

2020 年度 博士論文

III型分泌装置(T3SS)阻害活性を有する
Aurodox の全合成研究

北里大学大学院

感染制御科学府 博士後期課程

DI-18001 大原 基義

目次

略語表	iii
I 序論	1
I-1 感染症と人類	2
I-2 化学療法	2
I-3 抗感染症薬	3
I-4 「抗感染症薬」創製の標的としてのⅢ型分泌装置	4
I-5 Ⅲ型分泌装置による感染過程	5
I-6 主な T3SS 阻害剤	7
I-7 T3SS 阻害活性を有する aurodox	9
I-7-1 T3SS 阻害活性を有する aurodox の再発見	9
I-7-2 細菌感染モデルマウスに対する aurodox の <i>in vivo</i> 治療効果	10
I-7-3 T3SS 阻害活性物質 aurodox の標的タンパク質の同定	11
I-8 Aurodox の合成目的	12
II 本論	13
II-1 Aurodox の研究計画	14
II-1-1 Aurodox (1)の全合成戦略 (K. C. Nicolaou)	14
II-1-2 ヘミアセタールラクトン 5 の合成 (K. C. Nicolaou)	15
II-1-3 テトラヒドロフラン 2 の合成 (K. C. Nicolaou)	17
II-1-4 Aurodox (1)の全合成 (K. C. Nicolaou)	19
II-1-5 類縁天然物 efrotomycin	20
II-1-6 Aurodox (1)の全合成戦略	21
II-2 ヘミアセタールラクトン 5 の合成	22
II-2-1 ヘミアセタールラクトン 5 の逆合成解析	22
II-2-2 鎖状エポキシドの構築	23
II-2-3 ヘミアセタールラクトン 5 の構築	27

II-2-4	ヘミアセタールラクトン 5 の新たな構築戦略	30
II-2-5	ヘミアセタールラクトン 5 の新たな合成経路	31
II-3	ピリドンフラグメントの合成	35
II-3-1	ピリドンフラグメント 36 の逆合成解析	35
II-3-2	<i>EE</i> -ジエン 68 の構築	36
II-4-3	ジヒドロピランの構築検討	39
II-5	テトラヒドロフランフラグメントの合成	43
II-5-1	テトラヒドロフランフラグメント 37 の逆合成解析	43
II-5-2	三置換オレフィン含有 <i>EE</i> -ジエン 90 の合成	45
II-5-3	キラルなメシラート 89 の合成	46
II-5-4	<i>Anti</i> 選択的 Marshall プロパルギル化反応の検討	47
II-5-5	アルデヒド 86 の合成	49
II-5-6	立体選択的ビニル基の 1,2-付加反応の検討	55
II-5-7	テトラヒドロフラン環の構築	57
II-6	総括	58
III	実験項	63
	参考文献	110

略語表

Ac	Acetyl
acac	Acetylacetone
aq.	aqueous
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
cat.	Catalyst
CDI	1,1'-Carbonyl diimidazole
¹³ C NMR	Carbon nuclear magnetic resonance
CN	Cyanide
CSA	(±)-10-camphorsulfonic acid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCM	Dichloromethane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
dpen	diphenylethylenediamine
DET	Diethyl tartrate
DIBAL-H	Diisobutylaluminium hydride
DIPEA	Diisopropylethylamine
DMAP	Dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamide
DMSO	Dimethyl sulfoxide
<i>ee</i>	Enantiometric excess
ESI	Electrospray ionization
Et	Ethyl
FAB	Fast atom bombardment
Fig.	Figure
h	Hour
¹ H NMR	Proton nuclear magnetic resonance
<i>i</i>	iso
IC ₅₀	50% inhibitory concentration
LAH	Lithium aluminium hydride

LDA	Lithium diisopropylamine
M	Mol/L
<i>m</i> -CPBA	meta-Chloroperoxybenzoic acid
Me	Methyl
MIC	Minimum inhibitory concentration
min	Minute
mol	Mole
MS	Molecular sieve
Ms	Methanesulfonyl
MTPA	(Trifluoromethyl)phenylacetic acid
NaHMDS	Sodium bis(trimethylsilyl)amide
NCO	Isocyanate
NOE	Nuclear overhauser effect
<i>p</i>	Para
PDC	Pyridinium dichlorochromate
Ph	Phenyl
PIDA	Iodobenzene diacetate
PPTS	Pyridinium <i>para</i> -toluenesulfonate
Pr	Propyl
quant.	Quantitative
r.t.	Room temperature
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
sat.	Saturated
SM	Starting material
<i>sp.</i>	Species
<i>t</i>	tertiary
TBACN	Tetrabutylammonium cyanide
TBAF	Tetrabutylammonium fluoride
TBAI	Tetrabutylammonium iodide
TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene
TBDPS	<i>tertiary</i> -Butyldiphenylsilyl
TBHP	<i>tertiary</i> -Butyl peroxide

TBS	<i>tertiary</i> -Butyldomethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidine 1-oxyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluoromethanesulfonyl
TFA	Trifluoroacetic acid
TFAA	Trifluoroacetic acid anhydride
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TLC	Thin-layer chromatography
TMS	Trimethylsilyl
UV	Ultraviolet

I 序論

I-1 感染症と人類

2019 年冬に新型コロナウイルス (SARS-CoV2)が中華人民共和国湖北省武漢市で初めて検出されて以来、世界各国がその感染症を克服するための対策と治療法、治療薬開発が実施され、現在も確定した治療法がなくこの博士論文を執筆している今も人類と感染症の戦いは続いている。

感染症と人類は元来密接な関係にあり、天然痘を初めとした様々な感染症の大流行は歴史の黎明期に深く関わり、19 世紀後半まで病原菌がもたらす死は対処の術もなく、得体の知れない恐怖とされ人類の発展と感染症の流行は紙一重とも言える。

I-2 化学療法

病原菌に対して人類が初めて手にした抗生物質が S. A. Fleming によって発見されたペニシリンは化学療法の先駆けであり、「奇跡の薬」と称され人類の医療に革命をもたらした。

「化学療法」は P. Ehrlich らによって提唱され、宿主には害を与えずに病原微生物に対して選択的に作用し、その増殖を抑制するあるいは死滅させ感染症を治療する手法をさし、ヒトに対する親和性は低く、病原体には高い化合物を作用することで種々の感染症の治療に用いることができるというものである。しかしながらこれを皮切りに薬剤耐性機構を獲得した病原菌の出現と、新規抗菌薬の開発のいたちごっこが始まり人類と病原体の戦いは激化した。現在までに薬剤耐性菌への対処として抗菌薬の適性使用と抗菌薬の改良が試みられているが、数種の薬剤に対して耐性を獲得した多剤耐性菌の出現も相まって深刻な問題へと発展している。

また、腸管出血性大腸菌 (*Enterohemorrhagic Escherichia coli*, EHEC)感染症で症状を改善させるために抗生物質を使用することで細菌を死滅させる反面、菌体が溶菌されることで菌体内に含むベロ毒素が放出されることで病状を悪化させる危険性が問題視されている¹⁾。

化学療法の開発は新たな耐性菌の出現する問題を常に抱え、最近では薬剤耐性肺炎球菌やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌、バンコマイシン耐性腸球菌などの出現が社会問題となり、今後も多くの薬剤耐性菌の出現が問題となると予想できる。

このように抗生物質の発見、獲得によって人類は様々な感染症から守られた一方で、病原菌の薬剤耐性化や新興・再興感染症などの流行が危惧され、万能な薬剤はいまだ存在しない。人類と感染症のいたちごっこに終止符を打つべく新たな発想と着眼点での「抗感染症薬」の開発が必至である。

I-3 抗感染症薬²⁾

従来の化学療法のように殺菌、静菌作用を有するものに加え、病原性を制御するあるいは宿主の免疫力を高める薬剤を含め「抗感染症薬」と表現される新しい概念の薬剤が期待できる。

例えば、

- ① 新規な標的を有する化学療法剤
- ② 細菌毒素の毒素軽減物質
- ③ 毒素分泌機構に作用する薬剤
- ④ 病原細菌の感染機序から発想された標的
- ⑤ 宿主の感染防御機構に学ぶ抗感染症薬の開発

これらを基に研究されることが望まれる。

また、1995年に最初の細菌(*Haemophilus influenza*)の全ゲノム配列が発表されて以来飛躍的にゲノム解析技術が発達し、現在では迅速な解析装置が開発され、それぞれの生体内で発現する遺伝子の役割が明らかとなるようになった。これにより新たな作用機序を有する「抗感染症薬」の開発が現実的になっており、薬剤耐性菌、菌交代症の問題を克服する新たな手段として期待される。

I-4 「抗感染症薬」創製の標的としてのⅢ型分泌装置

グラム陰性病原性細菌は分泌装置を用いて菌体外に様々な毒素を分泌、あるいは宿主細胞内にエフェクターと呼ばれる機能性タンパク質を注入することで、宿主の生理機能を攪乱させることが知られている(**Fig. 1**)³⁾。

このため「抗感染症薬」創製のための良い標的と期待されている。

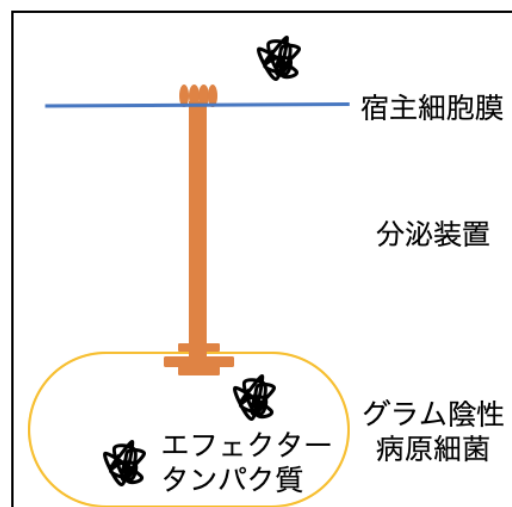


Fig. 1 分泌装置による毒素の分泌

その一つであるグラム陰性病原性細菌に固有である分泌装置はその機能に関して精力的に研究が行われている。これらの中でも感染過程において重要な働きをするのが、Ⅲ型分泌装置 (Type III Secretion System; T3SS)であり、Sec 膜透過系に依存せずに菌体外にタンパク質を分泌する装置で、内膜と外膜を貫通するチャネル複合体を形成し、グラム陰性菌の鞭毛基部に類似した基部構造と菌体外に突出したニードル構造から構成されている。

これまでに、サルモネラ属、エルシニア属、クラミジア属、ボルデテラ属、緑膿菌、赤痢菌、腸管病原性大腸菌 (Enteropathogenic *Escherichia coli*; EPEC)、植物病原性グラム陰性細菌、血清型 O157 に代表される EHEC などのグラム陰性病原性細菌から T3SS の存在が報告されている。T3SS は細菌の染色体あるいはプラスミドの単一の遺伝子配座にコードされており、種を越えて構造が保存されている⁴⁾。非病原性細菌における

T3SS の報告はなく⁵⁾、この T3SS を特異的に阻害する化合物は正常細菌叢に影響を与えず、T3SS を保持した細菌にのみ特異的に作用し病原性のみを消失させることが考えられ、「抗感染症薬」として期待できる。

I-5 III型分泌装置による感染過程

グラム陰性病原細菌である EPEC の感染は以下の 3 段階の経過を経て進行することが明らかにされている⁵⁾(Fig. 2)。

①汚染された食物などにより経口摂取された EPEC は胃を通過して小腸に到着後、束状線毛 (BFP)を介して腸管上皮細胞に付着する⁶⁾。

②初期付着を経て EPEC は細胞膜上の T3SS とそれによって分泌される Esp A (EPEC-secreted protein A)によって細胞と宿主細胞の間に架橋構造を形成する⁷⁾。その後 Esp A 鞘状構造内部を通じて Esp B と Esp D が宿主細胞に移行し、これらの分子によって細胞膜に孔が形成される⁸⁾。この細胞膜の孔形成については赤血球を用いて観察することが可能であり、EPEC を赤血球に感染させると孔形成によりヘモグロビンが溶出し、溶血が起こる (当研究所にて、本現象を応用して T3SS 阻害活性物質の探索研究が行われている)。孔形成が行われた後、エフェクタータンパクである Tir (translocated intimin receptor)は宿主細胞膜へ移行し⁹⁾、宿主側の因子によってそのチロシン残基がリン酸化を受ける¹⁰⁾。

③リン酸化された Tir (Tir-PY)は宿主細胞膜表面に存在し、EPEC 細胞の外膜タンパク質である intimin と結合し、宿主細胞のシグナル伝達系を活性化する¹¹⁾。Tir と intimin が相互作用することにより様々なアクチン細胞骨格形成因子が EPEC の付着下部に蓄積し、腸管上皮微絨毛の破壊とそれに伴う組織壊変 (A/E 障害)¹²⁾を引き起こし、台座様構造¹³⁾を形成する。この様な過程を経て宿主細胞骨格の再編成を誘導する¹⁴⁾ことで EPEC は腸管上皮細胞上へと、さらに強固な付着を成立させる。

下痢症発症に至るまでの過程は現在不明な部分が多いが Tir-intimin の相互作用が EPEC による下痢発症機構の一つとして重要であることがウサギを用いた感染実験¹⁵⁾およびヒトのボランティアによる感染実験によっ

て明らかになっている¹⁶⁾。すなわち、Tir-intimin をコードする遺伝子の欠損株ではウサギに対する病原性が極端に減少する。また Tir などのエフェクターの宿主細胞内移行は T3SS、Esp A 鞘状構造並びに、Esp B、Esp D に 4 つ孔形成が必須であるため、これらの機能を阻害することで Tir-intimin 相互作用を制御し病原性を減少させることが可能になることができる。

また一方で、Tir-intimin 系とは異なる下痢発症機構の一つとして宿主細胞内へ移行した Esp G エフェクタータンパクによる細胞間隙の低分子物質の透過性亢進の関与も提唱されている¹⁷⁾。

腸管上皮細胞のバリアー機能を調節、腸管の物質透過性を調整している GEF-H1 は活性化されることで RhoA ROCK のシグナル伝達系を活性化し、ストレス繊維束の過形成を誘導する。EPEC を腸管上皮細胞へと感染させた場合、このストレス細胞の物質性の亢進が認められる。一方で、Esp A により上皮細胞へ移行した Esp G は EspA G2 (Orf3) とヘテロダイマーを形成し、この複合体が微小管を破壊し、微小管と結合している GEF-H1 を解離させ活性型に変換されることが明らかになっている。さらに MDCK (Madin-Darby canine kidney) 培養細胞にて Esp G を Tet On/Off 系で発現させたところ、Esp G 発現系において低分子の paracellular permeability (細胞間の透過性) の亢進が認められることが見出された。この様に Pho 系の活性化による下痢発症には Esp G の関与するところが大きく、T3SS を阻害することで、この経路による病原性を減少させることが可能となると考えられる。

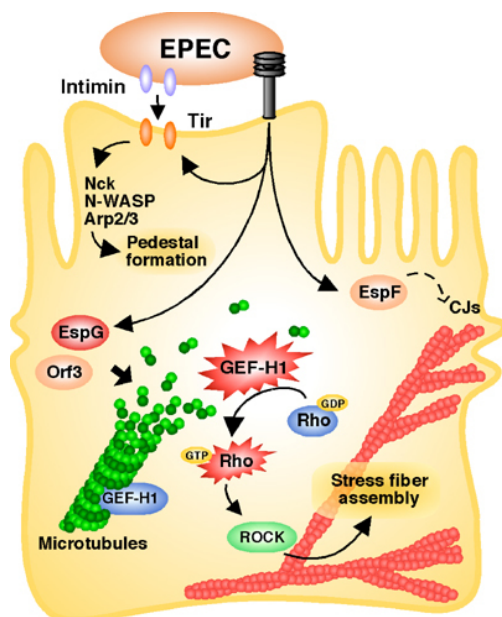


Fig. 2 エフェクタータンパクの物質透過性への影響¹⁷⁾

I-6 主な T3SS 阻害剤

これまでに報告されている、主な T3SS 阻害剤を以下に示した (Table 1、Fig. 3)。これらの阻害剤は十分な T3SS 阻害活性を有していなく、正常細菌叢の鞭毛などに影響を及ぼす、または単剤での治療効果は低く抗菌薬との併用で試験されており、実用化には至っていない。

Table 1 主な T3SS 阻害剤

阻害剤	IC ₅₀ (μg/mL)	評価系
Camisinide A ¹⁸⁾	38.5	EPEC エフェクターの分泌阻害
Lactoferrin ¹⁹⁾	3,000	EPEC の T3SS に依存した溶血阻害
Salicylideneaniline analog ²⁰⁾	5.1	EPEC エフェクターの分泌阻害
Benzamine analog ²¹⁾	2.2	<i>Yersinia</i> sp. T3SS 関連遺伝子の転写阻害
Oxazole analog ²²⁾	1.9	<i>Pseudomonas</i> sp. TTSS 関連遺伝子の転写阻害
Thiazolidinone analog ²³⁾	8.6	<i>Salmonella</i> sp. TTSS 関連遺伝子の転写阻害

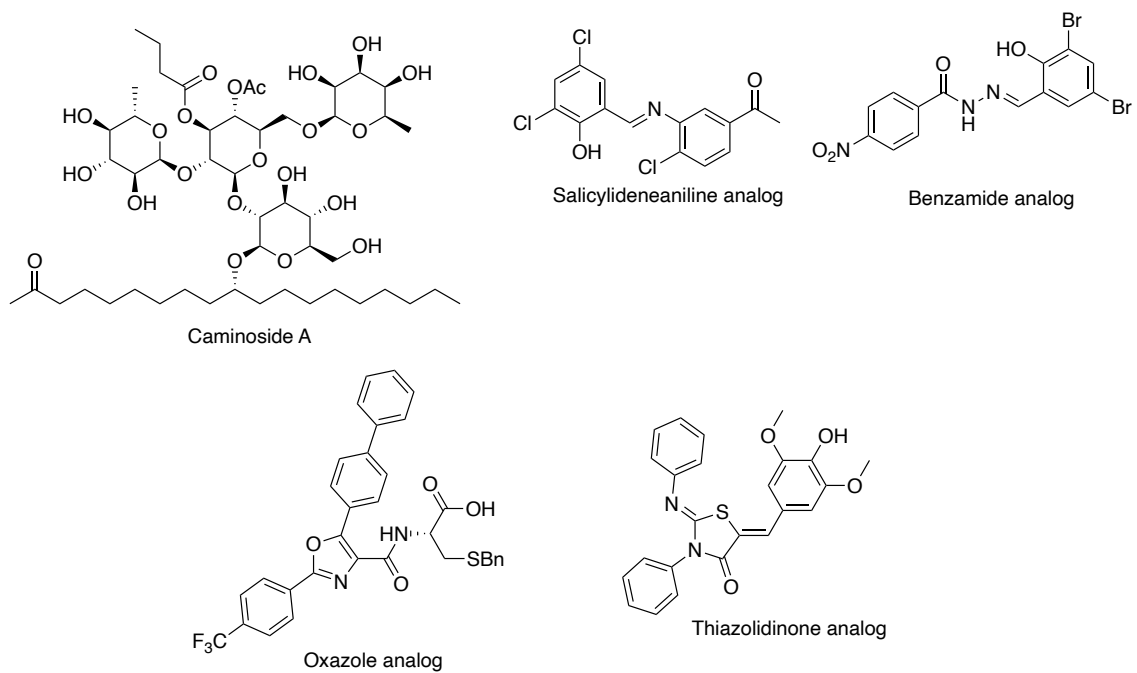


Fig. 3 主な T3SS 阻害剤の構造

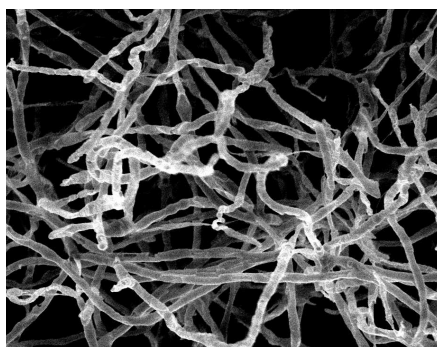
続いて、本研究で創薬シードとして期待する aurodox について述べる。

I-7 T3SS 阻害活性を有する aurodox

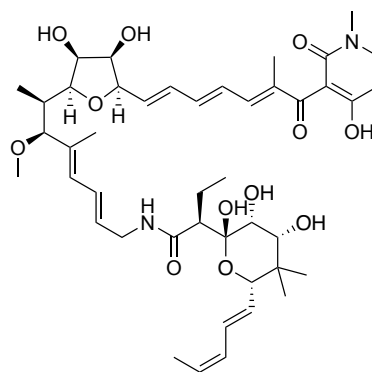
I-7-1 T3SS 阻害活性を有する aurodox の再発見

大村智記念研究所において T3SS 阻害活性物質探索スクリーニングが行われた。その結果、*Streptomyces* sp. K06-1001 (K06-0804)株培養液からピリドン、テトラヒドロフラン、ヘミアセタール環が連なるポリケチド構造を有する aurodox が見出された (Fig. 4)²⁴⁾。その生物活性は EPEC を用いたヒツジ赤血球を用いた T3SS に依存した溶血反応の阻害活性試験において、 $IC_{50} = 1.5 \mu\text{g/mL}$ で活性を示したのに対し、EPEC に対する抗菌活性は $IC_{50} = 40 \mu\text{g/mL}$ で活性を示した。これらの差は 27 倍であり、T3SS 選択的阻害剤としての開発が期待された。

Aurodox は 1973 年に *Streptomyces goldiniensis* から抗菌活性物質として単離され²⁵⁾、後の 1980 年に天然物の分解実験により詳細な構造決定がなされている²⁶⁾。また T3SS への阻害活性の報告はこれまでになく、aurodox と T3SS の相関は不明瞭な点が多い。



Streptomyces sp. K06-1001
(走査電子顕微鏡写真)



Aurodox

Fig. 4 *Streptomyces* sp. K06-1001 と aurodox の構造

I-7-2 細菌感染モデルマウスに対する aurodox の *in vivo* 治療効果 ²⁴⁾

Aurodox は *Citrobacter rodentium* を用いた感染モデルマウス試験において治療効果を示した (Fig. 5)。すなわち薬剤を投与しなかった群および tetracycline 投与群は菌感染後 18 日目までに全てのマウスが死亡したのに対し、aurodox 投与群は tetracycline より低容量の投与量で全てのマウスが生存し優位に治療効果が確認された。詳細な解析の結果、腸管内の出血を大幅に改善し T3SS を特異的に作用することで感染を抑制することが示唆された。

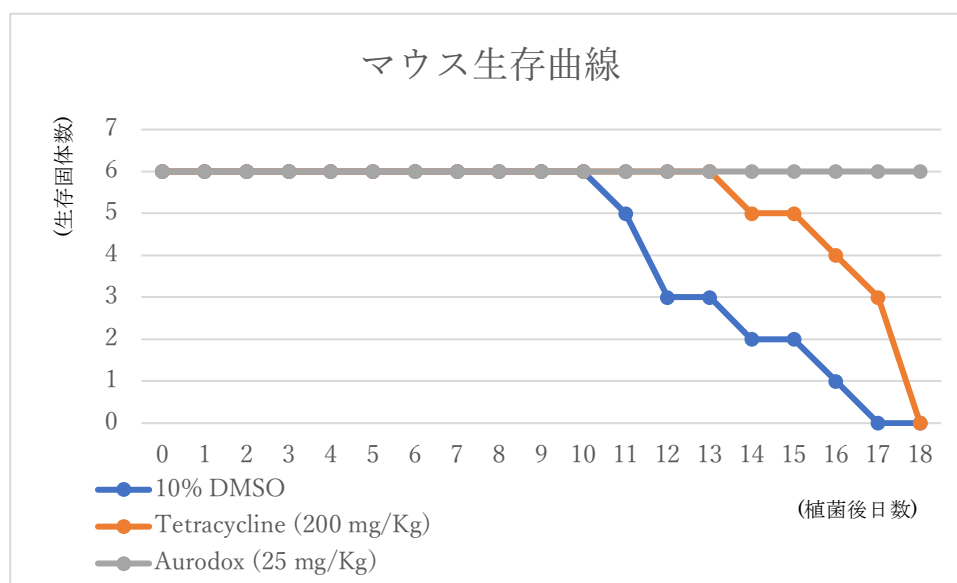


Fig. 5 グラム陰性細菌感染モデルマウスの実験

I-7-3 T3SS 阻害活性物質 aurodox の標的タンパク質の同定 ²⁷⁾

大村智記念研究所において aurodox をシードとした創薬研究に資することを目的に T3SS 阻害活性に関する作用機構解明が試みられた。開裂型 photo-cross-linker を用いたプローブ分子を調製し、EPEC の菌溶解液から pull-down を行うことで、その Aurodox-beads 特異的に結合してきたタンパク質について MALDI-TOF/MS 解析およびタンパク質発現・相対定量解析が行われた。その結果、adenylosuccinate synthase (purA)、isocitrate dehydrogenase および EF-Tu を同定された。またスーサイドベクターを用いて purA を knock-out した菌株を作製し、溶血活性を試験したところ溶血反応が確認できなかった。さらに相補実験を行ったところ溶血反応が回復したため、purA が溶血反応に関わる 1 つの因子であることが示唆された。

I-8 Aurodox の合成目的

上述した様に、aurodox は T3SS 阻害活性物質として *in vitro*、*in vivo* における生物活性試験の結果共に優れた効果を示し、また標的タンパク質の一つに PurA が同定されている aurodox は非常に興味深い生物活性を有する天然化合物と言える。そこで aurodox と T3SS の構造と活性の相関を解明することで新たな作用機序を有する「抗感染症薬」の創製が可能と期待出来る。

構造活性相関解明を目的とした多様な誘導体の供給にあたり、複合的な構造を有する aurodox から誘導する半合成では官能基特異的な反応には限りがあり、多様性に富む誘導体供給は困難が予想される。一方で収束的な合成経路を用いた全合成的に誘導体供給ができれば、半合成では構築困難なものまで誘導体の設計が可能となる。

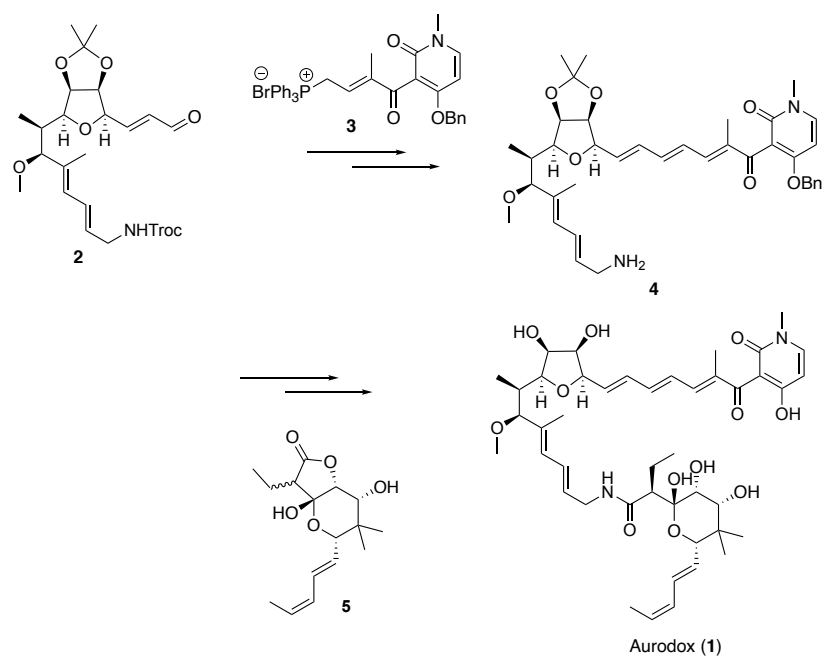
そこで aurodox の収束的な全合成経路の確立を目指し、合成研究に着手した。

II 本論

II-1 Aurodox の研究計画

II-1-1 Aurodox (1)の全合成戦略 (K. C. Nicolaou)

1985 年、K. C. Nicolaou らは aurodox の初の全合成を報告した (**Scheme 1**)²⁸⁾。その合成の特徴として合成終盤において Wittig 反応を用いて上部アミン **4** を合成し、エチル基のジアステレオ混合物を含むヘミアセタールラクトン **5** とのエステルアミド交換反応を用いてカップリングする点が挙げられる。

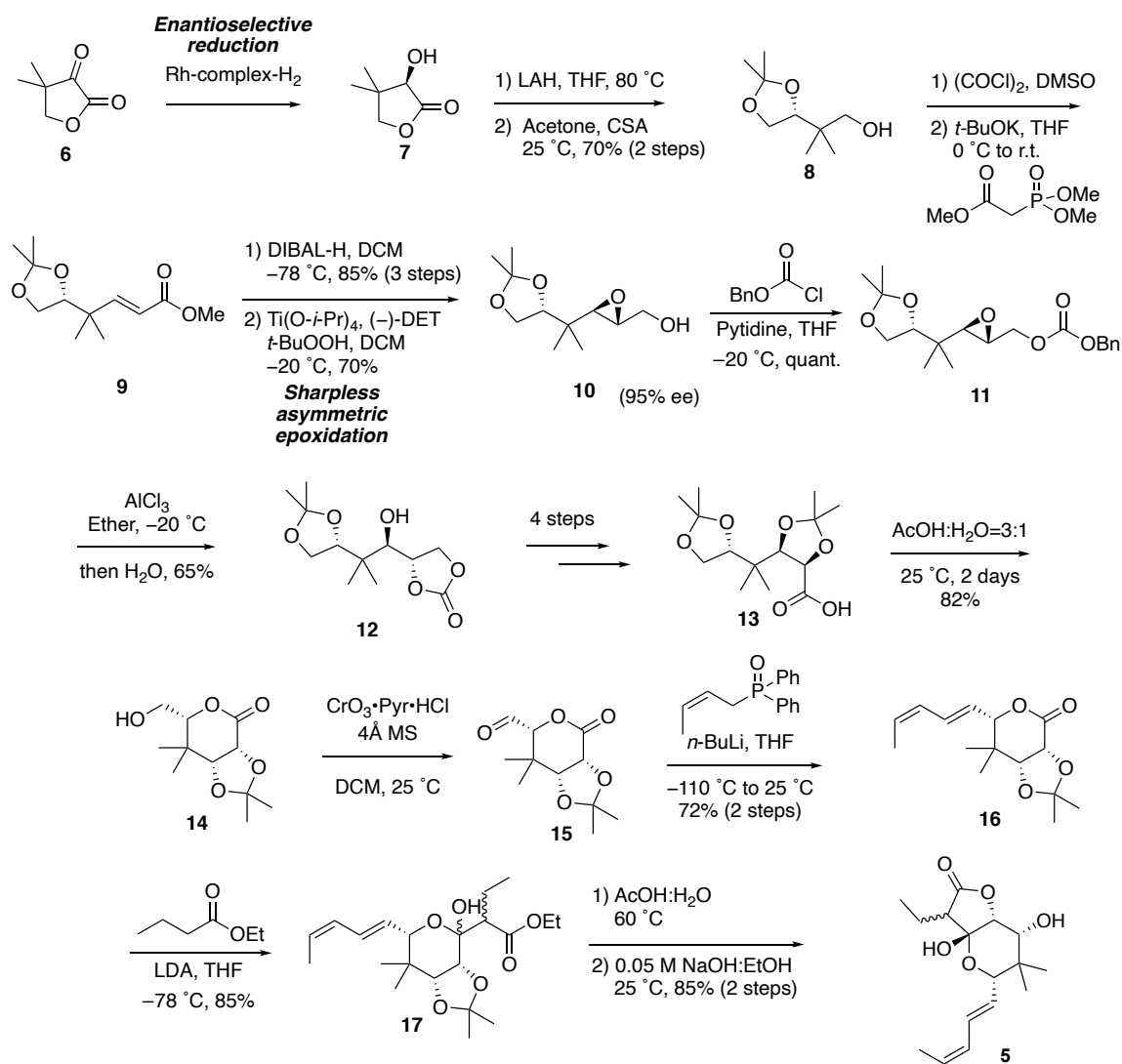


Scheme 1 Nicolaou らの Aurodox (1)の全合成

以下に各フラグメントの合成とカップリングの詳細について述べる。

II-1-2 ヘミアセタールラクトン **5** の合成 (K. C. Nicolaou)

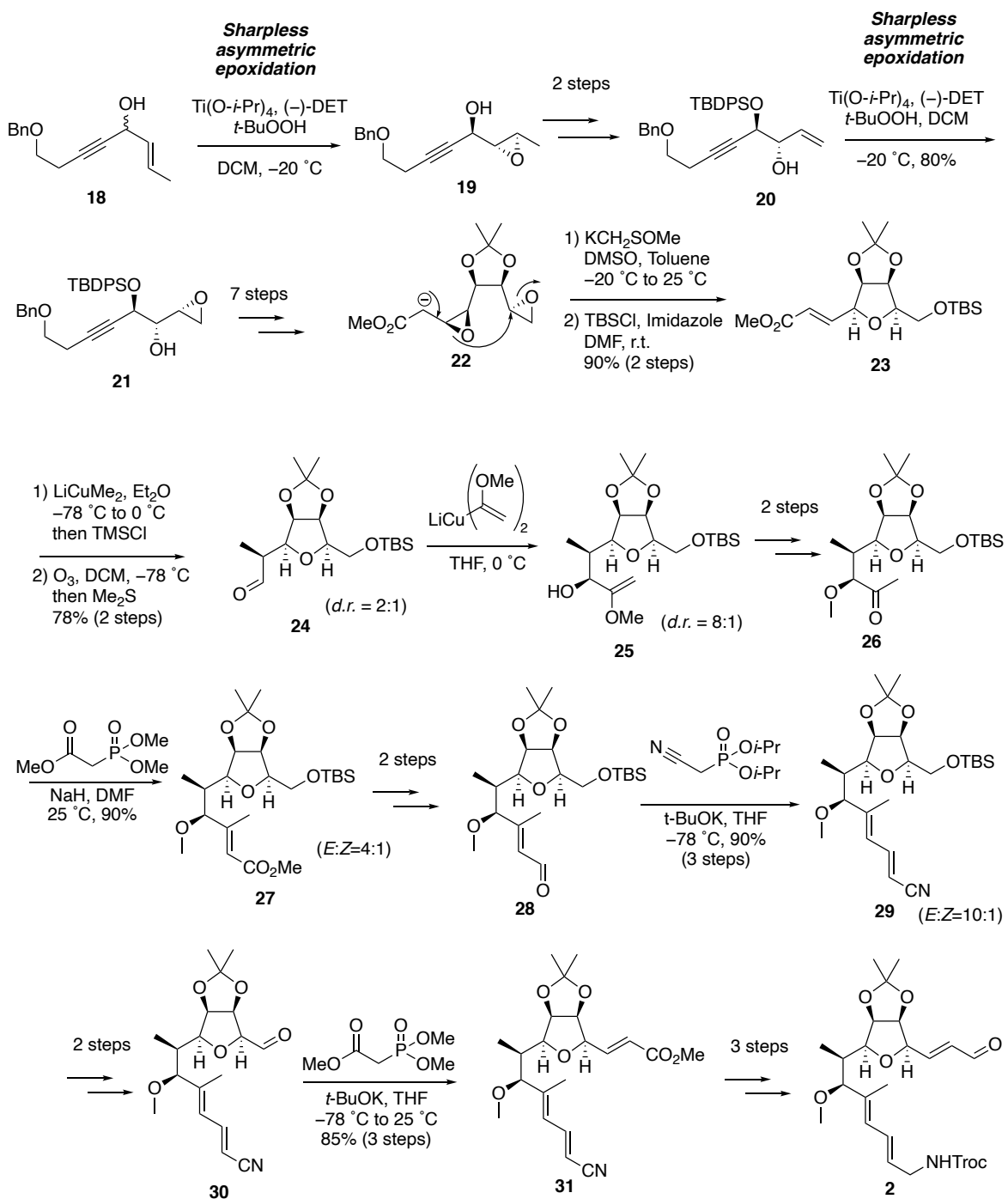
ヘミアセタールラクトン **5** の合成について **Scheme 2** に示す。出発原料である ketopantolactone **6** に対しケトンのエナンチオ選択的な還元反応を用いてキラルなヒドロキシラクトンを導き、ラクトンの還元的開環と Horner-Wadsworth-Emmons 反応を行い共役エステル **9** が調製された。続いてエステルの還元反応によりアリルアルコールを調製し、Sharpless 不斉エポキシ化反応を用いて立体選択的にエポキシアルコールを構築し、カーボネートの導入とエポキシの位置選択的な開環を行うことで **12** を導いた。続く 4 工程でカルボン酸 **13** を調製し、酸性条件下アセトニド基の除去に伴うラクトン化と酸化反応を経てアルデヒド **15** を合成した。得られた **15** に対してオレフィン形成反応を用いて *E,Z*-ジエンを構築し、ラクトン **16** を得た後に ethyl butyrate の付加反応により **7** を経て、最後にアセトニド基の除去とエステルの加水分解を行うことでヘミアセタールラクトン **5** が得られている。



Scheme 2 ヘミアセタールラクトン **5** の合成

II-1-3 テトラヒドロフラン **2** の合成 (K. C. Nicolaou)

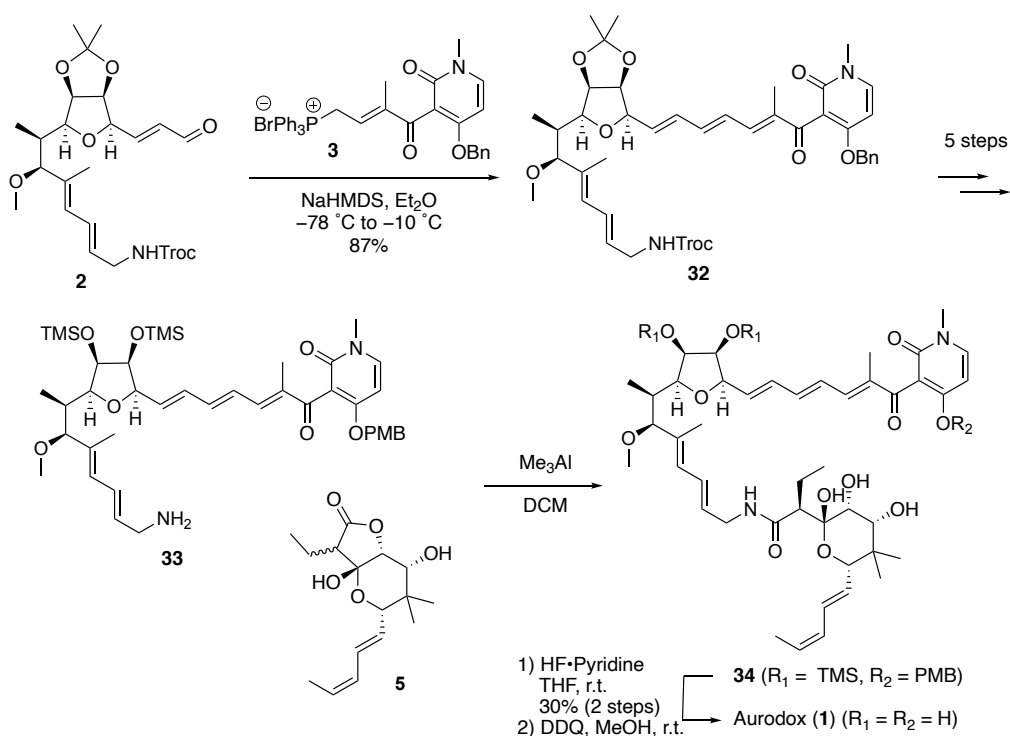
テトラヒドロフラン **2** の合成については **Scheme 3** で示す。出発原料であるアキラルな **18** に対して Sharpless 不斉エポキシ化反応を用いた光学分割を伴う立体選択的エポキシ化反応によりキラルな **19** を取得した。その後二度の立体選択的なエポキシ化反応を経てビスエポキシド **22** へ導き、塩基性条件下エノラートからビスエポキシの開環を伴うアニオンリレーによりテトラヒドロフラン環構築した。続く立体選択的なメチル基の 1,4-付加反応により得た TMS エノールエーテルに対しオゾン分解を行いアルデヒド **24** を取得し、立体選択的なビニルメトキシ基の 1,2-付加反応を用いることでメチルケトン **26** へと導いた。その後 3 度の Horner-Wadsworth-Emmons 反応によって三つのオレフィンを構築し、テトラヒドロフラン **2** の合成を達成した。



Scheme 3 テトラヒドロフラン **2** の合成

II-1-4 Aurodox (1)の全合成 (K. C. Nicolaou)

それぞれのフラグメントのカップリングについては **Scheme 4** で示す。テトラヒドロフラン **2** に対して別途調製した Wittig 試薬 **3** を用いて *E* 選択にオレフィン形成することでトリエンを構築し、保護基の変換を行うことでアリアルアミン **33** が得られた。最後に Me_3Al によって活性させた **33** に対してジアステレオ混合物であるヘミアセタールラクトン **5** とのエステルアミド交換反応を行い、最後に保護基を除去することで aurodox (**1**)の初の全合成が達成された。



Scheme 4 Aurodox (**1**)の全合成

II-1-5 類縁天然物 efrotomycin とその特徴

Aurodox の類縁天然物はこれまでに抗菌活性物質として多くの研究機関から単離報告がなされ注目されてきた化合物群である。そのなかで efrotomycin は強力な抗菌活性を有するがその化合物の特性としてピリドンの 4 位の水酸基から隣接するエノンへ oxa-Michael 反応を経ることでジヒドロピランを形成した中間体との平衡反応が報告されており、Aurodox に関しても同様の性質を有することが考えられる。

この様に本天然物群を取り扱う上で、求電子性の高いエノンの反応性に注意が要請される (Fig. 6)。

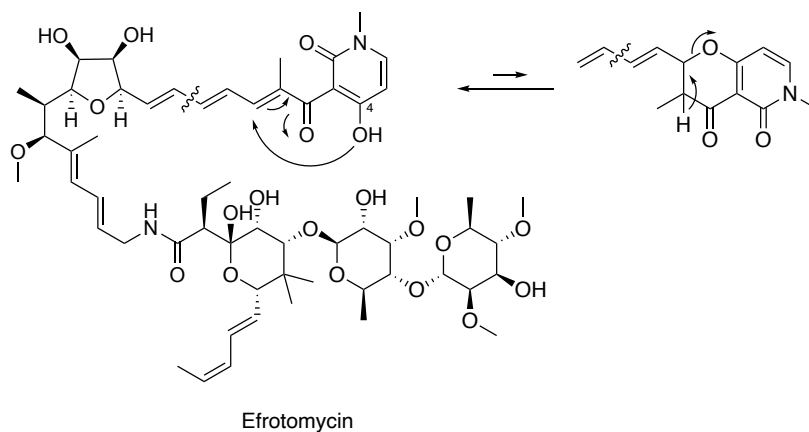


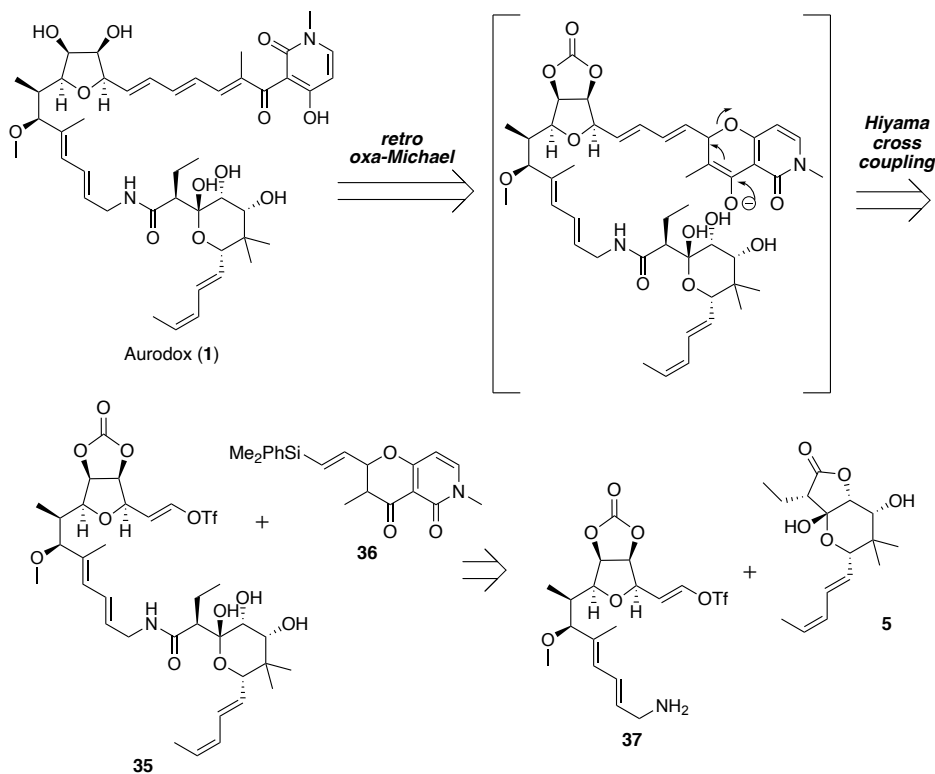
Fig. 6 Efrotomycin の平衡反応

II-1-6 Aurodox (1)の全合成戦略

Nicolaou らの合成手法は堅実な手法を骨格構築に用いているが、いずれのフラグメントにおいても主要骨格構築に多工程数を要しており、誘導体合成へ応用するには簡便かつ化学選択的な反応を用いた合成手法の構築が重要である。また、前項で述べた求電子性が高く特異な反応性を有するピリドン周辺の構造は合成終盤で構築することで問題回避できるものと考えた。

以上二点を踏まえて合成戦略を立案した (Scheme 5)。ピリドンに共役したトリエンはジヒドロピラン型で調製したピリドンフラグメント **36** を檜山クロスカップリングで導入し、Aurodox 類特有の平衡反応を利用した retro oxa-Michael 反応により構築できるものとした。また、**1** に含まれるアミド結合は Nicolaou らの手法を参考にアリルアミン **37** とヘミアセタールラクトン **5** とのエステルアミド 交換反応を用いることで構築可能と想定した。またこのような収束的な合成経路は、後の構造活性相関解明を目的とした多様な誘導体の供給にも応用可能と期待した。

各フラグメントの合成検討については以降の節で詳細を述べる。



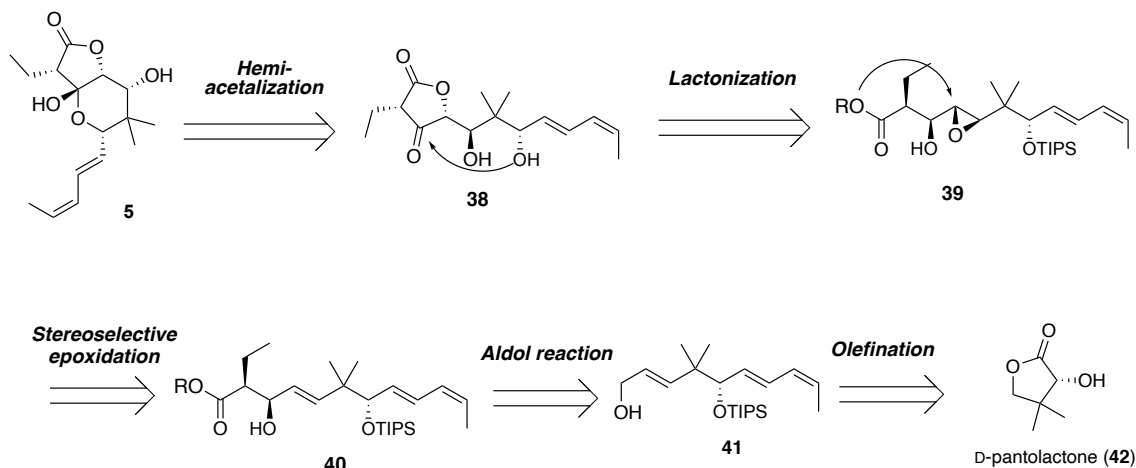
Scheme 5 Aurodox (1)の全合成戦略

II-2 ヘミアセタールラクトン **5** の合成

II-2-1 ヘミアセタールラクトン **5** の逆合成解析

II-1-1 で述べた Nicolaou らのヘミアセタールラクトン **5** の合成においてラクトン α 位の ethyl 基の立体選択性が低いことが課題として挙げられる。その原因としてラクトン **16** に対するブチル酸エステルの付加反応の立体選択性は制御が困難であることと考えられる。そこで鎖状に立体構築した後に、合成終盤で二度の環化反応を行うことで ethyl 基の立体制御が可能と考え以下の逆合成解析を立案した (Scheme 6)。

5 のヘミアセタール環は β -ケトラクトン **38** に対するヘミアセタール環化により構築できるものとし、5 員環ラクトンは鎖状エポキシド **39** のエステルの加水分解によって生じるカルボキシラートの分子内求核付加反応によって得られるものとした。**39** のエポキシは **40** が有するアリルアルコールの立体を利用したエポキシ化反応を用いることで立体・位置選択的に構築できるものとした。**40** は市販試薬である D-pantolactone (**42**) から立体選択的なアルドール反応とオレフィン形成反応を用いることで導けるものと想定した。

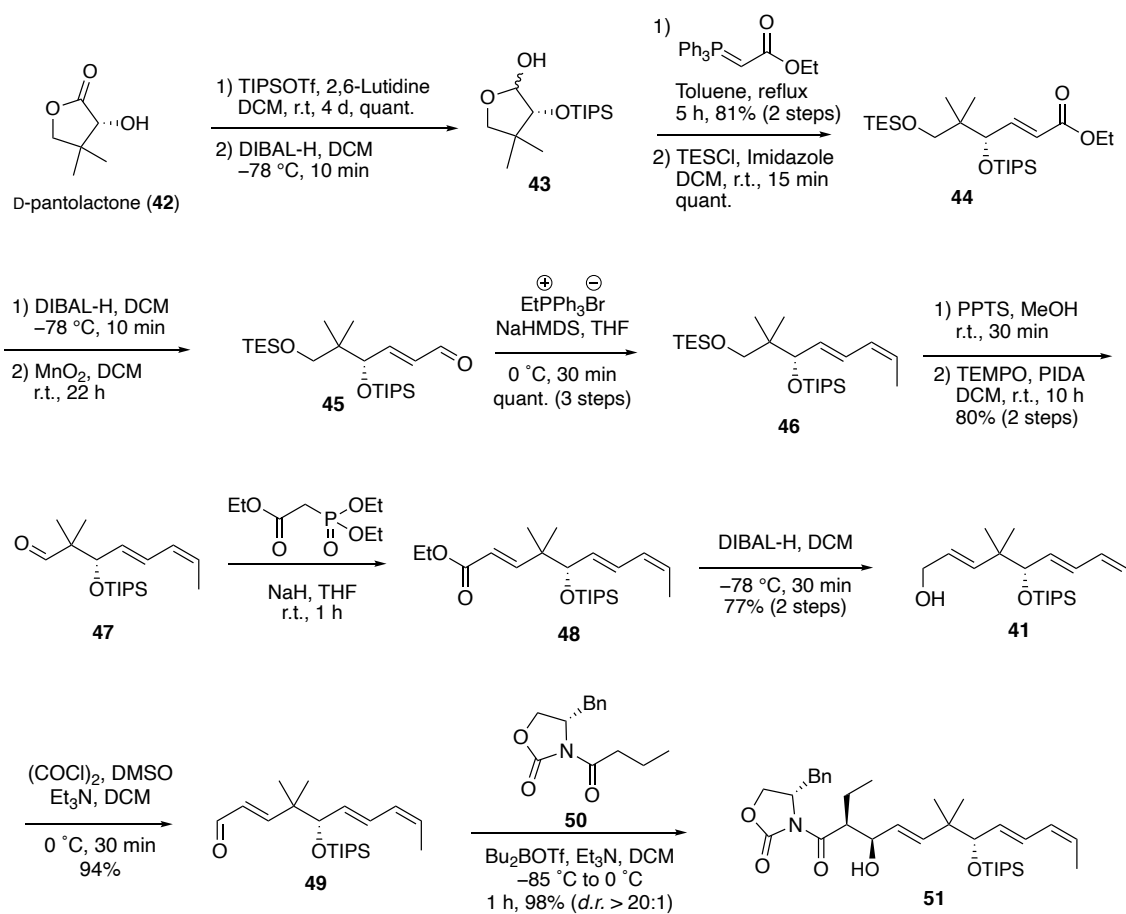


Scheme 6 ヘミアセタールラクトン **5** の逆合成解析

次に鎖状エポキシド **39** の構築検討について述べる。

II-2-2 鎖状エポキシド **40** の構築

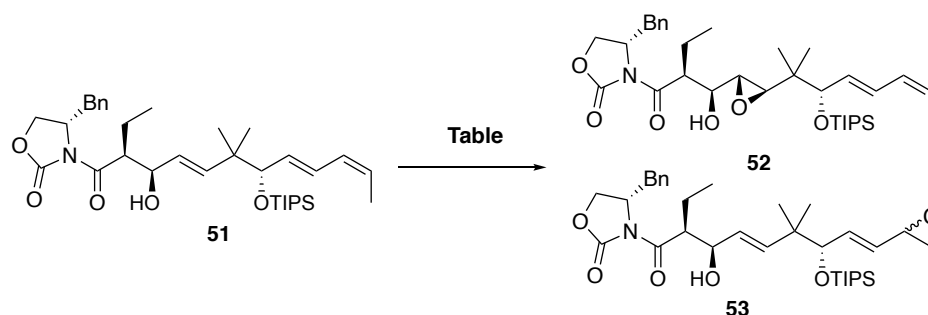
はじめにトリオレフィンを有するアリルアルコール **51** の合成に着手した (**Scheme 7**)。出発原料である D-pantolactone (**42**)の第二級水産基に対して TIPS 基を導入した後に、DIBAL-H を用いてラク톤を還元しヘミアセタール **43** を得た。続いて加熱条件下、Wittig 試薬を作用させることで *E* 選択的にオレフィン形成させ、生じた第一級水酸基に TESCI を用いることで **44** を得た。導入したエステルに対し還元酸化反応を経て共役アルデヒドへと導き、二度目の Wittig 反応により *E,Z*-ジエン **46** を構築した。次に第一級水酸基の TES 基を除去した後に、TEMPO 酸化を行いアルデヒド **47** を調製し、Horner-Wadsworth-Emmons 試薬を用いることで *E* 選択的にオレフィン形成し、導入したエステルに対して DIBAL-H を用いて還元反応することでトリオレフィン **41** が得られた。続いて立体選択的アルドール反応を行うべく、Swern 酸化を行い共役アルデヒド **49** へと導き、(*S*)-4-benzyl-3-butyryl-2-oxazolidinone (**50**)を用いた Evans アルドール反応を行うことで、立体選択的かつ高収率でアリルアルコール **51** を合成した。



Scheme 7 アリルアルコール **51** の合成

次にアリルアルコールの立体を利用した立体選択的なエポキシ構築の検討を行った (**Table 2**)。初めに Entry 1 では VO(acac)₂ を用いたアリルアルコール選択的な Sharpless エポキシ化反応²⁹⁾を行ったところ、複雑な混合物を与えた。その原因としてカルボニルの β 位に位置する水酸基が VO(acac)₂ と反応した際に、脱水反応を伴いながら基質が分解したものと考えられる。Entry 2 では Ti(O-*i*-Pr)₄ と D-酒石酸ジエステルを用いた Sharpless 不斉エポキシ化反応³⁰⁾を試みたところ、反応は一切進行せず原料が回収される結果となった。次に *m*-CPBA を用いた条件を試みた際に、目的の鎖状エポキシ **52** が収率 28% (*d.r.* = 8.6:1) で得られた (Entry 3)。また同時に末端側に位置する *Z* オレフィンがエポキシ化された **53** が得られ、目的のエポキシ化反応と競合することで、**52** の収率は低下したものと考えられる。Entry 4 では過酢酸を用いた条件を行ったが **52** は少量得られるのみで望まないエポキシド **53** の生成が優先する結果となった。**52** が立体選択的に得られた考察として、アリルアルコールと *m*-CPBA 間での水素結合を介し上面からエポキシ化反応が進行することで所望の立体を有するエポキシドが優先して生成したものと考えられる (**Fig. 7**)³¹⁾。

Table 2 鎖状エポキシド **52** の構築



Entry	Conditions	Result
1	VO(acac) ₂ , TBHP, DCM, −78 °C to r.t.	Complex mixture
2	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ , D-DET, TBHP 4A MS, DCM, −20 °C	No reaction
3	<i>m</i> -CPBA, DCM, 0 °C, 1 h	52 : 28% (<i>d.r.</i> = 8.6 : 1) 53 : 30%, 51 : 10%
4	AcOOH in AcOH, DCM, 0 °C, 5 h	52 : 3%, 53 : 14% 51 : 32%

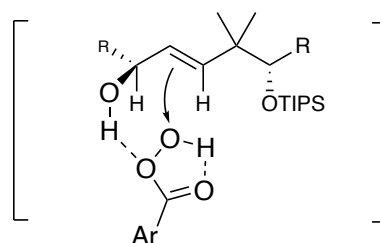


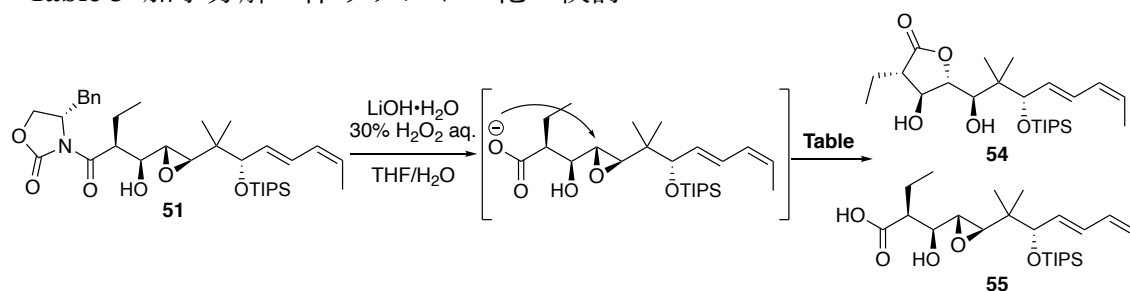
Fig. 7 立体選択的エポキシ化反応の遷移状態

低収率ながら得られた鎖状エポキシド **52** からヘミアセタールラクトン **5** の構築検討について次の項で述べる。

II-2-3 ヘミアセタールラクトン **5** の構築

初めに鎖状エポキシド **51** に対して水酸化リチウム一水和物と過酸化水素水を用いたオキサゾリジノンの酸化的分解に伴う 5 員環ラクトン形成の反応温度の検討を行った (Table 3)。Entry 1 では 0 °C で反応を行ったところ、イミドが加水分解されたカルボン酸 **55** が高収率で得られた。0 °C 条件では加水分解が起こるものの、生じたカルボキシラートの分子内エポキシドへの付加反応は進行しなかった。室温条件で行った際は複雑な混合物を与える結果となり (Entry 2)、Entry 1,2 を踏まえ 0 °C でカルボキシラートを調製した後に 20 °C へと昇温することで分子内求核付加反応が進行し、所望の 5 員環ラクトン **54** が高収率で得られた (Entry 3)。

Table 3 加水分解に伴うラクトン化の検討

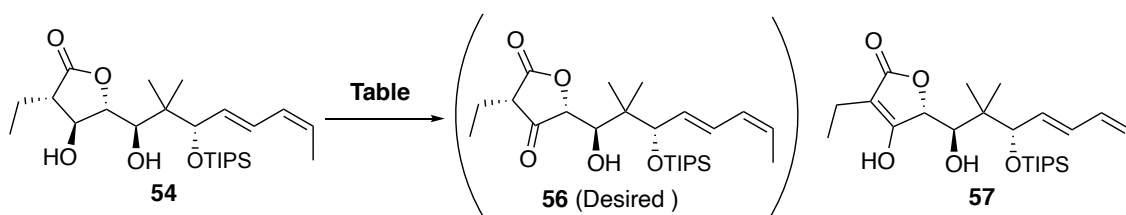


Entry	Conditions	Result
1	0 °C, 1 h	55 : quant.
2	r.t., 2 h	Complex mixture
3	0 °C, 1 h then 20 °C, 6 h	54 : 93%

得られた 5 員環ラクトン **54** のジオールに対し、より立体障害の少ないラクトン上の第二級水酸基選択的な酸化反応を検討した (Table 4)。穏やかな酸化条件を順次検討することとし、DMSO 酸化である Swern 酸化³²⁾や、超原子価ヨウ素の酸化剤である Dess-Martin periodinane³³⁾、クロム酸酸化である pyridinium dichromate³⁴⁾を用いた条件は反応が一切進行せず原料回収のみとなった (Entry 1-3)。そこで加熱条件にも適応できる Prikh-Doering 酸化³⁵⁾を用いたところ緩やかに反応が進行しエノール **57** が得られた (Entry 4)。本基質において所望のケトン **56** は容易にエノール **57** へ

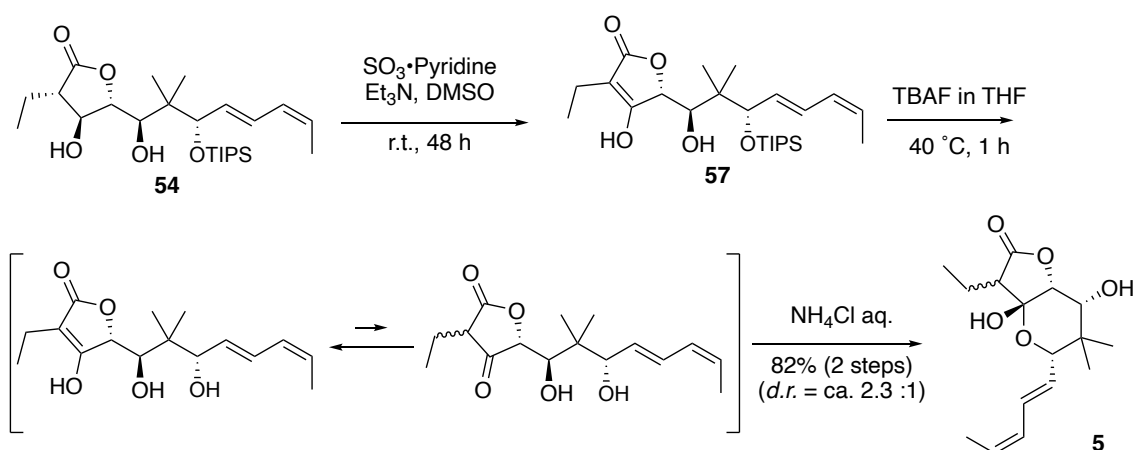
の異性化が問題となり立体選択的に構築した ethyl 基の不斉炭素を消失することとなった。

Table 4 化学選択的第二級水酸基の酸化反応



Entry	Conditions	Result
1	(COCl) ₂ , DMSO, Et ₃ N, DCM, 0 °C	No reaction
2	Dess-Martin periodine, NaHCO ₃ , DCM, r.t.	No reaction
3	PDC, DCM, r.t. to 40 °C, 12 h	No reaction
4	SO ₃ •Pyridine, Et ₃ N, DMSO, r.t., 48 h	57 : 43%

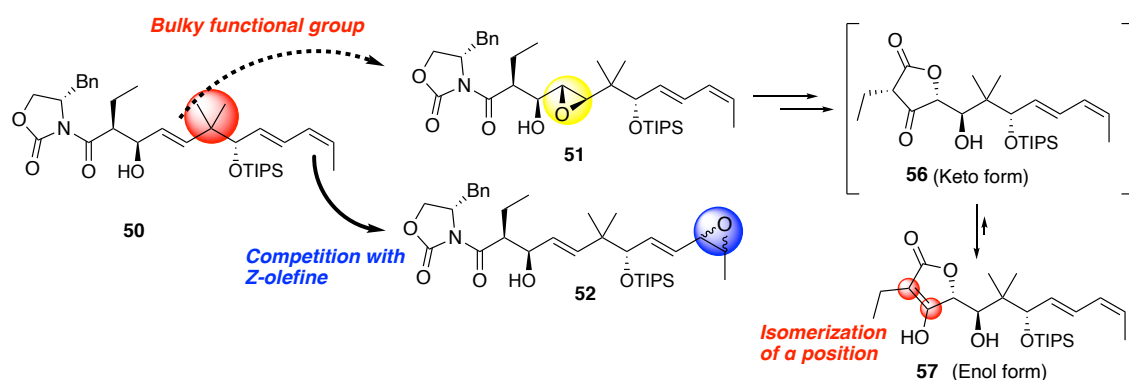
最後に得られたエノール **57** から TIPS 基の除去に伴うヘミアセタール環化を行った (**Scheme 8**)。 **57** のシリカゲルを用いた精製の際に収率が低かったことからケトエノール互変異性により回収率が低下していることが示唆されたため、精製工程を省き、続く TBAF による TIPS 基の除去を行い、最後に酸性水溶液で処理することで、ケトエノールの互変異性を経由したヘミアセタール環化により α 位のジアステレオ混合物 (*d.r.* = ca. 2.3:1) としてヘミアセタールラクトン **5** を収率 82%で得た。



