

平成 27 年度
博士後期課程学位論文

抗トリパノソーマ活性を有する Actinoallolide 類の
絶対立体配置の決定及び全合成研究

北里大学大学院感染制御科学府
感染制御科学専攻 創薬科学履修コース
生物有機化学研究室
DI-13001 大下 純

目次

	頁
略語表	i
序論	
I-1	顧みられない熱帯病について 2
I-2	アフリカトリパノソーマ症について 6
I-2-1	アフリカトリパノソーマ症の原因原虫と媒介 7
I-2-2	アフリカトリパノソーマ症の症状 9
I-2-3	アフリカトリパノソーマ症の治療薬 10
I-3	Actinoallolide 類の単離、平面構造および活性 13
I-4	合成目的 17
第 1 章 Actinoallolide A-E の絶対立体配置の決定	
1-1	Actinoallolide A の絶対立体配置の決定 19
1-2	Actinoallolide B の絶対立体配置の決定 20
1-3	Actinoallolide C および E の絶対立体配置の決定 21
1-4	Actinoallolide D の絶対立体配置の決定 22
1-5	纏め 23
第 2 章 合成戦略の立案	
2-1	緒言 25
2-2	逆合成解析 26
2-2-1	5員環ヘミアセタール含有12員環ラク톤部位 26
2-2-2	類似 3 連続不斉中心部位 29

第 3 章 部分構造の合成

3-1	緒言	32
3-2	Center part (23)および Right part (24)の合成戦略	32
3-2-1	共通中間体 (29)の合成	32
3-3	Center part の合成	34
3-3-1	アルデヒド 32 の合成	34
3-3-2	プロパルギル基の導入	35
3-3-3	Center part (49)の合成	37
3-3-4	纏め (Center part の合成)	38
3-4	Right part の合成	39
3-4-1	水酸基の立体反転	39
3-4-2	ケトン 58 の合成	40
3-4-3	Right part (60)の合成	41
3-4-4	纏め (Right part の合成)	43
3-5	Left part の合成	44
3-5-1	Center part (21)の合成戦略	44
3-5-2	アルデヒド 71 の合成	45
3-5-3	Sharpless 不斉エポキシ化による速度論的光学分割	46
3-5-4	Left part (87)の合成	49
3-5-5	纏め (Left part の合成)	51

第 4 章 Left および Center part を用いた環化体の合成検討

4-1	緒言	53
4-2	Left part と Center part のカップリング	54
4-3	エポキシ化を用いた4置換炭素の立体選択的構築	56
4-4	大環状エーテルの合成検討	62
4-5	纏め	70

第 5 章	Actinoallolide A の全炭素骨格を有する鎖状中間体の合成	
5-1	緒言	74
5-2	根岸カップリングの検討	74
5-3	鈴木カップリングの検討	76
5-4	Actinoallolide A の全炭素骨格を有する鎖状中間体の合成	77
5-5	纏め	79
第 6 章	総括	81
第 7 章	実験項	
7-1	General Methods and Materials	87
7-2	Actinoallolide A-E の絶対立体配置の決定	88
7-3	部分構造の合成	95
7-4	Left および Center part を用いた環化体の合成検討	128
7-5	Actinoallolide A の全炭素骨格を有する鎖状中間体の合成	143
7-6	NMR チャート集	146
	参考文献	247
	謝辞	251

略語表

Ac	acetyl
APCI	atmospheric pressure chemical ionization
aq.	aqueous
BBN	borabicyclo[3.3.1]nonane
Bn	benzyl
Bu	butyl
Bz	benzoyl
calcd	calculated
conc.	concentrated
COSY	correlation spectroscopy
CSA	camphorsulfonic acid
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
dr	diastereomer ratio
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DIBAL-H	diisobutylaluminium hydride
DIPEA	<i>N, N</i> -diisopropylethylamine
DMAP	<i>N, N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMF	<i>N, N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
Dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene
ee	enantiomeric excess
eq.	equivalent
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
FAB	fast atom bombardment
¹ H-, ¹³ C-NMR	proton-, carbon-nuclear magnetic resonance
L	ligand
LAH	lithium aluminum hydride
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high-resolution mass spectrometry
HMBC	heteronuclear multiple bond coherence

HSQC	heteronuclear single quantum coherence spectroscopy
<i>i</i> -	<i>iso</i> -
IC ₅₀	50% inhibitory concentration
IR	infrared absorption spectrometry
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
mp	melting point
mRNA	messenger ribonucleic acid
MTPA	α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetyl
MS	mass spectrometry
MS 4Å	molecular sieves 4Å
Ms	methanesulfonyl
<i>n</i> -	<i>normal</i>
NaHMDS	sodium bis(trimethylsilyl)amide
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NOE	nuclear Overhauser effect
<i>p</i> -	<i>para</i>
PG	protecting group
Ph	phenyl
PMB	<i>para</i> -methoxybenzyl
PMP	<i>para</i> -methoxyphenyl
Pr	propyl
pre.	preparative
Pry.	pyridine
quant.	quantitative
r.t.	room temperature
SAE	Sharpless asymmetric epoxidation
sp.	species
Tf	trifluoromethanesulfonyl
<i>T.</i>	<i>Trypanosoma</i>
<i>t</i> -	<i>tertiary</i>

TBS	<i>tertiary</i> -butyldimethylsilyl
TBHP	<i>tertiary</i> -butyl hydroperoxide
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin-layer chromatography
TMAD	<i>N, N, N', N'</i> -tetramethylazodicarboxamide
UV	ultraviolet

序論

I-1 顧みられない熱帯病について

感染症の歴史は生物の出現とその進化の歴史とともにあり、有史以前から近代までヒトの疾患の大きな部分を占めてきた。そしてまた、医学の歴史は感染症の歴史に始まったといっても過言ではない。感染症は、民族や文化の接触と交流、ヨーロッパ世界の拡大、世界の一体化などによって流行してきた。

20 世紀後半になると、エイズや SARS のように、それまで地域的に封じ込められていた一定地域内の風土病が感染症として地域外にも脅威をもたらすまでになった。WHO の報告書¹⁾で指摘されているように、とくに熱帯での感染症が驚異的な猛威をふるっていることは明らかであり、その危険性については、近年、報道等でも注目され、世界的な対策の重要性が認識されはじめてきた。

たとえば、2010 年にはアメリカ合衆国のオバマ政権も国内の HIV/AIDS 対策に本腰を入れるため国家 HIV/AIDS 戦略を発表した²⁾。この戦略は単に国内の HIV/AIDS 対策の活動を網羅した包括的リストの作成を意図したものではなく、把握可能な成果を得るにはどうすべきかの優先順位を検討し、戦略的な行動ステップを簡潔に示す計画を作ることが目指されている。さらに 2015 年、本戦略は 2020 年に向けた更新版が発表され³⁾、精力的に対策が講じられている。

しかし、実際に対策がとられているのは 3 大感染症 (AIDS、マラリア、結核) など世界で流行している感染症のごく一部に過ぎず、その多くは手付かずのままである。

このように先進国の関心から置き去りにされた感染症は主に熱帯地域の貧困層を中心に蔓延しており、全世界で約 10 億人の人々が感染し、年間 50 万人が死亡していると言われている。これらの感染症は個人の貧困を長引かせ、さらには地域社会の貧困も悪化させるため、世界の発展を遅らせる要因ともなる大きな問題である。

これらの感染症を取り巻く状況に変化を与える契機となったのが、1997 年の G8 北海道洞爺湖サミット首脳宣言 (橋本イニシアチブ)⁴⁾である。以降 WHO により Table I-1 に示す疾患群が「顧みられない熱帯病 (Neglected Tropical Diseases, NTDs)」として正式に定義され、制圧・撲滅を目指し政府、製薬企業などが連携して国際的な取り組みが開始された。

Table I-1 顧みられない熱帯病

感染症	流行地域	病原体	治療法
デング出血熱	熱帯および 亜熱帯気候 地域	デングウ イルス	治療薬はないが、早期発見と適切な対症療法によって死亡率は 1%以下となる。
狂犬病	アジアおよび アフリカ	狂犬病ウ イルス	治療薬はないが、感染前であれば、ワクチン接種によって予防が可能。
トラコーマ	北アフリカ、 中東、インド 周辺、オース トラリア、東 南アジア	真正細菌 (クラミ ジア・トラ コマチス)	抗生物質 (アジスロマイシン) により治療可能
ブルーリ潰瘍	アフリカ、南 アメリカ及 び西太平洋 地域	真正細菌 (マイコ バクテリ ウム・ウル セランス)	早期に発見された症例の 80% は、多剤併用療法 (ストレプトマイシンまたはアミカシンとリファンピシン) により治癒可能。
トレポネーマ感染症	アフリカ、ア ジア、ラテン アメリカ、太 平洋の温帯 湿潤気候や 熱帯雨林気 候の地域	真正細菌 (トレポ ネーマ)	抗生物質 (アジスロマイシン) により治療可能。
ハンセン病	アジアとア フリカ	真正細菌 (らい菌)	ジアフェニルスルホン、クロファジミン、リファンピシンを用いる多剤併用療法が治療の主体である。

Table I-1 顧みられない熱帯病（続き）

感染症	流行地域	病原体	治療法
シャーガス病 （アメリカトリ パノソーマ症）	ラテンア メリカ	寄生虫（ク ルーズトリ パノソー マ）	感染初期であればベンズニダ ゾールもしくはニフルチモッ クス投与で治療可能。
アフリカトリパ ノソーマ症（睡 眠病）	サハラ以南 アフリカ	寄生虫（ブ ルーストリ パノソー マ）	疾病の診断と治療は複雑であ り、特に熟練したスタッフを必 要とする
リーシュマニア 症	熱帯・亜熱 帯・南ヨーロ ッパ	寄生虫（リ ーシュマニ ア）	症状により治療法が異なるが 経口薬（ミルテホシン）、注射 薬（アムホテリシン B）による 治療が可能
囊尾虫症	ラテンア メリカやアジ ア	寄生虫（有 鉤囊虫）	手術で囊虫を摘出するほかに、 プラジカンテルとアルベンダ ゾールによる治療が可能
メジナ虫症 （ギニア虫症）	アフリカ	寄生虫（メ ジナ虫）	ワクチンや治療薬は存在しな いが、予防戦略によって途絶目 前である。
包虫症	アフリカ、ヨ ーロッパ、ア ジア、中東、 南アメリカ	寄生虫（エ キノコック ス属条虫）	従来は手術が一般であったが 近年は薬物治療（アルベンダ ゾール）も用いられる。
食物媒介吸虫類 感染症	東アジア、南 アメリカ	寄生虫（肝 吸虫、タイ 肝吸虫、肝 蛭）	駆虫薬を用いることが出来る。 吸虫の種類によりプラジカン テルもしくはトリクラベンダ ゾールが用いられる

Table I-1 顧みられない熱帯病（続き）

感染症	流行地域	病原体	治療法
リンパ系フィラリア症（象皮病）	アジア、アフリカ、西太平洋、カリブ海と南アメリカの一部の熱帯・亜熱帯地域	寄生虫（バシロフト糸状虫、マレー糸状虫、チモール糸状虫）	駆虫薬としてジエチルカルバマジン、アルベンダゾール、イベルメクチンを用いる。
オンコセルカ症（河川盲目症）	サハラ以南のアフリカ	寄生虫（回旋糸状虫）	駆虫薬としてイベルメクチンを用いる。
住血吸虫症（ビルハルツ住血吸虫）	南アフリカおよびサハラ以南の淡水域	寄生虫（住血吸虫）	駆虫薬としてプラジカンテルを用いる。
土壌伝播寄生虫症（腸内寄生虫）	サハラ以南のアフリカ、中国、東アジア	寄生虫（回虫、鉤虫、鞭虫）	駆虫薬としてアルベンダゾールを用いる。

NTDs 制圧・撲滅の第一歩は、まず目標とする制圧すべき疾患を選定し、政府、製薬企業などが連携して国際的な共闘をめざすことから始まる。2012 年、世界製薬大手 13 社、ビル&メリンダ・ゲイツ財団、WHO、米国および英国政府、世界銀行、そして NTDs 蔓延国政府は、2020 年までに NTDs のうち 10 の疾患（トラコーマ、ハンセン病、アフリカトリパノソーマ症、メジナ虫症、リンパ系フィラリア症、シャーガス病、リーシュマニア症、オンコセルカ症、住血吸虫症、土壌伝播寄生虫症）の制圧に向けて共闘していくという共同声明「ロンドン宣言」⁹⁾を発表した。

例えば、北里生命科学研究所の太田らにより見いだされた抗寄生虫薬イベルメクチンは、オンコセルカ症およびリンパ系フィラリア症に極めて優れた効果を示す。このことから、WHO はオンコセルカ症を排除するための中核的な戦略として、アフリカにおいてイベルメクチンを用いた地域主導型治療

(community-directed treatment with ivermectin; CDTI)を実施している。大村の協力のもと 2013 年には、CDTI の戦略を実施している 24 か国、1 億人以上の人々にイベルメクチンが配布された⁶⁾。

このように感染症制圧に向け着実な成果が得られている一方、NTDs の中には、その治療法にまだ問題を抱えるものもある。その中の 1 つがアフリカトリパノソーマ症である

I-2 アフリカトリパノソーマ症について⁷⁾

アフリカトリパノソーマ症は、ツェツェバエ (Fig. I-1)により媒介される寄生性原虫トリパノソーマ(Fig. I-1)によって引き起こされる人獣共通感染症である。



Fig. I-1 ツェツェバエ (左) およびトリパノソーマ (*T. brucei brucei*) (右)

T. brucei gambiense および *T. brucei rhodesiense* によって 7000 万人の人々と、*T. brucei brucei*、*T. vivax* および *T. congolense* によって 1 億 5000 万頭にもものぼる牛、さらにこれに匹敵する数の羊、山羊の命がこの疾病に脅かされている。有効な治療が施されなかった場合、本疾病の死亡率は 80%を超え、2012 年の本疾病による死者は 1 万 8 千人と推定されている⁸⁾。

アフリカトリパノソーマ症は 18 世紀には既に知られており、元々は大河河口のごく限られた地域のみで流行していたが、交通網が発達していなかった時代には部落が孤立しており大流行はなかった。しかし、道路の発達、河川を利用した人々の往来が激しくなるにつれ大流行が見られるようになった。1900 年前後にザイールとウガンダでアフリカトリパノソーマ症の大流行があり、死者は前者では 50 万人、後者では 25 万人にのぼった。

これが引き金となり、病原体、媒介者、それらの生活史、媒介昆虫の駆除方

法などの本格的な研究が始められた。約 100 年前、熱帯病に関心を持った近代細菌学の先駆者ローベルト・コッホがアフリカ睡眠病の病原体を求めてナイル川源流を訪ねたことが研究の契機となっている。

I-2-1 アフリカトリパノソーマ症の原因原虫と媒介

先に述べたように、アフリカトリパノソーマ症を引き起こすトリパノソーマ原虫には人に寄生する *T. brucei rhodesiense* 及び *T. brucei gambiense*、家畜などの動物に寄生する *T. brucei brucei* などがあり、川や湖の近隣、サバンナ広域に生息するツェツェバエにより媒介される。

このため、アフリカトリパノソーマ症はツェツェバエが生息するアフリカに特有の寄生虫症であり、ツェツェバエ生息地が大陸を横断するように北緯 19 度と南緯 27 度の間に存在するためこれら地域において流行している。原因原虫である *T. brucei rhodesiense* は東および南アフリカに多く見られ、*T. brucei gambiense* は西および中央アフリカに見られる(Fig. I-2)。これらを媒介するツェツェバエの生息域において農業、漁業、家畜業などで生計を立てている集落や、衛生管理システムが不十分な遠隔地農村がハイリスクとなっている。

さらに、交通網の発達による人々の往来や、戦争や貧困などで転々と転居をせざる得ない状況に置かれた人々が感染拡大の一端となっている。

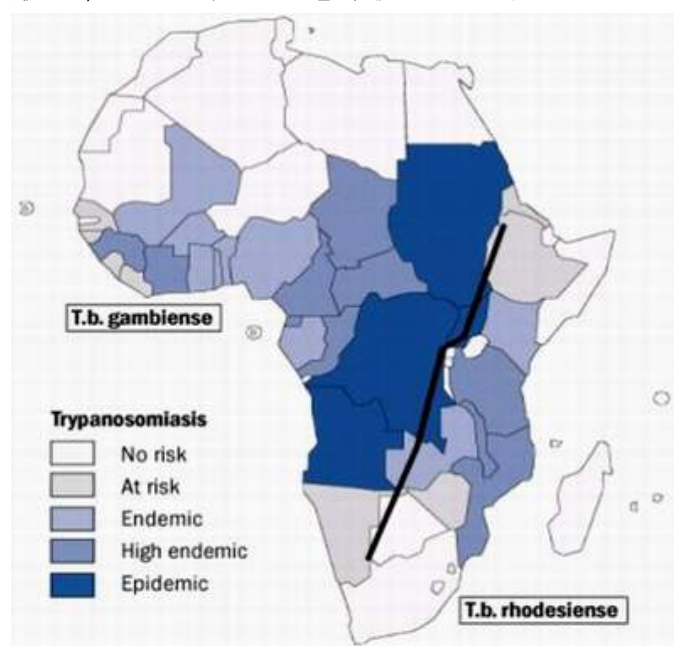


Fig. I-2 アフリカトリパノソーマ症の分布⁹⁾

次にトリパノソーマのライフサイクル¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾を示す。トリパノソーマのライフサイクルは宿主と媒介昆虫であるツェツェバエの間に営まれる(Fig. I-3)。

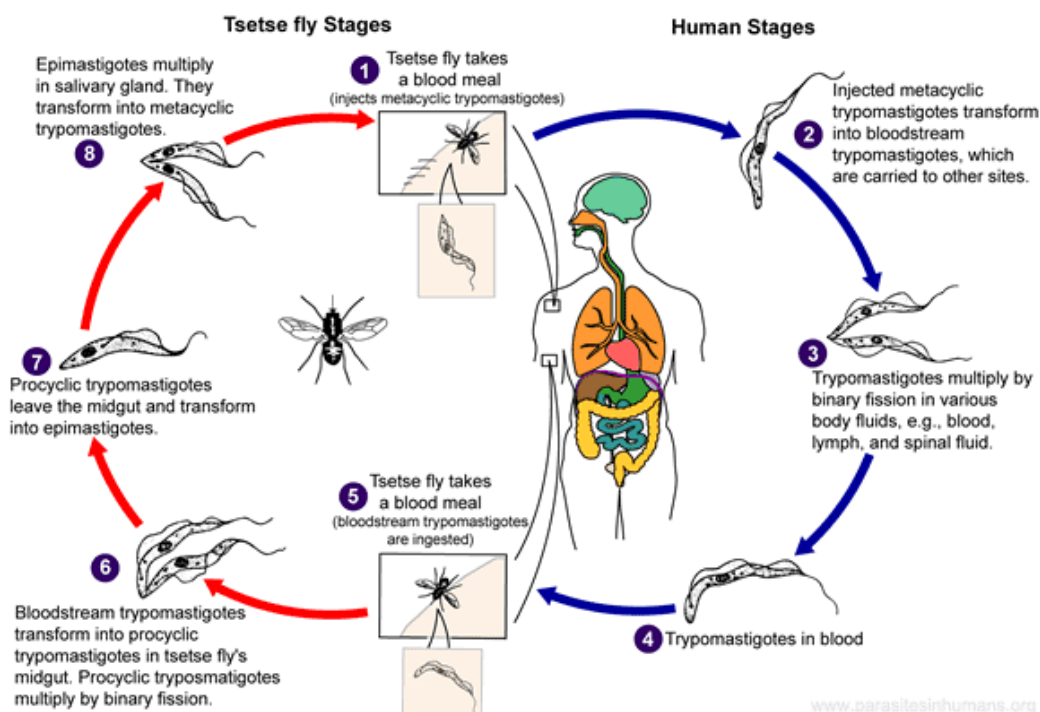


Fig. I-3 トリパノソーマのライフサイクル⁹⁾

- ①ツェツェバエの吸血の際に接種された発育終末錘鞭毛型 (metacyclic trypomastigote) と呼ばれる昆虫内での増殖タイプが人の血流に侵入する。
- ②そして即座に錘鞭毛型 (trypomastigote) へと変態を遂げる。
- ③人体内ではこの錘鞭毛型が二分裂によって増殖し、接種後約一週間で血流、リンパ節、髄液へと拡がっていく。
- ④、⑤錘鞭毛型がツェツェバエに吸血される。
- ⑥昆虫の中腸で昆虫内錘鞭毛型(procyclic trypomastigote)に変態し、二分裂によって増殖する。
- ⑦昆虫内錘鞭毛型は中腸から唾液腺に移行し上鞭毛型 (epimastigote) に変態する。
- ⑧唾液腺で上鞭毛型 (epimastigote) が二分裂し、発育終末錘鞭毛型 (metacyclic trypomastigote) に変態する。

人や動物の血流中で増殖を繰り返す血流型のトリパノソーマの表面は糖タン

パク質 (variable surface glycoprotein; VSG) で覆われ感染性を持つ。しかしながらツェツェバエの中腸では VSG を失い感染性は持たず、唾液腺に移行した際に再び VSG をまとい、人に感染性をもつメタサイクリック型となる。トリパノソーマ原虫はそれぞれに異なる抗原性をもつ VSG 遺伝子を持ち、宿主の生体防御反応に複雑に対応して VSG 抗原の変異を起こし、宿主内で生き延びる。従って、ワクチンの作製は困難であり、現在は有効なワクチンが存在しない。このため現在アフリカトリパノソーマ症予防はツェツェバエの駆除に頼るしかなく、完全な予防は難しい状況にある。

I-2-2 アフリカトリパノソーマ症の症状⁷⁾

ツェツェバエは体の露出部であればどの部位でも針のように鋭い吻で刺し吸血する。刺された箇所には直径 1 cm 程度のリング状の水疱ができ、痛みはないが熱湯による皮膚障害のように赤く腫れ上がり弾力のあるゴム状のトリパノソーマ硬性下疳(trypanosomal chancre) となる。この刺傷反応(bite reaction) と呼ばれる最初の組織障害反応は、色素沈着をおこすこともあるが多くは 1-2 週間で消失し、消失すると以後の症状進行の診断が出来なくなるため診断には脊髄液の検査が必要となる。

発症後、最初にあらわれる症状はインフルエンザに似た症状を呈する場合が多く、悪寒、激しい頭痛や関節痛などを伴った 40℃以上の発熱が認められる。このためこの段階における症状からの診断は困難である。

ガンビアトリパノソーマ症とローデシアトリパノソーマ症は互いに似通った症状が多々あるが、ガンビアトリパノソーマ症よりはるかに強い毒性を持つローデシアトリパノソーマ症では激しい全身症状があらわれる。発熱は長期間にわたり不規則なスパイク熱(spiking fever) の型をとる上、発熱時には多数の発疹が現れ、特にローデシアトリパノソーマ症では重い虫血症が認められる。

ガンビアトリパノソーマ症の場合は、頸部あるいは後頭下部のリンパ腺が腫れるウインターボトム徴候(Winterbottom's sign) がよく認められる。両者ともに治療せずに放置すると症状が進み 80%以上の患者が死亡してしまう。

脊髄液の検査でトリパノソーマが脊髄液中に確認される状態になると病状は中期と診断される。さらに病状が進み後期になると神経症状を伴うようになり痙攣、錯乱行動、日中の傾眠が現れ、さらに症状が進むと昏睡が続くようにな

る。ローデシアトリパノソーマ症患者はガンビアトリパノソーマ症患者に比べ、ここに至る速度が早く、数カ月で後期に入り死亡する一方、後者は数年あるいはそれ以上して昏睡期に入る症例がある。

以上のようにアフリカトリパノソーマ症は致死率が高く放置すると非常に危険な疾病である。しかしその感染初期は他の感染症との区別が難しく、さらに診断は脊髄液を採取する必要がある、流行地の医療施設のみでは早期発見は困難な場合が多い。また、先に述べたようにワクチンによる予防が困難な状況にあり、その対策はツェツェバエの駆除と投薬治療に頼らざるを得ない。このようなことから感染地域の衛生環境が改善され、また医療環境が整い早期診断が可能となるまでは、トリパノソーマ症治療薬には感染中期以降にも確実な効果を発揮できるものが望ましいと考えられる。

I-2-3 アフリカトリパノソーマ症の治療薬

ワクチンを用いたアフリカトリパノソーマ症の予防が困難である現在、その対策はツェツェバエの駆除と投薬治療に頼るしか方法がない。トリパノソーマ症治療薬の開発に本格的に着手したのは化学療法に道を聞いたエールリヒである。1901 年、Trypan red (Fig. I-4) はエールリヒと志賀潔によって発見され、トリパノソーマに対する有効性が確認された。さらにエールリヒらは Trypan red の有するアゾ基-N=N-に着目しこれを同族のヒ素に応用し-As=As-を有する有機ヒ素化合物について系統的に研究を行った。この研究が後述の Suramin や Melarsoprol の発見につながったのではないかと考えられる⁷⁾。

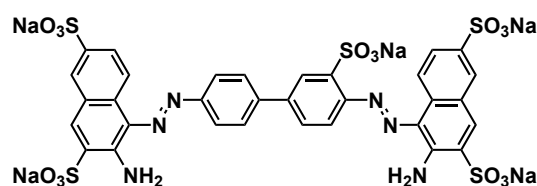
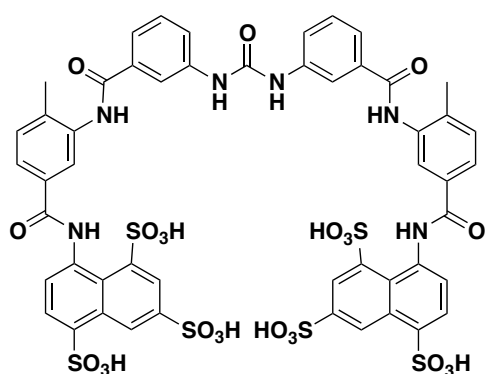


Fig. I-4 Trypan red の構造

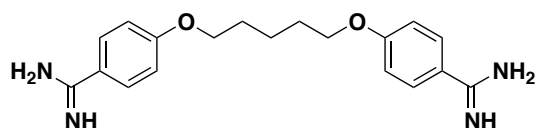
トリパノソーマ症治療薬としては 1923 年に開発された Suramin を皮切りに、Pentamidine、Melarsoprol、Eflornithine (Fig. I-5, I-6) が使用されるようになった。

使用薬剤は感染初期（原虫が中枢神経系に侵入する以前）と感染後期（中枢神経期）によって異なる。Fig. I-5 に感染初期～中期に用いられる薬剤を示す。



Suramin (1923)

投与方法: 静注
感染初期～中期投与



Pentamidine (1939)

投与方法: 静注または筋注
感染初期～中期投与

Fig. I-5 感染初期～中期に用いられる薬剤

Suramin はポリスルホン化ナフチル尿素薬剤であり、*T. brucei rhodesiense* 感染の初期に用いられる。消化管から吸収されないことから静脈注射で用い、1日1回、5～10週間の投与が必要である。また、血液脳関門を通過できないため、原虫が中枢神経系に侵入した後の効果は期待できない。さらに副作用として腎毒性、皮膚性疾患、重度の下痢、長期高熱などが知られている。

Suramin は血漿タンパクとの結合性が高く、血漿タンパクと共にレセプターを介したエンドサイトーシスによって原虫内に取り込まれ、原虫の生存に必要なコレステロールやリン脂質の供給を妨げることにより抗トリパノソーマ活性を発現する¹³⁾とされていたが、レセプターを介さない取り込みであるとの報告もある¹⁴⁾。

Pentamidine は *T. brucei gambiense* 感染の初期に用いられる。Suramin 同様血液脳関門は通過しないため原虫が中枢神経系に侵入した後の効果は期待できない。また、消化管から吸収されないため投与法は静脈内投与、あるいは筋肉注射であり、48時間毎に7～8回の投与が必要である。副作用としては腎毒性、インシュリン放出過多による低血糖、膵炎、末梢神経障害、糖尿病などが確認されている。また、その作用性は、ポリアミンの生合成に関与する *S*-Adenosyl-L-methionine (AsoMet) decarboxylase の阻害¹⁵⁾、DNA への結合¹⁶⁾¹⁷⁾が報告されており、治療を中断すると再発することも知られている。

次に、Fig. I-6 に感染後期（中枢神経症状）に用いられる薬剤を示す。

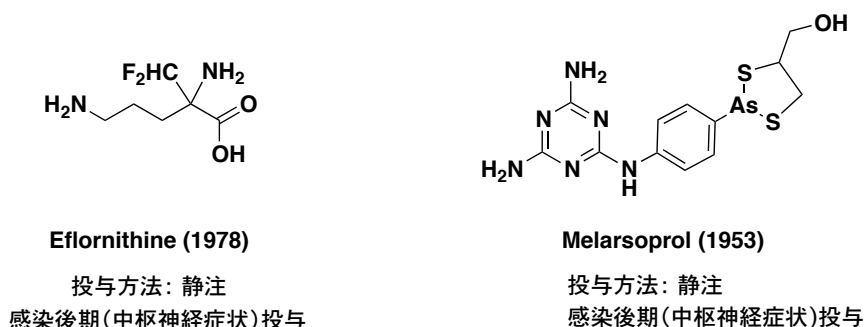


Fig. I-6 感染後期に用いられる薬剤

Eflornithine はオルニチンの誘導体であり、*T. brucei gambiense* に限り有効な薬剤である。原虫のポリアミン生合成に関与する ornithine decarboxylase を阻害するが、*T. brucei rhodesiense* の ornithine decarboxylase は酵素反応のターンオーバー速度が早く Eflornithine に対する感受性がない。本薬剤は前述の 2 剤とは異なり血液脳関門を通過するが、静脈注射で使用する点は同様である。Nifurtimox¹⁸⁾ との併用により投与の回数や量を減らせる事が示されているが、7～15 日間の連続投与が必要である。

Melarsoprol は有機ヒ素剤である。本剤も血液脳関門を通過し *T. brucei rhodesiense* 感染、*T. brucei gambiense* 感染の後期に静脈注射（1 日 1 回 10 日間）により用いられる。また、*T. brucei rhodesiense* の後期に使用できる唯一の薬剤である。副作用として脳症、心筋障害、高血圧などが報告されており、激しい副作用のため、治療による死亡例は 5～10%にのぼること、薬剤耐性原虫¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾により 20%ほどの再発が見られる²²⁾²³⁾ことが問題である。このような問題にも関わらず、未だにアフリカトリパノソーマ症後期において最も使用される薬剤でもある。

また上記薬剤は全てが注射薬であることも問題の一つである。一般的に注射薬は錠剤に比べ保存管理が難しく、感染者の多くが医療設備の整っていない地域に暮らしているアフリカトリパノソーマ症の場合、その治療薬は用法が容易な経口薬であることが望ましい。

以上のような背景から、新規アフリカトリパノソーマ症治療薬には、安価で

安全性が高い経口薬であることおよび、既存薬とは交差耐性を示さない、つまり異なる作用機序を持つことが求められていると考えられる。

I-3 Actinoallolide 類の単離、平面構造および活性

この様な背景のもと、北里生命科学研究所におけるフィジコケミカルスクリーニング（化合物の分子量、分子式、UV 吸収、極性などの物理化学的性質を指標に探索を行う方法）の結果、タイ産植物内生の希少放線菌 *Actinoallomurus fulvus* MK10-036 株より 5 種の新規化合物が単離され、詳細な NMR 解析によりその平面構造は Fig. I-7 に示すように決定され、Actinoallolide A (1) – E (5) と命名された²⁴⁾。

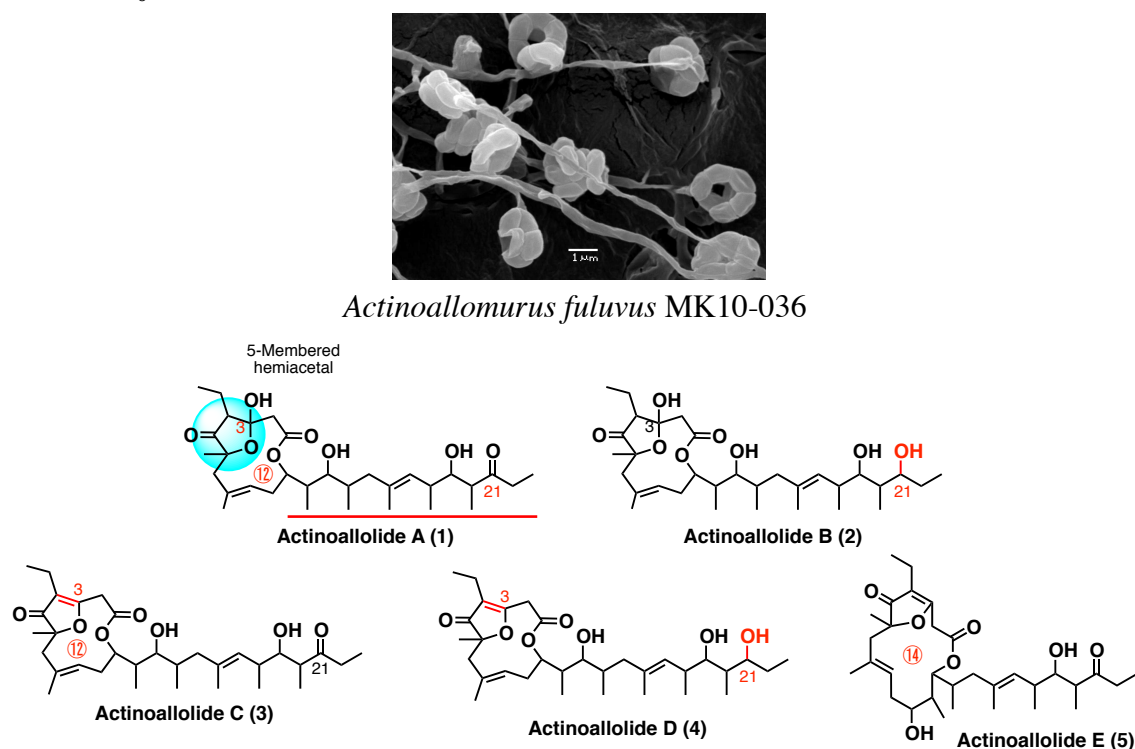


Fig. I-7 *Actinoallomurus fulvus* MK10-036 及び Actinoallolide 類

以下にこれらの構造的特徴を順次述べる。

まず、Actinoallolide A (1)の構造的特徴としては、高度に官能基化された鎖状の側鎖を有すること、および 12 員環マクロラクトン内に 5 員環ヘミアセタール構造を有することが挙げられる。

次に Actinoallolide B (2)は Actinoallolide A (1)と極めて類似した構造を有して

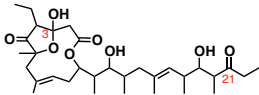
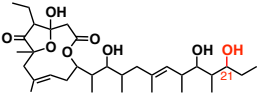
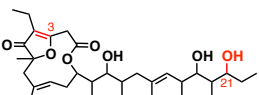
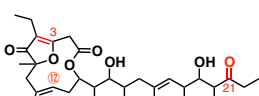
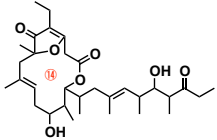
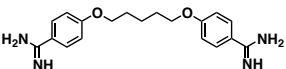
いるものの、C21 位カルボニル基が水酸基へと還元されていることが明らかとなっている。

また、Actinoallolide C (3)は Actinoallolide A (1)の C3 位へミアセタール水酸基が脱水を受け 5 員環ビニルエーテル構造を形成しており、Actinoallolide D (4)は Actinoallolide C (3)の C21 位カルボニル基が還元を受け水酸基となった、若しくは Actinoallolide B (2)の C3 位へミアセタール水酸基が脱水を受け 5 員環ビニルエーテル構造となった構造と見る事が出来る。

最後に、Actinoallolide E (5)は、Actinoallolide C (3)の C13 位水酸基から C1 位カルボニル基への求核攻撃が起こり 14 員環マクロラクトンへとトランスマクロラクトン化が起こった化合物となっている。

また、北里生命科学研究所熱帯病研究センターの岩月らによる Actinoallolide 類の *T. brucei brucei* GUTat3.1 株に対する活性試験の結果、5 種の Actinoallolide すべてが抗トリパノソーマ活性を有することが明らかとなった(Table I-2)²⁴⁾。

Table I-2 *In vitro* anti-trypanosomal activity against *T. brucei brucei* GUTat 3.1 and cytotoxicity in MRC-5 cells

Compound	Structure	IC ₅₀ (μg/mL)		Selectivity Index (SI)
		Anti-trypanosomal activity	Cytotoxicity	
Actinoallolide A (1)		0.0049	>100	>20,408
Actinoallolide B (2)		1.10	51.83	51.3
Actinoallolide D (4)		0.77	16.45	21.4
Actinoallolide C (3)		0.11	32.44	295
Actinoallolide E (5)		0.13	4.71	36.2
Pentamidine		0.0016	5.71	3,614

以下に上記結果についての考察を述べる。

Actinoallolide 類の中でも Actinoallolide A (1)のトリパノソーマに対する IC_{50} 値は 4.9 ng/mL であり、これは既存薬ペンタミジンに匹敵する。次に C21 位カルボニル基還元体である Actinoallolide B (2)および Actinoallolide D (4)の活性を見ると、C21 位カルボニル体である Actinoallolide A (1)と比較し、大幅に活性が減弱しており、C21 位カルボニル基は活性発現に重要な部位であると考えている。

また、Actinoallolide A (1)の C3 位水酸基が脱水した Actinoallolide C (3)の活性も 1 と比較して減弱しており、この部分の水酸基も活性発現に重要であると考えている。

さらに、C3 位水酸基が脱水した化合物 Actinoallolide D (4)および Actinoallolide C (3)を比較すると C21 位がカルボニル基である 3 の活性の方が高く、このことから C21 位カルボニル基の重要性が示唆されている。

最後に、12 員環マクロライドと 14 員環マクロライドを比較すると両者の活性はほぼ同等であり、これは両者の 3 次元構造が類似しているためではないかと考えられる。

次に、ヒトへの安全性に着目すると、Actinoallolide A (1)は高濃度処理においても MCR-5 細胞（ヒト胎児肺細胞）に対し細胞毒性を示さず、その selectivity index (SI)は 20000 を上回ることから、既存薬ペンタミジン (SI = 3614)よりも高い安全性を示す。

また、Actinoallolide A (1)とペンタミジンの構造は大きく異なるため、両者は異なる作用性を有していることが予想される。

次に、Actinoallolide A (1)の *T. brucei rhodesiense* および *T. cruzi* に対する活性試験結果を Table I-3 に示す²⁴⁾。

Table I-3 *In vitro* anti-trypanosomal activity against *T. brucei rhodensiense* STIB900 and *T. cruzi* Tulahuen C4C8 of Actinoallolide A (**1**)

Compound	IC ₅₀ (μg/mL) Anti-trypanosomal activity	
	<i>T. brucei rhodensiense</i>	<i>T. cruzi</i>
Actinoallolide A (1)	0.086	0.226
Melarsoprol	0.002	Not tested
Benznidazole	Not tested	0.418

Table I-3 に示すように、Actinoallolide A (**1**)はヒトに寄生し疾患の原因となる *T. brucei rhodensiense* に対しても活性を示し、さらには、シャーガス病の病原体である *T. cruzi* に対する活性をも有することが明らかとなっている。

一方で、Actinoallolide A (**1**)は *in vivo* 試験において活性が消失することが判明している (Table I-4)²⁴⁾。

Table I-4 *In vivo* anti-trypanosomal activity of Actinoallolide A (**1**) against *Trypanosoma brucei brucei* S427-infected mice

Compound	Dosage (mg/kg)	Cured / Infected
Actinoallolide A (1)	70	0 / 4
Pentamidine	5	4 / 4

I-4 合成目的

以上の結果は、*in vivo* における活性発現を目指した Actinoallolide 類、特に Actinoallolide A (**1**)をリード化合物としたアフリカトリパノソーマ症治療薬創製研究の可能性ならびに必要性を示唆していると考えた。

そこで、筆者は新規アフリカトリパノソーマ症治療薬創製を最終目的として、まずは、

○ Actinoallolide 類の絶対立体配置の決定

を行い、次に

○Actinoallolide A (**1**)を標的とした多様な類縁体合成が可能な全合成経路の確立を行うことを目指し、研究に着手することとした。

第 1 章

Actinoallolide A-E の絶対立体配置の決定

1-1 Actinoallolide A の絶対立体配置の決定

研究の開始にあたり、筆者は Actinoallolide A (**1**)の絶対立体配置の決定から着手した。この際、**1** が有する 2 つの第 2 級水酸基に着目し(Fig. 1-1)、まずはこの部分の絶対立体配置の決定を試みた。

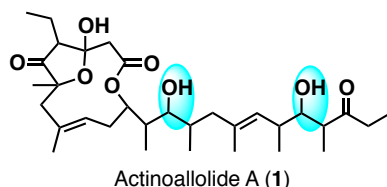
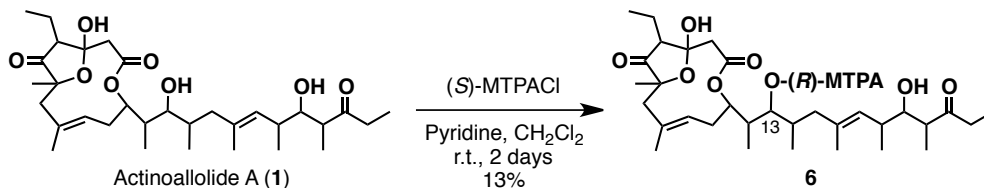


Fig. 1-1 Actinoallolide A (**1**)

具体的には **1** の第 2 級水酸基を MTPA エステル化し改良モッシャー法³⁶⁾による立体配置の決定を試みることにした。ピリジン存在下、**1** に対し(*S*)-MTPACl を作用させたところ、C13 位水酸基のみに MTPA 基が導入された化合物 **6** を得ることができた(Scheme 1-1)。



Scheme 1-1 Actinoallolide A 13 位水酸基の(*R*)-MTPA エステル化

幸運なことにこの **6** は結晶化が可能であり、X 線結晶構造解析より得られた ORTEP 図を Fig. 1-2 に示す。

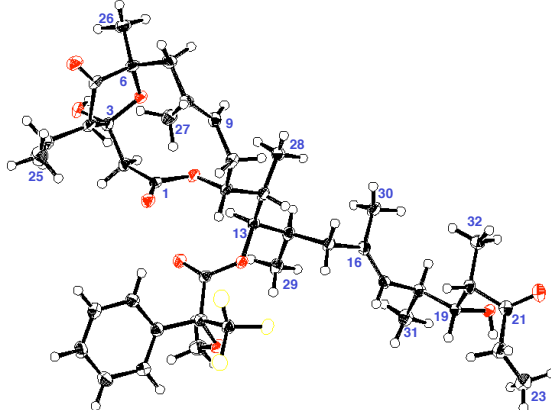


Fig. 1-2 (*R*)-MTPA エステル **6** の ORTEP 図

この結果より **6** の相対立体配置の情報が明らかとなり、予め明らかである MTPA 基の絶対立体配置 (*R*-配置) を元に、**6** の絶対立体配置を Fig. 1-3 に示すように決定した。さらに、このことから Actinoallolide A (**1**) の絶対立体配置を Fig. 1-3 に示すように決定することに成功した。

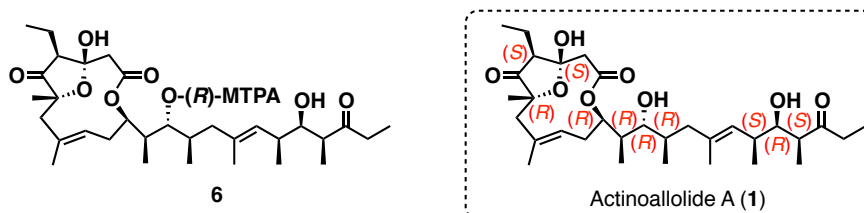
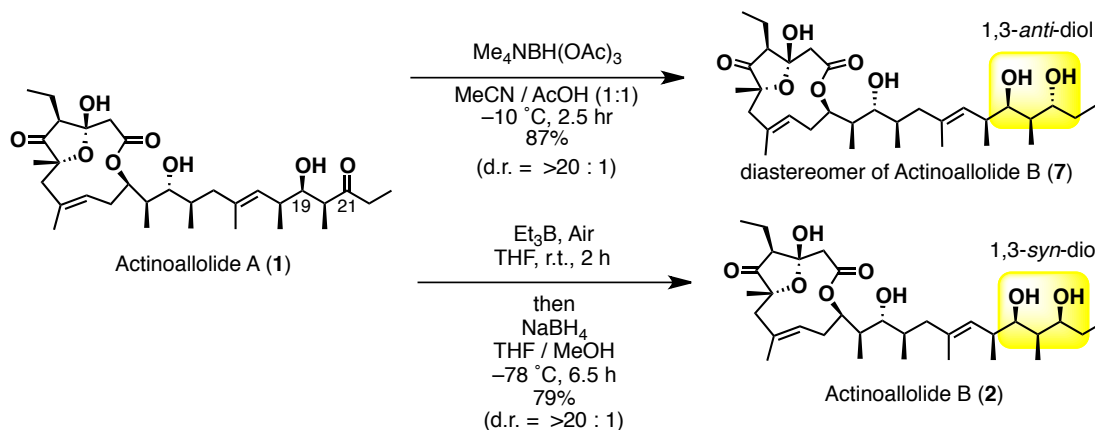


Fig. 1-3 Actinoallolide A(**1**)の絶対立体配置

1-2 Actinoallolide B の絶対立体配置の決定

同一菌株より同時に単離された Actinoallolide 類は類似の立体配置を有することが強く予想された。そこで、Actinoallolide B (**2**)は先に絶対立体配置を決定した Actinoallolide A (**1**)の C21 位カルボニル基を還元することにより得られるのではないかと考えた。

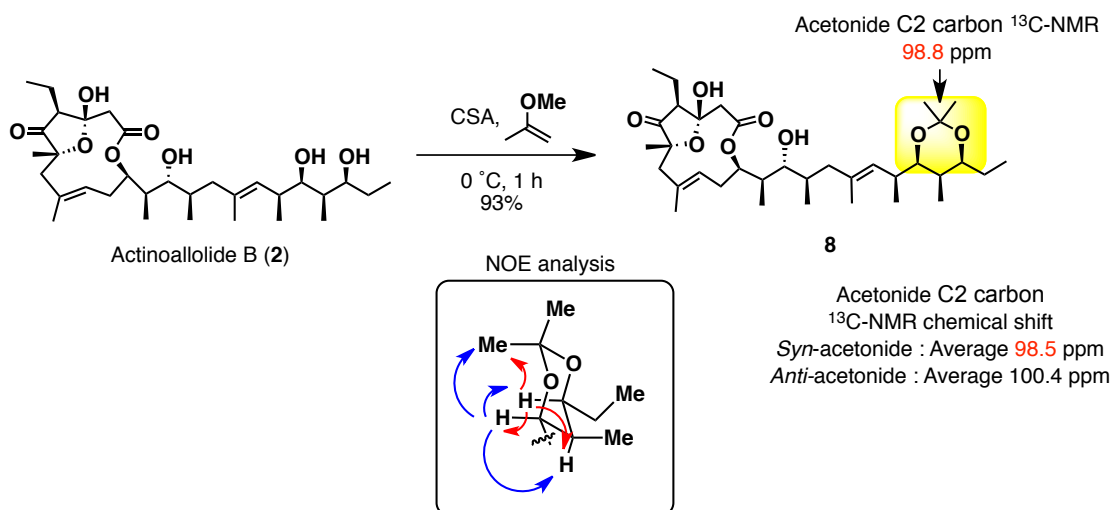
このことから、**1** の C19 位水酸基の立体化学を足がかりに *anti*-ジオールを得ることを意図しエバンス還元²⁵⁾を、*syn*-ジオールを得ることを意図し奈良坂還元²⁶⁾を行った(Scheme 1-2)。



Scheme 1-2 Actinoallolide A (**1**)の *anti*-および *syn*-還元

その結果、*anti*-還元体の各種機器データは単離された Actinoallolide B (**2**)とは一致せず、**2** のジアステレオマーが得られたものと考えられた。一方 *syn*-還元体

の各種機器データは単離された **2** のものと完全に一致した。また、合成により得られた **2** は、ジオール部位をアセトニドにて保護した **8** へと誘導した後、NOE 解析を行うこと、およびアセトニド C2 位炭素の ^{13}C -NMR ケミカルシフトを精査することにより $^{27}\text{1,3}$ -ジオールの立体相関が *syn* であることを確認した (Scheme 1-3)。



Scheme 1-3 Actinoallolide B (**2**)のジオール部立体相関の確認

以上のことから、Actinoallolide B (**2**)の絶対立体構造を Fig. 1-4 に示すように決定した。

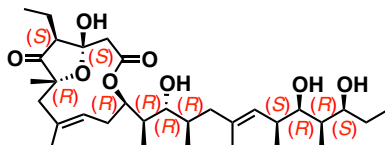


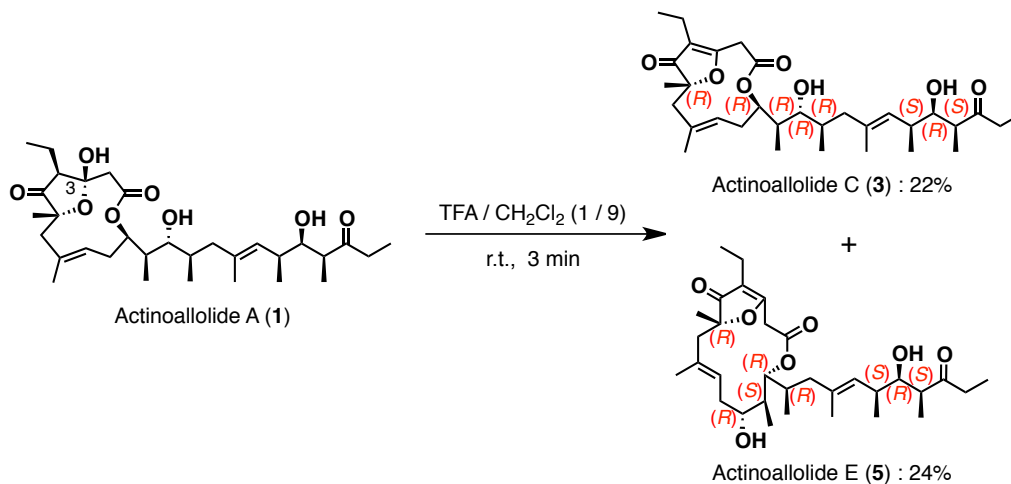
Fig. 1-4 Actinoallolide B (**2**)の絶対立体配置

1-3 Actinoallolide C および E の絶対立体配置の決定

Actinoallolide C (**3**)の平面構造は Actinoallolide A (**1**)の 3 位水酸基が脱水した構造である。このことより、**1** からの誘導化により **3** の絶対立体配置を決定できるのではないかと考えた。

そこで、**1** を TFA により処理したところ、C3 位水酸基の脱水体およびラクトン環が環拡大した 2 種の化合物が得られた (Scheme 1-4)。これらの各種機器データがそれぞれ単離された Actinoallolide C (**3**)及び単離された Actinoallolide E (**5**)と完全に一致したことから、Actinoallolide C (**3**)および Actinoallolide E (**5**)の絶対立

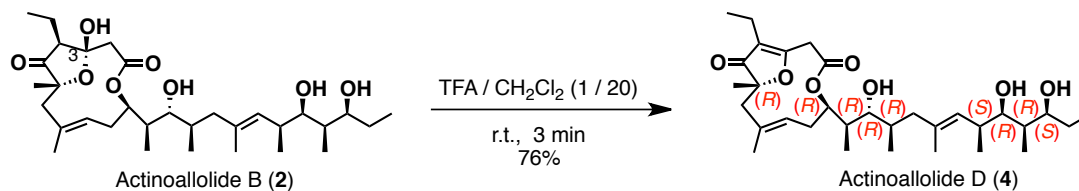
体配置を Scheme 1-4 に示すように決定した。



Scheme 1-4 Actinoallolide C (3)および E (5)の絶対立体配置の決定

1-4 Actinoallolide D の絶対立体配置の決定

最後に、合成により得られた Actinoallolide B (2)を TFA により処理することで、C3 位水酸基の脱水が速やかに進行した。この生成物の各種機器データが単離された Actinoallolide D (4)と完全に一致したことから、4 の絶対立体配置を Scheme 1-5 に示すように決定した。



Scheme 1-5 Actinoallolide D (4)の絶対立体配置の決定

1-5 纏め

筆者はまず、Actinoallolide A (1)の有する第2級水酸基に着目し、MTPA 基の導入を試みた。その結果1つの水酸基に MTPA 基が導入された化合物を得ることができ、この X 線結晶構造解析結果に基づき Actinoallolide A (1)の絶対立体配置を Fig. 1-5 に示すように決定することに成功した。また、同一菌株より同時に単離された Actinoallolide 類は類似の立体配置を有することが強く予想された。このため Actinoallolide A (1)からの誘導による Actinoallolide B (2)の絶対立体配置の決定、Actinoallolide A (1)および Actinoallolide B (2)からの誘導による Actinoallolide C (3) – E (5)の絶対立体配置の決定を試み、Fig. 1-5 に示すように全ての Actinoallolide 類の絶対立体配置の決定に成功した²⁴⁾。

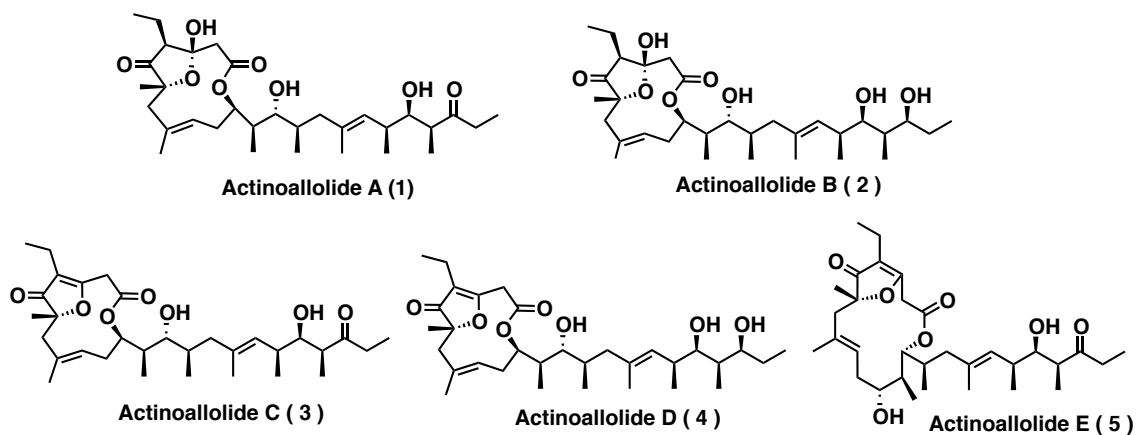


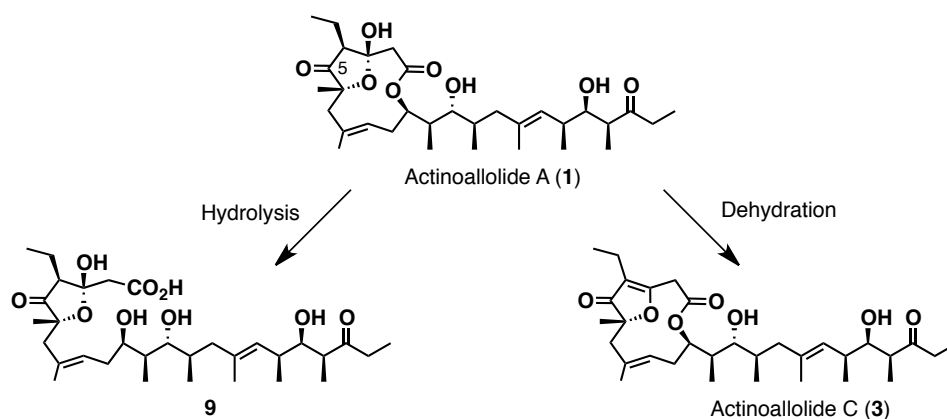
Fig. 1-5 Actinoallolide 類の絶対立体配置

第 2 章

合成戦略の立案

2-1 緒言

序論において述べた Actinoallolide A (**1**)の *in vivo* 試験における活性の減弱は哺乳類体内における代謝によるものであると考えている。代謝を疑う場合、まず最初にマクロラクトン部の加水分解が考えられる(Scheme 2-1)。しかし、これを防ぐ構造展開（エステル構造を他の官能基で置き換える構造展開）は天然物を原料とした合成では困難である。



Scheme 2-1 Actinoallolide A (**1**)の代謝物予想

また、序論で述べた Actinoallolide A (**1**) – E (**5**)の *in vitro* 活性試験結果から、高い抗トリパノソーマ活性発現にはヘミアセタール構造が必要であると考えている。しかし、第1章における実験結果から、当該ヘミアセタール構造は容易に脱水を受けることが明らかとなっている(Scheme 2-1)。このため哺乳類体内においてもこの脱水反応が起こり、活性が低下している可能性も考えられる。これを防ぐには C5 位カルボニル基の除去が考えられるが、これも天然物を原料とするアプローチでは合成が困難である。

以上のことから、筆者は Actinoallolide A (**1**)をリード化合物とした創薬研究を行うには、多様な類縁体合成が可能な全合成法を確立することが必要であると判断し、続く網羅的な誘導体合成を経て、新規アフリカトリパノソーマ症治療薬を創製することを最終目標として掲げた。

本章においては、これら事柄を考慮に入れた Actinoallolide A (**1**)の合成戦略について述べる。

2-2 逆合成解析

Actinoallolide A (**1**)の構造的特徴として、

- 1) 12 員環マクロラクトン内に 5 員環ヘミアセタールを有すること
 - 2) 側鎖に類似 3 連続不斉中心を有していること
- が挙げられる(Fig. 2-1)。以下にこれら特徴ごとに逆合成解析を示す。

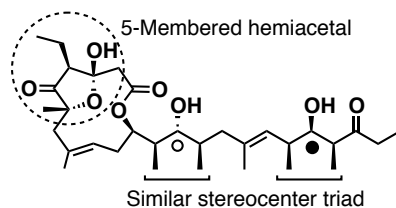
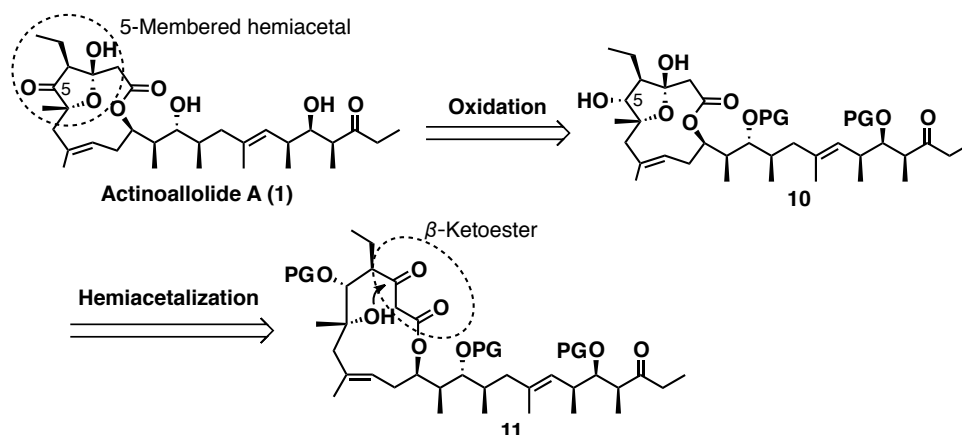


Fig. 2-1 Actinoallolide (**1**)の構造的特徴

2-2-1 5 員環ヘミアセタール含有 12 員環マクロラクトン部位

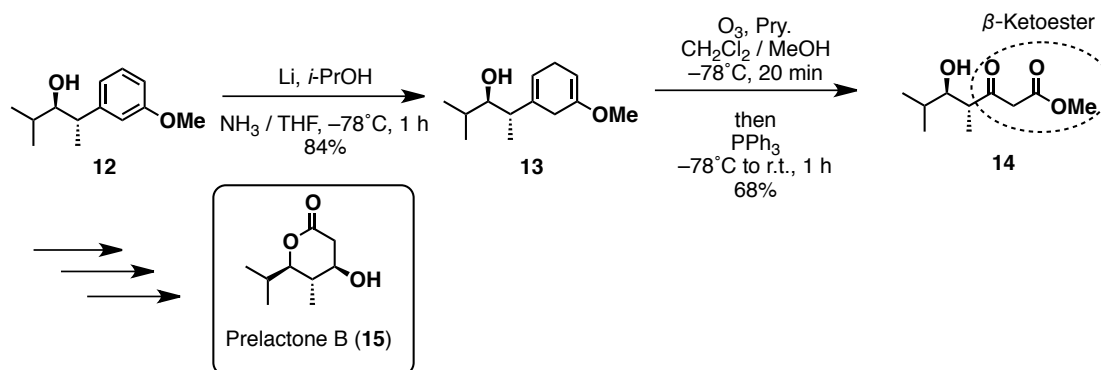
先に述べたように、**1** のヘミアセタール水酸基は酸性条件において容易に脱水を受けることが明らかとなっている。しかし、この脱水体の抗トリパノソーマ活性はヘミアセタール体に劣ることが判明しているため、後の誘導体合成も視野に入れた場合、誘導体にはヘミアセタール構造を維持する必要があると考えられる。合成上取り扱いづらいヘミアセタール構造を、後の誘導体合成において除去するのではなく、維持し続けることを考えると、当該ヘミアセタール構造は合成最終段階において大環状 β -ケトエステルより構築する戦略をとることが望ましいと考えた(Scheme 2-2)。

また、アセタール水酸基の脱水反応は C5 位にカルボニル基が存在するため容易に進行すると考えられる。そこで、C5 位カルボニル基を還元しアルコール **10** としておき、アセタール構築後に酸化することが望ましいと考えた(Scheme 2-2)。このアプローチをとることにより全合成中間体 **10** はアセタールからの脱水リスクを低減した誘導体として活性試験に供試出来ることになる。



Scheme 2-2 5員環ヘミアセタール部位の逆合成

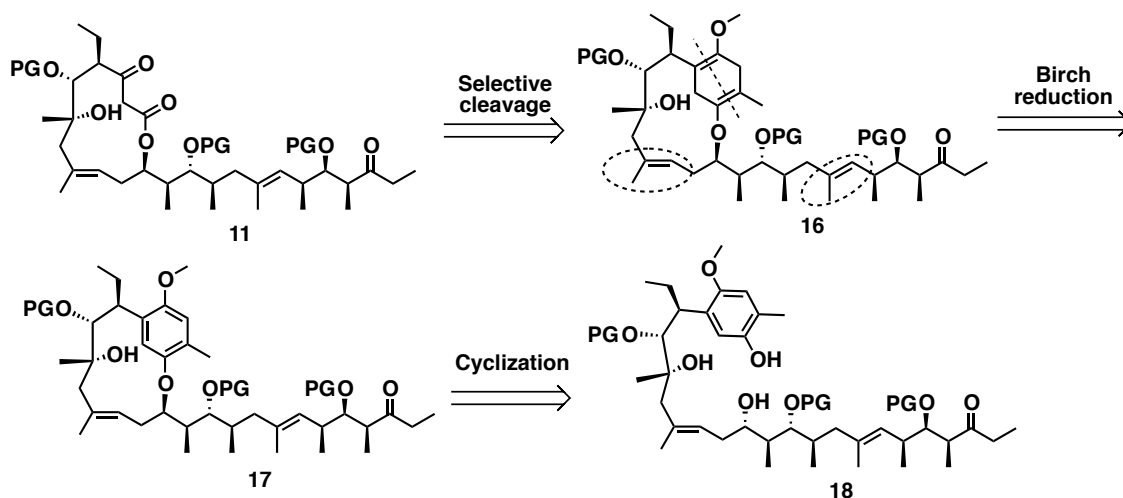
しかし、 β -ケトエステルは種々の反応条件に対し不安定である。このことから、その前駆体を合成終盤まで安定な構造として存在させておく必要があると考えた。そこで β -ケトエステルを安定な中間体から合成する手段として、筆者はフェニルエーテルを利用する以下の方法に着目した(Scheme 2-3)。



Scheme 2-3 β -ケトエステル合成例^{28a)}

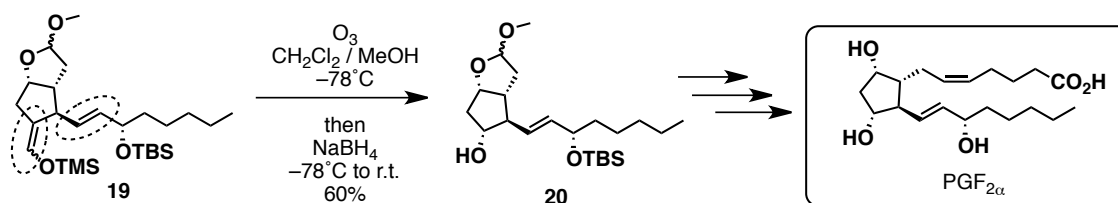
Aggarwal らは PrelactoneB の全合成^{28a)}において、その中間体となる β -ケトエステル 14 をフェニルエーテル 12 より、バーチ還元、オゾン酸化を経て合成している。

そこで、本合成戦略においても β -ケトエステル前駆体としてフェニルエーテルを活用することとした(Scheme 2-4)。



Scheme 2-4 β -ケトエステル部位の逆合成

即ち、ベンゼンを含む大環状エーテル **17** に対するバーチ還元の後、オレフィンの酸化的開裂を行うことにより **11** を導くこととした。この際、ベンゼン環上の置換基として上図に示すようにメトキシ基およびメチル基を配置しておくことにより、**16** のシクロヘキサジエン上のオレフィンに4置換かつエノールエーテル性となるため非常に電子リッチとなる。**16** に存在する他の2つのオレフィンは3置換でありこの電子状態の違いを利用し、エノール性オレフィン選択的に酸化的開裂を起こすことにより、望みの β -ケトエステルを得ることができるのではないかと考えた。ここで、オレフィンの電子密度の差を利用した選択的酸化的開裂の例として Aggarwal らによる $\text{PGF}_{2\alpha}$ の全合成^{28b)}が挙げられる (Scheme 2-5)。



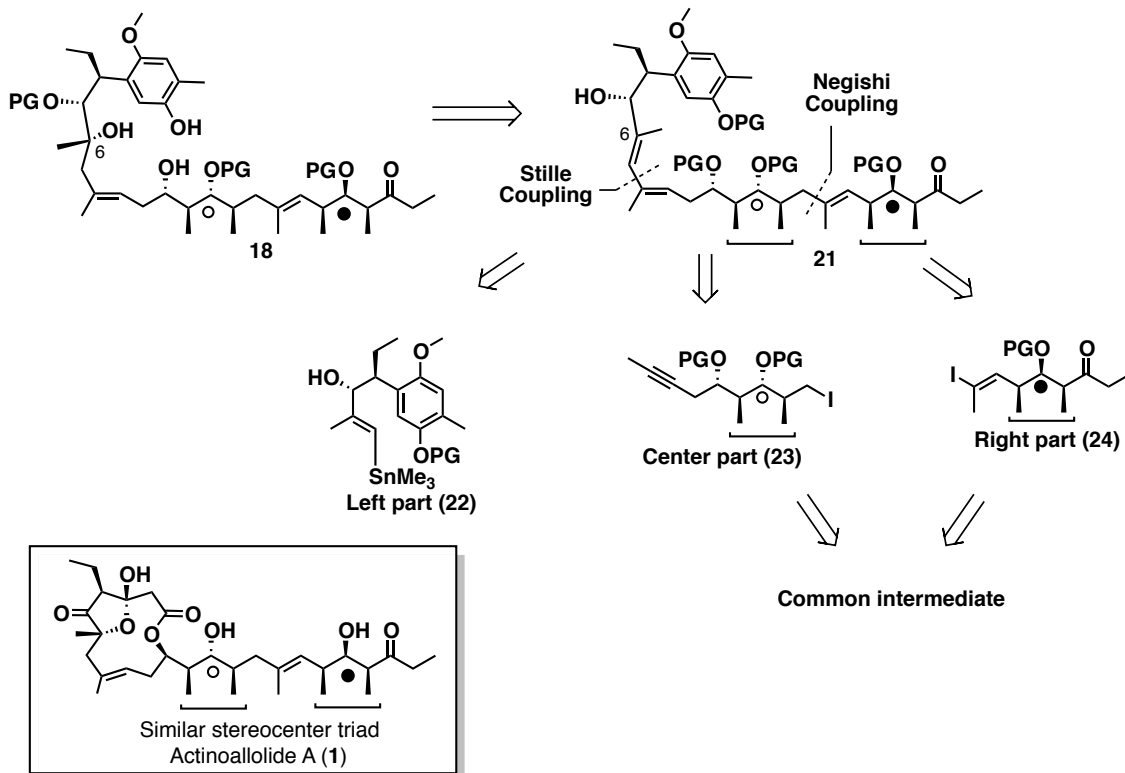
Scheme 2-5 $\text{PGF}_{2\alpha}$ の全合成^{28b)}

即ち、Aggarwal らは $\text{PGF}_{2\alpha}$ の全合成においてエノール性オレフィンと2置換オレフィンの選択性を、両者の電子密度の差を利用し発現している。このことから、本手法は本合成戦略においても可能であると考えている。

次に、大環状エーテル **17** はフェノール **18** の環化により得ることとした。この環化は **17** を光延反応（もしくはこれに準ずる反応）により行う必要があるが、このように高度に官能基化された側鎖を含むフェノールを基質として用い大環状エーテルを合成している例は現在までに知られておらず当該反応は困難が伴う可能性がある。このためこの部分は後に先行実験を行うこととした(第4章参照)。

2-2-2 類似3連続不斉中心部位

Actinoallolide A (**1**)に存在する類似連続不斉中心の相違点は両者の水酸基の立体である。このことは、1つの連続不斉中心ユニットを効率的に合成できれば、他方は水酸基の反転により容易に合成可能であるということを示唆している。さらに、2つの連続不斉中心を1つの共通中間体から得るということは、収束的な全合成経路の立案を可能とし、収束的な合成ルートは網羅的な誘導体合成を意図している筆者にとって非常に有利である。以上のことから、**1**の全合成経路は収束的なものとする事とした(Scheme 2-6)。



Scheme 2-6 3連続不斉中心に着目した逆合成

即ち、**18** の C 6 位に存在するキラルな 4 置換炭素をジェン **21** より導くこととし、**21** をベンゼン環を含む Left part (**22**)及び類似連続不斉中心を含む Center part (**23**)、Right part (**24**)へと分割する事で 2 つの 3 連続類似不斉中心は共通中間体から導く事ができると考えた。

次章より実際の合成について述べる。

第 3 章

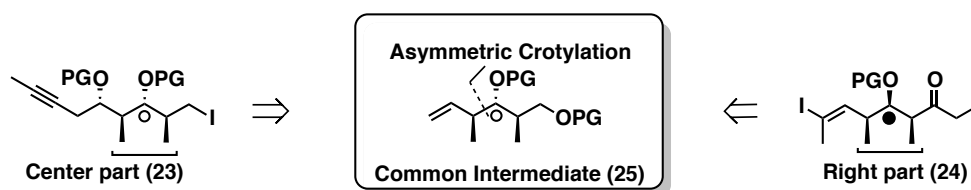
部分構造の合成

3-1 緒言

本章においては、第3章において述べた合成戦略に則り、Center part (23)、Right part (24)および Left part (22)の合成について述べる。

3-2 Center part (23)および Right part (24)の合成戦略

先に述べたように Center part (23)および Right part (24)は共通中間体より得ることとし、この共通中間体を **25** と定めた。この **25** の末端オレフィンをおゾン酸化しアルデヒドとすることにより両パートに必要な炭素鎖の伸長が容易であると考えたためである。また、**25** の立体化学は不斉源を持つ原料と不斉クロチル化反応の組み合わせによりコントロールすることができると考えた(Scheme 3-1)。

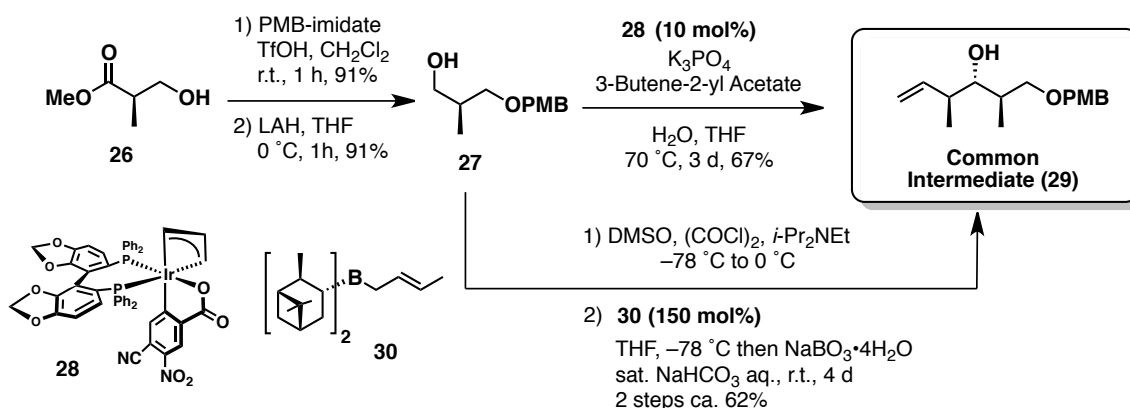


Scheme 3-1 Center Part (23) および Right Part (24)の合成戦略

3-2-1 共通中間体 (29)の合成

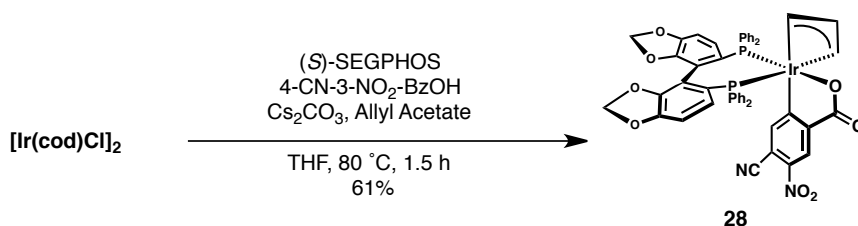
共通中間体 (29)の合成は市販の(+)-Roche エステル (26)を原料とし、水酸基の PMB 保護から開始した (Scheme 3-2)。続く LAH 還元によりアルコール **27** とした後に、Krische らによって報告されたキラルなイリジウム錯体 **28** を用いる触媒的不斉クロチル化反応²⁹⁾を適用することで望みの立体を有する共通中間体 (29)を収率 67%で得た。生じた **29** の各種機器データが文献記載の機器データ³⁰⁾と一致したことより、**29** の立体化学を Scheme 3-2 に示すように決定している。

また、**29** はアルコール **27** を酸化しアルデヒドとした後、ブラウンクロチル化反応³¹⁾によっても合成することが可能であるが、触媒的不斉クロチル化反応を用いることにより、1工程を短縮し、且つ不斉リガンドを触媒量にまで減じた効率的な合成法とすることができた。



Scheme 3-2 共通中間体 (29)の合成

尚、イリジウム錯体 **28** は別途調製し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離して反応に用いた。本錯体はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる単離が可能であることから、クロチル化反応終了後はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより回収し再使用することも可能である(Scheme 3-3)。



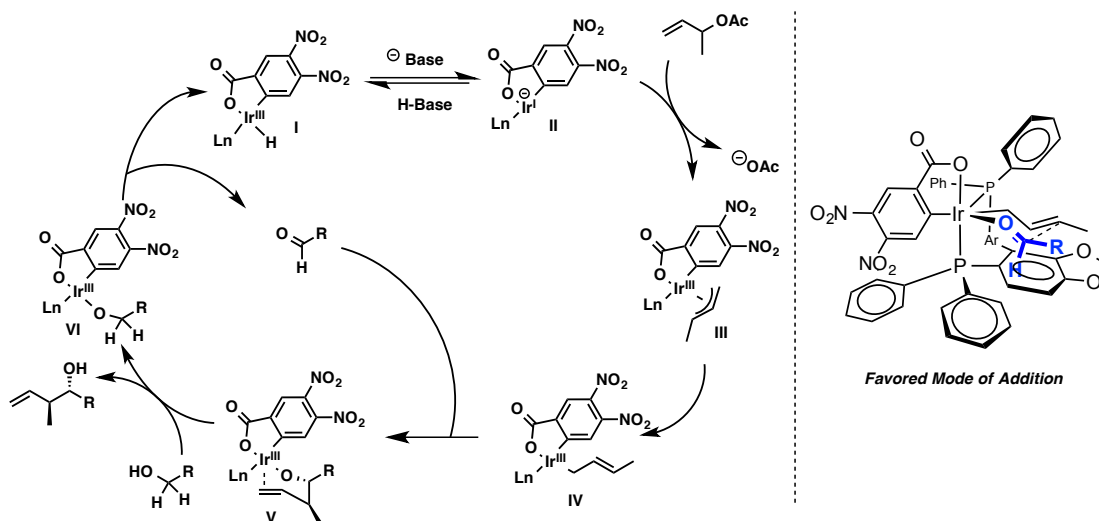
Scheme 3-3 イリジウム錯体の調製

イリジウム錯体を用いた触媒的不斉クロチル化の反応メカニズムは以下の通りである²⁹⁾³²⁾(Scheme 3-4)。

反応系中で形成されるイリジウムヒドリド **I** は Cs_2CO_3 によって脱プロトン化され、**I** 価のアニオン性イリジウム *C,O*-ベンゾエート **II** が形成される。**3-butene-2-yl acetate** は **II** に酸化的付加し、イリジウム π アリル錯体 **III** が形成され、続けて σ アリル中間体 **IV** を経由してアルデヒドと反応し、ホモアリルイリジウムアルコキシド **V** が形成される。この際、ホモアリル部分の二重結合が **III** 価のイリジウム金属中心へ配位しており、結果的に 6 配位 18 電子錯体を形成していることが中間体の安定性に寄与し、生成物の β -水素脱離が抑えられている。次に **V** は原料のアルコールによって置換され目的のクロチル化体およびイリジウムアルコキシド **VI** が生じ、**VI** は再び **I** へと変換される。この際、アルコキ

シドからイリジウムへのヒドリド移動がおりイリジウムヒドリド **I** が再生、その結果アルコールはアルデヒドへと酸化される。

また、立体選択性の発現は **IV** から **V** の過程で六員環イス型遷移状態を経由することによって説明される (Scheme 3-4)。

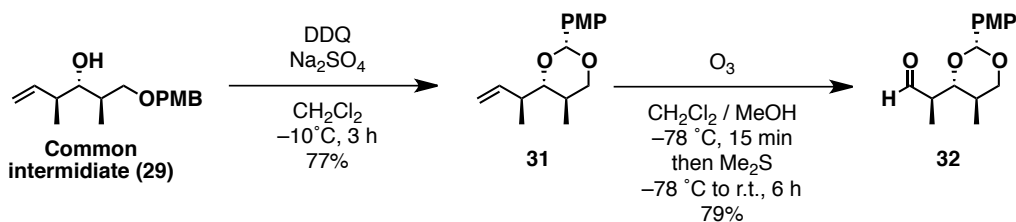


Scheme 3-4 触媒的不斉クロチル化の反応機構と遷移状態

3-3 Center Part の合成

3-3-1 アルデヒド **32** の合成

合成した **29** に DDQ を作用させベンジリデンアセタール **31** とした後、**31** のオレフィン部位をオゾン酸化することでアルデヒド **32** へと変換した (Scheme 3-5)。



Scheme 3-5 アルデヒド **32** の合成

この際、ベンジリデンアセタール **31** の立体化学は $^1\text{H-NMR}$ の結合定数及び NOE 解析により決定した (Fig. 3-1)。

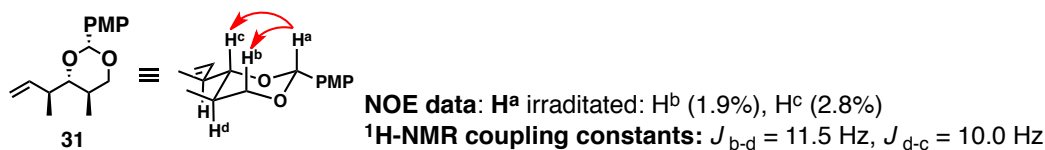
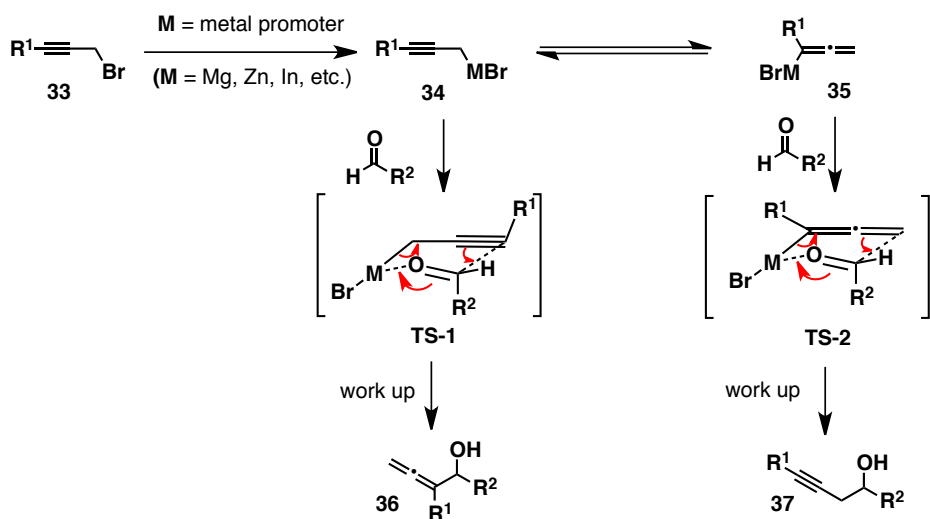


Fig. 3-1 ベンジリデンアセタール **31** の立体化学

3-3-2 プロパルギル基の導入

続いて得られたアルデヒド **32** に対し、プロパルギル基の導入を試みた。

アルデヒドに対するプロパルギル基の導入は競合するアレニル基の導入を考慮しなければならない。



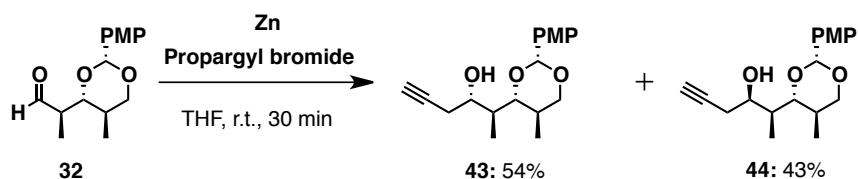
Scheme 3-6 プロパルギル基、アレニル基導入の反応機構

Alcaide らにより、三重結合上の置換基が水素(上記 $R^1 = H$)である時、金属として **Zn** を用いるとアルキン付加体が選択的に得られ、三重結合上の置換基がメチル基の場合(上記 $R^1 = Me$)の場合、アレン付加体を選択的に与えることが報告されている³⁴⁾(Table 3-1)。

Table 3-1 プロパルギル基およびアレニル基導入の選択性

Entry	R	M	Ratio 39 : 40 : 41 : 42	Yield
1	H	Zn	90 : 10 : 0 : 0	65%
2	H	In	65 : 0 : 35 : 0	69%
3	Me	Zn	0 : 0 : 90 : 10	55%
4	Me	In	0 : 0 : 91 : 9	77%

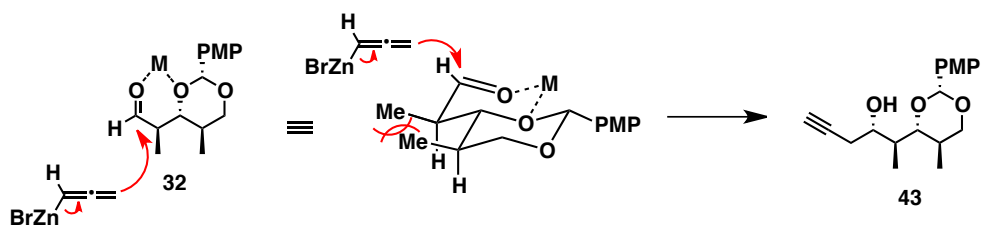
以上のことから、アルデヒド **32** に対しプロパルギルブロミドと亜鉛金属を用いた反応を行ったところ、選択的にホモプロパルギルアルコール **43**、**44** を与えることが明らかとなった(Scheme 3-7)。ジアステレオマーの生成比に選択性はなかったが、両者はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて容易に分離可能であり、この段階で **43** を単離した。



Scheme 3-7 プロパルギル基の導入

ジアステレオマー生成比に選択性が見られない理由として、以下の考察を行っている。

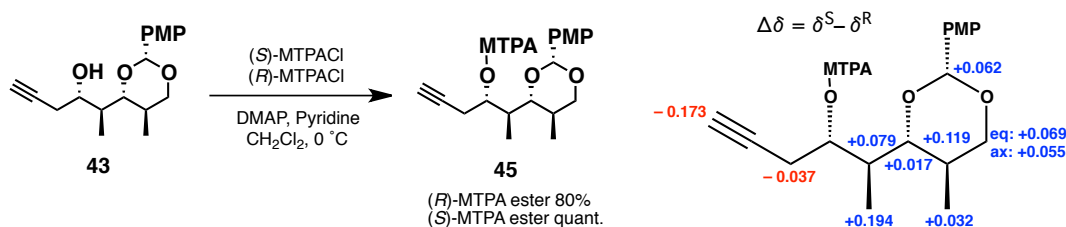
まず、アルデヒド **32** に対するプロパルギル化の際、望む **43** を得るには、キレーションコントロール³⁵⁾により選択性を発現させる必要がある(Scheme 3-8)。



Scheme 3-8 キレーションコントロールによる立体選択性

しかし、**32** の保護基として環状アセタールを使用していることおよび **32** の有する 2 つのメチル基が *syn*-配置であることから、メチル基の立体反発のためキレーションによる配座の固定が困難であり、このためジアステレオ選択性が発現しなかったと考えている。このことから、今後立体選択的なプロパルギル基の導入を行うためには、予めアセタール部位を開環しておく必要があると考えている。

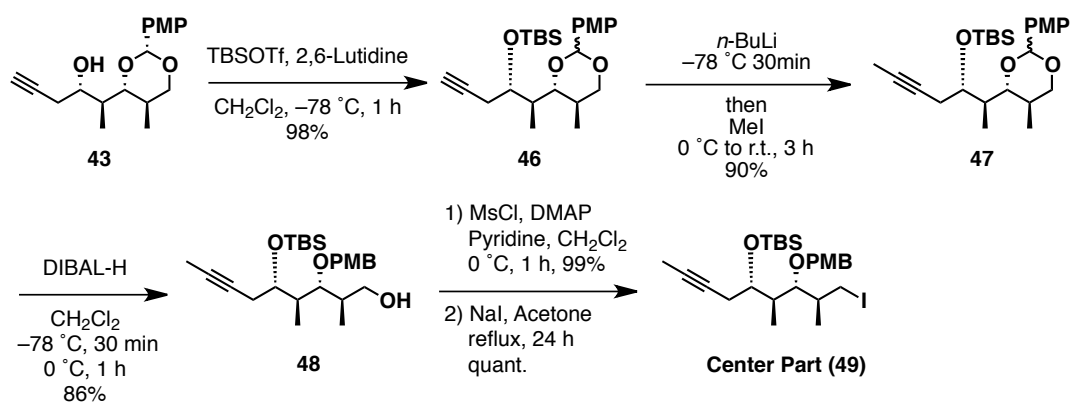
なお、**43** の水酸基の立体化学は、**43** を MTPA エステルへと変換し (Scheme 3-9)、改良モッシャー法³⁶⁾を用いて決定した。



