

抗嫌気性菌活性を有するルミナミシンの全合成研究

北里大学大学院感染制御科府
感染制御科学専攻 創薬科学履修コース

生物有機化学

DI-13002

氏名 君嶋 葵

平成 27 年度

略語表

AAC	Antibiotic-associated colitis
AAD	Antibiotic-associated diarrhea
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitrile
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetone
ADP	Adenosine diphosphate
AMP	Ampicillin
aq.	aqueous
Bn	Benzyl
BOM	Benzyloxymethyl
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
CAN	Cerium ammonium nitrat
Cat	Catalyst
CD ₅₀	Cytotoxic dose 50%
CDAD	<i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea
CDI	<i>Clostridium difficile</i> infection
CDT	<i>Clostridium difficile</i> toxin
CSA	(±)-10-Camphorsulfonic acid
Cy	Cyclo
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene
DCM	Dichloromethane
Decomp	Decomposed
DET	Diethyl tartrate
DMAP	4-Dimethylaminopyridine
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylate
DIBAL-H	Diisobutylaluminium hydride
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamine
DME	1,2-Dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamide

DTBMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	Dimethyl sulfoxide
Et	Ethyl
ESI	Electrospray ionization
eq	equivalent
FAB	Fast atom bombardment
Fig	Figure
GTP	Guanosine triphosphate
¹ H-, ¹³ C-NMR	Proton-, carbon-nuclear magnetic resonance
HMPA	Hexamethylphosphoric triamide
HRMS	High-resolution mass spectrometry
IBX	2-Iodoxybenzoic acid
IC ₅₀	50% Inhibitory concentration
ICAM-1	Inter-cellular adhesion molecule 1
IFN- γ	Interferon-gamma
IR	Infrared
KC	Keratinocyte
LD ₅₀	50% Lethal dose
LHMDS	Lithium bis(trimethylsilyl)amide
<i>m</i> -CPBA	3-Chloroperoxybenzoic acid
ND	Not detected
Mc	Chloromethanesulfonyl chloride
Me	Methyl
Mesityl	1,3,5-Trimethylbenzene
MEM	2-Methoxyethoxymethyl
MHC	Major histocompatibility complex
MIC	Minimum inhibitory concentration
MIP-2	Macrophage inflammatory protein 2
Mix	Mixture
MNBA	2-Methyl-6-nitrobenzoic anhydride
MNP	1-Methyl-2-pyrrolidone
MOM	Methoxymethyl

mRNA	Messenger ribonucleic acid
MRSA	Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
NF- κ B	Nuclear factor-kappa B
NK	Natural killer
NMO	4-Methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	Nuclear magnetic resonance
nOe	Nuclear Overhauser effect
NR	No reaction
<i>o</i> -	Ortho
<i>p</i> -	Para
PCR	Polymerase chain reaction
Ph	Phenyl
Piv	Trimethyl acetyl
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
Pr	Propyl
PS	Polymer-supported
PT	Phenyltetrazole
r.t.	Room temperature
sp.	Species
<i>t</i> -	Tertiary
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Temp	Temperature
TEP	Tolman electronic parameter
Tf	Trifluoromethanesulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TLC	Thin-layer chromatography
TNF- α	Tumor necrosis factor-alpha
Tol	Tolyl

TPAP	Tetrapropylammonium perruthenate
VRE	Vancomycin resistant <i>Enterococcus faecalis</i>
VRSA	Vancomycin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>

目次

	頁
略語表	i
論文要旨	v
I 序論	1
I-1-1 <i>Clostridium difficile</i> 及び偽膜性大腸炎	2
I-1-2 <i>C. difficile</i> が産生する毒素	4
I-1-3 <i>C. difficile</i> Toxin A による偽膜性大腸炎の発症機序	5
I-1-4 偽膜性大腸炎に対する治療法	8
I-1-5 <i>C. difficile</i> 関連下痢症に対する新たな治療薬	9
I-2 抗嫌気性菌活性物質 Luminamicin	13
I-3 Luminamicin の <i>C. difficile</i> に対する再評価	17
I-4 Luminamicin の <i>C. difficile</i> 感染ハムスターに対する評価	21
I-5 Luminamicin の類縁体; Lustromycin	22
I-6 Luminamicin の下部類縁体; Nodusmicin, Nargenicin	23
I-7 Luminamicin, Lustromycin, Nodusmicin, Nargenicin の活性の比較	27
I-8 Luminamicin, Nargenicin の生合成	29
I-9 Luminamicin の合成目的	31
II 本論	32
II-1 Luminamicin (1)の合成戦略	33
II-2 Northern part (2)の構築法の確立	34
II-2-1 Northern part (2)の構築法におけるこれまでの検討	34
II-2-2 新たなエノールエーテルの構築法の確立	38
II-2-2-1 モデル化合物の合成戦略	38
II-2-2-2 ヨウ化フランの合成	39
II-2-2-3 エチニルエーテルの合成	39
II-2-2-4 位置選択的なヒドロスズ化の検討	40
II-2-2-5 Stille カップリングの検討	41

II-2-2-6	モデル化合物の合成	41
II-2-2-7	モデル化合物の合成における問題点	42
II-2-2-8	位置選択的なヒドロシズ化の検討	43
II-2-2-9	パラジウム触媒を用いたヒドロシズ化のメカニズムの検証	48
II-2-2-10	3連続不斉中心を有するエチニルエーテルの合成	49
II-2-2-11	Stille カップリングの検討	52
II-2-2-12	Northern part (2)の合成	56
II-2-2-13	II-2 の総括	57
II-3	Southern part (3)の構築法の確立	59
II-3-1	これまで報告されている類縁体の全合成	59
II-3-1-1	(+)-18-Deoxynargenicin A ₁ の全合成	59
II-3-1-2	Branimycin の全合成	63
II-3-2	Nargenicin と Branimycin の既存全合成における考察	67
II-3-2-1	Southern part (3)の合成に対するこれまでの合成戦略	68
II-3-2-2	酸素架橋含有シスデカリン骨格の構築-1	68
II-3-3	酸素架橋含有シスデカリン骨格の構築-2	69
II-3-4	三環性化合物 72 の合成に対するこれまでの合成戦略	69
II-3-4-1	Southern part (3)の新規構築法の確立	72
II-3-4-2	Southern part (3)の構築に対する新たな戦略	73
II-3-4-3	三環性化合物 72 の合成	73
II-3-4-4	酸素架橋含有シスデカリンの構築	84
II-3-4-5	II-3 の総括	93
II-4-1	10 員環ラク톤の構築検討	95
II-4-1-1	メタセシスによる 10 員環ラク톤の構築検討	96
II-4-1-2	閉環メタセシスによる 10 員環ラク톤の構築検討	97
II-4-2	交差メタセシスによる三置換オレフィンの構築検討	99
II-4-3	ピナコールカップリングによる閉環検討	102
II-4-4	Julia-Lythgoe オレフィン化を用いた三置換オレフィンの構築	103
II-4-5	10 員ラク톤の構築	106
II-4-6	II-4 の総括	108
II-5-1	Luminamicin (1)の合成検討	109
II-5-2	合成戦略	109

II-2-2	新たなエノールエーテルの構築法の確立	38
II-2-2-1	モデル化合物の合成戦略	38
II-2-2-2	ヨウ化フランの合成	39
II-2-2-3	エチニルエーテルの合成	39
II-2-2-4	位置選択的なヒドロスズ化の検討	40
II-2-2-5	Stille カップリングの検討	41
II-2-2-6	モデル化合物の合成	41
II-2-2-7	モデル化合物の合成における問題点	42
II-2-2-8	位置選択的なヒドロスズ化の検討	43
II-2-2-9	パラジウム触媒を用いたヒドロスズ化のメカニズムの検証	48
II-2-2-10	3 連続不斉中心を有するエチニルエーテルの合成	49
II-2-2-11	Stille カップリングの検討	52
II-2-2-12	Northern part (2)の合成	56
II-2-2-13	II-2 の総括	57
II-3	Southern part (3)の構築法の確立	59
II-3-1	これまで報告されている類縁体の全合成	59
II-3-1-1	(+)-18-Deoxynargenicin A ₁ の全合成	59
II-3-1-2	Branimycin の全合成	63

I 序論

I-1-1 *Clostridium difficile* 及び偽膜性大腸炎

抗生物質投与にともなう腸炎及び下痢症は、抗菌薬関連腸炎／下痢症 (antibiotic-associated colitis/diarrhea : AAC/AAD) と言われ、AAC/AAD の約 10-20% に *Clostridium difficile* (*C. difficile*, **Fig. 1**) が関与すると考えられる¹⁾。これら *C. difficile* が原因となる AAC/AAD は、特に *C. difficile* 関連下痢症 (*C. difficile*-associated diarrhea : CDAD) と言われる。CDAD の症状は腹部不快感や軽い下痢を呈する軽度のものから、偽膜性大腸炎や中毒性巨大結腸症などの生命を脅かす劇症型の腸炎を生ずるものまで様々である²⁾。

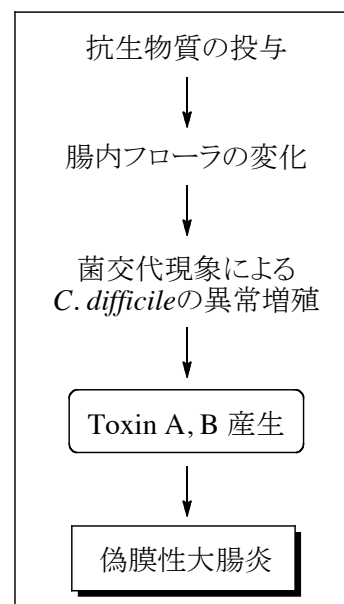
C. difficile は芽胞を形成するグラム陽性の偏性嫌気性桿菌である。*C. difficile* は新生児の糞便中で約半数程度に認められ、また生後一ヶ月以内の乳児の 30% 程度に検出されるが、本菌による消化器症状をみることは極めて稀である。また、健康な成人の糞便にも通常はごく少量の *C.*



Fig. 1 *Clostridium difficile* (*C.*

difficile が認められるが、一般に糞便中で最優位菌として存在することはない。しかし AAC の場合、種々の薬剤により下部消化管病変を生ずる頻度が高く、特に高齢者に多いとされている。

1978 年に Larson ら³⁾により偽膜性大腸炎が *C. difficile* によって発症することが報告されて以来、欧米では今日まで *C. difficile* による院内感染が報告され注目されており、アメリカ合衆国だけでも年間 300 万件以上の *C. difficile* による院内感染症が発生しているといわれている^{4,5)}。近年、我が国でも偽膜性大腸炎は広域スペクトルのペニシリン系やセファロスポリン系の抗菌薬投与を受けている血管障害や神経疾患を有する



高齢者に特に多いとされており、CDAD が院内感染として注目されつつある⁶⁾。

Fig. 2 偽膜性大腸炎の発

偽膜性大腸炎は最も重篤な消化器障害の一種であり、抗生物質投与による腸内フローラの変化に伴い異常繁殖した *C. difficile* が Toxin A, Toxin B 等の毒素を産生し、炎症を引き起こすものである⁷⁾ (Fig. 2)。主な症状は Toxin A によると考えられており、内視鏡検査では円形に隆起した黄白色の偽膜 (Fig. 3) が認められ、粘液・血液を伴う劇症下痢, 腹痛, 発熱, 白血球増加等を発症する。中には発熱のみで消化器症状に乏しい症例もある一方で、重症例では電解質異常や脱水等が引き起こされ、痙攣を伴い数日で死亡する例もある。

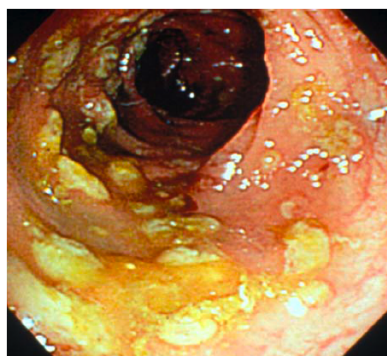


Fig. 3 偽膜性大腸炎の進行

I-1-2 C. difficile が産生する毒素

前述した *C. difficile* の産生する毒素として、A 毒素 (Toxin A; Tcd A; enterotoxin[腸毒素])と B 毒素 (Toxin B; Tcd B; cytotoxin[細胞毒素])があり、*C. difficile* は毒素産生能の違いから 3 つのタイプに分類することができる⁷⁾。すなわち、両毒素を産生する (A+/B+)株、A 毒素を産生しないで B 毒素のみを産生する(A-/B+)株、両毒素とも産生しない(A-/B-)株に分類できる。(A+/B+)株、(A-/B+)株が下痢症・腸炎を起こすことから、A 毒素が検出されない(A-/B+)株の存在にも注意する必要がある。

近年では、*C. difficile* の産生する毒素として、A 毒素と B 毒素の他に、第三の毒素として二元毒素 (binary toxin; CDT) が知られている^{8,9)}。二元毒素は、ADP-ribosyltransferase 活性があり、2 つの構成部分からなっている。近年、アメリカ合衆国、カナダ、欧州では、027 型 (PCR ribotype 027)という毒性の強い株の検出が増えており、集団発生の原因ともなっている。この 027 型は、二元毒素や多くの A 毒素 (16 倍)、B 毒素 (23 倍)を産生し、またフルオロキノロン系の抗菌薬に耐性があり、より重症化が見られる。フルオロキノロン系の抗菌薬が頻用される病棟では、フルオロキノロン系の抗菌薬に強い耐性がある株の方が広がりやすい。この現象は、新しいニューキノロン系抗菌薬が腸内フローラの主構成をなす *Bacteroides* 属等の嫌気性菌に対する抗菌力が強く、腸内フローラの攪乱を起こしやすいくこと、さらにニューキノロン系抗菌薬耐性の *C. difficile* 菌株が選択されることから説明できると考えられている。日本においても、027 型 *C. difficile* が分離されており¹⁰⁾、2005 年、偽膜性大腸炎の 30 歳女性患者の便から分離された 027 型が、日本における初めての報告である。

I-1-3 C. difficile Toxin A による偽膜性大腸炎の発症機序¹⁰⁾

近年の免疫学・分子生物学、またその実験法の進歩に伴う動物モデルの詳細な解析により、*C. difficile* による偽膜性大腸炎の発症メカニズムも徐々に解明されつつある。しかし、腸管粘膜は常時ウイルス、細菌などの微生物、異物の侵入などに曝されており、生体防御機構の解析には困難な点が多い。そのため、生体防御機構としての炎症、及びその制御についてのより詳細な解析が、病態解明および治療法確立において重要であると考えられる。

現在 *C. difficile* が産生する毒素のうち、腸管毒性を有する Toxin A が疾病発症の際の最も重要な病原因子であると考えられている。Toxin A は培養細胞変性活性を有しており、分子量は未変性状態で 200-600 kDa、変性状態で 200-250 kDa であることが報告されている¹¹⁾。また Toxin A は腸管毒性の他に、細胞毒性、マウス致死毒性、赤血球凝集活性、血管透過性亢進活性などの生物学的活性を持つことが知られている¹²⁾。

腸管における Toxin A のレセプターは未だ特定されていないが、Toxin A が細胞膜のレセプターに結合すると数分以内に侵入が始まり、低分子GTP結合タンパク質である Rho ファミリーの glucosylation を引き起こすことで、アクチン分子の重合を破壊することが知られている^{13,14)}。その結果、粘膜上皮細胞のアポトーシスやネクローシスが誘導され、粘膜障害が生じる。

Toxin A による腸炎では、ヒト、実験動物ともに、好中球を主体とする炎症細胞の浸潤を伴った腸管上皮細胞の破壊が病理組織学的な特徴である。細胞内に侵入した Toxin A は、ミトコンドリア傷害を引き起こすことによって転写因子である NF- κ B の活性化を誘導し、種々の炎症メディエーターを産生するとされている。従って、好中球の集積には炎症性サイトカインおよびケモカインが深く関与し、結果的に腸管の組織傷害に重要な役割を果たしていると考えられる。また、NF- κ B を介した炎症反応の惹起は Rho glucosylation 非依存的に起きていると考えられるが、その機序の解明は未だ不完全である^{13,14)} (**Fig. 4**)。現在のところ Toxin A 誘発腸炎の発症には Rho glucosylation による系と、NF- κ B 活性化による系の 2通りが考えられている。

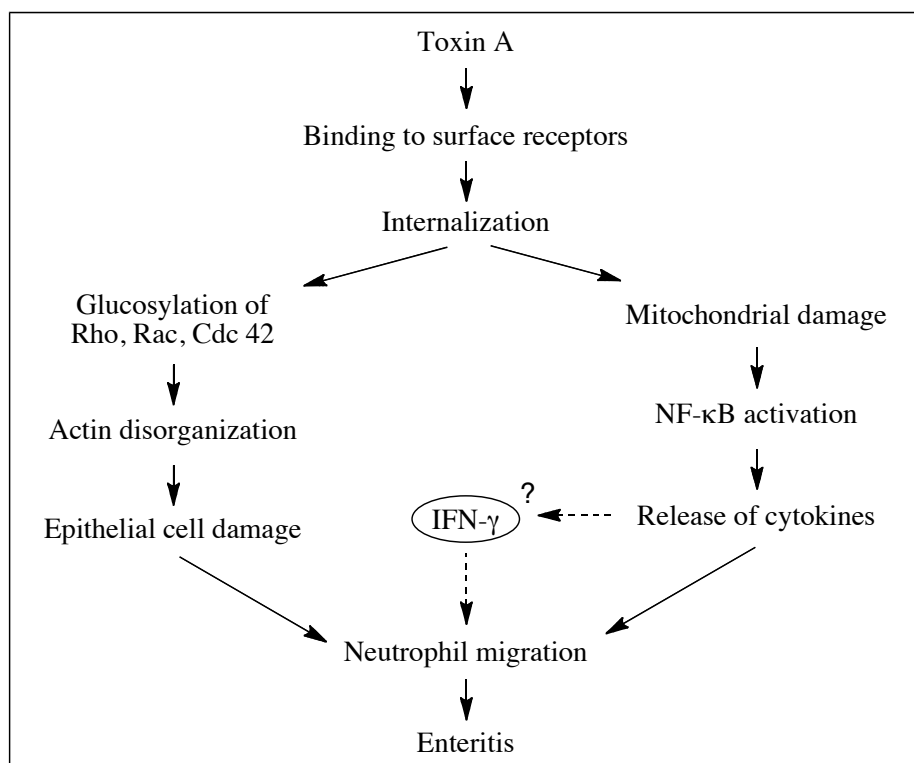


Fig. 4 Toxin A の腸炎誘発推定機構

Toxin A 誘発腸炎の発症および病態に中心的な役割を担っていると考えられる好中球は、その重要性が動物モデルを用いた解析から明らかになってきている。動物モデルにおいて、腸管内への水分貯留と同時に著明な好中球浸潤が認められる。白血球インテグリンのβサブユニットである CD18 の中和抗体投与により好中球浸潤が減弱される。その結果、水分貯留および腸炎が軽減するため、好中球を枯渇させたラットでも腸炎の軽減が報告されている^{15,16}。これらは、Toxin A 誘発腸炎の発症には、Toxin A による直接的な粘膜上皮細胞傷害作用以外に、浸潤してきた好中球を介した組織傷害が関与していることを示唆している。

IFN-γは代表的な炎症性サイトカインであり、抗ウイルス作用、マクロファージやNK細胞の活性化、マクロファージ上のMHC抗原の発現亢進など、非常に広範囲な生理活性を有している¹⁷。また、Th1免疫応答の中心的役割を担っていることから、特にクローン病を含む様々なTh1優位な慢性炎症に関与していると考えられている¹⁸。近年、急性肝障害モデルにおける炎症反応において、IFN-γが中心的メディエーターとして

働いていることが見出されており、IFN- γ 欠損マウスでは好中球浸潤の減弱に伴い組織傷害が軽減することが報告されている¹⁹⁾。

そこで、野生型マウスの腸管に Toxin A を投与したところ、水分貯留の増加と著明な好中球浸潤が認められた。この際、IFN- γ の mRNA 及びタンパク発現が腸管内で著しく増加し、浸潤好中球と粘膜固有層のリンパ球とで IFN- γ タンパクが検出された TNF- α や、種々のケモカイン、ICAM-1 の mRNA 発現の亢進が認められ、これらは好中球浸潤及び粘膜傷害の程度と相関していた。一方、IFN- γ 欠損マウスに Toxin A を投与したところ、種々のサイトカイン、ケモカイン、mRNA 発現亢進の減弱に伴い、好中球浸潤、水分貯留のみならず、腸粘膜組織の破壊もほとんど認められなかった。また、抗 IFN- γ 抗体を前投与した野生型マウス腸管に Toxin A を投与した際にも同様の結果が認められた。

IFN- γ は、TNF- α との相乗作用によって腸管細胞からの IL-8 や KC の産生を増強させ、IFN- γ が ICAM-1 発現を増強させる。このことから、Toxin A によって腸管局所における IFN- γ の産生が亢進し、TNF- α やケモカイン、ICAM-1 の発現が誘導されることで、それらとの相互作用による好中球の遊走及び活性が亢進させられたと考えられる。さらに、浸潤してきた好中球が新たに種々の炎症性サイトカインを産生することによって、炎症を一層増悪させたものと考えられる (Fig. 5)。

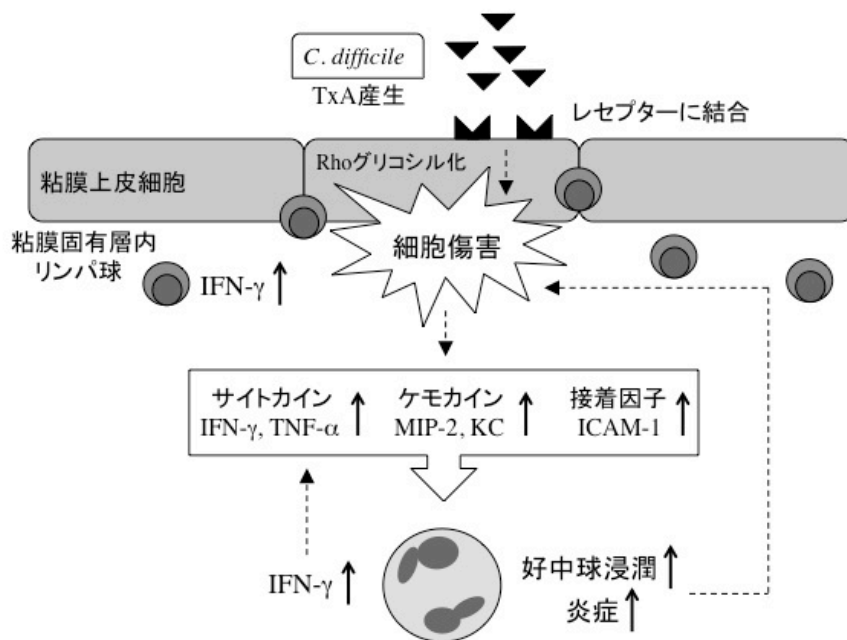


Fig. 5 Toxin A の腸炎誘発における IFN- γ の役割 ²⁰⁾

Toxin A 誘発腸炎の発症及び病態には、好中球を主体とする炎症細胞を介した腸管上皮細胞傷害作用があり、その過程で IFN- γ が重要な役割を担っていることが示唆された。

I-1-4 偽膜性大腸炎に対する治療法

偽膜性大腸炎の治療法としては、第一に誘因となっている抗菌薬や抗がん剤投与の中止であり、軽症例においては原因薬剤の投与を中止することで消化管症状の改善が見られる。薬剤の投与を中止して2～3日で症状が改善しない場合や原疾患に対して抗菌剤の投与を中止できない場合には、*C. difficile* に有効な薬剤である Vancomycin や Metronidazole (**Fig. 6**)が経口投与される。

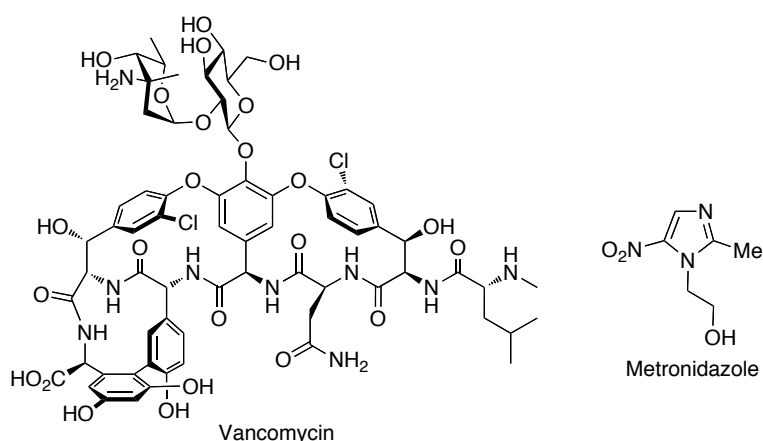


Fig. 6 Vancomycin, Metronidazole

一方で内科的治療が奏効しない、あるいは消化管穿孔や中毒性巨大結腸症が認められる重篤な症例では、消化管手術が必要となる。抗菌薬以外では、*Saccharomyces boulardii* に代表されるようなプロバイオティクスや毒素吸着薬の投与も行われている (Vancomycin や Metronidazole で治療する際に、酵母の *Saccharomyces boulardii* の経口摂取を併用することで初回の感染には効果が見られなかったが、再発の *C. difficile* 感染症において効果が見られたという報告 ²¹⁾がある)。しかしながら、不完全な治療による再燃や、治療後に再び *C. difficile* を獲得して発症する再感染の可能性が低いことから、新たな治療法の開発が望まれている。

I-1-5 *C. difficile* 関連下痢症に対する新たな治療薬

現在、Optimer 社(米)より Fidaxomicin (OPT-80, Tiacumicin^{22,23}, Clostomicin²⁴), **Fig. 7**) が CDAD 等の治療薬として販売されている。また、日本においてもアステラス製薬株式会社が、Optimer 社と *C. difficile* 感染症治療薬である「Fidaxomicin (フィダキソマイシン)」について、日本における独占的開発・販売契約を 2012 年 3 月 29 日(米国時間)に締結している。

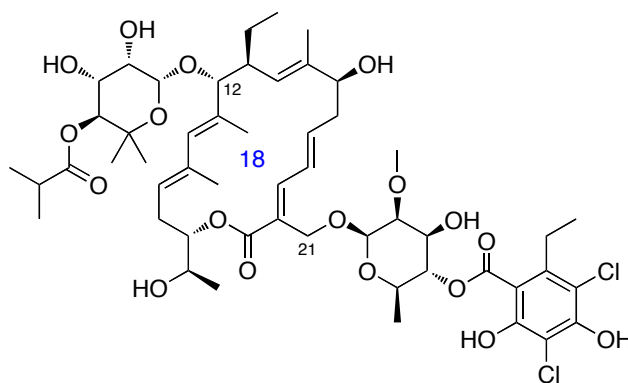


Fig. 7 Fidaxomicin

Fidaxomicin は不飽和 18 員環マクロラクトンを中心にして、C-12 位に 7 炭糖、C-21 位に 6-デオキシ糖を有している。現在までに Fidaxomicin は RNA ポリメラーゼを阻害することで *C. difficile* を死滅させていることが分かっている²⁵。従来、グラム陽性菌、グラム陰性菌の両方に抗菌活性があるとされていたが、近年の研究によりグラム陰性菌に対しては抗菌活性を示さないことが判明しており、狭域スペクトルな薬剤となっている^{26,27}。またハムスターを用いた *in vivo* 試験において、Fidaxomicin を経口投与したマウスの盲腸に薬剤が高濃度に蓄積していることから、腸においてほとんど吸収されず、感染部位に高濃度で薬剤がとどまっていることが本剤の特徴である²⁸。

以下に *in vitro* における Fidaxomicin の活性評価を示す²⁶ (**Table 1, 2, 3**)。Table 1, 2 は 207 種の *C. difficile* 株に対して Fidaxomicin を含む 6 種の抗菌薬を用いて MIC を

算出したものである。Table 1 では各濃度において 207 種のうち何種を阻害しているのかを示し、Table 2 ではその阻害した数を百分率で表わしている。Table 1, 2 から Fidaxomicin の MIC (MIC \leq 0.0625 $\mu\text{g}/\text{mL}$) が他の薬剤に比べて低いことから、非常に強い生物活性を有していることが分かる。Table 3 は *C. difficile* と異なる菌の MIC の計測結果である。Fidaxomicin は *Bacteroides fragilis*, *Prevotella* spp., *Eubacterium* spp. などのグラム陰性の偏性嫌気性桿菌に対して全く生物活性を示さないことから、グラム陽性偏性嫌気性菌に対して選択的な活性を有していることが示唆される。

Table 1. Distribution of MIC values for 207 *C. difficile* strains

Agent	No. of strains with MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$) of:															
	≤ 0.0009	0.0019	0.0039	0.0078	0.0156	0.0312	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	≥ 32
Vancomycin					1		3	7	81	115						
Metronidazole			2	2	5	16	39	138	3	2						
Moxifloxacin							1	1	2	10	56	109	2	7	12	7
Fusidic acid					65	87	44	9	1				1			
Linezolid							7	14	35	50	87	10	4			
Fidaxomicin	75	42	49	21	16	1	3									

Table 2. Cumulative percentage of strains inhibited at a given MIC ($n = 207$)

Antimicrobial	Cumulative % strains inhibited at MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$) of:															
	≤ 0.0009	0.0019	0.0039	0.0078	0.0156	0.0312	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	≥ 32
Vancomycin					1	1	2	5	45	100						
Metronidazol			1	2	4	12	31	98	99	100						
Moxifloxacin							1	1	2	7	34	86	87	91	97	100
Fusidic acid					32	73	95	99	99	99	99	100				
Linezolid							3	10	27	51	94	98	100			
Fidaxomicin	36	57	80	90	98	99	100									

Table 3. Distribution of MIC values for Fidaxomicin and five bacterial species: *B. fragilis* ($n = 69$) *Prevotella* spp. ($n = 35$), *Eubacterium* spp. ($n = 26$), *Lactobacillus* spp. ($n = 8$) and *P. acnes* ($n = 16$)

Organism	No. of isolates with MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$) of:													MIC ₅₀ /MIC ₉₀	
	≤ 0.0312	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	≥ 128		
<i>Bacteroides fragilis</i>														69	$\geq 128/\geq 128$
<i>Prevotella</i> spp.										1		2	32		$\geq 128/\geq 128$
<i>Eubacterium</i> spp.		1	3							1	6	8	3	4	$32/\geq 128$
<i>Lactobacillus</i> spp.										5	2	1			NA
<i>Propionibacterium acnes</i>		1	1							2	5		2	3	$2/\geq 128$

また、Swanson らによるハムスターを用いた *in vivo* 試験の報告²⁸⁾では、Clindamycin で処理をして CDAD を起こしたハムスターに対して Fidaxomicin, Vancomycin を経口投与し、累積致死率を算出している。その結果 Vancomycin を投与した場合、CDAD が再発し高い確率でハムスターが死亡しているが、Fidaxomicin を投与した場合、CDAD はほとんど再発せずハムスターは死亡しないことが分かっている。さらに毒性試験も行っており、Fidaxomicin をマウスに対して腹腔内注射をして半数致死量を調べた結果、半数致死量は $LD_{50} > 500 \text{ mg/kg}$ となっている。

以下に、Fidaxomicin の phase-III 試験の結果について述べる²⁹⁾。1 回目の phase-III 試験では、被験者に対して 10 日間 Fidaxomicin 200 mg を 1 日 2 回、Vancomycin 125 mg を 1 日 4 回投与して Fidaxomicin が Vancomycin より優位性を示すかどうかの試験を実施した。その結果、Fidaxomicin は Vancomycin と同程度の安全性と効果があるということが証明されている。さらに特筆すべきことは、CDI に対して高い治癒率を示すだけでなく、CDI の再発も防いでいることであり、治療を 2 日間行い、治療後 4 週間が経過してもほとんど再発はしていない。

2 回目の phase-III 試験における結果を **Table 4** に示す。2 回目の試験は患者に対して Fidaxomicin 200 mg を 1 日 2 回、Vancomycin 125 mg を 1 日 4 回投与して CDI 治療における安全性と治療効果の比較試験をしている。**Table 4** より、再発率について Fidaxomicin が 13%、Vancomycin が 24%と Fidaxomicin を投与した場合、再発率が約半減していることが分かる。また、全体の治癒率は Vancomycin が 66%であるのに対し、Fidaxomicin は 79%と、こちらも 10%程上回っている。臨床治癒率は Fidaxomicin と Vancomycin でほとんど差がなく、また Fidaxomicin の忍容性が高いことも臨床試験から分かっている。

これら 2 つの phase-III 試験の結果より、Fidaxomicin は臨床において非常に高い治癒能力を有し、かつ CDI の再発を防ぐことが証明されたことから、米国 Optimer 社から 2011 年 5 月に医薬品として販売が開始された。

Table 4. Results of second phase-III study

Per Protocol (microbiologically evaluable)	Fidaxomicin (200 mg 1 日 2 回)	Vancomycin® (125 mg 1 日 4 回)	<i>p</i> -value	95% Confidence Interval
Clinical Cure	91.9% (442/481 patients)	90.2% (467/518 patients)	NA	(-1.8, 5.3)
Recurrence	13.0% (51/391)	24.6% (99/403)	> 0.001	(-16.8, -6.1)
Global Cure	78.6% (378/481)	66.4% (344/518)	> 0.001	(6.7, 17.6)
Modified Intent-to-Treat (mITT)	Fidaxomicin (200 mg 1 日 2 回)	Vancomycin® (125 mg 1 日 4 回)	<i>p</i> -value	95% Confidence Interval
Clinical Cure	87.9% (474/539 patients)	86.2% (488/566 patients)	NA	(-2.3, 5.7)
Recurrence	14.1% (67/474)	26.0% (127/488)	> 0.001	(-16.8, -6.8)
Global Cure	75.5% (407/539)	63.8% (361/566)	> 0.001	(6.3, 17.0)

NA = Not Applicable (trial met non-inferiority endpoint)

The Per Protocol (Microbiologically Evaluable) Population is the patient group with CDI confirmed by diarrhea with a positive toxin assay, met all inclusion/exclusion criteria, and received at least 3 days of therapy and were considered a failure or at least 8 days of therapy and were considered a cure.

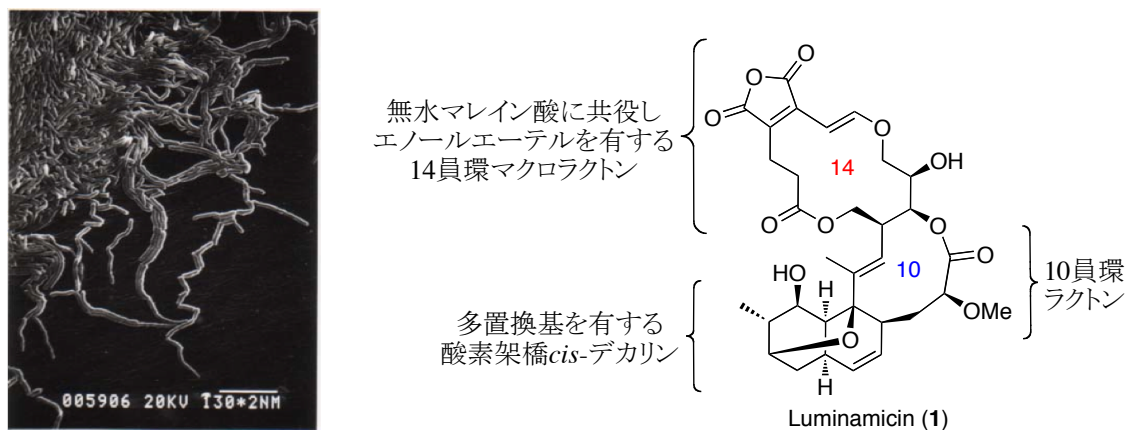
The Modified Intent-to-Treat Population is the patient group with CDI confirmed by diarrhea with a positive toxin assay and received at least one dose of study medication.

p-value : 試験が統計的に信頼できるかどうかの値。P 値 0.05 以下なら統計的に有意とされる。

Confidence Interval: データの統計的な安定性の指標。多人数の調査で得られた結果の方が、小人数の調査の結果よりも、統計的に安定している。この安定性の程度を定量的に示したものが信頼区間である。

I-2 抗嫌気性菌活性を有する Luminamicin (1)

1985年、北里研究所の大村らによって微生物二次代謝産物から *C. difficile* に対して選択的な抗菌活性を示す Luminamicin (1)(Fig. 8)が *Streptomyces* sp. OMR-59 株の培養液より単離された³¹⁾。1 は嫌気性菌に対して選択的に抗菌活性を示すため、新たな抗嫌気性菌薬としての利用が期待できる (Table 5)。



Streptomyces sp. OMR-59

Fig. 8 *Streptomyces* sp. OMR-59 と Luminamicin (1)

また、後に独自に Abbott 研究所において、*Bacteroides fragilis* の生育阻害剤として Coloradocin³²⁾が 1987 年に単離され、平面構造が決定され³³⁾、この化合物は Luminamicin (1)と同一の構造であることが機器データの比較から判明した。そして、大村らによって、MTPA エステルへの誘導化による改良 Mosher 法と NMR 解析により 2005 年にその絶対構造が決定された³⁴⁾。

1985年、単離当初に報告された様々な細菌に対する 1 の抗菌活性を示す (Table 5, 6, 7)。³¹⁾

Table 5. Antianaerobic and anaerobic activity of Luminamicin (1)

Organisms (anaerobes)	MIC (μg/mL)	Organisms (aerobes)	MIC (μg/mL)
<i>Bacteroides bivius</i> B 6140	32	<i>Staphylococcus aureus</i>	> 100

<i>B. disiens</i> ATCC 29426	32	ATCC 6538P	
<i>B. fragilis</i> ATCC 25285	32	<i>S. aureus</i> CMX 686B	> 100
<i>B. fragilis</i> 784	32	<i>S. aureus</i> A5177	> 100
<i>B. fragilis</i> UC-2	32	<i>S. epidermidis</i> 3519	> 100
<i>B. fragilis</i> SFM 2906A	16	<i>Streptococcus agalactiae</i>	100
<i>B. fragilis</i> SFM 2975-7	16	CMX 508	
<i>B. fragilis</i> SFM 2929-1	64	<i>S. bovis</i> A5169	> 100
<i>B. loescheii</i> ATCC 15930	64	<i>S. faecium</i> ATCC 8043	> 100
<i>B. melaninogenicus</i>	32	<i>S. pyogenes</i> EES61	> 100
ATCC 25845		<i>Acinetobacter</i> sp. CMX 669	> 100
<i>B. thetaiotaomicron</i>	0.5	<i>Enterobacter aerogenes</i>	> 100
ATCC 29741		ATCC 13048	
<i>B. thetaiotaomicron</i>	32	<i>Esherichia coli</i> Juhl	> 100
ATCC 29742		<i>E. coli</i> DC-2	> 100
<i>B. thetaiotaomicron</i> 106	16	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	> 100
<i>B. vulgatus</i> 792	8	<i>Providencia stuartii</i> CMX	> 100
<i>B. vulgatus</i> SFBC 2375	64	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 100
<i>Clostridium difficile</i>	6.25	<i>P. aeruginosa</i> BMH 10	> 100
ATCC 9689		<i>P. cepacia</i> 2961	> 100
<i>C. difficile</i> ATCC 17857	16		
<i>C. kainantoi</i> IFO 3353	6.25		
<i>C. perfringens</i> ATCC 3624	3.12		
<i>C. perfringens</i> SFBC 2026	4		
<i>C. perfringens</i> 788	16		
<i>C. perfringens</i> ATCC 13124	32		
<i>C. ramosum</i> 7	32		
<i>C. kluyveri</i> IFO 12016	12.5		
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	16		
ATCC 25586			
<i>Peptococcus asaccharolyticus</i>	0.5		
ATCC 14963			
<i>P. magnus</i> ATCC 29328	0.5		

<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC 27337	64
<i>P. micros</i> ATCC 33270	2
<i>Propionibacterium acnes</i> 132	8
<i>Veillonella parvula</i> ATCC10790	0.5

Table 6. Biological activity of Luminamicin (**1**) to *Neisseria gonorrhoeae*

Test Organism	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> CMX 556	4
<i>N. gonorrhoeae</i> CMX 557	4
<i>N. gonorrhoeae</i> CMX 558	2
<i>N. gonorrhoeae</i> CMX 591	2
<i>N. gonorrhoeae</i> CMX 664	4
<i>N. gonorrhoeae</i> 35F AMP-intermediate	1
<i>N. gonorrhoeae</i> 389 AMP-resistant	2

AMP : Ampicillin

Table 7. Biological activity of Luminamicin (**1**) to *H. influenzae* germs

Test Organism	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Haemophilus influenzae</i> 519 A	2
<i>H. influenzae</i> 588 A	16
<i>H. influenzae</i> 632 A	2
<i>H. influenzae</i> 667 A	2
<i>H. influenzae</i> 747 C	8
<i>H. influenzae</i> DILL AMP-resistant	8
<i>H. influenzae</i> SPK AMP-resistant	8
<i>H. influenzae</i> SOL AMP-resistant	2
<i>H. influenzae</i> 1435	1
<i>H. influenzae</i> ATCC 9795	32
<i>H. influenzae</i> ATCC 19418	8
<i>H. influenzae</i> ATCC 10211	2

AMP : Ampicillin

Table 5 より Luminamicin (**1**)は芽胞を形成するグラム陽性偏性嫌気性桿菌である *Clostridium* 属に対して抗菌活性を示し、芽胞を形成しない嫌気性グラム陰性桿菌である *Bacteroides* 属や *Fusobacterium* 属、また嫌気性グラム陽性球菌である *Peptostreptococcus* 属に対しても活性を有している。しかし好気性菌である *Staphylococcus* 属や *Streptococcus* 属、*Pseudomonas* 属などには生物活性を示さない。すなわち、嫌気性菌に対して選択的な生物活性を有していることが判明したことから、**1**は新たな抗菌スペクトルを有する薬物の開発に繋がると考えられる。嫌気性菌が引き起こす疾患には、先に述べた *C. difficile* による偽膜性大腸炎を代表として、その他に *C. tetani* による破傷風、*C. perfringens* による食中毒などがある。*Bacteroides* 属を代表とする *Bacteroides fragilis* は、腫瘍形成感染症や菌血症において問題であり、また近年、臨床においてイミペネム耐性 *B. fragilis* が出現した症例が報告されている⁷⁾。カルバペネム系抗菌薬の使用頻度の高い我が国においては、この薬剤耐性菌に対し効果を示す抗菌薬の開発が必要であり、これらの理由から**1**の開発は大いに期待されている。

また、**Table 6, 7** から微好気性グラム陰性球菌である *Neisseria gonorrhoeae* やグラム陰性桿菌である *Haemophilus influenzae* に対しても抗菌活性を示すことが分かる。*N. gonorrhoeae* は淋病の原因である淋菌、*H. influenzae* はインフルエンザ菌のことであり、肺炎や細菌性髄膜炎の原因となる。*N. gonorrhoeae* の第一選択薬としては、ペニシリン、アモキシシリン、アンピシリンなどが使用されるが、それらに耐性を持つ菌が出現しており、近年ニューキノロン系抗菌薬が汎用されるようになってから世界的に耐性化が進行している。*H. influenzae* もまた耐性化が進行しており、ペニシリン耐性菌をはじめマクロライドやテトラサイクリンに対して耐性を持つ多剤耐性菌が増加してきている。治療の際、日本においてはセフェム系薬が多く使用されるが、セフェム系薬に対して耐性を有する菌も近年増加している。

このような背景から、*N. gonorrhoeae*、*H. influenzae* の AMP(Ampicillin)耐性菌に対しても抗菌活性を有する**1**はそれら耐性菌の治療薬としての展開も期待できる。

さらに、最近の調査により**1**が *in vitro* においてマラリア原虫に対しても生物活性を示す(IC₅₀ 0.57 μg/mL)ことが分かってきており³⁵⁾、抗菌薬としてだけでなく、マラリアをはじめとする原虫に対する抗原虫薬としての可能性も考えられる。

I-3 Luminamicin (1)の *C. difficile* に対する再評価

Luminamicin (1)は先に示したように、新規抗嫌気性菌薬として非常に期待できるため、更なる創薬展開を目指し、臨床株を用いたより詳細な活性評価を再度行った。³⁶⁾54 種の *C. difficile* 臨床株を用いて、Luminamicin, Fidaxomicin, Vancomycin, Metronidazole の MIC($\mu\text{g/mL}$)を測定した(Table 8)。更に、それらの結果をまとめた表を示す(Table 9)。

Table 8. MICs of Luminamicin (1) and the reference materials against *C. difficile* clinical isolates

Strain	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
	Luminamicin	Fidaxomicin	Vancomycin	Metronidazole
<i>C. difficile</i> RMA 23481	1	0.015	1	0.25
<i>C. difficile</i> RMA 23737	1	0.06	1	0.125
<i>C. difficile</i> RMA 23744	1	0.125	1	0.25
<i>C. difficile</i> RMA 23929	1	0.125	1	0.25
<i>C. difficile</i> RMA 23930	0.5	0.125	1	0.125
<i>C. difficile</i> RMA 23949	0.5	0.03	0.5	0.25
<i>C. difficile</i> RMA 23952	1	0.06	1	0.25
<i>C. difficile</i> RMA 24191	1	0.06	1	0.25
<i>C. difficile</i> RMA 24203	1	0.125	0.5	0.25
<i>C. difficile</i> RMA 24218	1	0.125	0.5	0.25
<i>C. difficile</i> RMA 24221	1	0.06	1	0.25
<i>C. difficile</i> RMA 24564	1	0.125	0.5	0.25
<i>C. difficile</i> RMA 24572	2	0.03	0.5	0.25
<i>C. difficile</i> RMA 24575	1	0.06	1	0.25
<i>C. difficile</i> RMA 24577	1	0.03	1	0.125
<i>C. difficile</i> RMA 24579	1	0.125	2	0.5

<i>C. difficile</i> RMA 24580	2	0.06	1	0.25
<i>C. difficile</i> RMA 24583	1	0.06	0.5	0.25
<i>C. difficile</i> RMA 24585	2	0.06	1	0.25
<i>C. difficile</i> RMA 24587	1	0.015	1	0.125
<i>C. difficile</i> RMA 24588	0.5	0.06	0.5	0.25
<i>C. difficile</i> RMA 24589	1	0.06	0.5	1
<i>C. difficile</i> RMA 24590	1	0.25	0.5	0.25
<i>C. difficile</i> RMA 24594	1	0.06	2	0.25
<i>C. difficile</i> RMA 24596	0.5	0.125	0.5	0.25
<i>C. difficile</i> RMA 24599	1	0.125	0.5	0.25
<i>C. difficile</i> RMA 24606	0.5	0.125	0.5	0.125
<i>C. difficile</i> RMA 24611	1	0.06	0.5	1
<i>C. difficile</i> RMA 24612	1	0.125	0.5	0.5
<i>C. difficile</i> IHMA 542959	1	0.06	1	0.25
<i>C. difficile</i> IHMA 582388	0.5	0.06	2	0.25
<i>C. difficile</i> IHMA 607508	1	0.03	1	0.25
<i>C. difficile</i> IHMA 745465	1	0.125	0.5	0.25
<i>C. difficile</i> IHMA 750903	0.5	0.125	0.5	1
<i>C. difficile</i> IHMA 750912	1	0.125	0.5	1
<i>C. difficile</i> IHMA 769153	0.5	0.06	0.5	0.125
<i>C. difficile</i> IHMA 769154	0.5	0.015	0.5	0.25
<i>C. difficile</i> IHMA 807309	0.5	0.06	1	0.06
<i>C. difficile</i> IHMA	1	0.06	1	0.5

807318				
<i>C. difficile</i> IHMA	0.5	0.125	1	1
807420				
<i>C. difficile</i> IHMA	1	0.125	1	0.25
807422				
<i>C. difficile</i> IHMA	1	0.06	0.5	0.25
815265				
<i>C. difficile</i> IHMA	1	0.06	0.5	1
815267				
<i>C. difficile</i> IHMA	0.5	0.25	2	1
842261				
<i>C. difficile</i> IHMA	0.5	0.06	0.5	0.5
970285				
<i>C. difficile</i> IHMA	1	0.03	2	1
970289				
<i>C. difficile</i> IHMA	1	0.125	1	0.25
970517				
<i>C. difficile</i> IHMA	1	0.03	1	0.125
970592				
<i>C. difficile</i> IHMA	0.25	0.06	0.5	0.25
970772				
<i>C. difficile</i> IHMA	1	0.015	1	0.25
970892				
<i>C. difficile</i> IHMA	0.5	0.125	0.5	0.25
988170				
<i>C. difficile</i> IHMA	1	0.125	1	0.125
1000879				
<i>C. difficile</i> IHMA	1	0.06	0.5	0.25
1017947				
<i>C. difficile</i> IHMA	1	0.125	2	0.5
1017987				

Table 9 MIC range, MIC₅₀ and MIC₉₀ of Luminamicin and the reference materials against *C. difficile* clinical isolates

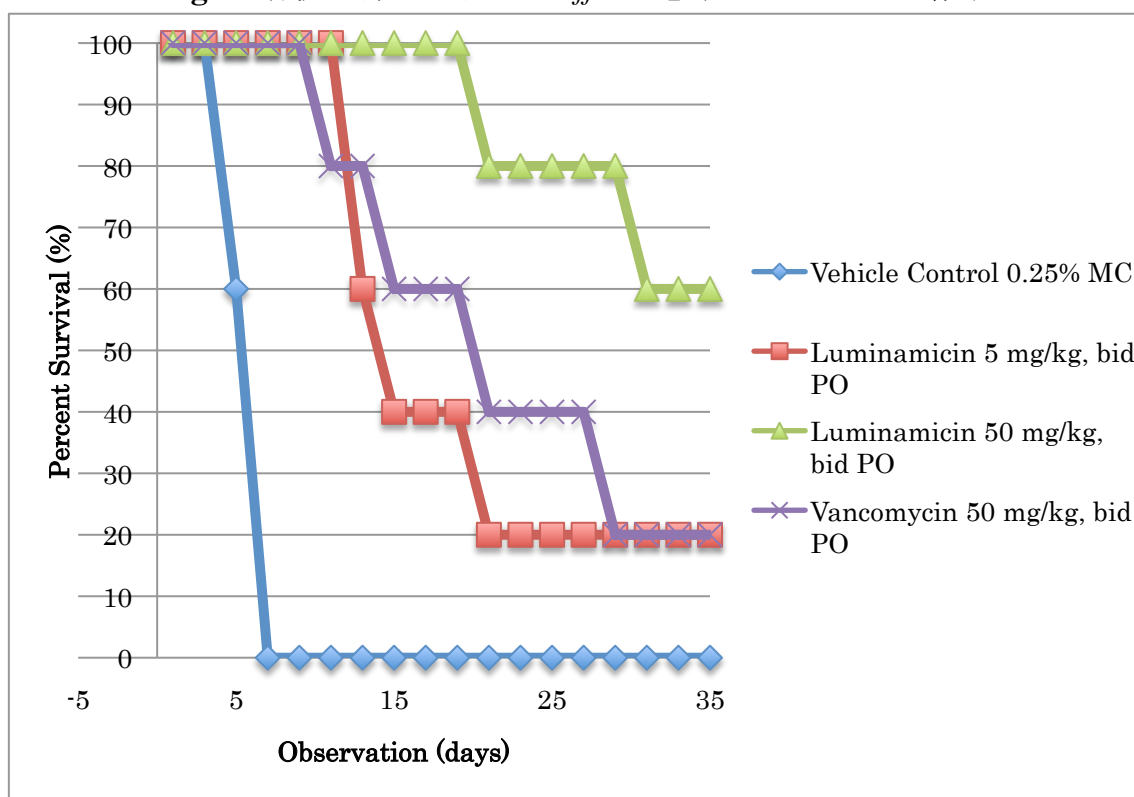
Material	MIC range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
Luminamicin	0.25-2	1	1
Fidaxomicin	0.015-0.25	0.06	0.125
Vancomycin	0.5-2	1	2
Metronidazole	0.06-1	0.25	1

これまでの報告においてLuminamicinはMIC = 6.25 $\mu\text{g/mL}$ (*C. difficile* ATCC 9689, Vancomycin MIC = 1.56 $\mu\text{g/mL}$)と報告されていたが、Table 8, 9 から臨床株を用いた評価からMIC = 1.0 $\mu\text{g/mL}$ であることがわかり、既存薬である Vancomycin と同等の活性を示すことが明らかとなった。

I-4 Luminamicin (1)の *C. difficile* 感染ハムスターに対する評価

Luminamicin の *in vivo* 試験を *C. difficile* (2009155, a NAP/027)感染ハムスターを用いて評価を行った³⁷⁾。評価方法は感染ハムスターに対し、**1** を 5 mg/kg, 50 mg/kg と Vancomycin を 50 mg/kg をそれぞれ 1 日 2 回に分けて、5 日間連続で経口投与し、35 日間の生存率の比較を行った。その結果を示す(Fig 9)。Fig. 9 から Vancomycin を 50 mg/kg 投与されたハムスターより **1** を 50 mg/kg 投与されたハムスターのほうが生存率が高いことから、**1** は既存薬である Vancomycin よりも優れた延命効果を示すことが明らかとなった。これにより、**1** は選択的新規抗嫌気性菌薬として非常に期待が持てると考えられる。

Fig. 9 各投与群における *C. difficile* 感染ハムスターの生存率



*** $P = 0.0003$

I-5 Luminamicin (1)の類縁体; Lustromycin

現在まで、Luminamicin (1)に類似した化合物として報告されているのは Lustromycin³⁸⁾ (Fig. 9)のみである。Lustromycin は大村らによって *Streptomyces* sp. SK-1071 株から単離された化合物であり、1 と比較すると 3 位にメキシ基を有し、10 位にメチル基を持たないといった2つの構造的な違いがあり、その絶対構造は決定されていない。³⁹⁾しかし、1 と同じ基本骨格を有する Lustromycin の生物活性 (Table 10)は 1 と同様に嫌気性菌、特に *Clostridium* sp.に対して抗菌活性を示すことが報告されている⁴⁰⁾。Lustromycin は抗好気性菌活性を示さないことから、骨格構造が 1 と類似しているだけでなく生物活性においても類似している化合物であるといえる。

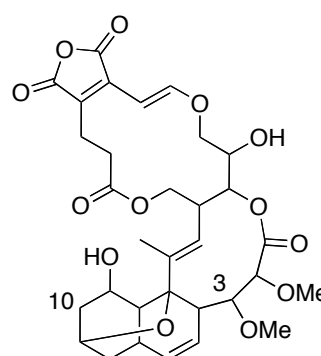


Fig. 10 Lustromycin の構造

Table 10 Biological activity of Lustromycin

Organisms	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	
	Lustromycin	Vancomycin
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538P	> 100	0.4
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	> 100	0.2
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	25	0.4
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	> 100	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC10031	> 100	50
<i>Salmonella typhimurium</i> KB 20	> 100	50
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3167	> 100	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3080	> 100	50
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 3624	6.25	1.56
<i>C. kainantoi</i> IFO 3353	25	1.56
<i>C. difficile</i> ATCC 9689	6.25	1.56

<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 23745	50	50
<i>Fusobacterium varium</i> ATCC 8501	100	100

I-6 Luminamicin (1)の下部類縁体; Nodusmicin, Nargenicin

Luminamicin (1)の下部に類似した化合物の中で、1の無水マレイン酸を含む14員環マクロラクトン骨格を持たない化合物として1980年にNodusmicin⁴⁰⁾がWnukら、Nargenicin⁴¹⁾がWhippleらによって、それぞれ報告されている (Fig. 11)。

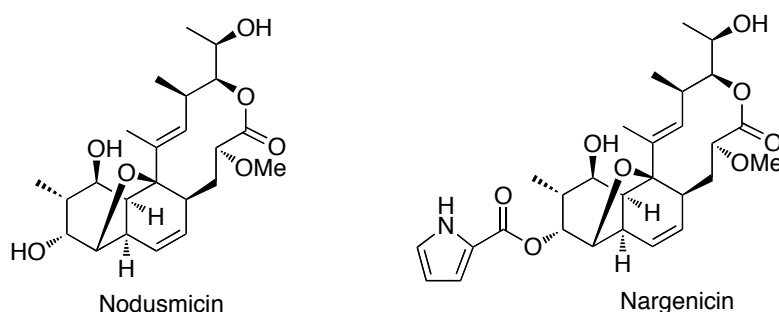


Fig. 11 Nodusmicin と Nargenicin の構造

Nodusmicin と Nargenicin は、それぞれ *Saccharopolyspora hirsute* 367 株、および *Nocardia argentinensis* Huang から単離された化合物であり、基本骨格に Luminamicin (1)の特徴である無水マレイン酸を含む14員環マクロラクトン構造をもたない化合物である。特に Nargenicin はグラム陽性菌である *Staphylococcus* 属や MRSA に対して強い抗菌活性を示す⁴³⁾ (Table 11)。

Table 11 Biological activity of Nargenicin

Organism	Substrates					
	Nar.	Mon.	Oxa.	Van.	Ery	Spi
<i>Alcaligenes faecalis</i> ATCC 1004	> 80	> 80	80	> 80	20	80
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	> 80	2.5	5	2.5	2.5	10
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	> 80	2.5	0.6	0.3	0.125	5
<i>Staphylococcus aureus</i> KCTC 1928	0.6	5	0.6	5	10	20

<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	2.5	10	0.6	2.5	0.008	2.5
<i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC 9341	> 80	2.5	0.6	1.25	2.5	10
<i>Salmonella typhimrium</i> KCTC 1925	> 80	> 80	20	> 80	2.5	> 80
<i>Escherichia coli</i> KCTC 1923	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80
<i>Oseudomonas aeruginosa</i> KCTC 1637	> 80	> 80	> 80	> 80	80	> 80
MRSA 693 E	0.3	0.6	> 80	1.25	2.5	2.5
MRSA 5-3	0.3	5	> 80	10	> 80	> 80
VRSA	> 80	5	> 80	> 80	> 80	> 80
VRE 82	> 80	0.6	> 80	> 80	> 80	> 80
VRE 89	> 80	0.6	> 80	> 80	> 80	> 80
VRE 98	> 80	1.23	> 80	> 80	10	2.5

Substrates : Nar = Nargenicin; Mon = Monensin; Oxa = Oxacillin; Van = Vancomycin; Ery = Erythromycin; Spi = Spiramycin.

MRSA : Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; VRSA : Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*.

VRE : Vancomycin resistant *Enterococcus faecalis*.

Nargenicin が *Staphylococcus* 属に対して強い抗菌活性を示す一方で、Nodusmicin は *Staphylococcus* 属に対してほとんど抗菌活性を示さない (Table 12)。

Table 12 Biological activities of Nodusmicin and Nargenicin to *S. aureus*

<i>S. aureus</i> resistant strain	<i>In Vitro</i> MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
	Nodusmicin	Nargenicin	18-Deoxynargenicin
UC 76 (control)	> 100	0.2	1.0
UC 6685 (P,T,C,N,K,E)	> 100	0.2	1.5
UC 6686 (G,K)	> 100	0.2	3.1
US 6687 (P,K)	> 100	0.2	1.5
UC 6686 (P,T,C,Ch,E)	> 100	0.2	3.1
<i>In Vivo</i> CD ₅₀ (mg/kg)			
UC 76 (subcutaneous)	> 320	17.4	> 100
UC 76 (oral)	–	50	–

Resistant by Kirby-Bauer disc diffusion method to : Penicillin G (P), Tetracycline (T), Clindamycin (C), Novobiocin (N), Kanamycin (K), Chloroamphenicol (Ch), Erythromycin (E)

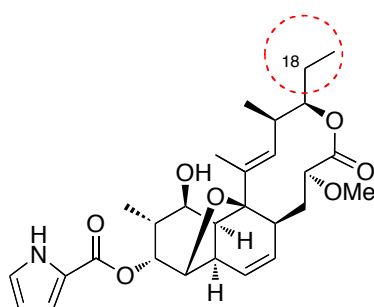


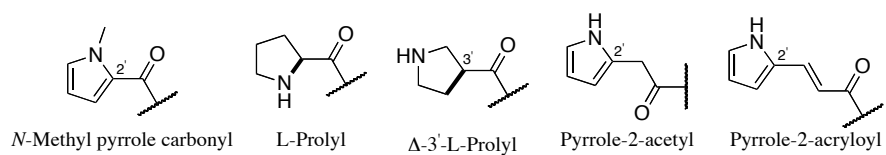
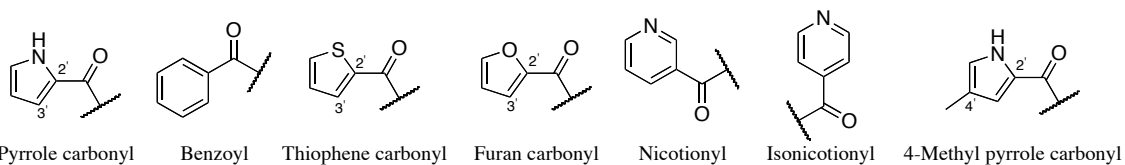
Fig. 12 18-Deoxynargenicin の構造

Nargenicin は Nodusmicin の 9 位水酸基にカルボニルピロールが縮合している化合物であるが、それ以外にも 9 位水酸基のエステルを種々変換して MIC を測定している⁴⁴⁾ (Table 13)。その結果、pyrrole-2'-carbonyl が縮合している天然の Nargenicin が最も活性が高く、全体的に見ると、5 員環である不飽和ヘテロ環化合物が高い活性を示すことが分かる。

Table 13 Antibacterial activities of Nodusmicin 9-*O*-acyl esters against *S. aureus*

9- <i>O</i> -Substituent	MIC (μg/mL)
H (nodusmicin)	125
Pyrrole-2'-carbonyl (nargenicin)	0.125
Pyrrole-3'-carbonyl	0.39
Benzoyl	> 250
Thiophene-2'-carbonyl	3.9
Thiophene-3'-carbonyl	0.5
Furan-2'-carbonyl	7.8
Furan-3'-carbonyl	0.5

Nicotinoyl	250
Isonicotinoyl	> 250
4-Methylpyrrole-2'-carbonyl	0.78
N-Methylpyrrole-2'-carbonyl	> 250
L-Prolyl	62.5
Δ -3'-L-Prolyl	12.5
Pyrrole-2'-acetyl	> 100
Pyrrole-2'-acryloyl	> 50



I-7 Luminamicin, Lustromycin, Nodusmicin, Nargenicin の活性の比較

これまで Luminamicin (1) とそれに類似した化合物について述べてきたが、それぞれの活性についてまとめると以下ようになる (Fig. 13)。

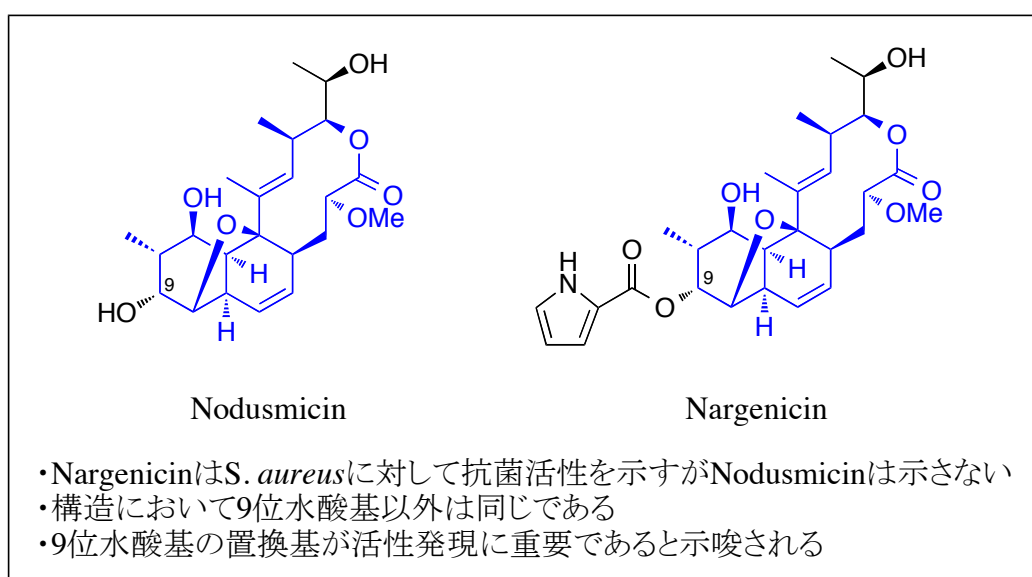
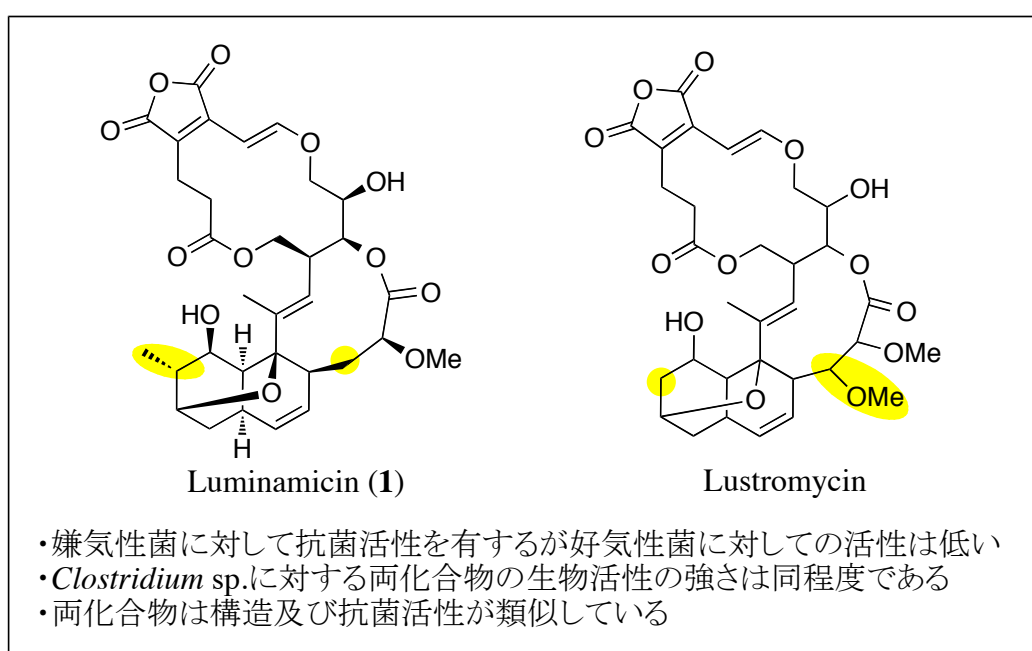


Fig. 13 Luminamicin (1) と類似化合物の生物活性

Fig. 13 に関連して、なぜ Nargenicin が示す好気性菌活性が 1 や Lustromycin にはなく、さらに抗嫌気性菌活性を有するようになったのかについては、おそらく 9 位水酸基と、14 員環マクロラクトン骨格が関係していると考えられる (**Fig. 14**)。

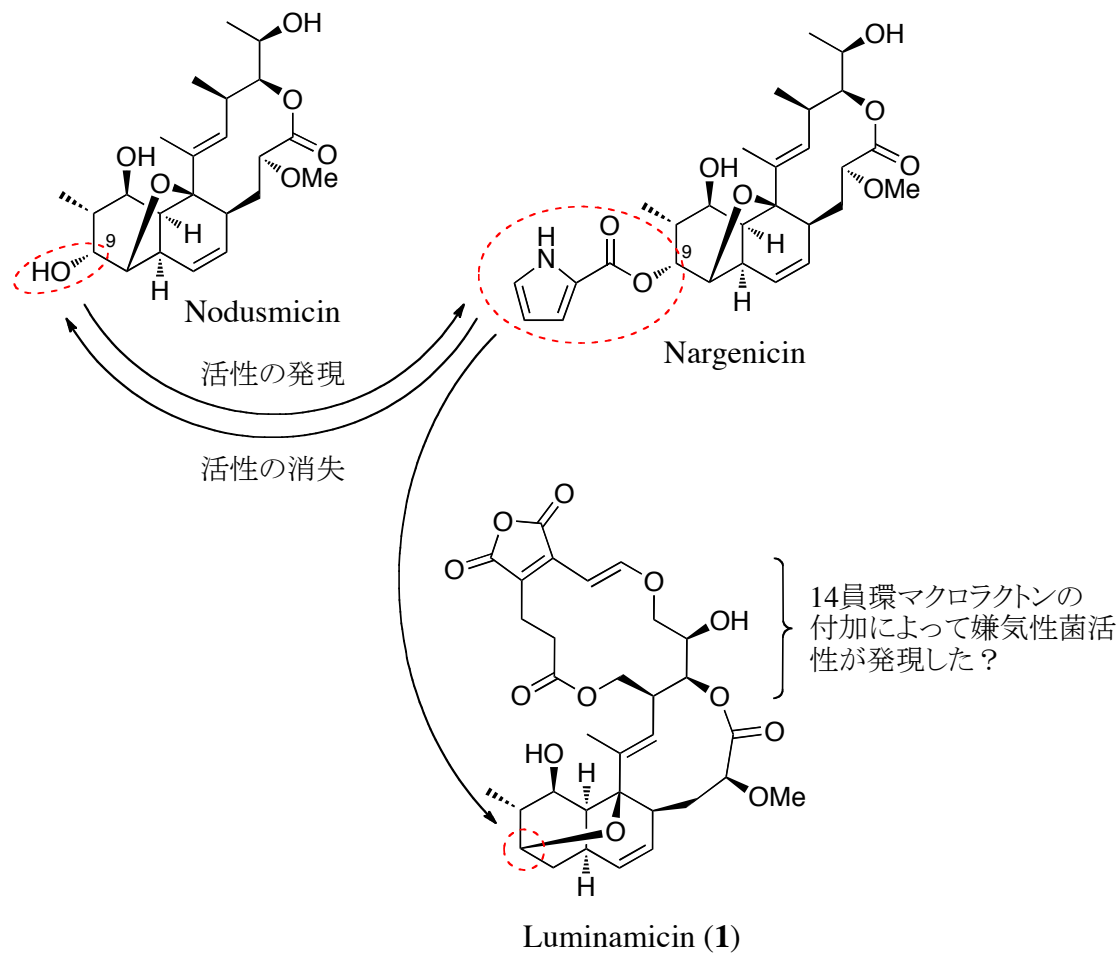


Fig. 14 Luminamicin (1)の生物活性の発現について

I-8 Luminamicin, Nargenicin の生合成

McAlpineらによってLuminamicin (1)の生合成解析が行われており、その結果をFig. 15に示す⁴⁵⁾。¹³Cで標識した化合物を用いた取り込み実験及び¹³C NMR測定の結果、*cis*-デカリン骨格、10員環ラクトン骨格については一般的なポリケチドの合成と同様に、酢酸、プロピオン酸から誘導されていることが示され、メキシ基についてはメチオニンから導かれている可能性があることが分かった。14員環マクロラクトン骨格、及び無水マレイン酸部分についてはその一部がコハク酸から誘導され、生合成の過程において一炭素消失していることが示唆された。しかし、無水マレイン酸の一部とエノールエーテルについての生合成経路はコハク酸からの誘導によって構築されていないことから、酢酸からの珍しい生合成経路を経由して生合成されているということが考えられている。

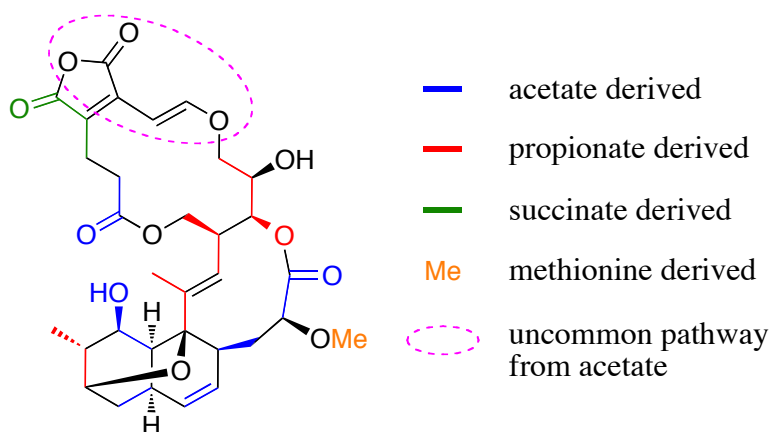


Fig. 15 Luminamicin (1)の生合成

Nargenicinの生合成についてもいくつかの報告⁴⁶⁾があり、その生合成をFig. 16に示す。Nargenicinについても同様に¹³Cで標識した化合物を用いた取り込み実験及び¹³C NMR測定によって生合成経路を同定している。その結果、Nargenicin骨格中に含まれる5つの酸素を含めて酢酸から導かれている部分が4つ、プロピオン酸から導かれている部分が5つ存在している。またメキシ基のメチルに関してはメチオニンから

誘導されている。残りの3つの酸素については $^{18}\text{O}_2$ を用いた実験により大気中の酸素分子から導入されていることが分かった。

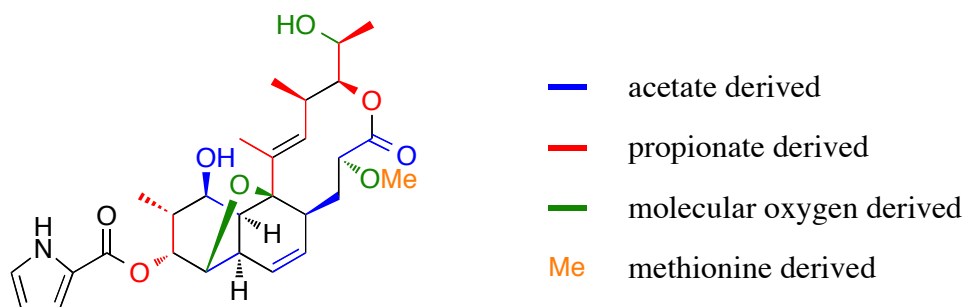


Fig. 16 Nargenicin の生合成

さらに、これらの知見に基づいて Cane らは *cis*-デカリン骨格がポリケチド直鎖からの分子内 Diels-Alder 反応によって構築されていると考え、天然物の立体化学及び官能基変換に関して矛盾が生じないことを示唆した。それによると Diels-Alder 反応後に酸化のような官能基変換が行われていると考えられる。この推察は ^{13}C 標識した合成中間体を培養液へと導入することで ^{13}C 標識された Diels-Alder 付加体が得られたことによって裏付けられている (**Fig. 17**)。

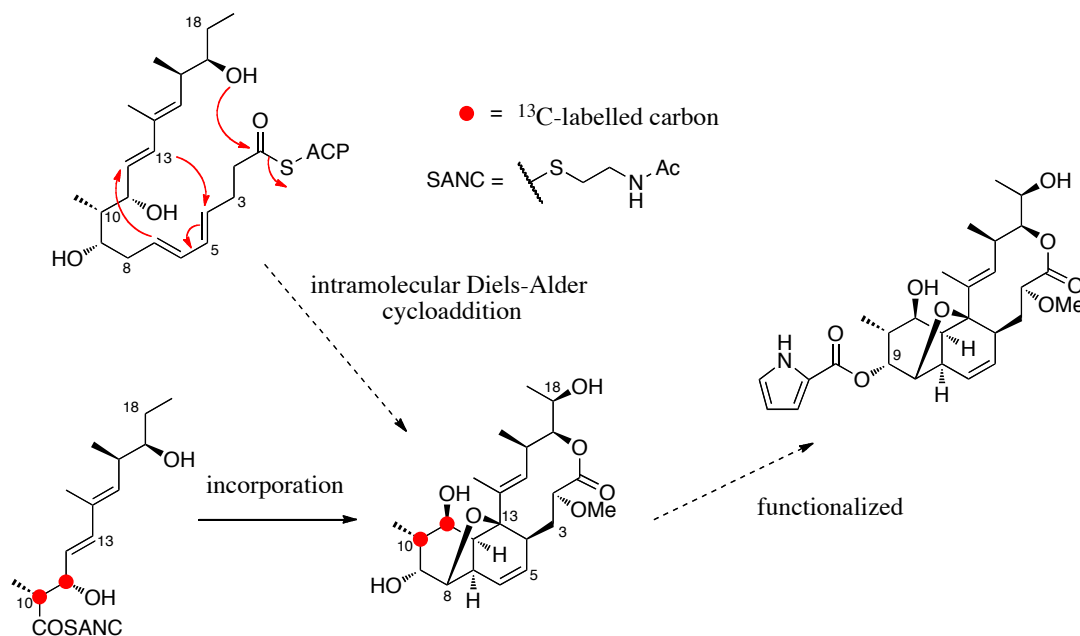


Fig. 17 Nargenicin のシスデカリン骨格の推定生合成機構

I-9 Luminamicin (1)の合成目的

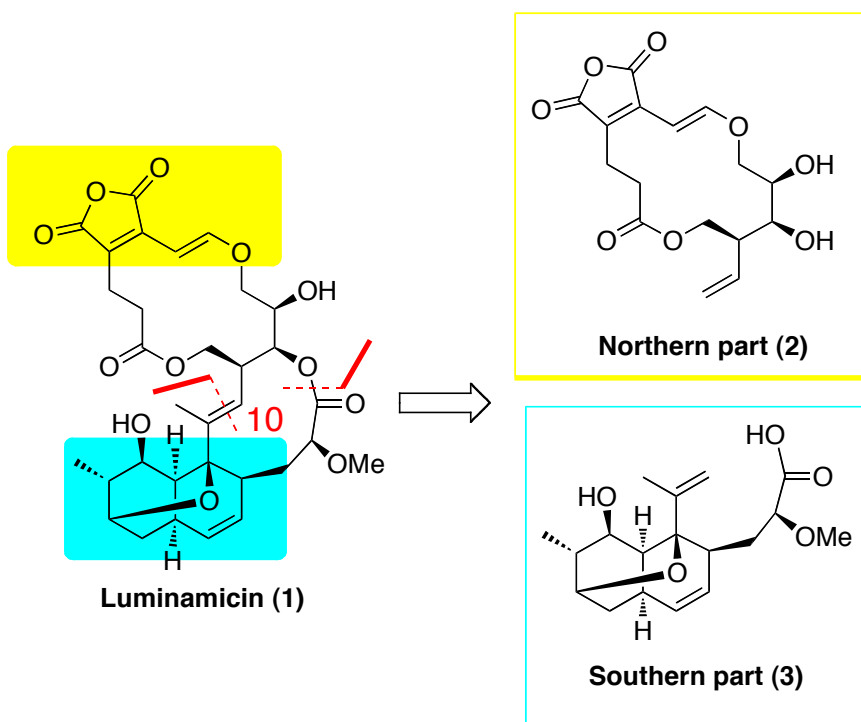
以上述べてきたように、Luminamicin (1)は生物活性及び構造的にユニークな化合物であることから、**1** を全合成のターゲットとすることは有機合成化学的だけでなく、生物学的また創薬科学的に非常に有意義であると考えられる。また生合成においても共役するエノールエーテルの構築方法や酸素架橋 *cis*-デカリン骨格の構築法も解明されていないことからその合成法に興味を持たれる。そこで筆者は新規抗感染症薬のリード化合物の創製を目指し、**1** の構造活性相関の解明と全合成研究に着手することとした。

II 本論

II-1 Luminamicin (1)の合成戦略

Luminamicin (1)の構造的特徴は、中央部分の三置換オレフィン含有 10 員環ラク톤を中心に、無水マレイン酸共役エノールエーテル含有 14 員環ラク톤と酸素架橋含有シスデカリン骨格がそれぞれ縮環した点である。我々はこのように生物活性及び有機合成化学的にも興味深い **1** の全合成経路の確立と、構造活性相関の解明を目的として研究に着手した。

複雑かつ特徴的な構造を有する Luminamicin (1)を合成するにあたり、不安定と予想される無水マレイン酸共役エノールエーテル、多官能基化された酸素架橋含有シスデカリン骨格、そして、三置換オレフィン含有 10 員環ラク톤をいかに構築するかが鍵となると考えた。そこで、中央部分の三置換オレフィンとエステル部分で分割し、上部 Northern part (2)と下部 Southern part (3)とし、まず、特異な構造を有するそれぞれ部分骨格の構築法を確立することにした(Scheme 1)。



Scheme 1 Luminamicin の分割

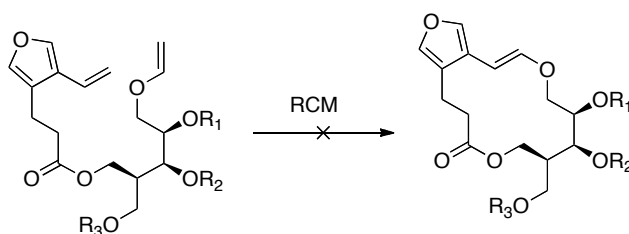
II-2 Northern part (2)の構築法の確立

II-2-1 Northern part (2)の構築におけるこれまでの検討⁴⁷⁾

Northern part (2)の合成を行うにあたり鍵となるのが、不安定と予想される共役エノールエーテルをいかに構築するかである。現在までに前任者らによって様々な検討が行われており、その一例を示す。

①閉環メタセシスを用いたエノールエーテルの構築

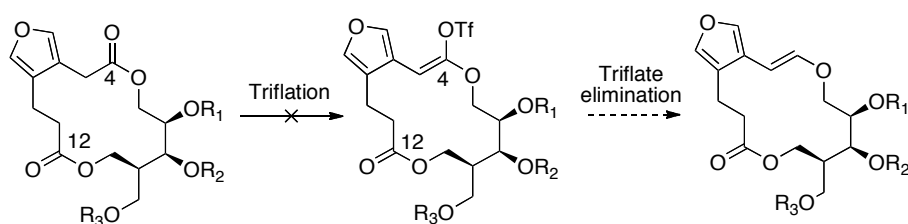
一つ目として閉環メタセシスを用いた共役エノールエーテルの構築を試みた。しかし、環化前駆体に対し種々の条件を適用したが、得られたのは環化体ではなく、ビニル基が酸化開裂したホルミル体やビニル基が脱離したアルコール体只得られるのみで、目的とする共役エノールエーテルを構築することはできなかった(Scheme 2)。それは Grubbs 触媒とビニルエーテル部分から生成するルテニウムカルベン錯体が安定なため続く閉環メタセシスが進行しなかったためと考えられる。



Scheme 2 閉環メタセシスによる環化検討

②エノールトリフレートを経由したエノールエーテルの構築

2つ目の試みは14員環へと環化後、4位と12位にジラク톤を形成し、その4位のラク톤部分をエノールトリフレート化し、そのトリフレートの還元をともないエノールエーテル部分を構築する計画である。ジラク톤化合物に対し、Comins 試薬と KHMDS を用いてラク톤部分のエノールトリフレート化を検討したところ、反応が進行せず原料回収に終わり、エノールエーテル部分の構築には至らなかった。また立体的に混み合っていない12位にトリフレート化さ

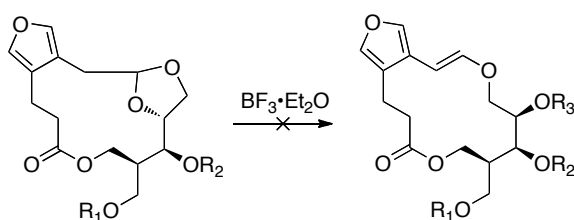


Scheme 3 エノールトリフレートを経由した構築検討

た化合物が得られたが、目的の4位がトリフレート化された化合物は確認されなかった(**Scheme 3**)。また2つのラクトンのトリフレート化が区別できなかったことから、フラン部分を無水マレイン酸に変換させその後トリフレート化する方法も試みたが、フランを無水マレイン酸へと変換したものが不安定であったため、その後の検討は困難であった。

③アセタールの開裂を利用したエノールエーテルの構築

3つ目の試みはアセタール構造を有する環化体に対しルイス酸を用いたアセタールの開裂によるエノールエーテル形成である。しかしルイス酸として $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いてアセタールの開裂にともなうエノールエーテルの構築を試みたところ、期待した反応は進行しなかった (**Scheme 4**)。これは基質であるアセタール化合物の方が生成物よりも安定なコンホメーションをとるので反応が進行しなかったと考えられる。

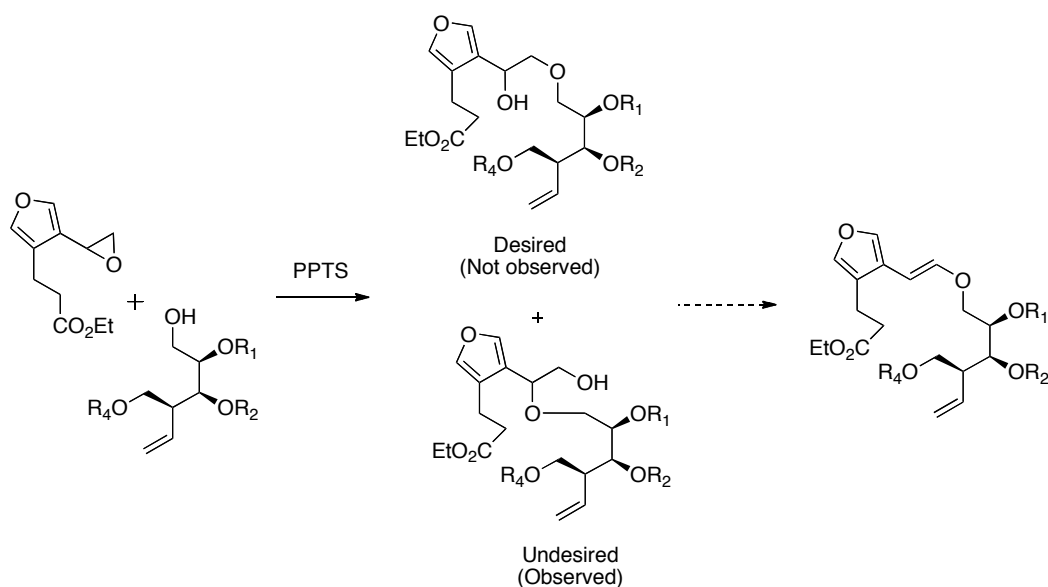


Scheme 4 アセタールの開裂を利用した構築検討

④水酸基の β -脱離によるエノールエーテルの構築

4つ目はフランの側鎖にエポキシを導入し、そこに1級アルコールを求核付加させ、生じた2級水酸基を β -脱離させることでエノールエーテルを構築する方法である。この方法においてエポキシを導入したフランに対して1級水酸基を求核付加させたところ

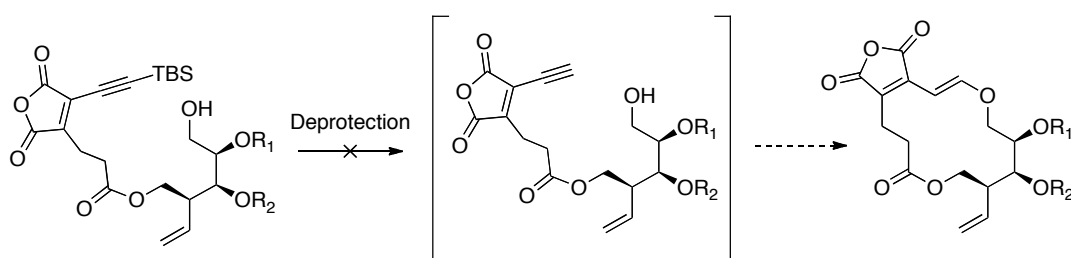
目的の位置で反応が進行せずに立体的に混んでいるエポキシの炭素に求核付加したものが **trace** で見られるのみであった。またエポキシを導入したフランは揮発性があり取り扱いが難しいこともあり、この方法でのエノールエーテルの構築はできなかった (**Scheme 5**)。



Scheme 5 β -脱離を利用したエノールエーテルの構築検討

⑤ 1,6-Michael addition によるエノールエーテルの構築

5 つ目の方法として、合成の最終段階において無水マレイン酸に共役する三重結合に対して分子内 1 級アルコールを 1,6-Michael addition させることでエノールエーテル



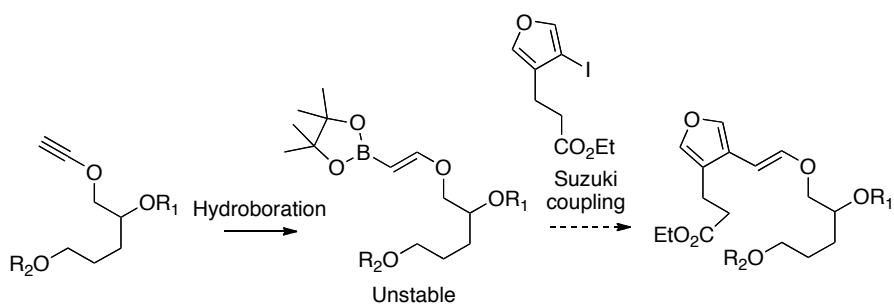
Scheme 6 1,6-Michael addition によるエノールエーテルの構築検討

の形成を試みた (**Scheme 6**)。合成した Michael addition 前駆体に対して TBS 基の脱保護を種々試みたが基質の分解が生じた。また系中に塩基を共存させることで脱保護と同時に Michael addition を行うことも検討したが基質の分解が見られるのみであっ

た。おそらく無水マレイン酸の側鎖に共役する 3 重結合が存在すると基質が不安定になることが原因であると考えられる。

⑥ Suzuki カップリングによるエノールエーテルの構築

これまで **2** の合成において主に 5 通りの方法を用いてエノールエーテルの構築を試みてきたが、いずれの方法においてもエノールエーテルの構築は非常に困難であり **2** の合成には至らなかった。合成を困難にしている原因として構造に水酸基を多く含むこともあり、それぞれに対して適切な保護基を導入しなければならないという問題もあった。そこで中性条件下穏和に進行する遷移金属を用いたクロスカップリングに注目し、エチニルエーテルから誘導できる種々のビニル金属種とハロゲン化フランとのクロスカップリングの検討を行った。官能基許容性が高く、原料となる有機ホウ素化合物が水や空気に安定で取り扱いやすい特徴を持つ Suzuki カップリングを適用することとした。まず、カップリング前駆体であるビニルホウ素の調製を行った。エチニルエーテルに対し Rh 触媒存在下で pinacol borane を作用させると目的のビニルホウ素を低収率ながら得ることが出来た。しかし、得られたビニルホウ素は非常に不安定であり容易にアルコールに変換してしまい目的の共役エノールエーテルの構築には至らなかった。

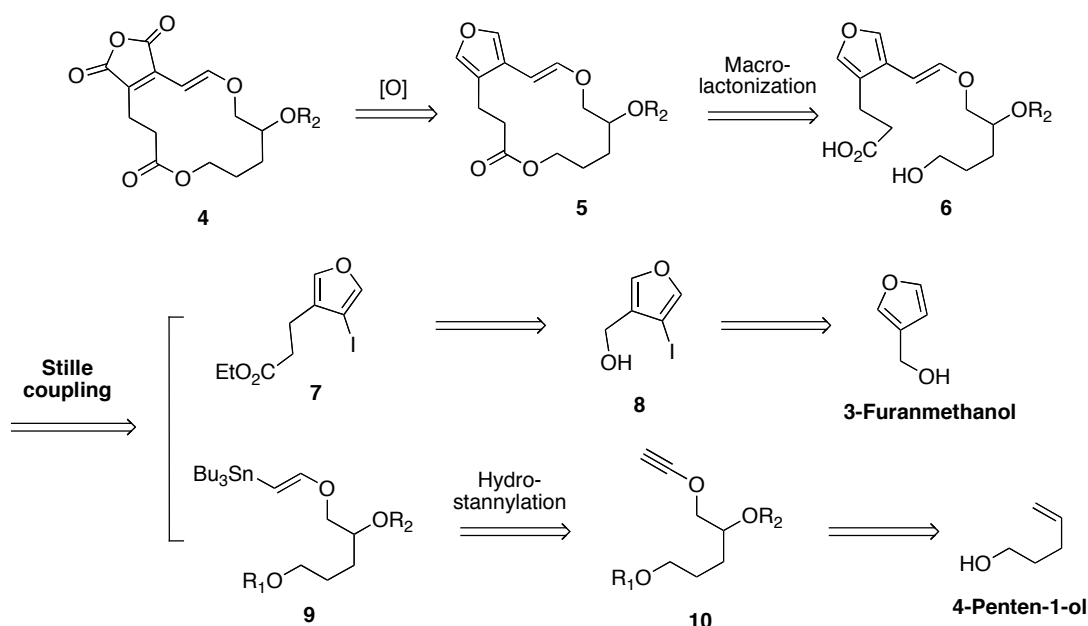


Scheme 7 Suzuki カップリングによるエノールエーテルの構築検討

II-2-2 新たなエノールエーテルの構築法の確立

II-2-2-1 モデル化合物の合成戦略

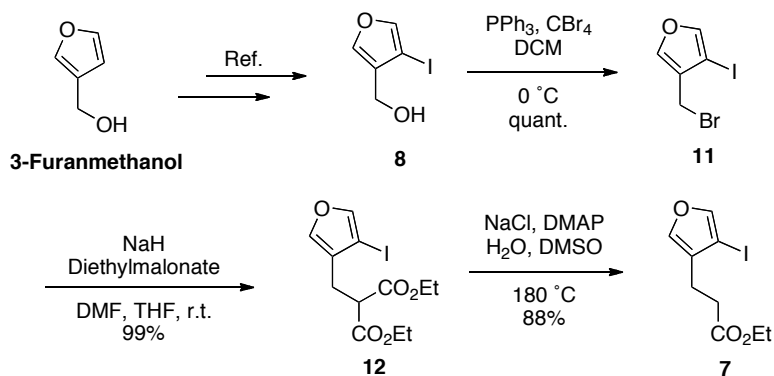
II-2-1-⑥の結果は反応中間体である有機金属種の不安定性に起因するものと考え、ホウ素より一般的により安定であるとされるスズを用いる Stille カップリング⁴⁸⁾を適用することにした。そのカップリングには基質としてエチニルエーテルからヒドロスズ化により調製する β -ビニルスズが必要となる。しかし、これまでに末端エチニルエーテルの位置選択的なヒドロスズ化は報告されていない。そこで、**2** の 3 連続不斉中心部分を除去したモデル化合物 **4** を設定し、無水マレイン酸共役エノールエーテルの構築法の確立を行うことにした。その逆合成を以下に示す(Scheme 8)。モデル化合物 **4** はフランからの酸化反応により高い求電子性を有する無水マレイン酸部分を構築することで得られるものとし、14 員環部分はセコ酸 **6** からのマクロラクトン化により導けると考えた。**6** の共役エノールエーテル部分はエチニルエーテル **10** の位置選択的ヒドロスズ化により調製できるビニルスズ **9** とヨウ化フラン **7** との Stille カップリングにより構築できると考えた。また、エチニルエーテルは 4-ペンテン-1-オールから、ヨウ化フランは 3-フランメタノールから得られるものと考えた。



Scheme 8 モデル化合物 **4** の逆合成

II-2-2-2 ヨウ化フランの合成

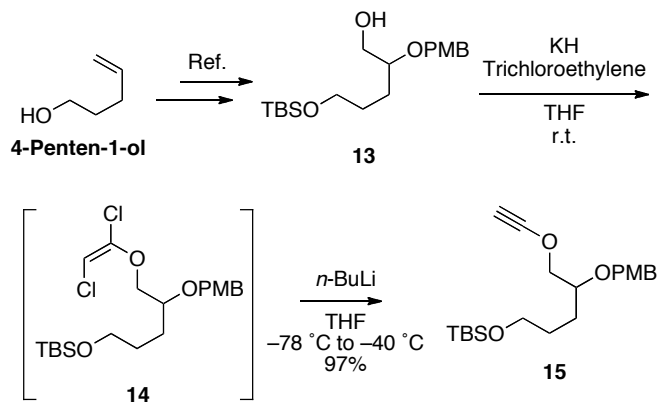
まず、3-メタノールから Keay らの報告⁴⁹⁾に従い、ヨウ素を導入し、**8**とした後に二級水酸基の臭素化を行い **11**とした。続いて NaH を用いてマロン酸ジエステルを導入し、最後に Krapcho 脱炭酸反応⁵⁰⁾条件に付すことで目的のヨウ化フラン **7**を得た(Scheme 9)。



Scheme 9 ヨウ化フラン **7** の合成

II-2-2-3 エチニルエーテルの合成

市販品である 4-ペンテン-1-オールを原料に Burke らの報告⁵¹⁾に従い、調製した **13** に対し、Greene らの手法⁵²⁾を参考に KH を用いてトリクロロエチレンを作用させジクロロビニルとし、そのまま *n*-BuLi で処理することで、塩素の β -脱離が進行し目的のエチルエーテル **15**を得た(Scheme 10)。

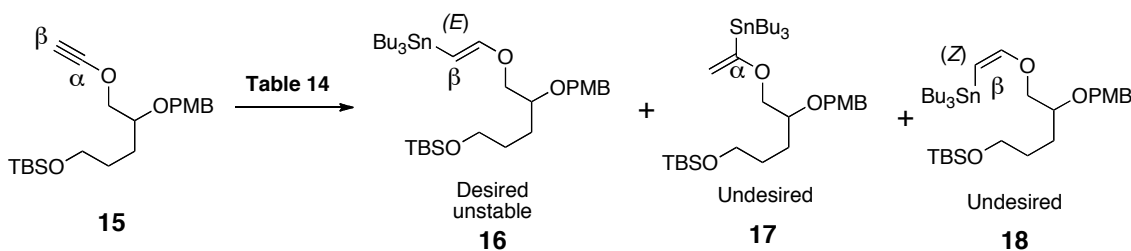


Scheme 10 エチニルエーテル **15** の合成

II-2-2-4 位置選択的なヒドロスズ化の検討

得られたエチニルエーテルに対しヒドロスズ化の検討を行った(**Table 14**)。まず、Entry 1 では Kwon らの報告⁵³⁾を参考に Pd(PPh₃)₄ と Bu₃SnH を用いて反応を行うと TLC 上で望みの β 体と α 体の生成を確認できた。その後、カラムクロマトグラフィーで生成物を精製すると、望みの β 体は得ることが出来ず、α 体と脱スズ化が進行したビニル体が得られた。これは、望みの β 体が副生成物である α 体よりも、不安定であるため精製段階において脱スズ化が進行したものと考え、脱スズ化を抑制する目的で塩基を添加した溶媒を用いて、ショートパスクロマトグラフィーで試薬のみを分離することにした。その結果、¹H-NMR にて β 体の(*E*)-オレフィン部分と α 体の末端オレフィンのケミカルシフト(6.21, 4.58)をそれぞれ確認しすることが出来た。更にその積分値を確認すると β : α = 1.3 : 1 であることから、選択性はほとんど誘起されていないことがわかった。そこで、続いて Entry 2 ではパラジウム触媒を PdCl₂(PPh₃)₂ 変更しても選択性の向上は見られなかった。その他にも、AIBN, Bu₃SnH の条件でヒドロスズ化を試みたが望まない β 体の(*Z*)-オレフィンと α 体が β(*Z*) : α = 20 : 1 で得られるのみであった。満足いく選択性を誘起することができなかつたものの、目的の β 体の(*E*)-ビニルスズを得ることが出来たため、次に Stille カップリング反応の検討を行った。

Table 14 エチニルエーテル **15** におけるヒドロスズ化の検討

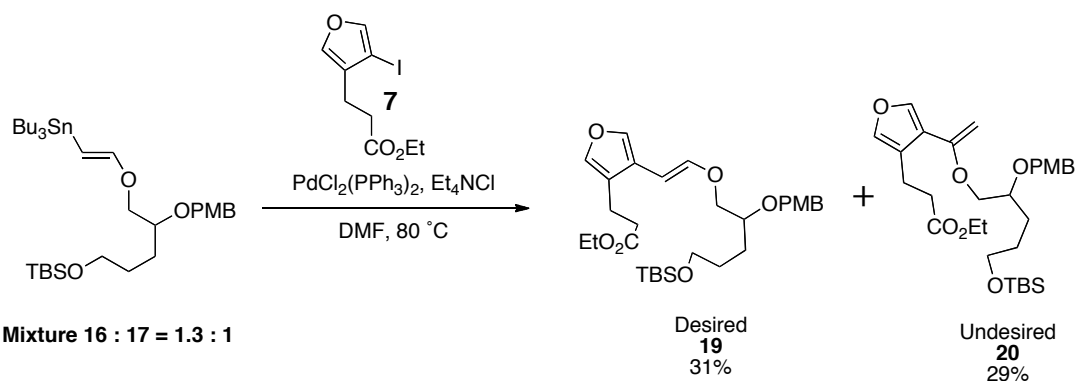


Entry	Reagents	Solvent	Temp.	Time	Products*
					16 : 17 : 18
1	Pd(PPh ₃) ₄ , Bu ₃ SnH	DCM	r.t.	1.5 h	1.3 : 1 : 0
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , Bu ₃ SnH	DCM	r.t.	0.5 h	1.3 : 1 : 0
3	AIBN, Bu ₃ SnH	Toluene	80 °C	40 min	0 : 1 : 20

*¹H NMR の積分値より算出

II-2-2-5 Stille カップリングの検討

得られたビニルスズエーテル混合物に対し、ヨウ化フランと DMF 中 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, Et_4NCl を添加して、 80°C で加熱すると、反応は β 体と α 体がそれぞれ反応し、望みの **19** を 31%と **20** を 29%の収率で得ることができた(Scheme 11)。また、**19** のエノールエーテル部分は $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3)にて 5.51, 6.72(1H, d, $J=13$ Hz)に確認されたことと、マスマスペクトル解析(FAB, NBA matrix)により $\text{FW}=547.3091$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ を示したことから決定した。更に、エノールエーテルのオレフィン部分の幾何については $J=13$ Hz であることからトランス体であると決定した。以上のことから **16** と **7** 用いて分子間 Stille カップリングを行うことで、これまで困難であった不安定な共役エノールエーテルの構築を達成した。

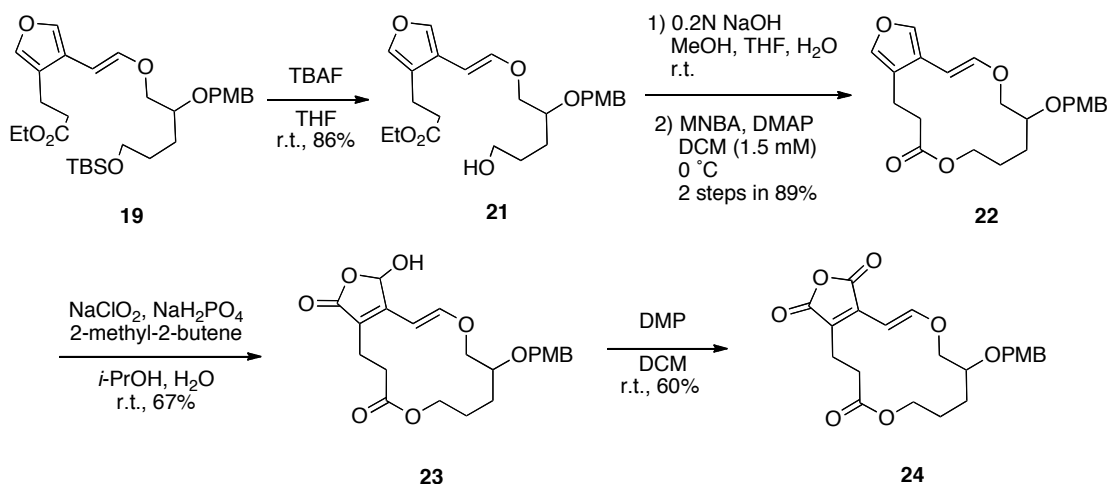


Scheme 11 **16** と **7** を用いた Stille カップリング

II-2-2-6 モデル化合物の合成

モデル化合物の合成の残る課題は 14 員環ラクトン骨格と高い求電子性を有する無水マレイン酸の構築である。まず、**19** に対し TBAF により TBS 基の除去を行い、続いてエチルエステルの加水分解により環化前駆体であるセコ酸とした。続いてエノールエーテルの不安定性を考慮して低温下、穏やかな条件で反応が進行する椎名マクロラクトン化^{54,55)}を適用すると、89%の高収率で 14 員環ラクトンを得ることができた。そして最後にフラン環から無水マレイン酸への変換検討を行った。しかしながら、一般的な一重項酸素による酸化反応⁵⁵⁻⁵⁷⁾に加えて、レニウム試薬⁵⁸⁾を用いた条件を試みたが基質の分解が優先し目的物を得ることができなかった。そこで、Clive らによって報告されている Pinnick 酸化条件⁵⁹⁻⁶¹⁾を応用したリン酸二水素ナトリウムと亜塩素酸による酸化法

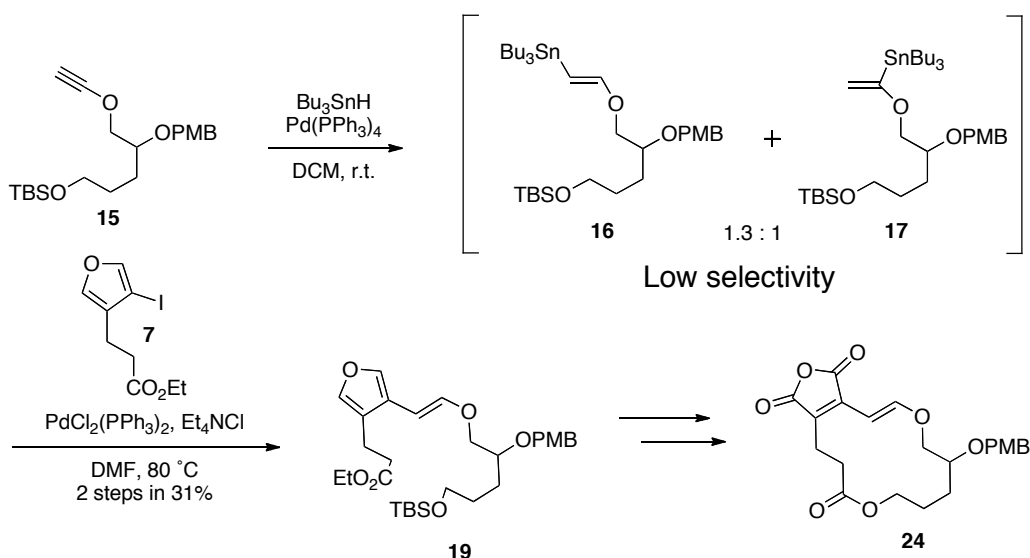
⁶²⁾を試みた。**22** に対し *i*-PrOH と水の混合溶媒中、2-メチル-2-ブテン、リン酸二水素ナトリウムと亜塩素酸を数回に分けて添加したところ、ラクトール **23** を 67% で得ることができた。そして、最後にラクトールに対し Dess-Martin periodinane⁶³⁾ を作用させることで 60% の収率で無水マレイン酸部分を構築し、無水マレイン酸共役エノールエーテル含有 14 員環ラクトン **24** の合成を達成した⁶⁴⁾。



Scheme 12 モデル化合物 **24** の合成

II-2-2-7 モデル化合物 **24** の合成における問題点

先の戦略通り、無水マレイン酸に共役するエノールエーテル含有 14 員環ラク

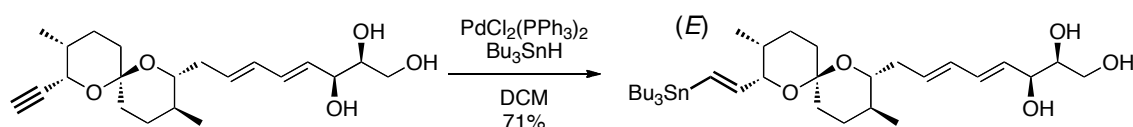


Scheme 13 モデル化合物 **24** の合成における問題点

トンの構築法を確立したものの、本手法を全合成ルートに適用するには更なる検討が必要になると考えた。本構築法における一番の問題は位置選択的ヒドロスズ化の選択性の低さであり、更なる検討を行うこととした。

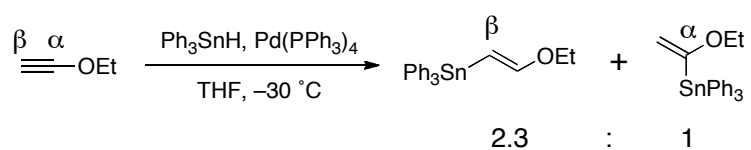
II-2-2-8 位置選択的なヒドロスズ化の検討

これらの問題点を解決するため、パラジウム触媒を用いたヒドロスズ化の位置選択性の改善を目指し再度検討を行うこととした。一般的な末端アルキンのヒドロスズ化では (*E*)-体の β -ビニルスズが優先して生成することが知られている(Scheme 14)⁶⁵⁾。



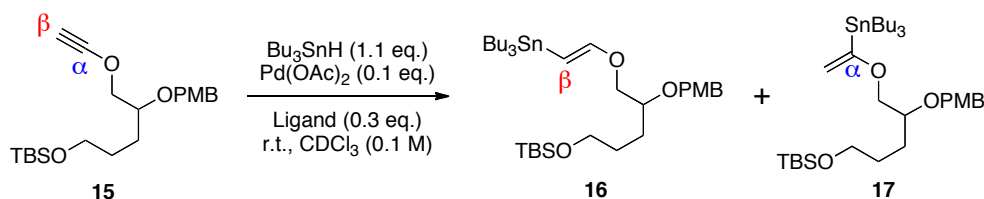
Scheme 14 パラジウム触媒を用いた末端アルキンのヒドロスズ化の報告例

しかし、酸素原子に直接アルキンが結合したエチニルエーテルのヒドロスズ化ではその選択性が発現せず、位置選択的にスズを導入する例は報告されていない。その中でも、現在まで報告されている最もよい選択性は Lébl らが報告している $\beta : \alpha = 2.3:1$ である (Scheme 15)⁶⁶⁾。



Scheme 15 β 位選択的なパラジウム触媒を用いたヒドロスズ化の報告例

そこで、パラジウム触媒を用いたヒドロスズ化の位置選択性はホスフィン配位子の電子密度や嵩高さによって制御されるものと仮説を立てた。



Scheme 16 エチニルエーテル **15** を用いた選択性の検討

先の検討結果から、目的物はシリカゲルによる精製が行えないため、溶媒として重クロロホルムを用いて $^1\text{H NMR}$ の積分値を用いて測定を行うことにした。

まず、ホスフィン配位子の嵩高さに注目した検討を行った。嵩高さの指標としては、1977年に Tolman によって導入されたコーンアングル(配位子円錐角)⁶⁷⁾を用い、最も汎用される PPh_3 より嵩が低いもの、および嵩高いものを用いた (Table 15)。コーンアングルとは Fig. 18 に示す立体モデルにおける円錐角 θ である。

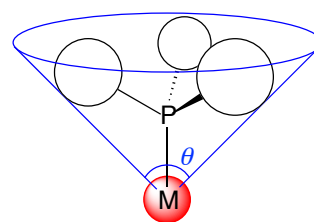


Fig. 18 コーンアングル

Table 15 嵩高さに注目したホスフィン配位子を用いた反応条件検討

Entry	Phosphorus Ligand	Cone Angle θ (deg.)	Time	Result 16 : 17
1	$\text{P}(\text{OMe})_3$	107	5 min	0.74 : 1
2	$\text{P}(\text{OEt})_3$	109	13 h	trace
3	$\text{P}(\text{Me})_3$	118	30 min	NR
4	PMe_2Ph	122	11 h	trace
5	PPh_2	128	5 min	1.03 : 1
	$\text{P}(\text{OPh})_3$		5 min	1.59 : 1
6	PPh_3	143	5 min	1.25 : 1
7	PCy_3	170	30 min	NR
8	$\text{P}(t\text{-Bu})_3$	182	5 min	>20 : 1
9	$\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$	184	5 min	Decomp.
10	$\text{P}(o\text{-Tol})_3$	194	5 min	2.5 : 1
11	$\text{P}(\text{mesityl})_3$	212	5 min	Decomp.

結果を考察すると、 PPh_3 よりも嵩高い円錐角を有するホスフィン配位子である $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ が最も良い選択的に β -位選択的にスズが導入されていることが分かる。しかし、 $\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$, PCy_3 , $\text{P}(\text{mesityl})_3$ のような同様に嵩高い配位を用いても β -ビニルスズを得ることが出来ていない。以上のことからホスフィン配位子の嵩高さのみで選択性を議論するのは困難であると考えた。

そこで次に、ホスフィン配位子の電子密度に着目し検討を行った。電子密度の指標も1977年にTolmanによって導入された電子パラメータ(TEP)⁶⁷⁾を用い、最も汎用される PPh_3 を基準にして、より電子供与性の高いものおよび電子吸引力が高いものを検討した (Table 16)。電子パラメータとは、テトラカルボニルニッケルの一つのカルボニルとホスフィン配位子 L が交換された $\text{LNi}(\text{CO})_3$ において、赤外スペクトルの $\nu(\text{CO})$ を測定し、配位子の電子供与性を定量化したものである (Fig. 19)。より電子供与性の高い配位子は金属の d 軌道を介してトランス位のカルボニルへの逆供与を促進するため $\nu(\text{CO})$ は低波数シフトする。

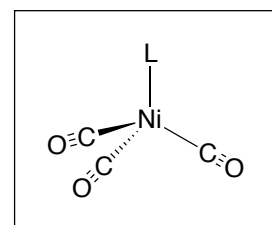


Fig. 19 $\text{LNi}(\text{CO})_3$

Table 16 電子密度に注目したホスフィン配位子を用いた反応条件の検討

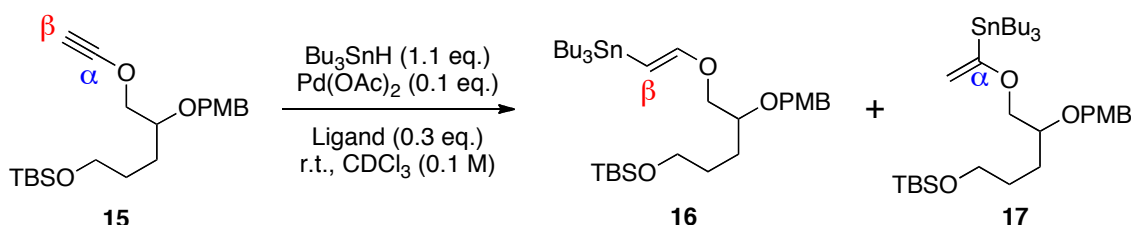
Entry	Phosphorus Ligand	Electronic Parameter	Time	Result
		$\nu(\text{cm}^{-1})$		16 : 17
1	$\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$	2090.9	5 min	Decomp.
2	$\text{P}(\text{OPh})_3$	2085.3	5 min	1.6 : 1
3	$\text{P}(\text{OMe})_3$	2079.5	5 min	0.74 : 1
4	$\text{P}(\text{OEt})_3$	2076.3	13 h	trace
5	PPh_2	2073.3	5 min	1.03 : 1
6	PPh_3	2068.9	5 min	1.25 : 1
7	PEt_3	2061.7	20 min	1.39 : 1
8	PBu_3	2060.3	5 min	1.11 : 1
9	$\text{P}(i\text{-Pr})_3$	2059.2	5 min	NR
10	PCy_3	2056.4	30 min	NR
11	$\text{P}(t\text{-Bu})_3$	2056.1	5 min	>20 : 1

電子密度に着目した場合でも、PPh₃よりも電子密度の高い配位子の場合の方がβ-位選択的にスズが導入されている傾向がみられた。また、嵩高さに着目した検討で最も良い結果が得られた P(*t*-Bu)₃ も非常に高い電子密度を有していることからこの結果は裏付けられる。しかし、PCy₃, P(*i*-Pr)₃ のように同様に電子密度の高いホスフィンを用いても反応が進行しない結果を考慮すると単に電子密度の高いホスフィン配位子が優れた配位子であるとは断定できない。

以上をまとめると、単純にホスフィン配位子の電子密度と嵩高さでヒドロスズ化の選択性を傾向立てて議論することは出来ない。しかし、最も選択性の良い P(*t*-Bu)₃ に注目すると比較的嵩高く、電子密度の高いホスフィン配位子であることから、電子的そして立体的要因が選択性の制御に関与していることが示唆される。

続いて、溶媒の検討を行った。室温下、ホスフィン配位子は位置選択性で良い結果が得られた P(*t*-Bu)₃ を用い、その選択性を正確に算出するため溶媒は種々の重溶媒を用いた。そして位置選択性の検討時と同様、TLC にて反応を確認し、原料の消失後速やかに ¹H NMR を測定した (Table 17)。

Table 17 ヒドロスズ化の溶媒の検討



Entry	Solvent	Time	Result 16 : 17
1	CDCl ₃	10 min	>20 : 1
2	C ₆ D ₆	10 min	ND
3	CD ₃ CN	10 min	ND
4	THF- <i>d</i> ₈	10 min	ND
5	Toluene- <i>d</i> ₈	10 min	>20 : 1
6	CD ₂ Cl ₂	10 min	>20 : 1

ND: Not Detected

検討の結果、いずれの溶媒においても TLC を用いたモニタリングでは水素化トリブチルスズの滴下と同時に原料は速やかに消失した。Entry 1 および Entry 6 で得られた

¹H NMR チャートは比較的きれいであった一方、トルエンを用いた場合、生成物 **27** は選択的に得られたものの、系が複雑であり実際の収率は低い事が予想された。また、Entry 2 から **4** では原料の消失は確認できるものの、**16** および **17** のいずれの生成物も確認されず、TLC プレートでのモニタリングにおいても複雑の混合物を与えるのみであった。

次に筆者は本ヒドロスズ化の反応性に着目した。今回用いた P(*t*-Bu)₃ はいずれの溶媒を用いた場合でも速やかに反応が進行しているため、反応速度は非常に速いものと予測した。そこで、融点がそれぞれ -5.5 °C, -45 °C, -64 °C である重ベンゼン, 重アセトニトリル, 重クロロホルムを除いた 3 つの溶媒に関して低温化での検討を行った (Table 18)。

Table 18 低温条件(-78 °C)での溶媒の検討

Entry	Solvent	Temp. (°C)	Time	Result 16 : 17
1	THF- <i>d</i> ₈	-78	10 min	>10 : 1
2	Toluene- <i>d</i> ₈	-78	10 min	>20 : 1
3	CD ₂ Cl ₂	-78	10 min	>20 : 1

本反応は反応速度が非常に速いことから、反応温度を -78 °C で検討した。その結果、いずれにおいても室温下と同様に水素化トリブチルスズの滴下と同時に反応は速やかに進行し、原料が消失した。Entry 1 の重テトラヒドロフランを用いた場合、室温下では複雑な混合物を与えたのに対し、低温下では ¹H NMR でわずかに確認できる程度の **17** と共に **16** が選択的に得られた。また、重トルエンや重ジクロロメタンを用いた場合は室温下の場合と同様に選択的に **16** が得られ、その ¹H NMR チャートでは生成物以外のピークがほとんど確認されなかったため収率の向上が期待できる。

以上の検討結果から、実際の反応ではジクロロメタン中、-78 °C で P(*t*-Bu)₃ を配位子として用いる条件が最も効率的にスズを導入する条件であると決定した。

II-2-2-9 パラジウム触媒を用いたヒドロスズ化のメカニズムの検証

次に筆者はパラジウム触媒を用いたヒドロスズ化の反応機構を Smith らの論文を参考に考察した⁶⁸⁻⁶⁹⁾。

Fig. 18 に **hydropalladation** で進行するエチニルエーテルのヒドロスズ化のメカニズムを考察した。一般的な触媒サイクルを基に考えた場合、酸化的付加、ヒドロスズ化、還元的脱離を経る機構が想定でき **Fig. 18** の経路が考えられる。

左の経路では、スズ原子が近傍の酸素原子と配位することでその位置選択性が α -位へアシストされると考えられる。しかし、嵩高いホスフィン配位子 (L_n)を用いた場合、置換基側との立体反発を避け右の経路へと平衡が傾き、電子密度が高い場合はその酸化的付加能の高さから、容易に反応が進行したと予想される。実際の実験結果でも $P(t-Bu)_3$ を用いた場合、 α -付加体 (**E**)ではなく、 β -付加体 (**E'**)のみが得られている

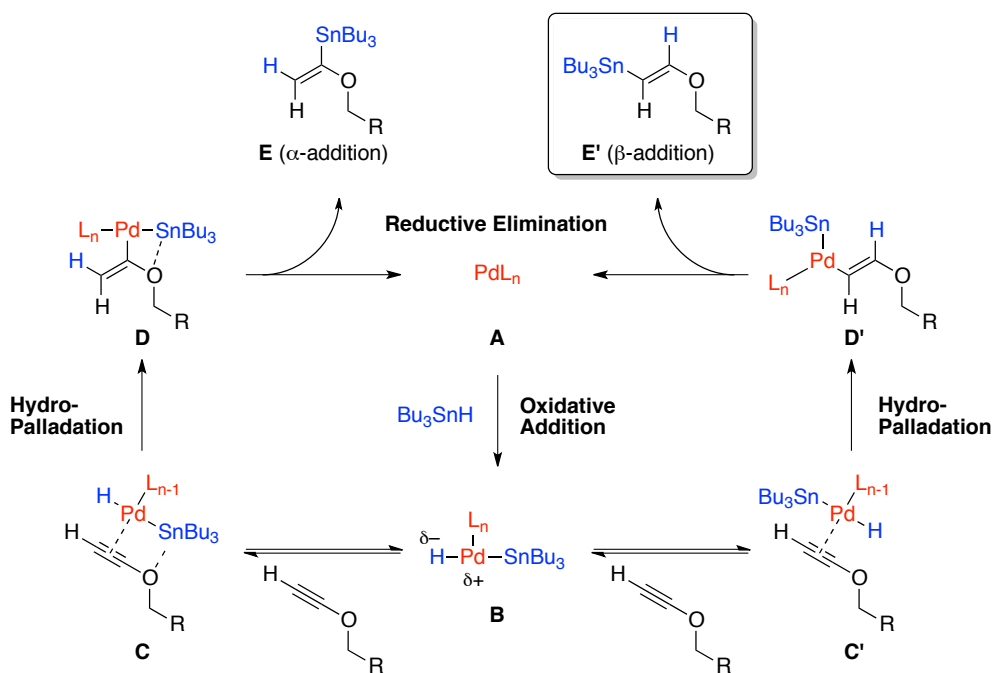


Fig. 18 エチニルエーテルの **Hydropalladation** のメカニズム

ことからこの仮説は支持される。また、一般的なヒドロメタル化と同様にシス付加が起きている点、錯体 **B** の状態において、正電荷を帯びたパラジウムが水素原子のヒドリドとしての性質を高めている点などからもこの経路でのメカニズムが裏付けられる。

一方 **Fig. 19** に示すスタニルメタル化でも反応が進行すると予想できる。本メカニズムでは、**Fig. 18** と同様の錯体 **B** を形成した後、嵩高いリガンドが置換基との立体反発を避けてパラジウムが β 位に、そしてスズ原子が酸素原子との配位を利用して α 位へそれぞれ結合し、左側の経路で選択的に α -付加体が得られると予想できる。しかし、実験結果から、 $P(t-Bu)_3$ を用いた場合は α 付加体が全く得られていない。また、嵩高い配位子を用いているため置換基との立体反発が想定できるが、この機構ではスズ原子と酸素原子との配位を無視し、パラジウムが立体反発の大きい置換基側、すなわち α -位に結合しない限り β -付加体は得られない。

以上のことから、**Fig. 19** でのメカニズムは矛盾点が多くこの経路をたどっていない可能性が高い。以上のことから、エチニルエーテルでのヒドロスタニル化は **Fig. 18** に示すメカニズムで進行していると考えられる。

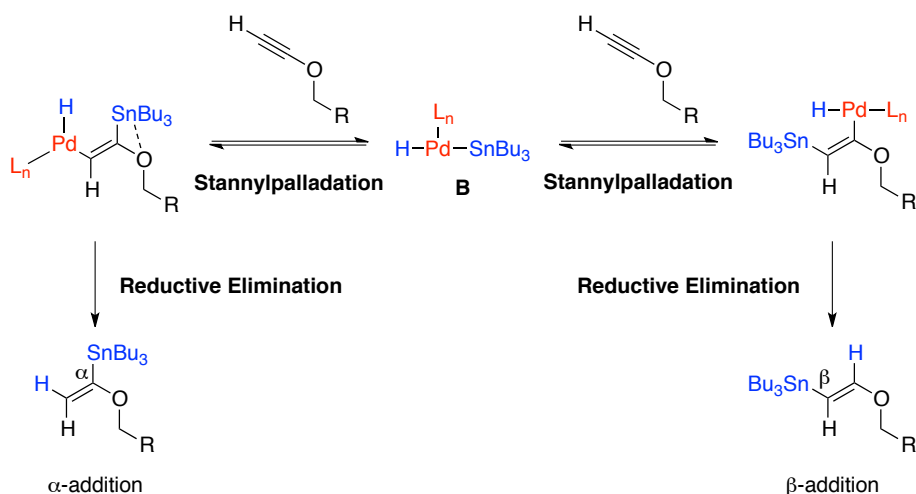
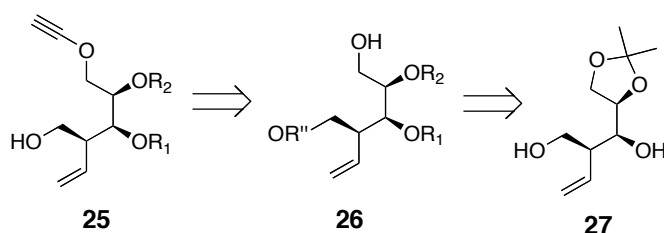


Fig. 19 エチニルエーテルの Stannylpalladation のメカニズム

II-2-2-10 3連続不斉中心を有するエチニルエーテルの合成

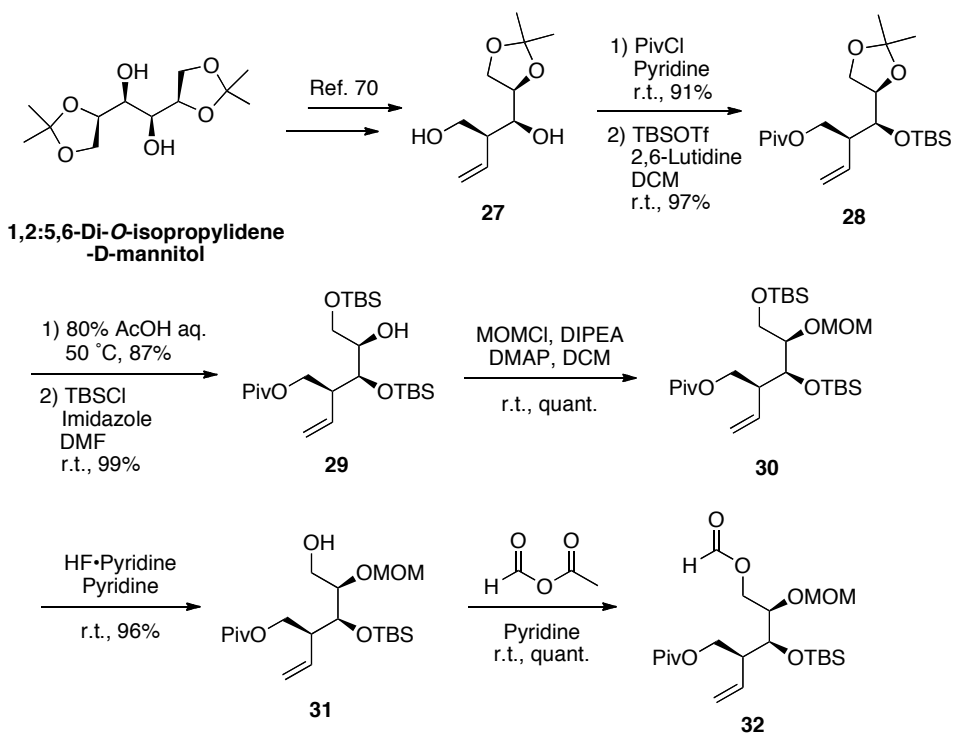
モデル化合物を用いて確立したヒドロスタニル化の最適条件を三連続不斉中心を有するエチニルエーテル **25** にも適応することにした。はじめに、**25** の逆合成を示す (**Scheme 16**)。まず、**25** は、アルコール **26** の水酸基をホルミル化し、その後ホルミルエステルをアルキンへと変換することで合成できると考えた。また、**26** は既知化合物であるジオー

ル **27**⁷⁰⁾の水酸基の適切な保護および脱保護を行うことで導くことが出来るものと考えた。



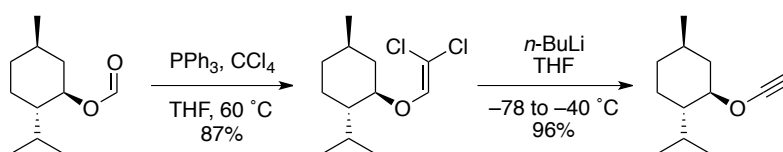
Scheme 17 エチニルエーテル **25** の逆合成解析

以下に実際の合成方法を示す(**Scheme 18**)。市販品である1,2:5,6-ジ-*O*-イソプロピリデン-D-マンニトールを出発原料とし、Roush らの報告⁷⁰⁾を参考に **27** を合成した。続いて、一級水酸基選択的にピバロイル基を導入し、その後第二級水酸基を TBS 基で保護することで化合物 **28** とした。次に 80%酢酸水溶液を用いて **28** のイソプロピリデンアセタールの脱保護を行い、生じた第一級水酸基を選択的に TBS 基で保護し、ビスシリルエーテル **29** へと導いた。得られた **29** の水酸基は最終生成物である天然物 Luminamicin (**1**)まで変換を必要としないため、合成最終段階までの保護が必要となる。従って筆者は単純な官能基変換に耐え得る、かつ比較的脱保護が容易な保護基として MOM 基を選択し、本第二級水酸基を MOMCl を用いて MOM 保護を行った。続いて、フッ化水素ピリジンをを用いて **30** の第一級水酸基選択的な TBS 基の脱保護を行い、得られた第一級アルコール **31** をピリジン溶媒中、ぎ酸ナトリウムと塩化アセチルから調製した酢酸ギ酸無水物を滴下することで定量的にホルミルエステル **32** を合成した。



Scheme 18 ホルミルエステル **32** の合成

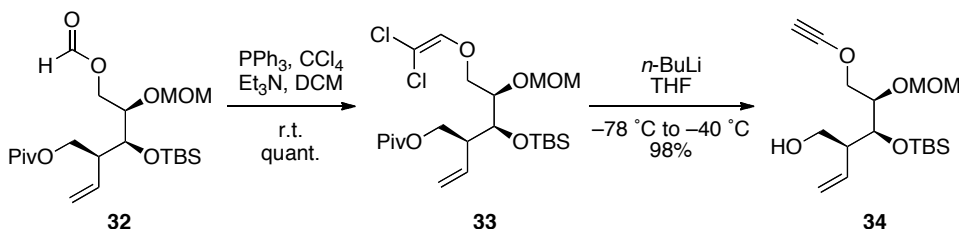
続く **32** のエチニルエーテルへの変換は Brückner らによって報告された方法⁷¹⁾を参考に合成することとした。彼らはまず、環状ホルミル体に対してトリフェニルホスフィンおよび四塩化炭素を作用させることで Wittig 型の反応を経て 1,1-ジクロロオレフィンを形成した。その後、2.0 等量の *n*-ブチルリチウムで処理することで、エチニルエーテルを高収率で合成している (Scheme 19)。



Scheme 19 Brückner によるエチニルエーテルの合成

同様に、筆者らも合成を行った。すなわち得られた **32** に対してトリフェニルホスフィンおよび四塩化炭素を作用させジクロロオレフィン **33** へと導いた後、*n*-ブチルリチウムを作用させることで反応は速やかに進行し、ピバロイル基の脱離を伴って 98%の高収率でエチニルエーテル **34** を合成した (Scheme 20)。生じた第一級水酸基は、後にマ

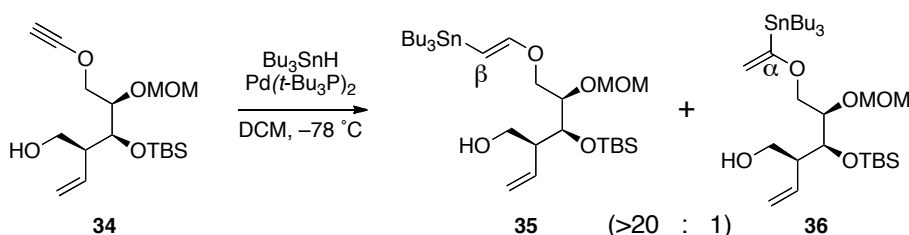
クロラクトン化に利用すること、また後の反応の過程で影響を及ぼさないことが予想されたため無保護のまま後の変換を行った。



Scheme 20 エチニルエーテル **34** の合成

II-2-2-11 Stille カップリングの検討

先に確立した手法を用いて、**34** に対しヒドロスズ化を行うと、期待どおり選択的に β -ビニルスズエーテル **35** を得ることができた。また $P(t\text{-Bu})_3$ を配位子としたパラジウムの活性種はヒドロスズ化を行う際に、毎回別途調製して用いていたが、市販品のビス(トリ-*tert*-ブチルホスフィン)パラジウム(0)として容易に入手可能であったため、これを用いて反応を試みた。その結果、市販品の 0 価パラジウムを用いた場合でも、 $Pd(OAc)_2$ と $P(t\text{-Bu})_3$ から調製した場合と同様に反応は首尾よく進行し、**35** を選択的に得た。そこで、今後のヒドロスズ化においては本市販品のパラジウム触媒を用いることとした (**Scheme 21**)。

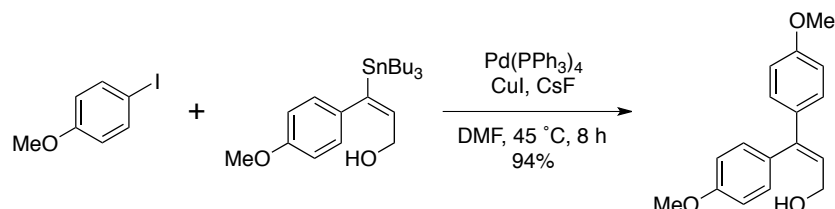


Scheme 21 エチニルエーテル **34** の位置選択的なヒドロスズ化

これにより選択的に **35** が得られたため、Stille カップリングを用いたエノールエーテル形成の検討を行った。しかし、得られた **35** はモデル化合物以上に不安であり、ショートパスクロマトグラフィーにおいても、一部脱スズ化が起こってしまった。そのため原料消失後、エバポレーターと真空乾燥による溶媒を除去することで得られる粗生成物

を次の反応へ用いた。そして、Stille カップリングの検討を行うこととした。

2004 年、Baldwin は効率的な Stille カップリングの方法論を報告している (Scheme 22)⁷²⁾。すなわち、ヨウ化銅(I)およびフッ化セシウムが Stille カップリングを促進する重要な役割を果たす、ヨウ化銅(I)カップリングパートナーの有機ハロゲン化物がヨウ化物の場合、DMF 中、触媒として Pd(PPh₃)₄ を用いる組み合わせが最適な条件、というものである。



Scheme 22 Baldwin が報告した効率的 Stille カップリングの例

その中で、彼らはヨウ化銅(I)とフッ化セシウムの働きについて次のような仮説を立てている (Fig. 22)。まず、ヨウ化銅(I)は有機スズ化合物と最初のトランスメタル化を起こし、より反応性の高い有機銅試薬中間体を形成する(これらは平衡関係)。続いてパラジウムとの二回目のトランスメタル化を起こした有機銅試薬は副生成物であるヨウ化トリブチルスズを放出し、これが直ちにフッ化セシウムと反応することで難溶性のフッ化トリブチルスズとして沈殿する。すなわちこのフッ化トリブチルスズの形成がより反応性の高い有機銅試薬の形成を促進することから、これら二つの添加剤はタンデムで作用しているというものである。

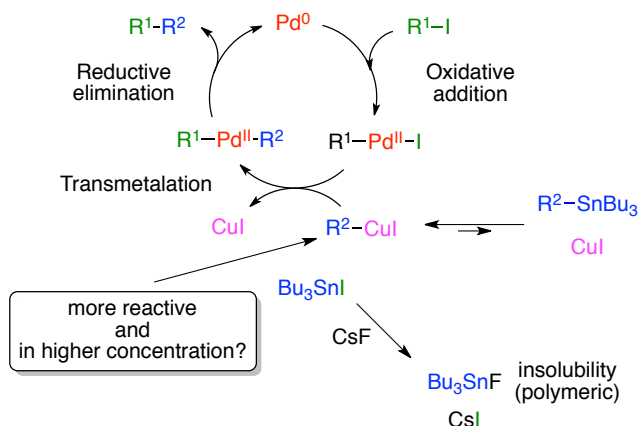
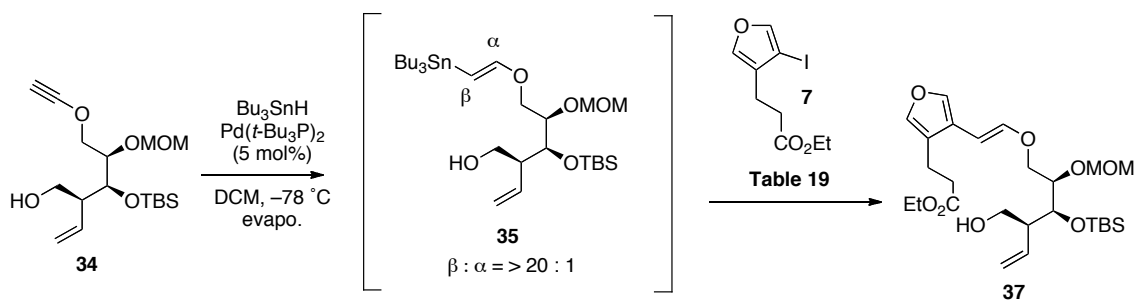


Fig. 22 Baldwin らが推測する CuI(I)と CsF を用いた Stille カップリングのメカニズム

初めに、論文記載の条件で 35 と 7 の Stille カップリングを実施し、ヒドロスズ化より 2

工程 57%と中程度の収率で望みのエノールエーテル **37** を得る事ができた (**Table 19**, Entry 1)。一方、Baldwin らは同論文内にて、有機ハロゲン化物が塩化物あるいは臭化物の場合、パラジウム種に $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ を用いると効果的であることも報告しており、我々の場合ヒドロスズ化のパラジウム種をそのまま用いることで本条件が適応できる。そこで、ヒドロスズ化の反応停止後、減圧下溶媒を除去した後にヨウ化フラン **7** および添加剤を順次加え反応を試みたが、反応系内が複雑化すると共に、収率も 31%に留まった (Entry 2)。このことから、本基質にも Baldwin らの報告が適応でき、ホスフィン配位子はトリフェニルホスフィンがより効果的である事が分かった。後に記述するが、本反応により形成されたエノールエーテルは、酸性条件下でその幾何が(*E*)-体から(*Z*)-体へと異性化することを確認している。そこで、反応系内で発生する可能性があるヨウ化水素の補足剤、また反応系中をわずかな塩基性に傾ける理由から Hünig's 塩基を添加剤として加えたところ、2 工程収率が 75%へと大きく改善した。ここまでの結果から、本反応はごく短い時間で完結することが伺える。一般的に Stille カップリングは加熱を必要とするものの、本基質では室温でも反応が進行すると期待し、室温で反応を行ったが、収率は 25%に留まった (Entry 4)。また、添加剤を加えずに反応を行った場合は反応が進行するものの収率は 34%だった。

Table 19 Stille カップリングの検討



Entry	Condition	Temp.	Time	Result
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI, CsF, DMF	45 °C	15 min	57%
2	$\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$, CuI, CsF, DMF	45 °C	15 min	31%
3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI, CsF, DIPEA, DMF	45 °C	30 min	75%
4	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI, CsF, DIPEA, DMF	r.t.	2 h	25%
5	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DMF	45 °C	2 h	34%

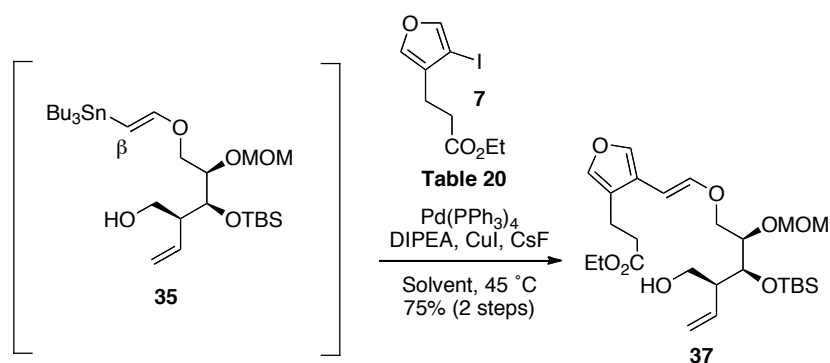
次に最も収率の良かった Entry 3 の条件を用いて溶媒の検討を行った (**Table 20**)。

溶媒には極性溶媒を用いることとし、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、N-メチルピロリドンなどを用いたが、Entry 1 の *N,N*-ジメチルホルムアミドを溶媒とした条件を超える収率は得られなかった。以上のことから、溶媒は DMF が最適であるものとした。

カップリング体の精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーを用いて行った。その過程では、スズ副生物を除く目的として次の二点に留意し精製を行った。

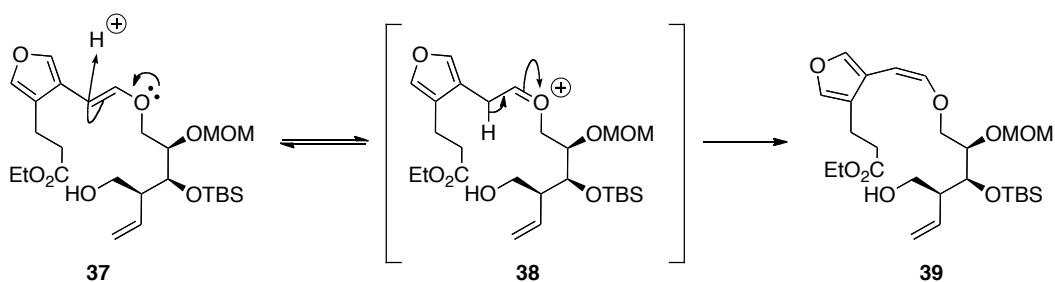
- ① 溶出溶媒に 3% v/v のトリエチルアミンを加えた。
- ② 2010 年、Harrowven らは 10wt% の炭酸カリウムを混ぜたシリカゲルを用いることで副生したスズ化合物を ppm オーダーにまで除去できることを報告している⁷³⁾。本手法は基質として用いる有機スズ化合物は除去されないことから、彼らの報告と同様に 10wt% の炭酸カリウム(微粉末)を混ぜたシリカゲルを用いた。

Table 20 Stille カップリングの溶媒の検討



Entry	Solvent	Time	Yield
1	DMF	30 min	75%
2	1,4-Dioxane	2 h	36%
3	CH ₃ CN	1 h	48%
4	NMP	50 min	47%

精製後、重溶媒に重クロロホルムを用いて ¹H NMR による解析を行ったところ、エノールエーテルが異性化した(*Z*)-体 **39** が確認できた。ヒドロスズ化では(*E*)-体選択的に β-ビニルスズが得られていることから、本異性化はエノールエーテルの形成後、より電子が豊富になった状態で、重クロロホルム中に含まれる微量の酸に触媒されることで起こり得るものと考えている (Scheme 23)。

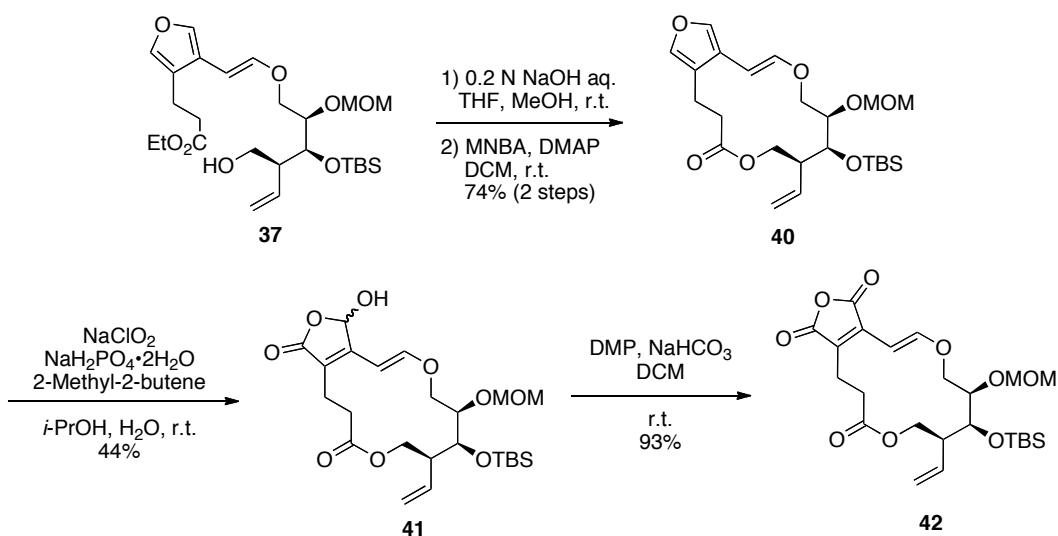


Scheme 23 エノールエーテルの異性化の推定機構

そこで、二重結合の異性化を防ぐため、重溶媒を重クロロホルムから重ジクロロメタンへ変更したにも関わらず **39** が確認されたため、実験中の洗浄溶媒にクロロホルムを用いずに操作を行ったところ、異性体 **39** は観測されなくなった。このことから、**39** は溶媒中に含まれる微量の HCl あるいは DCI 由来の酸による **37** からの異性化と考えられ、室温、加熱のいずれの条件でも再び **37** へ異性化することはなかった。恐らく(Z)-体は熱力学的に安定だと考えられる。本現象はルミナミシンの誘導体合成等においても重要な知見となる。

