution of **72** (3.31 g, 6.12 mmol, 1.0 equiv) in (CH₂Cl)₂ (30 mL) was added PBr₃ (1.45 mL, 15.3 mmol, 2.5 equiv) at 0 °C and stirred at 50 °C for 12 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C and was added distilled Et₂O (30 mL). The resulting precipitate was filtered, washed with distilled Et₂O (30 mL) and dried under high vacuum. White solid (3.70 g, quant.):

mp: 184.1 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.81 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.88 (dd, *J* = 6.6, 3.2 Hz, 2H), 7.71 (dd, *J* = 6.6, 3.2 Hz, 2H), 5.49 (d, *J* = 16.3 Hz, 2H), 5.40 (d, *J* = 16.3 Hz, 2H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.68 (dd, *J* = 10.4, 4.1 Hz, 2H), 3.57 (dd, *J* = 10.4, 7.3 Hz, 2H), 1.89 (qqd,

$J = 6.8, 6.8, 6.8$ Hz, 2H), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 164.6, 144.4, 131.2, 126.8, 113.6, 55.6, 48.5, 36.5, 30.4, 19.2, 18.0; IR (ATR): ν_{max} 3302, 3230, 2963, 1667, 1540, 1231, 755 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}-\text{Br}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}_4\text{Br}_2$: 529.0808, found: 529.0811; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -29$ (c 0.14, CHCl_3).

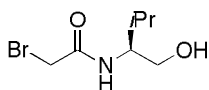
(1,3-bis(((*S*)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)methyl-1,3-dihydro-2*H*-benzo[*d*]imidazole-2-ylidene)silver(I) bromide (75)



The suspensions of **74** (309.1 mg, 0.506 mmol, 1.0 equiv), Ag_2O (586.0 mg, 2.53 mmol, 5.0 equiv) and activated MS 4Å (200% w/w) in (CH_2Cl_2) (10 mL) were stirred at 40 °C for 24 h in the dark. The reaction mixture was passed through Celite pad and the filtrate was evaporated. The residue was dried under high vacuum to afford **75** (225.0 mg, 86%) as a pale brown foam:

mp: 126.8 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.55 (dd, $J = 6.0, 3.2$ Hz, 2H), 7.43 (dd, $J = 6.0, 3.2$ Hz, 2H), 5.29 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 5.21 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 4.28 (dd, $J = 9.2, 8.2$ Hz, 2H), 4.01 (dd, $J = 8.2, 8.2$ Hz, 2H), 3.96 (m, 2H), 1.74 (qqd, $J = 6.8, 6.8, 6.4$ Hz, 2H), 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 160.9, 133.9, 124.8, 112.0, 72.4, 71.2, 46.9, 32.5, 18.9, 18.2; IR (ATR): ν_{max} 2958, 1670, 1393, 1196, 971, 745 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}-\text{Br}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_4\text{Ag}$: 475.1258, found: 475.1254; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -2.2$ (c 0.23, CHCl_3).

(*S*)-2-bromo-*N*-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)acetamide (76)

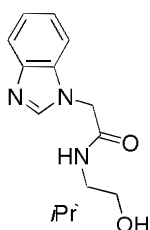


To the stirred solution of L-valinol (4.12 g, 39.97 mmol, 1.0 equiv) and DIPEA (7.31 mL, 41.97 mmol, 1.05 equiv) in CH_2Cl_2 (133 mL) was added bromoacetyl bromide (3.47 mL, 39.97 mmol, 1.0 equiv) at -78 °C and stirred for 1 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution (50 mL), and the aqueous phase was extracted with EtOAc (50 mL \times 3). The combined organic phase was washed with brine (100 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1 to 0/1) to afford **76** (6.81 g, 76%) as a pale brown

solid:

$R_f = 0.43$ (EtOAc); mp: 50.4 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.66 (brs, 1H), 3.95 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.78-3.66 (m, 3H), 2.35 (brs, 1H), 1.94 (qqd, $J = 6.9, 6.9, 6.9$ Hz, 1H), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 166.4, 63.6, 57.9, 29.6, 19.7, 18.8; IR (ATR): ν_{max} 3292, 2966, 1641, 1552, 1020, 655, 571 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NBrNa}$: 246.0100, found: 246.0101; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -23$ (c 0.49, CHCl_3).