Scheme 8 ヘミアセタールラクトン **5** の合成

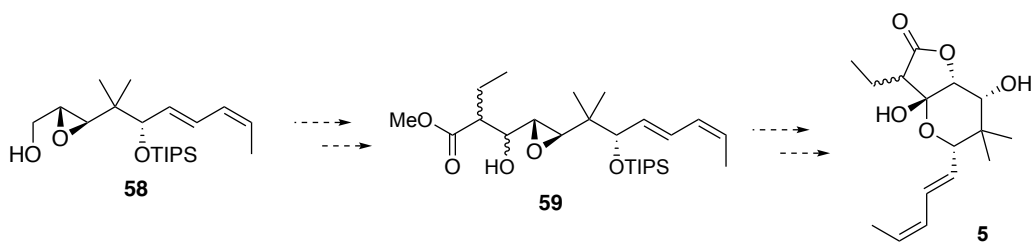
II-2-4 ヘミアセタールラクトン **5** の新たな構築戦略

前項で述べたヘミアセタールラクトン **5** の第一世代合成経路における課題点として以下の二点が挙げられる (Scheme 9)。一点目に **50** のネオペンチル位オレフィンのエポキシ化反応の位置・立体選択性が低いことが挙げられ、特に位置選択性に関してはネオペンチル位オレフィンが嵩高い官能基に隣接することで反応性に乏しく、末端側に位置する *Z* オレフィンのエポキシ化反応と競合することで所望のエポキシド **51** の収率は低収率に止まっている。二点目として、 β -ケトラクトン **56** の構築過程で容易にエノールへの異性化が進行することで Evans アルドール反応によって立体選択的に構築した ethyl 基の立体が消失してしまうことでヘミアセタールラクトン **5** がジアステレオ混合物として得られる点である。



Scheme 9 ヘミアセタールラクトン **5** の第一世代合成経路の課題点

以上の知見をもとにエポキシ化反応の収率改善を目的とした新たな合成戦略を立案した (Scheme 10)。すなわち、先に位置・立体選択的にエポキシドを構築し、アルドール反応と二回の環化反応を行うことで **5** をより効率的に構築可能と期待した。

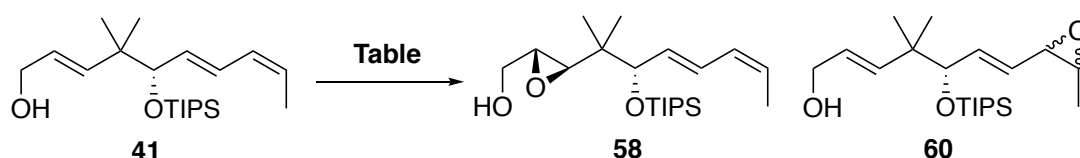


Scheme 10 ヘミアセタールラクトン **5** の新たな構築計画

II-2-5 ヘミアセタールラクトン **5** の新たな合成経路

ヘミアセタールラクトン **5** の第二世代合成経路確立に向けて、初めに合成中間体であるトリオレフィン **41** の位置・立体選択的エポキシ化を検討した (Table 5)。初めに第一世代の合成経路で用いた *m*-CPBA の条件³¹⁾を試みたところ所望の **58** が 31% (*d.r.* = 10:1) で得られ、同時に *Z* オレフィンのエポキシ化も競合し **60** も少量得られた (Entry 1)。Entry 2 では VO(acac)₂ を用いた Sharpless エポキシ化反応²⁹⁾を試みたところ、*Z* オレフィンのエポキシ化を抑制し **58** の収率は改善したものの、ジアステレオ選択性は低下する結果となった (53%, *d.r.* = 2.2:1)。そこで Sharpless 不斉エポキシ化反応³⁰⁾を適応したところ、**58** を収率 97%ジアステレオ比 14:1 で取得し、問題となっていた選択的エポキシ化反応の収率改善を達成した。

Table 5 位置・立体選択的エポキシ化検討

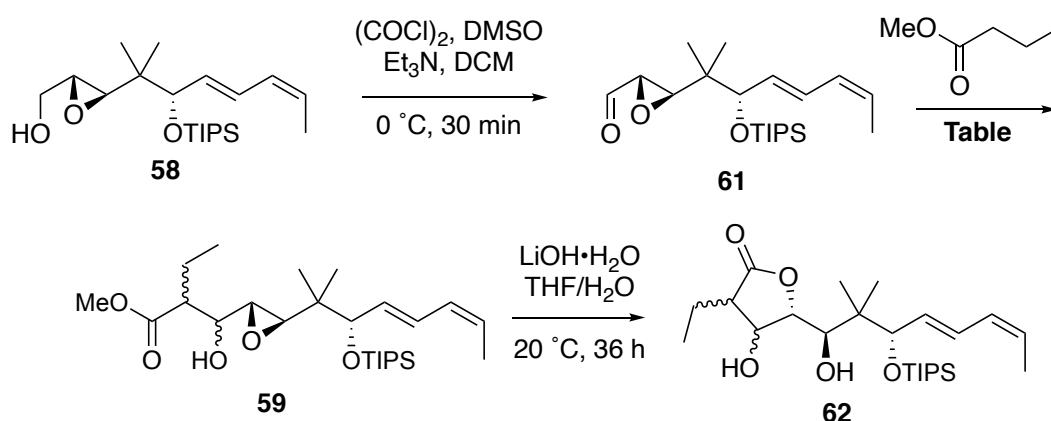


Entry	Conditions	Result
1	<i>m</i> -CPBA, DCM, 0 °C, 30 min	58 : 31% (<i>d.r.</i> = 10:1) 60 : 7%
2	VO(acac) ₂ , TBHP, DCM, 0 °C, 3 h	58 : 53% (<i>d.r.</i> = 2.2:1)
3	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ , D-DET, TBHP 4A MS, DCM, -78 °C, 7 h	58 : 97% (<i>d.r.</i> = 14:1)

次にアルドール反応に続く、エステルの加水分解に伴うラクトン形成反応の検討を行った (Table 6)。得られたエポキシアルコール **58** に対して Swern 酸化³²⁾を行いエポキシアルデヒド **61** を調製した。このアルデヒド **61** はシリカゲル精製条件において不安定だったため、精製過程を省いてアルドール反応を行うこととし、特に Methyl butyrate のエノラートの調製法について重点的に検討した。初めに Entry 1 では *E* エノラート選択的に調製できる LDA を塩基とし、溶媒に THF を用いた条件では 4 つのジアス

テレオマーを含むアルドール成績体 **59** を中程度の収率で得た。続いて Entry 1 で得た **62** を用いて加水分解を伴うラクトン化反応を行ったところ、所望の 5 員環ラクトン **62** の収率は低収率にとどまった。次に Z 選択的にエノラートを調製できる THF/HMPA を溶媒に用いた際は中程度の収率で **59** を取得し、続くラクトン化を行った際は、Entry 1 の基質に比べラクトン化の収率が改善される結果となった (Entry 2)。この結果から **59** のジアステレオマー間での反応性の違いがラクトン化に影響することが示唆され、特に Z エノラートから得られる *Syn* アルドール成績体は比較的反応性が高いものと考えられる。そこで Entry 3 では高い幾何選択的で Z エノラートが調製できる Bu₂BOTf を用いたボランエノラートを用いた際³⁶⁾には収率 83%、ジアステレオ比 5.9:1 で取得し、その後のラクトン化の条件においても **62** を高収率かつ単一のジアステレオマーとして取得した。

Table 6 アルドール反応とラクトン化の検討

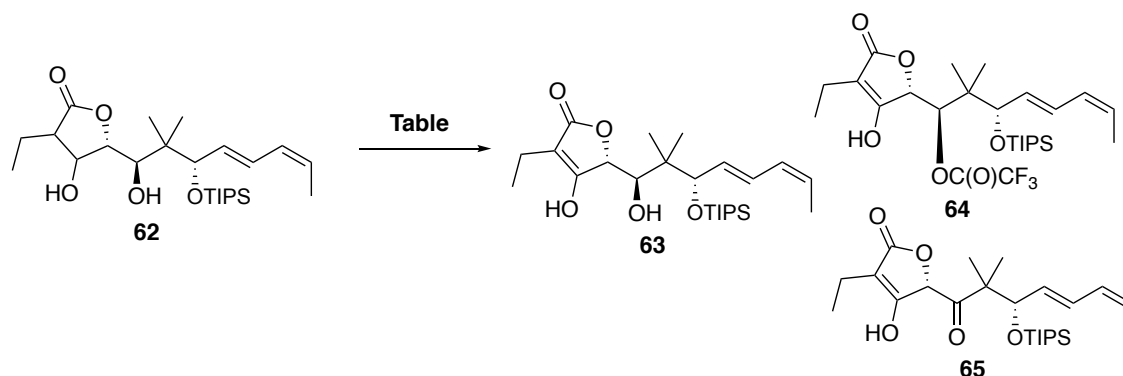


Entry	Conditions	Yield	
		59 (2 steps)	62
1	LDA, THF, −78 °C, 1 h	52%***	15%**
2	LDA, THF/HMPA, −78 °C, 1 h	60%***	31%**
3	Bu ₂ BOTf, DIPEA, DCM −78 °C, 2 h	83% (<i>d.r.</i> = 5.9:1)**	81%*

* : single diastereomer, ** : 2 diastereomers, *** : 4 diastereomers

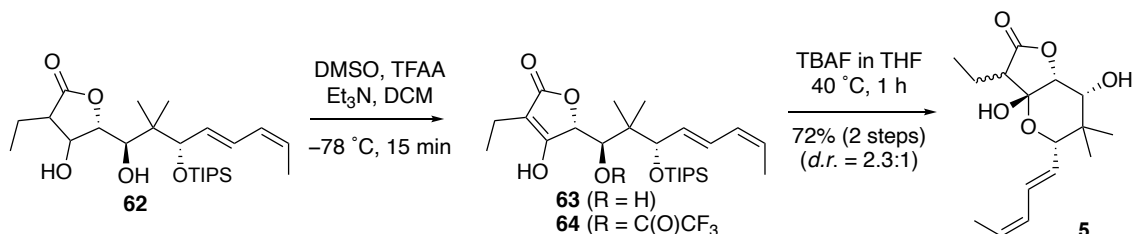
次に水酸基の位置選択的酸化反応の検討を行った (Table 7)。得られた **62** に対して第一世代同様の Parikh Doering 酸化³⁵⁾を用いた際は目的のエノール **62** は一切得られず、基質が分解する結果となった (Entry 1)。5 員環ラクトン **62** は第一世代合成ルートで合成した **54** と比較した際に ¹H NMR にて 5 員環ラクトン付近のプロトンの化学シフトが異なることからこれらはジアステレマーの関係にあることが考えられ、この立体化学の違いによって反応性が異なることが示唆された。そこで Entry 2 では反応性の高い TFAA を用いた DMSO 酸化反応³⁷⁾を用いたところ、所望のエノール **63** は得られず、**63** を経由し第二級水酸基がトリフルオロアセチル化された **64** と過剰酸化を受けた **65** の混合物が定量的に得られた。そこで Entry 2 の条件に反応時間を検討することとし、15 分で反応を停止させたところ所望の **63** と、**64** の混合物が定量的に得られた (Entry 3-4)。

Table 7 位置選択的な第二級水酸基の酸化反応の検討



Entry	Conditions	Result
1	DMSO, SO ₃ •Pyridine, Et ₃ N, r.t., 48 h	Decomposed
2	DMSO, TFAA, Et ₃ N, DCM, −78 °C, 1 h	64 , 65 (1:3.8) : ca. quant.
3	DMSO, TFAA, Et ₃ N, DCM, −78 °C, 10 min	63 , 64 (1:1) : ca. 66% 62 : 20%
4	DMSO, TFAA, Et ₃ N, DCM, −78 °C, 15 min	63 , 64 (1:1): ca. quant.

最後に TFAA を用いた DMSO 酸化反応によって得られた **63** と **64** の混合物に対して TBAF を用いて TIPS 基とトリフルオロアセチル基の除去を一挙に行い、酸性水溶液で処理することでヘミアセタール環化したヘミアセタールラクトン **5** が得ることが出来た (Scheme 11)。



Scheme 11 ヘミアセタールラクトン **5** の合成

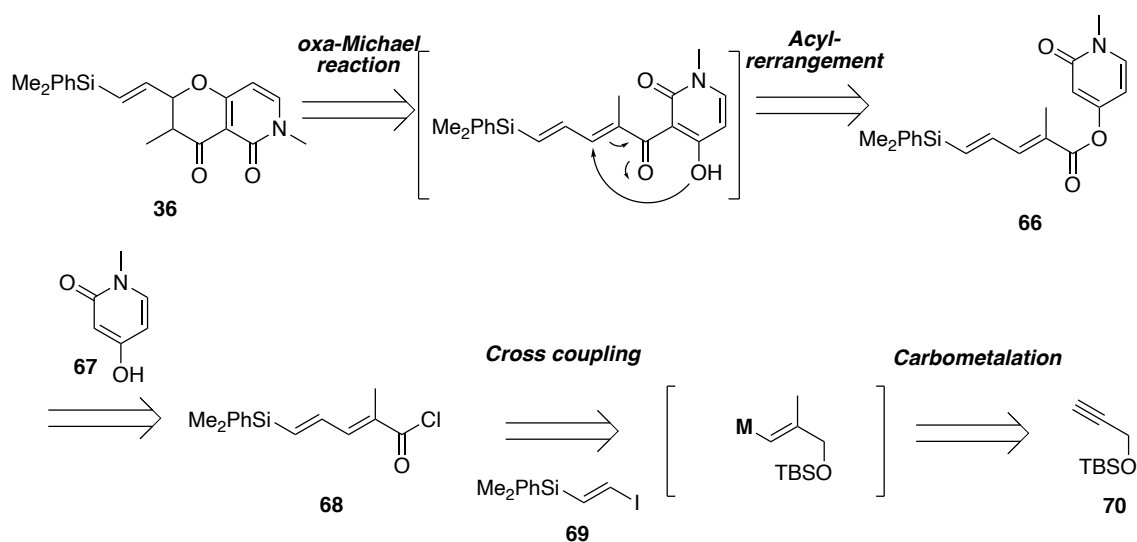
以上の様に第一世代合成経路で問題となっていたエポキシ化反応の収率改善を達成し、ヘミアセタールラクトン **5** の効率的な構築法を確立した。

II-3 ピリドンフラグメントの合成

II-3-1 ピリドンフラグメント **36** の逆合成解析

二環性骨格を有するピリドンフラグメント **36** を合成するにあたり、ジヒドロピランの効率的な構築が本合成の要となると考え、以下の戦略を立案した (Scheme 12)。

鍵となるジヒドロピランの構築は *E,E*-ジエンを有する **68** と 4-hydroxy pyridone (**67**) とのアシル化、アシル転位を経由したオキサマイケル反応を用いることで、一挙に構築できるものとした。また *E,E*-ジエンを有する酸塩化物 **68** はアルキンに対するカルボメタル化とクロスカップリング反応を連続的に行うことで、効率的に構築できるものと考えた。



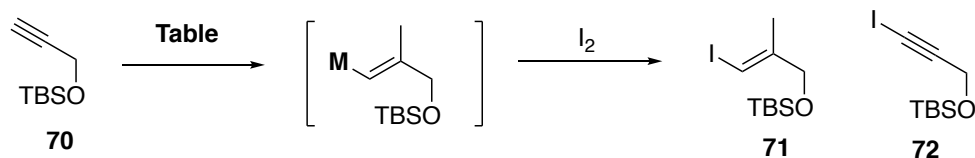
Scheme 12 ピリドンフラグメント **36** の逆合成解析

次に実際の合成について述べる。

II-3-2 *E,E*-ジエン 68 の構築

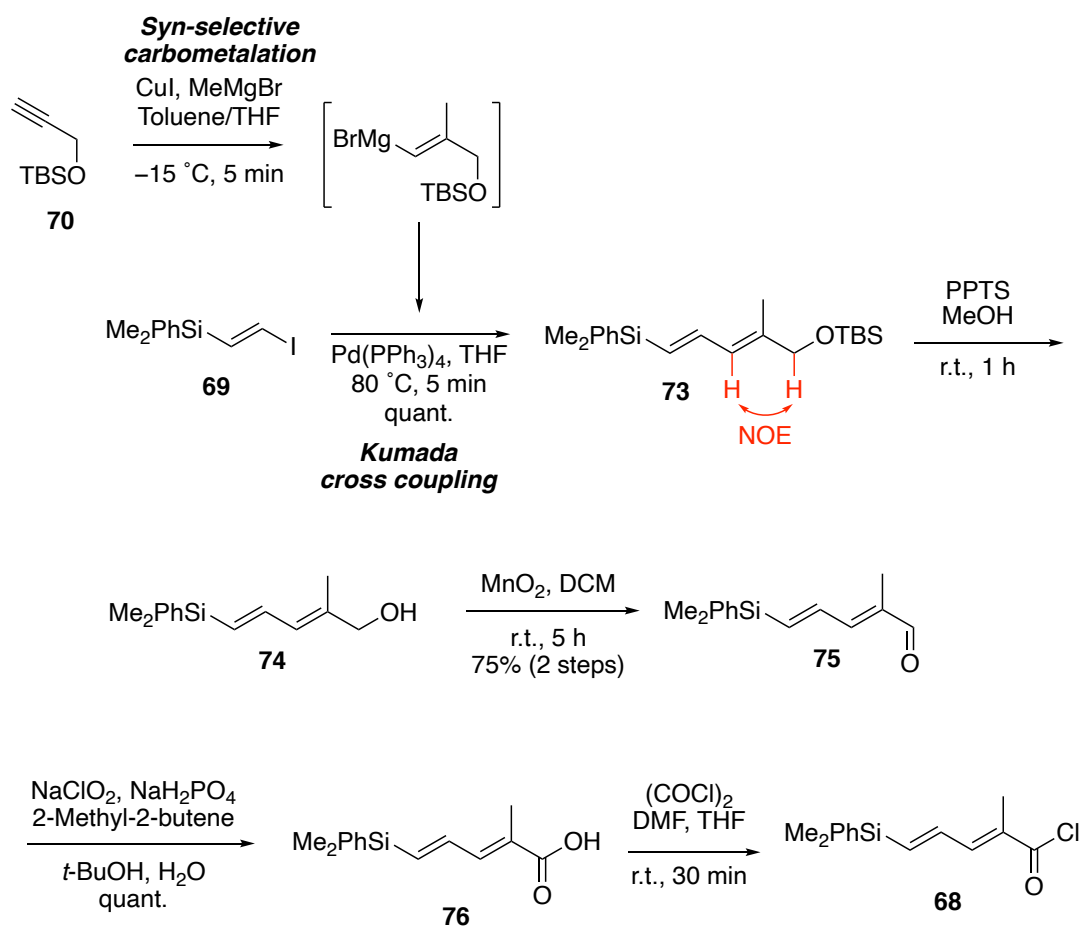
初めにヨウ素化を指標としたアート錯体によるカルボメタル化を検討した (Table 8)。初めに一般的な条件として、 ZrCp_2Cl_2 と Me_3Al を用いたカルボアルミニウム化³⁸⁾を行ったところ一切目的反応は観測されず、原料回収のみの結果となった (Entry 1)。次に CuI と MeLi から調製したアート錯体を用いて検討したところ、塩基性が強いことからカルボメタル化より末端アルキンの脱プロトン化が優先し、エチニルヨウ素 72 を与えた (Entry 2)。続いて CuI と MeMgBr を用いて反応を検討したところ複雑な混合物を与えた (Entry 3)。Entry 3 の条件から溶媒の検討を行うこととし、市販の THF 溶媒で調製された MeMgBr を溶媒留去後に Toluene に置換し Toluene 溶媒で反応を行った条件 (Entry 4)、あるいは THF/Toluene 混合溶媒を用いた条件 (Entry 5)を試みたところ、Entry 5 で少量のビニルヨウ素 71 が得られた。さらに一価銅試薬の検討を行った際には CuI と $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ は同等の反応性を示した (Entry 6-7)。本反応の活性中間体であるビニルグリニャール試薬およびビニルヨウ素 71 が不安定であるため本検討における 71 の収率は低収率となったと考える。以上の検討からより安価な銅試薬である CuI を用いることとし、Entry 5 の条件を適当条件と定めた。

Table 8 アルドール反応とラクトン化の検討



Entry	Conditions			Result
	Reagents	Solvents	Temp., Time	
1	ZrCp ₂ Cl ₂ , Me ₃ Al	DCM	r.t., 14 h	No reaction
2	CuI, MeLi	THF	− 15 °C, 10 min	72 : 30%
3	CuI, MeMgBr	THF	− 15 °C, 10 min	Complex mixture
4	CuI, MeMgBr	Toluene	− 15 °C, 10 min	Complex mixture
5	CuI, MeMgBr	Toluene/THF	− 15 °C, 5 min	71 : 18%
6	CuCN, MeMgBr	Toluene/THF	− 15 °C, 10 min	Complex mixture
7	CuBr•Me ₂ S, MeMgBr	Toluene/THF	− 15 °C, 10 min	71 : 15%

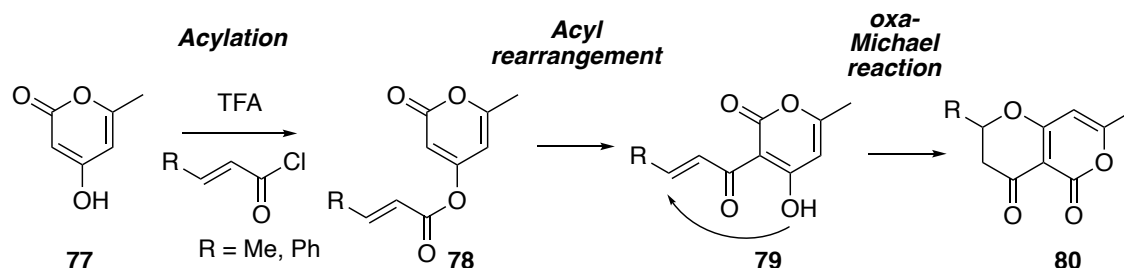
確立したカルボメタル化反応によって調製したビニルマグネシウム中間体を用いてクロスカップリングによる三置換オレフィン含有 *E,E*-ジエンの構築を行った (**Scheme 13**)。Table 8、Entry 5 の条件も用いてビニルマグネシウム中間体を調製し、別途調製したビニルヨウ素 **69**³⁹⁾との 0 価パラジウム触媒存在下熊田クロスカップリングを行い、ジエン **74** を定量的に得た。構築した三置換オレフィンの幾何選択性は NOE 相関によって *E* 選択的であることを確認した。これにより、**70** に対するカルボメタル化反応は *Syn* 選択的に付加していることが示唆された。また本反応はグラムスケールにおいても速やかに反応が進行し、三置換オレフィン含有 *E,E*-ジエンの全合成序盤の量的供給に適した合成手法と言える。続いて得られた **74** の第一級水酸基に対して TBS 基の除去と、二段階の酸化反応を行いカルボン酸へ変換し、**76** を得た。最後に塩化シュウ酸を作用させ、酸塩化物を調製し三置換オレフィン含有 *E,E*-ジエン **68** を構築した。



Scheme 13 三置換オレフィン含有 *EE* ジエン **68** の構築

II-4-3 ジヒドロピランの構築検討

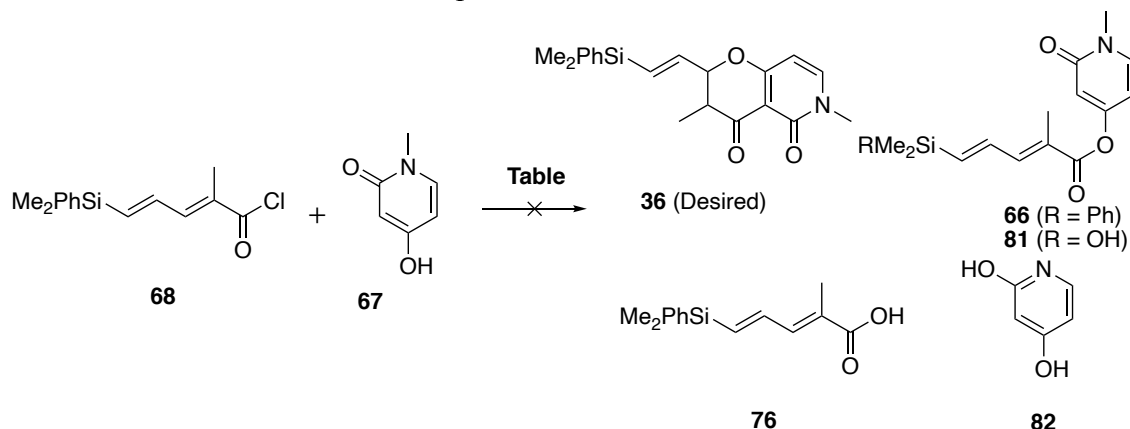
ピリドンに渡環したジヒドロピランを構築するにあたり類似の骨格構築法の文献調査を行ったところ、Douglas らは 4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone と crotonoyl chloride あるいは cinnamoyl chloride を用いて TFA 条件下、アシル化、アシル転位反応を経由した oxa-Michael 反応によって α -ピロンに渡環したジヒドロピランを one pot で構築している手法を報告している (Scheme 14)⁴⁰⁾。



Scheme 14 Douglas らによるジヒドロピランの構築

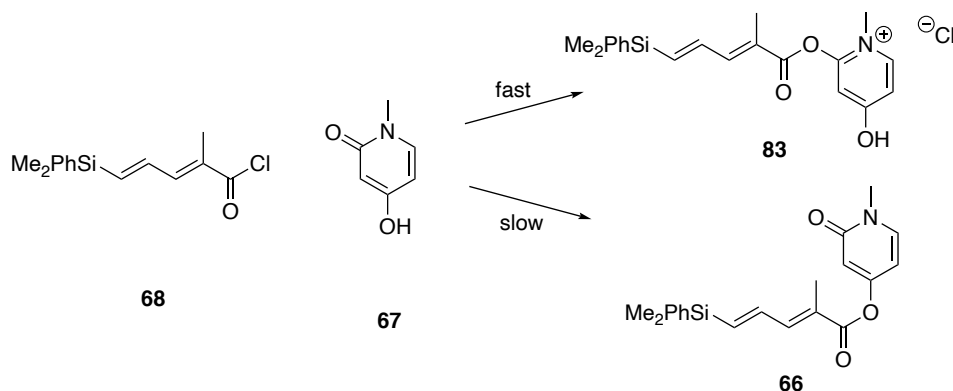
そこで上述した手法を参考にジヒドロピランの構築検討を行った (Table 93)。構築した *E,E*-ジエン 68 に対し、別途調製した 4-hydroxy pyridone (67)⁴¹⁾を用いて初めに報告された手法を用いて行ったところ、アシル化は進行したものの Me_2PhSi 基の Ph 基が脱離した 81 が得られた (Entry 1)。次にルイス酸である AlCl_3 を用いて室温条件で反応を試みたところ、TLC 上で新たなスポットを確認したため反応を停止させ確認したところ、反応系中で観測されたスポットは消失し新たに生じたカルボン酸 76 と *N*-メチル基が脱離した 82 が得られた (Entry 2)。そこで、Entry 2 の条件で温度を 40 °C へ昇温した条件を試みたところ、エステル 66 が得られた。

Table 9 ジヒドロピランの one pot 構築の検討



Entry	Conditions	Result
1	TFA, 60 °C	81 : 40%
2	AlCl ₃ , DCM, r.t.	76 : 30%, 82 : Trace
3	AlCl ₃ , DCM, 40 °C	66 : 61%

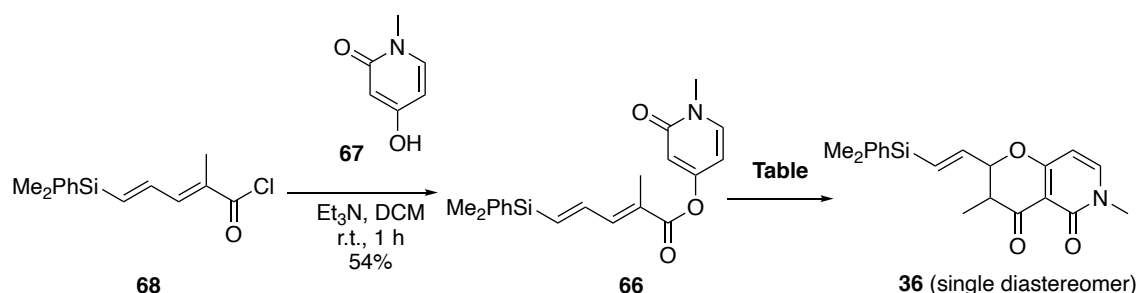
Table 93 においていずれの条件においても所望のアシル転位反応は観測されなかった。この考察として本基質ではピリドンを用いていることから 2-ピロンと比較した際にカルボニルの酸素原子の電子密度が高く最初の 4 位水酸基とのアシル化よりもカルボニルと反応することで第四級アンモニウム塩 **83** を形成する方が優先することで連続したアシル転位反応が進行しなかったものと考えられる (**Scheme 15**)。そこでエステル **66** を一度単離した後に Fries 転位によるジヒドロピランの構築検討を行うこととした。



Scheme 15 酸塩化物 **68** とピリドンの反応

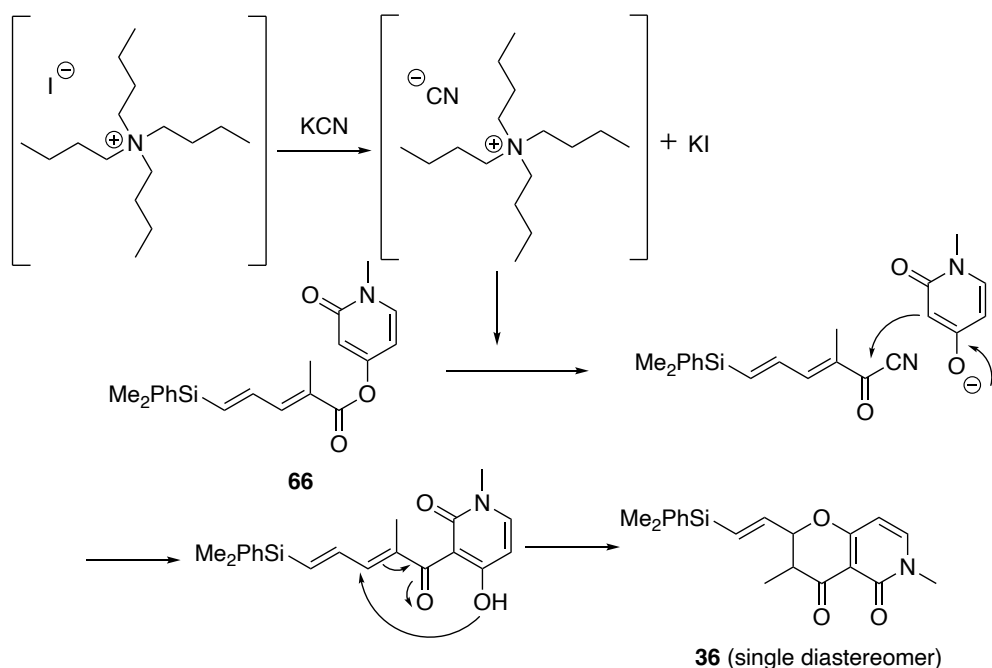
そこで *EE*-ジエン **68** と 4-hydroxy pyridone (**67**) と Et₃N 存在下アシル化を進行させエステル **66** を得た後に、Fries 転位反応を検討した (Table 92)。Entry 1, 2 では酸性条件である TFA、または AlCl₃ を用いた際は基質が分解する結果が得られた。次に酸性条件において不安定であることから、Kappe らによって報告された KCN を用いた塩基性条件⁴²⁾を適応したところ、所望のジヒドロピランを形成したピリドンフラグメント **36** が少量観測された (Entry 3)。Entry 3 の条件では toluene 溶媒に対する KCN の溶解性が低いことから、反応性が低減し基質が徐々に分解したものと考えられる。そこで TBAI を添加剤として加えた際には反応が促進され目的の **36** が単一のジアステレオマーとして得られた (Entry 4)。

Table 9 アシル化反応と Fries 転位反応・oxa-Michael 反応の検討



Entry	Conditions	Result
1	TFA, 60 °C, 20 min	Complex mixture
2	AlCl ₃ , DCM, 40 °C, 2 h	Complex mixture
3	KCN, 18-Crown-6-ether, Et ₃ N, Toluene, 12 h, 40 °C	36 : Trace
4	KCN, 18-Crown-6-ether, TBAI, Et ₃ N Toluene, 3 h, 40 °C	36 : 25%

KCN による Fries 転位、oxa-Michael 反応のカスケード反応の反応メカニズムについては、初めに KCN と相関移動触媒である TBAI が反応し、tetrabutylammonium cyanide (TBACN) が生成することで toluene 溶媒に対する溶解性を改善し、この TBACN のシアニドイオンがエステル **66** へ付加することでシアノエステルを経由し、Fries 転位および oxa-Michael 反応が進行することでジヒドロピランを形成したものと考えている (Scheme 16)。



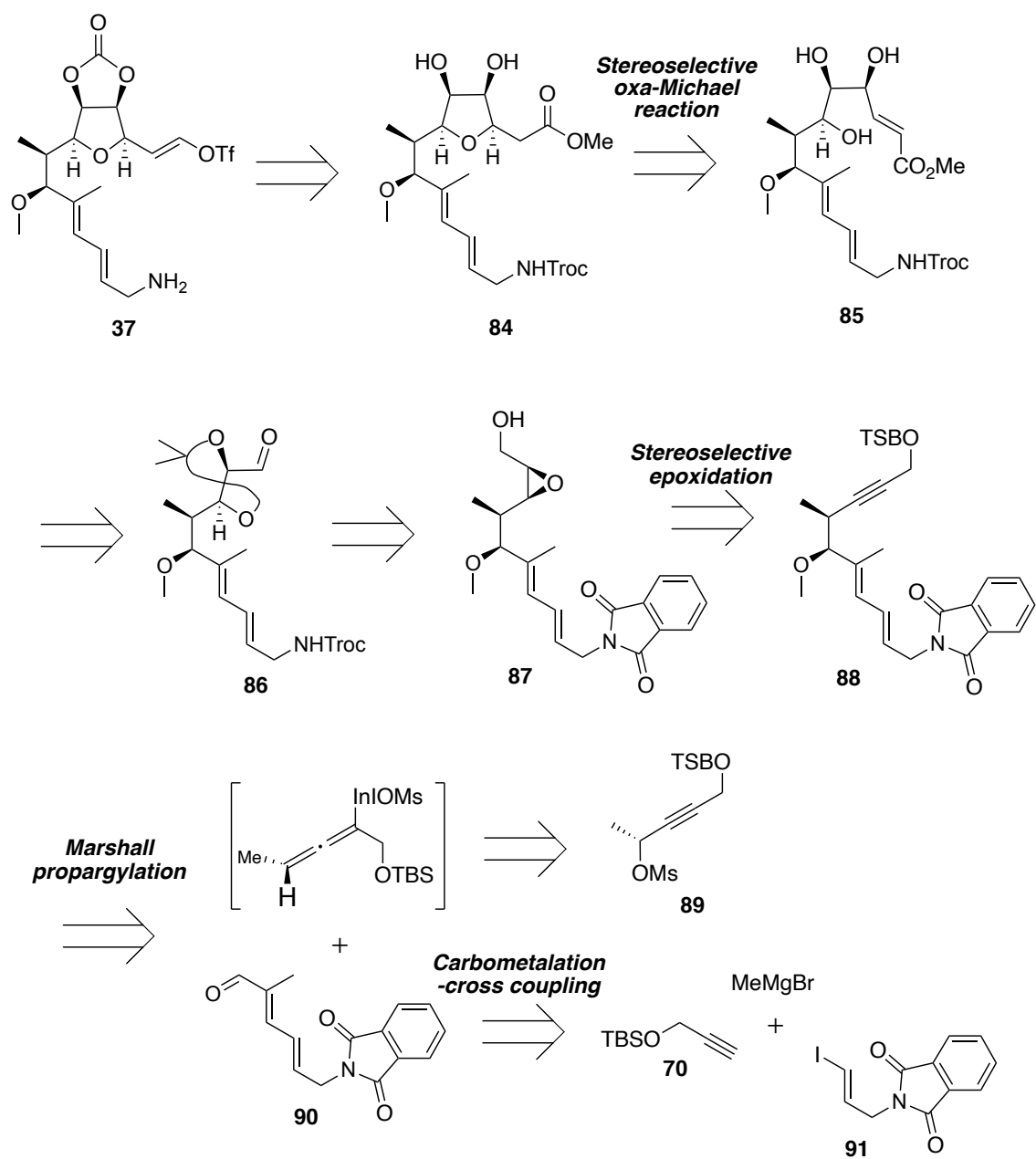
Scheme 16 ジヒドロピランの構築の推定反応機構

II-5 テトラヒドロフランフラグメントの合成

II-5-1 テトラヒドロフランフラグメント **37** の逆合成解析

Nicolaou らのテトラヒドロフランの構築は立体選択的エポキシ化反応を駆使することで効率的な反面、合成終盤のオレフィン形成の際の幾何選択性が中程度であり、また酸化還元反応を多用することで工程数が嵩んでいる。そこでピリドンフラグメントで構築した三置換オレフィン含有 *E,E*-ジエンの合成法を応用することで短工程かつ幾何選択的に合成できるものと期待し、以下にテトラヒドロフラン **37** の逆合成解析を立案した (Scheme 17)。

テトラヒドロフランフラグメント **37** はエステル **84** よりビニルトリフレート⁴³⁾の調製と保護基の変換を行うことで得られるものとし、テトラヒドロフラン環はアクリレート **85** に対して立体選択的な分子内 oxa-Michael 反応で構築できるものとした。**85** はアルデヒド **86** に対して立体選択的な 1,2-付加反応により導けるものとし、**86** はアセチレン **88** より立体選択的なエポキシ化、位置選択的エポキシドの開環を経由することで得られるものとした。**88** に含まれる二つの不斉炭素はキラルなメシラート **89** から調製可能なキラルアレニル試薬と **90** との *anti* 選択的な Marshall プロパルギル化反応⁴³⁾によって構築できるものとし、三置換オレフィン含有 *EE* ジエン **90** はピリドンフラグメント同様のカルボメタル化とクロスカップリングを連続的に行うことで効率的に供給可能と考えた。

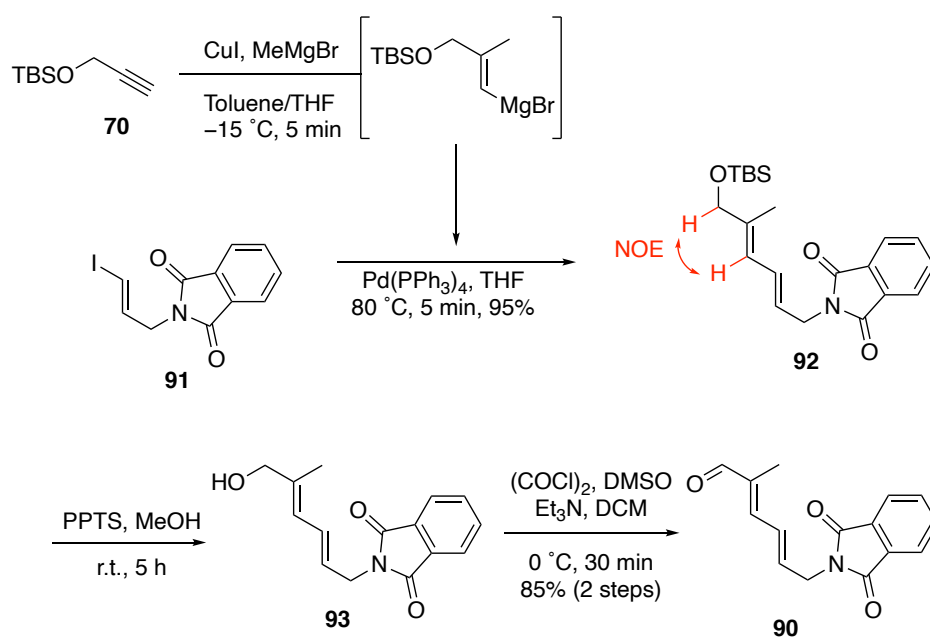


Scheme 17 テトラヒドロフランフラグメント **37** の逆合成解析

そこで初めに三置換オレフィン含有 *EE*-ジエン **90** の合成に着手した。

II-5-2 三置換オレフィン含有 *E,E*-ジエン **90** の合成

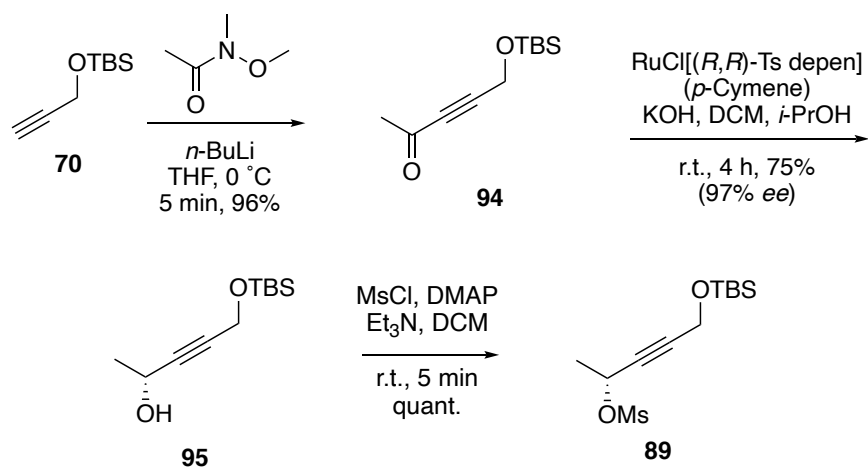
ピリドンフラグメントと同様の手法を用いて幾何選択的なジエンの構築に取り組んだ (**Scheme 18**)。TBS 基で保護されたプロパルギルアルコール **70** に対して CuI、MeMgBr を用いてカルボメタル化反応を行い、ビニルマグネシウム中間体を調製し、別途調製したビニルヨウ素 **91**⁴⁴⁾ との 0 価 Pd 触媒存在化、熊田クロスカップリング反応を行うことで、ジエン **92** を高収率で得た。また三置換オレフィンの幾何選択性は NOE 相関が確認できたことから、*E* 選択的に構築したことを確認した。続いて第一級水酸基の TBS 基を除去と酸化反応を行うことで、三置換オレフィン含有 *EE*-ジエン **90** を合成した。



Scheme 18 三置換オレフィン含有 *EE*-ジエン **90** の合成

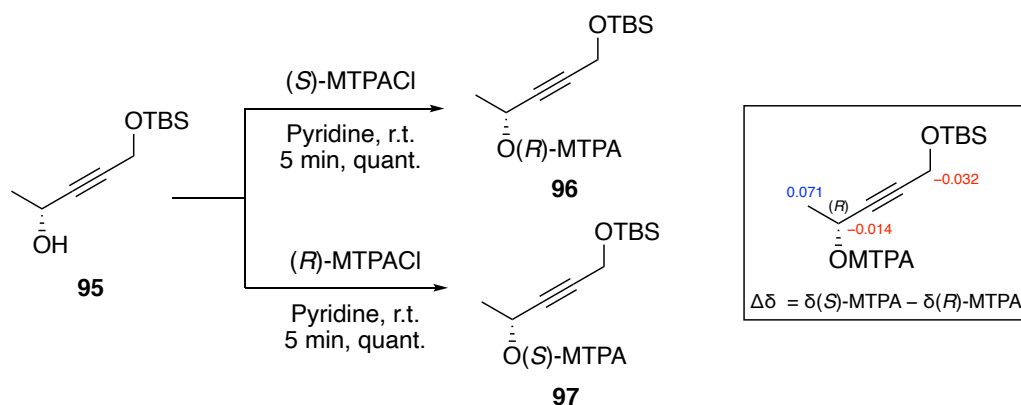
II-5-3 キラルなメシラート **89** の合成

テトラヒドロフランフラグメントの立体構築の起点となる Marshall プロパルギル化反応に用いるキラルなメシラート **89** の合成に着手した (Scheme 19)。70 を出発物質とし、Weinreb ケトン合成法⁴⁵⁾を用いてアルキン末端にメチルケトンを導入し、野依不斉水素移動反応を用いて立体選択的にプロパルギルアルコール **95** を得た。続いて生じた第二級水酸基のメシル化により **89** を得た。



Scheme 19 メシラート **89** の合成

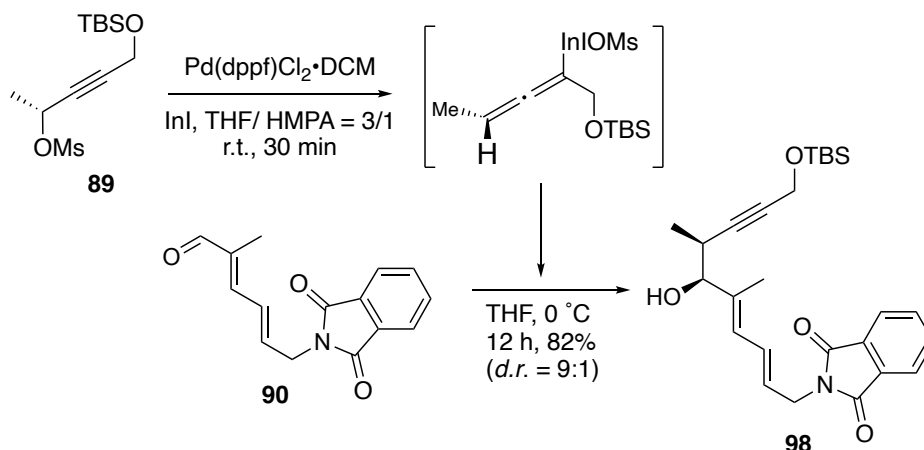
野依不斉水素移動反応によって生じた第二級水酸基の立体が R であることは改良 Mosher 法⁴⁵⁾を用いて決定した (Scheme 20)。また誘導化した MTPA エステル **96**、**97** のジアステレオ比より **95** の光学純度は 97% ee と算出した。これによりキラルなメシラート **89** の合成を達成した。



Scheme 20 改良 Mosher 法

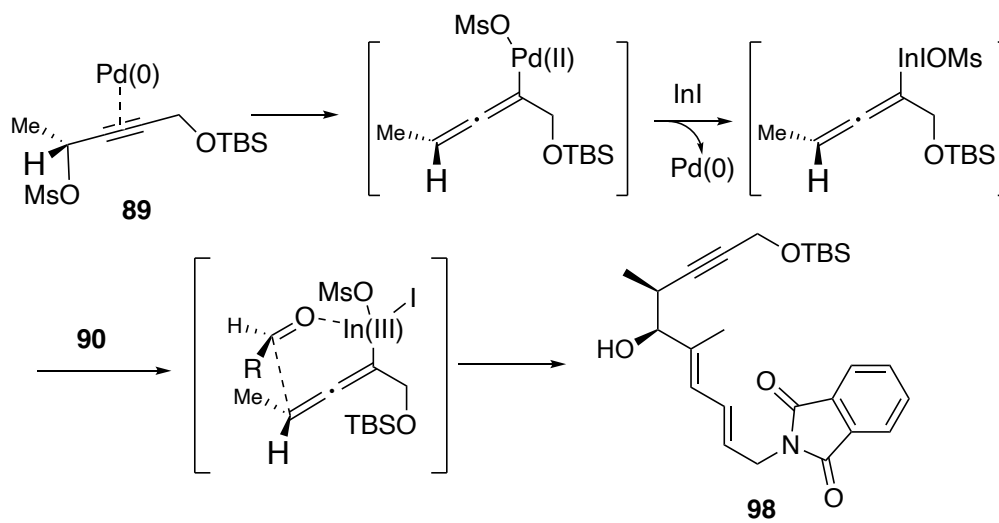
II-5-4 Anti 選択的 Marshall プロパルギル化反応の検討

次に *Anti* 選択的な付加反応を取り組んだ (Scheme 21)。キラルなメシラート **89** に対して Pd 触媒存在下 InI を用いキラルアレニル試薬を調製し、アルデヒド **90** に作用させることで付加体 **98** が収率 82%、ジアステレオ比 9:1 で得られた。



Scheme 21 Marshall プロパルギル化反応

本反応のメカニズムと立体選択性は次のように考察している (Scheme 22)。Pd(dppf)Cl₂·DCM から 0 価 Pd を調製し、**89** のアルキンに配位しメシル基のアンチペリプラナー配座の際に、アレニルパラジウム種を生成し、InI とのトランスメタル化が進行し、0 価 Pd の再生を伴いながらアレニルインジウムを生成しているものと考えられる。調製したアレニルインジウムに対してアルデヒド **90** を作用させた際には In とアルデヒドのキレート形成し、アレニル試薬のメチル基とアルデヒドのアルキル基間での立体反発を避けるようなキレーションコントロールで *anti* 選択的な付加反応が進行したものと考えられる。また一般的に極性溶媒を用いることで溶媒和によりキレート形成を阻害することが知られているが、比較的低極性な THF 溶媒でアレニル試薬を調製した条件では、0 °C では付加反応が進行せず、室温へ昇温することで収率は 55%ジアステレオ比 3.5:1 で **98** を与えた。予想に反して極性溶媒を添加しないことで反応性が低下し、昇温することで速度論的に優位な生成物の選択性が低下したものと考えられる。

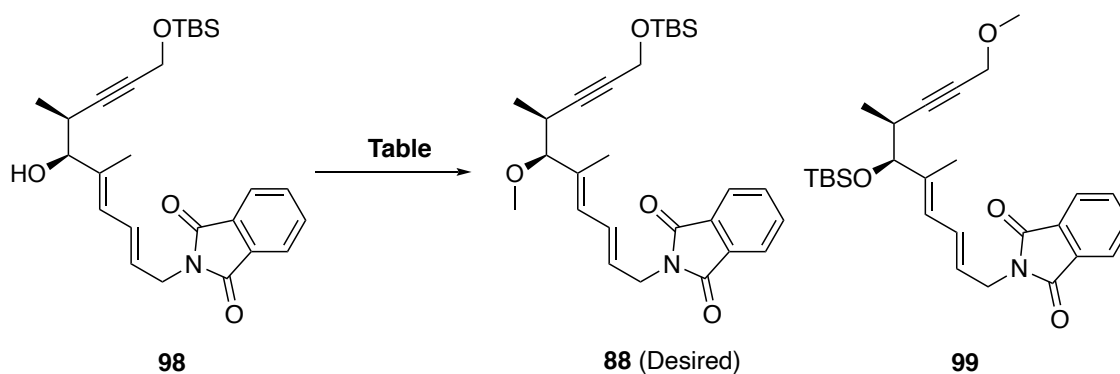


Scheme 22 Marshall プロパルギル化反応のメカニズムと立体選択性

II-5-5 アルデヒド **86** の合成

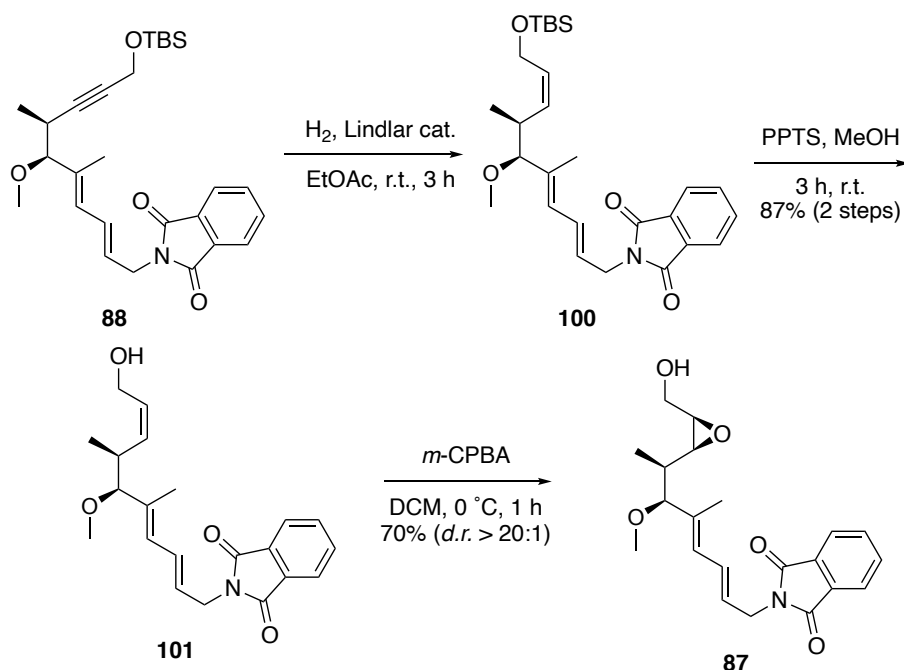
Marshall プロパルギル化反応で得たアリルアルコール **98** のメチルエーテル化を検討した (Table 10)。初めに NaH と MeI を用いた条件で反応を試みたところ基質が分解する結果となった (Entry 1)。そこでさらに反応性の高いメチル化剤である Me₂SO₄ や MeOTf を用いた条件においても同様に基質が分解する結果となった (Entry 2,3)。Entry 4 では塩基性を低減した 2,6-Di-*t*-butylpyridine を用いた条件で行ったところ、所望の **88** と TBS 基が転位した後に第一級水酸基がメチルエーテル化された **99** がそれぞれ少量得られた。Entry 1-4 のメチルエーテル化では塩基性条件下での基質の不安定さが問題であったため、Entry 5 では酸性条件行える Meerwein 試薬⁴⁷⁾を用いた際に **88** が選択的に得られ、収率を改善した。

Table 10 アリルアルコール **98** のメチルエーテル化の検討



Entry	Conditions	Result
1	MeI, NaH, THF, 0 °C, 5 min	Decomposed
2	Me ₂ SO ₄ , NaH, THF, 0 °C, 5 min	Decomposed
3	MeOTf, NaH, THF, 0 °C, 5 min	Decomposed
4	MeOTf, 2,6-Di- <i>t</i> -butylpyridine, DCM, r.t., 12 h	88 : 19%, 99 : 27%
5	Me ₃ O•BF ₄ , Proton sponge, DCM, r.t., 12 h	88 : 82%

次に得られたメチルエーテル **88** から立体選択的なエポキシドの構築を行った (Scheme 23)。**88** のアルキンに対して Lindlar 触媒⁴⁸⁾を用いて水素添加反応を行い、*Z* オレフィンへと導いた後に、PPTS を用いて TBS 基を除去することでアリルアルコール **101** を得た。続いて *Z* オレフィンの位置・立体選択的なエポキシ化反応を行ったところ、ジアステレオ選択的に **87** が得られた。



Scheme 23 エポキシド **87** の合成

101 のエポキシ化反応の位置・立体選択性は *m*-CPBA がアリルアルコールとの水素結合を介して上面から *Z* オレフィンに対してエポキシ化が進行することで所望のエポキシドが優先して生成したものと考えられる (Fig 8)³¹⁾。

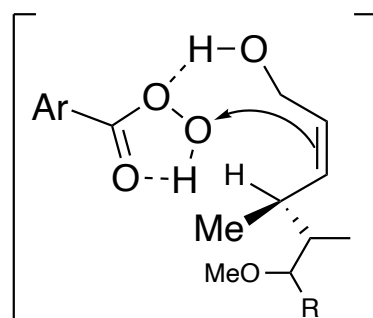
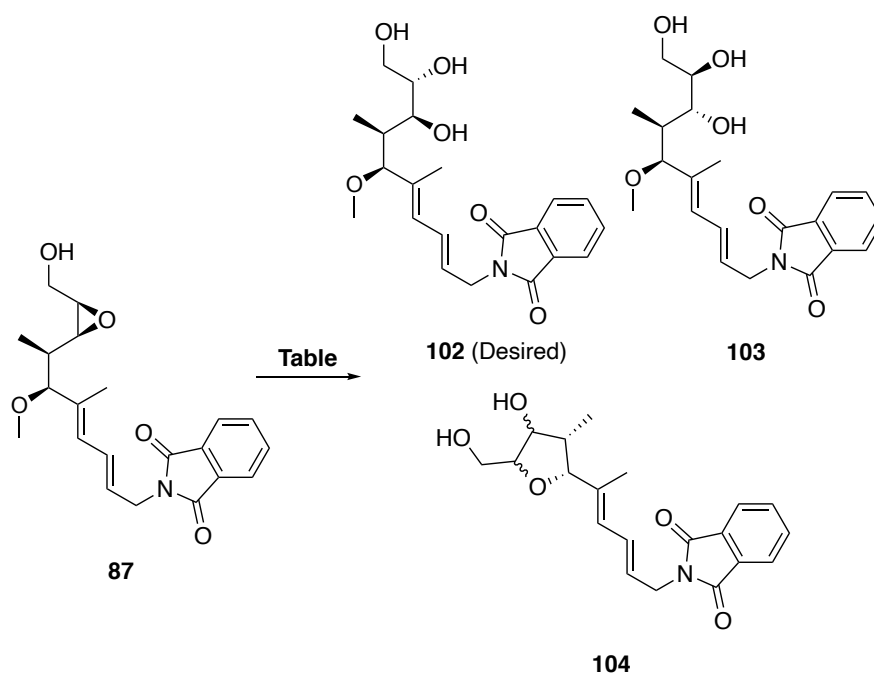


Fig. 8 位置・立体選択的エポキシ化の遷移状態

続いて合成したエポキシド **87** からエポキシドの位置選択的開環を検討した。

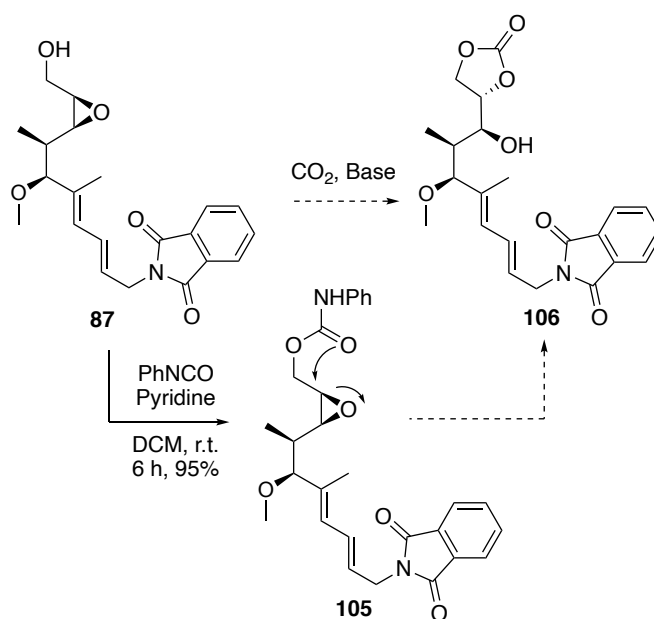
初めに酸性水溶液を用いた直接的なエポキシドの開環を検討した (Table 11)。Entry 1 では **87** に対して過塩素酸を用いたところ、メトキシ基の脱離を伴いながら、環化した **104** が 1.6:1 のジアステレオ混合物として得られた (Entry 1)。Entry 2 では酸性を低減した硫酸を用いた際はメトキシ基の脱離を押さえ、トリオール **102** と **103** のジアステレオ混合物として得た (*d.r.* = 1.2:1)。これらの結果から **87** に対する酸性水溶液を用いた直接的な水の付加反応は位置選択性が発現しなかった。

Table 11 エポキシド **87** の位置選択的な開環の検討-1



Entry	Conditions	Result
1	60% HClO ₄ , MeCN, H ₂ O, r.t., 3 h	104 : 66% (<i>d.r.</i> = 1.6:1)
2	H ₂ SO ₄ , THF, H ₂ O, r.t., 12 h	102, 103 : 81% (<i>d.r.</i> = 1.2:1)

そこで第一級水酸基を利用した位置選択的エポキシドの開環を検討することとした (**Scheme 24**)。Sopena らはエポキシアルコールに対して二酸化炭素ガス雰囲気下塩基を作用させることでエポキシの位置選択的な開環を経て一工程で環状カーボネートを構築している⁴⁹⁾。また Roush らはエポキシアルコールに対して PhNCO を作用させることで得られるフェニルカーバメートに酸性条件で位置選択的にエポキシドへの付加反応を行うことで段階的に環状カーボネートを構築する手法を報告している⁵⁰⁾。

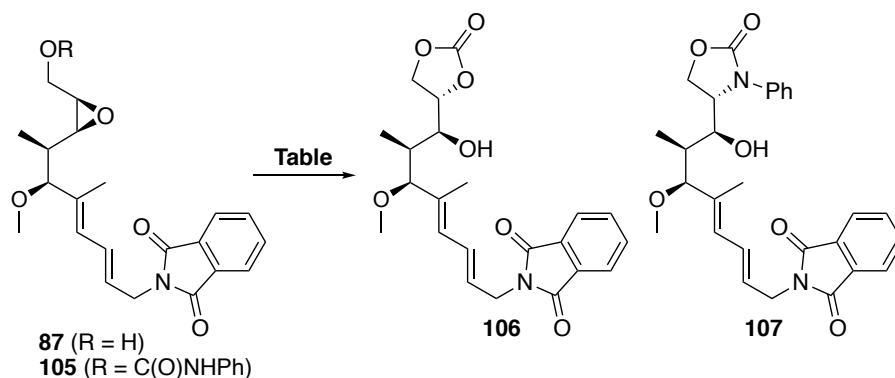


Scheme 24 位置選択的エポキシドの開環

これらの手法を参考に検討を開始した (**Table 12**)。Entry 1-3 では **87** に対して二酸化炭素雰囲気下、塩基を有機塩基である TBD や DBU また無機塩基である K_2CO_3 を用いた条件で試みたが一切反応は進行せず、原料回収のみの結果となった。そこで、フェニルカーバメート **105** に対してルイス酸である Et_2ClAl や $BF_3 \cdot OEt_2$ を用いた際には基質が分解し、目的の **106** は得られなかった (Entry 4-6)。そこで、ブレンステッド酸である硫酸水溶液を用いた条件において所望の環状カーボネート **106** とフェニルカーバメートの窒素原子からエポキシドへ付加したオキサゾリジノン **107** が 2:1 の混合物で得た (Entry 7)。また同じくブレンステッド酸の過塩素酸を用いた条件では基質が分解する結果を与えた (Entry 8)。以上の検討から

