

博士論文

RQN-18690Aの不斉全合成及び
CuCl-NaBH₄/MeOHによる α,β -不飽和
 δ -ラク톤の連続的1,4-, 1,2-還元反応の開発

松本 泰信

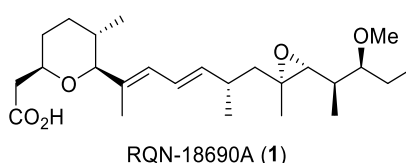
目次

序論	1
第一章 RQN-18690A の不斉全合成	
第一節 合成戦略	3
第二節 THP 環フラグメントの合成	20
第三節 側鎖フラグメントの合成	26
第四節 RQN-18690A の不斉全合成	29
第五節 小括	30
第二章 CuCl-NaBH₄/MeOH によるα,β-不飽和 δ-ラクトンの連続的 1,4-, 1,2-還元反応の開発	
第一節 研究の背景	32
第二節 反応条件最適化検討	34
第三節 基質一般性の検討と反応機構の考察	36
第四節 五,六,七員環ラクトンにおける反応性の相違に関する考察	40
第五節 小括	43
総括	44
実験の章	45
参考文献	79
略語一覧	83
謝辞	85

序論

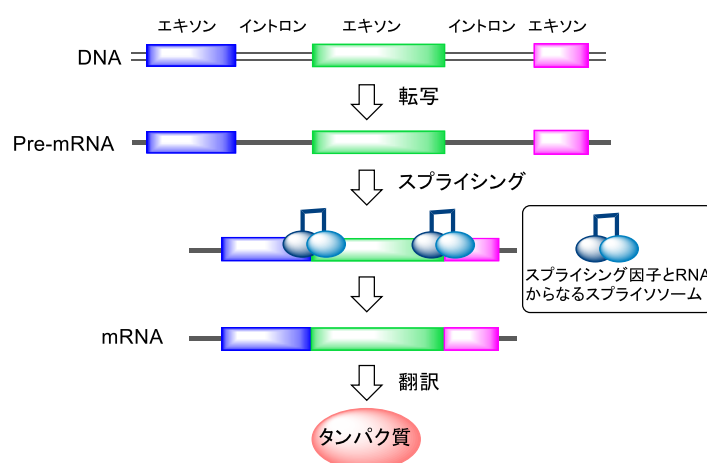
RQN-18690A (1)は京都大学の掛谷らのグループにより、*Streptomyces sp.* QN18690 株の培養液中から単離された天然物で、スプライシング反応の阻害に関連した血管新生阻害作用を有することが報告されている^[1](Figure 1)。

Figure 1. Structure of RQN-18690A (1).



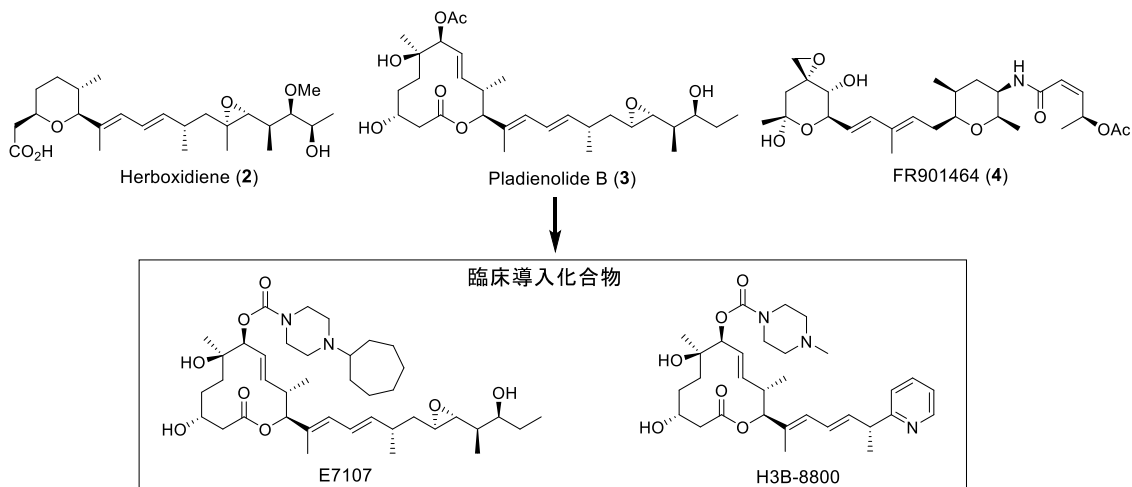
スプライシング反応は遺伝子翻訳の過程において pre-mRNA からイントロンを切り出しエキソンを繋ぎ合わせる反応であり、遺伝子がタンパク質に翻訳されて正常に機能するために必須の反応である。この反応を担うスプライソソームは 150 以上のタンパク質と核内低分子 RNA (snRNA) からなる巨大複合体で、RQN-18690A (1)はその構成因子の一つである SF3b に作用し、その機能を阻害していると考えられている。RQN-18690A (1)は特に血管内皮細胞増殖因子などの血管新生に関わるタンパク質の発現をスプライシングレベルで阻害することで腫瘍への血管新生を抑制しているものと考えられる(Figure 2)。

Figure 2. Splicing reaction.



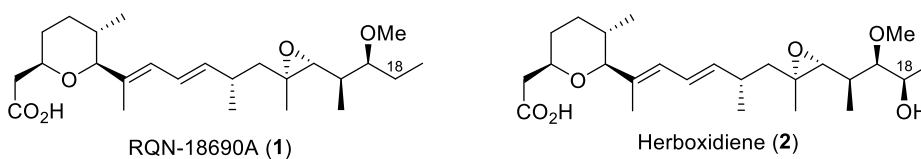
RQN-18690A (1)と類似の活性を有する天然物として Herboxidiene (2)^[2]、Pladienolide B (3)^[3]、FR901464 (4)^[4]などが報告されており、特に Pladienolide B (3)の合成誘導体である E7107^[5]と H3B-8800^[6]は種々の癌を対象とした人での臨床試験が行われるなど、スプライシング阻害をターゲットとした創薬が注目されている(Figure 3)。

Figure 3. Splicing related natural compounds and its analogues in clinical trial.



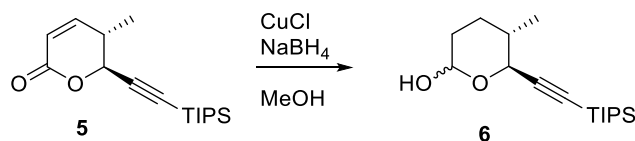
RQN-18690A (1)は各種スペクトルデータからその相対立体構造が提唱され、それは前述の Herboxidiene (2)の C18 位脱ヒドロキシ基構造体であることが確認されている (Figure 4)。

Figure 4. Structure difference between RQN-18690A (1) and Herboxidiene (2).



しかしながら、その絶対立体構造は決定されておらず、これまでに全合成もなされていない。そこで筆者は、絶対立体構造の決定を目的として RQN-18690A(1)の全合成研究を行った。

また筆者は RQN-18690A (1)の全合成研究における $\text{CuCl}\cdot\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ による α,β -不飽和 δ -ラクトン 5 の還元反応の中で、1,4-, 1,2-の二段階の還元反応が連続的に進行し、対応するラクツール 6 を収率良く与えることを見出した (Scheme 1)。 α,β -不飽和 δ -ラクトンから対応する δ -ラクツールを直接的に合成する手法はこれまで知られていない。そこで筆者は、本反応の詳細を研究することで α,β -不飽和ラクトンから対応する δ -ラクツールを一挙に構築する新たな合成手法を提供できると考え研究を行った。



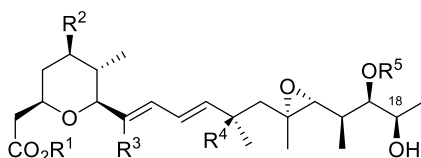
Scheme 1. One-Pot 1,4-, 1,2- dual reductions of α,β -unsaturated δ -lactone 5.

第一章 RQN-18690A の不斉全合成

第一節 合成戦略

序論で示したように、RQN-18690A (1)の相対立体構造は Herboxidiene (2)の C18 位脱ヒドロキシ基構造体であることがわかっている(Figure 4)。Herboxidiene (2)は種々の構造類縁体が報告されている天然物で(Figure 5)、その中でも特に Herboxidiene (2)は、ヒト表皮がん細胞、ヒト肺がん細胞、ヒト大腸がん細胞などに対して強い殺細胞活性を有することが知られており、周辺化合物も含めて盛んに合成研究が行われてきた^[7]。まず、これまでの Herboxidiene (2)の全合成例を示し、後に我々の合成戦略との比較について論じる。

Figure 5. Structure of GEX1 family.



Herboxidiene (2): R¹= H; R²= H; R³= Me; R⁴= H; R⁵= Me

GEX1Q1 (2a): R¹= H; R²= H; R³= Me; R⁴= OH; R⁵= Me

GEX1Q2 (2b): R¹= glucuronide; R²= H; R³= Me; R⁴= H; R⁵= Me

GEX1Q3 (2c): R¹= H; R²= OH; R³= Me; R⁴= H; R⁵= Me

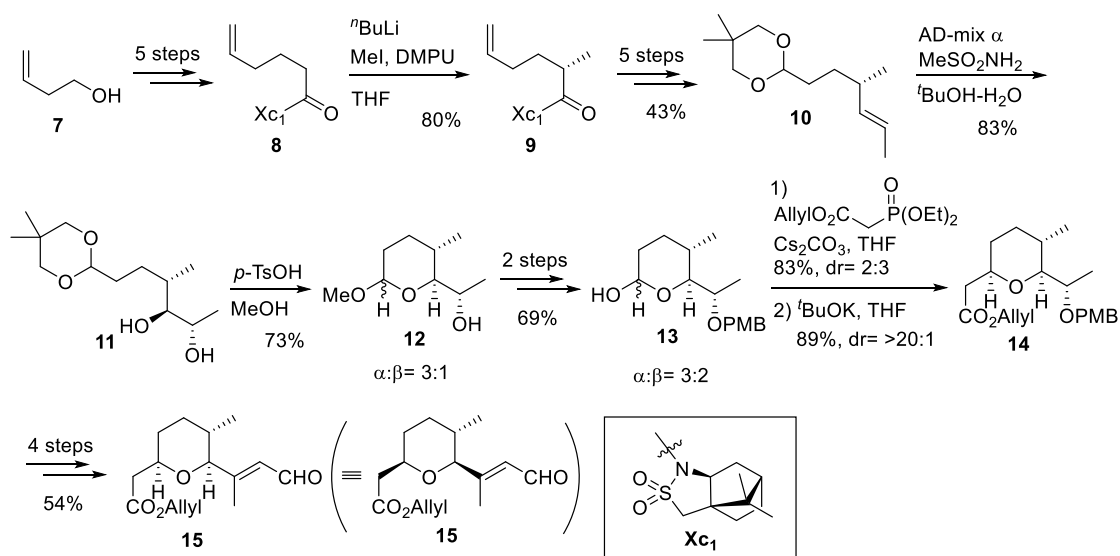
GEX1Q4 (2d): R¹= H; R²= H; R³= CH₂OH; R⁴= H; R⁵= Me

GEX1Q5 (2e): R¹= H; R²= H; R³= Me; R⁴= H; R⁵= H

Kocienski らによる全合成^[8a]

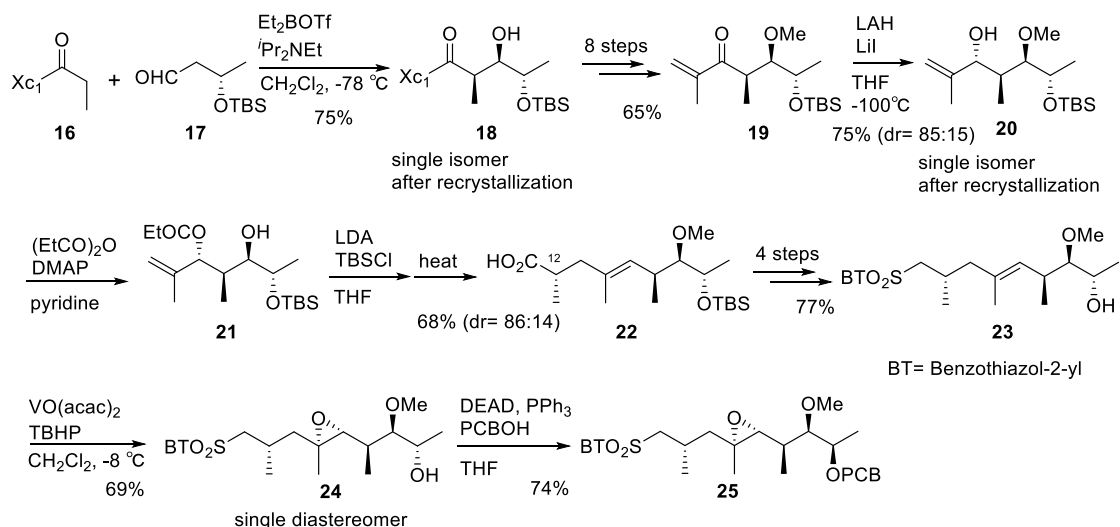
1999年 Kocienski らは Herboxidiene (2)をジエン部位で二つのフラグメントに分けてそれぞれを合成し、終盤でそれらをカップリングさせる合成戦略を採用し、初の全合成に成功した。このような収束的な合成戦略は、後のすべての Herboxidiene 類の合成にも共通して利用されている。二つのフラグメントの持つ不斉点構築には不斉補助基である Camphor-10,2-sultam **Xc₁** を利用し、カップリングには Julia olefination を用いた。

3-ブテン-1-オール **7** を出発原料とし、5 工程で不斉補助基を導入したスルタム **8** を合成した(Scheme 2)。スルタム **8** に対する α -メチル化反応は高ジアステレオ選択的に進行し、目的の立体を有するスルホンアミド **9** を得、さらに 5 工程でアルケン **10** へ誘導した。Sharpless 不斉ジヒドロキシル化によりジオール **11** とした後、*p*-TsOH を作用させアセタール **12** を、さらに 2 工程でラクツール **13** へ導いた。次に Horner-Wadsworth-Emmons 反応と系内で連続して起こる分子内 Oxa-Michael 反応、^tBuOK による異性化反応の 2 工程で THP 環 **14** を合成した。さらに 4 工程でカップリング前駆体となるアルデヒド **15** へ誘導した。

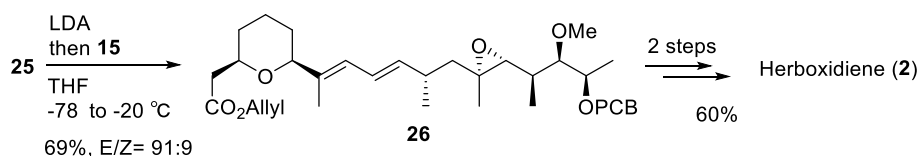


Scheme 2. Synthesis of THP fragment **15** by Kocienski's group.

側鎖フラグメントの合成にも不斉補助基 **Xc₁** を用いた不斉反応を利用した (**Scheme 3a**)。スルタム **16** と光学活性なアルデヒド **17** との *syn* 選択性不斉アルドールと再結晶化により 3 つの連続する不斉点を有するアルドール付加体 **18** を単一の生成物として得た。さらにエノン **19** を $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下 LAH で還元し、その後の再結晶と精製によって 4 つの連続する不斉点を有するアリルアルコール **20** を合成した。エステル **21** の Ireland-Claisen 転位によりカルボン酸 **22** をジアステレオ比 86:14 で得た。ここで生じたジアステレオマーは分離困難であったため、カルボン酸をアルコールへ還元した後、カラムクロマトグラフィーにより分離した。オレフィン **23** に対する VO(acac)₂ 触媒を用いたエポキシ化反応はジアステレオ選択的に進行し、エポキシド **24** を単一の生成物として与えた。LDA を用いたスルホン **25** とアルデヒド **15** の Julia olefination 反応により目的とするジエン **26** を収率 69% で得た (**Scheme 3b**)。さらに、2 工程で Herboxidiene (**2**) の初の全合成を達成した。



Scheme 3a. Synthesis of side chain fragment **25** by Kocienski's group.

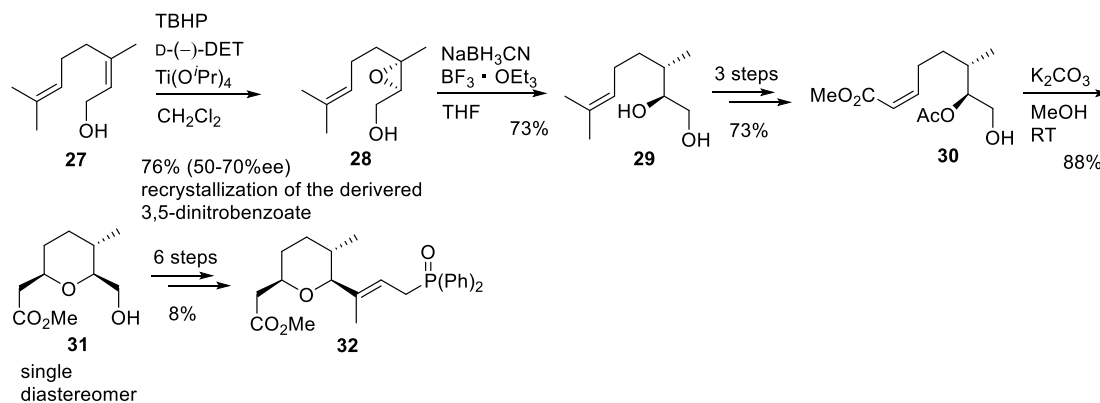


Scheme 3b. Total synthesis of Herboxidiene (2) by Kocienski's group.

Banwell らによる形式全合成^[8b]

2000年 Banwell らは Horner-Wittig カップリング反応を用いて 2 つのフラグメントを連結し、Herboxidiene methylester (43)の合成に成功した。THP 環フラグメントの不斉点構築には、Sharpless 不斉エポキシ化と分子内 Oxa-Michael 反応を利用した。側鎖フラグメントは出発原料の不斉を基に、ジアステレオ選択的に構築した。反応の少数成分として生じた望まない異性体は主に HPLC で分離・精製した。

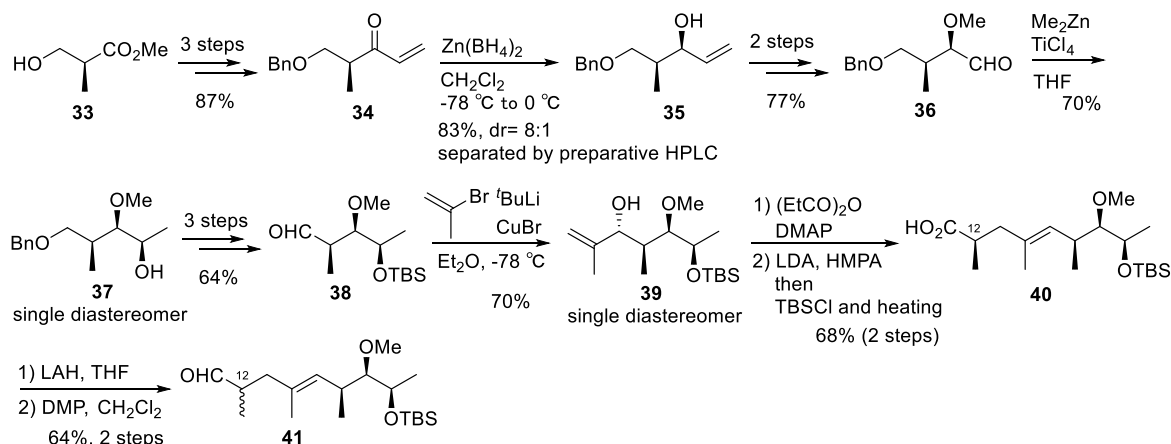
出発原料であるネロール 27 に対する Sharpless 不斉エポキシ化反応は中程度の光学収率だったため、3,5-ジニトロベンゾエートへと誘導した後、再結晶により光学活性体を単離した(Scheme 4)。位置選択的なエポキシドの開環反応によりジオール 28 とし、そこから 3 工程で調製される α,β -(Z)-エステル 30 の分子内 Oxa-Michael 反応により、目的の立体を有する THP 環 31 を単一の生成物として得た。さらに 6 工程でカップリング前駆体となるホスフィンオキシド 32 を合成した。



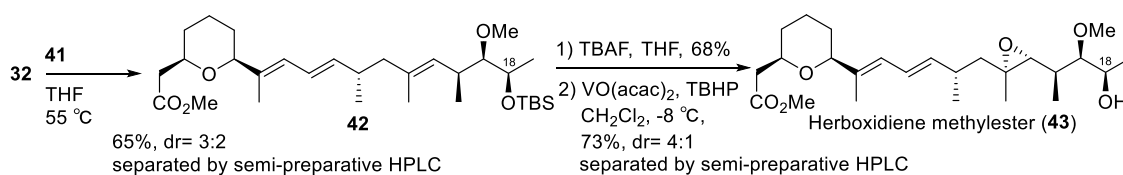
Scheme 4. Synthesis of THP fragment 32 by Banwell's group.

(S)-Roche エステル 33 を出発原料に 3 工程でケトン 34 へ誘導した(Scheme 5a)。Zn(BH₄)₂ を用いたジアステレオ選択的 1,2-還元によりアリルアルコール 35 を得た。さらに 2 工程で誘導されるアルデヒド 36 に対するメチル化反応により 3 つの連続する不斉点を有するアルコール 37 を単一の生成物として得た。2-ブロモプロパンから調製される Gilman 試薬をアルデヒド 38 に作用させ、ジアステレオ選択的にアリルアルコール 39 を得た。これに対し、Kocienski らの方法を参考にした Ireland-Claisen 転位によって α -メチルカルボン酸 37 を合成した。LAH によりカルボン酸をアルコールへ還元した後、酸化反応によりカップリング前駆体となるアルデヒド 41 を合成した。なお、C12 位の立体は酸化反応でエピメリ化し

た為、エピマー混合物のまま次の反応に用いた。NaH を塩基として用いた Horner-Wittig カップリングによりジエン **42** を収率 65% (dr=3:2) で得た(Scheme 5b)。ジアステレオマーを分離、TBS 基を脱保護した後、TBHP、VO(acac)₂ 触媒を用いたエポキシ化反応を行った。ジアステレオ選択性は 4:1 であったが、C18 位の立体に因らず望むエポキシドの立体が優先して得られることを見出した。生じたジアステレオマーを分離し、Herboxidiene methylester (**43**)の合成に成功した。



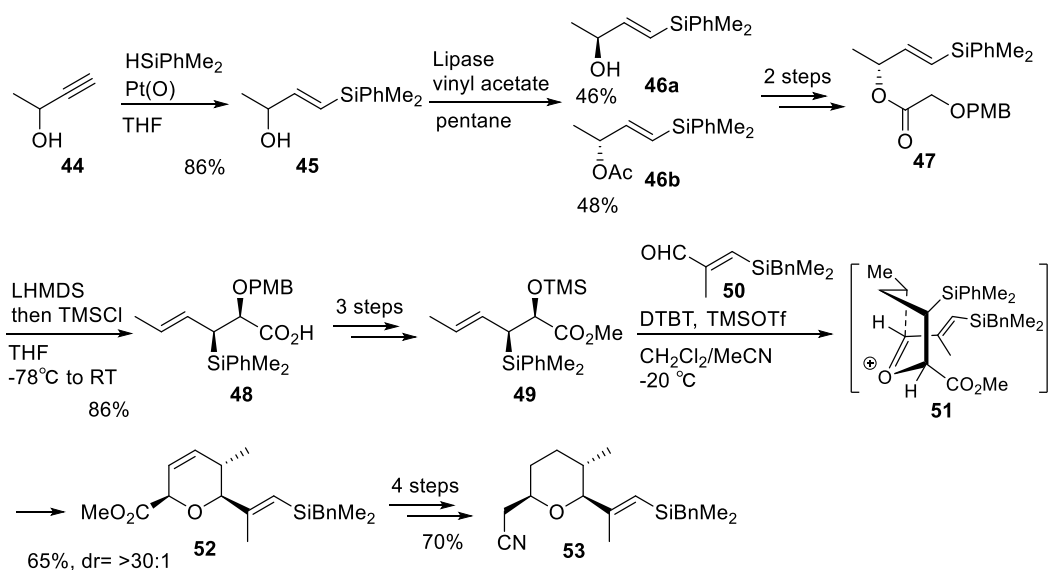
Scheme 5a. Synthesis of side chain fragment **41** by Banwell's group.



Scheme 5b. Synthesis of Herboxidiene methylester (**43**) by Banwell's group.

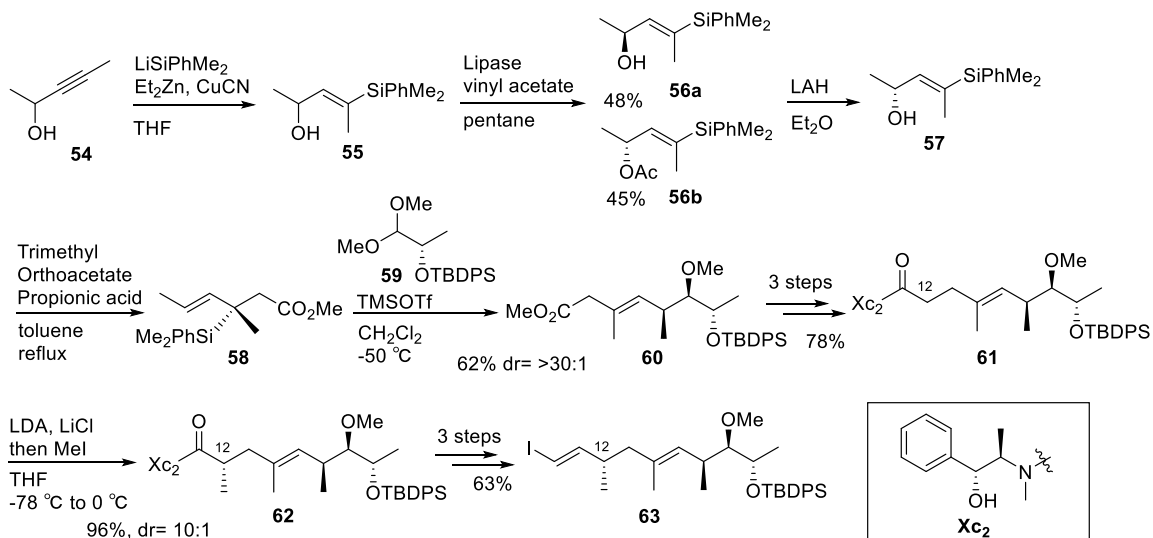
Panek らによる全合成^[8c]

2007 年 Panek らはケイ素反応を軸に、Herboxidiene(**2**)の全合成を達成した。光学活性な THP 環の構築には彼らが開発した *syn*-silane reagent **49** とアルデヒド **50** の立体選択的 [4+2]環化反応を用いた(Scheme 6)。3-ブチン-2-オール **44** を原料に、酵素反応を利用し、光学活性体なアリルアルコール **46b** を得た。ここから 2 工程でエステル **47** とした後、Ireland-Claisen 転位と保護基変換などを経て *syn*-silane reagent **49** へ誘導した。これと別途 2-プロピン-1-オールから 4 工程で調製される α,β -不飽和アルデヒド **50** との立体選択的 [4+2]環化反応は収率 65%、ジアステレオ選択性 30:1 以上で進行し、*cis*-2,6-ジヒドロピラン **52** を与えた。さらに 4 工程でカップリング前駆体となるビニルシラン **53** を合成した。



Scheme 6. Synthesis of THP fragment **53** by Panek's group.

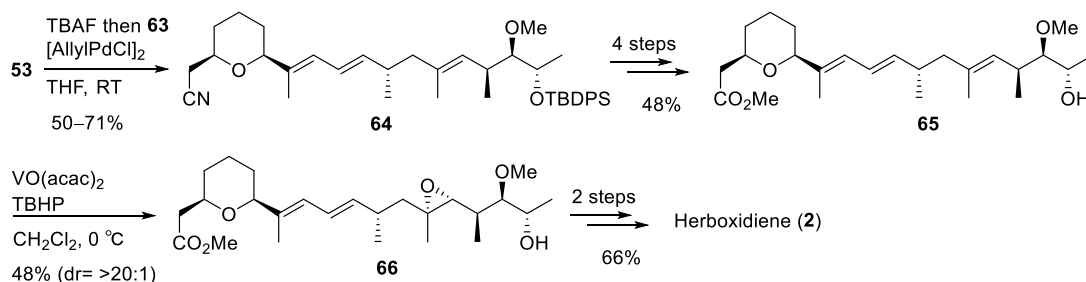
側鎖フラグメントは 3-ペンチン-2-オール **54** を原料に、酵素反応などで光学活性なビニルシラン **56b** へ誘導した (**Scheme 7**)。Claisen 反応により得られたクロチルシラン **58** と、別途 (*S*)-エチルラクテートから 3 工程で調製したシロキシアセタール **59** とのクロチル化反応によりジアステレオ選択的にホモアリルエステル **60** を合成した。C12 位の不斉点構築には Myers の不斉補助基を利用したジアステレオ選択的メチル化反応を利用した。さらに、高井オレフィン化反応など 3 工程を経てカップリング前駆体となるビニルヨージド **63** を合成した。



Scheme 7. Synthesis of side chain fragment **63** by Panek's group.

ビニルシラン **53** とビニルヨージド **63** の sp^2 - sp^2 クロスカップリング反応によりジエンを構築した (**Scheme 8**)。4 工程の官能基変換の後、VO(acac)₂ 触媒を用いたビスホモアリルアルコール **65** のエポキシ化反応により高ジアステレオ選択的にエポキシドを構築した ($dr =$

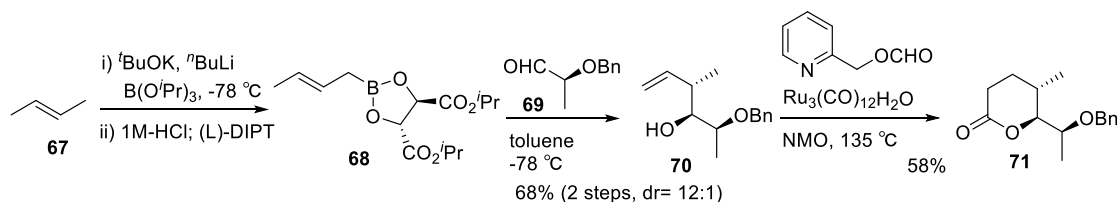
>20:1)。最後に光延反応によるヒドロキシ基の立体反転と加水分解の 2 工程で Herboxidiene (2) の全合成に成功した。



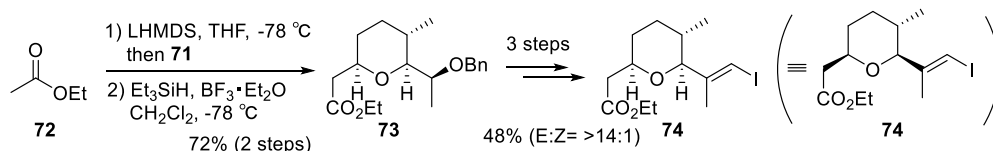
Scheme 8. Total synthesis of Herboxidiene (2) by Panek's group.

Forsyth らによる全合成^[8d]

2008 年 Forsyth らは二つのフラグメントの連結に鈴木カップリング反応を用い、Herboxidiene (2) を全合成した。THP 環フラグメントの構築には Roush クロチル化反応とルテニウムを触媒としたラクトン化反応を鍵反応として用いた。側鎖フラグメントの合成には光学活性な原料を元に、Keck クロチル化、Myers アルキル化、クロスメタセシス反応などを用いた。trans-2-ブテン 67 から調製されるクロチルボロネート 68 と (S)-メチルラクテートから 3 工程で調製されるアルデヒド 69 との Roush クロチル化反応により 3 つの連続する不斉点を有するホモアリルアルコール 70 を収率 68% で合成した (Scheme 9a)。これに対しルテニウムを触媒としたラクトン化反応により 6 員環ラクトン 71 を合成した。酢酸エチル 72 のリチウムエノラートをラクトン 71 に導入し、生じたヘミケタールを還元して THP 環 73 を得た (Scheme 9b)。脱保護・酸化・高井オレフィン化反応の 3 工程でカップリング前駆体となるビニルヨード 74 を合成した。



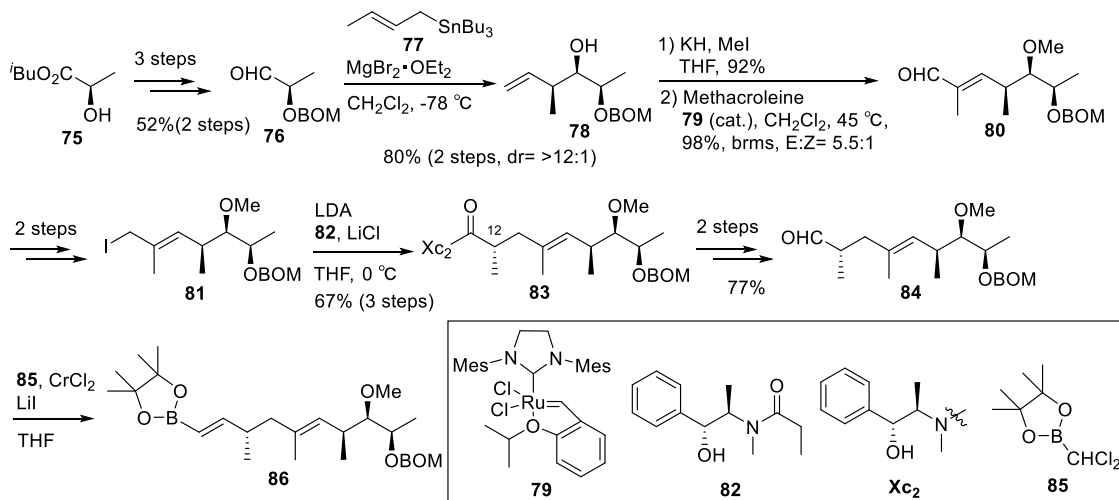
Scheme 9a. Synthesis of δ -lactone 71.