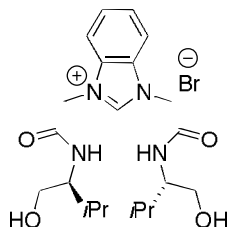
(S)-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)acetamide (77)



To the solution of benzimidazole (1.20 g, 10.13 mmol, 1.0 equiv) and **76** (2.27 g, 10.13 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (50 mL) was added powdered KOH (852.6 mg, 1.5 equiv) at room temperature and stirred for 12 h. To the resulting reaction mixture were added EtOAc (25 mL) and hexane (25 mL), and the resulting precipitate was filtered. The filtrate was washed with EtOAc (20 mL), H_2O (50 mL) and Et_2O (50 mL). The remaining solid was dried under high vacuum. White solid (2.10 g, 72%):

$R_f = 0.10$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1$); mp: 217.2 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.16 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.65 (brd, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.45 (brd, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.24 (ddd, $J = 7.3, 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.20 (ddd, $J = 7.3, 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.65 (brt, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.42 (brt, $J = 4.6$ Hz, 2H), 1.84 (qqd, $J = 6.9, 6.9, 6.9$ Hz, 1H), 0.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 166.4, 144.9, 143.2, 134.2, 122.2, 121.4, 119.3, 110.1, 61.2, 56.1, 46.9, 28.2, 19.6, 18.1; IR (ATR): ν_{max} 3286, 2971, 1655, 1555, 1500, 1242, 748 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_3$: 262.1550, found: 262.1550; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -10$ (c 0.33, MeOH).

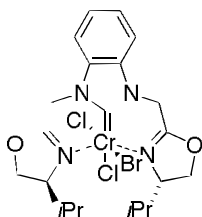
1,3-bis(2-(((S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole-3-ium bromo salt (72**)**



To the stirred solution of **77** (2.10 g, 7.25 mmol, 1.0 equiv) and **76** (1.83 g, 7.25 mmol, 1.0 equiv) in 1,4-dioxane (75 mL) was stirred at 100 °C for 12 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc (50 mL) and the resulting precipitate was filtered. The filtrate was washed with EtOAc (30 mL) and dried under high vacuum. White solid (3.31 g, 84%):

mp: 230.3 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.79 (s, 1H), 8.37 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.90 (dd, J = 6.4, 3.2 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 6.4, 3.2 Hz, 2H), 5.44 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 5.35 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 4.71 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.44 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 1.85 (qqd, J = 6.9, 6.9, 6.9 Hz, 2H), 0.87 (d, J = 6.9 Hz, 12H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 164.3, 144.3, 131.2, 126.7, 113.6, 61.1, 56.6, 48.7, 28.3, 19.6, 18.2; IR (ATR): ν_{max} 3269, 2958, 1666, 1558, 1246, 1058, 754 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}-\text{Br}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N}_4$: 405.2496, found: 405.2498; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -7.9 (c 0.19, MeOH).

NHC-Cr complex (78**)**



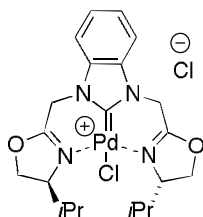
To the suspension of CrCl_2 (39.0 mg, 0.317 mmol, 1.0 equiv) in THF (5 mL) was added the solution of **75** (176.5 mg, 0.317 mmol, 1.0 equiv) in THF (1 mL) via cannula at room temperature. Black suspension was immediately formed and the reaction mixture was stirred for 2 h. The reaction mixture was passed through celite pad, washed with CH_2Cl_2 and evaporated. The residue eluted with EtOAc was rapidly passed through short silica gel pad and evaporated. Blue solid (40.2 mg, 22%). X-ray quality crystals were grown by slow diffusion of hexane into a solution of **78** in CH_2Cl_2 :

mp: >300 °C; IR (ATR): ν_{max} 2965, 1662, 1452, 1196, 746 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $[\text{M}-\text{Br}]^+$ calcd for

C₂₁H₂₈O₂N₄Cl₂Cr: 490.0989, found: 490.0985; [α]_D²³ -16 (*c* 0.11, CHCl₃).