II-2-2-12 Northern part (2)の合成

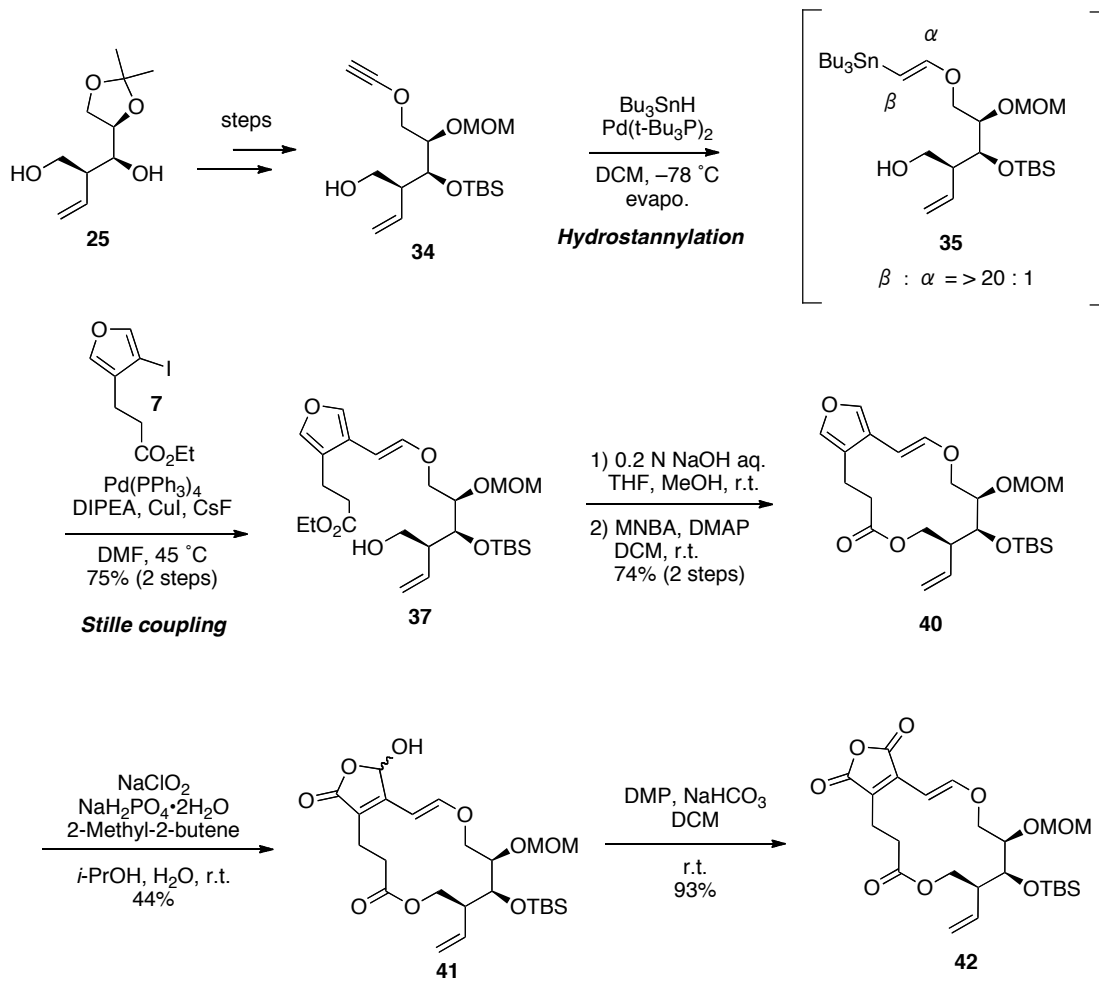
次に、Northern part (2)の合成に向け、先に確立した手法を用いて変換を行った。すなわち、加水分解に続くマクロラクトン化により14員環ラクトン部分を構築し、Pinnick酸化条件によりラクツールとし、最後にデスマーチン酸化により無水マレイン酸部分を構築しNorthern partの合成を達成した。以上より、共役無水マレイン酸含有14員環マクロライド **42** を合成し、Northern partの基本骨格の構築法の確立を達成した(Scheme 24)。



Scheme 24 共役無水マレイン酸含有 14 員環マクロライド **42** の合成

II-2-2-13 II-2 の総括

特異かつ不安定な共役エノールエーテルに関して、エチニルエーテルからの位置選択的なヒドロスズ化に続く Stille カップリングにより構築する戦略を立案し、まず初めに、モデル化合物を用いた検討により、無水マレイン酸に共役するエノールエーテル含有 14 員環ラク톤の構築法を確立した。更にその手法を 3 連続不斉中心部分を有するエチニルエーテルにも適用可能であることを示した(Scheme 25)。



Scheme 25 Northern part の合成

II-3 Southern part (3)の構築法の確立

II-3-1 これまでに報告されている類縁体の全合成

類縁体については序論に示した他、数種類の報告がされている。しかしそのうち全合成が報告されたのは以下の2種類のみである。

II-3-1-1 (+)-18-Deoxynargenicin A₁の全合成

1988年、Kallmertenらによって(+)-18-Deoxynargenicin A₁の全合成が報告されている⁷⁴⁾ (Fig. 21)。(+)-18-Deoxynargenicin A₁はC8-C13架橋エーテルを含むシスデカリン骨格に10員環ラクトンが縮環した構造を有しており、Luminamicin (1)のSouthern part (3)と類似した構造を有する。

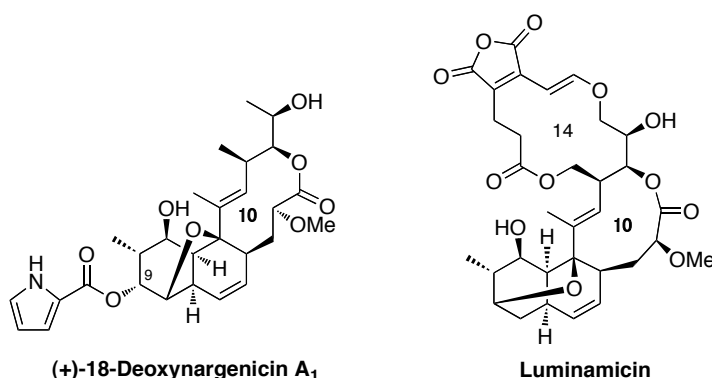
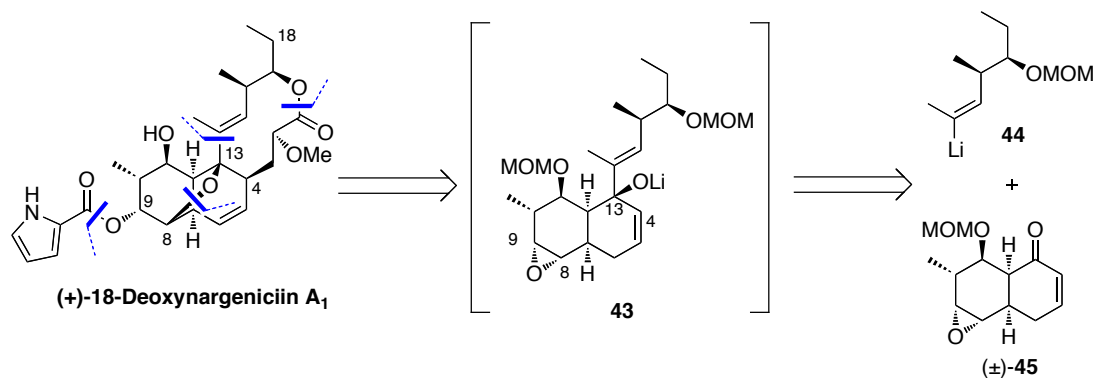


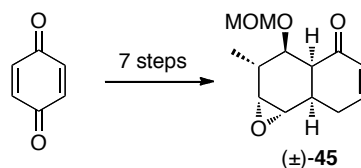
Fig. 21 (+)-18-Deoxynargenicin A₁と Luminamicin (1)の構造

Kallmertenらの逆合成を示す (Scheme 26)。C8-C13架橋エーテルについては有機金属種 44 からシスデカリンケトン 45 に対して convex 面からの反応が進行したことで生じるリチウムアニオン 43 が、C8-C9 位のエポキシ基に対する S_N2 反応を行う事で形成できるものとしている。さらに4位に立体選択的に増炭反応を行った後、エステル化を行う事で母骨格の構築を行い、最終段階でC9位水酸基にカルボキシルピロール基を導入する(+)-18-Deoxynargenicin A₁の合成戦略をたてている。



Scheme 26 (+)-18-Deoxynargenicin の逆合成解析

Kallmerten らの合成を以下に示す (**Scheme 27**)。まず、**45** に関しては 1984 年に Kallmerten らが報告している方法⁷⁴⁾を用いて、ベンゾキノンより 7 工程でラセミ体 **45** へと導いている。



Scheme 27 シスデカリンケトン (**45**) の合成

一方、**44** についてはキラルなビニルヨウ素体 **46** より導いている (**Fig. 22**)。C17 位水酸基に TBS 基を導入した基質については 1978 年に Corey らによって合成が報告⁷⁵⁾されているため、その合成法を応用して C17 位水酸基に MOM 基を導入した **46** を合成している。

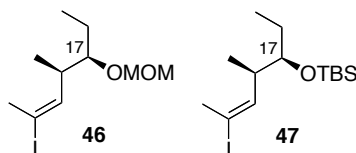
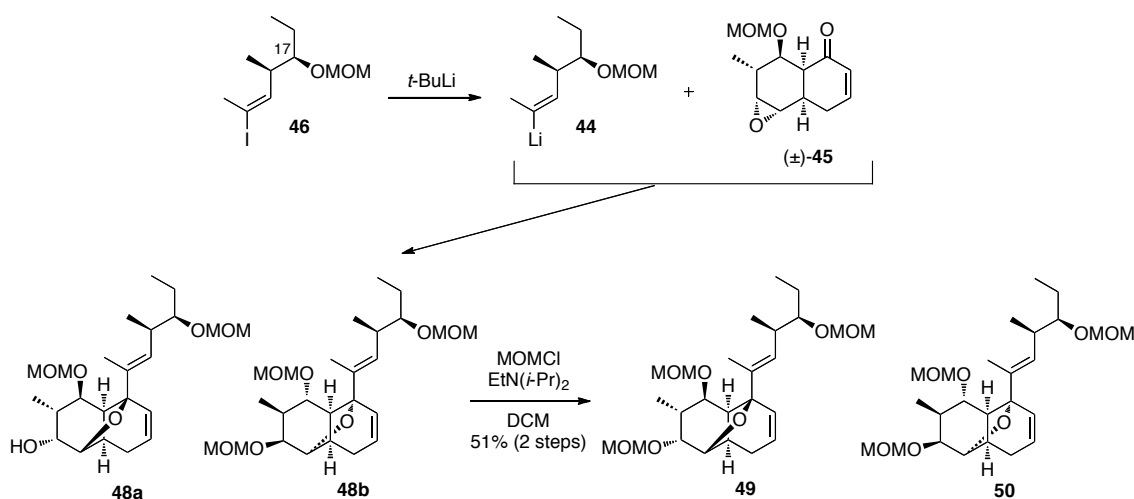


Fig. 22 ビニルヨウ素体 **46** と **47**

続けて得られた **46** のリチオ化を行い **44** とした後、**45** を作用させることで C8-C13 架橋エーテル構造並びに C12 位部分の炭素鎖の構築を一挙に行い、ラセミ体 **45** に由来する ジアステレオ混合物 **48** を得ている。続けて 9 位水酸基を MOM 基によって保

護し **49,50** としたところでカラムクロマトグラフィーを用いてジアステレオマーである **49** と **50** を分割している。この段階ではどちらが望みの立体を有する化合物であるか判断ができなかったことから、それぞれ独立してさらなる化学変換を進めている。以降、**Scheme** 上は望みの立体を有する **49** の構造を示す (**Scheme 28**)。

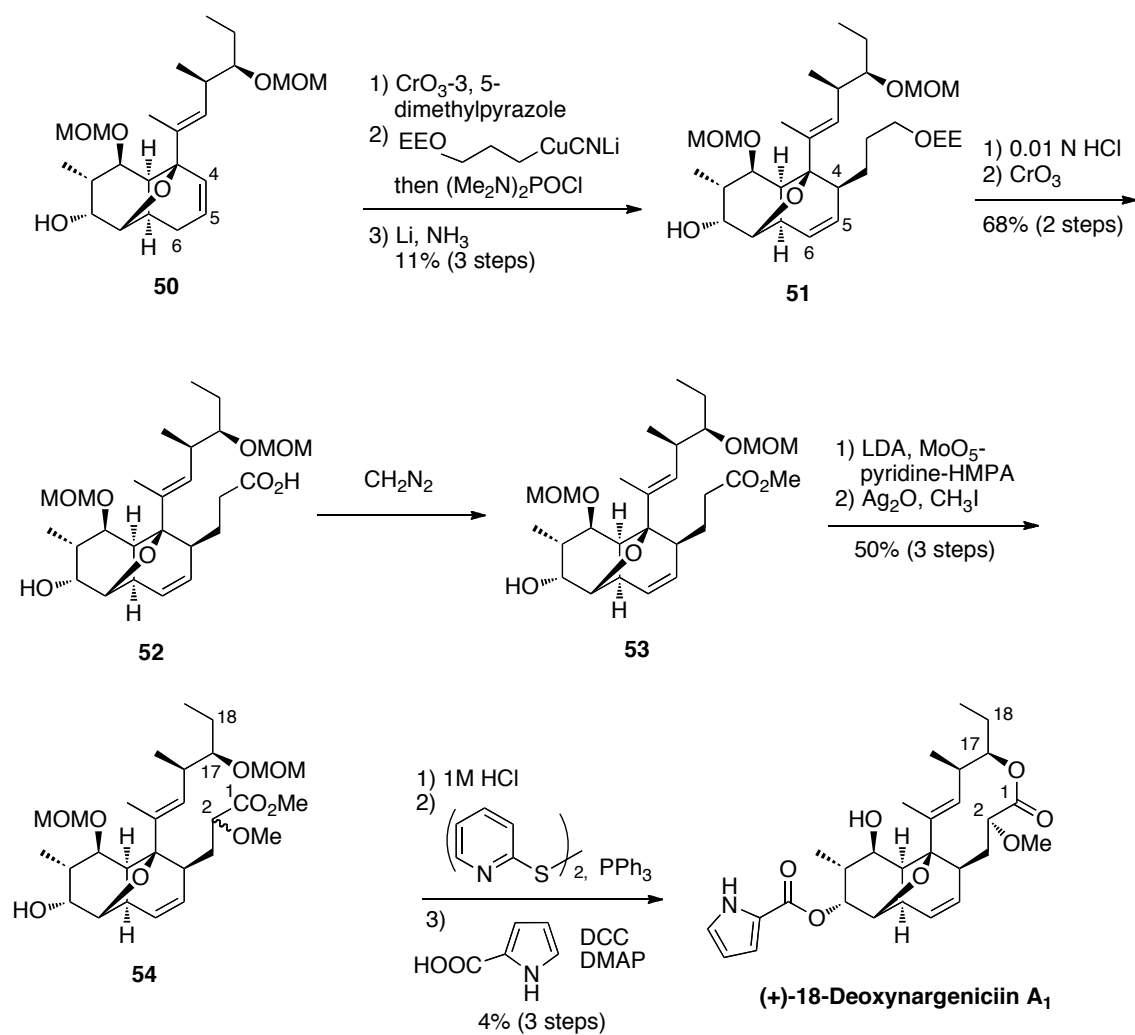


Scheme 28 架橋エーテル骨格の構築

続いて **49** に対して CrO_3 -3,5-dimethylpyrazole を用いることで C6 位、すなわちアリル位へカルボニル基の導入を行い、エノンへと変換した後、クプラート試薬による Michael 反応を行う事で C1-C3 部分を導入するとともにホスフィン試薬を作用させることでエノールホスホジアミデートを得ている。この際 4 位の不斉中心は、クプラート試薬と架橋酸素の配位によって構築されると著者らは報告している。さらに Birch 還元 conditions に伏すことで、C5-C6 オレフィン体を得た。続いて 1 位の EE 基を酸によって脱保護した後、Jones 酸化の条件に伏すことで、カルボン酸 **52** とした。続いてジアゾメタンを用いたエステル化を行い、**53** を合成し、X線結晶構造解析により **53** が目的の立体を有していることを確認している。

得られた **53** はまず、LDA と MoO_5 -pyridine-HMPA を用いて C2 位に C-H 酸化を行うことで、C2 位に目的の (*R*) の立体を有する水酸基を導入した化合物と C2 位に (*S*) の立体を有するエピマー体との混合物として得ている。続いて得られた混合物をメチル化の条件に伏すことで **54** を **52** より 3 工程、収率 50% で得ている。続けて、酸によって C9 位、C11 位、C17 位の MOM 基の脱保護と、メチルエステルの加水分解を行う事でセコ酸へと導いた後、Corey 法によるマクロラクトン化と、カルボピロール化を行う事で

(+)-18-Deoxynargenicin A₁の全合成を達成している。なおこの際、C2位メキシ基が目的の(*R*)の立体を有する化合物のみ環化反応が進行することで単一の生成物として(+)-18-Deoxynargenicin A₁を得ている。この選択性について著者らはC2位の立体が環化時のコンホメーションに寄与していることを示唆している (**Scheme 29**)。



Scheme 29 (+)-18-Deoxynargenicin A₁の全合成

II-3-1-2 Branimycin の全合成

2010 年、Mulzer らによって Branimycin の全合成が報告されている⁷⁷⁾。Branimycin は C8-C13 架橋エーテルを含むシスデカリン骨格に 9 員環ラクトンが縮環した構造を有しており、Luminamicin (1) の Southern part (3) 並びに (+)-18-Deoxynargenicin A₁ と類似した構造を有する (Fig. 23)。

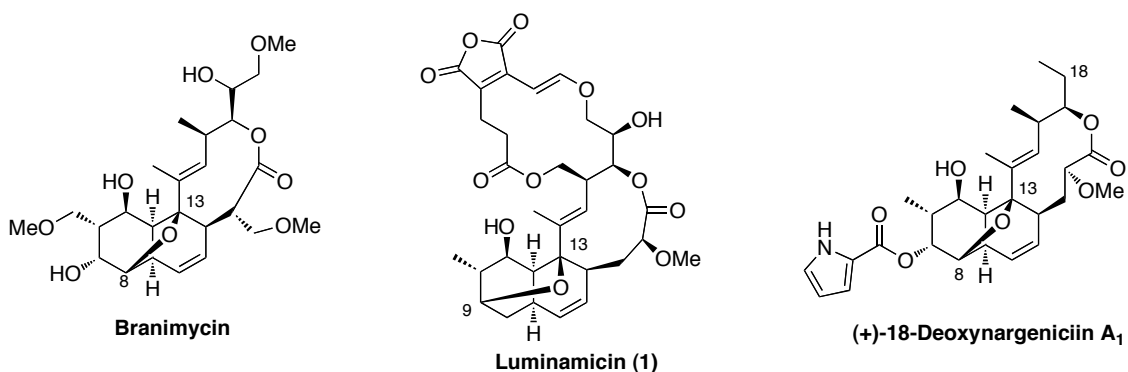
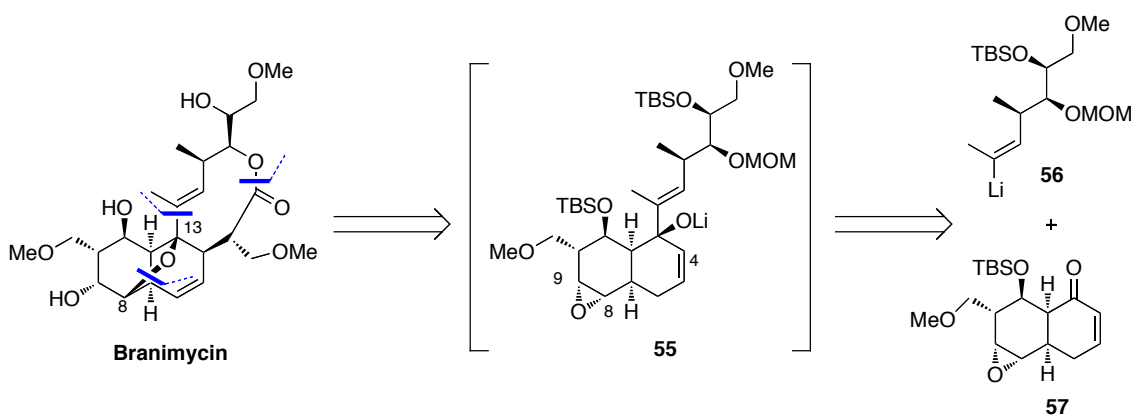


Fig. 23 Branimycin, (+)-18-Deoxynargenicin A₁, Luminamicin (1)

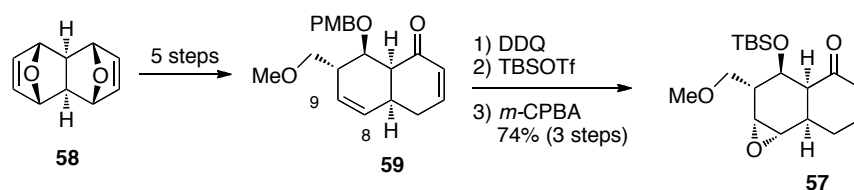
Mulzer らの逆合成解析を以下に示す。Kallmerten らの合成法と同様に C8-C13 架橋エーテルについては有機金属種 **56** からシスデカリンケトン **57** に対して convex 面からの反応が進行したことで生じるリチウムアニオン **55** が、C8-C9 位のエポキシ基に対する S_N2 反応を行う事で形成できるものとしている。さらに C4 位に立体選択的に増炭反応を行った後、ラクトン化を行う Branimycin の合成ルートを立案している (Scheme 30)。



Scheme 30 Branimycin の逆合成解析

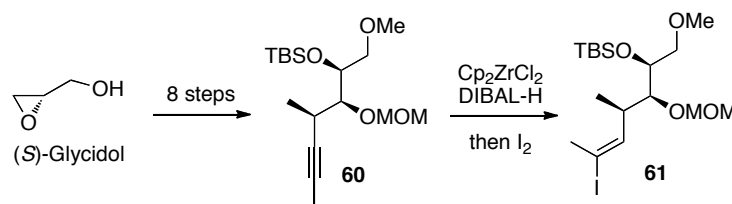
Mulzer らの合成を以下に示す。まず、既知物質 **58** より 5 工程によって得られるデカ

リン **59** に対して⁷⁸⁾、PMB 基の脱保護、TBS 保護、続いて *m*-CPBA を用いる事で電子豊富な C8-C9 オレフィンへの優先的な反応並びに convex 面からの立体選択的エポキシド化を行い、**57** をジアステレオ比 10:1 で得ている (Scheme 31)。



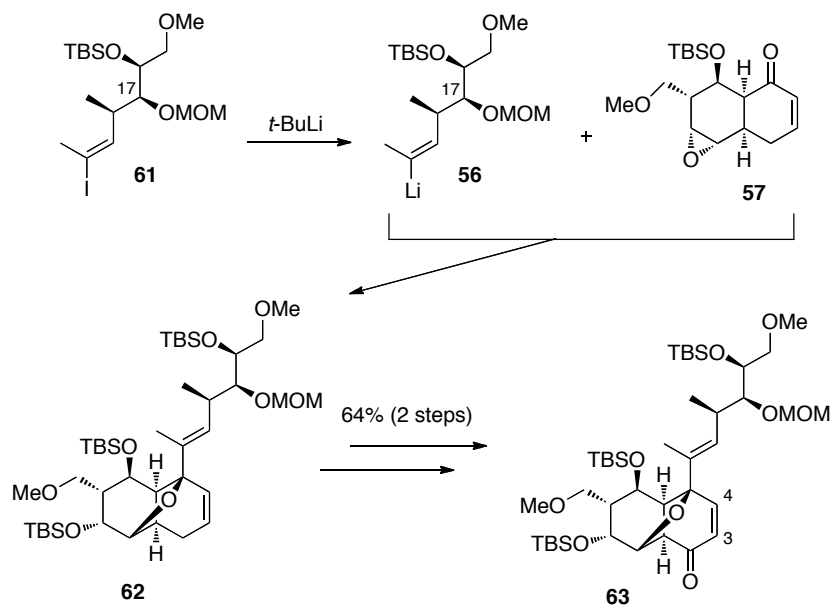
Scheme 31 シスデカリンケトン **57** の合成

一方ビニルリチウム体 **56** の合成については 2007 年に Mulzer らによって報告されているヒドロジルコニウム化を含む 9 工程を用いて、(*S*)-Glycidol より対応するビニルヨウ素 **61** に導いている⁷⁹⁾ (Scheme 32)。



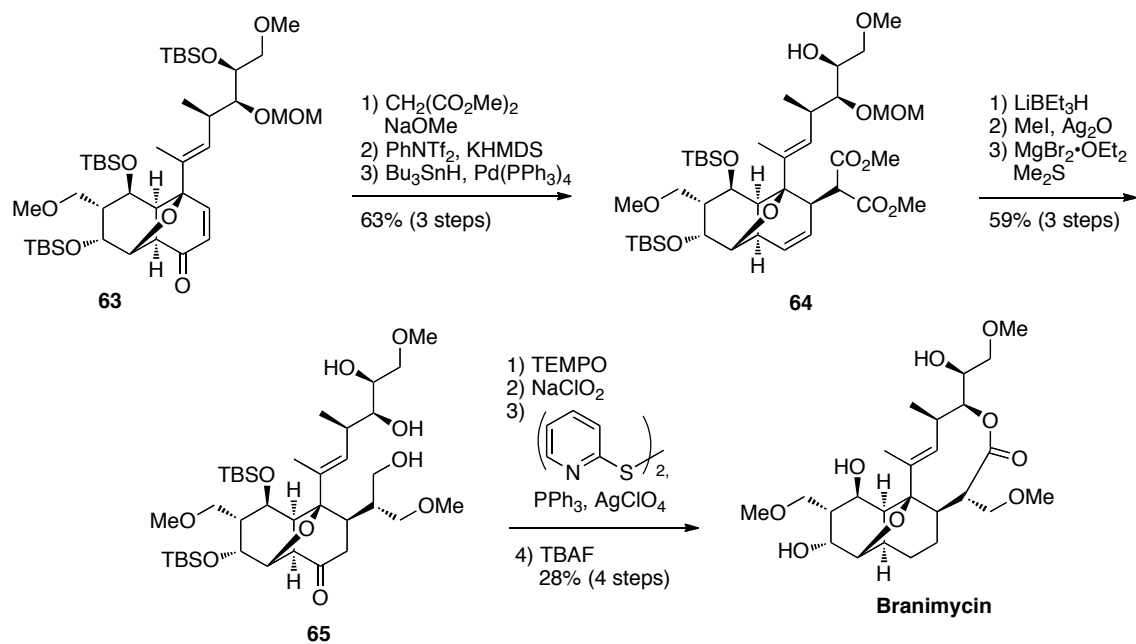
Scheme 32 ビニルヨウ素体 **61** の合成

続けて得られた **61** のリチオ化を行った後、**57** を作用させることで架橋エーテル構造並びに C12 位部分の炭素鎖を構築し **62** を得た。続けて種々の化学変換を行うことでエノン体 **63** へと導いている (Scheme 33)。



Scheme 33 架橋エーテル骨格の構築

続いてエノン体 **63** に対してマロン酸ジエステルの Michael 反応を行うことで望みの立体を有する C3-C4 結合を構築した。この際 Michael 反応はシスデカリン骨格の concave 面より進行しており、なおかつ完全に制御されているが詳しいコメントは無い。C8-C13 位の架橋エーテル骨格の構築並びに、C13 位に導入したアルキル鎖が立体障害となり、二環性化合物における基質特異的な立体発現を抑制し、C4 位に望みの不斉中心を構築したものと考えられる。続けて、ジエステルのアルコールへの還元、選択的メチル化、MOM 基の脱保護を行い、3 工程、59%で **65** としている。さらに、一級アルコールに対して TEMPO 酸化を用いてアルデヒド、続けて Pinnick 酸化を行う事で、セコ酸へと導き、Corey 法を用いる事で環化を行い、母骨格の構築を達成している。最後に TBAF で TBS 基の脱保護を行うことで、Branimycin の全合成を達成している (Scheme 34)。



Scheme 34 Branimycin の全合成

II-3-1-3 の Nargenicin と Branimycin の既存全合成における考察

Kallmerten らは総工程 13 工程、総収率 0.08% で (+)-18-Deoxynargenicin A₁ を合成している。本手法は (+)-18-Deoxynargenicin A₁ の初の全合成を達成しただけでなく Nargenicin 類の初の全合成例として意義深い。しかしながら、**45** がラセミ体であること、最終工程の収率が低く、総収率を大幅に低下させている原因となっているなどの問題点が挙げられる。

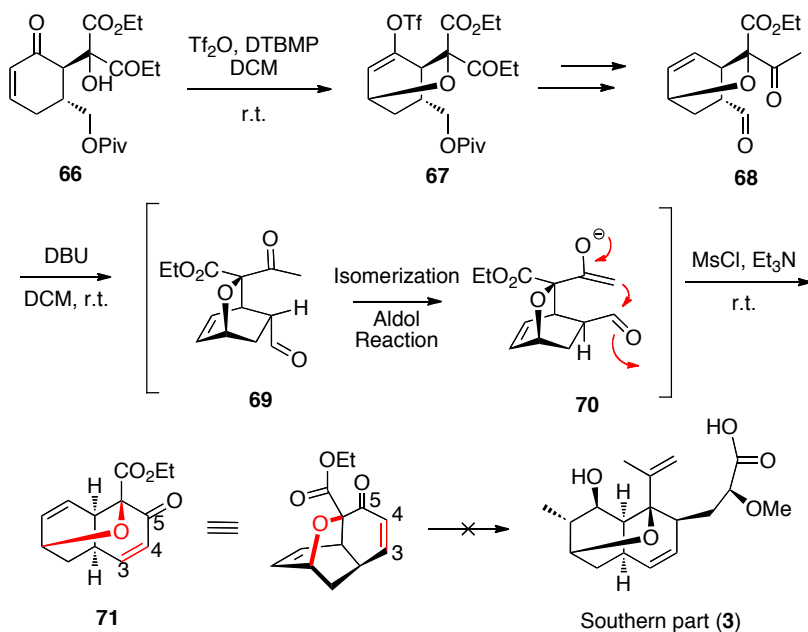
一方、Mulzer らは総工程 22 工程、総収率 2% で Branimycin を合成した。本手法は Branimycin の初の全合成を達成しただけでなく Nargenicin 類の合成研究において初の不斉合成である点、前述の Kallmerten らの合成と比べて基質は異なるものの大幅な収率の改善が行われている点で意義深いと考えられる。しかしながら、基本的な合成法は Kallmerten らと同様である。

また、これらの構造は C9-C13 架橋エーテルを有する Luminamicin とは異なる C8-C13 架橋エーテルであり、コンフォメーションは大きく異なると考えられる。そのため、本節で示した (+)-18-Deoxynargenicin A₁、Branimycin の全合成に採用されているケトンとエポキシドを有するシスデカリン骨格に対する分子内 S_N2' 型の架橋エーテル骨格合成法の応用性は未知である。

II-3-2 Southern part (3)の合成に対するこれまでの合成戦略

II-3-2-1 酸素架橋含有シスデカリン骨格の構築-1

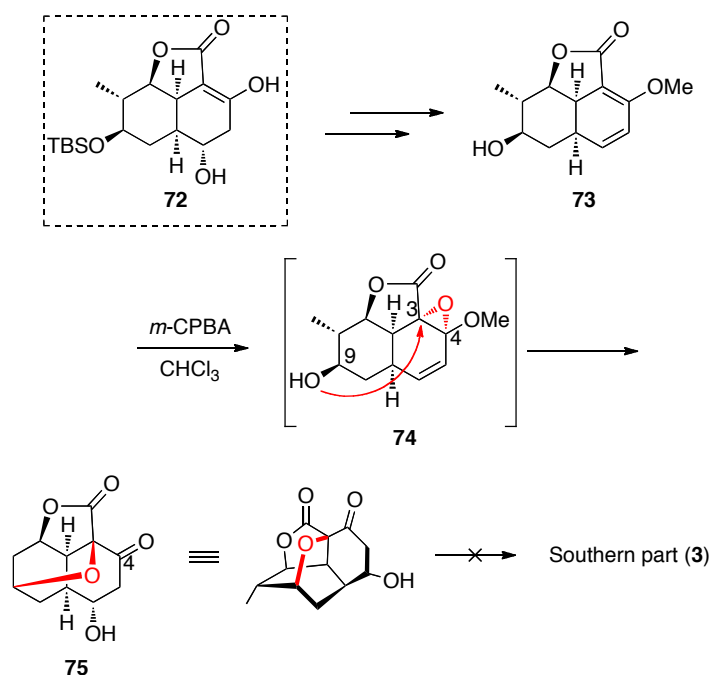
現在までに **3** の合成は、前任者らによって様々な検討が行われてきた。そして、その母核である酸素架橋含有シスデカリン(11-oxatricyclo[5.3.1.^{1,7}0^{3,8}]undecane) 骨格の構築に2つ方法論を用いて成功している。まず、エノン体 **66** から Ti_2O 存在下分子内 Michael 付加反応が進行し、架橋部分を構築し **67** とした。そして、そこから数工程を経て導けるケトアルデヒド **68** からの DBU 処理により異性化が進行し、熱力学的に安定な中間体 **70** を経由することで分子内 aldol 反応が進行し、最後に塩基存在化で MsCl を作用させることで水酸基の β 脱離が起こりワンポットで酸素架橋シスデカリン骨格の構築に成功している。⁷⁹⁾しかし、その後の検討において C5 位のカルボニルに対し側鎖部分の導入をはじめとする種々の変換が困難となった(Scheme 35)。



Scheme 35 酸素架橋含有シスデカリン骨格の構築-1

II-3-2-2 酸素架橋含有シスデカリン骨格の構築-2

もう一方の方法論としては、シスデカリン骨格を有する三環性化合物 **72** から導ける **73** に対し求電子剤として *m*-CPBA を作用させることで立体障害の少ない convex 面から C3-C4 位にエポキシ化が進行し、中間体 **74** を経由して C9 位の水酸基からの C3 位への求核攻撃により酸素架橋含有シスデカリン骨格を有する **75** の合成に至っている。しかし、この方法論においても先と同様、その後の検討において C4 位のカルボニル基に対し側鎖部分の導入や 5 員環ラクトン部分の開環反応などといった、種々の分子変換が困難になり **3** の合成にはいたらなかった(Scheme 36)。さらに、**3** の合成において鍵中間体である三環性化合物 **72** の量的供給が困難であるという問題もあった。次節においてその詳細を示す。



Scheme 36 酸素架橋含有シスデカリン骨格の構築-2

II-3-3 三環性化合物 **72** の合成に対するこれまでの合成戦略

前任者は、Southern part (**3**)の合成に重要な鍵中間体として考えられる **72** の合成を、以下のように達成している (Scheme 37)。

市販品の Ethyl 4-chloro-acetoacetate (**76**)に対して NaH と BnOH を用いることでベン

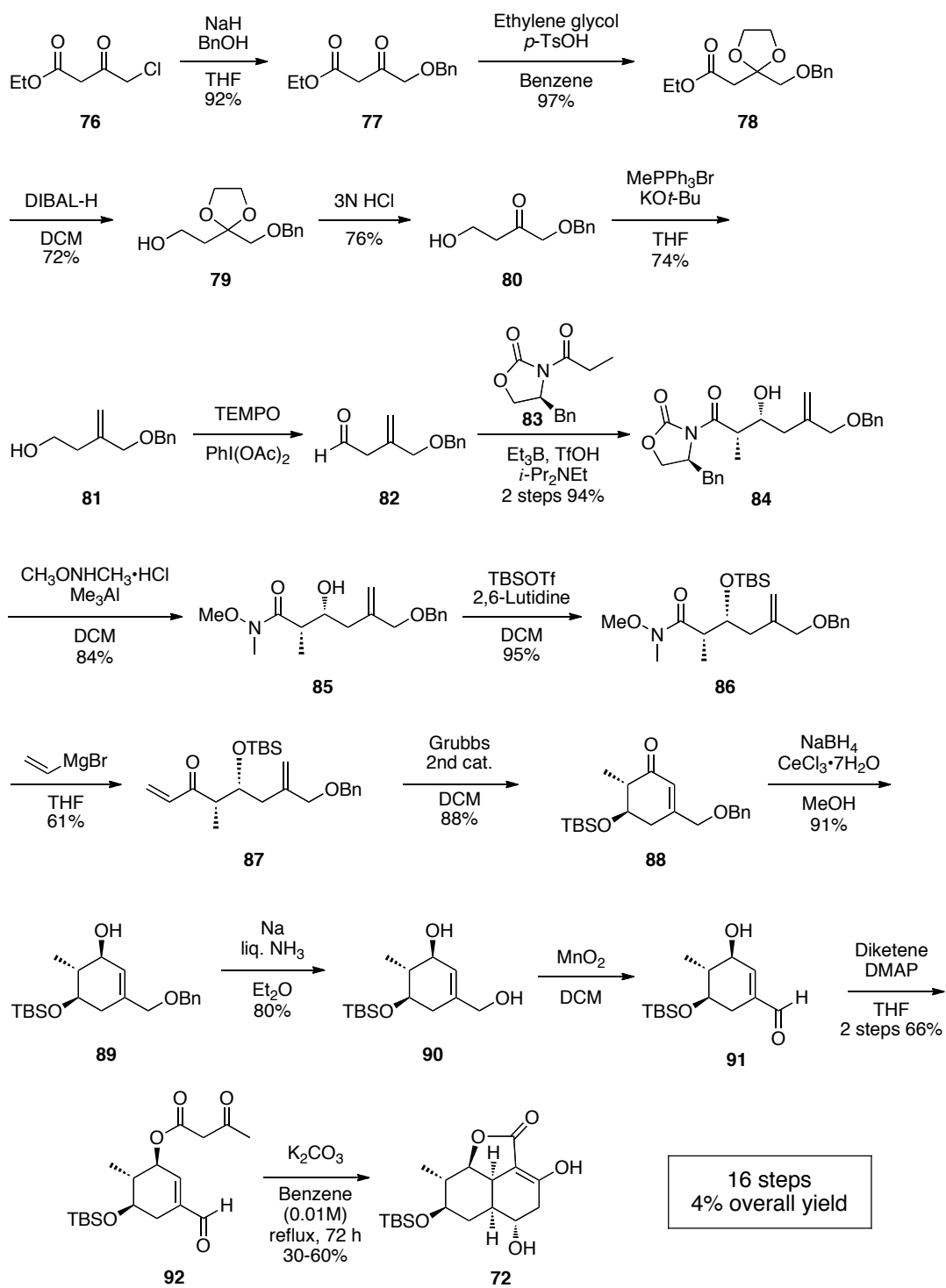
ジルエーテル体 **77** とした後⁸⁰⁾、一方のケトンのみを保護したアセタール保護体 **78** を得た。続いてエステルを DIBAL-H により還元することでアルコール体 **79** とし、アセタールの脱保護を行った後 MePPh₃Br と KO^t-Bu を用いた Wittig 反応によりホモアリルアルコール体 **81** を得ている。しかし、Wittig 反応の際、系中に存在する塩基が **80** のケトンの α 位の水素を引き抜くことで、エノラートを経由し β 位の水酸基が脱離した副生成物が得られるなどの原因から、収率の改善が困難であった。

続いて、**81** の酸化の検討の結果、オレフィンの異性化や基質の分解が伴わない Dess-Martin 酸化、TEMPO/PhI(OAc)₂ 酸化⁸¹⁾を用いることで、望みの *exo* 体のみを得ることができたものの、カラム精製による異性化が進行することから、未精製の状態で Evans アルドール反応⁸²⁻⁸⁴⁾を適用している。また、この得られたアルドール体 **84** は TEMPO/PhI(OAc)₂ 酸化によって得られたアルデヒド体 **82** のみに関して 2 工程、94% と良好な収率が得られている。

次に、この **84** のオキサゾリジノン部分を Weinreb アミド体 **85** へと変換し、2 級水酸基を保護することで TBS 体 **86** とした。続いて **86** に対して vinyl magnesium bromide を用いた Grignard 反応を試みたが、望みのエキソオレフィン体 **87** とは別に、副生成物である β -ケトアミンを収率 38% で得ている。これにより、**86** に対する本 Grignard 反応では副反応の制御が困難であり、3 工程、収率 49% という結果であった。

得られた **87** は Grubbs 第二世代触媒を用いて閉環メタセシスを行い環状エノン **88** とした後、Luche 還元⁸⁵⁾により立体選択的に 1,2-還元を行い、アリル位に OBn 基を有する化合物 **89** とした。その後、得られた **89** に対して Birch 還元を行うことで、望みの鍵中間体であるシクロヘキセン体 **90** とし、その後 MnO₂ によるアリルアルコールの酸化に続く、ジケテンを用いてアシル体 **92** とした。そして、**92** から Michael-aldol cascade 反応により一挙にシスデカリン部分を構築し鍵中間体である三環性化合物 **72** の合成を行っている。しかし、本反応は希釈条件として 0.01M、反応時間に 72 h を要していること、更に再現性が低いという問題もあった。

以上のように、本合成ルートは市販の原料から 16 工程、総収率 4% と大量合成には不向きな合成経路と考えた。



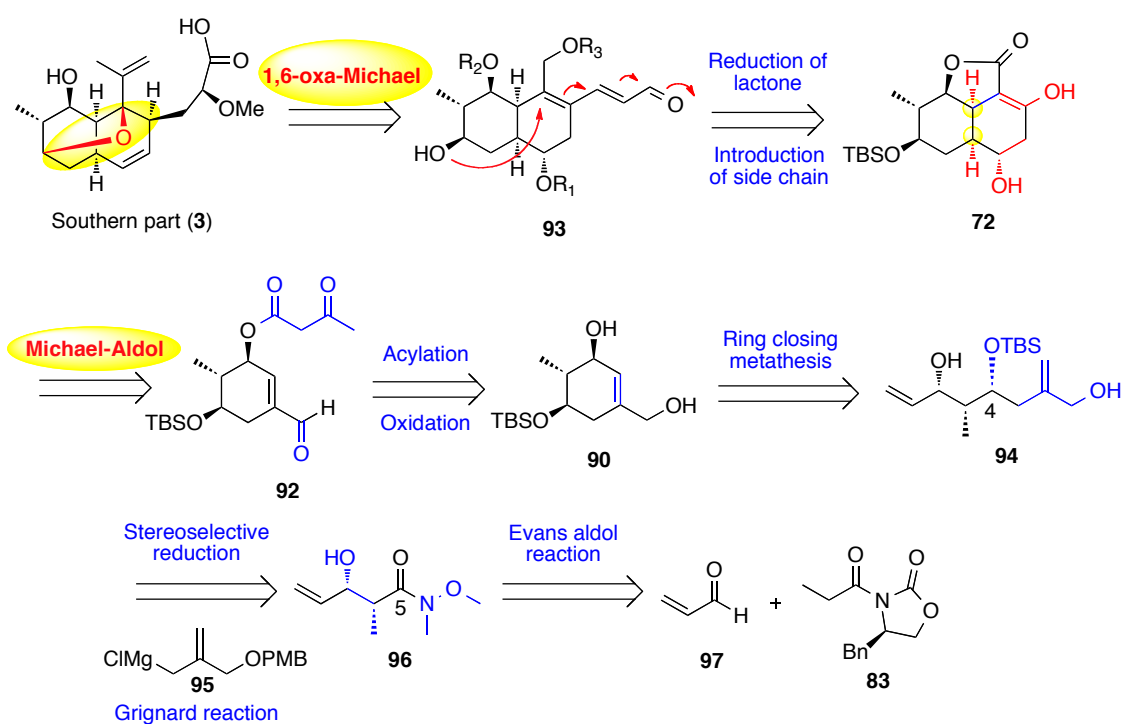
Scheme 37 前任者による三環性化合物 72 の合成法

II -3-4 Southern part (3)の新規構築法の確立

II -3-4-1 Southern part (3)の構築に対する新たな戦略

これまでの合成研究を踏まえ、著者は **72** の安定に量的供給を行い、かつ効率的に Southern part (**3**)を合成可能とする新たな合成法を立案した (**Scheme 38**)。

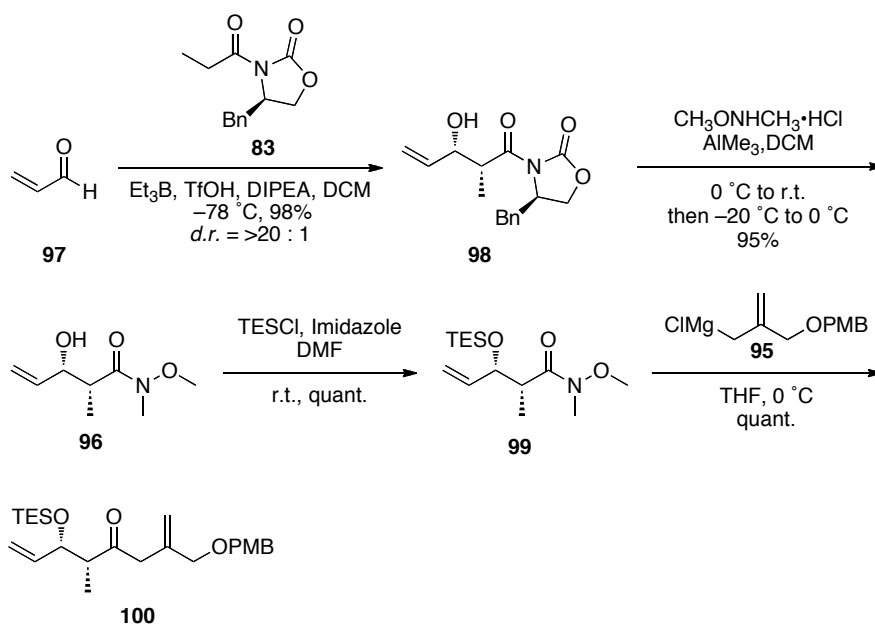
まず、シスデカリン構築後に酸素架橋形成を行うと、それ以降の分子変換が困難となった知見から、ラクトン部分の開環、側鎖の導入を行った後の合成最終段階で酸素架橋形成を行うことで **3** の合成が可能になると考えた。そして、**72** の量的供給に関しては、Evans aldol 反応の原料を新たに市販化合物である acrolein (**97**)とし、後の Grignard 反応で導入する部分をこれまでより大ユニットとすることで、6 員環形成前に適切な不斉中心と置換基を導入することができ短工程化が実現可能になると考えた。即ち、**3** は架橋前駆体である共役アルデヒド **93** から 1,6-oxa-Michael 反応により合成最終段階でその架橋部分を構築することで導けるものとし、**93** は三環性化合物 **72** からの側鎖の導入、ラクトン部分の開環により導けるものとした。さらに、**72** はアシル体 **92** からの Micael-aldol 反応により導けるが、グラムスケールの反応に適応可能かつ再現性の高い条件を再検討する必要があると考えた。**92** はこれまでと同様にシクロヘキセン体 **90** から酸化、アシル化を経て導ける。そして、**90** はあらかじめその不斉と2つのエキソオレフィンをもつビスアリルアルコール体 **94** より閉環メタセシスを用いることで合成可能であると考え、**94** は Weinreb amide 体 **96** より、新たに設定した Grignard 試薬による求核付加に続く、ケトンの立体選択的還元を行うことでアリルアルコールを含むエキソオレフィンを導入し、構築できるものとした。また、**96** の有する2つの不斉中心についても新たに市販品である acrolein (**97**)を設定することで Evans アルドール反応により導けると考えた。



Scheme 38 Southern part (3)の逆合成解析

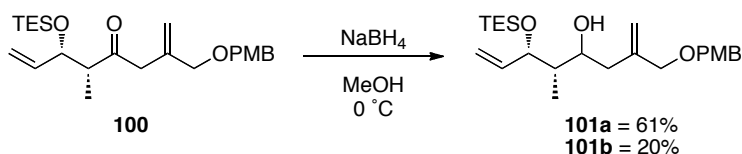
II -3-4-2 三環性化合物 72 の合成

市販品の acrolein (97)と(*R*)-(-)-4-benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinone (83)を用いて Evans の不斉アルドール反応を行うことによって、目的の立体を有する *syn*-アルドール体 98 を単一のジアステレオマーとして収率 98% (*d.r.* = >20 : 1) で得た。続いて、98 に DCM 中、*N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride と trimethylaluminium を用いることで、オキサゾリジノン部分を Weinreb アミド体 96 へと収率 95% で変換した後、TESCl と imidazole を作用させることで、2 級水酸基を保護した TES 体 99 を定量的に得た。次に 2-chloromethyl-3-*p*-methoxybenzyloxy-1-propene⁸⁶⁾ にマグネシウムと 1,2-dibromoethane を用いて調製した Grignard 試薬 95 を 97 と反応させ、定量的に目的物である β -シロキシケトン体 100 へと導いた (Scheme 39)。



Scheme 39 β -シロキシケトン体 **100** の合成

続いて、**100** のケトン部分の立体選択的な還元を行った。まず NaBH_4 を用いた還元を試みたところ (**Scheme 40**)、極性が非常に近い 2 点 **101a**, **101b** ($R_f = 0.49$ (**101a**), 0.51 (**101b**); hexanes/EtOAc = 3/1) がそれぞれ 61%, 20% の収率で得られたので、各々について構造解析を行った。

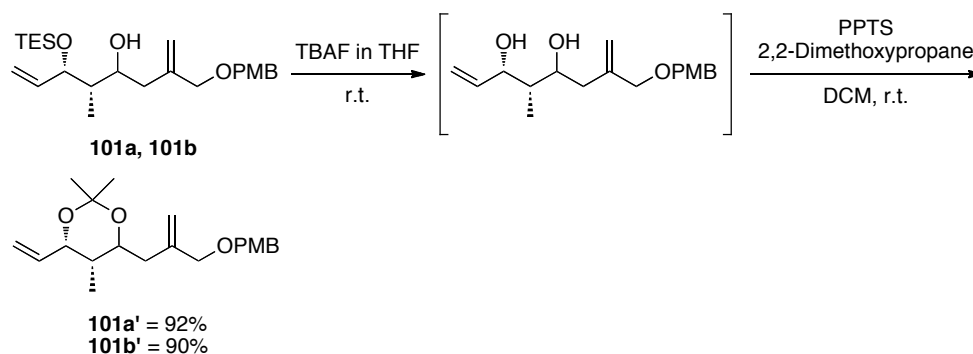


Scheme 40 NaBH_4 を用いた還元

得られた **101a**, **101b** は 4 位水酸基の立体異性体と考えられたため、その立体構造の決定のために、Rychnovsky らによって報告されている 1,3-ジオールアセトニドの ^{13}C NMR を用いた手法で解析を行った⁸⁷⁾。一般に、1,3-ジオールの立体化学はこのように水酸基をイソプロピリデンアセタールで保護したアセトニド体でも保持されることから、本解析法を用いて立体の確認を試みた。

まず、**101a**, **101b** をそれぞれ THF 中で TBAF によって TES 基を脱保護した後、PPTS 存在下で 2,2-dimethoxypropane を作用させることで、それぞれの水酸基がイソプ

ロピリデンアセタールで保護された形の **101a'**, **101b'** をそれぞれ 92%, 90% の収率で得た (Scheme 41)。



Scheme 41 **101a'**, **101b'** のアセトニド化

Fig. 23 に示すように、*syn*-アセトニド体は C(4)位および C(6)位のアルキル基が equatorial 方向に向いた「いす型配座」をとるのに対し、*anti*-アセトニド体ではこのアルキル基の一方が axial 方向に向くため、メチル基との 1,3-diaxial 相互作用による立体反発を避けるように、より安定な「ねじれ舟形配座」をとる。そのため、これら *syn*, *anti* の立体の違いはアセトニド部分の C(2), および 2 つの C(2)-メチル基の ^{13}C NMR の化学シフトから区別することができる。

Fig. 23 中に *syn*-, *anti*-体の C(2)、及び C(2)-メチル基における ^{13}C NMR の化学シフトの基準値、実測値を示す。**101a'** の C(2) の化学シフトの実測値は 99.01 ppm であり、*syn*-体の基準値 98.93 ± 0.67 ppm とよい一致を示す。また、axial 位のメチル基の化学シフトは実測値が 19.60 ppm, equatorial 位のメチル基は 30.00 ppm であり、これらも *syn*-体のそれぞれの基準値 19.66 ± 0.35 ppm, 30.00 ± 0.30 ppm と非常に近い値をとることから、**101a'** は *syn*-体であることがわかった。一方、**101b'** の C(2) における化学シフトの実測値も 100.67 ppm と、*anti*-体の基準値 100.64 ± 0.82 ppm とよい一致を示す。さらに、2 つのメチル基も実測値 25.27 ppm, 23.93 ppm に対し基準値の 25.64 ± 1.79 ppm, 23.65 ± 0.93 ppm と極めて近い値を示すことから **101b** が *anti*-体であることがわかった。

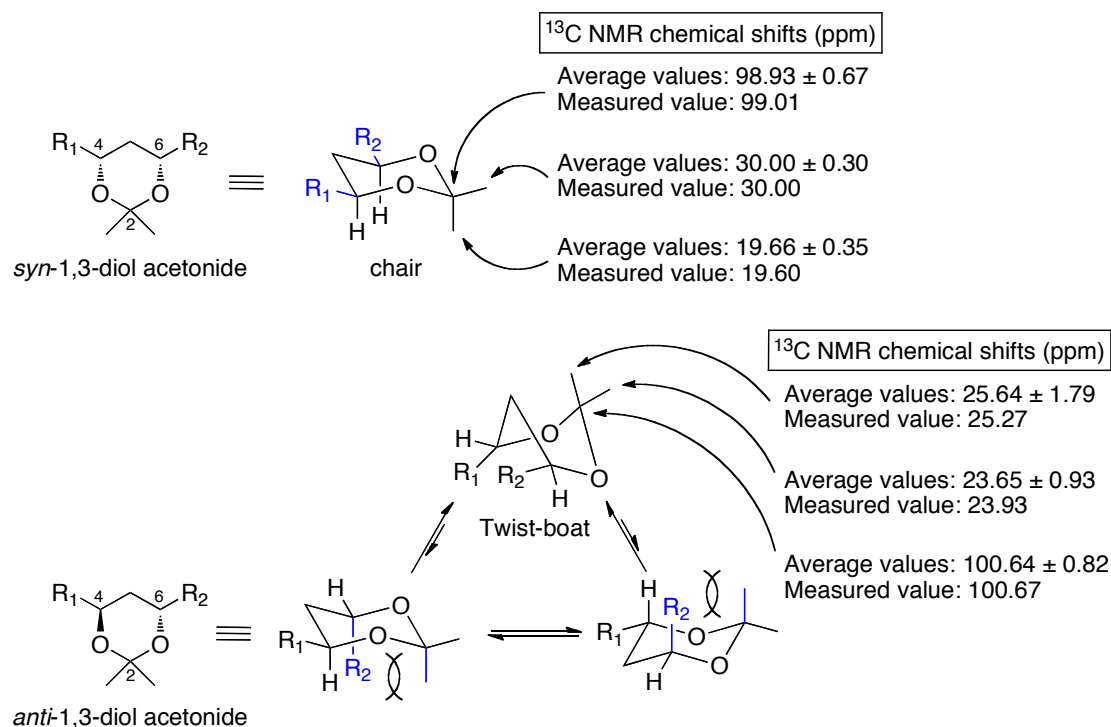
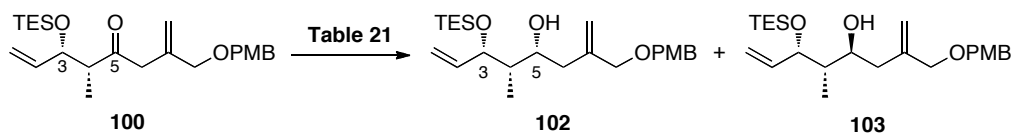


Fig. 23 *syn*-, *anti*-1,3-ジオールアセトニドの立体配座と¹³C NMR の化学シフト

以上の結果から、得られた **101a** が目的の立体を有する *syn*-体 (**102**)、**101b** がジアステレオマーである *anti*-体 (**103**)であることが確認されたことから、**102** を選択的に得る還元法の検討を行ったので以下に示す。

まず、 NaBH_4 より還元力の強い LiAlH_4 を用いた還元を試みた。その結果、*syn*-体のみが 14% で得られたものの、TES 基が外れた化合物が 64%、さらに末端オレフィンも還元された化合物が 14% の収率で確認された。そこで、 LiAlH_4 よりも嵩高い $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-Bu})_3$ による還元を検討したが、 NaBH_4 の場合と同様に **102** と **103** がそれぞれ 61%、20% の収率で得られた。そこで、ルイス酸性のある DIBAL-H を DCM 溶液で調製し、THF 溶液中、還元を試みたところ、**102** のみが 89% と高収率かつ立体選択的に得られた。この結果を受けて、溶媒及び DIBAL-H 溶液を toluene として検討を行ったが、再び **102**、**103** がそれぞれ 51%、30% の収率で得られる結果となり、更なる収率と選択性の改善には至らなかった (**Table 21**)。

Table 21 β -シリルオキシケトン体 **100** の還元を検討



Entry	Reagent	Solvent	Temp.	Result*
				102 : 103
1	NaBH ₄	THF	0 °C	61% : 20%
2	LiAlH ₄	THF	0 °C	14% : 0% / + bypro.
3	LiAlH(O- <i>t</i> -Bu) ₃	THF	0 °C	61% : 20%
4	DIBAL-H in DCM	THF	-78 °C	89% : 0%
5	DIBAL-H in toluene	Toluene	-78 °C	51% : 30%

* isolated yields

この立体発現のメカニズムは、以下に示すchelationモデルによって説明することができる (**Fig. 24**)。

DIBAL-Hを作用させることにより、AlがC3位水酸基の酸素とC5位カルボニル基の間にキレートを作るため、C3位水酸基の酸素ができるだけC5位カルボニル酸素に近づくような6員環遷移状態のchelationモデルをとることで、立体選択的に**102**が得られたものと考えられる。Entry 1のLewis酸性のない嵩の小さいNaBH₄とEntry 3のLewis酸性のない嵩の大きいLiAlH(O-*t*-Bu)₃を比較しても、選択性的変化がないことからchelationモデルで立体選択性が誘起されていると考えられる。また、Entry 5において、溶媒をTolueneに変更すると選択性の低下が確認されたのは、非極性溶媒であるTolueneによる反応中間体への安定化の寄与が低下することで、通常不利なジアステレオマーの比率がEntry 4の場合よりも増加したものと考えられる。

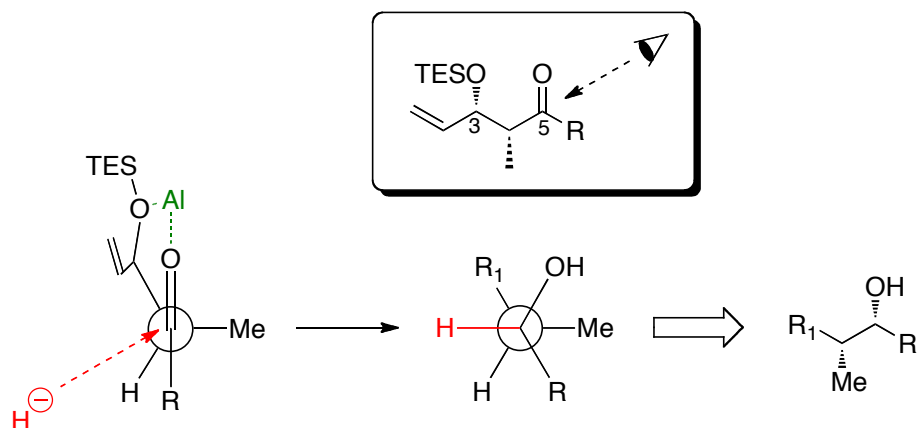
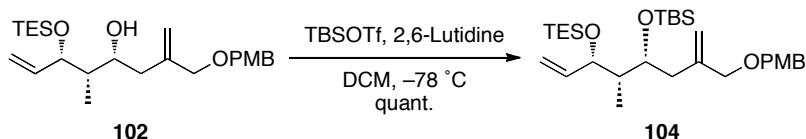


Fig. 24 ケトンの立体選択的還元のみカニズム

続けて、得られた **102** の第2級水酸基の TBS 化を行った。まず、DMF 中 TBSCl と imidazole を用いて室温で反応を行ったが、反応が進行しなかったため、DCM 中、 -78°C で TBSOTf と 2,6-Lutidine を作用させたところ、定量的に反応が進行しビスシリルエーテル体 **104** を得た (Scheme 42)。



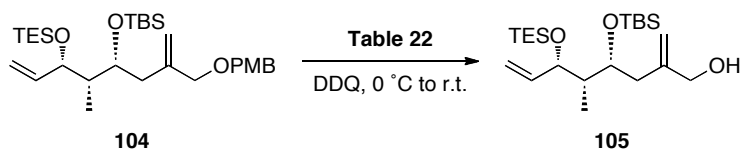
Scheme 42 ビスシリルエーテル体 **104** の合成

次に、DDQ を用いて **104** の PMB 基の脱保護を行った。まず、極性溶媒であるアセトニトリルを用いて $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 9/1$ の混合溶媒中で反応を行ったところ、収率 24% で目的のアリルアルコール体 **105** を得た。しかし、低収率であったため、極性溶媒を非極性溶媒である DCM へと変え、種々溶媒の検討を行ったので、以下に示す (Table. 22)。

溶媒を $\text{DCM}/\text{H}_2\text{O} = 9/1$ とした場合、収率 81% で **105** が得られたものの、不純物が 12% の収率で得られた。この不純物を種々検討し解析した結果、単離は困難なものの、PMB 基だけでなく、シリル系保護基が脱離や転位を起こした以下に示す化合物であることが示唆された。この結果から、系中での酸性条件を抑えるため、混合比をそのままに H_2O を phosphate buffer solution in water, pH 7.2 としたところ、収率 90% で **105** が得ることが出来た。Entry 1 の条件で得られた不純物が、低収率ながらも依然

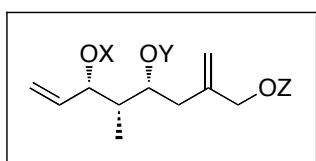
として確認されたため、溶媒を DCM/sat. NaHCO₃ aq. = 9/1 とし、弱い塩基性条件下で反応を試みたが、収率が 65%と大幅に低下し、不純物もまた 10%程度得られる結果となった。

Table 22 DDQ による PMB 基の脱保護の検討



Entry	Solvents	Time	Yield*
1	CH ₃ CN/H ₂ O = 9/1	3.5 h	105 : 24%
2	DCM/H ₂ O = 9/1	2 h	105 : 81% / 12% impurity
3	DCM/pH 7.2 buffer = 9/1	1.25 h	105 : 90% / 10% impurity
4	DCM/sat. NaHCO ₃ aq. = 9/1	1.5 h	105 : 65% / 10% impurity

* isolated yields



X = H, TES, TBS

Y = H, TES, TBS

Z = H, PMB, TES, TBS

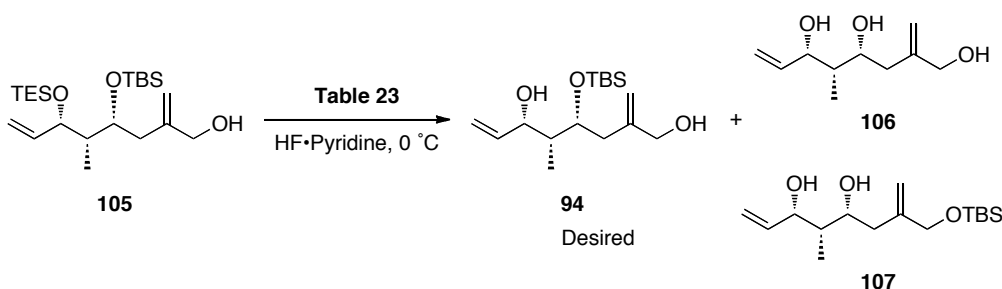
上に示すX, Y, Zのそれぞれの組み合わせからなる不純物が混合物として得られた。

続いて、TES 基の脱保護を 70% HF•pyridine 錯体を試薬および溶媒として用いて行った。以下に HF の濃度について検討した結果を示す。

まず、pyridine で HF の濃度を 49%に希釈したものをを用いて攪拌したところ、直ちに原料が消失し、TES 基だけでなく TBS 基も脱保護を受けたと思われるトリオール体 **106** が TLC 上で確認された ($R_f = 0.10$, hexanes/EtOAc = 1/1)。このことから、HF の濃度を 16%に調製した溶媒を用いたところ、望みのアリルアルコール体 **94** が 81%と良好な収率で得られたものの、原料と同じ極性にわずかなスポットが確認された。当初は未反応の原料と推測していたが、精製後の化合物の形状および色が出発物質と異なっていたため、¹H NMR によってその構造を確認した。その結果、TES 基が外れ TBS 基が第 1 級水酸基へと転位を起こした化合物 **107** であると示唆された。また、この条件でも **107** が TLC 上で痕跡量確認されたため、さらに HF の濃度を下げ 12%としたものを溶媒に用いたところ、目的物の **94** と **107** がそれぞれ 81%, 18%の収率で得られた。

目的物の収率は依然として良好なものの、**107** の生成が制御できないことから、次に HF の濃度を 7% として検討を行った。しかし、反応が思うように進行せず、**94** が 63% の収率で得られる一方、31% の原料を回収した。この条件の場合、TBS 基の転位体 **107** は確認されなかった。また、希釈する溶媒を THF とし HF の濃度を 12% として検討を行ったが、最終的に **106** が 77% の収率で得られた (**Table 23**)。以上のことから、Entry 3 の条件が最適であると考えた。

Table 23 TES 基の脱保護の検討



Entry	Reagent* ¹	Time	Results* ²
1	HF·pyridine in pyridine (49%)	5 min	106 * ³
2	HF·pyridine in pyridine (16%)	2 h	94 : 81%, 106 * ³ : Trace, 107 * ⁴
3	HF·pyridine in pyridine (12%)	2 h	94 : 81%, 107 : 18%
4	HF·pyridine in pyridine (7%)	1 h	94 : 63%, 105 : 31%
5	HF·pyridine in THF (12%)	20 min	106 : 77%, 94 * ³ : Trace

*¹ used as a solvent (0.1 M), *² isolated yields, *³ checked by TLC

*⁴ The structure was confirmed using of ¹H NMR.

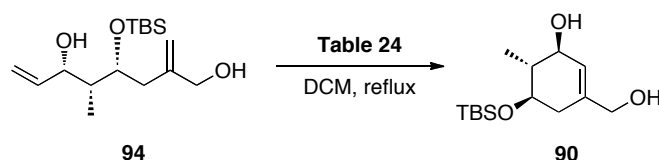
続いて、Grubbs 触媒⁸⁸⁾を用いた閉環メタセシスによって、**94** からシクロヘキセン体 **90** を構築した。ここで、第二世代 Grubbs 触媒が高額であることと、後の大量合成における溶媒量の問題の改善を目指し、**90** の大量合成に向けた種々条件検討を行った。

まず、**94** の設計が、閉環メタセシスに非常に適した構造であると考え、コストを第二世代 Grubbs 触媒の 4 分の 1 程度に抑えられる第一世代 Grubbs 触媒⁸⁹⁾を用いて検討を行った。しかし、反応性に乏しく、かつ **90** の生成が 14% と非常に低収率であったため、DCM (0.01 M) 中で第二世代 Grubbs 触媒を 30 mol% 用いて反応を行ったところ、

収率 81%で **90** が得られた。続いて、触媒の量を 10 mol%に絞ったところ、85%の収率で **90** が得られ、問題なく反応が進行した。このことから、次に溶媒量の検討を行った。溶媒の濃度を 0.01 M から 0.1 M とし、第二世代 Grubbs 触媒を 10 mol%で行ったところ、**90** を収率 85%で得ることができた。そこで、さらに触媒量を減らし、DCM (0.1 M) 中、触媒の等量を 5 mol%として反応を試みたところ、86%という良好な収率で **90** が得られた。すなわち、分子内環化反応にも関わらず、高希釈条件を必要としない方法を確立することができた。

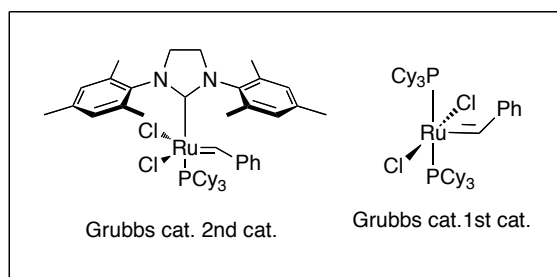
このような結果から、第二世代 Grubbs 触媒の更なる等量の検討を行い DCM (0.1 M) 中、触媒の量を 1 mol%, 0.5 mol%と減少させても、非常に高収率で反応が進行した (Table 24)。

Table 24 閉環メタセシスの検討

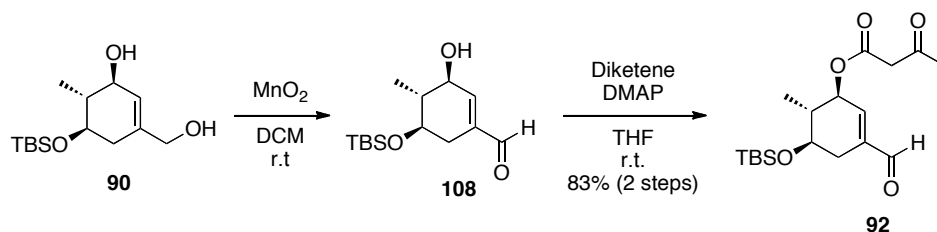


Entry	Reagent	Solvent	Time	Yield*
1	Grubbs 1st cat. (5 mol%)	DCM (0.1 M)	14 h	14%
2	Grubbs 2nd cat. (30 mol%)	DCM (0.01 M)	15 min	81%
3	Grubbs 2nd cat. (10 mol%)	DCM (0.01 M)	1 h	85%
4	Grubbs 2nd cat. (10 mol%)	DCM (0.1 M)	1 h	85%
5	Grubbs 2nd cat. (5 mol%)	DCM (0.1 M)	1 h	95%
6	Grubbs 2nd cat. (1 mol%)	DCM (0.1 M)	10 min	97%
7	Grubbs 2nd cat. (0.5 mol%)	DCM (0.1 M)	20 min	99%

* isolated yields



続いて、**90** からこれまでの手法に従い MnO_2 によるアリルアルコール酸化を行い、さらにジケテンによるアシル化を行うことで Michael-aldol cascade 反応前駆体であるアシル体 **92** とした(Scheme 43)。



Scheme 43 アシル体 **92** の合成

そして、鍵となる Michael-aldol 反応の大量スケールに適用可能かつ再現性の高い反応条件の最適の検討を行ったので以下に示す(Table 25)。

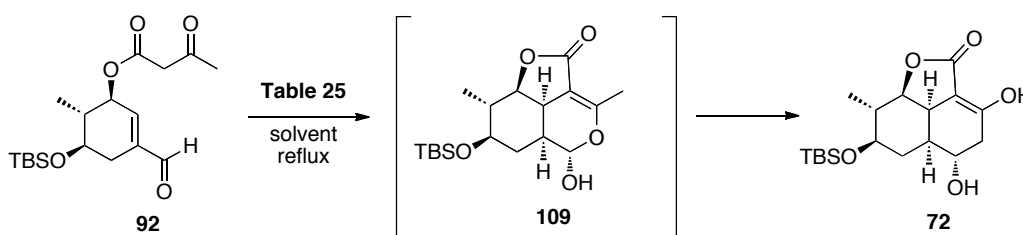


Table 25 Michael-aldol 反応の検討

Entry	Reagent ¹⁾	Solvent	Time	Yield
1	K_2CO_3 (1.0 eq.)	Benzene (0.01 M)	72 h	30-60%
2	Cs_2CO_3 (1.0 eq.)	Benzene (0.01 M)	2.5 h	Decomp.
3	Na_2CO_3 (1.0 eq.)	Benzene (0.01 M)	20 h	N. R.
4	K_2CO_3 (1.0 eq.)	EtOH (0.01 M)	4 h	Complex mixture
5 ²⁾	K_2CO_3 (1.0 eq.)	DMSO (0.01 M)	100 h	Decomp.
6	K_2CO_3 (1.0 eq.)	Benzene (0.1 M)	16 h	45%
7	K_2CO_3 (1.0 eq.)	Toluene (0.1 M)	2 h	73%
8	K_2CO_3 (1.0 eq.)	<i>O</i> -xylene (0.1 M)	1 h	52%

1) Powdered carbonate salts were used. 2) 90 °C

まず、塩基としてこれまでの K_2CO_3 ⁹⁰⁾より塩基性が強い炭酸セシウムと塩基性の低い

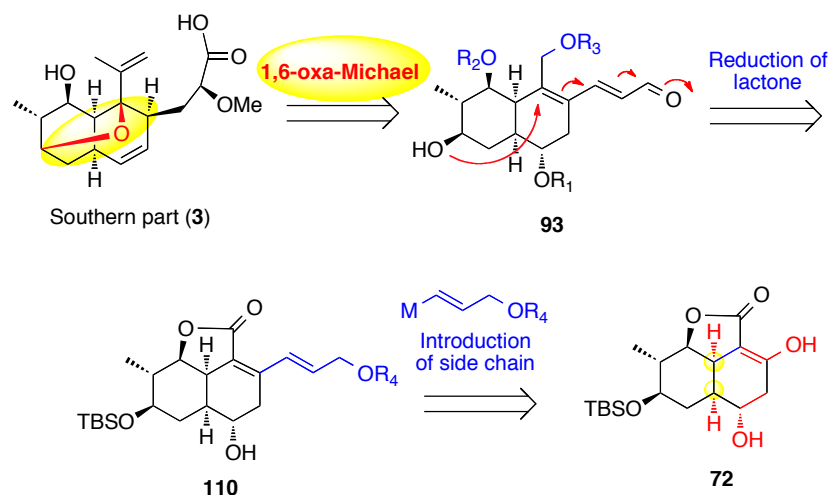
炭酸ナトリウムによる検討を行ったが、反応が進行しない又は、基質の分解が優先する結果となった。この結果から塩基を K_2CO_3 に固定して、それ以降の検討を行うこととし、次に溶媒の検討を行った。プロトン性の極性溶媒である EtOH や、非プロトン性の極性溶媒である DMSO においては複雑な混合物を与えるかもしくは、基質の分解が優先する結果となった。そこで、本反応条件において極性溶媒は適さないと考え、Benzene を用いて希釈条件の検討を行ったところ、分子内環化反応にも関わらず、0.01 M から 0.1 M へと変更しても大幅な収率の低下が見られず、その結果反応時間の大幅な短縮につながった。そこで、さらなる反応時間の短縮のため Benzene よりも沸点の高い芳香族性非極性溶媒である Toluene を用いたところ、72 時間から 2 時間の大幅な短縮に成功し、70%の収率で **72** を得ることができた。さらに、本条件はこれまで問題となった再現性の低さも短時間で反応を完結させることで解決し、大量スケールに適用可能な条件となった。事実、40g スケールにおいても適用可能である。

以上に示した検討の結果より、**3** の合成に重要である鍵中間体 **72** の合成を 12 工程、総収率 28% という効率的な新規合成ルートを確認した。また本合成経路は大量合成においても円滑に進行している。

Scheme 37 に示す前任者のルートにおいては、不斉の導入に用いる Evans-aldol 反応の前駆体合成に 6 工程を要しており、アルドール体 **84** の構築までの収率が 34% と低かった。さらに、**90** の有する不斉の一部を環化体とした後に導入していることや Wittig 反応及び Grignard 反応における副反応の制御が困難であったことも収率の改善を難しくした要因と考えられる。これと比較し、本研究により確立された新規合成ルートにおいては、環化前駆体の炭素骨格形成において、炭素鎖の切断箇所を見直し、比較的大きな市販品誘導体のユニットを利用することで工程数の削減に成功したことが大きな特徴である。さらに、Evans aldol 反応に用いるアルデヒド体を安価な市販品としたことで安定的な原料確保が可能になり、全ての不斉の導入を環化前駆体までに制御できたこと、全体を通して収率に大きく影響する副反応がないこと、さらに鍵反応の1つである Michael aldol cascade 反応においても再現性の低さを解決し、かつ大量スケールに適用可能な条件に最適化できたことも大きな改善点である。その結果、既存の方法に比べ、総工程を 4 工程少なくし、総収率 25% で **72** の合成を達成できたことから、収率を約 5.5 倍向上させることに成功した。これにより、筆者は現在まで **72** の合成を 28 g 完了し、本合成経路が実践的な大量合成法であることを証明した。

II-3-4-3 酸素架橋含有システカリンの構築

次に量的供給が可能となった **72** から、**Southern part (3)** に向けて下記に示すような戦略で合成を進めた。即ち、先に示した戦略の通りに **3** は共役アルデヒド **93** からの 1,6-oxa-Michael 反応により、合成最終段階で架橋部分を構築することで導けるものとし、**93** は **72** からのラクトン部分の開環、有機金属種を用いた側鎖の導入により得られると考えた(Scheme 44)。

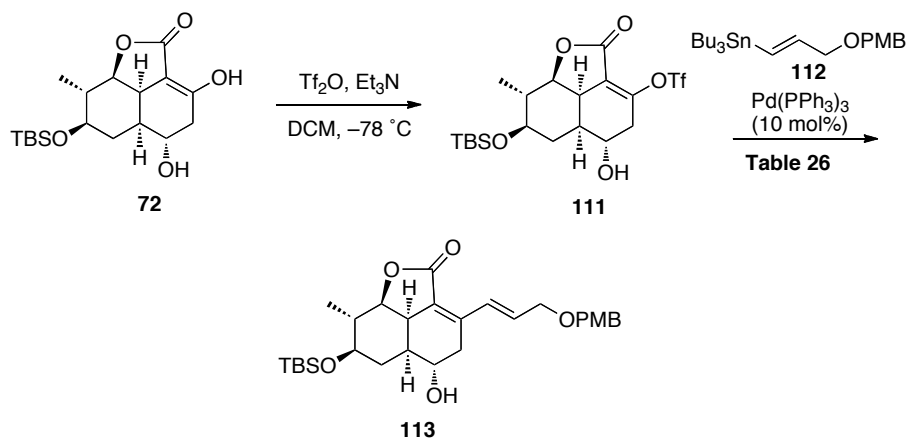


Scheme 44 Southern part (3)の合成戦略

上記の戦略に従い、まず側鎖の導入検討を行うこととした。そこで、著者は比較的穏和な条件で反応が進行し、かつ有機金属種の調製が容易である Stille カップリングに注目した。カップリングパートナーとして **72** からトリフラレート化した中間体 **111** と 2-propyn-1-ol から 2 工程で調製できる有機スズ **112** を用いて以下のような検討を行った(Table 26)。まず、**72** から TiF_2O を用いて -78°C の低温でエノール選択的にトリフラート化し、**27** が不安定であることから精製を行わず Benzene 溶媒中 80°C 、触媒として $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ の条件で Stille カップリングを行ったところ側鎖が導入された **115** を 55% の収率で得ることができた。次に、トランスメタル化を促進するとされている LiCl を添加する⁸⁹⁾と収率の若干の向上が見られた。さらに、極性溶媒である DMF を用いると収率が 92% まで向上し反応時間も 1 時間に短縮できた。また、添加剤として DIPEA を加えたが収率が低下する結果となった。そこで Entry 3 の条件を用い、Pd 触媒を 5mol% まで低減しても大きな収率の低下は見られず良好な収率で **113** を得ることができた(Entry

5)。

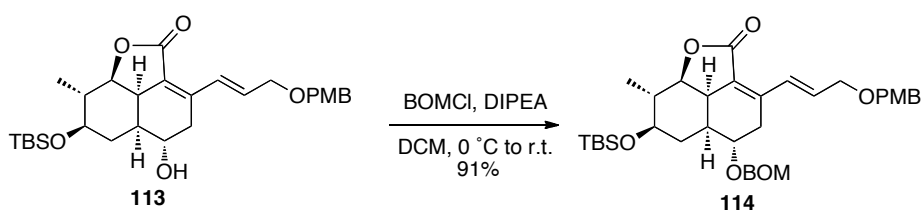
Table 26 側鎖の導入の検討



Entry	Additive	Solvent	Temp.	Time	Yield
1	–	Benzene	80	3 h	55%
2	LiCl	Benzene	80	2 h	66%
3	LiCl	DMF	80	1 h	92%
4	LiCl, DIPEA	DMF	80	1 h	78%
5*	LiCl	DMF	45	1.5 h	87%

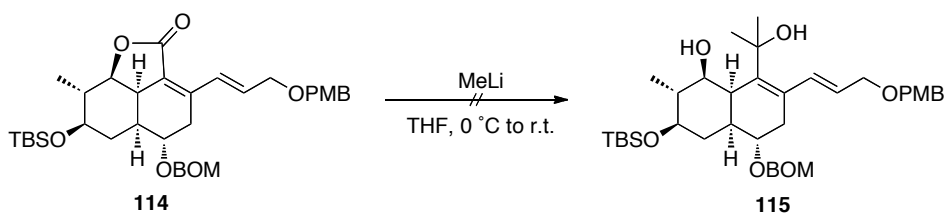
*Pd(PPh₃)₄ 5 mol%

次に得られた、**113** に対し BOMCl を用いて水酸基の保護を行い、BOM 体 **114** とした(Schme 45)。



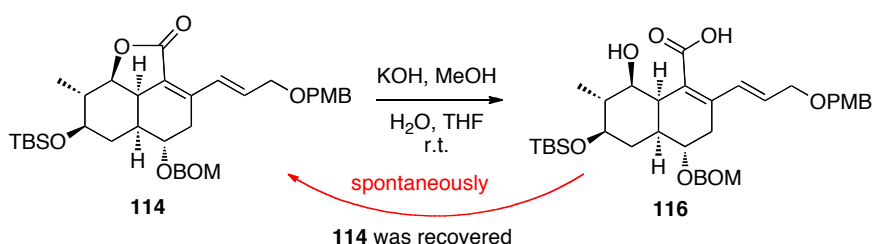
Scheme 45 BOM 体 **114** の合成

続いて、ラクトン部分の開環検討を行った。まず、MeLi を用いたラクソンの開環に続く、炭素ユニットの導入を試みた。しかし、室温まで昇温しても基質の一部が分解するのみで目的物である第三級アルコール **115** を得ることができなかった(Scheme 46)。



Scheme 46 MeLi によるラク톤の開環

114 は歪みの大きい三環性のラクトンであるため求核種が近づきにくいと考え、一度ラクトン部分の加水分解を行い、開環した後に炭素ユニットを導入することとした (**Scheme 47**)。しかし、塩基性条件の加水分解において TLC 上で開環したと思われる高極性の生成物 **116** ($R_f = 0.33$, hexanes/EtOAc = 1/2) が確認されるものの、原料である **114** が回収されるのみであった。これは後処理後の濃縮段階で元のラクトンへの再環化が進行し **114** が得られたものと考えている。



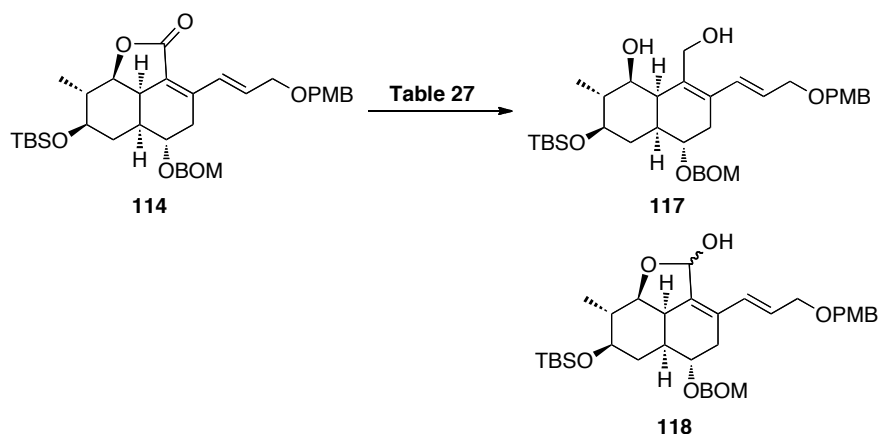
Scheme 47 加水分解によるラク톤の開環

以上のことから、炭素ユニットの直接的な導入を断念し、まずより立体障害の小さいヒドリドによる開環を行い、酸化度を高めた後に炭素ユニットを導入することにした (**Table 27**)。

まず、DIBAL-H を用いるとラクトール **118** を収率 25% とジオール **117** を収率 17% で得た。そこで、得られた **118** に対し種々の変換検討を行ったが、**118** の反応性の低さからそれ以降の変換には至らなかった。この理由として、通常ラクトールはアルデヒドとの平衡関係にあるが、**118** にはアルデヒドへの平衡はなくラクトールとして存在していると考察している。事実、 $^1\text{H NMR}$ においてもアルデヒドのピークは観察されなかった。このことから、これ以降の検討はジオール体 **117** を目的物とすることとした。次に更に強い還元剤である LiEt_3BH では、予想に反し **118** のみを収率 42% で与えるのみであっ

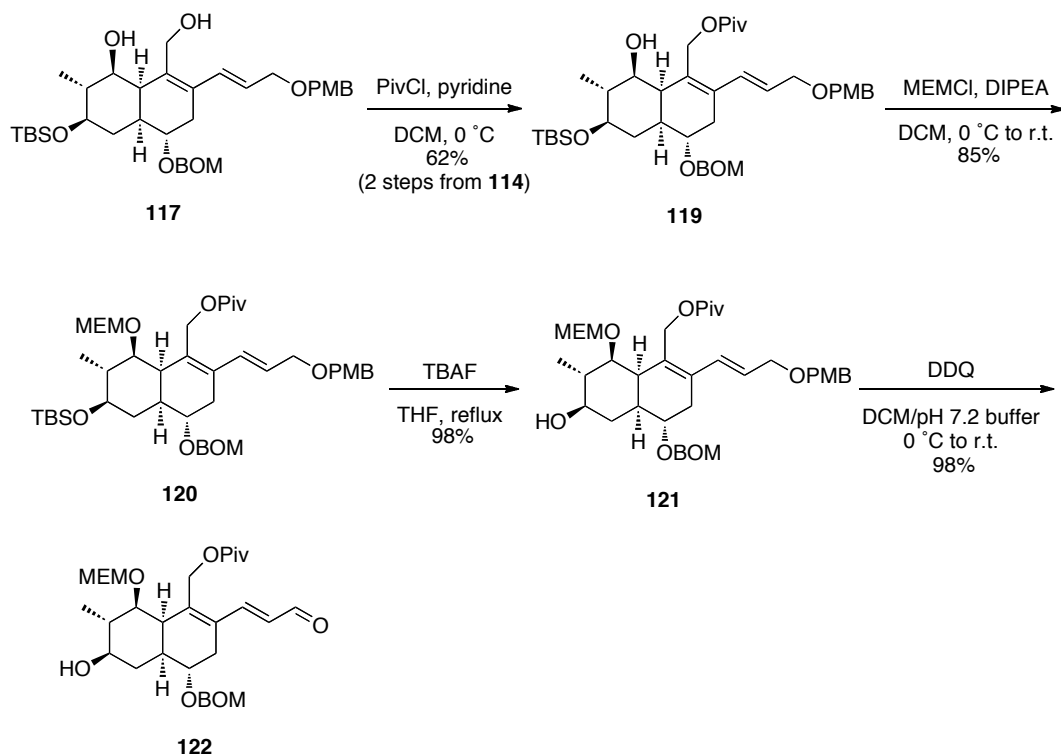
たが、LiAlH₄では目的物である **118** のみを収率 65%で得ることができた。

Table 27 ヒドリドによるラク톤の開環検討



Entry	Reagents	Solvent	Temp.	Time	Yield (%)	
					117	118
1	DIBAL-H	THF	0 °C	3.0 h	17	25
2	LiEt ₃ BH	THF	0 °C	3.0 h	0	42
3	LiAlH ₄	THF	0 °C	1.0 h	65	0

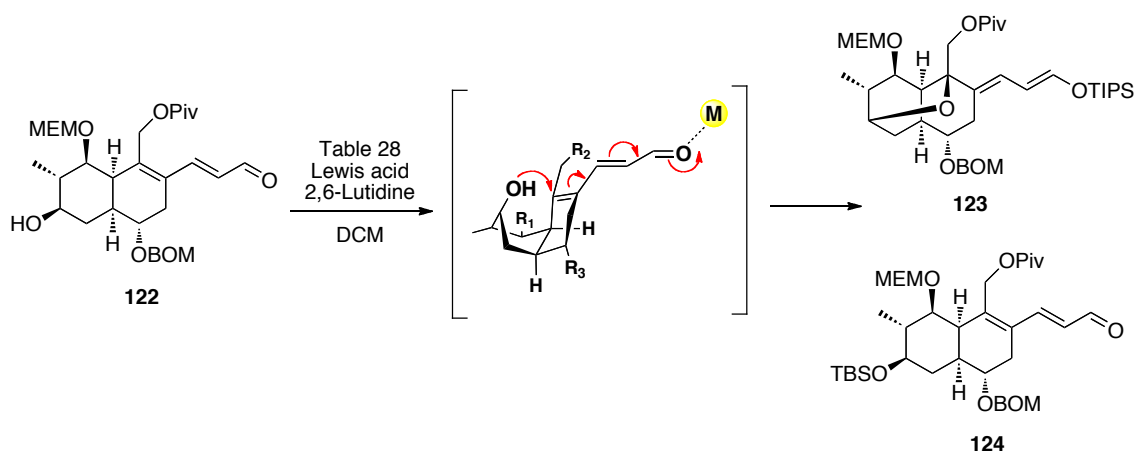
続いて、**117** 対し PivCl を用いて第一級水酸基選択的な保護を行い Piv 体 **119** とした。ここでは **117** が精製時にシリカゲルに吸着し回収率が低下するという問題が生じたため、精製を行わずに 2 工程で収率を算出した。更に、MEMCl を用いて第二級水酸基の保護を行い MEM 体 **120** とし、TBS 基の脱保護を TBAF により、PMB 基の脱保護に続く酸化を DDQ によりそれぞれ行うことで架橋前駆体である共役アルデヒド **122** とした(Scheme 48)。



Scheme 48 共役アルデヒド **122** の合成

次に、鍵となる 1,6-oxa-Michael 反応による架橋形成反応の検討を行った(**Table 29**)。そして、著者は検討を行うにあたり次のような二つのことに注目した。第一に本反応が完結するにはシスデカリン部分が通常不利とされる舟形遷移状態をとる必要があるためアルデヒド部分の活性化が重要になること。第二に retro Michael 反応が容易に起こることが容易に予測されるため架橋形成後にエノラートとして補足する必要があるということである。まず、シリル系のルイス酸である TBSOTf を用いたところ架橋は形成されず二級水酸基が TBS 化された **124** が得られてくる結果となった。そこで、さらに嵩高い TIPSOTf を用いると第二級水酸基がシリル化されることなく架橋を形成したシリルエノール **123** を 98% の高収率で得ることができた。その他にも嵩高いルイス酸である $(\text{C}_6\text{H}_{11})_2\text{BOTf}$ や Michael 付加反応に相性の良いとされるランタノイド系のルイス酸を用いても目的物が確認されなかった。以上のことから本反応が完結するには適切にカルボニルを活性化し、かつ第二級水酸基部分に近づきにくい程の嵩高さを持つ活性化剤の存在が必要になると考えた。

Table 28 架橋形成検討



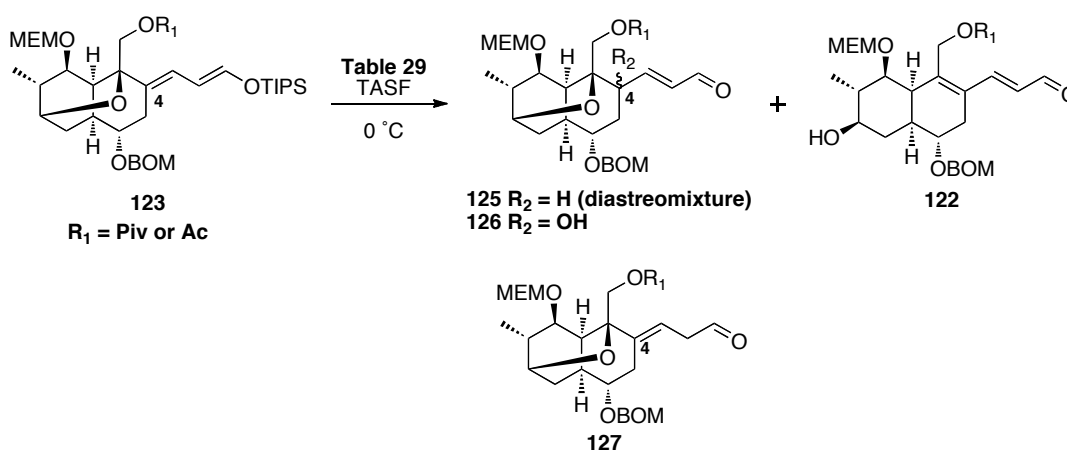
Entry	Lewis acid	Temp.	Yield
1	TBSOTf	-78 °C to r.t.	124 : 80%
2	TIPSOTf	r.t.	123 : 98%
3	Sc(OTf) ₃ , TIPSCl	-78 °C to r.t.	N. R.
4	(C ₆ H ₁₁) ₂ BOTf, TIPSCl	-20 °C to r.t.	N. R.

次に、**3** の構築に向けて必要不可欠である C-4 位の立体化学の構築、即ち TIPS 基の除去に伴う立体選択的プロトン化に取り組んだ(**Table 29**)。本反応において重要になる点がいかに **retro Michael** 反応を抑えて、C-4 位での立体選択的なプロトン化を進行させることである。まず、脱シリル化剤として一般的な TBAF を用いて反応を行うと目的の共役アルデヒドはジアステレオ選択性 2 : 1、収率 10% であった。更に、**retro Michael** 反応が進行した **122** が 43% で得られた。その他にも、HF•pyridine やブレンステット酸である CSA を用いても目的物は低収率、又は **retro Michael** 反応が優先して進行する結果となった。そこで、より中性条件で反応の行える TASF を用いて反応を行うと **125** を収率 21% で得ることができた。このことから、脱シリル化剤は TASF が最適であると考え、更なる検討を行った。まず、立体選択性の向上を目指し、R₁ の置換基を立体障害の小さい Ac 基に変換し同様の条件に伏すと選択性は 9 : 1 まで向上した。しかし、それに伴って C-4 位が酸化された **126** が得られた。これは系内の溶存酸素によるものと考え、脱酸素化した溶媒を用いると大幅に収率の改善ができた。しかし、依然として **126** の生成が確認されたため、更に酸素ラジカルを補足する役割で BHT を添加すると収率は 72% まで向上することができた。更に興味深いことにこの

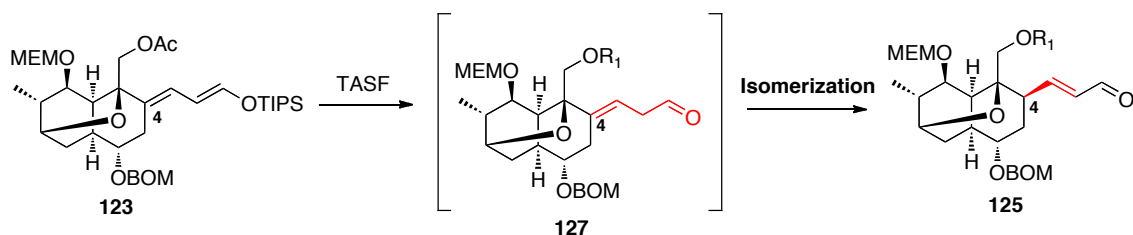
際に非共役アルデヒド **127** が痕跡量確認された。そこで、慎重に反応のモニタリングを行うと **127** から **125** への異性化が TLC 上で確認され、**127** が **125** を与える中間体であることが示唆された。まず、本反応系において α -プロトン化が進行し、**127** が得られた後に、熱力学的に安定な **125** へと異性化が進行したもと考えられる(Scheme 49)。

本生成機構が通常有利な retro Michael 反応を最小限に抑制することが出来た要因であると考えられる。

Table 29 TIPS 基の除去に伴う立体選択的プロトン化

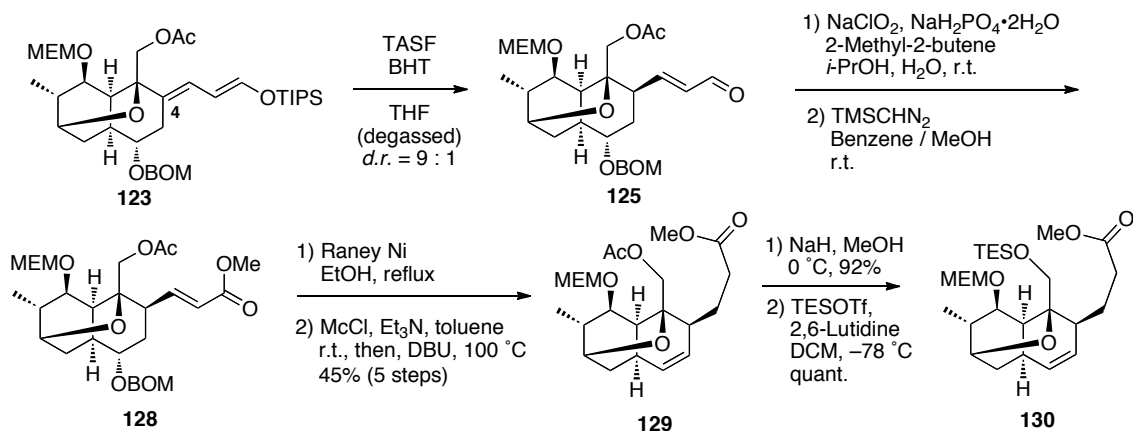


Entry	R_1	Reagent	Solvent	Result(%)		
				125	126	122
1	Piv	TBAF	THF	10 (2:1)	0	43
2	Piv	HF•pyridine	Pyridine	14 (1:1)	0	10
3	Piv	CSA	DCM	0	0	80
4	Piv	TASF	THF	21 (2:1)	0	10
5	Ac	TASF	THF	35 (9:1)	20	7
6	Ac	TASF	THF (degassed)	60 (9:1)	10	10
7	Ac	TASF BHT	THF (degassed)	72 (9:1)	0	10



Scheme 49 共役アルデヒドの生成機構

次に得られた **125** から **3** の構築に向け変換を行った(**Scheme 50**)。しかし、得られたアルデヒドが不安定であり、未精製のままで続く変換を行うことにした。まず、アルデヒド部分の酸化、メチルエステル化により **128** を得て、続く Raney Ni⁹⁰ による α,β -不飽和部分の還元、BOM 基の除去を行い、生じた水酸基のクロロメシル化に続く、脱離反応によりオレフィン **129** を 5 行程、収率 45% で得ることができた。第一級水酸基部分の保護基を TES 基へと変換した **130** を得た。

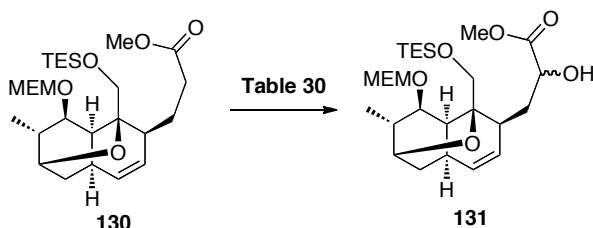


Scheme 50 TES 体 **132** の合成

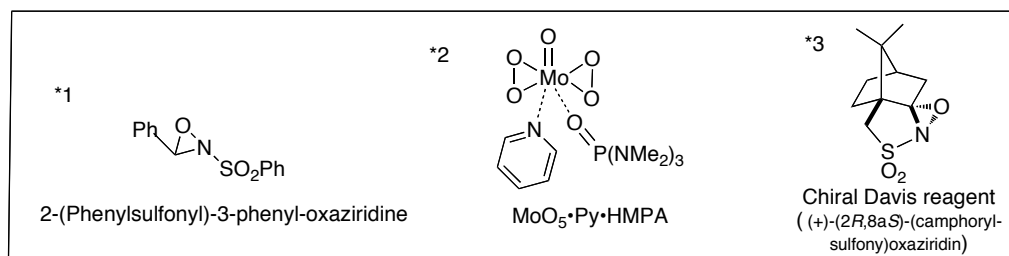
次に α -ヒドロキシ化の検討を行った(**Table 30**)。まず、エステルに対し LDA でエノラートを調製した後に、Davis 試薬⁹¹)を用いて反応を行うと目的の α -ヒドロキシ体 **131** をジアステレオ混合物として、収率 45% で得た。更に、基質の一部が回収される結果となった。また Entry 2 では、エノラートの反応性を上げるために塩基として KHMDS を用いても、収率の改善にはいたらなかった。続い

て、Entry 3 では立体選択性の向上を目指し、不斉 Davis 試薬⁹²⁾を用いたが、選択性、収率、共に満足のいく結果は得られなかった。そこで、類似天然物の合成における Kallmerten の手法を参考に Vedejs 試薬⁹³⁾を用いると 68%まで向上させることが出来た。

Table 30 エステルの α -ヒドロキシル化



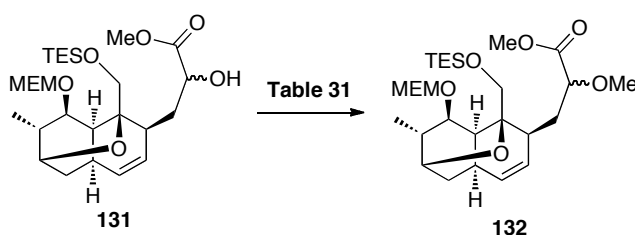
Entry	Oxidant	Base	Result
1	Davis reagent ^{*1}	LDA	45% (3:2), SM; 18%
2	Davis reagent	KHMDS	30% (3:2), SM; 15%
3	Chiral Davis reagent ^{*2}	LDA	32% (3:1), SM; 10%
4	MoO ₅ •py•HMPA ^{*3}	LDA	68% (3:2), SM; 20%



得られたジアステレオ混合物 **131** に対し、メチルエーテル化を行った(**Table 31**)。まず、類似天然物の報告⁷³⁾を参考にして、AgO₂で MeI で反を行うと目的のメチルエーテル体は痕跡量しかえられず、長時間反応を行うと基質が徐々に分解する結果となった。次に、MeOTf を用いると目的物を 62%で得ることが出来たが、本条件においても原料が分解している様子が観察された。そこで、更に強いメチル化剤である Meerwein 試薬⁹⁴⁾を用いて低温下で反応を行うと、速やかに反応は進行し定量的にメチルエーテル体を得ることが出来た。

以上のことから Southern part (3)に相当する **132** の合成を達成し、酸素架橋含有シスデカリン骨格の構築法を確立した。

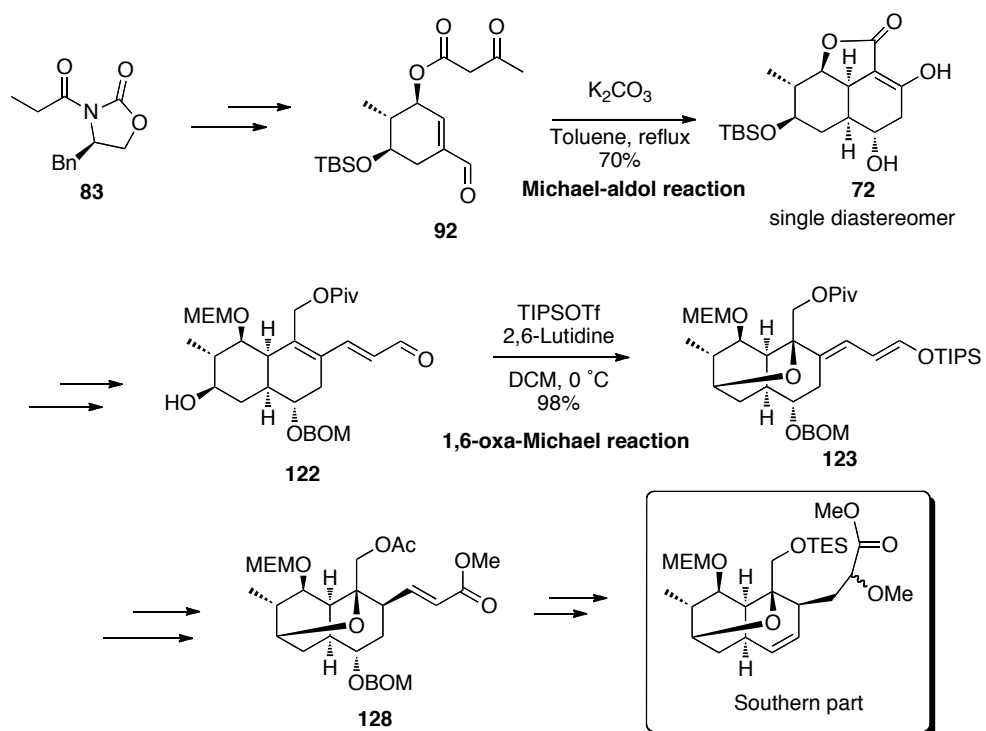
Table 31 α -ヒドロキシエステルのメチル化



Entry	Reagent	Solvent	Temp.	Result
1	AgO ₂ , MeI	DMF	r.t.	trace
2	MeOTf, DTBMP	DCM	0 °C to r.t.	62%
3	Me ₃ OBF ₄ , Proton-Sponge 4 MS	DCM	0 °C	100%

II-3-4-4 II-3 の総括

Southern part (3)の構築において、前任者の知見から、シスデカリン骨格構築後に酸素架橋部分を合成終盤に構築する戦略を立案した。まず、鍵中間体である三環性化合物までの効率的合成法を確立し、鍵反応である Michael-aldol 反応において収率、及び反応条件の最適化により、**72**の量的供給を可能とした。更に、側鎖の導入、ラクトン部分の開環に続く、1,6-oxa-Michael 反応により架橋を構築し、**Southern part (3)**を合成し、酸素架橋含有シスデカリン骨格の構築法の確立を達成した(**Scheme 51**)。



Scheme 51 Southern part の合成

II-4 10員環ラク톤の構築検討

Northern part (2)と Southern part (3)の構築法の確立に成功したため、次に(*E*)-三置換オレフィン含有 10員環ラク톤の構築検討を行った。

中員環である10員環は小員環を除いた環の中で最もひずみエネルギーの大きな環とされている(Fig. 25)⁹⁵。更に、Luminamicin (1)有する10員環内には、ネオペンチル位から伸びる歪んだ三置換オレフィンが存在することからも、その構築は困難であることが容易に予想できた。

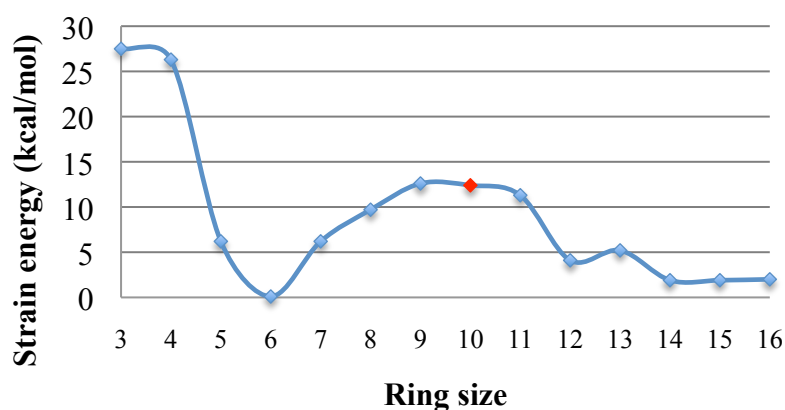


Fig. 25 環のサイズとひずみエネルギーの関係

Luminamicin (1)の骨格に類似した構造を持つ天然物として Branimycin と 18-Deoxynargenicin A₁があるが、これらの天然物は Kallmerten および Mulzer らによって全合成が達成されている (先述) (Fig. 26)。

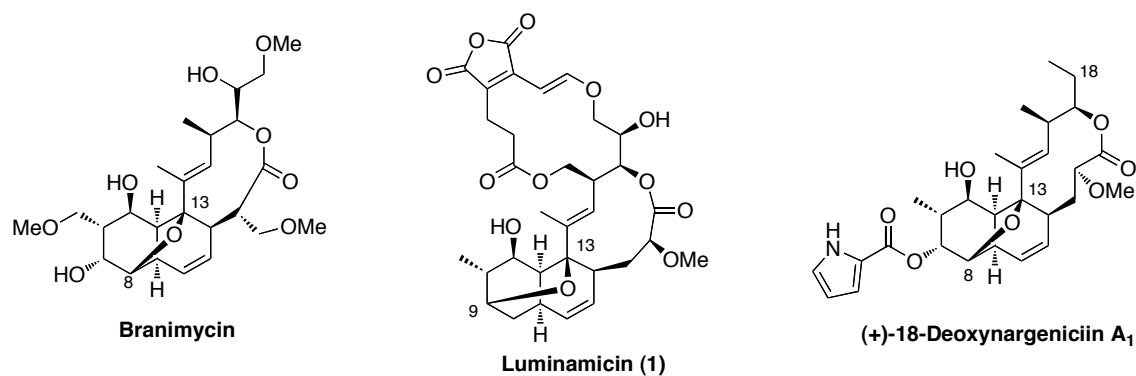
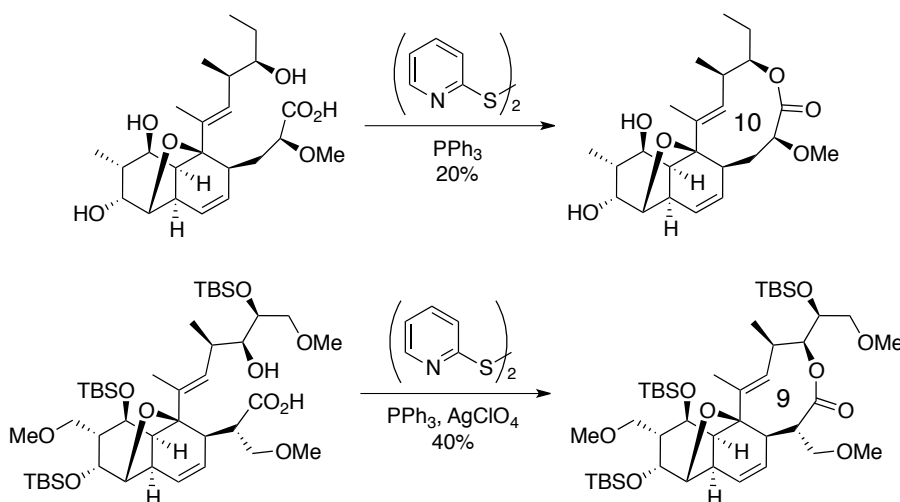


Fig. 26 18-Deoxynargenicin A₁, Luminamicin (1), Branimycin

これらは、両者ともに三置換オレフィンをもつ 10 および 9 員環ラクトンがシステカリン骨格に縮環した構造を持っており 1 の部分骨格に極めて似ている。Fig. 26 からも分かるようにこれら二つは 1 と同様、最もひずみエネルギーの大きい環のサイズである。このことから 10 および 9 員環の構築は難しいと予想できるものの、彼らはこの中員環をマクロラクトン化により構築している (Scheme 52)。



Scheme 52 18-Deoxynargenicin A₁と Branimycin の合成におけるマクロラクトン化

II-4-1 メタセシスによる 10 員環ラクトンの形成検討

まず、メタセシスを用いたカップリングを検討した。オレフィンメタセシスに用いるルテニウムアルキリデン錯体は官能基許容性がよく取り扱いが容易であるという長所がある。触媒は以下に示す Grubbs 触媒系、すなわち中性配位子を含む五配位ルテニウム錯体を用いた (Fig. 27)。一般的によく用いられる Grubbs 第二世代触媒や熱に比較的安定である Hoveyda-Grubbs 第二世代触媒⁹⁶⁾、またこれらがつ二つのメシチルを *o*-トリルとすることで立体障害を少なくした触媒⁹⁷⁾などである。また、反応前に配位子開裂を必要としない四配位カチオン性錯体、すなわちルテニウム交換が速いとされる Piers-Grubbs 第二世代触媒⁹⁸⁾などもある。

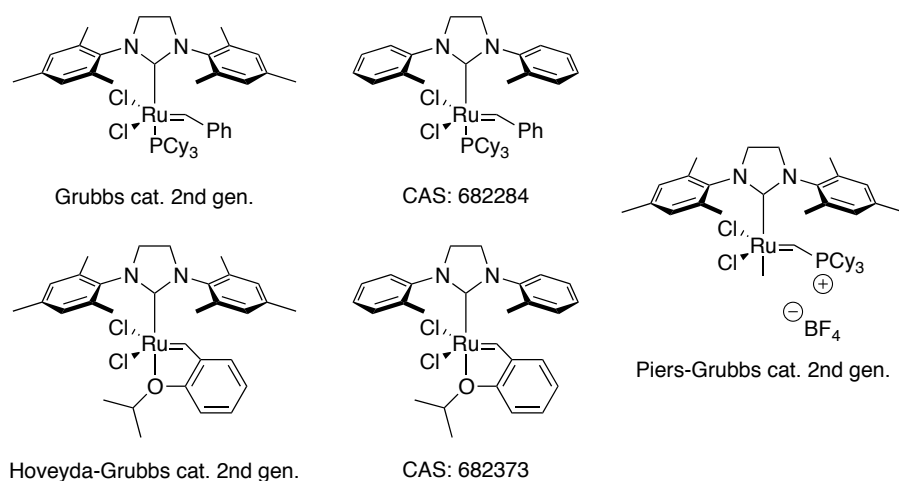
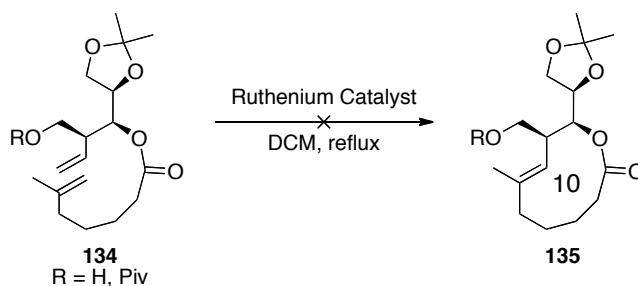


Fig. 27 オレフィンメタセシスに用いた触媒

II-4-1-1 閉環メタセシスによる 10 員環ラク톤の構築

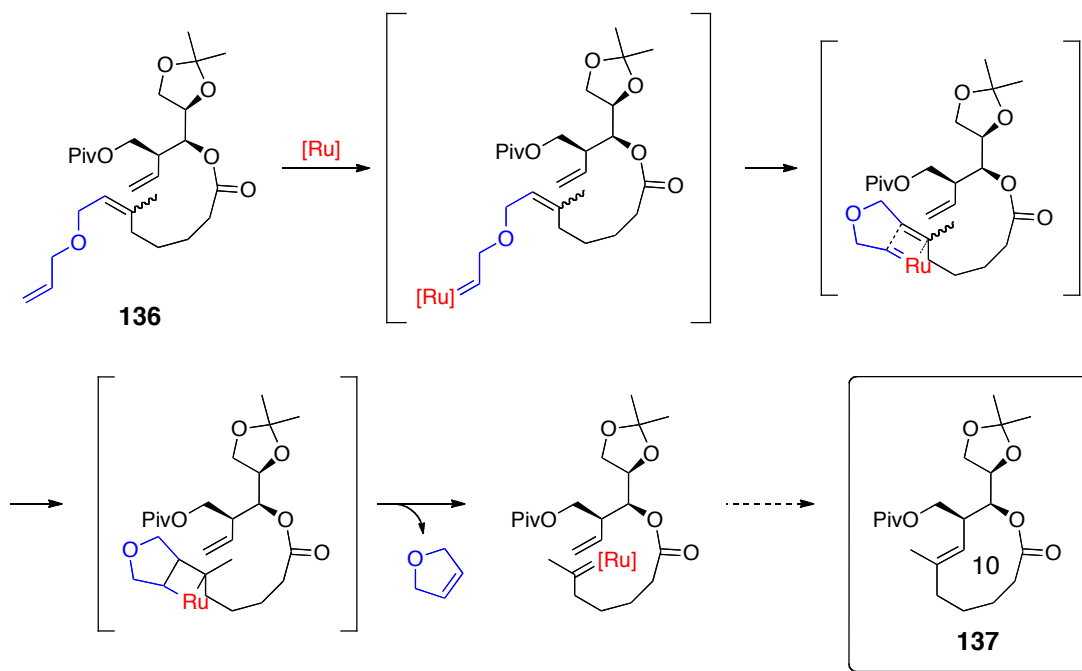
初めに、閉環メタセシスの検討を行った。基質としては、以下のモデル化合物を設計し、種々検討を行った (**Scheme 53**)。



Scheme 53 閉環メタセシスによる 10 員環 **135** の構築検討

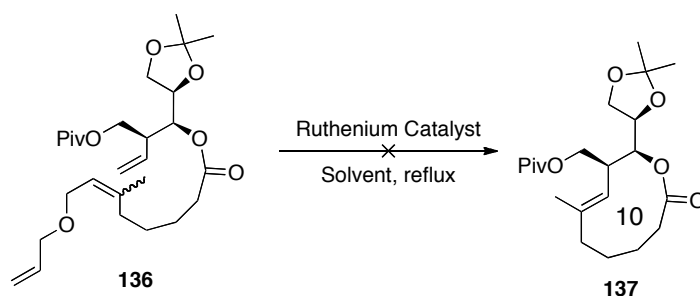
検討ではジクロロメタン中加熱還流下で反応を行い、ルテニウム触媒は **Fig. 28** に示す五種類のタイプを全て検討した。しかし、いずれの場合でも 10 員環ラク톤 **135** は得られなかった。その理由の一つとして **134** の二置換オレフィンにルテニウム錯体が配位できていない理由が考えられる。そこで Zhao らが報告しているリレー閉環メタセシスの原理⁹⁹⁾を試みた。本反応は以下のメカニズムで反応が進行することが期待できる (**Scheme 54**)。すなわち、まずルテニウム触媒がリレー基質 **136** の最も立体的に空い

ているタイプ I の末端オレフィンに配位する。その後、内部に存在する三置換オレフィンとルテナサイクルに入ること最も閉環しやすい 5 員環を形成し、ジヒドロフランが系外へと放出される。これにより配位しにくい二置換オレフィンにルテニウムが移動することで、閉環メタセシスが進行するというものである。



Scheme 54 期待するリレー閉環メタセシスの反応機構

そこで、筆者も実際に基質へリレー側鎖を導入した **136** を合成し、リレー閉環メタセシスを行った (**Scheme 55**)。



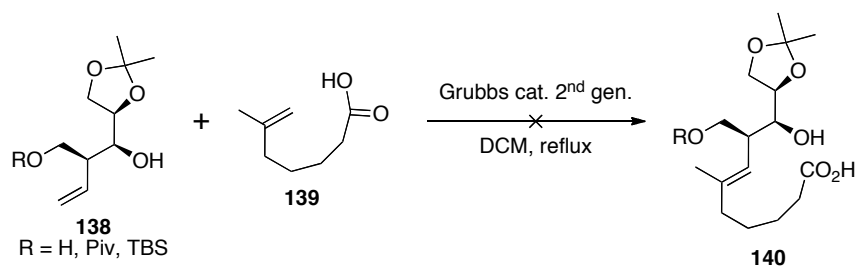
Scheme 55 リレー基質 **136** を用いた閉環メタセシスの検討

触媒は **Fig. 28** に示す触媒を全て用い、より高温で反応を行うため、溶媒はジクロロメタンの他にトルエンやベンゼンを用い加熱還流下で反応を行った。しかし、得られるのは **136** からジヒドロフランが脱離した基質のみであり、いずれの場合でも 10 員環ラクトン **137** の合成は困難であった。また、Grubbs 第二世代触媒を用いた場合、タイプ I のオレフィンの異性化が起こり、二重結合が内部へと異性化したものが得られる場合もあった。

以上の結果から、閉環メタセシスを用いた 10 員環の形成は困難と予想されたため、ひずみの大きい 10 員環形成を伴わない交差メタセシスの検討を行った。

II-4-1-2 交差メタセシスによる三置換オレフィンの構築検討

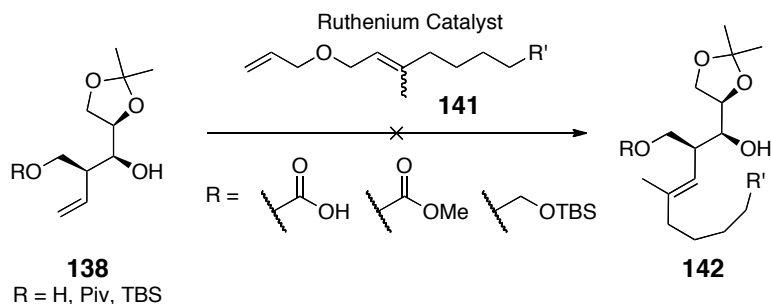
本手法は分子間での交差メタセシスにより三置換オレフィンを構築した後、エステル化すなわちマクロラクトン化により 10 員環を構築する戦略である。交差メタセシスによる三置換オレフィンの構築が可能であれば、ひずみエネルギーの大きい 9 あるいは 10 員環を構築している Kallmerten や Mulzer の手法を適用することが可能であると考えた。検討では、ジクロロメタンの加熱還流下、閉環メタセシスの際に若干の変化が見られた Grubbs 第二世代触媒を触媒として反応を行った (**Scheme 56**)。



Scheme 56 交差メタセシスによる三置換オレフィンの形成検討

検討の結果、いずれの基質の場合においても目的である三置換オレフィン **140** は得ることができず、中程度の収率で原料回収に留まった。また、わずかではあるが、**138** の R = Piv, TBS の場合には自身のダイマー体が確認できた。

そこで、交差メタセシスにおいても、リレー閉環メタセシスの原理を応用しリレー基質を導入した **141** を用いた検討を行った (**Scheme 57**)。



Scheme 57 リレー基質を導入したモデル化合物 **141** による交差メタセシスの検討

リレー交差メタセシスも交差メタセシスと同様、溶媒にジクロロメタン、触媒として Grubbs 第二世代触媒を用いて検討を行った。しかし、いずれの基質においても目的物 **142** は得られず中程度の収率で **138** が回収されるのみであり、これらのダイマー体も確認されなかった。

近年、Robinson らは望みの交差メタセシス成績体を得るためには、基質のオレフィンへ置換基を導入し、あえて立体障害を生じさせることで効率的に生成物を得るという手法を報告している¹⁰⁰⁾ (**Fig. 28**)。すなわち、一置換オレフィン **A** と二置換オレフィン **B** の交差メタセシス反応を行うと、ルテニウムはまずタイプ I である **A** に配位しその後 **B** との立体障害を避けるようにルテナシクロブタン中間体を形成する。しかしこの場合は **B** とのルテニウム交換が起こるのみで望みの **D** の生成はわずかであり、タイプ I である自身が反応してダイマー **C** となる。一方、**A** の末端へメチル基を二つ導入した **A'** は立体障害の逆転が起こり、メチルを導入した末端側が立体的に嵩高くなる。するとルテニウムはタイプ III となった **A'** ではなく二置換オレフィンである **B** へと配位し、その後立体障害を避けるようにルテナシクロブタン中間体を形成する。本中間体は望みの生成物 **D** が形成される経路をたどるため、**D** を主生成物として与え、**A'** 自身はタイプ III であることからダイマー化を起こさない。

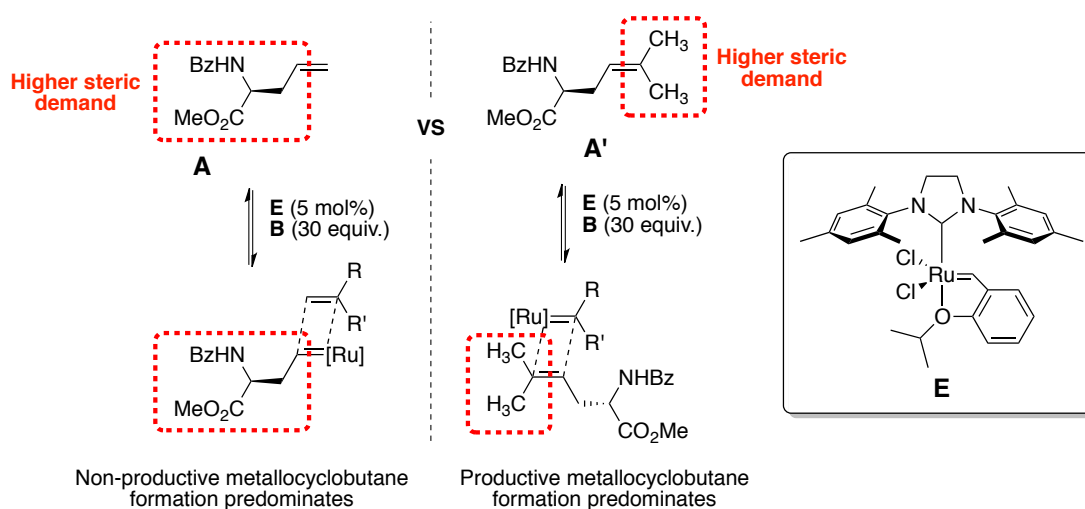
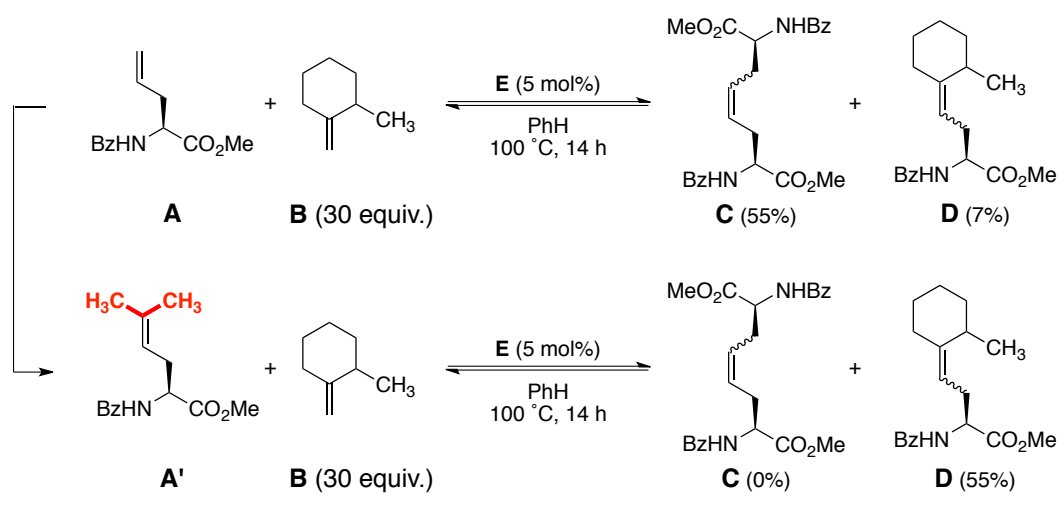
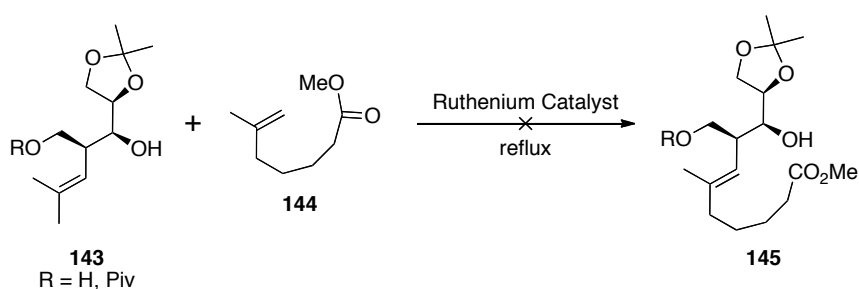


Fig. 28 Robinson らにより報告された立体障害による反応性の差異

そこで筆者もこの Robinson らの方法論を参考に末端へ二つのメチル基を導入したモデル化合物 **143** を合成し、検討を行った (**Scheme 58**)。



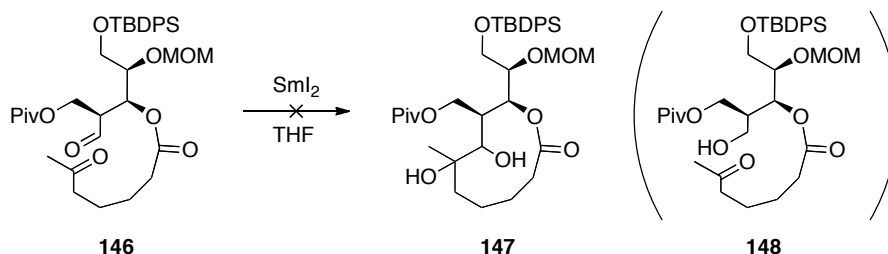
Scheme 58 Robinson らの報告に基づいた交差メタセシスの検討

まず、**143** に対し 30 等量のエステル **144** を用い、ジクロロメタン中 Grubbs 第二世代触媒を用いて反応を試みたが、反応は進行せずに原料回収に留まった。また、Robinson らの報告している条件と同じく、ベンゼン中、Hoveyda-Grubbs 第二世代触媒を用いて反応を行ったが、同様に原料回収のみだった。

以上の種々検討の結果、閉環や交差といったメタセシスによる 10 員環形成あるいは三置換オレフィンの形成は困難であると考えられる。

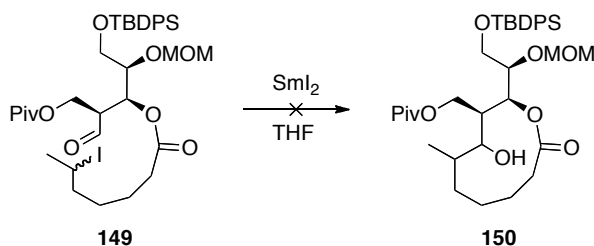
II-4-2 ピナコールカップリングによる閉環検討

本手法はエステル化によりラクトン部分を構築した後、三置換オレフィンに対応する部分でのピナコールカップリングにより 10 員環を形成し、その後三置換オレフィンを段階的に構築する手法である。カルボニル化合物の二量化反応であるピナコールカップリングは、官能基選択性が高く、複雑な環の合成に有用である¹⁰¹⁾。従って筆者は以下に示すモデル化合物 **146** を合成し種々検討を行った (Scheme 59)。



Scheme 59 モデル化合物 **146** を用いたピナコールカップリングの検討

溶媒にテトラヒドロフランを用い、ランタノイド金属として汎用されるヨウ化サマリウムを用いて検討を行った。活性化剤として HMPA、プロトン源としてメタノールの添加、また温度を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ から $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ に昇温するなど種々検討を行ったが、目的の 1,2-ジオール **147** は得られずいずれの条件においてもアルデヒド部分が還元された生成物 **148** が得られるのみであった。そこで、閉環が起こらない理由としてメチルケトン部分の反応性が悪いと考え、ケトン部分をヨウ素へ置き換えた基質 **149** へ変換し同様の検討を行ったが、10 員環ラクトン **150** は合成できなかった (Scheme 60)。

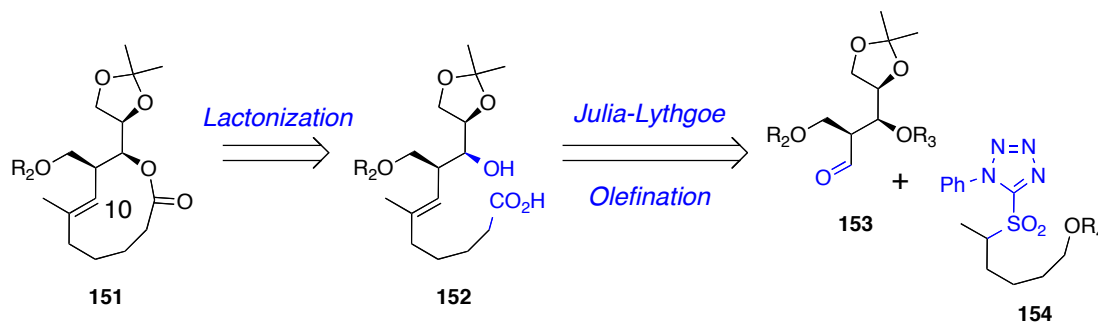


Scheme 60 ヨウ素を導入した基質 **149** でのピナコールカップリング

以上の結果から、ピナコールカップリングを用いた 10 員環の形成も断念した。

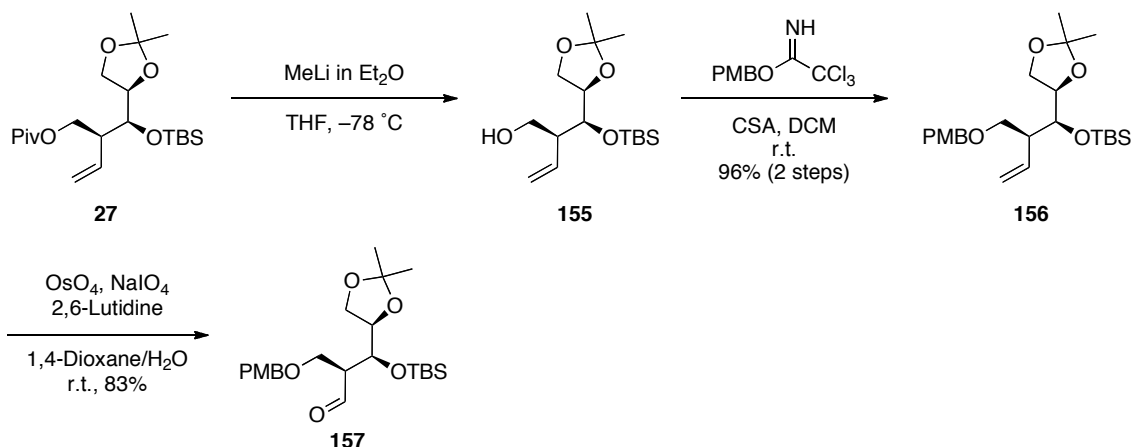
II-4-3 Julia-Lythgoe オレフィン化を用いた三置換オレフィンの構築

続いて、分子間でオレフィンを形成する反応として Julia-Lythgoe オレフィン化¹⁰²⁾を試みた。本手法は、三置換オレフィンを形成した後、マクロラクトン化により 10 員環を形成する戦略である。本法のメリットとして、リチオスルホンの求核性が高く他のオレフィン化に比べ多置換オレフィンを比較的良好に与えることが挙げられる。一方、デメリットとしてオレフィン形成に二段階を要すること、*E/Z* の幾何選択性が乏しいことが挙げられるが、1998 年に Kocienski らによって *E* 選択性を向上させ、またワンポットで合成可能な改良法が報告されていること¹⁰³⁾から用いた。以下にモデル化合物を用いた三置換オレフィン含有 10 員環ラクトンの逆合成解析を示す (**Scheme 61**)。望みの三置換オレフィン含有 10 員環ラクトン **151** は、セコ酸 **152** のマクロラクトン化により合成可能と考え、**152** はアルデヒド **153** とフェニルテトラゾール(PT)-スルホン **154** を用いた分子間での Julia-Lythgoe オレフィン化を行うことで三置換オレフィンを構築できると考えた。不斉中心を 3 つ持つ **153** は筆者が構築法を確立した Northern part (**2**) の合成中間体である **27** から導き、**154** は市販品の 6-oxoheptanoic acid から数工程で導ける。



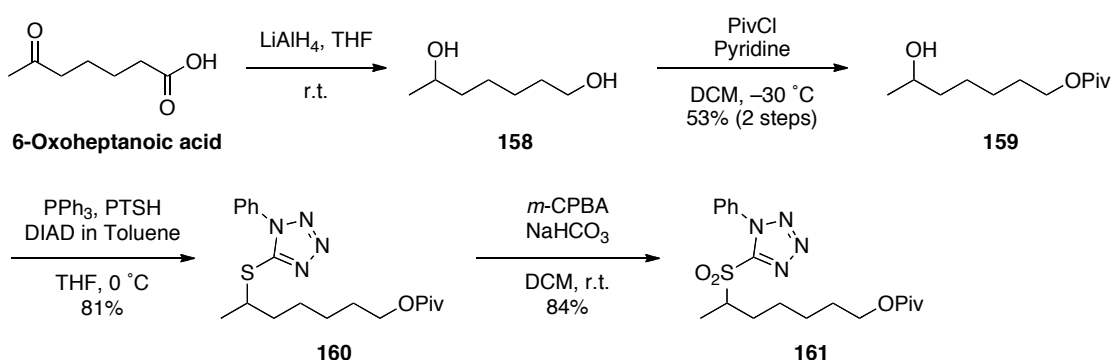
Scheme 61 モデル化合物を用いた 10 員環ラクトンの逆合成解析

まず初めにアルデヒドの合成を行った。先に合成した **27** に対し、メチルリチウムを用いてピバロイル基の脱保護を行いアルコール **155** とした後、生じた第一級水酸基を PMB 基で保護することでアルデヒド前駆体 **156** とした。続いて四酸化オスミウムと過ヨウ素酸ナトリウムを用いることでアルデヒド **157** を合成した (Scheme 62)。



Scheme 62 アルデヒド **157** の合成

続いてPT-スルホンの合成を行った。市販品の 6-oxoheptanoic acid を出発原料とし、水素化リチウムアルミニウムを用いてジオール **158** へと還元した後に第一級水酸基選択的にピバロイル基で保護することで第二級アルコール **159** とした。その後 5-メルカプト-1-フェニル-1*H*-テトラゾールを用いた光延反応¹⁰⁴⁾によりスルフィド **160** とし、最後に *m*-クロロ安息香酸を用いた酸化により 81%の収率で **161** を合成した (Scheme 63)。



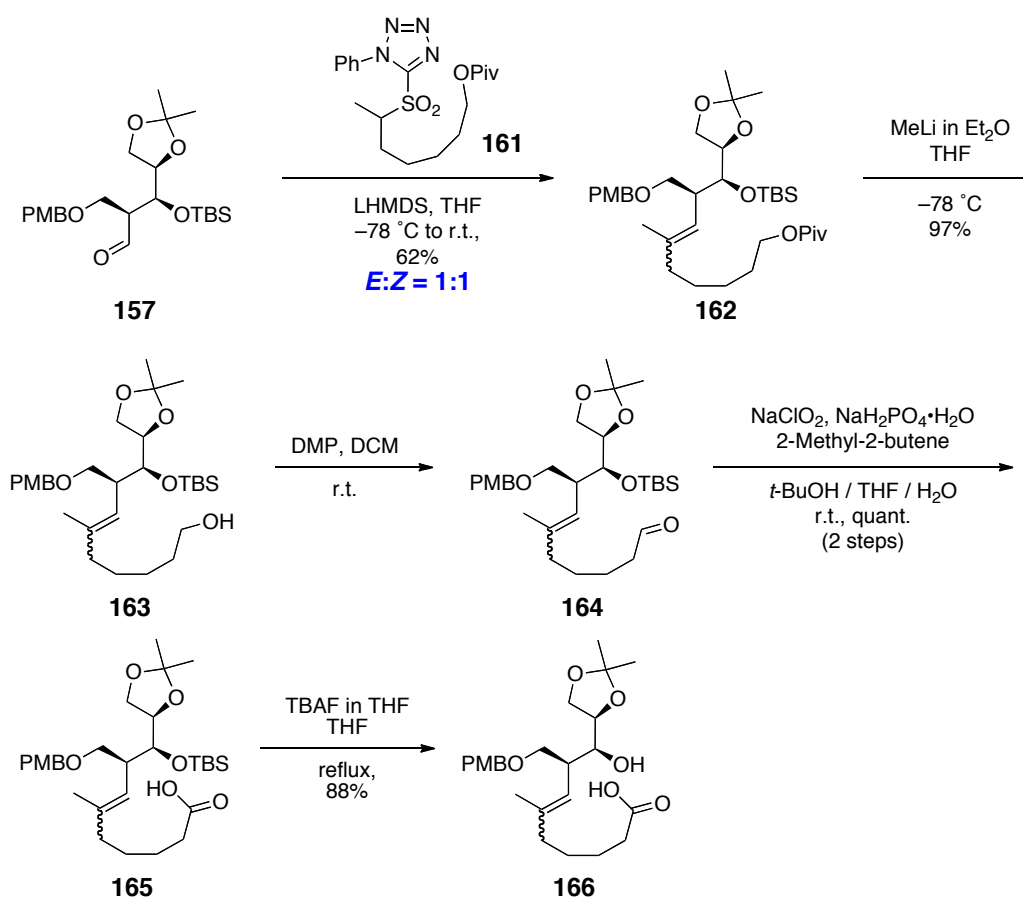
Scheme 63 PT-スルホン **161** の合成

これにより Julia-Lythgoe オレフィン化の Julia-Kocienski 改良法に用いる基質が合成できたので実際にオレフィン化を行った。

PT-スルホン **161** と 1.1 等量用の LiHMDS を用いてスルホネートを形成した後、アルデ

ヒド **157** を加えて反応を行ったところ $E/Z = 1/1$ で三置換オレフィン **162** を収率 62% で得た。またこれら (E)-体と (Z)-体は分離不可能な異性体であり、セコ酸 **166** を含めいずれの段階でも分離することはできなかった。

続いてメチルリチウムを用いてピバロイル基の脱保護を行い、生じた第一級水酸基を順次 Dess-Martin 酸化、Pinnick 酸化の条件に付すことで定量的にカルボン酸 **165** とした。そして最後に THF 中、TBAF を用いて二級水酸基の TBS 基の脱保護を試みたが、室温で攪拌したところ反応が進行しなかったため、加熱還流を行うことでセコ酸 **166** を収率 88% で合成した (Scheme 64)。

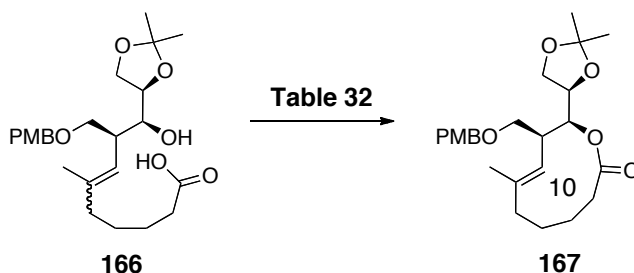


Scheme 66 セコ酸 **166** の合成

II-4-4 10員環ラク톤の構築

環化前駆体の合成ができたため、次に鍵となる 10 員環ラク톤の形成検討を行った (Table 32)。

Table 32 マクロラクトン化の検討



Entry	Condition	Temp.	Time	Result
1	MNBA, DMAP DCM (0.0035 M)	r.t.	3 h	167 : 10% Dimer: 14%
2	Dipyridyldisulfide, PPh ₃ Toluene (0.0015 M)	reflux	16 h	Activated ester: 73%
3	2,4,6-Trichlorobenzoyl chloride DMAP, DIPEA, Benzene (0.0035 M)	reflux	17 h	167 : 16% Dimer: 28%

まず初めに穏和な条件である椎名マクロラクトン化を試みた。MNBA と DMAP のジクロロメタン溶液へゆっくりと原料を滴下したところ、原料は速やかに消失し、望みの三置換オレフィン含有 10 員環ラク톤 **167** を 10% の収率で得ることができた。また、20 員環を形成したダイマー体が 14% 得られた。次に Kallmerten および Mulzer らも用いている Corey-Nicolaou マクロラクトン化¹⁰⁵⁾を試みたが、環化は進行せずに 73% の収率で活性エステル体が得られた。続いて山口マクロラクトン化¹⁰⁶⁾を試みた。原料、2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリドおよび DIPEA のベンゼン溶液を室温で 5 時間攪拌した後、加熱還流した反応溶液中へ DMAP を 17 時間かけて滴下した。その結果、Entry 1 より収率改善が見られ、**167** が 16%、ダイマー体が 28% 回収された。