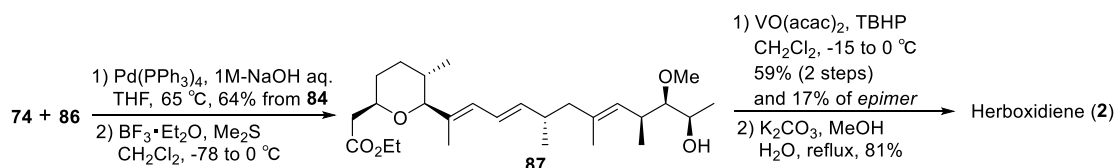
Scheme 9b. Synthesis of THP fragment 74 by Forsyth's group.

(R)-イソブチルラクテート 75 から 3 工程で調製されるアルデヒド 76 とクロチルスズ 77 との Keck クロチル化反応により 3 つの連続する不斉点を有するホモアリルアルコール 78 を得た (Scheme 10a)。ヒドロキシ基をメチルエーテル化した後、Grubbs-Hoveyda 触媒 79 を用いたメタアクロレインとのクロスメタセシス反応により α,β -不飽和アルデヒド 80 を合

成した。C12位メチル基は Myers 不斉アルキル化反応を利用し、ジアステレオ選択的に構築した。オレフィン **83** から 3 工程でカップリング前駆体となるビニルボレート **86** を合成した。ビニルヨード **74** とビニルボレート **86** の鈴木カップリングによりジエンを構築した (Scheme 10b)。アルコール **87** に対するエポキシ化反応は Banwell らと同様の方法を用いた。生じたエピマーを分離精製後、加水分解反応により Herboxidiene (**2**) を全合成した。



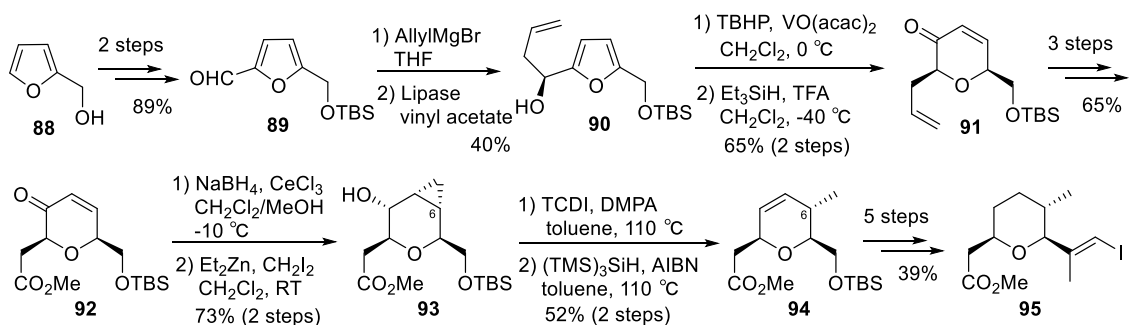
Scheme 10a. Synthesis of side chain fragment **86** by Forsyth's group.



Scheme 10b. Total synthesis of Herboxidiene (**2**) by Forsyth's group.

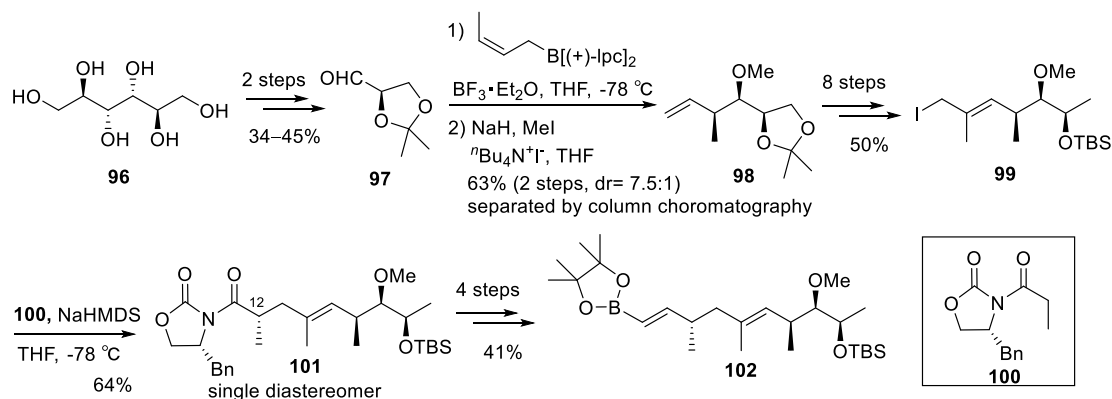
Ghosh らによる全合成^[8e]

2011 年 Ghosh らは Forsyth らの手法と同様、鈴木カップリング反応を利用して Herboxidiene (**2**) の全合成に成功した。THP 環フラグメントの合成には Achmatowicz 反応を、側鎖フラグメントの合成には Brown クロチルボレーションを鍵反応として用いた。出発原料であるフルフリルアルコール **88** から 2 工程で調製したアルデヒド **89** に対する Grignard 反応によりアリルアルコール **90** を得た。これを酵素反応を用いて光学活性体とした。Achmatowicz 反応により生じたヘミケタールを還元してエノン **91** を合成した。そこから 3 工程で調製されるエノン **92** に対する Luche 条件による 1,2-還元反応はジアステレオ選択的に進行した。オレフィンに対するシクロプロパン化もジアステレオ選択的に進行し、単一の生成物としてシクロプロパン誘導体 **93** を合成した。Barton らの条件による脱酸素反応に伴うシクロプロパン環の開環により C6 位メチル基を構築した。さらに 5 工程でカップリング前駆体となるビニルヨード **95** へ誘導した。

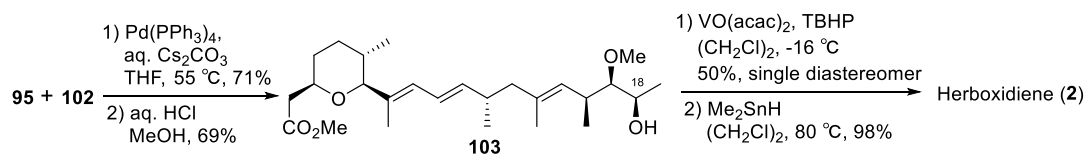


Scheme 11. Synthesis of THP fragment **95** by Ghosh's group.

D-マンニトール **96** を出発原料に 2 工程でアルデヒド **97** を合成した(**Scheme 12a**)。これに対する Brown クロチルボレーション、続くメチルエーテル化により 3 つの連続する不斉点を有するオレフィン **98** を収率 63%、ジアステレオ比 7.5:1 で得た。その後 8 工程で調製したアリルヨード **99** とオキサゾリジノン **100** の Evans 不斉アルキル化により C12 位の不斉点を構築した。さらに 4 工程でカップリング前駆体となるビニルボレート **102** を合成した。Forsyth らとほぼ同様の条件にて鈴木カップリングを行いジエン **103** を得た(**Scheme 12b**)。これまでの報告 5(a),(c) でジアステレオマー混合物として得られてしまう C18-(R) ヒドロキシ基に対する VO(acac)₂ 触媒を用いたエポキシ化反応において、反応を変換率 50% 程度で停止させることにより、目的の立体を有するエポキシドのみが選択的に得られることを新たに報告している。



Scheme 12a. Synthesis of side chain fragment **102** by Ghosh's group.

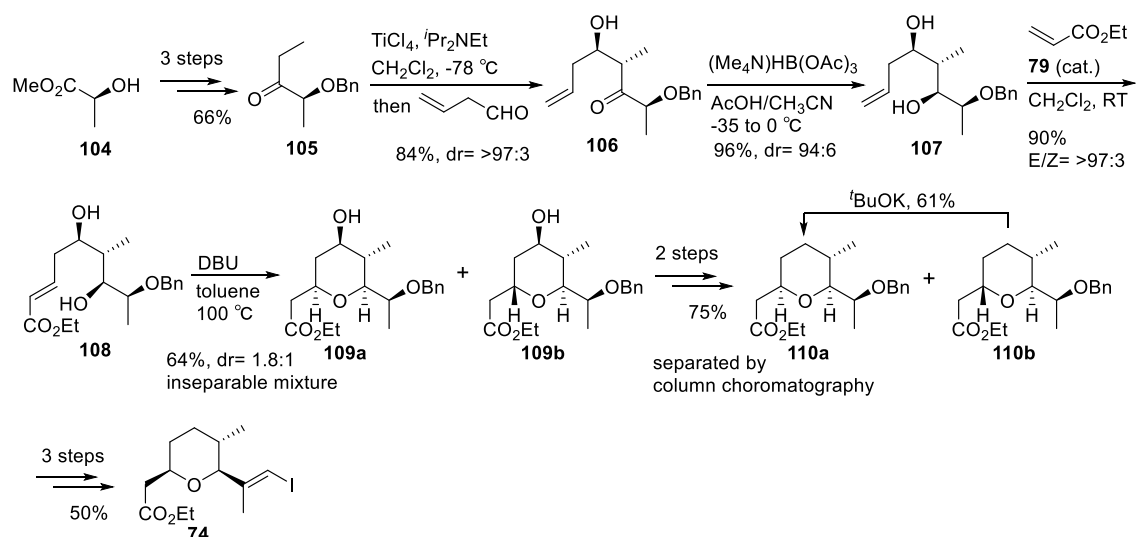


Scheme 12b. Total synthesis of Herboxidiene (**2**) by Ghosh's group.

Urpí らによる全合成^[8f]

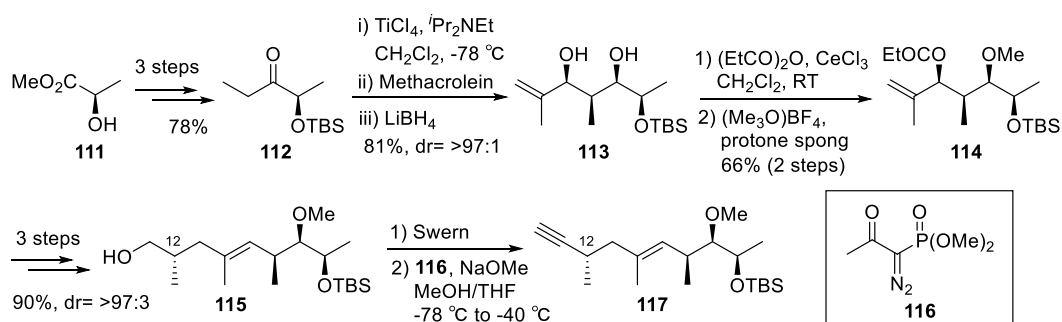
2011 年 Urpí らは過去の二者 (Forsyth、Ghosh) と同様、鈴木カップリング反応により二つのフラグメントを連結し Herboxidiene (**2**) を全合成した。それぞれのフラグメントの不

斉点構築には光学活性な原料の立体を利用し TiCl_4 触媒による aldol 反応を軸とした。出発原料である (*S*)-メチルラクテート **104** から 3 工程で調製したケトン **105** と 3-ブテナールの TiCl_4 を用いた aldol 反応によりアルドール体 **106** を高収率、高ジアステレオ選択的に得た (Scheme 13)。ケトンを経由してジアステレオ選択的に還元し 4 つの連続する不斉点を有するジオール **107** を合成した。Grubbs-Hoveyda 触媒 **79** を用いたエチルアクリレートとのクロスメタセシス反応により α,β -不飽和エステル **108** を得た。DBU を塩基として用いた分子内 Oxa-Michael 反応により THP 環を構築することはできたが、そのジアステレオ選択性は 1.8:1 であった。この二つの異性体は分離が困難だったため、Barton-McCombie の条件によりヒドロキシ基を除去し、エステル **110a**, **110b** とした後、カラムクロマトグラフィーで分離した。また、望む立体でないエステル **110b** は $t\text{BuOK}$ により異性化することが可能だった。さらに 3 工程を経て Forsyth らと同様のカップリング前駆体であるビニルヨード **74** を合成した。

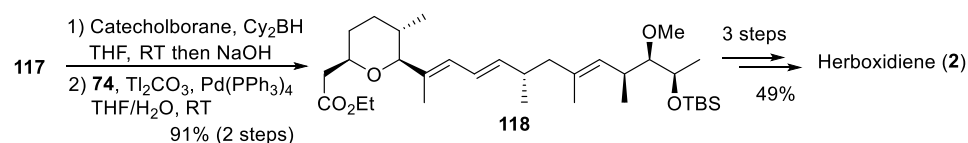


Scheme 13. Synthesis of THP fragment **74** by Urpi's group.

側鎖フラグメントの合成にも TiCl_4 触媒による不斉アルドール反応を用い、一挙に不斉点の構築を図った (Scheme 14a)。(*R*)-メチルラクテート **111** から 3 工程で調製されるケトン **112** とメタクロレインとのアルドール反応、続く系内での One-Pot 還元反応により、一挙に 4 つの連続する不斉点を有するジオール **113** を高収率、高ジアステレオ選択的に合成した。位置選択的アクリル化とメチルエーテル化によりエステル **114** とした後、Ireland-Claisen 転位反応などを用いてアルコール **115** を合成した。アルキン **117** の構築には、大平-bestmman アルキン合成法を用いた。この時、低温で反応を行うことで C12 位のエピメリ化を防いでいる。アルキン **117** に対するヒドロホウ素化、続くビニルヨード **74** との鈴木カップリングによりジエン **118** を構築した (Scheme 14b)。ここから過去の合成例を参考に 3 工程で Herboxidiene (**2**) の全合成を達成した。



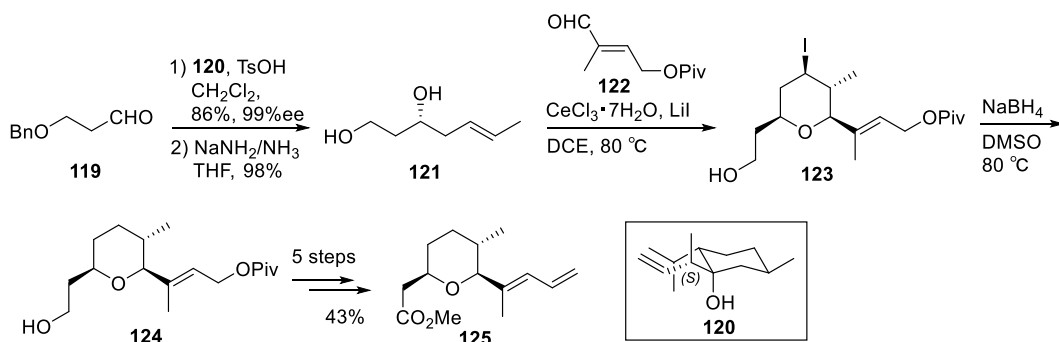
Scheme 14a. Synthesis of side chain fragment **117** by Urpi's group.



Scheme 14b. Total synthesis of Herboxidiene (**2**) by Urpi's group.

Yadav らによる形式全合成^[8g]

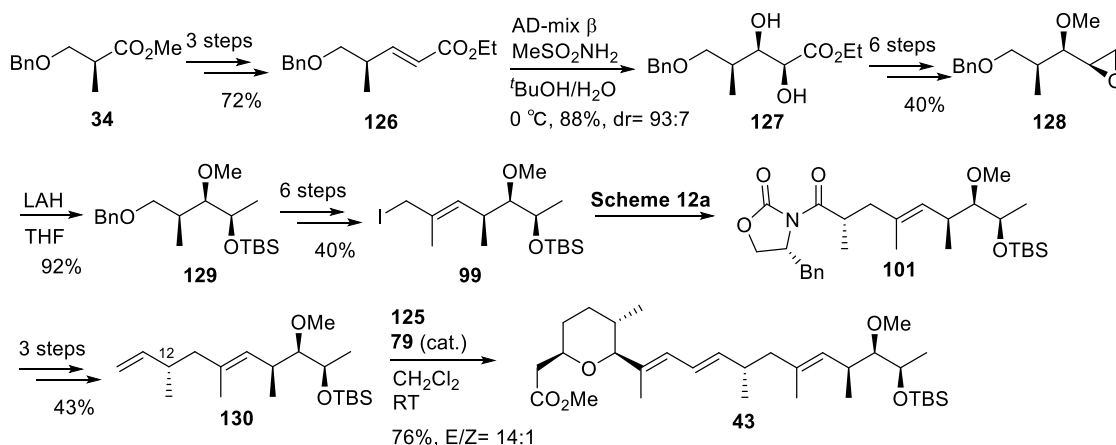
2014 年 Yadav らは、自身が開発した Prins 反応を軸に THP 環フラグメントを合成した。側鎖フラグメントとの連結にはクロスメタセシス反応を用いた。Banwell, Ghosh らと同じ中間体 **43** を合成し、Herboxidiene(**2**)の形式全合成とした。アルデヒド **119** と (+)-メントンから誘導される **120** の不斉クロチル化によりジオール **121** を高収率、高エナンチオ選択的に得た (**Scheme 15**)。3-メチル-2-ブテン-1-オールから 2 工程で調製されるアルデヒド **122** との Prins タイプの環化反応により、必要な全ての不斉点が導入された THP 環 **123** を一挙に構築した。脱ヨウ素化した後、5 工程の官能基変換を経てジエン **125** を合成した。



Scheme 15. Synthesis of THP fragment **125** by Yadav's group.

(*S*)-Roche エステル **34** を出発原料に 3 工程で α,β -不飽和エステル **126** とした後、Sharpless 不斉ジヒドロキシル化反応により、3 つの連続する不斉点を有するジオール **127** を得た (**Scheme 16**)。さらに 6 工程で調製されるエポキシド **128** の位置選択的還元反応により側鎖フラグメント末端部の官能基を揃えた。C12 位メチル基の導入には Ghosh らと同様の中間体アリルヨード **99** に対する Evans 不斉アルキル化反応を用いた。不斉補助基を 3 工程

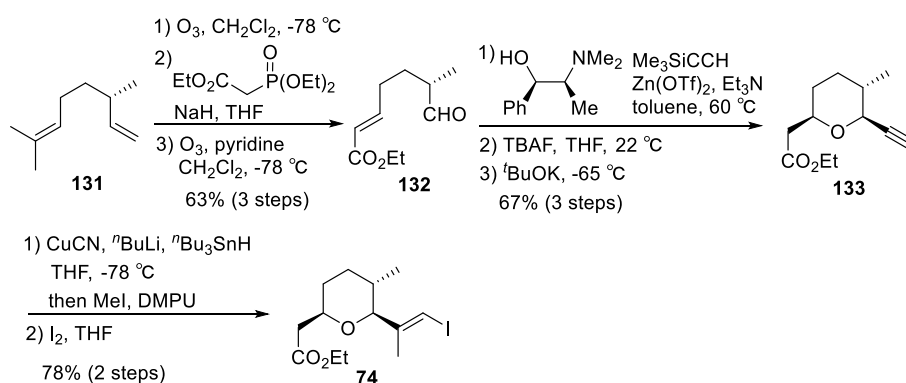
で末端アルケン **130** へ誘導した後、ジエン **125** とのクロスメタセシス反応にジエン **43** を合成し、Herboxidiene(**2**)の形式全合成とした。



Scheme 16. A formal synthesis of Herboxidiene (**2**) by Yadav's group.

Hoveyda らによる形式全合成^[8h]

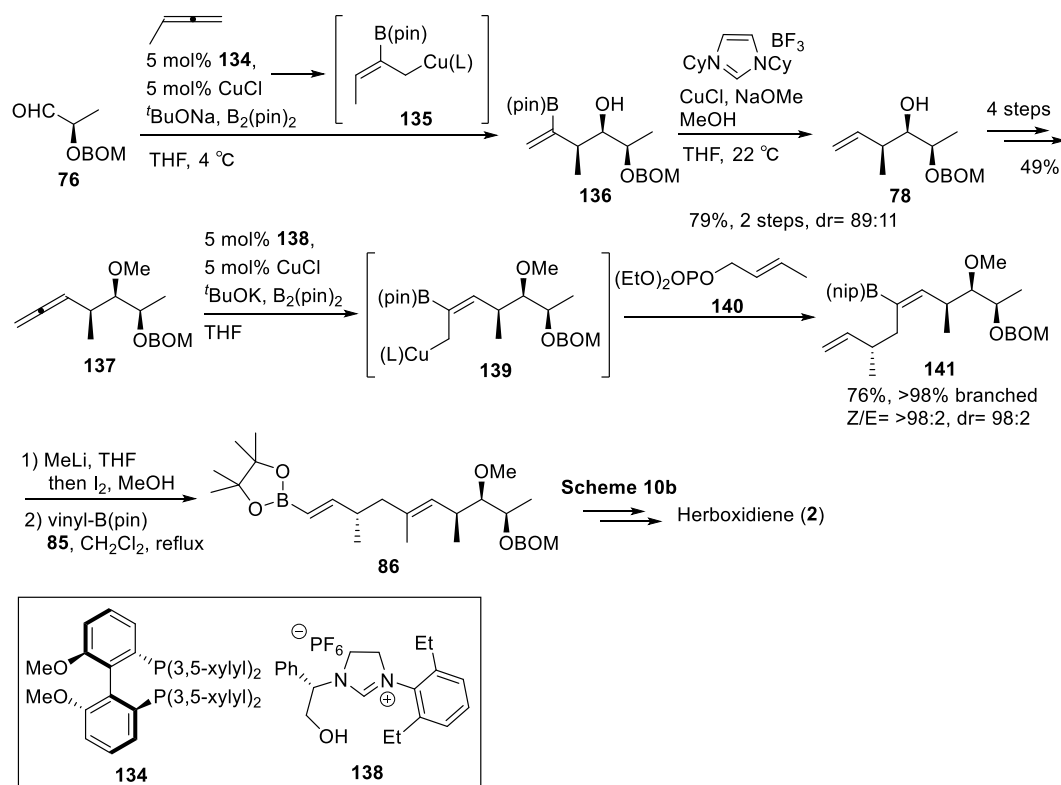
2014 年 Hoveyda らは、自らが開発したアレンへの位置選択的 Cu-B 付加から生じる多成分アリル銅中間体を用いた触媒的かつ化学選択的付加反応を利用し、Herboxidiene(**2**)の全合成を達成した。二つのフラグメントの連結には過去の合成例と同様鈴木カップリング反応を用いた。(+)β-シトロネレン **131** を出発原料とし、内部アルケンに対する位置選択的オゾン酸化と Horner-Wadsworth-Emmons 反応、続く末端アルケンへのオゾン酸化によりアルデヒド **132** を合成した(**Scheme 17**)。これに対し、TMS アセチレンのジアステレオ選択的求核付加反応によりプロパルギルアルコールとした後、分子内 Oxa-Michael 反応と ^tBuOK による異性化によりアルキン **133** を得た。Lipshutz らの条件によるカルボメタレーションと、続くヨウ素化によりビニルヨード **74** を得た。



Scheme 17. Synthesis of THP fragment **74** by Hoveyda's group.

(*R*)-メチルラクテートから 2 工程で調製したアルデヒド **76** に対し、アリル銅試薬 **135** の付加反応により、ボレート **136** を合成した(**Scheme 17**)。ボレートの除去により 3 つの連続する不斉点を有するアルケン **78** をジアステレオ比 89:11 で得た。アルケン **78** は Forsyth らと同様の合成中間体である。さらに 4 工程で調製したアレン **137** から得られるアリル銅中

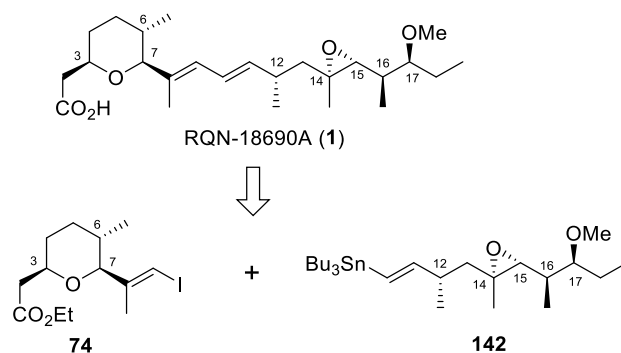
間体 **139** とクロチルホスフェイト **140** の反応は *Z*オレフィン **141** を選択的に与えた。ここから 2 工程で再度 Forsyth らと同様の中間体 **86** を合成した。その後、Forsyth らとほぼ同様の方法で Herboxidiene(**2**) を全合成した。



Scheme 18. Preparation of side chain fragment **86** and total synthesis of Herboxidiene (**2**) by Hoveyda's group.

ここまで、過去の Herboxidiene (**2**)の全合成例について述べてきた。これらの合成では Herboxidiene (**2**)を二つのフラグメントに分けてそれぞれを合成し、合成の終盤でカップリンする収束的な合成戦略を取っていることは共通している。一方、それぞれのフラグメントの合成については、酵素反応の後に光学分割する手法が多く、また、ジアステレオマー分離のための HPLC 精製や合成終盤におけるエポキシ化反応で副生する望まないジアステレオマー生成を抑制するための詳細な反応制御が必要など改善すべき点も多いといえる。以上の観点から筆者は、高立体選択的な不斉反応を利用し、これまでにない合成手法による RQN-18690A (**1**)の全合成を目指し、新たな合成計画を立案した。

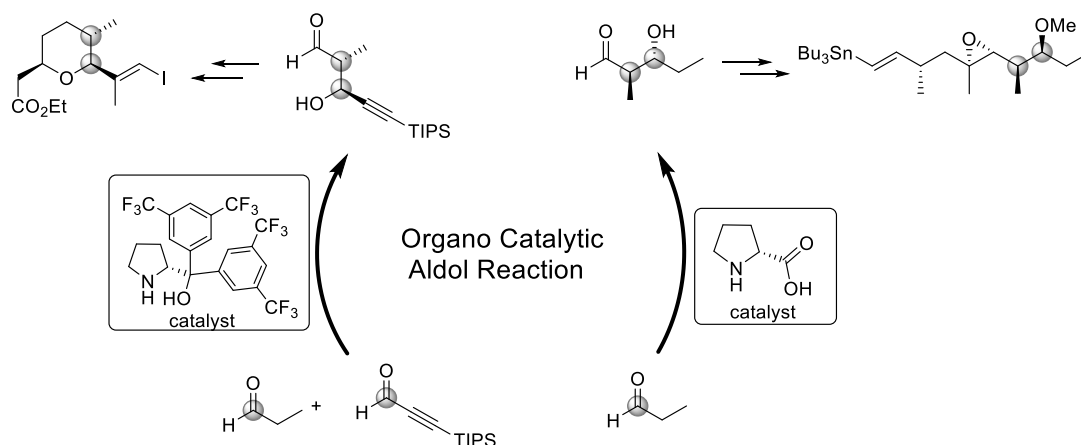
RQN18690A (**1**)は、3つの不斉点を有する THP 環フラグメントとエポキシドを含む 5つの不斉点とジエン構造を有する側鎖フラグメントから成る。これらの立体化学を如何に効率よく構築していくかが合成の鍵となる。まず、Herboxidiene (**2**)の過去の全合成例と同様に RQN-18690A (**1**)を 2つにフラグメントに分けてそれぞれを合成し、合成の終盤でそれらを連結させる収束的合成法を用いることにした。二つのフラグメントの連結にはこれまでに例がない Stille カップリング反応を用いることにした(Scheme 19)。



Scheme 19. Retrosynthetic analysis of RQN-18690A (1)

また、この二つのフラグメントの不斉点構築にはこれまでの **Herboxidiene (2)** の合成例にはない、有機触媒を用いた不斉アルドール反応を利用することにした。有機触媒は金属触媒と異なり、水や酸素に安定で取り扱いが容易であること、反応条件が温和であることなどの利点がある。また、金属廃棄物も出ないため環境への負荷も小さい。この反応を用いれば、シンプルな原料から連続する二つの不斉点を一挙に構築することができ、より効率的な不斉点構築が可能になると考えた(**Figure 6**)。

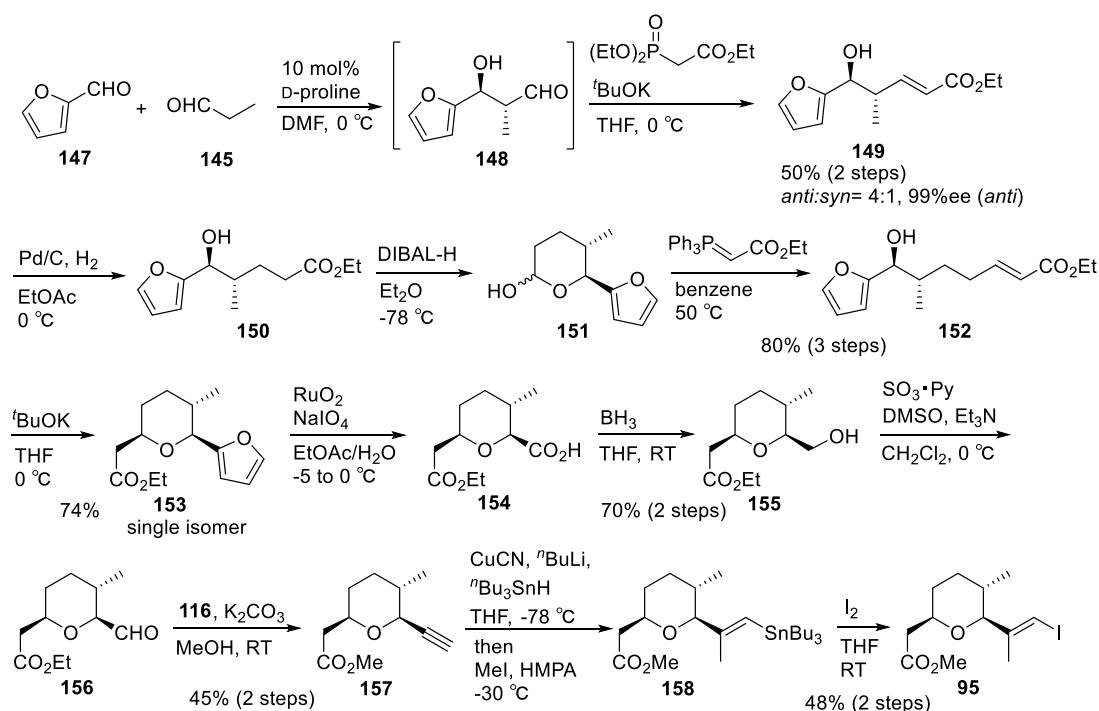
Figure 6. Synthetic strategy toward the asymmetric total synthesis of RQN-18690A (1)



さらに、**One-Pot** 反応を利用した効率的な合成を試みることにした。**One-Pot** 反応は一つの反応容器に順次試薬を追加し、複数の反応を連続的に誘導する手法である。前反応の試薬が残ったまま次の反応試薬を追加することになるので反応のコントロールが難しくなるが、適用することができれば反応の停止や、精製操作を行うことなく複数の工程をスキップできることから、反応の効率性・操作性は高くなる。

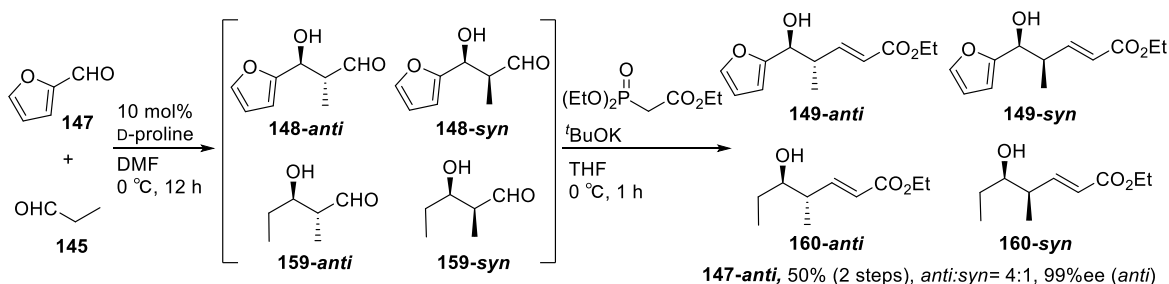
筆者は 2008 年東京理科大学大学院修士論文において有機触媒を用いた不斉アルドール反応を鍵反応とした **THP** 環フラグメント **95** (メチルエステル体) の第一世代合成に成功している^[9](**Scheme 20**)。有機触媒であるプロリンを触媒として用い、フルフルール **147** とプロパナール **145** の不斉クロスアルドール反応により二つの連続する不斉点を有するアルデヒド **148** を得た。続く **Horner-Wadsworth-Emmons** 反応によりエステル **149** を合成した。

目的とする *anti* 体が優先的に得られ (*anti* : *syn* = 4:1)、その光学収率は 99%ee だった。水素添加による共役オレフィンの還元、続く DIBAL-H 還元によりラクツール **151** へ誘導した。さらに Wittig 反応によりエステル **152** を得た。これに対し ^tBuOK を作用させると分子内 Oxa-Michael 反応が進行し、3 つの不斉点を有するテトラヒドロピラン **153** を単一のジアステレオマーとして得た。フリル基を酸化的開裂反応によりカルボン酸 **154** とした後、還元、酸化、大平-Bestmann 反応によりアルキン **157** を合成した。Lipshutz cuprate を作用させた後、cuprate をヨードメタンで捕捉しビニルスズ **158** とした。最後、ヨウ素を作用させて側鎖フラグメント **95** を合成した。



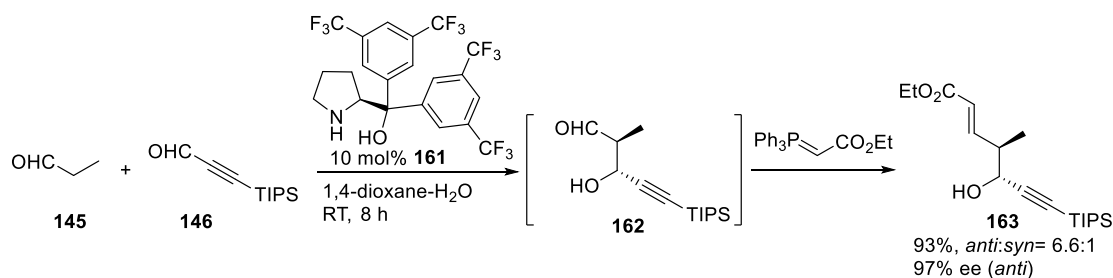
Scheme 20. First-generation synthesis of THP fragment **95**

しかしながら本合成法にはいくつかの課題があった。合成一段階目であるフルフラール **147** とプロパナール **145** の不斉クロスアルドール反応とそれに続く Horner-Wadsworth-Emmons 反応では、目的物 **149-anti** の他にその *syn* 体ジアステレオマー **149-syn** と、プロパナール **145** のセルフアルドール反応により誘導される **160-anti** 及び **160-syn** が副生する (**Scheme 21**)。これらの化合物は容易に分離精製できなかったことから、そのスケールアップ合成を困難なものにしていた。また、テトラヒドロピラン **153** のフリル基をカップリング前駆体となるビニルヨード骨格に変換するために 6 工程を要しており、さらなる改良が必要であった (**Scheme 21**)。



Scheme 21. Proline catalyzed asymmetric aldol reaction of furfural **147** and propanal **145**, followed by Horner-Wadsworth-Emmons reaction.