Cyclic voltammetry measurement of **78** was made with a BAS Inc. ALS 720A electrochemical analyzer in CH₂Cl₂ solution using a sweep rate 100 mV / s, a glassy-carbon working electrode, 0.1 M [Bu₄N][PF₆] supporting electrolyte, and a SSCE reference electrode.

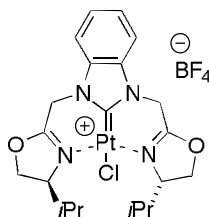
NHC-Pd(II) complex (**79**)



The suspension of (CH₃CN)₂PdCl₂ (35.1 mg, 0.135 mmol, 1.0 equiv) and **75** (75.3 mg, 0.135 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (1 mL) was stirred for 12 h. The reaction mixture was passed through celite pad, washed with CH₂Cl₂ and evaporated. The residue was precipitated by addition of Et₂O and filtered. The filtrate was washed with Et₂O and dried under high vacuum. Yellow solid (72.2 mg, 98%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (dd, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 2H), 7.55 (dd, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 2H), 5.86 (d, *J* = 18.8 Hz, 2H), 5.62 (d, *J* = 18.8 Hz, 2H), 5.06 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 4H), 2.51 (qqd, *J* = 7.3, 6.9, 4.2 Hz, 2H), 0.98 (d, *J* = 7.3 Hz, 6H), 0.76 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

NHC-Pt complex (**80**)

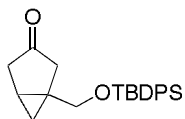


The suspension of PtCl₂ (27.4 mg, 0.103 mmol, 1.0 equiv), NaBF₄ (12.4 mg, 0.113 mmol, 1.1 equiv) and **75** (57.2 mg, 0.103 mmol, 1.0 equiv) in THF (1 mL) was stirred for 24 h in the dark. The reaction mixture was passed through celite pad, washed with CH₂Cl₂ and evaporated. The residue was purified by PTLC (CH₂Cl₂/MeOH = 10:1) to afford **80** as a pale yellow solid (19.1 mg, 27%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (dd, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 2H), 7.47 (dd, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 2H), 5.61 (d, *J* = 18.8 Hz, 2H), 5.31 (d, *J* = 18.8 Hz, 2H), 5.21-5.14 (m, 2H), 4.73-4.63 (m, 4H), 2.55-2.45 (m,

2H), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 0.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

1-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)bicyclo[3.3.1]hexan-3-one (82)



To the stirred solution of **80** (4.1 mg, 0.00598 mmol, 10 mol %) in CH₂Cl₂ (0.3 mL) was added the solution of AgBF₄ in PhMe (0.1 M; 0.06 mL, 0.00598 mmol, 10 mol %) and stirred 20 min. To the reaction mixture was added the solution of **81** (21.1 mg, 0.0579 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (0.3 mL) via cannula and stirred at room temperature for 48 h in the dark. After the reaction was completed, the reaction mixture was passed through celite pad and evaporated. The residue was purified by PTLC (hexane/EtOAc = 6:1) to afford **82** (17.2 mg, 82%, 19% ee) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.68-7.62 (m, 4H), 7.47-7.35 (m, 6H), 3.88 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.24 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 2.19 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 1.33 (ddd, $J = 8.1, 6.0, 4.1$ Hz, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.84-0.79 (m, 1H), 0.15 (dd, $J = 5.5, 4.1$ Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 218.2, 135.8, 135.0, 133.8, 133.7, 129.9, 127.9, 67.3, 43.0, 42.4, 27.0, 26.8, 19.5, 17.5, 17.1.