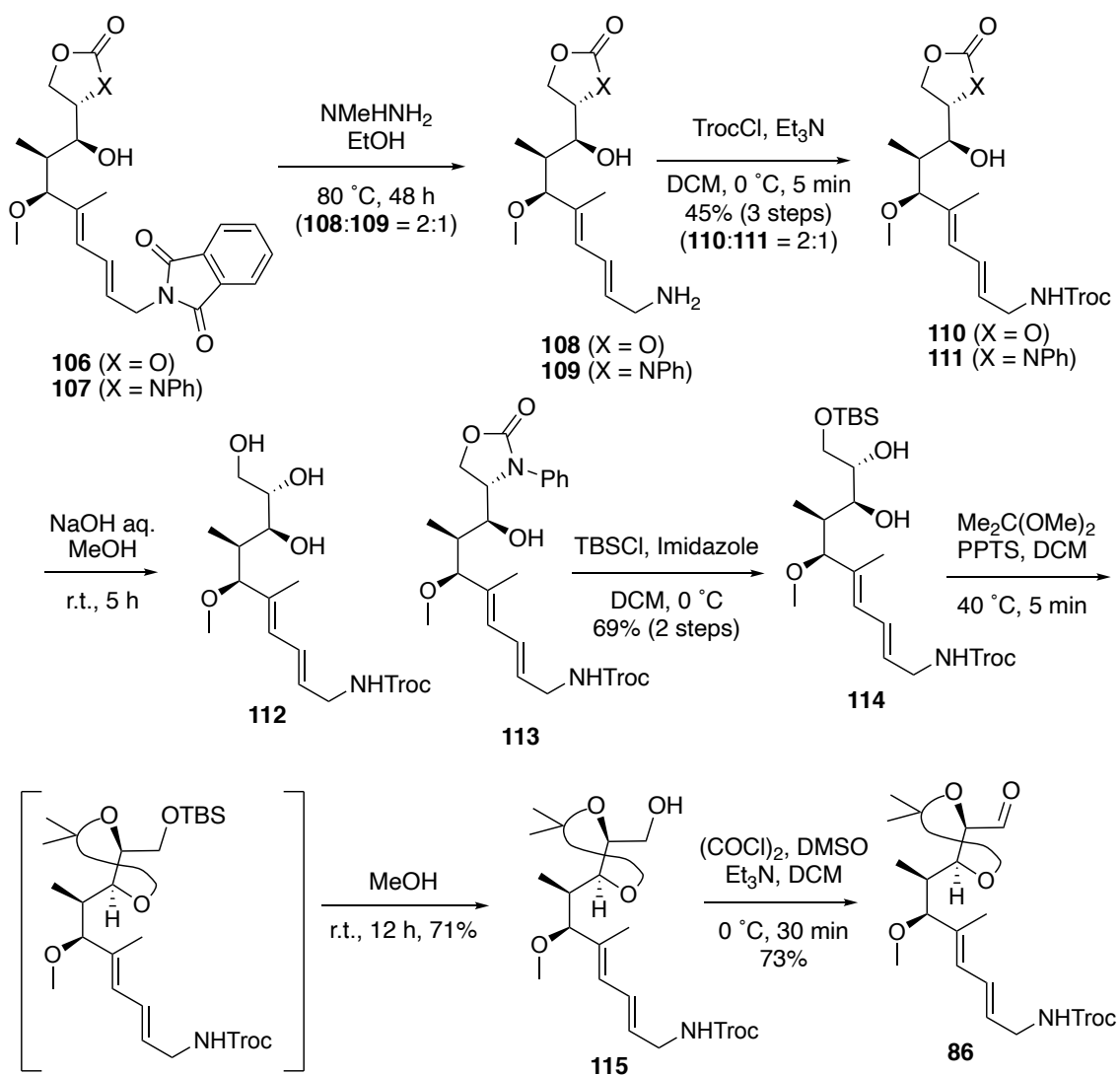
Entry 7 において付加の選択性が低いものの所望の **106** を与える条件を見出した。

Table 12 エポキシド **87** の位置選択的な開環の検討-2



Entry	Substrate	Conditions	Result
1	87	CO ₂ , TBD, Acetone, r.t. 24 h	No reaction
2	87	CO ₂ , DBU, Acetone, r.t. 24 h	No reaction
3	87	CO ₂ , K ₂ CO ₃ , Toluene, r.t. 24 h	No reaction
4	105	Et ₂ ClAl, Et ₂ O, 0 °C, 30 min	Decomposed
5	105	BF ₃ •OEt ₂ , Et ₂ O, 0 °C, 30 min	Decomposed
6	105	BF ₃ •OEt ₂ , THF, 0 °C, 30 min	Decomposed
7	105	H ₂ SO ₄ , THF, H ₂ O, r.t. 48 h	106, 107 (2:1) : ca. 72%
8	105	60% HClO ₄ , MeCN, H ₂ O, 30 min	Decomposed

以下にアルデヒド **86** の合成について詳細を述べる (**Scheme 25**)。メチルヒドラジンを用いてフタロイル基を除去した後に、TrocCl を作用させ **110** と **111** の混合物を得た。続いて環状カーボネート選択的に加水分解した後生じたトリオールの一級水酸基選択的な TBS 化を行うことで、**114** を合成した。最後に One pot でジオールにアセトニド基の導入と、TBS 基の除去を行い **115** へ導いた後に、Swern 酸化³²⁾を行うことで、アルデヒド **86** を得た。



Scheme 25 アルデヒド **86** の合成

II-5-6 立体選択的ビニル基の 1,2-付加反応の検討

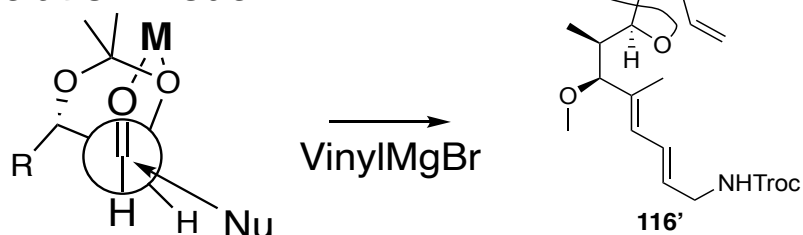
テトラヒドロフランフラグメントが有する 6 つの不斉炭素のうち、前項で述べたアルデヒド **86** の構築までに、4 つの不斉炭素を立体選択的に構築した。次に **86** のアルデヒドへの立体選択的な 1,2-付加反応による、5 つ目の不斉炭素構築の検討を行った (Table 13)。初めに vinyl MgBr を用いたところビニル付加体 **116** が少量生成し (15%、*d.r.* = 1.3:4)、同時にグリニャール試薬が還元剤として働きアルコール体 **115** が得られ、還元反応と競合する結果となった (Entry 1)。またビニル基の求核剤として tetravinyl stanane と *n*-BuLi から調製した vinyl Li を用いた際は還元反応を抑制し、**116** がジアステレオ比およそ 6.2:1 で得られた (Entry 2)。興味深いことに、Entry 1、2 の条件で立体選択性が逆転した結果が得られ、求核剤の金属によって付加する際の遷移状態が異なることが示唆された。Entry 2 では調製した vinyl Li を基質に対して一気に加えた条件を用いているが、滴下した条件 (Entry 3)や vinyl Li に対して基質を加える条件 (Entry 4)では目的の **116** は少量観測されるのみとなった。Entry 5 では添加剤として HMPA を用いた条件では反応性が向上し、収率 65%、ジアステレオ比 20:1 以上で **116** が得られた。

α 位に酸素原子を有するアルデヒド **86** に対する 1,2-付加反応の立体選択性の考察は以下に示す (Fig. 9)。ルイス酸性を有する vinyl MgBr を用いた際は Mg がカルボニル基と隣接する酸素原子間で二座配位し、キレーションモデルで反応が進行することで **116'** の生成が優先したと考えられる。一方、vinyl Li を用いた際は polar Felkin Anh モデルで反応が進行することで **116** の生成が優先したものと考えられる。

Table 13 立体選択的なビニル基の1,2-付加の検討

Entry	Conditions	Method	Result
1	VinylMgBr, Et ₂ O 0 °C, 30 min	One shot	116 : 15% (<i>d.r.</i> = 1:3.4), 115 : 29%
2	Tetravinylstannane, <i>n</i> -BuLi, THF, -78 °C, 45 min	One shot	116 : 23%
3	Tetravinylstannane, <i>n</i> -BuLi, THF, -78 °C, 45 min	Slow addition	116 : Trace
4	Tetravinylstannane, <i>n</i> -BuLi, THF, -78 °C, 45 min	Reverse	116 : Trace
5	Tetravinylstannane, <i>n</i> -BuLi THF/HMPA, -78 °C, 45 min	One shot	116 : 65% (<i>d.r.</i> > 20:1)

Chelation model



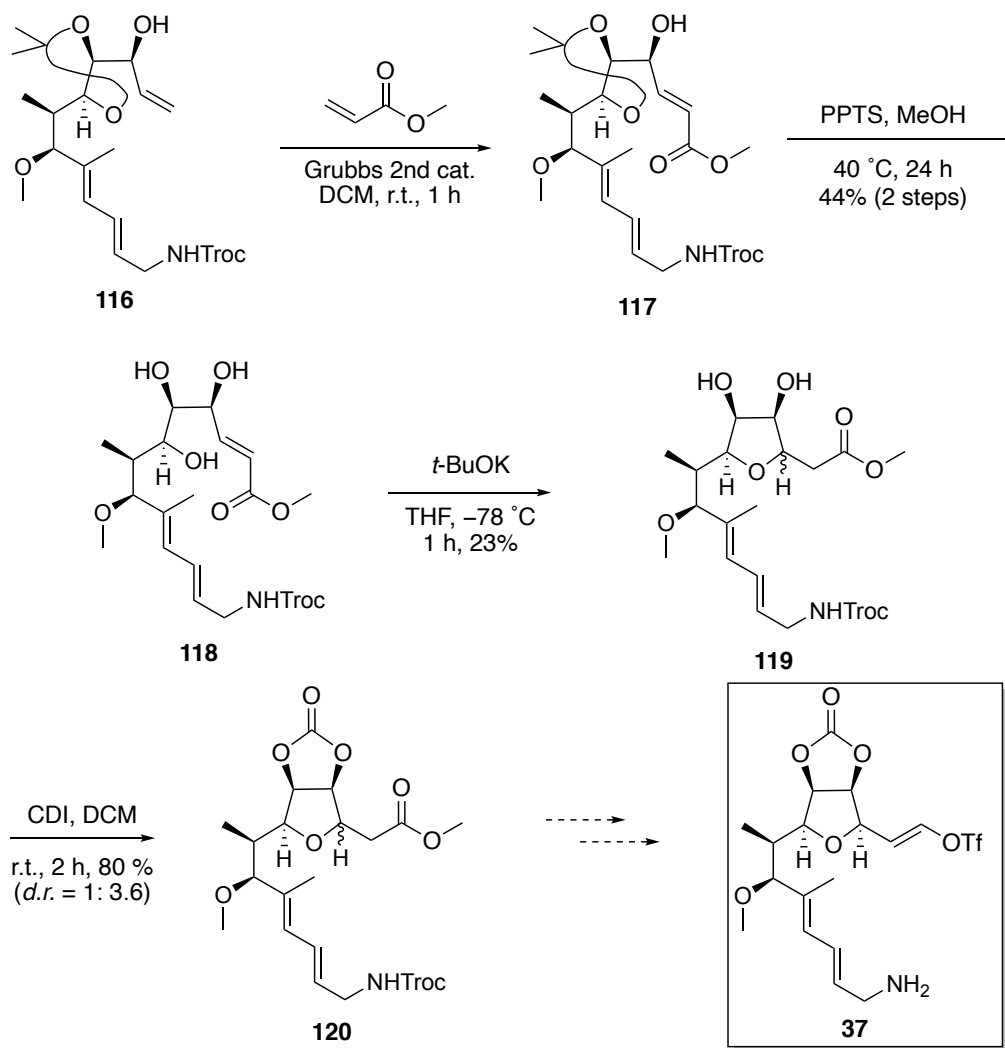
Polar Felkin Anh-model



Fig 9 ビニル基の1,2-付加反応の立体選択性

II-5-7 テトラヒドロフラン環の構築

立体選択的に合成した **116** に対してテトラヒドロフランフラグメント合成に向けて最後の骨格変換を行った (Scheme 26)。 **116** の *exo*-オレフィンに対して Grubbs 第二世代触媒⁵¹⁾存在下 methyl acrylate との交差メタセシス反応を行いアクリレート **117** を合成した後に、アセトニド基の除去を行いトリオール **118** へと導き、最後に塩基性条件下 oxa-Michael 反応によってテトラヒドロフラン環の形成し、テトラヒドロフラン環上のジオールに carbonyl diimidazole (CDI)を用いて環状カーボネートを導入することでジアステレオ混合物 **120** を合成した (*d.r.* = 1:3.6)。以上によりテトラヒドロフランフラグメント **37** の基本骨格の構築を達成した。

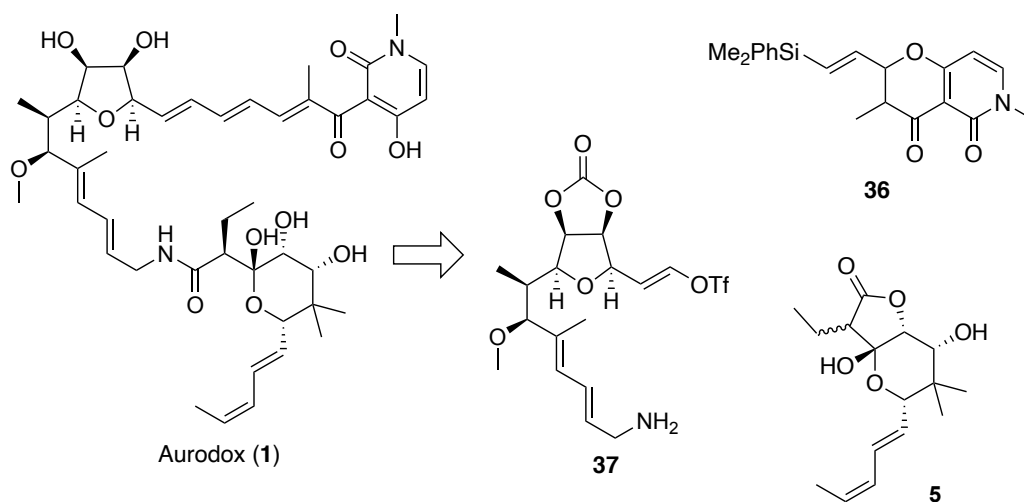


Scheme 26 テトラヒドロフラン環の構築

II-6 総括

近年、大村智記念研究所にて新たな抗感染症薬作用メカニズムとして注目されるⅢ型分泌装置阻害活性 (T3SS)を有する薬剤のスクリーニングを実施した結果、aurodox が *in vitro*、*in vivo* 共に優れた生物活性を示したことを見出した。そこで aurodox を T3SS 阻害剤として期待し、構造活性相関解明を目的に全合成研究に着手した。

構造活性相関解明を目的とした多様な誘導体合成を視野に入れた収束的な合成経路で合成戦略を設計し、aurodox の特徴的な構造である①ヘミアセタール、②ピリドンと③テトラヒドロフランを分割した3つのフラグメントを設定し、それぞれ逆合成解析を立案した。

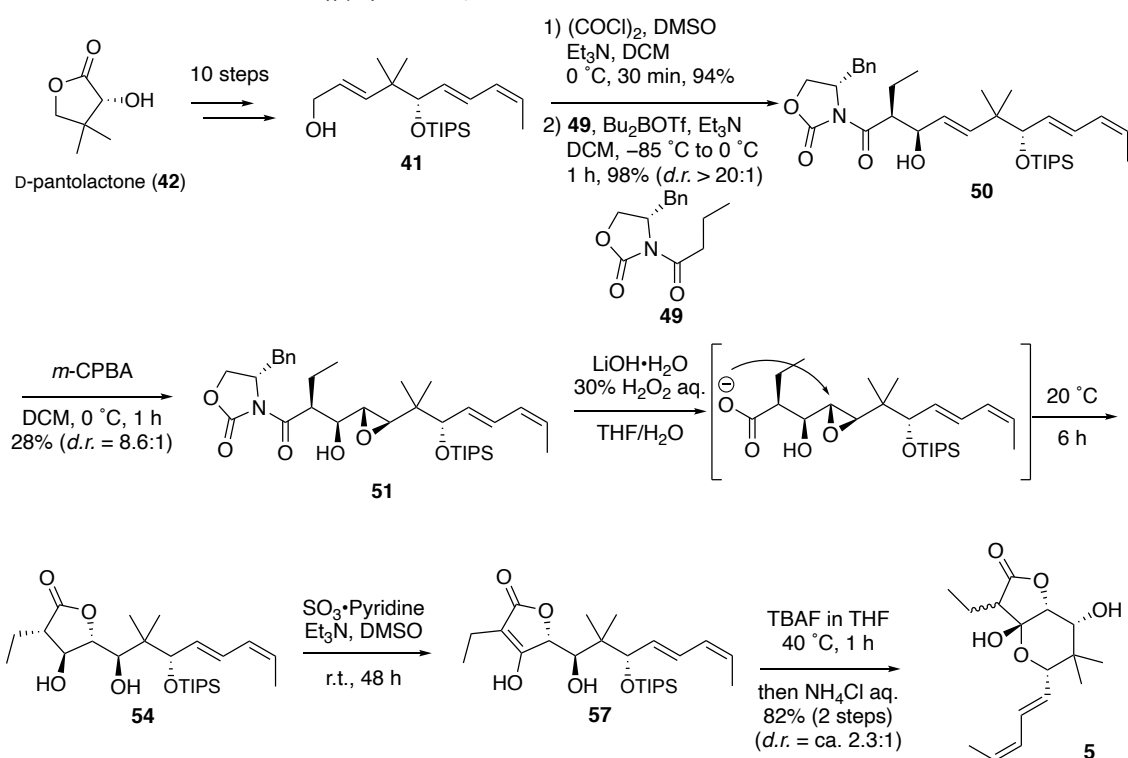


Scheme 27 Aurodox の収束的全合成戦略

筆者はそれぞれのフラグメントの合成に着手し、基本骨格の構築法を確立し、以下に①～③の合成まとめる。

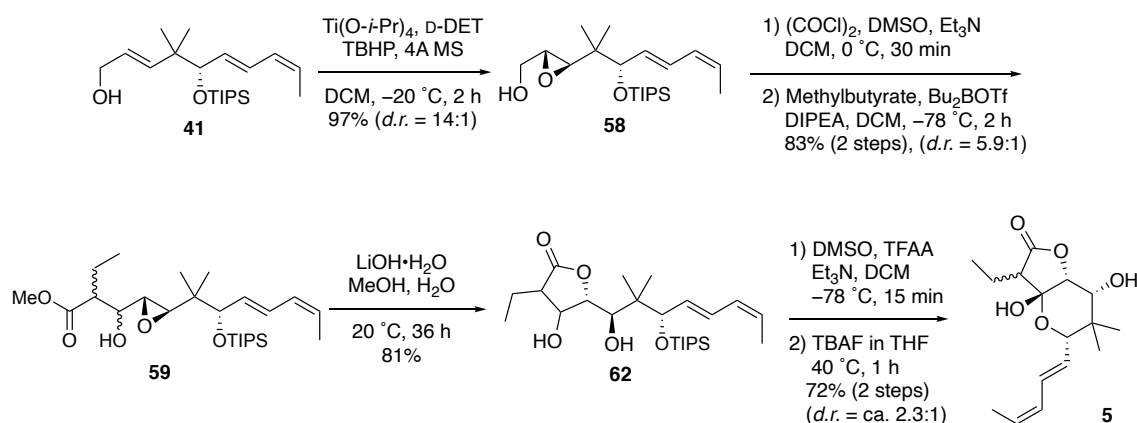
①第一世代ヘミアセタールラクトンの合成を **Scheme 28** に示す。D-pantolactone (**42**)をキラルな出発原料とし、Wittig 反応、Horner-Wadsworth-Emmons 反応を含む三度のオレフィン形成反応を経てトリオレフィン **41** を合成した。**41** の第一級水産基に対して Swern 酸化を行いアルデヒドへとした後に、立体選択的な Evans アルドール反応を行うことで **50** を取得し、生じた第二級水酸基の立体を利用した立体選択的なエポキシ化を検討

したところ、*m*-CPBA を用いた条件において低収率ながら、所望の鎖状エポキシド **51** を構築した。続いてオキサゾリジノン部位の加水分解によって生じたカルボキシラートの分子内エポキシドへの付加反応が進行することで5員環ラク톤を構築し、位置選択的な第二級水酸基の酸化反応を行うことで、エノール **57** を調製した。最後に TIPS 基の除去を行い、ケトエノール互変異性を経由しヘミアセタール環化させることでヘミアセタールラクトン **5** を構築した。



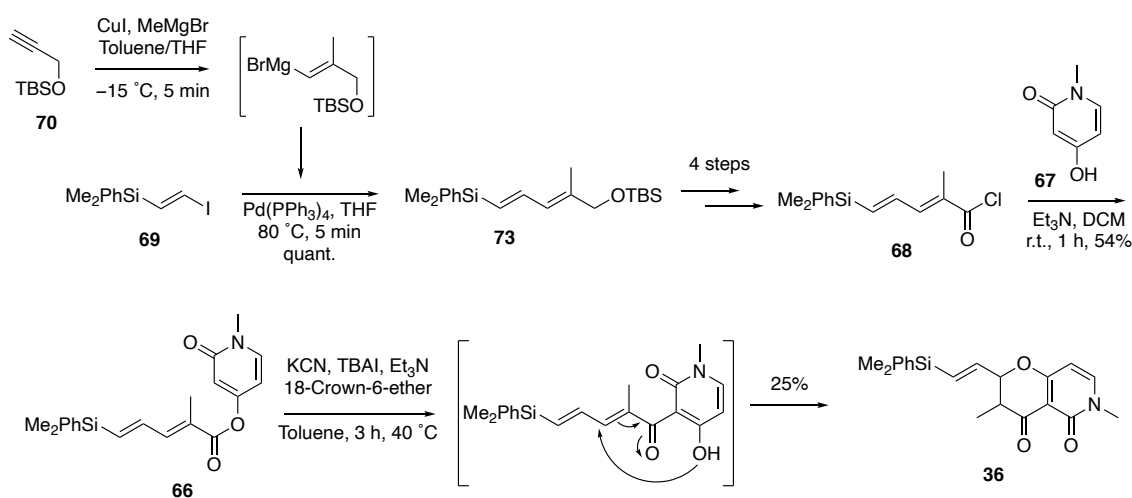
Scheme 28 第一世代ヘミアセタールラクトン **5** の合成

第一世代ヘミアセタールラクトン **5** の合成において、**50** の立体選択的エポキシ化が低収率な点と **54** の位置選択的な酸化反応は容易にエノール **57** へと異性化することでエチル基の立体を消失させる点を踏まえて再度 **5** の合成経路を見直し、最適化を行った (**Scheme 29**)。合成中間体であるトリオレフィン **41** に対して Sharpless 不斉エポキシ化を行い、立体選択的かつ高収率でエポキシド **58** を得た後に、Swern 酸化、methyl butyrate とのアルドール反応を経て **59** を導いた。その後は第一世代同様の手法を用いて DMSO 酸化、TIPS 基の除去を行うことで、ヘミアセタールラクトン **5** を構築した。



Scheme 29 第二世代ヘミアセタールラクトン **5** の合成

②ピリドンフラグメントの合成を **Scheme 30** に示す。初めに三置換オレフィン含有 *EE*-ジエンの構築を検討した。TBS で保護されたプロパルギルアルコール **70** に対して CuI と MeMgBr を用いた *Syn* 選択的なカルボメタル化反応によりビニルマグネシウム中間体を調製し、別途調製したビニルヨウ素 **69** との熊田クロスカップリングを行うことで、*E* 選択的に三置換オレフィン含有 *EE*-ジエン **73** を構築した。TBS 基で保護された第一級水酸基を酸塩化物へと変換し、別途調製した 4-hydroxy-2-pyridone (**67**) とのエステル化および KCN を用いた Fries 転位反応と oxa-Michael 反応のカスケード反応を行うことでジヒドロピランを形成し、テトラヒドロフランフラグメント **36** の合成を達成した。

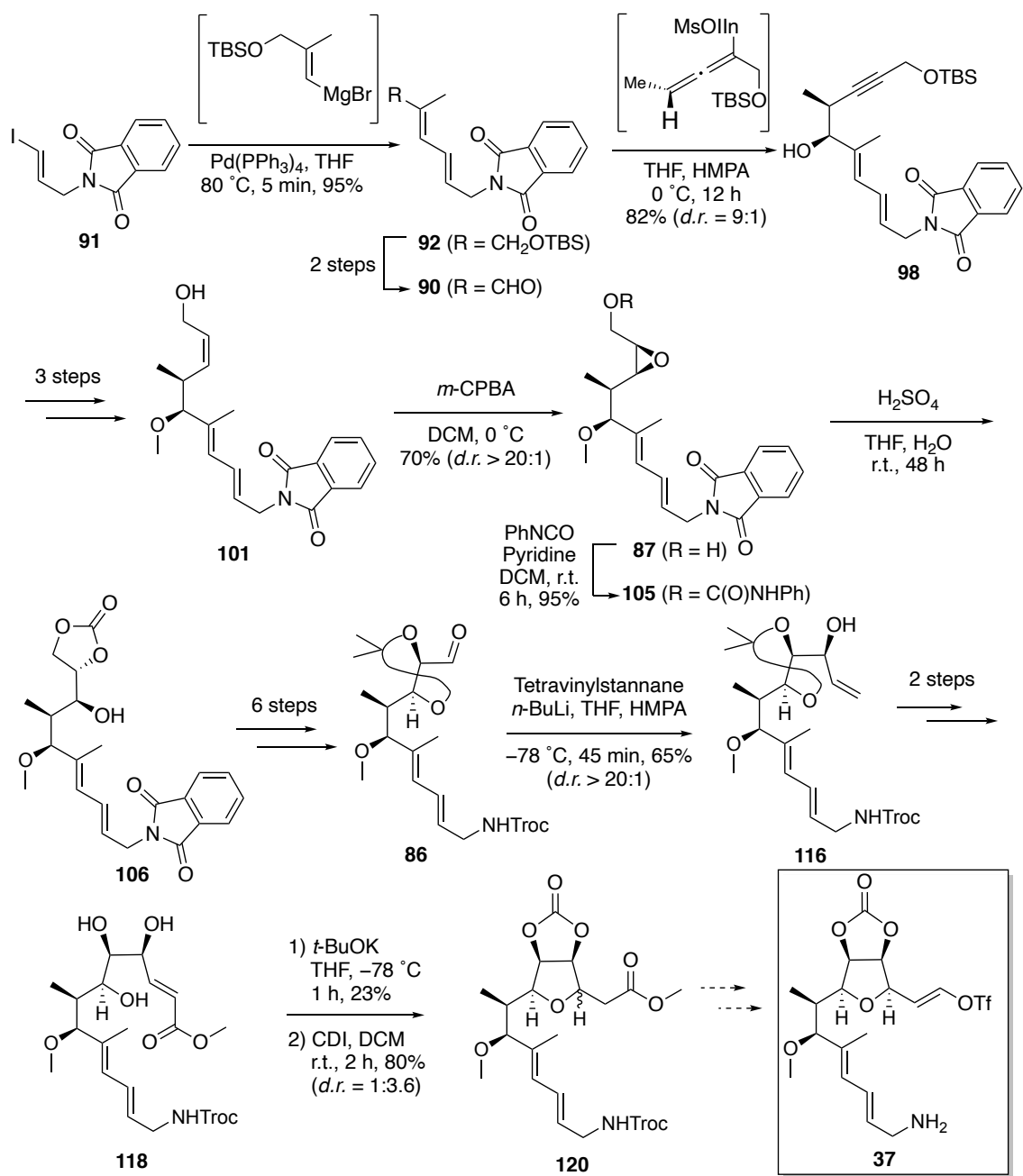


Scheme 30 ピリドンフラグメント **36** の合成

③テトラヒドロフランフラグメントの合成について **Scheme 31** に示す。ピリドンフラグメント同様に調製したビニルマグネシウム中間体に対してビニルヨウ素との熊田クロスカップリングを行い、*EE*-ジエンを構築した後に、キラルアレニル試薬との Marshall プロパルギル化反応により **98** を合成した。その種々変換を行い、アリルアルコール **101** へと導いた後に *m*-CPBA を用いた立体選択的エポキシ化と位置選択的エポキシドの開環を行うことで **106** を構築した。さらに官能基変換を行い、アルデヒド **86** を調製し、polar Felkin-Anh モデルで vinyl Li を付加させることで立体選択的に **116** を構築し、交差メタセシス反応を経て **118** を合成した。最後に塩基性条件下 oxa-Michael 反応を行うことで、テトラヒドロフラン環を形成し、テトラヒドロフランフラグメントの基本骨格の構築を達成した。

以上により各フラグメントの基本骨格の構築法を確立した。

今後、全合成戦略に従ったアリルアミン **37** とヘミアセタールラクトン **5** によるエステルアミド交換反応に続く、ビニルトリフレートとビニルシラン **36** による檜山クロスカップリングで炭素骨格を構築し、aurodox 類特有の平衡反応を利用した retro oxa-Michael 反応によって、トリエン部分を構築し、aurodox の全合成が達成できるものと期待している。



Scheme 31 テトラヒドロフランフラグメント **37** の基本骨格構築

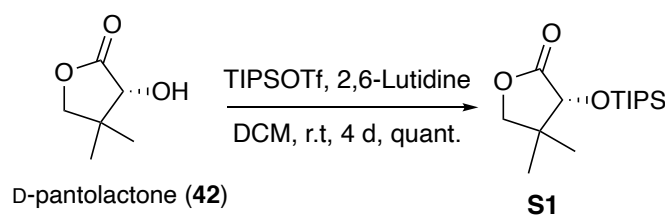
III 実験項

1. 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 60 N, spherical neutral, 0.040-0.050 mm, Cat.-No. 37563-84). ^1H NMR spectra were recorded at 500 MHz and ^{13}C NMR spectra were recorded at 125 MHz on JEOL ECA-500. The chemical shifts are expressed in downfield from internal solvent peak CDCl_3 (7.26 ppm, ^1H NMR and 77.16 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), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), br (broad). The All infrared spectra were measured on a JASCO FT/IR-4600 spectrometer. High and low solution mass spectra (HRMS and LRMS) were measured on JEOL JMS-T100LP, JMS-AX505HA. Optical rotations were measured by JASCO P-2200 polarimeter.

2. Experimental Procedures and Compounds Characterization

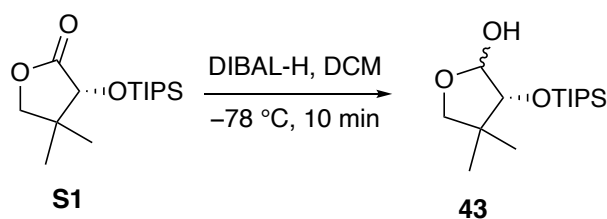
(*R*)-4,4-Dimethyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)dihydrofuran-2(3*H*)-one (S1)



To a stirred solution of **42** (5.05 g, 38.8 mmol) in DCM (38.8 mL) was added 2,6-lutidine (26.6 mL, 233 mmol) and TIPSOTf (31.2 mL, 116 mmol) at 0 °C under N_2 atmosphere. The stirring mixture was allowed warm to room temperature and stirred for 4 days. The reaction mixture was then quenched with MeOH (4.70 mL), and stirred for 1 h, and quenched with saturated aq. NH_4Cl (100 mL). Resulted two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with DCM (100 mL \times 3). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and

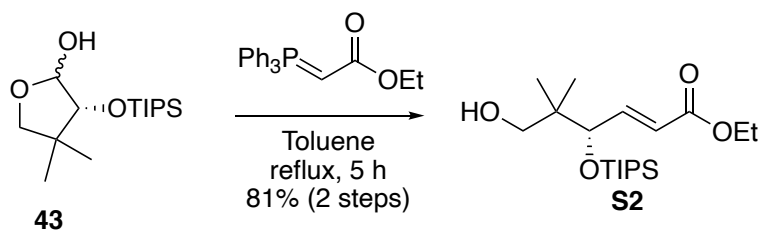
concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 20:1) to afford **S1** (13.9 g, quant.) as a colorless oil; **R_f** = 0.74 (hexane/EtOAc = 2/1); **[α]²⁰_D** +21.2 (*c* 1.00, CHCl₃); **IR (Diamond Prism) (ν cm⁻¹)**: 2938, 2866, 1793, 1658, 1462, 1123, 1008, 876, 831, 677; **¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm)**: 4.17 (s, 1H), 3.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 1.25-1.18 (m, 6H), 1.13-1.05 (m, 21H); **¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm)**: 175.8, 75.7, 41.5, 31.0, 23.3, 19.2, 18.1(3C), 18.0(3C), 12.6(3C); **HRMS-ESI (*m/z*)**: [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₃₀O₃SiNa, 309.1862; found, 309.1854.

(3*R*)-4,4-Dimethyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)tetrahydrofuran-2-ol (43)



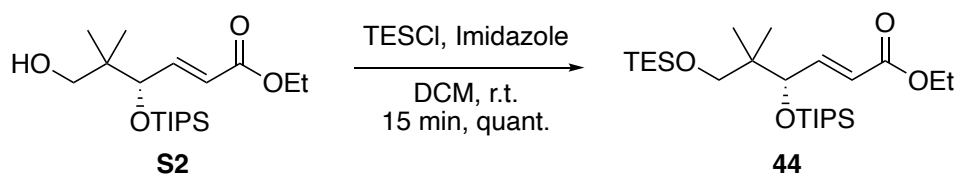
To a stirred solution of **S1** (128 mg, 447 μmol) in DCM (2.24 mL) was slowly added DIBAL-H in DCM (1.0 M, 492 μL, 492 μmol) over 1 min at -78 °C under N₂ atmosphere, and the mixture was stirred for 10 min. The reaction mixture was quenched with Rochell salt aq. (3 mL) and stirred for 2 h. Resulted two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with DCM (3 mL × 3). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product as a colorless. This resulting **43** was used in the next reaction without further purification; **R_f** = 0.59 (hexane/EtOAc = 2/1).

Ethyl (S,E)-6-hydroxy-5,5-dimethyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)hex-2-enoate (S2)



To a stirred solution of **43** in Toluene (894 μL) was added ethyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (234 mg, 671 μmol) at room temperature under N_2 atmosphere. After being stirred at reflux for 5 h, the reaction mixture was cooled to room temperature. The reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 20/1) to afford **S2** (130 mg, 81 %) as a colorless oil; R_f = 0.67 (hexane/EtOAc = 2/1); $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ -9.38 (c 1.00, CH_3Cl); **IR (Diamond Prism)** (ν cm^{-1}): 2942, 2870, 1708, 1462, 1257, 1166, 1038, 876, 820, 673; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 6.94 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.27-4.16 (complex m, 3H), 3.62 (dd, J = 10.9, 4.0 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 10.9, 5.7 Hz, 1H), 2.39 (s, 1H), 1.30 (t, 6.9 Hz, 3H), 1.01 (s, 21H), 0.99 (s, 3H), 0.86 (s, 3H); **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 166.0, 147.7, 122.9, 79.9, 70.2, 60.6, 40.3, 22.1, 20.6, 18.3 (3C), 18.2 (3C), 14.4, 12.8 (3C); **HRMS-ESI (m/z)**: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SiNa}$, 381.2437; found, 381.2426.

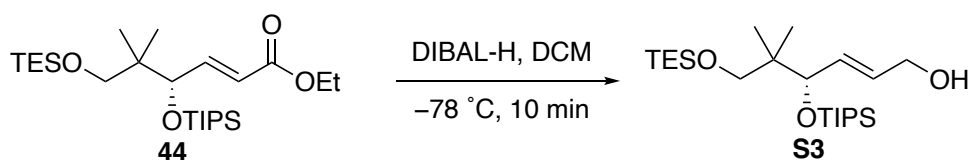
Ethyl (*S,E*)-5,5-dimethyl-6-((triethylsilyl)oxy)-4-((triisopropylsilyl)oxy)hex-2-enoate (44**)**



To a stirred solution of **S2** (2.44 g, 6.81 mmol) in DCM (34.1 mL) was added imidazole (1.39 g, 20.4 mmol) and TESCl (1.70 mL, 10.2 mmol) at room temperature under N_2 atmosphere, and the mixture was stirred for 15 min. The reaction mixture was then quenched with saturated aq. NH_4Cl (50 mL). Resulted two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with DCM (50

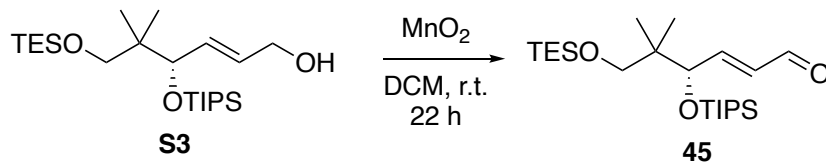
mL \times 3). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 50/1) to afford **44** (3.61 g, quant.) as a colorless oil; **R_f** = 0.71 (hexane/EtOAc = 3/1); **[α]²⁰_D** -1.91 (*c* 1.00, CHCl₃); **IR (Diamond Prism) (ν cm⁻¹)**: 2950, 2870, 1719, 1462, 1254, 1177, 1162, 1085, 1000, 876, 812, 727, 677; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 6.92 (dd, *J* = 15.5, 8.6 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.20-4.16 (m, 2H), 3.42 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.31 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.04 (s, 18H), 0.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.57 (dd, *J* = 15.5, 7.5 Hz, 6H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 166.4, 149.3, 121.9, 76.7, 68.8, 60.4, 41.4, 20.9, 20.4, 18.3 (3C), 18.3 (3C), 14.4, 12.9 (3C), 6.96 (3C), 4.55 (3C); **HRMS-ESI (*m/z*)**: [M+Na]⁺ C₂₅H₅₂O₄Si₂Na, 495.3302; found, 495.3302.

(*S,E*)-5,5-Dimethyl-6-((triethylsilyl)oxy)-4-((triisopropylsilyl)oxy) hex-2-en-1-ol (S3)



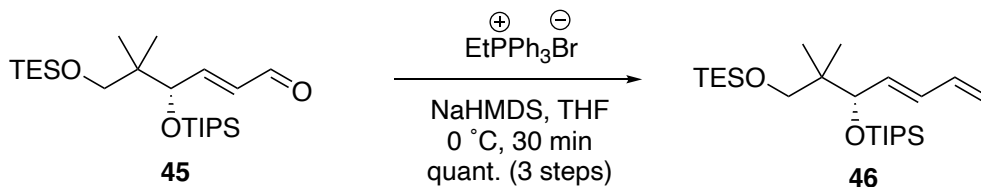
To a stirred solution of **44** (22.0 g, 46.6 mmol) in DCM (233 mL) was slowly added DIBAL-H in hexane (1.0 M, 117 mL, 117 mmol) over 1 h at -78 °C under N₂ atmosphere, and the mixture was stirred for 10 min. The reaction mixture was quenched with Rochell salt aq. (150 mL) and stirred for 12 h. Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (200 mL \times 3). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product as a colorless oil. This resulting **S3** was used in the next reaction without further purification; **R_f** = 0.74 (hexane/EtOAc = 2/1).

(*S,E*)-5,5-Dimethyl-6-((triethylsilyl)oxy)-4-((triisopropylsilyl)oxy)hex-2-enal (45)



To a stirred solution of **S3** in DCM (233 mL) was added MnO₂ (81.0 g, 932 mmol) at room temperature under atmosphere, and the mixture was stirred for 22 h. The reaction mixture was filtered through Celite® and concentrated under reduced pressure to afford a crude product as a colorless oil. This resulting **45** was used in the next reaction without further purification; **R_f** = 0.71 (hexane/EtOAc = 3/1).

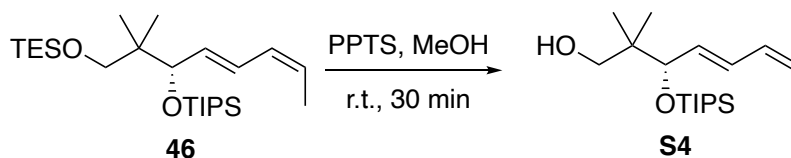
(*S*)-9,9-Diethyl-3,3-diisopropyl-2,6,6-trimethyl-5-((1*E*,3*Z*)-penta-1,3-dien-1-yl)-4,8-dioxa-3,9-disilaundecane (46)



To a stirred solution of ethyl triphenyl phosphonium bromide (26.0 g, 69.9 mmol) in THF (233 mL) was slowly added NaHMDS (1.0 M, 69.9 mL, 69.9 mmol) over 15 min at 0 °C under N₂ atmosphere. After being stirred for 15 min, the mixture was added **45** in THF (46.6 mL). After being stirred for 30 min, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH₄Cl (300 mL). Resulted two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with Et₂O (200 mL × 3). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane) to afford **46** (21.0 g, quant. over 3 steps) as a colorless oil; **R_f** = 0.81 (hexane/EtOAc = 5/1); [**α**]_D²⁴ −27.9 (*c* 1.00, CHCl₃); **IR (Diamond Prism)** **ν** (cm^{−1}): 2946, 2866, 1462, 1062, 1008, 812, 727, 669; **¹H**

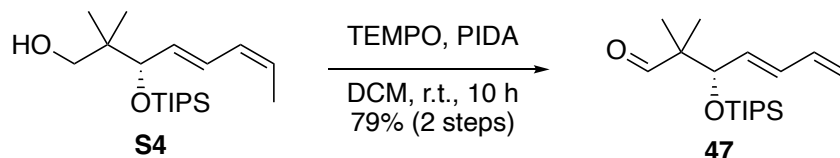
NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.35 (dd, $J = 15.5, 10.9$ Hz, 1H), 5.97 (dd, $J = 10.9, 10.9$ Hz, 1H), 5.63 (dd, $J = 15.5, 7.7$ Hz, 1H), 5.47 (qd, $J = 10.3, 7.5$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 1.74 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.05 (s, 21H), 0.96 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.57 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 134.1, 129.2, 126.7, 125.8, 78.3, 69.3, 41.3, 20.9, 20.3, 18.4 (3C), 18.4 (3C), 13.5, 12.9 (3C), 7.00 (3C), 4.62 (3C); **HRMS-EI (m/z):** [M]⁺ C₂₅H₅₂O₂Si₂, 440.3506; found, 440.3503.

(*S*,4*E*,6*Z*)-2,2-Dimethyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)octa-4,6-dien-1-ol (S4)



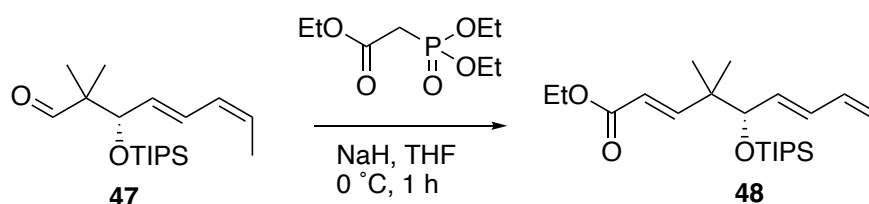
To a stirred solution of **46** (18.5 g, 42.0 mmol) in MeOH (210 mL) was added PPTS (528 mg, 2.1 mmol) at room temperature under atmosphere and the mixture was stirred for 30 min. The mixture was quenched with H₂O (100 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (100 mL \times 3). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product as a colorless oil. This resulting **S4** was used in the next reaction without further purification; **R_f** = 0.57 (hexane/EtOAc = 5/1).

(*S*,4*E*,6*Z*)-2,2-dimethyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)octa-4,6-dienal (47)



To a stirred solution of **S4** in DCM (210 mL) was added PIDA (27.1 g, 84.0 mmol) and TEMPO (1.97 g, 12.6 mmol) at room temperature under N₂ atmosphere. After being stirred for 10 h, the reaction mixture was then quenched with saturated aq. NH₄Cl (200 mL). Resulted two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with DCM (100 mL × 3). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 80/1) to afford **47** (10.8 g, over 2 steps 79%) as a colorless oil; **R_f** = 0.62 (hexane/EtOAc = 5/1); [**α**]²⁴_D +10.8 (*c* 1.00, CHCl₃); **IR (Diamond Prism) (ν cm⁻¹)**: 2978, 2866, 1727, 1458, 1108, 1061, 988, 876, 804, 777, 677; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 9.65 (s, 1H), 6.42 (dd, *J* = 15.5, 10.9 Hz, 1H), 5.98 (dd, *J* = 10.3, 10.3 Hz, 1H), 5.60-5.52 (complex m, 2H), 4.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 1.75 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 1.07-0.98 (complex m, 27H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 206.5, 131.1, 128.4, 128.3, 127.8, 79.2, 51.6, 19.6, 18.2 (6C), 16.7, 13.5, 12.7 (3C); **HRMS-ESI (*m/z*)**: [M+Na]⁺ C₁₉H₃₆O₂SiNa, 347.2382; found, 347.2382.

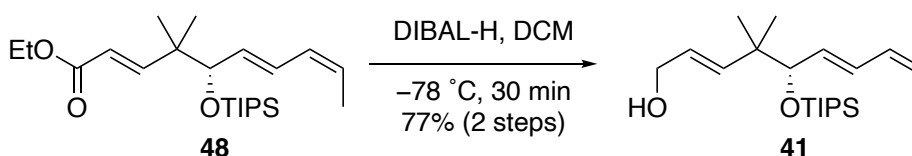
Ethyl(*S*,2*E*,6*E*,8*Z*)-4,4-dimethyl-5-((triisopropylsilyl)oxy)deca-2,6,8-trienoate
(48)



To a stirred solution of NaH (60%, 31.4 mg, 786 μ mol) in THF (2.62 mL) was slowly added triethylphosphonoacetate (157 μ L, 786 μ mol) over 1 min at 0 $^{\circ}$ C under N₂ atmosphere and the mixture was stirred for 30 min. The mixture was added **47** (170 mg, 524 μ mol) in THF (524 μ L) and the mixture was stirred for 1 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with saturated aq. NH₄Cl (5 mL). Resulted two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 mL \times 3). The combined organic layers were dried over

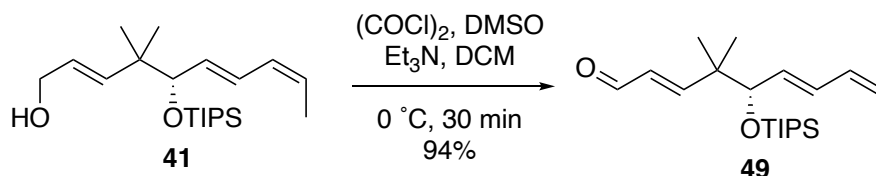
sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product as a colorless oil. This resulting **48** was used in the next reaction without further purification; $R_f = 0.57$ (hexane/EtOAc = 10/1).

(*S,2E,6E,8Z*)-4,4-Dimethyl-5-(((triisopropylsilyl)oxy)deca-2,6,8-trien-1-ol (41**)**



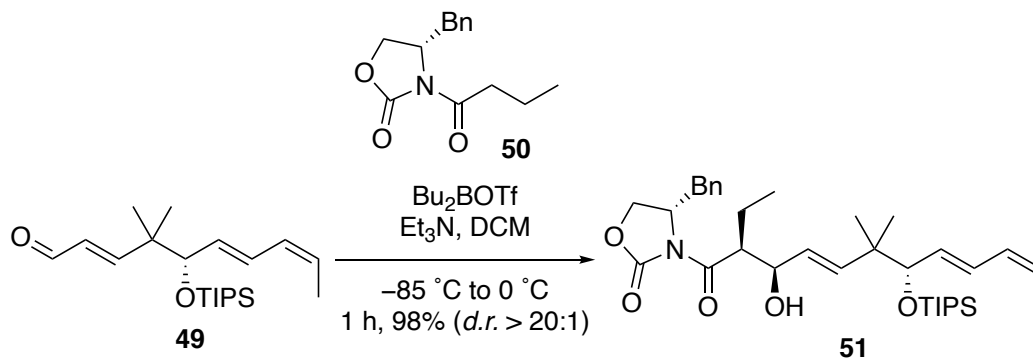
To a stirred solution of **48** in DCM (2.62 mL) was slowly added DIBAL-H (1.0 M, 1.31 mL, 1.31 mmol) over 2 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under N_2 atmosphere, and the mixture was stirred for 30 min. The reaction mixture was quenched with Rochell salt aq. (3 mL) and stirred for 3 h. Resulted two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with DCM (3 mL \times 3). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 30/1) to afford **41** (143 mg, over 2 steps 77%) as a colorless oil; $R_f = 0.23$ (hexane/EtOAc = 10/1); $[\alpha]_D^{21} -0.49$ (c 1.00, DCM); **IR (Diamond Prism) ($\nu\text{ cm}^{-1}$):** 2940, 2865, 2361, 2337, 1463, 1381, 1106, 1059, 980, 882, 817, 675, 463; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 6.31 (dd, $J = 15.5$, 10.9 Hz, 1H), 5.95 (dd, $J = 11.5$, 1.1 Hz, 1H), 5.83 (dd, $J = 17.2$, 1.1 Hz, 1H), 5.59-5.46 (complex m, 3H), 4.10 (bs, 2H), 3.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 1.73 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.04-1.01 (complex m, 21H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H); **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** δ 140.6, 133.6, 128.9, 127.1, 126.4, 126.3, 81.9, 64.4, 41.7, 24.2, 23.2, 18.3 (3C), 18.2 (3C), 13.4, 12.8 (3C); **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{SiNa}$, 375.2695; found, 375.2690.

(*S*,2*E*,6*E*,8*Z*)-4,4-Dimethyl-5-((triisopropylsilyl)oxy) deca-2,6,8-trienal (49**)**



To a stirred solution of (COCl)₂ (179 μ L, 2.19 mmol) in DCM (3.14 mL) was added DMSO (534 μ L, 7.52 mmol) at -78 °C under N₂ atmosphere. After being stirred for 5 min, the reaction mixture was added **41** (221 mg, 627 μ mol) in DCM (1.25 mL) and stirred for 15 min. The reaction mixture was added Et₃N (527 μ L, 3.76 mmol) and the mixture was stirred for 30 min at 0 °C. The reaction mixture was quenched with saturated aq. NH₄Cl (5 mL). Resulted two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc/Hexane (v/v=1/1, 5 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine and dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product as a colorless oil. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 99/1) to afford **49** (207 mg, 94%) as a colorless oil; *R*_f = 0.67 (hexane/EtOAc = 5/1); [α]_D²⁴ +13.0 (*c* 1.00, DCM); IR (Diamond Prism) (ν cm⁻¹); 2942, 2866, 2360, 2237, 1691, 1463, 1384, 1253, 1111, 1059, 984, 881, 810, 785, 715, 678, 576, 450; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.52 (d, 7.5 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 15.5, 10.9 Hz, 1H), 6.07 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J* = 10.9, 10.9 Hz, 1H), 5.57-5.49 (complex m, 2H), 4.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 1.74 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.12-1.02 (complex m, 27H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 194.3, 165.8, 132.1, 130.5, 128.3, 128.0, 127.3, 81.4, 43.4, 23.9, 22.1, 18.2 (3C), 18.1 (3C), 13.4, 12.7 (3C); HRMS-ESI (*m/z*): [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₃₈O₂SiNa, 373.2539; found, 373.2515.

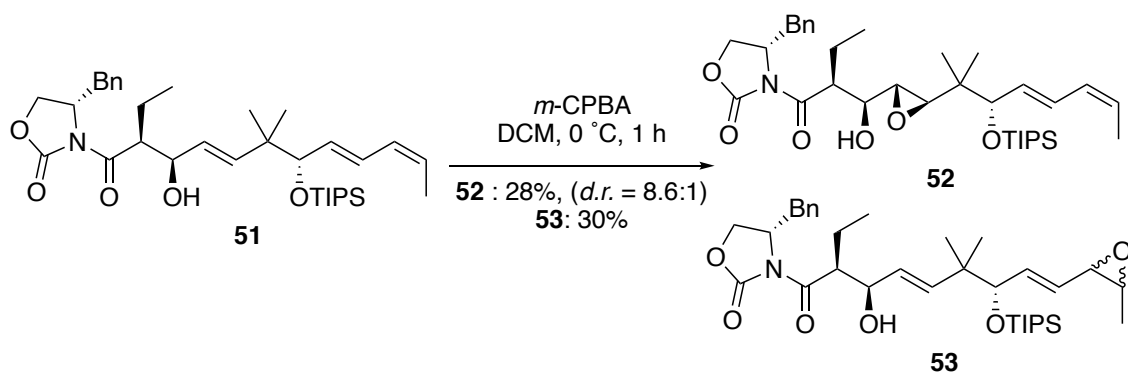
(*S*)-4-Benzyl-3-((2*S*,3*R*,4*E*,7*S*,8*E*,10*Z*)-2-ethyl-3-hydroxy-6,6-dimethyl-7-((triisopropylsilyl)oxy)dodeca-4,8,10-trienoyl)oxazolidin-2-one (51**)**



To a stirred solution of (*S*)-4-benzyl-3-butyryloxazolidin-2-one (**50**) (77.8 mg, 315 μmol) in DCM (1,21 mL) was slowly added Bu_2BOTf (315 μL , 315 μmol) over 1 min and stirring for 10 min at $-18\text{ }^\circ\text{C}$ under N_2 atmosphere. The mixture was added Et_3N (43.7 μL , 315 μmol) and stirring for 15 min. The mixture was cooled to $-85\text{ }^\circ\text{C}$ and stirring for 3 min, and slowly added **49** (84.6 mg, 242 μmol) in DCM (242 μL) over 2 min. After being stirred mixture was slowly allowed warm to $-40\text{ }^\circ\text{C}$ to room temperature over 2 h. The reaction mixture was quenched with phosphate buffer (724 μL) and MeOH (724 μL) and H_2O_2 (362 μL) and stirring for 2 h. Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (5 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine and dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ EtOAc = 4/1) to afford **51** (97.6 mg, 98%) as a colorless oil; R_f = 0.50 (hexane/ EtOAc = 2/1); $[\alpha]_D^{24} +13.1$ (c 1.00, CHCl_3); **IR (Diamond Prism) ($\nu\text{ cm}^{-1}$):** 2942, 2862, 1785, 1696, 1458, 1385, 1200, 1100, 1058, 984, 880, 812, 673; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 7.34 (dd, J = 6.9, 6.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.31 (dd, J = 15.5, 10.9 Hz, 1H), 5.97-5.85 (complex m, 2H), 5.55 (dd, J = 15.5, 8.0 Hz, 1H), 5.47-5.41 (complex m, 2H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.14-4.10 (complex m, 5H), 3.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 13.2 Hz, 3.4 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 13.2, 10.3 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.72-1.62 (complex m, 4H), 1.05 (s, 24H), 0.98-0.94 (complex m, 6H); **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ**

(ppm): 175.2, 153.8, 140.8, 135.4, 133.8, 129.5, 129.1, 128.9, 127.5, 127.1, 126.5, 126.4, 81.9, 74.2, 66.0, 55.7, 49.7, 41.9 (C2), 38.2, 24.2, 23.9, 21.3, 18.4 (3C), 18.3 (3C), 13.5, 12.8 (3C), 12.0; **HRMS-ESI** (*m/z*): [M+Na]⁺ calcd for C₃₅H₅₅NO₅SiNa, 620.3747; found, 620.3758.

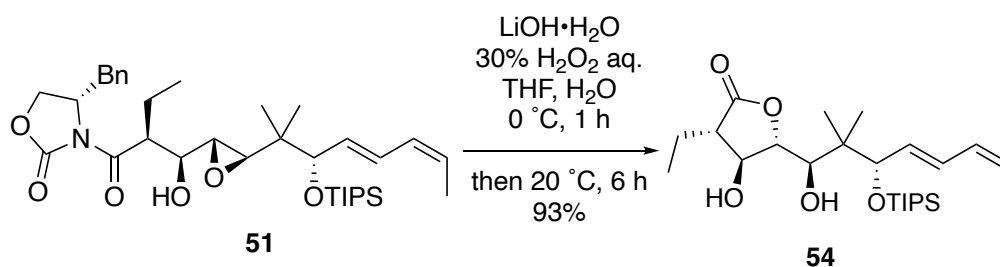
(*S*)-4-Benzyl-3-((*S*)-2-((*S*)-hydroxy((2*R*,3*R*)-3-((*S*,4*E*,6*Z*)-2-methyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)octa-4,6-dien-2-yl)oxiran-2-yl)methyl)butanoyl)oxazolidin-2-one (52**)**



To a stirred solution of **51** (50.4 mg, 84.3 μmol) in DCM (843 μL) was added *m*-CPBA (14.5 mg, 84.3 μmol) at 0 °C under N₂ atmosphere, and the mixture was stirred for 1 h. The reaction mixture was quenched with saturated aq. NaHCO₃ (1 mL). Resulted two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with DCM (1 mL × 3). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by thin layer chromatography (silica gel, hexane/EtOAc = 1/1) to afford **52** (14.2 mg, 28%), **53** (15.2 mg, 30%) and **51** (16.1 mg, 32%). The properties of compound **52** as a colorless oil; *R_f* = 0.48 (hexane/EtOAc = 2/1); **IR** (Diamond Prism) (ν cm⁻¹): 2935, 2866, 1782, 1692, 1462, 1389, 1058, 884, 813, 680, 441; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.36-7.18 (m, 5H), 6.39 (dd, *J* = 15.2, 11.2 Hz, 1H), 6.03-5.98 (m, 1H), 5.64-5.60 (m, 1H), 5.51 (dd, *J* = 10.6, 7.2 Hz, 1H), 4.73 (td, *J* = 6.7 Hz, 3.6 Hz, 1H), 4.15-4.13 (complex m, 2H), 4.12-4.07 (complex m, 2H), 4.84 (dd, *J* = 10.3, 5.7 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 13.5, 3.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 4.3, 2.6 Hz, 1H), 2.7 (dd, *J* = 13.2, 9.7 Hz,

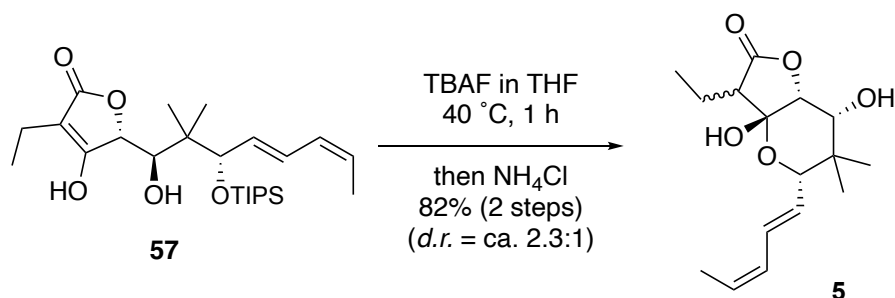
1H), 2.2 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.73-17.1 (complex m, 4H), 1.06 (s, 21H), 0.99 (t, $J = 6.4$, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.9, 153.4, 153.3, 152.5, 129.5, 129.4, 129.1, 128.7, 127.6, 127.4, 126.8, 80.0, 71.2, 66.1, 60.8, 56.3, 55.6, 48.4, 39.4, 38.1, 29.7, 20.9, 19.2, 19.0, 18.3 (3C), 18.2 (3C), 13.4, 12.8 (3C), 11.6; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{55}\text{NO}_6\text{SiNa}$, 636.3696; found, 636.3679. The properties of compound **53** as a colorless oil; $R_f = 0.40$ (hexane/EtOAc = 2/1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.35-7.32 (complex m, 2H), 7.29-7.22 (complex m, 3H), 5.89-5.83 (complex m, 2H), 5.49-5.44 (complex m, 1H), 5.39-5.30 (complex m, 1H), 4.74-4.69 (complex m, 1H), 4.37-4.34 (complex m, 1H), 4.25-4.07 (complex m, 5H), 3.97-3.95 (complex m, 1H), 3.37-3.33 (complex m, 1H), 3.19-3.15 (complex m, 1H), 2.71 (dd, $J = 13.2, 10.3$ Hz, 1H), 2.32 (dd, $J = 21.2, 2.9$ Hz, 1H), 1.86-1.79 (complex m, 1H), 1.71-1.65 (complex m, 1H), 1.46-1.38 (complex m, 1H), 1.23-1.37 (complex m, 4H), 1.06-1.05 (complex m, 21H), 0.99-0.89 complex (m, 3H).

(3*S*,4*S*,5*S*)-3-Ethyl-4-hydroxy-5-((1*R*,3*S*,4*E*,6*Z*)-1-hydroxy-2,2-dimethyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)octa-4,6-dien-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (54)



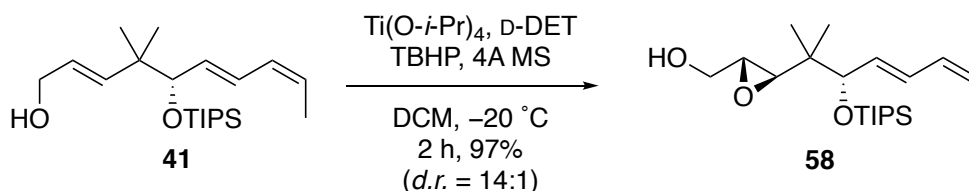
To a stirred solution of **51** (10.9 mg, 17.8 μmol) in THF/ H_2O (v/v=4/1, 356 μL) was added $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3.73 mg, 89.0 μmol) and H_2O_2 (30%, 10 μL) at 0°C under atmosphere and stirred for 1 h. The mixture was slowly allowed to warm to 20°C and stirred for 6 h. The reaction mixture was quenched with 1N HCl aq. (1 mL). Resulted two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with Et_2O (1 mL \times 3). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The

(3a*R*,5*S*,7*R*,7a*R*)-3-Ethyl-3a,7-dihydroxy-6,6-dimethyl-5-((1*E*,3*Z*)-penta-1,3-dien-1-yl)hexahydro-2*H*-furo[3,2-*b*]pyran-2-one (5)



To a stirred solution of **57** in TBAF in THF (1.0 M, 748 μL , 748 μmol) at 40 $^\circ\text{C}$ under N_2 atmosphere, and the mixture was stirred for 1 h. The reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (1 mL). Resulted two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with Et_2O (1 mL \times 3). The combined organic layers were washed with 1N HCl aq., dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ EtOAc = 2/1) to afford **5** (9.1 mg, over 2 steps 82%) as a colorless oil; R_f = 0.28 (DCM/MeOH = 20/1); **IR (Diamond Prism) ($\nu \text{ cm}^{-1}$):** 2926, 2361, 2337, 1775, 1465, 1271, 989, 675, 427; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 6.59-6.52 (complex m, 1H), 6.04-5.99 (complex m, 1H), 5.63-5.55 (complex m, 2H), 4.45 (d, J = 4.0 Hz, 0.3H), 4.41 (d, J = 4.0 Hz, 0.7H), 4.20 (d, J = 7.4 Hz, 0.3H), 4.17 (d, J = 6.9 Hz, 0.7H), 3.72-3.67 (complex m, 1H), 2.65 (t, J = 7.2 Hz, 0.7H), 2.56 (dd, J = 9.2, 5.7 Hz, 0.3H), 2.23 (dd, J = 15.2, 7.7 Hz, 0.3H), 2.05-2.03 (complex m, 1H), 1.90-1.79 (m, 0.7H), 1.78-1.76 (complex m, 3H), 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 2.1H), 1.12 (t, 7.4 Hz, 0.9H), 0.98 (s, 2.1H), 0.97 (s, 0.9H), 0.89 (s, 0.9H), 0.83 (s, 2.1H); **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 174.9, 174.0, 134.4, 128.5 (2C), 128.4, 128.1, 127.7, 126.9, 126.7, 101.1, 100.2, 78.7, 78.4, 78.1, 77.4, 77.2, 76.9, 76.6, 72.5, 72.4, 53.8, 53.5, 39.2, 29.8, 23.8, 23.7, 20.2, 16.4, 14.2, 14.1, 13.6 (2C), 12.3, 11.5; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$, 319.1521; found, 319.1519.

((2*R*,3*R*)-3-((*S*,4*E*,6*Z*)-2-Methyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)octa-4,6-dien-2-yl)oxiran-2-yl)methanol (58**)**



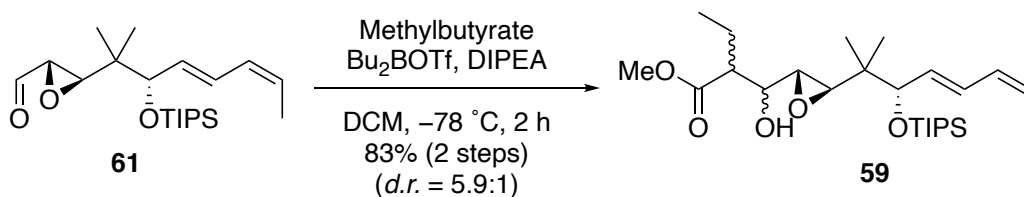
To a stirred solution of 4A MS (700 mg) in DCM (19.9 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ under N_2 atmosphere, and were added D-DET (1.35 mL, 7.94 mmol) and $\text{Ti(O-}i\text{-Pr)}_4$ (2.33 mL, 7.94 mmol) and the mixture was stirred for 20 min. The reaction mixture was cooled to $-20\text{ }^\circ\text{C}$, added **41** (1.40 g, 3.97 mmol) in DCM (5.94 mL) and stirred for 20 min. The mixture was slowly added TBHP (5.5M, 2.89 mL) and stirred for 2 h. The reaction mixture was filtered through Celite[®], and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 30/1, 20/1, 10/1) to afford **58** (1.42 g, 97%, *d.r.* = 14:1) as a colorless oil; **R_f** = 0.58 (hexane/EtOAc = 2/1); $[\alpha]^{22}_{\text{D}}$ -17.3 (*c* 1.00, DCM); **IR (Diamond Prism) ($\nu\text{ cm}^{-1}$)**: 2942, 2866, 2361, 1464, 1383, 1106, 1060, 986, 882, 816, 792, 715, 679, 509, 465; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 6.38 (dd, *J* = 15.2, 11.2 Hz, 1H), 6.01-5.96 (m, 1H), 5.61 (dd, *J* = 15.5, 8.6 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J* = 10.9, 6.9 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.91 (ddd, *J* = 12.6, 5.7, 2.3 Hz, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.06-3.03 (m, 2H), 1.75 (dd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 3H), 1.06 (s, 21H), 0.87 (s, 3H), 0.82 (s, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 132.6, 128.7, 127.6, 127.0, 80.4, 62.5, 60.9, 55.9, 39.5, 20.7, 18.3 (3C), 18.3 (3C), 18.1, 13.5, 12.9 (3C); **HRMS-ESI (*m/z*)**: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Na}$, 391.2644; found, 391.2643.

