学位論文　博士（理学）

連続的シグマトロピー転位の開発と (–)-カイニン酸全合成への応用

2012 年度

慶応義塾大学大学院理工学研究科

北元　克典

目次

はじめに・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・4

略語表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・5

緒論
第一章　Claisen 転位
第一節　Claisen 転位について・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・8
第二節　[3,3]-シグマトロピー転位を含むカスケード型反・・・・・・・・・・・13

第二章　カイノイド類と関連化合物
第一節　カイノイド類の紹介・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・16
第二節　(–)-カイニン酸・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 17
第一項　単離、生理活性及び生合成仮説
第二項　過去の合成例
第三節　ドウモイ酸・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・32
第一項　単離、生理活性及び生合成仮説
第二項　過去の合成例
第四節　アクロメリン酸・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・31
第一項　単離、生理活性及び生合成仮説
第二項　過去の合成例
第五節　人工カイノイド・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・37

本論
第一章　カスケード及びオルトアミド型 Claisen 転位の開発
第一節　研究背景及び概要・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・40
第二節　過去の連続的シグマトロピーの反応例・・・・・・・・・・・・・・・42
第一項　カスケード型 Overman 転位
第二項　カスケード型 Claisen 転位
第三項　オルトアミド型 Overman 転位
第三節　アリルジオールの調製・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・46
第一項　アリル-*syn*-ジオールの調製
第二項　アリル-*anti*-ジオールの調製
第四節　カスケード型 Claisen 転位・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 50
第五節　オルトアミド型 Claisen 転位・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 54
第一項　オルトアミド型 Claisen 転位の開発
第二項　連続的 Claisen/Overman 転位の開発
第六節　考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・61

第七節　第一章のまとめ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・63

第二章　(–)-カイニン酸の全合成
第一節　第一世代合成・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・65
第一項　合成計画
第二項　メシラートの合成
第三項　SN2'反応
第四項　連続的 Claisen/Overman 転位
第五項　選択的酸化開裂及び全合成
第二節　第二世代合成・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・77
第一項　合成計画
第二項　全合成
第三節　第三世代合成・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・82
第一項　合成計画
第二項　全合成

第四節　第二章のまとめ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・86

総括・・89

実験項・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・92

参考文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・133

謝辞・・137

はじめに

複数の不斉炭素を持つ生理活性物質などを光学活性体として合成する際、出発原料の選択はその合成の効率を決定する重要な因子となる。出発原料として、絶対配置既知の天然由来の低分子化合物をキラルビルディングブロック（キラル素子)として利用する方法論（キラルプール法)は、不斉炭素を確実に構築できる点が魅力的であり、天然物の全合成、絶対構造の確認などの研究で多くの成功例を残してきた。しかしながら、キラル素子として利用できる化合物の種類が少ない場合、標的化合物への誘導に多段階を要するなど、この方法論はうまく機能しない場合もある。新規キラルプール法を開発し、キラルプールライブラリーの拡充を図ることは、有用物質合成の方法論の発展には不可欠の課題である。

さて、植物は人間の生活に必須の化合物を数多く産生している。例えば、酒石酸や糖質などは植物の光合成システムにより、地球環境に負荷をかけることなく大量かつ安定に生産され、我々はこれを主に食料として利用してきた。この「天然資源」を炭素資源として捉え、有用化合物の合成原料として活用することは、資源・環境の面からも重要なテーマであると考えられる。

かかる背景から、酒石酸や糖質などの天然資源が持つ水酸基の立体化学を炭素-炭素結合や炭素-窒素結合へと転写する方法論は広く研究され、現在では不斉炭素を構築する方法論の 1 つとして確立されている。特に、光学活性なアリルアルコールに対する[3,3]-シグマトロピー転位は 6 員環遷移状態を経由して反応が進行するため、環状だけでなく鎖状化合物においても適用可能であり、数多くの全合成へと応用されている。

ところで、カスケード反応（他にもドミノ反応、タンデム反応等の呼称があるが本書では単一の操作で連続した反応が進行する場合を全てカスケード反応と呼称する)や、連続的な反応は一挙に多結合が形成可能な反応である。これらの反応は単純な基質から複雑な分子を短工程で合成できるため、環境及びエネルギー的な観点からも有用な手法であると共に、我々の持つ有限な資源及び時間を有効に活用できる。

以上の背景から、本研究は天然に豊富に存在する酒石酸や糖質に対する 2 種類の新規連続的[3,3]-シグマトロピー転位反応を開発し、複雑なキラル素子調製法として確立することを目的とした。そして、開発した反応の有用性及び実用性を示すべく、(–)-カイニン酸合成へと応用したので、以下にその内容について詳述する。

略語表

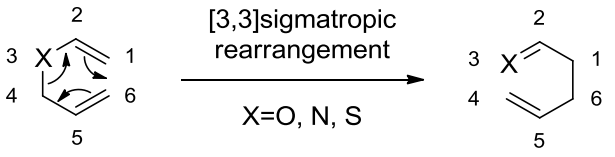
Ac	acetyl
AIBN	2,2’-azo *bis*isobutyronitrile
aq	aqueous
BHT	2,6-di-*t*-butyl-*p*-cresol
Bn	benzyl
Boc	*t*-butoxycarbonyl
ca	circa
CAN	Cerium(IV) ammonium nitrate
cat	catalytic
Cbz	benzyloxycarbonyl
COD	1,5-cyclooctadiene
Cp	cyclopentadienyl
CSA	camphorsufonic acid
dba	dibenzylideneacetone
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEAD	diethyl azodicarboxylate
decomp.	decomposition
DEPC	diethylphosphoryl cyanide
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DMAP	*N*,*N*-dimethylaminopyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	*N*,*N*-dimethylforamide
D.M.P.	Dess-Martin periodinane
DMSO	dimethylsulfoxide
DPPA	diphenylphosphoryl azide
dr	diastereomeric ratio
ee	enantiomeric excess
eq, equiv.	equivalent
HMPA	hexamethylphospholic acid triamide
HRMS	high resolution mass spectroscopy
hν	irradiation with light
IR	infrared (spectrum)
KHMDS	potassium *bis*(trimethylsily)amide
LAH	lithium aluminum hydride
LDA	lithium diidopropylamide

LHMDS	lithium *bis*(trimethylsilyl)amide
m	*Meta*
*m*CPBA	*m*-chloroperoxybenzoic acid
MFPA	4-(2-methoxyphenyl)-2-carboxy-3-pyrrolidineacetic acid
MOM	methoxymethyl
mp	melting point
MPM	*p*-methoxybenzyl
Ms	mesyl (methanesulfonyl)
MS	molecular sieves
MVK	methyl vinyl ketone
n	*normal*
NBS	*N*-bromosuccinimide
NMO	*N*-methylmorpholine oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
o	*ortho*
p	*para*
PDC	pyridinium dichromate
Piv	pivaloyl
PMP	4-methoxyphenyl
ppm	parts per million
py.	pyridine
QNO	quinuclidine *N*-oxide
s	*secondary*
t	*tertiary*
TBAF	tetra-*n*-butylammonium fluoride
TBDPS	*t*-butyldiphenylsilyl
TBS	*t*-butyldimethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
TFAA	trifluoroacetic anhydride
THF	tetrahydrofurane
THP	2-tetrahydropyranyl
TLC	thin layer chromatography
TMEDA	*N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine
TMS	trimethylsilyl
TPAP	tetra-*n*-propylammonium perruthenate
Ts	tosyl (*p*-toluenesulfonyl)
TS	transition state

緒論

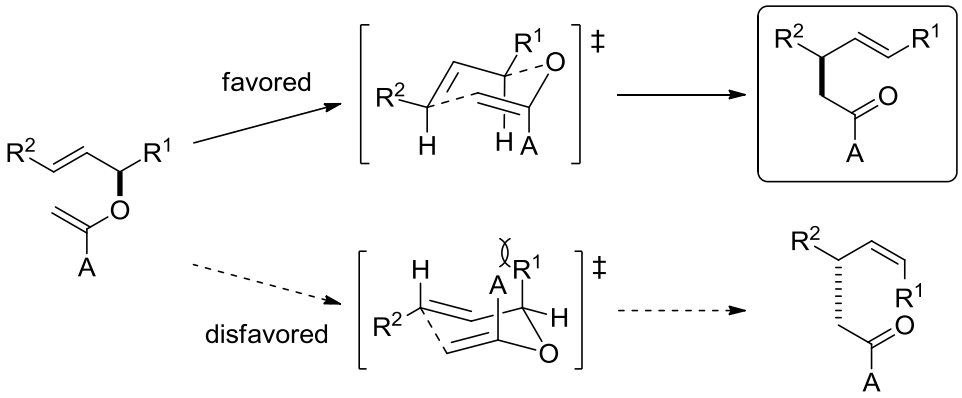
第一章　Claisen 転位

第一節　Claisen 転位について



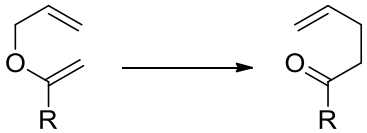
Scheme 1

アリルビニルエーテル構造が γ,δ-不飽和カルボニル構造となる反応で、1912 年に L. Claisen によって初めて報告された [1]。Claisen 転位はアリル基と酸素との結合の切断、アリル基末端の炭素とビニル基末端の炭素との間の結合の生成、π 結合の移動が反応中間体を経ずに一度に起こる[3,3]シグマトロピー転位に属している。X=S の場合には thio-Claisen 転位、X=N の場合は aza-Claisen 転位であり X=C の場合の同様の反応は Cope 転位として知られている（Scheme 1)。本反応は一般的に六員環遷移状態を経て進行すると考えられており、いす形遷移状態において、立体的に嵩高い基がエクアトリアル位を占めることにより、1,3-ジアキシアル相互作用による不安定化を避けつつ進行する（Scheme 2)。そのため、出発物質であるアリルビニルエーテルが光学活性な場合、そのキラリティーは生成物に転写される。



Scheme 2

アリルビニルエーテル上置換基の反応速度に対する影響も研究されており [2]、2 位に $OSiR_3$, OR, NR_2 等の電子供与性基が置換すると反応は早くなる。例えば、2 位に置換基を持たない場合、出発物質の半減期は 80 °C で 10 日以上もかかるのに対し、OTBS 基を持つ場合では 35 °C で 107 分となる (Scheme 3)。

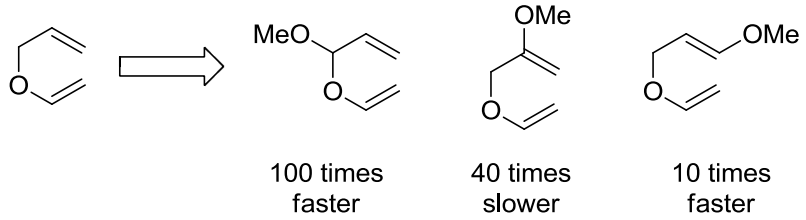


R	$t_1/_2$	temp.
H	1.7 x 104 min	80 °C
OTBS	107 min	35 °C

Scheme 3

次に 4,5,6 位にメトキシ基を持つ場合では、4 及び 6 位ではそれぞれ 100 倍、10 倍加速するのに対し、5 位では 40 倍遅くなる（Scheme 4)。4 位の加速効果は遷移状態が強く安定化を受けることに起因し、6 位の場合、アノマー効果によってビニル位のオレフィンの結合エネルギーが低下するためであると考えられている。しかし、5 位にメトキシ基を持つ場合、遷移状態が双極子の性質（エノレ

ートとオキソニウムイオン)を持ってしまうため反応が遅くなる。



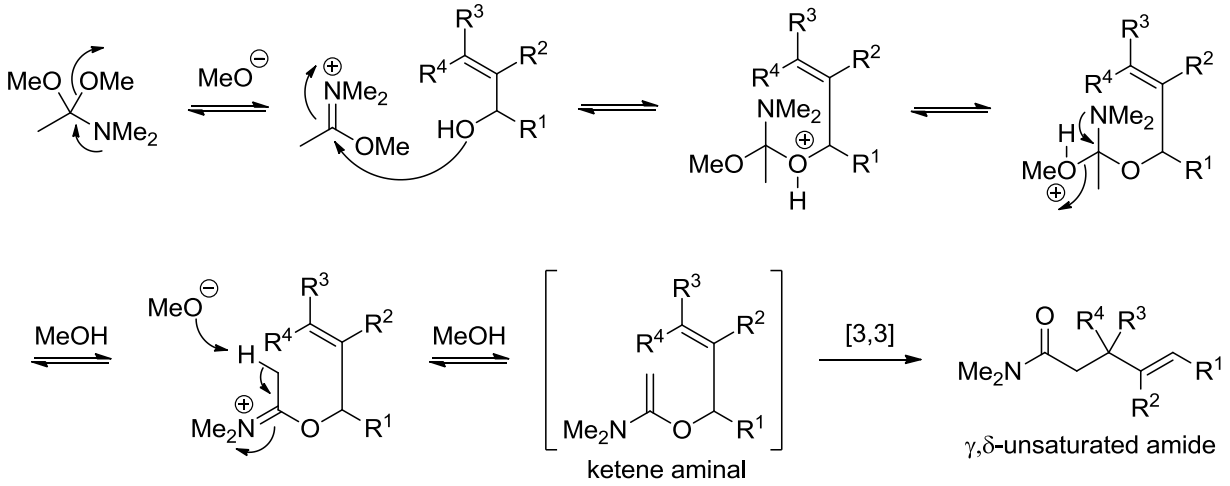
Scheme 4

一方、Claisen 転位は様々な反応条件が存在し、人名を冠する手法も多い。そのため状況に応じて様々な手法を使い分けることができる。その中でも特によく用いられる Eschenmoser 型[3]、Johnson 型[4]、Ireland 型[5]の 3 つについて以下に説明する。

1) Eschenmoser Claisen 転位（Scheme 5）

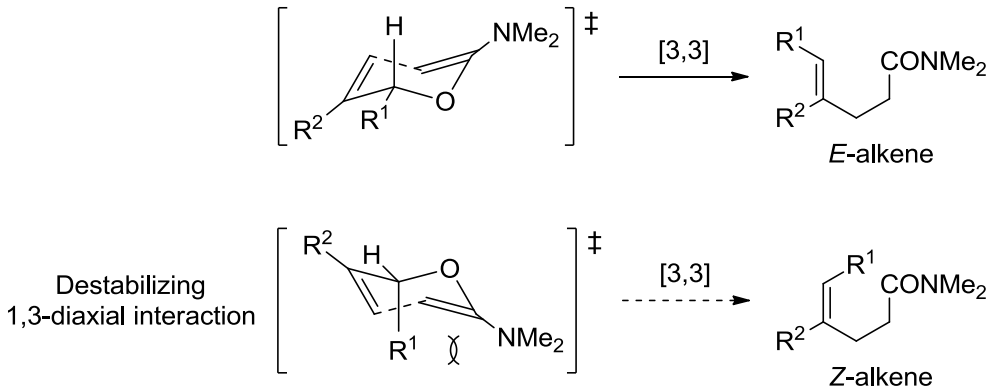
1964 年、A. Eschenmoser はアリルアルコール類やベンジルアルコール類をキシレン中、*N,N*-dimethylacetamide dimethylacetal と共に加熱すると、Claisen 型の転位反応が進行することを報告した。この転位反応は高立体特異的に進行し、生成物として γ, δ-不飽和ジメチルアミドを生じる。この転位反応に酸触媒は必要なく、アリルアルコール類は容易にアルコキシ基の一つと交換する。生じた混合アセタールはメタノールを失いケテンアミナール中間体が生じ、非環状化合物の場合、いす形遷移状態を経て[3,3]-シグマトロピー転位が進行する。環状化合物の場合、配座制約のために舟形遷移状態が有利になることがある。

本反応は、1）中性条件下反応が行える、2) Claisen 転位反応や次に紹介する Johnson-Claisen 転位といった他の類似反応と比較して *E* 選択性が高い、3）より低温（100–150 ºC)で進行するといった利点を有しているが、生成物がジメチルアミドとなるため、続く官能基変換が困難な場合がある。



Scheme 5

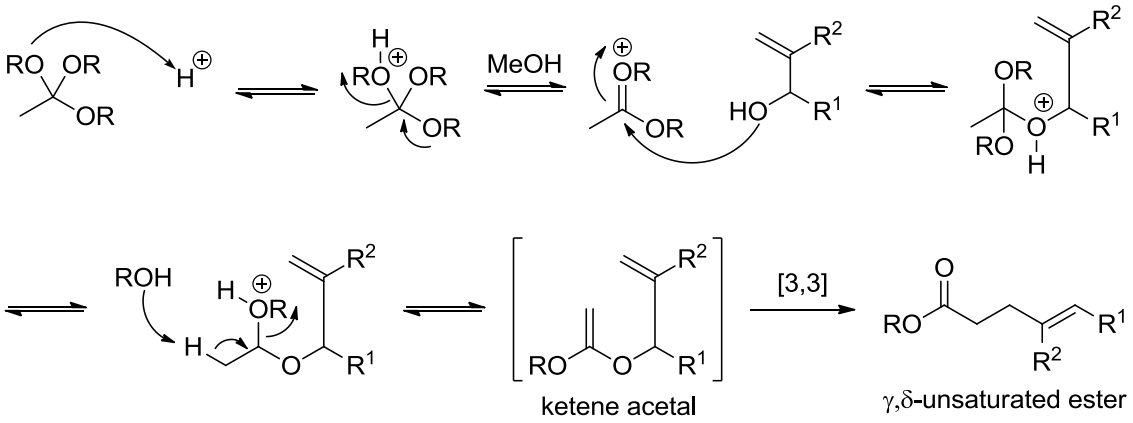
生成物の比率は両遷移状態のエネルギー差によって決まる。特に、第二級アリルアルコールの Eschenmoser Claisen 転位は非常に高い *E* 選択性を示す。これは、*Z*-アルケンを与える遷移状態は 1,3-ジアキシアル相互作用によって不安定化を受けるためである。



Scheme 6

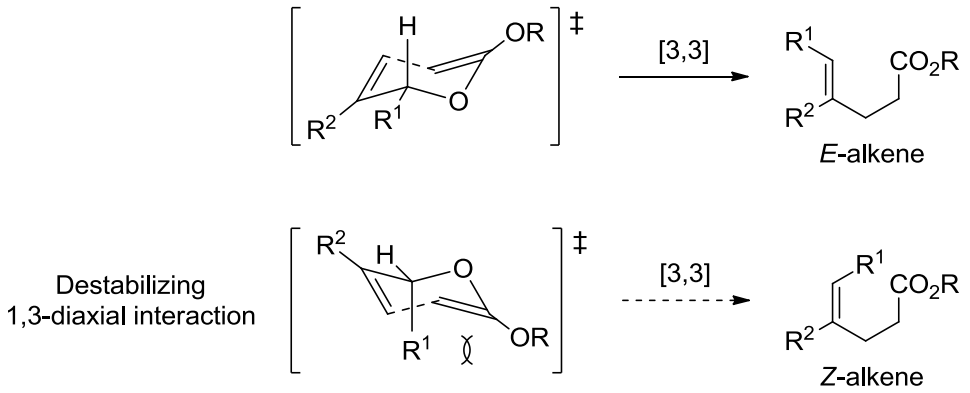
2) Johnson-Claisen 転位（Scheme 7）

1970 年、W .S. Johnson は、アリルアルコールとオルト酢酸トリアルキルを弱酸性条件で加熱すると、ケテンアセタールが [3,3]-シグマトロピー転位を起こして、γ, δ-不飽和エステルを与えることを報告した。酸触媒としてはほとんどの場合プロピオン酸、ピバリン酸、酢酸などのアシル系が用いられ、その他には 2-nitrophenol、montmollironite 類、pentachlorophenol、2,4,6-trimethylbenzoic acid という条件も報告されている。但し、これらの酸触媒の違いによる系統的な効果といった報告はない。



Scheme 7

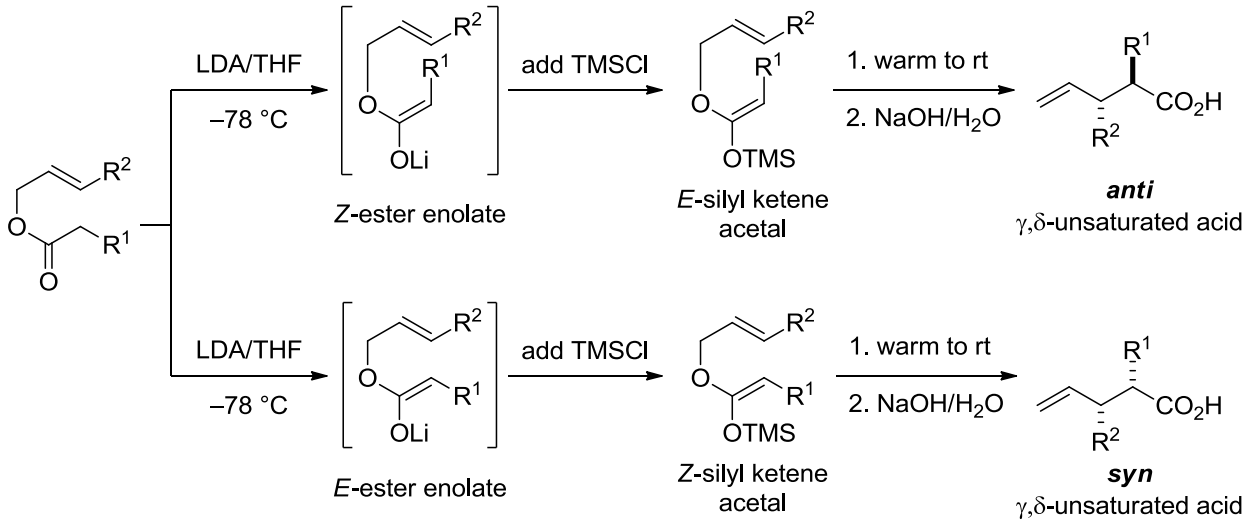
本反応は二置換オレフィン生成では立体選択性はあまり高くないが、2 位置換アリルアルコールを用いて三置換オレフィンを与える反応は、かなり高い立体選択性を示す。これは、Eschenmoser Claisen 転位と同様に、いす形遷移状態における 1,3-ジアキシアル非結合性相互作用によって説明される（Scheme 8)。



Scheme 8

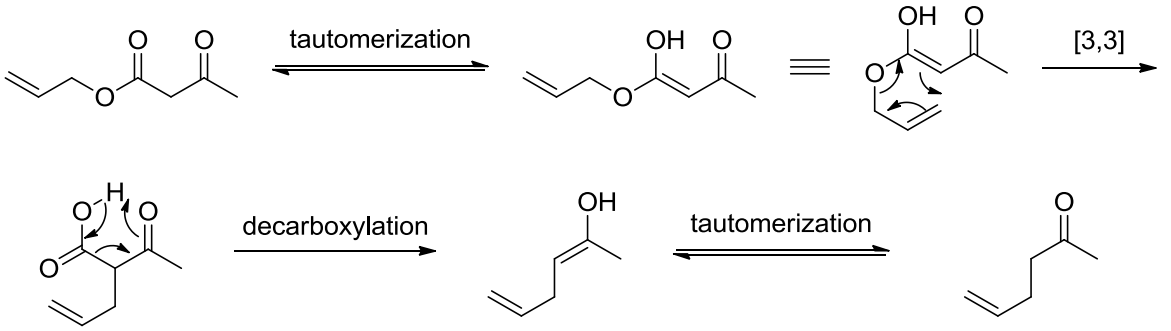
3） Ireland-Claise 転位（Scheme 9）

1972 年 R. E. Ireland らよって報告された方法で、塩基により生じたエステルエノラートをシリル系保護基でトラップし、得られたシリルケテンアセタールから[3,3]-シグマトロピー転位により γ, δ-不飽和カルボン酸が生成する。本反応はエノラートの高い求核性のため Claisen 転位よりもはるかに温和な反応条件で進行する。また、いす形に近い 6 員環遷移状態を経るために、高いレベルの立体制御が可能である。さらにエステルエノラートを立体選択的に生成させることができるので、鎖状化合物の立体選択的合成法として重要である。すなわち、LDA/THF で脱プロトン化することにより、速度論支配により *Z*-エステルエノラートが生成し、HMPA/THF の存在下では *E*-エノラートが生成する。*E*-アリルエステルの *Z*-エステルエノラートへの転位反応により、*anti* 生成物が得られる (Scheme 9 上部)。一方、*E*-アリルエステルの *E*-エステルエノラートの転位反応により、*syn* 生成物が得られる（Scheme 9 下部)。



Scheme 9

アリルエステルエノラートを経由する類似の転位反応として、β-ケト酸アリルエステルの[3,3]-シグマトロピー転位による γ,δ-不飽和ケトンへの変換が Carroll 転位として知られている（scheme 10)。本反応は 130–220 °C という過酷な反応条件を必要とするため、最初に生成する β-ケトカルボン酸の脱炭酸を伴う。しかし、強塩基を 2 当量添加し、ジアニオンを経由するなどして低温下反応を進行させ、カルボン酸をエステル化、あるいはラクトン化することでこの脱炭酸を回避でき、転位生成物を高い *syn*/*anti* 選択性で得ることができる。

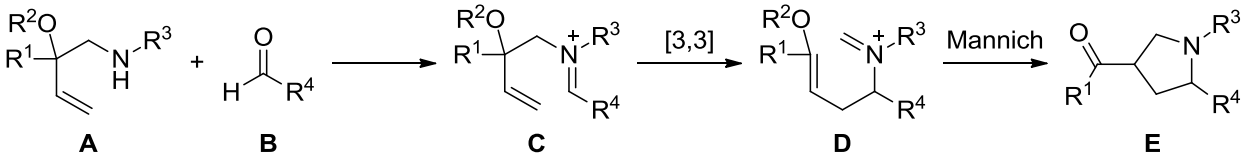


scheme 10

第二節　[3,3]-シグマトロピー転位を含むカスケード型反応

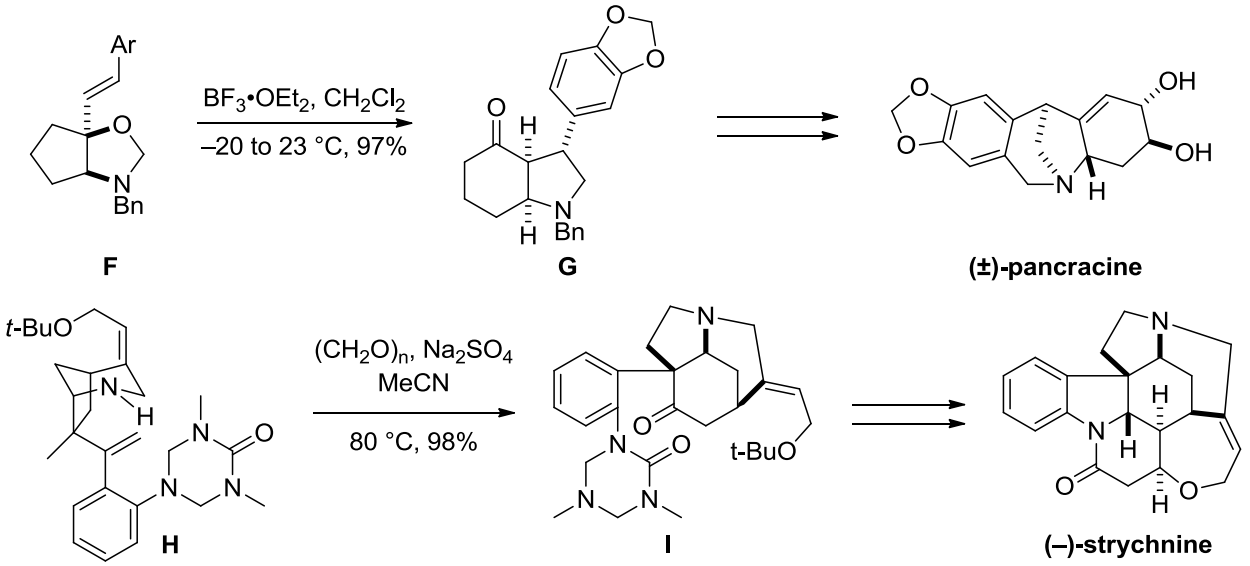
カスケード反応や連続的な反応は、一挙に多結合が形成可能な反応であり、これらの反応は単純な基質から複雑な分子を短工程で合成できる。そのため、多くの研究グループによって研究が報告されている。ここでは、その中でも[3,3]-シグマトロピー転位を含むカスケード反応に限定し紹介する。

Overman らはカスケード型 Aza-Cope 転位、Mannich 反応を報告した（scheme11)。先ず、アリル位に、アルコールあるいはエーテルを持つ第二級ホモアリルアミン **A** とアルデヒド **B** との反応でイミニウムイオン **C** が生成する。続いて Aza-Cope 転位が進行し **D** が生成した後、分子内 Mannich 環化反応によってピロリジン誘導体 **E** が生成する。



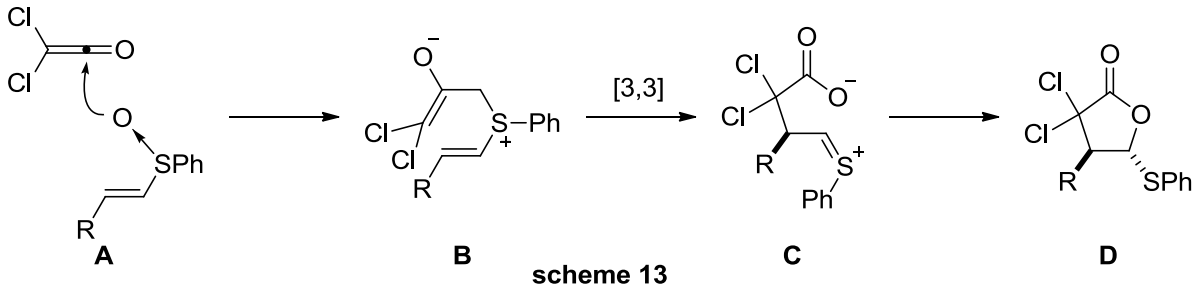
scheme 11

さらにこの方法論を複雑な天然物の全合成へと適用したので、2 つの例を紹介する（scheme 12)。*N,O*-アセタール **F** をルイス酸で処理すると、3 つの連続した不斉中心を持つ二環性化合物 **G** をほぼ定量的に得た。得られた **G** を種々変換し pancracine の全合成を達成した[6a]。次に、より複雑な化合物へ本法を適用した[6b]。**H** に対してパラホルムアルデヒドを添加し加熱すると、Aza-Cope 反応に続く Mannich 反応が立体特異的に進行し、ほぼ定量的に三環性化合物 **I** を得た。得られた **I** を種々変換し、strychnine の初めての不斉全合成を達成した。



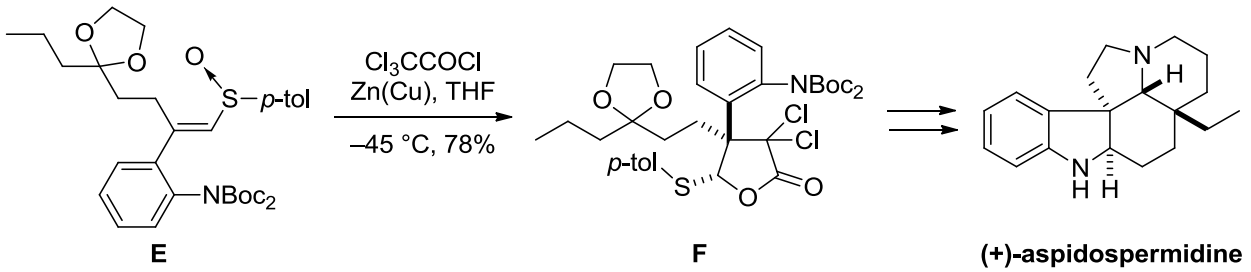
scheme 12

Marino らはシグマトロピー転位に続く環化反応によって立体選択的にγ-ブチロラクトンが得られると報告した（scheme 13)[7a]。ビニルスルフィド **A** とケテンとの反応によって分子内塩 **B** が生成した後、[3,3]-シグマトロピー転位によって **C** が得られる。得られたチオニウムイオンにカルボン酸が分子内攻撃しγ-ブチロラクトン **D** が生成する。



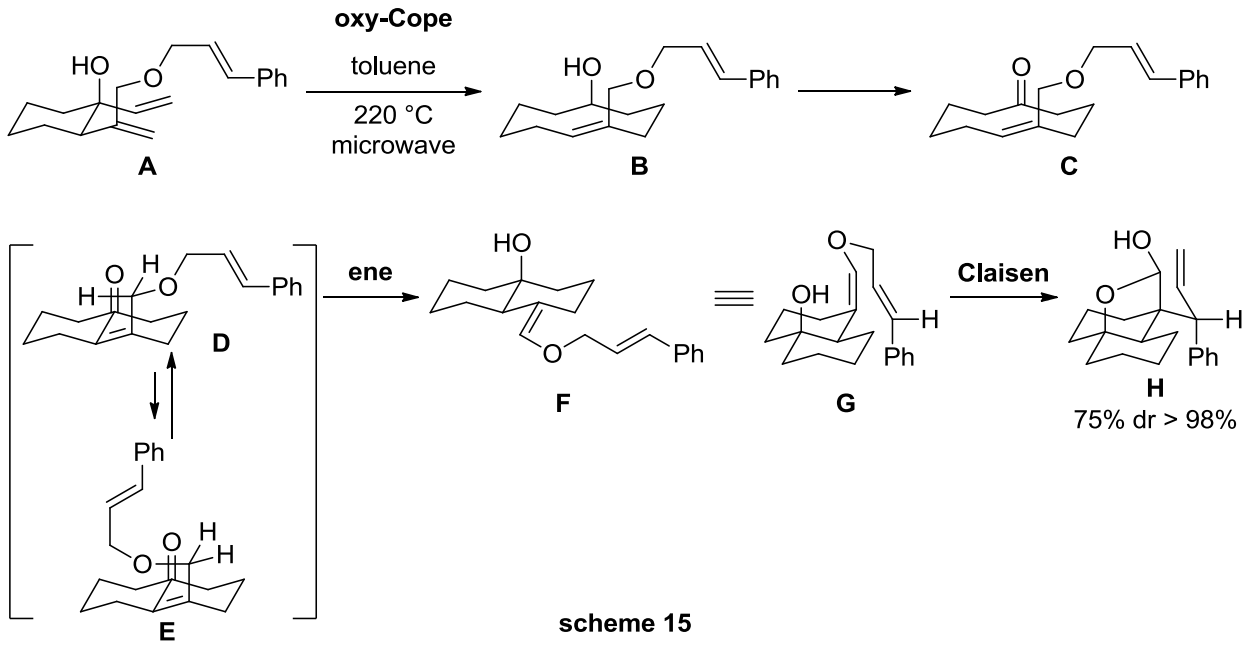
scheme 13

さらに本法を Aspidospermidine の全合成へと応用した（scheme 14)[7b]。光学活性なスルホキシド **E** と系内で発生したジクロロケテンとの反応によって、単一の立体異性体として不斉四級炭素を持つ **F** を 78%の収率で得た。得られたラクトン **F** を種々変換し全合成を達成した。



scheme 14

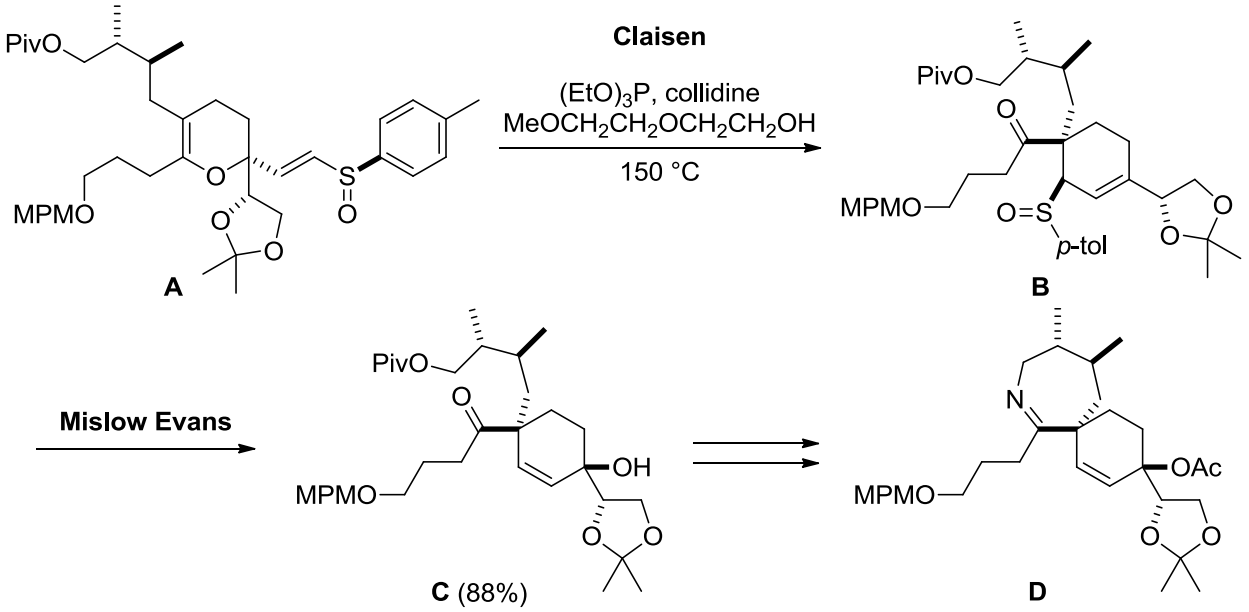
Barriault らは、Claisen 転位を含む 3 種類のペリ環状反応が連続的に進行し、高いジアステレオ選択的にて目的物が得られると報告した（scheme 15)[8]。**A** をトルエン中マイクロウェーブを用いて 220 °C に加熱すると、最初に oxy-Cope 転位が進行した後、異性化して **C** が得られる。得られた **C** は、次の ene 反応のいす形遷移状態として **D** と **E** が考えられる。しかし、**E** は側鎖が擬アキシャル位を占め、1,3-ジアキシャル相互作用により不安定となるため **D** を経由して反応が進行し **F** を与える。最後に Claisen 転位が進行し、**H** がほぼ選択的に得られる。



scheme 15

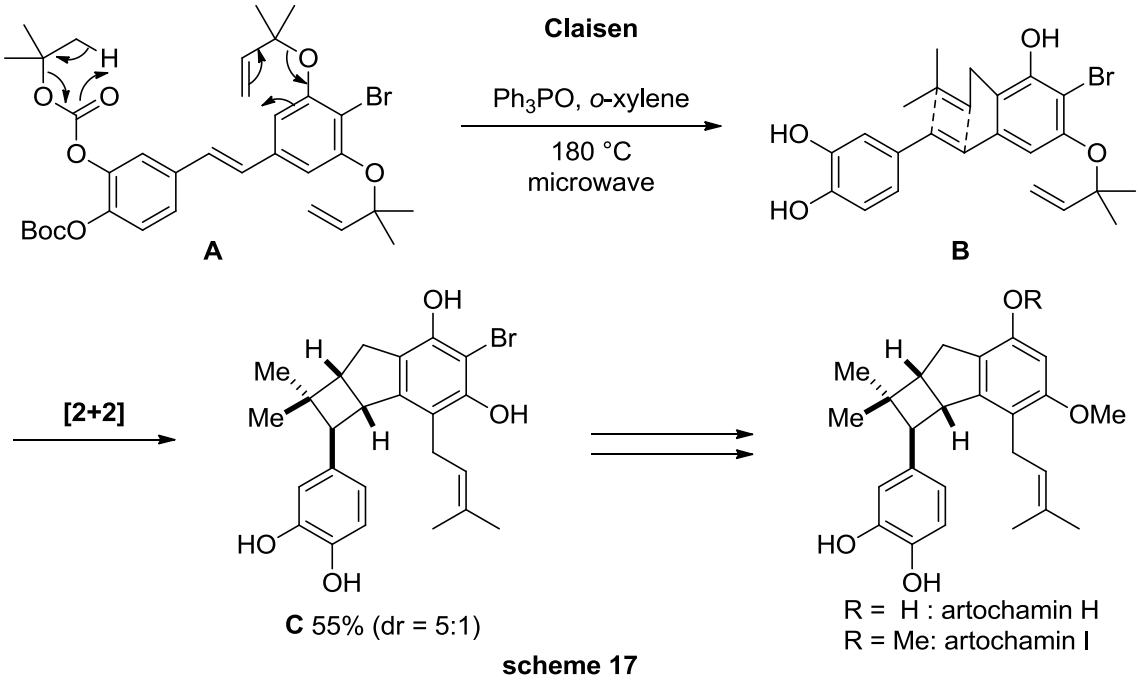
Zakarian らは、Claisen 転位に続く、Mislow-Evans 転位を利用して Pinnatoxins の A, G 環部の合成を報告した（scheme 16)[9]。A をトリエチルリン酸とコリジンをバッファーとし、高沸点のアル

コール中で 150 °C に加熱すると、Claisen 転位に続く Mislow-Evans 転位が進行し、合成困難な不斉四級炭素及び三級アルコールを持つ **C** が 88%の収率で得られた。本反応は立体選択的に進行し、**C** を単一の立体異性体として与えた。



scheme 16

Nicolau らは、**A** をトリフェニルホスフィンオキシド存在下、マイクロウェーブを用いて 180 °C に加熱すると、Claisen 転位、脱炭酸、そして(2+2)環化付加反応が進行し、三環性化合物 **C** が得られると報告した (scheme 17)[10]。なお、ベンゼンジオールを TBS で保護すると、Claisen 転位体 **B** を与えるのみであったため、原因は分からないが(2+2)環化付加反応にはフリーのアルコールが不可欠である。得られた **C** を種々変換し、artochamin 類へと導いた。



scheme 17

第二章　カイノイド類と関連化合物

第一節　カイノイド類の紹介

カイノイドはカイニン酸（L-α-カイニン酸)を母骨格とする一連の異常アミノ酸で、これまでに天然から 13 個の化合物が得られている（figure 1)。これらは共通の構造としてプロリンの 3 位にカルボキシメチル基、4 位に様々な置換基を有し、α-アロカイニン酸を除き、全て 2,3-*trans*、3,4-*cis* の立体配置をとっている。また、分子を左右二つに切断すると右側はグルタミン酸、左側はテルペノイド(カイニン酸、ドウモイ酸類)あるいはアミノ酸由来の化合物（アクロメリン酸類)となり、生合成においても興味の持たれる化合物群である。

また、グルタミン酸は様々な動物の興奮性神経伝達物質として最有力候補である。これらの化合物は分子内にグルタミン酸構造を有し、強力な神経興奮作用を持ち、薬理学の分野で神経伝達機構解明のための重要な道具として用いられている。そのため既存のカイノイドの修飾が精力的に研究されており、白濱らによって、天然に存在するカイノイド類の中で最も強い活性を示すアクロメリン酸類と同様あるいはそれ以上の薬理作用を示す MFPA 及びその類縁体が報告された [11]。以下、それぞれのカイノイド類ついて節毎に分けて紹介する。

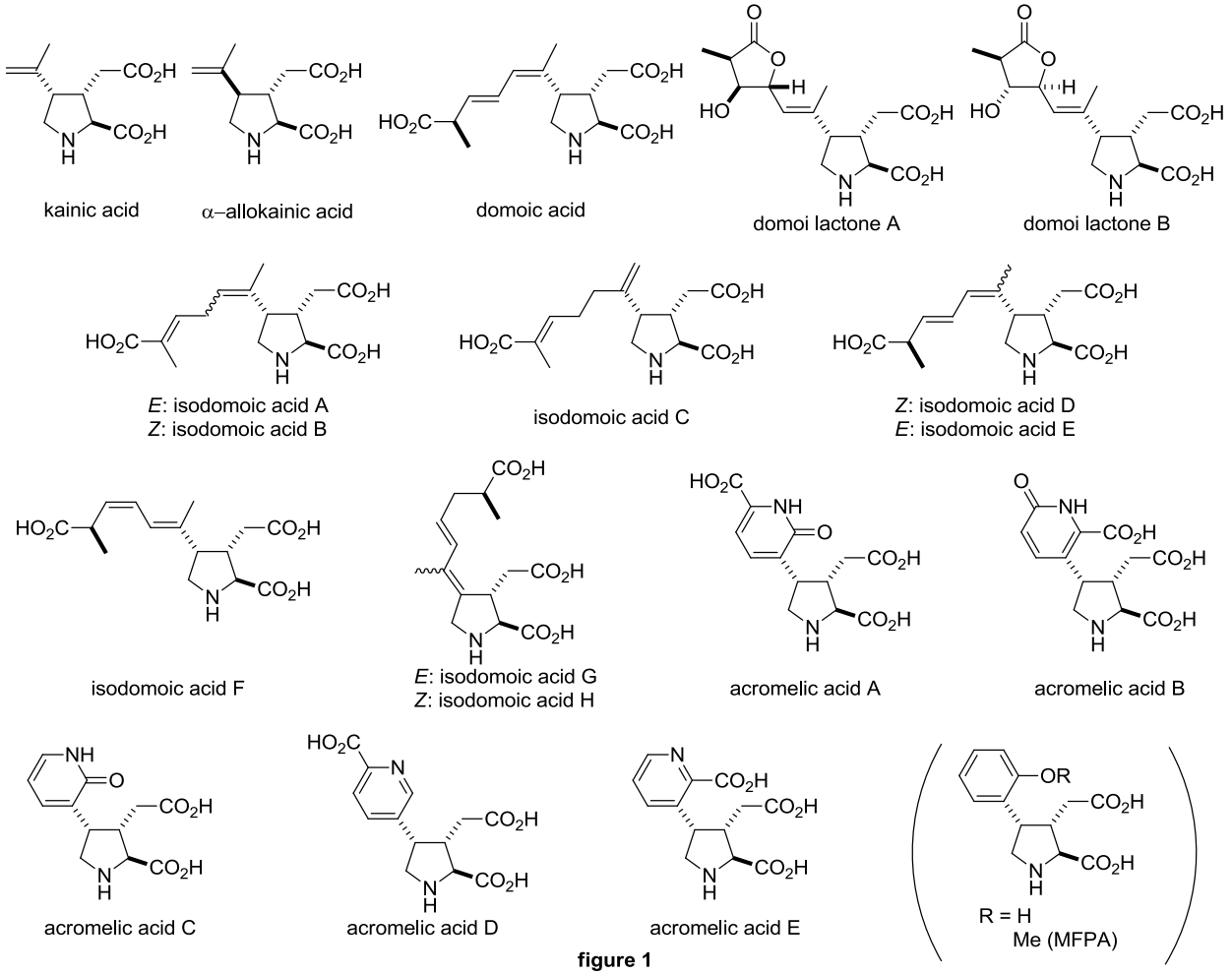


figure 1

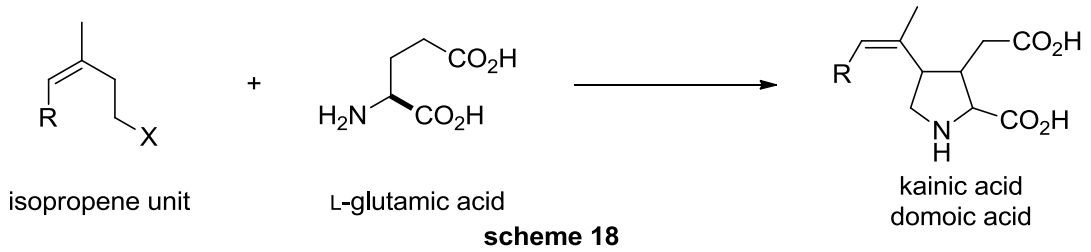
第二節　(–)-カイニン酸

第一節　単離、生理活性及び生合成経路

(–)-カイニン酸は古典的な海洋天然物であり、竹本らにより海人草（マクリ: Digenea Simplex Agardh)から単離、構造決定された [12a] (1975 年に Centroceras clavulatum から [12b]、1982 年に Alsidium helminthocorton からも得られている [12c, d])。海人草の水抽出液は古来から回虫の駆除剤として用いられており、この活性成分として得られたものである。

グルタミン酸等の興奮性アミノ酸は、脊椎動物、無脊椎動物の大半の興奮性シナプスに対する神経伝達物質と推定されている。興奮性アミノ酸は、記憶や学習といった、生理学において重要な機能を担っている一方、てんかん、アルツハイマー病やハンチントン舞踏病といった神経障害を引き起こす。現在、哺乳類の中枢神経系において、興奮性アミノ酸受容体は NMDA、カイニン酸、AMPA、L-AP4、代謝調節型の 5 種類に分類されている。カイニン酸は、その中のカイニン酸受容体（KA 受容体)に作用し、シナプス前終末を脱分極させることにより神経細胞を興奮させ、後に麻痺させることにより駆虫作用を示す。近年、神経科学分野、特に神経細胞死の研究に用いられているため、その効率的かつ大量に合成可能な経路が求められている。

生合成経路としては下記に示すように、4 位の側鎖となるイソプロペン部位と 2, 3 位のジカルボン酸部位に対応するグルタミン酸との縮合によって、カイニン酸のピロリジン骨格が形成されると推定されている（scheme 18)[13]。



scheme 18

第二節　過去の合成例

カイニン酸はその興味深い構造的特徴及び、前項で述べた理由から多くの合成例が報告されている。本項ではそれらの報告を I–IV の 4 つに分類して紹介する。

I.　C3-C4 結合形成

A）Ene 反応（金属触媒を用いた ene type 反応を含む）

B）ラジカル環化

C）Pauson-Khand 反応

D）不斉脱プロトン化

E）シグマトロピー転位

F）その他

II.　C2-C3 及び C4-C5 結合形成

III. プロリン骨格への側鎖導入

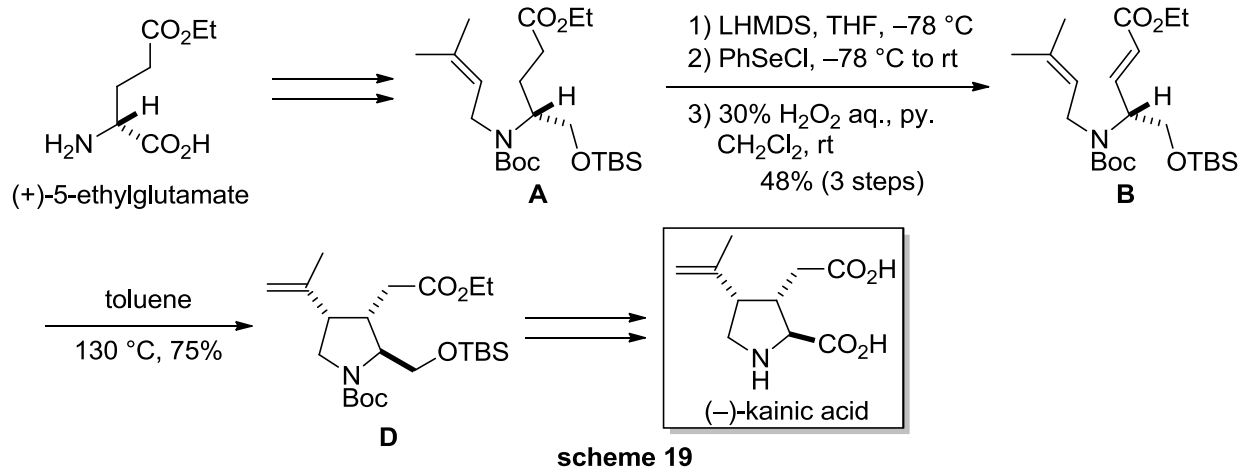
IV. その他

I.　C3-C4 結合形成

A) Ene 反応

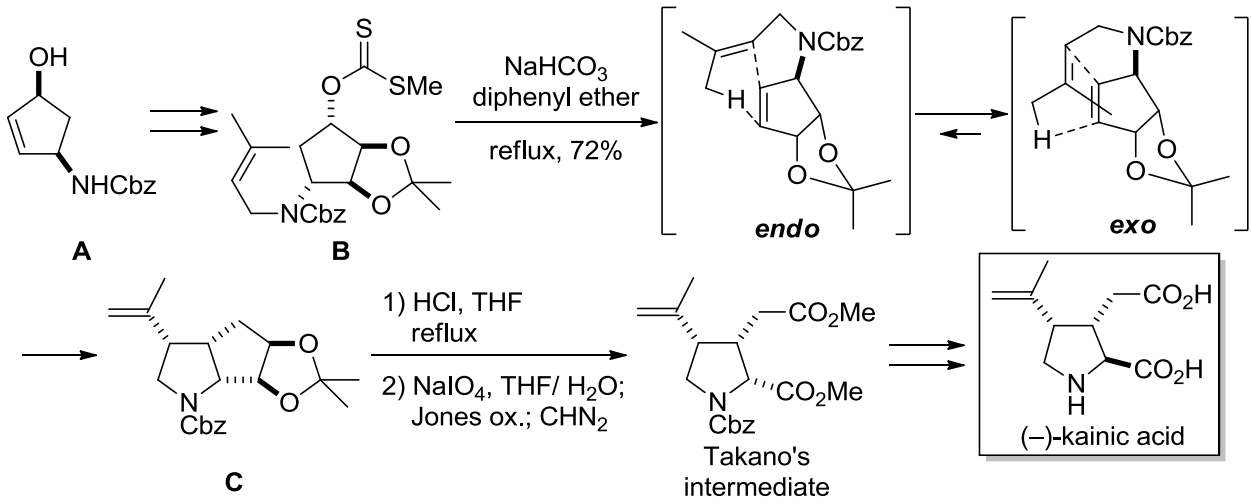
Ene 反応を用いたカイニン酸合成は Oppolzer を皮切りに数多く報告されている[14]。ここではその中から 4 報について紹介する。

1982 年、Oppolzer らは、(+)-5-ethylglutamate を出発原料として、立体選択的分子内 ene 反応を用いて総収率 5%にて初のカイニン酸の不斉全合成を達成した（scheme 19)[14a]。これにより絶対立体配置が決定した。**A** からセレンを用いたオレフィン化によって **B** へと誘導した後、トルエン中 130 °C に加熱すると ene 反応が少なくとも 83%以上のジアステレオ選択性進行し、*syn* 体 **D** を 75%の収率で得た。最後に、脱保護及び酸化によってカイニン酸へと導いた。



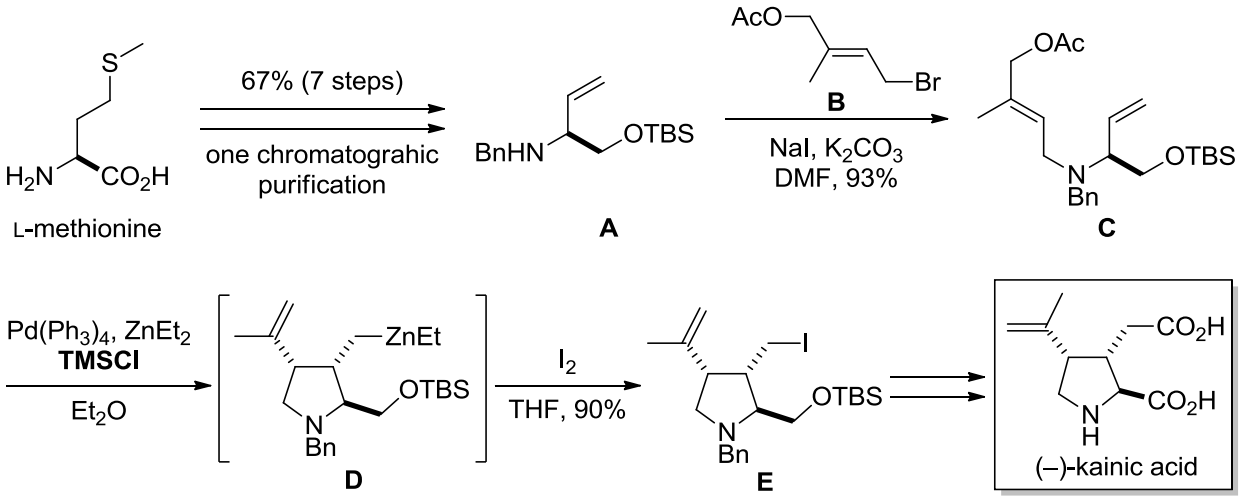
scheme 19

2000 年、Ogasawara らは、連続的な Chugaev 脱離-ene 反応を鍵反応としたカイニン酸の全合成を報告した（scheme 20)[14c]。酵素反応等によって得た光学活性な **A** を **B** へと変換した後、加熱すると、Chugaev 脱離反応と分子内 ene 反応がワンポットで進行し、72%の収率で **C** を得た。立体選択性は、系内で生成する 1,6-ジエン体が *exo* の中間体を経由して ene 反応が進行するためである。得られた **C** を脱保護した後、酸化的開裂、酸化、そしてメチル化によって Takano らの中間体 **D** とした。その後、異性化、加水分解によりカイニン酸へと導いた。**A** より総工程数は 13、総収率は 13%であった。



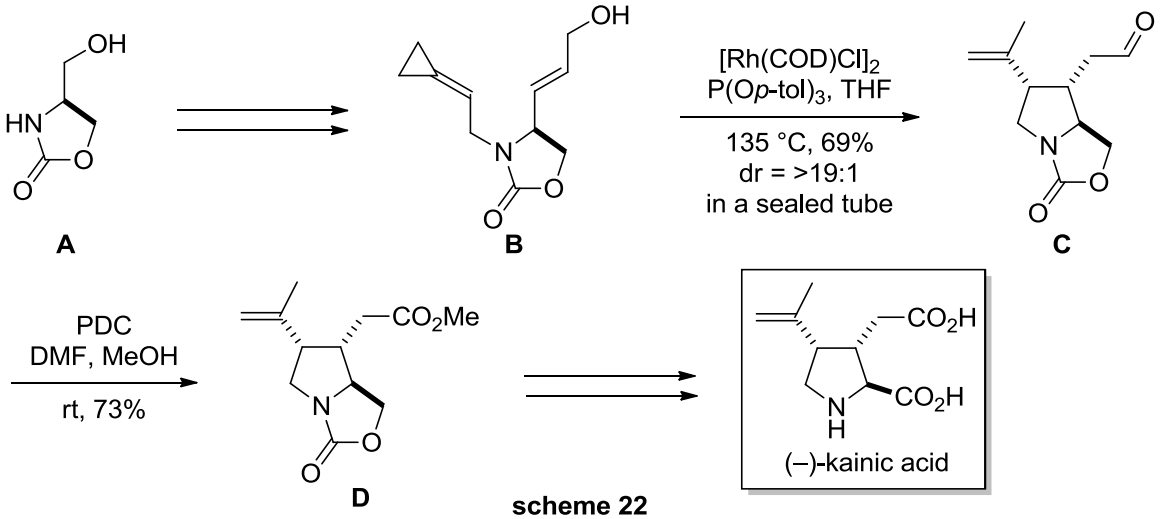
scheme 20

2011 年、Wei と Cohen らは、Pd 触媒を用いた Zn-ene 反応を鍵反応としたカイニン酸の効率的な合成法を報告した（scheme 21)[14j]。L-メチオニンより 7 工程、67%の収率さらに 1 度のカラム精製で **A** へと導いた後、鍵反応用基質 **C** へと変換した。鍵反応を種々検討の結果、本反応では Pd 上のリガンドは OAc よりも Cl の方が適していた。そのため、TMSCl を添加し系内で遊離した OAc を TMS で保護したところ、反応は良好に進行し 90%の収率で目的の **E** を得た。続いて、ヨウ素をシアノ基で置換した後、酸化、加水分解によってカイニン酸へと導いた。L-メチオニンより総工程数は 13、総収率は 37%であった。



scheme 21

2012 年、Evans らはロジウム触媒を用いた ene-cycloisomerization を鍵反応として、カイニン酸の全合成を達成した（scheme 22)[14k]。市販の光学活性なアミノアルコール **A** を出発原料として、アリルアルコール **B** へと誘導した後、P(O*p*-tol)$_3$ をリガンドとして、ロジウム触媒存在下、封管中 135 °C に加熱すると、シクロプロパンの開環を伴いながら、ene 反応が進行し、高立体選択的にピロリジン **C** を得た。続いて、生じたアルデヒドを酸化し **D** とした後、脱保護、酸化、そして加水分解によってカイニン酸へと導いた。市販品 **A** より、総工程数は 8、総収率は 17%であった。

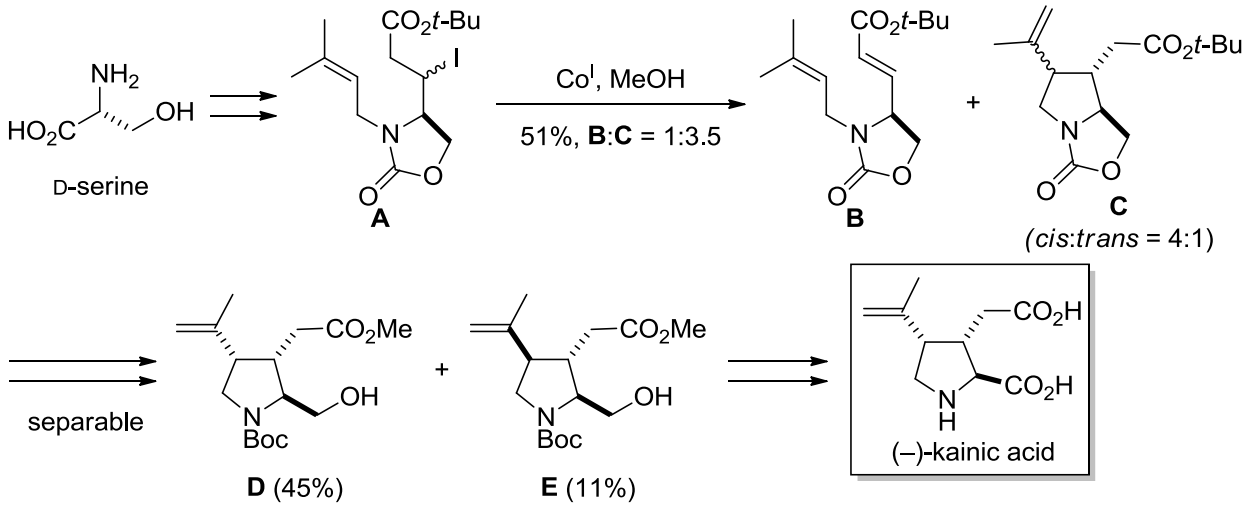


scheme 22

B) ラジカル環化

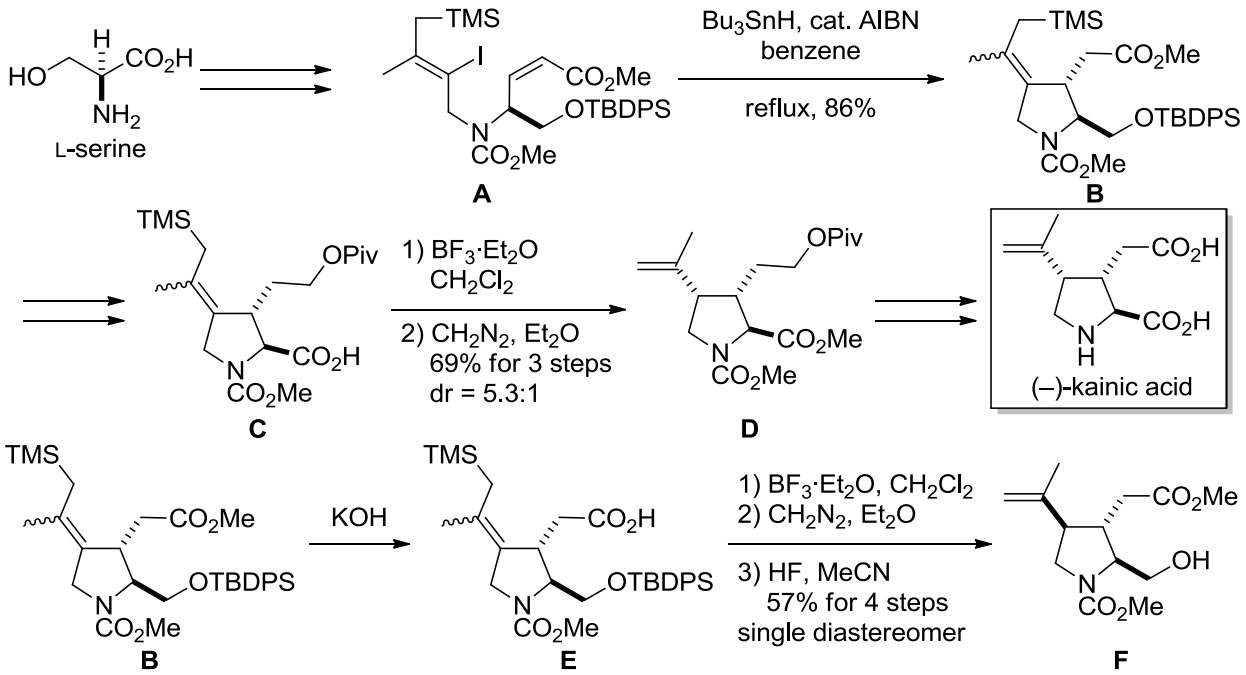
ラジカル環化を鍵反応に用いた例は ene 反応に次いで多く報告されている [15]。ここでは、その中から 3 報について紹介する。

1990 年、Baldwin らはコバルトを用いたラジカル環化を鍵反応として、カイニン酸の不斉全合成を達成した (scheme 23)[15b]。D-serine よりオキサゾリジン **A** へと導いた後、ラジカル環化によりピロリジン **C** を得た。得られた **C** の立体選択性は約 4:1 で望みの立体が優先的に得られた。**B** 及び **C** の分離は困難であったため、混合物のまま **D** 及び **E** へと誘導した後、**D** を単離した。得られた **D** を酸化、加水分解、脱保護によってカイニン酸へと導いた。