参考文献

- 1) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174–238.
- 2) Inokuma, Y.; Arai, T.; Fujita, M. *Nature Chemistry* **2010**, *2*, 780–783.
- 3) Martin, D. B. C.; Vanderwal, C. D. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 649–651.
- 4) Reviews: (a) Richard, J.-A.; Pouwer, R. H.; Chen, D. Y.-K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4536–4561. (b) Ciochina, R.; Grossman, R.B. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3963–3986. (c) Medina, M. A.; Martinez-Poveda, B.; Amores- Sanchez, M. I.; Quesada, A. R. *Rife Sci.* **2006**, *79*, 105–111. (d) Quiney, C.; Billard, C.; Salanoubat, C.; Fourneron, J. D.; Kolb, J. P. *Leukemia* **2006**, *20*, 1519–1525. (e) Verotta, L. *Phytochem, Rev.* **2002**, *1*, 389–407.
- 5) Cuesta-Rubio, O.; Velez-Castro, H.; Frontana-Uribe, B. A.; Cárdenas, J. *Phytochemistry* **2001**, *57*, 279–283.
- 6) (a) de Olivia, C. M. A.; Porto, A.; Bittrich, V.; Vencato, I.; Marsaioli, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6427–6430. (b) Cuesta-Rubio, O.; Velez-Castro, H.; Frontana-Uribe, B. A.; Cárdenas, J. *Phytochemistry* **2001**, *57*, 279–283.
- 7) (a) Dal Piaz, F.; Tosco, A.; Eletto, D.; Piccinelli, A. L.; Moltedo, O.; Franceschelli, S.; Sbardella, G.; Remondelli, P.; Rastrelli, L.; Vesci, L.; Pisano, C.; De Tommasi, N. *ChemBioChem* **2010**, *11*, 818–827. (b) Seeber, S.; Hilger, R. A.; Diaz-Carballo, D. *PCT Int. Appl.*, **2003**, WO2003043622 A1. (c) Cuesta-Rubio, O.; Frontana-Uribe, B. A.; Ramirez-Apan, T.; Cardenas, J. *Zeitschrift fuer Naturforschung, C Journal of Biosciences* **2002**, *57*, 372–378. (d) Piccinelli, A. L.; Cuesta-Rubio, O.; China, M. B.; Mahmood, N.; Pagano, B.; Pavone, V.; Barone, V.; Rastrelli, L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8206–8211.
- 8) (a) Fukuyama, Y.; Kuwayama, A.; Minami, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 947–949. (b) Fukuyama, Y.; Minami, H.; Kuwayama, A. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 853–857.
- 9) McCandlish, L. E.; Hanson, J. C.; Stout, G. H. *Acta Crystallogr. Sect. B* **1976**, *32*, 1793–1801.
- 10) (a) Ito, C.; Itoigawa, M.; Miyamoto, Y.; Onoda, S.; Rao, K. S.; Mukainaka, T.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Furukawa, H. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 206–209. (b) Reia, F. H. Z.; Pardo-Andreu, G. L.; Nunez-Figueroa, Y.; Cuesta-Rubio, O.; Marin-Prida, J.; Uyemura, S. A.; Curti, C.; Alberici, L. C. *Chem. Biol. Interact.* **2014**, *212*, 20–29.
- 11) (a) Gurevich, A. I.; Dobrynin, V. N.; Kolosov, M. N.; Popravko, S. A.; Ryabova, I. D.; Chennov, B. K.; Derbentseva, N. A.; Aizenman, B. E.; Garagulya, A. D. *Antibiotiki* **1971**, *6*, 510–513. (b) Bystrov, N. S.; Chernov, B. K.; Dobrynin, V. N.; Kolosov, M. N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2791–2794.