((2*S*,3*R*)-3-((*S*,4*E*,6*Z*)-2-Methyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)octa-4,6-dien-2-yl)oxirane-2-carbaldehyde (61**))**



To a stirred solution of $(\text{COCl})_2$ (386 μL , 4.73 mmol) in DCM (6.75 mL) was added DMSO (1.15 mL, 16.2 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under N_2 atmosphere and stirred for 5 min. The mixture was added **58** (499 mg, 1.35 mmol) in DCM (2.70 mL) and stirred for 15 min. The reaction mixture was added Et_3N (1.12 mL, 8.10 mmol) and the mixture was stirred for 30 min at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (10 mL). Resulted two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc/Hexane ($v/v=1/1$, 5 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine and dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product as a colorless oil. This resulting **61** was used in the next reaction without further purification; $R_f = 0.67$ (hexane/ $\text{EtOAc} = 5/1$).

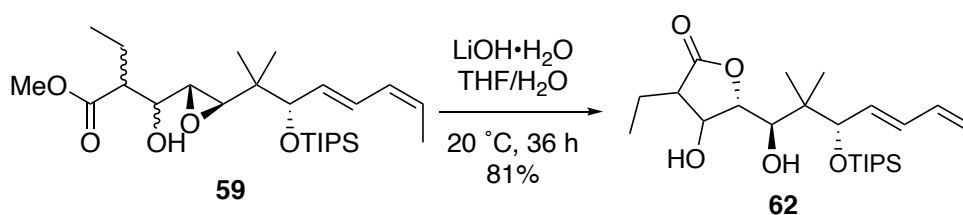
Methyl 2-(hydroxy((2*R*,3*R*)-3-((*S*,4*E*,6*Z*)-2-methyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)octa-4,6-dien-2-yl)oxiran-2-yl)methyl)butanoate (59**)**



To a stirred solution of methylbutyrate (276 μL , 1.35 μmol) in DCM (13.5 mL) was slowly added Bu_2BOTf in DCM (1.0 M, 3.51 mL, 3.51 mmol) over 1 min and stirred for 10 min at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ under N_2 atmosphere. The mixture was added DIPEA (707 μL , 4.05 mmol) and stirred for 15 min. The mixture was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and slowly added **61** in DCM (2.70 mL) over 5 min. After being stirred for 2 h, the reaction mixture was quenched with phosphate buffer (5 mL) and MeOH (10 mL) and 30% H_2O_2 (10 mL) and stirred for 12 h. Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (5 mL \times 3). The

combined organic layers were washed with Brine and dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10/1) to afford **59** (525 mg, over 2 steps, 83%, *d.r.* = 5.9:1) as a colorless oil; *R_f* = 0.24 (hexane/EtOAc = 5/1); **IR (Diamond Prism) (ν cm⁻¹):** 3389, 2941, 2867, 2360, 1776, 1463, 1181, 1020, 882, 801, 680; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 6.40 (dd, *J* = 15.2, 11.2 Hz, 1H), 6.05-5.95 (complex m, 1H), 5.65 (dd, *J* = 15.2, 8.9 Hz, 1H), 5.52-5.47 (complex m, 1H), 4.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.90-3.87 (complex m, 1H), 3.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 4.0, 2.3 Hz, 1H), 2.48-2.43 (complex m, 1H), 2.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 1.86-1.78 (complex m, 1H), 1.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 1.04 (bs, 21H) 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.79 (s, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 174.7, 132.8, 128.8, 127.7, 126.9, 80.2, 69.7, 60.0, 55.7, 51.8, 50.8, 39.2, 21.4, 19.4, 19.3, 18.4 (3C), 18.3 (3C), 13.5, 12.8 (3C), 11.9; **HRMS-ESI (*m/z*):** [M+Na]⁺ calcd for C₂₆H₄₈O₅SiNa, 491.3169; found, 491.3166.

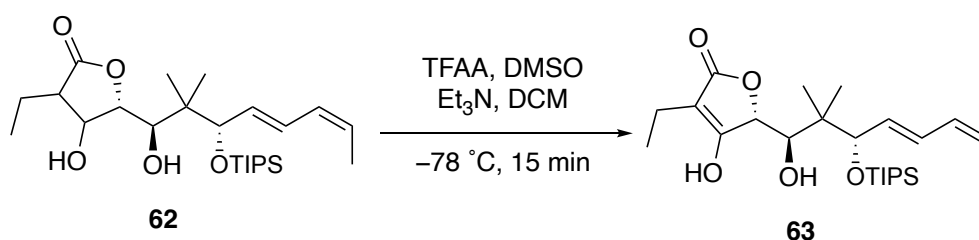
((5*S*)-3-Ethyl-4-hydroxy-5-((1*R*,3*S*,4*E*,6*Z*)-1-hydroxy-2,2-dimethyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)octa-4,6-dien-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (62)



To a stirred solution of **59** in THF/H₂O (v/v=4/1, 303 μ L) were added LiOH·H₂O (6.38 mg, 152 μ mol) at 20 °C under atmosphere, and the mixture was stirred for 36 h. The reaction mixture was quenched with 1N HCl aq. (500 μ L). Resulted two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with DCM (2 mL \times 3). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by thin layer chromatography (silica gel, hexane/EtOAc = 4/1) to afford **62** (11.1 mg, 81%) as a colorless oil; *R_f* = 0.52 (hexane/EtOAc = 2/1); [α]²¹_D

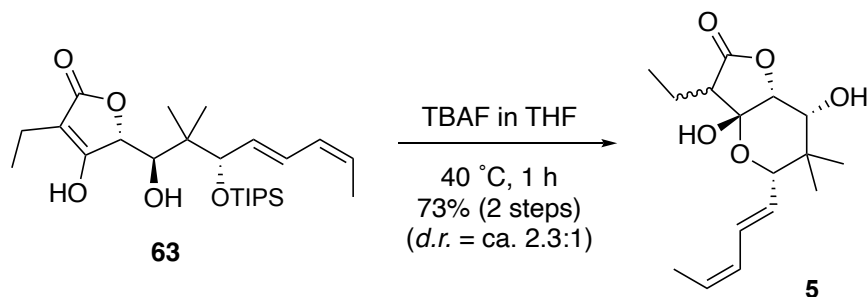
+17.1° (*c* 1.00, DCM); **IR (Diamond Prism) (ν cm⁻¹):** 3730, 3401, 2941, 2867, 2361, 2337, 1774, 1648, 1462, 1176, 992, 882, 801, 677, 414; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 6.42 (dd, *J* = 15.5, 10.9 Hz, 1H), 6.01 (qd, *J* = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 15.5, 8.6 Hz, 1H), 5.58-5.55 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.36 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 8.3, 3.7 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 2.47 (dd, *J* = 8.6, 6.9 Hz, 1H), 1.76-1.74 (complex m, 4H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 0.98-1.14 (complex m, 24H), 0.87 (s, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 178.7, 130.3, 129.1, 128.3, 128.2, 86.3, 80.0, 75.5, 74.5, 50.1, 41.0, 29.8, 22.9, 22.0, 20.5, 18.3 (3C), 18.2 (3C), 13.6, 12.6 (3C), 12.3; **HRMS-ESI (*m/z*):** [M+Na]⁺ calcd for C₂₅H₄₆O₅Na, 477.3012; found, 477.2995.

(*R*)-3-Ethyl-4-hydroxy-5-((1*R*,3*S*,4*E*,6*Z*)-1-hydroxy-2,2-dimethyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)octa-4,6-dien-1-yl)furan-2(*5H*)-one (63)



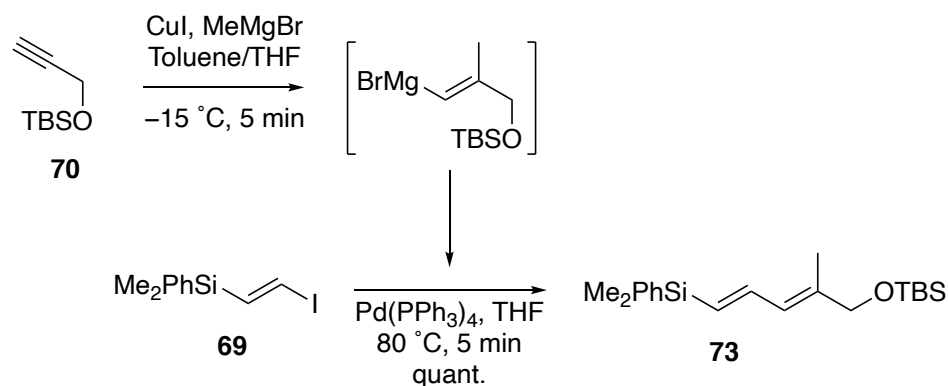
To a stirred solution of TFAA (45.8 μ L, 325 μ mol) in DCM (649 μ L) was added DMSO (46.1 μ L, 649 μ mol) and stirred for 5 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under N₂ atmosphere. The mixture was added **62** (29.5 mg, 64.9 μ mol) in DCM (130 μ L) and stirred for 15 min. The reaction mixture was added Et₃N (90.0 μ L, 649 μ mol). After being stirred for 15 min, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH₄Cl (2 mL). Resulted two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc/Hexane (v/v=1/1, 2 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine and dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. This resulting **63** was used in the next reaction without further purification; **R_f** = 0.30 (hexane/EtOAc = 2/1).

(3a*R*,5*S*,7*R*,7a*R*)-3-Ethyl-3a,7-dihydroxy-6,6-dimethyl-5-((1*E*,3*Z*)-penta-1,3-dien-1-yl)hexahydro-2*H*-furo[3,2-*b*]pyran-2-one (5)



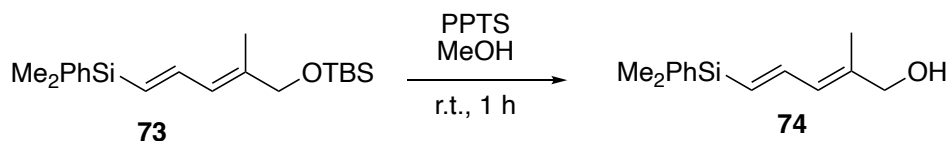
To a stirred solution of **63** in TBAF in THF (1.0 M, 1.30 mL, 1.30 mmol) at 40 °C under N₂ atmosphere, and the mixture was stirred for 1 h. The reaction mixture was quenched with saturated aq. NH₄Cl (2 mL). Resulted two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 mL × 3). The combined organic layers were washed with 1N HCl aq. (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 2/1) to afford **5** (14.0 mg, over 2 steps 73%, *d.r.* = ca. 2.3:1) as a colorless oil; **R_f** = 0.28 (DCM/MeOH = 20/1); **IR (Diamond Prism) (ν cm⁻¹)**: 3730, 2927, 1766, 1461, 1072, 989, 676; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 6.59-6.52 (complex m, 1H), 6.04-5.99 (complex m, 1H), 5.63-5.55 (complex m, 2H), 4.45 (d, *J* = 4.0 Hz, 0.3H), 4.41 (d, *J* = 4.0 Hz, 0.7H), 4.20 (d, *J* = 7.4 Hz, 0.3H), 4.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.7H), 3.72-3.67 (complex m, 1H), 2.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 0.7H), 2.56 (dd, *J* = 9.2, 5.7 Hz, 0.3H), 2.23 (dd, *J* = 15.2, 7.7 Hz, 0.3H), 2.05-2.03 (complex m, 1H), 1.90-1.79 (m, 0.7H), 1.78-1.76 (complex m, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 2.1H), 1.12 (t, 7.4 Hz, 0.9H), 0.98 (s, 2.1H), 0.97 (s, 0.9H), 0.89 (s, 0.9H), 0.83 (s, 2.1H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 174.9, 174.0, 134.4, 128.5(2C), 128.4, 128.1, 127.7, 126.9, 126.7, 101.1, 100.2, 78.7, 78.4, 78.1, 77.4, 77.2, 76.9, 76.6, 72.5, 72.4, 53.8, 53.5, 39.2, 29.8, 23.8, 23.7, 20.2, 16.4, 14.2, 14.1, 13.6 (2C), 12.3, 11.5; **HRMS-ESI (*m/z*)**: [M+Na]⁺ calcd for C₂₅H₄₆O₅Na, 319.1521; found, 319.1527.

***tert*-Butyl(((2*E*,4*E*)-5-(dimethyl(phenyl)silyl)-2-methylpenta-2,4-dien-1-yl)oxy)dimethylsilane (**73**)**



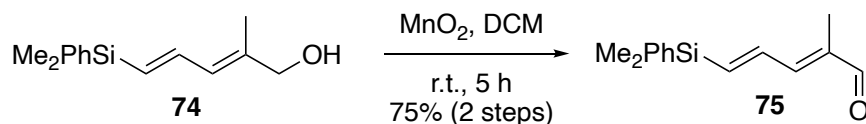
To a solution of **70** (105 mg, 615 μmol) and CuI (78.1 mg, 410 μmol) in toluene (615 μL) was added MeMgBr in $\text{THF/Toluene} = 1/3$ (1.4 M, 293 μL , 410 μL) at $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ under N_2 atmosphere and the mixture was stirred for 5 min. The resulting vinyl magnesium bromide was used for the next reaction. In another flask, to a solution of **69** (64.3 mg, 205 μmol) in THF (1.03 mL) was added $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23.7 mg, 20.5 μmol) and freshly prepared vinyl magnesium bromide at $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ under N_2 atmosphere and stirred for 5 min. The stirring mixture was then quenched with saturated aq. NH_4Cl (3 mL). Resulted two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 mL \times 3). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by silica gel column chromatography ($\text{hexane/EtOAc} = 50/1$) to afford **73** (99 mg, quant.) as a colorless oil; $R_f = 0.80$ ($\text{hexane/EtOAc} = 20/1$); **IR (Diamond Prism) ($\nu\text{ cm}^{-1}$):** 2953, 2931, 2856, 1739, 1367, 1252, 1112, 834, 777, 731, 699.; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 7.52-7.52 (complex m, 2H), 7.34-7.34 (complex m, 3H), 6.85 (dd, $J = 18.0$, 10.6 Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 1.74 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.36 (s, 6H), 0.07 (s, 6H); **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 141.5, 139.1, 138.9, 134.0(2C), 130.5, 129.0, 127.9, 126.4(2C), 67.9, 26.1(3C), 18.6, 14.2, -2.3 (2C), -5.2 (2C); **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_1\text{O}_3\text{SiNa}$, 394.1814; found, 394.2047.

(2*E*,4*E*)-5-(Dimethyl(phenyl)silyl)-2-methylpenta-2,4-dien-1-ol (74)



To a stirred solution of **73** (31.5 mg, 90.9 μ mol) in MeOH (455 μ L) was added PPTS (4.57 mg, 18.2 μ mol) at room temperature under atmosphere and the mixture was stirred for 30 min. The mixture was quenched with H₂O (1 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (1 mL \times 3). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product as a colorless oil. This resulting **74** was used in the next reaction without further purification; **R_f** = 0.61 (hexane/EtOAc = 2/1).

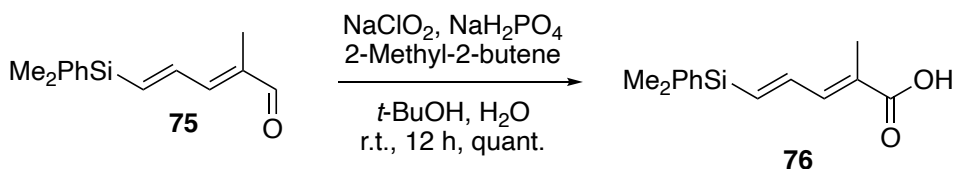
(2*E*,4*E*)-5-(Dimethyl(phenyl)silyl)-2-methylpenta-2,4-dienal (75)



To a stirred solution of **74** in DCM (233 μ L) was added MnO₂ (81.0 mg, 932 μ mol) at room temperature under atmosphere, and the mixture was stirred for 5 h. The reaction mixture was filtered through Celite[®] and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10/1) to afford **75** (14.0 mg, over 2 steps 75%) as a colorless oil; **R_f** = 0.28 (hexane/EtOAc = 20/1); **R_f** = 0.67 (hexane/EtOAc = 2/1); **IR (Diamond Prism) (ν cm⁻¹):** 3011, 2957, 1738, 1678, 1356, 1252, 1117, 999, 822, 732, 702.; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 9.47 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.39-7.37 (complex m, 3H), 7.03 (dd, *J* = 18.3, 10.9 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 1.86 (s, 3H), 0.43 (s, 6H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 195.6, 149.9, 144.4, 139.6, 133.9(2C), 129.5, 128.1(2C), 9.8, -2.8(2C); **HRMS-ESI (*m/z*):** [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₉OSi,

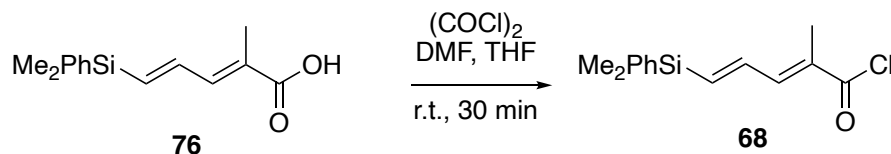
230.1127; found, 231.1209.

(2*E*,4*E*)-5-(Dimethyl(phenyl)silyl)-2-methylpenta-2,4-dienoic acid (76**)**



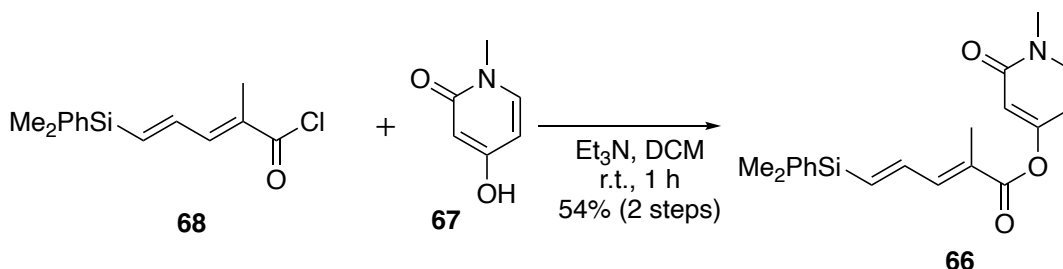
To a solution of **75** (240 mg, 1.04 mmol) in *t*-BuOH/H₂O (v/v = 1/1, 20.8 mL) was added NaH₂PO₄ (1.62 g, 10.4 mmol), 2-methyl-2-butene (1.11 mL, 10.4 mmol) and NaClO₂ (941 mg, 10.4 mmol) at room temperature under atmosphere and the mixture was stirred for 12 h. The mixture was quenched with saturated aq. NH₄Cl (20 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (20 mL × 3). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 2/1 to 1/1) to afford **76** (264 mg, quant.) as a colorless oil; **R_f** = 0.05 (hexane/EtOAc = 2/1); **IR (Diamond Prism) (ν cm⁻¹):** 3729, 2955, 2361, 2337, 1680, 1253, 1220, 1115, 1050, 989, 824, 795, 731, 698, 473; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.53-7.51 (m, 2H), 7.38-7.37 (complex m, 3H), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 18.3, 10.9 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 0.41 (s, 6H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 142.8, 142.1, 140.0, 134.0(2C), 133.1(2C), 129.4, 129.4, 128.1, 127.8, 12.7, 1.0, -2.7(2C); **HRMS-ESI (*m/z*):** unmeasurable.

(2*E*,4*E*)-5-(Dimethyl(phenyl)silyl)-2-methylpenta-2,4-dienoyl chloride (68**)**



To a solution of **76** (151 mg, 614 μmol) in THF (1.23 mL) was added $(\text{COCl})_2$ (105 μL , 1.23 mmol) and DMF (47.7 μL , 61.4 μmol) at room temperature under N_2 atmosphere and the mixture was stirred for 30 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford a crude product. This resulting **68** was used in the next reaction without further purification.

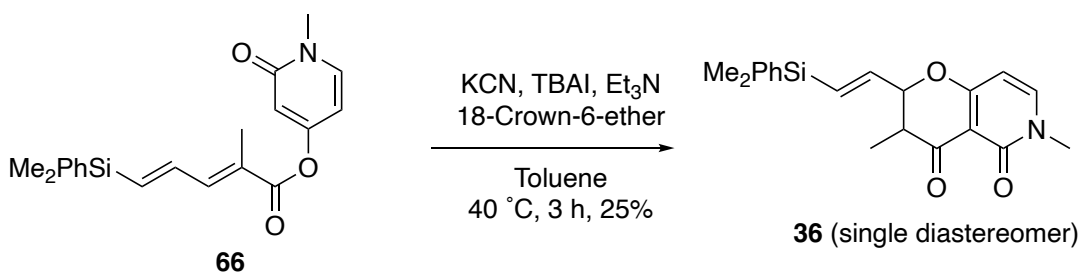
1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl (2*E*,4*E*)-5-(dimethyl(phenyl)silyl)-2-methylpenta-2,4-dienoate (66**)**



To a solution of **67** (76.8 mg, 614 μmol) in DCM (6.14 mL) was added Et_3N (341 μL , 2.46 mmol) and **68** in DCM (1.23 mL) at 0 $^\circ\text{C}$ under N_2 atmosphere and the mixture was stirred for 1 h. The mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (10 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (10 mL \times 3). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ EtOAc = 1/1 to 1/2) to afford **66** (118 mg, over 2 steps, 54%) as a colorless oil; R_f = 0.80 (EtOAc); IR (Diamond Prism) (ν cm^{-1}): 3438, 2955, 2360, 2341, 1727, 1560, 1483, 1427, 1343, 1267, 1190, 1162, 1131, 1050, 989, 913, 827, 741, 700, 506, 470, 453, 443, 416.; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.53-7.52 (m, 2H), 7.38-7.33 (complex m, 3H), 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 18.3, 10.9 Hz,

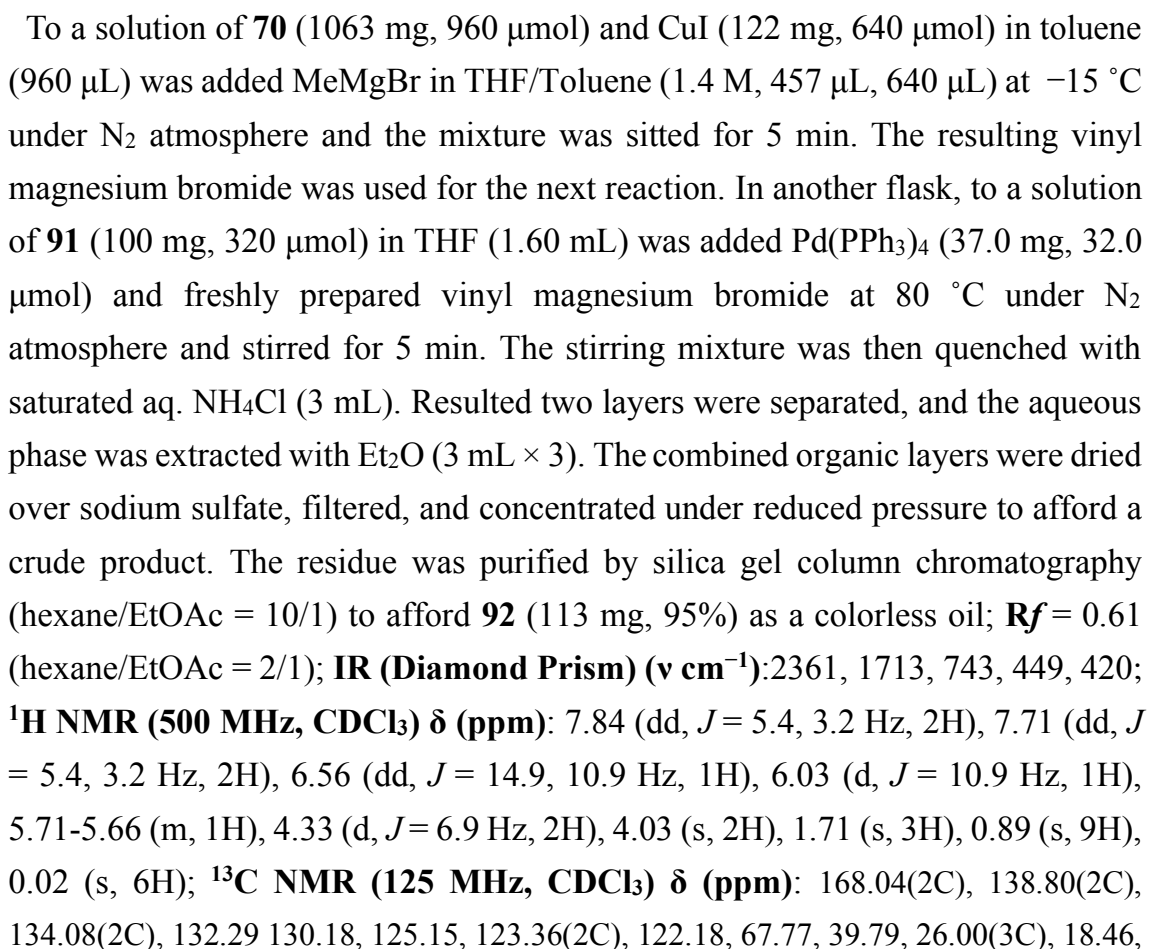
1H), 6.55 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 7.4, 2.3$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 0.42 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 165.6, 163.9, 160.5, 144.1, 142.9, 139.7, 138.7, 137.5, 134.0(2C), 129.5, 128.1(2C), 126.3, 110.4, 102.9, 37.4, 13.0, -2.7 (2C); HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{SiNa}$, 376.1345; found, 376.1333.

(*E*)-2-(2-(Dimethyl(phenyl)silyl)vinyl)-3,6-dimethyl-2,3-dihydro-4*H*-pyrano[3,2-*c*]pyridine-4,5(6*H*)-dione (36)



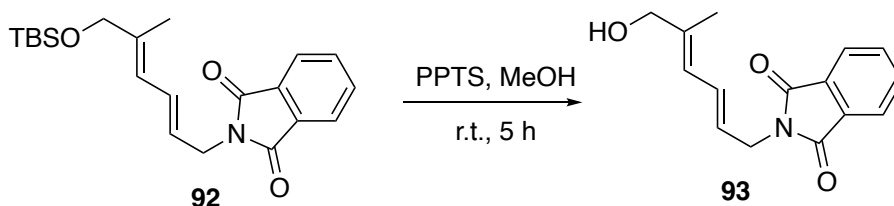
To a solution of **66** (10.7 mg, 30.3 μmol) in toluene (303 μL) was added 18-crown-6-ether (8.01 μL , 30.3 μmol), Et_3N (42.0 μL , 30.3 μmol), KCN (9.90 mg, 152 μmol) and TBAI (11.2 mg, 30.3 μmol) at 40 °C under N_2 atmosphere and the mixture was stirred for 3 h. The mixture was quenched with saturated aq. NaHCO_3 (1 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (1 mL \times 3). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by thin layer chromatography (silica gel, EtOAc) to afford **36** (2.7 mg, 25%) as a colorless oil; $R_f = 0.52$ (EtOAc); IR (Diamond Prism) ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 2954, 2360, 2341, 1785, 1654, 1610, 1572, 1427, 1248, 1214, 1153, 1136, 1059, 987, 913, 821, 783, 743, 700, 472, 460, 437, 424, 416, 405; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.44-7.42 (m, 2H), 7.33-7.32 (complex m, 3H), 7.27 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 18.9, 5.2$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 18.9, 1.7$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.09 (qd, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.28 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.3, 162.4, 158.1, 144.4, 138.4(2C), 134.0(2C), 129.1, 128.8, 127.9(2C), 109.0, 98.8, 42.5, 38.7, 37.7, 16.6, -2.4 , -2.5 ; HRMS-ESI

2-((2*E*,4*E*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-methylhexa-2,4-dien-1-yl)isoindoline-1,3-dione (92)



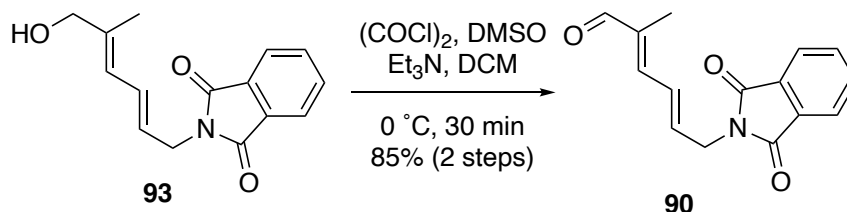
14.06, $-5.28(2\text{C})$; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_1\text{O}_3\text{SiNa}$, 394.1814; found, 394.2047.

2-((2*E*,4*E*)-6-Hydroxy-5-methylhexa-2,4-dien-1-yl)isoindoline-1,3-dione (93**)**



To a stirred solution of **92** (30.0 mg, 80.8 μmol) in MeOH (808 μL) was added PPTS (2.03 mg, 8.08 μmol) at room temperature under atmosphere and the mixture was stirred for 30 min. The mixture was quenched with H_2O (1 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (1 mL \times 3). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product as a colorless oil. This resulting **93** was used in the next reaction without further purification; R_f = 0.16 (hexane/EtOAc = 2/1).

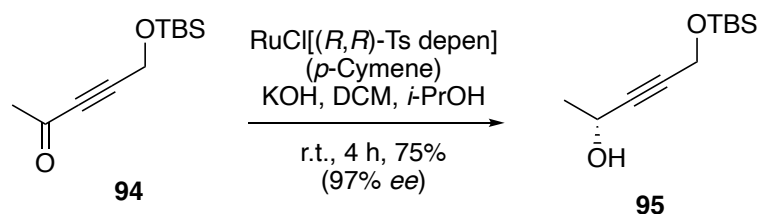
(2*E*,4*E*)-6-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-2-methylhexa-2,4-dienal (90**)**



To a stirred solution of $(\text{COCl})_2$ (23.1 μL , 283 μmol) in DCM (404 μL) was added DMSO (68.9 μL , 970 μmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under N_2 atmosphere and stirred for 5 min. The mixture was added **93** in DCM (161 μL) and stirred for 15 min. The reaction mixture was added Et_3N (67.2 μL , 485 μmol) and the mixture was stirred for 30 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (1 mL).

Resulted two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc/Hexane (v/v=1/1, 1 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine and dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 4/1) to afford **90** (17.5 mg, over 2 steps, 85%) as a colorless oil; **R_f** = 0.33 (hexane/EtOAc = 2/1); **IR (Diamond Prism) (ν cm⁻¹)**: 3853, 3734, 3649, 1771, 1712, 1683, 1639, 1541, 1468, 1422, 1391, 1349, 1202, 1112, 1053, 1006, 945, 839, 721; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 9.43 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 5.2, 2.9 Hz, 2H), 7.75 (dd, *J* = 5.7, 2.9 Hz, 2H), 6.81-6.71 (complex m, 2H), 6.21 (td, *J* = 10.6, 4.8 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.84 (s, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 194.73, 167.62(2C), 146.63(2C), 138.52, 135.46, 134.09(2C), 131.84, 128.26, 123.36(2C), 39.21, 9.47; **HRMS-ESI (*m/z*)**: unmeasurable.

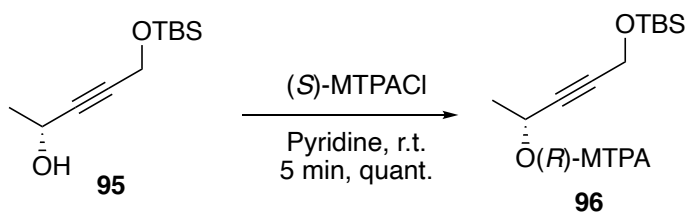
(*R*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-3-yn-2-ol (95**)**



To a stirred solution of RuCl[(*R,R*)-Tsdpn](*p*-cymene) (450 mg, 707 μ mol) was added KOH in *i*-PrOH (0.1 M, 7.07 mL, 707 μ mol) at room temperature under N₂ atmosphere, and the mixture was stirred for 1 h. In another flask, to a solution of **94** (905 mg, 4.27 mmol) in DCM (21.3 mL) was added another flask mixture at room temperature under N₂ atmosphere, and the mixture was stirred for 4 h. The reaction mixture was quenched with saturated aq. NH₄Cl (30 mL). Resulted two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with DCM (30 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine and dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10/1) to afford **95** (686 mg, 75%, 97% *ee*) as a colorless oil; **R_f** = 0.33

(hexane/EtOAc = 2/1); $[\alpha]^{19}_D$ +17.7 (c 1.00, DCM); **IR (Diamond Prism)** (ν cm^{-1}): 2952, 2930, 2856, 1740, 1468, 1368, 1254, 1149, 1095, 1068, 835, 779; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 4.59-4.53 (m, 1H), 4.34 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 6H); **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 86.75, 82.87, 58.57, 51.85, 25.97(3C), 24.32, 18.45, -4.98(2C); **HRMS-ESI (m/z)**: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{SiNa}$, 237.1287; found, 237.1451.

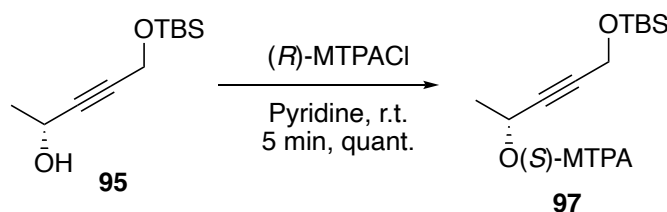
(*R*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-3-yn-2-yl(*R*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (96**)**



To a stirred solution of **95** (10 mg, 46.6 μmol) in pyridine (932 μL) was added (*S*)-MTPACl (70 μL , 70.0 μmol) at 0 $^\circ\text{C}$ under N_2 atmosphere, and the mixture was stirred for 5 min. The reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (1 mL). Resulted two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with DCM (1 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine and dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by thin layer chromatography (silica gel, hexane/EtOAc = 5/1) to afford **96** (23 mg, quant., $d.r.$ = 63.2:1) as a colorless oil; **R_f** = 0.60 (hexane/EtOAc = 2/1); $[\alpha]^{21}_D$ +20.9 (c 1.00, CHCl_3); **IR (Diamond Prism)** (ν cm^{-1}): 2956, 2932, 2857, 2359, 2335, 1752, 1257, 1167, 1093, 1015, 834, 778, 714, 663; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 7.55-7.54 (m, 2H), 7.41-7.40 (complex m, 3H), 5.69 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.11 (s, 6H); **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 168.168, 165.73, 132.35, 129.76(2C), 128.54(3C), 127.45(2C), 85.02, 81.90, 62.73, 55.63, 51.71, 25.89(3C), 21.04, 18.39, -5.03(2C); **HRMS-ESI (m/z)**: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{O}_4\text{SiNa}$, 453.1684;

found, 453.1957.

(*R*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-3-yn-2-yl **(*S*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (**97**)**



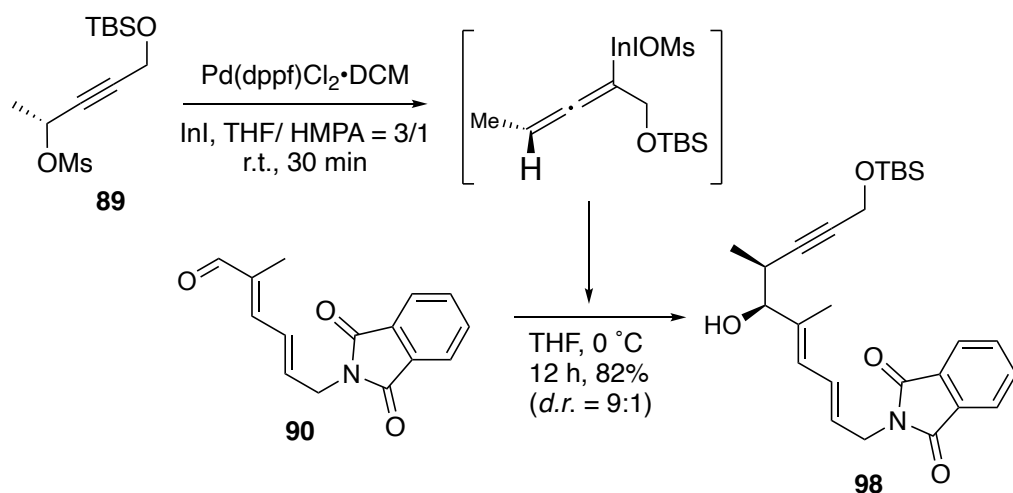
To a stirred solution of **95** (5.3 mg, 46.6 μmol) in pyridine (496 μL) was added (*R*)-MTPACl (6.96 μL , 37.2 μmol) at 0 °C under N₂ atmosphere, and the mixture was stirred for 5 min. The reaction mixture was quenched with saturated aq. NH₄Cl (1 mL). Resulted two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with DCM (1 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine and dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by thin layer chromatography (silica gel, hexane/EtOAc = 5/1) to afford **97** (10.7 mg, quant., *d.r.* = 63.2:1) as a colorless oil; *R_f* = 0.60 (hexane/EtOAc = 2/1); [α]²²_D -13.7 (*c* 1.00, CHCl₃); **IR (Diamond Prism)** (ν cm⁻¹): 2956, 2932, 2857, 2359, 2335, 1752, 1257, 1167, 1093, 1015, 834, 778, 714, 663; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 7.54-7.52 (m, 2H), 7.40-7.39 (complex m, 3H), 5.70-5.66 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.08 (s, 6H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 165.63, 132.12, 129.76(2C), 128.52(3C), 127.58(2C), 84.93, 81.78, 62.93, 55.60, 51.69, 25.90(3C), 21.18, 18.38, -5.03(2C); **HRMS-ESI (*m/z*)**: [*M*+Na]⁺ calcd for C₂₁H₂₉F₃O₄SiNa, 453.1684; found, 453.2081.

(*R*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-3-yn-2-yl methanesulfonate (89**)**



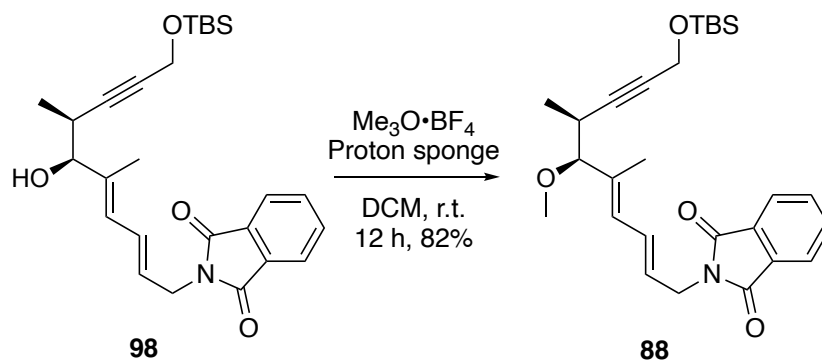
To a stirred solution of **95** (1.0 g, 4.67 mmol) in DCM (23.4 mL) was added Et₃N (1.55 mL, 11.2 mmol), MsCl (433 μ L, 5.6 mmol) and DMAP (57.1 mg, 467 μ mol) at 0 °C under N₂ atmosphere, and the mixture was stirred for 30 min. The reaction mixture was quenched with saturated aq. NH₄Cl (30 mL). Resulted two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with DCM (30 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine and dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10/1) to afford **89** (1.4 g, quant.) as a colorless oil; *R_f* = 0.30 (hexane/EtOAc = 5/1); [α]²⁰_D +68.2 (*c* 1.00, DCM); IR (Diamond Prism) (ν cm⁻¹): 2930, 2858, 1739, 1469, 1361, 1258, 1177, 1093, 970, 895, 833, 780, 520; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.33 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.64 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.11 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 87.07, 81.16, 68.26, 51.56, 39.22, 25.82(3C), 22.58, 18.31, -5.26(2C); HRMS-ESI (*m/z*): [M+Na]⁺ calcd for C₁₂H₂₄O₄SiNa, 315.1062; found, 315.1323.

2-((2*E*,4*E*,6*S*,7*S*)-10-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-hydroxy-5,7-dimethyldeca-2,4-dien-8-yn-1-yl)isoindoline-1,3-dione (98**)**



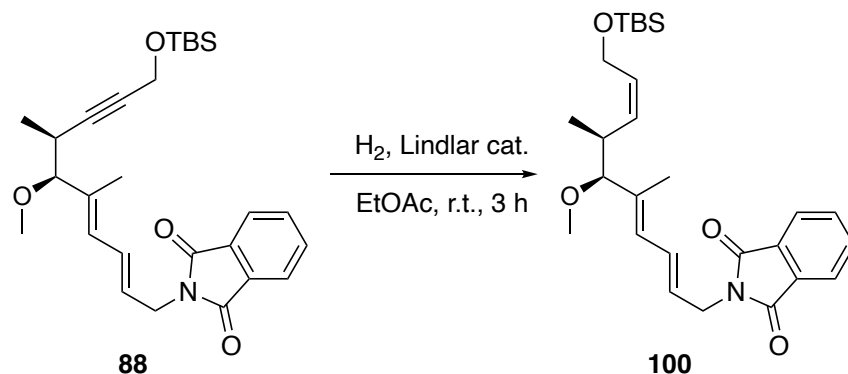
To a stirred solution of **89** (3.37 g, 11.5 mmol) in THF/HMPA (v/v = 3/1, 47.9 mL) was added $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (782 mg, 958 μmol) and InI (4.64 g, 19.2 mmol) at room temperature under N_2 atmosphere. After being stirred for 30 min, the mixture was slowly added **90** (2.45 g, 9.58 mmol) in DCM (47.9 mL) at 0°C , and the mixture was stirred for 12 h. 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 3). The combined organic layers were washed with brine and dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 2/1) to afford **98** (3.56 g, 82%, $d.r. = 9:1$) as a colorless oil; $R_f = 0.50$ (hexane/EtOAc = 2/1); $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +35.7$ (c 1.00, DCM); **IR (Diamond Prism) (ν cm^{-1})**: 1739, 1715, 1369, 1218, 837, 777, 719, 534; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 7.85 (dd, $J = 5.4, 3.2$ Hz, 2H), 7.71 (dd, $J = 5.4, 3.2$ Hz, 2H), 6.53 (dd, $J = 15.5, 10.9$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.76-5.71 (m, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.70-2.67 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H); **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 168.05(2C), 138.02(2C), 134.30, 134.18(2C), 132.28, 129.65, 126.81, 123.4(2C), 85.91, 82.02, 80.60, 51.98, 39.68, 31.80, 25.93(3C), 18.39, 17.64, 12.15, -4.97(2C); **HRMS-ESI (m/z)**: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{SiNa}$, 476.2233; found, 476.2621.

2-((2*E*,4*E*,6*S*,7*S*)-10-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-methoxy-5,7-dimethyldeca-2,4-dien-8-yn-1-yl)isoindoline-1,3-dione (88**)**



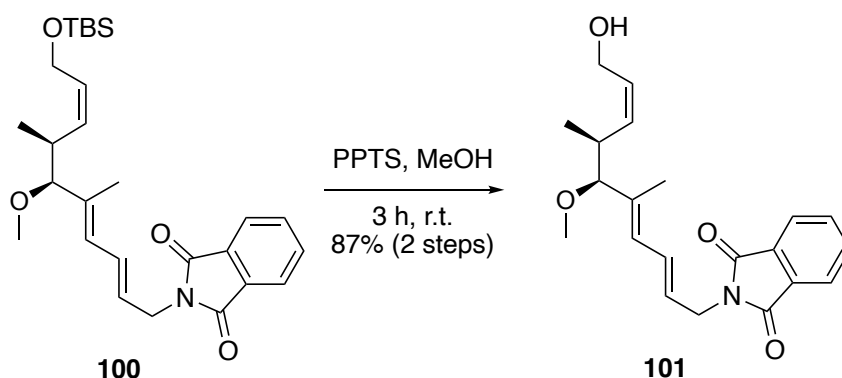
To a stirred solution of **98** (1.11 g, 2.45 mmol) in DCM (81.7 mL) was added proton sponge (1.57 g, 7.35 mmol) and $\text{Me}_3\text{O} \cdot \text{BF}_4$ (1.09 g, 7.35 mmol) at room temperature under N_2 , and the mixture was stirred for 12 h. The reaction mixture was quenched with saturated aq. NaHCO_3 (100 mL). Resulted two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with DCM (100 mL \times 3). The combined organic layers were washed with 1 N HCl aq. and dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 4/1) to afford **88** (3.56 g, 82%) as a colorless oil; R_f = 0.63 (hexane/EtOAc = 2/1); $[\alpha]^{23}_D$ +47.8 (c 1.00, DCM); IR (Diamond Prism) (ν cm^{-1}): 2929, 2856, 1772, 1713, 1466, 1427, 1390, 1341, 1253, 1167, 1077, 1002, 938, 835, 778, 718, 530, 416;; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.86 (dd, J = 5.4, 3.2 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 5.4, 3.2 Hz, 2H), 6.53 (dd, J = 15.5, 10.9 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.77-5.72 (m, 1H), 4.35 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.64-2.61 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.1(2C), 136.5, 134.1(2C), 132.3, 129.3, 128.6, 126.8, 123.5(2C), 90.6, 87.6, 79.7, 56.8, 52.2, 39.7, 30.0, 26.0(3C), 18.4, 17.7, 11.5, 4.9(2C); HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{SiNa}$, 490.2390; found, 490.2377.

2-((2*E*,4*E*,6*S*,7*S*,8*Z*)-10-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-methoxy-5,7-dimethyldeca-2,4,8-trien-1-yl)isoindoline-1,3-dione (100**)**



To a stirred solution of **88** (1.74 g, 3.72 mmol) in EtOAc (18.6 mL) was added Pd/CaCO₃ (174 mg) at room temperature under H₂ atmosphere, and the mixture was stirred for 3 h. The reaction mixture was filtered through Celite[®] and concentrated under reduced pressure to afford a crude product as a colorless oil. The resulting **100** was used in the next reaction without further purification; *R_f* = 0.60 (hexane/EtOAc = 2/1).

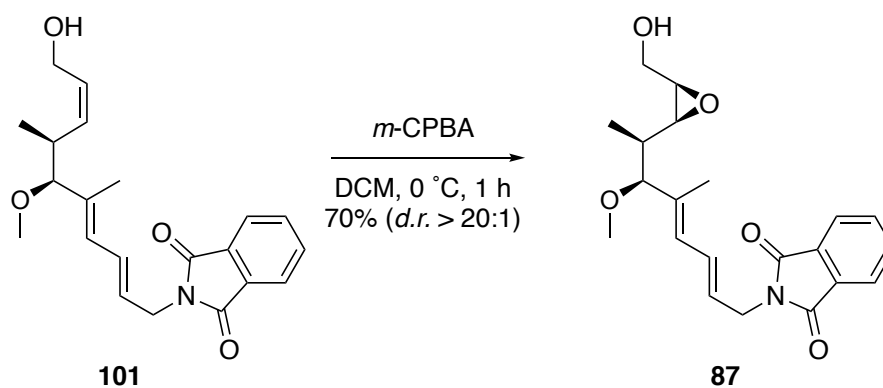
2-((2*E*,4*E*,6*S*,7*S*,8*Z*)-10-Hydroxy-6-methoxy-5,7-dimethyldeca-2,4,8-trien-1-yl)isoindoline-1,3-dione (101**)**



To a stirred solution of **100** in MeOH (37.2 mL) was added PPTS (934 mg, 3.72 mmol) at room temperature under atmosphere, and the mixture was stirred for 3 h. The reaction mixture was quenched with H₂O (40 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (1 mL × 3). The

combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 4/1) to afford **101** (1.15 g, over 2 steps, 87%) as a colorless oil; **R_f** = 0.29 (hexane/EtOAc = 2/1); [α]²¹_D +28.7 (*c* 1.00, DCM); **IR (Diamond Prism) (ν cm⁻¹)**: 3420, 2928, 2360, 1770, 1708, 1428, 1391, 1341, 1109, 1080, 1004, 939, 719, 529; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 7.86 (dd, *J* = 5.7, 2.9 Hz, 2H), 7.72 (dd, *J* = 5.4, 3.2 Hz, 2H), 6.55 (dd, *J* = 15.5, 10.9 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.76-5.63 (complex m, 3H), 4.35 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.11 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.37-2.33 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 0.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 168.1(2C), 137.4, 136.1, 134.1(2C), 132.3, 129.4, 128.8, 128.1, 126.3(2C), 123.5(2C), 91.7, 64.0, 56.6, 53.6, 39.7, 39.1, 17.2, 11.6; **HRMS-ESI (*m/z*)**: [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₂₅NO₄Na, 378.1681; found, 378.1675.

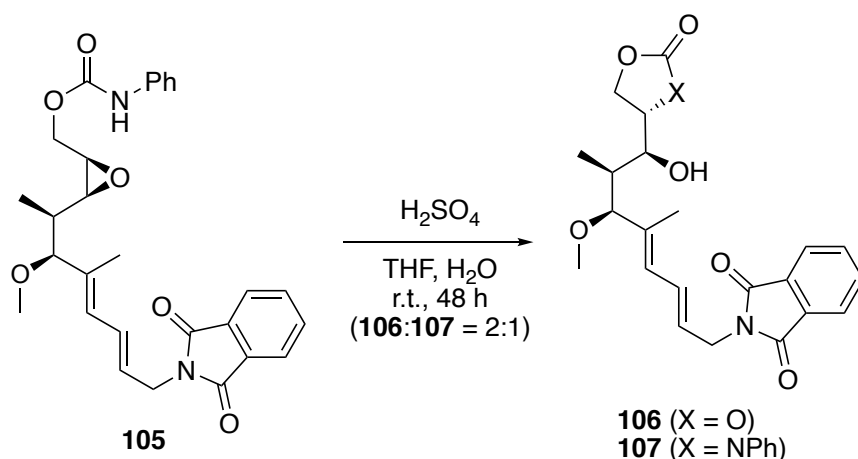
2-((2*E*,4*E*,6*S*,7*R*)-7-((2*S*,3*R*)-3-(Hydroxymethyl)oxiran-2-yl)-6-methoxy-5-methylocta-2,4-dien-1-yl)isoindoline-1,3-dione (87**)**



To a stirred solution of **101** (321 mg, 904 μmol) in DCM (9.04 mL) was added *m*-CPBA (77%, 223 mg, 974 μmol) at 0 °C under N₂ atmosphere, and the mixture was stirred for 1 h. The reaction mixture was quenched with saturated aq. NaHCO₃ (10 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (1 mL × 3). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product.

were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 4/1) to afford **105** (69.4 mg, 95%) as a colorless amorphous; $R_f = 0.22$ (hexane/EtOAc = 2/1); $[\alpha]^{22}_D -16.76$ (c 1.00, DCM); IR (Diamond Prism) (ν cm^{-1}): 3330, 2934, 2360, 1770, 1707, 1601, 1539, 1501, 1442, 1392, 1314, 1267, 1217, 1061, 959, 901, 724, 529, 507, 408; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.87-7.83 (m, 2H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.36-7.29 (complex m, 3H), 7.09-7.05 (m, 2H), 6.55 (dd, $J = 15.5, 10.9$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.75 (td, $J = 10.9, 4.8$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.17 (td, $J = 6.3, 3.2$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 8.9, 4.3$ Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 0.84 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 167.9, 136.5, 134.0(2C), 132.0, 129.1, 129.0(2C), 128.2, 126.7, 123.3(2C), 91.0, 59.4, 56.5, 52.0, 39.5, 36.5, 13.5, 11.7; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$, 513.2002; found, 513.1985.

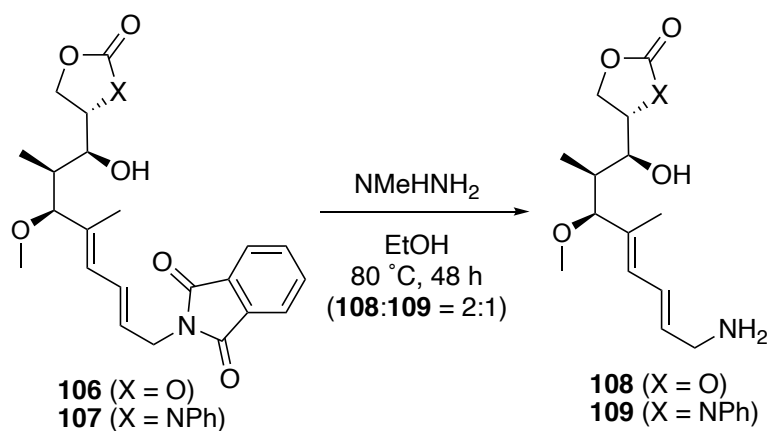
2-((2E,4E,6S,7S,8S)-8-Hydroxy-6-methoxy-5,7-dimethyl-8-((S)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)octa-2,4-dien-1-yl)isoindoline-1,3-dione (106)



105 (64.6 mg, 132 μmol) was added H_2SO_4 (35.2 μL , 660 μmol) in THF/ H_2O (v/v = 5/1, 1.32 mL) at room temperature under atmosphere, and the mixture was stirred for 48 h. The reaction mixture was quenched with saturated aq. NaHCO_3 (2 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O

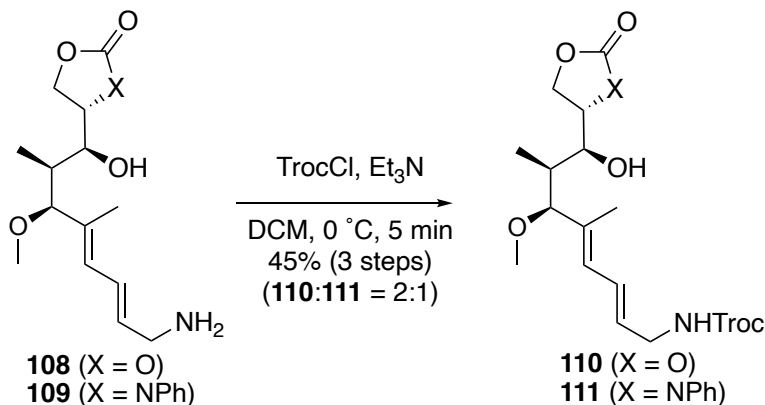
(1 mL \times 3). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product as a colorless amorphous. The resulting mixture of **106** and **107** were used in the next reaction without further purification; **R_f** = 0.60-0.65 (hexane/EtOAc = 2/1).

(*S*)-4-((1*S*,2*S*,3*S*,4*E*,6*E*)-8-Amino-1-hydroxy-3-methoxy-2,4-dimethylocta-4,6-dien-1-yl)-1,3-dioxolan-2-one (108**)**



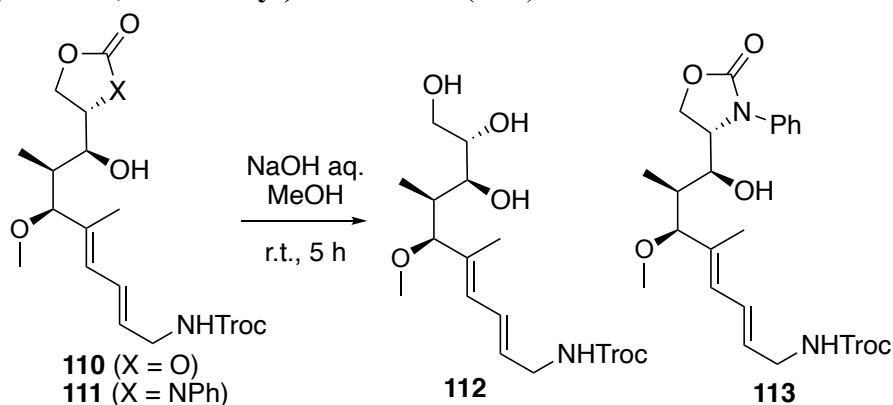
To a stirred solution of **106** and **107** in EtOH (1.32 mL) was added NMeHNH₂ (8.29 μ L, 158 μ mol) at room temperature under atmosphere, and the mixture was warmed up to 80 °C. After being stirred for 48 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford a crude product as a colorless amorphous. The resulting mixture of **108** and **109** were used in the next reaction without further purification; **R_f** = 0.05 (EtOAc).

2,2,2-Trichloroethyl ((2*E*,4*E*,6*S*,7*S*,8*S*)-8-hydroxy-6-methoxy-5,7-dimethyl-8-((*S*)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)octa-2,4-dien-1-yl)carbamate (110**)**



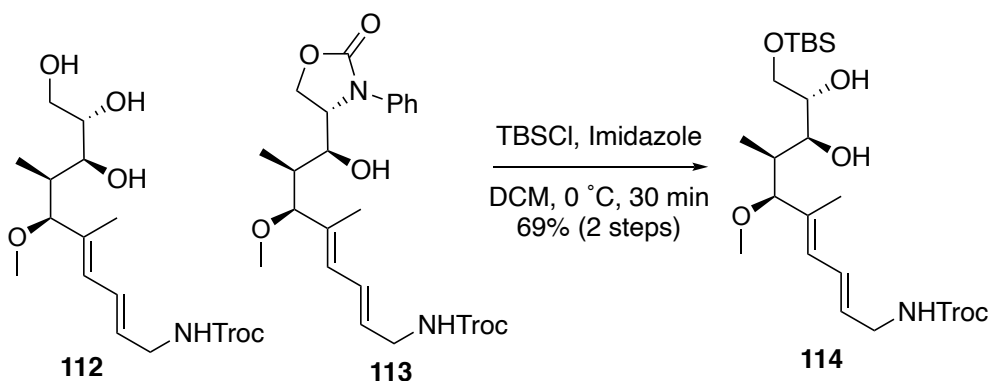
To a stirred solution of **108** and **109** in DCM (1.32 mL) was added Et₃N (21.9 μL, 158 μmol) and TrocCl (21.7 μL, 158 μmol) at 0 °C under N₂ atmosphere, and the mixture was stirred for 5 min. The reaction mixture was quenched with saturated aq. NH₄Cl (2 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (1 mL × 3). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 4/1) to afford inseparable mixture of **110** and **111** (27.3 mg, over 3 steps, 45%) as a colorless amorphous; **R_f** = 0.26 (hexane/EtOAc = 2/1); **IR (Diamond Prism) (ν cm⁻¹):** 3334, 2363, 1790, 1713, 1533, 1445, 1239, 1064, 1239, 1064, 817, 721, 566, 463, 425, 410; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.38-7.30 (complex m, 1H), 7.10-7.04 (complex m, 0.6H), 6.44 (dd, *J* = 14.9, 10.9 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.72 (td, *J* = 15.1, 6.2 Hz, 1H), 5.07-5.00 (complex m, 1H), 4.82-4.78 (complex m, 1H), 4.74 (s, 1.3H), 4.71 (s, 0.7H), 3.94 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.88 (dd, *J* = 12.3, 3.2 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 12.6, 4.0 Hz, 1H), 3.49-3.49 (complex m, 1H), 3.36 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.23-2.12 (complex m, 1H), 1.69-1.67 (complex m, 3H), 0.89-0.87 (complex m, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 155.3, 154.6, 134.7, 134.2, 132.6, 129.9, 129.1, 127.4, 123.4, 95.7, 87.7, 79.4, 78.5, 74.7, 62.7, 56.1, 43.2, 40.9, 37.6, 37.4, 29.6, 24.8, 12.0, 11.8, 11.4; **HRMS-ESI (*m/z*):** [M+Na]⁺ calcd for C₁₇H₂₄Cl₃NO₇Na, 482.0516; found, 482.0509.

2,2,2-Trichloroethyl ((2*E*,4*E*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-8,9,10-trihydroxy-6-methoxy-5,7-dimethyldeca-2,4-dien-1-yl)carbamate (112**)**



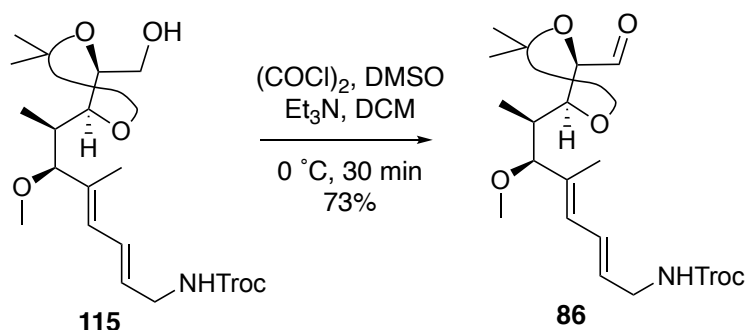
To a stirred solution of **110** and **112** in MeOH (1.95 mL) was added NaOH aq. (1.0 M, 217 μ L) at room temperature under atmosphere, and the mixture was stirred for 5 h. The reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (2 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (2 mL \times 3). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product as a colorless amorphous. The resulting mixture of **112** and **113** were used in the next reaction without further purification; **R_f** = 0.41 (EtOAc).

2,2,2-Trichloroethyl ((2*E*,4*E*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-10-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-8,9-dihydroxy-6-methoxy-5,7-dimethyldeca-2,4-dien-1-yl)carbamate (114**)**



Me₂C(OMe)₂ (18.6 μ L, 152 μ mol) and PPTS (31.9 mg, 127 μ mol) at 40 °C under N₂ atmosphere, and the mixture was stirred for 5 min. The mixture was added MeOH (127 μ L) at room temperature. After being stirred for 12 h, the reaction mixture was quenched with H₂O (1 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (1 mL \times 3). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 4/1) to afford **115** (45.8 mg, 76%) as a colorless oil; *R_f* = 0.23 (hexane/EtOAc = 2/1); [α]_D²³ +15.3 (*c* 0.80, DCM); IR (Diamond Prism) (ν cm⁻¹): 1146-3 3329, 2932, 2361, 1719, 1525, 1455, 1375, 1240, 1146, 1057, 967, 816, 770, 730, 568, 426.; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.45 (dd, *J* = 14.9, 10.9 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.69 (td, *J* = 15.3, 6.2 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.13-4.05 (complex m, 2H), 3.94 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.73 (dd, *J* = 11.7, 3.2 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.17-2.17 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.40 (s, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 154.5, 136.2, 129.0, 128.6, 127.8, 108.1, 95.7, 88.2, 77.8, 77.4, 74.7, 63.8, 55.7, 43.3, 36.7, 27.2(2C), 12.0, 11.4; HRMS-ESI (*m/z*): [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₃₀Cl₃NO₆Na, 496.1036; found, 496.1034.