Scheme 3-9 改良モッシャー法による構造決定

3-3-3 Center part (**49**)の合成

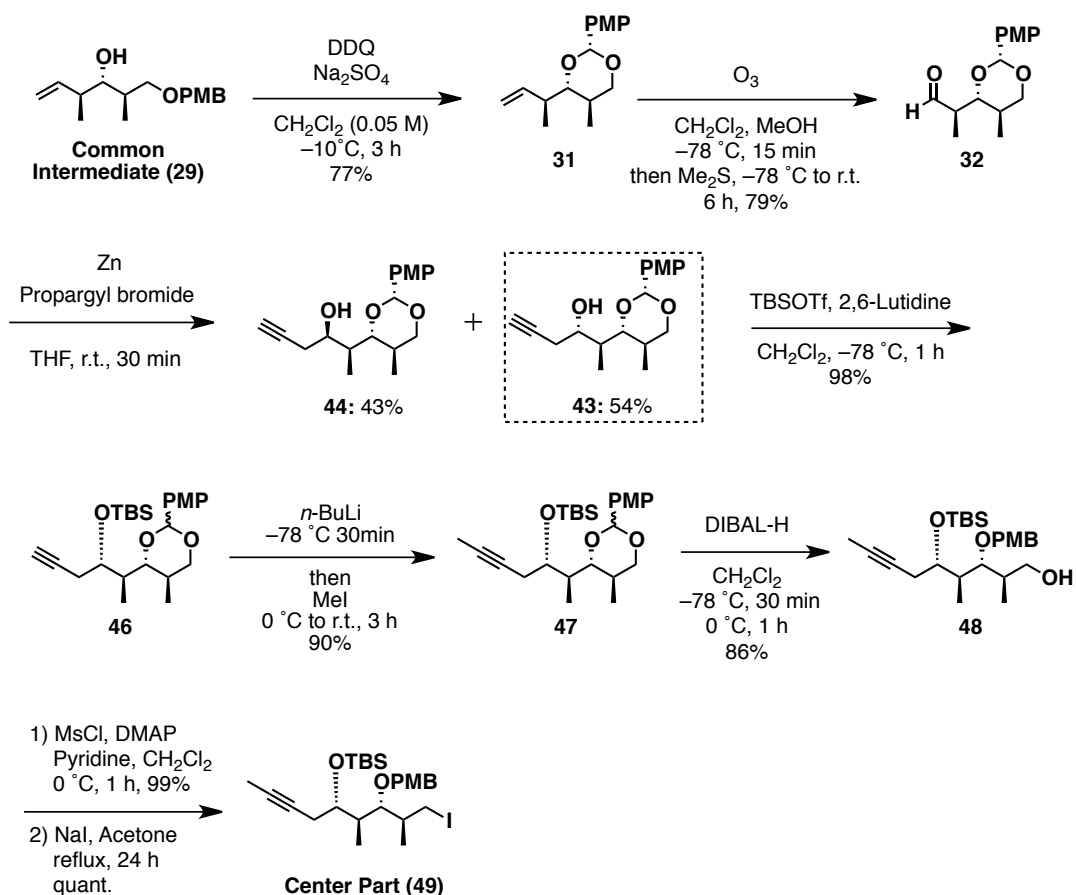
続いて、得られたプロパルギルアルコール **43** の水酸基を TBS 基で保護した (Scheme 3-10)。この際、PMP 基のエピメリ化が確認されたが、当該部位の立体化学は後に消失する事から、ジアステレオマー混合物のまま次の反応に用いた。続いて *n*-BuLi を用いてアルキン末端の脱プロトン化を行った後にヨウ化メチルを作用させることで 1 炭素増炭し **47** とした。**47** に対し DIBAL-H を作用させアセタールの開環を行った後、水酸基のメシル化を行い、最後にヨウ化ナトリウムを作用させ Center Part (**49**)の合成を達成した³⁷⁾。



Scheme 3-10 Center Part (49)の合成

3-3-4 纏め (Center part の合成)³⁷⁾

Center part の合成は以下の手法にて達成した。



Scheme 3-11 Center Part の合成

3-4 Right Part の合成

3-4-1 水酸基の立体反転

Right Part の合成には共通中間体 (29) の水酸基の立体反転が必要である。まず光延反応による水酸基の立体反転を試みた。

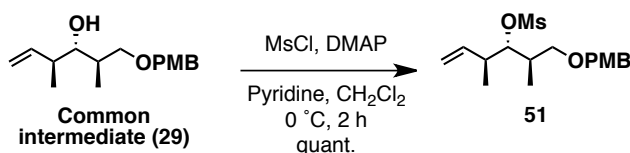
Table 3-2 光延反応の条件検討

Common intermediate (29) $\xrightarrow{\text{conditions}}$ 50

Entry	R	Condition	Solvent	Temp. & Time	Result
1		DEAD, PPh ₃ RCO ₂ H	THF	r.t. to 50 °C, 8 h	No reaction
2		TMAD, PBu ₃ RCO ₂ H	Benzene	r.t. to 50 °C, 4 h	No reaction

最初に DEAD、PPh₃ および *p*-ニトロ安息香酸による反応³⁸⁾を行ったが(Entry 1)、反応は進行しなかった。この理由として基質の立体障害により水酸基が活性化を受けていない可能性と、*p*-ニトロ安息香酸の求核性が低いため反応が進行しない可能性が考えられた。そこで、Entry 2 において、より立体障害の少ない PBu₃ を使い、求核性の高い *p*-メトキシ安息香酸を用いた条件³⁹⁾で反応を行ったが、反応は全く進行しなかった。

そこで、水酸基を脱離基へと変換し(Scheme 3-12)、求核置換反応による当該水酸基の立体反転を検討することとした(Table 3-3)。



Scheme 3-12 水酸基のメシル化

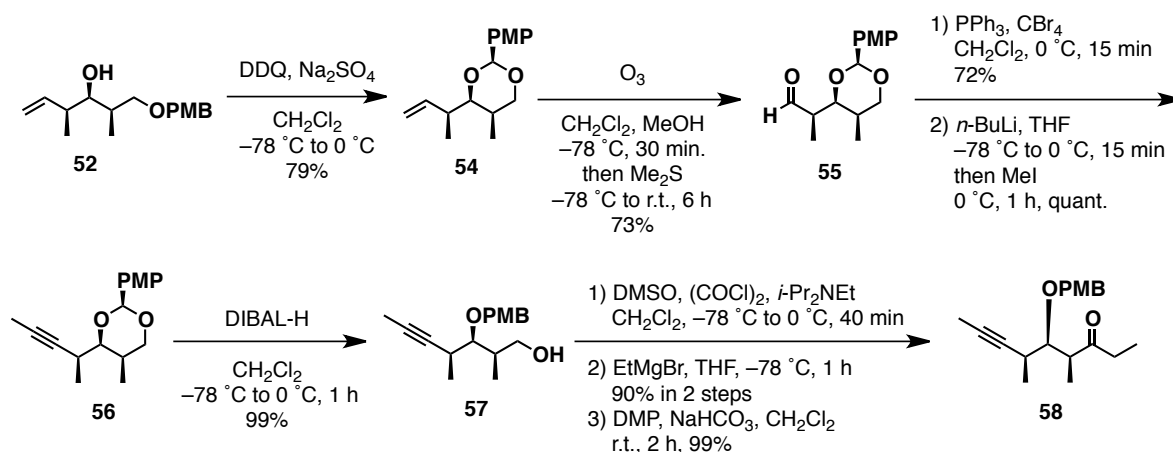
Table 3-3 立体反転の検討

Entry	Condition	Solvent	Temp.	Result	
				52	53
1	KO ₂ 18-Crown-6-ether	DMSO	0 °C	23%	38%
2	Cesium Acetate 18-Crown-6-ether then DIBAL-H	Toluene	110 °C then 0 °C	78%	----

まず、**51** に対し直接水酸基を導入できる方法として超酸化カリウム、18-crown-6-ether を用いた条件⁴⁰⁾で反応を行ったところ、目的の化合物**52**が23%、超酸化カリウムが塩基として作用しβ脱離が進行した**53**が38%得られる結果となった。超酸化カリウムの塩基性の高さが原因と考え、求核性が高く塩基性が低い酢酸セシウムを求核種として用いて⁴¹⁾立体反転を伴うアセテートの導入後、当該アセテートを系中にて還元したところ、目的の立体を有する**52**を収率78%で得ることに成功した。

3-4-2 ケトン **58** の合成

Center Part 同様、**52** に対し DDQ を作用させることでベンジリデンアセタール(**54**)へと変換し、続くオゾン酸化によりアルデヒド**55**とした(Scheme 3-13)。続いてコーリー・フックス アルキン合成⁴²⁾によりアルキン**56**を合成し、DIBAL-Hを用いたアセタール部位の開環を経てアルコール**57**へと変換した。次に Swern 酸化⁴³⁾によりアルデヒドへと導いた後、エチルマグネシウムブロミドを用いてエチル基を導入し、最後に生じた水酸基を再び酸化することでケトン**58**とした。



Scheme 3-13 ケトン **58** の合成

なお、得られた **54** の立体化学は $^1\text{H-NMR}$ の結合定数及び NOE 解析により決定した。

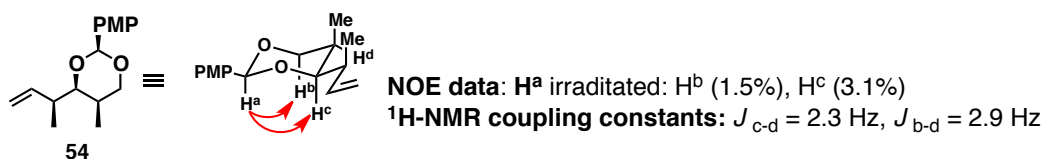
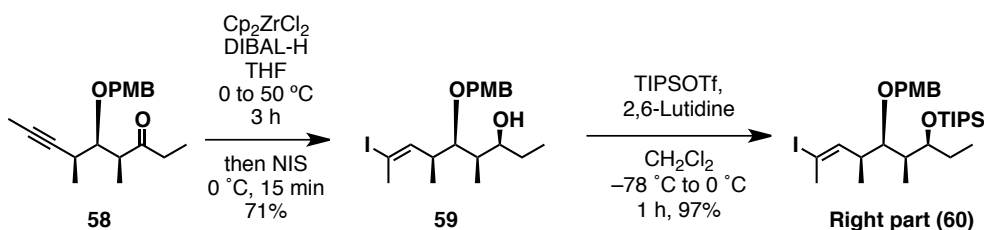


Fig. 3-2 **54** の立体化学

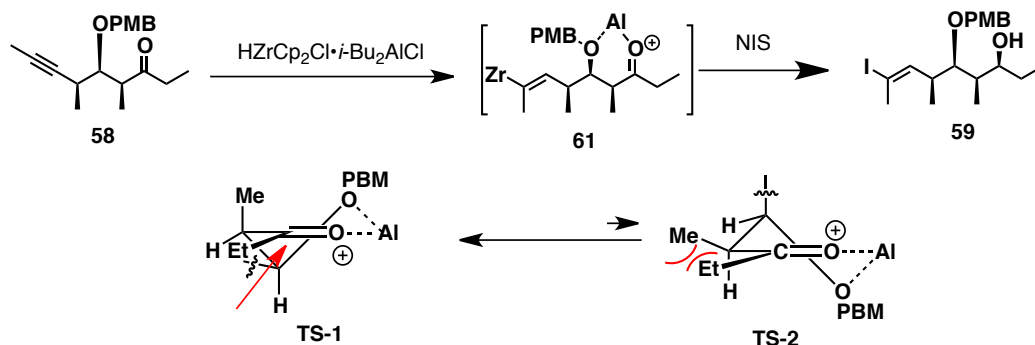
3-4-3 Right part (**60**)の合成

ケトン **58** に対し市販の $\text{HZrCp}_2\text{Cl}^{44)}$ を用いたところ反応は進行しなかった。そこで ZrCp_2Cl_2 および DIBAL-H から系中で $\text{HZrCp}_2\text{Cl} \cdot i\text{-Bu}_2\text{AlCl}^{45)}$ を調製しビニルヨウ素化を行ったところ、ケトンの立体選択的還元を伴い、位置異性体を生じることなくビニルヨウ素体 **59** を得ることができた(Scheme 3-14)。最後に、得られた **59** の水酸基を TIPS 基で保護する事で Right part (**60**)の合成を達成した³⁷⁾。



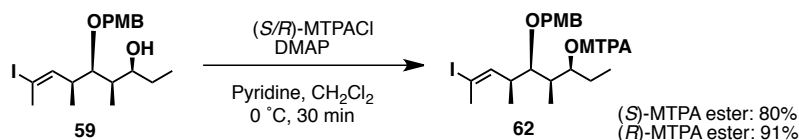
Scheme 3-14 Right part の合成

ビニルヨウ素化の段階で、ケトンの還元が同時に起こった理由として以下の考察を行った。一般的に HZrCp_2Cl はカルボニル基を還元しない。しかし、本系においては ZrCp_2Cl_2 および DIBAL-H から系中で $\text{HZrCp}_2\text{Cl} \cdot i\text{-Bu}_2\text{AlCl}$ を調製しており、このアルミが Scheme 3-15 に示すようにカルボニル酸素と PMB エーテルの酸素に配位することによりカルボニル基の活性化および配座の固定が同時に行われ、立体選択的な還元が起こったものと考えている(Scheme 3-15)。



Scheme 3-15 ビニルヨウ素化および立体選択的還元

なお、**59** の水酸基の立体化学は改良モッシャー法³⁶⁾により決定し (Scheme 3-16)、二重結合の幾何異性は NOE 解析により決定した(Fig. 3-3)。



Scheme 3-16 化合物 **59** の MTPA 化

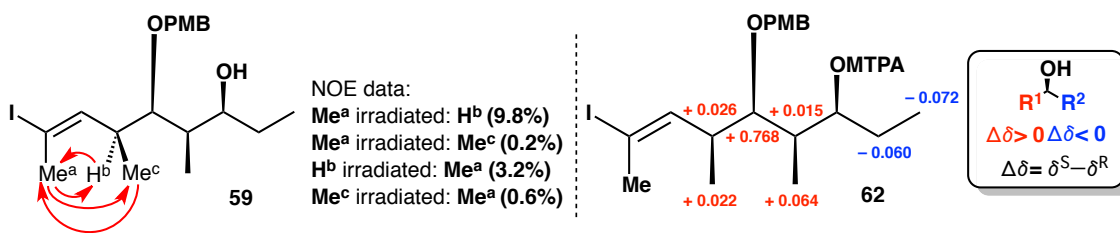
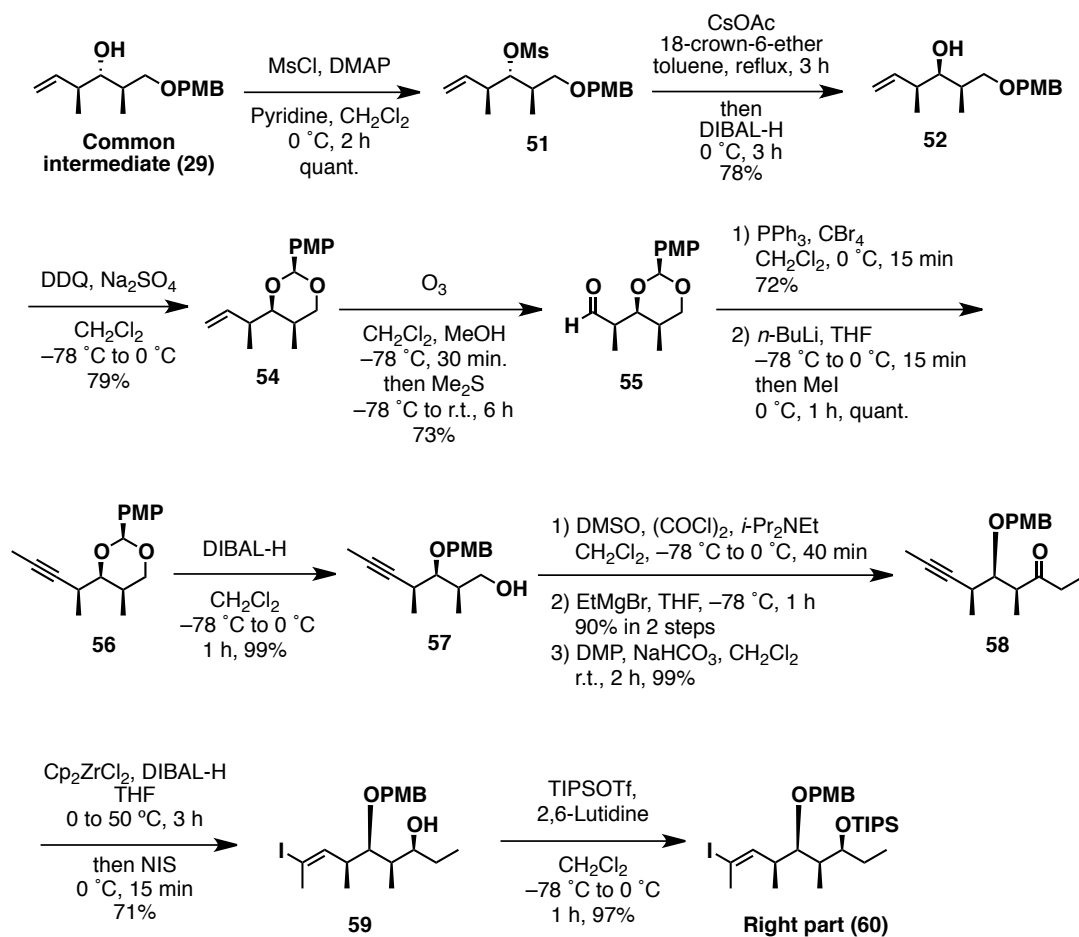


Fig. 3-3 水酸基の立体と幾何異性の確認

3-4-4 纏め (Right part の合成)³⁷⁾

Right part の合成は以下の手法にて達成した。

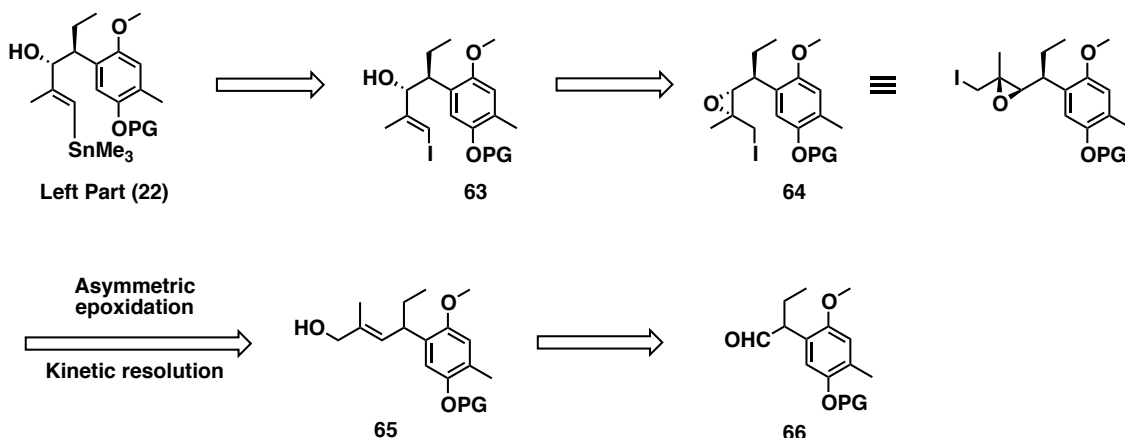


Scheme 3-17 Right part の合成

3-5 Left Part の合成

3-5-1 Left Part (21)の合成戦略

以下に Left part (22)の合成戦略を示す。



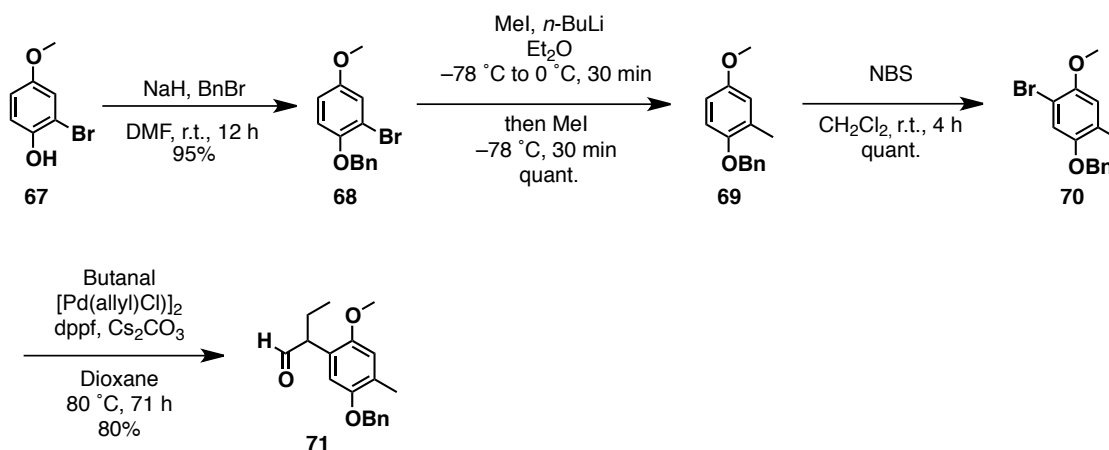
Scheme 3-18 Left part の逆合成

Left part (22)は対応するビニルヨウ素体 **63** より導くことができると考え、ビニルヨウ素体 **63** は中田らにより報告された手法⁴⁶⁾により、即ち光学活性エポキシ-ヨウ素体 **64** を塩基により処理することにより得ることができると考えた。本手法を用いることにより所望の位置に水酸基を有するビニルヨウ素体を簡便に合成できると考えられる。

次に、エポキシ-ヨウ素体 **64** はアリルアルコール **65** の Sharpless 不斉エポキシ化 (SAE)反応により得ることができると考えられ、アリルアルコール **65** はアルデヒド **66** より Wittig 反応を経て得られるものとした。ここでアルデヒド **66** の光学活性体を得ることを考えると、当該アルデヒドはベンジル位かつカルボニル α 位にエチル基で置換された不斉炭素を有しており、このようなアルデヒドの効率的かつ大量合成に耐え得る合成法は多くない。そこで、このアルデヒドはラセミ体で得ることとし、Sharpless 不斉エポキシ反応の段階で速度論的光学分割により光学活性化することとした。

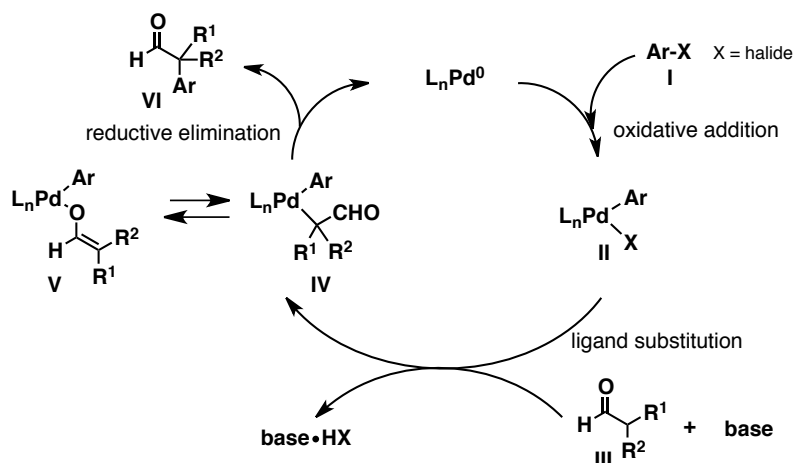
3-5-2 アルデヒド **71** の合成

市販の 2-bromo-4-methoxyphenol (**67**)に対し、DMF 中室温で NaH、BnBr を作用させることでフェノール性水酸基のベンジル化を行い **68** とし、続いて *n*-BuLi を用いて臭素部位のリチオ化を行った後にヨウ化メチルを作用させることで **69** とした(Scheme 3-19)。次に、NBS を用いた位置選択的ブロモ化を行った。この際、メチル基の立体障害とオルト・パラ配向性により望みの位置に臭素が導入された **70** が得られた。得られた **70** に対してパラジウム触媒を用いたブタナール α 位とのカップリング反応⁴⁷⁾を行いアルデヒド **71** とすることができた。



Scheme 3-19 アルデヒド **71** の合成

ここに Pd を用いたアリールハライドとアルデヒド α 位とのカップリング反応の触媒サイクルを Scheme 3-20 に示す。

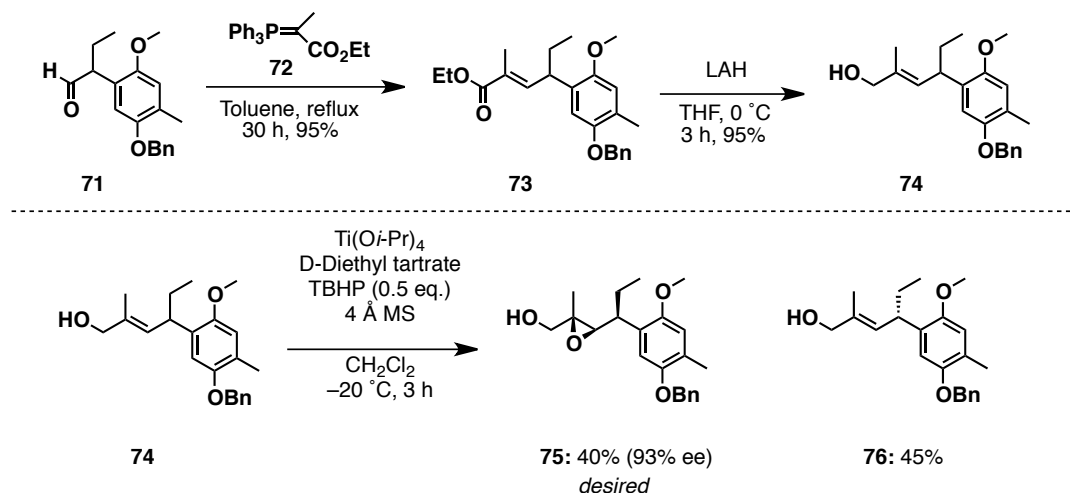


Scheme 3-20 アリールハライドとアルデヒド α 位とのカップリング反応

本反応ではまず、アリールハライド **I** が 0 価のパラジウムに酸化的付加し、2 価のパラジウム錯体 **II** を形成する。次にアルデヒド **III** と塩基より生じたエノラートと **II** との間で配位子交換が起こり、平行状態にある **IV** および **V** を形成、**IV** より還元的脱離が進行することで目的とするカップリング体 **VI** が得られる。本反応を用いることにより、温和な条件下、アリールハライド **70** より直接的に α 位に置換基を有するアルデヒド **71** を得ることができた。

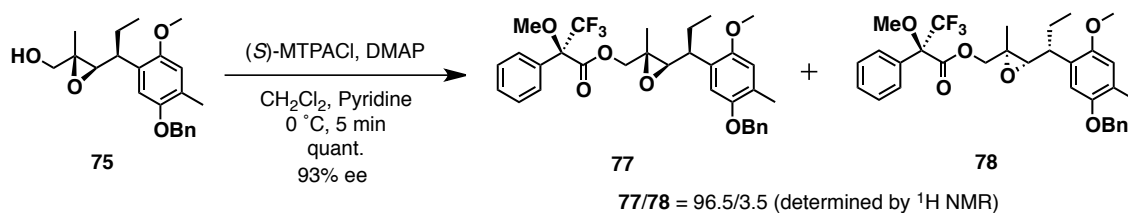
3-5-3 Sharpless 不斉エポキシ化による速度論的光学分割

先に合成したアルデヒド **71** に対して Wittig 反応を行い α, β -不飽和エステル **73** とした後、LAH によるエステル部位の還元によりアリルアルコール **74** を導いた (Scheme 3-21)。この **74** に対し、0.5 等量の TBHP を用いて SAE 反応⁴⁸⁾を行うことで速度論的光学分割が起こりキラルなエポキシアルコール **75** を得ることができた。



Scheme 3-21 キラルエポキシアルコール **75** の合成

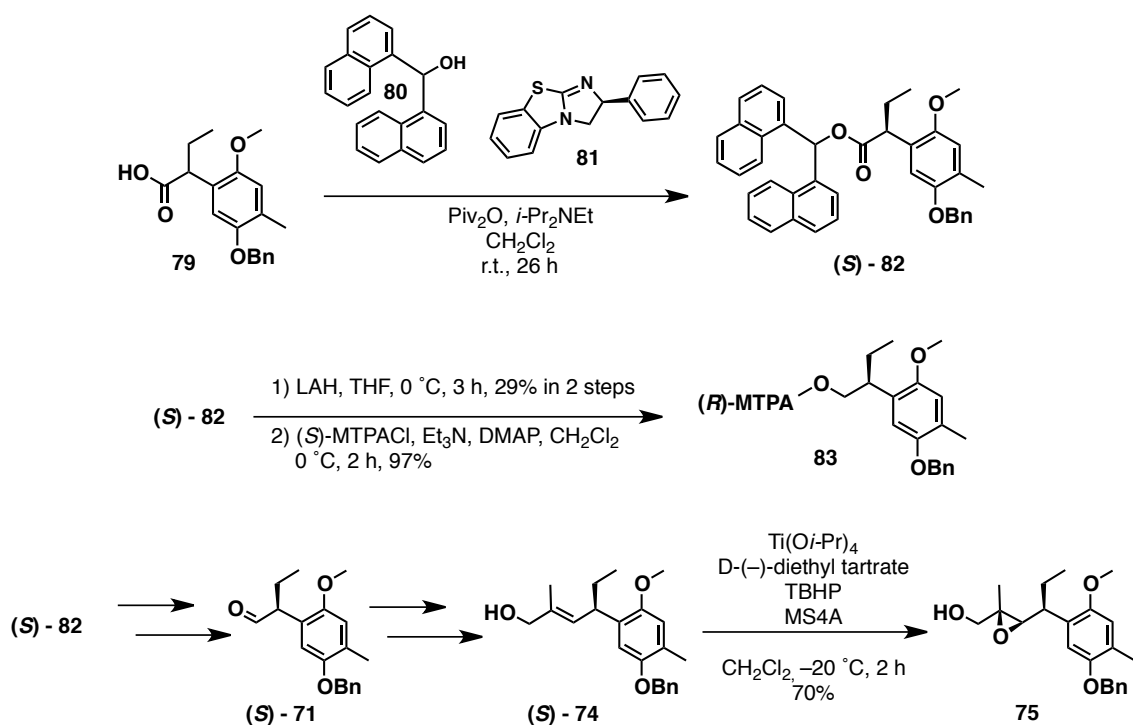
なお、エナンチオマー過剰率 (ee) は、**75** と (*S*)-MTPACl とを反応させ、得られたジアステレオマー混合物を ¹H-NMR で測定、プロトンの積分値を比較したところ **77** と **78** の比が 96.5:3.5 であったため、その ee を 93% ee と決定した。(Scheme 3-22)。



Scheme 3-22 エナンチオマー過剰率 (ee) の算出

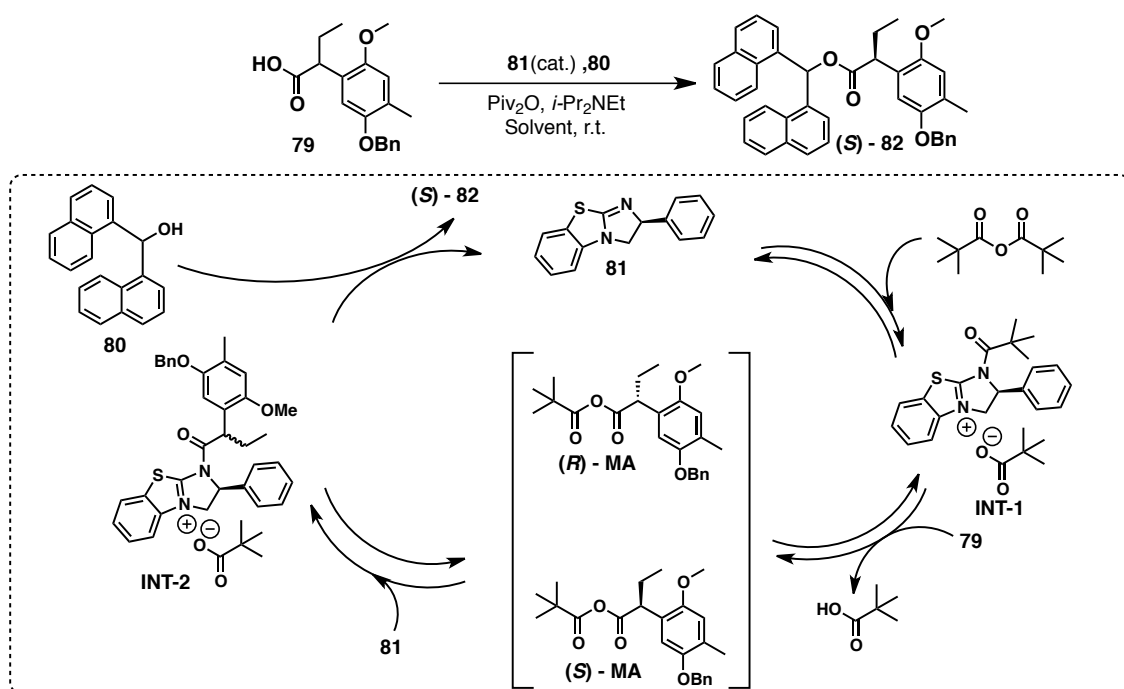
また、**75** のベンジル位立体化学は以下のように推定した。

まず、椎名らにより報告された不斉エステル化反応を用いた速度論的光学分割⁴⁹⁾により、カルボン酸 **79** から光学活性エステル (**S**)-**82** を得た(Scheme 3-23)。この(**S**)-**82** のエステル部を還元しアルコールとした後、(S)-MTPACl を作用させ MTPA エステルとし得られたジアステレオマー混合物を ¹H-NMR で測定、プロトンの積分値を比較したところそのジアステレオマー比は 7.7 : 1 であった。このことから、速度論的光学分割が進行していることを確認した。次に (**S**)-**82** に対して還元および酸化を行いアルデヒド (**S**)-**71** とした後、Scheme 3-21 と同様にアリルアルコール (**S**)-**74** へと導いた。最後に SAE 反応を行い、生成物した **75** の各種機器データが Scheme 3-21 記載の合成ルートより得られた **75** と一致したことから、後述の速度論的光学分割のメカニズムに基づき **75** のベンジル位立体化学を(**S**)-体と推定した。



Scheme 3-23 立体化学の推定

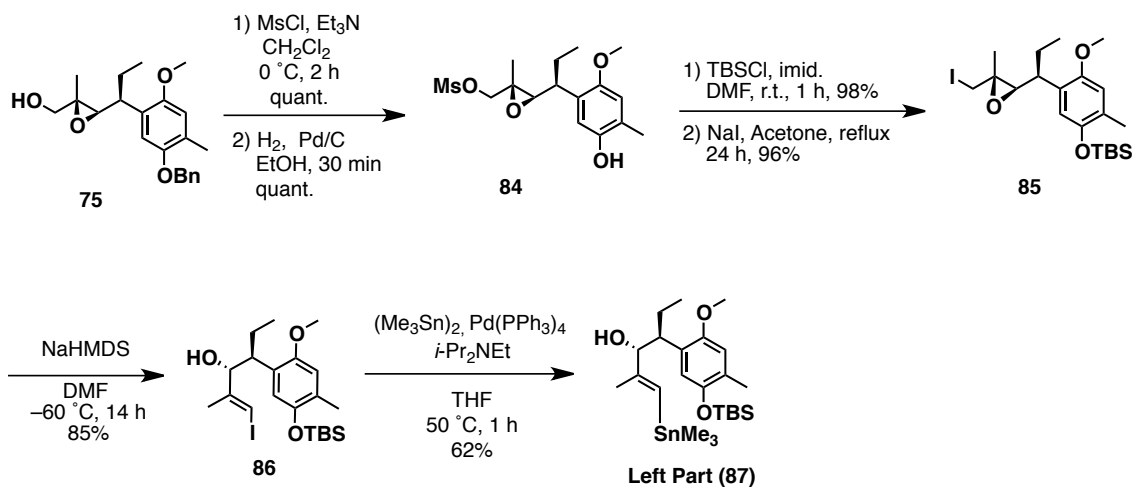
上記ルートにおいて用いた不斉エステル化反応による速度論的光学分割のメカニズムは以下の通りである⁴⁹⁾(Scheme 3-24)。本反応では、まず、不斉触媒 **81** とピバル酸無水物とから両性イオン中間体 **INT-1** が形成され、これにカルボン酸 **79** が反応し、混合酸無水物 **(R)-MA** 及び **(S)-MA** が生成する。これはさらに不斉触媒によって活性化され、それぞれ対応する両性イオン中間体 **INT-2** を形成するが、立体環境に影響され **(S)-MA** 由来の中間体のみが選択的に求核剤であるアルコールと反応して **(S)-82** を与え、残り半分の **(R)-MA** は系中に滞留することとなり、速度論的光学分割が達成される。



Scheme 3-24 不斉エステル化反応による速度論的光学分割

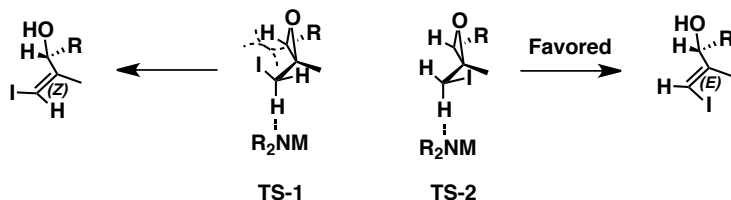
3-5-4 Left part (**87**)の合成

得られた **75** の水酸基をメシル化した後に、接触水素化を行うことでベンジル基を除去し **84** とした(Scheme 3-25)。次に **84** のフェノール性水酸基を TBS 基で保護し、ヨウ化ナトリウムを用いてエポキシ-ヨウ素体 **85** へと導いた。この **85** に対して NaHMDS を作用させ、*E* 選択的にビニルヨウ素体 **86** を合成した⁴⁶⁾。最後に、 $(\text{Me}_3\text{Sn})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を用いたヨウ素スズ交換²⁸⁾ を行い Left part (**87**)の合成を達成した³⁷⁾。



Scheme 3-25 Left Part (87)の合成

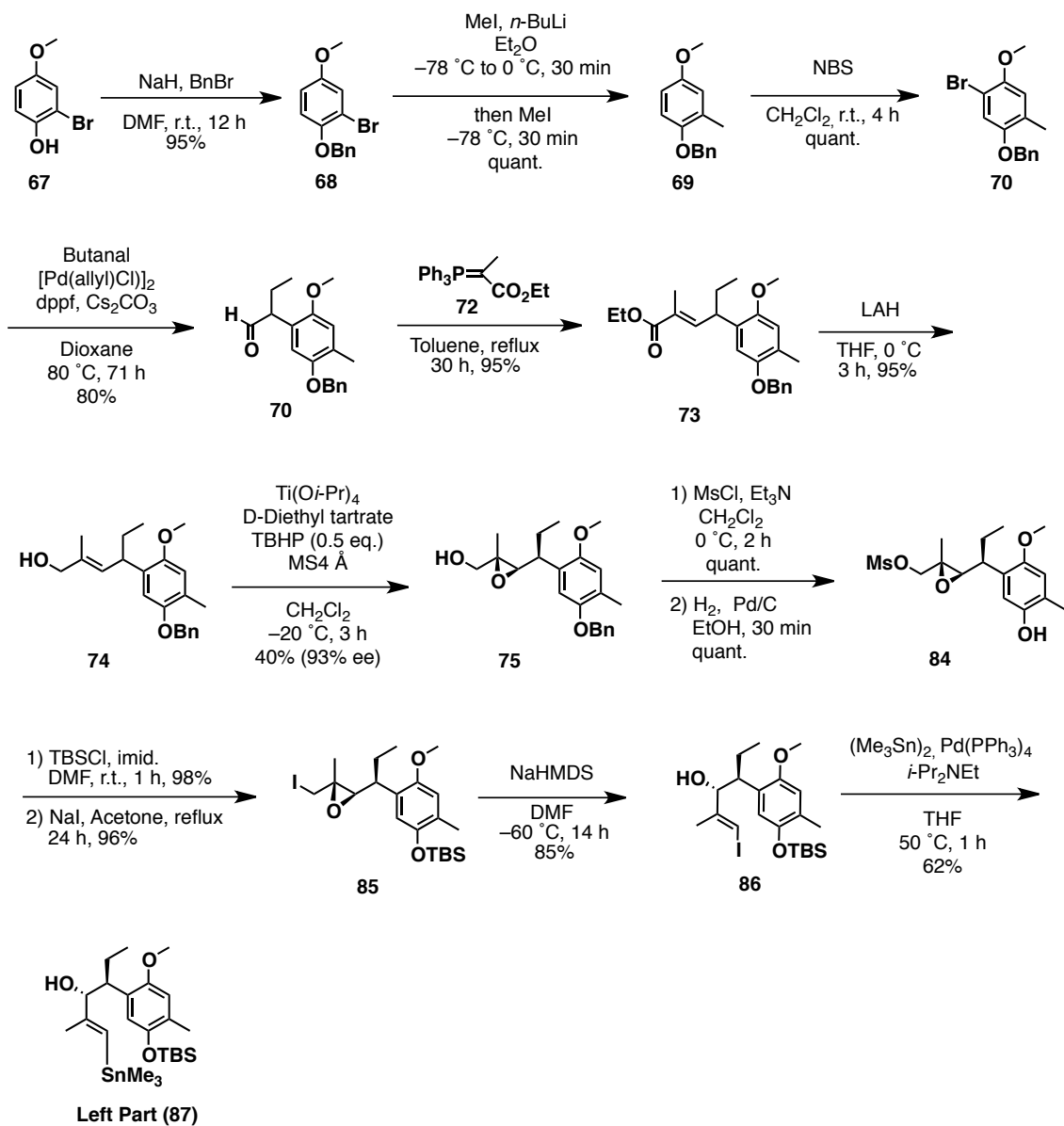
上記ルートにおいて用いたビニルヨウ素化反応のメカニズムは以下の通りである⁴⁶⁾(Scheme 3-26)。本手法において、遷移状態 **TS-1** より反応が進行すると、望まない(*Z*)-ビニルヨウ素体が生じるがこの遷移状態はエポキシドとヨウ素の立体障害が大きく不利となる。一方、遷移状態 **TS-2** ではこの立体障害が少ないため有利であり、望む(*E*)-ビニルヨウ素体を優先的に与えることとなる。



Scheme 3-26 ビニルヨウ素化の選択性

3-5-5 纏め (Left part)³⁷⁾

Left part の合成は以下の手法にて達成した(Scheme 3-27)。



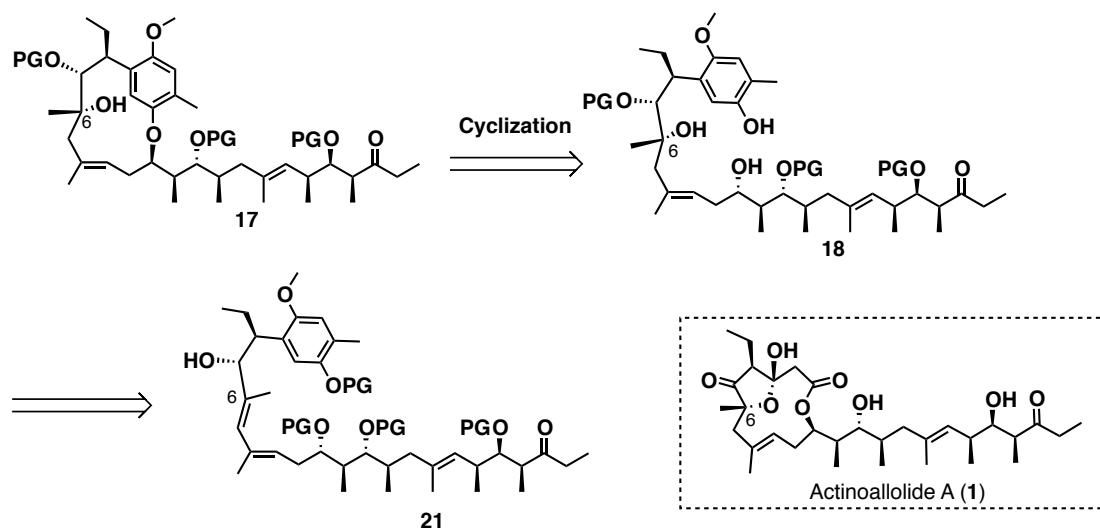
Scheme 3-27 Left Part の合成

第 4 章

Left part および Center part を用いた 環化体の合成検討

4-1 緒言

前述の合成戦略において、Actinoallolide A (**1**)の C6 位に存在するキラルな 4 置換炭素は、鎖状中間体 **21** より導くこととしており、この 4 置換炭素の立体選択的構築は本収束的合成戦略における重要な工程となる。

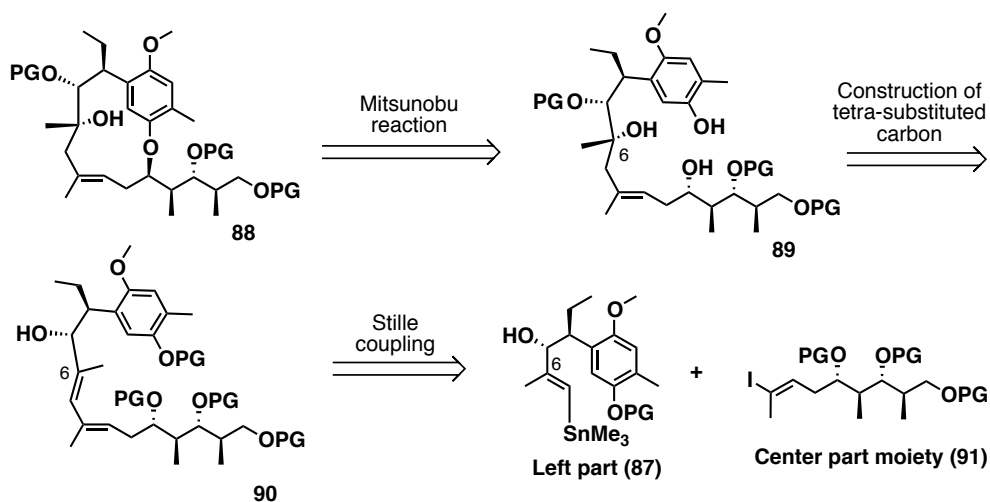


Scheme 4-1 Actinoallolide A の逆合成解析（抜粋）

また、重要中間体となる大環状エーテル **17** は環化前駆体 **18** を光延反応（もしくはこれに準ずる反応）により環化する必要があるが、このように高度に官能基化された側鎖を含むフェノールを基質として用い大環状エーテルを合成した例は現在までに知られていない。

そこで立体選択的 4 置換炭素構築および大環状エーテル構築の検討を迅速に行うことを意図し、Left および Center part を用いた先行実験を行うこととした。

以上のことから、本章においては Scheme 4-2 における各反応について検討を行った結果を述べる。

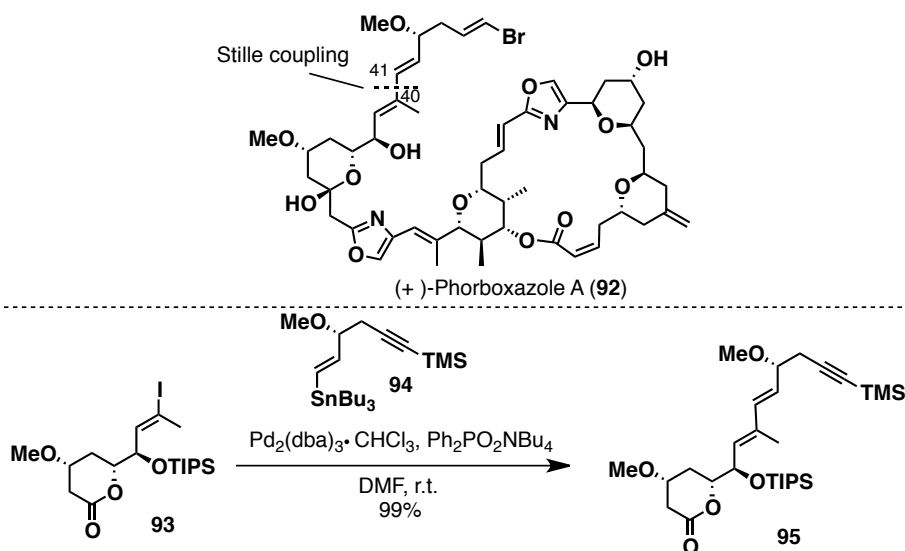


Scheme 4-2 大環状エーテルの合成計画

4-2 Left Part と Center Part のカップリング

本検討における最初の反応として Left part と Center part の Stille カップリング⁵⁰⁾を行った。

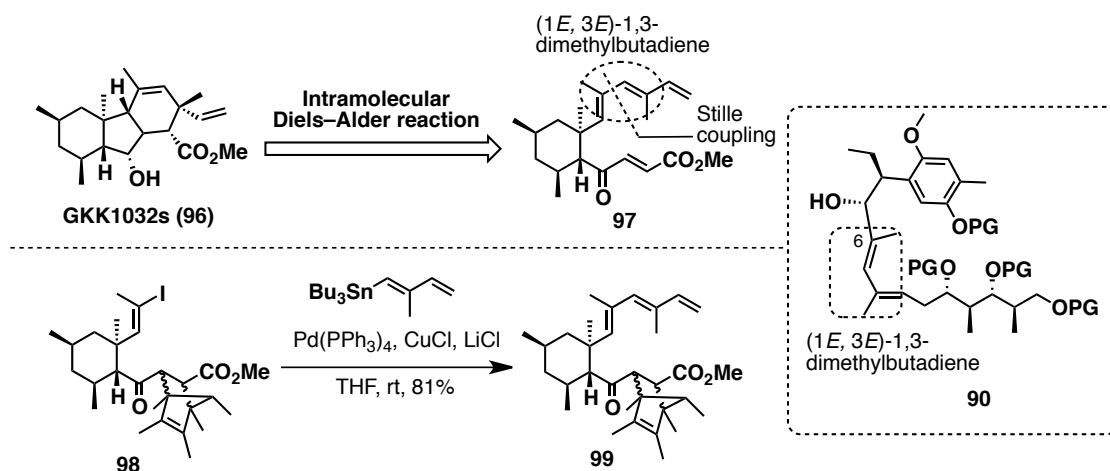
複雑な天然物の全合成に Stille カップリングを用いた例としては Smith らによる (+)-Phorboxazole A (**92**) の全合成⁵¹⁾が挙げられる (Scheme 4-3)。



Scheme 4-3 (+)-Phorboxazole A (**92**) の全合成における Stille カップリング⁵¹⁾

上記全合成において Smith らは(+)-Phorboxazole A (**92**)の C40 位と C41 位間の炭素-炭素結合を Stille カップリングにより収率よく構築している。

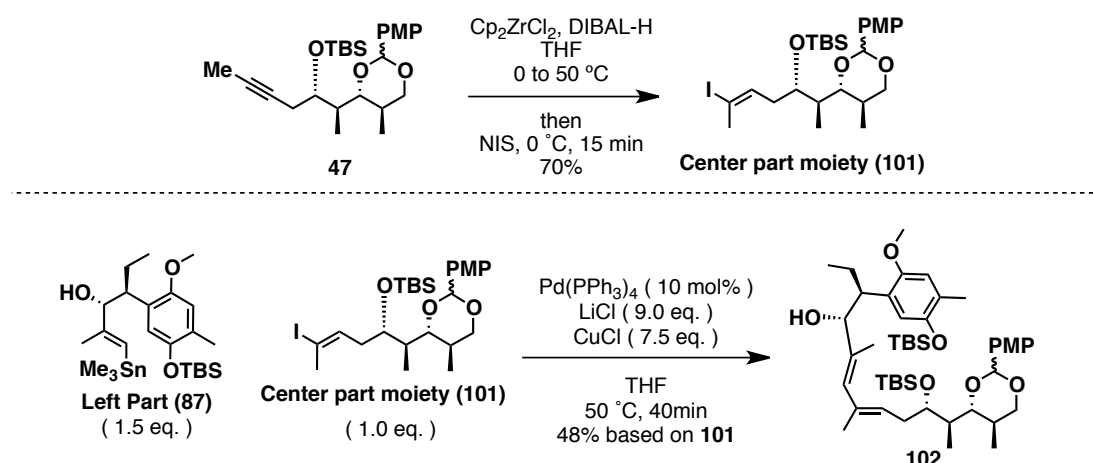
一方、**90** が有するジエン部分は(1*E*,3*E*)-1,3-dimethylbutadiene 構造である。遷移金属を用いたカップリング反応により当該構造を合成した例に限れば Stille カップリング以外に報告例はなく、例えば内呂らにより報告された GKK1032s (**96**)の合成研究⁵²⁾が挙げられる(Scheme 4-4)。本合成ルートにおいて、**96** は分子内 Diels-Alder 反応を鍵反応として合成されており、この鍵反応前駆体の合成に Stille カップリングが用いられている。



Scheme 4-4 GKK1032s (**96**)の全合成における Stille カップリング⁵²⁾

以上のことから、Left part および Center part のカップリングは GKK1032s (**96**)の合成研究における Stille カップリングを参考に行うこととした(Scheme 4-5)。

この際、Center part としては、カップリング後の基質を変換することによりさらに Right part とのカップリング前駆体へと導くことが出来るよう、PMP アセタール体 **101** を用いることとし、第 3 章記載の方法に従いブチン **47** より導いた(Scheme 4-5)。

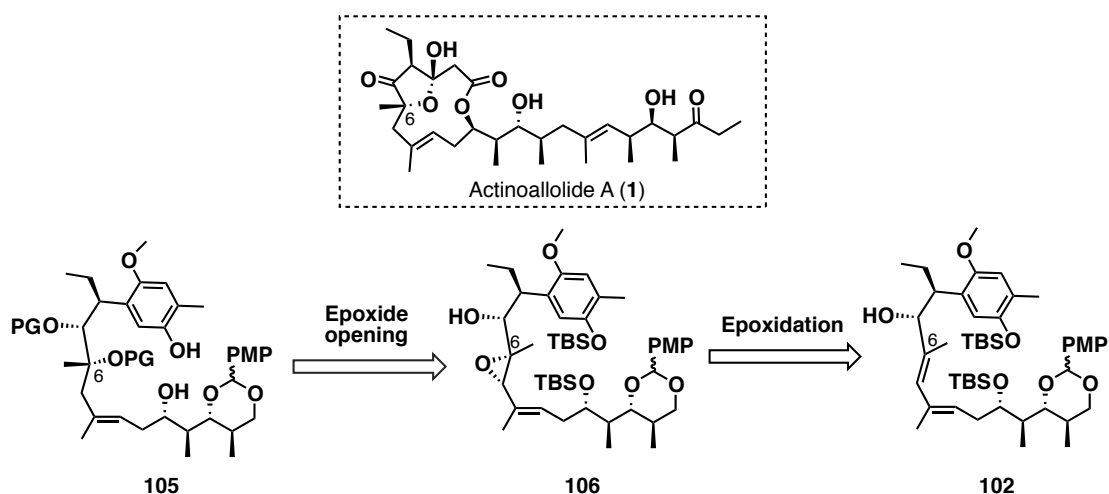


Scheme 4-5 Left part と Center part の Stille カップリング

Left part (**87**)を Center part moiety (**101**)に対し 1.5 当量用い、添加剤として塩化リチウムを **87** に対し 6 当量、塩化銅を 5 当量用い反応を行ったところ、目的のカップリング体 **102** を 48%の収率で得ることができた。本カップリング反応は収率の面で満足いくものではないが、本工程の後には、さらに確認すべき工程が控えているため、カップリング体が得られた時点で先へ進むこととした。

4-3 エポキシ化を用いた 4 置換炭素の立体選択的構築

次に Actinoallolide A (**1**)の C6 位に存在する 4 置換炭素の立体選択的構築として、ジエン **102** のアリルアルコールを足がかりとした位置選択的不斉エポキシ化、およびこれに続くエポキシドの開環を検討することとした(Scheme 4-6)。



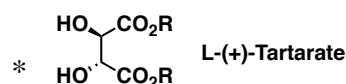
Scheme 4-6 立体選択的 4 置換炭素構築戦略

まず、**102** に対し種々の Sharpless 不斉エポキシ化 (SAE) 条件⁴⁸⁾を適用した。結果を Table 4-1 に示す。

Table 4-1 SAE 反応

102 106 desired 107

Entry	Tartarate*	Time (h)	Result		Ratio
			106	107	
1	L-(+)-Di- isopropyl	24	24%	22%	1.1 / 1
2	L-(+)-Di- ethyl	24	40%	18%	2.2 / 1
3	L-(+)-Di- methyl	19	27%	7%	3.9 / 1



SAE の経験則から望みの立体化学を有するエポキシドを与える L-(+)-酒石酸エステルを用いて反応を行ったところ、最も選択性が良かったのは Entry 3 に示す L-(+)-酒石酸ジメチルを用いた場合であり、その選択比は **106/107**=3.9 / 1 で

あった。しかし、この場合には **106** の収率が 27% と満足のいくものではなかった。

一方、酒石酸エステルのエステル部分が大きくなるに従い、反応の選択性は低下した ($i\text{-Pr} < \text{Et} < \text{Me}$)。以上の結果からは酒石酸のエステル部分は立体障害の小さなものが望ましいと考えられる。しかし、最も立体障害の小さな L-(+)-酒石酸ジメチルを用いた場合の収率は最も低い結果であった。

以上のことから、嵩高い不斉リガンドを用いる SAE 反応を **102** に適用した場合、酒石酸エステル-Ti(O*i*-Pr)₄-TBHP 錯体と **102** の複雑な構造ゆえに錯体が所望の形式で反応点に近付くことが出来ず、望む立体選択性が得られないのではないかと推測した。

このことから収率、選択性ともに良好な条件を見いだすのは困難な状況であると考えた。

なお、本反応ではアセタールおよびエポキシドの立体化学に起因する 4 種の立体異性体が生成するが、単離を試みたところ各々 2 種のジアステレオマーを含む 2 つ混合物を得るにとどまった。このジアステレオマー混合物 **106** および **107** の ¹H-NMR を精査し PMP アセタール C2 位水素のケミカルシフトを比較することにより、**106** 及び **107** は各々アセタール部位の立体化学に起因するジアステレオマー混合物であると判断した。

また、**106** および **107** のエポキシドの立体化学は SAE の経験則および後述の理由より推定した。

次に、不斉リガンドを用いないアリルアルコールの Sharpless エポキシ化の条件を **102** に対して適用した。この際、一般的なエポキシ化反応に用いられる *m*-CPBA 試薬も比較のため試験した。結果を Table 4-2 に示す。

Table 4-2 位置および立体選択的エポキシ化

Entry	Reagent	Temp. (°C)	Time (h)	Result		Ratio 106 / 107
				106	107	
1	VO(acac) ₂ (0.2 eq.), TBHP (2.0 eq.) CH ₂ Cl ₂	-20	1	7%	52%	1 / 7.4
2	Mo(CO) ₆ (0.2 eq.), TBHP (2.0 eq.) CH ₂ Cl ₂	r.t.	18	23%	27%	1 / 1.2
3	<i>m</i> -CPBA (1.0 eq.), K ₂ CO ₃ (4.0 eq.) CH ₂ Cl ₂	-78	1.5	33%	14%	2.4 / 1

Entry 1、2 においては望みとは逆の立体を有する **107** の生成が優先する結果となった。特に VO(acac)₂、TBHP を用いた場合(Entry 1)、中程度の収率、選択性で **107** を与える結果となった。また、本条件においては高極性な副生成物が TLC 上で観測されており、このことが中程度の収率の原因になっていると考えられた。これは PMP アセタールが除去されたためであると考えている。

Entry 3 においては、望みとする **106** の生成が優先する結果となったがその選択性は満足いくものではなかった。また、**106** および **107** 以外にも複数の生成物が TLC 上で観察されており、望まないオレフィンへのエポキシ化も進行するために収率が低下しているのではないかと考えられた。

以上のエポキシ化における生成物の立体化学は以下のことから推測している。

鎖状アリルアルコールに対し *m*-CPBA やバナジウム触媒存在下 TBHP を用いたエポキシ化を行った際の立体選択性は Sharpless らによって詳細に検討されている⁵³⁾。この報告において、バナジウム触媒を用いたエポキシ化では、オレフィンと炭素-酸素結合の角度が約 50° であるときに、*m*-CPBA を用いたエポキシ化ではオレフィンと炭素-酸素結合の角度が約 120° であるときに酸化が進行することが示されている。

このことを本系化合物に当てはめると(Fig. 4-1)、C5 位水酸基が立体選択性に大きな影響を与え、Table 4-2 に示す結果を与えたと考えられる。

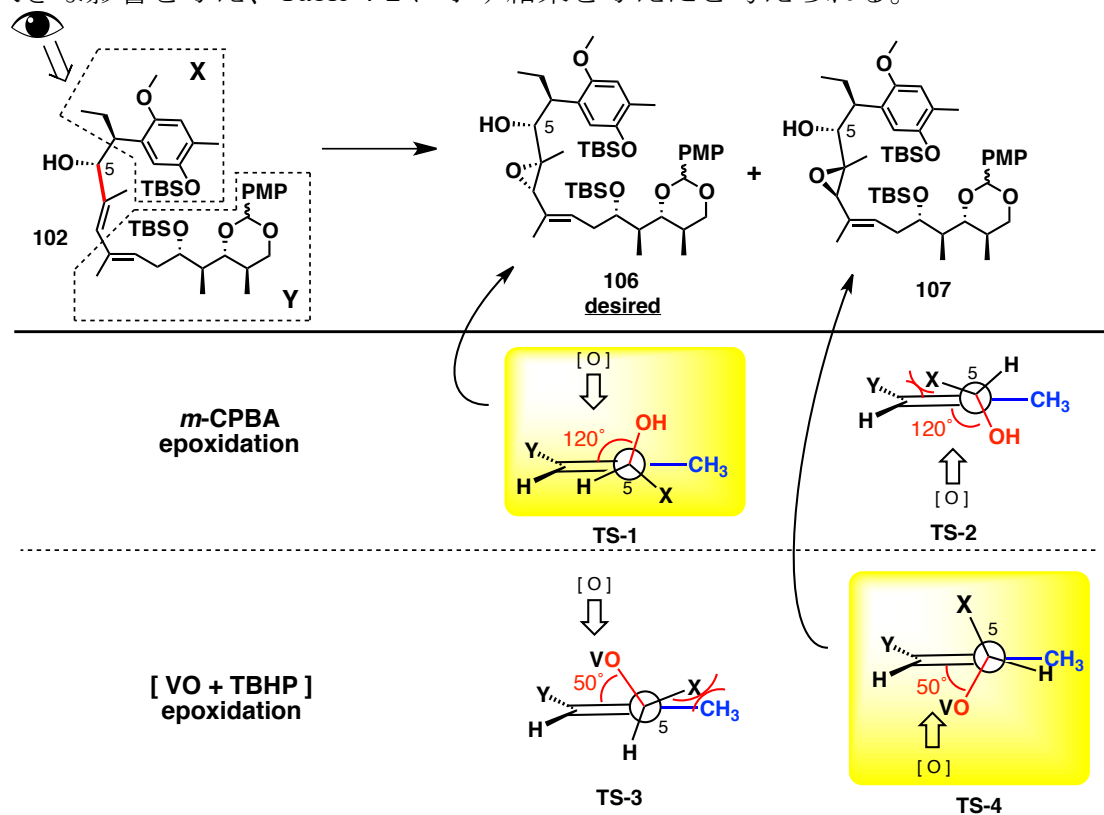


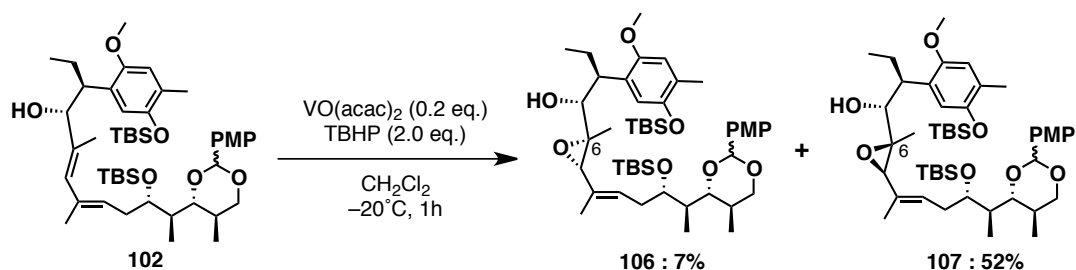
Fig. 4-1 エポキシ化における立体選択性⁵³⁾

つまり、報告されている角度の条件を満たしながら **106** を得るためには、*m*-CPBA を用いた場合、立体障害の小さな遷移状態 **TS-1** を経る必要があり、バナジウムを用いた場合には、立体障害の大きな遷移状態 **TS-3** を経る必要がある。このため *m*-CPBA を用いた Entry 3 において目的とする **106** が優先的に生成したものと考えられる。

一方、目的とは逆の立体を有する **107** は、*m*-CPBA を用いた場合立体障害の大きな遷移状態 **TS-2** を経て、バナジウムを用いた場合には、立体障害の少ない遷移状態 **TS-4** を経て得られることになる。このためバナジウムを用いた Entry 1 において望まない立体化学を有する **107** が優先的に生成したものと考えられる。

以上の結果を纏めると、不斉リガンドを用いずにエポキシ化を行うとその立体選択性は C5 位水酸基の立体の影響を大きく受けること、また、望む立体を有する **106** は *m*-CPBA を用いてエポキシ化を行った際に優先的に得られるが、バナジウム触媒存在下 TBHP を用いて望まない立体を有する **107** を得る条件が収

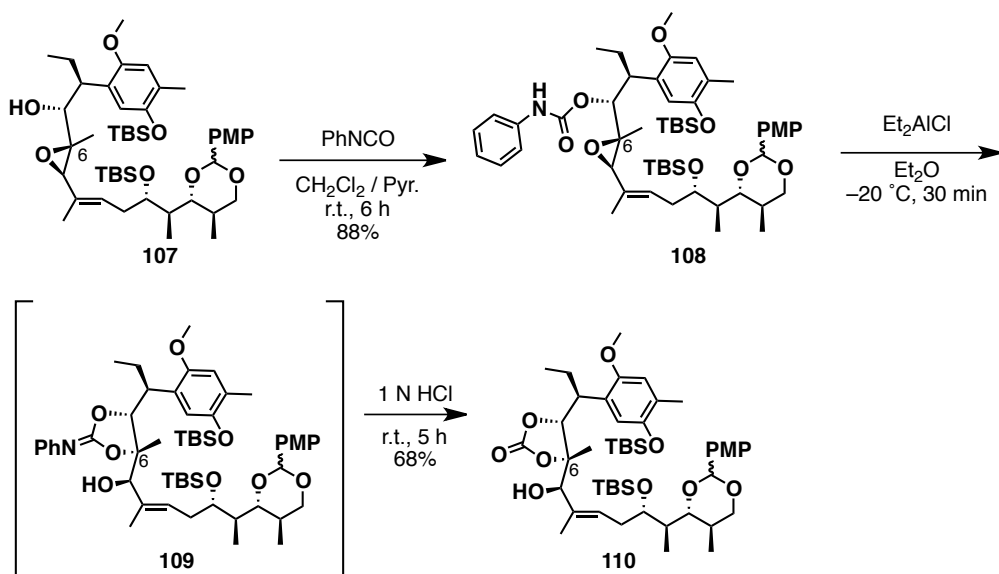
率、選択性ともに最も良いことが判明した(Scheme 4-7)。



Scheme 4-7 バナジウム触媒を用いたエポキシ化

このことから、**107** の C6 位 4 置換炭素の立体反転の可能性を検証することとした。

該 4 置換炭素の立体反転は Roush らにより報告された方法⁵⁴⁾に従い達成できることが判明した(Scheme 4-8)。



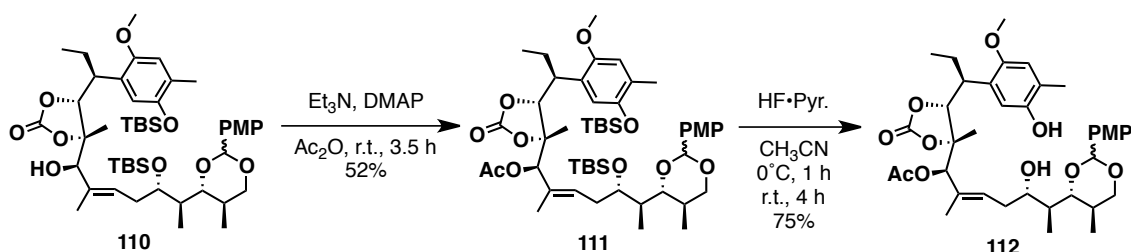
Scheme 4-8 立体化学の反転

即ち、**107** にイソシアン酸フェニルを作用させフェニルカーバメート **108** とした後、ルイス酸として Et_2AlCl を作用させエポキシドを活性化させると、N 上の窒素からの電子の押し出しを伴い、カーバメートのカルボニル基からの 6 位炭素への求核攻撃が進行し立体反転を伴い **109** が生成、続く酸性条件加水分解により望む立体を有するカーボネート **110** を得ることができた。

しかし、本条件においては最後の酸性条件加水分解により PMP アセタールが除去されたと考えられる高極性不純物が TLC 上で確認されており、このことにより収率が中程度で留まってしまったと考えられる。

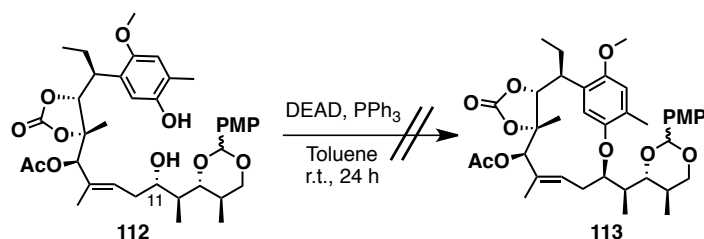
4-4 大環状エーテルの合成検討

次にカーボネート **110** の水酸基をアセチル基により保護した後、光延反応の反応点を保護している 2 つの TBS 基を HF・Pyr. を用い同時に除去し環化前駆体 **112** を得た (Scheme 4-9)。しかしながら本条件においても PMP アセタールが除去されたと考えられる高極性副生成物が TLC 上に観察されており、このことが収率低下の原因であると考えられる。



Scheme 4-9 環化前駆体の合成

得られた **112** に対し DEAD, PPh₃ を用いる光延反応³⁸⁾を試みたが、目的物は得られなかった。

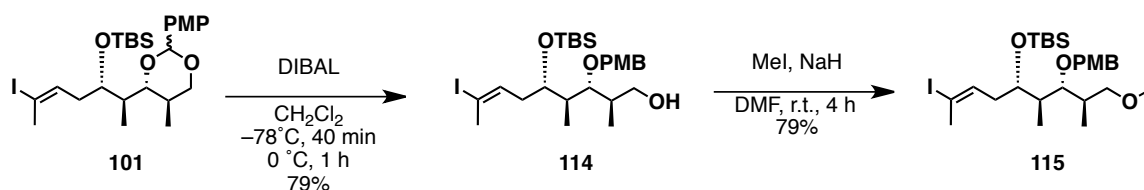


Scheme 4-10 光延反応による環化の試み

以上のことから、4 置換炭素の立体反転から環化前駆体までの合成は可能であることが明らかとなった一方で、**112** の環化反応は進行しないことも明らかとなった。光延反応が進行しなかった理由として、PMP アセタールの立体障害により C11 位水酸基に PPh₃ が付加できなかったことやフェノール性水酸基が反応点に近づけなかったことが考えられる。

また、**112** までの合成ルートにおいて PMP アセタールは各所において望まない脱保護を受けることが明らかとなっている。実際の合成ルートにおいては PMP アセタールを還元的に開環し、PMB エーテルとして第 2 級水酸基の保護に利用する計画としている。

以上のことから、この段階では環形成および上記反応における PMB エーテルの安定性確認を最優先とし、Center part moiety として PMP アセタールを開環後、生じた第 1 級水酸基をメチル基で保護した **115** を用いることとした (Scheme 4-11)。



Scheme 4-11 Center part moiety の再設定

再設定した Center part moiety (**115**)を用いて Stille カップリングを行った。この際触媒量の最適化を行った結果を示す。

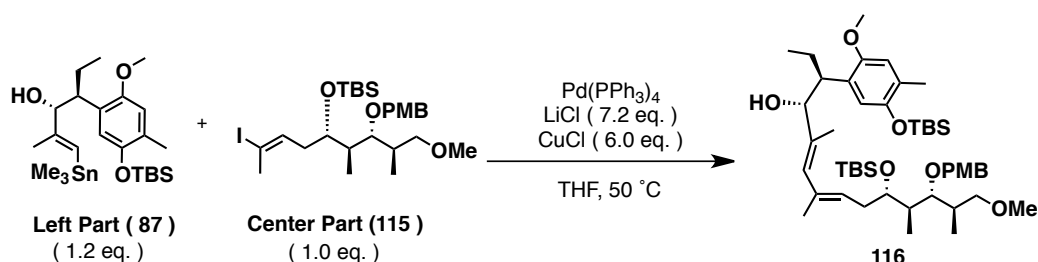


Table 4-3 触媒量の最適化

Entry	Amount of Pd(PPh ₃) ₄	Time (h)	Result	
			116	115
1	10 mol%	0.67	48%	trace
2	20 mol%	0.33	30%	trace
3	5 mol%	1.5	62%	trace
4	2.5 mol%	12	41%	51%
5	1 mol%	12	25%	84%

検討の結果、触媒量 5 mol% 場合にもっとも良い結果が得られ、収率 62% で所望のカップリング体を得ることができた (Entry 3)。また、5 mol% 以上の触媒を用

いた場合短時間で **115** は消費されるが収率は低下し(Entry 1、2)、5 mol%以下の触媒を用いた場合に 12 時間でも反応は完結せず、**115** が回収される結果となった(Entry 4、5)。

触媒量を増加させた場合、より多く生じた酸化的付加体はトランスメタル化が律速となり系中に滞留する間に分解してしまい、触媒量を減らした場合には、トランスメタル化を下回る速度で酸化的付加が起こるため酸化的付加体の滞留による分解は防げるものの、反応完結前に触媒が失活し未反応の **115** が残る結果となったと考えている。

また、**116** の COSY、HMBC スペクトルの測定により Left part および Center part の連結を確認しており、NOE 解析によりオレフィンが *E* 配置であることを確認している(Fig. 4-2)。

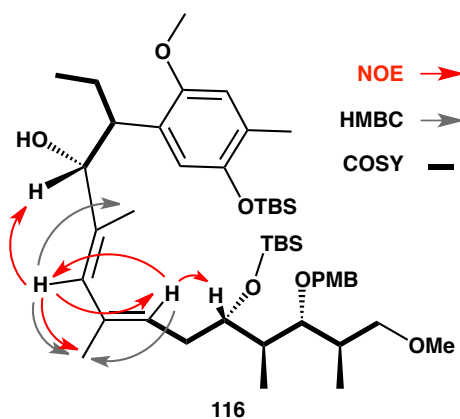
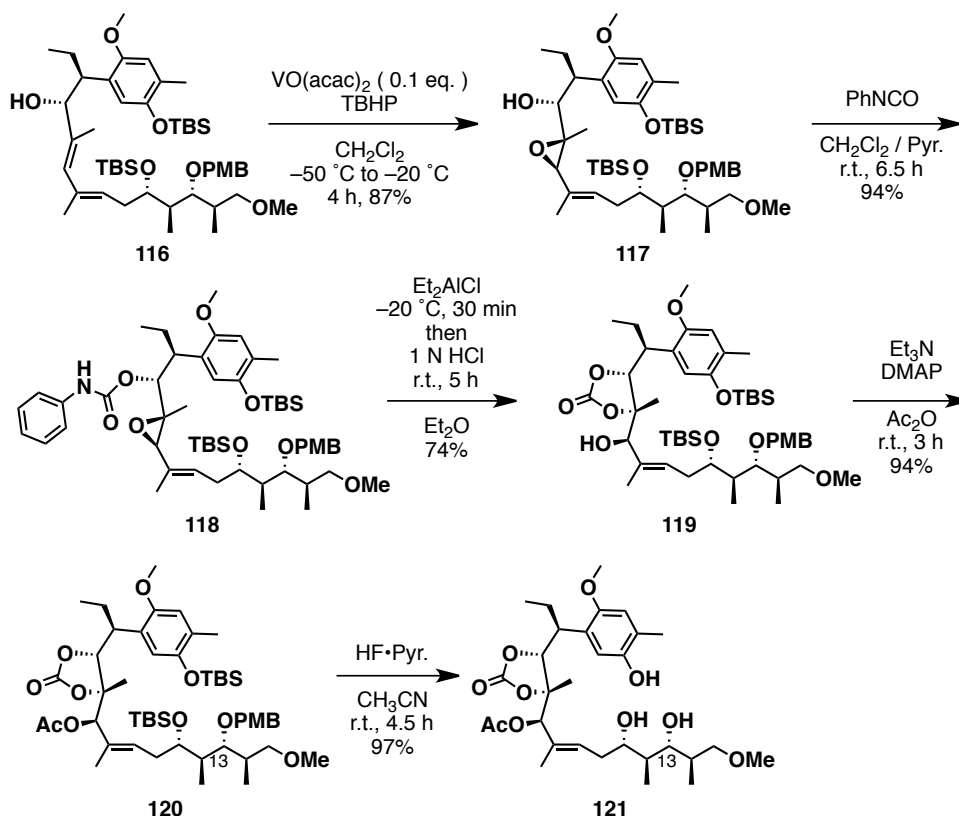


Fig. 4-2 COSY、HMBC および NOE 測定により得られた相関

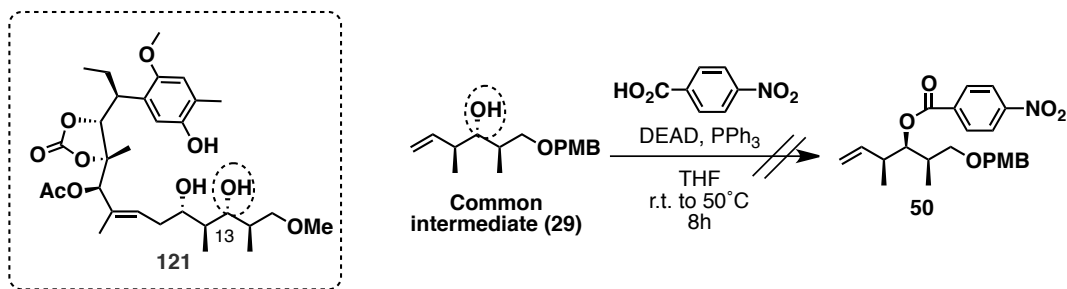
次に、先に構築した手法に従い、環化前駆体の合成を行った(Scheme 4-12)。



Scheme 4-12 環化前駆体の合成

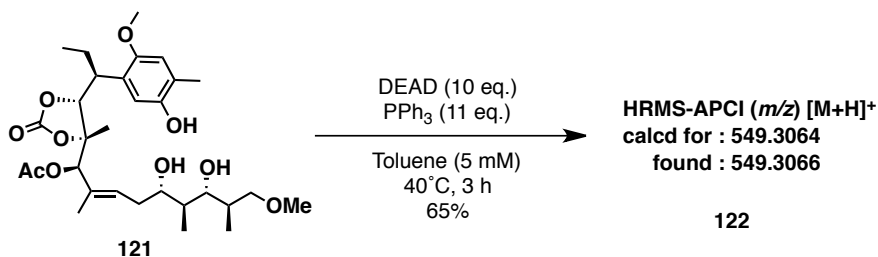
保護基の変更により、先に述べた PMP アセタールの脱保護に伴うと考えられる収率の低下は概ね解消され良好な収率で **120** を得ることが出来た。また、この結果より、当初予定していた PMB エーテルによる保護は上記反応条件において十分有効であることを確認できた。

この PMB 基は、続く HF・Pyr.による TBS 基脱保護の際、同時に除去することとした。C13 位水酸基は、かつて光延条件において反応が進行しなかった共通中間体 (**29**)の水酸基と極めてよく似た立体環境にある(Scheme 4-13)。先に立体障害が環化の進行を阻害していることを考察したことから、該水酸基は光延反応時には保護をせず、反応点周辺の立体障害を最も小さくした **121** を用いて光延反応を行うこととした。



Scheme 4-13 共通中間体 (29)の光延反応における反応性

以上のことから、環化前駆体 **121** に対し DEAD および PPh_3 を用い、高希釈条件下 (5 mM) 光延反応³⁸⁾を行ったところ、反応は進行し所望の分子量を有する化合物を得ることが出来た。(Scheme 4-14)。



Scheme 4-14 光延反応による環化の試み

122 の NOE 測定を行ったところ、C2 位水素と C9 位水素間に相関が見られたことから環化は進行していると考え、生成物の構造を **122a** と推定した(Fig. 4-3)。

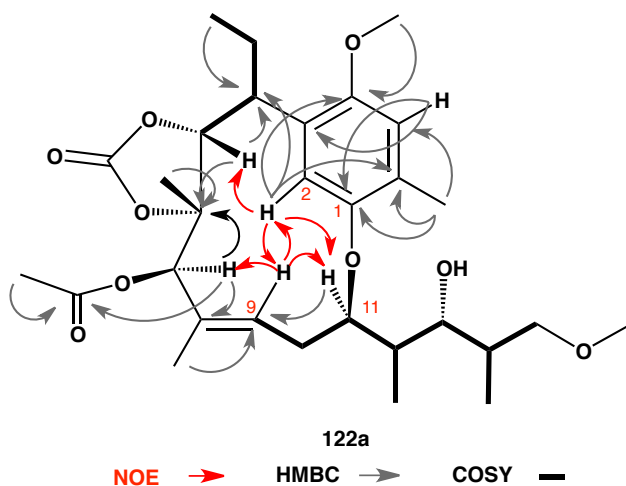


Fig. 4-3 COSY、HMBC および NOE 測定により得られた相関

しかし、当該化合物の HMBC 測定を行ったところ、C1 位炭素と C11 水素間の HMBC 相関は観測されなかった(Fig 4-3)。C1 位炭素と C11 水素間の二面角が 90°であるため HMBC 相関が観測されない可能性が考えられたが、所望の HMBC 相関が得られていないことから、高濃度の NMR サンプルを調製し再度 HMBC 測定を行うこととした。その結果 2 位炭素と水酸基に結合していると考えられる水素間に新たに相関が確認された(Fig. 4-4)。このことから **122** の構造は **122b** である可能性が示唆された。

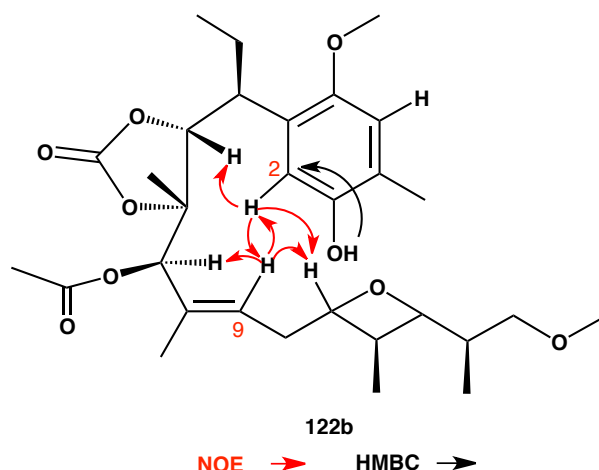
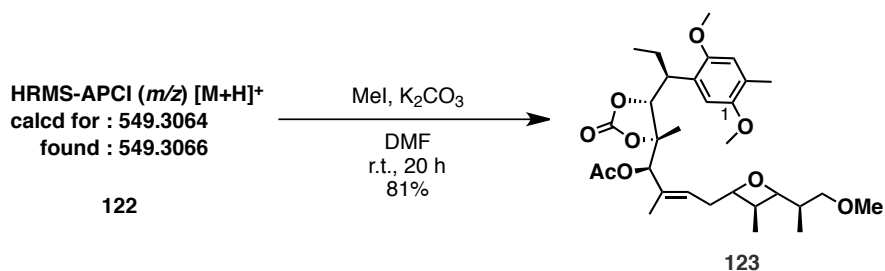


Fig. 4-4 HMBC および NOE 測定により得られた相関

そこで、**122** に対し、DMF 中炭酸カリウム存在化、ヨウ化メチルを作用させメチル化を行った(Scheme 4-15)。



Scheme 4-15 メチルエーテル化

得られたメチルエーテル **123** の HMBC 測定を行ったところ、新たに導入したメチル基の水素と 1 位炭素間に相関が確認されたことから(Fig. 4-5)、**123** の構造を Scheme 4-15 および Fig. 4-5 に示すように決定した。

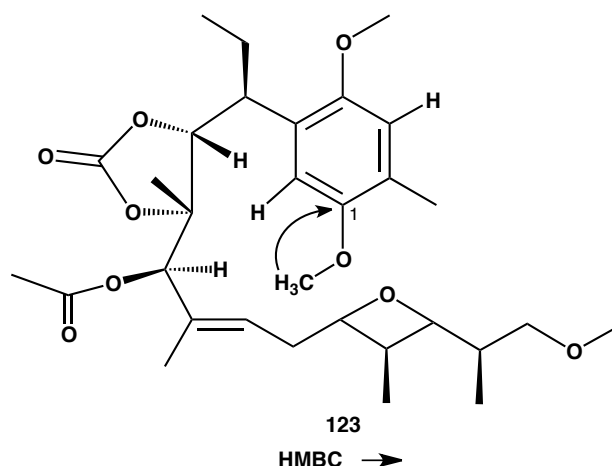
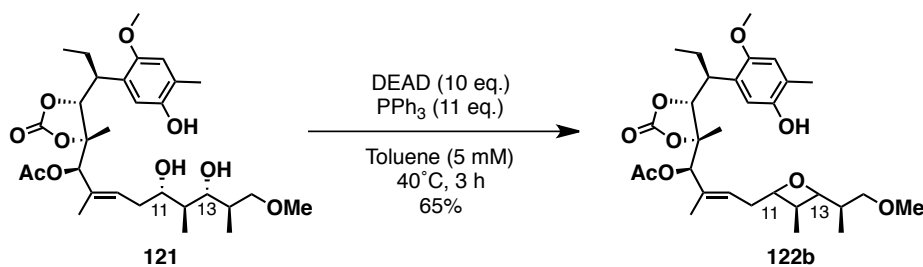


Fig. 4-5 導入したメチル基からの HMBC 相関

以上の結果より、光延反応から得られた化合物は、オキセタン **122b** であると決定した(Scheme 4-16)。



Scheme 4-16 光延反応

立体障害を最も低減するために **121** を用いて光延マクロエーテル化を行うことを検討したが、上記結果から C13 位水酸基は保護すべきであるということが示唆された。一方、Fig 4-4 に示す NOE 測定結果が示すように、**122b** は環化体に非常に近い構造を取っていることが判明した。これは **121** や **122b** の有する環状カーボネートにより構造が固定されているためであると考えられる。

以上の結果を考慮すると、現在光延反応による環化体の合成には至っていないものの、本系化合物はフェノール性水酸基と C11 位が近い位置にあり環化に適したコンフォメーションを取っていると考えられる。今後下記の手法により環状エーテルの合成が達成出来ると考えている。

まず、**120** (Fig.4-6)の2つの TBS 基のみを脱保護し、光延反応を行えば環化反応が進行するのではないかと考えている。先に保護基として PMP アセタールを

有する **112** を用いた光延反応は進行しなかったことを述べたが、アセタールを開環することにより、該部分のコンフォメーションの自由度が増し反応点周辺の立体障害は **PMP** アセタールの場合と比較し低減されることが考えられるため、上記条件での環化は可能ではないかと考えている。

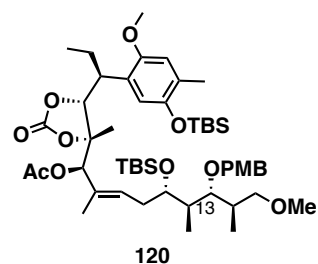
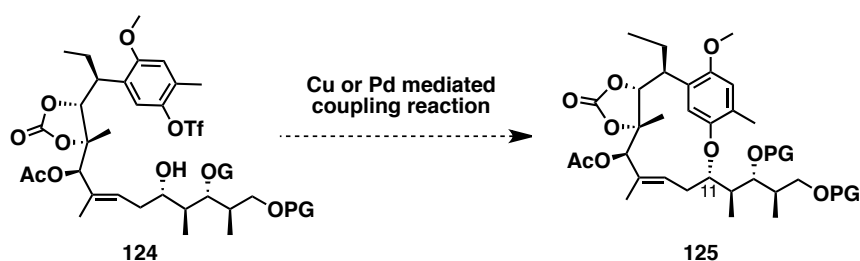


Fig. 4-6

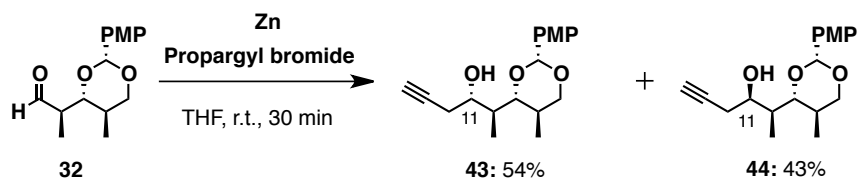
また **Right part** の合成において光延反応が進行しなかった際、水酸基を脱離基とした後、求核置換反応を用いることにより所望の立体反転を伴う求核剤の導入が可能であった。本系においても本アプローチからの合成も可能であると考えられる。

さらに、これまで述べてきた環化反応は全て **C11** 位水酸基を活性化させるものである。一方、フェノール性水酸基を活性化させ環化を達成する方法も考えられる。つまり、近年、銅触媒⁵⁵⁾やパラジウム触媒⁵⁶⁾を用いた芳香族ハライドと脂肪族水酸基のカップリング反応が数多く報告されておりフェノール性水酸基をトリフェート化することにより活性化すれば、本法による環化の達成も考えられる(Scheme 4-17)。