- 12) (a) Schempp, C. M.; Pelz, K.; Wittmer, A.; Schopf, E.; Simon, J. C. *Lancet* **1999**, 353, 2129. (b) Verotta, L.; Appendino, G.; Bombardelli, E.; Brun, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1544-1548. (c) Moore, L. B.; Goodwin, B.; Jones, S. A.; Wisely, G. B.; Serabjit-Singh, C. J.; Willson, T. M.; Collins, J. L.; Klieswer, S. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, 97, 7500-7502. (d) Gey, C.; Kyrylenko, S.; Hennig, L.; Nguyen, L-H. D.; Büttner, A.; Pham, H. D.; Giannis, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 5219-5222.
- 13) (a) Beerhues, L. *Phytochemistry* **2006**, 67, 2201-2207. (b) Hostanska, K.; Reichling, J.; Bommer, S.; Weber, M.; Saller, R. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2003**, 56, 121-132. (c) Schempp, C. M.; Kirkin, V.; Simon-Haarhaus, B.; Kersten, A.; Kiss, J.; Termeer, C. C.; Gilb, B.; Kaufmann, T.; Borner, C.; Sleeman, J. P.; Simon, J. C. *Oncogene* **2002**, 21, 1242-1250. (d) Donà, M.; Dell'Aica, I.; Pezzato, E.; Sartor, L.; Calabrese, F.; Della Barbera, M.; Donella-Deana, A.; Appendino, G.; Borsarini, A.; Caniato, R.; Garbisa, S. *Cancer Res.* **2004**, 64, 6225-6232. (d) Martinez-Poveda, B.; Quesada, A. R.; Medina, M. A. *Int. J. Cancer* **2005**, 117, 775-780.
- 14) Total synthesis of PPAPs: (a) Kuramochi, A.; Usuda, H.; Yamatsugu, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14200-14201. (b) Siegel, D. R.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1048-1049. (c) Tsukano, C.; Siegel, D. R.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 8840-8844. (d) Qi, J.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12682-12683. (e) Simpkins, N. S.; Taylor, J. D.; Weller, M. D.; Hayes, C. J. *Synlett* **2010**, 4, 639-643. (f) Shimizu, Y.; Shi, S.-L.; Usuda, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 1103-1106. (g) George, J. H.; Hesse, M. D.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3532-3535. (h) Shimizu, Y.; Shi, S.-L.; Usuda, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2010**, 66, 6569-6584. (i) Qi, J.; Beeler, A. B.; Zhang, Q.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13642-13644. (j) Zhang, Q.; Mitasev, B.; Qi, J.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14212-14215. (k) Biber, N.; Möws, K.; Plietker, B. *Nature Chemistry* **2011**, 3, 938-942. (l) Zhang, Q.; Porco, J. A. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1796-1799. (m) Uwamori, M.; Saito, A.; Nakada, M. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5098-5107. (n) Pepper, H. P.; Lam, H. C.; Bloch, W. M.; George, J. H. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5162-5164. (o) Sparling, B. A.; Moebius, D. C.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 644-647. (p) Uwamori, M.; Nakada, M. *J. Antibiot.* **2013**, 66, 141-145. (q) Uwamori, M.; Nakada, M. *Nat. Prod. Commun.* **2013**, 8, 955-959. (r) Uwamori, M.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2022-2025. (s) Lindermayr, D.-C. K.; Plietker, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 12183-12186. (t) Horeischi, F.; Biber, N.; Plietker, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4026-4030. (u) Bellavance, G.; Barriault, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 6701-6704. (v) Boyce, J. H.; Porco, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 7832-7837.