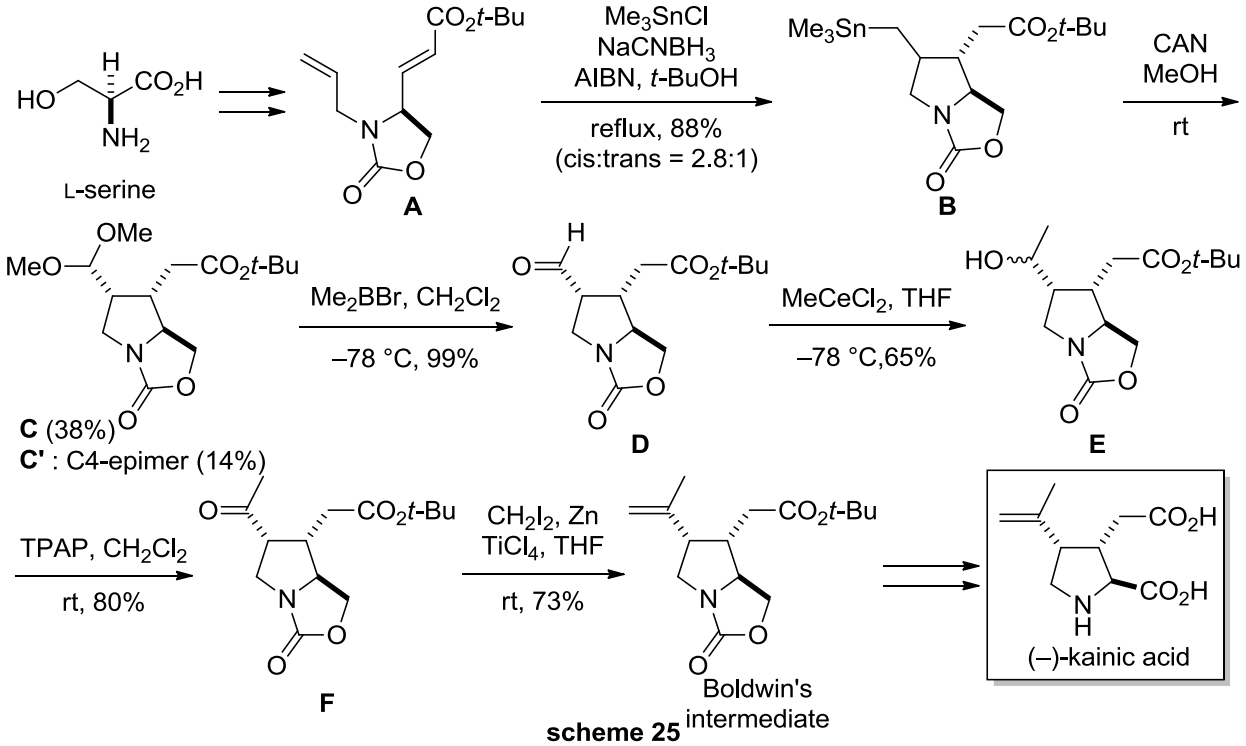
scheme 23

1993 年、Takano らは、ラジカル環化及び立体選択的なプロトン化を用いたカイニン酸の全合成を報告した (scheme 24)[15c]。出発原料である L-serine から誘導したジエン **A** に対する 3-4 位間でのラジカル環化は、かさ高い 2 位の側鎖との $A^{1,3}$ ひずみを利用し、立体選択的に **B** を得た。**C** へと導いた後に、2 位のカルボン酸プロトン源とした脱シリル化により、4 位の不斉中心を 5.3:1 の選択性で構築した。なお、**B** を加水分解して得られた **E** に対して反応を行うと、逆の立体配置を持つ **F** が立体選択的に生成する。得られた **D** を脱保護、酸化、加水分解してカイニン酸へと導いた。



scheme 24

1996 年、Hanessian らは、トリメチルスズを用いたラジカル環化を鍵反応としてカイニン酸の不斉全合成を達成した（scheme 25）[15d]。L-serine より **A** へと導いた後、系内で発生させた水素化トリメチルスズを用いたラジカル環化反応により 2.8:1 の比で **B** の C3-4 *cis* 体を優先的に得た。CAN を用いて C-Sn 結合の開裂とアセタール保護を行い、**C** を得た。アセタールからアルデヒドへの変換は異性化のため困難だったが、低温下 Me_2BBr を用いるとほぼ定量的にアルデヒド **D** へと変換できた。続くメチル化も種々検討した結果、塩基性が弱く、酸素配向性の $MeCeCl_2$ を用いて達成した。得られたアルコール **E** を酸化後、中性条件下オレフィンへと変換し、Boldwin らの中間体とした。

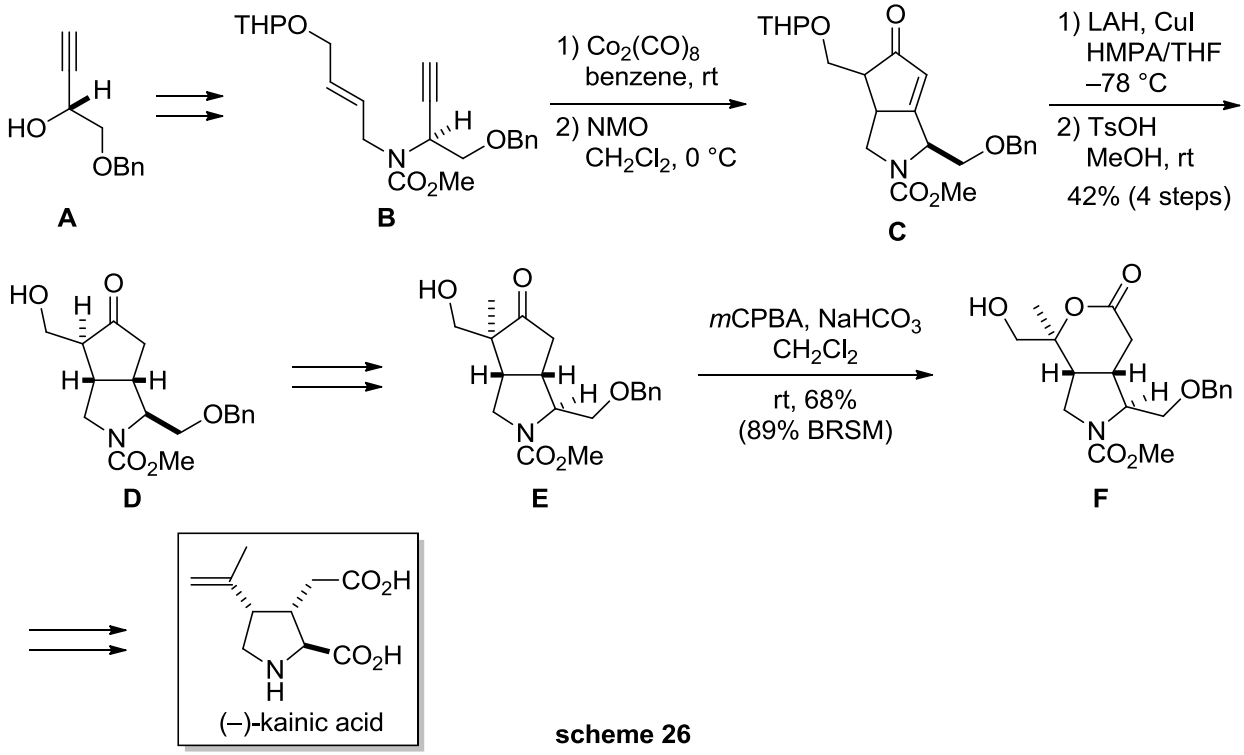


scheme 25

C) Pauson-Khand 反応

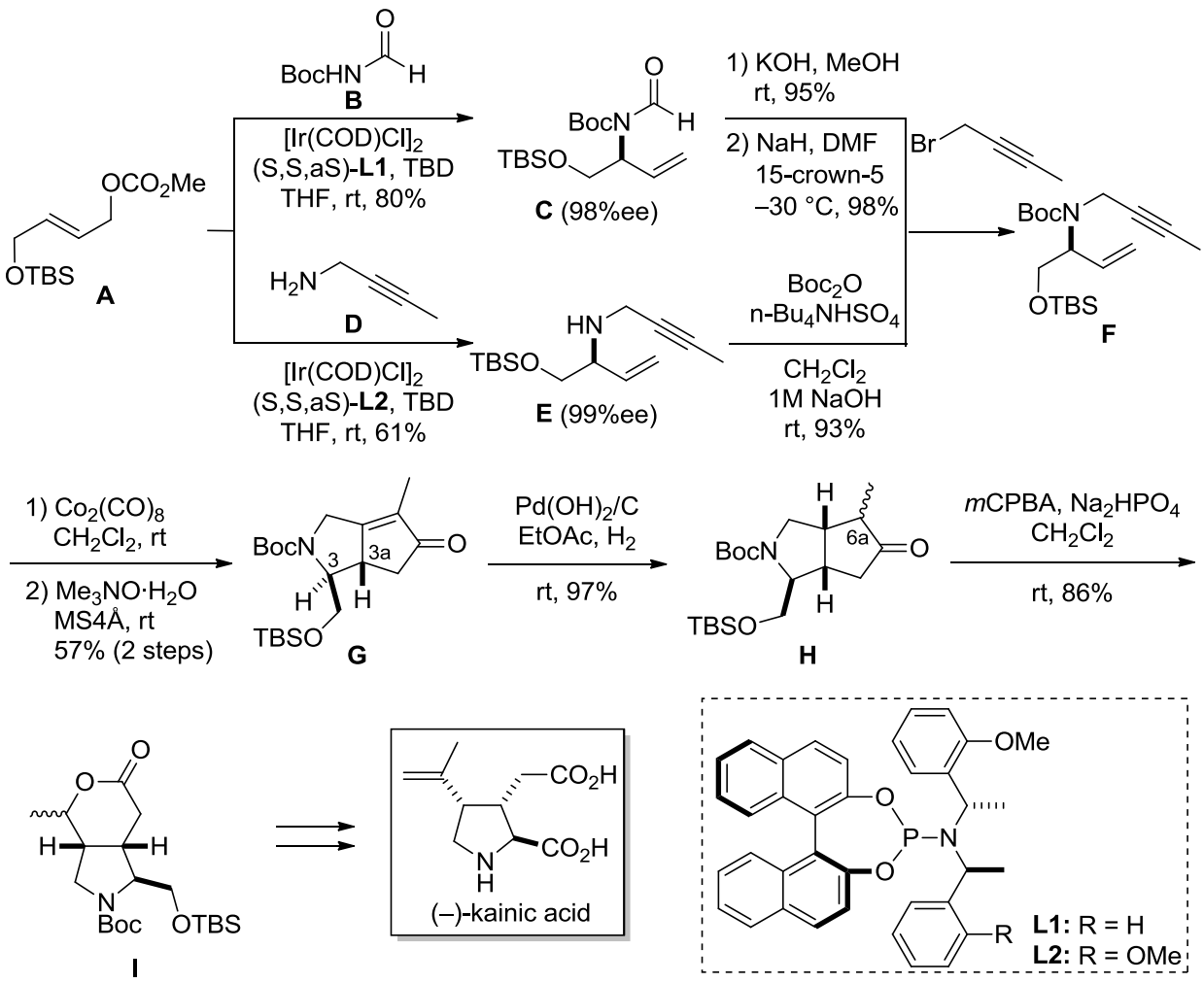
Pauson-Khand 反応を用いた全合成は 4 例報告されている [16]。ここではその中から 2 報について紹介する。

1992 年、Takano らは、Pauson-Khand 反応を鍵反応としたカイニン酸の不斉全合成を報告した (scheme 26)[16a]。**A** を出発原料として、鍵反応基質 **B** とした後、Pauson-Khand 反応によって **C** を得た。得られた **C** は異性体との分離が困難であったため、1,4-還元、脱保護した後、分離精製を行い、**D** を 4 工程収率 42%で得た。続いて **E** へと誘導した後、Baeyer-Villiger 酸化により、位置選択的にラクトン **F** を得た。その後、種々官能基変換によりカイニン酸へと導いた。



scheme 26

2010 年、Helmchen らは、イリジウム触媒を用いた立体選択的なアリルアミノ化反応と、Pauson-Khand 反応を鍵反応としたカイニン酸の不斉全合成を報告した (scheme 27)[16d]。カーボネート **A** に対するイリジウムを用いた触媒的不斉アリルアミノ化反応は高立体選択的に進行し、それぞれ **C**, **E** を 98-99% ee で得た。続いて、得られた **C**, **E** を Pauson-Khand 反応用基質 **F** へと変換した。Pauson-Khand 反応により、鍵中間体であるピロリジン **G** を 57%で得た後、水素添加によって 3 つの不斉中心を構築した。得られた **H** を Baeyer-Villiger 酸化によって位置選択的にラクトン **I** へと変換した後、種々官能基変換によってカイニン酸へと導いた。総工程数は 12 あるいは 13 で、総収率は 16%あるいは 12%であった。

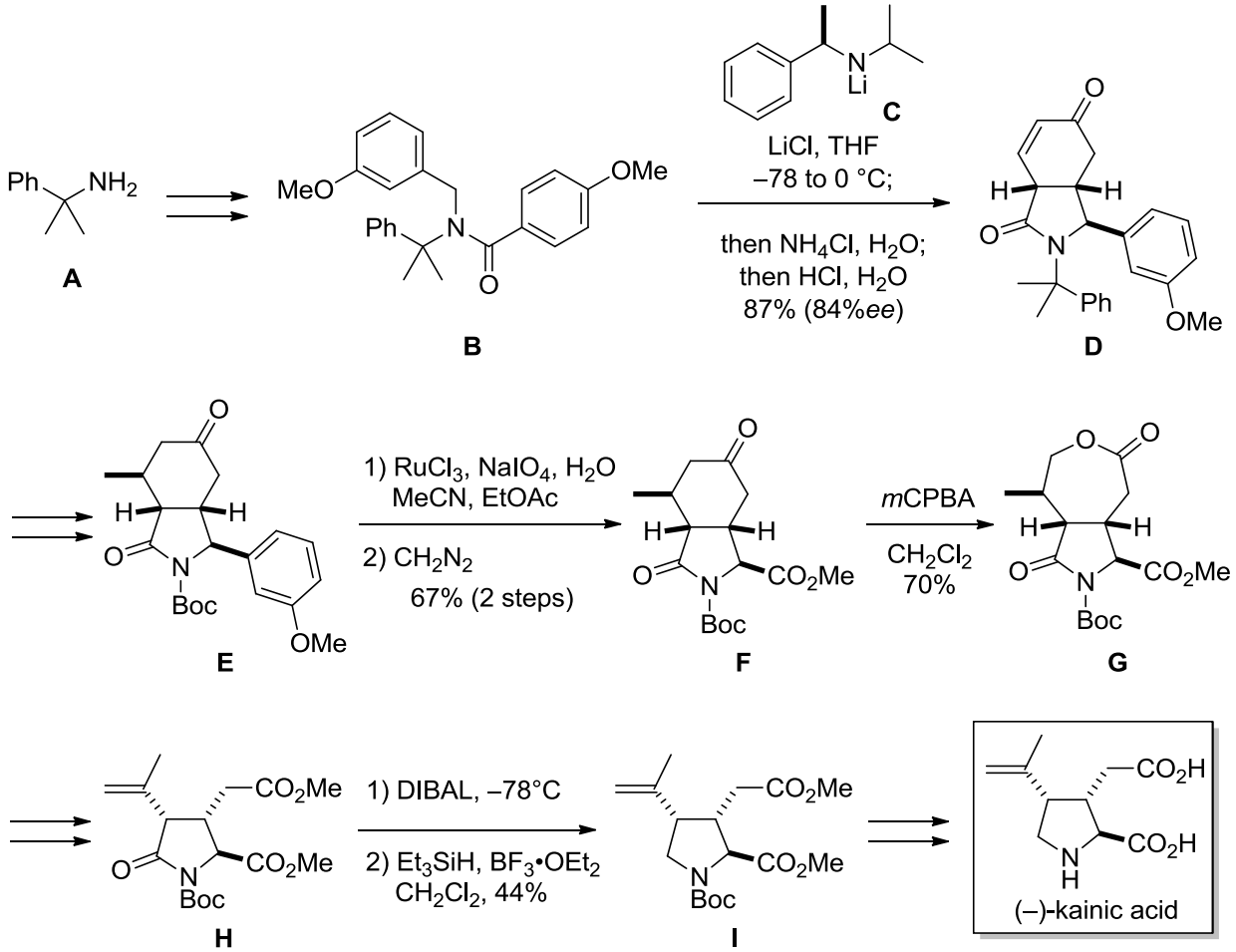

OCO2Me
OTBS
A
BocHN
H
B
[Ir(COD)Cl]2
(S,S,aS)-L1, TBD
THF, rt, 80%
H2N
D
[Ir(COD)Cl]2
(S,S,aS)-L2, TBD
THF, rt, 61%
BocN
TBSO
C (98%ee)
HN
E (99%ee)
1) KOH, MeOH
rt, 95%
2) NaH, DMF
15-crown-5
–30 °C, 98%
Br
Boc2O
n-Bu4NHSO4
CH2Cl2
1M NaOH
rt, 93%
F
1) Co2(CO)8
CH2Cl2, rt
2) Me3NO·H2O
MS4Å, rt
57% (2 steps)
3
3a
G
Pd(OH)2/C
EtOAc, H2
rt, 97%
6a
H
mCPBA, Na2HPO4
CH2Cl2
rt, 86%
Boc
I
CO2H
(–)-kainic acid
OMe
P–N
R
L1: R = H
L2: R = OMe

scheme 27

D) 不斉脱プロトン化

不斉脱プロトン化反応を用いたカイニン酸合成は 2 例報告されており [17]、ここでは 1 例のみ紹介する。

2002 年、Clayden らは、不斉脱プロトン化による環化反応を鍵反応としてカイニン酸の不斉全合成を行った (scheme 27)[17a]。**B** に対しキラルな塩基 **C** を作用し、立体選択的な脱プロトン化、続く環化によって **D** を得た。**E** へと変換した後、ルテニウムを触媒量用いた酸化、そしてエステル化によって **F** を得た。**F** に対する Baeyer-Villiger 酸化は位置選択的に進行し、**G** を単一の位置異性体として得た。最後に還元、加水分解、そして脱保護によってカイニン酸へと導いた。

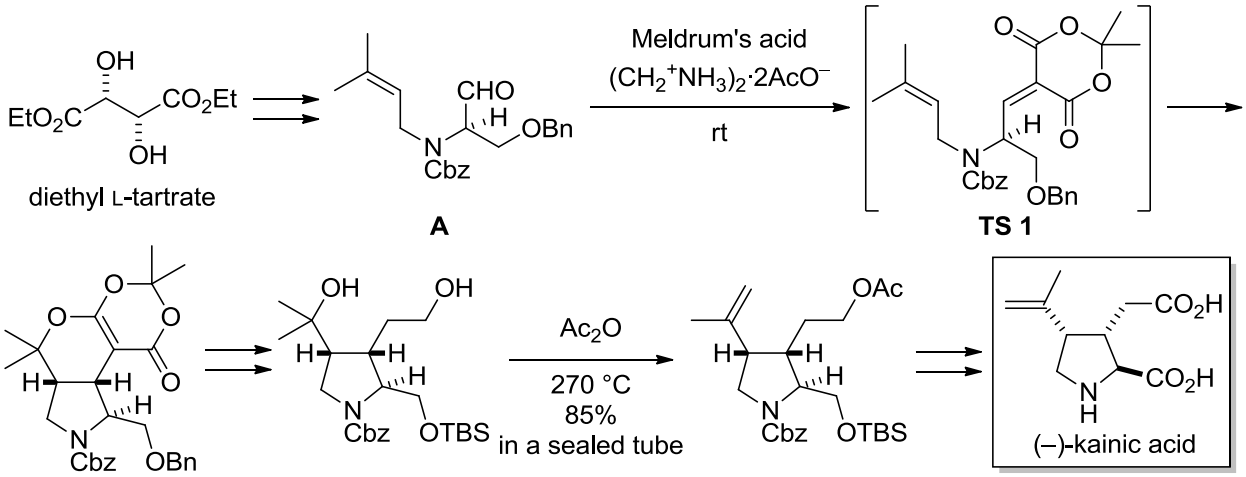


scheme 27

E) シグマトロピー転位シリーズ

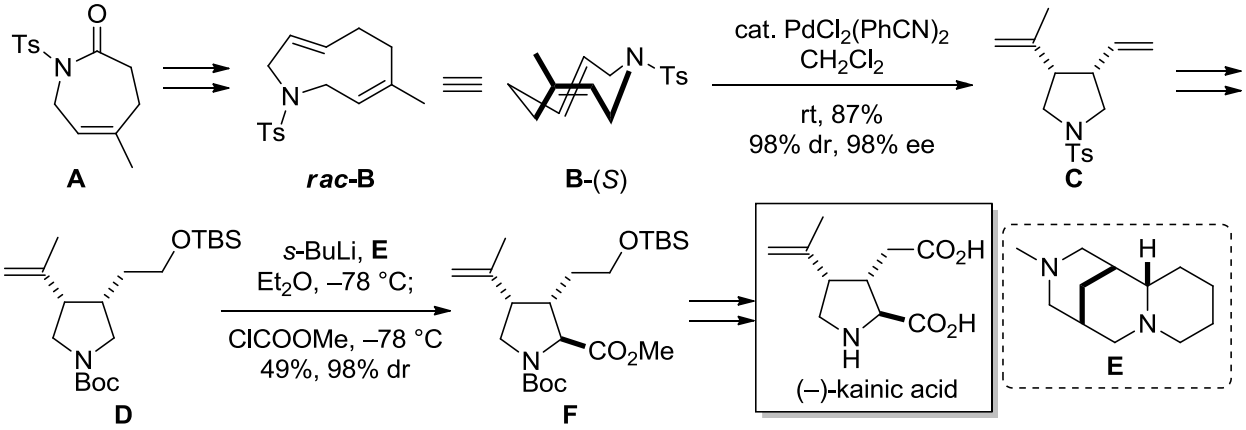
シグマトロピー転位を用いたカイニン酸の全合成は、Enolate-Claisen, Diels-Alder, Cope 転位を用いた合成例が報告されている（scheme 28)[18]。ここではその中から 2 例紹介する。

1988 年、Takano らは、分子内ヘテロ Diels-Alder 反応を鍵反応としたカイニン酸の不斉全合成を報告した [18a]。L-酒石酸ジエチルよりアルデヒド **A** へと誘導した後、メルドラム酸を用いた分子内ヘテロ Diels-Alder 反応により、ピロリジン骨格 **B** を単一の立体異性体として得た。続く **C** に対する *exo* オレフィン化は、ほとんどの条件において 4 置換オレフィンが得られた。しかし、無水酢酸中、270 度にまで加熱すると 85%で目的の *exo* オレフィン体 **D** が得られた。最後に、脱保護及び酸化によってカイニン酸へと導いた。



scheme 28

2008 年、Tomooka らは、キラルアミド **B** に対する Cope 転位を鍵反応としたカイニン酸の不斉全合成を達成した（scheme 29)[18c]。ラクタム **A** より 4 工程で *rac*-**B** へと変換した後、キラルカラムによって **B**-(S)を得た。続くパラジウム触媒を用いた渡環 Cope 転位は高収率、高立体選択的に進行しピロリジン環 **C** を生成した。得られた **C** を **D** とした後、キラルリガンドを用いた福山らの方法で位置及び立体選択的にカルボキシ基を導入した。得られた **F** の酸化、加水分解、そして脱保護によってカイニン酸へと導いた。



scheme 29

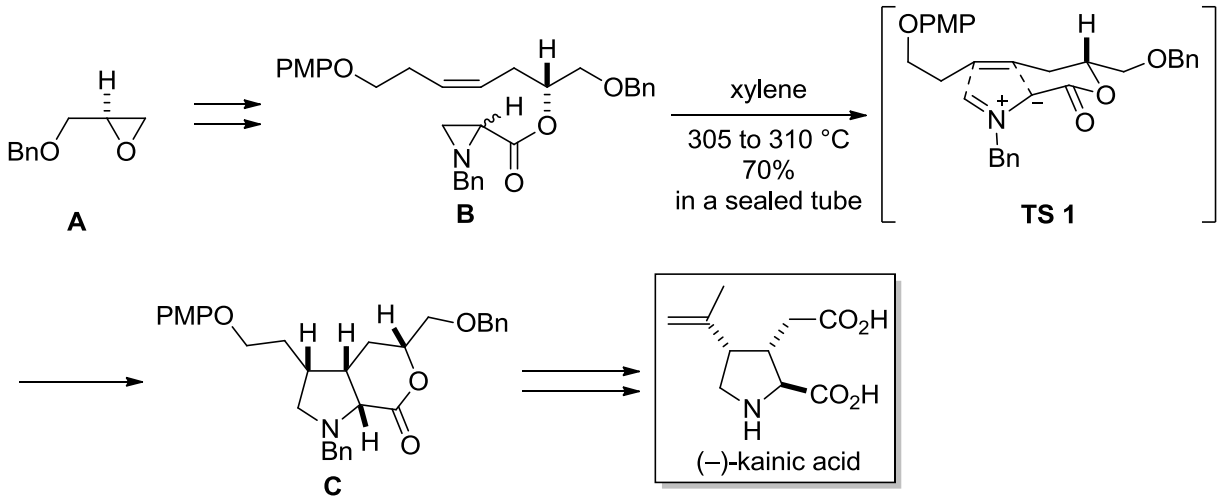
F) その他

C-H 挿入反応を鍵反応としたカイニン酸合成が 1 例報告されているが [19]、割愛する。

II. C2-C3 及び C4-C5 結合形成

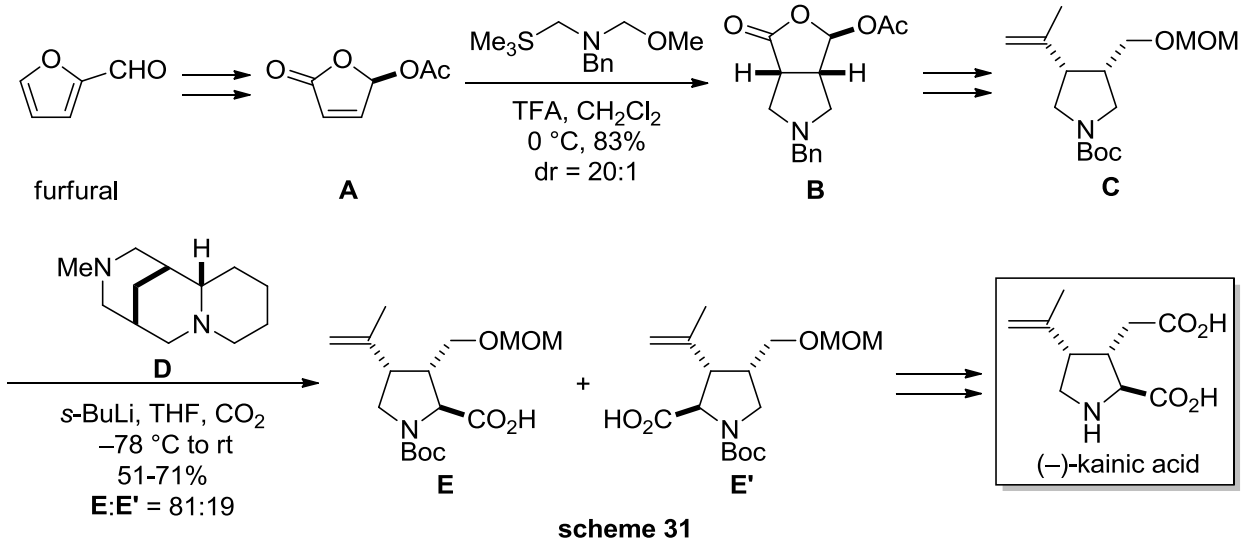
この位置でのピロリジン骨格の構築例は 2 例報告されており [20]、どちらもアゾメチンイリドを用いた方法論である。ここでは 2 例共に紹介する。

1988 年、Takano らは、アゾメチンイリドの分子内[1,3]-双極環化付加反応を用いて不斉全合成を達成した（scheme 30）[20a]。光学活性な **A** より鍵反応基質 **C** へと変換した後、305 °C に加熱して、3 つの不斉中心を完全な *syn* 選択性で構築した。この完全な立体選択性は **TS1** において、嵩高いベンジルオキシメチル基がエクアトリアル位を占めることで発現している。得られた **C** を種々変換し、カイニン酸へと導いた。



scheme 30

2005 年、Fukuyama らは、1,3-双極環化付加反応を鍵反応としてカイニン酸の不斉合成を達成した [20b]。出発原料である furfural から誘導した **A** と系内で発生したアゾメチンイリドとの 1,3-双極環化付加反応は、ほぼジアステレオ選択的に進行し **B** を得た。得られた **B** を **C** へと誘導した後、キラルリガンド存在下、リチオ化に続く二酸化炭素との反応によって、位置及び立体選択的にカルボン酸 **E** を主生成物として得た。得られた **E** は 3 位の増炭、加水分解、そして脱保護によってカイニン酸へと導いた。

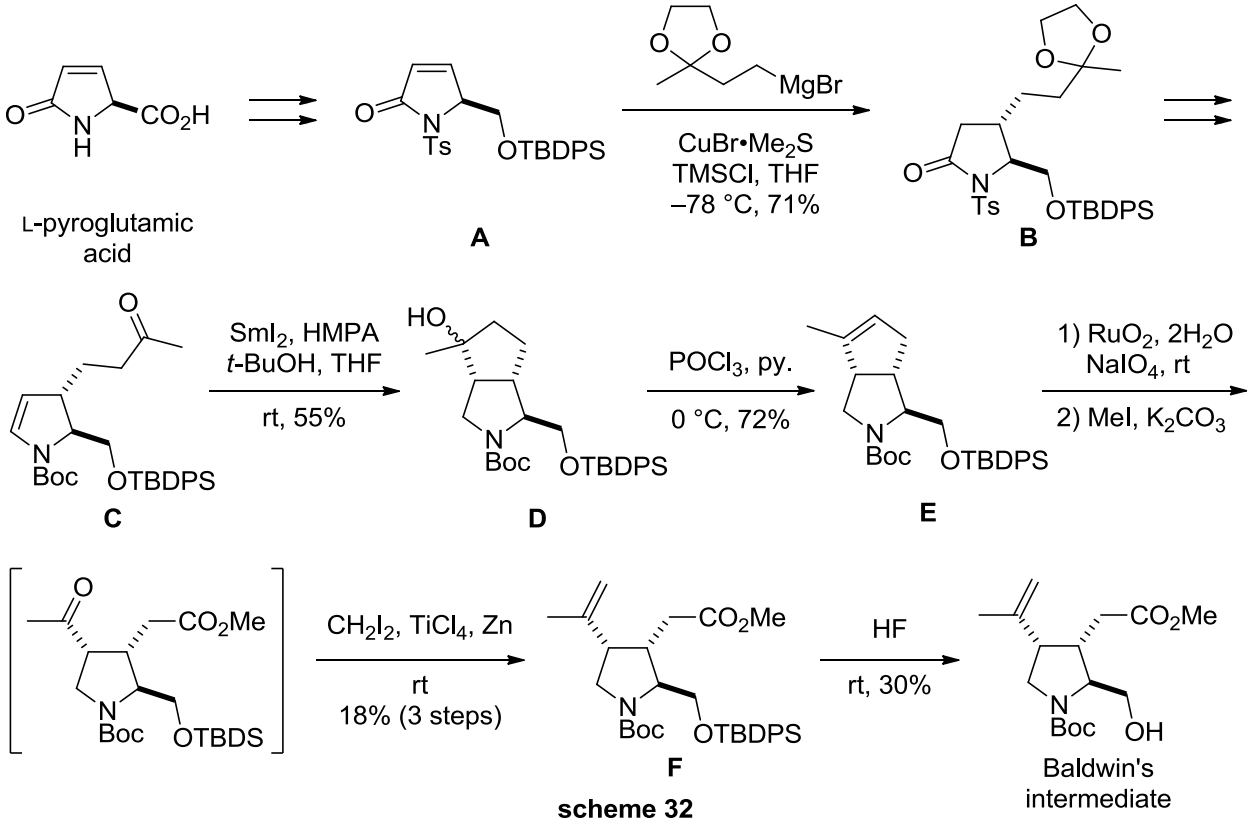


scheme 31

III. プロリン骨格への側鎖導入

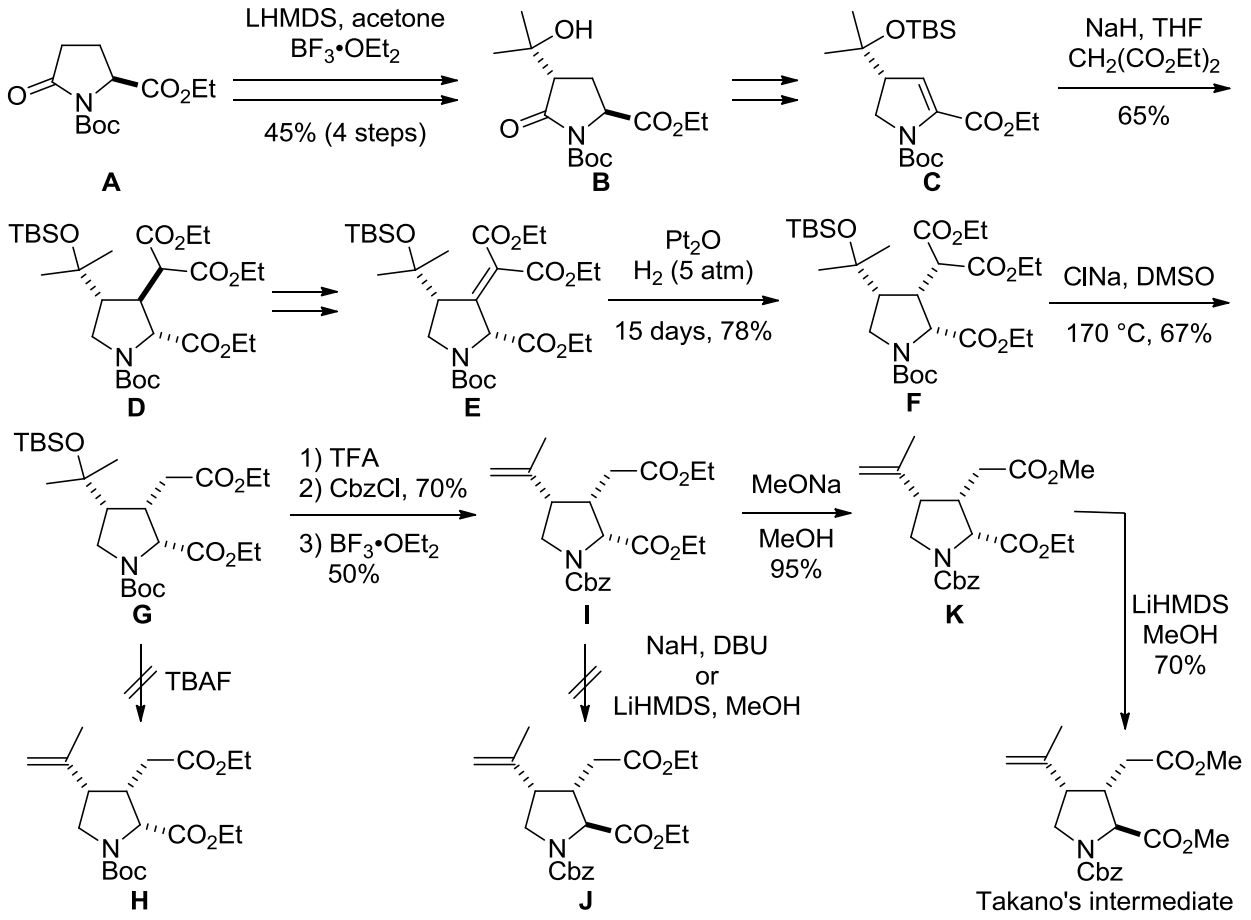
プロリン骨格を持つ化合物を出発原料として、立体選択的に側鎖導入を行う方法は 4 例報告されており[21]、ここでは、その中から 3 例紹介する。

1999 年、Cossy らは、ケチルラジカルの分子内環化を鍵反応としてカイニン酸の不斉全合成を達成した (scheme 32)[21b]。L-pyroglutamic acid を出発原料とし、**A** へと誘導した後、3 位の側鎖を立体選択的に導入した。**C** へと誘導した後、ヨウ化サマリウムを用いたラジカル環化により望みの環化体 **D** を単一の立体異性体として得た。**D** の水酸基の脱離により内部オレフィンを構築した後、酸化開裂、メチル化、そしてオレフィン化によって 3 工程収率 18%で **F** とした。最後に脱保護を行い、Boldwin らの中間体へと導いた。



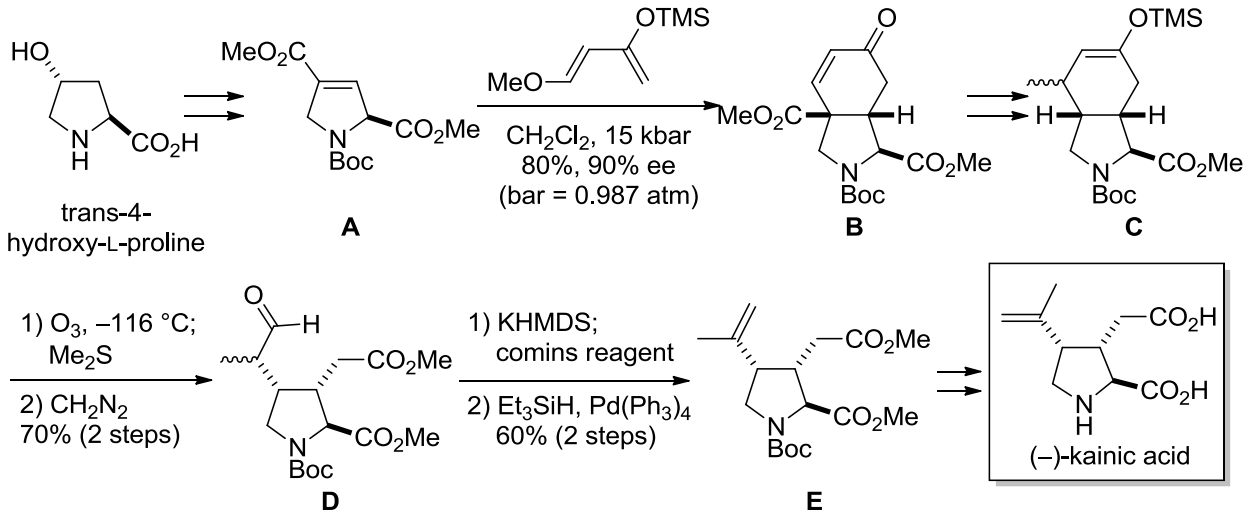
scheme 32

1998 年、Rubio らは、プロリン骨格に対し 3,4 位の側鎖を導入し、カイニン酸の不斉全合成を達成した (scheme 33)[21a]。アルドール反応、脱保護、分離、そして保護の 4 工程にて 4 位の不斉中心を構築した後、**C** に対する Michael 付加により 3 位の側鎖を導入した。得られた **D** を **E** へと変換した後、水素添加によって 3 位の不斉中心を構築した。脱炭酸し **G** へと変換した後、TBAF 等によって TBS の脱保護を試みたが立体的に込み合っているため望みの **H** は得られなかった。次に、保護基を Boc から Cbz に変換し、ルイス酸条件下、TBS を除去し 4 位の側鎖を構築した。続いて、得られた **I** の 2 位の異性化を試みたが、目的物 **J** は得られなかった。そこで、3 位のエチルエステルを選択的にメチルエステルへと変換した後、得られた **K** を塩基で処理したころ異性化が進行し、Takano らの中間体を得た。



scheme 33

2006 年、Poisson らは、*trans*-4-hydroxy-L-proline から Diels-Alder 反応を鍵反応としてカイニン酸の不斉全合成を達成した（scheme 34)[21d]。**A** へと導いた後、高圧力下 Diels-Alder 反応を行い **B** を高い立体選択的で得た。本反応の選択性は AM1 計算によって *cis* 体の方が *trans* 体よりも 6.5 kcal/mol 安定であることに起因する [17a]。脱炭酸、マイケル付加を経て **C** とした後、オゾン分解及びメチル化によって **D** とした。次に、ビニルトリフラート化に続く還元によって、4 位の側鎖を構築し **E** とした。最後に、加水分解及び脱保護によってカイニン酸へと導いた。

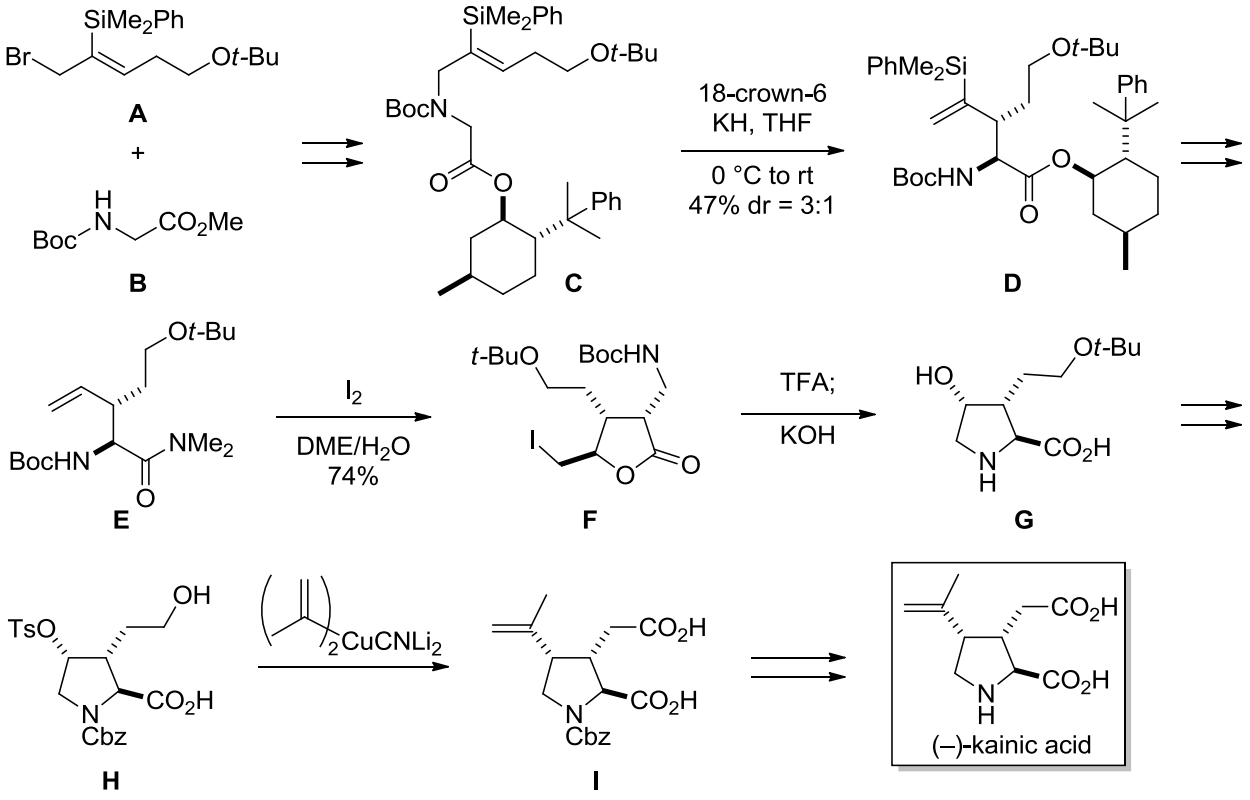


scheme 34

IV. その他

その他の合成法として、ラジカルを用いて C4-C5 結合を構築する方法[22a]、aza-[2,3]-Wittig 及び環の巻き直しによる方法[22b]、ラジカル付加-転位反応による方法[22c]、環拡大反応による方法[22d]、マイケル付加によって C2-C3 結合を構築する方法[22f, g]、ピロリジン環の 2 位に置換基を導入する方法[22i]、C1-C5 及び C3-C4 結合を構築する方法[22j]が報告されている。ここではその中から 5 報紹介する。

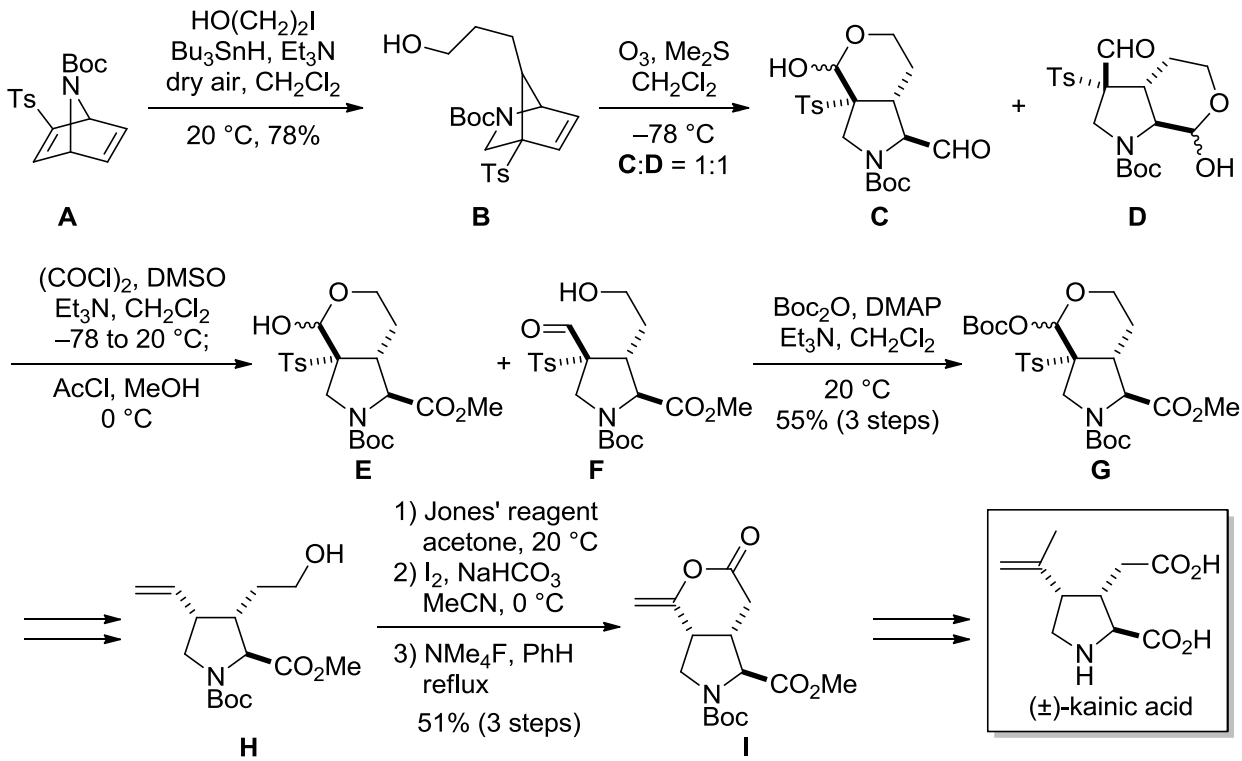
2005 年、Anderson らは、aza-[2,3]-Wittig 転位を鍵反応としてカイニン酸の不斉全合成を達成した（scheme 35)[22c]。キラル補助基を持つ **C** を KH で処理すると、aza-[2,3]-Wittig 転位が進行し、望みの立体化学を有する **D** を主生成物として得た。**E** に対するヨードラクトン化により 4 位の立体化学を構築した後、**F** の分子内環化に続く加水分解により、望みの立体を持つピロリジン **G** を得た。**H** に対して high order のクプラートを用いたところ、4 位の側鎖を立体選択的に導入できた。なお本反応においては、2 位のフリーのカルボン酸が大きな役割を果たしている。最後に **I** を脱保護しカイニン酸へと導いた。



scheme 35

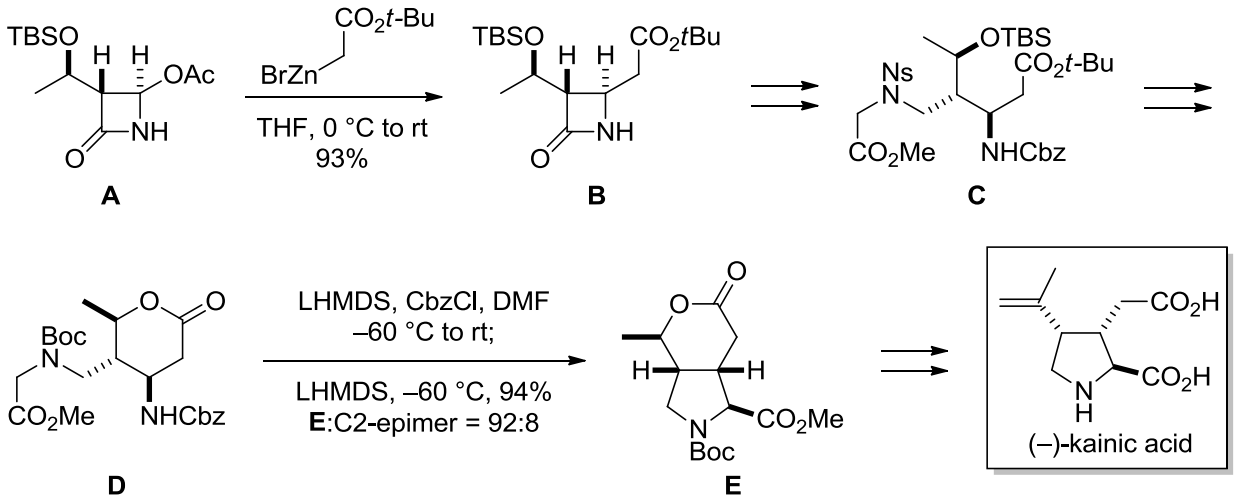
2005 年、Hodgson らは、タンデム型ラジカル付加-転位反応を鍵反応としてカイニン酸のラセミ合成を達成した（scheme 36)[22c]。7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタジエン骨格を有する **A** をラジカル条件下、ヨウ素体と反応すると、*exo* 付加した後に転位が進行し、**B** を選択的に得た。**B** をオゾンで処理した後、**C**, **D** の混合物のまま Swern 酸化すると、立体障害の少ない **D** は速やかに反応し、**C** は立体障害のため **D** へと異性化した後反応が進行した。続く酸処理によって **E** と **F** の混合物とした後、Boc で保護すると **G** が単一化合物として 55%の収率で生成した。得られた **G** を **H** へと変換した後、ヨードラクトン化に続くオレフィン化によって **I** とした。得られた **I** を種々変換し、カイニン酸へと導

いた。



scheme 36

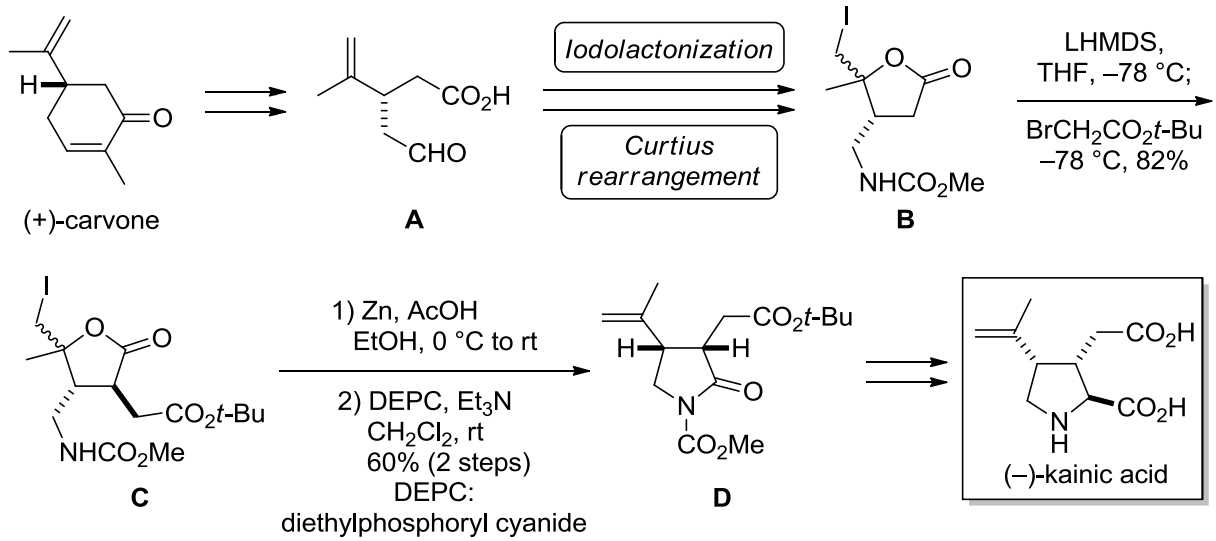
福山らは 2007 年、RCM と分子内マイケル付加反応を用いたカイニン酸の不斉全合成を報告したが [22f]、不斉補助基の必要性、RCM での希釈条件といった二つの問題点があったため、翌年の 2008 年、改良合成法を報告した（scheme 37）[22g]。市販の **A** に対し Reformatsky タイプの反応によって 3 位の側鎖を導入した後、光延反応等を行い、**C** を経て **D** へと誘導した。得られた **D** を先ずイミドへと変換した後、ワンポットにて LHMDS を追加したところ、β 脱離、分子内マイケル付加反応が連続的に進行し、高収率及び高ジアステレオ選択性で **E** を与えた。その後、種々官能基変換によってカイニン酸へと導いた。



scheme 37

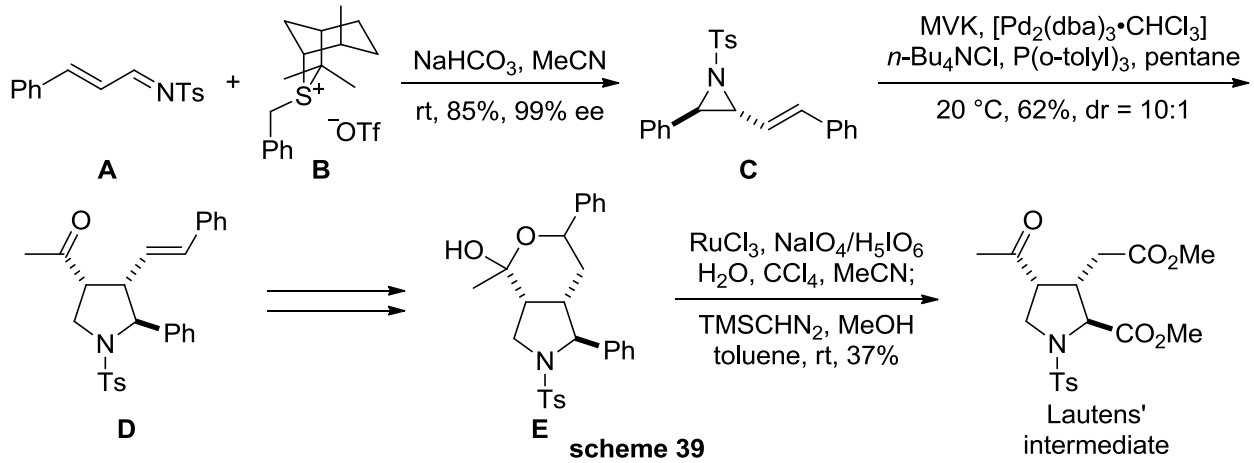
2011 年、福山らは大量合成可能な合成経路を報告した（scheme 38）[22h]。出発原料である

(+)-carvone から既知の手法により **A** を得た後、ヨードラクトン化及びクルチウス転位により **B** を得た。続いて立体選択的に 3 位の側鎖を導入した後、還元的開環、そして環化によりピロリジン環骨格を有する **D** を得た。2 位にシアノ基を導入した後、加水分解を行いカイニン酸へと導いた。出発原料である(+)-carvone 100g から総工程数 13、総収率 10.3%で (–)-カイニン酸を 14.6g 得た。



scheme 38

2011 年、Aggarwal らは、ビニルアジリジンとマイケル受容体とのパラジウム触媒を用いた環化反応を開発し、カイニン酸の形式合成へと応用した (scheme 39)[22j]。イミン **A** を出発原料として、著者らによって開発されたスルファーイリド法によって、立体及びジアステレオ選択的にビニルアジリジン **C** を得た。得られた **C** とメチルビニルケトン (MVK)との環化反応は高ジアステレオ選択的に進行し、カイニン酸に対応する 3 つの不斉炭素を持つピロリジン **D** を得た。続いて、ヘミアセタール **E** へと変換した後、ルテニウムを用いた酸化によって Lautens らの中間体へと導いた。容易に入手可能な cinnamaldehyde から総工程数は 6、総収率は A から 15.2%で Lautens らの中間体を得た。なお、カイニン酸までは 3 工程、収率 50%で誘導可能である。



scheme 39

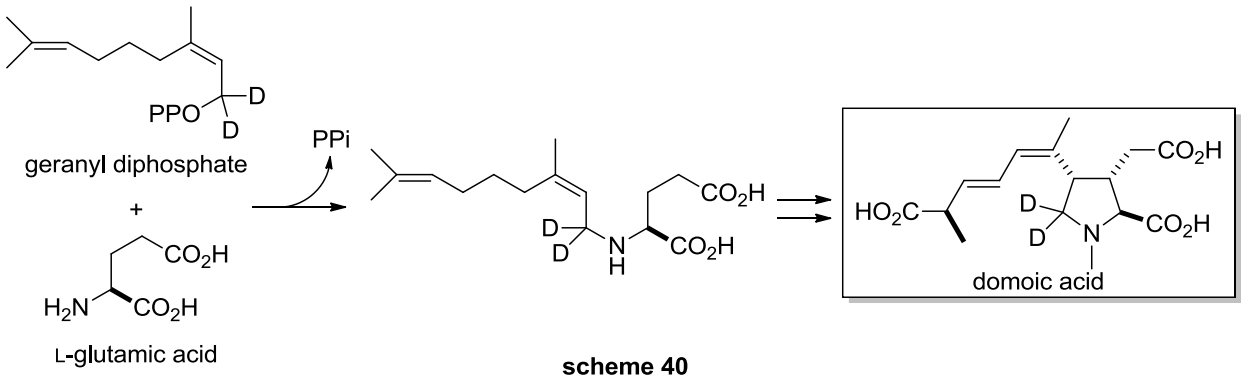
第三節　ドウモイ酸

第一項　単離、生理活性及び生合成経路

ドウモイ酸は竹本らにより、ハナヤナギ (Chondoria armata Okamura)という紅藻から単離された[23]。本藻は鹿児島県徳之島ではドウモイと呼ばれており、永年の体験により、海人草にまさる駆虫効果が民間で認められていた。そこで著者らはハナヤナギの駆虫成分をドウモイ酸と名付けた。また、ドウモイ酸は 1975 年に Alsidium corallinum という海藻からも得られている[24]。

ドウモイ酸の生理活性は神経興奮作用を示し、カイニン酸に比べ 10 倍程度の活性を有している。そのため回虫ばかりでなく、ぎょう虫の駆除作用もあるが、天然からは微量にしか得られなかったために、薬剤にはなり得なかった。

生合成は C-10 イソプレノイドであるゲラニル二リン酸とグルタミン酸との縮合に続く環化によって、得られると考えられている[25]。縮合の反応機構は、重水素化標識したゲラニル二リン酸とグルタミン酸との縮合によって得られたドウモイ酸の 5 位に 2 つの重水素が残存していたため、求核置換反応によって縮合されていると提唱されている。

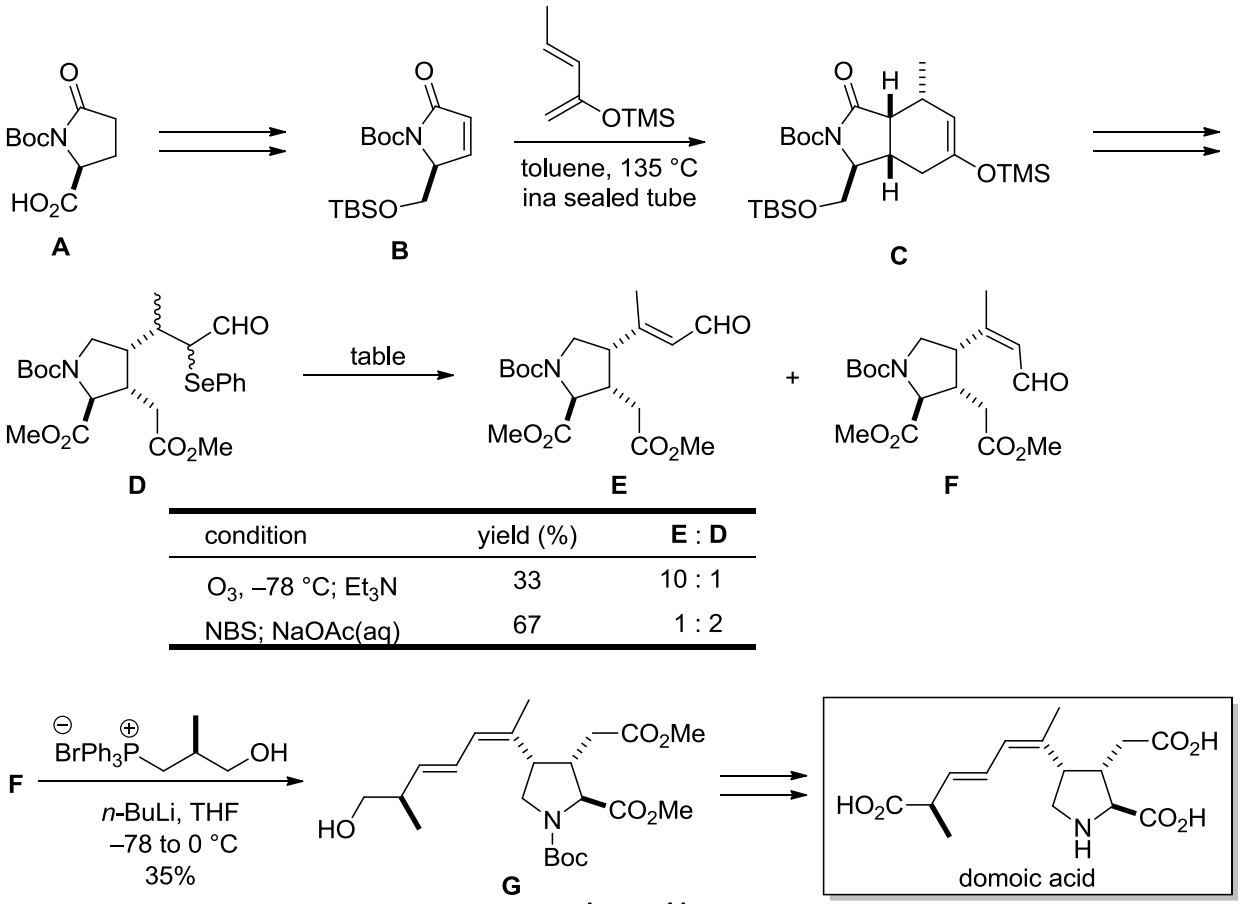


scheme 40

第二項　過去の合成例

カイニン酸の合成は本章第二節で示したように非常に多くの報告があるが、ドウモイ酸の合成例は大船らによって報告された 1 例のみである [26]。

1982 年、大船らは Diels-Alder 反応を鍵反応としたドウモイ酸の初めての全合成を達成した (scheme 41)。本合成によってドウモイ酸の立体配置が明らかとなった。L-グルタミン酸から誘導した **A** を出発原料として **B** へと誘導した。ジエンとの Dields-Alder 反応は位置及び立体選択的に進行し、目的の **C** を単一の立体異性体として得た。続いて α-セレニルアルデヒド **D** へと変換した後、2 つの条件にて *E* 及び *Z* 体をそれぞれ優先的に得た。得られた **F** に wittig 反応を用いて側鎖を導入し **G** を得た後、酸化、メチル化、加水分解、そして脱保護によってドウモイ酸へと導いた。



condition	yield (%)	**E** : **D**
O_3, –78 °C; Et_3N	33	10 : 1
NBS; NaOAc(aq)	67	1 : 2

scheme 41

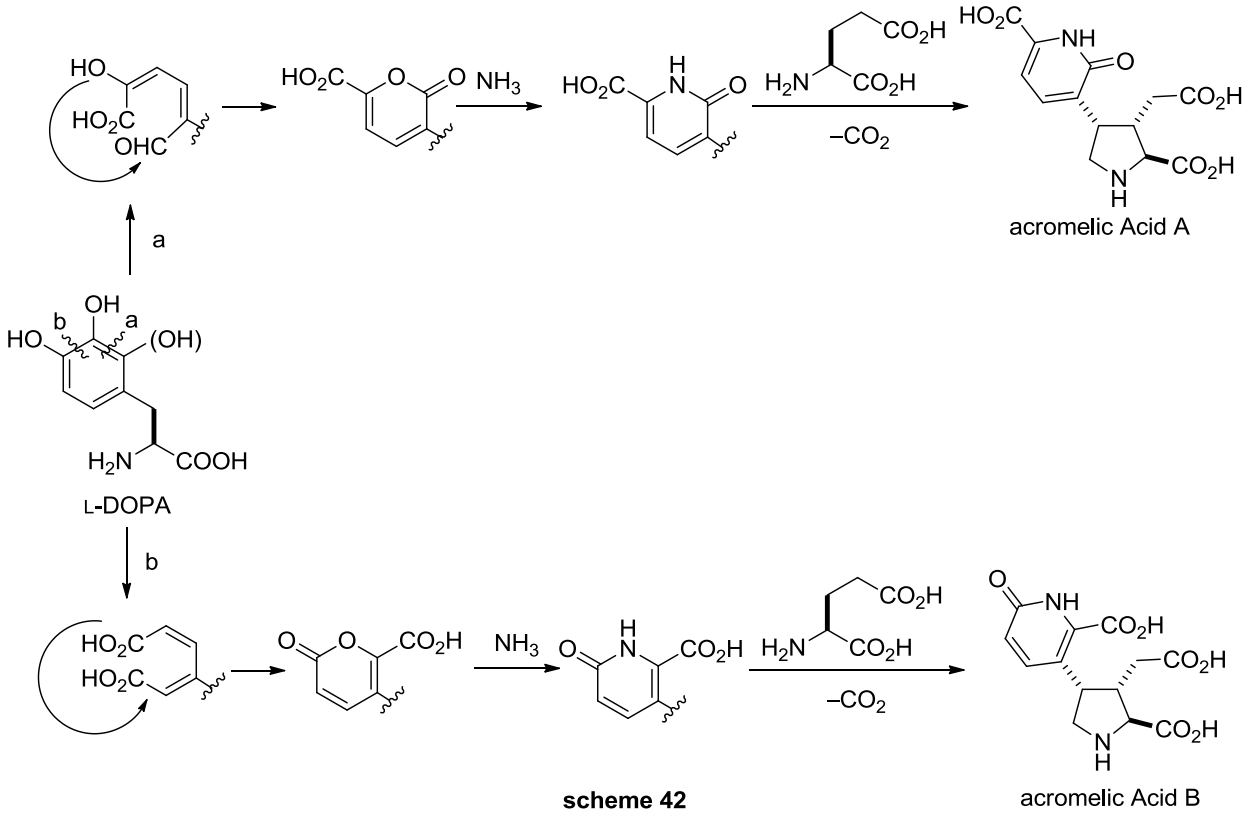
第四節　アクロメリン酸

第一項　単離、生理活性及び生合成経路

アクロメリン酸 A 及び B は、1982 年、松本らによって日本の有毒キノコ *Clitocybe acromelalga* Ichimura（和名：ドクササコ）より単離された[27]。後の 1990 年にアクロメリン酸 C が[28]、1992 年にアクロメリン酸 D 及び E が単離された[29]。

アクロメリン酸はカイニン酸と同様にカイニン酸受容体に作用し、生理活性を示す。その活性の強さは、これまで天然より得られた興奮性アミノ酸の中で最も高く、アクロメリン酸 A が最も強い。ドクササコを摂取した際、肢端疼痛症および肢端紅痛症に類似した症状が現れるが、この症状を引き起こす有効成分がアクロメリン酸 A 及び B であると考えられている。

生合成経路は下記のように考えられている[13]。L-DOPA が a 又は b の位置にて酸化開裂した後、再度環化しピロン環を形成する。続いて、アンモニアが作用しピリドンを形成した後、グルタミン酸と縮合してアクロメリン酸 A 及び B を得る。アクロメリン酸 D 及び E は、この生合成経路における中間体ではないかと考えられている。