Scheme 4-17 銅もしくはパラジウムを用いたカップリング反応

なお、本法では水酸基の立体反転が起こらないため、これまでの合成法を用いると、**C11** 位立体化学が所望とは逆の化合物が得られてしまう(Scheme 4-17)。しかし、第 3 章において述べたように当該水酸基の立体化学はプロパルギル基を導入する際に構築されるが生成物 **43** および **44** のジアステレオマー比は約 1 : 1 であり(Scheme 4-18)、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して用いている。このため、これまで用いてきた **43** とは逆の立体を有する **44** を用いて前述の手法を用いれば環化前駆体を合成することは容易であると考えられる。



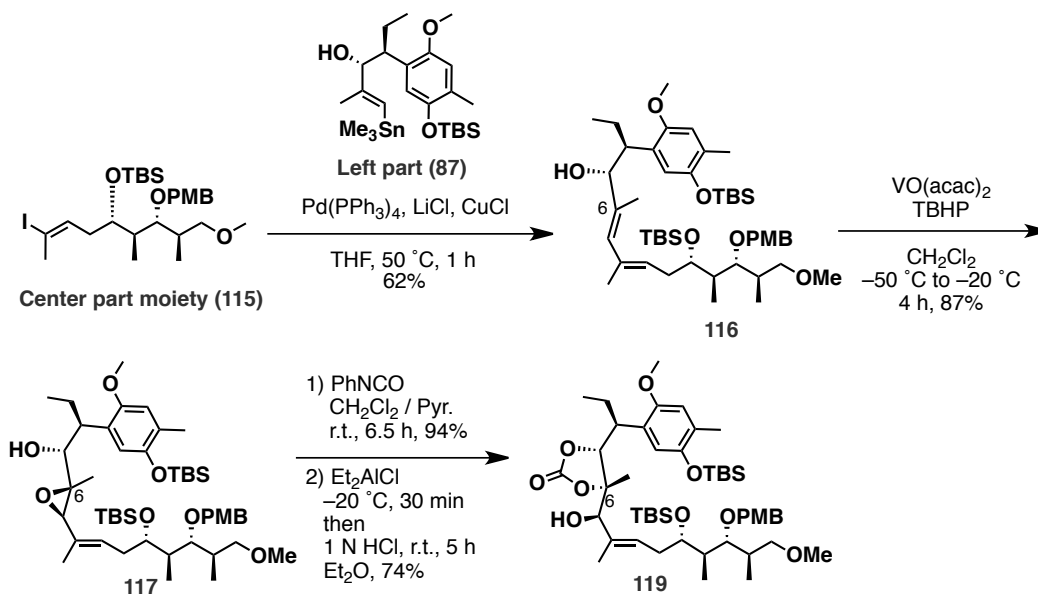
Scheme 4-18 Center part 中間体 **43** および **44** の合成

以上3通りの手法により環状エーテルの合成が達成できるものと考えている。

4-5 纏め

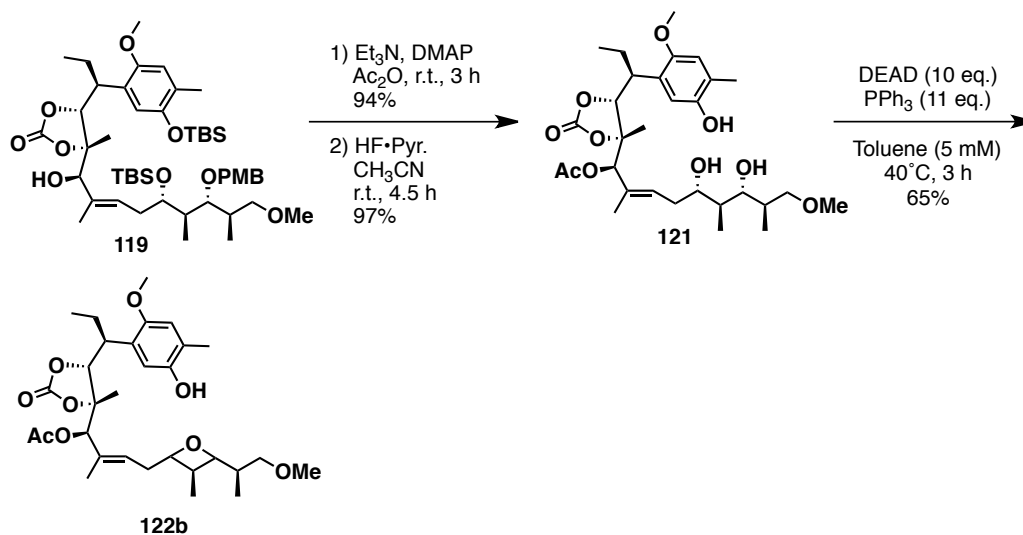
本章においては、Actinoallolide A(**1**)の収束的経路による全合成達成に向け重要な工程となる Left part と Center part の連結、C6 位 4 置換炭素の立体選択的構築および含ベンゼン大環状エーテルの合成検討について述べた。

Left part と Center part の連結は Stille カップリングにより可能であることを明らかにし(Scheme 4-19)、4 置換炭素の立体選択的構築においては当初の目的とは逆の立体配置を有するエポキシドが優先的に得られる結果となったが、続く立体反転を伴うエポキシド開環反応により目的とする立体化学の構築を達成した。このことにより Actinoallolide A (**1**)の有する全ての立体化学の構築に成功したことになる(但し合成最終段階におけるヘミアセタール化により生じる立体化学を除く)。



Scheme 4-19 Stille カップリングおよび C6 位立体化学の構築

大環状エーテルの合成検討においては立体障害を嫌う光延反応を行うにあたり、立体障害を最も小さくした **121** を用いて反応を行ったが、予想に反し生成物はオキセタン **122b** であった(Scheme 4-20)。



Scheme 4-20 光延マクロエーテル化の検討

しかし検討の過程において、分子内に環状カーボネートを有する本系化合物は環化体に非常に近いコンフォメーションを取っていることが判明し、このことから本系化合物はフェノール性水酸基と C11 位が近い位置にあり環化に適し

た構造であると予想される。今後下記の手法により環状エーテルの合成が達成出来ると考えている。

まず、**119** の第 2 級水酸基を保護した後 2 つの TBS 基を脱保護し、光延反応を行えば環化反応が進行するのではないかと考えている。

また **Right part** の合成において光延反応が進行しなかった際、水酸基を脱離基とした後、求核置換反応を用いることにより所望の立体反転を伴う求核剤の導入が可能であった。本系においてもこのアプローチからの合成も可能であると考えられる。

さらに、これまで述べてきた環化反応は全て第 2 級水酸基を活性化させるものである。一方、フェノール性水酸基を活性化させ環化を達成する方法も考えられる。即ち、近年、銅触媒やパラジウム触媒を用いた芳香族ハライドと脂肪族水酸基のカップリング反応が数多く報告されており、フェノール性水酸基をトリフレート化することにより活性化すれば、本法による環化の達成も考えられる。

第 5 章

Actinoallolide A の全炭素骨格を有する 鎖状中間体の合成

5-1 緒言

本合成戦略において各部分構造はパラジウムを用いたカップリング反応を用いることにより連結することとしており、前章において、Left part と Center part は Stille カップリングによって連結できることを確認している。

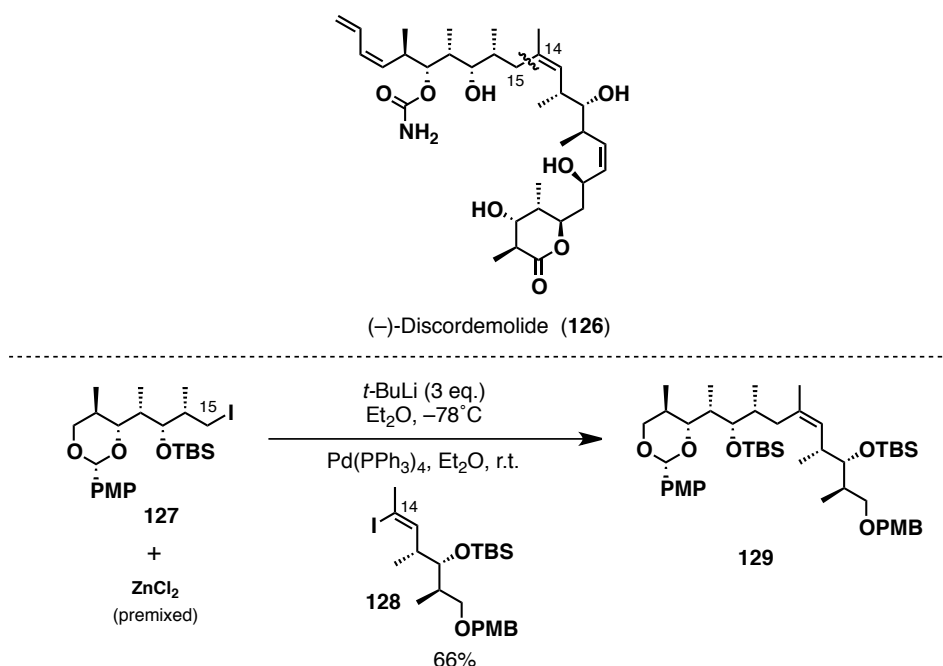
本章においては、残る Center part と Right part のカップリング反応を検討し、さらに Center-Right カップリング体に対し、Stille カップリングを行うことにより全パート連結の検討を行った。

以下に結果を示す。

5-2 根岸カップリングの検討

本検討における最初の反応として Center part と Right part の根岸カップリング⁵⁷⁾を行った。

複雑な天然物の全合成に根岸カップリングを用いた例としては Smith らによる(-)-Discodermolide (**126**)の全合成⁵⁸⁾が挙げられる(Scheme 5-1)。

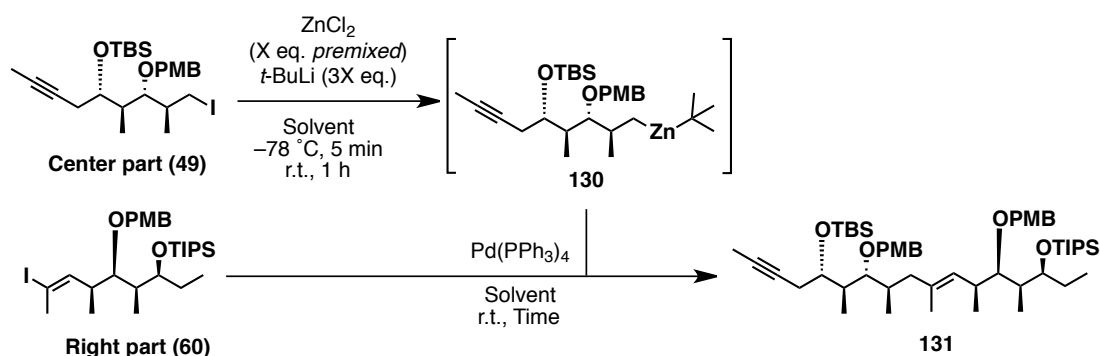


Scheme 5-1 (-)-Discodermolide (**123**)の全合成における根岸カップリング⁵⁸⁾

上記全合成において Smith らは(-)-Discodermolide (**126**)の C14 位と C15 位間の炭素-炭素結合を根岸カップリングにより構築している。また、上記反応はビニルヨウ素体とアルキルヨウ素体を用いた反応であり、筆者の合成戦略と一致している。このことから、Center part と Right part のカップリングは(-)-Discodermolide (**126**)の合成研究における根岸カップリングを参考に開始することとした。

検討は、予め Center part (**49**)と塩化亜鉛を混合しておき、そこへ *t*-BuLi を加え系中でアルキル亜鉛 **130** を調製した後、これを Right part (**60**)およびパラジウム触媒の混合液へ加える方法で行った。検討結果を Table 5-1 に示す。

Table 5-1 根岸カップリングの検討



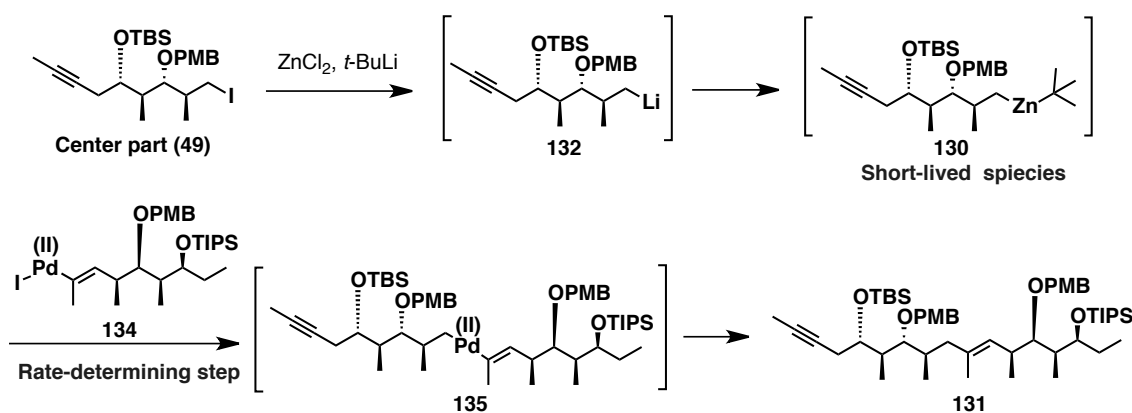
Entry	49 eq.	X	$\text{Pd(PPh}_3)_4$ mol%	Solvent	Time h	Result
1	1.2	1.2	5	Et_2O	1	34%
2	1.2	1.2	5	Et_2O	<u>3</u>	35%
3	1.2	1.2	<u>20</u>	Et_2O	1	30%
4	<u>2.2</u>	2.2	5	Et_2O	1	40%
5	<u>4.0</u>	4.0	5	Et_2O	1	37%
6	1.2	1.2	4	<u>THF</u>	3	59%

Entry 1 の条件において低収率ながら目的物が得られたため、本条件を基準とし時間(Entry 2)、触媒量(Entry 3)、Center part (**49**)の当量(Entry 4, 5)を検討した。しかし、いずれの条件においても収率は Entry 1 と同等であった。そこで溶媒をジエチルエーテルから THF へと変更したところ、59%の収率で所望のカップリ

ング体を得ることができた。

溶媒の変更により中程度まで収率を向上させることはできたが、Entry 1 から 5 までの検討の結果をみると、反応時間、触媒量および基質の当量に関係なく低収率であり、このことについて以下の考察を行った。

本反応は、系中にてアルキル亜鉛種 **130** を形成させ、Right part がパラジウムに酸化的付加した **134** との間のトランスメタル化、還元的脱離を経て生成物を与える。しかし、本系においては、両基質の立体障害によりトランスメタル化の速度が遅く、かつアルキル亜鉛種の寿命が短いため、反応の各種パラメーターを変更しても収率に変化が見られなかったのではないかと考えている。



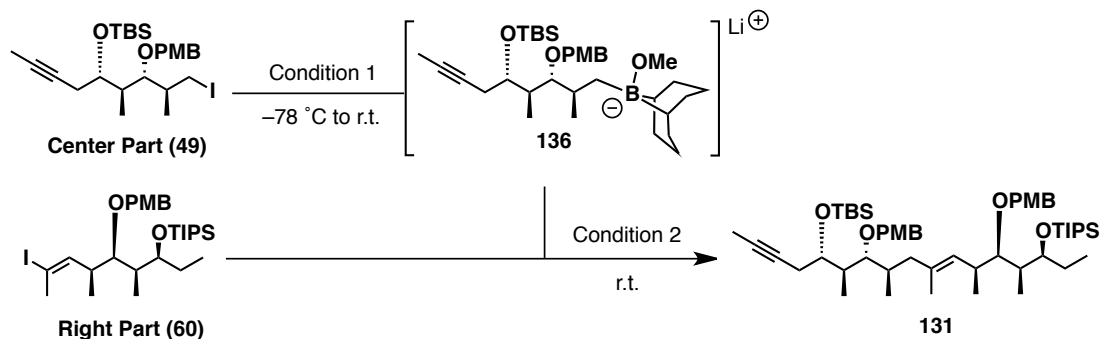
Scheme 5-2 根岸カップリング考察

そこで、さらなる活性向上を目指し、活性種の安定な鈴木カップリングを検討することとした。

5-3 鈴木カップリングの検討

Center part (**49**)に対し、*t*-BuLi、9-メトキシ-9-BBN を作用させボレートを調製した後、本溶液を Right part (**60**)、パラジウム触媒、および塩基の混合液へ加えたところ⁵⁹⁾、反応は円滑に進行し、収率 75% で **131** を得ることが出来た (Table 5-2, Entry 1)。さらに、ボレートの安定性向上を狙い、Entry 1 の条件を遮光下において行ったところ、収率を 89% まで向上させることに成功した。

Table 5-2 鈴木カップリングの検討



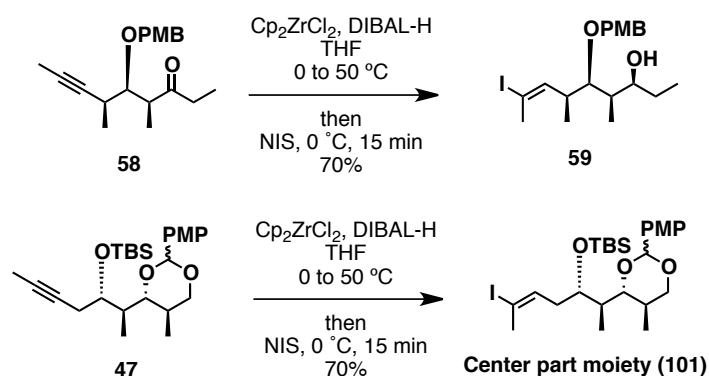
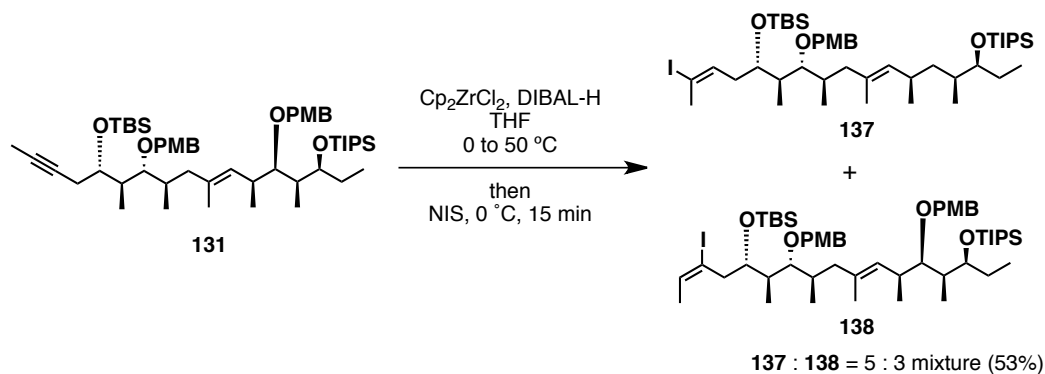
Entry	Condition 1	Condition 2	Result
1	9-MeO-9BBN, <i>t</i> -BuLi Et ₂ O	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ aq. DMF	75%
2	9-MeO-9BBN, <i>t</i> -BuLi Et ₂ O	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ aq. DMF in dark	89%

5-4 Actinoallolide A の全炭素骨格を有する鎖状中間体の合成

所望の Center-Right カップリング体 **131** を収率よく得ることが出来たため、Left Part とのカップリングを行うべく **131** のビニルヨウ素化を行った(Scheme 5-3)。

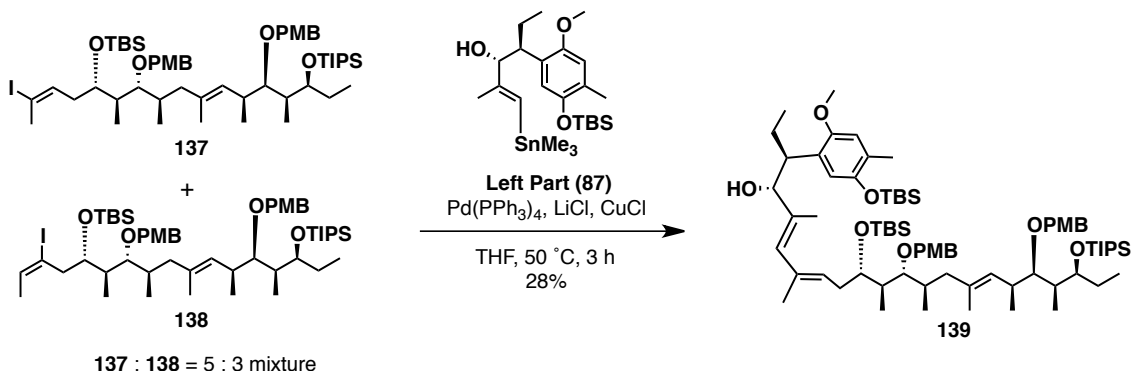
前述の方法に従い、Cp₂ZrCl₂、DIBAL-H を用い **131** のアルキン部分に対するヒドロジルコノ化を行った後、*N*-ヨードスクシンイミドを作用させビニルヨウ素化した。反応は収率 53%で進行しビニルヨウ素体を与えたものの、分離不可能な位置異性体混合物(**137** : **138** = 5 : 3)となる結果であった。

本ビニルヨウ素化は Right part 中間体 **59** の合成や Center part moiety (**101**)の合成においては位置異性体を生じることなく目的物を与えている。このことから、反応条件ではなく、基質に何らかの問題があると考えられる。**131** と **58** および **47** の違いはその分子の長さであること、およびヒドロジルコノ化の位置選択性は立体障害で決定されることを考慮すると、鎖長の長い **131** は折れ曲がった構造を取っており、アルキン末端に何らかの立体障害が生じてしまい位置選択性が発現しにくくなっているのではないかと考えている。



Scheme 5-3 **131** に対するビニルヨウ素化

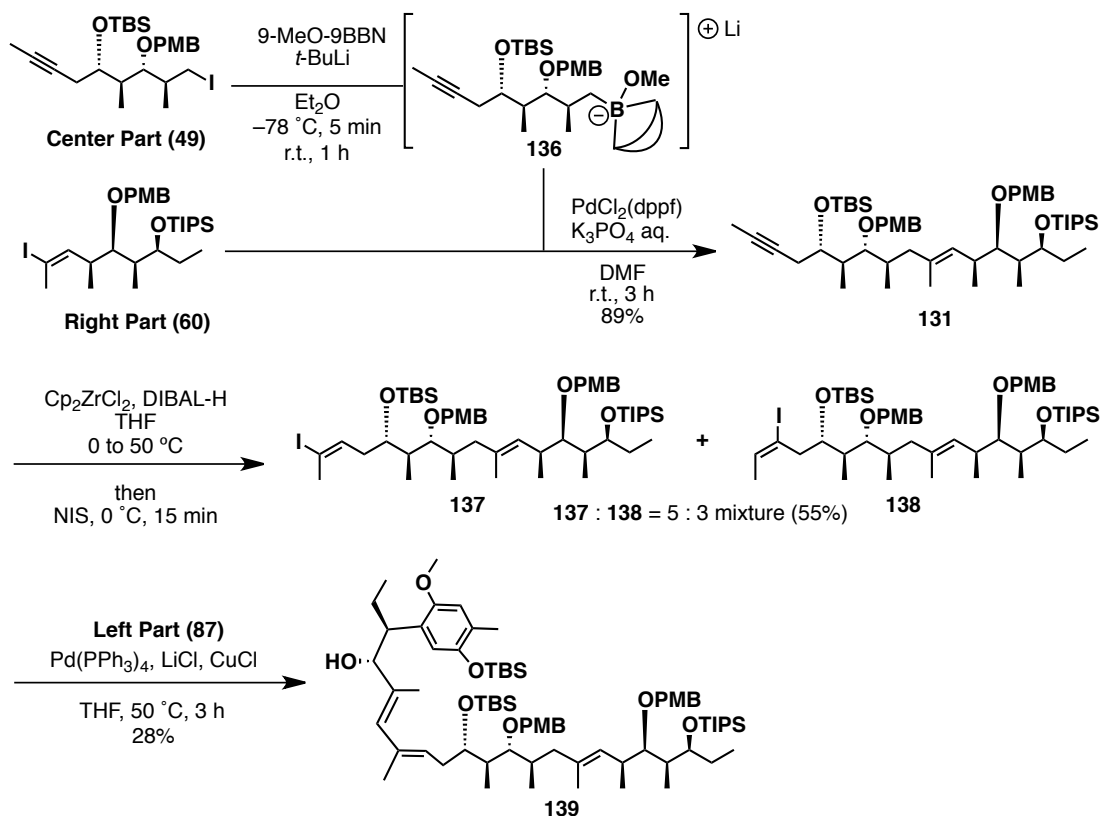
位置異性体混合物ではあるが、ビニルヨウ素体が得られたため、**137** および **138** の混合物に対し、Left Part (**87**)との Stille カップリング⁵²⁾を行ったところ所望の **139** を収率 28%で得ることに成功した(Scheme 5-4)。本反応をもって Actinoallolide A(**1**)の全炭素骨格を有する **139** の合成を達成した。



Scheme 5-4 Actinoallolide A(**1**)の全炭素骨格を有する鎖状中間体の合成

5-5 纏め

本章においては、まず、Center part (49)と Right part (60)のカップリングを検討し、鈴木カップリングにより良好な収率でカップリング体 131 を得ることに成功した。得られた 131 に対し、ビニルヨウ素化を行ったところ、中程度の収率で反応は進行したものの、分離不可能な位置異性体の混合物 (137 + 138)を与える結果となった。混合物ではあるものの、ビニルヨウ素体を得ることが出来たため、Left part (87)との Stille カップリングを行ったところ、所望の Actinoallolide A(1)の全炭素骨格を有する鎖状中間体 139 を得ることに成功した。本章において確立した合成ルートを以下に示す。



Scheme 5-5 Actinoallolide A(1)の全炭素骨格を有する鎖状中間体の合成ルート

第 6 章

総括

総括

筆者は北里生命科学研究所におけるフィジコケミカルスクリーニングより見いだされた Actinoallolide 類のトリパノソーマに対する活性を解析し、*in vivo* における活性発現を目指した Actinoallolide 類、特に Actinoallolide A (1) をリード化合物としたアフリカトリパノソーマ症治療薬創製研究の可能性ならびに必要性を見いだした。そこで、筆者は新規アフリカトリパノソーマ症治療薬創製を最終目的として、まずは、

○ Actinoallolide 類の絶対立体配置の決定

を行い、次に

○ Actinoallolide A (1) を標的とした多様な類縁体合成が可能な全合成経路の確立を行うことを目指し研究に着手することとした。

まず、第 1 章において、Actinoallolide 類の絶対立体配置の決定を行った。筆者はまず、Actinoallolide A (1) の有する第 2 級水酸基に着目し、MTPA 基の導入を試みた。その結果 1 つの水酸基に MTPA 基が導入された化合物を得ることができ、この X 線結晶構造解析結果に基づき Actinoallolide A (1) の絶対立体配置を Fig. 6-1 に示すように決定することに成功した。また、同一菌株より同時に単離された Actinoallolide 類は類似の立体配置を有することが強く予想された。このため Actinoallolide A (1) からの誘導による Actinoallolide B (2) の絶対立体配置の決定、Actinoallolide A (1) および B (2) からの誘導による Actinoallolide C (3) – E (5) の絶対立体配置の決定を試み、Fig. 6-1 に示すように Actinoallolide 類全ての絶対立体配置を決定することに成功した²⁴⁾。

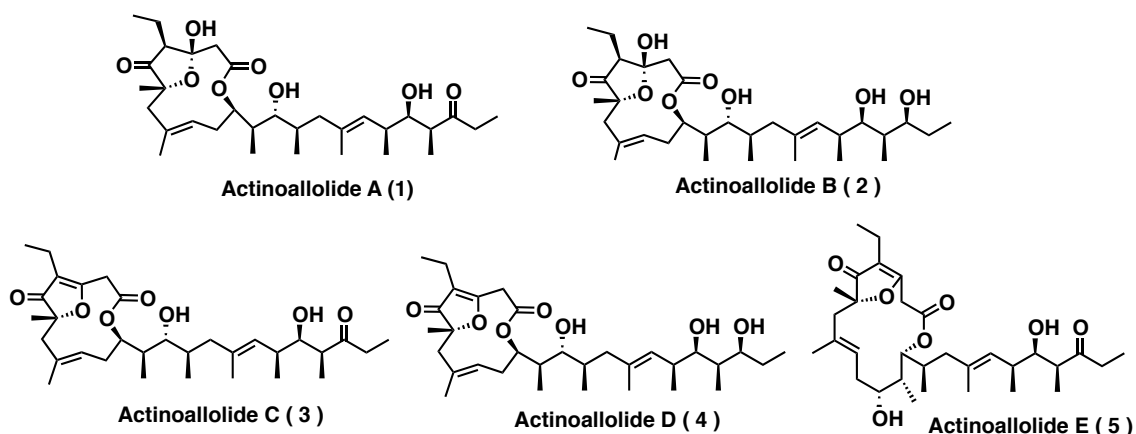
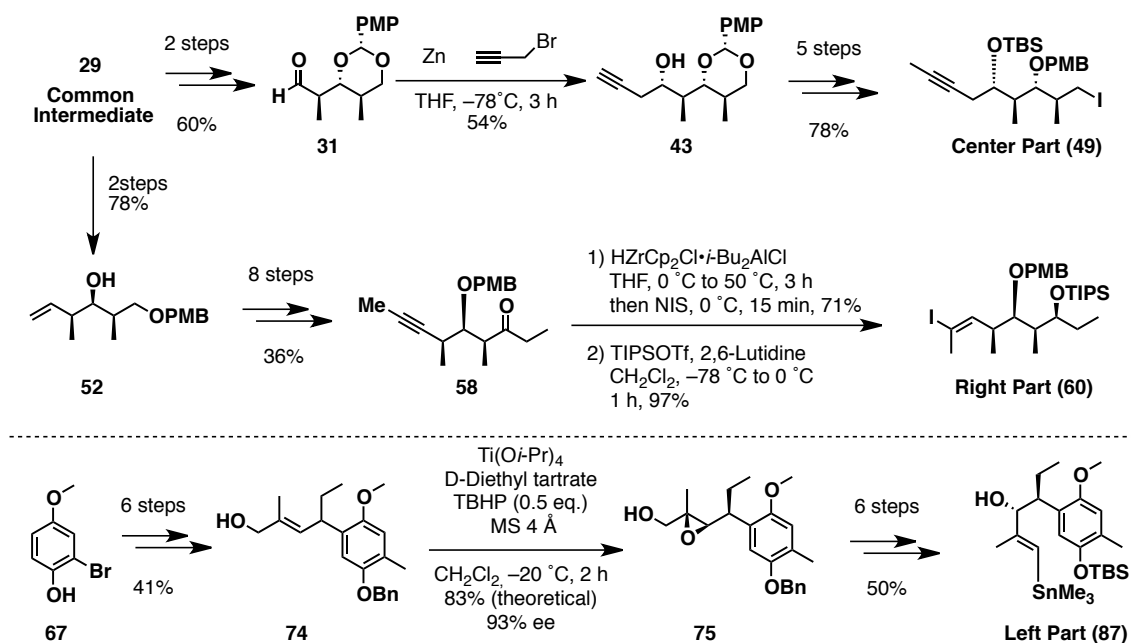


Fig. 6-1 Actinoallolide 類の絶対立体配置

次に決定した Actinoallolide A (1)の絶対立体配置をもとに合成戦略を立案し (第2章)、本戦略に基づき、第3章において、以下に示す合成ルートにより各部分構造の合成を達成した³⁷⁾。

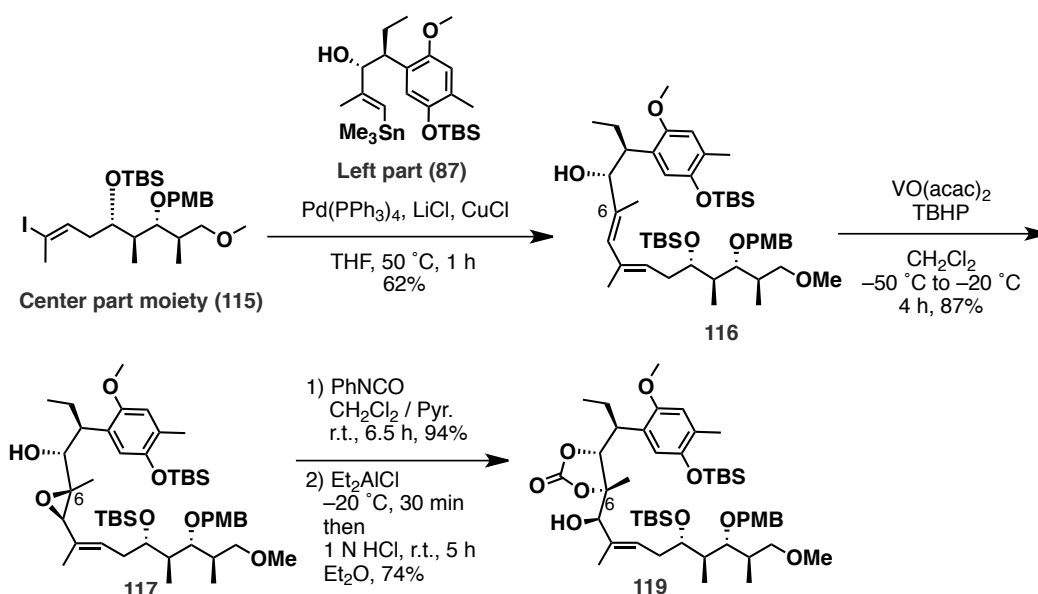


Scheme 6-1 部分構造の合成

Center part および Right part の合成はその連続不斉中心の類似性から共通中間体を用いる、Light part の合成は SAE 反応を利用した速度論的光学分割を用いる手法であり、これら合成法の確立により各部分構造の量的供給が可能となった。

部分構造の合成が可能となったことから、第4章において、Left part および

Center part を用いて本戦略における重要な反応となる、部分構造の連結、4 置換炭素の立体選択的構築および含ベンゼン大環状エーテル合成の検討を行った。両パートの連結は Stille カップリングにより可能であることを明らかにし (Scheme 6-2)、4 置換炭素の立体選択的構築においては当初の目的とは逆の立体配置を有するエポキシドが優先的に得られる結果となったが、続く立体反転を伴うエポキシド開環反応により目的とする立体化学の構築を達成した。このことにより Actinoallolide A (**1**)の有する全ての立体化学の構築に成功した(但し合成最終段階におけるヘミアセタール化により生じる不斉立体化学を除く)。



Scheme 6-2 Stille カップリングおよび C6 位立体化学の構築

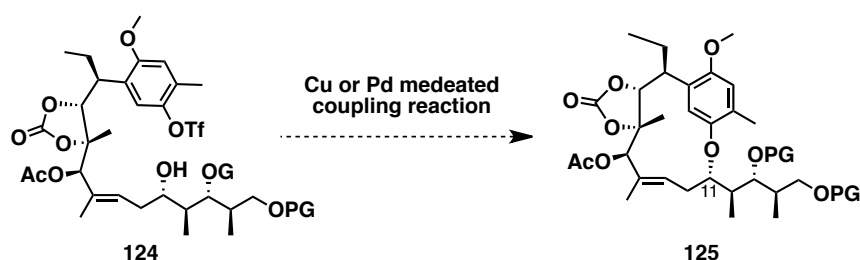
含ベンゼン大環状エーテルの合成検討においては、大環状エーテルの合成には至らなかったものの、分子内に環状カーボネートを有する本系化合物は環化体に非常に近いコンフォメーションを取っていることが判明し、フェノール性水酸基と C11 位が近い位置にある環化に適した構造であると予想される。今後下記の手法により環状エーテルの合成が達成出来ると考えている。

まず、**119** の第 2 級水酸基を保護した後の 2 つの TBS 基のみを脱保護し、光延反応を行えば環化反応が進行するのではないかと考えている。

また Right part 合成において光延反応が進行しなかった際、水酸基を脱離基とした後、求核置換反応を用いることにより所望の立体反転を伴う求核剤の導入が可能であった。本系においてもこのアプローチによる合成も可能であると考

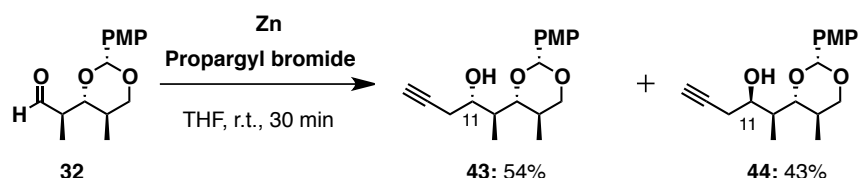
えられる。

さらに、これまで述べてきた環化反応は全て水酸基を活性化させるものである。一方、フェノール性水酸基を活性化させ環化を達成する方法も考えられる。即ち、近年、芳香ハライドと脂肪族水酸基のカップリング反応は銅触媒やパラジウム触媒を用いた例が数多く報告されており、フェノール性水酸基をトリフレート化することにより活性化すれば、本法による環化の達成も考えられる (Scheme 6-3)。



Scheme 6-3 銅もしくはパラジウムを用いたカップリング反応

なお、本法では水酸基の立体反転が起こらないため、これまでの合成法を用いると、C11 位立体化学が所望とは逆の化合物が得られてしまうが (Scheme 6-3)、これまで用いてきた **43** を得る際に同時に得られる **44** (Scheme 6-4) を用いて第 3 章および第 4 章記載の手法により合成を行えば環化前駆体を合成することは容易であると考えられる。

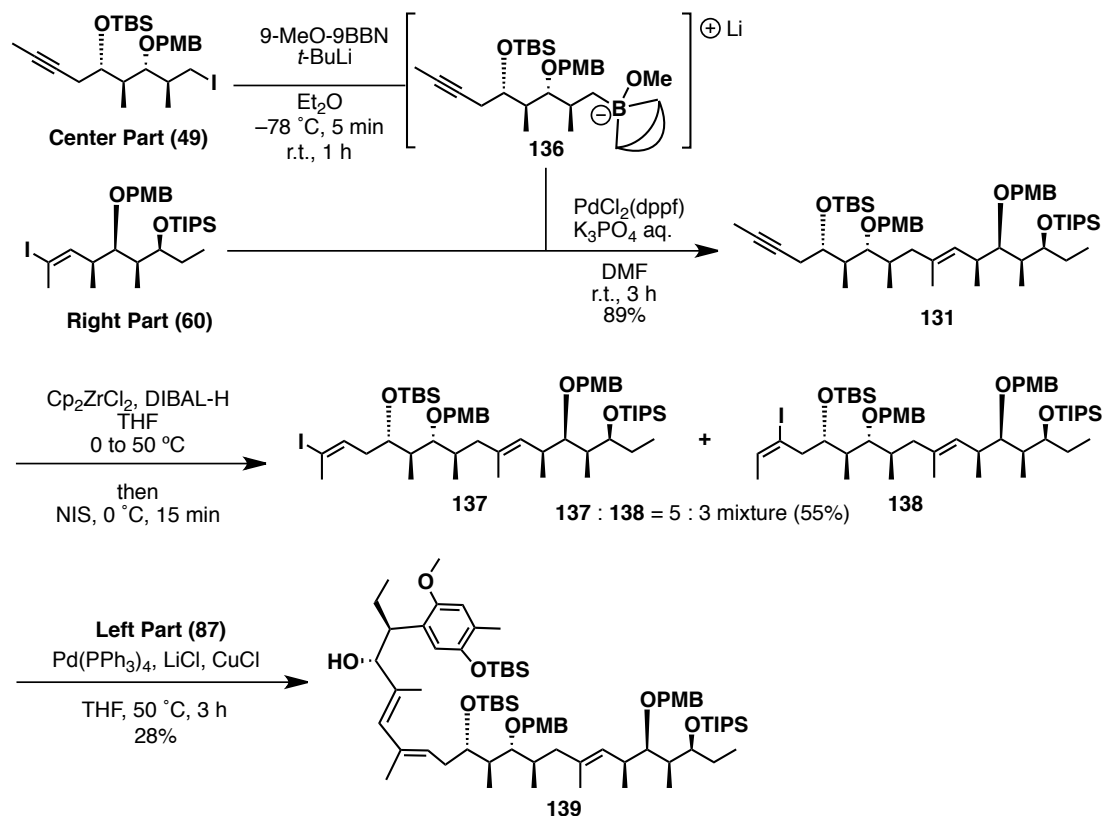


Scheme 6-4 Center part 中間体 **43** および **44** の合成

以上 3 通りの手法により環状エーテルの合成は達成できるものと考えている。

さらに、第 4 章における結果から Left part と Center part は Stille カップリングによって連結できることを確認している。そこで、第 5 章においては最後に残る Center part と Right part のカップリング反応を検討し、さらに Center-Right カップリング体に対し、Stille カップリングを行い全パート連結の検討を行った。Center part と Right part は鈴木カップリングにより良好な収率でカップリング体

を与えることが明らかとなった(Scheme 6-5)。続くビニルヨウ素化は収率、位置選択性ともに満足いくものではなかったが、得られたビニルヨウ素体を用いて Left part (**87**)との Stille カップリングを行ったところ、所望の Actinoallolide A(**1**)の全炭素骨格を有する鎖状中間体 **139** を得ることに成功した³⁷⁾(Scheme 6-5)。



Scheme 6-5 Actinoallolide A(**1**)の全炭素骨格を有する鎖状中間体の合成ルート

139 に対し第 4 章において述べた手法を用いれば、Actinoallolide A (**1**)の全炭素骨格を有し、かつ全不斉炭素を有する化合物を合成できるものと考えている。

今後、本知見を生かし、Actinoallolide A (**1**)の全合成が達成されることを期待する。

第 7 章

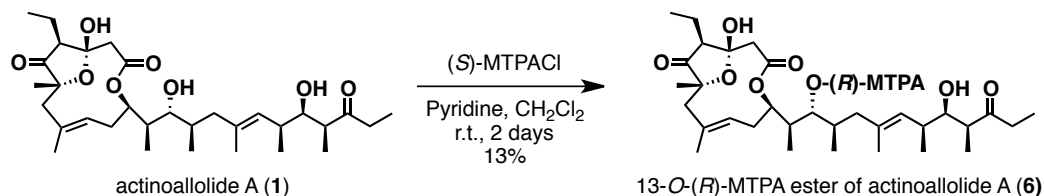
実験項

7-1 General Methods and Materials

Unless otherwise noted, reagents and solvents were purchased at the highest commercial quality and used without further purification. Dry THF, toluene, CH_2Cl_2 , DMF, DMSO, acetone, 1,4-dioxane, Et_2O , MeOH and EtOH were purchased from the Kanto Chemical Co., Inc. All reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) using Merck silica gel 60 F254 pre-coated plates (0.25 mm). The TLC plates were visualized with UV light and/or by staining with phosphomolybdic acid, *p*-anisaldehyde and KMnO_4 . Flash chromatography was carried out with Kanto Chemical silica gel (Kanto Chemical, silica gel 60N, spherical neutral, 0.040–0.050 mm, Cat.-No. 37563–84) or Merck silica gel 230-400 mesh ASTM (60N, 0.040-0.063 mm, Cat.-No. 109385). Preparative thin-layer chromatography (Prep. TLC) was carried out with Merck silica gel plates (60F-254, 0.25 or 0.50 mm). ^1H NMR spectra were recorded on JEOL JNM-ECA-500 (500 MHz) and JEOL JNM-ECA-400 (400 MHz), and ^{13}C NMR spectra were recorded on JNM-ECA-500 (125 MHz) and JEOL JNM-ECA-400 (100 MHz). Chemical shifts are expressed in ppm downfield from the internal solvent peaks for CDCl_3 (^1H ; δ = 7.26 ppm, ^{13}C ; δ = 77.0 ppm), CD_3OD (^1H ; δ = 3.31 ppm, ^{13}C ; δ = 49.0 ppm) and C_6D_6 (^1H ; δ = 7.16 ppm, ^{13}C ; δ = 128.0 ppm), and *J* values are given in Hertz. The following abbreviations were used to explain the multiplicities: s = singlet, d = doublet, dd = double doublet, ddd = double double doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad. All infrared spectra were measured on a Horiba FT-210 spectrometer. High and Low-resolution mass spectra were measured on a JEOL JMS-AX505 HA, JEOL JMS-700 MStation, JEOL JMS-T100LP and AB SCIEX TripleTOF[®] 5600. Optical rotations were measured by using JASCO P-1010 polarimeter and HORIBA SEPA-500 Automatic polarimeter.

7-2 Actinoallolide A-E の絶対立体配置の決定

13-*O*-(*R*)-MTPA ester of actinoallolide A (**6**)



(*S*)-(+)-MTPA chloride (40 mg) was added to a solution of actinoallolide A (**1**) (the naturally occurring compound) (20 mg) and pyridine (0.3) in CH₂Cl₂ (0.3) at room temperature for 2 days and then quenched with water. After evaporation of the solvent, the reactant was added to water (1) and then partitioned with EtOAc (1). The organic layer was dried and purified by HPLC on a Pegasil ODS SP100 column (20f x 250 mm) with 75% acetonitrile at 8 min⁻¹ detected at UV 210 nm. The fraction eluted at 48.5 minutes was concentrated in vacuo to dryness to afford **6** (3.7mg) as a colorless crystal: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 7.59 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 5.13 (dd, *J* = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 4.0, 10.4 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.78 (br-d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.00 (dd, *J* = 5.6, 8.0 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.71 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.32 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.25 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.59 (br-s, 3H), 1.40 (br-s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ) 218.1, 217.2, 168.6, 166.0, 132.7, 131.5, 131.3, 129.6, 129.5, 128.4, 128.4, 128.1, 128.1, 126.3, 102.4, 82.9, 81.1, 74.8, 70.7, 55.1, 53.1, 49.2, 47.7, 45.8, 40.1, 39.9, 35.9, 34.7, 32.1, 30.1, 26.5, 18.2, 17.8, 16.8, 15.8, 15.7, 12.0, 10.4, 9.5, 7.7; EI-MS (*m/z*) positive 803 [M+Na]⁺, HR-MS calcd for C₄₂H₅₉F₃O₁₀Na 803.3959, found 803.3958.

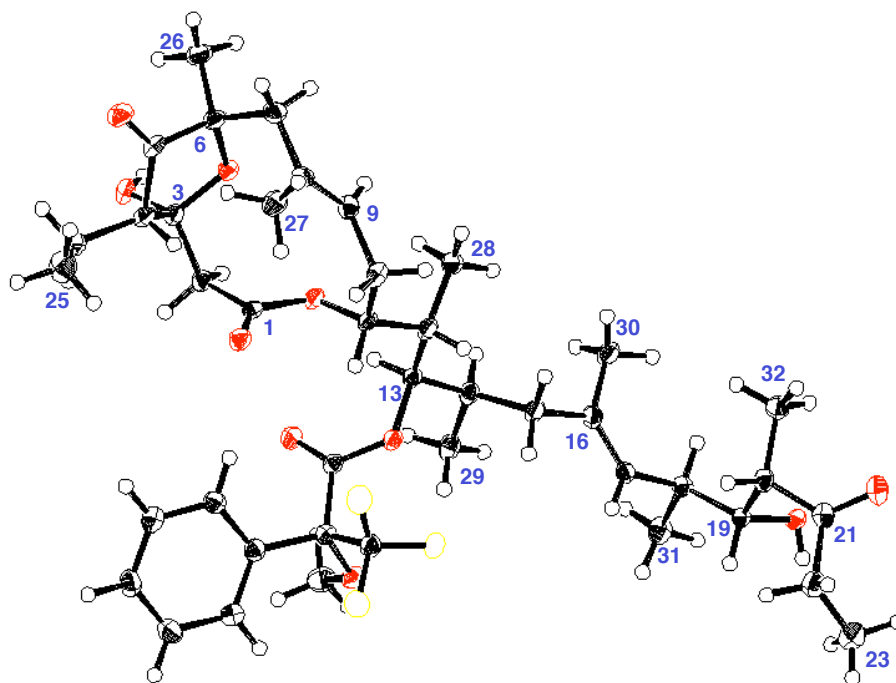
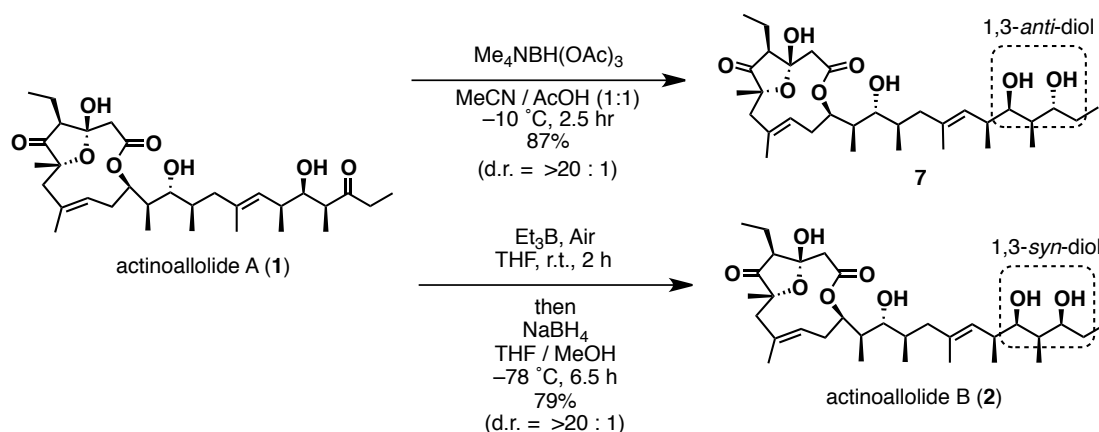
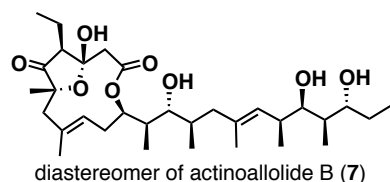


Fig. 6-1 single-crystal X-ray crystallographic data of **6**

The crystal of 13-*O*-(*R*)-MTPA ester of actinoallolide A (**6**), C₄₂H₅₉F₃O₁₀, was the monoclinic space group P2₁(#4) with $a = 13.4566(3)$ Å, $b = 8.1881(2)$ Å, $c = 19.1862(4)$ Å, $\beta = 100.6290(7)^\circ$, $V = 2077.74(7)$ Å³, $Z = 2$, $d_{\text{calcd}} = 1.248$ g/cm³, $\mu = 8.053$ cm⁻¹ and $T = 93$ K. X-ray intensity data were collected on a Rigaku R-Axis RAPID diffractometer employing graphite-monochromated Cu K α radiation ($\lambda = 1.54187$ Å) and the ω scan technique. The structure was solved by direct methods. For refinement, 7096 unique reflections with $F^2 > 2.0\sigma(F^2)$ were used. Full-matrix least-squares refinement based on F^2 , minimizing the quantity $\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$ with $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0299P)^2 + 0.7418P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, GOF = 1.018, $R1 = 0.0279$ and $Rw = 0.0702$. Crystallographic data of **6** has been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication number CCDC 1045694. Copies of the data can be obtained, free of charge, on application to CDCC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK [fax: C44(0)-1223-336033 or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk].



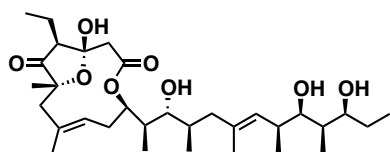
diastereomer of actinoallolide B (7)



To a solution of actinoallolide A (1) (the naturally occurring compound) (5.6 mg, 9.92 μmol) in MeCN/AcOH (1/1 v/v) (1.0) at -10°C was added $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ (7.8 mg, 29.7 μmol) by one portion. After stirring for 2.5 h, the reaction was quenched by the addition of NH_4Cl (10), and the resulting mixture was extracted with CHCl_3 (3×10 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl aq. solution (20 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 2/1) to provide 1,3-*anti*-diol compound (4.9 mg, 87%, >20 : 1 = *anti* : *syn* for 1,3-diol moiety) as a colorless oil, data of which did not agreed with that of the natural product actinoallolide B²⁴): $[\alpha]_D^{25} = +70.4$ ($c = 0.3$, MeOH); IR (NaCl) ν_{max} (cm^{-1}): 3411, 2968, 2931, 2877, 1751, 1720, 1705, 1456, 1429, 1385, 1365, 1319, 1284, 1244, 1192, 1149, 1115, 1062, 1020, 972, 914, 870, 816, 756, 667; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 5.39 (ddd, $J = 1.7, 6.9, 6.9$ Hz, 1H), 5.13 (br-dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 4.85 (br-d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 1.2, 9.8$ Hz, 1H), 3.53 (ddd, $J = 1.2, 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 2.3, 9.2$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 5.6, 8.1$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.35 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.29 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.11 (br-d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.62 (br-s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.46 (br-s, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H),

0.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ) 217.7, 170.1, 133.0, 129.3, 126.5, 122.7, 102.3, 82.1, 78.6, 76.6, 75.2, 73.6, 53.3, 48.9, 46.7, 40.6, 38.7, 37.9, 36.5, 32.3, 29.8, 28.3, 26.7, 18.4, 18.0, 17.2, 17.0, 16.1, 12.0, 10.9, 10.4, 10.3; HRMS (FAB-; Peg600 matrix) (m/z): $[\text{M}-\text{H}]^-$ calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{53}\text{O}_8$: 565.3740 ; found, 565 .3728 .

actinoallolide B (2)

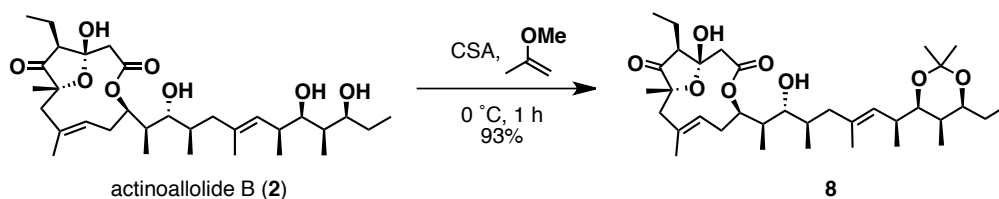


actinoallolide B (2)

To a solution of actinoallolide A (1) (the naturally occurring compound) (37.8 mg, 0.0669 mmol) in THF (6.7 mL) was added Et_3B (1.06 mol in hexane, 221 μL , 0.234 mmol) at room temperature. After streaming of air (ca. 10 cm^3), the solution was stirred for 2 h, then cooled down to -78°C . To the mixture was added NaBH_4 (25.3 mg, 0.669 mmol) by one portion, and the resulting reaction mixture was stirred at -78°C . After stirring for 1 h, the reaction was diluted with the dropwise addition of MeOH (1.34 mL) over 10 min, and the mixture was stirred for further 6.5 h at -78°C , then allowed to warm up to room temperature. The resulting mixture was then quenched by the addition of pH 7.0 phosphate buffer / 30% H_2O_2 aq. / MeOH solution (1/1/1 v/v/v, 2.0 mL) and stirred for further 30 min, diluted with NH_4Cl (5 mL), and extracted with CHCl_3 (3×7 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl aq. solution (10 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 2/1) to provide 1,3-*syn*-diol compound (30.1 mg, 79%, 1 : >20 = *anti* : *syn* for 1,3-diol moiety) as a colorless amorphous product, all data of which were fully consistent with the data for the natural product actinoallolide B²⁴): $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +90.1$ ($c = 0.9$, MeOH); [natural actinoallolide B; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +102.7$ ($c = 0.1$, MeOH)]; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 5.35 (br-dd, $J = 6.9$, 6.9 Hz, 1H), 5.11 (br-dd, $J = 7.5$, 7.5 Hz, 1H), 4.86 (br-d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.69 (br-dd, $J = 7.7$, 7.7 Hz, 1H), 3.50 (br-d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 2.0$, 9.5 Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 5.8$, 7.5 Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.33 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.27 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.10 (br-d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.76 (br-d, $J = 12.1$

Hz, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.61 (br-s, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.45 (br-s, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); HRMS (FAB-; Peg600 matrix) (m/z): $[M-H]^-$ calcd for $C_{32}H_{53}O_8$: 565.3740 ; found, 565.3743.

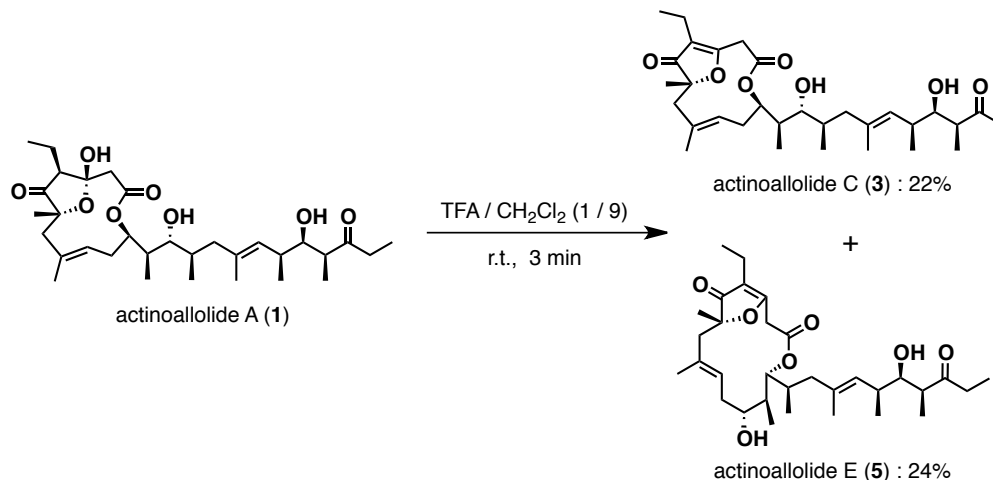
actinoallolide B isopropylidene acetal (**8**)



To a solution of actinoallolide B (**2**) (prepared from actinoallolide A (**1**)) (5.6 mg, 9.88 μmol) in CH_2Cl_2 (0.99 mL) at 0 °C was added CSA (2.2 mg, 9.88 μmol) and 2-methoxypropene (6.6 μL , 69.2 μmol). After stirring for 1 h, the reaction was quenched by the addition of NaHCO_3 aq. solution (3 mL), and the resulting mixture was extracted with CHCl_3 (3×5 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 5/1) to provide isopropylidene acetal compound **8** (5.6 mg, 93%) as a colorless amorphous: $[\alpha]_D^{24} = +79.9$ ($c = 0.3$, MeOH); IR (NaCl) ν_{max} (cm^{-1}): 3471, 2971, 2935, 2877, 1753, 1718, 1456, 1387, 1363, 1317, 1275, 1248, 1200, 1171, 1147, 1103, 1061, 1009, 978, 870, 756; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 5.39 (ddd, $J = 1.8, 6.9, 6.9$ Hz, 1H), 5.13 (br-dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 4.87 (br-d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.69 (ddd, $J = 2.3, 7.1, 7.1$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 2.3, 9.2$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 2.3, 9.2$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 2.3, 8.1$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.35 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.29 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.13 (br-d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ) 217.7, 170.1, 133.4, 131.7, 127.9, 126.5, 102.3, 98.8, 82.1, 78.2, 76.7, 75.2, 73.6, 53.3, 48.9, 46.7, 40.7, 38.7, 34.9, 33.0, 32.4, 30.1, 29.9, 26.8, 25.6, 19.6, 18.4, 18.2, 17.2, 17.0, 16.1, 12.1, 10.2, 9.8, 4.6; HRMS (FAB-; Peg600 matrix) (m/z): $[M-H]^-$ calcd for

$C_{35}H_{57}O_8$: 605.4053; found, 605.4053.

actinoallolide C (3) and actinoallolide D (5)



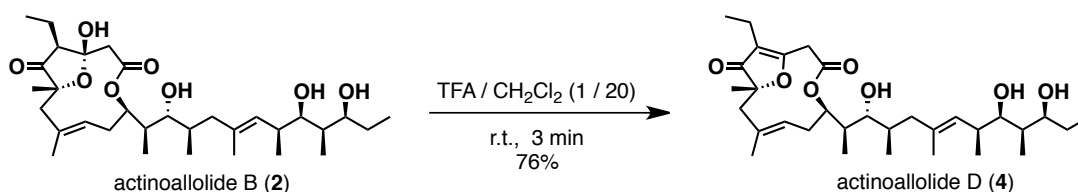
After dissolving actinoallolide A (**1**) (the naturally occurring compound) (6.0 mg, 10.6 μmol) in a solution of TFA/ CH_2Cl_2 (1/9 v/v) (1.06 mL), the reaction solution was stirred for 3 min at room temperature. The solution was then concentrated under reduced pressure to remove the solvent. Purification by pre. TLC (CHCl_3 : MeOH = 15 : 1) provided two dehydroxy lactones, and a lower polarity product (1.3 mg, 22%) as a colorless oil was identified as actinoallolide C (**3**)²⁴ and a higher polarity product (1.4 mg, 24%) as a colorless oil was identified as actinoallolide E (**5**)²⁴, respectively, by the comparison with all data for the natural products:

synthetic actinoallolide C (**3**): $[\alpha]_D^{25} = +146.9$ ($c = 0.1$, MeOH); [natural actinoallolide C; $[\alpha]_D^{27} = +190.0$ ($c = 0.1$, MeOH)]; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 5.27 (br-dd, $J = 6.9$, 6.9 Hz, 1H), 5.17 (br-dd, $J = 7.7$, 7.7 Hz, 1H), 4.88 (br-d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.64 (br-d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.27 (br-d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.67 (br-q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.47 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.43 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.13 (br-d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.63 (br-s, 3H), 1.44 (br-s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.04 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.04 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); HRMS (ESI+) (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_7\text{Na}$: 569.3448 ; found, 569.3454

synthetic actinoallolide E (**5**): $[\alpha]_D^{25} = +99.8$ ($c = 0.1$, MeOH); [natural actinoallolide E; $[\alpha]_D^{27} = +120.1$ ($c = 0.1$, MeOH)]; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 5.22 (br-dd, $J = 8.0$,

8.0 Hz, 1H), 4.97 (br-d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.82 (br-d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.82 (d, 1H $J = 14.6$ Hz), 3.64 (br-d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.26 ($J = 14.6$ Hz, 1H), 3.26 (br-d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.62 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.47 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.12 (br-d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.63 (br-s, 3H), 1.53 (br-s, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.11 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); HRMS (ESI+) (m/z): $[M+Na]^+$ calcd for $C_{32}H_{50}O_7Na$: 569.3448 ; found, 569.3442

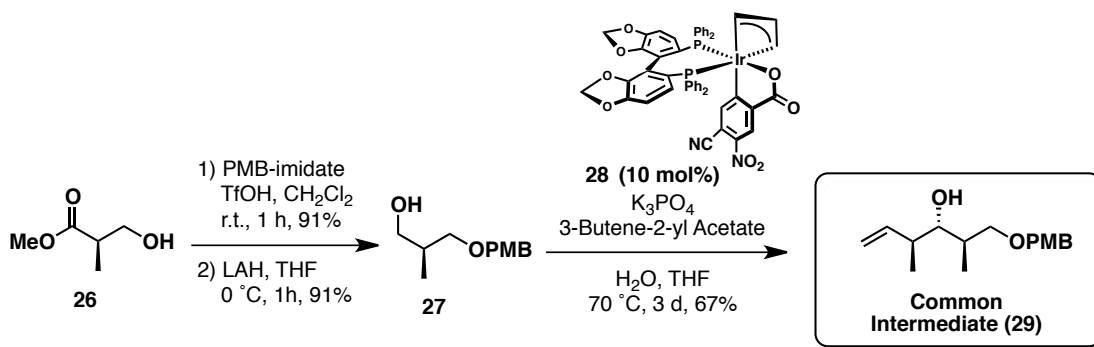
actinoallolide D (4)



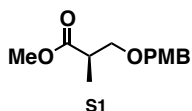
After dissolving actinoallolide B (2) (prepared from actinoallolide A) (7.1 mg, 12.5 mmol) in a solution of TFA/ CH_2Cl_2 (1/20 v/v) (1.25 mL), the reaction solution was stirred for 3 min at room temperature. The solution was then concentrated under reduced pressure to remove the solvent. Purification by pre. TLC ($CHCl_3$: MeOH = 15 : 1) provided a dehydroxy lactone product (5.2 mg, 76%) as a colorless amorphous, all data of which were fully consistent with the data for the natural product actinoallolide D (4)²⁴: $[\alpha]_D^{26} = +128.2$ ($c = 0.3$, MeOH); [natural actinoallolide D; $[\alpha]_D^{27} = +167.7$ ($c = 0.1$, MeOH)]; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ) 5.27 (ddd, $J = 2.3, 6.8, 6.8$ Hz, 1H), 5.16 (br-dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 4.88 (br-d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.70 (ddd, $J = 1.7, 6.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 1.7, 9.7$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 2.6, 9.7$ Hz, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.47 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.43 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.11 (br-d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.62 (br-s, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.43 (br-s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H); HRMS (FAB+; Peg400 matrix) (m/z): $[M+H]^+$ calcd for $C_{32}H_{53}O_7$: 549.3791 ; found, 549.3790 .

7-3 部分構造の合成

7-3-1 共通中間体の合成

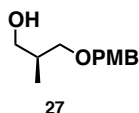


methyl (*R*)-3-(PMB-oxy)-2-methylpropanoate (**S1**)



To a solution of Roche ester (+)-**26** (1.15 g, 9.70 mmol) in CH₂Cl₂ (18 mL) were added PMB-imidate (2.82 mL, 13.58 mmol) and TfOH (5.9 μL, 0.06 mmol) at room temperature under N₂ atmosphere. After stirring for 1 h at room temperature, the reaction mixture was cooled to 0 °C and quenched with sat. NaHCO₃ aq. (100 mL). The aqueous layer was extracted with CHCl₃ (100 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 20/1) to provide the title compound **S1** (2.11 g, 91%) as a pale yellow oil. The analytical data was identified by the literature⁶⁰.

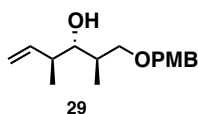
alcohol 27



To a suspension of LiAlH₄ (0.27 g, 7.02 mmol) in THF (70 mL) was added **S1** (1.67 g, 7.02 mmol) in THF (70 mL) dropwise at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 1 h at 0 °C, the reaction mixture was quenched with H₂O (0.27 mL), 1 M NaOH aq. (0.27 mL), and H₂O (0.80 mL), and then the resulting solution was stirred for further 30 min

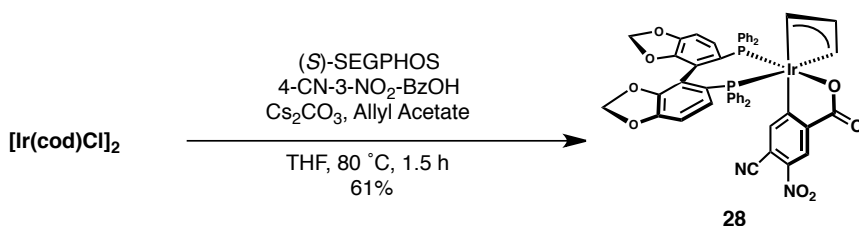
at room temperature. The suspension was filtered through Celite[®] pad and washed with CH₂Cl₂ (3 × 30 mL). The filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 7/1) to provide the title compound **27** (1.34 g, 91%) as a colorless oil. The analytical data was identified by the literature⁶⁰.

common intermediate (29)



An oven-dried sealed tube under N₂ atmosphere was charged with Ir complex **28** (23.2 mg, 21.76 μmol) in THF (0.4 mL). After the addition of **27** (91.5 mg, 0.44 mmol), K₃PO₄ (0.10 g, 0.48 mmol), 3-butene-2-yl acetate (0.17 mL, 1.31 mmol) and H₂O (39.15 mL, 2.18 mmol), the reaction mixture was allowed to warm up to 70 °C and stirred for 3 d. The reaction mixture was cooled to room temperature and the resulting suspension was filtered through Celite[®] pad and washed with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to provide the title compound **29** (78.9 mg, 67%) as a colorless oil. The analytical data was identified by the literature³⁰.

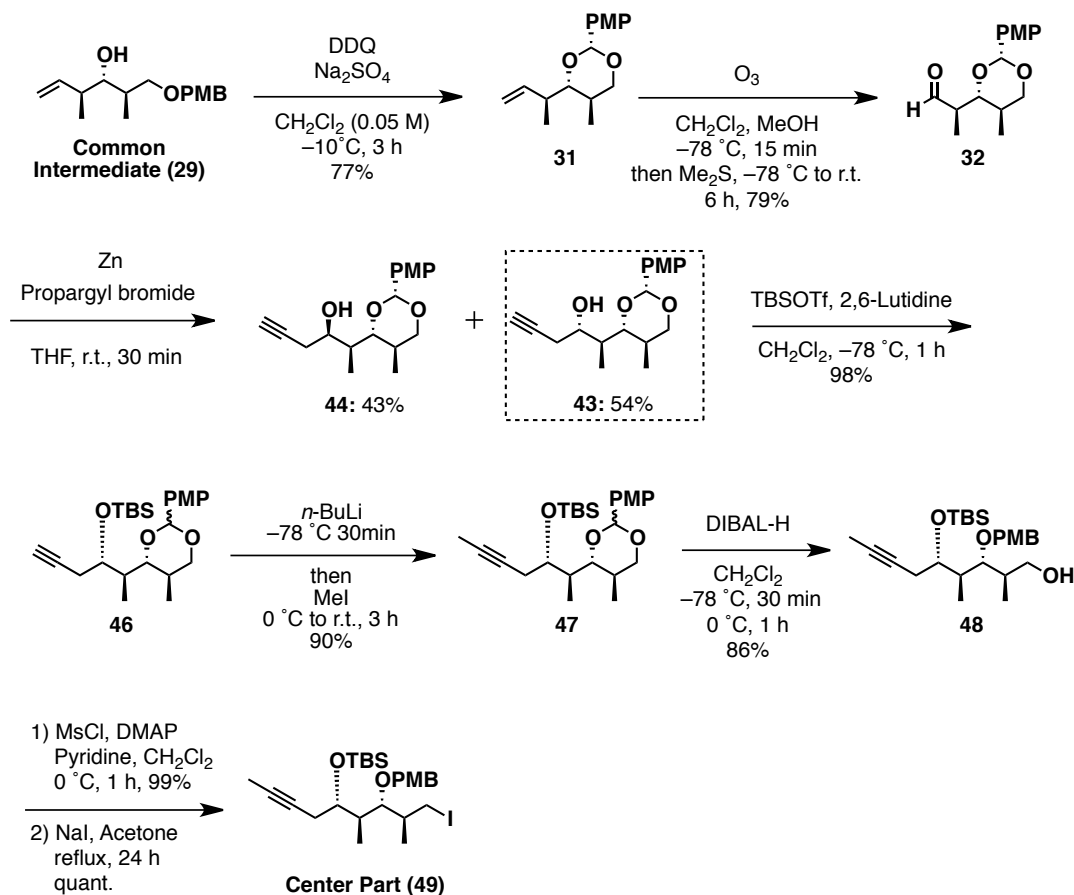
iridium complex 28



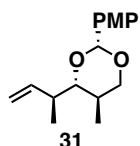
To a mixture of [Ir(cod)Cl]₂ (83.5 mg, 0.11 mmol), (*S*)-SEGPHOS (136.8 mg, 0.22 mmol), Cs₂CO₃ (146.0 mg, 0.45 mmol), 4-CN-3-NO₂-BzOH (95.0 mg, 0.45 mmol) and allyl acetate (0.06 mL, 0.56 mmol) in a sealed tube under N₂ atmosphere was added THF. The reaction mixture was stirred for 30 min at ambient temperature and heated for 1.5 hr at 80 °C, at which point the reaction mixture was allowed to cool to ambient temperature. The reaction mixture was filtered and washed with THF. The filtrate was

concentrated in vacuo and hexanes was added. A yellow precipitate formed, which was collected by filtration dried under vacuum. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ($\text{Et}_2\text{O}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:1$) to give **34** (72.0 mg, 61%). The analytical data was identified by the literature²⁹.

7-3-2 Center part の合成



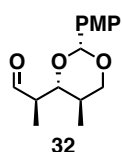
benzylidene acetal 31



To a solution of **29** (0.33 g, 1.24 mmol) and Na₂SO₄ (0.98 g) in CH₂Cl₂ (25 mL) was added DDQ (0.34 mg, 1.48 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) dropwise at -10 °C. After stirring for 3 h at -10 °C, the reaction mixture was quenched with sat. NaHCO₃ aq. (10 mL) at -10 °C, and stirred for further 10 min. The resulting suspension was filtered through Celite[®] pad and washed with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The filtrate was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The combined organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 7/1) to provide the title compound **S7** (0.25 g, 77%) as a white amorphous: [α]_D²⁶ +1.25 (*c* 1.0, CHCl₃); IR (diamond prism) ν_{max} (cm⁻¹) 2962, 2923, 2838, 1612, 1511, 1457, 1388, 1303, 1249, 1173, 1087, 1033, 910, 825, 663, 601;

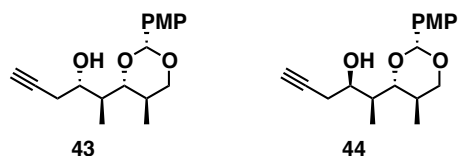
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.97-5.89 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.05 (br-d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.03 (br-s, 1H), 4.05 (dd, J = 11.2, 4.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.48 (dd, J = 11.3, 11.2 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ) 159.7, 139.6, 131.5, 127.3 (2C), 115.1, 113.5 (2C), 101.0, 86.2, 72.9, 55.3, 39.8, 31.4, 17.9, 11.9; HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ 285.1467, found 285.1458.

aldehyde **32**



A solution of **31** (0.39 g, 1.49 mmol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 1 : 1 (75 mL) was cooled to -78°C under N_2 atmosphere. Ozone gas was bubbled into the solution until a faint blue color appeared. O_2 gas was then bubbled into the mixture until the blue color was discharged. Me_2S (0.66 mL, 8.94 mmol) was added at -78°C and the reaction mixture was allowed to slowly warm up to room temperature and stirred for 6 h. Then the resulting solution was concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 7/1) to provide the title compound **32** (0.31 g, 79%) as a colorless oil. The analytical data was identified by the literature⁶¹.

homopropargyl alcohol **43** and **44**

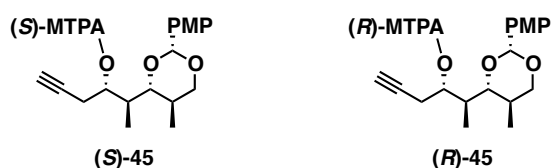


To a solution of **32** (0.50 g 1.89 mmol) in THF (19 mL) was added propargyl bromide (0.59 mL, 7.56 mmol) and Zn powder (mesh 6-9 μm ; 0.48 g, 7.34 mmol) at room temperature under N_2 atmosphere. After stirring for 30 min, the reaction mixture was quenched with sat. NH_4Cl aq. (20 mL). The resulting solution was extracted with EtOAc (2×20 mL). The combined organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 7/1) to provide the title compound **43** (0.31 g, 54%) as a white solid and **44** (0.25 g, 43%) as a white amorphous:

43: $[\alpha]_D^{26} -9.28$ (*c* 0.1, CHCl_3); IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 3471, 3286, 2962, 2923, 2152, 2021, 1974, 1612, 1519, 1457, 1388, 1303, 1249, 1172, 1110, 1025, 879, 825, 640; ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6 , δ) 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.28 (s, 1H), 3.93-3.86 (br-m, 1H), 3.89 (dd, $J = 10.9, 4.6$ Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.21 (dd, $J = 10.3, 2.3$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J = 11.5, 10.9$ Hz, 1H), 2.52 (ddd, $J = 16.6, 4.0, 2.9$ Hz, 1H), 2.32 (br-d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.24 (ddd, $J = 16.6, 7.7, 2.3$ Hz, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.08 (ddq, $J = 6.9, 3.4, 2.3$ Hz, 1H), 1.71 (dd, $J = 2.9, 2.3$ Hz, 1H), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.46 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6 , δ) 160.4, 132.1, 128.3 (2C), 113.8 (2C), 101.9, 87.1, 81.8, 73.4, 71.0, 70.7, 54.7, 38.9, 32.1, 25.7, 14.3, 12.3; HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ 327.1572, found 327.1577.

44: $[\alpha]_D^{27} +0.96$ (*c* 0.1, CHCl_3); IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 3509, 3293, 2962, 2931, 2877, 2838, 2198, 2121, 2090, 1612, 1519, 1457, 1388, 1303, 1249, 1172, 1025, 825, 647; ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6 , δ) 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.17 (s, 1H), 4.31 (br-dd, $J = 10.0, 5.4$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 10.9, 4.5$ Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.18 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 11.2, 10.9$ Hz, 1H), 2.59 (ddd, $J = 16.6, 5.4, 2.3$ Hz, 1H), 2.36 (ddd, $J = 16.6, 10.0, 2.9$ Hz, 1H), 2.15 (br-dq, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.73 (dd, $J = 2.9, 2.3$ Hz, 1H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.39 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6 , δ) 160.5, 131.4, 127.5 (2C), 114.0 (2C), 102.2, 89.0, 81.7, 72.8, 70.1, 69.3, 54.7, 34.9, 30.9, 24.4, 11.7, 10.4; HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ 327.1572, found 327.1572;

MTPA ester (*S*)-**45** and (*R*)-**45**



(*S*)-**45**

To a solution of solution of **43** (10.0 mg, 0.03 mmol) was added DMAP (0.37 μg , 3.0 μmol), pyridine (0.15 mL) and (*R*)-(-)-MTPA chloride (0.01 mL, 0.06 mmol) at 0 °C. After stirring for 10 min, the reaction mixture was quenched with sat. NH_4Cl aq. (5.0 mL) at 0 °C. The resulting solution was extracted with CHCl_3 (3 \times 10 mL). The combined organic layer was washed with brine (50 mL), dried sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by pre. TLC (hexane/EtOAc

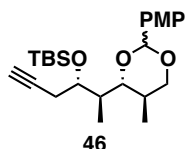
= 7/1) provided to (**S**)-**45** (7.7 mg, 47%) as a colorless oil: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 7.63 (br-m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.48 (dq, $J = 9.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.04 (dd, $J = 11.2, 4.9$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.41 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 10.6, 2.5$ Hz, 1H), 2.95 (dt, $J = 17.6, 2.5$ Hz, 1H), 2.49 (ddd, $J = 17.6, 9.7, 2.5$ Hz, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.99 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

(**R**)-**45**

According to the procedure for preparation of (**S**)-**45**, compound (**R**)-**45** (12.6 mg, 80%) was obtained from **43** (10.0 mg, 0.03 mmol) and (**S**)-(+)-MTPA chloride:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) 7.60 (br-m, 2H), 7.42-7.39 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.50 (dq, $J = 9.8, 2.5$ Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.10 (dd, $J = 11.4, 4.6$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.45 (dd, $J = 22.0, 10.6$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 10.6, 2.5$ Hz, 1H), 2.91 (dt, $J = 17.5, 2.5$ Hz, 1H), 2.50 (ddd, $J = 17.5, 9.8, 2.5$ Hz, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.81 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

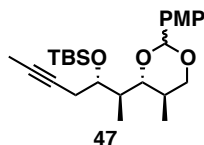
homopropargyl TBS-ether **46**



To a solution of **43** (0.50 g 1.64 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) was added 2,6-lutidine (0.38 mL, 3.28 mmol) and TBSOTf (0.45 mL, 1.97 mmol) dropwise at -78°C under N_2 atmosphere. After stirring for 1 h at -78°C , the reaction mixture was quenched with sat. NH_4Cl aq. (20 mL). The resulting mixture was extracted with CHCl_3 (2×20 mL) and then the combined organic layer was washed with 1 M HCl aq. (40 mL), brine (40 mL), and dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 30/1) to provide the title compound **46** (0.98 g, 98%) as a colorless oil: HRMS-ESI (m/z) [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SiNa}$ 441.2437, found 441.2446.

**The analytical data are not shown because of its complexity with the stereoisomer of the acetal moiety.*

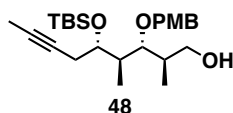
propyne **47**



To a solution of **46** (2.50 g, 5.97 mmol) in THF (15 mL) was added dropwise *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 5.00 mL, 7.76 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under N_2 atmosphere. After stirring for 30 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, the reaction mixture was allowed to warm up to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and MeI (1.50 mL, 23.89 mmol) was added. Then the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for further 3 h. The reaction mixture was cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and quenched with sat. NH_4Cl aq. (60 mL). The resulting solution was extracted with EtOAc ($2 \times 60\text{ mL}$). The combined organic layer was washed with brine (120 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10/1) to provide the title compound **47** (2.32 g, 90%) as a pale yellow oil: HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{SiNa}$ 455.2594, found 455.2605.

**The analytical data are not shown because of its complexity with the stereoisomer of the acetal moiety.*

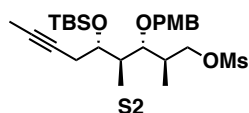
alcohol **48**



To a solution of **47** (0.90 g, 2.09 mmol) in CH_2Cl_2 (21 mL) was added DIBAL-H (1.0 M in CH_2Cl_2 , 3.1 mL, 3.13 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under N_2 atmosphere. After stirring for 30 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, the reaction mixture was allowed to warm up to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, stirred for further 1 h, and then quenched with sat. Rochelle aq. (20 mL). After stirring for further 1 h at room temperature, the resulting solution was extracted with CHCl_3 ($2 \times 20\text{ mL}$). The combined organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10/1) to provide the title compound **48** (0.78 g, 86%) as a colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -4.81$ (c 1.0, CHCl_3); IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 3440, 2954, 2931, 2892, 2861, 2159, 2021, 1974, 1511, 1465, 1365, 1303, 1249, 1172, 1072, 1033, 925, 825, 771, 671, 570, 516; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 7.27 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 6.88 (d, $J =$

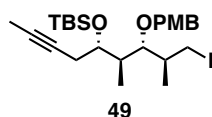
8.6 Hz, 2H), 4.58 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.01 (ddd, $J = 10.2$, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 10.9$, 2.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.54 (dd, $J = 10.9$, 4.6 Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 7.5$, 4.0 Hz, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.78 (dd, $J = 2.3$, 2.3 Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD , δ) 154.9, 126.2, 125.0 (2C), 109.3 (2C), 81.7, 72.9, 72.4, 70.0, 68.2, 60.6, 50.8, 37.4, 32.3, 21.2 (3C), 19.5, 13.6, 11.4, 6.9, -1.2, -9.1, -9.4; HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SiNa}$ 457.2750, found 457.2749.

mesylate **S2**



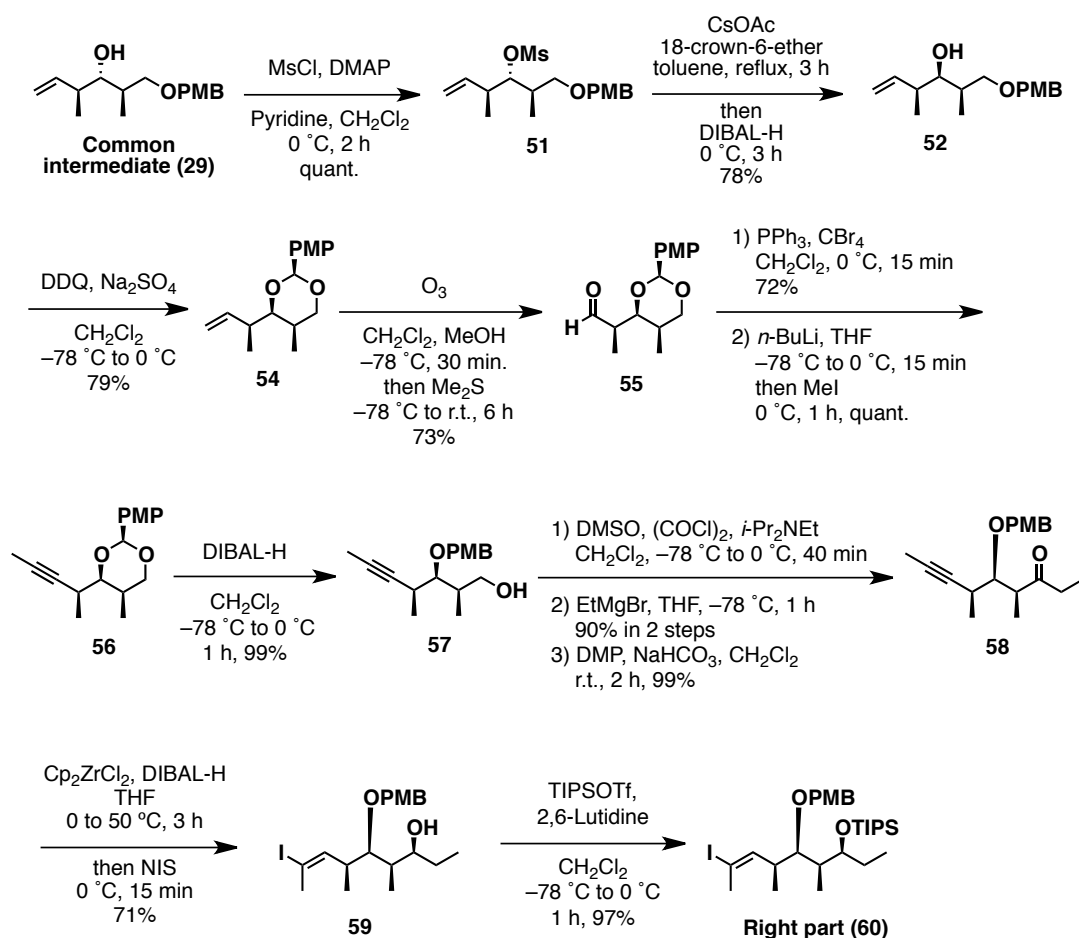
To a solution of **48** (1.56 g, 3.59 mmol) in CH_2Cl_2 (36 mL) were added Et_3N (0.61 mL, 4.31 mmol), MsCl (0.31 mL, 3.96 mmol) at 0 °C under N_2 atmosphere. After stirring for 1 h at 0 °C, the reaction mixture was quenched with H_2O (40 mL). The aqueous layer was extracted with CHCl_3 (2×40 mL) and the combined organic layer was washed with brine (100 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ EtOAc = 4/1) to provide the title compound **S2** (1.83 g, 99%) as a colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +17.0$ (c 1.0, CHCl_3); IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 2923, 2854, 2260, 2028, 1982, 1658, 1612, 1511, 1465, 1349, 1249, 1172, 1079, 1041, 956, 933, 825, 771, 524; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 7.25 (dd, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.58 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 9.2$, 4.6 Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 9.2$, 7.5 Hz, 1H), 3.94 (ddd, $J = 10.3$, 6.0, 1.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.42 (dd, $J = 6.9$, 4.6 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.78 (dd, $J = 2.3$, 2.3 Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD , δ) 154.8, 126.4, 124.8 (2C), 109.2 (2C), 78.3, 72.6, 72.5, 69.6, 68.2, 67.9, 50.8, 36.7, 32.5, 31.3, 21.2 (3C), 19.8, 13.5, 11.2, 7.3, -1.2, -9.1, -9.4; HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{SSiNa}$ 535.2526, found 535.2528.

center part (49)

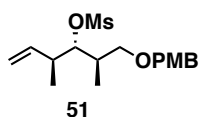


To a solution of **S2** (1.80 g, 3.51 mmol) in acetone (35 mL) was added NaI (5.26 g, 35.10 mmol) at room temperature under N₂ atmosphere. The reaction mixture was refluxed for 24 h and then concentrated *in vacuo*. To the residue was added CHCl₃ (50 mL) and the mixture was washed with H₂O (50 mL). The aqueous layer was extracted with CHCl₃ (3 × 40 mL). The combined organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10/1) to provide the title compound **49** (1.90 g, quant.) as a pale yellow oil: $[\alpha]_D^{26} +25.9$ (*c* 1.0, CHCl₃); IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹): 2954, 2931, 2861, 2159, 2021, 1982, 1604, 1504, 1465, 1396, 1249, 1203, 1018, 894, 833, 771, 678, 524; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ) 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.57 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.95 (ddd, *J* = 9.8, 5.4, 2.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.41 (dd, *J* = 9.7, 3.4 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 5.7, 5.7 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.77 (dd, *J* = 2.3, 2.3 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) 159.1, 130.9, 129.1 (2C), 113.7 (2C), 84.0, 77.3, 76.9, 74.1, 72.4, 55.3, 41.2, 38.3, 25.9 (3C), 24.3, 19.0, 18.1, 14.2, 11.9, 3.5, -4.4, -4.6; HRMS-ESI (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₂₅H₄₁O₃SiI 567.1767, found 567.1776.