- 15) Shimizu, Y.; Kuramochi, H.; Usuda, M.; Kania, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4173–4177.
- 16) (a) Homma, M.; Sawada, T.; Fujisawa, Y.; Utsugi, M.; Watanabe, H.; Umino, A.; Matsumura, T.; Hagihara, T.; Takano, M.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2860–2861. (b) Homma, M.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9007–9011.
- 17) About Box-Cu(II) bis-aqua complex, see: (a) Jaschinski, T.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4114–4117. (b) Becker, J.; von Kiedrowski, V.; Mischler, E.; Quentin, F.; Hiersemann, M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3040–3051.
- 18) (a) Glos, M.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2045–2048. (b) Fraile, J. M.; García, J. I.; Herrerías, C. I.; Mayoral, J. A.; Reiser, O.; Socuéllamos, A.; Werner, H. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2997–3005.
- 19) Fritschi, H.; Leutenegger, U.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta.* **1988**, *71*, 1553–1565.
- 20) Hamada, T.; Chieffi, A.; Åhman, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1261–1268.
- 21) Selected reviews: (a) Fürstner, A.; Davis, P. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449. (b) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180–3211. (c) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, *446*, 395–403. (d) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350.
- 22) (a) Ye, L.; Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3258–3259. (b) Lu, B.; Li, C.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14070–14072. (c) He, W.; Li, C.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8482–8485. (d) Ye, L.; He, W.; Zhang, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3236–3239. (e) Vasu, D.; Hung, H.-H.; Bhunia, S.; Gawade, S. A.; Das, A.; Liu, R.-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6911–6914. (f) Luo, Y.; Ji, K.; Li, Y.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17412–17415. (g) Wang, Y.; Ji, K.; Lan, S.; Zhang, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1915–1918. (h) Bhunia, S.; Ghorpade, S.; Huple, D. B.; Liu, R.-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2939–2942. (i) Dateer, R. B.; Pati, K.; Liu, R.-S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7200–7202. (j) He, W.; Xie, L.; Xu, Y.; Xiang, J.; Zhang, L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3168–3171. (k) Ghorpade, S.; Su, M.-D.; Liu, R.-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4229–4234. (l) Henrion, G.; Chavas, T. E. J.; Goff, X. L. Gagosz, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6277–6282. (m) Ji, K.; Zhao, Y.; Zhang, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6508–6512. (n) Shi, S.; Wang, T.; Yang, W.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6576–6580. (o) Pawar, S. K.; Wang, C.-D.; Bhunia, S.; Jadhav, A. M.; Liu, R.-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7559–7563. (p) Huple, D. B.; Ghorpade, S.; Liu, R.-S. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12965–12969. (q) Nösel, P.; Compride, Dos Santos Compride, L. N.; Lauterbach, T.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15662–15666. (r) Kawade, R. K.; Liu, R.-S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4094–4097. (s) Wu, C.; Liang, Z.; Yan, D.; He, W.; Xiang, J. *Synthesis* **2013**, *45*, 2605–2611. (t) Ji, K.; Nelson, J.; Zhang, L. *Beilstein*

- J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1925–1930. (u) Ji, K.; D’Souza, B.; Zhang, L. *J. Orgmet. Chem.* **2014**, *770*, 142–145. (v) Karad, S. N.; Liu, R.-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5444–5448. (w) Pan, F.; Liu, S.; Shu, C.; Lin, R.-K.; Yu, Y.-F.; Zhou, J.-M.; Ye, L.-W. *Chem. Commn.* **2014**, *50*, 10726–10729. (x) Huang, W.; Xiang, J.; He, W. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 893–894. (y) Ji, K.; Zheng, Z.; Wang, Z.; Zhang, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5444–5448. (z) Wu, G.; Zheng, R.; Nelson, J.; Zhang, L. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1229–1234. (aa) Wang, Y.; Wang, Z.; Li, Y.; Wu, G.; Cao, Z.; Zhang, L. *Nature Commn.* **2014**, *5*, 3470. (ab) Li, J.; Ji, K.; Zheng, R.; Nelson, J.; Zhang, L. *Chem. Commn.* **2014**, *50*, 4130–4133. (ac) Ji, K.; Zhang, L. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 34–38.
- 23) Review: Zhang, L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 877–888.
- 24) Hirai, S.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5076–5079.
- 25) Mézailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133–4136.
- 26) (a) Aranyos, A.; Old, D. W.; Kiyomori, A.; Wolfe, J. P.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4369–4378. (b) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178–6179. (c) Wang, W.; Hammond, G. B.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5697–5705. (d) Mauger, C. C.; Mignani, G. A. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 17. (e) Schlummer, B.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1599–1626.
- 27) Newhouse, T. R.; Kaib, P. S. J.; Gross, A. W.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1519–1593.
- 28) Guan, W.; Yue, Z.; Zhiming, L.; Quanrui, W.; Andreas, G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5825–5831.
- 29) Garzan, A.; Jaganathan, A.; Marzijarani, N. S.; Yousifi, R.; Whitehead, D. C.; Jackson, J. E.; Borthan, B. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9015–9021.
- 30) (a) Lowenthal, R. E.; Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005–6008. (b) Lowenthal, R. E.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373–7376.
- 31) Selected reviews: (a) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561–3651. (b) Rechavi, D.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3467–3494. (c) Hargaden, G. C.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2505–2550.
- 32) (a) Inoue, M.; Suzuki, T.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1140–1141. (b) Inoue, M.; Nakada, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2977–2980. (c) Inoue, M.; Nakada, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 252–255. (d) Inoue, M.; Nakada, M. *Heterocycles* **2007**, *72*, 133–138. (e) Inoue, M.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4164–4165. (f) Niwa, T.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13538–13541.
- 33) Arduengo III, A. J., Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361–363.
- 34) (a) Herrmann, W. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290–1309. (b) Marion, N.; Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988–3000. (c) Díez-González, S.; Marion, N.;