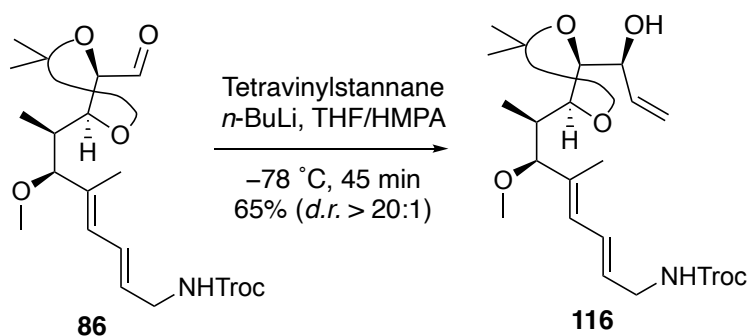
2,2,2-Trichloroethyl ((2*E*,4*E*,6*S*,7*R*)-7-((4*S*,5*R*)-5-formyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-6-methoxy-5-methylocta-2,4-dien-1-yl)carbamate (86**)**



To a stirred solution of (COCl)₂ (44.0 μ L, 539 μ mol) in DCM (1.54 μ L) was

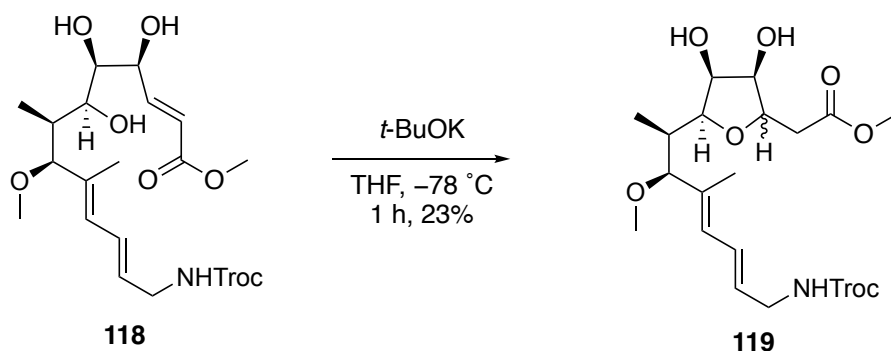
added DMSO (131 μL , 1.85 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under N_2 atmosphere and stirred for 5 min. The mixture was added **115** in DCM (308 μL) and stirred for 15 min. The reaction mixture was added Et_3N (128 μL , 924 μmol) and the mixture was stirred for 30 min at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (2 mL). Resulted two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc /hexane ($v/v=1/1$, 2 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine and dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by thin layer chromatography (silica gel, hexane/ EtOAc = 2/1) to afford **86** (52.8 mg, 73%) as a colorless oil; R_f = 0.08-0.46 (hexane/ EtOAc = 2/1); $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +18.3$ (c 1.00, DCM); **IR (Diamond Prism)** ($\nu\text{ cm}^{-1}$): 3330, 2931, 2361, 1728, 1525, 1453, 1376, 1232, 1144, 1062, 967, 867, 815, 768, 726, 567, 512.; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 9.61 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 15.5, 10.9 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.70 (td, J = 10.6, 5.3 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.50 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 8.0, 3.4 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.43 (s, 4H), 0.79 (d, J = 6.9 Hz, 3H); **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 200.7, 154.5, 135.7, 129.2, 128.9(2C), 127.6(2C), 110.4, 95.7(2C), 88.0, 80.3, 74.6, 55.3, 43.2, 36.3, 26.8, 26.1, 11.0, 10.7; **HRMS-ESI (m/z)**: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{Cl}_3\text{NO}_6\text{Na}$, 494.0880; found, 494.0889.

2,2,2-Trichloroethyl ((2*E*,4*E*,6*S*,7*R*)-7-((4*S*,5*S*)-5-((*S*)-1-hydroxyallyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-6-methoxy-5-methylocta-2,4-dien-1-yl)carbamate (116**)**



1H), 4.75 (s, 2H), 4.51 (bs, 1H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.76-3.69 (complex m, 5H), 3.64 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 0.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 167.0, 147.7, 129.9, 129.8, 127.4, 121.2, 94.3, 78.0, 77.8, 75.0, 74.9, 74.7, 71.4, 55.8, 51.8, 43.2, 36.9(2C), 13.2, 10.8; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{Cl}_3\text{NO}_8\text{Na}$, 540.0935; found, 540.0928.

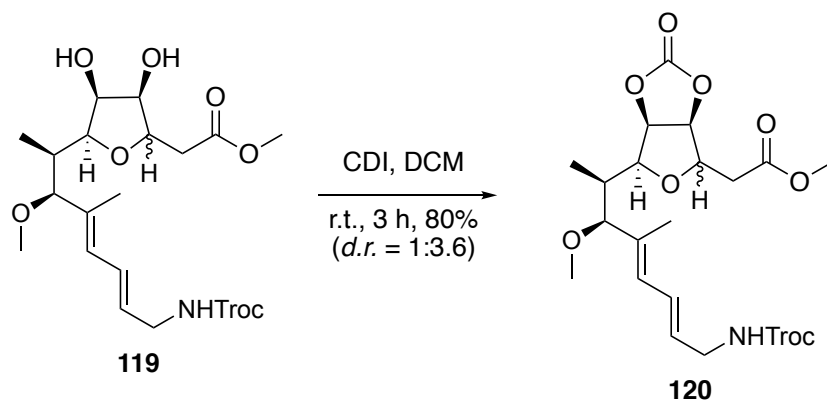
Methyl 2-((3*R*,4*S*,5*S*)-3,4-dihydroxy-5-((2*R*,3*S*,4*E*,6*E*)-3-methoxy-4-methyl-8-(((2,2,2-trichloroethoxy)carbonyl)amino)octa-4,6-dien-2-yl)tetrahydrofuran-2-yl)acetate (119**)**



To a solution of **118** (1.3 mg, 2.51 μmol) in THF (251 μL) was added $t\text{-BuOK}$ in THF (1.0 M, 2.51 μmol) at -78°C under N_2 atmosphere, and the mixture was stirred for 1 h. The reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (1 mL). Resulted two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with Et_2O (1 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine and dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by thin layer chromatography (silica gel, hexane/ $\text{EtOAc} = 1/1$) $\times 2$ to afford **119** (0.3 mg, 23%) as a colorless oil; $R_f = 0.16$ (hexane/ $\text{EtOAc} = 1/1$); IR (Diamond Prism) ($\nu\text{ cm}^{-1}$): ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.47-6.42 (complex m, 1H), 6.25-6.21 (complex m, 1H), 5.73-5.69 (complex m, 1H), 5.29-5.27 (complex m, 1H), 4.75-4.75 (complex m, 2H), 4.52-4.52 (complex m, 1H), 4.44-4.42 (complex m, 1H), 4.14-4.13 (complex m, 1H), 4.04-4.01 (complex m, 1H), 3.95-3.90 (complex m, 3H), 3.76-3.72 (complex m, 3H), 3.65 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.49-3.47 (complex m, 2H), 3.27-3.18

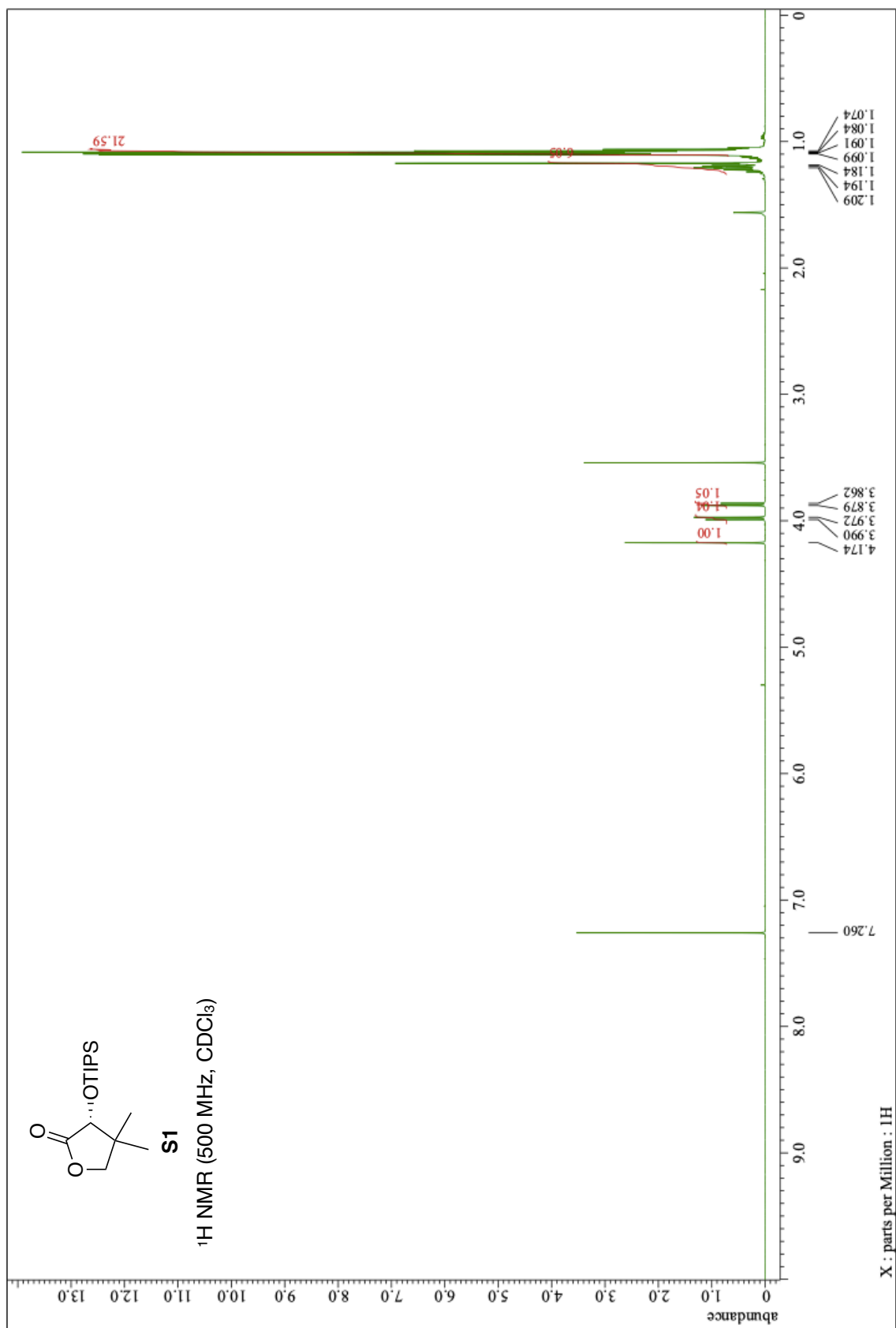
(complex m, 3H), 3.09-3.07 (complex m, 1H), 2.57-2.53 (complex m, 2H), 2.24-2.34 (complex m, 2H), 1.67-1.67 (complex m, 3H), 0.71-0.69 (complex m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm); LRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{Cl}_3\text{NO}_8\text{Na}$, 540.09; found, 540.14.

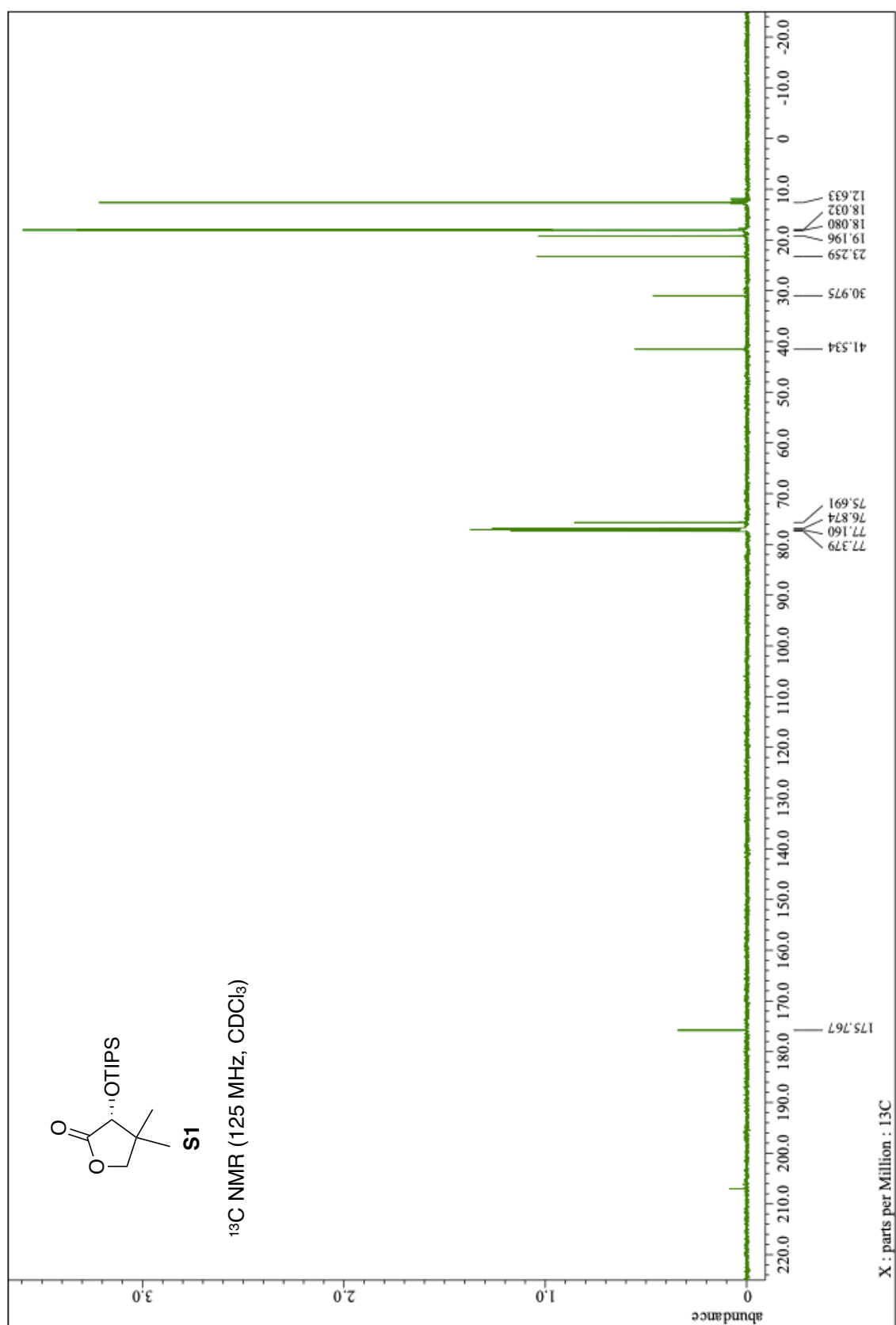
Methyl 2-((3a*S*,6*S*,6a*R*)-6-((2*R*,3*S*,4*E*,6*E*)-3-methoxy-4-methyl-8-(((2,2,2-trichloroethoxy)carbonyl)amino)octa-4,6-dien-2-yl)-2-oxotetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl)acetate (120**)**

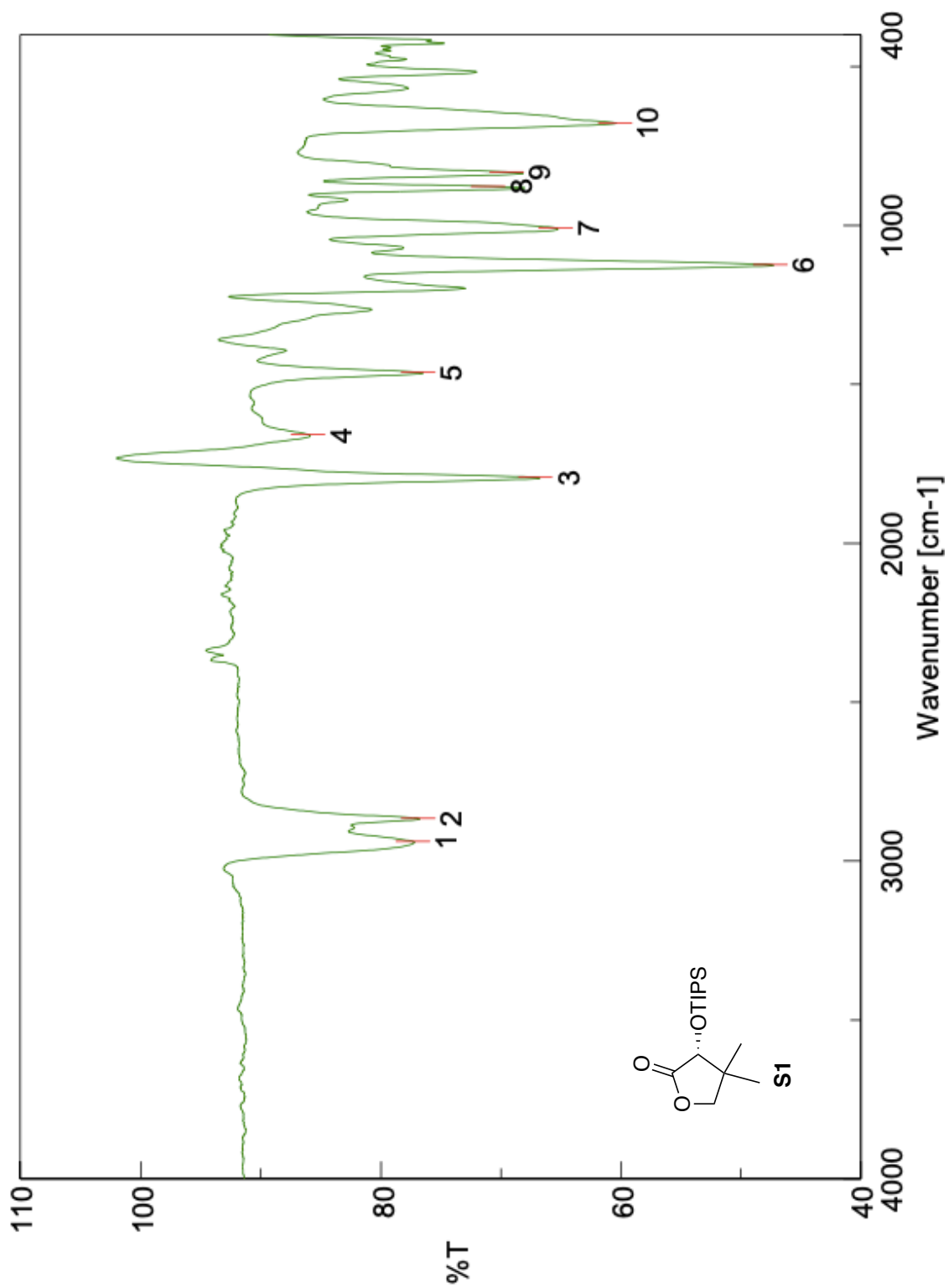


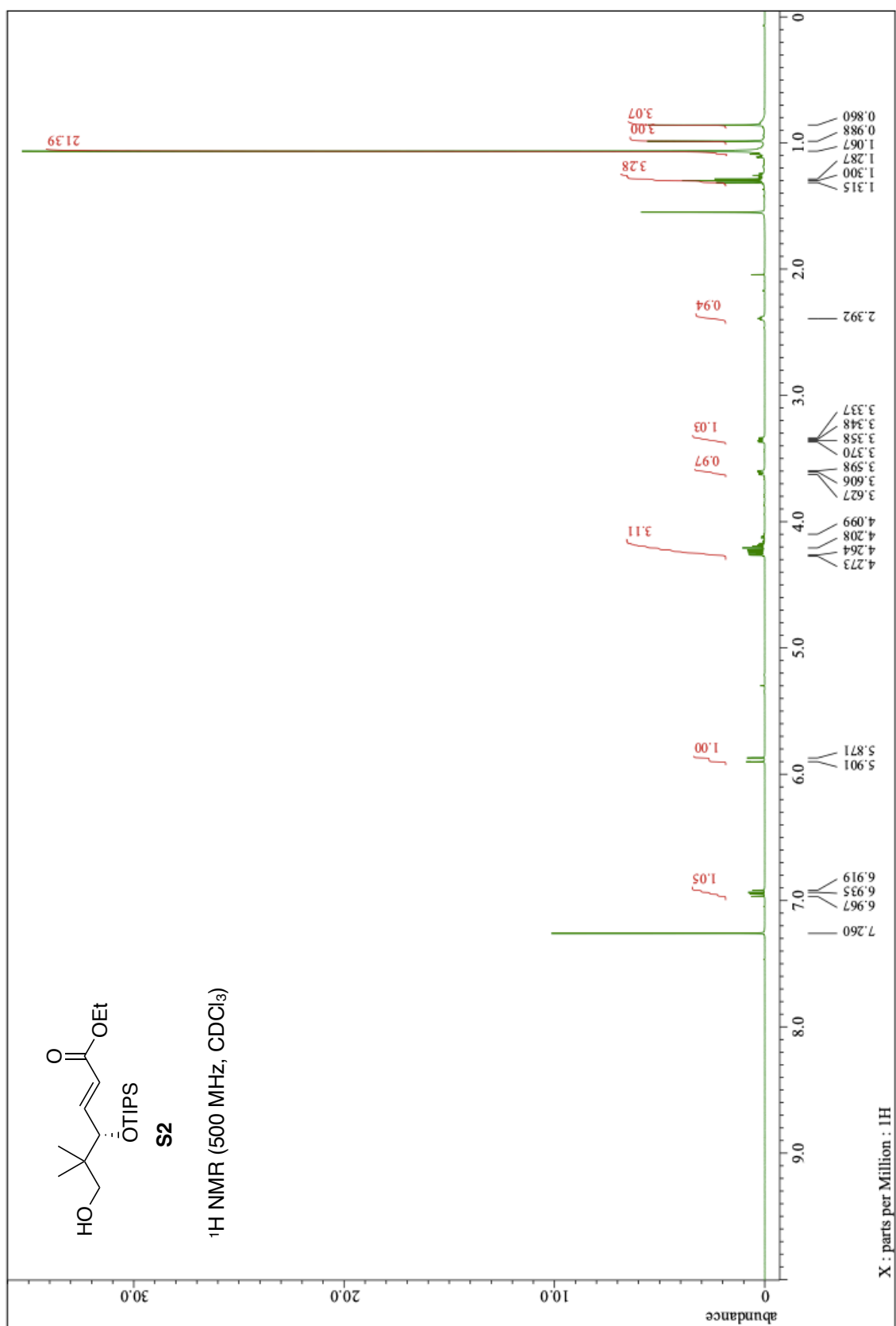
To a solution of **119** (0.5 mg, 967 μmol) in DCM (96.7 μL) was added carbonyl diimidazole (188 μg , 1.16 μmol) at room temperature under N_2 atmosphere, the mixture was stirred for 3 h. The reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (1 mL). Resulted two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with Et_2O (1 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine and dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a crude product. The residue was purified by thin layer chromatography (silica gel, hexane/ EtOAc = 1/1) \times 2 to afford **120** (0.3 mg, 80%, $d.r.$ = 1:3.6) as a colorless oil; R_f = 0.40 (hexane/ EtOAc = 1/1); IR (Diamond Prism) (v cm^{-1}): 1715, 1615, 1515, 1455, 1385, 1315, 1275, 1215, 1175, 1115, 1075, 1035, 1015, 975, 935, 895, 855, 815, 775, 735, 695, 655, 615, 575, 535, 495, 455, 415, 375, 335, 295, 255, 215, 175, 135, 95; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.47-6.42 (complex m, 1H), 6.17 (d, J = 12.0 Hz, 0.3H), 6.01 (d, J = 10.9 Hz, 0.7H), 5.72-5.66 (complex m, 1H), 5.35-5.35 (complex m, 1H), 5.13-5.06 (complex m, 1H), 4.44-4.41 (m, 0.3H), 4.31-4.26 (m, 0.7H), 3.96-3.92 (m, 0.7H), 3.87 (dd, J = 8.3, 3.2 Hz, 0.3H), 3.76-3.76 (m, 0.7H), 3.73 (s, 0.7H), 3.72 (s, 0.3H), 3.65 (d, J = 7.4 Hz, 0.7H), 3.22

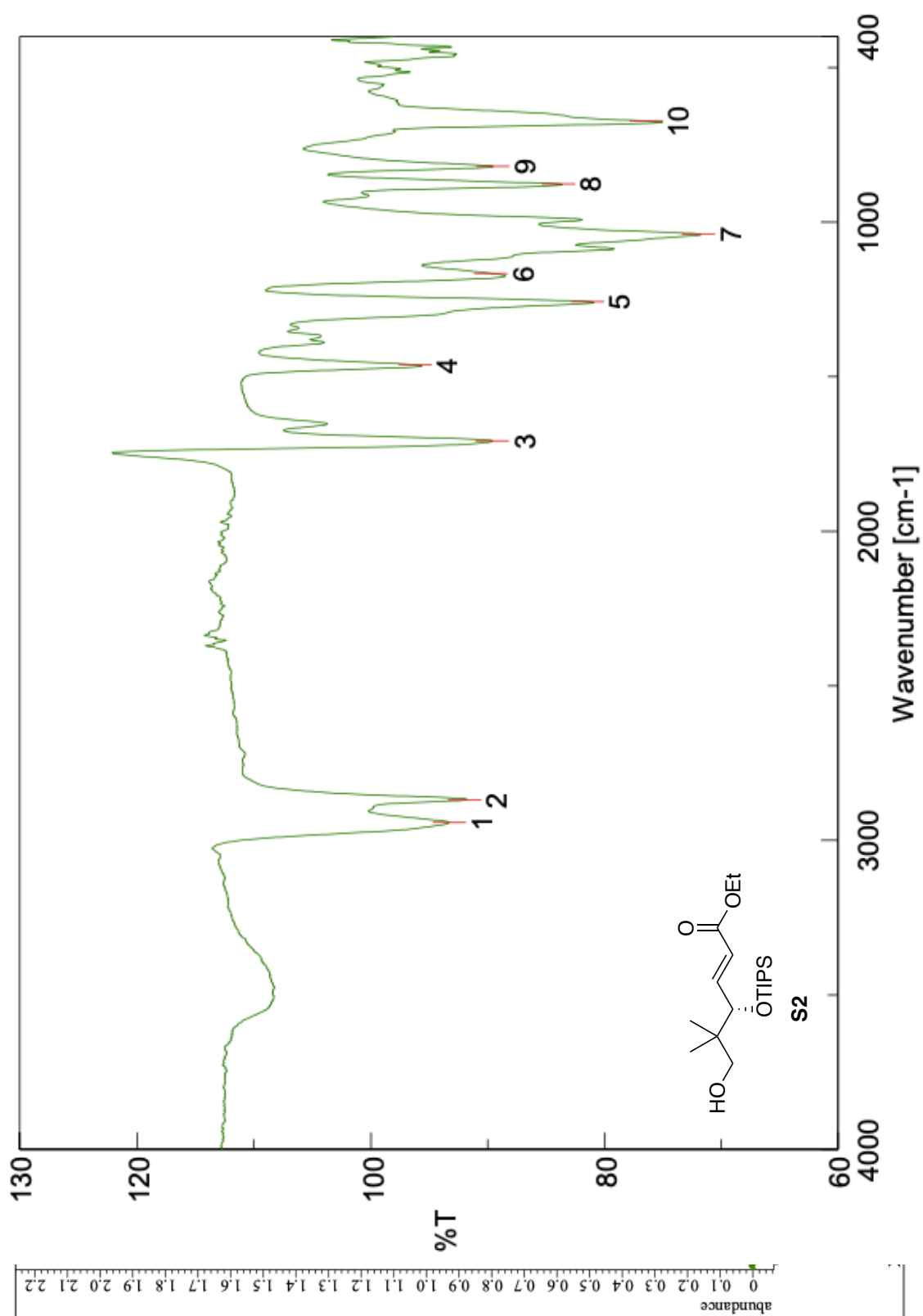
(s, 0.3H), 3.18 (s, 0.7H), 2.59-2.55 (complex m, 2H), 2.42-2.34 (complex m, 2H), 2.19-2.15 (complex m, 1H), 1.69 (s, 0.7H), 0.85-0.85 (complex m, 1H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):**; **LRMS-ESI (*m/z*):** [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₂₈Cl₃NO₉Na, 566.07; found, 566.09.