7-3-3 Right part の合成



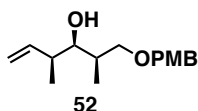
mesylate **51**



To a solution of **29** (0.38 g, 1.44 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL) and Pyridine (7 mL) was added DMAP (17.4 mg, 0.14 mmol) at 0°C under N_2 atmosphere. After stirring for 10 min at 0°C , MsCl (0.22 mL, 2.87 mmol) was added. After stirring for further 2 h at 0°C , the reaction mixture was quenched with H_2O (15 mL). The resulting solution was extracted with CHCl_3 (3×15 mL). The combined organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ EtOAc = 8/1) to provide the title compound **51** (0.49 g, quant.) as a colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{30} +7.65$ (c 2.0, CHCl_3); IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 2969, 2938, 2908, 2861, 1612, 1511, 1457, 1419, 1334, 1241, 1172, 1087, 1033, 902,

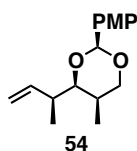
825, 755, 694, 524; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.82-5.74 (m, 1H), 5.10 (br-d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.07 (br-s, 1H), 4.67 (dd, $J = 7.2, 4.6$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.51 (dd, $J = 9.7, 4.6$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 9.5, 5.7$ Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.0, 138.6, 130.3, 129.1 (2C), 116.2, 113.6 (2C), 88.5, 72.6, 71.1, 55.1, 40.2, 38.5, 36.0, 17.9, 14.7; HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{SNa}$ 365.1400, found 365.1390.

alcohol **52**



To a solution of **51** (9.06 g, 26.56 mmol) in toluene (53 mL) were added CsOAc (10.20 g, 53.12 mmol) and 18-crown-6-ether (14.04 g, 53.12 mmol) at room temperature under N_2 atmosphere. The reaction mixture was refluxed for 3 h and then cooled to 0 °C. To this solution was added DIBAL-H (1.0 M in toluene, 76.68 mL, 76.68 mmol). After stirring for further 1 h at 0 °C, the reaction mixture was quenched with sat. Rochelle aq. (100 mL) at 0 °C. After stirring for further 1 h at room temperature, the resulting solution was extracted with EtOAc (3×100 mL). The combined organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 8/1) to provide the title compound **52** (5.48 g, 78%) as a colorless oil. The analytical data was identified by the literature⁶².

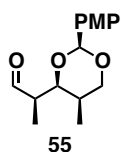
benzylidene acetal **54**



According to the procedure for preparation of **31**, compound **54** (4.33 g, 79%) was obtained from **52** (5.50 g, 20.80 mmol): $[\alpha]_{\text{D}}^{30} -6.47$ (c 1.0, CHCl_3); IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 3078, 2962, 2931, 2838, 1612, 1519, 1457, 1389, 1365, 1303, 1241, 1164, 1033, 971, 755, 7794, 651, 583, 456; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 7.44 (d, $J = 8.6$ Hz,

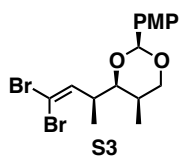
2H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.64 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 8.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.15 (dd, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 11.2, 2.9$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 11.2, 1.7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.53 (dd, $J = 10.0, 2.3$ Hz, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ) 159.8, 139.3, 131.6, 127.2 (2C), 115.5, 113.6 (2C), 101.7, 83.4, 74.0, 55.3, 40.2, 30.5, 17.3, 11.0; HRMS-FAB (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$ 263.1647, found 263.1645.

aldehyde **55**



According to the procedure for preparation of **32**, compound **55** (87.6 mg, 73%) was obtained from **54** (0.12 g, 0.44 mmol): $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +8.89$ (c 1.0, CHCl_3); IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 2969, 2931, 2846, 1720, 1612, 1519, 1457, 1388, 1303, 1241, 1164, 1110, 1025, 1002, 825, 732, 624, 555; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 9.76 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.10 (dd, $J = 11.2, 2.9$ Hz, 1H), 4.08 (dd, 9.2, 2.3 Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 11.2, 1.2$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.77 (ddq, 9.2, 6.9, 1.7 Hz, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ) 202.7, 160.1, 131.1, 127.3 (2C), 113.6 (2C), 102.0, 79.5, 73.5, 55.3, 48.7, 30.7, 11.8, 10.8; HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ 287.1259, found 287.1250.

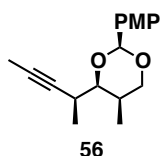
dibromo alkene **S3**



To a solution of **55** (0.12 g, 0.47 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) were added PPh_3 (0.49 g, 1.88 mmol) and CBr_4 (0.31 g, 0.94 mmol) at 0°C under N_2 atmosphere. After stirring for 15 min at 0°C , the reaction mixture was added dropwise to the column tube filled with hexane and Celite[®] pad. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 6/1) to provide the title compound **S3** (0.14 g, 72%) as a colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{30} -39.4$ (c 1.0, CHCl_3); IR

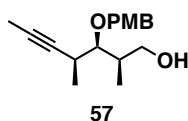
(diamond prism) ν_{\max} (cm^{-1}) 2962, 2931, 2846, 1735, 1612, 1511, 1457, 1365, 1303, 1241, 1164, 1103, 1025, 1002, 825, 779, 647, 555, 493; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.17 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.04 (dd, $J = 11.2, 2.9$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 11.2, 1.7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (dd, $J = 9.7, 2.3$ Hz, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ) 159.9, 139.1, 131.2, 127.3 (2C), 113.6 (2C), 101.8, 89.5, 82.4, 73.7, 55.3, 40.8, 31.2, 15.9, 11.5; HRMS-FAB (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{Br}_2$ 418.9857, found 418.9856.

propyne **56**



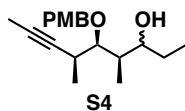
To a solution of **S3** (0.20 g, 0.48 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 0.63 mL, 1.01 mmol) at -78 °C under N_2 atmosphere. The reaction mixture was allowed to warm up to 0 °C and stirred for 15 min and MeI (36.0 μL , 0.58 mmol) was added. After stirring for further 1 h at 0 °C, the reaction mixture was quenched with sat. NH_4Cl aq. (5 mL). The resulting solution was extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 5/1) to provide the title compound **56** (0.13 g, quant.) as a colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{30} +0.63$ (c 0.1, CHCl_3); IR (diamond prism) ν_{\max} (cm^{-1}) 2969, 2923, 2846, 2260, 2237, 2175, 1612, 1511, 1457, 1303, 1249, 1172, 1041, 825, 755, 671, 624; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 7.41 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.42 (s, 1H), 4.07 (dd, $J = 10.9, 2.3$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 10.9, 1.7$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (dd, $J = 10.3, 2.3$ Hz, 1H), 2.57-2.49 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.80 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ) 159.8, 131.4, 127.3 (2C), 113.6 (2C), 101.5, 99.9, 83.2, 79.4, 73.9, 55.3, 30.6, 28.7, 18.1, 11.1, 3.5; HRMS-FAB (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_3$ 275.1647, found 275.1642.

alcohol **57**



According to the procedure for preparation of **48**, compound **57** (0.74 g, 99%) was obtained from **56** (0.74 mg, 2.70 mmol): $[\alpha]_D^{27} +0.02$ (*c* 0.1, CHCl₃); IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 3363, 2962, 2923, 2877, 2159, 2028, 1974, 1612, 1511, 1457, 1373, 1303, 1241, 1172, 1033, 964, 817, 647, 570, 516; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ) 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.60 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.47 (dd, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.78 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) 159.2, 130.7, 129.4 (2C), 113.8 (2C), 83.0, 81.3, 77.4, 74.2, 66.2, 55.3, 38.4, 29.5, 18.5, 10.6, 3.6; HRMS-ESI (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₁₇H₂₄O₃Na 299.1623, found 299.1618.

secondary alcohol **S4**



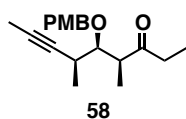
To a solution of DMSO (1.02 mL, 14.36 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) was added dropwise (COCl)₂ (0.62 mL, 7.09 mmol) at -78 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 30 min at -78 °C, **57** (1.19 g, 4.43 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added dropwise over 10 min. After stirring for further 45 min at -78 °C, to the reaction mixture was added DIPEA (4.63 mL, 26.58 mmol). After stirring for further 30 min at -78 °C, the reaction mixture was allowed to warm up to 0 °C and stirred for further 40 min, and then quenched with sat. NH₄Cl aq. (50 mL). The resulting solution was extracted with CHCl₃ (3 × 50 mL). The combined organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude material was used in the subsequent reaction without further purification.

To a solution of the crude aldehyde in THF (44 mL) was added EtMgBr (3.0 M in Et₂O, 1.77 mL, 5.32 mmol) at -78 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 1 h at -78 °C, the reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl aq. (50 mL). The resulting solution was extracted with EtOAc (50 mL), and the organic layer was dried over

sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10/1) to provide the title compound **S4** (1.21 g, 90%) as a colorless oil: HRMS-ESI (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₂₈O₃Na 327.1936, found 327.1941.

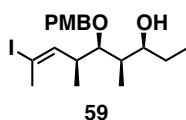
**The analytical data are not shown because of its complexity with the stereoisomer of the hydroxyl group.*

ethyl ketone **58**



To a solution of **S4** (0.72 g, 2.37 mmol) in CH₂Cl₂ (24 mL) was added NaHCO₃ (3.29 g, 39.16 mmol) and Dess–Martin periodinane (2.64 g, 6.22 mmol) at room temperature under N₂ atmosphere. After stirring for 2 h, the reaction mixture was quenched with 1:1 mixture of sat. Na₂S₂O₃ aq. and sat. NaHCO₃ aq. (30 mL). The resulting solution was extracted with EtOAc (30 mL) and the organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10/1) to provide the title compound **58** (0.71 g, 99%) as a colorless oil: [α]_D²⁶ +17.9 (*c* 0.5, CHCl₃); IR (diamond prism) ν_{max} (cm⁻¹) 2977, 2931, 2159, 2028, 1974, 1704, 1612, 1511, 1457, 1365, 1303, 1249, 1172, 1033, 971, 817, 755, 647, 570, 524; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ) 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.27 (dd, *J* = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 3.04 (dq, *J* = 6.9, 4.6 Hz, 1H), 2.64–2.48 (m, 3H), 1.78 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) 214.0, 159.2, 130.4, 129.5 (2C), 113.7 (2C), 82.5, 81.1, 78.1, 73.8, 55.3, 49.4, 34.6, 30.7, 18.0, 11.1, 7.9, 3.6; HRMS-ESI (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₂₆O₃Na 325.1780, found 325.1781.

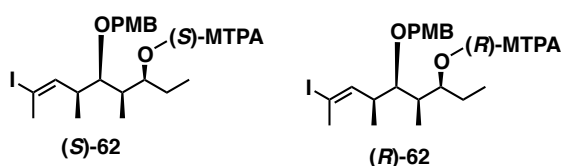
viny iodide **59**



To a solution of Cp₂ZrCl₂ (4.17 g, 14.29 mmol) in THF (16 mL) was added dropwise

DIBAL-H (1.0 M in THF, 13.49 mL, 13.49 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 1 h at 0 °C, the resulting mixture was added to **58** (0.48 g, 1.59 mmol) in THF (1.0 mL). After stirring for 30 min at 0 °C, the reaction mixture was allowed to warm up to 50 °C and stirred for 3 h. Then the reaction mixture was cooled to 0 °C and NIS (3.57 g, 15.87 mmol) was added to the mixture. After stirring for further 15 min, the reaction mixture was quenched with sat. Na₂S₂O₃ aq. (100 mL) and sat. Rochelle aq. (100 mL). The resulting solution was stirred for 1 h and extracted with EtOAc (3 × 200 mL). The combined organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10/1) to provide the title compound **59** (0.49 g, 71%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{31} -24.0$ (*c* 1.0, CHCl₃); IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 3456, 3432, 2962, 2931, 2877, 1612, 1511, 1457, 1373, 1303, 1241, 1172, 1141, 1033, 956, 817, 755, 717, 570, 509; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ) 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.04 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (ddd, *J* = 6.6, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 7.5, 3.4 Hz, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.58-1.40 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) 159.3, 144.2, 130.1, 129.5 (2C), 113.9 (2C), 93.9, 87.0, 76.5, 74.6, 55.3, 39.5, 39.1, 28.0, 27.8, 16.6, 10.5, 7.0; HRMS-ESI (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₂₉O₃INa 455.1059, found 455.1065.

MTPA ester (*S*)-**62** and (*R*)-**62**



(*S*)-**62**

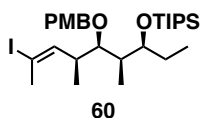
According to the procedure for preparation of (*S*)-**45**, compound (*S*)-**62** (10.7 mg, 91%) was obtained from **69** (7.8 mg, 18.1 μ mol): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ) 7.57 (br-m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.07 (dd, *J* = 10.0, 1.4 Hz, 1H), 5.10 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.96 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.39 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.77-1.69 (m, 2H), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz,

3H).

(R)-62

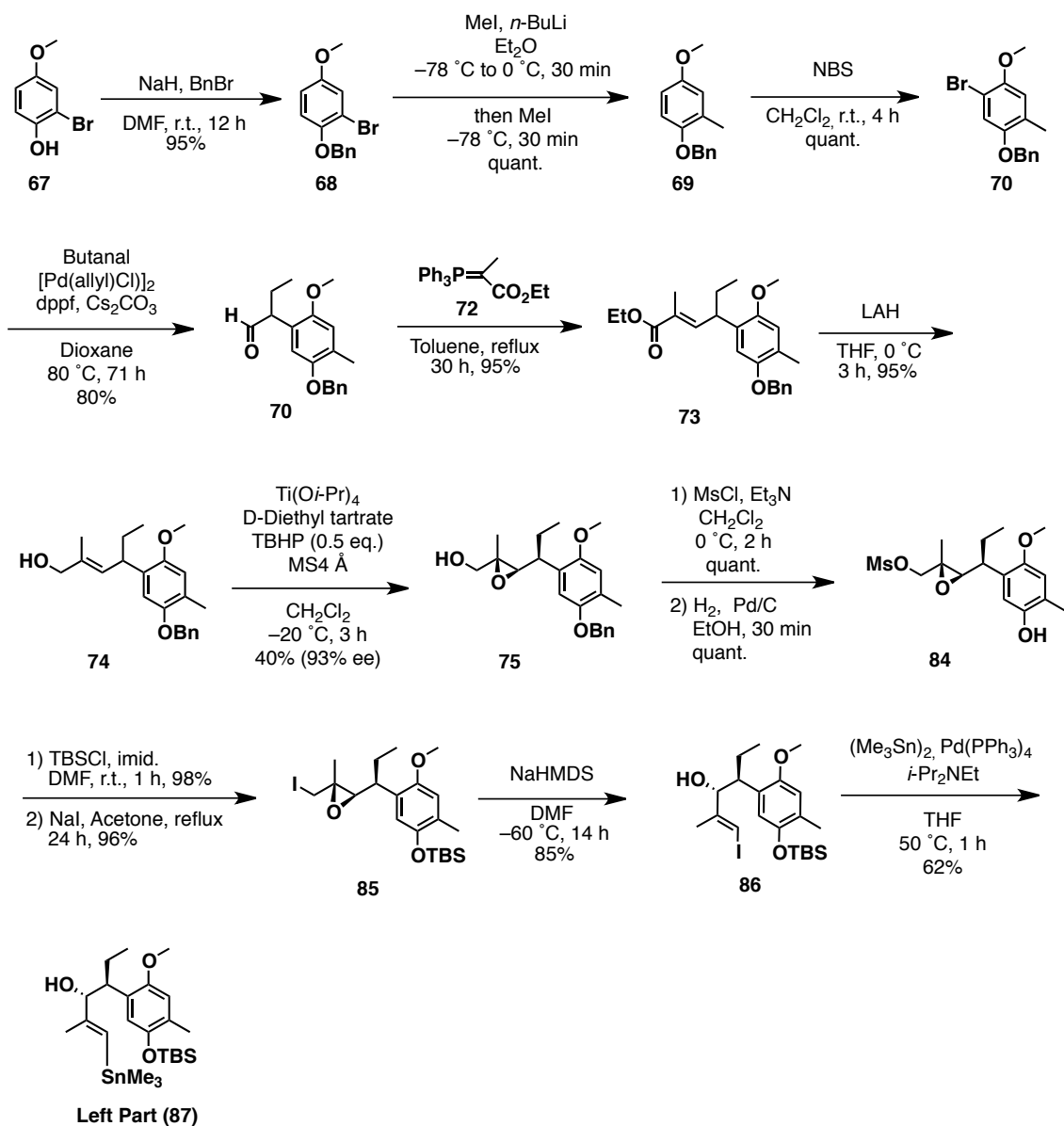
According to the procedure for preparation of **(R)-45**, compound **(R)-62** (11.4 mg, 80%) was obtained from **69** (9.5 mg, 22.1 μ mol): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 7.55 (br-m, 2H), 7.43 (t, $J = 3.2$ Hz, 3H), 7.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.07 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1H), 5.11 (q, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.04 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.33 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 2H), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

right part (60)

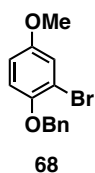


To a solution of **59** (0.13 g 0.30 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) was added 2,6-lutidine (0.14 mL, 1.19 mmol) and TIPSOTf (0.16 mL, 0.60 mmol) at -78 $^\circ\text{C}$ under N_2 atmosphere. The reaction mixture was allowed to warm up to 0 $^\circ\text{C}$ and stirred for 1 h. The resulting mixture was quenched with sat. NH_4Cl aq. (10 mL) and extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 30/1) to provide the title compound **60** (0.17 g, 97%) as a colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{30} -2.22$ (c 1.0, CHCl_3); IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 2939, 2869, 1612, 1511, 1457, 1380, 1303, 1249, 1087, 1041, 948, 879, 817, 748, 671, 563, 462; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 7.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.12 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (ddd, $J = 5.7, 4.6, 2.3$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 5.7, 5.7$ Hz, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.39 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.72-1.54 (m, 2H), 1.09 (s, 21H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ) 159.1, 145.0, 130.9, 129.2 (2C), 113.8 (2C), 93.4, 82.6, 75.3, 74.7, 55.3, 39.8, 39.1, 27.9, 27.2, 18.4 (3C), 18.3 (3C), 15.6, 13.2 (3C), 9.9, 9.7; HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{O}_3\text{ISiNa}$ 611.2393, found 611.2382.

7-3-4 Left part の合成



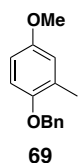
benzyl 2-bromo-4-methoxyphenyl ether (68)



To a solution of **13** (2.80 g, 13.79 mmol) in DMF (70 mL) was added NaH (55%; 0.72 g, 16.55 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 30 min at 0 °C, BnBr (1.80 mL, 15.17 mmol) was added at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm

up to room temperature, stirred for further 12 h, and quenched with H₂O (150 mL) at 0 °C. The resulting mixture was extracted with Et₂O (200 mL × 3) and the combined organic layer was washed with 1 M HCl and brine, and dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 4/1) to provide the title compound **68** (3.84 g, 95%) as a pale yellow oil: IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹); IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 2939, 1789, 1720, 1643, 1496, 1450, 1373, 1280, 1211, 1033, 863, 794, 701, 516, 493; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ) 7.47 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.76 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) 154.4, 149.4, 136.8, 128.5 (2C), 127.9, 127.2 (2C), 118.9, 115.6, 113.7, 113.2, 71.9, 55.9; HRMS-EI (*m/z*) [*M*]⁺ calcd for C₁₄H₁₃BrO₂ 292.0099, found 292.0106.

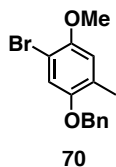
benzyl 2-methyl-4-methoxyphenyl ether (**69**)



To a solution of **68** (18.70 g, 63.78 mmol) in Et₂O (319 mL) was added *n*-BuLi (1.6 M in *n*-hexane, 43.85 mL, 70.17 mmol) at -78 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 10 min at -78 °C, the reaction mixture was allowed to warm up to 0 °C. After stirring for further 30 min at 0 °C, the reaction mixture was cooled to -78 °C and MeI (5.47 mL, 87.87 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 30 min at -78 °C, then warmed up to room temperature, and quenched with H₂O (350 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (350 mL × 2). The combined organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 4/1) to provide the title compound **69** (17.33 g, quant.) as a pale yellow oil: IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 3062, 2931, 2908, 2861, 2839, 1604, 1581, 1496, 1380, 1272, 1211, 1041, 840, 802, 740, 694, 455; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ) 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) 153.6, 151.1, 137.7, 128.5, 128.4 (2C), 127.7, 127.2 (2C), 117.0, 112.8,

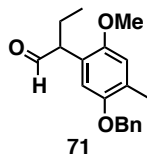
110.8, 70.7, 55.6, 16.6; HRMS-EI (m/z) [M]⁺ calcd for C₁₅H₁₆O₂ 228.1150, found 228.1158.

benzyl 2-bromo-4-methyl-3-methoxyphenyl ether (**70**)



To a solution of **69** (17.00 g, 74.46 mmol) in CH₂Cl₂ (745 mL) were added SiO₂ (14.90 g) and NBS (13.92 g, 78.19 mmol) at room temperature under N₂ atmosphere. After stirring for 4 h at room temperature, the suspension was filtered through Celite[®] pad and washed with CH₂Cl₂ (200 mL × 3). The filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 4/1) to provide the title compound **70** (22.89 g, quant.) as a pale yellow solid: IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 3024, 2947, 2916, 2846, 1496, 1458, 1380, 1288, 1203, 1049, 1018, 956, 910, 848, 802, 740, 694, 624, 509, 470, 439; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ) 7.43 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) 151.2, 150.0, 137.0, 128.5 (2C), 127.9, 127.5, 127.2 (2C), 117.1, 115.0, 107.9, 70.9, 56.8, 16.5; HRMS-EI (m/z) [M]⁺ calcd for C₁₅H₁₅BrO₂ 306.0255, found 306.0259; mp 45-52 °C.

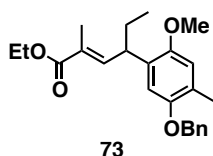
aldehyde **71**



To a solution of **70** (3.90 g, 12.69 mmol), [Pd(allyl)Cl]₂ (0.24 g, 0.65 mmol), dppf (1.45 g, 2.61 mmol), and Cs₂CO₃ (8.51 g, 26.14 mmol) in 1,4-dioxane (52 mL) in sealed tube was added 1-butanal (1.28 mL, 14.38 mmol) at room temperature under N₂ atmosphere. After stirring for 71 h at 80 °C, the suspension was filtered through Celite[®] pad and washed with EtOAc (60 mL × 3). The filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 6/1) to provide the title compound **71** (3.12 g, 80%) as a pale yellow oil: IR (diamond prism)

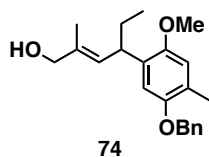
ν_{\max} (cm^{-1}) 3032, 2962, 2931, 2869, 2715, 1728, 1504, 1458, 1396, 1380, 1203, 1034, 910, 856, 787, 733, 694; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 9.64 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (dd, $J = 8.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H), 0.86 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ) 201.7, 151.6, 150.9, 137.4, 128.5 (2C), 127.8, 127.4, 127.3 (2C), 122.9, 114.24, 114.17, 70.9, 56.1, 54.5, 21.6, 16.4, 11.8; HRMS-EI (m/z) [M] $^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$ 298.1569, found 298.1576.

ethyl ester **73**



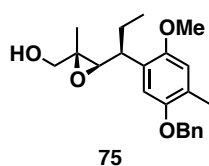
To a solution of **71** (0.50 g, 1.68 mmol) in CH_2Cl_2 (17 mL) was added ethyl 2-(triphenylphosphoranylidene)propionate (**72**) (1.21 g, 3.35 mmol) at room temperature under N_2 atmosphere. After stirring for 30 h at room temperature, hexane was added. The resulting suspension was filtered through Celite[®] pad and washed with hexane (15 mL \times 3). The filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10/1) to provide the title compound **73** (0.62 g, 95%) as a colorless oil: IR (diamond prism) ν_{\max} (cm^{-1}) 2962, 2931, 2869, 1705, 1643, 1504, 1457, 1396, 1373, 1272, 1203, 1110, 1033, 910, 856, 741, 694; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 7.43 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.80 (dq, $J = 10.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.17 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.90 (dt, $J = 10.0, 9.7$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.86 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ) 168.5, 151.1, 150.9, 145.2, 137.7, 129.6, 128.4 (2C), 127.7, 127.4, 127.3 (2C), 125.8, 114.2, 112.7, 71.1, 60.4, 56.2, 39.4, 28.1, 16.3, 14.3, 12.7, 12.1; HRMS-EI (m/z) [M] $^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_4$ 382.2144, found 382.2143.

allyl alcohol **74**



To a solution of **73** (0.50 g, 1.31 mmol) in THF (13 mL) was added LiAlH₄ (54.6 mg, 1.44 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 3 h at 0 °C, the reaction mixture was quenched with H₂O (0.05 mL) and 1 M NaOH aq. (0.05 mL) and H₂O (0.15 mL) at 0 °C. The resulting suspension was stirred for further 30 min at room temperature, then filtered through Celite[®] pad, and washed with EtOAc (10 mL × 3). The filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 4/1) to provide the title compound **74** (0.44 g, 95%) as a colorless oil: IR (diamond prism) ν_{max} (cm⁻¹) 3379, 2954, 2923, 2861, 1504, 1458, 1396, 1203, 1033, 856, 786, 733, 694, 593; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ) 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.48 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.98 (d, *J* = 5.2, 2H), 3.86-3.78 (br-dt, *J* = 9.7, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 0.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) 151.0, 150.8, 137.8, 134.7, 131.7, 129.7, 128.4 (2C), 127.6, 127.3 (2C), 125.2, 114.3, 112.6, 71.0, 68.9, 56.3, 38.2, 28.9, 16.3, 14.0, 12.1; HRMS (ESI) (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₂₂H₂₈O₃Na 363.1929, found 363.1936.

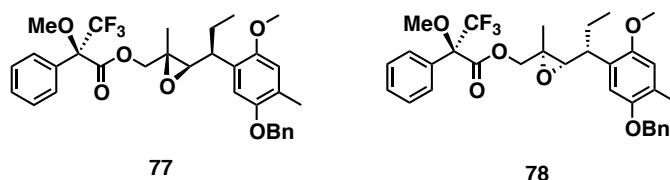
epoxide **75**



To a solution of diethyl D-(–)-tartrate (0.18 mL, 1.07 mmol) and 4 Å MS (1.22 g) in CH₂Cl₂ (72 mL) was added Ti(Oi-Pr)₄ (0.27 mL, 0.93 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 30 min at 0 °C, the reaction mixture was cooled to –20 °C, and then **74** (2.43 g, 7.15 mmol) in CH₂Cl₂ (35 mL) was added over 30 min at –20 °C. After stirring for 30 min at –20 °C, to the resulting mixture was added TBHP (0.65 mL, 3.58 mmol) at –20 °C. After stirring for further 3h, the resulting suspension was filtered through Celite[®] pad, and washed with CH₂Cl₂ (70 mL × 3). The filtrate was washed

with 1 M HCl aq. (150 mL) and the aqueous layer was extracted with CHCl₃ (150 mL × 2). The combined organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 20/1) to provide the title compound **75** (1.01 g, 40%) as a pale yellow oil, (+)-**74** (1.06 g, 31%) as a colorless oil: **75**; [α]_D³⁰ +7.70 (*c* 1.0, CHCl₃); IR (diamond prism) ν_{max} (cm⁻¹) 3425, 2962, 2931, 2869, 1504, 1457, 1388, 1203, 1033, 887, 856, 817, 740, 694, 586; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ) 7.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.54 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.40 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.82 (ddd, *J* = 15.2, 9.2, 2.9 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.81 (br-s, 1H) 1.77-1.67 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ): 151.2, 150.6, 137.6, 128.4 (2C), 127.7 (2C), 127.2 (2C), 126.0, 114.2, 113.0, 70.9, 65.3, 63.9, 61.1, 56.0, 40.2, 27.3, 16.4, 14.3, 11.7; HRMS (ESI) (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₂₂H₂₈O₄Na 379.1885, found 379.1882; (+)-**74**; [α]_D²⁹ +10.46 (*c* 1.0, CHCl₃).

MTPA ester **77** and **78**



According to the procedure for preparation of (*S*)-**45**, compound **77** and **78** (14.7 mg, 94%) was obtained from **75** (12.5 mg, 27 μ mol) as an inseparable mixture:

77

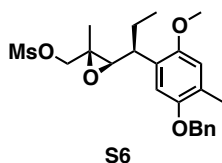
7.48-7.44 (br-m, 2H), 7.41-7.33 (m, 7H), 7.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.32 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.16 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.75 (td, *J* = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

78

**The analytical data are not shown because the content of 78 was too small.*

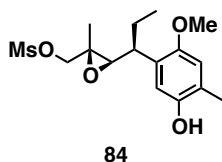
The d.r. was determined by comparison of integrated value of H^a.

mesylate **S6**



To a solution of **75** (1.90 g, 5.33 mmol) in CH_2Cl_2 (53 mL) was added Et_3N (0.89 mL, 6.40 mmol) and MsCl (0.45 mL, 5.86 mmol) at 0°C under N_2 atmosphere. After stirring for 2 h at 0°C , the reaction mixture was quenched with 1 M HCl aq. (50 mL). The aqueous layer was extracted with CHCl_3 (50 mL \times 2) and the combined organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ EtOAc = 4/1) to provide **S6** (2.32 g, quant.) as a pale yellow oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{30} +6.65$ (c 1.0, CHCl_3); IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 2962, 2931, 2869, 2738, 1504, 1457, 1349, 1203, 1173, 1033, 956, 817, 740, 694, 524, 470; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.12 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.75 (br-dd, J = 15.2, 8.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.84 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ) 151.1, 150.6, 137.6, 128.5 (2C), 128.0, 127.2 (2C), 126.9, 126.3, 114.1, 113.1, 74.1, 70.9, 64.8, 58.3, 55.9, 40.5, 37.8, 27.1, 16.4, 14.0, 11.7; HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{SNa}$ 457.1661, found 457.1652.

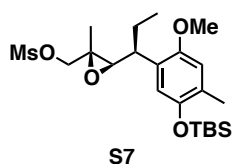
phenol **84**



To a solution of **S5** (2.40 g, 5.23 mmol) in EtOH (52 mL) was added 10% Pd/C (0.48 g, 20 wt%) at room temperature. The suspension was then purged with H_2 atmosphere under 1 atm. After stirring for 30 min at room temperature, the suspension was filtered through Celite[®] pad and washed with EtOAc (50 mL \times 3). Then the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ EtOAc = 3/1) to provide the title compound **84** (1.80 g, quant.)

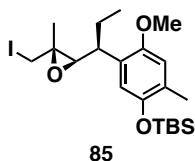
as a colorless oil: $[\alpha]_D^{30} +14.0$ (c 0.1, CHCl_3); IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 3371, 2962, 2931, 2877, 1511, 1458, 1411, 1342, 1172, 1010, 956, 817, 686, 524, 470; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 6.64 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.20 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.76 (ddd, $J = 14.9, 9.2, 2.1$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.88 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ) 150.9, 147.6, 127.9, 122.4, 114.9, 113.9, 74.4, 65.2, 58.3, 56.0, 39.9, 37.8, 27.3, 15.9, 14.2, 11.7; HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{SNa}$ 367.1191, found 367.1189.

phenyl TBS-ether **S7**



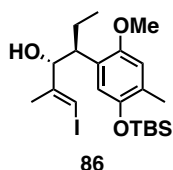
To a solution of **83** (1.80 g, 5.23 mmol) in DMF (11 mL) were added imidazole (1.78 g, 26.15 mmol) and TBSCl (1.58 g, 10.46 mmol) at room temperature under N_2 atmosphere. After stirring for 1 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat. NH_4Cl aq. (50 mL) at 0 °C. Then the resulting mixture was extracted with EtOAc (50 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 7/1) to provide the title compound **S7** (2.34 g, 98%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{30} +12.2$ (c 1.0, CHCl_3); IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 2954, 2931, 2892, 2861, 1504, 1465, 1396, 1357, 1203, 1172, 1018, 956, 894, 833, 779, 678, 524, 470; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 6.65 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.22 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.71 (ddd, $J = 14.6, 8.6, 2.9$, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.86 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.16 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ) 151.3, 147.3, 127.4, 126.8, 118.8, 113.8, 74.2, 64.8, 58.4, 55.7, 40.5, 37.7, 26.8, 25.8 (3C), 18.2, 16.8, 14.1, 11.7, -4.15, -4.23; HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{SSiNa}$ 481.2056, found 481.2059.

iodide **85**



To a solution of **84** (1.05 g, 2.30 mmol) in acetone (23 mL) was added NaI (1.72 g, 11.50 mmol) at room temperature under N₂ atmosphere. The reaction mixture was refluxed for 24 h, concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with EtOAc (20 mL) and washed with brine (20 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 6/1) to provide the title compound **85** (1.10 g, 96%) as a pale yellow oil: $[\alpha]_D^{30} -23.7$ (c 1.0, CHCl₃); IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 2962, 2931, 2869, 1504, 1457, 1396, 1203, 1033, 856, 794, 740, 694, 617, 470; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ) 6.65 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.17 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.71 (ddd, *J* = 14.9, 9.2, 2.9 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.85 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 3H), 0.17 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) 151.4, 147.2, 127.2, 127.1, 119.0, 113.7, 70.6, 60.0, 55.8, 41.6, 26.7, 25.8 (3C), 18.2, 16.9, 16.5, 14.7, 11.7, -4.1 (2C); HRMS-ESI (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₃₅O₃SiNa 513.1298, found 513.1299.

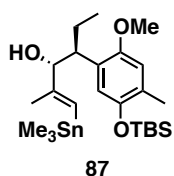
vinyl iodide **86**



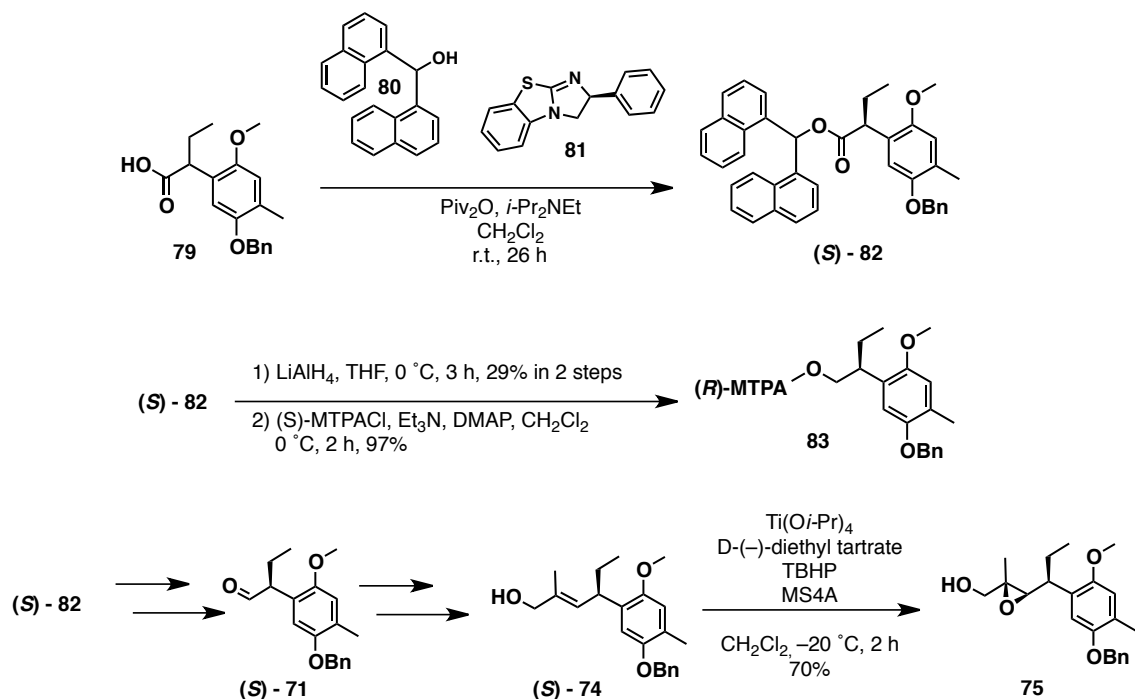
To a solution of **85** (0.31 g, 0.63 mmol) in DMF (6.3 mL) was added NaHMDS (1.1 M in THF, 1.14 mL, 1.26 mmol) at -60 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 14 h at -60 °C, the reaction mixture was quenched with sat NH₄Cl aq. (10 mL) and extracted with EtOAc (10 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 7/1) to provide the title compound **86** (0.26 g, 85%) as a pale yellow oil: $[\alpha]_D^{30} +1.15$ (c 1.0, CHCl₃) IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 3386, 2954, 2931, 2892, 2861, 1504, 1456, 1396, 1257, 1203, 1018, 894, 833, 779, 678, 601,

555; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 6.64 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.30 (dd, $J = 5.7, 3.4$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.09 (ddd, $J = 8.0, 5.7, 4.9$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.10 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.76 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 3H), 0.17 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ) 151.7, 148.5, 147.3, 127.2, 127.1, 119.3, 113.7, 79.7, 78.2, 55.9, 44.7, 25.8 (3C), 21.1, 20.7, 18.2, 16.9, 12.1, -4.1 (2C); HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{SiNa}$ 513.1298, found 513.1298.

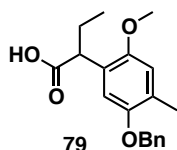
left part (87)



To a solution of **86** (0.89 g, 1.81 mmol) in THF (18 mL) were added $(\text{Me}_3\text{Sn})_2$ (0.41 g, 2.00 mmol), DIPEA (0.95 mL, 5.43 mmol) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.21 g, 0.18 mmol) at room temperature under N_2 atmosphere. After stirring for 1 h at 50 °C, the reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 5/1 w/ 3% Et_3N) to provide the title compound **87** (0.59 g, 62%) as a pale yellow oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{30} +7.53$ (c 0.1, CHCl_3); IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 3371, 2954, 2931, 2861, 1504, 1465, 1396, 1249, 1203, 1126, 1095, 902, 840, 771, 678, 524; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 6.62 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.17 (dd, $J = 4.6, 3.4$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.11 (ddd, $J = 8.3, 5.7, 4.6$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.97 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.76 (dd, $J = 7.5, 7.5$, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.08 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ) 154.5, 151.8, 147.3, 128.4, 126.6, 124.0, 119.2, 113.6, 81.2, 55.9, 44.1, 25.8 (3C), 21.2, 20.1, 18.2, 16.8, 12.4, -4.1, -4.2, -9.0 (3C); HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{SiSnNa}$ 551.1979, found 551.1989.



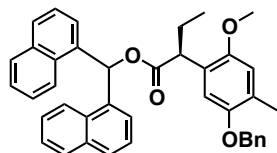
carboxylic acid **79**



To a solution of **71** (2.0 g, 7.0 mmol) in $t\text{-BuOH}$ (14 mL) was added 2-methyl-2-butene (7 mL) at room temperature under N_2 atmosphere. The reaction mixture was cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$, and then NaClO_2 (1.3 g, 14 mmol) and $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in H_2O (1 mL) was added at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 3 h. To the reaction mixture was added H_2O (50 mL) at room temperature and the reaction mixture was extracted with EtOAc ($3 \times 100\text{ mL}$). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was added Et_2O (100 mL) and the mixture was extracted with 1 M NaOH aq. ($3 \times 50\text{ mL}$). The combined water layer was acidified with 6 M HCl aq. to pH1 and extracted with Et_2O ($3 \times 100\text{ mL}$). The combined organic layer was dried over sodium sulfate and filtered. Concentration *in vacuo* provide **79** (2.2 g, quant.) as a colorless amorphous: IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}); 2962, 2931, 2869, 1697, 1504, 1457, 1403, 1295, 1203, 1033, 941, 856, 732, 694; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ); 7.42 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 7.37 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 7.30 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.90 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.27 (s,

3H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 1H), 1.63-1.46 (brm, 1H), 0.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ); 177.4, 151.0, 150.8, 137.5, 128.4(2C), 127.7, 127.3(2C), 127.2, 124.6, 114.4, 112.7, 70.8, 56.5, 45.5, 25.0, 16.4, 12.1; HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ 337.1416, found 337.1404.

chiral ester (S)-82

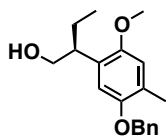


(S) - 82

To a solution of **79** (0.10 g, 0.34 mmol) in CH_2Cl_2 (1.7 mL) were added **80** (48 mg, 0.17 mmol), **81** (17 mg, 68 μmol), Piv_2O (0.15 g, 68 μmol) and DIPEA (0.95 mL, 5.43 mmol) at room temperature under N_2 atmosphere. The reaction mixture was stirred for 26 h. To the reaction mixture was 1 M HCl aq. (20 mL) at room temperature and the reaction mixture was extracted with CHCl_3 (3×50 mL). The combined organic layer was washed with brine (50 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified briefly and used in the next reaction (98 mg).

**The analytical data are not shown because of its complexity with inseparable impurities.*

chiral alcohol S5

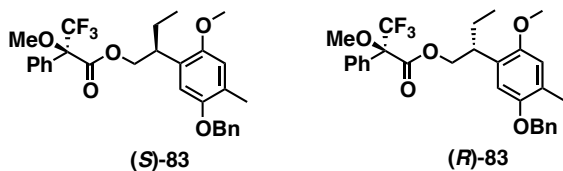


S5

According to the procedure for preparation of **74**, compound **S5** (31 mg, 29% in 2 steps) was obtained from (S)-**82** (98 mg): $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +8.53$ (c 1.0, CHCl_3); IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 3380, 2969, 2922, 2878, 1500, 1464, 1400, 1376, 1198, 1028, 735, 696, 511, 503; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) 7.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.14 (ddd, $J = 13.7, 8.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.48-1.39 (br-m, 1H), 0.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ) 152.0, 150.9, 137.6, 128.4(2C), 128.2, 127.7, 127.3(2C), 126.0, 114.3, 112.9,

71.0, 66.6, 56.2, 42.9, 23.9, 16.3, 12.0; HRMS-APCI (m/z) $[M+H]^+$ calcd for $C_{19}H_{25}O_3$ 301.1804, found 301.1800.

MTPA ester (*S*)-83 and (*R*)-83

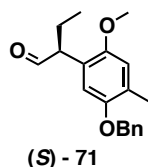


(*S*)-(+)-MTPA chloride (3.5 mg, 14 μ mol) was added to a solution of **S5** (3.6 mg, 12 μ mol), Et_3N (1.4 mg, 14 μ mol) and DMAP (0.15 mg, 1.2 μ mol) in CH_2Cl_2 (0.12 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 2 h and then quenched with water (5 mL). The reaction mixture was extracted with $CHCl_3$ (3×10 mL). The combined organic layer was washed with brine (50 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by pre. TLC (hexane/EtOAc = 7/1) provided the mixture of **S6** and **S7** (6.0 mg, 97% **S6** : **S7** = 7.7 : 1) as a colorless oil:

(S)-83 : 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) 7.42-7.27 (m, 10H), 6.69 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.56 (dd, J = 10.8, 6.2 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 10.8, 5.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.74-1.56 (m, 2H), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H);

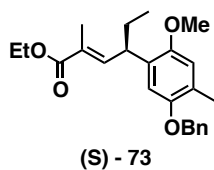
(R)-83 : 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) 7.42-7.27 (m, 10H), 6.68 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.85 (dd, J = 16.6, 11.5 Hz, 2H), 4.56 (dd, J = 10.8, 7.4 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 10.8, 3.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.74-1.56 (m, 2H), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H);

chiral aldehyde (*S*)-71



According to the procedure for preparation of **S4**, compound (*S*)-**71** was obtained from **S5** (30 mg). The crude material was used in the subsequent reaction without further purification:

chiral ethyl ester (S)-73

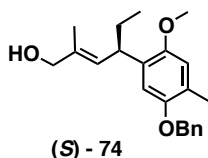


According to the procedure for preparation of **73**, compound (S) - **73** (28 mg, 73% in 2 steps) was obtained from (S)-**71**:

$[\alpha]_D^{26} -34.88$ (c 0.6, CHCl_3);

**Other data of which were fully consistent with the data for 73.*

chiral allyl alcohol (S)-74

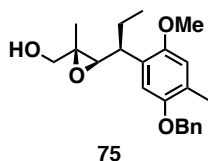


According to the procedure for preparation of **74**, compound (S) - **74** (22 mg, 89%) was obtained from (S)-**73** (28 mg):

$[\alpha]_D^{26} -90.57$ (c 1.1, CHCl_3);

**Other data of which were fully consistent with the data for 73.*

epoxide 75



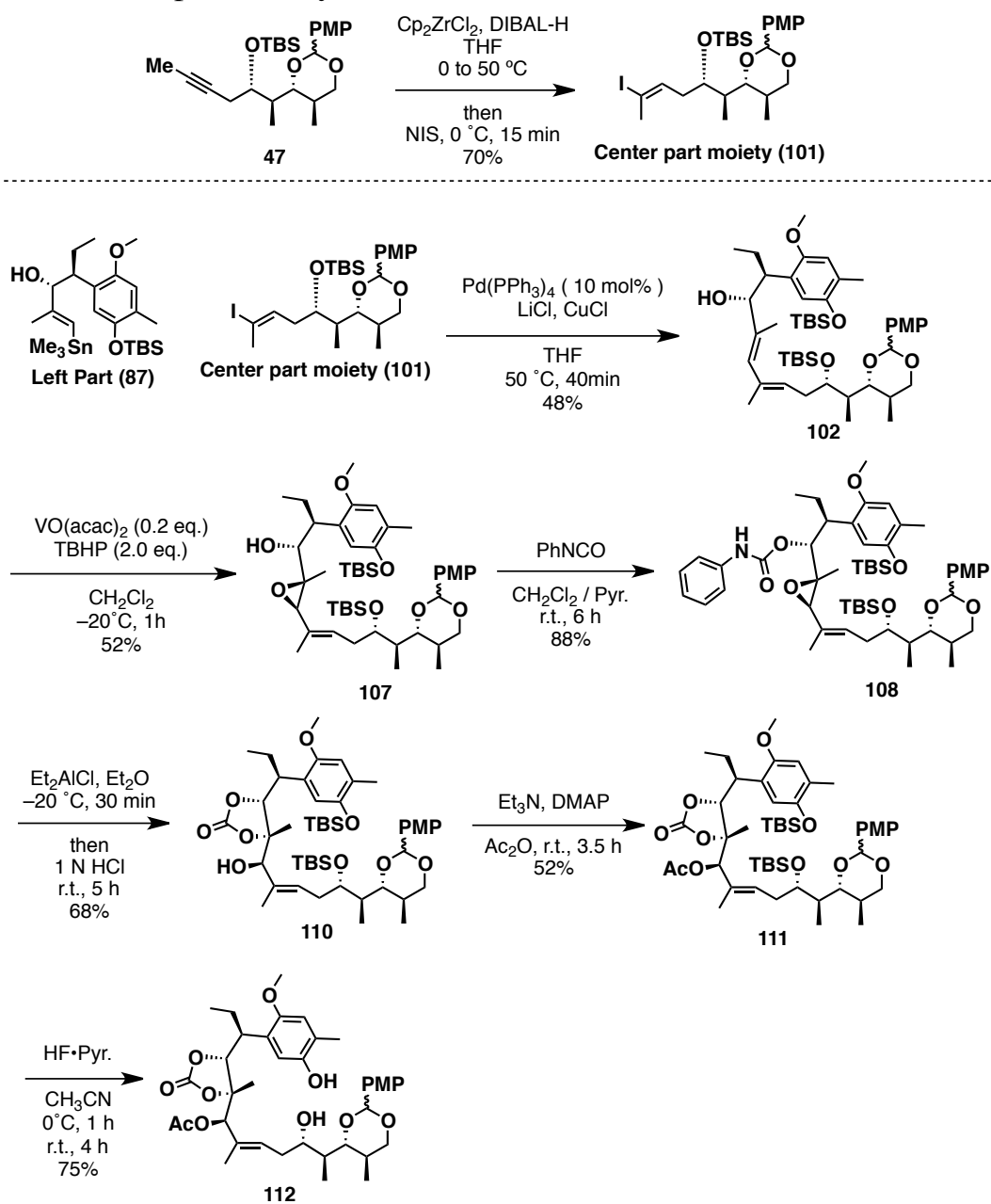
To a solution of diethyl D-(–)-tartrate (20 μL , 118 μmol) and 4 Å MS (1.22 g) in CH_2Cl_2 (0.80 mL) was added $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (32 μL , 107 μmol) at 0 °C under N_2 atmosphere. After stirring for 30 min at 0 °C, the reaction mixture was cooled to –20 °C, and then (S)-**74** (28 mg, 82 μmol) in CH_2Cl_2 (0.80 mL) was added at –20 °C. After stirring for 30 min at –20 °C, to the resulting mixture was added TBHP (29 μL , 0.16 mmol) at –20 °C. After stirring for further 3h, the resulting suspension was filtered through Celite[®] pad, and washed with CH_2Cl_2 (20 mL \times 3). The filtrate was washed with 1 M HCl aq. (20 mL) and the aqueous layer was extracted with CHCl_3 (20 mL \times 2). The combined organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*.

Purification by pre. TLC (hexane/EtOAc = 2/1) provided the title compound **75** (20 mg, 70%) as a colorless oil:

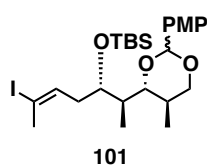
**All data of which were fully consistent with the data for 75 obtained from kinetic resolution .*

7-4 Left part および Center part を用いた環化体の合成検討

7-4-1 Center part moiety (**101**)を用いた環化前駆体の合成



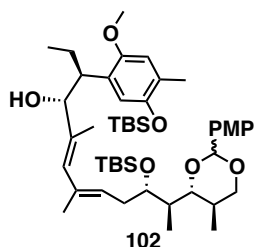
center part moiety (**101**)



According to the procedure for preparation of **59**, compound **101** (0.69 g, 70%) was obtained from **47** (0.76g, 1.76mmol):

**The analytical data are not shown because of its complexity with the stereoisomer of the acetal moiety.*

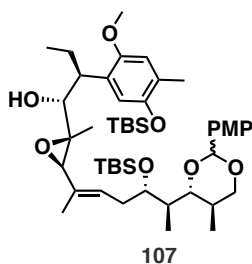
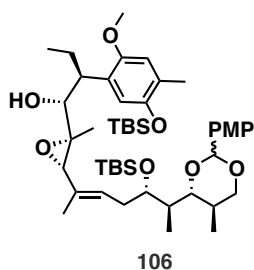
left - center coupling product (**102**)



To a solution of **101** (5.2 mg, 9.3 μ mol) in THF (0.10 mL) was added **87** (6.9 mg, 14 μ mol), LiCl (3.6 mg, 84 μ mol), CuCl (6.9 mg, 70 μ mol) and Pd(PPh₃)₄ (1.1 mg, 0.93 μ mol) at room temperature under N₂ atmosphere. After stirring for 40 minutes at 50 °C, the reaction mixture was filtered through Celite[®] pad and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Purification by pre. TLC (hexane/EtOAc = 3/1) provided the title compound **102** (3.2 mg, 48%) as a colorless oil:

**The analytical data are not shown because of its complexity with the stereoisomer of the acetal moiety*

epoxide **106** and **107**



[condition 1 : table 4-2 entry 1]

To a solution of **102** (12 mg, 15 μ mol) in CH₂Cl₂ (0.30 mL) was added VO(acac)₂ (0.80 mg, 3.0 μ mol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 30 min at 0 °C, the reaction mixture was cooled to -20 °C, and then TBHP (5.5 μ L, 30 μ mol) was added at -20 °C. After stirring for 1 h at -20 °C, the reaction mixture was quenched with 10% (w/v) Na₂S₂O₃ aq. at -20 °C. After stirring for further 5 minutes at 0°C, the resulting

mixture was extracted with CH₂Cl₂ (20 mL). The organic layer was washed with brine (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by pre. TLC (hexane/EtOAc = 5/1) provided two epoxides, and a lower polarity product (6.3 mg, 53%) as a colorless oil was identified as **107** and a higher polarity product (0.6 mg, 7%) as a colorless oil was identified as **106**:

**The analytical data are not shown because of its complexity with the stereoisomer of the acetal moiety.*

[condition 2 : table 4-2 entry 2]

To a solution of Mo(CO)₆ (0.40 mg, 1.5 μmol) in CH₂Cl₂ (0.15mL) was added TBHP (5.5 μL, 30 μmol) at room temperature under N₂ atmosphere. The reaction mixture was refluxed for 30 minutes and was cooled to 0 °C, then **102** (12 mg, 15 μmol) in CH₂Cl₂ (0.15 mL) was added at 0 °C. After stirring for 18.5 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with 10% (w/v) Na₂S₂O₃ aq. at room temperature. The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (20 mL). The combined organic layer was washed with brine (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by pre. TLC (hexane/EtOAc = 5/1) provided two epoxides, and a lower polarity product (3.3 mg, 27%) as a colorless oil was identified as **107** and a higher polarity product (2.9 mg, 23%) as a colorless oil was identified as **106**:

[condition 3 : table 4-2 entry 3]

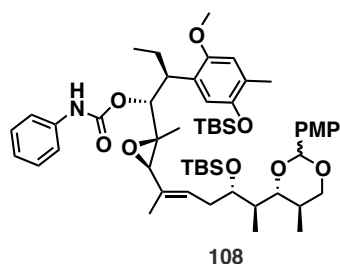
To a solution of **102** (12 mg, 15 μmol) in CH₂Cl₂ (0.15mL) was added K₂CO₃ (8.3 mg, 60 μmol) at room temperature under N₂ atmosphere. The reaction mixture was cooled to -78 °C, and then *m*-CPBA (5.2 mg, 15 μmol) in CH₂Cl₂ (0.15mL) was added at -78 °C. After stirring for 50 minutes at -78 °C, the reaction mixture was quenched with sat. NaHCO₃ aq. The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (20 mL). The organic layer was washed with 1 M NaOH aq. (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by pre. TLC (hexane/EtOAc = 5/1) provided two epoxides, and a lower polarity product (3.3 mg, 27%) as a colorless oil was identified as **107** and a higher polarity product (2.9 mg, 23%) as a colorless oil was identified as **106**:

[condition 4 : table 4-1 entry 2]

To a solution of diethyl L-(+)-tartrate (4.3 μL, 22 μmol) and 4 Å MS (6 mg) in CH₂Cl₂

(0.3 mL) was added $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ (6.5 μL , 22 μmol) at 0 °C under N_2 atmosphere. After stirring for 30 min at 0 °C, the reaction mixture was cooled to –20 °C, and then **102** (5.9 mg, 7.4 μmol) in CH_2Cl_2 (0.15 mL) was added at –20 °C. After stirring for 30 min at –20 °C, to the resulting mixture was added TBHP (2.7 μL , 15 μmol) at –20 °C. After stirring for further 24 h, the resulting suspension was filtered through Celite[®] pad, and washed with CH_2Cl_2 (70 mL \times 3). The filtrate was washed with 1 M HCl aq. (150 mL) and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (20 mL \times 2). The combined organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by pre. TLC (hexane/EtOAc = 5/1) provided two epoxides, and a lower polarity product (1.1 mg, 18%) as a colorless oil was identified as **107** and a higher polarity product (2.4 mg, 40%) as a colorless oil was identified as **106**:

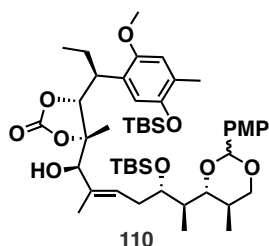
phenyl carbamate **108**



To a solution of **107** (46 mg, 56 μmol) in CH_2Cl_2 /Pyridine = 3 : 1 (0.56 mL) was added PhNCO (61 μL , 0.56 mmol) at room temperature under N_2 atmosphere. After stirring for 3 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with H_2O (10 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL). The combined organic layer was washed with sat. NH_4Cl aq. (20 mL) and brine (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by pre. TLC (hexane/EtOAc = 5/1) provided the title compound **108** (45 mg, 88%) as a pale yellow oil:

**The analytical data are not shown because of its complexity with the stereoisomer of the acetal moiety.*

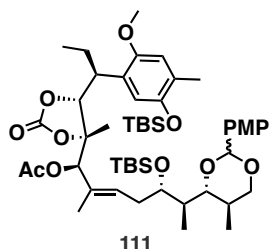
carbonate **110**



To a solution of **108** (45 mg, 48 μmol) in Et_2O (1.0 mL) was added Et_2AlCl (0.16 mL, 0.17 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$ under N_2 atmosphere. After stirring for 20 minutes at 0 $^\circ\text{C}$, 0.5 M HCl aq. (1.0 mL) was added at 0 $^\circ\text{C}$. After stirring for 8 h at room temperature, the resulting mixture was extracted with Et_2O (2×20 mL). The combined organic layer was washed with brine (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by pre. TLC (hexane/ EtOAc = 3/1) provided the title compound **110** (28 mg, 68%) as a colorless oil:

**The analytical data are not shown because of its complexity with the stereoisomer of the acetal moiety.*

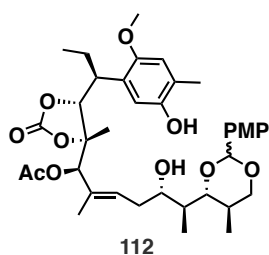
acetate **111**



To a solution of **110** (2.9 mg, 3.4 μmol) in Ac_2O (34 μL) were added Et_3N (1.4 μL , 10.2 μmol) and DMAP (0.42 mg, 3.4 μmol) at room temperature under N_2 atmosphere. After stirring for 3.5 h at room temperature, toluene (1.0 mL) was added and concentrated *in vacuo*. Purification by pre. TLC (hexane/ EtOAc = 5/1) provided the title compound **111** (1.6 mg, 52%) as a colorless oil:

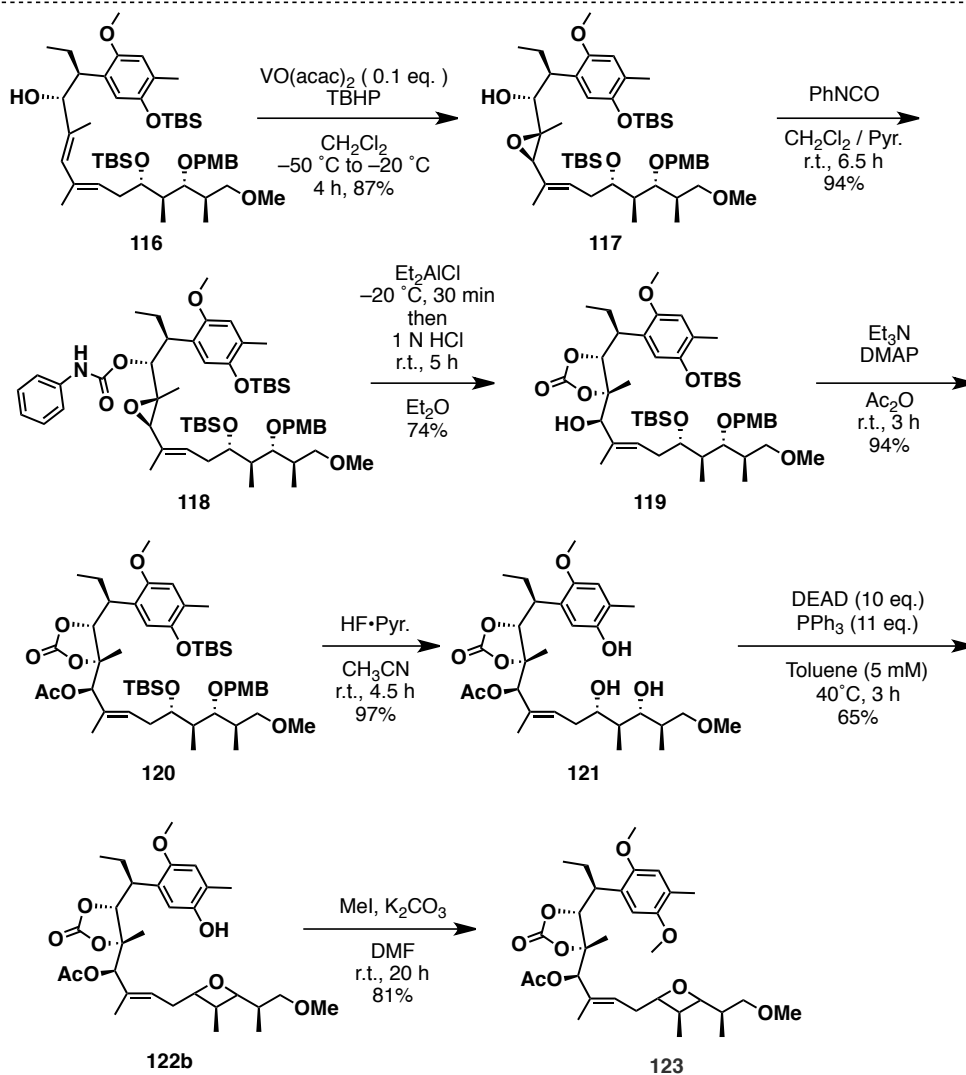
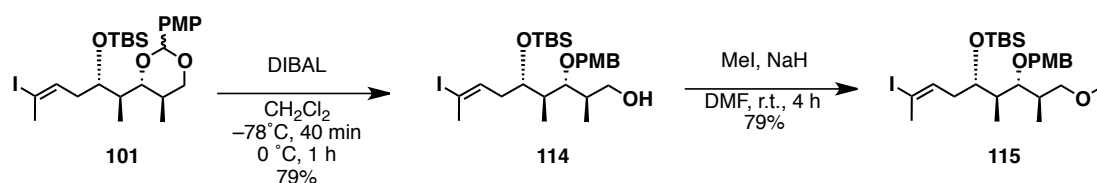
**The analytical data are not shown because of its complexity with the stereoisomer of the acetal moiety.*

phenol **112**

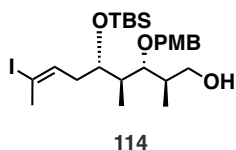


To a solution of **111** (1.6 mg, 3.4 μmol) in CH_3CN (0.18 mL) was $\text{HF} \cdot \text{Pyr.}$ (3.2 μL) at 0 °C under N_2 atmosphere. After stirring for 4 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat. NaHCO_3 aq.. The resulting mixture was extracted with EtOAc (2×10 mL). The organic layer was washed with brine (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by pre. TLC (hexane/ EtOAc = 1/1) provided the title compound **112** (0.9 mg, 75%) as a colorless oil: **The analytical data are not shown because of its complexity with the stereoisomer of the acetal moiety.*

7-4-2 Center part moiety (**115**)を用いた大環状エーテルの合成検討



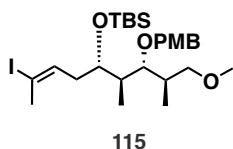
alcohol 114



According to the procedure for preparation of **48**, compound **114** (0.48 g, 79%) was obtained from **101** (0.66g, 1.18mmol): $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -5.91$ (c 1.0, CHCl_3); IR (diamond prism)

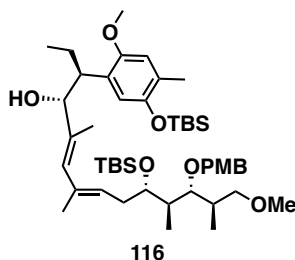
ν_{\max} (cm^{-1}); 2931, 2854, 1612, 1512, 1466, 1381, 1304, 1250, 1173, 1034, 941, 834, 771; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.92 (dt, $J = 7.5, 4.0$ Hz, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.57 (ddd, $J = 11.2, 6.6, 4.9$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 6.9, 4.0$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20-2.12 (complex m, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ); 159.4, 138.9, 130.1, 129.3(2C), 113.9(2C), 94.8, 86.8, 75.0, 71.7, 65.1, 55.3, 42.3, 36.6, 33.9, 27.7, 25.8(3C), 18.0, 16.1, 11.3, -4.4, -4.6; HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{O}_4\text{SiNa}$ 585.1873, found 585.1879.

center part moiety (**115**)



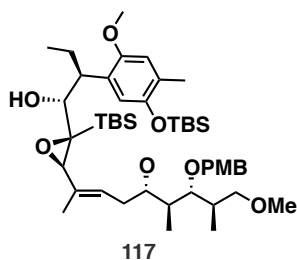
To a solution of **114** (0.48g, 0.85 mmol) in DMF (8.5 mL) were added MeI (0.26 mL, 4.25 mmol) and NaH (68 mg, 1.70 mmol) at room temperature under N_2 atmosphere. After stirring for 7 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with H_2O (10 mL) and extracted with EtOAc (2×50 mL). The combined organic layer was washed with brine (3×20 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 7/1) to provide the title compound **115** (0.39 g, 79%) as a colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -2.92$ (c 1.0, CHCl_3); IR (diamond prism) ν_{\max} (cm^{-1}); 2931, 2885, 2862, 1736, 1612, 1512, 1458, 1373, 1304, 1041, 941, 825, 771; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.05 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.92 (dt, $J = 8.6, 3.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.46 (dd, $J = 9.2, 4.6$ Hz, 1H), 3.40-3.29 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.20 (dd, $J = 7.7, 4.9$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.18-2.08 (complex m, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ); 159.0, 139.6, 131.1, 128.8(2C), 113.7(2C), 94.5, 83.9, 74.6, 74.1, 71.6, 58.8, 55.3, 41.7, 36.3, 33.7, 27.7, 25.8(3C), 18.0, 15.7, 11.2, -4.4, -4.6; HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{O}_4\text{SiNa}$ 599.2030, found 599.2022.

Left - center coupling product (**116**)



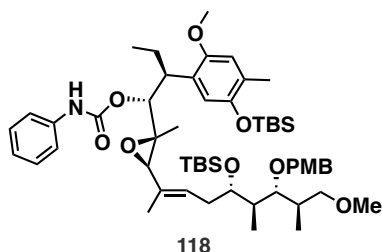
To a solution of **115** (414 mg, 0.90 mmol) in THF (9.0 mL) were added **87** (474 mg, 0.72 mmol), LiCl (219 mg, 5.17 mmol), CuCl (427 mg, 4.31 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (41 mg, 36 μmol) at room temperature under N₂ atmosphere. After stirring for 30 minutes at 50 °C, the reaction mixture was filtered through Celite[®] pad and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 20/1 - 15/1 - 10/1 - 8/1) to provide the title compound **116** (360 mg, 62%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{24}$ -4.57 (*c* 1.0, CHCl₃); IR (diamond prism) ν_{max} (cm⁻¹); 3474, 2956, 2929, 2856, 1513, 1463, 1400, 1247, 1203, 1037, 1006, 939, 898, 835, 806, 775, 757, 568, 543, 530, 501; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.17 (dd, *J* = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.48 (dd, *J* = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 3.31-3.25 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.26-2.24 (br-m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.87 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.68 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.91 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.15 (d, *J* = 3.9 Hz, 3H), 0.14 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), -0.003 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ) 158.9, 151.8, 147.2, 135.2, 133.0, 131.3, 130.14, 128.8(2C), 128.4, 127.4, 126.5, 119.5, 113.6(2C), 113.6, 83.8, 80.8, 74.7, 73.9, 72.8, 58.8, 55.8, 55.3, 44.7, 41.7, 36.1, 31.5, 25.9(3C), 25.8(3C), 21.8, 18.2, 18.1, 17.3, 16.9, 16.0, 14.2, 12.2, 11.4, -4.2, -4.3, -4.4, -4.5; HRMS-APCI (*m/z*) [M+H]⁺ calcd for C₄₇H₈₁O₇Si₂ 813.5521, found 813.5530.

epoxide **117**



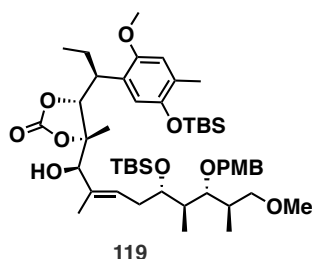
To a solution of **116** (360 mg, 0.44 mmol) in CH_2Cl_2 (4.4 mL) was added $\text{VO}(\text{acac})_2$ (11.7 mg, 44 μmol) at 0 °C under N_2 atmosphere. After stirring for 30 min at 0 °C, the reaction mixture was cooled to -50 °C, and then TBHP (0.16 mL, 0.89 mmol) was added at -50 °C. The reaction mixture was allowed to slowly warm up to -20 °C and stirred for 4 h. The reaction mixture was quenched with 10% (w/v) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq. at -20 °C. After stirring for further 5 minutes at 0 °C, the resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3×50 mL). The combined organic layer was washed with brine (50 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 15/1 - 10/1 - 8/1 - 6/1) to provide the title compound **117** (318 mg, 87%) as a colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +2.71$ (c 0.82, CHCl_3); IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 3481, 2956, 2929, 2856, 1513, 1464, 1400, 1248, 1203, 1038, 1007, 939, 899, 835, 806, 775, 758, 569, 543, 530, 501; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.47 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.94 (td, $J = 7.6, 3.7$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 4.6, 1.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.49 (dd, $J = 9.2, 4.3$ Hz, 1H), 3.32-3.27(m, 2H), 3.31(s, 3H), 3.14 (dt, $J = 11.7, 4.6$ Hz, 1H), 2.37-2.32 (br-m, 1H), 2.29 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.16-1.94 (m, 3H), 1.86 (m, 3H), 1.71 (m, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.91 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.73 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ) 158.9, 151.6, 147.3, 131.3, 129.3, 128.9(2C), 128.5, 126.8, 124.0, 119.4, 113.6(2C), 113.4, 83.7, 77.2, 75.0, 74.7, 73.8, 72.9, 64.5, 61.7, 58.8, 55.9, 55.3, 41.4, 36.2, 30.9, 25.9(3C), 25.8(3C), 21.6, 18.2, 18.1, 16.9, 16.0, 14.7, 14.3, 11.8, 11.6, -4.2, -4.25, -4.28, -4.4; HRMS-APCI (m/z) $[\text{M}-\text{H}]^-$ calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{79}\text{O}_8\text{Si}_2$ 827.5313, found 827.5316.

phenyl carbamate **118**



According to the procedure for preparation of **108**, compound **118** (300 mg, 74%) was obtained from **117** (323 mg, 0.36 mmol): $[\alpha]_D^{24} +32.35$ (*c* 0.27, CHCl₃); IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 3326, 2956, 2929, 2856, 1731, 1602, 1504, 1463, 1442, 1400, 1247, 1203, 1027, 939, 896, 835, 804, 775, 752, 690, 532; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 17.2, 11.0 Hz, 2H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.47 (dd, *J* = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.31-3.25 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.33-2.27 (br-m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.12-1.92 (m, 3H), 1.85-1.76 (m, 3H), 1.65 (dd, *J* = 12.6, 6.2 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.87 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.73 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), -0.003 (s, 3H), -0.02 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ) 158.8, 151.8, 147.1, 137.9, 131.3, 129.4, 129.1(2C), 129.0, 128.8, 127.1, 126.4, 124.0, 123.5, 123.3, 118.6, 113.6(2C), 83.6, 79.0, 74.7, 73.7, 73.1, 62.5, 61.9, 60.4, 58.7, 55.8, 55.2, 52.3, 41.1, 36.1, 31.2, 25.9(3C), 25.8(3C), 22.9, 22.6, 18.2, 18.0, 17.0, 16.0, 14.3, 13.2, 11.8, 11.5, -4.2, -4.3, -4.5(2C); HRMS-ESI (*m/z*) [*M*+H]⁺ calcd for C₅₄H₈₆NO₉Si₂ 948.5841, found 948.5845.

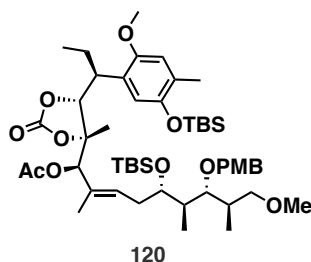
carbonate **119**



According to the procedure for preparation of **110**, compound **119** (197 mg, 74%) was obtained from **118** (288 mg, 0.36 mmol): $[\alpha]_D^{20} +16.23$ (*c* 0.4, CHCl₃); IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 3461, 2956, 2929, 2856, 1799, 1513, 1464, 1400, 1247, 1205, 1108,

1054, 1033, 939, 867, 835, 804, 773, 679, 559, 513; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.91 (br-s, 1H), 4.45 (dd, $J = 28.6, 11.0$ Hz, 2H), 3.92-3.88 (br-m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.48 (dd, $J = 9.2, 4.6$ Hz, 1H), 3.33-3.29 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.25 (dd, $J = 7.7, 4.5$ Hz, 2H), 2.24-2.11 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.68 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 1.66-1.58 (br-m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.71 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.03 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ) 163.6, 158.9, 154.2, 151.2, 147.5, 133.3, 131.2, 128.9 (2C), 128.7, 127.9, 122.8, 113.7 (2C), 113.6, 92.4, 88.0, 83.7, 80.3, 77.2, 74.7, 74.0, 72.4, 58.8, 55.7, 55.3, 41.5, 36.2, 31.1, 25.9 (3C), 25.8 (3C), 24.3, 18.2, 18.0, 16.9, 15.9, 15.8, 14.2, 11.5, 11.0, -4.2 (2C), -4.3, -4.4; HRMS-APCI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{81}\text{O}_{10}\text{Si}_2$ 873.5368, found 873.5371.

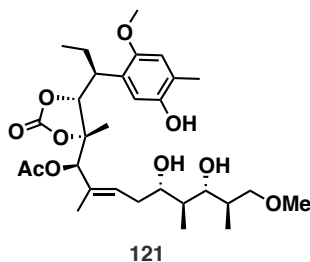
acetate **120**



According to the procedure for preparation of **111**, compound **120** (211 mg, 94%) was obtained from **119** (216 mg, 0.25 mmol): $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +30.78$ (c 1.0, CHCl_3); IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 2929, 2856, 1805, 1745, 1514, 1464, 1371, 1246, 1205, 1111, 1051, 1018, 939, 897, 835, 804, 775, 681, 573, 511; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) 7.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.44 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.88-4.74 (br-s, 1H), 4.43 (dd, $J = 20.6, 10.8$ Hz, 2H), 3.90 (dd, $J = 9.6, 5.7$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.47 (dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 9.0, 7.4$ Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.25 (dd, $J = 7.6, 4.6$ Hz, 1H), 3.13 (br-s, 1H), 2.22-2.16 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.90 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), -0.007 (s, 3H), -0.068 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ) 169.1, 159.0, 153.7, 151.2, 147.5, 131.1, 131.0, 129.8, 128.9 (2C), 128.1, 119.2, 113.69 (3C), 87.0, 83.7, 80.7, 77.3, 74.6, 74.0,

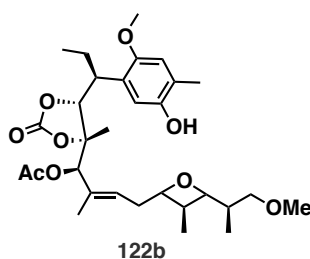
72.4, 58.8, 55.7, 55.3, 49.3, 49.0, 41.5, 36.2, 31.7, 25.92 (3C), 25.86 (3C), 24.0, 20.9, 18.3, 18.1, 17.3, 17.0, 15.9, 14.4, 11.8, 11.2, -4.0, -4.3, -4.4 (2C); HRMS-APCI (m/z) $[M+H]^+$ calcd for $C_{50}H_{83}O_{11}Si_2$ 915.5474, found 915.5474.

phenol **121**



According to the procedure for preparation of **112**, compound **121** (63 mg, 97%) was obtained from **120** (105 mg, 0.12 mmol): $[\alpha]_D^{24} +28.61$ (c 0.51, $CHCl_3$); IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 3272, 2967, 2928, 2868, 1797, 1747, 1520, 1458, 1409, 1373, 1228, 1203, 1093, 1053, 1024, 972, 928, 910, 875, 798, 769, 752, 701, 679, 660, 623, 607, 596, 582, 569, 555, 542, 536, 523, 515, 503; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) 8.21 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.71 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.36 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.86 (br-m, 1H), 3.79 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.58 (br-m, 1H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.44 (dd, J = 14.3, 6.6 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.78 (td, J = 8.7, 6.9 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.39 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.84 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.69 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) 169.3, 153.6, 150.1, 148.8, 131.5, 130.0, 124.2, 123.5, 114.2, 113.8, 87.1, 83.4, 82.3, 80.7, 77.9, 75.3, 59.5, 55.9, 42.1, 37.3, 34.7, 32.8, 27.1, 20.9, 18.2, 16.1, 15.5, 14.8, 14.0, 10.3; HRMS-APCI (m/z) $[M+H]^+$ calcd for $C_{30}H_{47}O_{10}$ 567.3169, found 567.3159.

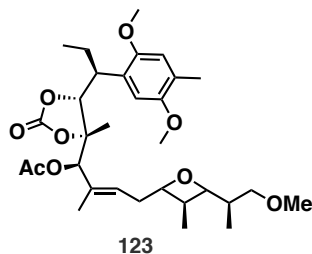
oxetane **122b**



To a solution of **121** (3.0 mg, 5.3 μ mol) in toluene (1.1 mL) were added PPh_3 (14 mg, 53 μ mol) and DEAD (24 μ l, 5.3 μ mol) at 0 $^{\circ}C$ under N_2 atmosphere. After stirring for

30 min at 0 °C, the reaction mixture was warmed to 40 °C and stirred for 3 h. The reaction mixture was filtered through Celite[®] pad and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Purification by pre. TLC (hexane/EtOAc = 1/1) provided the title compound **122** (1.9 mg, 55%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{19} +44.70$ (*c* 0.1, CHCl₃); IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 3279, 2964, 2932, 2877, 1801, 1743, 1517, 1457, 1410, 1369, 1313, 1230, 1200, 1059, 1016, 991, 972, 926, 903, 866, 798, 773, 752, 698, 681, 609, 594, 557, 544, 519, 513, 505; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 7.94 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.25 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 8.9, 7.7 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.46 (td, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.94 (dd, *J* = 15.5, 7.4 Hz, 1H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.23-2.21 (m, 1H), 2.23 (m, 3H), 2.13 (br-m, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.42-1.36 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ) 169.4, 153.2, 150.6, 149.0, 132.6, 131.5, 124.5, 123.2, 114.3, 114.1, 90.1, 88.0, 83.9, 81.1, 80.1, 74.2, 59.0, 56.0, 39.9, 36.9, 35.2, 29.4, 27.3, 20.8, 18.2, 16.3, 13.3 (2C), 11.2, 10.5; HRMS-APCI (*m/z*) [M+H]⁺ calcd for C₃₀H₄₅O₉ 549.3064, found 549.3066.

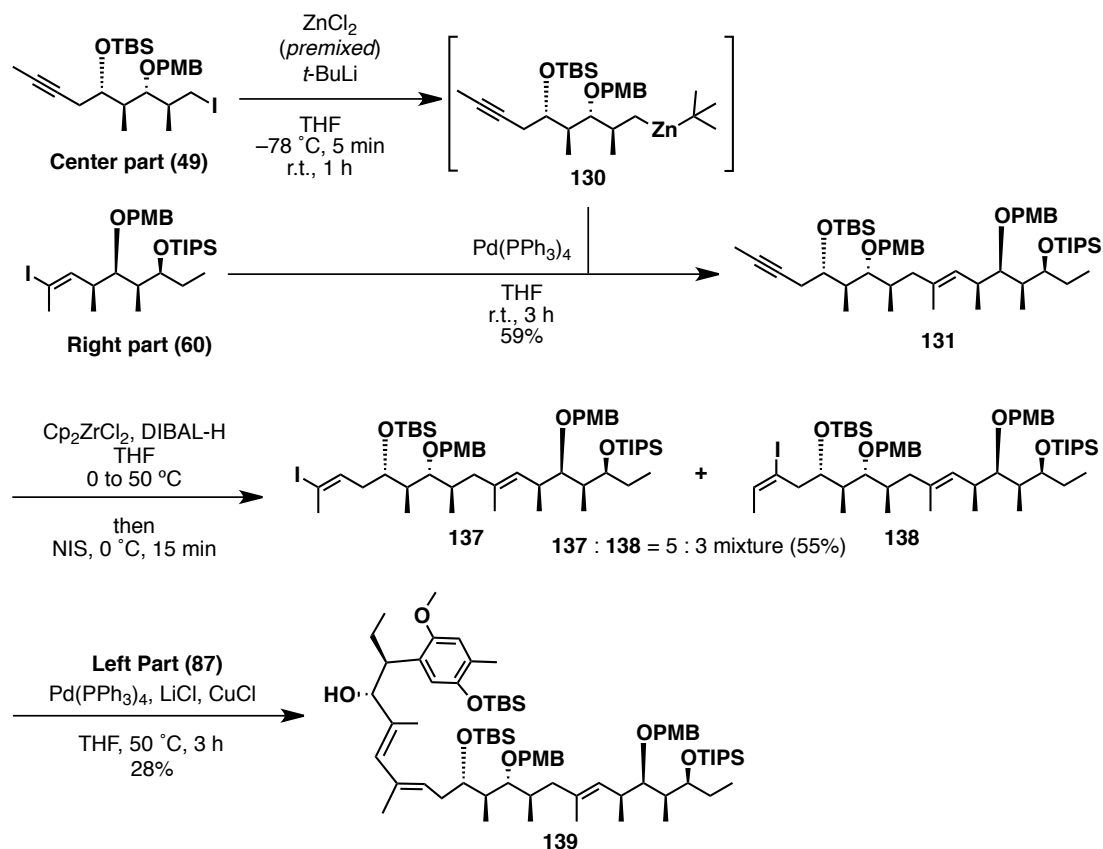
methyl ether **123**



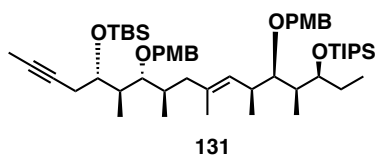
To a solution of **122** (1.2 mg, 2.2 μ mol) in DMF (1.1 mL) were added MeI (1.4 μ L, 22 μ mol) and K₂CO₃ (3.0 mg, 22 μ mol) at room temperature under N₂ atmosphere. After stirring for 20 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with H₂O (10 mL) and extracted with EtOAc (2 \times 10 mL). The combined organic layer was washed with brine (3 \times 20 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by pre. TLC (hexane/EtOAc = 3/2) provided the title compound **123** (1.0 mg, 81%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{18} +16.77$ (*c* 0.05, CHCl₃); IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 2956, 2929, 2856, 1614, 1513, 1504, 1471, 1464, 1398, 1375, 1362, 1302, 1248, 1205, 1109, 1007, 939, 896, 877, 835, 804, 775, 679, 632, 613, 570, 561, 542, 520, 513, 505; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 6.70 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.31 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H),

4.82 (s, 1H), 4.82-4.74 (br-m, 1H), 4.59 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 8.5, 6.4$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.39 (dd, $J = 8.9, 4.4$ Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.75 (dd, $J = 15.0, 7.2$ Hz, 1H), 2.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.71 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ) 169.3, 152.0, 151.0, 131.0, 128.7, 126.7, 115.4, 114.2, 98.7, 98.4, 88.1, 87.1, 86.5, 80.6, 80.0, 74.0, 59.0, 56.4, 55.9, 40.0, 35.4, 31.0, 30.7, 20.8, 17.4, 16.3, 14.2, 13.6, 11.5, 11.1, 11.0; HRMS-APCI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{O}_9$ 563.3220, found. 563.3211.

7-5 Actinoallolide A の全炭素骨格を有する鎖状中間体の合成



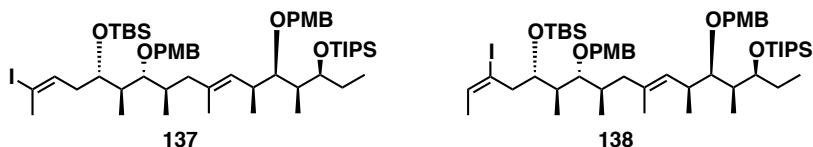
center - right coupling product (131)



To a solution of center part (**49**) (0.12 g, 0.21 mmol) in THF (0.8) were added dropwise ZnCl_2 (1.0 M in Et_2O , 0.21 , 0.21 mmol) and $t\text{-BuLi}$ (1.6 M in pentane, 0.40 , 0.21 mmol) at -78°C under N_2 atmosphere. After stirring for 1 h at room temperature, the resulting mixture was added to a solution of right part (**60**) (0.10 g, 0.18 mmol) and $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (7.4 mg, 0.64 mmol) in THF (0.4). After stirring for further 3 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with H_2O (15), extracted with Et_2O (15 \times 3). The combined organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography on silica gel (hexane/ EtOAc = 50/1) to provide the title compound **128** (91.7 mg, 59%) as a colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{30} +19.2$ (c 0.1, CHCl_3); IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 2931, 2861, 2267, 2183, 2090, 1612, 1511, 1457, 1249, 1172, 1064, 925, 879,

771, 570; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 7.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H) 5.07 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.54-4.46 (br-m, 4H), 4.09 (ddd, $J = 7.5, 4.0, 2.9$ Hz, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.29 (dd, $J = 6.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 8.4, 2.9$ Hz, 1H), 2.70 (ddd, $J = 7.3, 6.6, 2.9$ Hz, 1H), 2.38 (br-d, $J = 16.6$, 1H), 2.24-2.15 (br-m, 2H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 4H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.08 (s, 21H), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.93-0.84 (m, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ) 158.94, 158.91, 132.5, 131.43, 131.37, 130.4, 129.1 (2C), 129.0 (2C), 113.7 (2C), 113.6 (2C), 85.8, 83.9, 78.1, 76.4, 75.3, 74.5, 74.3, 72.5, 55.22, 55.20, 41.9, 40.7, 39.8, 36.6, 33.5, 27.1, 25.9 (3C), 23.4, 18.4 (3C), 18.3 (3C), 18.1, 17.10, 17.08, 16.2, 13.2 (3C), 11.1, 10.1, 9.3, 3.5, -4.4, -4.7; HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{53}\text{H}_{90}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$ 901.6174, found, 901.6143.

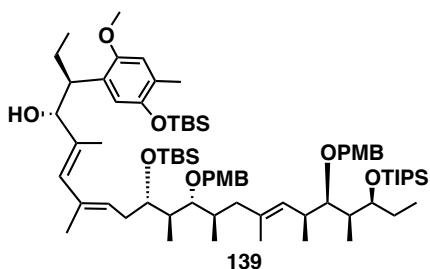
vinyl iodide **137** and **138**



According to the procedure for preparation of **59**, compound **137** and **138** (5:3 mixture, 30.8 mg, 30.15 μmol) were obtained from **131** (48.0 mg, 54.58 μmol).