続いて得られた **167** の幾何異性を解析した。三置換オレフィンの一つの置換基がメチル基である場合、立体圧縮 (steric compression) 効果により以下の規則性が見られる¹⁰⁷⁾。

- オレフィンのプロトンとメチル基が *cis* である場合、メチル基の ^{13}C NMR 化学シフト値は $\delta = 21\sim 28$ ppm
- オレフィンのプロトンとメチル基が *trans* である場合、メチル基の ^{13}C NMR 化学シフト値は $\delta = 11\sim 18$ ppm

これは、アルキル基はプロトンと比較して「嵩高い」ため、メチル基と *cis* の関係にある場合、メチル基を圧迫(圧縮)して高磁場側へシフトさせるためと考えられている。今回得られた **167** の場合、メチル基の ^{13}C NMR 化学シフト値は $\delta = 26.3$ ppm に観測されたことから(*Z*)-体であることが示唆される。また、アリルメチル部分とオレフィンプロトンの $n\text{Oe}$ が観測されたことからこの結果が支持される (**Fig. 29**)。

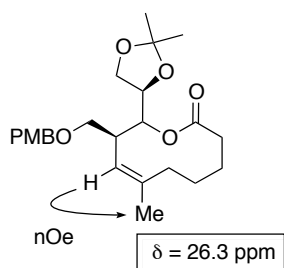


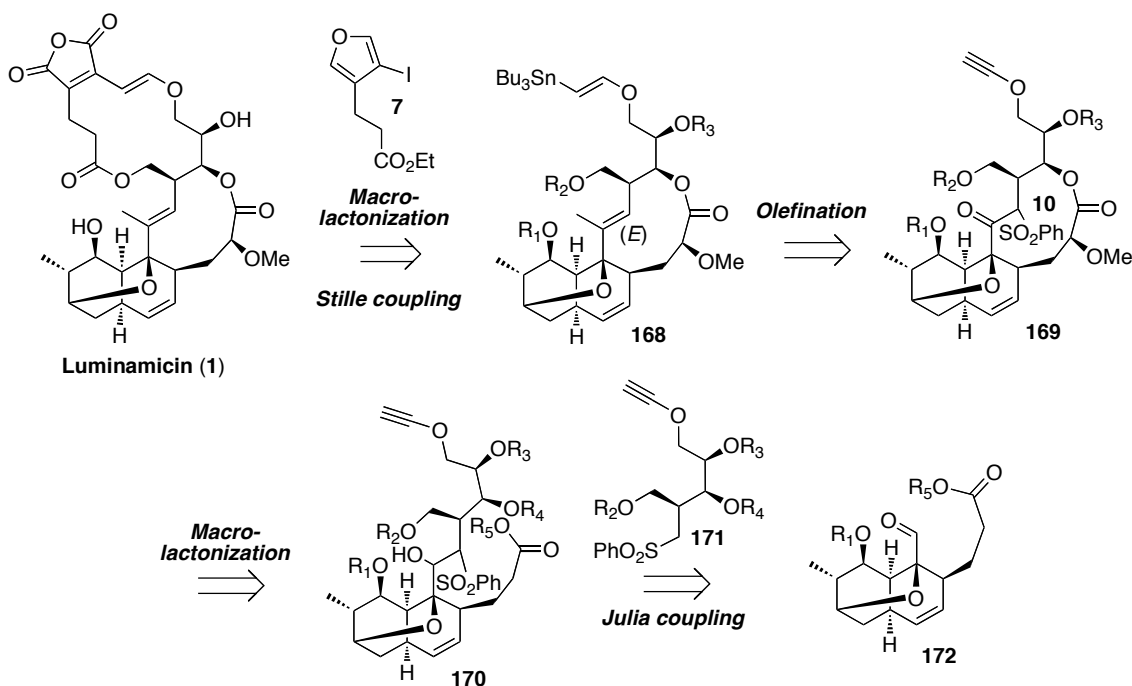
Fig. 29 三置換オレフィンの幾何異性の解析

上記結果より、三置換オレフィンの幾何は(*Z*)-体ではあるものの、通常構築が困難とされる 10 員環ラク톤を構築することができた。しかし実際の Luminamicin (**1**)の構築では、所望の(*E*)-体を得るためには新たな戦略が必要になる(詳細は事項にて説明する)。また、1963年に Corey らは 1,2-ジオールをチオ炭酸化した後、立体特異的にオレフィンを構築する方法を報告している¹⁰⁸⁾。この方法では **Scheme 65** に示した例¹⁰⁴⁾のように高度に歪んだシクロアルケンも合成可能であることから、**1** の構築において(*Z*)-体が優先的に得られた場合でも(*E*)-体へとオレフィンを異性化が可能であると考えられる。

II-5 Luminamicin の合成検討

II-5-1 合成戦略

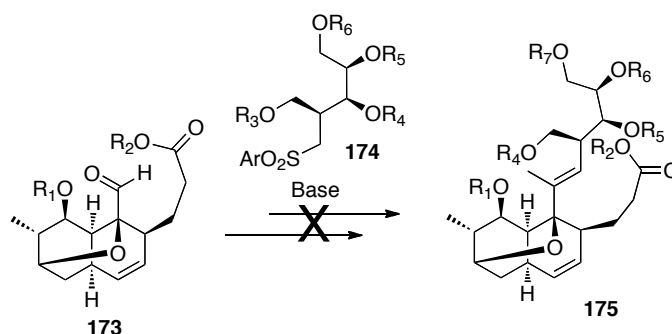
Luminamicin (**1**)を合成するにあたり、これまでの知見から不安定と予想される共役エノールエーテル部分を合成終盤にて確立した手法を用いて構築する戦略を立案した (Scheme 67)。即ち、**1** はアルキンから調製できるビニルスズ **168** とヨウ化フラン **7** との Stille カップリングによる共役エノールエーテル部分の構築に続くマクロラクトン化により得られるものと考えた。そして、**168** の三置換 (*E*)-オレフィンの構築については、先に示した検討結果より、その歪みの大きさからマクロラクトン化は不利であると考え、**10** 員環構築後に立体選択的に構築する計画を立案した。即ち、**3** の三置換オレフィン部分はケトスルホン **169** からのカルボニル基を足がかりとしたオレフィン化反応により得られる考え、**169** はマクロラクトン化により **170** から 10 員環部分を構築することで得られるものとし、**170** はアルデヒド **171** とスルホン **172** との Julia カップリングにより得られるものと考えた。



Scheme 67 Luminamicin (**1**)の逆合成解析

II-5-2 分子間 Julia カップリングの検討

三置換オレフィンを構築すべく、まず、アルデヒドとスルホンを用いて分子間 Julia カップリングの検討を行った。しかし、何れの条件においても目的のカップリング体は得ることが出来なかった(Scheme 68)。これは、ネオペンチル位から伸びるアルデヒドの反応性が著しく低いためであると考察した。そこで反応点を近づける目的で分子内 Julia カップリングを試みることにした。

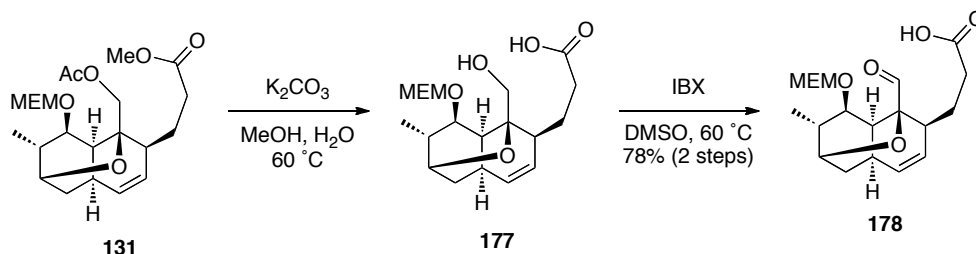


Scheme 68 分子間 Julia カップリングの検討

II-5-3 分子内 Julia カップリングの検討

II-5-3-1 アルデヒド-カルボン酸ユニットの合成

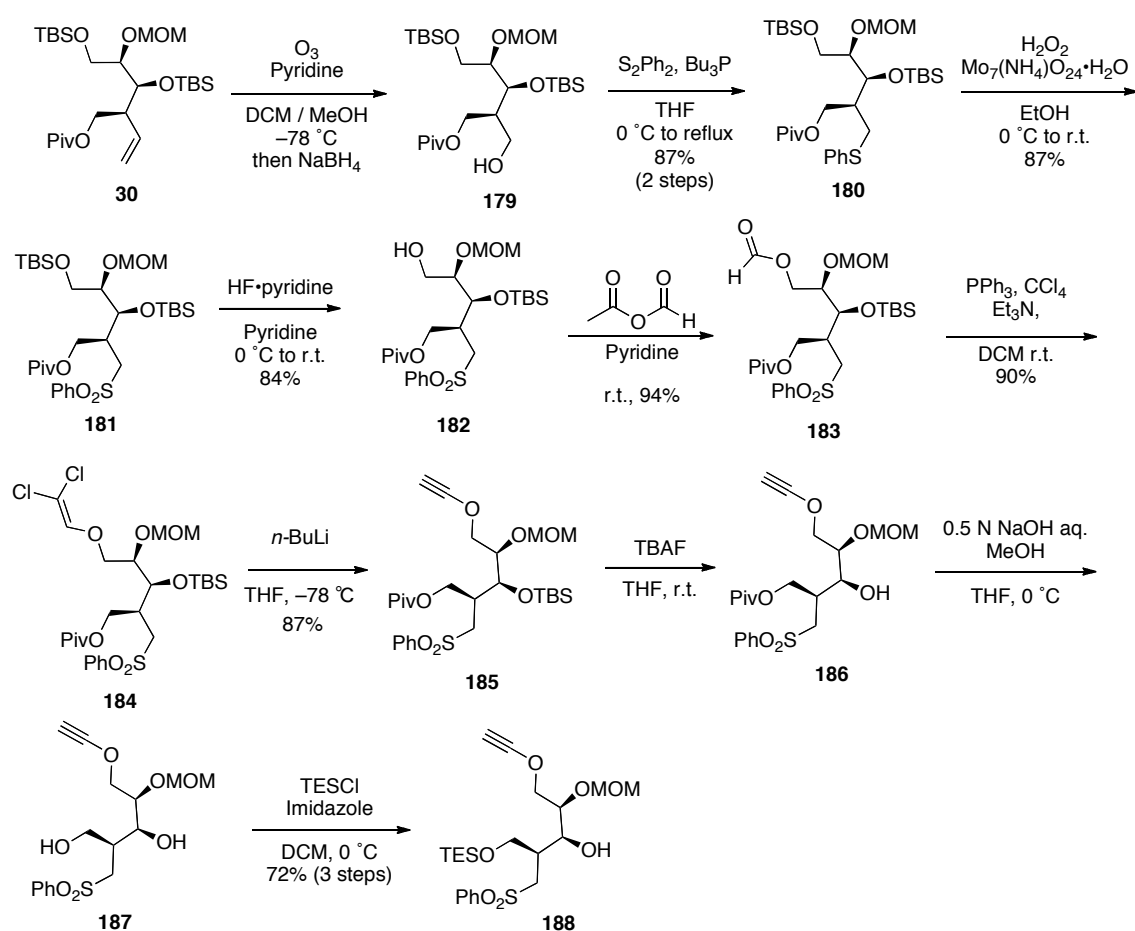
まず、初めに両カップリングパートナーの合成を示す。先に合成したエステルから、Ac 基の除去とメチルエステル部分の加水分解によりアルコールとした後に IBX を用いた酸化によりアルデヒドを有するカルボン酸ユニットを合成した (Scheme 69)。



Scheme 69 カルボン酸ユニットの合成

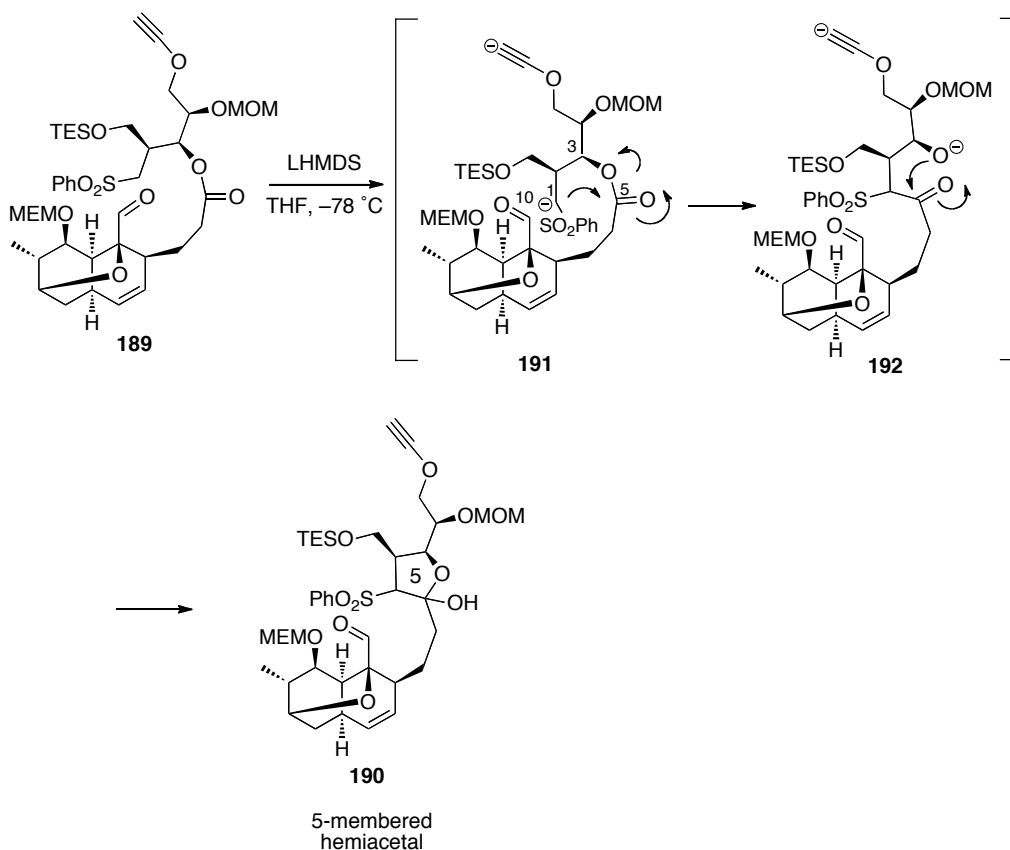
II-5-3-2 スルホン-アルコールの合成

続いて、もう一方のスルホン-アルコールの合成を示す(Scheme 70)。先に合成した **30** に対し、オゾン分解に続く、 NaBH_4 によるアルデヒドの還元により、ワンポットでアルコール **179**とした。そして、生じたアルコール部分に SPh 基を導入し、過酸化水素水、モリブデンを用いた酸化反応により、フェニルスルホンへ **181** と変換した。その後は確立した手法によりエチニルエーテルを導入しエチニルエーテル **185** とした。続いて、TBAFによる TBS 基の除去に続く、加水分解条件による Piv 基の除去を行い最後に一級水酸基選択的に TES 基を導入することでスルホン-アルコール **188** を得た。



Scheme 70 スルホン-アルコールユニット **188** の合成

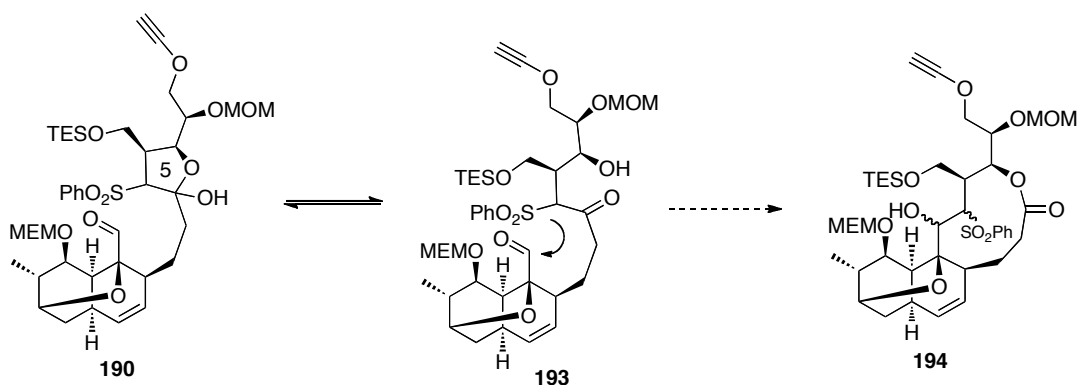
II-5-3-3 ヘミアセタールの構築



Scheme 72 ヘミアセタール **190** の推定生成機構

II-5-4 環拡大反応を介した 10 員環構築検討

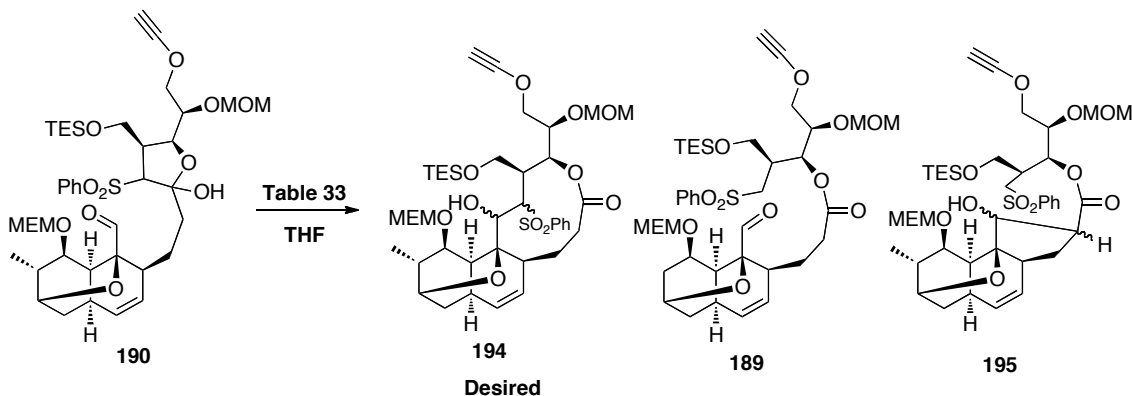
得られたヘミアセタールはケト-アルコールとの平衡関係にあることに注目した。そこで、平衡状態にある **193** からの環拡大反応による 10 員環構築を試みることとした (**Scheme 73**)。即ち、再度、塩基処理を行うことにより、 β -ヒドロキシスルホン **190** からのレトロ Julia カップリングを経由したスルホナートを形成し、環拡大反応により 10 員環ラクTONの構築を行う戦略である。



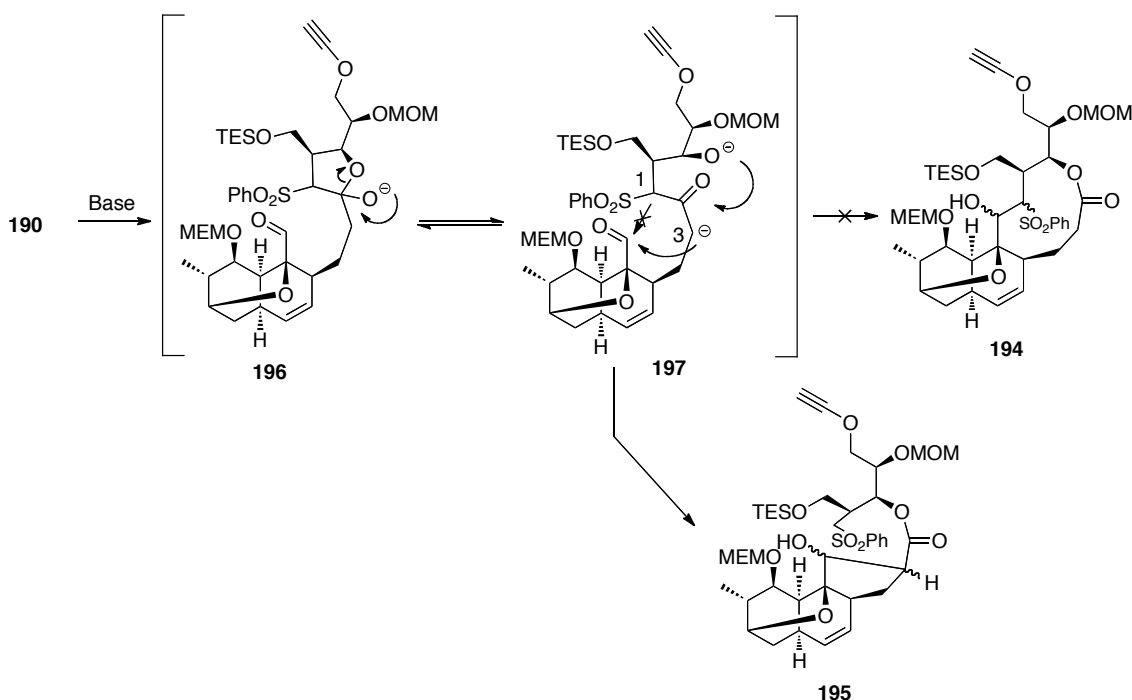
Scheme 73 新たな 10 員環ラクトン構築戦略-1

まず、Entry 1 では室温中、塩基として Et_3N を用いると、原料であるアセタールと共に得られた生成物はエステル **189** であった。このことから、10 員環形成には更に強い条件が必要と考え、Entry 2 では同条件において高温条件にて反応を行うと、基質の分解が優先する結果となった。そこで、Entry 3 では更に塩基性の強い DBU を用いると、予想に反し、分子内アルドール反応が進行した **195** が高収率で得られた(**Table 34**)。次に **195** の生成機構の考察を行った(**Scheme 74**)。

Table 33 ヘミアセタール **190** からの 10 員環構築検討



Entry	Base	Temp.	Result
1	Et_3N	r.t.	189 ; 55%, 190 ; 20%
2	Et_3N	r.t. to reflux	Decomposed
3	DBU	r.t.	195 ; 78%
4	NaH	0 °C to r.t.	189 ; 62%, 195 ; 10%

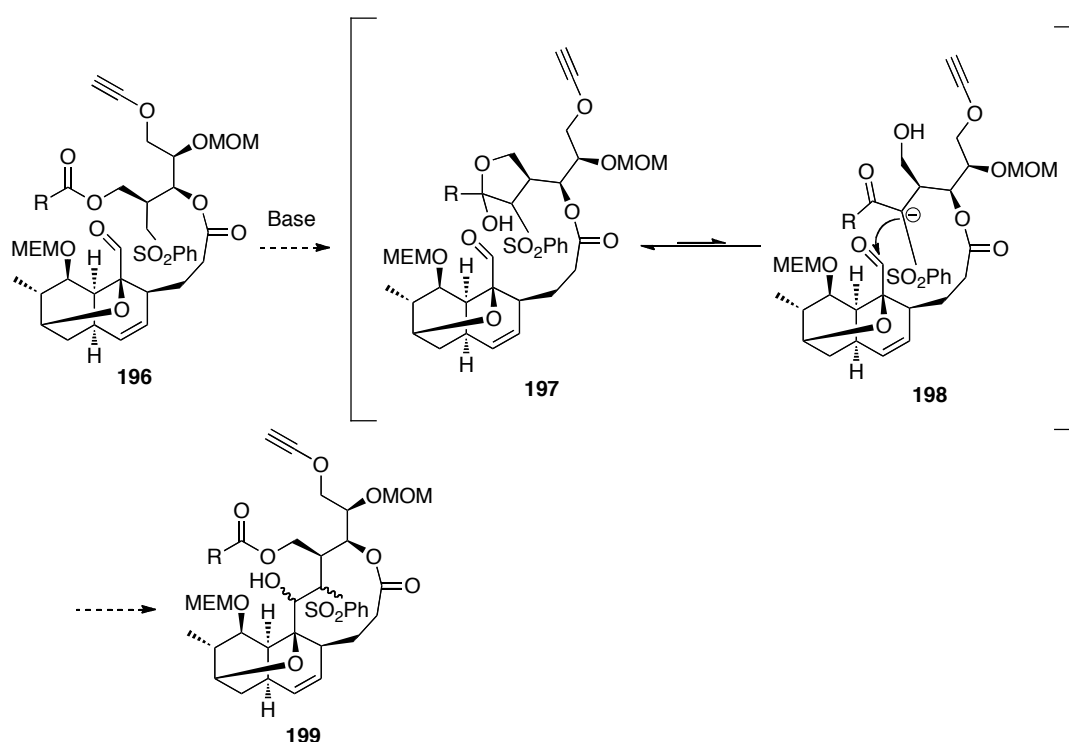


Scheme 74 アルドール **195** の生成機構

まず、塩基共存下において、ヘミアセタールとケトスルホンとの平衡のなかで、所望の7員環を形成する最も酸性度の高い1位からの付加ではなく、5員環を形成する3位からのアルドール反応が進行し、最後にアルコールからのケトンへの付加が進行し、エステルが再生することで**195**が得られたものと考察した。最も酸性度の高い1位よりも3位からの付加が進行したのは、DBUのような嵩高い塩基を用いたことで、より立体障害の小さい3位のプロトンが優先的に脱プロトン化されたためであると考察した。所望の10環ラクトン**194**を得るには1位選択的に脱プロトン化を進行させる必要があると考えた。そこで、Entry 4では、嵩の小さい塩基であるNaHを用いたところ期待に反して、得られたのはエステル**189**とアルドール体**195**であった。このことから、環化体が得られなかったのは7員環を形成する1位のプロトンが非常に立体障害が大きく、より立体障害の小さな3位のプロトンが優先的に脱プロトン化され5員環が形成されたか、もしくは、1位のプロトンの脱プロトン化が進行し、環化が進行してもレトロ反応が進行し、熱力学的に安定なアルドール体が得られたのではないかと考えた。以上の検討と考察から本基質においては、アルドール反応

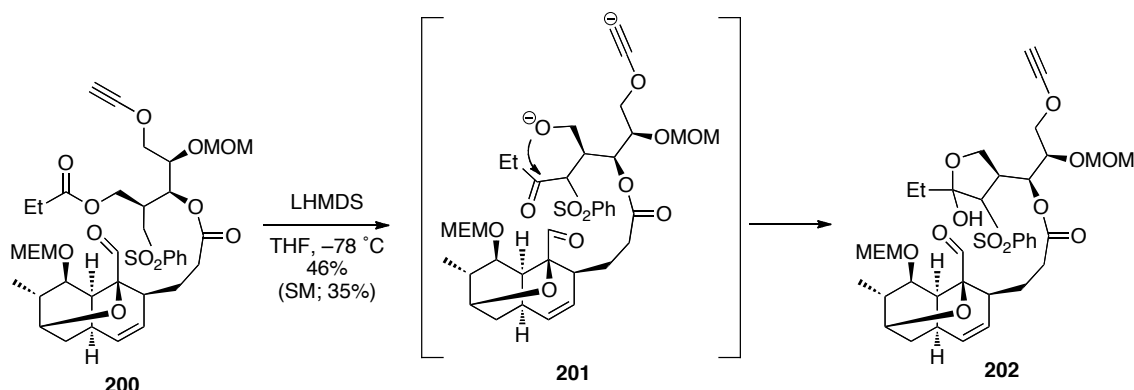
による5員環形成の抑制は困難であると考え、基質の再検討を行うことにした。

新たな基質を設定するにあたり、いかに3位からのアルドール反応を抑制し、スルホナートアニオンを選択的に形成させ、10員環の構築を行うかが重要になる。そこで、スルホンの α 位のプロトンの酸性度を上げる目的でケト-スルホンに注目した(Scheme 75)。すなわち、第一級水酸基にエステル基を導入した **196** に対し、塩基処理を行うことで、より立体障害の少ないエステルに対してヘミアセタールが選択的に形成できれば、その平衡関係にあるケトスルホン **198** が生成し、問題となったアルドール反応を抑制し、10員環ラク톤の構築が可能になるのではないかと考えた。



Scheme 75 新たな10員環ラク톤構築戦略-2

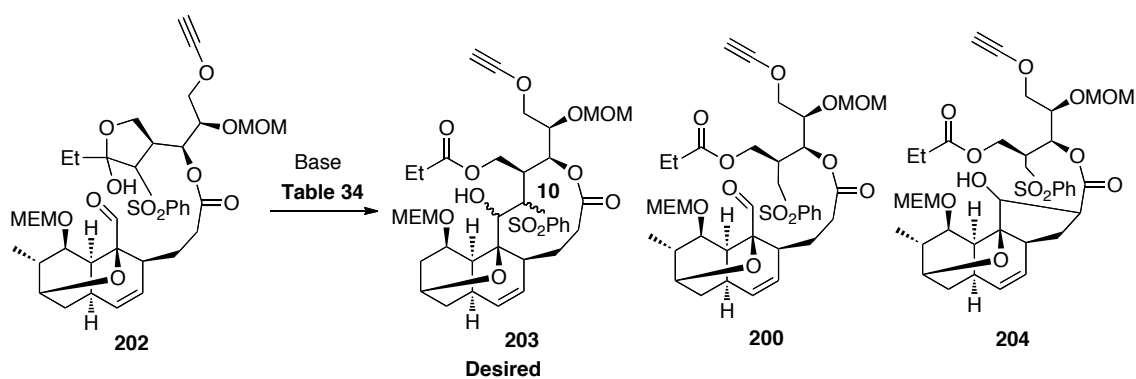
新たに導入するエステルとしてはピロピオニル基を用いることとし、検討を行った。まず、プロピオニル基を有するエステル **200** を調製し、LHMDSで処理すると、期待どおり、プロピオニル基選択的にアセタール形成が進行し、ヘミアセタール **202** を得た(Scheme 76)。



Scheme 76 ヘミアセタール **202** の合成

続いて、得られた **202** に対して、環拡大反応による 10 員環ラクトンの構築検討を行うことにした(**Table 34**)。まず、 Et_3N を用いて反応を行うと室温下ではエステル **200** が回収されのみで、その後、昇温すると基質が分解する結果となった。続いて、Entry 2 では NaH を用いたところ同様に基質が分解してしまった。その他にも、 $t\text{-BuOK}$ や *Proline* を用いても、得られるのはエステル **200** または基質の分解物で目的物を得ることは出来なかった。そこで、Entry 5 では、更に塩基性度が高く、嵩高い塩基である *DBU* を用いて、加熱条件において反応を行うとの望まないアルドール体 **204** と共に、目的の 10 員ラクトン **203** を得ることが出来た。期待通り、ヘミアセタールからの環拡大反応により酸素架橋シスデカリン 10 員環ラクトンの構築を達成した。

Table 34 ヘミアセタール **202** からの 10 員環構築検討

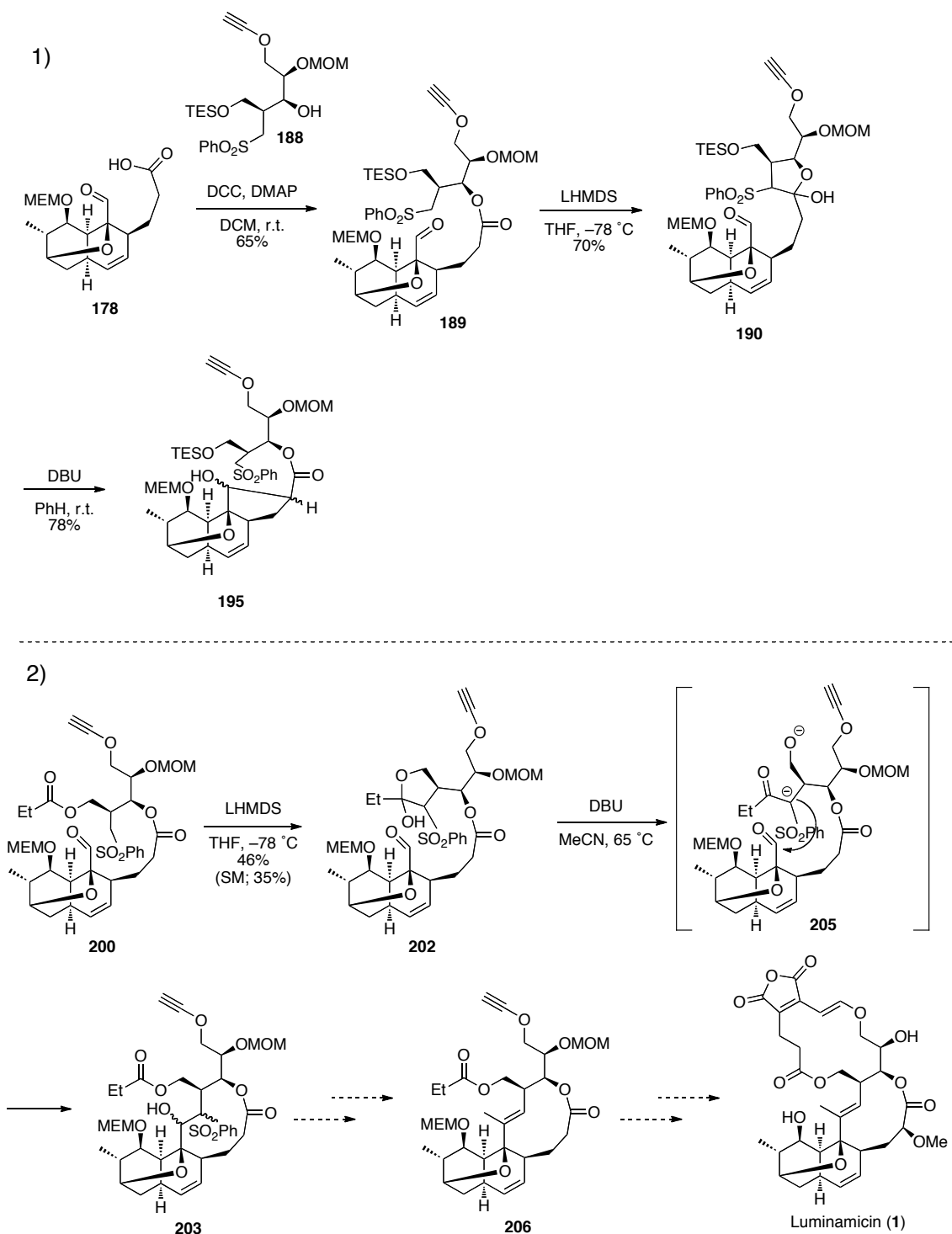


Entry	Base	Solvent (0.05 M)	Temp.	Result
1	Et ₃ N	DCM	r.t. to reflux	Decomposed
2	NaH	THF	r.t. to reflux	Decomposed
3	<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -BuOH	r.t.	Decomposed
4	Proline	DMSO	r.t.	200 ; 70%
5	DBU	MeCN	65 °C	203 ; 25%, 204 ; 25%

II-5-5 II-5 の総括

これまでの検討において全てのフラグメントの構築法を確立したことから、ルミナミシンの合成に取り組んだ。まず、三置換オレフィン含有 10 員環ラクトンにおける三置換オレフィン部分の構築を Julia カップリングにより構築すべく検討を行った。アルデヒドと種々のスルホンとの分子間 Julia カップリングは全く進行しなかった。これは、ネオペンチル位から伸びるアルデヒドの反応性の低さによるものと考え、エステル **189** を調製し、分子内 Julia カップリングを試みると、得られた生成物はヘミアセタールであった。そこで、ヘミアセタールからの環拡大反応を行うと望まない 5 員環を形成したアルドール **190** であった。通常、優位な 5 員環形成より優先して 10 員環を構築するには更なる検討が必要になった。検討の結果、プロピオニル基を有するエステル **200** からのヘミアセタールを介した環拡大反応により 10 員環ラクトン **203** の構築を達成した(Scheme 77)。本手法の鍵となるのは、アルドール反応を抑制するために、第一級水酸基にプロピオニル基を導入し、選択的にヘミアセタールとした後に再度、DBU で処理するとケトスルホナートが生じるため 10 員環が得られたものと考えている。

三置換オレフィンの構築後に上部を確立した手法を用いて構築することで Luminamicin の全合成が達成できるもの考える。



Scheme 77 酸素架橋シスデカリン含有 10 員環ラク톤の合成

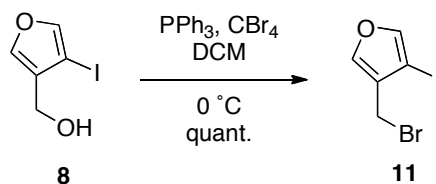
IV 実験の部

IV-1 実験文

GENERAL METHODS

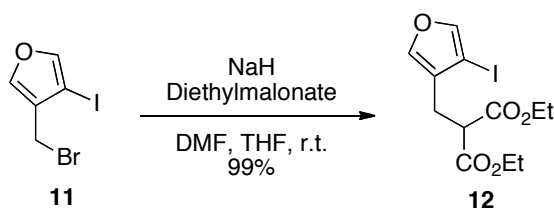
Precoated silica gel plates with a fluorescent indicator (Merck 60 F254) were used for analytical and preparative thin layer chromatography. Flash column chromatography was carried out with Kanto Chemical silica gel (Kanto Chemical Co., Inc., Silica gel 60N, spherical neutral, 40-50 μm , Cat.-No. 37563-84) or Merck silica gel 230-400 mesh ASTM (60N, 40-63 μm , Cat.-No. 109385). ^1H NMR spectra were recorded at 270 MHz, 300 MHz, 500 MHz and ^{13}C NMR spectra were recorded at 67.5 MHz, 75.0 MHz, 125 MHz on JEOL JNM-EX270 (67.5 MHz), JEOL ECA-500 (500 MHz) and Varian VRX-300 (75.0 MHz). The chemical shifts are expressed in ppm downfield from internal solvent peaks CDCl_3 (7.26 ppm, ^1H NMR), CD_2Cl_2 (5.32 ppm, ^1H NMR), CDCl_3 (77.16 ppm, ^{13}C NMR), CD_2Cl_2 (53.84 ppm, ^{13}C NMR) and coupling constant (J values) are given in Hertz. The coupling patterns are expressed by s (singlet), d (doublet), dd (double doublet), ddd (double double doublet), dt (double triplet), t (triplet), q (quartet), dq (double quartet), dt (double triplet) m (multiplet), br (broadened), app (appearance). The all infrared spectra were measured on a Horiba FT-210 spectrometer using a diamond horizontal ATR accessory. High- and low-resolution mass spectra were measured on a JEOL JMS-700 MStation and JEOL JMS-T100LP. Optical rotations were measured with a Jasco P-1010 polarimeter.

Bromo-Iodofuran 11



To a stirred solution of **8** (2.50 g, 11.0 mmol) in DCM (22 mL) was added PPh_3 (4.01 g, 15.0 mmol) followed by CBr_4 (4.07 g, 12.0 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After 15 min, the mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (12 mL), and separated. The aqueous layer was extracted with CHCl_3 (12 mL x2), and the combined organic layers were washed with water (30 mL x1) and brine (30 mL x1), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (Hexanes : EtOAc = 40 : 1) to afford **11** (3.30 g, 100 %) as a colorless oil; R_f = 0.50 (Hexanes : EtOAc = 3 : 1); IR (NaCl): $\nu\text{ cm}^{-1}$: 3143, 3120, 2962, 1045, 879; $^1\text{H NMR}$ (270 MHz, C_6D_6) δ (ppm): δ 6.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (67.5 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 146.7, 141.9, 124.7, 69.3, 23.8; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_5\text{H}_4\text{OIBr}$, 285.8490, found 285.8489.

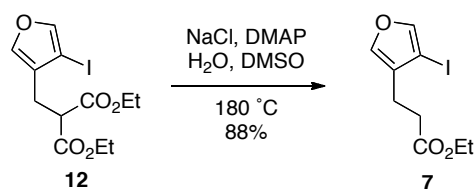
Malonic ester 12



To a solution of diethyl malonate in DMF : THF = 1 : 3 (v/v, 16 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ was added NaH (520 mg, 12.0 mmol, 55%), and the resulting suspension was stirred for 2 h at room temperature. The suspension was then transferred to the solution of **11** (3.10 g, 11.0 mmol) in DMF : THF = 1 : 3 (v/v, 4 mL) via cannula. The mixture was warmed to room temperature over 2 h with stirring, then quenched with water (15 mL) and separated. The aqueous layer was extracted with Et_2O (20 mL x3), and the combined organic layers were washed with water (40 mL x2) and brine (40 mL x1), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (Hexanes : EtOAc = 30 : 1) to afford **12** (4.00 g,

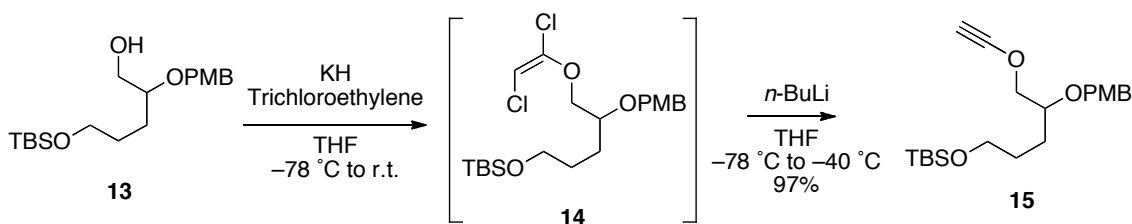
99%) as a yellow oil; **R_f** = 0.58 (Hexanes : EtOAc = 2 : 1); **IR (NaCl) ν cm⁻¹**: 3143, 2981, 1747, 1731, 1045, 867; **¹H NMR (270 MHz, C₆D₆) δ (ppm)**: 7.01 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.86 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.85 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.78 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 0.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); **¹³C NMR (67.5 MHz, C₆D₆) δ (ppm)**: 168.7 (2C), 146.4, 141.3, 124.2, 70.4, 61.7 (2C), 52.1, 25.5, 14.3 (2C); **HRMS-ESI (*m/z*)**: [M]⁺ calcd for C₁₂H₁₅O₅I, 365.9964, found 365.9964.

Ester 7



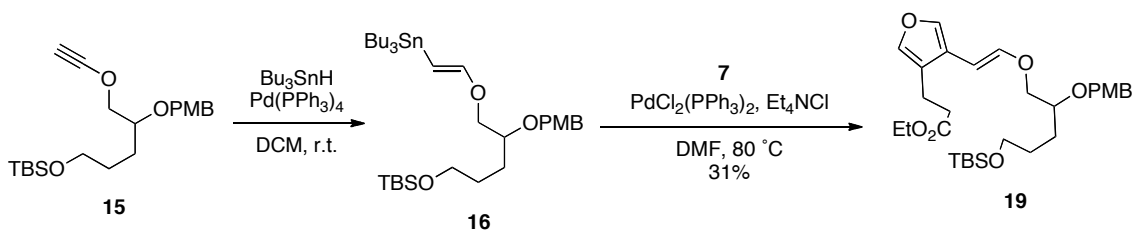
To a stirred solution of **12** (990 mg, 2.70 mmol) in DMSO (14.0 mL) at room temperature was added NaCl (920 mg, 15.7 mmol), water (850 μ L) and DMAP (329 mg, 2.70 mmol), and then the mixture was allowed to heat to 180 °C. After stirring for 19 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with a mixture of Et₂O : Hexanes = 1 : 1 (v/v, 30 mL). The organic layer was washed with water (30 mL x2) and brine (30 mL x1), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (Hexanes : EtOAc = 25 : 1) to afford **7** (700 mg, 88%) as a yellow oil; **R_f** = 0.54 (Hexanes : EtOAc = 5 : 1); **IR (NaCl) ν cm⁻¹** : 3141, 2979, 1737, 1045, 869. **¹H NMR (270 MHz, C₆D₆) δ (ppm)**: 6.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.86 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.0 MHz, C₆D₆) δ (ppm)**: 172.1, 146.3, 140.2, 126.6, 70.4, 60.5, 34.0, 21.7, 14.5. **HRMS-ESI: [M+H]⁺ calcd for C₉H₁₁O₃I 293.9753, found 293.9760.**

Ethynyl ether **15**



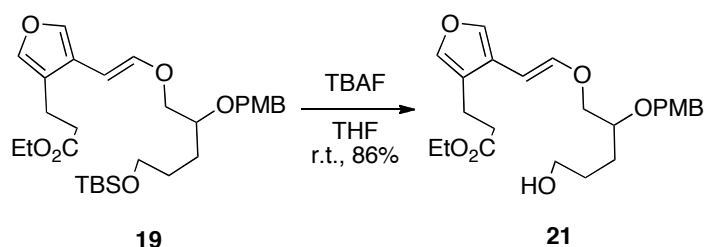
To a stirred suspension of naked potassium hydride, which was prepared from 30% KH dispersion (299 mg, 2.24 mmol) by washing with dry pentane (10.0 mL x 3) under Ar, in THF (3.48 mL) at 0 °C was added a solution of **13** (285 mg, 1.12 mmol) in THF (1 mL). After stirring for 1.5 h at 0 °C, the suspension was cooled to -78 °C, and trichloroethylene (111 μL, 1.23 mmol) was introduced to the suspension. The mixture was then warmed to room temperature, stirred for 1 h and again cooled to -78 °C. Then *n*-BuLi (1.71 mL, 1.0 M in hexanes, 2.74 mmol) was introduced to the reaction solution. The resulting mixture was warmed to -40 °C over 1.5 h and then quenched by the dilution with MeOH (454 μL) and saturated aqueous NaHCO₃ (2 mL). The resulting mixture was extracted with Et₂O (10 mL x 3). The combined extracts were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (Hexanes : EtOAc = 10 : 1 + 0.3% Et₃N) to afford **15** (302 mg, 97%) as a colorless oil; **R_f** = 0.13 (Hexanes : EtOAc = 2 : 1); **IR (NaCl) ν cm⁻¹**: 3324, 2952, 2857, 2154, 1513, 1249, 1095; **¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.62 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 5.6, 4.3 Hz, 2H), 1.61-1.54 (m, 4H), 1.56 (s, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); **¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 158.7, 129.8, 129.0 (2C), 113.9 (2C), 90.7, 80.3, 75.3, 71.4, 62.2, 54.7, 27.8, 27.1, 25.7, 25.4 (3C), 17.8, -5.8 (2C). **HRMS (FAB, NBA matrix)**: [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₃₄O₄Si, 378.2226, found 378.2210.

Furanylvinylyl ether ester **19**



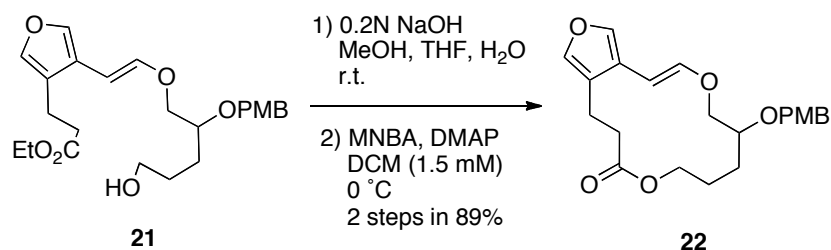
To a solution of **15** (69.1 mg, 183 μmol) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10.5 mg, 9.13 μmol) in DCM (1 mL) was added Bu_3SnH (58.8 mg, 192 μmol) at room temperature. After stirring for 0.5 h, the reaction mixture was then concentrated, and the residue was quickly passed through short path flash silica gel column chromatography (Hexanes : $\text{EtOAc} = 10 : 1 + 0.3\% \text{Et}_3\text{N}$) to afford the mixture containing **16** and **16'** (1.3 : 1 ratio), which was used in the next reaction without further purification. To a stirred solution of the mixture containing **16** and **16'** in DMF (1.8 mL) was added iodofuran **7** (80.7 mg, 275 μmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (6.4 mg, 9.13 μmol) and Et_4NCl (30.3 mg, 183 μmol) at room temperature, and the reaction mixture was warmed to 80°C . After stirring for 1 h, the mixture was cooled to room temperature and then diluted with water (5.0 mL). The quenched mixture was extracted with Hexanes : $\text{EtOAc} = 1 : 1$ (v/v, 5 mL x 2). The combined organic layers were washed with water (1 mL x 3) and brine (1 mL x 1), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash silica gel column chromatography (Hexanes : $\text{EtOAc} = 30 : 1$) to afford **19** (37.4 mg, 31%) as a yellow oil; $R_f = 0.25$ (Hexanes : $\text{EtOAc} = 6 : 1$), **IR** (NaCl) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 2952, 2856, 1614, 1513, 1249, 1095, 1037, 835; **$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 7.28 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (s, 1H) 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.61 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.60-1.64 (m, 4H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); **$^{13}\text{C NMR}$ (67.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 173.2, 159.6, 148.4, 140.1, 138.2, 131.1, 129.9 (2C), 123.2, 121.3, 114.2 (2C), 95.1, 77.3, 72.7, 72.2, 63.4, 60.9, 55.7, 34.4, 29.0, 28.4, 26.4 (3C), 19.9, 18.7, 14.6, -4.8 (2C). **HRMS (FAB, NBA matrix)**: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{O}_7\text{Si}$, 547.3091, found 547.3093.

Furanylvinyl ether alcohol **21**



To a stirred solution of **19** (44.0 mg, 80.4 μmol) in THF (2.7 mL) was added TBAF (480 μL , 483 μmol , 1 mol/L in THF) at room temperature. After stirring at room temperature for 2 h, the mixture was diluted with water (1.5 mL) and extracted with CHCl_3 (2.0 mL x3). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (Hexanes : EtOAc = 2 : 1) to afford **21** (30.0 mg, 86%) as a colorless oil; R_f = 0.44 (CHCl_3 : MeOH = 10 : 1); IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3455, 2935, 2869, 1727, 1612, 1513, 1245, 1174, 1051, 819. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (d, 4.3 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.63 (brs, J = 2H), 2.72 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 1.83 (brs, 1H), 1.66-1.69 (m, 4H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C NMR (67.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.4, 158.8, 147.3, 139.2, 137.3, 129.8, 129.1 (2C), 122.2, 120.3, 113.3 (2C), 94.4, 76.3, 71.5, 71.3, 62.2, 60.0, 54.8, 33.4, 28.0, 27.8, 19.0, 13.7. HRMS (FAB, NBA matrix): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_7$, 433.2226, found 433.2211.

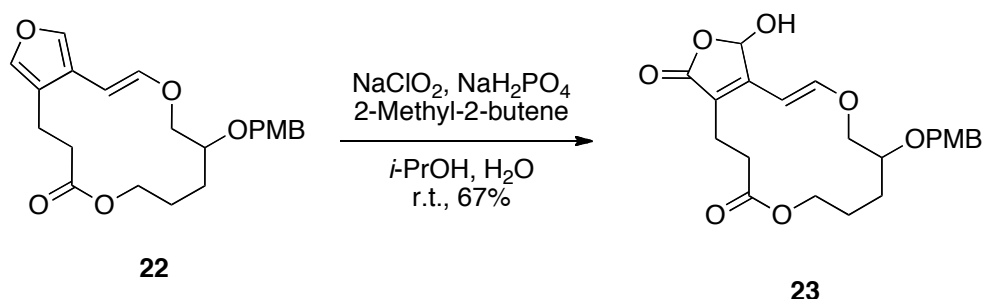
Furanylvinyl ether lactone **22**



A solution of **21** (5.9 mg, 13.6 μmol) in 0.2 N aqueous NaOH : MeOH : THF = 3 : 1 : 1 (v/v, 500 μL) was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (500 μL), and extracted with CHCl_3 (2 mL x 3). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford the crude product as yellow oil, which was used in the next reaction without further purification; **R_f** = 0.15 (CHCl_3 : MeOH = 10 : 1).

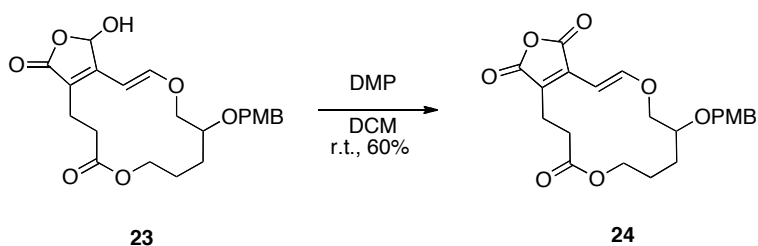
To a solution of MNBA (9.40 mg, 27.2 μmol) and DMAP (6.60 mg, 54.4 μmol) in DCM (8 mL) at 0 °C was slowly added a solution of seco acid in DCM (1.0 mL) over 20 min. After stirring for 10 min at 0 °C, the mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 (5 mL). The mixture was extracted with CHCl_3 (10 mL x 3), and the combined organic layer were washed with brine, and dried over sodium sulfate, filtrated and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (Hexanes : EtOAc = 5 : 1 + 0.3% Et_3N) to afford **22** (13.0 mg, 89%) as a colorless oil; **R_f** = 0.45 (Hexanes : EtOAc = 1 : 1); **IR (NaCl) ν cm^{-1}** : 2935, 2863, 1731, 1612, 1511, 1245, 1172, 1035, 819. **^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 7.27-7.26 (complex m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.23 (d, 11.0 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.92-3.99 (m, 1H), 3.88 (brs, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.74 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.72-1.76 (m, 4H). **^{13}C NMR (67.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 172.5, 159.3, 147.6, 140.2, 139.3, 130.3, 129.6 (2C), 122.2, 120.2, 113.8 (2C), 97.7, 74.7, 73.5, 71.3, 65.1, 55.2, 35.6, 29.0., 23.8, 19.7; **HRMS (FAB, NBA+NaI matrix)**: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Na}$, 409.1627, found 409.1635.

Hydroxyfuranone lactone **23**



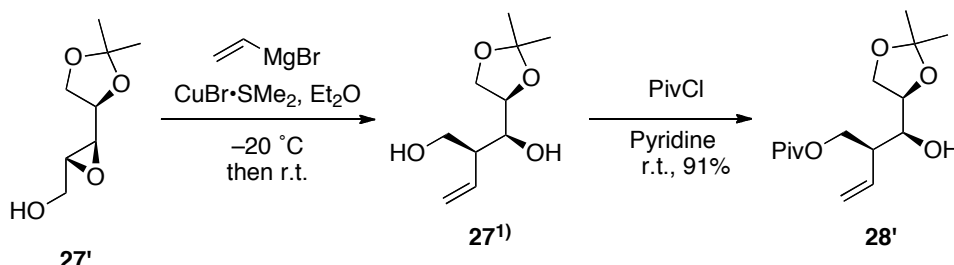
To a solution of **22** (16.0 mg, 41.5 μmol) in *i*-PrOH (4.2 mL) was added 2-Methyl-2-butene (1.88 mL, 8.75 mmol) at 0 °C. To the mixture was added six portions both of a solution of NaH_2PO_4 (226 mg, 2.91 mmol) in water (total 2.1 mL; 0.35 mL x 6) and a solution of NaClO_2 (333 mg, 2.91 mmol) in water (total 2.1 mL; 0.35 mL x 6) every 0.5 h. After stirring for 5 h, the mixture was extracted with CHCl_3 (15 mL x 2). The combined extracts were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (Hexanes : EtOAc = 1 : 1) to afford **23** (11.0 mg, 67%) as a colorless oil; **IR (NaCl) ν cm^{-1}** : 3316, 2935, 2838, 1731, 1644, 1608, 1513, 1249, 1184, 829; **^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm)**: 7.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.66 (s, 1H), 5.22 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.52 (brs, 1H), 4.43 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.65-3.79 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.25-2.65 (m, 4H), 1.48-1.70 (m, 4H); **^{13}C NMR (75.0 MHz, C_6D_6) δ (ppm)** 172.7, 171.4, 160.3, 154.7, 153.9, 130.9, 130.5, 128.5 (2C), 114.6 (2C), 97.9, 96.8, 75.0, 71.8, 62.4, 55.2, 34.1, 28.3, 23.7, 20.2; **HRMS (FAB, NBA+NaI matrix)**: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{Na}$, 441.1525, found 441.1519.

Furadione lactone **24**



To a stirred solution of **23** (4.3 mg, 10.3 μmol) in DCM (1 mL) was added Dess-Martin periodinane (52.0 mg, 120 μmol) at room temperature. After stirring for 5 h at room temperature, saturated aqueous NaHCO_3 (300 μL) was added, and the mixture was extracted with CHCl_3 (2 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (3 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by flash silica gel column chromatography (Hexanes : EtOAc = 3 : 1) to afford **24** (2 mg, 60%) as a colorless oil; **R_f** = 0.43 (Hexanes : EtOAc = 2 : 3); **IR (NaCl) ν cm^{-1}** : 2933, 2856, 1835, 1760, 1639, 1600, 1513, 1278, 1186, 1033, 825; **¹H NMR (270 MHz, C_6D_6) δ (ppm)**: 7.77 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.97 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.81-3.87 (m, 1H), 3.66-3.69 (m, 2H), 3.51-3.56 (m, 1H), 3.48 (br, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.05-2.15 (m, 4H), 1.31-1.35 (m, 4H); **¹³C NMR (75.0 MHz, C_6D_6) δ (ppm)**: 170.9, 165.9, 165.1, 160.4, 158.4, 138.2, 133.0, 130.6, 114.5 (2C), 103.3 (2C), 96.3, 74.4, 72.7, 71.7, 63.1, 55.2, 32.9, 28.5, 23.8, 19.8; **HRMS (FAB, NBA matrix)**: $[\text{M}-\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_8$, 415.1393, found 415.1387.

Pivaloyl ester **28'**



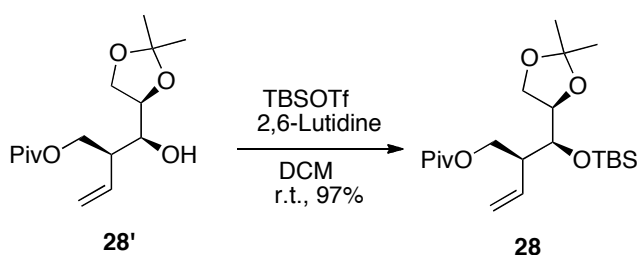
To a stirred solution of $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (293 mg, 1.43 mmol) in Et_2O (1.75 mL) was added a solution of vinyl magnesium bromide in THF (1.0 M, 4.28 mL, 4.28 mmol) at $-50\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ for 15 min, a solution of **27'** (82.7 mg, 475 μmol) in Et_2O (3.0 mL) was added. Then the reaction mixture was maintained $-20\text{ }^\circ\text{C}$ for 10 min and then allowed to warm to room temperature and stirred for 1 h. The reaction mixture was cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$ and quenched with saturated aq. NH_4Cl (5.0 mL). The resulting mixture was filtered by Celite[®] and washed with Et_2O . Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (5 mL \times 1). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. This resulting diol **27** was used in the next reaction without further purification; $R_f = 0.38$ (hexanes/ $\text{EtOAc} = 1/3$).

To a stirred solution of **27** in pyridine (1.19 mL) was added PivCl (86.8 μL , 713 μmol) at room temperature. After being stirred at room temperature for 1 h, the reaction mixture was cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$. Then the resulting mixture was diluted with EtOAc (3.0 mL) and quenched with saturated aq. NH_4Cl (5.0 mL). Resulted two layers were separated and washed with 1M HCl aq. solution (3.0 mL \times 2), the aqueous phase was extracted with EtOAc (5.0 mL \times 1). The combined layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/ $\text{EtOAc} = 2/1$) to afford **28'** (124 mg, 91%) as a yellow oil; $R_f = 0.38$ (hexanes/ $\text{EtOAc} = 2/1$); $[\alpha]_D^{22} +43.0^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}): 3483, 2981, 2877, 1728, 1481, 1369, 1153, 995, 921, 849; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.70 (ddd, $J = 17.2, 9.7, 9.7$ Hz, 1H), 5.19-5.11 (complex m, 2H), 4.32 (dd, $J = 10.9, 6.9$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 10.8, 4.0$ Hz,

1H), 4.14 (m, 1H), 3.95 (complex m, 2H), 3.88 (dd, $J = 8.9, 4.0$ Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.18 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 178.5, 135.1, 118.8, 109.1, 76.9, 70.0, 64.3, 63.9, 46.9, 27.3 (2C), 26.5, 25.4; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NaO}_5$, 309.1678; found 309.1682.

1) Roush, R. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3422.

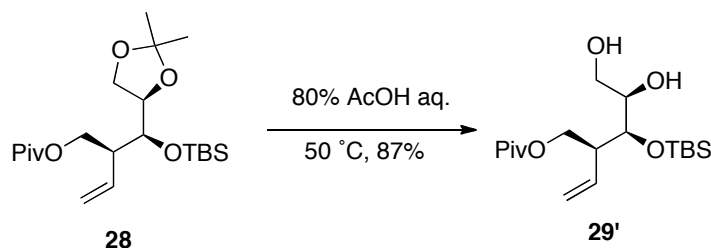
TBS ether **28**



To a stirred solution of **28'** (4.32 g, 15.1 mmol) in DCM (50.3 mL) was added 2,6-lutidine (4.40 mL, 37.8 mmol) and TBSOTf (5.21 mL, 22.7 mmol) at room temperature. After being stirred at ambient temperature for 25 min, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (60 mL) at room temperature. Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (60 mL). The combined organic layers were washed with 1M HCl aq. solution (100 mL \times 1) and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 20/1 to 10/1) to afford **28** (5.85 g, 97%) as a colorless oil; $R_f = 0.60$ (hexanes/EtOAc = 4/1); $[\alpha]_D^{22} +24.0^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}): 2970, 2935, 2858, 1736, 1458, 1369, 1215, 1149, 1072, 918, 837, 775; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.78 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 8.0$ Hz, 1H), 5.18-5.08 (complex m, 2H), 4.24 (dd, $J = 10.9, 6.3$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 10.9, 7.5$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 12.6, 6.3$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 7.7, 6.3$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 6.0, 4.3$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 8.0, 6.9$ Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.19 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 178.4, 135.5, 118.0, 108.9, 76.7, 73.0, 66.4, 64.0, 48.1, 38.8, 27.2 (3C), 26.7, 26.0 (3C), 25.4, 18.2, $-4.03, -4.19$; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for

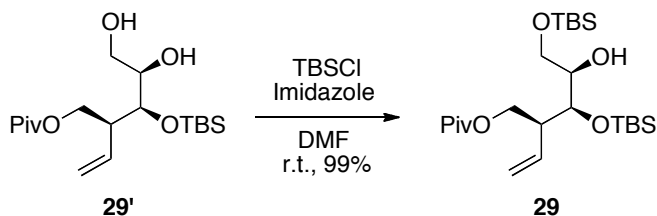
C₂₁H₄₀NaO₅Si, 423.2543; found 423.2543.

Di-ol 29'



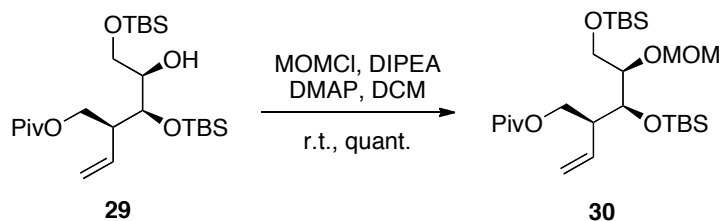
A solution of **28** (5.84 g, 14.6 mmol) in AcOH (ca. 80 % in water, 48.7 mL) was stirred at 50 °C for 4 h. The reaction mixture was cooled to room temperature followed by diluted with DCM (50 mL) and cautiously quenched with solution of 5 M NaOH aq. solution. Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (50 mL × 1). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 6/1 to 3/1) to afford **29'** (4.57 g, 87%) as a colorless oil; **R_f** = 0.39 (hexanes/EtOAc = 2/1); [α]_D²² +6.70° (*c* 1.00, CHCl₃); **IR (neat)** ν_{\max} (cm⁻¹): 3456, 2970, 2931, 2858, 1736, 1462, 1365, 1230, 1215, 1157, 1084, 833, 775; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 5.76 (ddd, *J* = 17.2, 10.6, 8.9 Hz, 1H), 5.18-5.09 (complex m, 2H), 4.38 (dd, *J* = 11.2, 4.9 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 10.9, 7.5 Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 2.70 (app br s, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.18 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 178.9, 136.3, 118.1, 74.7, 72.9, 64.4, 63.3, 47.1, 38.9, 27.3 (3C), 26.1 (3C), 18.3, -4.12, -4.33; **HRMS-ESI (*m/z*):** [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₃₆NaO₅Si, 383.2230; found 383.2232.

Bis-TBS ether **29**



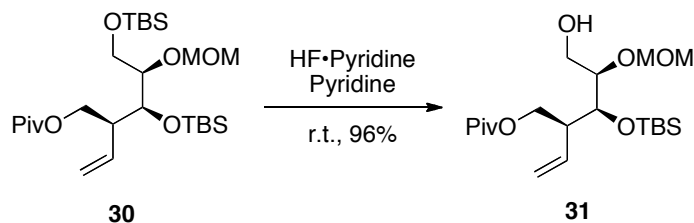
To a stirred solution of **29'** (6.05 g, 16.8 mmol) in DMF (56.0 mL) was added Imidazole (2.86 g, 42.0 mmol) and TBSCl (3.04 g, 20.2 mmol) at room temperature. After being stirred for 10 min, the reaction mixture was diluted with EtOAc (60 mL) followed by quenched with saturated aq. NH_4Cl (60 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (100 mL \times 1). The combined organic layers were washed with brine (200 mL \times 2), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 10/1) to afford **29** (7.92 g, 99%) as a colorless oil; **R_f** = 0.72 (hexanes/EtOAc = 2/1); $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ +13.2° (*c* 1.00, CHCl_3); **IR (neat)** ν_{max} (cm^{-1}): 3444, 2954, 2931, 2858, 1736, 1462, 1365, 1230, 1215, 1080, 833, 775; **¹H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 5.79 (ddd, *J* = 17.2, 10.9, 8.6 Hz, 1H), 5.16-5.08 (complex m, 2H), 4.34 (dd, *J* = 10.9, 5.2 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 10.9, 7.5 Hz, 1H), 3.82 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 9.8, 3.4 Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 1H), 2.64 (app ddd, *J* = 13.5, 8.0, 5.4 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 1.18 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 6H), 0.07 (s, 6H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 178.5, 136.5, 117.7, 73.3, 72.8, 64.6, 63.5, 47.3, 38.9, 27.4 (3C), 26.1 (3C), 26.0 (3C), 18.4, 18.4, -4.1, -4.3, -5.2, -5.2; **HRMS-ESI (*m/z*):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{50}\text{NaO}_5\text{Si}_2$, 497.3095; found 497.3097

MOM ether **30**



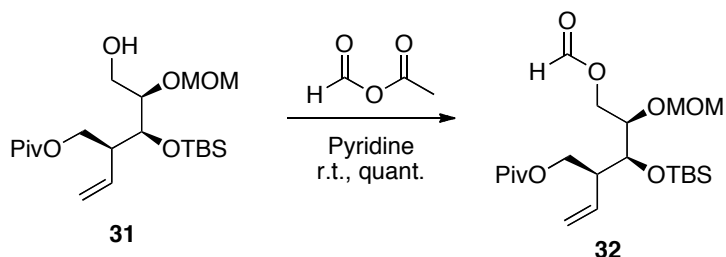
To a stirred solution of **29** (6.13 g, 12.9 mmol) in DCM (64.5 mL) and DIPEA (86.0 mL) was added MOMCl (19.4 mL, 258 mmol) and DMAP (788 mg, 6.45 mmol) at 0 °C. Then the resulting mixture allowed to warm to room temperature and stirred for 28 h. The reaction mixture was quenched with saturated aq. NH₄Cl (150 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (150 mL × 1). The combined organic layers were washed with 1M HCl aq. solution (300 mL × 2) and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 40/1 to 20/1) to afford **30** (6.70 g, 100%) as a colorless oil; **R_f** = 0.81 (hexanes/EtOAc = 10/1, 2 cycles); **[α]_D²²** -5.27° (*c* 1.00, CHCl₃); **IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹)**: 2954, 2931, 2858, 1735, 1462, 1365, 1230, 1215, 1153, 1092, 1034, 833, 775; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 5.72 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 9.2 Hz, 1H), 5.16-5.08 (complex m, 2H), 4.75 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 10.9, 4.6 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 10.9, 7.5 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 3.81-3.72 (complex m, 2H), 3.66 (dd, *J* = 9.7, 6.3 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.67 (app ddd, *J* = 16.3, 7.5, 4.0 Hz, 1H), 1.18 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 178.4, 136.8, 118.0, 96.5, 79.4, 74.0, 64.6, 62.7, 55.8, 46.9, 38.9, 27.4 (3C), 26.1 (3C), 26.0 (3C), 18.4, 18.4, -3.9, -4.8, -5.3, -5.3; **HRMS-ESI (*m/z*)**: [M+Na]⁺ calcd for C₂₆H₅₄NaO₆Si₂, 541.3357; found 541.3358.

Mono-ol **31**



To the solution of **30** (1.30 g, 2.51 mmol) was added 10% HF·pyridine (14.3 mL) at 0 °C. The stirred mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 3 h. Then the reaction mixture was diluted with EtOAc (30 mL) and cooled to 0 °C followed by cautiously quenched with saturated aq. NaHCO₃ (20 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (30 mL × 2). The combined organic layers were washed with 1M HCl aq. solution (200 mL × 1) and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 8/1 to 2/1) to afford **31** (978 mg, 96%) as a colorless oil; **R_f** = 0.36 (hexanes/EtOAc = 3/1); **[α]_D²²** +40.1° (*c* 1.00, CHCl₃); **IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹):** 3444, 2954, 2931, 2858, 1731, 1461, 1365, 1215, 1153, 1092, 1030, 918, 833, 775; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 5.71 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 8.6 Hz, 1H), 5.19-5.11 (complex m, 2H), 4.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 10.9, 4.6 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 10.9, 7.5 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 6.9, 4.0 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 12.0, 6.9 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 12.0, 6.9 Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.60 (app ddd, *J* = 15.8, 7.7, 4.6 Hz, 1H), 1.19 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 178.4, 135.9, 118.4, 97.1, 83.1, 74.0, 64.4, 62.2, 56.0, 47.7, 38.9, 27.4 (3C), 36.1 (3C), 18.3, -4.1, -4.7; **HRMS-ESI (*m/z*):** [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₄₀NaO₆Si, 427.2492; found 427.2485.

Formyl ester **32**



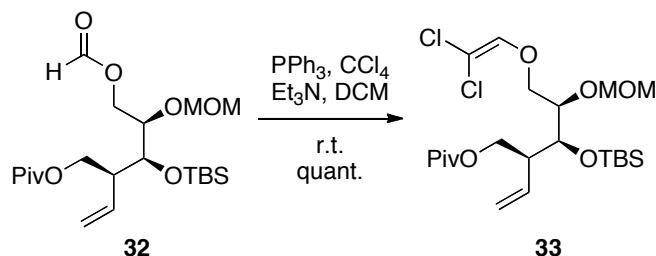
Preparation of Acetic formic anhydride

A stirred mixture of acetic anhydride (13.0 mL, 138 mmol) and formic acid (5.21 mL, 138 mmol) was heated to 60 °C under N₂ atmosphere. After being stirred for 30 min at 60 °C, the mixture was cooled to room temperature. This resulting *acetic formic anhydride* was used in the next reaction without further purification.

In another flask, to a stirred solution of **31** (5.57 g, 13.8 mmol) and pyridine (13.4 mL, 166 mmol) in DCM (138 mL) was dropwise added freshly prepared acetic formic anhydride over 5 min at 0 °C. Then the stirred mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 45 min. The reaction mixture was cooled to 0 °C and quenched with saturated aq. NH₄Cl (150 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with CHCl₃ (150 mL × 1). The combined organic layers were washed with 1M HCl aq. solution (300 mL × 1) and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 8/1) to afford **32** (5.96 g, 100%) as a colorless oil; **R_f** = 0.65 (hexanes/EtOAc = 2/1); **[α]_D²²** +33.3° (*c* 1.00, CHCl₃); **IR (neat)** ν_{\max} (cm⁻¹): 2970, 2931, 2858, 1728, 1462, 1365, 1215, 1153, 1103, 1034, 922, 833, 775; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 8.08 (s, 1H), 5.70 (ddd, *J* = 17.2, 10.6, 8.8 Hz, 1H), 5.20-5.13 (complex m, 2H), 4.69 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 12.3, 2.6 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 10.6, 4.0 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 12.0, 6.9 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 10.9, 6.9 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 8.0, 2.9 Hz, 1H), 3.90 (ddd, *J* = 7.2, 3.4, 2.9 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.61 (app ddd, *J* = 16.0, 7.5, 4.6 Hz, 1H), 1.19 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 178.2, 160.9, 135.6, 118.8, 96.0, 76.5, 73.5, 64.3, 63.2, 55.9, 47.5,

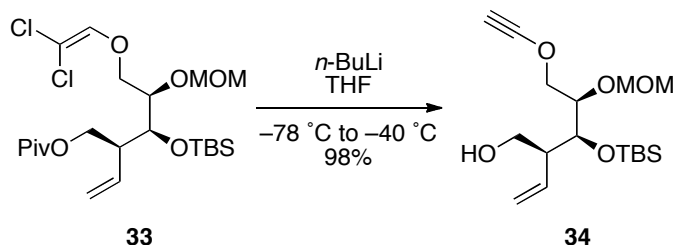
38.9, 27.3 (3C), 26.0 (3C), 18.4, -4.0, -4.8; **HRMS-ESI** (m/z): $[M+Na]^+$ calcd for $C_{21}H_{40}NaO_7Si$, 455.2441; found 455.2437.

Dichlorovinyl ether **33**



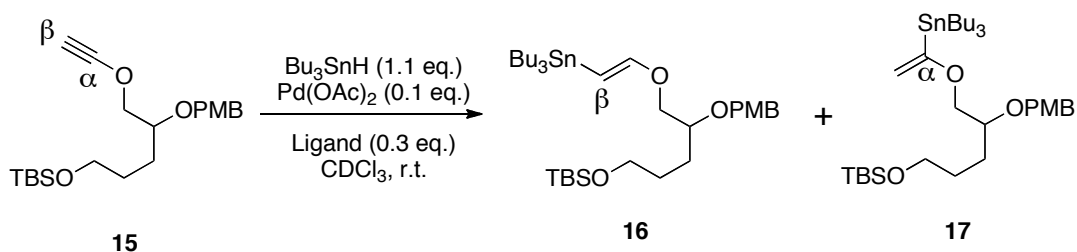
To a stirred solution of PPh_3 (1.21 g, 4.60 mmol) in DCM (3.10 mL) was added CCl_4 (223 μ l, 2.30 mmol) at room temperature. After being stirred for 10 min, the stirred mixture was added Et_3N (956 μ l, 6.90 mmol) and stirred for 10 min. Then the resultant was added a solution of **32** (199 mg, 460 μ mol) in DCM (1.50 mL). After being stirred for 9 h, the reaction mixture was cooled to 0 °C and quenched with saturated aq. NH_4Cl (10 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with $CHCl_3$ (20 mL \times 1). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 60/1 to 15/1) to afford **33** (239 mg, 100%) as a colorless oil; R_f = 0.42 (hexanes/EtOAc = 6/1); $[\alpha]_D^{22}$ +12.5° (c 1.00, $CHCl_3$); **IR** (neat) ν_{max} (cm^{-1}): 2954, 2931, 2858, 1732, 1462, 1365, 1215, 1192, 1153, 1099, 1034, 918, 833, 775; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.54 (s, 1H), 5.71 (ddd, J = 17.2, 10.3, 9.2 Hz, 1H), 5.22-5.14 (complex m, 2H), 4.69 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 10.9, 4.6 Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.97 (dd, J = 11.5, 6.9 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 7.5, 2.9 Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.57 (app ddd, J = 16.0, 8.0, 4.6 Hz, 1H), 1.19 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); **^{13}C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 178.2, 143.7, 135.5, 118.6, 103.8, 96.2, 76.8, 73.0, 72.9, 64.3, 55.8, 47.5, 38.8, 27.2 (3C), 26.0 (3C), 18.3, -4.1, -5.0; **HRMS-ESI** (m/z): $[M+Na]^+$ calcd for $C_{22}H_{40}Cl_2NaO_6Si$, 521.1867; found 521.1859.

Ethynyl ether **34**



To a stirred solution of **33** (6.67 g, 13.3mmol) in THF (266 mL) was dropwise added *n*-BuLi in hexane (1.64 M, 48.7 mL, 79.8 mmol) over 1 h at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The stirred mixture was allowed to warm to $-40\text{ }^\circ\text{C}$ over 10 min and MeOH was added. Then the reaction mixture was allowed to warm to room temperature followed by diluted with Et₂O (120 mL) and quenched with saturated aq. NH₄Cl (300 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (500 mL \times 1). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 15/1, 8/1 to 5/1) to afford **34** (4.51 g, 98%) as a pale yellow oil; $R_f = 0.44$ (hexanes/EtOAc = 3/1); $[\alpha]_D^{22} +21.6^\circ$ (*c* 1.00, CHCl₃); **IR (neat)** ν_{max} (cm⁻¹): 3456, 3325, 3016, 2951, 2931, 2858, 2152, 1739, 1439, 1365, 1215, 1099, 1030, 918, 833, 775; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 5.70 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 9.2 Hz, 1H), 5.29-5.21 (complex m, 2H), 4.71 (s, 3H), 4.30 (dd, *J* = 10.9, 2.9 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 10.9, 6.9 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.91 (dd, *J* = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.45 (app ddd, *J* = 14.3, 8.3, 6.0 Hz, 1H), 1.95 (t, *J* = 6.30 Hz, 1H), 1.55 (s, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 135.9, 119.5, 96.2, 91.0, 78.6, 76.6, 74.3, 63.1, 55.9, 50.1, 26.7, 26.1 (3C), 18.4, -4.0 , -4.8 ; **HRMS-FAB (*m/z*):** [M]⁺ calcd for C₁₇H₃₃O₅Si, 345.2097; found 345.2093.

*Hydrostannylation of ethynyl ether **15** (General procedure)*

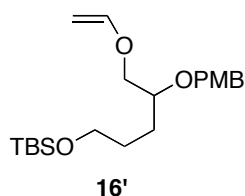


Preparation of active palladium species

A solution of palladium acetate (0.91 mg, 4.02 μmol) in CDCl_3 (402 μL) was added PPh_3 (3.17 mg, 12.1 μmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 30 min at ambient temperature. This resulting active palladium species was used in the next reaction without further purification.

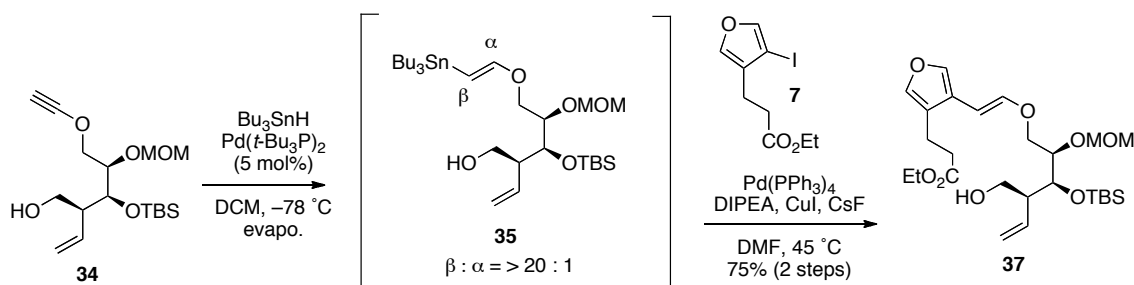
In another flask, to a stirred solution of **15** (15.2 mg, 40.2 μmol) in CDCl_3 (201 μL) was added freshly prepared *active palladium species* (4.02 μmol) in CDCl_3 (402 μL) at room temperature. The stirred mixture was added Bu_3SnH (11.6 μL , 44.2 μmol) dropwise over 2 min. Immediately after the addition of Bu_3SnH , an aliquot of the reaction mixture was removed for ^1H NMR spectroscopic analysis. The total time that elapsed to produce the ^1H NMR spectrum was less than 15 min from the initial introduction of Bu_3SnH ; at that point the starting material **15** was completely consumed. The regioselectivity of hydrostannylation were determined by chemical shifts of ^1H NMR (**16**: $\delta = 6.32$ ppm; **17**: $\delta = 4.14$ ppm).

Vinyl ether 16'



R_f = 0.50 (hexanes/EtOAc = 6/1); **IR (neat)** ν_{\max} (cm^{-1}): 3016, 2931, 2858, 1739, 1612, 1512, 1458, 1365, 1203, 1092, 1038, 1003, 833, 775; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 14.3, 2.3 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 6.0, 4.9 Hz, 2H), 1.69-1.50 (complex m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 159.3, 152.1, 130.9, 129.6 (2C), 113.9 (2C), 86.7, 76.8, 71.8, 70.5, 63.2, 55.4, 28.7, 28.2, 26.1 (3C), 18.5, -5.1 (2C); **HRMS-FAB (m/z):** $[M+Na]^+$ calcd for C₂₁H₃₆NaO₄Si, 403.2281; found 403.2281.

(*E*)-Furanylvinyl ether ester 37

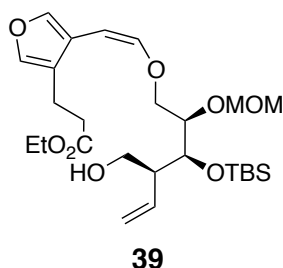


To a solution of **34** (34.9 mg, 101 μmol) in DCM (1.01 mL) was added Pd(*t*-Bu₃P)₂ (2.58 mg, 5.05 μmol) at room temperature. The stirred mixture was cooled

to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ then Bu_3SnH (27.8 μL , 106 μmol) was slowly added over 3 min. After being stirred for 5 min, the reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature and concentrated under reduced pressure to afford the **35**. This resulting β -vinylstannan **35** was used in the next reaction without further purification; $R_f = 0.55$ (hexanes/EtOAc = 3/1).

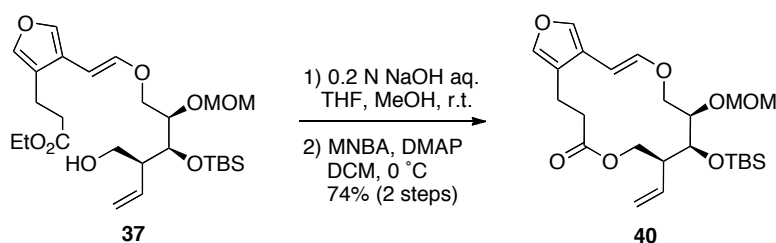
To a stirred solution of freshly prepared **7** in DMF (510 μL) was added a solution of **35** (44.5 mg, 152 μmol) in DMF (510 μl) and DIPEA (52.9 μL , 303 μmol) at room temperature. Then $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5.84 mg, 5.05 μmol), CuI (1.92 mg, 10.1 μmol) and CsF (33.8 mg, 222 μmol) were added. The stirred mixture was allowed to warm to $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred for further 30 min. Then the reaction mixture was cooled to ambient temperature and diluted with hexanes/EtOAc = 1/1 (v/v, 2.0 mL) and water (3 mL). After vigorously stirring, the mixture was filtered through Celite[®] and washed with hexanes/EtOAc = 1/1 (v/v, 5.0 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (5.0 mL \times 1). The combined organic layers were washed with saturated aq. NH_4Cl (10 mL \times 1) and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, 10%W K_2CO_3 , hexanes/EtOAc = 10/1 to 4/1, 0.3% Et_3N) to afford **37** (38.7 mg, 75%) as a yellow oil; $R_f = 0.38$ (hexanes/EtOAc = 2/1); $[\alpha]_D^{22} +1.09^{\circ}$ (c 0.10, DCM); **IR (neat)** ν_{max} (cm^{-1}): 3444, 3001, 2932, 2858, 1736, 1556, 1369, 1227, 1215, 1099, 1034, 918, 833, 775; **^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm):** 7.28 (s, 1H), 7.16 (app dd, $J = 2.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 5.75 (ddd, $J = 17.2, 10.6, 8.9$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.24-5.18 (complex m, 2H), 4.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.02 (dd, $J = 9.2, 1.7$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 7.5, 2.9$ Hz, 1H), 3.93-3.86 (complex m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.70 (app dd, $J = 8.3, 7.2$ Hz, 2H), 2.54 (app dd, $J = 8.3, 6.6$ Hz, 2H), 2.49 (m, 1H), 1.99 (br s, 1H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.11 (s, 3H); **^{13}C NMR (125 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm):** 173.0, 148.2, 140.1, 138.1, 137.3, 123.3, 121.4, 118.7, 96.5, 95.2, 77.6, 74.7, 69.9, 63.3, 60.8, 56.0, 50.3, 34.2, 26.2 (3C), 19.8, 18.6, 14.4, $-3.9, -4.7$; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{NaO}_8\text{Si}$, 535.2703; found 535.2701.

(Z)-Furanylvinylyl ether ester **39**



R_f = 0.38 (hexanes/EtOAc = 2/1); ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 7.75 (app d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.15 (app d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.75 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 9.2 Hz, 1H), 5.25-5.17 (m, 1H), 5.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 11.5, 2.9 Hz, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.01 (dd, *J* = 11.5, 6.9 Hz, 1H) 3.96-3.89 (complex m, 2H), 3.79 (dd, *J* = 10.9, 5.2 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.70 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.23 (dt, *J* = 7.2, 2.3 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.10 (s, 3H).

Furanylvinylyl ether lactone **40**

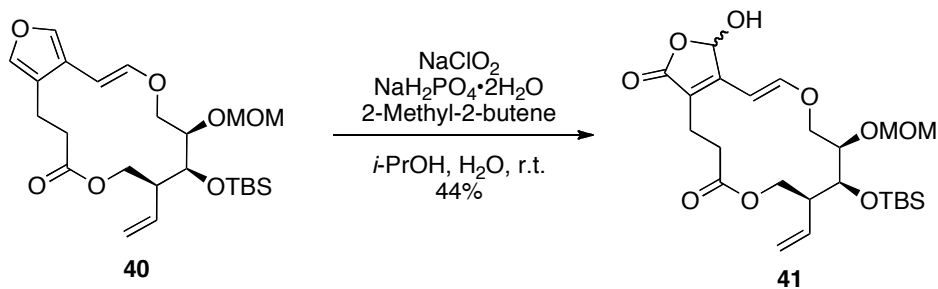


A solution of **37** (338 mg, 659 μmol) in 0.2 M aq. solution NaOH/MeOH/THF = 3/1/1 (v/v/v, 43.9 mL) was stirred for 2.5 h at room temperature.

The reaction mixture was diluted with DCM (50 mL) and quenched with saturated aq. NH_4Cl (100 mL). Resulted two layers were separated and aqueous phase was extracted with DCM (100 mL \times 1). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford crude product. This resulting seco acid was used in the next reaction without further purification; $R_f = 0.17$ (hexanes/EtOAc = 1/1).

To a stirred solution of MNBA (454 mg, 1.32 mmol) and DMAP (725 mg, 5.93 mmol) in DCM (400 mL) was slowly added a solution of freshly prepared seco acid in DCM (39.0 mL) over 2 h *via* syringe pump at 0 °C. After being stirred at 0 °C for 30 min, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NaHCO_3 (400 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (400 mL \times 1). The combined organic layers were washed with water (800 mL \times 1) and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 10/1) to afford **40** (226 mg, 74%) as a yellow oil; $R_f = 0.54$ (hexanes/EtOAc = 3/1); $[\alpha]_D^{23} +54.1^\circ$ (*c* 1.00, DCM); **IR (neat)** ν_{max} (cm^{-1}): 3001, 2951, 2893, 2858, 1739, 1458, 1365, 1215, 1103, 1026, 918, 833, 775; **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm)**: 7.27 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 5.92 (ddd, $J = 17.8, 10.9, 6.9$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 5.22-5.14 (complex m, 2H), 4.68 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 11.5, 7.5$ Hz, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.20 (app d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 11.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 12.6, 8.0$ Hz, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.93 (complex m, 3H), 2.59 (ddd, $J = 13.8, 10.3, 3.4$ Hz, 1H), 2.42 (ddd, $J = 13.8, 10.6, 7.7$ Hz, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); **$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm)**: 172.2, 148.0, 140.7, 139.6, 136.1, 122.3, 120.9, 117.3, 97.3, 96.6, 78.0-76.0 (2C), 73.0, 63.4, 55.9, 46.6, 36.2, 26.1 (3C), 20.9, 18.5, -4.2, -4.4; **HRMS-ESI (m/z)**: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NaO}_7\text{Si}$, 489.2285; found 489.2284.

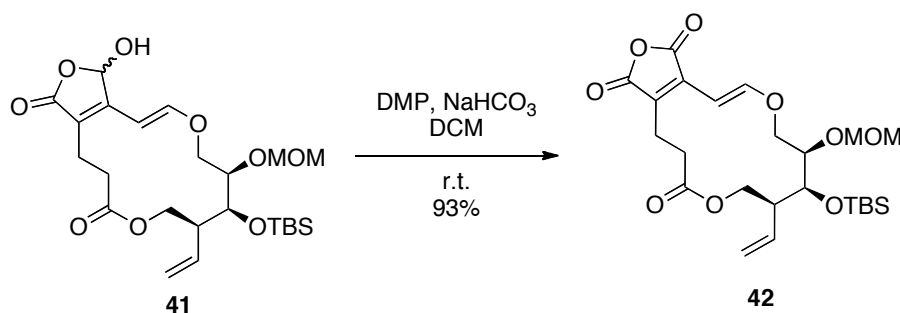
Hydroxyfuranone lactone **41**



To a stirred solution of **40** (40.1 mg, 85.9 μmol) in *i*-PrOH (1.72 mL) was added 2-Methyl-2-butene (1.10 mL, 10.3 mmol) and a solution of $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.61 g, 10.3 mmol) in H_2O (0.86 mL) at 0 °C. The stirred solution was slowly added of a solution of NaClO_2 (79%, 466 mg, 4.07 mmol) in H_2O (0.86 mL), then allowed to warm to room temperature and stirred for 40 min. The reaction mixture was diluted with DCM (5.0 mL), resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (5.0 mL \times 1). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 6/1, 3/1 to 1/1) to afford inseparable diastereomixture **41** (18.9 mg, 44%) as a colorless amorphous; **R_f** = 0.54 (hexanes/EtOAc = 3/1); **IR (neat)** ν_{max} (cm^{-1}): 3448, 2954, 2931, 2858, 1736, 1617, 1612, 1458, 1365, 1230, 1215, 1196, 1072, 1030, 960, 922, 833, 775; **¹H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm):** 7.19 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 6.00 (dd, *J* = 10.0, 9.7 Hz, 1H), 5.90-5.78 (complex m, 2H), 5.23-5.17 (complex m, 2H), 4.72-4.59 (complex m, 2H), 4.42 (m, 0.5H), 4.37 (m, 0.5H), 4.20-3.88 (complex m, 3H), 3.82 (m, 0.5H), 3.60 (m, 0.5H), 3.35 (s, 1.5H), 3.35 (s, 1.5H), 2.82 (m, 1H), 2.73-2.40 (complex m, 4H), 1.67 (m, 0.5H), 1.26 (m, 0.5H), 0.93 (m, 9H), 0.14 (s, 1.5H), 0.13 (s, 1.5H), 0.11 (s, 1.5H), 0.10 (s, 1.5H); **¹³C NMR (125 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm):** 172.3 (0.5C), 172.0 (0.5C), 156.5 (0.5C), 156.3 (0.5C), 154.6, 136.6 (0.5C), 136.3 (0.5C), 123.3 (0.5C), 123.1 (0.5C), 118.1 (0.5C), 118.0 (0.5C), 99.0, 96.9 (0.5C), 96.8 (0.5C), 96.5, 78.0-75.3 (2C), 71.6 (0.5C), 71.4 (0.5C), 65.0, 56.1 (0.5C), 56.1 (0.5C), 46.2 (0.5C), 46.0 (0.5C), 33.8, 30.1, 26.1 (3C), 19.5, 18.5, -4.3, -4.4; **HRMS-ESI (*m/z*):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NaO}_9\text{Si}$,

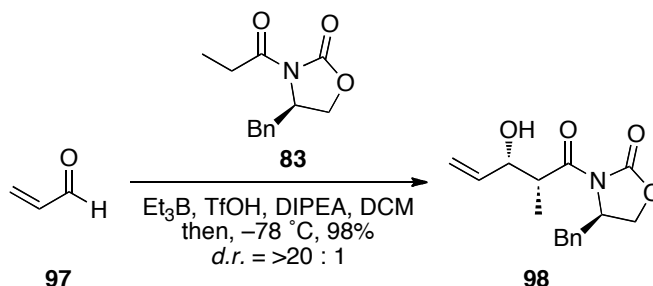
521.2183; found, 521.2182.

Northern part **42**



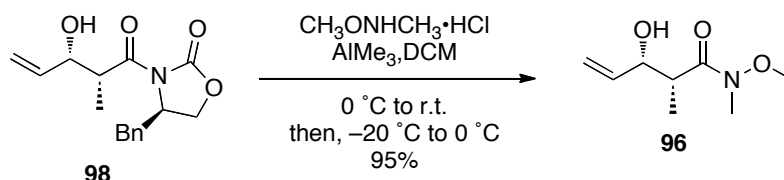
To a stirred solution of **41** (38.1 mg, 76.4 μ mol) in DCM (7.64 mL) was added anhydrous NaHCO₃ (57.8 mg, 688 μ mol) and Dess-Martin periodinane (97.2 mg, 229 μ mol) at room temperature under N₂ atmosphere. After being stirred at ambient temperature for 40 min, the reaction mixture was filtered through Celite[®] and washed with DCM (10.0 mL). The filtrate was washed with H₂O (20 mL \times 1), saturated aq. NaHCO₃ (20 mL \times 1), saturated aq. Na₂S₂O₃ (20 mL \times 1) and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford **42** (35.3 mg, 93%) as a yellow oil; **R_f** = 0.49 (hexanes/EtOAc = 2/1); **[α]_D²³** +5.90° (*c* 0.50, DCM); **IR (neat) ν_{\max} (cm⁻¹):** 2951, 2893, 2858, 1763, 1639, 1462, 1257, 1184, 1099, 1030, 914, 833, 775, 737; **¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):** 7.64 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 5.89-5.78 (complex m, 2H), 5.25-5.12 (complex m, 2H), 4.63 (app s, 2H), 4.44 (app br s, 1H), 4.42 (app br s, 1H), 4.21 (dd, *J* = 12.6, 537, 1H), 4.07 (app br s, 1H), 3.94 (app br s, 1H), 3.41-3.28 (complex m, 4H), 2.90-2.74 (complex m, 3H), 2.66-2.50 (complex m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):** 171.1, 166.1, 165.2, 160.4, 139.1, 136.2, 132.7, 118.2, 97.3, 96.6, 76.8, 72.3, 65.3, 56.2, 46.3, 33.0, 30.1, 26.1 (3C), 20.0, 18.5, -4.2, -4.4; **HRMS-ESI (*m/z*):** [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₃₆NaO₉Si, 519.2026; found, 519.2022.

Aldol product **98**



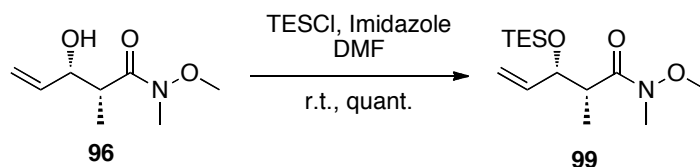
To a stirred solution of Et_3B in hexanes (52.6 mL, 55.8 mmol) was added TfOH (4.94 mL, 55.8 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred at $40\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min, to the solution mixture was added a solution of (*R*)-(-)-4-benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinone (**83**) (10.0 g, 42.9 mmol) in DCM (64.8 mL) and DIPEA (9.71 mL, 55.8 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. To this solution was added dropwise a solution of acrolein (**97**) (3.73 mL, 55.8 mmol) in DCM (21.0 mL) over 20 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 10 min, the reaction mixture was quenched with MeOH (8.5 mL), phosphate buffer, solution in water, pH 7.2 (94 mL) and 30% aq. H_2O_2 (47 mL) dropwise at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with CHCl_3 (100 mL \times 2). The combined organic phases were washed with brine (100 mL \times 1), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 5/1) to afford **98** (12.2 g, 98%) as a white crystal; **mp** $76.2\text{ }^\circ\text{C}$; **Rf** = 0.55 (hexanes/EtOAc = 1/1); $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ -64.4° (*c* 1.00, CHCl_3); **IR (KBr)** $\nu\text{ cm}^{-1}$: 3506, 3078, 3030, 3003, 2985, 2939, 2879, 1896, 1755, 1705, 1603, 1454, 1430, 1392, 1379, 1352, 1223, 1107, 972, 945, 768, 752, 704, 683; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 7.33 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 7.29 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 5.85 (ddd, $J = 16.9, 11.5, 5.2\text{ Hz}$, 1H), 5.36 (app d, $J = 17.2\text{ Hz}$, 1H), 5.23 (app d, $J = 10.3\text{ Hz}$, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.24 (dd, $J = 9.2, 7.5\text{ Hz}$, 1H), 4.20 (dd, $J = 9.2, 2.3\text{ Hz}$, 1H), 3.88 (ddd, $J = 14.0, 7.2, 3.4\text{ Hz}$, 1H), 3.26 (dd, $J = 13.2, 3.4\text{ Hz}$, 1H), 2.80 (dd, $J = 13.5, 9.5\text{ Hz}$, 1H), 1.25 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 3H); **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 176.5, 153.2, 137.4, 135.1, 129.5 (2C), 129.0 (2C), 127.4, 116.3, 72.7, 66.3, 55.2, 42.6, 37.8, 11.1; **HRMS-FAB (m/z)**: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_4$, 290.1392, found 290.1395.

Weinreb amide **96**



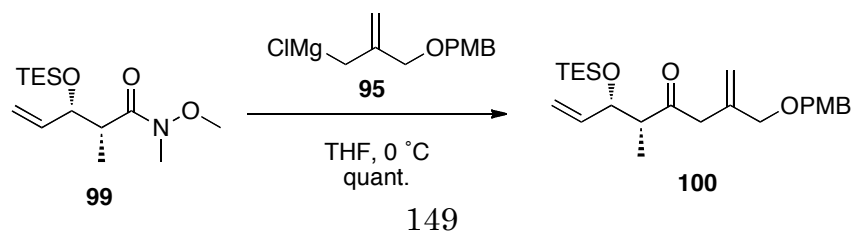
To a stirred solution of *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (16.9 g, 173 mmol) in THF (114 mL) was added trimethylaluminium in hexanes (1.08 M, 160.3 mL, 173 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min and for additional 30 min at room temperature. To this solution was added a solution of **98** (16.7 g, 57.7 mmol) in THF (30 mL) at $-20\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 20 min, the solution was poured into a stirred mixture of THF (220 mL) and aq. 1N HCl (220 mL) solution at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with CHCl_3 (200 mL \times 3). The combined organic phases were washed with brine (400 mL \times 1), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 2/1) to afford **96** (9.47 g, 95%) as a pale yellow oil; $R_f = 0.33$ (hexanes/EtOAc = 1/2); $[\alpha]_D^{24} -37.2^\circ$ (*c* 1.00, CHCl_3); IR (KBr) $\nu\text{ cm}^{-1}$: 3435, 3082, 2978, 2939, 1780, 1639, 1462, 1427, 1388, 1180, 991, 926, 623; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.82 (ddd, $J = 16.9, 11.2, 5.2\text{ Hz}$, 1H), 5.36 (app d, $J = 17.2\text{ Hz}$, 1H), 5.20 (app d, $J = 10.3\text{ Hz}$, 1H), 4.45 (app br s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.96 (app br s, 1H), 1.17 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 176.3, 138.0, 114.7, 72.5, 61.0, 39.6, 31.3, 11.5; HRMS-FAB (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_3$, 174.1130, found 174.1126.

TES 99



To a stirred solution of **96** (500 mg, 2.89 mmol) in DMF (28.9 mL) was added imidazole (413 mg, 6.07 mmol) and TESCl (510 μ L, 3.03 mmol) at room temperature. After being stirred at room temperature for 20 min, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (30 mL) at room temperature. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with a mixture solution of hexanes/EtOAc = 1/1 (v/v, 30 mL). The combined organic phases were washed with H_2O (100 mL \times 2) and brine (100 mL \times 1), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 6/1) to afford **99** (836 mg, 100%) as a colorless oil; $R_f = 0.64$ (hexanes/EtOAc = 1/1); $[\alpha]_D^{24} -15.7^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); **IR (KBr) ν cm^{-1}** : 3080, 2956, 2912, 2877, 1664, 1460, 1415, 1240, 1076, 997, 847, 742; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 5.83 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 6.9$ Hz, 1H), 5.18 (app d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.05 (app d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.01 (app br s, 1H), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.61 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H); **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 175.7, 139.9, 115.2, 76.9, 61.4, 42.6, 31.9, 14.4, 6.76 (3C), 4.88 (3C); **HRMS-FAB (m/z)**: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{Si}$, 288.1995. found, 288.1998.

Ketone 100



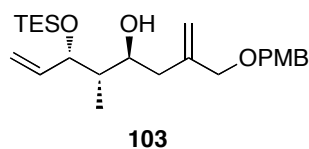
Preparation of Grignard reagent **95**

The reactant containing magnesium turnings (8.58 g, 353 mmol) was heated under reduced pressure for 5 min for 4 times and cooled to room temperature. To the mixture of magnesium turnings and THF (165 mL) was added 1,2-dibromoethane (1.01 mL, 11.8 mmol) at 0 °C.

To this solution was added a solution of 3-chloro-2-chloromethyl-1-propene²⁾ (26.7 g, 118 mmol) in THF (70 mL) dropwise over 3.25 h at 0 °C. This resulting Grignard reagent **95** was used in the next reaction without further purification.

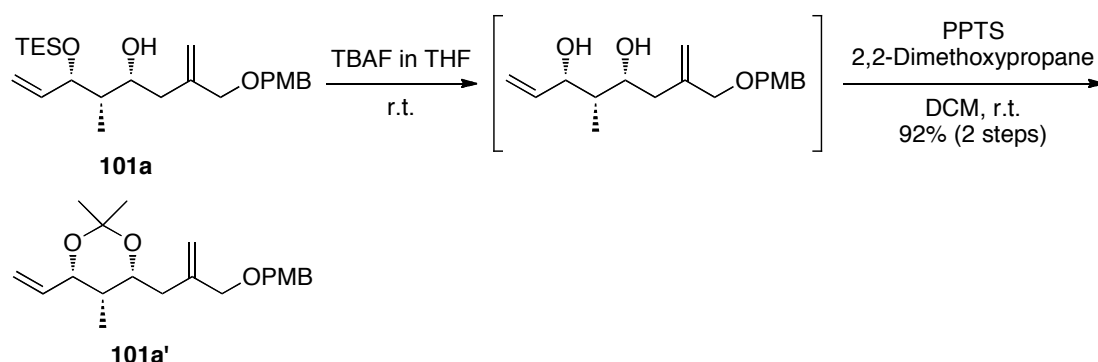
In another flask, to a stirred solution of **99** (16.9 g, 58.8 mmol) in THF (118 mL) was added the freshly prepared Grignard reagent **95** in THF (235 mL) at 0 °C. After being stirred at 0 °C for 5 min, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH₄Cl (350 mL) at 0 °C. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (350 mL × 1). The combined organic phases were washed with brine (500 mL × 1), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 15/1) to afford **100** (24.5 g, 100%) as a colorless oil; *R_f* = 0.62 (hexanes/EtOAc = 3/1); $[\alpha]_D^{25}$ -55.3° (*c* 1.00, CHCl₃); **IR (KBr) ν cm⁻¹**: 3078, 2954, 2937, 2910, 2875, 1712, 1612, 1514, 1458, 1419, 1302, 1248, 1173, 1076, 1038, 924, 822, 744, 729; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.74 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 6.9 Hz, 1H), 5.22 (app s, 1H), 5.14 (app d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.07 (app d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.98 (app s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.22 (dd, *J* = 6.9, 6.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.29 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.80 (dq, *J* = 6.9, 6.6 Hz, 1H), 1.05 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.59 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 210.0, 159.2, 139.8, 138.7, 130.3, 129.3 (2C), 115.9, 115.8, 113.7 (2C), 75.7, 72.5, 71.8, 55.2, 52.3, 48.1, 12.9, 6.83 (3C), 4.92 (3C); **HRMS-FAB (*m/z*)**: [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₃₈O₄SiNa, 441.2437, found, 441.2446.

2) Boulet, S. L.; Paquette, L. A. *Synthesis* **2002**, 7, 895-900.



R_f = 0.51 (hexanes/EtOAc = 3/1); **[α]²⁵_D** -21.1° (*c* 1.00, CHCl₃); IR (**KBr**) **ν** **cm⁻¹**: 3469, 3074, 2954, 2910, 2875, 1645, 1612, 1587, 1514, 1462, 1302, 1248, 1173, 1082, 1038, 1007, 918, 825, 742, 727; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.89 (ddd, *J* = 17.0, 10.3, 6.3 Hz, 1H), 5.21 (app d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.16 (app d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 5.16 (app s, 1H), 5.06 (app s, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.04 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 2.41 (app d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.07 (dd, *J* = 14.0, 9.5 Hz, 1H), 1.71 (m, 1H), 0.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.60 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 159.2, 143.6, 138.2, 130.4, 129.4 (2C), 115.7, 115.0, 113.8 (2C), 77.2, 73.2, 71.8, 71.6, 55.3, 44.1, 39.7, 12.2, 6.88 (3C), 4.85 (3C); **HRMS-ESI (*m/z*)**: [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₄₀O₄SiNa, 443.2594; found, 443.2594.

IP-*syn*-diol **101a'**

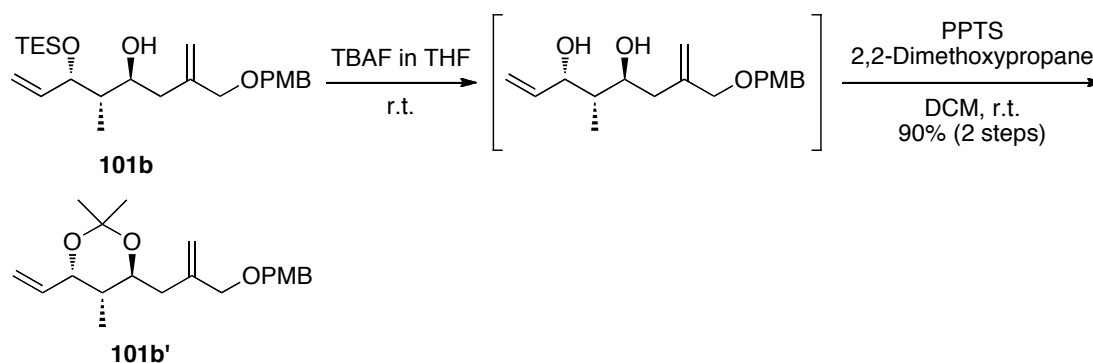


To the **101a** (150 mg, 357 μmol) was added TBAF in THF (1.0 M, 3.57 mL, 3.57 mmol) at room temperature. After being stirred at room temperature for 5 min, the reaction was diluted with hexanes/EtOAc = 1/2 (v/v, 6 mL) and quenched with saturated aq. NH₄Cl (10 mL). The reaction mixture was washed with saturated aq.

NH₄Cl (10 mL × 1) and brine (15 mL × 1), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*.

In another flask, to a stirred solution of crude diol in DCM (3.57 mL) was added PPTS (44.9 mg, 179 μmol) and 2,2-dimethoxypropane (87.5 μL, 714 μmol) at room temperature. After being stirred at room temperature for 1.5 h, the reaction was diluted with EtOAc (6 mL) and quenched with saturated aq. NaHCO₃ (10 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (10 mL × 1). The combined organic phases were washed with brine (20 mL × 1), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 6/1) to afford **101a'** (114 mg, 92%) as a pale yellow oil; *R_f* = 0.66 (hexanes/EtOAc = 2/1); [α]_D²⁵ +1.49° (*c* 1.00, CHCl₃); **IR (KBr) ν cm⁻¹**: 3076, 2989, 2939, 2904, 2856, 2837, 1651, 1612, 1585, 1514, 1462, 1381, 1302, 1250, 1200, 1171, 1095, 1038, 1014, 916, 820, 754; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.77 (ddd, *J* = 17.2, 10.9, 5.2 Hz, 1H), 5.25 (ddd, *J* = 17.2, 1.7, 1.7 Hz, 1H), 5.22 (ddd, *J* = 10.9, 1.7, 1.7 Hz, 1H), 5.12 (app s, 1H), 5.02 (app s, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.11 (ddd, *J* = 7.7, 5.2, 2.3 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.29 (dd, *J* = 14.3, 8.0 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 15.2, 5.2 Hz, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.41 (s, 6H), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 159.2, 142.9, 137.5, 130.4, 129.4 (2C), 115.1, 113.8 (3C), 99.0, 74.3, 73.0, 71.7, 71.5, 55.3, 36.8, 35.8, 30.0, 19.6, 5.31; **HRMS-ESI (*m/z*)**: [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₃₀O₄Na, 369.2042; found, 369.2044.

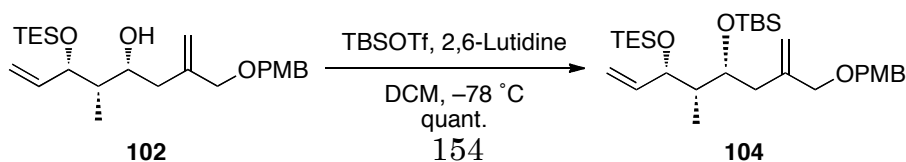
IP-*anti*-diol **101b'**



To the **101b** (146 mg, 347 μ mol) was added TBAF in THF (1.0 M, 3.47 mL, 3.47 mmol) at room temperature. After being stirred at room temperature for 5 min, the reaction was diluted with hexanes/EtOAc = 1/2 (v/v, 6 mL) and quenched with saturated aq. NH_4Cl (10 mL). The reaction mixture was washed with saturated aq. NH_4Cl (10 mL \times 1) and brine (15 mL \times 1), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*.

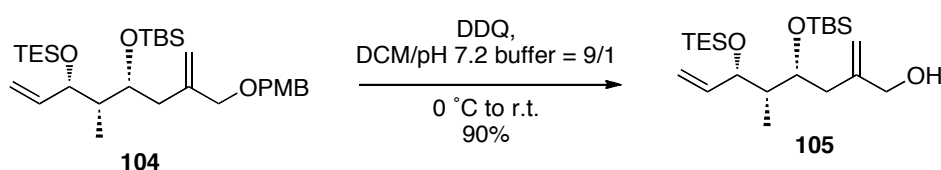
In another flask, to a stirred solution of crude diol in DCM (3.47 mL) was added PPTS (43.6 mg, 174 μ mol) and 2,2-dimethoxypropane (85.0 μ L, 694 μ mol) at room temperature. After being stirred at room temperature for 1.5 h, the reaction was diluted with EtOAc (6 mL) and quenched with saturated aq. NaHCO_3 (10 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (10 mL \times 1). The combined organic phases were washed with brine (20 mL \times 1), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by prep. TLC (hexanes/EtOAc = 3/1) to afford **101b'** (109 mg, 90%) as a colorless oil; R_f = 0.66 (hexanes/EtOAc = 2/1); $[\alpha]_D^{25} +3.22^\circ$ (*c* 1.00, CHCl_3); **IR (KBr) ν cm^{-1}** : 3076, 2985, 2935, 2904, 1651, 1612, 1587, 1514, 1456, 1379, 1302, 1248, 1227, 1174, 1084, 1038, 1009, 906, 820, 756; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.79 (ddd, J = 17.2, 10.9, 6.3 Hz, 1H), 5.24 (ddd, J = 17.2, 1.7, 1.7 Hz, 1H), 5.16 (ddd, J = 10.9, 1.7, 1.7 Hz, 1H), 5.12 (app s, 1H), 5.03 (app s, 1H), 4.45 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 11.5, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.99 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.46 (ddd, J = 8.6, 8.6, 2.9 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 14.9, 2.9 Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 14.9, 9.2 Hz, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 3H); **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 159.2, 143.4, 135.9, 130.5, 129.4 (2C), 115.6, 113.8 (2C), 113.3, 100.7, 73.4, 73.0, 71.7, 70.7, 55.3, 40.6, 38.1, 25.3, 23.9, 12.7; **HRMS-ESI (m/z)**: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$, 369.2042; found, 369.2049.

TBS ether **104**



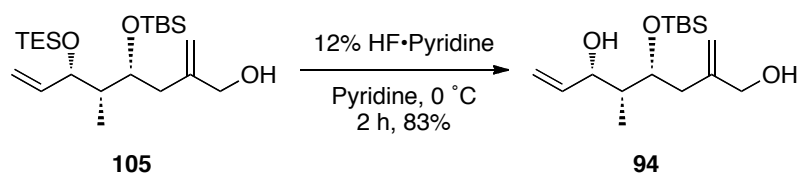
To a stirred solution of **102** (14.4 g, 34.2 mmol) in DCM (342 mL) was added 2,6-lutidine (12.0 mL, 103 mmol) dropwise over 50 min and TBSOTf (11.8 mL, 51.3 mmol) dropwise over 50 min at -78 °C. After being stirred at -78 °C for 30 min, the reaction mixture was quenched with MeOH (20 mL), EtOAc (50 mL) and saturated aq. NH_4Cl (30 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with CHCl_3 (100 mL \times 1). The combined organic phases were washed with saturated aq. NaHCO_3 (300 mL \times 1) and brine (300 mL \times 1), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 20/1) to afford **104** (18.3 g, 100%) as a colorless oil; $R_f = 0.62$ (hexanes/EtOAc = 5/1); $[\alpha]_D^{25} -5.41^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); **IR (KBr) ν cm^{-1}** : 3074, 2954, 2935, 2910, 2877, 1856, 1649, 1614, 1585, 1514, 1462, 1360, 1302, 1250, 1173, 1082, 1036, 1005, 922, 835, 775, 742, 727, 667; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.72 (ddd, $J = 17.3, 10.3, 7.5$ Hz, 1H), 5.12 (app d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.06 (app d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.06 (app s, 1H), 4.92 (app s, 1H), 4.42 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.92 (ddd, $J = 8.5, 5.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.32 (dd, $J = 14.0, 5.4$ Hz, 1H), 2.27 (dd, $J = 13.8, 9.2$ Hz, 1H), 1.54 (m, 1H), 0.94 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.92 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.58 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 159.3, 143.2, 141.3, 130.5, 129.5 (2C), 115.5, 114.3, 113.8 (2C), 75.8, 72.7, 71.9, 70.1, 55.3, 43.0, 39.3, 26.1 (3C), 18.2, 8.86, 7.01 (3C), 5.19 (3C), $-3.51, -4.43$; **HRMS-ESI (m/z)**: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$, 557.3458, found 557.3463.

Mono-ol 105



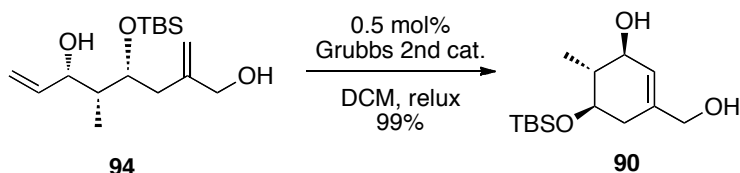
To a stirred heterogeneous solution of **104** (980 mg, 1.83 mmol) in DCM (16.5 mL) and phosphate buffer, solution in water, pH 7.2 (1.83 mL) was added DDQ (623 mg, 2.75 mmol) at 0 °C. After being stirred at 0 °C for 1 h and for additional 15 min at room temperature, the reaction mixture was diluted with CHCl₃ (10 mL) and quenched with saturated aq. NaHCO₃ (30 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with CHCl₃ (30 mL × 1). The combined organic phases were washed with brine (30 mL × 1), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 20/1) to afford **105** (680 mg, 90%) as a colorless oil; *R_f* = 0.55 (hexanes/EtOAc = 3/1); [α]_D²⁵ -19.4° (*c* 1.00, CHCl₃); **IR (KBr) ν cm⁻¹**: 3338, 3074, 2956, 2935, 2879, 2858, 1649, 1462, 1419, 1252, 1074, 1032, 1005, 922, 835, 773, 741, 727, 669; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 5.77 (ddd, *J* = 17.3, 10.3, 7.5 Hz, 1H), 5.12 (app d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.09 (app s, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.89 (app s, 1H), 4.12 (dd, *J* = 6.6, 6.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 2.40 (dd, *J* = 14.0, 4.9 Hz, 1H), 2.31 (dd, *J* = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 1.64 (m, 1H), 0.95 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.90 (m, 3H), 0.59 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 146.0, 141.2, 115.2, 113.3, 75.2, 71.2, 66.1, 43.0, 39.6, 26.0 (3C), 18.2, 9.19, 6.98 (2C), 6.69, 5.93, 5.23 (2C), -3.70, -4.45; **HRMS-FAB (*m/z*)**: [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₄₇O₃Si₂, 415.3064, found 415.3067.

di-ol 94



To the **105** (18.8 g, 45.3 mmol) was added a solution of freshly prepared 12% HF•pyridine (453 mL) at 0 °C. After being stirred at 0 °C for 20 min, the reaction mixture was diluted with EtOAc (250 mL) and quenched with saturated aq. NH₄Cl (400 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (10mL × 1). The combined organic phases were washed with saturated aq. 1N HCl (400 mL) and brine (10 mL × 1), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 2/1) to afford **94** (11.4 g, 83%) as a white crystal; **mp** 51.2 °C; **R_f** = 0.51 (hexanes/EtOAc = 1/1); **[α]_D²⁵** -34.5° (*c* 1.00, CHCl₃); **IR (KBr) ν cm⁻¹**: 3246, 2954, 2925, 2902, 2854, 1651, 1471, 1387, 1360, 1321, 1257, 1122, 1072, 1039, 1005, 918, 901, 866, 835, 802, 775, 667; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 5.82 (ddd, *J* = 17.3, 10.3, 5.2 Hz, 1H), 5.26 (ddd, *J* = 17.2, 1.7, 1.2 Hz, 1H), 5.14 (ddd, *J* = 10.3, 1.7, 1.2 Hz, 1H), 5.11 (app s, 1H), 4.93 (app s, 1H), 4.30 (ddd, *J* = 6.7, 2.9, 1.7 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.42 (dd, *J* = 14.3, 5.2 Hz, 1H), 2.35 (dd, *J* = 14.0, 8.3 Hz, 1H), 1.72 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.91 (m, 3H), 0.12 (s, 6H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 145.6, 140.1, 114.8, 113.3, 75.0, 74.6, 66.0, 40.9, 39.1, 26.0 (3C), 18.1, 6.88, -3.70, -4.51; **HRMS-FAB (*m/z*)**: [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₃₃O₃Si, 301.2199, found 301.2211.

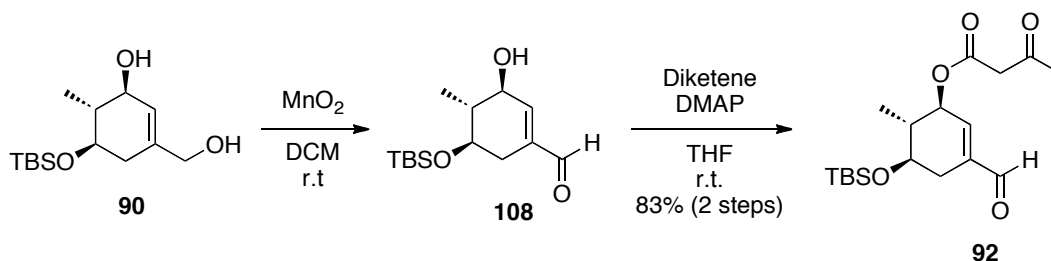
Cyclohexene 90



To a solution of **94** (8.88 g, 29.5 mmol) in DCM (295 mL) was added Grubbs 2nd generation catalyst (125 mg, 148 μmol) at room temperature. After being stirred at reflux for 20 min, the reaction was cooled to room temperature. The reaction mixture was filtered by Celite[®] and washed with CHCl₃ and concentrated under reduced

pressure to afford the crude product. The residue was recrystallized by a solution of CHCl_3 /hexanes to give the **90** (7.13 g, 89%) as a white crystal. Additionally, the filtrate was further purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 1/1) to afford **90** (820 mg, 10.2%) as a white crystal. Overall, the product was obtained in 99% yield; **mp** 110.8 °C; **R_f** = 0.55 (hexanes/EtOAc = 1/1); $[\alpha]_D^{25}$ -11.2° (*c* 1.00, CHCl_3); **IR (KBr)** ν cm^{-1} : 3271, 2954, 2927, 2889, 2858, 1682, 1471, 1462, 1367, 1360, 1319, 1257, 1174, 1138, 1099, 1028, 1009, 899, 866, 835, 775, 665; **¹H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 5.81 (br, 1H), 4.04 (br, 2H), 3.88 (dd, *J* = 10.3, 4.6 Hz, 1H), 3.80 (br, 1H), 2.83 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = 17.8, 3.7 Hz, 1H), 2.08 (dd, *J* = 17.8, 4.6 Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.35 (br, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 136.0, 123.5, 71.7, 71.3, 66.2, 42.6, 33.0, 25.9 (3C), 18.1, 15.0, -4.45, -4.85; **HRMS-FAB (*m/z*):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{SiNa}$, 295.1705, found, 295.1712.

Acyl **92**

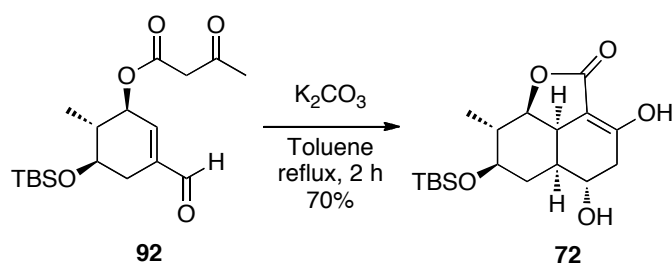


To a stirred solution of **90** (503 mg, 1.85 mmol) in DCM (18.5 mL) was added MnO_2 (5.48 g, 55.5 mmol) at room temperature. After being stirred at room temperature for 40 min, the reaction mixture was filtered by Celite[®] and washed with CHCl_3 . The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford crude **108** as a colorless oil, which was used in the next reaction without further purification.

To a stirred solution of crude **108** in THF (8.5 mL) was added DMAP (10.4 mg, 85 μmol) and diketene (130 μL , 1.70 mmol) dropwise at 0 °C. After being stirred for 5 min at room temperature, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (10 mL) at room temperature. The organic phase was separated, and the aqueous phase was

extracted with EtOAc (10 mL × 3). The combined organic phases were washed with brine (20 mL × 1), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 10/1) to afford **92** (498 mg, 83%) as a pale yellow oil; **R_f** = 0.65 (hexanes/EtOAc = 1/1) [α]_D²⁴ +9.53° (*c* 1.00, CHCl₃). **IR (KBr)** ν cm⁻¹: 2958, 2931, 2857, 1745, 1722, 1693, 1259, 1232, 1149, 1097, 838; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 9.50 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.35 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.63-3.49 (complex m, 3H), 2.66 (dd, *J* = 17.2 Hz, 5.2, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.07 (ddd, *J* = 17.8, 9.2, 2.9 Hz, 1H), 1.99-1.97 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 6H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm): 200.1, 193.1, 167.0, 144.9, 140.6, 75.5, 70.5, 50.1, 41.8, 31.2, 30.4, 25.8 (3C), 18.1, 14.5, -4.1, -4.8. **HRMS-ESI (*m/z*)**: [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₃₀O₅SiNa, 377.17502; found, 377.1774.

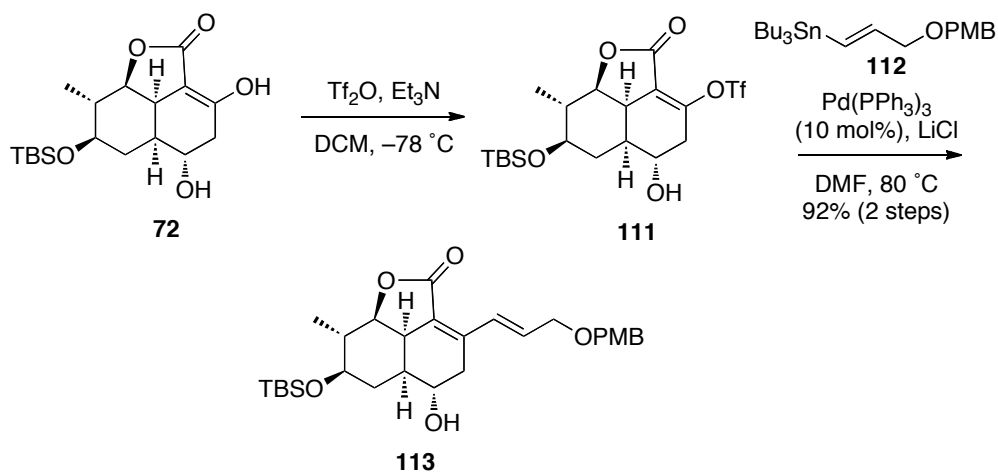
Tricyclic compound 72



To a stirred solution of **92** (390 mg, 1.10 mmol) in toluene (11.0 mL) was added K₂CO₃ (152 mg, 1.10 mmol) at room temperature. The reaction mixture was heated to reflux and stirred for 2 h. The reaction was cooled to room temperature and quenched with saturated aq. NH₄Cl (100 mL). The organic phase was separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (100 mL × 3). The combined organic phases were washed with brine (200 mL × 1), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 1/1) to afford **72** (234 mg, 60%) as a colorless solid; **mp** 168-170 °C; **R_f** = 0.45 (hexanes/EtOAc = 1/1); [α]_D²⁴ -33.6° (*c* 1.00,

CHCl₃); IR (KBr) ν cm⁻¹: 3424, 2956, 2929, 2857, 1724, 1683, 1465, 1359, 1257, 1145, 1108, 1087, 1043, 1006, 966, 842; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 4.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.34 (br s, 1H) 3.19 (dt, *J* = 10.6, 2.9 Hz, 1H), 2.56 (dt, *J* = 19.5, 3.4, Hz, 1H), 2.32 (d, *J* = 19.5 Hz, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.62 (dt, *J* = 12.6, 3.4, Hz, 1H), 1.44-1.34 (m, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.03 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 6H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 172.7, 161.3, 95.3, 85.7, 71.6, 69.6, 44.2, 35.9, 33.6, 33.4, 32.8, 25.7 (3C), 17.9, 15.4, -4.3, -4.8; HRMS-ESI (*m/z*): [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₃₀O₅SiNa, 377.1755; found, 377.1760.

Diene 113

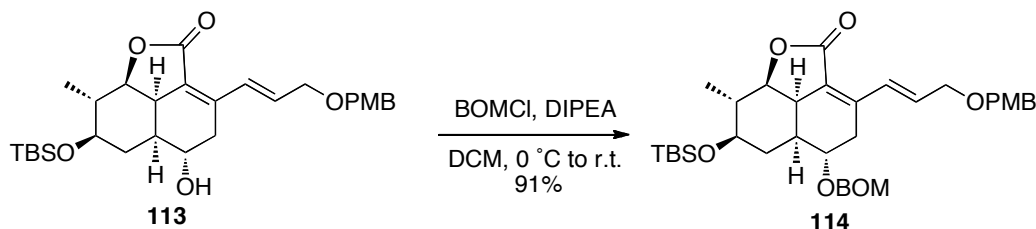


To a solution of **72** (1.09 g, 3.07 mmol) in DCM (30.7 mL) was added triethylamine (1.28 mL, 9.21 mmol) and triflic anhydride (971 μ L, 6.14 mmol) at -78 °C. After stirring for 15 min, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH₄Cl (30 mL), and extracted with CHCl₃ (30 mL \times 3). The combined organic phases were washed with brine (30 mL \times 1), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford **111** as amorphous, which was used in the next reaction without further purification.

To a solution of crude **111** and stannane **112** (2.87 g, 6.14 mmol) in DMF (30.7 mL) were added Pd(PPh₃)₄ (355 mg, 0.30 mmol) and LiCl (781 mg, 9.21 mmol) at room temperature. The reaction mixture was warmed to 80 °C. After stirring for 1 h, the reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with EtOAc (30 mL). The mixture was washed with brine (30 mL \times 3) and concentrated *in vacuo*. The crude

product was purified by silica gel flash column chromatography (hexanes/EtOAc = 3/4) to afford **113** (1.44 g, 92%) as a white amorphous; *R_f* = 0.45 (hexanes/EtOAc = 1/1); $[\alpha]_D^{24} -3.07^\circ$ (*c* 1.00, CHCl₃); **IR (KBr) ν cm⁻¹**: 3420, 2931, 2854, 1743, 1612, 1511, 1457, 1357, 1303, 1249, 1172, 1087, 1033, 979, 833, 748; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 7.67 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.09 (dddd, *J* = 16.4, 6.3, 6.3, 1.5 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.22 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 4.13 (app d, 2H), 4.11 (br, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.34 (br, 1H), 3.20 (dt, *J* = 10.4, 3.4, Hz, 1H), 2.59 (app dd, *J* = 37.5, 18.9 Hz, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.65 (ddd, *J* = 12.6, 4.3, 4.0 Hz, 1H), 1.56 (app s, 1H), 1.31 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.97 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.10 (s, 6H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 169.4, 159.3, 140.4, 131.3, 130.1, 129.68 (2C), 127.2, 121.1, 113.9 (2C), 82.5, 72.3, 71.9, 70.5, 67.6, 55.3, 44.9, 36.2, 35.3, 34.1, 30.9, 25.8 (3C), 18.0, 15.2, -4.1, -4.6; **HRMS-ESI (*m/z*)**: [M+Na]⁺ calcd for C₂₉H₄₂O₆SiNa, 537.2648, found 537.2654.

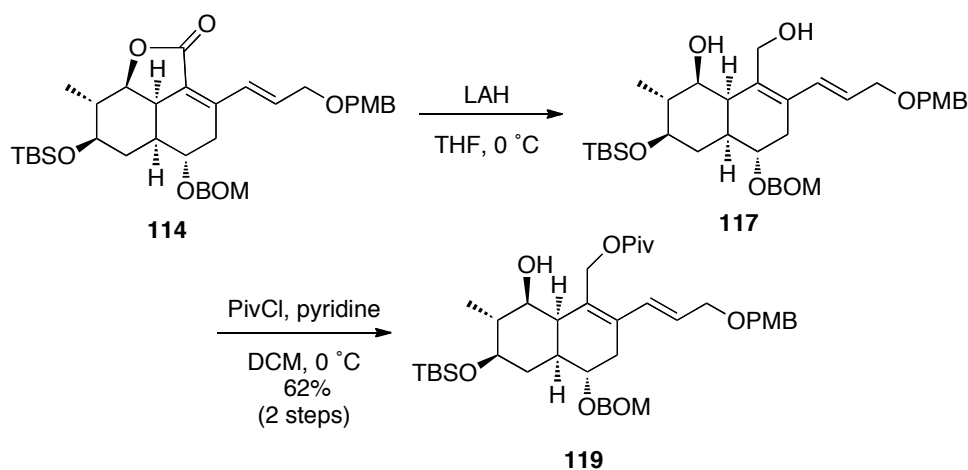
BOM ether **114**



To a solution of **113** (4.55 g, 8.84 mmol) in DCM (44.2 mL) was added DIPEA (61.9 mL, 0.35 mol), DMAP (1.08 g, 8.84 mmol) and BOMCl (24.5 mL, 0.17 mol) at 0 °C. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 3 h. The reaction mixture was quenched with aq. 1N HCl (100 mL) solution and extracted with CHCl₃ (100 mL × 3). The combined organic phases were washed with brine (100 mL × 1), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 10/1) to afford **114** (5.14 g, 91%) as a amorphous; *R_f* = 0.75 (hexanes/EtOAc = 1/1); $[\alpha]_D^{24} -9.17^\circ$ (*c* 1.00, CHCl₃); **IR (KBr) ν cm⁻¹**: 2931, 2854,

2190, 1743, 1612, 1511, 1465, 1303, 1249, 1180, 1079, 1033, 979, 840, 771; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.67 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 7H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.09 (dddd, $J = 16.4, 6.3, 6.3, 1.5$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.17 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.99 (app s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.27 (app s, 1H), 3.20 (dt, $J = 10.4, 3.4$ Hz, 1H), 2.65 (app d, $J = 19.4$ Hz, 1H), 2.47 (ddd, $J = 19.4, 4.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.96 (s, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.4, 159.3, 140.5, 137.8, 131.3, 130.1, 129.6 (2C), 128.6 (2C), 127.7 (2C), 127.2, 121.1, 113.9 (2C), 93.3, 82.5, 73.0, 72.3, 71.9, 70.4, 70.2, 55.3, 44.8, 36.7, 34.0, 33.0, 28.3, 25.8 (3C), 18.0, 15.2, -4.18, -4.69; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{O}_7\text{SiNa}$ 657.3223; found, 657.3217.

Di-ol and Pivaloyl ester

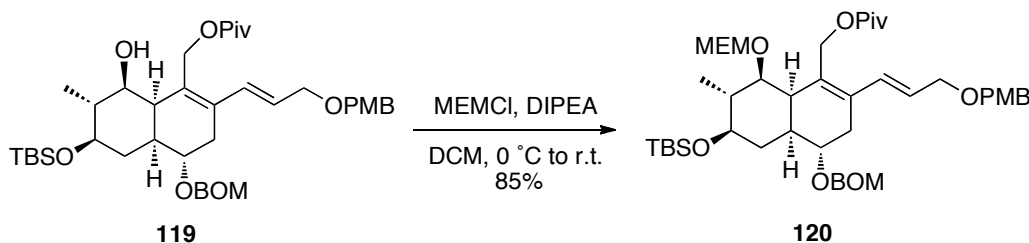


To a stirred solution of **114** (298 mg, 0.47 mmol) in THF (4.68 mL) was added LiAlH_4 (71 mg, 1.87 mmol) at 0°C . After stirring for 0.5 h, the suspension was diluted with EtOAc (5 mL) and added saturated aq. Rochelle salt (10 mL). After stirring for 1.5 h, the mixture was extracted with EtOAc (10 mL \times 3). The combined organic phases were washed with brine (10 mL \times 1), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to crude **117** as colorless oil, which was used in next reaction

without further purification; **R_f** = 0.3 (hexanes/EtOAc = 1/1).

To a solution of **117** (240 mg) in DCM (4.69 mL) was added pyridine (69.0 μ L, 0.56 mmol) and PivCl (0.12 mL, 1.40 mmol) at 0°C. After stirring for 3 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH₄Cl (4.0 mL) and extracted with CHCl₃ (4 mL \times 3). The combined organic phases were washed with brine (12 mL \times 1), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 10/1) to afford **119** (211 mg, 0.29 mmol, 62%) as a yellow amorphous; [α]_D²⁴ +5.62° (*c* 0.50, CHCl₃); **R_f** = 0.75 (hexanes/EtOAc = 1/1); **IR (KBr) ν cm⁻¹**: 2931, 2854, 1720, 1612, 1511, 1457, 1365, 1249, 1157, 1103, 1033, 964, 840, 771; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 7.35-7.23 (m, 5H), 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.75 (dddd, *J* = 16.0, 6.3, 6.0, 5.7 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.76 (m, 2H), 4.42 (app s, 2H), 4.19 (br, 1H), 4.03 (dd, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.12 (app s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (br, 1H), 2.90 (br, 1H), 2.77 (br, 1H), 2.23-2.06 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.18 (s, 9H), 0.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 178.5, 159.2, 138.1, 133.4, 130.7, 130.5, 129.8, 129.5 (2C), 128.6 (2C), 127.2 (2C), 127.7, 126.7, 113.9 (2C), 95.2, 77.1, 73.9, 73.6, 71.8, 70.9, 69.5, 61.4, 55.3, 41.5, 39.3, 38.9, 36.3, 33.8, 27.3 (4C), 26.1 (3C), 18.2, 15.8, -4.29, -5.10; **HRMS-ESI (*m/z*)**: [M+Na]⁺ calcd for C₄₂H₆₂O₈SiNa, 745.4111; found, 754.4115.

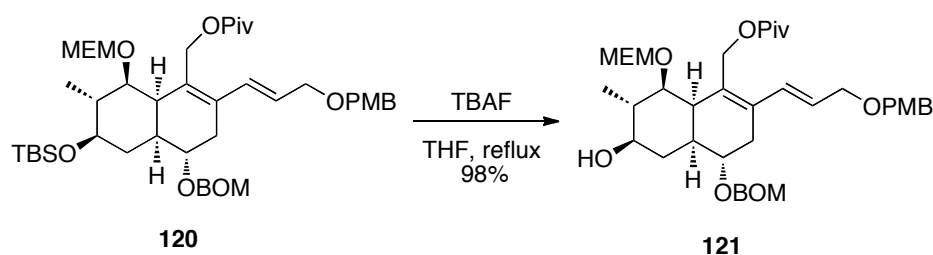
MEM ether 120



To a solution of **119** (57 mg, 78.9 μ mol) in DCM (780 μ L) was added DIPEA (540 μ L, 3.2 mmol) and MEMCl (170 μ L, 1.58 mmol) at 0 °C. The reaction mixture

was warmed to room temperature. After stirring for 36 h, the reaction mixture was quenched with aq. 1 N HCl (1.5 mL) solution, and extracted with CHCl₃ (1.5 mL × 3). The combined organic phases were washed with brine (5 mL × 1), dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 9/1) to afford **120** (69 mg, 85%) as a yellow amorphous; *R*_f = 0.55 (hexanes/EtOAc = 2/1); [α]_D²⁴ +11.5° (c 0.50, CHCl₃); IR (KBr) ν cm⁻¹: 2931, 2861, 1720, 1612, 1512, 1457, 1365, 1249, 1149, 1033, 833, 771; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.35-7.23 (m, 7H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 5.81 (ddd, *J* = 15.4, 6.3 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.82 (m, 3H), 4.65-4.56 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.95 (br, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (br s, 1H), 3.52 (br s, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.26 (br s, 1H), 1.89 (br s, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.17 (s, 9H), 1.16 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 1.00 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 178.5, 159.3, 138.0, 134.1, 130.6, 130.5, 130.4, 129.5 (2C), 128.5 (2C), 128.0 (2C), 127.8, 126.7, 113.9 (2C), 93.9, 93.2, 80.6, 77.6, 74.7, 72.0, 71.8, 71.0, 69.7, 67.3, 61.2, 59.1, 55.3, 42.9, 38.9, 35.9, 34.5, 29.4, 27.3 (3C), 25.9 (3C), 18.1, 15.0, -3.85, -4.6; HRMS-ESI (*m/z*): [M+Na]⁺ calcd for C₄₆H₇₀O₁₀SiNa, 833.4640, found 833.4635.

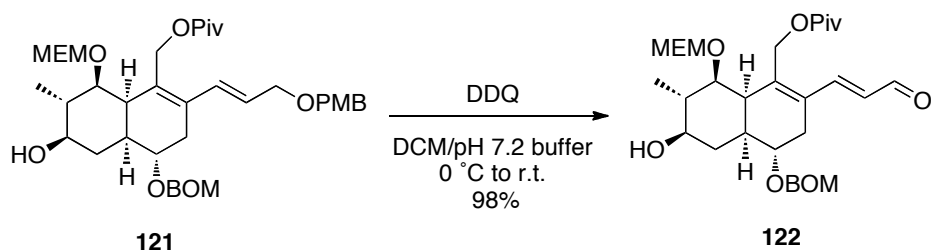
Mono-ol **121**



To a solution of **120** (31 mg, 38 μmol) in TBAF (1.0 M in THF, 380 μL, 380 μmol) was refluxed. After stirring 2 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and quenched with saturated aq. NH₄Cl (400 μL), and extracted with EtOAc (400 μL × 3). The combined organic phases were washed with brine (1.2 mL × 1), dried over sodium sulfate, concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 1/1) to afford **121**

(26 mg, 98%) as a colorless amorphous; **R_f** = 0.22 (hexanes/EtOAc = 1/1); $[\alpha]_D^{24}$ +32.4° (*c* 0.50, CHCl₃); **IR (KBr) ν cm⁻¹**: 3485, 2931, 2884, 1720, 1612, 1511, 1457, 1365, 1249, 1149, 1033, 817, 748; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 7.38-7.26 (m, 7H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.78 (dddd, *J* = 16.4, 6.3, 6.0, 5.7 Hz, 1H), 4.97-4.91 (m, 3H), 4.78-4.62 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.05 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.84 (br s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.59-3.46 (m, 3H), 3.46 (br s, 1H), 3.35 (m, 4H), 2.78 (br, 2H), 2.37 (br, 1H), 2.17 (br, 1H), 1.91 (ddd, *J* = 15.4, 5.7, 5.2 Hz, 1H), 1.73 (br, 1H), 1.58 (br, 1H), 1.17 (m, 1H), 1.18 (s, 9H), 1.02 (d, *J* = 6.30 Hz, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 178.4, 159.3, 138.0, 133.8, 130.3, 130.2, 129.5 (2C), 128.5 (2C), 128.0 (2C), 127.7, 126.9, 113.9 (2C), 93.9 (2C), 79.3, 77.1, 75.3, 72.0, 71.7, 70.8, 69.7, 67.7, 61.0, 59.1, 55.3, 39.0 (2C), 37.7, 36.9, 34.9, 27.3 (4C), 27.1 16.6; **HRMS-ESI (*m/z*)**: [M+Na]⁺ calcd for C₄₀H₅₆O₁₀Na, 719.3771, found 719.3775.

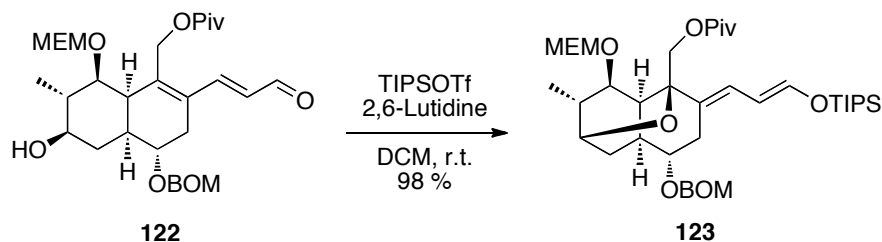
Conjugated aldehyde **122**



To a solution of **121** (65 mg 93.3 μmol) in DCM (1.68 mL) and phosphate buffer, solution in water, pH 7.2 (186 μL) was added DDQ (105 mg, 467 μmol) at 0 °C. The reaction mixture was warmed to room temperature. After stirring for 2 h, the reaction mixture was diluted with CHCl₃ (1.0 mL) and added saturated aq. NaHCO₃ (2.5 mL), extracted with CHCl₃ (2.5 mL × 3). The combined organic phases were washed with brine (10 mL × 1), dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 1/1) to afford **122** (51 mg, 95%) as a colorless oil; **R_f** = 0.21 (hexanes/EtOAc = 1/1); $[\alpha]_D^{24}$ +49.7° (*c* 0.50, CHCl₃); **IR(KBr) ν cm⁻¹**: 3485, 2931, 2884, 1720, 1673, 1612, 1511, 1457, 1365, 1280, 1141, 1103, 848, 748; **¹H NMR (500**

MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 5H), 6.14 (dd, *J* = 15.7, 8.0 Hz, 1H), 5.12 (app d, 2H), 5.00 (dr, 1H), 4.90 (app d, 1H), 4.8-4.6 (m, 4H), 4.44 (br s, 1H), 3.87-3.40 (m, 5H), 3.36 (m, 3H), 2.95 (br s, 1H), 2.82 (br s, 1H), 2.34 (br s, 1H), 2.20 (br s, 1H), 1.93 (ddd, *J* = 15.4, 5.2 Hz, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.57 (br, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.15 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 7.5 Hz); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 194.1, 178.4, 148.6, 141.2, 137.8, 133.1, 129.0, 128.6 (2C), 128.0 (2C), 127.9, 94.8 (2C), 79.6, 79.1, 74.5, 71.6, 69.8, 67.9, 60.5, 59.1, 39.4 (3C), 36.4, 34.4, 27.2 (4C), 27.1, 16.4; **HRMS-ESI (*m/z*):** [M+Na]⁺ calcd for C₃₂H₄₆O₉Na, 597.3039, found 597.3032.