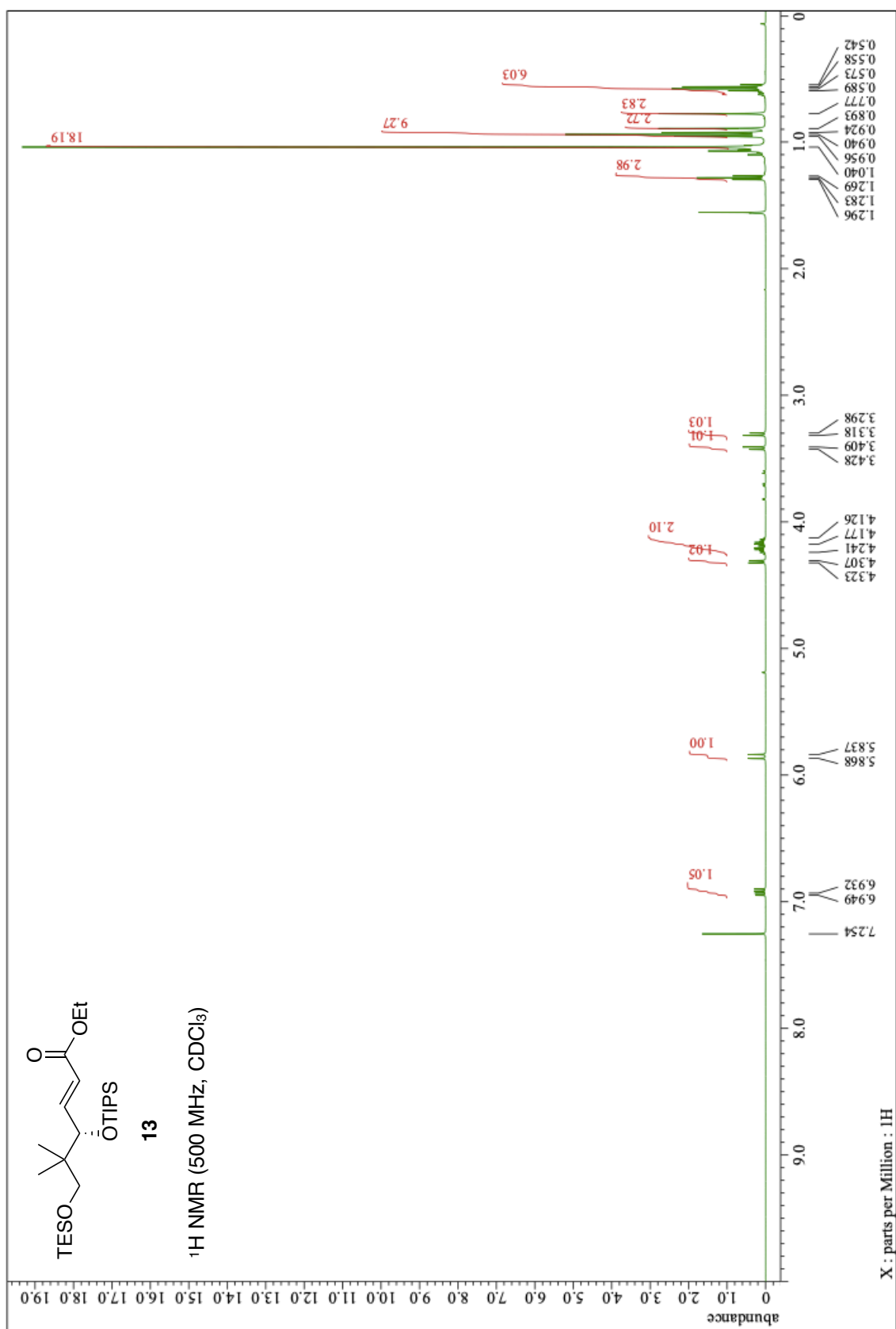


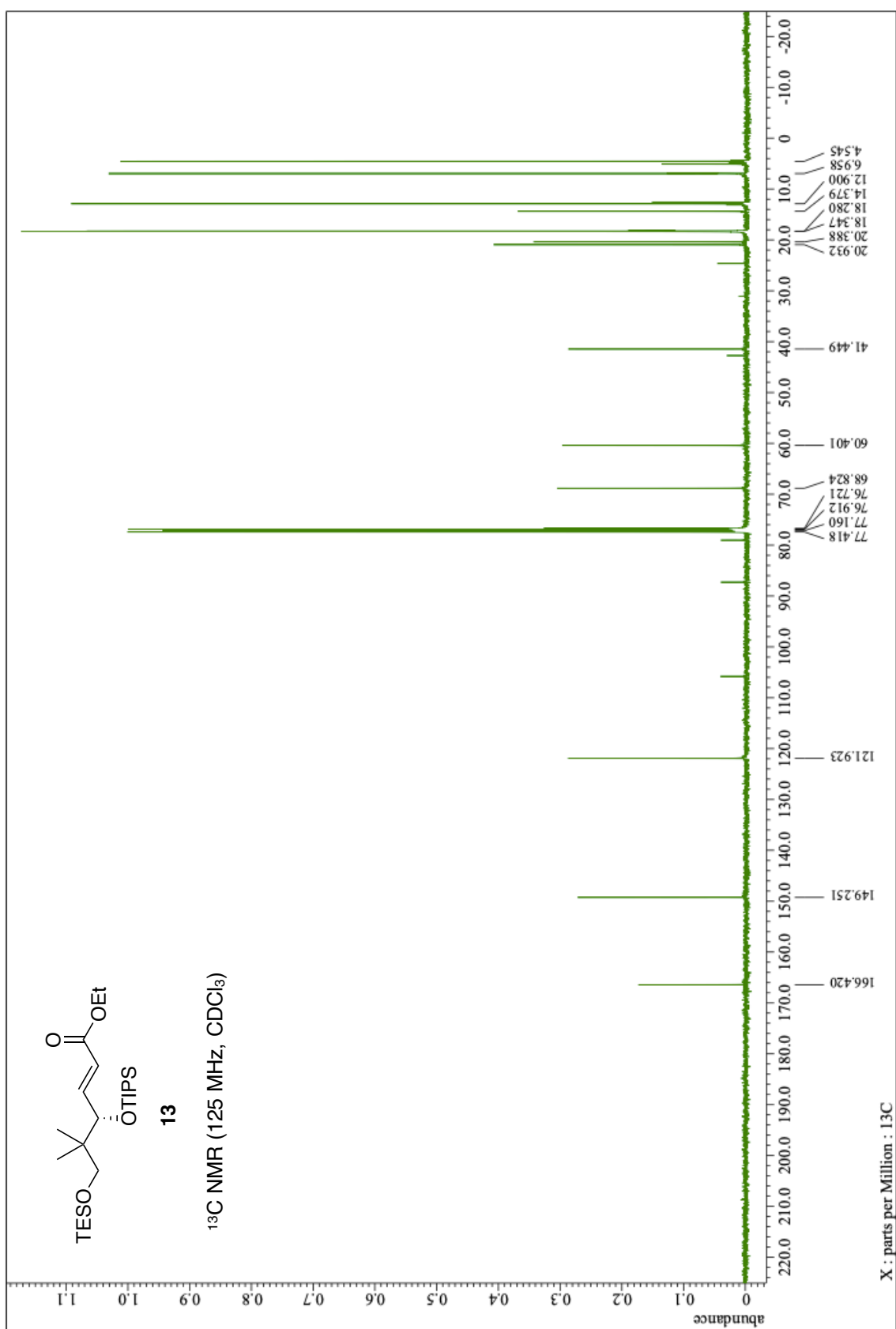


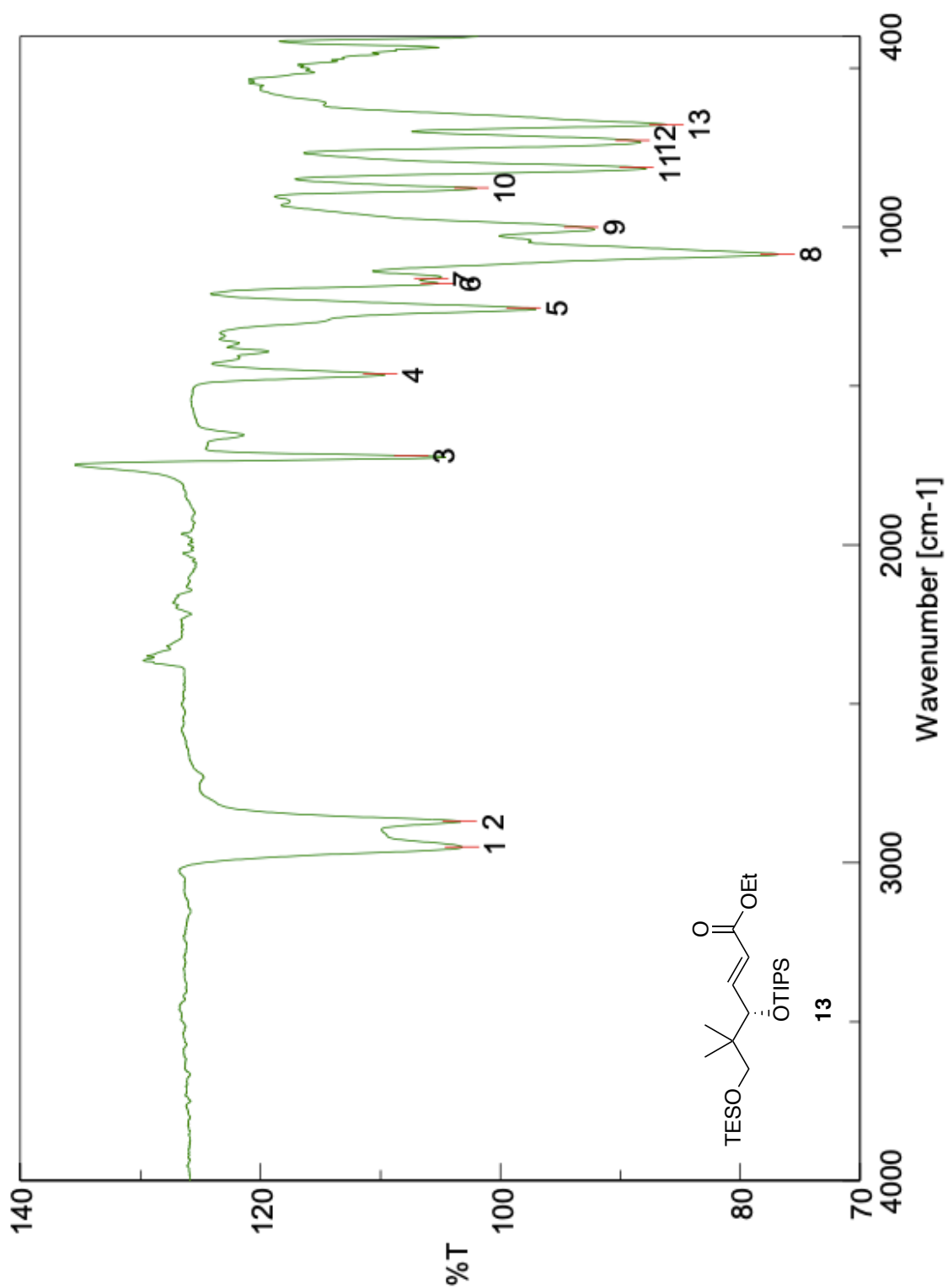


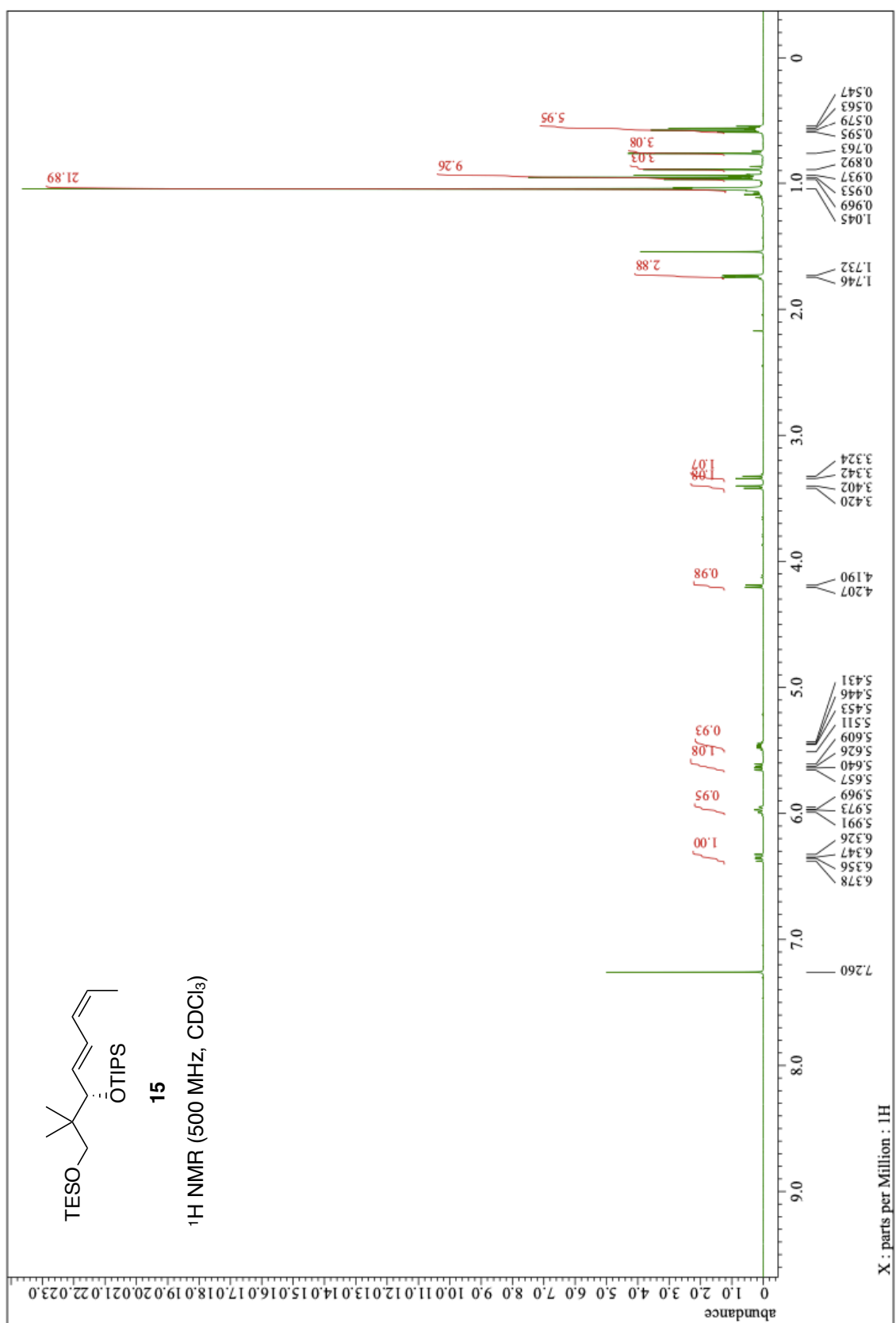


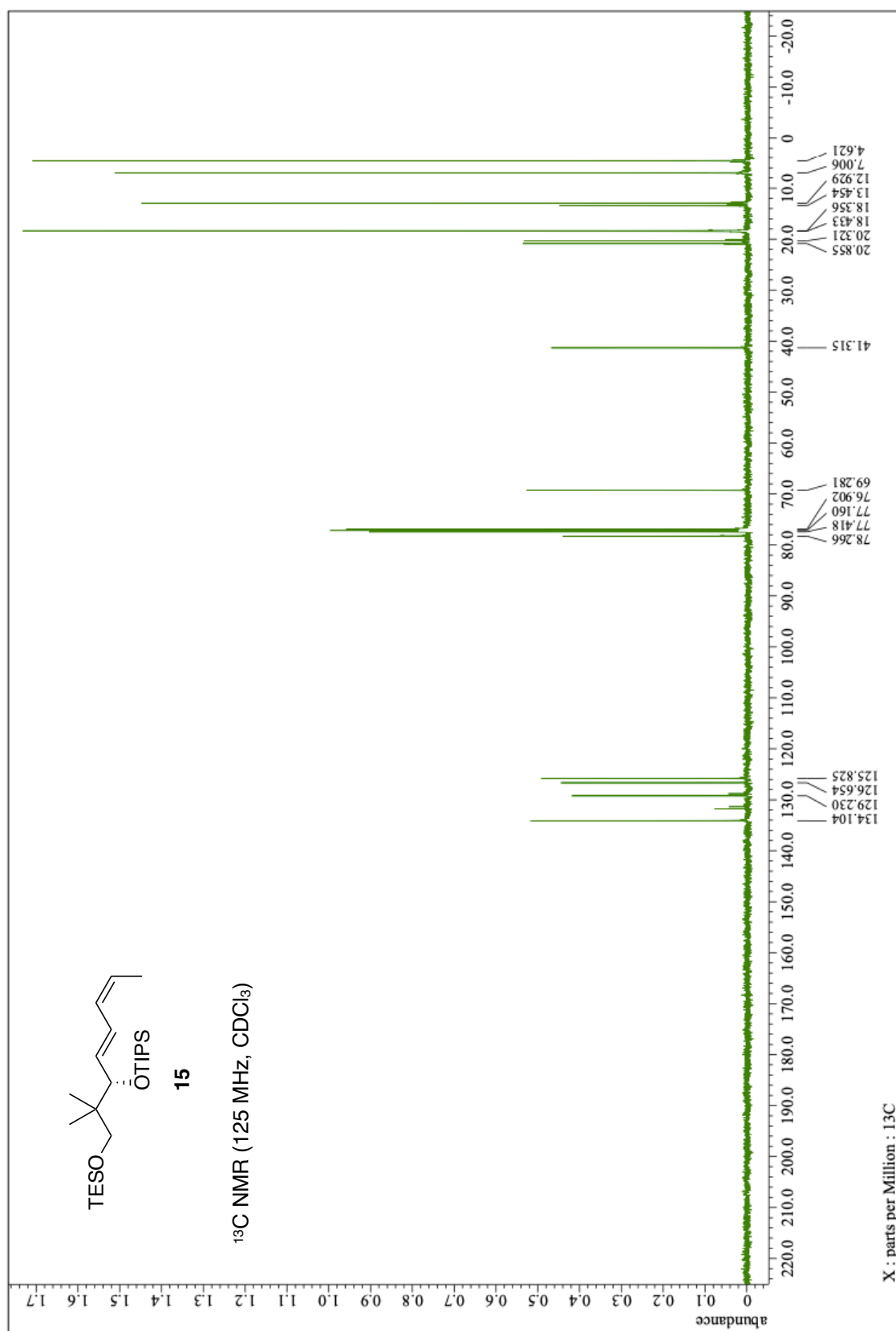


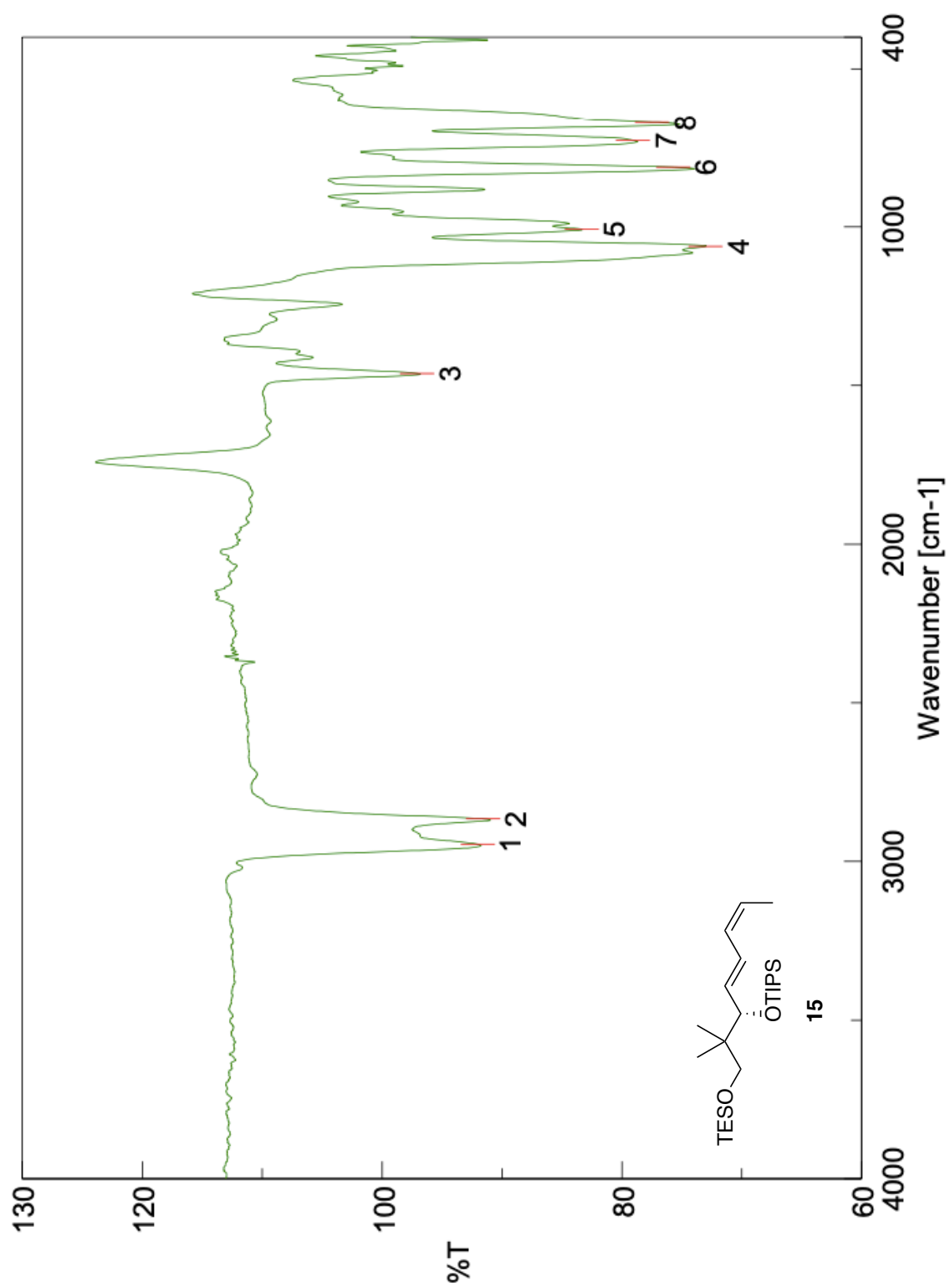


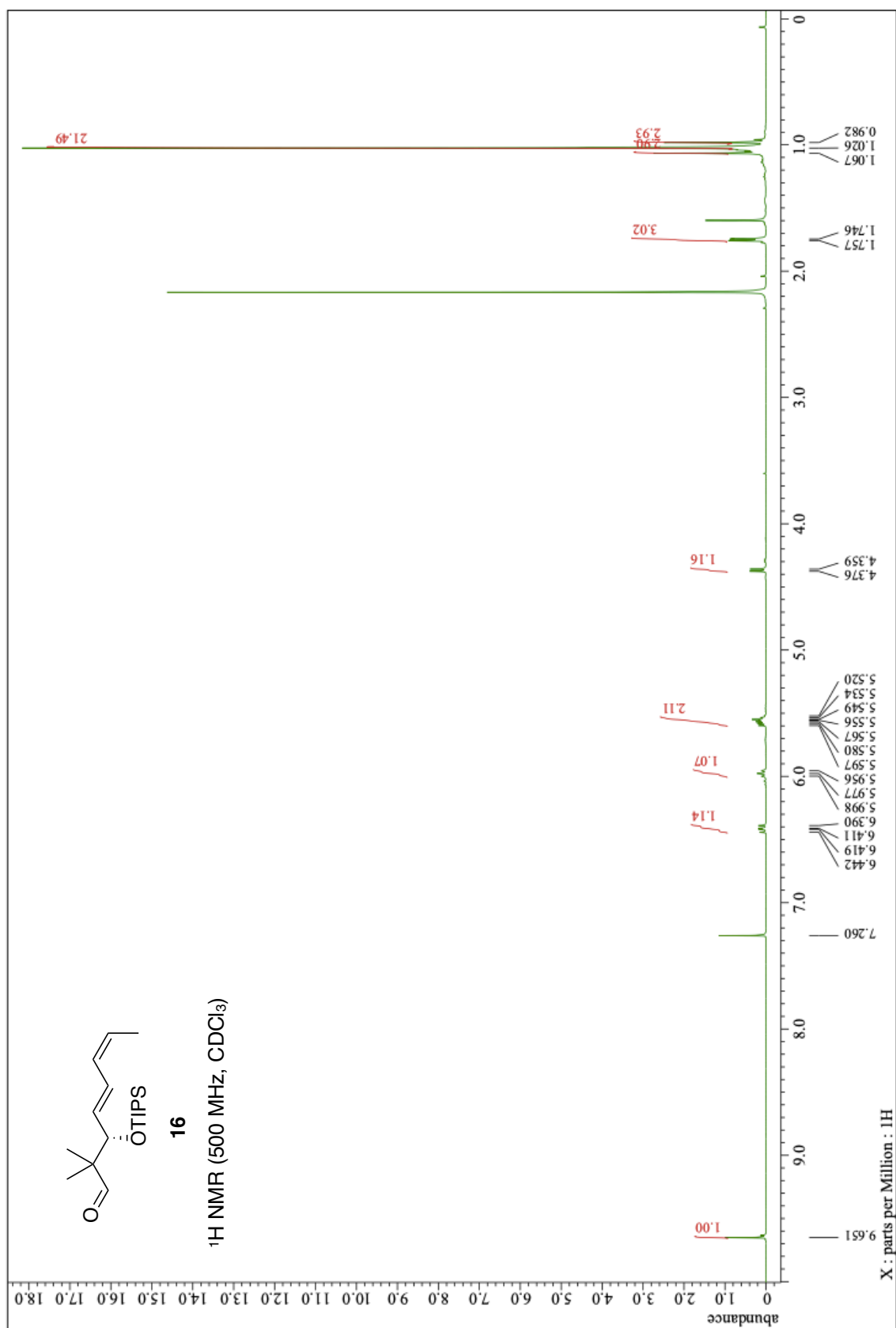


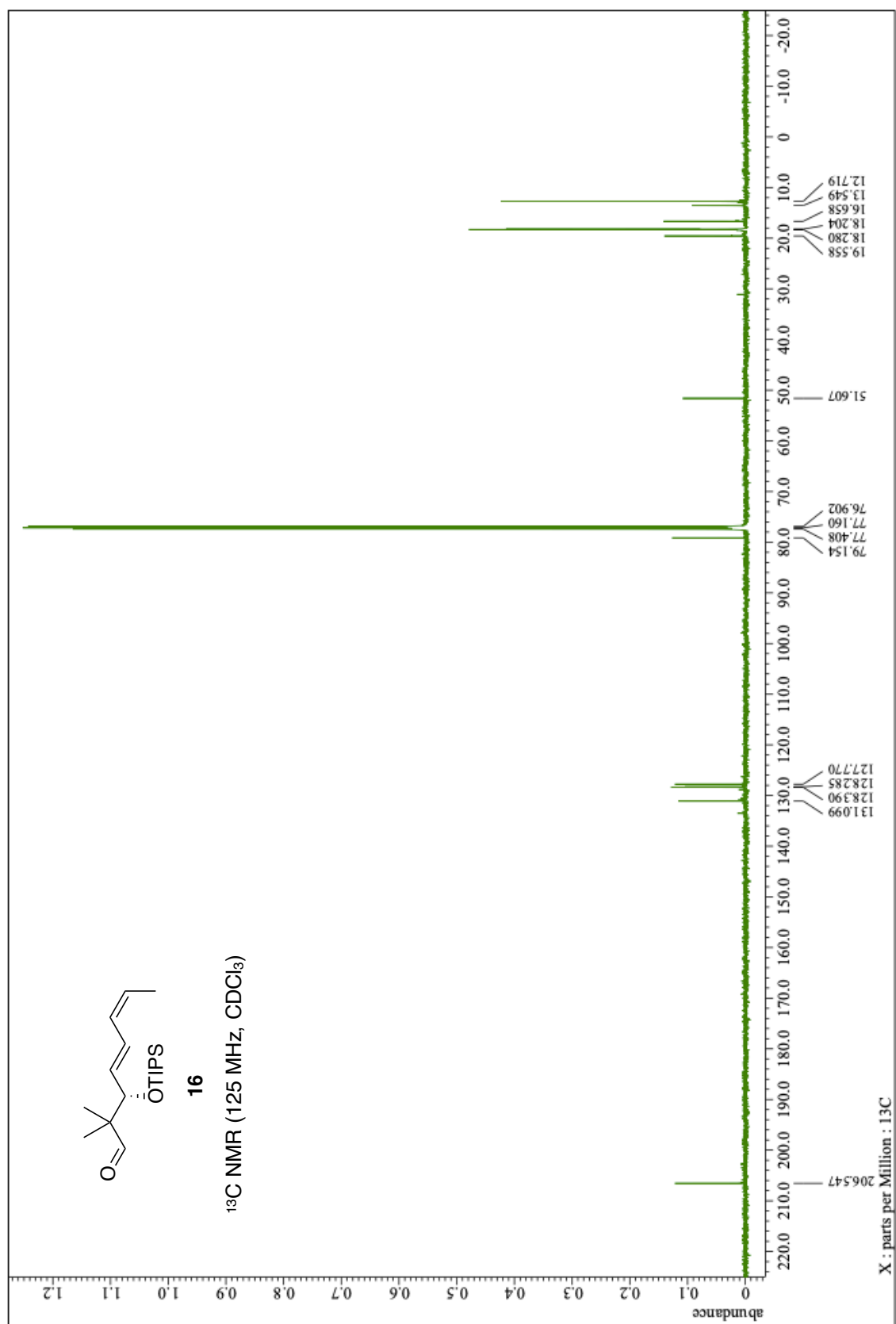


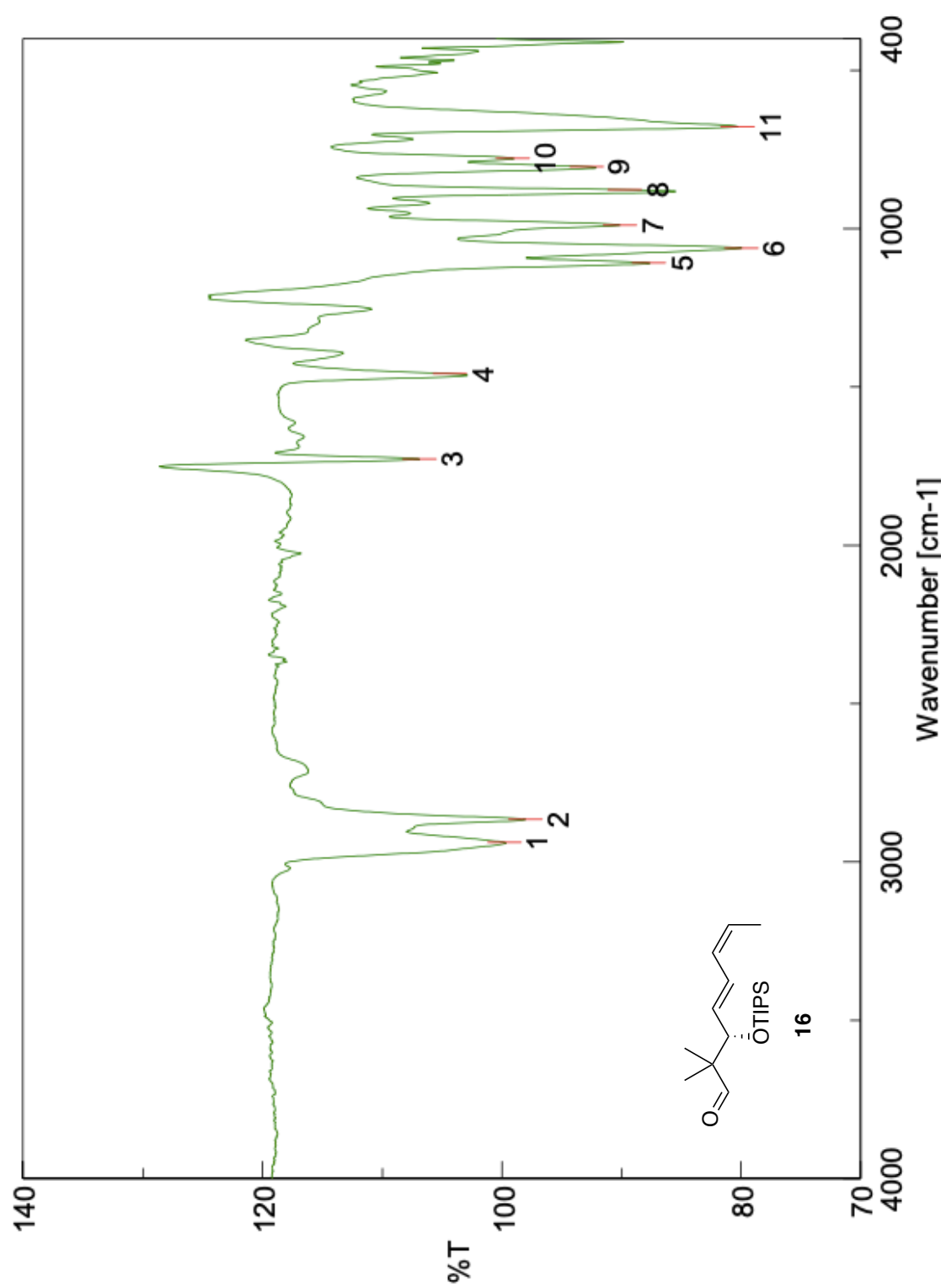


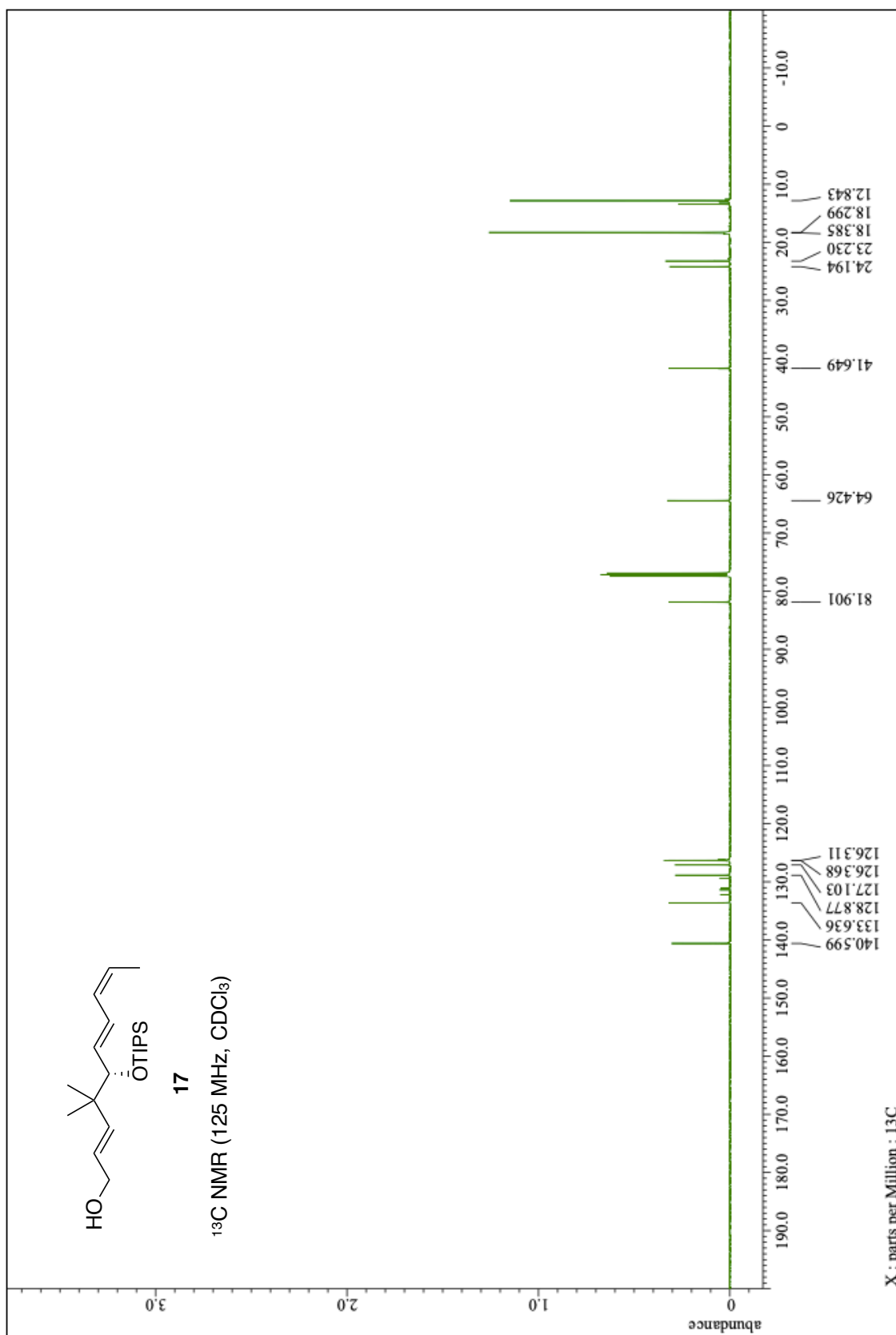


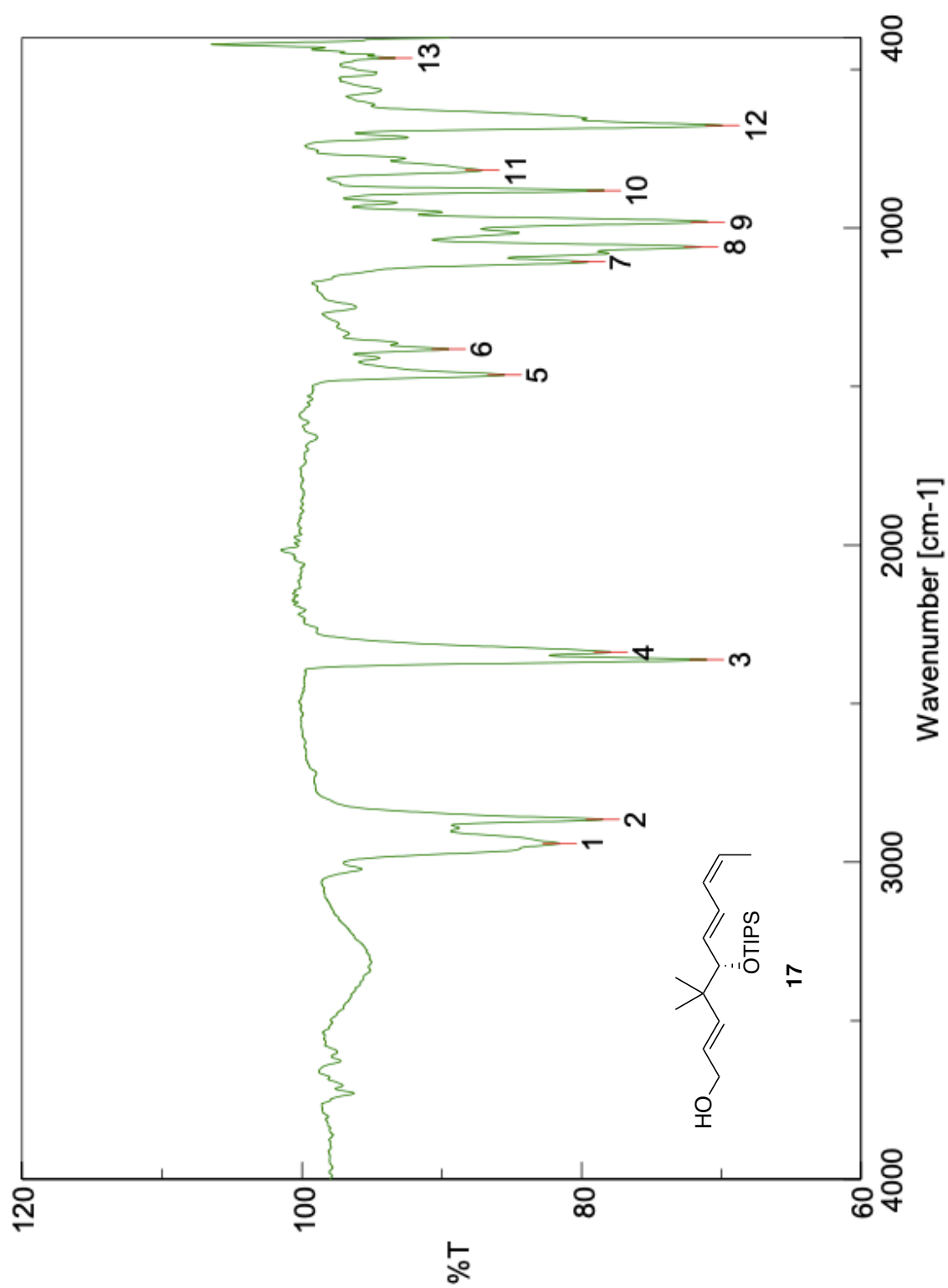


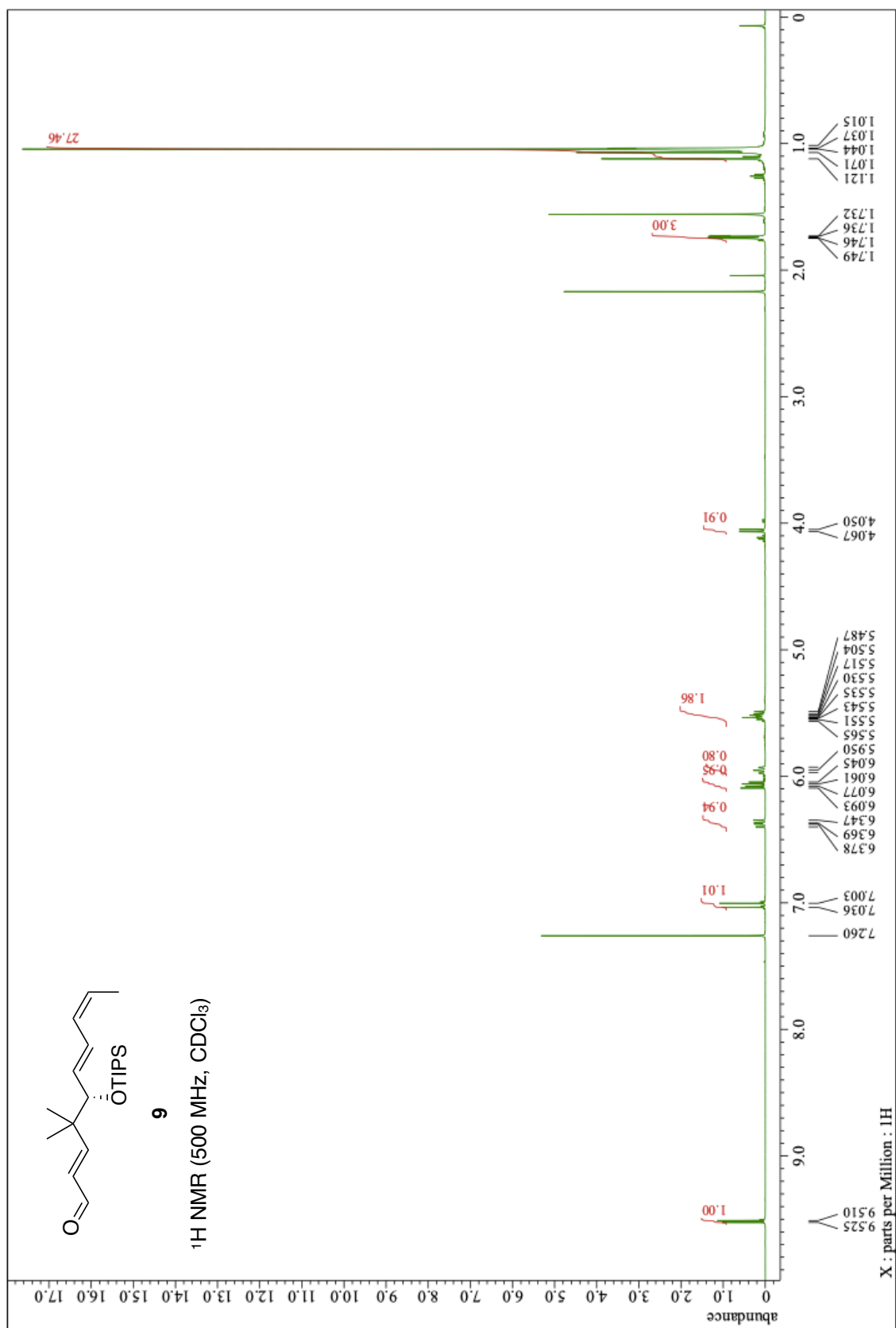


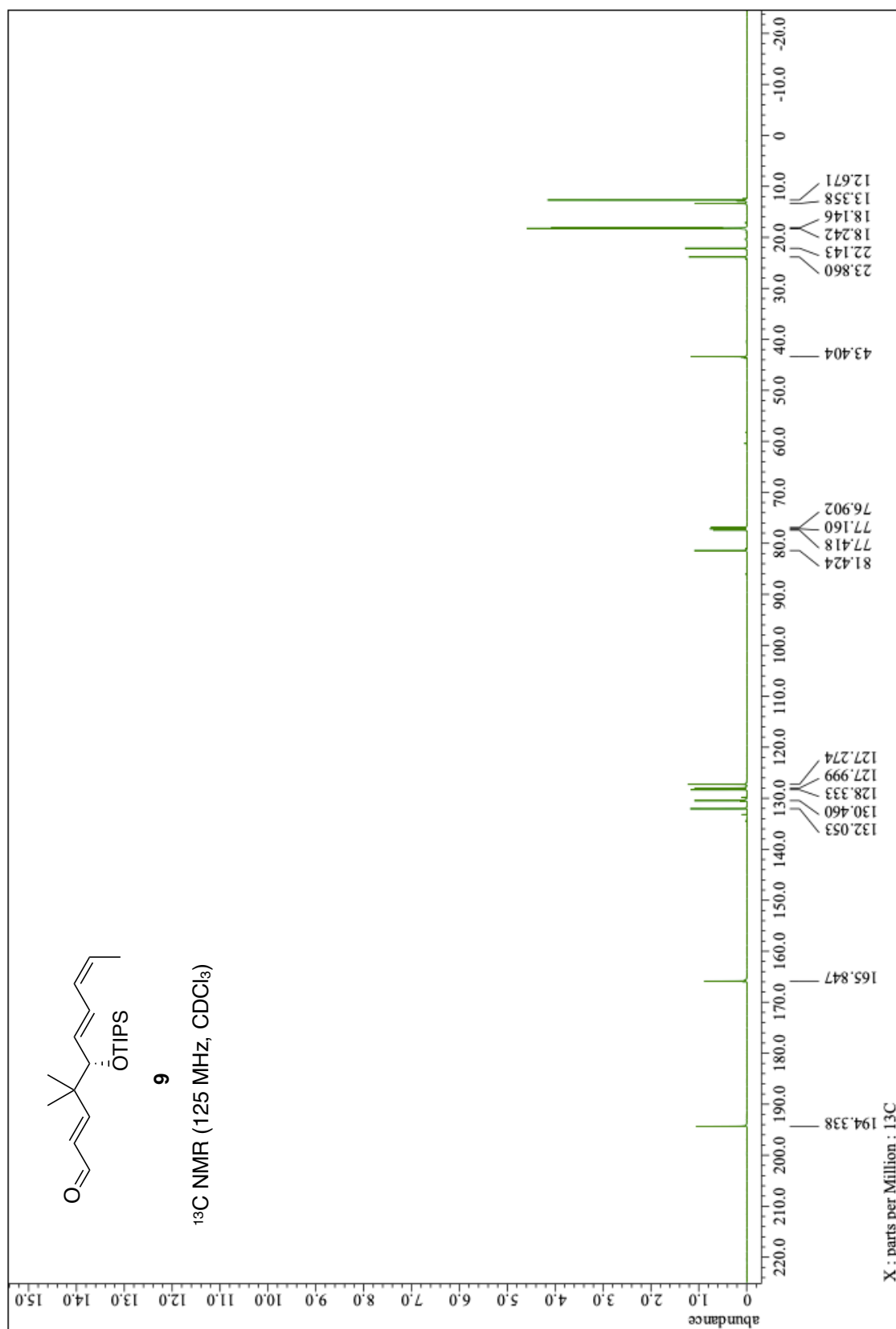


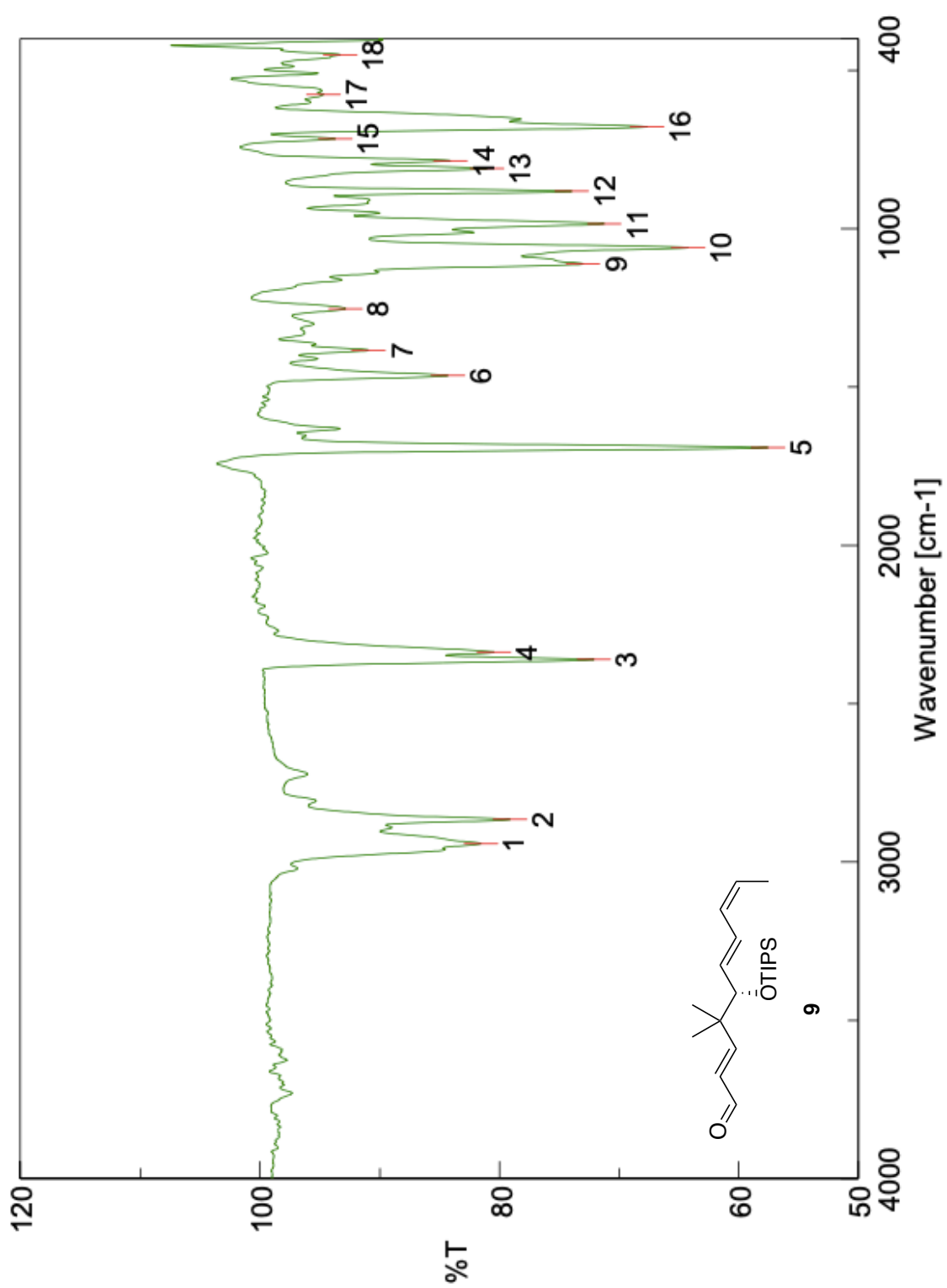


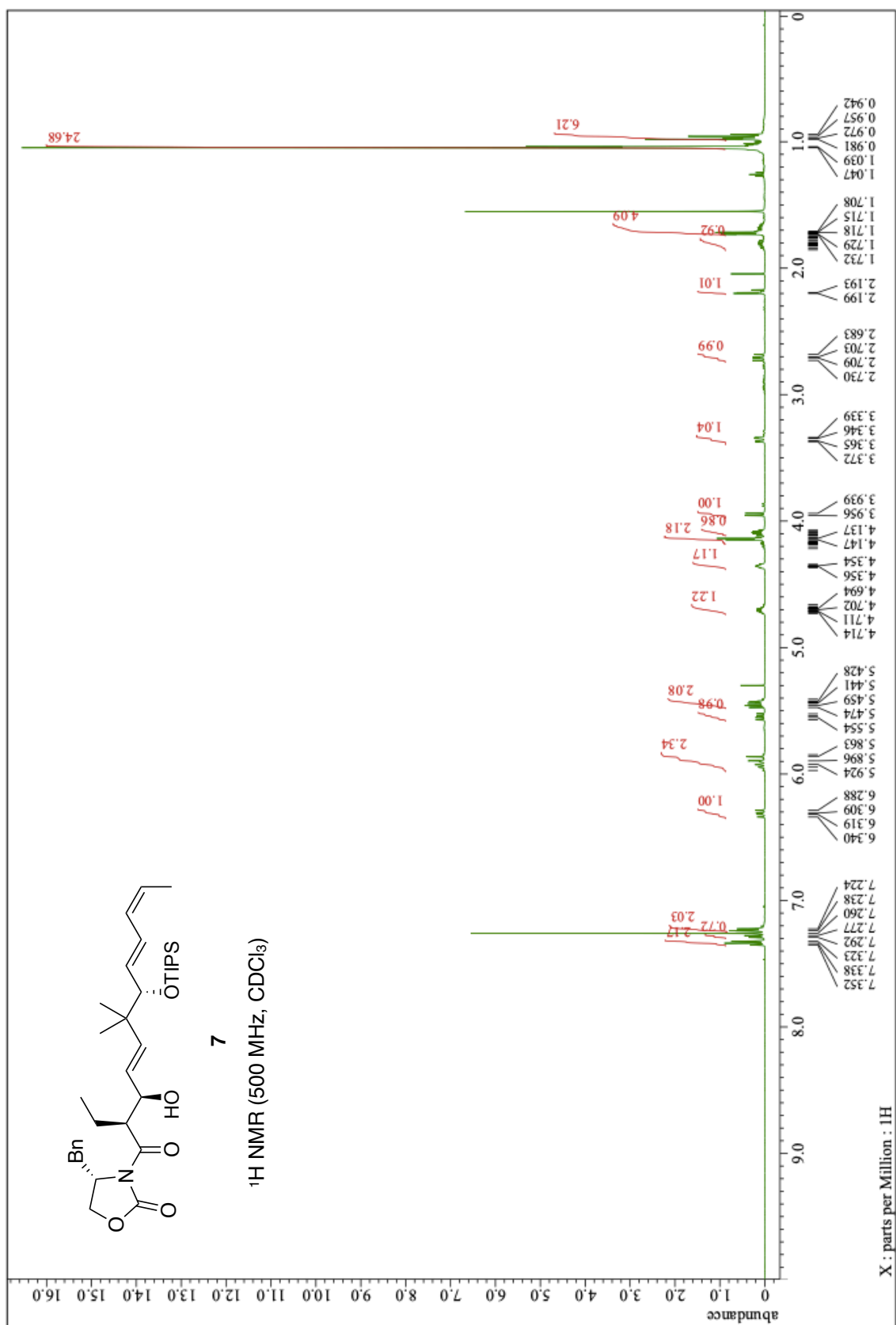


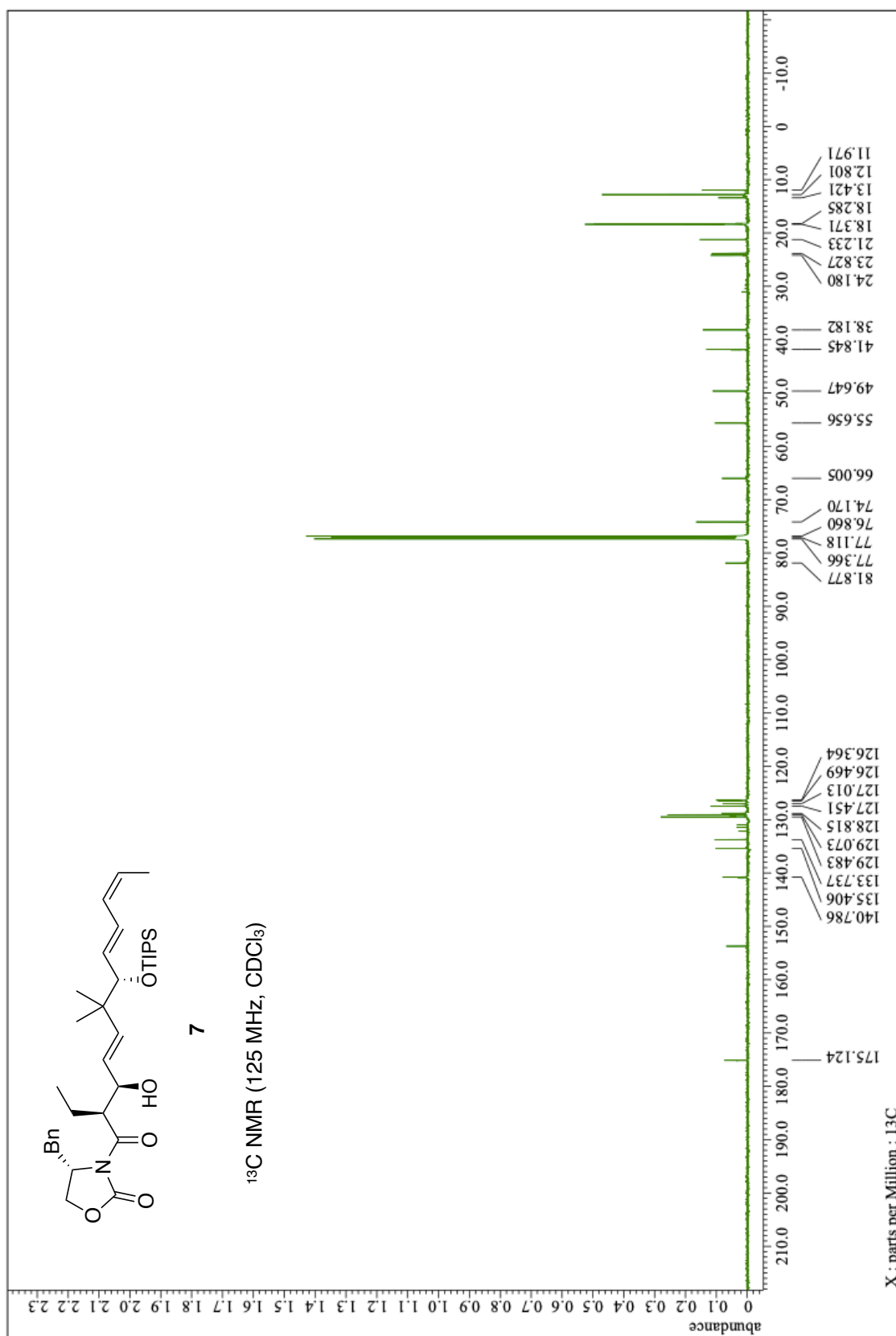


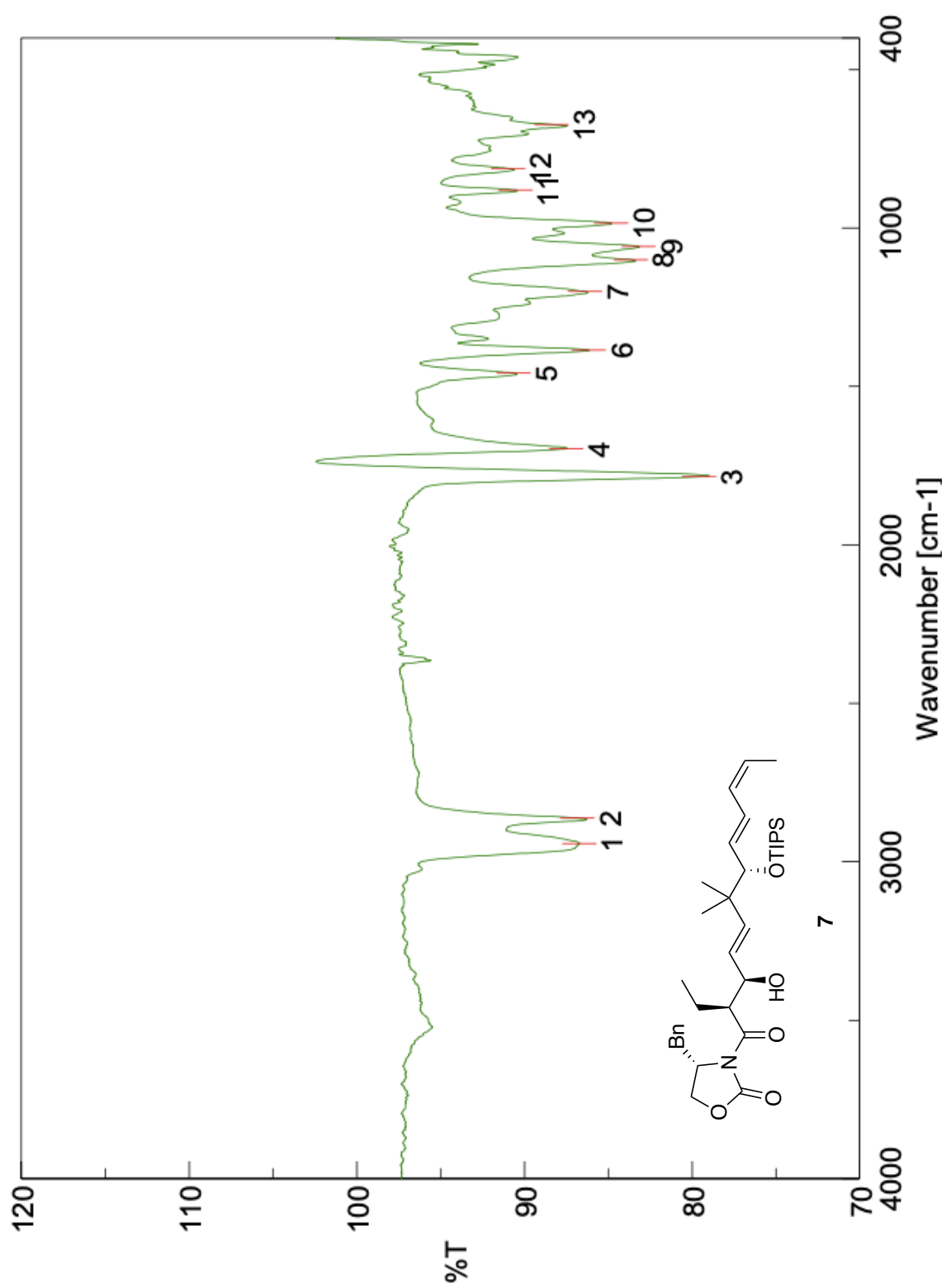


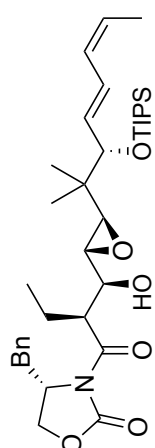




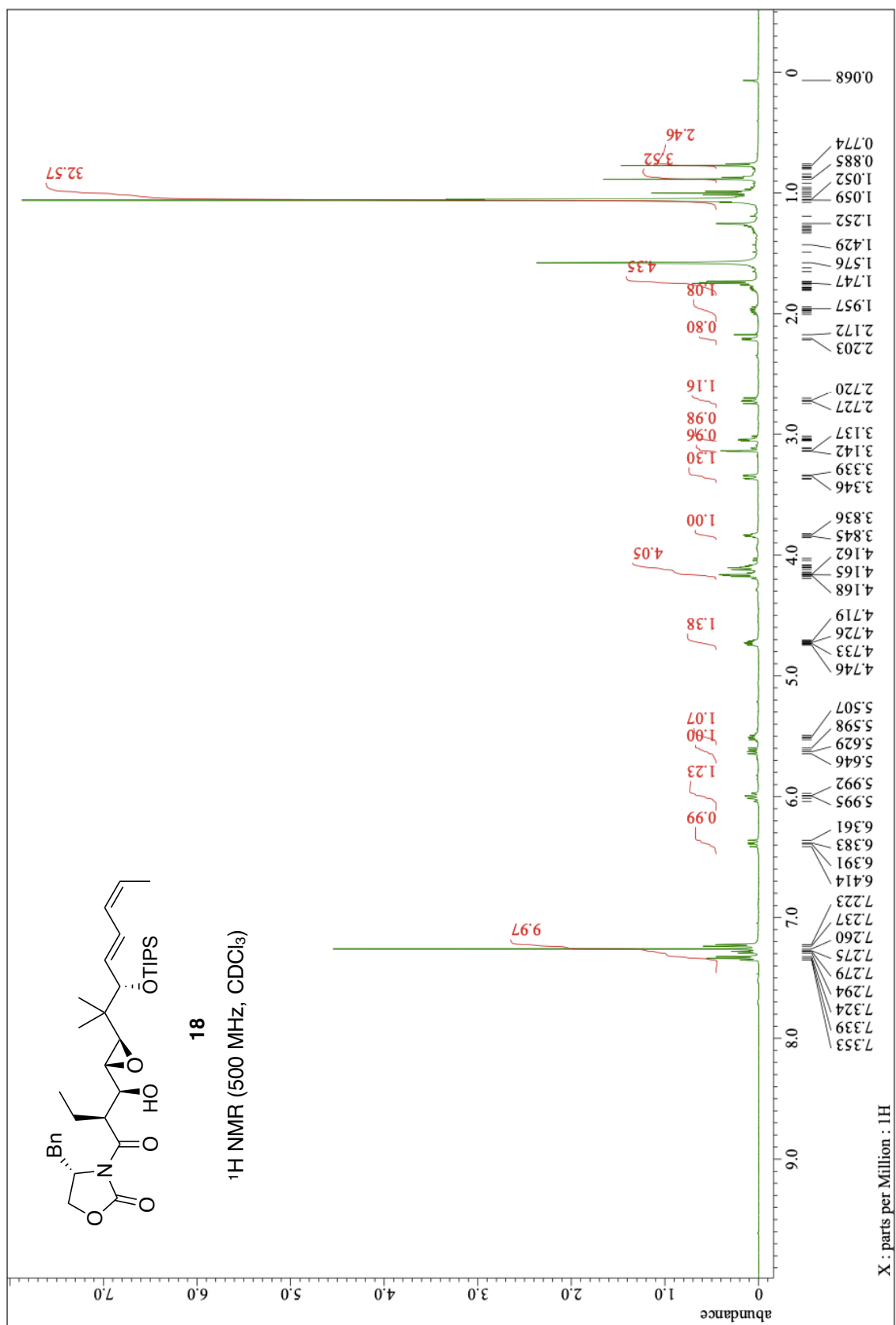


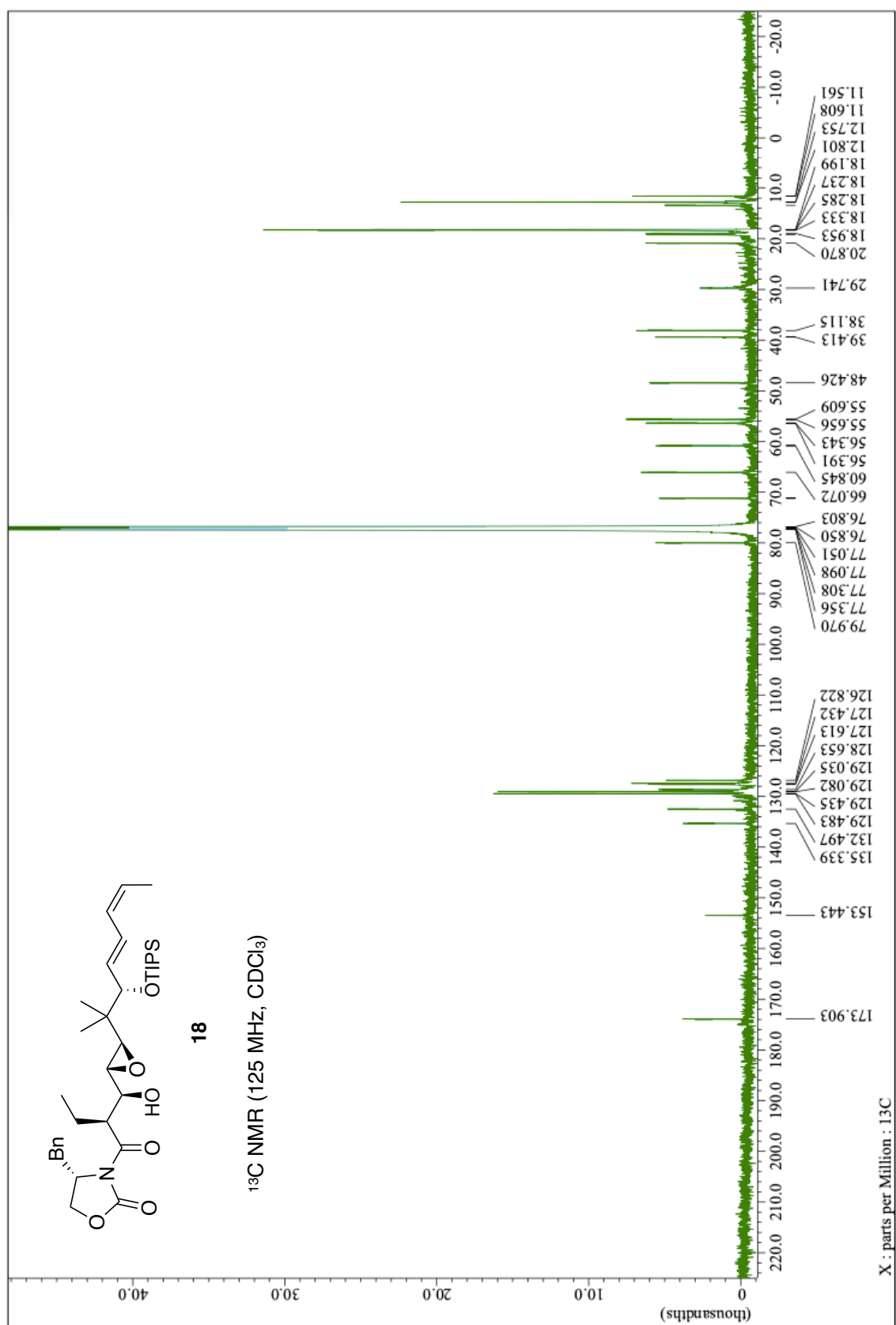


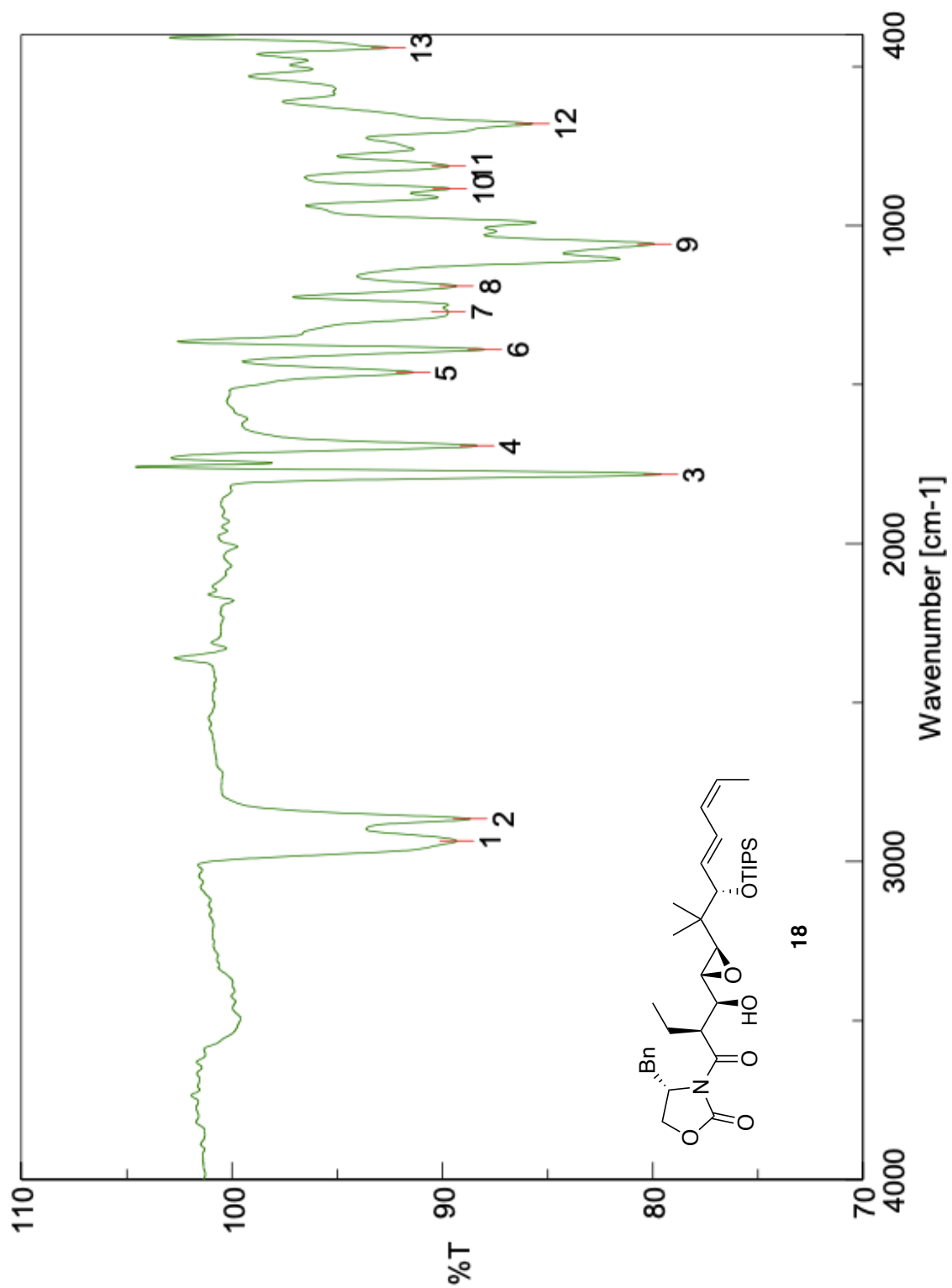


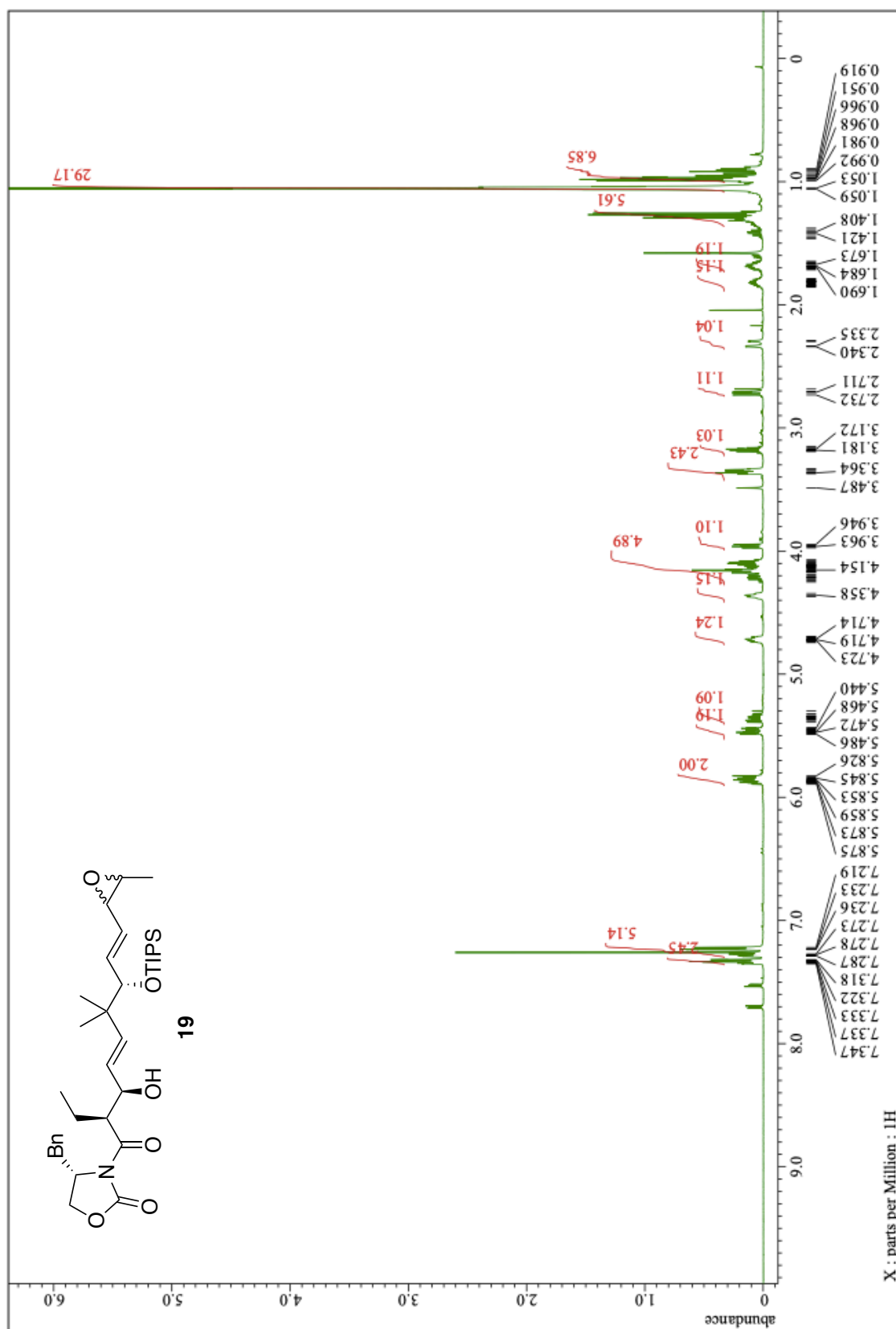


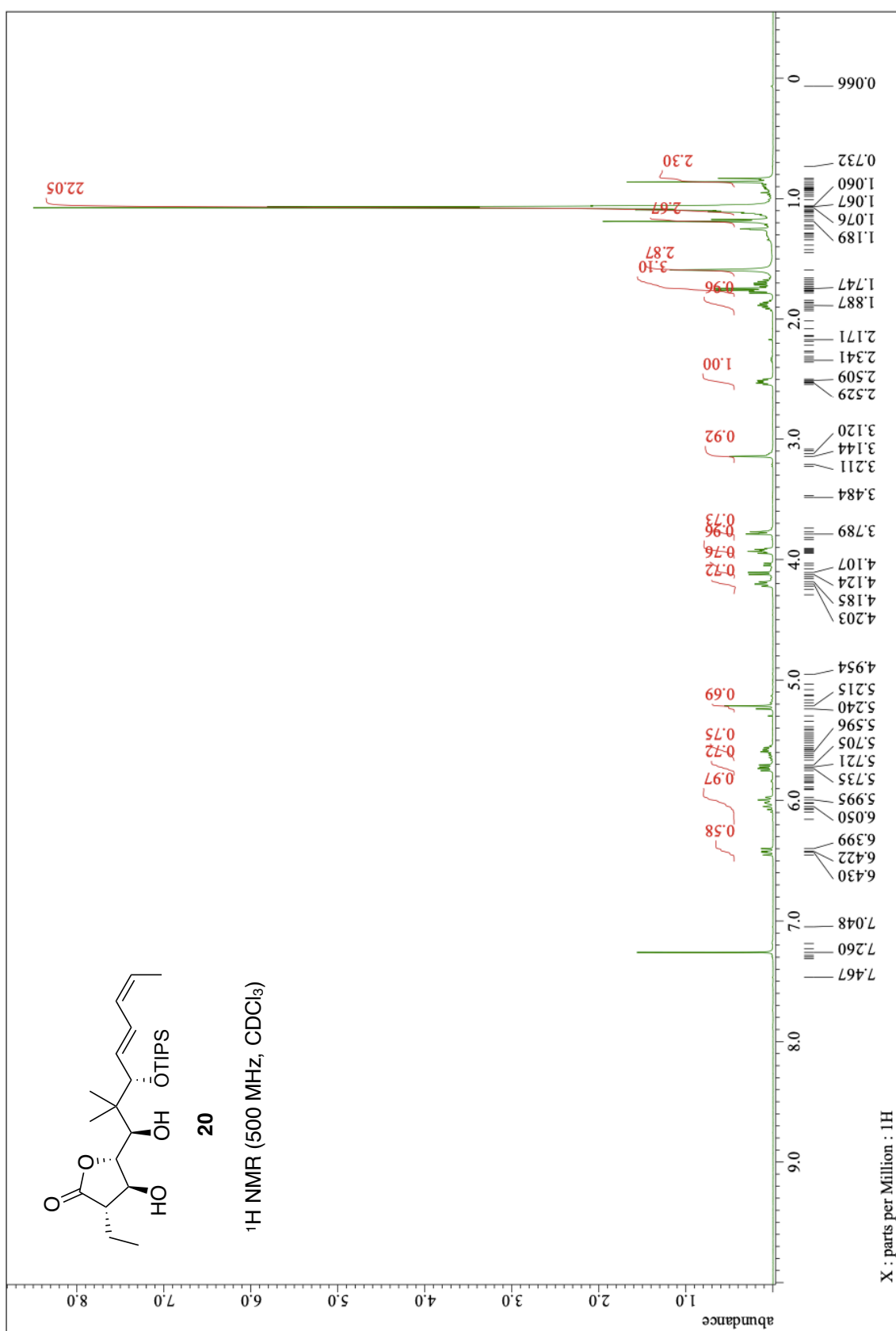
18
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