**The crude mixture was purified briefly and used in the next reaction. The analytical data are not shown because of its complexity with the regioisomer of a vinyl iodide.*

key linear intermediate (**139**)

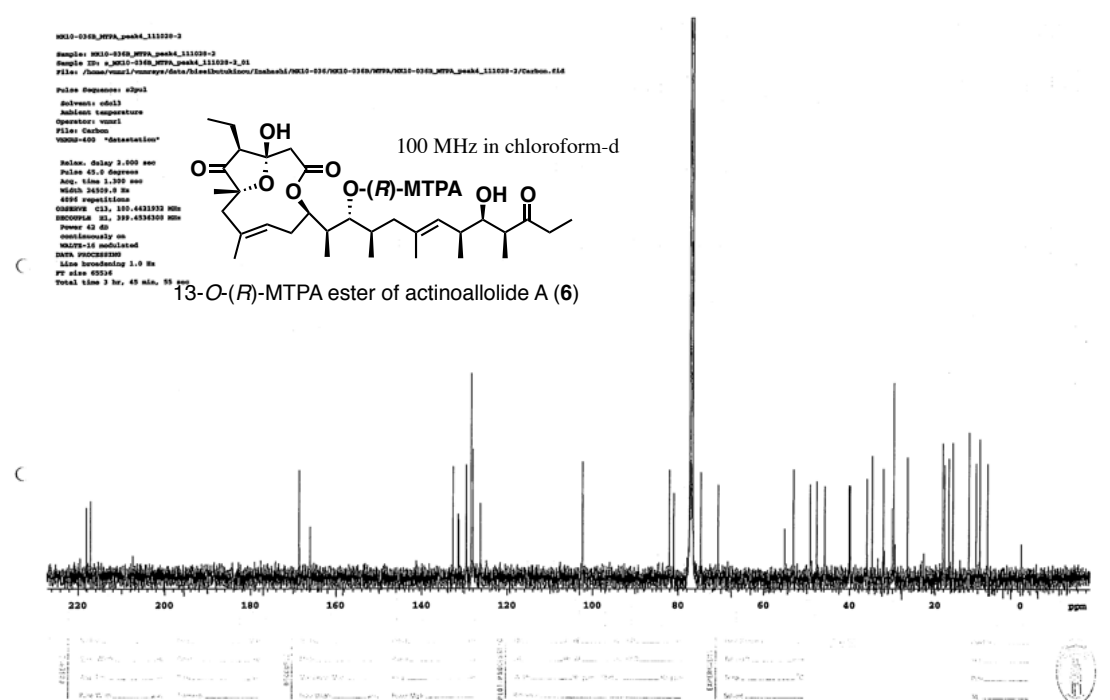
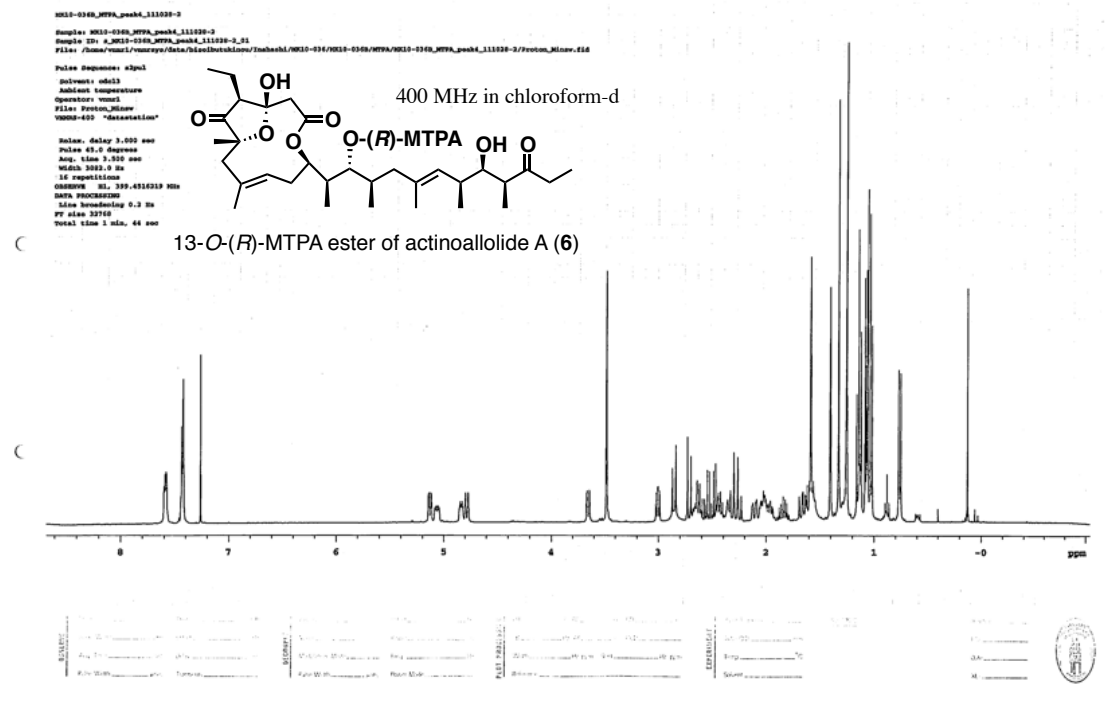


To a solution of 1.8:1 mixture of **137** and **138** (34.2 mg, 33.95 μmol) in THF (0.33) was added (+)-**9** (34.8 mg, 65.98 μmol), LiCl (10.4 mg, 0.24 mmol), CuCl (20.2 mg, 0.20 mmol) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.8 mg, 2.38 μmol) at room temperature under N_2

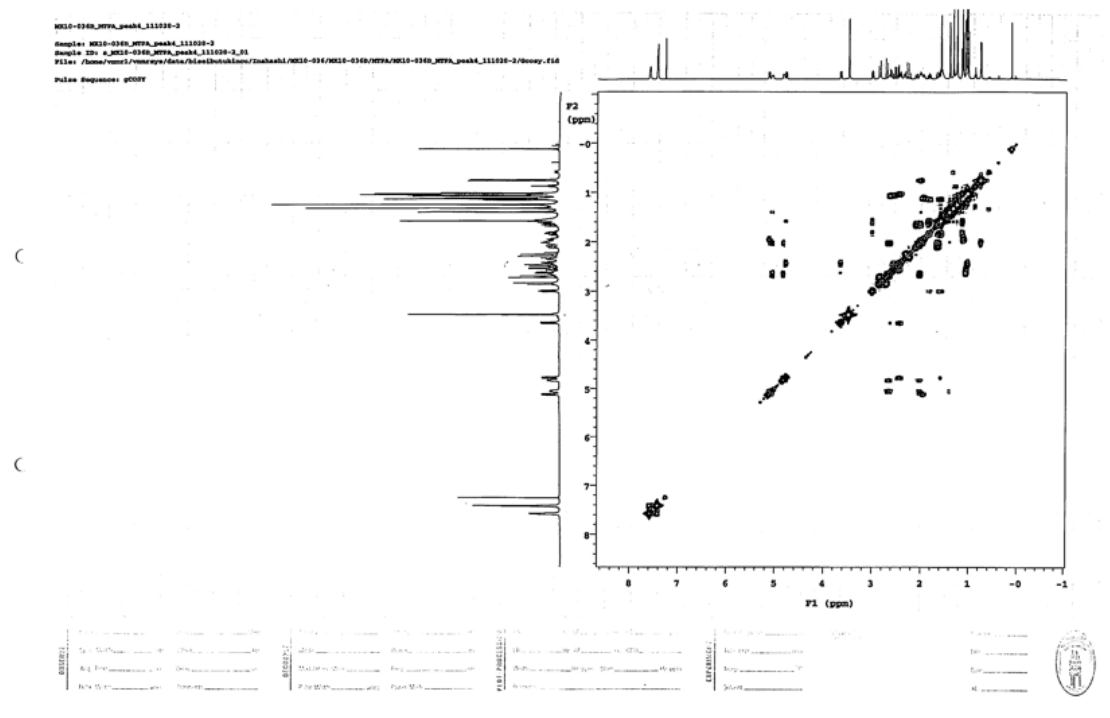
atmosphere. After stirring for 3 h at 50 °C, the reaction mixture was filtered through Celite[®] pad and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 20/1) to provide the title compound **139** (11.8 mg, 28%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{27} +2.6$ (*c* 1.0, CHCl₃); IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 3509, 3031, 2954, 2931, 2861, 1612, 1589, 1511, 1465, 1380, 1249, 1203, 1149, 1041, 964, 894, 779, 671, 516; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ) 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.854 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.851 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.22 (dd, *J* = 7.9, 7.0 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.16 (br-d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.95 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 2.9 Hz, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.29 (dd, *J* = 6.9, 4.6 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.26-2.09 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.91-1.74 (m, 5H), 1.68 (s, 3H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.07 (s, 21H), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.75 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.07 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) 158.9, 158.8, 151.8, 147.2, 135.2, 133.0, 132.5, 131.43, 131.42, 130.4, 130.1, 129.1 (2C), 128.7 (2C), 128.5, 127.7, 126.5, 119.5, 113.7 (2C), 113.60 (2C), 113.58, 85.9, 83.9, 80.8, 75.3, 74.5, 74.2, 72.9, 55.8, 55.2 (2C), 44.6, 42.0, 40.6, 39.8, 36.7, 33.4, 31.3, 27.1, 25.9 (3C), 25.8 (3C), 21.7, 18.4 (3C), 18.3 (3C), 18.2, 18.0, 17.3, 17.1 (2C), 16.9, 16.2, 14.2, 13.2 (3C), 12.2, 11.0, 10.1, 9.3, -4.2, -4.3, -4.4, -4.5; HRMS-ESI (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₇₄H₁₂₆O₉Si₃Na 1265.8607, found 1265.8582.

7-6 NMR チャート集

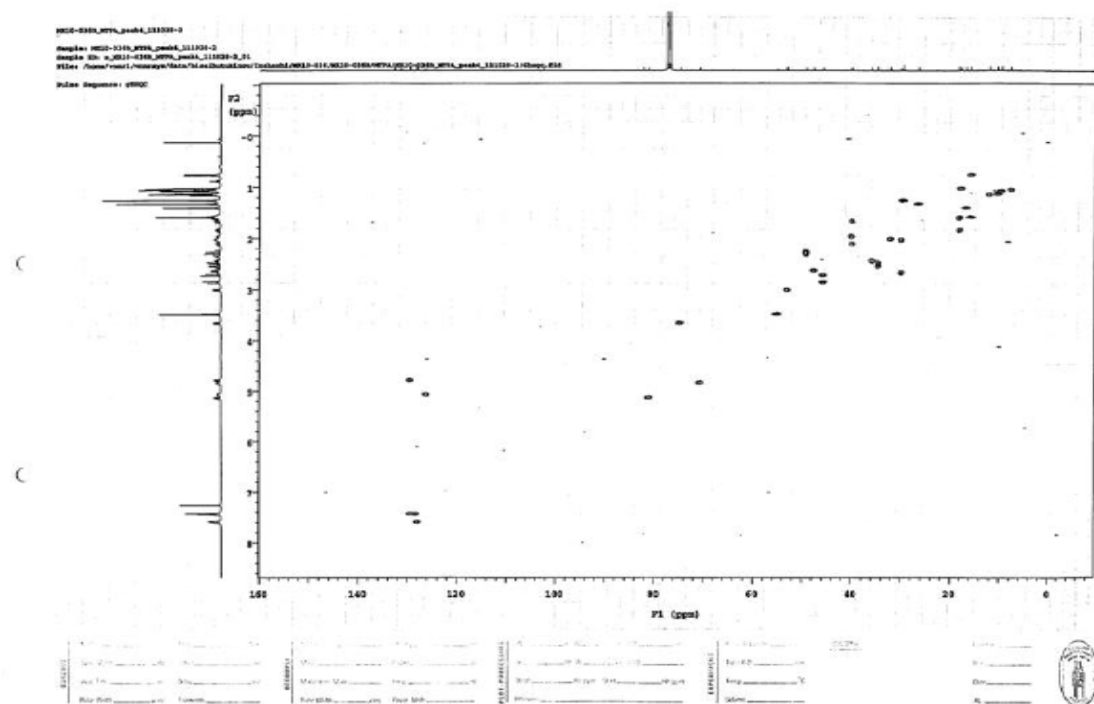
7-6-1 Actinoallolide A-E の絶対立体配置の決定



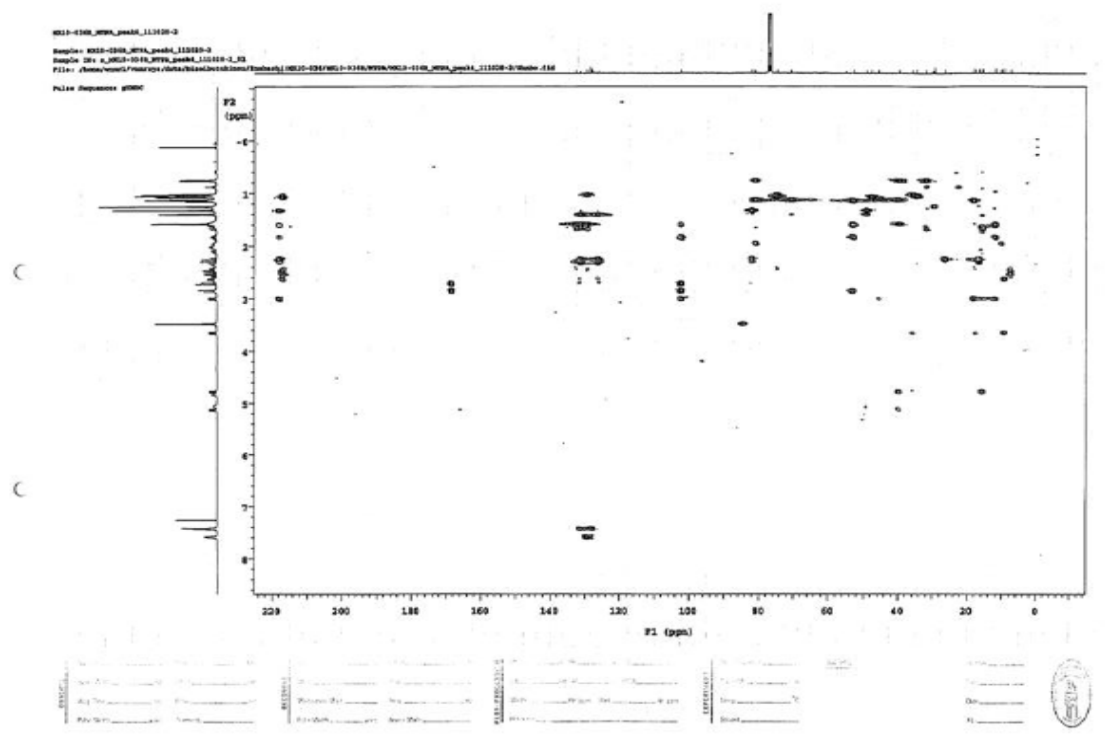
COSY spectrum of **6** (chloroform-d)



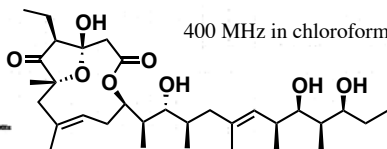
HSQC spectrum of **6** (chloroform-d)



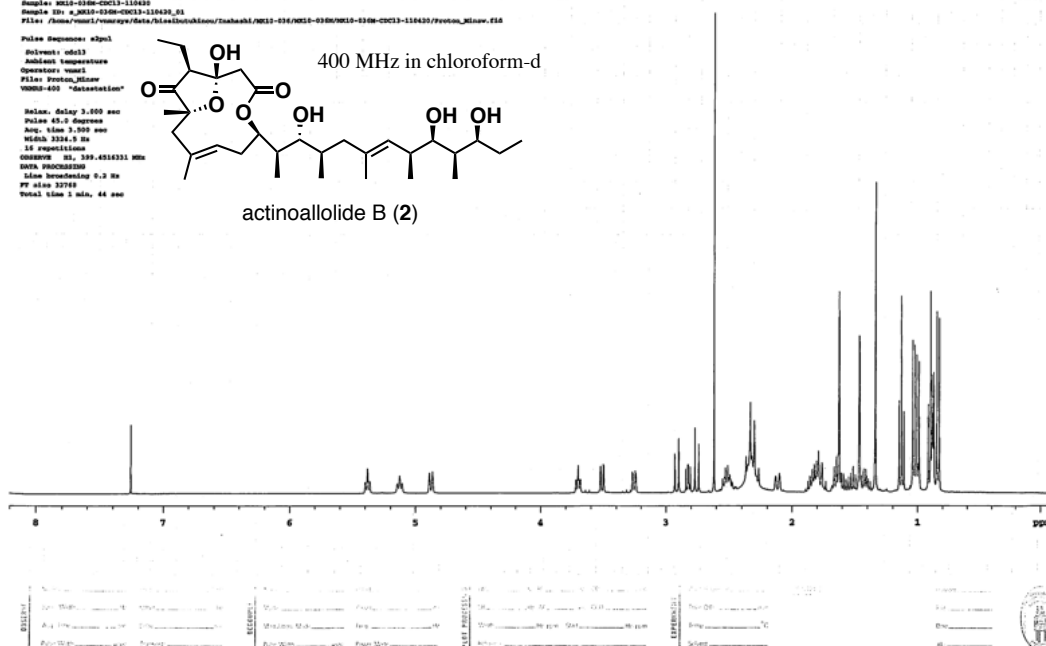
HMBC spectrum of **6** (chloroform-d)



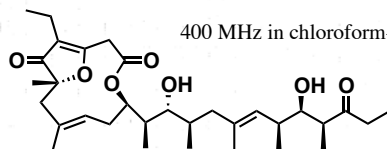
MS10-0306-0013-110430
 Sample: MS10-0306-0013-110430
 Sample ID: a_MS10-0306-0013-110430_01
 File: /home/vms1/wwww/data/biosubstances/Inhouse/MS10-0306/MS10-0306-0013-110430/Proton_Misc_F16
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: cdcl3
 Ambient Temperature
 Operator: vms1
 File: Proton_Misc_F16
 VMS0-003 "datastation"
 Relax. delay 3.000 sec
 Pulse 40.0 degrees
 Acq. time 3.300 sec
 Width 3334.5 Hz
 16 repetitions
 CQ000000 01. 399.4016333 MHz
 Data PROCESSING
 Line broadening 0.3 Hz
 FT size 32768
 Total time 3 min. 44 sec



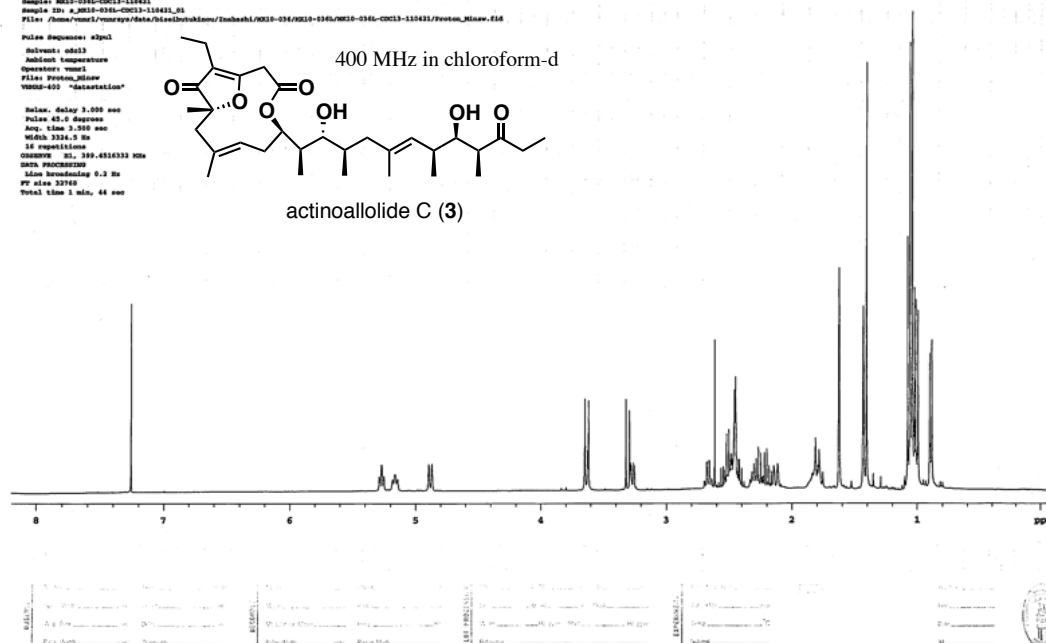
actinoallolide B (2)



MS10-0306-0013-110431
 Sample: MS10-0306-0013-110431
 Sample ID: a_MS10-0306-0013-110431_01
 File: /home/vms1/wwww/data/biosubstances/Inhouse/MS10-0306/MS10-0306-0013-110431/Proton_Misc_F16
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: cdcl3
 Ambient Temperature
 Operator: vms1
 File: Proton_Misc_F16
 VMS0-003 "datastation"
 Relax. delay 3.000 sec
 Pulse 40.0 degrees
 Acq. time 3.300 sec
 Width 3334.5 Hz
 16 repetitions
 CQ000000 01. 399.4016333 MHz
 Data PROCESSING
 Line broadening 0.3 Hz
 FT size 32768
 Total time 3 min. 44 sec

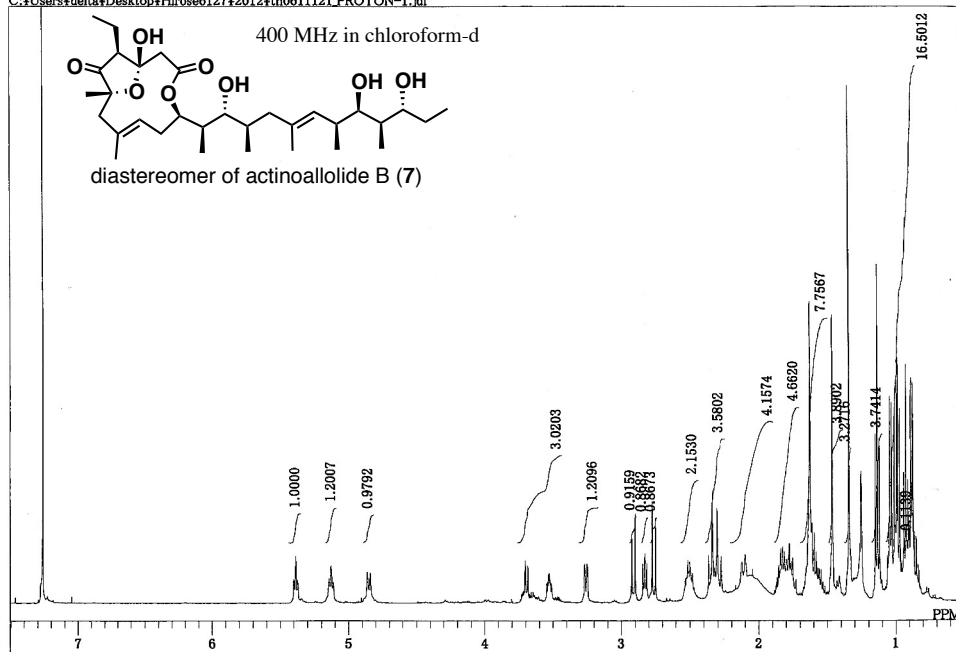


actinoallolide C (3)



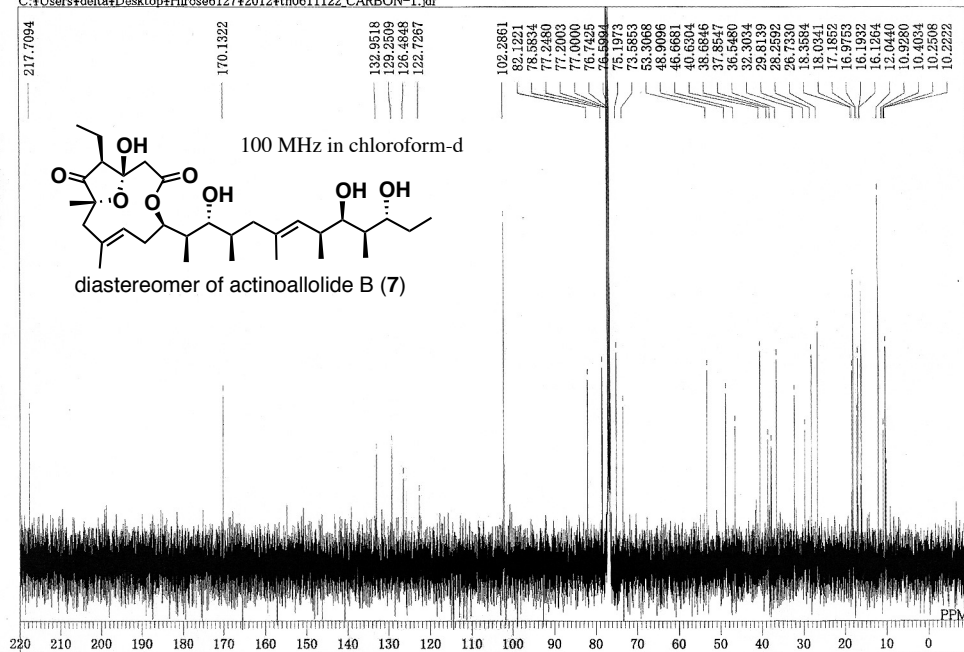
12037

C:\Users\delta\Desktop\Hirose6127\2012\H0611121_PROTON-1.idf



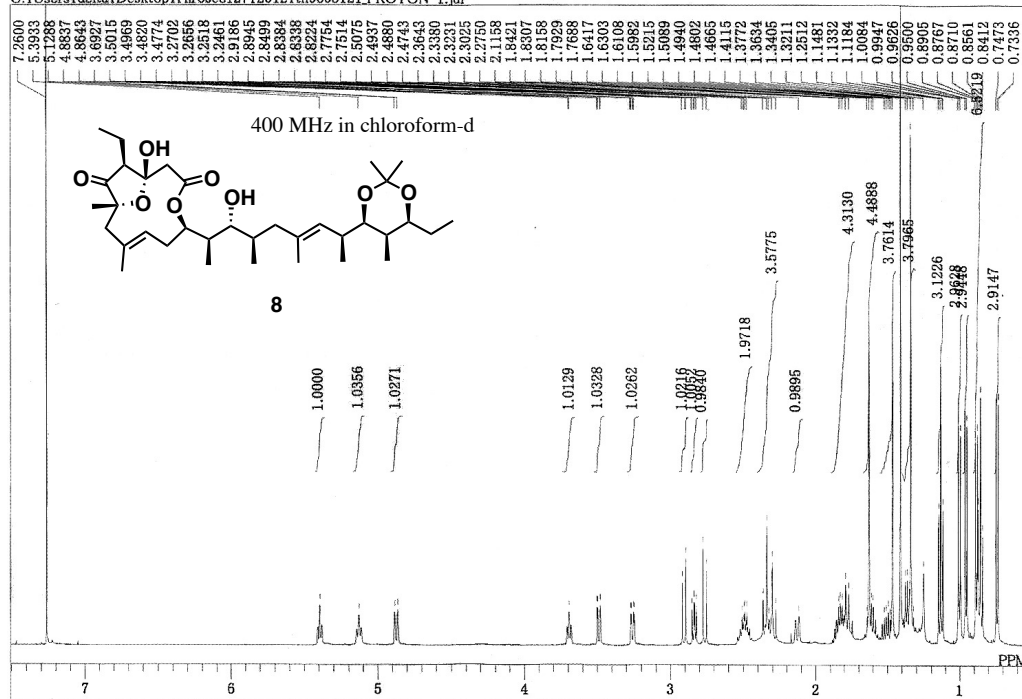
12037

C:\Users\delta\Desktop\Hirose6127\2012\H0611122_CARBON-1.idf



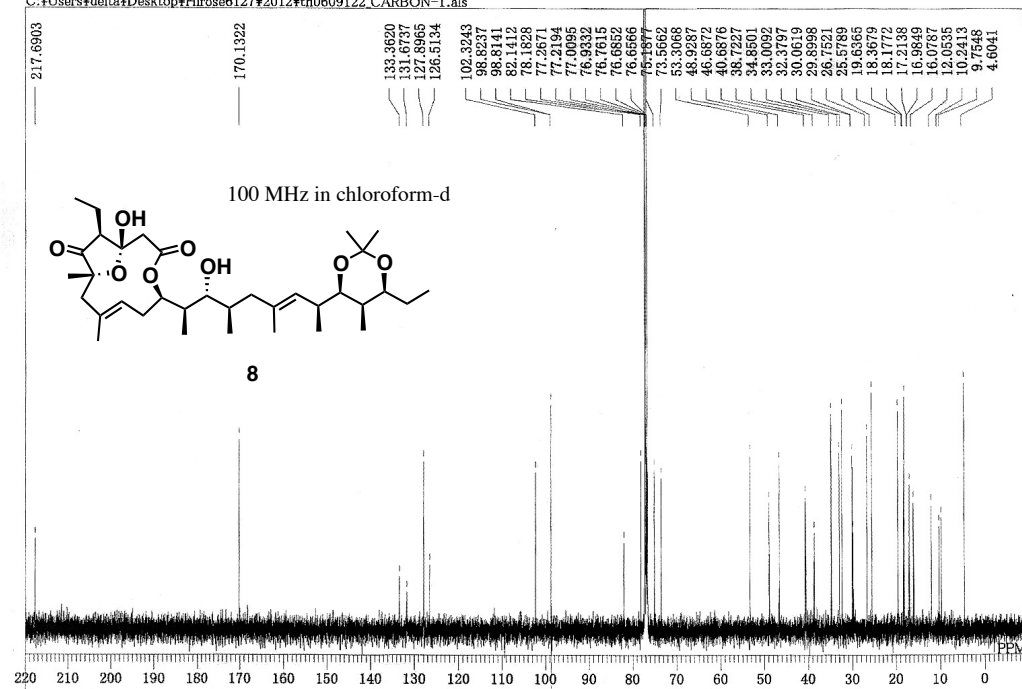
12041-IP

C:\Users\delta\Desktop\Hirose6127\2012\th0608121_PROTON-1_idf

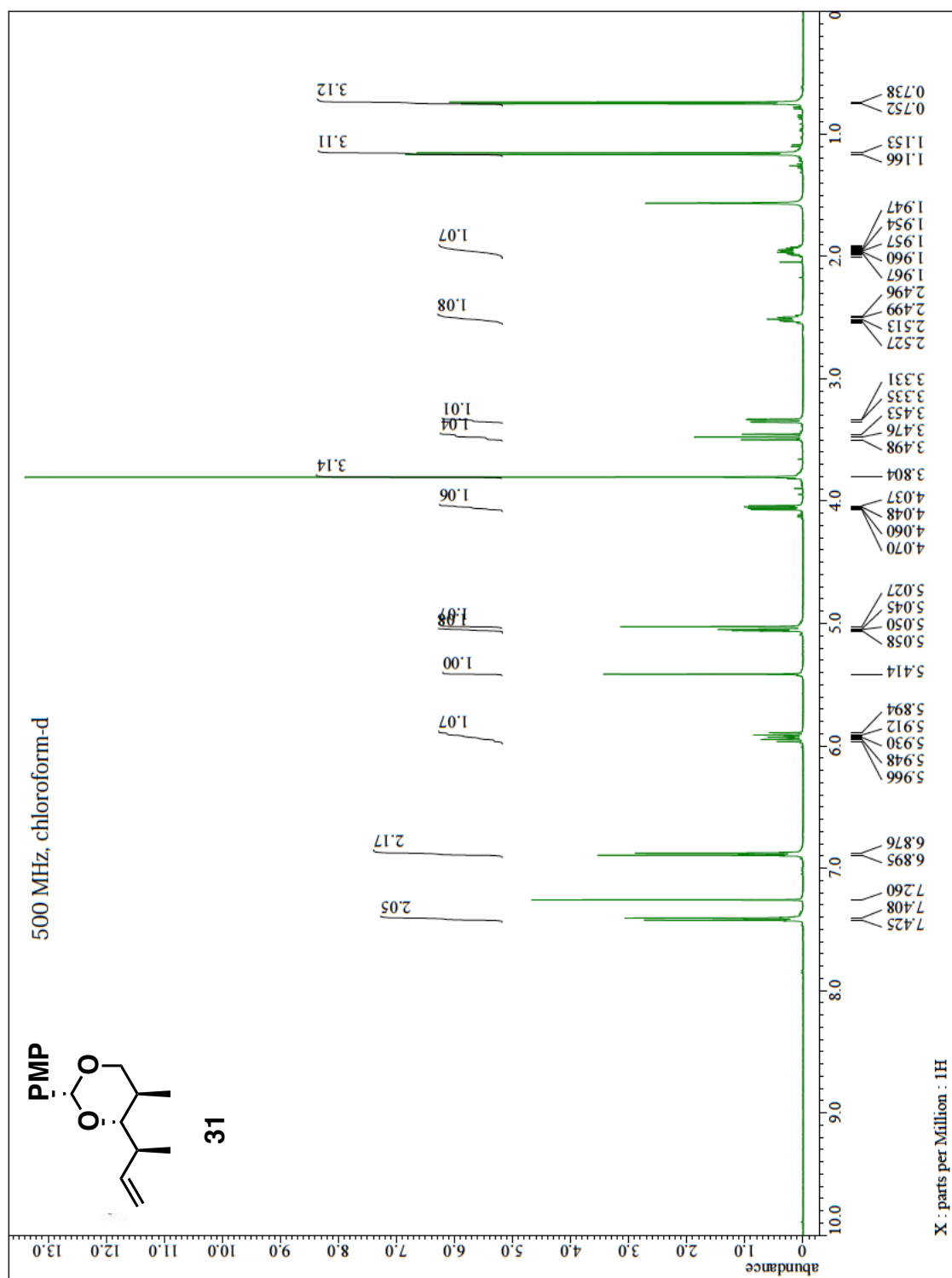


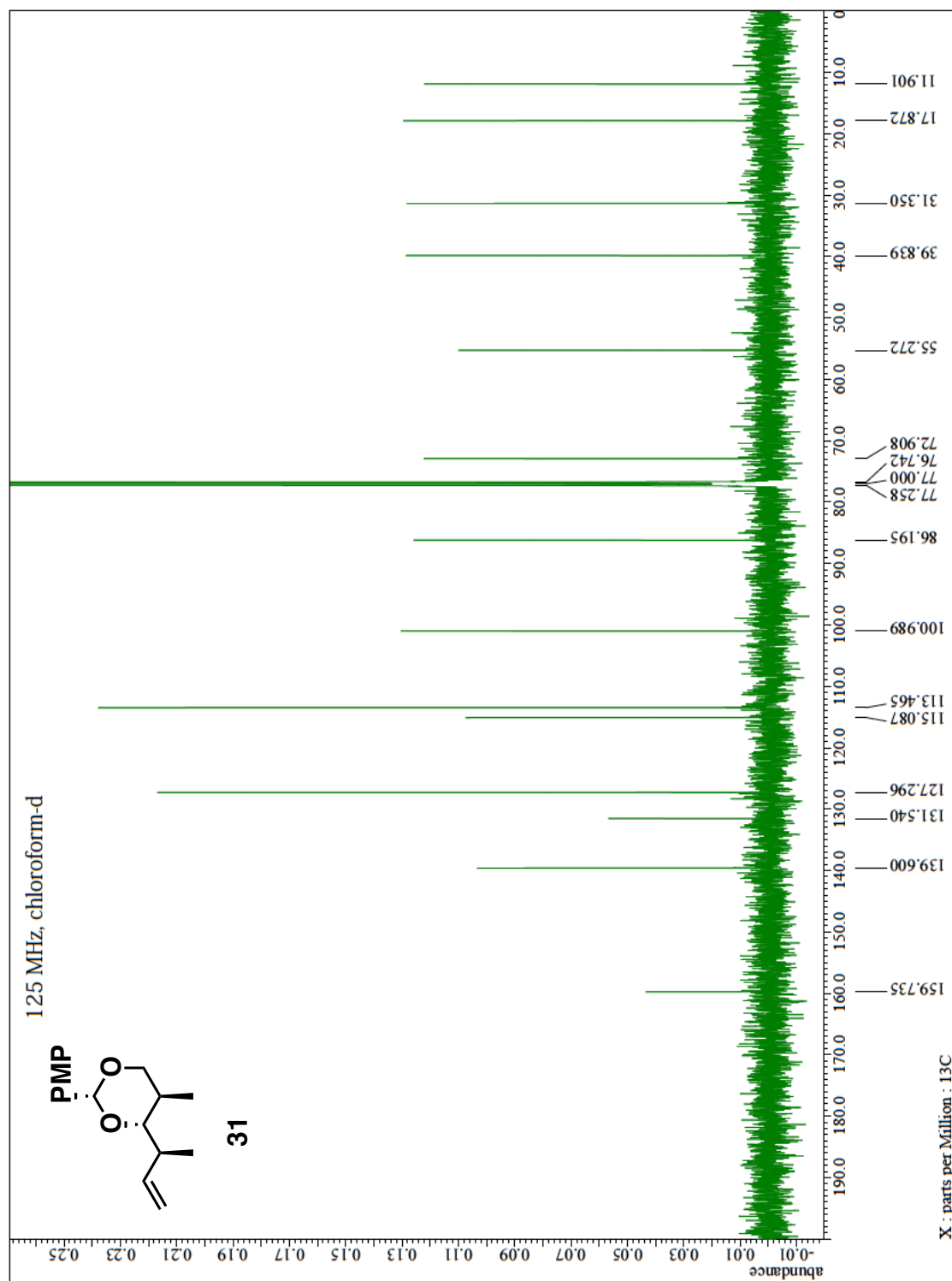
12041_C

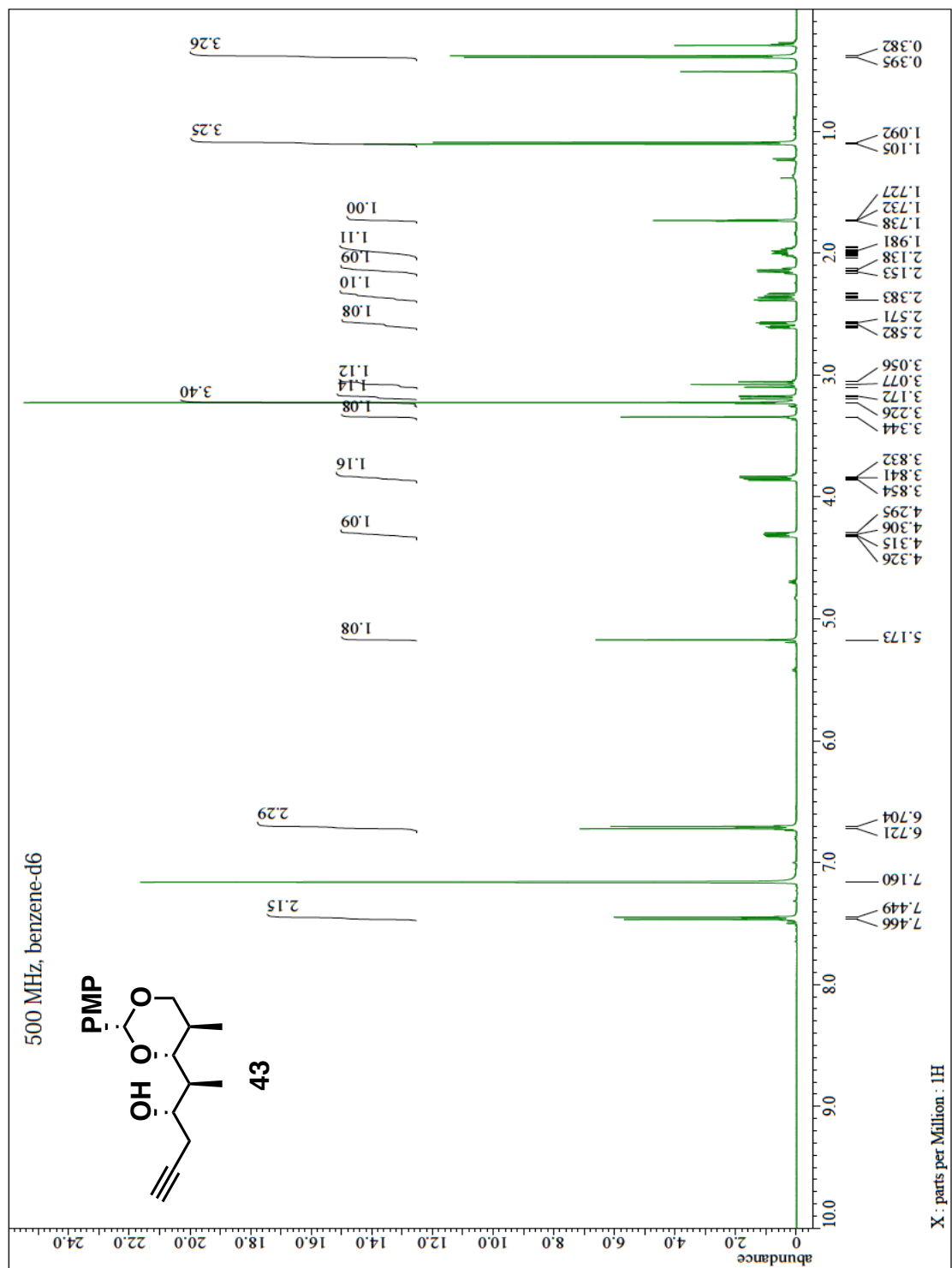
C:\Users\delta\Desktop\Hirose6127\2012\th0609122_CARBON-1.als

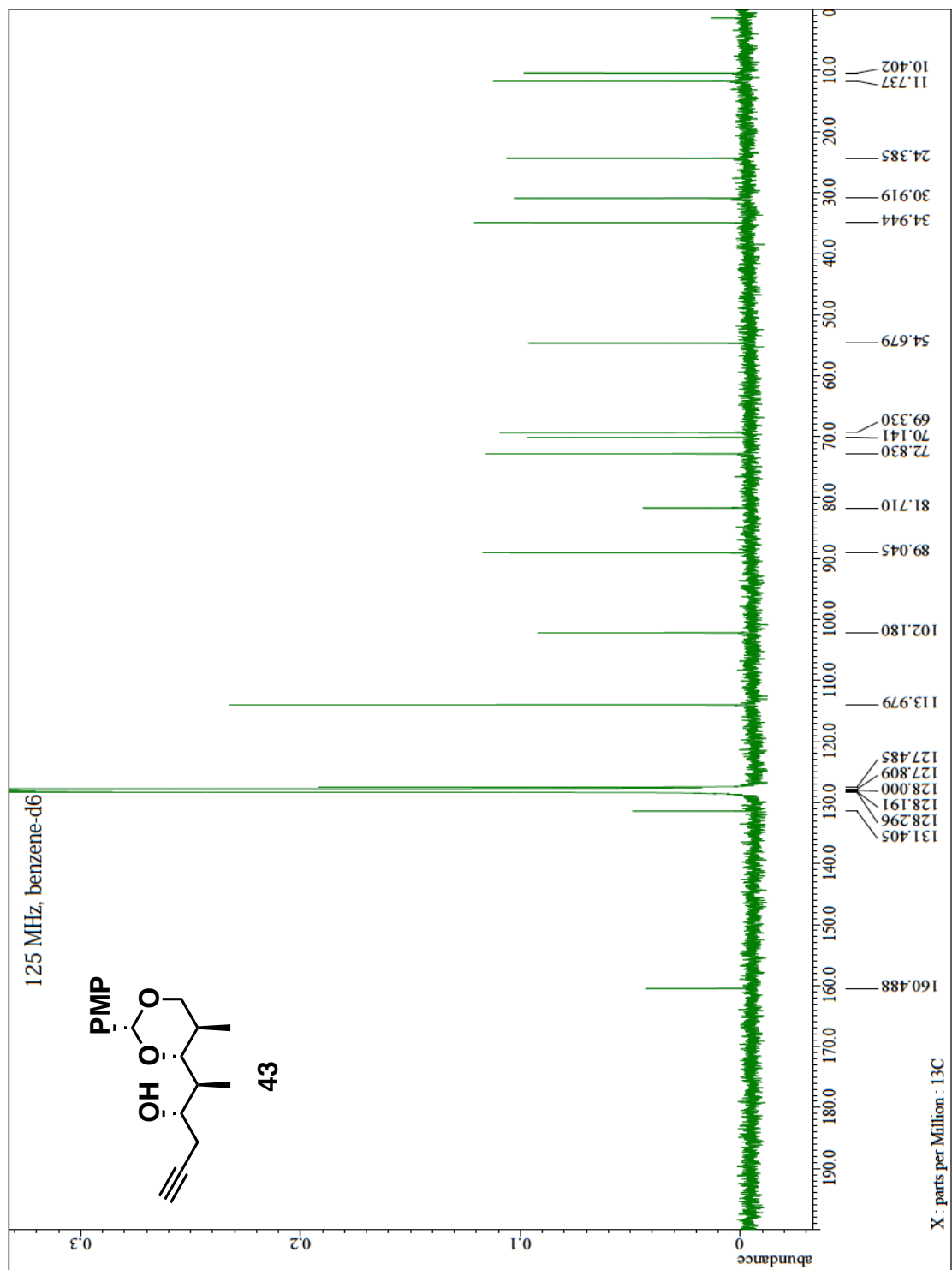


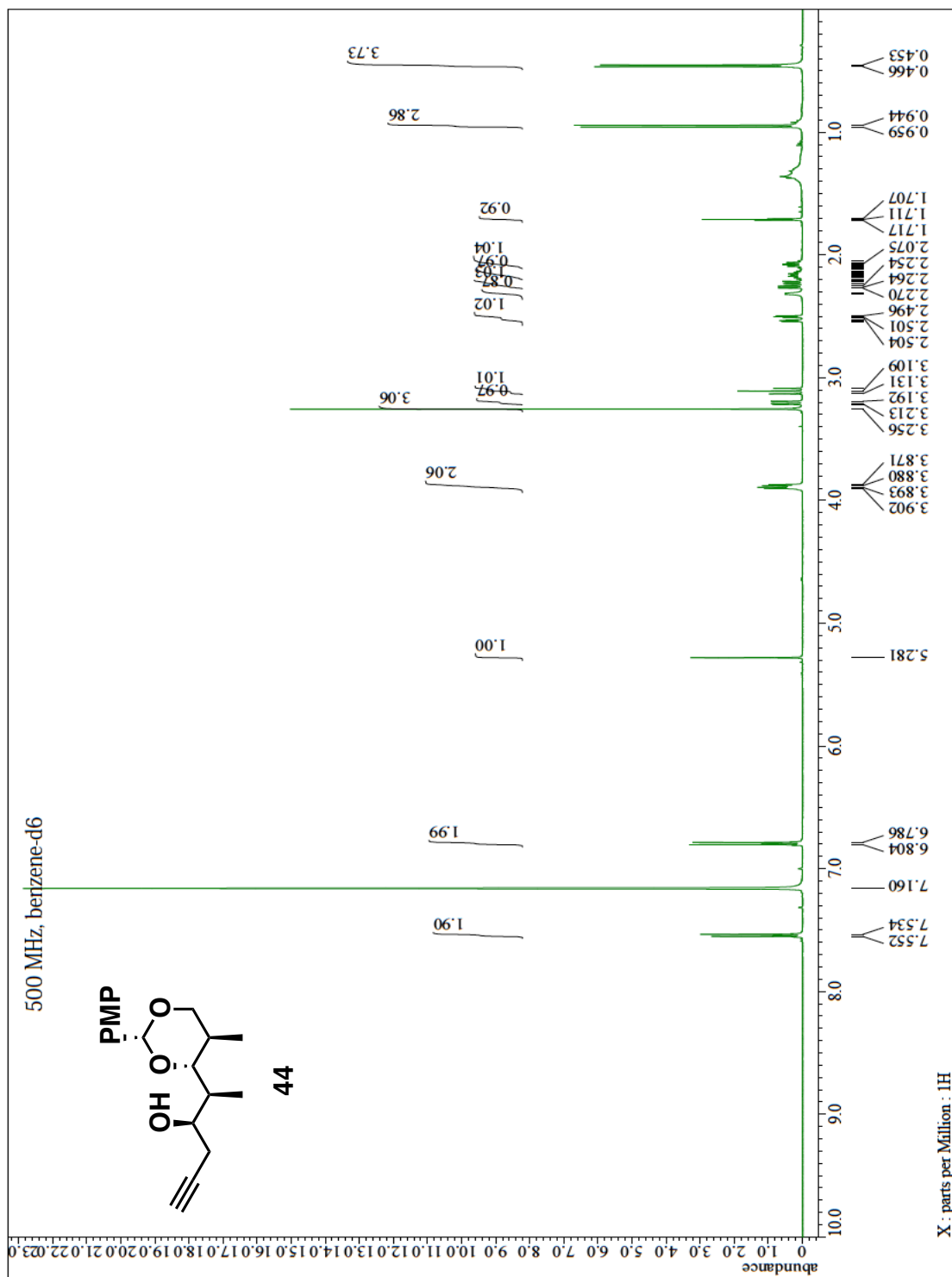
7-6-2 Center part の合成

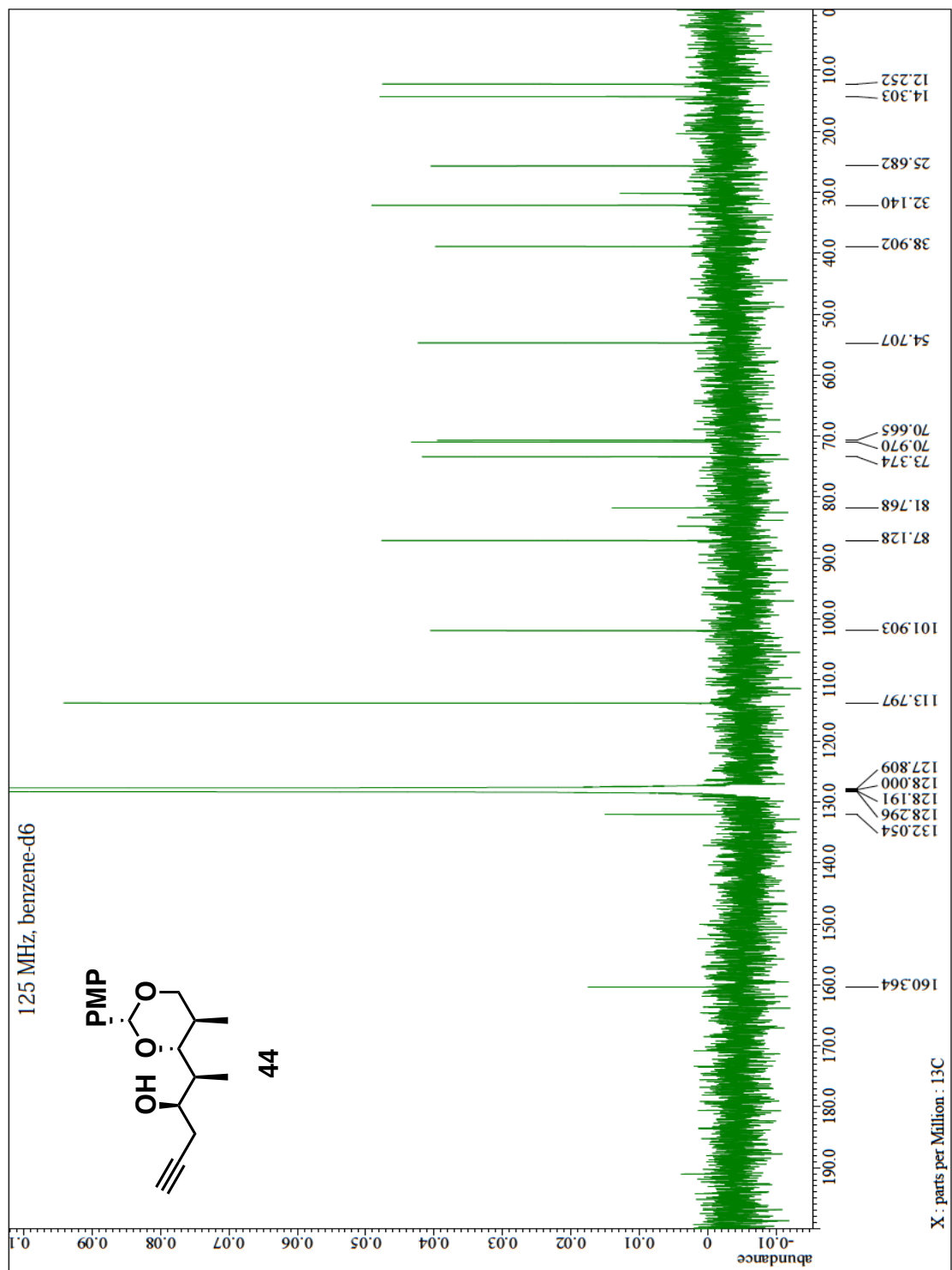




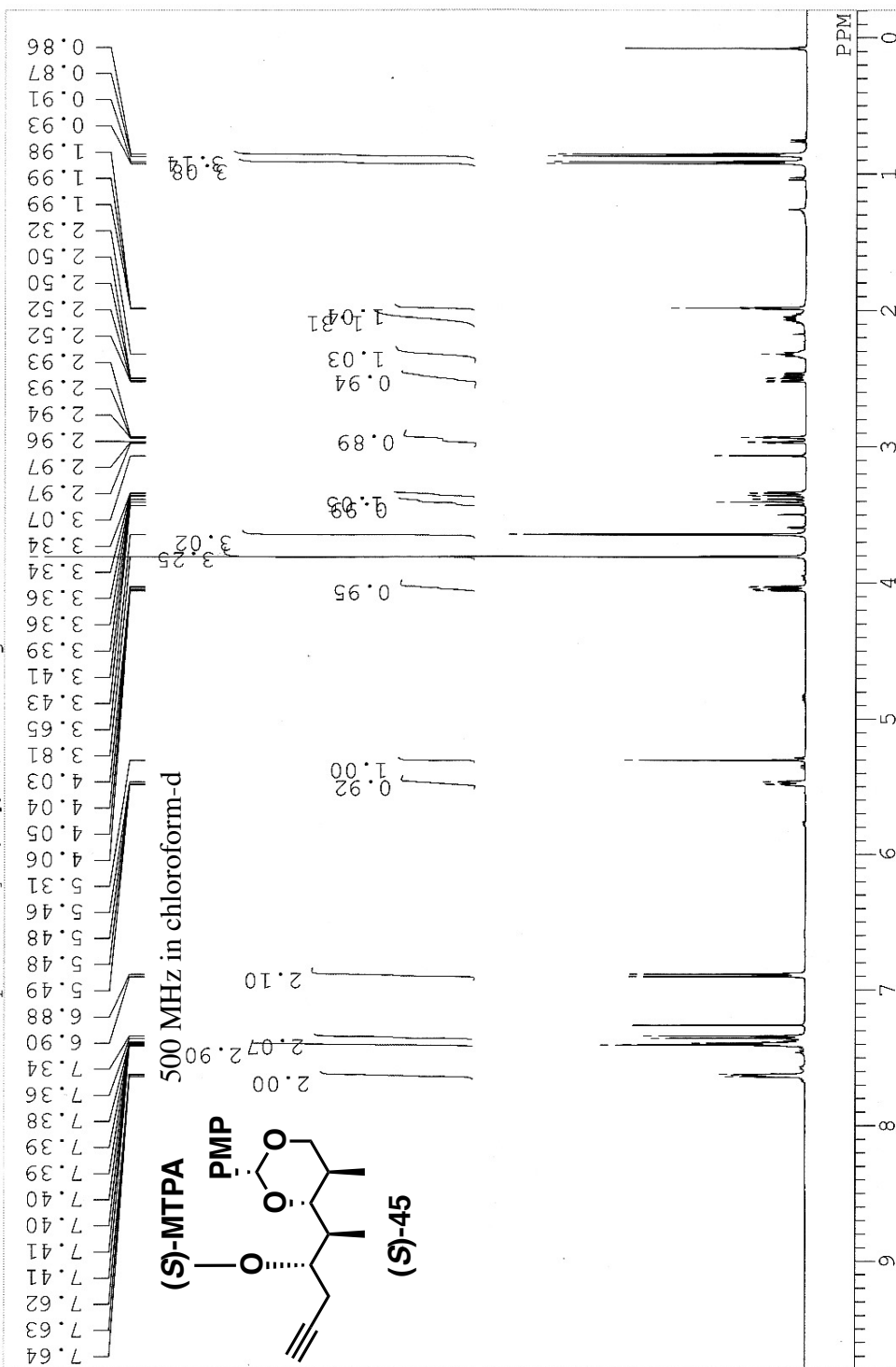


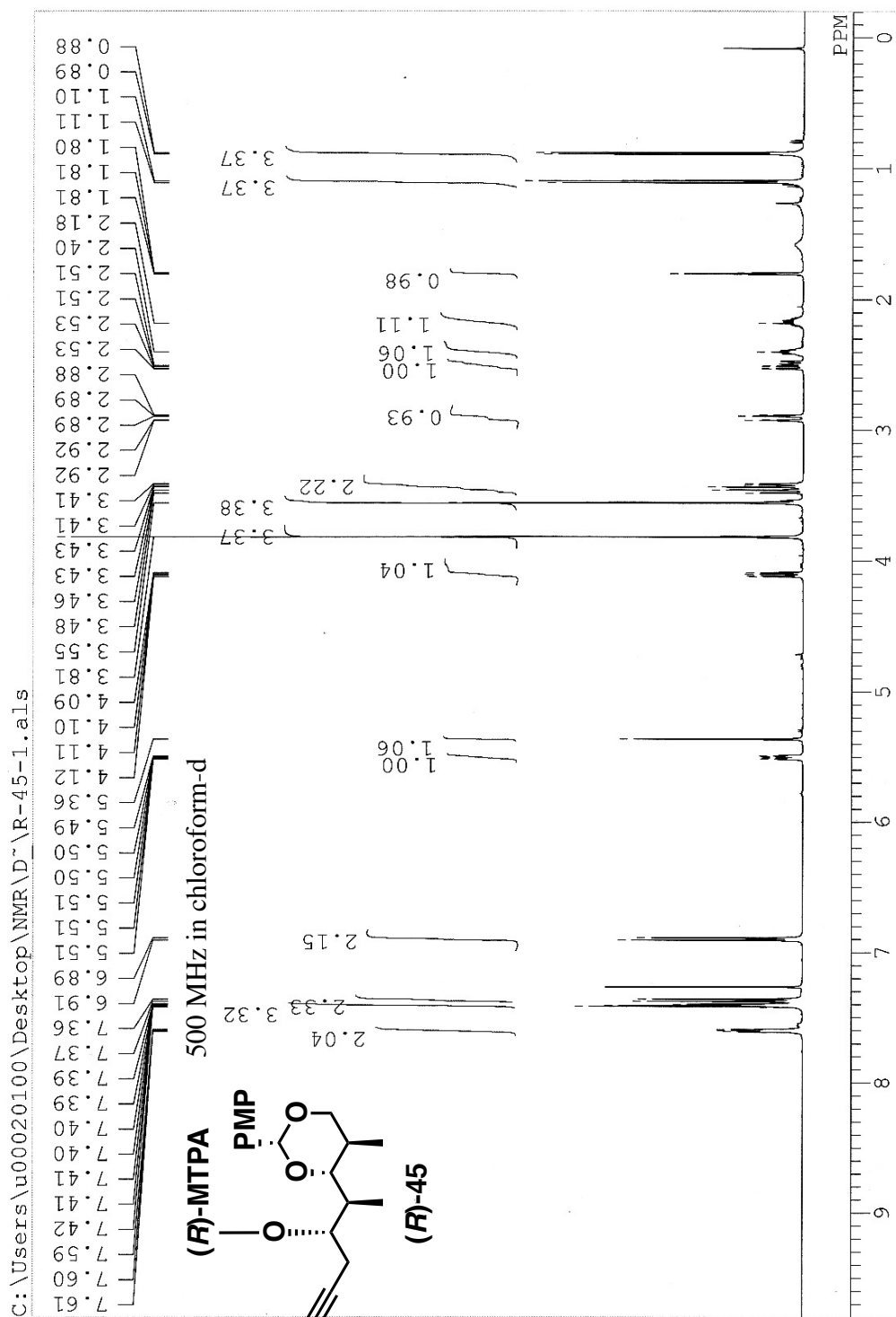


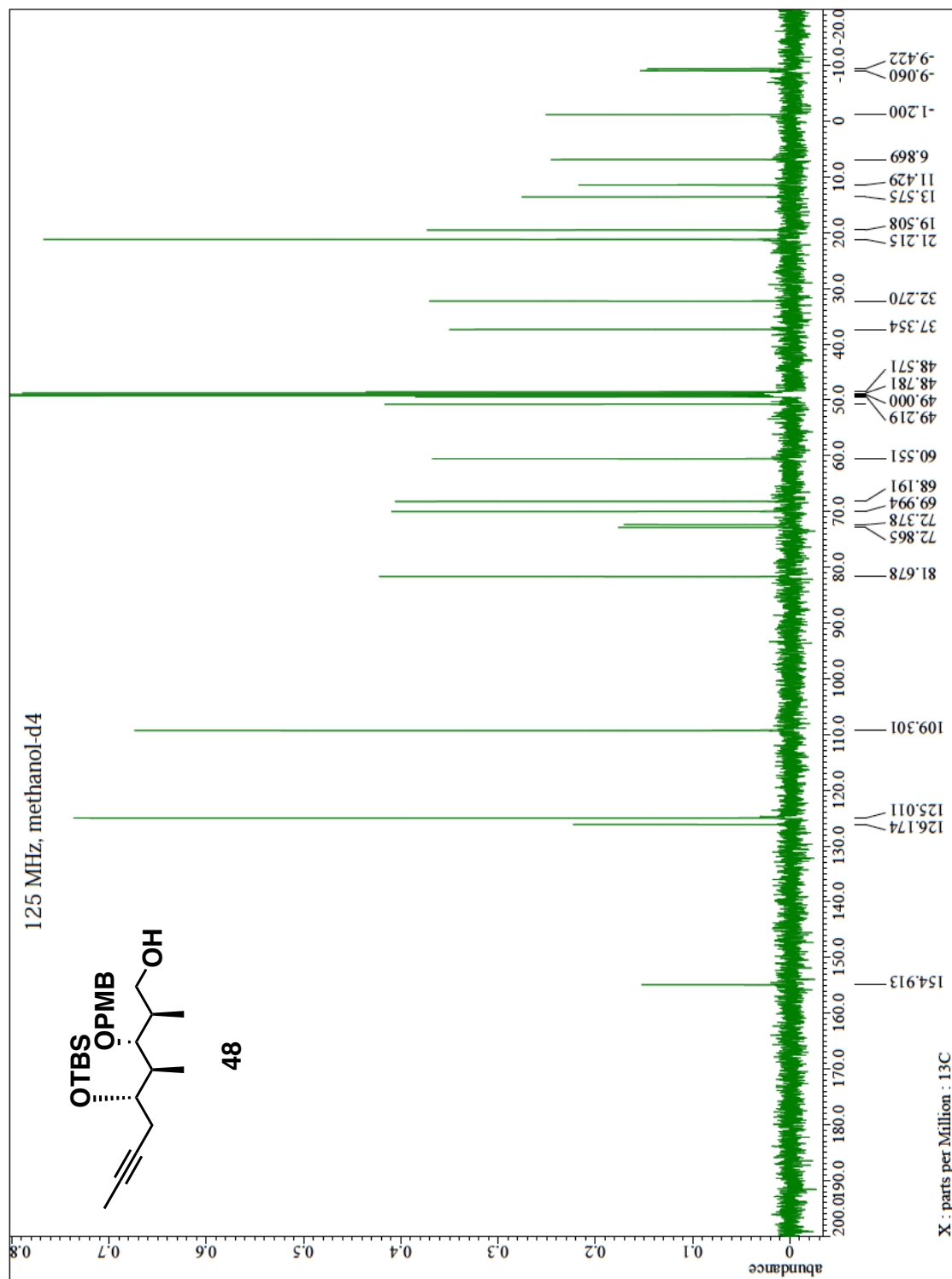


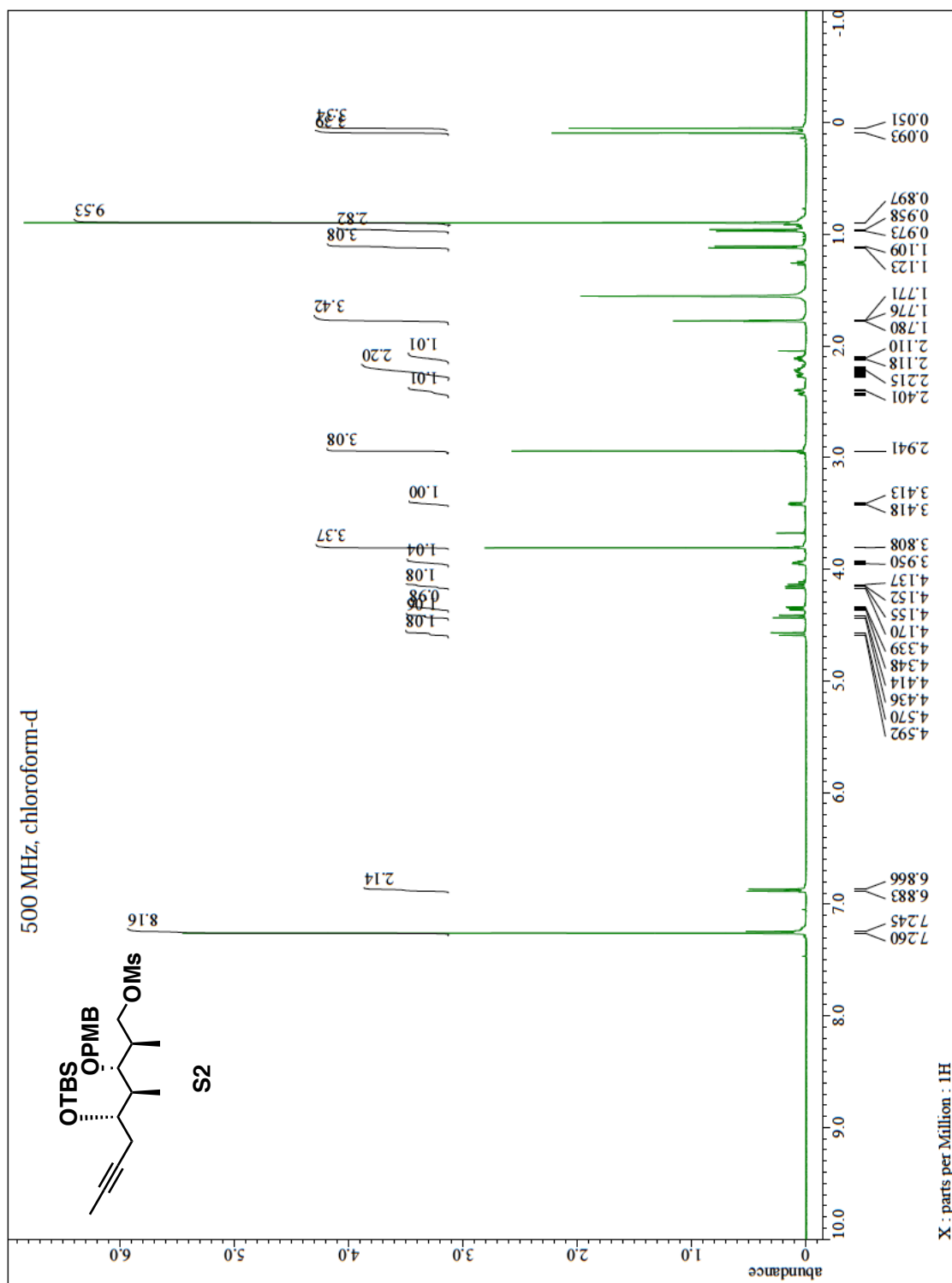


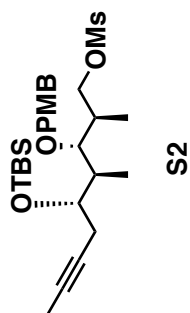
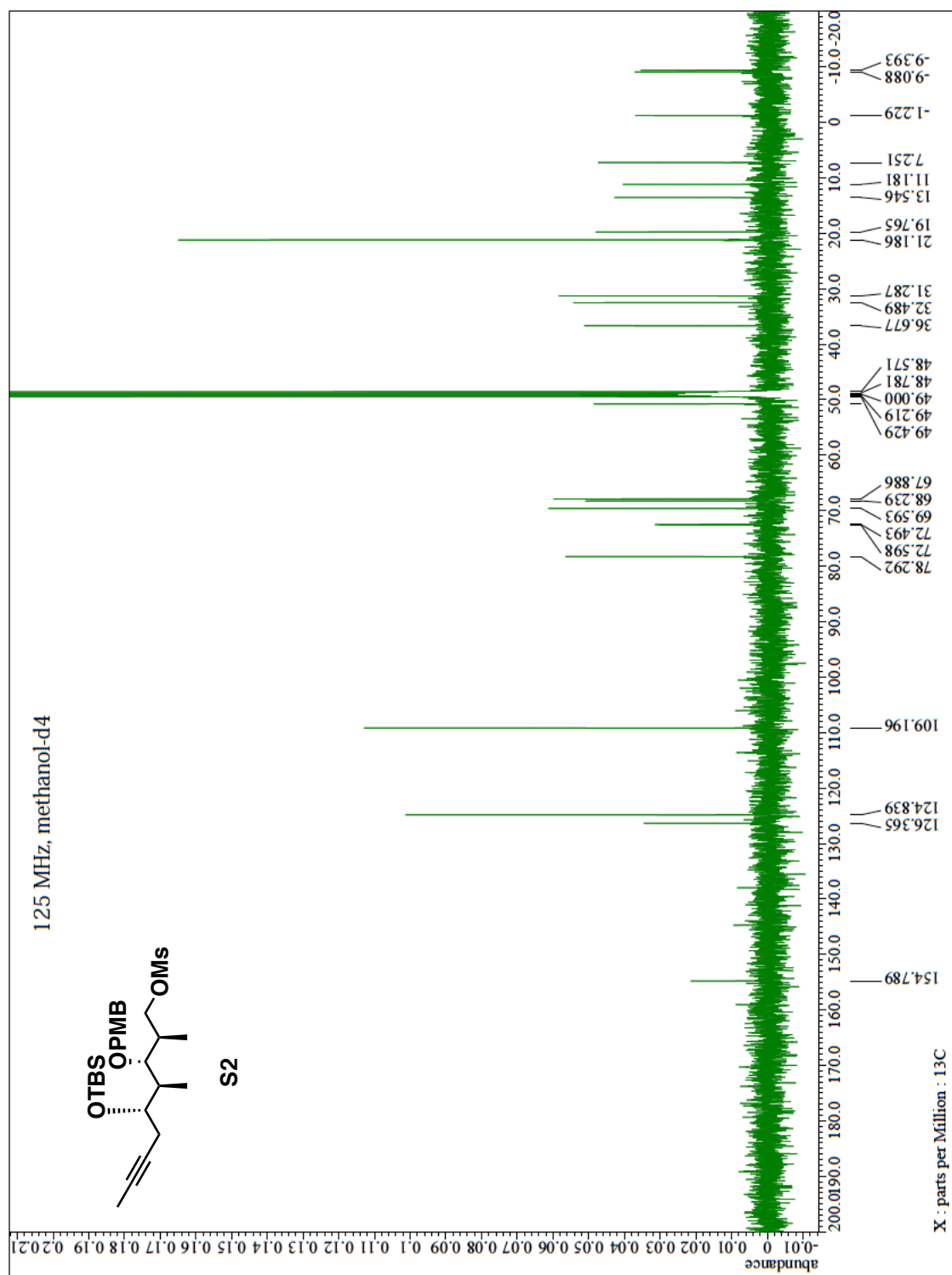
C:\Users\00020100\Desktop\NMR\NMR\'C%Áff[f^S-45-1.jdf