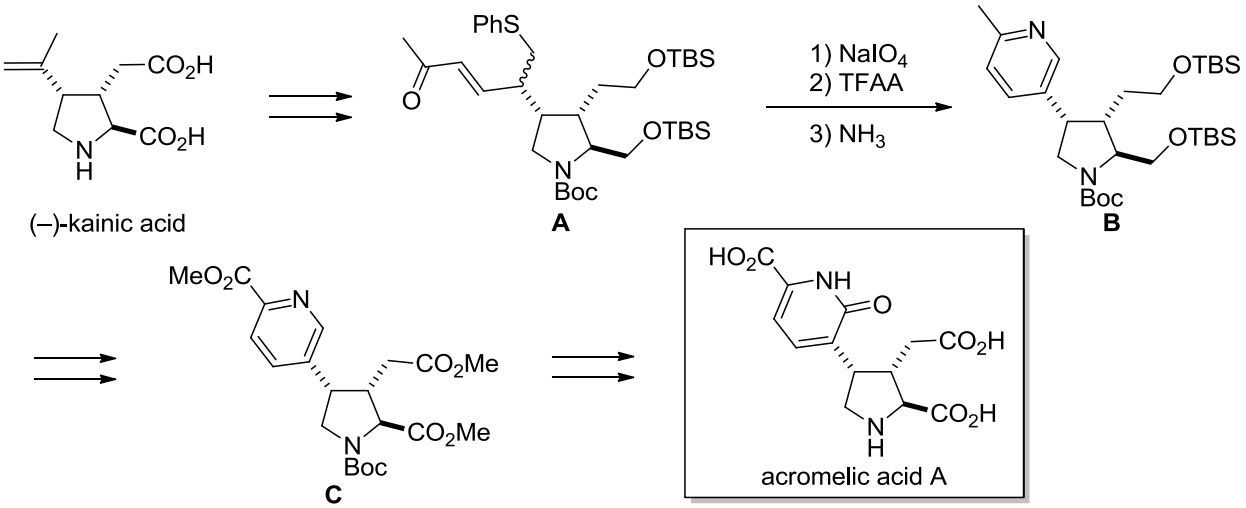


scheme 42

第二項　過去の合成例

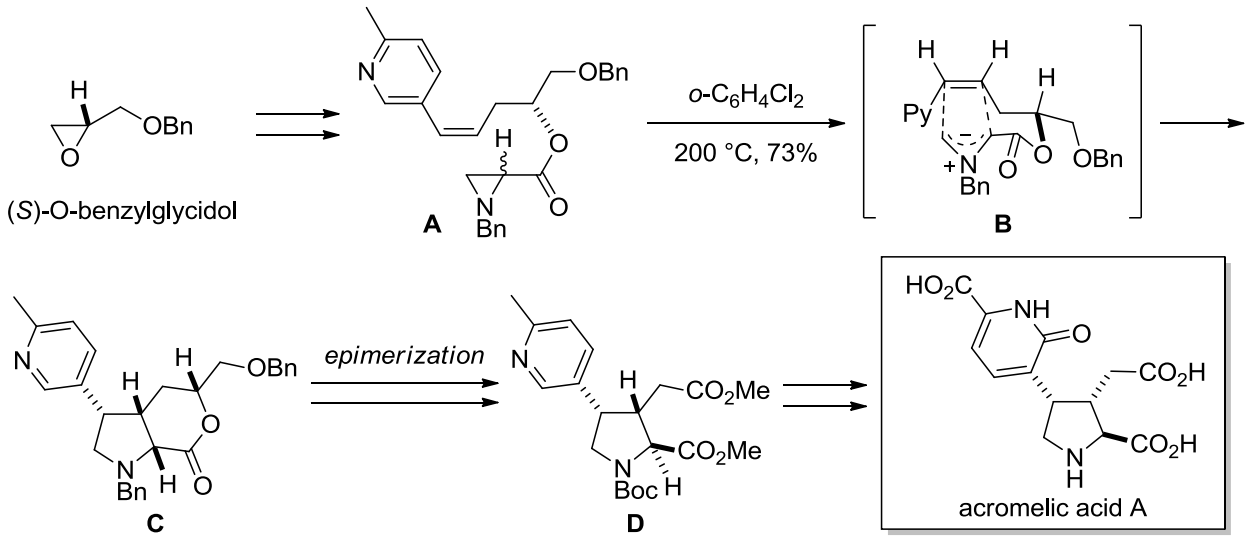
アクロメリン酸 A 及び B の合成例は多く報告されているが[30]、ここではより活性の強いアクロメリン酸 A の合成について 3 報紹介する。

1986 年、松本らはカイニン酸よりアクロメリン酸 A への変換に成功した（scheme 43)。これにより、アクロメリン酸 A 及び B の立体化学と絶対立体配置が決定された[30a]。カイニン酸を **A** へと誘導した後、過ヨウ素酸ナトリウムを用いたスルホンへの酸化、プメラー転位、そしてアンモニアを作用させ、64%の収率でピリジン **B** を得た。続いて、SeO_2 を用いたメチル基のカルボン酸への酸化を含む数工程にて **C** とした後、種々官能基変換によりアクロメリン酸 A へと導いた。



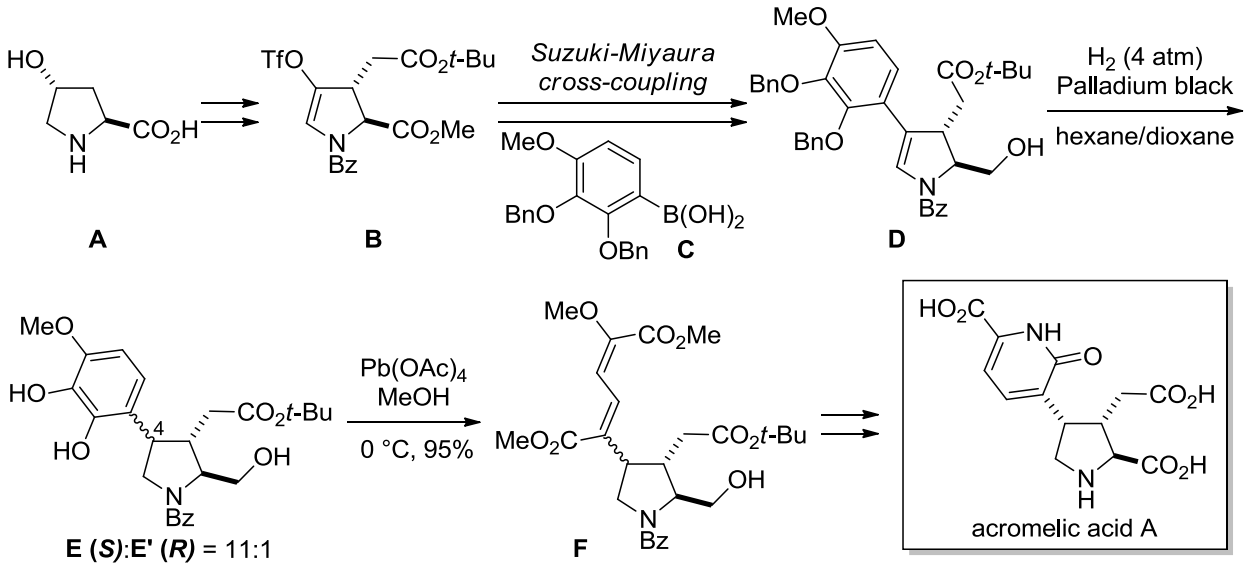
scheme 43

1987 年、高野らは分子内 1,3-双極環化付加反応を鍵反応として、アクロメリン酸 A の全合成を達成した（scheme 44)[30c]。（*S*)-*O*-benzylglycidol を出発原料として、**A** へと変換した後、ジクロロベンゼン中、200 °C に加熱すると、嵩高いベンジルオキシメチル基がエクアトリアル位を占める **B** の中間体を経由して 1,3-双極環化付加が進行し、**C** を単一の立体異性体として得た。その後、ジオールの開裂、異性化を含む数工程にてピロリジン **D** へと導いた後、酸化によりピリドンを構築し、アクロメリン酸 A の全合成を達成した。



scheme 44

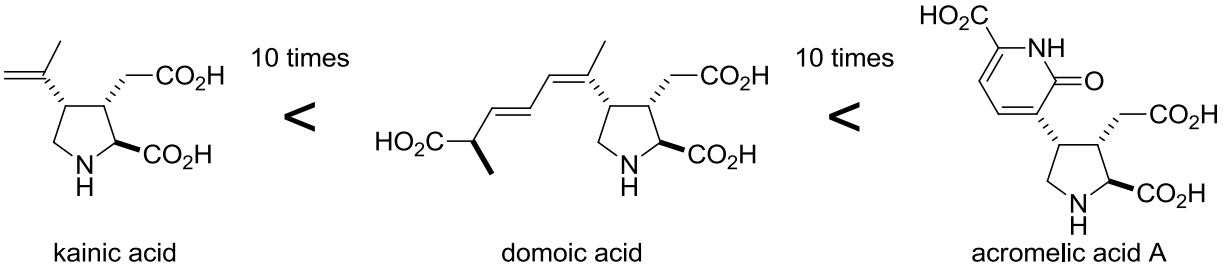
1998 年、Baldwin らは、提唱されている生合成経路に基づいて 4 位のピリドン環の構築を行い、アクロメリン酸 A の合成を行った（scheme 45）[30h]。*trans*-4-Hydroxy-L-proline **A** より誘導されるトリフラート **B** に対し、鈴木宮浦クロスカップリングにより芳香環を導入した。2 位のメチルエステルを還元してアルコールとした後に水素添加を行うことで、隣接基効果により立体選択的に水素化が進行し、望みの **E** (*S*)を優先的に得た。その後四酢酸鉛を用いてジオールを開裂し **F** とした後、酸性条件にて環化、アンモニアを作用させピリドンを構築し、アクロメリン酸 A の全合成を達成した。



scheme 45

第五節　人口カイノイド

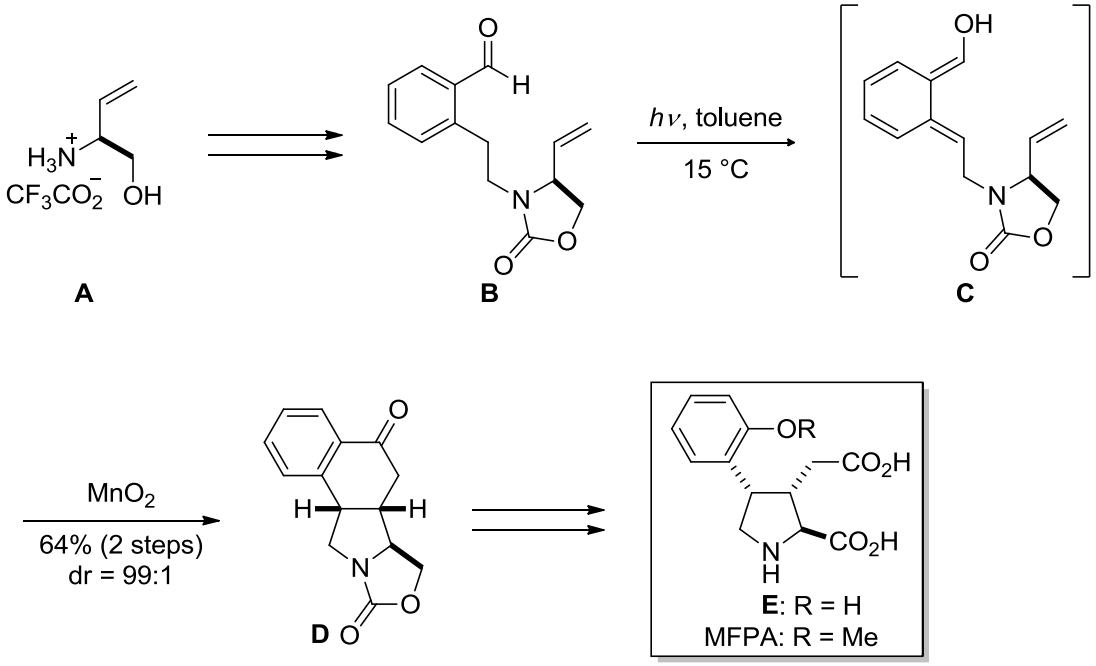
カイノイド類は、プロリンの 3 位にカルボキシメチル基、4 位に様々な置換基を持つ化合物群であり、その薬理活性は 4 位の置換基によって劇的に変化する。例えば、カイニン酸、ドウモイ酸、アクロメリン酸 A の順で脱分極活性の強さはそれぞれ 10 倍程度変化する（scheme 46)。



scheme 46

白濱らは、カイノイド類の 4 位の置換基が活性に与える影響を詳細に研究し、単純な σヒドロキシフェニル基や σメトキシフェニル基に強い活性があることを見出した [31]。特に、後者の化合物(MFPA: 4-(2-methoxyphenyl)-2-carboxy-3-pyrrolidineacetic acid)は天然に存在する全てのカイノイド類よりも強い活性を示した。そのため、MFPA 等、人口カイノイド類の合成も多く報告されている [32]。ここではその中から、2 報紹介する。

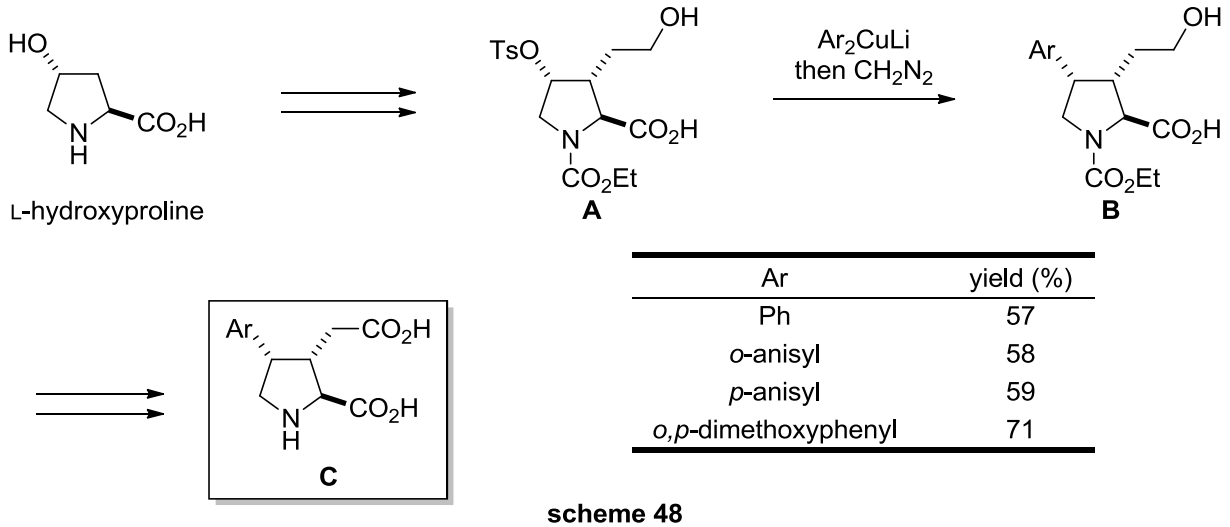
1990 年、白濱らは光誘導型の Diels-Alder 反応を鍵反応とした MFPA 合成を初めて報告した(scheme 47)[31]。光学活性なビニルグリシノール **A** を出発原料として、鍵反応基質 **B** へと誘導した。光誘導型の Dields-Alder 反応、続く酸化によって **D**：**4-*epi*-D** = 99:1 の選択性にて目的の *cis* 体を得た。本反応では、環状カーバメートが立体選択性の発現に大きく寄与している。得られた **D** を種々変換し、**E** 及び MFPA へと導いた。



scheme 47

1991 年、白濱らは 4 位側鎖の更なる影響を調べるため、置換基を合成の後半で導入する統一的な

合成を報告した（scheme 48）[32a]。L-ヒドロキシプロリンを出発原料として、トシラート **A** へと誘導した後、銅試薬を用いた求核置換反応によって中程度の収率で 4 種類の置換ベンゼンを導入した。得られた **B** をそれぞれ変換し、MFPA を含む 4 種類の **C** へと導いた。得られた **C** に対して薬理試験を行った結果、4-フェニルの化合物がカイニン酸と同等の活性を示した。分子計算では MFPA をしのぐ活性が期待された *p*-メトキシフェニルあるいは *o,p*-ジメトキシフェニルの化合物は、カイニン酸よりも活性が弱かった。このことから、カイニン酸受容体において *p* 位に嵩高い置換基を持つものは許容されないことが明らかとなった。



Ar	yield (%)
Ph	57
o-anisyl	58
p-anisyl	59
o,p-dimethoxyphenyl	71

scheme 48

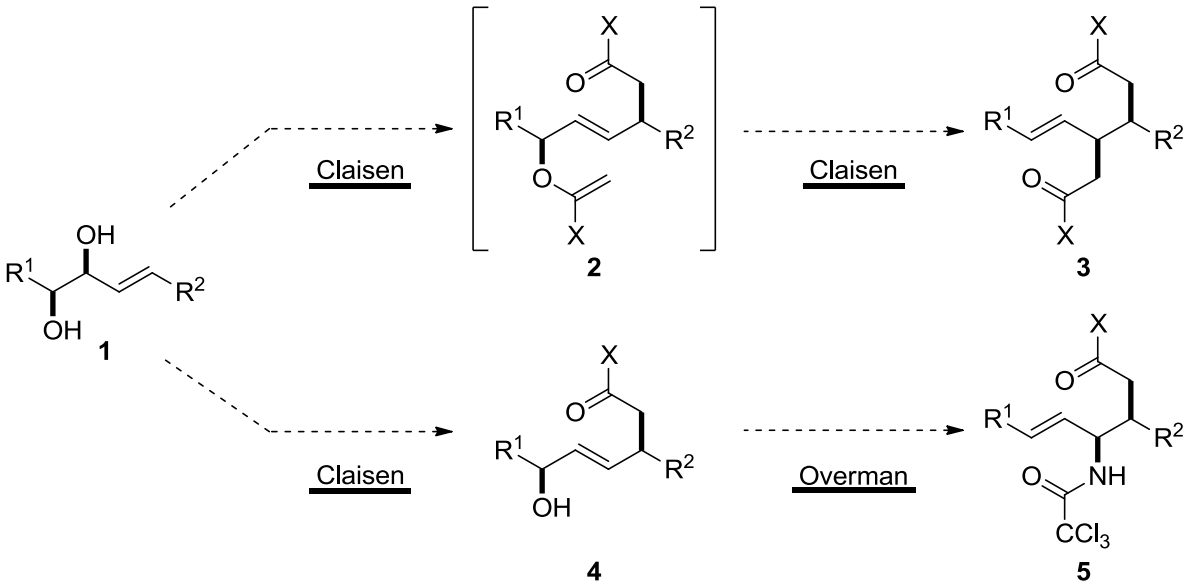
本論

第一章　カスケード及びオルトアミド型 Claisen 転位の開発

第一節　研究背景及び概要

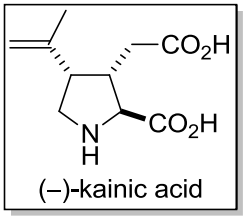
複数の不斉炭素を持つ天然物、医薬品、診断薬、農薬、そして他の重要な生理活性物質などを光学活性体として調製する際、その効率性、環境負荷、天然資源の有効利用等に配慮しなければならない。一般的に、光学活性体を得る主な手法は 1）目的化合物の光学分割、2）光学活性体に対する転位反応等を利用した不斉転写法（キラルプール法)、3）光学活性な置換基を持つ化合物へのジアステレオ選択的な反応、4）不斉触媒を用いた立体特異的な反応の 4 つに分類される。昨今、3)及び 4)の方法の研究が進み、実用的な方法として工業化への応用も成されている。しかしながら、植物由来の低分子化合物を、有用な化合物合成におけるキラルビルディングブロック前駆体として積極的に活用する方法論は、現在でも精力的に研究されている。なぜなら、キラルプール法で用いられる酒石酸や糖質などの天然資源は、植物より大量に入手できる炭素資源であり、環境に負荷をかけることなく、将来的にも安定に供給される化合物群だからである。

代表的なキラルプール法の 1 つとして、光学活性な水酸基を持つアリルアルコールに対する[3,3]-シグマトロピー転位反応があり、水酸基の立体化学を炭素-炭素結合や炭素-窒素結合へと不斉転写できる。当研究室では、安価な酒石酸や糖を出発原料とした[3,3]-シグマトロピー転位反応を用いた不斉転写により、様々な天然物の全合成を達成してきた。本研究では、不斉転写を最大限利用する新たな手法として、光学活性な 1,2-アリルジオールに対するカスケード型 Claisen 転位反応（**1→2→3**）及び連続的 Claisen/Overman 転位反応（**1→4→5**）の開発に成功した（scheme 49)。一般的に、アリルジオール **1** に対しシグマトロピー転位を 2 度用いるためには、1 度目の転位における **1** のホモアリルアルコールの保護が不可欠であり、2 度目の転位の前にこれを脱保護しなければならない。一方、我々が立案した手法では、保護基の脱着段階が不要である。また、いす型遷移状態を経由するため、高い立体選択性にて反応が進行する。



scheme 49

一方、(–)-カイニン酸は古典的な海洋天然物であり、古来から回虫の駆除剤として用いられてきた。しかしながら、近年、神経科学分野、特に神経細胞死の研究に用いられるため、その効率的かつ大量に合成可能な経路が求められている。そこで、本反応の有用性及び実用性を示すための合成ターゲットとして、(–)-カイニン酸を選択し、その全合成を達成したので順次詳述する。

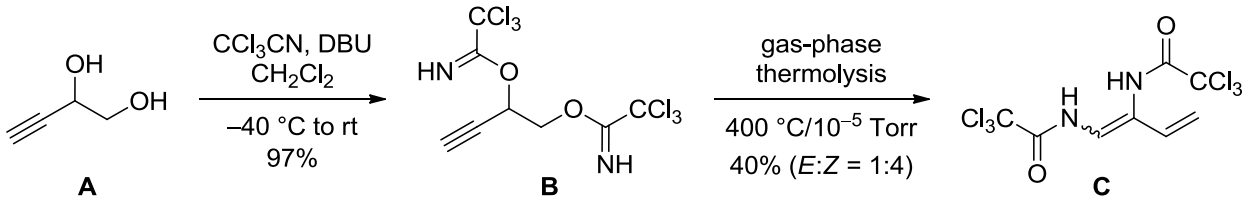


第二節　過去の連続的シグマトロピーの反応例

これまで、当研究室を始めとする研究グループによって、2 重結合あるいは 3 重結合を持つジオールに対するカスケード型 Overman 転位及び Claisen 転位が報告されている。また、アリルジオールを用いて転位を 1 回に制御するオルトアミド型の Overman 転位もわずかではあるが、報告されている。本節では、それらの反応例を各項に分けて紹介する。

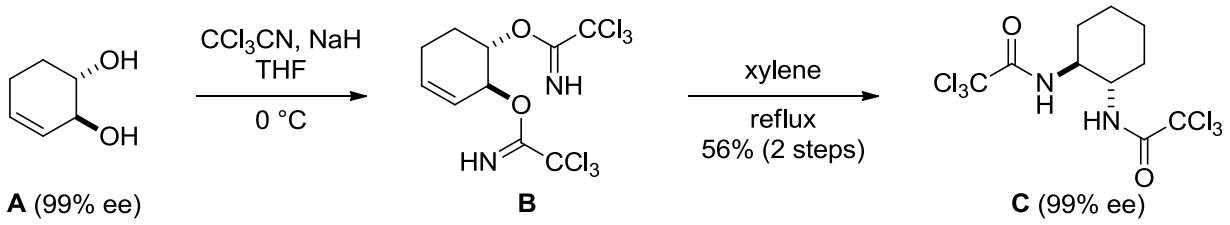
第一項　カスケード型 Overman 転位

1998 年、Banert らは 3-ブチン-1,2-ジオール **A** に対するカスケード型 Overman 転位を報告した (scheme 50)[33]。ジオール **A** をビスイミデート **B** へと変換した後、400 ºC の気相条件で加熱したところ、カスケード型 Overman 転位が進行し、幾何異性体を含むビスアミド **C** を中程度の収率で得た。



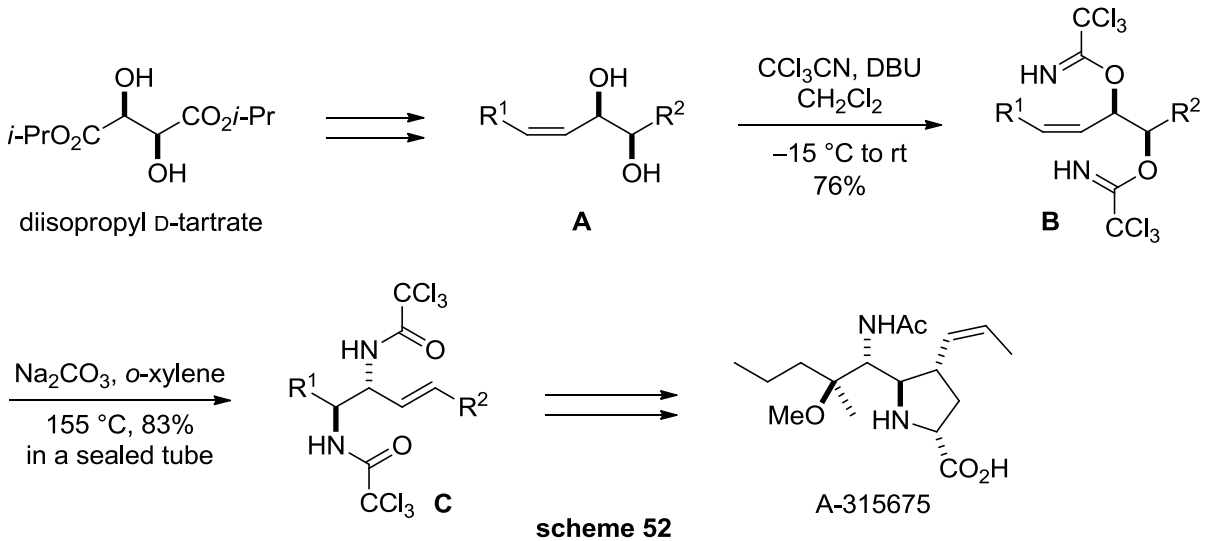
scheme 50

2001 年、Knochel らは光学活性なアリルジオールに対するカスケード型 Overman 転位を報告した (scheme 51)[34]。アリルジオール **A** をビスイミデート **B** へと誘導した後、キシレン中、加熱還流すると、光学純度が維持されたビスアミド **C** が得られた。



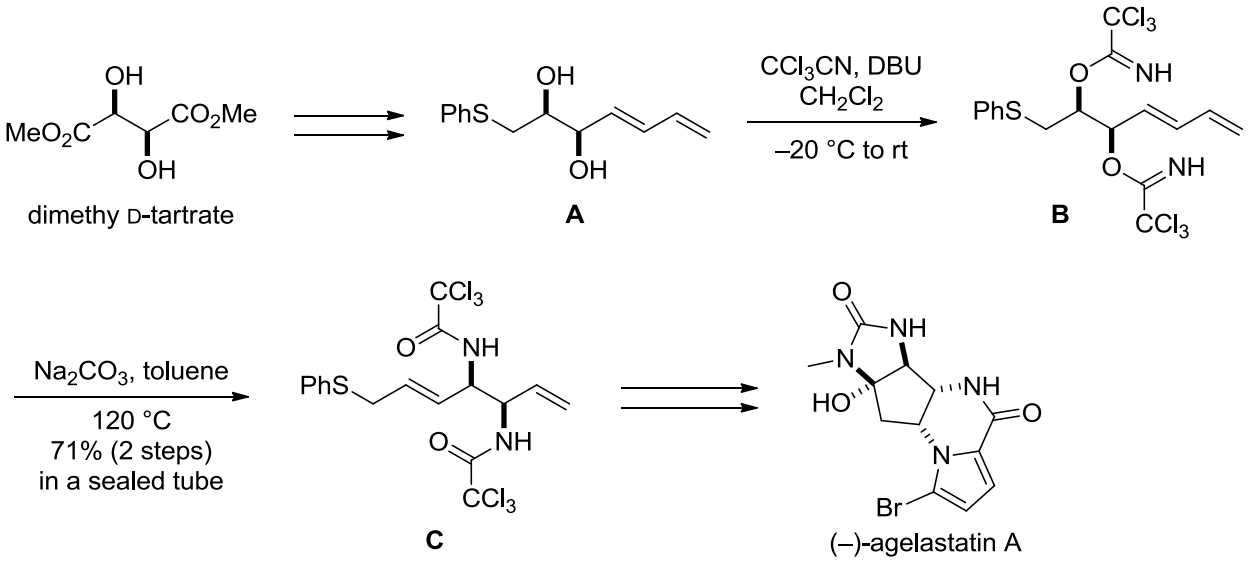
scheme 51

2008 年、当研究室ではカスケード型 Overman 転位を鍵反応とした、強力な抗インフルエンザ活性を示す A315675 の全合成を報告した (scheme 52)[35]。酒石酸ジイソプロピルから誘導したアリルジオール **A** をビスイミデート **B** と変換した後、炭酸ナトリウム存在下、封管中 155 ºC に加熱すると、カスケード型 Overman 転位が進行し、ビスアミド **C** を単一の立体異性体として得た。得られた **C** を種々変換し、A-315675 へと導いた。



scheme 52

さらに 2009 年、当研究室ではカスケード型 Overman 転位を鍵反応として、(–)-アゲラスタチンの全合成を達成した（scheme 53)[36]。酒石酸ジメチルを出発原料として、アリルジオール **A** へと誘導した後、トリクロロアセトニトリルで処理し、ビスイミデート **B** へと変換した。得られた **B** を炭酸ナトリウム存在下、封管中 120 °C に加熱すると、カスケード型 Overman 転位が進行し、ビスアミド **C** を単一の立体異性体として 71%の収率で得た。得られた **C** を種々変換し、アゲラスタチンへと導いた。

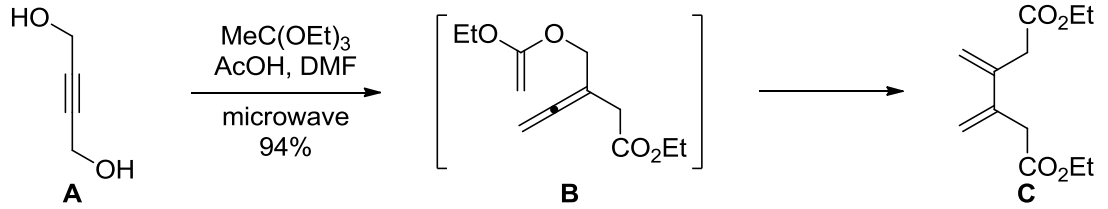


scheme 53

第二項　カスケード型 Claisen 転位

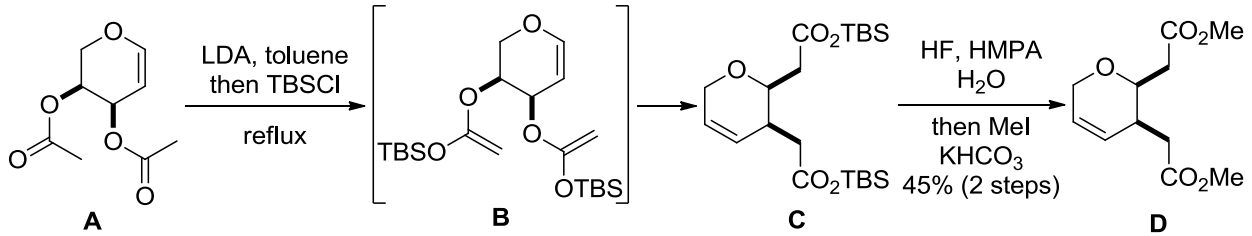
Claisen 転位はその有用性と簡便性から多くの報告例が存在し、カスケード型 Claisen 転位についても多く報告されている。しかし、脂肪族化合物を基質としたカスケード型の報告例はそれほど多くない。ここでは、脂肪族のジオールに対するカスケード型 Claisen 転位について紹介する。

2001 年、Kotha らは 2-ブチン-1,4-ジオール A に対しマイクロウェーブを用いて、Johnson-Claisen 転位を行うと、カスケード型 Claisen 転位が進行しジエステル **C** が高収率で得られると報告した (scheme 54)[37]。



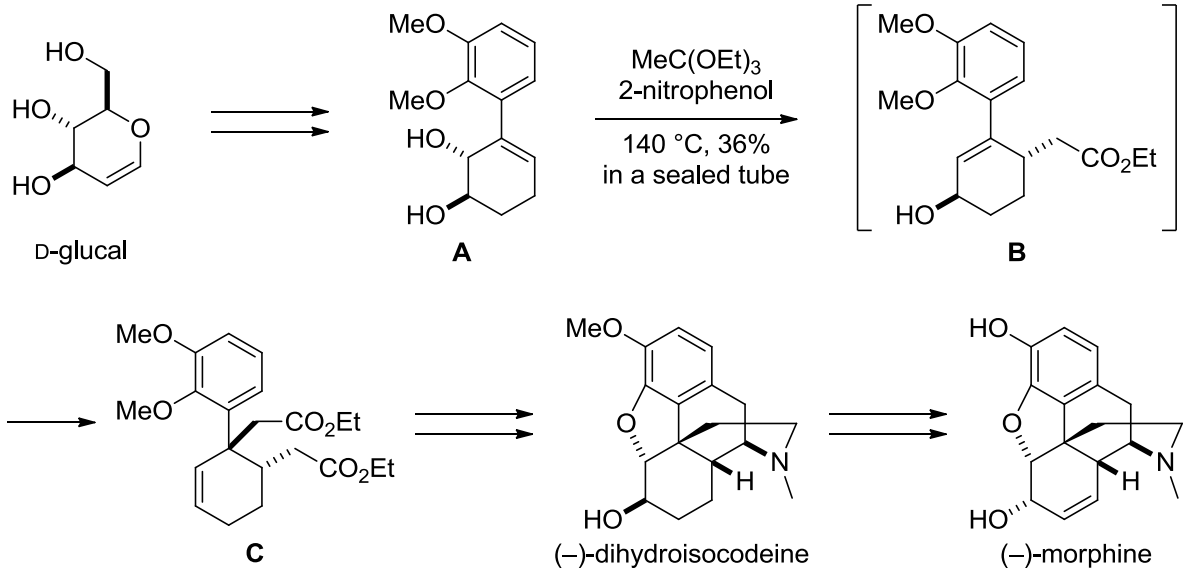
scheme 54

1987 年、Curran らは環状化合物のジヒドロピラン誘導体 **A** に対してカスケード型 Ireland-Claisen 転位を行い、エステル交換を経てジエステル **D** へと導いた (scheme 55)[38]。



scheme 55

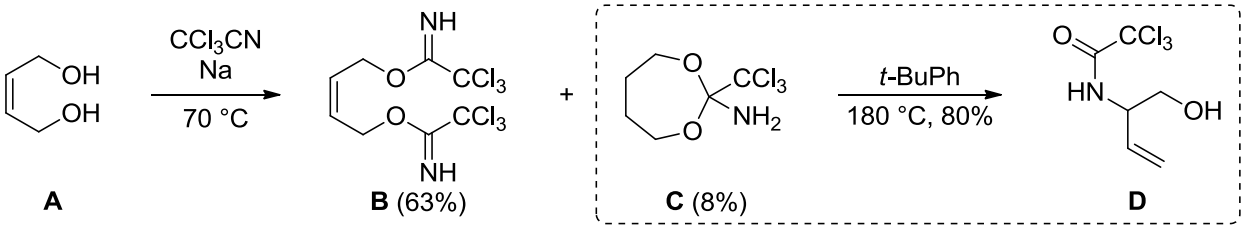
2008 年、当研究室では D-グルカールから誘導したアリルジオール **A** に対するカスケード型 Claisen 転位によって三級、四級不斉炭素を一挙に構築し、morphine の形式全合成を達成した (scheme 56)[39]。



scheme 56

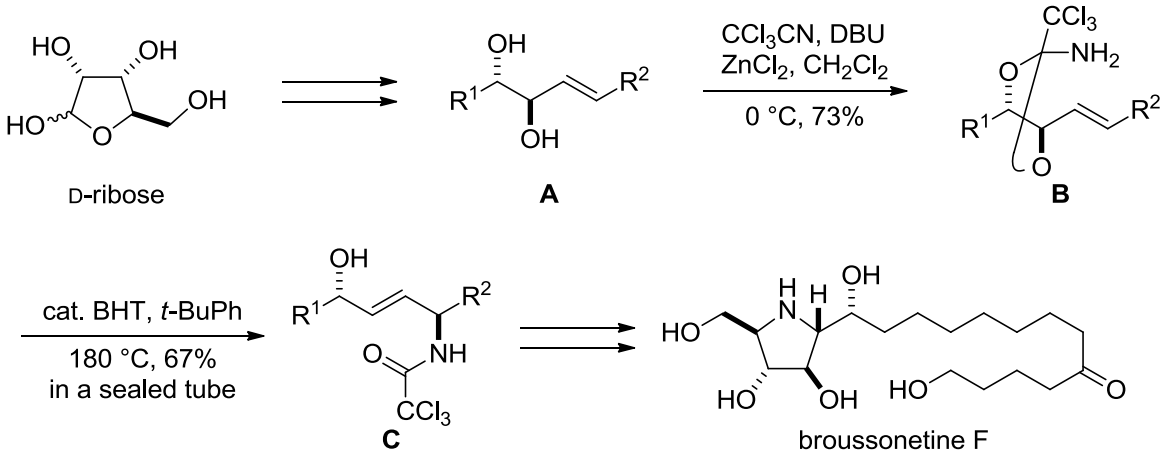
第三項　オルトアミド型 Overman 転位

1984 年、Vyas らはオルトアミド型 Overman 転位を報告した（scheme 57)[40]。ジオール **A** をトリクロロアセトニトリルで処理したところ、ビスイミデート **B** と共に、低収率ではあるがオルトアミド **C** を得た。得られた **C** を 180 ºC に加熱したところ、開環した後、Overman 転位が進行し、良好な収率でアリルアルコール **D** を得た。



scheme 57

2011 年、当研究室ではオルトアミド型 Overman 転位を鍵反応とした broussonetine F の全合成を達成した（scheme 58)[41]。D-リボースから誘導したアリルジオール **A** をオルトアミド **B** へと変換した後、BHT 存在下、封管中 180 ºC に加熱したところ、開環に続く Overman 転位が立体選択的に進行し、アリルアルコール **C** を単一の立体異性体として得た。得られた C を種々変換し broussonetine F へと導いた。



scheme 58

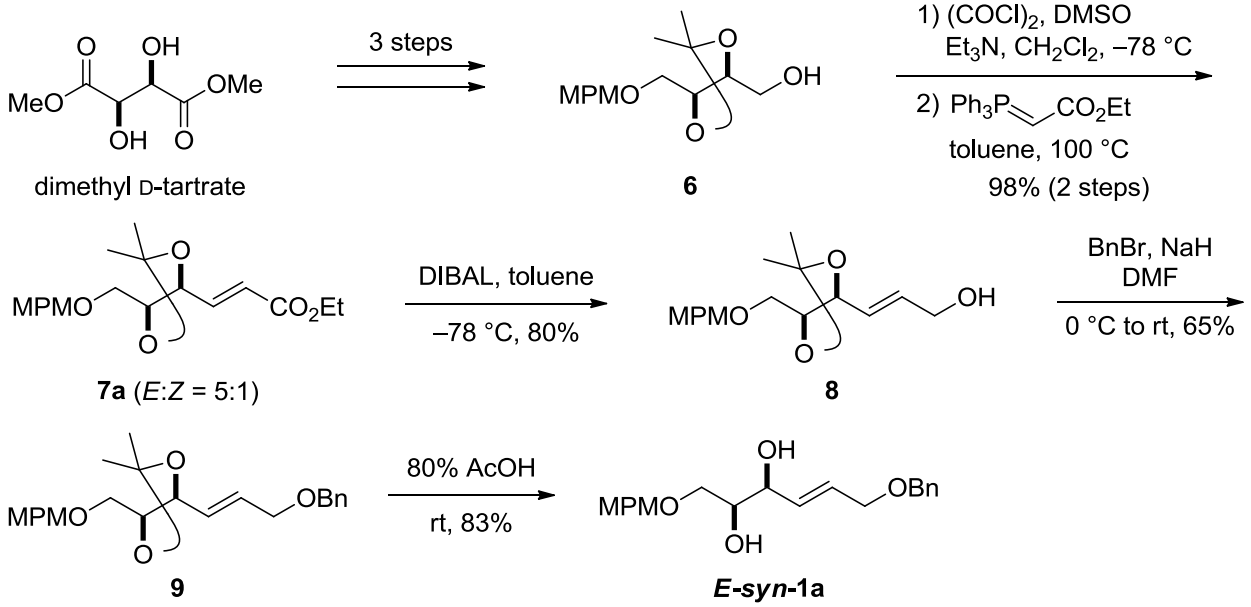
以上、現在までに報告されているカスケード型及びオルトアミド型シグマトロピー転位について紹介した。環状アリルアルコールに対する Claisen 転位は、その絶対的な立体選択性のため、多くの報告例があり、カスケード型 Claisen 転位へと応用されている。しかし、鎖状のアリルジオールに適用された例はなく、その開発が求められている。また、アリルジオールに対して保護基の脱着を経ず、異なる 2 種類の転位を適用することは、これまで不可能であった。しかし、まだ誰も行っていないオルトアミド型 Claisen 転位を用いればこれが可能となり、続いて Overman 転位を行う連続的 Claisen/Overman 転位は意義深い反応となる。

第三節　アリルジオールの調製

新規の転位反応を検討するため、以下に示す 6 種類のアリルジオールを調製した。なお、2 つの水酸基が *syn* の関係にあるアリルジオールは D-酒石酸ジメチルから、そして *anti* のアリルジオールは D-リボースから誘導した。

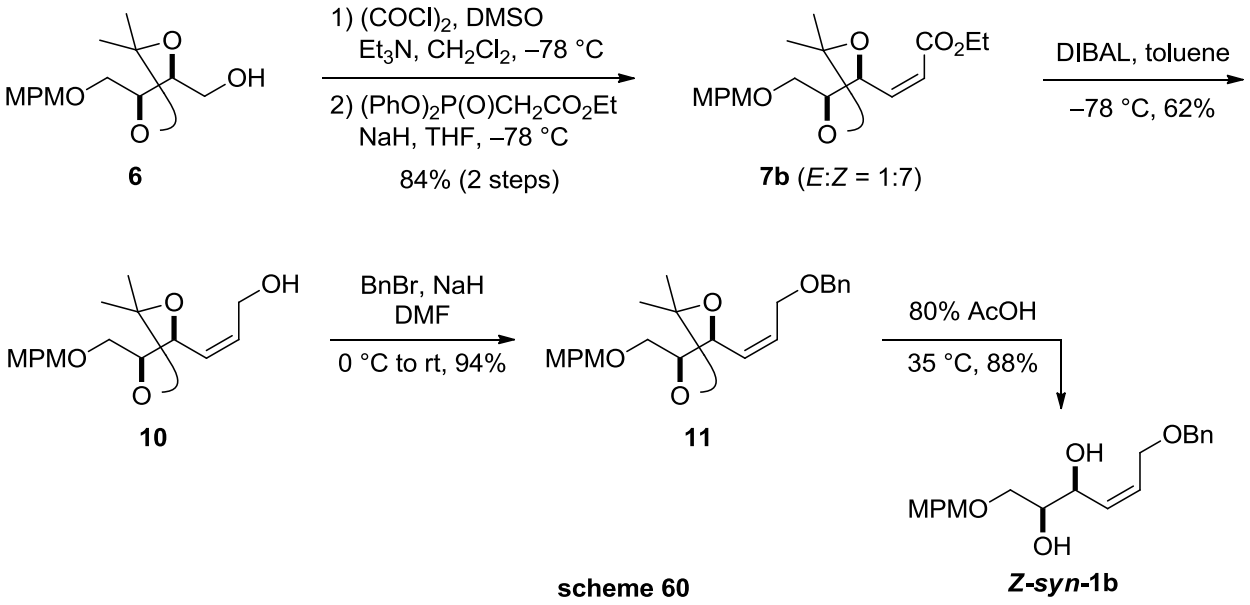
第一項　アリル-*syn*-ジオールの調製

D-酒石酸から既知の 3 工程にて、片方の水酸基を MPM 基で保護したアルコール **6**[42] へと導いた後、Swern 酸化によってアルデヒドとした (scheme 59)。なお、得られたアルデヒドは非常に不安定であったため、分液操作のみを行い、次の反応に用いた。続く、Horner-Wadsworth-Emmons 反応 (HWE 反応)によって、不飽和エステル **7**[43] を得た (*E*:*Z* = 5:1)。得られたエステル **7a** はこの段階では分離が困難であったため、混合物のまま DIBAL によってアルコール **8** へと還元し、この段階で *E*, *Z* を分離精製した。得られた **8** の水酸基をベンジル基で保護した後、80%酢酸水溶液中でイソプロピリデン基を除去し、*E*-アリル-*syn*-ジオール **1a** を調製した。



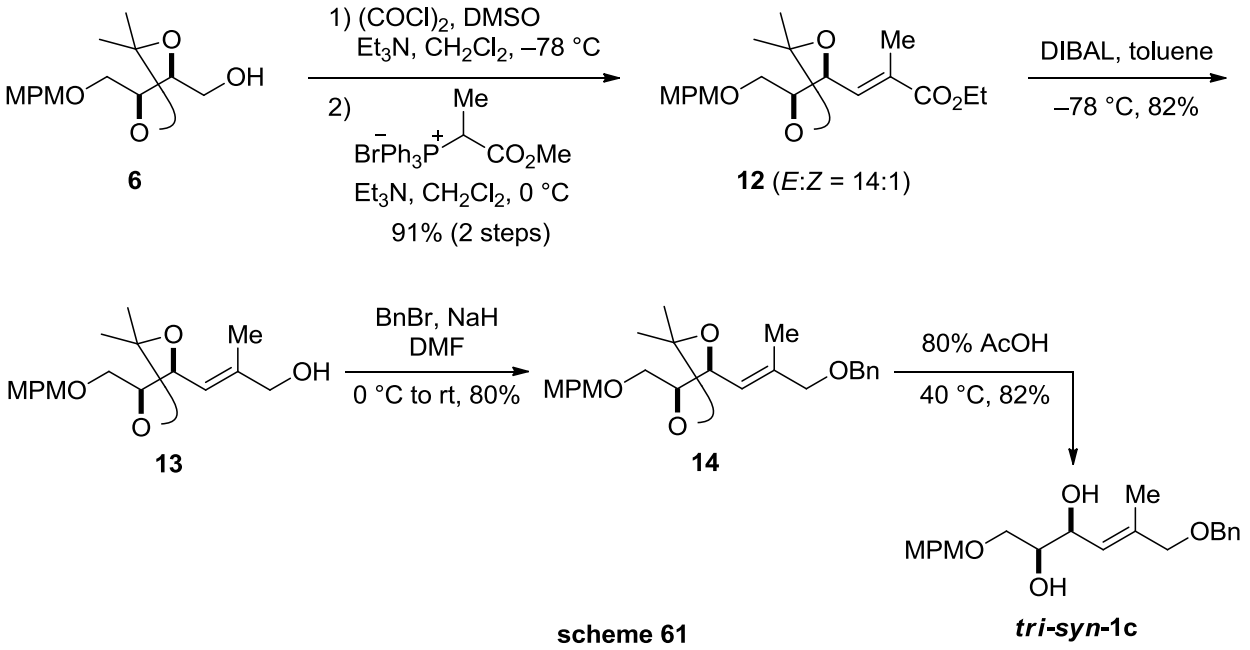
scheme 59

次に、*Z*-アリル-*syn*-ジオール **1b** を調製した (scheme 60)。上記のアルコール **6** を Swern 酸化した後、安藤らによって報告された *Z* 選択的な HWE 反応によって[44]、*E*:*Z* = 1:7 にて不飽和エステル **7** を得た。続いて、*E*-アリル-*syn*-ジオール **1a** の調製と同様に DIBAL 還元、ベンジル保護、そしてイソプロピリデン基の除去によって、*Z*-アリル-*syn*-ジオール **1b** を調製した。



scheme 60

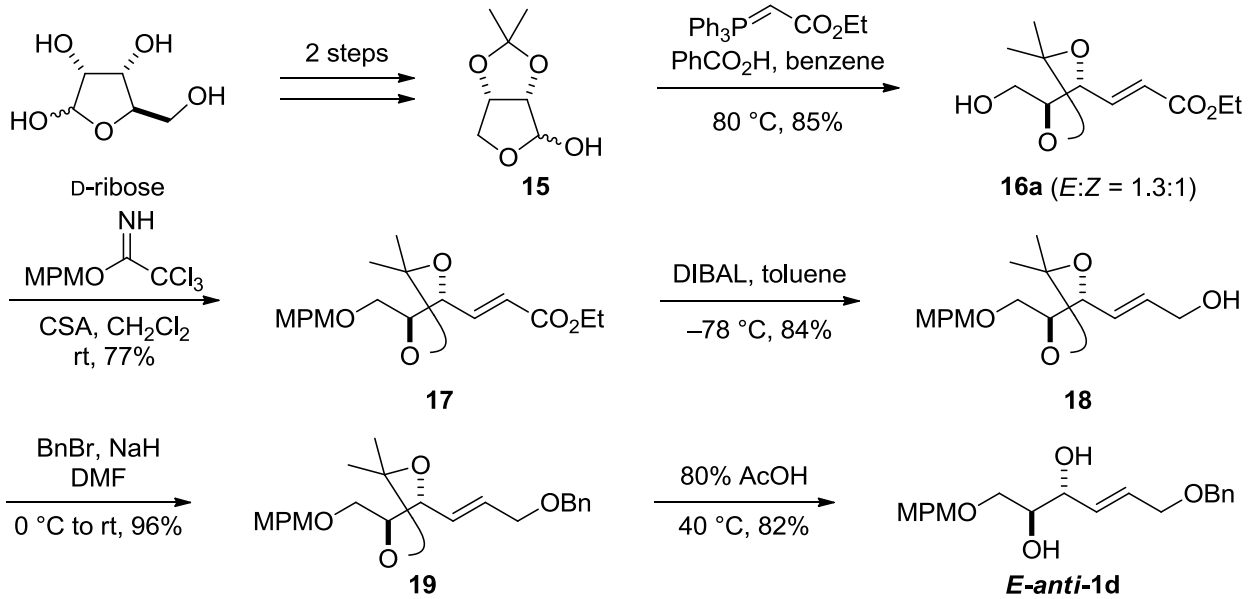
次に、三置換アリル-*syn*-ジオール **1c** を調製した（scheme 61)。上記のアルコール **6** を Swern 酸化して得られたアルデヒドと下記に示す安定イリドとの HWE 反応は、非常に良い *E* 選択性で進行した。続いて、*E*-アリル-*syn*-ジオール **1a** の調製と同様に DIBAL 還元、ベンジル保護、そしてイソプロピリデン基の除去によって、三置換アリル-*syn*-ジオール **1c** を調製した。



scheme 61

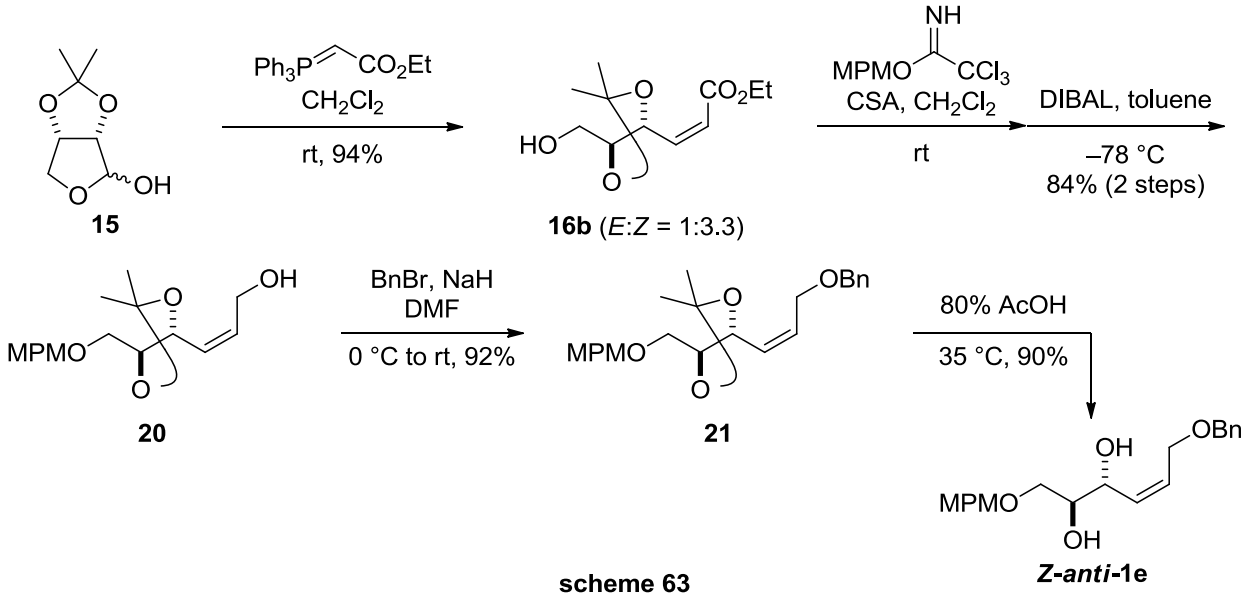
第二項　アリル-*anti*-ジオールの調製

D-リボースより既知の 2 工程にて、ヘミアセタール **15**[45] へと導いた後、酸触媒存在下、安定イリドを添加し 80 °C に加熱したところ、望む *E* 体の不飽和エステル **16a**[46] を優先的に得た（*E*:*Z* = 1.3:1）(scheme 62)。得られた **16a** の水酸基を酸性条件下、MPM 基によって保護した後、DIBAL 還元によってアリルアルコール **18** とした。続いて、生じた水酸基をベンジル基で保護した後、80%酢酸水溶液中、40 °C に加熱すると 1,2-ジオールの脱保護が進行し、*E*-アリル-*anti*-ジオール **1d** を得た。



scheme 62

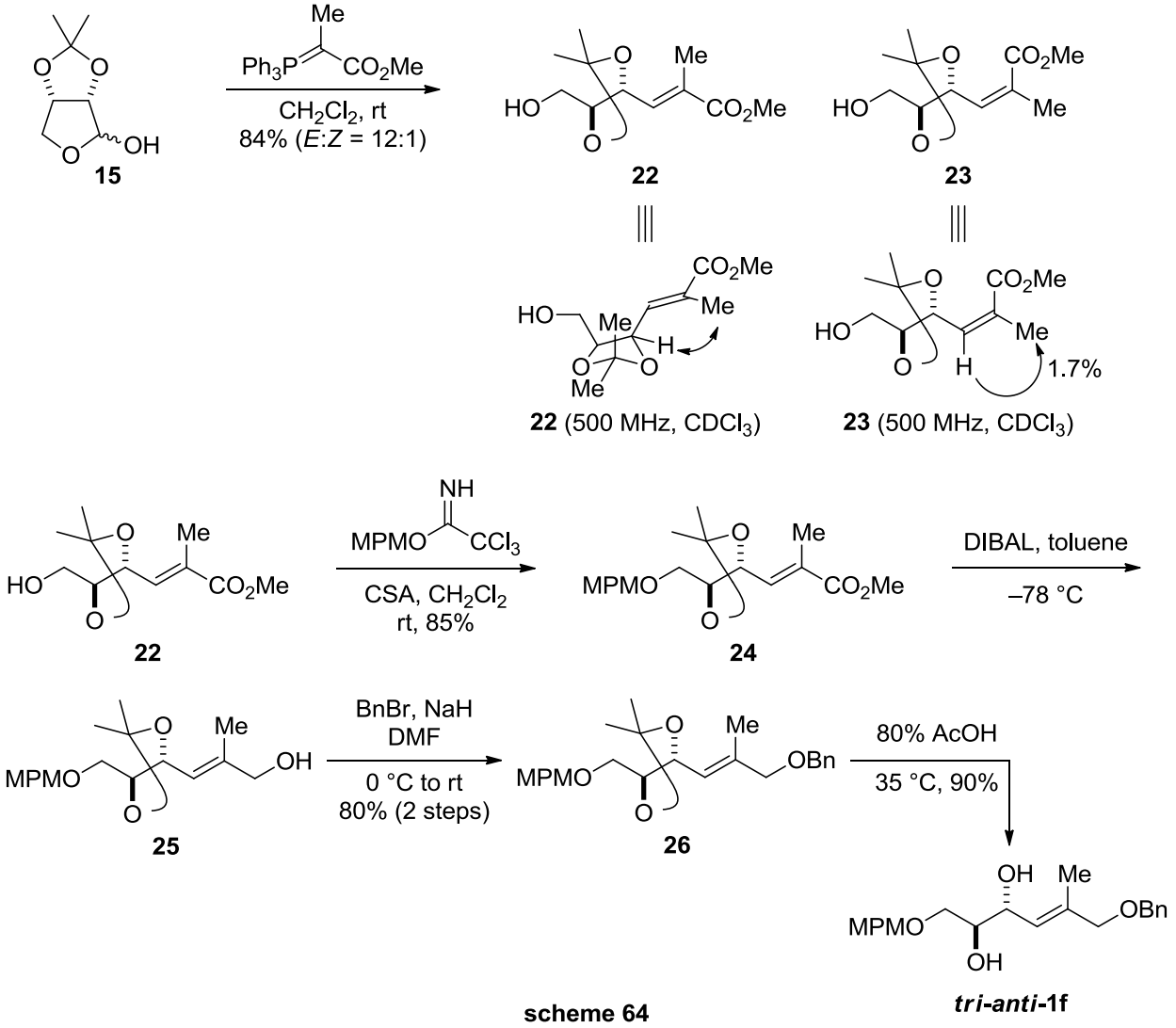
次に、*Z*-アリル-*anti*-ジオール **1e** を調製した（scheme 63）。上記のヘミアセタール **15** に対して室温化、HWE 反応を行い、*Z* 体の不飽和エステル **16b**[47] を優先的に得た。得られた **16b** を MPM 保護、DIBAL 還元、ベンジル保護、そしてイソプロピリデン基の除去によって、*Z*-アリル-*anti*-ジオール **1e** を調製した。



scheme 63

次に、三置換アリル-*anti*-ジオール **1f** を調製した（scheme 64）。ヘミアセタール **15** と下記の安定

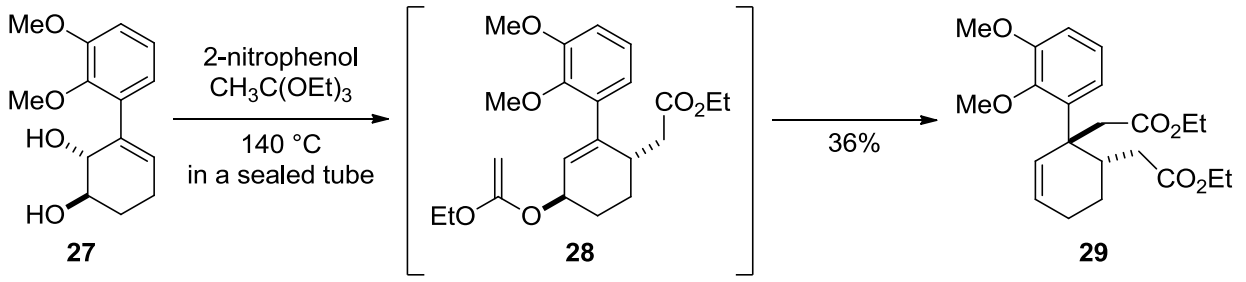
イリドとの反応は、非常に良い *E* 選択性で進行した（*E*:*Z* = 12:1)。なお、得られた不飽和エステルの *E*, *Z* は NOE によって決定した。**22** の場合、α 位のメチルと γ 位のプロトンとの間に相関がみられたのに対し、**23** の場合、α 位のメチルと β 位のプロトンとの間に相関がみられた。そのため、得られた **22**, **23** をそれぞれ *E*, *Z* と決定した。続いて上記と同様な手法で、三置換アリル-*anti*-ジオール **1f** を調製した。



scheme 64

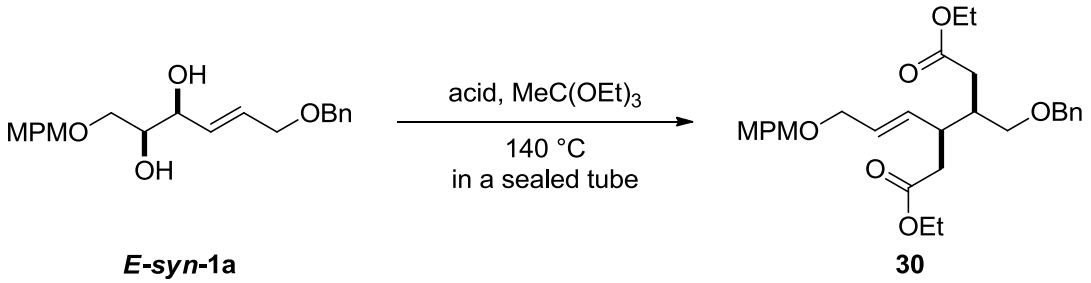
第四節　カスケード型 Claisen 転位

種々アリルジオール **1a-f** の調整を完了したので、カスケード型 Claisen 転位の開発に取り掛かった。当研究室では、下記のような環状アリルジオール **27** に対するカスケード型 Claisen 転位を行うと、1 度目の転位に続いて 2 度目の転位が即座に進行し、対応する 2 回転位体 **29** が得られることを見出している（scheme 65)[39]。



scheme 65

そこで、**27** に対する条件を参考に *E*-アリル-*syn*-ジオール **1a** を基質として、カスケード型 Claisen 転位の検討を行った（scheme 66)。



***E-syn*-1a**

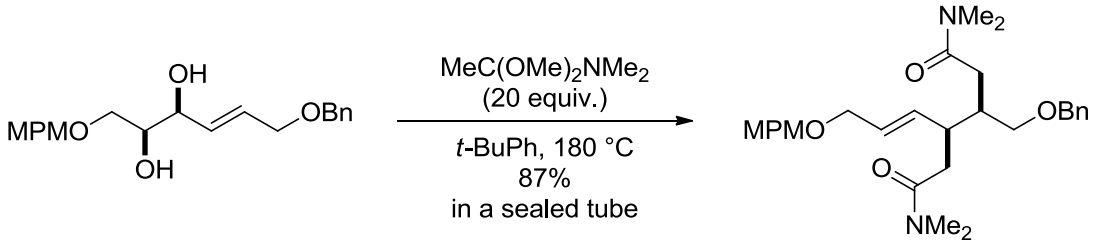
entry	acid	yield (%)[a]
1	2-nitrophenol	22[b]
2	4-nitrophenol	14
3	$EtCO_2H$	14

[a] Isolated yield. [b] Yield of **31** was 62%

scheme 66

触媒量の 2-nitrophenol 存在下、$MeC(OEt)_3$ を溶媒として 140 °C に加熱したところ、対応する二回転位体 **30** はわずか 22%しか得られず、62%の収率で環状オルトエステル **31** が得られた（entry 1)。そこで、酸触媒を 4-nitrophenol や $EtCO_2H$ に変更したものの、収率の向上は見られなかった (entries 2 and 3)。

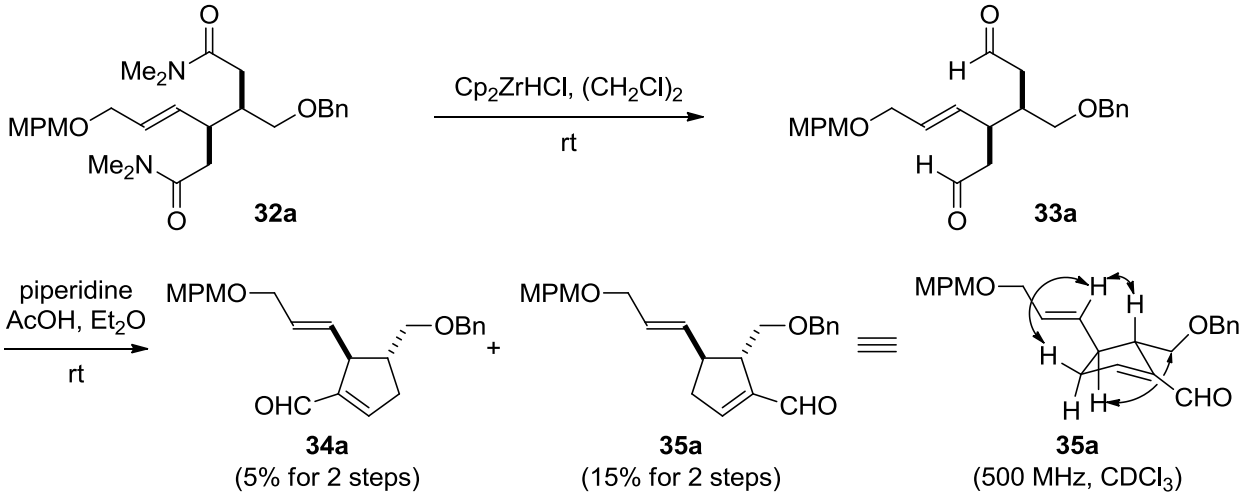
そこで、$MeC(OMe)_2NMe_2$ を用いる Eschenmoser-Claisen 転位を行った（scheme 67)。その結果、収率は劇的に向上し、対応する 2 回転位体を単一の立体異性体として 87%の収率で得た。



***E-syn*-1a** **32a**

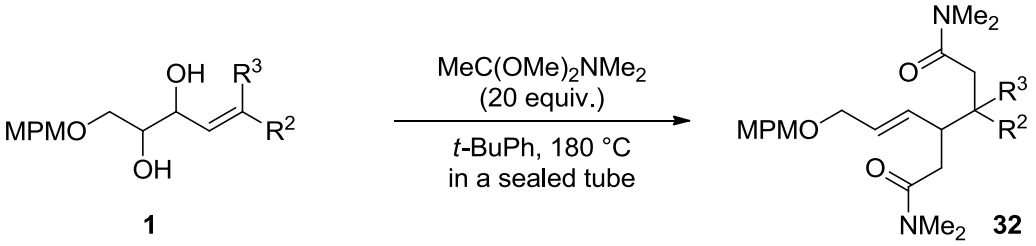
scheme 67

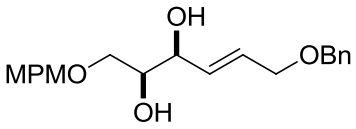
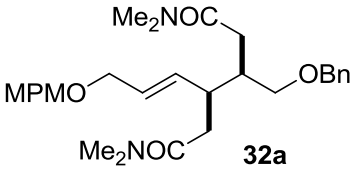
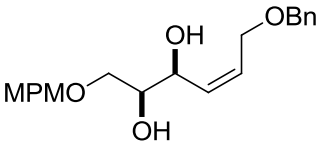
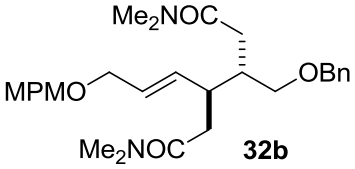
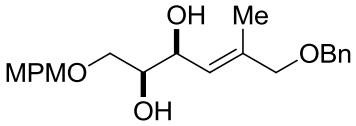
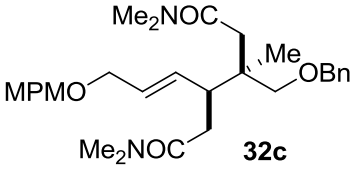
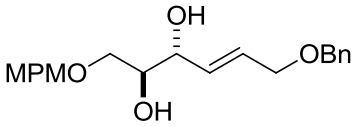
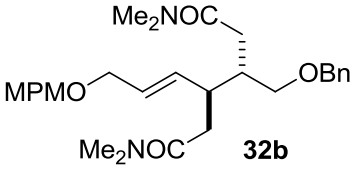
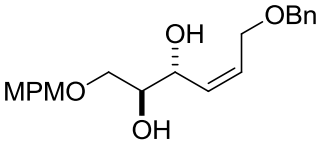
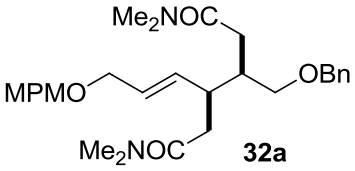
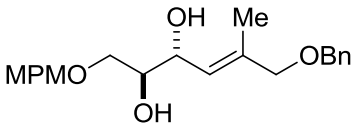
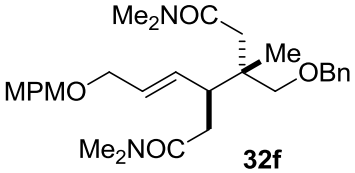
得られたビスアミド **32a** は鎖状化合物であるため、その立体決定は困難であった。そこで Schwartz 試薬によってジメチルアミドをアルデヒドへと変換した後、分子内アルドール反応によって 5 員環化合物へと変換する計画を立てた（scheme 68)[48]。得られた **32a** に Schwartz 試薬を作用すると、速やかにビスアルデヒド **33a** が生成した。続いて触媒量のピロリジン存在下、酸性条件にて撹拌すると、2 種類のシクロペンテン **34a**, **35a** が生成した。得られた **35a** に対して NOESY を測定したところ、矢印に示すような NOE 相関がみられたため、カスケード型 Claisen 転位は共に 6 員環遷移状態を経由し、完全な立体選択性で進行していることを確認した。



scheme 68

次に、本反応条件を種々のアリルジオール **1b-f** へと適用した（table 1)。*Z*-アリル-*syn*-ジオール **1b** を基質とした場合、完全な立体選択性で反応は進行し、**32a** とジアステレオマーの関係にある 2 回転位体 **32b** を 81%の収率で得た（entry 2)。なお、オレフィンの *E*, *Z* は反応速度及び収率にほぼ影響を与えなかった。三置換アリル-*syn*-ジオール **1c** を基質としたところ、構築するのが非常に困難な連続する三級、四級不斉炭素を持つ 2 回転位体を完全な立体選択性で生成した（entry 3)。次に、*E*-アリル-*anti*-ジオール **1d** 及び *Z*-アリル-*anti*-ジオール **1e** を基質とした場合、*syn*-ジオールよりも反応は早く進行し、対応する転位体 **32b** 及び **32a** をそれぞれ 88%、80%の収率で得た（entries 4 and 5)。このように *syn* 及び *anti* ジオールの *E*, *Z* を組み合わせて、同一の転位体を調製できるため、光学活性な化合物を合成する際に、合成ルートを柔軟に変更できる 。三置換-*anti*-ジオール **1f** の場合も反応は良好に進行し、*syn* 体 **1c** からの 2 回転位体 **32c** のジアステレオマーである **32f** を得た（entry 6)。