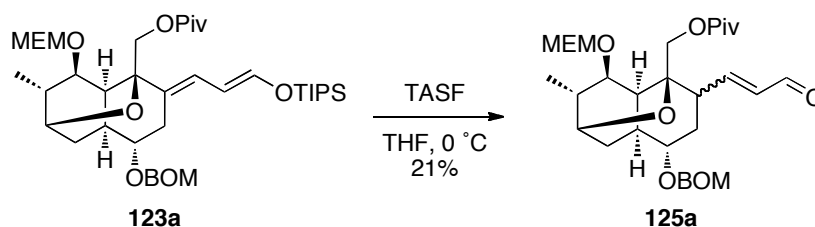
Silyl enol ether **123**



To a solution of **122** (51 mg, 88.8 μmol) in DCM (2.96 mL) was added 2,6-lutidine (44 μL, 444 μmol) and TIPSOTf (72 μL, 266 μmol) at room temperature. After stirring for 5 min, the reaction mixture was cooled to 0 °C and added MeOH (300 μL), saturated aq. NH₄Cl (3.0 mL) and extracted with DCM (3 mL × 3). The combined organic phases were washed with brine (10 mL × 1), dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 5/1) to afford **123** (64 mg, 98%) as a yellow oil; **R_f** = 0.77 (hexanes/EtOAc = 2/1); [**α**]_D²⁴ -14.6° (*c* 0.25, MeOH); **IR (KBr) ν cm⁻¹**: 2946, 2869, 2360, 1727, 1673, 1612, 1457, 1365, 1288, 1164, 1103, 1033, 925, 879, 802, 740, 686; **¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):** 7.34-7.32 (m, 4H), 7.29-7.27 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 5.93 (dd, *J* = 11.4, 11.4 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.81-4.73 (m, 3H), 4.62-4.60 (m, 3H), 4.33 (s, 2H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.51 (dd, *J* = 5.2, 4.9, 4.6 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.79 (app t, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.43 (s,

9H), 1.00 (d, $J = 7.5$, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 177.9, 147.0, 138.7, 132.0, 128.7 (2C), 128.1 (2C), 127.8, 122.0, 109.7, 93.9, 93.2, 81.8, 76.2, 75.7, 72.1, 71.7, 69.8, 67.3, 66.7, 59.0, 40.2, 38.9, 35.0, 34.2, 27.4 (3C), 25.8, 25.4, 17.9 (6C), 17.8, 12.2 (3C); **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{66}\text{O}_9\text{SiNa}$, 753.4373, found 753.4381.

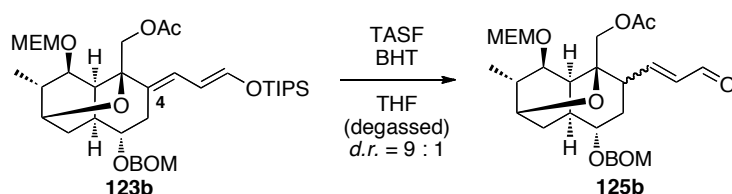
Conjugated aldehyde (Pivaloyl) **125a**



To a solution of **123a** (21 mg, 28.7 μmol) in THF (956 μL) was added TASF (17 mg, 57.4 μmol) at 0 $^\circ\text{C}$. After stirring for 5 min at 0 $^\circ\text{C}$, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (200 μL) and extracted with EtOAc (200 $\mu\text{L} \times 3$). The combined organic phases were washed with brine (1 mL $\times 1$), dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by prep. TLC (hexanes/EtOAc = 2/1) to afford **125a** (3.4 mg, 21%) as a colorless oil; $R_f = 0.77$ (hexanes/EtOAc = 1/2); **IR** (**KBr**) ν cm^{-1} : 2946, 2884, 2823, 1727, 1689, 1457, 1373, 1288, 1157, 1103, 1033, 979, 740, 701; ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): {9.41 [d, $J = 8.02$ Hz, 0.5H (diastereomer)], 9.37 [d, $J = 8.02$ Hz, 1H]}, 7.27-7.18 (m, 5H), {7.09 [dd, $J = 15.4$, 10.8 Hz, 0.5H (diastereomer)], 6.68 [dd, $J = 15.4$, 9.74 Hz, 1H]}, {6.00 [dd, $J = 15.4$, 8.02 Hz, 0.5H (diastereomer)], 5.93 [d, $J = 15.4$, 8.02 Hz, 1H]}, 4.74-4.63 (m, 3H), 4.58-4.46 (m, 3H), 4.35 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 4H), 3.19 (app d, 1H), {2.89 [dd, $J = 10.8$, 5.73 Hz, 0.5H (diastereomer)], 2.74 [m, 1H]}, 2.34 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.07-1.94 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): [194.5 (diastereomer), 194.2], [178.5 (diastereomer), 117.7], [160.1 (diastereomer), 157.8], 137.8, [134.4, 133.7 (diastereomer)], 128.9 (2C), 128.2 (2C), 128.0, [95.1 (diastereomer), 93.2], [93.0 (diastereomer), 92.7], [83.1 (diastereomer), 80.9], 77.16, [75.3 (diastereomer), 74.7],

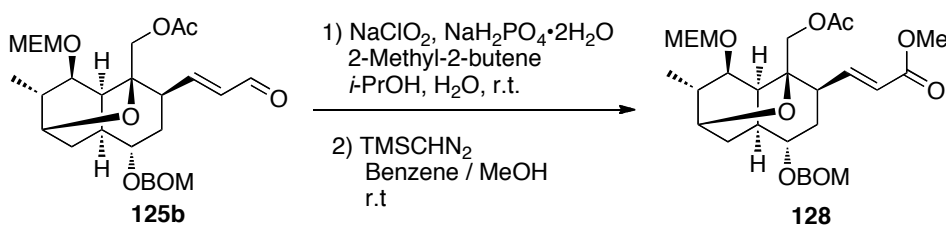
[75.1 (diastereomer), 74.0] [72.0 (diastereomer), 71.5], [69.9 (diastereomer), 69.8], [67.6 (diastereomer), 67.3], 66.9, 59.4, [43.8 (diastereomer), 41.7], [40.8, 39.8 (diastereomer)], [39.0 (diastereomer), 38.7], [34.3 (diastereomer), 34.5], [31.4, 30.9 (diastereomer)], 27.3(4C), [25.4, 25.0 (diastereomer)], [17.4, 17.3 (diastereomer)].
HRMS-ESI (m/z): $[M+Na]^+$ calcd for $C_{32}H_{46}O_9Na$, 597.3039, found 597.3037.

Conjugated aldehyde (Acetyl) **125b**



To a solution of **123b** (500 mg, 0.726 mmol) and BHT (350 mg, 1.59 mmol) in THF (24.2 ml) was added TASF (440 mg, 1.59 mmol) in THF (24.2 ml) dropwise at 0 °C. After stirring for 30 min, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (24.2 ml), and extracted with Et_2O (30 ml \times 2). The combined organic phases were washed with brine (50 mL \times 1), dried over sodium sulfate, concentrated *in vacuo* to afford the crude **125b** as a yellow oil, which was used in next reaction without further purification; **R_f** = 0.3 (hexanes/ $EtOAc$ = 1/2).

Conjugated methyl ester **128**

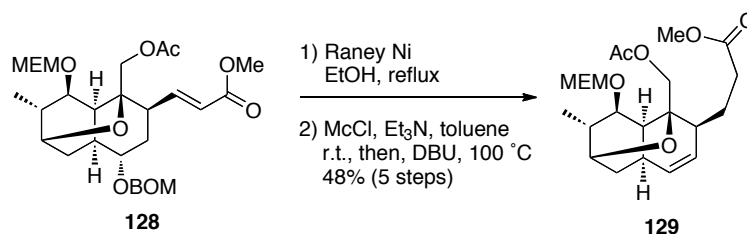


To a stirred solution of crude **125b** (900 mg, 0.726 mmol) in *i*-PrOH (24.2 mL)

and 2-Methyl-butene (1.53 ml, 14.5 mmol) was added NaClO₂ (2.62 g, 29.4 mmol) in H₂O (24.2 ml) and NaH₂PO₄•2H₂O (6.79 g, 43.5 mmol) in H₂O (24.2 ml) at 0 °C. After stirring for 30 min, the reaction mixture was diluted with Et₂O (50 mL) and extracted with Et₂O (50 mL × 3). The combined organic phases were washed with brine (100 mL × 1), dried over sodium sulfate, concentrated *in vacuo* to afford the crude product as a yellow oil, which was used in next reaction without further purification; **Rf** = 0.1 (hexanes/EtOAc = 1/2).

To a stirred solution of crude product in Benzene (21.7 mL) and MeOH (2.42 mL) was added TMSCHN₂ (871 μL, 2.0 M in Et₂O) at 0 °C. After stirring for 30 min, the reaction mixture was quenched with AcOH (100 μL) and concentrated *in vacuo* to afford the crude **128** as a yellow oil, which was used in next reaction without further purification; **Rf** = 0.6 (hexanes/EtOAc = 1/1).

Methyl ester 129

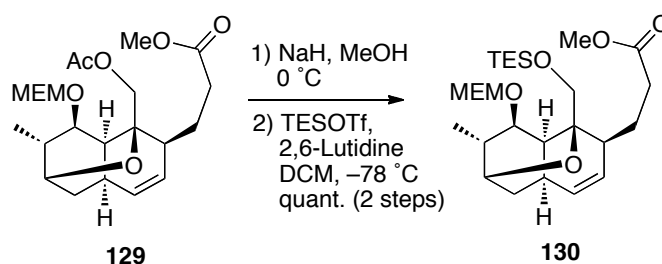


To a stirred solution of crude **128** (1.0 g, 0.726 mmol) in EtOH (7.2 mL) was added Raney Ni (100 mg) in H₂O (7.2 mL) at room temperature. The reaction mixture was refluxed. After stirring for 1.5 h, the reaction mixture was diluted with Acetone. After stirring for 30 min, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The crude residue was diluted H₂O (5 mL) and extracted with EtOAc (6 ml × 3). The combined organic phases were washed with brine (25 mL × 1), dried over sodium sulfate, concentrated *in vacuo* to afford the crude product as a brown oil, which was used in next reaction without further purification; **Rf** = 0.2 (hexanes/EtOAc = 0/1).

To a solution of crude product in toluene (12.4 mL) was added Et₃N (1.12

mL, 7.4 mmol), and MeCl (332 μ L, 3.7 mmol) at 0 $^{\circ}$ C. The solution mixture was stirred for 5 min at 0 $^{\circ}$ C, added DBU (1.1 mL 7.4 mmol) and warmed to 110 $^{\circ}$ C. After stirring at this temperature for 1.5 h, the reaction mixture was diluted with CHCl_3 (10 mL) and quenched with 1 M HCl aq. solution (15 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with CHCl_3 (10 mL \times 1). The combined organic layers were washed with brine (20 mL \times 1), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 10/1) to afford **129** (299 mg, 48%) as a yellow oil; R_f = 0.65 (hexanes/EtOAc = 2/3); $[\alpha]_D^{22}$ +37.4 $^{\circ}$ (c 0.10, CHCl_3); **IR (neat)** ν_{max} (cm^{-1}): 2970, 2935, 2858, 1732, 1612, 1512, 1454, 1369, 1230, 1215, 1153, 1076, 1041, 845, 817; **^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm):** 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.02 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 12.3, 6.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 8.0, 6.3 Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.52 (dd, J = 9.7, 6.9 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 9.5, 6.6 Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.51 (ddd, J = 14.8, 6.9, 2.3 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.12 (ddd, J = 14.8, 12.2, 2.3 Hz, 1H), 1.92-1.75 (complex m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.34 (s, 6H); **^{13}C NMR (125 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm):** 173.3, 159.2, 140.7, 130.4, 129.4 (2C), 121.8, 113.8 (2C), 108.9, 73.9, 73.1, 72.6, 70.0, 66.3, 55.4, 37.7, 35.7, 29.5, 26.4, 26.3, 25.9, 22.6, 22.4; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NaO}_6$, 441.2253; found, 441.2250.

TES-Methyl ester **130**

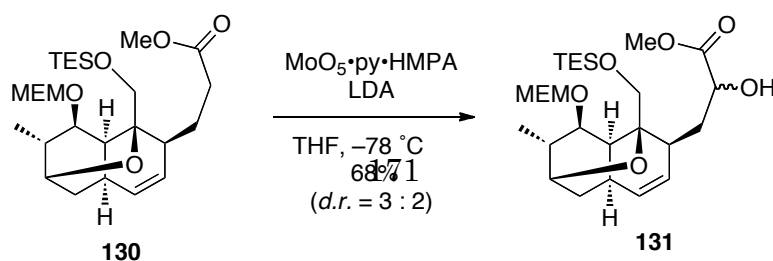


To a solution of **129** (100 mg, 234 μ mol) in MeOH (4.68 mL) was added NaH

(46.8 mg, 1.17 mmol) at 0 °C. After stirring for 4 h, the reaction mixture was quenched with AcOH (100 μ L). The reaction mixture was washed with saturated aq. NaHCO₃ and extracted with DCM (7 mL \times 3). The combined organic phases were washed with brine (20 mL \times 1), dried over sodium sulfate, concentrated *in vacuo* to afford the crude product as a colorless amorphous; which was used in next reaction without further purification; *R_f* = 0.2 (hexanes/EtOAc = 1/1).

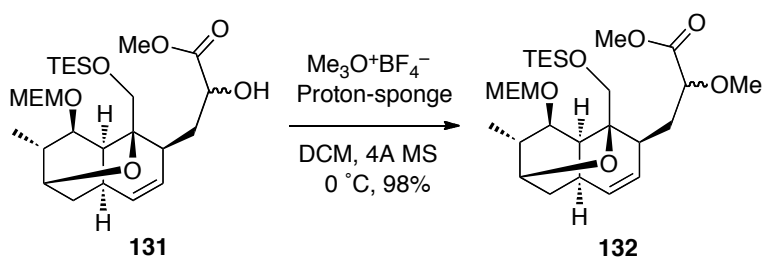
To a stirred solution of crude product in DCM (2.34 mL) was added 2,6-lutidine (60.0 μ L, 514 μ mol) and TBSOTf (65.1 μ L, 280 μ mol) dropwise over 50 min at -78 °C. After being stirred at -78 °C for 30 min, the reaction mixture was quenched with MeOH (1.0 mL) and saturated aq. NH₄Cl (2.0 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with CHCl₃ (4 mL \times 1). The combined organic phases were washed with brine (5 mL \times 1), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 20/1) to afford **130** (117 mg, 100%) as a colorless oil; *R_f* = 0.65 (hexanes/EtOAc = 2/3); [α]_D²² +34.0° (*c* 1.00, CHCl₃); **IR (neat)** ν_{\max} (cm⁻¹): 2939, 2885, 1736, 1442, 1373, 1242, 1165, 1111, 1018, 918, 887, 849, 756, 710, 663, 609, 509, 462; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 5.98 (ddd, *J* = 9.6, 6.9, 2.3 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.57 (m, 3H), 3.51 (br d, 1H), 3.40 (m, 4H), 2.53 (m, 2H), 2.42 (br d, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.78 (dd, *J* = 13.5, 11.7 Hz, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.41 (app d, 1H), 1.39 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.98 (m, 6H), 0.99 (m, 9H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 173.3, 159.2, 140.7, 130.4, 129.4 (2C), 121.8, 113.8 (2C), 108.9, 73.9, 73.1, 72.6, 70.0, 66.3, 55.4, 37.7, 35.7, 29.5, 26.4, 26.3, 25.9, 22.6, 22.4; **HRMS-ESI (*m/z*):** [M+Na]⁺ calcd for C₂₆H₄₄NaO₇Si, 521.291; found, 521.290

α -Hydroxy ester **131**



To a solution of diisopropylamine (102 μL , 720 μmol) in THF (2.4 mL) was added dropwise *n*-BuLi (450 μL , 720 μmol , 1.6 M in Hexanes) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction mixture was warmed to $0\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring for 30 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction mixture was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and added dropwise **130** (120 mg, 240 μmol) in THF. After stirring for 30 min, the reaction mixture was added $\text{MoO}_5\cdot\text{py}\cdot\text{HMPA}$ (255 mg, 720 μmol) in THF (2.4 mL). After stirring for 30 min, the reaction mixture was quenched with saturated aq. Na_2SO_3 (2.4 mL) and extracted with AcOEt (3 mL \times 3). The combined organic phases were washed with brine (10 mL \times 1), dried over sodium sulfate, concentrated *in vacuo* to afford the crude product. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 5/1) to afford **131** (84 mg, 68%) as a colorless oil; **R_f** = 0.62 (hexanes/EtOAc = 5/1); **IR (KBr) $\nu\text{ cm}^{-1}$** : 3074, 2954, 2935, 2910, 2877, 1856; **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm)**: {9.41 [d, J = 8.02 Hz, 0.5H (diastereomer)], 9.37 [d, J = 8.02 Hz, 1H]}, 7.27-7.18 (m, 5H), {7.09 [dd, J = 15.4, 10.8 Hz, 0.5H (diastereomer)], 6.68 [dd, J = 15.4, 9.74 Hz, 1H]}, {6.00 [dd, J = 15.4, 8.02 Hz, 0.5H (diastereomer)], 5.93 [d, J = 15.4, 8.02 Hz, 1H]}, 4.74-4.63 (m, 3H), 4.58-4.46 (m, 3H), 4.35 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 4H), 3.19 (app d, 1H), {2.89 [dd, J = 10.8, 5.73 Hz, 0.5H (diastereomer)], 2.74 [m, 1H]}, 2.34 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.07-1.94 (m, 3H); **$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: [194.5 (diastereomer), 194.2], [178.5 (diastereomer), 117.7], [160.1 (diastereomer), 157.8], 137.8, [134.4, 133.7 (diastereomer)], 128.9 (2C), 128.2 (2C), 128.0, [95.1 (diastereomer), 93.2], [93.0 (diastereomer), 92.7], [83.1 (diastereomer), 80.9], 77.16, [75.3 (diastereomer), 74.7], [75.1 (diastereomer), 74.0] [72.0 (diastereomer), 71.5], [69.9 (diastereomer), 69.8], [67.6 (diastereomer), 67.3], 66.9, 59.4, [43.8 (diastereomer), 41.7], [40.8, 39.8 (diastereomer)], [39.0 (diastereomer), 38.7], [34.3 (diastereomer), 34.5], [31.4, 30.9 (diastereomer)], 27.3(4C), [25.4, 25.0 (diastereomer)], [17.4, 17.3 (diastereomer)]. **HRMS-ESI (m/z)**: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_9\text{Na}$, 597.3039; found, 597.3037.

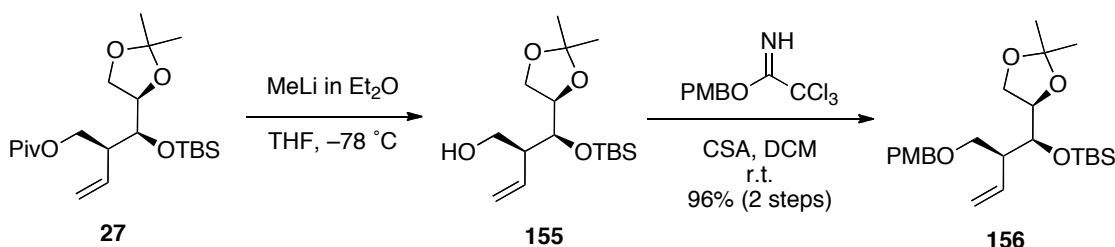
Methy ether **132**



To a suspension of **131** (100 mg, 194 μmol) and activated 4 MS (300 mg) in DCM (3.88 mL) was added Proton-sponge (166 mg, 776 μmol) and $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ (57 mg, 388 μmol) at 0 °C. After stirring for 2 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (4 mL) and extracted with DCM (4 mL \times 3). The combined organic phases were washed with brine (12 mL \times 1), dried over sodium sulfate, concentrated *in vacuo* to afford the crude product. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 5/1) to afford **132** (84 mg, 68%) as a colorless oil; R_f = 0.62 (hexanes/EtOAc = 5/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): {9.41 [d, J = 8.02 Hz, 0.5H (diastereomer)], 9.37 [d, J = 8.02 Hz, 1H]}, 7.27-7.18 (m, 5H), {7.09 [dd, J = 15.4, 10.8 Hz, 0.5H (diastereomer)], 6.68 [dd, J = 15.4, 9.74 Hz, 1H]}, {6.00 [dd, J = 15.4, 8.02 Hz, 0.5H (diastereomer)], 5.93 [d, J = 15.4, 8.02, Hz, 1H]}, 4.74-4.63 (m, 3H), 4.58-4.46 (m, 3H), 4.35 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 4H), 3.19 (app d, 1H), {2.89 [dd, J = 10.8, 5.73 Hz, 0.5H (diastereomer)], 2.74 [m, 1H]}, 2.34 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.07-1.94 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): [194.5 (diastereomer), 194.2], [178.5 (diastereomer), 117.7], [160.1 (diastereomer), 157.8], 137.8, [134.4, 133.7 (diastereomer)], 128.9 (2C), 128.2 (2C), 128.0, [95.1 (diastereomer), 93.2], [93.0 (diastereomer), 92.7], [83.1 (diastereomer), 80.9], 77.16,

[75.3 (diastereomer), 74.7], [75.1 (diastereomer), 74.0] [72.0 (diastereomer), 71.5], [69.9 (diastereomer), 69.8], [67.6 (diastereomer), 67.3], 66.9, 59.4, [43.8 (diastereomer), 41.7], [40.8, 39.8 (diastereomer)], [39.0 (diastereomer), 38.7], [34.3 (diastereomer), 34.5], [31.4, 30.9 (diastereomer)], 27.3(4C), [25.4, 25.0 (diastereomer)], [17.4, 17.3 (diastereomer)]. **HRMS-ESI (*m/z*):** [M+Na]⁺ calcd for C₃₂H₄₆O₉Na, 597.3039, found 597.3037.

Aldehyde precursor **156**

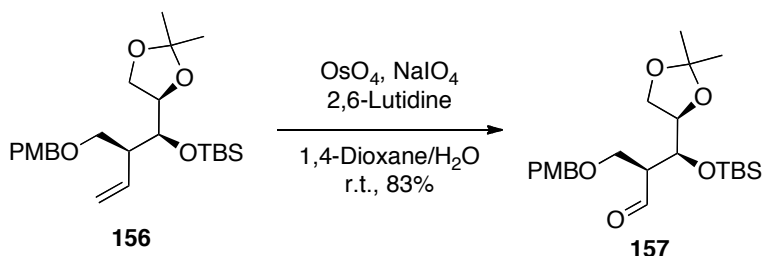


To a stirred solution of **27** (59.2 mg, 148 μ mol) in THF (1.48 mL) was slowly added MeLi in Et₂O (1.13 M, 196 μ L, 222 μ mol) over 2 min at -78 °C. After being stirred for 10 min, the reaction mixture was diluted with Et₂O (2.0 mL) and quenched with saturated aq. NH₄Cl (3.0 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (5.0 mL \times 1). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. This resulting **155** was used in the next reaction without further purification; **R_f** = 0.48 (hexanes/EtOAc = 2/1);

To a stirred solution of freshly prepared **155** in DCM (106 μ L) was slowly added 4-methoxybenzyl-2,2,2-trichloroacetimidate (46.1 μ L, 258 μ mol) in DCM (190 μ L) and (\pm)-10-camphorsulfonic acid (1.72 mg, 7.40 μ mol) at 0 °C. The stirred mixture was warmed to room temperature and stirred for 22 h. Then the reaction mixture was diluted with hexanes/EtOAc = 1/1 (v/v, 1.0 mL) and quenched with saturated aq. NaHCO₃ (2.0 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with hexanes/EtOAc = 1/1 (v/v, 3.0 mL \times 1). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*.

The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 10/1) to afford **156** (62.2 mg, 96%) as a colorless oil; **R_f** = 0.67 (hexanes/EtOAc = 3/1); $[\alpha]_D^{22}$ +25.4° (*c* 1.00, CHCl₃); **IR** (neat) ν_{\max} (cm⁻¹): 2954, 2931, 2858, 1612, 1512, 1462, 1369, 1246, 1215, 1072, 1038, 910, 833, 775, 733; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.79 (ddd, *J* = 17.5, 10.3 Hz, 8.0, 1H), 5.16-5.08 (complex m, 2H), 4.45 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.08 (app dd, *J* = 12.6, 6.3 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 5.3, 4.6 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 8.0, 6.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (dd, *J* = 15.2, 7.5 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 9.2, 6.3 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 9.2, 6.9 Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159.2, 137.0, 130.7, 129.2 (2C), 117.2, 113.8 (2C), 108.5, 77.0, 73.1, 72.7, 69.8, 66.1, 55.4, 48.8, 26.7, 26.0 (3C), 25.4, 18.3, -4.1 (2C); **HRMS-ESI** (*m/z*): [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₄₀NaO₅Si, 459.2543; found, 459.2535.

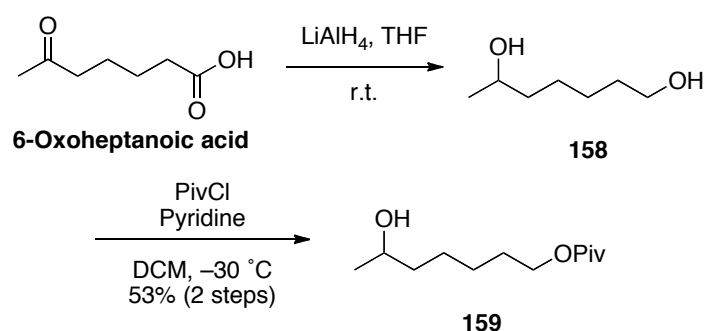
Aldehyde **157**



To a stirred solution of **156** (97.7 mg, 224 μ mol) in 1,4-dioxane/H₂O = 3/1 (v/v, 4.48 mL) was added 2,6-Lutidine (52.2 μ L, 448 μ mol), a solution of OsO₄ (4% in H₂O, 71.3 μ L, 11.2 μ mol) and NaIO₄ (192 mg, 896 μ mol) at room temperature. After being stirred for 1.5 h, the reaction mixture was diluted with DCM (5.0 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (5.0 mL \times 1). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 8/1) to afford **157** (81.2 mg, 83%) as a colorless oil; **R_f** = 0.50

(hexanes/EtOAc = 3/1); $[\alpha]_D^{22} +5.64^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); **IR (neat)** ν_{max} (cm^{-1}): 2989, 2951, 2931, 2858, 1736, 1612, 1512, 1458, 1369, 1246, 1215, 1072, 1038, 833, 775; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 9.80 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.48 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 6.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.88 (dd, $J = 9.9, 8.0$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), -0.01 (s, 3H); **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 203.4, 159.4, 130.1, 129.4 (2C), 113.9 (2C), 109.4, 77.2, 73.1, 71.2, 67.3, 65.1, 55.5, 55.4, 26.7, 25.9 (3C), 25.3, 18.2, -4.2 , -4.4 ; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{NaO}_6\text{Si}$, 461.2335; found, 461.2334.

Pivaloyl ester **159**

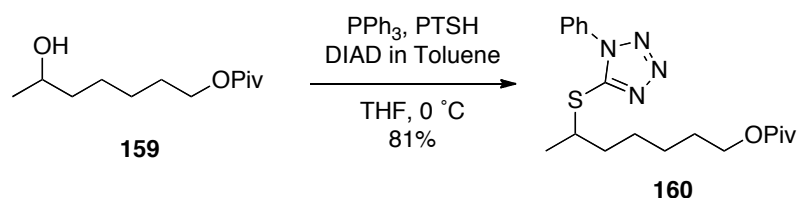


To a stirred suspension of LiAlH_4 (1.62 g, 42.7 mmol) in THF (50 mL) was added dropwise a solution of 6-Oxoheptanoic acid (90%, 1.95 g, 12.2 mmol) in THF (31.3 mL) over 30 min at 0°C under. The stirred mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 70 min. Then the reaction mixture was cooled to 0°C again and quenched carefully with $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}/\text{Celite}^\circledast = 1.5/1$ (w/w, 25 g). The resultant was stirred vigorously for 20 min at ambient temperature, then filtered through a pad of Celite[®]. The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the crude product. This resulting diol **158** was used in the next reaction without further purification; **R_f** = 0.51 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 5/1$)

To a stirred solution of freshly prepared **158** in DCM (41.3 mL) was added

Pyridine (3.00 mL, 37.1 mmol) and PivCl (1.72 mL, 14.0 mmol) at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. After being stirred at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 70 min, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (50 mL). Resulted two layers were separated and washed with 1M HCl aq. solution (50 mL \times 1). The aqueous phase was extracted with DCM (50 mL \times 1). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 4/1) to afford **159** (1.39 g, 53%) as a colorless oil; $R_f = 0.46$ (hexanes/EtOAc = 1/1); **IR (neat)** ν_{max} (cm^{-1}): 3448, 2970, 2935, 2862, 1728, 1458, 1365, 1284, 1215, 1157, 1034, 756; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 4.05 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.80 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.51-1.32 (complex m, 6H), 1.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.19 (s, 9H); **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 178.8, 68.0, 64.4, 39.2, 38.8, 28.7, 27.3 (3C), 26.0, 25.5, 23.6; **HRMS-FAB (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}_3$, 217.1804, found 217.1800.

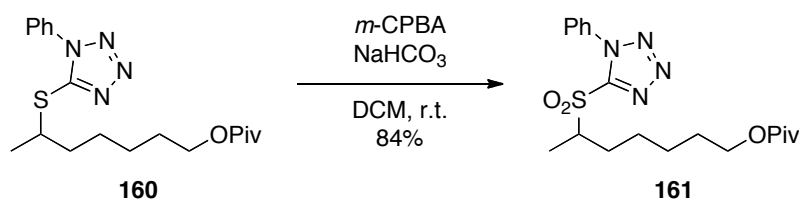
Tetrazol 160



To a stirred solution of **159** (450 mg, 2.08 mmol) in THF (10.4 mL) was added PPh_3 (600 mg, 2.29 mmol) and 1-phenyl-1H-tetrazole-5-thiol (408 mg, 2.29 mmol) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Then a solution of diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) in Toluene (1.90 M, 1.31 mL, 2.50 mmol) was added dropwise over 10 min at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. After being stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 3 h, the reaction mixture was diluted with Et_2O (10 mL) and quenched with saturated aq. NaHCO_3 (20 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (30 mL \times 1). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel,

hexanes/EtOAc = 8/1 to 5/1) to afford **160** (631 mg, 81%) as a colorless oil; **R_f** = 0.65 (hexanes/EtOAc = 1/1); **IR (neat)** ν_{\max} (cm^{-1}): 2970, 2935, 1866, 1724, 1500, 1458, 1377, 1284, 1230, 1215, 1153, 760, 694; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 7.59-7.52 (complex m, 5H), 4.09-4.00 (complex m, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.56-1.45 (complex m, 5H), 1.40 (m, 2H), 1.18 (s, 9H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 178.6, 154.1, 133.8, 130.1, 129.8 (2C), 124.0 (2C), 64.2, 44.7, 38.7, 36.5, 28.5, 27.2 (3C), 26.5, 25.7, 21.4; **HRMS-ESI (*m/z*)**: [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₂₈N₄NaO₂S, 399.1831; found, 399.1833.

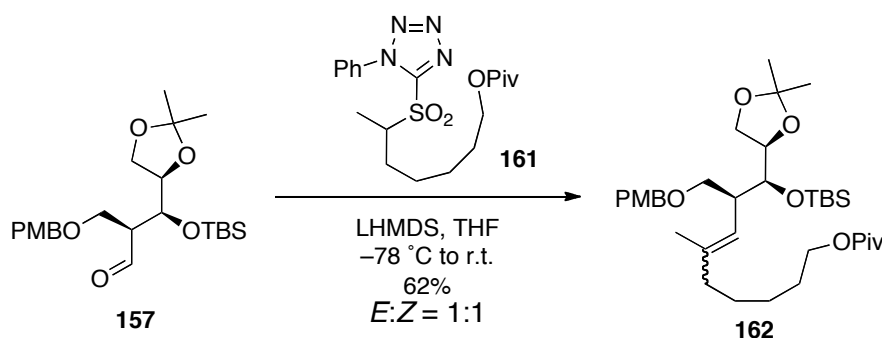
PT-sulfone **161**



To a stirred solution of **160** (2.28 g, 6.06 mmol) in DCM (121 mL) was added anhydrous NaHCO₃ (5.09 g, 60.6 mmol) and *m*-chloroperoxybenzoic acid (*m*-CPBA) (77%, 6.79 g, 30.3 mmol) at room temperature under N₂ atmosphere. After being stirred at ambient temperature for 10 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NaHCO₃ (100 mL) and saturated aq. Na₂S₂O₃ (100 mL) and stirred for 10 min. Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (300 mL × 1). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 5/1 to 4/1) to afford **161** (2.07 g, 84%) as a colorless oil; **R_f** = 0.61 (hexanes/EtOAc = 1/1); **IR (neat)** ν_{\max} (cm^{-1}): 2970, 2943, 2870, 1724, 1496, 1458, 1365, 1342, 1284, 1230, 1215, 1149, 1038, 764, 690, 621, 528; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 7.59-7.58 (complex m, 5H), 4.05 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.87 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.73-1.35 (complex m, 7H), 1.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.19 (s, 9H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 178.7, 152.8, 133.2, 131.5, 129.7 (2C), 125.5 (2C), 64.0, 61.1, 38.8, 28.4, 28.4, 27.3 (3C), 26.0, 25.7, 12.8; **HRMS-ESI**

(*m/z*): [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₂₈N₄NaO₄S, 431.1729, found 431.1723.

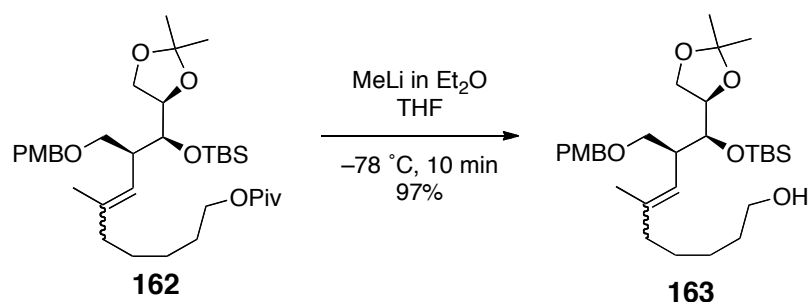
Trisubstituted olefin **162**



To a stirred solution of **161** (154 mg, 273 μmol) in THF (1.48 mL) was slowly added a solution of LHMDs in THF (1.14 M, 239 μL , 273 μmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min, the stirred mixture was added dropwise a solution of **157** in THF (1.0 mL) over 4 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Then the solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 70 min. The reaction mixture was diluted with Et₂O (2.0 mL) and quenched with saturated aq. NH₄Cl (3.0 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (4.0 mL \times 1). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 20/1 to 10/1) to afford inseparable mixture **162** (*E/Z* = 1/1, 94.7 mg, 62%) as a colorless oil; **R_f** = 0.60 (hexanes/EtOAc = 3/1); **IR (neat)** ν_{max} (**cm⁻¹**): 3016, 2970, 2939, 2858, 1739, 1612, 1512, 1454, 1365, 1215, 1153, 1068, 833, 775; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.03 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.03 (dt, *J* = 6.3, 2.3 Hz, 2H), 3.92-3.72 (complex m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.12 (m, 0.5H), 2.03-1.92 (complex m, 1.5H), 1.70 (s, 1.5H), 1.66-1.57 (complex m, 2.5H), 1.47-1.25 (complex m, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.19 (s, 9H), 0.86 (s, 9H),

0.06 (s, 1.5H), 0.06 (s, 1.5H), 0.05 (s, 1.5H), 0.05 (s, 1.5H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 178.7, 159.1, 137.5, 130.9 (0.5C), 130.9 (0.5C), 129.1, 129.1, 124.4 (0.5C), 123.5 (0.5C), 113.7 (0.5C), 108.4 (0.5C), 108.4 (0.5C), 77.3 (0.5C), 77.3 (0.5C), 74.7 (0.5C), 73.9, (0.5C) 72.6, 70.6 (0.5C), 70.5 (0.5C), 66.4 (0.5C), 66.1 (0.5C), 64.5, 55.3, 42.7 (0.5C), 42.1 (0.5C), 39.9, 38.8 (0.5C), 32.3 (0.5C), 28.7 (0.5C), 28.6 (0.5C), 27.8 (0.5C), 27.6 (0.5C), 27.3 (3C), 26.7 (0.5C), 26.6 (0.5C), 26.3 (0.5C), 26.1 (3C), 25.7 (0.5C), 23.6 (0.5C), 18.3 (0.5C), 18.3 (0.5C), 16.7 (0.5C), -4.0, -4.0, (2C) -4.1; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{60}\text{NaO}_7\text{Si}$, 643.4001, found 643.4005.

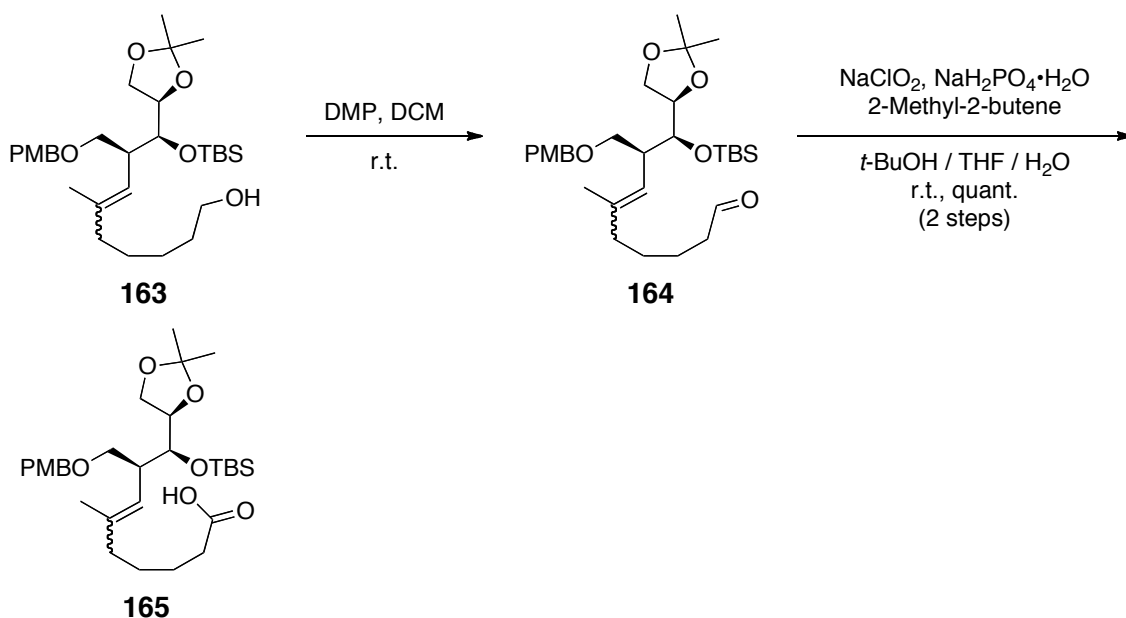
Mono-ol 163



To a stirred solution of **162** (93.5 mg, 151 μmol) in THF (1.51 mL) was slowly added a solution of MeLi in Et_2O (1.13 M, 348 μL , 453 μmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 10 min, the reaction mixture was diluted with Et_2O (2.0 mL) and quenched with saturated aq. NH_4Cl (3.0 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (4.0 mL \times 1). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/ EtOAc = 5/1 to 1/1) to afford inseparable mixture **163** (E/Z = 1/1, 78.8 mg, 97%) as a colorless oil; R_f = 0.33 (hexanes/ EtOAc = 2/1); IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}): 3460, 3016, 2931, 2858, 1739, 1612, 1512, 1454, 1369, 1215, 1068, 833, 775; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.03 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.14

(m, 1H), 3.89 (complex m, 1.5H), 3.84-3.74 (complex m, 1.5H), 3.80 (s, 3H), 3.67-3.53 (complex m, 3H), 3.34 (ddd, $J = 15.0, 9.0, 6.3$ Hz, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.12 (m, 0.5H), 2.06-1.93 (complex m, 1.5H), 1.70 (s, 1.5H), 1.63 (s, 1.5H), 1.55 (m, 2H), 1.49 (br, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 1.5H), 0.06 (s, 1.5H), 0.05 (s, 1.5H), 0.05 (s, 1.5H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.1, 137.6 (0.5C), 137.5 (0.5C), 130.9 (0.5C), 130.9 (0.5C), 129.2, 129.1, 124.5 (0.5C), 123.6 (0.5C), 113.7 (2C), 108.4 (0.5C), 108.4 (0.5C), 77.4 (0.5C), 77.3 (0.5C), 74.7 (0.5C), 73.7 (0.5C), 72.6 (0.5C), 72.5 (0.5C), 70.6 (0.5C), 70.4 (0.5C), 66.3 (0.5C), 66.0 (0.5C), 63.0, 55.4, 42.8 (0.5C), 42.1 (0.5C), 39.9 (0.5C), 32.8 (0.5C), 32.8 (0.5C), 32.2 (0.5C), 27.9 (0.5C), 27.6 (0.5C), 26.6, 26.1 (3C), 25.9 (0.5C), 25.4 (0.5C), 25.3 (0.5C), 25.3 (0.5C), 23.6 (0.5C), 18.3 (0.5C), 18.3 (0.5C), 16.6 (0.5C), -4.0 (1.5C), -4.1 (0.5C); HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{NaO}_6\text{Si}$, 559.3431; found, 559.3435.

Acid 165

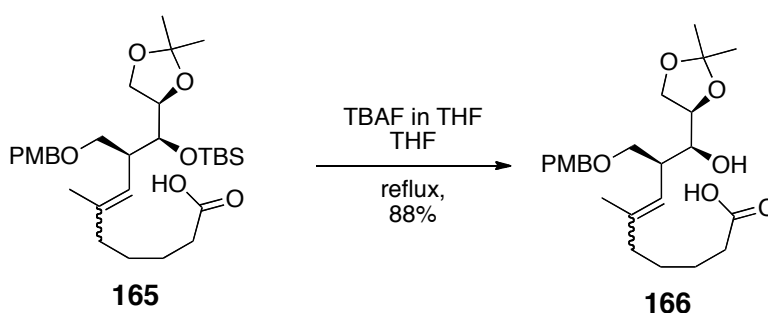


To a stirred solution of **163** (481 mg, 896 μmol) in DCM (8.96 mL) was added Dess-Martin periodinane (760 mg, 1.79 mmol) at room temperature under N_2 atmosphere. After being stirred at ambient temperature for 70 min, the reaction mixture

was filtered through Celite[®] and washed with DCM (10.0 mL). The filtrate was washed with saturated aq. NaHCO₃ (20 mL × 1), saturated aq. Na₂S₂O₃ (20 mL × 1) and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. This resulting aldehyde **164** was used in the next reaction without further purification; **Rf** = 0.59 (hexanes/EtOAc = 2/1).

To a stirred solution of freshly prepared **164** in *t*-BuOH/THF = 1/1 (v/v, 17.9 mL) was added 2-Methyl-2-butene (1.90 mL, 17.9 mmol) and a solution of NaH₂PO₄•2H₂O (1.12 g, 7.17 mmol) in H₂O (9.0 mL) at room temperature. Then the stirred solution was slowly added of a solution of NaClO₂ (79%, 423 mg, 2.83 mmol) in H₂O (9.0 mL) and stirred for 10 min. The reaction mixture was diluted with DCM (50 mL), resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (50 mL × 1). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 10/1, 5/1, 3/1 to 1/1) to afford inseparable mixture **165** (*E/Z* = 1/1, 507 mg, 100%) as a pale yellow oil; **Rf** = 0.33 (hexanes/EtOAc = 2/1); **IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹):** 3444, 3012, 2931, 2858, 1739, 1612, 1512, 1458, 1369, 1230, 1215, 1068, 1038, 833, 775; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.04 (m, 1H), 4.43 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.89 (complex m, 1.5H), 3.84-3.74 (complex m, 1.5H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.34 (ddd, *J* = 13.8, 9.5, 6.6 Hz, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.34 (ddd, *J* = 10.3, 7.5, 7.5 Hz, 2H), 2.13 (m, 0.5H), 2.06-1.93 (complex m, 1.5H), 1.70 (d, *J* = 1.2 Hz, 1.5H), 1.62 (d, *J* = 1.2 Hz, 1.5H), 1.61 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.31 (m, 1.5H), 1.31 (s, 1.5H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 1.5H), 0.06 (s, 1.5H), 0.05 (s, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 179.8 (0.5C), 179.6 (0.5C), 159.1 (0.5C), 137.2 (0.5C), 130.9, (0.5C) 130.8 (0.5C), 129.2, 129.1, 124.8 (0.5C), 123.9 (0.5C), 113.7 (2C), 108.5 (0.5C), 108.5 (0.5C), 77.4 (0.5C), 77.3 (0.5C), 74.7 (0.5C), 73.8 (0.5C), 72.6, 70.6 (0.5C), 70.4 (0.5C), 66.4 (0.5C), 66.1 (0.5C), 55.3, 42.8 (0.5C), 42.1 (0.5C), 39.6 (0.5C), 34.1 (0.5C), 34.0 (0.5C), 31.9 (0.5C), 27.5 (0.5C), 27.2 (0.5C), 26.6, 26.1 (1.5C), 26.1 (1.5C), 25.3 (0.5C), 25.2 (0.5C), 24.8 (0.5C), 24.4 (0.5C), 23.6 (0.5C), 18.3 (0.5C), 18.3 (0.5C), 16.6 (0.5C), -4.0 (1.5C), -4.1 (0.5C); **HRMS-ESI (*m/z*):** [M+Na]⁺ calcd for C₃₀H₅₀NaO₇Si, 573.3224; found, 573.3221.

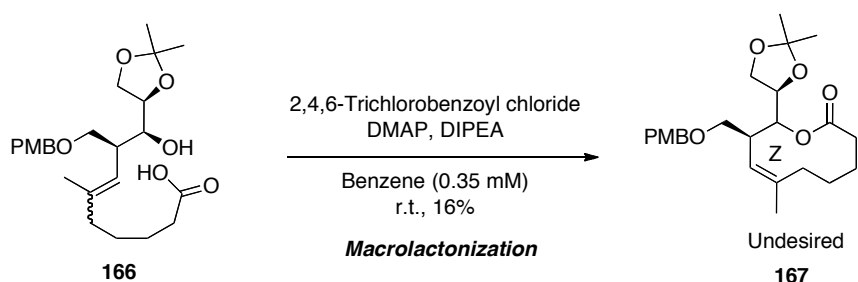
Seco acid **166**



To a stirred solution of **165** (397 mg, 721 μmol) in THF (3.61 mL) was added a solution of TBAF in THF (1.0 M, 2.16 mL, 2.16 mmol) at room temperature, then the stirred mixture was heated to reflux and stirred for 2.5 h. Then the reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with Et₂O (5.0 mL), quenched with saturated aq. NH₄Cl (10 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (10 mL \times 1). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 5/1, 3/1, 1/1 to 1/2) to afford inseparable mixture **166** (276 mg, 88%) as a colorless oil; **R_f** = 0.50 (hexanes/EtOAc/AcOH = 1/1/0.1); **IR (neat)** ν_{max} (cm⁻¹): 3444, 2935, 2862, 1739, 1612, 1512, 1454, 1369, 1230, 1215, 1061, 1034, 849, 822; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.21 (dd, *J* = 20.1, 10.3, 1H), 4.43 (complex m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78-3.65 (complex m, 2H), 3.52 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.09-1.94 (complex m, 2H), 1.70 (s, 1.5H), 1.60 (s, 1.5H), 1.60 (s, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 179.4 (0.5C), 179.2 (0.5C), 159.3 (0.5C), 159.3 (0.5C), 137.6 (0.5C), 137.4 (0.5C), 130.0 (0.5C), 129.9 (0.5C), 129.4 (2 C), 122.6 (0.5C), 122.0 (0.5C), 113.9 (2C), 109.0, 77.3 (0.5C), 77.2 (0.5C), 74.4 (0.5C), 73.8 (0.5C), 73.3 (0.5C), 73.2 (0.5C), 72.3 (0.5C), 72.2 (0.5C), 65.5 (0.5C), 65.3 (0.5C), 55.3,

40.5 (0.5C), 40.0 (0.5C), 39.4 (0.5C), 33.9, 31.8 (0.5C), 27.5 (0.5C), 27.2 (0.5C), 26.6 (0.5C), 26.6 (0.5C), 25.4, 24.7 (0.5C), 24.3 (0.5C), 23.5 (0.5C), 16.4 (0.5C);
HRMS-ESI (*m/z*): [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₃₆NaO₇, 459.2359, found 459.2356.

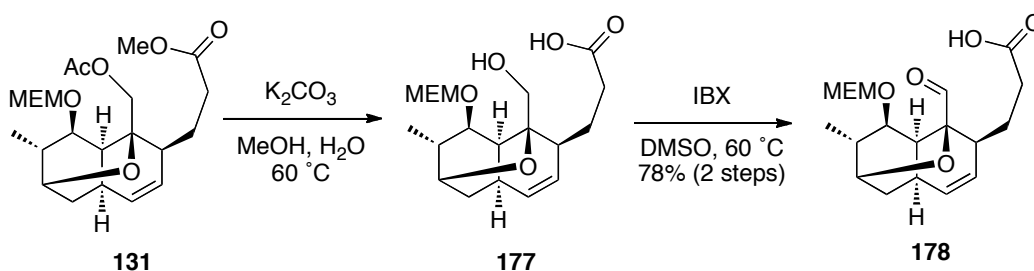
10-Membered lactone **167**



To a stirred solution of **166** (10.5 mg, 24.1 μmol) in benzene (482 μL) was added DIPEA (31.6 μL , 186 μmol) and 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (17.7 μL , 113 μmol) at room temperature. After being stirred for 5 h, the stirred mixture was diluted with benzene (3.89 mL), then the solution was heated to reflux and added a solution of DMAP (138 mg, 1.13 mmol) in benzene (3.0 mL) *via* syringe pump at 90 °C over 3 h. After being stirred for 14 h, the reaction mixture was cooled to ambient temperature and saturated aq. NaHCO₃ (10 mL) was added and stirred for 15 min until phases became clear. Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (10 mL \times 1). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 5/1, 3/1 to 1/1) to afford **167** (1.6 mg, 16%) as a colorless oil; **R_f** = 0.63 (hexanes/EtOAc = 1/1); [α]_D²², +37.4° (*c* 0.10, CHCl₃); **IR (neat)** ν_{max} (cm⁻¹): 2970, 2935, 2858, 1732, 1612, 1512, 1454, 1369, 1230, 1215, 1153, 1076, 1041, 845, 817; **¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):** 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 12.3, 6.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 8.0, 6.3 Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.52 (dd, *J* = 9.7, 6.9 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 9.5, 6.6 Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.51 (ddd, *J* = 14.8, 6.9, 2.3 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.12 (ddd, *J* = 14.8, 12.2, 2.3 Hz, 1H), 1.92-1.75 (complex m, 3H), 1.69 (s,

3H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.34 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 173.3, 159.2, 140.7, 130.4, 129.4 (2C), 121.8, 113.8 (2C), 108.9, 73.9, 73.1, 72.6, 70.0, 66.3, 55.4, 37.7, 35.7, 29.5, 26.4, 26.3, 25.9, 22.6, 22.4; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NaO}_6$, 441.2253, found 441.2250.

Carboxylic acid **178**

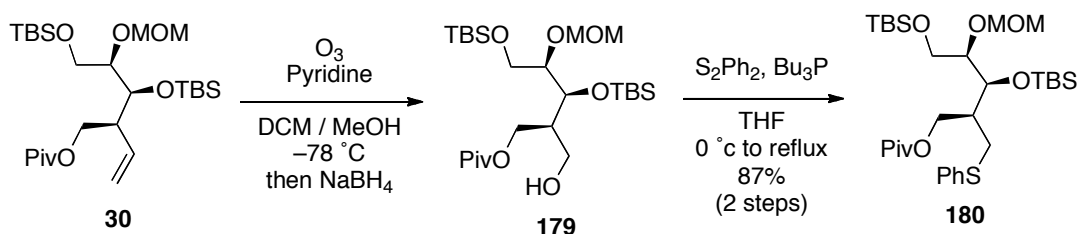


To a solution of **131** (100 mg, 234 μmol) in MeOH (4.68 mL) and H_2O (4.68 mL) was added K_2CO_3 (258 mg, 1.87 mmol) at r.t. The reaction mixture was warmed to 60 $^\circ\text{C}$. After stirring for 4 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. 1 N HCl aq. (15 mL) and diluted with DCM (30 mL) and extracted with DCM (10 mL \times 3). The combined organic phases were washed with brine (30 mL \times 1), dried over sodium sulfate, concentrated *in vacuo* to afford the crude **177** as a yellow amorphous; which was used in next reaction without further purification; $\text{R}_f = 0.4$ (hexanes/EtOAc+AcOH = 1/1).

To a stirred solution of crude of **177** in DMSO (2.34 mL) was added IBX (131 mg, 468 mmol) at r.t. The reaction mixture was warmed to 60 $^\circ\text{C}$ and being stirred for 1.5 h. The reaction mixture was diluted with AcOEt (6.0 mL) and washed with brine (4 mL \times 3), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 3/1) to afford **178** (67 mg, 78%) as a colorless oil; $\text{R}_f = 0.33$ (hexanes/EtOAc = 1/2); $[\alpha]_D^{22} +37.4^\circ$ (c 0.10, CHCl_3); IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}): 2970, 2935, 2858, 1732, 1612, 1512, 1454, 1369, 1230, 1215, 1153, 1076, 1041, 845, 817; ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.02 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 12.3, 6.6$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 8.0, 6.3$ Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.52 (dd, J

= 9.7, 6.9 Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 9.5, 6.6$ Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.51 (ddd, $J = 14.8, 6.9, 2.3$ Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.12 (ddd, $J = 14.8, 12.2, 2.3$ Hz, 1H), 1.92-1.75 (complex m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.34 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 173.3, 159.2, 140.7, 130.4, 129.4 (2C), 121.8, 113.8 (2C), 108.9, 73.9, 73.1, 72.6, 70.0, 66.3, 55.4, 37.7, 35.7, 29.5, 26.4, 26.3, 25.9, 22.6, 22.4; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NaO}_6$, 441.2253; found, 441.2250.

Alcohol 180

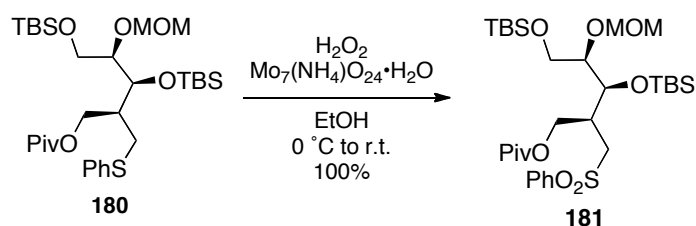


To a stirred solution of **30** (2.89 g, 5.57 mmol) in DCM (55.7 ml) and MeOH (55.7 mL) was added pyridine (1.35 ml, 16.7 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Ozone gas was bubbled into the stirred mixture until a faint blue color appeared. Following O_2 gas was bubbled into the mixture until blue color was disappeared. The mixture was added NaBH_4 (1.05 g, 27.9 mmol) and warm to room temperature. After being stirred for 20 min, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (100 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (100 mL \times 1). The combined organic layers were washed with brine (100 mL \times 2), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford the crude product as a colorless oil; which was used in next reaction without further purification; $R_f = 0.42$ (hexanes/EtOAc = 4/1)

To a stirred solution of **179** (5.90 g, 11.3 mmol) in THF (22.5 mL) was added Ph_2S_2 (12.3 g, 56.5 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred for 10 min, the reaction mixture was added Bu_3P (27.1 mL 113 mmol) over 100 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$. Following the solution was warmed to $70\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred for 2 h. Then the reaction mixture was cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$ followed by quenched with 2 M NaOH aq. solution (100 mL). Resulted two layers were

separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (50 mL × 2). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 60/1) to afford **180** (5.80 g, 87%) as a colorless oil; *R_f* = 0.70 (hexanes/EtOAc = 5/1); [α]_D²² -3.26° (*c* 1.00, CHCl₃); **IR (neat)** ν_{max} (cm⁻¹): 2954, 2893, 2862, 2337, 177, 1473, 1396, 1249, 1153, 1149, 1083, 1033, 918, 833, 771; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.35 (complex m, 2H), 7.26 (complex m, 2H), 7.16 (m, 1H), 4.73 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.65 (dd, *J* = 10.9, 5.2 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 10.9, 6.3 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.15 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 13.5, 8.6 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.89 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.02 (s, 6H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 178.4, 136.3, 129.3 (2C), 129.0 (2C), 126.0, 96.6, 80.2, 71.9, 64.4, 63.1, 55.9, 40.1, 38.9, 33.2, 27.3 (3C), 26.1 (3C), 26.0 (3C), 18.3 (2C), -4.0, -4.6, -5.4 (2C); **HRMS-ESI (*m/z*):** [M+Na]⁺ calcd for C₃₁H₅₈NaO₆SSi₂, 637.3390, found 637.2940.

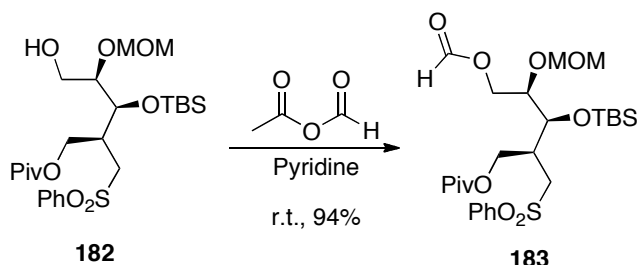
Sulfone **181**



To a solution of **180** (5.80 g, 11.3 mmol) in EtOH (112 mL) was added (NH₄)₆Mo₇O₂₄•4H₂O (1.39 g, 1.13 mmol) in 30% aq. H₂O₂ (34.8 mL) at 0 °C. Following the solution was warmed to room temperature and stirred for 2 h. Then the reaction mixture was diluted with Et₂O (100 mL). The reaction mixture was cautiously washed with H₂O (100 mL × 2). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by

IR (neat) ν_{\max} (cm⁻¹): 3533, 2954, 2893, 2862, 2360, 2337, 1728, 1466, 1365, 1257, 1149, 1080, 1026, 833, 779; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.91 (complex m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.58 (complex m, 2H), 4.70 (dd, $J = 19.5, 6.9$ Hz, 2H), 4.50 (dd, $J = 11.7, 5.7$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 5.2, 2.3$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 11.5, 8.6$ Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.59 (complex m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.32 (dd, $J = 14.3, 7.5$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 14.6, 5.2$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 8.0, 4.6$ Hz, 1H), 1.11 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 178.0, 139.4, 134.0, 129.5 (2C), 128.1 (2C), 97.2, 83.3, 71.3, 63.0, 62.6, 56.0, 54.6, 38.7, 36.9, 27.1 (3C), 25.9 (3C), 18.1, -4.4 (2C); **HRMS-ESI (m/z):** [M+Na]⁺ calcd for C₂₅H₄₄NaO₈SSi, 555.2424, found 555.2424.

Formyl ester **183**



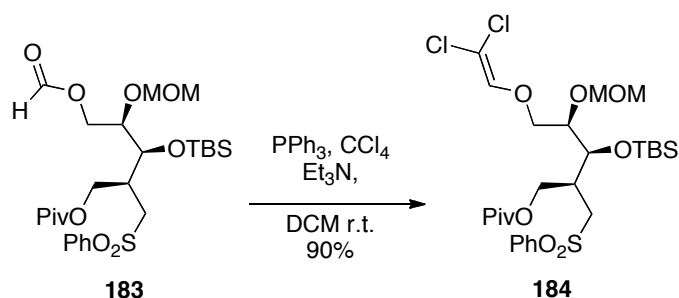
Preparation of Acetic formic anhydride

A stirred mixture of acetic anhydride (21.0 mL, 223 mmol) and formic acid (9.5 mL, 223 mmol) was heated to 60 °C. After being stirred for 30 min at 60 °C, the mixture was cooled to room temperature. This resulting *acetic formic anhydride* was used in the next reaction without further purification.

In another flask, to a stirred solution of **182** (11.2 g, 22.3 mmol) and pyridine (21.6 mL, 268 mmol) in DCM (223 mL) was dropwise added freshly prepared acetic formic anhydride over 5 min at 0 °C. Then the stirred mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 45 min. The reaction mixture was cooled to 0 °C

followed by quenched with 2 M NaOH aq. (150 mL) and diluted with water. Resulted two layers were separated the aqueous phase was extracted with DCM (200 mL \times 1). The combined organic layers were washed with 1M HCl aq. solution (300 mL \times 1) and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 1/1) to afford **183** (11.8 g, 94%) as a colorless oil; **R_f** = 0.65 (hexanes/EtOAc = 1/1); **[α]^{22_D}** +1.23° (*c* 1.00, CHCl₃); **IR (neat)** ν_{max} (cm⁻¹): 2954, 2893, 2862, 1728, 1466, 1365, 1257, 1149, 1088, 1034, 925, 833, 779; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 8.08 (s, 1H), 7.91 (complex m, 2H), 7.67 (complex m, 2H), 7.58 (complex m, 2H), 4.68 (dd, *J* = 16.0, 6.9 Hz, 2H), 4.46 (complex m, 2H), 4.32 (dd, *J* = 4.6, 2.9 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.31 (dd, *J* = 14.3, 6.9 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 14.3, 5.2 Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 178.0, 160.7, 139.4, 133.9, 129.5 (2C), 128.1 (2C), 96.2, 76.6, 71.4, 62.8 (2C), 56.1, 54.2, 38.7, 37.1, 27.1 (3C), 25.9 (3C), 18.1, -4.4 (2C); **HRMS-ESI (*m/z*)**: [M+Na]⁺ calcd for C₂₆H₄₄NaO₇SSi, 583.2373, found 583.2381.

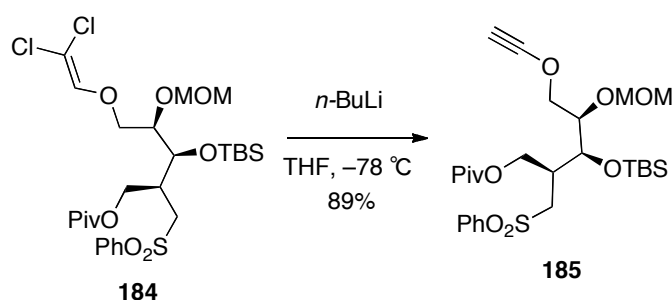
Dichloro vinyl ether **184**



To a stirred solution of PPh₃ (54.8 g, 209 mmol) in DCM (150 mL) was added CCl₄ (223 mL, 105 mmol) at room temperature. After being stirred for 20 min, the stirred mixture was added Et₃N (43.5 mL, 314 mmol) and stirred for 20 min. Then the resultant was added a solution of **183** (11.8 g, 20.9 mmol) in DCM (59.0 mL). After being stirred for 90 min, the reaction mixture was cooled to 0 °C and quenched with

saturated aq. NH_4Cl (200 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (150 mL \times 1). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 9/1) to afford **184** (11.7 g, 90%) as a colorless oil; $R_f = 0.38$ (hexanes/EtOAc = 3/1); $[\alpha]_D^{22} +0.05^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); **IR (neat)** ν_{max} (cm^{-1}): 2954, 2892, 2861, 1728, 1466, 1365, 1257, 1149, 1087, 1034, 833, 779; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 7.91 (complex m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.58 (complex m, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.44 (dd, $J = 11.5, 5.7$ Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.04 (complex m, 2H), 3.95 (dd, $J = 11.2, 5.3$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 8.6, 5.2$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.29 (dd, $J = 14.3, 6.9$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 14.6, 5.7$ Hz, 1H), 2.58 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H); **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 178.0, 143.5, 139.4, 133.9, 129.5 (2C), 128.1 (2C), 104.3, 96.7, 77.9, 73.0, 71.4, 62.8, 56.2, 54.3, 38.7, 37.3, 27.2 (3C), 25.9 (3C), 18.3, $-4.4, -4.6$; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{NaO}_8\text{SSi}$, 649.1800; found, 649.1788.

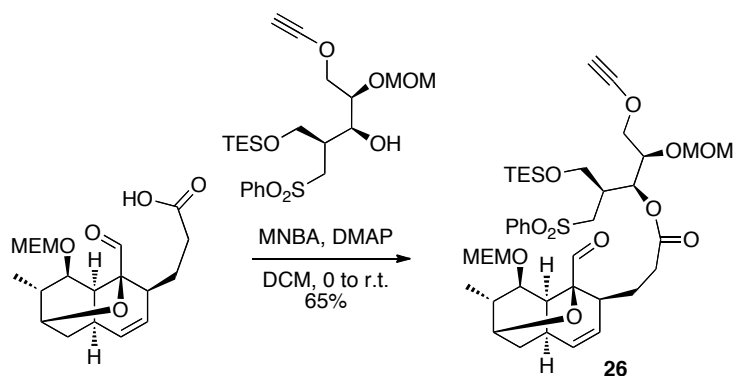
Ethynyl ether **185**



To a stirred solution of **184** (4.76 g, 7.61 mmol) in THF (76.1 mL) was dropwise added *n*-BuLi in hexane (1.60 M, 19.0 mL, 30.4 mmol) over 80 min at -78°C . The stirred mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl and resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (100 mL \times 1). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered,

and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 3/1) to afford **185** (3.76 g, 89%) as a pale yellow oil; $R_f = 0.38$ (hexanes/EtOAc = 3/1); $[\alpha]_D^{22} +1.23^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); **IR (neat)** ν_{max} (cm^{-1}): 3317, 2954, 2893, 2862, 2360, 1728, 1646, 1365, 1257, 1149, 1088, 918, 833, 779; **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 7.92 (complex m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.58 (complex m, 2H), 4.43 (dd, $J = 11.5, 5.7$ Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.14 (dd, $J = 10.9, 5.7$ Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.30 (dd, $J = 14.6, 6.3$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 14.3, 5.7$ Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 1.56 (s, 1H), 1.13 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.09 (s, 3H); **$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 177.9, 139.3, 133.9, 129.5 (2C), 128.1 (2C), 96.5, 90.7, 78.0, 76.7, 71.1, 62.7, 56.1, 54.2, 38.7, 37.4, 27.2 (3C), 26.8, 25.9 (3C), 18.1, -4.5 (2C); **HRMS-FAB (m/z):** $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{NaO}_8\text{SSi}$, 579.2424; found, 579.2421.

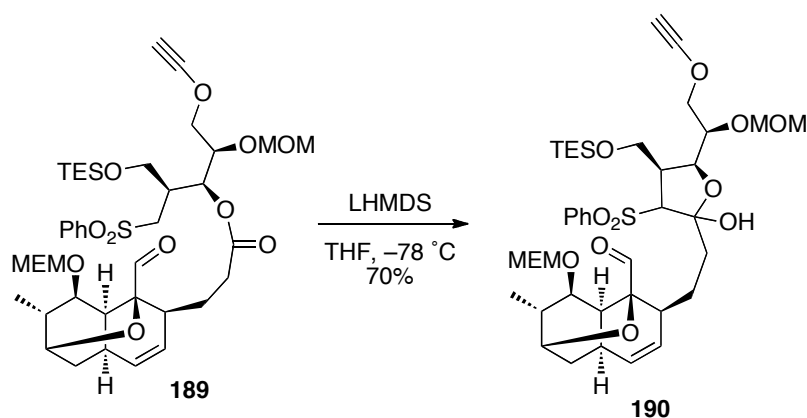
Ester- TES 189



To a solution of **178** (30 mg, 78.4 μmol) and **188** (111 mg, 235 μmol) in DCM (392 μL) were added DMAP (23 mg, 188 μmol) and MNBA (30 mg, 86.2 μmol) at 0 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was warmed to room temperature. After stirring for 1 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (400 μL) and extracted with DCM (400 $\mu\text{L} \times 2$). The combined organic phases were washed with brine (1 mL \times 1), dried over sodium sulfate, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 5/1) to afford **189**

(34 mg, 60%) as a colorless oil; $R_f = 0.4$ (hexanes/EtOAc = 1/2); $[\alpha]_D^{22} +37.4^\circ$ (c 0.10, CHCl_3); **IR (neat)** ν_{max} (cm^{-1}): 2970, 2935, 2858, 1732, 1612, 1512, 1454, 1369, 1230, 1215, 1153, 1076, 1041, 845, 817; **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm):** 9.78 (s, 1H), 7.92 (m, 2 H) 7.65 (m, 1), 7.57 (m, 1), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.98 (m, 1H), 5.45 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J =$ Hz, 1H), 4.67-4.65 (complex m, 3H), 4.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.16-4.05 (complex m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.72 (complex m, 2H), 3.62-3.58 (complex m, 3H), 3.52 (complex m, 3H), 3.37-3.36 (complex m, 4H), 3.34 (dd, $J = 14.6$, 6.3 Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 14.6$, 6.1 Hz, 1H), 2.57 (complex m, 2H), 2.25 (complex m, 2H), 2.12-2.04 (complex m, 2H), 1.78 (dd, $J = 12.1$ MHz, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.3$ MHz, 3H), 0.92 (m, 9H), 0.56 (m, 6H); **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{60}\text{NaO}_{13}\text{SSi}$, 808.352, found 808.353.

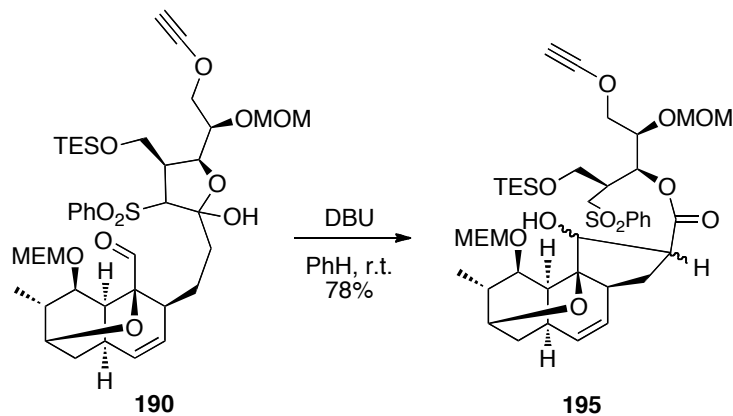
Acetal- TES **190**



To a solution of **189** (34 mg, 47.3 μmol) in THF (1.5 mL) was added LHMDS in Hexanes (1.10 M, 236 μL , 260 μmol) at -78°C . After stirring for 15 min, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (1.5 mL) and extracted with Et_2O (1 mL \times 2). The combined organic phases were washed with brine (1.5 mL \times 1), dried over sodium sulfate, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 5/1) to afford **190** (24 mg, 70%) as a colorless oil; $R_f = 0.38$ (hexanes/EtOAc = 1/1); $[\alpha]_D^{22} +37.4^\circ$ (c 0.10,

CHCl₃); **IR** (neat) ν_{\max} (cm⁻¹): 2970, 2935, 2858, 1732, 1612, 1512, 1454, 1369, 1230, 1215, 1153, 1076, 1041, 845, 817; **¹H NMR** (500 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 9.71 (s, 1H), 7.92 (m, 2 H) 7.65 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 5.89 (m, 1H), 5.34 (dd, *J* = 10.6 Hz, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.67-4.65 (complex m, 3H), 4.60 (d, *J* = Hz, 1H), 4.16-4.05 (complex m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.72 (complex m, 2H), 3.62-3.58 (complex m, 3H), 3.52 (complex m, 3H), 3.37-3.36 (complex m, 4H), 3.34 (dd, *J* = 14.6, 6.3 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 14.6, 6.1 Hz, 1H), 2.57 (complex m, 2H), 2.25 (complex m, 2H), 2.12-2.04 (complex m, 2H), 1.78 (dd, *J* = 12.1 MHz, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.3 MHz, 3H), 0.92 (m, 9H), 0.56 (m, 6H), **HRMS-ESI** (*m/z*): [M+Na]⁺ calcd for C₄₀H₆₀NaO₁₃SSi, 808.352, found 808.353.

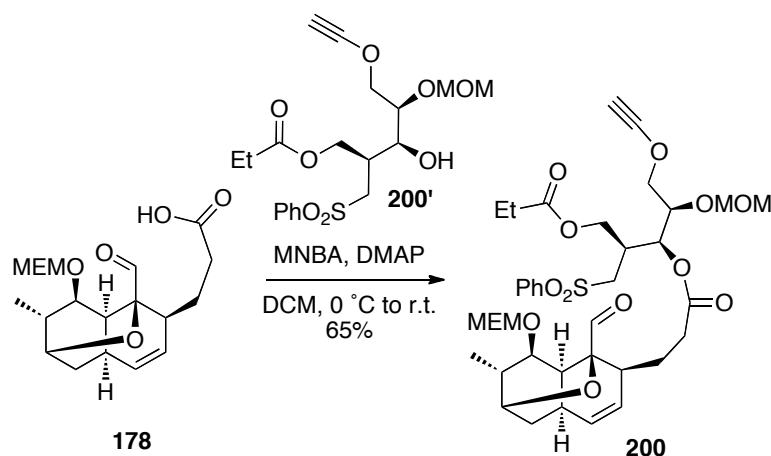
Aldol-TES 195



To a solution of **190** (48 mg, 61.6 μ mol) in benzene (2.0 mL) was added DBU (30.3 μ L, 203 μ mol) at room temperature. After stirring for 15 min, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH₄Cl (2 mL) and extracted with AcOEt (1 mL \times 2). The combined organic phases were washed with brine (2 mL \times 1), dried over sodium sulfate, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 5/1) to afford **195** (34 mg, 70%) as a colorless oil; **R_f** = 0.6 (hexanes/EtOAc = 1/1); **IR** (neat) ν_{\max} (cm⁻¹): 2970, 2935, 2858, 1732, 1612, 1512, 1454, 1369, 1230, 1215, 1153, 1076, 1041, 845, 817; **¹H NMR** (500

MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 7.92 (m, 2 H) 7.65 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 5.89 (m, 1H), 5.34 (dd, *J* = 10.6 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = Hz, 1H), 4.67-4.65 (complex m, 3H), 4.60 (d, *J* = Hz, 1H), 4.16-4.05 (complex m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.72 (complex m, 2H), 3.62-3.58 (complex m, 3H), 3.52 (complex m, 3H), 3.37-3.36 (complex m, 4H), 3.34 (dd, *J* = 14.6, 6.3 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 14.6, 6.1 Hz, 1H), 2.57 (complex m, 2H), 2.25 (complex m, 2H), 2.12-2.04 (complex m, 2H), 1.78 (dd, *J* = 12.1 MHz, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.3 MHz, 3H), 0.92 (m, 9H), 0.56 (m, 6H); **¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):** 173.3, 159.2, 140.7, 130.4, 129.4 (2C), 121.8, 113.8 (2C), 108.9, 73.9, 73.1, 72.6, 70.0, 66.3, 55.4, 37.7, 35.7, 29.5, 26.4, 26.3, 25.9, 22.6, 22.4; **HRMS-ESI (*m/z*):** [M+Na]⁺ calcd for C₄₀H₆₀NaO₁₃SSi, 808.352, found 808.350.

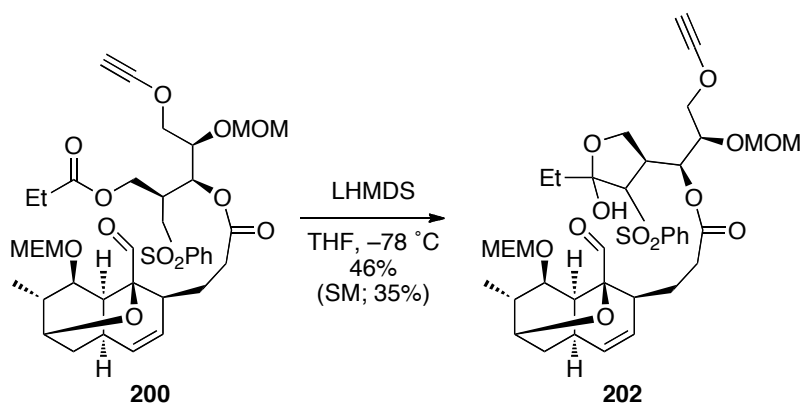
Ester- Propionyl **200**



To a solution of **178** (44 mg, 115 μmol) and **200'** (143 mg, 345 μmol) in DCM (575 μL) was added DMAP (34 mg, 276 μmol) and MNBA (44 mg, 126 μmol) at 0 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was warmed to r.t. After stirring for 1 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (500 μL) and extracted with DCM (500 $\mu\text{L} \times 2$). The combined organic phases were washed with brine (2 mL \times 1), dried over sodium sulfate, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 5/1) to afford **200** (41 mg, 65%) as a

colorless oil; $R_f = 0.4$ (hexanes/EtOAc = 1/2); $[\alpha]_D^{22} +37.4^\circ$ (c 0.10, CHCl_3); **IR** (neat) ν_{max} (cm^{-1}): 2970, 2935, 2858, 1732, 1612, 1512, 1454, 1369, 1230, 1215, 1153, 1076, 1041, 845, 817; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 9.77 (s, 1H), 7.92 (m, 2H) 7.58 m, 1H) 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.02 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 12.3, 6.6$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 8.0, 6.3$ Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.52 (dd, $J = 9.7, 6.9$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 9.5, 6.6$ Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.51 (ddd, $J = 14.8, 6.9, 2.3$ Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.12 (ddd, $J = 14.8, 12.2, 2.3$ Hz, 1H), 1.92-1.75 (complex m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.34 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 173.3, 159.2, 140.7, 130.4, 129.4 (2C), 121.8, 113.8 (2C), 108.9, 73.9, 73.1, 72.6, 70.0, 66.3, 55.4, 37.7, 35.7, 29.5, 26.4, 26.3, 25.9, 22.6, 22.4; **HRMS-ESI** (m/z): $[[\text{M}+\text{Na}]^+]$ calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{NaO}_{14}\text{S}$, 773.282, found 773.281.

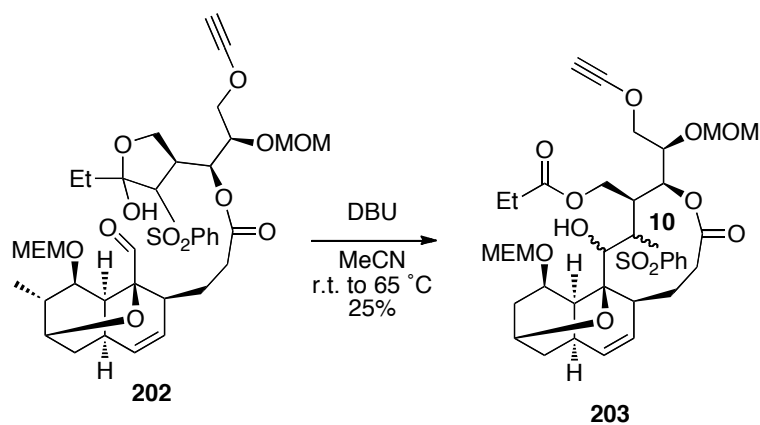
Acetal-Propionyl **202**



To a solution of **200** (48 mg, 61.6 μmol) in THF (2.0 mL) was added LHMDS in Hexanes (1.10 M, 280 μL , 339 μmol) at -78°C . After stirring for 15 min, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (2 mL) and extracted with Et_2O (1 mL \times 2). The combined organic phases were washed with brine (2 mL \times 1), dried over sodium sulfate, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 5/1) to afford **202** (22 mg, 46%) as a colorless oil and recover **200** (16.8 mg, 35%); $R_f = 0.38$ (hexanes/EtOAc =

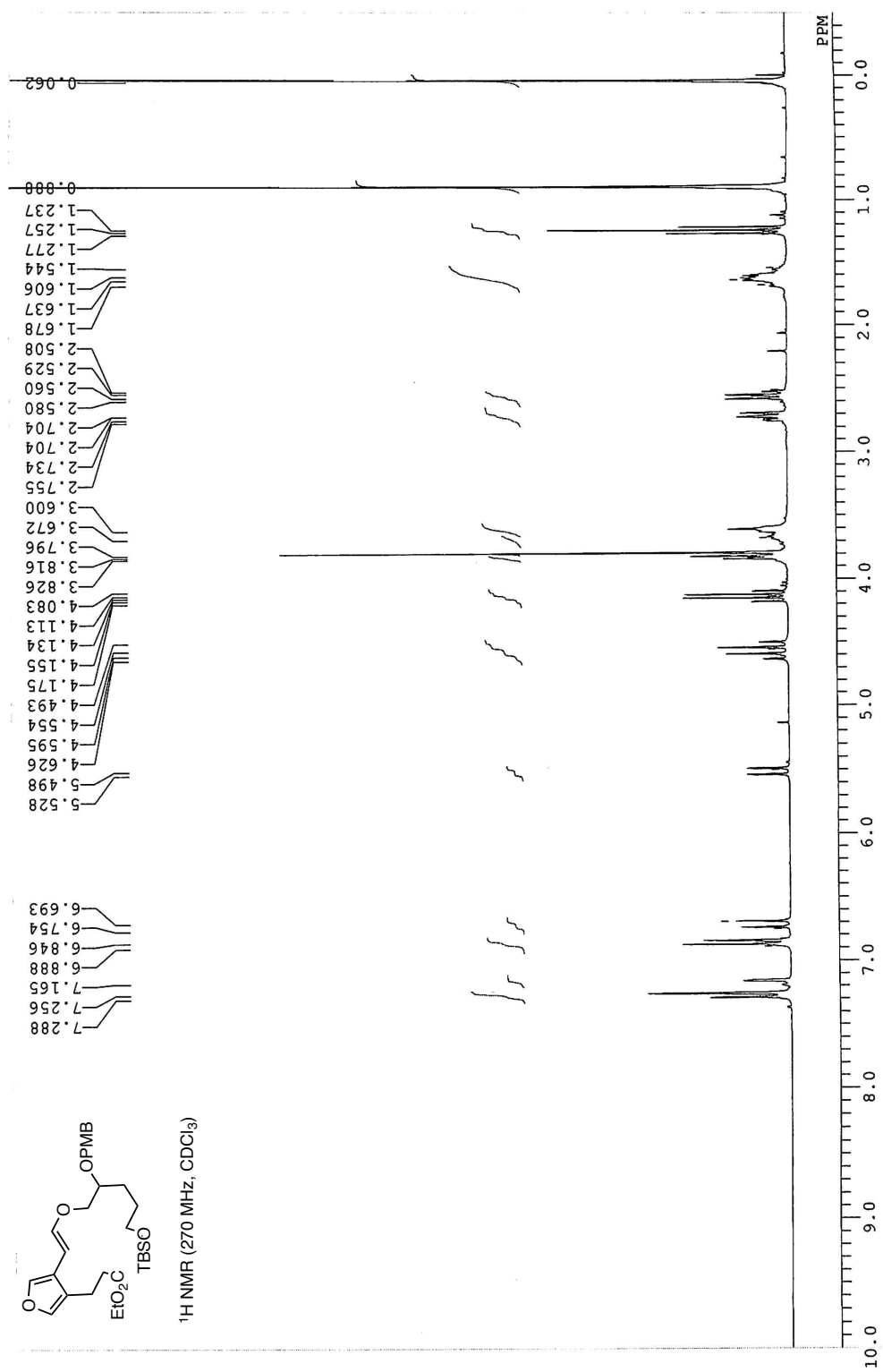
5/1); $[\alpha]_D^{22}$ +37.4° (*c* 0.10, CHCl₃); **IR (neat)** ν_{\max} (cm⁻¹): 2970, 2935, 2858, 1732, 1612, 1512, 1454, 1369, 1230, 1215, 1153, 1076, 1041, 845, 817; **¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂)** δ (ppm): 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 12.3, 6.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 8.0, 6.3 Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.52 (dd, *J* = 9.7, 6.9 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 9.5, 6.6 Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.51 (ddd, *J* = 14.8, 6.9, 2.3 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.12 (ddd, *J* = 14.8, 12.2, 2.3 Hz, 1H), 1.92-1.75 (complex m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.34 (s, 6H); **¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂)** δ (ppm): 173.3, 159.2, 140.7, 130.4, 129.4 (2C), 121.8, 113.8 (2C), 108.9, 73.9, 73.1, 72.6, 70.0, 66.3, 55.4, 37.7, 35.7, 29.5, 26.4, 26.3, 25.9, 22.6, 22.4; **HRMS-ESI (*m/z*):** [M+Na]⁺ calcd for C₃₇H₅₀NaO₁₄S, 773.282, found 773.280.

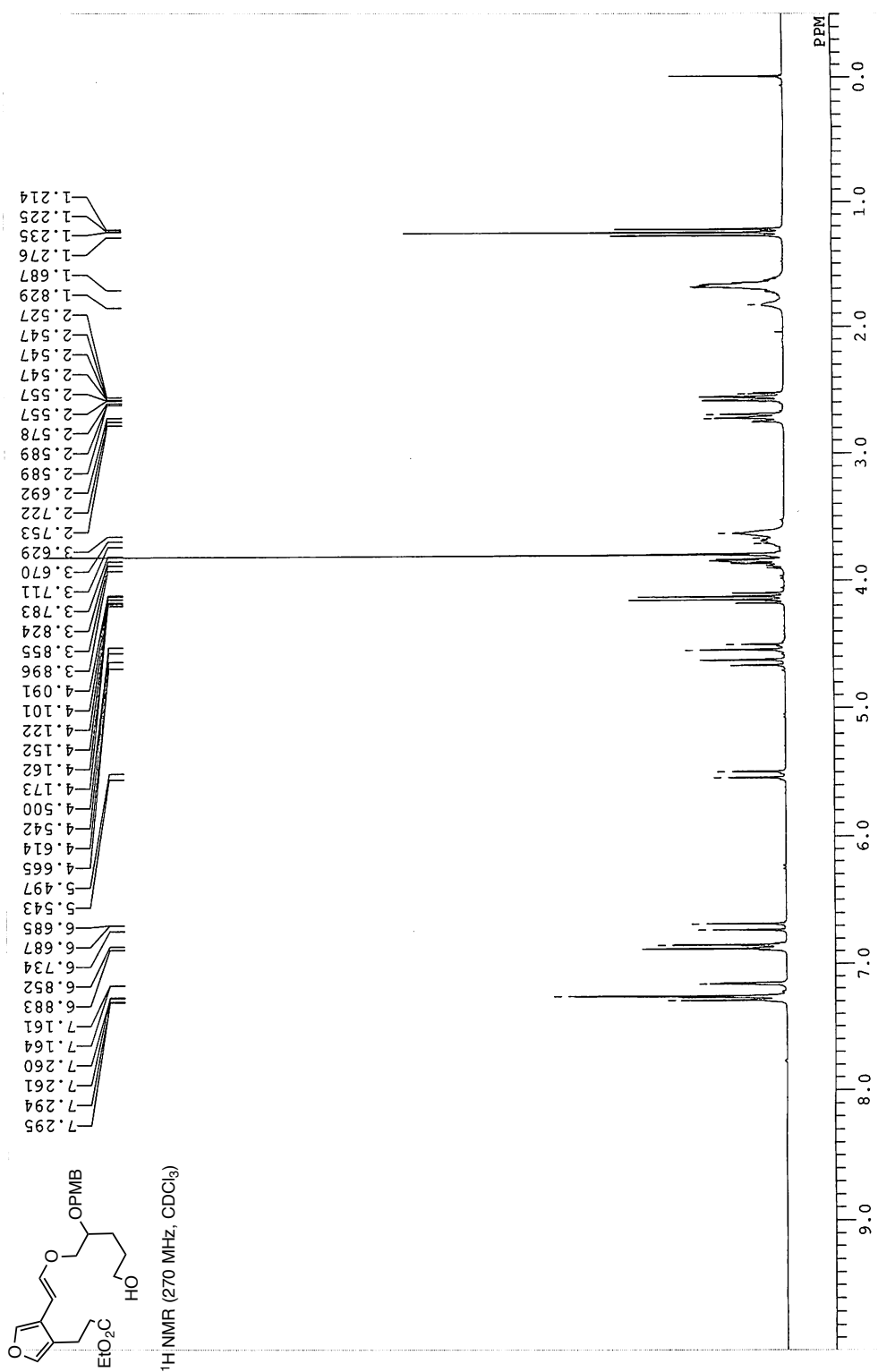
10-membered lactone 203

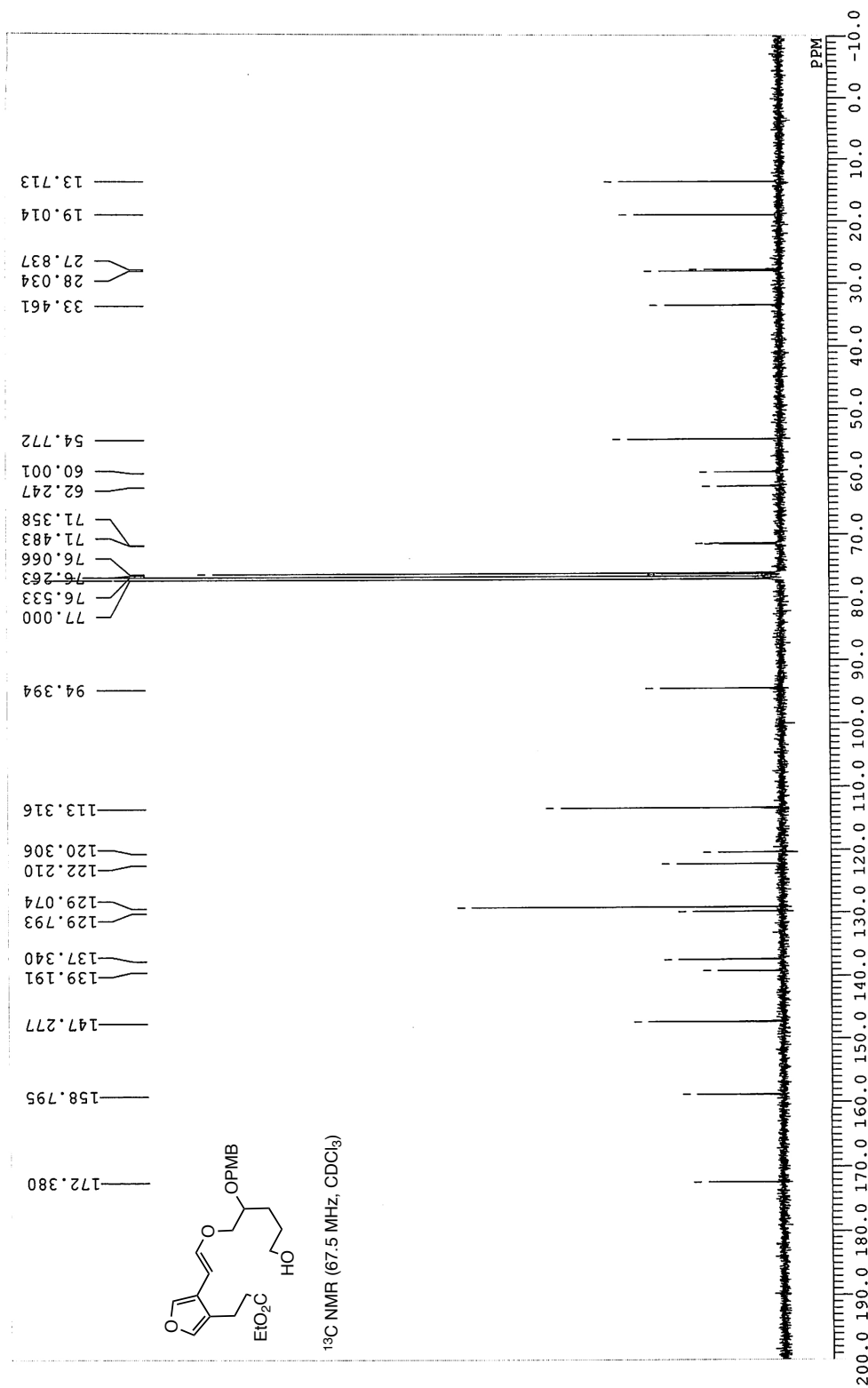


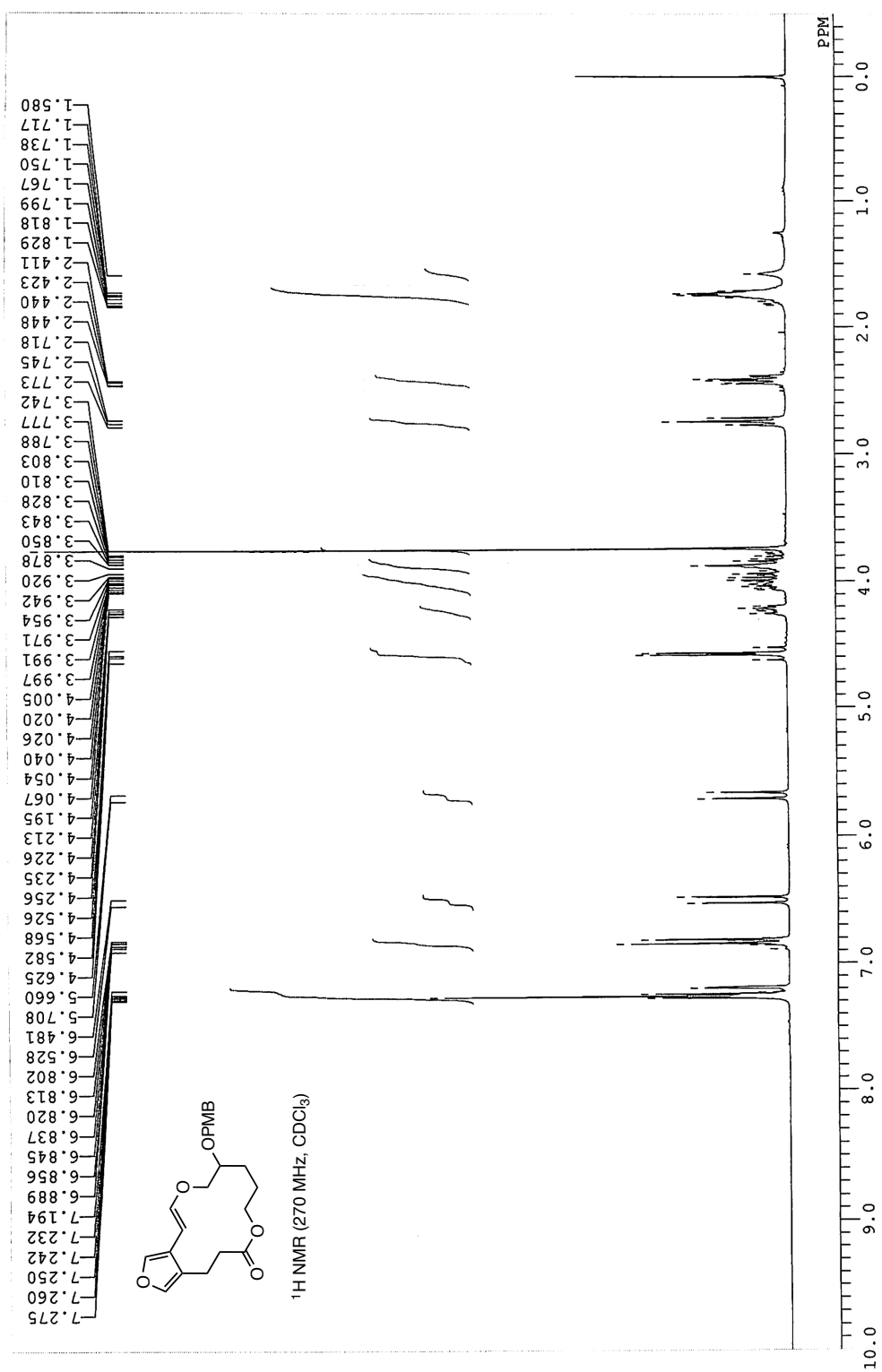
To a solution of **202** (10 mg, 13.0 μ mol) in MeCN (433 mL) was added DBU (6.4 μ L, 39 μ mol) at room temperature. The reaction mixture was warmed to 60 °C. After stirring for 1 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH₄Cl (500 μ L) and extracted with AcOEt (1 mL \times 1). The combined organic phases were washed with brine (3 mL \times 1), dried over sodium sulfate, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by prep. TLC (hexanes/EtOAc = 1/1) to afford **203** (2.5 mg, 25%) as a

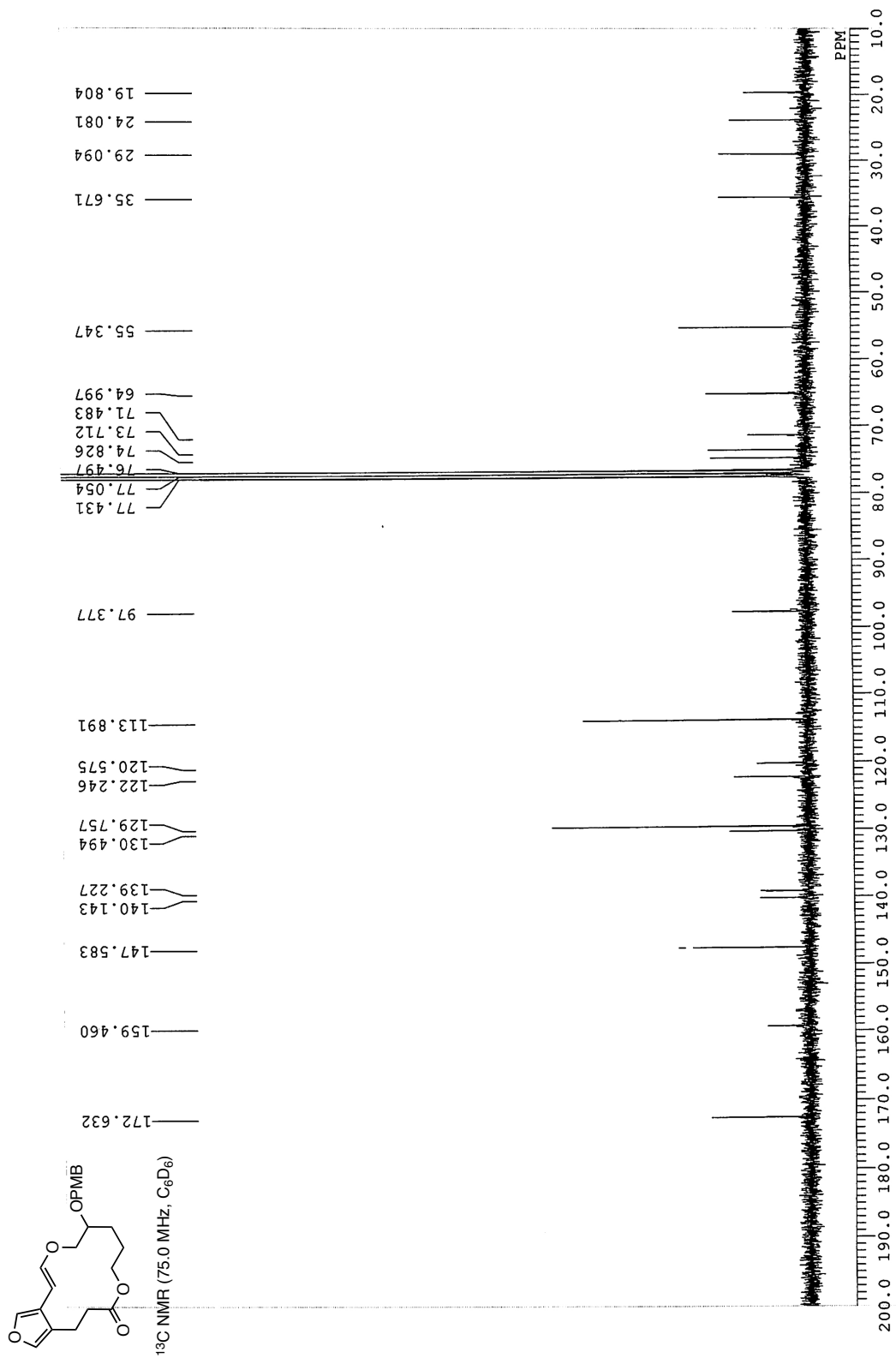
colorless oil; $R_f = 0.4$ (hexanes/EtOAc = 1/1); **IR (neat)** ν_{\max} (cm^{-1}): 2970, 2935, 2858, 1732, 1612, 1512, 1454, 1369, 1230, 1215, 1153, 1076, 1041, 845, 817; **^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm):** 7.93 (complex m, 2H), 7.67 (complex m, 1H), 7.58 (complex m, 2H), 5.76 (complex m, 1H), 5.61 (d, $J = 10.3$ Hz, 0.7H), 5.46 (d, $J = 10.4$ Hz, 0.3H), 5.20 (m, 0.3H), 5.14 (m, 0.7H), 4.84-4.85 (complex m, 2H), 4.74-4.68 (complex m, 2H), 4.40-3.38 (complex m, 2H), 4.21-3.92 (complex m, 3H), 3.95 (app s, 0.3H), 3.78 (m, 0.3H), 3.72-.3.68 (m, 3 H), 3.61-3.57 (complex m, 3H), 3.50 (s, 1.5H), 4.45 (dd, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.42-3.38 (complex m, 4 H), 3.28-3.27 (complex m, 1.5H), 2.94 (m, 0.5 H), 2.80-2.79 (m, 1.5 H), 2.70 (m, 0.5 H), 2.40-1.54 (complex m, 6H), 1.42-1.42 (m, 1H), 1.12-0.98 (complex m, 6 H); **^{13}C NMR (125 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm):** 173.3, 159.2, 140.7, 130.4, 129.4 (2C), 121.8, 113.8 (2C), 108.9, 73.9, 73.1, 72.6, 70.0, 66.3, 55.4, 37.7, 35.7, 29.5, 26.4, 26.3, 25.9, 22.6, 22.4; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{NaO}_{14}\text{S}$, 773.282, found 773.281.

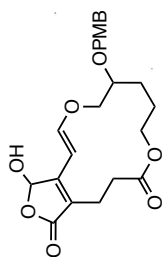




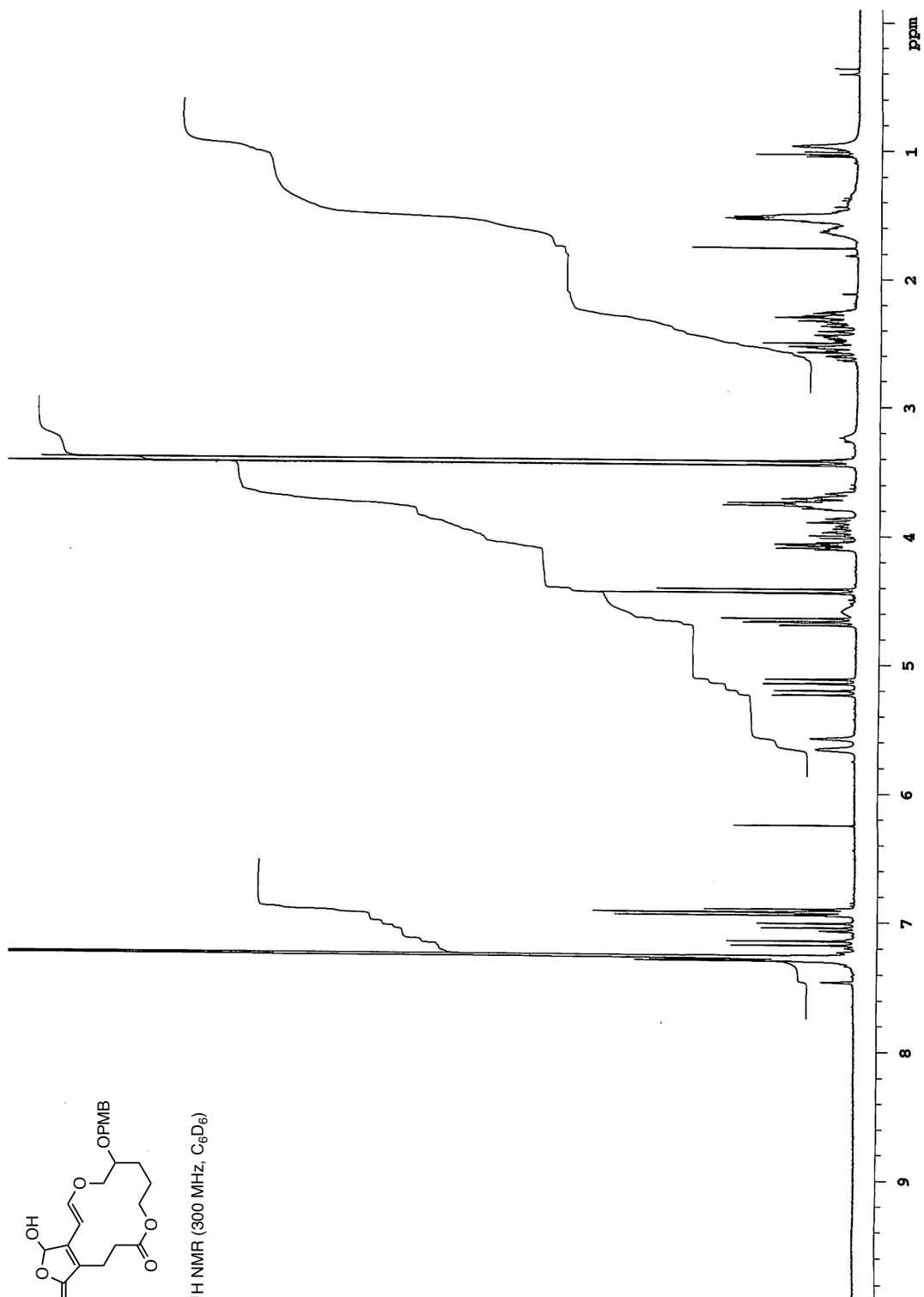


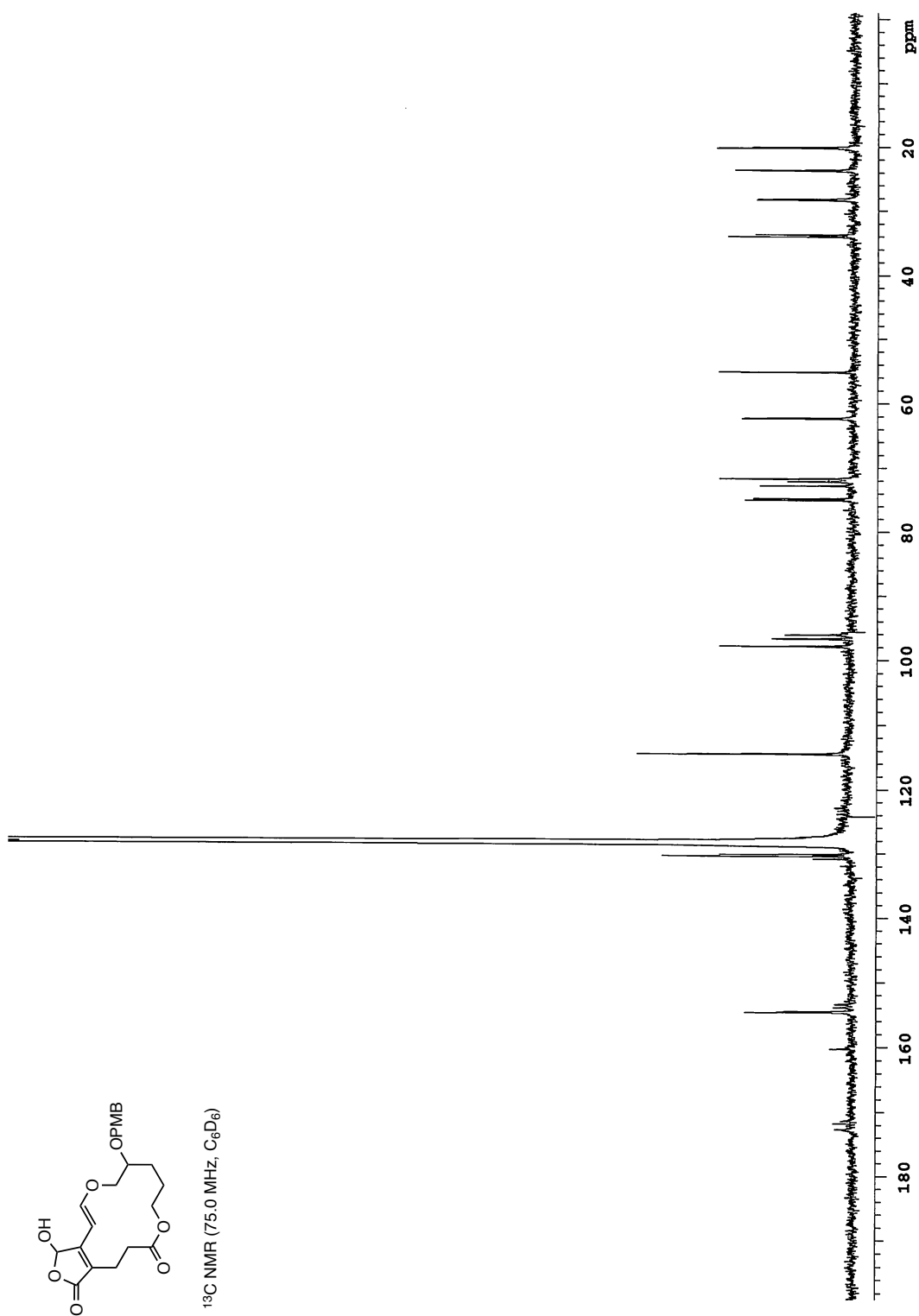


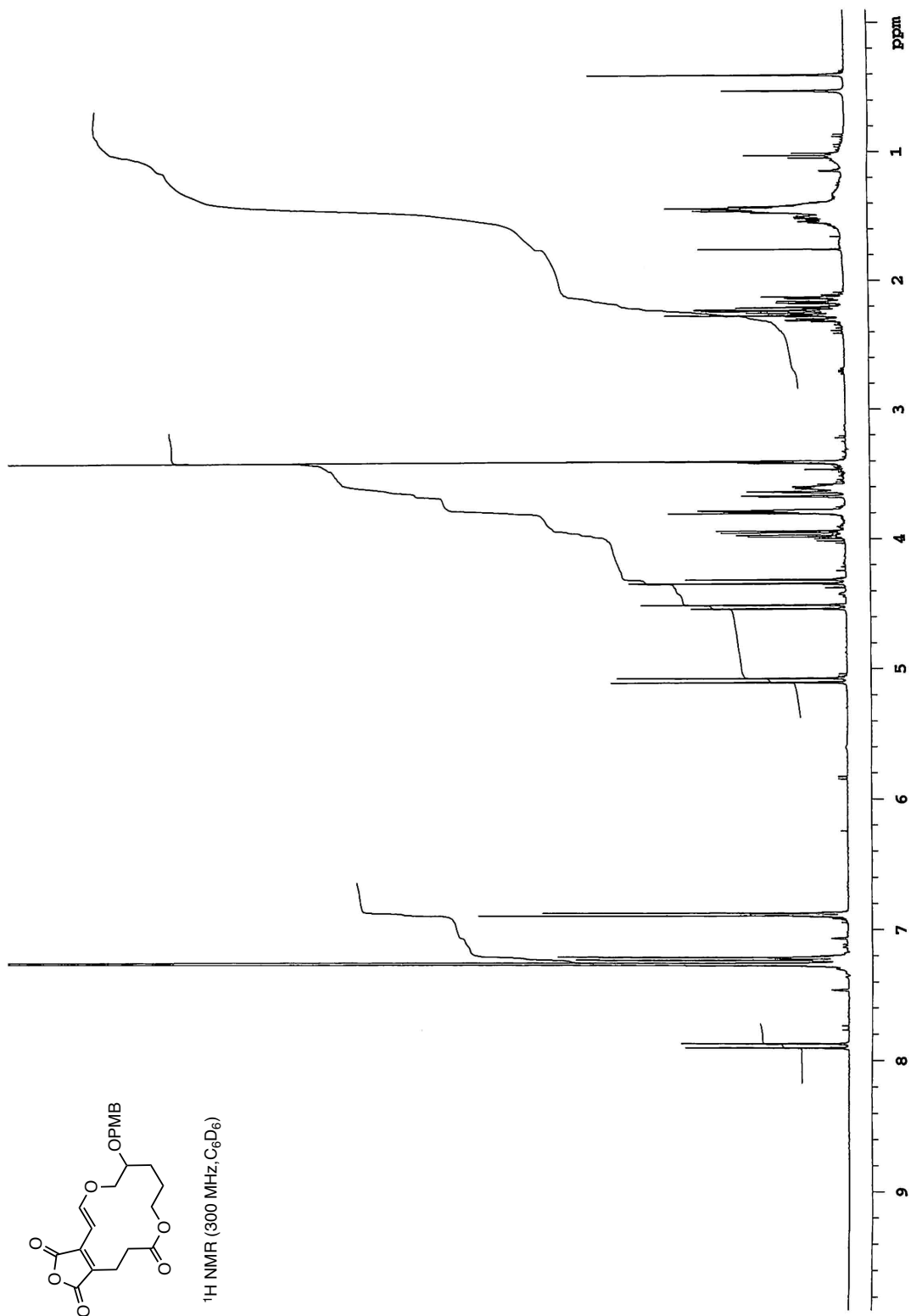


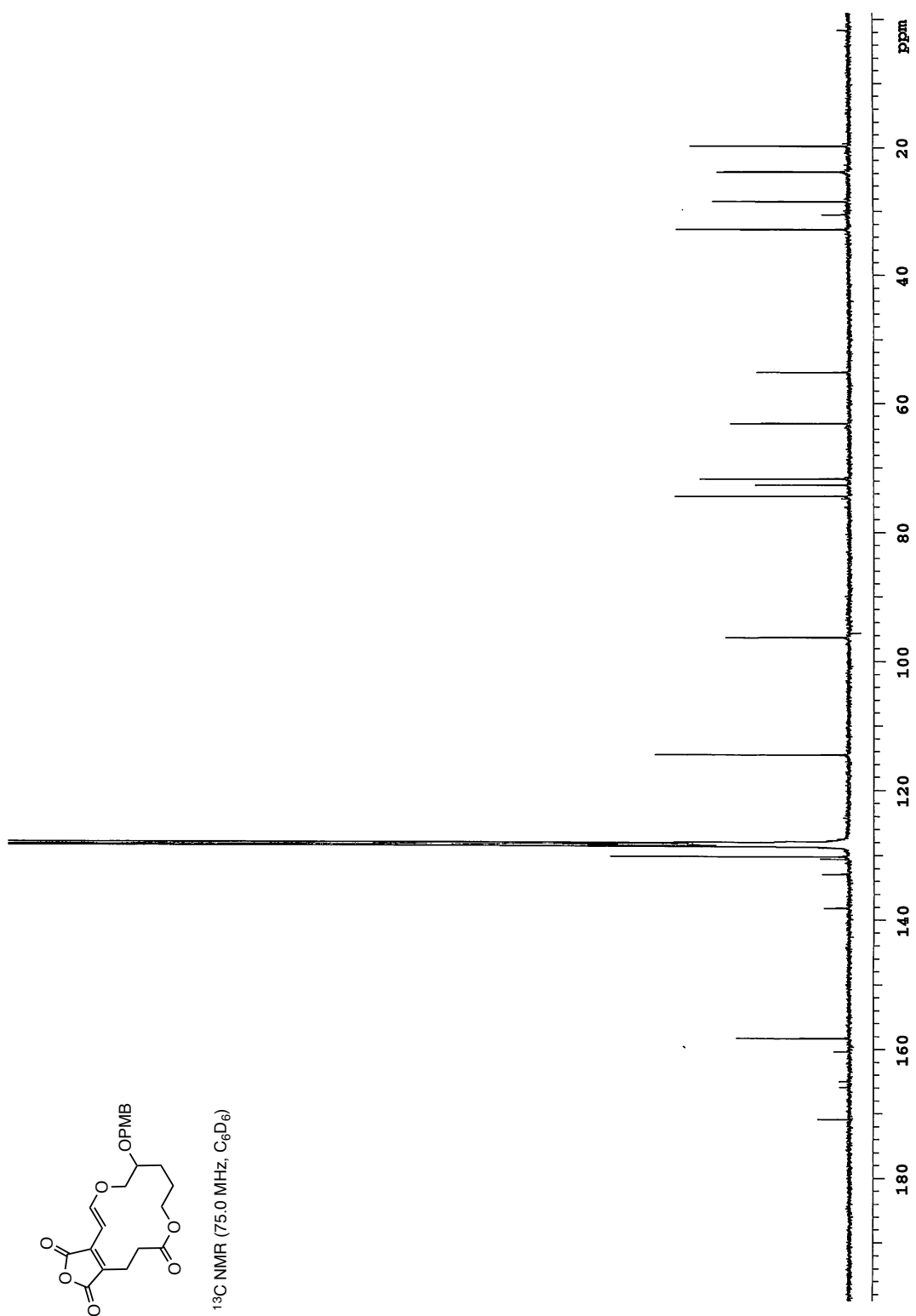


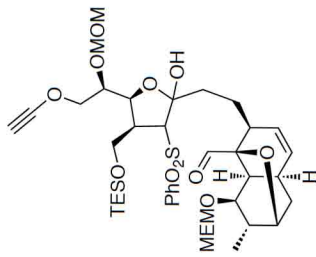
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, C_6D_6)



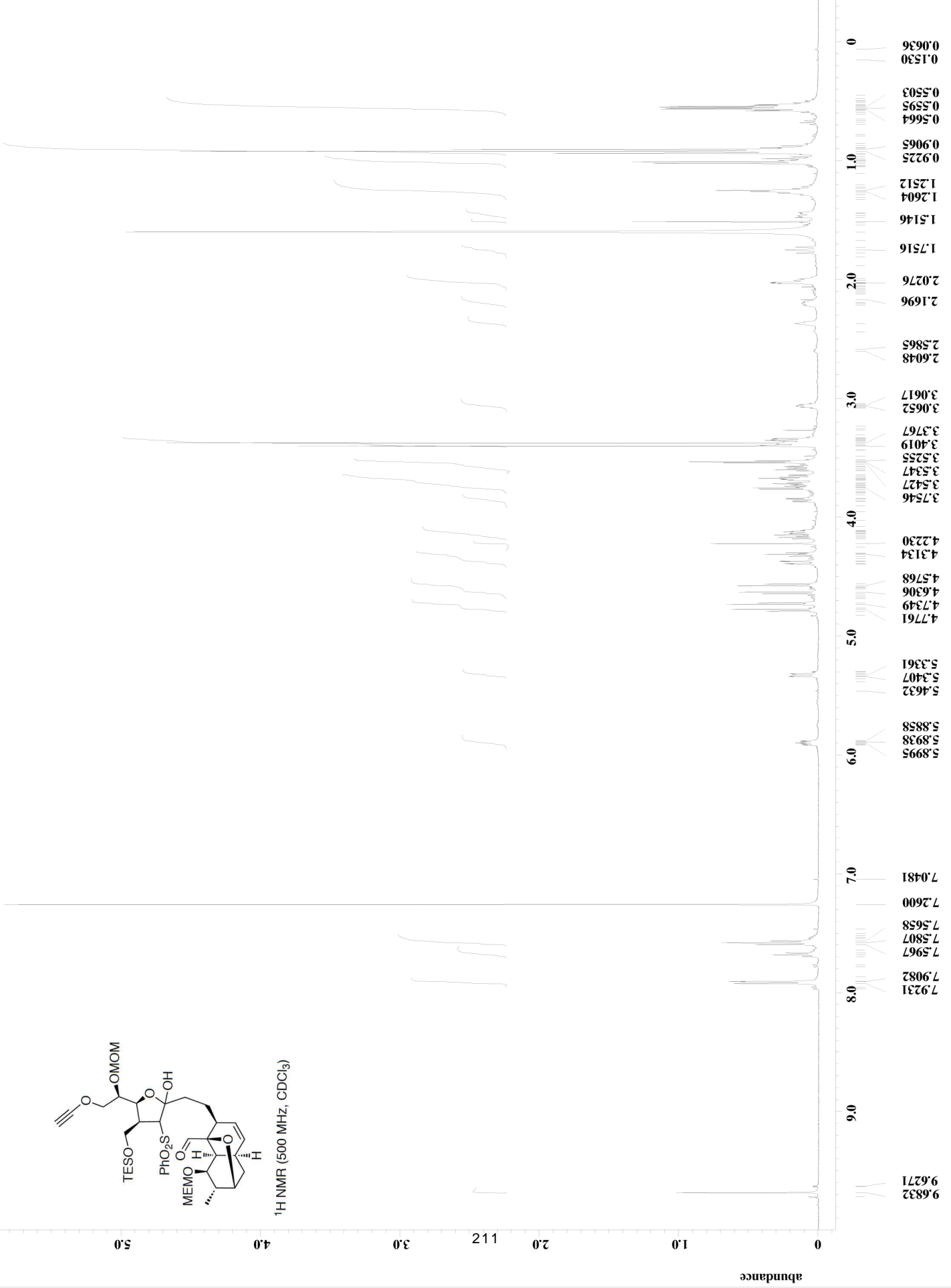


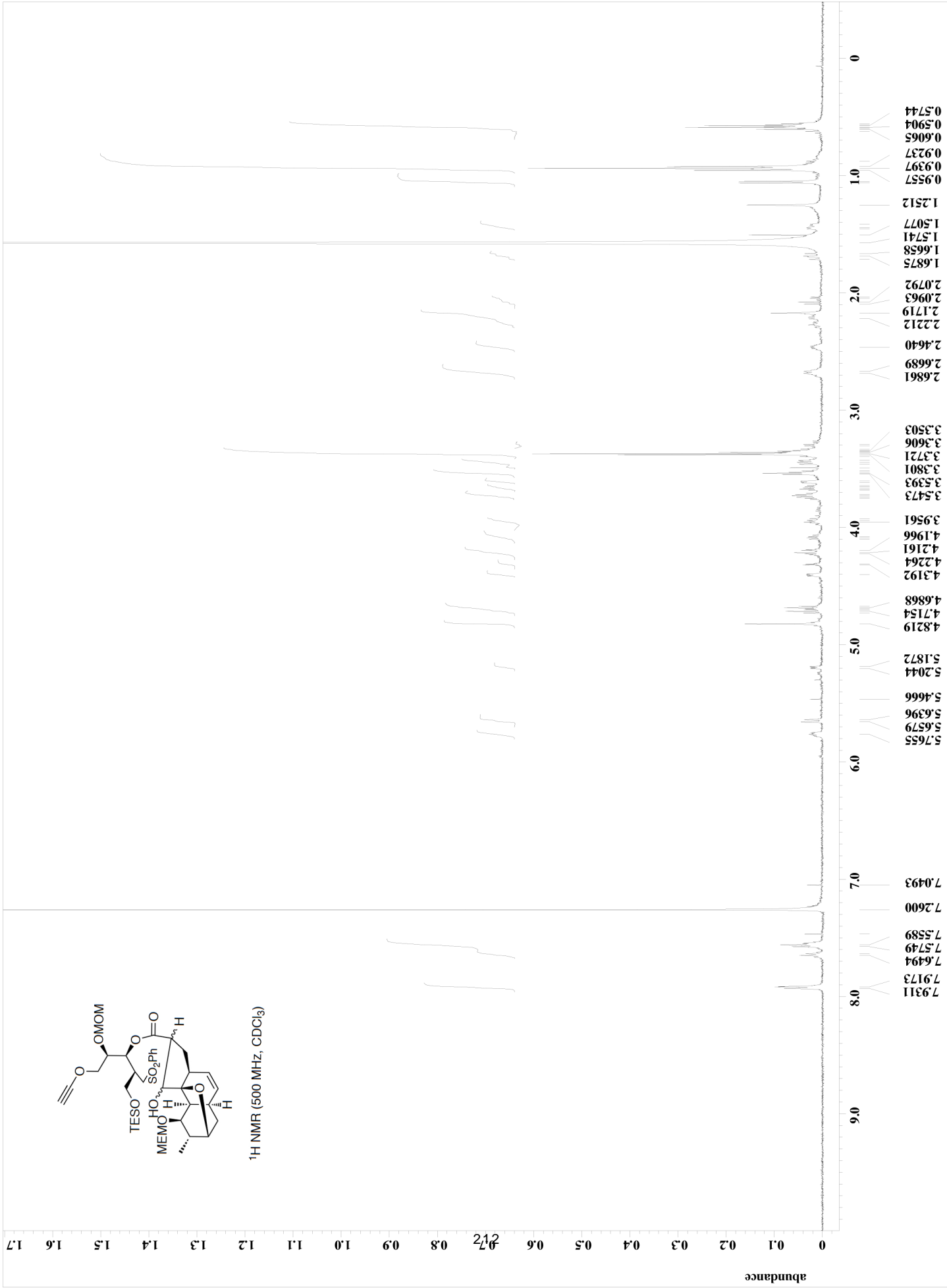


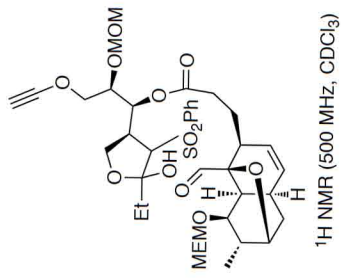




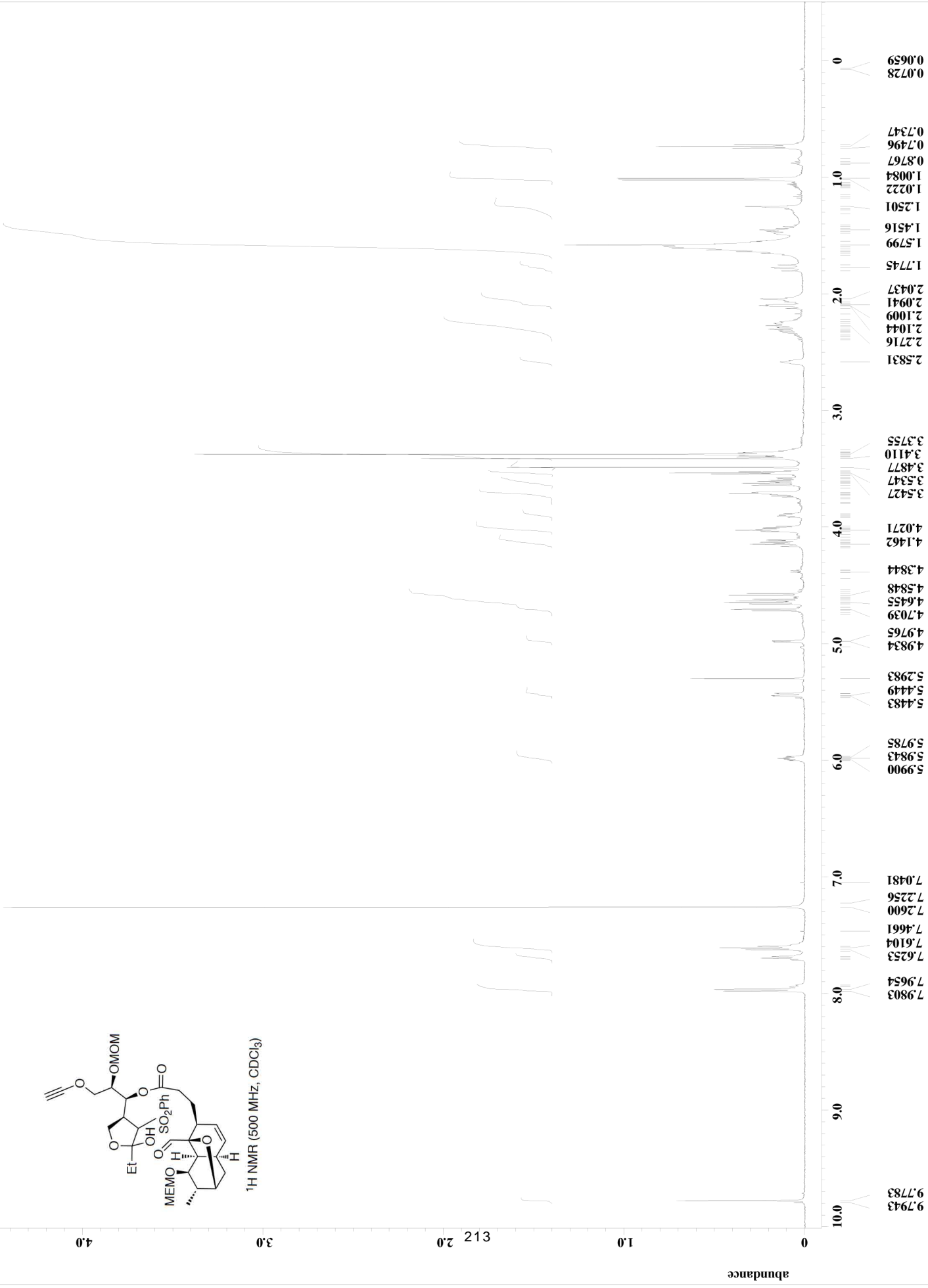
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



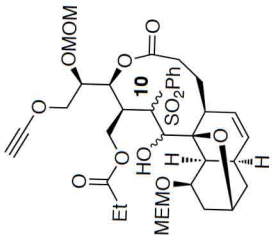




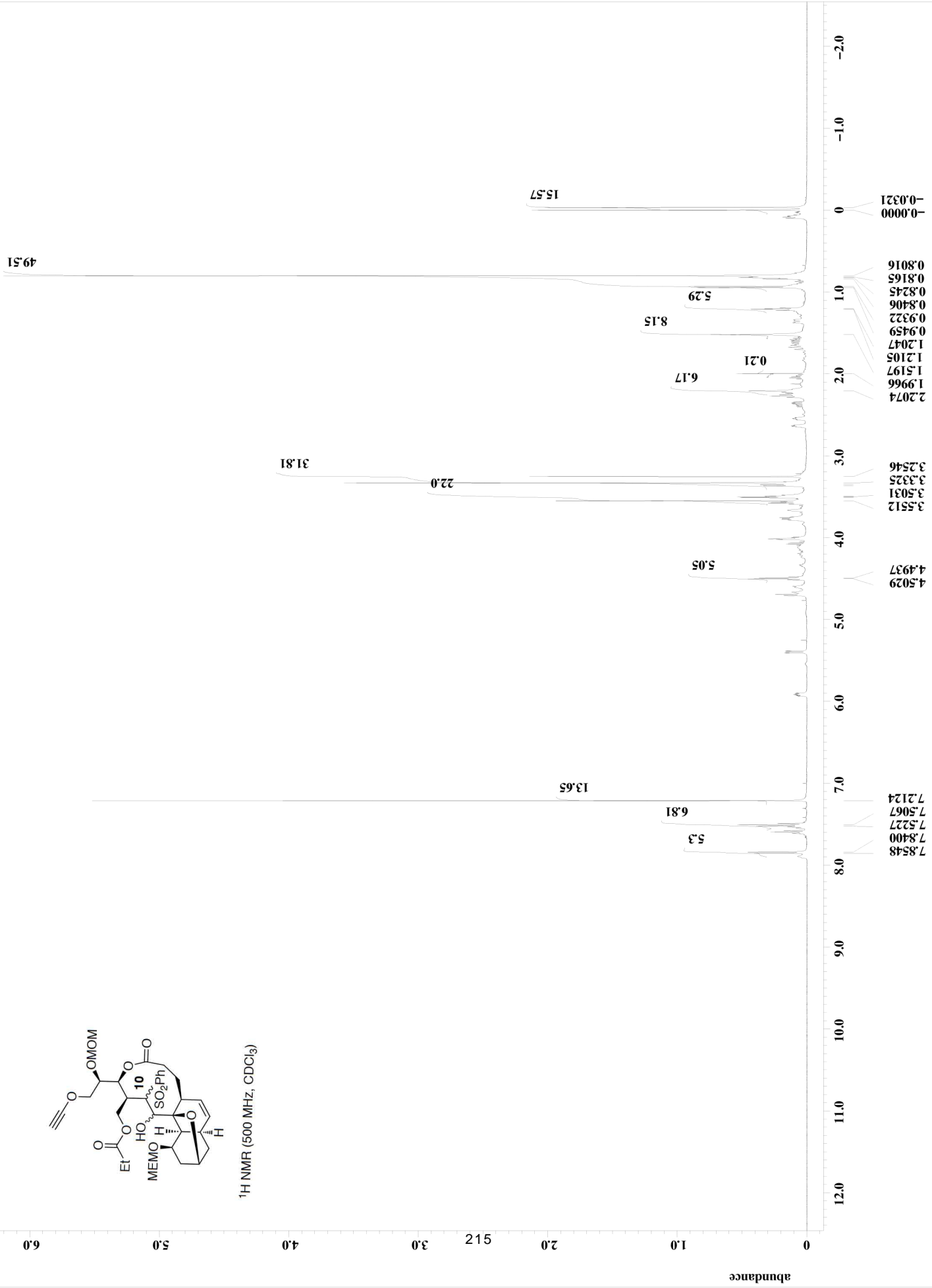
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

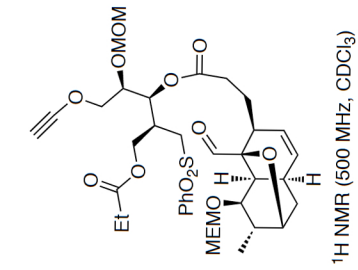


X : parts per Million : 1H



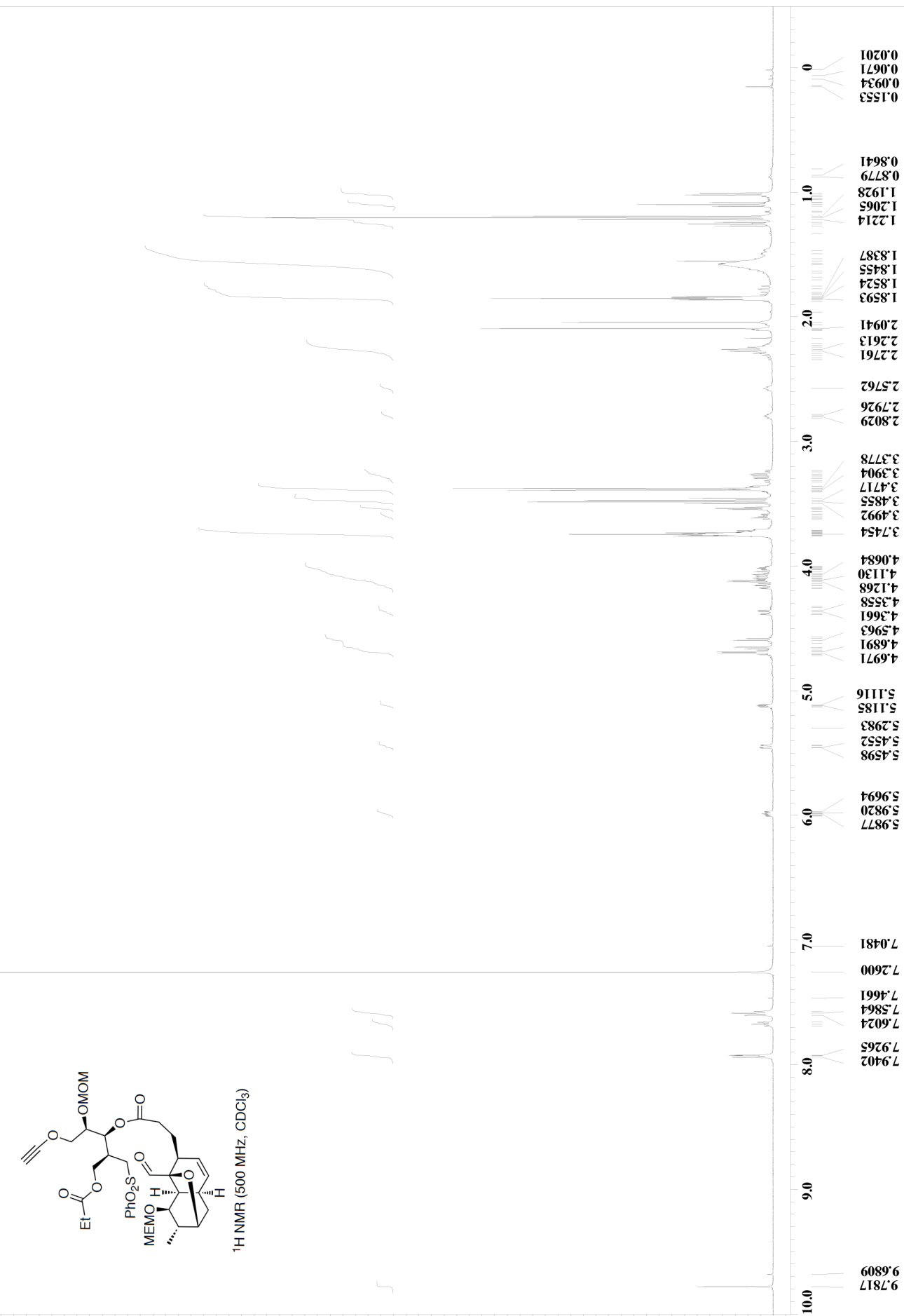
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



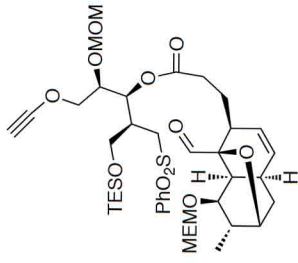


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

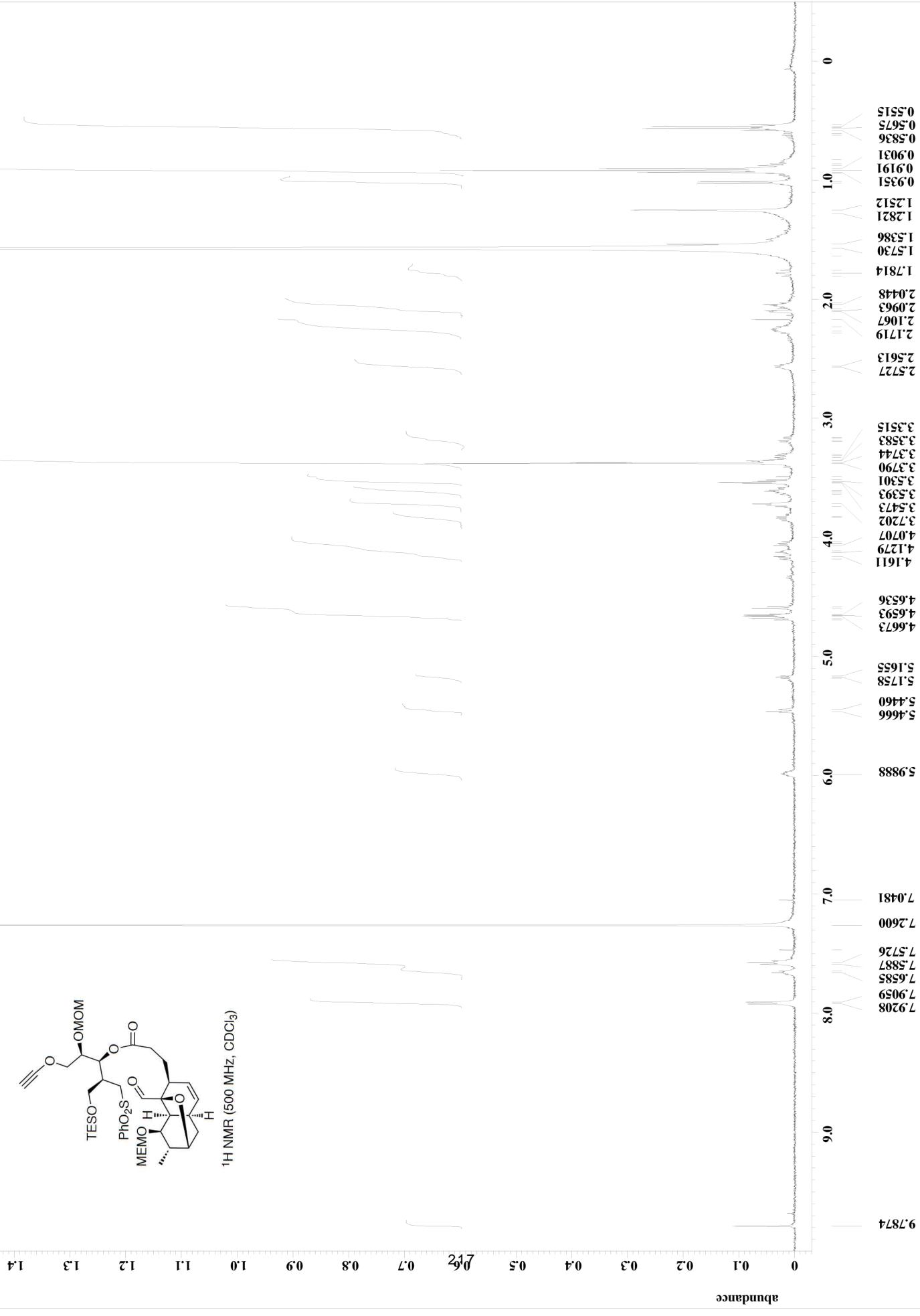
abundance

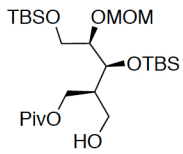


X : parts per Million : 1H

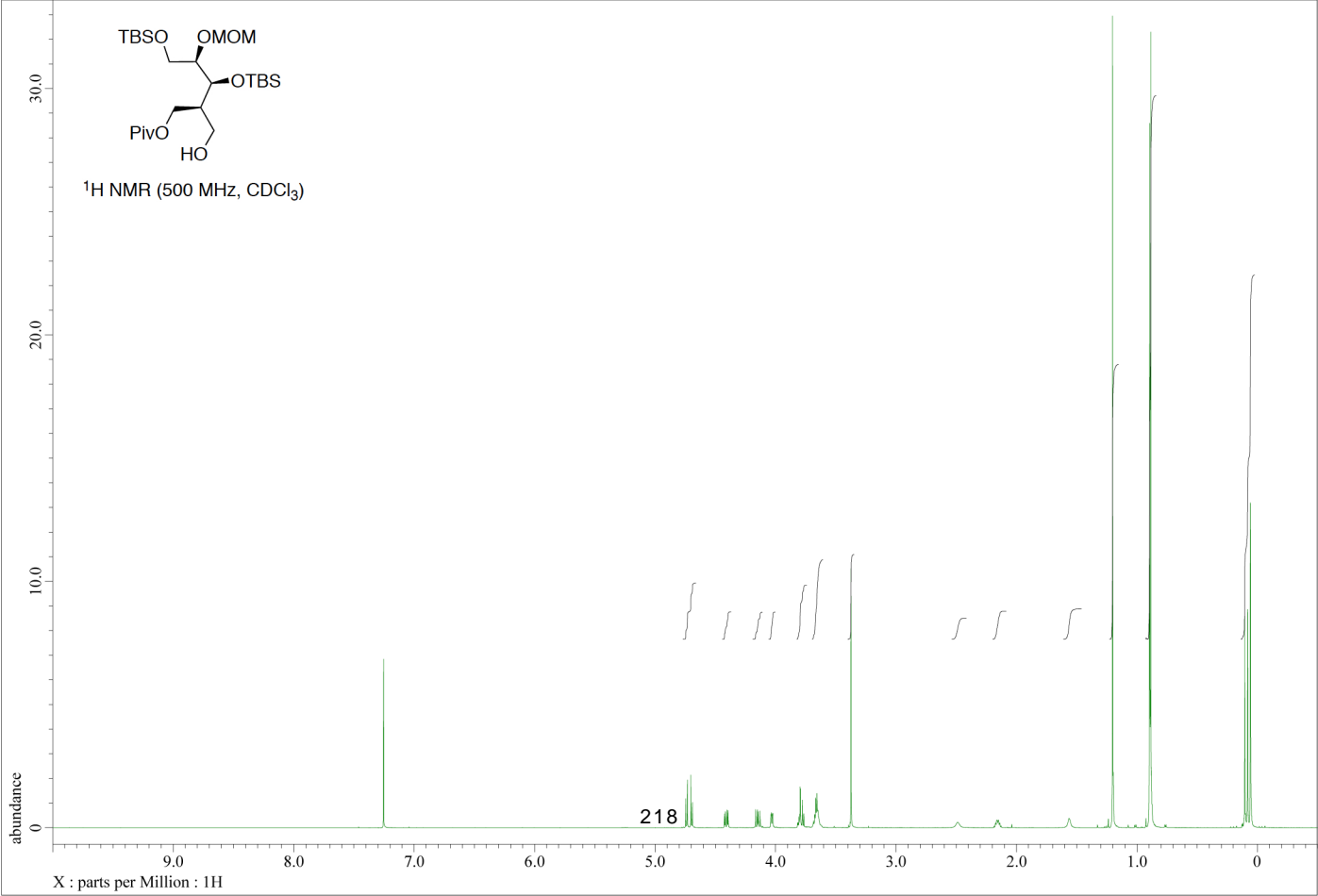


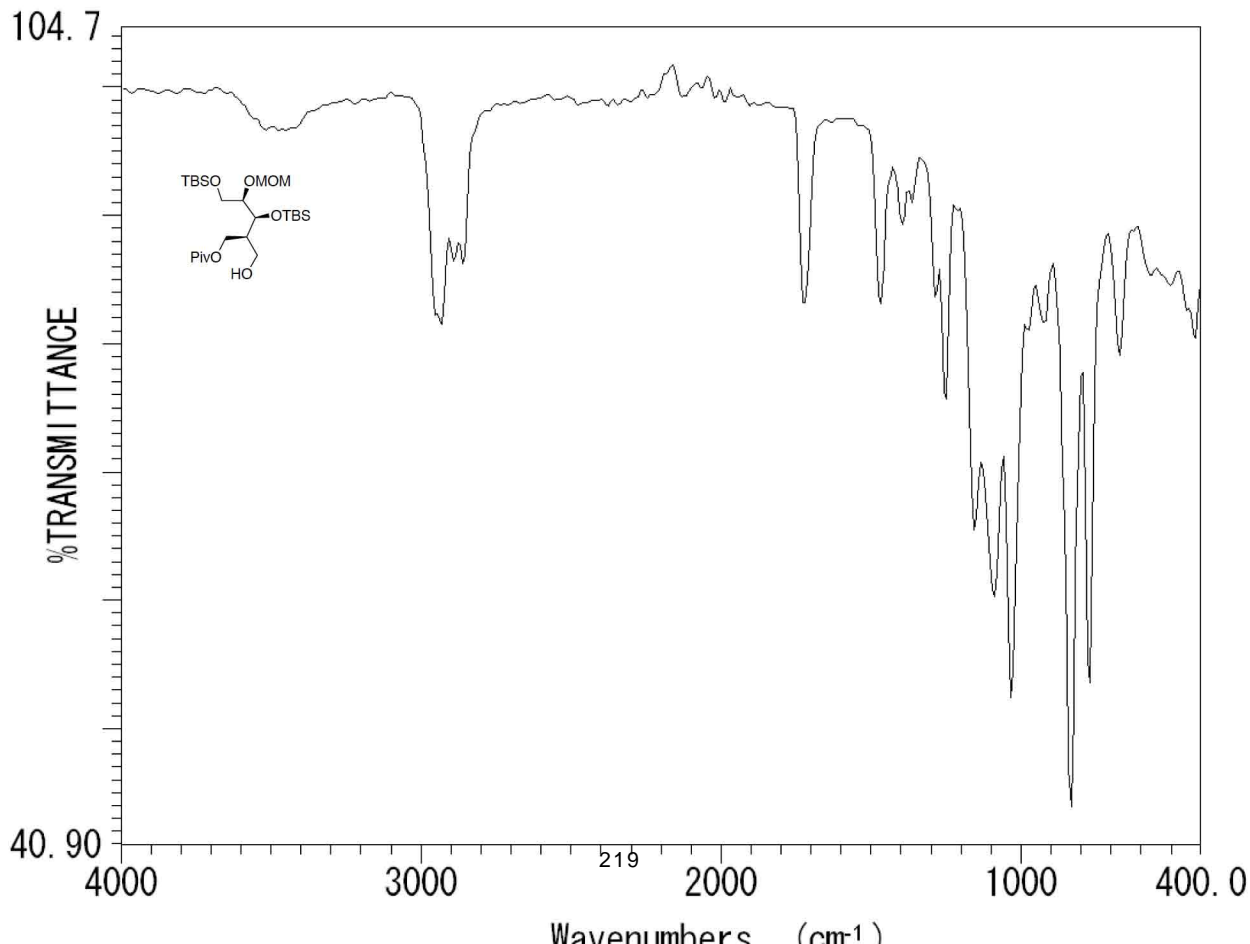
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