- Nolan, S. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612–3676. (d) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, R. *Nature* **2014**, *510*, 485–496.
- 35) Hadei, N.; Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *Org Lett.* **2005**, *7*, 1991–1994.
- 36) Boronat, M.; Corma, A.; González-Arellano, C.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Organometallics* **2010**, *29*, 134–141.
- 37) Schneider, N.; César, V.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Gade, L. H. *Organometallics* **2005**, *24*, 4886–4888.
- 38) (a) Hamada, Y.; Shibata, M.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6501–6504. (b) Smith III, A. B.; Friestad, G. K.; Barbosa, J.; Bertounesque, E.; Duan, J. J.-W.; Hull, K. G.; Iwashima, M. Qiu, Y.; Spoons, P. G.; Salvatore, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10478–10486.
- 39) (a) Sakaguchi, S.; Yoo, K. S.; O'Neill, J.; Lee, J. H.; Stewart, T.; Jung, K. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 9326–9329. (b) Harano, A.; Sakaguchi, S. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 61–67.

謝辞

本博士論文の作成にあたり、6年に渡り御指導御鞭撻を賜りました中田雅久教授に厚く御礼申し上げます。

本論文を査読していただき、貴重なご助言、ご指導を賜りました柴田高範教授、鹿又宣弘教授、細川誠二郎准教授に深く感謝致します。

機器測定に関して大変お世話になりました早稲田大学物性計測センターラボの渋江俊道氏、後藤隆弘氏、杉村夏彦氏をはじめとする皆様、及び、教育研究支援課職員の皆様に感謝致します。

本研究は、中田研究室の先輩方、卒業生の研究成果が礎となり達成された成果です。特に PPAP 類の形式不斉全合成を行うにあたり、鍵となったピシクロ[3.3.1]ノナン骨格のエナンチオ選択的な構築は、触的分子内不斉シクロプロパン化反応を基にして行われ、諸先輩方の先駆的研究なくしては到底達成することはできませんでした。また、合成初期段階の検討を行い、PPAP 類全合成への道を切り開いた阿部正人博士（大正製薬株式会社）、斎藤彩修士（大塚化学株式会社）、全合成を達成された上森理弘博士（星薬科大学 助教）に敬意を表するとともに深く感謝致します。

サイクリックボルタンメトリーの測定および解釈に関して、御指導御鞭撻を賜りました山口正教授、野沢遼太郎学士に、この場を借りて御礼申し上げます。

研究室配属当初、実験技術を1から指導してくださった、吉田慎吾修士（日立化成株式会社）、恩田勇一修士（田辺三菱製薬株式会社）、安藤裕司修士（信越化学工業株式会社）をはじめとした中田研究室の諸先輩方に心から感謝致します。

常日頃から研究全般、化学全般に関して貴重なご助言、ご指導を賜り、新しい化学の世界を見せてくださった、丹羽節博士（理化学研究所 研究員）に深く感謝します。

研究だけでなく公私にわたり、様々な議論を交わした松村武彦博士（田辺三菱製薬株式会社）、小早川優博士（大鵬薬品工業株式会社）には大変お世話になりました。長い研究生活を楽しめたのは、お二人のおかげだと思っています。本当にありがとうございました。