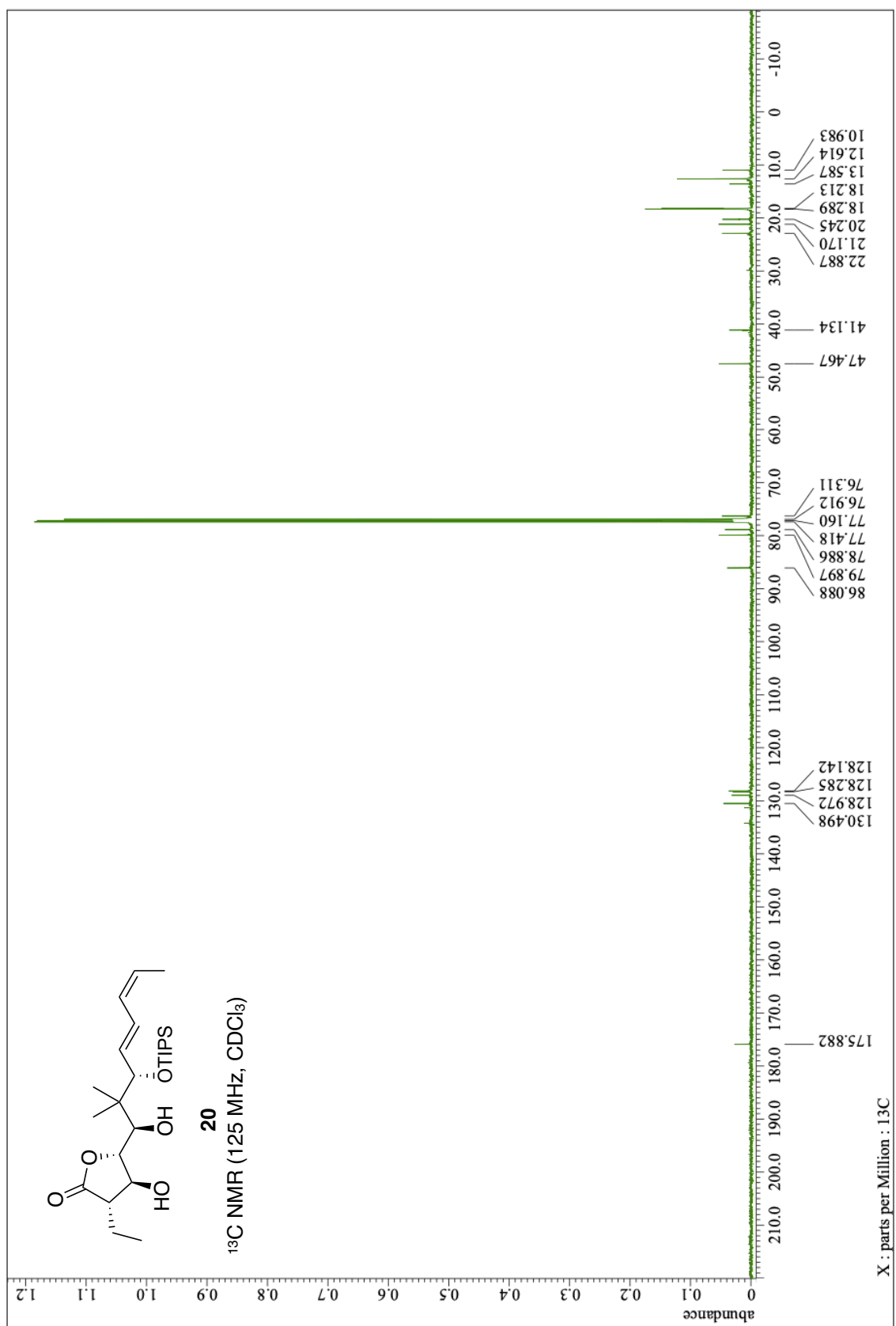


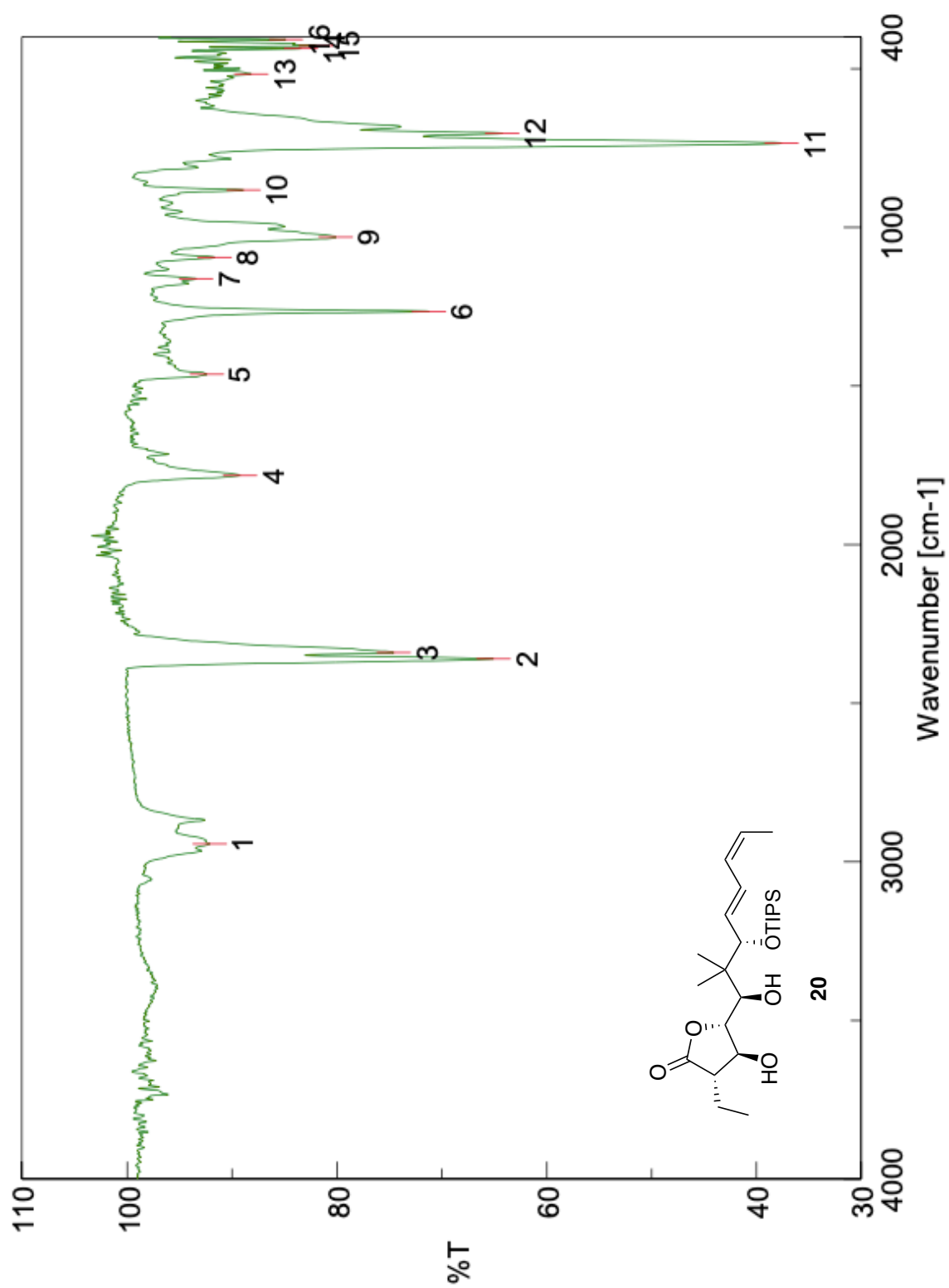


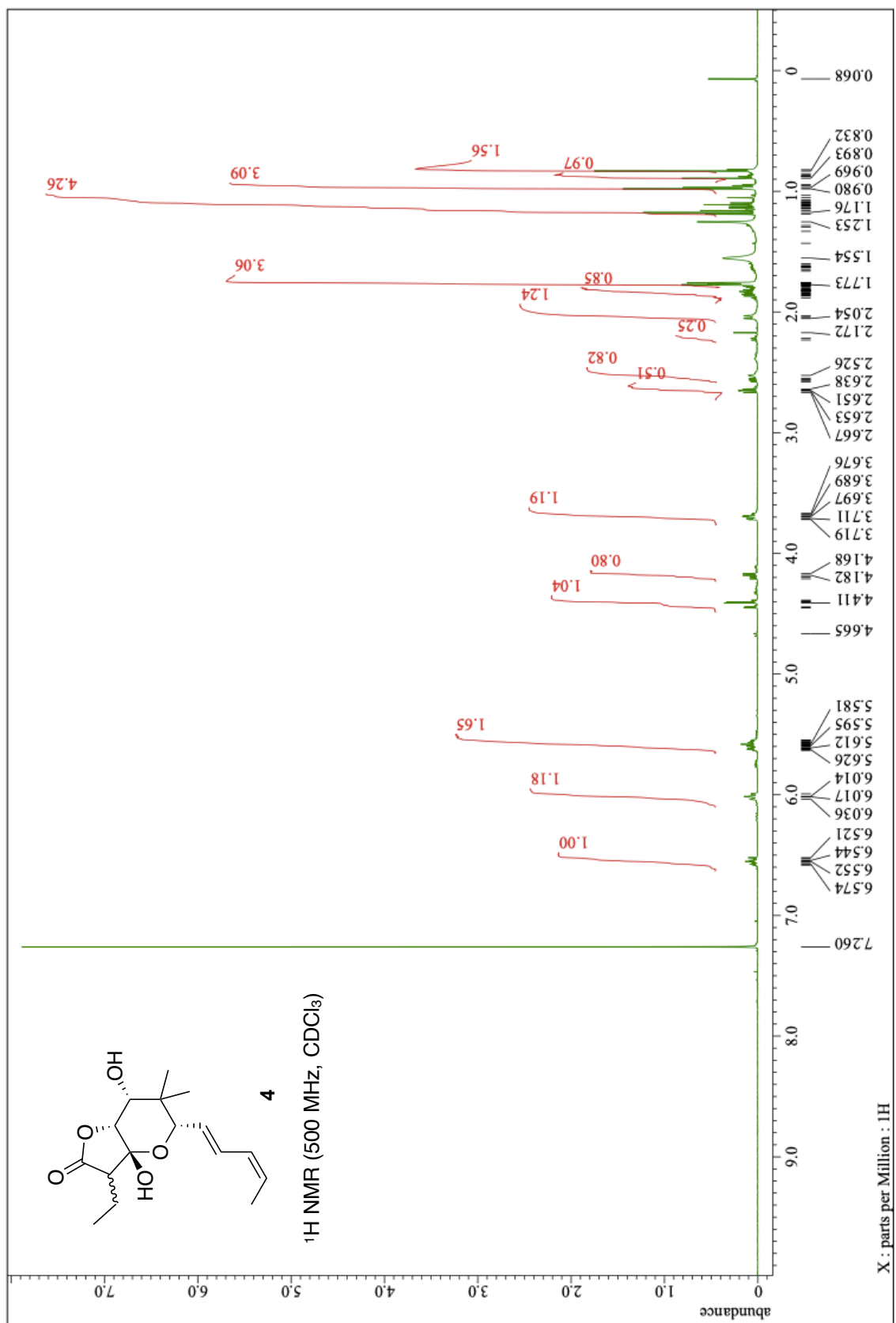


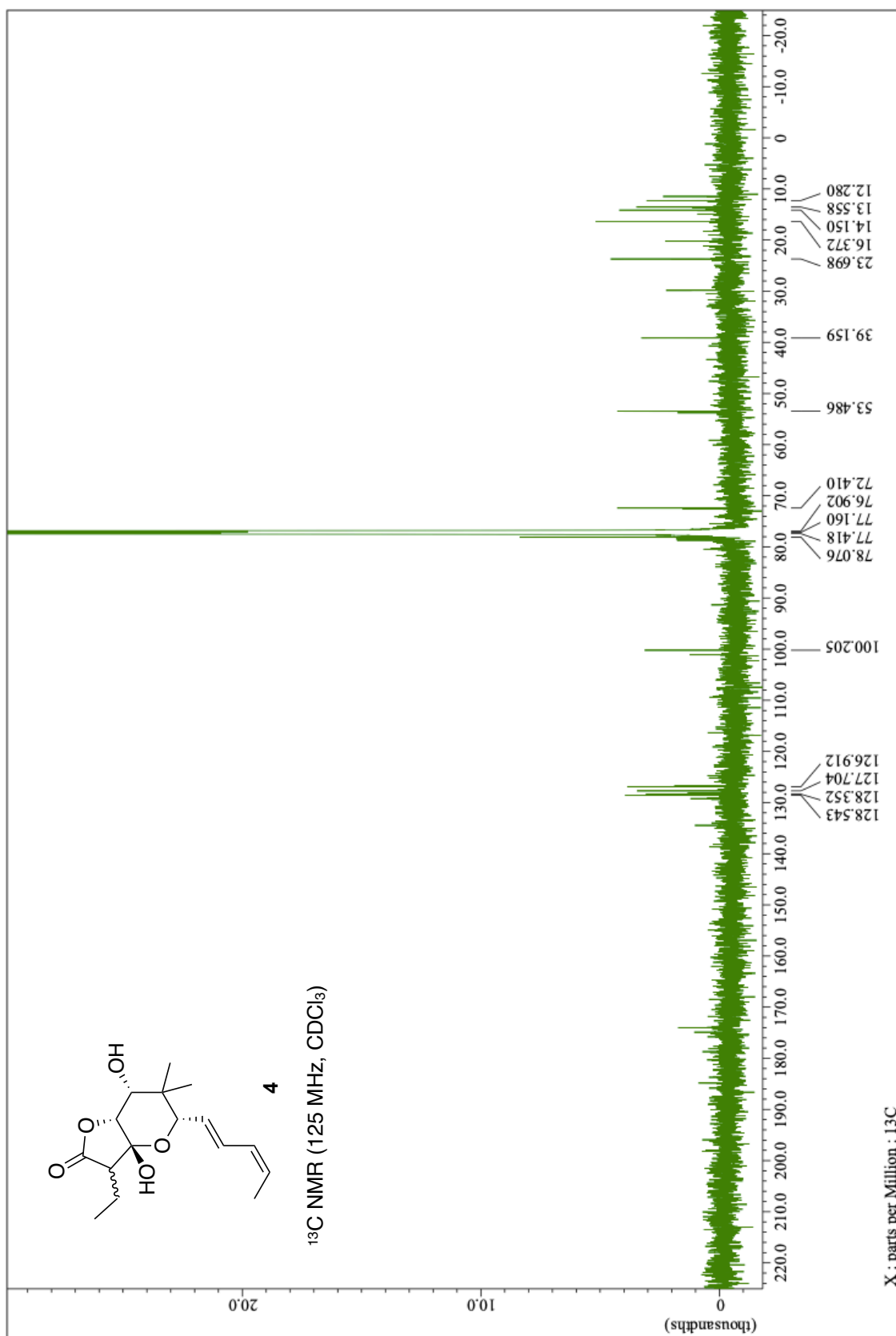


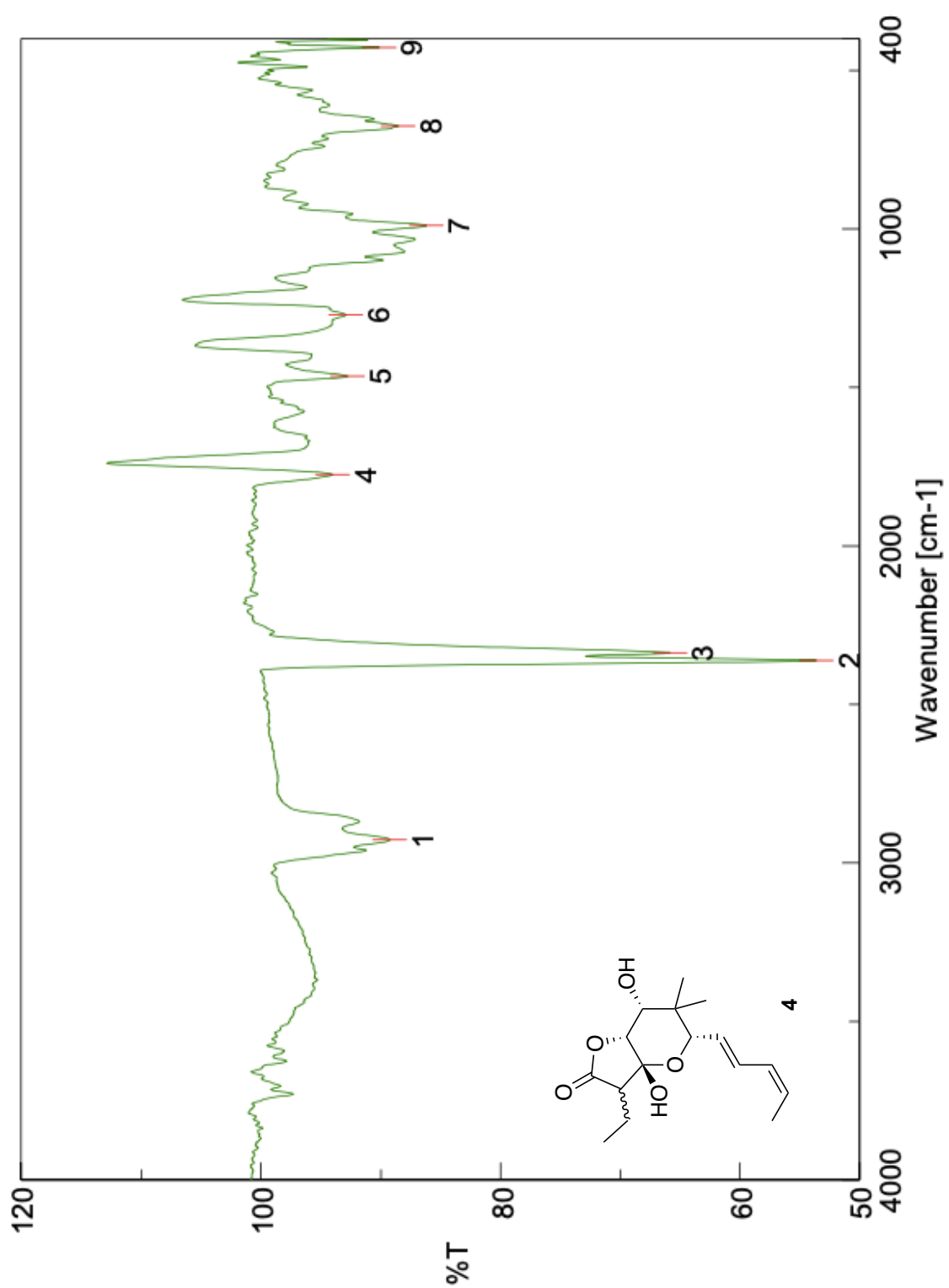


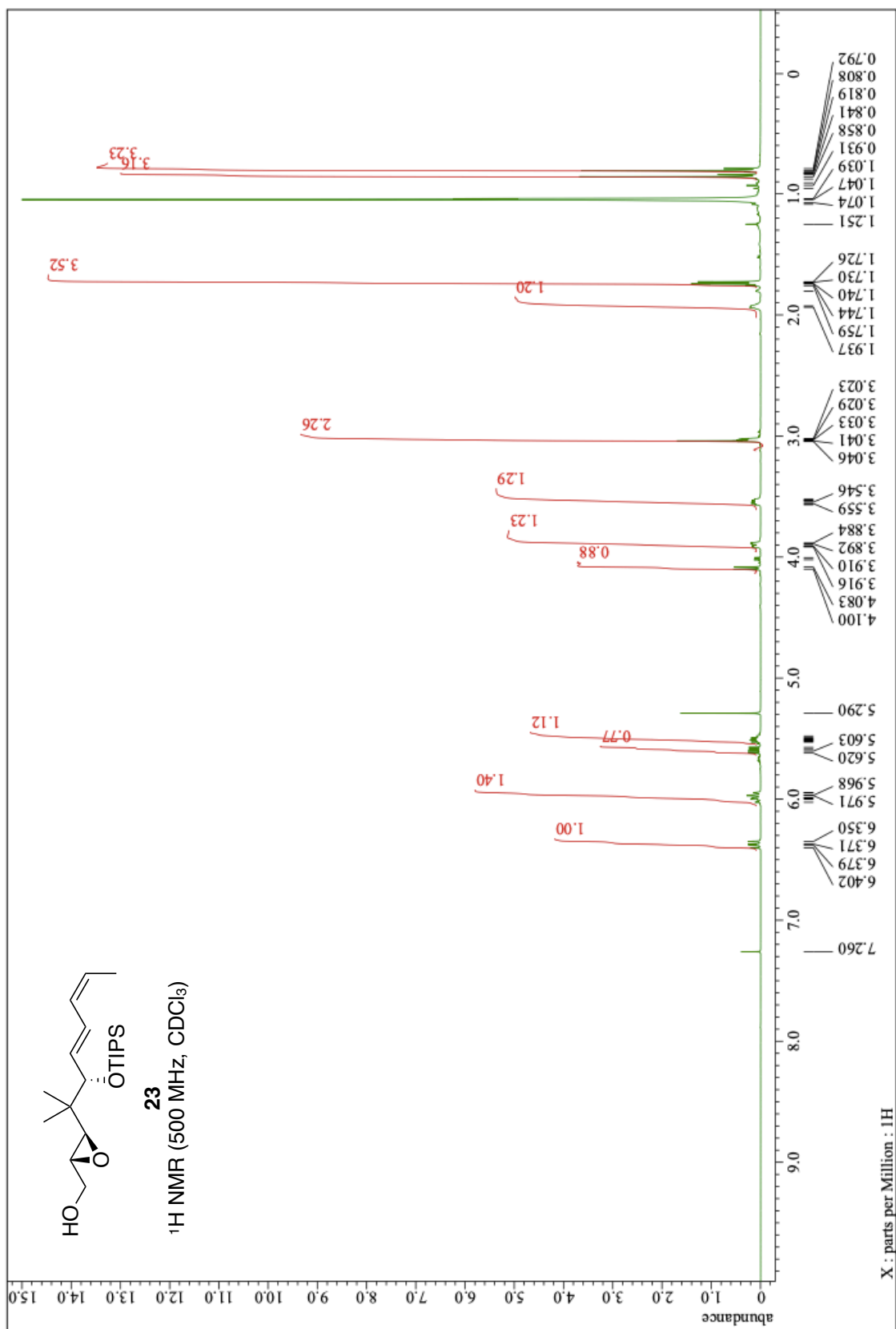


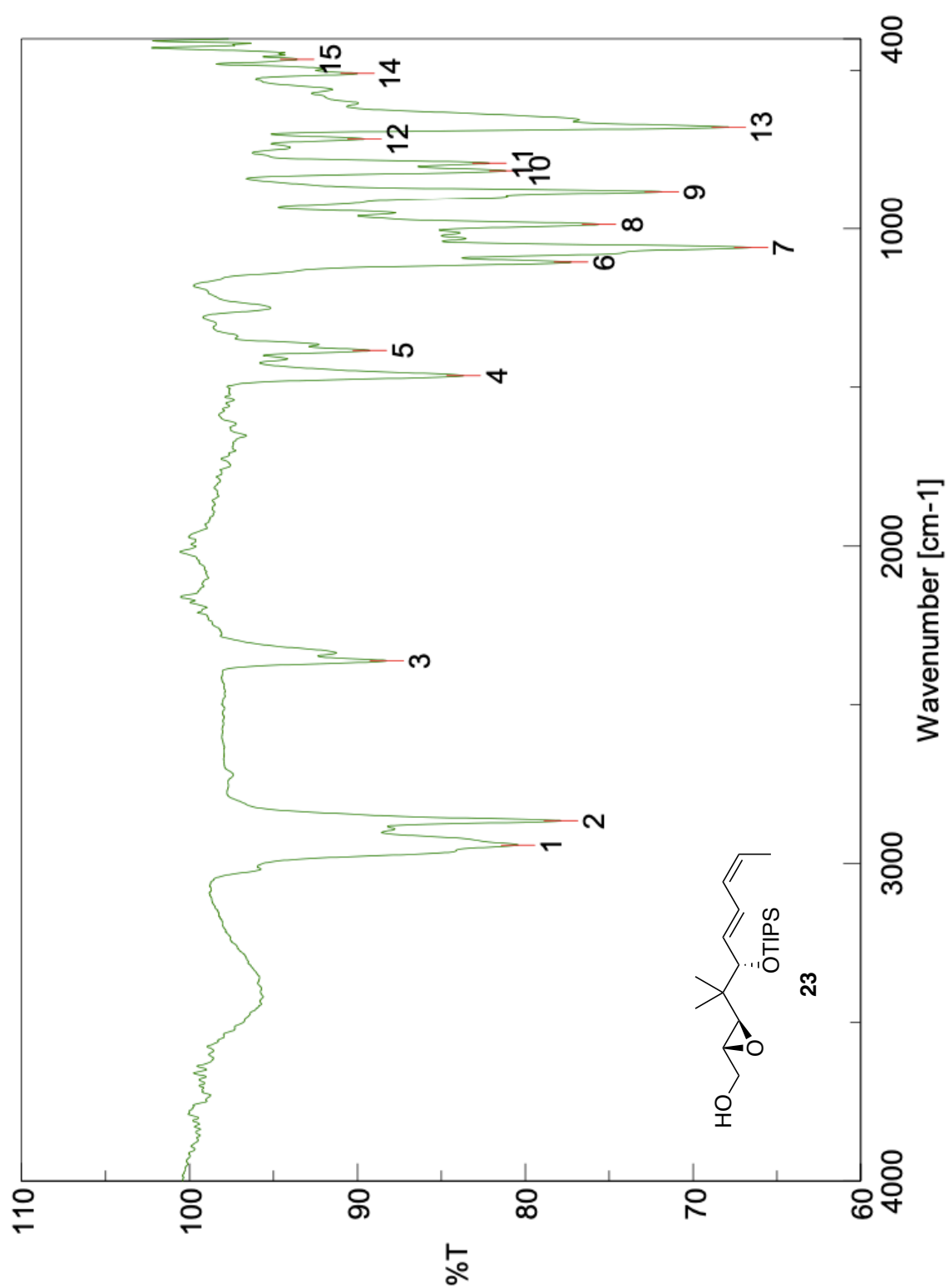


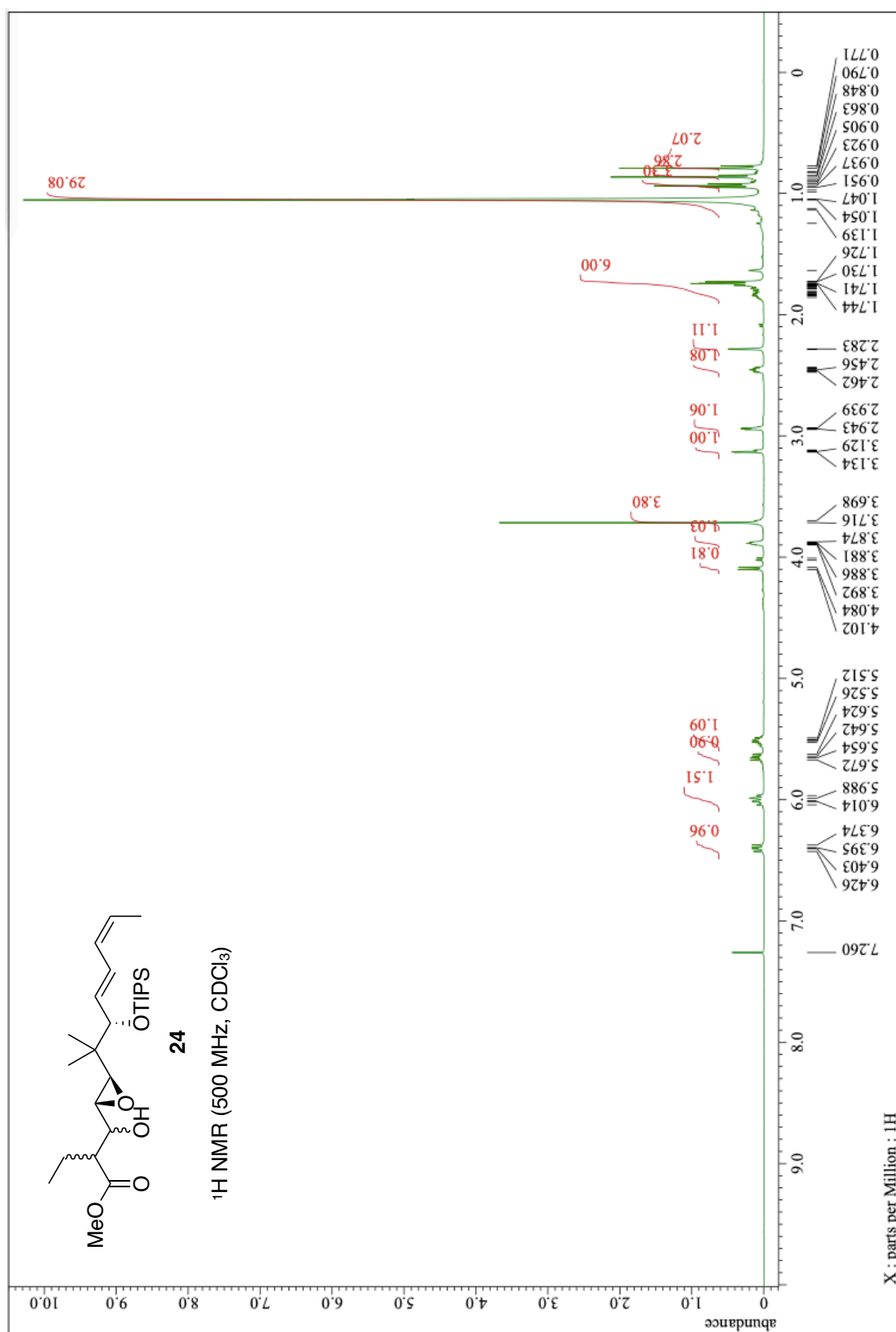


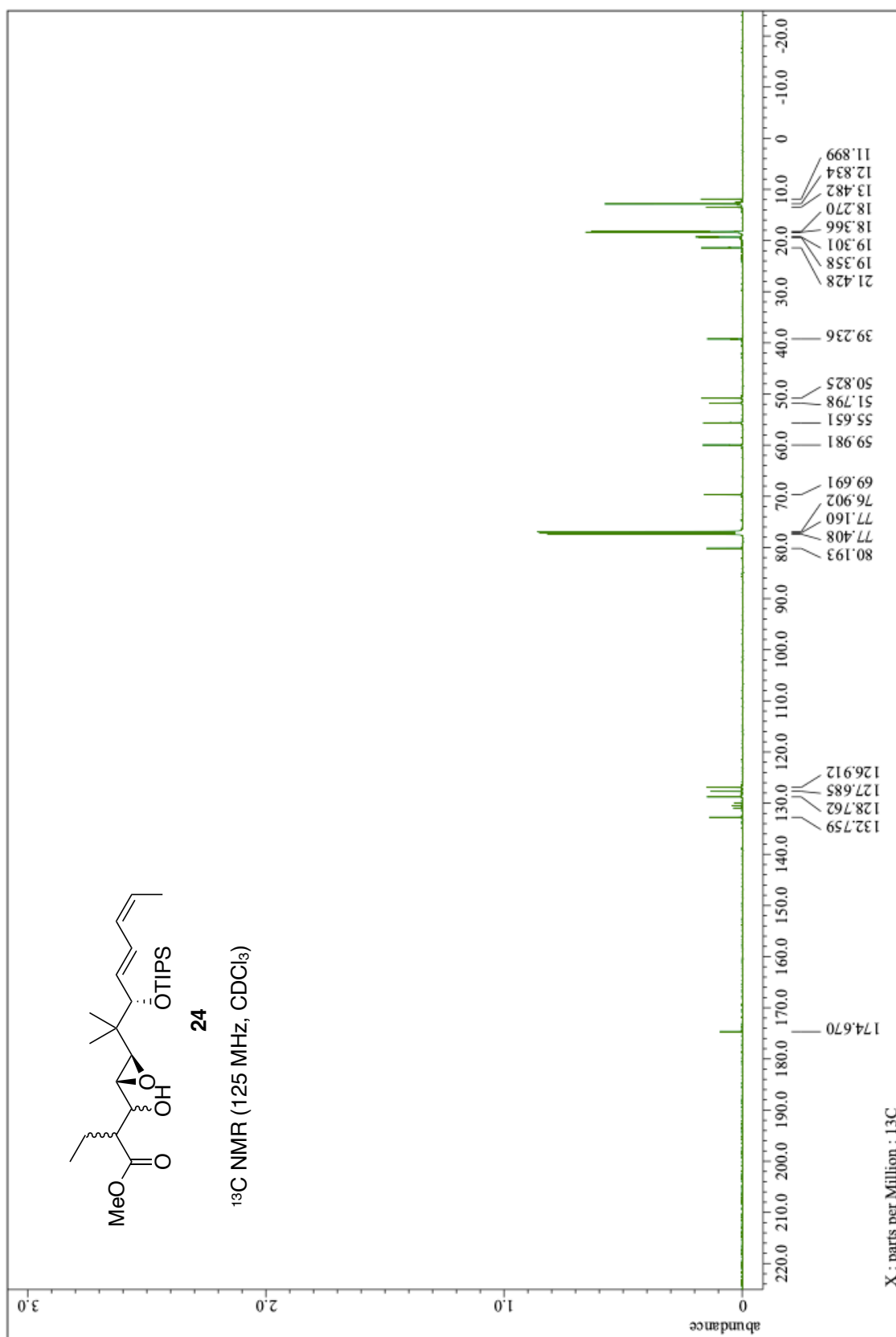


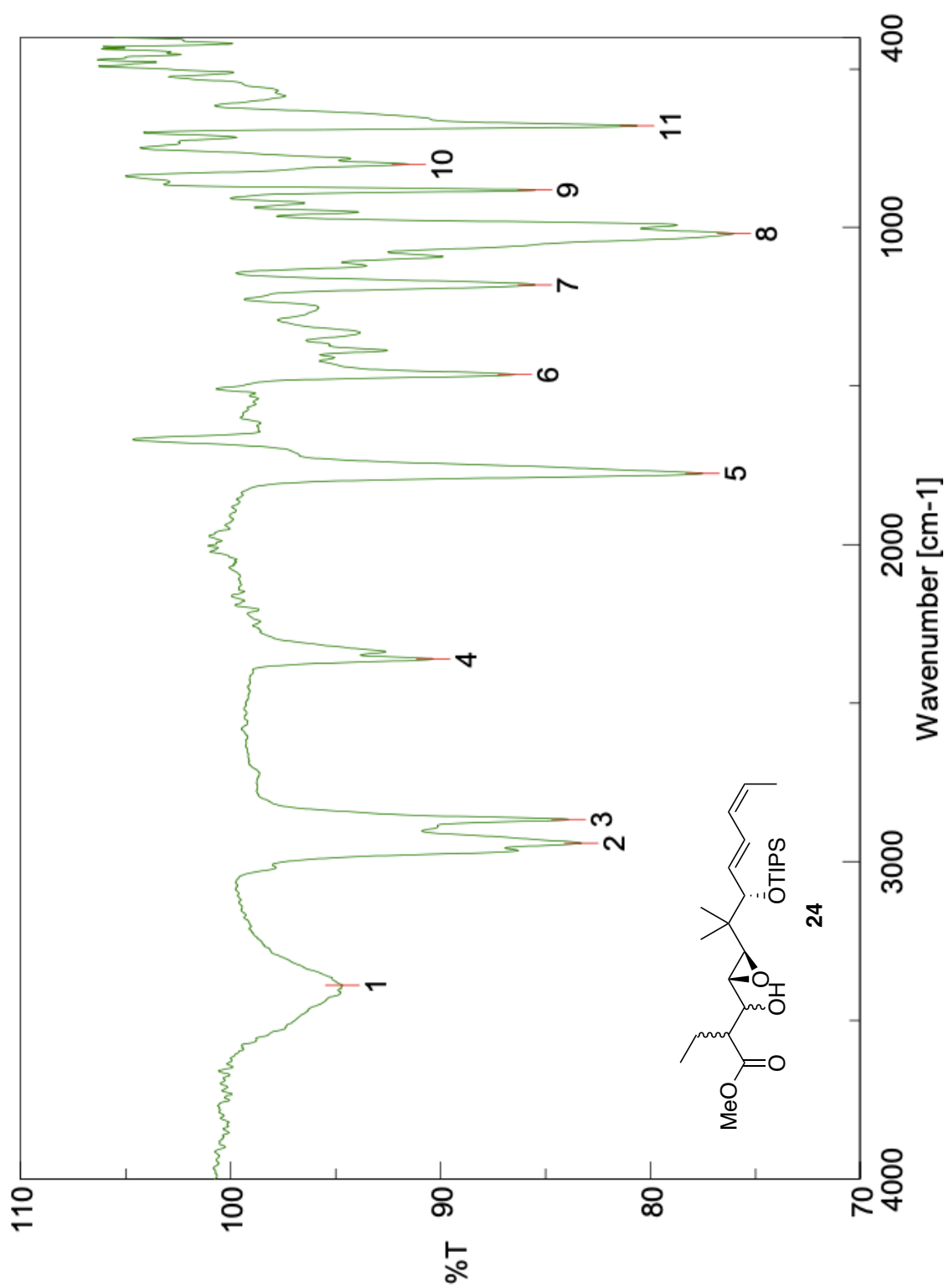


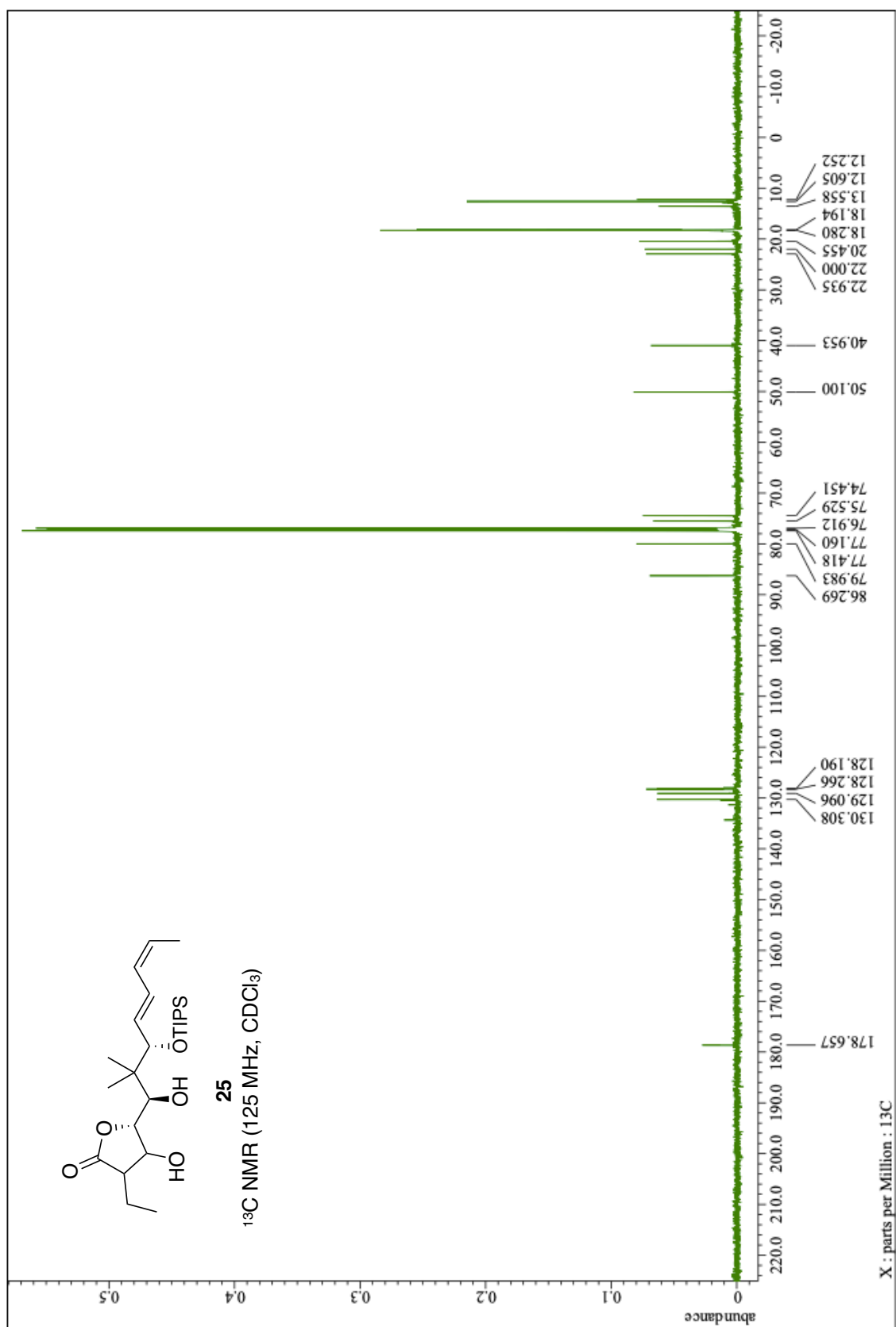


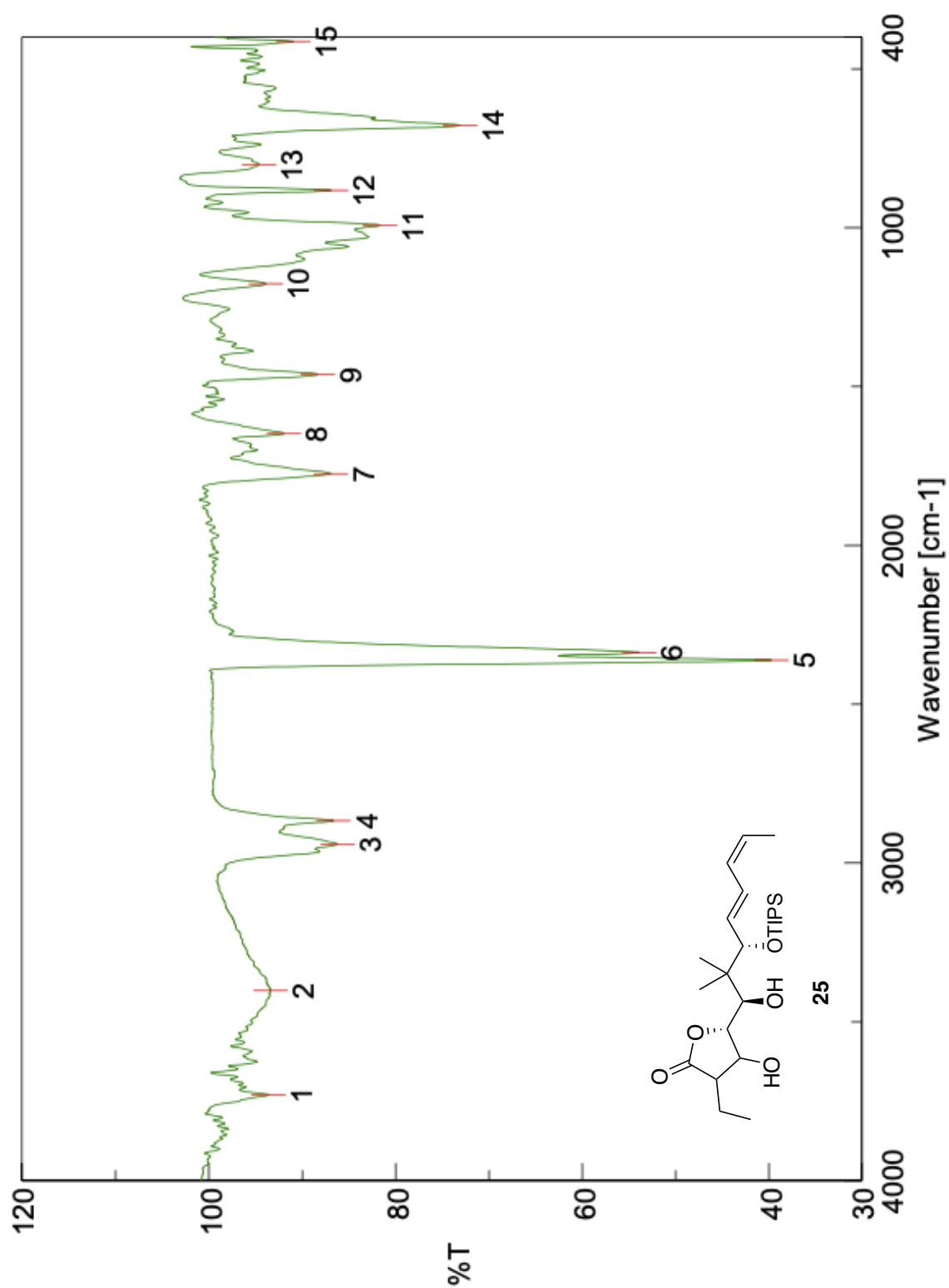


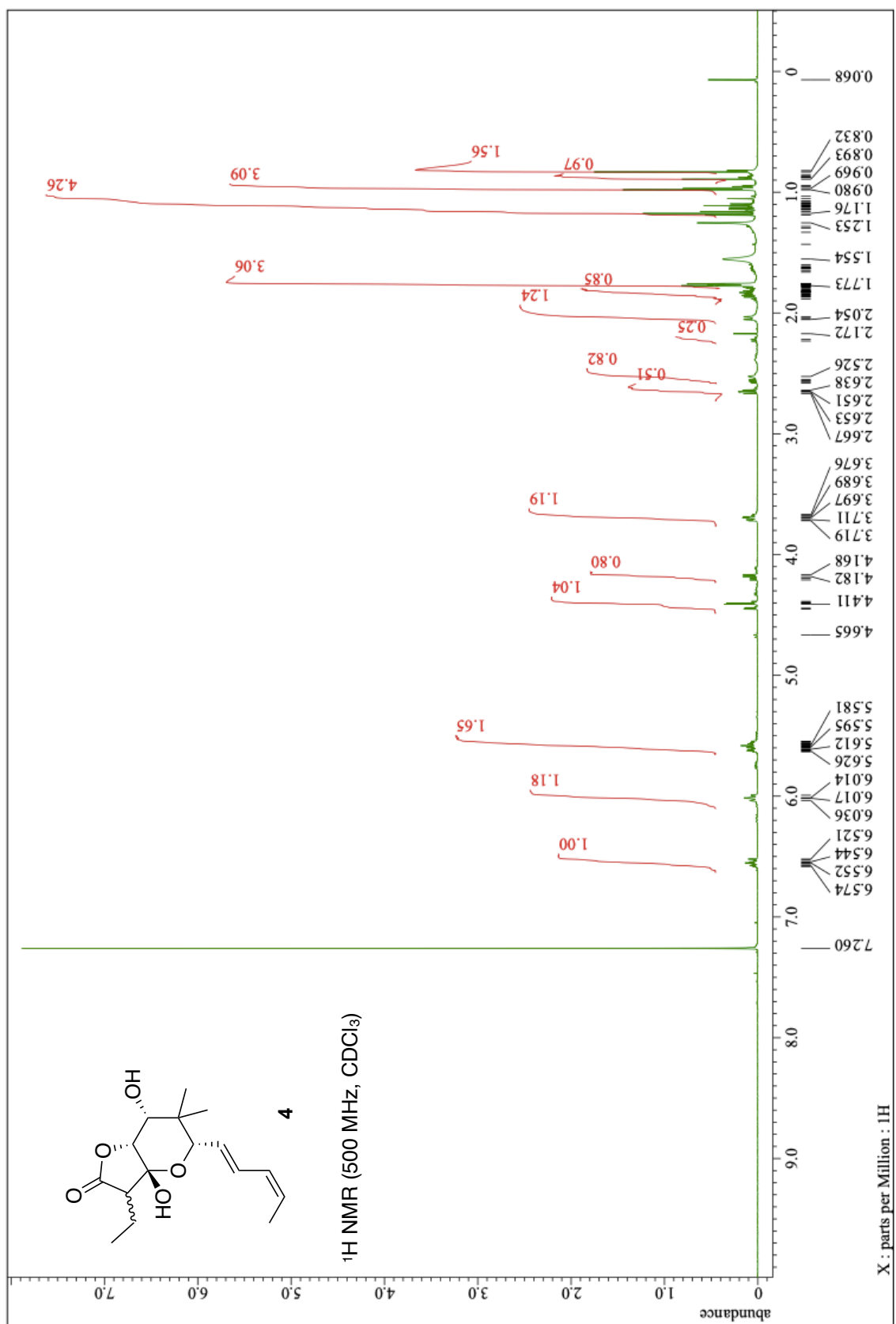


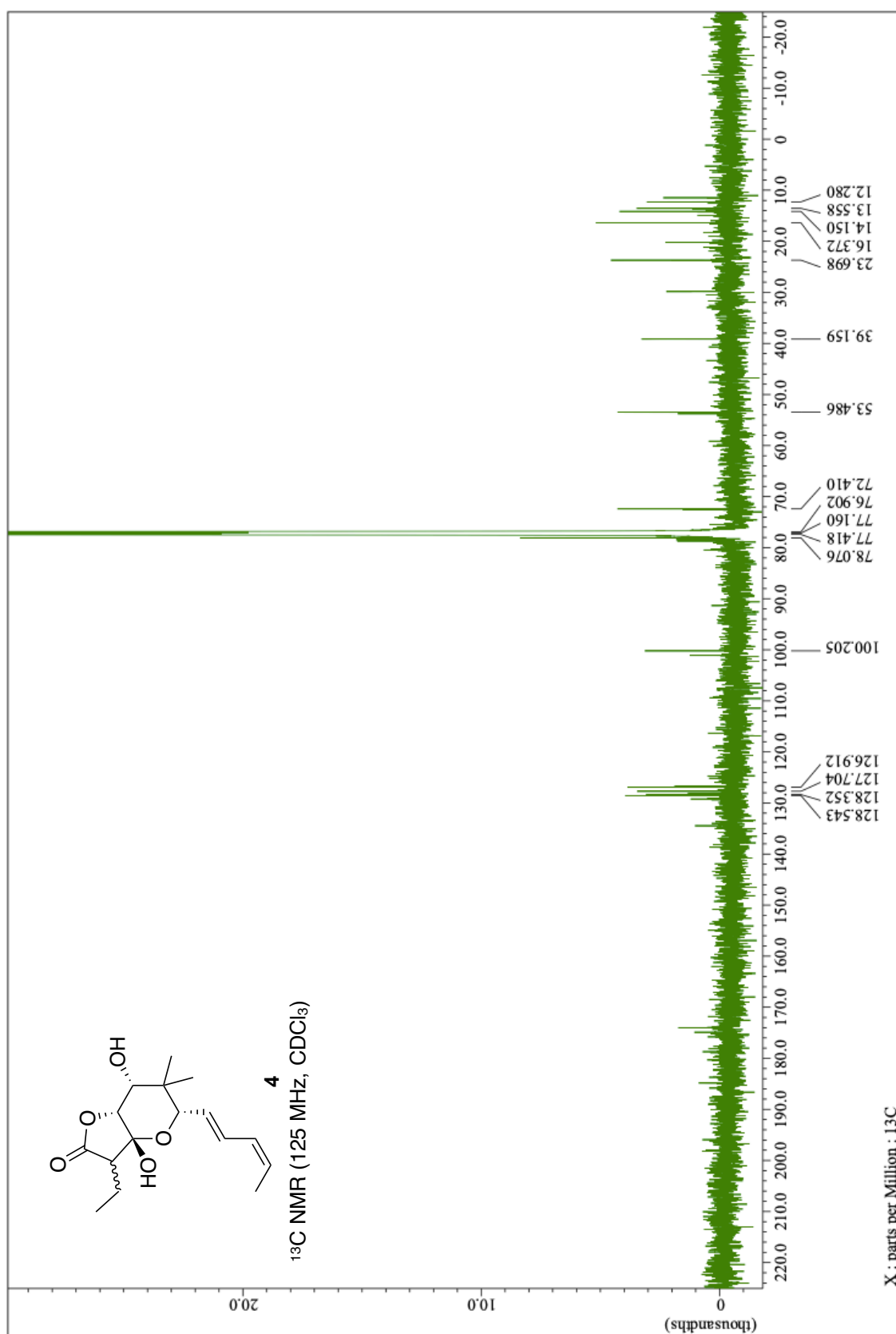


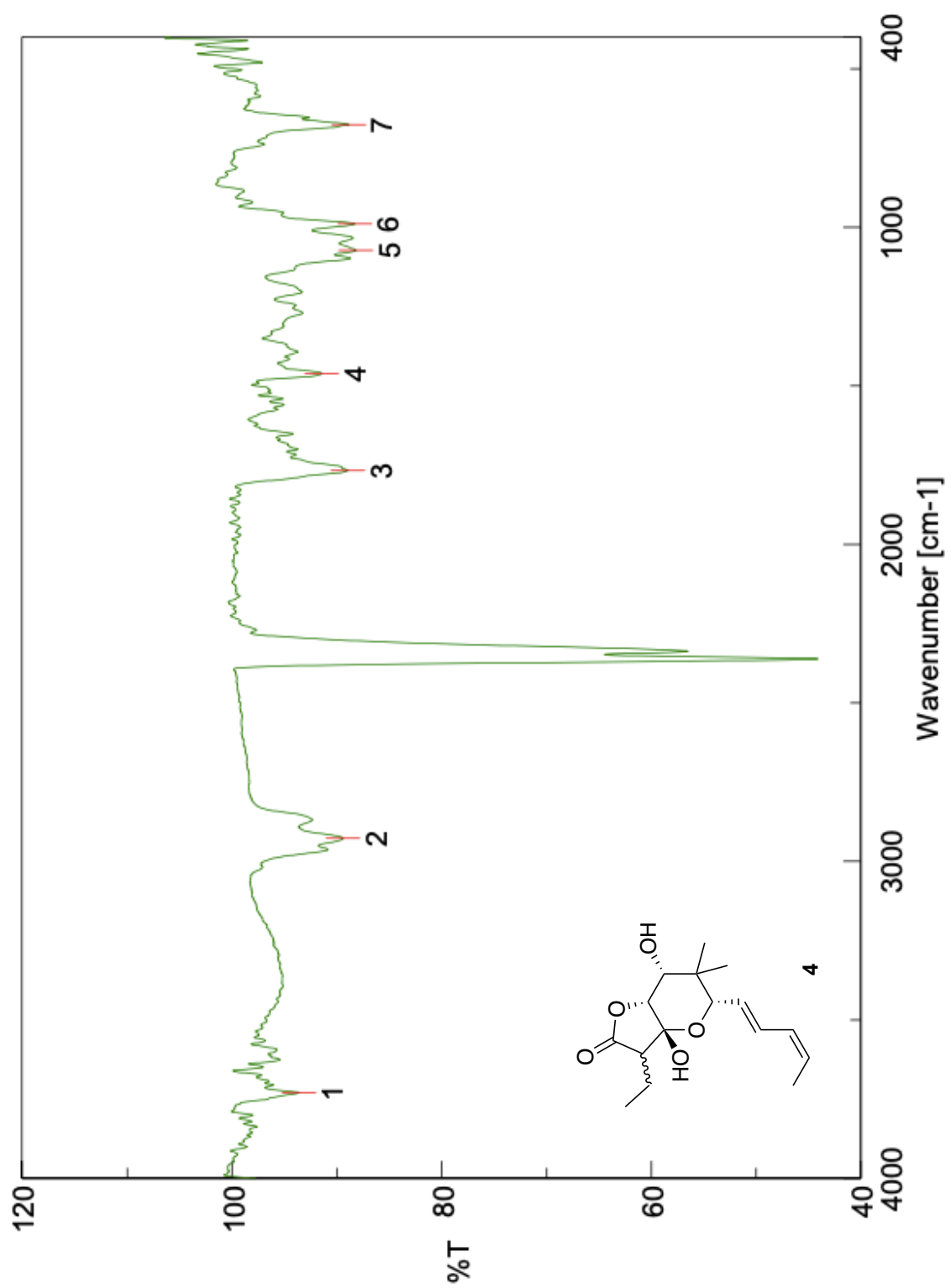


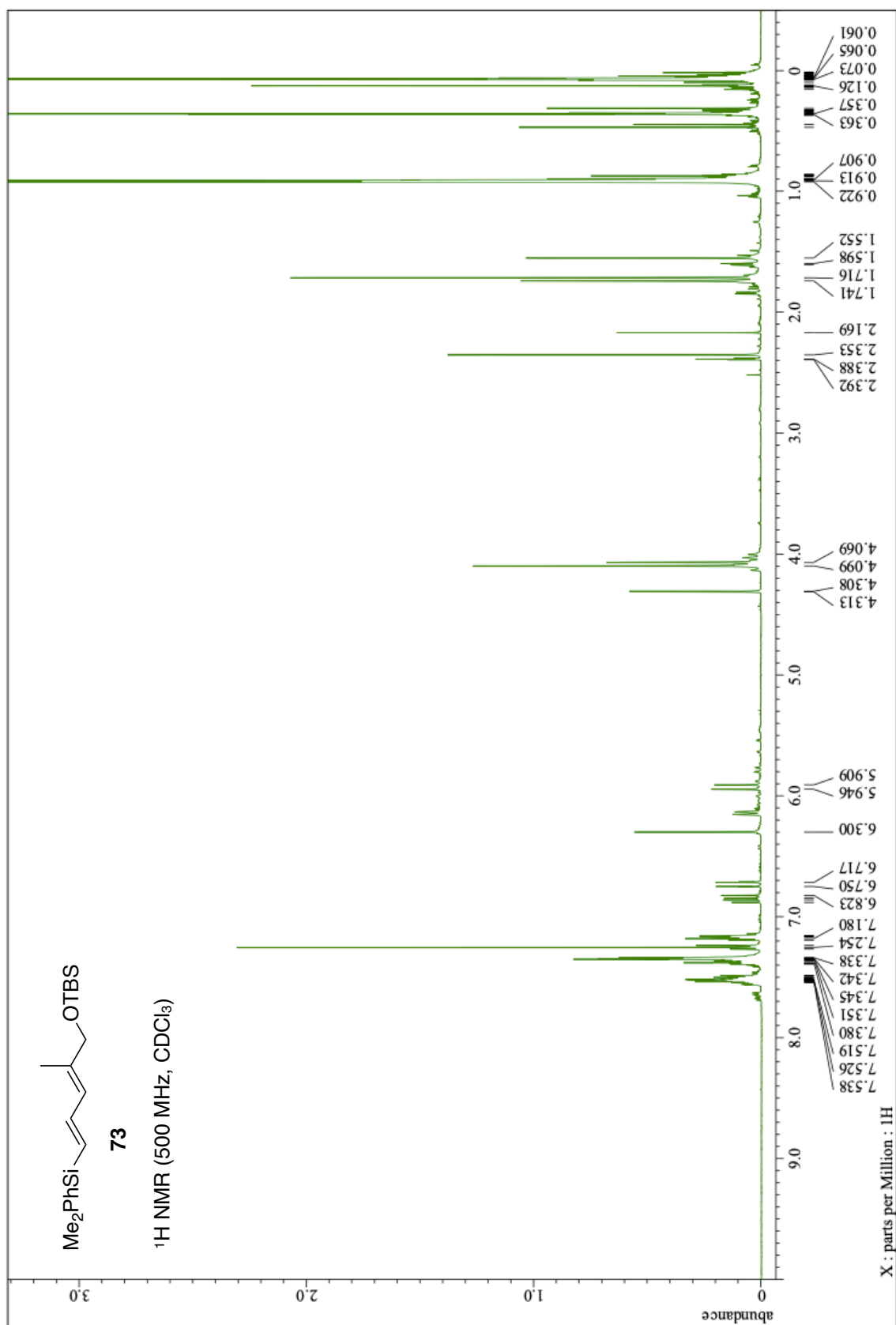


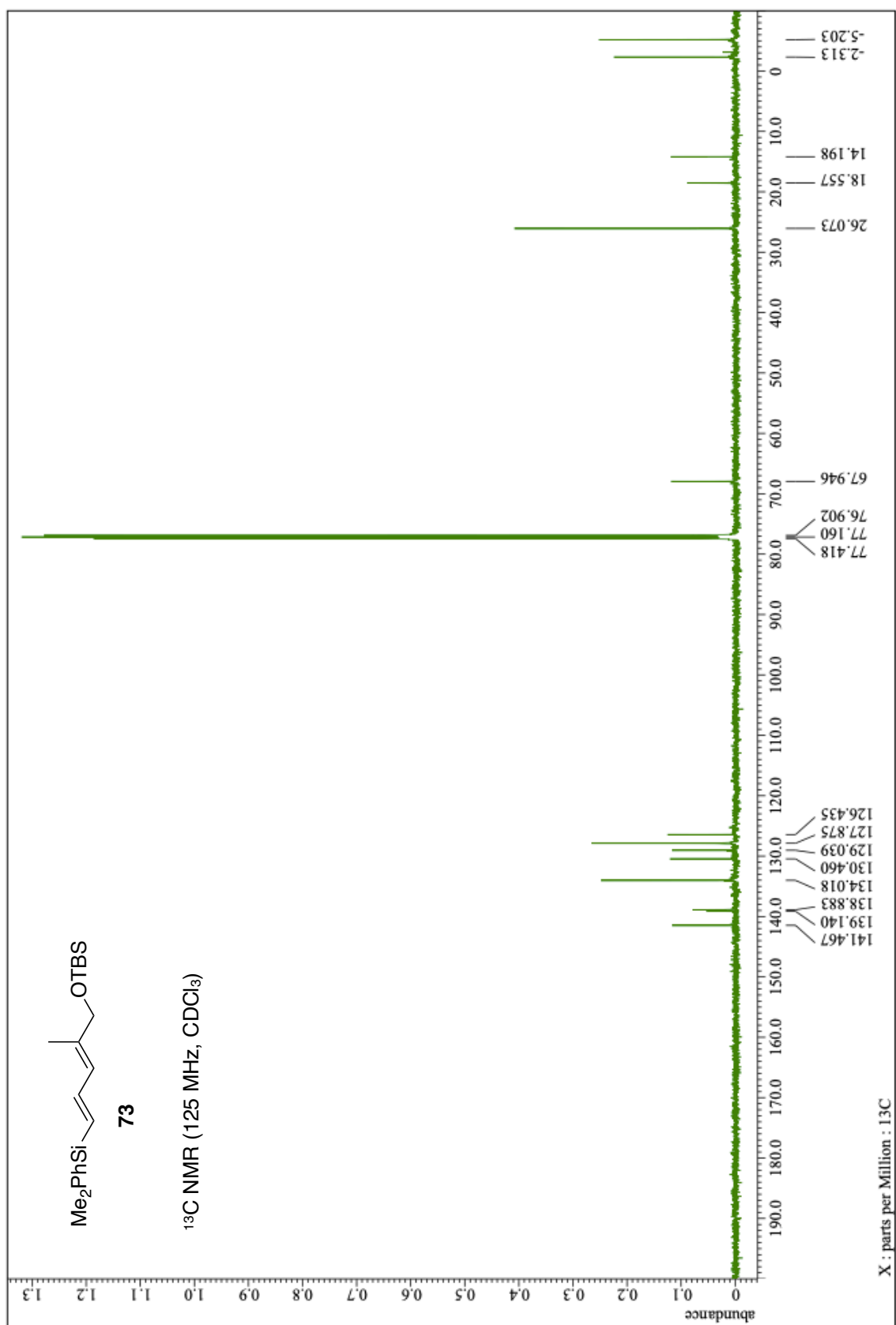


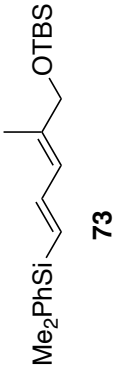


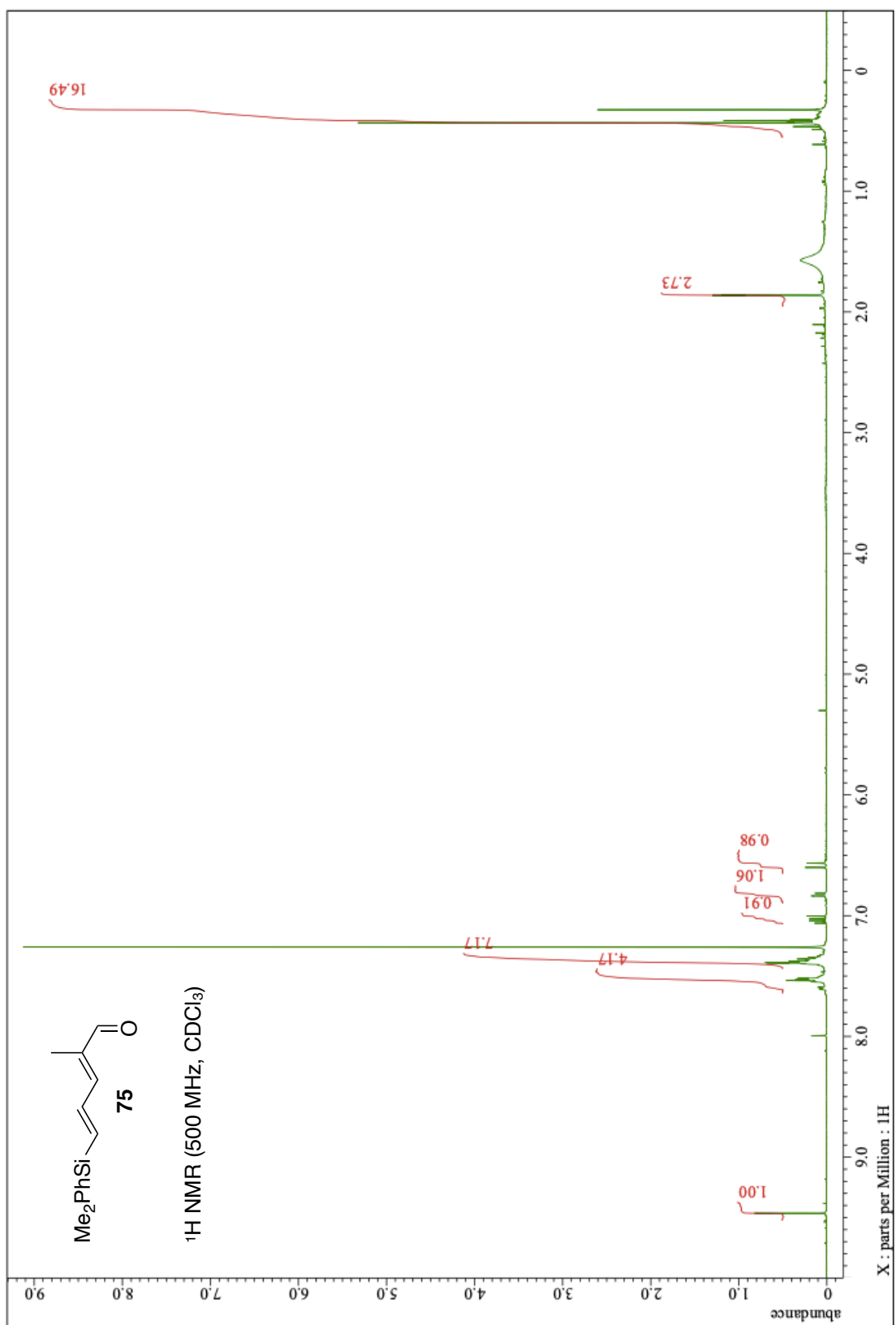


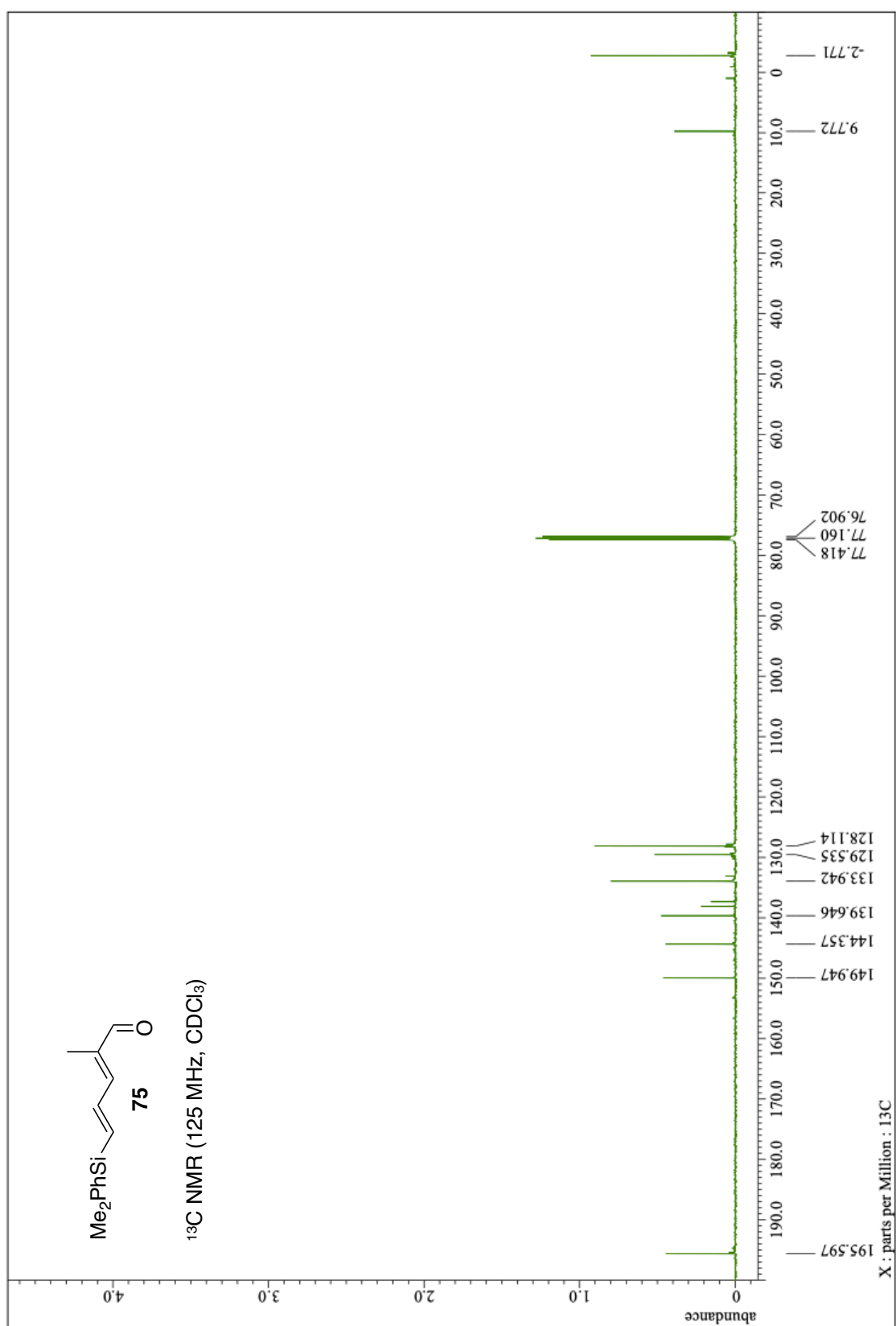