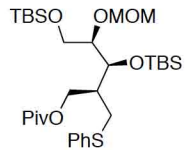




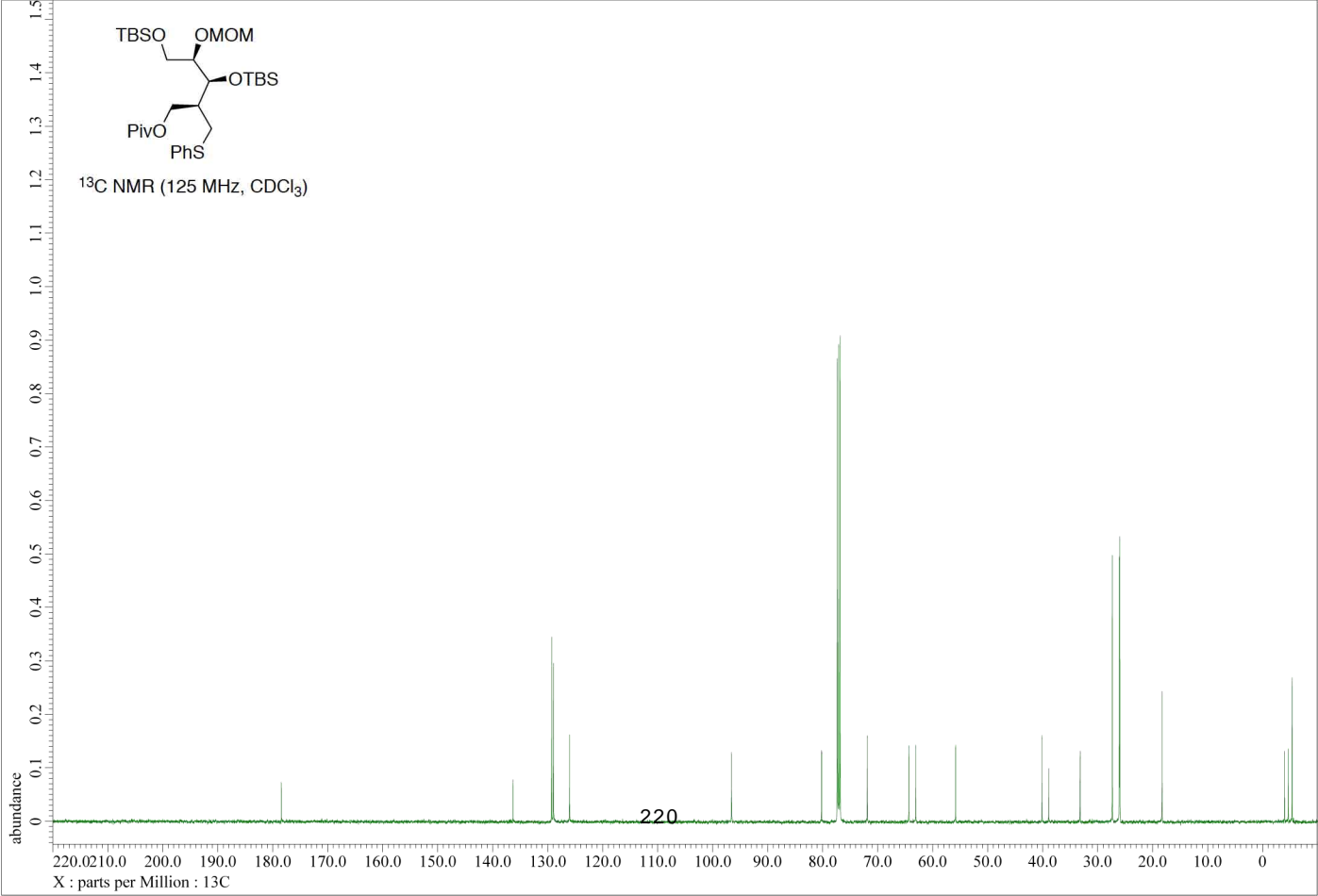
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

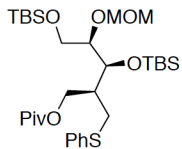




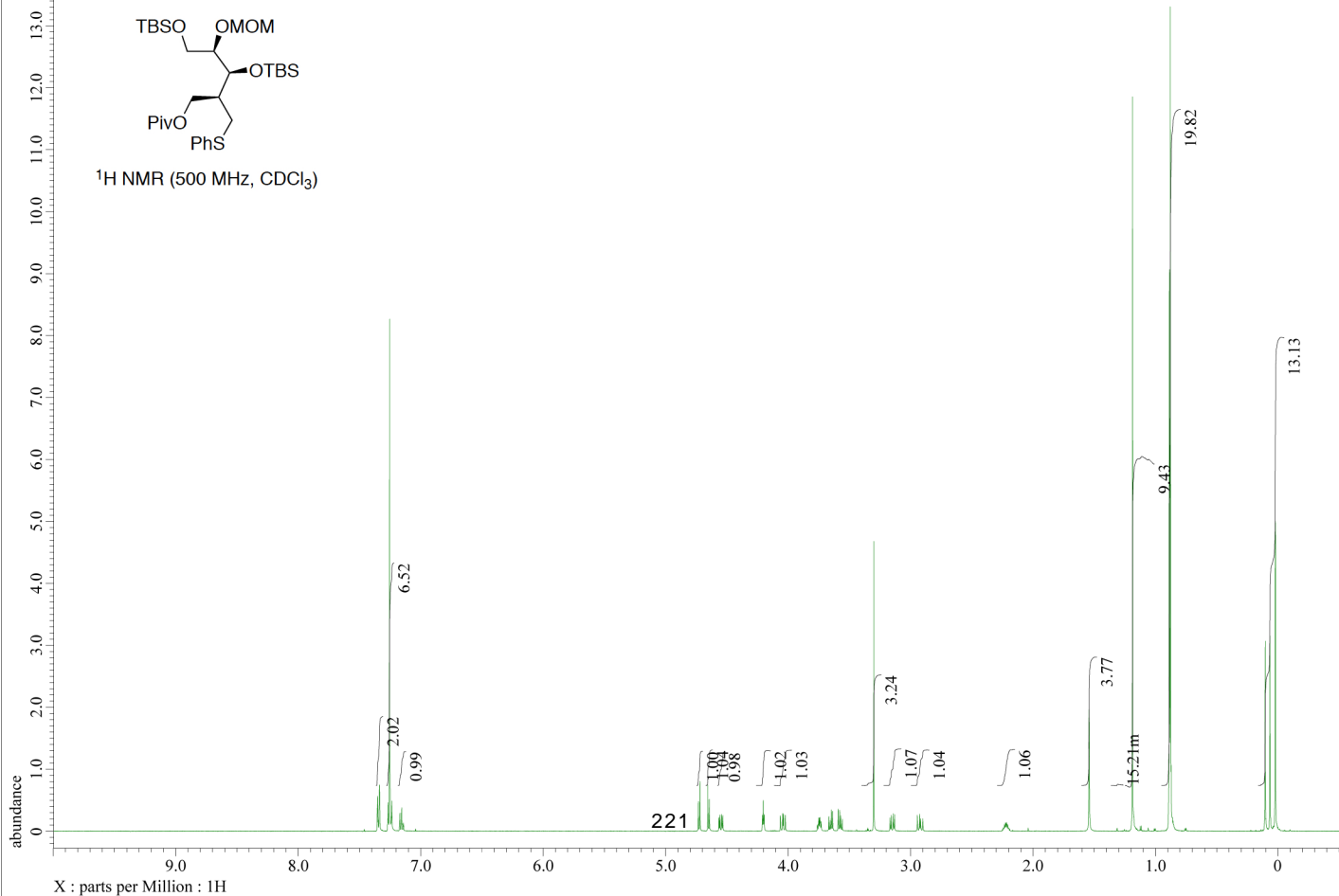


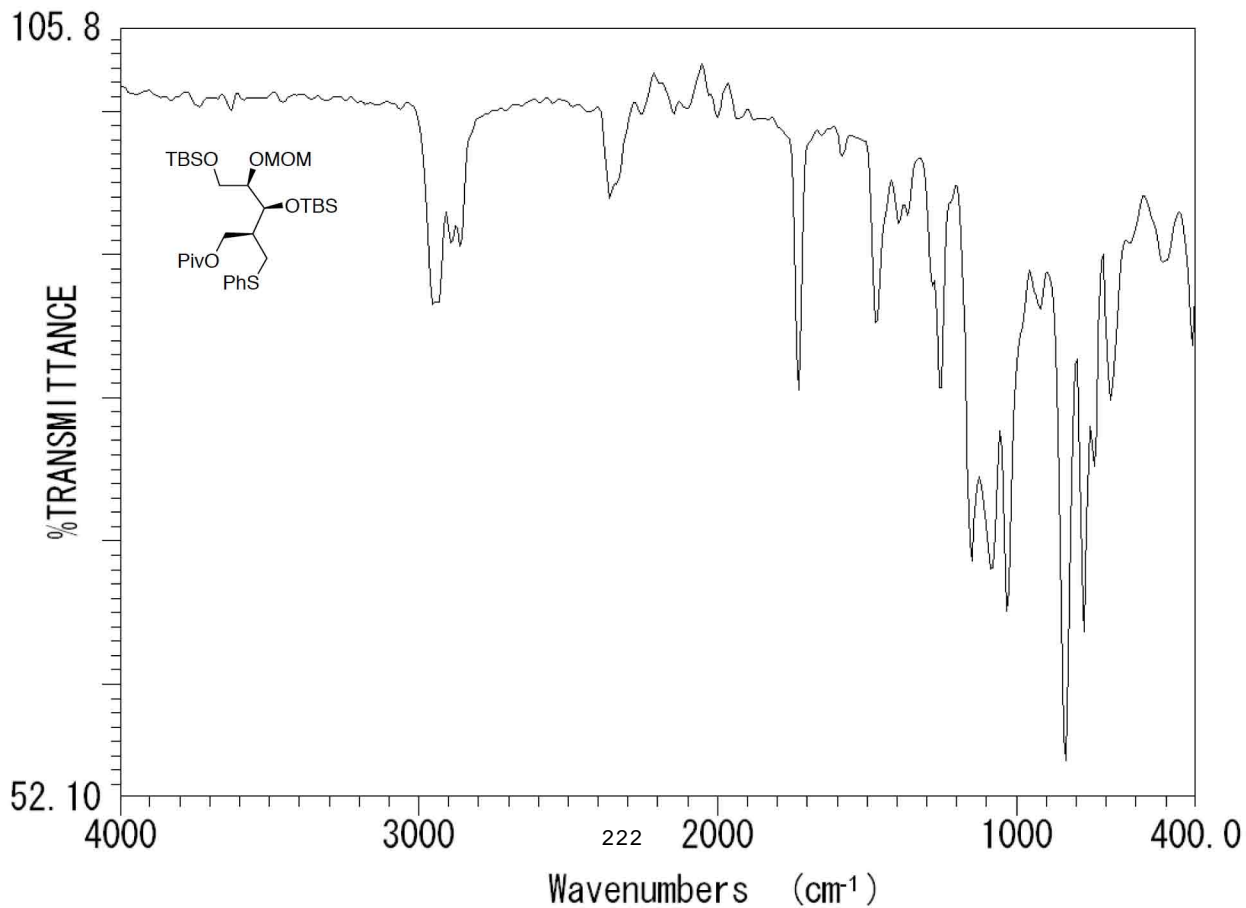
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

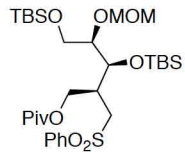




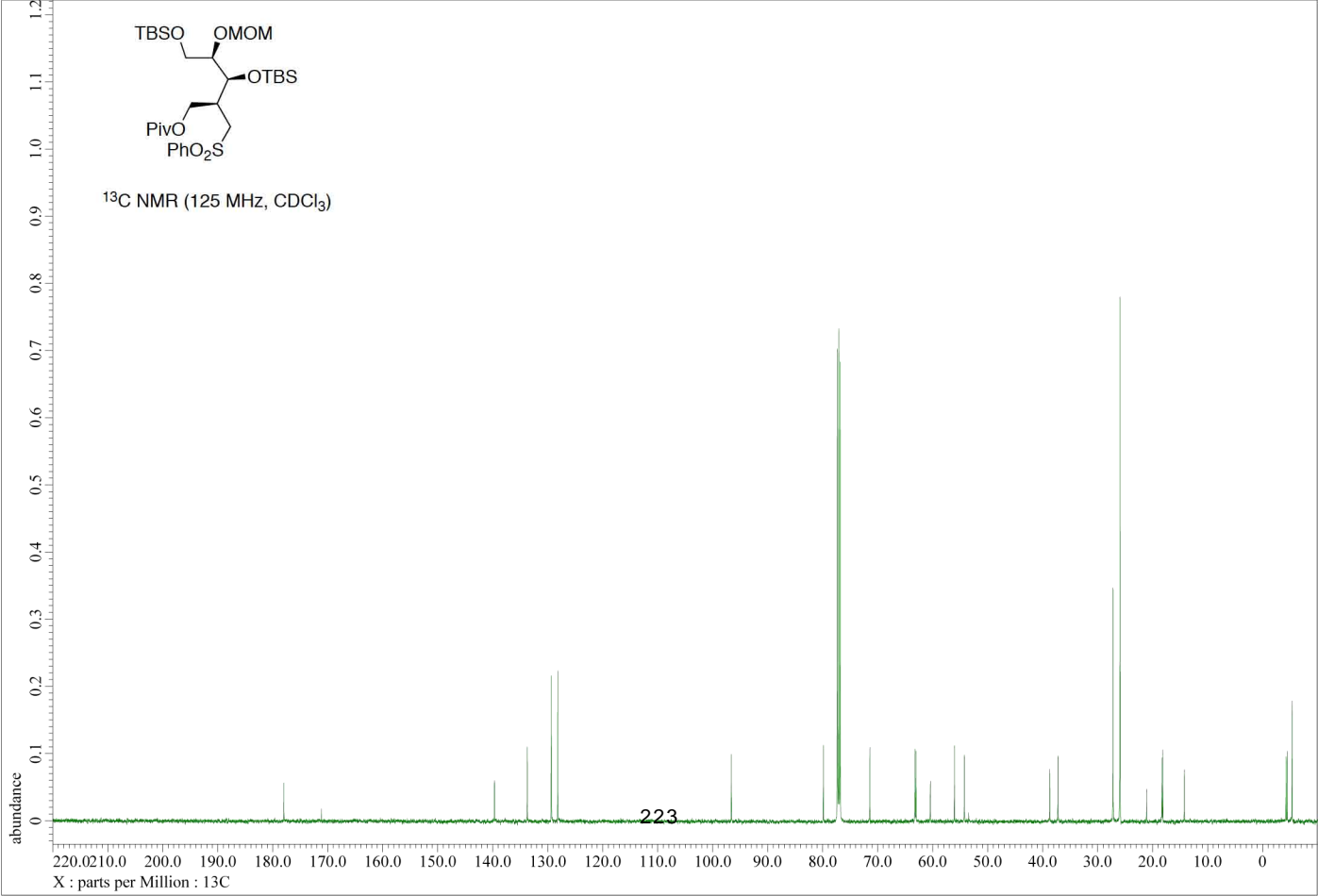
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

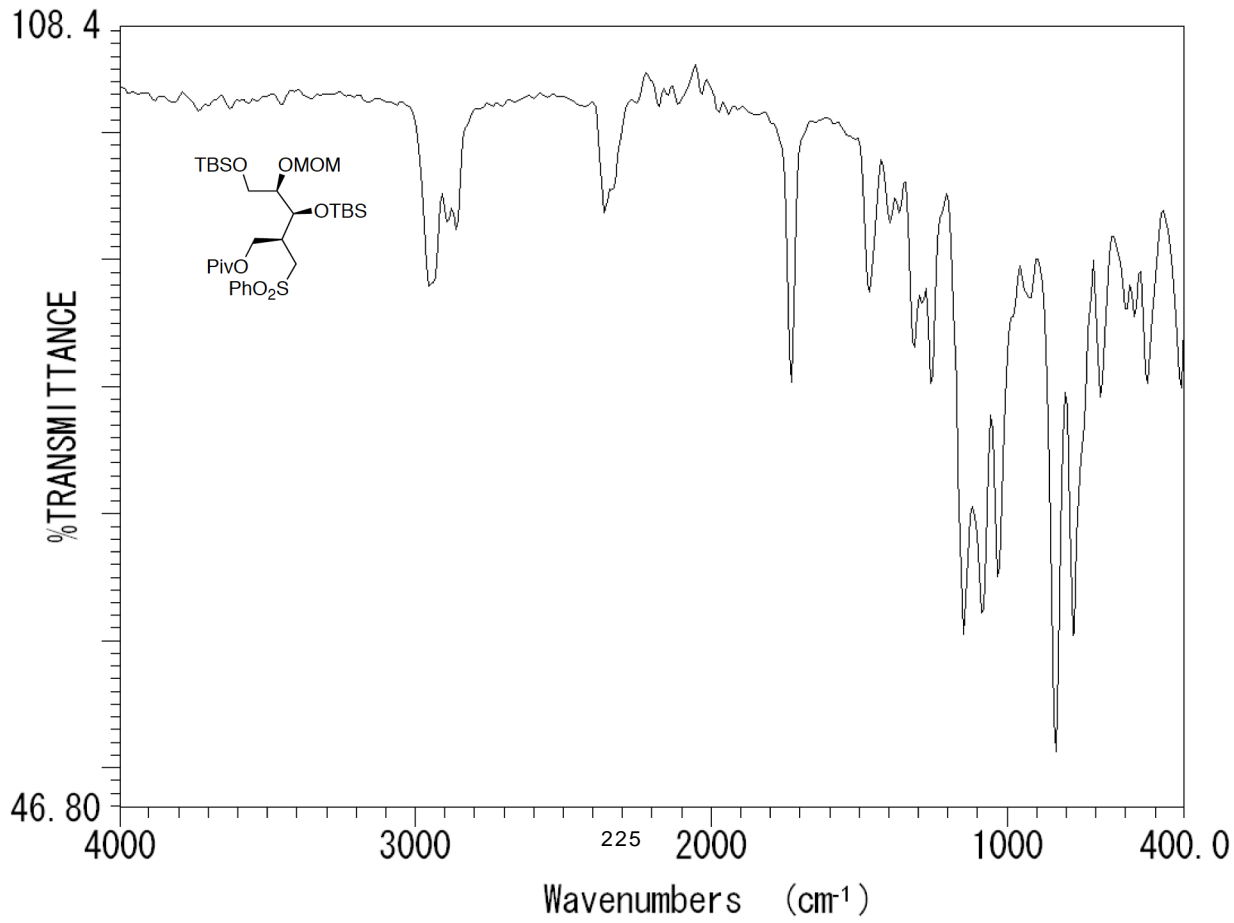


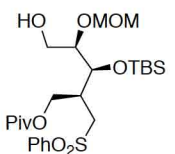




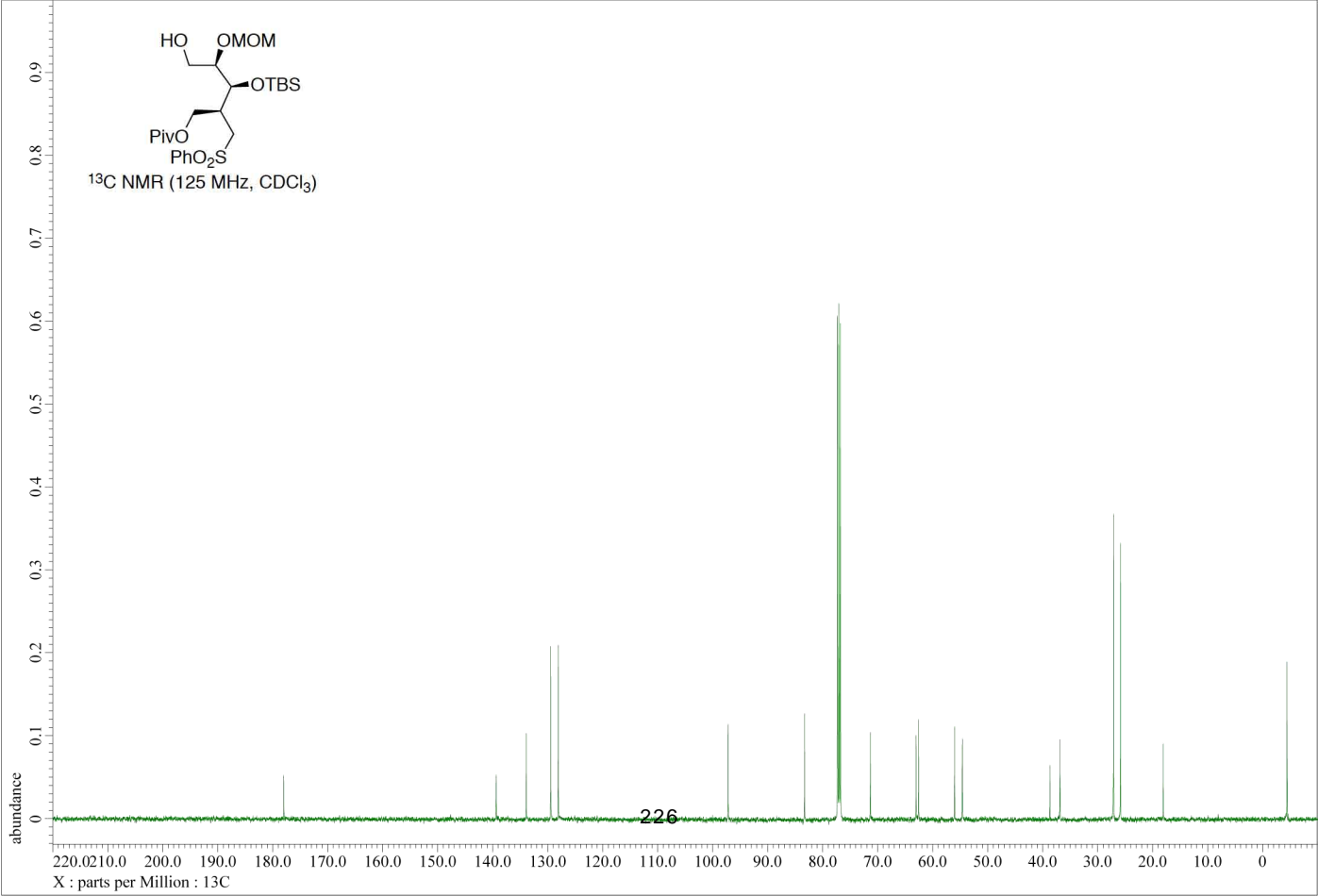
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

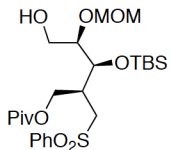




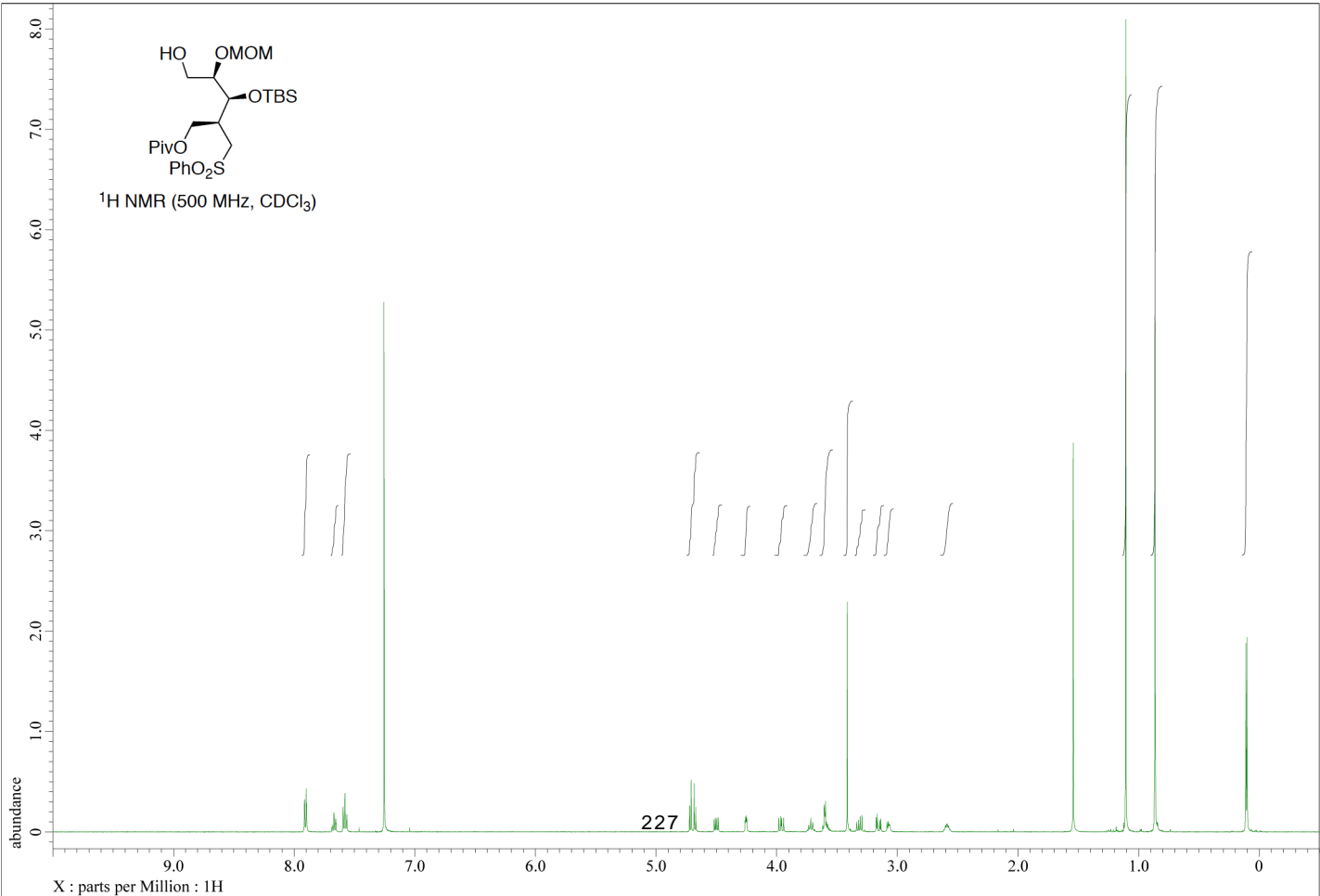


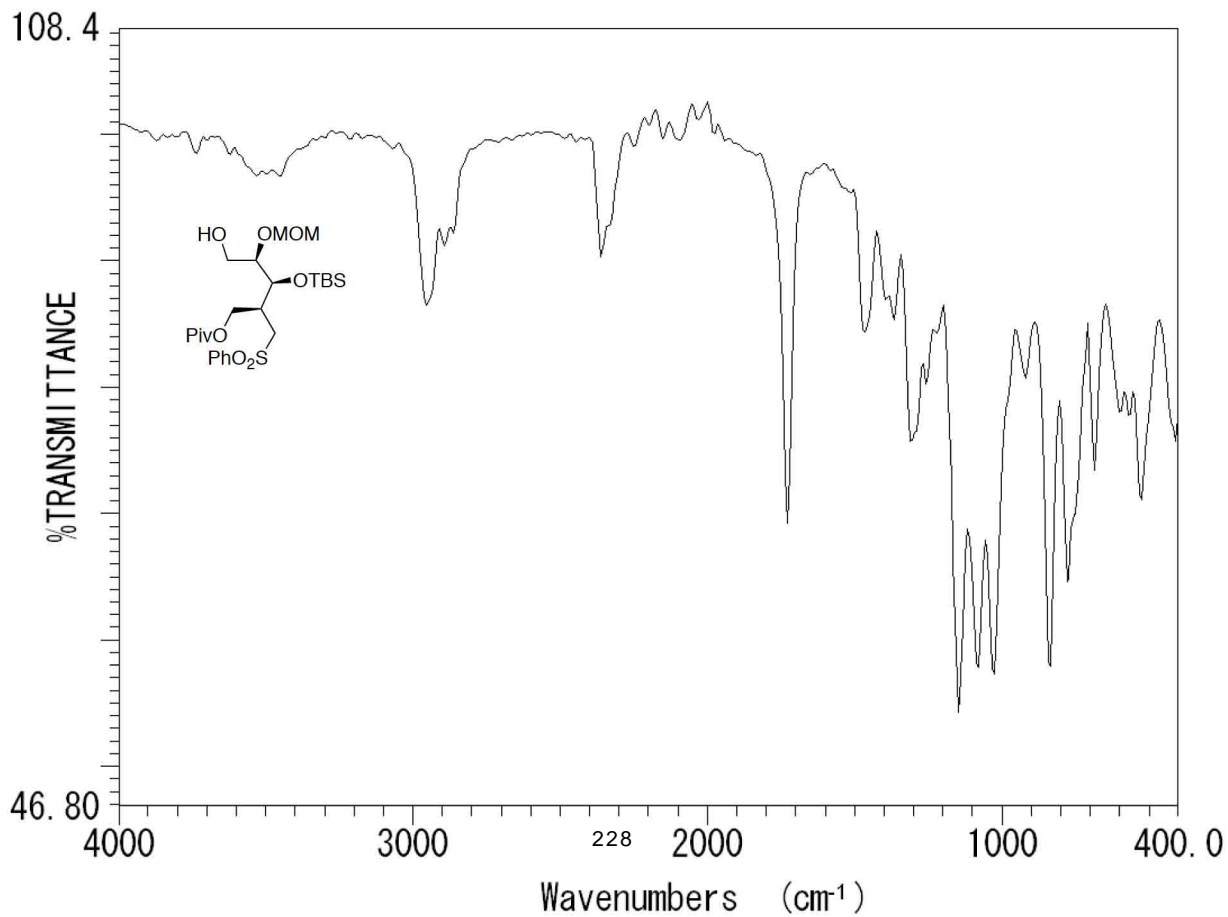
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

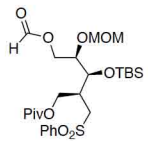




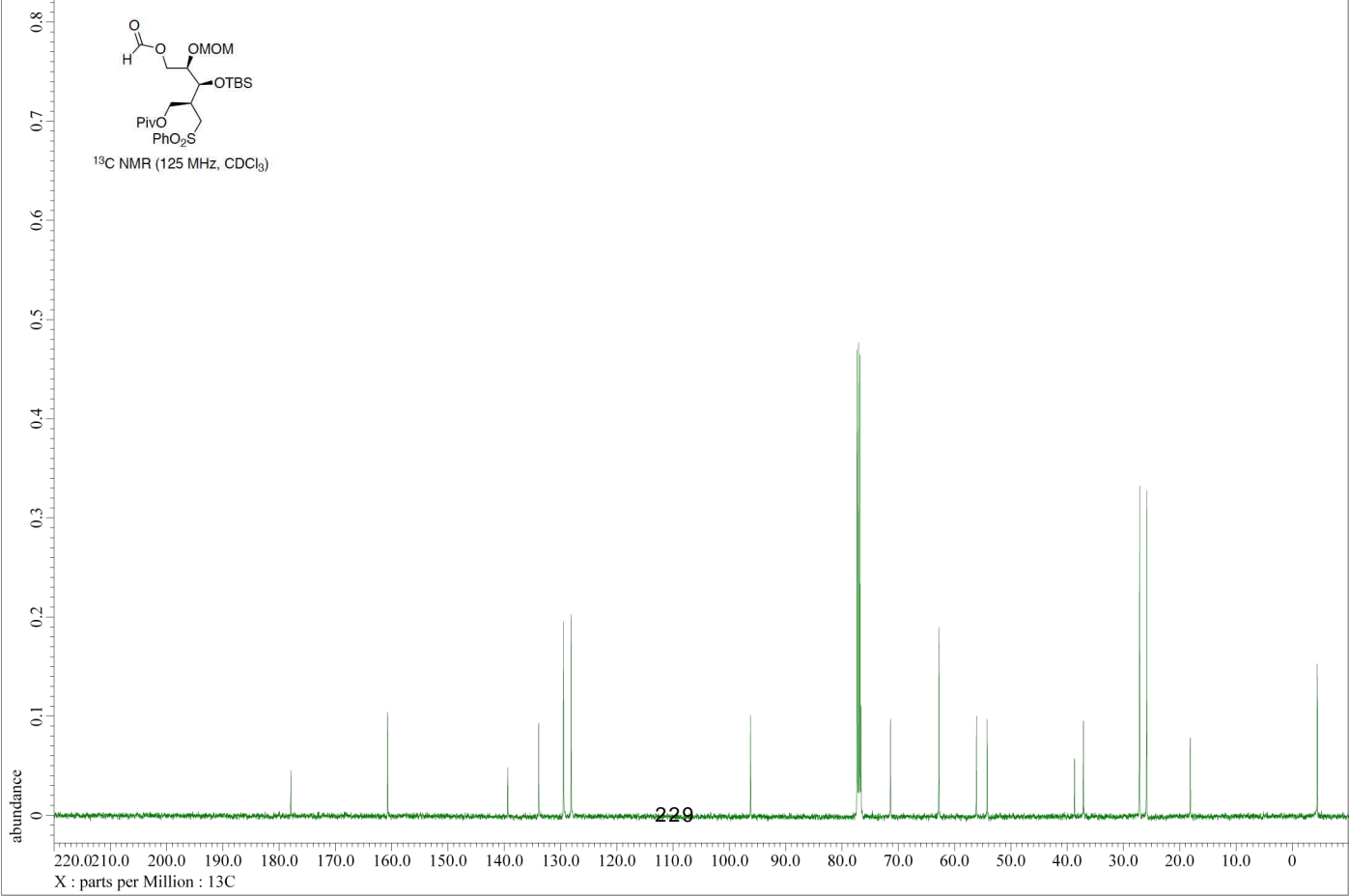
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

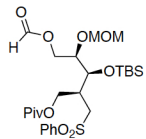




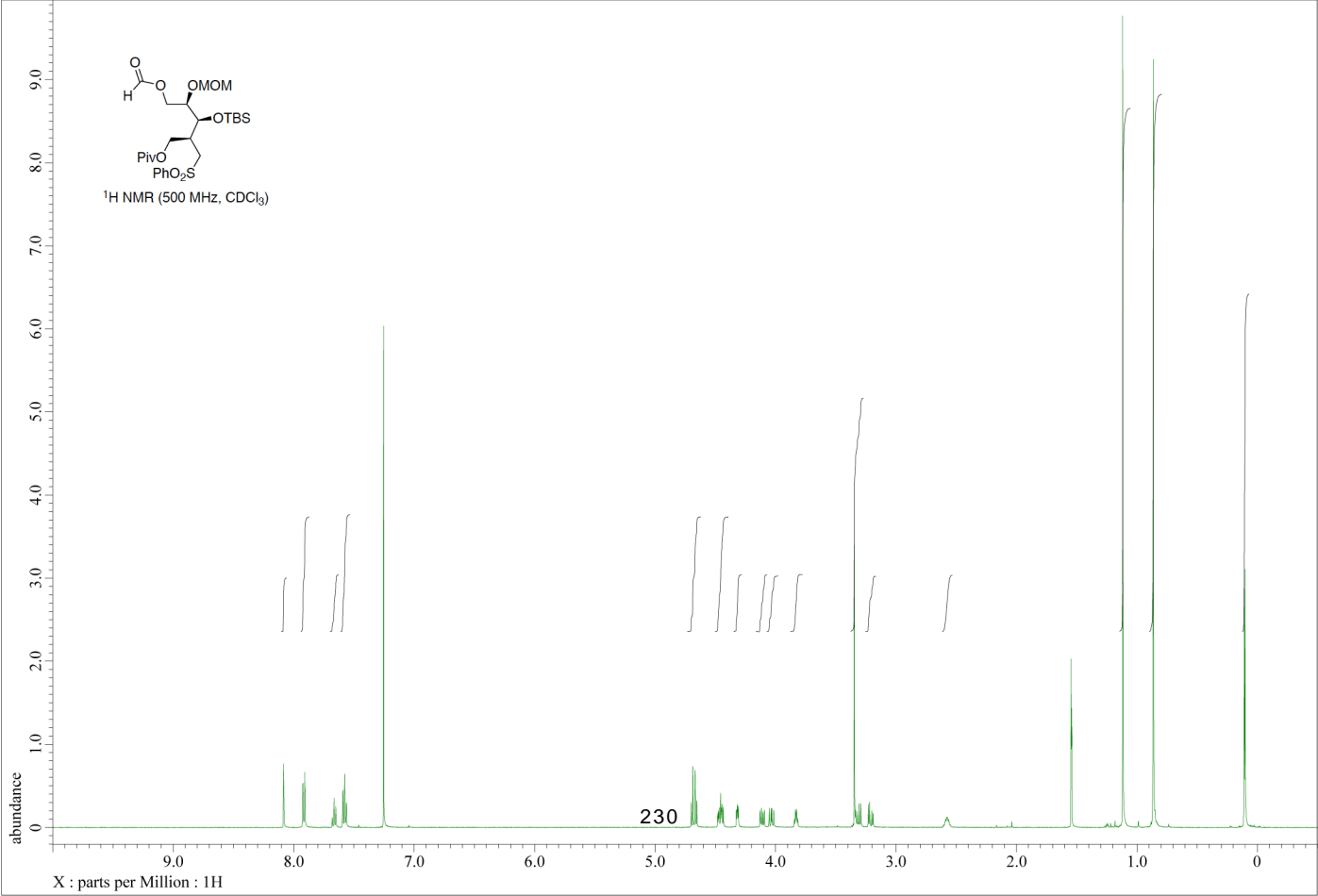


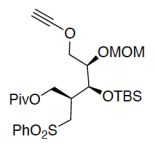
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



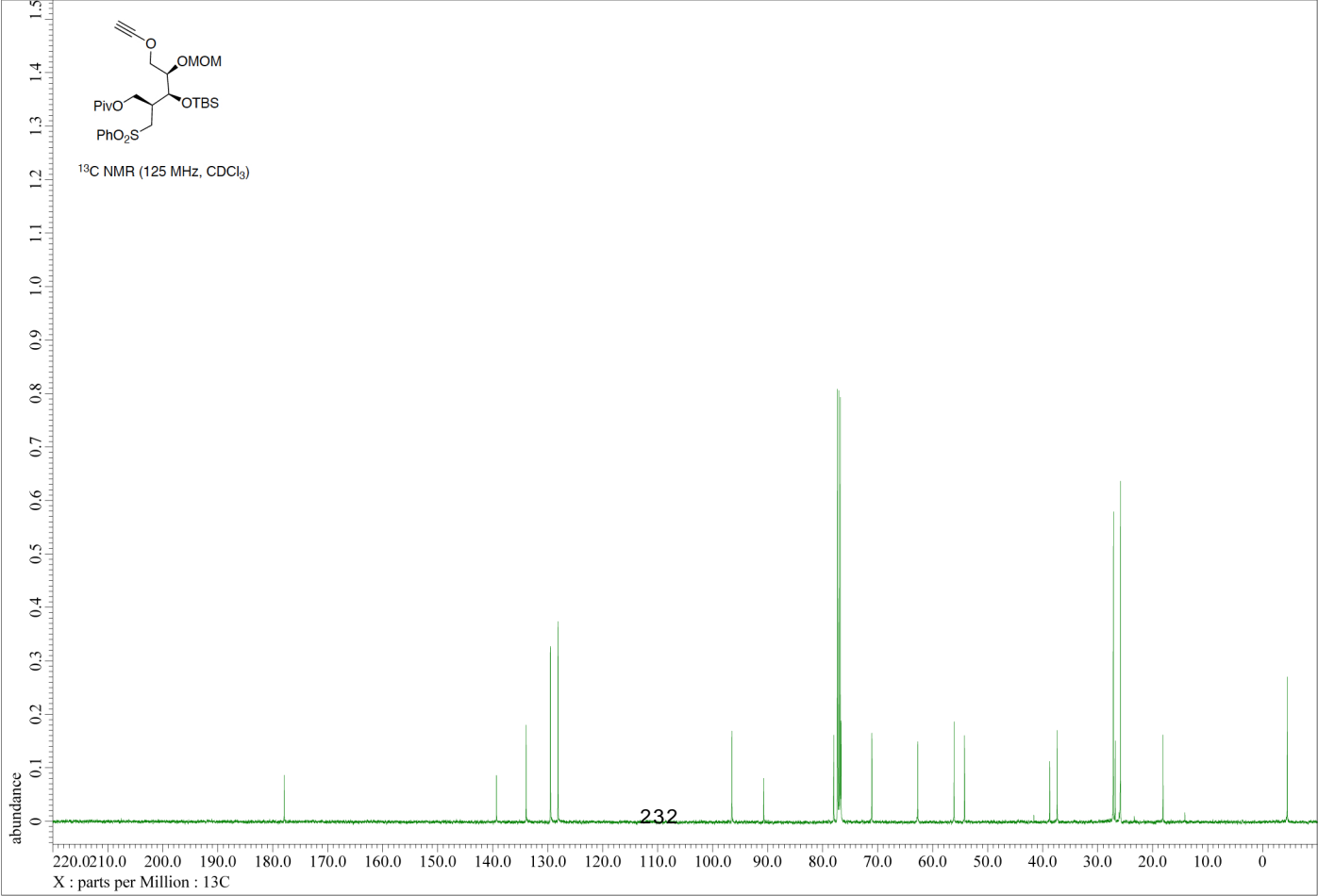


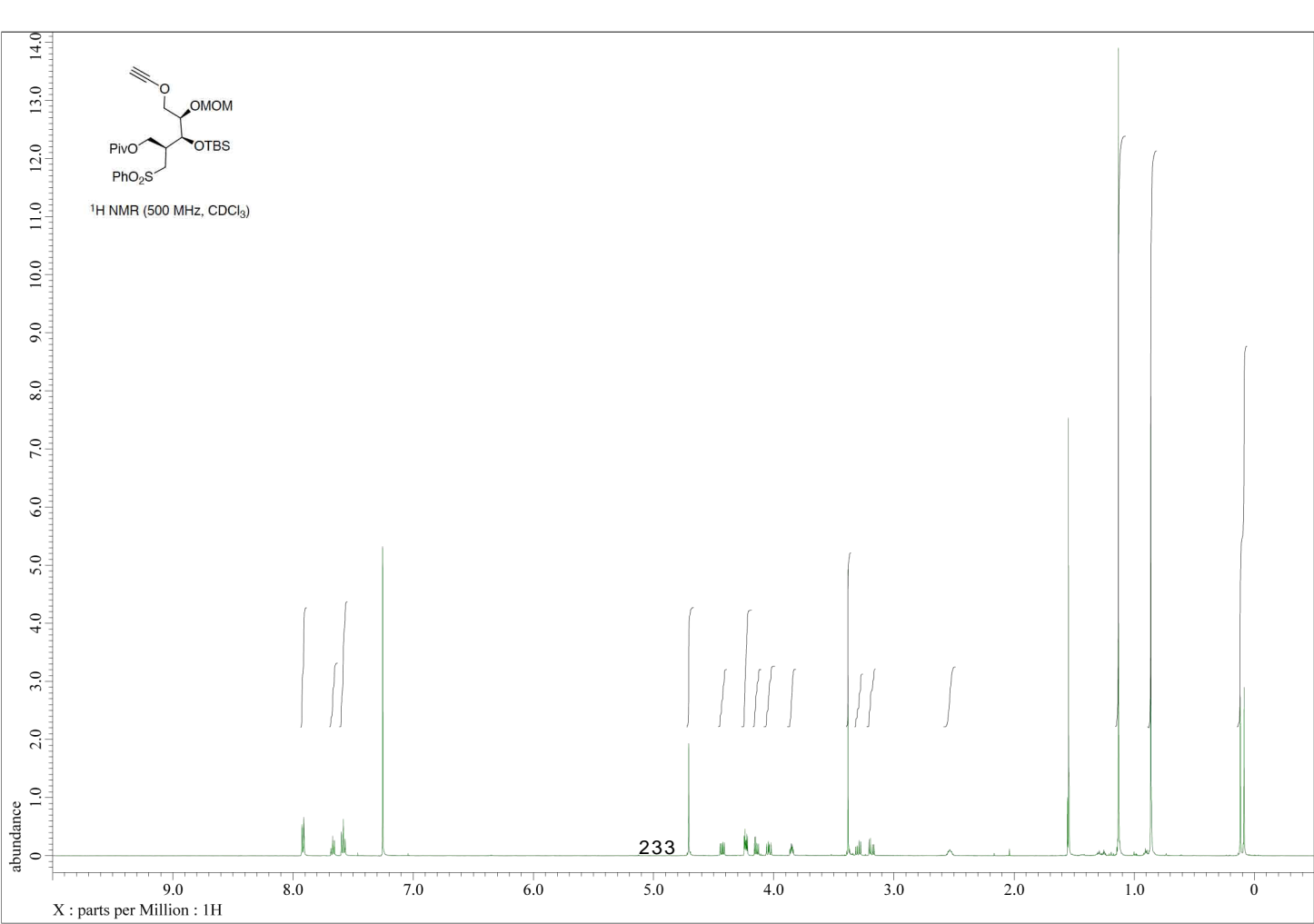
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

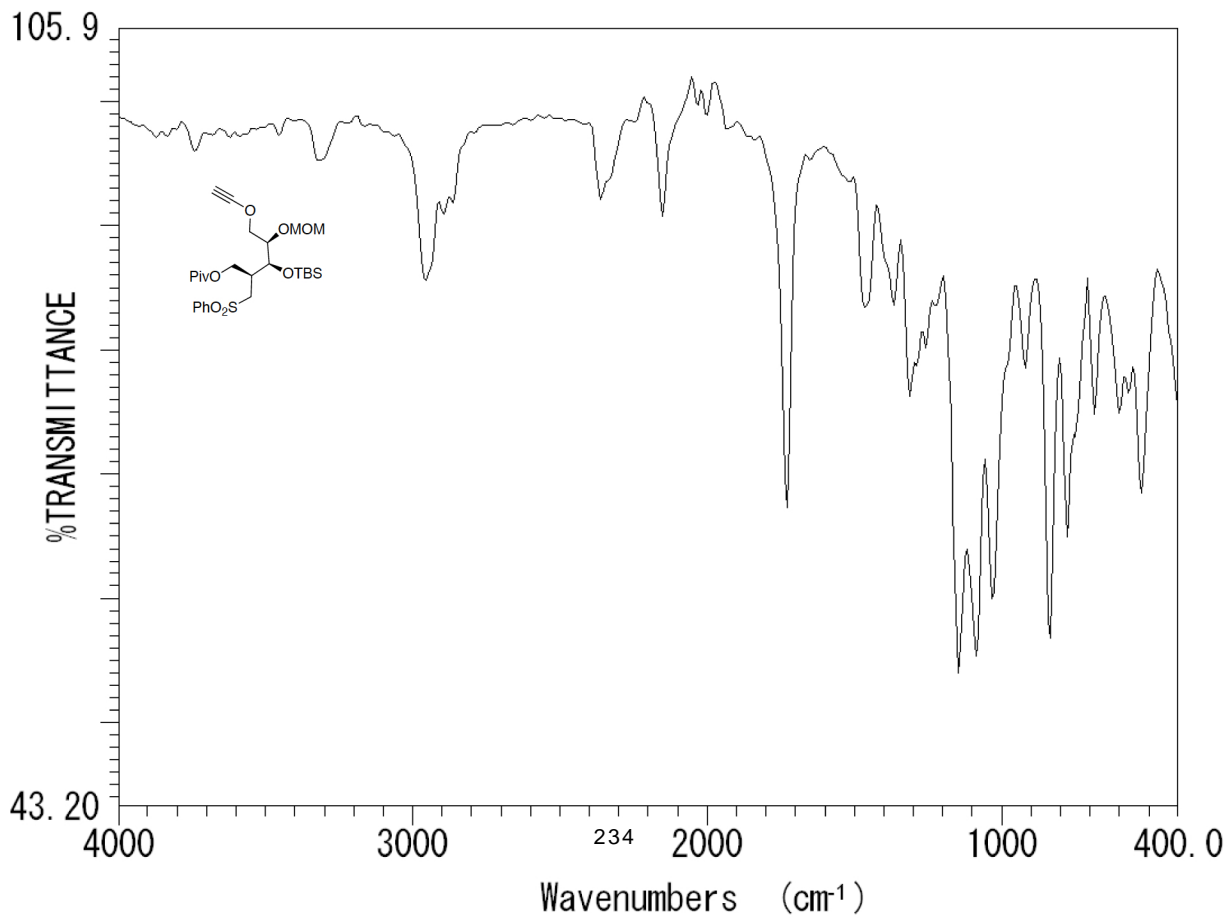


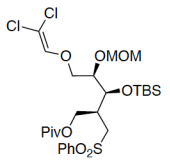


¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

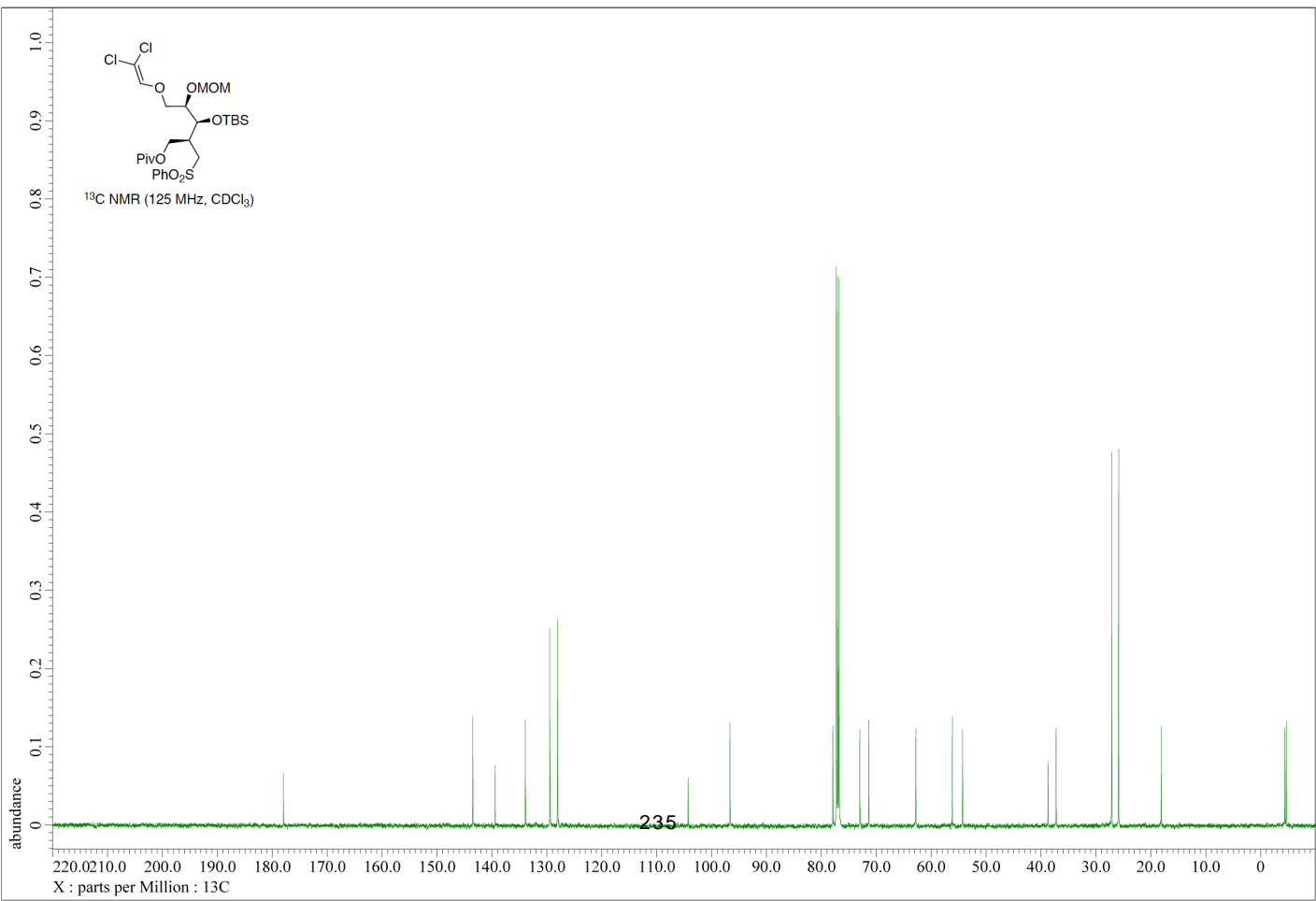


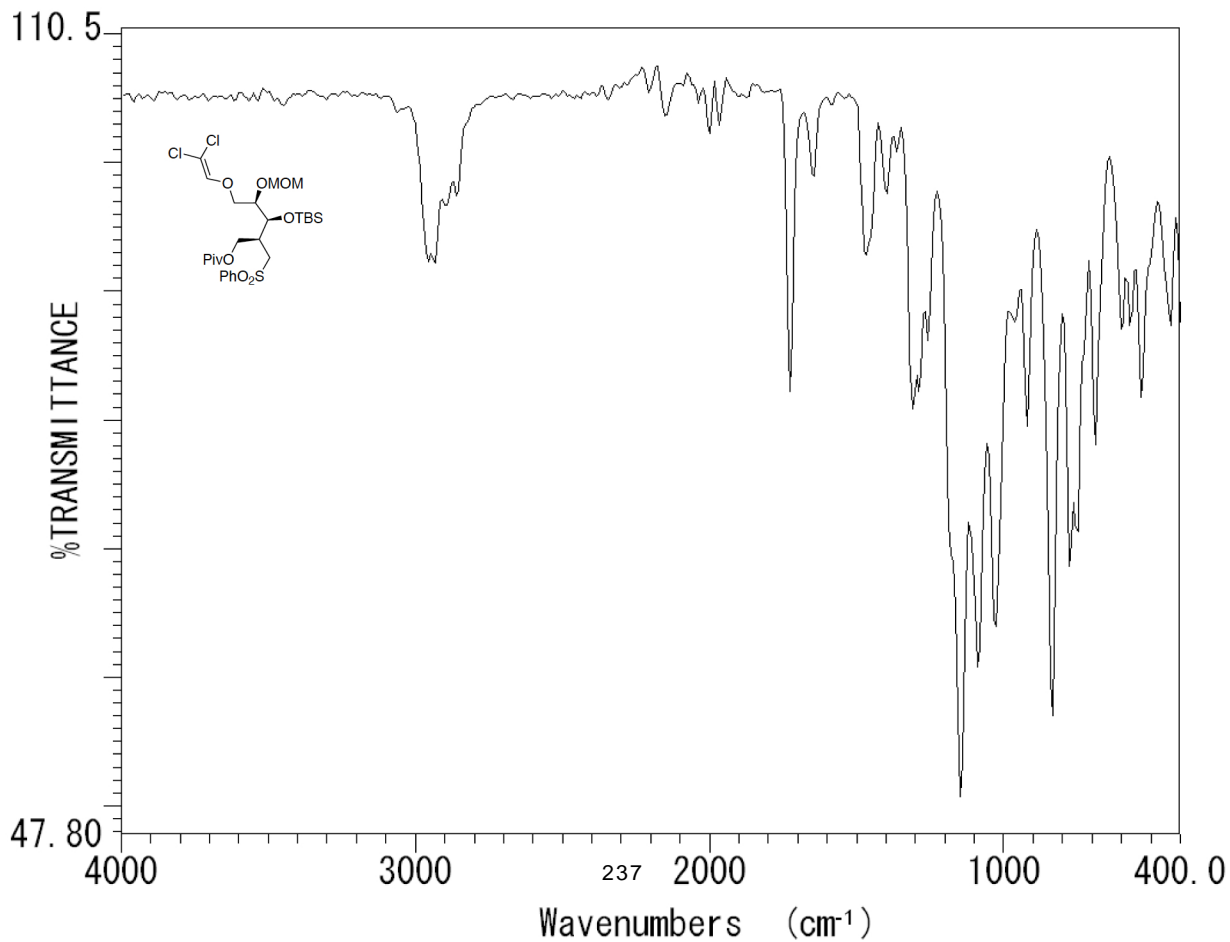


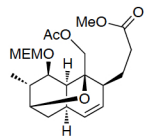




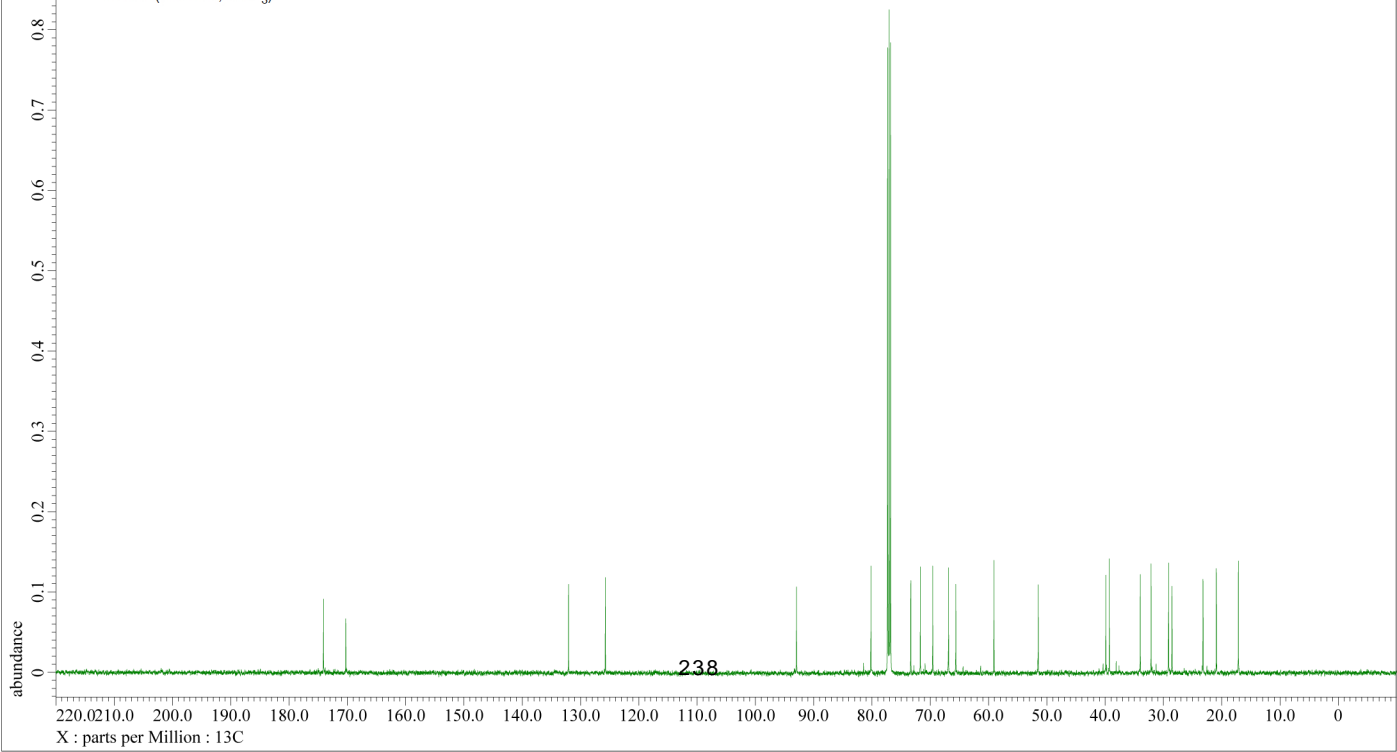
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

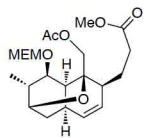




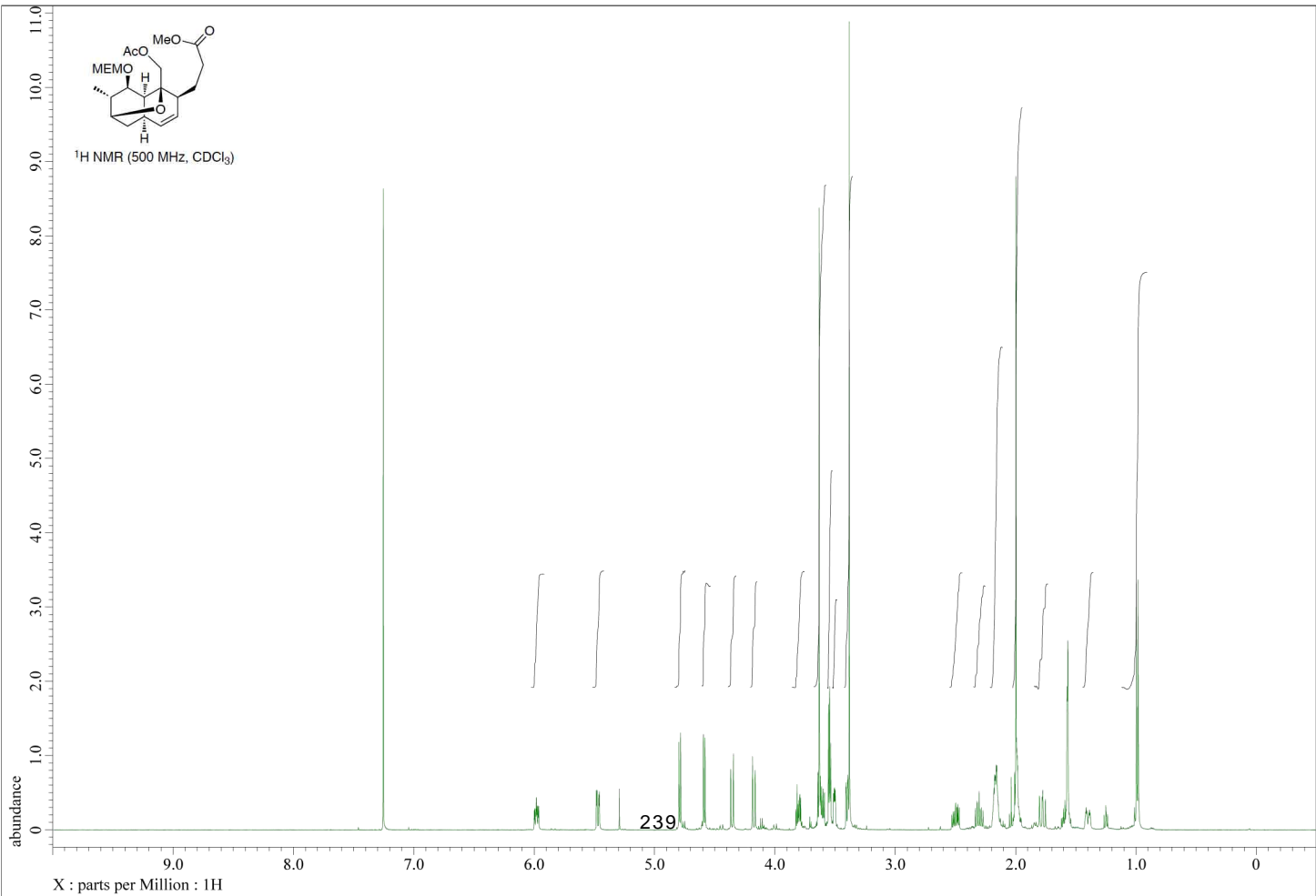


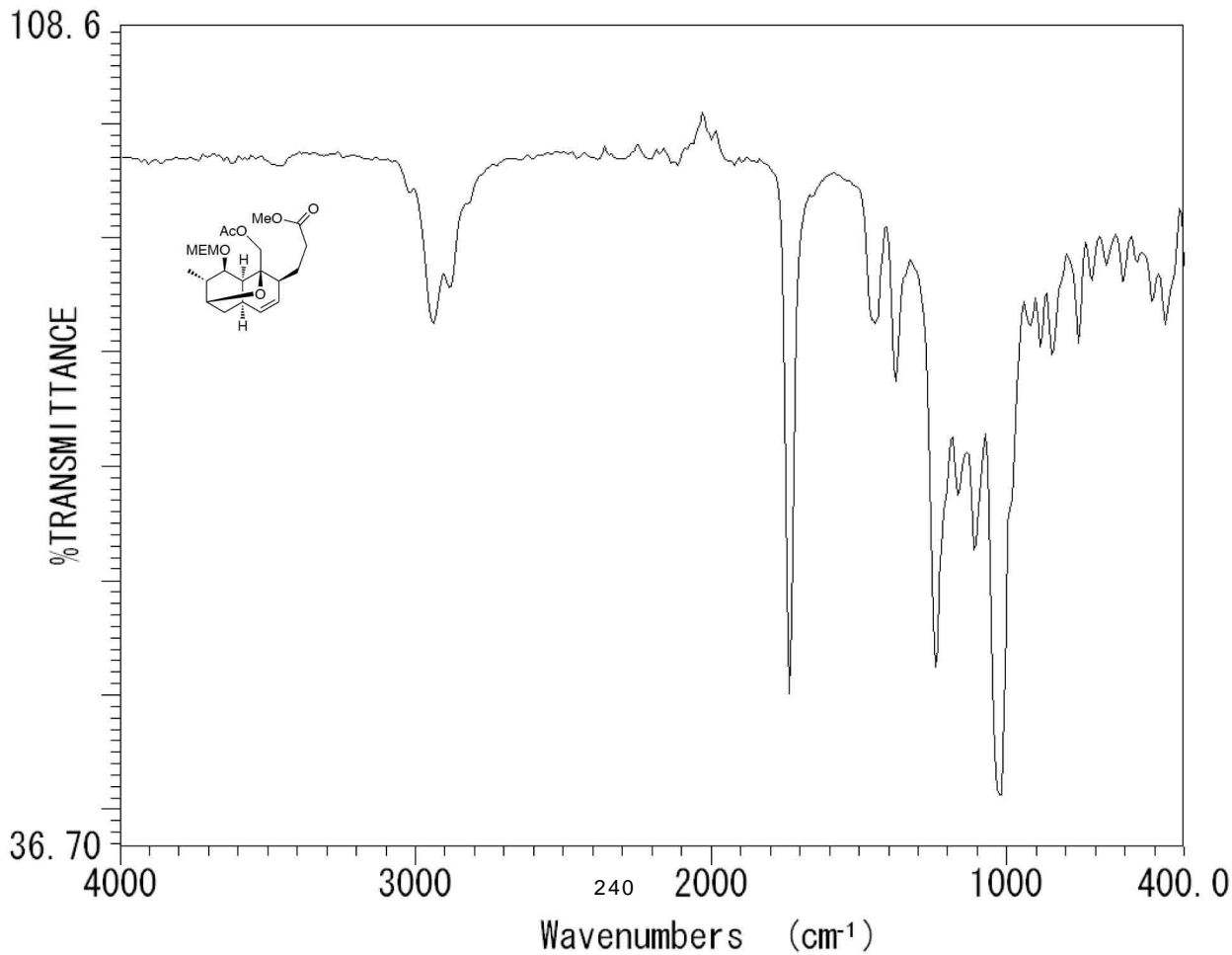
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

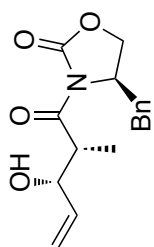




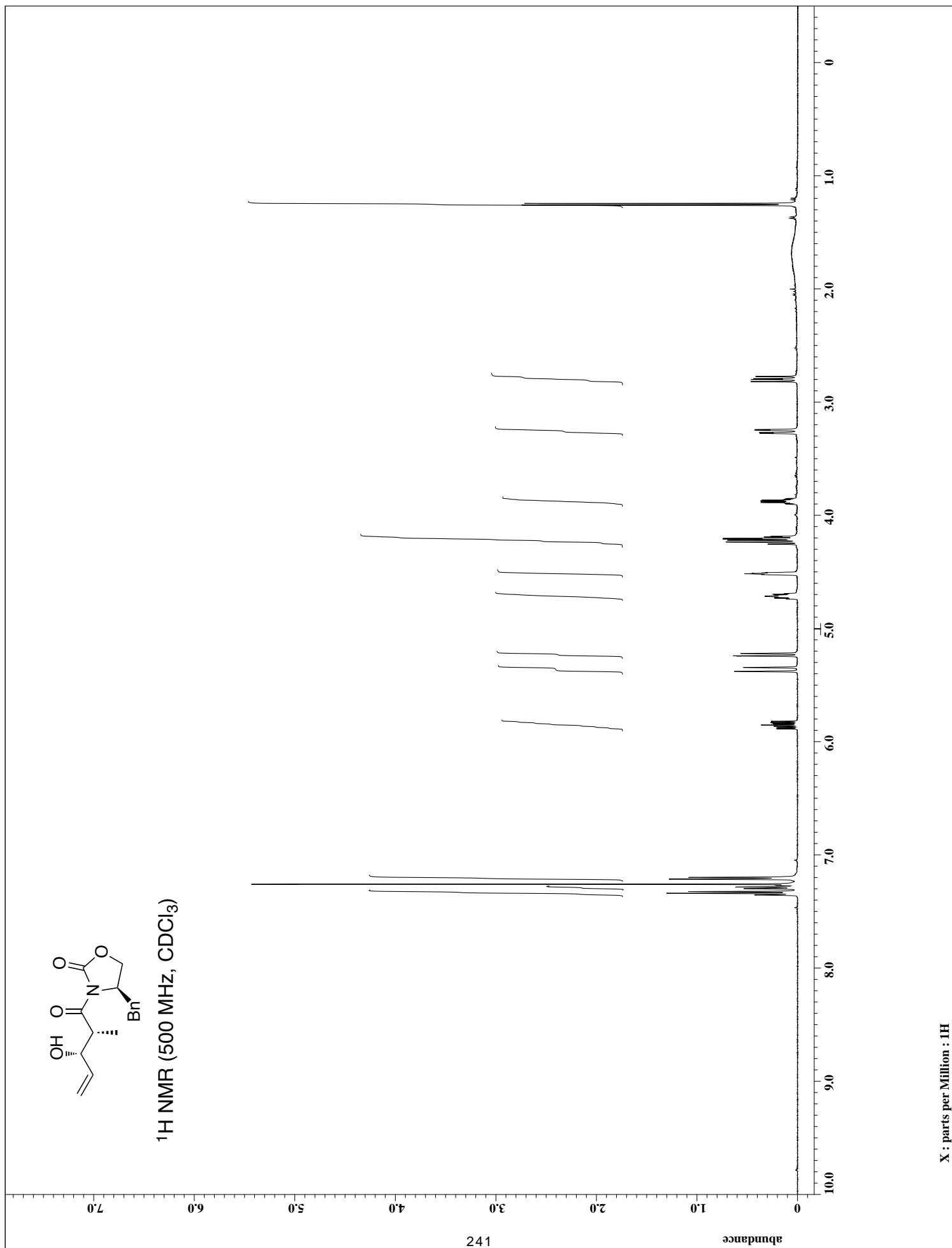
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



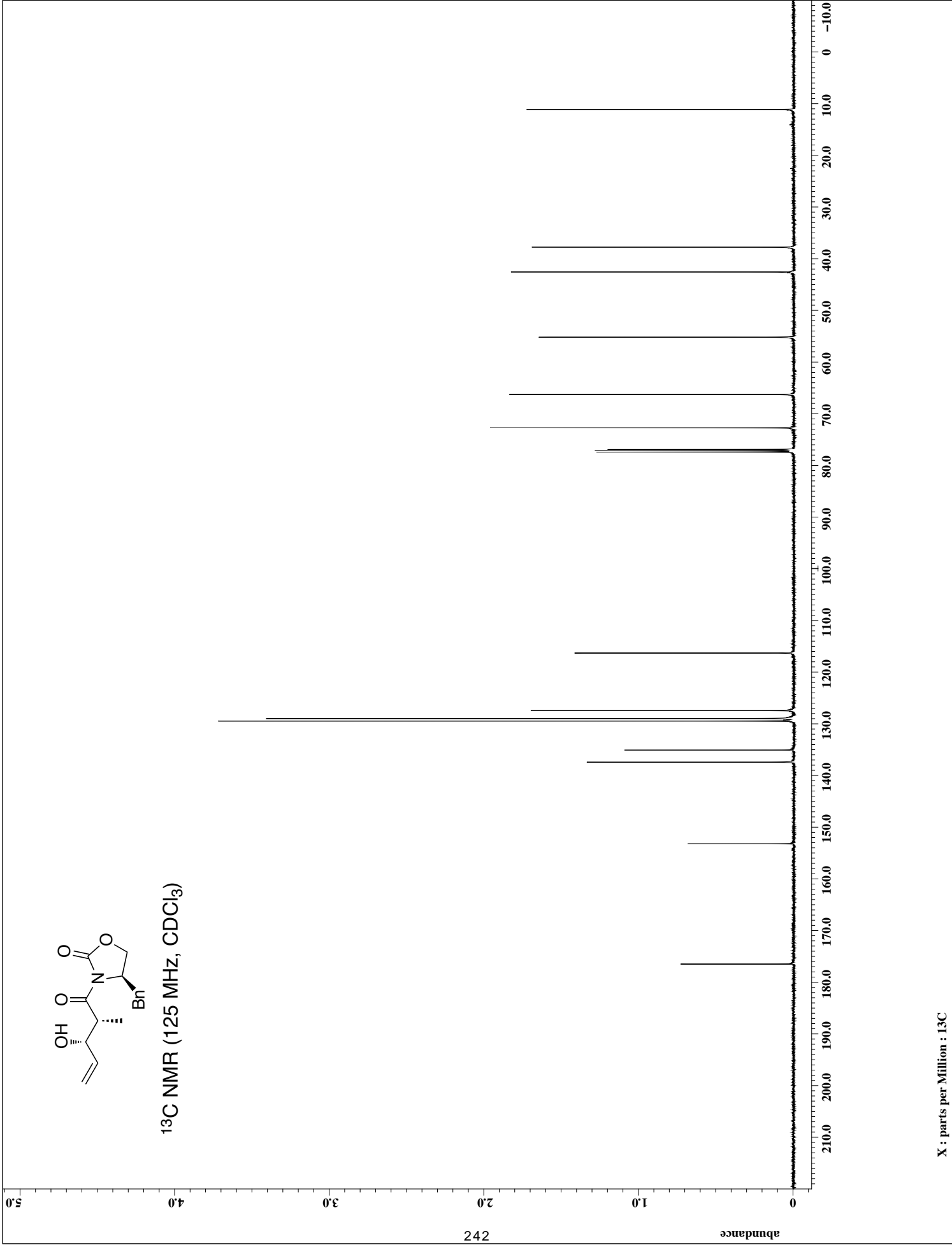




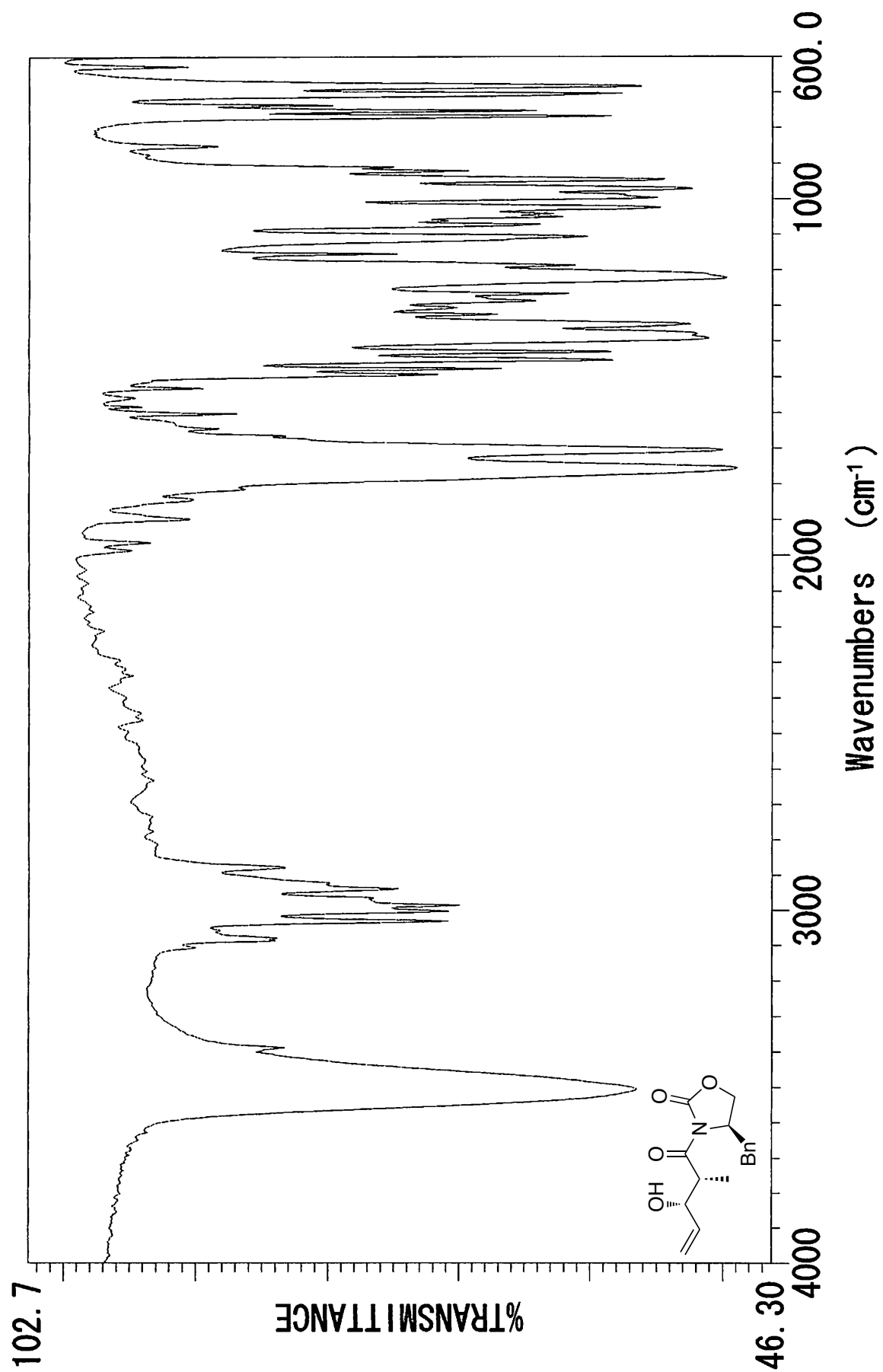
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

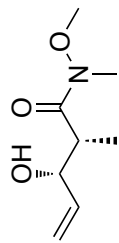


X : parts per Million : 1H

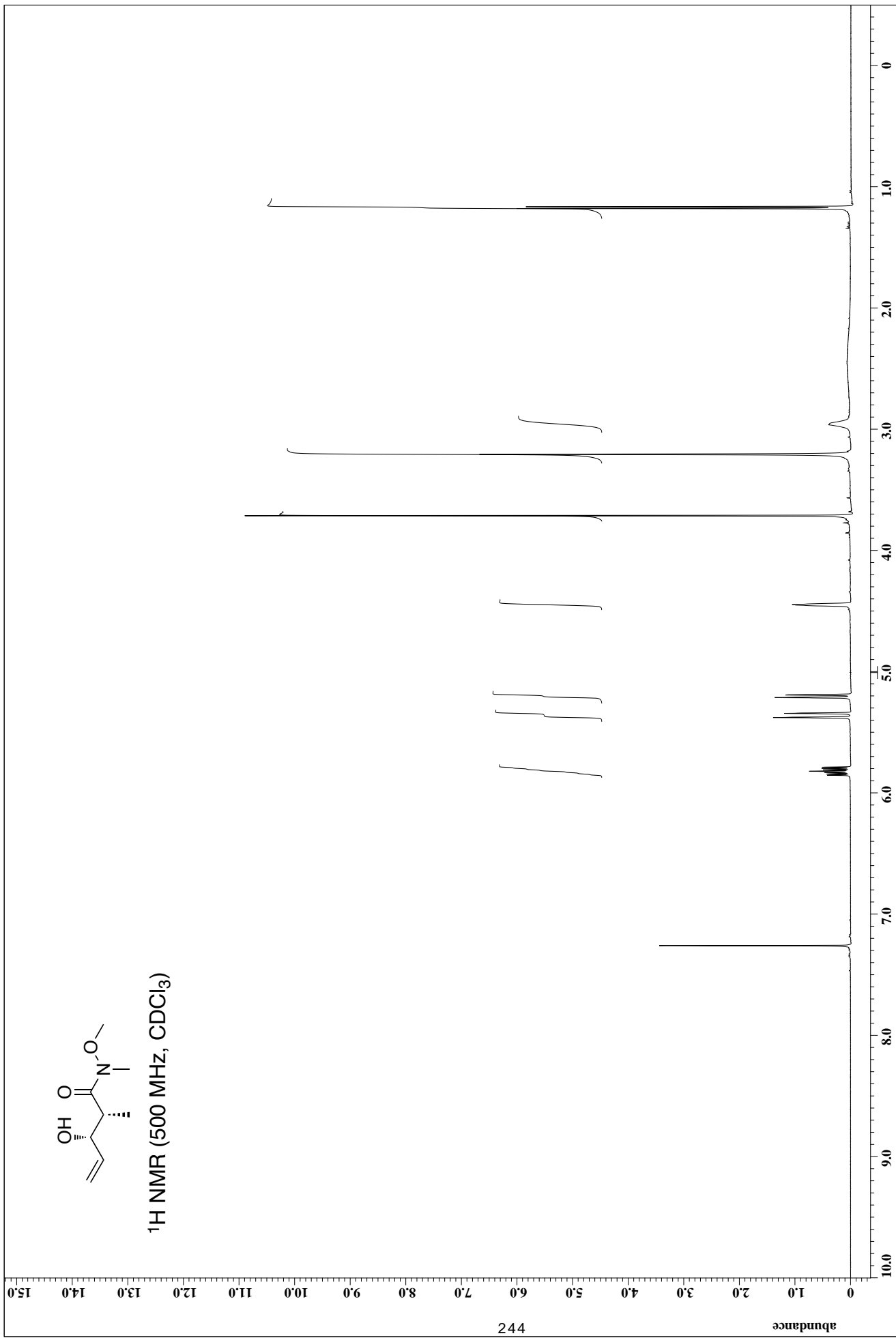


X : parts per Million : 13C

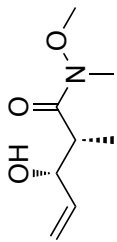




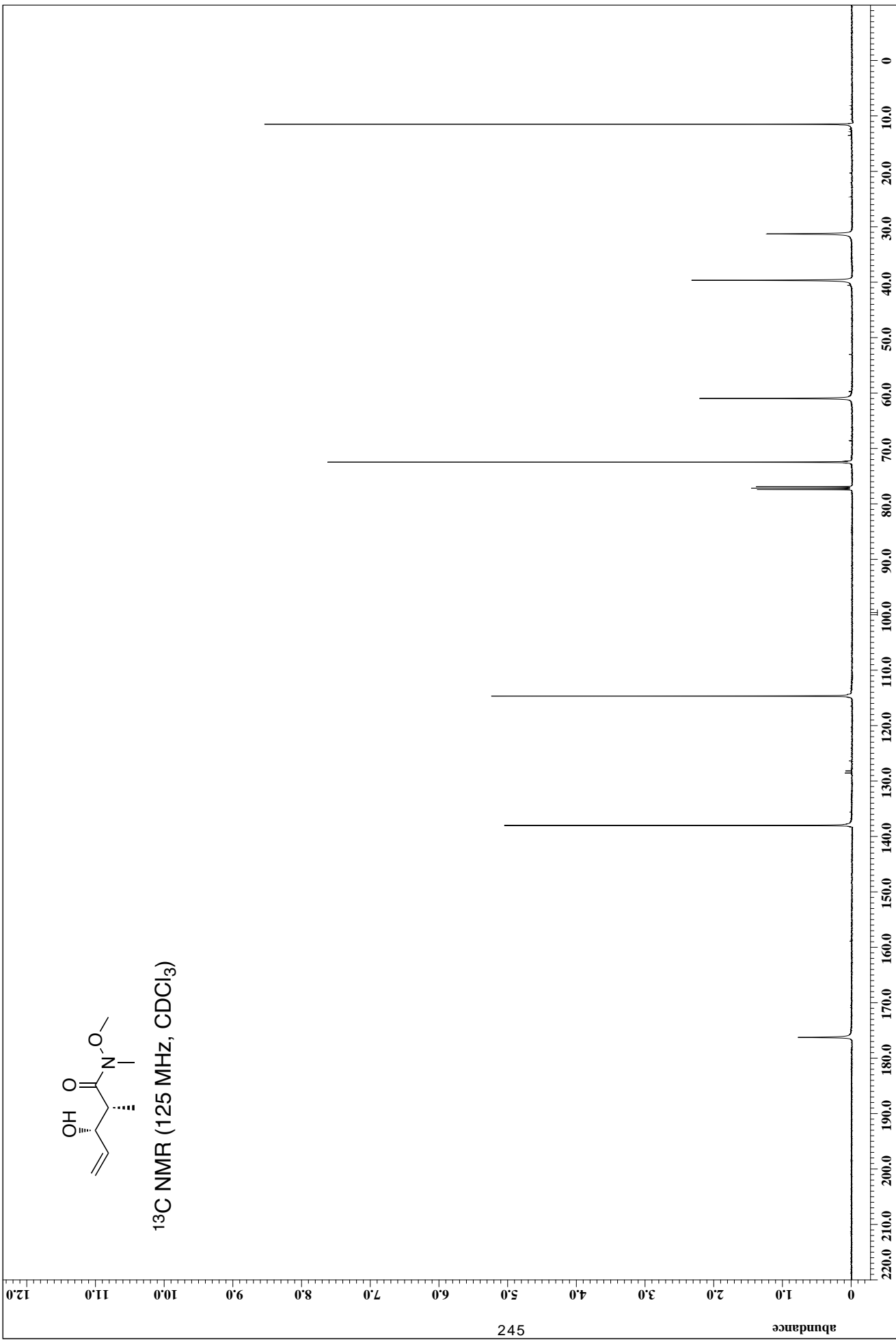
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



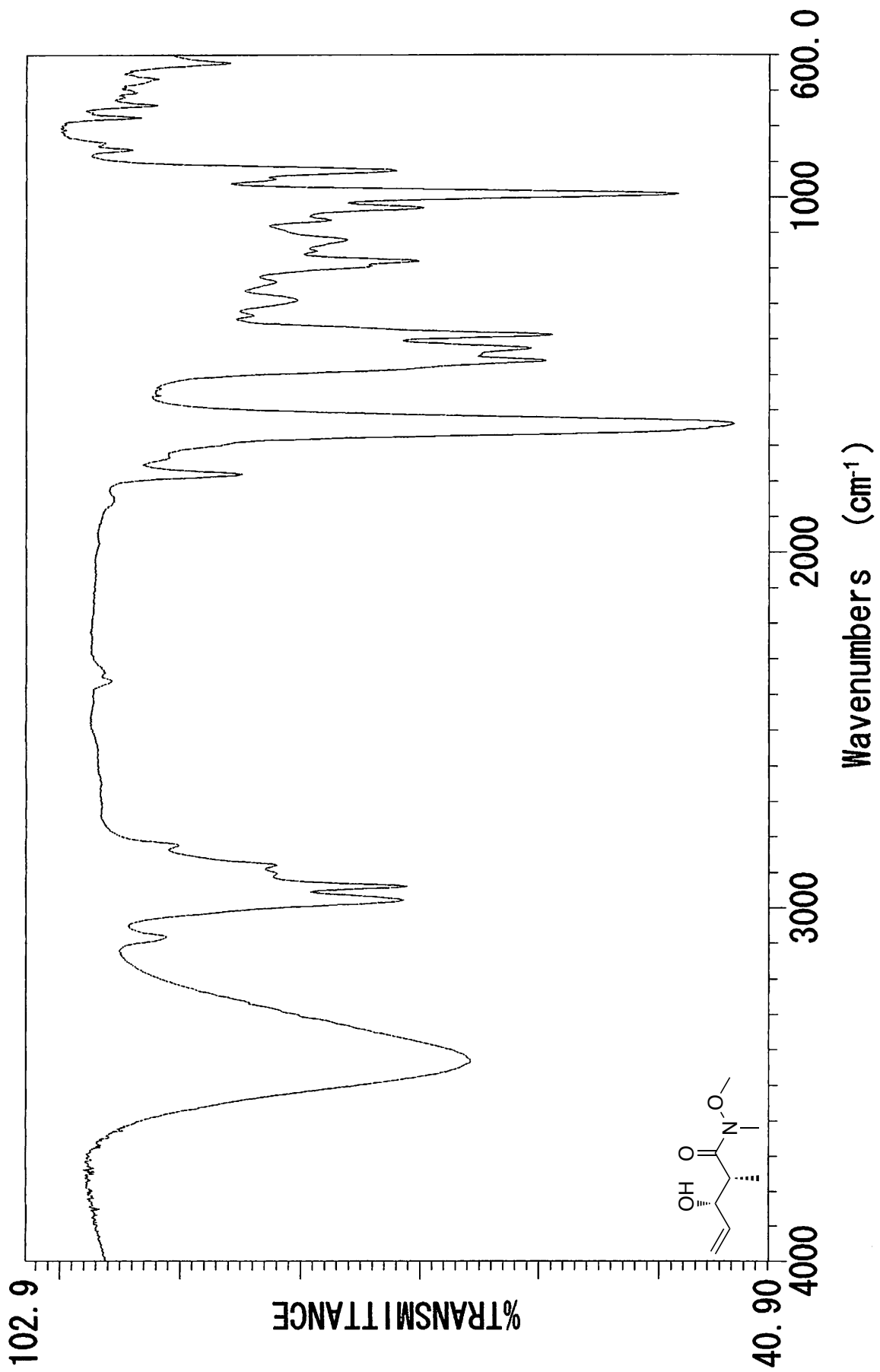
X : parts per Million : 1H

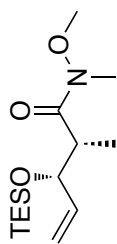


^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

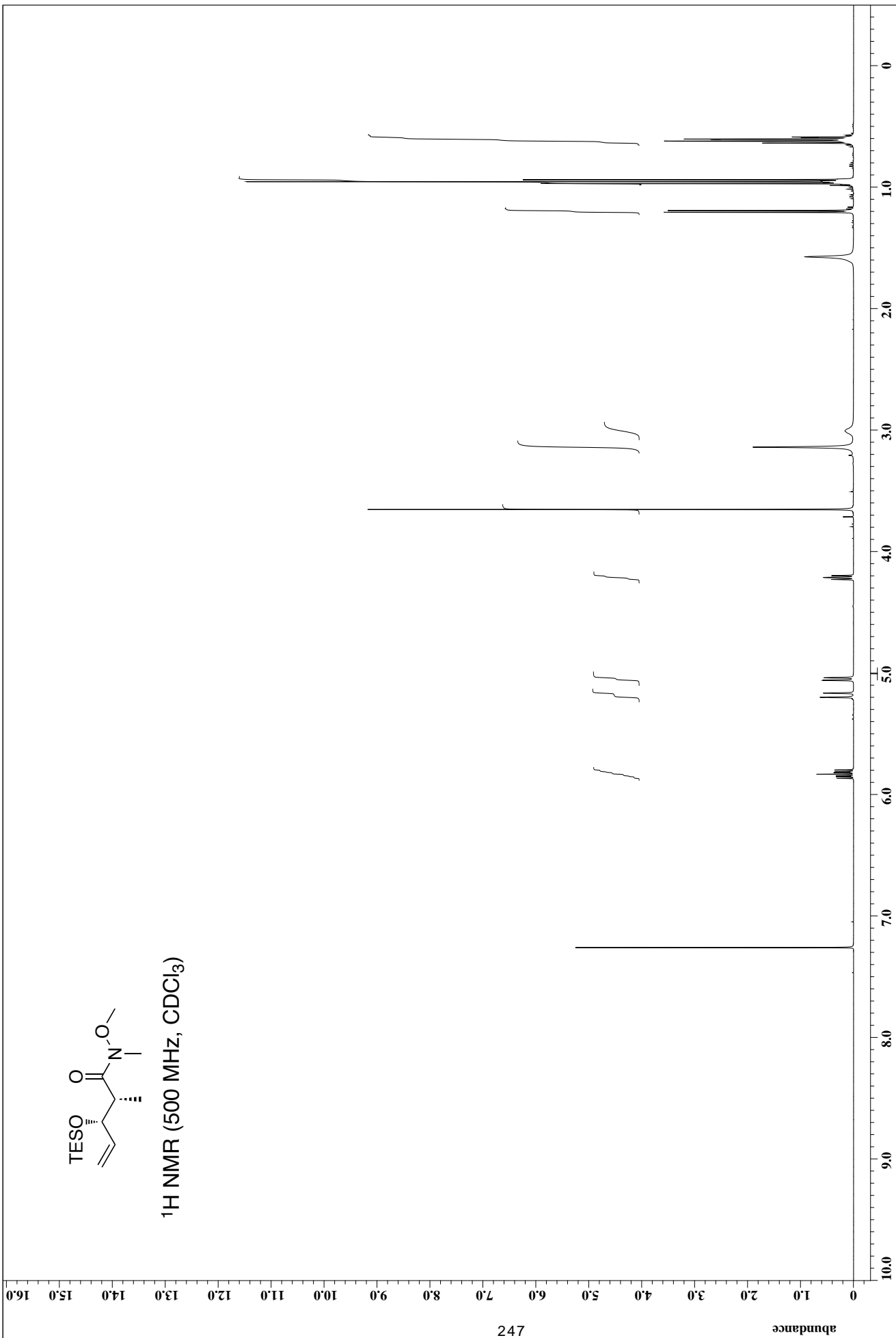


X : parts per Million : ^{13}C





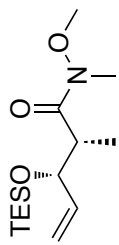
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



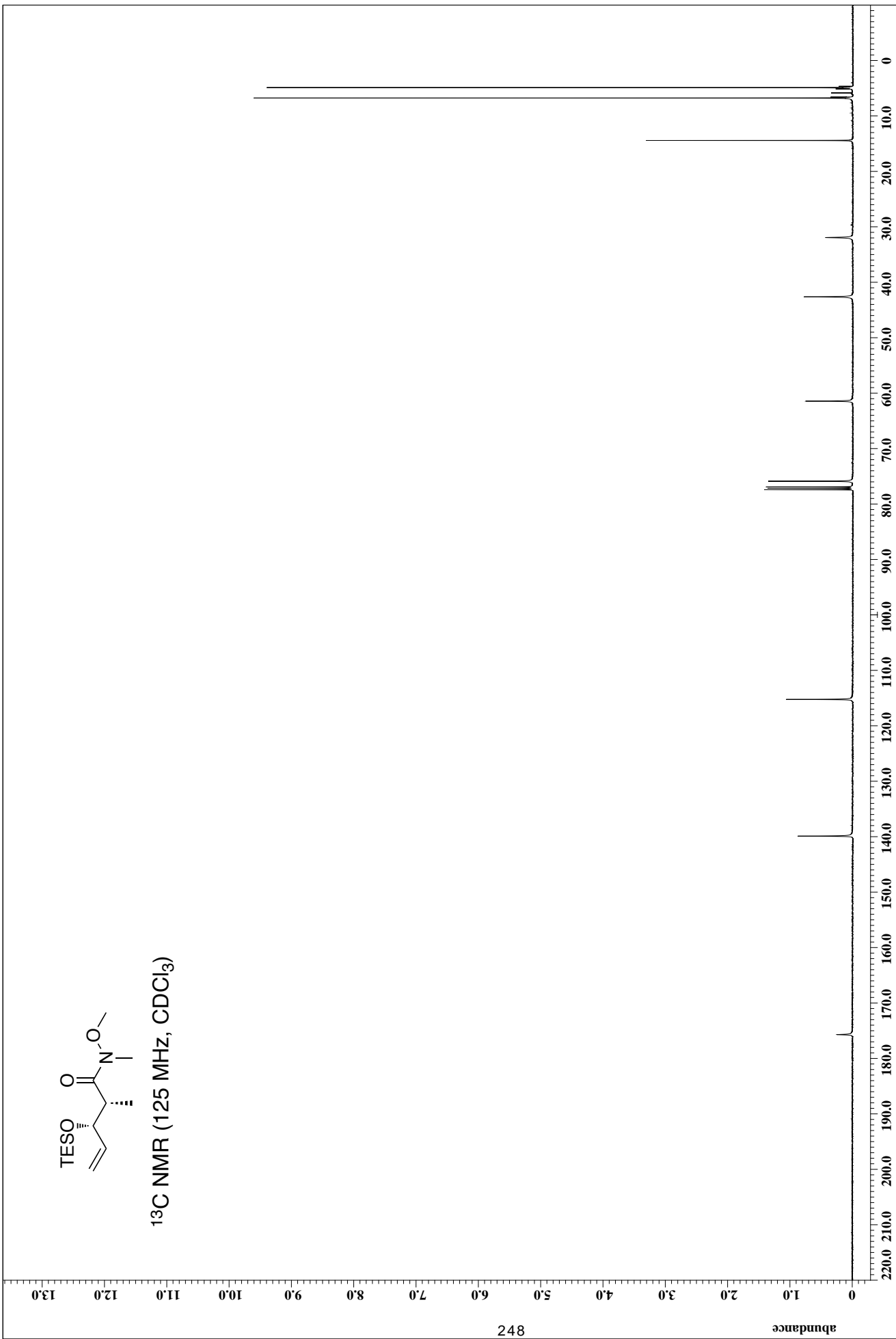
247

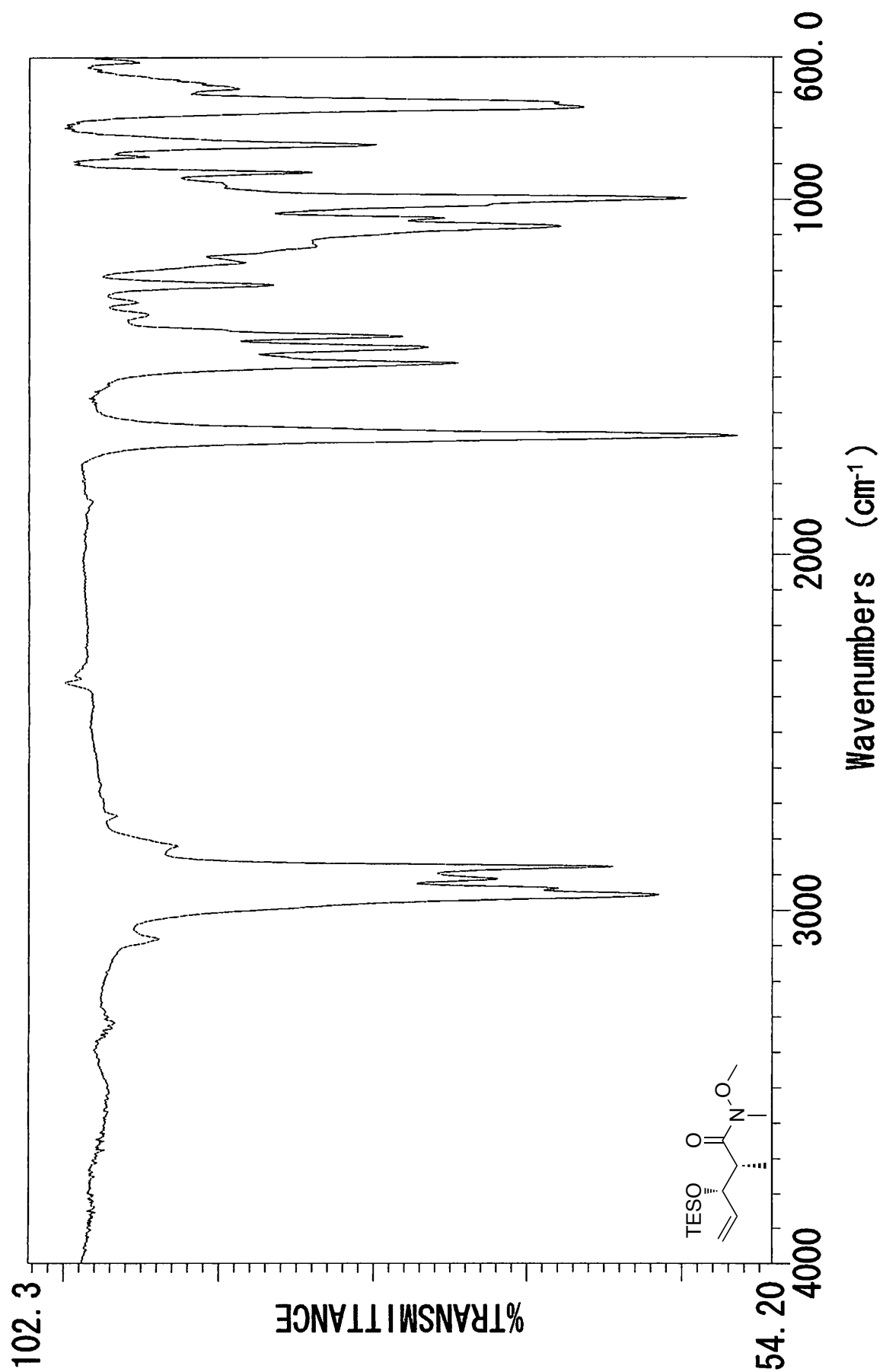
abundance

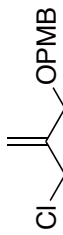
X : parts per Million : 1H



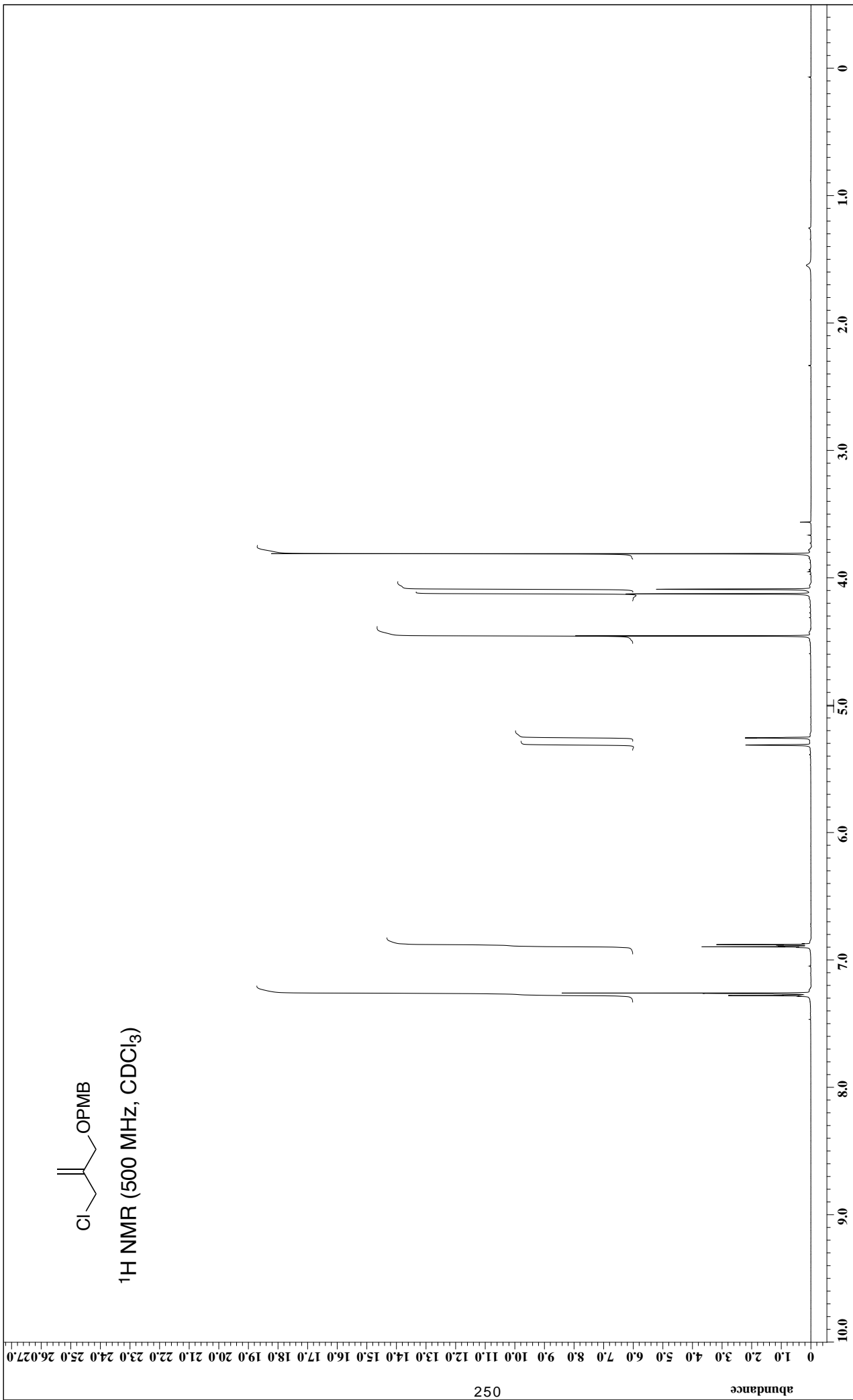
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)







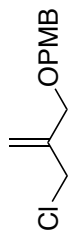
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



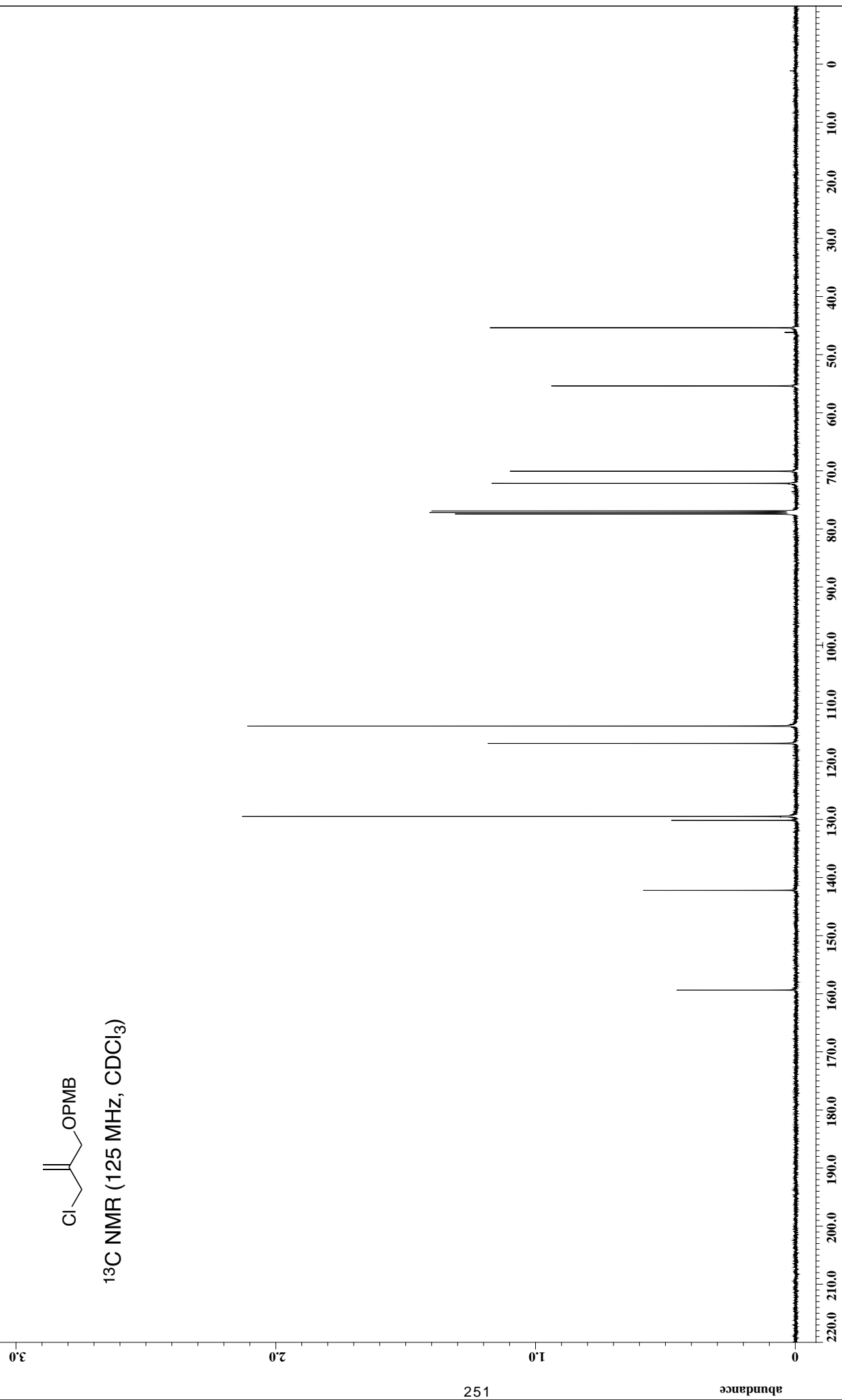
250

abundance

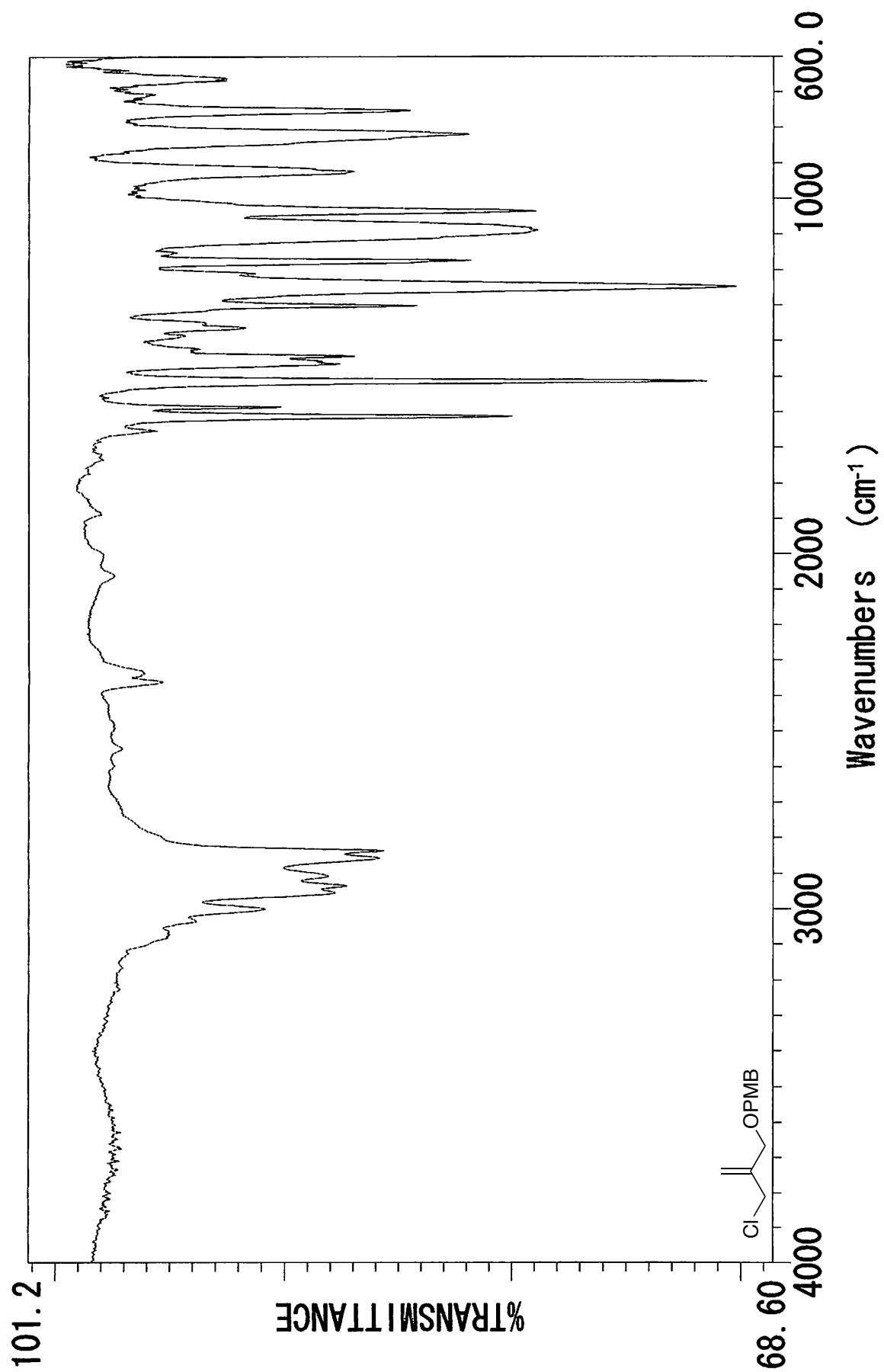
X : parts per Million : 1H

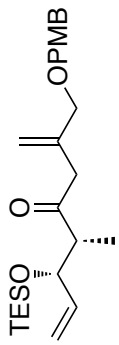


^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

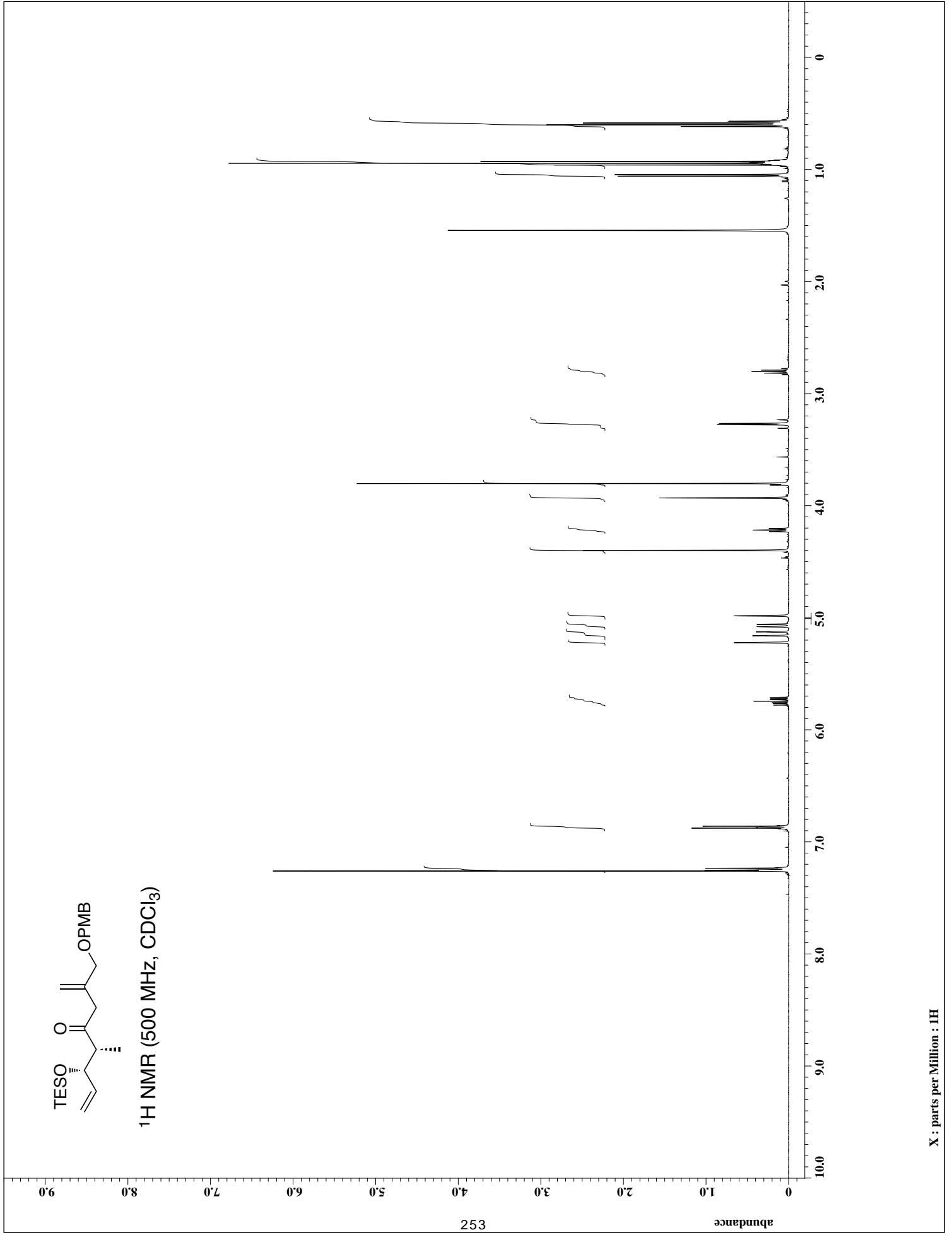


X : parts per Million : 13C

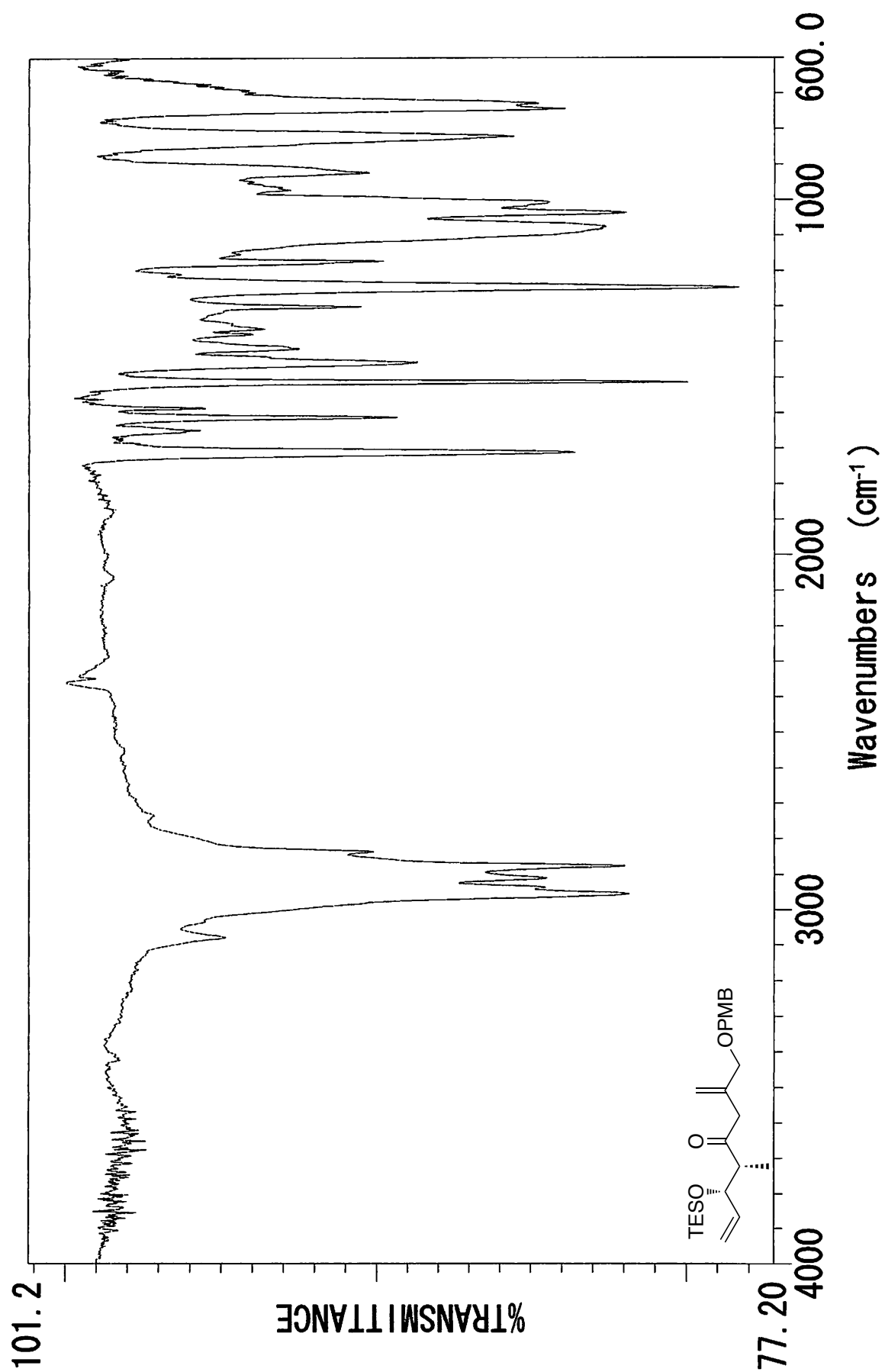


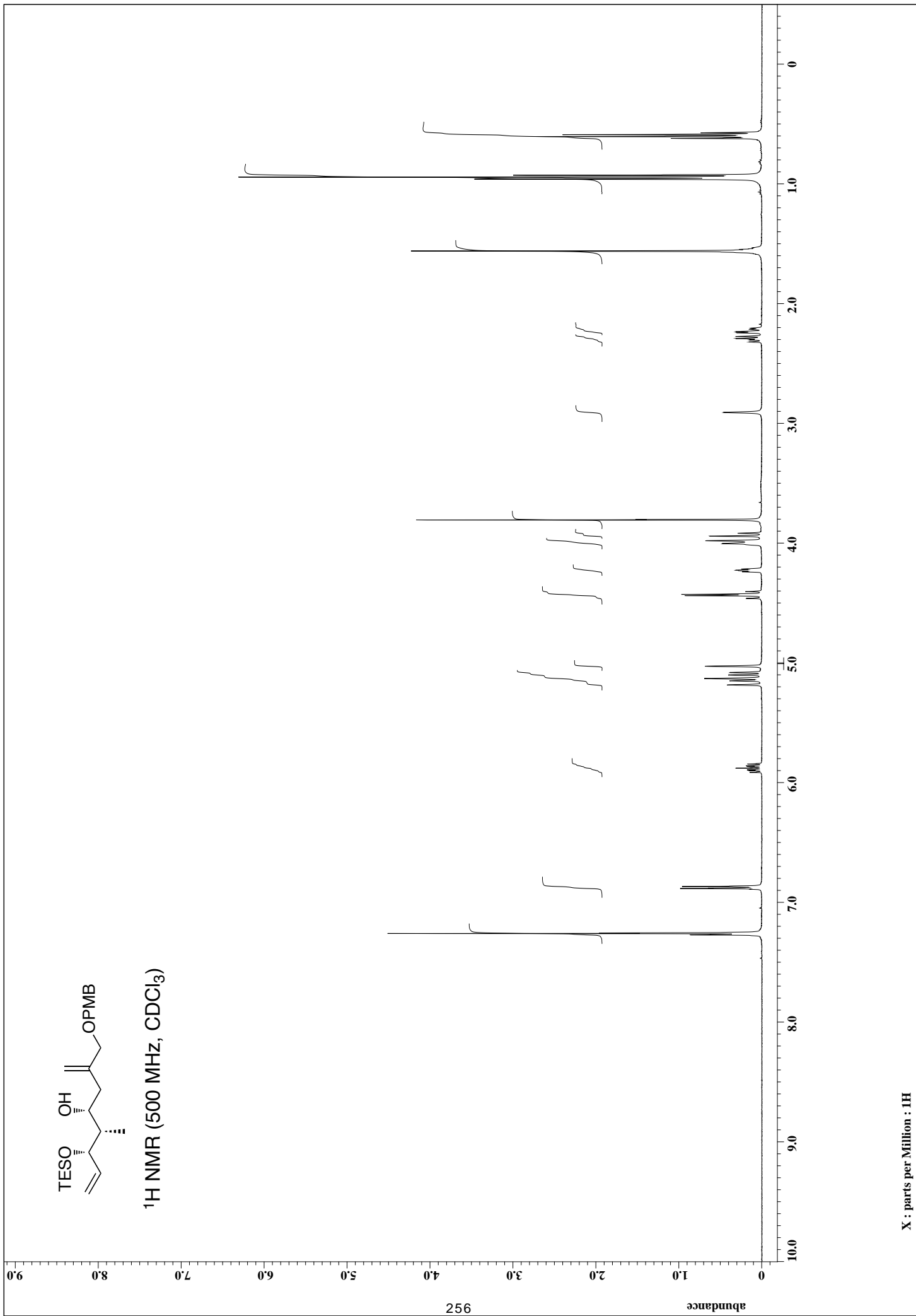


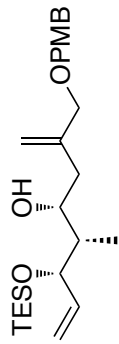
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



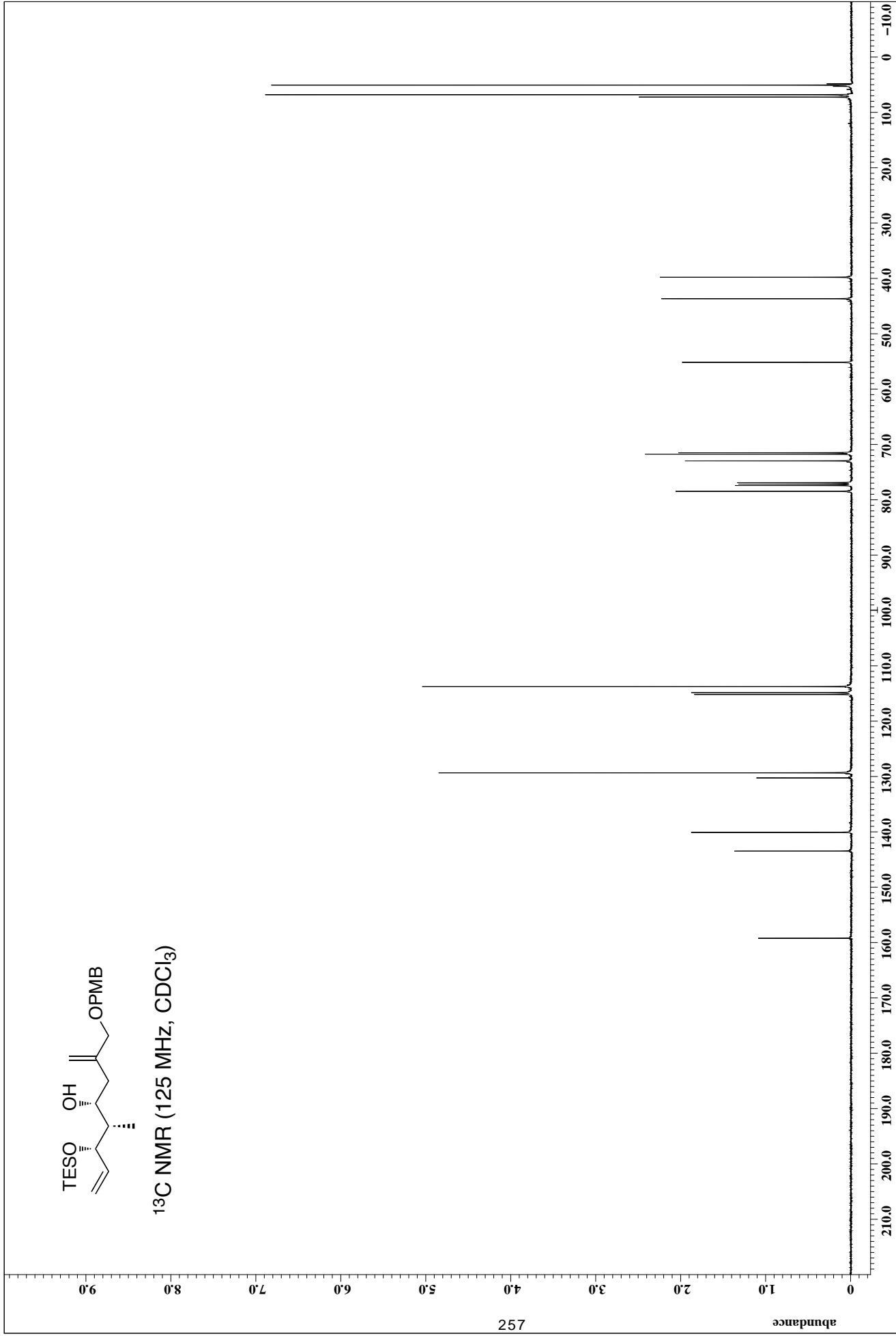
X : parts per Million : 1H



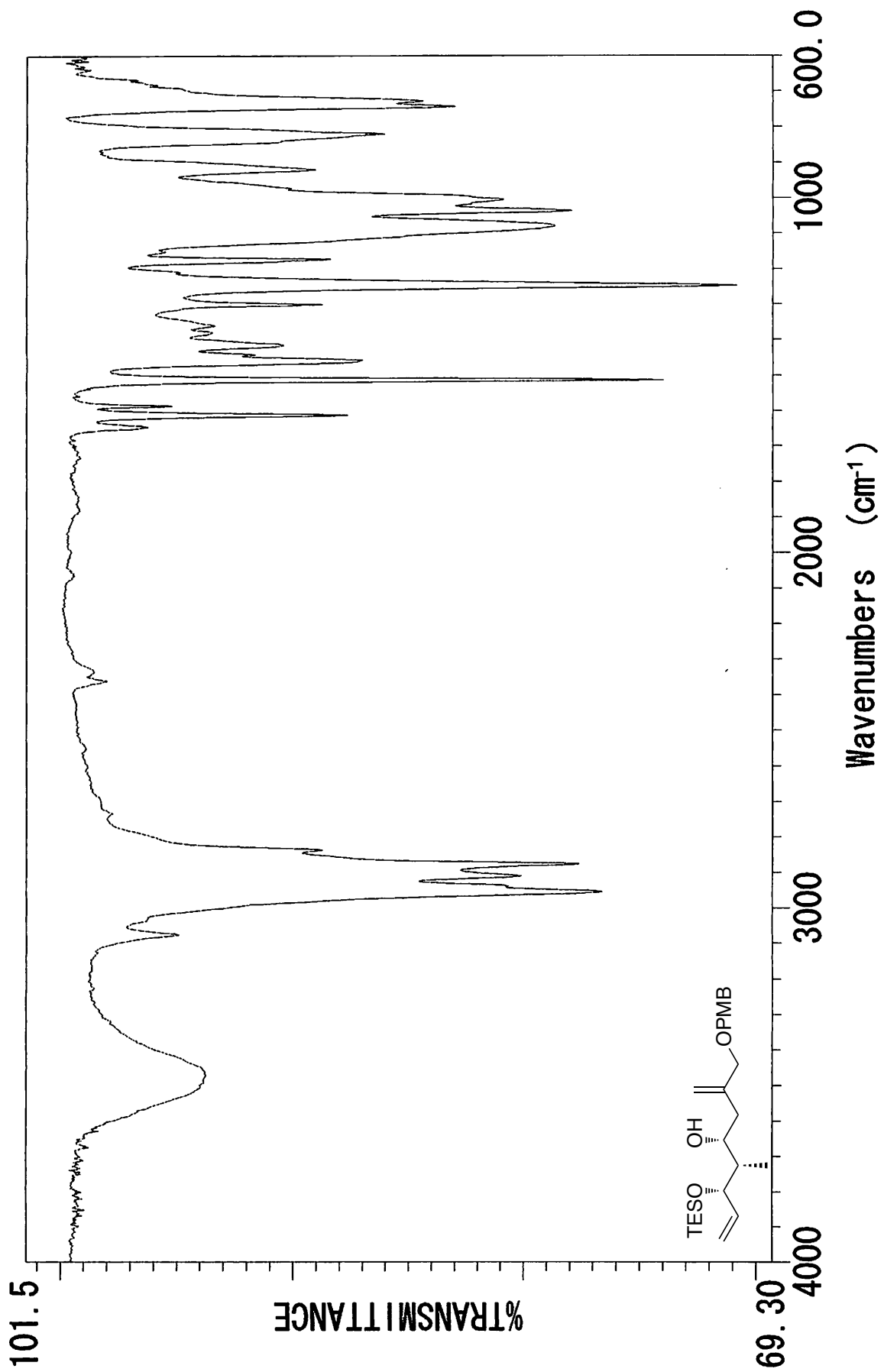


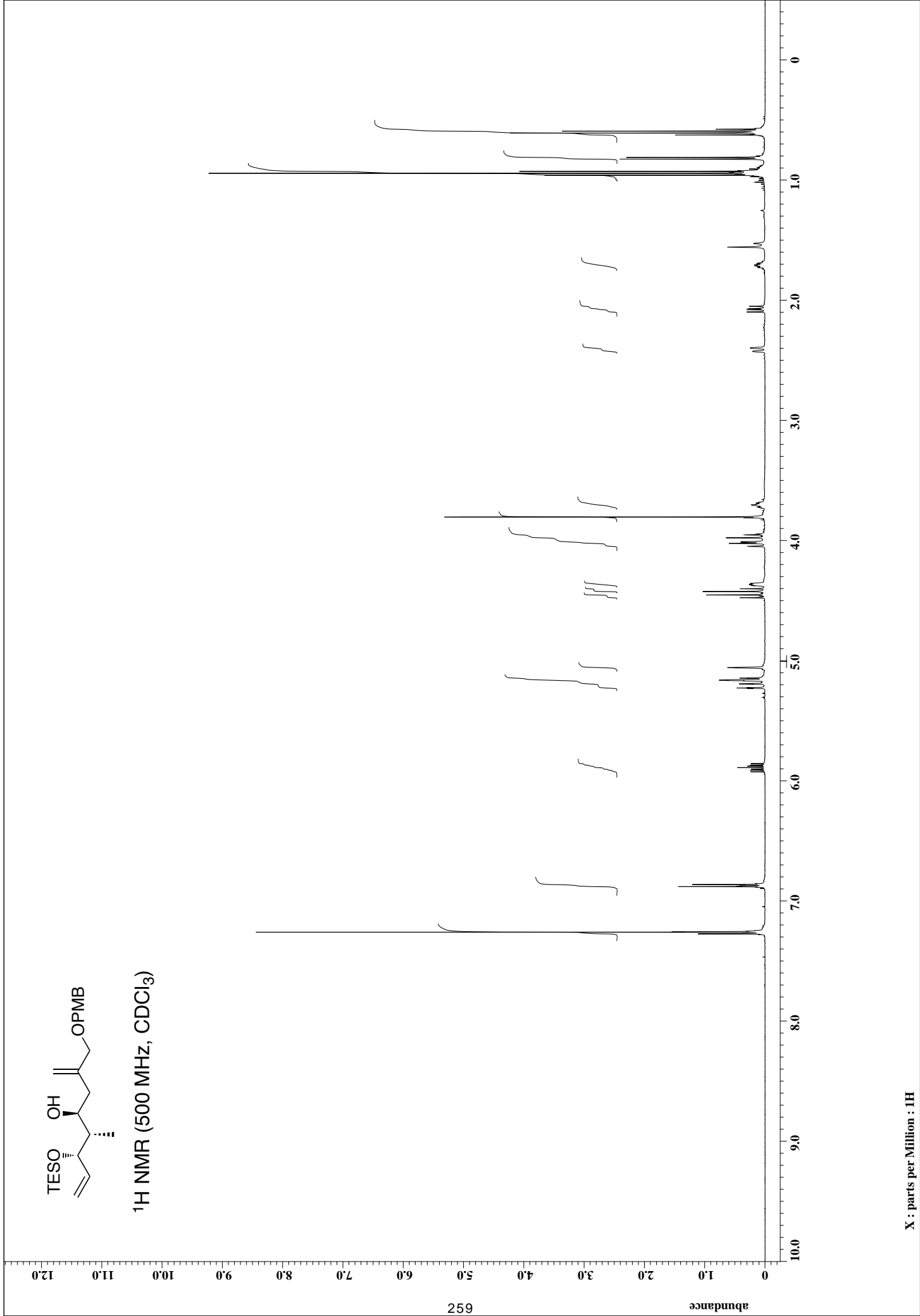


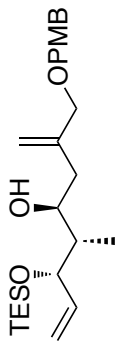
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