また、苦楽を共にした同期の大山陽文修士、臼井研二修士（田辺三菱株式会社）、神戸美咲修士（田辺三菱製薬株式会社）、篠田将成修士（東亜合成株式会社）、稲葉貴一修士（日立化成株式会社）、中田研の後輩達、化学科同期に深く感謝致します。また、精神的な支えとなって下さった全ての友人に感謝致します。

最後に、博士課程への進学を快諾し、9年間の長い学生生活を精神的も経済的にも支えて下さった、父 植竹正澄、母 植竹香苗に深く感謝致します。

研究業績

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
論文	<p>○“Synthesis of cycloalkanone-fused cyclopropanes by Au(I)-catalyzed oxidative ene-yne cyclizations” <u>Yuta Uetake</u>; Takashi Niwa; Masahisa Nakada <i>Tetrahedron Lett.</i> 2014, <i>55</i>, 6847–6850. DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.10.084</p> <p>○“Enantioselective Approach to Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinols via Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation” <u>Yuta Uetake</u>; Masahiro Uwamori; Masahisa Nakada <i>J. Org. Chem.</i> 2015, <i>80</i>, ASAP. DOI: 10.1021/jo5026699</p> <p>○ “Synthesis and characterization of a new C_2-symmetrical chiral tridentate <i>N</i>-heterocyclic carbene ligand coordinated Cr(III) complex” <u>Yuta Uetake</u>; Takashi Niwa; Masahisa Nakada <i>Tetrahedron: Asymmetry</i> 2015, <i>26</i>, 158–162. DOI: 10.1016/j.tetasy.2015.01.003</p>
講演	<p>有用な生理活性を有する PPAP 類の不斉全合成 <u>植竹 裕太</u>; 遠藤 雄也; 上森 理弘; 中田 雅久 第 4 回 CSJ 化学フェスタ、東京、2014 年 10 月、P3-050.</p> <p>“Synthetic Studies on Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinols” <u>Yuta Uetake</u>; Yuya Endo; Masahisa Nakada XXVI International Conference on Organometallic Chemistry Hokkaido, Japan, July 2014, 2P067.</p> <p>“PPAP 類の不斉全合成研究-1” <u>植竹 裕太</u>; 遠藤 雄也; 中田 雅久 日本化学会第 94 春季年会、愛知、2014 年 3 月、3H7-03.</p> <p>“PPAP 類の不斉全合成研究-2” 遠藤 雄也; <u>植竹 裕太</u>; 中田 雅久 日本化学会第 94 春季年会、愛知、2014 年 3 月、3H7-04.</p> <p>“Research on Collective Enantioselective Total Synthesis of PPAPs” <u>Yuta Uetake</u>; Yuya Endo; Masahisa Nakada International Symposium on Integration of Chemistry and Bioscience Tokyo, Japan, January 2014, P19.</p>

講演	<p>“Collective Total Syntheses of Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinols (PPAPs)” <u>Yuta Uetake</u>; Yuya Endo; Masahiro Uwamori; Masahisa Nakada XX International Symposium on Olefin Metathesis and Related Chemistry Nara, Japan, July 2013, P72.</p> <p>“金(I)触媒による酸化的 1,5-エンイン環化反応を利用したトリシクロ[4.3.0.0^{5,7}]ノネン骨格の構築” <u>植竹 裕太</u>; 丹羽 節; 中田 雅久 日本化学会第 93 春季年会、京都、2013 年 3 月、1F4-05.</p> <p>“金触媒を用いたトリシクロ[4.3.0.0^{5,7}]ノネン骨格の構築” <u>植竹 裕太</u>; 丹羽 節; 中田 雅久 第 59 回有機金属化学討論会、大阪、2012 年 9 月、P2B-09.</p> <p>“Research on the Gold Catalyzed Oxidative Cycloisomerization of 1,5-Enynes” <u>Yuta Uetake</u>; Takashi Niwa; Masahisa Nakada The 6th Global COE International Symposium on ‘Practical Chemical Wisdom’ Tokyo, Japan, December 2011, P28.</p>
----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------