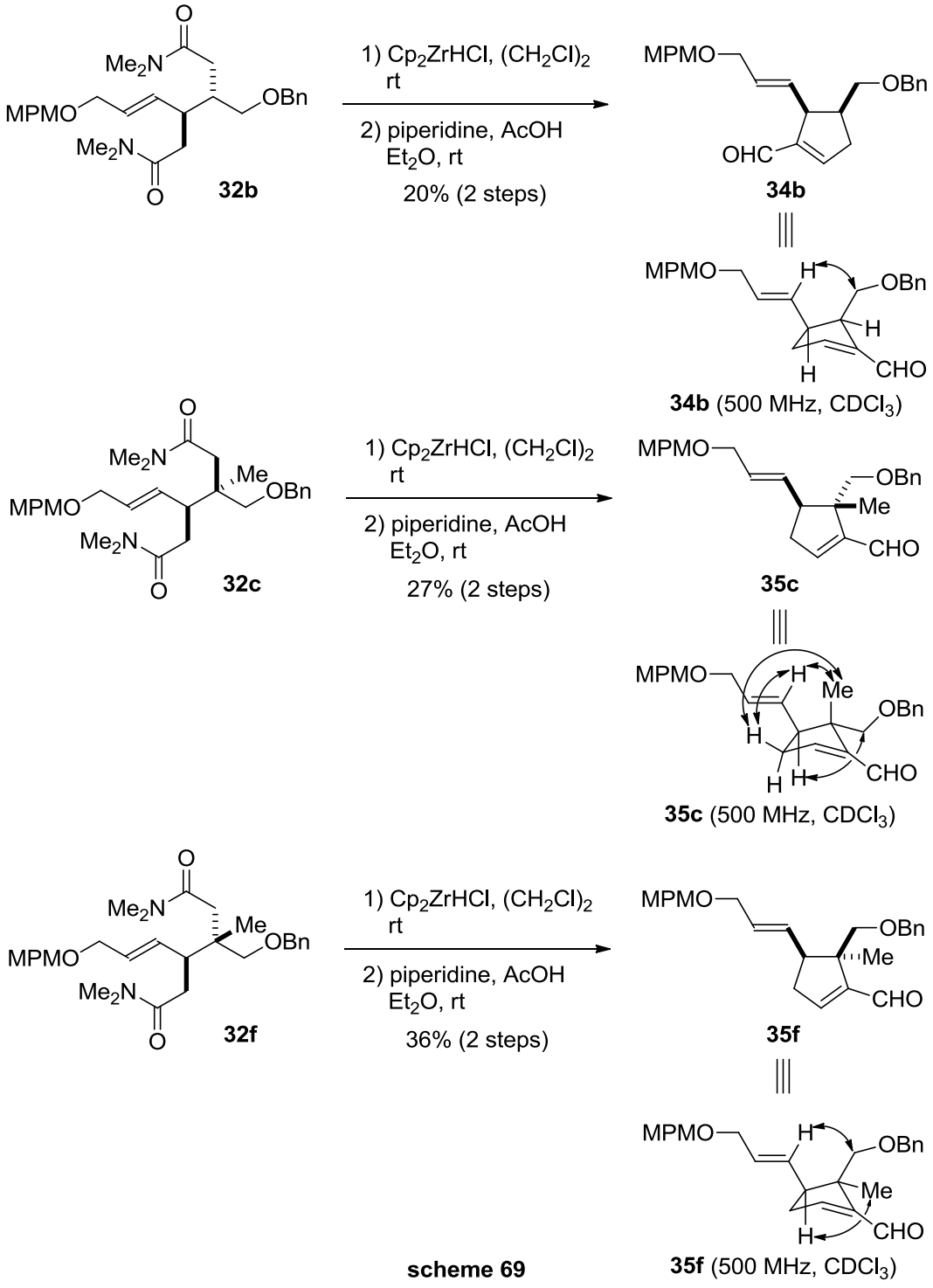
entry	substrate	product	time (d)	yield (%)[a]
1	 ***E-syn*-1a**	 **32a**	2	87
2	 ***Z-syn*-1b**	 **32b**	2	81
3	 ***tri-syn*-1c**	 **32c**	2	66
4	 ***E-anti*-1d**	 **32b**	1	88
5	 ***Z-anti*-1e**	 **32a**	1	80
6	 ***tri-anti*-1f**	 **32f**	1	82

[a] Isolated yield.

table 1

次に、得られたビスアミド **32b, 32b, 32c** の立体化学を *E*-アリル-*syn*-ジオール **1a** の場合と同様に決定した（scheme 69）。**32** のジメチルアミドを Schwartz 試薬によってアルデヒドへと変換した後、

分子内アルドール反応によってシクロペンテン **34**, **35** へと変換した。得られた **34**, **35** に対して NOESY を測定し、立体を確認したところ、全て予想通りの立体配置を有していた。以上のことから、本反応は用いるアリルジオールにかかわらず、1 回目、2 回目共に 6 員環遷移状態を経由して完全な立体選択性で反応が進行し、2 つの水酸基の立体化学をビスアミドへと転写できることが明らかとなった。

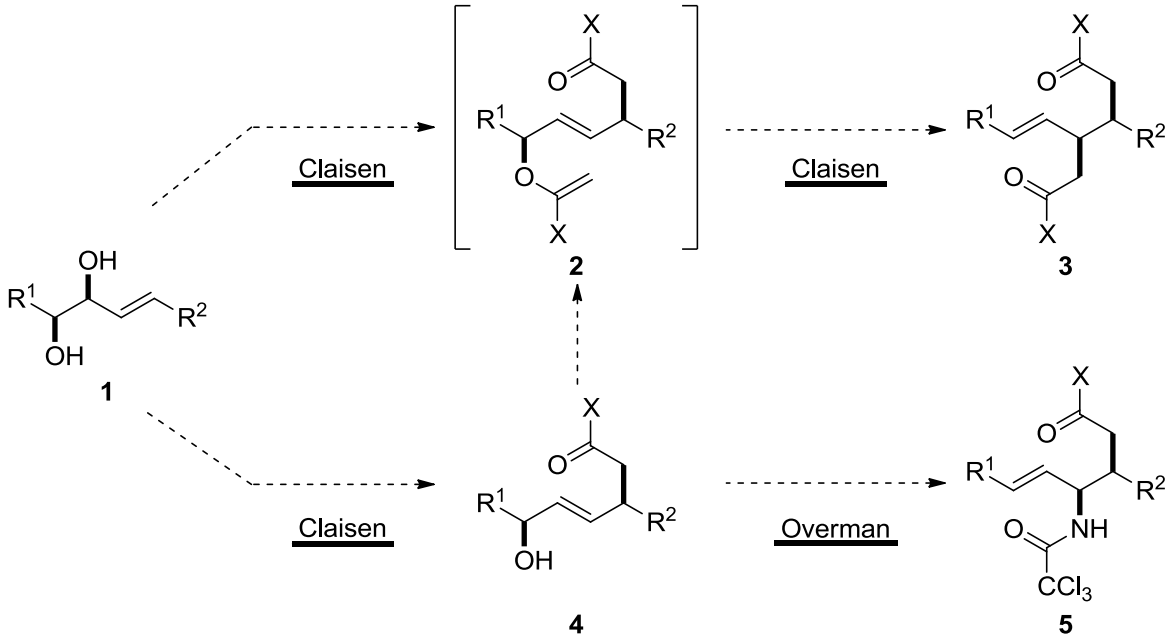


scheme 69

第五節　オルトアミド型 Claisen 転位

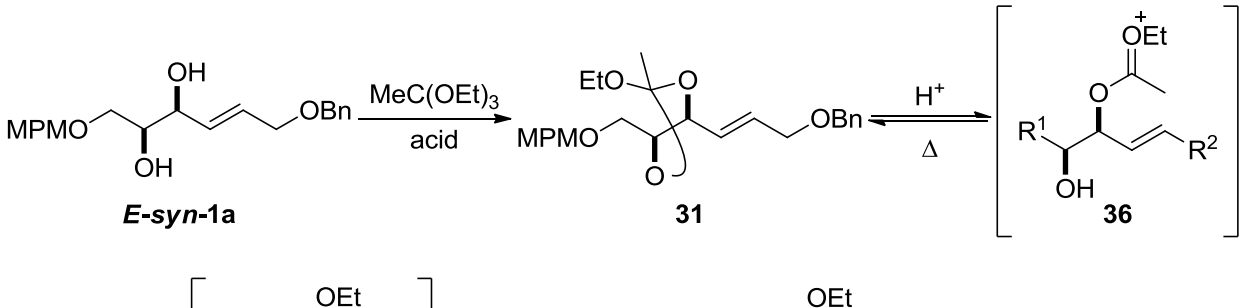
第一項　オルトアミド型 Claisen 転位の開発

カスケード型 Claisen 転位(**1**→**2**→**3**)の開発に成功したので、次に、アリルジオール **1** に対して Claisen 転位を 1 回に制御した後、異なる転位反応（Overman 転位等)の適用を計画した（**1**→**4**→**5**)。しかし、本反応は、1 回目の Claisen 転位が進行した後、生じたアリルアルコールに対して 2 回目の Claisen 転位（**4**→**2**→**3**）が進行する副反応の可能性があり、その抑制が必須となる（scheme 70)。



scheme 70

そこで我々は、転位を 1 回に制御する手法として、カスケード型 Claisen 転位を開発する際に副生した **31** に着目した。すなわち、生成した **31** を酸触媒存在下、さらに加熱すると、開環、異性化、そして転位が進行し、転位を 1 回に制御した **38** が得られると考えた（scheme 71)。

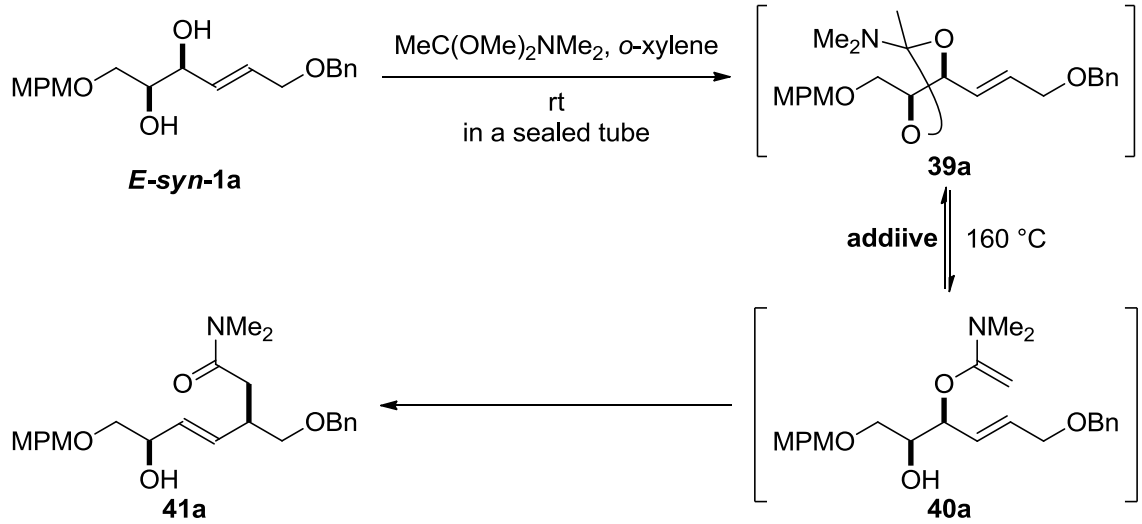


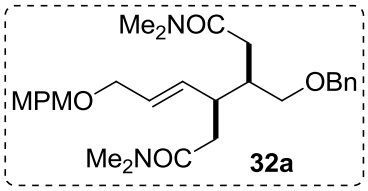
scheme 71

しかし、種々の酸触媒及び溶媒を用いて加熱したが、原料回収あるいは基質が分解するのみで、目

的の 1 回転位体 **38** は得られなかった。原因として、オルトエステル **31** が安定すぎるため、開環が進行しにくいためであると考えた。そこで、*酸素原子よりも電子の押し込みが強くより開環が進行しやすい環状オルトアミド **39*** を経由する手法を立案し、検討を行った（scheme 72)。

先ず、*E*-アリル-*syn*-ジオール **1a** に 2 等量の $MeC(OMe)_2NMe_2$ を添加し、室温で撹拌したところ、TLC 及び NMR により環状オルトアミド **39a** の形成を確認した。そこで、**39a** をそのまま 160 °C に加熱すると、目的の 1 回転位体 **41a** を主生成物として得た（entry 1)。しかし、同時に 2 回転位体 **32a** も 9%の収率で得られた。そのため **32a** の生成を抑制すべく、試薬を 1 等量に減量すると、**32a** の生成は抑制したものの、**41a** の収率が低下した（entry 2)。さらに、試薬の当量、予備撹拌、反応温度、そして反応時間等を種々検討したが、**41a** は選択的に得られなかった。次に、反応時間の短縮による効果を探るべく、**39a** が形成した後、モレキュラーシーブスを添加したところ、選択性は劇的に向上し、**41a** を高収率で得た（entry 3)。なお、モレキュラーシーブスの役割については、過剰な試薬を分解する効果があると考えている。実際、反応の始めからモレキュラーシーブスを添加すると、オルトアミドの形成が抑制され、原料が大部分回収される。





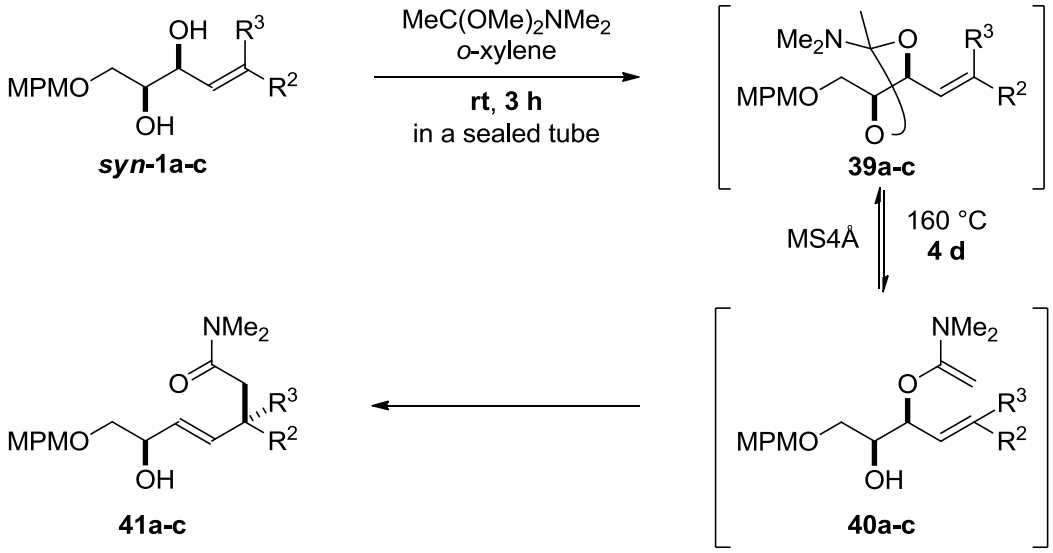
entry	$MeC(OMe)_2NMe_2$ (equiv)	additive	yield (%)[a] **41a**	**32a**
1	2	none	52	9
2	1	none	16	0
3	2	MS4Å	91	0

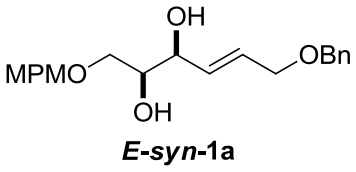
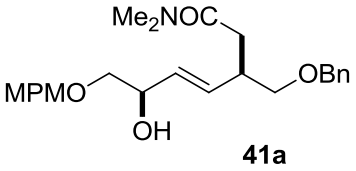
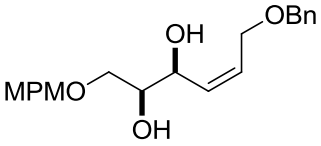
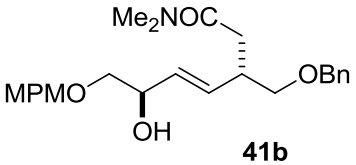
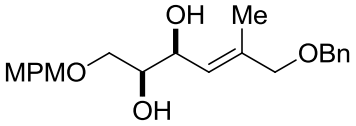
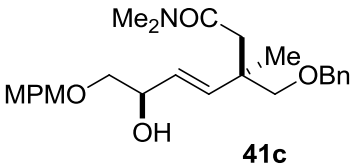
[a] Isolated yield.

scheme 72

次に、先ほど開発したオルトアミド型 Claisen 転位の適用範囲を探るべく、種々のアリルジオール **1** に適用した。先ずはアリル-*syn*-ジオール **1a-c** の結果を示す（table 2)。*Z*-アリル-*syn*-ジオール **1b** を基質としたところ、反応は良好に進行し、*E*-アリル-*syn*-ジオール **1a** の 1 回転位体 **41a** のジアステレオマーである **41b** を収率 89%、単一の立体異性体として得た（entry 2)。本法は三置換アリル-*syn*-ジオール **1c** に対しても適用可能で、95%と素晴らしい収率で、構築困難な四級不斉炭素を持つ 1 回転位体 **41c** を得た（entry 3)。このように、本法はオレフィンの *E*, *Z*, 三置換にかかわらず、反

応は良好に進行し、対応する 1 回転位体が高収率且つ立体選択的に得られることが明らかとなった。



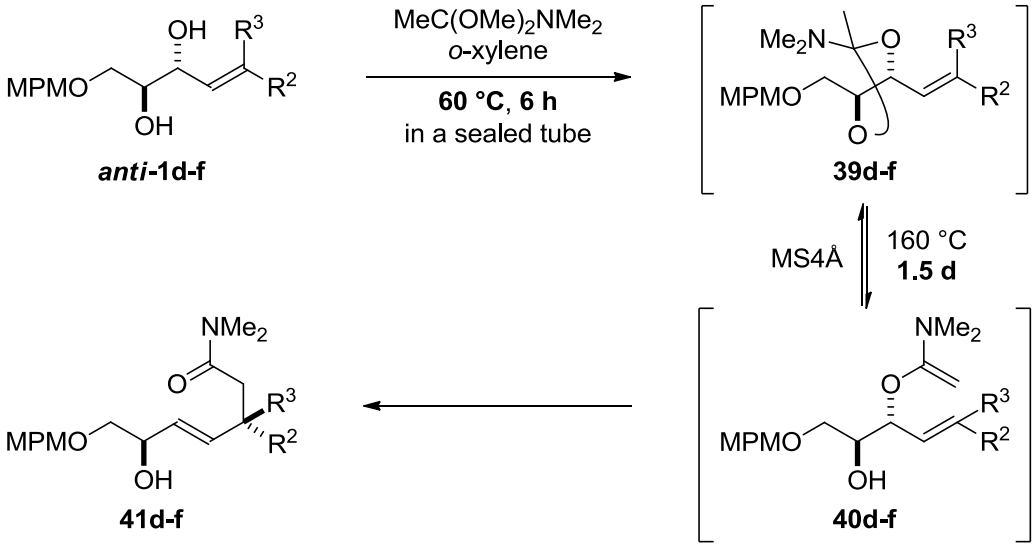
entry	substrate	product	yield (%)[a]
1	 ***E-syn*-1a**	 **41a**	91
2	 ***Z-syn*-1b**	 **41b**	89
3	 ***tri-syn*-1c**	 **41c**	95

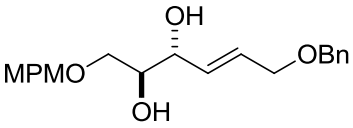
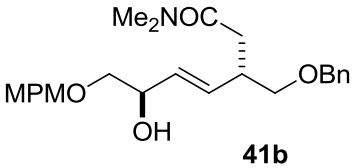
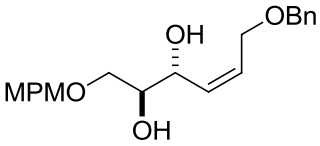
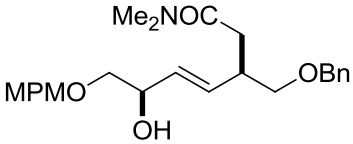
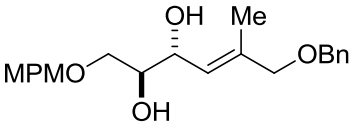
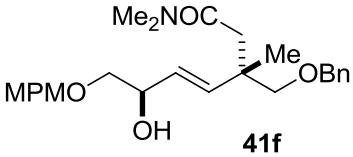
[a] Isolated yield.

table 2

次に、アリル-*anti*-ジオール **1d-f** に適用した（table 3）。先ず、*E*-アリル-*anti*-ジオール **1d** を基質としたところ、オルトアミド形成段階において、アリル-*syn*-ジオール **1a-c** と同一の条件（*室温、3 時間*）では、原料が全てオルトアミドへと変換されなかった（TLC 上で確認できる）。そこで、**1d** に $MeC(OMe)_2NMe_2$ を添加し、*o*-キシレンを溶媒として *60 °C* で *6 時間*加熱すると、全てオルトアミド **39d** への変換が確認された。そのため、モレキュラーシーブスを添加し 160 °C に加熱したところ、転位は **1a-c** に比べて早く 1.5 日で完結し、対応する 1 回転位体 **41b** を 80%の収率で得た（entry 1）。このような *syn* と *anti* による反応条件の違いに関しては、第六節で詳述する。次に、**1d** に用いた条件を *Z*-アリル-*anti*-ジオール **1e** に適用したところ、対応する 1 回転位体 **41a** を 81%で得た（entry 2）。

三置換-*anti*-ジオール **1f** の場合、転位をより高温且つ短時間で行うと、84%と高収率で **41f** が得られた（entry 3)。



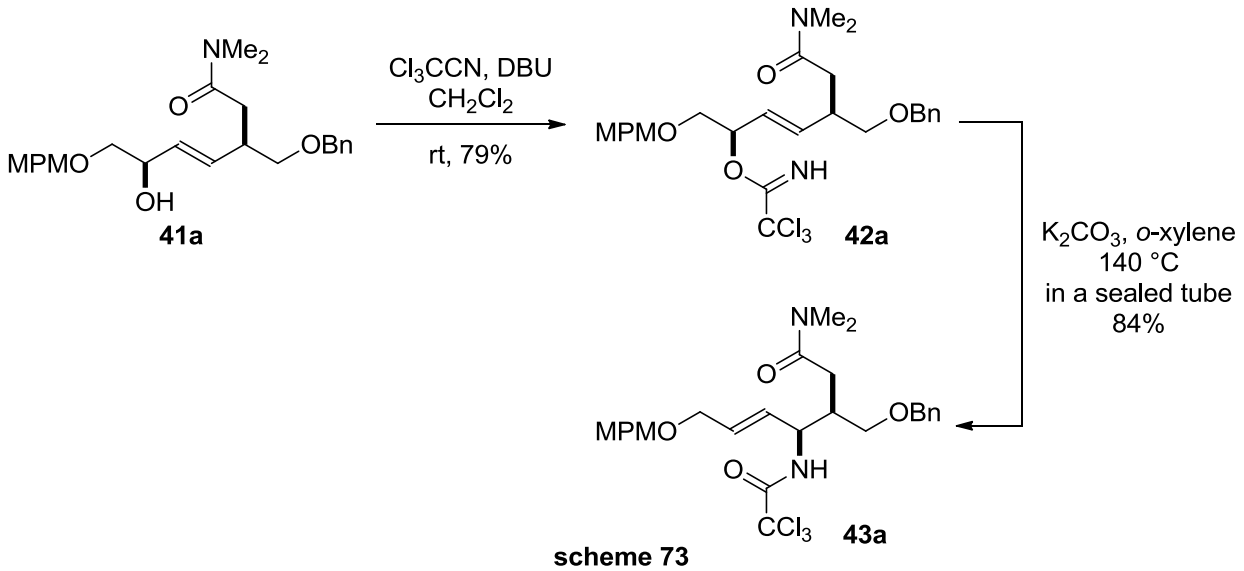
entry	substrate	product	yield (%)[a]
1	 ***E-anti*-1d**	 **41b**	80
2	 ***Z-anti*-1e**	 **41a**	81
3[b]	 ***tri-anti*-1f**	 **41f**	84

[a] Isolated yield. [b] The reaction was performed at 180 °C for 1 day.

table 3

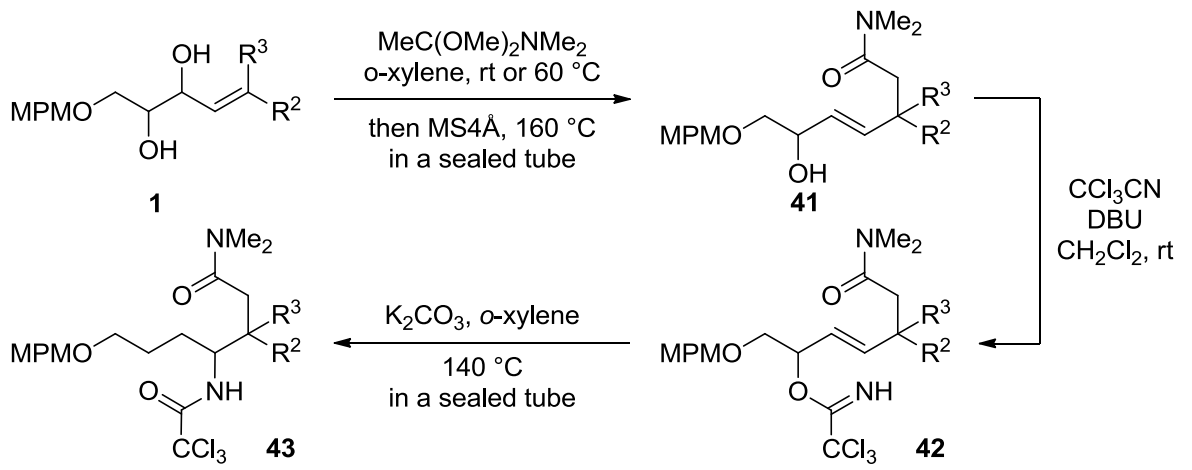
第二項　連続的 Claisen/Overman 転位の開発

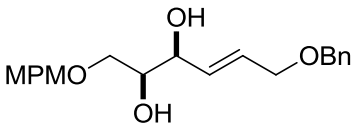
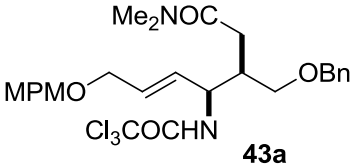
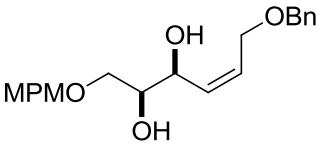
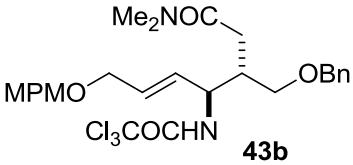
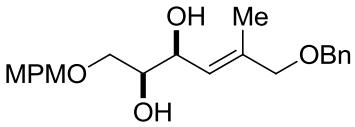
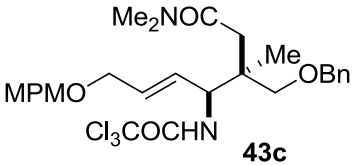
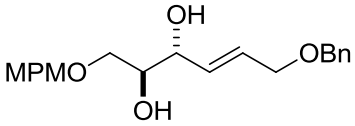
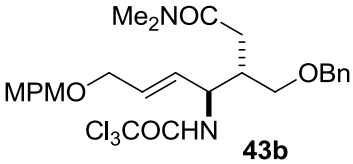
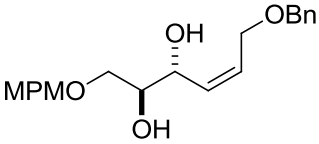
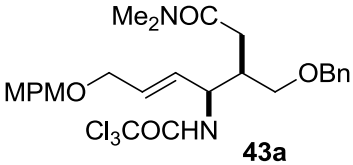
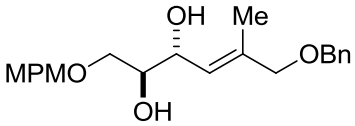
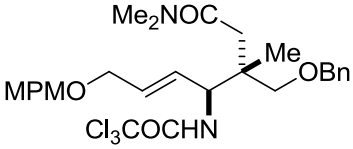
アリルジオール **1** に対して Claisen 転位を 1 回に制御するオルトアミド型 Claisen 転位の開発に成功したので、続いて、生じたアリルアルコール **41** に対して Overman 転位を施した（scheme 73）。*E*-アリル-*syn*-ジオール **1a** から得られた 1 回転位体 **41a** をトリクロロアセトニトリルで処理し、イミデート **42a** へと変換した後、炭酸カリウム存在下[49]、封管中、140 °C に加熱すると Overman 転位が進行し、対応する転位体 **43a** を 2 工程収率 80%、単一の立体異性体として得た。



scheme 73

次に、様々な 1 回転位体 **41** に対して Overman 転位を行った（table 4）。なお、table には比較しやすくするために、アリルジオール **1** と連続的 Claisen/Overman 転位体 **43** を並べ、収率は左側がオルトアミド型 Claisen 転位の収率、右側が得られたアリルアルコールからの Overman 転位の収率として記載した。2 置換のアリルジオールから得られたアリルアルコール **41a**, **41b** に対する Overman 転位は良好に進行し、Claisen/Overman 転位体 **43a**, **43b** を得た（entries 1, 2, 4, and 5）。一方、3 置換アリルジオールから得られたアリルアルコールに対する Overman 転位は、わずかに収率が低下した（entries 3 and 6）。原因として、新しく生成する三級炭素の隣に四級炭素があるため、立体的に込み合い、収率がしたと考察した。

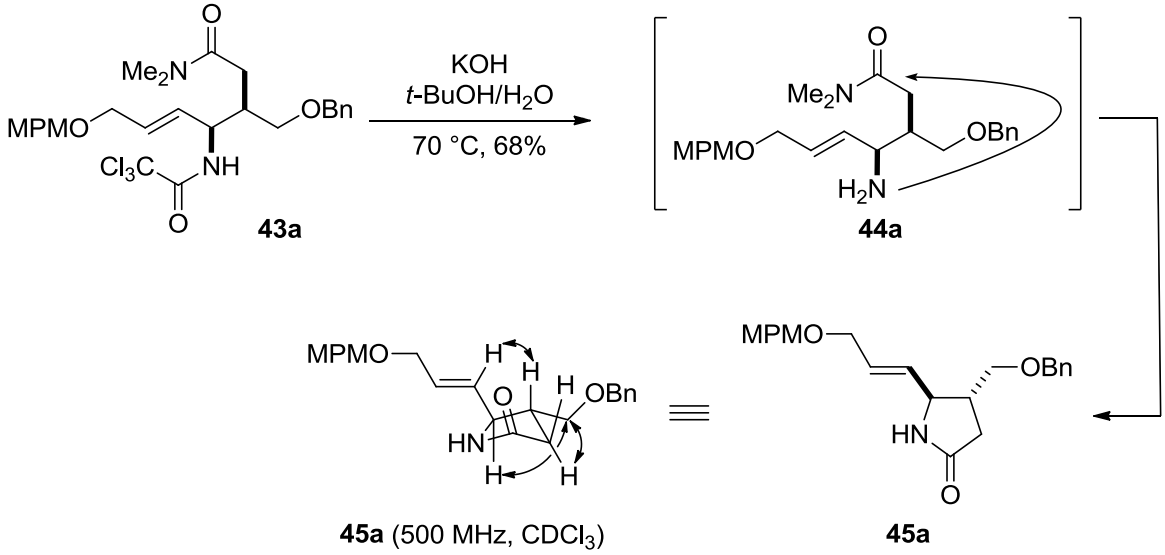


entry	substrate	product **43**	yield (%)[a]	
			41	**43**
1	 ***E-syn*-1a**	 **43a**	91	80
2	 ***Z-syn*-1b**	 **43b**	89	81
3	 ***tri-syn*-1c**	 **43c**	95	73
4	 ***E-anti*-1d**	 **43b**	80	81
5	 ***Z-anti*-1e**	 **43a**	81	80
6	 ***tri-anti*-1f**	 **43f**	84[b]	61

[a] Isolated yield. [b] The reaction was performed at 180 °C.

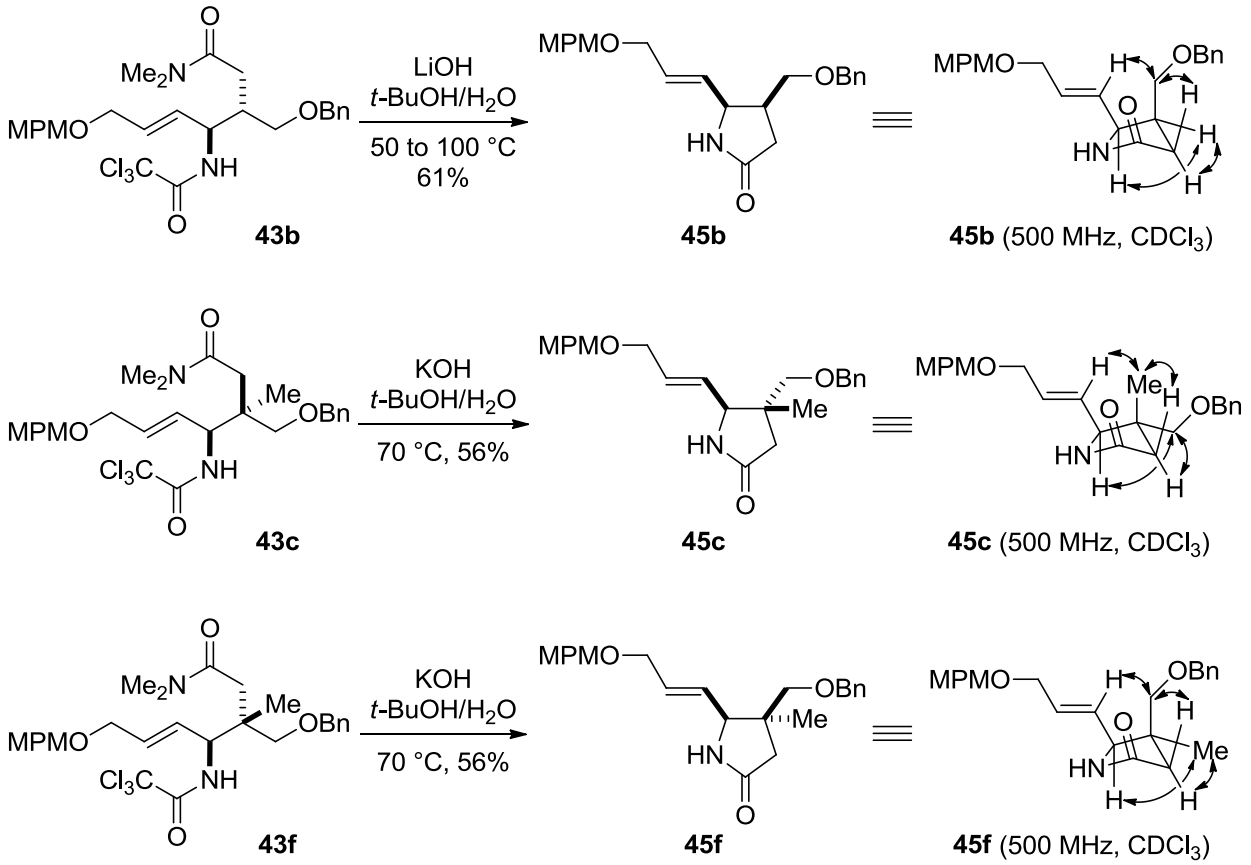
table 4

得られた Claisen/Overman 転位体 **43a** の立体決定を行った（scheme 74)。塩基性条件下、トリクロロアセトアミド基を除去した後、生じたアミンから矢印で示す分子内環化が進行しラクタム **45a** を得た。得られた **45a** に対して NOESY を測定したところ、矢印で示すような NOE 相関がみられたため、予想した立体化学であると決定した。



scheme 74

他の Claisen/Overman 転位体 **43** に対しても同様な手法でラクタム **45** とした後、NOESY を測定して立体化学を決定した（scheme 75)。



scheme 75

第六節　考察

第四、五節で述べたようにアリルジオールに対する 2 種類の連続的なシグマトロピー転位の開発に成功した。そして、これらの反応を様々なアリルジオール **1** へと適用すると、オレフィンの幾何異性及びジオールの立体化学に関して、以下のことが明らかとなった。

A) オレフィンの幾何異性（*E*, *Z*, tri）

Cascade Claisen 及び Claisen/Overman 転位において、反応時間に影響はほぼない

B) ジオールの立体化学（*syn*, *anti*）

·Cascade Caisen 転位

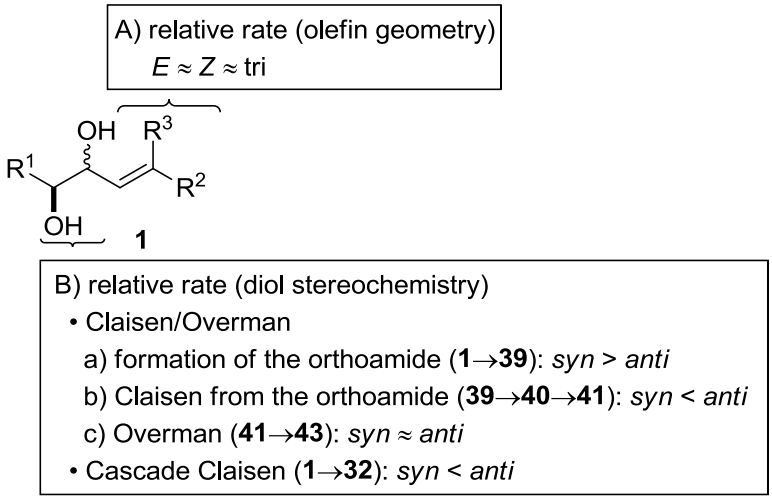
anti の方が *syn* より反応が早い

.Claisen/Overman 転位

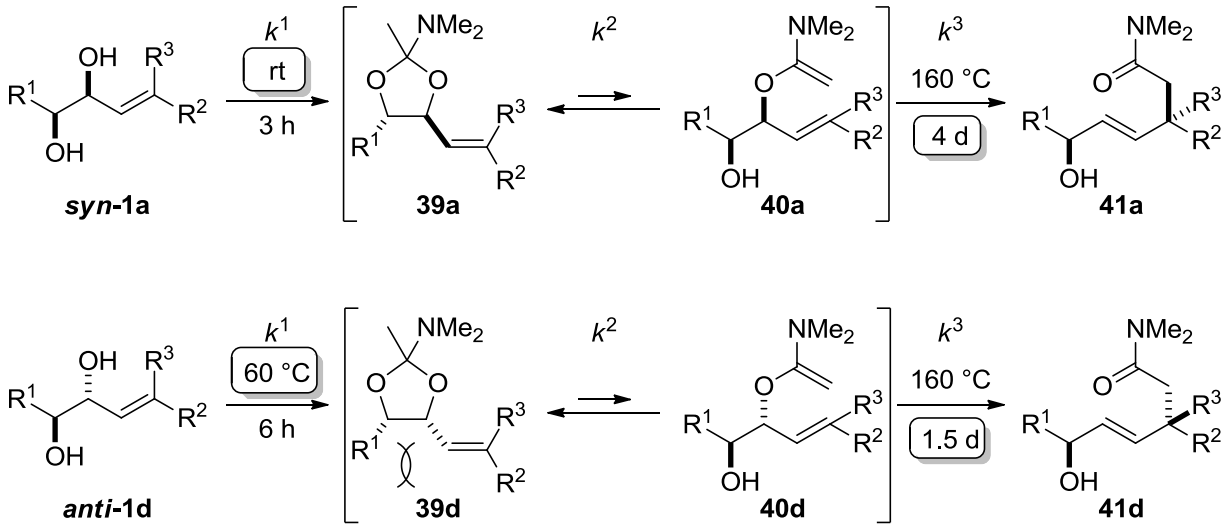
a) *syn* の方が *anti* よりオルトアミドの形成が早い

b) *anti* の方が *syn* よりオルトアミド体からの Claisen 転位が早い

c) Overman 転位の反応時間に影響はない

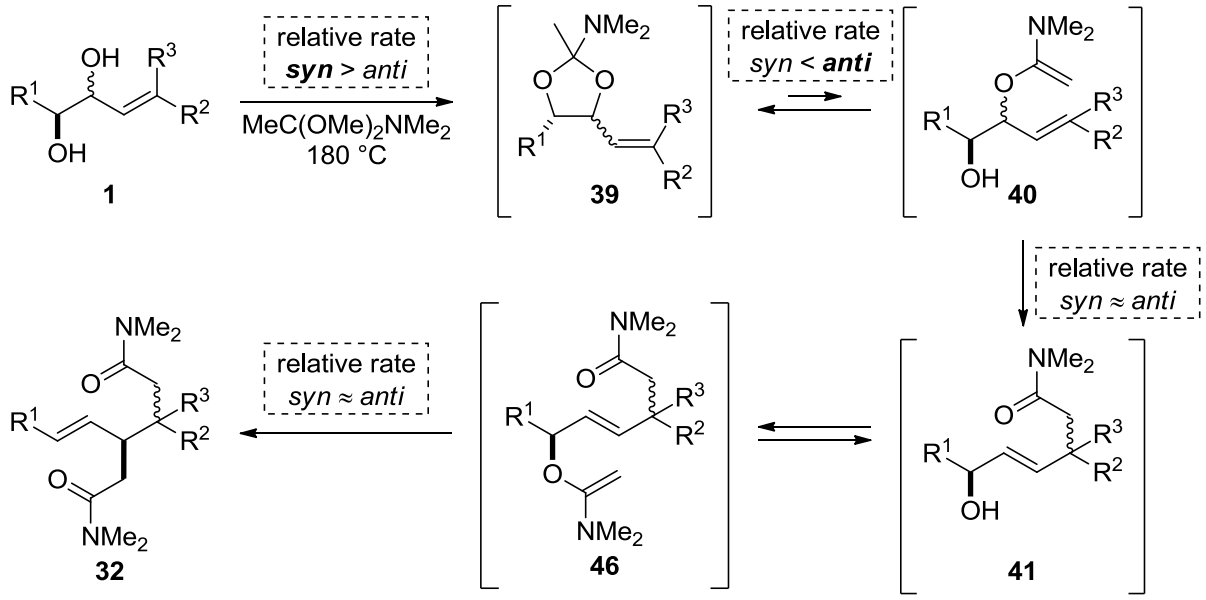


上記した立体化学による反応速度の違いは、反応機構から次のように考察した（scheme 76）。オルトアミド型 Claisen 転位では、最初にジオール **1** と $MeC(OMe)_2NMe_2$ との反応でオルトアミド **39** が形成する。この際、アリル-*anti*-ジオール **1d** の場合、オルトアミド **39d** において置換基が同じ側を向くため立体障害が生じる。そのため、**39d** のエネルギーの上昇に伴い、活性化エネルギーが上昇するため、より高温が必要となる。一方、開環に続く Claisen 転位では、**39d** は立体障害のため、開環のための活性エネルギーが **39a** に比べて低く、より短時間で反応が完結すると考えた。すなわち、一般的な Claisen 転位での律速段階は転位が進行する段階 k^3 であるのに対し、*オルトアミドを経由する本反応では、オルトアミドから N,O-ケテンアセタールを形成する段階 k^2 が律速段階であると考えている。*恐らく **40a** と **40d** では遷移状態のエネルギーに差異はそれほどなく k^3 が律速段階になっているとは考えにくい。なお、生じたアリルアルコール **41** に対する Overman 転位は *syn* と *anti* で反応速度に影響はない。



scheme 76

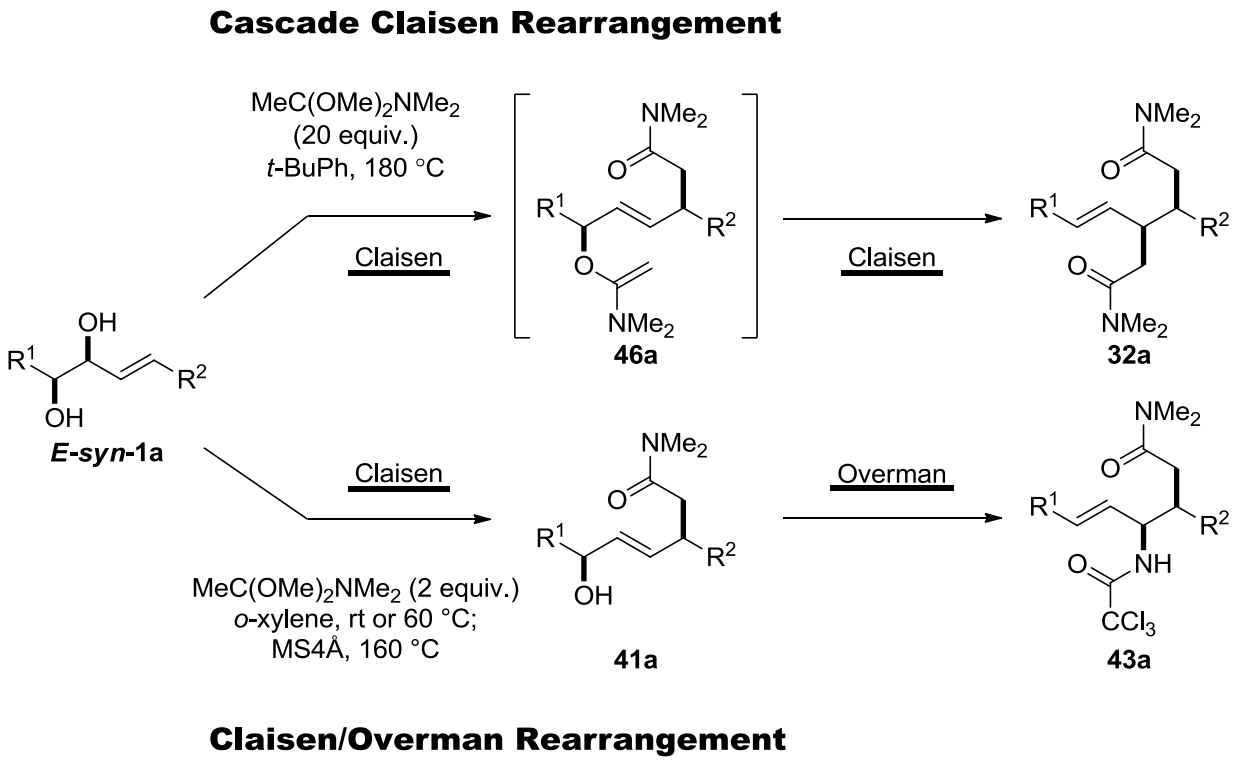
次に、カスケード型 Claisen 転位について考察した（scheme 77)。カスケード型 Claisen 転位の反応機構として、Claisen/Overman 転位のようにオルトアミドを経由する機構と、2 つの水酸基が同時に *N,O*-ケテンアセタールへと変換されて反応が進行する機構が考えられる。しかし、実験結果から、*anti* の方が *syn* よりも反応が早いため、オルトアミドを経由していると考えている。なぜなら、鎖状のアリルジオールの場合、骨格が非常に柔軟なため 2 つの水酸基が *N,O*-ケテンセタールを経由する機構では、*syn* と *anti* では反応速度にほぼ違いはないと考えられるからである。また、*syn* と *anti* の相対速度については、下記のように考えており、*anti* の方が *syn* よりも反応が早いことを踏まえると律速段階は、Claisen/Overman の時と同様にオルトアミドが開環して *N,O*-ケテンアセタールになる段階であると考えている。



scheme 77

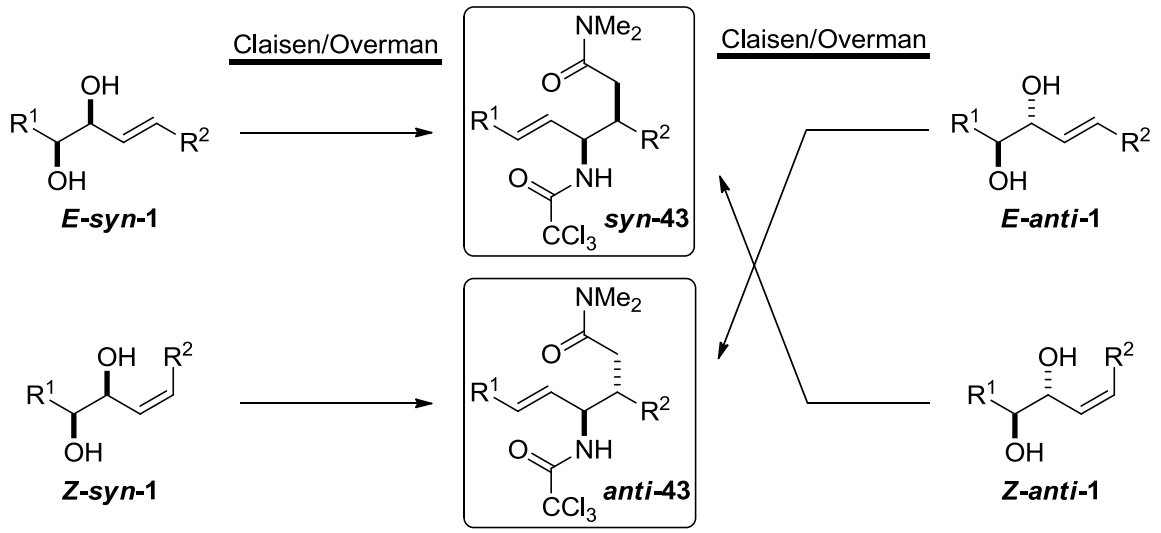
第七節　第一章のまとめ

第一章では、光学活性なアリルジオールに対する 2 種類の新規連続的シグマトロピー転位の開発について述べた（scheme 78)。カスケード型クライゼン転位では、*E*-アリル-*syn*-ジオール **1a** を、過剰な $MeC(OMe)_2NMe_2$ 存在下、180 ºC に加熱すると、同一の置換基が導入された転位体 **32a** が得られる。一方、Claisen/Overman 転位では、2 当量の $MeC(OMe)_2NMe_2$ によってオルトアミドが形成した後、モレキュラーシーブスを添加し 160 ºC に加熱すると、Claisen 転位が 1 回に制御できた。生じたアリルアルコール **41a** に対して、Overman 転位を行い、異なる置換基が導入された転位体 **43a** を得た。なお、**41a** には Overman 転位のみでなく様々な転位反応が適用可能であり、保護基の脱着なく多官能基されたキラルビルディングブロックを構築できる。



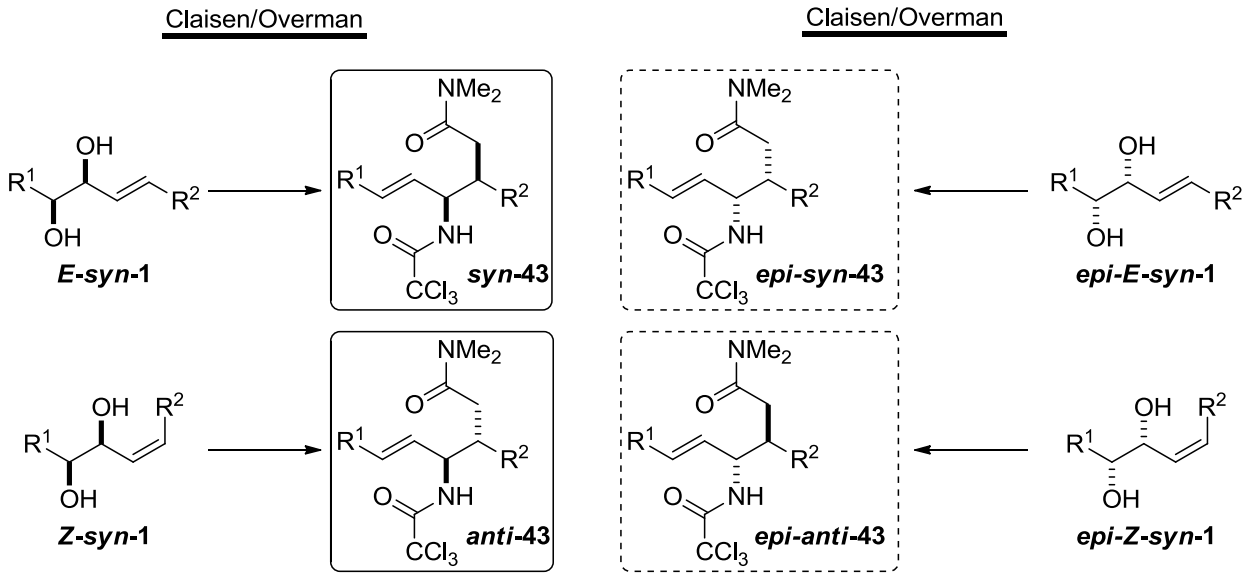
scheme 78

これら転位反応の特質すべき点は、完全な立体選択性で反応が進行する点であり、その立体配置は 6 員環遷移状態から容易に推測できる。また、用いるアリルジオールの立体異性体（*syn*, *anti*)と幾何異性体（*E*, *Z*)を組み合わせると、異なる原料から同一の生成物が得られるため、目的化合物を得るための基質が限定されず、柔軟な合成計画の立案が可能である（scheme 79)。



scheme 79

さらに、今回用いたアリルジオールのエナンチオマーは容易に入手可能であるため、適切なジオールの立体化学及びオレフィンの幾何異性を組み合わせると、4 つすべての立体異性体が単一生成物として合成可能となった（scheme 80)。



scheme 80

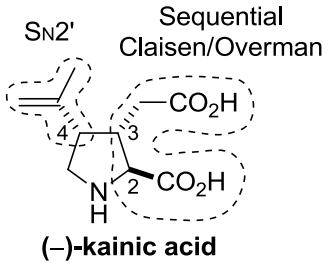
また、2 種類の新規連続的シグマトロピー転位は、共にオルトアミド中間体を経て反応が進行し、オルトアミドの開環に続く *N,O*-ケテンアセタール形成の段階が律速段階であることが示唆された。一般的な Jonson-Claisen 及び Eschenmoser-Claisen 転位では[3,3]-シグマトロピー転位が進行する段階が律速であると考えられているため、本知見は鎖状のアリルジオールに対して Claisen 転位を行う際の反応機構解明に大きな影響を与えると考えている。

第二章　(–)-カイニン酸の全合成

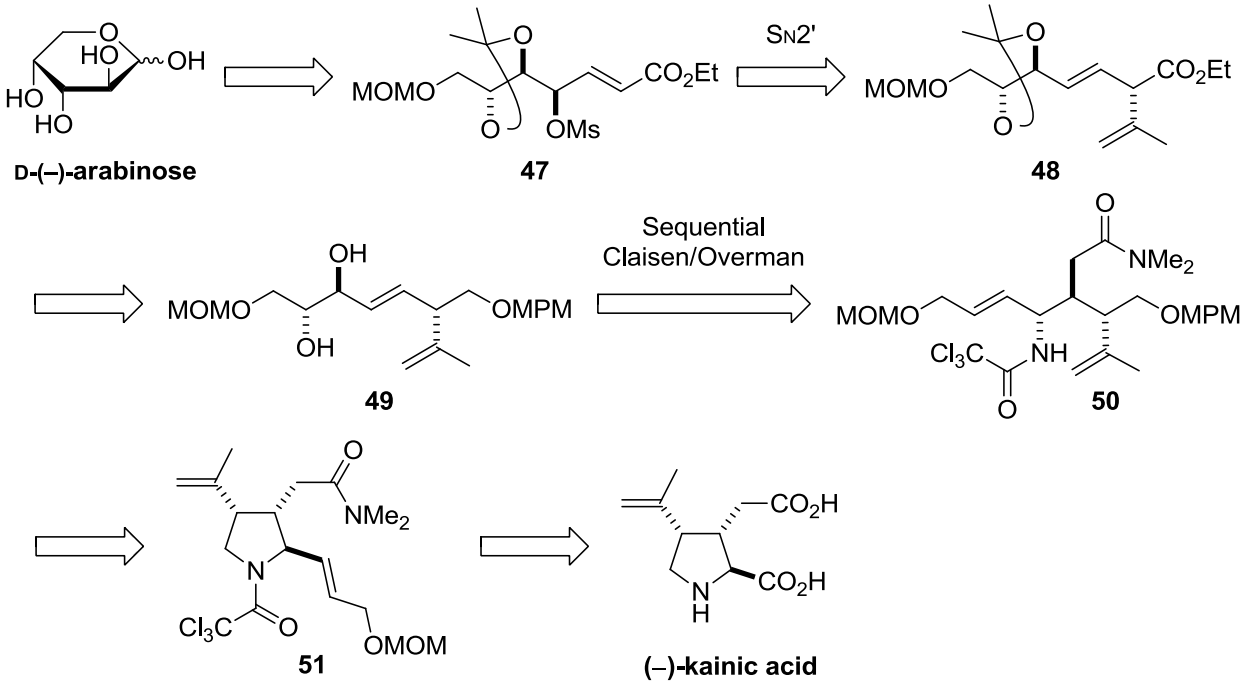
第一節　第一世代合成

第一項　合成計画

(–)-カイニン酸は三つの連続的な不斉炭素を持つピロリジン環であり、2,3-*trans*、3,4-*cis* の立体配置となっている。今回開発した連続的 Claisen/Overman 転位は 2 つの連続した含窒素不斉炭素を構築でき、カイニン酸の 2,3-*trans* に対応すると考えた。一方、カイニン酸の全合成を達成するうえでの最大の課題は、3,4-*cis* の立体選択的な構築である。なぜなら、4 位に異性化する可能性を持つケトンのような官能基を持つ場合、塩基性条件にさらすと容易に異性化して、3,4-*trans* となってしまう。そのため、これまで報告されている合成例の多くは、3,4 位で環を巻いて 3,4-*cis* の立体配置を構築している。しかし、種々カイノイド類の統一的な合成を志向した場合、このような合成法では官能基変換が難しくカイニン酸以外の化合物への応用が困難となる。そこで、本研究ではカイノイド類の統一的な合成を目指し、4 位の置換基を SN2'反応によって立体選択的に構築する計画を立てた (scheme 81)。



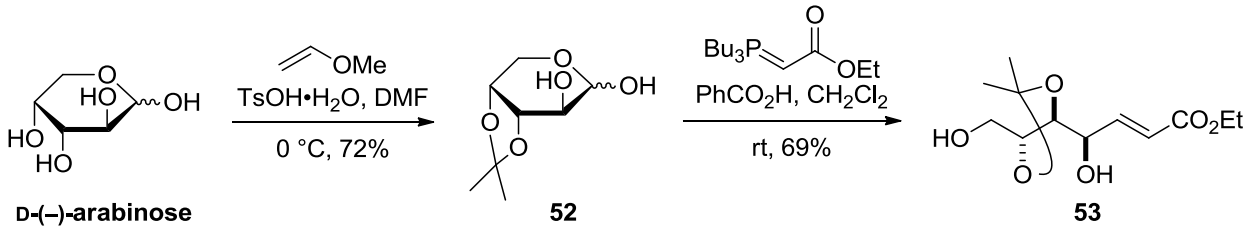
D-(–)-arabinose を出発原料として、メシラート **47** に誘導した後、SN2' 反応によって立体選択的に 4 位の側鎖であるイソプロペニル基を導入する。得られたエステル **48** をアリルジオール **49** へと変換した後、連続的 Claisen/Overman 転位によってカイニン酸に対応する 3 つの連続する不斉炭素を持つ転位体 **50** へと変換する。得られた **50** よりピロリジン骨格を構築した後、2 位の *trans*-オレフィンを選択的に酸化開裂し、カイニン酸の全合成を達成する計画である。



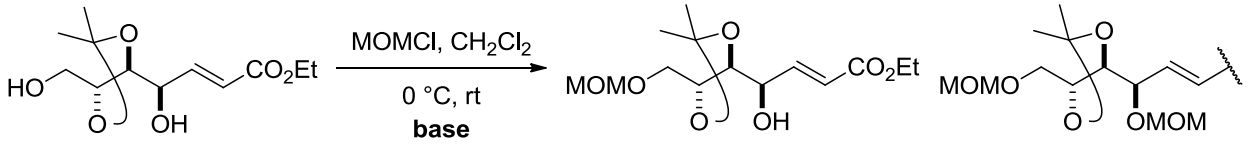
scheme 81

第二項　メシラートの合成

出発原料である D-arabinose から文献既知の 2 工程でエステル **53**[50] とした後（scheme 82)、得られたエステルの一級アルコール選択的な保護の検討を行った（table 5)。塩基を種々検討した結果、2,6-ルチジンのような嵩高いピリジン誘導体を用いた際に良い結果が得られた（entry 1)。そこで、他のピリジン誘導体についても検討したが、収率及び選択性の向上は見られなかった（entries 2 and 3)。次に *N,N*-ジメチルアニリンを塩基として用いたところ目的の **53** を 68%と 2,6-ルチジンとほぼ同等の結果が得られた（entry 4)。水素化ナトリウムのような強い塩基を用いた場合では、分子内でエポキシ化が進行し目的物は全く得られなかった（entry 5)。以上の結果から、2,6-ルチジンを最適な塩基として、次の工程に進むこととした。

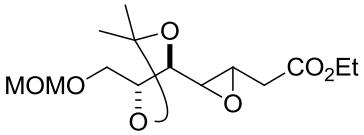


scheme 82



entry	base	yield (%)[a]	
		54	**55**
1	2,6-lutidine	66	17
2	2,4,6-collidine	51	7
3	2,6-*t*-butylpyridine	39	15
4	N,N-dimethylaniline	68	11
5	NaH	**56** (29%)	

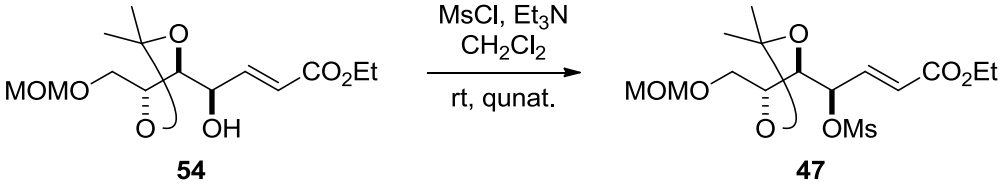
[a] Isolated yield.