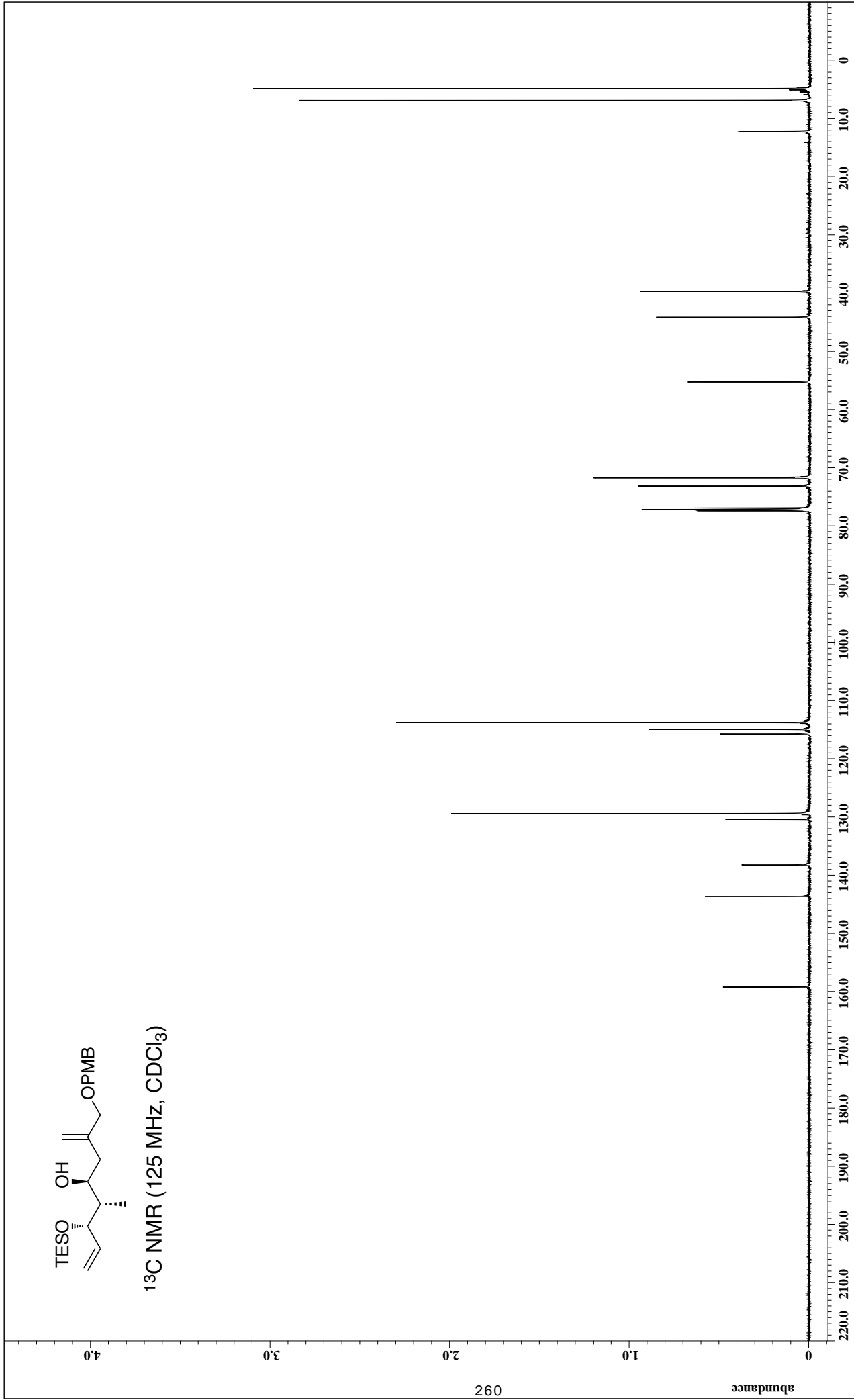
X : parts per Million : ^{13}C



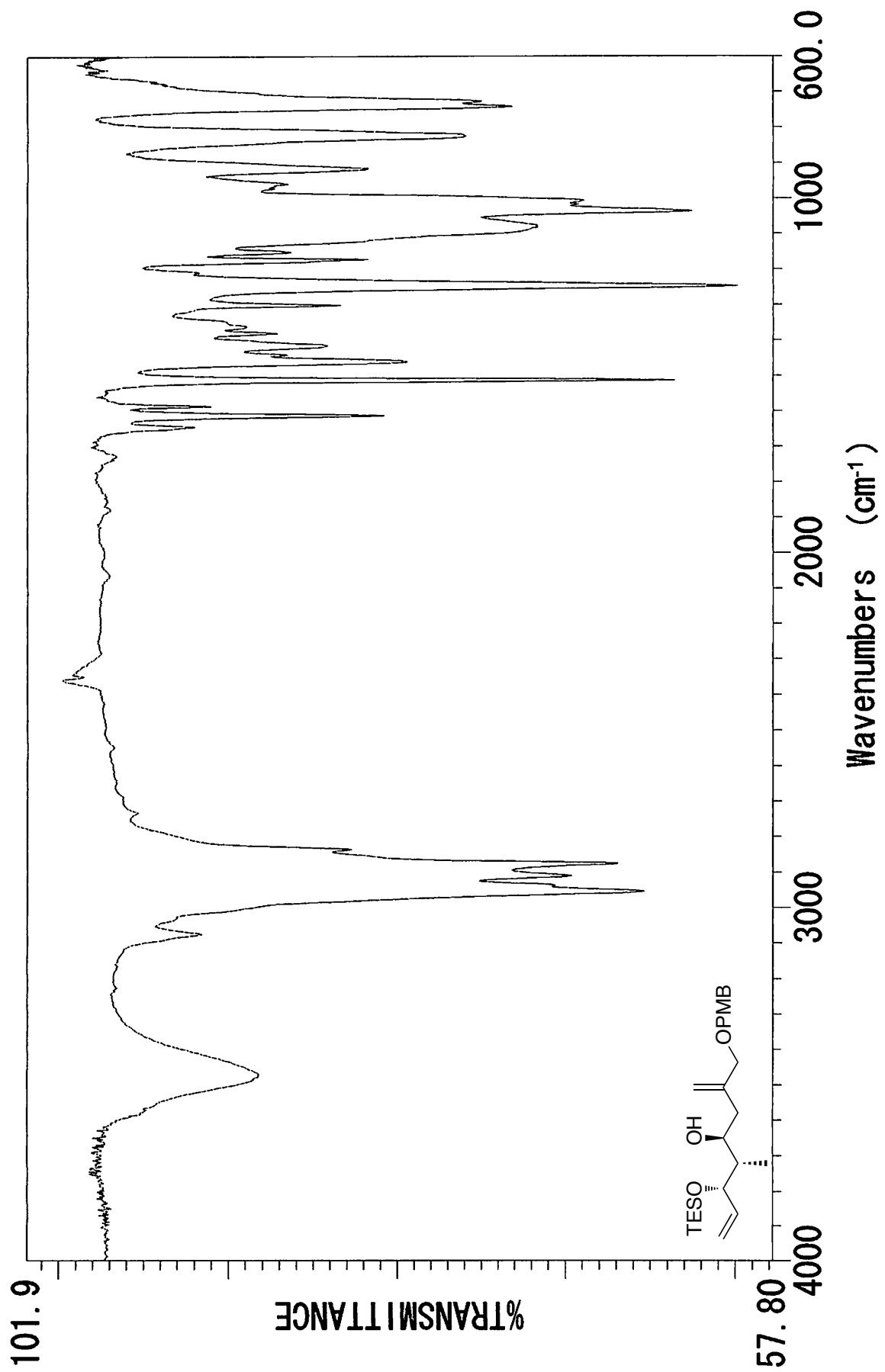


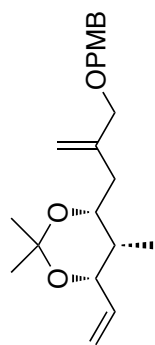


^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

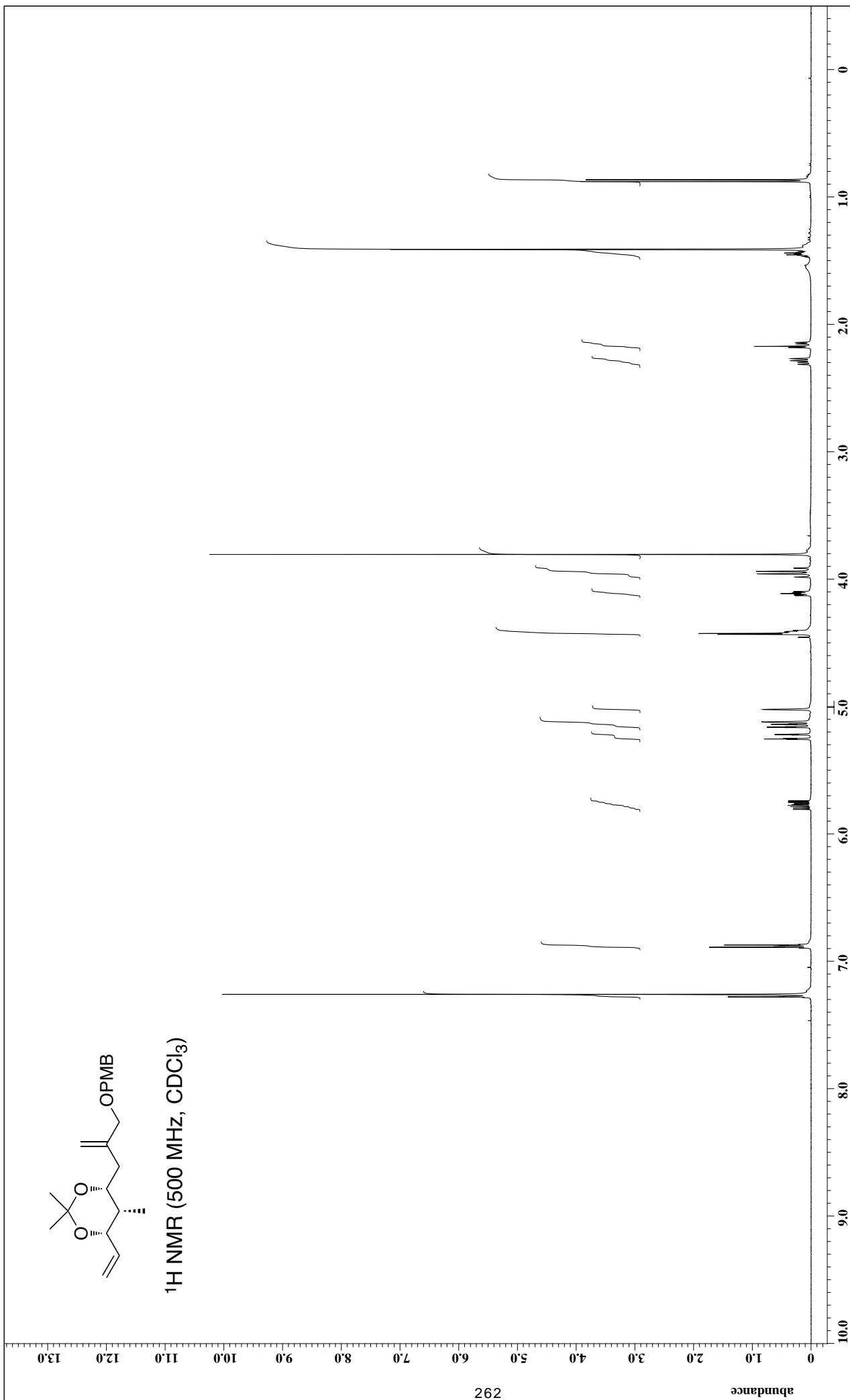


X : parts per Million : 13C

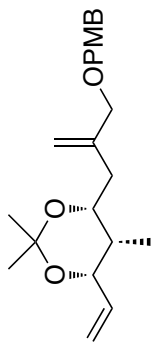




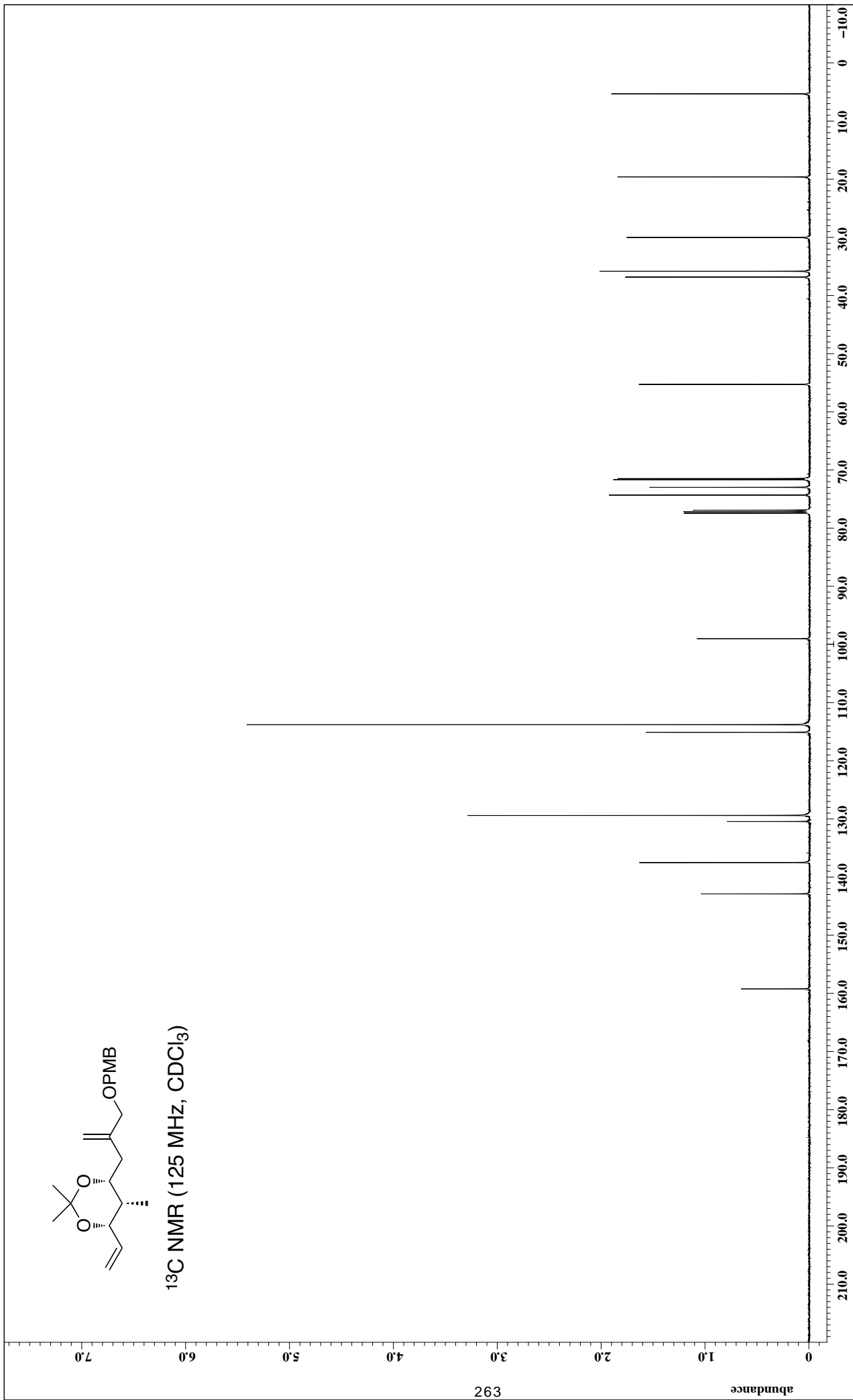
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



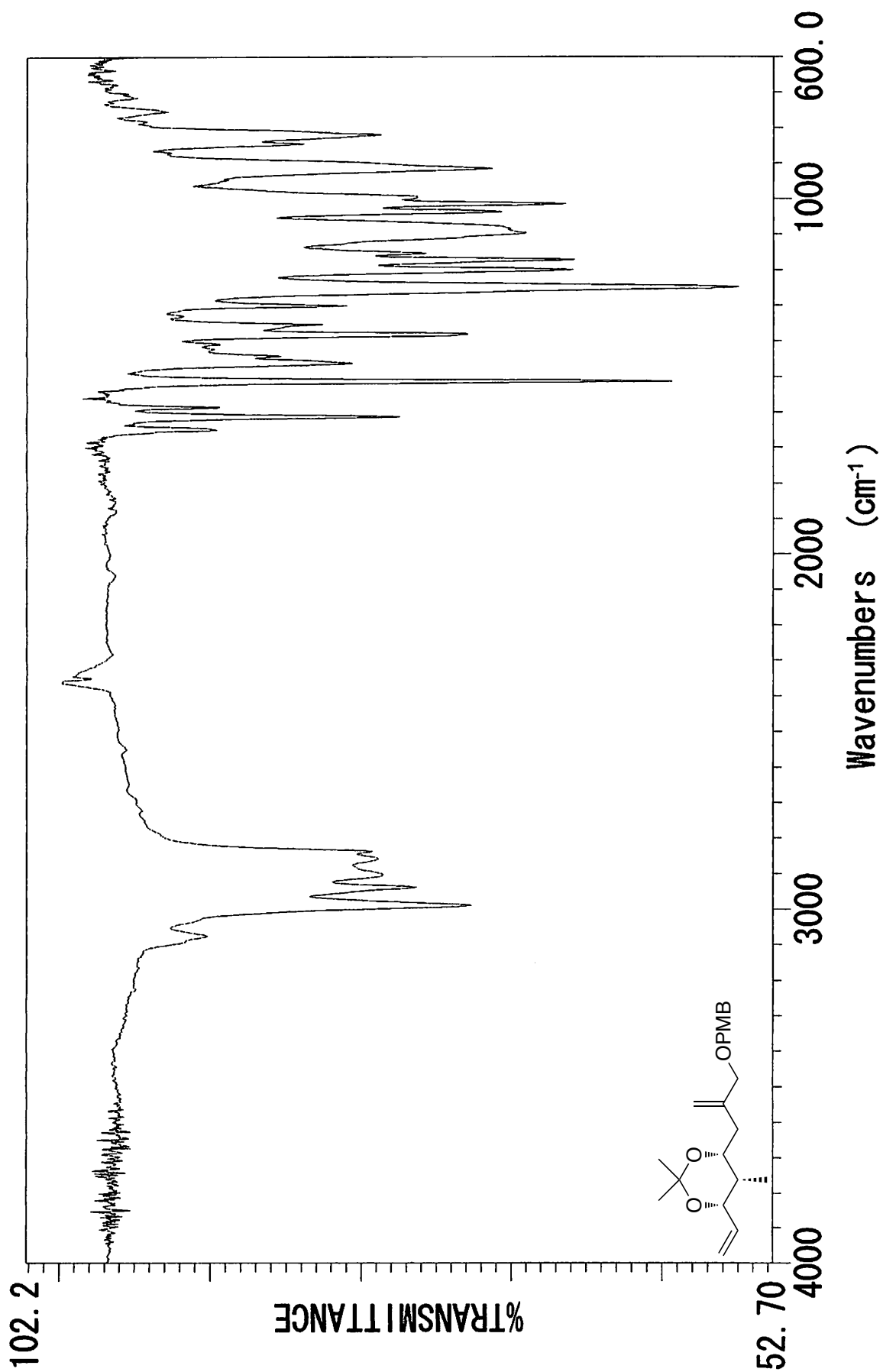
X : parts per Million : ^1H

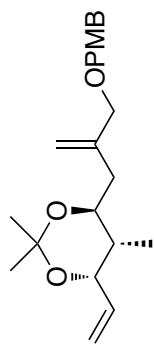


^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

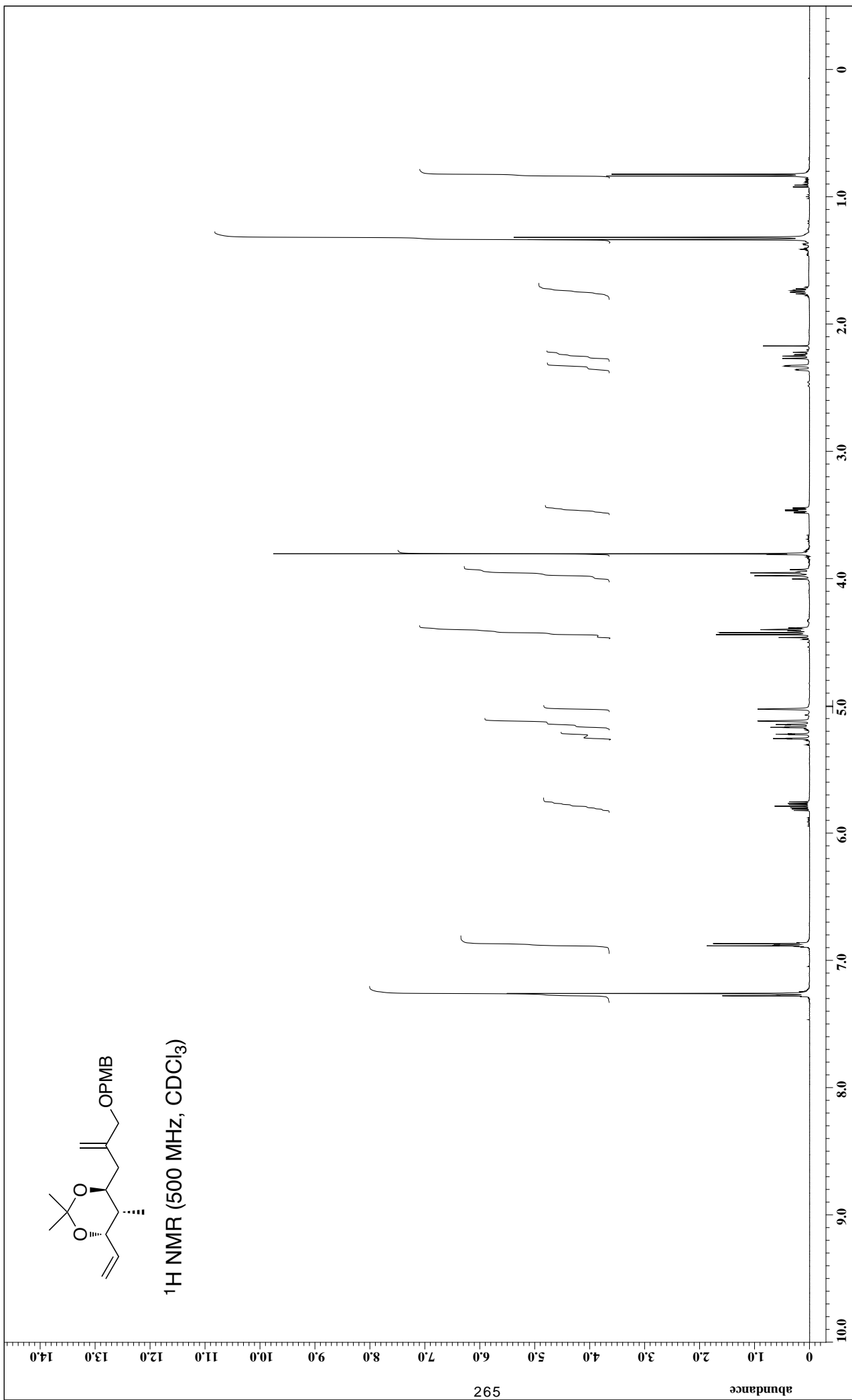


X : parts per Million : 13C

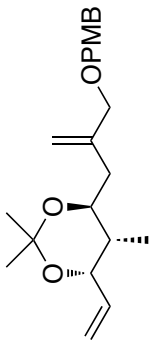




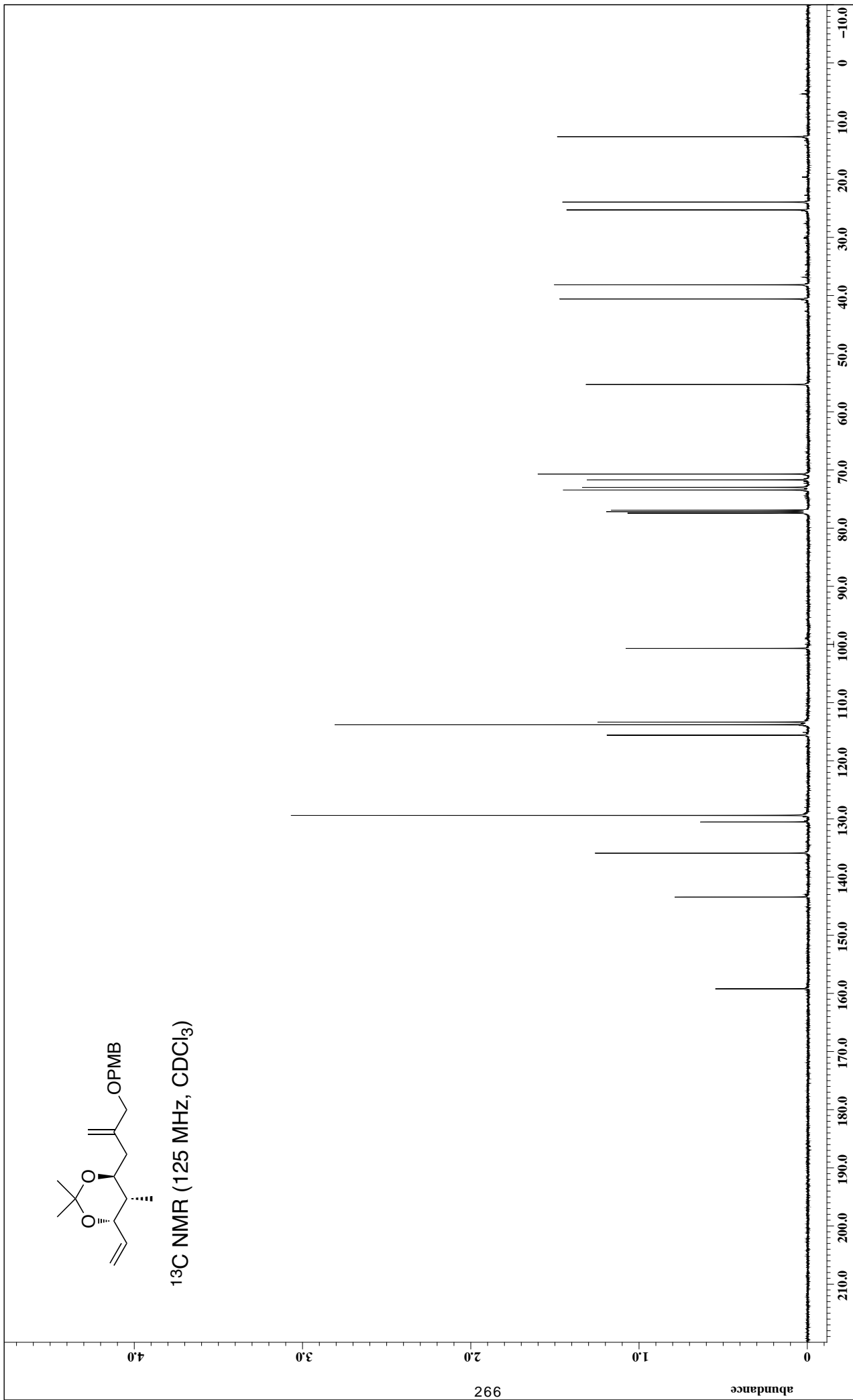
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



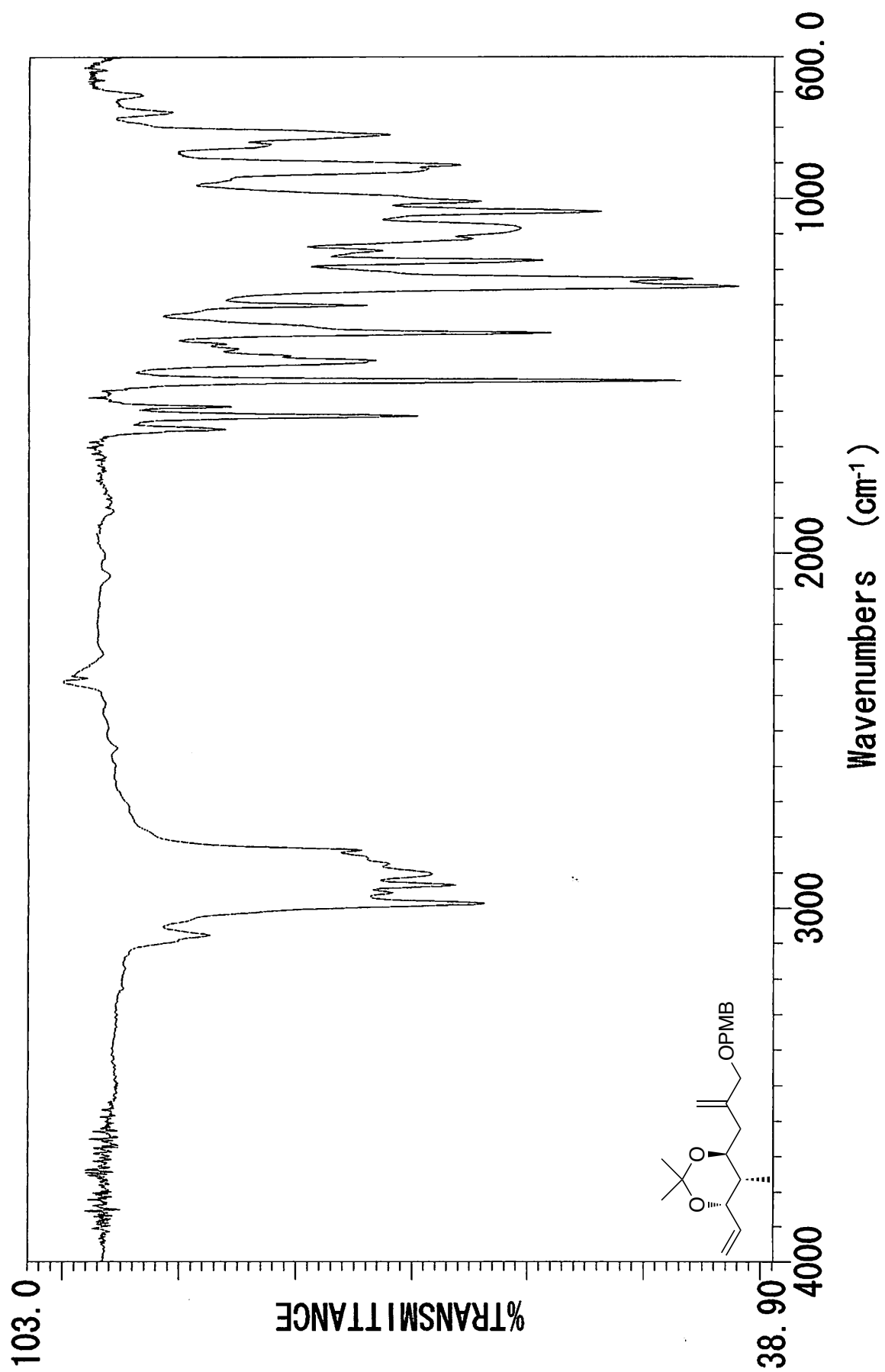
X : parts per Million : 1H

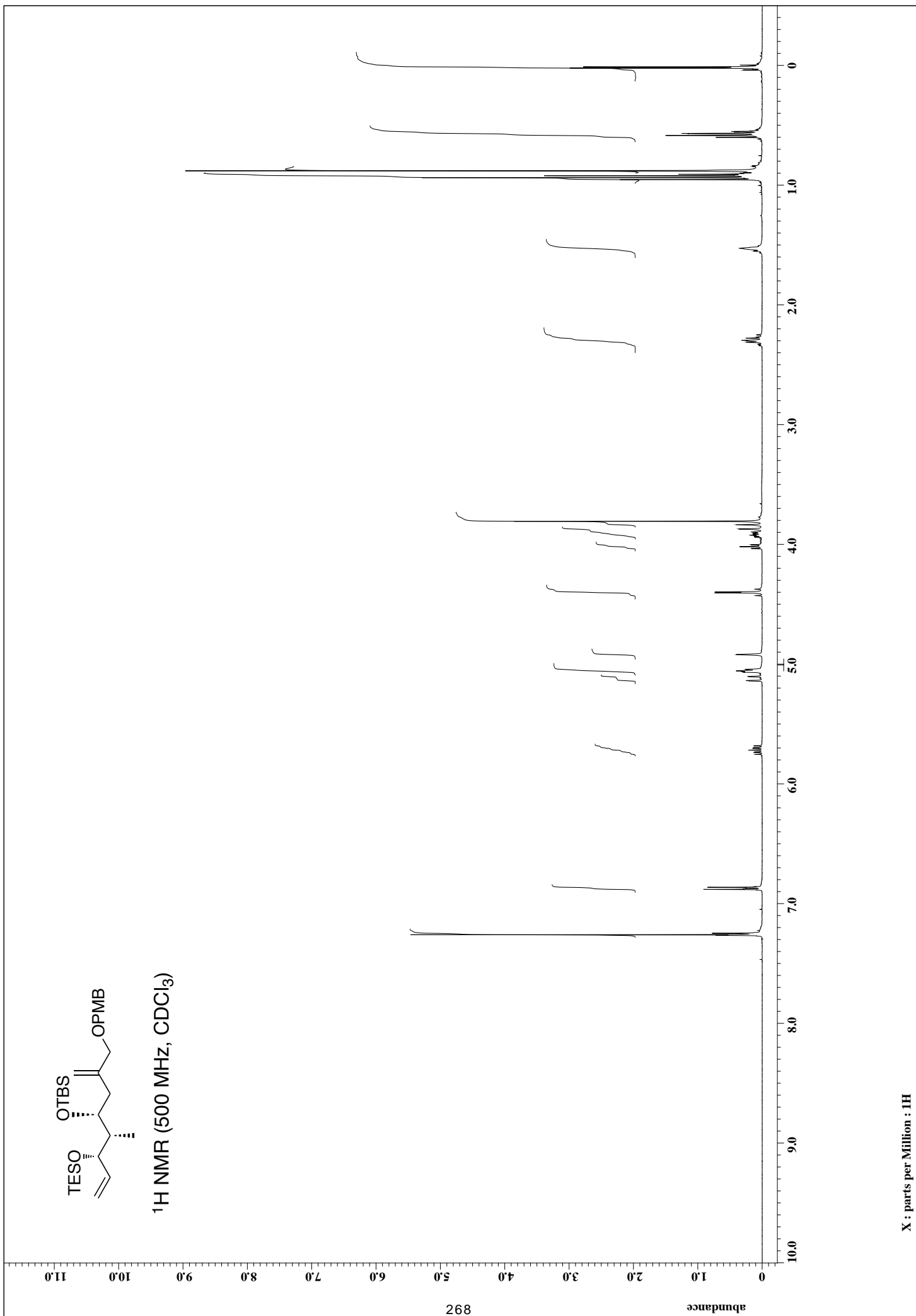


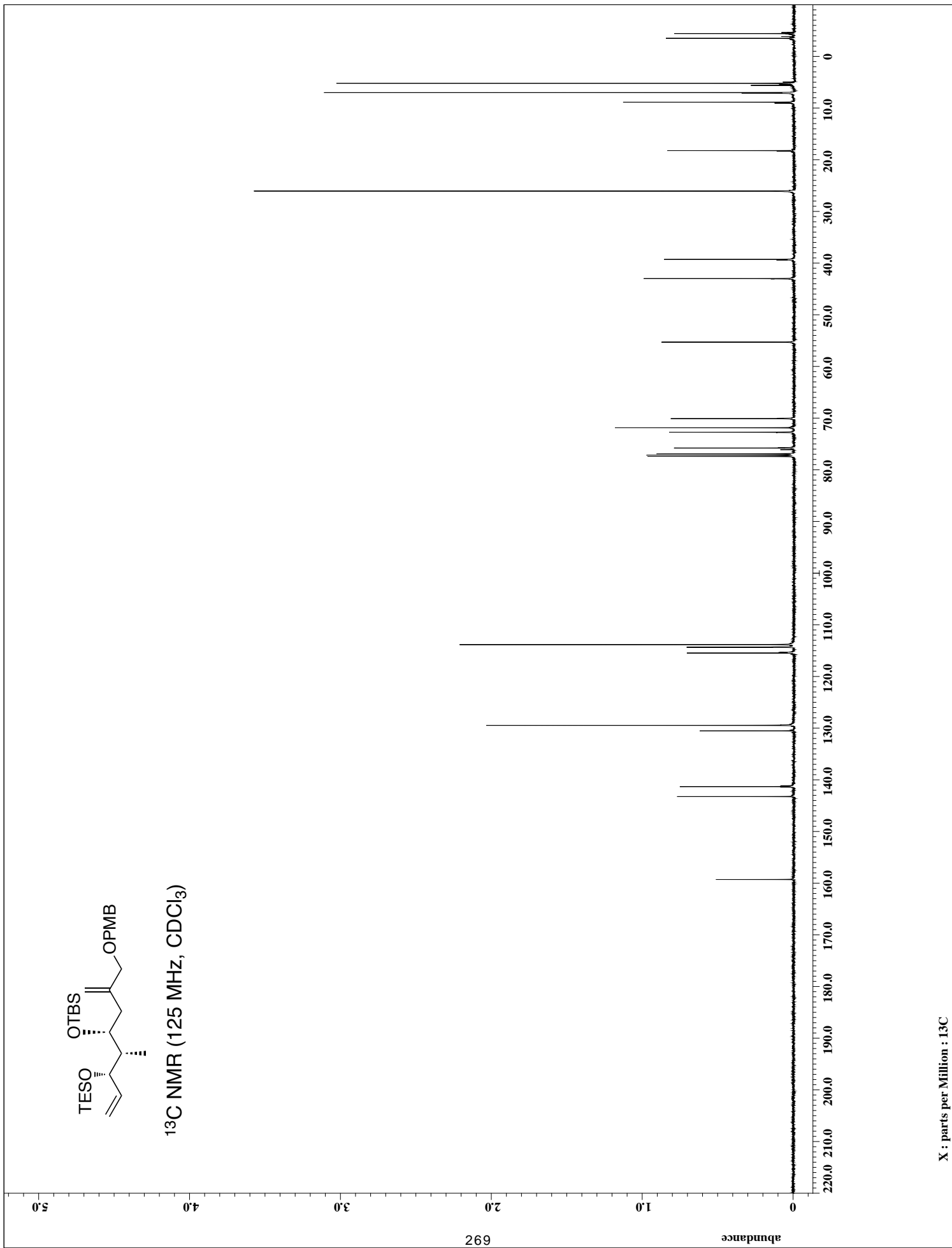
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

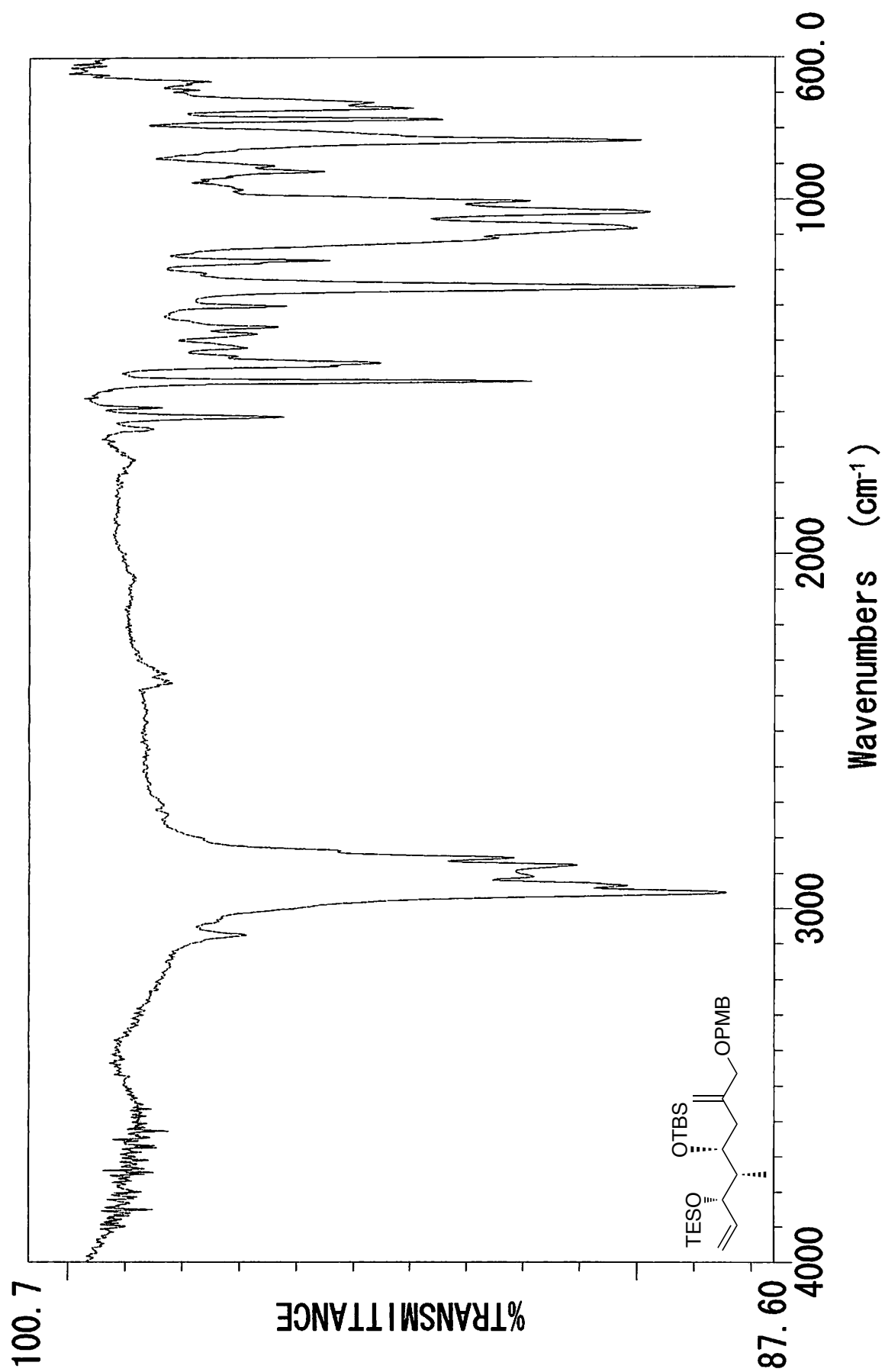


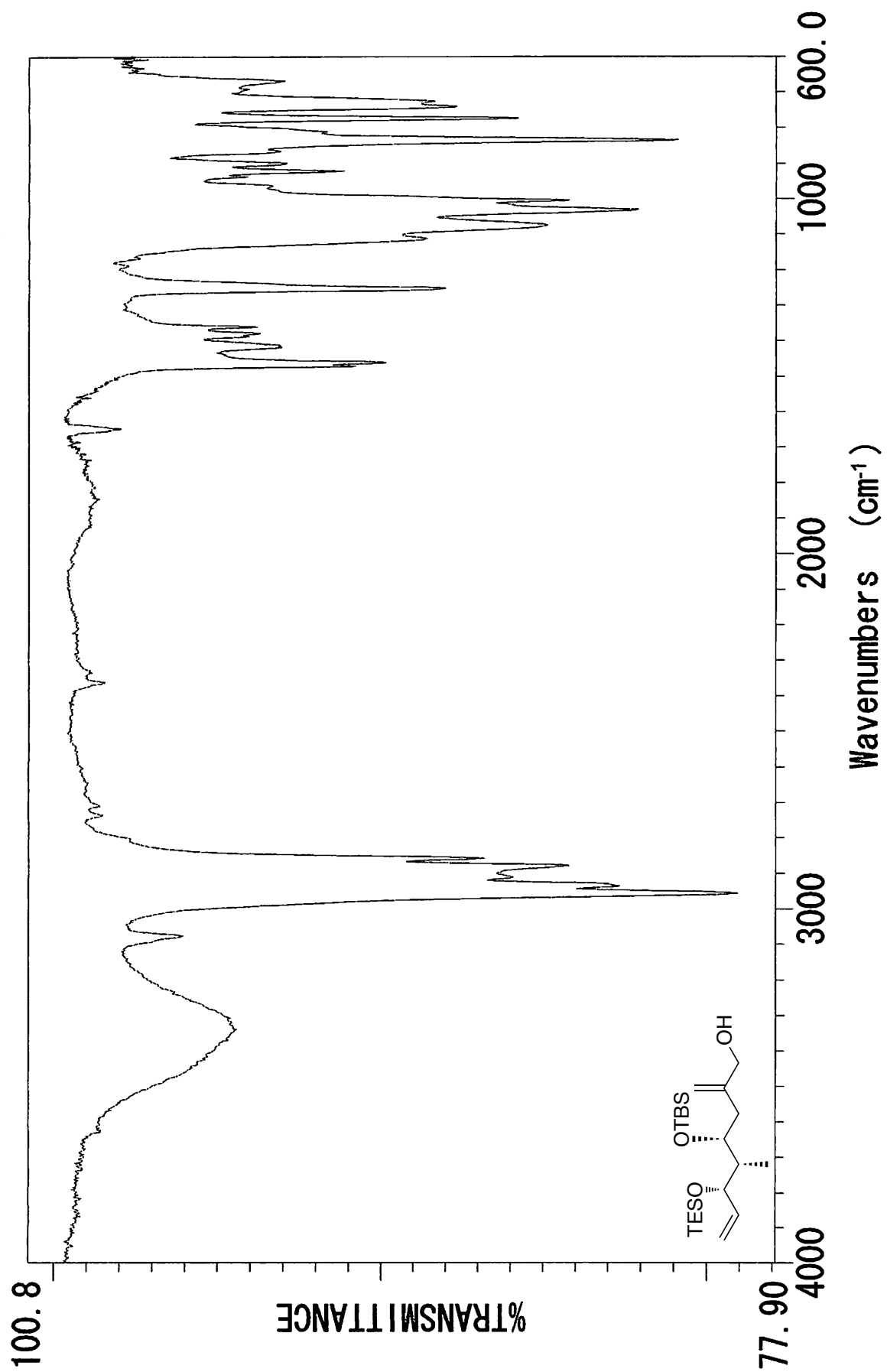
X : parts per Million : 13C

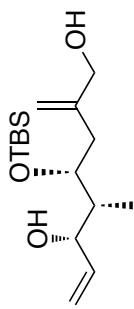




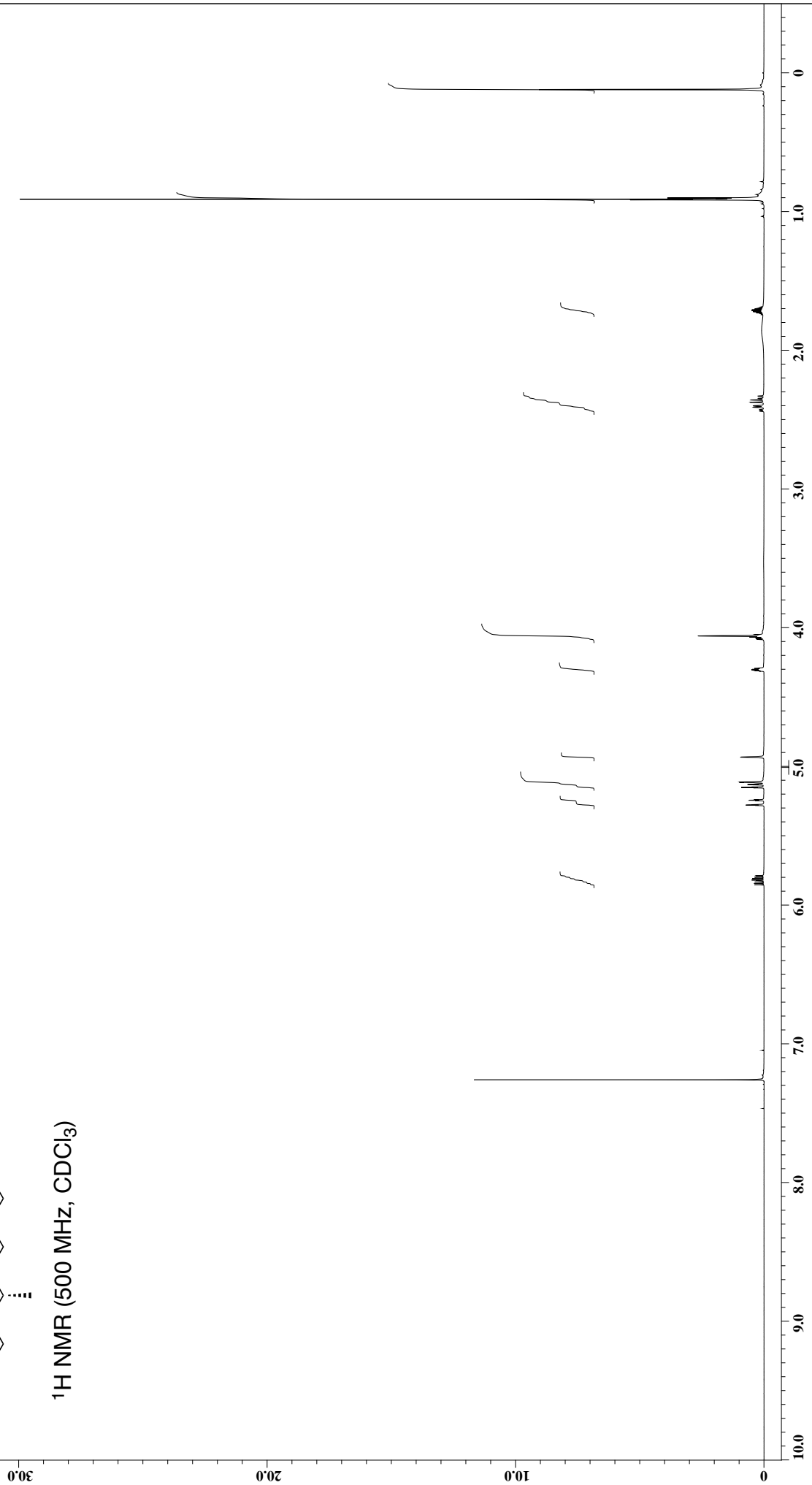


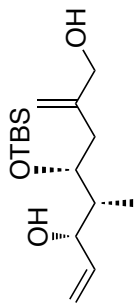




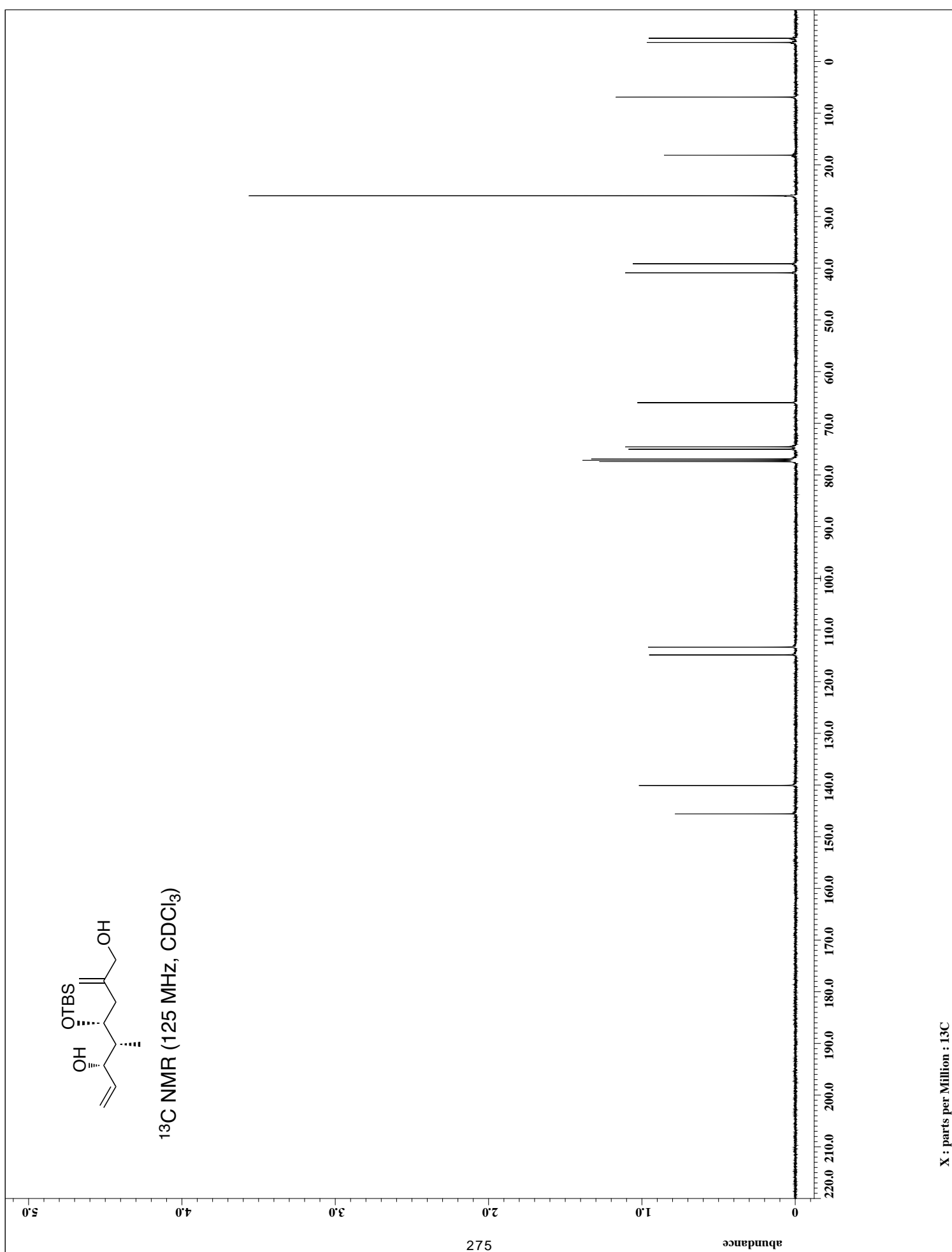


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

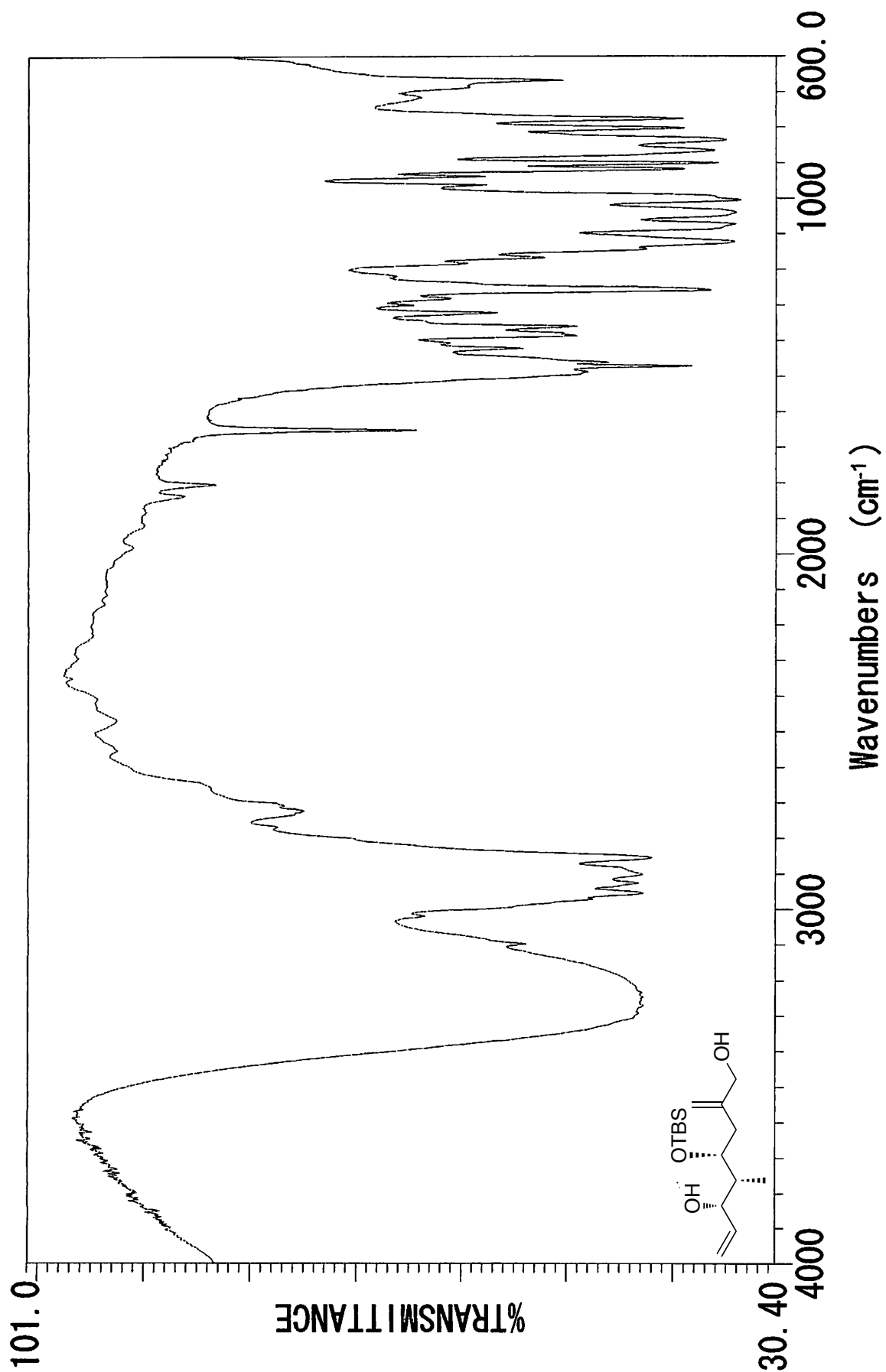


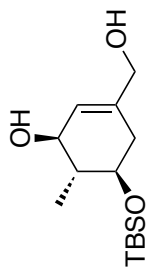


^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

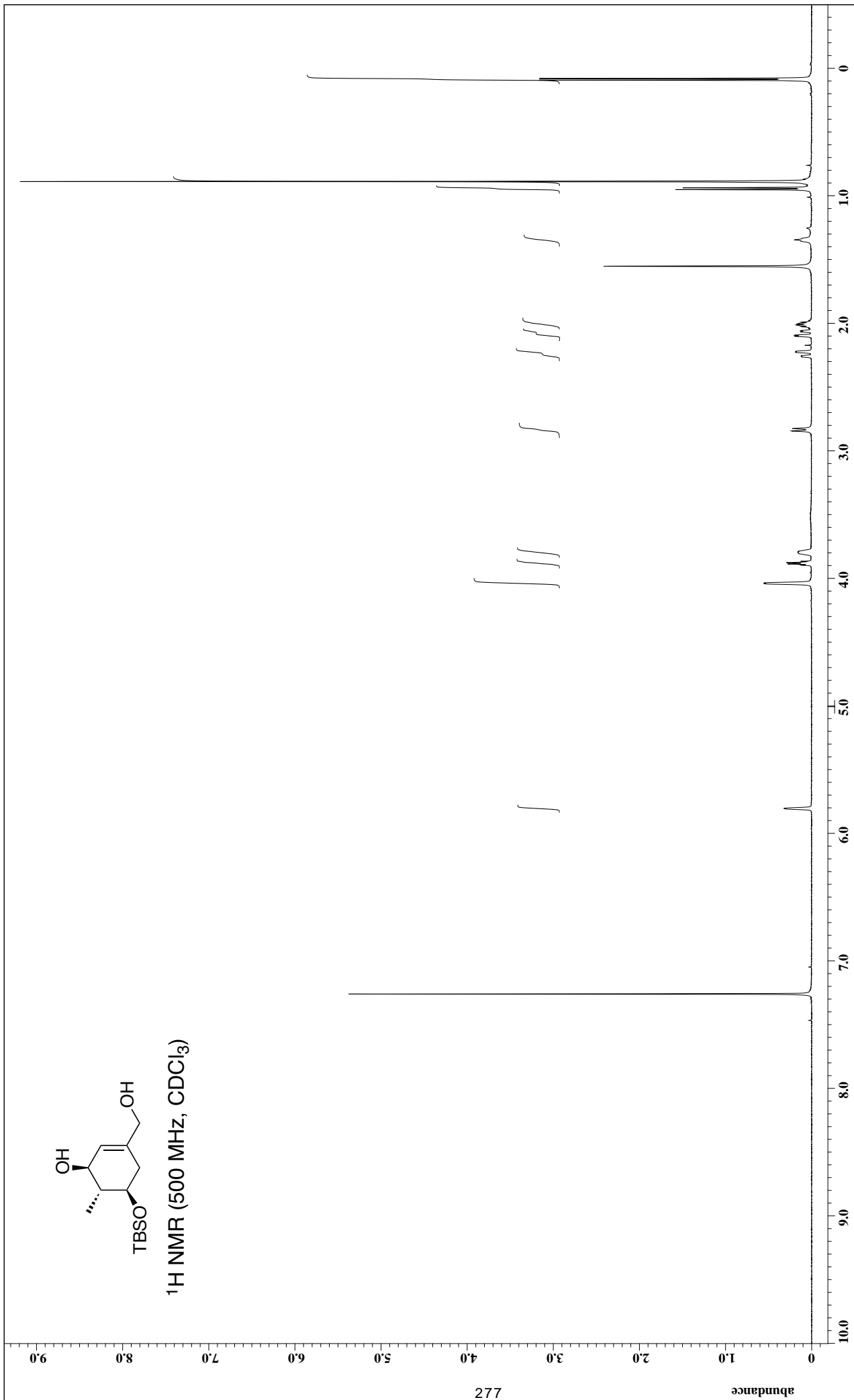


X : parts per Million : 13C

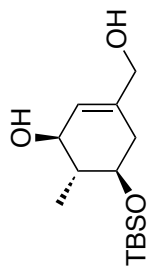




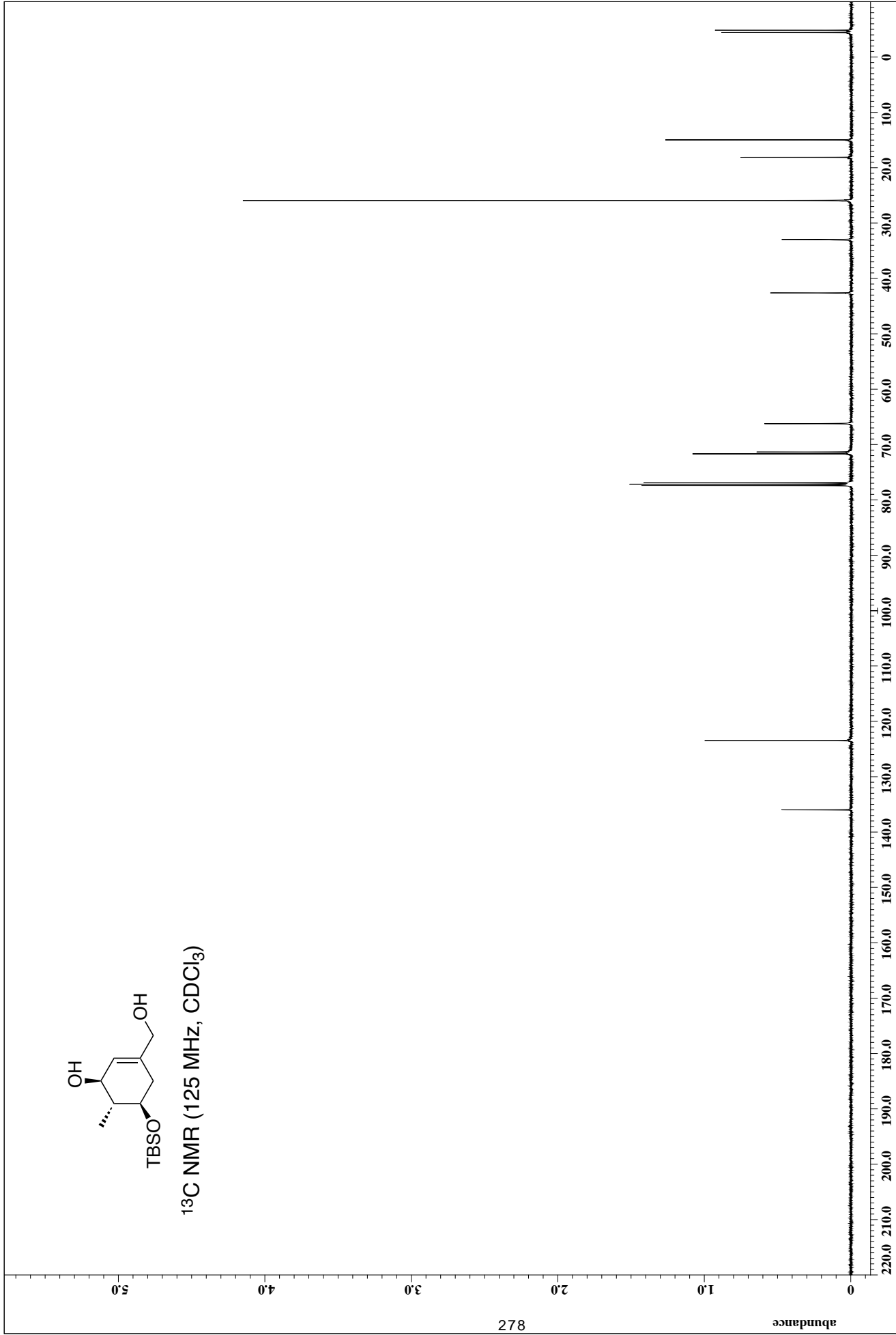
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

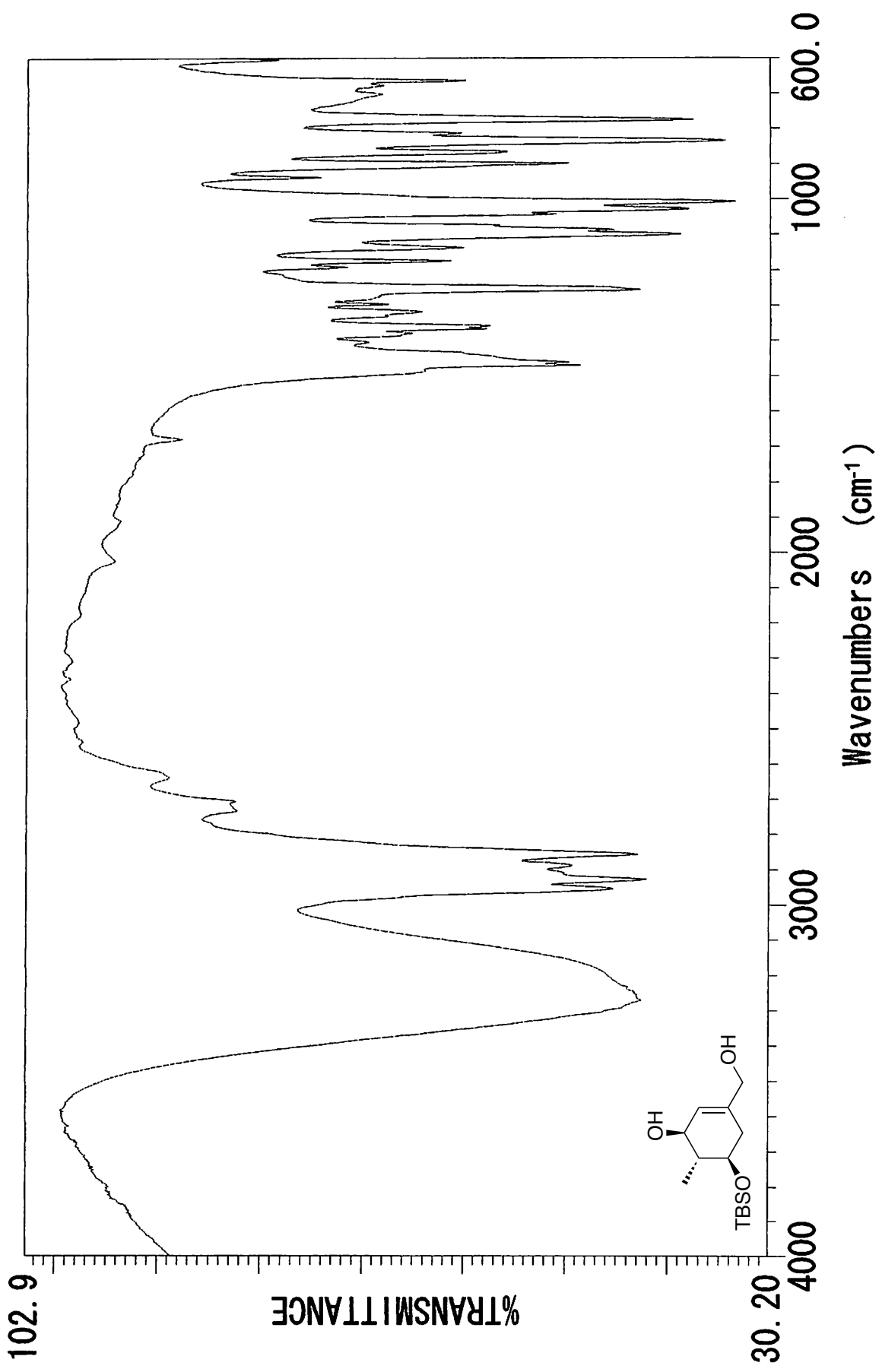


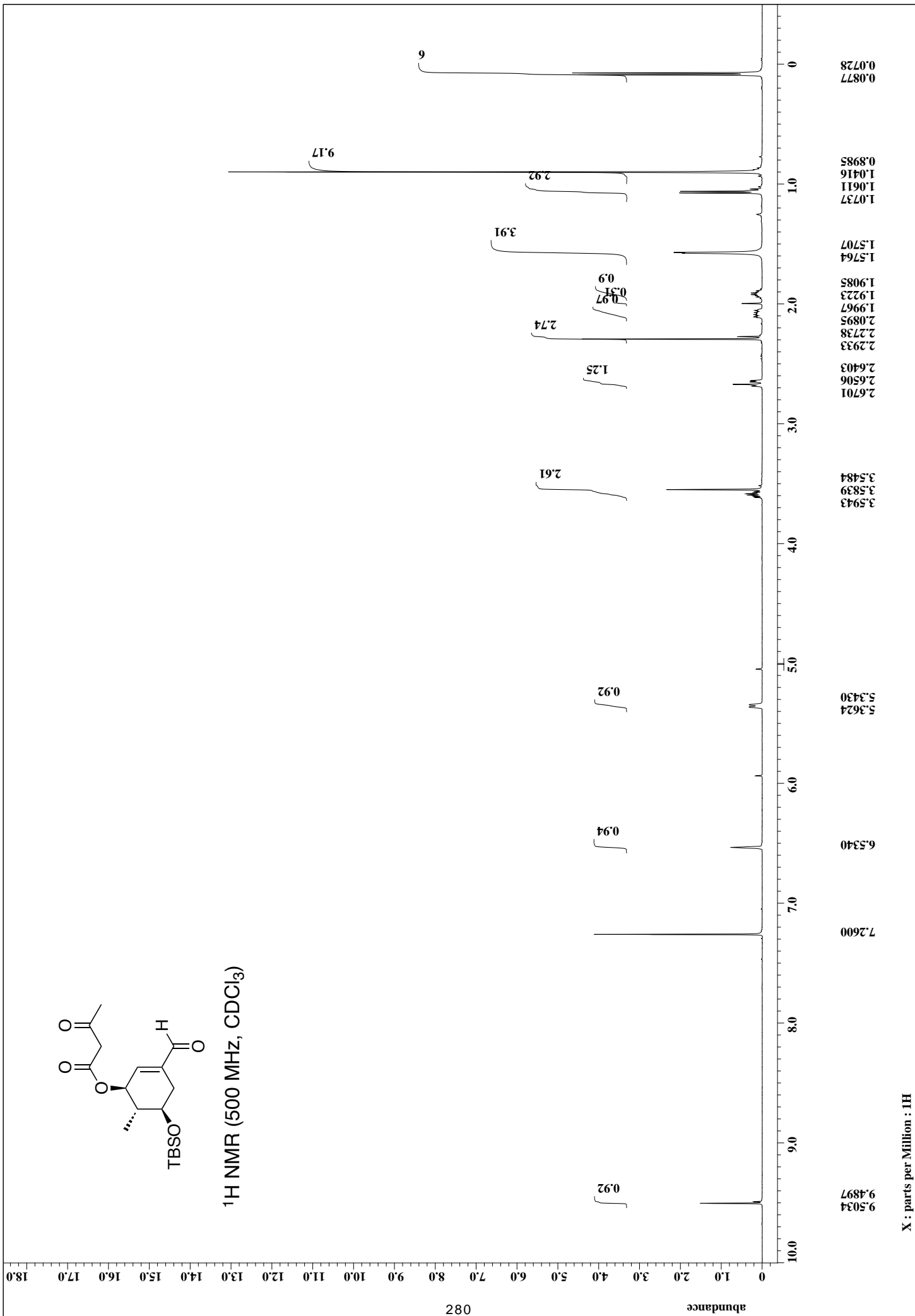
277

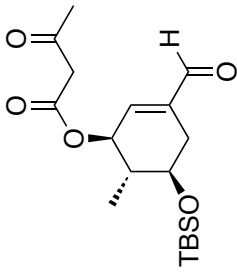


¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

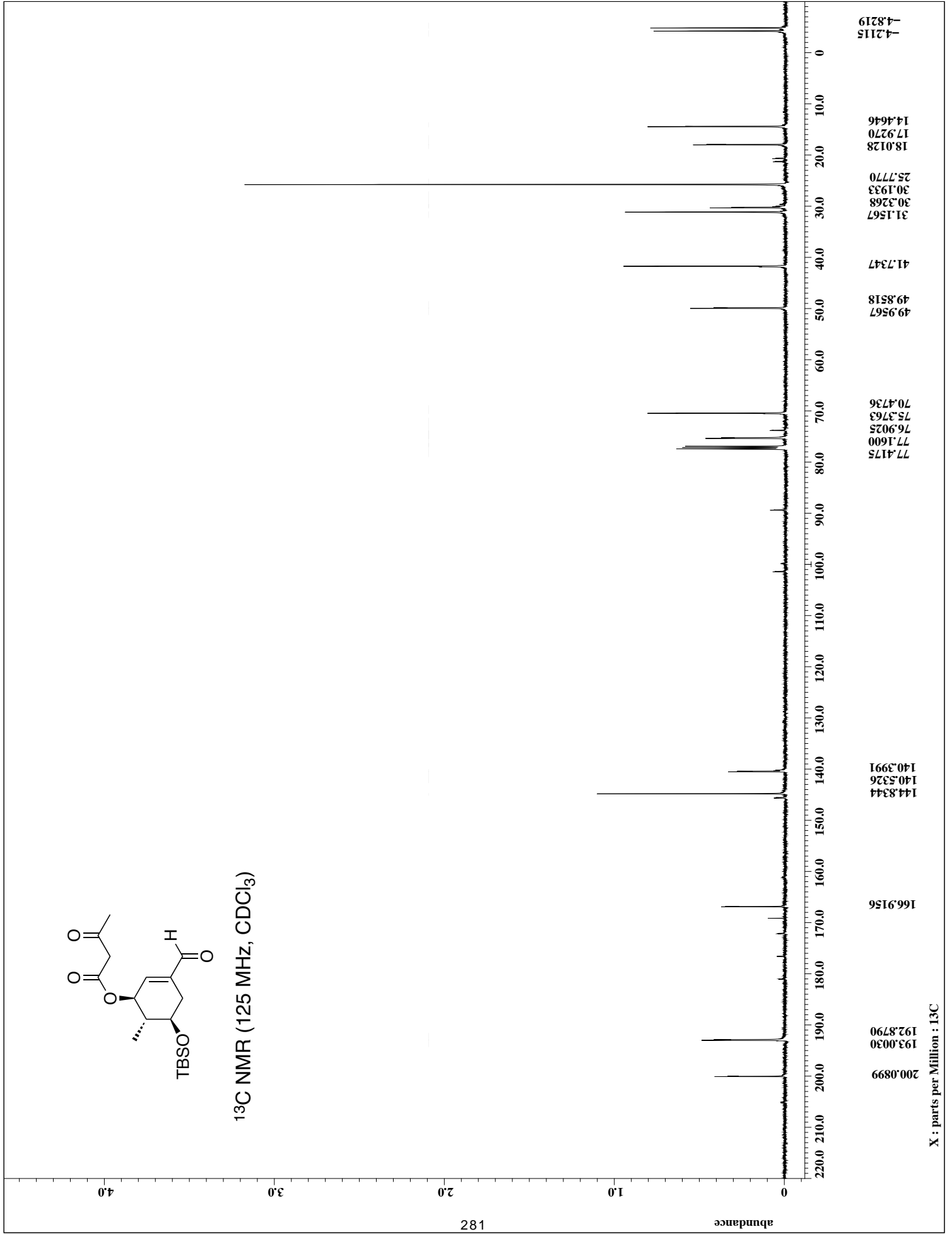


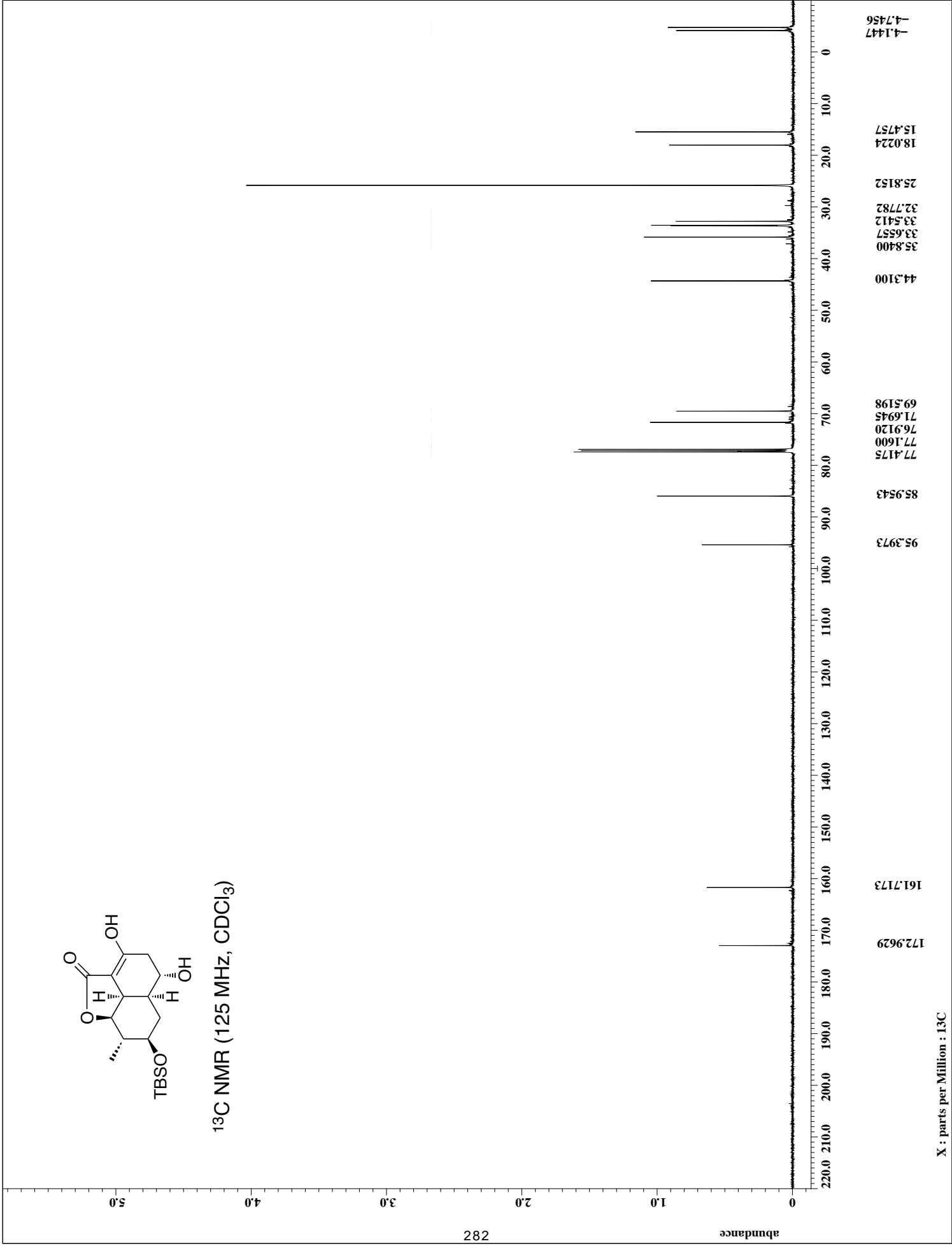


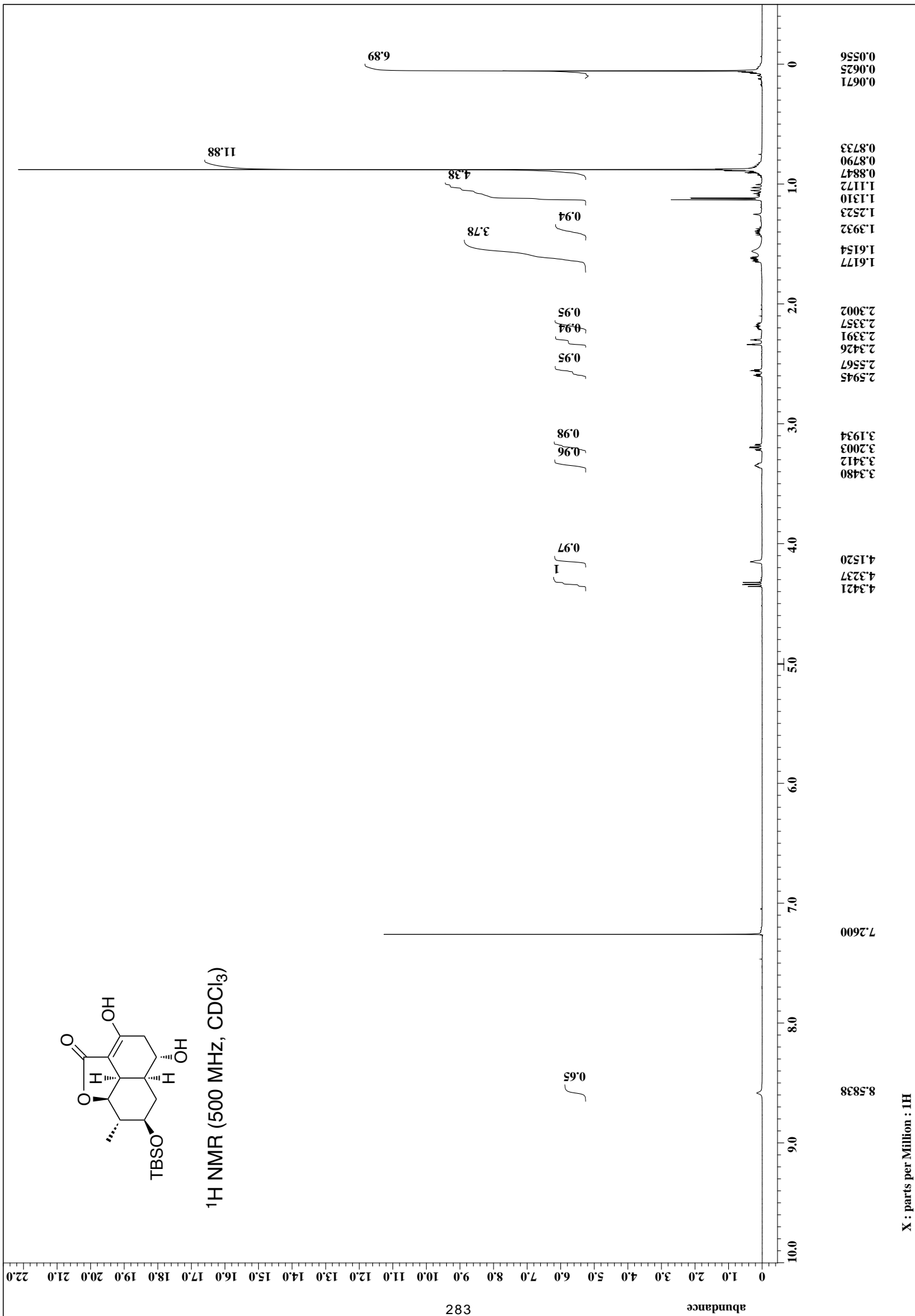


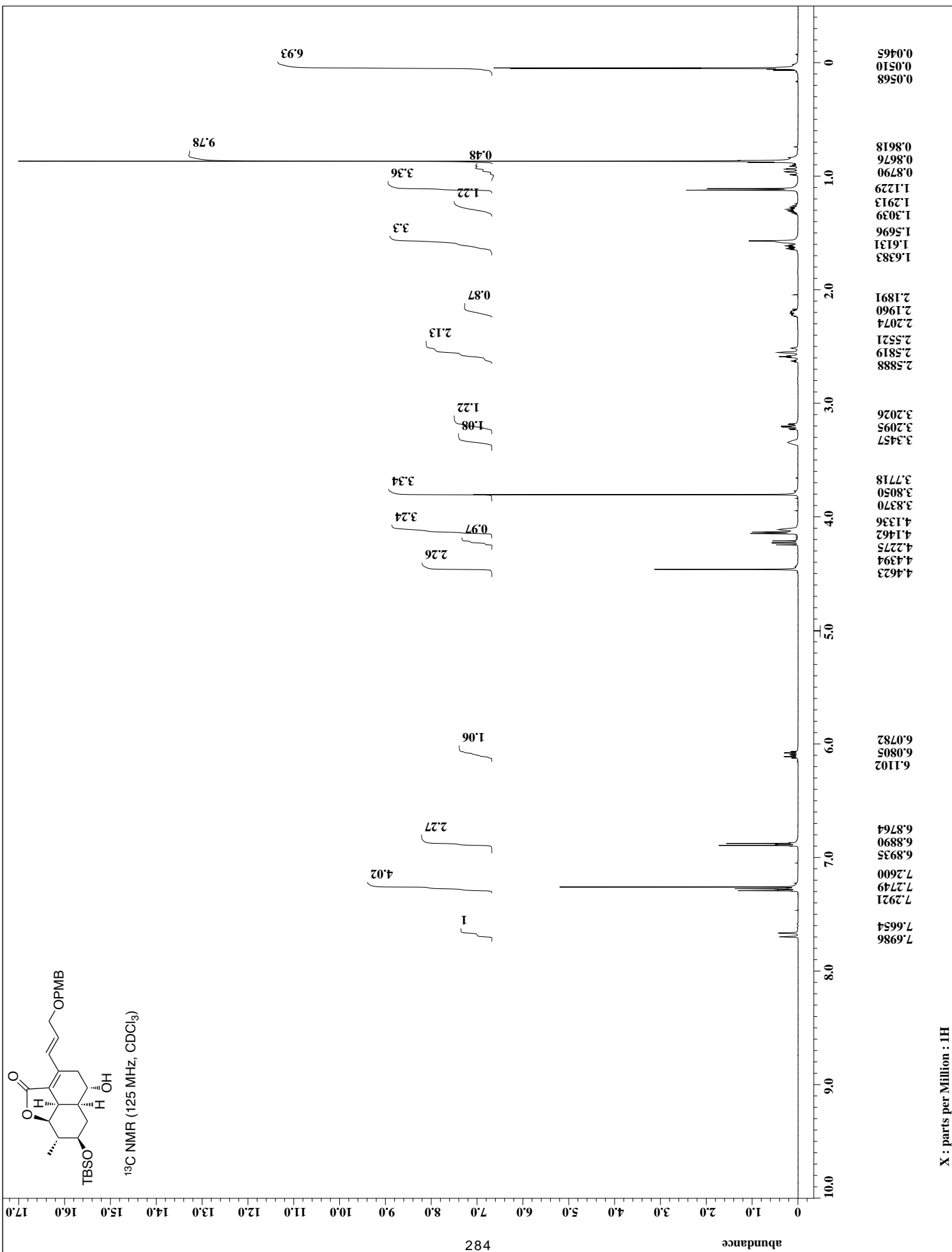


^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

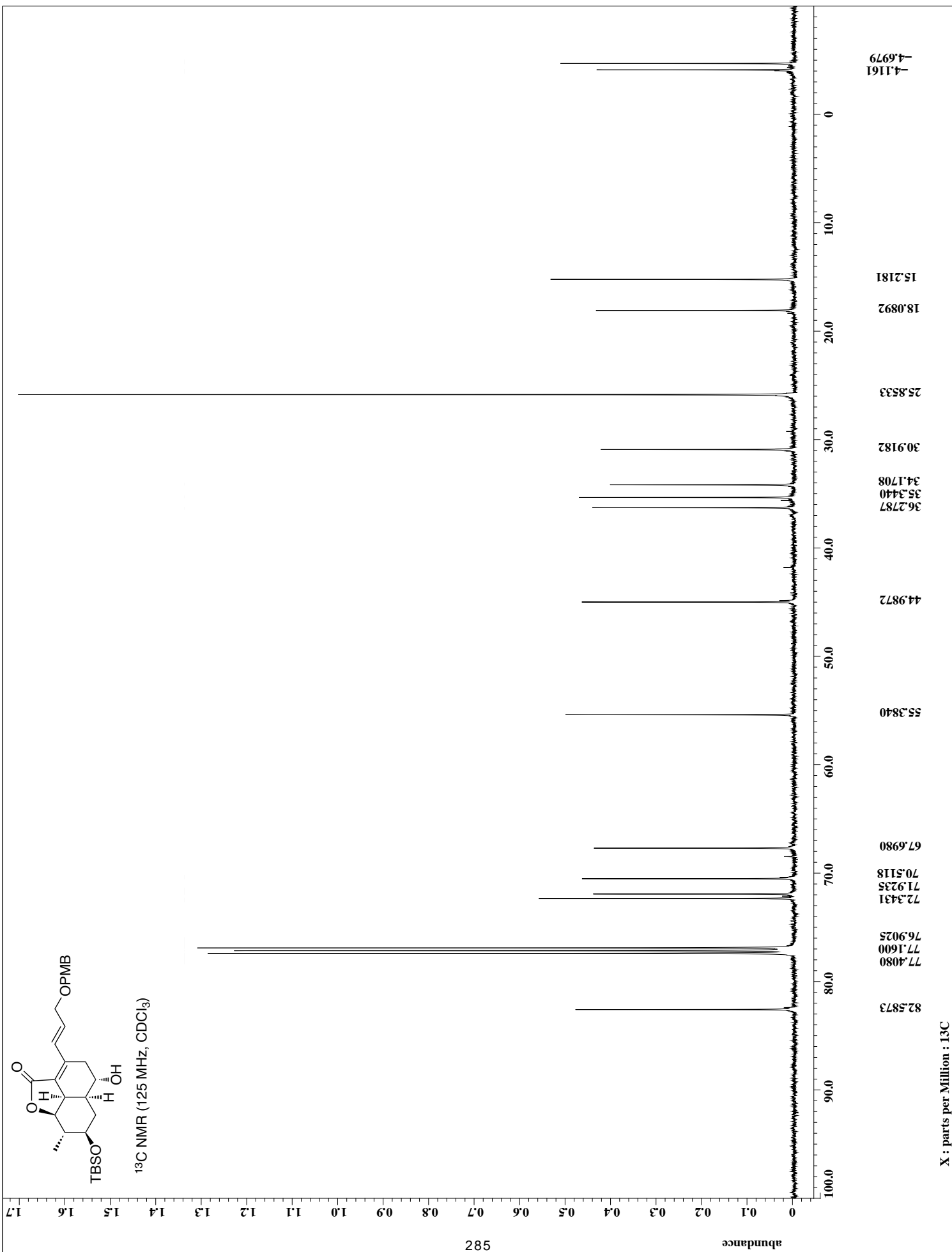


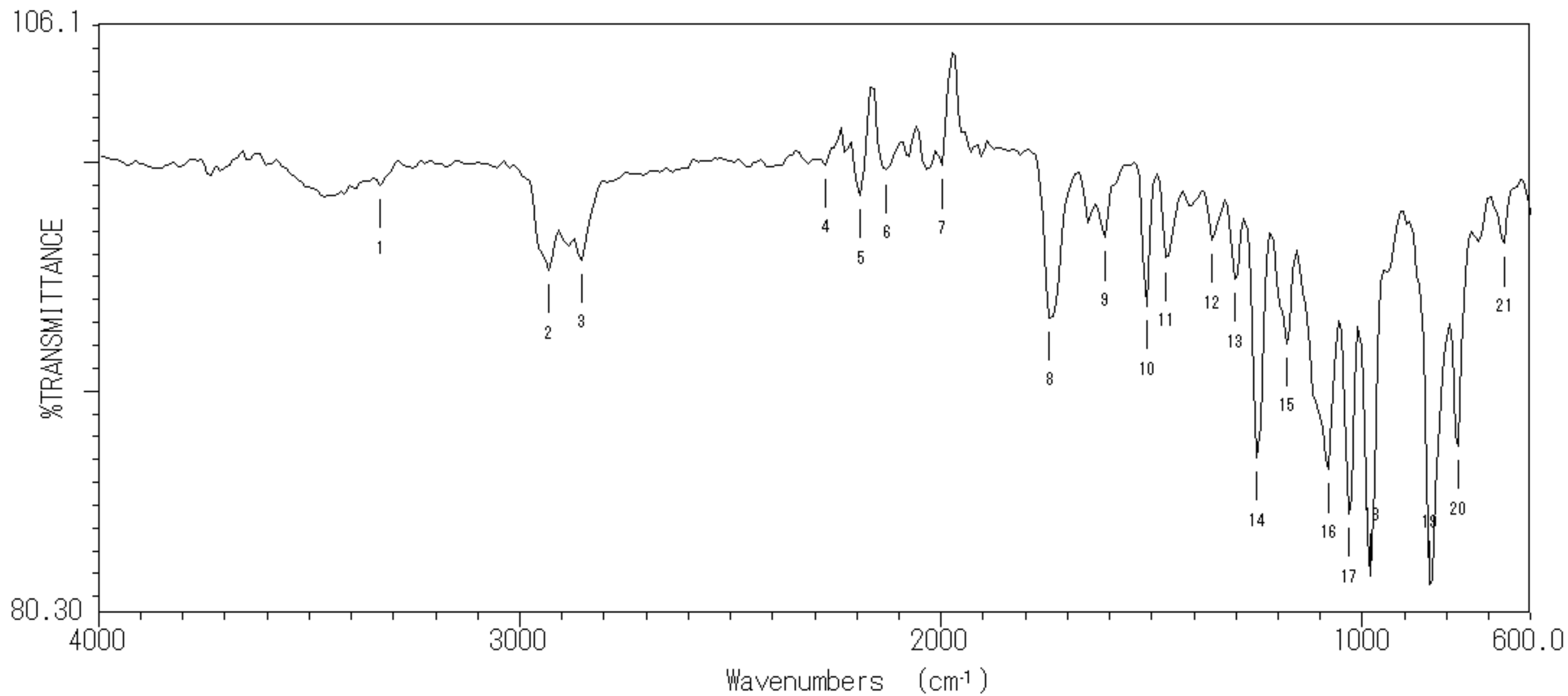




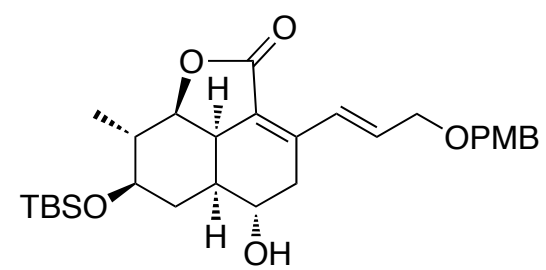


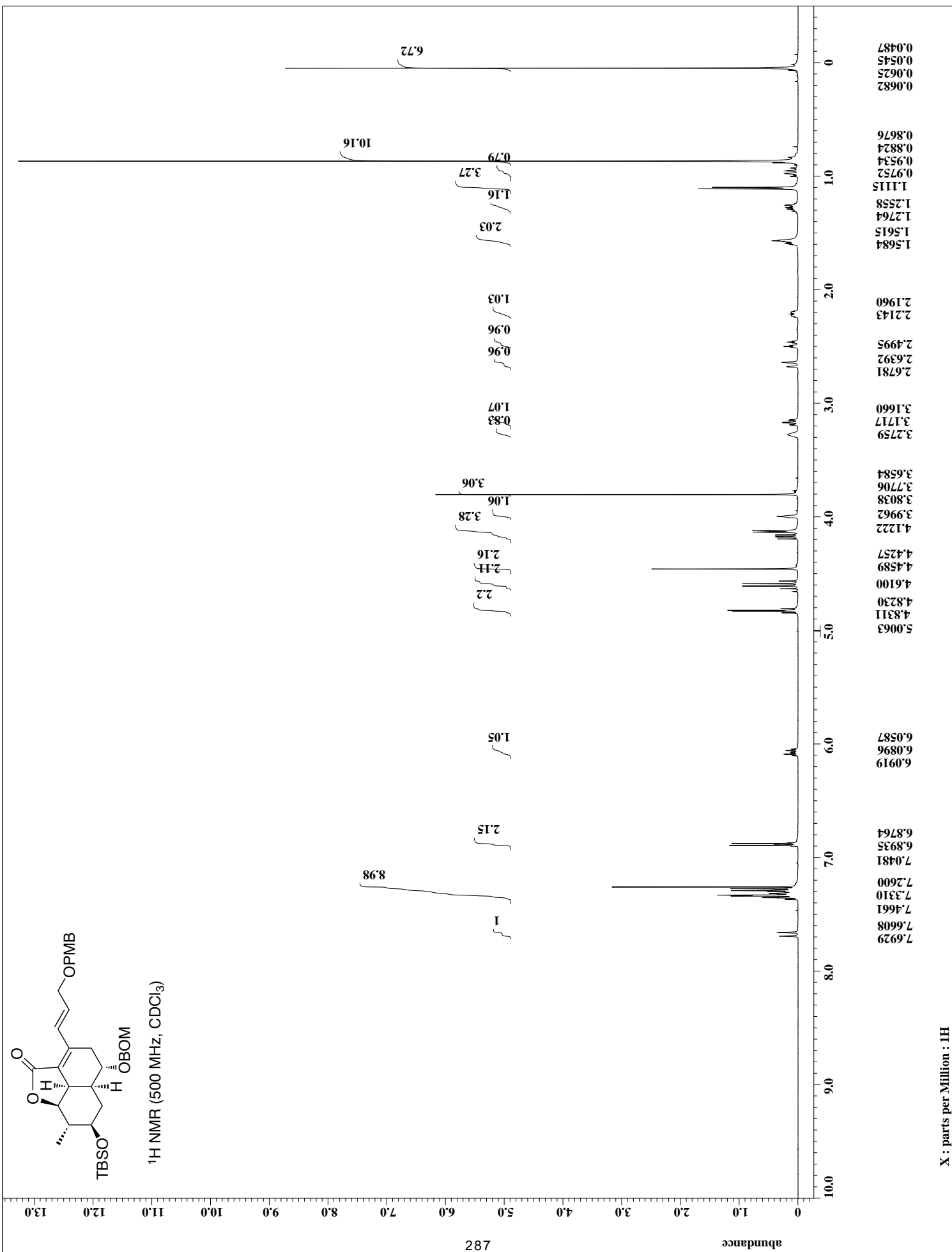
X : parts per Million : 1H



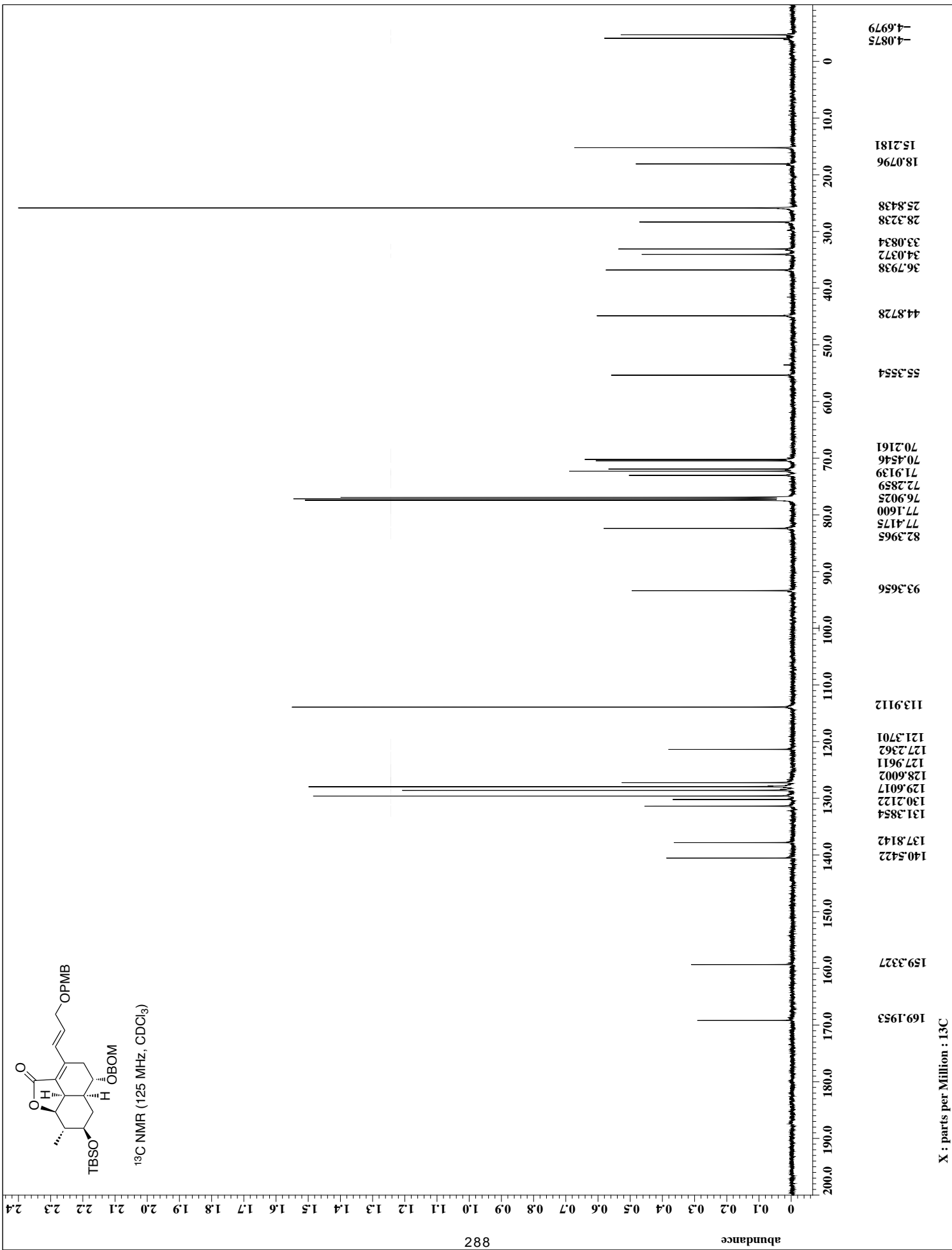


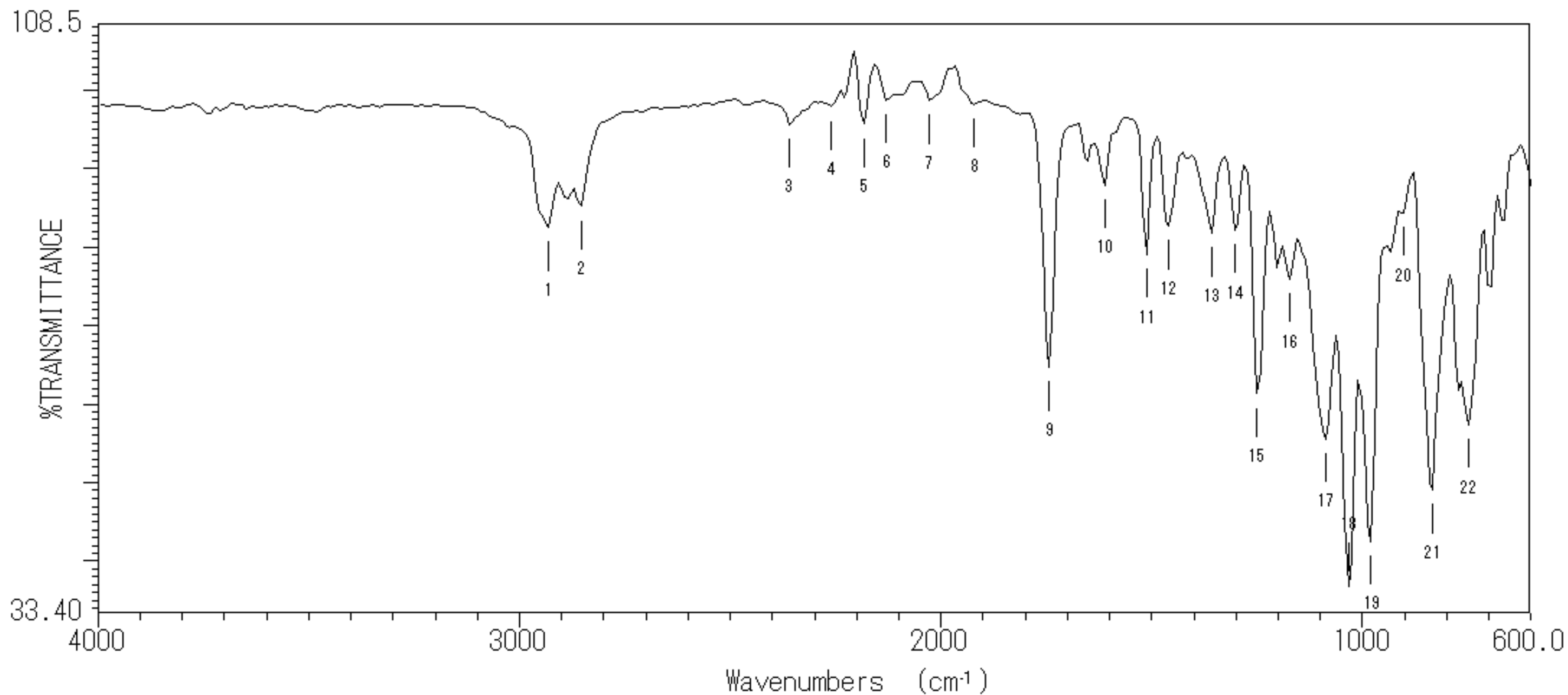
ピーク番号	波数(cm ⁻¹)	透過率(%)	ピーク番号	波数(cm ⁻¹)	透過率
01	3332.39	99.0238	13	1303.64	94.9
02	2931.27	95.2924	14	1249.65	87.0
03	2854.13	95.7432	15	1180.22	92.0
04	2275.59	99.9157	16	1079.94	86.5
05	2190.74	98.5623	17	1033.66	84.6
06	2129.03	99.6793	18	979.661	81.8
07	1997.89	99.8896	19	840.812	81.5
08	1743.33	93.2213	20	771.387	87.5
09	1612.20	96.7198	21	663.393	96.4
10	1511.92	93.7129	22	586.254	96.9
11	1465.63	95.8320	23	524.543	96.7
12	1357.64	96.6049			



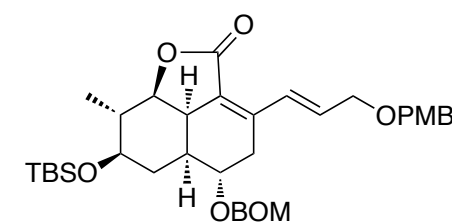


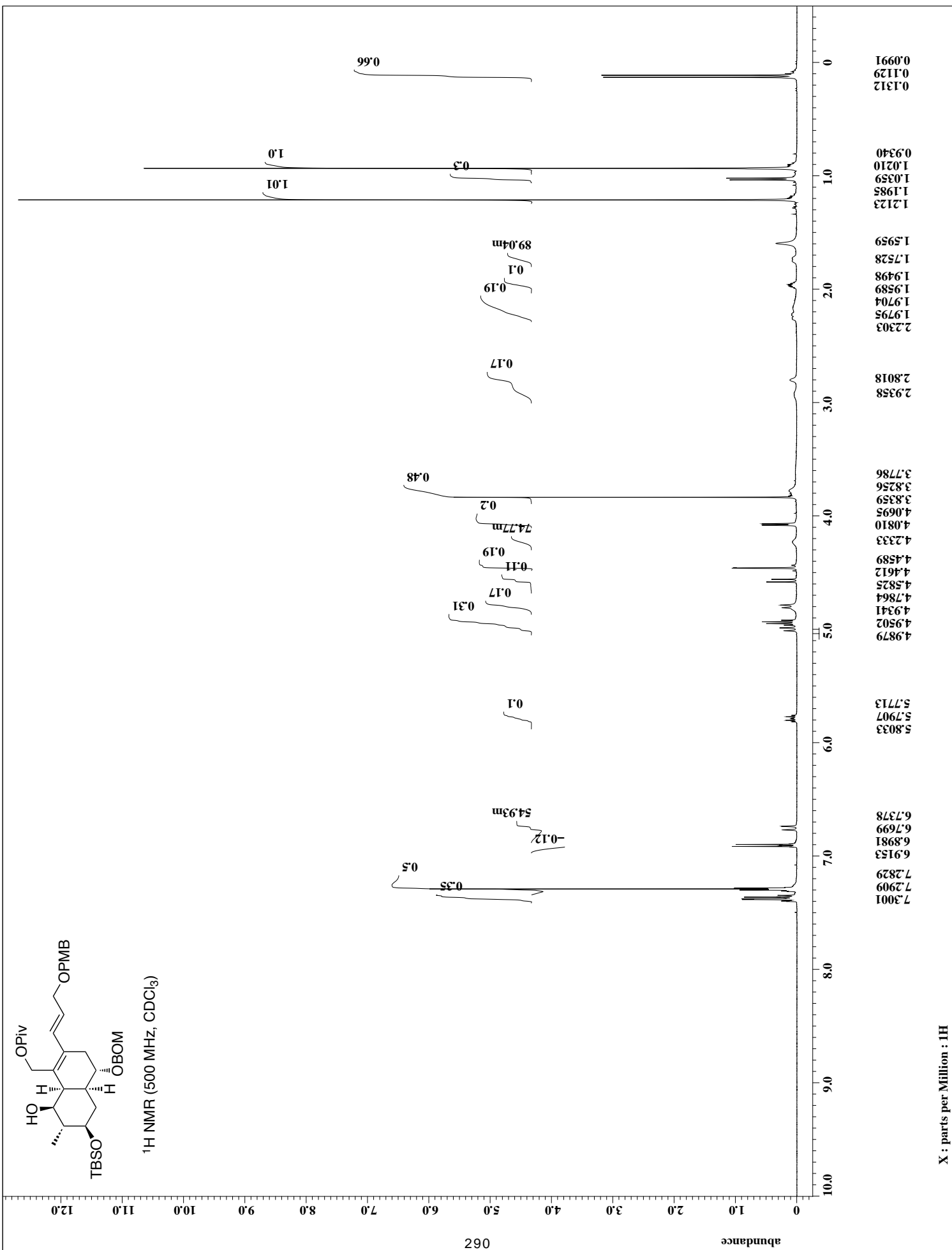
X : parts per Million : 1H

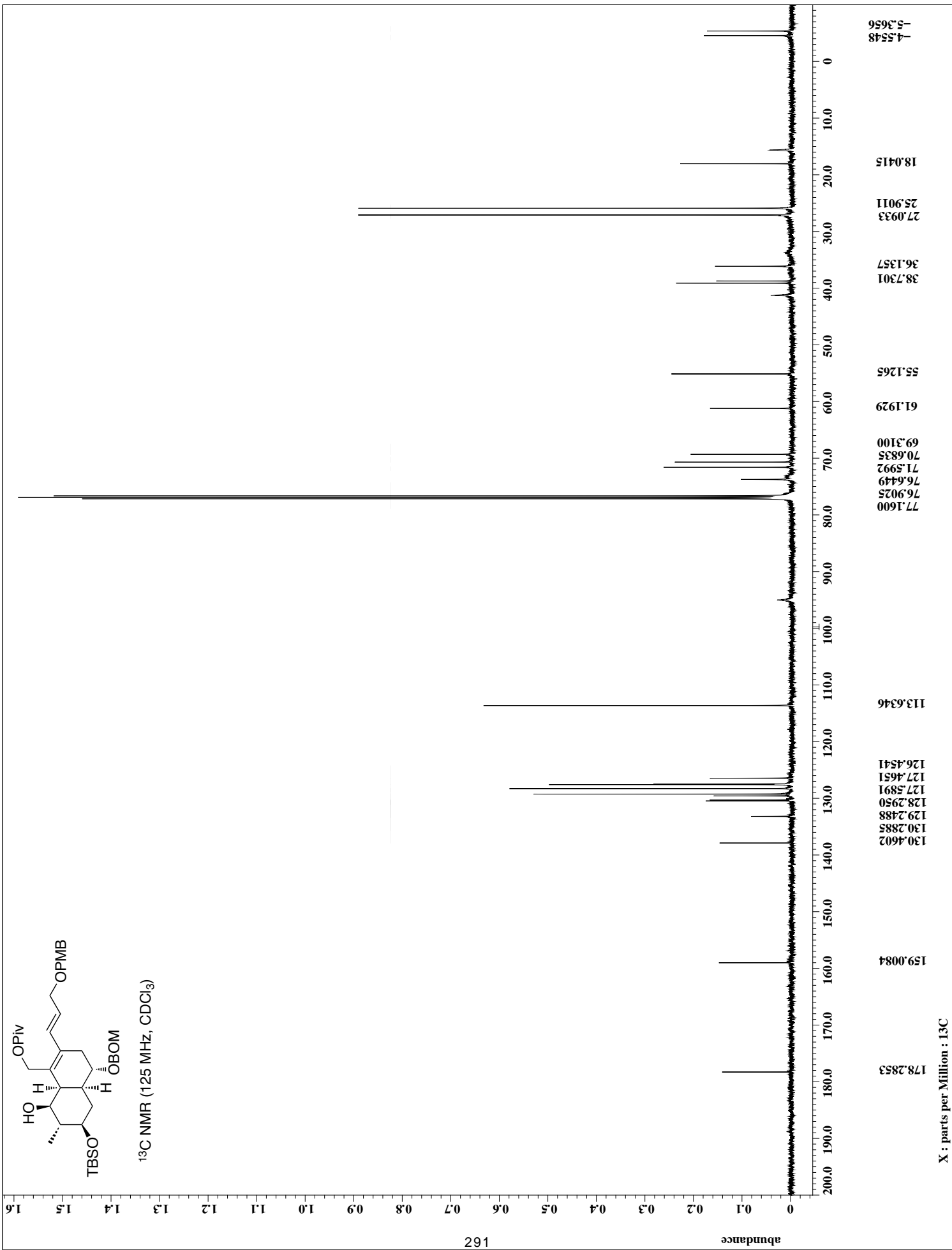


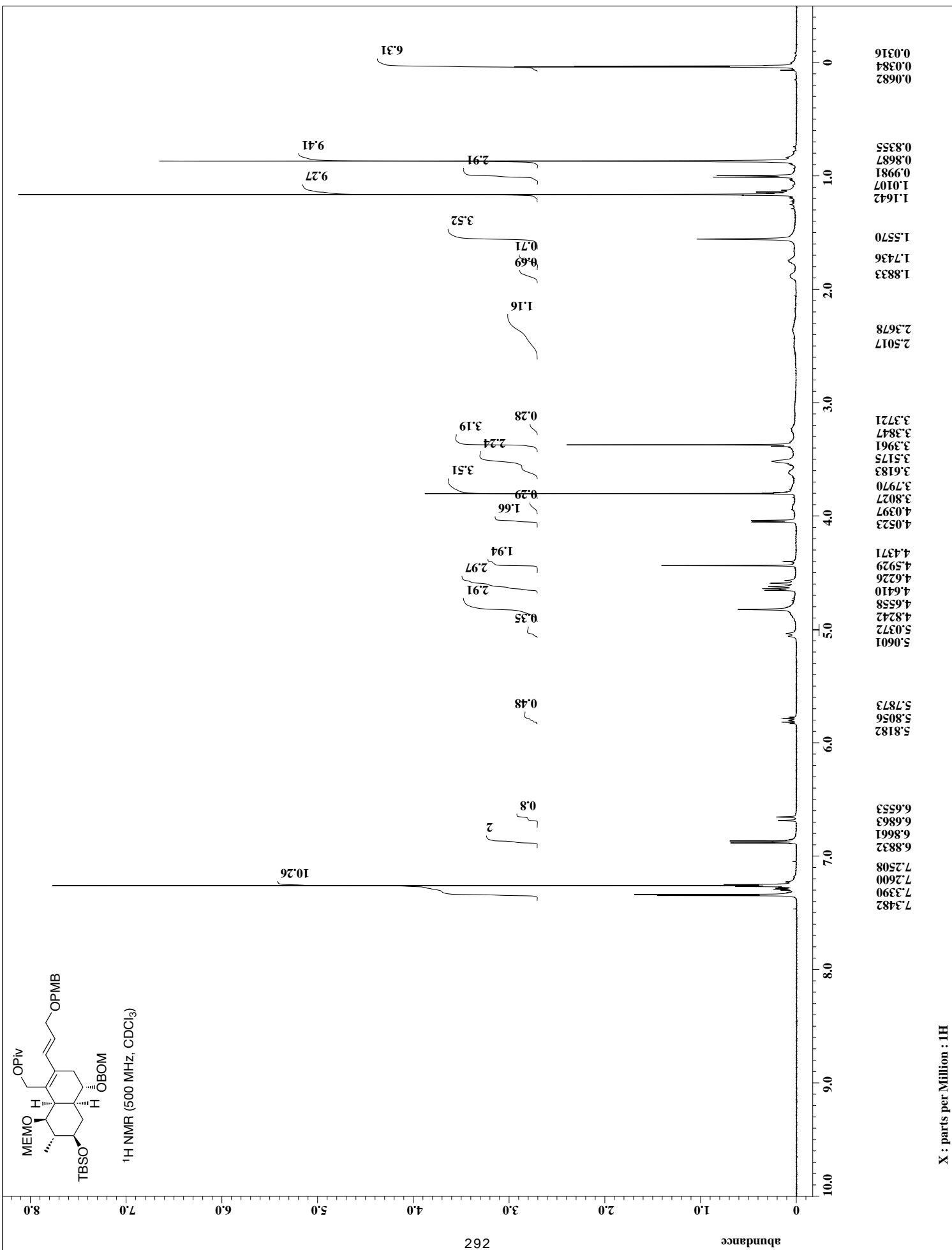


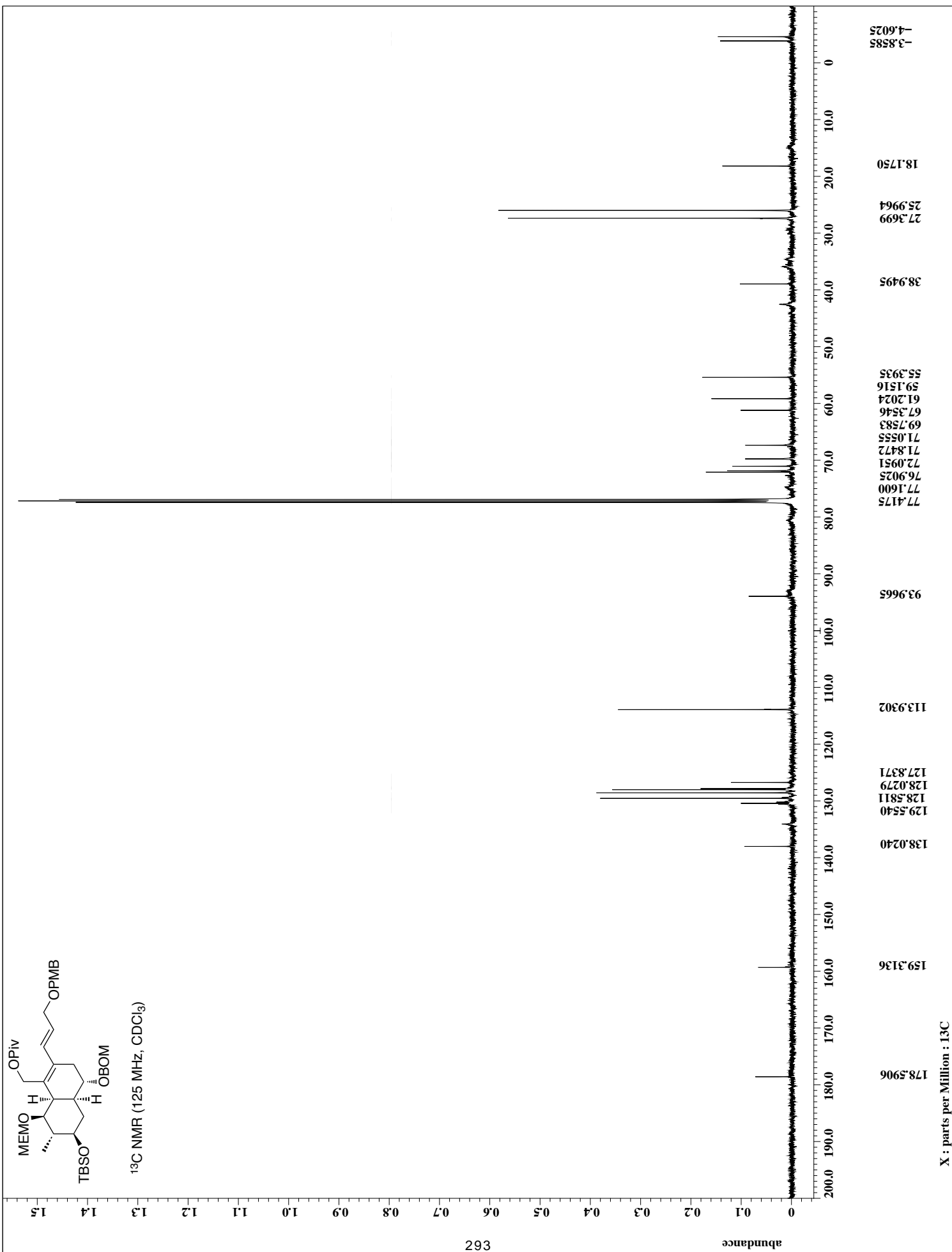
ピーク番号	波数(cm ⁻¹)	透過率(%)	ピーク番号	波数(cm ⁻¹)	透過率
01	2931.27	82.4921	13	1357.64	81.7
02	2854.13	85.2440	14	1303.64	82.1
03	2360.44	95.6118	15	1249.65	61.3
04	2260.16	97.8933	16	1172.51	75.8
05	2183.02	95.7067	17	1087.66	55.5
06	2129.03	98.7852	18	1033.66	36.8
07	2028.75	98.6459	19	979.661	42.5
08	1920.75	98.2688	20	902.523	84.3
09	1743.33	64.6687	21	833.098	49.0
10	1612.20	87.9572	22	748.245	57.4
11	1511.92	79.0320	23	578.540	86.0
12	1457.92	82.6509	24	516.829	86.3



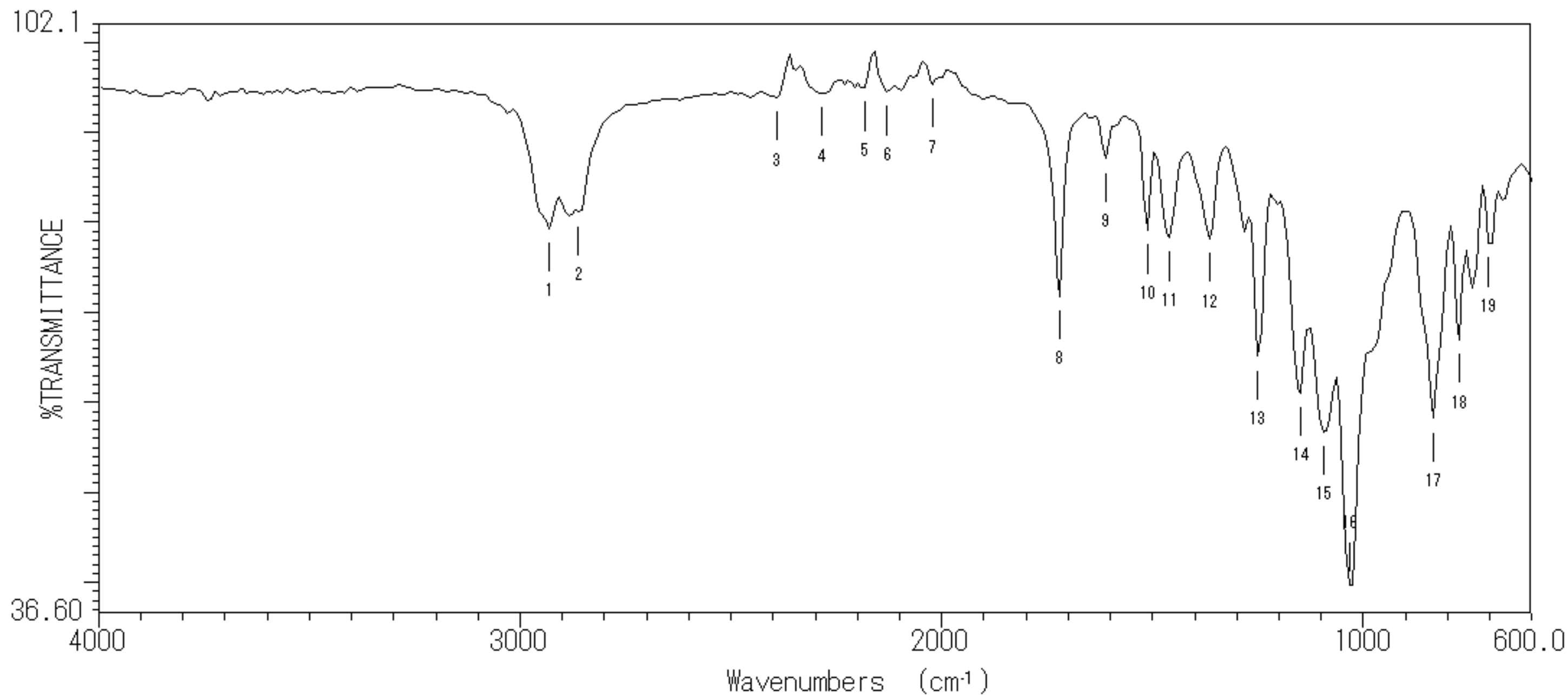




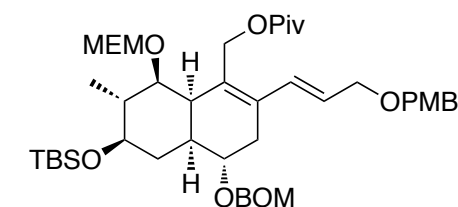


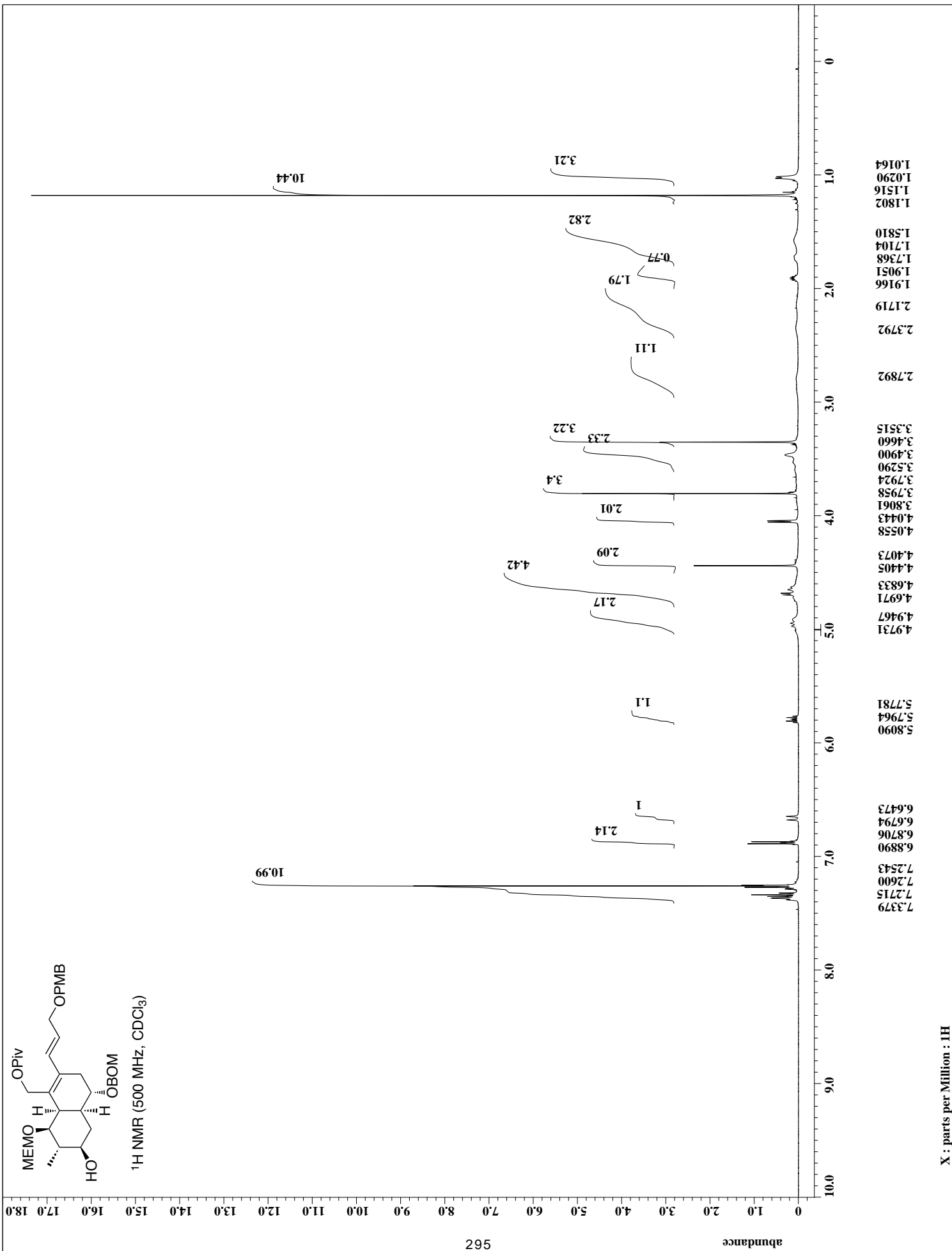


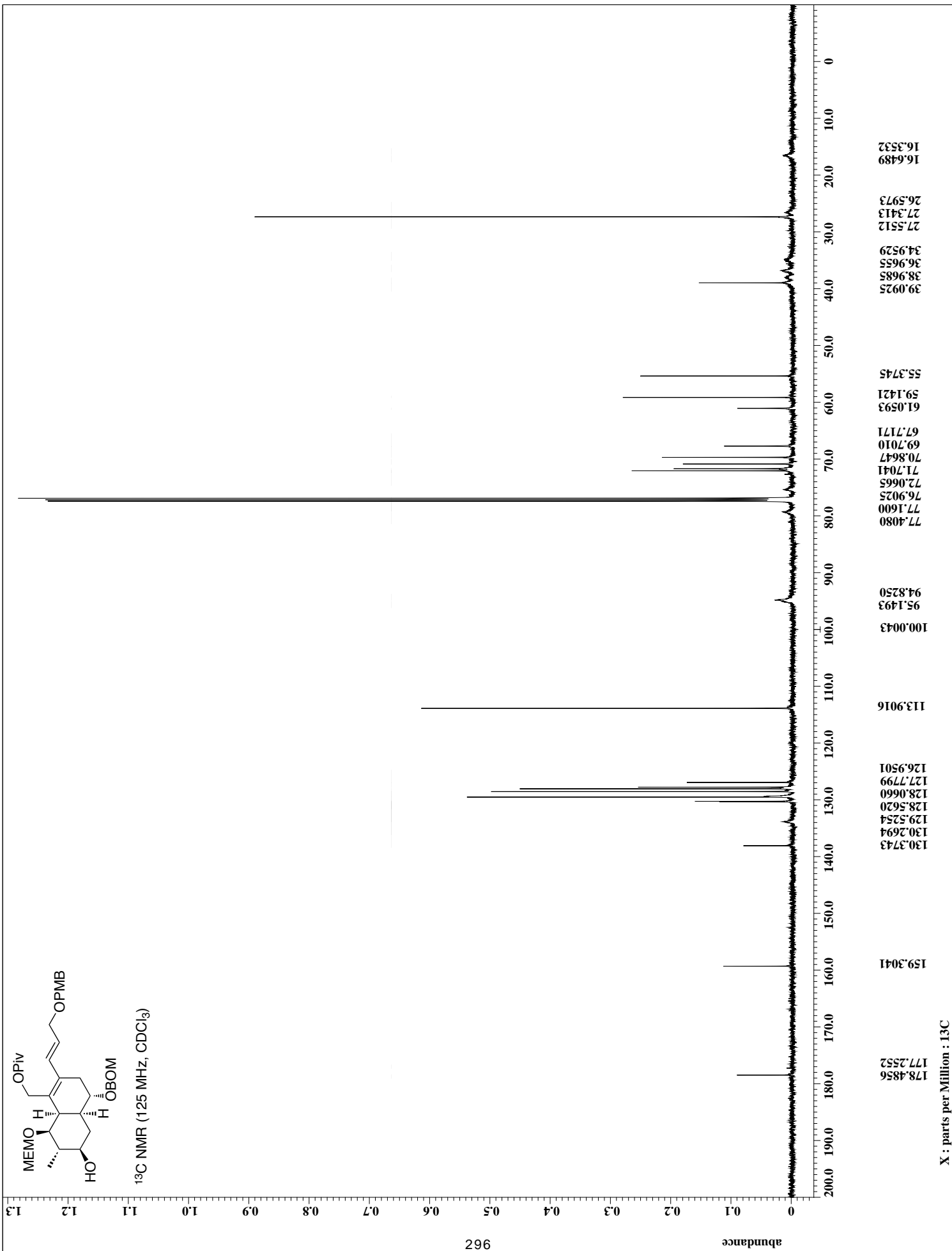
X : parts per Million : 13C



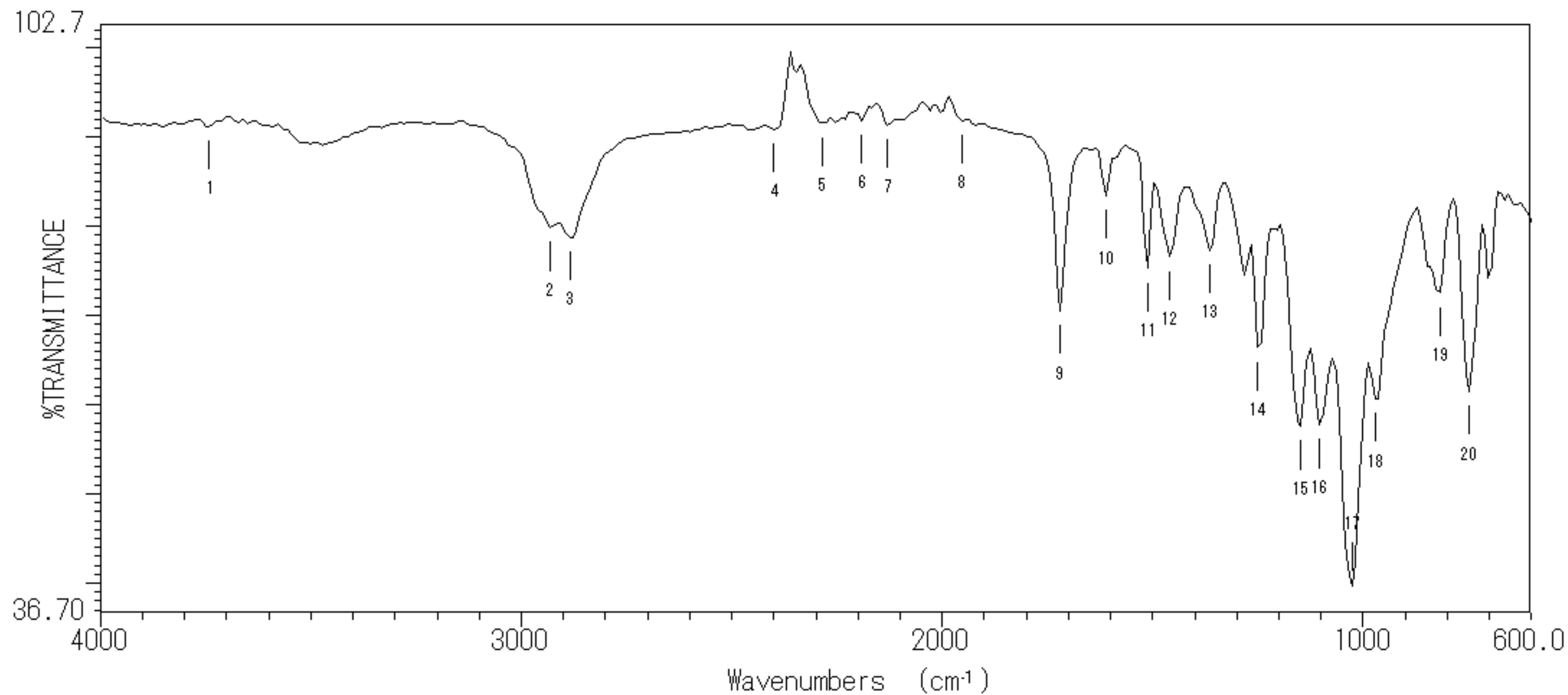
ピーク番号	波数(cm ⁻¹)	透過率(%)	ピーク番号	波数(cm ⁻¹)	透過
01	2931.27	79.3707	13	1249.65	65.1
02	2861.84	81.1198	14	1149.37	61.0
03	2391.30	93.9045	15	1095.37	56.7
04	2283.30	94.3464	16	1033.66	39.6
05	2183.02	94.9796	17	833.098	58.2
06	2129.03	94.4829	18	771.387	66.9
07	2021.03	95.3435	19	701.962	77.6
08	1720.19	71.8005	20	578.540	82.6
09	1612.20	87.0919	21	509.115	81.3
10	1511.92	79.0942	22	408.835	78.5
11	1457.92	78.2926			
12	1365.35	78.2158			



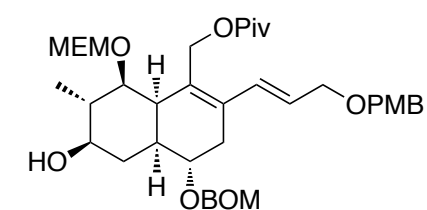


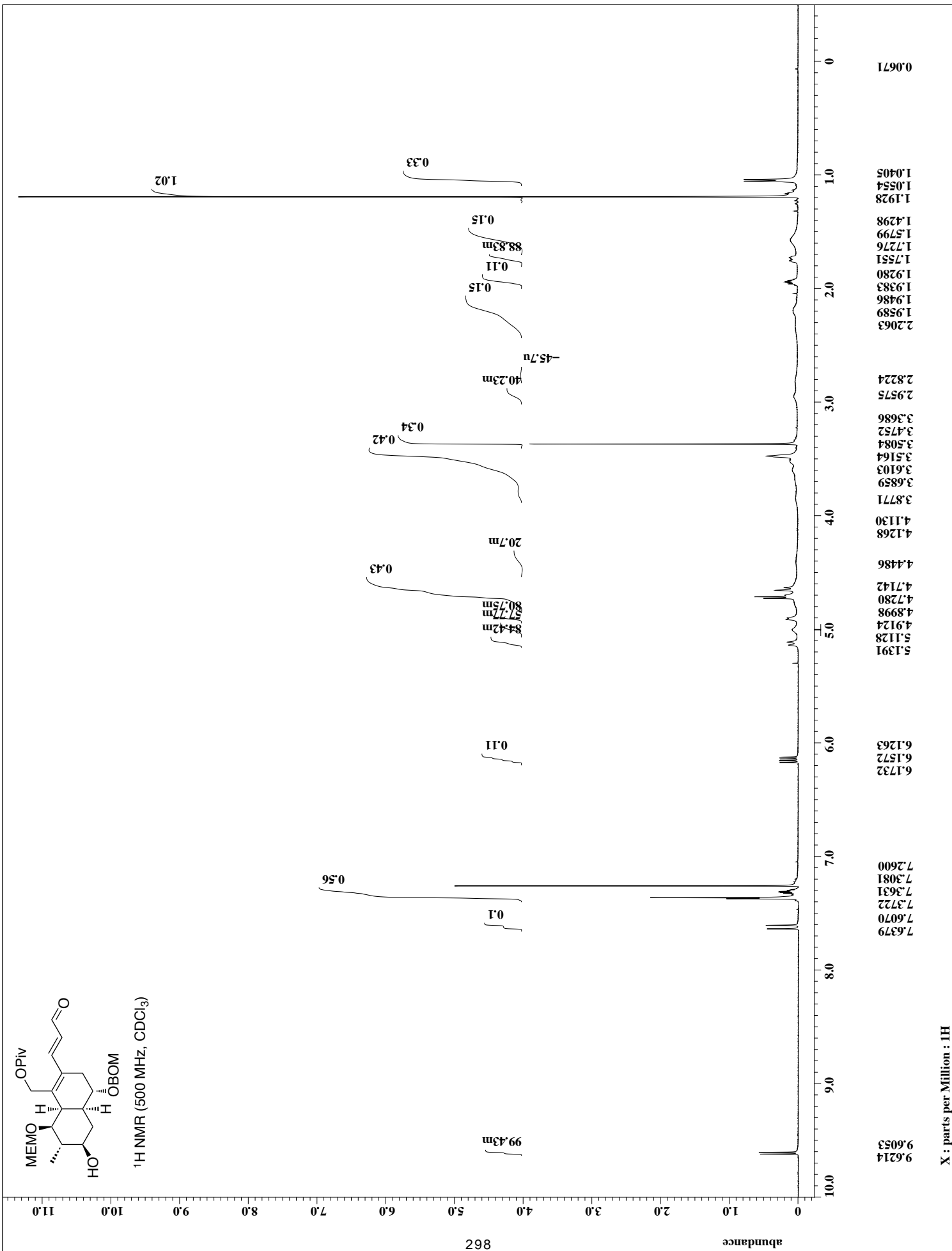


X : parts per Million : 13C

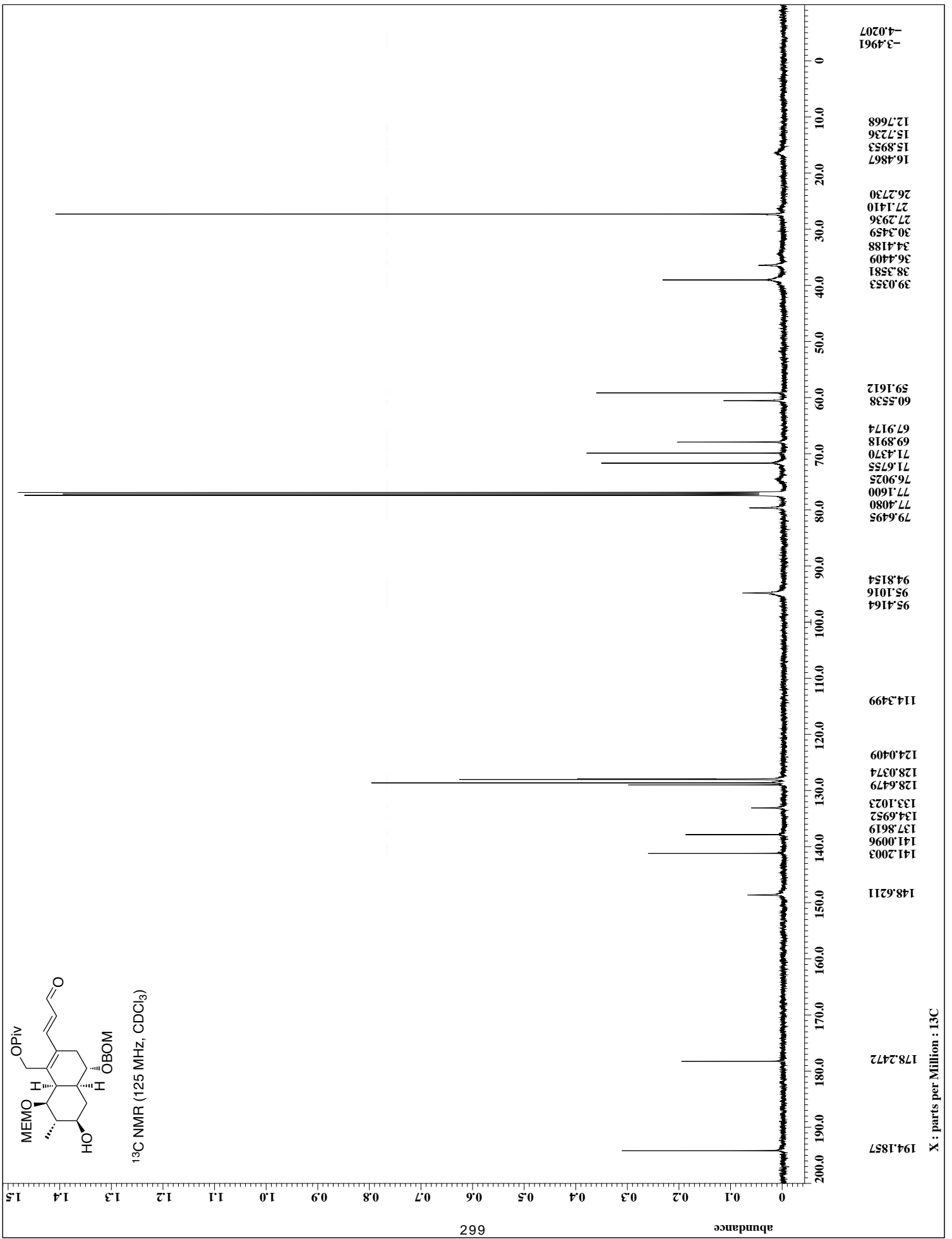


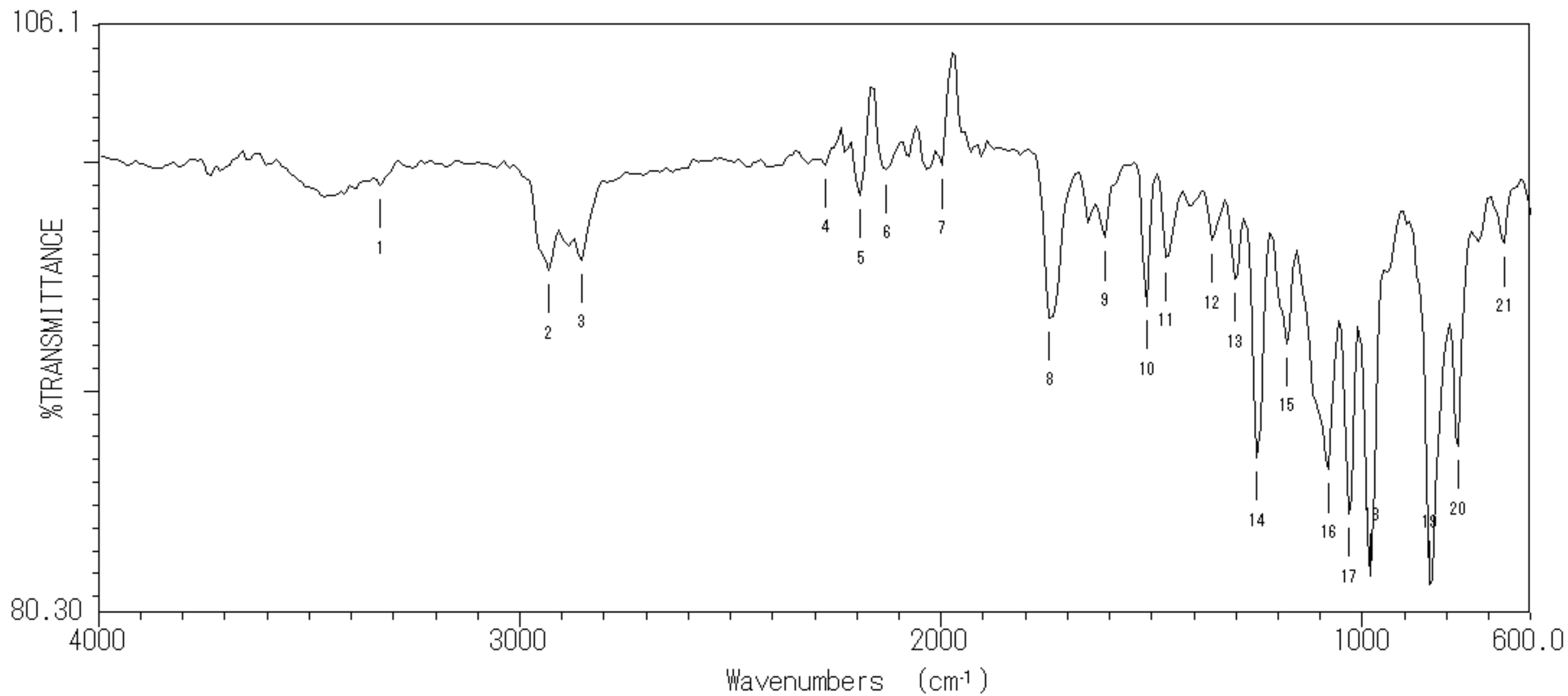
ピーク番号	波数(cm ⁻¹)	透過率(%)	ピーク番号	波数(cm ⁻¹)	透過
01	3741.23	91.2278	13	1365.35	77.3
02	2931.27	79.8469	14	1249.65	66.4
03	2884.99	78.8164	15	1149.37	57.5
04	2399.01	90.9432	16	1103.08	57.7
05	2283.30	91.6061	17	1025.94	39.7
06	2190.74	91.8773	18	971.947	60.6
07	2129.03	91.4082	19	817.670	72.5
08	1951.61	91.8984	20	748.245	61.4
09	1720.19	70.5337	21	578.540	78.3
10	1612.20	83.4788	22	516.829	76.3
11	1511.92	75.2682			
12	1457.92	76.5529			