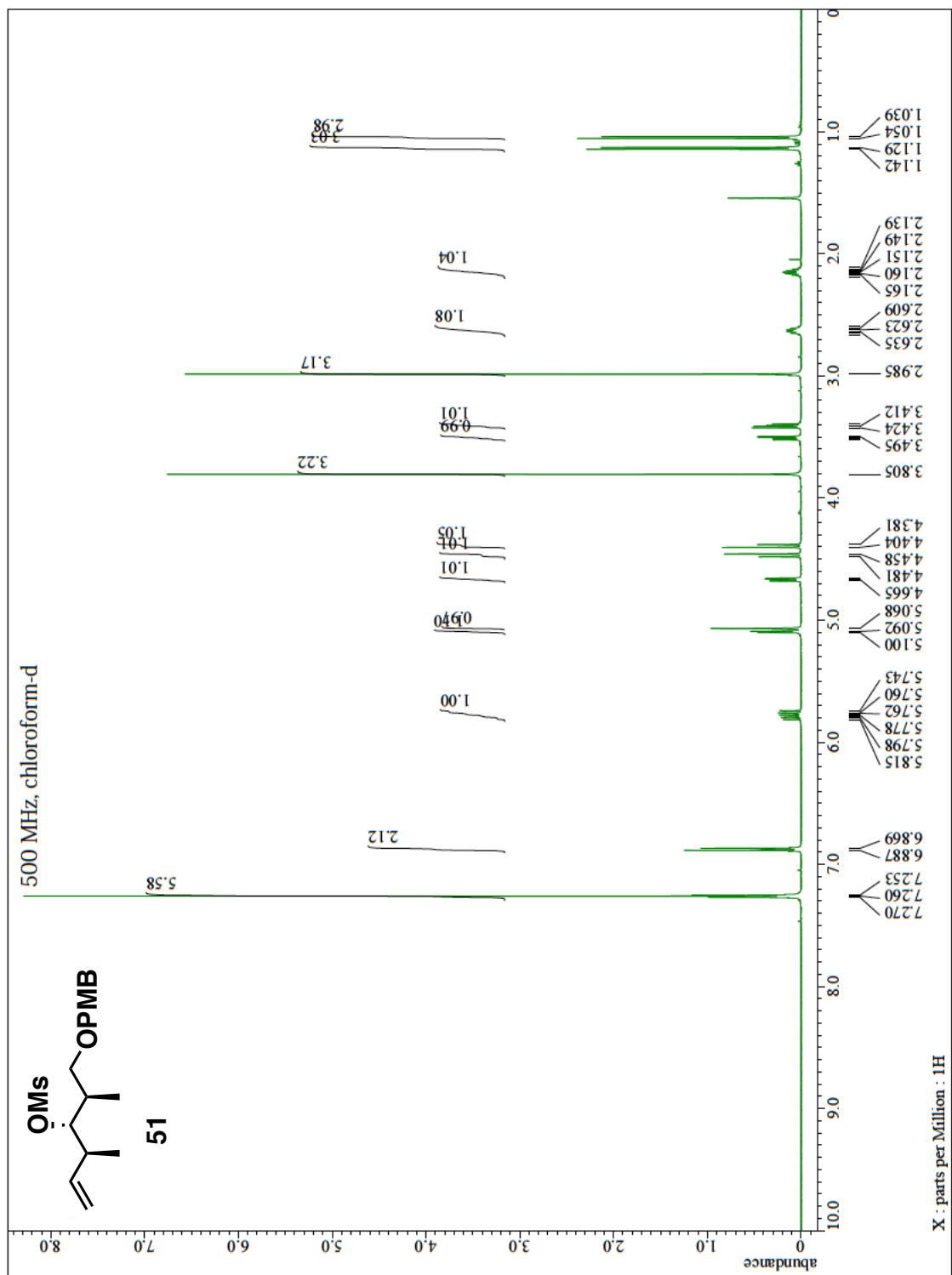


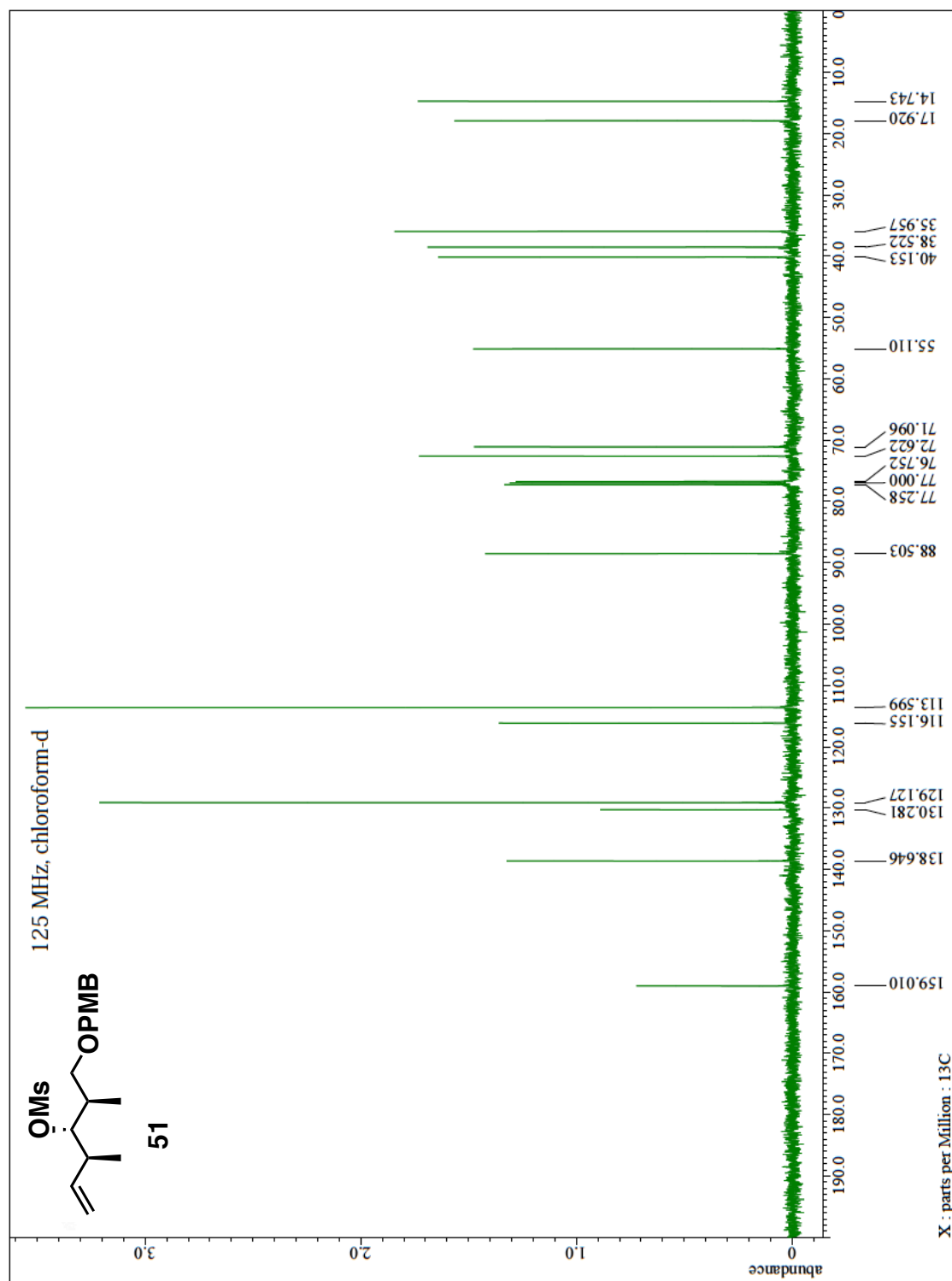


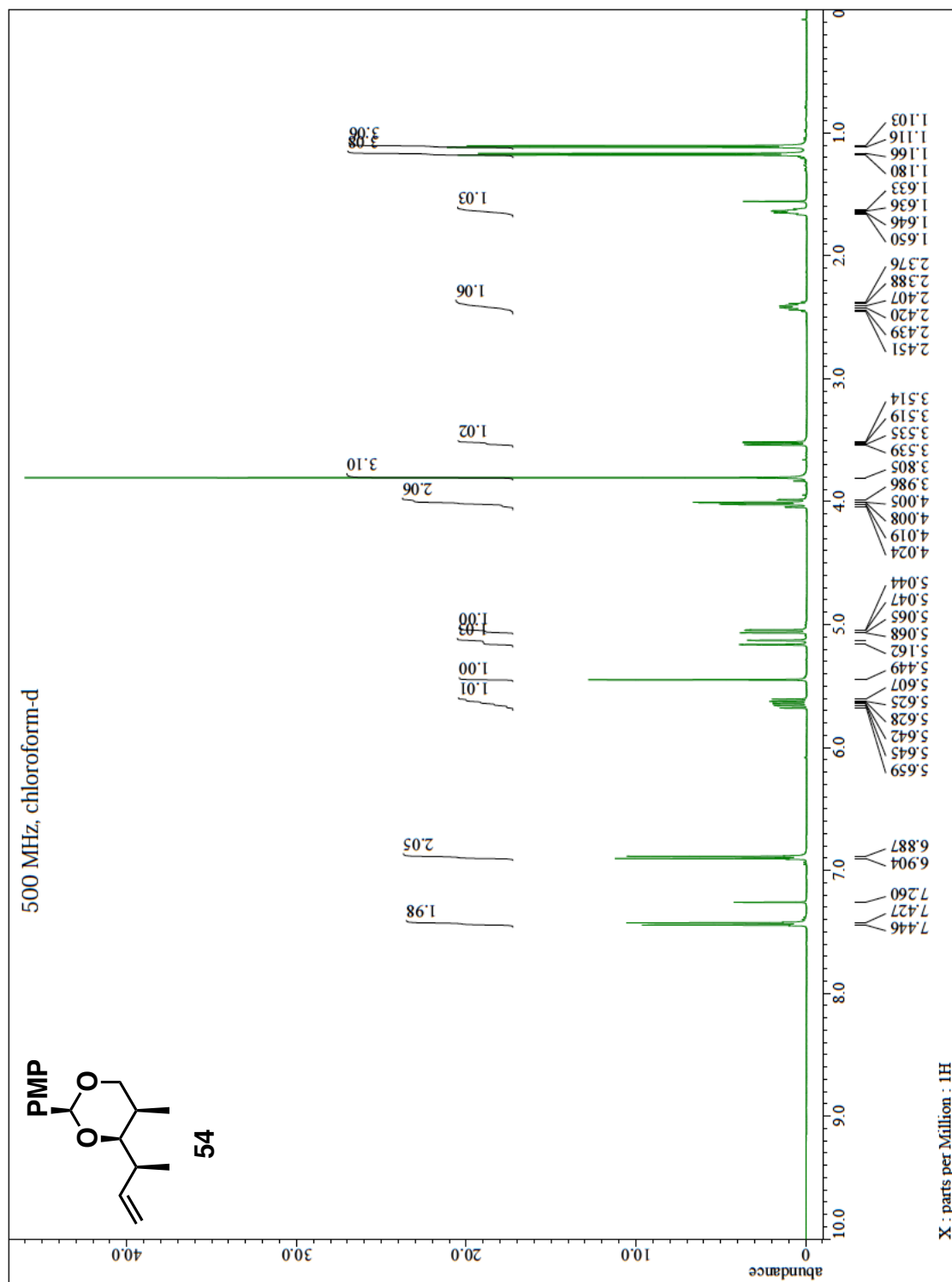


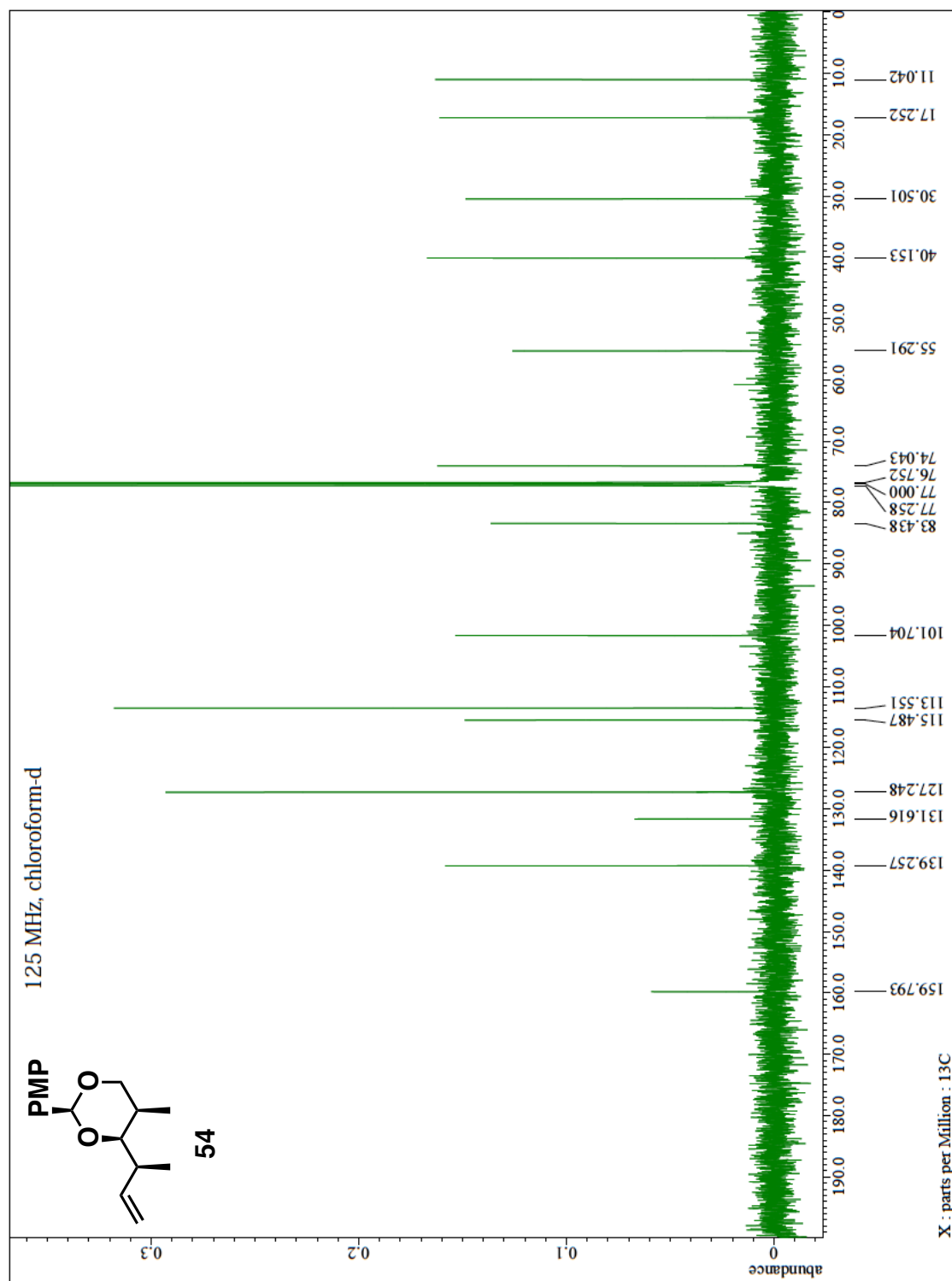


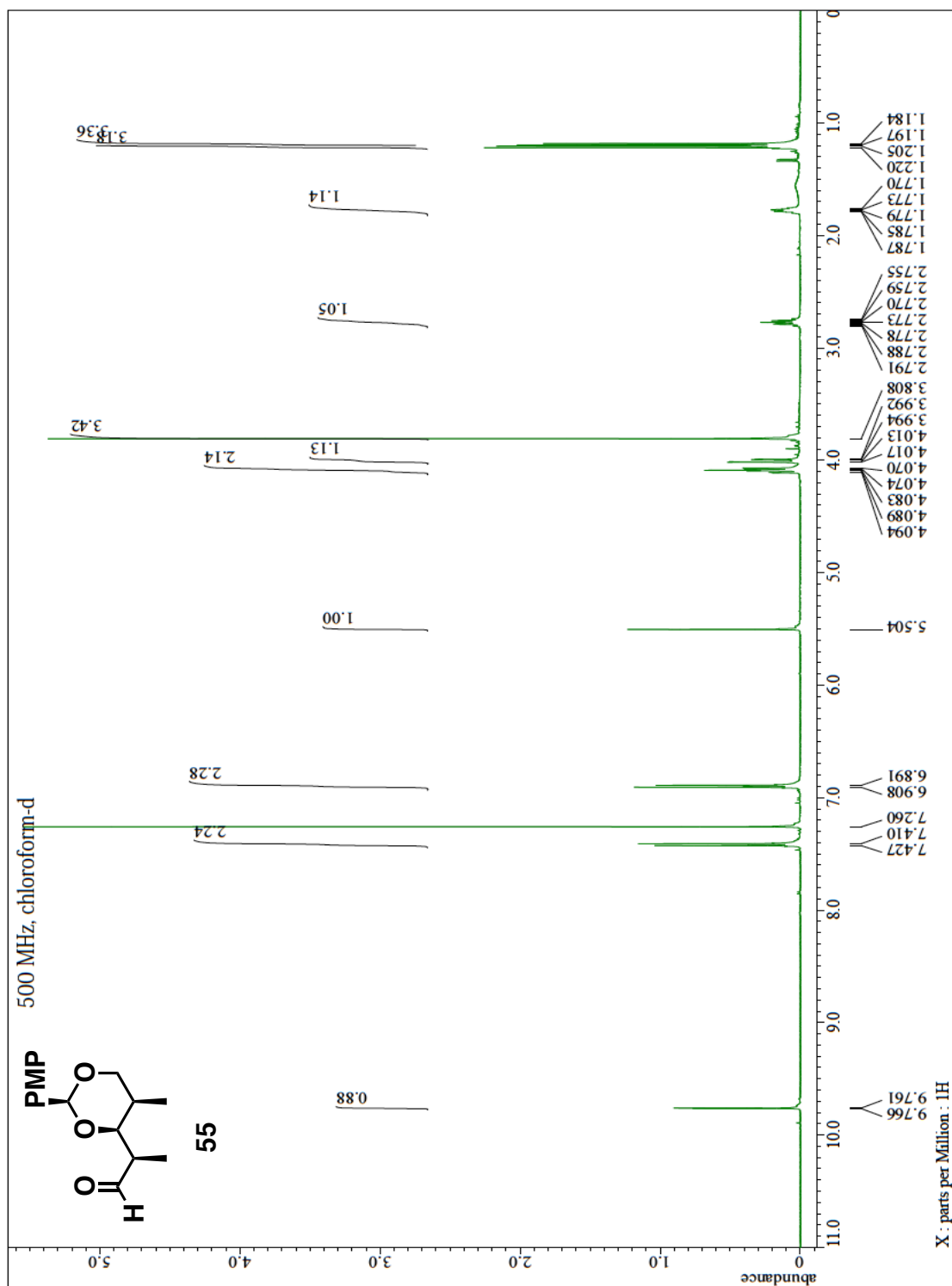
7-6-3 Right part の合成

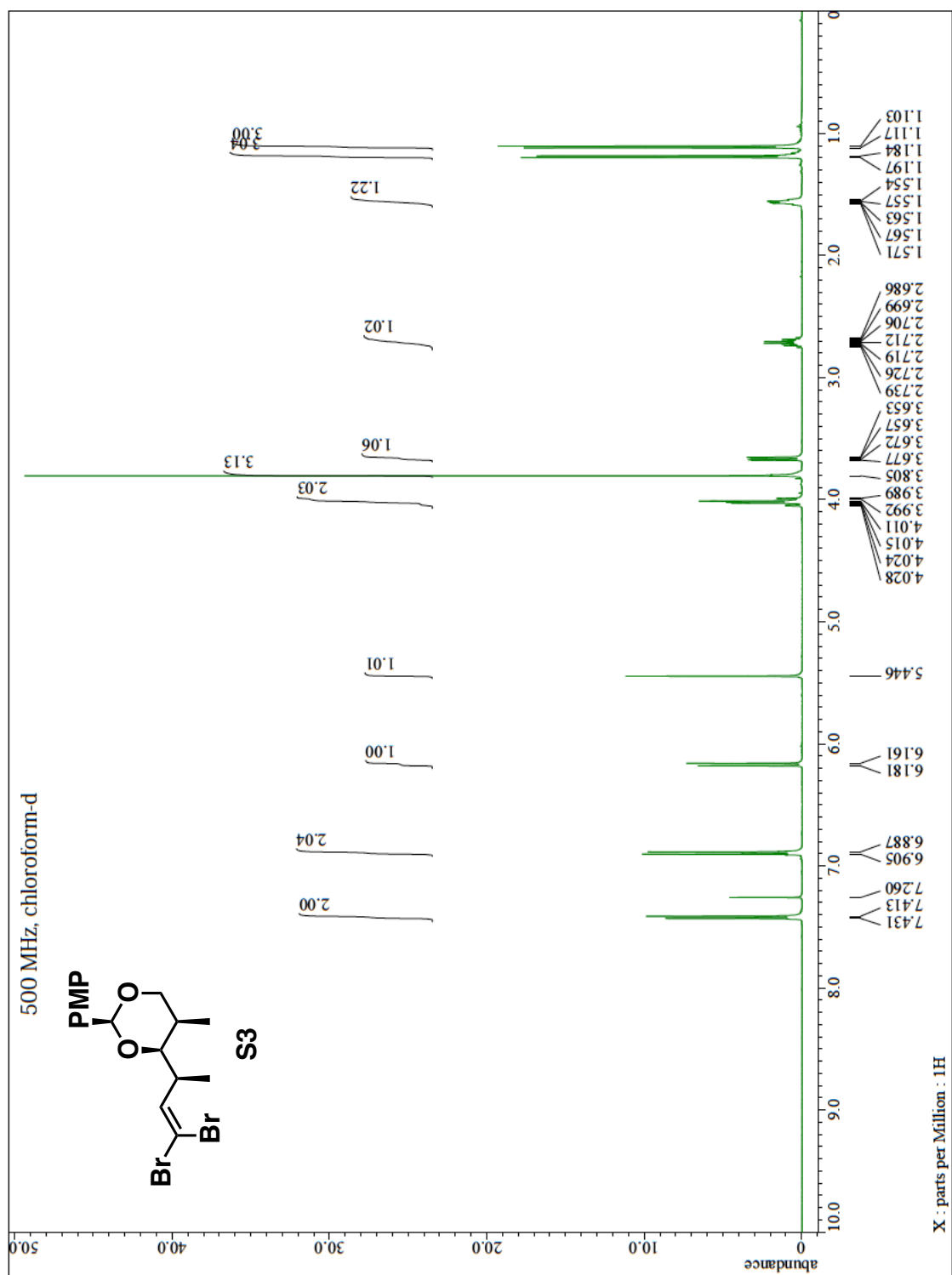


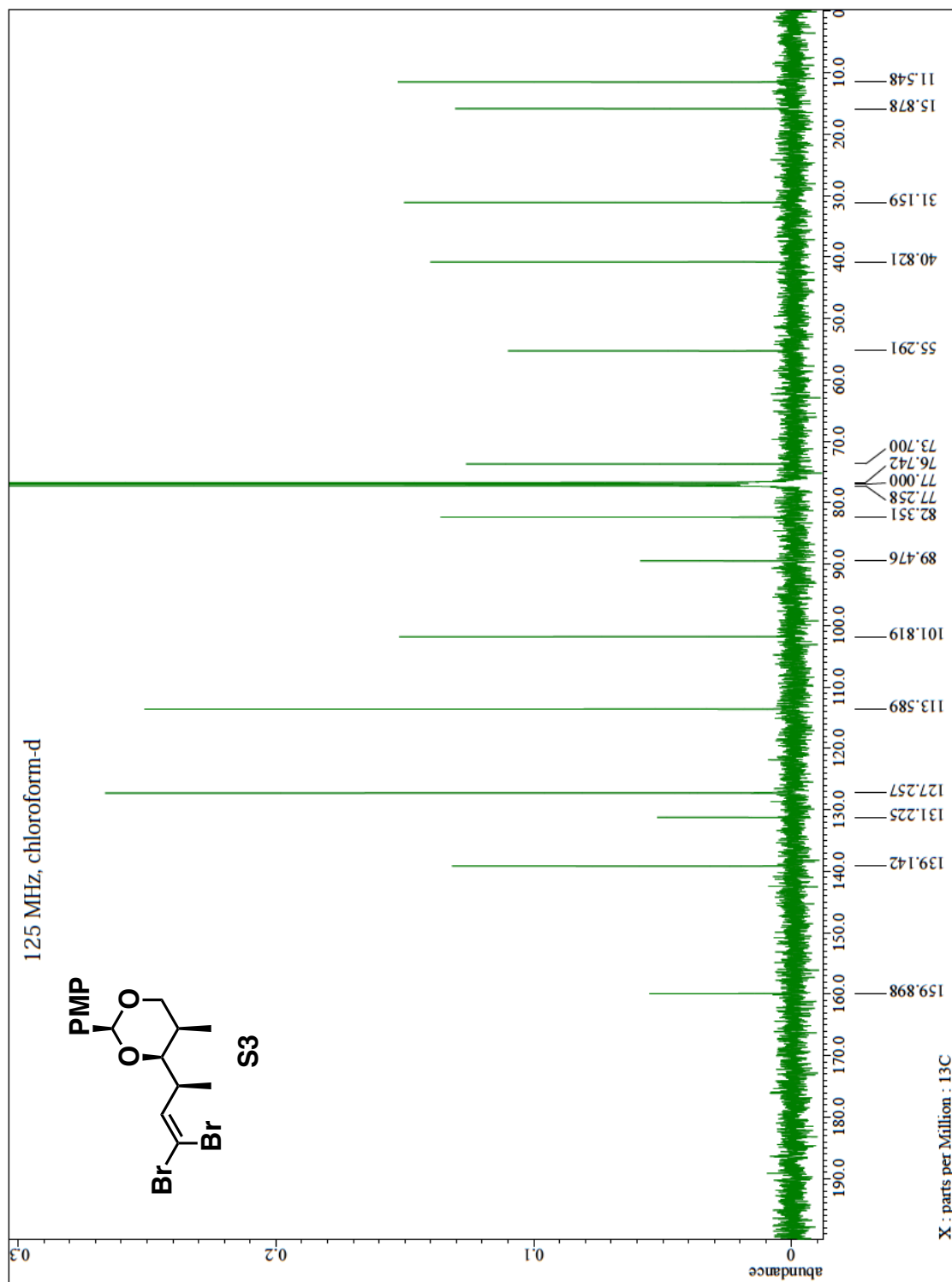


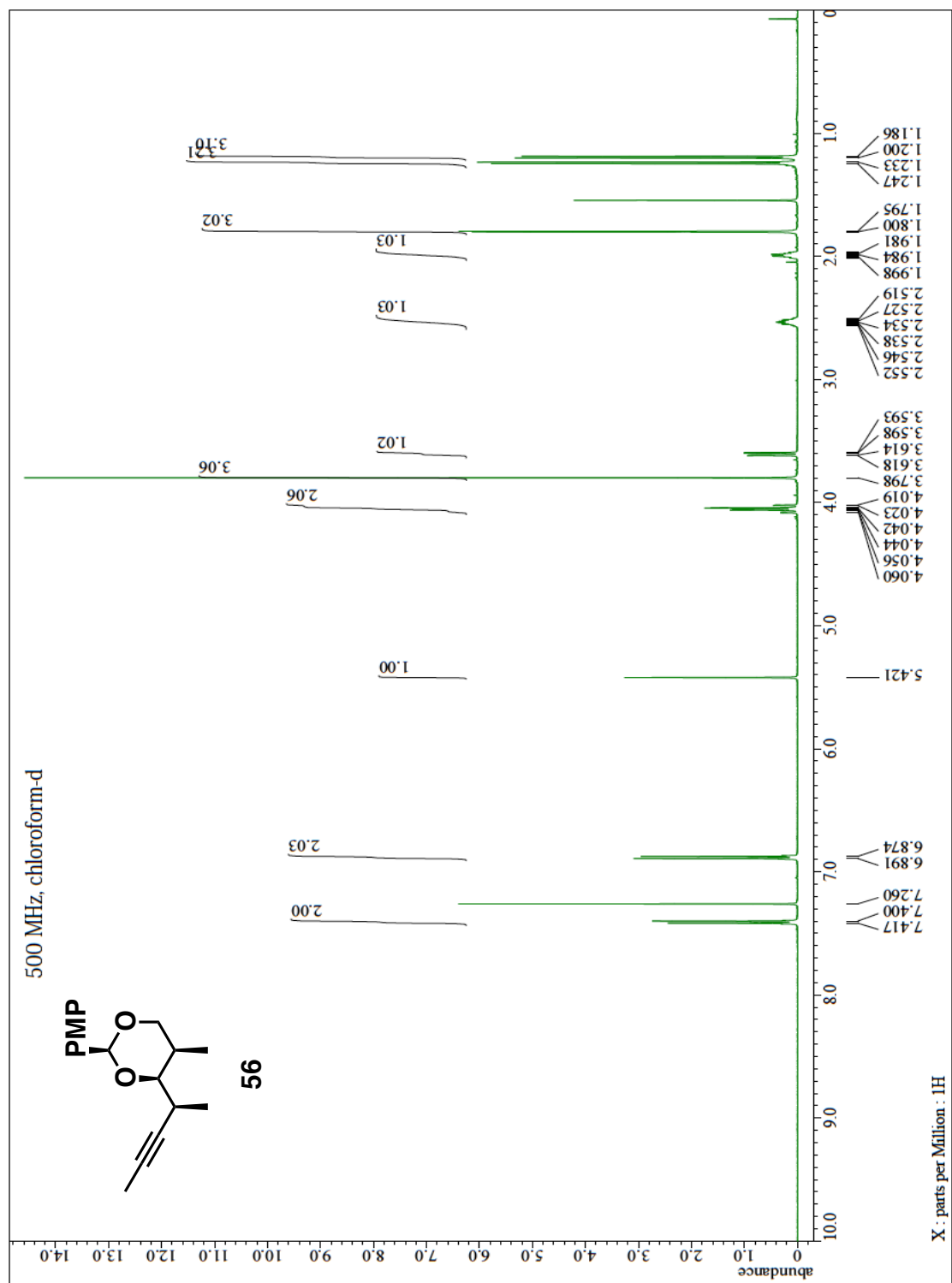


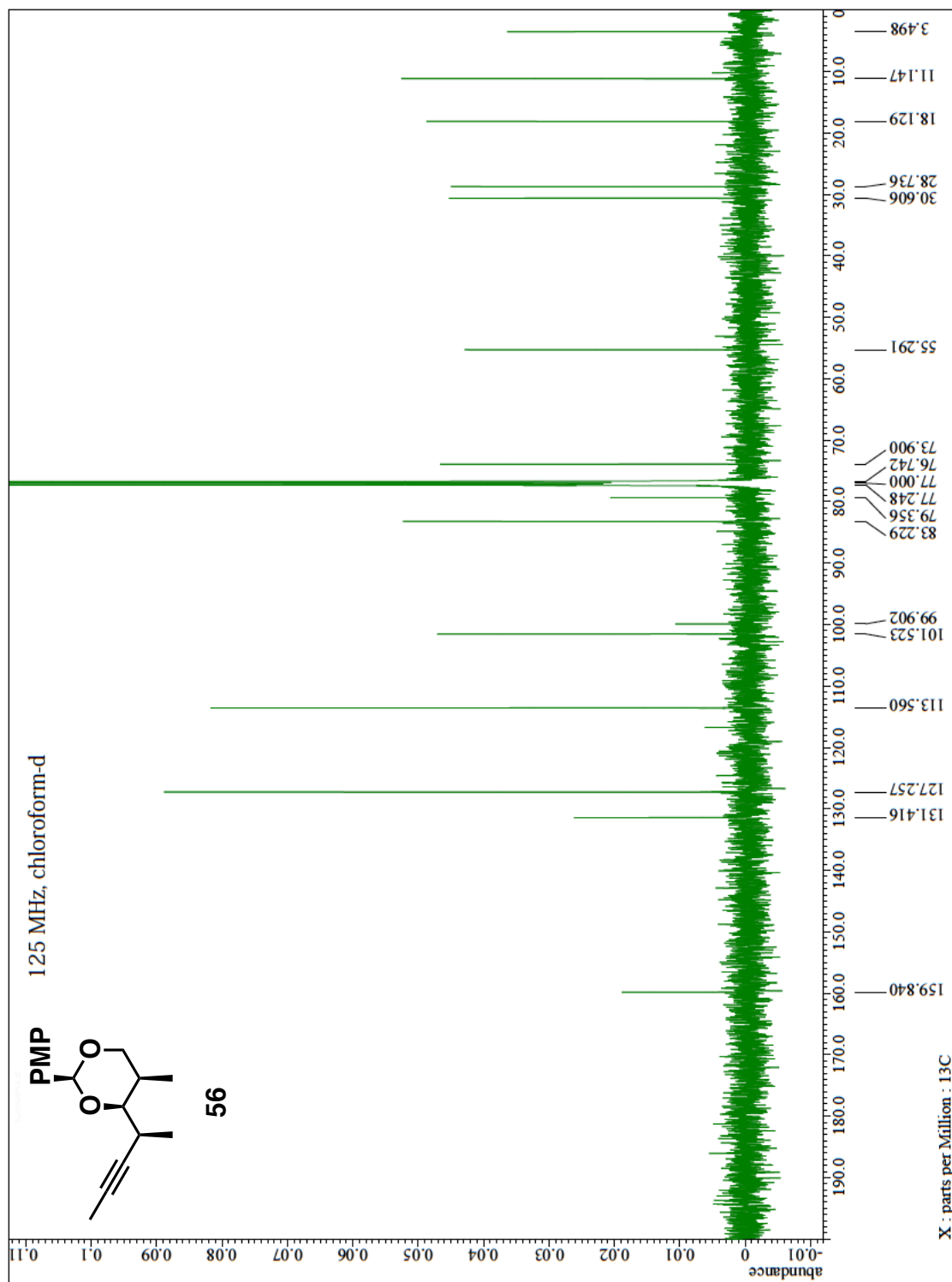


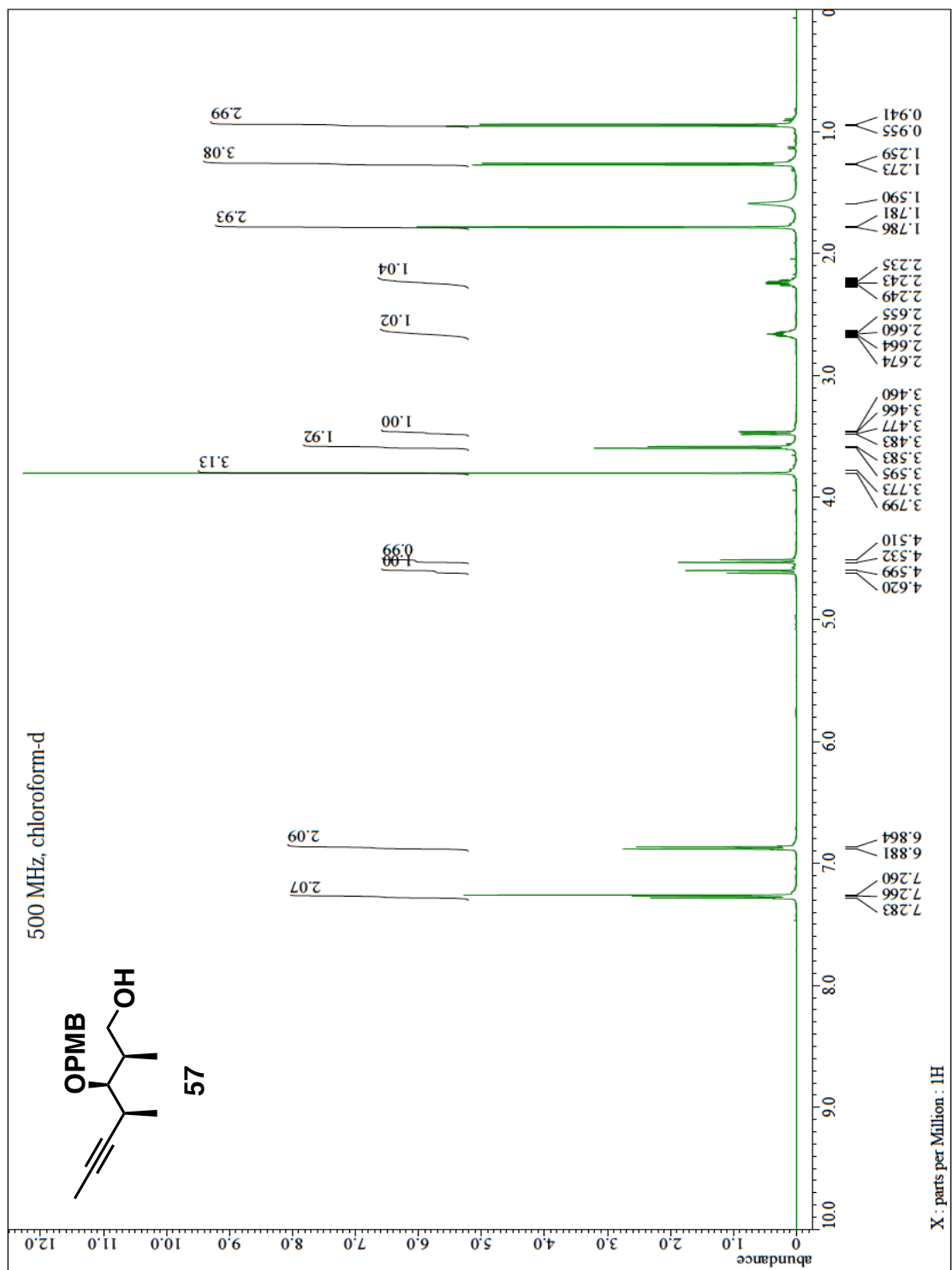


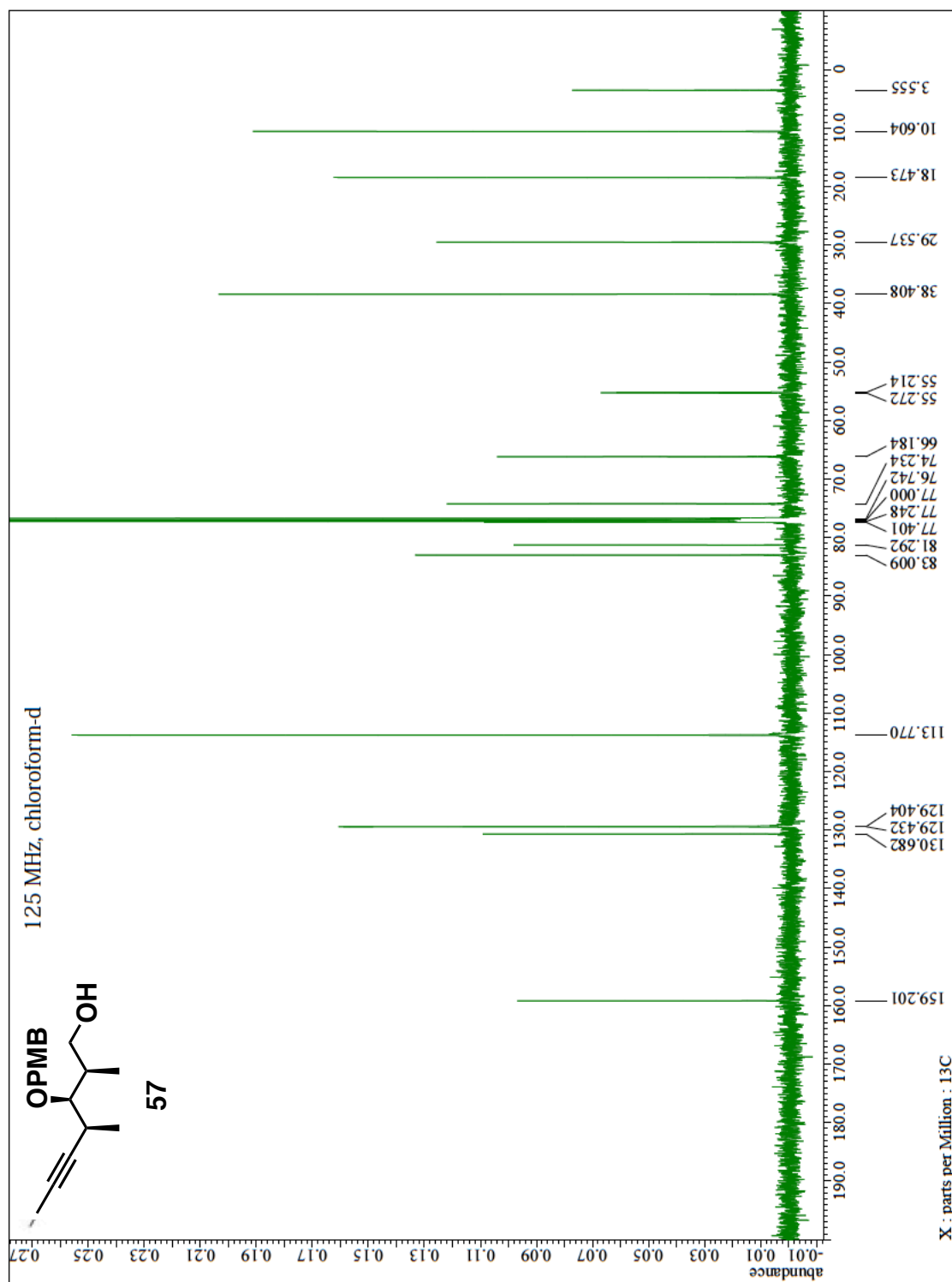


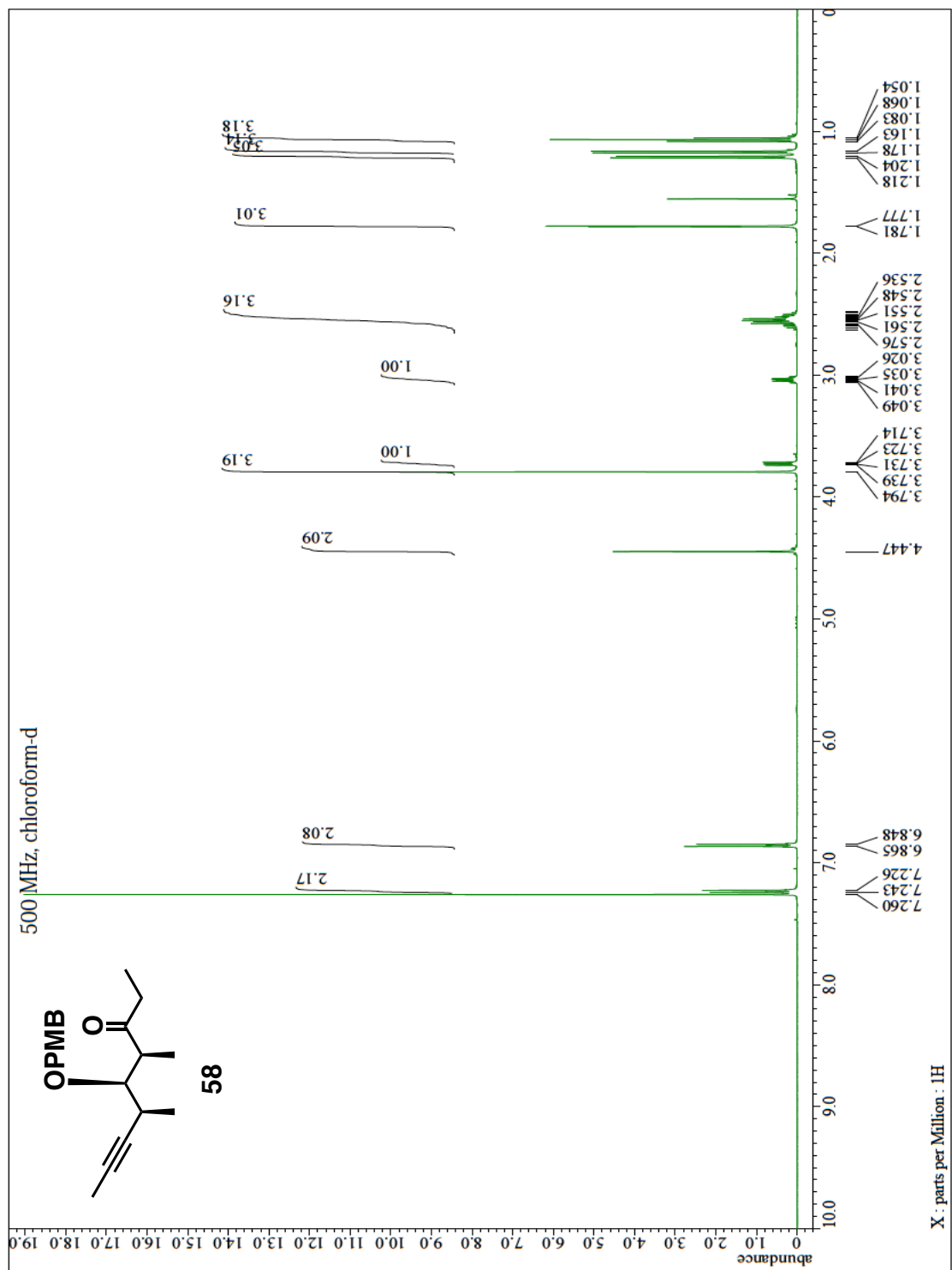


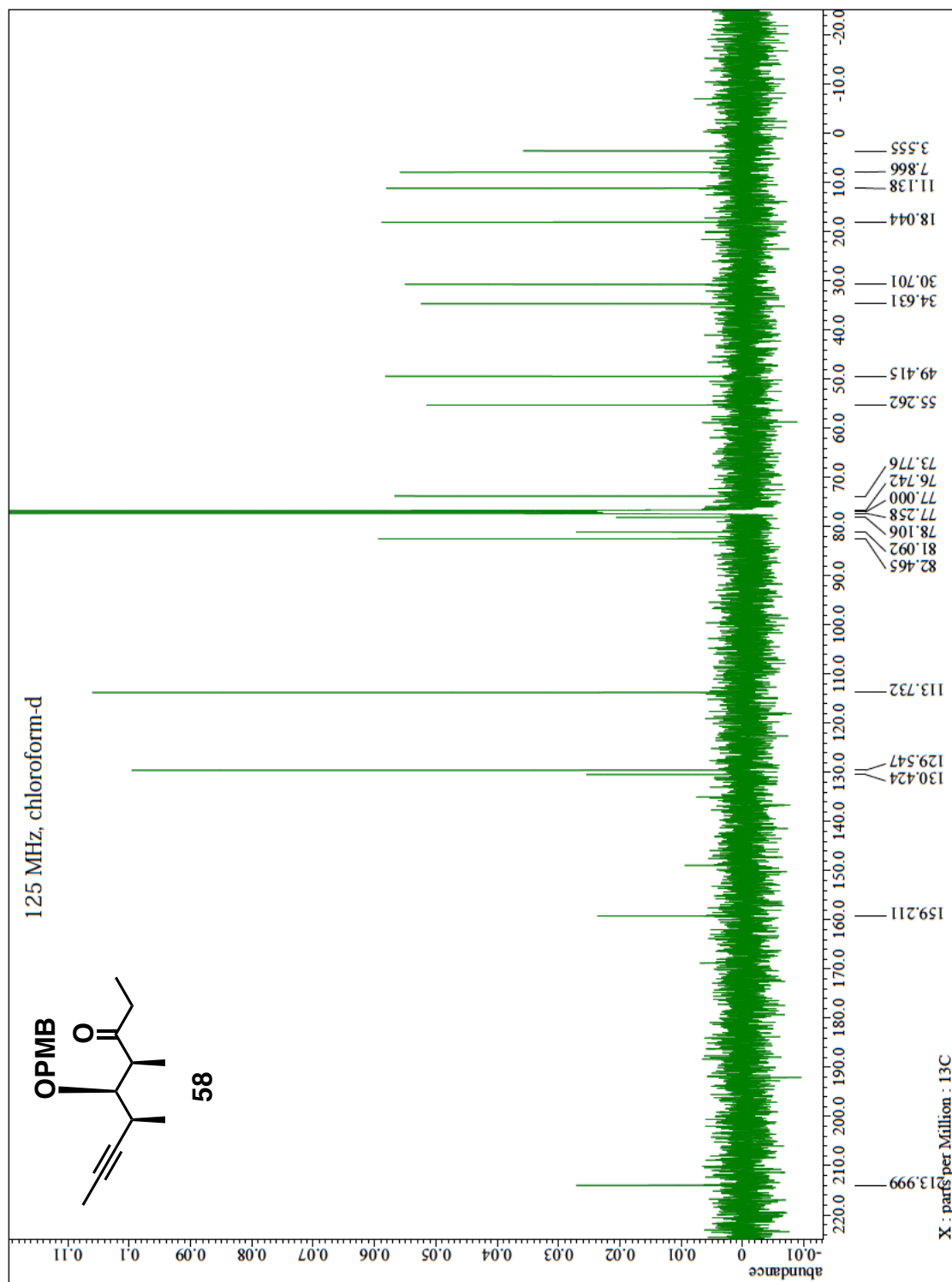


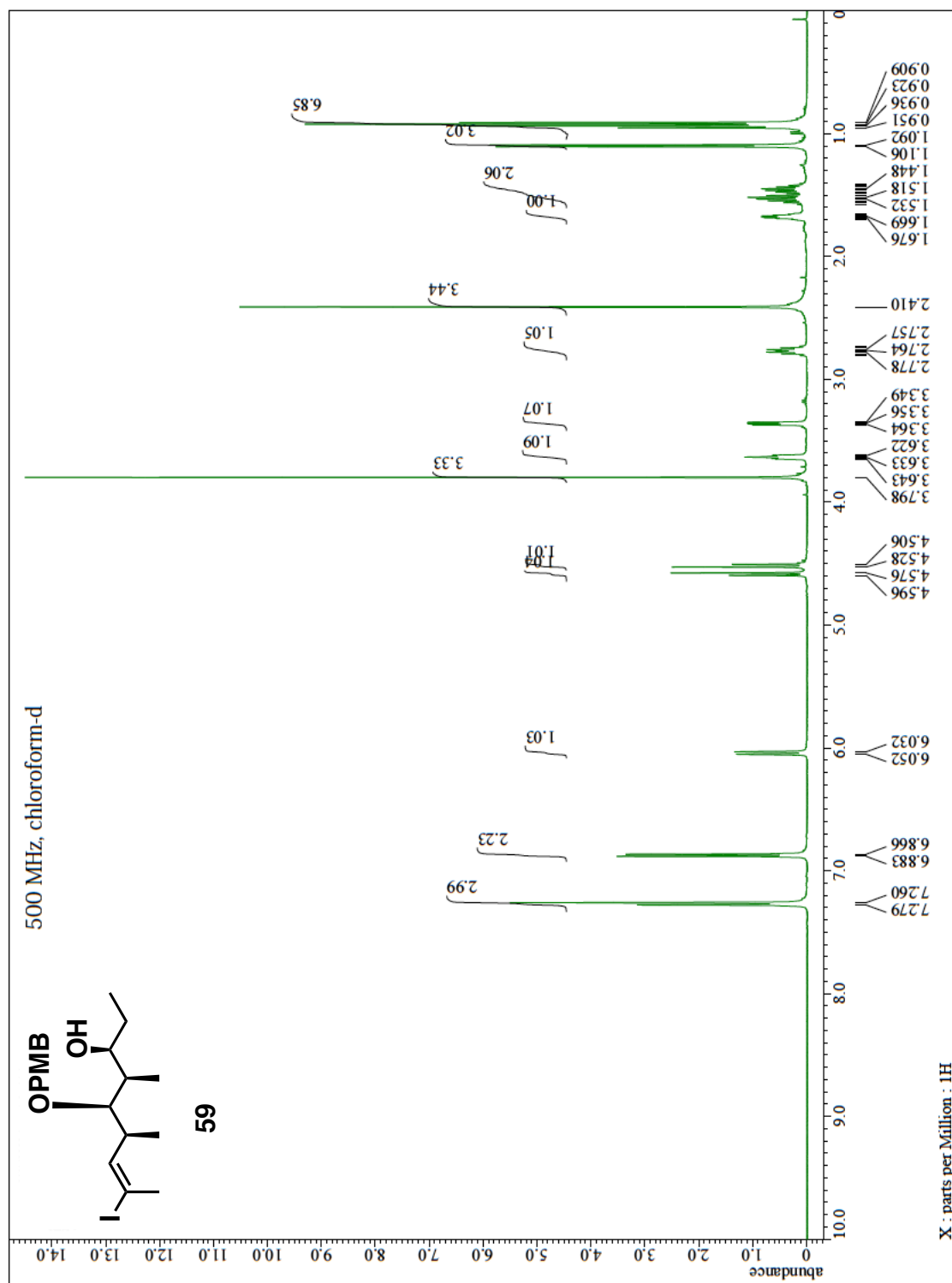


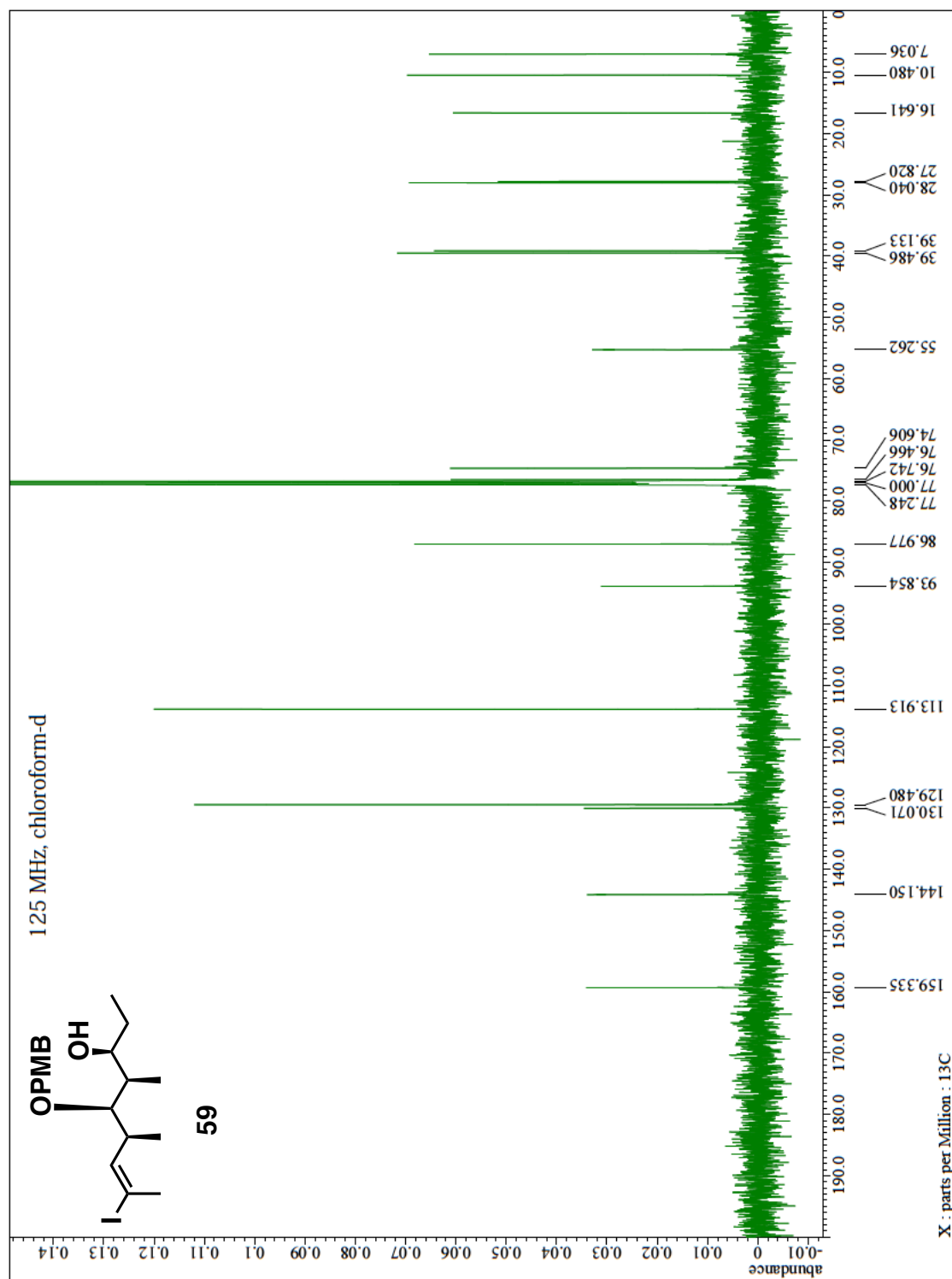




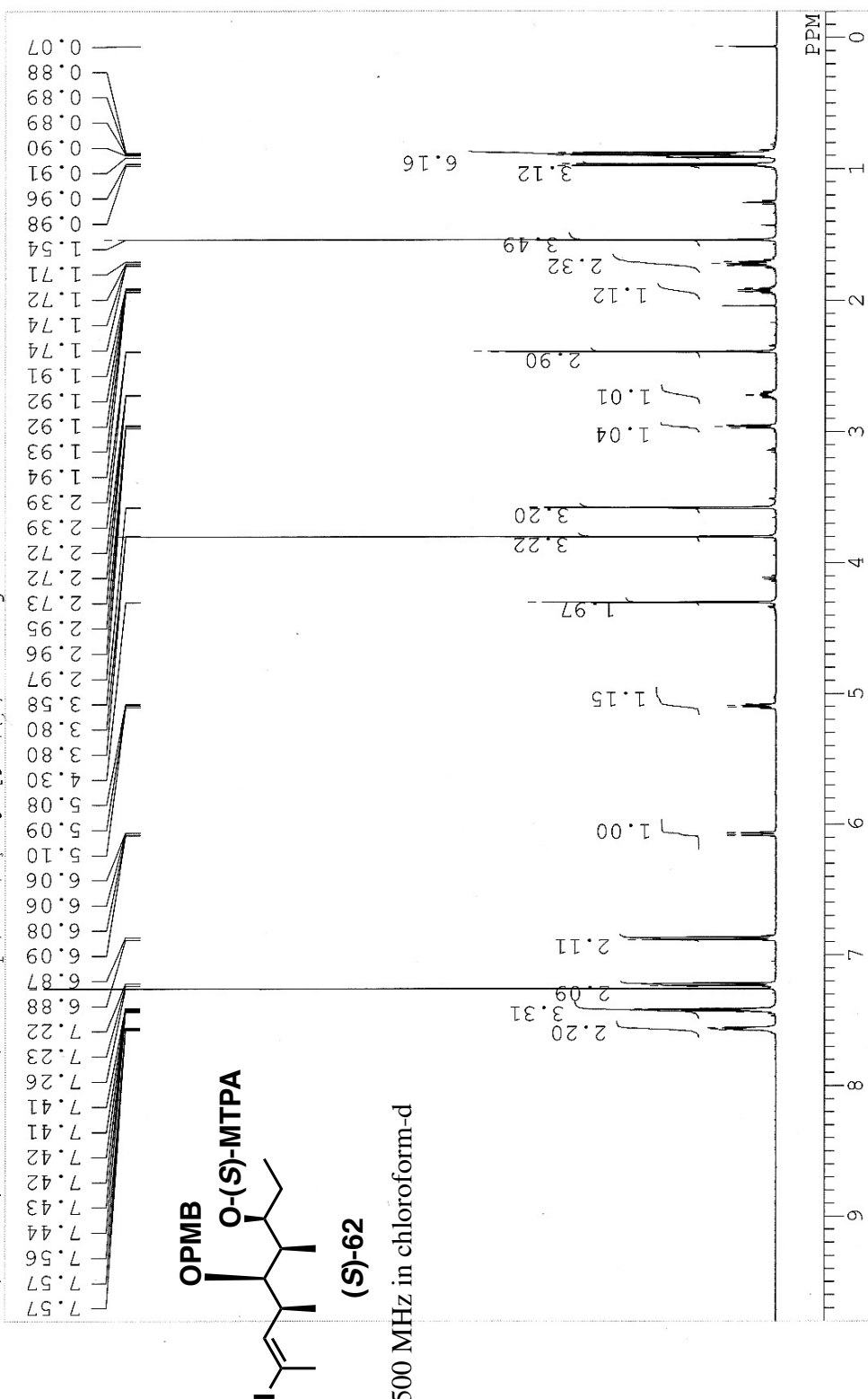


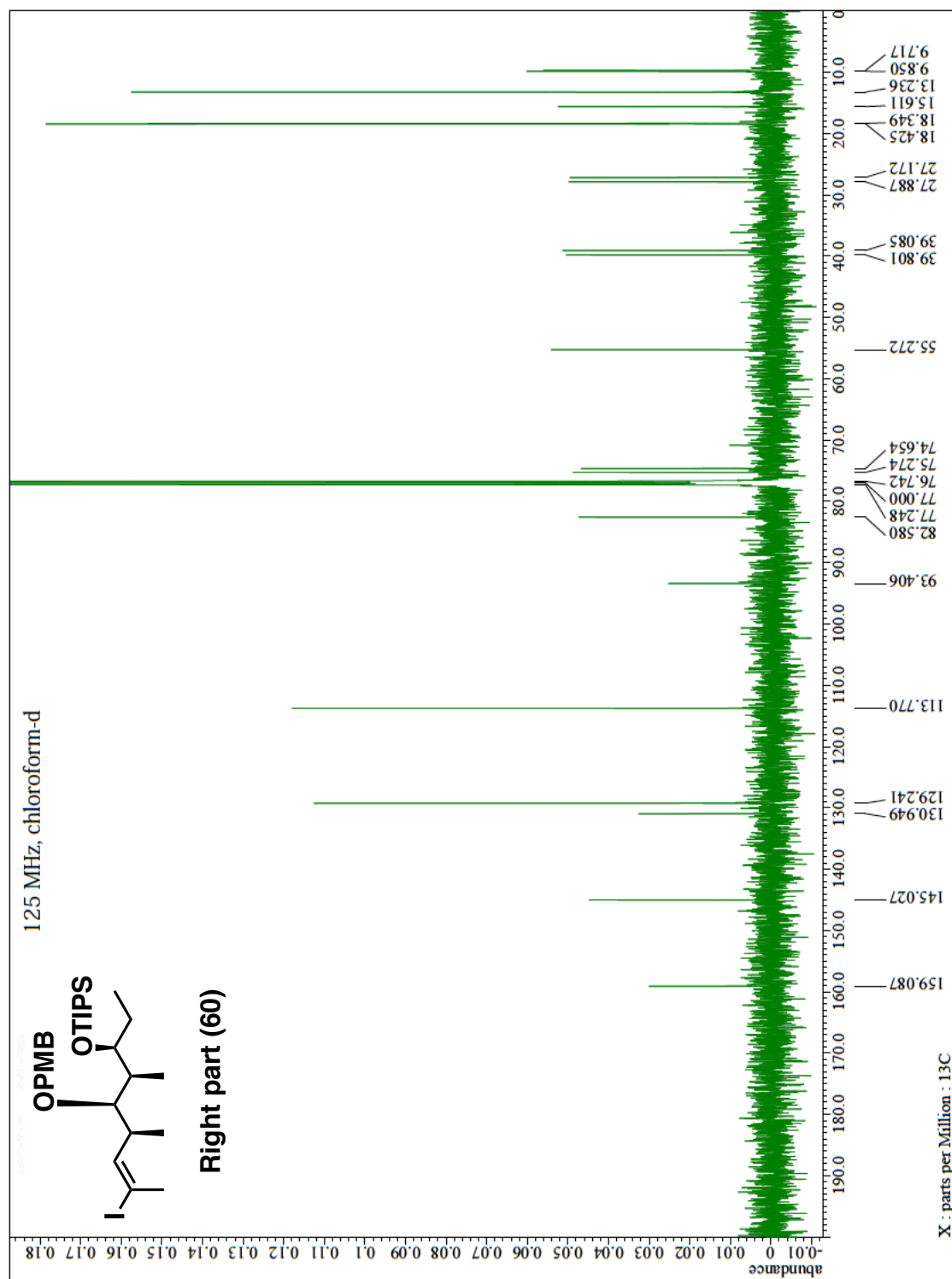




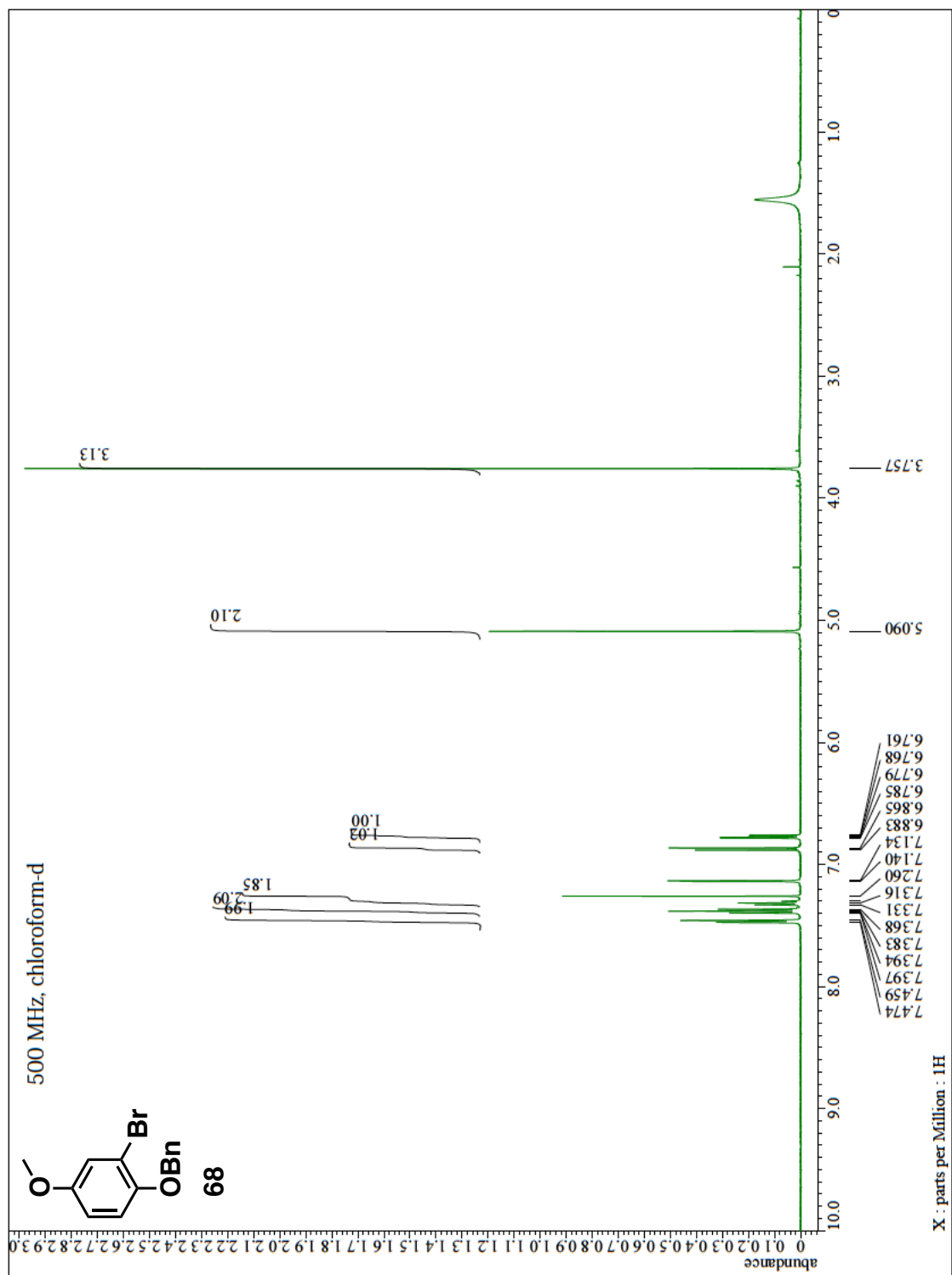


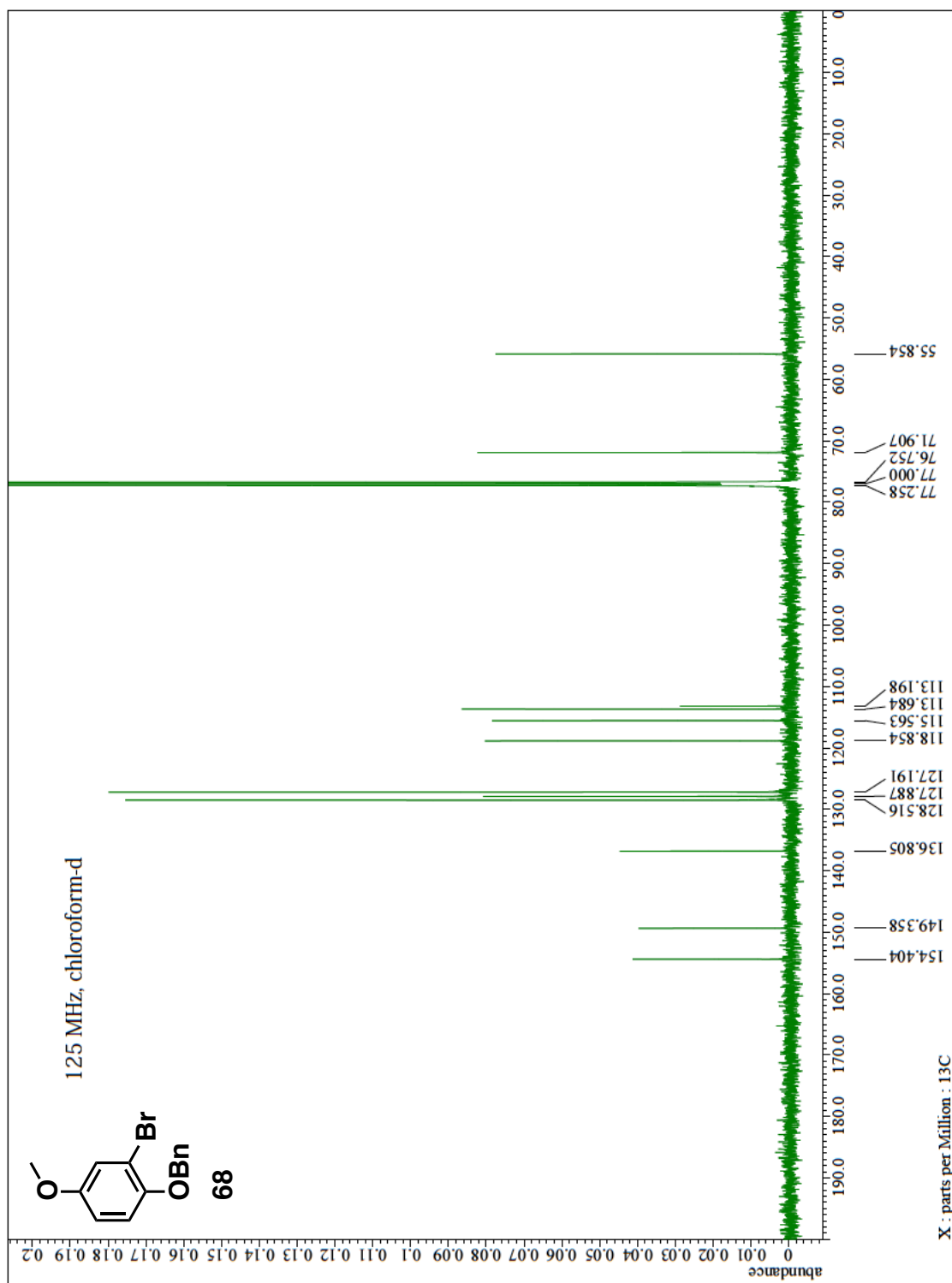
C:\Users\u00020100\Desktop\NMR\'\C%\fflf^(s)-70-1.jdf

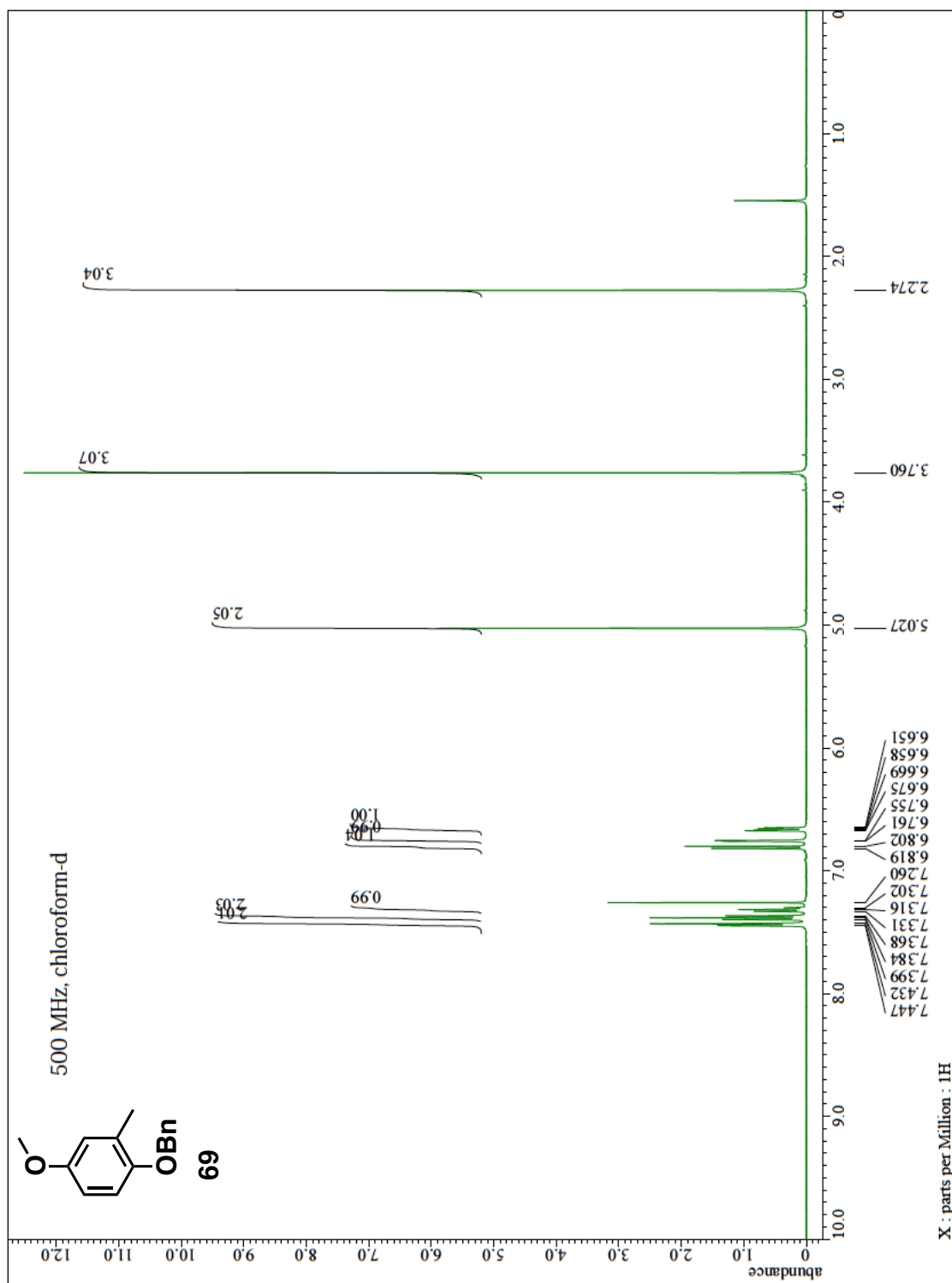


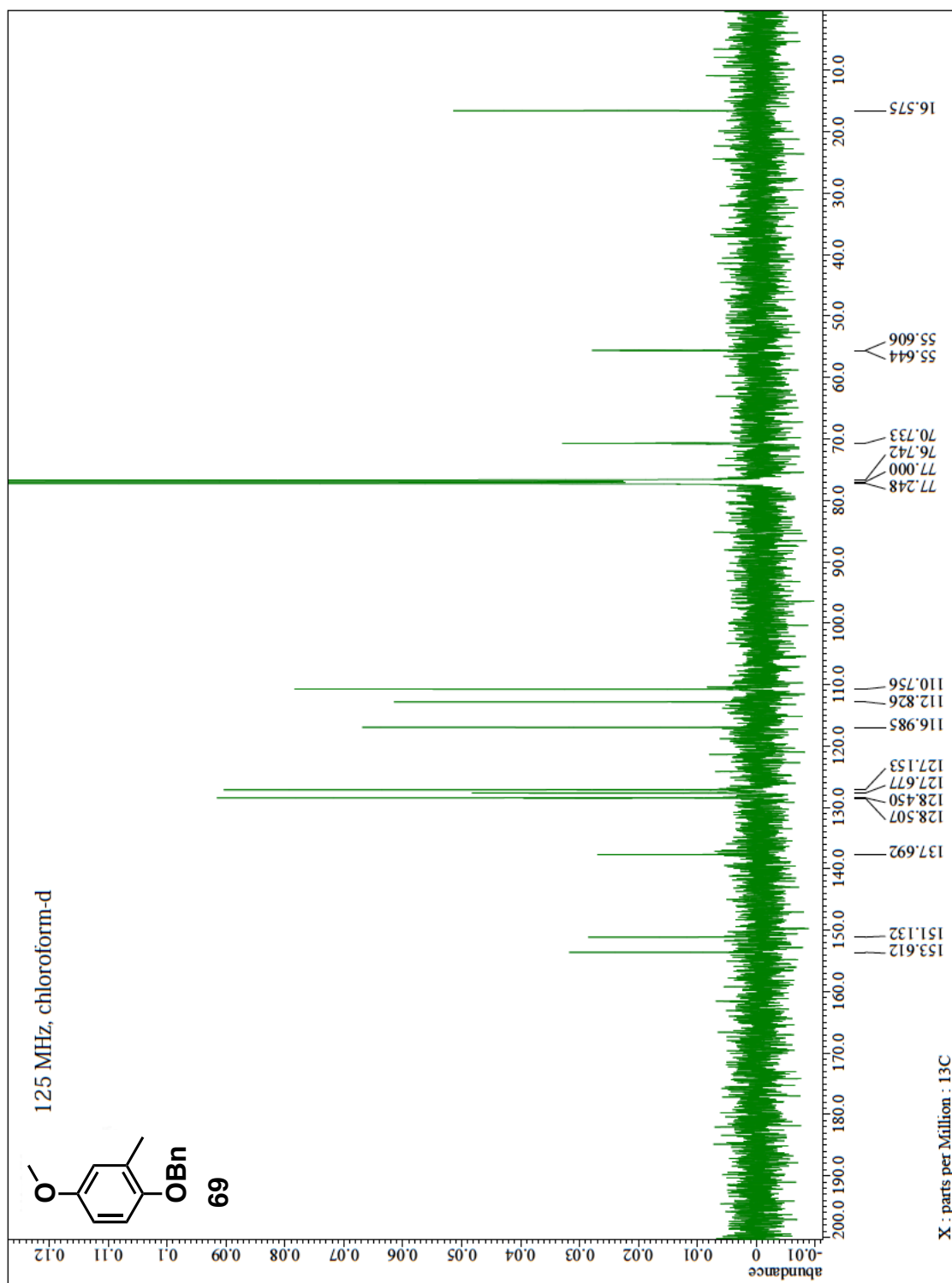


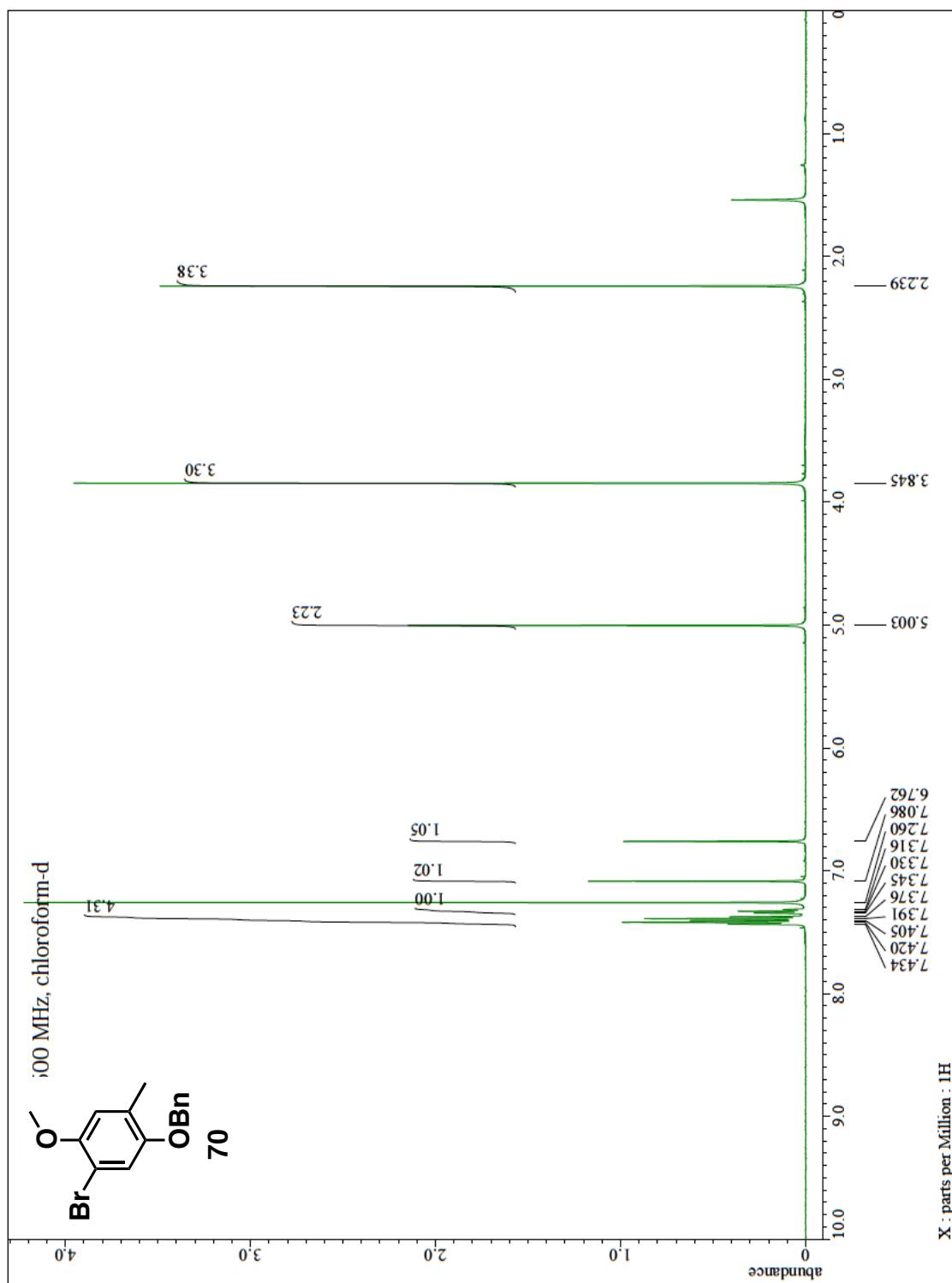
7-6-4 Left part の合成

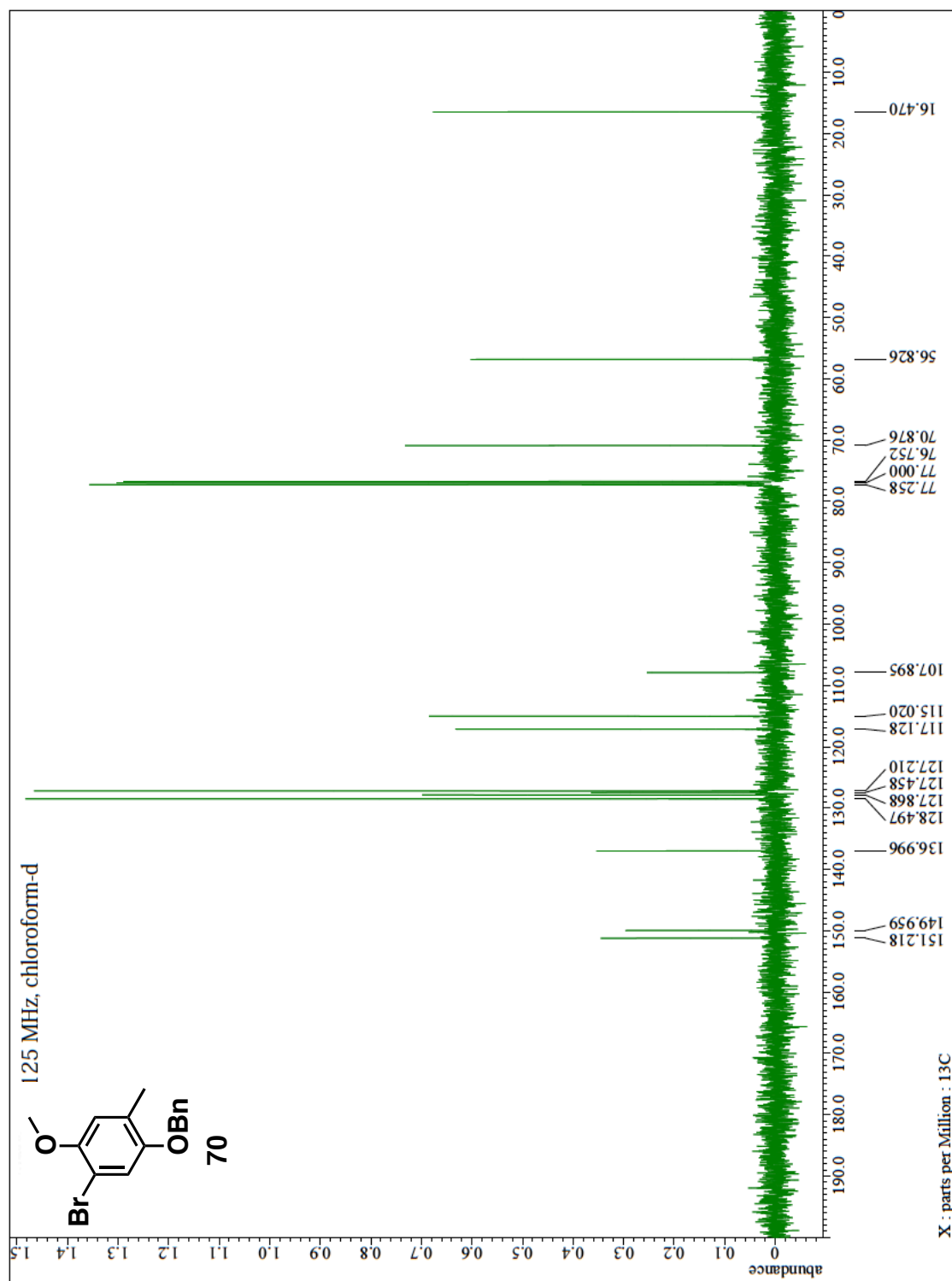


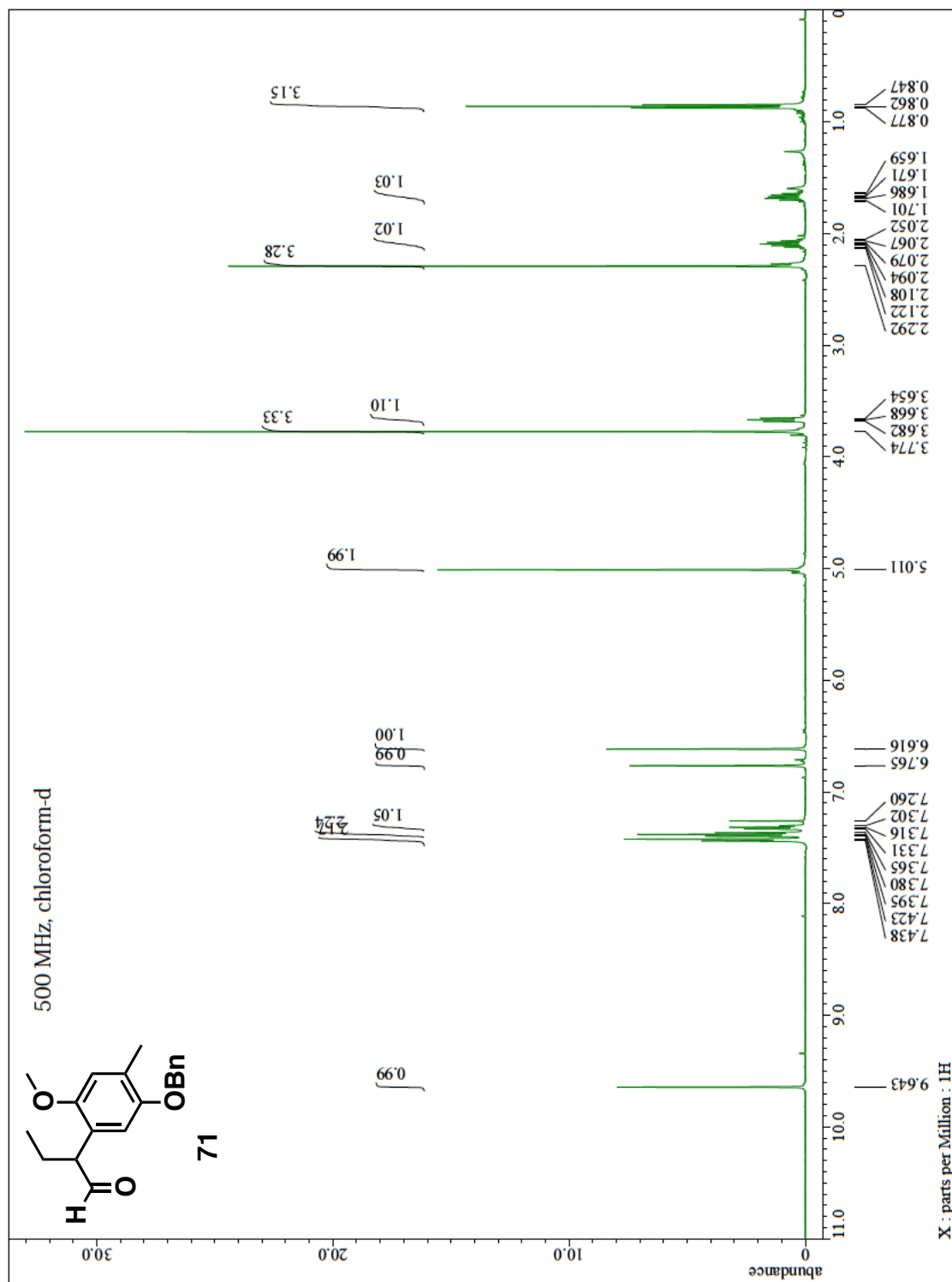


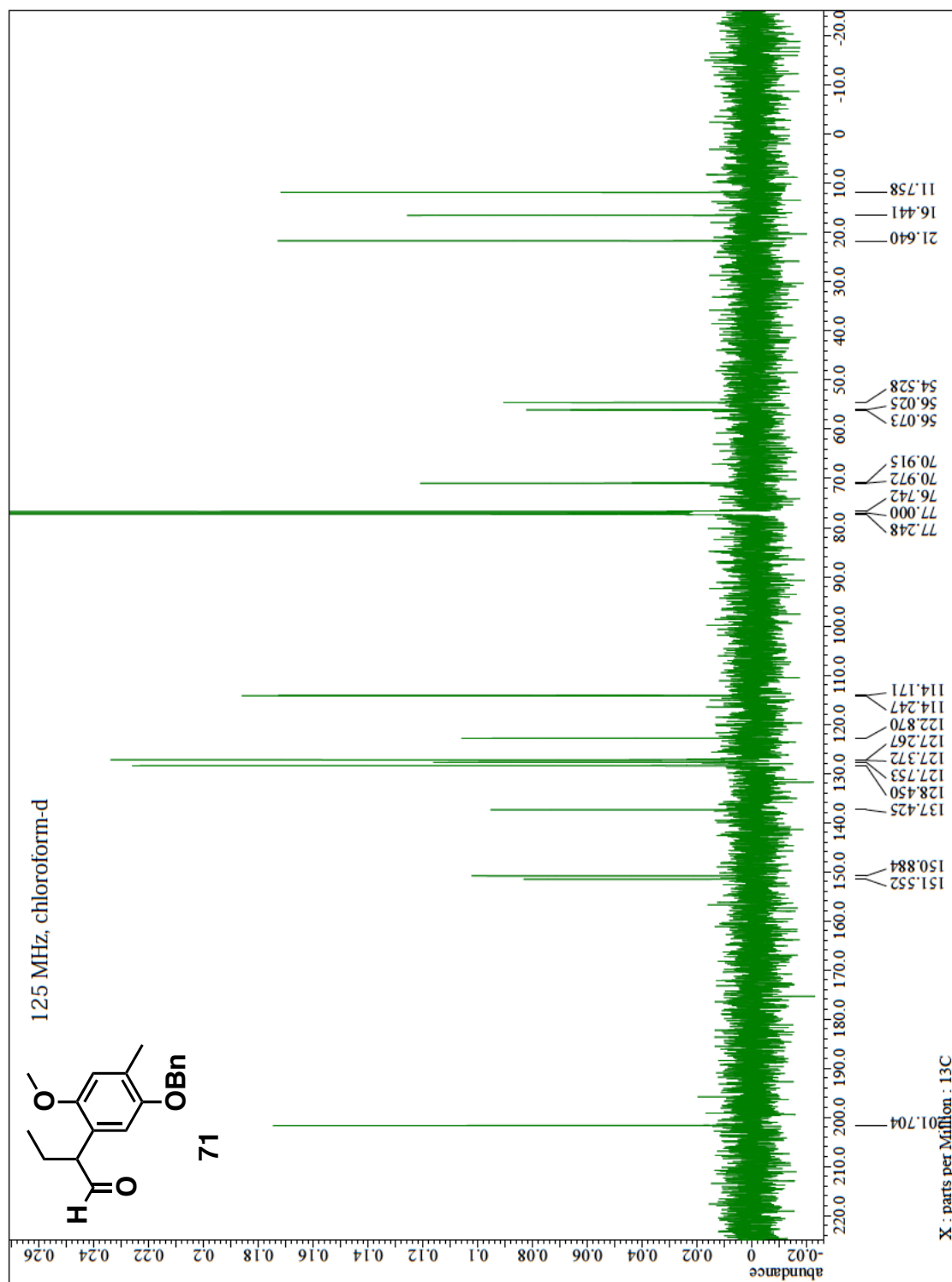


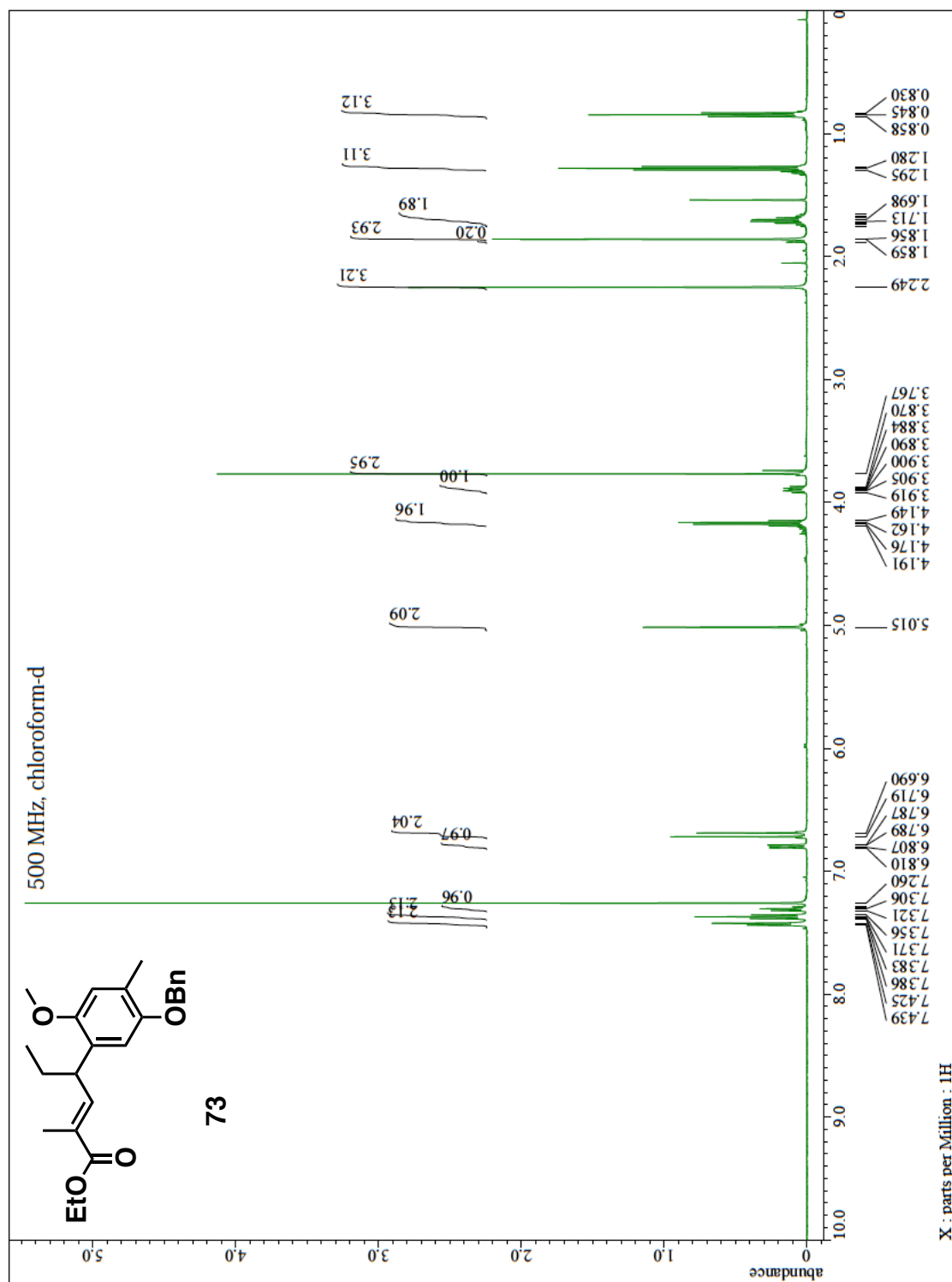


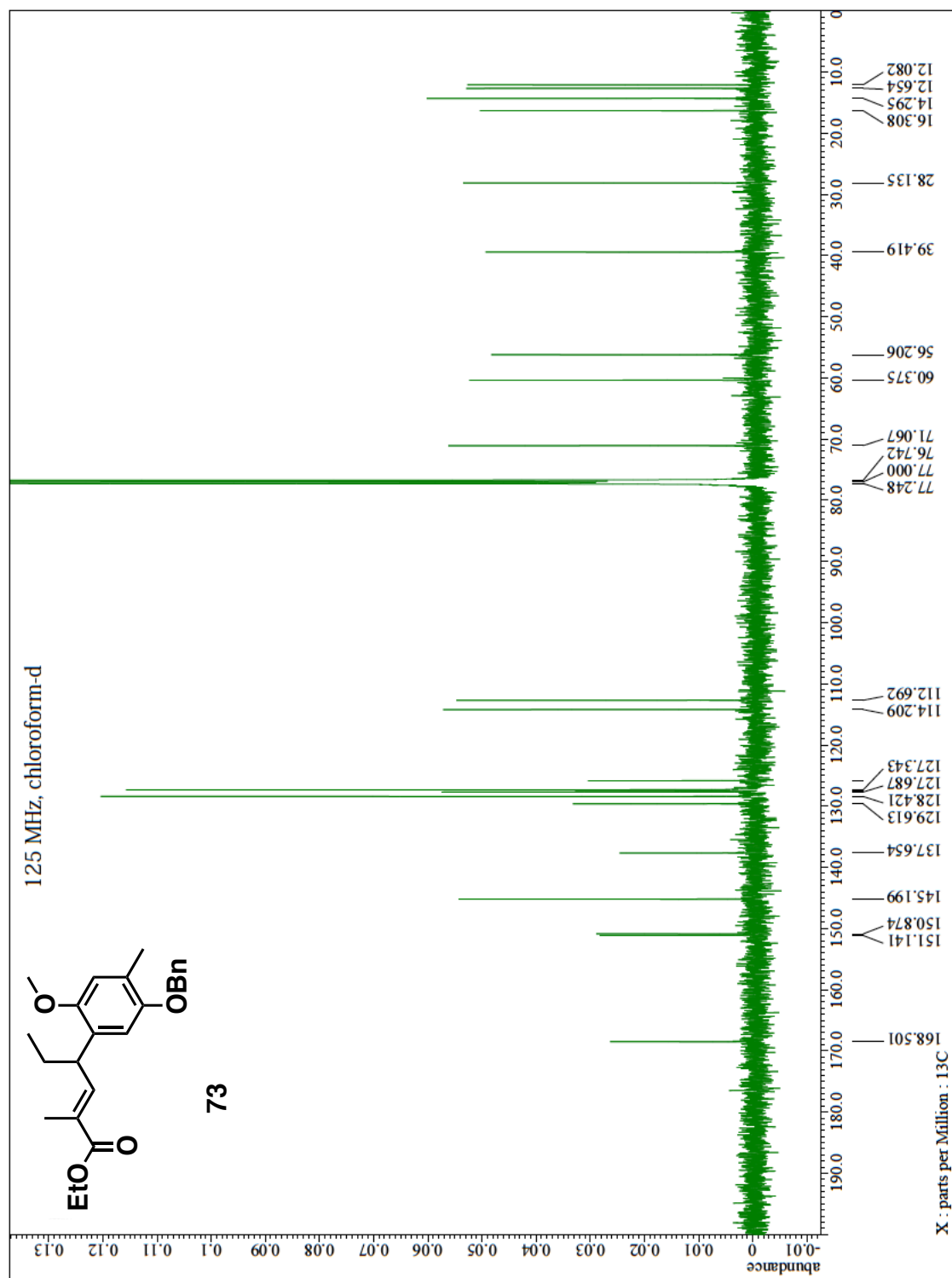


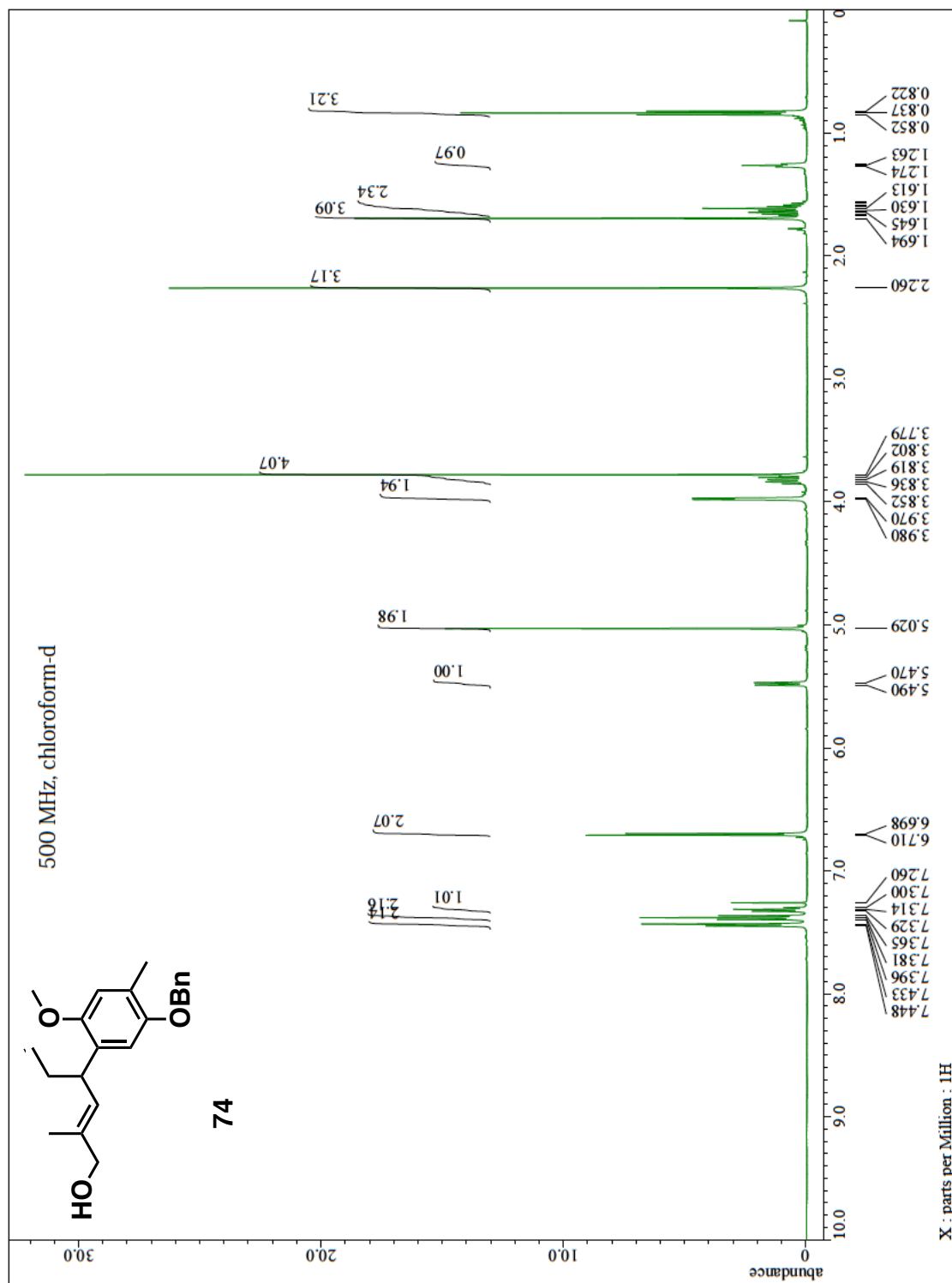


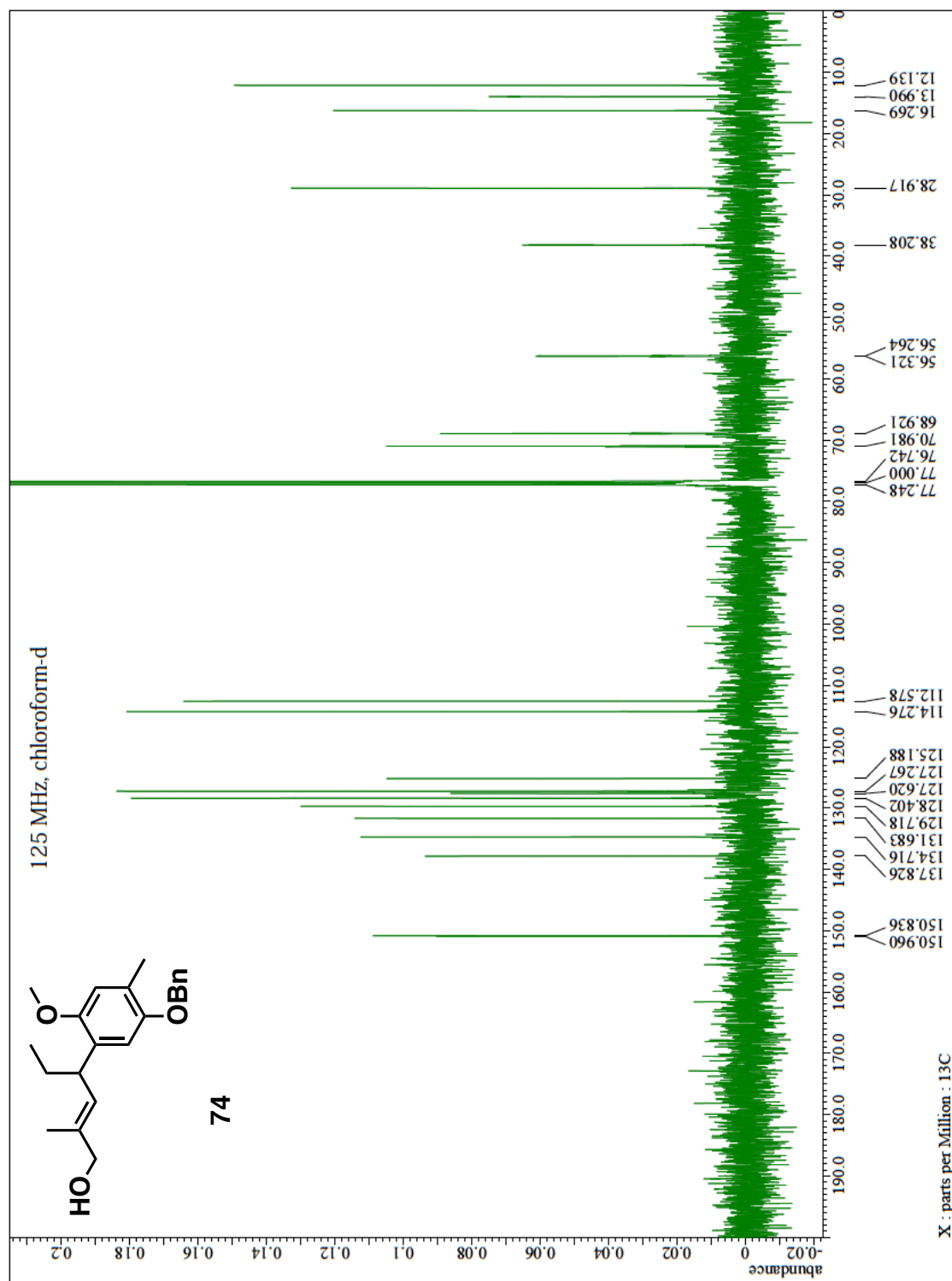


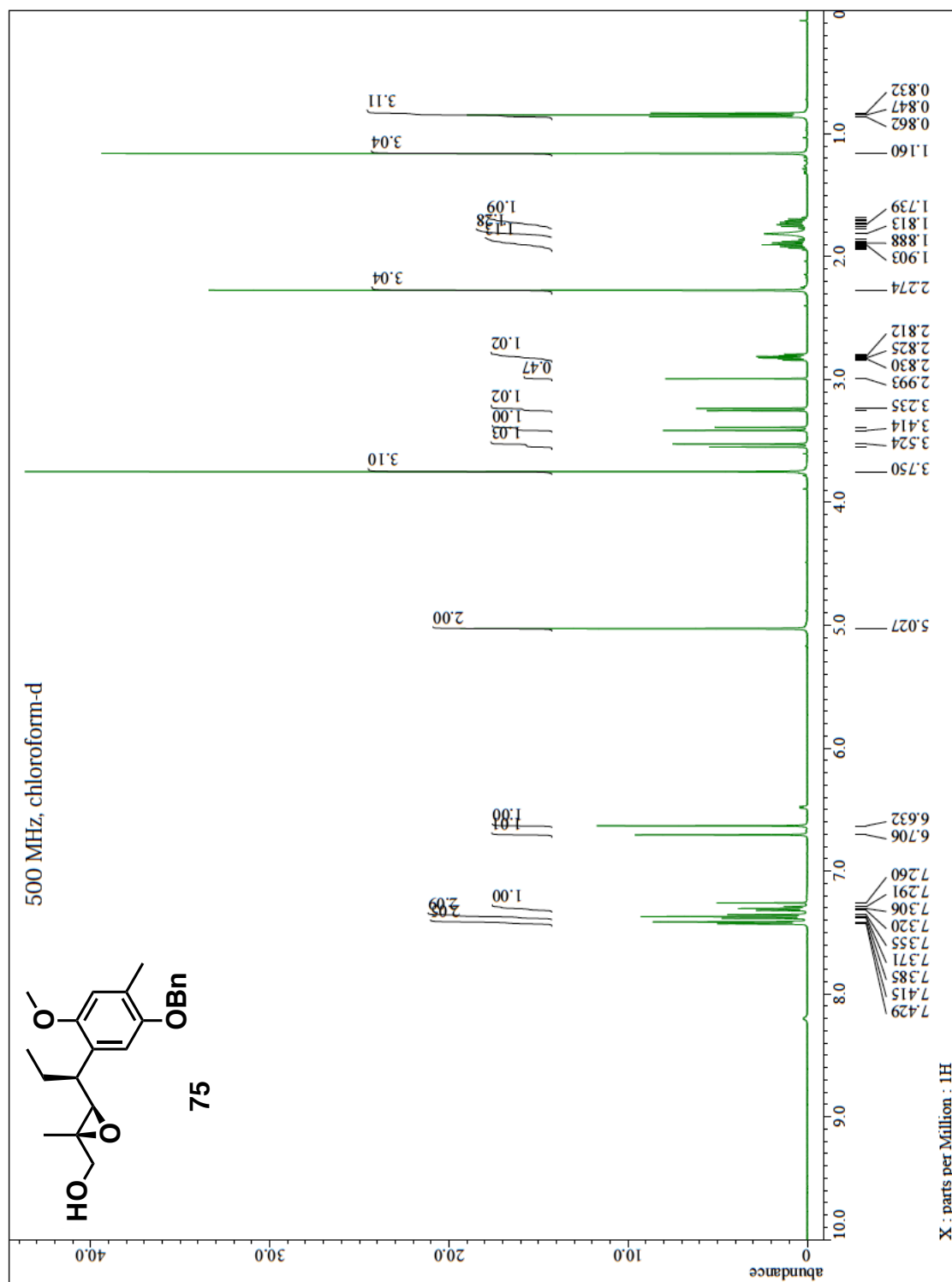


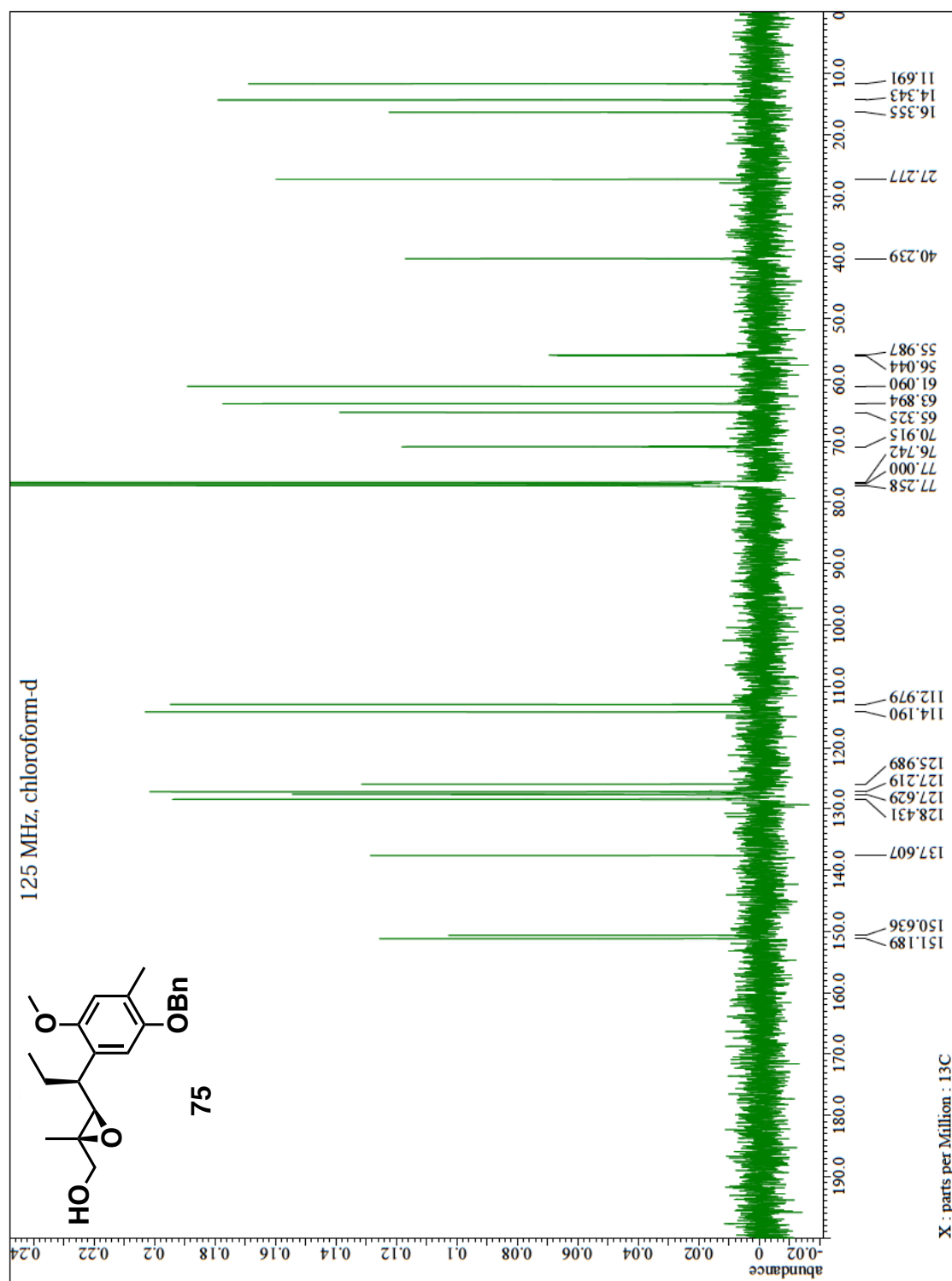




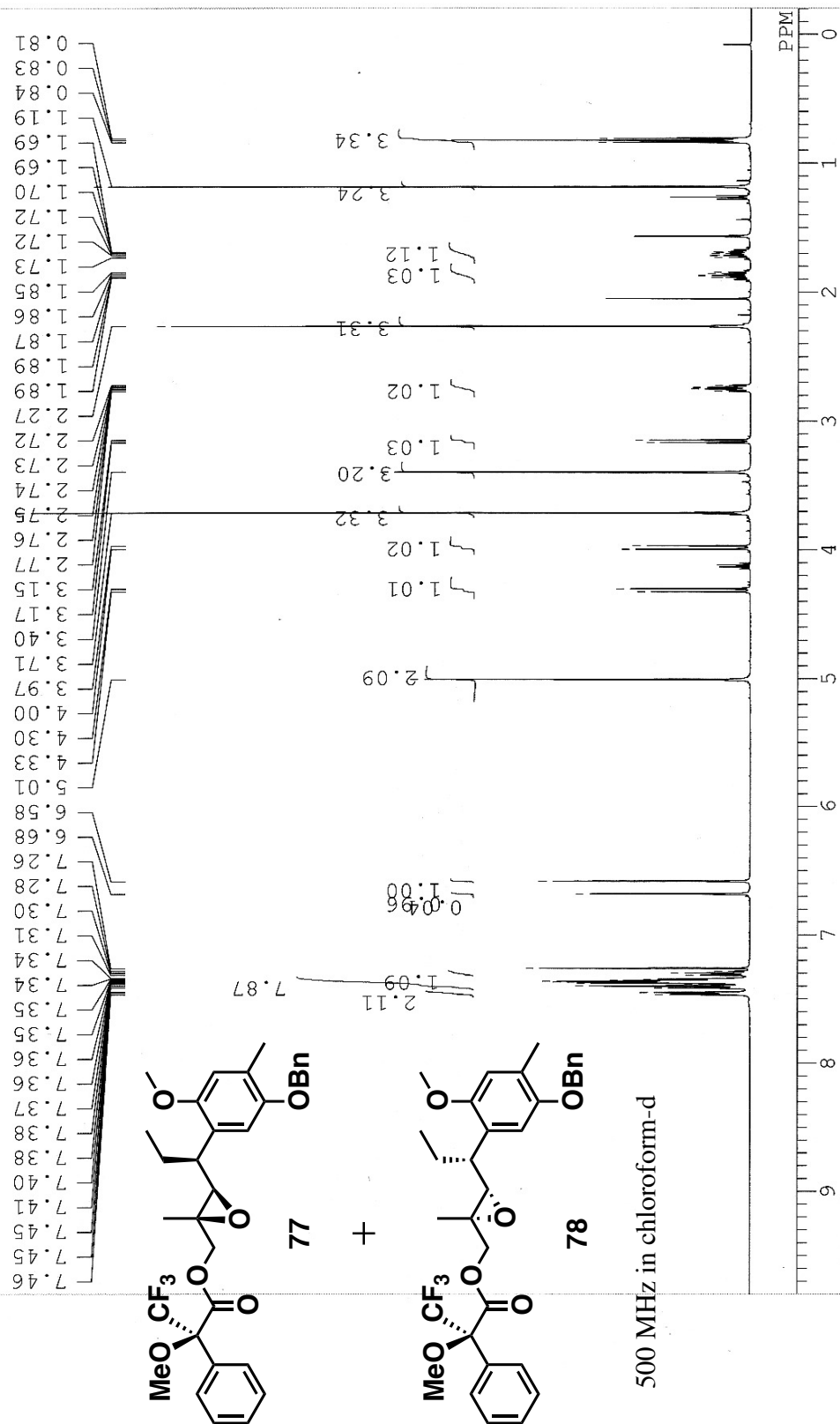




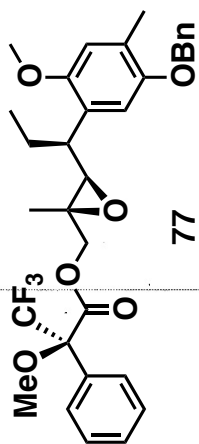




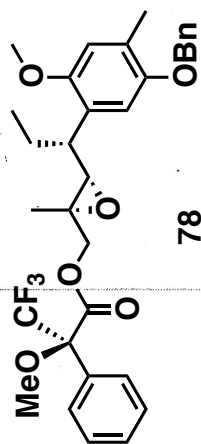
C:\Users\u00020100\Desktop\NMR\D\77,78-4-2.als