56

table 5

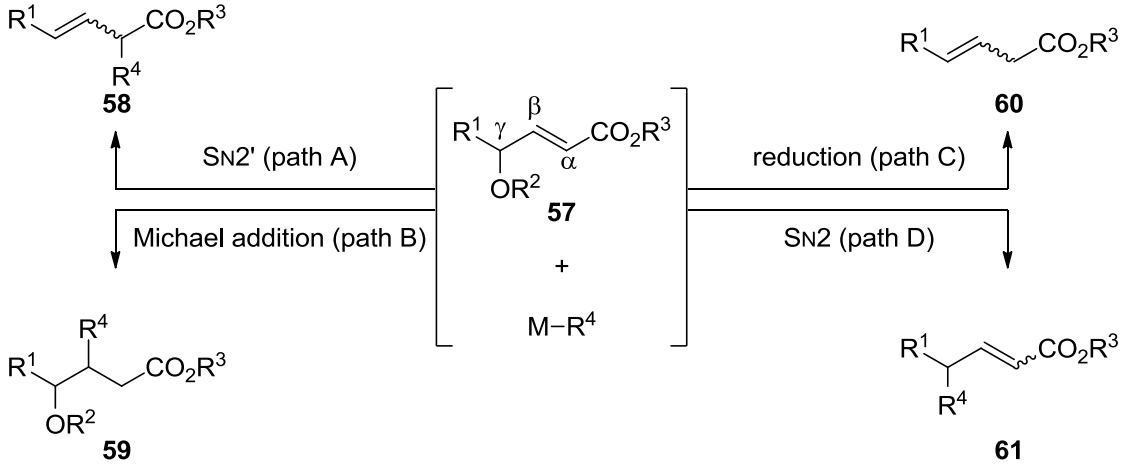
得られた **54** をトリエチルアミン存在下、メシルクロライドを作用すると反応は定量的に進行し、SN2'反応用基質であるメシラート **47** を調整した（scheme 83)。



scheme 83

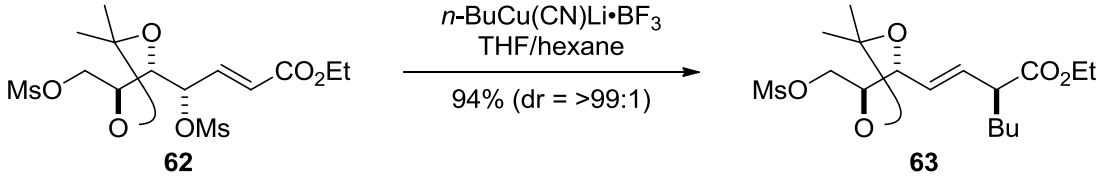
第三項　SN2'反応

一般的にメシラート **57** に対して銅試薬のような柔らかいアルキル金属を用いた場合、次の 4 種類の生成物が得られる可能性が潜在している（scheme 84)[51]。1) エステルの α 位に置換した化合物 **58** (SN2': path A)、2) エステルの β 位に置換した化合物 **59** (マイケル付加: path B)、3) α 位にヒドリドが置換した化合物 **60** (還元: path C)、4) γ 位に置換した化合物 **63** (SN2: path D)。



scheme 84

しかし、井深、山本らはアルキルリチウム、シアン化銅そしてルイス酸である BF_3 を用いると位置及び立体選択的に反応が進行し、SN2'成績体が得られると報告している（scheme 85)[51]。

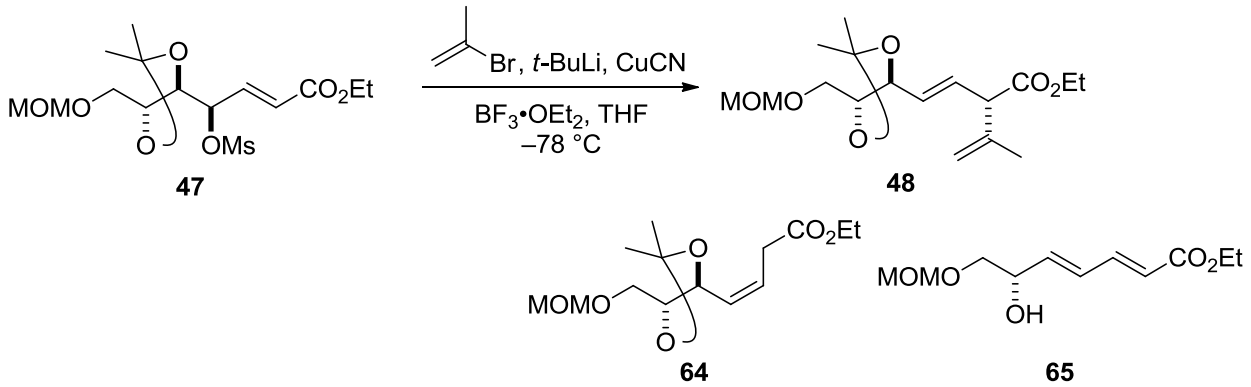


scheme 85

そこでこの方法を本基質へと適用した（table 6)。

[実験操作] シアン化銅の THF 懸濁液に、−78 ºC で別途調製したイソプロペニルリチウムを添加した後、0 °C で 10 分間撹拌、再度−78 °C にする。続いて、BF_3 を添加し 0 ºC に昇温し 10 分間撹拌後、最後に−78 °C でメシラート **47** の THF 溶液を添加し 30 分間撹拌する。

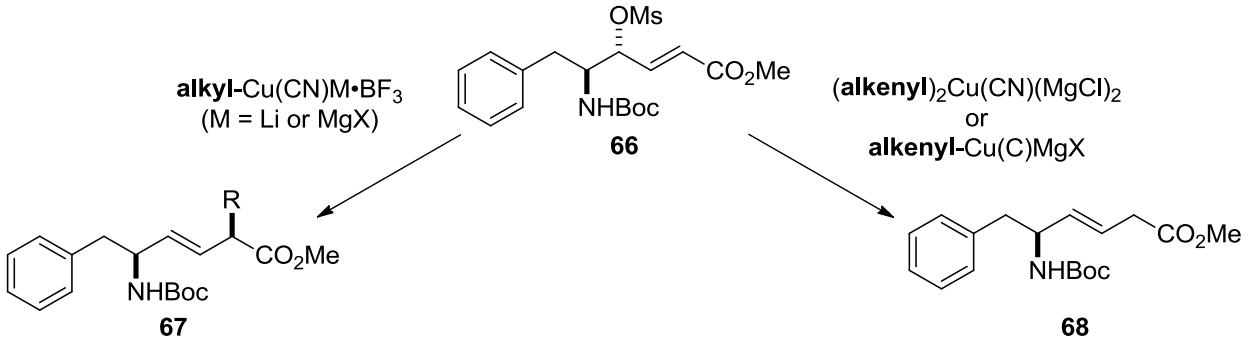
その結果、目的の SN2'成績体 **48** を 41%の収率且つ単一のジアステレオマーとして得た（entry 1)。しかし、還元体 **64** 及びさらに還元が進行したジエン **65** も大量に得られた。次に、−78 ºC で BF_3 を添加した後、約 15 分かけてゆっくり昇温したところ、**48** の収率は改善しなかったが、**64** の副生を抑制した　(entry 2)。この時、原料が残存していたので試薬量を倍量に増量したところ、目的物が 53%の収率で得られた（entry 3)。しかし、反応温度の上昇や、反応時間を長くしてもこれ以上収率は向上しなかった。原因として、アルキル金属に比べて、今回用いているアルケニル金属では求核性が低く、還元反応が起こりやすいためであると考えた。実際、藤井、井深、山本らによってアルキル金属とアルケニル金属とを使い分けて、それぞれ SN2'反応成績体 **67**、還元体 **68** をそれぞれ作り分けている（scheme 86)[52]。



entry	CuCN BF_3•OEt_2	2-propenyl Li	yield (%)[a]			
			47	**48**	**64**	**65**
1	3	6	-	41	11	40
2[b]	3	6	32	43	10	9
3[b]	6	12	-	53	5	28

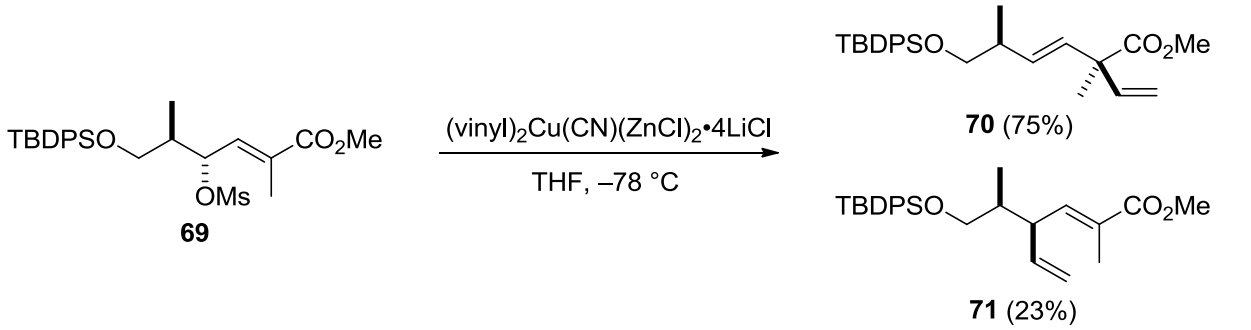
[a] Isolated yield.
[b] Tempature was elevated –78 to 0 °C slowly after adding BF_3•OEt_2

table 6



scheme 86

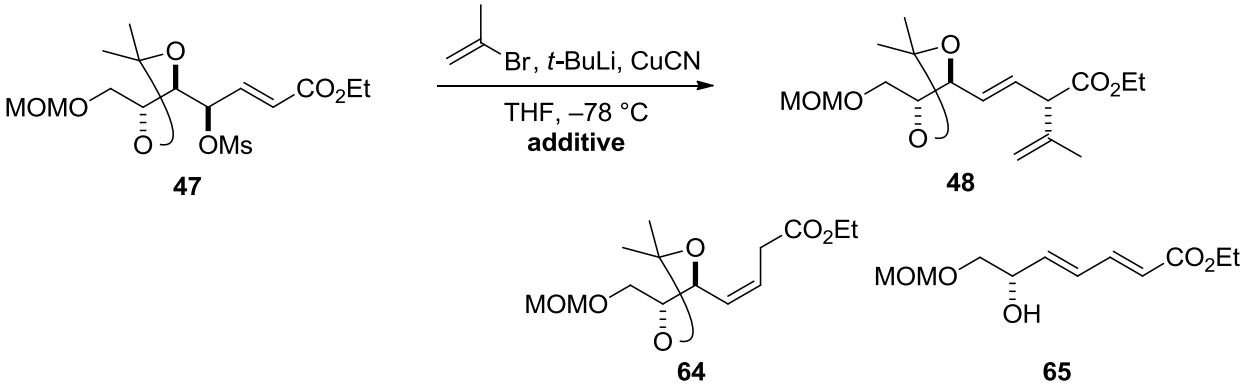
一方、アルケニル金属を求核剤として用いる方法も報告されており、メシラート **69** をビニルの亜鉛銅コンプレックスを処理し 75%の収率で SN2'成績体 **70** を得ている [53]。



そこで、この方法を本基質へと適用した (table 7)。

[実験操作] 塩化亜鉛の THF 溶液に、–78 ºC で別途調製したイソプロペニルリチウムを添加した後、シアン化銅及び塩化リチウムの THF 溶液に先ほど調製したアルケニル亜鉛溶液を–78 °C で添加する。最後に–78 °C でメシラート **47** の THF 溶液を添加し 30 分間撹拌する。

その結果、還元体 **64** の副生は抑制され目的物 **48** を 51%の収率で得た（entry 1)。本反応は亜鉛のカウンターアニオンによる影響が大きく、塩化亜鉛＜ヨウ化亜鉛＜臭化亜鉛の順で **48** の収率が向上した（entries 1-3)。さらにリチウムのカウンターアニオンを臭素に変えたところ、収率は 86%に向上した（entry 4)。

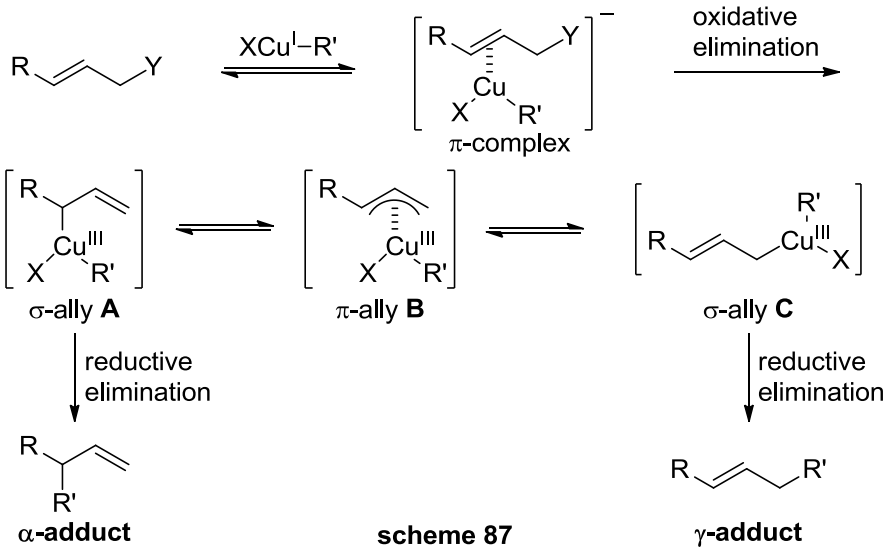


entry	additive	yield (%)[a]		
		48	**64**	**65**
1	$ZnCl_2$, LiCl	51	10	9
2	$ZnBr_2$, LiCl	80	16	0
3	ZnI_2, LiCl	72	0	28
4	$ZnBr_2$, LiBr	86	0	10

[a] Isolated yield.

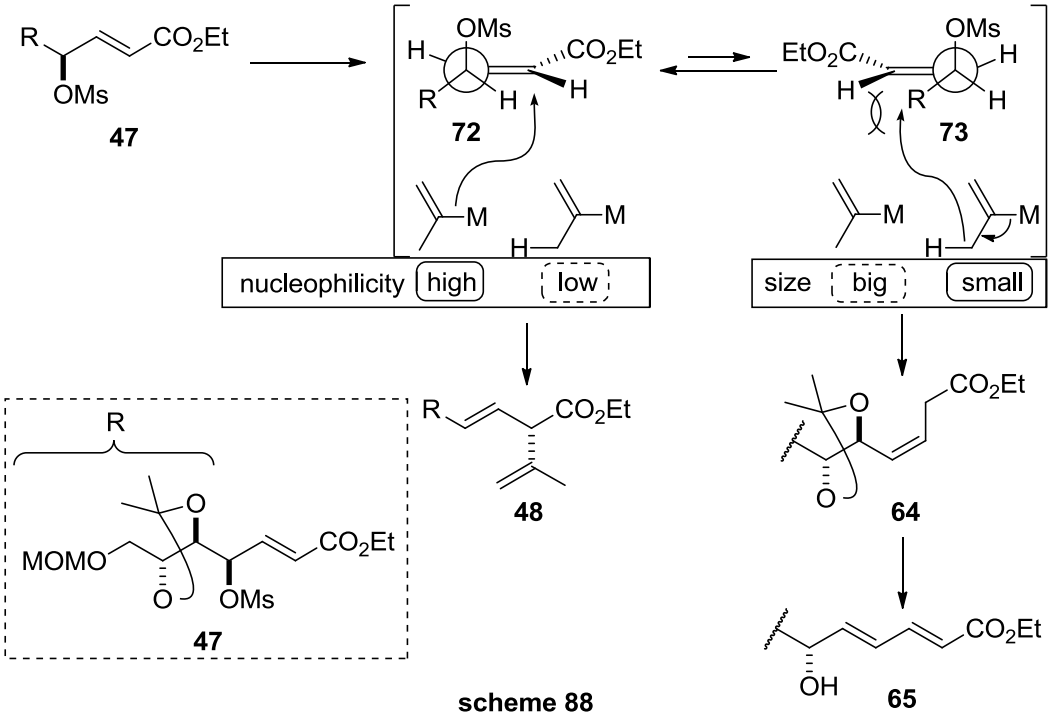
table 7

SN2'反応について以下のように考察した。銅を用いた SN2'反応の位置選択性及び立体選択性については近年多くの反応機構が提唱されているが、Backvall と van Koten らによって提唱された 3 価の銅を経由する機構が一般的である（scheme 87)[54]。最初に、1 価の銅が脱離基の反対側からオレフィンと相互作用し、脱離基を失いながら酸化的付加を起こし、σ-アリル銅(III)中間体 **A** を形成する。その後、π-アリル銅(III)中間体 **B** への異性化を経由し、σ-アリル C 銅(III)中間体 **C** へと異性化する。この平衡において **A** から銅の還元的脱離が進行すれば、γ-置換体が生成し(SN2')、**C** から起これば α-置換体が生成する（SN2)。すなわち、先ず **A** が形成し、その後 **C** が形成されるため、還元的脱離が速やかに進行すれば γ-置換体が、そして中間体が安定に存在すれば **α**-置換体が得られる。この中間体の安定性を決定する因子は多く存在するが、重要な因子は銅のカウンターイオン(**X**)である。**X** が CN や Cl の場合銅が電子欠乏になり中間体が不安定化されるため、速やかに還元的脱離が進行する。一方、X がジアルキル基である場合、銅が電子豊富となり中間体が安定化され還元的脱離が遅くなる。そのため SN2'反応を行う場合、シアン化銅を用いるのが一般的である。立体選択性は、1 価の銅とオレフィンとの相互作用で決定する。Corey らによるフロンティア分子軌道論に基づいた仮説では、オレフィンの π*軌道と脱離基の σ*軌道に対して銅の d 軌道が同時に相互作用するため、脱離基のアンチ側から近づくとされている[55]。



scheme 87

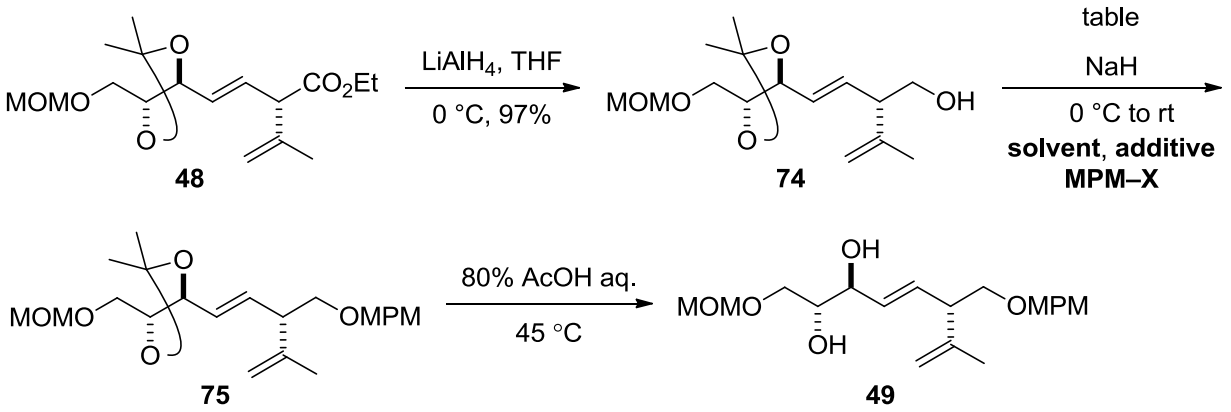
次に、本反応で副生する還元体 **64** 及びジエン体 **65** の生成機構を推測した（scheme 88）。メシラート **47** は **72** 及び **73** の立体配座を経由して反応が進行すると考えられるが、**73** は側鎖 R と水素との立体障害が生じるため平衡は **72** に偏っている。**72** に対して求核剤が攻撃する場合、銅が酸化的付加する方がヒドリド還元よりも求核性が高く、目的物である *E* 体の **48** が生成する。一方、**73** に対して求核剤が攻撃する場合、立体障害のため求核性よりも大きさに依存し、小さなヒドリド還元が優先する。こうして *Z* 体の還元体 **64** が生成し、生成した **64** の δ 位の水酸基が脱離しジエン体 **65** が得られると推測した。また、銅と亜鉛とのコンプレックスを用いた場合に収率が向上した理由として、ヒドリド還元が抑制され、**72** からの反応が優先したものと考えている。



scheme 88

第四項　連続的 Claisen/Overman 転位

得られたエステル **48** を連続的 Claisen/Overman 転位基質であるアリルジオール **49** へと誘導した (scheme 89)。エステルを水素化リチウムアルミニウムによって還元し、アルコール **74** を 97%の収率で得た。続いて生じたアルコールの MPM 保護の検討を行った。先ず、水素化ナトリウム存在下、DMF あるいは THF を溶媒として MPMCl と反応したところ、MPM 保護体 **75** は全く得られなかった（entries 1 and 2)。そこで、MPMCl の反応性を上げるべく、種々検討した。添加物として TBAI を用いると **75** が 37%の収率で生成し、MPMBr を用いると 43%と収率はわずかに向上した（entries 3 and 4)。この際、原料がほぼ残存していなかったため、副反応を抑制すべく THF:DMF = 1:1 の混合溶媒を用いたところ、反応はきれいに進行した（entry 5)。副生するベンジルアルコールとの分離が困難であったため、80%酢酸中でイソプロピリデン基を除去し 2 工程収率 90%にてアリルジオール **49** を得た。一方、酸性条件下での MPM 保護は中程度の収率で進行したものの、再現性に問題があった（entry 6)。

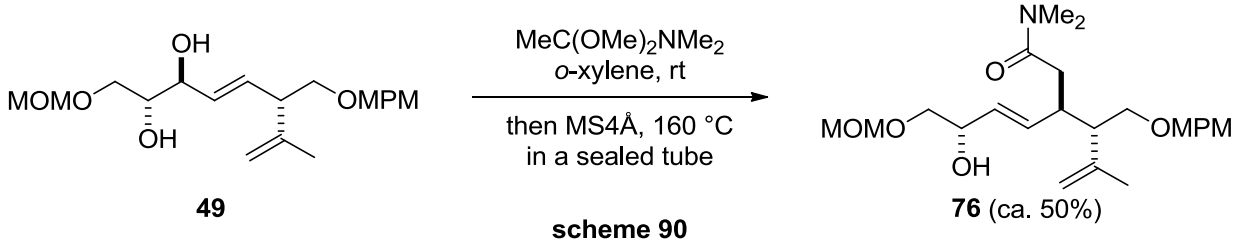


entry	solvent	additive	MPM–X	product (yield)[a]
1[b]	DMF	-	MPMCl	decomp.
2[b]	THF	-	MPMCl	N.R.
3	DMF	TBAI	MPMCl	**75** (37%)
4	DMF	-	MPMBr	**75** (43%)
5	DMF/THF (1/1)	-	MPMBr	**49** (90%)[c]
6	CH_2Cl_2	CSA	$MPMOC(NH)Cl_3$	**49** (56%)[c]

[a] Isolated yield. [b] The reaction was performed at 70 °C. [c] 2 steps yield.

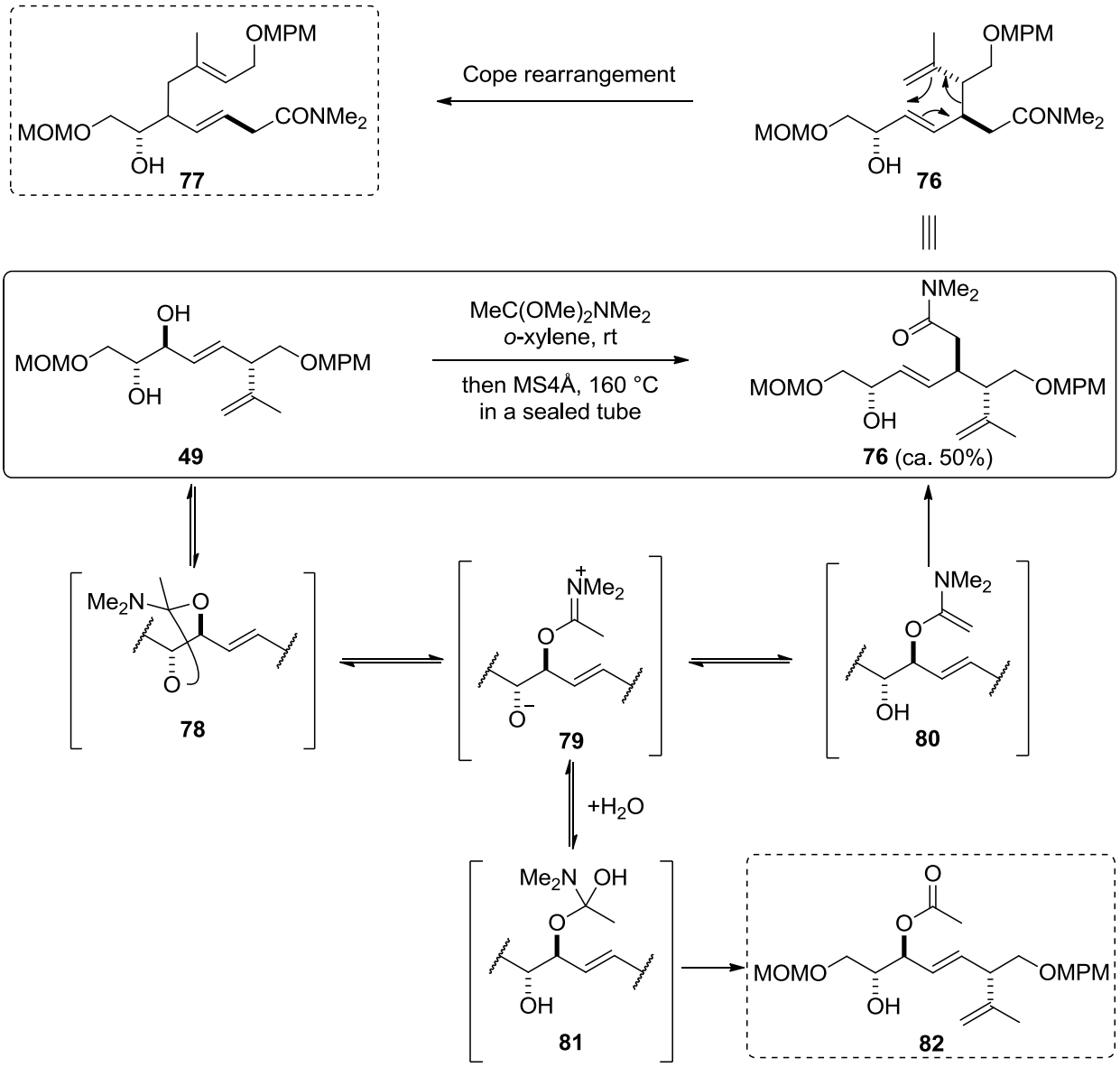
scheme 89

アリルジオール **49** を調製したので、鍵反応である連続的 Claisen/Overman 転位を行った（scheme 90)。**49** を $MeC(OMe)_2NMe_2$ 存在下、*o*-xylene を用いて室温化撹拌したところ、4 時間で速やかにオルトアミドへの変換を確認したため、モレキュラーシーブスを添加し、封管中 160 °C に加熱した。その結果、分離困難な副生物を含んではいるものの、約 50%の収率で目的の 1 回転位体 **76** を得た。



scheme 90

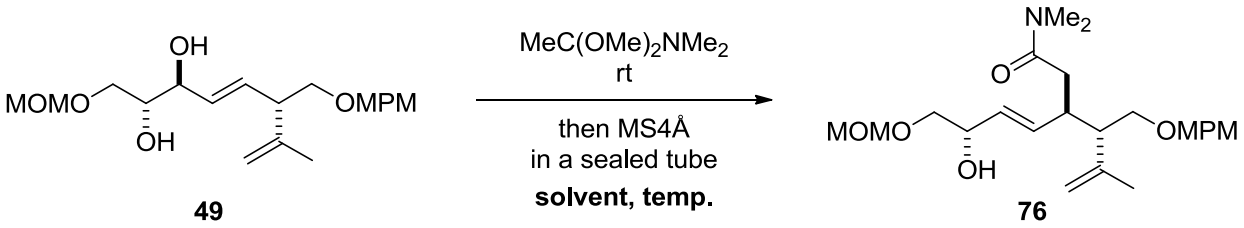
次に、得られた副生物とその反応機構について示す（scheme 91)。主に得られた副生生物はホモアリルアルコール **77** とアセチル体 **82** (ホモアリル位の水酸基がアセチル化された化合物も同程度生成) であった。なお、**77** が目的物と分離困難な副生物であり、その生成機構は系内で生成した 1 回転位体 **76** が矢印のように Cope 転位していると考えた。また、**82** はオルトアミド中間体 **78** が開環した後、*N,O*-ケテンアセタール **80** を構築する前の中間体 **79** に対して系内にわずかに存在している、あるいは反応後に混入する水によって **81** を経由して得られると考えた。



scheme 91

以上の考察を基に、検討を行った（table 8)。先ず、分離困難な **77** の生成を抑制するため、反応温

度を 140 °C に下げたところ Cope 転位は抑制されたものの、目的物 **76** の収率が低下しアセチル体 **82** が多く得られた（entry 2)。そこで、Cope 転位の抑制且つ Claisen 転位の速度向上の方法として系内の圧力に着目した。すなわち、前章で確立した条件である *o*-xylene、封管中 160 °C では、沸点が 144 °C のため系内の圧力は上昇しており、これが反応を加速している可能性を考えた。そこで溶媒として toluene を用いて 140 °C で反応したところ、**76** の収率が 54%と向上した（entry 3)。種々検討の結果、135 °C で反応時間を延長したところ 70%の収率で **76** を得た（entry 4)。実際、entry 4 の条件の際、系内の圧力は 1.8 atm と上昇していることを確認した。

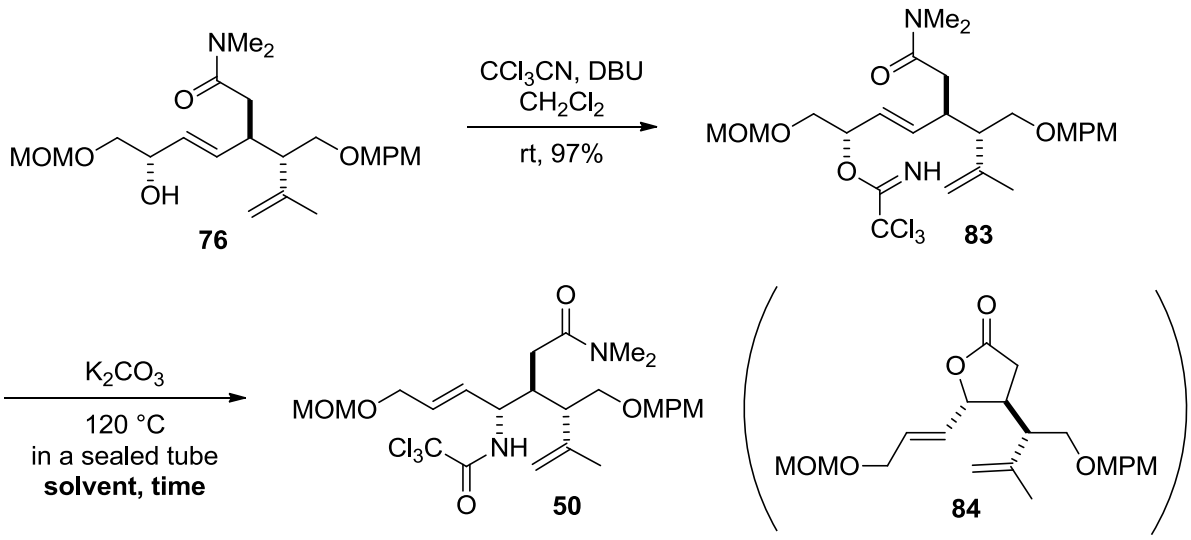


entry	solvent	time (day)	temp. (°C)	yield (%)[a]
1	*o*-xylene	1	160	50 (mixture)
2	*o*-xylene	3.5	140	20
3	toluene	4	140	54
4	toluene	8.5	135	70

[a] Isolated yield.

table 8

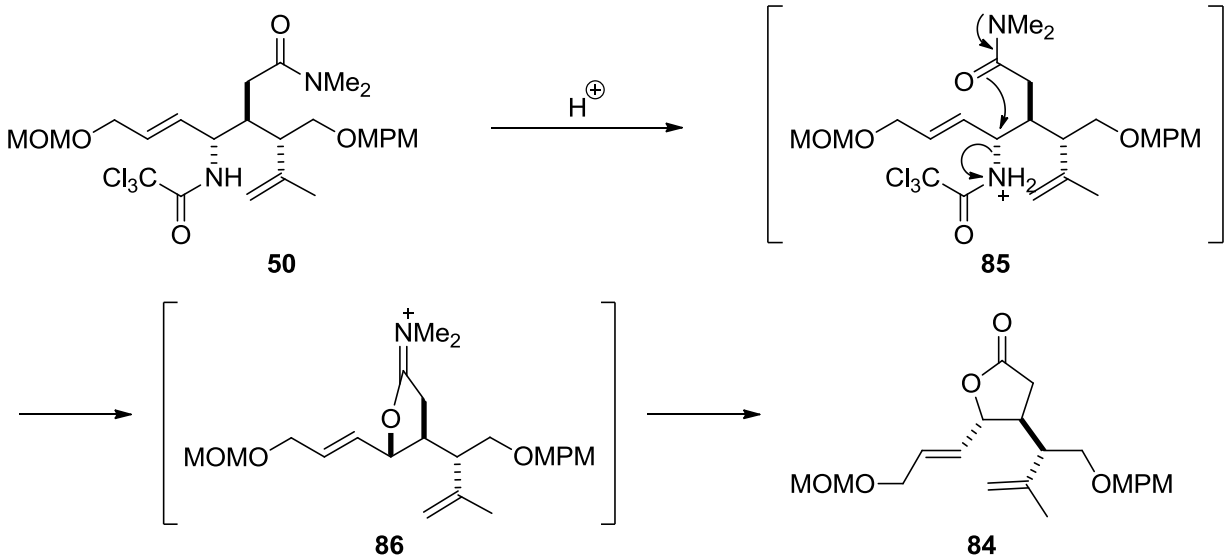
1 回転位体 **76** が得られたので続いて Overman 転位を行った（scheme 92)。得られた **76** を DBU 存在下、トリクロロアセトニトリルで処理しイミデート **83** とした。続いて炭酸カリウム存在下、封管中 140 °C で 1.5 時間加熱したところ、目的とする転位体 **50** の収率はわずか 33%であった（entry 1)。反応時間を 10 時間に延長して収率の向上を図ったが、収率は 7%と低下した（entry 2)。反応を詳細に解析したところ、ラクトン **84** が多く生成していたため、生成機構を考えた（scheme 93)。系内で生じた酸（キシレンを加熱還流すると酸が発生すると磯部らによって報告されている [49])によって、トリクロロアセトアミド基がプロトン化された後、**85** の矢印で示すように分子内環化が進行し、**86** を経由して **84** が得られる。そのため、系内を塩基性に保つため、炭酸カリウムの量を 5 倍に増量したところ、副反応は抑制され、**50** を 75%の収率で得た（entry 3)。



entry	K_2CO_3	solvent	time (h)	yield (%)[a]
1	2 mg/mL	*o*-xylene	1.5	33
2	2 mg/mL	*o*-xylene	10	7
3	10 mg/mL	toluene	17	75

[a] Isolated yield.

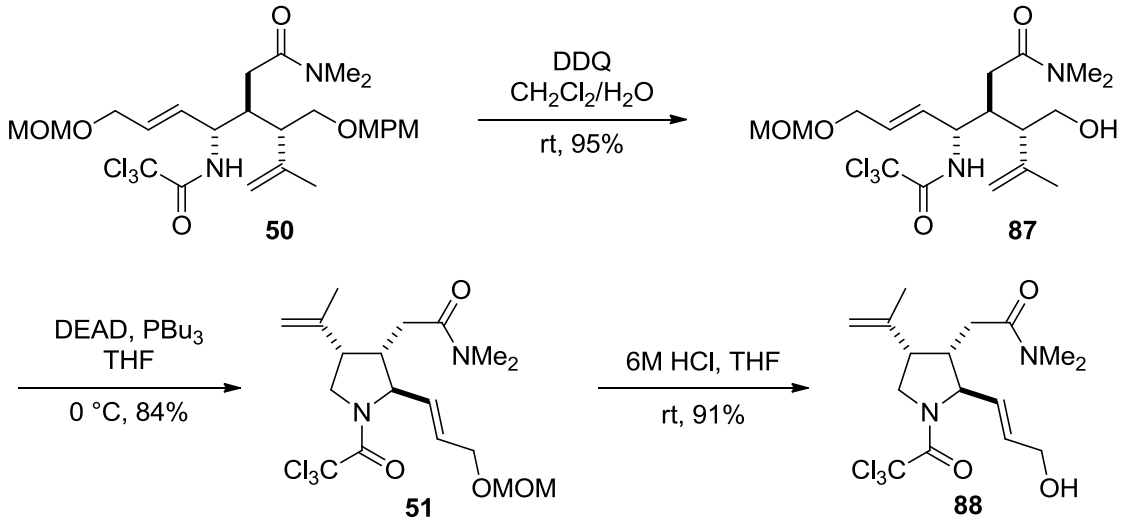
scheme 92



scheme 93

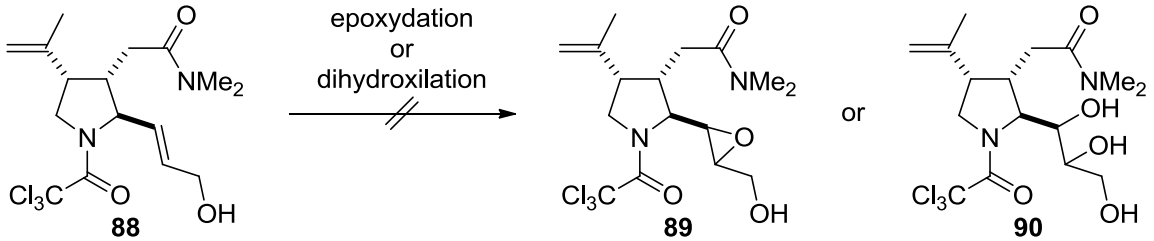
第五項　選択的酸化開裂及び全合成

カイニン酸に対応する 3 つの連続する不斉中心を持つトリクロロアセトアミド **50** を調製したので、残る課題は *exo*-オレフィン存在下、*trans*-オレフィンの選択的酸化開裂である。得られた **50** を DDQ で処理し、MPM を除去した後、光延反応によってピロリジン **51** を得た。続いて、塩酸を用いて MOM 基を除去しアリルアルコール **88** とした（scheme 94)。



scheme 94

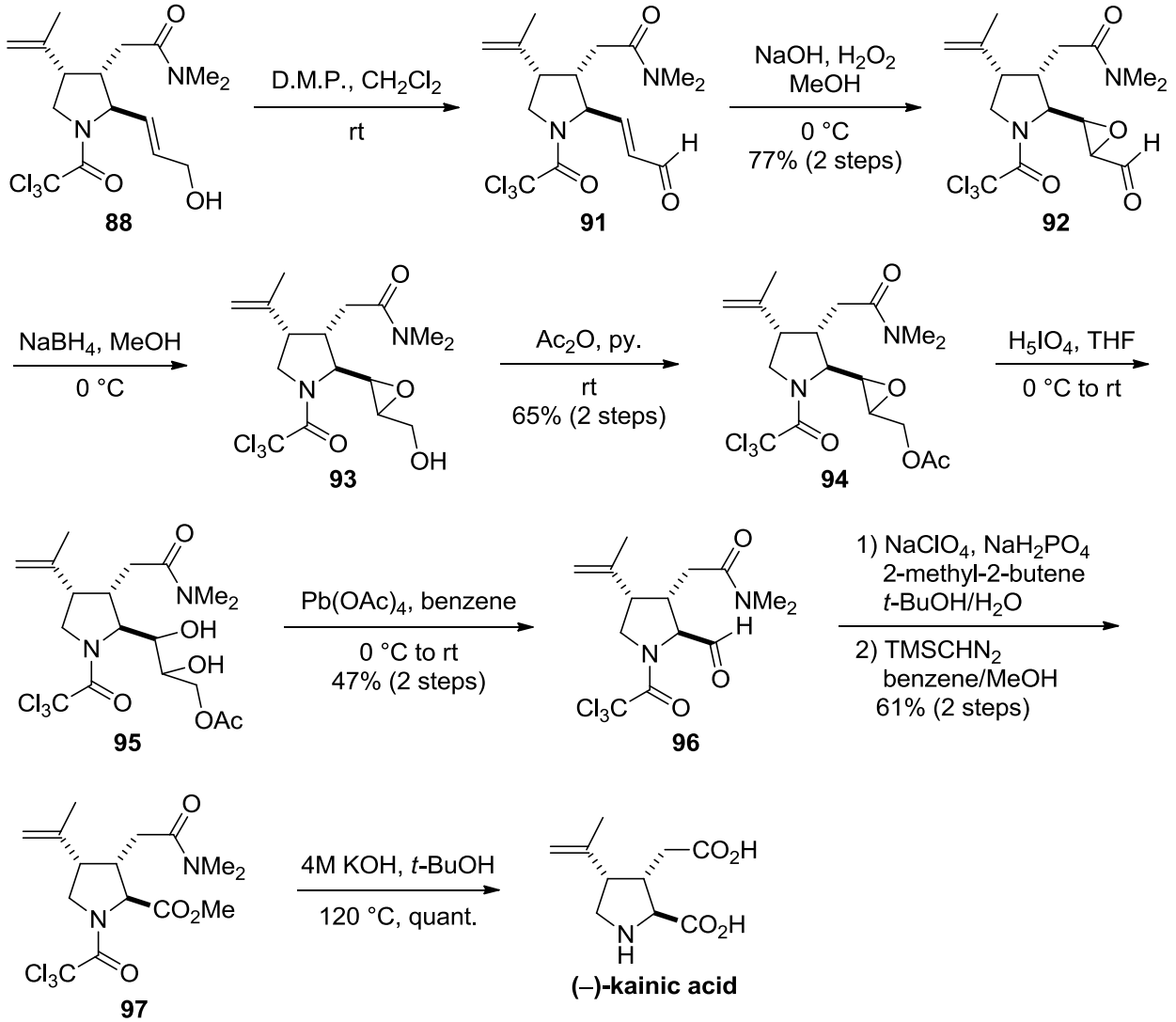
次に、*trans*-オレフィンの選択的なエポキシ化、あるいはジヒドロキシ化反応を行った(scheme 95)。しかし、様々な条件を用いたものの、原料回収あるいは、4 位の *exo*-オレフィンのみが反応するのみで目的のエポキシ体 **89** あるいはジヒドロキシ体 **90** は得られなかった。一般的にオレフィンが求核剤として作用する場合のエポキシ化反応では、置換基の多いオレフィン、すなわち電子豊富なオレフィンが優先して反応する。さらに、アリル位に酸素や窒素原子が置換している場合、より反応性が向上する。しかし本基質の場合、トリクロロアセトアミド基そしてジメチルアミド基が隣接しているため、立体的な影響から *trans*-オレフィンの反応性が低下して、*exo*-オレフィンの方が早く反応すると考えた。



scheme 95

そこで、**88** をデスマーチン試薬によって α,β-不飽和アルデヒドに酸化した後、塩基性条件下、過酸化水素によってエポキシ化したところ、選択的にエポキシ化された化合物 **92** を 2 工程収率 77%で得た。続いて、還元によって得られたアルコール **93** を過ヨウ素酸を用いて酸化開裂したものの、基質が分解するのみであった。そのため、**93** の水酸基をアセチル化した後、過ヨウ素酸で処理すると、ジオール体 **95** が得られた。この際、わずかに酸化開裂が進行しアルデヒド **96** が得られたため、精

製せず四酢酸鉛を用いて **96** へと 2 工程収率 47%で導いた。続いて、Kraus-Pinnick 酸化、メチル化によってメチルエステル **97** とした後、加水分解によって全ての保護基を除去し(–)-カイニン酸の全合成を達成した。D-アラビノースより、総工程数 23、総収率は 1.42%であった。

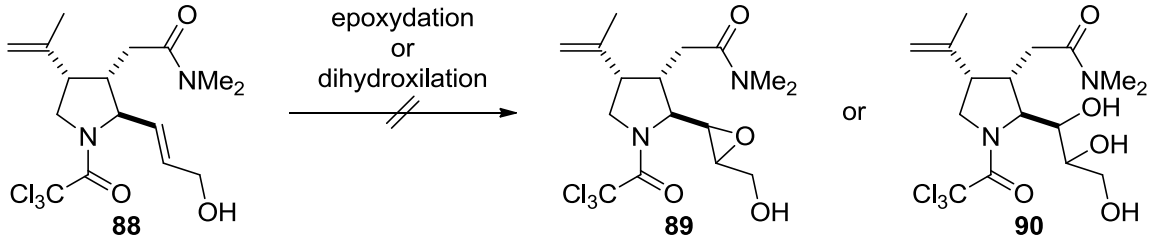


scheme 96

第二節　第二世代合成

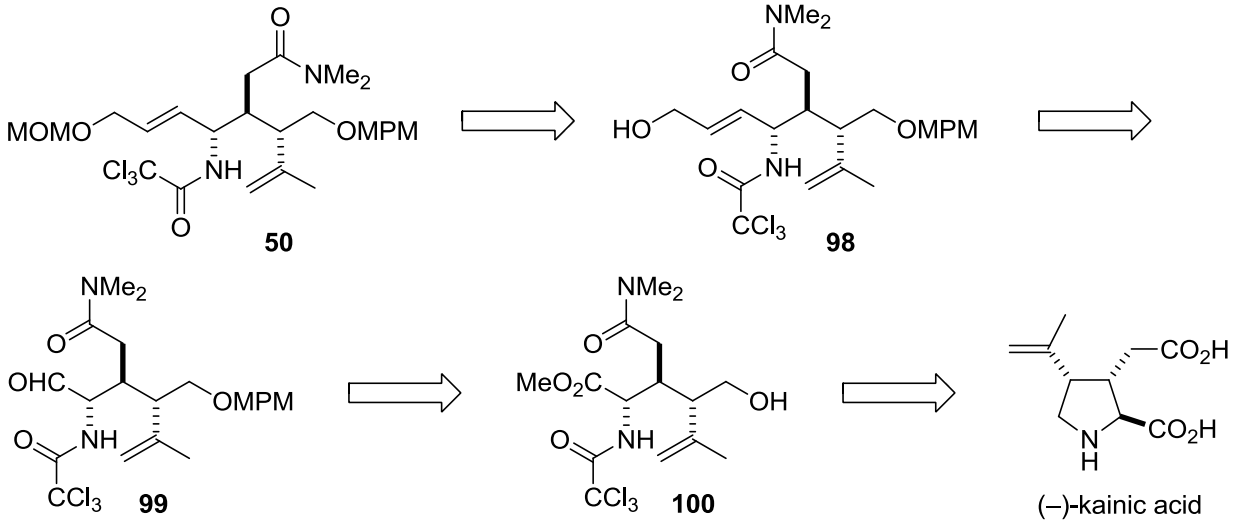
第一項　合成計画

前節に示した様に、D-アラビノースより SN2'反応及び連続的 Claisen/Overman 転位による不斉転写を利用し、(–)-カイニン酸の全合成を達成した。しかし、総工程数 23 と満足のいくルートではなかった。長い工程数の主な原因は、オレフィンの選択的な酸化開裂の段階で 7 工程も要しているためであった。当初の計画であったアリルアルコール **88** への選択的エポキシ化あるいはジヒドロキシ化が進行しなかった理由として、立体障害のためであると推測した（scheme 97)。



scheme 97

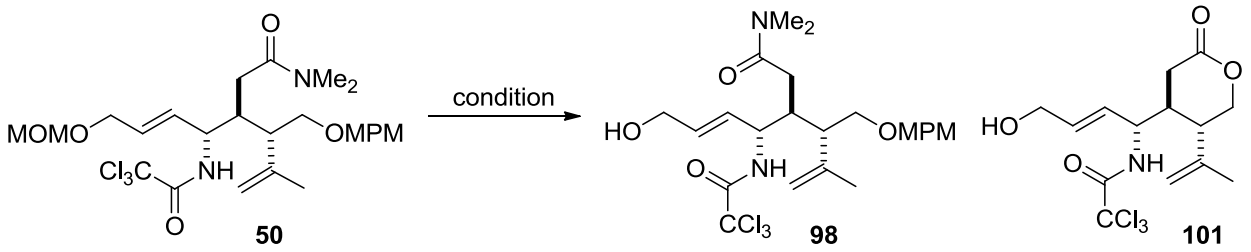
そこで、環化する前の鎖状の段階で選択的な酸化開裂を行えば、立体障害が軽減し反応が進行すると考え、合成計画を立案した（scheme 98)。すなわち、連続的 Claisen/Overman 転位体 **50** の MOM 基を選択的に除去した後、アリルアルコール選択的な酸化開裂によってアルデヒド **99** を得る。続いて、メチルエステル **100** へと変換した後、環化、加水分解によってカイニン酸の全合成を達成する計画である。



scheme 98

第二項　全合成

先ず、連続的 Claisen/Overman 転位体 **50** の選択的な脱保護を行った（table 9)。MPM 基は MOM 基と同様に酸性条件下、脱保護が進行するため酸性条件の調節が鍵となる。系内で塩化水素を発生させたところ、低収率ではあるものの目的のアリルアルコール **98** を選択的に得た（entry 1)。次に、塩化水素水溶液中、室温で撹拌したところ **98** を 90%の収率で得た（entry 2)。本選択性の発現は、MPM 基が MOM 基より酸性条件に安定であるだけではなく、MOM 基で保護した水酸基がアリルアルコールであるため、より脱保護が進行しやすいことに起因している。なお、同様な条件を 90 °C で行うと MPM 基の脱保護も進行し、分子内でラクトン化した化合物 **101** が得られた（entry 3)。

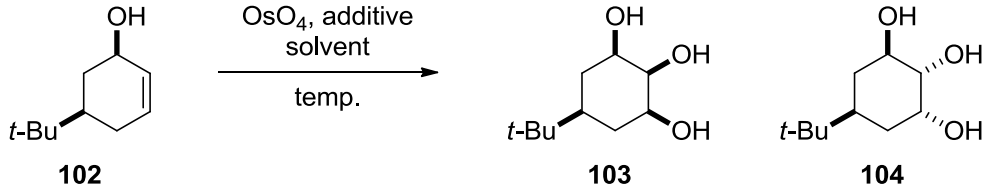


entry	condition	result
1	AcCl, MeOH, rt	**98** (20%)[a]
2	6M HCl, THF, rt	**98** (90%)
3	6M HCl, THF, 90 °C	**101** (62%)

[a] Isolated yield.

table 9

アリルジオール **98** を調製したので、選択的なジヒドロキシ化の検討を開始した[54]。ところで、環状アリルアルコールに対する四酸化オスミウムを用いたジヒドロキシ化反応は、水酸基と反対からオスミウムが反応して水酸基に対して *anti* の *syn* ジオール **104** を優先的に与える（table 10, entry 1)。一方、Donohoe らは化学量論量の四酸化オスミウムと TMEDA を用いると、水酸基配向型のジヒドロキシ化反応が進行し、**103** が選択的に得られる（entry 2)[56b]。さらにこの方法をゲラニオールに適用して、アリルアルコール選択的なジヒドロキシ化に成功している（>25：1)。

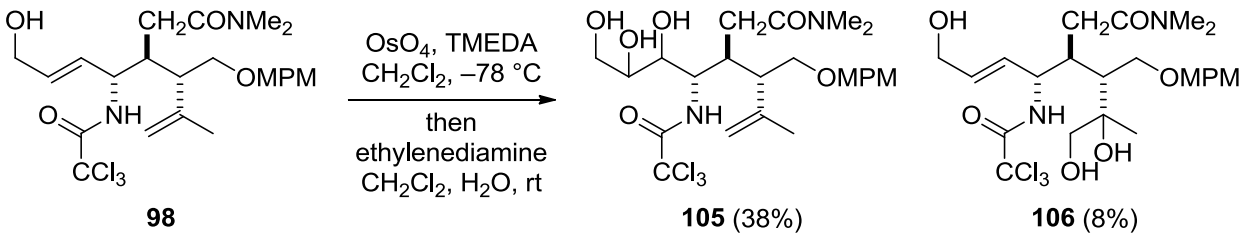


entry	OsO_4	additive	solvent	temp.	**103**	:	**104**
1	catalyst	NMO	acetone/H_2O	rt	1	:	7
2	stoichiometry	TMEDA	CH_2Cl_2	–78 °C	24	:	1

table 10

そこで Donohoe らの方法をアリルアルコール **98** に適用したところ、望みの *trans*-オレフィンが選択的にジヒドロキシ化されたトリオール **105** が優先的に得られた（scheme 99)。しかし、本法は

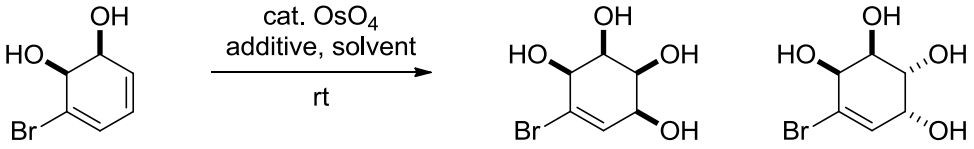
非常に毒性の強い四酸化オスミウムが化学量論量必要であり、反応条件を種々変更しても収率は向上しなかった。



98 **105** (38%) **106** (8%)

scheme 99

ところで、Donhoe らは再酸化剤を変更し、無水条件下ジヒドロキシ化を行うと **108** が優先的に得られると報告している（table 11）[56a]。そこで、本法を用いた選択的なジヒドロキシ化反応を検討した。

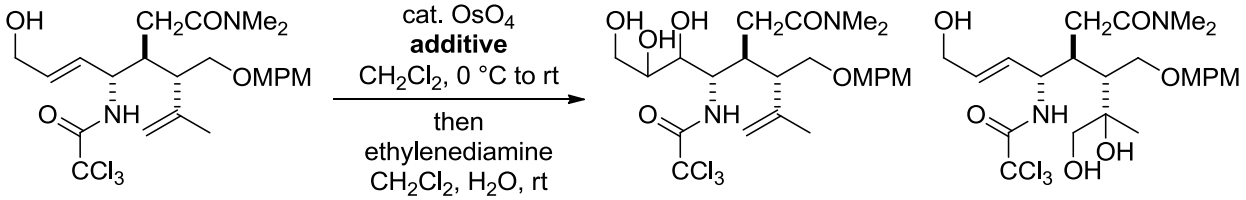


107 **108** **109**

entry	additive	solvent	yield (%)	**108**	:	**109**
1	NMO	acetone/H_2O	84	47	:	53
2	Me_3NO	CH_2Cl_2	79	82	:	18

table 11

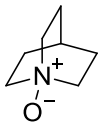
まずは再酸化剤について検討した（table 12）。その結果、化学量論量の四酸化オスミウムを用いた場合よりも良い収率で目的の **105** が得られた（entries 1-3）。その中で、最も副生生物である **106** との比率が良い NMO を最適な再酸化剤として選択した。



98 **105** **106**

entry	additive	**105** (%)[a]	**106** (%)[a]
1	QNO	47	13
2	Me_3NO	39	8
3	NMO	45	9

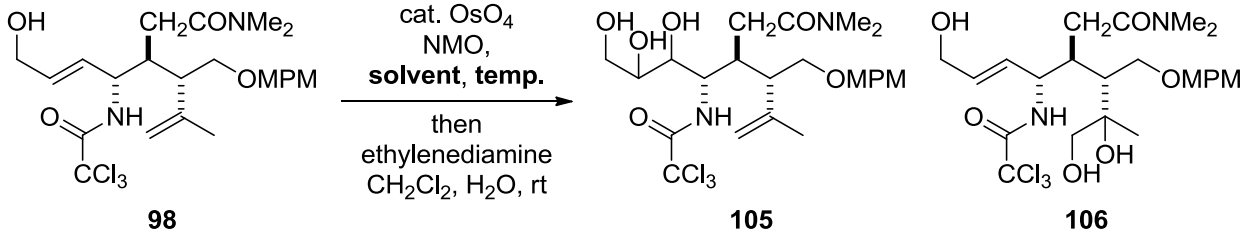
[a] Isolated yield.



QNO: Quinuclidien N-oxide

table 12

次に、溶媒、温度、そして基質濃度についての検討を行った（table 13）。溶媒をトルエンに変更したところ、収率及び副生物との比は低下した（entry 2）。続いて、反応温度を 0 °C から–20, –40 °C へと下げたところ、–20 °C の際に最も良い収率で **105** が得られた（entries 3 and 4）。反応濃度は、ほぼ反応に影響を与えなかった（entries 5 and 6）。

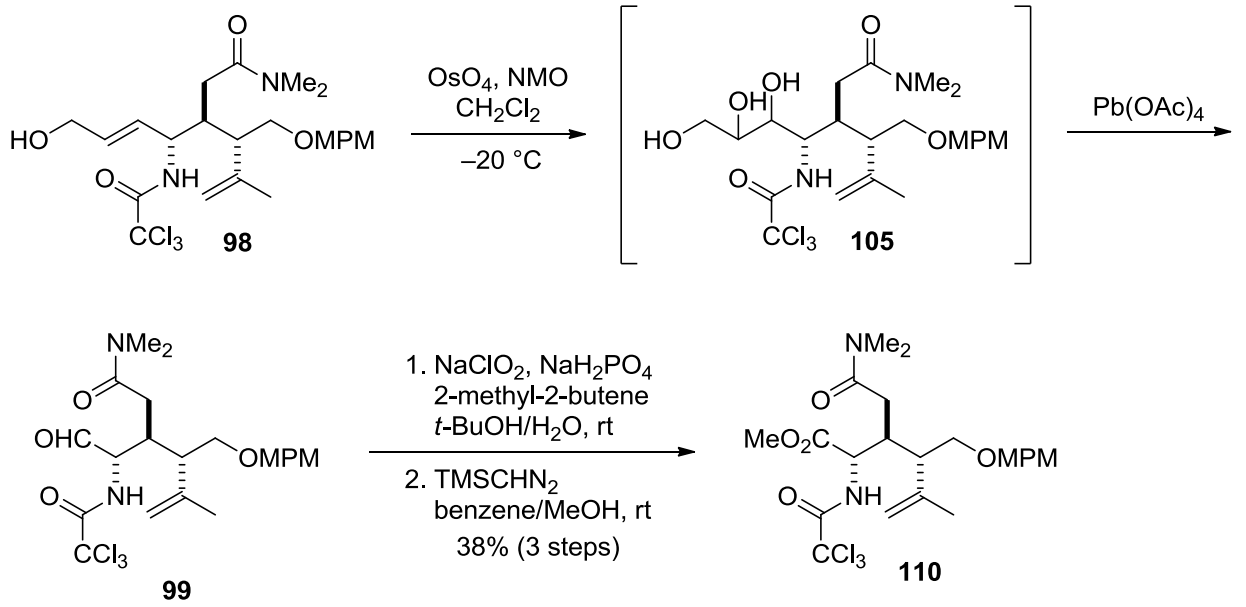


entry	solvent (M: mol/L)	temp. (°C)	**105** (%)[a]	**106** (%)[a]
1	CH_2Cl_2 (0.015)	0 °C to rt	45	9
2	toluene (0.015)	0 °C to rt	35	15
3	CH_2Cl_2 (0.015)	–20 °C	52	14
4	CH_2Cl_2 (0.015)	–40 °C	40	11
5	CH_2Cl_2 (0.04)	–20 °C	45	18
6	CH_2Cl_2 (0.002)	–20 °C	52	16

[a] Isolated yield.

table 13

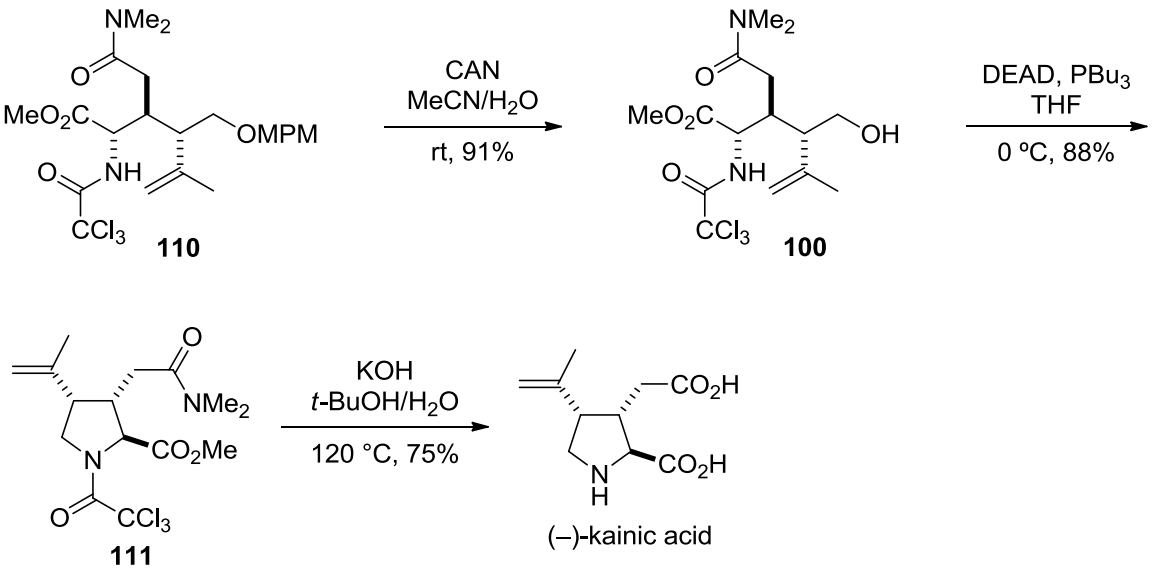
先の検討は四酸化オスミウムを反応させた後、抽出、乾燥し、再度溶媒に溶解させエチレンジアミンを作用している。そのため、得られたトリオール **108** を酸化開裂しアルデヒド **99** に変換すると、アリルアルコール **98** から合計 3 工程必要となる。もし四酸化オスミウムの反応終了後、ワンポットにて酸化開裂が進行すれば、わずか 1 工程でアリルアルコールからアルデヒドが得られると考え、検討を行った（scheme 100)。その結果、期待通りワンポットでの酸化開裂は進行し、アルデヒド **99** が得られた。**99** が不安定であったため、すぐに酸化、メチル化しメチルエステル **110** を 3 工程収率 38%で得た。



scheme 100

続いて、得られたメチルエステル **110** の MPM 基を硝酸セリウムアンモニウムによって除去した後、光延反応によって 88%の収率でピロリジン **111** へと変換した。最後に加水分解によって全ての保護基を除去し、(–)-カイニン酸へと導いた。D-アラビノースより総工程数 18、総収率 2.8%であっ

た。



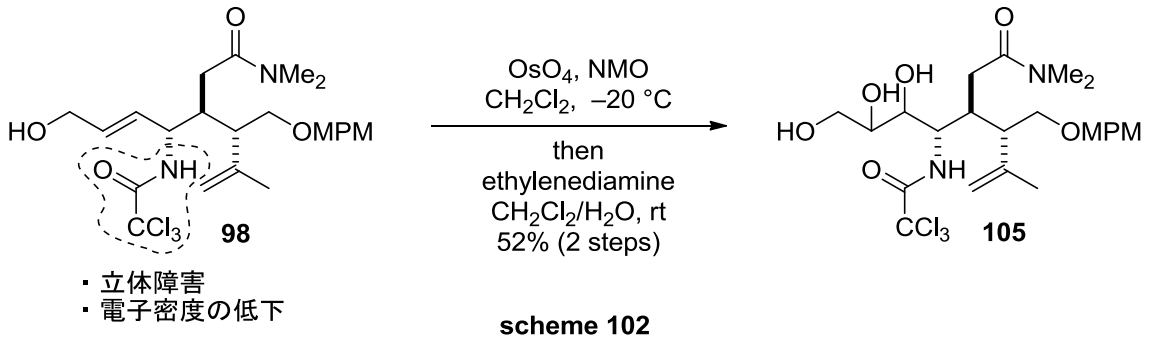
(–)-kainic acid

scheme 101

第三節　第三世代合成

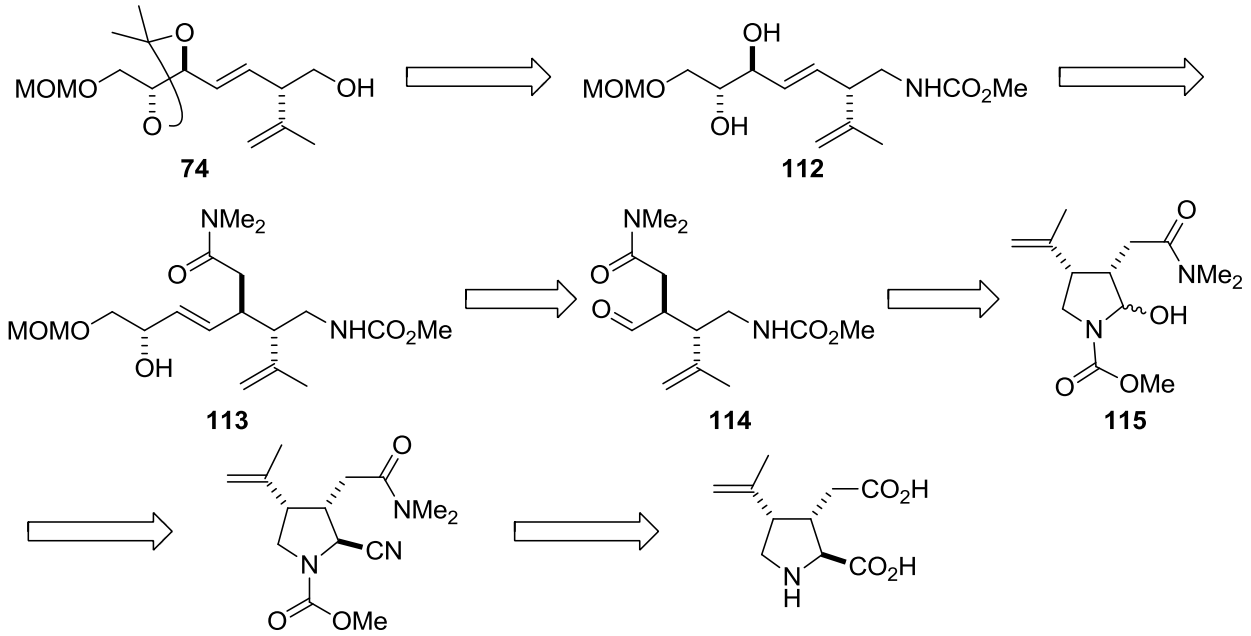
第一項　合成計画

第二節では、アリルアルコール選択的なジヒドロキシ化反応に続く酸化開裂によって、第一世代の合成に比べ短工程且つ高収率でカイニン酸の全合成を達成した。しかしながら、選択的なジヒドロキシ化の収率は 52%と中程度であった。その原因として、アリル位にあるトリクロロアセトアミド基の立体障害及び、電子求引性によるオレフィンの電子密度の低下に伴う反応性の低下であると推測した（scheme 102)。



scheme 102

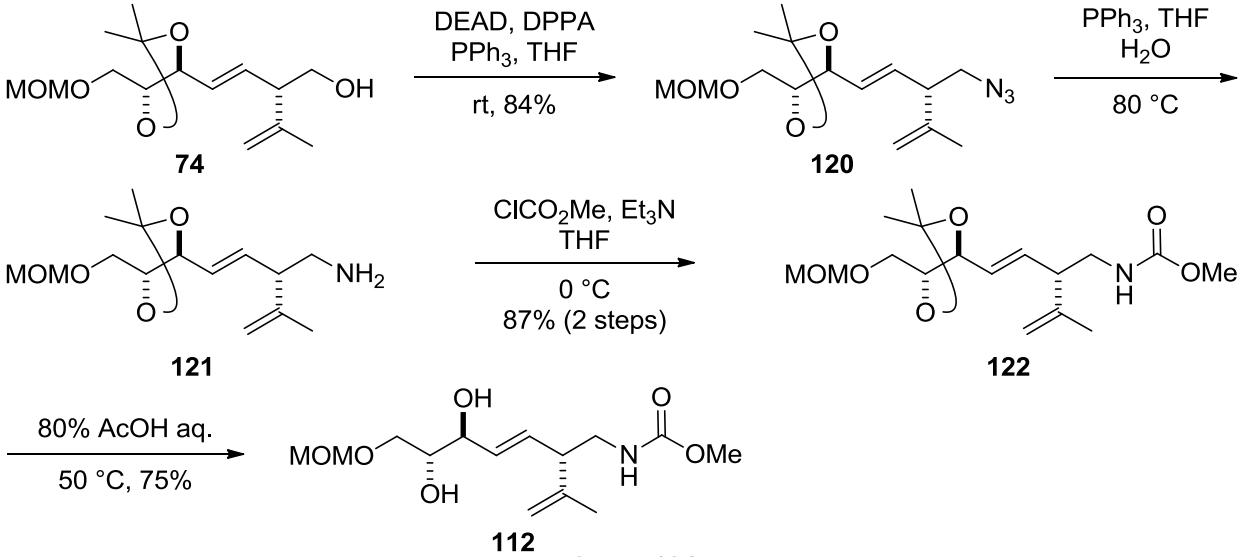
そこで、オルトアミド型 Claisen 転位を鍵反応とした新たな合成経路を立案した（scheme 103)。第一世代合成の中間体であるホモアリルアルコール **74** から、水酸基をアミノ基へと置換した後、イソプロピリデン基を除去しアリルジオール **112** を得る。続いて、オルトアミド型 Claisen 転位によって 1 回転位体 **113** を得た後、アリルアルコール選択的な酸化開裂によってアルデヒド **114** へと変換する。窒素原子から分子内で環化し *N,O*-ヘミアセタール **115** を経由してシアノ基を導入し、最後に加水分解によって(–)-カイニン酸へと導く計画である。



scheme 103

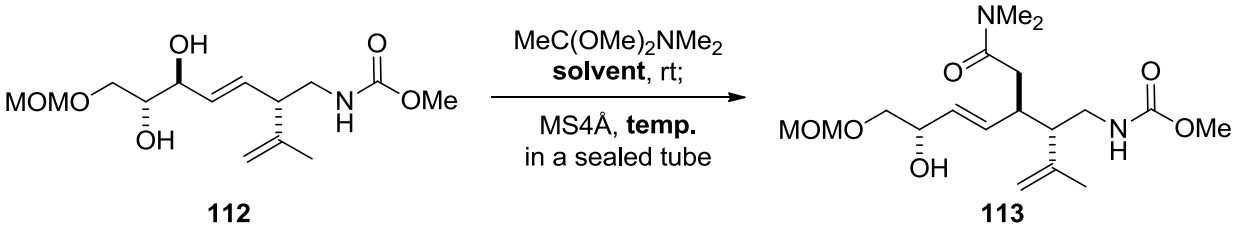
第二項　全合成

最初に、ホモアリルアルコール **74** からアリルジオール **112** を調製した（scheme 104）。**74** に対して光延の条件によりアジドを導入した後、Staudinger 反応によってアミン **121** を得た。得られた **121** を粗精製のまま、メチルカーバメート **122** へと変換した後、イソプロピリデン基を除去してアリルアルコール **112** へと導いた。



scheme 104

アリルジオール **112** を調製したので、鍵反応であるオルトアミド型 Claisen 転位の検討を行った（table 14）。これまでと同様にトルエンを溶媒として反応を行ったところ、40%の収率で目的の転位体 **113** を得た（entry 1）。この際、非常に長い反応時間にもかかわらず、多量のアセチル体が得られた。そのため、反応溶媒としてキシレンを用いて反応温度を 160 °C に上げたところ、反応時間は短縮したものの収率はわずかに向上するのみであった（entry 2）。原因は、反応が完結する前に構造不明物が多く副生するためであった。次に溶媒として *t*-ブチルベンゼンを用いて、170 °C で反応を行ったところ 64%の収率で **113** が得られた（entry 4）。