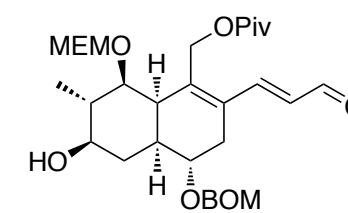


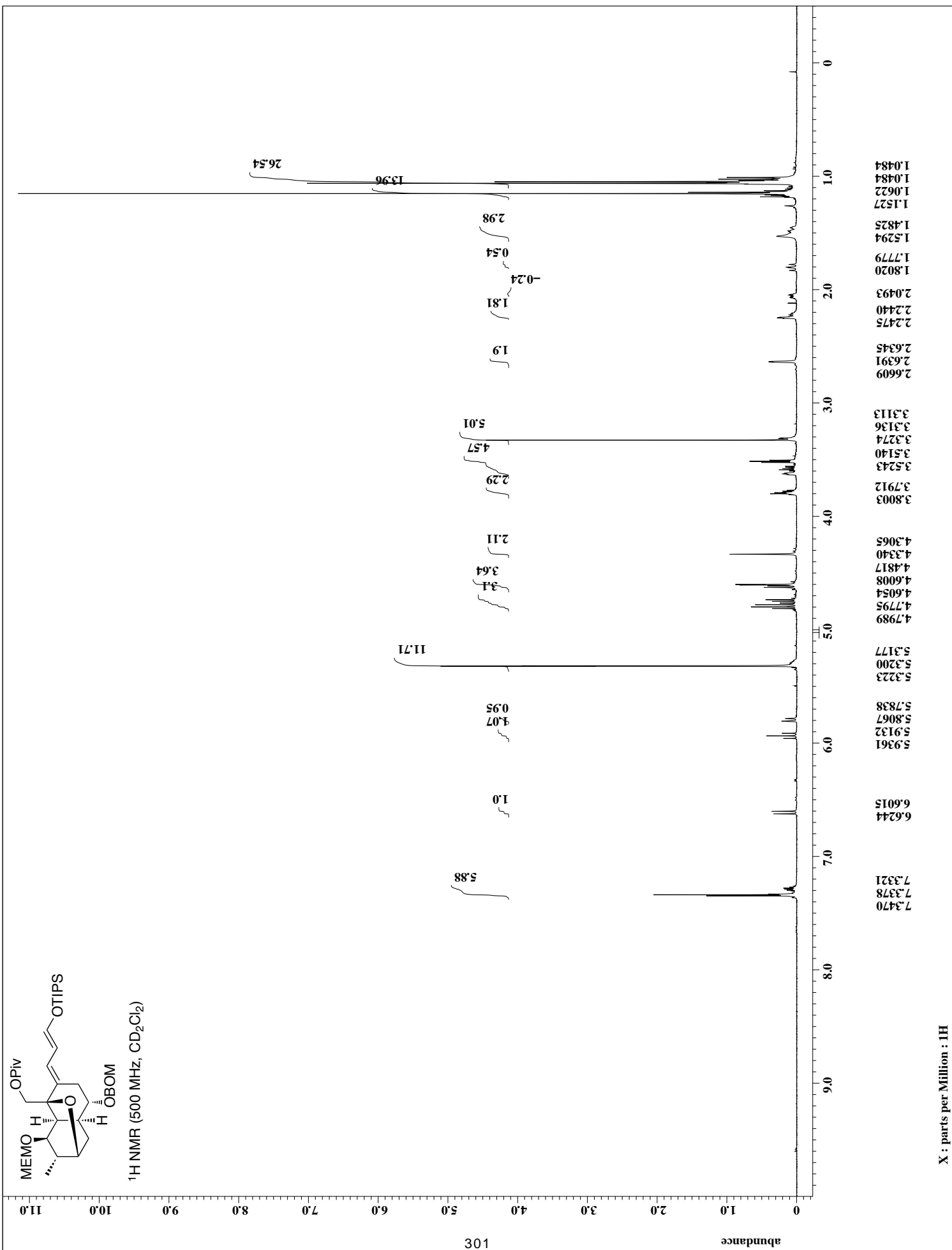
X : parts per Million : 1H

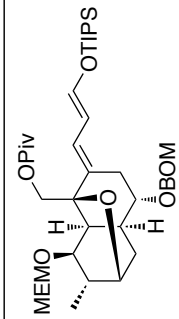




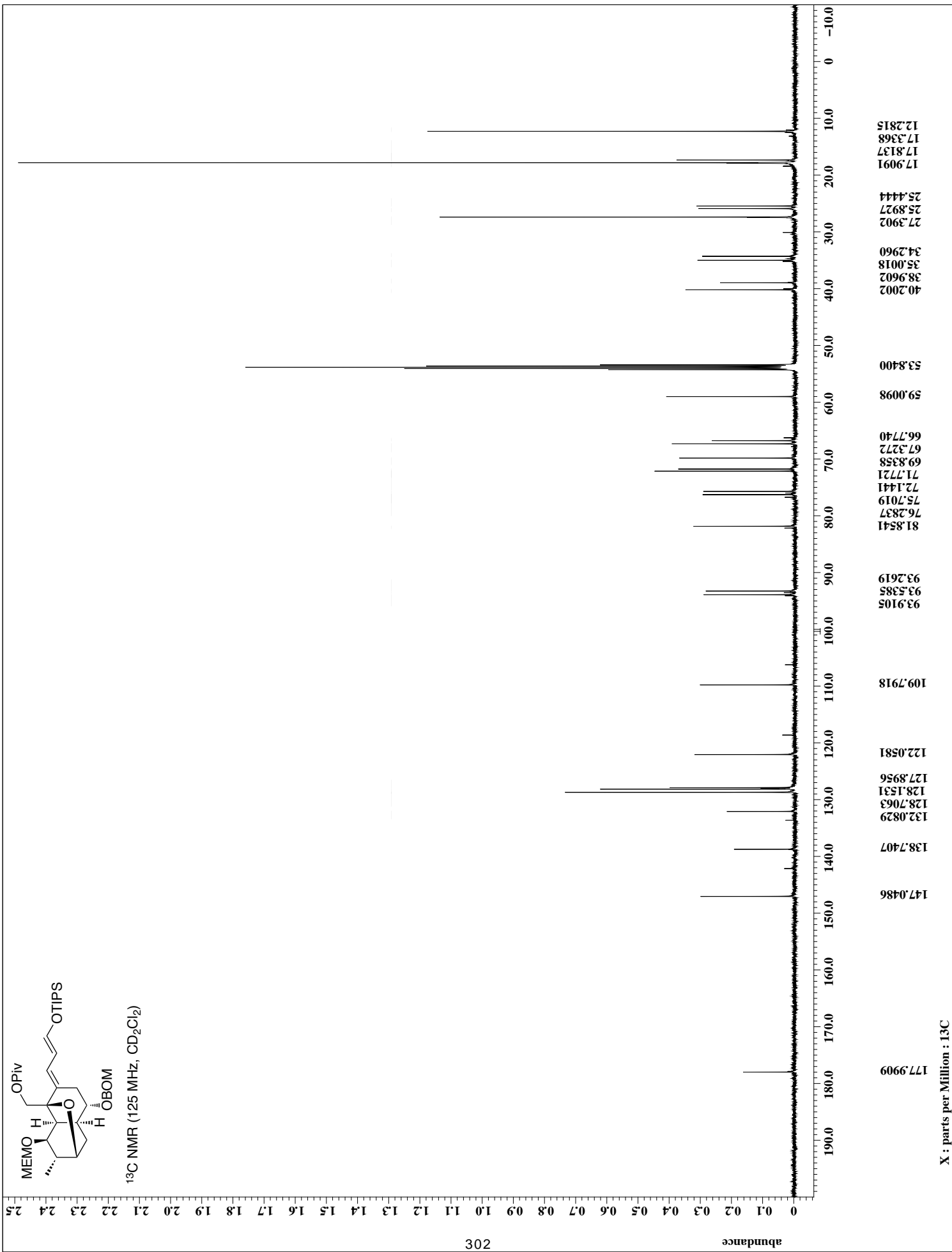
ピーク番号	波数(cm ⁻¹)	透過率(%)	ピーク番号	波数(cm ⁻¹)	透過率
01	3332.39	99.0238	13	1303.64	94.9
02	2931.27	95.2924	14	1249.65	87.0
03	2854.13	95.7432	15	1180.22	92.0
04	2275.59	99.9157	16	1079.94	86.5
05	2190.74	98.5623	17	1033.66	84.6
06	2129.03	99.6793	18	979.661	81.8
07	1997.89	99.8896	19	840.812	81.5
08	1743.33	93.2213	20	771.387	87.5
09	1612.20	96.7198	21	663.393	96.4
10	1511.92	93.7129	22	586.254	96.9
11	1465.63	95.8320	23	524.543	96.7
12	1357.64	96.6049			

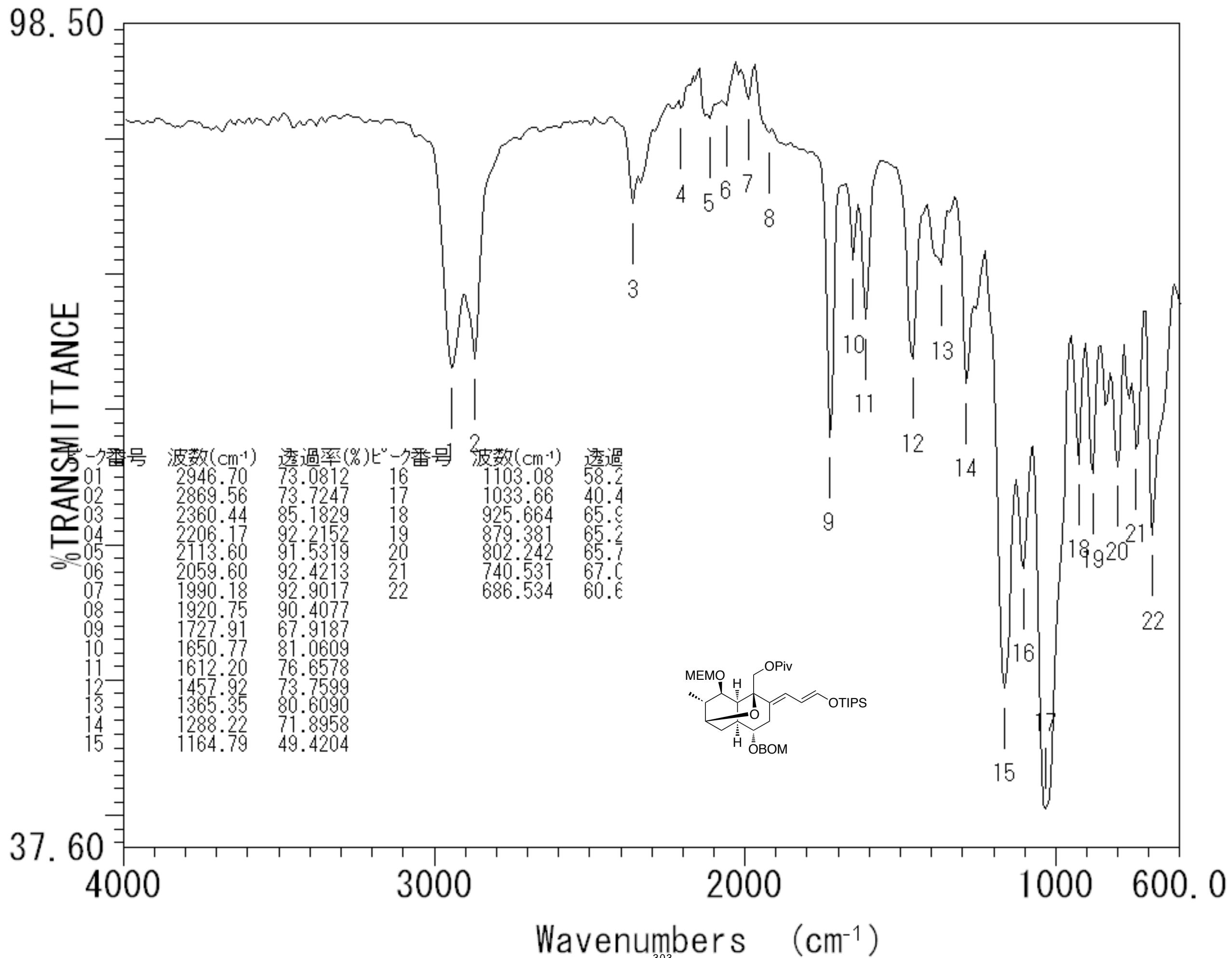


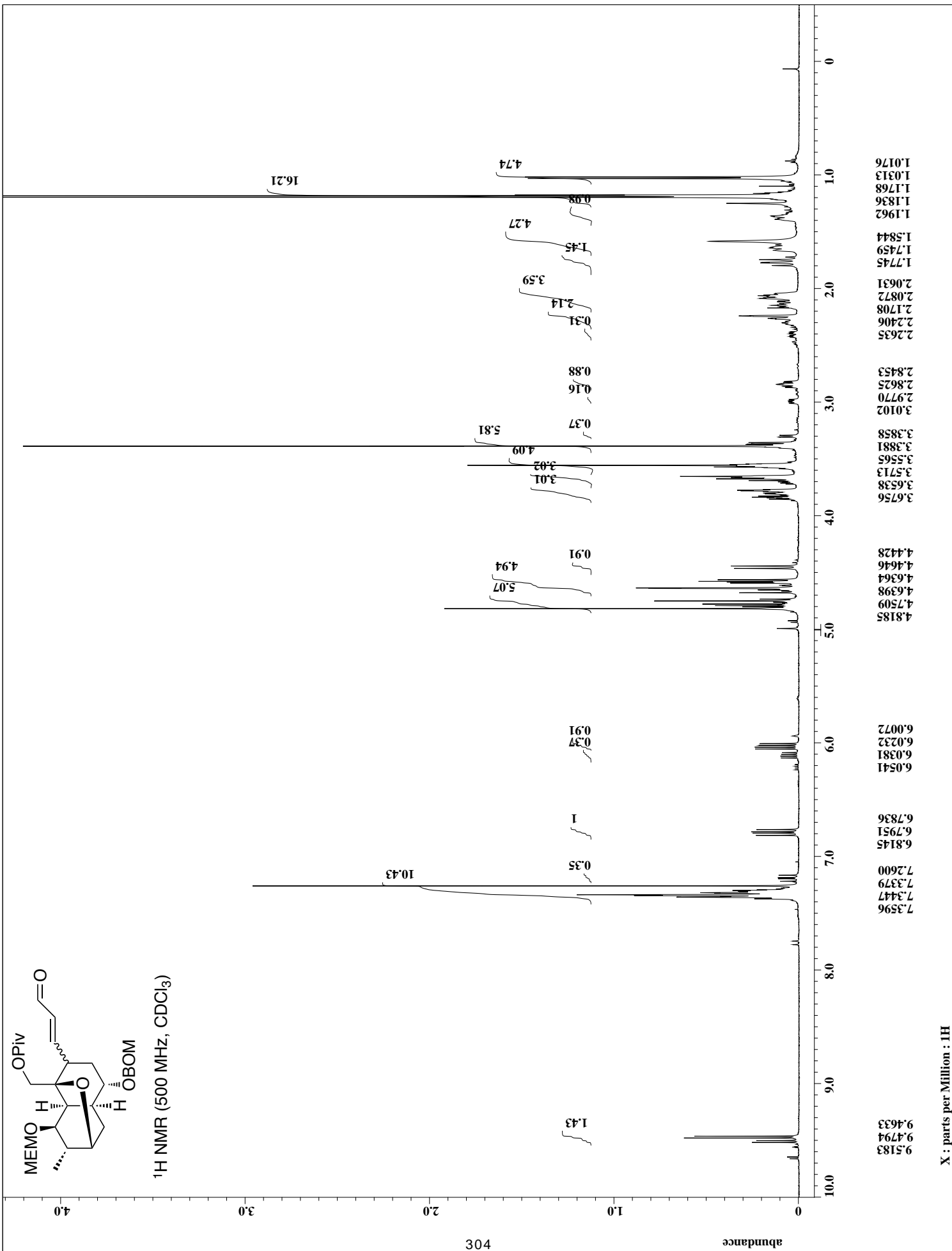


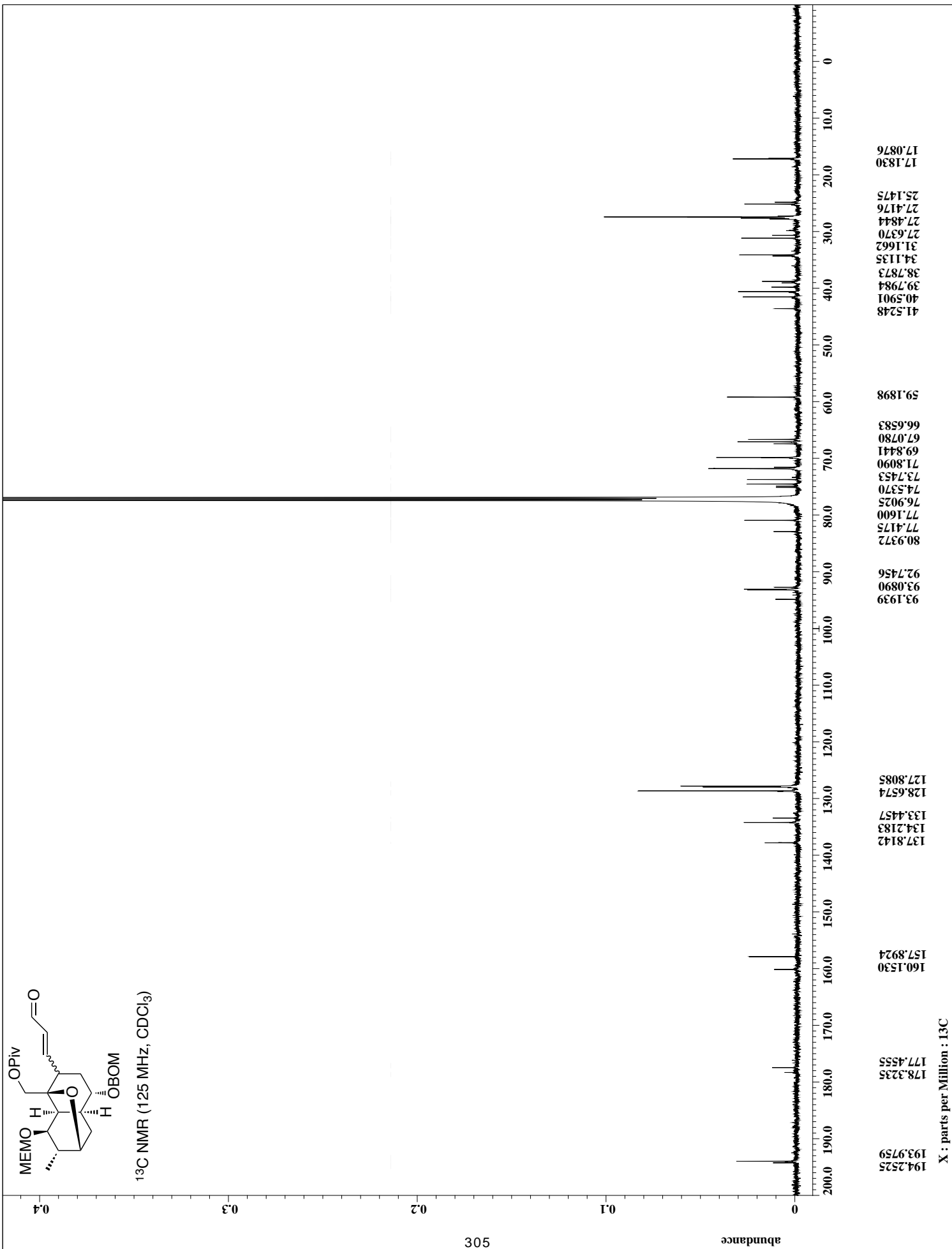


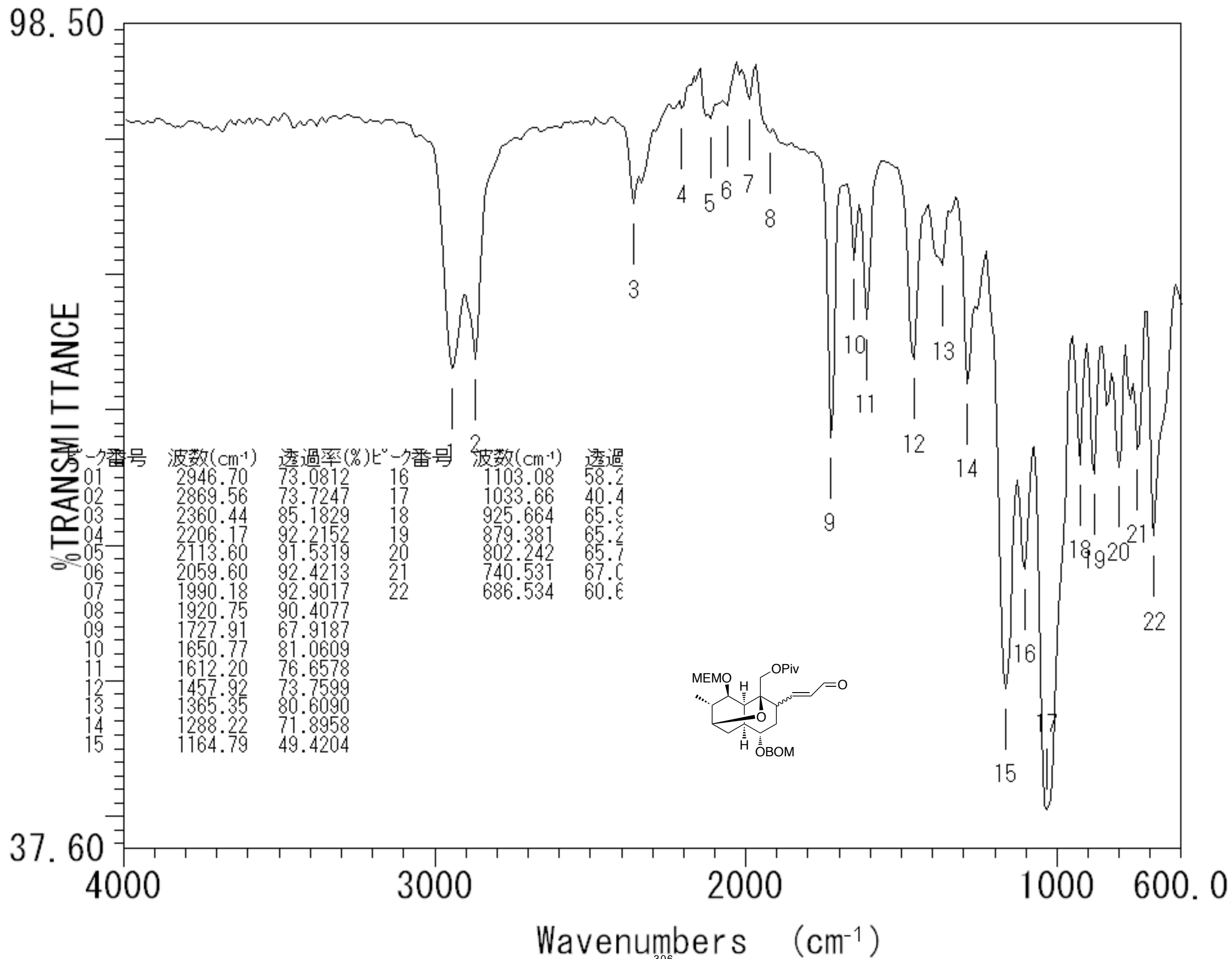
^{13}C NMR (125 MHz, CD_2Cl_2)

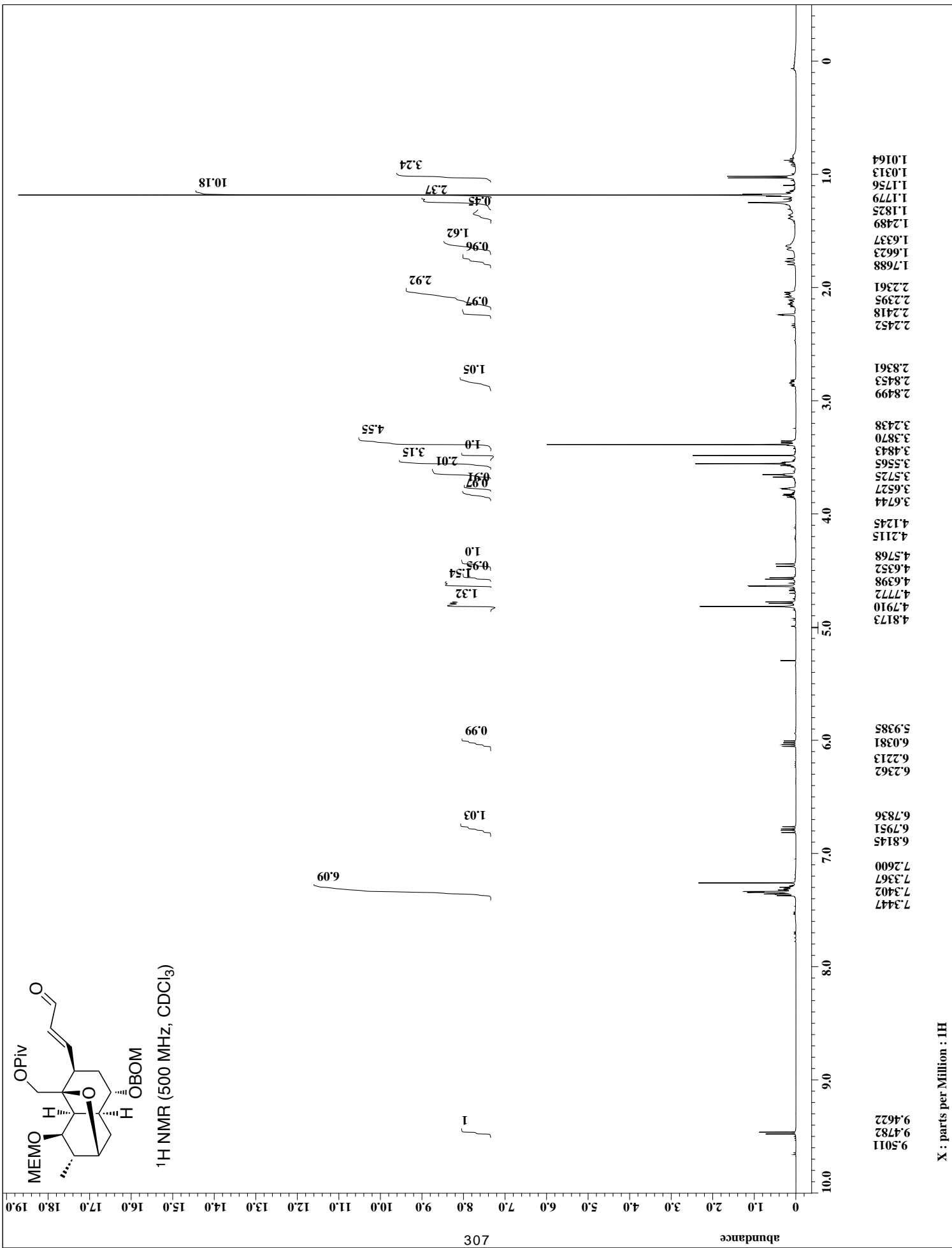




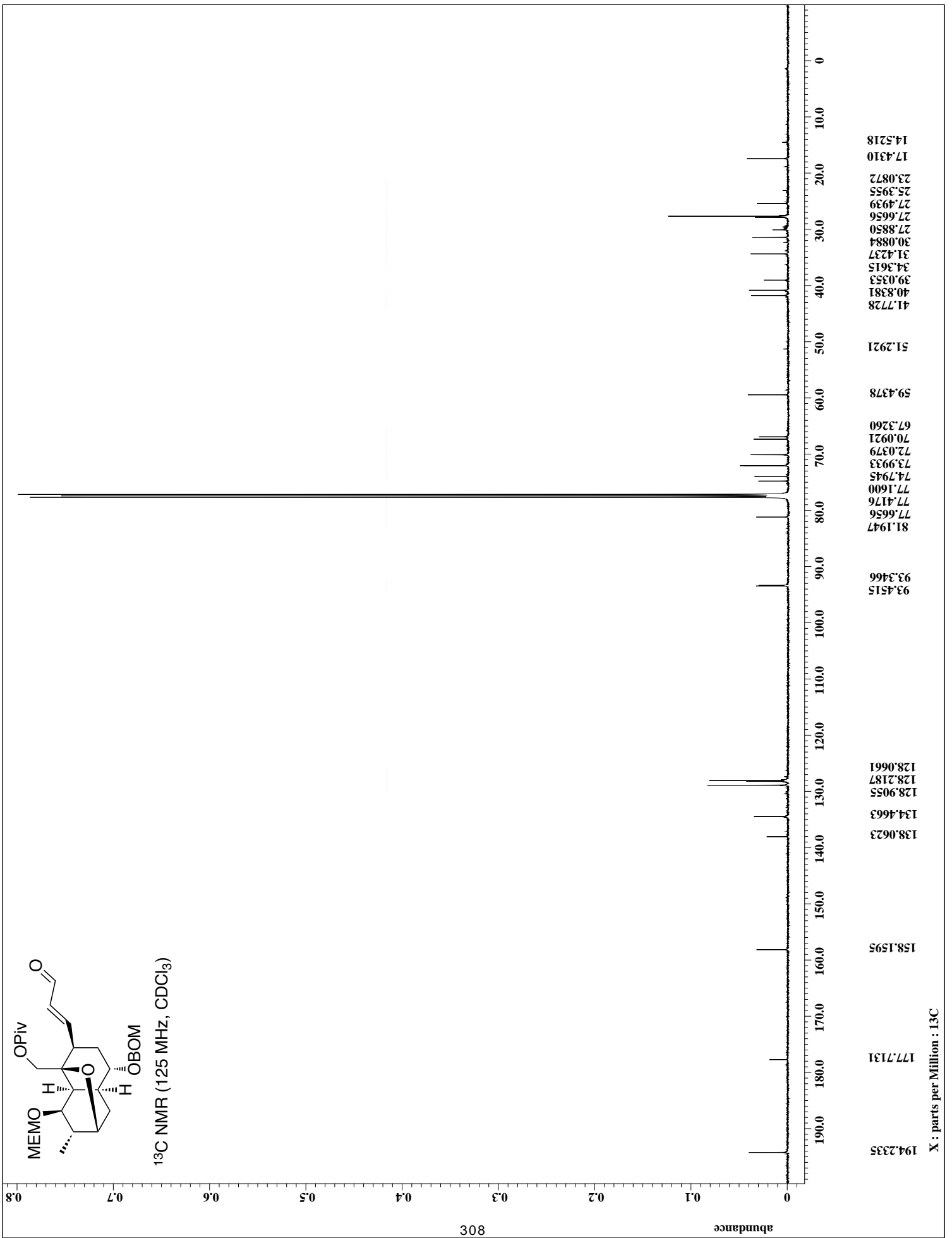


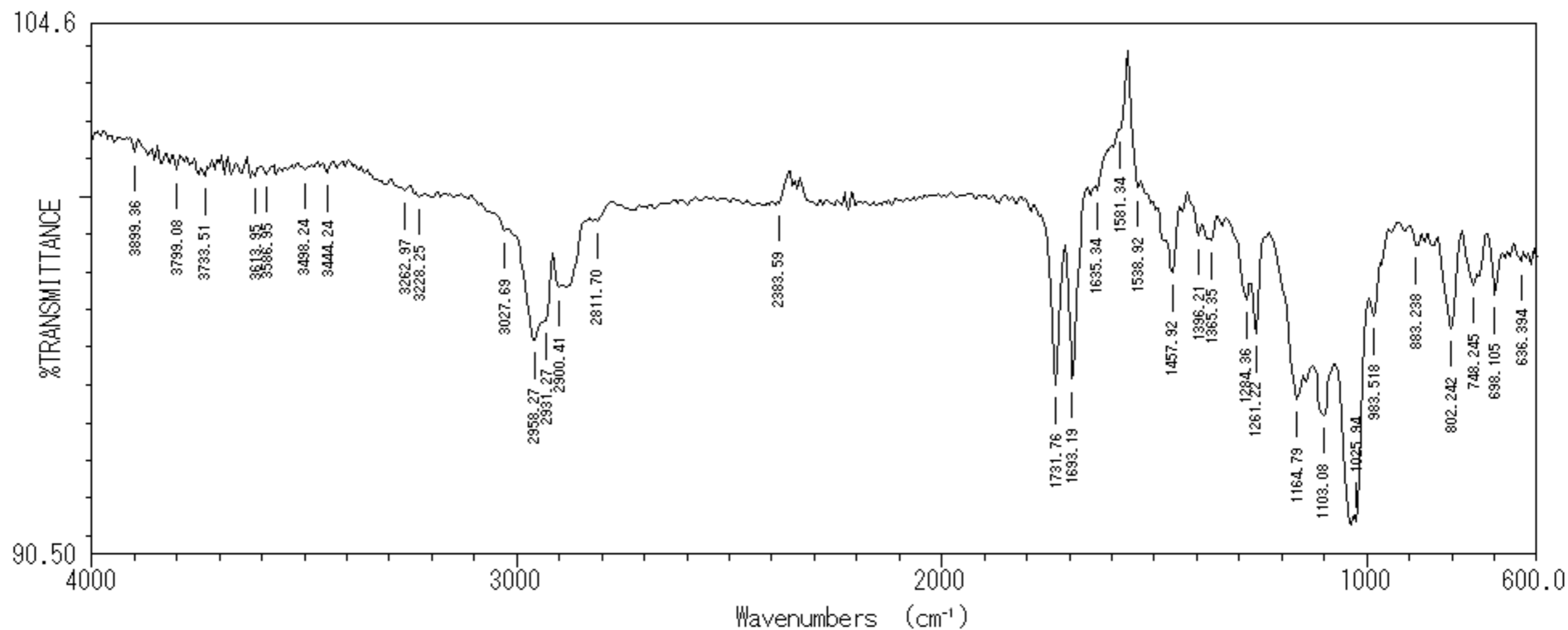




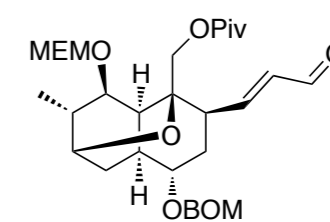


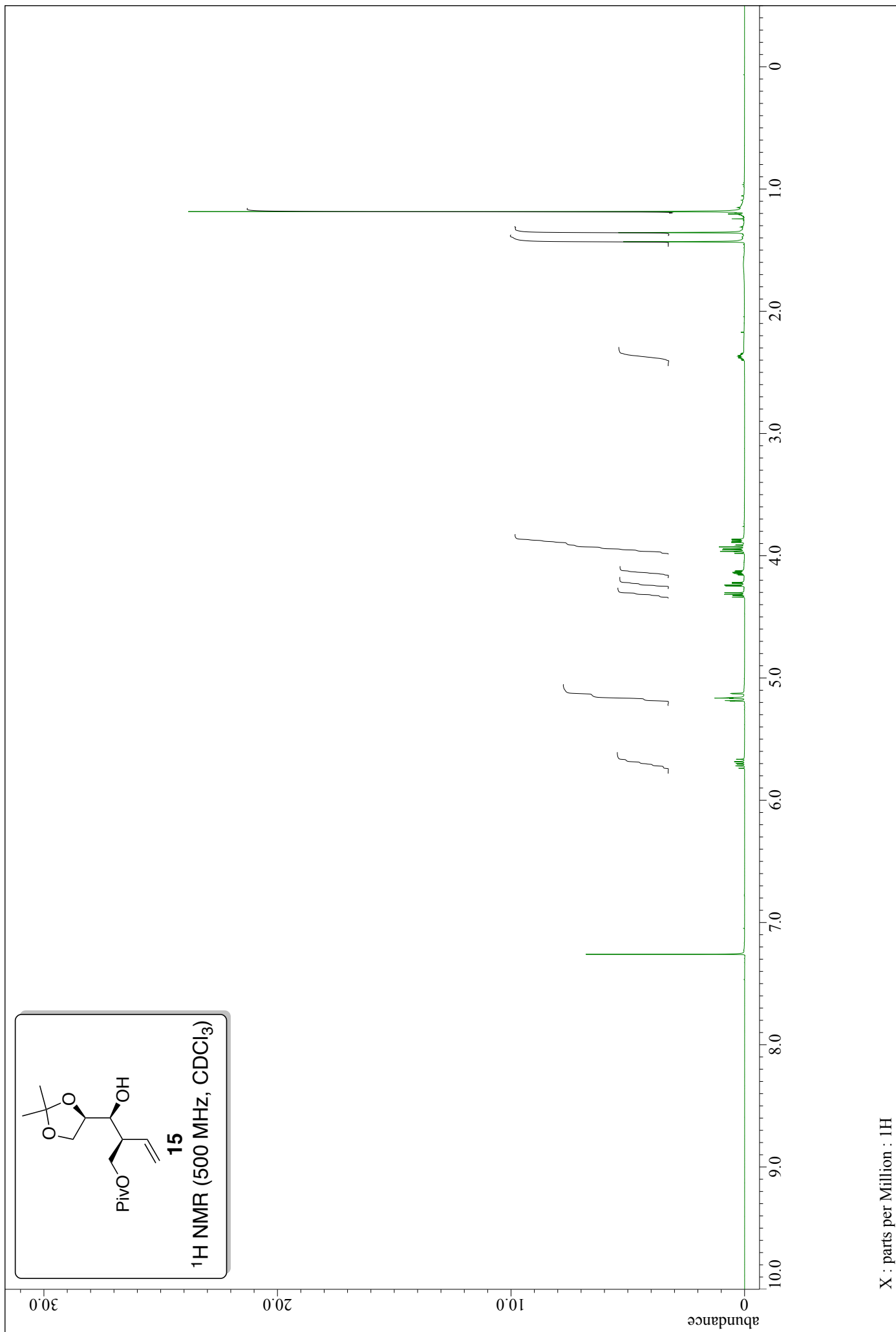
X : parts per Million : 1H

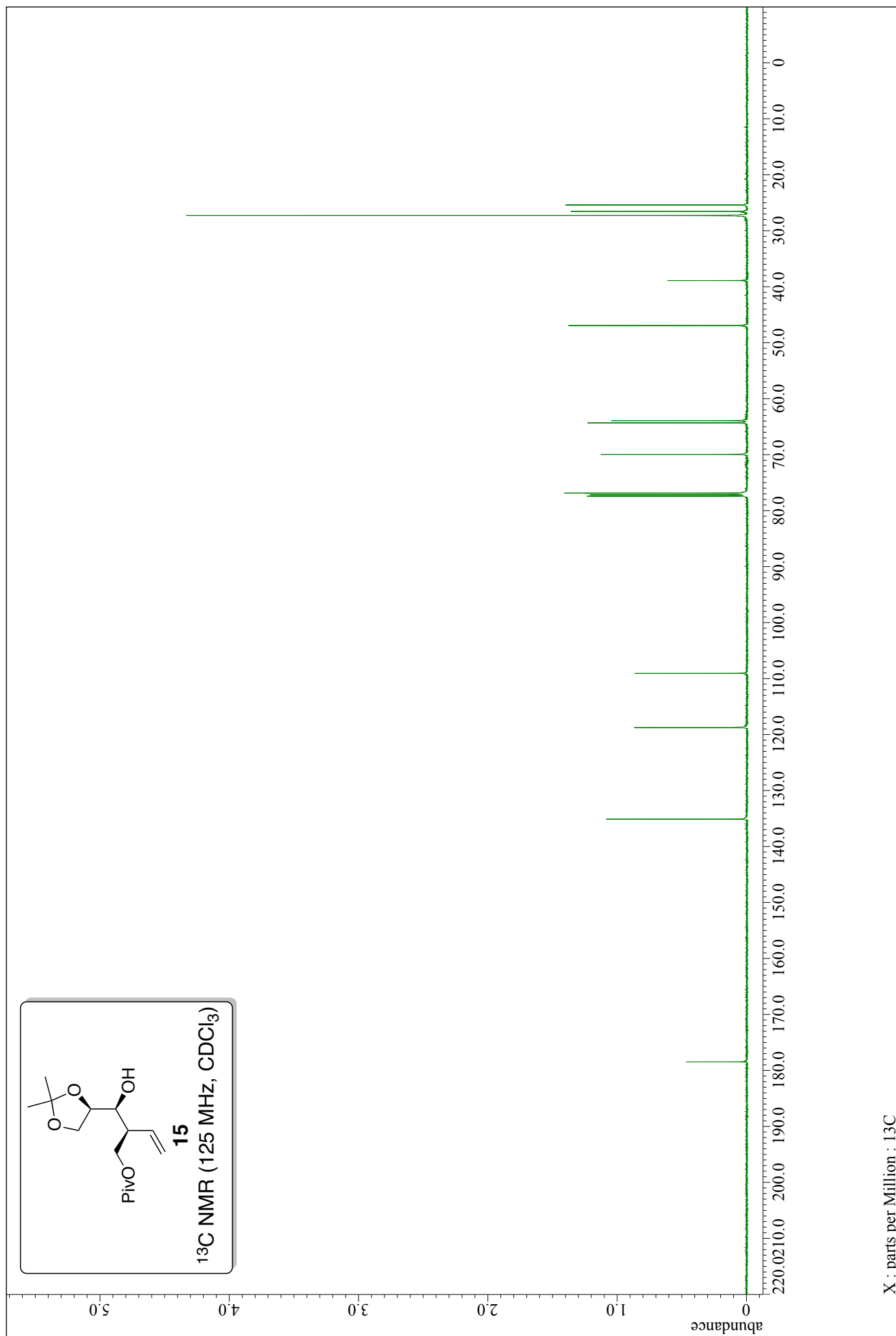


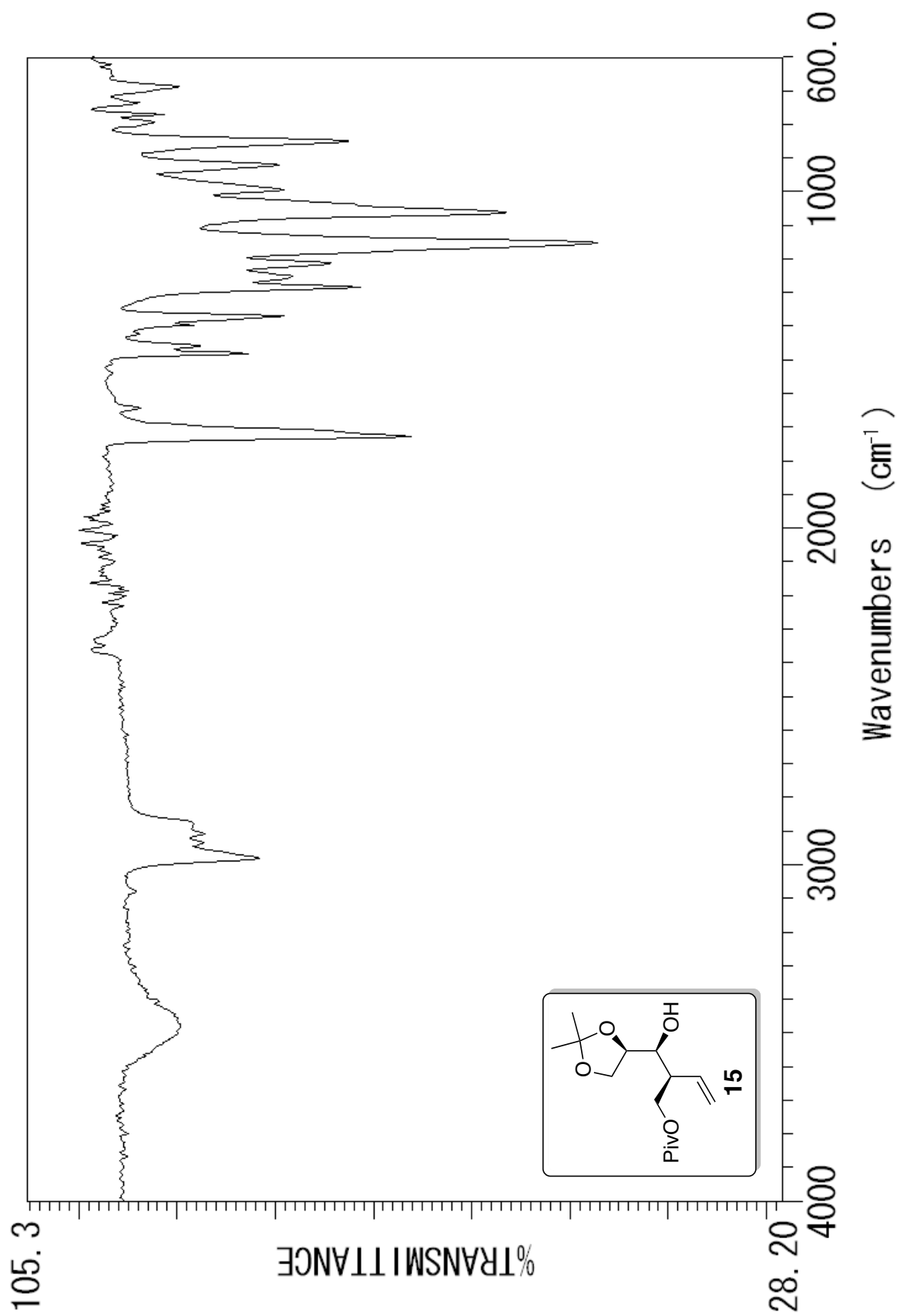


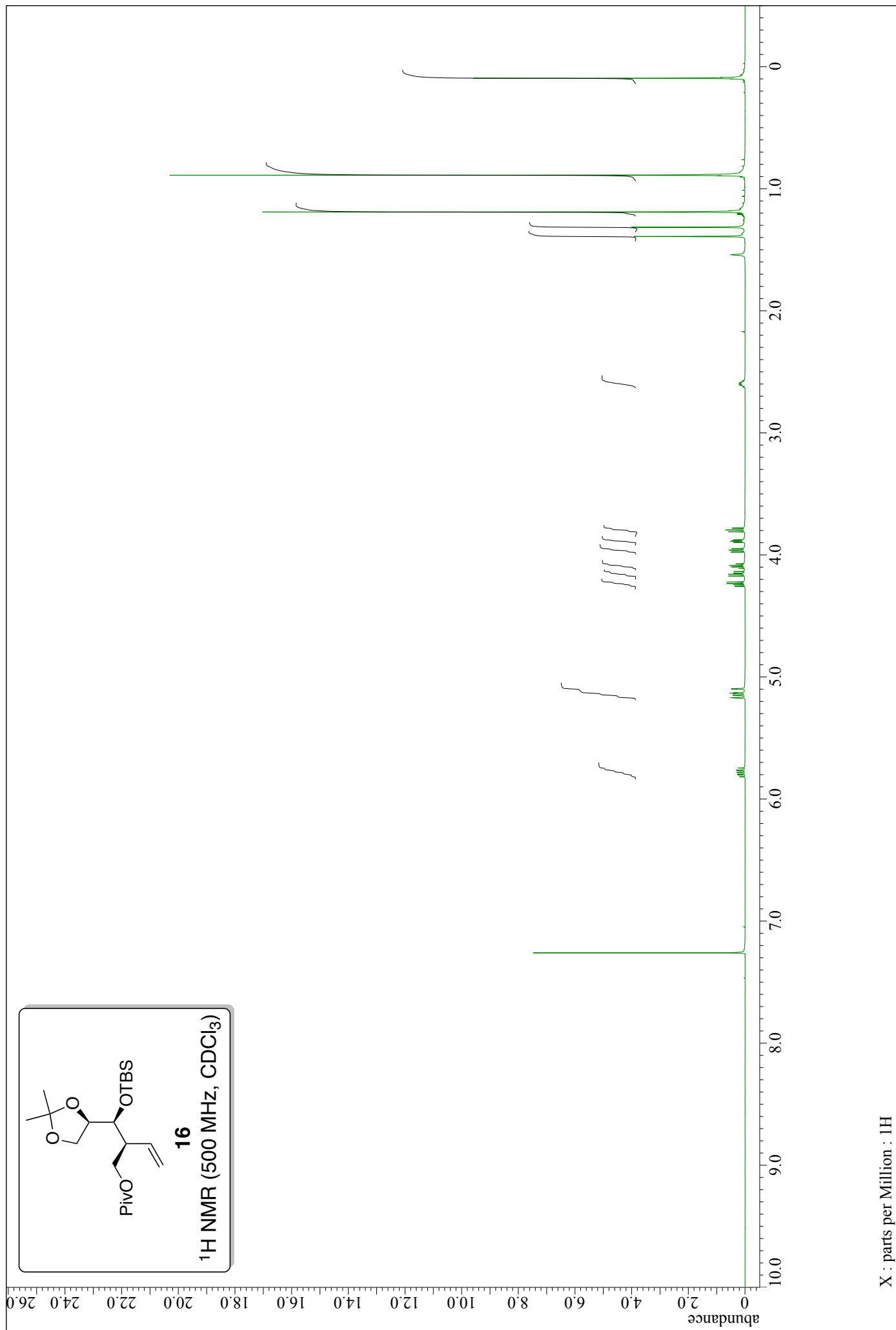
ピーク番号	波数 (cm ⁻¹)	透過率 (%)	ピーク番号	波数 (cm ⁻¹)	透過率 (%)	ピーク番号	波数 (cm ⁻¹)	透過率 (%)	ピーク番号	波数 (cm ⁻¹)	透過率 (%)
01	3899.36	101.175	13	2900.41	97.5891	25	1261.22	96.3527	37	516.829	97.1
02	3799.08	100.691	14	2811.70	99.3626	26	1164.79	94.6364	38	458.975	95.3
03	3733.51	100.535	15	2383.59	99.8371	27	1103.08	94.2181	39	424.263	94.5
04	3613.95	100.562	16	1731.76	94.9951	28	1025.94	91.3943	40	404.978	93.7
05	3586.95	100.609	17	1693.19	95.1526	29	983.518	96.8323			
06	3498.24	100.692	18	1635.34	100.154	30	883.238	98.6988			
07	3444.24	100.620	19	1581.34	101.772	31	802.242	96.5063			
08	3262.97	100.163	20	1538.92	100.229	32	748.245	97.6676			
09	3228.25	99.9966	21	1457.92	97.9734	33	698.105	97.4009			
10	3027.69	99.1028	22	1396.21	98.9390	34	636.394	98.2708			
11	2958.27	96.1985	23	1365.35	98.8347	35	590.111	97.9258			
12	2931.27	96.7075	24	1284.36	97.2669	36	555.398	97.8855			

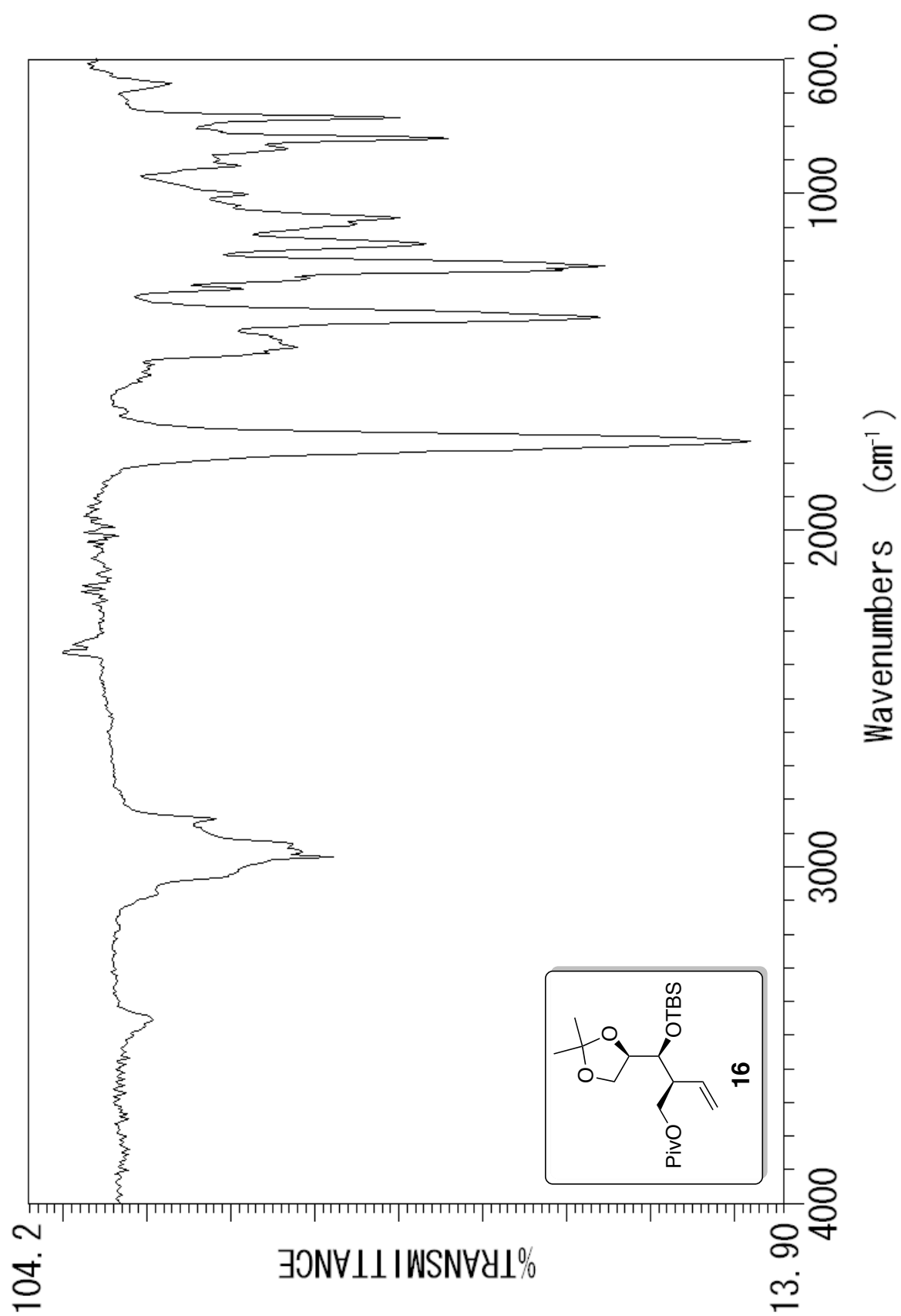


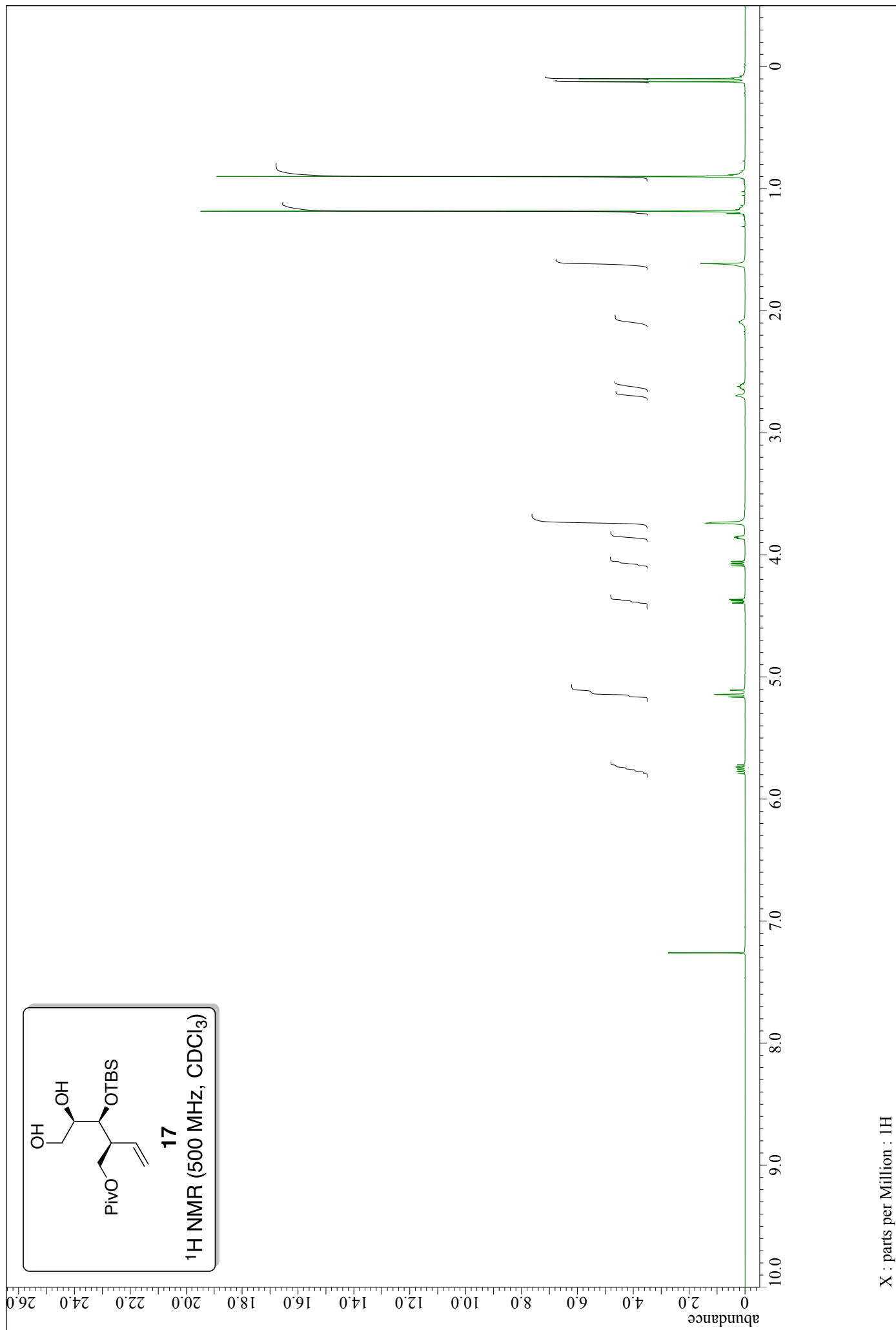


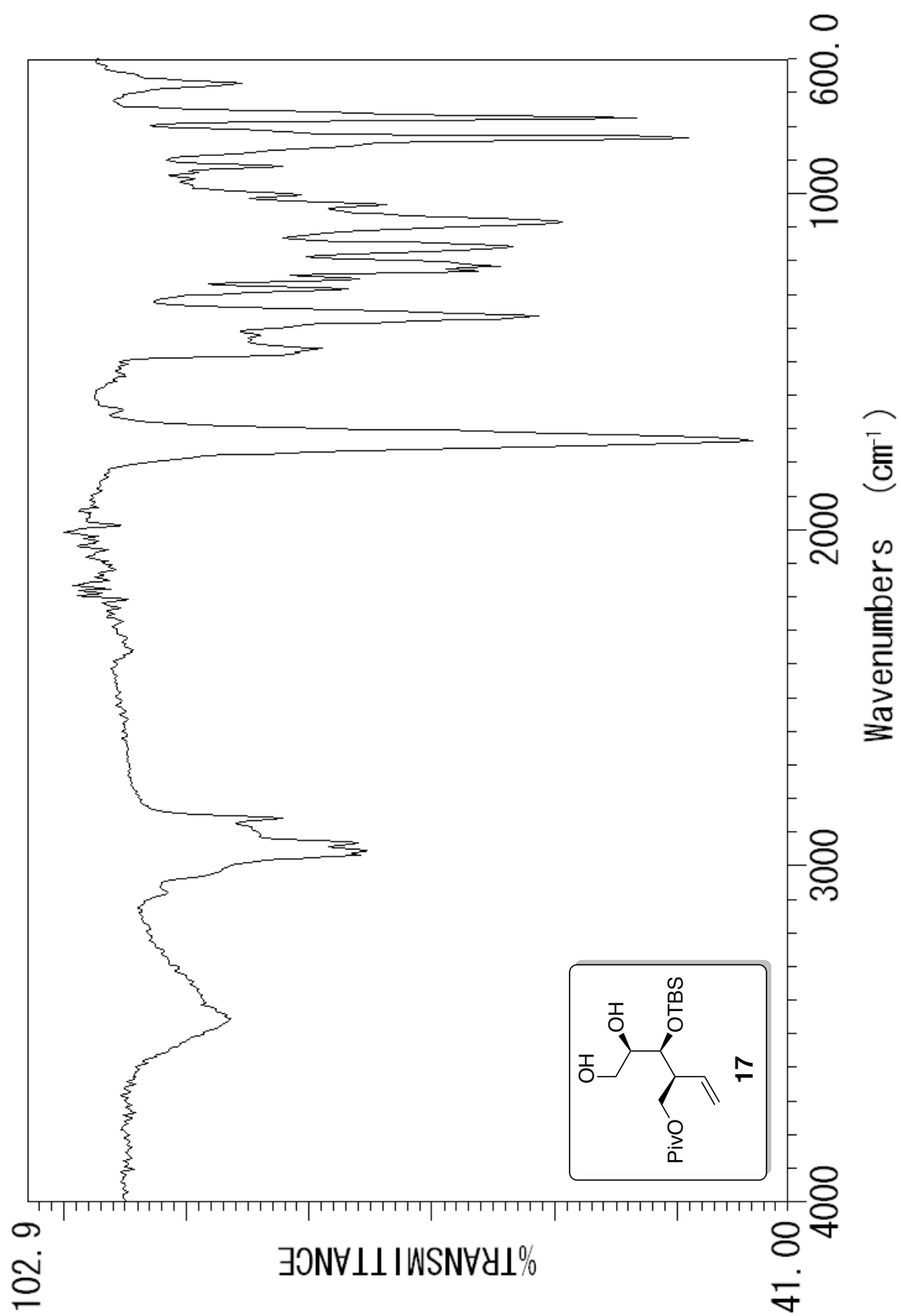




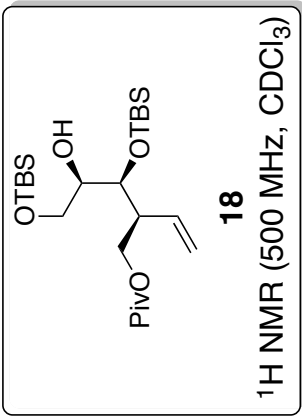
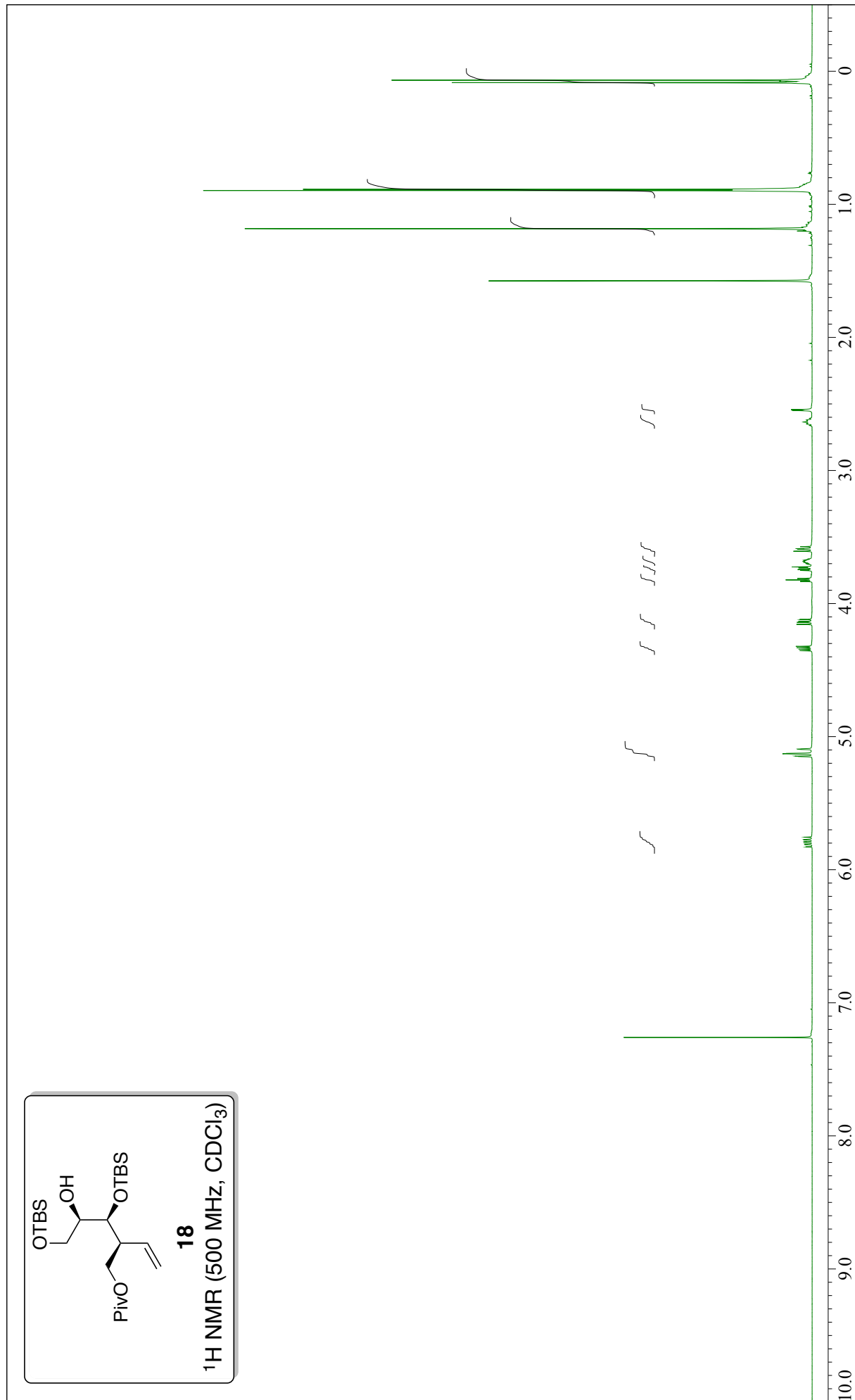


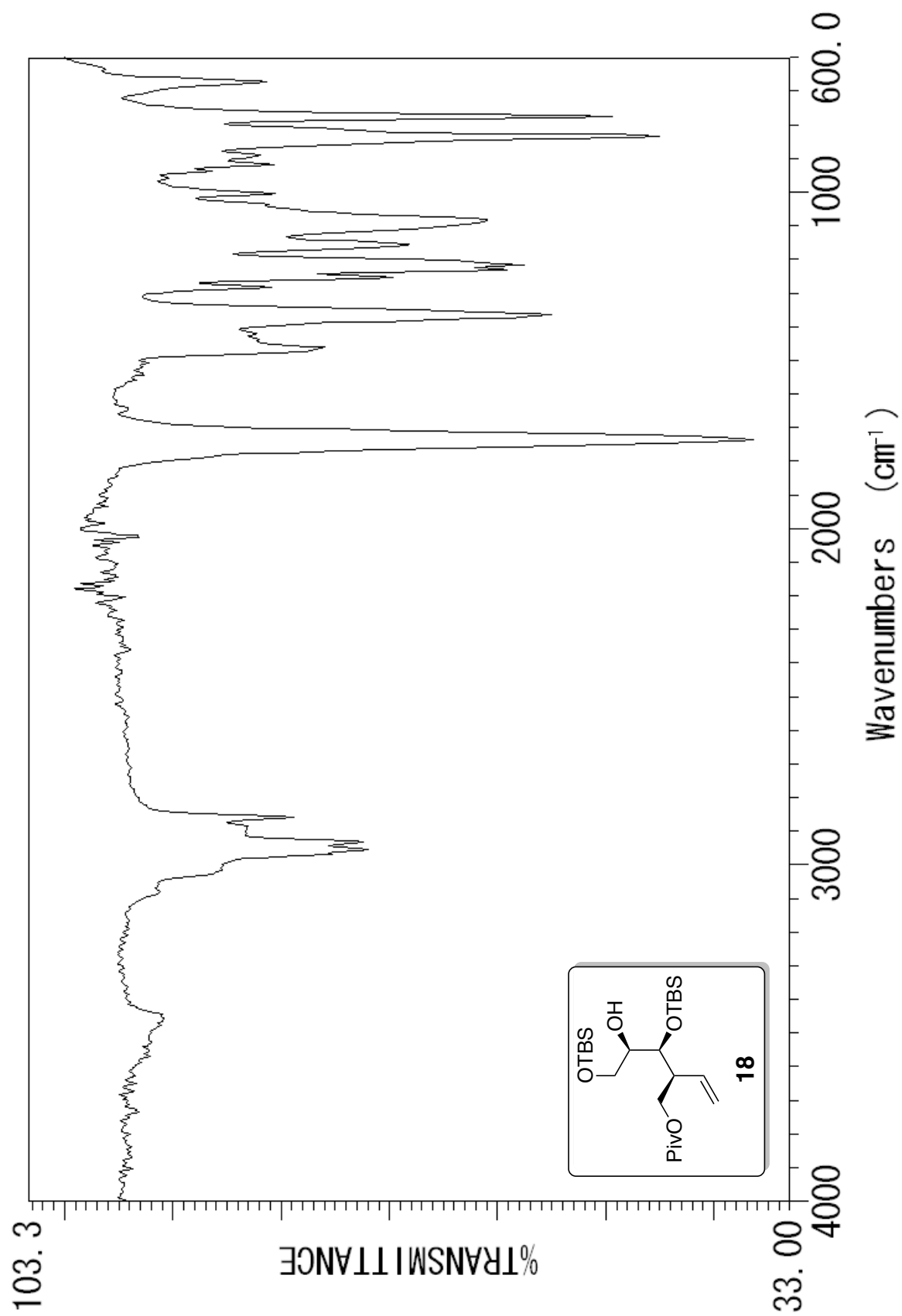


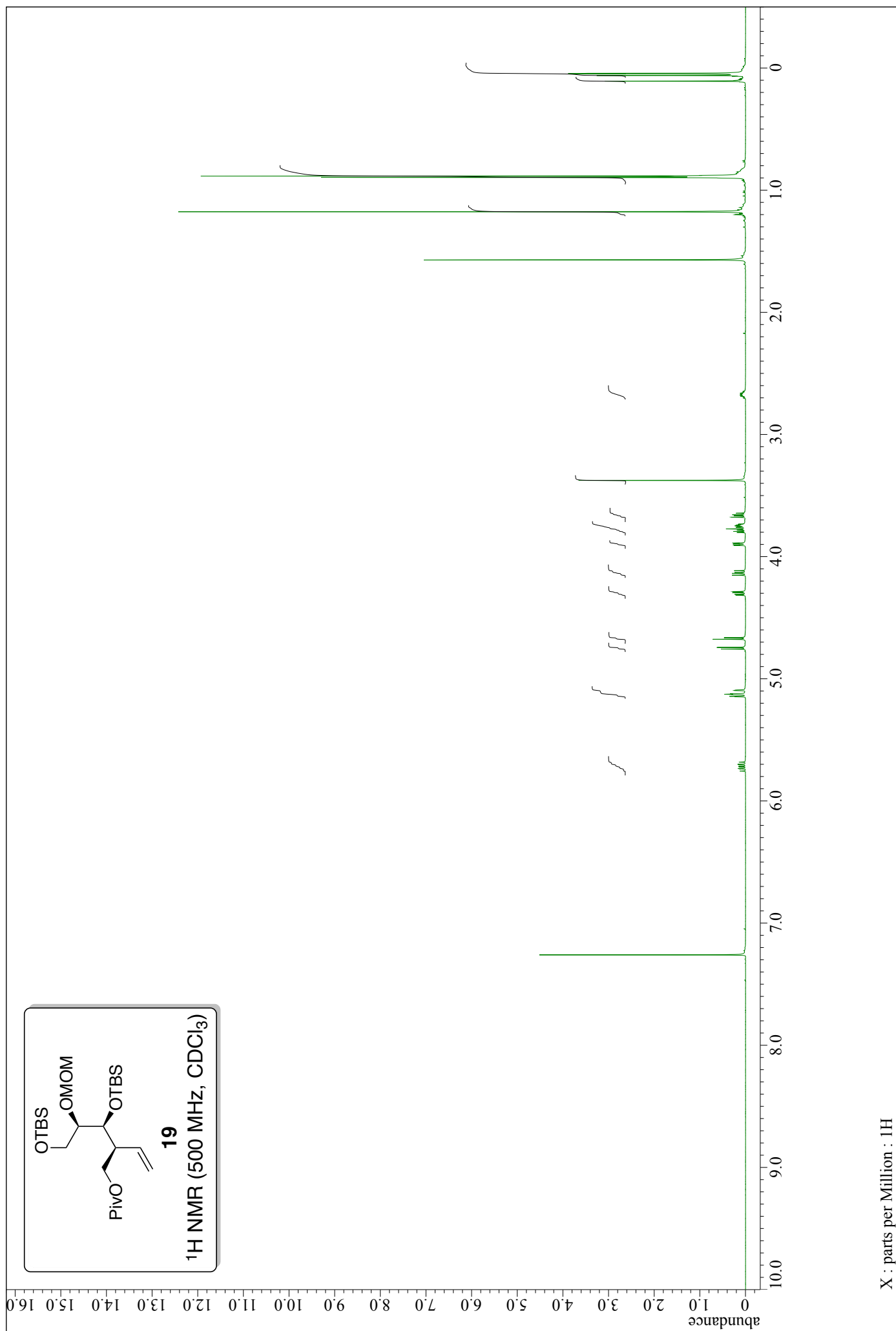


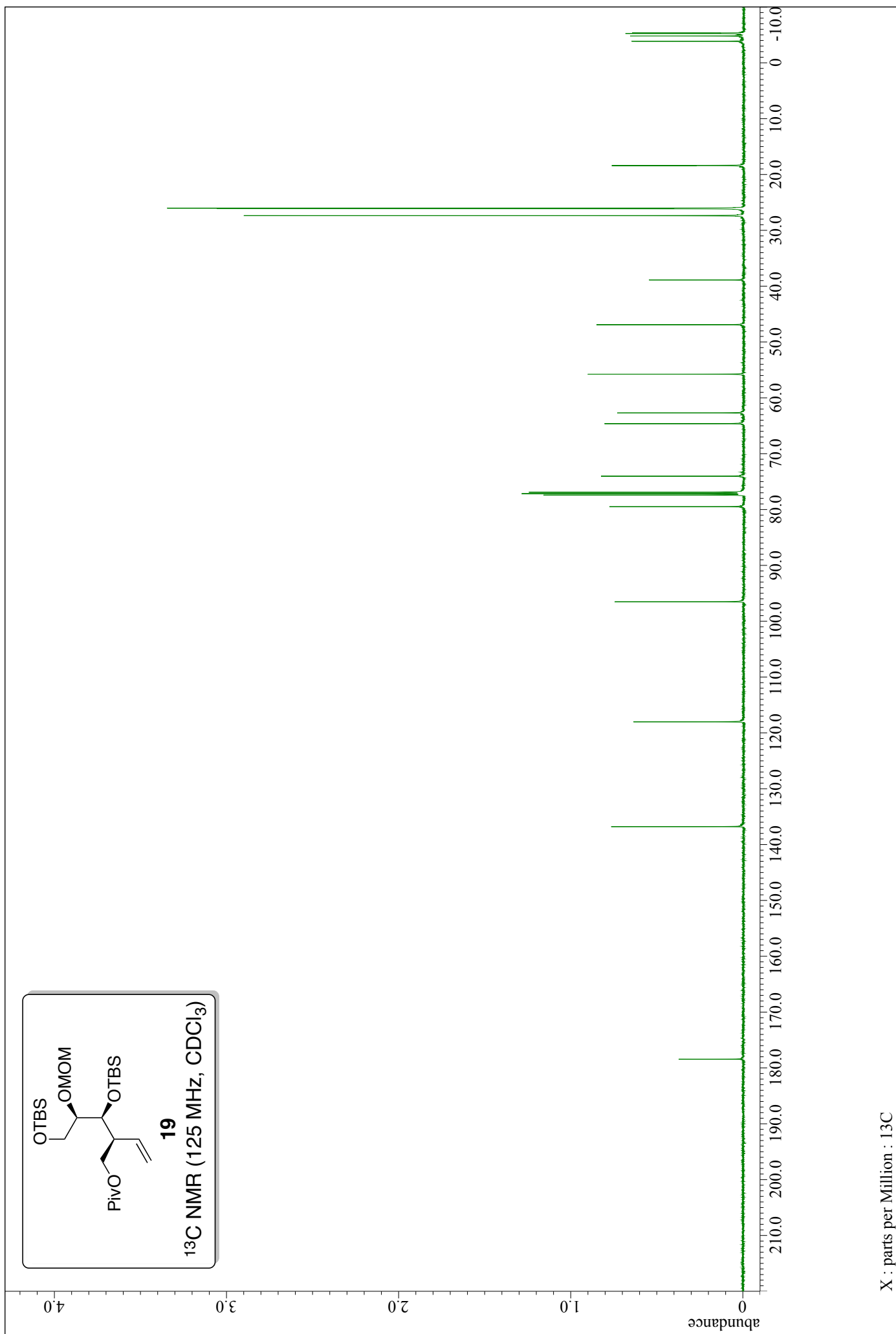


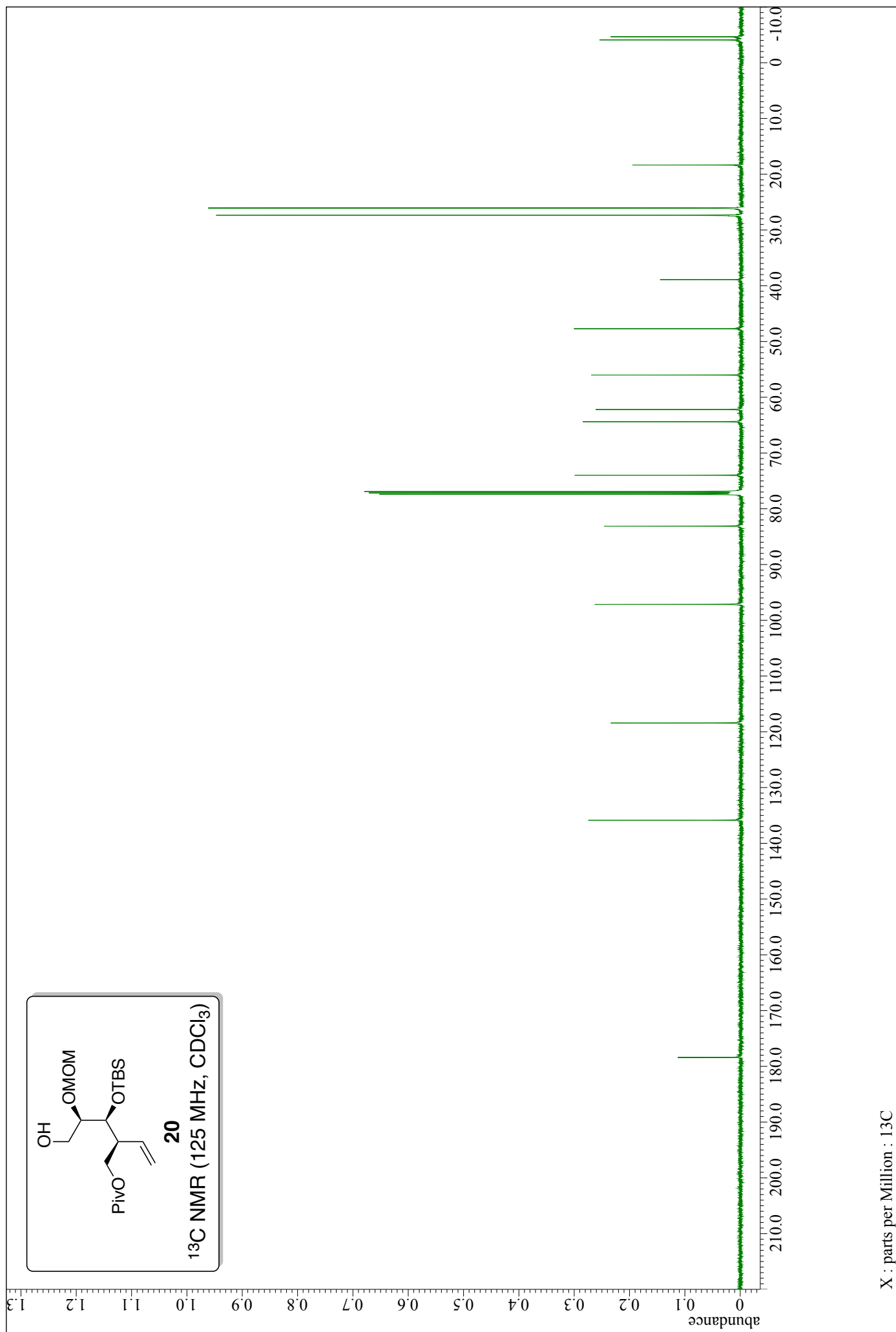
abundance

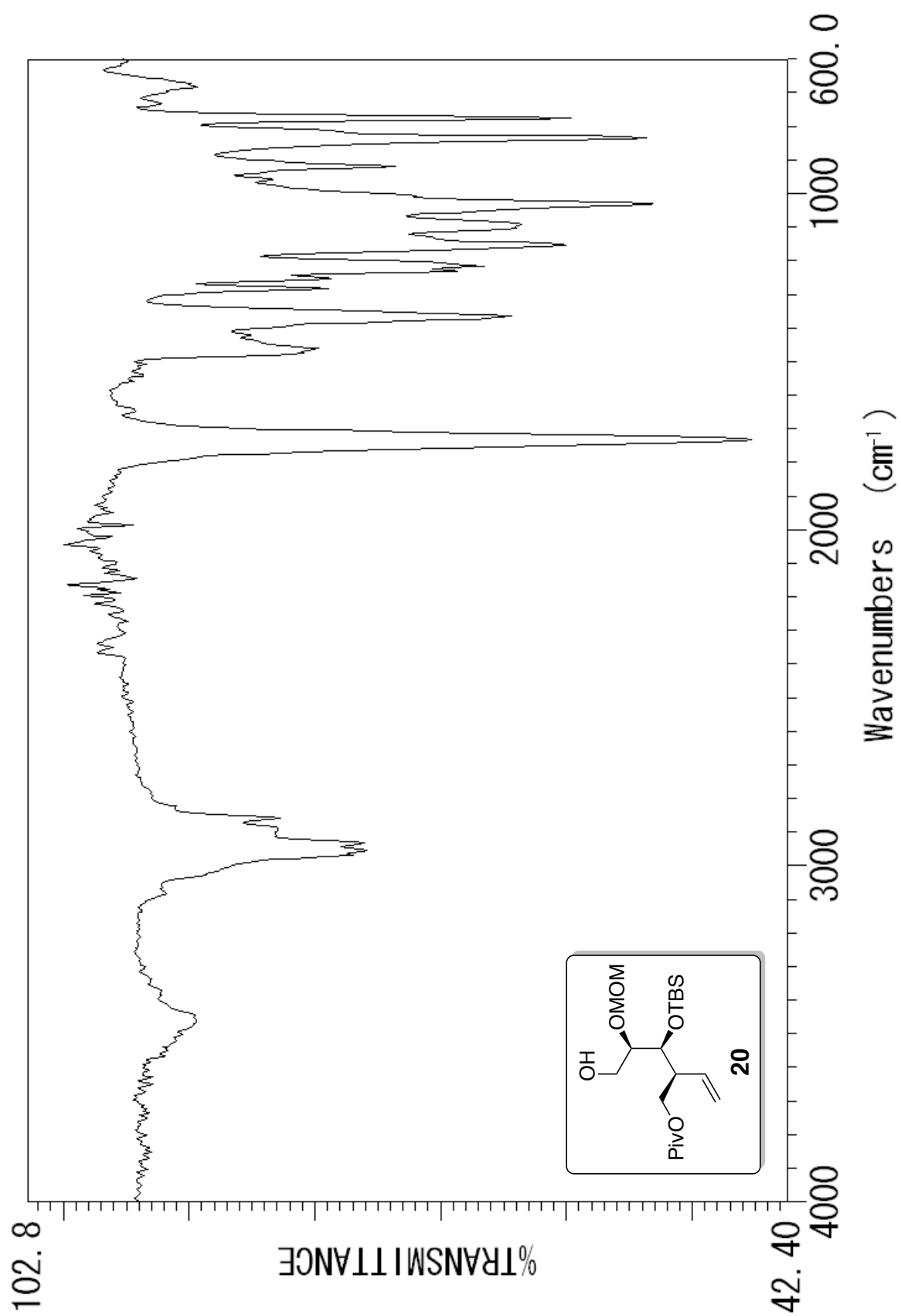


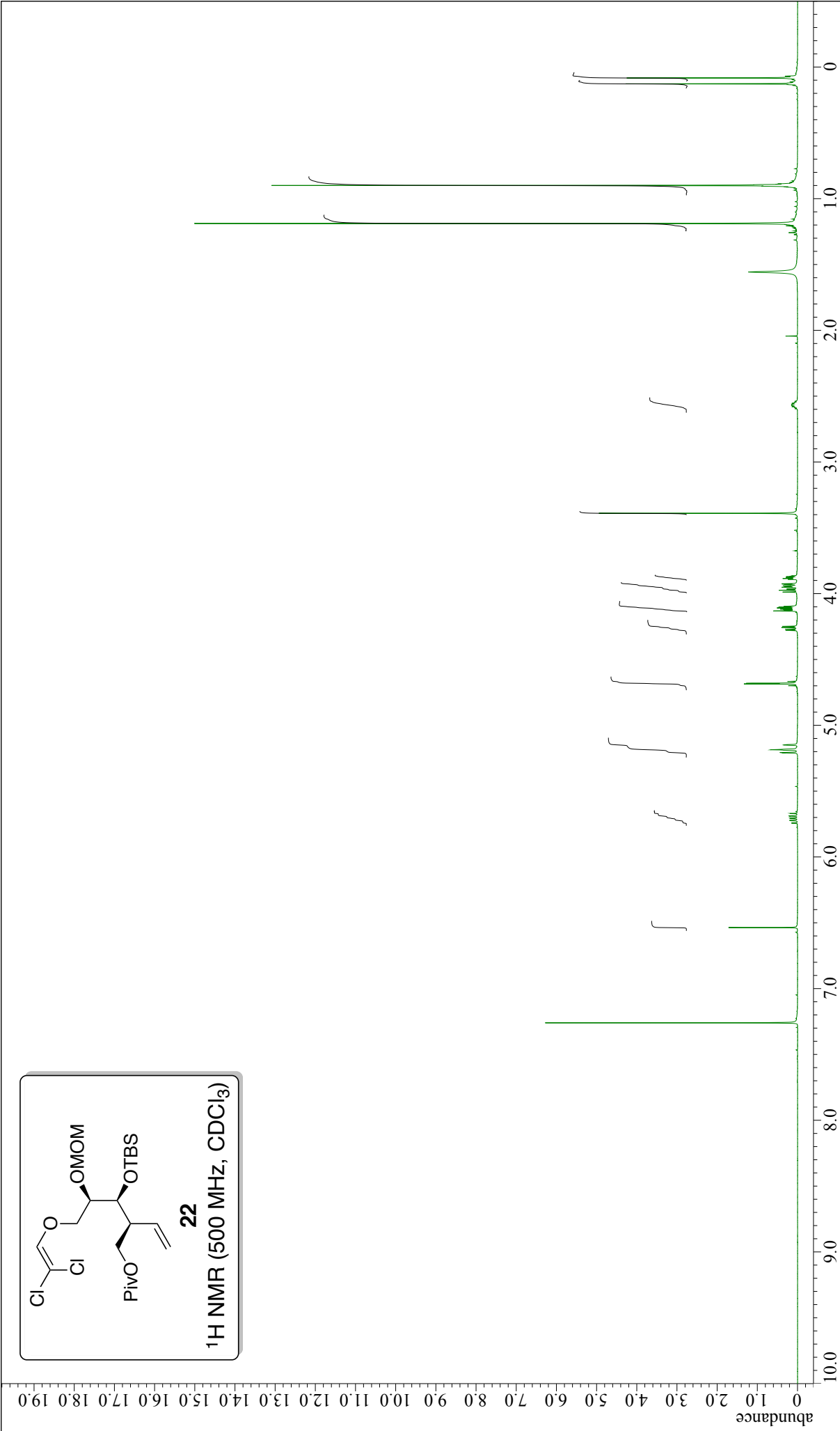
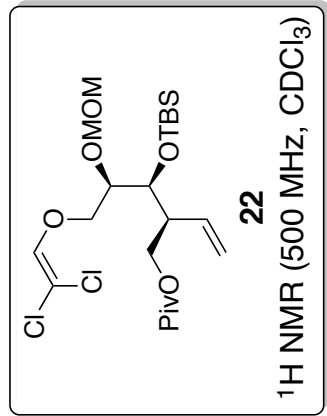


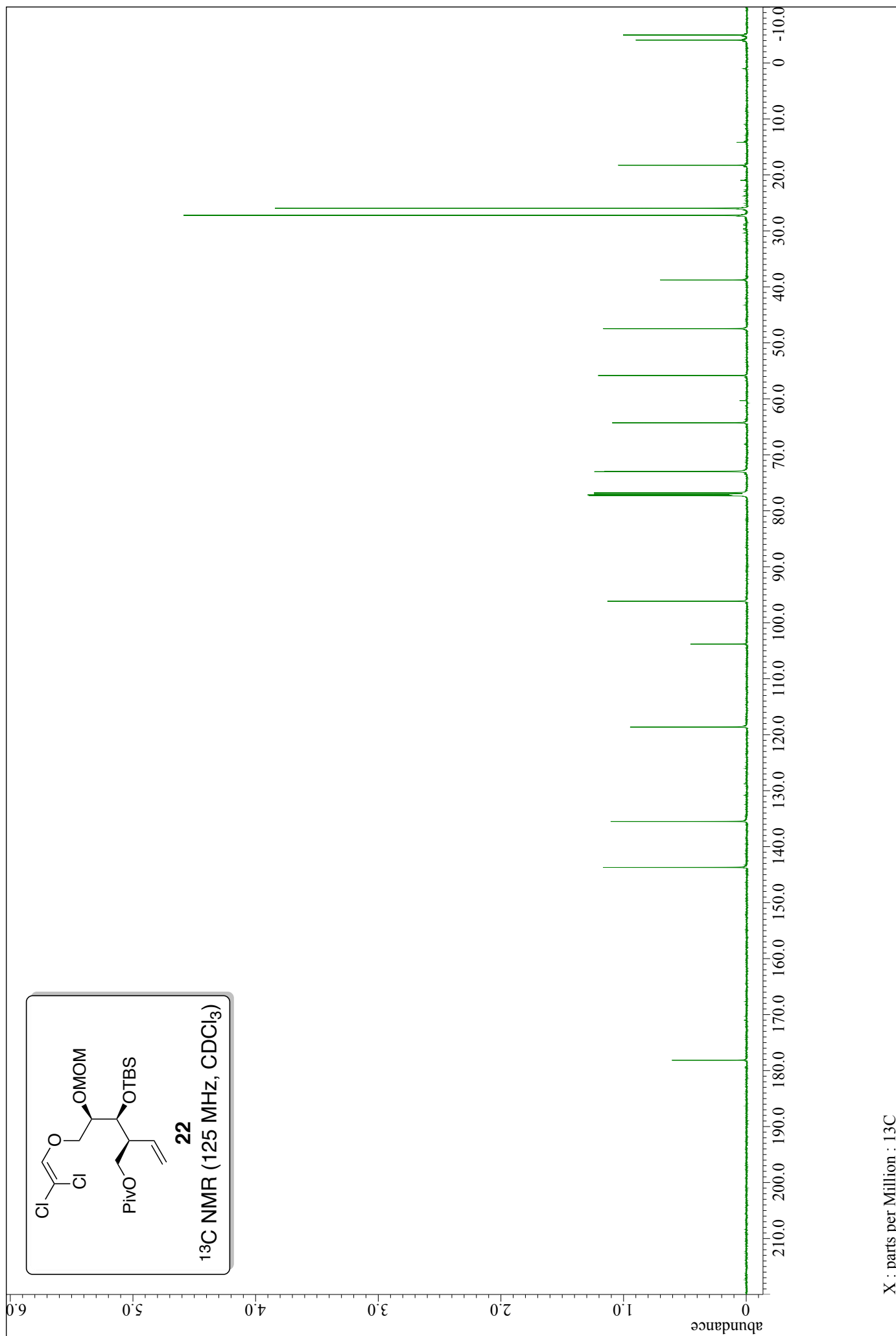




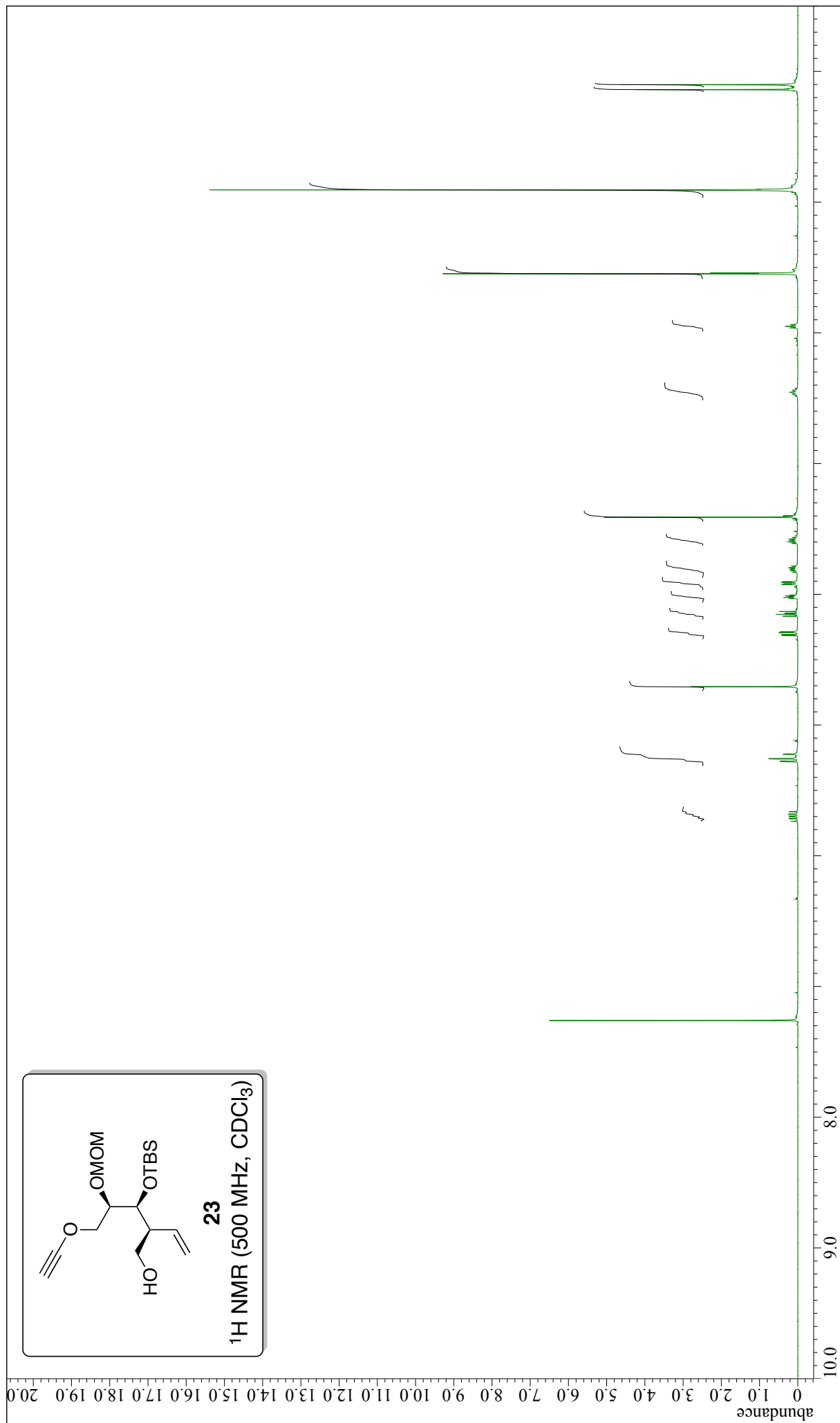








X : parts per Million : 13C



4.0

3.0

2.0

1.0

abundance

210.0

200.0

190.0

180.0

170.0

160.0

150.0

140.0

130.0

120.0

110.0

100.0

90.0

80.0

70.0

60.0

50.0

40.0

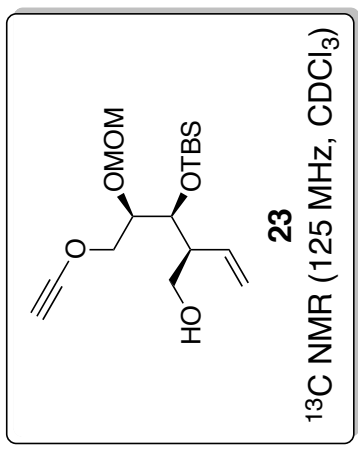
30.0

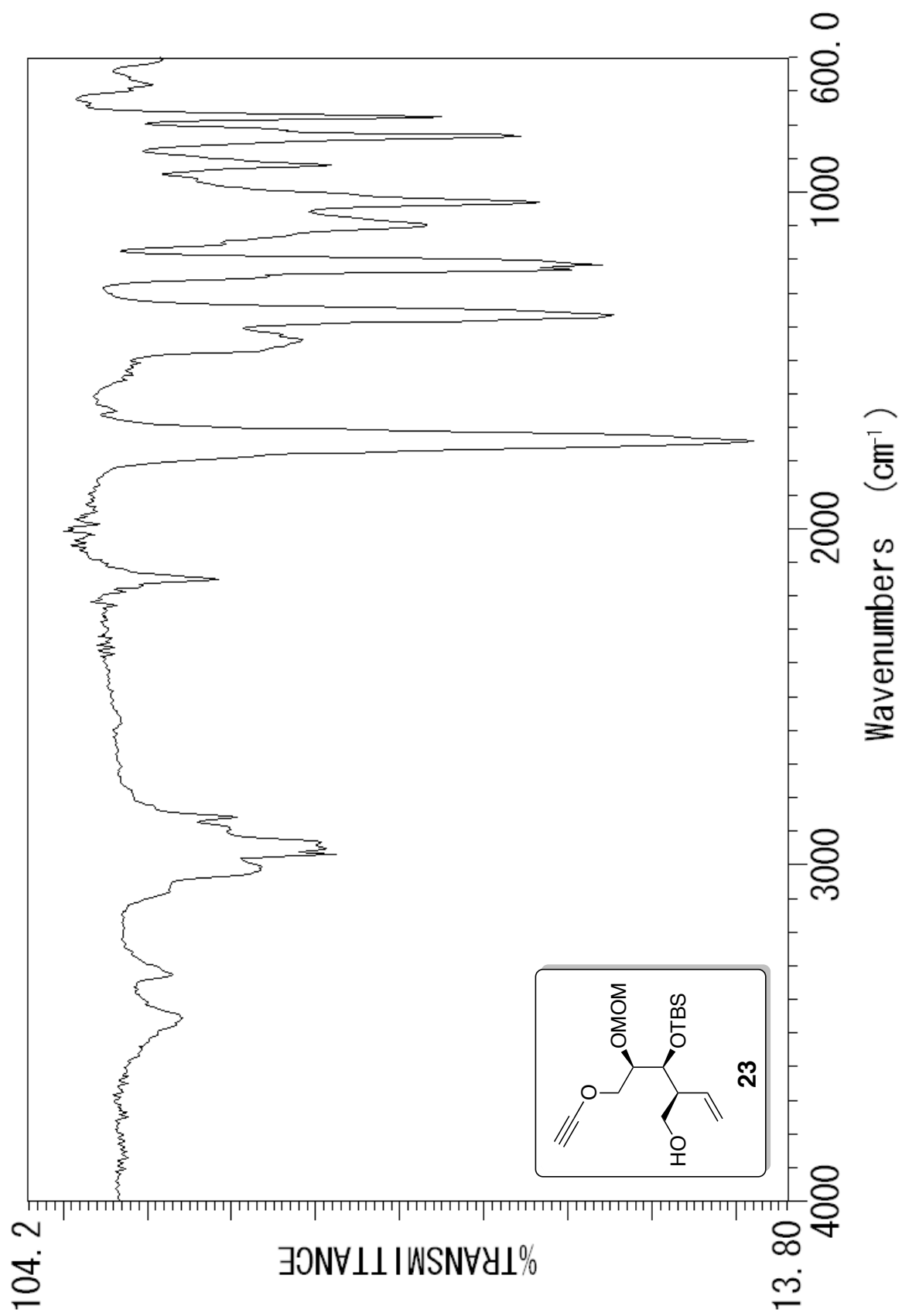
20.0

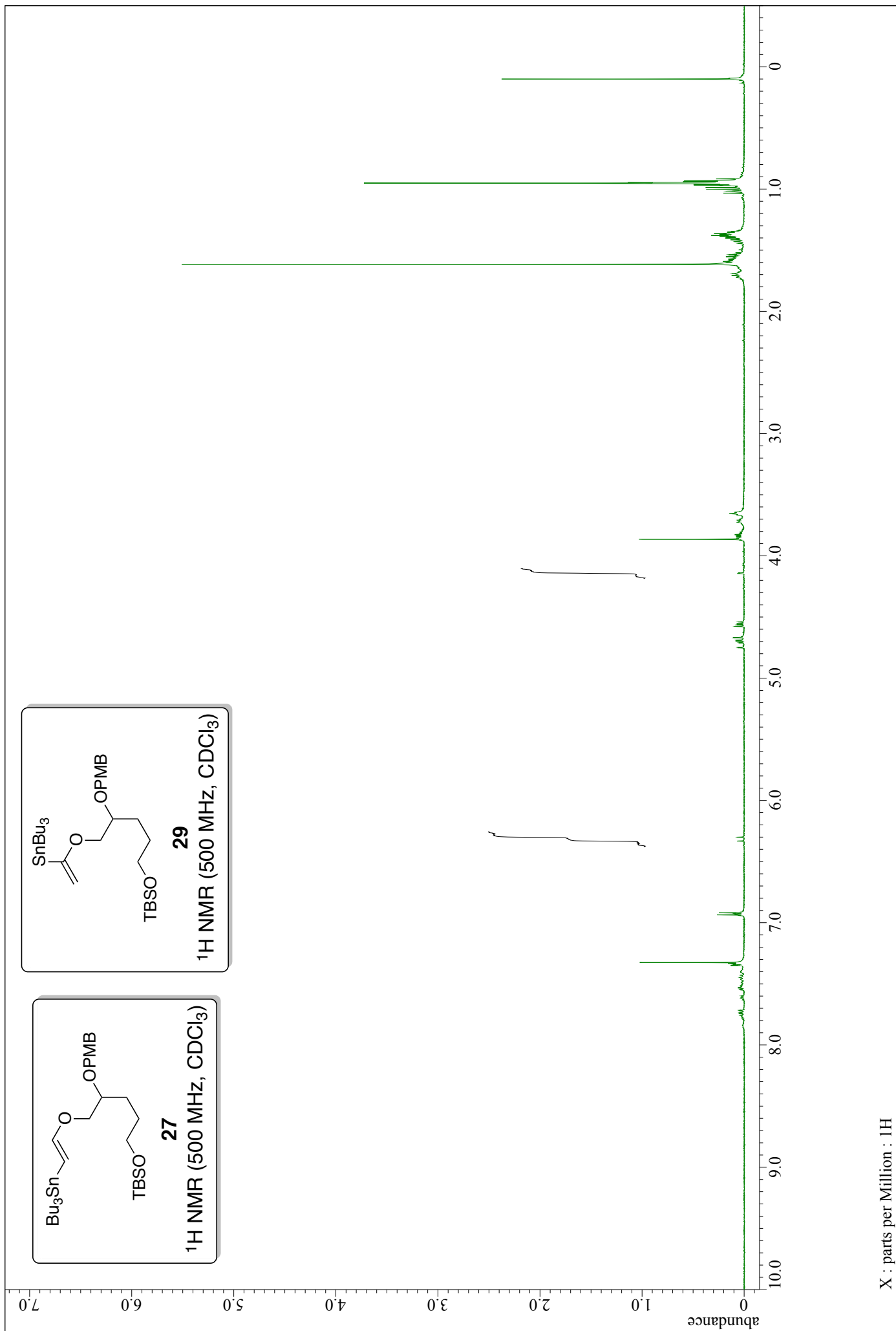
10.0

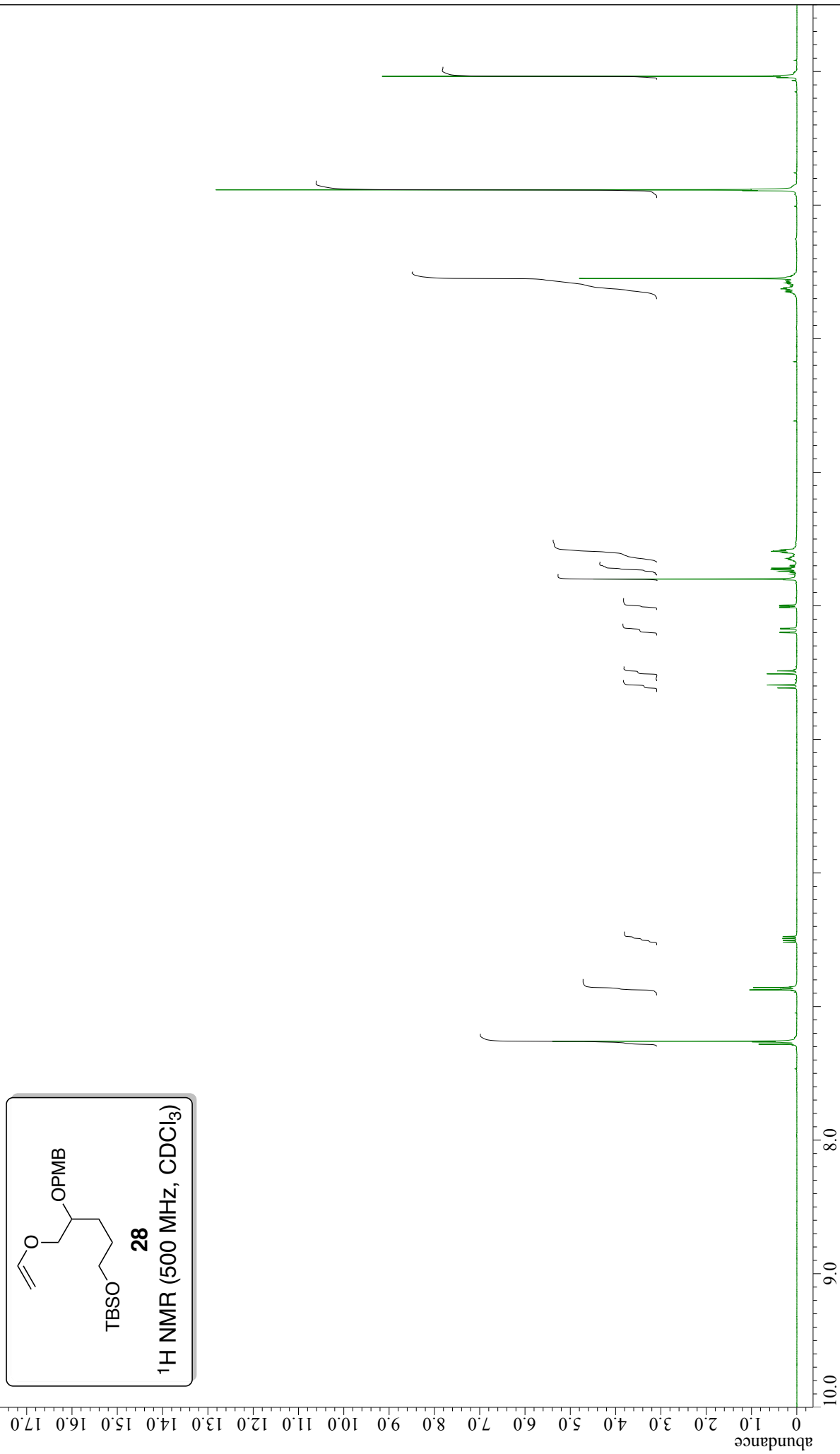
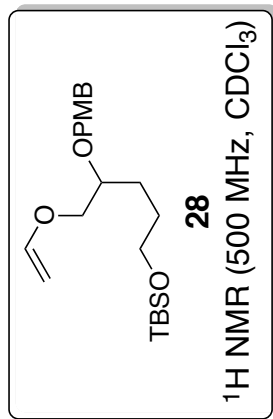
0

-10.0

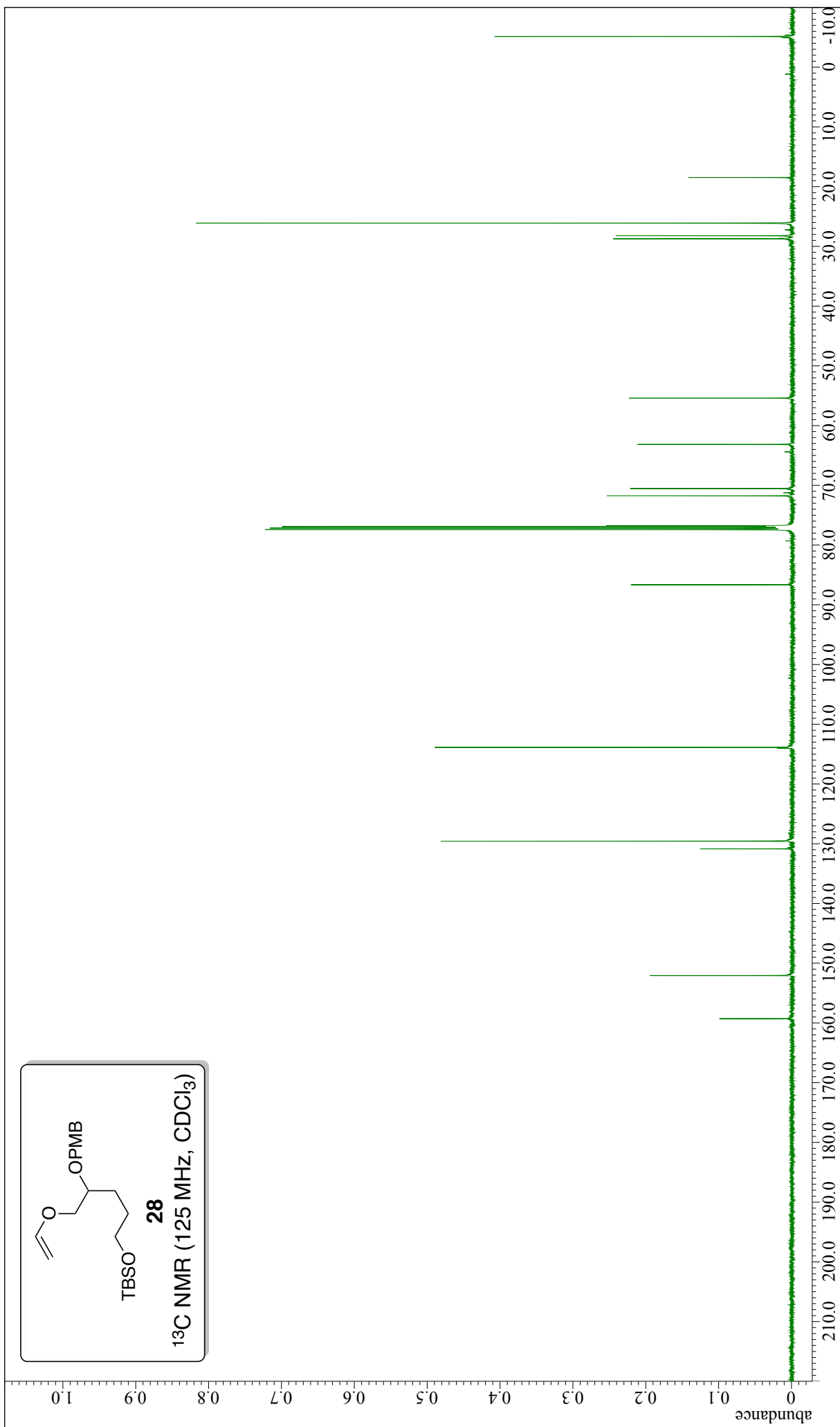
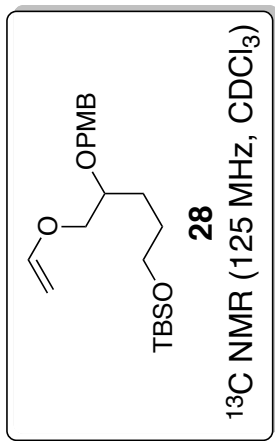




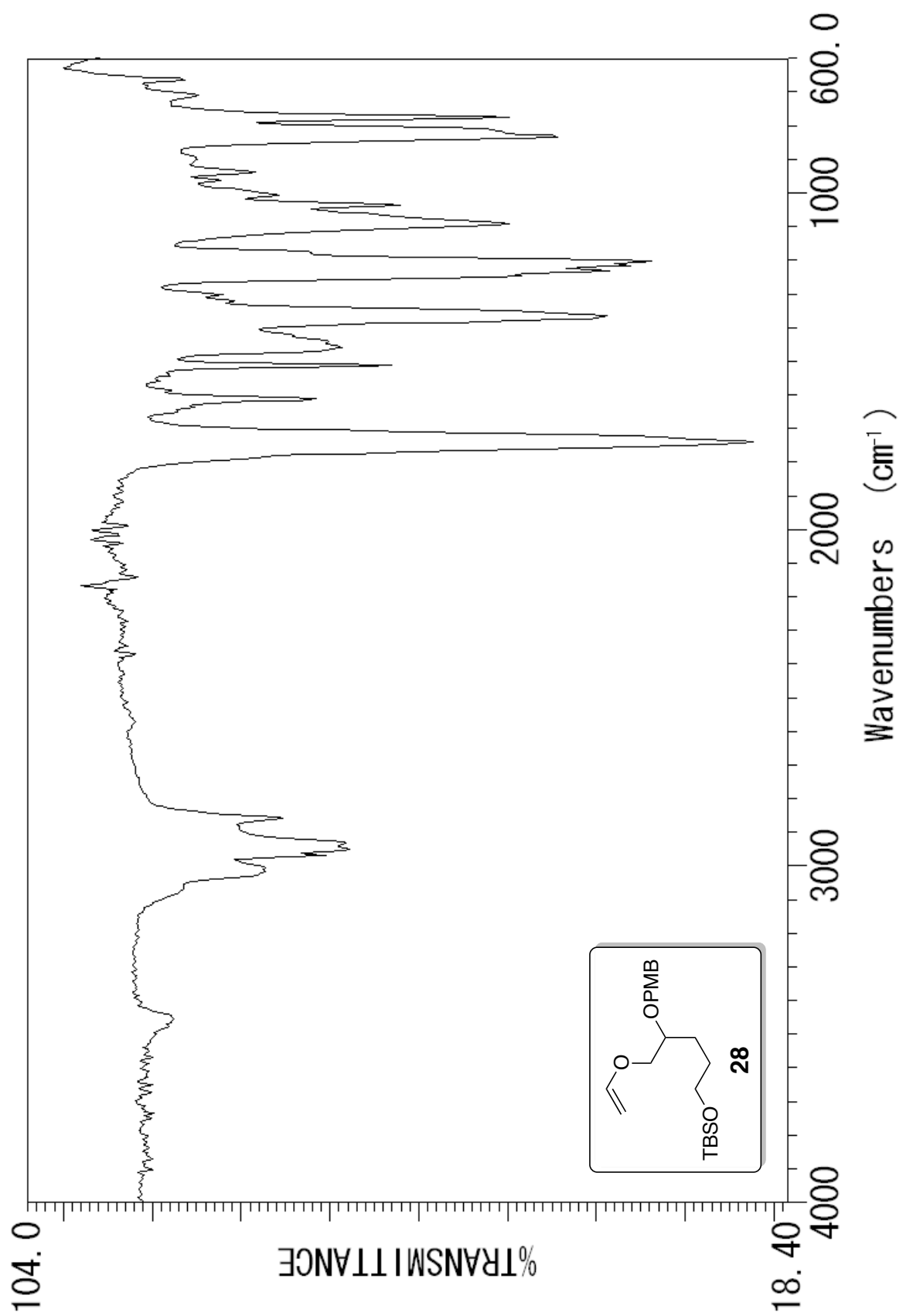


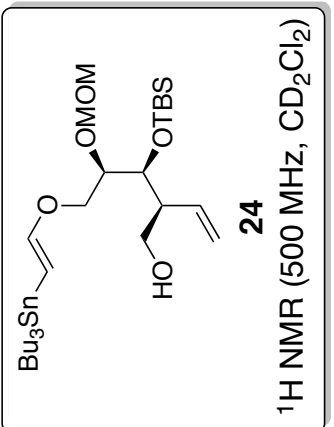
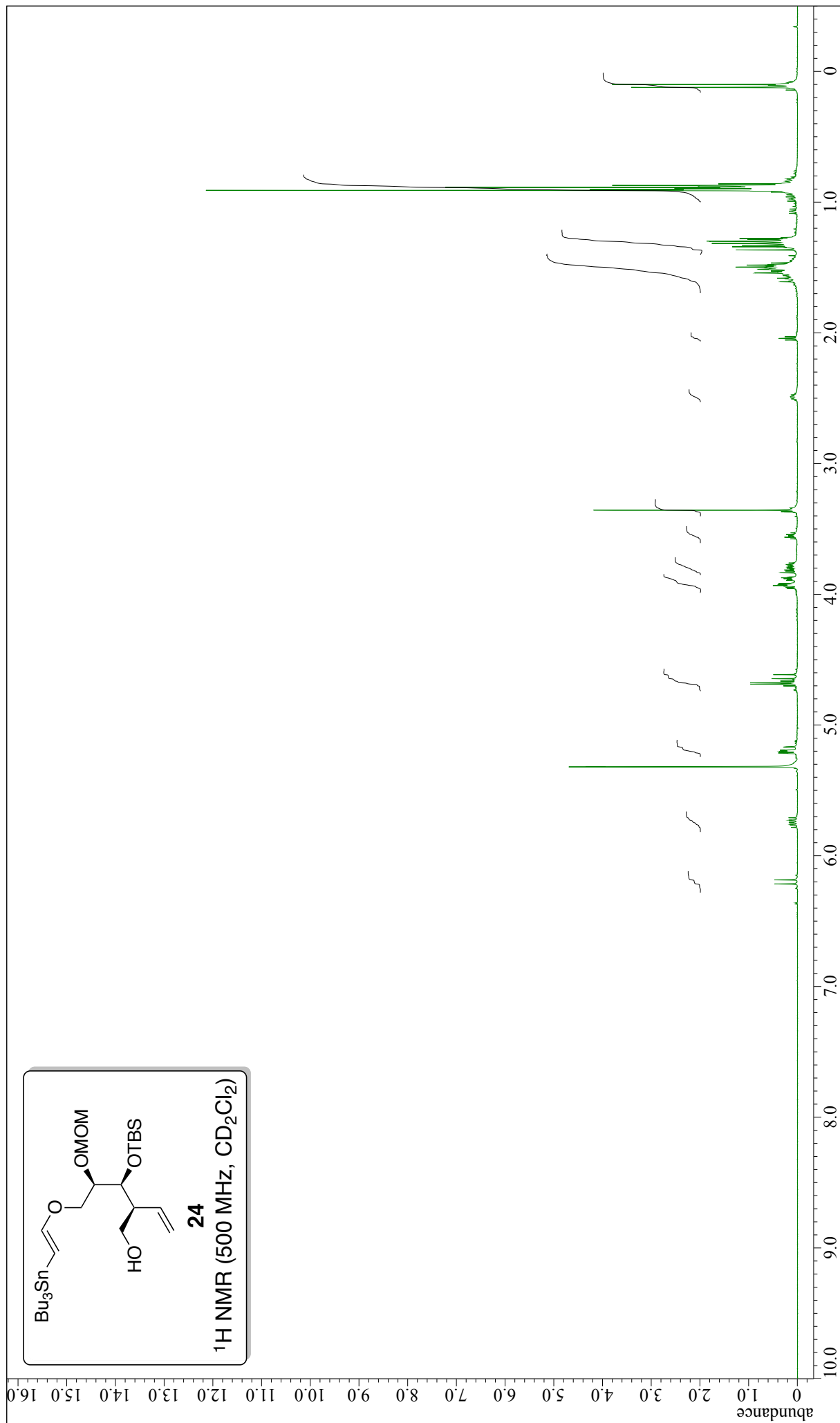


X : parts per Million : 1H

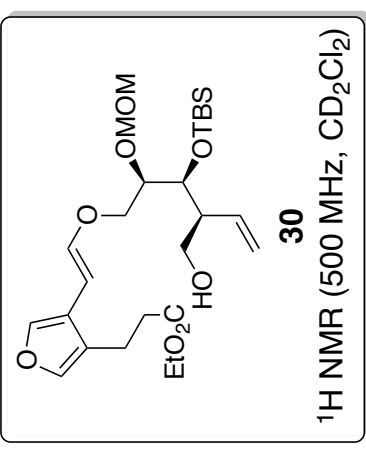
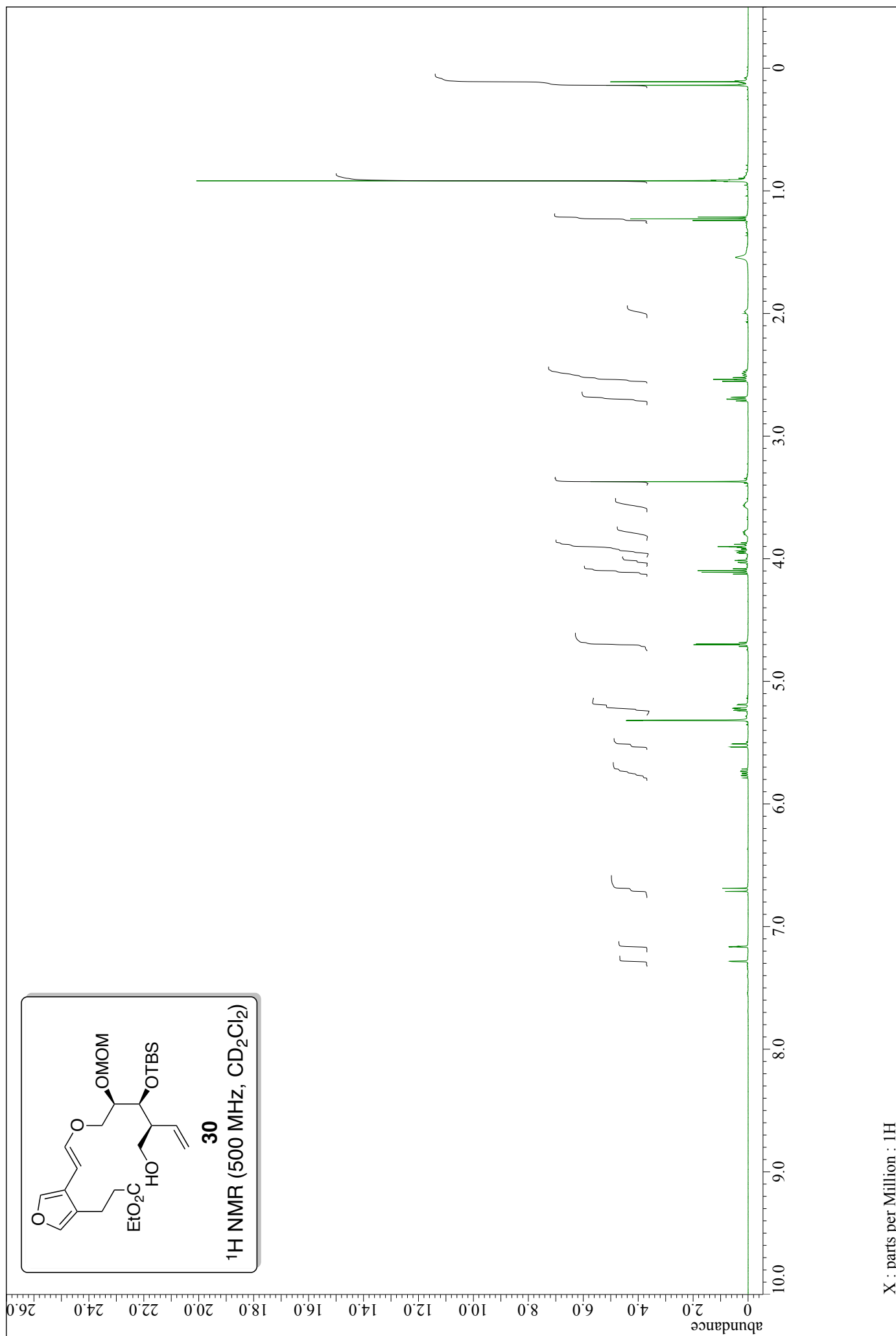


X : parts per Million : 13C

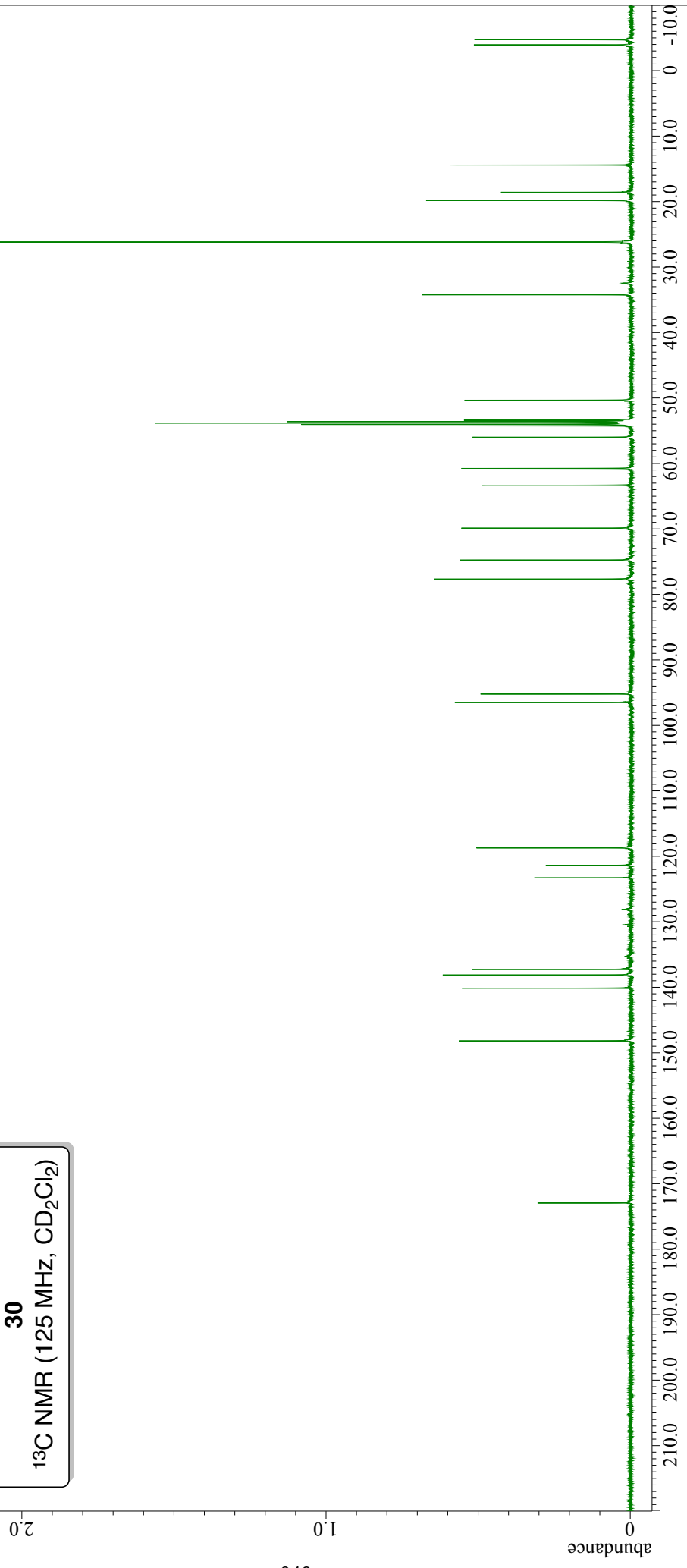
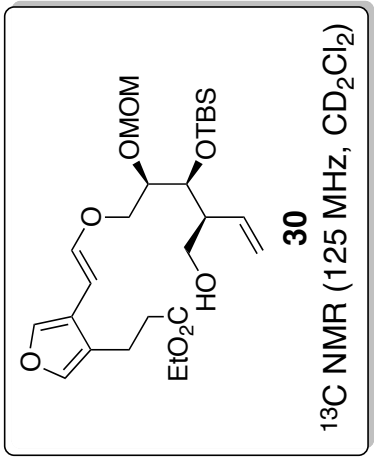




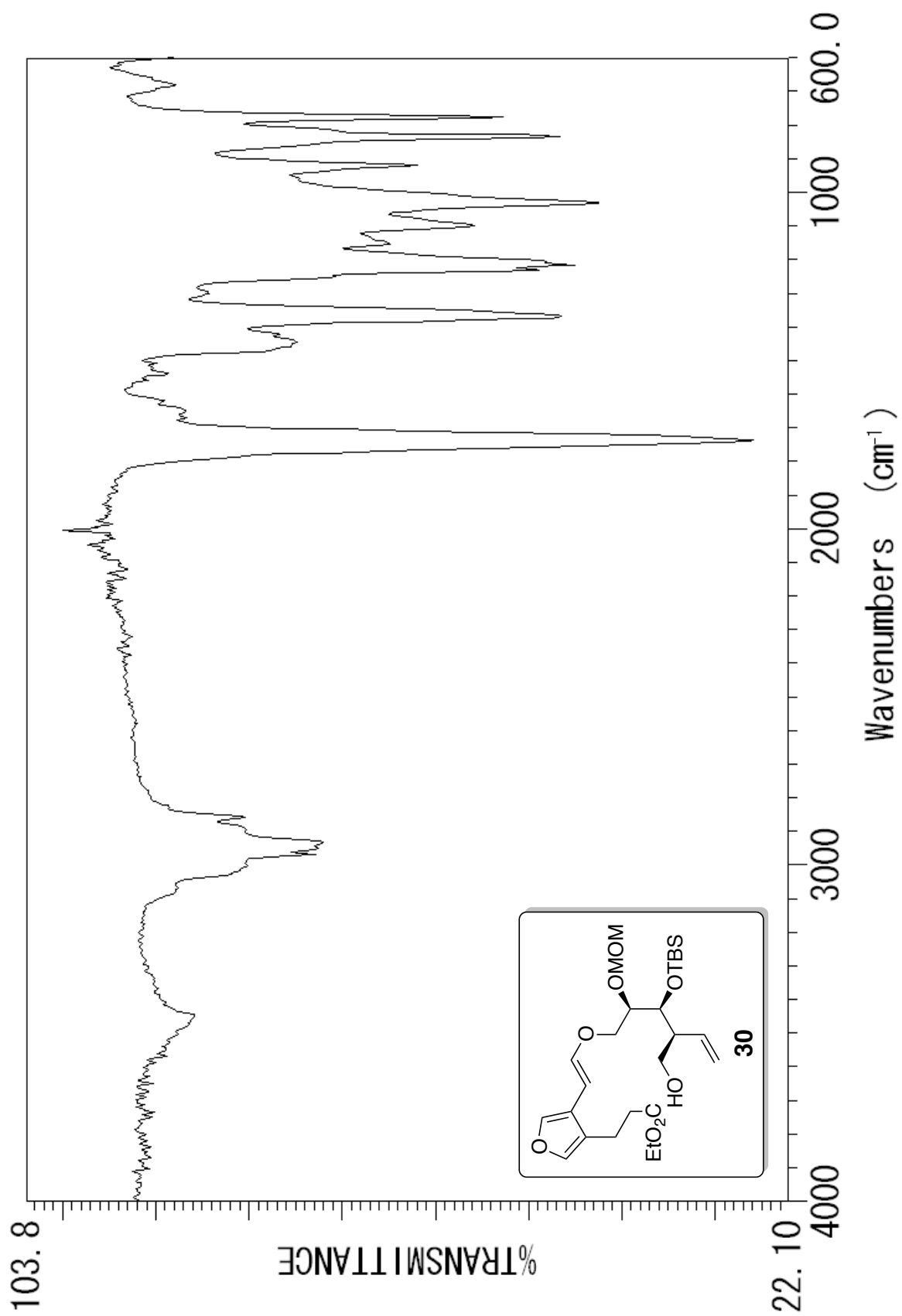
X : parts per Million : 1H

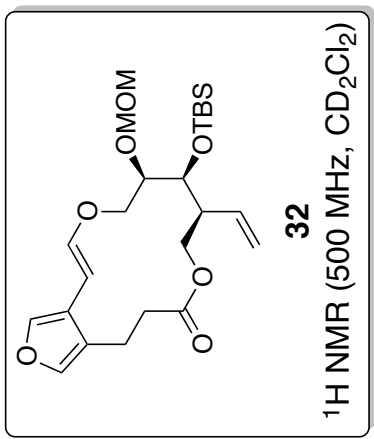
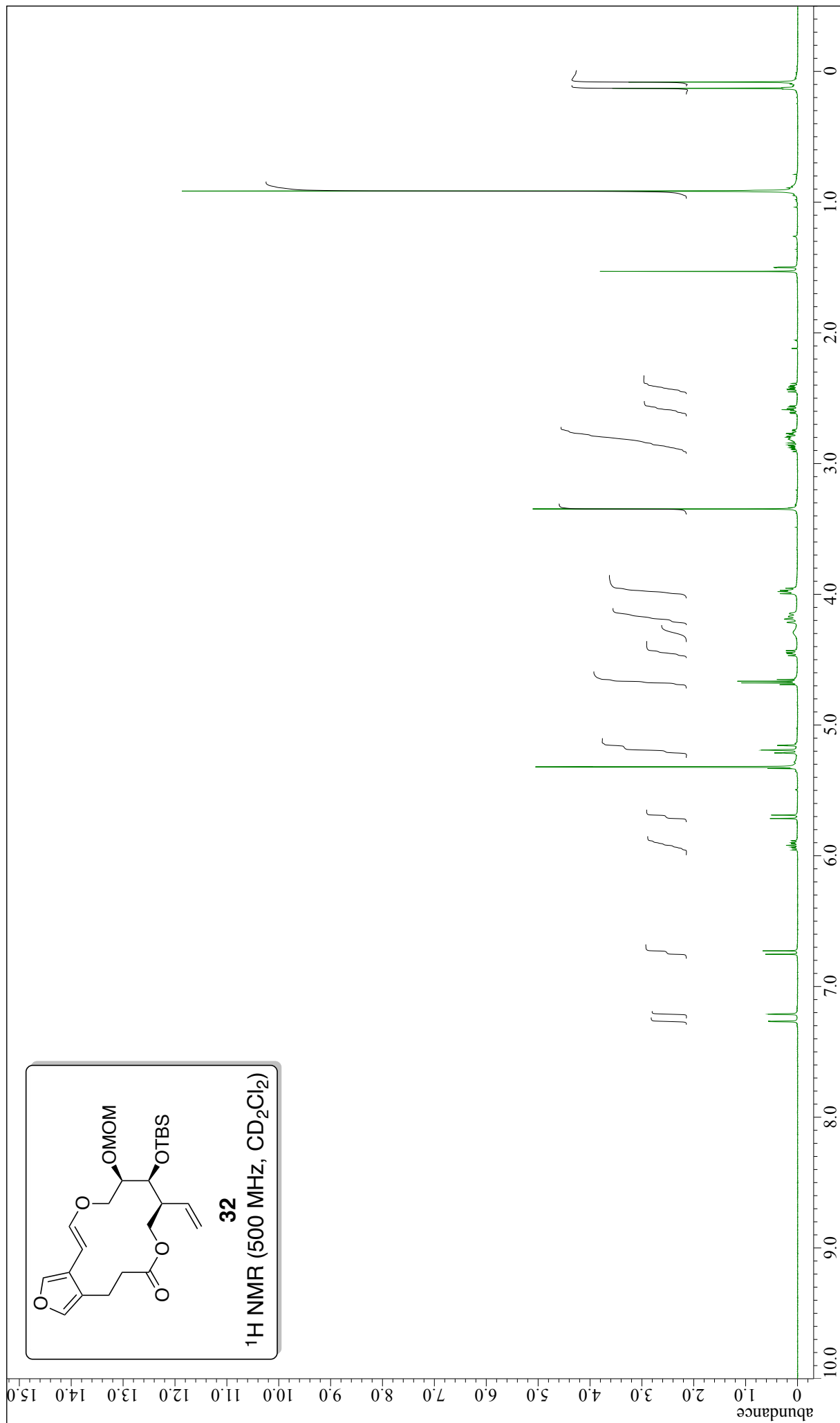