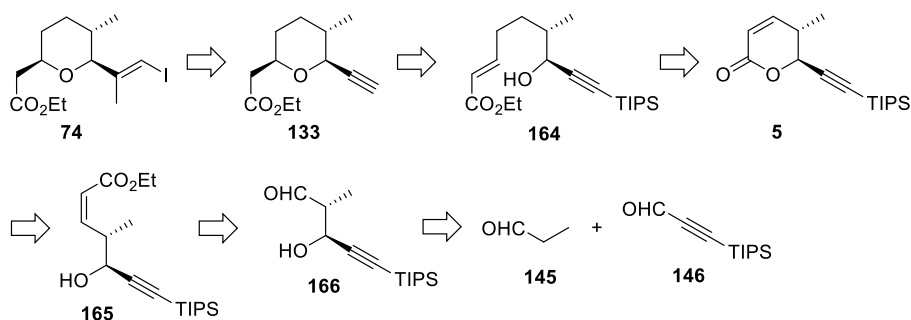
一方、2013年林らは、有機触媒であるジフェニルプロリノール誘導体 **161** を用いたプロパナール **145** とアルキニルアルデヒド **146** との不斉クロスアルドール反応を報告している^[10](Scheme 22)。この反応を用いれば2つの連続する不斉点を高立体選択的に構築することができるに加え、原料由来のアルキン骨格を同時に導入できることから、工程数の短縮にもつながると考えた。



Scheme 22. Diarylprolinol derivative **161** in an asymmetric, direct cross-aldol reaction with alkynyl aldehyde.

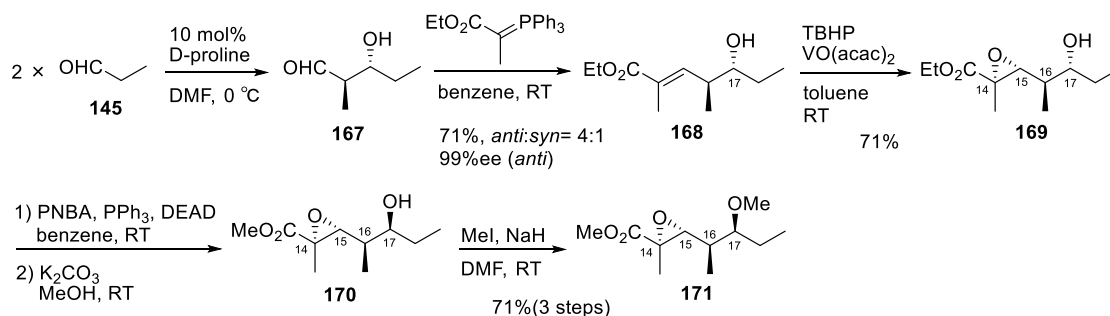
この反応を鍵反応とした THP 環フラグメント **74** の新たな合成戦略を以下に立案した (Scheme 23)。ビニルヨードの構築にはこれまでと同様の手法を用いることとし、アルキン **133** は α,β -不飽和エステル **164** の分子内 Oxa-Michael 反応により立体選択的に構築できると考えた。 α,β -不飽和エステル **164** は α,β -不飽和 δ -ラクトン **5** の還元・増炭反応などにより誘導し、 α,β -不飽和 δ -ラクトン **5** はアルデヒド **166** に対する Z 選択的な Horner-Wadsworth-Emmons 反応、分子内ラクトン化反応により誘導できると考えた。二つの連続する不斉点を有するアルデヒド **166** の構築には上述した有機触媒を用いた不斉クロスアルドール反応を利用することにした。

ここまできると、本合成戦略は筆者の東京理科大学大学院修士論文における THP 環フラグメント合成法の効率性を改善する可能性を有し、さらには過去の Herboxidiene (**2**) の THP 環フラグメントの合成例と異なり次のような利点がある。①酵素反応による光学分割を必要としない。②安価な出発原料から有機触媒を用いた不斉反応により、目的の立体を有する連続する不斉点を一挙に構築することができる。③有機触媒を用いるため実験操作が簡便になる。④得られるアルドール体がアルデヒド構造を含むことから、直接的に次の増炭反応に繋ぐことが可能である。⑤出発原料にアルキン構造を含んでいるため、後からアルキン骨格を導入する必要がない。



Scheme 23. Second generation synthetic plan of THP fragment **74**.

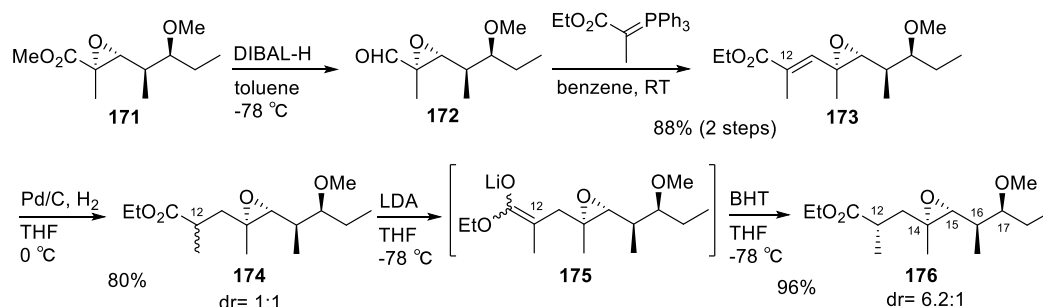
また筆者は東京理科大学大学院修士論文において、有機触媒であるプロリンを用いた不斉アルドール反応を鍵反応に、光学活性なエポキシド **171** の合成に成功している (**Scheme 24**)。すなわち、プロリンを触媒としたプロパナール **145** のセルフアルドール反応により連続する不斉点を有するアルデヒド **167** を高立体選択的に合成した。アルデヒド **167** に対する Wittig 反応により、 α,β -不飽和エステル **168** へ誘導した。目的とする *anti* 体が優先して得られており (*anti*:*syn*= 4:1)、その光学収率は 99%*ee*(*anti*)だった。VO(acac)₂ を触媒とし、C17 位のヒドロキシ基の立体を利用したジアステレオ選択的エポキシ化反応により光学活性なエポキシドを導入した。C17 位ヒドロキシ基を光延条件により立体反転させた後、メチルエーテル化反応によりエステル **171** を構築した。過去の Herboxidiene (**2**) の合成例の多くはエポキシド構築を二つのフラグメントのカップリング後に行っており、かつジアステレオマーの副生を抑えるために反応を途中で停止させる必要があったが、この方法では望む立体を有するエポキシドを単一の生成物として合成することに成功している。



Scheme 24. Synthesis of ester **171** included consecutive chiral centers.

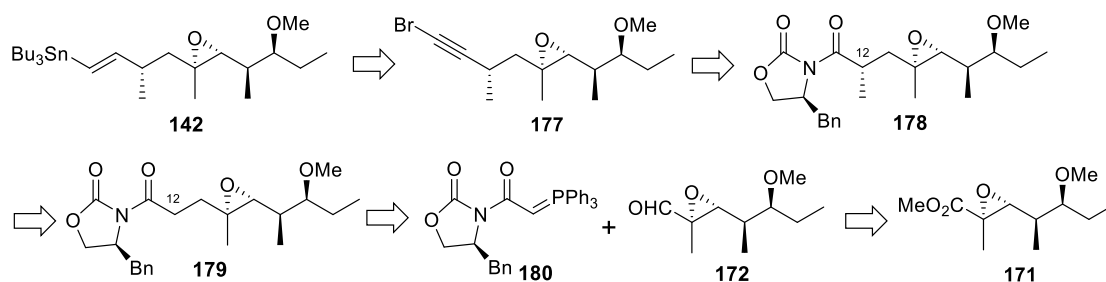
C12 位の不斉点構築には外部不斉源を用いない立体選択的なプロトン化反応を試みた (**Scheme 25**)。すなわち、エステル **171** を DIBAL-H により還元しアルデヒド **172** とした後、Wittig 反応により α,β -不飽和エステル **173** へ誘導した。これに対し、外部不斉源を用いない水素添加反応あるいは 1,4-還元反応を試みたが、望む C12 位を高立体選択的に構築することができなかった。そこで一旦、水素添加反応によりエステル **174** (*dr*= 1:1) へ誘導した後に立体選択的プロトン化を試みることにした。LDA を用いてリチウムエノラート **175** を系内で調製し、そこに種々のアキラルなプロトン源を添加する検討を行った。プロトン源として BHT を用いた場合に最も良い結果が得られたが、そのジアステレオ比は 6.2:1 だっ

た。生じる C12 位エピマーはカラムクロマトグラフィーによる分離が困難であり、この C12 位構築が課題として残った。



Scheme 25. Effort for the construction of C12 chiral center.

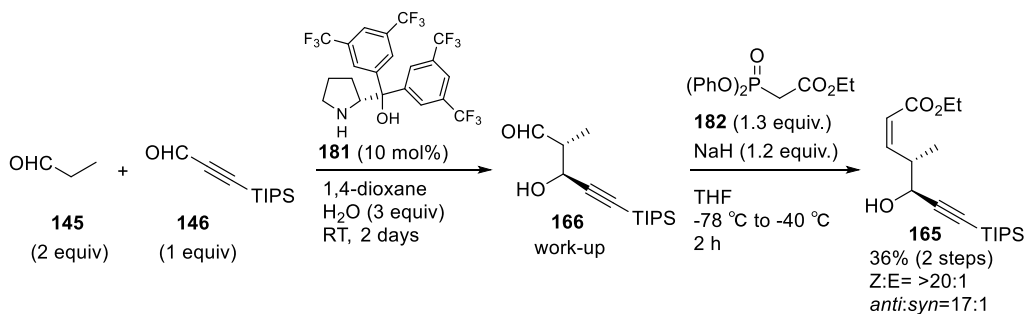
そこで本論文では、不斉補助基を利用した C12 位の立体制御を試みることにし、新たな合成計画を立案した(**Scheme 26**)。カップリングの前駆体となるビニルスズ **142** はアルキニルブロミド **177** に対するヒドロスタニル化により合成できると考えた。アルキニルブロミド **177** はオキサゾリジノン **178** を順次官能基変換することで得られると考えた。C12 メチル基の立体はオキサゾリジノン **179** に対するメチル化反応により立体制御できると考えた。オキサゾリジノン **179** はホスホラン **180** とアルデヒド **172** との Wittig 反応とそれによって生じたオレフィンの還元反応により得られ、アルデヒド **172** はエステル **171** の還元により得られると考えた。このように、修士論文の合成ルートでは内部不斉点を利用することでジアステレオ選択的に C12 位メチル基の構築を試みたが、新たな合成計画では不斉補助基を利用することで確実に立体を構築する戦略を取ることにした。



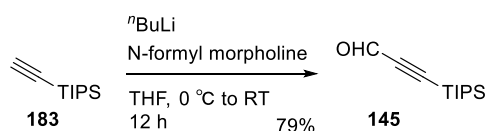
Scheme 26. New synthetic plan of side chain fragment **142**.

第二節 THP 環フラグメントの合成

鍵反応であるプロリン誘導体触媒 **181** を用いたプロパナール **145** とアルキニルアルデヒド **146** の不斉アルドール反応を行った。まず、文献に基づいた反応条件を適用した(Scheme 27a)。本反応に用いるアルキニルアルデヒド **146** は市販のトリイソプロピルアセチレン **183** に対するホルミル化反応により調製した^[11](Scheme 27b)。アルドール反応により生じたアルデヒド **166** は不安定と考えられることから、反応後に分液操作のみを行い粗体のまま、安藤試薬 **182** を用いた *Z* 選択的 Horner-Wadsworth-Emmons 反応に付した^[12]。収率 36% ではあったが、ジアステレオ選択性 17:1 で目的とする *Z* エステル **165** を得ることに成功した。これは、THP 環フラグメント第一世代合成法のジアステレオ選択性 4:1(Scheme 20)と比較して大きく向上しているといえる。一方で、収率のさらなる向上が望まれた。



Scheme 27a. Organocatalytic aldol reaction of propanal **145** and alkynyl aldehyde **146**, followed by Horner-Wadsworth-Emmons reaction using Ando's reagent **182**.

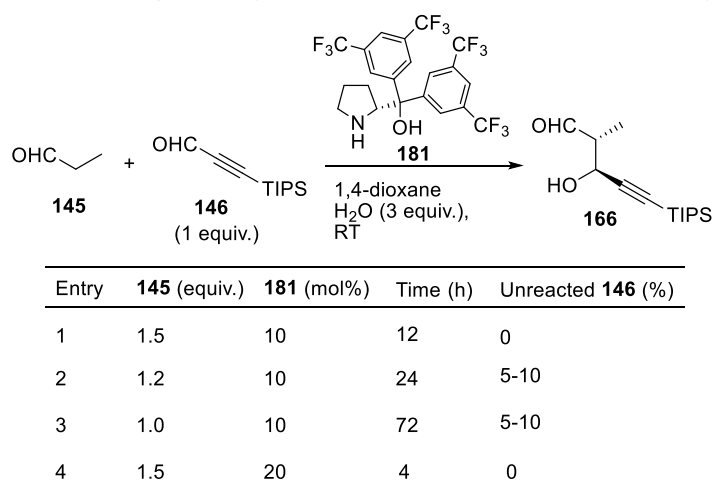


Scheme 27b. Preparation of alkynyl aldehyde **146**.

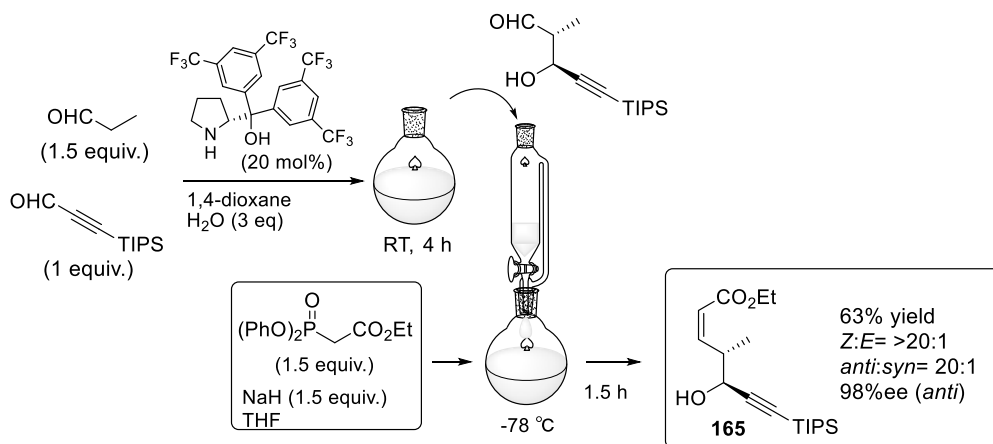
低収率の原因について、まず、反応一段階目のアルドール反応に着目した。この反応では反応時間の経過に伴い、系が複雑化していく傾向が TLC 及び NMR 解析により観測されていた。そこで、反応に使用するプロパナール **145** の量と触媒量及び反応時間について検討を行った(Table 1)。検討では、反応系中の NMR 分析からアルキニルアルデヒド **146** の残存量を見積もることで反応の進行度を推測した。Scheme 27a では、文献の手法に従い 2 当量のプロパナール **145** を用いていた。しかし、1.5 当量のプロパナール **145** でも 12 時間で原料のアルキニルアルデヒド **146** が消失することがわかった(Entry 1)。1.2 当量では、24 時間反応を継続してもアルキニルアルデヒド **146** が完全には消失しなかった。本検討においても、反応時間の経過とともに、系が徐々に複雑化していく傾向が観測された。これはおそらくプロパナール **145** のセルフアルドール反応や、アルデヒド **166** の脱水反応などの副反応のためと考えられた。そこで Entry 4 では速やかに反応を完結させるために触媒量を

20 mol%に増やして実験を行った。その結果、アルキニルアルデヒド **146** は 4 時間で完全に消失し、副反応もこれまでに比べ抑制されることがわかった。以上により、プロパナール **145**、触媒量、反応時間について最適条件を決定した。

Table 1. Optimization of Organocatalytic Aldol Reaction of Propanal **145** and Alkynyl Aldehyde **146**.

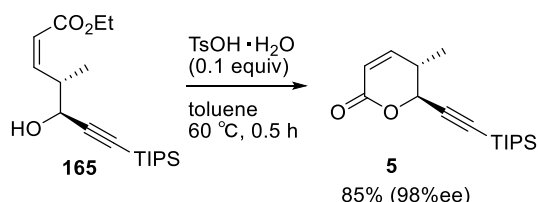


Scheme 27 ではアルドール反応の後に分液操作を行っていたが、それを行うことなく一挙に *Z*-エステル **165** を構築することを試みた(**Scheme 28**)。分液操作を省略することで反応操作全体が簡便になるだけでなく、粗生成物の濃縮や移し替え操作が減り、収率のさらなる向上を期待した。 -78°C の低温条件下、別途安藤試薬を調製しておき、そこにアルドール反応の反応系を滴下した。反応終了後、分液とカラムクロマトグラフィーによる精製操作を行い、目的とする *Z*-エステル **165** を収率 63%、*Z:E* 選択性 >20:1、*anti:syn* 選択性 20:1 で得た。この方法により収率及び選択性が向上し、目的物 **165** の量的供給を可能にした。なお、目的としない *syn* 異性体は分離困難だったため、混合物のまま次の反応に進めた。



Scheme 28. Sequential synthesis of *Z*-ester **165**.

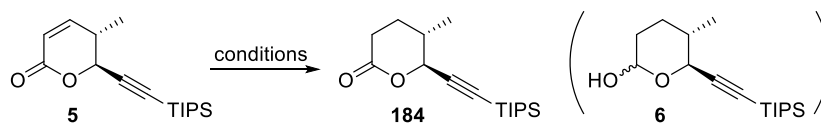
エステル **165** を触媒量のパラ-トルエンスルホン酸存在下、トルエン中 60 °C で加熱することで、速やかに分子内ラクトン化反応が進行し、 α,β -不飽和 δ -ラクトン **5** を収率 85% で得た (Scheme 29)。また、その光学収率を測定したところ 98% ee だった。また、カラムクロマトグラフィーにより前反応で精製することができなかったジアステレオマーを分離することができた。



Scheme 29. Intramolecular lactonization of Z-ester **165**.

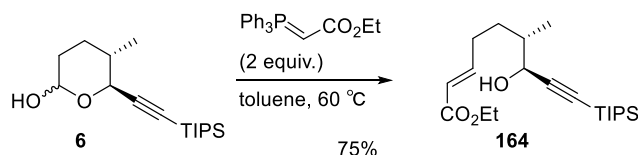
次に、共役オレフィンの還元反応の検討を行った (Table 2)。この検討では、三重結合を保持したまま、二重結合のみを還元する必要がある。まず、水素添加による還元を試みたが、短時間のうちに共役オレフィン及び三重結合が還元され、複数の混合物を与えるのみであった (Entry 1, 2)。次に、種々の 1,4-還元試剤を用いた検討を行った。Stryker 試薬を用いた場合には、反応が進行しなかった^[13] (Entry 3)。L-selectride または NiCl₂·6H₂O, NaBH₄ を用いた場合には基質の分解が進行した^[14] (Entry 4, 5)。CuCl₂·6H₂O, NaBH₄ をメタノール溶媒中 0 °C で一時間反応させたところ、目的としていた飽和ラクトン **184** と、さらにラクトンが 1,2-還元されたラクトール **6** が混合物として得られることがわかった (Entry 6)。この反応条件は α,β -不飽和エステルに対する 1,4-還元法として既に知られているが^[15]、 α,β -不飽和 δ -ラクトンから一挙に対応するラクトールを構築する手法としてはこれまでに報告されていない。詳細な検討については第二章で述べるが、最終的にラクトール **6** のみを選択的に高収率(91%)で得ることに成功した (Entry 7)。

Table 2. Reduction of α,β -Unsaturated δ -lactone **5**.



Entry	Reagent	Solv.	Temp. (°C)	Time (h)	Results
1	Pd/C (30 wt%), H ₂	THF	0	0.2	complex mixture
2	Pd/C (30 wt%), H ₂	EtOAc	0	0.2	complex mixture
3	[(PPh ₃)CuH] ₆ (0.2 equiv.)	toluene	0 to 70	6	no reaction
4	L-selectride (3 equiv.)	THF	-78	1	decompose
5	NiCl ₂ ·H ₂ O (0.2 equiv.), NaBH ₄ (5 equiv.)	MeOH	0	1	decompose
6	CuCl (1 equiv.), NaBH ₄ (4 equiv.)	MeOH	0	2	mixture of 184 and 6
7	CuCl (0.5 equiv.), NaBH ₄ (10 equiv.)	MeOH	-50 to -20	1	6 (91%)

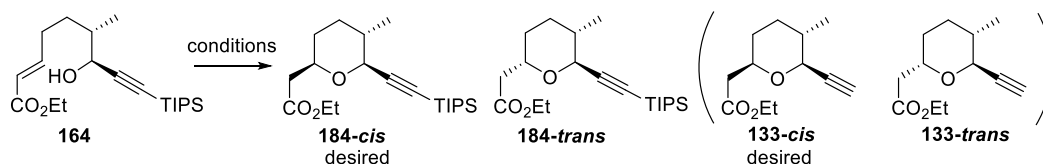
得られたラクトール **6** に対する Wittig 反応により収率 75%で α,β -不飽和エステル **164** を得た(Scheme 30)。



Scheme 30. Wittig reaction of lactol **6**.

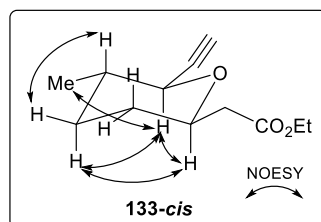
α,β -不飽和エステル **164** の分子内 Oxa-Michael 反応によるテトラヒドロピラン環構築を検討した(Table 3)。まず、THF 溶媒中 0 °Cで触媒量の *t*BuOK を塩基として作用させた。速やかに分子内 Michael 反応が進行し、高収率でテトラヒドロピラン環 **184** を与えた。しかしながら、その *cis:trans* 選択性は 1:3.3 で、目的としない立体異性体 **184-trans** を優先して与えた(Entry 1)。室温で反応を行った場合にもほぼ同じ選択性であることがわかった(Entry 2)。なお、反応時間を延ばすと生成物の分解が進行し収率が低下してくことがわかった。TBAF を塩基として用いた場合には、室温では TIPS 基が脱保護された **133-trans** が優先的に得られた。しかし、TBAF の当量を増やし、さらに加熱条件で反応を行った場合、目的とする *cis* 異性体 **133-cis** が 6.0:1 の選択性で得られることがわかった(Entry 4)。これは熱力学的により安定な *cis* 体へと平衡が移動したためと考えられる。**133-cis** と **133-trans** はカラムクロマトグラフィーによる分離が可能だった。なお、**133-cis** の立体化学は NOE 解析により同定した。

Table 3 Intramolecular Oxa-Michael Reaction of α,β -Unsaturated Ester **164**.

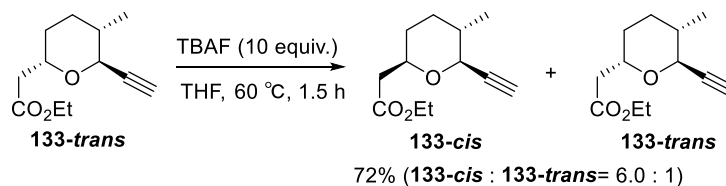


Entry	Reagent	Solv.	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)	184- <i>cis</i> : 184- <i>trans</i>
1	<i>t</i> BuOK (0.2 equiv.)	THF	0	0.2	97	1 : 3.3
2	<i>t</i> BuOK (0.2 equiv.)	THF	RT	0.2	71	1 : 2.2
3	TBAF (2 equiv.)	THF	RT	2	85	1 : 2.2 ^{a)}
4	TBAF (10 equiv.)	THF	60	1.5	67	6.0 : 1 ^{a)}

a) 133-*cis* : 133-*trans*

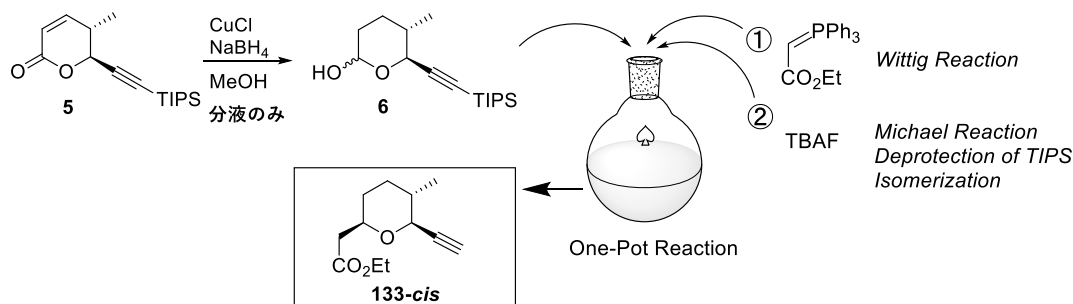


カラムクロマトグラフィーにより分離した **133-trans** は TBAF による異性化反応により **133-cis** へ異性化させることが可能であることがわかった (Scheme 31)。



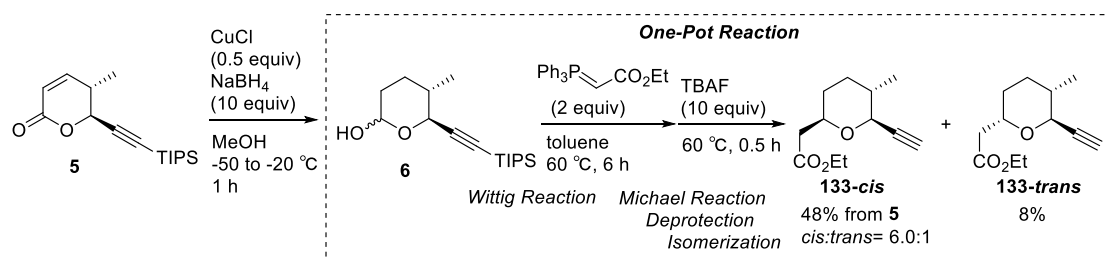
Scheme 31. Isomerization of **133-trans** by TBAF.

これまで述べたラクツール **6** から **133-cis** までの一連の反応を、One-Pot 反応の利用によって、より効率的な実験手法に再構成できると考えた (Scheme 32)。すなわち、 α,β -不飽和 δ -ラクトン **5** の 1,4-, 1,2-還元によりラクツール **6** とした後、分液操作のみを行い Wittig 反応に付す。Wittig 反応は加熱条件下で行われるが、反応終了後系内にそのまま TBAF を加えることで分子内 Oxa-Michael 反応によるテトラヒドロピラン環の構築、TIPS 基の脱保護、及び異性化を一挙に行える可能性を考えた。



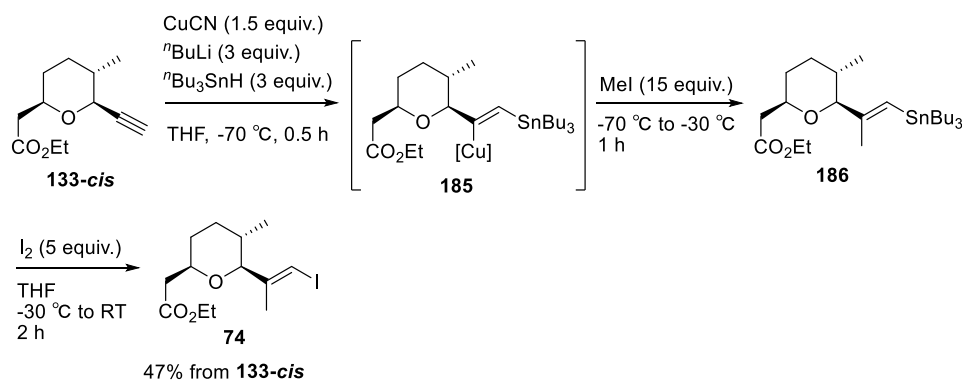
Scheme 32. Sequential and effective synthetic plan from lactol **6** to alkyne **133-cis**.

α,β -不飽和ラクトン **5** を $\text{CuCl-NaBH}_4/\text{MeOH}$ 条件下、1,4-, 1,2-還元によりラクツール **6** とした後、分液操作による精製を行った (Scheme 33)。その粗生成物を加熱条件下 Wittig 反応に付した。6 時間後、その反応系内に TBAF (1.0 M THF solution) を加え、さらに 0.5 時間加熱した。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製したところ、目的とする **133-cis** を収率 48%、**133-trans** を 8% 得た。ここでは一連の反応すなわち、Wittig 反応とそれに続く TBAF による分子内 Michael 反応・TIPS 基の脱保護・**133-cis** への異性化の 4 つの反応を一つの反応容器内、つまり One-Pot で制御したことになる。単離された **133-trans** は再び TBAF 条件による異性化反応を行い再利用した。最終的に目的とする **133-cis** を単離収率 54% で得た。



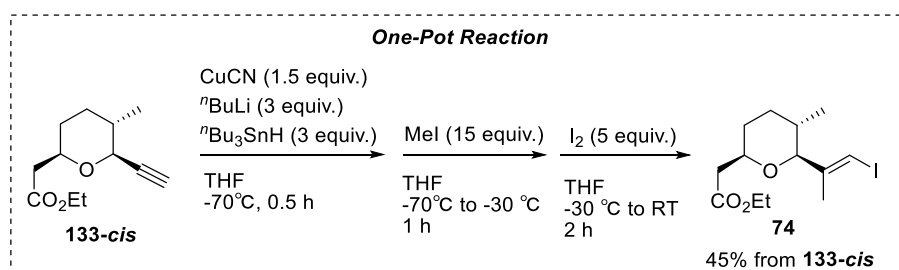
Scheme 33. Synthesis of **133-cis** utilized One-Pot reaction.

アルキン **133-cis** をカップリング前駆体となる THF 環フラグメント **74** へ変換した (Scheme 34)。CuCN-*n*BuLi-*n*Bu₃SnH から調製される *n*Bu₃SnCu(*n*Bu)CNLi₂ とアルキン **133-cis** を反応させた後、ヨードメタンを作用させビニルスズ **186** とした^[16]。ビニルスズ **186** はシリカゲルに対して不安定だったため、精製を行うことなく次の反応に用いた。THF 中、ビニルスズ **186** をヨウ素で処理し THF 環フラグメント **74** を 2 段階 47% で得た。



Scheme 34. Synthesis of THF fragment **74**.

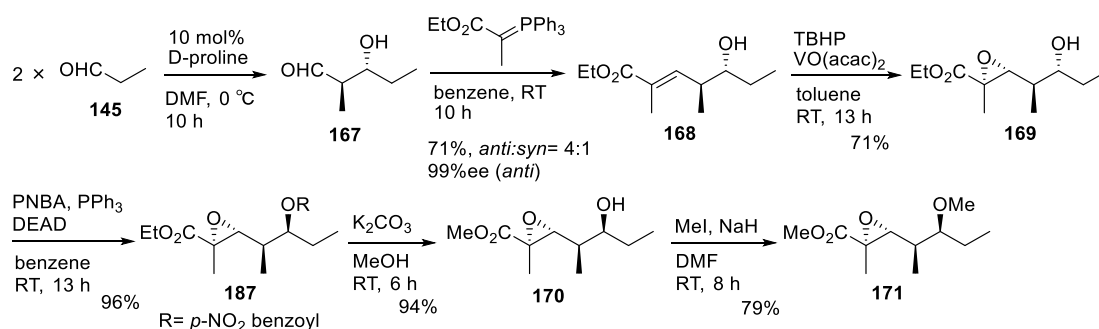
本反応も One-Pot 反応に適用できると考えた (Scheme 35)。ビニルスズ中間体 **185** にヨードメタンを作用させ、-70 °C から -30 °C まで昇温させた後、反応系内にそのままヨウ素を加え、系を室温まで昇温させた。生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、THF 環フラグメント **74** を収率 45% で得た。段階的に反応を行う Scheme 34 とほぼ同じ収率で、より簡便な合成法を確立した。



Scheme 35. One-pot transformation toward THF fragment **74**.