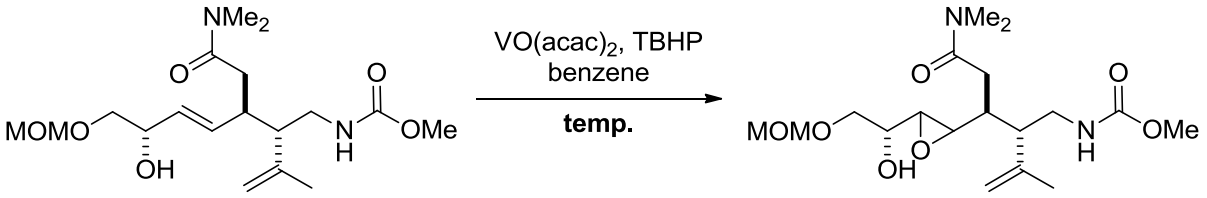


entry	solvent	temp. (°C)	time	yield (%)[a]
1	toluene	140	7.5 d	40
2	*o*-xylene	160	2 d	46
3	*t*-butylbenzene	160	28 h	50
4	*t*-butylbenzene	170	17 h	64

[a] Isolated yield.

table 14

次に、アリルアルコール選択的なエポキシ化反応の検討を行った（table 15)。パラジウム触媒存在下、3 当量の TBHP を用いて室温で撹拌したところ、アリルアルコールが選択的にエポキシ化された化合物 **123** を 59%の収率で得た（entry 1)。そこで反応温度及び TBHP の当量を変更して収率の向上を図った。反応温度を 50 °C に上げると収率は 68%に向上したため、TBHP の当量を減らして選択性の向上を目指したが、収率のは低下した（entries 2–4)。

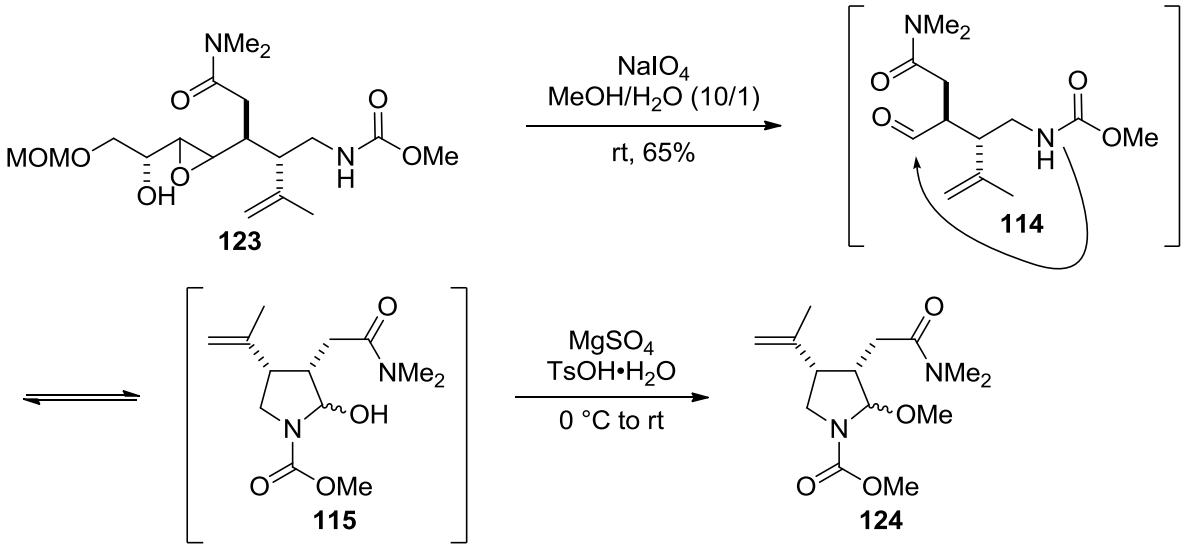


entry	TBHP (eq)	temp. (°C)	yield (%)[a]
1	3	rt	59
2	3	50	69
3	1.2	50	29
4	2	50	42

[a] Isolated yield.

table 15

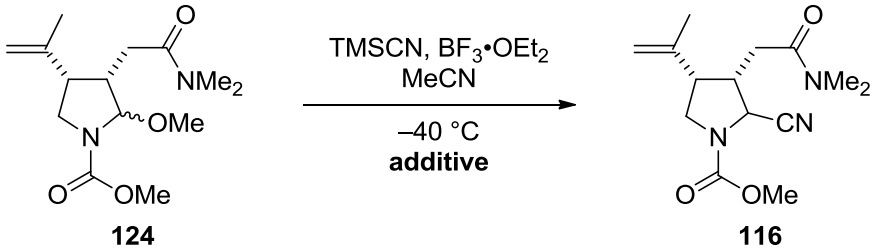
選択的なエポキシ体 **123** が得られたので、酸化開裂を行った（scheme 105)。メタノール、水の混合溶媒中、過剰の過ヨウ素酸ナトリウムを添加すると酸化開裂が進行し、アルデヒド **114** が得られた。得られた **114** は、窒素原子からの分子内環化によって生じる *N,O*-ヘミアミナール **115** との平衡で存在しており、単離が困難であった。そこで、系中に硫酸マグネシウム及びトシル酸を添加し水を除くと、水酸基がメトキシ基で置換した *N,O*-アミナール **124** が 65%の収率で得られた。



scheme 105

続いて 2 位へのシアノ基の導入を検討した。先ず、少量のアミナール **124** を用いてルイス酸 {BF_3·OEt_2, $Sc(OTf)_3$, $SnCl_4$, TfOH, TMSOTf}、溶媒（CH_2Cl_2, MeCN, toluene, THF)、そして反応温度についてのスクリーニングを行った。その結果、ルイス酸として BF_3·OEt_2、溶媒として MeCN、そして–40 °C で反応行った際に、目的のニトリル **116** が 55%と最も良い収率で得られた（table 16,

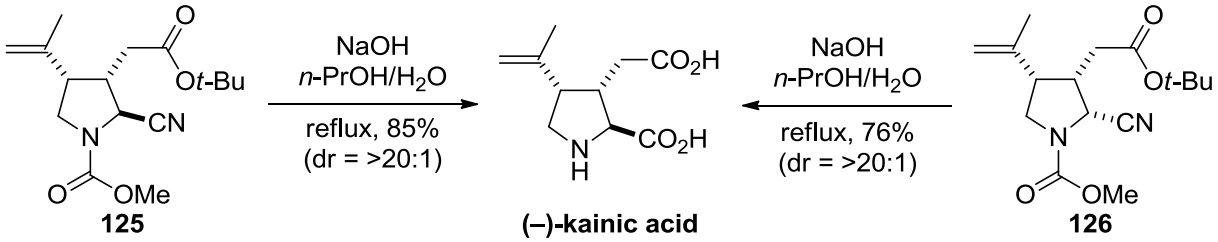
entry 1)。主な副生生物は、**124** のメトキシ基が水酸基へと変換されたヘミアミナール体 **115** であった。そこで、系内の水を除くためモレキュラーシーブスを添加したところ、収率は 73%に向上した(entry 2)。なお、ニトリル **116** は単一の立体異性体で得られているが、福山らによって報告されているように (scheme 106)[22h]、次の加水分解で望みの立体へと異性化するため、立体決定は行わなかった。



entry	additive	yield (%)[a]
1	non	55
2	MS4Å	73

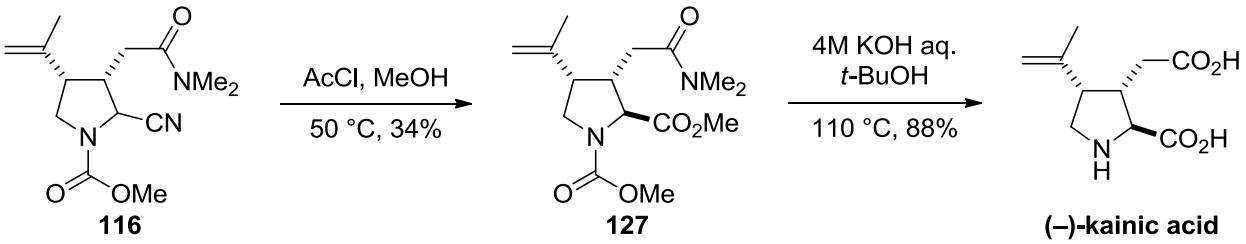
[a] Isolated yield.

table 16



scheme 106

最後に、得られたニトリル **116** を酸性条件下、加溶媒分解して収率 34%にてメチルエステル **127** へと誘導した後､加水分解によって全ての保護基を除去し(–)-カイニン酸へと導いた (scheme 107)。D-アラビノースより総工程数 16、総収率 1%であった。

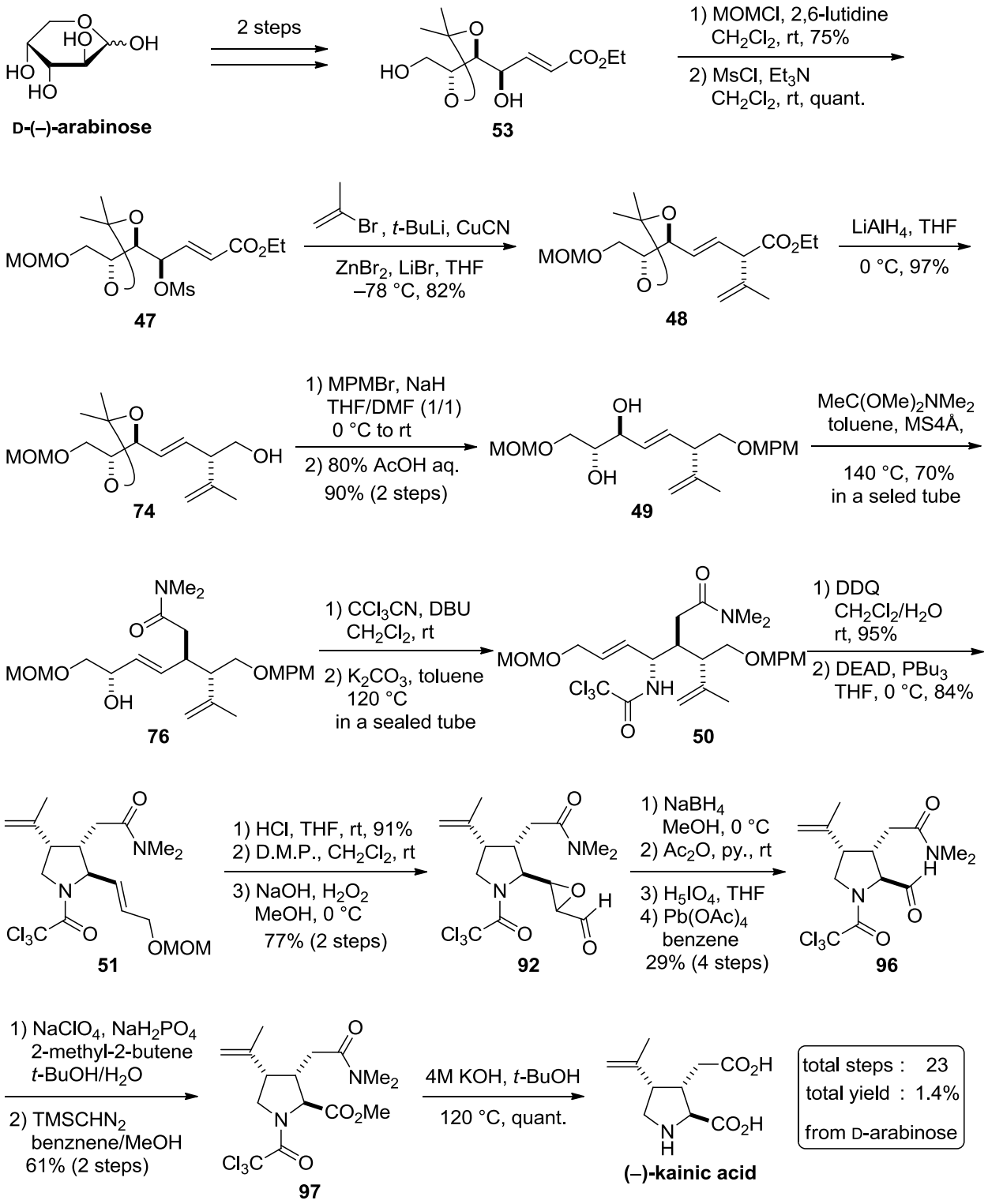


scheme 107

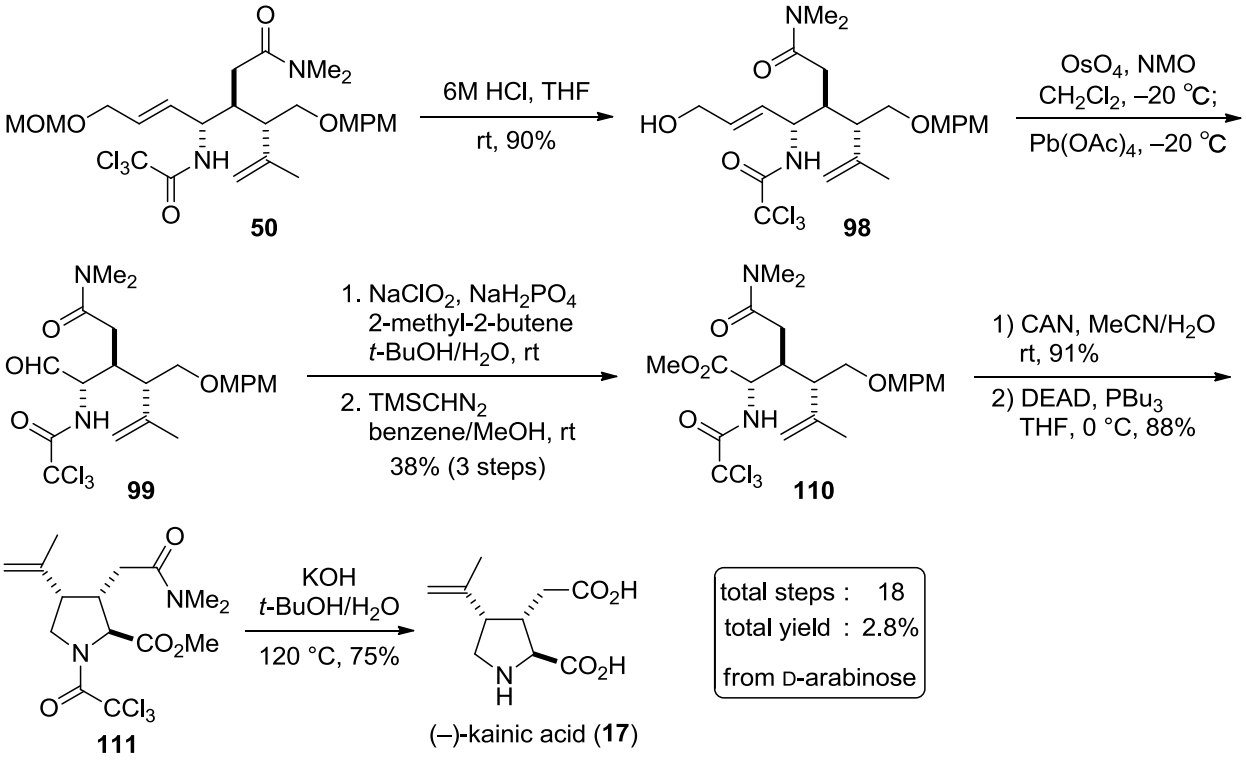
第四節　第二章のまとめ

以下に、第二章をまとめる。

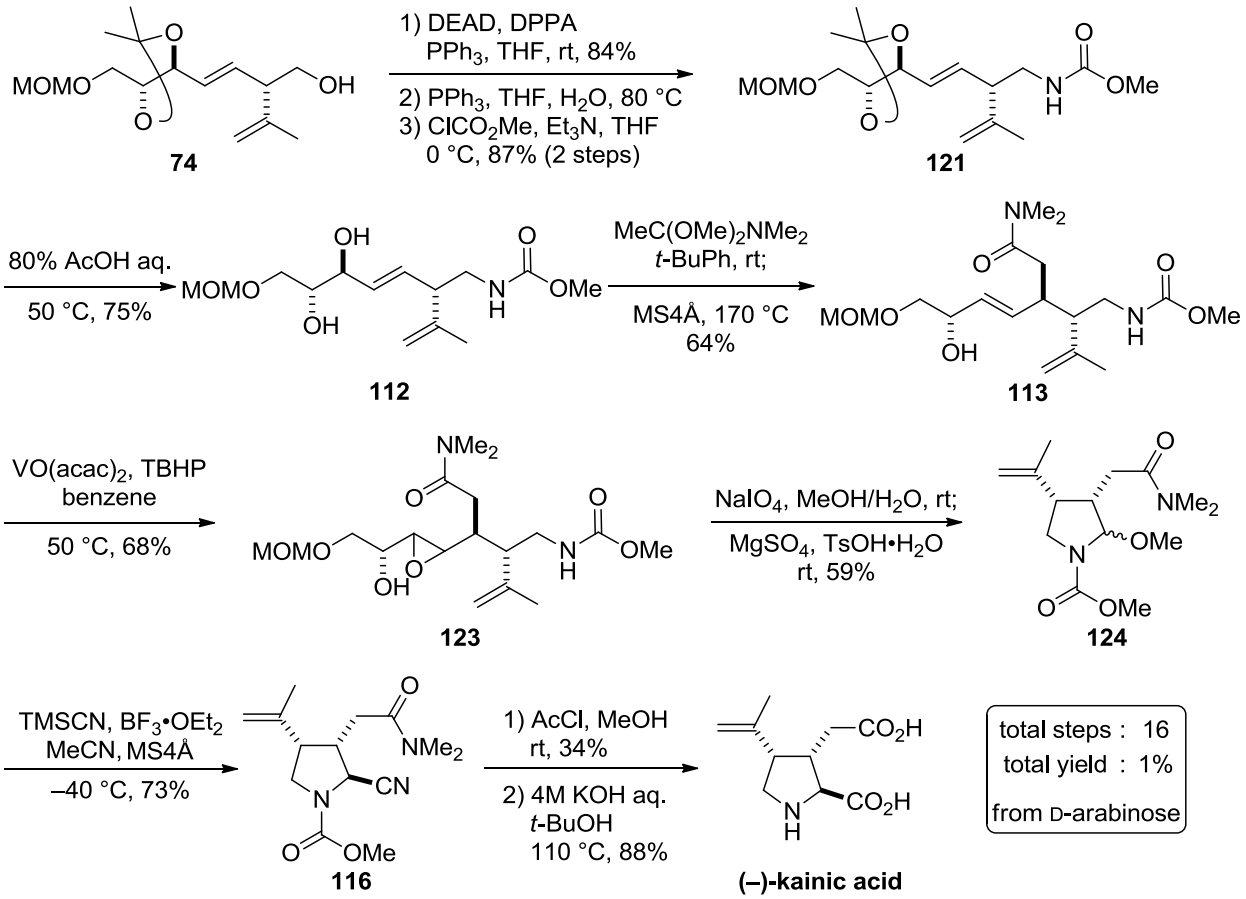
◆　第一世代



◆ 第二世代


6M HCl, THF
rt, 90%
OsO4, NMO
CH2Cl2, –20 °C;
Pb(OAc)4, –20 °C
50
98
99
110
111
1. NaClO2, NaH2PO4
2-methyl-2-butene
t-BuOH/H2O, rt
2. TMSCHN2
benzene/MeOH, rt
38% (3 steps)
1) CAN, MeCN/H2O
rt, 91%
2) DEAD, PBu3
THF, 0 °C, 88%
KOH
t-BuOH/H2O
120 °C, 75%
(–)-kainic acid (17)
total steps : 18
total yield : 2.8%
from D-arabinose

◆ 第三世代


1) DEAD, DPPA
PPh3, THF, rt, 84%
2) PPh3, THF, H2O, 80 °C
3) ClCO2Me, Et3N, THF
0 °C, 87% (2 steps)
74
121
80% AcOH aq.
50 °C, 75%
112
MeC(OMe)2NMe2
t-BuPh, rt;
MS4Å, 170 °C
64%
113
VO(acac)2, TBHP
benzene
50 °C, 68%
123
NaIO4, MeOH/H2O, rt;
MgSO4, TsOH•H2O
rt, 59%
124
TMSCN, BF3•OEt2
MeCN, MS4Å
–40 °C, 73%
116
1) AcCl, MeOH
rt, 34%
2) 4M KOH aq.
t-BuOH
110 °C, 88%
(–)-kainic acid
total steps : 16
total yield : 1%
from D-arabinose

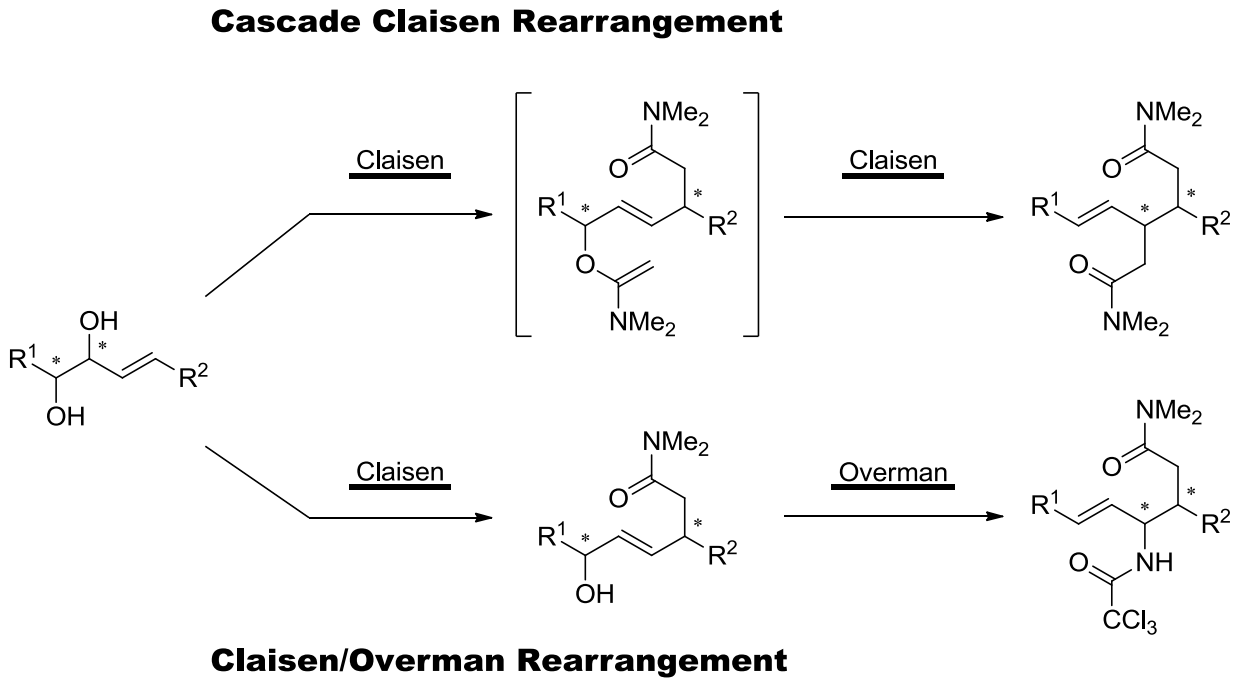
第二章では、第一章で述べた連続的 Claisen/Overman 転位あるいはオルトアミド型 Claisen 転位の有用性を示すべく、(–)-カイニン酸合成へと応用し 3 つの経路で全合成を達成した。特に、最も総収率の高い第二世代の合成経路では、D-アラビノースが持つ光学活性な 3 つの水酸基を不斉転写反応に利用し、(–)-カイニン酸が持つ全ての不斉炭素を構築した。また、選択的なジヒドロキシ化反応にもう 1 つの水酸基を利用しているため、D-アラビノースが持つ 4 つ全ての水酸基を効率的に利用して(–)-カイニン酸へと導いた。

総括

本研究では、天然物から誘導した光学活性なアリルジオールに対する 2 種類の連続的シグマトロピー転位の開発に成功し、Claisen/Overman 転位を鍵反応として海洋性天然物の(–)-カイニン酸の全合成を行った。

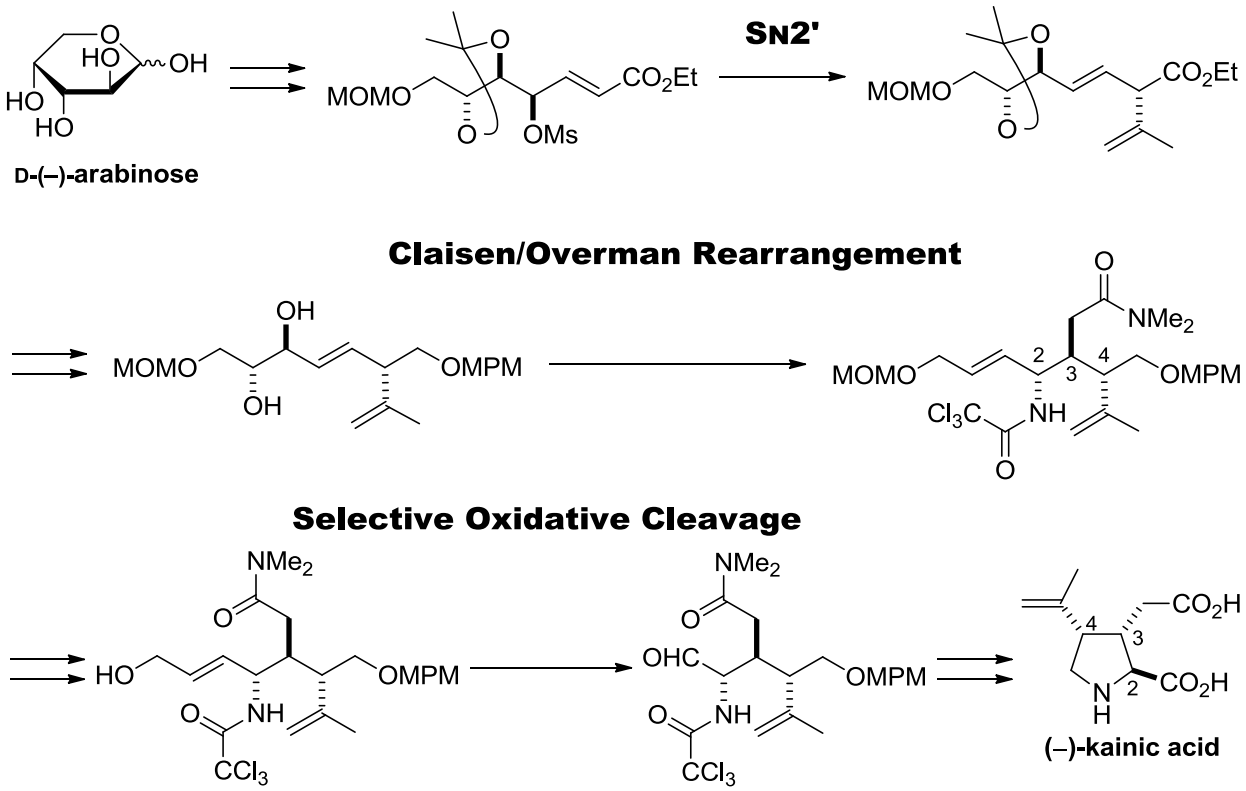
カスケード及びオルトアミド型 Claisen 転位の開発

酒石酸及び D-リボースから誘導したアリルジオールに対して、試薬の当量とモレキュラーシーブスの有無を変更するのみで、Claisen 転位の回数を制御することに成功した。また、1 回に制御して得られるアリルアルコールには異なる転位が適用可能で、Overman 転位を行うことで、窒素原子が導入した化合物を水酸基の保護・脱保護を経由せず合成できた。また、用いた転位反応は 6 員環遷移状態を経由して進行するため、対応する転位体を全て単一の立体異性体として得ることができた。



(–)-カイニン酸の全合成

出発原料である D-アラビノースが持つ 4 つの水酸基を全て利用して、(–)-カイニン酸の全合成に成功した。(–)- カイニン酸が持つ 3 つの連続する不斉中心は、出発原料である D-アラビノースに存在する光学活性な水酸基を SN2'反応、連続的 Claisen/Overman 転位反応によって構築し、選択的酸化開裂は、残りの水酸基を用いた水酸基配向型のジヒドロキシ化によって達成した。

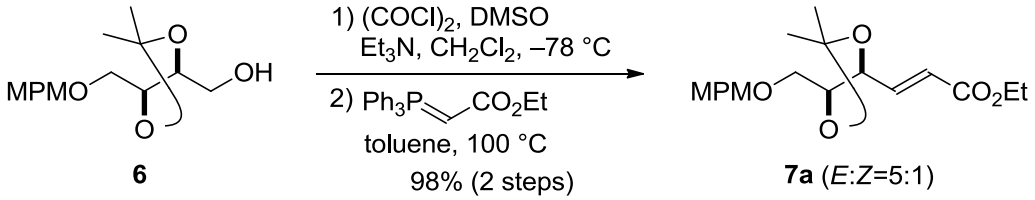

D-(–)-arabinose
SN2'
Claisen/Overman Rearrangement
Selective Oxidative Cleavage
(–)-kainic acid

実験編

General Experimantal Procedure

Reactions were performed in oven-dried glassware fitted with rubber septa under an argon atmosphere. Methanol was distilled from $CaSO_4$. Benzene, DMF, toluene, *t*-butylbenzene and *o*-xylene were distilled from CaH_2. All distilled solvents, MeCN, CH_2Cl_2 and 1,2-dichloroethane were dried over activated 3Å molecular sieves. THF is tetrahydrofuran, dehydrated; stabilizer free, KANTO CHEMICAL CO., INC. Commercial reagents were used without further purification. Thin-layer chromatography was performed on Merck 60 F254 precoated silica gel plates, which were visualized by exposure to UV (254 nm) or stained by submersion in ethanolic ninhydrin solution or ethanolic phosphomolybdic acid solution followed by heating on a hot plate. Flash column chromatography was performed on silica gel (Silica Gel 60 N; 63-210 mesh, KANTO CHEMICAL CO., INC.). ^{1}H NMR spectra were recorded at 500 MHz and ^{13}C NMR spectra at 125 MHz with JEOL ECA-500 spectrometers. Chemical shifts are reported in ppm with solvent signals [^{1}H-NMR: $CDCl_3$ (7.26), C_6D_6 (7.16), D_2O (4.79); ^{13}C-NMR: $CDCl_3$ (77.16), C_6D_6 (128.06)]. Signal patterns are indicated as br, broad peak; s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet. Infrared spectra were recorded using a BRUKER ALPHA FT-IR spectrometer. Mass spectra (EI and FAB) were measured with a JEOL GC-Mate spectrometer. Mass spectra (ESI-TOF) were measured with a Waters, LCT Premier XE. Melting points were measured with a Mitamura-Riken microhot stage. Optical rotations were measured with a JASCO DIP-370 instrument ro JASCO P-2100 polarimeter.

E-Enoate 7a (*E*:*Z*=5:1)

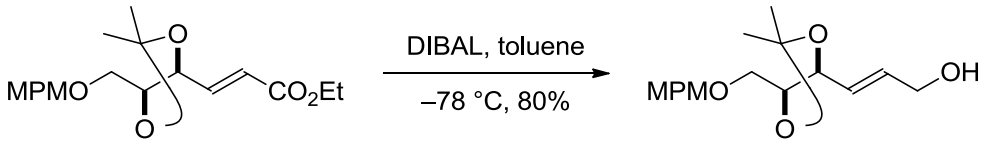


Oxalyl chloride (1.9 mL, 22 mmol) was added dropwise to a solution of DMSO (2.1 mL, 30 mmol) and CH_2Cl_2 (40 mL) at –78 °C. The resulting solution was maintained for 30 min at –78 °C. A solution of alcohol **6** (2.09 g, 7.40 mmol) and CH_2Cl_2 (19 mL) was then added dropwise via cannula at –78 °C. After the solution was maintained for 45 min at –78 °C, Et_3N (8.3 mL, 59 mmol) was added dropwise to the solution. The resulting mixture was stirred for 15 min at –78 °C, allowed to warm to room temperature, quenched with H_2O (80 mL), and extracted with CH_2Cl_2 (40 mL) and EtOAc (80 mL). The combined organic extracts were washed with brine (80 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated to give the corresponding aldehyde as a yellow oil, which was immediately used in the next reaction without further purification.

A solution of the crude aldehyde and toluene (10 mL) was added to a solution of (Ethoxycarbonylmethylene)triphenylphosphorane (3.87 g, 11.1 mmol) and toluene (30 mL) at 100 °C. This solution was maintained for 30 min at 100 °C, cooled to room temperature, and

concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:2 to 1:1) to give 2.54 g of *E*-enoate **7a** (98% for 2 steps, two isomers, *E*:*Z*=5:1). For analytical samples, the isomers were purified by HPLC (PEGASIL Silica 120–5, 250×20 mm, UV 254 nm, EtOAc/hexane 1:5, 10 mL/min, *Z*-enoate **7b**: T_R=14.0 min, *E*-enoate **7a**: T_R=14.5 min) to afford pure *E*-enoate **7a** and *Z*-enoate **7b**. *E*-Enoate **7a**: colorless oil; $[\alpha]^{26}_D$ –28.7 (*c* 1.22, $CHCl_3$); IR (film) 2986, 1721, 1613, 1514, 1249, 1174 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (dd, *J* = 15.5, 5.4 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 15.5, 1.4 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.40 (ddd, *J* = 8.6, 5.4, 1.4 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.94 (ddd, *J* = 8.6, 4.6, 4.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.60 (dd, *J* = 10.6, 4.6 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 10.6, 4.6 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 166.1 (C), 159.5 (C), 144.2 (CH), 129.9 (C), 129.5 (CH), 122.7 (CH), 114.0 (CH), 110.3 (C), 79.7 (CH) ,77.6 (CH), 73.4 (CH_2), 69.1 (CH_2), 60.7 (CH_2), 55.4 (CH_3), 27.1 (CH_3), 26.8 (CH_3), 14.3 (CH_3); LRMS (EI) *m/z* 350 (M^+, 1.8%), 263 (13), 245 (8), 170 (14), 156 (21), 137 (71), 121 (100), 112 (40); HRMS (EI), calcd for $C_{19}H_{26}O_6$ M^+ 350.1729, found 350.1725.

***E*-Allylic alcohol 8**

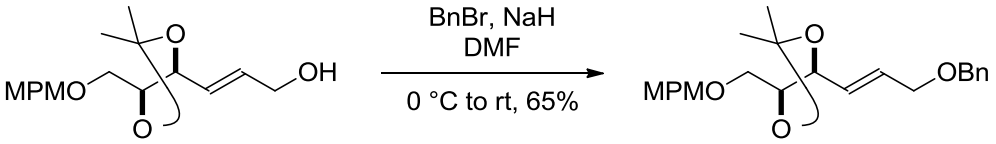


7a (*E*:*Z*=5:1) **8**

Diisobutylalminium hydride (1.01 M in toluene, 5.4 mL, 5.5 mmol) was added dropwise to a solution of *E*-enoate **7a** (740 mg, 2.11 mmol, two isomers, *E*:*Z*=5:1) and toluene (20 mL) at –78 ºC. The solution was maintained for 1 h, quenched with 1M aqueous HCl (10 mL), allowed to warm to room temperature, and extracted with EtOAc (2x 30 mL). The combined organic extracts were washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (10 mL) and brine (10 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/toluene 1:4 to 1:2) to give 523 mg of *E*-allylic alcohol **8** (80%) and 41.4 mg of *Z*-allylic alcohol **10** (6%). *E*-Allylic alcohol **8**: colorless oil; $[\alpha]^{26}_D$ –12.9 (*c* 0.69, $CHCl_3$); IR (film) 3443, 2990, 2934, 2865, 1613, 1514, 1371, 1247, 1088, 1032 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.92 (dtd, *J* = 15.5, 5.2, 0.6 Hz, 1H), 5.72 (ddt, *J* = 15.5, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.24 (ddd, *J* = 7.5, 7.5, 0.6 Hz, 1H), 4.16–4.14 (m, 2H), 3.90 (ddd, *J* = 7.5, 5.4, 3.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (dd, *J* = 10.6, 3.7 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 10.6, 5.4 Hz, 1H), 1.45 (brs, 1H), 1.433 (s, 3H), 1.432 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.4 (C), 134.2 (CH), 130.2 (C), 129.5 (CH), 128.0 (CH), 113.9 (CH), 109.5 (C), 80.2 (CH), 78.7 (CH), 73.4 (CH_2), 69.2 (CH_2), 62.9 (CH_2), 55.4 (CH_3), 27.1 (CH_3), 27.1 (CH_3); LRMS (EI) *m/z* 308 (M^+, 0.2%), 293 (4), 250 (8), 232 (6), 204 (6), 186 (10), 173 (10), 137 (75), 121(100); HRMS (EI), calcd for $C_{17}H_{24}O_5$ M^+ 308.1624, found 308. 1633. *Z*-Allylic alcohol **10**: colorless oil; $[\alpha]^{26}_D$ +0.2 (*c* 0.78, $CHCl_3$); IR (film) 3440, 2990, 2940, 2860, 1605, 1510 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz,

2H), 5.87 (dtd, J = 11.2, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 5.56 (ddt, J = 11.2, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 4.70 (ddd, J = 8.3, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.16–4.14 (m, 2H), 3.86 (dt, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.59 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.05 (brs, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.5 (C), 133.8 (CH), 129.7 (C), 129.7 (CH), 129.3 (CH), 114.0 (CH), 109.6 (C), 79.7 (CH), 74.5 (CH), 73.5 (CH_2), 69.3 (CH_2), 58.6 (CH_2), 55.4 (CH_3), 27.2 (CH_3), 27.1 (CH_3); LRMS (EI) *m/z* 308 (M^+, 0.6%), 293 (3), 250 (9), 232 (6), 204 (6), 173 (10), 137 (74), 121(100), 99 (17); HRMS (EI), calcd for $C_{17}H_{24}O_5$ M^+ 308.1624, found 308. 1618.

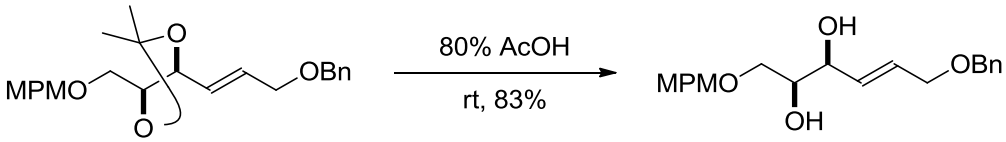
***E*-Benzyl alcohol 9**



8 **9**

A solution of *E*-allylic alcohol **8** (1.03 g, 3.34 mmol) and DMF (5 mL) was added to a mixture of NaH (250 mg, 6.7 mmol, washed with hexane three times) and DMF (10 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 30 min at 0 °C, and then benzyl bromide (600 μL, 5.0 mmol) was added to the mixture at 0 °C. The mixture was stirred for 2 h at 0 °C, allowed to warm to room temperature, and stirred for 1 h at room temperature. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous NH_4Cl (20 mL), and extracted with EtOAc (2x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (3x 20 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:7) to give 701 mg of *E*-benzyl alcohol **9** (65%): colorless oil; $[\alpha]^{25}_D$ –16.1 (*c* 0.37, $CHCl_3$); IR (film) 2987, 2935, 2860, 1515, 1369, 1240, 1090, 1030 cm^{-1}; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.28 (m, 5H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.89 (dtd, J = 15.5, 5.4, 0.9 Hz, 1H), 5.75 (ddt, J = 15.5, 7.5, 1.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.25 (ddd, J = 7.5, 7.5, 0.9 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 5.4, 1.4 Hz, 2H), 3.91 (ddd, J = 7.5, 5.7, 3.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (dd, J = 10.6, 3.4 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 10.6, 5.7 Hz, 1H), 1.44 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (C), 138.2 (C), 131.5 (CH), 130.2 (C), 129.5 (CH), 129.5 (CH), 128.5 (CH), 127.83 (CH), 127.77 (CH), 113.9 (CH), 109.5 (C), 80.2 (CH), 78.7 (CH), 73.3 (CH_2), 72.4 (CH_2), 69.8 (CH_2), 69.2 (CH_2), 55.4 (CH_3), 27.1 (CH_3), 27.1 (CH_3); LRMS (EI) *m/z* 398 (M^+, 3.1%), 383 (5), 340 (3), 277 (4), 249 (6), 232 (82), 188 (16), 137 (81), 121(100); HRMS (EI), calcd for $C_{24}H_{30}O_5$ M^+ 398.2093, found 398.2093.

***E*-Allylic *syn*-diol 14a**

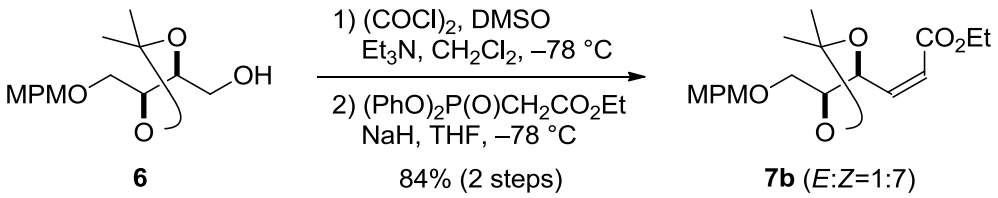


9 ***E-syn*-1a**

E-Benzyl alcohol **9** (646 mg, 1.62 mmol) was dissolved in AcOH/H_2O (4:1, 6.5 mL) at room

temperature. This solution was maintained for 8 h at room temperature, and then concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:1 to 2:1) to give 520 mg of *E*-allylic *syn*-diol ***E*-*syn*-1a** (90%): colorless crystals, mp 41–43 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ –17.4 (*c* 0.90, $CHCl_3$); IR (film) 3417, 2909, 2861, 1612, 1513, 1240, 1099, 1032 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.27 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.90 (dtd, *J* = 15.8, 5.6, 1.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 15.8, 6.3 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.20–4.17 (m, 1H), 4.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.69–3.65 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 9.8, 3.5 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 9.8, 5.7 Hz, 1H), 2.73 (brs, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.5 (C), 138.3 (C), 131.6 (CH), 129.8 (C), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 114.0 (CH), 73.4 (CH_2), 73.0 (CH), 72.9 (CH), 72.4 (CH_2), 71.3 (CH_2), 70.1 (CH_2), 55.4 (CH_3); LRMS (EI) *m/z* 358 (M^+, 1.7%), 331 (2), 267 (8), 250 (14), 232 (7), 181 (6), 149 (10), 138 (67), 121 (100), 109 (20); HRMS (EI), calcd for $C_{21}H_{26}O_5$ M^+ 358.1780, found 358.1780.

***Z*-Enoate 7b (*E*:*Z*=1:7)**

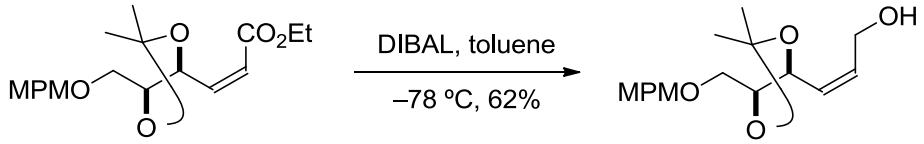


Oxalyl chloride (26 mL, 290 mmol) was added dropwise to a solution of DMSO (26 mL, 370 mmol) and CH_2Cl_2 (300 mL) at –78 °C. The resulting solution was maintained for 30 min at –78 °C. A solution of alcohol **6** (33.7 g, 119 mmol) and CH_2Cl_2 (50 mL) was then added dropwise via cannula at –78 °C. After the solution was maintained for 45 min at –78 °C, Et_3N (55 mL, 390 mmol) was added dropwise to the solution. The resulting mixture was stirred for 15 min at –78 °C, and allowed to warm to room temperature, quenched with H_2O (800 mL), and extracted with CH_2Cl_2 (200 mL) and EtOAc (500 mL). The combined organic extracts were washed with brine (800 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated to give the corresponding aldehyde as a yellow oil, which was immediately used in the next reaction without further purification.

A flask was charged with the crude aldehyde and THF (200 mL), and cooled to –78 °C. Meanwhile, sodium hydride (5.0 g, 130 mmol, washed with hexane three times) was added to a solution of ethyl diphenylphosphonoacetate (38.1 g, 119 mmol) and THF (150 mL) at 0 °C. The solution was stirred for 15 min at 0 °C, and cooled to –78 °C. The resulting solution was directly poured into the solution of the aldehyde through a funnel at –78 °C. The solution was stirred for 20 min at –78 °C, quenched with H_2O (500 mL), and extracted with EtOAc (2x 400 mL). The combined organic extracts were washed with brine (500 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:4 to 1:2) to give 35.0 g of *Z*-enoate **7b** (84% for 2 steps, two isomers, *E*:*Z*=1:7). For analytical samples, the isomers were purified by HPLC (PEGASIL Silica 120–5, 250×20 mm, UV 254 nm, EtOAc/hexane 1:5, 10 mL/min, *Z*-enoate **7b**: T_R=14.0 min, *E*-enoate **7a**: T_R=14.5 min) to afford

pure *Z*-enoate **7b** and *E*-enoate **7a**. *Z*-Enoate **7b**: colorless oil; $[\alpha]^{26}_{D}$ +57.6 (*c* 0.84, $CHCl_3$); IR (film) 2980, 2940, 2870, 1720, 1710, 1610, 1510, 1250 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.17 (dd, *J* = 11.7, 8.3 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 11.7, 1.1 Hz, 1H), 5.37 (ddd, *J* = 8.3, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.95 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 3.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (dd, *J* = 10.6, 3.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.6, 6.9 Hz, 1H), 1.44 (s, 6H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 165.5 (C), 159.3 (C), 145.6 (CH), 130.3 (C), 129.5 (CH), 123.1 (CH), 113.8 (CH), 110.4 (C), 80.6 (CH), 73.8 (CH), 73.3 (CH_2), 70.4 (CH_2), 60.6 (CH_2), 55.4 (CH_3), 27.3 (CH_3), 27.2 (CH_3), 14.3 (CH_3); LRMS (EI) *m/z* 350 (M^+, 5.1%), 292 (16), 274 (11), 263 (13), 229 (5), 170 (18), 156 (21), 141 (44), 121 (100); HRMS (EI), calcd for $C_{19}H_{26}O_6$ M^+ 350.1729, found 350.1745.

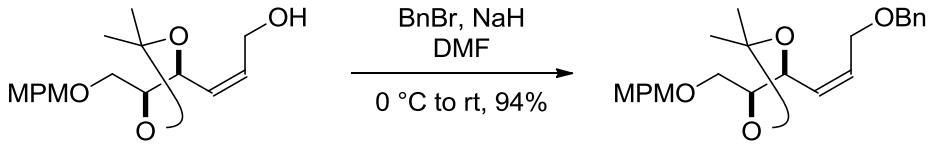
***Z*-Allylic alcohol 10**



7b (*E*:*Z*=1:7) **10**

Diisobutylalminium hydride (0.95 M in hexane, 300 mL, 290 mmol) was added dropwise to a solution of *Z*-enoate **7b** (35.0 g, 99.9 mmol, two isomers, *E*:*Z*=1:7) and toluene (200 mL) at –78 °C. The solution was maintained for 1 h, quenched with 1M aqueous HCl (500 mL), allowed to warm to room temperature, and extracted with EtOAc (2x 500 mL). The combined organic extracts were washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (500 mL) and brine (500 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/toluene 1:4) to give 19.2 g of *Z*-allylic alcohol **7b** (62%) and 6.40 g of *E*-allylic alcohol **7a** (21%).

***Z*-Benzyl alcohol 11**

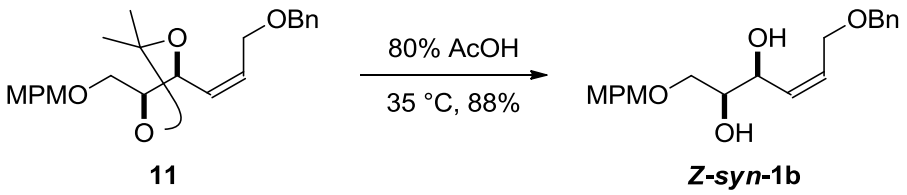


10 **11**

A solution of *Z*-allylic alcohol **10** (922 mg, 2.99 mmol) and DMF (5 mL) was added to a mixture of NaH (340 mg, 9.0 mmol, washed with hexane three times) and DMF (8 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 30 min at 0 °C. Benzyl bromide (530 μL, 4.5 mmol) was then added to this mixture at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature, and stirred for 2.5 h at this temperature, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (20 mL), and extracted with EtOAc (3x 20 mL). The combined organic extracts were washed with water (3x 20 mL) and brine (3x 20 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:7) to give 1.12 g of *Z*-benzyl alcohol **11** (94%):

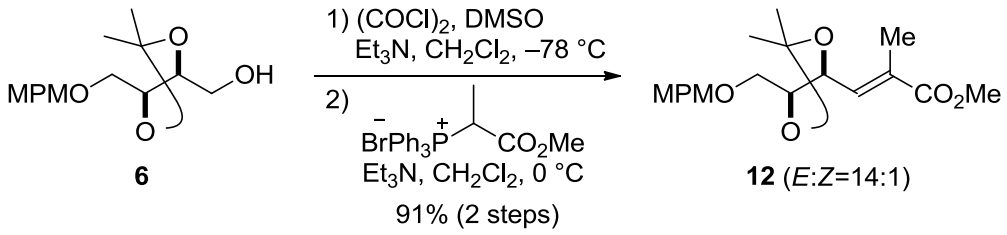
colorless oil; $[\alpha]^{21}_{D}$ –0.4 (*c* 1.30, $CHCl_3$); IR (film) 2990, 2860, 1610, 1510, 1460, 1370, 1250, 1080 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35–7.27 (m, 5H), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.84 (dddd, *J* = 11.2, 6.9, 6.0, 0.9 Hz, 1H), 5.59 (dddd, *J* = 11.2, 8.6, 1.4, 1.4 Hz, 1H), 4.57 (ddd, *J* = 8.6, 8.6, 0.9 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.44 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.11 (ddd, *J* = 12.9, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 4.03 (ddd, *J* = 12.9, 6.0, 1.4 Hz, 1H), 3.86 (ddd, *J* = 8.6, 5.4, 3.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.54 (dd, *J* = 10.6, 3.4 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 10.6, 5.4 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (C), 138.1 (C), 131.9 (CH), 130.1 (C), 129.7 (CH), 129.4 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 113.9 (CH), 109.6 (C), 80.3 (CH), 73.9 (CH), 73.4 (CH_2), 72.4 (CH_2), 69.0 (CH_2), 65.8 (CH_2), 55.4 (CH_3), 27.2 (CH_3), 27.1 (CH_3); LRMS (EI) *m/z* 398 (M^+, 0.3%), 383 (1), 261 (1), 249 (4), 232 (43), 211 (4), 188 (9), 137 (39), 121 (100), 91 (91); HRMS (EI), calcd for $C_{24}H_{30}O_5$ M^+ 398.2093, found 398.2107.

***Z*-Allylic *syn*-diol *Z-syn*-1b**



Z-Benzyl alcohol **11** (1.05 g, 2.93 mmol) was dissolved in AcOH/H_2O (4:1, 10 mL) at room temperature. This solution was warmed to 35 °C, and stirred for 10 h at 35 °C. The solution was cooled to room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:1 to 3:1) to give 837 mg of *Z*-allylic *syn*-diol ***Z-syn*-1b** (88%): colorless oil; $[\alpha]^{21}_{D}$ +5.6 (*c* 1.16, $CHCl_3$); IR (film) 3450, 3360, 2900, 1520, 1240, 1130, 1040 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.27 (m, 5H), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.81 (dddd, *J* = 11.2, 6.6, 6.0, 0.9 Hz, 1H), 5.76 (dddd, *J* = 11.2, 8.4, 1.4, 1.4 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.42–4.39 (m, 1H), 4.14 (ddd, *J* = 12.4, 6.6, 1.4 Hz, 1H), 4.06 (ddd, *J* = 12.4, 6.0, 1.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66–3.63 (m, 1H), 3.54 (dd, *J* = 9.7, 3.7 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 9.7, 5.7 Hz, 1H), 2.87 (brs, 1H), 2.75 (brs, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.5 (C), 138.0 (C), 131.8 (CH), 130.4 (CH), 129.8 (C), 129.6 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 114.0 (CH), 73.4 (CH_2), 73.3 (CH), 72.7 (CH_2), 71.1 (CH_2), 68.9 (CH), 66.1 (CH_2), 55.4 (CH_3); LRMS (EI) *m/z* 358 (M^+, 0.1%), 250 (2), 232 (10), 149 (3), 137 (33), 121 (100), 91 (95); HRMS (EI), calcd for $C_{21}H_{26}O_5$ M^+ 358.1780, found 358.1786.

***E*-Trisubstituted enoate 12 (*E*:*Z*=14:1)**

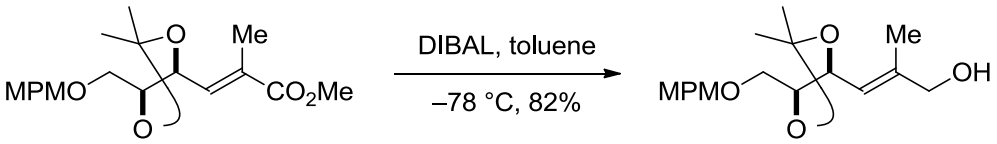


Oxalyl chloride (2.5 mL, 28 mmol) was added dropwise to a solution of DMSO (4.0 mL, 57 mmol) and CH_2Cl_2 (16 mL) at –78 °C. The resulting solution was maintained for 30 min at –78 °C. A solution of alcohol **6** (2.00 g, 7.08 mmol) and CH_2Cl_2 (20 mL) was then added dropwise via cannula at –78 °C. After the solution was maintained for 45 min at –78 °C, Et_3N (9.9 mL, 71 mmol) was added dropwise to the solution. The resulting mixture was stirred for 15 min at –78 °C, allowed to warm to room temperature, quenched with H_2O (100 mL), and extracted with CH_2Cl_2 (50 mL) and EtOAc (100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (200 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated to give the corresponding aldehyde as a yellow oil, which was immediately used in the next reaction without further purification.

Triethylamine (3.0 mL, 21 mmol) was added to a solution of carbomethoxy ethyl triphenyl phosphonium bromide (5.15 g, 12.0 mmol) and CH_2Cl_2 (40 mL) at room temperature. This solution was maintained at room temperature for 20 min. A solution of the crude aldehyde and CH_2Cl_2 (12 mL) was then added to the solution. The solution was stirred for 2 h at room temperature, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (50 mL), and extracted with CH_2Cl_2 (50 mL) and EtOAc (100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (200 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:10 to 1:8) to give 2.26 g of *E*-trisubstituted enoate **12** (*E*:*Z*=14:1) (91%). For analytical samples, the isomers were purified by HPLC (PEGASIL Silica 120–5, 250×20 mm, UV 254 nm, EtOAc/hexane 1:7, 10 mL/min, *Z*-trisubstituted enoate **12'**: T_R=32.0 min, *E*-trisubstituted enoate **12**: T_R=33.0 min) to afford pure *E*-trisubstituted enoate **12** and *Z*-trisubstituted enoate **12'**. *E*-Trisubstituted enoate **12**: colorless oil; $[\alpha]^{25}_D$ –41.1 (*c* 0.96, $CHCl_3$); IR (film) 2988, 2936, 1719, 1613, 1514, 1249, 1034 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.65 (dq, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.95 (ddd, *J* = 8.4, 4.9, 3.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (dd, *J* = 10.6, 3.5 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 10.6, 4.9 Hz, 1H), 1.85 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 168.0 (C), 159.4 (C), 137.4 (CH), 132.0 (C), 130.0 (C), 129.5 (CH), 113.9 (CH), 110.2 (C), 80.1 (CH), 74.4 (CH), 73.5 (CH_2), 68.7 (CH_2), 55.4 (CH_3), 52.2 (CH_3), 27.12 (CH_3), 27.09 (CH_3), 13.2 (CH_3); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{19}H_{27}O_6$ $(M+H)^+$ 351.1808, found 351.1814. *Z*-Trisubstituted enoate **12'**: colorless oil; $[\alpha]^{25}_D$ +22.6 (*c* 0.14, $CHCl_3$); IR (film) 2931, 2852, 1717, 1515, 1369, 1248, 1032 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.88 (dq, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 8.6, 8.6 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.93 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 2.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (dd, *J* = 10.6, 2.9 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 10.6, 6.9 Hz, 1H), 1.95 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 167.6 (C),

159.3 (C), 138.5 (CH), 132.0 (C), 130.4 (C), 129.5 (CH), 113.8 (CH), 110.0 (C), 80.6 (CH), 74.6 (CH), 73.3 (CH_2), 70.2 (CH_2), 55.4 (CH_3), 51.8 (CH_3), 27.29 (CH_3), 27.27 (CH_3), 20.8 (CH_3); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{19}H_{27}O_6$ $(M+H)^+$ 351.1808, found 351.1797.

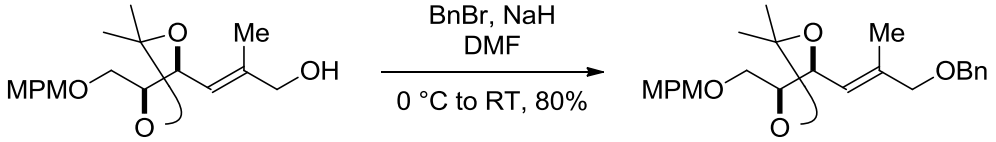
***E*-Trisubstituted allylic alcohol 13**



12 (*E*:*Z*=14:1) **13**

Diisobutylalminium hydride (0.99 M in toluene, 14 mL, 14 mmol) was added dropwise to a solution of *E*-trisubstituted enoate **12** (2.00 g, 5.71 mmol, two isomers, *E*:*Z*=14:1) and toluene (26 mL) at –78 °C. The solution was maintained for 30 min at –78 °C, quenched with 1M aqueous HCl (40 mL), and extracted with EtOAc (2x 50 mL). The combined organic extracts were washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (2x 50 mL) and brine (2x 50 mL), dried over Na_2SO_4, and then concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 1.52 g of *E*-trisubstituted allylic alcohol **13** (82%) and *Z*-trisubstituted allylic alcohol **13'** (6%). *E*-trisubstituted allylic alcohol **13**: colorless oil; $[\alpha]^{25}_D$ –4.8 (*c* 1.32, $CHCl_3$); IR (film) 3451, 2985, 2936, 2868, 2361, 1613, 1514, 1240, 1032 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.33 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 8.6, 8.6 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 12.3, 5.8 Hz, 1H), 3.83 (ddd, *J* = 8.6, 4.9, 4.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (dd, *J* = 10.6, 4.9 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 10.6, 4.9 Hz, 1H), 2.13 (brs, 1H), 1.84 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.5 (C), 142.2 (C), 129.73 (CH), 129.66 (C), 124.8 (CH), 114.0 (CH), 109.2 (C), 80.0 (CH), 75.0 (CH), 73.6 (CH_2), 69.5 (CH_2), 62.1 (CH_2), 55.4 (CH_3), 27.3 (CH_3), 27.1 (CH_3), 22.3 (CH_3); LRMS (EI) *m/z* 322 (M^+, 1.1%), 307 (4), 264 (25), 246 (9), 218 (14), 200 (23), 187 (16), 143 (35), 137 (100), 121 (100), 110 (36); HRMS (EI), calcd for $C_{18}H_{26}O_5$ M^+ 322.1780, found 322.1779. *Z*-Trisubstituted allylic alcohol **13'**: colorless oil; $[\alpha]^{26}_D$ –5.1 (*c* 1.03, $CHCl_3$); IR (film) 3446, 2986, 2935, 2867, 1587, 1514, 1240, 1033 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 8.7, 8.7 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.83 (ddd, *J* = 8.7, 4.9, 4.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (dd, *J* = 10.6, 4.9 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 10.6, 4.9 Hz, 1H), 2.16 (brs, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.5 (C), 142.2 (C), 129.7 (CH), 129.6 (C), 124.7 (CH), 113.9 (CH), 109.2 (C), 79.5 (CH), 75.0 (CH), 73.5 (CH_2), 69.5 (CH_2), 62.1 (CH_2), 55.4 (CH_3), 27.2 (CH_3), 27.1 (CH_3), 22.3 (CH_3); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{18}H_{27}O_5$ $(M+H)^+$ 323.1858, found 323.1854.

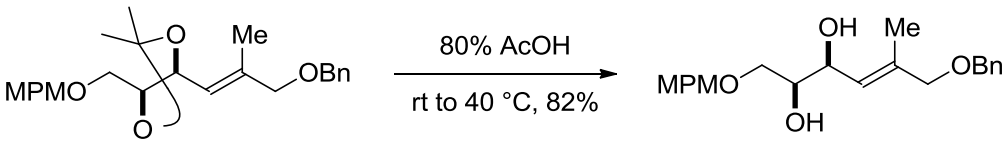
***E*-Trisubstituted benzyl alcohol 14**



13 **14**

A solution of *E*-trisubstituted allylic alcohol **13** (1.52 g, 4.71 mmol) and DMF (5 mL) was added to a mixture of NaH (540 mg, 14 mmol, washed with hexane three times) and DMF (8 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 30 min at 0 °C. Benzyl bromide (730 μL, 6.1 mmol) was then added to this mixture at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C, allowed to warm to room temperature, and stirred for 2 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (20 mL), and extracted with EtOAc (3x 20 mL). The combined organic extracts were washed with water (3x 20 mL), brine (3x 20 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:8) to give 1.55 g of *E*-trisubstituted benzyl alcohol **14** (80%): colorless oil; $[\alpha]^{25}_D$ –18.1 (*c* 0.63, $CHCl_3$); IR (film) 2986, 2859, 1613, 1514, 1369, 1248, 1074, 1031 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.28 (m, 5H), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.49 (dq, *J* = 8.9, 1.2 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J* = 8.9, 8.9 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.88 (ddd, *J* = 8.9, 5.4, 3.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.57 (dd, *J* = 10.6, 3.4 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 10.6, 5.4 Hz, 1H), 1.71 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.44 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (C), 139.2 (C), 138.4 (C), 130.2 (C), 129.5 (CH), 128.5 (CH), 127.84 (CH), 127.75 (CH), 123.7 (CH), 113.9 (CH), 109.3 (C), 80.5 (CH), 75.2 (CH_2), 74.3 (CH), 73.4 (CH_2), 72.0 (CH_2), 69.1 (CH_2), 55.4 (CH_3), 27.3 (CH_3), 27.1 (CH_3), 14.5 (CH_3); LRMS (EI) *m/z* 412 (M^+, 11.7%), 397 (5), 354 (12), 305 (16), 246 (57), 215 (32), 200 (17), 149 (22), 137 (90), 121 (100), 111 (65); HRMS (EI), calcd for $C_{25}H_{32}O_5$ M^+ 412.2250, found 412.2253.

***E*-Trisubstituted allylic *syn*-diol tri-*syn*-1c**

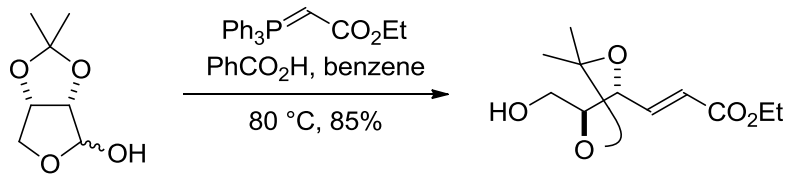


14 **tri-*syn*-1c**

E-Trisubstituted benzyl alcohol **14** (1.50 g, 4.03 mmol) was dissolved in AcOH/H_2O (4:1, 30 mL) at room temperature. After this solution was maintained for 19.5 h at room temperature, the solution was heated to 40 °C, and stirred for 3 h at this temperature. The solution was cooled to room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:2 to 3:1) to give 1.12 g of *E*-trisubstituted allylic *syn*-diol **tri-*syn*-1c** (82%): colorless oil; $[\alpha]^{25}_D$ –17.3 (*c* 0.70, $CHCl_3$); IR (film) 3425, 2913, 2858, 1612, 1514, 1248, 1099, 1031 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.28 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.52 (dq, *J* = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.45

(d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.46–4.42 (m, 1H), 3.93 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.64 (dddd, J = 7.7, 5.7, 5.7, 3.4 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 9.7, 3.4 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 9.7, 5.7 Hz, 1H), 2.67–2.65 (m, 1H), 2.53–2.52 (m, 1H), 1.73 (d, J = 1.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.5 (C), 138.4 (C), 137.8 (C), 129.8 (C), 129.6 (CH), 128.5 (CH), 127.84 (CH), 127.76 (CH), 125.7 (CH), 114.0 (CH), 75.4 (CH_2), 73.7 (CH), 73.5 (CH_2), 72.1 (CH_2), 71.1 (CH_2), 69.1 (CH), 55.4 (CH_3), 14.7 (CH_3); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{22}H_{29}O_5$ $(M+H)^+$ 373.2015, found 373.2016.

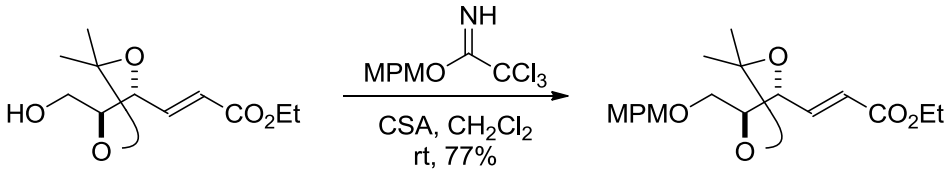
***E*-Enoate 16a**



15 **16a** (*E*:*Z*=3.3:1)

(Ethoxycarbonylmethylene)triphenylphosphorane (12.5 g, 36.0 mmol) was added to a solution of lactol **15** (3.85 g, 24.0 mmol), benzoic acid (176 mg, 1.44 mmol) and benzene (240 mL) at room temperature. The solution was heated to 80 °C, stirred for 3.5 h at 80 °C. The solution was cooled to room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:4 to 1:3) to give 2.67 g of *E*-enoate **16a** (48%) and 2.02 g of *Z*-enoate **16b** (37%). *E*-enoate **16a**: colorless oil; $[\alpha]^{21}_D$ –28.9 (*c* 1.07 , $CHCl_3$); IR (film) 3485, 2987, 2938, 1721, 1372, 1260, 1164, 1047 cm^{-1}; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.88 (dd, J = 15.8, 5.7 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 15.8, 1.7 Hz, 1H), 4.80 (ddd, J = 6.9, 5.7, 1.7 Hz, 1H), 4.37 (ddd, J = 6.9, 6.3, 5.4 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.61–3.53 (m, 2H), 1.83 (brs, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 166.0 (C), 142.1 (CH), 123.3 (CH), 109.7 (C), 78.4 (CH), 76.1 (CH), 62.0 (CH_2), 60.8 (CH_2), 27.8 (CH_3), 25.4 (CH_3), 14.4 (CH_3); HRMS (ESI), calced for $C_{11}H_{18}O_5Na^+$ $(M+Na)^+$ 253.1052, found 253.1051.