X : parts per Million : 1H

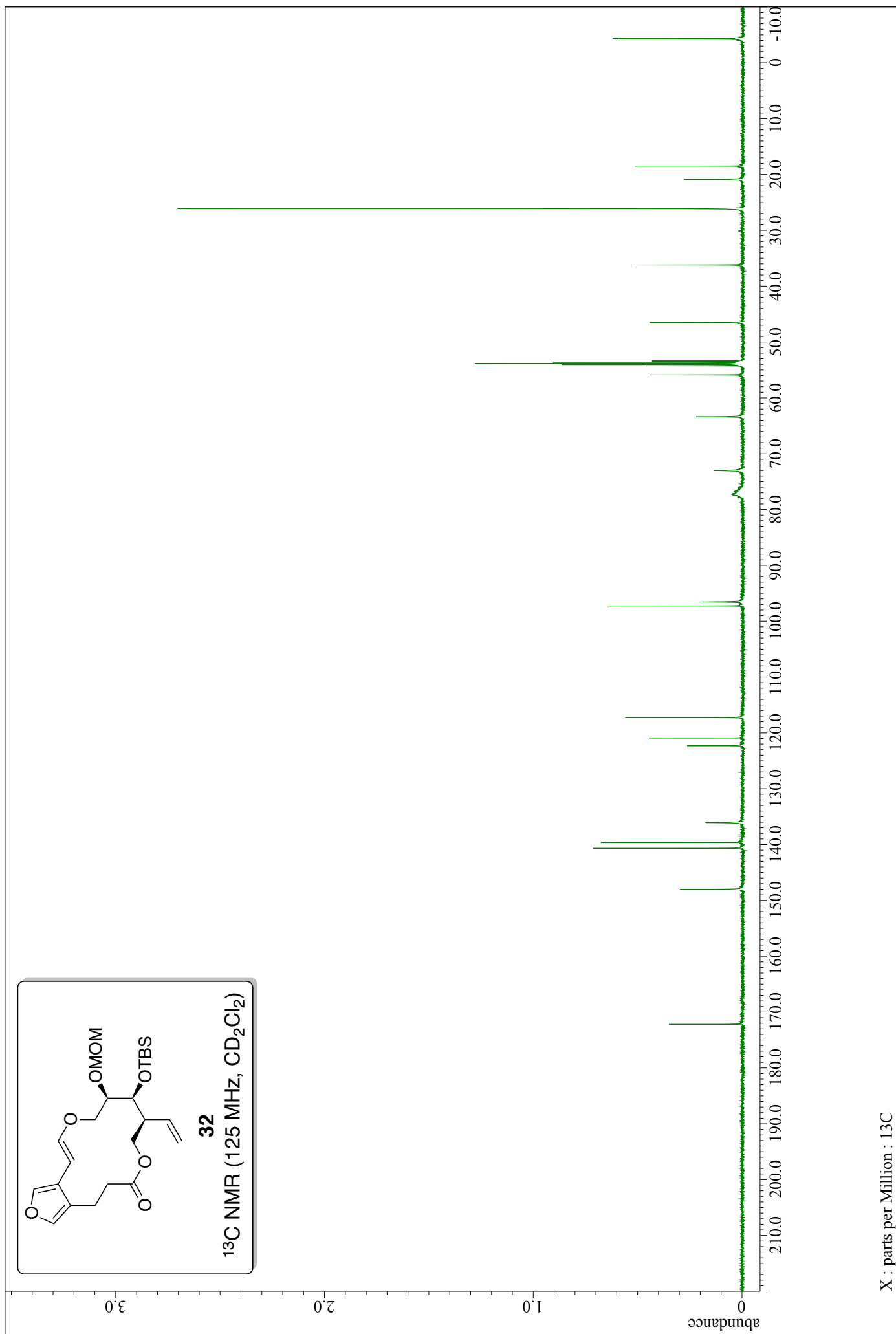


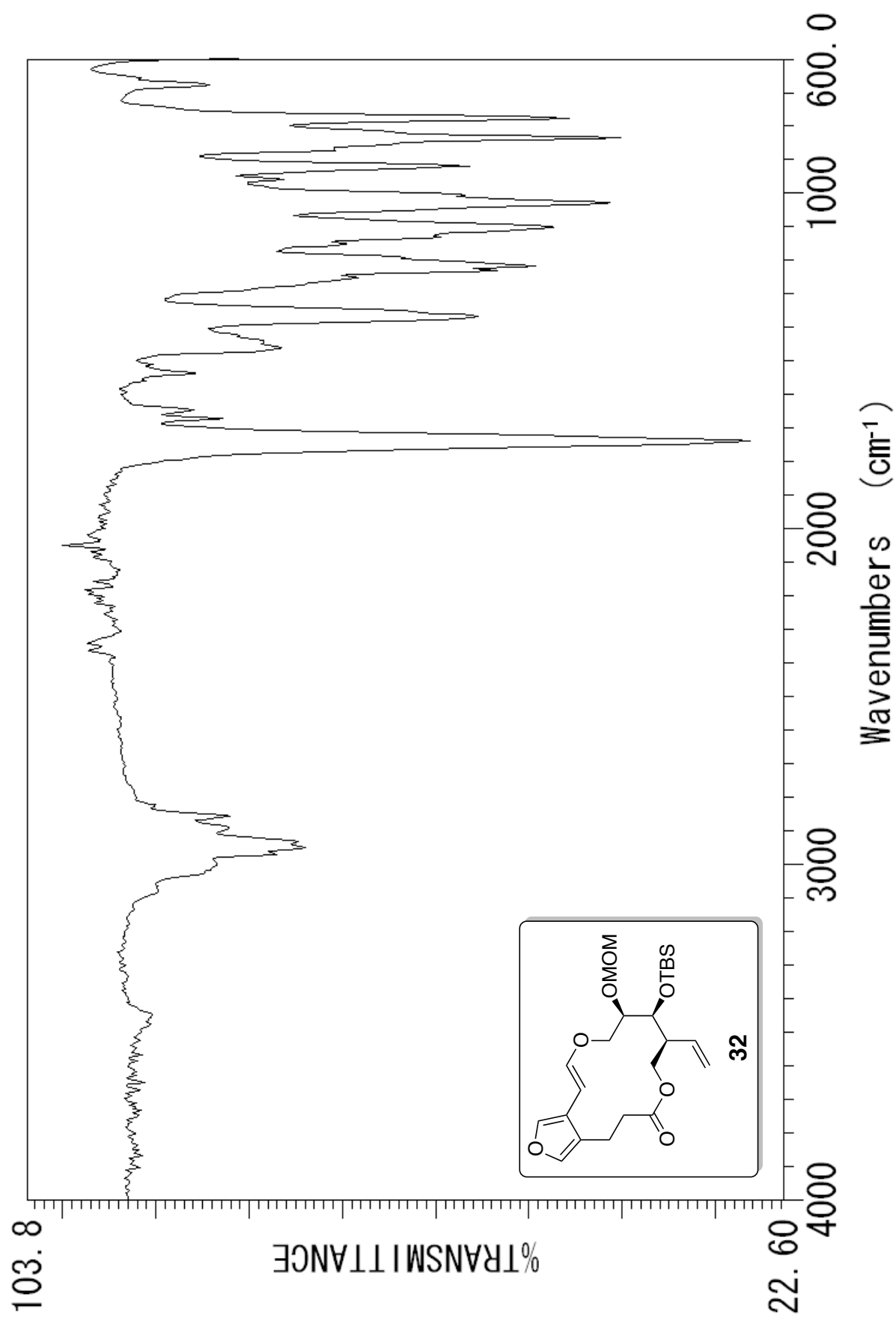
X : parts per Million : 13C

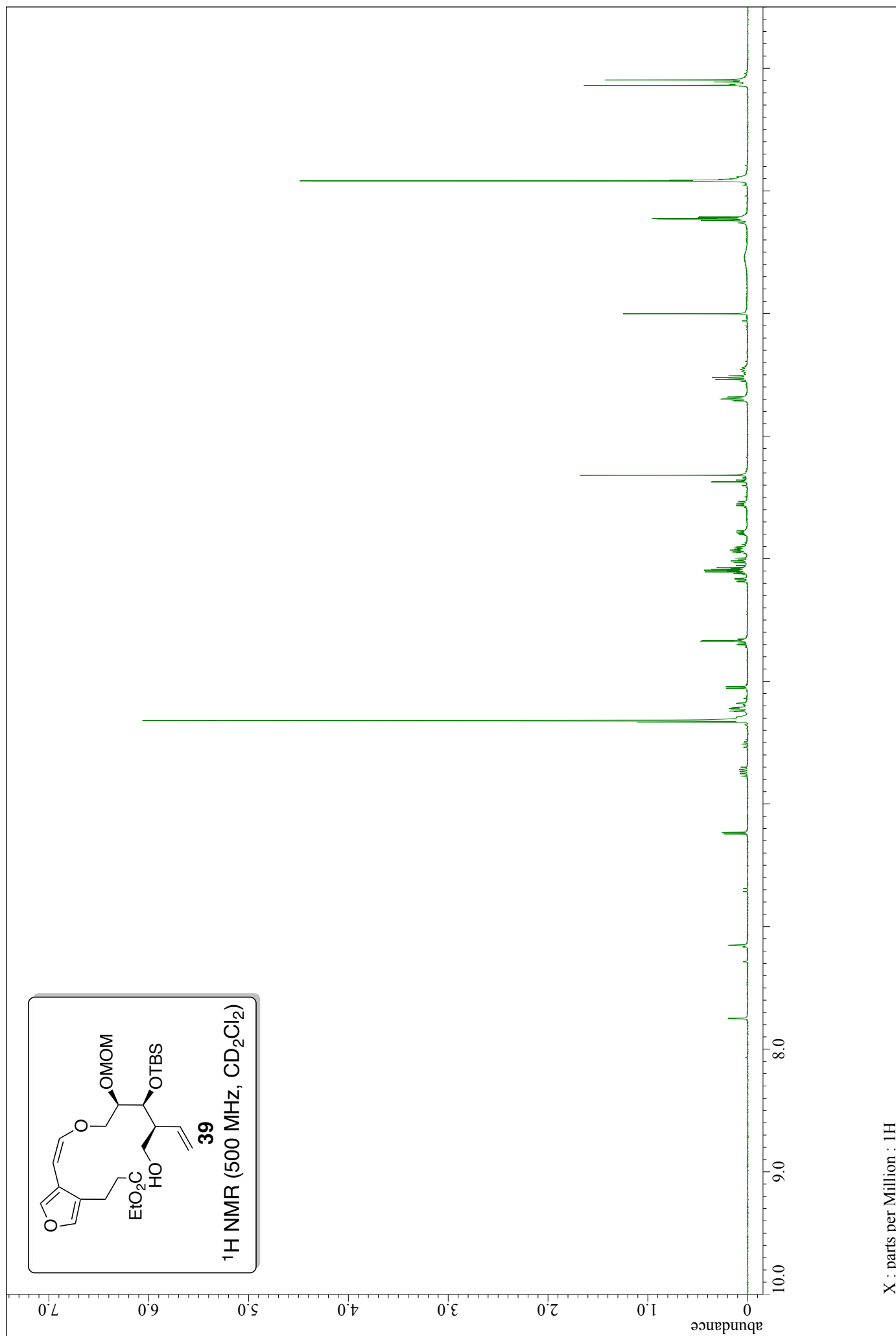


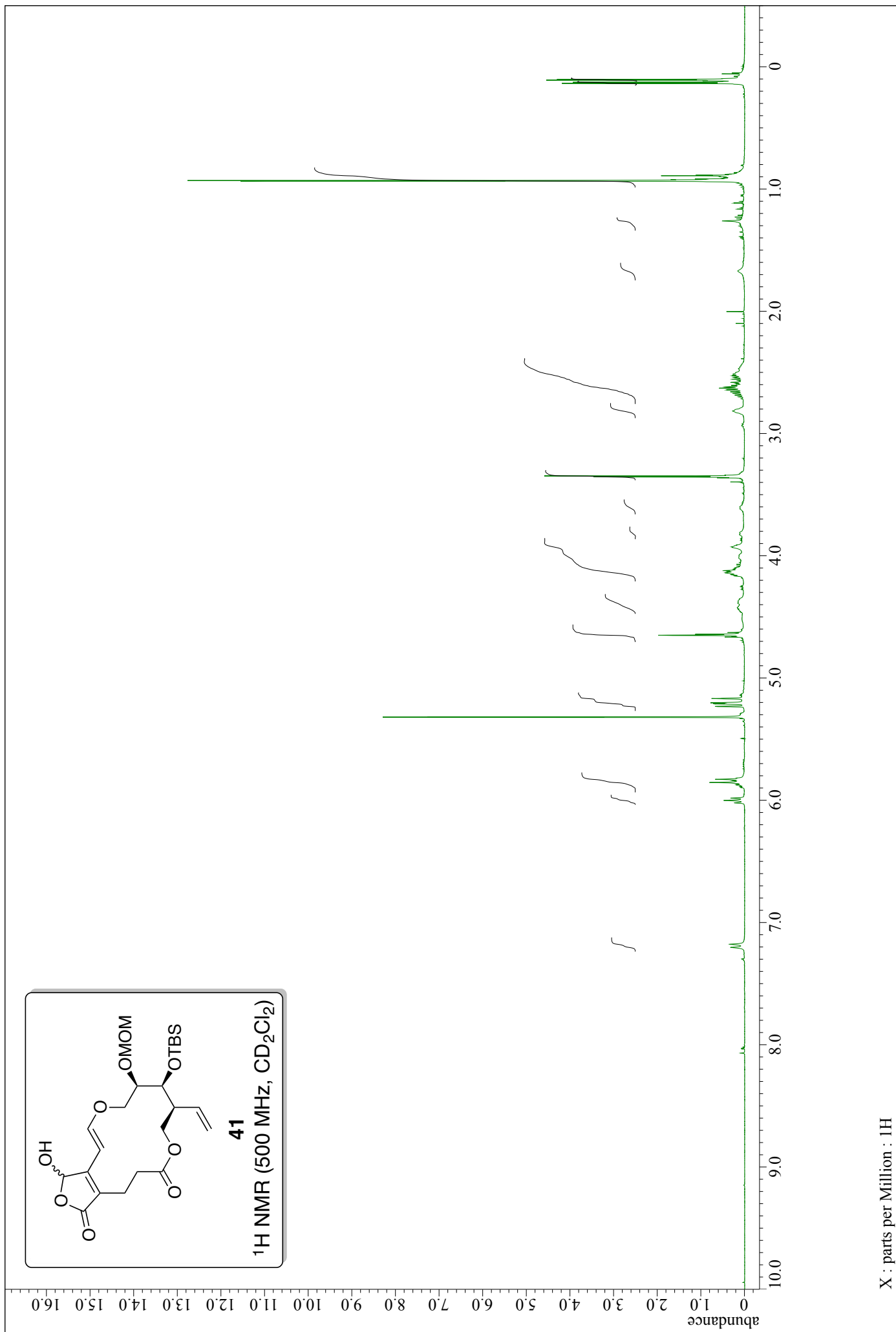


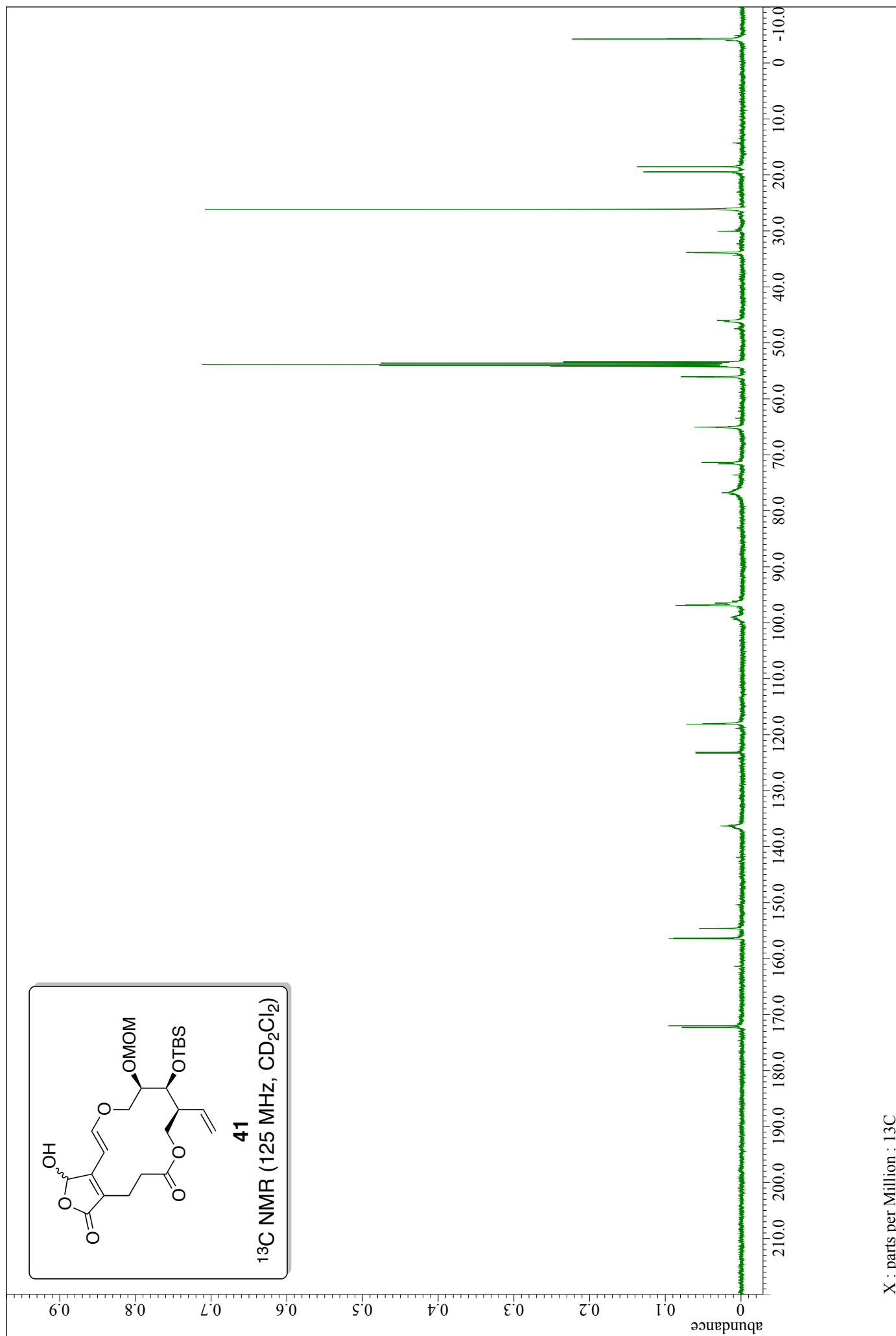
X : parts per Million : 1H



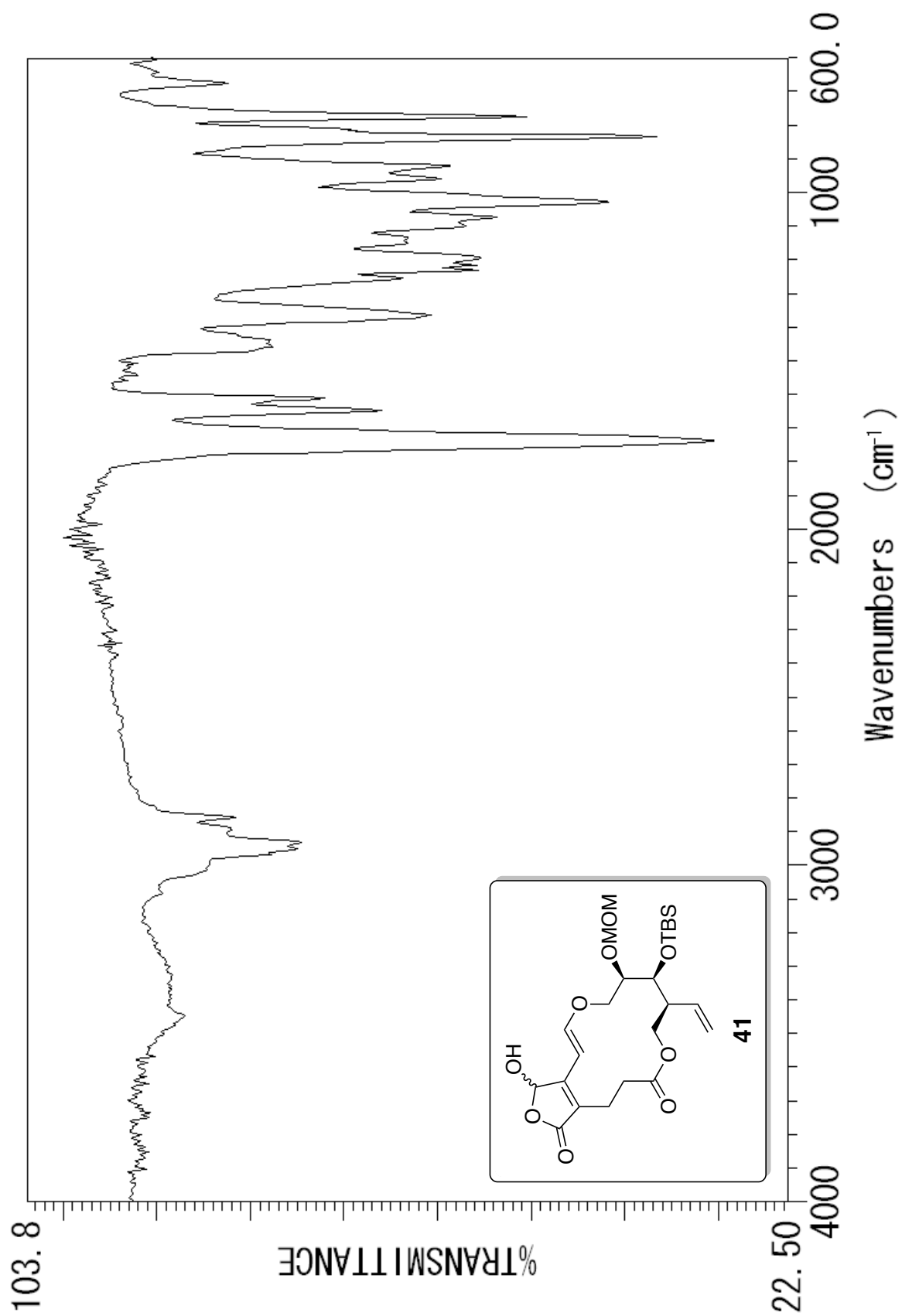


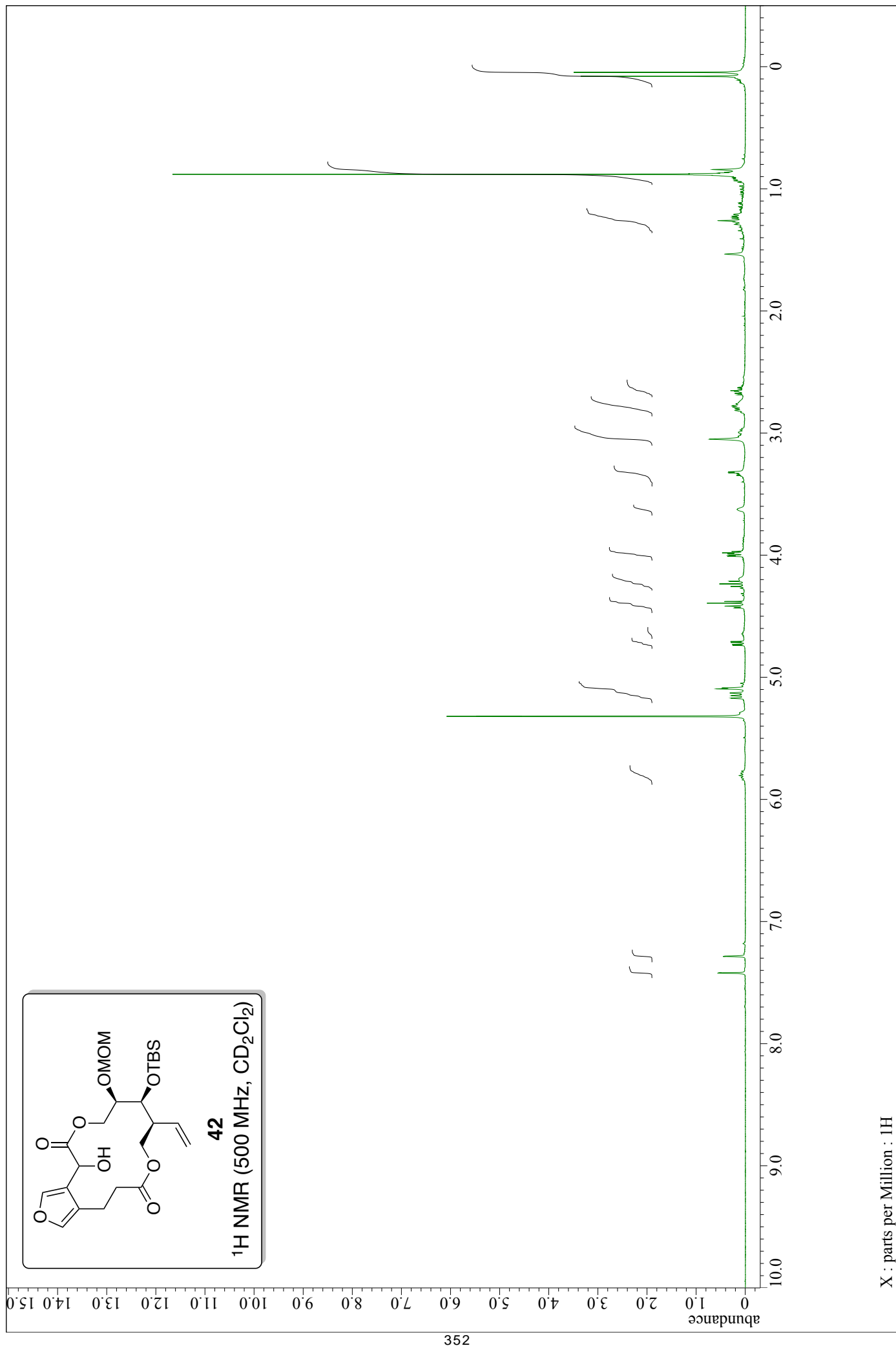


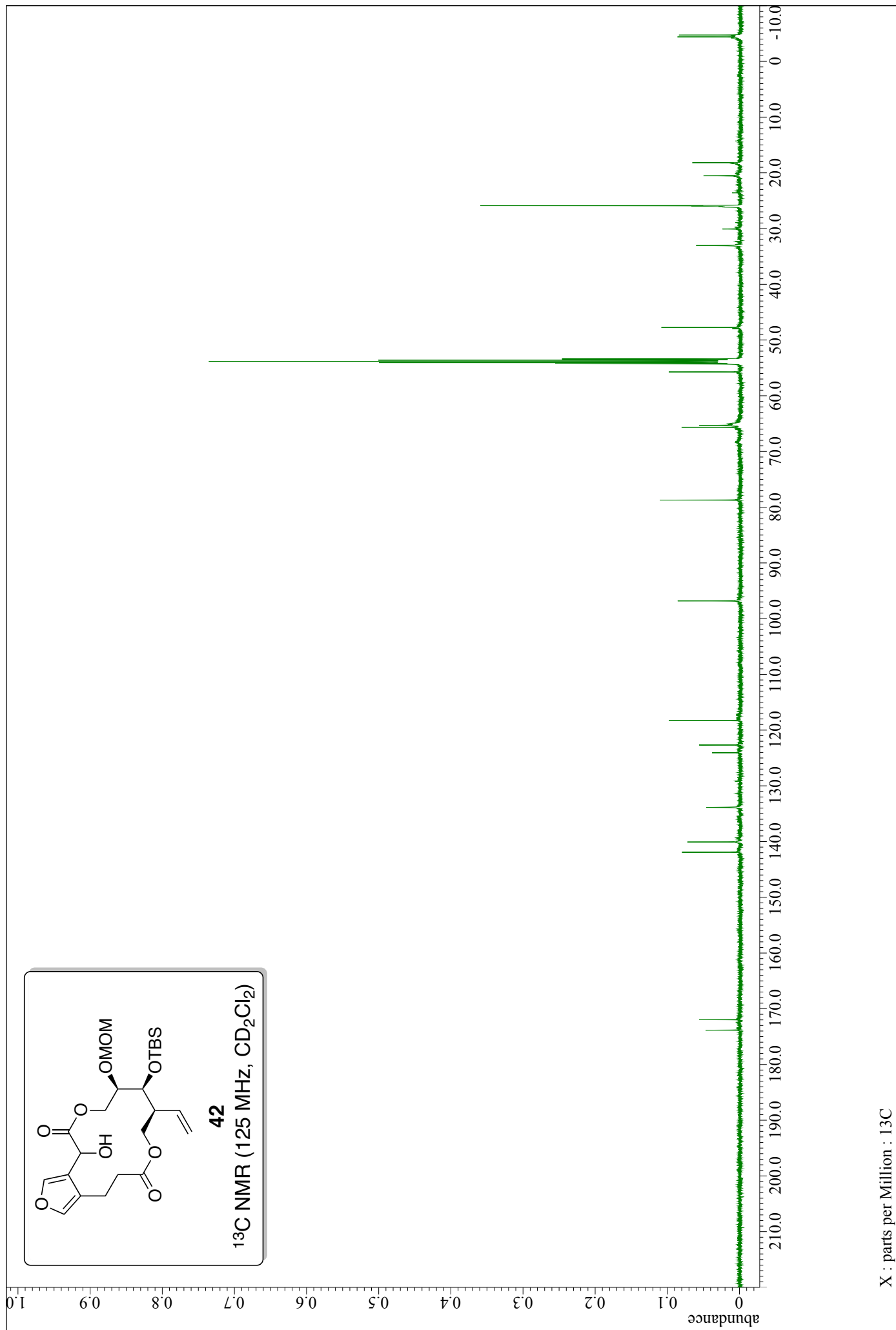


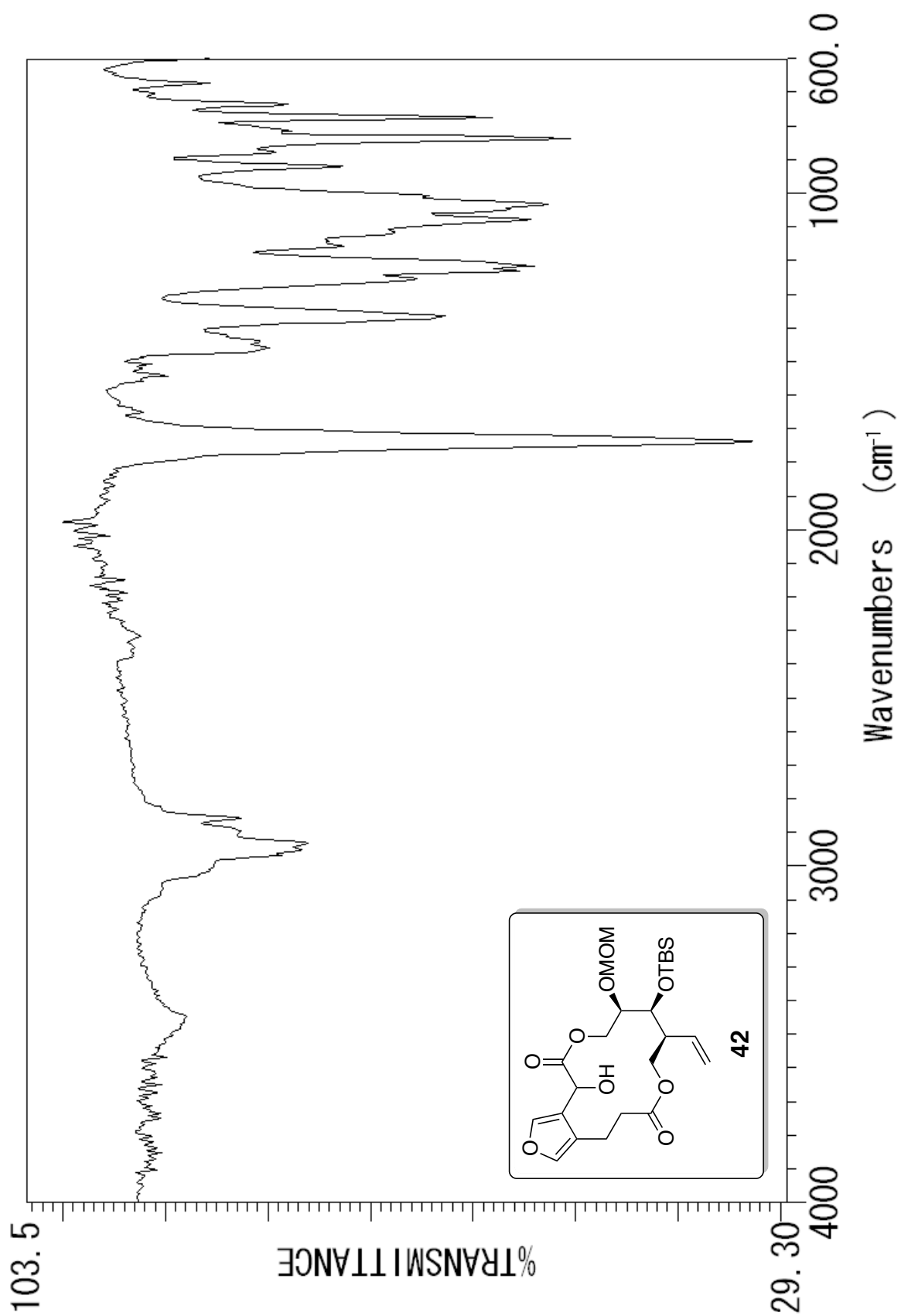


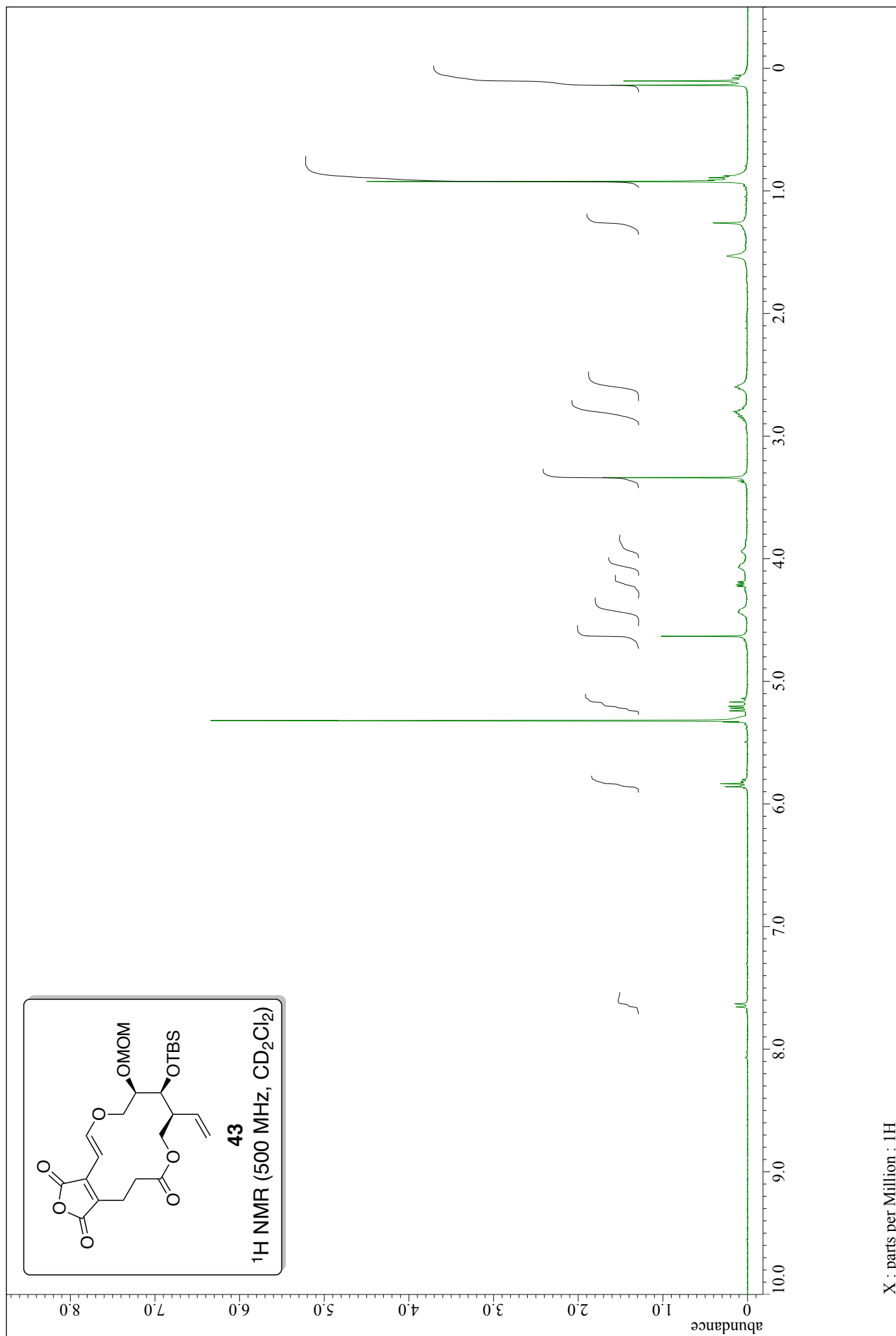
X : parts per Million : ^{13}C

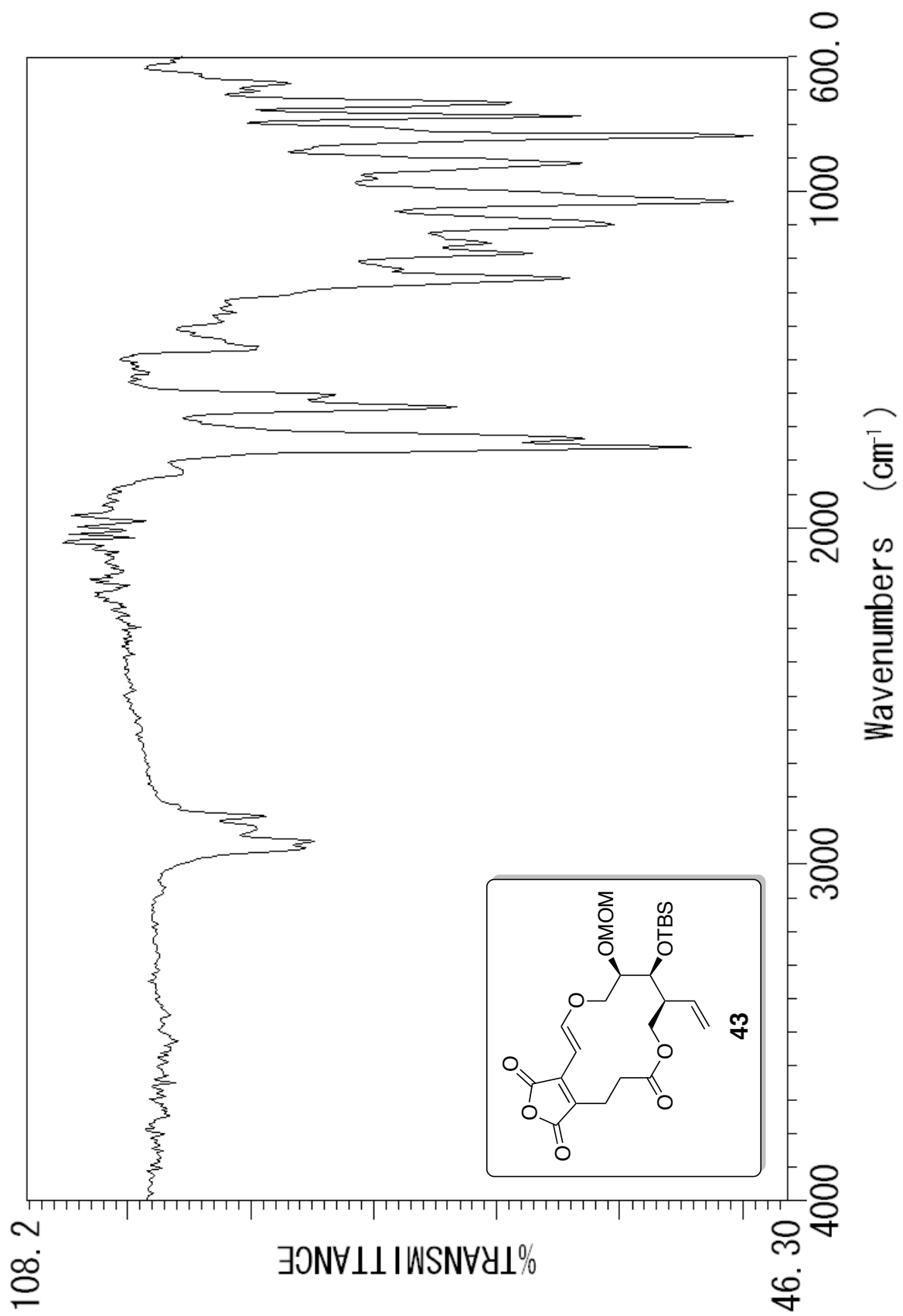


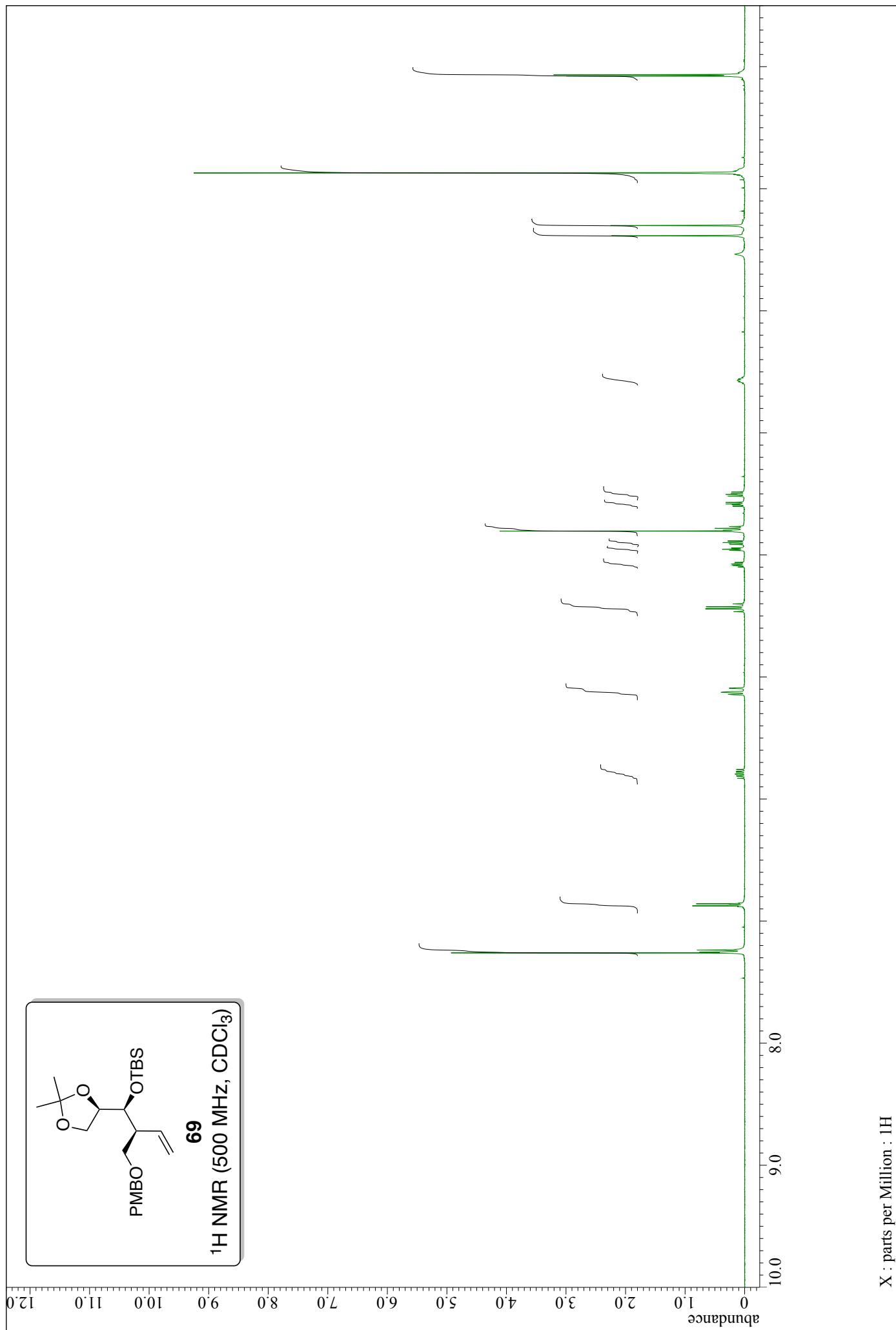


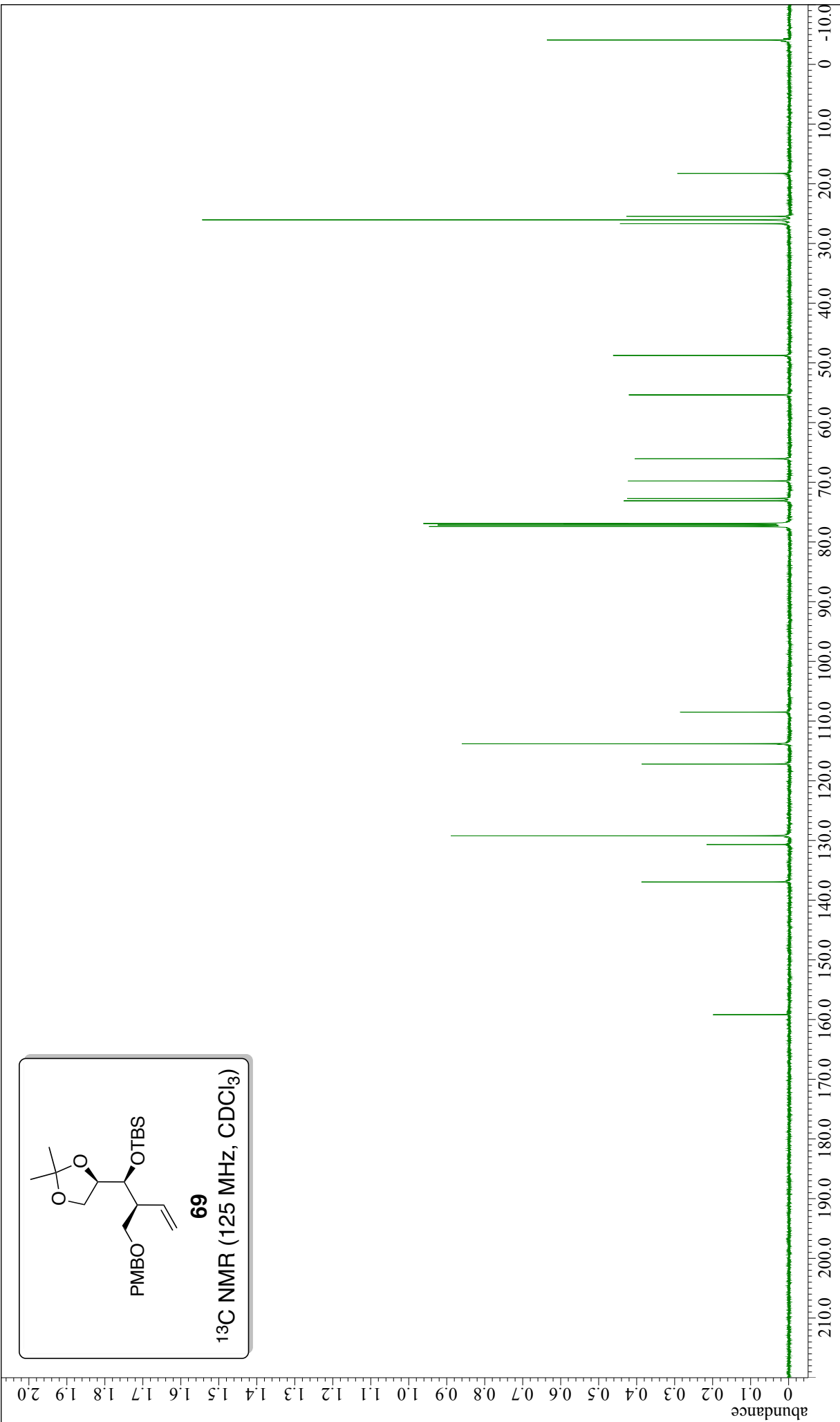
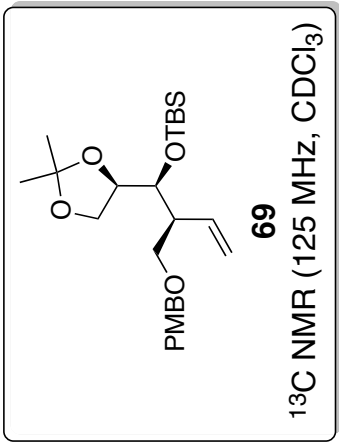


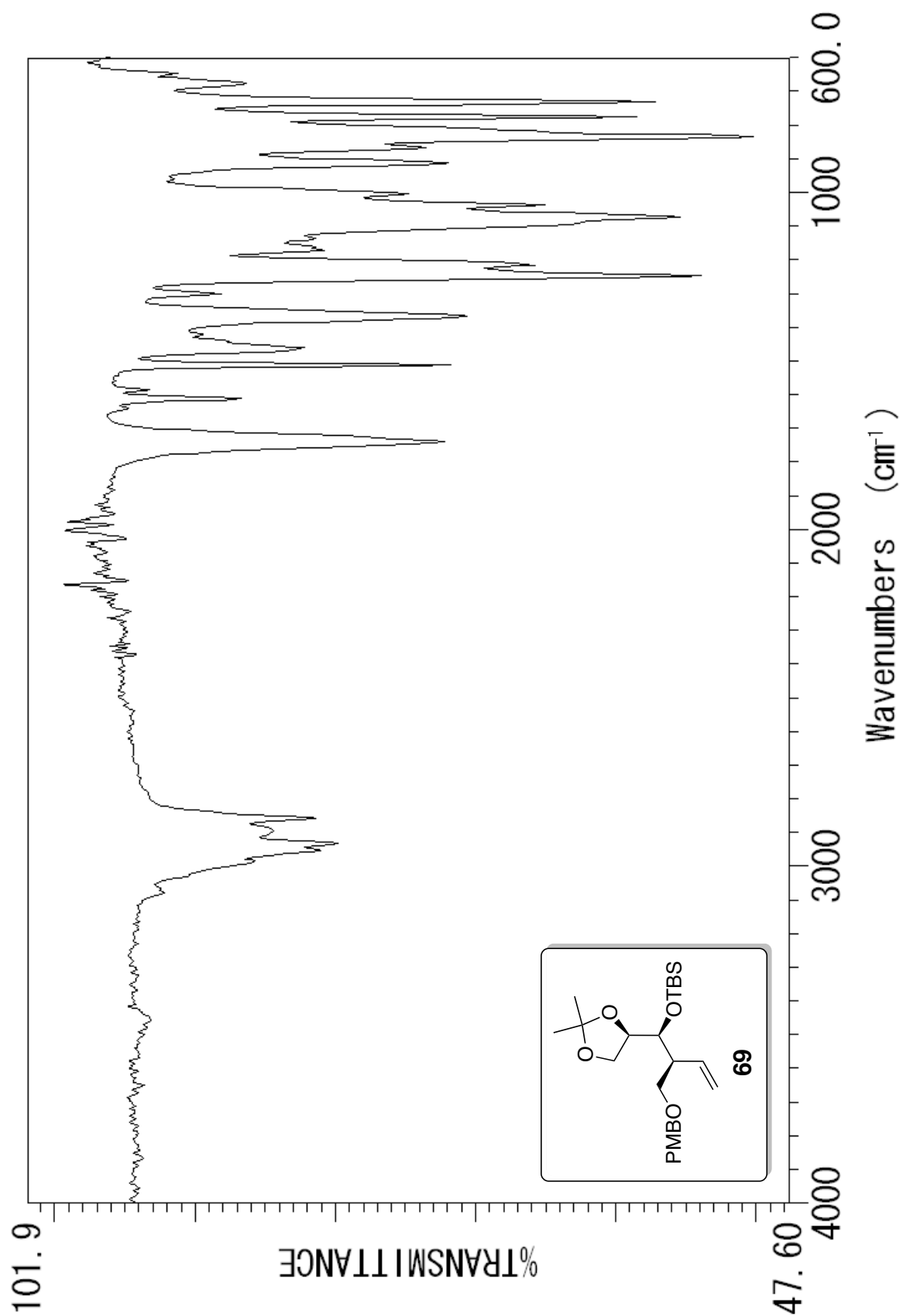


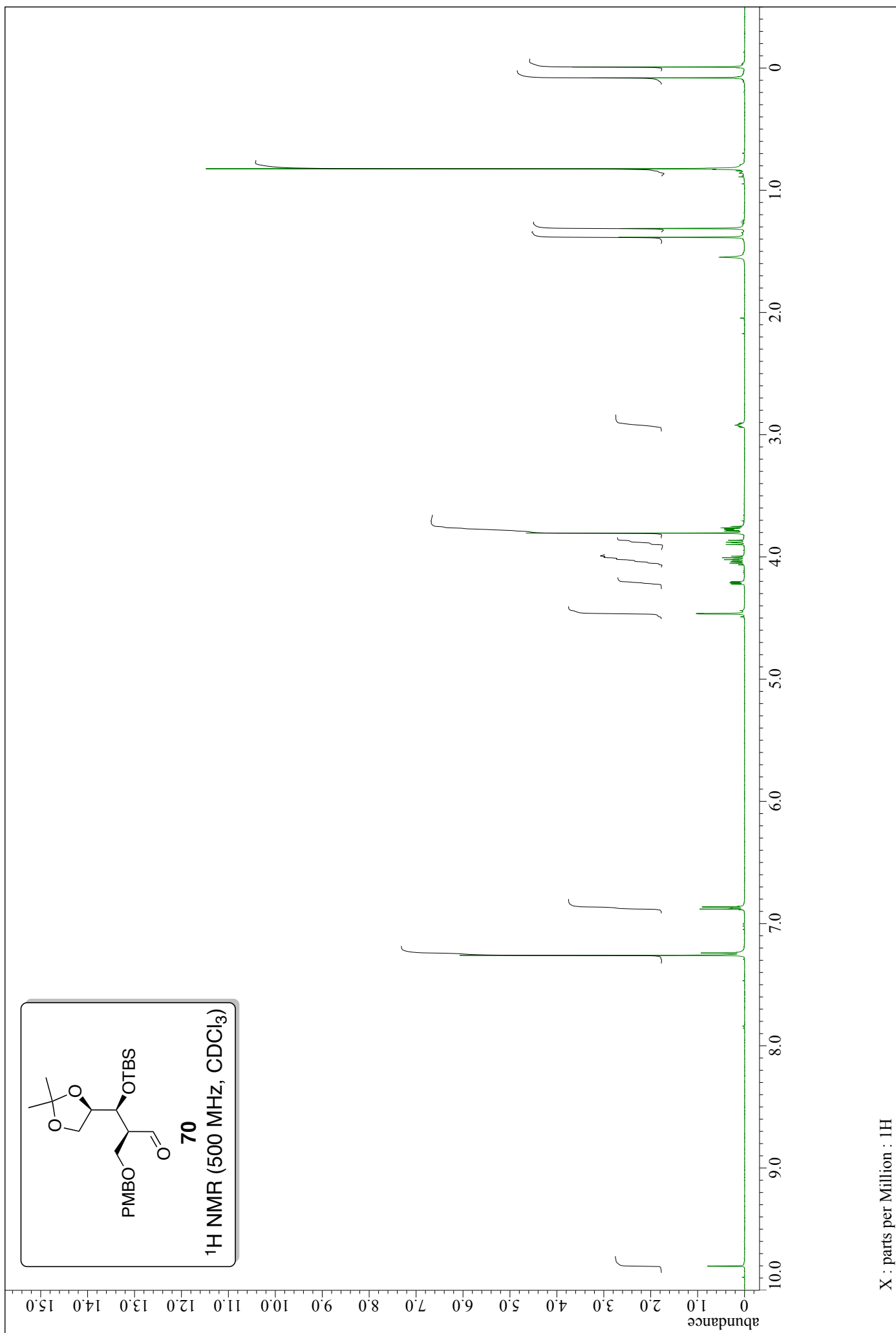


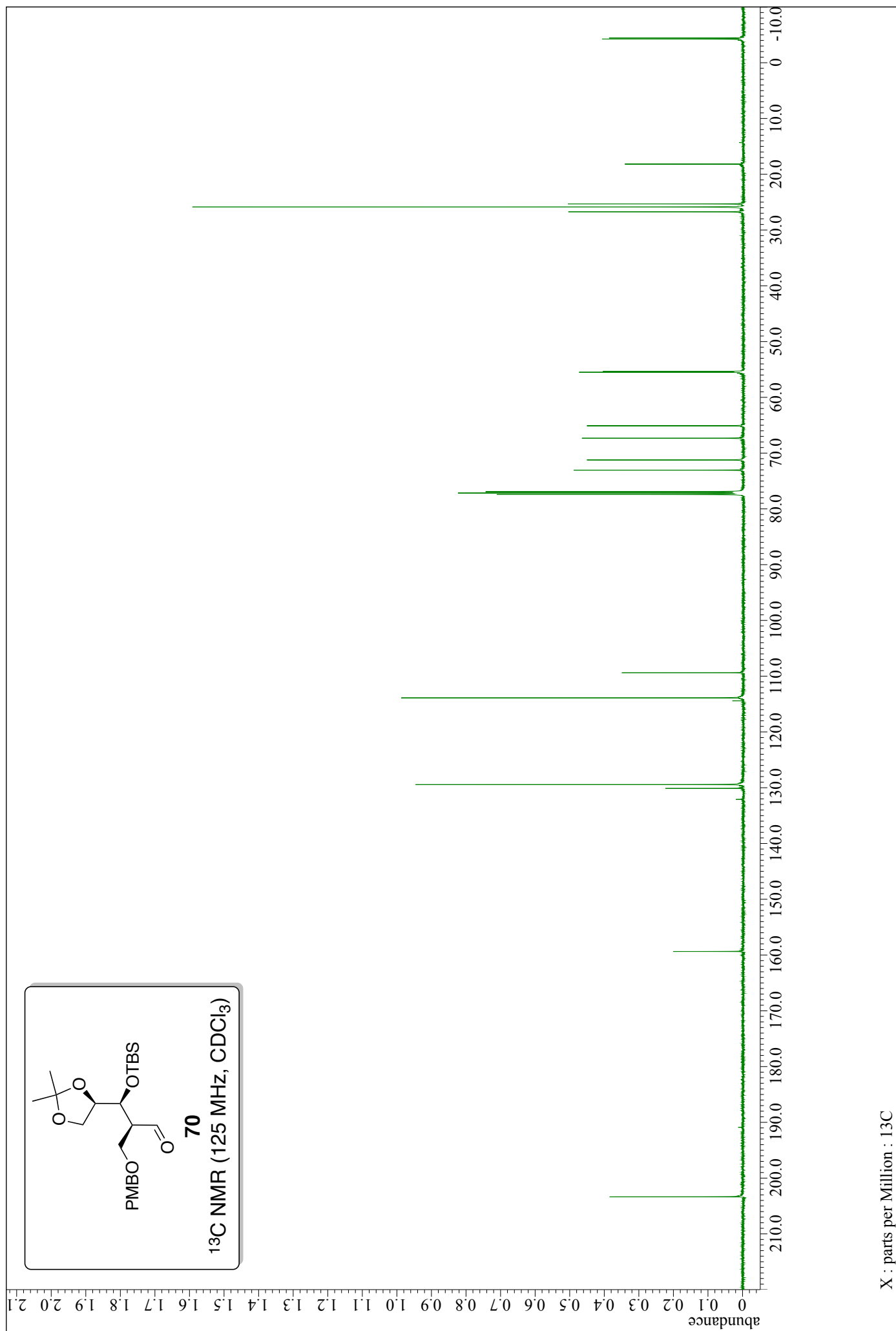


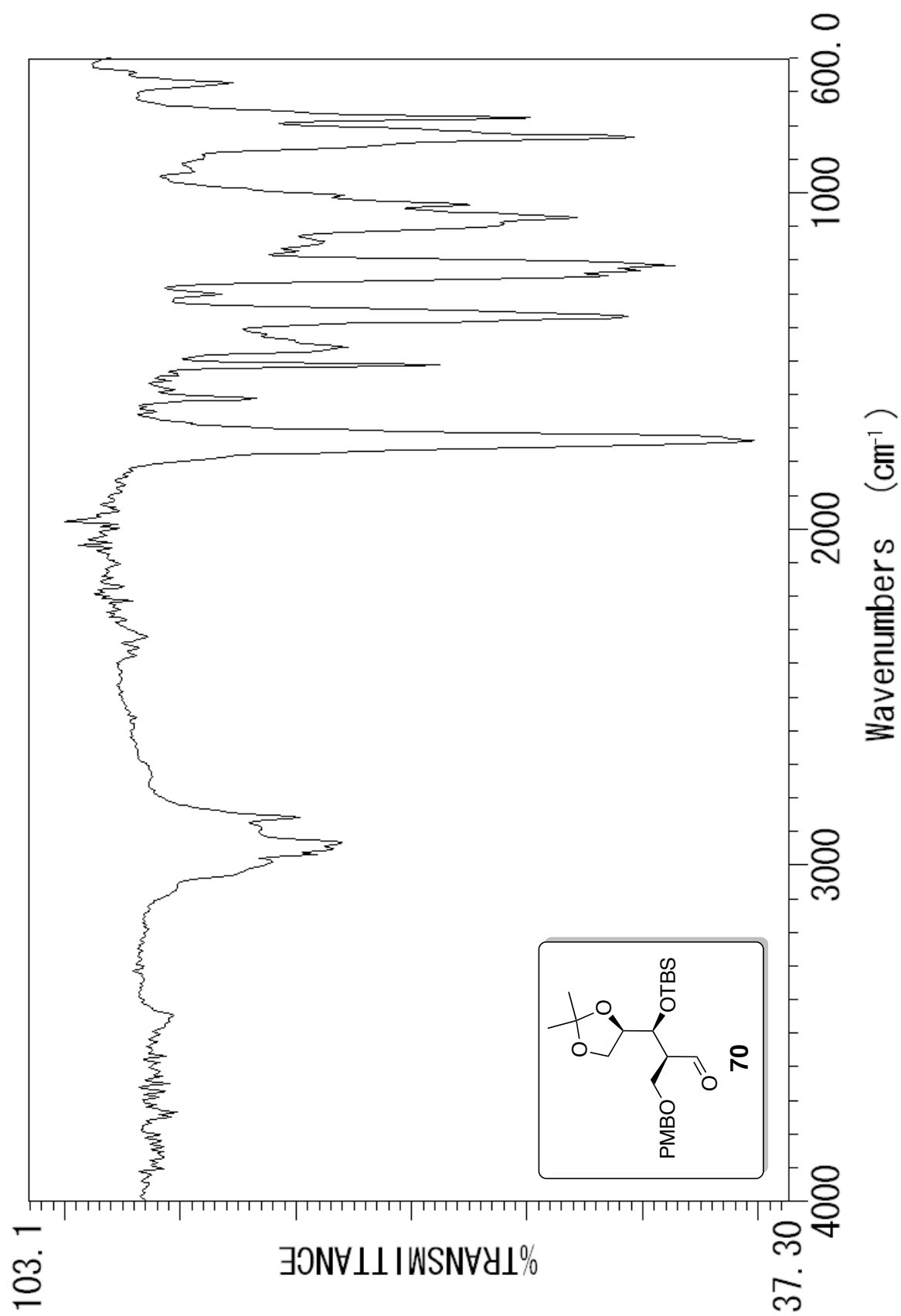












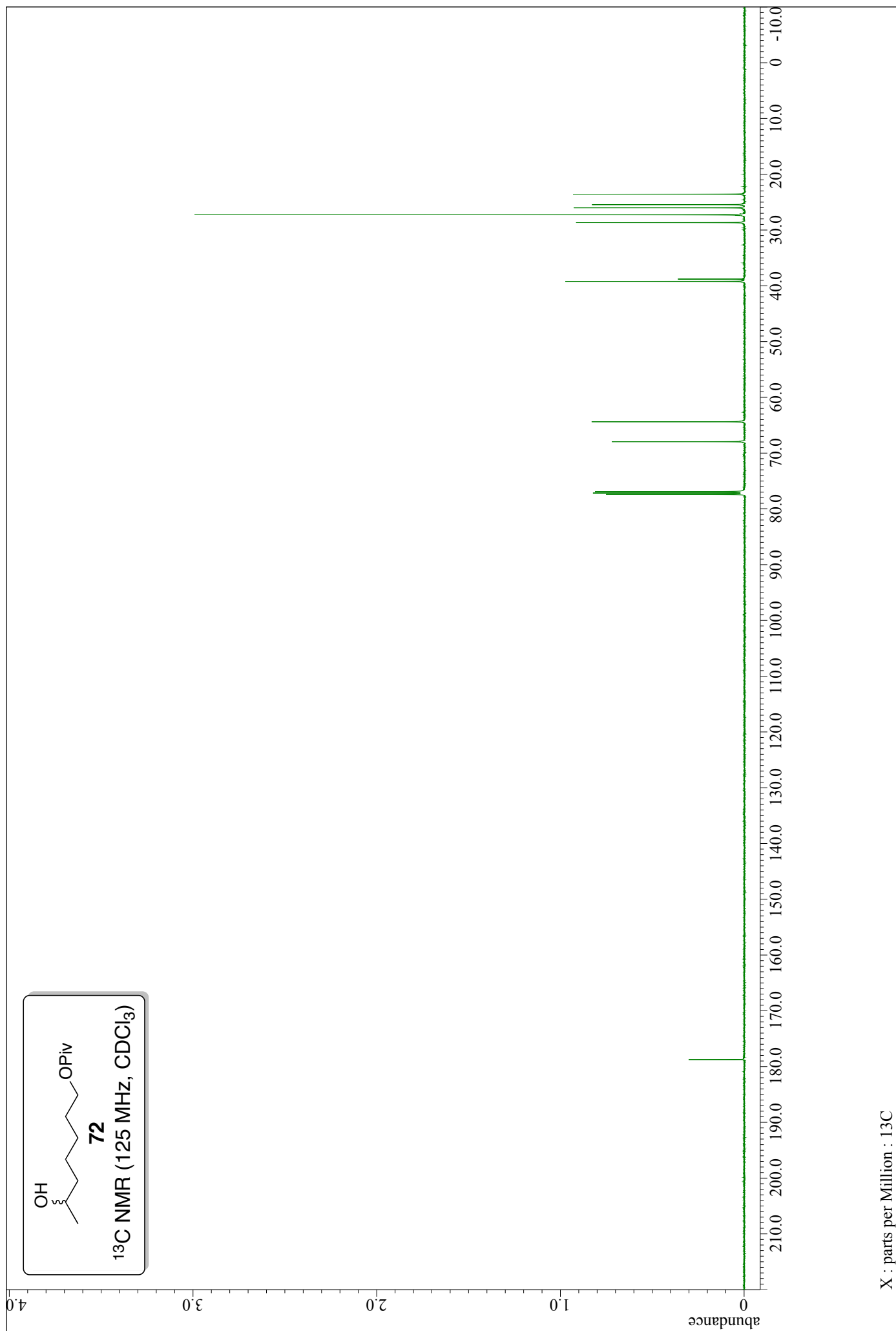


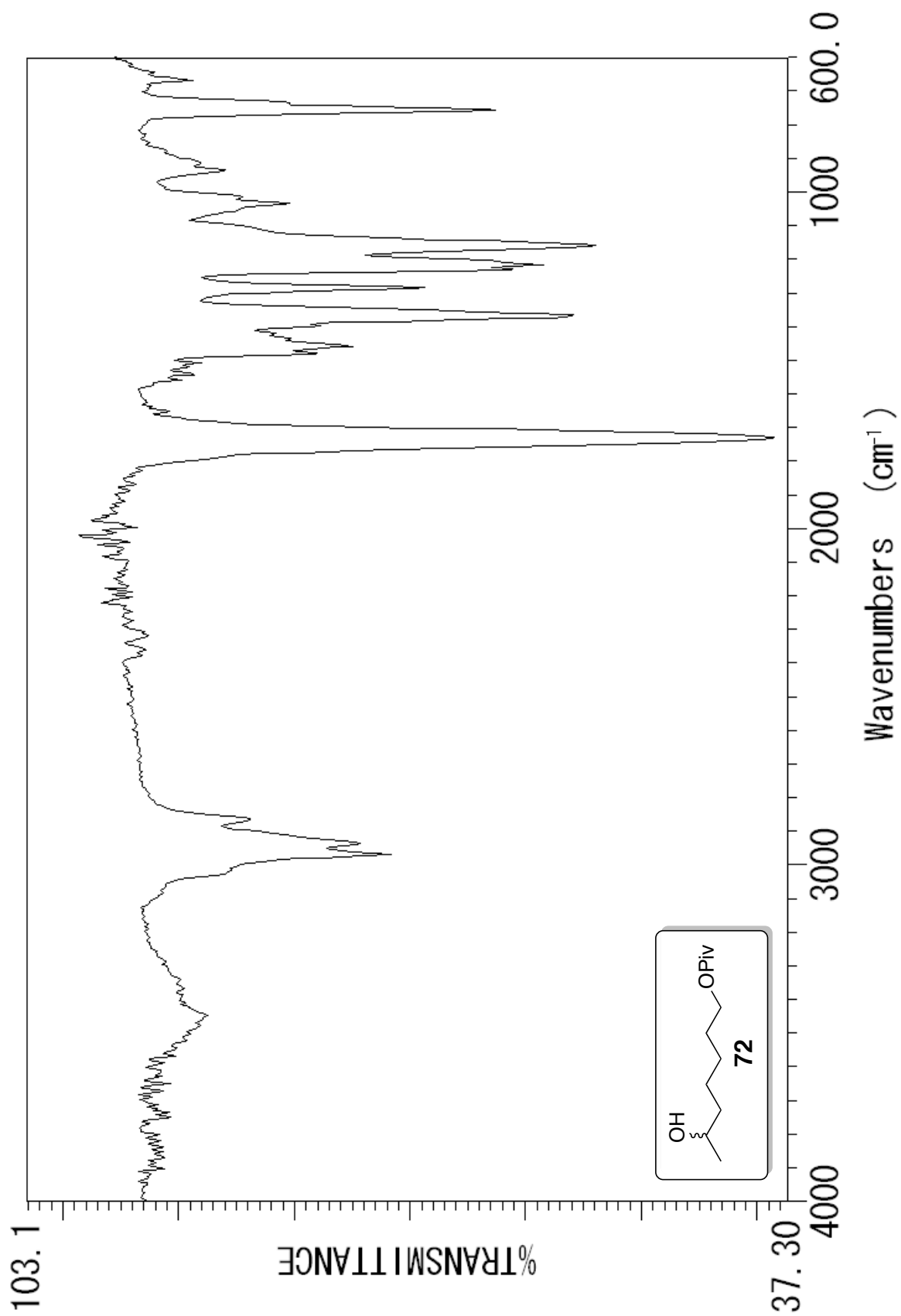
72

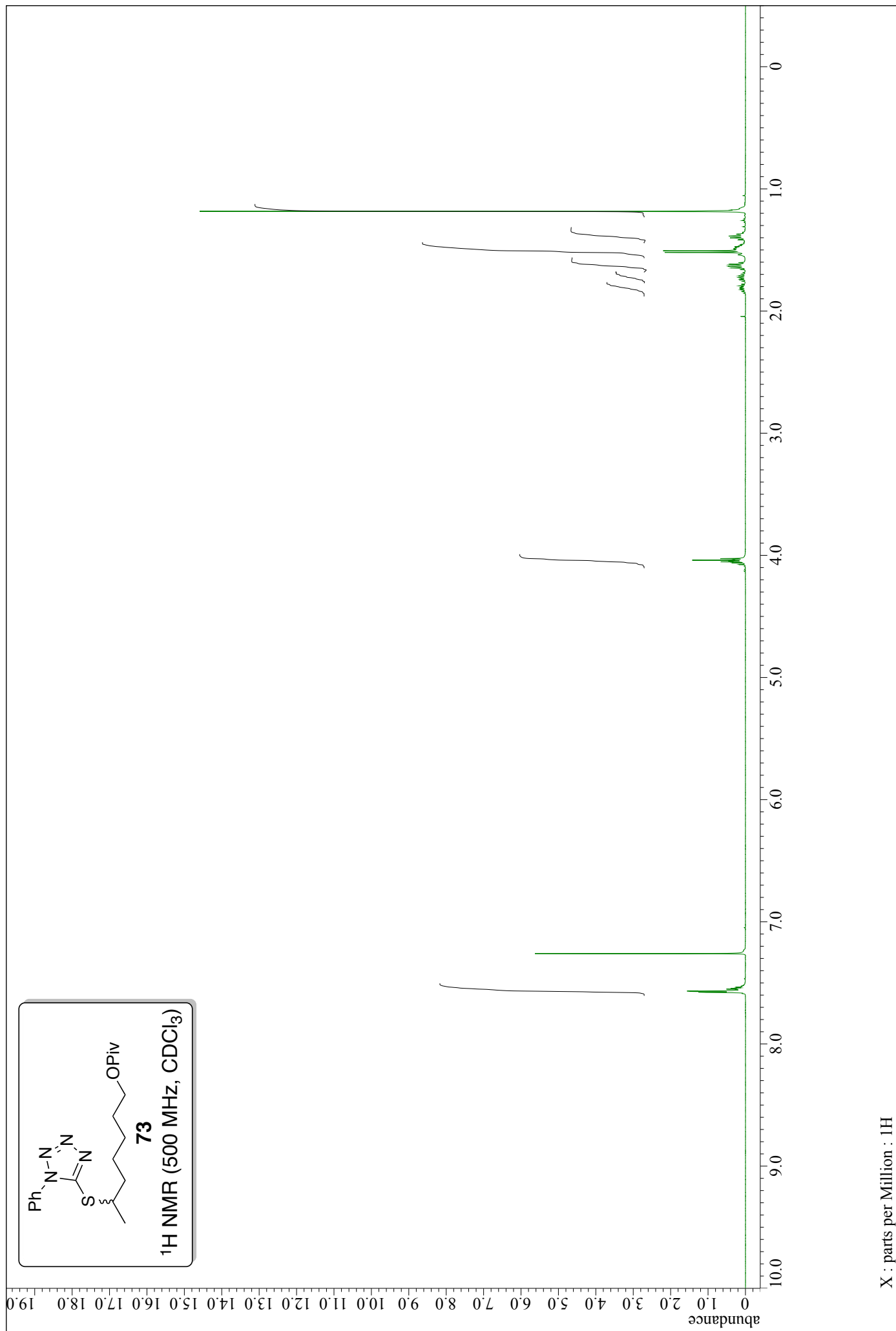
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

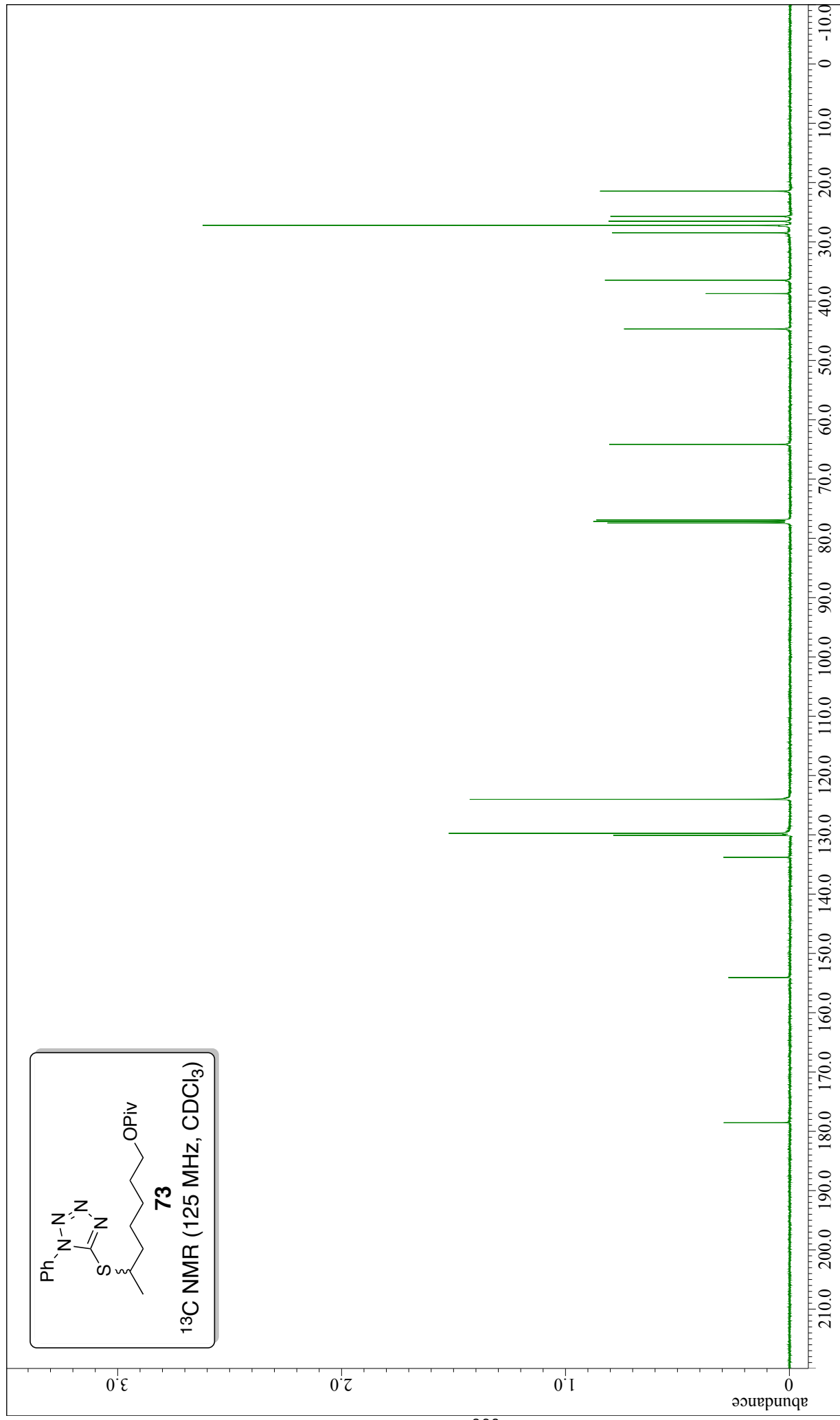
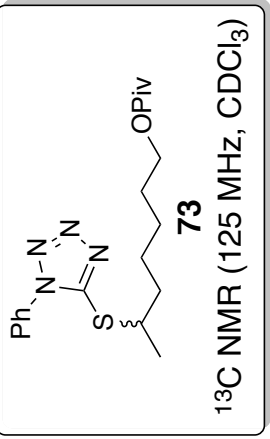


X : parts per Million : 1H

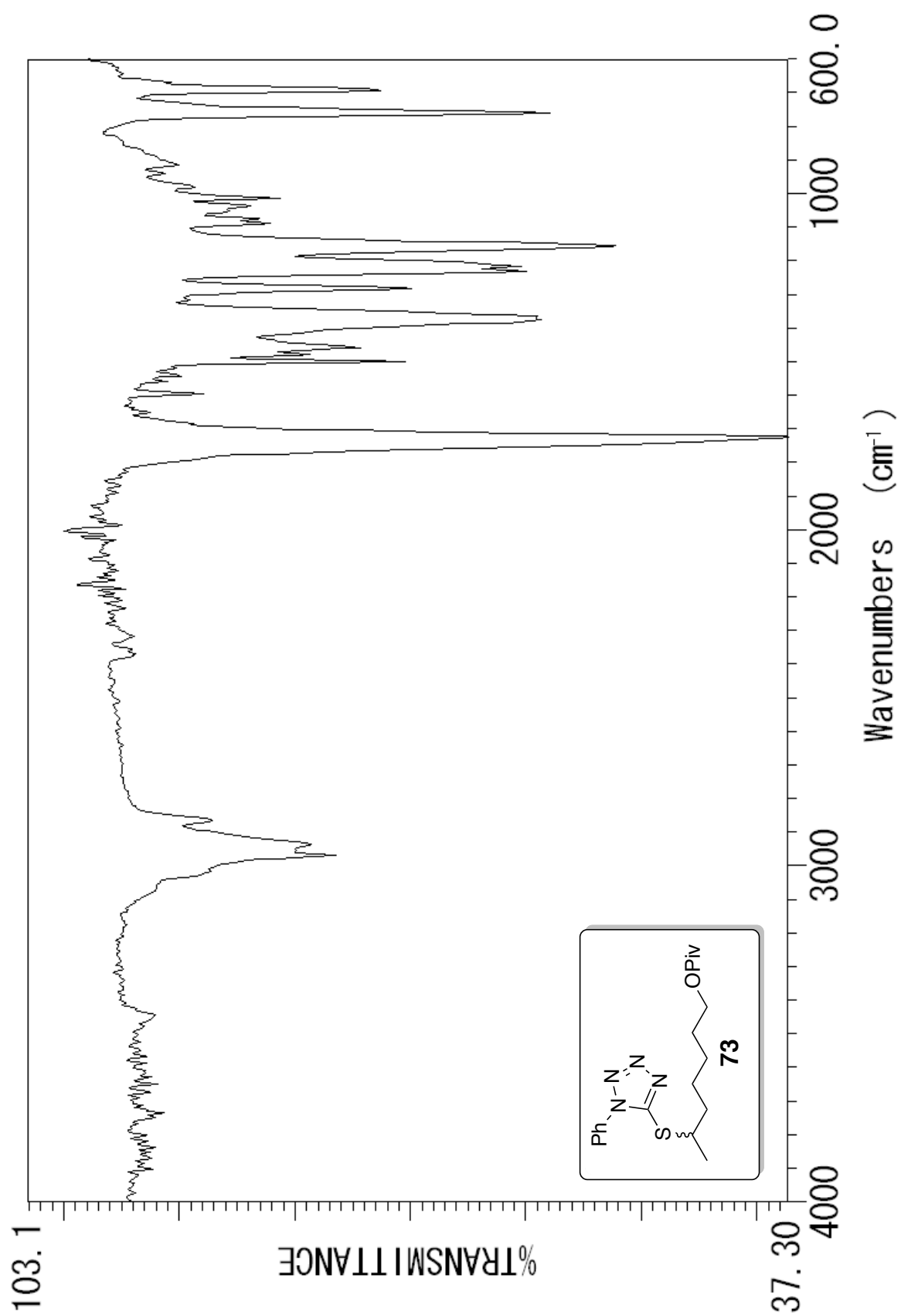




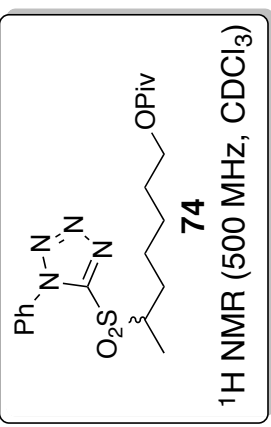
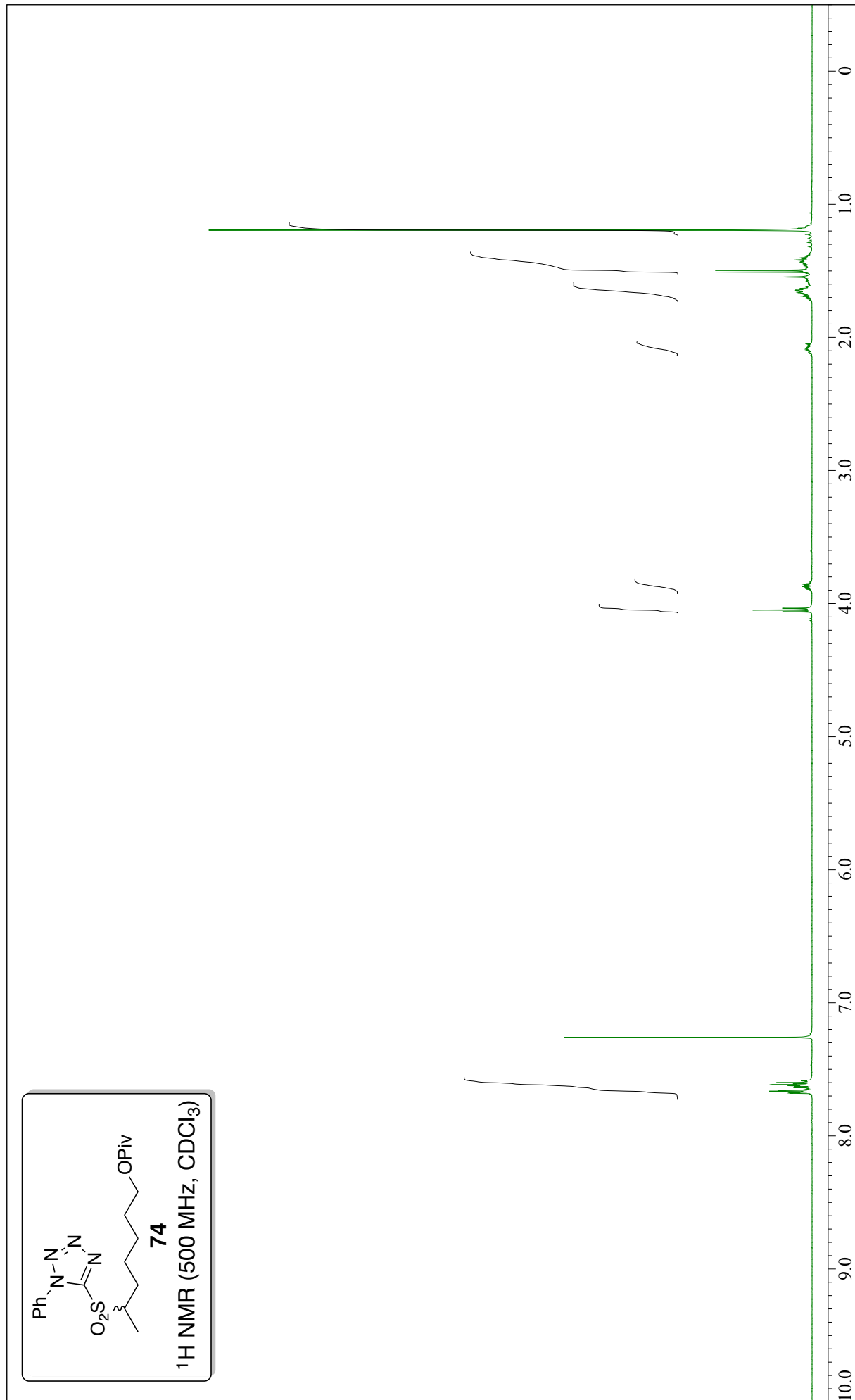




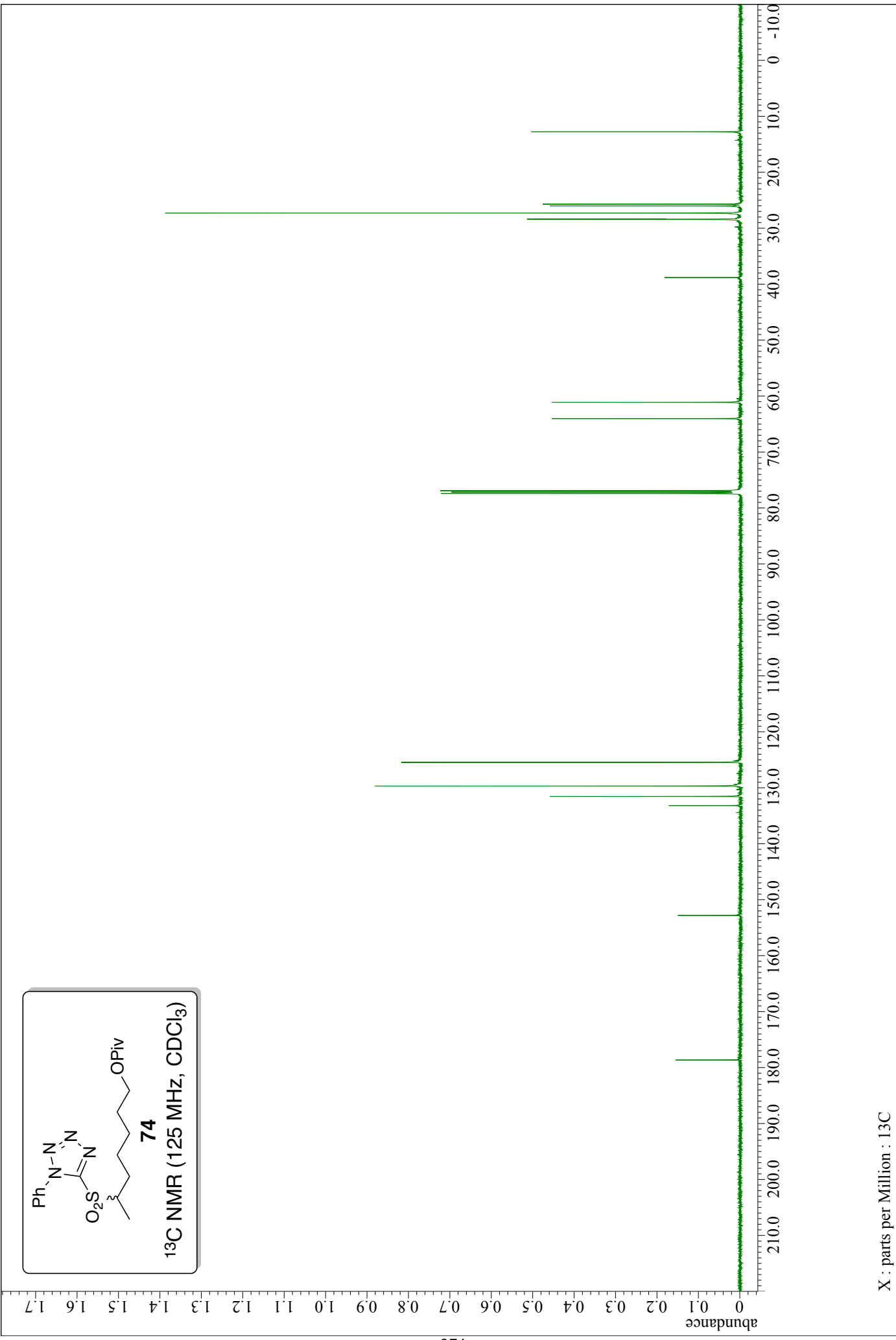
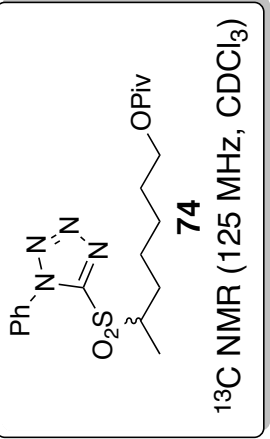
X : parts per Million : 13C



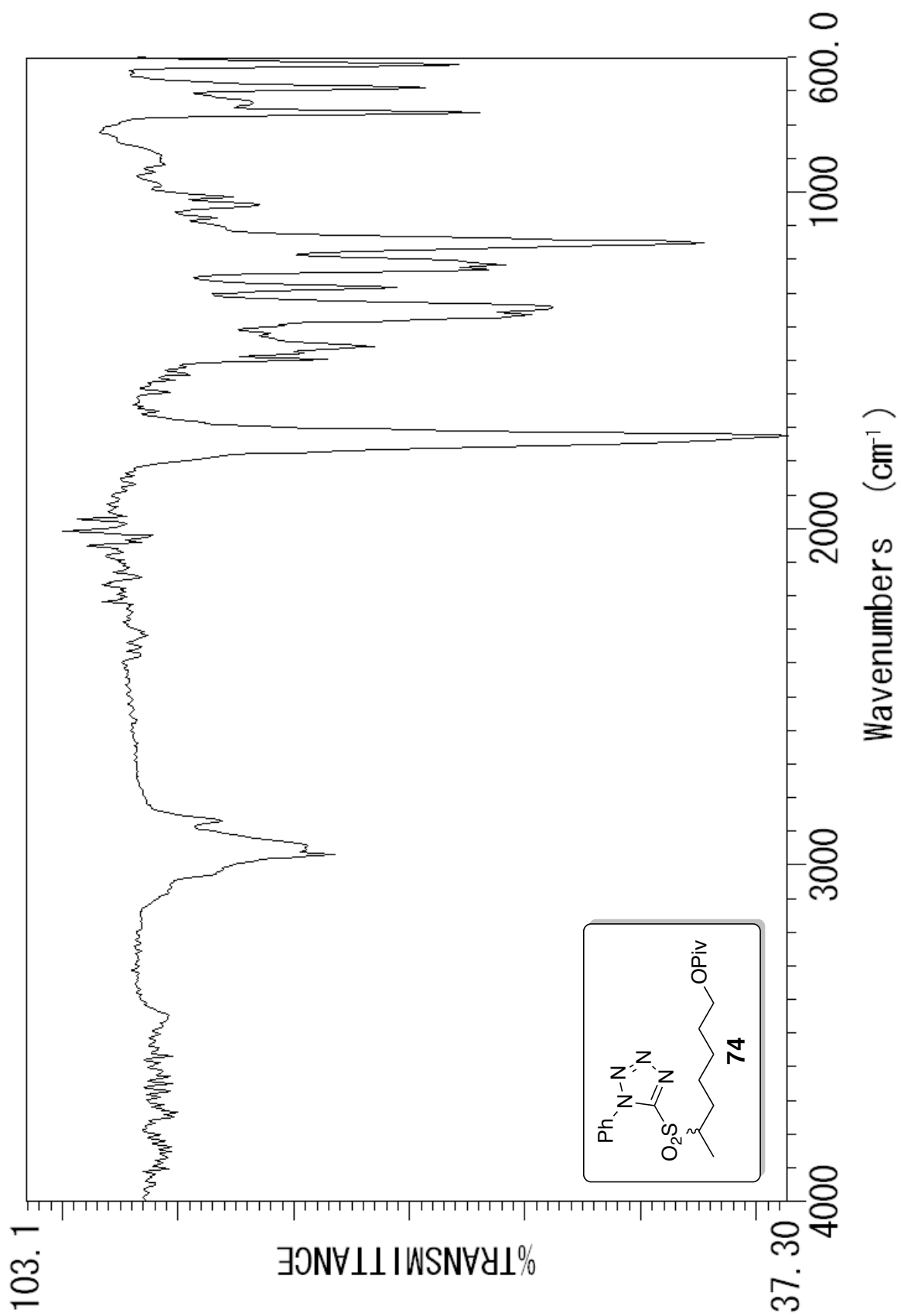
abundance

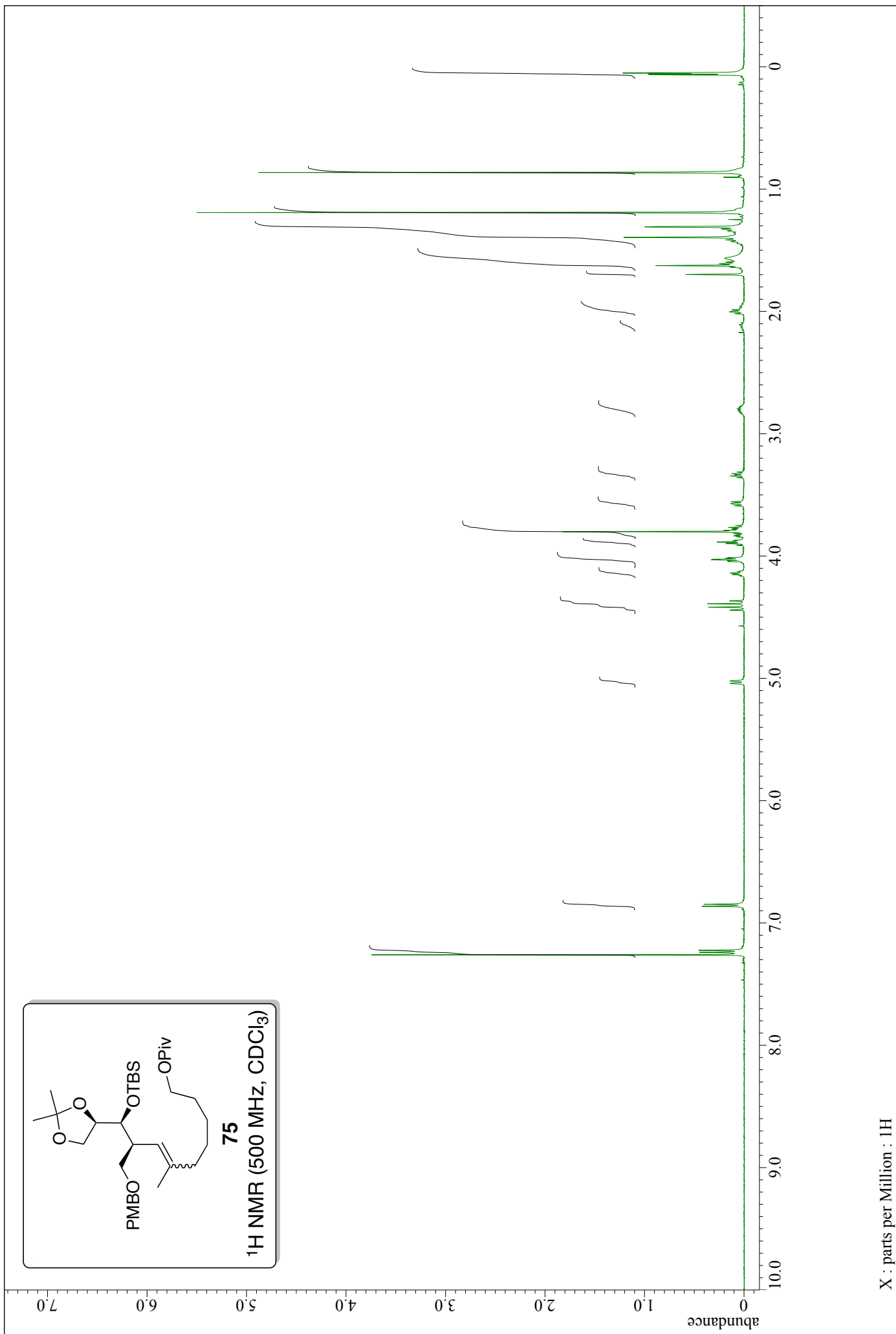


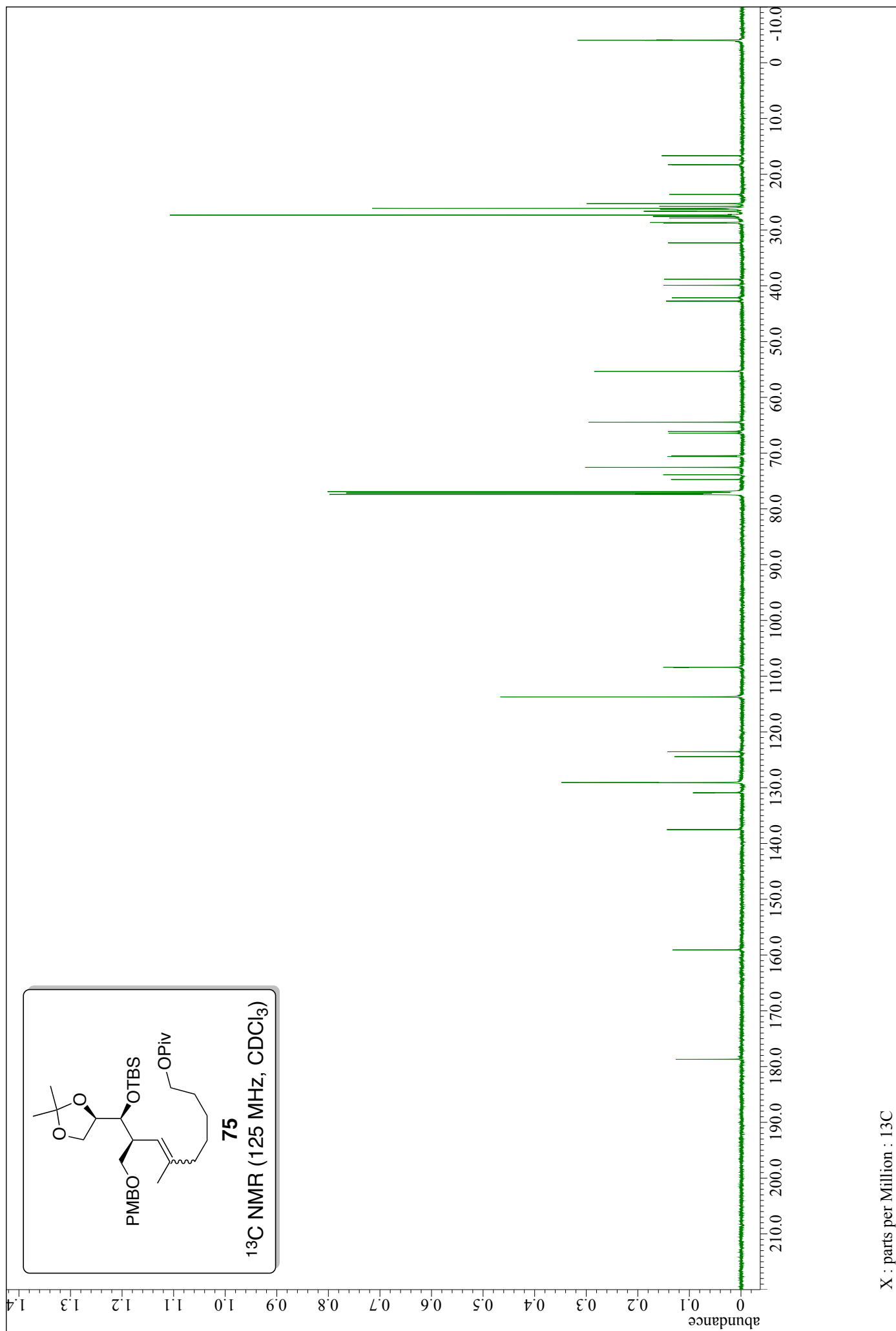
X : parts per Million : 1H



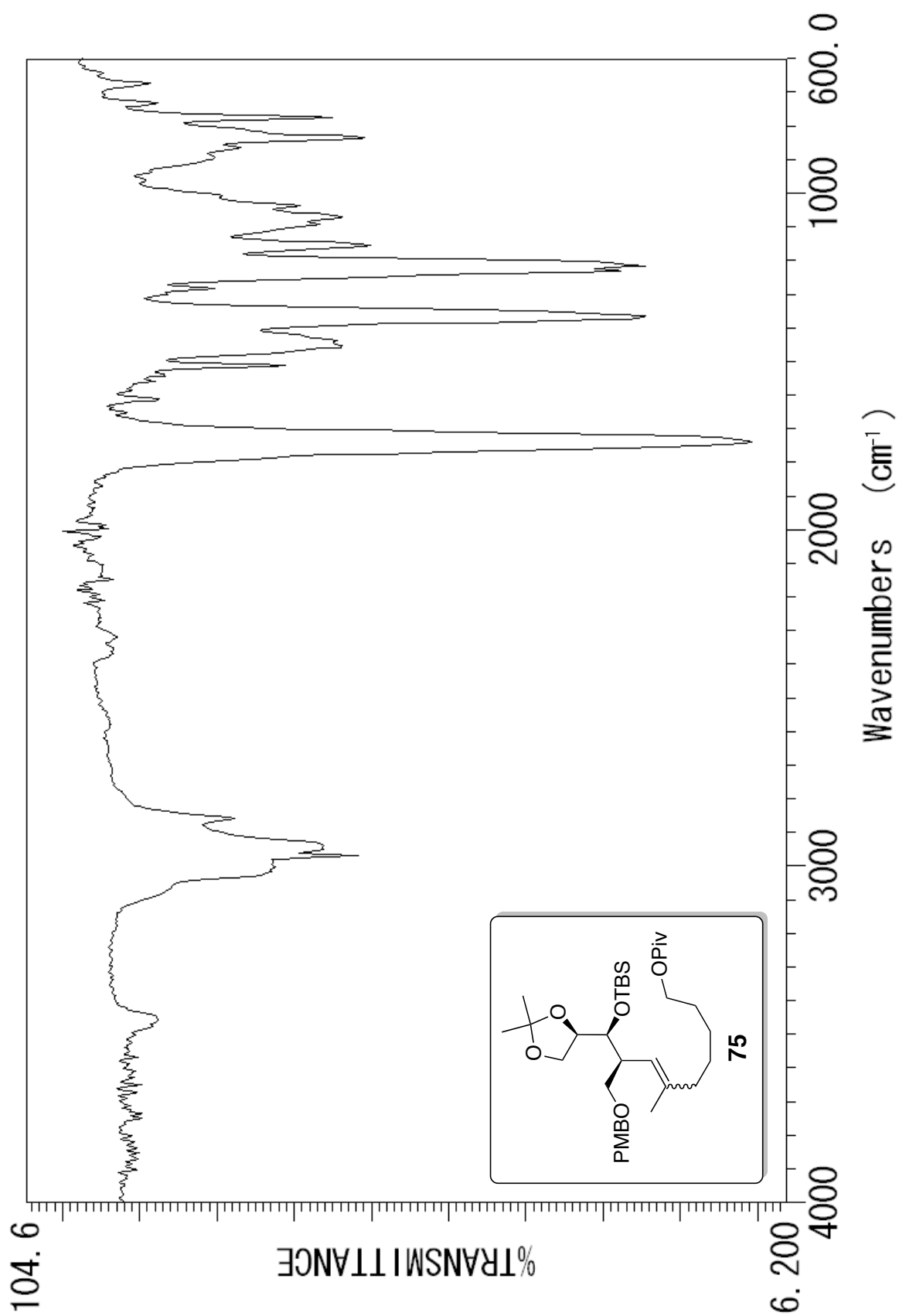
X : parts per Million : 13C

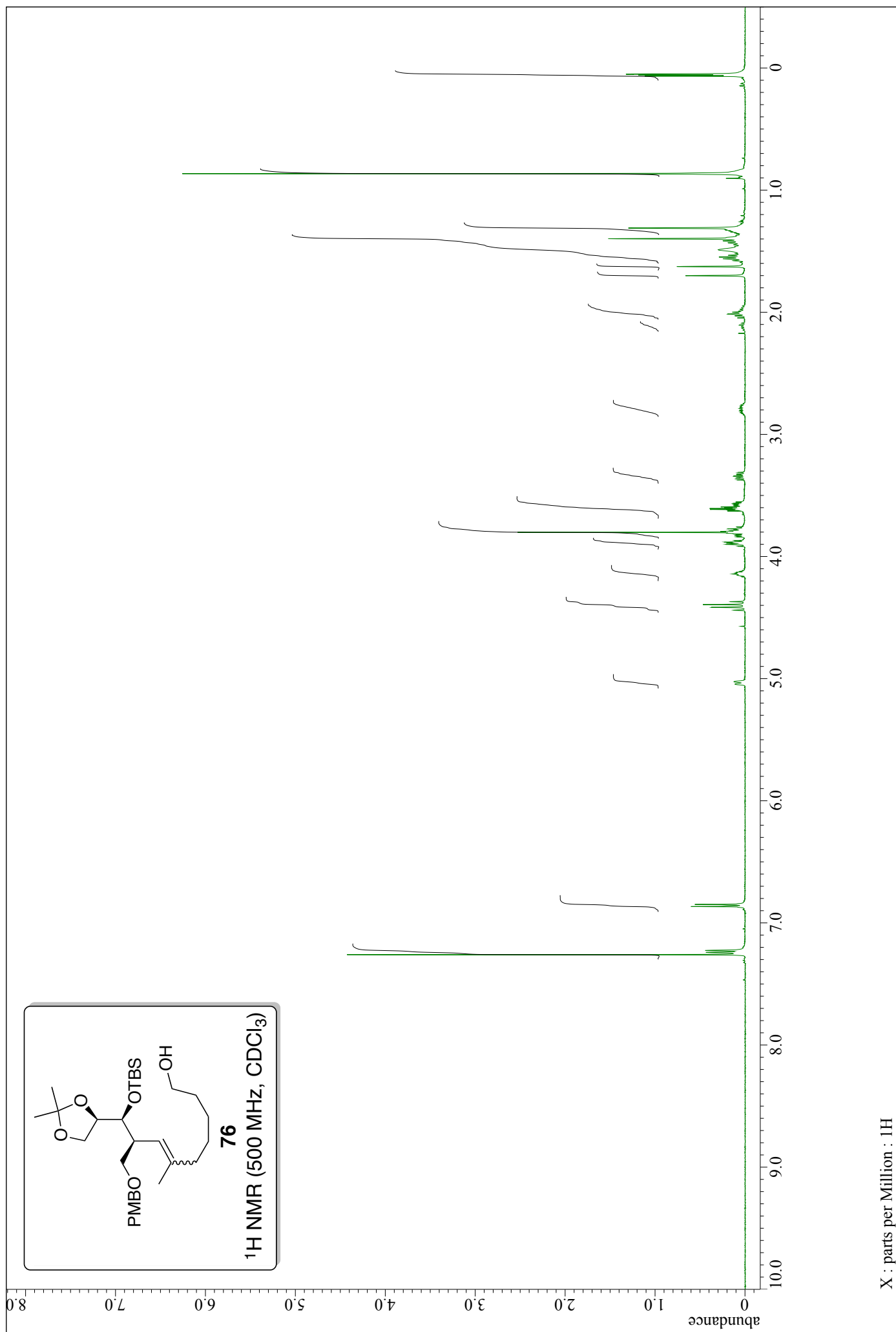


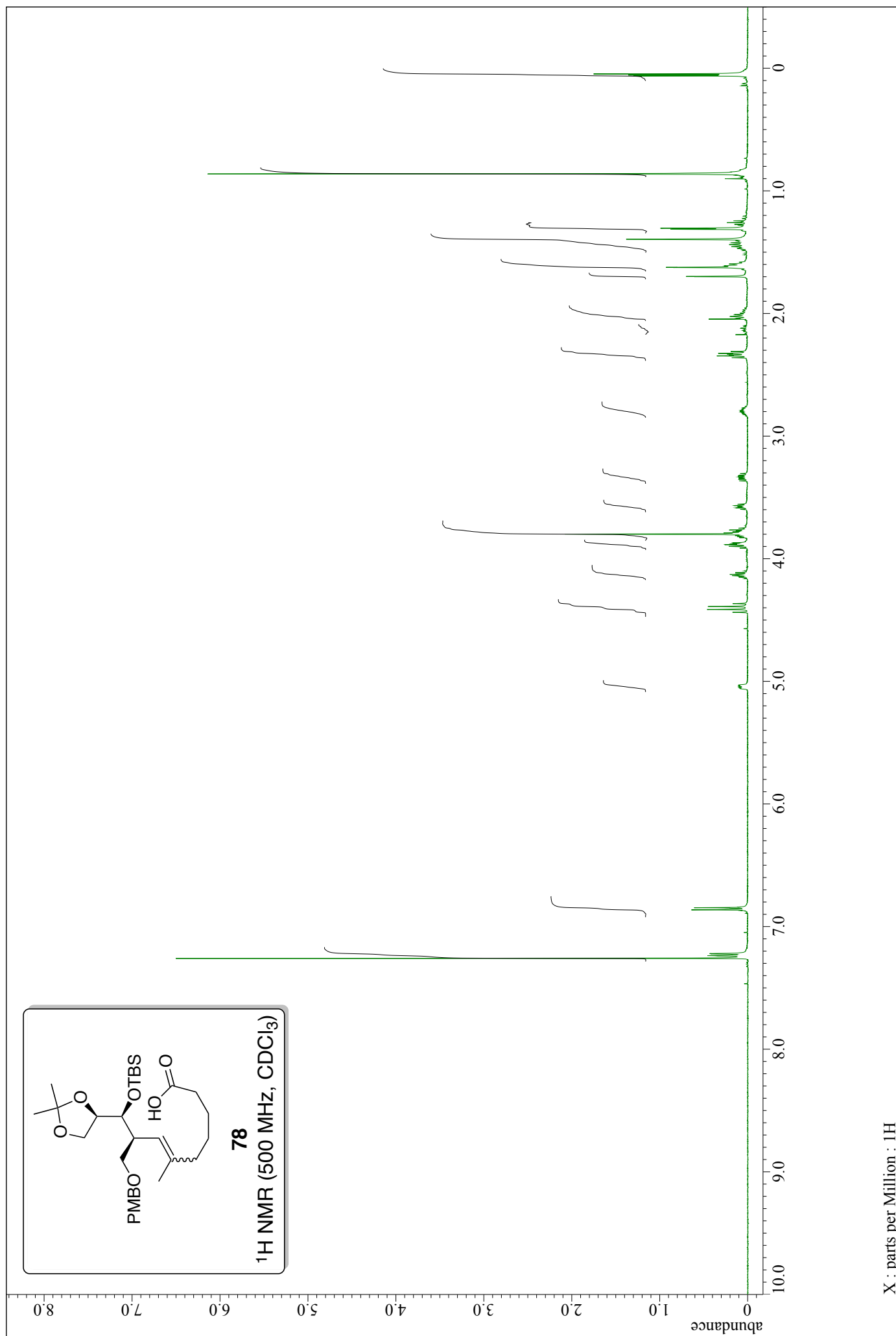


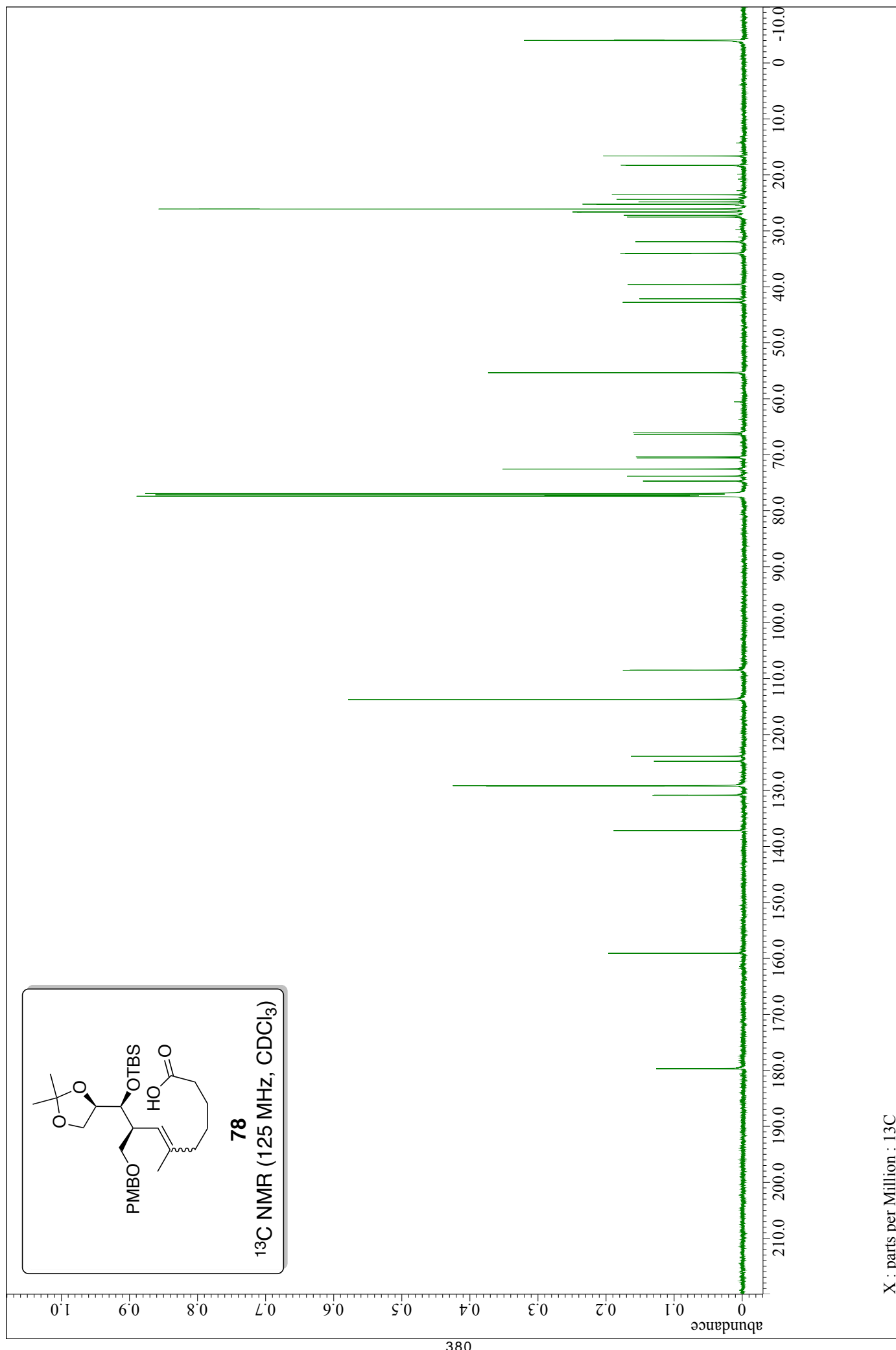


X : parts per Million : 13C

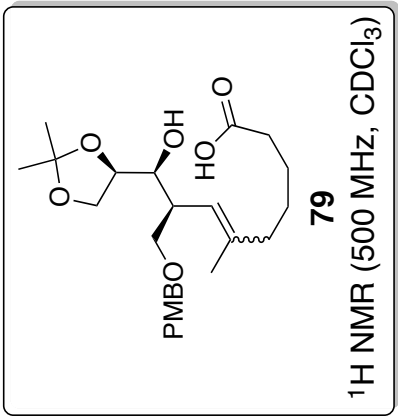
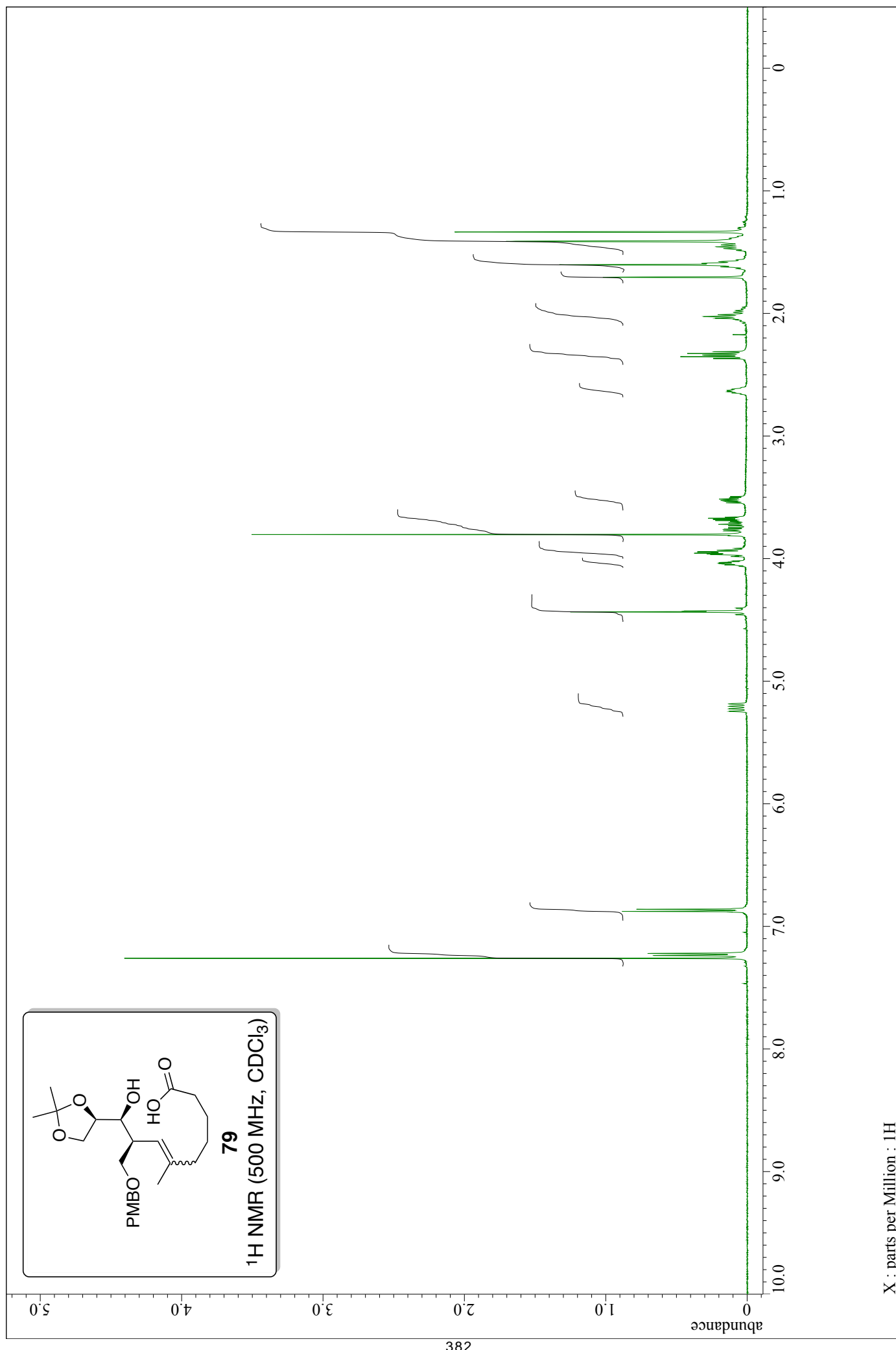




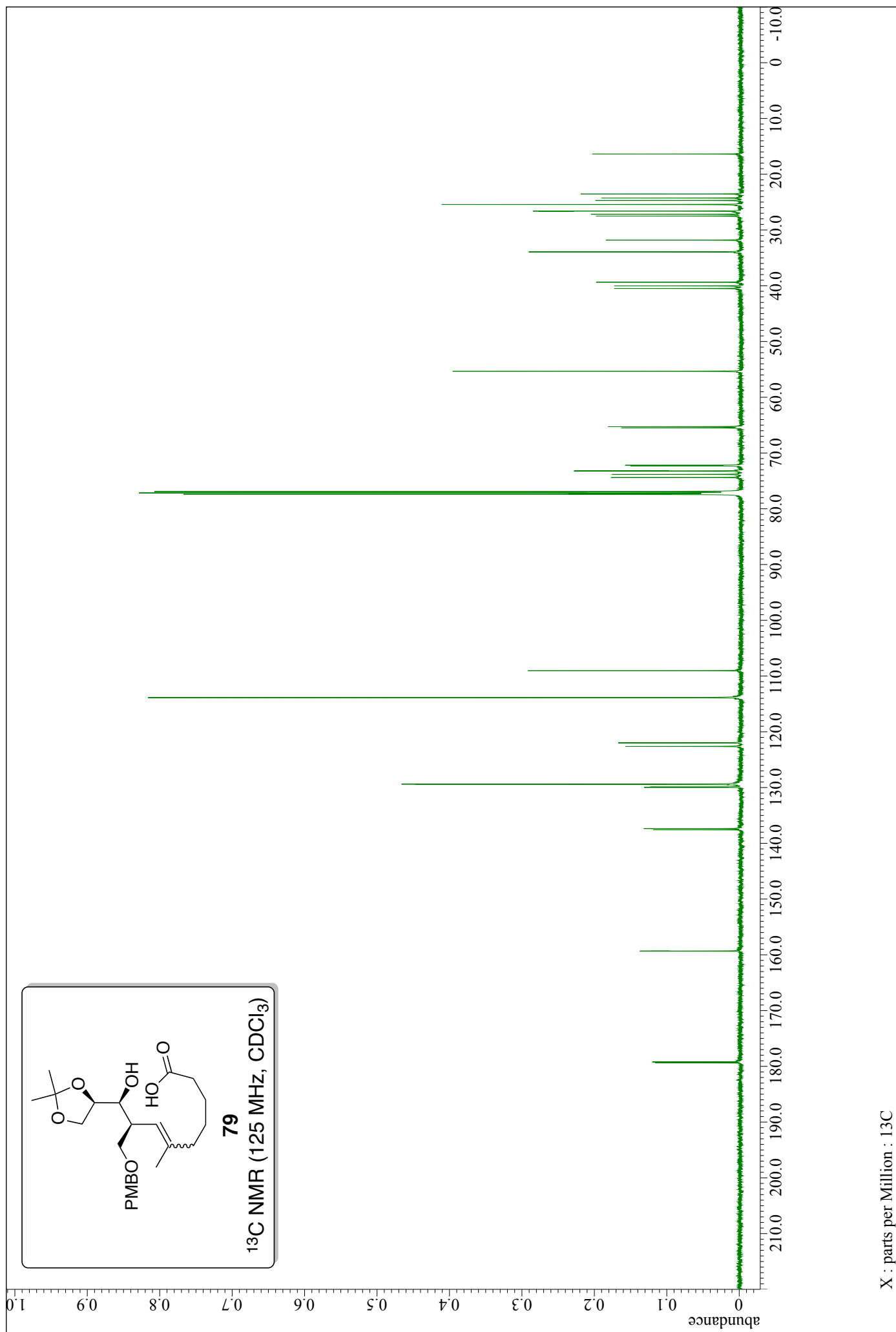


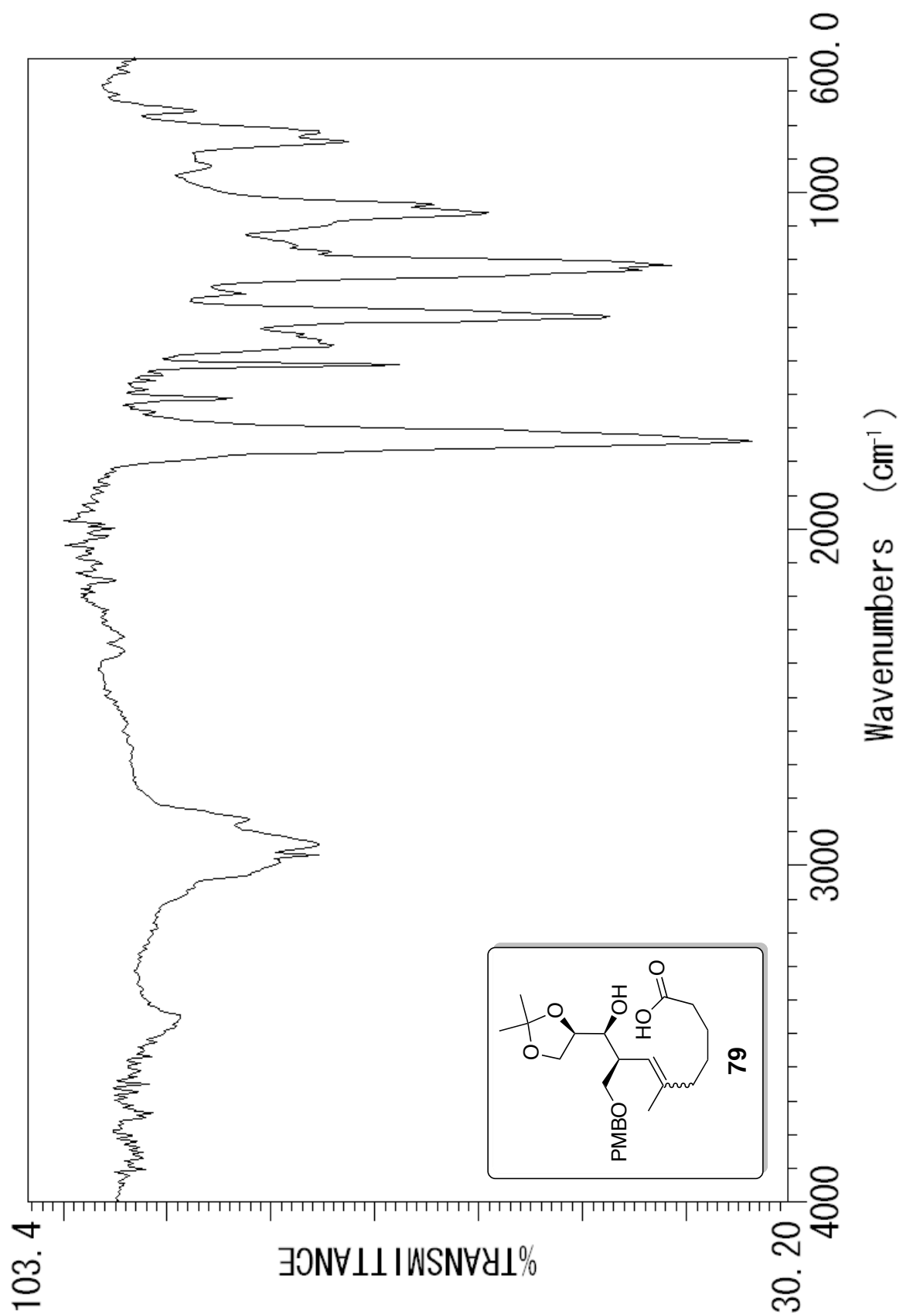


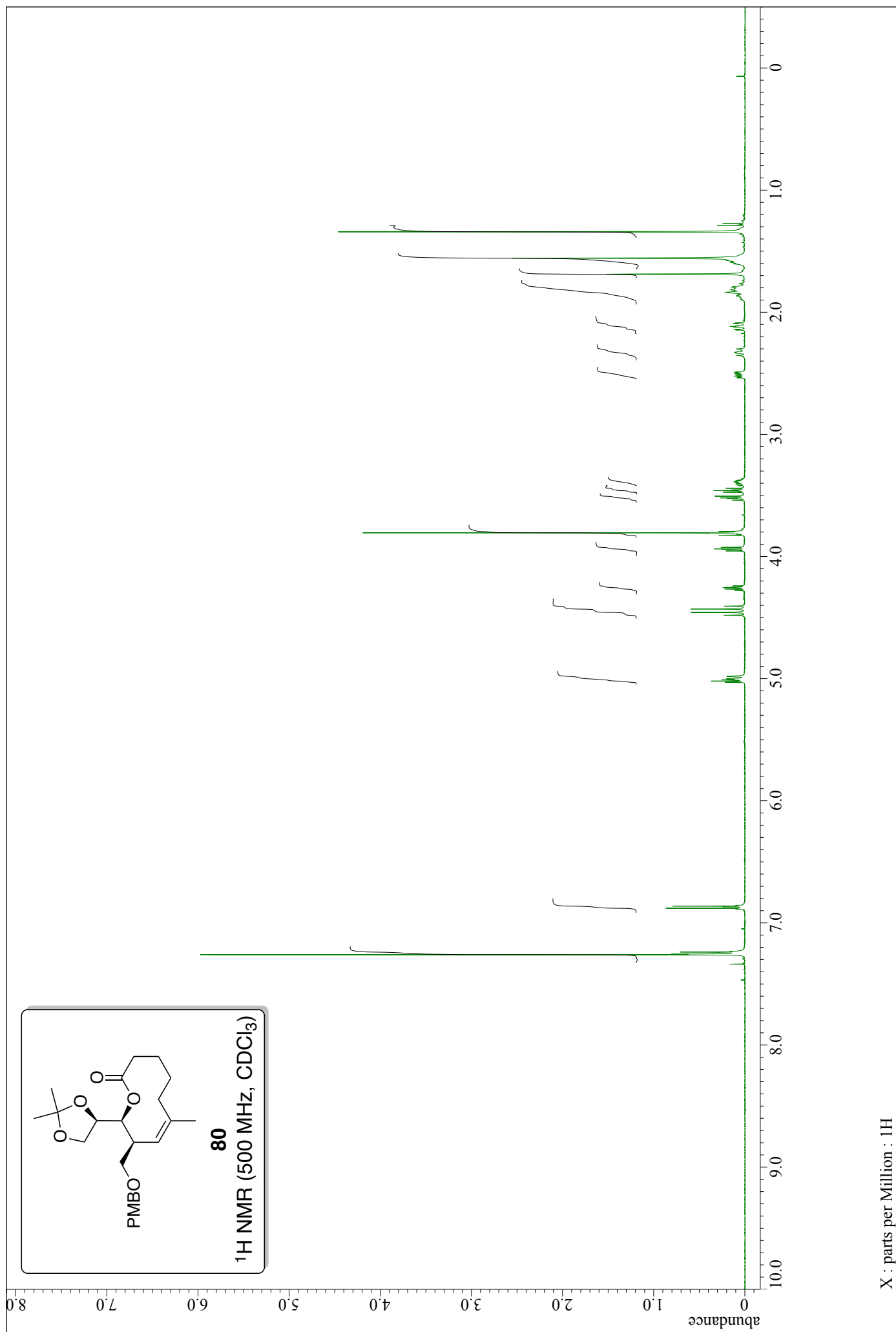
X : parts per Million : ^{13}C



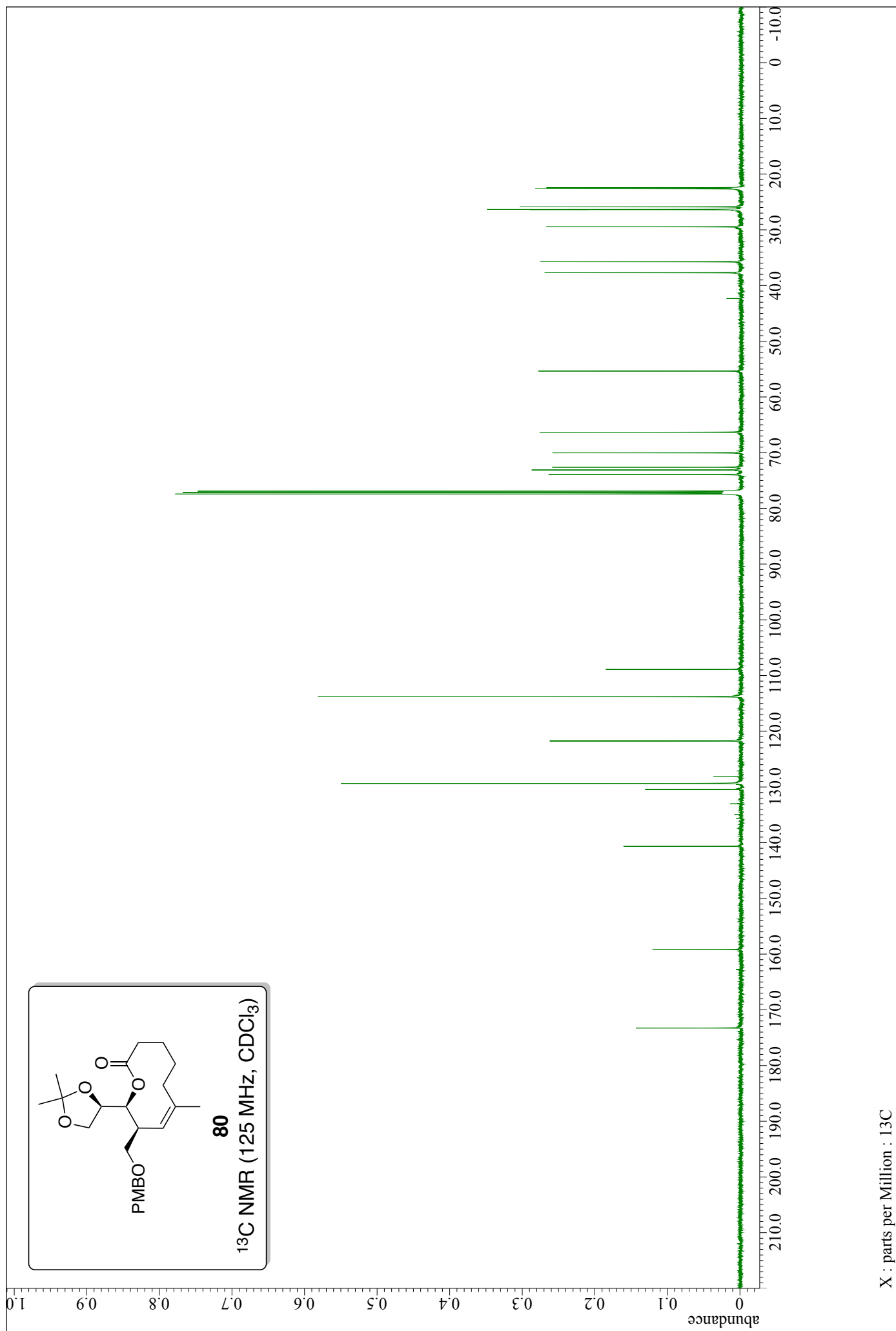
X : parts per Million : 1H



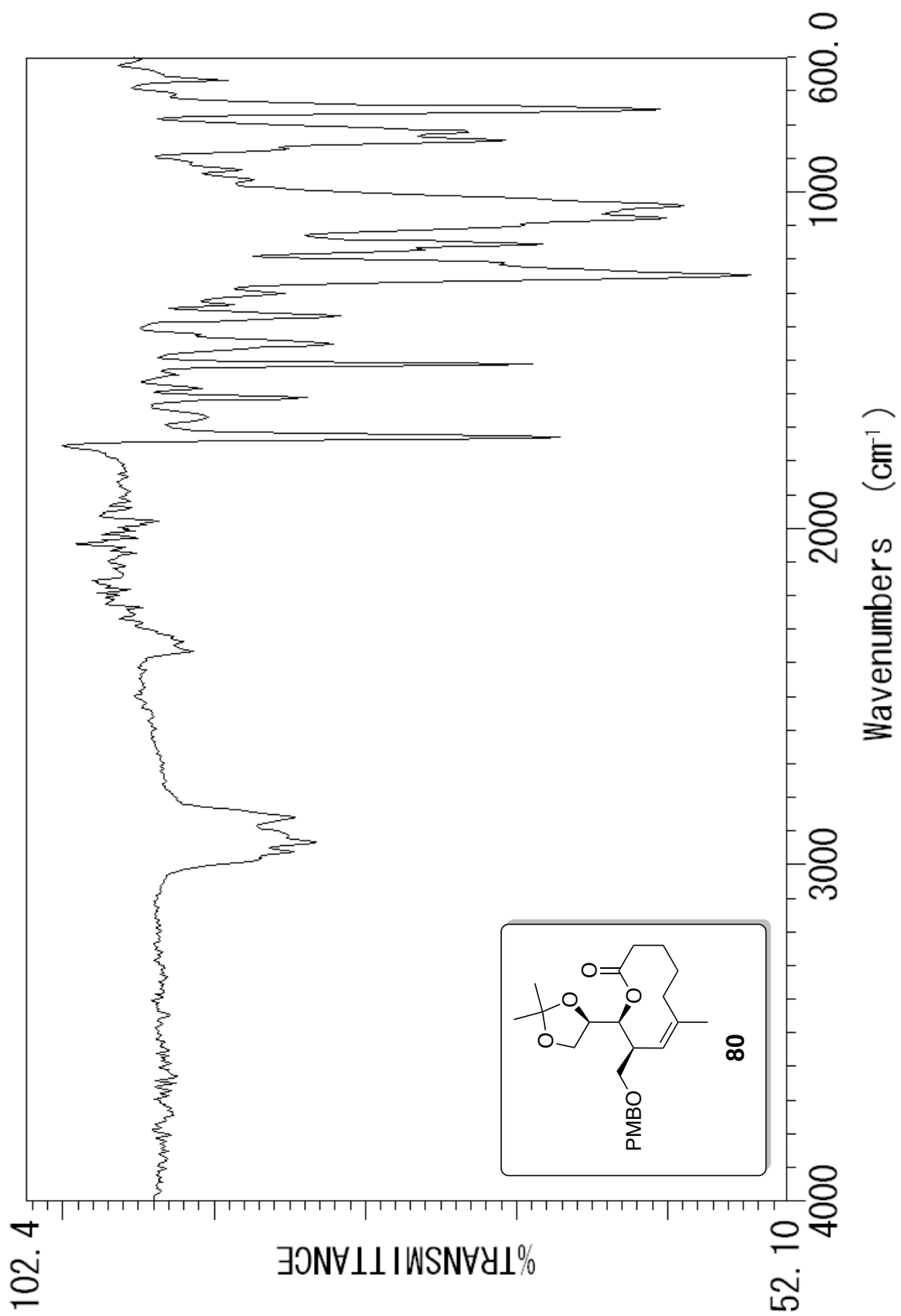




X : parts per Million : 1H



X : parts per Million : 13C



IV 参考文献

- 1) Fekety, R.; *Am. J. Gastroenterol* **1997**, *92*, 739-750.
- 2) 日消雑誌 **2005**, *102*, 1004-1009.
- 3) Larson, H. E.; Price, A. B.; Honour, P.; Borriello, S. P. *Lancet* **1978**, *311*, 1063-1065.
- 4) Mylonakis, E.; Ryan, E. T.; Calderwood, S. B. *Arch. Intern. Med.* **2001**, *161*, 525-533.
- 5) Bartlett, J. G. *Clin. Infect. Dis.* **1992**, *15*, 573-581.
- 6) Yamakado, S. 日本老年医学会雑誌 **2002**, *39*, 271-273.
- 7) Lyster, D. M.; Krivan, H. C.; Wilkins, T. D. *Clin. Microbiol. Rev.* **1988**, *1*, 1-18.
- 8) Rupnik, M.; Kato, N.; Grabnar, M.; Kato, H. *J. Clin. Microbiol.* **2003**, *41*, 1118-1125.
- 9) Rupnik, M.; Grabnar, M.; Geric, B. *Anaerobe* **2003**, *9*, 289-294.
- 10) Kato, H.; Ito, Y.; van den Berg, R. J.; Kuijper, E. J.; Arakawa, Y. *Eurosurveillance* **2007**, *12*, 11.
- 11) 矢野郁也, 内山竹彦, 熊沢義雄 編、病原微生物学 東京化学同人 **2002**
- 12) 孟 筱琦、金沢大学十全医学会雑誌 **1993**, *102*, 506-513.
- 13) Pothoulakis, C.; Lamont, J. T. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **2001**, *280*, 178-183.
- 14) Aktories, K.; Just, I. *Trends Cell Biol.* **1995**, *5*, 441-443.
- 15) Kelly, C. P.; Becker, S.; Linevsky, J. K.; Joshi, M. A.; O'Keane, J. C.; Dickey, B. F.; LaMont, J. T.; Pothoulakis, C. *J. Clin. Invest.* **1994**, *93*, 1257-1265.
- 16) Qiu, B.; Pothoulakis, C.; Castagliuolo, I.; Nikulasson, S.; LaMont, J. T. *Am. J. Physiol.* **1999**, *276*, 485-490.
- 17) Farrar, M. A.; Schreiber, R. D. *Annu. Rev. Immunol.* **1993**, *11*, 571-611.
- 18) a) Parronchi, P.; Romagnani, P.; Annunziato, F.; Sampognaro, S.; Becchio A.; Giannarini, L.; Maggi, E.; Pupilli, C.; Tonelli, F.;

- 19) Ishida, Y.; Kondo, T.; Ohshima, T.; Fujiwara, H.; Iwakura, Y.; Mukaida, N. *FASEB J.* **2002**, *16*, 1227-1236.
- 20) Ishida, Y.; Maegawa, T.; Kondo, T.; Kimura, A.; Iwakura, Y.; Nakamura, S. Mukaida, N. *J. Immunol.* **2004**, *172*, 3018-3025.
- 21) McFarland, L. V.; Surawicz, C. M.; Greenberg, R. N.; Fekety, R.; Elmer, G. W.; Moyer, K. A.; Melcher, S. A.; Bowen, K. E.; Cox, J. L.; Noorani, Z.; Harrington, G.; Rubin, M.; Greenwald D. *JAMA.* **1994**, *271*, 1913-1918.
- 22) Theriault, R. J.; Karwowski, J. P.; Jackson, M.; Girolami, R. L.; Sunga, G. N.; Vojtko, C. M.; Coen, L. J. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 567-574..
- 23) Hochlowski, J. E.; Swanson, S. J.; Ranfranz, L. M.; Whittern, D. N.; Buko, A. M.; McAlpine, J. B. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 575-588.
- 24) Omura, S.; Imamura, N.; Oiwa, R.; Kuga, H.; Iwata, R.; Masuma, R.; Iwai, Y. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1407-1412.
- 25) Sergio, S.; Pirali, G.; White, R.; Parenti, F. *J. Antibiot.* **1986**, *28*, 543-549.
- 26) Ackermann, G.; Loffler, B.; Adler, D.; Rodloff, A. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 2280-2282.
- 27) Finegold, S. M.; Molitoris, D.; Vaisanen, M-L.; Song, Y.; Liu, C.; Bolaños, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 4898-4902.
- 28) Swanson, R. N.; Hardy, D. J.; Shipkowitz, N. L.; Hanson, C. W.; Ramer, N. C.; Fernandes, P. B.; Clement, J. J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1991**, *35*, 1108-1111.
- 29) http://www.optimerpharma.com/news.asp?news_story=106&page_num
- 30) Ishida, Y.; Maegawa, T.; Kondo, T.; Kimura, A.; Iwakura, Y.; Nakamura, S. Mukaida, N. *J. Immunol.* **2004**, *172*, 3018-3025.
- 31) Omura, S.; Iwata, R.; Iwai, Y.; Taga, S.; Tanaka, Y.; Tomoda, H. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1322-1326.
- 32) Jackson, M.; Karwowski, J. P.; Theriault, R. J.; Fernandes, P. B.; Semon, R. C.; Kohl, W. L. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1375-1382.
- 33) Rasmussen, R. R.; Scherr, M. H.; Whittern, D. N.; Buko, A. M.; McAlpine, J. B. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1383-1893.
- 34) Gouda, H.; Sunazuka, T.; Ui, H.; Handa, M.; Sakoh, Y.; Iwai, Y.; Hirono, S.; Ōmura, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*, 18286-18291.
- 35) Unpublished data
- 36) Unpublished data

- 38) Omura, S.; Tomoda, H.; Iwata, R.; Takahashi, Y.; Iwai, Y. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1205-1210.
- 39) Handa, M.; Ui, H.; Yamamoto, D.; Monma, S.; Iwai, Y.; Sunazuka, T.; Ōmura, S. *Heterocycles* **2003**, *59*, 497-500.
- 40) Whaley, H. A.; Chidester, C. G.; Mizensak, S. A.; Wnuk, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3659-3662.
- 41) Magerlein, B. J.; Mizensak, S. A. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 254-255
- 42) Celmer, W. D.; Chmurny, G. N.; Moppett, C. E.; Ware, R. S.; Watts, P. C.; Whipple, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4203-4209.
- 43) Sohng, J. K.; Yamaguchi, T.; Seong, C. N.; Baik, K. S.; Park, S. C.; Lee, H. J.; Yang, S. Y.; Simkhada, R.; Yoo, J. C. *Arch. Pharm. Res.* **2008**, *31*, 1339-1345.
- 44) Magerlein, B. J.; Mizensak, S. A. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 254-255.
- 45) McAlpine, J. B.; Mitscher, L. A.; Jackson, M.; Rasmussen R. R.; Velde, D. V.; Veliz, E. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10327-10334.
- 46) a) Cane, D. E.; Tan, W.; Ott, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 527-535.
 b) Cane, D. E.; Luo, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6633-6634.
 c) Cane, D. E.; Yang, C. -C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 784-787.
 d) Snyder, W. C.; Rinehart, Jr. K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 787-789.
- 47) 松丸尊紀: 北里大学大学院感染制御科学府博士論文, 2010
- 48) Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 301-302.
- 49) Keay, A. B.; Bures, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1247-1250.
- 50) Krapcho, A. P.; Glynn, G. A.; Grenon, B. J. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 215-217.
- 51) O'Donnel, C. J.; Burke, S. D. *et al. J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8614-8616
- 52) Greene, A. E.; Moyano, A.; Charbonnier, F. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2919-2922.
- 53) Kwon, O.; Du, X.; Chu, H. V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8843-8846.
- 54) Shiina, I.; Ibuka, R.; Kubota, M. *Chem. Lett.* **2002**, 286-287.
- 55) Shiina, I.; Kubota, M.; Oshiumi, H.; Hashizume, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1247-1250.
- 49) Keay, A. B.; Bures, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1247-1250.
- 50) Krapcho, A. P.; Glynn, G. A.; Grenon, B. J. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 215-217. 317
- 51) O'Donnel, C. J.; Burke, S. D. *et al. J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8614-8616
- 52) Greene, A. E.; Moyano, A.; Charbonnier, F. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*

- 56) Kernan, M. R.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2773-2776.
- 57) Corey, E. J.; Roberts, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12425-12431.
- 58) Hagiwara, H.; Inome, K.; Uda, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* **1995**, 757-764.
- 59) McKervey, M. A.; Finlay, J.; Gunaratne, H. Q. N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5651-5654.
- 60) Pinnick, H. W.; Bal, B. S.; Childers, W. E. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091-2096.
- 61) a) Drew, M. G. B.; Mace, L. H.; Shanmugham, M. S.; White, J. D. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1020-1031
- b) Saito, I.; Nakata, A.; Matsuura, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1697-1700
- 62) Clive, D. L. J.; Ou, L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4559-4563
- 63) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156-4158
- 64) Kimishima, A.; Hirose, T.; Sugawara, A.; Matsumaru, T.; Nakamura, K.; Katsuyama, K.; Toda, M.; Takada, H.; Masuma, R.; Ōmura, S.; Sunazuka, T. *Tetrahedron Letters*, **2012**, *53*, 2813-2816.
- 65) Zanatta, S. D.; White, J. M.; Rizzacasa, M. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1041-1044.
- 66) Lébl, T.; Holeček, J.; Dymák, M.; Steinborn, D. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *625*, 86-94.
- 67) Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313-348.
- 68) Greeves, N.; Torode, J. S. *Synlett* **1994**, 537-538.
- Gevorgyan, V.; Liu, J. X.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2963-2967.
- 69) Lautens, M.; Meyer, C.; Lorenz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10676-10677.
- 70) Roush, R. W.; Harris, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3422-3432.
- 71) Brückner, D. *Synlett*, **2000**, *10*, 1402-1404.
- 72) Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1132-1132.
- 73) Plata, D. J.; Kallmerten, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4041-4042.
- 74) Kallmerten, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2843-2846.

- 78) Felzmann, W.; Castagnolo, D.; Rosenbeiger, D.; Mulzer, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2182-2186.
- 79) Sunazuka, T.; Handa, M.; Hirose, T.; Matsumaru, T.; Togashi, Y.; Nakamura, K.; Iwai, Y.; Ōmura, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5297-5300.
- 80) Beck, G.; Heiner, J.; Kessler, K. *Synthesis* **1995**, *37*, 1014-1018.
- 81) Mico, A. D.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974-6977.
- 82) Evans, D. A.; Kaldor, S. W.; Jones, T. K.; Clardy, J.; Stout, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7001-7031.
- 83) Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 77.
- 84) a) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099-3111.
 b) Fuentes, L. M.; Shinkai, I.; Salzmann, T. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4675-4676.
- 85) Gemal, A. L.; Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459.
- 86) Boulet, S. L.; Paquette, L. A. *Synthesis* **2002**, *7*, 895-900.
- 87) Rychnovsky, S. R.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511-3516.
- 88) a) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.
 b) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039.
- 89) Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033-3040.
- 90) Pettit, G. R.; van Tamelen, E. E. *Org. React.* **1962**, *12*, 356.
- 91) Davis, F. A.; Jenkins, R., Jr.; Yocklovich, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 5171-5174.
- 92) Davis, F. A.; James C. T.; Michael C.; Weismiller, T. S.; Patrick, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 8477-8479.
- 93) E. Vedejs. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5944-5946.
- 94) Meerwein, H. *Org. Synth.* **1973**, *5*, 1080.
- 95) Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*, **2006**, 100-109.

- 96) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.
- 97) Stewart, I. C.; Ung, T.; Pletnev, A. A.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H.; Schrodi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589-1592.
- 98) Romero, P. E.; Piers, W. E.; McDonald, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6161-6165.
- 99) Hoye, T. R.; Jeffrey, C. S.; Tennakoon, M. A.; Wang, J.; Zhao, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10210-10211.
- 100) Wang, Z. J.; Jackson, W. R.; Robinson, A. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3006-3009.
- 101) K. C. Nicolaou; S. P. Ellery; J. S. Chen *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7140-7165.
- 102) Julia, M.; Paris, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *49*, 4833-4836.
- 103) Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocieński, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26-28.
- 104) Mitsunobu, O.; Yamada, M.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 935-939.
- 105) Corey, E. J.; Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5614-5616.
- 106) nanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.
- 107) 岩下孝、楠見武徳、村田道雄 著 (2012) 『特論 NMR 立体化学』講談社
- 108) a) Corey, E. J.; Winter, R. A. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2677-2678.
b) Corey, E. J.; Shulman, J. I. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3655-3658.

V 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学校法人北里研究所 大村智特別栄誉教授に深く感謝致します。

本研究は北里大学北里生命科学研究so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、卒業研究から博士課程までにおいて常に暖かいご指導と研究に対する心構えや情熱の大切さ、さらには、社会性や人間性に対する御指導、御鞭撻を賜りましたことを心より御礼申し上げます。

また、多大な御指導、御配慮を賜りました北里大学北里生命科学研究so 岩井讓名誉教授、北里大学北里生命科学研究so 鈴木陽子室長、北里大学北里生命科学研究so 梶英輔客員教授に深く感謝致します。さらに、直接貴重なご助言を賜りました北里大学北里生命科学研究so 北原武客員教授、北里大学北里生命科学研究so 抗感染症薬研究センター 花木秀明センター長、北里大学薬学部 医薬品化学教室 牧野 一石 教授に深く感謝致します。

天然物の培養や抗嫌気性菌活性試験のご指導、ご協力頂きました北里大学北里生命科学研究so 高橋洋子 研究員、北里大学北里生命科学研究so 創薬資源微生物学 寄付講座 中島琢自 特任准教授、北里大学北里生命科学研究so 微生物資源センター 増間碌郎 客員准教授、松本厚子 講師(室長代理)並びに各研究室の皆様に深く感謝します。

合成中間体の抗菌活性評価を行って頂きました 北里大学北里生命科学研究so 抗感染症薬研究センター 研究員 松井秀仁博士に心より感謝します。

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 助教に感謝致します。卒業研究から修士課程までの研究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so 事務室の皆様に感謝致します。

本研究において、多くの御助言を頂きました北里大学北里生命科学研究so 生物有機化学研究室 廣瀬友靖 准教授、菅原章公 特任助教、山田健 特任助教、野口吉彦 特任助教、また共に実験を行い協力して下さった松丸尊紀博士、戸田正輝氏、高田拓和君、諸留圭介君、安藤博康君、大原基義君に深く感謝申し上げます。

博士課程において同期であり、共に研究に励んだ大下純氏、戸口翔平氏に心から感謝します。また、実験において御協力いただきました筒井歩博士、小嶋康裕博士、小林豊博士、相澤峻氏、林香里さん、井手口哲也博士、木村紗穂莉さん、呉穎さん、

末吉舞さん、土屋竜彦氏、松本成広氏、中野隼人博士、笠井尚子さん、風間祥文氏、角田紀明氏、高橋樹君、横川泰史君、杉田悠貴君、千成恒君、丸山ひとみさん、山本渚君、荒内陽斗君、及川大揮君、金澤拓世君、久保雅彦君、佐竹雄大君、穂坂美聡さん、堀松優樹君、澁澤翔君、鈴木航君、八木田美有さん、矢作恭一君、大熊惇生君、渡邊彰人君、村島徳史君、佐藤翔悟君、堀越俊君、佐藤達彦君に心より感謝申し上げます。

最後に、私に勉学と研究を行える機会を与えて下さり、陰で支えてくれた両親と家族に心から感謝申し上げます。

平成28年1月

君嶋 葵