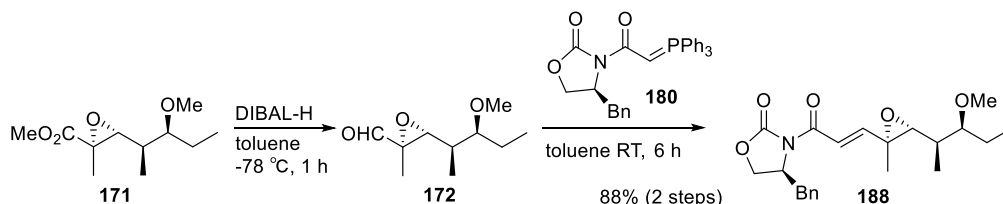
第三節 側鎖フラグメントの合成

第一節で示したエステル **171** の合成法についてその詳細を述べる (Scheme 36)。反応の一段階目では、2002 年 MacMillan らにより報告されている、プロリンを触媒としたプロパナール **145** の不斉アルドール反応を用いた^[17]。得られたアルデヒド **167** に対する Wittig 反応により α,β -不飽和エステル **168** を 2 段階収率 71% で得た。目的とする *anti* 体が優先して得られ、その光学収率は 98% ee だった。カラムクロマトグラフィーによるジアステレオマーの分離は困難だったため、混合物のまま次の反応に進めた。VO(acac)₂ 錯体を触媒としたエポキシ化反応はジアステレオ選択的に進行し、望む立体を有するエポキシド **169** を収率 71%、選択性 20:1 以上で与えた^[18]。さらにこの反応では速度論的光学分割により、エステル **169** の *anti* 体のみが優先的にエポキシ化されることがわかった。未反応のエステル **168** の *syn* 体とエポキシド **169** はカラムクロマトグラフィーにより分離することができたため、反応一段階目のプロパナール **145** の不斉アルドール反応によって生じたジアステレオマーを効率よく分離することができた。次に、エステル **169** のヒドロキシ基を光延反応により立体反転させた後、加溶媒分解、メチルエーテル化を経て、エステル **171** を合成した^[19]。



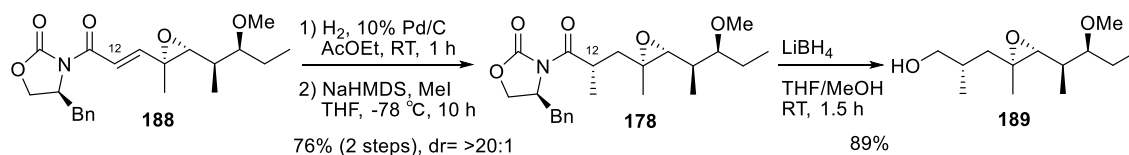
Scheme 36. Synthesis of ester **171**.

エステル **171** を DIBAL-H で還元しアルデヒド **172** とした後、別途調製した **180** との Wittig 反応によりオキサゾリジノン **188** を合成した^[20] (Scheme 37)。



Scheme 37. Synthesis of oxazolidinone **188**.

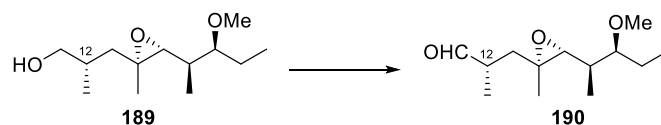
水素添加によりオレフィンを還元した後、NaHMDS を塩基として用いた α -メチル化反応により、立体選択的に C12 位メチル基を導入した。LiBH₄ で不斉補助基を還元的に除去し、アルコール **189** へ誘導した。



Scheme 38. Construction of methyl group at C12.

アルコール **189** の酸化の検討を行った(**Table 4**)。Dess-Martin 試薬を用いた酸化反応は複雑な混合物を与えるのみだった(**Entry 1,2**)。TPAP 酸化では目的物を収率 90%で与えたが、わずかながら C12 位のエピメリ化が観測された(**Entry 3**)。更なる検討を行ったところ、Parikh-Doering 酸化において、そのエピメリ化が進行せず高収率で目的とするアルデヒド **190** を与えることがわかった^[21](**Entry 4**)。得られたアルデヒド **190** はカラムクロマトグラフィーによる精製は行わずに素早く次の反応に進めた。

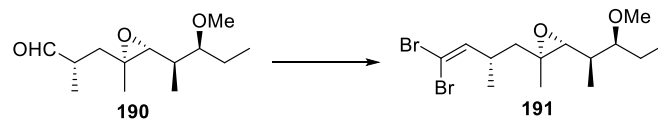
Table 4. Oxidation of Alcohol **189**.



Entry	Reagent	Solv.	Temp. (°C)	Time (h)	Results
1	DMP (1.5 equiv)	CH ₂ Cl ₂	0	0.5	complex mixture
2	DMP (1.5 equiv), NaHCO ₃ (3 equiv)	CH ₂ Cl ₂	0 to RT	1.5	complex mixture
3	TPAP (0.1 equiv), NMO (5 equiv), MS4A	CH ₂ Cl ₂	0 to RT	0.5	90%, dr = 13:1
4	SO ₃ ·Py (3 equiv), Et ₃ N (5 equiv), DMSO(excess)	CH ₂ Cl ₂	0	1	91%, No epimerization

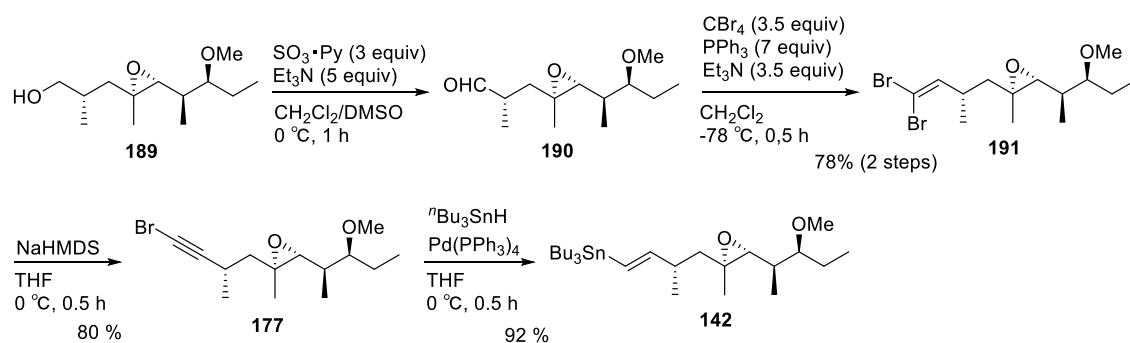
アルデヒド **190** を Corey-Fuchs の方法でアルキンへと誘導する検討を行った^[22]。このためにまず、ジブロモアルケン **191** の合成を検討した(**Table 5**)。まず、古典的な Corey-Fuchs らの方法によるアルキン構築を試みたが複雑な混合物を与えるのみだった (**Entry 1**)。反応温度を-25 °C に下げた場合にも同様の結果を与えた(**Entry 2**)。この原因として、系内で精製する強い求電子剤である dibromomethylene triphenylphosphorane が副反応に影響していることが考えられた。そこで、系内にトリエチルアミンを添加剤として加え、さらに低温下(-78 °C)で反応を行った^[23](**Entry 3**)。その結果、高い収率で目的とするジブロモアルケン **191** を得ることに成功した。

Table 5. Synthesis of dibromoalkene **191**.



Entry	Reagent	Solv.	Temp. (°C)	Time (h)	Results
1	CBr ₄ (3 equiv), PPh ₃ (6 equiv)	CH ₂ Cl ₂	0	0.5	complex mixture
2	CBr ₄ (3 equiv), PPh ₃ (6 equiv)	CH ₂ Cl ₂	-25	1	complex mixture
3	CBr ₄ (3.5 equiv), PPh ₃ (4.5 equiv) Et ₃ N (3.5 equiv)	CH ₂ Cl ₂	-78	0.5	~80%

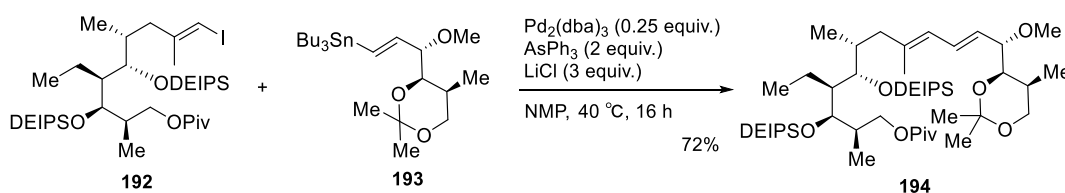
アルコール **189** から **Table 4** 及び **Table 5** における最適条件を用いてジブromoアルケン **191** の合成を試みたところ、2段階収率 78%で目的物を得た(**Scheme 39**)。NaHMDS によりブromoアルキン **177** とした後、Pd(PPh₃)₄ 触媒下 ⁿBu₃SnH を作用させ側鎖フラグメント **142** を合成した^[24]。



Scheme 39. Synthesis of side chain fragment **142**.

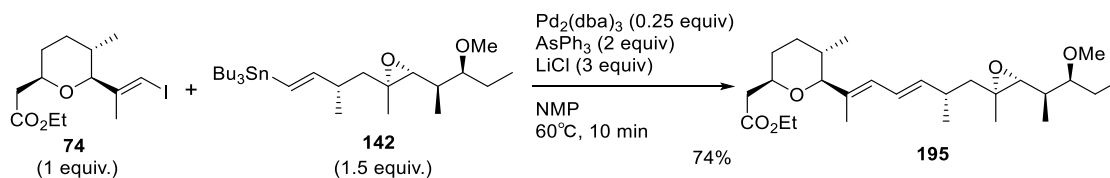
第四節 RQN-18690A の不斉全合成

第二節、第三節でそれぞれカップリング前駆体 **74** と **142** を合成した。本節では、それらのカップリング反応と RQN-18690A (**1**)の全合成について述べる。2001 年戸嶋らは、Concanamycin F の全合成において、ビニルヨード **192** とビニルスズ **193** の Stille カップリングが収率 72%で進行することを報告している^[25] (Scheme 40)。カップリング部位近傍の化学構造が RQN-18690A (**1**)と類似していることから、この条件を適用することとした。



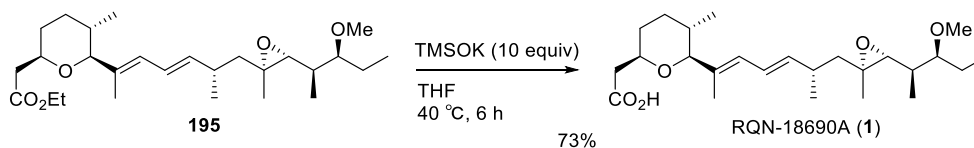
Scheme 40. Example of modified Stille coupling reaction between vinyl iodide **192** and vinyl stannane **193**.

ビニルヨード **74** とビニルスズ **142** に対し文献と同条件で反応を行った(Scheme 41)。反応温度 40 °C では反応の進行が遅かったため 60 °C に昇温して行ったところ、10 分で反応は完結し、目的とするジエン **195** を収率 74%で与えた。



Scheme 41. Stille coupling with vinyl iodide **74** and vinyl stannane **142**.

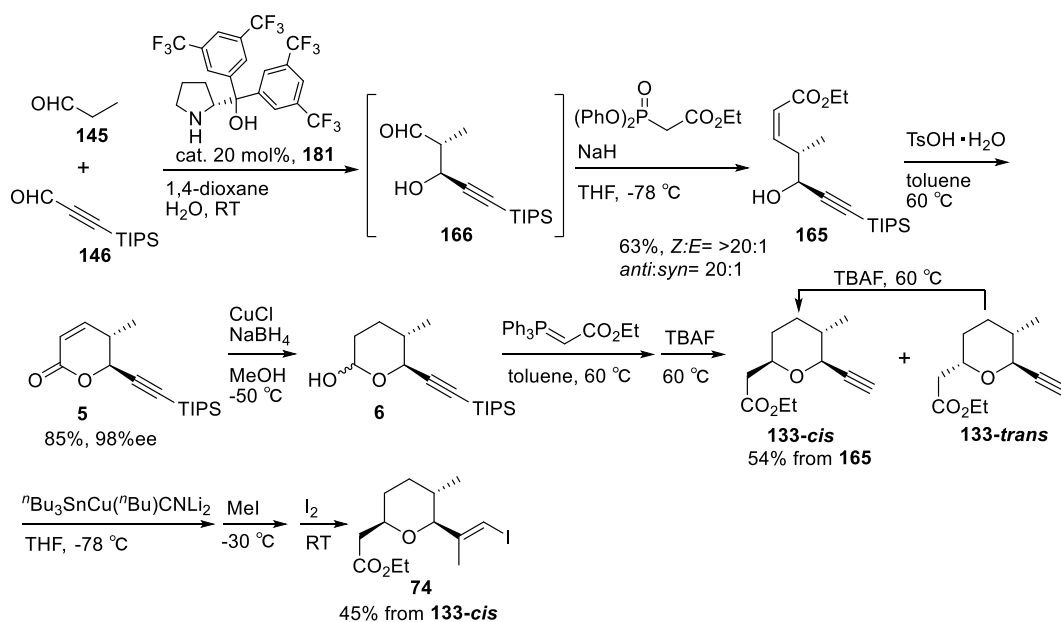
最後に、TMSOK を用いてエチルエステルをカルボン酸へと誘導した^[26](Scheme 42)。¹H-NMR、¹³C-NMR 及び旋光度(天然体 $[\alpha]_D = +12.2$ ($c=0.033$, MeOH, 22 °C)、合成品 $[\alpha]_D = +14.9$ ($c=0.27$, MeOH, 19 °C))は、天然物のそれと良い一致を示し、ここに RQN-18690A(**1**)の初の不斉全合成を達成した。



Scheme 42. Total synthesis of RQN-18690A (**1**).

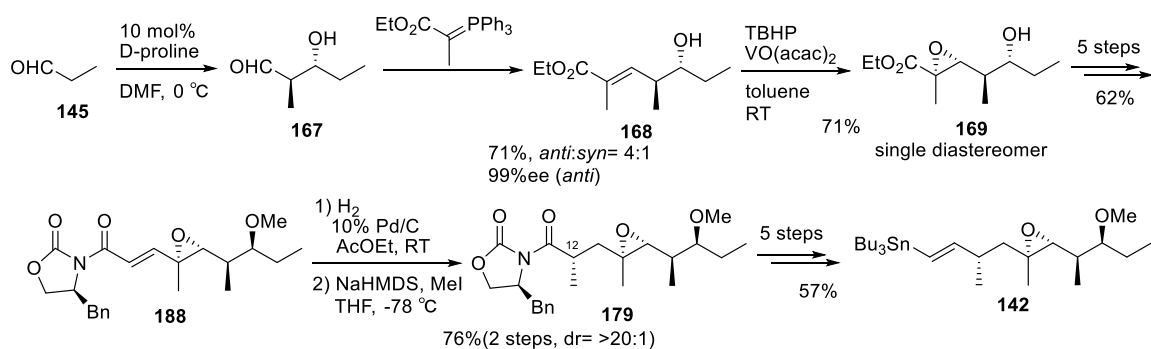
第五節 小括

第一章では RQN-18690A (**1**)の全合成について述べた。第一節では RQN-18690A (**1**)と類似構造を持つ Herboxidiene (**2**)の過去の合成例を紹介し、著者が指向する合成戦略との違いについて述べた。また、著者がこれまで行ってきた RQN-18690A (**1**)の合成研究の経緯と、残された課題について言及すると共に、それらを改良すべく新たな合成計画について説明した。第二節で THP 環フラグメント **74**の合成について詳細を述べた(Scheme 43)。特長として、①有機触媒 **181**を用いた不斉アルドール反応により二つの連続する不斉点を高立体選択的に構築したこと、② α,β -不飽和 δ -ラクトン **5**の時点で、単一の異性体として化合物を得ることができたこと、③ α,β -不飽和 δ -ラクトン **5**を 1,4-, 1,2-還元により一挙に対応するラクトール **6**に誘導できたこと、④One-Pot 反応を 2 度適用することで反応工程数が削減できたことがあげられる。



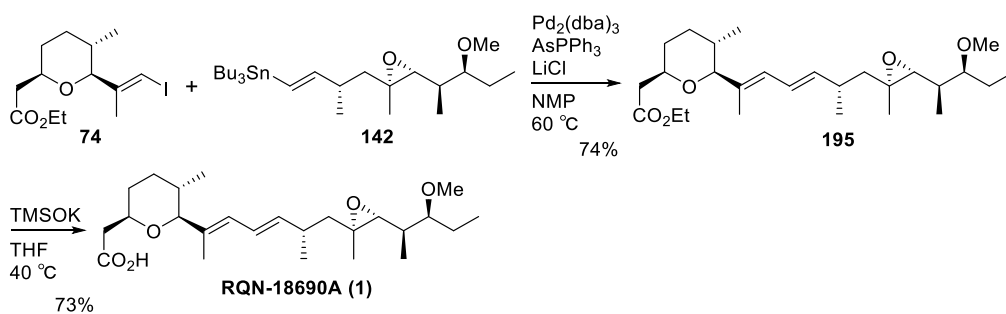
Scheme 43. Synthesis of THP fragment **74**.

第三節では側鎖フラグメントの合成について詳細を述べた(Scheme 44)。特長として、①プロリンを触媒としたプロパナール **145**のセルフ aldol 反応、続く Wittig 反応により二つの連続する不斉点を有する α,β -不飽和エステル **168**を *anti* 選択的に得たこと、②速度論的光学分割により単一の異性体としてエポキシド **169**を得たこと、③Evans 不斉アルキル化により C12位の不斉点を構築したことがあげられる。



Scheme 44. Synthesis of side chain fragment **142**.

第四節では第二節と第三節で合成した二つのフラグメントを **Stille** カップリング反応により連結することに成功し、**RQN-18690A(1)**の初の不斉全合成を達成したことについて述べた(**Scheme 45**)。

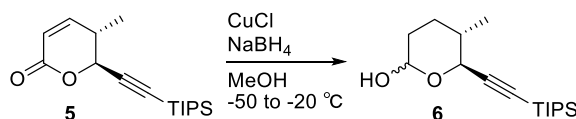


Scheme 45. Total synthesis of **RQN-18690A(1)**.

第二章 CuCl-NaBH₄/MeOH による α,β -不飽和 δ -ラクトンの連続的 1,4-, 1,2-還元反応の開発

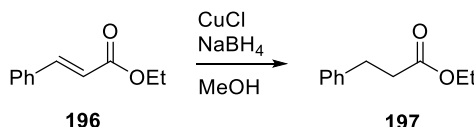
第一節 研究の背景

第一章で CuCl-NaBH₄/MeOH 系による α,β -不飽和 δ -ラクトン **5** に対する還元反応が選択的にラクトール **6** を与えることを述べた(Scheme 46)。



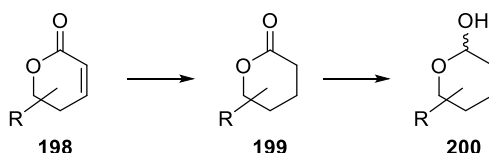
Scheme 46. Reduction of α,β -unsaturated lactone **5** to lactol **6**.

CuCl-NaBH₄/MeOH 系による還元反応は α,β -不飽和エステルに対する 1,4-還元法として既に知られている^[15](Scheme 47)。しかしながら、本反応のように α,β -不飽和 δ -ラクトンに対して、連続的な 1,4-, 1,2-還元により対応するラクトールが効率的に得られる手法はこれまでに報告されていない。



Scheme 47. 1,4-Reduction of α,β -unsaturated ester **196**.

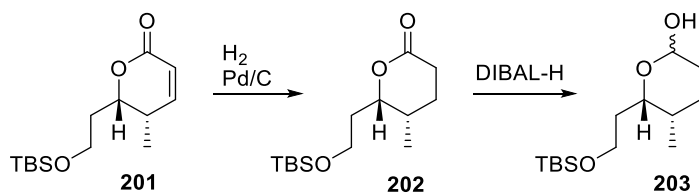
α,β -不飽和 δ -ラクトンを対応するラクトールへ還元するためには共役オレフィン及びカルボニル基を還元する必要がある、多くの場合これに 2 工程を要する(Scheme 48)。



Scheme 48. Reduction of α,β -unsaturated lactone **198** to lactol **200**.

例として、2004 年 Sergey A. Kozmin らは Bistramide A の全合成において α,β -不飽和 δ -ラクト **201** に対し、水素添加による二重結合の還元、続く DIBAL-H によるカルボニル基の還元、2 工程の還元反応により対応するラクトール **203** を合成している^[27b](Scheme 49)。この方法は、汎用的で確実な手法の一つである。しかしながら、この反応ではその官能基選択性がしばしば問題になる場合がある。例えば一段階目の水素添加反応では、他の位置に二重結合、三重結合、ベンジルエーテル基などを有する基質の場合には、その官能基選択性を考慮した合成戦略を考えなければならない。さらに、DIBAL-H 還元も同様にエステル基、アセチル基、ニトリル基などを有する化合物ではその官能基選択性を考慮しなければならない。このように、官能基選択的にこの 2 段階還元を行うことは通常困難であり、良い方法

はこれまで報告されていない。 α,β -不飽和 δ -ラクトンを連続的 1,4-, 1,2-還元で一挙に対応するラクトールまで還元することができればより有用な手法にもなると考えた。



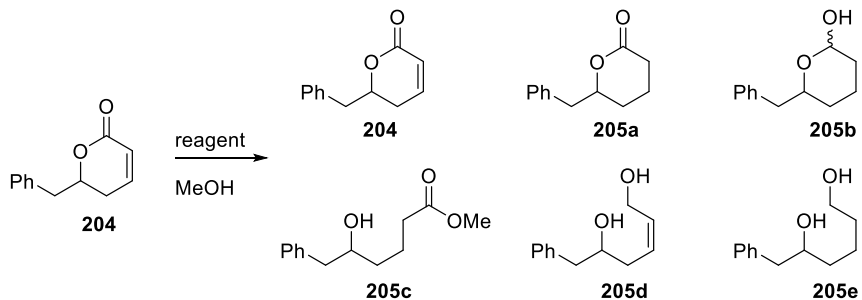
Scheme 49. Two steps reduction of α,β -unsaturated lactones **201** to lactols **203**.

以上の背景から、 $CuCl-NaBH_4/MeOH$ 系による α,β -不飽和 δ -ラクトンの還元反応の研究を行った。

第二節 反応条件最適化検討

α,β -不飽和 δ -ラクトン **204** をモデル基質とし、反応条件最適化の検討を行った(**Table 6**)。まず、メタノール中室温で、 NaBH_4 を 3 時間作用させた(**Entry 1**)。6%の原料回収の他に **205a** から **205e** の還元体が得られ、主な生成物は飽和ジオール **205e** だった。10 等量の NaBH_4 を用い、 $-50\text{ }^\circ\text{C}$ で反応を行った場合には、ほとんど原料が回収された(**Entry 2**)。次に、3 等量の NaBH_4 に対し 0.5 等量の CuCl を添加し反応を行ったところ、中程度の収率で目的とするラクトール **205b** が得られた(**Entry 3**)。メタノール中、 CuCl と NaBH_4 を用いた α,β -不飽和エステルの 1,4-還元反応は既知の反応であるが^[15]、このように α,β -不飽和 δ -ラクトンから直接的に対応するラクトールが得られた例はこれまで報告されていない。次に、10 等量の NaBH_4 と 0.5 等量の CuCl を用いた場合に収率 90%で目的物を選択的に与えることがわかった(**Entry 4**)。この時、系は発熱反応のために $-50\text{ }^\circ\text{C}$ から $-20\text{ }^\circ\text{C}$ まで昇温した。 CuCl の量を 0.2 等量まで減らした場合には不飽和ラクトン **205a** が残ってしまった(**Entry 5**)。一方、 NaBH_4 を 1 等量まで減らすと不飽和ラクトン **205a** のみを与えることがわかった(**Entry 6**)。次に、他の CuCl 以外の遷移金属でも同様の検討を行ったところ、 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ を用いた場合にも高収率で目的とするラクトール **205b** を与えた^[14, 27a] [(**Entry 7**)。 CoCl_2 を用いた場合にはラクトール **205b** の収率は中程度だった^[14](**Entry 8**)。これらの結果から、**Entry 4** を最適条件とした。また、本条件において試薬を加える順序が反応の進行に重要な役割を果たしていることがわかった。最適条件では、原料を含むメタノール溶液を $-50\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却し、そこに NaBH_4 を加え、そのまま 15 分間攪拌する。系内は NaBH_4 が一部溶解し、白濁する。そこに CuCl を加えると即座に反応が開始され、水素の発生と共に発熱反応により系内の温度が $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 付近まで上昇する。一方、原料と CuCl のメタノール溶液に対して $-50\text{ }^\circ\text{C}$ 下、 NaBH_4 を加えた場合には、すぐに反応が開始されず、系の昇温が必要になる場合があり、反応のコントロールが難しいことがわかった。この結果から NaBH_4 のメタノールへの溶解が反応開始の鍵になっていることが示唆され、試薬添加の順序を検討したところ、 NaBH_4 を低温下で溶解させた後に CuCl を加えることで再現性の良い実験結果が得られるようになった。

Table 6. Optimization of the Reaction Conditions^a.



Entry	Reagents (equiv)	Bath temp. (°C)	Time (h)	204 (%) ^b	205a (%) ^b	205b (%) ^b	205c (%) ^b	205d (%) ^b	205e (%) ^b
1	NaBH ₄ (3)	RT	3	6	<1	7	3	1	71
2	NaBH ₄ (10)	-50	1	70	4	— ^c	— ^c	<1	13
3	CuCl (0.5), NaBH ₄ (3)	0	1	— ^c	5	68	<1	— ^c	16
4	CuCl (0.5), NaBH ₄ (10)	-50 to -20	1	— ^c	<1	90	<1	— ^c	<1
5	CuCl (0.2), NaBH ₄ (10)	-50 to -20	1	<1	7	79	— ^c	— ^c	<1
6	CuCl (0.5), NaBH ₄ (1)	-50 to -20	1	<1	90	<1	— ^c	— ^c	— ^c
7	NiCl ₂ ·6H ₂ O (0.5), NaBH ₄ (10)	-50 to -20	1	— ^c	<1	86	— ^c	— ^c	<1
8	CoCl ₂ (0.5), NaBH ₄ (10)	-50 to -20	1	— ^c	35	58	<1	— ^c	— ^c

^a General conditions: α,β -unsaturated lactone **204** (0.5 mmol), MeOH (5 mL).

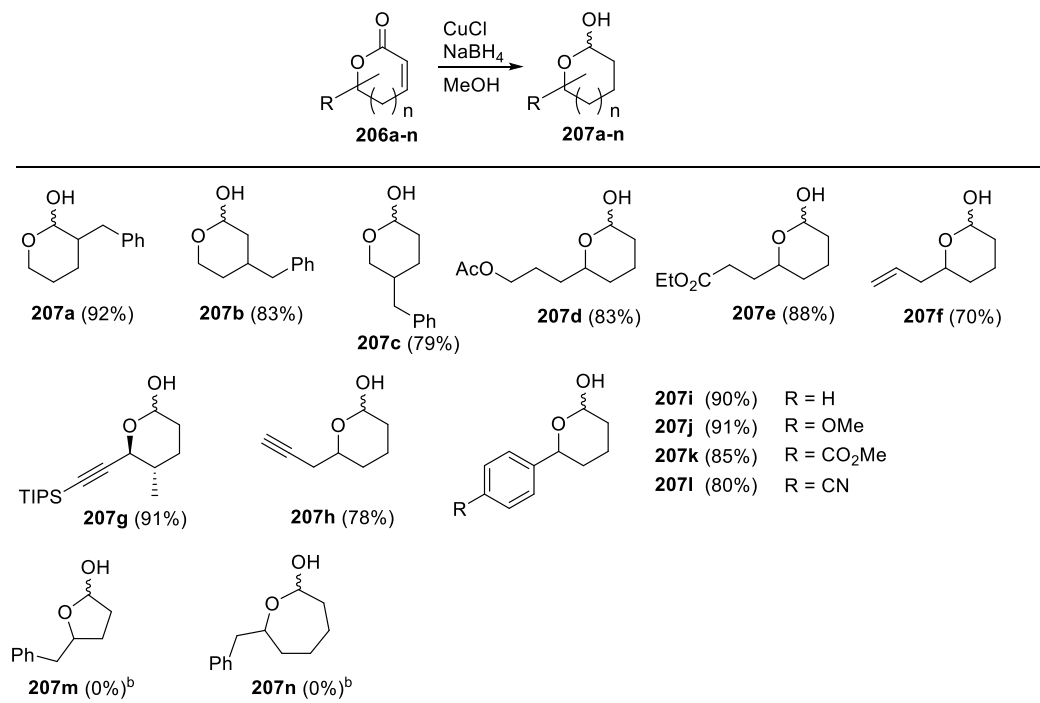
^b Because **204**, **205a**, and **205c** were inseparable, their yields were determined by NMR spectroscopy; the other yields are isolated yields.

^c not detected.

第三節 基質一般性の検討と反応機構の考察

第二節で得た最適条件を、様々な α,β -不飽和ラクトンに適用した(**Table 7**)。まず、ベンジル基の置換位置に対する影響について検討を行った。 α -, β -, γ -位にベンジル基を有する α,β -不飽和 δ -ラクトン **206a-c** はいずれも高い収率でラクトール **207a-c** を与えた。DIBAL-H で還元されるアセテート基やエステル基を有する α,β -不飽和 δ -ラクトン **206d-e** においてもそれらの官能基を侵すことなく高収率で対応するラクトール **207d-e** を与えた。二重結合や三重結合を有する α,β -不飽和 δ -ラクトン **206f-h** においてもこの還元反応は許容された。本反応で懸念された二重結合または三重結合に対するヒドロボレーションは観測されなかった^[28]。 δ 位を電子吸引性基または供与性基を有するフェニル基で置換された α,β -不飽和 δ -ラクトン **206i-l** についても検討を行ったが、それらの影響に関係なく高収率で目的とするラクトール **207i-l** を与えた。興味深いことに、 α,β -不飽和 γ -ラクトン **206m** 及び ε -ラクトン **206n** を用いた場合には、ラクトール **207m-n** は全く得られず、対応する飽和ラクトンのみを与えた。本条件において、6員環選択的に 1,4-, 1,2-の連続還元反応が進行することがわかった。

Table 7. Sequential 1,4- and 1,2-Reductions of α,β -Unsaturated Lactones with CuCl-NaBH₄ in MeOH^a.

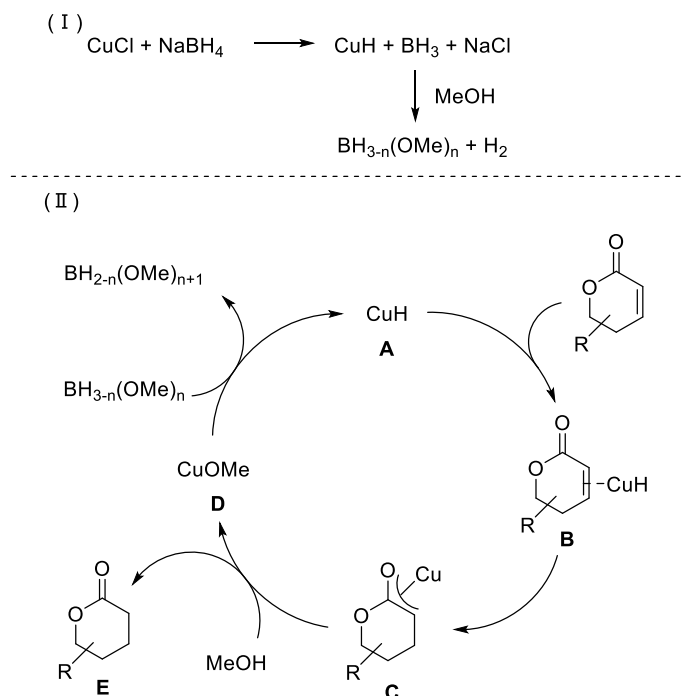


^aGeneral conditions: α,β -unsaturated lactones **206a-n** (1.0 mmol), CuCl (0.5 mmol), NaBH₄ (10 mmol), MeOH (10 mL), -50 to -20 °C, 1 h. Yields are isolated yields.

^bThe corresponding saturated lactones were isolated in 90% and 85% yields, respectively.