C:\Users\u00020100\Desktop\NMR\77,78-4.jdf



+



500 MHz in chloroform-d

100.29

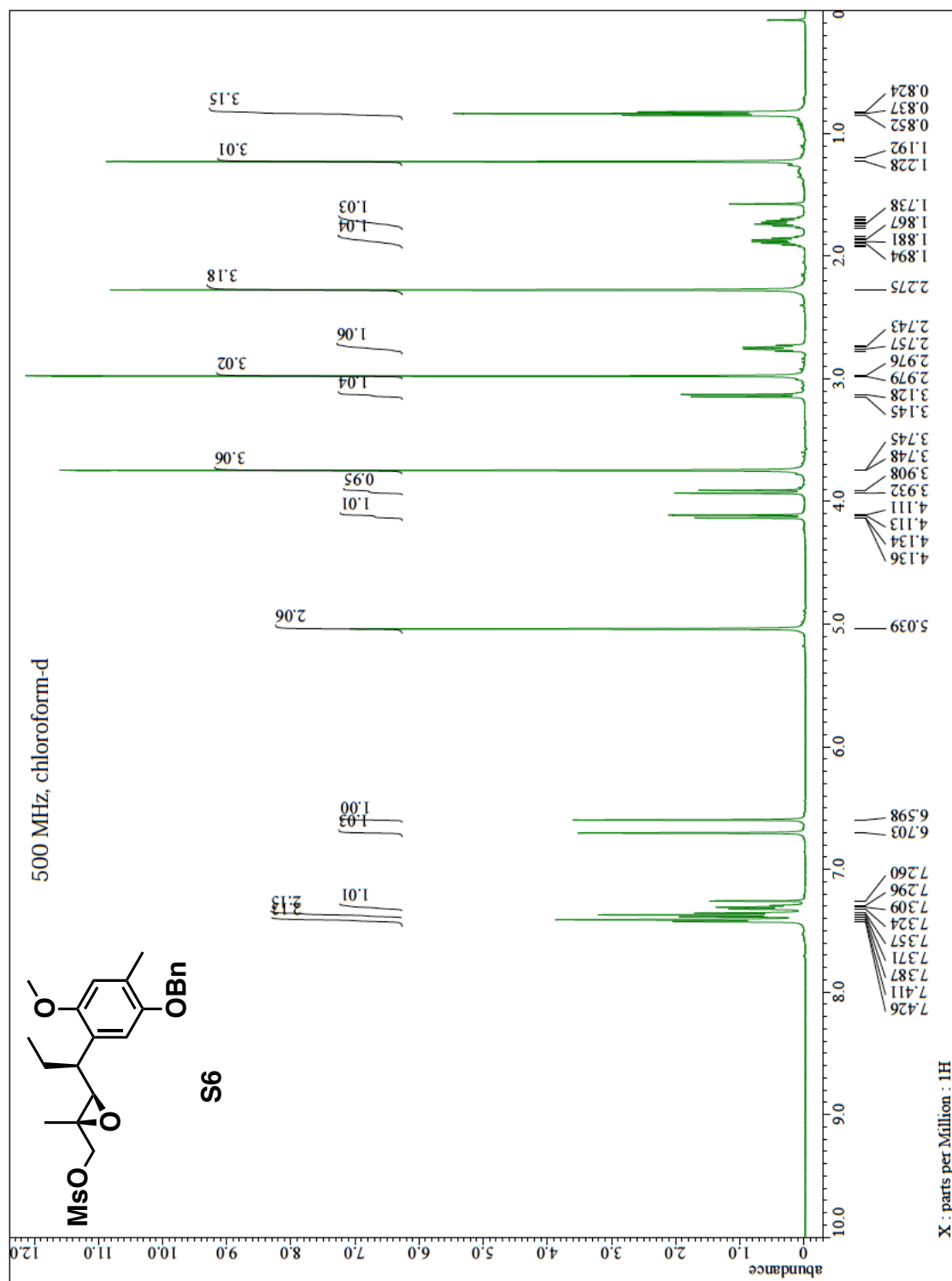
96.50

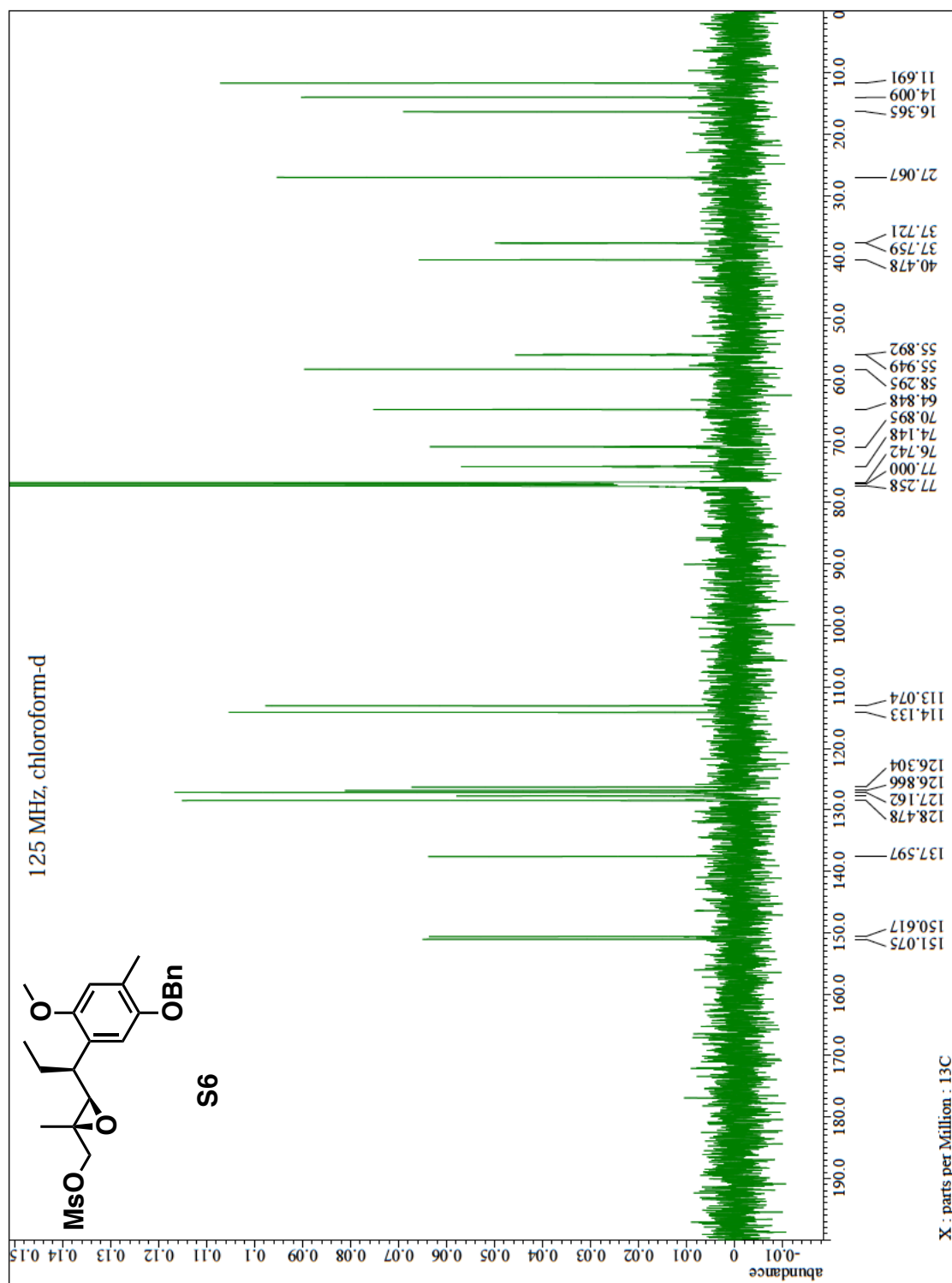
3.52

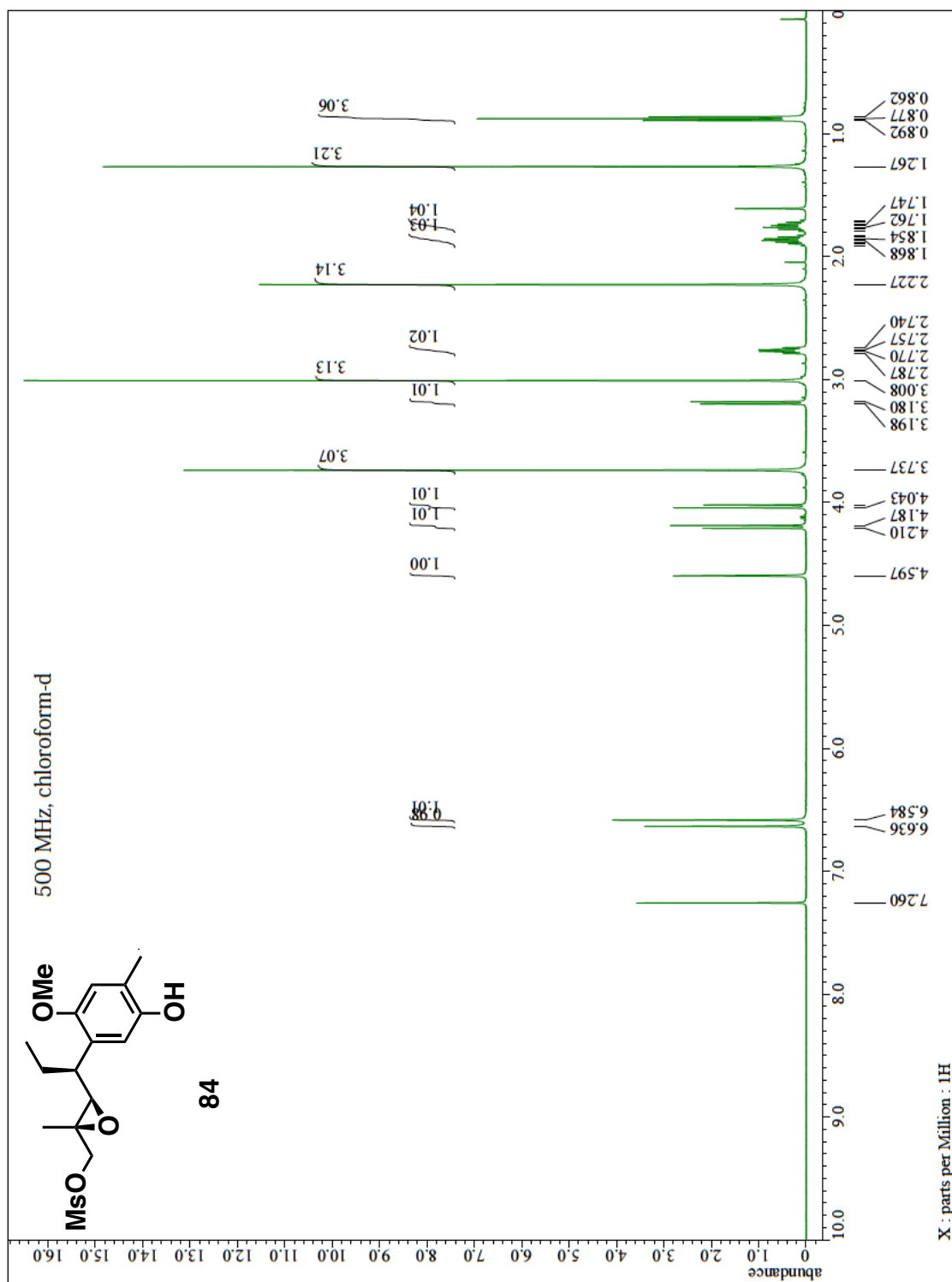
PPM

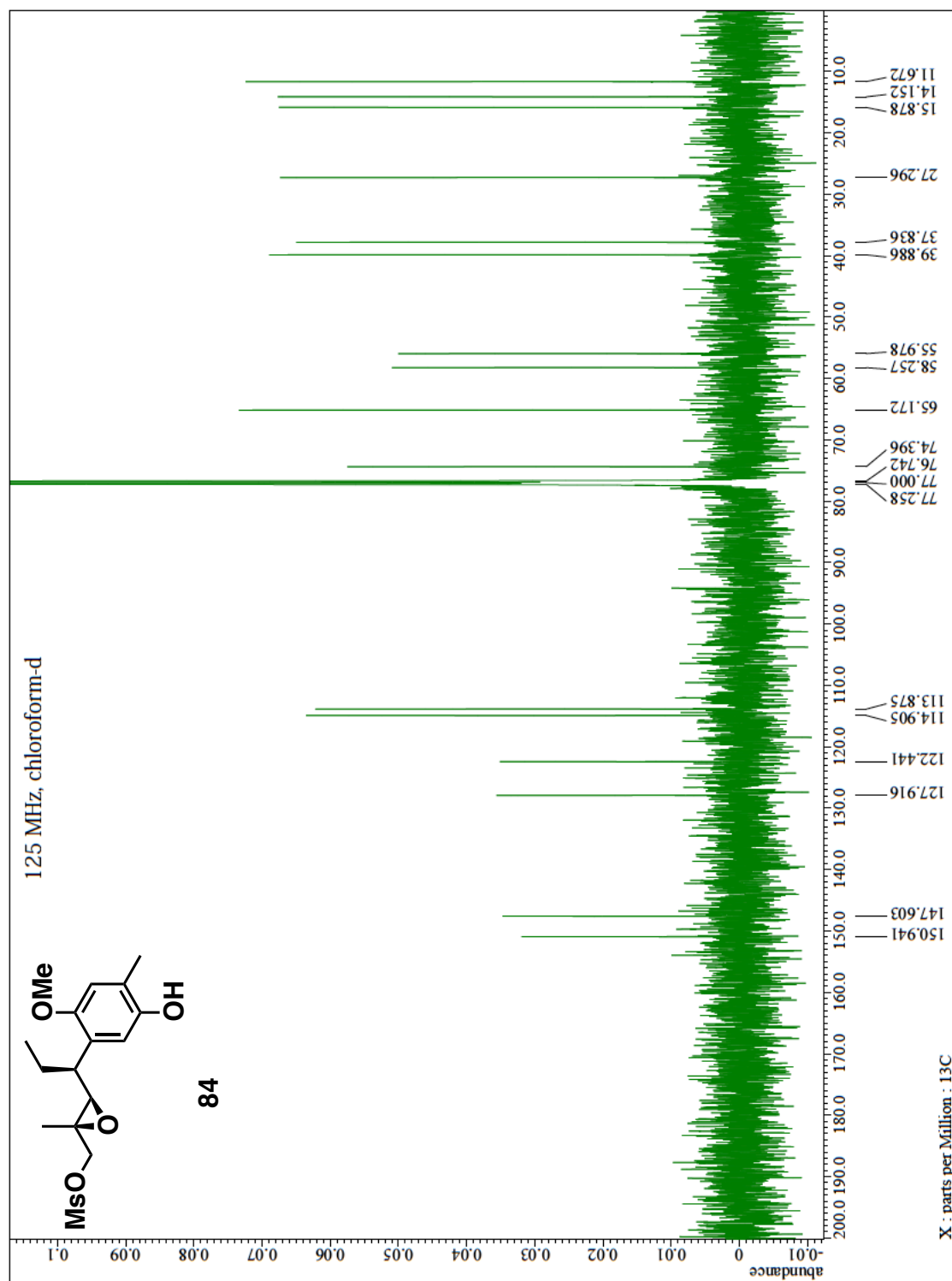
6

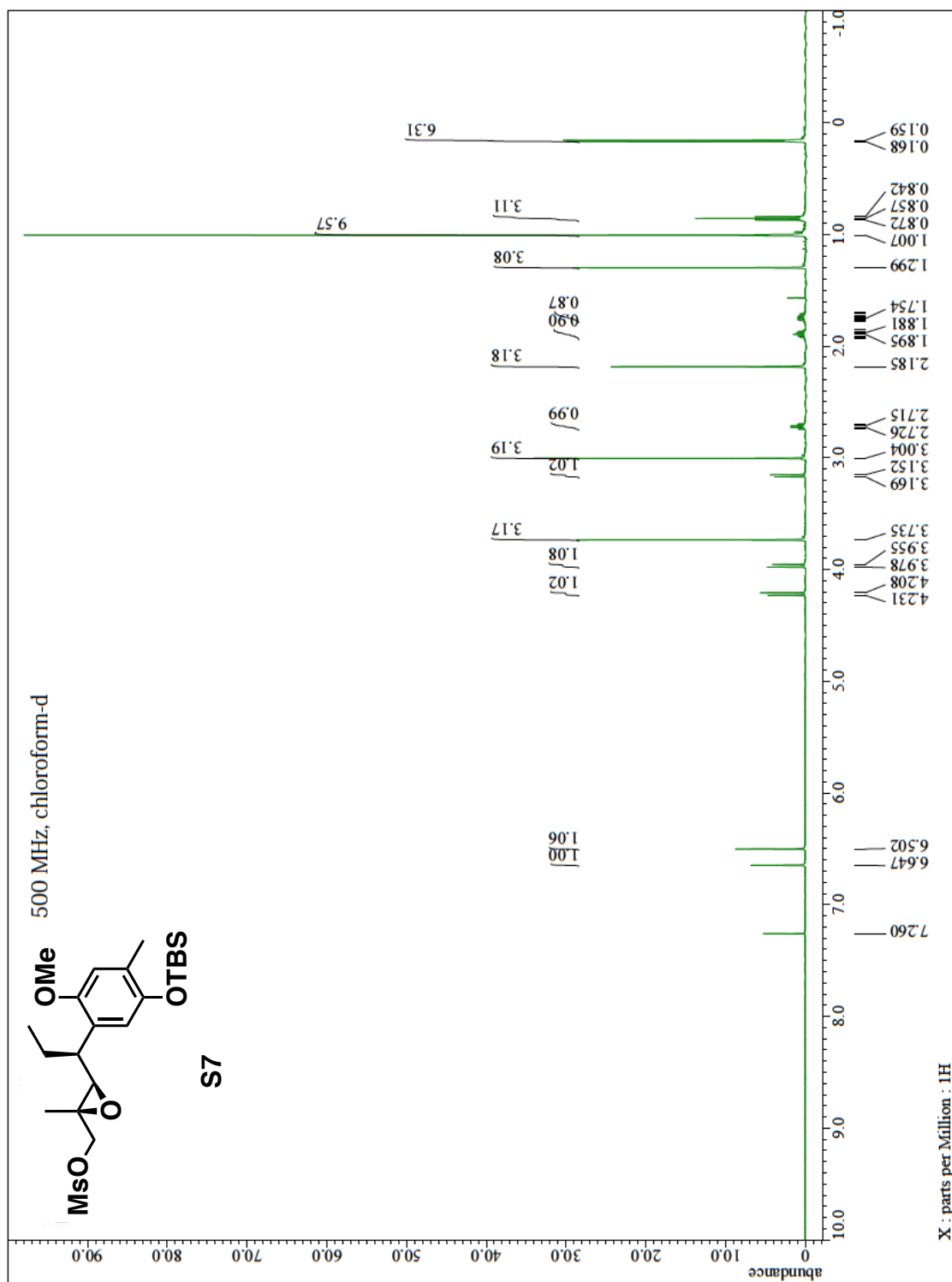
7

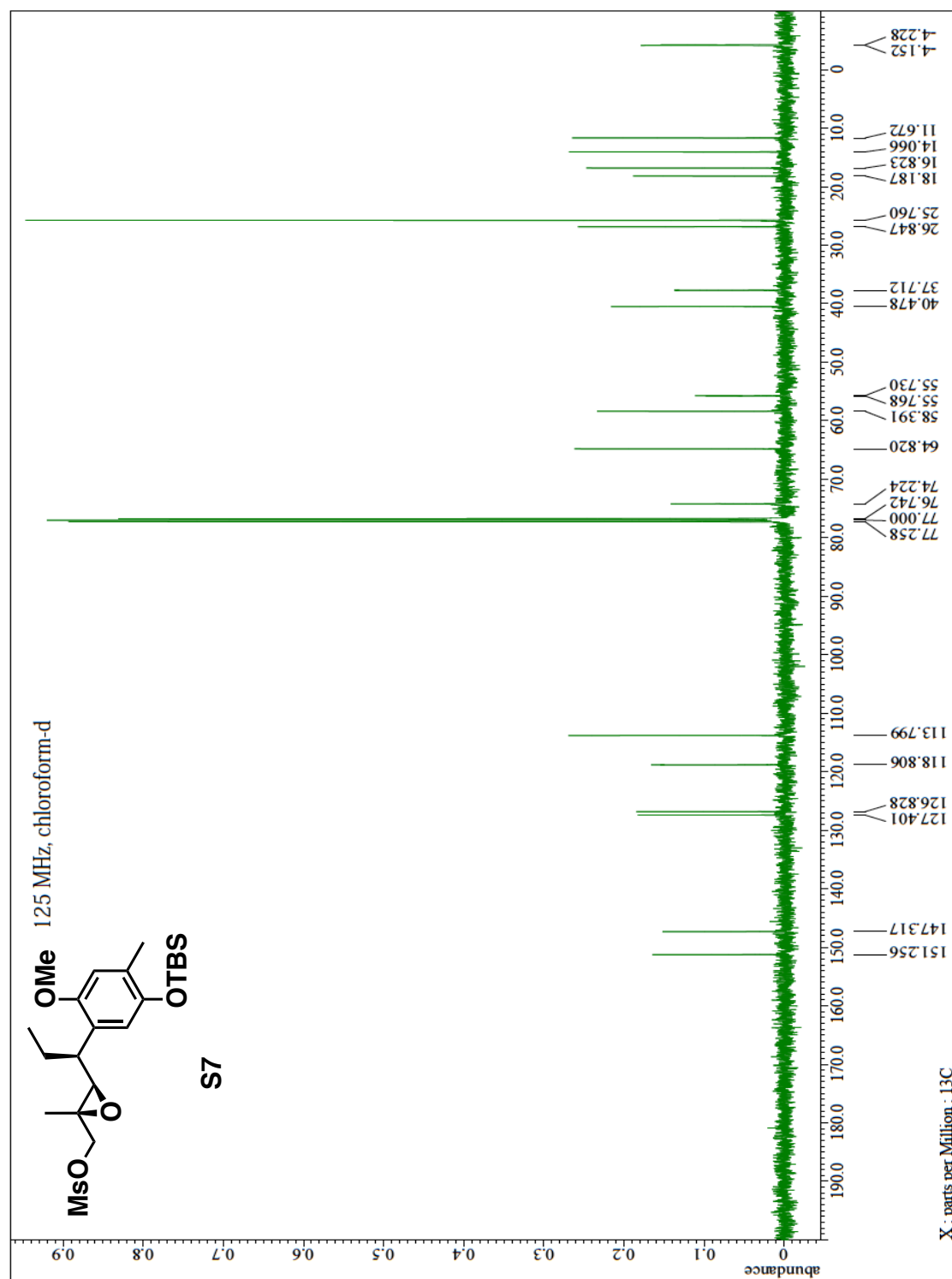


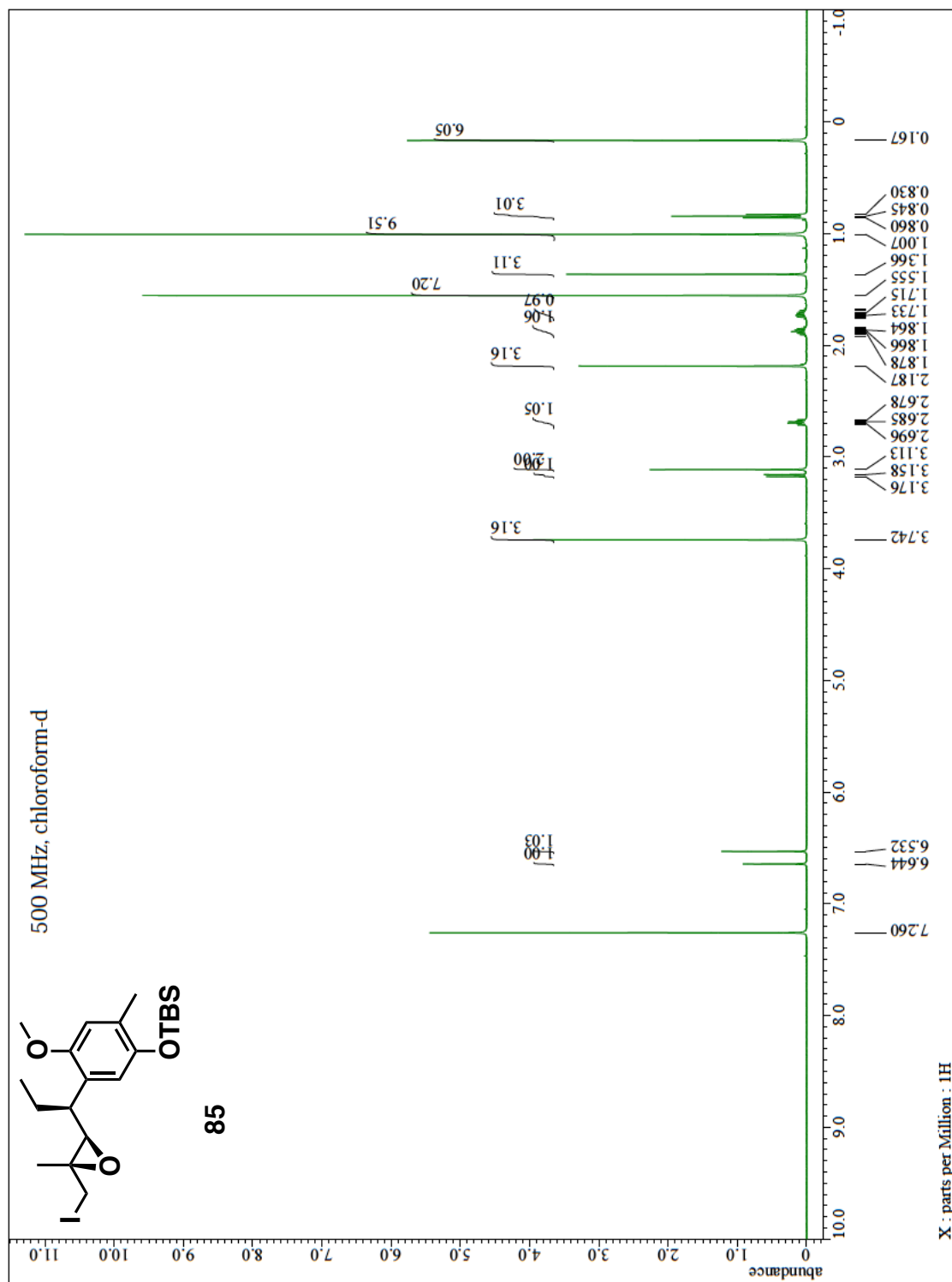


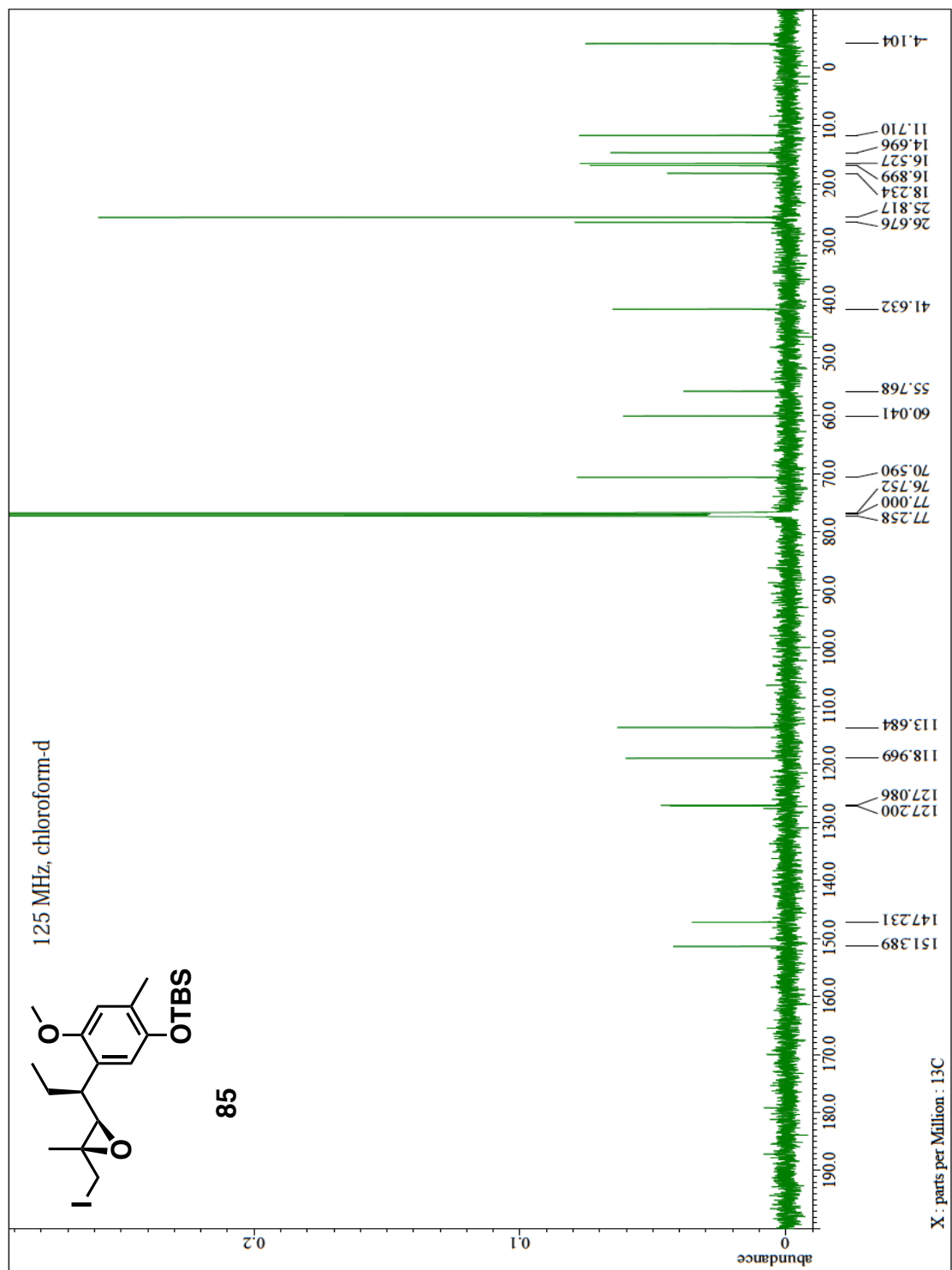


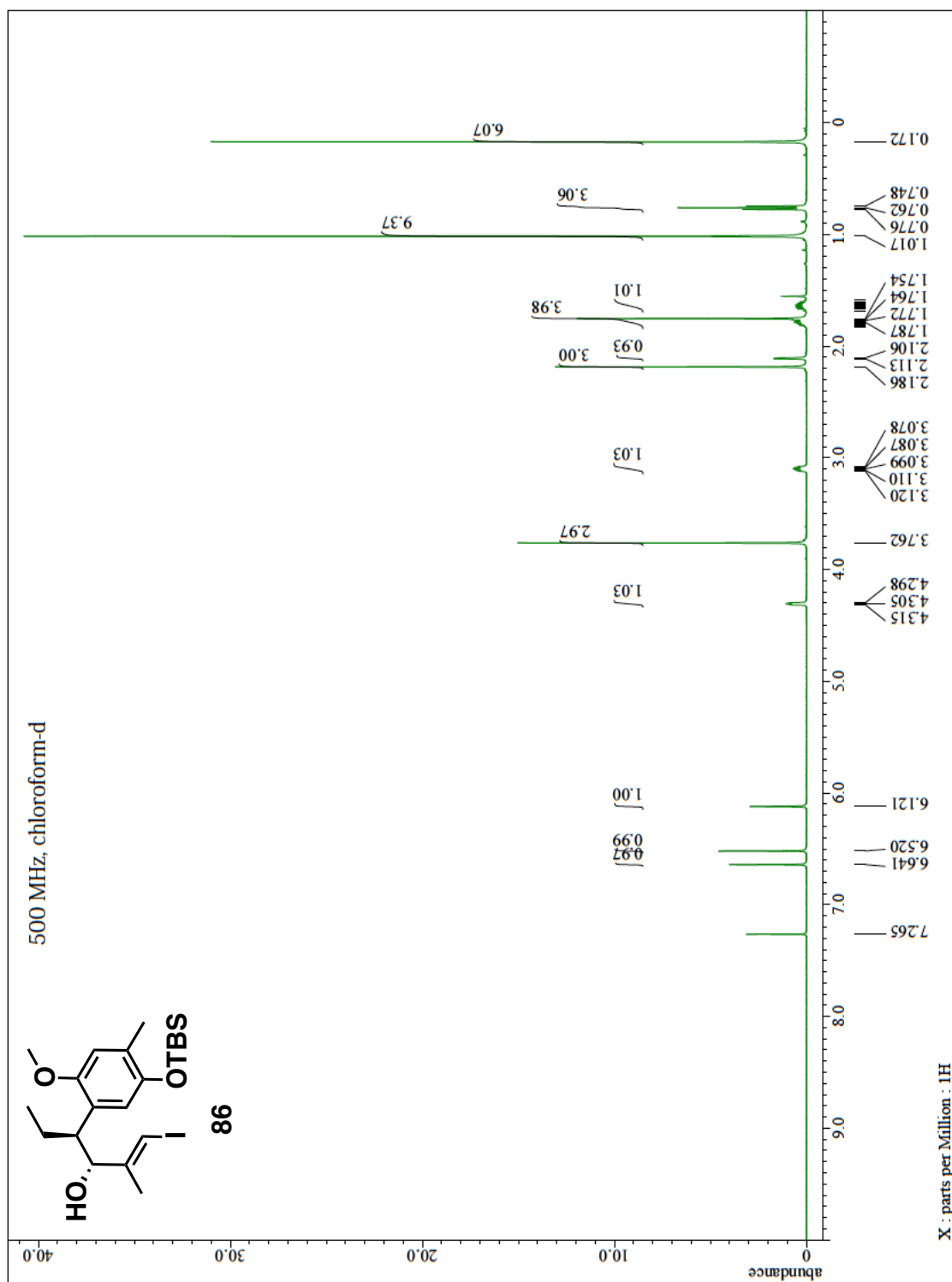


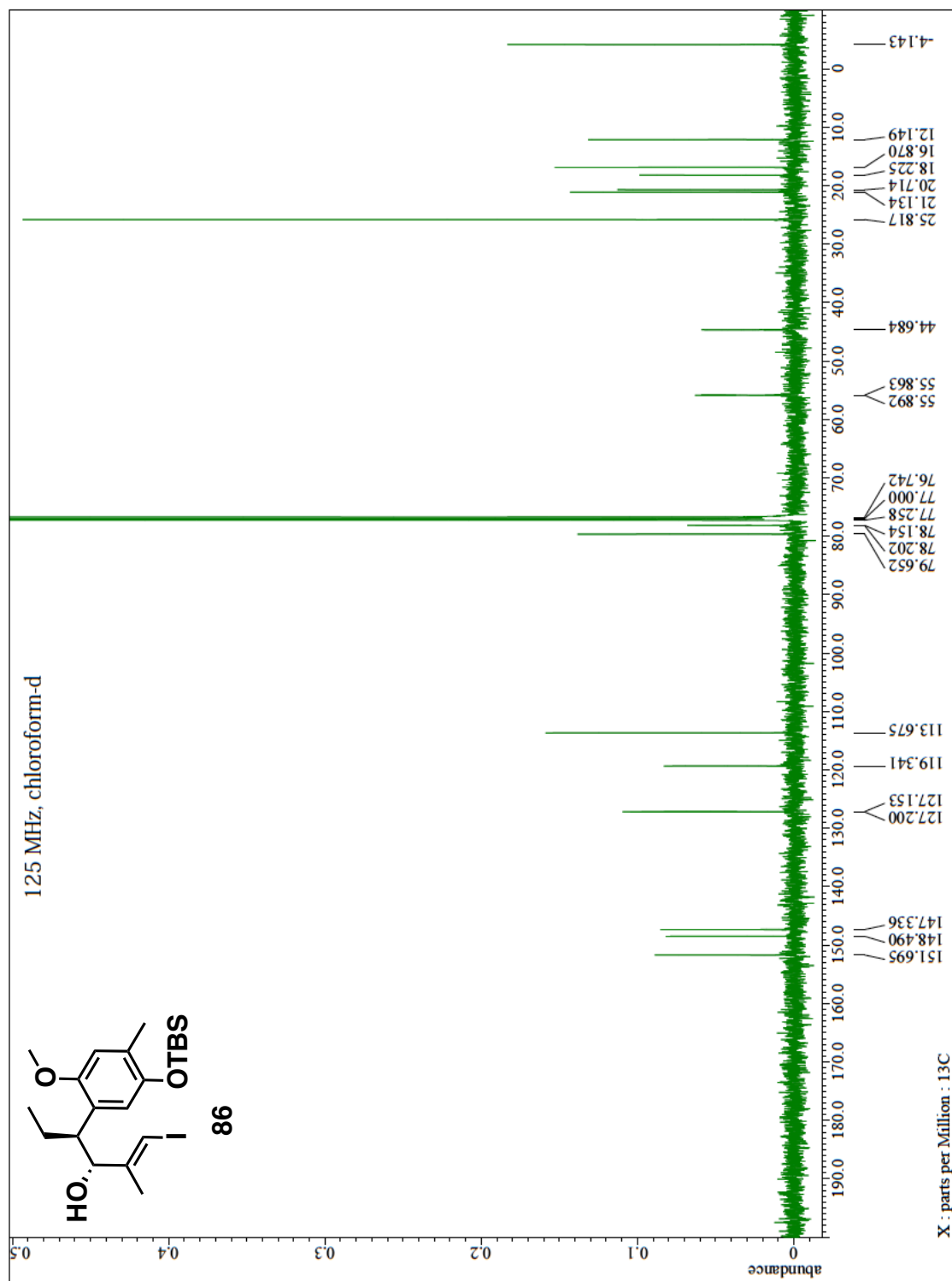


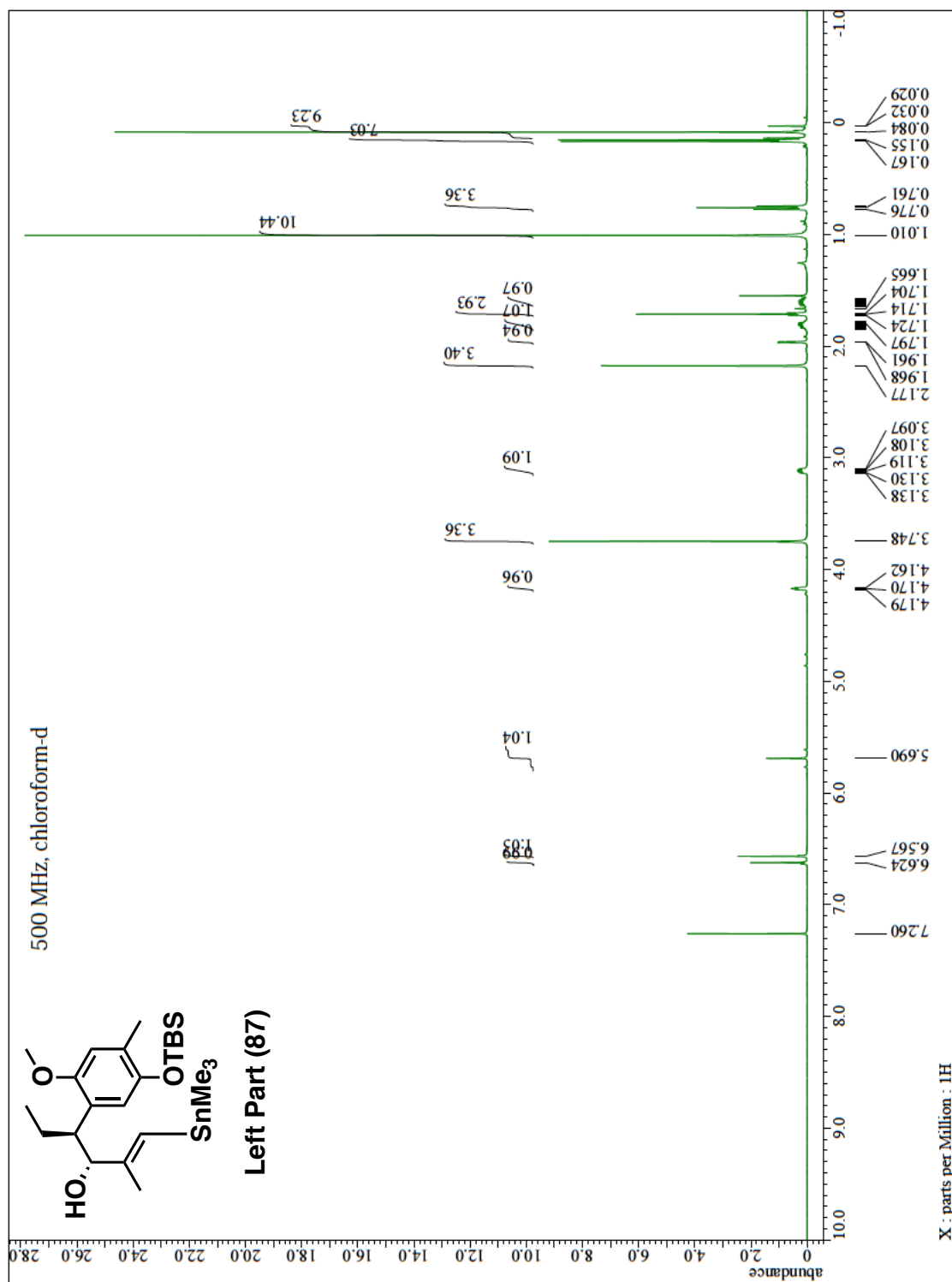


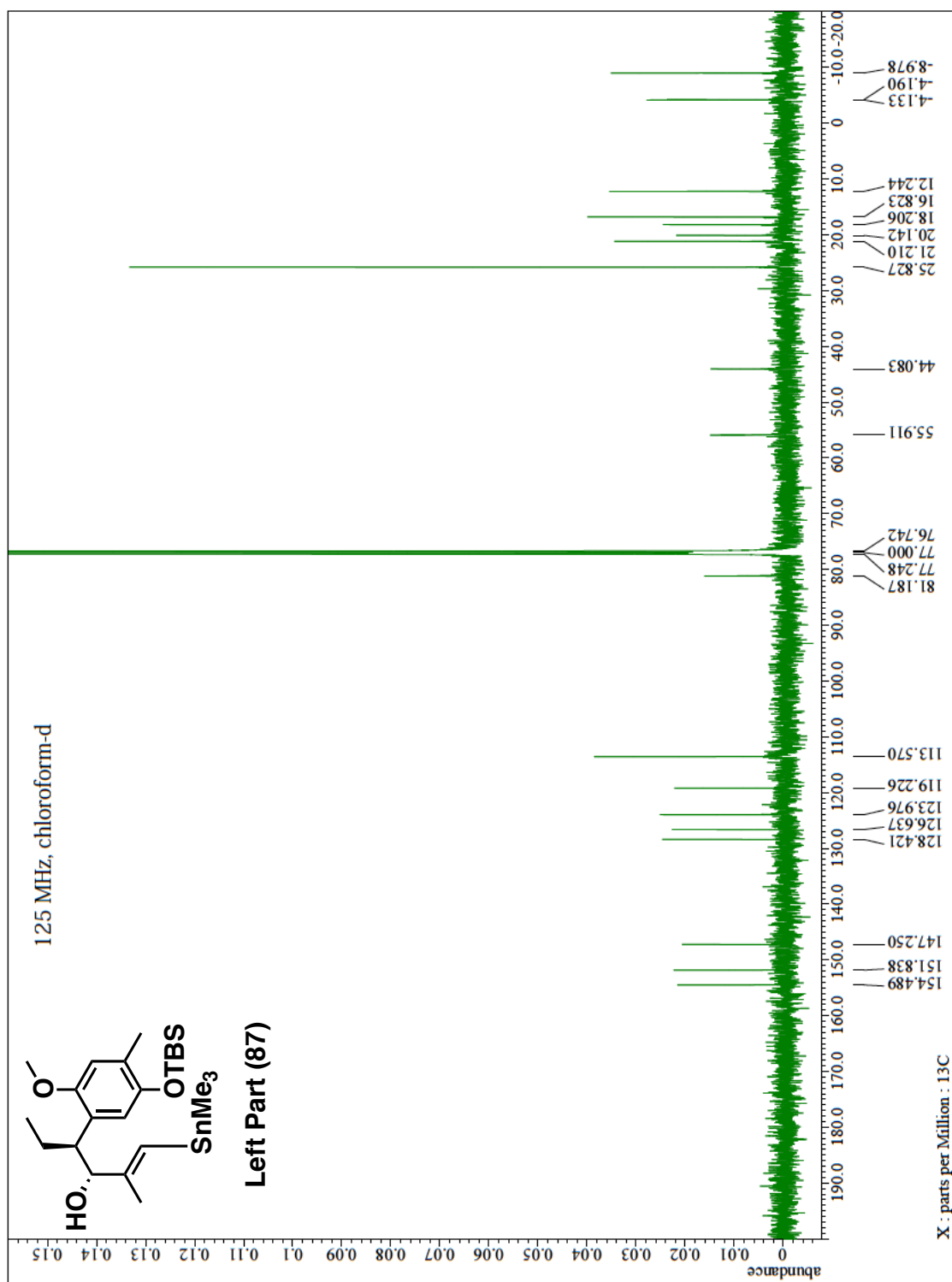


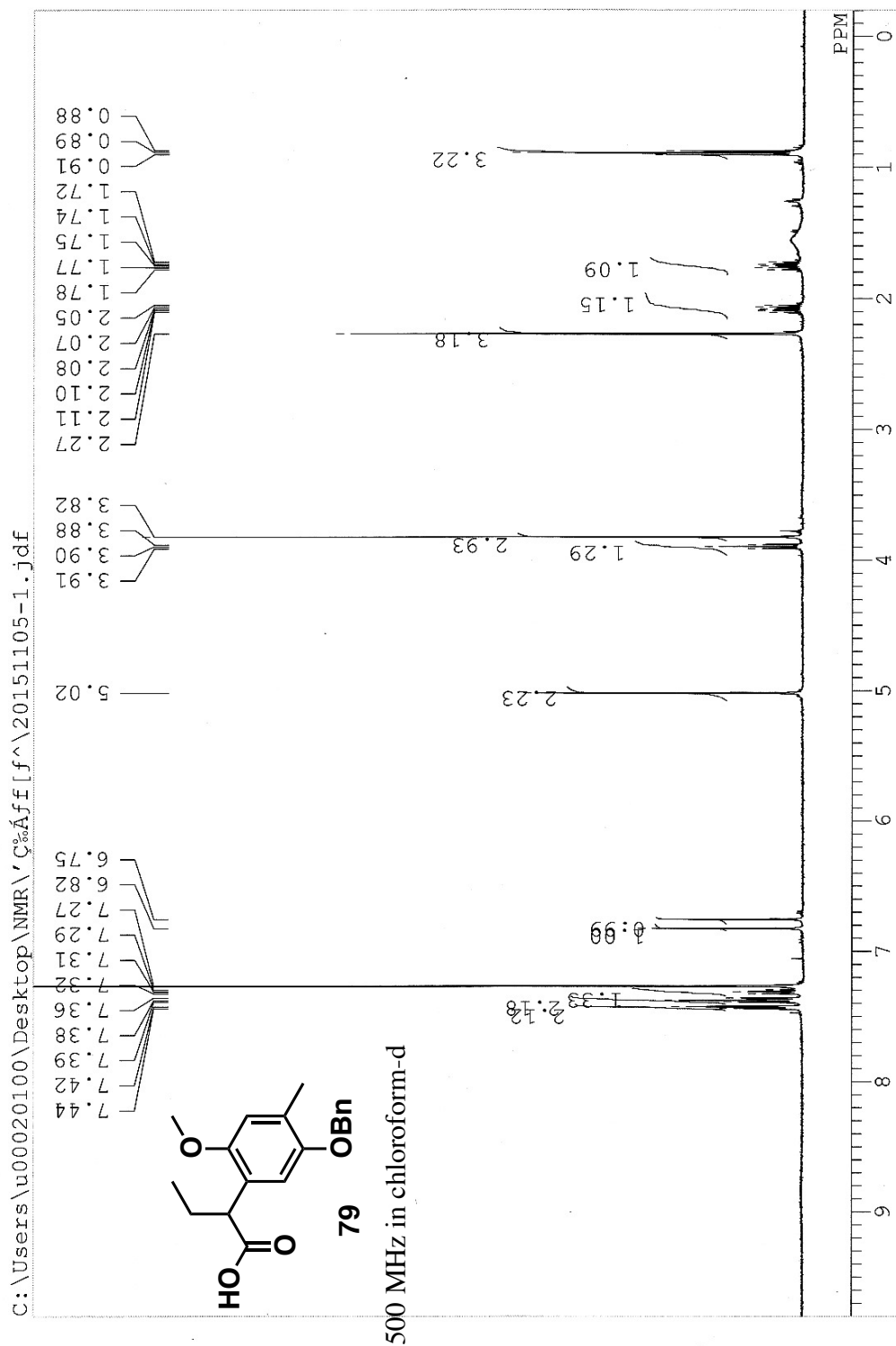




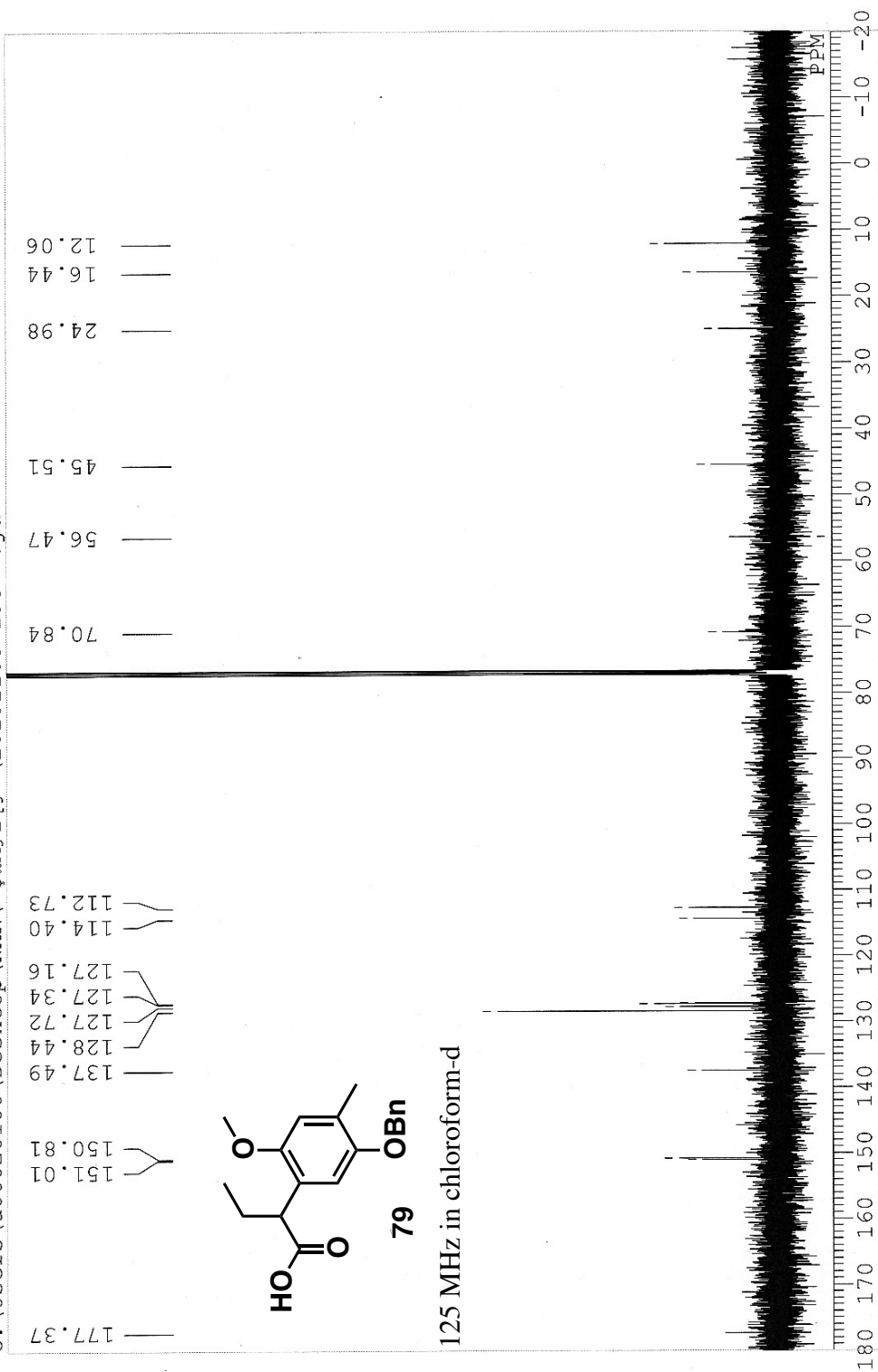




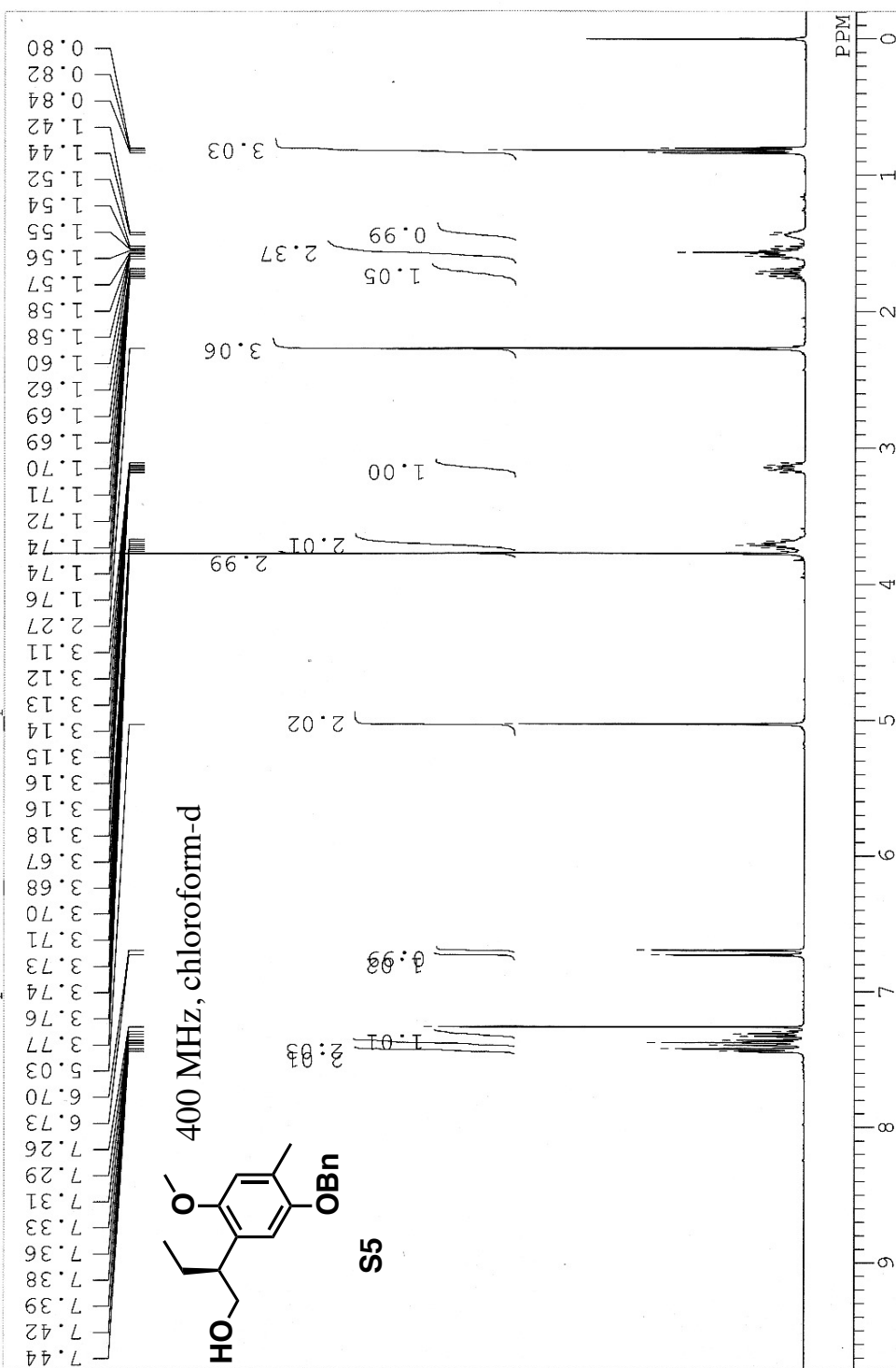




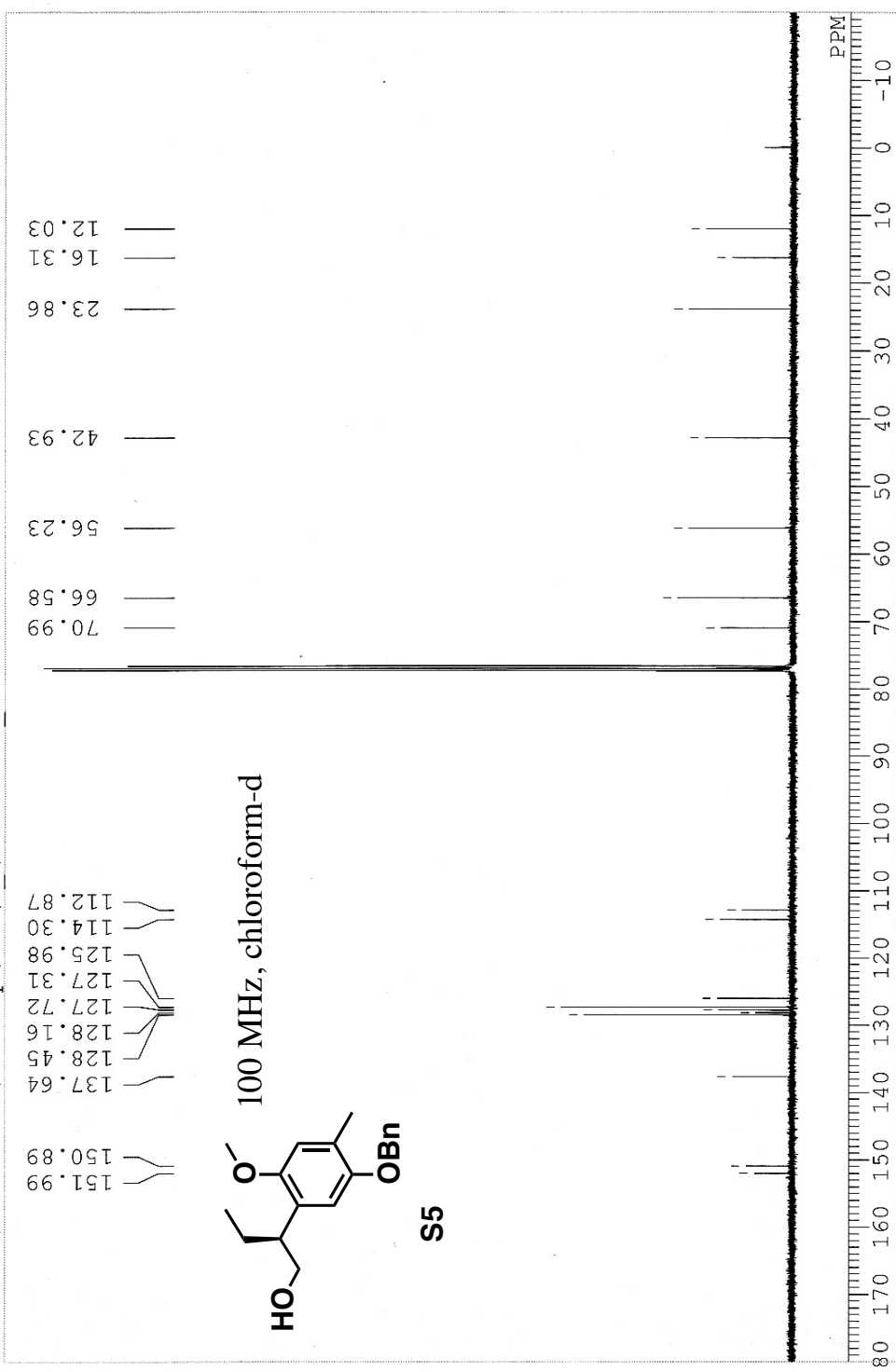
C:\Users\u00020100\Desktop\NMR\Ç%Áff[f\20151105 13C-1.jdf



C:\Users\u00020100\Desktop\NMR\D~\1018029-1 proton-1-1.als

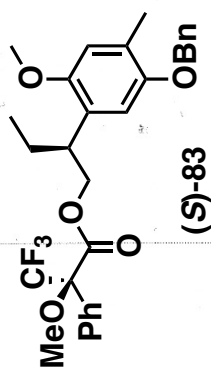


C:\Users\100020100\Desktop\NMR\D*\1018029-1_Carbon-1-1.als

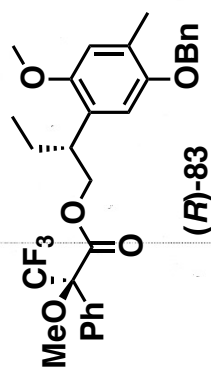


C:\Users\u00020100\Desktop\NMR\D\1018031-1-1.als

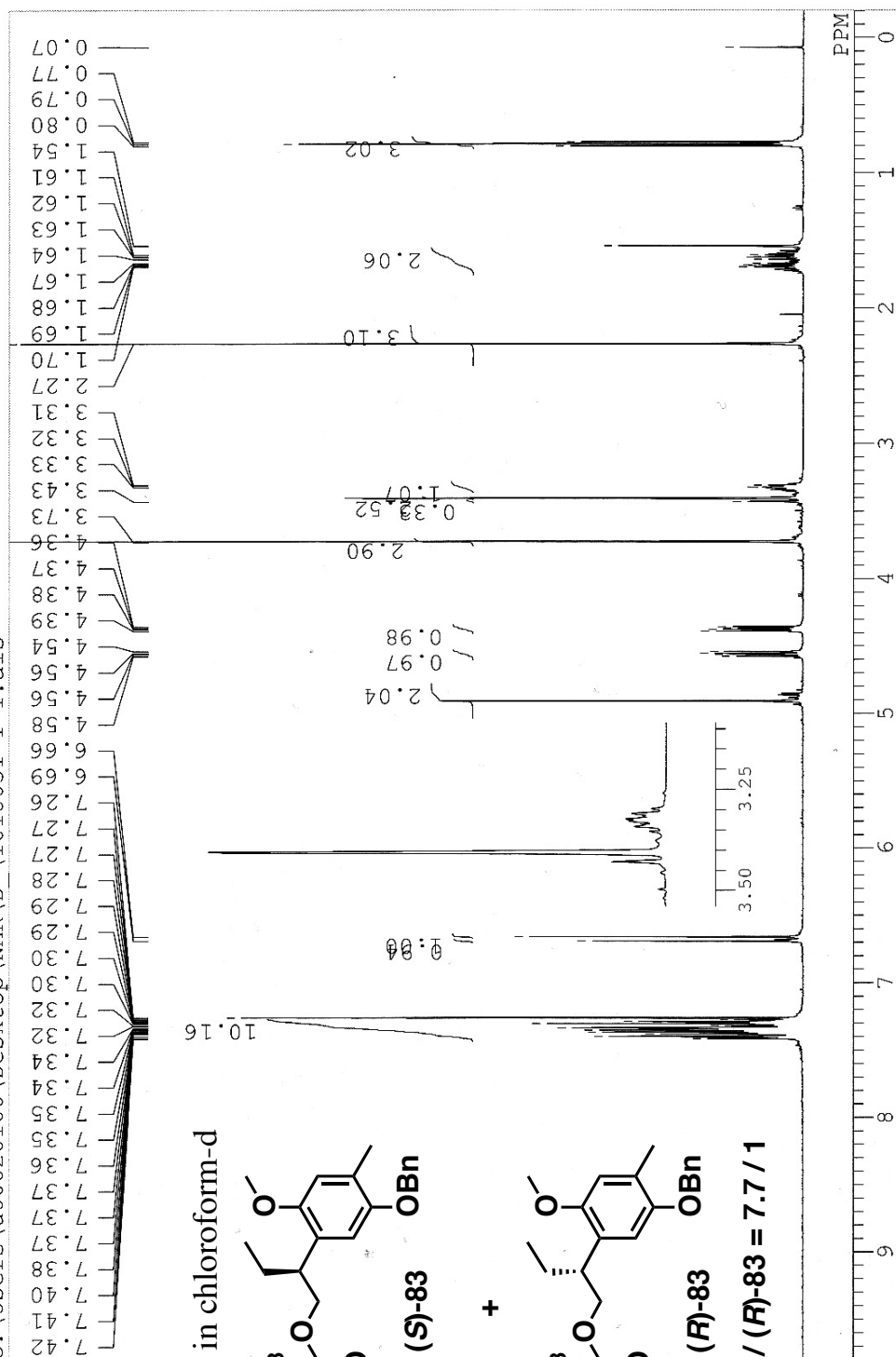
500 MHz in chloroform-d



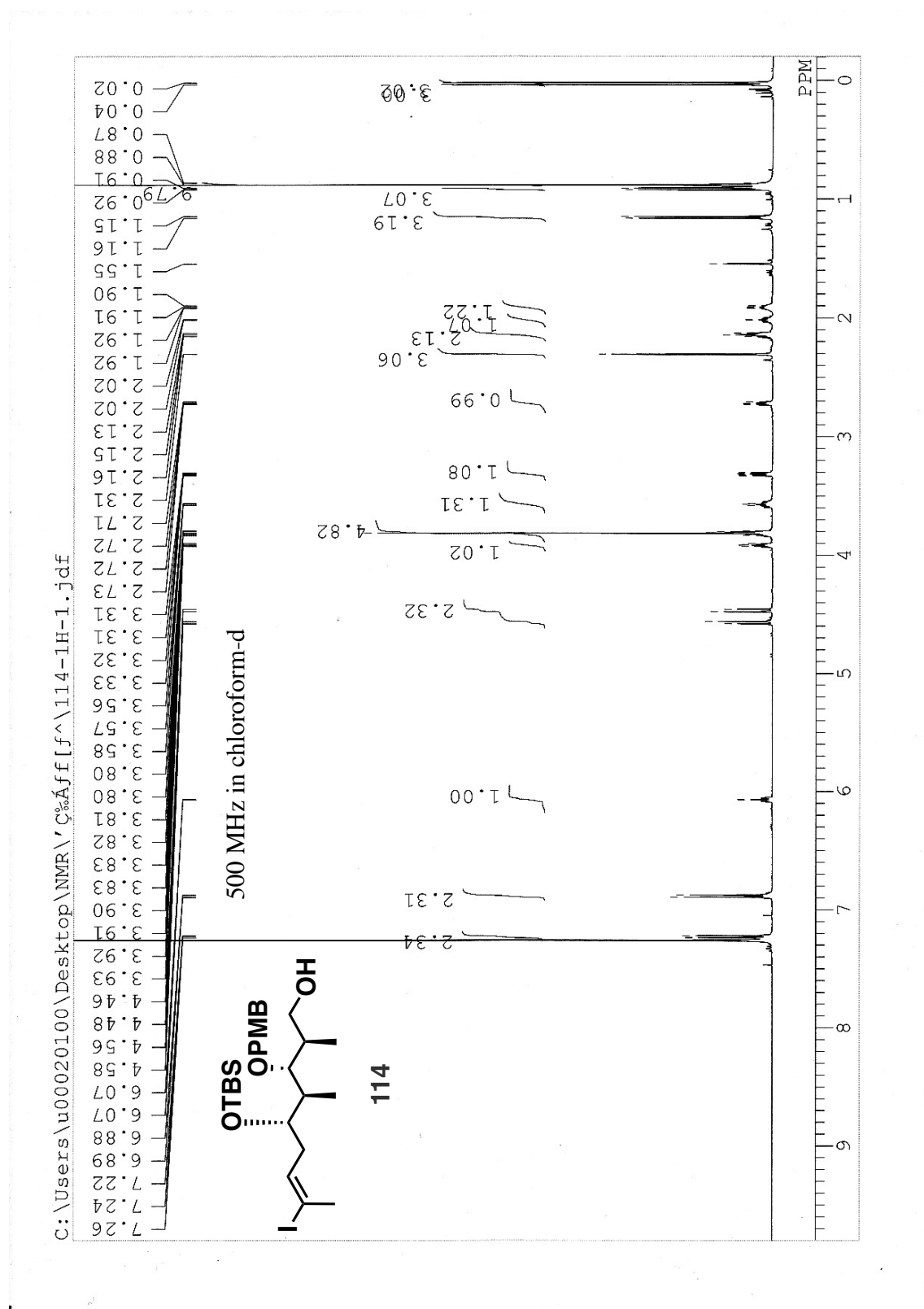
+

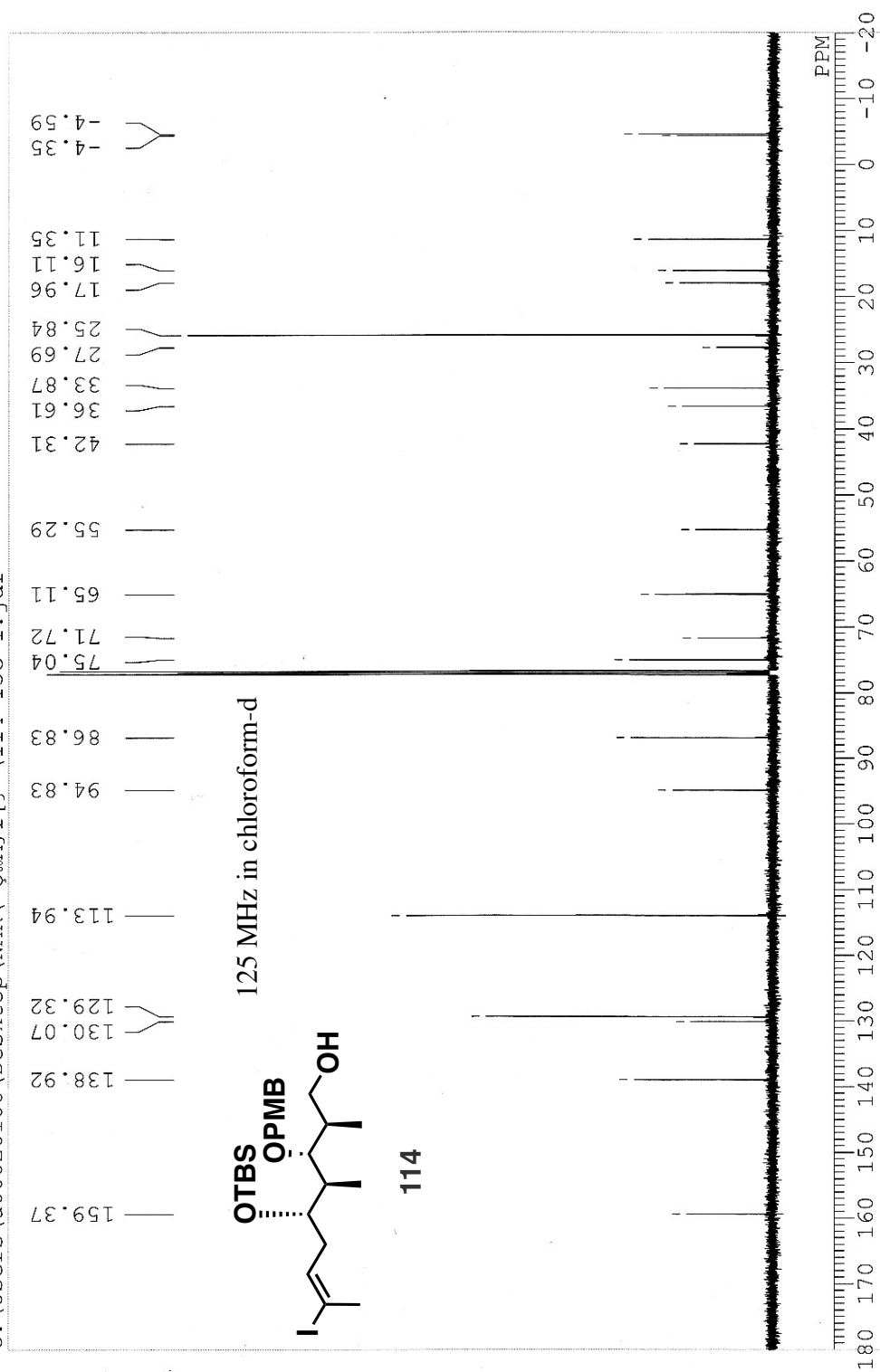


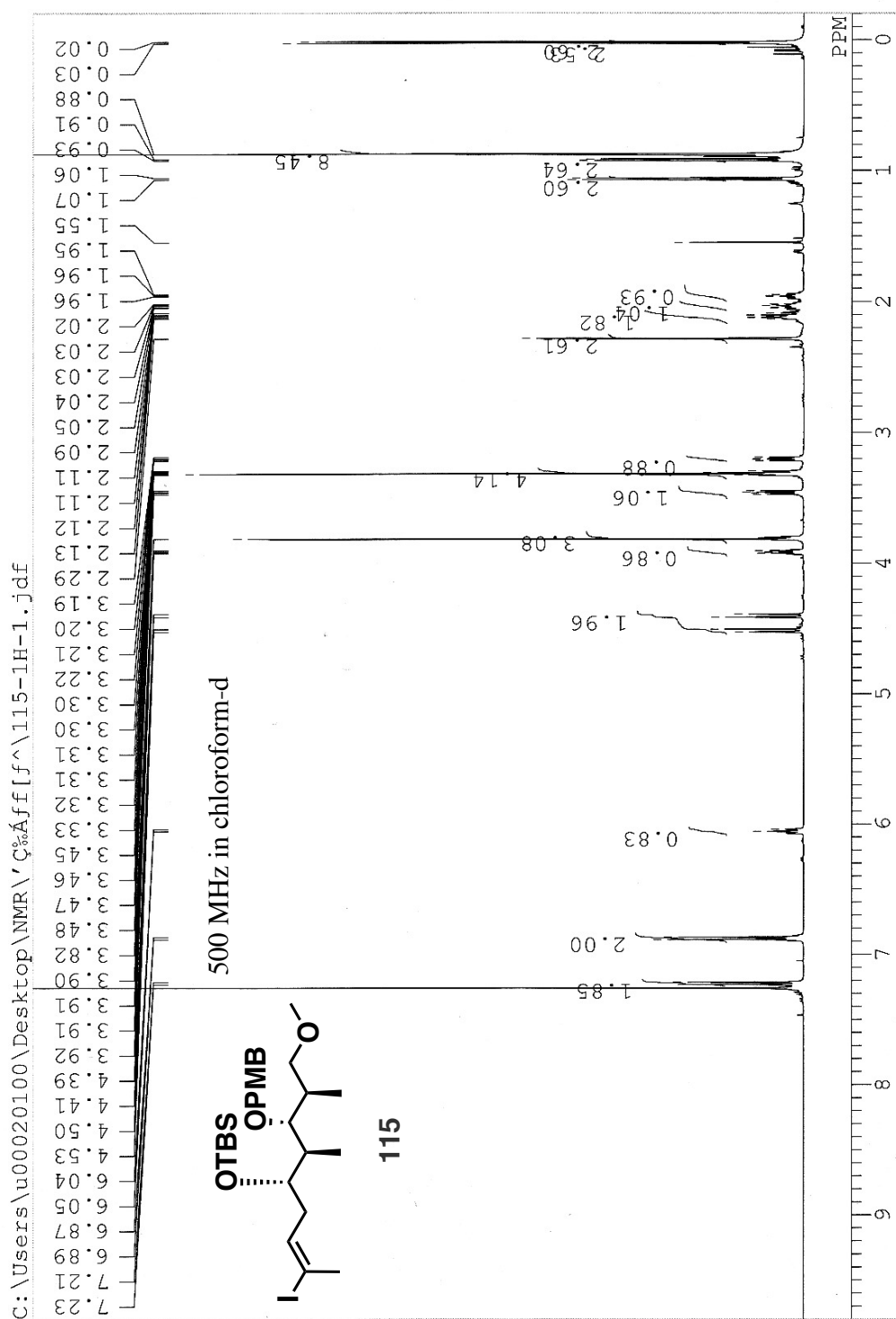
(S)-83 / (R)-83 = 7.7 / 1



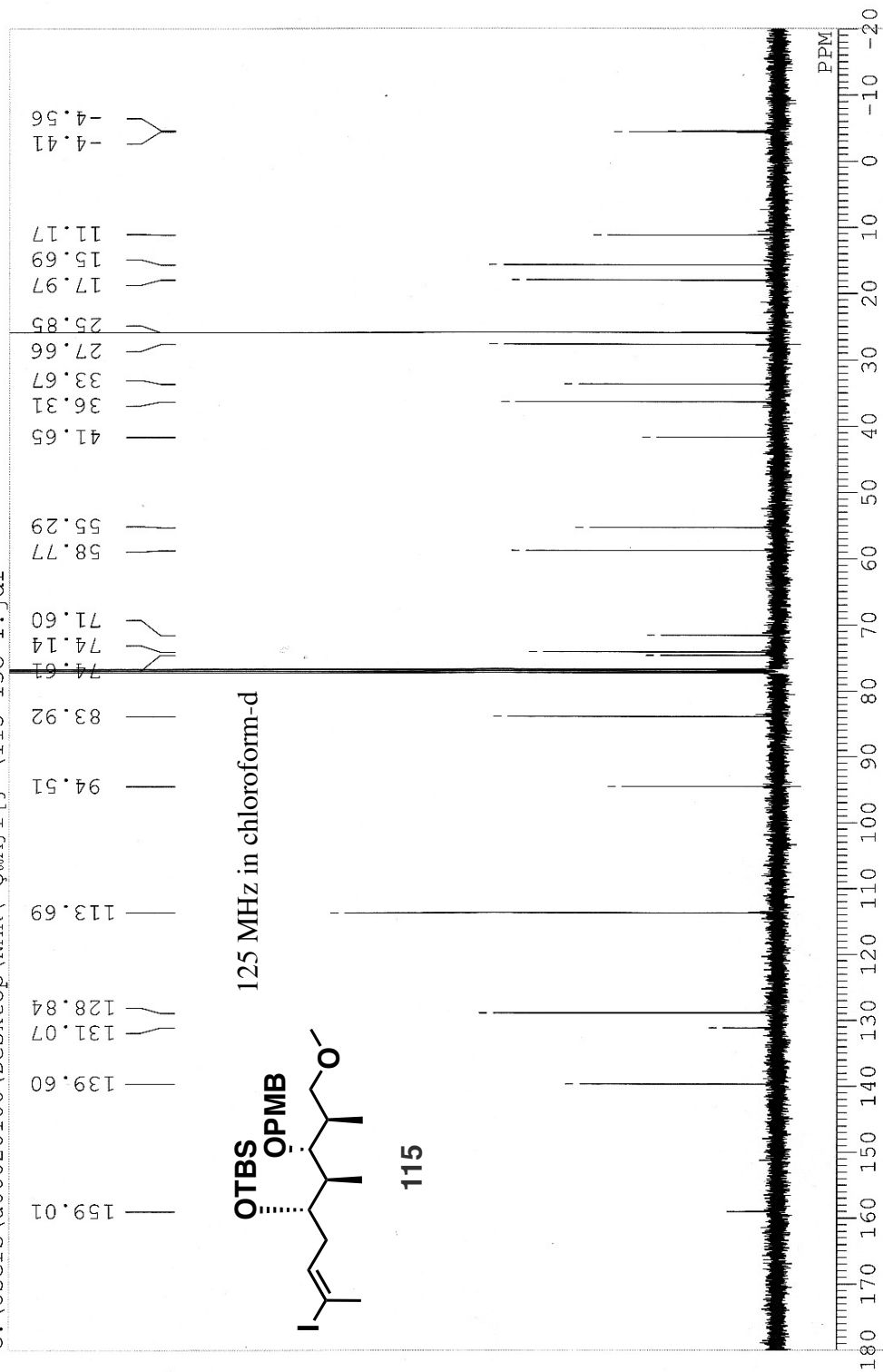
7-6-5 Left part および Center part を用いた環化体の合成検討