***E*-Methoxybenzyl ether 17**

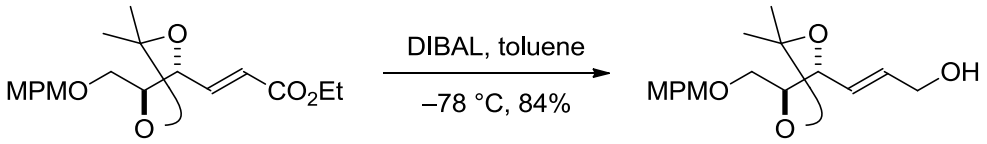


16a **17**

Camphorsulfonic acid (258 mg, 1.11 mmol) was added to a solution of *E*-enoate **16a** (2.57 g, 11.1 mmol), 4-methoxybenzyl 2,2,2-trichloroacetimidate (9.96 g, 33.3 mmol) and CH_2Cl_2 (110 mL) at room temperature. The solution was maintained for 1.5 d at room temperature, quenched with Et_3N (310 μL), and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:10 to 1:3) to give 3.01 g of *E*-methoxybenzyl ether **17** (77%): yellow oil; $[\alpha]^{23}_D$ +31.0 (*c* 0.79, $CHCl_3$); IR (film) 2986, 1719, 1514, 1260, 1176, 1094, 1035 cm^{-1}; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 15.5, 5.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.12 (dd,

J = 15.5, 1.7 Hz, 1H), 4.78 (ddd, J = 6.6, 5.4, 1.7 Hz, 1H), 4.43 (ddd, J = 6.6, 6.0, 6.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 9.5, 6.0 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 9.5, 6.6 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 166.1 (C), 159.4 (C), 142.9 (CH), 129.9 (C), 129.7 (CH), 122.7 (CH), 113.9 (CH), 109.6 (C), 76.8 (CH), 76.4 (CH), 73.3 (CH_2), 68.8 (CH_2), 60.6 (CH_2), 55.4 (CH_3), 27.8 (CH_3), 25.3 (CH_3), 14.4 (CH_3); LRMS (EI) *m/z* 350 (M^+, 8.2%), 220 (13), 137 (39), 121 (100), 112 (24), 84 (26); HRMS (EI), calcd for $C_{19}H_{26}O_6$ M^+ 350.1729, found 350.1738.

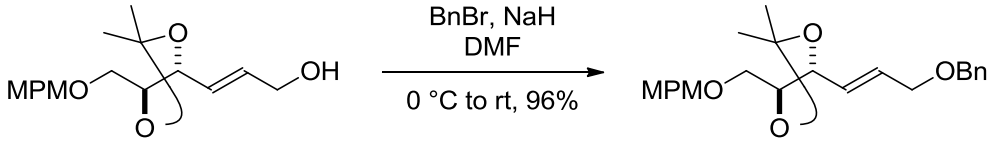
***E*-Allylic alcohol 18**



17 **18**

Diisobutylalminium hydride (1.00 M in toluene, 17 mL, 17 mmol) was added dropwise to a solution of *E*- methoxybenzyl ether **17** (1.93 g, 5.49 mmol) and toluene (55 mL) at –78 °C. The solution was maintained for 1 h, quenched with saturated aqueous Rochelle salt (50 mL), allowed to warm to room temperature, stirred for 1 h, and extracted with EtOAc (3x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/toluene 1:3 to 1:1) to give 1.46 g of *E*-allylic alcohol **18** (84%): yellow oil; $[\alpha]^{24}_D$ +9.6 (*c* 0.95, $CHCl_3$); IR (film) 3453, 2987, 2867, 1613, 1514, 1248, 1080, 1033 cm^{-1}; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.94 (dtd, J = 15.5, 5.2, 0.9 Hz, 1H), 5.73 (ddt, J = 15.5, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 4.64 (ddd, J = 7.7, 6.6, 0.9 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.35 (ddd, J = 6.6, 6.3, 5.7 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.44 (dd, J = 9.7, 6.3 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 9.7, 5.7 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.4 (C), 133.6 (CH), 130.1 (C), 129.6 (CH), 126.3 (CH), 113.9 (CH), 108.9 (C), 77.7 (CH), 77.0 (CH), 73.2 (CH_2), 69.1 (CH_2), 62.9 (CH_2), 55.4 (CH_3), 28.0 (CH_3), 25.4 (CH_3); LRMS (EI) *m/z* 308 (M^+, 1.3%), 153 (35), 136 (49), 121 (100), 89 (46) 77 (87), 59 (95); HRMS (EI), calcd for $C_{17}H_{24}O_5$ M^+ 308.1624, found 308.1615.

***E*-Benzyl ether 19**

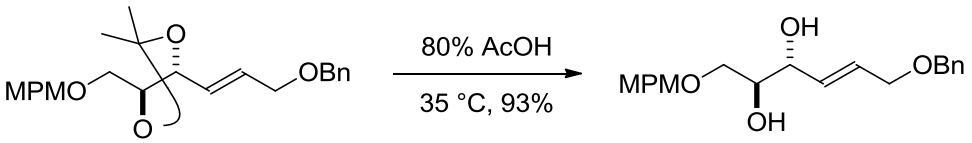


18 **19**

Sodium hydride (63% in oil, 550 mg, 15 mmol) was added to a solution of *E*-allylic alcohol **18** (1.49 g, 4.83 mmol) and DMF (32 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 30 min at

0 °C. Benzyl bromide (1.7 mL, 15 mmol) was then added to this mixture at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature, and stirred for 2 h at this temperature, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (35 mL), and extracted with Et_2O (3x 40 mL). The combined organic extracts were washed with water (35 mL) and brine (35 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:10 to 1:6) to give 1.84 g of *E*-benzyl ether **19** (96%): yellow oil; $[\alpha]^{24}_D$ +7.4 (*c* 1.23, $CHCl_3$); IR (film) 2986, 2862, 1613, 1513, 1248, 1085, 1033 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.26 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.90 (dtd, *J* = 15.5, 5.4, 0.9 Hz, 1H), 5.72 (ddt, *J* = 15.5, 7.5, 1.4 Hz, 1H), 4.65 (ddd, *J* = 7.5, 6.6, 0.9 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.42 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 6.6, 6.3, 5.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 5.4, 1.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.44 (dd, *J* = 10.0, 6.3 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 10.0, 5.4 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (C), 138.3 (C), 130.8 (CH), 130.1 (C), 129.5 (CH), 128.5 (CH), 127.89 (CH), 127.80 (CH), 127.76 (CH), 113.9 (CH), 109.0 (C), 77.7 (CH), 77.1 (CH), 73.2 (CH_2), 72.2 (CH_2), 69.9 (CH_2), 69.2 (CH_2), 55.4 (CH_3), 28.0 (CH_3), 25.5 (CH_3); LRMS (EI) *m/z* 398 (M^+, 0.6%), 232 (11), 137 (29), 121 (100), 91 (96); HRMS (EI), calcd for $C_{24}H_{30}O_5$ M^+ 398.2093, found 398.2094.

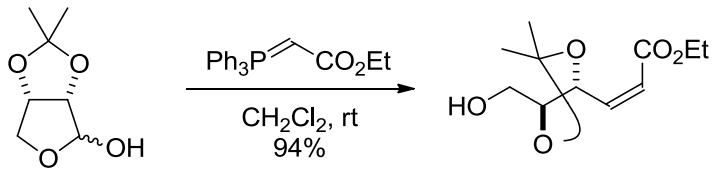
***E*-Allylic *anti*-diol *E-anti*-1d**



19 ***E-anti*-1d**

E-Benzyl ether **19** (2.49 g, 6.25 mmol) was dissolved in AcOH/H_2O (4:1, 13 mL) at room temperature. This solution was warmed to 35 °C, and stirred for 1.5 d at 35 °C. The solution was cooled to room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:2 to 1:1) to give 2.08 g of *E*-allylic *anti*-diol ***E-anti*-1d** (93%): yellow oil; $[\alpha]^{24}_D$ –3.3 (*c* 0.99, $CHCl_3$); IR (film) 3417, 2862, 1612, 1513, 1248, 1098 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.27 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.90 (dtd, *J* = 15.5, 5.4, 1.2 Hz, 1H), 5.78 (ddt, *J* = 15.5, 6.0, 1.4 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.48 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.30–4.26 (m, 1H), 4.04 (ddd, *J* = 5.4, 1.4, 1.4 Hz, 2H), 3.81–3.76 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.60 (dd, *J* = 9.7, 5.7 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 9.7, 4.0 Hz, 1H), 2.66 (brs, 1H), 2.55 (brs, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.5 (C), 138.3 (C), 131.1 (CH), 129.8 (C), 129.6 (CH), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 114.0 (CH), 73.7 (CH), 73.5 (CH_2), 72.5 (CH), 72.4 (CH_2), 70.9 (CH_2), 70.1 (CH_2), 55.4 (CH_3); LRMS (EI) *m/z* 358 (M^+, 0.4%), 121 (29), 88 (28), 73 (45), 70 (86), 61 (100), 58 (44); HRMS (EI), calcd for $C_{21}H_{26}O_5$ M^+ 358.1780, found 358.1768.

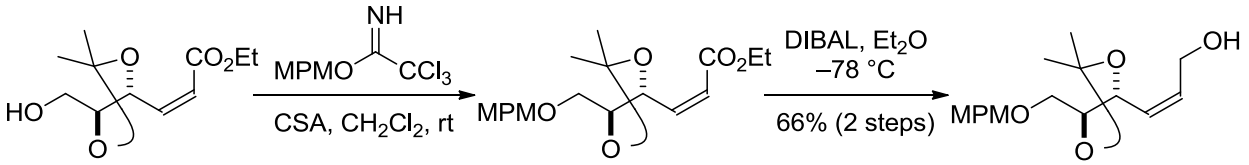
***Z*-Enoate 16b**



15 **16b** (*E*:*Z*=1:3.3)

(Ethoxycarbonylmethylene)triphenylphosphorane (5.77 g, 16.5 mmol) was added to a solution of lactol **15** (1.77 g, 11.0 mmol) and CH_2Cl_2 (55 mL) at room temperature. The solution was maintained for 2.5 d at room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:4 to 1:2) to give 1.84 g of *Z*-enoate **16b** (72%) and 564 mg of *E*-enoate **16a** (22%). *Z*-enoate **16b**: colorless oil; $[\alpha]^{18}_D$ –149.5 (*c* 0.92, $CHCl_3$); IR (film) 3491, 2985, 2936, 1715, 1381, 1194, 1053 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.38 (dd, *J* = 11.7, 7.2 Hz, 1H), 5.93 (dd, *J* = 11.7, 1.7 Hz, 1H), 5.59 (ddd, *J* = 7.5, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 4.57 (ddd, *J* = 7.5, 4.9, 3.7 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.61 (dd, *J* = 11.7, 3.7 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 11.7, 4.9 Hz, 1H), 2.02 (brs, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 166.2 (C), 147.4 (CH), 121.2 (CH), 109.0 (C), 78.9 (CH), 75.0 (CH), 61.6 (CH_2), 60.8 (CH_2), 27.5 (CH_3), 24.8 (CH_3), 14.3 (CH_3); HRMS (ESI), calced for $C_{11}H_{18}O_5Na^+$ $(M+Na)^+$ 253.1052, found 253.1059.

Z-Allylic alcohol 20



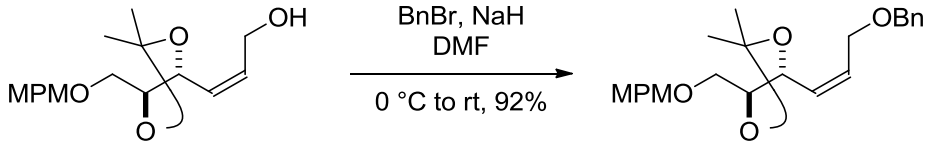
16b **125** **20**

Camphorsulfonic acid (91.8 mg, 395 μmol) was added to a solution of *Z*-enoate **16b** (913 mg, 3.95 mmol), 4-methoxybenzyl 2,2,2-trichloroacetimidate (3.54 g, 11.8 mmol) and CH_2Cl_2 (40 mL) at room temperature. The solution was maintained for 2 d at room temperature, quenched with Et_3N (110 μL), and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:10 to 1:3) to give 1.30 g of *Z*-methoxybenzyl ether, containing impurities derived from the reagent. For analytical sample, the mixture of **125** was purified by HPLC (PEGASIL Silica 120–5 250×20 mm, UV 254 nm, EtOAc/hexane 1:6, 10 mL/min, *Z*-methoxybenzyl ether **125**: T_R=21.1 min) to afford pure *Z*-methoxybenzyl ether **125**: colorless oil; $[\alpha]^{20}_D$ –146.2 (*c* 0.44, $CHCl_3$); IR (film) 2986, 2935, 2904, 1716, 1514, 1248, 1221, 1193, 1076, 1037, 821 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.26 (dd, *J* = 11.7, 7.5 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 11.7, 1.7 Hz, 1H), 5.65 (ddd, *J* = 7.5, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 4.62 (ddd, *J* = 7.5, 6.6, 3.4 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.42 (dd, *J* = 10.3, 3.4 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 10.3, 6.6 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7 (C), 159.3 (C), 146.4 (CH), 130.3 (C), 129.4 (CH), 121.4 (CH), 113.8 (CH), 109.4 (C), 77.6 (CH), 74.3 (CH), 73.1 (CH_2),

69.1 (CH_2), 60.6 (CH_2), 55.4 (CH_3), 27.7 (CH_3), 25.2 (CH_3), 14.3 (CH_3); HRMS (ESI), calced for $C_{19}H_{26}O_6Na^+$ $(M+Na)^+$ 373.1627, found 373.1624.

Diisobutylalminium hydride (1.03 M in hexane, 11 mL, 11 mmol) was added dropwise to a solution of above *Z*-methoxybenzyl ether **125** and Et_2O (38 mL) at –78 °C. The solution was maintained for 1 h, quenched with saturated aqueous Rochelle salt (50 mL), allowed to warm to room temperature, stirred for 1 h, and extracted with EtOAc (3x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:5 to 1:2) to give 801 mg of *Z*-allylic alcohol **20** (66% for 2 steps): yellow oil; $[\alpha]^{21}_D$ –19.3 (*c* 1.03, $CHCl_3$); IR (film) 3418, 2987, 2935, 2867, 1612, 1514, 1248, 1079, 1034 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.83 (dtd, *J* = 11.2, 6.6, 1.2 Hz, 1H), 5.54 (ddt, *J* = 11.2, 8.6, 1.4 Hz, 1H), 5.05 (ddd, *J* = 8.6, 6.6, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.34 (ddd, *J* = 6.9, 6.6, 5.7 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 6.6, 1.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.47 (dd, *J* = 9.7, 5.7 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 9.7, 6.9 Hz, 1H), 2.39 (brs, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.5 (C), 132.6 (CH), 129.7 (CH), 129.5 (C), 128.2 (CH), 113.9 (CH), 108.9 (C), 76.7 (CH), 73.5 (CH), 73.3 (CH_2), 68.7 (CH_2), 58.6 (CH_2), 55.3 (CH_3), 27.9 (CH_3), 25.3 (CH_3); HRMS (ESI), calced for $C_{17}H_{24}O_5Na^+$ $(M+Na)^+$ 331.1521, found 331.1525.

***Z*-Benzyl ether 21**

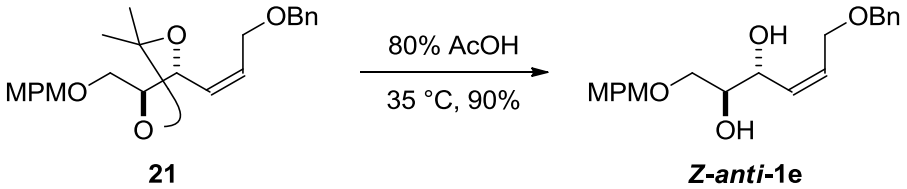


20 **21**

Sodium hydride (63% in oil, 170 mg, 4.5 mmol) was added to a solution of *Z*-allylic alcohol **20** (693 mg, 2.25 mmol) and DMF (15 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 30 min at 0 °C. Benzyl bromide (540 µL, 4.5 mmol) was then added to this mixture at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature, and stirred for 4 h at this temperature, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (16 mL), and extracted with Et_2O (5x 30 mL). The combined organic extracts were washed with water (30 mL) and brine (30 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:15 to 1:8) to give 822 mg of *Z*-benzyl ether **21** (92%): colorless oil; $[\alpha]^{23}_D$ –35.2 (*c* 1.17, $CHCl_3$); IR (film) 2988, 2934, 2860, 1612, 1514, 1248, 1077 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.27 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.80 (dddd, *J* = 11.2, 6.9, 5.7, 1.2 Hz, 1H), 5.59 (dddd, *J* = 11.2, 8.9, 1.7, 1.4 Hz, 1H), 4.89 (ddd, *J* = 8.9, 6.6, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.31 (ddd, *J* = 6.6, 6.6, 5.2 Hz, 1H), 4.10 (ddd, *J* = 12.6, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 4.12 (ddd, *J* = 12.6, 5.7, 1.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.43 (dd, *J* = 10.0, 6.6 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 10.0, 5.2 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (C), 138.1 (C), 130.7 (CH), 130.1 (C), 129.6 (CH), 128.6

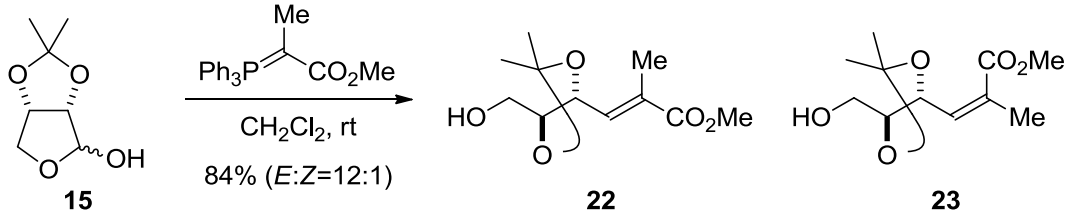
(CH), 128.5 (CH), 127.93 (CH), 127.87 (CH), 113.8 (CH), 109.1 (C), 77.2 (CH), 73.3 (CH), 73.2 (CH_2), 72.4 (CH_2), 69.1 (CH_2), 65.7 (CH_2), 55.4 (CH_3), 28.0 (CH_3), 25.5 (CH_3); HRMS (ESI), calced for $C_{24}H_{30}O_5Na^+$ $(M+Na)^+$ 421.1991, found 421.1996.

***Z*-Allylic *anti*-diol *Z-anti*-1e**



Z-Benzyl ether **21** (748 mg, 1.88 mmol) was dissolved in AcOH/H_2O (4:1, 7.5 mL) at room temperature. This solution was warmed to 40 °C, and stirred for 14 h at 40 °C. The solution was cooled to room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:3 to 1:1) to give 609 mg of *Z*-allylic *anti*-diol ***Z-anti*-1e** (90%): colorless oil; $[\alpha]^{23}_D$ –9.1 (*c* 1.43, $CHCl_3$); IR (film) 3396, 2911, 2862, 1612, 1514, 1248, 1089, 1033 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.27 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.83 (dddd, *J* = 11.2, 6.6, 6.0, 0.9 Hz, 1H), 5.63–5.69 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.49–4.47 (m, 1H), 4.48 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.12 (ddd, *J* = 12.3, 6.6, 0.9 Hz, 1H), 4.05 (ddd, *J* = 12.3, 6.0, 1.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75–3.70 (m, 1H), 3.61 (dd, *J* = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 9.7, 4.0 Hz, 1H), 2.78 (brs, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.5 (C), 137.8 (C), 132.2 (CH), 129.9 (CH), 129.8 (C), 129.6 (CH), 128.6 (CH), 128.03 (CH), 127.98 (CH), 114.0 (CH), 73.5 (CH_2), 72.8 (CH_2), 72.3 (CH), 71.1 (CH_2), 69.9 (CH), 66.0 (CH_2), 55.4 (CH_3); HRMS (ESI), calced for $C_{21}H_{26}O_5Na^+$ $(M+Na)^+$ 381.1678, found 381.1678.

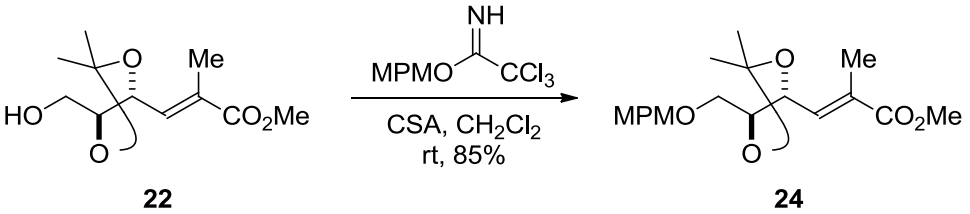
***E*-Trisubstituted enoate 22**



(1-methoxycarbonylethylidene)triphenylphosphorane (14.1 g, 40.6 mmol) was added to a solution of lactol **15** (5.00 g, 31.2 mmol) and CH_2Cl_2 (60 mL) at room temperature. The solution was maintained for 2 d at room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:3) to give 5.55 g of *E*-trisubstituted enoate **22** (77%) and 475 mg of *Z*-trisubstituted enoate **23** (7%). *E*-trisubstituted enoate **22**: colorless oil; $[\alpha]^{23}_D$ –27.3 (*c* 1.50, $CHCl_3$); IR (film) 3491, 2990, 2953, 2938, 1717, 1250, 1045 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.71 (dq, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 4.34 (ddd, *J* = 7.2, 6.6, 4.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.54 (dd, *J* = 11.5, 6.6 Hz,1H), 3.51 (dd, *J* = 11.5, 4.3 Hz,1H), 1.99 (brs, 1H), 1.88 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 167.7 (C), 136.4 (CH),

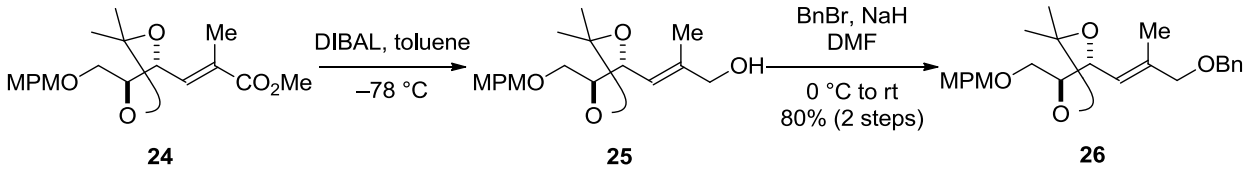
130.9 (C), 109.5 (C), 78.6 (CH), 74.0 (CH), 62.0 (CH_2), 52.2 (CH_3), 27.9 (CH_3), 25.3 (CH_3), 13.3 (CH_3); HRMS (ESI), calced for $C_{11}H_{18}O_5Na^+$ $(M+Na)^+$ 253.1052, found 253.1052. *Z*-Trisubstituted enoate **23**: colorless oil; $[\alpha]^{21}_D$ –87.2 (*c* 1.11, $CHCl_3$); IR (film) 3493, 2989, 2933, 1716, 1380, 1228, 1127, 1045 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.08 (dq, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 5.35 (ddq, *J* = 7.5, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (ddd, *J* = 6.9, 5.7, 4.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.57 (dd, *J* = 11.5, 4.0 Hz,1H), 3.47 (dd, *J* = 11.5, 5.7 Hz,1H), 1.95 (dd, *J* = 1.4, 1.2 Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 167.8 (C), 140.8 (CH), 129.6 (C), 108.8 (C), 79.0 (CH), 75.4 (CH), 61.9 (CH_2), 52.0 (CH_3), 27.6 (CH_3), 24.9 (CH_3), 20.0 (CH_3); HRMS (ESI), calced for $C_{11}H_{18}O_5Na^+$ $(M+Na)^+$ 253.1052, found 253.1051.

***E*-Trisubstituted methoxybenzyl ether 24**



Camphorsulfonic acid (197 mg, 850 μmol) was added to a solution of *E*-trisubstituted enoate **22** (1.96 g, 8.51 mmol), 4-methoxybenzyl 2,2,2-trichloroacetimidate (4.80 g, 17.0 mmol) and CH_2Cl_2 (85 mL) at room temperature. The solution was maintained for 2 d at room temperature, quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$ (50 mL), and extracted with $CHCl_3$ (3x 50 mL). The combined organic extracts were washed with water (50 mL) and brine (50 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:19) to give 2.54 g of *E*-trisubstituted methoxybenzyl ether **24** (85%): colorless oil; $[\alpha]^{23}_D$ –0.87 (*c* 1.48, $CHCl_3$); IR (film) 2989, 2937, 1718, 1514, 1248 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.67 (dq, *J* = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.42 (ddd, *J* = 6.6, 6.3, 5.4 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.46 (dd, *J* = 9.7, 6.3 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 9.7, 5.4 Hz, 1H), 1.86 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 167.9 (C), 159.4 (C), 136.5 (CH), 130.8 (C), 130.0 (C), 129.5 (CH), 113.9 (CH), 109.5 (C), 77.2 (CH), 74.1 (CH), 73.3 (CH_2), 68.8 (CH_2), 55.4 (CH_3), 52.1 (CH_3), 28.0 (CH_3), 25.5 (CH_3), 13.2 (CH_3); HRMS (ESI), calced for $C_{19}H_{26}O_6Na^+$ $(M+Na)^+$ 373.1627, found 373.1625.

***E*-Trisubstituted benzyl ether 26**

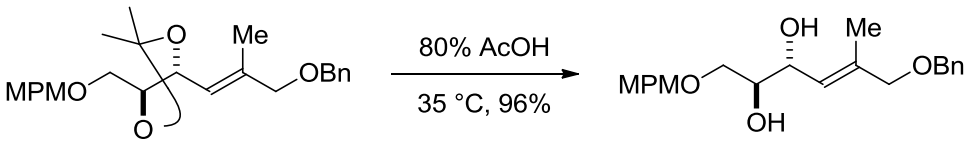


Diisobutylalminium hydride (1.02 M in toluene, 13 mL, 13 mmol) was added dropwise to a solution of the *E*-trisubstituted *p*-methoxybenzyl ether **24** (2.04 g, 5.38 mmol) and toluene (54

mL) at –78 °C. The solution was maintained for 1 h, quenched with saturated aqueous Rochelle salt (70 mL), allowed to warm to room temperature, stirred for 1 h, and extracted with EtOAc (3x 100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (100 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was filtered through a pad of silica gel to give *E*-trisubstituted allylic alcohol, which was used in the next step without further purification. For analytical sample, the mixture of **25** was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:3 to 1:1) to afford pure *Z*-allylic alcohol **25**: yellow oil; $[\alpha]^{23}_{D}$ –19.6 (*c* 1.13, $CHCl_3$); IR (film) 3446, 2933, 1613, 1514, 1248, 1077, 1038 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.47 (dq, *J* = 9.2, 1.4 Hz, 1H), 4.94 (dd, *J* = 9.2, 6.6 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.34 (ddd, *J* = 6.6, 6.6, 5.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (dd, *J* = 10.0, 6.6 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 10.0, 5.2 Hz, 1H), 1.69 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.4 (C), 140.7 (C), 130.2 (C), 129.5 (CH), 120.0 (CH), 113.9 (CH), 108.7 (C), 77.1 (CH), 73.7 (CH), 73.2 (CH_2), 69.3 (CH_2), 68.0 (CH_2), 55.4 (CH_3), 28.1 (CH_3), 25.6 (CH_3), 14.1 (CH_3); HRMS (ESI), calced for $C_{18}H_{26}O_5Na^+$ $(M+Na)^+$ 345.1678, found 345.1676.

Sodium hydride (63% in oil, 530 mg, 14 mmol) was added to a solution of above *E*-trisubstituted allylic alcohol and DMF (31 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 30 min at 0 °C. Benzyl bromide (1.7 mL, 14 mmol) was then added to this mixture at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature, and stirred for 2 h at this temperature, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (10 mL), and extracted with Et_2O (2x 350 mL). The combined organic extracts were washed with water (100 mL) and brine (100 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:10) to give 1.83 g of *E*-trisubstituted benzyl ether **26** (76% for 2 steps): yellow oil; $[\alpha]^{23}_{D}$ –10.8 (*c* 1.37, $CHCl_3$); IR (film) 2983, 2936, 2863, 1513, 1247, 1216, 1056, 1033 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35–7.27 (m, 5H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.51 (dqdd, *J* = 9.2, 1.4, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 9.2, 6.6 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.36 (ddd, *J* = 6.9, 6.6, 4.9 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 12.6, 1.2 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 12.6, 1.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.46 (dd, *J* = 10.0, 6.9 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 10.0, 4.9 Hz, 1H), 1.72 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (C), 138.4 (C), 137.9 (C), 130.2 (C), 129.5 (CH), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 122.5 (CH), 113.9 (CH), 108.8 (C), 77.1 (CH), 75.3 (CH_2), 73.8 (CH), 73.2 (CH_2), 71.8 (CH_2), 69.4 (CH_2), 55.4 (CH_3), 28.2 (CH_3), 25.6 (CH_3), 14.4 (CH_3); HRMS (ESI), calced for $C_{25}H_{32}O_5Na^+$ $(M+Na)^+$ 435.2147, found 435.2143.

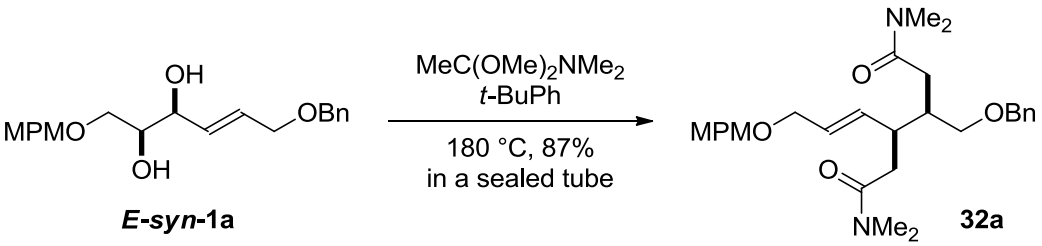
***E*- Trisubstituted Allylic *anti*-diol tri-*anti*-1f**



26 **tri-*anti*-1f**

E-Trisubstituted benzyl ether **26** (1.80 g, 4.21 mmol) was dissolved in AcOH/H_2O (4:1, 17 mL) at room temperature. This solution was warmed to 35 °C, and stirred for 15 h at 35 °C. The solution was cooled to room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:2 to 1:1) to give 1.51 g of *E*-trisubstituted allylic *anti*-diol **tri-*anti*-1f** (93%): colorless oil; $[\alpha]^{23}_D$ –8.4 (*c* 1.44, $CHCl_3$); IR (film) 3421, 2912, 2859, 1612, 1513, 1248, 1071, 1029 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35–7.27 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.51 (dq, *J* = 8.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.81–3.76 (m, 1H), 3.61 (dd, *J* = 9.7, 6.3 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 9.7, 4.0 Hz, 1H), 2.75 (brs, 1H), 2.52 (brs, 1H), 1.73 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.5 (C), 138.3 (C), 137.4 (C), 129.8 (C), 129.6 (CH), 128.5 (CH), 127.84 (CH), 127.76 (CH), 125.5 (CH), 114.0 (CH), 75.4 (CH_2), 73.5 (CH_2), 72.5 (CH), 72.1 (CH_2), 71.1 (CH_2), 70.0 (CH), 55.4 (CH_3), 14.6 (CH_3); HRMS (ESI), calced for $C_{22}H_{28}O_5Na^+$ $(M+Na)^+$ 395.1834, found 395.1836.

Bisdimethylamide 32a



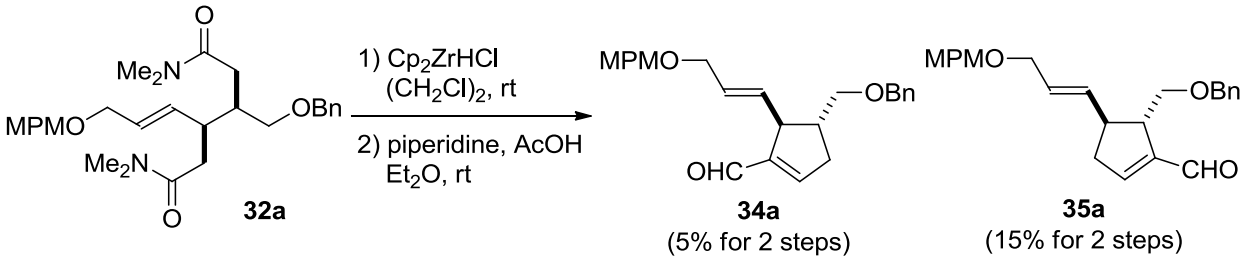
***E*-*syn*-1a** **32a**

General procedure A for the Cascade type Claisen rearrangement. Synthesis of bisdimethylamide 32a.

A sealed tube was charged with *E*-allylic *syn*-diol ***E*-*syn*-1a** (20.0 mg, 55.8 μmol), $MeC(OMe)_2NMe_2$ (180 μL, 1.10 mmol) and *t*-butylbenzene (2.0 mL). The solution was heated to 180 °C, stirred for 2 d at 180 °C. After cooling to room temperature, the solution was diluted with brine (2 mL), and extracted with EtOAc (2 mL). The combined organic extracts were washed with brine (6x 2 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (acetone/hexane 1:5 to 1:1) to give 24.0 mg of bisdimethylamide **32a** (87%): yellow oil; $[\alpha]^{27}_D$ +4.9 (*c* 0.64, $CHCl_3$); IR (film) 2928, 2856, 1641, 1513, 1454, 1248, 1032 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32–7.25 (m, 5H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.64 (dd, *J* = 15.5, 7.6 Hz, 1H), 5.58 (dt, *J* = 15.5, 5.1 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.92 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.51 (dd, *J* = 9.5, 5.2 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 9.5, 5.2 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.88–2.83 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.55 (dd, *J* = 15.0, 5.7 Hz, 1H),

2.46–2.39 (m, 3H), 2.32 (dd, J = 18.3, 8.9 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 172.3 (C), 172.0 (C), 159.2 (C), 138.6 (C), 134.4 (CH), 130.6 (C), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 113.9 (CH), 73.2 (CH_2), 71.5 (CH_2), 71.1 (CH_2), 70.4 (CH_2), 55.4 (CH_3), 41.3 (CH), 39.0 (CH), 37.6 (CH_3), 37.5 (CH_3), 36.9 (CH_2), 35.64 (CH_3), 35.59 (CH_3), 33.8 (CH_2); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{29}H_{41}N_2O_5$ $(M+H)^+$ 497.3015, found 497.3006.

Stereochemical determination of the sCascade type Claisen rearrangement



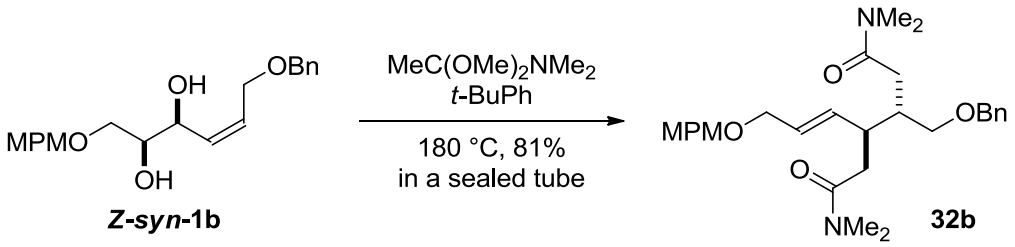
General procedure B for the cyclization from bisdimethylamide 32a. Synthesis of cyclopentene 34a and 35a.

Bis(cyclopentadienyl)zirconium chloride hydride (53.5 mg, 207 μmol) was added to a solution bisdimethylamide **32a** (21.3 mg, 42.9 μmol) and 1,2-dichloroethane (2 mL) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 25 min at room temperature, and concentrated. The residue was filtered through a pad of silica gel (MeOH/$CHCl_3$ 1:5) to give the corresponding dialdehyde as a yellow oil, which was immediately used in the next reaction without further purification.

Piperidine (7.0 μL, 64 μmol) was added to a solution of the crude dialdehyde and Et_2O (2.0 mL) at room temperature. After the solution was maintained for 1 h at room temperature, AcOH (15 μL, 260 μmol) was added to the solution. The solution was stirred for 1 h at room temperature, quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$ (2 mL), and extracted with EtOAc (2x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:3) to give 3.4 mg of **34a** and **35a** (20% for 2 steps, cyclopentene **34a**:cyclopentene **35a**=1:3). For analytical samples, the mixture of **34a** and **35a** was purified by HPLC (PEGASIL Silica 120–5, 250×20 mm, UV 254 nm, EtOAc/hexane 1:3, 10 mL/min, cyclopentene **35a**: T_R=17.3 min, cyclopentene **34a**: T_R=22.0 min) to afford pure cyclopentene **34a** and cyclopentene **35a**. Cyclopentene **34a**: colorless oil; $[\alpha]^{26}_D$ –68.7 (c 0.25, $CHCl_3$); IR (film) 2925, 2853, 1681, 1612, 1513, 1248, 1100 cm^{-1}; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.74 (s, 1H), 7.35–7.28 (m, 5H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.84–6.82 (m, 1H), 5.71 (dd, J = 15.5, 7.5 Hz, 1H), 5.59 (dt, J = 15.5, 5.7 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.44 (dd, J = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 3.43–3.41 (m, 1H), 3.35 (dd, J = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 2.79 (dddd, J = 19.2, 7.7, 2.3, 2.3 Hz, 1H), 2.53–2.42 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 189.5 (CH), 159.3 (C), 152.5 (CH), 147.9 (C), 138.4 (C), 133.9 (CH), 130.6 (C), 129.6 (CH), 128.6 (CH), 127.79 (CH), 127.77 (CH), 127.1 (CH),

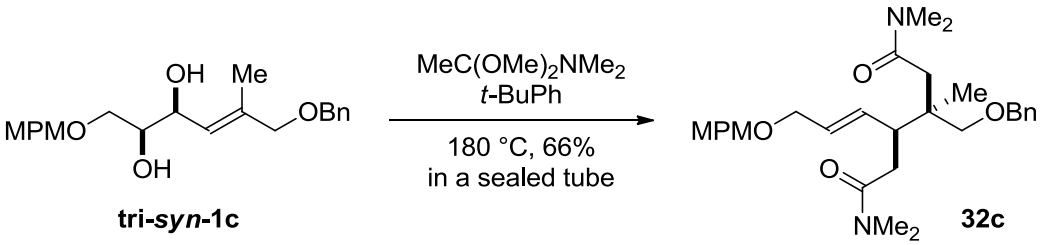
113.9 (CH), 73.2 (CH_2), 72.4 (CH_2), 71.6 (CH_2), 70.3 (CH_2), 55.4 (CH_3), 47.6 (CH), 44.9 (CH), 35.8 (CH_2); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{25}H_{29}O_4$ $(M+H)^+$ 393.2066, found 393.2063. Cyclopentene **35a**: colorless oil; $[\alpha]^{26}_D$ –17.2 (*c* 0.37, $CHCl_3$); IR (film) 2925, 2853, 1683, 1509, 1248 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.76 (s, 1H), 7.33–7.24 (m, 7H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87–6.85 (m, 1H), 5.72 (dd, *J* = 15.2, 7.7 Hz, 1H), 5.57 (dt, *J* = 15.2, 6.0 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.93 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (dd, *J* = 9.5, 5.2 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 3.10–3.05 (m, 1H), 2.96–2.94 (m, 1H), 2.85 (dd, *J* = 19.5, 7.7 Hz, 1H), 2.41–2.35 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 189.9 (CH), 159.3 (C), 153.4 (CH), 146.2 (C), 138.7 (C), 136.5 (CH), 130.5 (C), 129.6 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 126.5 (CH), 113.9 (CH), 73.2 (CH_2), 71.9 (CH_2), 70.4 (CH_2), 69.2 (CH_2), 55.4 (CH_3), 49.8 (CH), 44.4 (CH), 39.0 (CH_2); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{25}H_{29}O_4$ $(M+H)^+$ 393.2066, found 393.2063.

Bisdimethylamide 32b



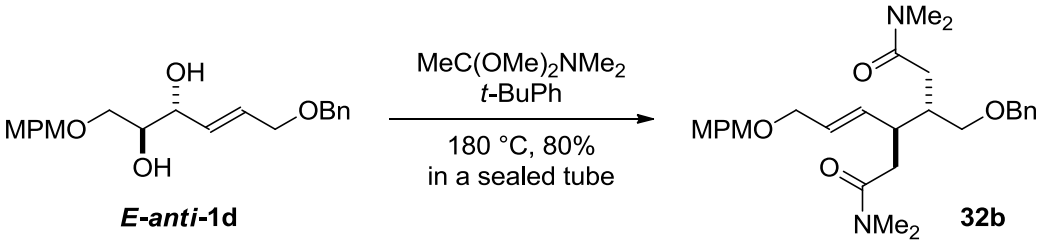
Following the general procedure A, *Z*-allylic *syn*-diol ***Z-syn*-1b** (20.0 mg, 55.8 μmol) was converted to bisdimethylamide **32b** (22.4 mg, 81%): yellow oil; $[\alpha]^{27}_D$ –10.1 (*c* 1.18, $CHCl_3$); IR (film) 3471, 2928, 2856, 1643, 1513, 1397, 1248, 1104 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32–7.25 (m, 5H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.61 (dd, *J* = 15.5, 7.7 Hz, 1H), 5.57 (dt, *J* = 15.5, 4.9 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.38 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.49 (dd, *J* = 9.7, 4.6 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 9.7, 4.6 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.87–2.82 (m, 1H), 2.53 (dd, *J* = 14.9, 5.4 Hz, 1H), 2.42–2.29 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 172.4 (C), 171.9 (C), 159.2 (C), 138.6 (C), 134.8 (CH), 130.6 (C), 129.5 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 113.9 (CH), 73.1 (CH_2), 71.5 (CH_2), 71.2 (CH_2), 70.4 (CH_2), 55.4 (CH_3), 40.6 (CH), 39.0 (CH), 37.6 (CH_3), 37.5 (CH_3), 36.5 (CH_2), 35.63 (CH_3), 35.55 (CH_3), 32.8 (CH_2); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{29}H_{41}N_2O_5$ $(M+H)^+$ 497.3015, found 497.3006.

Bisdimethylamide 32c



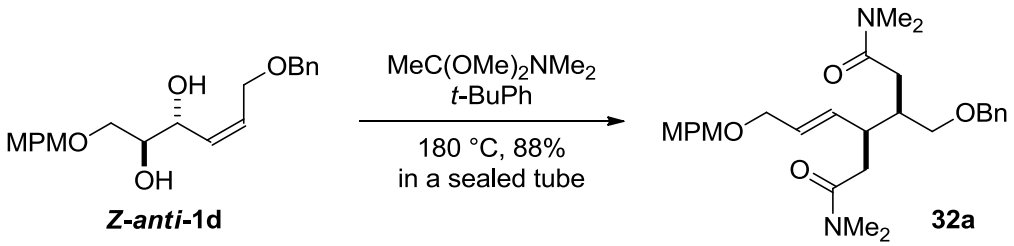
Following the general procedure A, *E*-trisubstituted allylic *syn*-diol **tri-*syn*-1c** (20.0 mg, 53.7 μmol) was converted to bisdimethylamide **32c** (18.1 mg, 66%): yellow oil; $[\alpha]^{27}_{D}$ +1.6 (*c* 0.85, $CHCl_3$); IR (film) 3469, 3028, 2930, 2855, 1639, 1513, 1396, 1248, 1100 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32–7.25 (m, 5H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.66 (dd, *J* = 15.5, 9.5 Hz, 1H), 5.58 (dt, *J* = 15.5, 5.6 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 12.9, 5.6 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 12.9, 5.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.43 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.40 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.02 (ddd, *J* = 10.6, 9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.56 (dd, *J* = 14.0, 3.7 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 14.0, 10.6 Hz, 1H), 2.32 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.07 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 172.4 (C), 172.0 (C), 159.2 (C), 138.7 (C), 133.2 (CH), 130.7 (C), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 113.8 (CH), 75.5 (CH_2), 73.4 (CH_2), 71.2 (CH_2), 70.3 (CH_2), 55.4 (CH_3), 45.6 (CH), 40.5 (C), 38.2 (CH_3), 37.7 (CH_3), 37.3 (CH_2), 35.6 (CH_3), 35.6 (CH_3), 34.2 (CH_2), 19.7 (CH_3); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{30}H_{43}N_2O_5$ $(M+H)^+$ 511.3172, found 511.3171.

Bisdimethylamide 32b



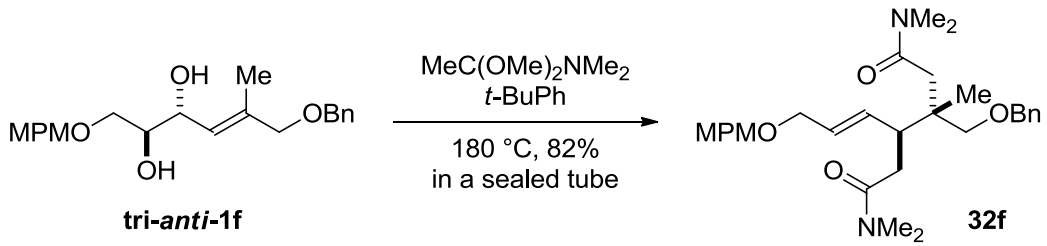
Following the general procedure A, *E*-allylic *anti*-diol ***E*-*anti*-1d** (19.5 mg, 54.4 μmol) was converted to bisdimethylamide **32b** (23.7 mg, 88%).

Bisdimethylamide 32a



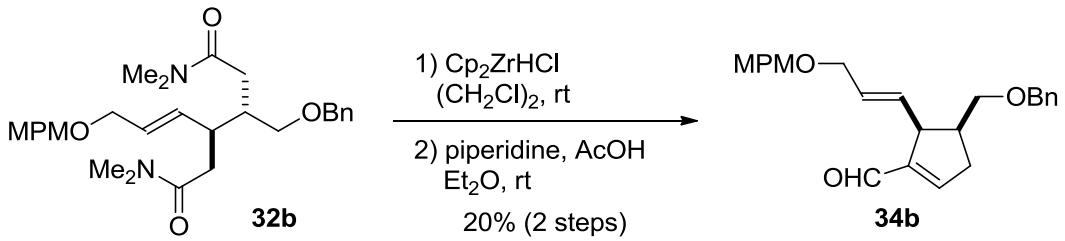
Following the general procedure A, *Z*-allylic *anti*-diol ***Z*-*anti*-1d** (20.8 mg, 58.0 μmol) was converted to bisdimethylamide **32a** (23.1 mg, 80%).

Bisdimethylamide 32f



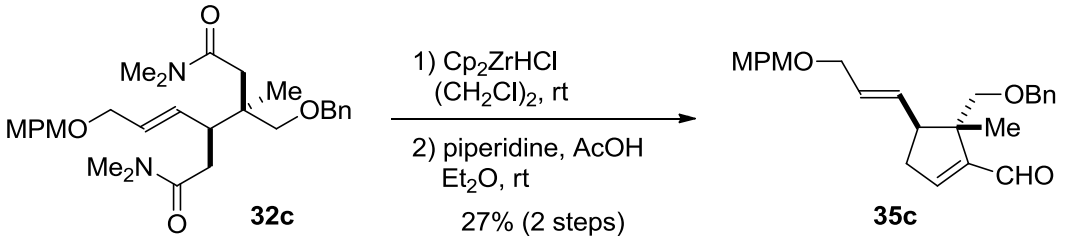
Following the general procedure A, *E*-trisubstituted allylic *anti*-diol **tri-*anti*-1f** (20.0 mg, 53.7 μmol) was converted to bisdimethylamide **32f** (22.5 mg, 82%): yellow oil; $[\alpha]^{21}_{D}$ –4.4 (*c* 0.80, $CHCl_3$); IR (film) 2930, 2854, 1642, 1247, 1102 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33–7.28 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.64 (dd, *J* = 15.5, 9.2 Hz, 1H), 5.58 (ddd, *J* = 15.5, 5.4, 5.2 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 12.6, 5.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.55 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.97–2.85 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.55 (dd, *J* = 13.8, 3.7 Hz, 1H), 2.49 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 2.35 (dd, *J* = 13.8, 10.6 Hz, 1H), 2.34 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 1.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 172.4 (C), 172.0 (C), 159.2 (C), 138.7 (C), 133.1 (CH), 130.7 (C), 130.0 (CH), 129.5 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 113.9 (CH), 74.5 (CH_2), 73.4 (CH_2), 71.3 (CH_2), 70.3 (CH_2), 55.4 (CH_3), 45.7 (CH), 40.4 (C), 38.2 (CH_3), 37.7 (CH_3), 37.6 (CH_2), 35.6 (CH_3), 35.6 (CH_3), 34.3 (CH_2), 18.9 (CH_3); HRMS (ESI), calced for $C_{30}H_{43}N_2O_5^+$ $(M+H)^+$ 511.3172, found 511.3173.

Cyclopentene 34b



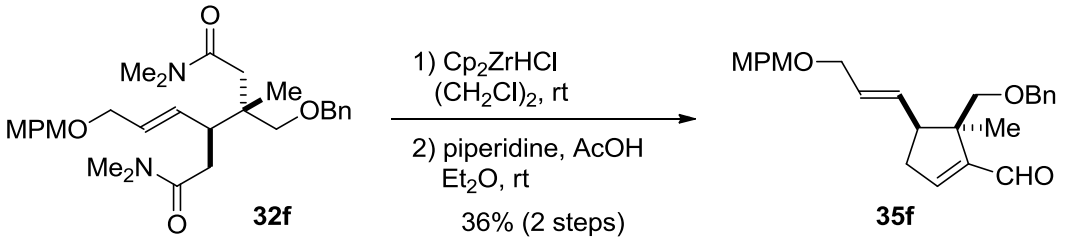
Following the general procedure B, bisdimethylamide **32b** (28.5 mg, 57.4 μmol) was converted to cyclopentene **34b** (4.6 mg, 20%): colorless oil; $[\alpha]^{26}_{D}$ +40.5 (*c* 0.10, $CHCl_3$); IR (film) 2926, 2852, 1670, 1613, 1513, 1248, 1108, 1069 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.73 (s, 1H), 7.31–7.23 (m, 7H), 6.94 (dd, *J* = 2.6, 2.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.90 (ddt, *J* = 15.5, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 5.68 (dtd, *J* = 15.5, 6.0, 0.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.40 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 6.0, 1.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.64 (dd, *J* = 9.5, 4.0 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 3.19–3.11 (m, 2H), 2.63–2.60 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 189.8 (CH), 159.3 (C), 154.2 (CH), 147.2 (C), 138.7 (C), 133.9 (CH), 130.6 (C), 129.5 (CH), 128.44 (CH), 128.38 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 113.9 (CH), 73.2 (CH_2), 71.9 (CH_2), 70.6 (CH_2), 68.7 (CH_2), 55.4 (CH_3), 46.3 (CH), 45.3 (CH), 39.4 (CH_2); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{25}H_{29}O_4$ $(M+H)^+$ 393.2066, found 393.2063.

Cyclopentene 35c



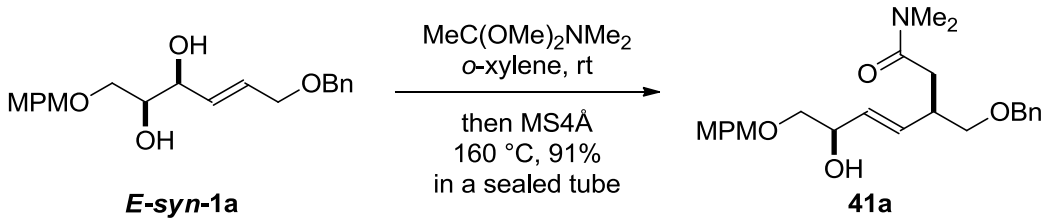
Following the general procedure B, bisdimethylamide **32c** (34.8 mg, 63.4 μmol) was converted to cyclopentene **35c** (7.4 mg, 27%): colorless oil; $[\alpha]^{26}_{D}$ –59.2 (*c* 0.21, $CHCl_3$); IR (film) 2923, 2851, 1680, 1612, 1513, 1247, 1101 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.73 (s, 1H), 7.34–7.26 (m, 5H), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.81 (dd, *J* = 2.6, 2.6 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 15.5, 8.3 Hz, 1H), 5.53 (dt, *J* = 15.5, 6.0 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.19 (ddd, *J* = 9.7, 8.3, 8.3 Hz, 1H), 2.66 (ddd, *J* = 18.6, 8.3, 2.6 Hz, 1H), 2.40 (ddd, *J* = 18.6, 9.7, 2.6 Hz, 1H), 0.89 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 190.0 (CH), 159.3 (C), 152.8 (CH), 151.0 (C), 138.7 (C), 132.5 (CH), 130.5 (C), 129.5 (CH), 129.1 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 113.9 (CH), 73.3 (CH_2), 72.5 (CH_2), 71.8 (CH_2), 70.5 (CH_2), 55.4 (CH_3), 51.4 (C), 47.6 (CH), 36.5 (CH_2), 16.8 (CH_3); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{26}H_{31}O_4$ $(M+H)^+$ 407.2222, found 407.2222.

Cyclopentene 35f



Following the general procedure B, bisdimethylamide **32f** (21.3 mg, 41.7 μmol) was converted to cyclopentene **35f** (6.2 mg, 36%): colorless oil; $[\alpha]^{21}_{D}$ +15.8 (*c* 0.25, $CHCl_3$); IR (film) 2925, 2853, 1680, 1613, 1513, 1247, 1103 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.72 (s, 1H), 7.31–7.21 (m, 5H), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.92 (dd, *J* = 2.6, 2.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.81 (ddt, *J* = 15.5, 8.9, 1.2 Hz, 1H), 5.65 (dt, *J* = 15.5, 6.0 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 6.0, 1.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.66 (ddd, *J* = 10.0, 8.9, 7.7 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 8.9, 1.2 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 190.3 (CH), 159.3 (C), 155.0 (CH), 149.6 (C), 138.7 (C), 133.2 (CH), 130.6 (C), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 128.4 (CH), 127.5 (CH), 127.5 (CH), 113.9 (CH), 74.1 (CH_2), 73.2 (CH_2), 71.8 (CH_2), 70.6 (CH_2), 55.4 (CH_3), 54.3 (CH), 51.5 (C), 39.0 (CH_2), 21.3 (CH_3); HRMS (ESI), calced for $C_{26}H_{30}O_4Na^+$ $(M+Na)^+$ 429.2042, found 429.2042.

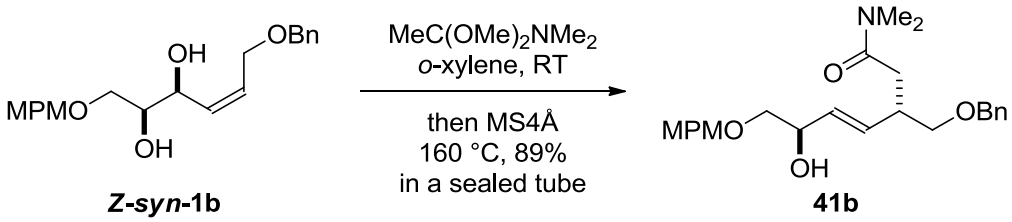
Allylic alcohol 41a



General procedure C for the Claisen rearrangement via the cyclic orthoamides. Synthesis of allylic alcohol 41a from *syn*-diol *E-syn*-1a.

A sealed tube was charged with *E*-allylic *syn*-diol ***E-syn*-1a** (18.9 mg, 52.7 μmol), $MeC(OMe)_2NMe_2$ (15 μL, 110 μmol), and *o*-xylene (2 mL). After this solution was maintained for 3 h at room temperature, molecular sieves 4Å (100 mg) was added to the solution. The resulting mixture was then heated to 160 °C, and stirred for 4 d at 160 °C. After cooling to room temperature, the mixture was filtrated through a pad of Celite. This pad was washed with toluene (10 mL). After concentration, the residue was purified by silica gel column chromatography (acetone/hexane 1:5 to 1:1) to give 20.5 mg of allylic alcohol **41a** (91%): colorless oil; $[\alpha]^{25}_{D}$ –6.8 (*c* 1.49, $CHCl_3$); IR (film) 3413, 2933, 2858, 1631, 1513, 1240, 1102, 1031 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34–7.28 (m, 5H), 7.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.81 (ddd, *J* = 15.5, 7.7, 1.1 Hz, 1H), 5.52 (ddd, *J* = 15.5, 6.3, 0.9 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.47 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.31–4.27 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.50 (dd, *J* = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 9.5, 3.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 9.5, 8.3 Hz, 1H), 3.00–2.97 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.58 (dd, *J* = 15.5, 6.6 Hz, 1H), 2.44 (brs, 1H), 2.33 (dd, *J* = 15.5, 7.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171.7 (C), 159.5 (C), 138.6 (C), 133.7 (CH), 130.1 (C), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 128.4 (CH), 127.71 (CH), 127.66 (CH), 114.0 (CH), 74.1 (CH_2), 73.13 (CH_2), 73.06 (CH_2), 72.9 (CH_2), 71.3 (CH), 55.4 (CH_3), 39.1 (CH), 37.6 (CH_3), 35.6 (CH_3), 35.2 (CH_2); LRMS (EI) *m/z* 427 (M^+, 1.1%), 336 (2), 318 (4), 276 (10), 232 (11), 200 (15), 180 (11), 168 (57), 135 (41), 121 (100), 105 (26); HRMS (EI), calcd for $C_{25}H_{33}NO_5$ M^+ 427.2359, found 427.2358.

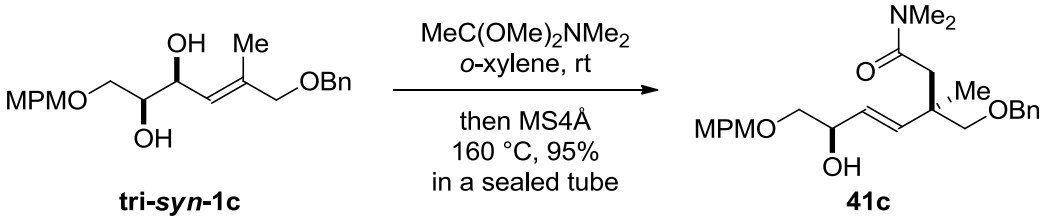
Allylic alcohol 41b



Following the general procedure C, *Z*-allylic *syn*-diol ***Z-syn*-1b** (20.2 mg, 56.4 μmol) was converted to allylic alcohol **41b** (21.4 mg, 89%): yellow oil; $[\alpha]^{25}_{D}$ +7.4 (*c* 1.01, $CHCl_3$); IR (film) 3417, 2858, 1633, 1513, 1455, 1400, 1248, 1101 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33–7.28 (m, 5H), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.79 (dd, *J* = 15.8, 7.9 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J* = 15.8, 6.3 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.47 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.30–4.27 (m,

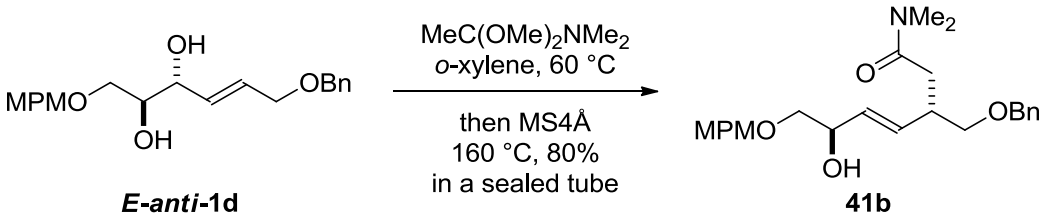
1H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (dd, J = 9.3, 5.3 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 1H), 3.00–2.93 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.60 (brs, 1H), 2.59 (dd, J = 15.5, 6.3 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 15.5, 7.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171.7 (C), 159.4 (C), 138.5 (C), 133.4 (CH), 130.1 (C), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 114.0 (CH), 74.0 (CH_2), 73.1 (CH_2), 73.0 (CH_2), 72.9 (CH_2), 71.3 (CH), 55.4 (CH_3), 39.0 (CH), 37.5 (CH_3), 35.5 (CH_3), 35.2 (CH_2); LRMS (EI) m/z 427 (M^+, 1.5%), 336 (2), 318 (4), 276 (13), 232 (11), 200 (19), 168 (67), 135 (27), 121 (100), 107 (20); HRMS (EI), calcd for $C_{25}H_{33}NO_5$ M^+ 427.2359, found 427.2359.

Allylic alcohol 41c



Following the general procedure C, *E*-trisubstituted allylic *syn*-diol **tri-*syn*-1c** (21.0 mg, 56.4 μmol) was converted to allylic alcohol **41c** (23.6 mg, 95%): yellow oil; $[\alpha]^{25}_D$ –13.3 (c 0.92, $CHCl_3$); IR (film) 3410, 2933, 2858, 1616, 1513, 1248, 1102, 1032 cm^{-1}; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33–7.27 (m, 5H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.99 (dd, J = 16.0, 1.2 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 16.0, 6.6 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.32–4.29 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.46 (dd, J = 9.5, 3.2 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 9.5, 8.6 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.50 (brs, 1H), 2.48 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171.4 (C), 159.4 (C), 138.9 (C), 138.8 (CH), 130.2 (C), 129.5 (CH), 128.4 (CH), 127.5 (CH), 127.5 (CH), 126.5 (CH), 114.0 (CH) , 77.1 (CH_2), 74.1 (CH_2), 73.3 (CH_2), 73.1 (CH_2), 71.6 (CH), 55.4 (CH_3), 40.3 (C), 39.7 (CH_2), 38.2 (CH_3), 35.5 (CH_3), 22.4 (CH_3); LRMS (EI) m/z 441 (M^+, 1.6%), 380 (4), 354 (6), 290 (33), 246 (22), 214 (34), 182 (87), 166 (17), 120 (100); HRMS (EI), calcd for $C_{26}H_{35}NO_5$ M^+ 441.2515, found 441.2501.

Allylic alcohol 41b

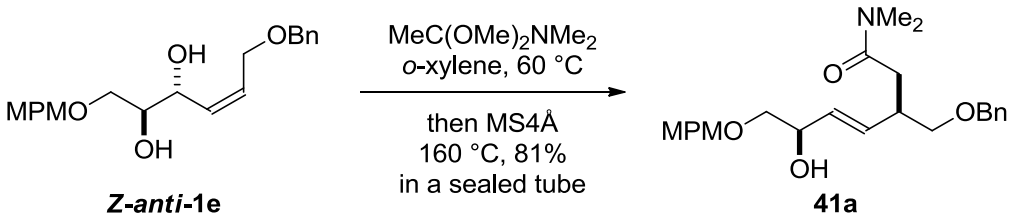


General procedure D for the Claisen rearrangement via the cyclic orthoamides. Synthesis of allylic alcohol 41b from *anti*-diol *E*-*anti*-1d.

A sealed tube was charged with *E*-allylic *anti*-diol ***E*-*anti*-1d** (19.4 mg, 54.1 μmol), $MeC(OMe)_2NMe_2$ (16 μL, 110 μmol), and *o*-xylene (2.0 mL) at room temperature. The solution was heated to 60 °C. After this solution was maintained for 6 h at 60 °C, molecular sieves 4Å

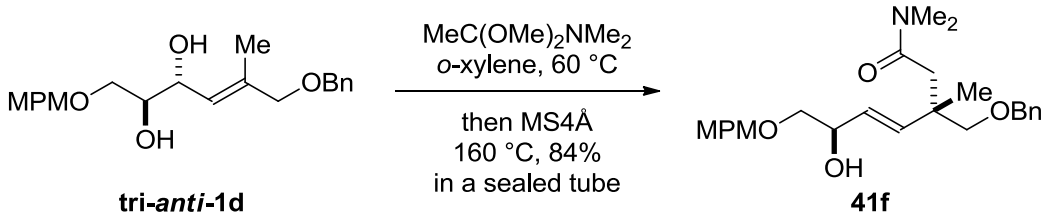
(100 mg) was added to the solution. The resulting mixture was then heated to 160 °C, and stirred for 1.5 d at 160 °C. After cooling to room temperature, the mixture was filtrated through a pad of Celite. This pad was washed with toluene (10 mL). After concentration, the residue was purified by silica gel column chromatography (acetone/hexane 1:5 to 1:1) to give 19.1 mg of allylic alcohol **41b** (83%).

Allylic alcohol 41a



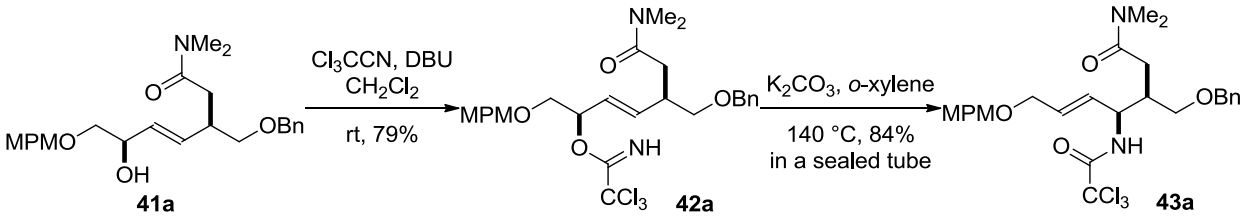
Following the general procedure D, *Z*-allylic *anti*-diol ***Z-anti*-1e** (21.8 mg, 60.8 μmol) was converted to allylic alcohol **41a** (21.0 mg, 81%).

Allylic alcohol 41f



Following the general procedure D except for the reaction temperature (180 °C), *E*-trisubstituted allylic *anti*-diol **tri-*anti*-1f** (20.8 mg, 55.8 μmol) was converted to allylic alcohol **41f** (20.7 mg, 84%): yellow oil; $[\alpha]^{21}_{D}$ +6.1 (*c* 0.70, $CHCl_3$); IR (film) 3417, 2928, 2856, 1640, 1513, 1248, 1102 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34–7.27 (m, 5H), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.98 (dd, *J* = 16.0, 0.9 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J* = 16.0, 6.6 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.30 (dddd, *J* = 8.3, 6.6, 3.2, 0.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.46 (dd, *J* = 9.5, 3.2 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 9.5, 8.3 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.49 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 2.42 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171.3 (C), 159.5 (C), 138.9 (CH), 138.8 (C), 130.2 (C), 129.6 (CH), 128.4 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 126.4 (CH), 114.0 (CH), 77.2 (CH_2), 74.1 (CH_2), 73.3 (CH_2), 73.1 (CH_2), 71.7 (CH), 55.4 (CH_3), 40.3 (C), 39.6 (CH_2), 38.2 (CH_3), 35.5 (CH_3), 22.4 (CH_3); LRMS (EI) *m/z* 441 (M^+, 0.2%), 290 (5), 246 (3), 214 (9), 182 (27), 166 (6), 121 (97), 91 (100), 72 (64); HRMS (EI), calcd for $C_{26}H_{35}NO_5$ M^+ 441.2515, found 441.2520.

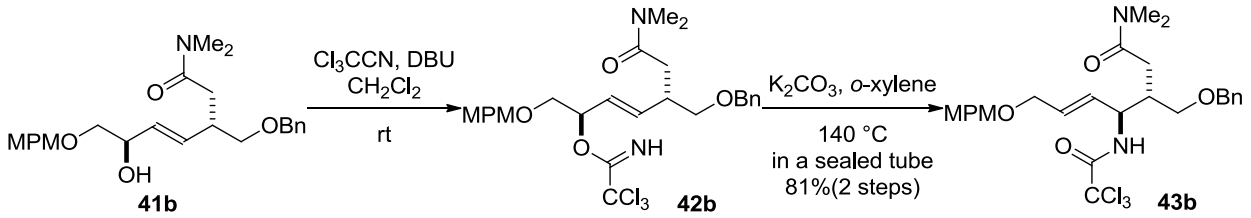
Trichloroacetamide 43a



General procedure E for the Overman rearrangement. Synthesis of trichloroacetamide 43a. Trichloroacetnitrile (29 μL, 290 μmol) was added to a solution of allylic alcohol **41a** (62.0 mg, 145 μmol), DBU (22 μL, 150 μmol) and CH_2Cl_2 (30 mL) at 0 °C. This solution was allowed to warm to room temperature, maintained for 3.5 h at room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:2 to 1:1 with 1.0 vol % Et_3N) to give 65.2 mg of trichloroimidate **42a** (79%): colorless oil; $[\alpha]^{25}_D$ +81.0 (*c* 0.96, $CHCl_3$); IR (film) 2928, 2859, 1642, 1513, 1301, 1248, 1087, 1032 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.31 (s, 1H), 7.33–7.27 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.94 (dd, *J* = 14.6, 7.8 Hz, 1H), 5.65–5.58 (m, 2H), 4.53 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (dd, *J* = 10.9, 6.3 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.9, 4.0 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 3.04–2.98 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.56 (dd, *J* = 15.2, 6.9 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J* = 15.2, 7.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171.6 (C), 161.9 (C), 159.3 (C), 138.6 (C), 135.7 (CH), 130.3 (C), 129.3 (CH), 128.4 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 125.3 (CH), 113.9 (CH), 91.9 (C), 78.2 (CH), 73.1 (CH_2), 73.0 (CH_2), 72.7 (CH_2), 71.2 (CH_2), 55.4 (CH_3), 39.3 (CH), 37.6 (CH_3), 35.6 (CH_3), 34.9 (CH_2); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{27}H_{34}{}^{35}Cl_2{}^{37}Cl\ N_2O_5$ $(M+H)^+$ 573.1504, found 573.1509.