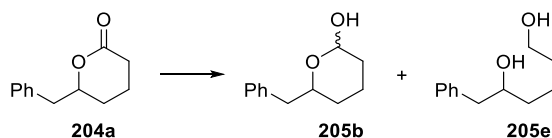
次に反応機構について考察した。本反応では系内で生成する CuH が触媒として働き、共役オレフィンに対する 1,4-還元及びカルボニル基に対する 1,2-還元反応が連続的に起こることで対応するラクトールが生成しているものと考えた(**Figure 6**)。反応一段階目は既に知られている CuCl-NaBH₄ 系による α,β -不飽和カルボニル化合物に対する 1,4-還元反応と同様の反応機構であると考えられる^[15, 29]。すなわち、CuCl、NaBH₄、MeOH が反応することで還元種である CuH と BH_{3-n}(OMe)_n が生成する。CuH **A** は α,β -不飽和ラクトンに共役付加して、 π 錯体 **B** を形成する。これから生じる Cu エノレート **C** がメタノールと反応して飽和ラクトン **E** が生成する。CuOMe **D** は BH_{3-n}(OMe)_n により還元されて CuH が再生する。

Figure 6. Mechanism of 1,4-reduction of α,β -unsaturated lactones by CuCl-NaBH₄ in MeOH.



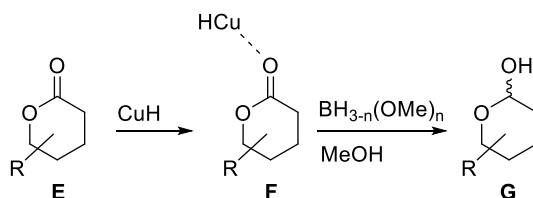
飽和ラクトン **E** が対応するラクトールに 1,2-還元される過程においても CuH と BH_{3-n}(OMe)_n が還元種として作用していると考えた。このことを検証するため、本還元条件が飽和ラクトンに対する 1,2-還元反応としても適用できるか実験を行った(**Table 8**)。飽和ラクトン **204a** に対し、これまでの最適条件を適用したところ、高収率(88%)で対応するラクトール **205b** を与えた(**Entry 1**)。しかし CuCl を添加しない条件においては、ラクトール **205b** はほとんど得られず、ジオール **205e** を収率 90%で与えた(**Entry 2**)。これは過剰量の NaBH₄ による過剰還元が優先して進行してしまったためである。一方、CuCl を添加した条件では NaBH₄ は低温下で CuH と BH_{3-n}(OMe)_n の生成と共に素早く B(OMe)₃ へと変換されるために、過剰還元が抑制され反応がコントロールされた。

Table 8. 1,2-Reduction of Saturated lactone **204a**.



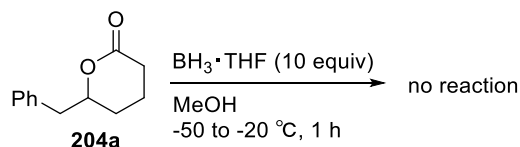
Entry	Conditions	Yield of 205b (%)	Yield of 205e (%)
1	CuCl (0.5 equiv), NaBH ₄ (10 equiv), MeOH, -50 to -20 °C, 1 h	88	<1
2	NaBH ₄ (10 equiv), MeOH, -50 to -20 °C, 1 h	<1	90

Table 8 の結果に加えて、CuH が 1,2-還元反応にも強く関わっていると考えた (**Scheme 50**)。すなわち、CuH が飽和ラクトン **E** のカルボニル基へ配位・活性化し(**F**)、ラクトール **G** への還元反応を促進させた。



Scheme 50. 1,2-Reduction of saturated lactones **E** by CuCl and NaBH₄ in MeOH.

これを検証するために CuH が存在しない条件下での 1,2-還元反応を模した実験を試みた (**Scheme 51**)。すなわち、飽和ラクトン **204a** に対し、メタノール中-50 °C で BH₃・THF を加えた。これまでの最適条件と同様に一時間かけて-20 °C まで昇温した。しかしながら、ラクトールへの還元反応は全く進行せず、原料のみが回収された。このことから、1,2-還元反応において CuH が反応活性化のための役割を果たしていることが示唆された。

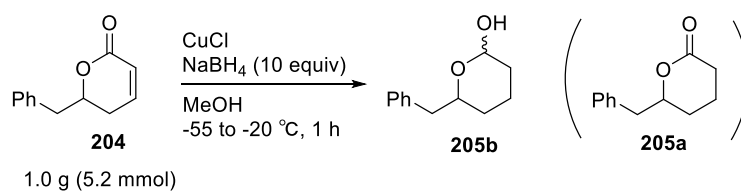


Scheme 51. Treatment of saturated lactone **204a** with BH₃·THF in MeOH.

次に、本反応の汎用性を示すためのスケールアップの検討を行った (**Table 9**)。原料 1.0 g (5.2 mmol) のスケールで反応を行った。本反応は発熱反応であることから、反応開始温度をこれまでより 5 °C 下げて、-55 °C とした。スケールアップに伴って、触媒量を減らせるものと考え、まず 0.4 等量の CuCl で反応を試みたところ、収率 88% で目的とする飽和ラクト

ール **205b** を与えた(**Entry 1**)。 **Entry 2** では触媒量を 0.2 等量まで減らして実験を行ったが、同様に高収率(91%)で目的物を得た。この二つの実験においては、1,4-還元反応のみが進行した飽和ラクトン **205a** は全く観測されなかった。0.5 mmol スケールで検討を行っていた 第二節 **Table 6** の検討時には飽和ラクトン **205a** 消失のために少なくとも 0.5 等量の CuCl が必要だった(**Entry 5**)。つまり、このような小スケールにおいては、二段階目の 1,2-還元反応を完結させるための CuH の触媒能、および $\text{BH}_{3-n}(\text{OMe})_n$ の還元能の維持が十分ではなかったものと考えた。

Table 9. Scale-up Experiment.

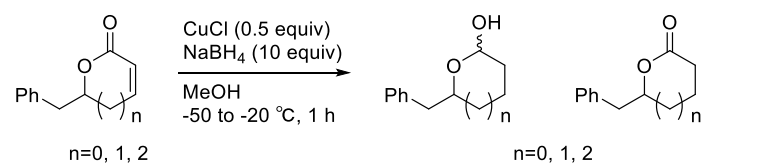
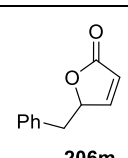
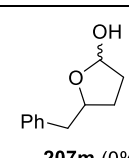
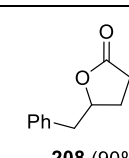
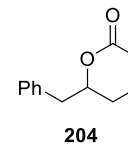
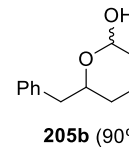
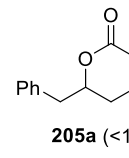
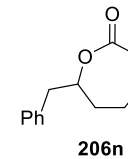
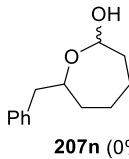
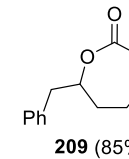


Entry	CuCl (equiv)	Yield of 205b (%)
1	0.4	88
2	0.2	91

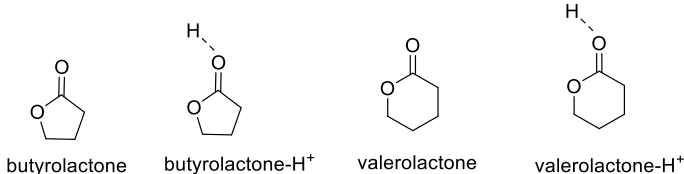
第四節 五、六、七員環ラクトンにおける反応性の相違に関する考察

第三節で述べたように、本反応条件では α,β -不飽和ラクトンに対する連続的な 1,4-, 1,2-還元反応は δ -ラクトンにのみ選択的に進行する。 γ -ラクトン **206m** および ϵ -ラクトン **206n** に対しては、1,4-還元反応は進行するものの、1,2-還元反応は全く進行せず、対応する飽和ラクトン **208** 及び **209** のみを与えた (Table 10, Entry 1, 2)。これは、五、六、七員環ラクトンの間に反応性の差があったためと考えた。この差を計算化学的手法 (密度汎関数理論: 以下 DFT) により考察できると考え、以下のコンピュータ計算を行った。

Table 10. Reduction of five-, six and seven-membered α,β -unsaturated lactones with CuCl-NaBH₄ in MeOH.

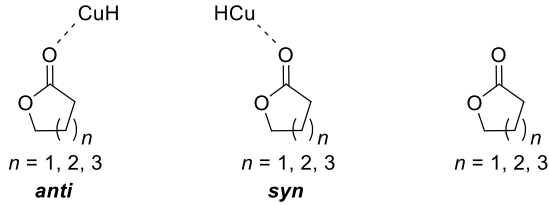
Entry	Substrate	Products
		
1	 206m	 207m (0%)  208 (90%)
2	 204	 205b (90%)  205a (<1%)
3	 206n	 207n (0%)  209 (85%)

1991年 Wiberg らは、valerolactone と butyrolactone について、プロトンのカルボニル基への親和性の違いを分子軌道法計算から推測している^[30](Table 11)。これによれば、valerolactone の方が butyrolactone より 8 kcal/mol 親和性が高いことが示されている。この結果と同様に考えると、今回の実験では CuH のカルボニル基への親和性の違いが 1,2-還元反応の反応性の違いに反映されたのではないかと考えた。

Table 11. Energies of Lactones and Protonated Lactones (RHF/6-31G*).


Compound	E (Hartree)	ΔE (kcal/mol)	ΔH
butyrolactone	-304.70518		
butyrolactone-H ⁺	-305.04343	-212.3	-204
valerolactone	-343.73665		
valerolactone-H ⁺	-344.08665	-219.6	-212

そこで、五、六、七員環の CuH に対する親和性の違いを DFT 計算から見積もった (**Table 12**)。モデル基質として、置換基を有さない γ -butyrolactone (**Entry 1-3**)、 δ -valerolactone (**Entry 4-6**)、 ϵ -caprolactone (**Entry 7-9**) を用いた。CuH の結合状態を *anti* (**Entry 1, 4, 7**) と *syn* (**Entry 2, 5, 8**) の二種類で計算した。非結合型ラクトン (**Entry 3, 6, 9**) とのエネルギー差をそれぞれ ΔH (Hartree) として算出した (**Entry 1-2, 4-5, 8-9**)

Table 12. Energies of CuH-Coordinated Lactones and Free Lactones.


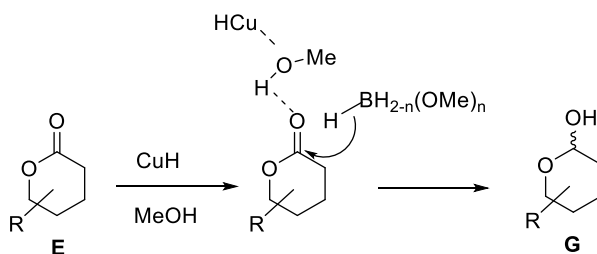
Entry	Compound	E (Hartree)	ΔE (Hartree)
1	γ -butyrolactone-CuH (<i>anti</i>)	-503.253347	-196.757893
2	γ -butyrolactone-CuH (<i>syn</i>)	-503.253087	-196.757633
3	γ -butyrolactone	-306.495454	
4	δ -valerolactone-CuH (<i>anti</i>)	-542.568307	-196.759953
5	δ -valerolactone-CuH (<i>syn</i>)	-542.568761	-196.760407
6	δ -valerolactone	-345.808354	
7	ϵ -caprolactone-CuH (<i>anti</i>)	-581.882443	-196.759622
8	ϵ -caprolactone-CuH (<i>syn</i>)	-581.88337	-196.760549
9	ϵ -caprolactone	-385.122821	

次に、それぞれのラクトン間のエネルギー差を算出した(**Table 13**)。このエネルギー差が大きいほどより安定であることを示す。 γ -butyrolactone と δ -valerolactone では δ -valerolactone の方がより安定ではあるものの、その差は 1–2 kcal/mol と小さいものであった(**Entry 1, 2**)。また、 δ -valerolactone と ϵ -caprolactone のエネルギー差はさらに小さいものだった(**Entry 3, 4**)。以上、DFT 計算によって五、六、七員環ラクトンの間に反応性の差を証明するに至る結果を得ることはできなかった。

Table 13. Energy Differences between Pairs of CuH-Coordinated Lactones.

Entry	Pairs of lactones	ΔH (Hartree)	ΔH (kcal/mol)
1	ΔE (γ -butyrolactone-CuH (<i>anti</i>)) – ΔE (δ -valerolactone-CuH (<i>anti</i>))	0.002060	1.293
2	ΔE (γ -butyrolactone-CuH (<i>syn</i>)) – ΔE (δ -valerolactone-CuH (<i>syn</i>))	0.002774	1.741
3	ΔE (ϵ -caprolactone-CuH (<i>anti</i>)) – ΔE (δ -valerolactone-CuH (<i>anti</i>))	0.000331	0.208
4	ΔE (ϵ -caprolactone-CuH (<i>syn</i>)) – ΔE (δ -valerolactone-CuH (<i>syn</i>))	-0.000142	-0.089

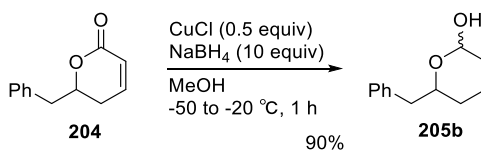
なお、上記 CuH とカルボニルの親和性に関する DFT 計算結果と CuH がプロトンよりソフトな Lewis 酸であることを考慮すると、CuH は 1 段階目の 1,4-還元で生成したハードな飽和ラクトンカルボニルよりもメチルアルコールとの配位を優先すると考え、Luche 還元反応機構で提唱されているように、2 段階目の 1,2-還元を **Scheme 52** のプロセスで進行すると仮定できる。この場合、Wiberg らのプロトンのラクトンカルボニル基への親和性の違いを示す分子軌道法計算結果で、今回の六員環 δ -valerolactone と五員環 γ -butyrolactone の反応性の違いを説明できる可能性はある。



Scheme 52. 1,2-Reduction of saturated lactones **E** by CuCl and NaBH₄ in MeOH.

第五節 小括

第三章では $\text{CuCl-NaBH}_4/\text{MeOH}$ 系による α,β -不飽和 δ -ラクトンの連続的 1,4-, 1,2 還元反応によるラクトールの合成について説明した。第一節では研究の背景と本研究の新規性について述べた。第二節では α,β -不飽和 δ -ラクトン **204** を基質に反応条件の最適化を行い、以下に示した条件を定めた (**Scheme 53**)。



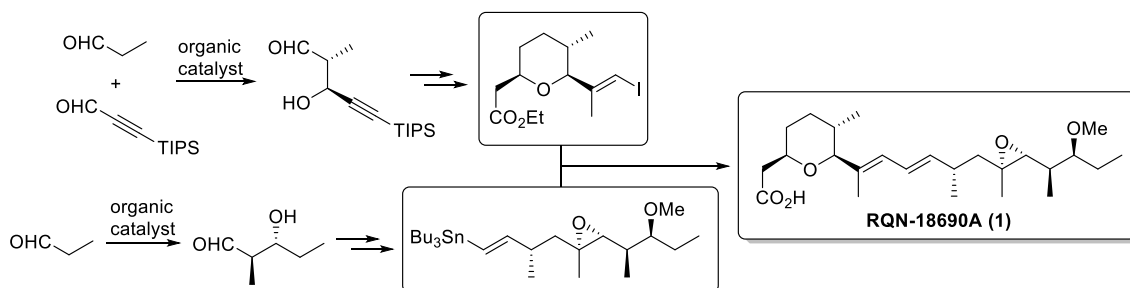
Scheme 53. One-Pot Sequential 1,4- and 1,2-Reductions of α,β -Unsaturated Lactone **204** with CuCl-NaBH_4 in MeOH .

第三節では基質一般性及び、反応メカニズムの考察について述べた。特に、本反応が六員環ラクトン選択的かつ、官能基選択的に反応が進行する広い基質一般性を提示した。また、種々の実験データから本反応が CuH の触媒作用及びカルボニル基活性化作用によって進行することを示唆するデータを示した。第四節では第三節の基質一般性の検討で明らかになった五、六、七員環間の反応性の相違に関して、**DFT** 計算に基づいた考察を試みた。

総括

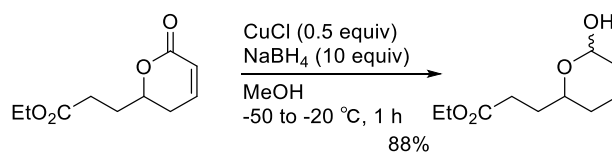
本論文は抗腫瘍活性天然物 RQN-18690A の全合成と、CuCl-NaBH₄/MeOH 系による α,β -不飽和 δ -ラクトンの連続的 1,4-, 1,2 還元反応の開発について述べたものである。

第一章では合成戦略の全体像と実際の RQN-18690A 全合成について述べた(Scheme 54)。THP 環フラグメントはプロリン誘導体有機触媒を用いた不斉アルドール反応により高立体選択的に連続する不斉点を導入し、さらに 2 度の One-Pot 反応を利用して効率良く合成した。側鎖フラグメントの合成においても有機触媒であるプロリンを用いたプロパナールのセルフアルドール反応を軸に高立体選択的に連続する不斉点を構築した。二つのフラグメントの連結には Stille カップリング反応を用い、RQN-18690A の全合成を達成し、その絶対立体構造を確定することができた。安価なプロパナールを原料とし、不斉点構築に実験操作が容易な有機触媒を有効に利用した本合成は Herboxidiene の過去の合成例にない新しいものであり、RQN-18690A の全合成のみならず天然物合成において新たな合成手法を提供する価値ある研究成果である。さらに本合成法は RQN-18690A 誘導体の効率的合成に応用することが可能であり、周辺化合物の構造活性相関研究にも貢献することができる。



Scheme 54. Total synthesis of RQN-18690A (1) utilizing effective organo-catalytic reaction.

第二章では第一章で見出された α,β -不飽和 δ -ラクトンの連続的 1,4-, 1,2 還元反応をさらに追及し、新規還元反応として発展させた(Scheme 55)。本反応で用いる CuCl、NaBH₄、MeOH は汎用的で安価な試薬であるが、反応条件を最適化することにより α,β -不飽和 δ -ラクトンを対応するラクツールへ収率良く還元することができる。また本反応は高い官能基許容性を有し、ヒドリド還元剤に対して感受性を示す官能基に対しては反応性が低いという利点を持つ。さらに本反応が六員環ラクトン選択的に進行することを見出した。以上のように、本反応は簡便な反応でありながら官能基選択的 α,β -不飽和 δ -ラクトンの連続的 1,4-, 1,2 還元反応として有機合成化学上価値ある反応である。



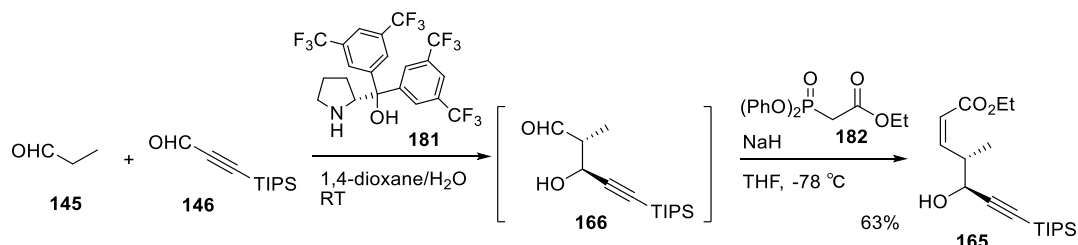
Scheme 55. One-pot sequential 1,4- and 1,2-reduction of α,β -unsaturated δ -lactone with CuCl-NaBH₄ in MeOH.

実験の章

General Information

^1H , ^{13}C NMR spectra were recorded on a JEOL ECA-400, ECX-500 or Bruker Avance 600 MHz spectrometer. Chemical shifts for ^1H -NMR were reported in parts per million (ppm) downfield from tetramethylsilane as the internal standard (0 ppm) and coupling constants are indicated in Hertz (Hz). The following abbreviations are used for spin multiplicity: s= singlet, d= doublet, t= triplet and/or quartet, m= multiplet and br= broad. Chemical shifts for ^{13}C -NMR were reported in parts per million (ppm), relative to the central line of the triplet for CDCl_3 at 77.0 ppm or the central line of the triplet for $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ at 205.87 ppm. High-resolution mass spectral analyses (HRMS) were carried out using LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific) and GCT premier (Waters). FT-IR spectra were recorded on a FT/IR-620 (JASCO) with attenuated total reflection (ATR) method. Specific optical rotations were measured using a DIP-1000 (JASCO). Preparative flash column chromatography was performed using Merck Silicagel 60 (0.040 - 0.063 mm) or Fuji Silicia NH-silicagel, DM2035 (average 0.06 mm). Analytical thin layer chromatography (TLC) separations were performed on Merck precoated analytical plates (Slica gel 60 F₂₅₄). Preparative TLC separations were performed on Merck precoated analytical plates (Slica gel 60 F₂₅₄).

(4*S*,5*S*,*Z*)-ethyl 5-hydroxy-4-methyl-7-(triisopropylsilyl)hept-2-en-6-ynoate (**165**).

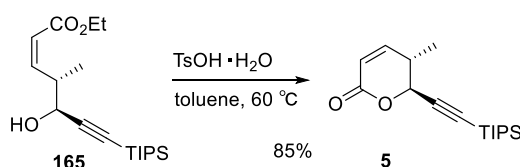


Flask A: To a stirred solution of 3-triisopropylsilyl propynal (**146**, 2.18 g, 10.4 mmol)^[11] in 1,4-dioxane (10.4 mL) and H₂O (0.56 mL) at room temperature under N₂ atmosphere was added propanal (**145**, 1.12 mL, 15.5 mmol) and (*R*)- α,α -bis[3,5-bis(trifluoromethyl)-phenyl]-2-pyrrolidinemethanol (**181**, 1.09 g, 2.07 mmol). The resulting mixture was stirred at that temperature for 4 h. Meanwhile, in the separated flask B, to a stirred solution of (diphenoxyphosphoryl)acetic acid ethyl ester (**182**, 4.98 g, 15.5 mmol)^[12] in THF (70 mL) at 0 °C under N₂ atmosphere was added NaH (622 mg, 15.5 mmol, 60% dispersion in mineral oil). The resulting mixture was stirred at that temperature for 15 min, then cooled to -78 °C. The reaction mixture of flask A was diluted with THF (10 mL) and transferred by cannula to the flask B at -78 °C over 5 min. After stirring at that temperature for 1.5 h, the reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl aqueous solution and extracted with EtOAc. The organic layer

was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (10% EtOAc/*n*-heptane) to afford **165** (2.22 g, 6.56 mmol, 63%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{19} +46.2$ (c 0.61, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.11 (dd, $J = 11.5, 9.5$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.75-3.68 (m, 1H), 2.40 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.07 (s, 21H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 166.6, 150.4, 121.1, 106.9, 86.7, 66.5, 60.2, 39.8, 18.6, 15.9, 14.2, 11.1; **IR** (ATR) ν 3459, 2943, 2866, 1720, 1463, 1183, 1031, 882, 675 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI $^+$) calcd. for: $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 339.2350, found: 339.2340.

(5*S*,6*S*)-5-methyl-6-((triisopropylsilyl)ethynyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (5).



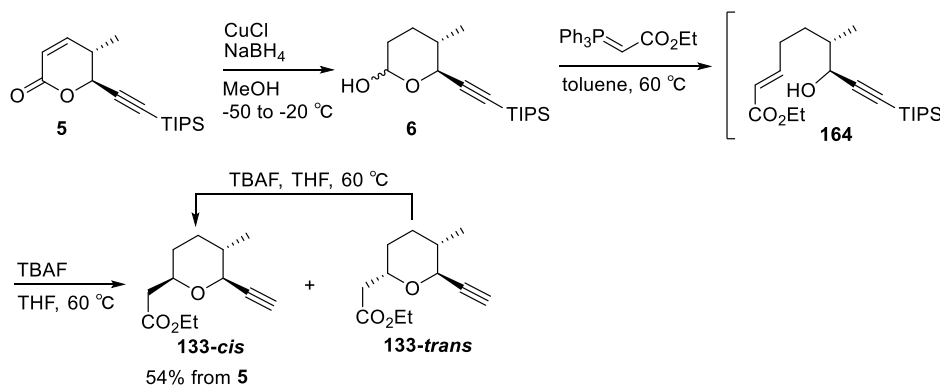
To a stirred solution of **165** (2.15 g, 6.35 mmol) in toluene (32 mL) at room temperature under N_2 atmosphere was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (121 mg, 0.64 mmol). After stirring at 60 °C for 0.5 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel flash column chromatography (15% EtOAc/*n*-heptane) to afford **5** (1.59 g, 5.44 mmol, 85%, 98% *ee*) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{19} +1.8$ (c 0.56, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.73 (dd, $J = 10.0, 3.5$ Hz, 1 H), 6.00 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1 H), 4.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.81-2.74 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.07 (s, 21H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 162.7, 150.2, 120.3, 102.1, 89.2, 73.4, 35.3, 18.5, 16.3, 11.0; **IR** (ATR) ν 2943, 2866, 1731, 1462, 1228, 1084, 1020, 882, 811, 665 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI $^+$) calcd. for: $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 293.1931, found: 293.1924.

Enantiomeric excess was determined by HPLC (Waters HPLC system; Alliance 2695 Separations Module, 2998 Photodiode Array (PDA) Detector) using a Chiralpak AS-3 (DAICEL corporation; 0.46 cm x 25 cm) column (200/1= *n*-hexane/*i*-PrOH; flow rate 1.0 mL/min, 220 nm, major enantiomer; $t_R = 17.9$ min, minor enantiomer; $t_R = 21.3$ min).

Ethyl 2-((2*R*,5*S*,6*S*)-6-ethynyl-5-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)acetate (133-cis**).^[4b]**

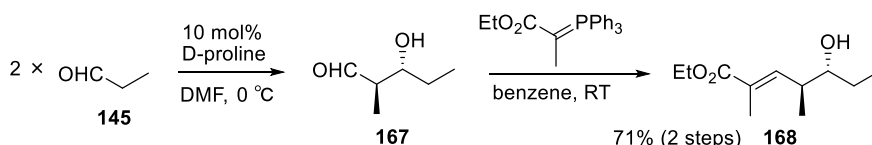
Ethyl 2-((2*S*,5*S*,6*S*)-6-ethynyl-5-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)acetate (133-trans**).**



To a stirred solution of **5** (400 mg, 1.37 mmol) in MeOH (13.7 mL) at -50 °C was added NaBH₄ (517 mg, 13.7 mmol) and connected the drying tube within calcium carbonate to a reaction flask. After stirring at that temperature for 15 min, removing the drying tube, CuCl (67.7 mg, 0.68 mmol) was added to the reaction mixture, which turned to the black suspension with evolution H₂ gas. The reaction temperature was warmed to -20 °C over 1 h, and then the reaction was quenched with sat. NH₄Cl aqueous solution. EtOAc was additionally added to the mixture and vigorously stirred for 30 min at room temperature to obtain clear solution. The resultant was extracted with EtOAc and the organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude **6** (420 mg) was used in the next step without further purification. To a stirred solution of crude **6** (420 mg) in toluene (6.9 mL) at room temperature under N₂ atmosphere was added ethyl (triphenylphosphoranylidene) acetate (654 mg, 2.74 mmol). After stirring at 60 °C for 6 h, TBAF (13.7 mL, 13.7 mmol, 1 M solution in THF) was additionally added to the reaction mixture. After stirring at that temperature for 0.5 h, the reaction mixture was diluted with EtOAc and the organic materials were washed with water and brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (10% EtOAc/*n*-heptane) to afford **133-cis** (138.2 mg, 0.66 mmol, 48%, colorless oil) and **133-trans** (24 mg, 0.11 mmol, 8%, colorless oil). To a stirred solution of **133-trans** (24 mg, 0.11 mmol) in THF (1.1 mL) was added TBAF (1.1 mL, 1.1 mmol, 1 M solution in THF) at room temperature. After stirring at 60 °C for 30 min, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and the organic materials were washed with water and brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (10% EtOAc/*n*-heptane) to afford **133-cis** (17.3 mg, 0.08 mmol). Totally, 155.5 mg (0.74 mmol, 54% from **5**) of **133-cis** was obtained.

3.78 (dtd, $J = 13.5, 7.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 15.0, 6.5$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J = 15.0, 6.5$ Hz, 1H), 1.85 (dq, $J = 13.5, 3.5$ Hz, 1H), 1.80 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.71-1.66 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.40-1.32 (m, 1H), 1.32-1.20 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.70 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 147.1, 89.1, 80.2, 74.2, 60.4, 41.4, 32.6, 32.2, 31.4, 19.5, 17.5, 14.2; **IR** (ATR) ν 2954, 2927, 2851, 1733, 1377, 1278, 1191, 1066, 1030, 778 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI^+) calcd. for: $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 353.0608, found: 353.0598.

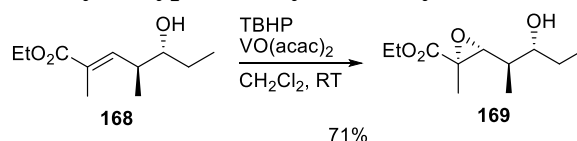
(4S,5R,E)-ethyl 5-hydroxy-2,4-dimethylhept-2-enoate (168).



To a stirred solution of propanal (**145**, 18.6 mL, 258 mmol) in DMF (129 mL) at 0 °C under Ar atmosphere was added D-proline (1.49 g, 12.9 mmol). After stirring at that temperature for 10 h, the reaction mixture was quenched with pH 7.0 phosphate buffer solution and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo* to afford crude **167**. To a stirred solution of crude aldehyde **167** in benzene (369 mL) at room temperature under Ar atmosphere was added ethyl-3-(triphenylphosphoranylidene) propionate (56.1 g, 155 mmol). After stirring at that temperature 10 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (20% EtOAc/*n*-hexane) to afford **168** (18.4 g, 91.9 mmol, 71%, *anti:syn*= 4:1) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{19}$ -20.8 (c 0.49, CHCl_3 , diastereomer mixture); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , diastereomer mixture) δ 6.70 (dq, $J = 10.0, 1.0$ Hz, 0.8H), 6.62 (dq, $J = 10.0, 1.0$ Hz, 0.2 H), 4.20 (q, $J = 7.5$ Hz, 0.4H), 4.19 (q, $J = 7.5$ Hz, 1.6H), 3.47-3.43 (m, 0.8H), 3.44-3.39 (m, 0.2H), 2.64-2.25 (m, 1H), 1.87 (d, $J = 1.0$ Hz, 2.4H), 1.87 (d, $J = 1.0$ Hz, 0.6H), 1.59-1.52 (m, 1H), 1.46-1.32 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 0.6H), 1.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 2.4H), 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 2.4H), 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 0.6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , diastereomer mixture) δ 168.3, 168.2, 144.0, 143.4, 128.5, 127.5, 76.5, 60.5, 39.3, 38.8, 27.7, 27.4, 16.3, 15.3, 14.2, 12.7, 12.6, 10.1, 10.0; **IR** (ATR, diastereomer mixture) ν 3457, 2964, 2933, 1693, 1367, 1232, 1141, 1095, 972, 751 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI^+) calcd. for: $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 201.1485, found: 201.1484.

(2S,3R)-ethyl 3-((2R,3R)-3-hydroxypentan-2-yl)-2-methyloxirane-2-carboxylate (169).



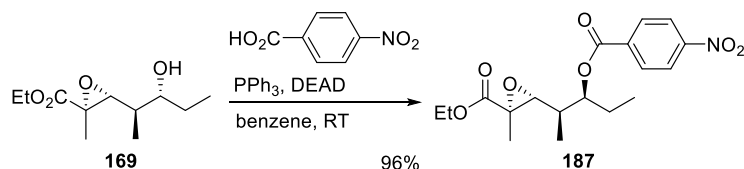
To a stirred solution of **168** (1.50 g, 7.50 mmol) and $\text{VO}(\text{acac})_2$ (99.4 mg, 0.375 mmol) in CH_2Cl_2

(38 mL) at 0 °C under Ar atmosphere was added *t*-butylhydroperoxide (7.96 mL, 26.3 mmol, 3.77 M solution in toluene). After stirring at room temperature for 12 h, the reaction mixture was quenched with sat. Na₂S₂O₃ aqueous solution and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (20% EtOAc/*n*-hexane) to afford **169** (1.15 g, 5.32 mmol, 71%, dr = >20 : 1, 97%*ee*) as a colorless oil.

[α]_D²¹ -3.4 (c 0.50, CHCl₃); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.26-4.16 (m, 2H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.16 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.98 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 141.5, 76.4, 63.9, 61.7, 56.1, 37.8, 27.2, 14.1, 13.6, 13.0, 9.8; IR (ATR) ν 3526, 2968, 2938, 1729, 1463, 1370, 1298, 1180, 1096, 757 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₁₁H₂₁O₄ ([M+H]⁺): 217.1434, found: 217.14233.

The alcohol **169** was converted to the corresponding benzoyl ester and enantiomeric excess was determined by HPLC (SHIMAZU HPLC system; HPLC pump: LC-10AD, UV detector: SPD-M10Avp) using a Chiralpak IF (DAICEL corporation; 0.46 cm x 15 cm) column 99/1 *n*-hexane/*i*-PrOH; flow rate 1.0 mL/min, 254 nm, major enantiomer; *t*_R = 11.5 min, minor enantiomer; *t*_R = 9.8 min).

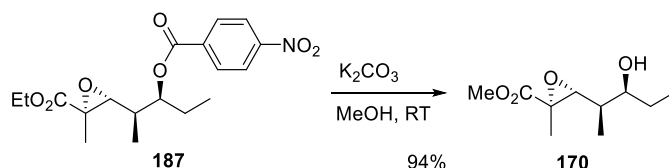
(2*S*,3*R*)-ethyl 2-methyl-3-((2*R*,3*S*)-3-((4-nitrobenzoyl)oxy)pentan-2-yl)oxirane-2-carboxylate (187**).**



To a stirred solution of **169** (3.60 g, 16.6 mmol), triphenylphosphine (8.73 g, 33.3 mmol) and *p*-nitrobenzoic acid (5.56 g, 33.3 mmol) in benzene (83 mL) at 0 °C under Ar atmosphere was added diethylazodicarboxylate (15.1 mL, 33.3 mmol, ca. 2.2 M solution in toluene). After stirring at room temperature for 13 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (9% EtOAc/*n*-hexane) to afford **187** (5.84 g, 16.0 mmol, 96%) as a pale yellow oil.