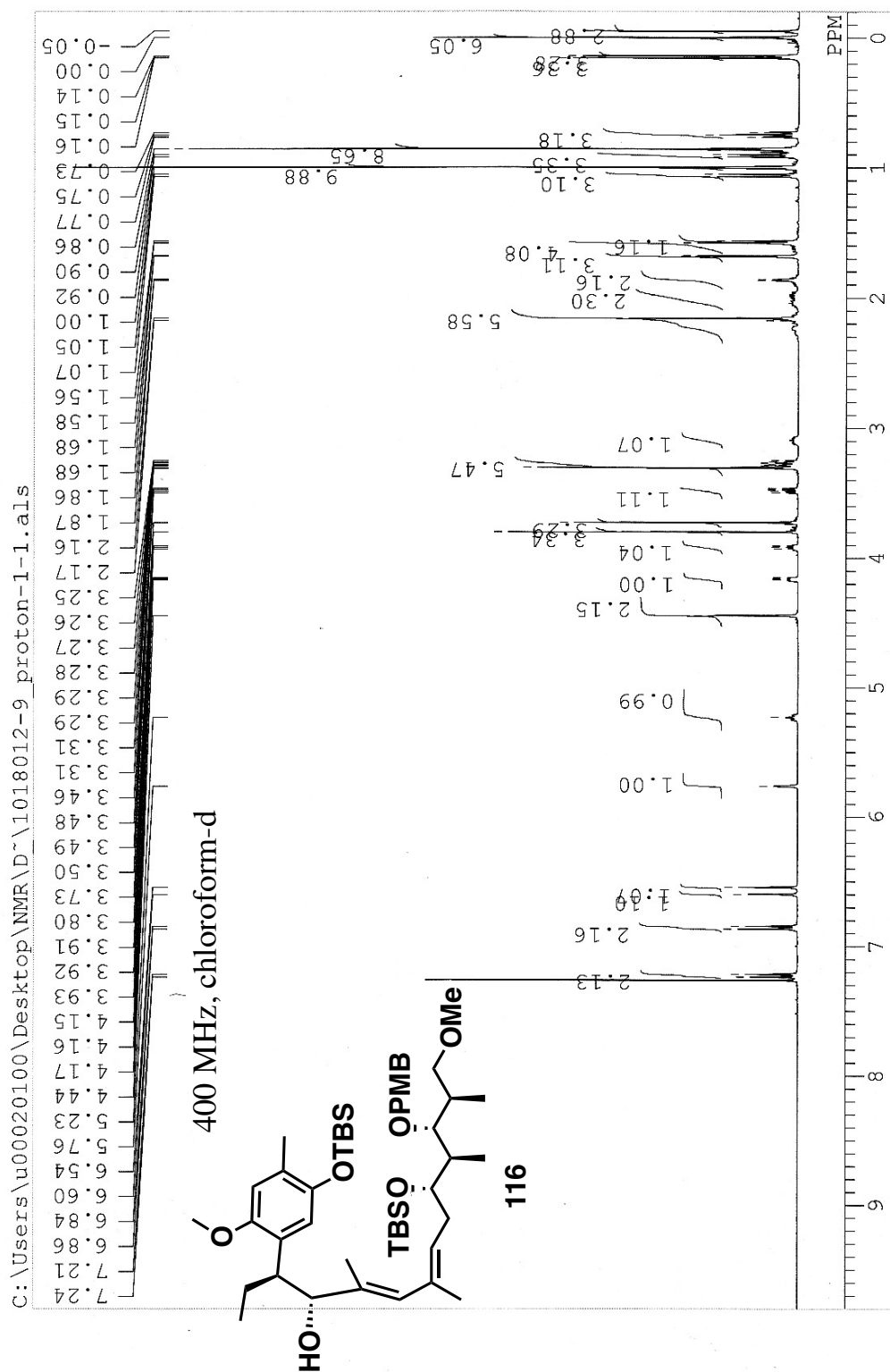




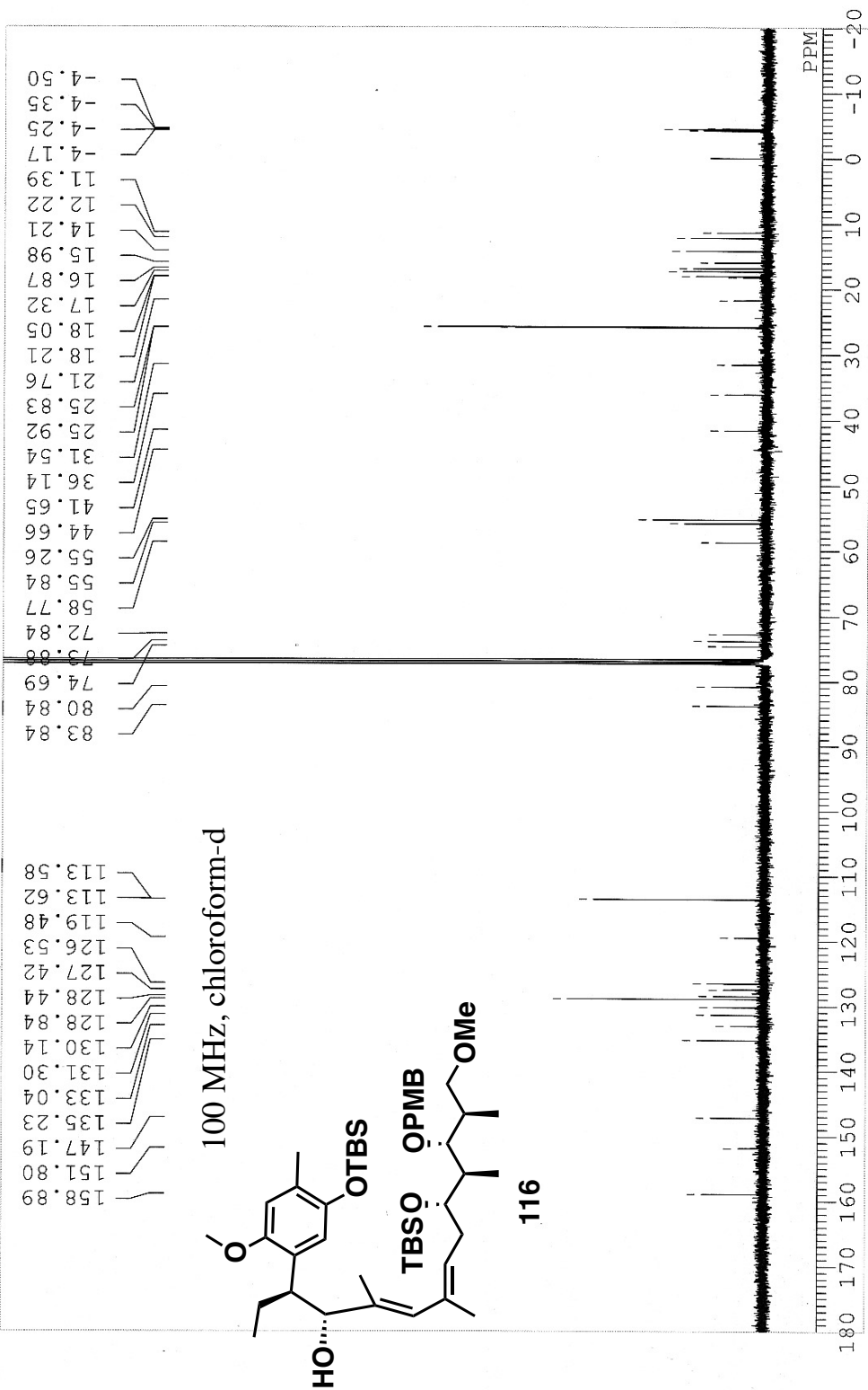


C:\Users\u00020100\Desktop\NMR\115-13C-1.jdf

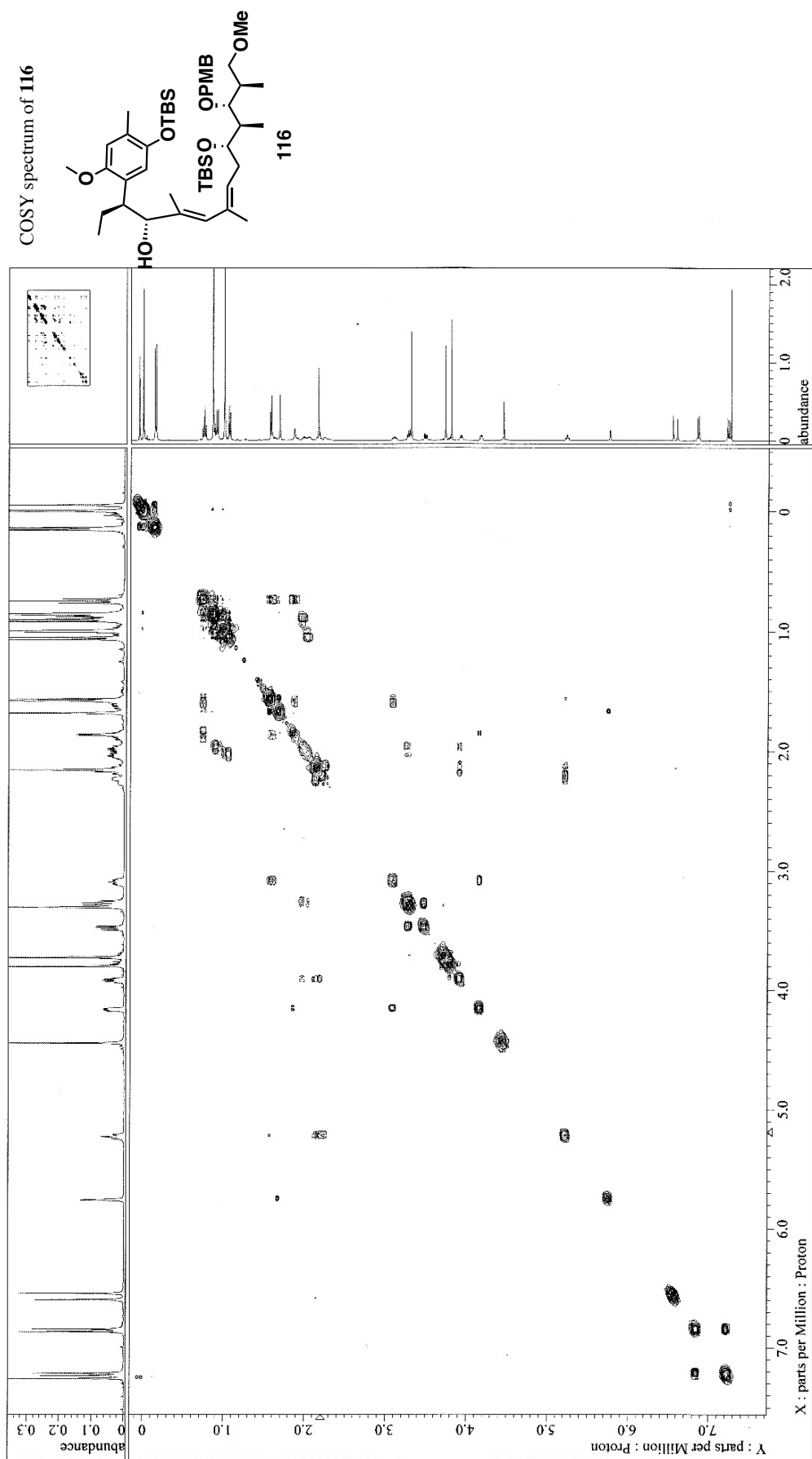




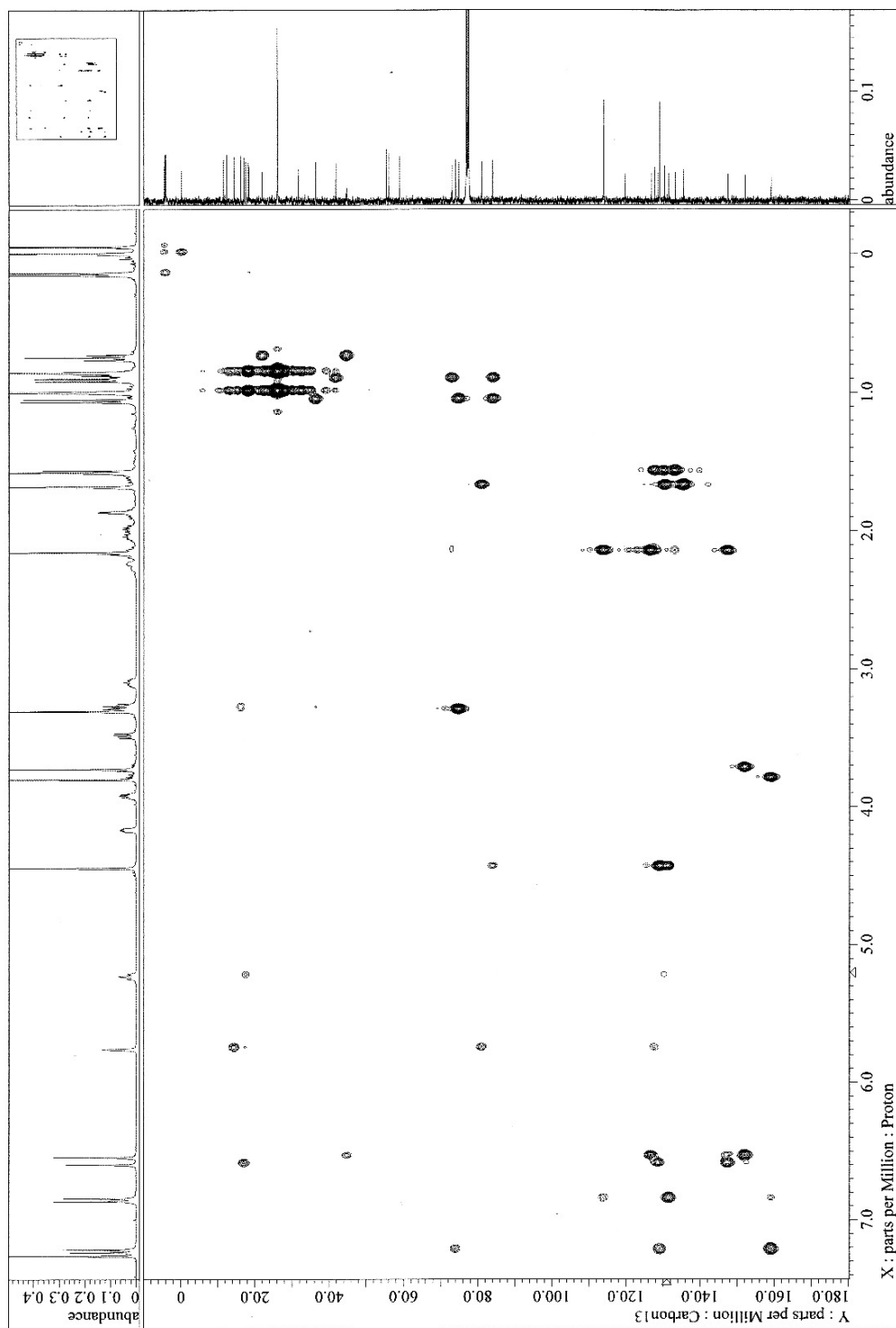
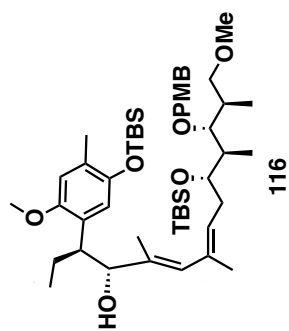
C:\Users\j00020100\Desktop\NMR\D\1018012-9 Carbon-1-1.als

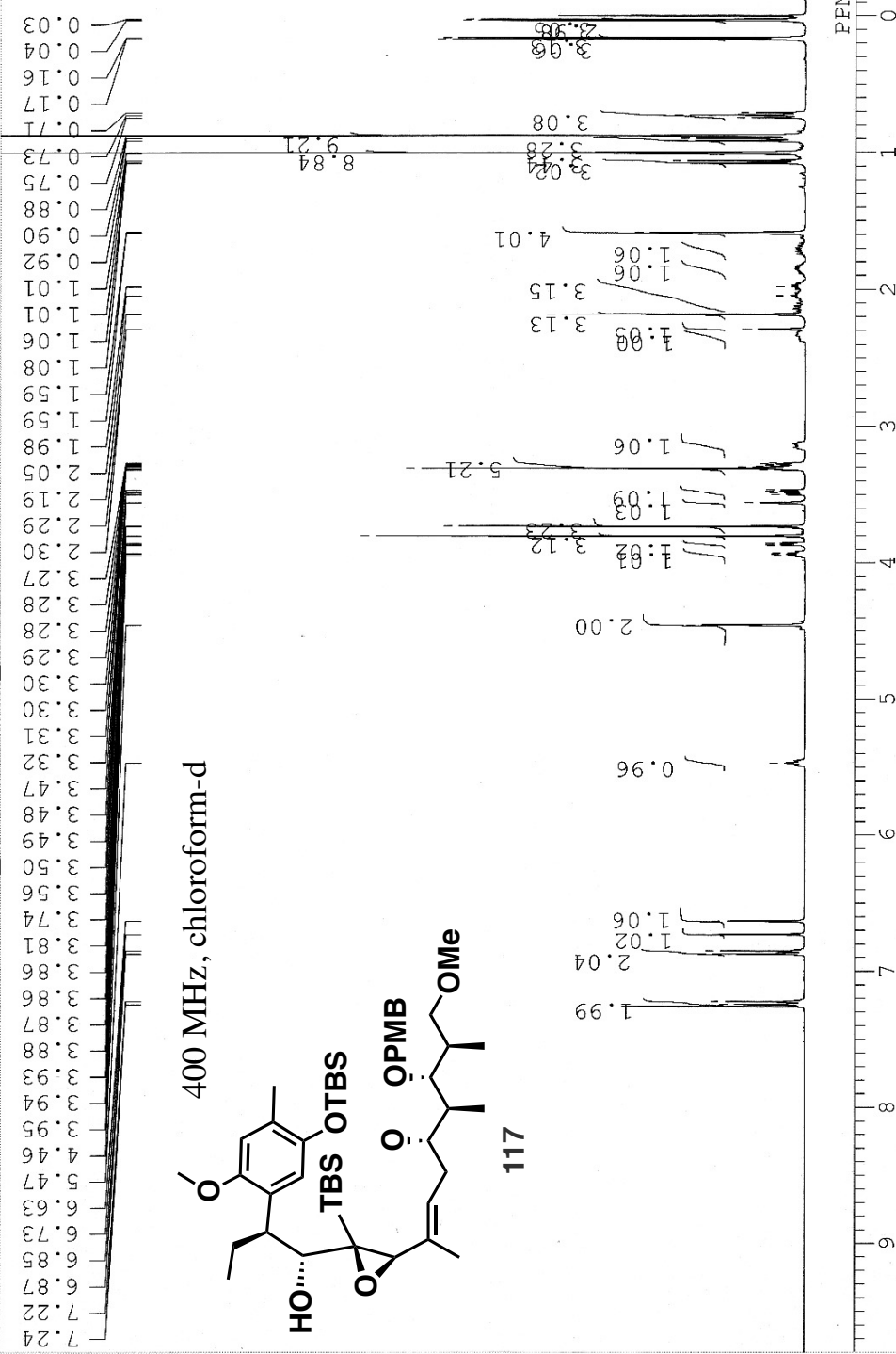


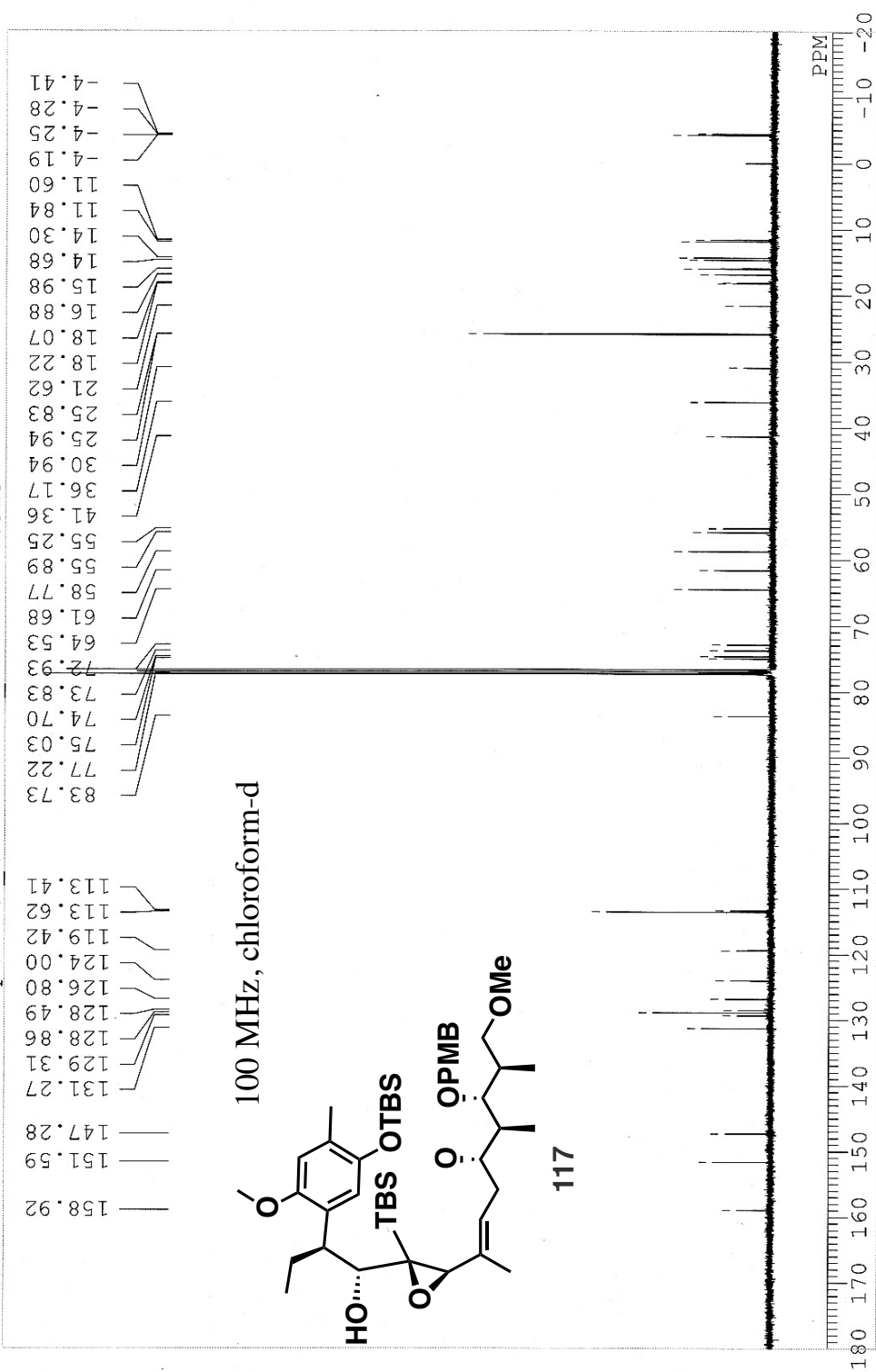
COSY spectrum of **116**

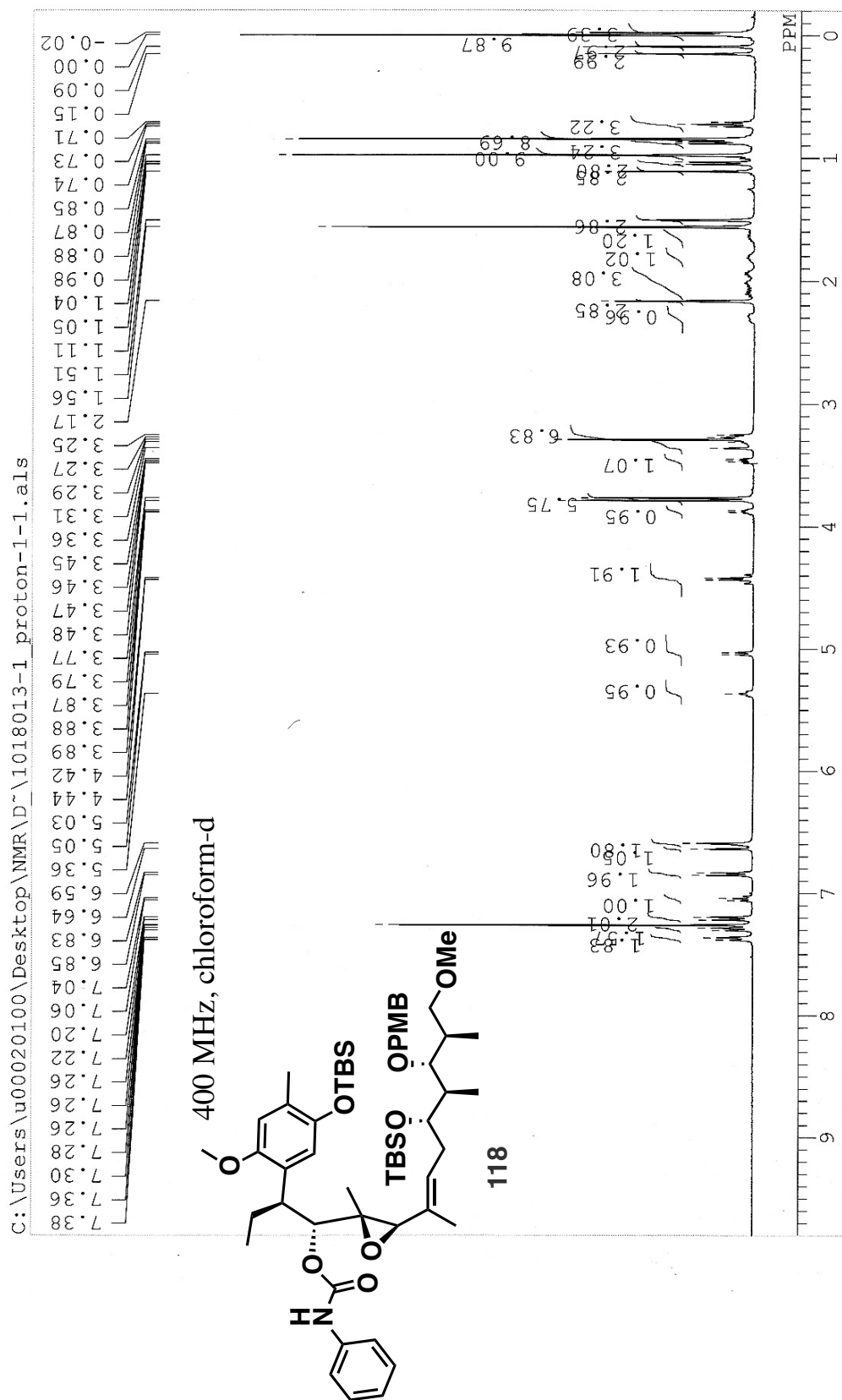


HMBC spectrum of **116**

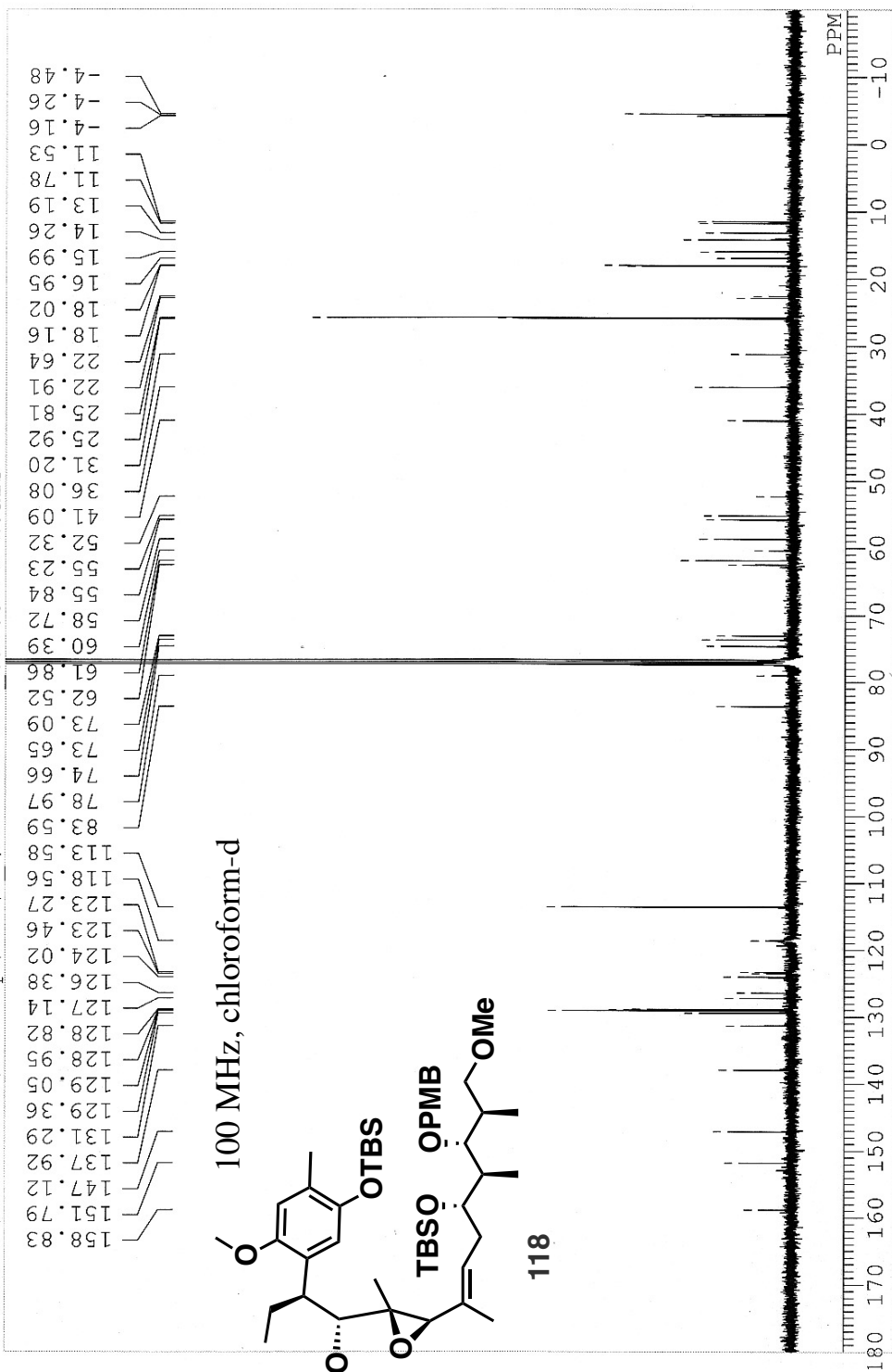




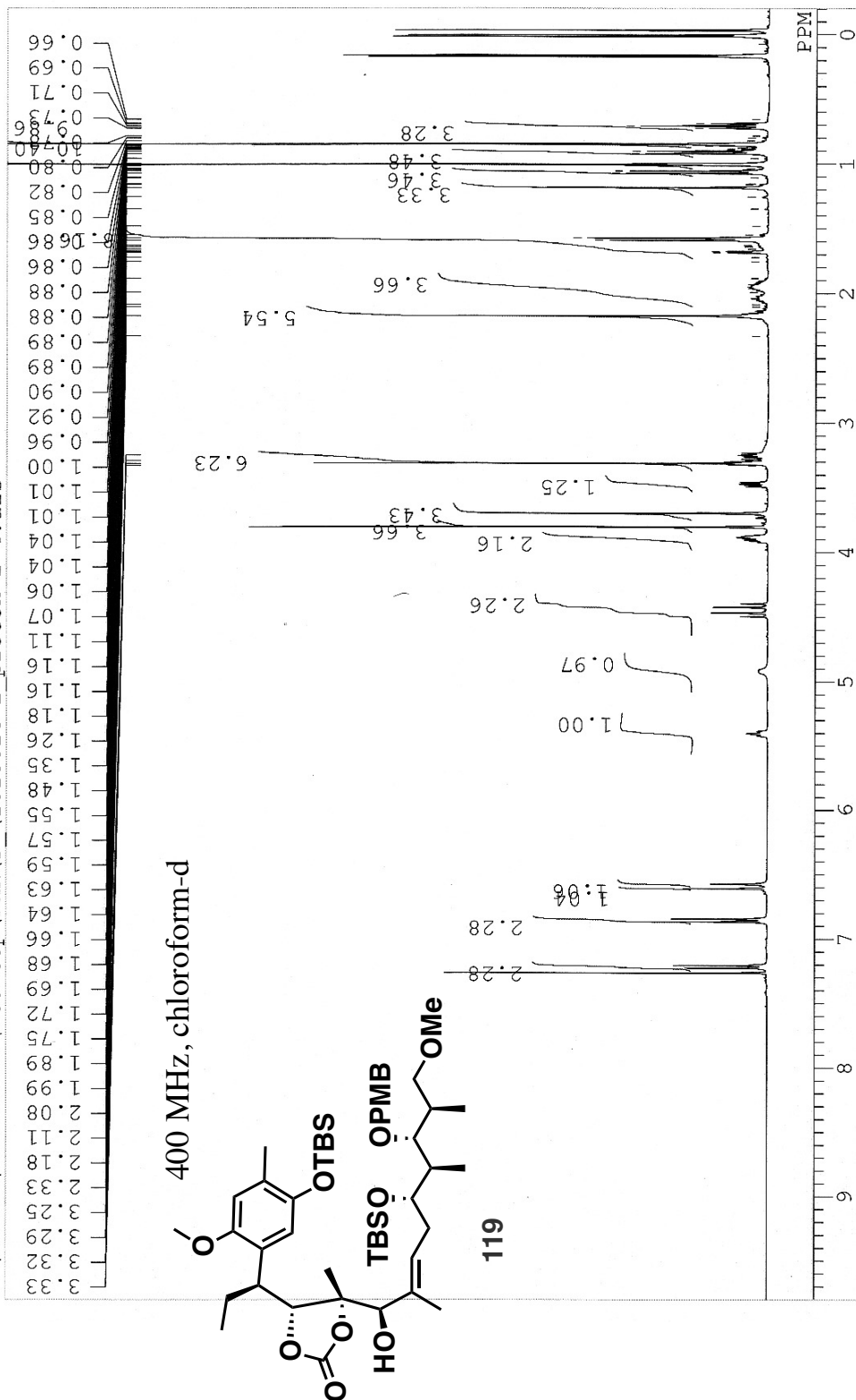


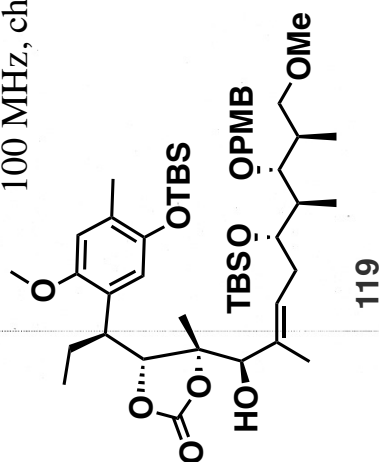


C:\Users\user0020100\Desktop\NMR\D~\1018039-1 1 Carbon-1-1.als

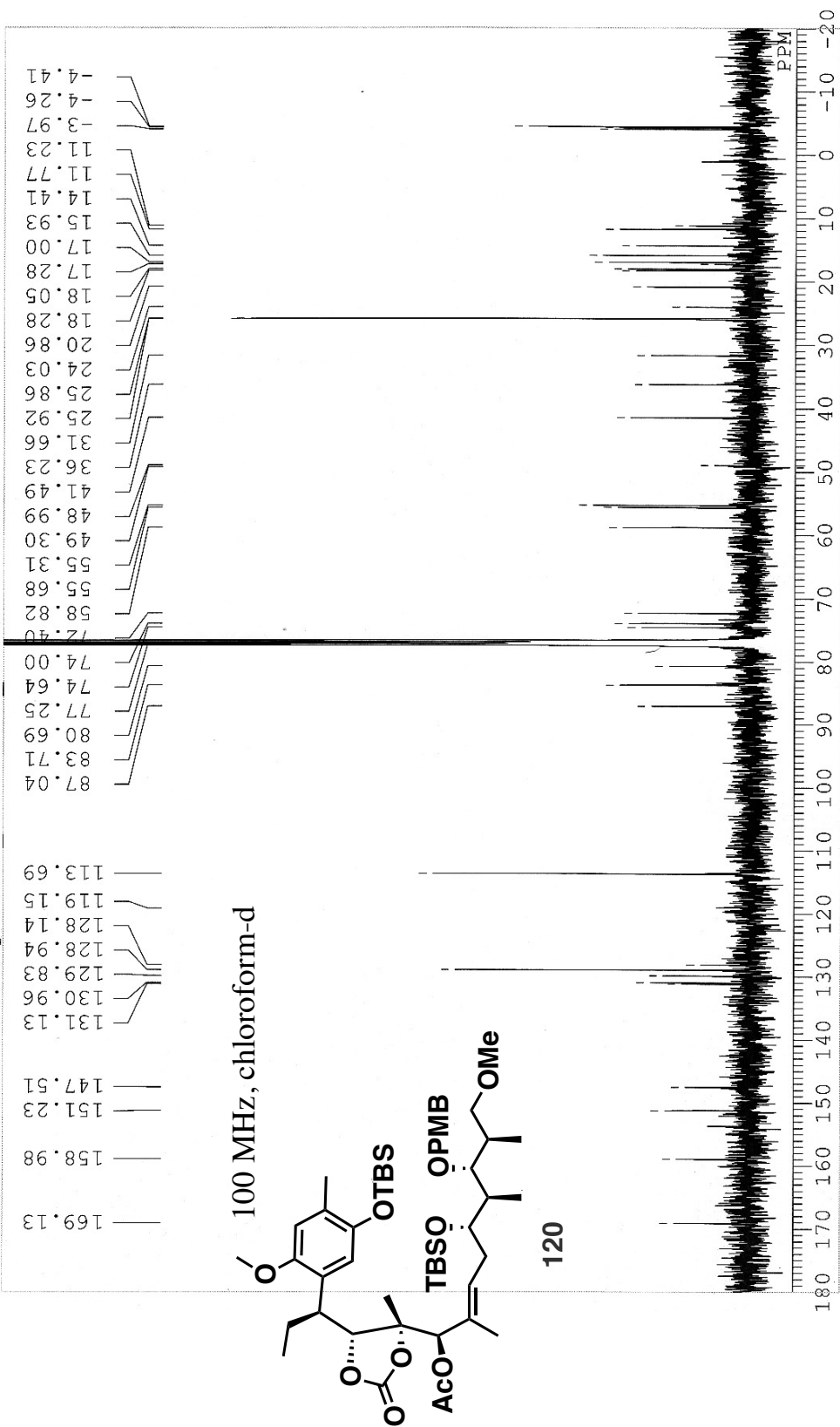


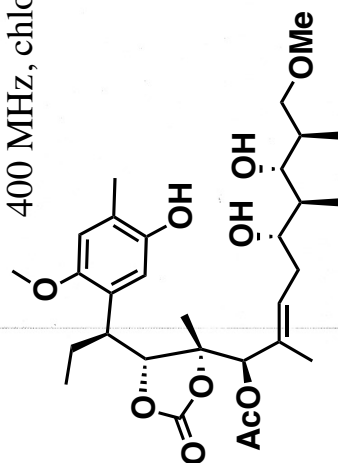
C:\Users\u00020100\Desktop\NMR\D\1018016-2 proton-2-4.als



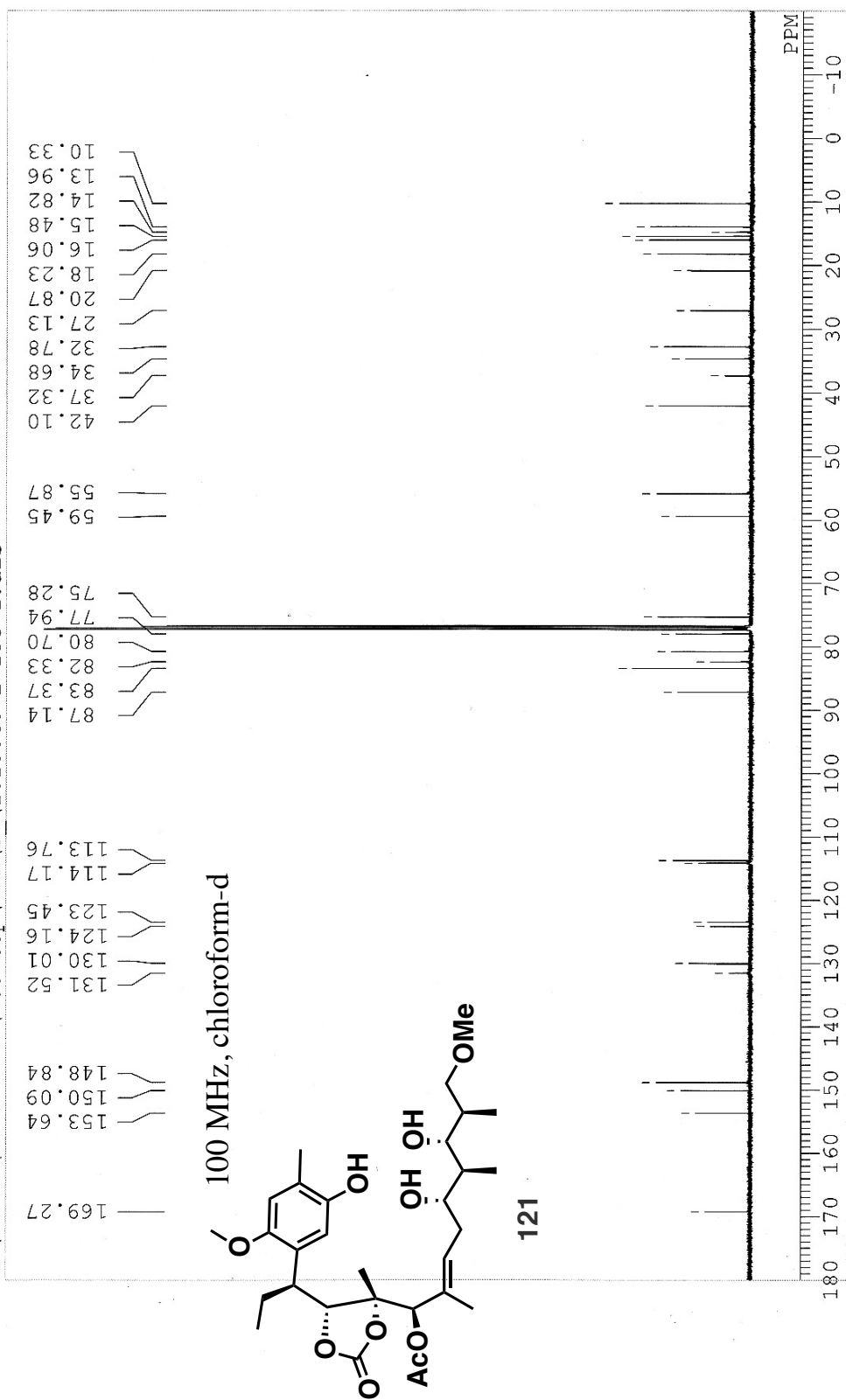
[illegible]

C:\Users\00020100\Desktop\NMR\D\1018017-1_Carbon-1-3.als

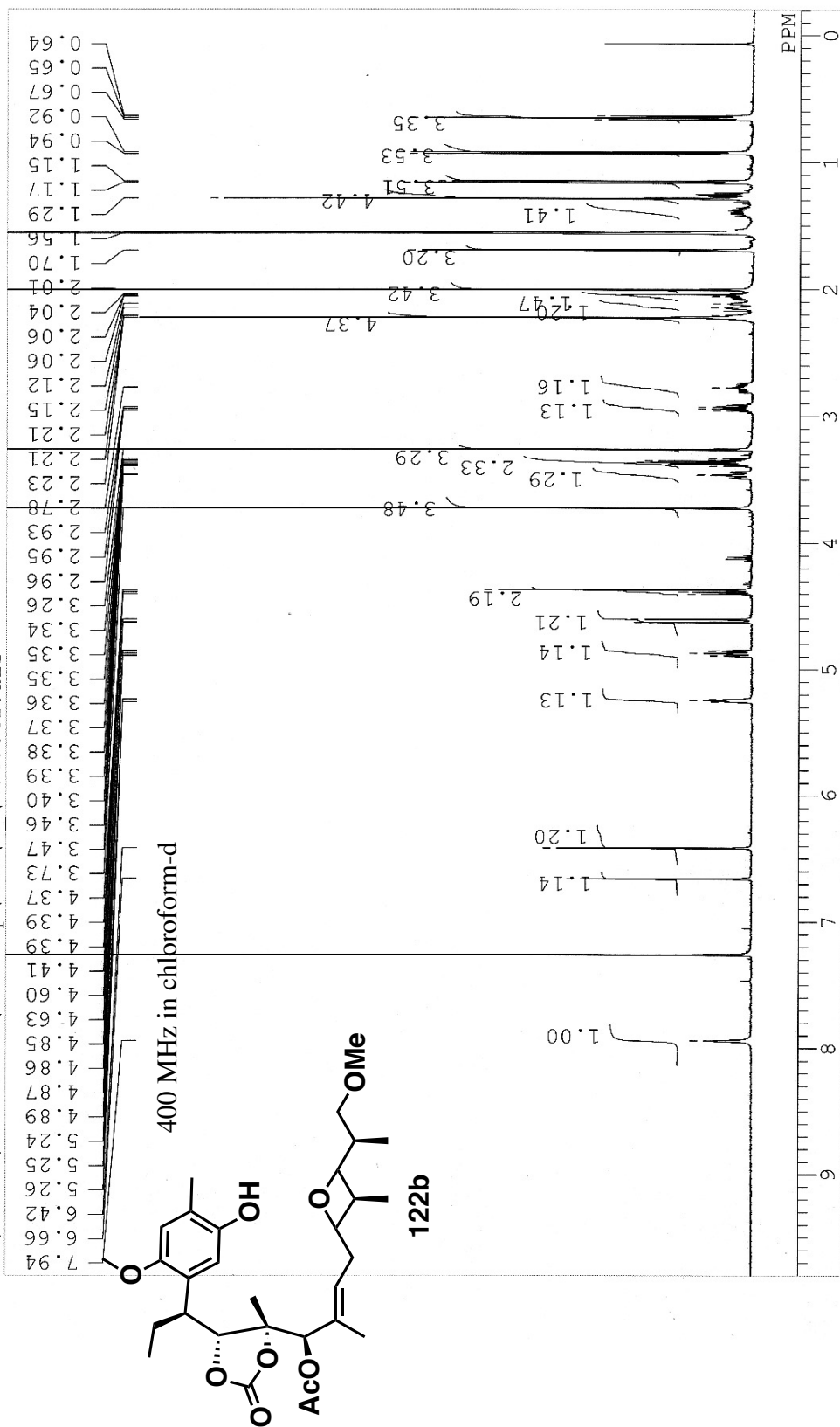


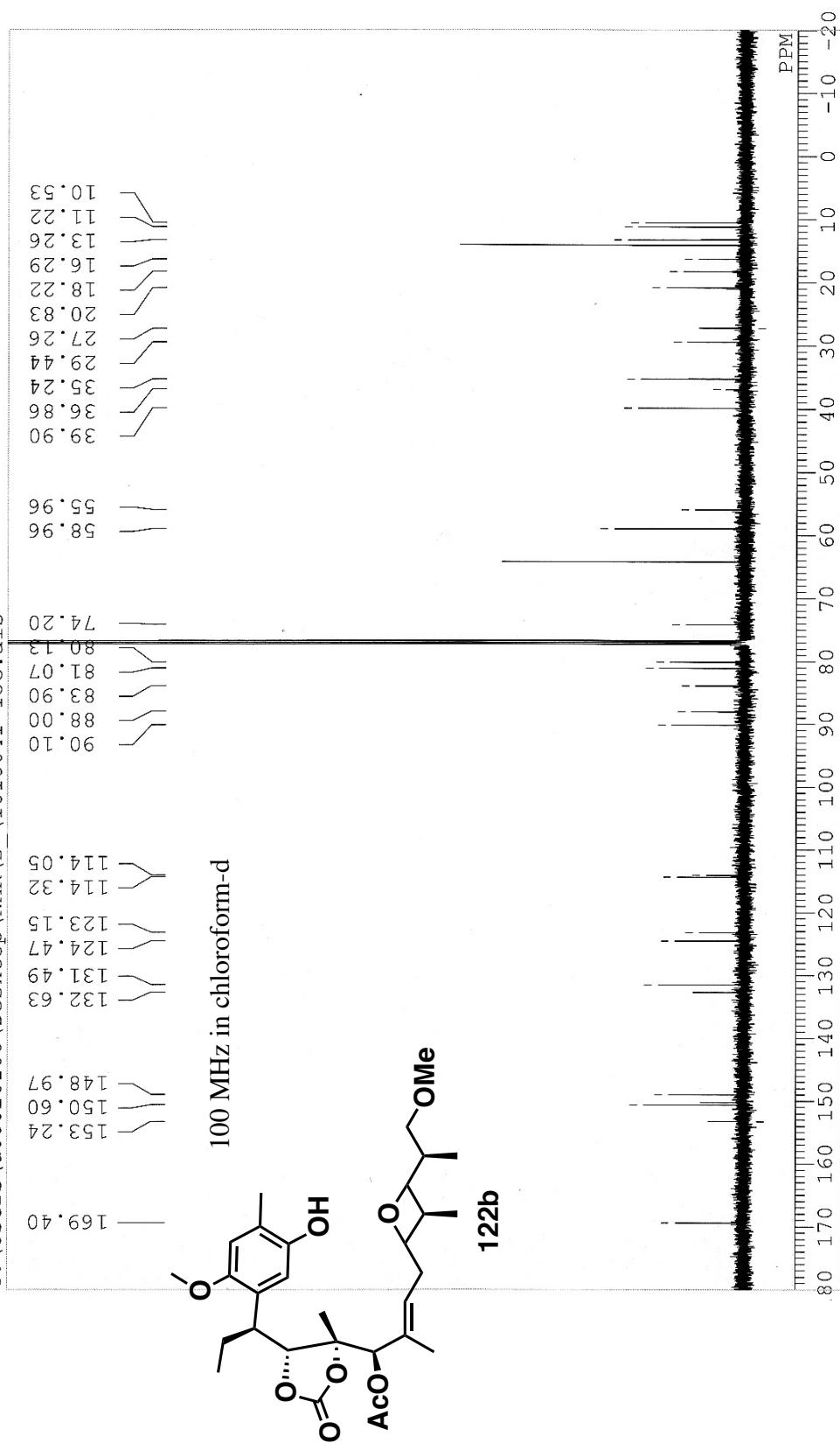


C:\Users\u00020100\Desktop\NMR\D\1018040-2-13C-1.als

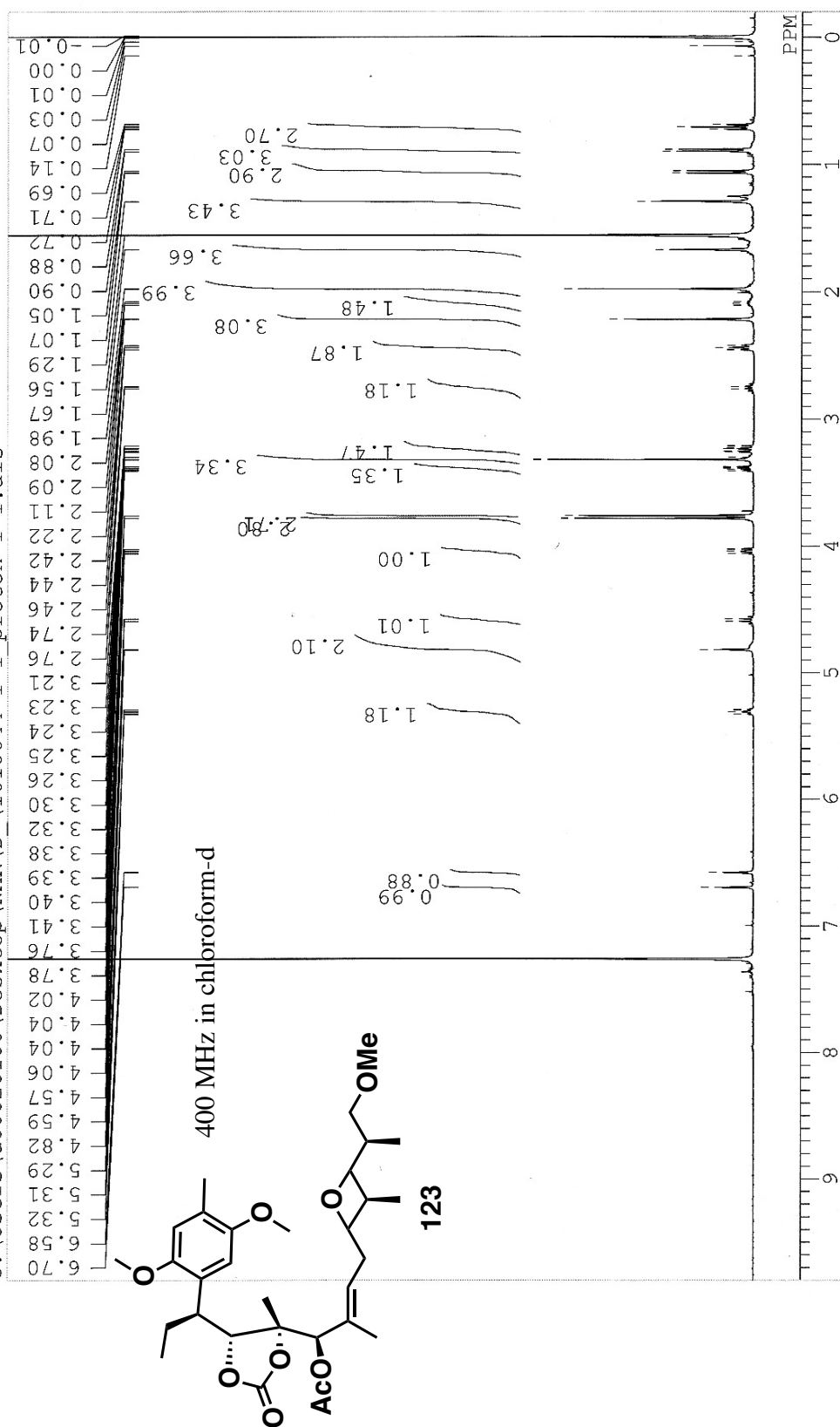


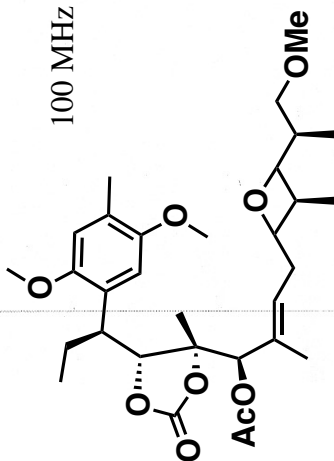
C:\Users\u00020100\Desktop\NMR\D~\1018041.als





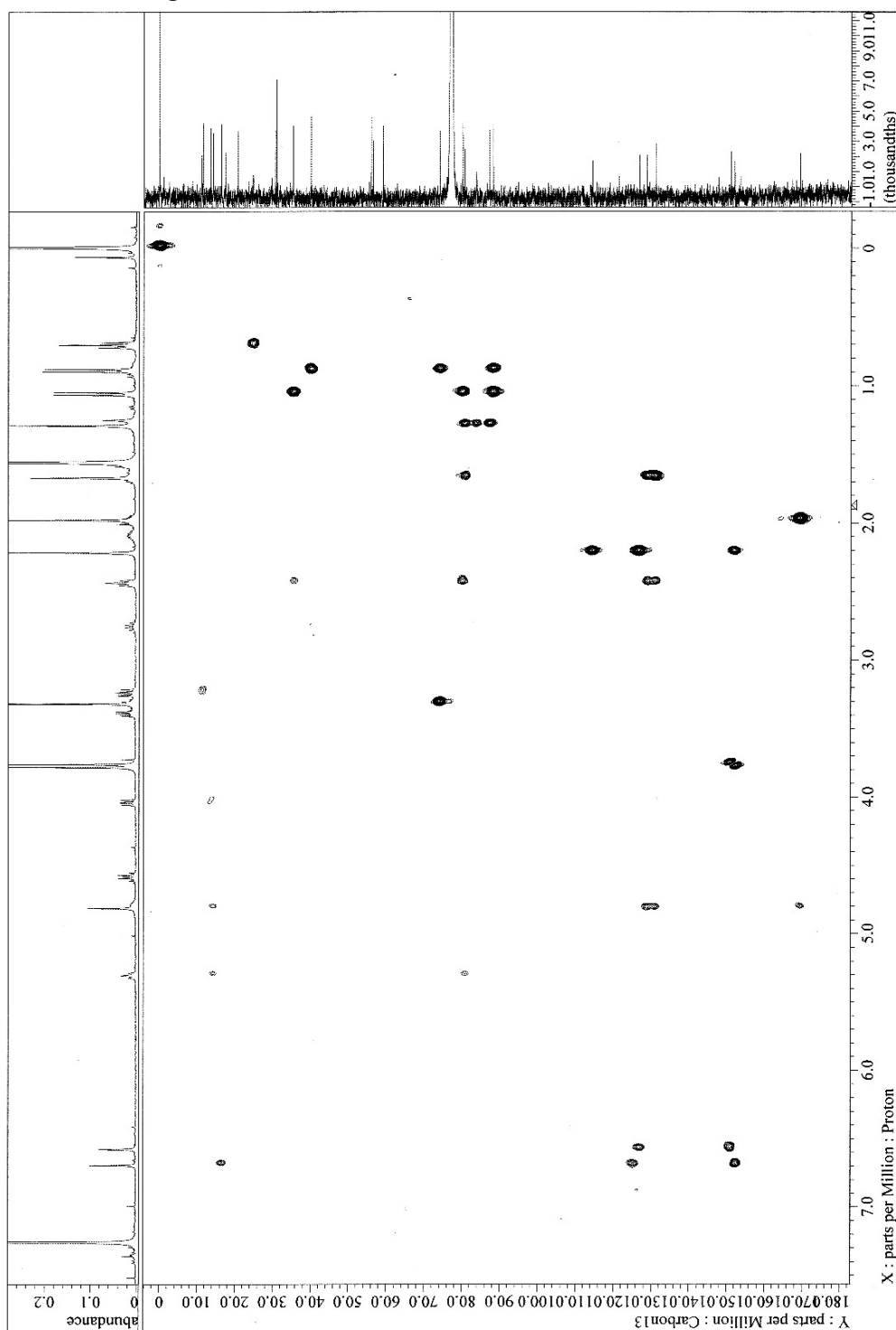
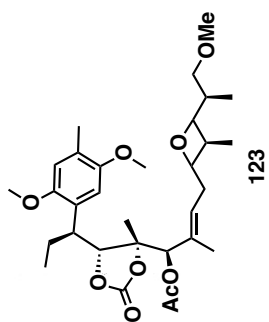
C:\Users\vu00020100\Desktop\NMR\D~\1018044-1 1 proton-1-1.als



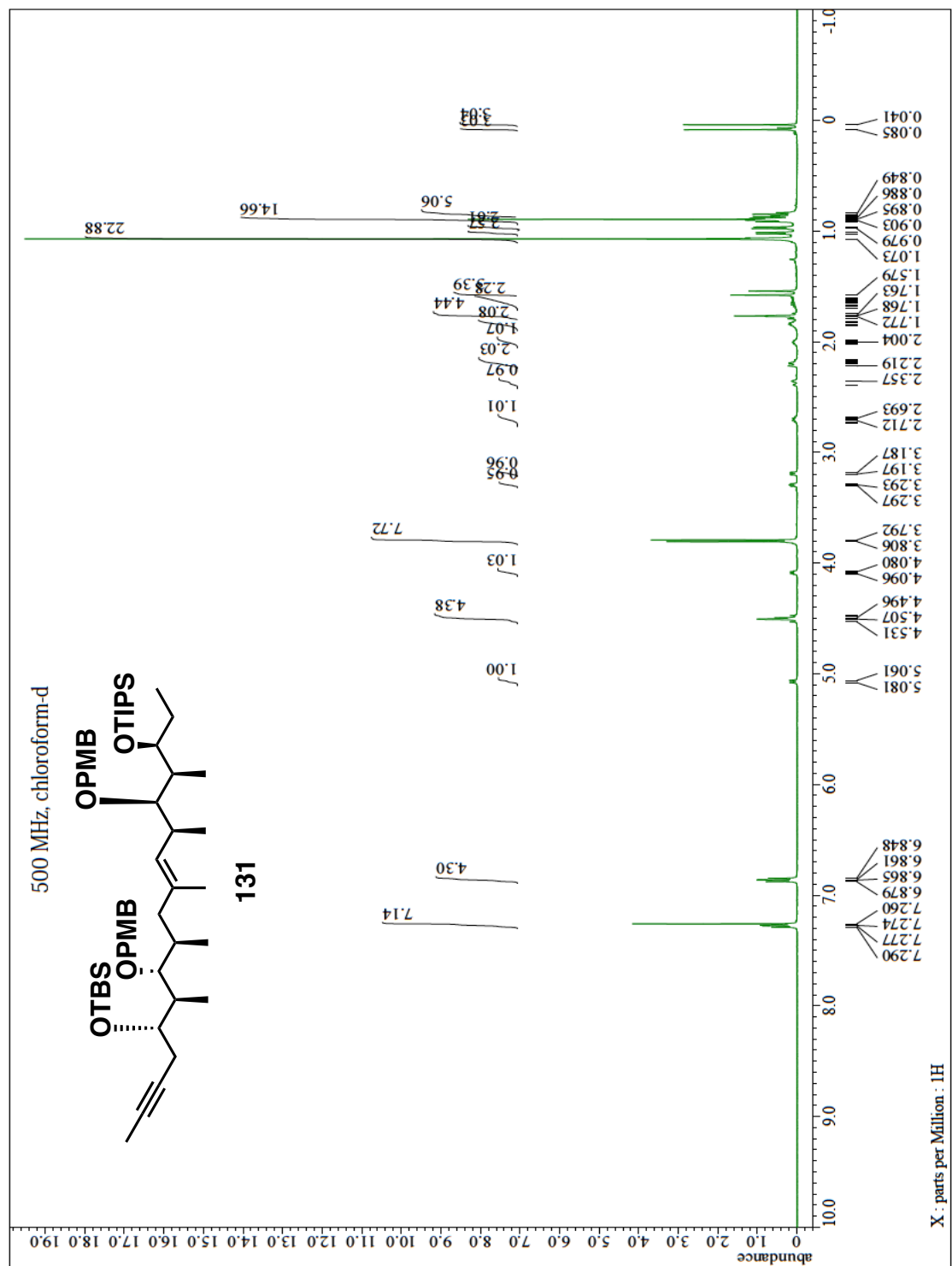


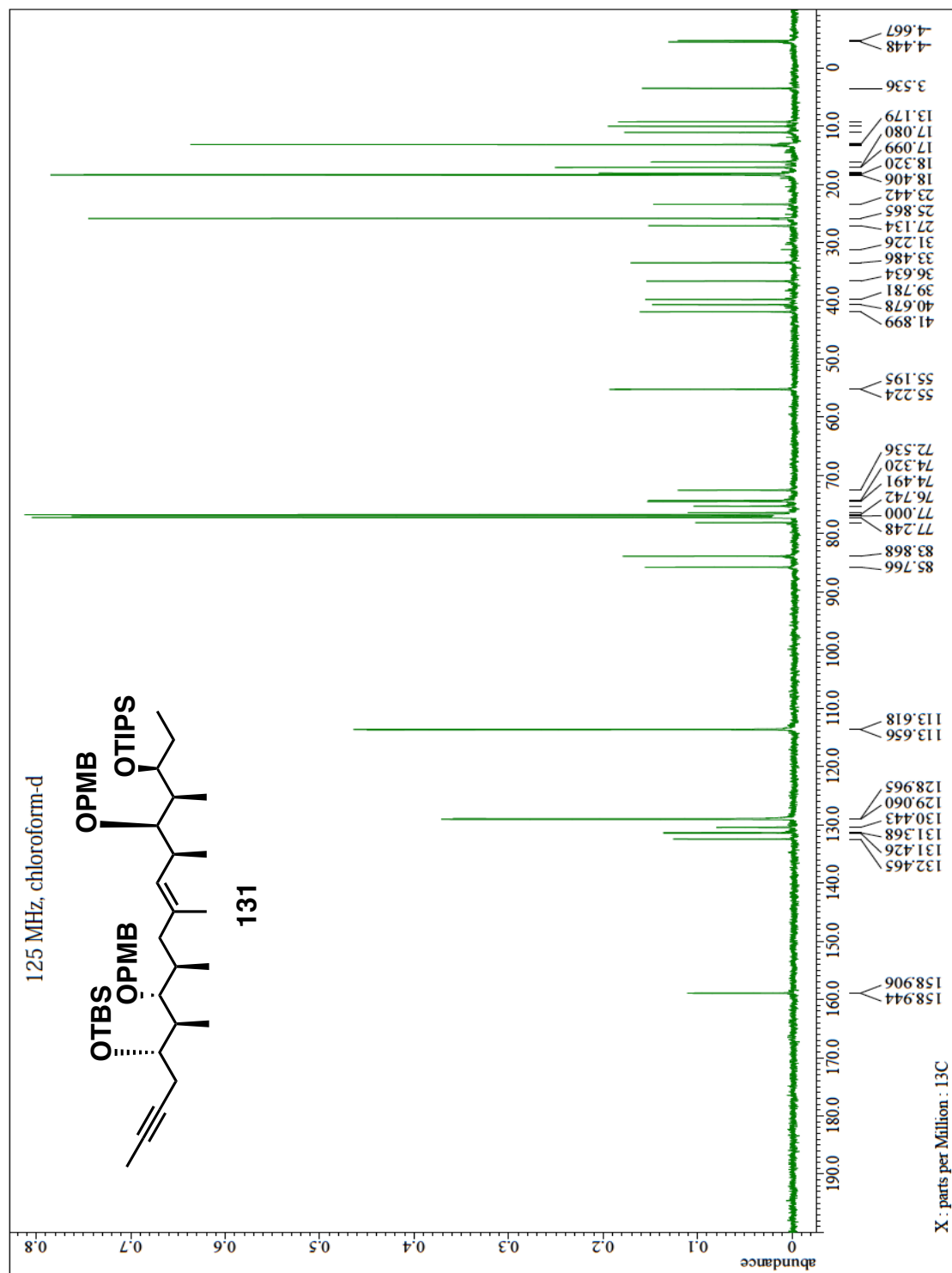
123

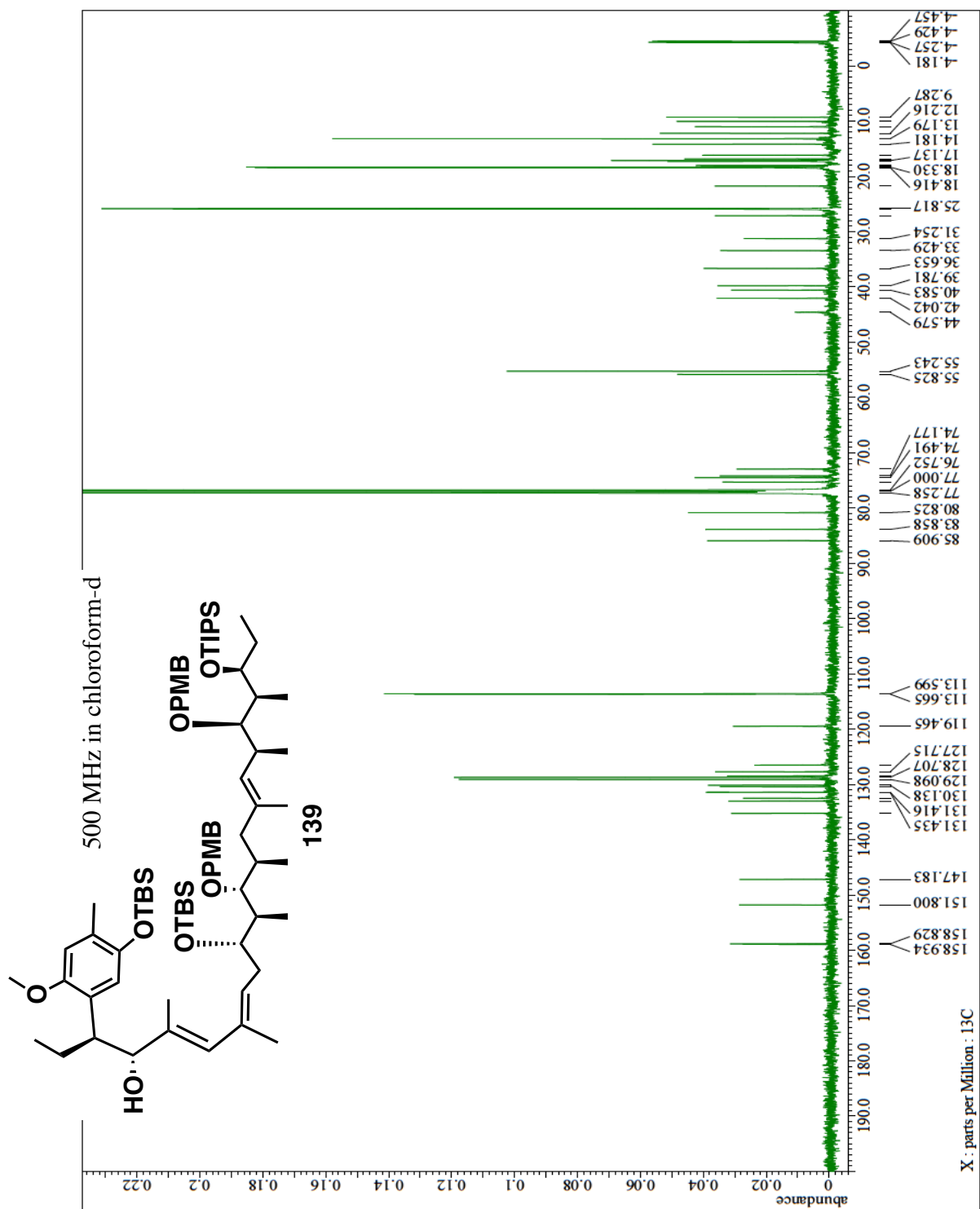
HMBC spectrum of **123**

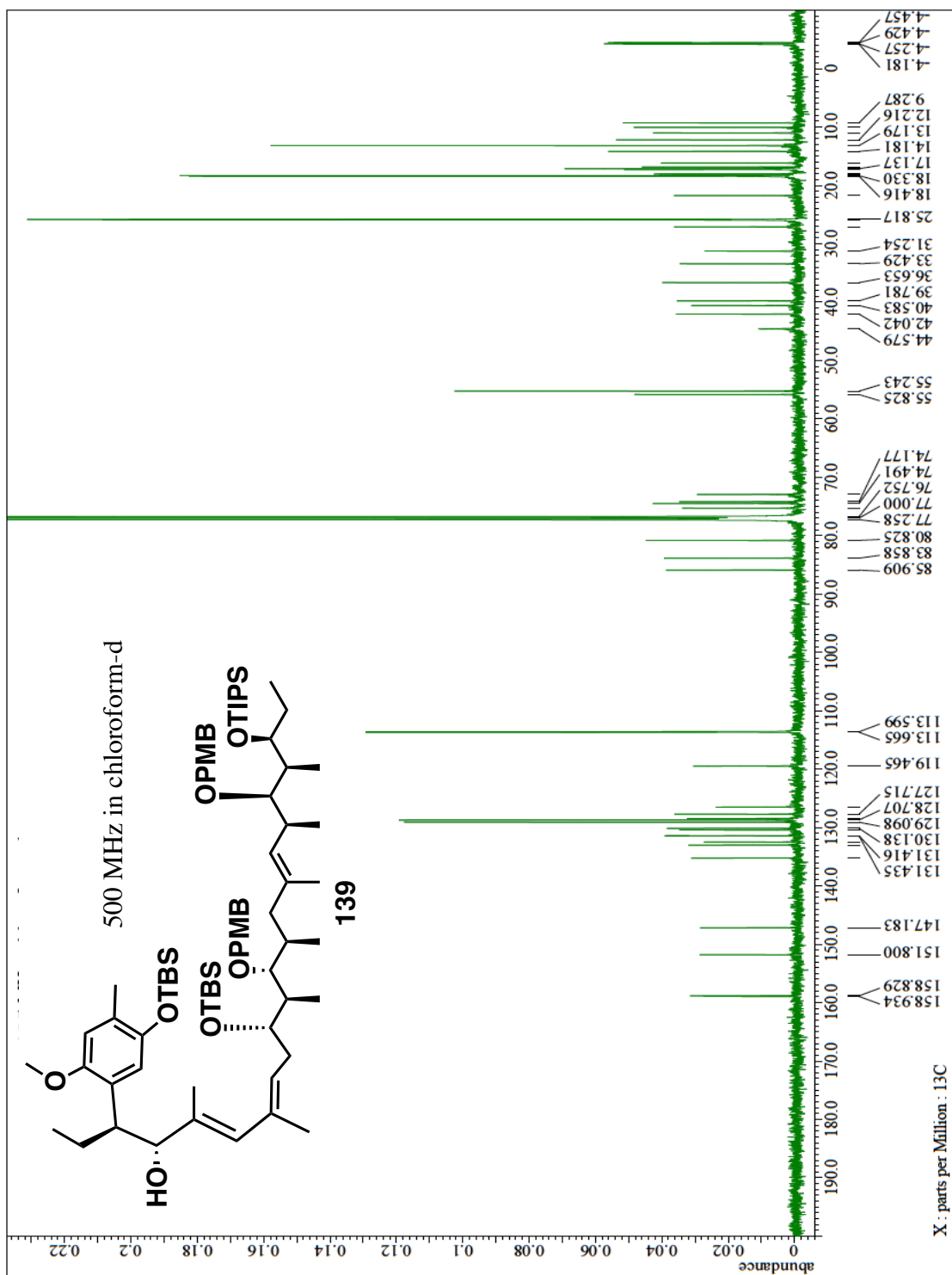


7-6-6 Actinoallolide A の全炭素骨格を有する鎖状中間体の合成









参考文献

- 1) WHO. HP. “Strategic and technical meeting on intensified control of neglected tropical diseases: A renewed effort to combat entrenched communicable diseases of the poor”
http://www.who.int/neglected_diseases/berlinrep.pdf
- 2) White house. HP. Announcing the National HIV/AIDS Strategy
<https://www.whitehouse.gov/blog/2010/07/13/announcing-national-hiv-aids-strategy>
- 3) White house. HP. The National HIV/AIDS Strategy: Updated to 2020
<https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/07/30/fact-sheet-national-hiv-aids-strategy-updated-2020>
- 4) JICA. HP. 寄生虫対策に関する国際協力の全体的動向
[http://gwweb.jica.go.jp/km/FSubject0201.nsf/3b8a2d403517ae4549256f2d002e1dcc/ac34a5a4d4441e9e4925706c00304d30/\\$FILE/%E5%AF%84%E7%94%9F%E8%99%AB%E5%AF%BE%E7%AD%96%E6%8C%87%E9%87%9D%EF%BC%88%E8%B3%87%E6%96%99%E7%B7%A8%20%E7%AC%AC2%E7%AB%A0%EF%BD%9E%24%EF%BC%89.pdf](http://gwweb.jica.go.jp/km/FSubject0201.nsf/3b8a2d403517ae4549256f2d002e1dcc/ac34a5a4d4441e9e4925706c00304d30/$FILE/%E5%AF%84%E7%94%9F%E8%99%AB%E5%AF%BE%E7%AD%96%E6%8C%87%E9%87%9D%EF%BC%88%E8%B3%87%E6%96%99%E7%B7%A8%20%E7%AC%AC2%E7%AB%A0%EF%BD%9E%24%EF%BC%89.pdf)
- 5) Uniting to Combat NTDs. HP. The London declaration
<http://unitingtocombatntds.org/resource/london-declaration>
- 6) WHO. HP. Onchocerciasis
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs374/en/>
- 7) 大鶴正満、亀谷了、林滋生. 日本における寄生虫学の研究 第6巻 (1999) 505. 財団法人目黒寄生虫館
- 8) WHO. HP. Global Health Estimates 2014
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/
- 9) CDC. HP. African trypanosomiasis
<http://www.cdc.gov/parasites/sleepingsickness/>
- 10) 荒木潤, 赤尾信明, 齊藤智也, 所正治, 丸山治彦, 太田伸夫. 寄生虫の不思議 技術評論社
- 11) 村上清, 井関基弘, 木村栄作, 福本宗嗣. 寄生虫学テキスト第3版. 文光堂 (2008)

- 12) 木村哲, 喜田宏, 人獣共通感染症. 医学ジャーナル社 (2004)
- 13) Vansterkenburg EL, Coppens I, Wilting J, Bos OJ, Fischer MJ, Janssen LH, Oppendoes FR. *Acta Trop.* **1993**, *54*, 237.
- 14) Pal A, Hall BS, Field MC. *Mol Biochem Parasitol.* **2002**, *122*, 217.
- 15) Bitonti AJ, Dumont JA, McCann PP. *Biochem J.* **1986**, *237*, 685.
- 16) Edwards KJ, Jenkins TC, Neidle S. *Biochemistry.* **1992**, *31*, 7104.
- 17) For KF.; Sansom CE.; Stevens MF. *FEBS letters.* **1990**, *266*, 150.
- 18) Herlinger H.; Mayer KH.; Petersen S.; Bock M. German Patent 1,170,957(1964)
- 19) Kibona SN.; Matamba L.; Kaboya JS.; Lubega GW. *Trop Med Int Health.* **2006**, *11*144.
- 20) Kagira JM. and Maina N. *Onderstepoort J Vet Res.* **2007**, *74*, 17.
- 21) Gehrig S and Efferth T. *Int J Mol Med.* **2008**, *22*, 411
- 22) Welburn SC. and Odiit M. *Curr Opin Infect Dis.* **2002**, *15*, 477.
- 23) Robays J.; Nyamowala G.; Sese C.; Betu Ku Mesu Kande V.; Lutumba P.; Van der Veken W.; Boelaert M. *Emerg infect Dis.* **2002**, *15*, 477.
- 24) Inahashi, Y.; Iwatsuki, M.; Ishiyama, A.; Matsumoto, A.; Hirose, T.; Oshita, J.; Sunazuka, T.; Panbangred, W.; Takahashi, Y.; Kaiser, M.; Otoguro, K.; Ōmura, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 864.
- 25) Evans, A. D.; Chapman, T. K.; Carreira, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.
- 26) Narasaka, K.; Pai, F.-C. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2233.
- 27) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511.
- 28) a) Aggarwal, V. K.; Bae, I.; Lee, H-Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9725.
b) Coulthard, G.; Erb, W.; Aggarwal, V. K. *Nature*, **2012**, *489*, 278.
- 29) Kim, I. S.; Han, S. B.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2514-2520.
- 30) Scheidt, K. A.; Bannister, T. D.; Tasaka, A.; Wendt, M. D.; Brad, M. S.; Fegley, G. J.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6981.
- 31) Brown, H. C.; Jadhav, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092.
- 32) 山本大介:有機合成化学協会誌 **2011**, *69*, 278.
- 33) Brown, H. C.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293-294.
- 34) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1719.
- 35) Reetz, M. T.; Jung, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4833.
- 36) Seco, J. M.; Quinoa, E.; Riguera, R. *Chem Rev.* **2004**, *104*, 117.
- 37) Oshita, J.; Noguchi, Y.; Watanabe, A.; Sennari, G.; Sato, S.; Hirose, T.; Oikawa, D.;

- Inahashi, Y.; Iwatsuki, M.; Ishiyama, A.; Ōmura, S.; Sunazuka, T. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 357.
- 38) Mitsunobu, O.; Yamada, M.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 935.
- 39) a) Tsunoda, D.; Otsuka, J.; Yamamiya, Y.; Ito, S. *Chem. Lett.* **1994**, 539.
b) Tsunoda, D.; Yamamiya, Y.; Kawamura, Y.; Ito, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2529.
- 40) a) Corey, E. J.; Nicolaou, K. C.; Shibasaki, M.; Machida, Y.; Shiner, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *37*, 3183
b) Iida, T.; Taneja, H. R.; Chang, F. C. *LIPIDS*. **1981**, *16*, 863.
- 41) Huffman, J. W.; Desal, R. C. *Synth. Commun.* **2006**, *13*, 553.
- 42) Corey, E. J.; Fuchs, P. L.; *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769.
- 43) Huang, S.-L.; Omura, K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3329.
- 44) a) Wailes, P. C.; Weigold, H. *J. Organomet. Chem.* **1970**, *24*, 405.
b) Wailes, P. C.; Weigold, H.; Bell, A. P. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *27*, 373.
c) Hart, D. W.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115.
d) Hart, D. W.; Blackburn, T. F.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 679.
e) Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1976**, *15*, 333.
- 45) Huang, Z.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3675.
- 46) Ichige, T.; Matsuda, D.; Nakata, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4843.
- 47) Giang D. V.; John F. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2127.
- 48) a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
b) Keith, J. M.; Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 5.
- 49) Shiina, I.; Ono, K.; Nakata, K. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 2200.
- 50) a) Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 301-302.
b) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636-3638.
c) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524.
- 51) Smith, A. B. III.; Verhoest, P. R.; Minbirole, K. P.; Schelhaas, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4834.
- 52) Uchiro, H.; Kato, R.; Sakuma, Y.; Takagi, Y.; Arai, Y.; Hasegawa, D. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 6242.
- 53) Rossiter, B.E.; Verhoeven, T.R.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *49*, 4733.
- 54) Roush, W. R.; Brown, R. J.; DiMare, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 583.
- 55) a) Wolter, M.; Nordmann, G.; Job, G. E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 973.

- b) Altman, R. A.; Shafir, A.; Choi, A.; Lichtor, P. A.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 284.
- c) Zhang, H.; Ma, D.; Cao, W. *Synlett* **2007**, 243.
- 56) a) Torracca, K. E.; Huang, X.; Parrish, C.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10770;
- b) Vorogushin, A. V.; Huang, X.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8146.
- 57) Negishi, E. *Acc. Chem. Rev.* **1982**, *15*, 340-348.
- 58) Smith, A. B. III.; Qiu, Y.; Jones, D R.; Kobayashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12011.
- 59) Seidel, G.; Fürstner, A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2055.
- 60) Lorenz, M.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4371.
- 61) Pelchat, N.; Caron, D.; Chenevert, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8484.
- 62) Tanaka, K.; Fujimori, Y.; Saikawa, Y.; Nakata, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6292.

謝辞

本研究を行うにあたり、多大な御指導、御鞭撻を賜りました北里大学 大村 智特別栄誉教授に心より感謝致します。

本研究は北里大学大学院感染制御科学府 生物有機化学研究室 砂塚 敏明教授の直接の御指導の下に行われたものであり、三年間の博士後期課程における勉学のみならず、社会性や人間性に対する終始温かい御指導、御鞭撻を賜りましたことを心より御礼申し上げます。

直接貴重なご助言を賜りました北里大学大学院感染制御科学府 生物機能研究室 塩見 和朗教授、北里大学 梶 英輔名誉教授、北里大学 高橋 孝志客員教授に深く感謝致します。

Actinoallolide の研究においてご指導ご鞭撻を頂きました北里大学北里生命科学研究so 創薬資源微生物学寄附講座 高橋 洋子博士、稲橋 佑起助教、北里大学北里生命科学研究so 微生物機能研究室 松本 厚子講師、北里大学北里生命科学研究so 熱帯病評価センター 乙黒 一彦博士、岩月 正人講師、石山 亜紀助教に心より感謝申し上げます。

本研究に対し、常に鋭く的確なご助言と叱咤激励を頂きました北里大学大学院感染制御科学府 生物有機化学研究室 廣瀬 友靖准教授に心より感謝申し上げます。また、本研究に親身なご協力をいただき常に暖かいご助言を頂きました、北里大学大学院感染制御科学府 生物有機化学研究室 野口 吉彦助教に心より感謝申し上げます。共に *Actinoallolide* の合成に取り組んだ及川 大揮氏、渡邊 彰人氏、佐藤 翔悟氏に深く感謝致します。

本研究において、多くの御助言を頂きました北里大学大学院感染制御科学府 生物有機化学研究室 菅原 章公助教、山田 健助教に深く感謝致します。

研究室の先輩として研究が行き詰まった際には快くディスカッションをしていただきました小林 豊博士、井手口 哲也博士、中野 隼人博士に感謝致します。

同期として研究室に所属し、常に研究生活を共にし刺激し合った君嶋 葵氏、戸口 翔平氏に感謝致します。

実験にご協力頂き、大学院生活を共に過ごした北里大学大学院感染制御科学府 生物有機化学研究室 栗原 ともこさん、内山 由佳里さん、笠井 尚子さん、風間 祥文氏、角田 紀明氏、杉田 悠貴氏、千成 恒氏、高田 拓和氏、丸山 ひとみさん、荒内 陽斗氏、佐竹 雄大氏、久保 雅彦氏、穂坂 美聡さん、堀松 優樹氏、澁沢 翔氏、鈴木 航氏、八木田 美有さん、矢作 恭一氏、諸留 圭介氏、安藤 博康氏、大熊 惇生氏、村島 徳史氏に心より感謝申し上げます。

NMR スペクトルを測定して頂いた北里大学薬学部化学系共有機器室 佐藤 倫子助教、MS スペクトルを測定して頂いた長井 賢一助教に深く感謝致します。
親身になって大学院生活のサポートをして頂きました北里大学北里生命科学研究所事務室の皆様にも深く感謝致します。

私の北里大学大学院感染制御科学府 生物有機化学研究室への派遣留学をご承認くださり、さらに後押しをしていただきました住友化学株式会社 執行役員 大坪 敏朗博士、住友化学株式会社 健康・農業関連事業研究所 所長 坂本 典保博士に心より感謝申し上げます。

派遣留学中のサポートを頂きました住友化学株式会社 健康・農業関連事業業務室 部長 上川 徹博士、住友化学株式会社 健康・農業関連事業研究所 上席研究員 伊藤 滋之氏、上席研究員 森 達哉博士、主席研究員 氏原 一哉博士、主席研究員 神山 英夫氏、善積 浩一氏、猪鹿倉 奈央さん、岡嶋 真弓さんに心より感謝申し上げます。

MS スペクトルの測定にご協力頂いた住友化学株式会社 健康・農業関連事業研究所 栗野 知嗣博士に深く感謝致します。

最後に、常に私の意志を最大限尊重し大学院生活を支えてくれた妻に心から感謝致します。

平成 28 年 1 月