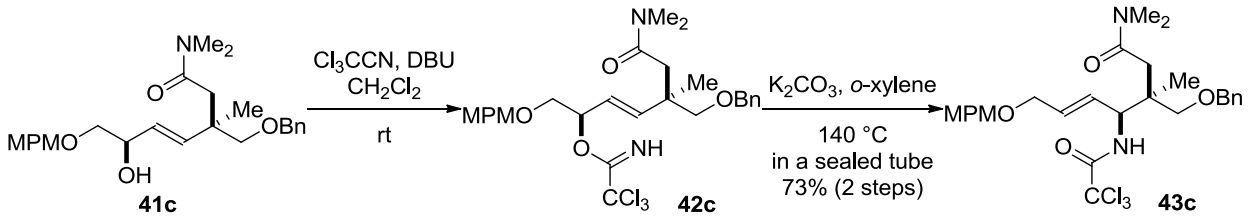
A sealed tube was charged with trichloroimidate **42a** (53.3 mg, 125 μmol), K_2CO_3 (4.40 mg, 31.8 μmol) and *o*-xylene (1 mL). The resulting mixture was stirred for 1.5 h at 140 °C, cooled to room temperature, diluted with H_2O (5 mL), and extrated with EtOAc (2x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (2x 10 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:2) to give 44.8 mg of trichloroacetamide **43a** (84%): colorless oil; $[\alpha]^{25}_D$ –2.2 (*c* 0.75, $CHCl_3$); IR (film) 2859, 2358, 2342, 1712, 1631, 1513, 1402, 1248, 1100 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35–7.28 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.80 (dtd, *J* = 15.5, 5.4, 1.0 Hz, 1H), 5.61 (ddt, *J* = 15.5, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.45–4.41 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.98 (dd, *J* = 5.4, 1.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.56 (dd, *J* = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 9.2, 6.9 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.64 (ddddd, *J* = 6.9, 6.9, 6.9, 5.4, 5.4 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 16.6, 5.4 Hz, 1H), 2.39 (dd, *J* = 16.6, 6.9 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171.9 (C), 161.5 (C), 159.4 (C), 137.7 (C), 130.6 (CH), 130.3 (C), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 113.9 (CH), 93.1 (C), 73.7 (CH_2), 71.9 (CH_2), 71.1 (CH_2), 69.5 (CH_2), 55.4 (CH), 55.3 (CH_3), 38.6 (CH), 37.5 (CH_3), 35.9 (CH_3), 33.2 (CH_2); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{27}H_{34}{}^{35}Cl_2{}^{37}Cl\ N_2O_5$ $(M+H)^+$ 573.1504, found 573.1509.

Trichloroacetamide 43b



Following the general procedure E, allylic alcohol **41b** (72.6 mg, 170 μmol) was converted to trichloroacetamide **43b** (75.3 mg, 81% for 2 steps). Trichloroimidate **42b**: colorless oil; $[\alpha]^{25}_{D}$ –5.8 (*c* 1.73, $CHCl_3$); IR (film) 2932, 2860, 1645, 1513, 1398, 1248, 1085 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 7.33–7.27 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.93 (dd, *J* = 14.3, 7.7 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 14.3, 6.3 Hz, 1H), 5.62–5.59 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (dd, *J* = 10.9, 6.6 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 9.4, 5.3 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 9.4, 5.7 Hz, 1H), 3.04–2.98 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.56 (dd, *J* = 15.2, 6.9 Hz, 1H), 2.32 (dd, *J* = 15.2, 6.9 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171.5 (C), 161.9 (C), 159.3 (C), 138.6 (C), 135.7 (CH), 130.3 (C), 129.3 (CH), 128.4 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 125.3 (CH), 113.9 (CH), 91.9 (C), 78.1 (CH), 73.1 (CH_2), 73.0 (CH_2), 72.7 (CH_2), 71.2 (CH_2), 55.4 (CH_3), 39.2 (CH), 37.5 (CH_3), 35.6 (CH_3), 34.9 (CH_2); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{27}H_{34}Cl_3N_2O_5$ $(M+H)^+$ 571.1534, found 571.1554. Trichloroacetamide **43b**: colorless oil; $[\alpha]^{25}_{D}$ –4.3 (*c* 0.42, $CHCl_3$); IR (film) 2929, 2858, 1715, 1639, 1513, 1248, 1099, 1034 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35–7.27 (m, 5H), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.73 (dt, *J* = 15.8, 4.3 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 15.8, 4.0 Hz, 1H), 4.59–4.56 (m, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.41 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 3.81 (dd, *J* = 9.6, 3.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.58 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.60 (dd, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 2.58–2.55 (m, 1H), 2.42 (dd, *J* = 14.4, 4.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171.3 (C), 161.8 (C), 159.4 (C), 137.3 (C), 130.4 (C), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 114.0 (CH), 93.1 (C), 74.2 (CH_2), 71.9 (CH_2), 70.7 (CH_2), 69.6 (CH_2), 55.5 (CH), 55.4 (CH_3), 38.6 (CH), 37.4 (CH_3), 35.8 (CH_3), 32.3 (CH_2); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{27}H_{34}Cl_3N_2O_5$ $(M+H)^+$ 571.1534, found 571.1545.

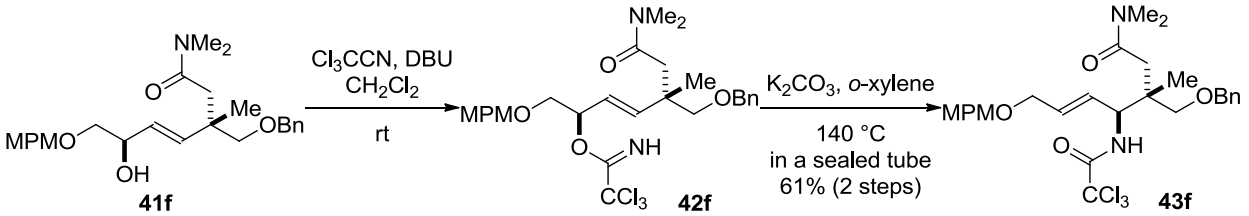
Trichloroacetamide 43c



Following the general procedure E, allylic alcohol **41c** (15.4 mg, 34.9 μmol) was converted to trichloroacetamide **43c** (14.9 mg, 73% for 2 steps). Trichloroimidate **42c**: colorless oil; $[\alpha]^{25}_{D}$ –24.1 (*c* 0.80, $CHCl_3$); IR (film) 2930, 2858, 1658, 1640, 1513, 1248, 1090, 1032 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 7.33–7.27 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.10 (dd,

J = 16.0, 0.9 Hz, 1H), 5.61 (dddd, J = 6.3, 6.3, 4.3, 0.9 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 16.0, 6.3 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (dd, J = 10.9, 6.3 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 10.9, 4.3 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.51 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171.1 (C), 162.0 (C), 159.3 (C), 140.4 (CH), 138.8 (C), 130.3 (C), 129.3 (CH), 128.4 (CH), 127.51 (CH), 127.47 (CH), 122.5 (CH), 113.9 (CH), 91.9 (C), 78.4 (CH), 77.1 (CH_2), 73.3 (CH_2), 73.0 (CH_2), 71.3 (CH_2), 55.4 (CH_3), 40.6 (C), 39.4 (CH_2), 38.3 (CH_3), 35.5 (CH_3), 22.3 (CH_3); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{28}H_{36}Cl_3N_2O_5$ $(M+H)^+$ 585.1690, found 585.1678. Trichloroacetamide **43c**: colorless oil; $[\alpha]^{25}_D$ –2.0 (*c* 0.27, $CHCl_3$); IR (film) 2919, 2850, 2362, 1713, 1635, 1513, 1457, 1248, 1096, 1076 cm^{-1}; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34–7.27 (m, 5H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.83 (dtd, J = 15.5, 5.4, 0.6 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 15.5, 7.7 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.39 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.47 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171.8 (C), 161.5 (C), 159.4 (C), 138.0 (C), 131.1 (CH), 130.4 (C), 129.5 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 113.9 (CH), 93.4 (C), 74.8 (CH_2), 74.0 (CH_2), 71.9 (CH_2), 69.7 (CH_2), 59.1 (CH), 55.4 (CH_3), 41.4 (C), 38.4 (CH_3), 37.3 (CH_2), 35.9 (CH_3), 23.3 (CH_3); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{28}H_{36}{}^{35}Cl^{37}Cl_2N_2O_5$ $(M+H)^+$ 589.1631, found 589.1640.

Trichloroacetamide 43f

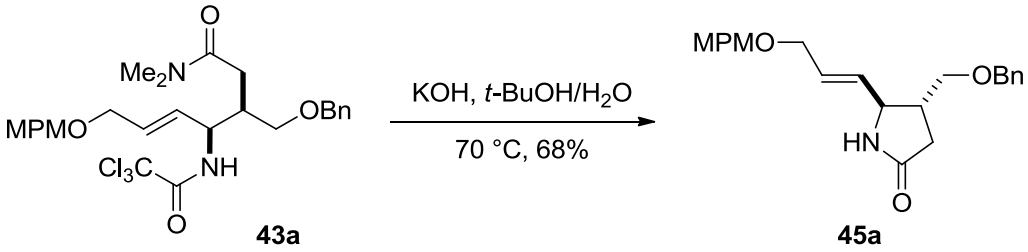


Following the general procedure E, allylic alcohol **41f** (15.4 mg, 34.9 μmol) was converted to trichloroacetamide **43f** (14.9 mg, 61% for 2 steps). Trichloroimidate **42f**: yellow oil; $[\alpha]^{21}_D$ –5.5 (*c* 1.61, $CHCl_3$); IR (film) 2931, 2858, 1641, 1513, 1248, 1089 cm^{-1}; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 5H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.09 (dd, J = 16.0, 0.6 Hz, 1H), 5.64 (dddd, J = 6.9, 6.3, 4.0, 0.6, Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 16.0, 6.3 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (dd, J = 10.9, 6.9 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 10.9, 4.0 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.49 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171.1 (C), 161.9 (C), 159.3 (C), 140.6 (CH), 138.8 (C), 130.4 (C), 129.3 (CH), 128.4 (CH), 127.5 (CH), 127.5 (CH), 122.4 (CH), 113.9 (CH), 91.9 (C), 78.4 (CH), 77.0 (CH_2), 73.3 (CH_2), 73.0 (CH_2), 71.3 (CH_2), 55.4 (CH_3), 40.5 (C), 39.4 (CH_2), 38.3 (CH_3), 35.5 (CH_3), 22.4 (CH_3); HRMS (ESI), calced for $C_{28}H_{35}{}^{35}Cl_3N_2O_5Na^+$ $(M+Na)^+$ 607.1509, found 607.1506. Trichloroacetamide **43f**: yellow oil; $[\alpha]^{19}_D$ +12.3 (*c* 0.93, $CHCl_3$); IR (film) 2925, 2854, 1711, 1633, 1512, 1247, 822 cm^{-1}; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H),

7.35–7.27 (m, 5H), 7.24 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 5.79 (dtd, J= 15.5, 5.2, 0.9 Hz, 1H), 5.70 (ddt, J= 15.5, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J= 11.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J= 11.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.39 (ddd, J= 8.6, 6.9, 0.9 Hz, 1H), 3.99 (dd, J= 5.2, 1.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 3.43 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.65 (d, J= 15.5 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.10 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171.6 (C), 161.5 (C), 159.4 (C), 137.6 (C), 130.9 (CH), 130.4 (C), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.4 (CH), 114.0 (CH), 93.3 (C), 75.5 (CH_2), 74.1 (CH_2), 71.8 (CH_2), 69.6 (CH_2), 59.9 (CH), 55.4 (CH_3), 41.2 (C), 38.2 (CH_3), 35.9 (CH_2), 35.8 (CH_3), 20.1 (CH_3); HRMS (ESI), calced for $C_{28}H_{36}{}^{35}Cl_3N_2O_5^+$ $(M+H)^+$ 585.1690, found 585.1693.

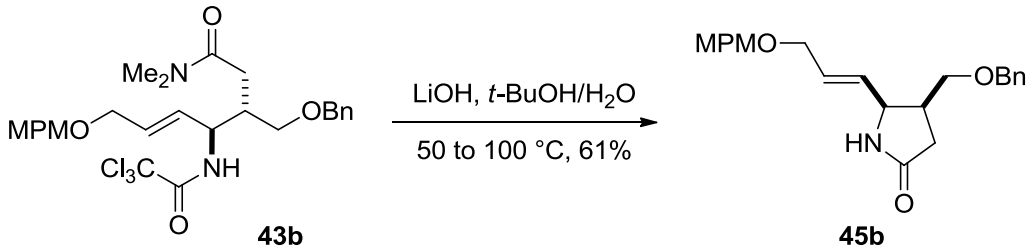
Stereochemical determination of the sequential Claisen/Overman rearrangement

Lactam 45a



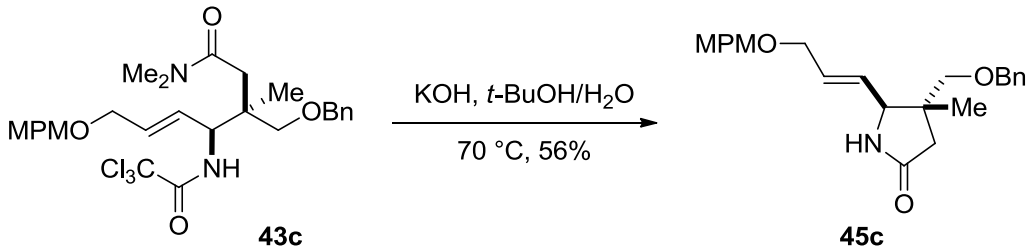
Aqueous KOH (5M, 500 μL, 2.5 mmol) was added to a solution of trichloroacetamide **43a** (21.1 mg, 40.7 μmol) and *t*-BuOH (500 μL) at room temperature, and then heated to 70 °C. The solution was maintained for 6 d at 70 °C, and cooled to room temperature. This solution was quenched with 1M aqueous HCl (2 mL) and H_2O (5 mL), and extracted with EtOAc (2x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:1 to 1:0) to give 10.6 mg of lactam **45a** (68%): colorless oil; $[\alpha]^{26}_D$ –42.7 (c 0.35, $CHCl_3$); IR (film) 3220, 2925, 2854, 1697, 1513, 1248, 1107 cm^{-1}; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.29 (m, 5H), 7.25 (d, J= 8.9 Hz, 2H), 6.88 (d, J= 8.9 Hz, 2H), 5.73 (dt, J= 15.5, 4.5 Hz, 1H), 5.68 (dd, J= 15.5, 6.9 Hz, 1H), 5.58 (brs, 1H), 4.53 (d, J= 12.3 Hz, 1H), 4.50 (d, J= 12.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.01 (dd, J= 6.9, 6.9 Hz, 1H), 3.97 (d, J= 4.5 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.49 (dd, J= 9.5, 5.4 Hz, 1H), 3.45 (dd, J= 9.5, 5.4 Hz, 1H), 2.46 (dd, J= 16.3, 8.9 Hz, 1H), 2.39 (ddddd, J= 8.9, 6.9, 6.9, 5.4, 5.4 Hz, 1H), 2.26 (dd, J= 16.3, 6.9 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 176.9 (C), 159.4 (C), 138.1 (C), 132.6 (CH), 130.2 (C), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 128.6 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 114.0 (CH), 73.3 (CH_2), 72.4 (CH_2), 70.3 (CH_2), 69.5 (CH_2), 58.3 (CH), 55.4 (CH_3), 42.0 (CH), 33.1 (CH_2); LRMS (EI) *m/z* 381 (M^+, 9.8%), 330 (3), 260 (9), 243 (54), 231 (9), 204 (14), 169 (12), 152 (42), 137 (79), 121 (100); HRMS (EI), calcd for $C_{23}H_{27}NO_4$ M^+ 381.1940, found 381.1932.

Lactam 45b



Aqueous LiOH (5M, 500 μL, 2.5 mmol) was added to a solution trichloroacetamide **43b** (21.1 mg, 40.7 μmol) and *t*-BuOH (500 μL) at room temperature, and then heated to 50 °C. After stirring for 3 d at 50 °C, this solution was heated to 100 °C, maintained for 1.5 d at 100 °C, cooled to room temperature, quenched with 1M aqueous HCl (2 mL) and H_2O (5 mL), and extracted with EtOAc (2x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:1 to 1:0) to give 13.3 mg of lactam **45b** (61%): colorless oil; $[\alpha]^{26}_D$ –37.4 (*c* 0.55, $CHCl_3$); IR (film) 3236, 2925, 2855, 1697, 1513, 1248 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34–7.27 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.78 (dt, *J* = 15.5, 5.2 Hz, 1H), 5.72 (ddt, *J* = 15.5, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 5.70 (brs, 1H), 4.47 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.28 (dd, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 5.2, 1.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.89 (ddtd, *J* = 9.2, 8.6, 7.2, 6.9 Hz, 1H), 2.35 (dd, *J* = 16.9, 8.6 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 16.9, 9.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 177.0 (C), 159.4 (C), 138.0 (C), 130.2 (C), 129.8 (CH), 129.5 (CH), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 127.94 (CH), 127.89 (CH), 114.0 (CH), 73.5 (CH_2), 72.3 (CH_2), 69.8 (CH_2), 69.6 (CH_2), 57.2 (CH), 55.4 (CH_3), 39.2 (CH), 32.7 (CH_2); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{23}H_{28}NO_4$ $(M+H)^+$ 382.2018, found 382.2025.

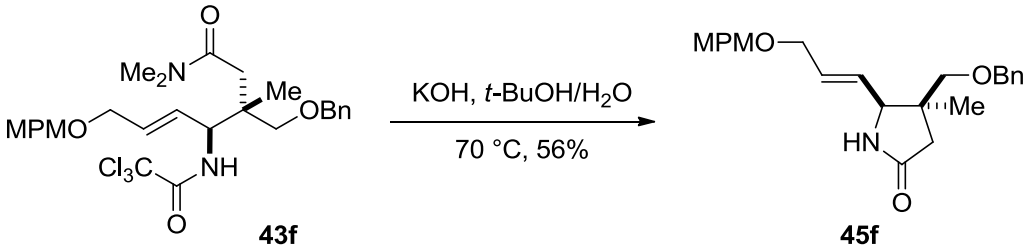
Lactam 45c



Aqueous KOH (5M, 500 μL, 2.5 mmol) was added to a solution of trichloroacetamide **43c** (20.8 mg, 35.5 μmol) and *t*-BuOH (500 μL) at room temperature, and then heated to 70 °C. The solution was maintained for 3 d at 70 °C, and cooled to room temperature. This solution was quenched with 1M aqueous HCl (2 mL) and H_2O (5 mL), and extracted with EtOAc (2x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:1) to give 7.9 mg of lactam **45c** (56%): colorless oil; $[\alpha]^{26}_D$ –48.2 (*c* 0.38, $CHCl_3$); IR (film) 3223, 2929, 2855, 1698, 1513, 1248, 1100 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.24 (m, 7H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.71 (dt, *J* = 15.5, 5.2 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J* = 15.5, 6.9 Hz, 1H), 5.48 (brs, 1H), 4.55 (d, *J* = 12.0 Hz,

1H), 4.51 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.13 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 1.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 176.6 (C), 159.4 (C), 138.2 (C), 130.3 (CH), 130.2 (C), 129.5 (CH), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 114.0 (CH), 74.9 (CH_2), 73.4 (CH_2), 72.3 (CH_2), 69.6 (CH_2), 60.6 (CH), 55.4 (CH_3), 43.8 (C), 40.8 (CH_2), 20.1 (CH_3); LRMS (EI) *m/z* 395 (M^+, 5.0%), 331 (3), 304 (3), 274 (7), 257 (62), 245 (15), 219 (7), 181 (13), 168 (33), 151 (88), 138 (39), 121 (100); HRMS (EI), calcd for $C_{24}H_{29}NO_4$ M^+ 395.2097, found 395.2104.

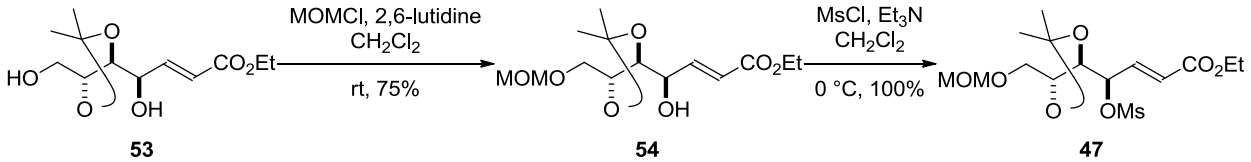
Lactam 45f



Aqueous KOH (5M, 700 μL, 3.5 mmol) was added to a solution of trichloroacetamide **43f** (24.5 mg, 41.8 μmol) and *t*-BuOH (700 μL) at room temperature, and then heated to 70 °C. The solution was maintained for 7 d at 70 °C, and cooled to room temperature. This solution was quenched with 1M aqueous HCl (2 mL) and H_2O (5 mL), and extracted with EtOAc (2x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:2) to give 9.2 mg of lactam **45f** (56%): yellow oil; $[\alpha]^{21}_D$ –36.0 (*c* 0.45, $CHCl_3$); IR (film) 3227, 2926, 2855, 1699, 1513, 1249, 1097, 1030 cm^{-1}; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34–7.27 (m, 5H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.77 (dt, J = 15.5, 4.6 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 15.5, 5.7 Hz, 1H), 5.69 (brs, 1H), 4.47 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.95 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 176.7 (C), 159.4 (C), 138.2 (C), 130.2 (C), 129.9 (CH), 129.5 (CH), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 114.0 (CH), 74.4 (CH_2), 73.4 (CH_2), 72.3 (CH_2), 69.6 (CH_2), 64.6 (CH), 55.4 (CH_3), 43.6 (C), 40.7 (CH_2), 24.0 (CH_3); HRMS (ESI), calced for $C_{24}H_{30}NO_4^+$ $(M+H)^+$ 396.2175, found 396.2172.

The total synthesis of (–)-kainic acid

Mesylate 47

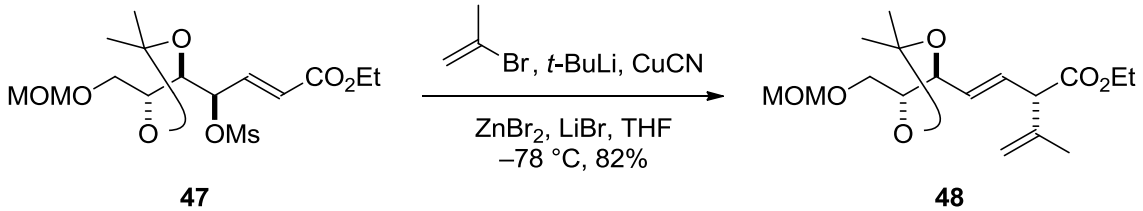


Chloromethyl methyl ether (9.7 mL, 130 mmol) was added to a solution of diol **53** (16.6 g, 63.6 mmol), 2,6-lutidine (15 mL, 130 mmol) and CH_2Cl_2 (350 mL) at 0 °C. This solution was

maintained for 15 min at 0 °C, and then allowed to warm to room temperature. The solution was maintained for 12 h at room temperature, quenched with H_2O (200 mL), and extracted with $CHCl_3$ (2x 100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (200 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:3 to 1:2) to give 14.5 g of the MOM ether **54** (75%): colorless crystals, mp 38–42 °C; $[\alpha]^{26}_D$ −13.5 (*c* 0.90, $CHCl_3$); IR (film) 3469, 2985, 1720, 1041 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.97 (dd, *J* = 15.8, 4.3 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 15.8, 1.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.44–4.40 (m, 1H), 4.42 (ddd, *J* = 6.8, 6.0, 5.7 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (dd, *J* = 6.8, 3.0 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 10.6, 5.7 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 10.6, 6.0 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.74 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 166.4 (C), 146.7 (CH), 122.3 (CH), 109.0 (C), 97.0 (CH_2), 78.5 (CH), 75.9 (CH), 69.0 (CH), 66.3 (CH_2), 60.6 (CH_2), 55.8 (CH_3), 27.1 (CH_3), 24.8 (CH_3), 14.4 (CH_3); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{14}H_{25}O_7$ $(M+H)^+$ 305.1600, found 305.1603.

Methansulfonyl chloride (3.2 mL, 42 mmol) was added dropwise to a solution of the MOM ether **54** (8.49 g, 27.9 mmol), Et_3N (5.8 mL, 42 mmol) and CH_2Cl_2 (150 mL) at 0 °C. This solution was maintained for 1 h at 0 °C, quenched with H_2O (30 mL), and extracted with $CHCl_3$ (2x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:2 to 1:1) to give 10.6 g of mesylate **47** (100%): colorless oil; $[\alpha]^{26}_D$ −21.8 (*c* 0.77, $CHCl_3$); IR (film) 2987, 2940, 1722, 1360, 1176, 1043, 930 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.00 (dd, *J* = 15.6, 5.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 15.6, 1.6 Hz, 1H), 5.36 (ddd, *J* = 7.2, 5.6, 1.6 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.36 (ddd, *J* = 6.0, 6.0, 6.0 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 7.2, 6.0 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.75 (dd, *J* = 10.6, 6.0 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 10.6, 6.0 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 165.5 (C), 140.0 (CH), 125.9 (CH), 109.7 (C), 97.0 (CH_2), 78.4 (CH), 77.9 (CH), 75.5 (CH), 65.8 (CH_2), 61.1 (CH_2), 55.9 (CH_3), 39.3 (CH_3), 27.4 (CH_3), 25.6 (CH_3), 14.3 (CH_3); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{15}H_{27}O_9S$ $(M+H)^+$ 383.1375, found 383.1366.

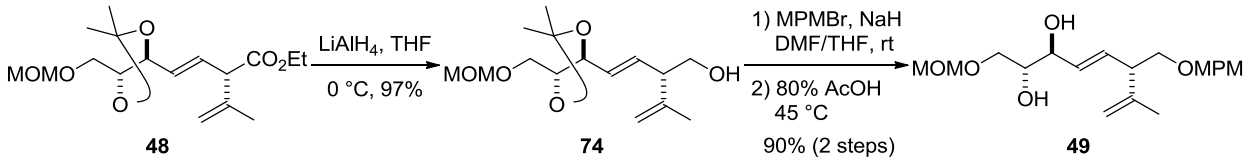
Ethyl ester 48



t-Butyl lithium (1.55 M in pentane, 140 mL, 220 mmol) was added dropwise to a solution of 2-bromopropene (9.9 mL, 110 mmol) and THF (250 mL, freshly distilled from sodium/benzophenone) at −78 °C. This solution was added dropwise to a stirring mixture of $ZnBr_2$ (12.6 g, 55.8 mmol), which was freshly dried with a heat gun under reduced pressure until $ZnBr_2$ remained the liquid, and THF (100 mL) via cannula at −78 °C. Meanwhile, a mixture of

CuCN (5.00 g, 55.8 mmol) and LiBr (9.69 g, 112 mmol) were dried with a heat gun until the mixture became a gray color, and THF (100 mL) was added to the mixture. A solution of dialkenylzinc was added dropwise to the stirring mixture of CuCN, LiBr and THF via cannula at –78 °C. To the solution was added a solution of mesylate **47** (10.7 g, 27.9 mmol) and THF (70 mL) via cannula at –78 °C. The resulting solution was maintained for 30 min at –78 °C, and quenched with saturated aqueous NH_4Cl/28% aqueous NH_3 (2:1, 150 mL), and extracted with EtOAc (2x 100 mL). The combined organic extracts were washed with 1M aqueous HCl (100 mL), saturated aqueous $NaHCO_3$ (200 mL), brine (500 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:7) to give 6.90 g of ethyl ester **48** (75%): colorless oil; $[\alpha]^{26}_D$ +21.1 (*c* 0.99, $CHCl_3$); IR (film) 2985, 2936, 2887, 1734, 1216, 1153, 1045 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.02 (ddd, *J* = 15.5, 8.3, 0.9 Hz, 1H), 5.56 (ddd, *J* = 15.5, 7.7, 0.9 Hz, 1H), 4.92 (dq, *J* = 2.2, 1.2 Hz, 1H), 4.88–4.87 (m, 1H), 4.66 (ddd, *J* = 7.7, 6.6, 0.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.36 (ddd, *J* = 6.6, 6.6, 5.4 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.71 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 3.51–3.46 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.76–1.75 (m, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171.8 (C), 141.9 (C), 130.9 (CH), 128.3 (CH), 114.0 (CH_2), 109.2 (C), 96.8 (CH_2), 77.7 (CH), 77.2 (CH), 67.2 (CH_2), 61.1 (CH_2), 56.1 (CH), 55.5 (CH_3), 28.0 (CH_3), 25.5 (CH_3), 20.9 (CH_3), 14.3 (CH_3); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{17}H_{29}O_6$ $(M+H)^+$ 329.1964, found 329.1957.

E-Allylic *anti*-diol 49



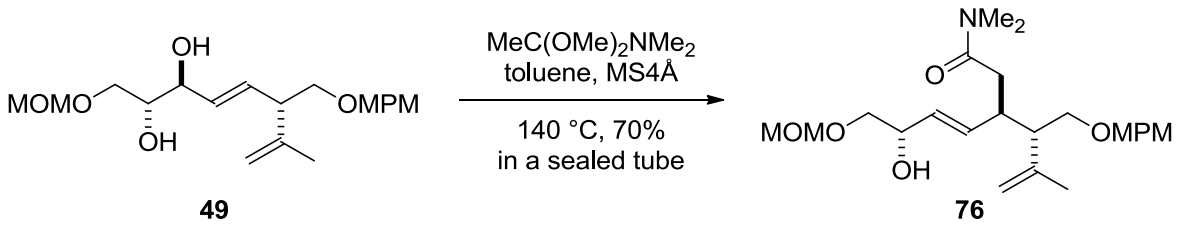
Lithium aluminium hydride (198 mg, 5.20 mmol) was added to a solution of ethyl ester **48** (1.55 g, 4.73 mmol) and THF (40 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 20 min at 0 °C, quenched with 1M aqueous HCl (20 mL), and extracted with EtOAc (2x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:2 to 1:1) to give 1.31 g of the corresponding alcohol **74** (97%): colorless oil; $[\alpha]^{26}_D$ +15.3 (*c* 0.64, $CHCl_3$); IR (film) 3446, 1647, 1541, 1374, 1216, 1152, 1044 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.74 (dd, *J* = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 15.5, 7.4 Hz, 1H), 4.93–4.91 (m, 1H), 4.82–4.81 (m, 1H), 4.64 (dd, *J* = 7.4, 6.6 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.33 (ddd, *J* = 6.6, 6.6, 5.2 Hz, 1H), 3.70–3.60 (m, 2H), 3.54 (dd, *J* = 10.6, 5.2 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 10.6, 6.6 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.95 (ddd, *J* = 7.8, 6.8, 6.3 Hz, 1H), 1.74–1.73 (m, 3H), 1.61–1.57 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 144.2 (C), 133.5 (CH), 127.7 (CH), 112.9 (CH_2), 109.0 (C), 96.9 (CH_2), 78.0 (CH), 77.1 (CH), 67.1 (CH_2), 63.7 (CH_2), 55.5 (CH_3), 52.5 (CH), 28.0 (CH_3), 25.5 (CH_3), 21.0 (CH_3); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{15}H_{27}O_5$ $(M+H)^+$ 287.1858, found 287.1867.

A solution of the above alcohol **74** (660 mg, 2.30 mmol) and DMF (13 mL) was added to a

mixture of NaH (60 % in oil, 180 mg, 4.6 mmol) and THF (13 mL) at 0 °C. After the mixture was stirred for 30 min at 0 °C, a solution of *p*-methoxybenzyl bromide (500 μL, 3.5 mmol) and DMF (13 mL) was added to the mixture at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 2 h at 0 °C, allowed to warm to room temperature, stirred for 1 h at room temperature, quenched with H_2O (20 mL), and extracted with EtOAc (2x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (3x 20 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was filtered through a pad of silica gel (EtOAc/hexane 1:7) to give 1.17 g of the MPM ether, which was used in the next reaction without further purification. For analytical samples, the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:10) to afford the MPM ether: colorless oil; $[\alpha]^{26}_{D}$ +9.0 (*c* 1.19, $CHCl_3$); IR (film) 2936, 2856, 2838, 1613, 1513, 1247, 1113, 1039 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.73 (ddd, *J* = 15.5, 7.2, 0.7 Hz, 1H), 5.50 (ddd, *J* = 15.5, 7.9, 1.1 Hz, 1H), 4.85 (dq, *J* = 1.4, 1.4 Hz, 1H), 4.78–4.77 (m, 1H), 4.62–4.59 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.46 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.33 (ddd, *J* = 6.6, 6.6, 5.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.50 (dd, *J* = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 3.52–3.45 (m, 1H), 3.46 (dd, *J* = 9.2, 6.6 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.07 (dddd, *J* = 7.2, 7.2, 6.6, 1.1 Hz, 1H), 1.69–1.68 (m, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (C), 144.7 (C), 134.6 (CH), 130.5 (C), 129.4 (CH), 126.5 (CH), 113.9 (CH), 112.5 (CH_2), 109.0 (C), 96.8 (CH_2), 78.2 (CH), 77.3 (CH), 72.8 (CH_2), 71.2 (CH_2), 67.4 (CH_2), 55.43 (CH_3), 55.38 (CH_3), 49.6 (CH), 28.0 (CH_3), 25.5 (CH_3), 20.7 (CH_3); LRMS (EI) *m/z* 406 (M^+, 4.4%), 391 (23), 376 (13), 361 (31), 348 (25), 331 (72), 318 (60), 303 (48), 286 (37), 272 (41), 258 (67), 230 (100), 189 (94), 181 (47); HRMS (EI), calcd for $C_{23}H_{34}O_6$ M^+ 406.2355, found 406.2358.

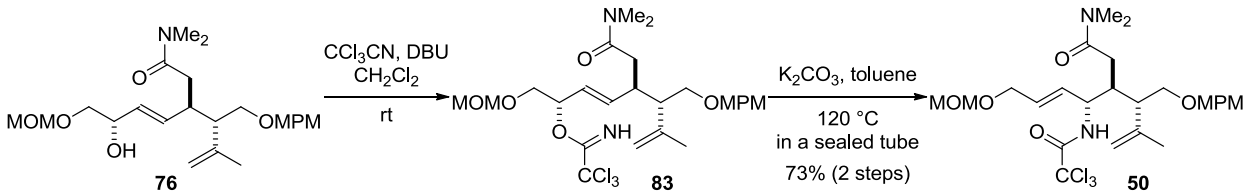
A solution of the crude MPM ether (1.17 g) was dissolved in AcOH/H_2O (4:1, 35 mL) at 45 °C. This solution was maintained for 5 h at 45 °C, and then concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:1 to 1:2) to give 757 mg of *E*-allylic *anti*-diol **49** (90% for 2 steps): colerless oil; $[\alpha]^{26}_{D}$ +10.7 (*c* 0.61, $CHCl_3$); IR (film) 3423, 2936, 2887, 1514, 1248, 1112, 1035 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.73 (ddd, *J* = 15.6, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 5.59 (ddd, *J* = 15.6, 5.8, 0.8 Hz, 1H), 4.84 (dq, *J* = 1.4, 1.4 Hz, 1H), 4.78–4.77 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.24–4.21 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78–3.75 (m, 1H), 3.68 (dd, *J* = 10.6, 3.4 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 10.6, 6.6 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.07 (dddd, *J* = 7.2, 7.2, 7.2, 0.8 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.34 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 1.70–1.69 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (C), 144.8 (C), 133.2 (CH), 130.4 (C), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 113.9 (CH), 112.3 (CH_2), 97.3 (CH_2), 73.8 (CH), 72.9 (CH), 72.8 (CH_2), 71.4 (CH_2), 69.7 (CH_2), 55.7 (CH_3), 55.4 (CH_3), 49.7 (CH), 20.8 (CH_3); LRMS (EI) *m/z* 366 (M^+, 2.7%), 366 (3), 348 (11), 321 (41), 303 (37), 261 (39), 231 (100), 213 (20), 202 (18), 189 (23), 166 (22), 150 (27); HRMS (EI), calcd for $C_{20}H_{30}O_6$ M^+ 366.2042, found 366.2036.

Allylic alcohol 76



A sealed portable reactor (TVS-1, φ4.5 cm x 21 cm, TAIATSU TECHNO CO., INC.) with internal thermometer and pressure gauge was charged with *E*-allylic *anti*-diol **49** (1.39 g, 3.79 mmol), $MeC(OMe)_2NMe_2$ (1.1 mL, 7.6 mmol), and toluene (95 mL). After this solution was maintained for 5 h at room temperature, molecular sieves 4Å (7.00 g) was added to the solution. The sealed vessel was heated to 135 °C (internal temperature, 1.8 atm) in the oil bath, and stirred for 8.5 d at 135 °C. After cooling to room temperature, the mixture was filtrated through a pad of Celite. This pad was washed with toluene (100 mL), and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (acetone/hexane 1:1) to give 1.15 g of allylic alcohol **76** (70%): yellow oil; $[\alpha]^{26}_{D}$ −6.3 (*c* 0.80, $CHCl_3$); IR (film) 3417, 2935, 1630, 1513, 1248, 1113, 1035 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.65 (ddd, *J* = 15.5, 9.2, 1.2 Hz, 1H), 5.42 (ddd, *J* = 15.5, 5.7, 0.6 Hz, 1H), 4.84 (dq, *J* = 1.4, 1.4 Hz, 1H), 4.73–4.72 (m, 1H), 4.65 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.25–4.21 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.56 (dd, *J* = 10.5, 3.2 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 9.5, 6.3 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 9.5, 6.7 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.33 (dd, *J* = 10.5, 8.0 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.91–2.86 (m, 1H), 2.57 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J* = 15.0, 5.5 Hz, 1H), 2.49–2.45 (m, 1H), 2.31 (dd, *J* = 15.0, 8.3 Hz, 1H), 1.67–1.66 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171.8 (C), 159.2 (C), 144.8 (C), 133.9 (CH), 130.6 (C), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 113.82 (CH), 113.78 (CH_2), 97.1 (CH_2), 73.0 (CH_2), 72.7 (CH_2), 71.3 (CH), 71.0 (CH_2), 55.6 (CH_3), 55.4 (CH_3), 50.5 (CH), 39.5 (CH), 37.5 (CH_3), 36.5 (CH_2), 35.6 (CH_3), 21.3 (CH_3); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{24}H_{38}NO_6$ $(M+H)^+$ 436.2699, found 436.2694.

Trichloroacetamide 50

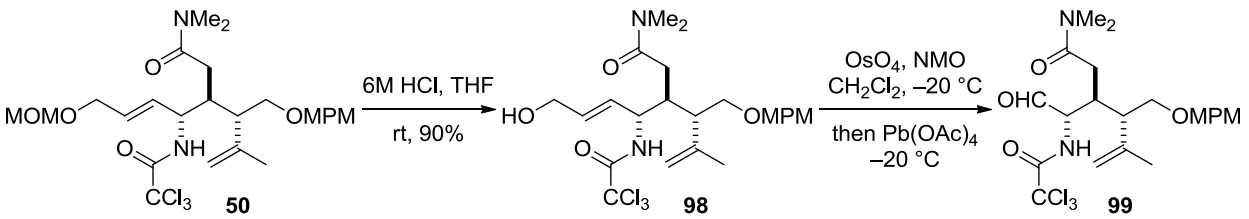


Trichloroacetnitrile (630 μL, 6.2 mmol) was added to a solution of allylic alcohol **76** (905 mg, 2.08 mmol), DBU (930 μL, 6.2 mmol) and CH_2Cl_2 (30 mL) at 0 °C. This solution was allowed to warm to room temperature, maintained for 1 h at room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:1 with 0.5 vol % Et_3N) to give 1.16 g of the trichloroimidate **83** (96%): yellow oil; $[\alpha]^{26}_{D}$ +12.9 (*c* 1.16, $CHCl_3$); IR (film) 2935, 1642, 1513, 1399, 1248, 1036, 796 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.77 (dd, *J* = 15.2, 9.5 Hz, 1H), 5.52 (ddd, *J* = 7.1, 7.1, 3.6 Hz,

1H), 5.46 (dd, J = 15.2, 7.1 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.39 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (dd, J = 11.2, 7.1 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 9.5, 7.0 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 9.5, 7.0 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.95–2.88 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.48 (ddd, J = 7.0, 7.0, 7.0 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 15.2, 5.0 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 15.2, 8.2 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171.6 (C), 161.8 (C), 159.2 (C), 144.4 (C), 137.3 (CH), 130.6 (C), 129.3 (CH), 124.8 (CH), 114.1 (CH_2), 113.8 (CH), 96.7 (CH_2), 91.9 (C), 78.2 (CH), 72.7 (CH_2), 71.1 (CH_2), 68.9 (CH_2), 55.4 (CH_3), 55.4 (CH_3), 50.3 (CH), 39.9 (CH), 37.5 (CH_3), 36.3 (CH_2), 35.6 (CH_3), 21.4 (CH_3); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{26}H_{38}{}^{35}Cl^{37}Cl_2N_2O_6$ $(M+H)^+$ 583.1737, found 583.1748.

A sealed tube was charged with the above trichloroimidate **83** (1.16 g, 2.00 mmol), K_2CO_3 (1.00 g, 7.24 mmol) and toluene (100 mL). The resulting mixture was stirred for 17 h at 120 °C, cooled to room temperature, diluted with H_2O (100 mL), and extracted with EtOAc (100 mL, 2x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:2) to give 840 mg of trichloroacetamide **50** (73%): colorless oil; $[\alpha]^{26}_D$ +5.2 (c 0.76, $CHCl_3$); IR (film) 2935, 1710, 1632, 1513, 1248, 1037, 823 cm^{-1}; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.73–5.65 (m, 2H), 4.90 (dq, J = 1.4, 1.4 Hz, 1H), 4.77–4.76 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.60–4.57 (m, 1H), 4.46 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.08–4.07 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (dd, J = 9.7, 4.4 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 9.7, 6.3 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.60 (dddd, J = 10.9, 8.3, 2.6, 2.6 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 16.0, 2.6 Hz, 1H), 2.39–2.36 (m, 1H), 2.37 (dd, J = 16.0, 10.9 Hz, 1H), 1.77–1.76 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 172.9 (C), 161.5 (C), 159.5 (C), 145.6 (C), 129.8 (C), 129.6 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 113.9 (CH), 113.8 (CH_2), 95.7 (CH_2), 93.3 (C), 73.1 (CH_2), 71.3 (CH_2), 67.3 (CH_2), 55.4 (CH_3), 55.4 (CH_3), 54.0 (CH), 47.8 (CH), 39.5 (CH), 37.4 (CH_3), 35.9 (CH_3), 31.6 (CH_2), 21.0 (CH_3); LRMS (EI) *m/z* 578 (M^+, 1.1%), 517 (19), 406 (22), 381 (23), 344 (10), 234 (30), 219 (25), 166 (100), 154 (30), 135 (70), 121 (100); HRMS (EI), calcd for $C_{26}H_{37}{}^{35}Cl_2{}^{37}ClN_2O_6$ M^+ 580.1688, found 580.1690.

Aldehyde 99

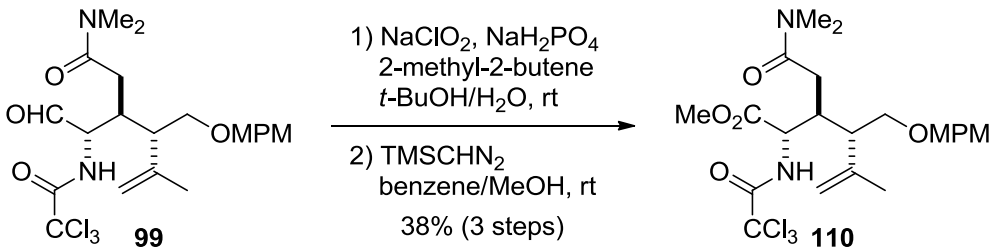


Aqueous HCl (6M, 20 mL, 120 mmol) was added dropwise to a solution of trichloroacetamide **50** (1.15 g, 1.98 mmol) and THF (40 mL) at 0 °C. This solution was allowed to warm to room temperature, and maintained for 8 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with brine (30 mL), and extracted with EtOAc (2x 40 mL). The combined organic extracts were washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by

silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:2 to 1:1) to give 959 mg of the primary alcohol **98** (90%): colorless oil; $[\alpha]^{26}_{D}$ +10.8 (*c* 1.21, $CHCl_3$); IR (film) 3249, 2935, 1708, 1627, 1513, 1248, 1088, 823 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.79–5.74 (m, 1H), 5.68 (dddd, *J* = 15.5, 5.4, 2.6, 1.4 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.59–4.56 (m, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.18–4.15 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (dd, *J* = 9.7, 4.7 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 9.7, 6.4 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.59 (dddd, *J* = 10.6, 8.3, 2.5, 2.5 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 15.8, 2.5 Hz, 1H), 2.38–2.35 (m, 1H), 2.36 (dd, *J* = 15.8, 10.6 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.60–1.57 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 173.1 (C), 161.6 (C), 159.5 (C), 145.6 (C), 132.0 (CH), 129.8 (C), 129.6 (CH), 126.7 (CH), 114.0 (CH), 113.9 (CH_2), 93.3 (C), 73.1 (CH_2), 71.3 (CH_2), 63.0 (CH_2), 55.4 (CH_3), 54.1 (CH), 47.9 (CH), 39.4 (CH), 37.5 (CH_3), 36.0 (CH_3), 31.5 (CH_2), 21.0 (CH_3); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{24}H_{34}Cl_3N_2O_5$ $(M+H)^+$ 535.1534, found 535.1530.

N-Methylmorpholine-*N*-oxide (49.1 mg, 419 μmol) was divided into four portions (13.1 mg, 13.1 mg, 13.1 mg, 9.8 mg). Each portion was dissolved in CH_2Cl_2 (130 μL), and added to a solution of the primary alcohol **98** (150 mg, 280 μmol), osmium tetroxide (0.1M in CH_2Cl_2, 140 μL, 14 μmol) and CH_2Cl_2 (19 mL) every 17 h at –20 °C. After stirring for 15 h at –20 °C, a solution of lead tetraacetate (248 mg, 560 μmol) and CH_2Cl_2 (500 μL) was added to the solution of the generated diol. The resulting mixture was stirred for 30 min at –20 °C, diluted with H_2O (10 mL), and extracted with $CHCl_3$ (2x 40 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was filtered through a pad of silica gel (EtOAc/hexane 2:1) to give the corresponding aldehyde **99**, which was immediately used in the next reaction without further purification: colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.64 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.93 (dq, *J* = 1.4, 1.4 Hz, 1H), 4.84–4.83 (m, 1H), 4.67 (dd, *J* = 6.9, 3.2 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.48 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.01 (dddd, *J* = 8.3, 8.3, 4.3, 3.2 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.60 (dt, *J* = 8.3, 5.7 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 16.6, 8.3 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 16.6, 4.3 Hz, 1H), 1.77–1.76 (m, 3H).

Methyl ester 110

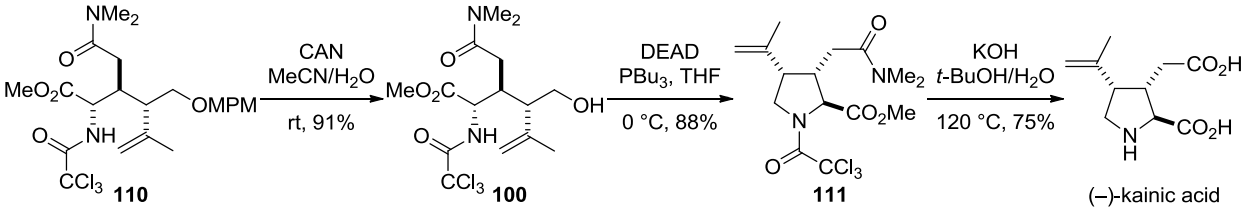


A solution of $NaClO_2$ (76.0 mg, 840 μmol), NaH_2PO_4 (101 mg, 840 μmol) and H_2O (2 mL) was added to a solution of the crude aldehyde **99**, 2-methyl-2-butene (180 μL, 1.7 mmol) and *t*-butanol (6 mL) at room temperature. This solution was maintained for 2.5 h at room temperature, and concentrated to give the corresponding carboxylic acid as a colorless oil, which was immediately

used in the next reaction without further purification.

Tetramethylsilyldiazomethane (2M in ether, 140 μL, 280 μmol) was added to a mixture of the crude carboxylic acid and benzene/MeOH (4:1, 5 mL) at room temperature. The resulting mixture was maintained for 30 min at room temperature, diluted with H_2O (10 mL), and extracted with EtOAc (2x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:2 to 2:3) to give 57.7 mg of methyl ester **110** (38% for 3 steps): colorless oil; $[\alpha]^{26}_D$ +2.6 (*c* 1.05, $CHCl_3$); IR (film) 3237, 2951, 1711, 1640, 1513, 1248, 824 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.89 (dq, *J* = 1.4, 1.4 Hz, 1H), 4.76–4.75 (m, 1H), 4.73 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.47 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.97 (dddd, *J* = 10.9, 6.3, 2.5, 2.5 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.49 (dd, *J* = 16.6, 2.5 Hz, 1H), 2.49 (dt, *J* = 6.3, 6.3 Hz, 1H), 2.34 (dd, *J* = 16.6, 10.9 Hz, 1H), 1.74–1.73 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171.8 (C), 170.9 (C), 162.5 (C), 159.5 (C), 145.1 (C), 129.6 (C), 129.6 (CH), 114.0 (CH), 113.5 (CH_2), 92.8 (C), 73.1 (CH_2), 70.6 (CH_2), 56.2 (CH), 55.4 (CH_3), 52.4 (CH_3), 46.9 (CH), 38.0 (CH), 37.3 (CH_3), 35.9 (CH_3), 31.0 (CH_2), 21.5 (CH_3); LRMS (EI) *m/z* 536 (M^+, 3.6%), 500 (3), 415 (11), 399 (16), 364 (83), 331 (15), 304 (30), 286 (23), 274 (13), 168 (100), 135 (33), 121 (100); HRMS (EI), calcd for $C_{23}H_{31}Cl_3N_2O_6$ M^+ 536.1248, found 536.1245.

(–)-Kainic acid



Ceric ammonium nitrate (148 mg, 270 μmol) was added to a solution of methyl ester **110** (48.5 mg, 90.2 μmol) and MeCN/H_2O (10:1, 4.5 mL) at 0 °C. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature, and maintained for 1.5 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with saturated aqueous $NaHCO_3$ (1 mL) and H_2O (3 mL), and extrated with $CHCl_3$ (3x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:1 to 3:2) to give 34.2 mg of the primary alcohol **100** (91%): colorless oil; $[\alpha]^{26}_D$ +6.9 (*c* 0.75, $CHCl_3$); IR (film) 3211, 2951, 1749, 1710, 1627, 1512, 1208, 827 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.75 (dd, *J* = 7.6, 3.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (dd, *J* = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.99–2.92 (m, 1H), 2.49 (dd, *J* = 16.6, 4.0 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 16.6, 9.0 Hz, 1H), 2.43–2.38 (m, 1H), 1.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171.7 (C), 171.0 (C), 162.4 (C), 144.2 (C), 114.6 (CH_2), 92.7 (C), 62.0 (CH_2), 56.2 (CH), 52.6 (CH_3), 49.7 (CH), 37.5 (CH_3), 37.2 (CH), 36.1 (CH_3), 31.2 (CH_2), 21.5 (CH_3); LRMS (EI) *m/z* 416 (M^+, 13.1%), 398 (11), 387 (31), 331 (53), 299 (32), 273 (18), 255 (18), 237 (16),

225 (13), 196 (76), 184 (33); HRMS (EI), calcd for $C_{15}H_{23}{}^{35}Cl_2{}^{37}ClN_2O_5$ M^+ 418.0643, found 418.0650.

Diethyl azodicaboxylate (2.55 M in toluene, 52 μL, 100 μmol) was added dropwise to a solution of the primary alcohol **100** (28.7 mg, 68.7 mmol), PBu_3 (26 μL, 100 μmol) and THF (2 mL, freshly distilled from sodium/benzophenone) at 0 °C. This solution was maintained for 1 h at 0 °C, quenched with H_2O (3 mL), and extracted with EtOAc (2x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (4 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:2 to 2:3) to give 24.2 mg of the pyrrolidine **111** (88%): colorless crystals, mp 106–107 °C; $[\alpha]^{26}_D$ −8.7 (*c* 0.58, $CHCl_3$); IR (film) 2952, 2358, 1748, 1674, 1648, 1399, 1209, 839 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 4.72 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.25–3.18 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.22 (dd, *J* = 16.3, 4.9 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.02 (dd, *J* = 16.3, 7.1 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ 171.2 (C), 169.5 (C), 159.3 (C), 143.1 (C), 113.7 (CH_2), 93.6 (C), 67.4 (CH), 53.1 (CH_2), 52.2 (CH_3), 47.9 (CH), 41.0 (CH), 36.0 (CH_3), 35.0 (CH_3), 31.8 (CH_2), 22.4 (CH_3); LRMS (EI) *m/z* 398 (M^+, 45.3%), 362 (74), 339 (43), 330 (37), 302 (37), 295 (51), 266 (18), 253 (100), 193 (37), 180 (56), 152 (26), 120 (25); HRMS (EI), calcd for $C_{15}H_{21}Cl_3N_2O_4$ M^+ 398.0567, found 398.0566.

A solution of the pyrrolidine **111** (12.2 mg, 30.5 μmol), 4M aqueous KOH (2.0 mL, 8.0 mmol) and *t*-butanol (1 mL) was heated to 120 °C, and stirred for 6.5 h at this temperature. After cooling to room temperature, the solution was neutralized by 4M aqueous HCl (2.0 mL), and concentrated. A column containing Dowex-50 WX2 hydrogen form (200–400 mesh) was charged with the residue. After elution with 3% aqueous NH_3, the collected fractions were concentrated. The residue was purified by HPLC (Finepak SIL C18S, 150×4.6 mm, UV 200 nm, H_2O, 0.4 mL/min, T_R=12.0 min) to afford 4.9 mg of (–)-kainic acid (75 %): colorless crystals, mp 241–243 °C (dec.); $[\alpha]^{25}_D$ −14.6 (*c* 0.43, H_2O) [lit.[22f] $[\alpha]^{23}_D$ −14.3 (*c* 0.45, H_2O); lit.[17b] $[\alpha]^{20}_D$ −14.3 (*c* 0.40, H_2O); lit.[14f] $[\alpha]_D$ −14.6 (*c* 0.25, H_2O)]; IR (KBr) 3420, 3100, 2980, 1630, 1580, 1390 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 5.00 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.99 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 11.7, 7.2 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 11.7, 10.3 Hz, 1H), 3.02–2.93 (m, 2H), 2.23 (dd, *J* = 15.5, 6.6 Hz, 1H), 2.12 (dd, *J* = 15.5, 8.0 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, D_2O) δ178.3 (C), 173.5 (C), 140.1 (C), 113.2 (CH_2), 65.8 (CH), 46.4 (CH_2), 45.8 (CH), 41.4 (CH), 34.9 (CH_2), 22.2 (CH_3); HRMS (FAB) *m/z* calcd for $C_{10}H_{16}NO_4$ $(M+H)^+$ 214.1079, found 214.1085.

1. (a) Claisen, L. *Ber.* **1913**, **45**, 3157–3166. (b) Claisen, L.; Eisleb, O. *Ann.* **1914**, *401*, 21–119. (c) Castro, A. M. M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939–3002.
2. Ziegler, F. E. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1423–1452.
3. Wick, A. E.; Felix, D.; Steen, K.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta.* **1964**, *47*, 2425–2429. (b) Felix, D.; Steen, K.; Wick, A. E.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta.* **1969**, *52*, 1030–1042.
4. Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T.-T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741–743.
5. Ireland, R. E.; Mueller, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897–5898.
6. (a) Overman, L. E.; Shim, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5005–5007. (b) Knight, S. D.; Overman, L. E.; Pairaudeau, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5776–5788.
7. (a) Mario, J. P.; Neisser, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7687–7689. (b) Mario, J. P.; Rubio, M. B.; Cao, G.; Dios, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13398–13399.
8. Barriault, L.; Denissova, I. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1371–1374.
9. Pelc, M. J.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2005**, *130*, 3774–3776.
10. Nicolaou, K. C.; Lister, T.; Denton, R. M.; Gelin, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7501–7505.
11. Hahimoto, K.; Horikawa, M.; Shirahama, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *48*, 7047–7050.
12. (a) Murakami, S.; Takemoto, T.; Shimizu, Z. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1953**, *73*, 1026–1028. (b) Impellizzeri, G.; Mangiafico, S.; Oriente, G.; Oiatelli, M.; Sciuto, S.; Fattorusso, E.; Magno, S.; Santacroce, C.; Sica, D. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 1549–1557. (c) Balansard, G.; Gayte-Sorbier, A.; Cavalli, C.; Timon-David, P.; Gasquent, M. *Ann. Pharm. Fr.* **1982**, *40*, 527–534. (d) Balansard, G.; Pellegrini, M.; Cavalli, C.; Timon-David, P.; Gasquent, M. Boudon, G. *Ann. Pharm. Fr.* **1983**, *41*, 77–87.
13. Konno, K.; Hashimoto, K.; Ohfune, Y.; Shirahama, H.; Matsumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4807–4815.
14. (a) Oppolzer, W.; Thirring, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4978–4979. (b) Nakada, Y.; Sugahara, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 857–860. (c) Nakagawa, H.; Sugahara, T.; Ogasawara, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3181–3183. (d) Hirasawa, H.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7587–7590. (e) Xia, Q.; Ganem, B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 485–487. (f) Chevliakov, M. V.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11139–11143. (g) Campbell, A. D.; Raynham, T. M. Taylor, R. J. K. Chem. Commun. 1999, 245–246. (h) Chalker, J. M.; Yang, A.; Deng, K.; Cohen, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3825–3828. (i) Majik, M. S.; Parameswaran, P. S.; Tlive, S. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3591–3594. (j) Wei,

G.; Chalker, J. M. Cohen, T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7912–7917. (k) Evans, P. A.; Inglesby, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3635–3638.

15. (a) Baldwin, J. E.; Li, C.-S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 166–168. (b) Baldwin, J. E.; Moloney, M. G.; Parsons, A. F. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7263–7282. (c) Hatakeyama, S.; Sugawara, K.; Takano, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 125–127. (d) Hanessian, S.; Ninkovic, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5418–5424. (e) Miyata, O.; Ozawa, Y.; Ninomiya, I.; Naito, T. Synlett 1997, 275–276.
16. (a) Takano, S.; Inomata, K.; Ogasawara, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 169–170. (b) Yoo, S.; Lee, S. H.; Jeong, N.; Cho, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3435–3438. (c) Yoo, S.; Lee, S. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6968–6972. (d) Farwick, A.; Helmchen, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1108–1111.
17. (a) Clayden, J.; Menet, C. J.; Tchabanenko, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4727–4733. (b) Martinez, M. M.; Hoppe, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1427–1443.
18. (a) Takano, S.; Sugihara, T.; Satoh, S.; Ogasawara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6467–6471. (b) Cooper, J.; Knight, D. W.; Gallagher, P. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 553–555. (c) Tomooka, K.; Akiyama, T.; Man, P.; Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6327–6329.
19. (a) Jung, Y. C.; Yoon, C. H.; Turos, E.; Yoo, K. S.; Jung, K. W. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10114–10122.
20. (a) Takano, S.; iwabuchi, Y.; Ogasawara, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1204–1206. (b) Morita, Y.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4337–4340.
21. (a) Rubio, A.; Ezquerra, J.; Escribano, A.; Remuinan, M. J.; Vaquero, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2171–2174. (b) Cossy, J.; Cases, M.; Pardo, D. G. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 6153–6166. (c) Poisson, J.-F.; Orellana, A.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10860–10863. (d) Pandey, S. K.; Orellana, A.; Greene, A. E. Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5665–5668.
22. (a) Bachi, M. D.; Melman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1896–1898. (b) Anderson, J. C.; O'Loughlin, J. M. A.; Tornos, J. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2741–2749. (c) Hodgson, D. M.; Hachisu, S.; Andrews, M. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8866–8876. (d) Scott, M. E.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3045–3047. (e) Thuong, M. B. T.; Sottocornola, S.; Prestat, G.; Broggini, G.; Madec, D.; Poli, G. *Synlett* **2007**, 1521–1524. (f) Sakaguchi, H.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1635–1638. (g) Sakaguchi, H.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1711–1714. (h) Takita, S.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Synthesis* **2011**, 3848–3858. (i) Kamon, T.; Irifune, Y.; Tanaka, T.; Yoshimitsu, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2674–2677. (j) Lowe, M. A.; Ostovar, M.; Ferrini, S.; Chen, C. C.; Lawrence, P. G.; Fontana, F.; Calabrese, A. A.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6370–6374.

23. (a) Takemoto, T.; Daigo, K.; Kondo, Y.; Kondo, K. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1966**, *86*, 874–877. (b) Daigo, K. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1959**, *79*, 350–365.
24. Impellizzeri, G.; Mangiafico, S.; Oriente, G.; Piattelli, M.; Sciuto, S. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 1549–1557.
25. (a) Douglas, D. J.; Ramsey, U. P.; Walter, J. A.; Wright, J. L. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 714–716. (b) Savage, T. J.; Smith, G. J.; Clark, A. T.; Saucedo, P. N. *Toxicon*, **2012**, *59*, 25–33.
26. Ohfune, Y.; Tomita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3511–3513.
27. Konno, K.; Shirahama, H.; Matsumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 939–942.
28. Fushiya, S.; Sato, S.; Kanazawa, T.; Kusano, G.; Nozoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3901–3904
29. Fushiya, S.; Sato, S.; Kera, Y.; Nozoe, S. *Heterocycles* **1992**, *34,* 1277–1280.
30. (a) Konno, K.; Hashimoto, K.; Ohfune, Y.; Shirahama, H.; Matsumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 607–610. (b) Hashimoto, K.; Konno, K.; Shirahama, H.; Matsumoto, T. *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 1399–1400. (c) Takano, S.; Iwabuchi, Y.; Ogasawara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5523–5524. (d) Baldwin, J. E.; Li, C-S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 166–168. (e) Baldwin, J. E.; Li, C.-S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 261–263. (f) Takano, S.; Tomita, S.; Iwabuchi, Y.; Ogasawara, K. *Heterocycles* **1989**, *29,* 1473–1476. (g) Horikawa, M.; Hashimoto, K.; Shirahama, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 331–334. (h) Boldwin, J. E.; Fryer, A. M.; Pritchard, G. J.; Spyvee, M. R.; Whitehead, R. C.; Wood, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 707–710.
31. Hashimoto, K.; Horikawa, M.; Shirahama, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7047–7050.
32. (a) Hashimoto, K.; Shirahama, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2625–2628. (b) Horikawa, M.; Shirahama, H. *Synlett* **1996**, 95–96. (c) Baldwin, J. E.; Bamford, S. J.; Fryer, A. M.; Rudolph, M. P. W.; Wood, M. E. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5255–5272. (d) Maeda, H.; Kraus, G. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2314–2315. (e) Itadani, S.; Takai, S.; Tanigawa, C.; Hashimoto, K.; Shirahama, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7777–7780.
33. Banert, K.; Fendel, W.; Schlott, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3289–3292.
34. Demay, S.; Kotschy, A.; Knochel, P. *Synthesis* **2001**, 863–866.
35. Momose, T.; Hama, N.; Higashino, C.; Sato, H.; Chida, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1376–1379.
36. Hama, N.; Matsuda, T.; Sato, T.; Chida, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2687–2690.
37. Kotha, S.; Sreenivasachary, N.; Brahmachary, E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6261–6265.
38. Curran, D. P.; Suh, Y.-G. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 161–191.
39. Tanimoto, H.; Saito, R.; Chida, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 358–362.

40. Vyas, D. M.; Chiang, Y.; Doyle, T. W. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2037–2039.
41. Hama, N.; Aoki, T.; Miwa, S.; Yamazaki, M.; Sato, T.; Chida, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 616–619.
42. Carpita, A.; Braconi, S.; Rossi, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2501–2508.
43. Somfai, P.; Marchand, P.; Torsell, S.; Lindström, U. M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1293–1299.
44. Ando, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4105–4108.
45. Kotsuki, H.; Miyazaki, A.; Ochi, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4503–4504.
46. Batty, D.; Crich, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, 3193–3204.
47. Thompson, D. K.; Hubert, C. N.; Wightman, R. H. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 3827–3840.
48. (a) White, J. M.; Tunoori, A. R.; Georg, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11995–11996. (b) Spletstoser, J. T.; White J. M.; Tunoori, A. R.; Georg, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3408–3419.
49. Nishikawa, T.; Asai, M.; Ohyabu, N.; Isobe, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 188–192.
50. (a) Harcken, C.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3591−3593. (b) Jian, Y.-J.; Wu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 811−821.
51. Ibuka, T.; Tanaka, M.; Nishii, S.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4864–4872.
52. Fujii, N.; Habashita, H.; Shigemori, N.; Otaka, A.; Ibuka, T.; Tanaka, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4969–4972.
53. Habashita, H.; Kawasaki, T.; Takemoto, Y.; Fujii, N.; Ibuka, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2392–2396.
54. Persson, E. S. M.; van Klaveren, M.; Grove, D. M.; Backvall, J.-E.; van Koten, G. C*hem. Eur. J.* **1995**, *1*, 351–359.
55. Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3063–3066.
56. (a) Donohoe, T. J.; Garg, R.; Moore, P. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3407–3410. (b) Donohoe, T. J.; Moore, P. R.; Waring, M. J.; Newcombe, N. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5027–5030.

謝辞

本研究は、慶応義塾大学理工学部、千田憲孝教授の下で行われたものであり、数々のご指導ご鞭撻に心から感謝すると共に、厚く御礼申し上げます。

論文執筆に当たり多くのご助言を賜りました慶応義塾大学理工学部　中田雅也教授、戸嶋一敦教授、末永聖武准教授に感謝致します。

研究全般、論文執筆並びに学会発表において、貴重な助言を賜りました佐藤隆章講師に感謝致します。

共同研究者である三瓶真菜さん、中山泰彰君、市来政人君、そして古屋直弥君に深く感謝致します。本研究は彼らの情熱とアイデアの賜物です。また、様々なご助言を頂きました大石毅博士をはじめ研究室でお世話になった諸先輩方、後輩諸氏に心から感謝致します。

本研究を行うにあたり、慶応義塾大学理工学部への留学の機会を与えて下さった、株式会社　三和化学研究所、元常務　寺尾　敏様　、常務　野田　倫様　、探索研究所長渡邉　信秀様　、　探索研究所合成グループ長　加藤　憲泰様に深く感謝致します。また、本研究を円滑に進めるにあたり、力を貸して下さった探索研究所の皆様に感謝致します。

最後に、経済的・精神的に支えてくれた父親と、いつも気遣ってくれた姉家族に心から感謝します。