[α]_D²¹ +13.8 (c 0.58, CHCl₃); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 8.24 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 5.24-5.20 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.08 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 164.3, 150.5, 135.7, 130.7, 123.5, 79.0, 62.9, 61.8, 56.8, 36.2, 24.6, 14.1, 13.5, 12.2, 9.8; IR (ATR) ν 2976, 2940, 1721, 1526, 1464, 1348, 1268, 1178, 1099, 719 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₁₈H₂₄NO₇ ([M+H]⁺): 366.1547, found: 366.1540.

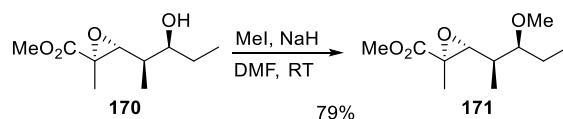
(2S,3R)-methyl 3-((2R,3S)-3-hydroxypentan-2-yl)-2-methyloxirane-2-carboxylate (170).



To a stirred solution of **187** (5.55 g, 15.2 mmol) in MeOH (150 mL) at 0 °C under Ar atmosphere was added potassium carbonate (210 mg, 1.52 mmol). After stirring at room temperature for 6 h, the reaction mixture was quenched with pH 7.0 phosphate buffer solution and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (25% EtOAc/*n*-hexane) to afford **170** (2.89 g, 14.3 mmol, 94%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{21}$ -7.8 (c 0.68, CHCl₃); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.76 (s, 3H), 3.66 (dt, *J* = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53-1.46 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 74.8, 64.2, 57.4, 52.6, 37.6, 27.5, 13.5, 10.5, 10.3; IR (ATR) ν 3482, 2964, 1735, 1439, 1292, 1197, 1161, 972, 867, 757 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₁₀H₁₉O₄ ([M+H]⁺): 203.1278, found: 203.1274.

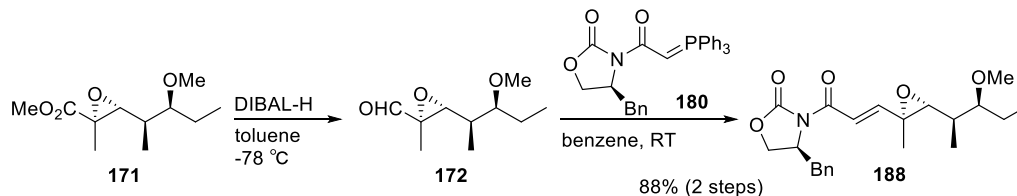
(2S,3R)-methyl 3-((2R,3S)-3-methoxypentan-2-yl)-2-methyloxirane-2-carboxylate (171).



To a stirred solution of **170** (1.26 g, 6.23 mmol) and iodomethane (3.88 mL, 62.3 mmol) in dimethylformamide (125 mL) at 0 °C under Ar atmosphere was added sodium hydride (500 mg, 12.5 mmol, 60% dispersion in mineral oil). After stirring at room temperature for 8 h, the reaction mixture was quenched with pH 7.0 phosphate buffer solution and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (5% EtOAc/*n*-hexane) to afford **171** (0.96 g, 4.44 mmol, 79%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{21}$ -3.3 (c 0.54, CHCl₃); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.76 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.21 (ddd, *J* = 6.5, 6.5, 4.5 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 1.74-0.66 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 83.6, 64.2, 58.2, 57.5, 52.6, 35.8, 23.8, 13.5, 10.5, 9.7; IR (ATR) ν 2968, 2939, 1735, 1460, 1284, 1195, 1164, 1090, 868, 756 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₁₁H₂₁O₄ ([M+H]⁺): 217.1434, found: 217.1431.

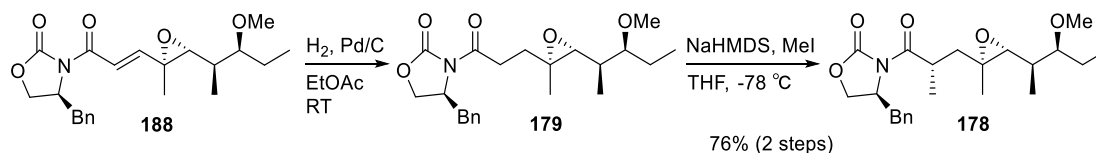
(S)-4-benzyl-3-((E)-3-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-methoxypentan-2-yl)-2-methyloxiran-2-yl)acryloyl)oxazolidin-2-one (188).



To a stirred solution of **171** (580 mg, 2.68 mmol) in toluene (15 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under Ar atmosphere was slowly added DIBAL-H (3.93 mL, 4.01 mmol, 1.02 M solution in *n*-hexane). After stirring at that temperature for 1 h, the reaction mixture was poured onto saturated aqueous potassium sodium (+)-tartrate tetrahydrate solution. Ethyl acetate was additionally added to the resulting mixture and vigorously stirred at room temperature for 1 h. The organic materials were extracted with EtOAc, washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (30% EtOAc/*n*-hexane) to afford crude **172**. To a stirred solution of crude **172** in benzene (13 mL) at room temperature under Ar atmosphere was added (*S*)-4-benzyl-2-oxazolidinyl (triphenylphosphoranylidene) acetate (**180**, 1.54 g, 3.22 mmol). After stirring at that temperature for 1 day, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (17% EtOAc/*n*-hexane) to afford **188** (911 mg, 2.35 mmol, 88%, 2 steps) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} +35.8$ (c 0.38, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.76-4.71 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.34 (dd, $J = 14.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.24-3.20 (m, 1H), 2.91 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 14.0, 10.0$ Hz, 1H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 164.4, 153.3, 152.3, 135.2, 129.4, 129.0, 127.3, 120.7, 83.8, 67.6, 66.2, 58.8, 58.3, 55.3, 37.8, 36.3, 24.0, 15.0, 10.6, 9.8; IR (ATR) ν 2967, 2935, 1777, 1682, 1635, 1455, 1353, 1209, 1091, 691 cm^{-1} ; HRMS (ESI⁺) calcd. for: $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 388.2118, found: 388.2109.

(S)-4-benzyl-3-((S)-3-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-methoxypentan-2-yl)-2-methyloxiran-2-yl)-2-methylpropanoyl)oxazolidin-2-one (178).

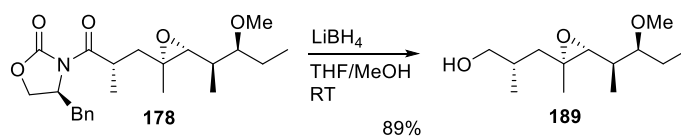


To a stirred solution of **188** (620 mg, 1.60 mmol) in EtOAc (12 mL) at room temperature under Ar atmosphere was added palladium-Activated Carbon (62 mg). After stirring at that temperature for 1 h

under hydrogen atmosphere, the reaction mixture was filtered through a pad of celite with EtOAc and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford crude **179**. To a stirred solution of crude **179** in THF (14 mL) at -78 °C under Ar atmosphere was added sodium bis(trimethylsilyl) amide (2.24 mL, 2.40 mmol, 1.07 M solution in THF). After stirring at that temperature for 1 h, iodomethane (0.44 mL, 7.10 mmol) was added to a resulting mixture. The resulting mixture was stirred at that temperature for 10 h, quenched with sat. NH₄Cl aqueous solution and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (15% EtOAc/*n*-hexane) to afford **178** (495 mg, 1.23 mmol, 76%, 2 steps) as a colorless oil.

[α]_D²¹ +59.4 (c 0.58, CHCl₃); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.32 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 4.73-4.68 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.24 (dd, *J* = 13.5, 3.0 Hz, 1H), 3.15-3.12 (m, 1H), 2.77 (dd, *J* = 13.5, 10.0 Hz, 1H), 2.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J* = 14.5, 10.0 Hz, 1H), 1.78 (dd, *J* = 14.5, 5.0 Hz, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.44-1.38 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 176.6, 153.2, 135.2, 129.4, 128.9, 127.3, 84.0, 66.1, 63.8, 59.1, 58.3, 55.2, 41.1, 37.9, 36.1, 33.4, 24.1, 18.2, 17.4, 10.7, 9.8; IR (ATR) ν 2966, 1776, 1698, 1455, 1385, 1350, 1208, 1088, 747, 702 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₂₃H₃₄NO₅ ([M+H]⁺): 404.2431, found: 404.2421.

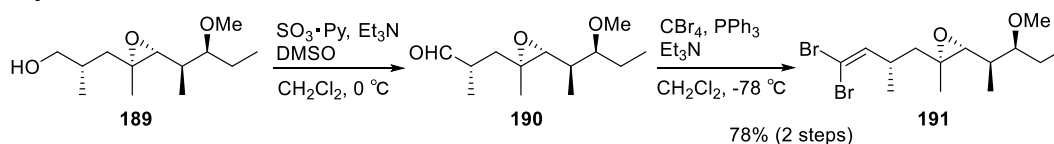
(S)-3-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-methoxypentan-2-yl)-2-methyloxiran-2-yl)-2-methylpropan-1-ol (189).



To a stirred solution of **178** (330 mg, 0.82 mmol) in THF (7 mL) and MeOH (0.7 mL) at 0 °C under N₂ atmosphere was added lithium borohydride (0.82 mL, 2.46 mmol, 3 M solution in THF). After stirring at room temperature for 30 min, reaction mixture was quenched with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (50% EtOAc/*n*-hexane) to afford **189** (169 mg, 0.73 mmol, 89%) as a colorless oil.

[α]_D¹⁹ +4.8 (c 0.28, CHCl₃); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.51-3.43 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.18 (ddd, *J* = 6.0, 6.0, 4.5 Hz, 1H), 2.70 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.09-1.83 (m, 1H), 1.77 (br-t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 2H), 1.49-1.44 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 83.9, 67.9, 64.7, 60.1, 58.3, 42.6, 36.1, 32.7, 24.0, 17.6, 17.0, 10.6, 9.9; IR (ATR) ν 3446, 2964, 2933, 2877, 1458, 1384, 1091, 1039, 935, 892; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₁₃H₂₇O₃ ([M+H]⁺): 231.1955, found: 231.1949.

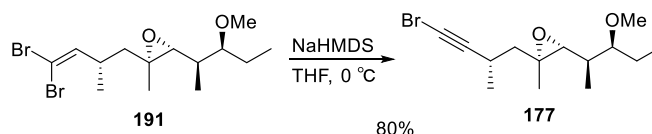
(2R,3R)-2-((S)-4,4-dibromo-2-methylbut-3-en-1-yl)-3-((2R,3S)-3-methoxypentan-2-yl)-2-methyloxirane (191).



To a stirred solution of **189** (70.0 mg, 0.304 mmol), triethylamine (0.21 mL, 1.52 mmol) and dimethyl sulfoxide (0.25 mL) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) at 0 °C under N_2 atmosphere was added pyridine-sulfur trioxide complex (145 mg, 0.912 mmol). After stirring at that temperature for 2 h, the reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with H_2O and brine. The organic layer was dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was filtered through a pad of silica gel with EtOAc / *n*-heptane (1 / 3) and concentrated *in vacuo* to afford crude **190**. In the separated flask, to a stirred solution of carbone tetrabromide (353 mg, 1.06 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) at 0 °C under N_2 atmosphere was added triphenylphosphine (558 mg, 2.13 mmol). The mixture was stirred at that temperature for 15 min, triethylamine (0.15 mL, 1.06 mmol) was additionally added to the resulting mixture at 0 °C. After stirring at that temperature for 5 min, crude **190** in CH_2Cl_2 (1.5 mL) was added at -78 °C to the mixture. After stirring at that temperature for 0.5 h, the mixture was quenched with sat. NaHCO_3 aqueous solution. The residue was filtered through a pad of celite and the filtrate was extracted with EtOAc. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (10% EtOAc/*n*-heptane) to afford **191** (90.9 mg, 0.24 mmol, 78%, 2 steps) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} +7.5$ (c 0.35, CHCl_3); **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 6.17 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.18 (ddd, $J = 6.0, 6.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.62 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J = 14.0, 4.5$ Hz, 1H), 1.71-1.63 (m, 1H), 1.56-1.47 (m, 1H), 1.46-1.40 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (dd, $J = 14.0, 10.0$ Hz, 1H), 1.06 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 143.2, 88.1, 83.8, 66.0, 59.6, 58.3, 45.8, 36.1, 36.0, 23.9, 20.0, 16.5, 10.5, 9.9; **IR** (ATR) ν 2964, 2932, 1618, 1383, 1261, 1147, 1091, 935, 782 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI⁺) calcd. for: $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 383.0216, found: 383.0199.

(2R,3R)-2-((S)-4-bromo-2-methylbut-3-yn-1-yl)-3-((2R,3S)-3-methoxypentan-2-yl)-2-methyloxirane (177).

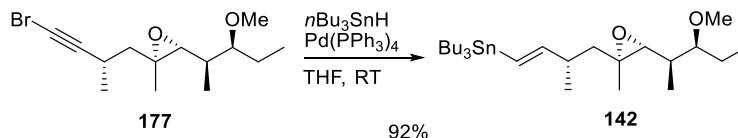


To a stirred solution of **191** (48.2 mg, 0.125 mmol) in THF (1.0 mL) at 0 °C under N_2 atmosphere was added sodium bis(trimethylsilyl) amide (0.25 mL, 0.25 mmol, 1.0 M solution in THF). After stirring at that temperature for 0.5 h, the reaction mixture was quenched with sat. NH_4Cl aqueous

solution and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (10% EtOAc/*n*-heptane) to afford **177** (30.5 mg, 0.10 mmol, 80%) as a colorless oil.

[α]_D¹⁹ +8.1 (c 0.25, CHCl₃); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.43 (s, 3H), 3.19 (ddd, *J* = 6.5, 6.5, 4.5 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 1.88 (dd, *J* = 14.0, 4.5 Hz, 1H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 1H), 1.39 (dd, *J* = 14.0, 11.5 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 84.1, 83.5, 66.3, 59.6, 58.3, 46.3, 39.7, 36.4, 24.4, 24.1, 21.6, 16.2, 10.8, 9.9; IR (ATR) ν 2968, 2934, 2877, 1457, 1383, 1147, 1091, 934, 898, 804 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₁₄H₂₄BrO₂ ([M+H]⁺): 303.0954, found: 303.0949.

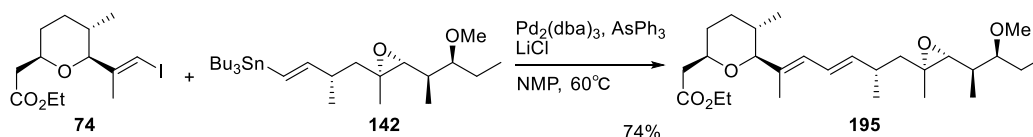
Tributyl((*S,E*)-4-((2*R*,3*R*)-3-((2*R*,3*S*)-3-methoxypentan-2-yl)-2-methyloxiran-2-yl)-3-methylbut-1-en-1-yl)stannane (142**).**



To a stirred solution of **177** (48.3 mg, 0.159 mmol) in THF (1.5 mL) at room temperature under N₂ atmosphere was added Pd(PPh₃)₄ (18.4 mg, 15.9 mmol) and *n*-Bu₃SnH (104 mg, 0.40 mmol). After stirring at that temperature for 0.5 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (10% EtOAc/*n*-heptane) to afford **142** (75.0 mg, 0.146 mmol, 92%) as a colorless oil.

[α]_D¹⁹ +8.2 (c 0.33, CHCl₃); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.89 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 19.0, 6.5 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.15 (ddd, *J* = 6.5, 6.5, 4.5 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 9H), 1.34-1.26 (m, 6H), 1.28 (s, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.92-0.85 (m, 21H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 154.3, 125.9, 84.1, 65.9, 60.2, 58.2, 46.2, 39.0, 36.4, 29.1, 27.3, 24.1, 21.4, 16.7, 13.7, 11.0, 9.9, 9.4; IR (ATR) ν 2957, 2926, 2873, 1597, 1457, 1378, 1147, 1093, 990, 661 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₂₆H₅₃O₂Sn ([M+H]⁺): 517.3068 (¹²⁰Sn), found: 517.3047.

Ethyl 2-((2*R*,5*S*,6*S*)-6-((*S*,2*E*,4*E*)-7-((2*R*,3*R*)-3-((2*R*,3*S*)-3-methoxypentan-2-yl)-2-methyloxiran-2-yl)-6-methylhepta-2,4-dien-2-yl)-5-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)acetate (195**).**

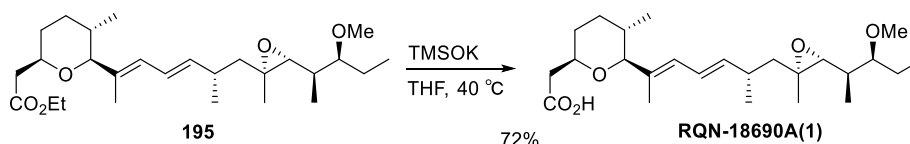


To a stirred solution of **74** (10.4 mg, 29.5 mmol) and **142** (23.0 mg, 44.3 mmol) in NMP (0.3 mL) at room temperature under N₂ atmosphere was added LiCl (8.8 mg, 88.5 mmol, flame dried), Pd₂(dba)₃

(6.8 mg, 7.38 mmol) and AsPh₃ (18.1 mg, 59.0 mmol). After stirring at 60 °C for 10 min, reaction mixture was quenched 5 % KF aqueous solution. The organic materials were filtered through a pad of celite with EtOAc and the filtrate was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (13% EtOAc/*n*-heptane) to afford **195** (9.9 mg, 22.0 mmol, 74%) as a colorless oil.

[α]_D¹⁹ +17.0 (c 0.22, CHCl₃); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.22 (dd, *J* = 15.0, 11.0 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J* = 15.0, 8.5 Hz, 1H), 4.12 (qd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 2H), 3.76 (dtd, *J* = 13.0, 7.0, 2.5 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.14 (ddd, *J* = 6.0, 6.0, 4.5 Hz, 1H), 2.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 18.5, 6.5 Hz, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.38 (dd, *J* = 15.0, 6.5 Hz, 1H), 1.86 (dd, *J* = 13.0, 4.5 Hz, 1H), 1.84-1.81 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.53-1.47 (m, 1H), 1.41-1.37 (m, 1H), 1.39-1.30 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.24-1.19 (m, 2H), 1.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.67 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 139.4, 135.0, 128.2, 125.0, 90.6, 84.0, 73.9, 66.2, 60.2, 60.1, 58.3, 46.9, 41.6, 36.3, 35.1, 32.3, 32.1, 31.6, 24.1, 22.0, 17.6, 16.6, 14.2, 11.8, 10.8, 9.9; IR (ATR) ν 2963, 2927, 1737, 1456, 1380, 1192, 1092, 1066, 1032, 967 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₂₇H₄₇O₅ ([M+H]⁺): 451.3418, found: 451.3404.

2-((2R,5S,6S)-6-((S,2E,4E)-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-methoxypentan-2-yl)-2-methyloxiran-2-yl)-6-methylhepta-2,4-dien-2-yl)-5-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)acetic acid (RQN-18690A (1)).



To a stirred solution of **195** (9.1 mg, 20.0 mmol) in THF (0.5 mL) at room temperature under Ar atmosphere was added TMSOK (25.9 mg, 0.20 mmol). After stirring at 40 °C for 6 h, the reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl aqueous solution and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative thin layer chromatography on silica gel (9% MeOH/CHCl₃) to afford **RQN18690A (1)** (6.1 mg, 14.4 mmol, 72%) as a colorless oil.

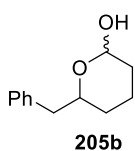
[α]_D¹⁹ +14.9 (c 0.27, MeOH); ¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂CO) δ 6.33 (dd, *J* = 15.0, 11.0 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 15.5, 9.5 Hz, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.37 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.08 (dt, *J* = 11.5, 6.5 Hz, 1H), 2.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.44 (dd, *J* = 15.5, 7.5 Hz, 1H), 2.39 (dd, *J* = 15.5, 6.0 Hz, 1H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.85 (dd, *J* = 13.5, 4.5 Hz, 1H), 1.74-1.71 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.56-1.46 (m, 1H), 1.40-1.33 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 1H), 1.32-1.26 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.18 (dd, *J* = 13.5, 10.0 Hz,

1H), 1.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 172.0, 140.3, 135.5, 128.8, 125.7, 91.2, 84.6, 74.6, 66.1, 59.7, 57.8, 47.5, 41.5, 36.9, 35.7, 32.8, 32.7, 32.2, 24.2, 22.2, 17.7, 16.7, 11.8, 11.5, 9.7; **IR** (ATR) ν 2963, 2927, 2873, 1733, 1712, 1456, 1380, 1091, 1066, 967 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI⁺) calcd. for: $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{O}_5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 423.3105, found: 423.3089.

General Procedure for Reduction of α,β -Unsaturated δ -Lactones into δ -Lactols

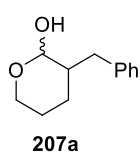
NaBH_4 (10 mmol, 10 equiv) was added in three roughly equal portions to a stirred solution of an α,β -unsaturated δ -lactone (1.0 mmol) in MeOH (10 mL; lactone concentration, 0.1 M) at -50 °C in a reaction flask connected to a drying tube containing calcium carbonate. After the solution was stirred for 15 min at -50 °C, the drying tube was removed, and CuCl (0.5 mmol, 0.5 equiv) was added to the reaction mixture, which immediately turned into a black suspension and evolved H_2 gas (the flask was kept open to let out the gas). The reaction temperature was warmed to -20 °C over the course of 1 h, and the reaction was quenched at that temperature with saturated aqueous NH_4Cl . Then EtOAc and water were added to the mixture, which was vigorously stirred for 30 min at room temperature. The resulting clear solution was extracted with EtOAc, and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The crude mixture of products was purified by silica gel flash column chromatography with gradient of EtOAc and *n*-heptane as eluents to afford the desired δ -lactol.

6-benzyltetrahydro-2H-pyran-2-ol (205b).



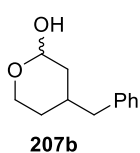
White solid (90%, cis:trans= 1.4:1); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.27 (m, 4H, cis trans), 7.22-7.20 (m, 6H, cis trans), 5.28 (brs, 1H, trans), 4.66 (m, 1H, cis), 4.19 (m, 1H, trans), 3.64 (m, 1H, cis), 3.06 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, cis-OH), 2.95 (dd, $J = 14.0, 7.0$ Hz, 1H, cis), 2.81 (dd, $J = 14.0, 7.0$ Hz, 1H, trans), 2.73 (dd, $J = 14.0, 7.0$ Hz, 1H, cis), 2.67 (dd, $J = 14.0, 7.0$ Hz, 1H, trans), 2.55 (brs, 1H, trans-OH), 1.87-1.80 (m, 3H, cis trans), 1.71-1.42 (m, 6H, cis trans), 1.35-1.28 (m, 2H, cis trans), 1.25-1.18 (m, 1H, cis); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 138.7 (trans), 138.5 (cis), 129.4 (cis), 129.4 (trans), 128.2 (cis), 128.2 (trans), 126.2 (cis), 126.1 (trans), 96.5 (cis), 92.0 (trans), 77.3 (cis), 69.7 (trans), 42.8 (trans), 42.6 (cis), 32.5 (cis), 30.9 (trans), 30.0 (cis), 29.6 (trans), 21.9 (cis), 17.3 (trans); **IR** (ATR) ν 3318, 2942, 2861, 1353, 1142, 1047, 1010, 903, 746, 700 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI⁺) calcd. for: $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$): 210.1489, found: 210.1489.

3-benzyltetrahydro-2H-pyran-2-ol (207a).



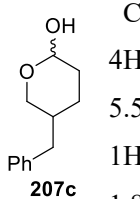
Colorless oil (92%, cis:trans= 1:1); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.17 (m, 10H), 4.97 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 7.0, 6.0 Hz, 1H), 4.01-3.95 (m, 2H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.50 (ddd, *J* = 13.5, 10.5, 3.5 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 13.5, 4.5 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J* = 14.0, 7.5 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 3.5, 1.5 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 13.5, 1.5 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 13.5, 8.0 Hz, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.77-1.44 (m, 8H), 1.23-1.16 (m, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 140.1, 139.7, 129.3, 129.1, 128.2, 125.9, 125.9, 98.9, 93.4, 65.3, 59.8, 43.3, 41.7, 38.0, 37.3, 26.5, 25.3, 24.6, 23.3; IR (ATR) ν 3376, 3026, 2939, 2854, 1496, 1454, 1069, 983, 747, 699 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₁₂H₁₆NaO₂ ([M+Na]⁺): 215.1043, found: 215.1044.

4-benzyltetrahydro-2H-pyran-2-ol (207b).



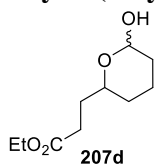
Colorless oil (83%, cis:trans= 1:1); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 4H), 5.30 (brs, 1H), 4.63 (ddd, *J* = 9.0, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.62 (ddd, *J* = 11.5, 5.0, 2.0 Hz, 1H), 3.44 (dt, *J* = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.59-2.54 (m, 3H), 2.48-2.44 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.80-1.77 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.41-1.22 (m, 3H), 1.09 (ddd, *J* = 12.0, 12.0, 9.0 Hz, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 139.7, 139.6, 129.1, 129.1, 128.3, 128.2, 126.1, 125.9, 96.1, 91.6, 65.4, 59.6, 43.3, 43.0, 39.4, 36.7, 36.5, 31.8, 31.4, 30.5; IR (ATR) ν 3386, 2918, 2847, 1718, 1453, 1118, 1067, 1024, 976, 699 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₁₂H₁₆NaO₂ ([M+Na]⁺): 215.1043, found: 215.1044.

5-benzyltetrahydro-2H-pyran-2-ol (207c).



Colorless Semisolid (79%, cis:trans= 1:1); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.26 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 4H), 5.16 (q, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.74 (ddd, *J* = 8.5, 5.5, 2.0 Hz, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.71 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 11.5, 4.0 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 12.0, 10.0 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.58-2.41 (m, 5H), 1.92-1.83 (m, 4H), 1.77-1.56 (m, 4H), 1.42-1.35 (m, 1H), 1.27-1.23 (m, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 139.8, 139.7, 129.0, 128.9, 128.4, 128.3, 126.1, 126.0, 96.1, 91.9, 70.1, 65.0, 38.8, 38.2, 37.0, 36.6, 32.0, 29.7, 27.9, 24.0; IR (ATR) ν 3379, 3026, 2928, 2852, 1496, 1454, 1052, 1027, 996, 698 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₁₄H₂₄NO₂ ([M+C₂H₅NH₃]⁺): 238.1802, found: 238.1800.

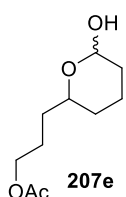
Ethyl 3-(6-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (207d).



Colorless oil (88%, cis:trans= 1.5:1); ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.28 (brs, 1H, trans), 4.68 (m, 1H, cis), 4.13 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H, cis trans), 3.94 (m, 1H, trans), 3.44 (m, 1H, cis), 2.99 (brs, 1H, cis-OH), 2.55 (brs, 1H, trans-OH), 2.49-2.33 (m, 2H, cis

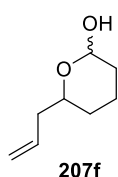
trans), 1.87-1.48 (m, 15H, cis trans), 1.36-1.13 (m, 9H, cis trans); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 173.8 (cis), 173.7 (trans), 96.4 (cis), 91.8 (trans), 75.2 (cis), 67.7 (trans), 60.3 (cis trans), 32.7 (cis), 31.1 (trans), 31.0 (trans), 30.9 (cis), 30.5 (trans), 30.3 (cis), 29.7 (cis trans), 22.0 (cis), 17.4 (trans), 14.2 (cis trans); **IR** (ATR) ν 3422, 2939, 2869, 1732, 1443, 1372, 1269, 1181, 1030, 971 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI^+) calcd. for: $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 203.1278, found: 203.1278.

3-(6-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)propyl acetate (207e).



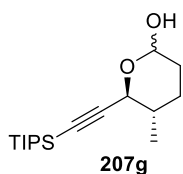
Colorless oil (83%, cis:trans= 1.5:1); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 5.28 (brs, 1H, trans), 4.69 (m, 1H, cis), 4.07 (m, 4H, cis trans), 3.94 (m, 1H, trans), 3.42 (m, 1H, cis), 3.20 (d, J = 3.5 Hz, 1H, cis-OH), 2.70 (brs, 1H, trans-OH), 2.03 (s, 6H, cis trans), 1.92-1.42 (m, 17H, cis trans), 1.32-1.14 (m, 3H, cis trans); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 171.2 (cis trans), 96.4 (cis), 91.8 (trans), 75.8 (cis), 68.1 (trans), 64.5 (trans), 64.4 (cis), 32.7 (cis), 32.4 (trans), 32.2 (cis), 31.2 (trans), 30.4 (cis), 29.7 (trans), 24.8 (cis), 24.7 (trans), 22.0 (cis), 21.0 (cis trans), 17.4 (trans); **IR** (ATR) ν 3417, 2939, 2866, 1736, 1441, 1366, 1236, 1032, 973, 903 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI^+) calcd. for: $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$): 220.1543, found: 220.1546.

6-allyltetrahydro-2H-pyran-2-ol (207f).^[31]



Colorless oil (70%, cis:trans= 1.4:1); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 5.87-5.77 (m, 2H, cis trans), 5.31 (brs, 1H, trans), 5.10-5.04 (m, 4H, cis trans), 4.71 (m, 1H, cis), 4.01 (m, 1H, trans), 3.48 (m, 1H, cis), 3.13 (d, J = 6.0 Hz, 1H, cis-OH), 2.61 (brs, 1H, trans-OH), 2.38-2.34 (m, 1H, cis), 2.26-2.22 (m, 2H, cis trans), 2.19-2.15 (m, 1H, trans), 1.91-1.84 (m, 3H, cis trans), 1.72-1.47 (m, 6H, cis trans), 1.33-1.15 (m, 3H, cis trans); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 134.9 (trans), 134.7 (cis), 116.9 (cis), 116.7 (trans), 96.5 (cis), 92.0 (trans), 75.9 (cis), 68.3 (trans), 40.6 (trans), 40.5 (cis), 32.7 (cis), 30.7 (trans), 29.9 (cis), 29.7 (trans), 21.9 (cis), 17.3 (trans); **IR** (ATR) ν 3392, 2939, 2863, 1642, 1440, 1195, 1027, 978, 912, 733 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI^+) calcd. for: $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NaO}_2$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 165.0886, found: 165.0887.

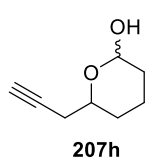
(5S,6S)-5-methyl-6-((triisopropylsilyl)ethynyl)tetrahydro-2H-pyran-2-ol (207g).



Colorless oil (91%, cis:trans= 1.8:1); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 5.35 (brs, 1H, trans), 4.72 (m, 1H, cis), 4.41 (d, J = 10.0 Hz, 1H, trans), 3.88 (d, J = 10.5 Hz, 1H, cis), 3.06 (d, J = 6.0 Hz, 1H, cis-OH), 2.58 (brs, 1H, trans-OH), 1.88-1.44 (m, 10H, cis trans), 1.07 (brs, 42H, cis trans), 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 3H, trans), 1.01 (d, J = 6.5 Hz, 3H, cis); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ , 106.3 (trans), 105.0 (cis), 96.5 (cis), 91.7 (trans), 86.2 (cis), 85.7 (trans), 73.1 (cis), 66.7 (trans), 36.2 (trans), 35.9 (cis), 32.5 (cis), 30.6 (cis), 29.4 (trans), 25.5 (trans), 18.6 (cis trans), 18.1 (trans), 17.3 (cis), 11.2 (cis trans); **IR** (ATR) ν 3412, 2942, 2865, 1461, 1148, 1063, 994, 882, 735, 668 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI^+) calcd. for: $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{NO}_2\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_3]^+$):

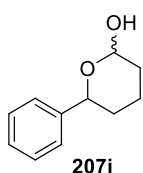
342.2823, found: 342.2820.

6-(prop-2-yn-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-ol (207h).



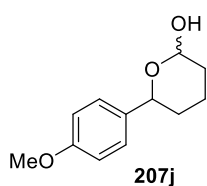
Colorless oil (78%, cis:trans= 1:1); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.34 (brs, 1H), 4.75 (ddd, *J* = 9.5, 6.5, 2.0 Hz, 1H), 4.11 (dddd, *J* = 12.0, 6.5, 6.5, 2.5 Hz, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 2.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.54-2.52 (m, 1H), 2.50 (dd, *J* = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 2.41 (dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 1H), 2.34 (dd, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 1H), 2.03-2.01 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 3H), 1.80-1.70 (m, 3H), 1.66-1.50 (m, 3H), 1.41-1.21 (m, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 96.5, 92.1, 81.0, 80.7, 74.4, 70.1, 69.9, 67.2, 32.4, 30.3, 29.5, 29.4, 25.8, 25.7, 21.6, 17.1; IR (ATR) ν 3395, 3295, 2944, 2864, 1440, 1194, 1035, 981, 916, 732 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₈H₁₂NaO₂ ([M+Na]⁺): 163.0730, found: 163.0727.

6-phenyltetrahydro-2H-pyran-2-ol (207i).^[32]



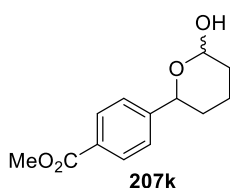
White solid (90%, cis:trans= 1:1) ; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.26 (m, 10H), 5.44 (s, 1H), 5.02 (dd, *J* = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 4.88-4.85 (m, 1H), 4.48 (dd, *J* = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.84 (brs, 1H), 2.08-1.39 (m, 12H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 142.9, 142.0, 128.3, 127.5, 127.4, 126.0, 125.9, 96.9, 92.4, 78.6, 71.1, 33.6, 32.7, 32.3, 29.4, 22.5, 17.9; IR (ATR) ν 3376, 3026, 2939, 2854, 1604, 1496, 1454, 1069, 983, 699 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₁₃H₂₂NO₂ ([M+C₂H₅NH₃]⁺): 224.1645, found: 224.1646.

6-(4-methoxyphenyl)tetrahydro-2H-pyran-2-ol (207j).



Colorless Semisolid (91%, cis:trans= 1:1) ; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.27 (m, 4H), 6.89-6.86 (m, 4H), 5.44 (brs, 1H), 4.97 (dd, *J* = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 4.88 (ddd, *J* = 9.5, 5.5, 2.0 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.05-3.03 (m, 1H), 2.63 (brs, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.83-1.61 (m, 7H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.47-1.39 (m, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.0, 158.9, 135.1, 134.2, 127.4, 127.3, 113.7, 97.0, 92.4, 78.2, 70.8, 55.3, 33.5, 32.6, 32.4, 29.4, 22.4, 17.9; IR (ATR) ν 3333, 2939, 2836, 1613, 1516, 1249, 1132, 992, 955, 814 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₁₂H₁₇O₃ ([M+H]⁺): 209.1172, found: 209.1174.

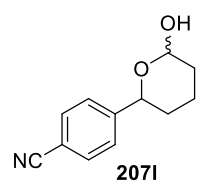
Methyl 4-(6-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)benzoate (207k).



White solid (85%, cis:trans= 1:1); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.98 (m, 4H), 7.40 (dd, *J* = 16.5, 9.0 Hz, 4H), 5.45 (brs, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.0, 2.5 Hz, 1H), 4.86 (ddd, *J* = 9.5, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 6H), 3.73 (brd, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.25 (brs, 1H), 2.10-2.02 (m,

1H), 1.96-1.63 (m, 7H), 1.54 (dq, $J = 14.0, 4.0$ Hz, 1H), 1.47-1.39 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 167.0, 148.2, 147.1, 129.6, 129.1, 129.0, 125.8, 125.7, 96.9, 92.2, 77.9, 70.5, 52.0, 33.7, 32.7, 32.2, 29.4, 22.4, 17.7; **IR** (ATR) ν 3354, 2948, 1721, 1612, 1435, 1275, 1109, 990, 762, 705 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI^+) calcd. for: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$): 254.1387, found: 254.1385.

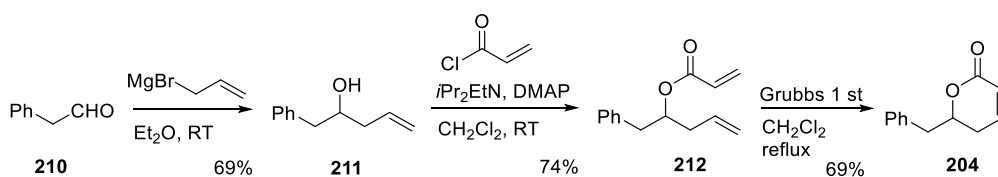
4-(6-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)benzonitrile (**2071**).



White solid (80%, cis:trans= 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.61 (m, 4H), 7.47 (dd, $J = 17.0, 9.0$ Hz, 4H), 5.47 (brs, 1H), 5.07 (dd, $J = 11.5, 2.5$ Hz, 1H), 4.90 (ddd, $J = 9.5, 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 11.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 3.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.88-1.67 (m, 6H), 1.56-1.34 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 148.4, 147.2, 132.1, 132.1, 126.5, 126.4, 118.9, 118.8, 111.1, 110.9, 96.8, 92.2, 77.4, 70.2, 33.7, 32.7, 32.1, 29.3, 22.3, 17.6; **IR** (ATR) ν 3336, 2947, 2228, 1733, 1278, 1192, 1028, 980, 888, 829 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI^+) calcd. for: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NNaO}_2$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 226.0838, found: 226.0837.

Preparation of α,β -Unsaturated lactones

6-benzyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (**204**).



1-phenylpent-4-en-2-ol (**211**).

To a stirred solution of allylmagnesium bromide (100 mL, 70 mmol, 0.7 M in Et_2O solution) in Et_2O (100 mL) at 0 $^\circ\text{C}$ was added phenylacetaldehyde **210** (4.67 g, 35 mmol, 90% purity). After stirred overnight at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat. NH_4Cl aqueous solution and 1N-HCl aqueous solution at 0 $^\circ\text{C}$. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (20% EtOAc/n -heptane) to afford **211** (4.27 g, 69%) as a colorless oil. The spectral data was in agreement with the data previously reported.^[33]

1-phenylpent-4-en-2-yl acrylate (**212**).

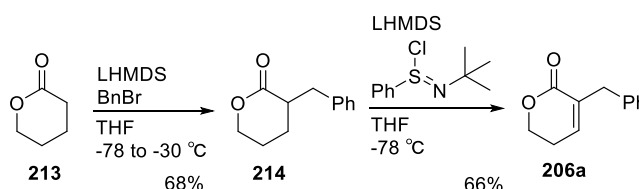
To a stirred solution of **211** (4.27 g, 24.2 mmol) and in CH_2Cl_2 (50 mL) at 0 $^\circ\text{C}$ was added *iPr*₂*Et*N (9.7 mL, 60.5 mmol), *N,N*-dimethyl-4-aminopyridine (148 mg, 1.21 mmol) and acryloyl chloride (3.95 mL, 48.4 mmol). After stirred overnight at room temperature, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (5% EtOAc/n -heptane) to afford **212** (4.13 g, 74%) as a colorless oil. The spectral data is in agreement with the data previously

reported.^[33]

6-benzyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (204).

To a stirred solution of **212** (4.13 g, 17.9 mmol) in CH₂Cl₂ (400 mL) at room temperature was added Grubbs 1st catalyst (295 mg, 0.36 mmol). After refluxing stirred for 3 h, Grubbs 1st catalyst (295 mg, 0.36 mmol) was additionally added to the reaction mixture. Moreover refluxing stirred for 3 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (50% EtOAc/*n*-heptane) to afford impure **204**, and then repurified by NH-silica gel column chromatography (50% EtOAc/*n*-heptane) to afford **204** (2.32 g, 69%) as a white solid. The spectral data is in agreement with the data previously reported.^[33]

3-benzyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (206a).



3-benzyltetrahydro-2H-pyran-2-one (214).

To a stirred solution of tetrahydropyran-2-one **213** (2.0 g, 20 mmol) in THF (40 mL) at -78 °C was slowly added LDA (20 mL, 22 mmol, 1.09 M THF solution). After stirred at that temperature for 30 min, benzyl bromide (2.85 mL, 24 mmol) was added to the reaction mixture. The resultant mixture was warmed to -30 °C over 3 h, quenched with sat. NH₄Cl aqueous solution. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (40% EtOAc/*n*-heptane) to afford **214** (2.58 g, 68%) as a colorless oil. The spectral data is in agreement with the data previously reported.^[34]

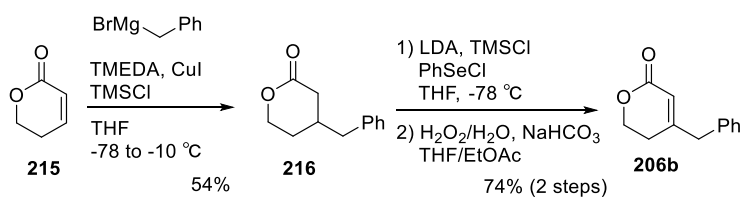
3-benzyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (206a).^[35]

To a stirred solution of **214** (1.8 g, 9.46 mmol) in THF (38 mL) at -78 °C was slowly added LHMDS (10 mL, 10.9 mmol, 1.09 M THF solution). After stirred at that temperature for 30 min, *N*-tert-butyl phenylsulfonimidoyl chloride (2.55 g, 11.8 mmol, as a solution in THF (10 ml)), was added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred for 1 h, quenched with sat. NH₄Cl aqueous solution. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (35 % EtOAc/*n*-heptane) to afford **206a** (1.17 g, 66%) as a pale yellow oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.30 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 6.43 (t, *J* = 4.0Hz, 1H), 4.35

(t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.63 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 164.8, 140.1, 138.2, 132.9, 129.2, 128.5, 126.5, 66.3, 36.7, 24.4; **IR** (ATR) ν 3060, 3028, 2902, 1710, 1398, 1274, 1112, 997, 856, 699 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI⁺) calcd. for: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 189.0910, found: 189.0912.

4-benzyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (206b).



4-benzyltetrahydro-2H-pyran-2-one (216).

To a stirred solution of CuI (3.9 g, 20.4 mmol) in THF (80 mL) at room temperature was added TMEDA (3.34 mL, 22.4 mmol). After stirred at that temperature for 10 min, the reaction flask was cooled to -78 °C and benzyl magnesium bromide (22.7 mL, 20.4 mmol, 0.9 M THF solution) was added followed by stirring for 15 min at -78 °C. TMSCl (6.47 mL, 51 mmol) and 5,6-dihydro-2H-pyran-2-one **215** (1.0 g, 10.2 mmol), as a solution in THF (10 mL), was then injected and stirring continued while the temperature was allowed to rise to -10 °C over 6 h. The mixture was quenched with sat. NH_4Cl aqueous solution. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (30% EtOAc/*n*-heptane) to afford **216** (1.06 g, 54%) as a colorless oil. The spectral data is in agreement with the data previously reported.^[36]

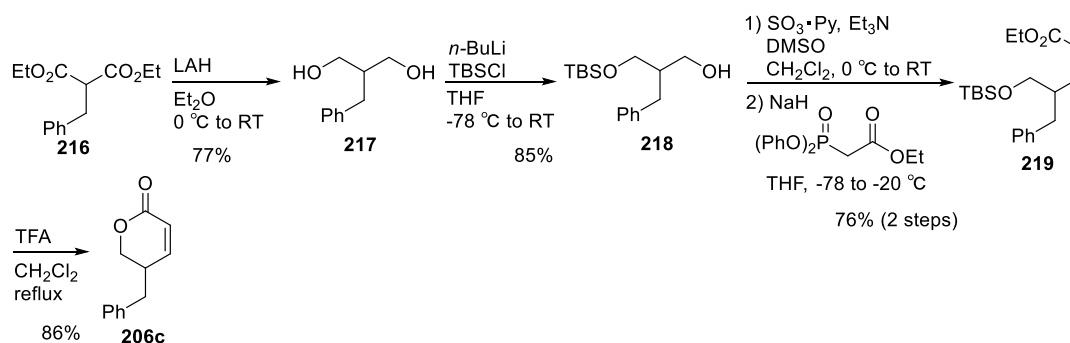
4-benzyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (206b).

To a stirred solution of **216** (600 mg, 3.15 mmol) in THF (21 mL) at -78 °C was added LDA (4.3 mL, 4.73 mmol, 1.09 M THF solution). After stirred at that temperature for 15 min, TMSCl (2.85 mL, 24 mmol) was added to the reaction mixture followed by stirring for 15 min at -78 °C. Then, PhSeCl (906 mg, 4.73 mmol), as a solution in THF (5 mL), was injected and stirring continued for 30 min at -78 °C. The resultant mixture was quenched with sat. NH_4Cl aqueous solution. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in THF (12 mL) and EtOAc (24 mL), added NaHCO_3 (2.6 g, 31.5 mmol). To this stirred mixture at 0 °C was injected H_2O_2 (3.06 mL, 31.5 mmol, 35% aqueous solution). After stirred at that temperature for 4 h, the reaction was quenched with sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aqueous solution. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (30% EtOAc/*n*-heptane) to afford **206b** (440 mg, 74%, 2 steps) as

a colorless oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.32 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.17-7.16 (m, 2H), 5.80 (brs, 1H), 4.33 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.34 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H); **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 164.6, 160.0, 135.8, 129.0, 128.8, 127.2, 117.0, 66.0, 43.0, 27.4; **IR** (ATR) ν 3061, 3028, 2947, 2899, 1714, 1278, 1223, 1079, 1045, 701 cm⁻¹; **HRMS** (ESI⁺) calcd. for: C₁₂H₁₃O₂ ([M+H]⁺): 189.0910, found: 189.0911.

5-benzyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (206c).



2-benzylpropane-1,3-diol (217).

Et₂O (70 mL) was slowly added to the flask on ice bath injected LAH (2.23 g, 60 mmol). To this stirred mixture at 0 °C was slowly added 2-benzylmalonic acid diethyl ester **216** (5.0 g, 20 mmol) as a solution of Et₂O (20 mL). After stirred overnight at room temperature, the reaction mixture was cooled to 0 °C and quenched with H₂O (2 mL), 2N-NaOH aqueous solution (2 mL) and then H₂O (6 mL). The residue was filtered on celite pad and washed with EtOAc. The filtrate was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was through a short pad of silica gel (EtOAc as a eluent) to afford **217** (2.55 g, 77%) as a white solid. The spectral data is in agreement with the data previously reported.^[37]

2-benzyl-3-((tert-butyldimethylsilyloxy)propan-1-ol (218).

To a stirred solution of **217** (5.91 g, 35.5 mmol) in THF (60 mL) at -78 °C was added *n*-BuLi (25 mL, 40.8 mmol, 1.64 M in hexane). After stirred for 1 h at room temperature, the reaction temperature was cool to -78 °C. To this stirred mixture was added TBSCl (5.9 g, 39.1 mmol), as a solution in THF (20 mL), and stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched with H₂O and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with H₂O, brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (5-10% EtOAc/*n*-heptane) to afford **218** (8.51 g, 85%) as a colorless oil. The spectral data is in agreement with the data previously reported.^[38]

(Z)-ethyl 4-benzyl-5-((tert-butyldimethylsilyloxy)pent-2-enoate (219).^[39]

To a stirred solution of **218** (1.5 g, 5.35 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL), DMSO (10 mL) and Et₃N (3.7 mL, 26.8 mmol) at 0 °C was added pyridine sulfur trioxide complex (SO₃·Py, 2.55 g, 16 mmol). After stirred for 5 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with H₂O. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was through a short pad of silica gel (EtOAc as a eluent) to afford crude aldehyde which was used in the next step further purification. In the separated flask, to a stirred solution of (diphenoxyphosphoryl)acetic acid ethyl ester (1.88 g, 5.9 mmol) in THF (30 mL) at 0 °C was added NaH (236 mg, 5.9 mmol, 60% dispersion in mineral oil). After stirred for 10 min, the reaction mixture was cooled to -78 °C and that crude aldehyde as a solution in THF (5 mL) was injected. The reaction mixture was warmed to -20 °C over 1 h and quenched with sat. NH₄Cl aqueous solution. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (5-10% EtOAc/*n*-heptane) to afford **219** (1.35 g, 73%, 2 steps) as a colorless oil.

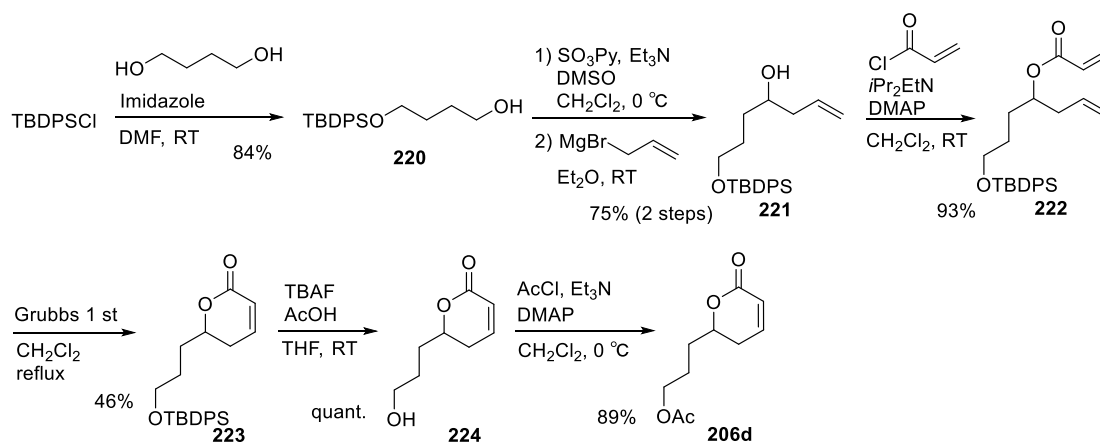
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.14 (m, 5H), 6.19 (dd, *J* = 11.0, 9.5 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.51 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 2.84 (dd, *J* = 13.5, 7.5 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 13.5, 7.0 Hz, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), -0.01 (s, 6H); **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 166.1, 151.1, 139.7, 129.3, 128.1, 125.9, 120.3, 64.1, 59.8, 42.0, 37.0, 25.9, 18.2, 14.2, -5.4; **IR** (ATR) ν 2954, 2929, 2857, 1717, 1254, 1182, 1099, 832, 775, 699 cm⁻¹; **HRMS** (ESI⁺) calcd. for: C₂₀H₃₃O₃Si ([M+H]⁺): 349.2193, found: 349.2192.

5-benzyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (206c).

To a stirred solution of **219** (2.0 g, 5.74 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) at room temperature was added TFA (0.64 mL, 8.61 mmol). After refluxing stirred for 6 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (45% EtOAc/*n*-heptane) to afford **206c** (932 mg, 86%) as a colorless oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.32 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.20-7.19 (m, 2H), 6.86-6.84 (m, 1H), 6.02 (dd, *J* = 10.5, 1.0 Hz, 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 3H); **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 163.8, 149.5, 137.5, 128.9, 128.8, 126.9, 120.8, 70.0, 36.6, 35.7; **IR** (ATR) ν 3061, 3028, 2923, 1720, 1225, 1085, 1017, 822, 737, 700 cm⁻¹; **HRMS** (ESI⁺) calcd. for: C₁₂H₁₃O₂ ([M+H]⁺): 189.0910, found: 189.0911.

3-(6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)propyl acetate (**206d**).



4-((tert-butyldiphenylsilyloxy)butan-1-ol (**220**).

To a stirred solution of 1,4-butanediol (82.0 g, 0.91 mol) and imidazole (7.4 g, 109 mmol) in DMF (300 mL) at 0 °C was slowly added TBDPSCl (25.0 g, 91 mmol) over 1 h. After stirred at room temperature for 2 days, the reaction mixture was quenched with H₂O and extracted with 1/1 mixture of EtOAc and *n*-heptane. The combined organic layer was washed with H₂O, brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (25% EtOAc/*n*-heptane) to afford **220** (25.0 g, 84%) as a colorless oil. The spectral data is in agreement with the data previously reported.^[40]

7-((tert-butyldiphenylsilyloxy)hept-1-en-4-ol (**221**).

To a stirred solution of **220** (25.0 g, 76.1 mmol) in CH₂Cl₂ (150 mL), DMSO (150 mL) and Et₃N (53 mL, 381 mmol) at 0 °C was added pyridine sulfur trioxide complex (SO₃·Py, 36 g, 228 mmol). After stirred for 1 h at that temperature, the reaction mixture was concentrated *in vacuo* to remove almost CH₂Cl₂. The resultant mixture was diluted with EtOAc, washed with H₂O, brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was through a short pad of silica gel (1/2= EtOAc/*n*-heptane as a eluent) to afford crude aldehyde which was used in the next step further purification. This crude aldehyde was dissolved in Et₂O (250 mL) and allylmagnesium bromide (163 mL, 114 mmol, 0.7 M Et₂O solution) at 0 °C was slowly added. After stirred overnight at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl aqueous solution and 1N-HCl aqueous solution at 0 °C. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (20% EtOAc/*n*-heptane) to afford **221** (20.9 g, 75%, 2 steps) as a colorless oil. The spectral data is in agreement with the data previously reported.^[40]

7-((tert-butylidiphenylsilyloxy)hept-1-en-4-yl acrylate (222).

This experimental procedure was used preparation of **212** as a reference. **221** (7.51 g, 20.4 mmol) was employed as a starting material and desired **222** was given with 93% as a colorless oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.64 (m, 4H), 7.44-7.36 (m, 6H), 6.37 (dd, *J* = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* = 17.5, 10.5 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 5.75 (ddt, *J* = 17.0, 10.5, 7.0 Hz, 1H), 5.10-5.05 (m, 2H), 5.03-4.98 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 2H), 2.36-2.33 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 3H), 1.68-1.52 (m, 3H), 1.04 (s, 9H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 135.5, 133.9, 133.5, 130.4, 129.5, 128.8, 127.6, 117.8, 73.3, 63.5, 38.6, 29.9, 28.3, 26.8, 19.2; IR (ATR) ν 3072, 2931, 2858, 1721, 1405, 1270, 1191, 1108, 984, 700 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₂₆H₃₅O₃Si ([M+H]⁺): 423.2350, found: 423.2350.

6-(3-((tert-butylidiphenylsilyloxy)propyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (223).

This experimental procedure was used preparation of **204** as a reference. **222** (5.7 g, 13.5 mmol) was employed as a starting material and desired **223** was given with 46% as a colorless oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.65 (m, 4H), 7.45-7.37 (m, 6H), 6.88-6.84 (m, 1H), 6.01 (dt, *J* = 9.5, 1.5 Hz, 1H), 4.44-4.39 (m, 1H), 3.71 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.32-2.29 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.05(s, 9H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 164.5, 145.0, 135.5, 133.7, 129.6, 127.7, 121.4, 77.7, 63.2, 31.4, 29.4, 27.7, 26.8, 19.2; IR (ATR) ν 3070, 2930, 2857, 1720, 1427, 1253, 1106, 818, 740, 701 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₂₄H₃₄NO₃Si ([M+NH₄]⁺): 412.2302, found: 412.2307.

6-(3-hydroxypropyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (224).

To a stirred solution of **223** (1.45 g, 3.67 mol) and AcOH (0.31 mL, 5.5 mmol) in THF (20 mL) at 0 °C was added tetra-*n*-butylammonium fluoride (4.0 mL, 4.0 mmol, 1.0 M THF solution). After stirred at room temperature for 2 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (10% MeOH/EtOAc) to afford **224** (572 mg, quant.) as a colorless oil. The spectral data is in agreement with the data previously reported.^[41]

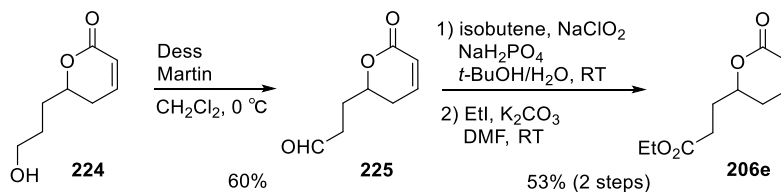
3-(6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)propyl acetate (206d).

To a stirred solution of **224** (300 mg, 1.92 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0 °C was added Et₃N (0.8 mL, 5.76 mmol), *N,N*-dimethyl-4-aminopyridine (11.7 mg, 0.01 mmol) and acetyl chloride (0.27 mL, 3.84 mmol). After stirred at that temperature for 30 min, the reaction mixture was quenched with sat. NaHCO₃ aqueous solution and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (30% EtOAc/*n*-heptane) to afford **206d** (309 mg, 81%) as a colorless oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.90 (ddd, *J* = 10.5, 6.0, 4.0 Hz, 1H), 6.03 (dt, *J* = 10.0, 2.5 Hz, 1H),

4.49-4.43 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.96-1.72 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 164.2, 144.9, 121.4, 77.3, 63.7, 31.3, 29.3, 24.1, 20.9; IR (ATR) ν 2957, 1715, 1386, 1366, 1233, 1154, 1097, 1036, 959, 814 cm^{-1} ; HRMS (ESI $^+$) calcd. for: $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_4$ ([M+H] $^+$): 199.0965, found: 199.0968.

Ethyl 3-(6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (206e).



3-(6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)propanal (225).

To a stirred solution of **224** (1.0 g, 6.4 mmol) in CH_2Cl_2 (200 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ was added Dess-Martin periodinane (4.07 g, 9.6 mmol). After stirred at room temperature for 3 h, the reaction mixture was quenched with sat. NaHCO_3 aqueous solution and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (100% EtOAc) to afford **225** (592 mg, 60%) as a colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.84 (s, 1H), 6.90 (ddd, $J = 9.5, 5.5, 3.0$ Hz, 1H), 6.04-6.02 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 2H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.11-1.97 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 201.0, 164.0, 144.9, 121.3, 76.6, 39.1, 29.5, 26.9; IR (ATR) ν 2934, 2734, 1707, 1389, 1249, 1152, 1086, 1038, 959, 814 cm^{-1} ; HRMS (ESI $^+$) calcd. for: $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_3$ ([M+H] $^+$): 155.0703, found: 155.0705.

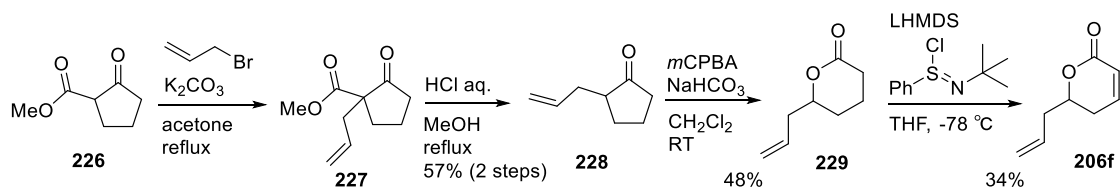
Ethyl 3-(6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (206e).

To a stirred solution of **225** (400 mg, 2.6 mmol) in $t\text{-BuOH}$ (10 mL) and H_2O (5 mL) at room temperature was added 2-methyl-2butene (2.76 mL, 26 mmol), NaH_2PO_4 (1.55 g, 16.0 mmol) and NaClO_2 (705 mg, 7.8 mmol). After stirred at that temperature for 3 h, the reaction mixture was diluted pH 7.0 phosphate buffer and extracted EtOAc. The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in DMF (10 mL), added ethyl iodide (2.08 mL, 26 mmol) and potassium carbonate (719 mg, 5.2 mmol) at room temperature. After stirred overnight at that temperature, the reaction mixture was quenched with H_2O extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (50% EtOAc/*n*-heptane) to afford **206e** (236 mg, 53%, 2 steps) as a colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.89 (ddd, $J = 9.5, 5.5, 3.0$ Hz, 1H), 6.04-6.01 (m, 1H), 4.50 (dddd, $J = 12.5, 7.5, 7.5, 5.5$ Hz, 1H), 4.14 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.07-

2.02 (m, 2H), 1.26 (dd, $J = 7.5, 6.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 164.1, 144.9, 121.4, 76.7, 60.6, 29.8, 29.4, 29.3, 14.2; IR (ATR) ν 2981, 2936, 1714, 1380, 1247, 1185, 1077, 1036, 957, 815 cm^{-1} ; HRMS (ESI⁺) calcd. for: $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 199.0965, found: 199.0968.

6-allyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (206f).



2-allylcyclopentanone (228).

To a stirred solution of methyl 2-oxo-cyclopentane-1-carboxylate **226** (2.0 g, 14.1 mmol) in acetone (30 mL) at room temperature was added allyl bromide (4.76 mL, 56.3 mmol) and potassium carbonate (7.8 g, 56.3 mmol). After refluxing stirred for 4 h, the reaction mixture was filtered through a pad of celite and filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in MeOH (40 mL) and 5N-HCl aqueous solution (40 mL) and stirred refluxing for 1 day. The reaction mixture was diluted with H_2O at room temperature and extracted Et_2O . The combined organic layer was washed with sat. NaHCO_3 aqueous solution and brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (25% EtOAc/n -heptane) to afford **228** (1.0 g, 57%, 2 steps) as a colorless oil. The spectral data is in agreement with the data previously reported.^[42]

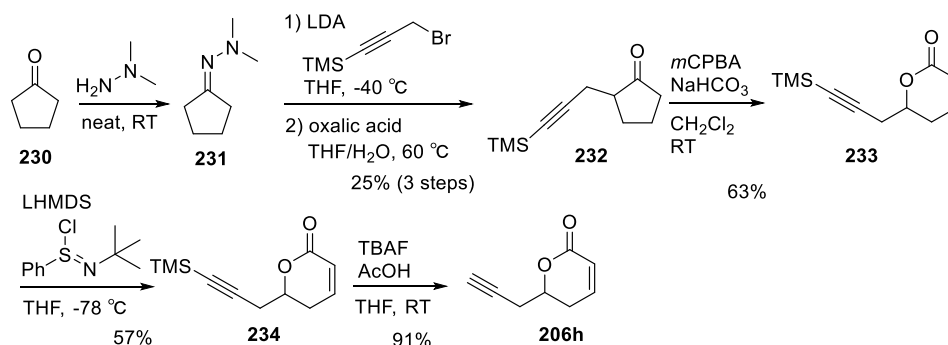
6-allyltetrahydro-2H-pyran-2-one (229).

To a stirred solution of **228** (1.9 g, 15.3 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) at 0°C was added *m*CPBA (4.6 g, 18.4 mmol, contains 30% H_2O reagent) and NaHCO_3 (2.57 g, 30.6 mmol). After stirred overnight at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aqueous solution. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layer was washed with sat. NaHCO_3 aqueous solution and brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (35% EtOAc/n -heptane) to afford **229** (998 mg, 48%) as a colorless oil. The spectral data is in agreement with the data previously reported.^[43]

6-allyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (206f)

This experimental procedure was used preparation of **206a** as a reference. **229** (382 mg, 2.73 mmol) was employed as a starting material and desired **206f** was given with 34% as a colorless oil. The spectral data is in agreement with the data previously reported.^[44]

6-(prop-2-yn-1-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (206h).



2-(3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)cyclopentanone (232).^[45]

To a stirred solution of cyclopentanone **230** (0.88 mL, 10 mmol) at room temperature was added *N,N*-dimethylhydrazine (2.28 mL, 30 mmol). After stirred 6 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl aqueous solution. The aqueous layer was extracted with Et₂O. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford crude hydrazone (980 mg, 5.15 mmol) which was dissolved in THF (20 mL). To this stirred solution at -40 °C was added LDA (5.2 mL, 5.67 mmol, 1.09 M THF solution) and stirred for 1 h as that temperature. To this stirred solution at -40 °C was added 3-bromo-1-(trimethylsilyl)-1-propyne (1.18 g, 6.18 mmol) and warmed to room temperature over 3 h. After stirred overnight at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl aqueous solution. The aqueous layer was extracted with Et₂O. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in THF (20 mL) and added oxalic acid (1.4 g, 15.5 mmol) dissolved in H₂O (20 mL). After stirred at 60 °C for 3 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and extracted with Et₂O. The combined organic layer was washed with sat. NaHCO₃ aqueous solution and brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (20% EtOAc/*n*-heptane) to afford **232** (480 mg, 25%, 3 steps) as a colorless oil. The spectral data is in agreement with the data previously reported.^[46]

6-(3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-one (233).

This experimental procedure was used for the preparation of **229** as a reference. **232** (777 mg, 4.0 mmol) was employed as a starting material and desired **233** was given with 63% as a colorless oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.45-4.39 (m, 1H), 2.72 (dd, *J* = 17.0, 4.5 Hz, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.56 (dd, *J* = 17.0, 8.5 Hz, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.66 (dtd, *J* = 14.0, 10.0, 5.0 Hz, 1H), 0.15 (s, 9H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 100.8, 88.0, 78.1, 29.5, 27.1, 26.8, 18.3, -0.1; IR (ATR) ν 2954, 2180, 1741, 1445, 1247, 1186, 1054, 1029, 835, 757 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₁₁H₁₉O₂Si ([M+H]⁺): 211.1149, found: 211.1149.

6-(3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (234).

This experimental procedure was used preparation of **206a** as a reference. **233** (415 mg, 1.97 mmol) was employed as a starting material and desired **234** was given with 57% as a colorless oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.93 (ddd, *J* = 10.0, 6.0, 2.5 Hz, 1H), 6.06-6.03 (m, 1H), 4.55 (ddt, *J* = 11.5, 9.5, 4.5 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 17.0, 5.0 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 17.0, 8.5 Hz, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 1H), 0.16 (s, 9H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 163.6, 144.8, 121.2, 100.3, 88.6, 75.4, 28.2, 26.1, -0.1; IR (ATR) ν 2959, 2179, 1719, 1386, 1248, 1060, 1036, 838, 813, 759 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₁₁H₁₇O₂Si ([M+H]⁺): 209.0992, found: 209.0993.

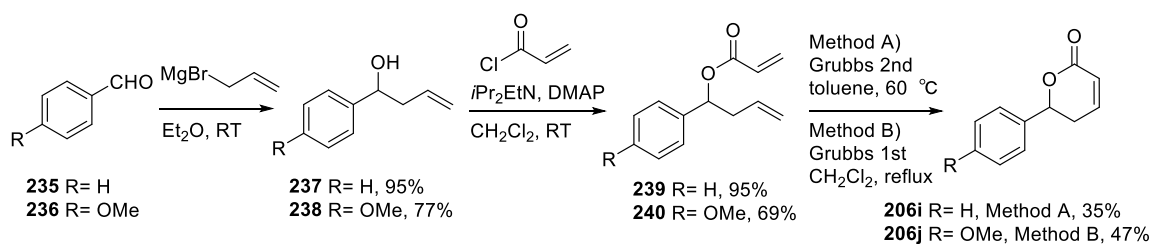
6-(prop-2-yn-1-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (206h).

To a stirred solution of **234** (233 mg, 1.12 mmol) in THF (5 mL) at room temperature was added tetra-*n*-butylammonium fluoride (1.68 mL, 1.68 mmol, 1.0 M THF solution) which was mixed THF (1.5 mL) and AcOH (0.11 mL, 1.9 mmol). After stirred at that temperature for 30 min, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (50% EtOAc/*n*-heptane) to afford **206h** (139 mg, 91%) as a pale yellow oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.93 (ddd, *J* = 10.5, 6.5, 3.0 Hz, 1H), 6.06-6.04 (m, 1H), 4.58 (ddt, *J* = 12.5, 8.0, 4.5 Hz, 1H), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.11 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 163.5, 144.8, 121.2, 78.2, 75.2, 71.9, 28.1, 24.7; IR (ATR) ν 3284, 2919, 1715, 1387, 1256, 1228, 1148, 1053, 1037, 812 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₈H₉O₂ ([M+H]⁺): 137.0597, found: 137.0599.

6-phenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (206i).

6-(4-methoxyphenyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (206j).



1-phenylbut-3-en-1-ol (237).

This experimental procedure was used preparation of **211** as a reference. Benzaldehyde **235** (2.5 g, 23.6 mmol) was employed as a starting material and desired **237** was given with 95% as a colorless oil. The spectral data is in agreement with the data previously reported.^[47]

1-(4-methoxyphenyl)but-3-en-1-ol (238).

This experimental procedure was used preparation of **211** as a reference. 4-methoxy-benzaldehyde

236 (1.0 g, 7.3 mmol) was employed as a starting material and desired **238** was given with 77% as a colorless oil. The spectral data is in agreement with the data previously reported.^[48]

1-phenylbut-3-en-1-yl acrylate (239).

This experimental procedure was used preparation of **212** as a reference. **237** (2.0 g, 13.5 mmol) was employed as a starting material and desired **239** was given with 95% as a colorless oil. The spectral data is in agreement with the data previously reported.^[49]

1-(4-methoxyphenyl)but-3-en-1-yl acrylate (240).

This experimental procedure was used preparation of **212** as a reference. **238** (1.23 g, 6.9 mmol) was employed as a starting material and desired **240** was given with 69% as a colorless oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.42-6.38 (m, 1H), 6.16-6.10 (m, 1H), 5.85-5.80 (m, 2H), 5.70 (ddt, *J* = 18.0, 10.5, 7.5 Hz, 1H), 5.10-5.03 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 165.4, 159.3, 133.3, 132.0, 130.7, 128.6, 128.0, 118.0, 113.8, 75.1, 55.2, 40.5; IR (ATR) ν 2937, 2837, 1720, 1612, 1515, 1248, 1173, 1035, 982, 829 cm⁻¹; HRMS (EI⁺) calcd. for: C₁₄H₁₆O₃ [M]⁺: 232.1099, found: 232.1101.

6-phenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (206i)

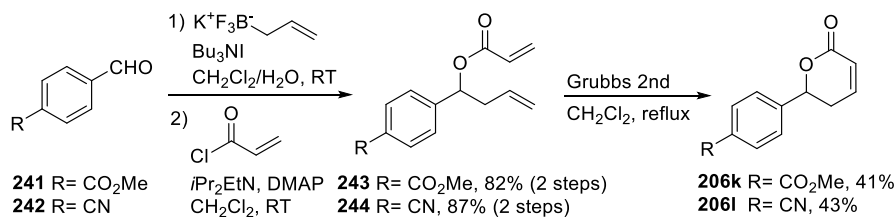
To a stirred solution of **239** (1.5 g, 7.4 mmol) in toluene (300 mL) at room temperature was added Grubbs 2nd catalyst (128 mg, 0.15 mmol). After stirred at 60 °C for 6 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (40% EtOAc/*n*-heptane) to afford **206i** (400 mg, 35%) as a white solid. The spectral data is in agreement with the data previously reported.^[49]

6-(4-methoxyphenyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (206j)

To a stirred solution of **240** (1.1 g, 4.7 mmol) in CH₂Cl₂ (200 mL) at room temperature was added Grubbs 1st catalyst (580 mg, 0.71 mmol). After refluxing stirred for 6 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (50% EtOAc/*n*-heptane) to afford impure **206j**, and then repurified by NH-silica gel column chromatography (50% EtOAc/*n*-heptane) to afford **206j** (450 mg, 47%) as a white solid. The spectral data is in agreement with the data previously reported.^[50]

Methyl 4-(6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)benzoate (**206k**).

4-(6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)benzonitrile (**206l**).



Methyl 4-(1-(acryloyloxy)but-3-en-1-yl)benzoate (**243**).^[51]

To a stirred solution of 4-formylbenzoic acid methyl ester **241** (2.0 g, 12.2 mmol) and tetrabutylammonium iodide (0.45 g, 1.22 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) and H₂O (40 mL) at room temperature was added potassium allyltrifluoroborate (1.98 g, 13.4 mmol). After vigorously stirred for 15 min at that temperature, organic layer was separated, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL) at 0 °C, added *i*Pr₂EtN (5.34 mL, 30.5 mmol), *N,N*-dimethyl-4-aminopyridine (75 mg, 0.61 mmol) and acryloyl chloride (2.0 mL, 24.4 mmol). After stirred overnight at room temperature, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (10% EtOAc/*n*-heptane) to afford **243** (2.62 g, 82%, 2 steps) as a colorless oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.46-6.43 (m, 1H), 6.17 (dd, *J* = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 5.92-5.86 (m, 2H), 5.70 (ddt, *J* = 17.0, 10.5, 7.0 Hz, 1H), 5.09-5.05 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 166.7, 165.2, 145.0, 132.6, 131.3, 129.8, 129.7, 128.3, 126.3, 118.6, 74.8, 52.1, 40.6; IR (ATR) ν 2952, 1719, 1614, 1405, 1275, 1180, 1111, 983, 919, 706 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₁₅H₁₇O₄ ([M+H]⁺): 261.1121, found: 261.1122.

1-(4-cyanophenyl)but-3-en-1-yl acrylate (**244**)

This experimental procedure was used preparation of **243** as a reference. 4-cyanobenzaldehyde **242** (2.0 g, 15.2 mmol) was employed as a starting material and desired **244** was given with 87% (2 steps) as a colorless oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.45 (dd, *J* = 17.5, 1.5 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 17.5, 10.5 Hz, 1H), 5.90-5.86 (m, 2H), 5.68 (ddt, *J* = 18.0, 11.0, 7.0 Hz, 1H), 5.09-5.05 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 165.1, 145.2, 132.3, 132.1, 131.7, 128.0, 127.1, 119.0, 118.6, 111.8, 74.5, 40.5; IR (ATR) ν 3079, 2982, 2229, 1723, 1611, 1404, 1266, 1183, 983, 808 cm⁻¹; HRMS (EI⁺) calcd. for: C₁₄H₁₃NO₂ [M]⁺: 227.0946, found: 227.0945.

Methyl 4-(6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)benzoate (**206k**)

To a stirred solution of **243** (1.5 g, 5.76 mmol) in CH₂Cl₂ (300 mL) at room temperature was added Grubbs 2nd catalyst (244 mg, 0.29 mmol). After refluxing stirred for 6 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (50% EtOAc/*n*-heptane) to afford impure **206k**, and then repurified by NH-silica gel column chromatography (50% EtOAc/*n*-heptane) to afford **206k** (550 mg, 41%) as a white solid.

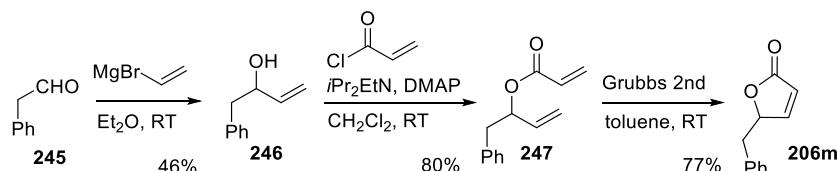
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.18-6.16 (m, 1H), 5.53 (dd, *J* = 10.0, 6.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.66-2.63 (m, 2H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 166.6, 163.6, 144.6, 143.3, 130.3, 130.0, 125.8, 121.8, 78.5, 52.2, 31.6; IR (ATR) ν 2962, 1712, 1427, 1277, 1245, 1109, 1014, 916, 814, 768 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₁₃H₁₃O₄ ([M+H]⁺): 233.0808, found: 233.0808.

4-(6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)benzotrile (**206l**)

This experimental procedure was used preparation of **206k** as a reference. **244** (1.2 g, 5.3 mmol) was employed as a starting material and desired **206l** was given with 43% as a white solid.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (ddd, *J* = 9.0, 6.5, 3.0 Hz, 1H), 6.17 (dt, *J* = 10.5, 1.0 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 12.0, 4.5 Hz, 1H), 2.69-2.53 (m, 2H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 163.2, 144.5, 143.5, 132.5, 126.5, 121.7, 118.3, 112.4, 78.0, 31.4; IR (ATR) ν 2230, 1714, 1385, 1249, 1151, 1062, 1031, 907, 813 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₁₂H₁₀NO₂ ([M+H]⁺): 200.0706, found: 200.0706.

5-benzylfuran-2(5H)-one (**206m**).



1-phenylbut-3-en-2-ol (**246**)

To a stirred solution of phenylacetaldehyde **245** (3.0 g, 25 mmol, 90% purity) in Et₂O (50 mL) at 0 °C was added vinylmagnesium bromide (37.5 mL, 37.6 mmol, 1.0 M THF solution). After stirred overnight at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl aqueous solution and 1N-HCl aqueous solution at 0 °C. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (5-10% EtOAc/*n*-heptane) to afford **246** (1.87 g, 46%) as a colorless oil. The spectral data is in agreement with the data previously reported.^[52]

1-phenylbut-3-en-2-yl acrylate (**247**).

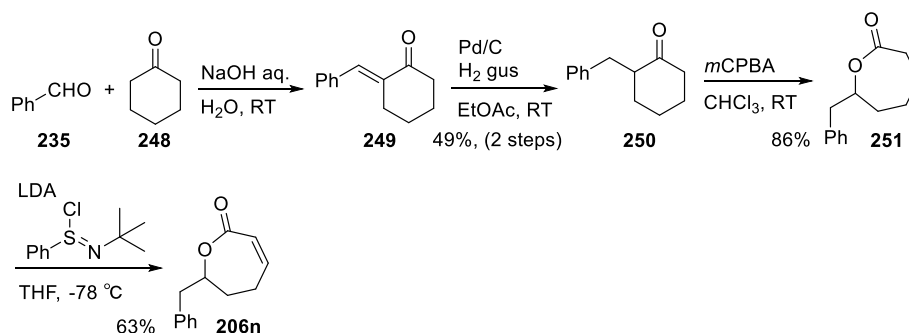
This experimental procedure was used preparation of **212** as a reference. **246** (1.87 g, 11.5 mmol) was employed as a starting material and desired **247** was given with 80% as a colorless oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.26 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 3H), 6.38 (dd, *J* = 17.5, 1.0 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 5.87-5.80 (m, 2H), 5.56-5.52 (m, 1H), 5.24-5.16 (m, 2H), 3.02 (dd, *J* = 13.5, 6.5 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 13.5, 6.5 Hz, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 165.3, 136.8, 135.6, 130.8, 129.6, 128.6, 128.3, 126.6, 117.1, 75.2, 40.8; IR (ATR) ν 3031, 2925, 1721, 1635, 1404, 1265, 1184, 984, 808, 699 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₁₃H₁₄NaO₂ ([M+Na]⁺): 225.0886, found: 225.0885.

5-benzylfuran-2(5H)-one (**206m**).

To a stirred solution of **247** (1.7 g, 7.86 mmol) in toluene (400 mL) at room temperature was added Grubbs 2nd catalyst (200 mg, 0.24 mmol). After stirred overnight at 70 °C, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (55% EtOAc/*n*-heptane) to afford **206m** (1.05 g, 77%) as a colorless oil. The spectral data is in agreement with the data previously reported.^[53]

7-benzyl-6,7-dihydrooxepin-2(5H)-one (**206n**).



2-benzylcyclohexanone (**250**).

To a stirred mixture of cyclohexanone **248** (6.4 g, 65.2 mmol) in H₂O (150 mL) at room temperature was added NaOH (1.3 g, 32.6 mmol). After stirred at that temperature for 5min, benzaldehyde **235** (2.38 g, 22.4 mmol) was added to a mixture and continued stirring at room temperature for 3 days. The reaction mixture was neutralized with glacial acetic acid. The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc (100 mL), added Pd/C (240 mg) and stirred under H₂ atmosphere at room temperature for 1 day. The residue was filtered through a pad of celite and washed with EtOAc. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography (1-5% EtOAc/*n*-heptane) to afford **250** (2.07 g, 49%, 2 steps) as a colorless oil. The

spectral data is in agreement with the data previously reported.^[54]

7-benzyloxepan-2-one (251).

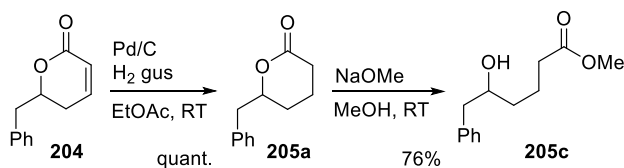
To a stirred solution of **250** (1.0 g, 5.3 mmol) in CHCl₃ (13 mL) at 0 °C was added *m*CPBA (931 mg, 5.31 mmol, contains 30% H₂O reagent). After stirred at room temperature for 2 days, the reaction mixture was quenched with sat. Na₂S₂O₃ aqueous solution. The aqueous layer was extracted with CHCl₃. The combined organic layer was washed with sat. NaHCO₃ aqueous solution and brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by through a pad of silica gel (EtOAc as eluent) to afford **251** (950 mg, 88%) as a colorless oil. The spectral data is in agreement with the data previously reported.^[55]

7-benzyl-6,7-dihydrooxepin-2(5H)-one (206n).

To a stirred solution of **251** (354 mg, 1.73 mmol) in THF (12 mL) at -78 °C was slowly added LDA (2.4 mL, 2.6 mmol, 1.09 M THF solution). After stirred at that temperature for 30 min, *N*-*tert*-butyl phenylsulfonimidoyl chloride (560 mg, 2.60 mmol, as a solution in THF (3 ml)) was added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred for 1 h, quenched with sat. NH₄Cl aqueous solution. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (30% EtOAc/*n*-heptane) to afford **206n** (220 mg, 63%) as a colorless oil. The spectral data is in agreement with the data previously reported.^[56]

Preparation of authentic compounds in Table 6

Methyl 5-hydroxy-6-phenylhexanoate (205c).



6-benzyltetrahydro-2H-pyran-2-one (205a)

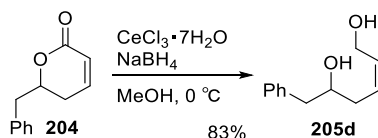
To a stirred solution of **204** (374 mg, 1.99 mmol) in EtOAc (10 ml) at room temperature was added Pd/C (37 mg). After stirred at that temperature under H₂ atmosphere for 2 h, the reaction mixture was filtered through a pad of celite and washed with EtOAc. The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford **205a** (380 mg, quant.) as a semisolid. The spectral data is in agreement with the data previously reported.^[57]

Methyl 5-hydroxy-6-phenylhexanoate (205c)

To a stirred solution of **205a** (47 mg, 0.25 mmol) in MeOH (2.5 mL) at 0 °C was added sodium methoxide (40 mg, 0.74 mmol). After stirred at room temperature for , the reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl aqueous solution. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (45% EtOAc/*n*-heptane) to afford **205c** (42.5 mg, 76%) as a colorless oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.30 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 3H), 3.83 (octet, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.83 (dd, *J* = 13.5, 4.5 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 13.5, 8.5 Hz, 1H), 2.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.1, 138.3, 129.4, 128.6, 126.5, 72.2, 51.5, 44.0, 36.1, 33.8, 21.1; IR (ATR) ν 3448, 2949, 1734, 1437, 1198, 1173, 1084, 1011, 743, 700 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₁₃H₁₉O₃ ([M+H]⁺): 223.1329, found: 223.1331.

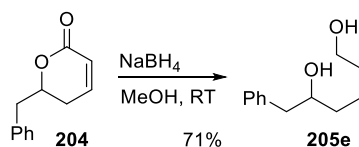
(Z)-6-phenylhex-2-ene-1,5-diol (205d).



To a stirred solution of **204** (94.1 mg, 0.5 mmol) in MeOH (5 mL) at 0 °C was added CeCl₃·7H₂O (372 mg, 1 mmol). After stirred at that temperature for 5 min, NaBH₄ (37.8 mg, 1 mmol) was added and the mixture was continued stirring at 0 °C for 30 min. The reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl aqueous solution, and extracted with EtOAc and the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (90% EtOAc/*n*-heptane) to afford **205d** (80 mg, 83%) as a colorless oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.31 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 5.93-5.87 (m, 1H), 5.71-5.66 (m, 1H), 4.20 (dd, *J* = 12.5, 7.5 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 12.5, 7.5 Hz, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 2.84 (dd, *J* = 14.0, 4.5 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 14.0, 8.0 Hz, 1H), 2.41-2.30 (m, 2H), 2.05 (brs, 2H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.3, 131.4, 129.3, 129.1, 128.5, 126.5, 71.5, 57.5, 43.6, 34.3; IR (ATR) ν 3326, 3025, 2919, 1454, 1351, 1078, 1018, 849, 742, 698 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd. for: C₁₂H₁₇O₂ ([M+H]⁺): 193.1223, found: 193.1225.

6-phenylhexane-1,5-diol (205e).



To a stirred solution of **204** (94.1 mg, 0.5 mmol) in MeOH (5 mL) at 0 °C was added NaBH₄ (56.7

mg, 1.5 mmol). After stirred at room temperature for 3 h, the reaction mixture was quenched with sat. NH_4Cl aqueous solution. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (90% EtOAc/*n*-heptane) to afford **205e** (68.9 mg, 71%) as a colorless oil. The spectral data is in agreement with the data previously reported.^[58]

Computational studies

To evaluate the differences in reactivity between five-, six-, and seven-membered-ring lactones, we used density functional theory to calculate the energies of model compounds γ -butyrolactone, δ -valerolactone, and ϵ -caprolactone and their coordination complexes with CuH. **Table 12** shows the calculated differences in energy (ΔE) between the *anti* and *syn* forms of the CuH-coordinated lactones and the corresponding free lactones. **Table 13** shows the energy differences (ΔH) between pairs of CuH-coordinated lactones. The calculations indicated that the δ -valerolactone/CuH complexes were more stable than the γ -butyrolactone/CuH complexes, but the ΔH values were only 1–2 kcal/mol. This computational model did not show a clear difference in reactivity between γ -butyrolactone and δ -valerolactone. Moreover, there was almost no difference in energy between δ -valerolactone and ϵ -caprolactone.

Computational Methods^[59]

All calculations were performed in Jaguar^[60] with the B3LYP hybrid functional^[61] and the LACVP** basis set.^[62] The complexes were modeled with the Maestro graphic user interface and were optimized in the gas phase. To validate the nature of all stationary points, we calculated the number of negative eigenvalues from the vibrational analysis (0 or 1 for minima and transition states, respectively).

参考文献

- [1] Takeya, H.; Kaida, D.; Sekiya, H.; Nagai, K.; Yoshida, M.; Osada, H. *J. Antibiot.* **2016**, *69*, 121.
- [2] (a) Isaac, B. G.; Ayer, S. W.; Elliott, R. C.; Stonard, R. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7220. (b) Edmunds, A. J. F.; Trueb, W.; Oppolzer, W.; Cowley, P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2785. (c) Sakai, Y.; Yoshida, T.; Ochiai, K.; Uosaki, Y.; Saitoh, Y.; Tanaka, F.; Akiyama, T.; Akinaga, S.; Mizukami, T. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 855. (d) Hasegawa, M.; Miura, T.; Kuzuya, K.; Inoue, A.; Ki, S. W.; Horinouchi, S.; Yoshida, T.; Kunoh, K.; Koseki, K.; Mino, K.; Sasaki, R.; Yoshida, M.; Mizukami, T. *ACS Chem. Biol.* **2011**, *6*, 229.
- [3] (a) Sakai, T. Sameshima, M. Matsufuji, N. Kawamura, K. Dobashi, Y. Mizui, Y.; *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 173. (b) Sakai, T, Asai, N, Okuda, A, Kawamura, N, Mizui, Y.; *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 180.
- [4] (a) Motoyoshi, H.; Horigome, M.; Ishigami, K.; Yoshida, T.; Horinouchi, S.; Yoshida, M.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2004**, *68*, 2178. (b) Kaida, D.; Motoyoshi, H.; Tashiro, E.; Nojima, T.; Hagiwara, M.; Ishigami, K.; Watanabe, H.; Kitahara, T.; Yoshida, T.; Nakajima, H.; Tani, T.; Horinouchi, S.; Yoshida, M. *Nature Chem. Biol.* **2007**, *3*, 576. (c) Zhang, F.; He, H. Y.; Tang, M. C.; Tang, Y. M.; Zhou, Q.; Tang, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2452. (d) Fan, L.; Lagisetti, C.; Edwards, C. C.; Webb, T. R.; Potter, P. M. *ACS Chem. Biol.* **2011**, *6*, 582.
- [5] (a) Kotake, Y.; Sagane, K.; Owa, T.; Mimori-Kiyosue, Y.; Shimizu, H.; Uesugi, M.; Ishihama, Y.; Iwata, M.; Mizui, Y. *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 570. (b) Kanada, M. R.; Itoh, D.; Nagai, M.; Nijima, J.; Asai, N.; Mizui, Y.; Abe, S.; Kotake, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4350. (c) Yokoi, A.; Kotake, Y.; Takahashi, K.; Matsumoto, Y.; Minoshima, Y.; Sugi, H. N.; Sagane, K.; Hamaguchi, M.; Iwata, M.; Mizui, Y. *FEBS J.* **2011**, *278*, 4870.
- [6] Seiler, M.; Yoshimi, A.; Darmanl, R.; Chan, B.; Keaney, G.; Thomas, M.; Agrawal, A. A.; Caleb, B.; Csibi, A.; Sean, E.; Fekkes, P.; Karr, C.; Klimek, V.; Lai, G.; Lee, L.; Kumar, P.; Lee, C. S.; Liu, X.; Mackenzie, C.; Meeskel, C.; Mizui, Y.; Padron, E.; Park, E.; Pazolli, E.; Peng, S.; Prajapati, S.; Taylor, J.; Teng, T.; John Wang, J.; Warmuth, M.; Yao, H.; Yu, L.; Zhu, P.; Abdel-Wahab, O.; Smith, G. P.; Buonamici, S. *Nat. Med.* **2018**, *24*, 497.
- [7] Sakai, Y.; Tsujita, T.; Akiyama, T.; Yoshida, T.; Mizukami, T.; Akinaga, S.; Horiguchi, S.; Yoshida, N. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 863.
- [8] (a) Blakemore, P. R.; Kocienski, P. J.; Morley, A.; Muir, K. *J. Chem. Soc., PerkinTrans. 1* **1999**, 955. (b) Banwell, M.; McLeod, M.; Premraj, R.; Simpson, G. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1631. (c) Zhang, Y.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3141. (d) Murray, T. J.; Forsyth, C.

- J. Org. Lett.* **2008**, *10*, 3429. (e) Ghosh, A. K.; Li, J. *J. Org. Lett.* **2011**, *13*, 66. (f) Pellicena, M.; Krämer, K.; Romea, P.; Urpí, F. *J. Org. Lett.* **2011**, *13*, 5350. (g) Yadav, J. S.; Reddy, G. M.; Anjum, S. R.; Reddy, B. V. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4389. (h) Meng, F.; McGrath, K.; Hoveyda, A. H. *Nature* **2014**, *513*, 367.
- [9] 平成 19 年度東京理科大学大学院工学研究科工業化学専攻修士論文 松本泰信
- [10] Hayashi, Y.; Kojima, M.; Yasui, Y.; Kanda, Y.; Mukaiyama, T.; Shomura, H.; Nakamura, D.; Ritmaleni; Sato, I. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2887.
- [11] Leibrock, B.; Vostrowsky, Otto.; Hirsch, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4401.
- [12] Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934.
- [13] Mahoney, W. S.; Brestensky, D. M.; Stryler, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291.
- [14] Satoh, T.; Nanba, I.; Suzuki, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 817.
- [15] Narisada, M.; Horibe, I.; Watanabe, F.; Takeda, K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5308.
- [16] Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L.; Dimock, S. H.; Reuter, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2065.
- [17] Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798.
- [18] Mihelich, E. D.; Daniels, K.; Eickhoff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7690.
- [19] Mitsunobu, O. *synthesis* **1981**, *1*, 1.
- [20] (a) Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7151. (b) Nemoto, H.; Satoh, A.; Fukumoto, K.; Kabuto, C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 594.
- [21] Parikh, J. R.; Doering, W. V. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.
- [22] Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769.
- [23] Grandjean, D.; Pale, P.; Chucho, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3529.
- [24] Boden, C. D. J.; Pattenden, G.; Ye, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1996**, 2417.
- [25] (a) Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585. (b) Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905. (c) Toshima, K.; Jyoijma, T.; Miyamoto, N.; Katohno, M.; Nakata, M.; Matsumura, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1708.
- [26] Laganis, E. D.; Chenard, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5831.
- [27] For example, see: (a) Bhattacharjee, A.; Soltani, O.; De Brabander, J. K. *J. Org. Lett.* **2002**, *4*, 481. (b) Statsuk, A. V.; Liu, D.; Kozmin, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9546. (c) Ferrié, L.; Reymond, S.; Capdevielle, P.; Cossy, J. *J. Org. Lett.* **2007**, *9*, 2461. (d) Harutyuntan, S.; Zhao, Z.; den Hartog, T.; Bouwmeester, K.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; Govers, F. *PNAS* **2008**, *105*, 8507. (e) Hendrix, A. J. M.; Jennings, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4260. (f) Hager, D.; Paulitz, C.; Tiebes, J.; Mayer, P.; Trauner, D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10784.
- [28] Rao, S. A.; Periasamy, M. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *309*, C39.

- [29] (a) Appella, D. H.; Moritani, Y.; Shintani, R.; Ferreira, E. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9473. (b) Hughes, G.; Kimura, M.; Buchwald, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11253. (c) Lipshutz, B. H.; Servesko, J. M.; Taft, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8352. (d) Deutsch, C.; Krause, N.; Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2916.
- [30] Wiberg, K. B.; Waldron, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7705.
- [31] Backes, J. R.; Koert, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2777.
- [32] Downham, R.; Edwards, P. J.; Entwistle, D. A.; Hughes, A. B.; Kim, K. S.; Ley, S. V. *Tetrahedron, Asymmetry* **1995**, *6*, 2403.
- [33] D'Annibale, A.; Ciaralli, L.; Bassetti, M.; Pasquini, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6067.
- [34] Takacs, J. M.; Newsome, P. W.; Kuehn, C.; Takusagawa, F. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5507.
- [35] (a) Mukaiyama, T.; Matsuo, J.; Kitaagawa, H. *Chem. Lett.* **2000**, 1250. (b) Matsuo, J.; Aizawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 407.
- [36] Heerden, P. S.; Bezuidenhout, B. C. B.; Ferreira, D. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12313.
- [37] Mirilashvili, S.; Chasid-Rubinstein, N.; Albeck, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4671.
- [38] Jenmalm, A.; Berts, W.; Li, Y.; Luthman, K.; Csöreg, I.; Hacksell, U. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1139.
- [39] Ando, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4105.
- [40] Zhu, G.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2771.
- [41] Umarye, J. D.; Leßmann, T.; García, A. B.; Mamane, V.; Sommer, S.; Waldmann, H. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3305.
- [42] Parmar, D.; Price, K.; Spain, M.; Matsubara, H.; Bradley, P. A.; Procter, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2418.
- [43] Smith, A. B.; Leahy, J. W.; Noda, I.; Reiszewski, S. W.; Liverton, N. J.; Zibuck, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2995.
- [44] Reddy, D. K.; Shekhar, V.; Reddy, T. S.; Reddy, S. P.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2315.
- [45] (a) Lebaeuf, D.; Simonneau, A.; Aubert, C.; Malacria, M.; Gandon, V.; Fensterbank, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6868. (b) Alcarazo, M.; Stork, T.; Anoop, A.; Thiel, W.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2542.
- [46] Wu, Y.; Vidovic, D.; Magull, J.; Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1625.
- [47] Reilly, M. K.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4892.
- [48] Ishiyama, T.; Ahiko, T.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12414.
- [49] Kadlčíková, A.; Hrdina, R.; Valterová, I.; Katora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1279.
- [50] Lee, S.; Lee, W.; Kim, Y.; Ko, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5726.
- [51] Thadani, A. M.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3827.
- [52] Lin, H.; Liu, Y.; Wu, Z. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2610.

- [53] Browne, D. M.; Niyomura, O.; Wirth, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3169.
- [54] Ranu, B. C.; Dutta, J.; Guchhait, S. K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2603.
- [55] Katoh, O.; Sugai, T.; Ohta, H. *Tetrahedron: Assymetry* **1994**, *5*, 1935.
- [56] Jeyaraj, D. A.; Kapoor, K. K.; Yadav, V. K.; Gauniyal, H. M.; Parvez, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 287.
- [57] Hsu, J.; Fang, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8573.
- [58] Kelly, B. D.; Lambert, T. H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 740.
- [59] Reeker, H.; Norrby, P.; Krause, N. *Organometallics* **2012**, *31*, 8024.
- [60] Jaguar, version 8.0; Schrodinger, LLC, New York, 2005. For current versions, see: <http://www.schrodinger.com>.
- [61] (a) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098. (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785. (c) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623.
- [62] Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299.

略語一覽

Ac	acetyl
acac	acetylacetone
AIBN	2,2'-azobis(isobutyronitrile)
BHT	2,6-di- <i>tert</i> -butyl- <i>p</i> -cresol
Bn	benzyl
BOM	benzyloxymethyl
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DET	diethyl tartrate
dba	dibenzylideneacetone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DEIPS	diethylisopropylsilyl
DIBAL-H	Diisobutylaluminium hydride
DIPT	diisopropyl tartrate
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMPU	<i>N,N'</i> -dimethylpropyleneurea
DMSO	dimethyl sulfoxide
DTBT	2,6-di- <i>tert</i> -butylpyridine
EtOAc	ethyl acetate
HMDS	hexamethyldisilazide
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
LAH	lithium aluminium hydride
LDA	lithium diisopropylamide
LHMDS	lithium hexamethyldisilazide
mCPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Mes	mesityl
NaHMDS	sodium hexamethyldisilazide
NMO	4-methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidone
PCB	<i>p</i> -chlorobenzyl
Pin	pinacol
Piv	pivaloyl

PNBA	<i>p</i> -nitro benzoic acid
Py	pyridine
RT	room temperature
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBHP	<i>tert</i> -butyl hydroperoxide
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TCDI	1,1'-Thiocarbonyldiimidazole
TMEDA	tetramethylethylenediamine
TFA	trifluoroacetic acid
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TMSOK	potassium trimethylsilanolate
TMSOTf	trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate
TsOH	<i>p</i> -toluenesulfonic acid

謝辞

本論文の発表にあたり、ご指導ご鞭撻を賜りました東京大学大学院薬学研究科 井上将行教授に深く感謝申し上げます。

本論文をまとめるにあたり、有益なご助言とご高閲を賜りました東京大学大学院薬学研究科 大和田智彦教授、金井求教授、滝田良准教授、長友優典講師に感謝申し上げます。

本論文の作成にあたり、研究開始時から論文執筆に至るまで終始多大なご指導ご鞭撻を賜りました元エーザイ株式会社 世永雅弘博士に感謝申し上げます。

RQN-18690A の全合成研究に関して、また有機合成化学のいろはを学生の頃から厳しくご指導賜りました東北大学大学院理学研究科 林雄二郎教授に感謝申し上げます。

RQN-18690A に関する化合物データをご提供頂きました京都大学大学院薬学研究科 掛谷秀昭教授に感謝申し上げます。

本研究にあたり、東京大学大学院薬学研究科で2年間にわたり研究を行う機会を与えて頂きましたエーザイ株式会社 内藤晴夫代表執行役 CEO、人事グループ 近藤樹氏に感謝申し上げます。

本研究の DFT 計算でご協力を賜りましたエーザイ株式会社 井上篤博士、化合物機器データ取得にあたりご協力賜りましたエーザイ株式会社 江奈英里氏、澁口奈央氏、浅井由美氏、論文作成にあたりご高閲賜りましたエーザイ株式会社 大橋功博士に感謝申し上げます。

本研究の成果は筆者が学生の頃に有機合成化学に関する技術と知識を厳しくご指導いただいた賜物であり、関係する諸先生方・先輩方に感謝申し上げます。特に横浜薬科大学大学院薬学研究科 庄司満教授、熊本大学大学院自然科学研究科 石川勇人教授、早稲田大学理工学術院 山口潤一郎教授、横浜国立大学工学研究院 五東弘昭准教授、元東京理科大学大学院工学研究科 松澤正芳氏、日比野和浩氏に感謝申し上げます。

最後に、筆者を高等教育まで支えてくれた父・信吉、母・潤子、そして学位取得を応援してくれた妻・美由紀、長女・恋春、次女・莉愛奈に感謝致します。