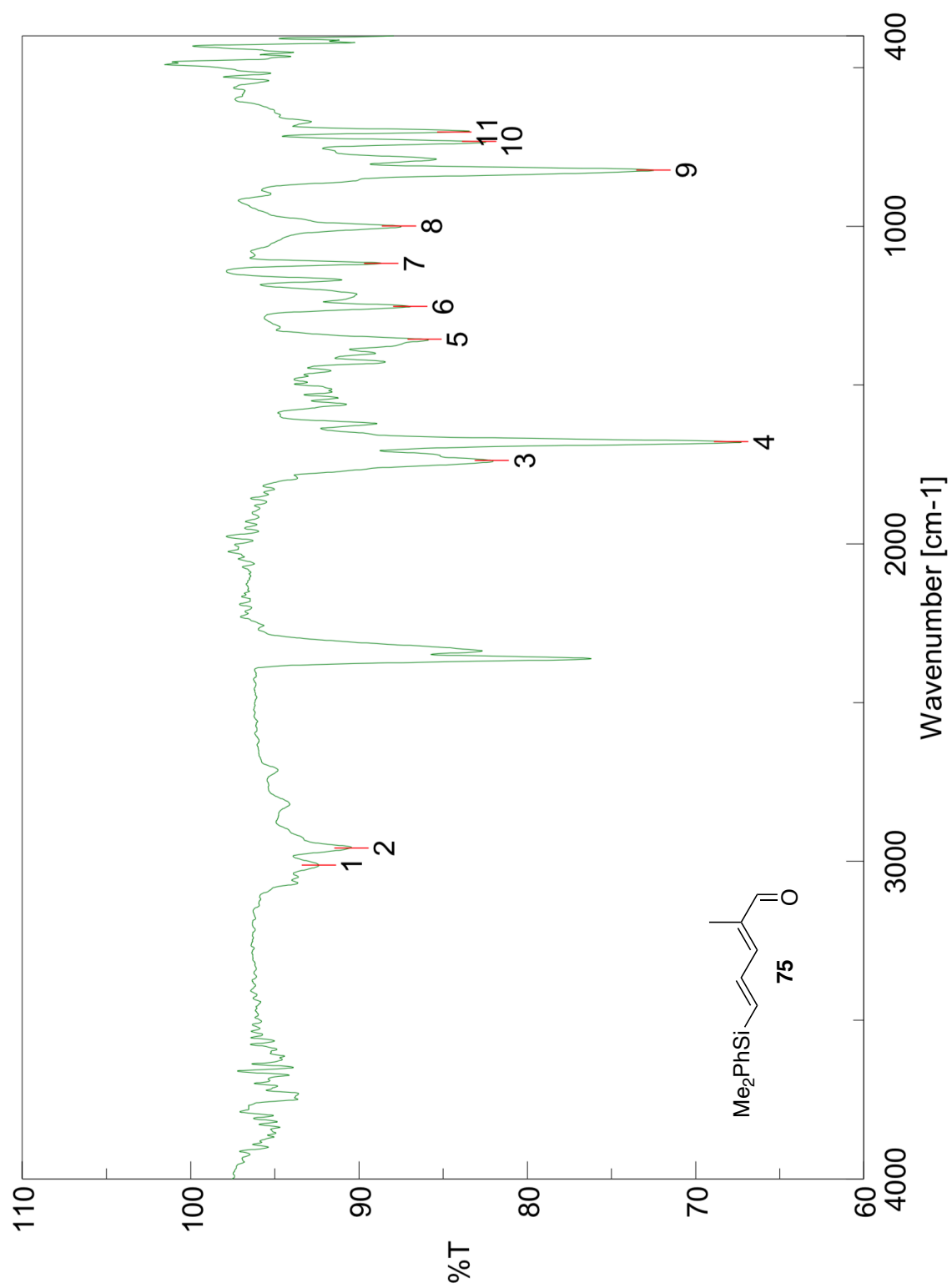


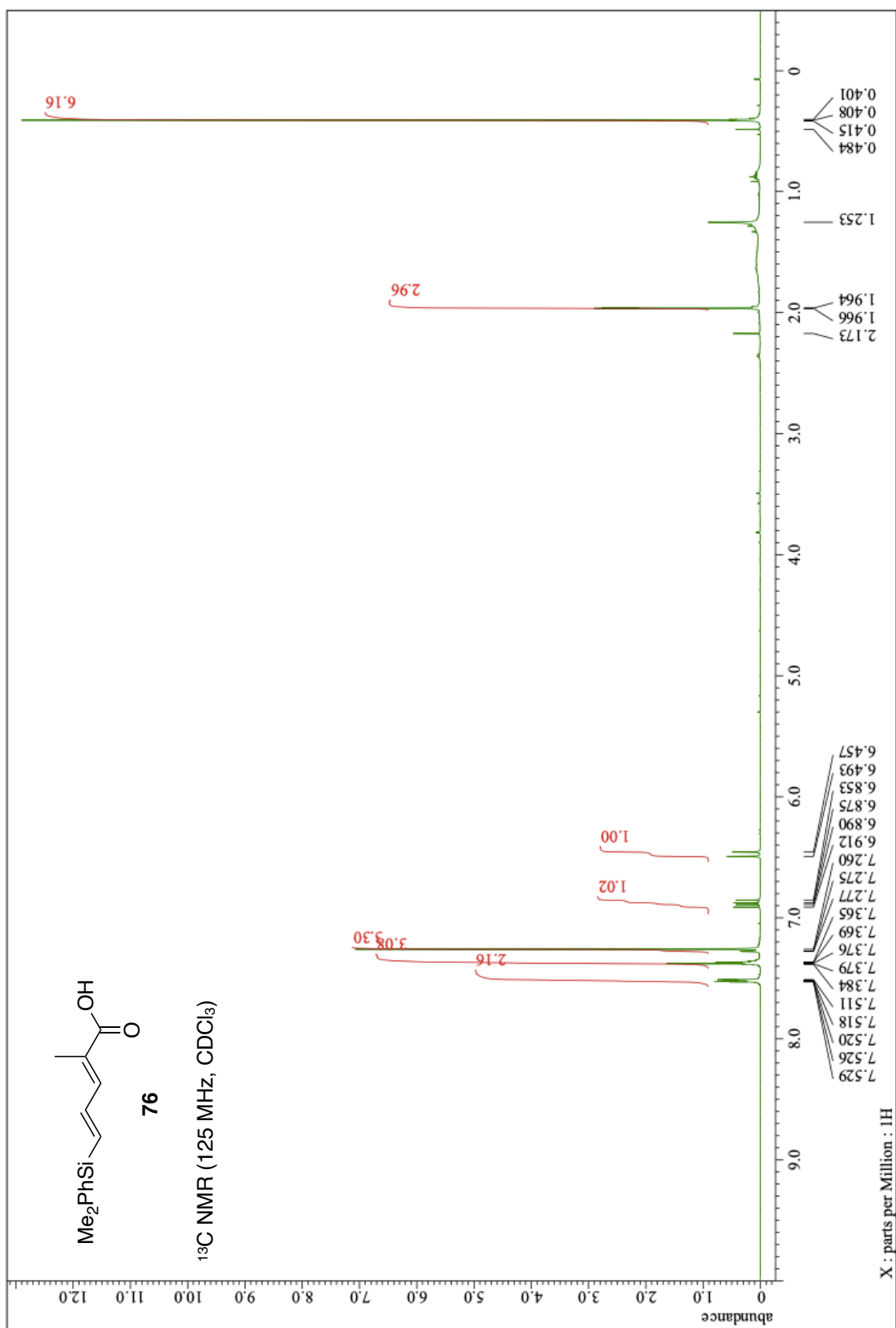


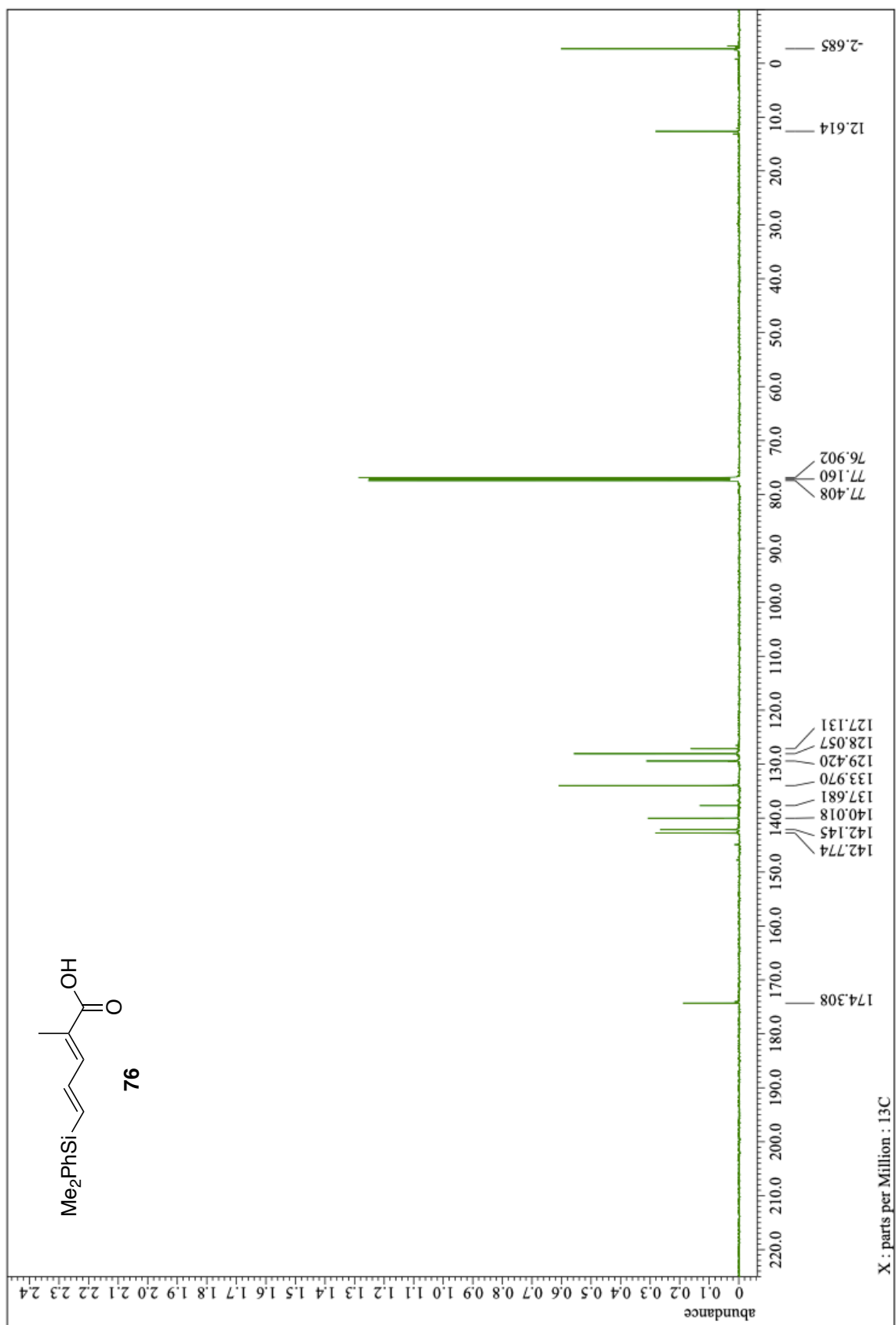


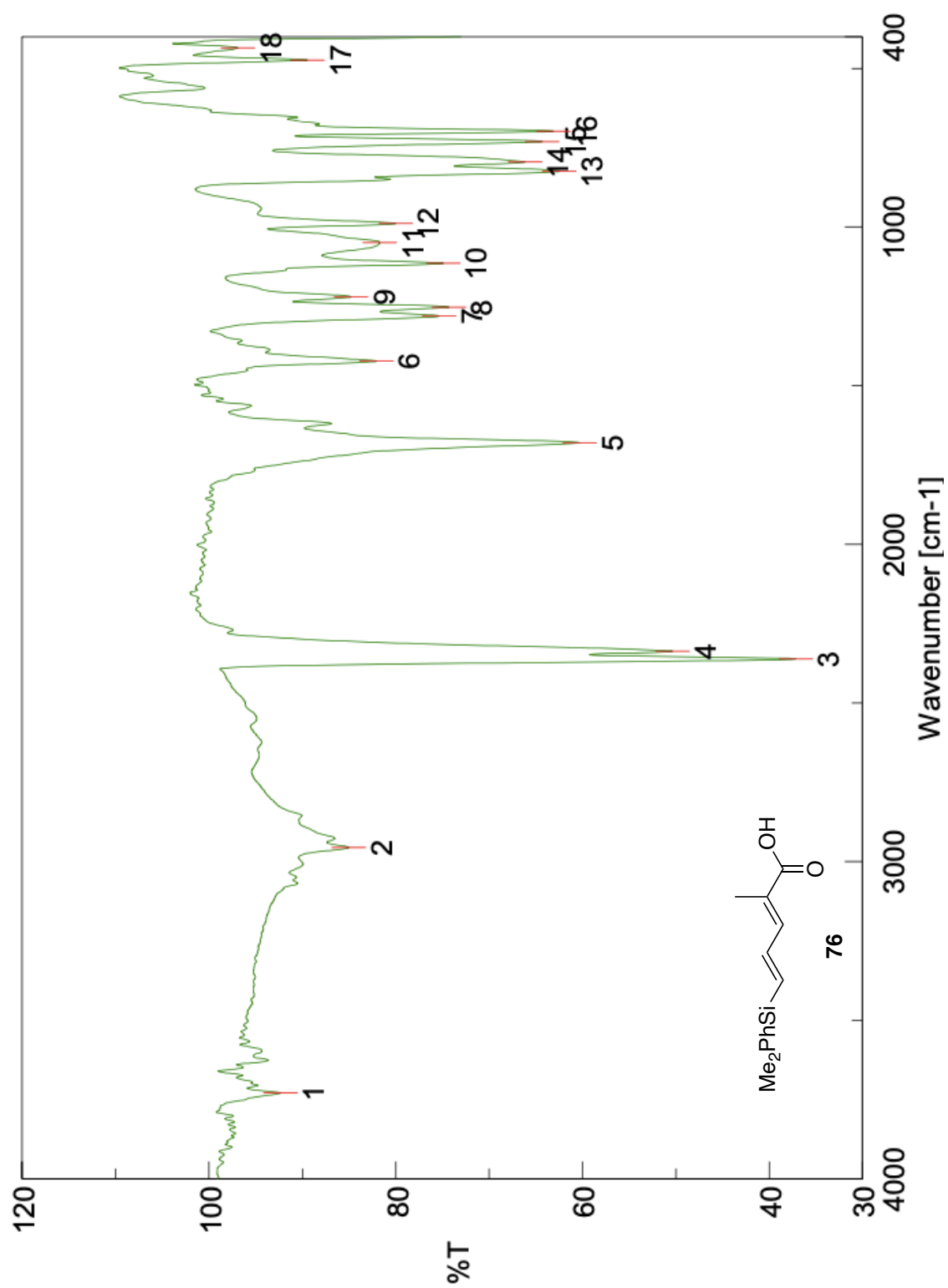


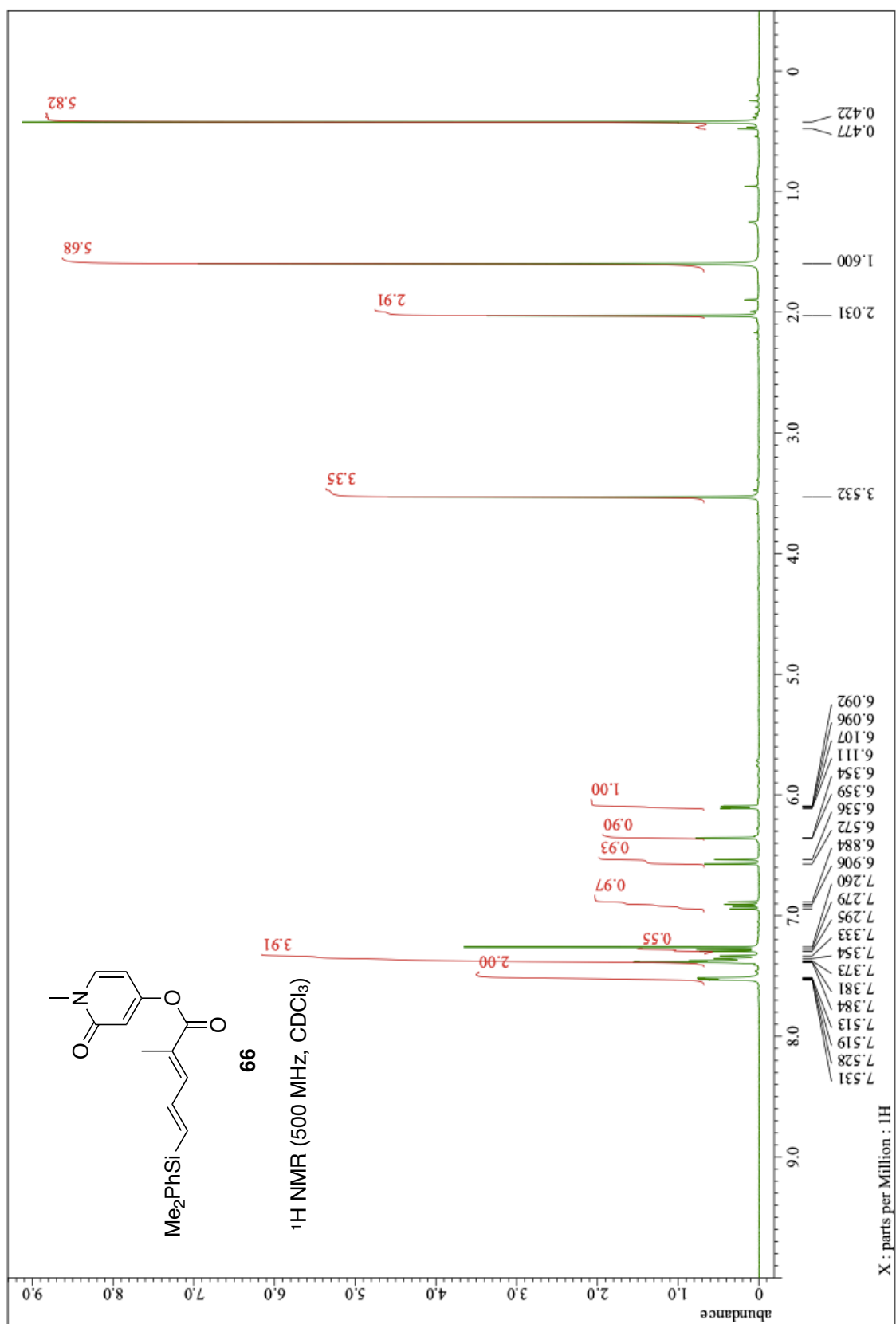


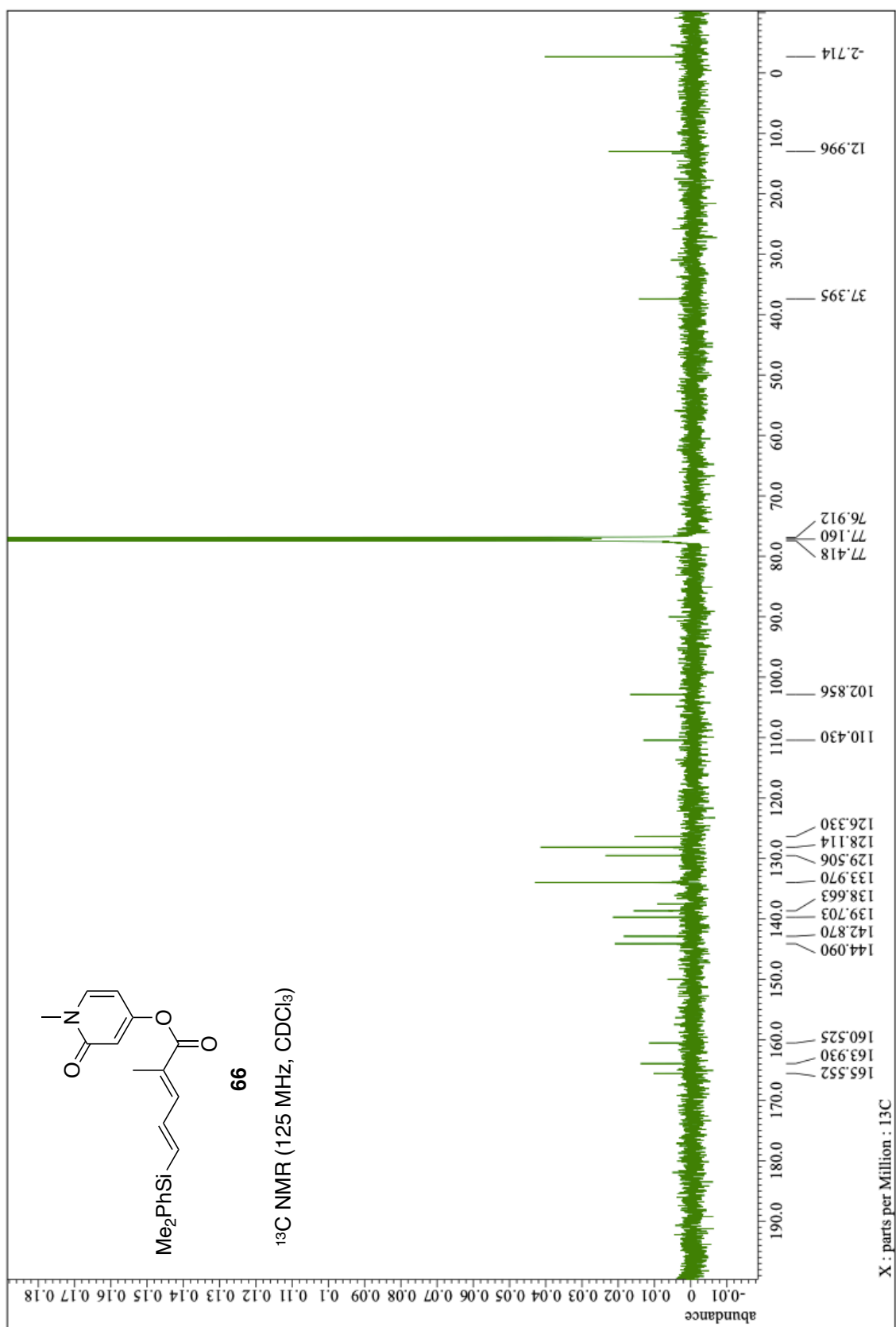


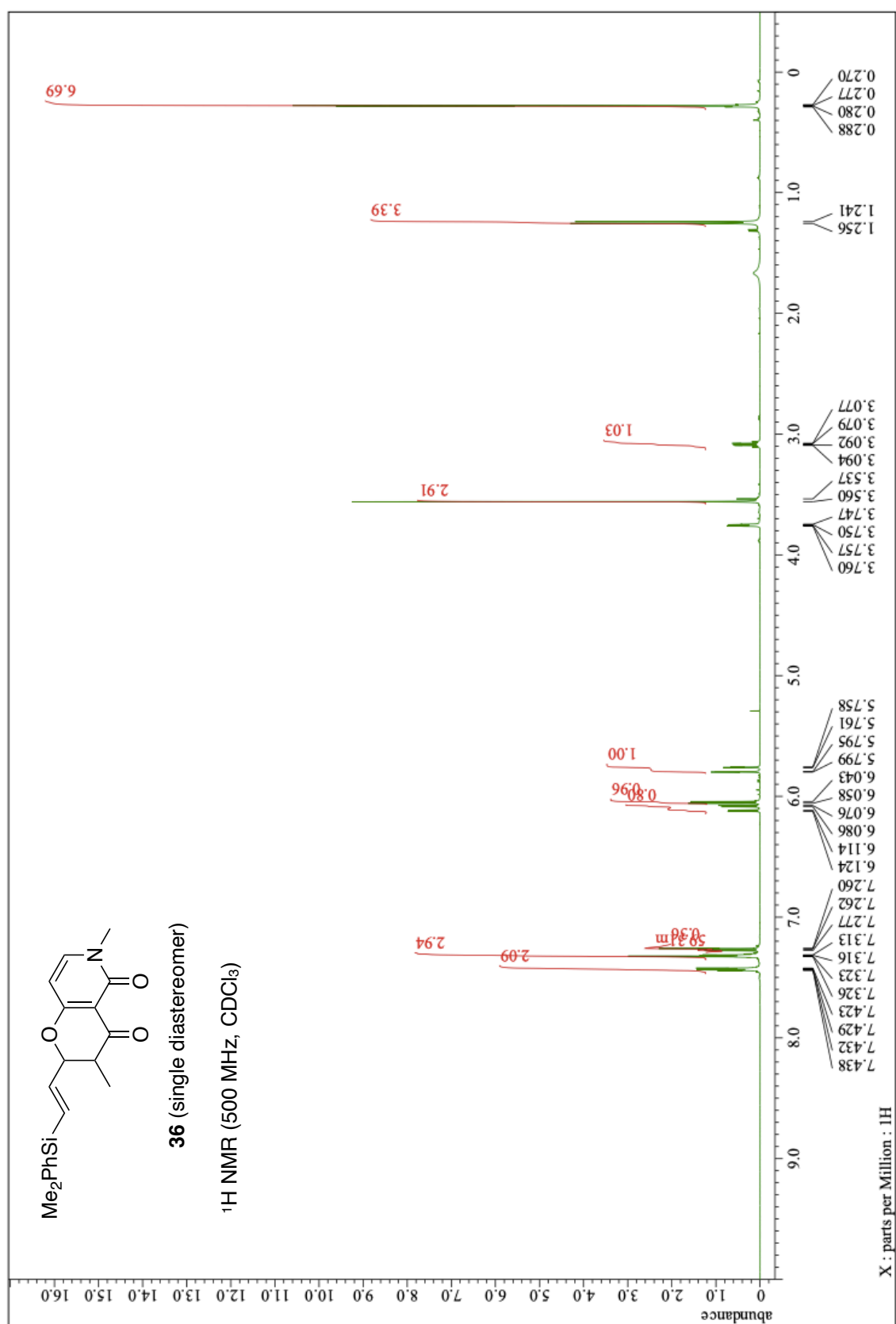


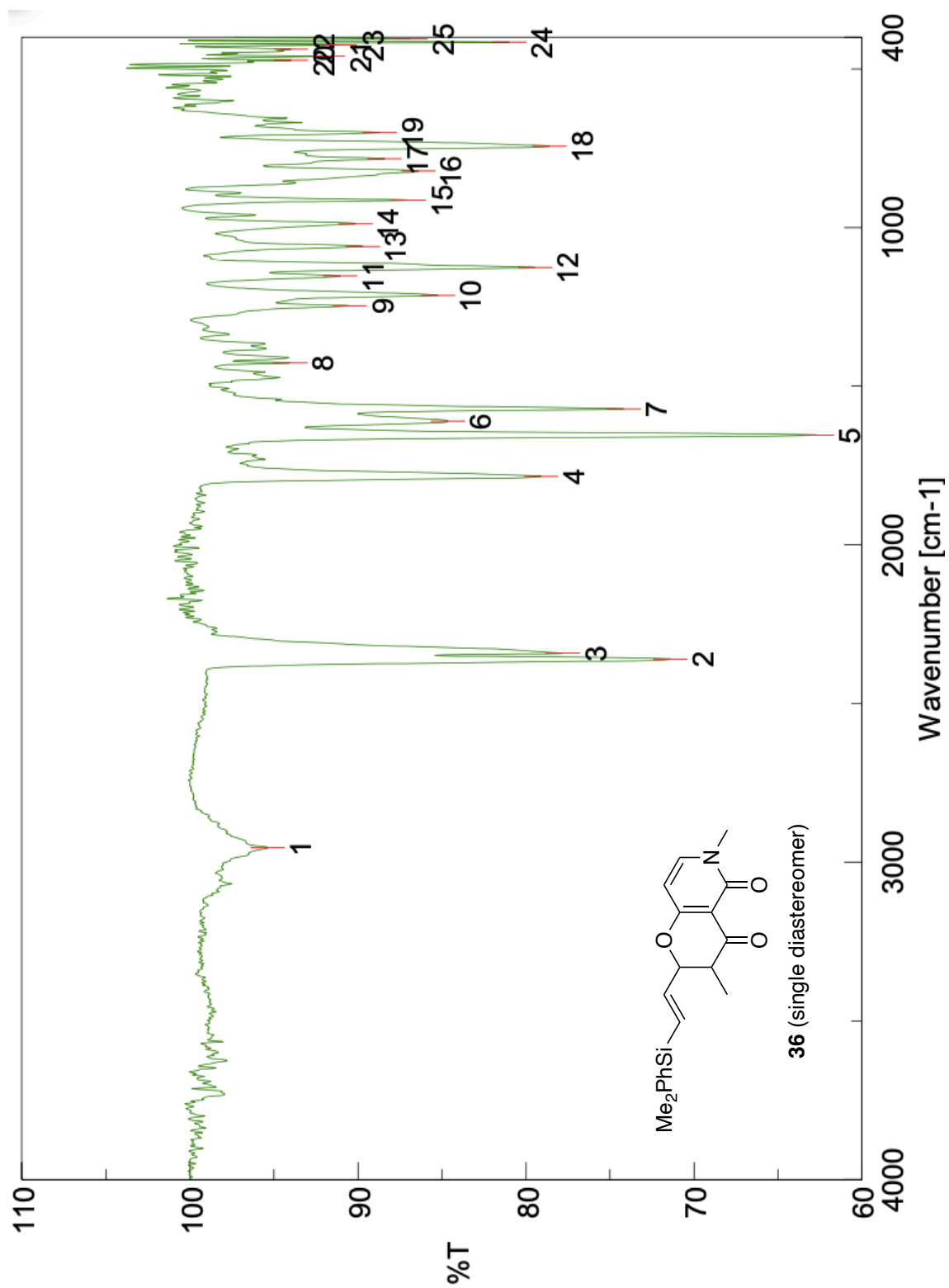


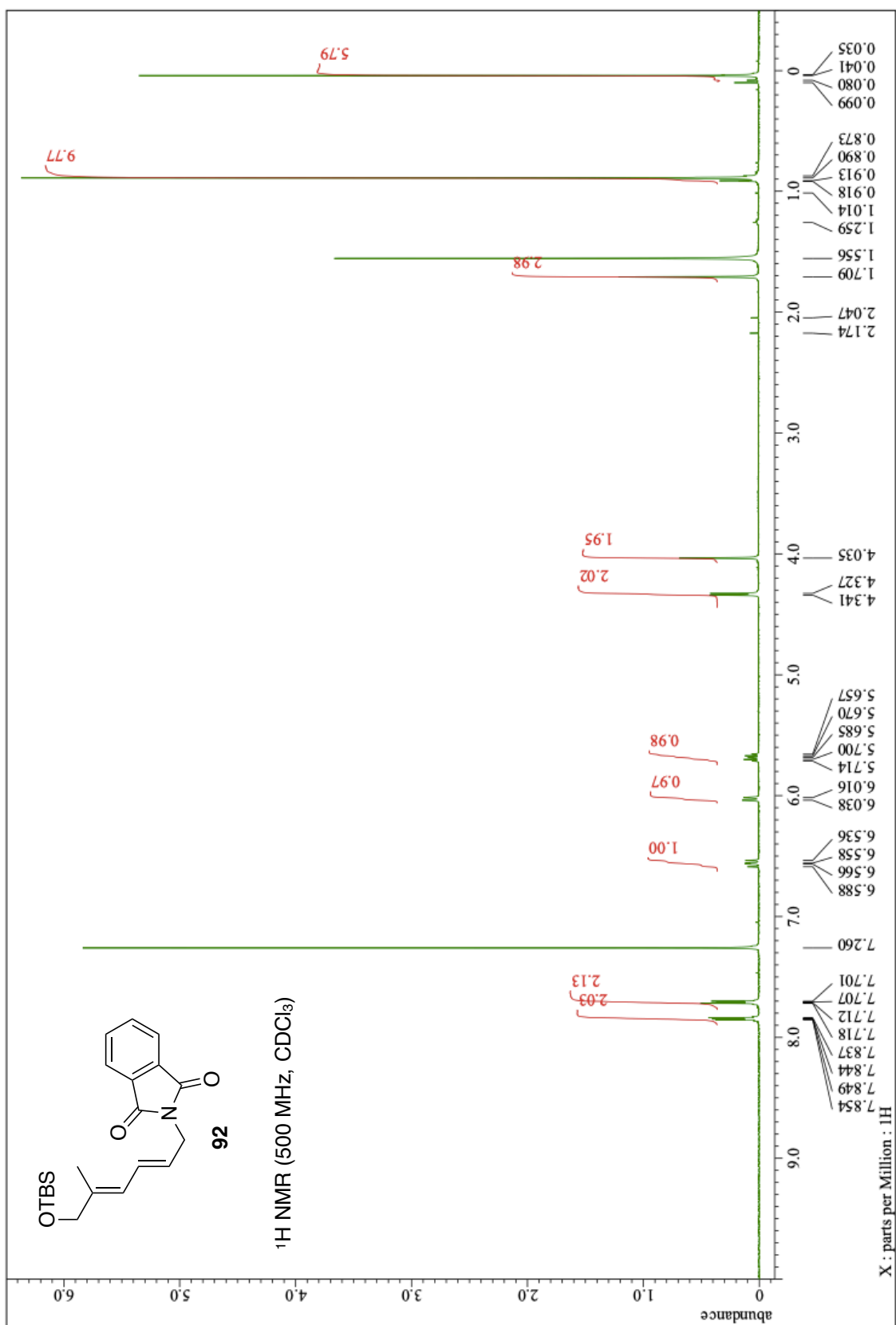


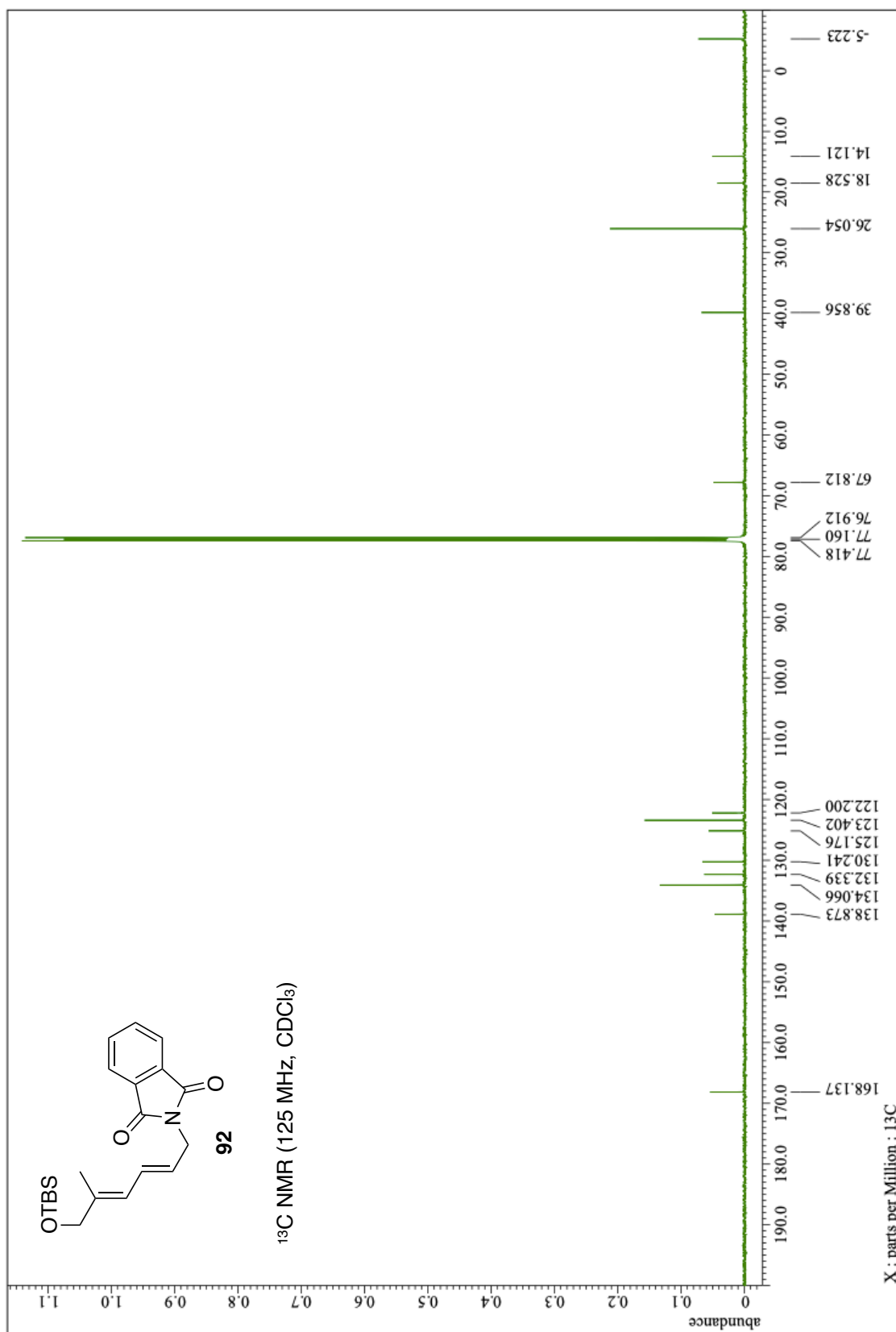


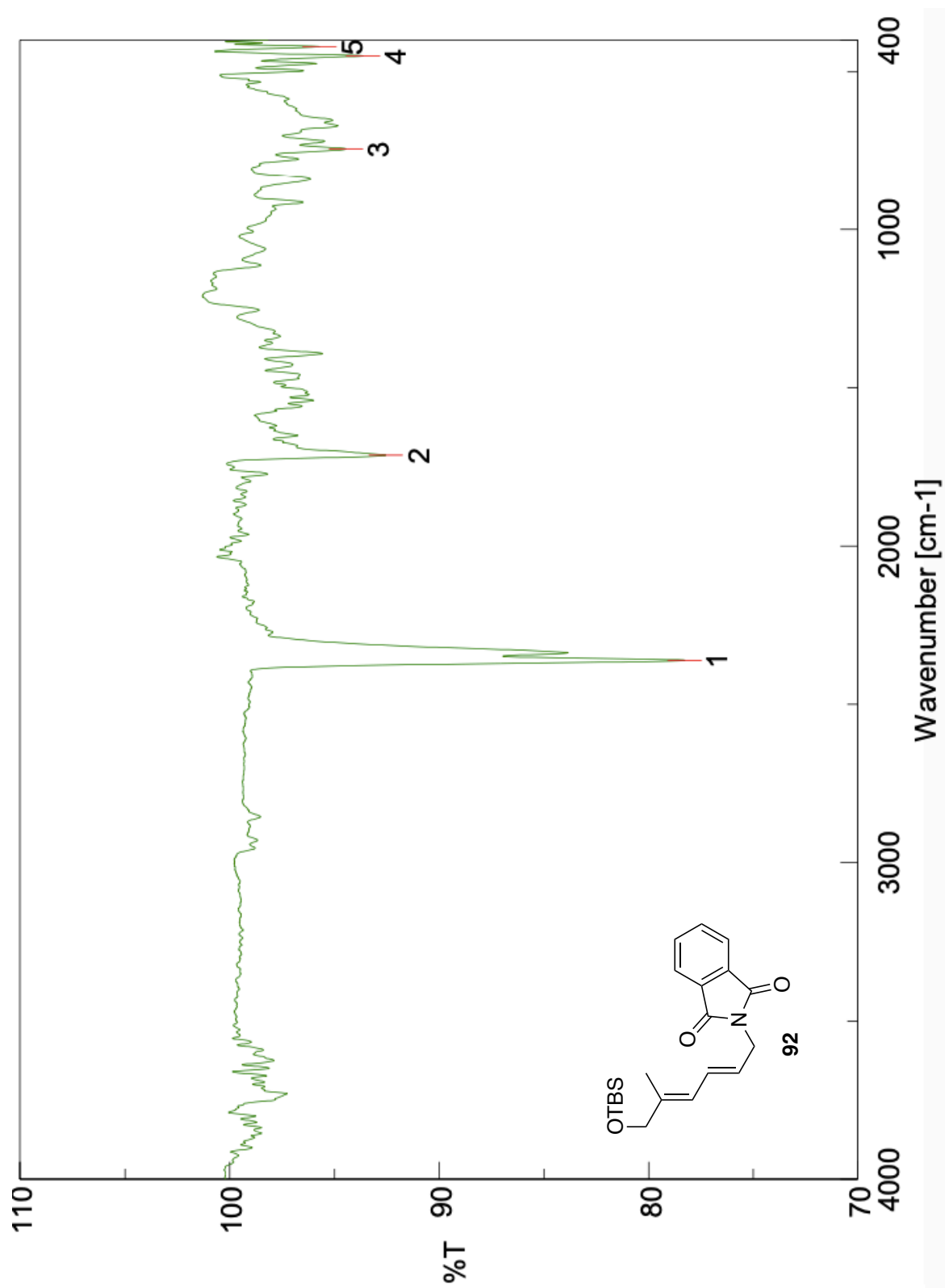


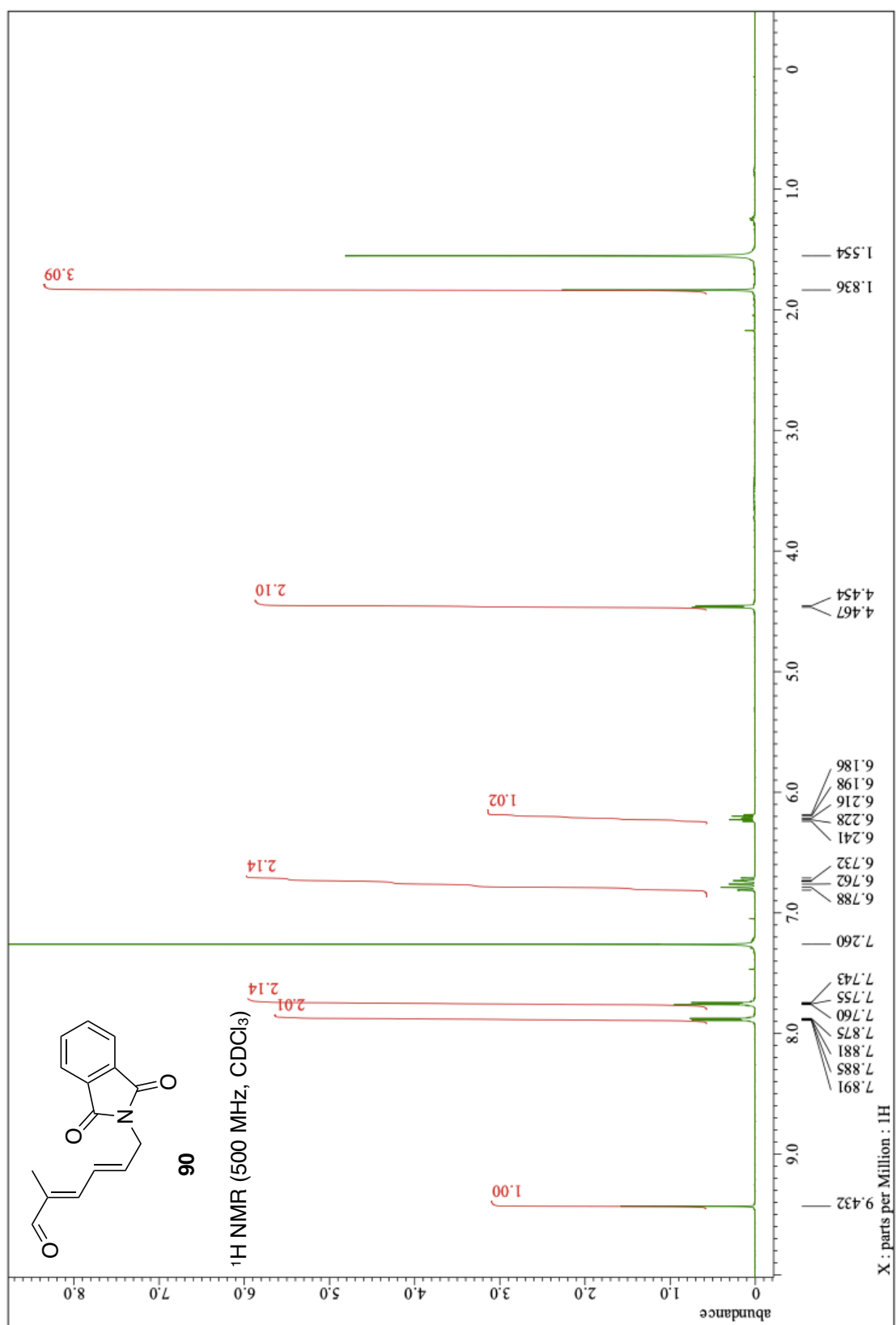


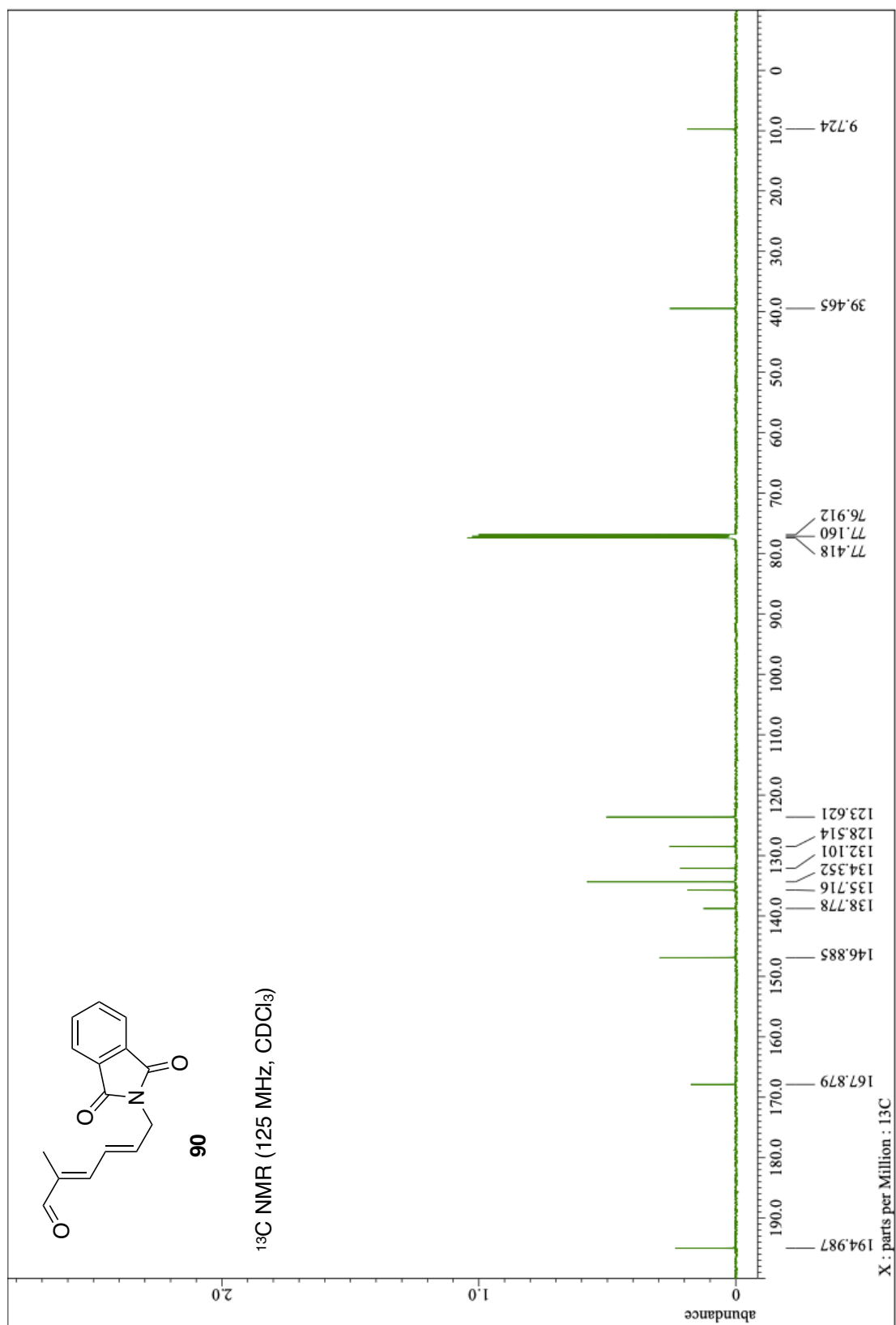


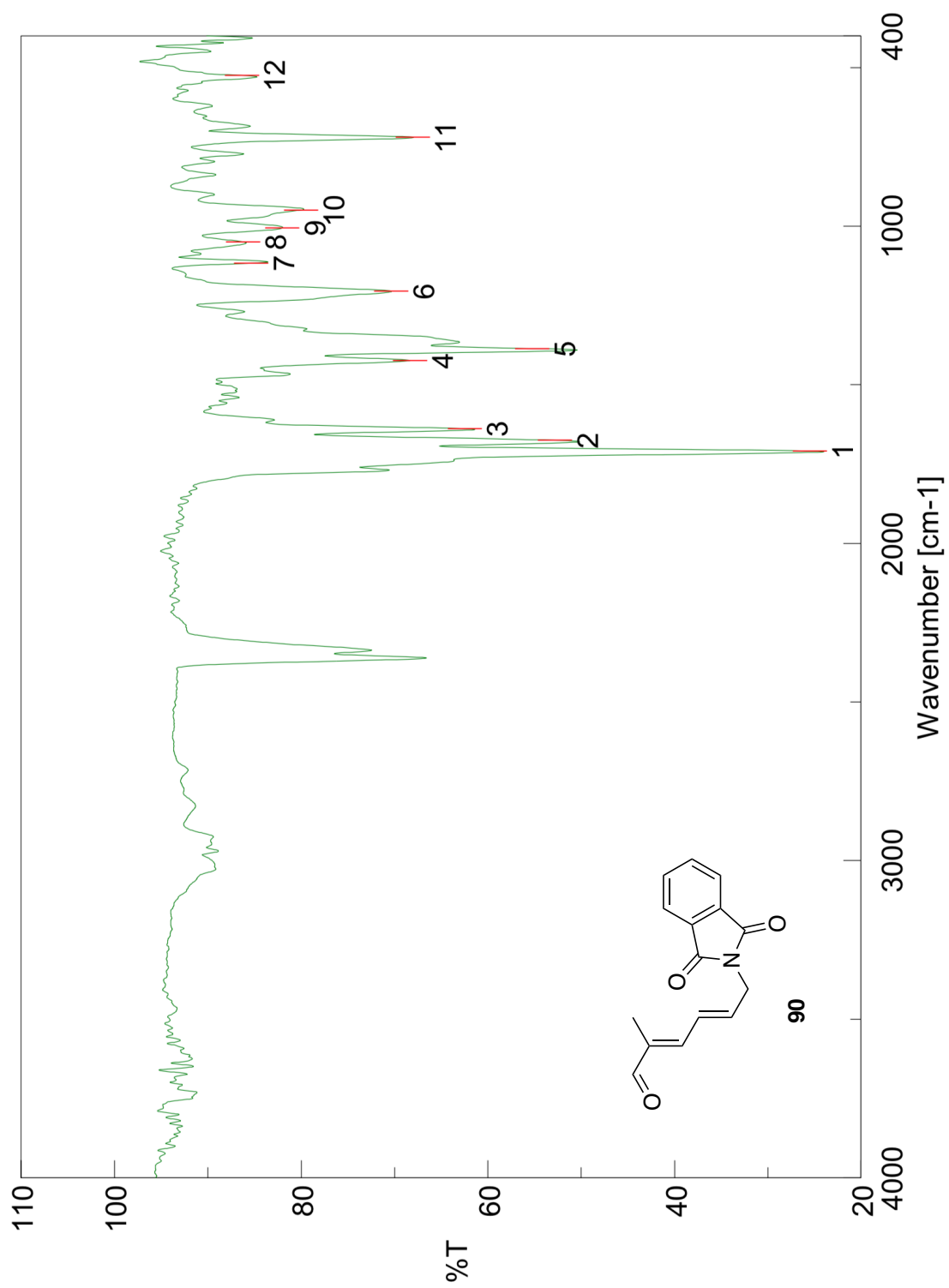


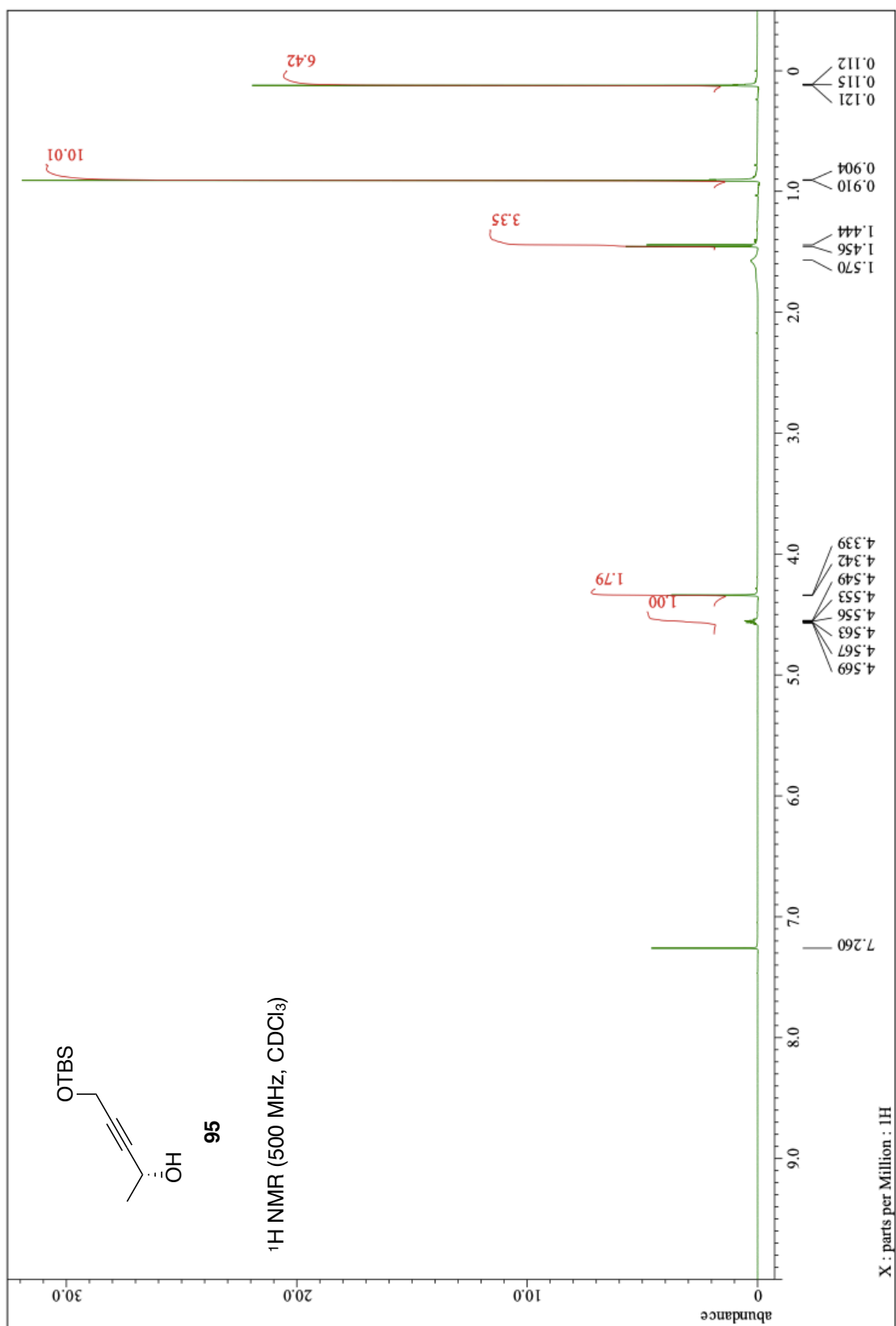


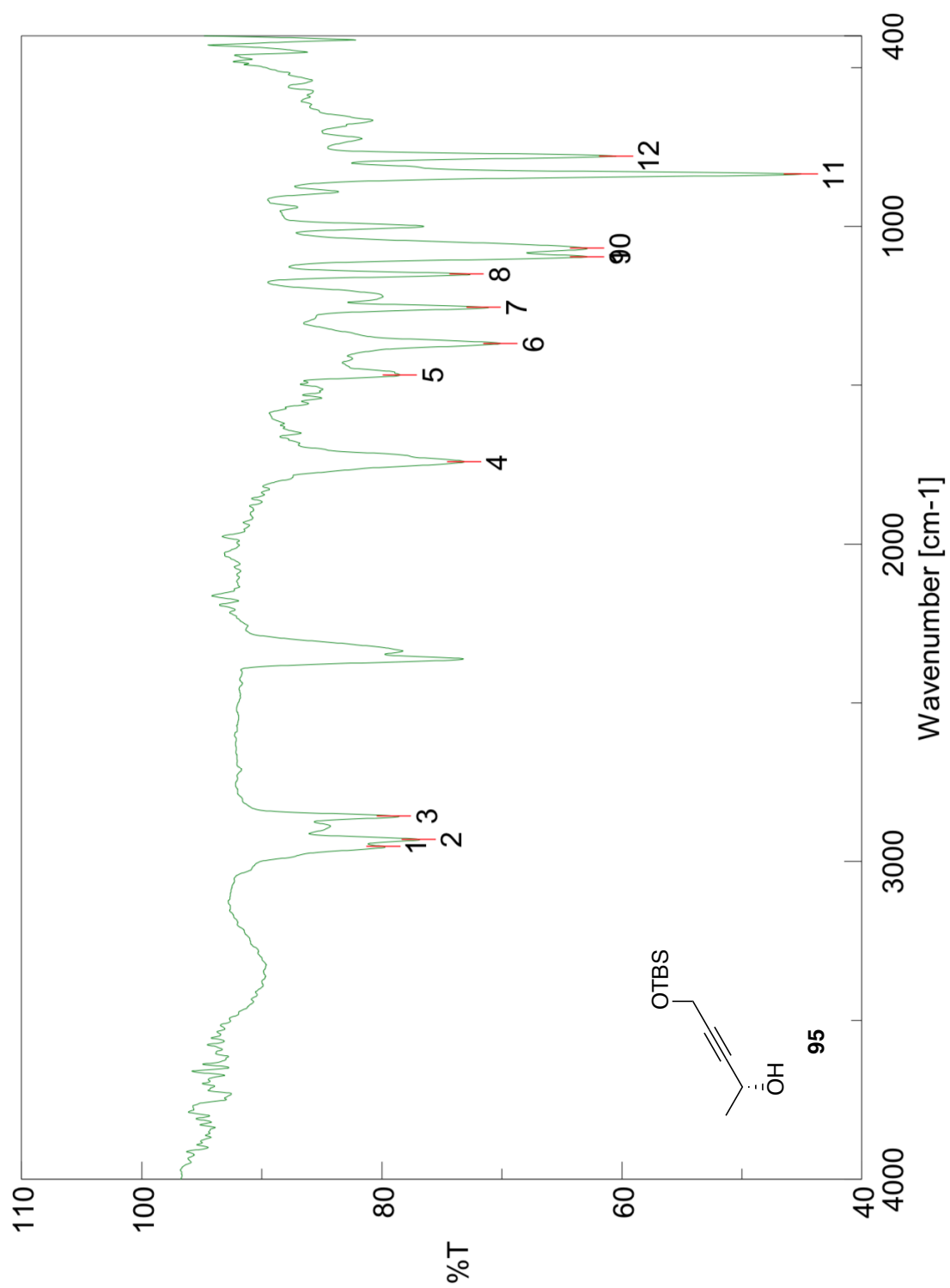


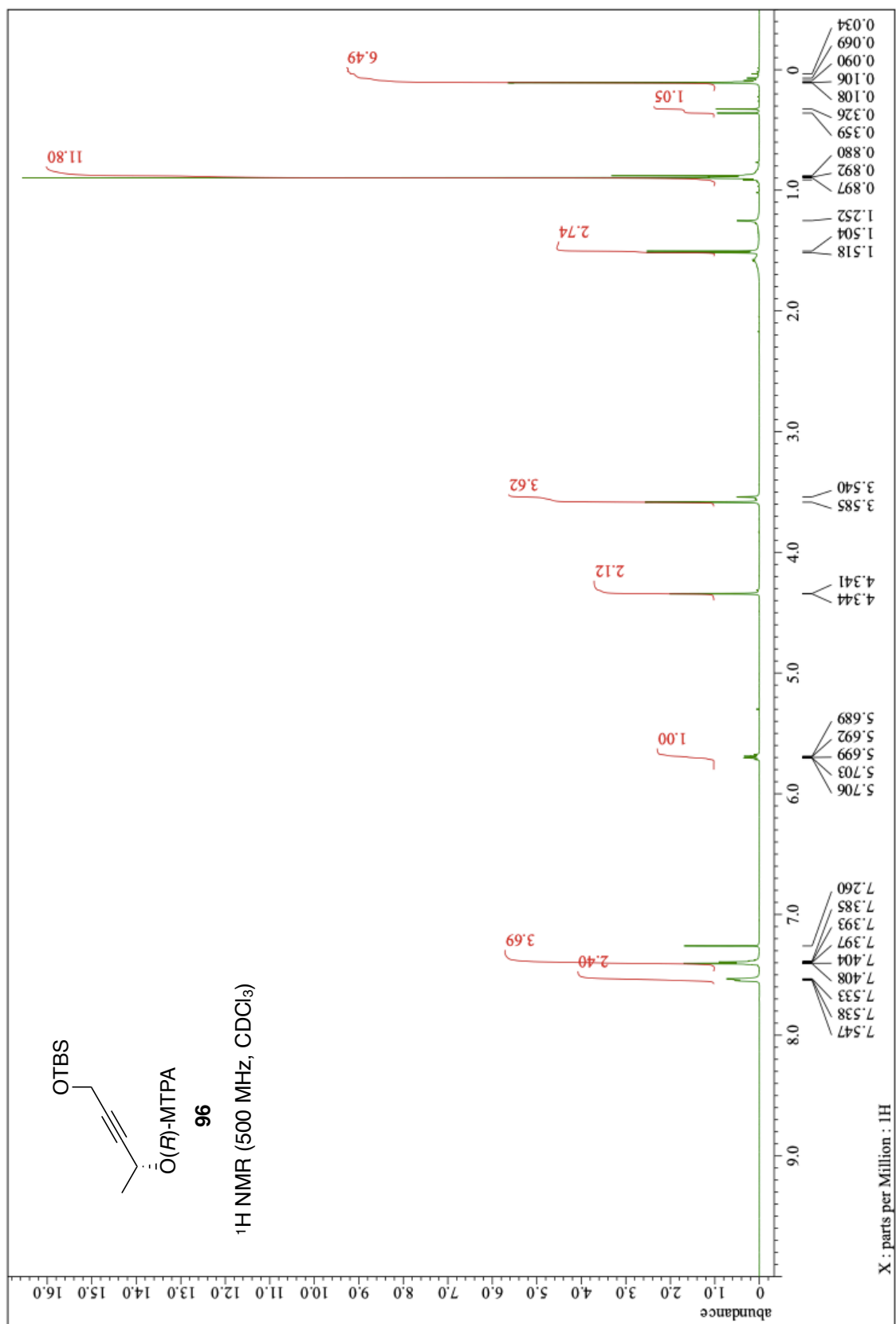


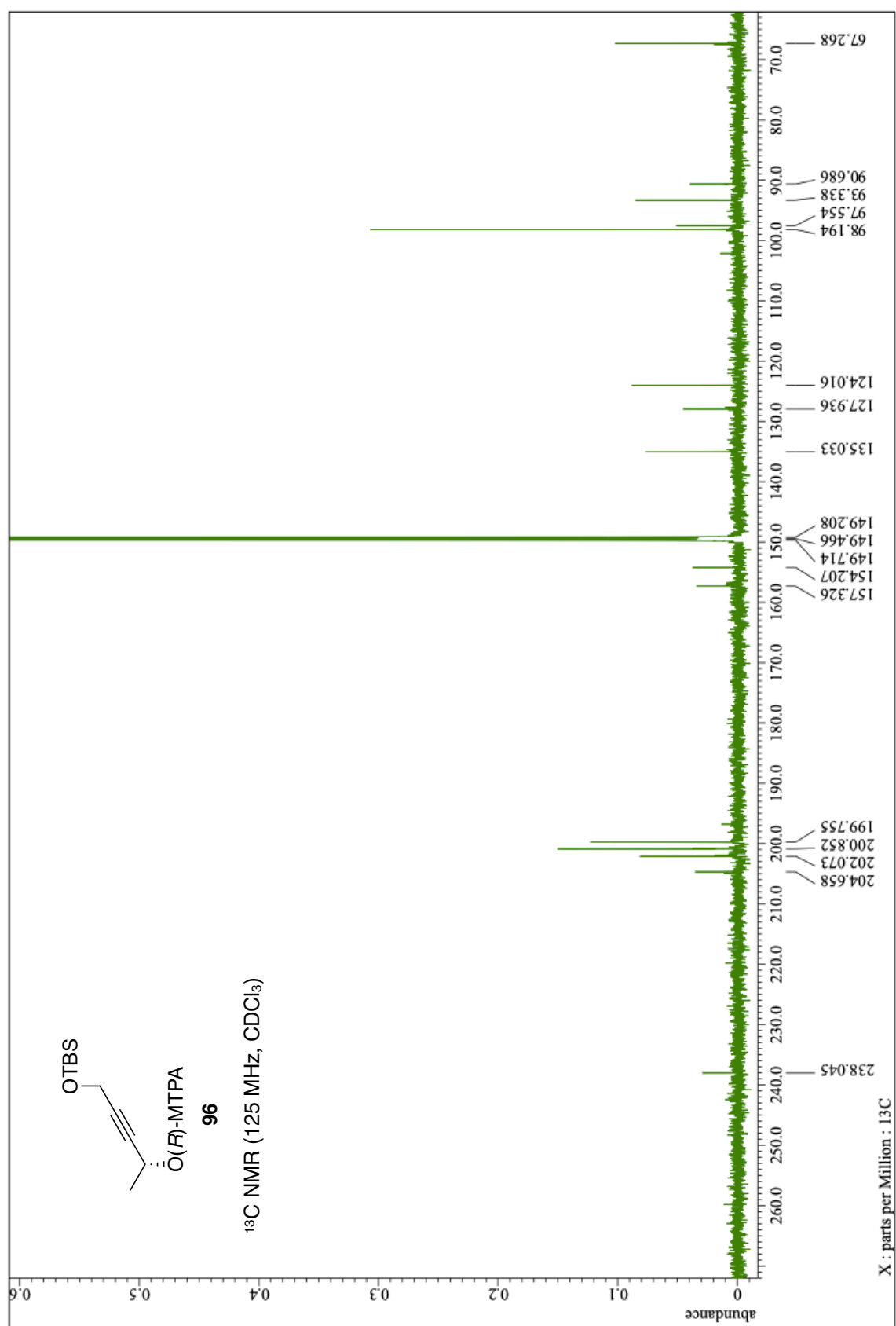


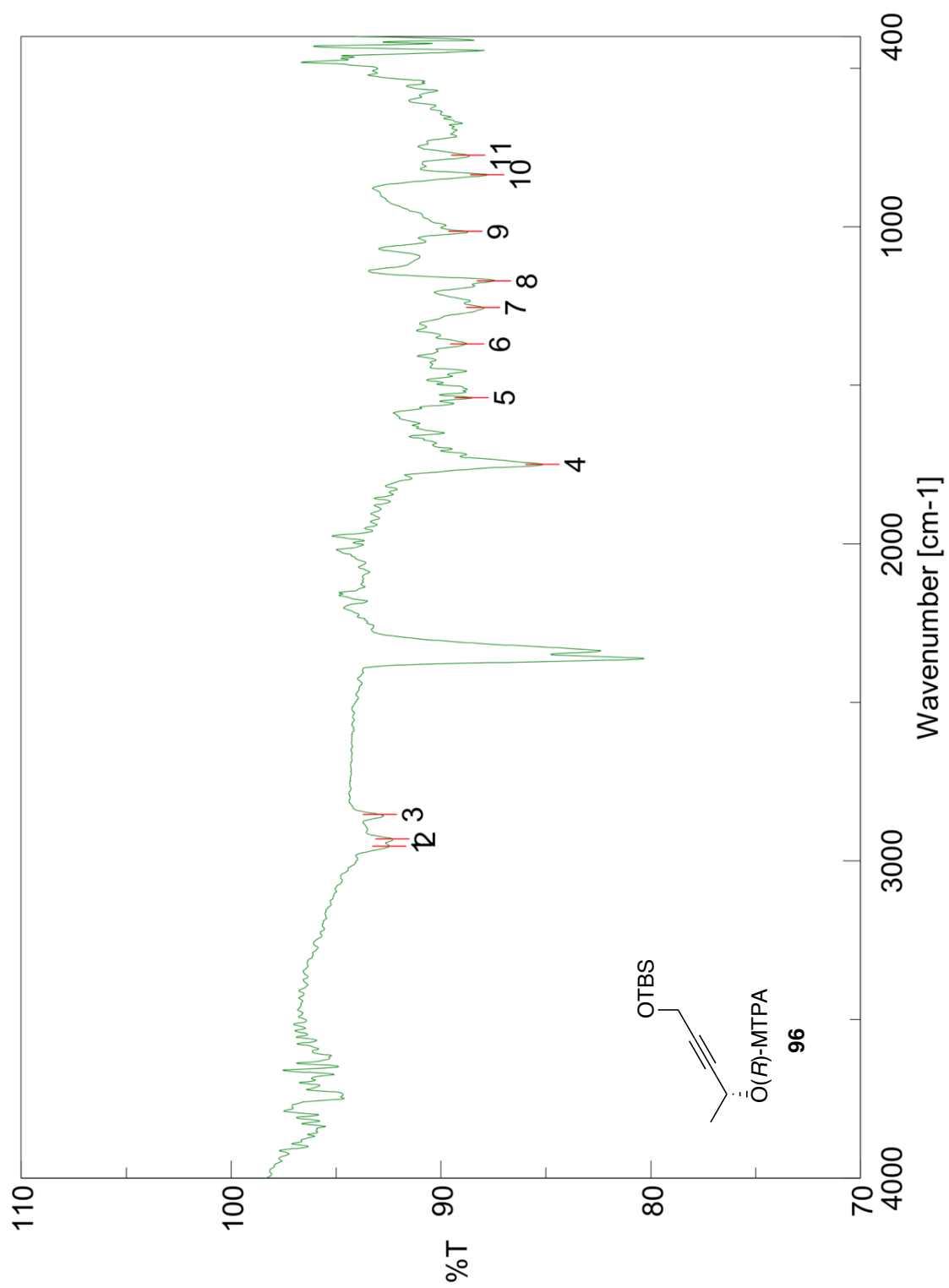


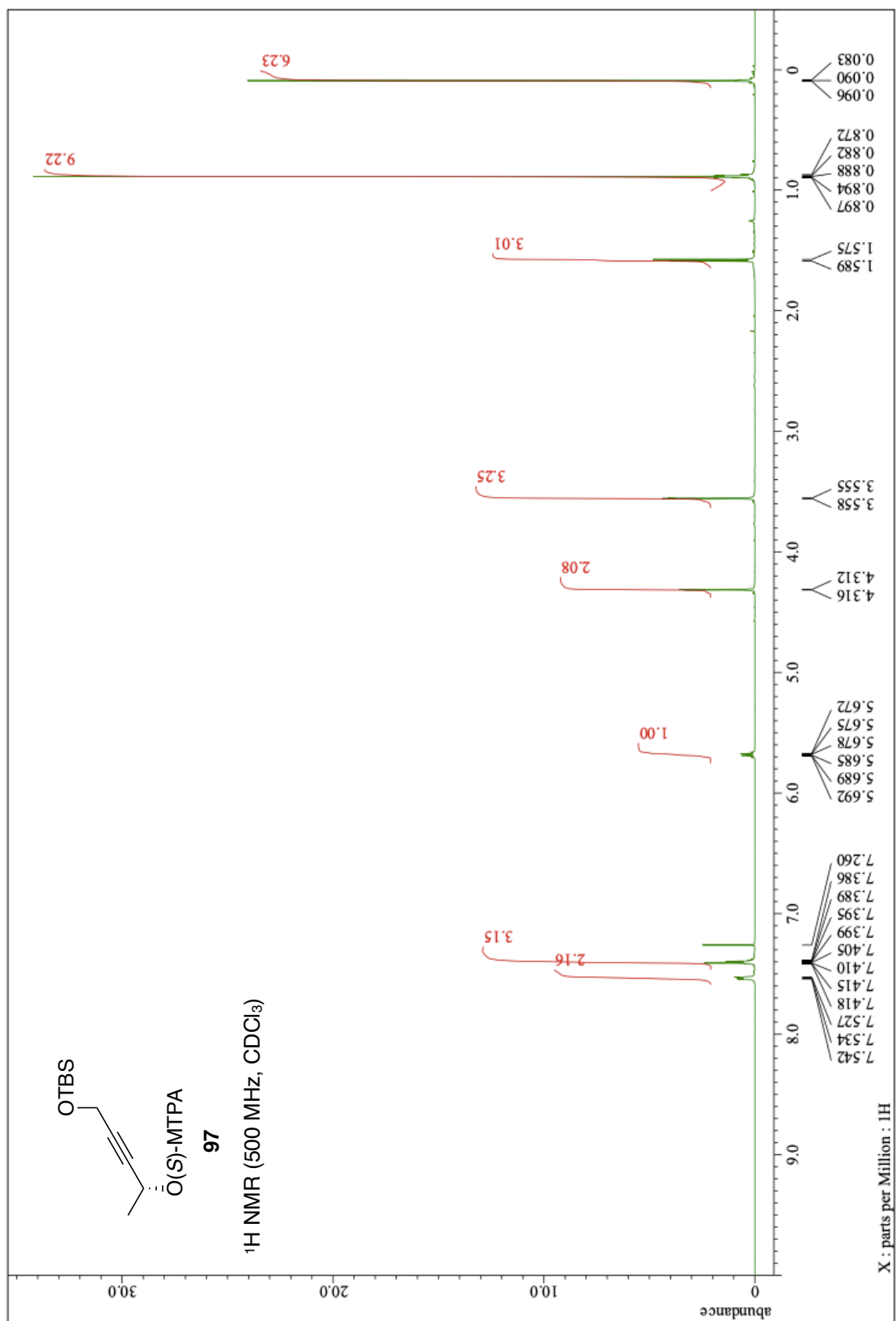


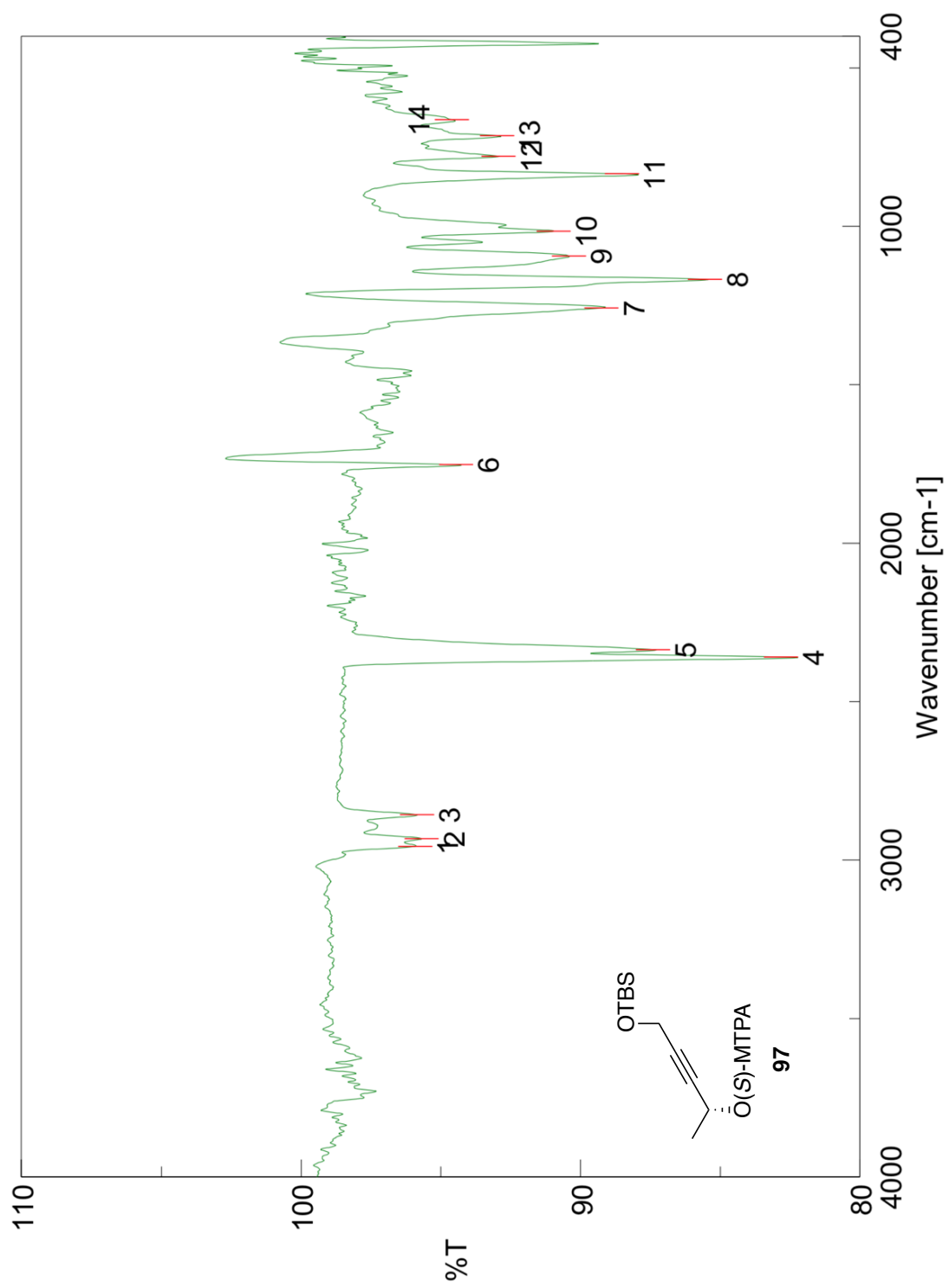


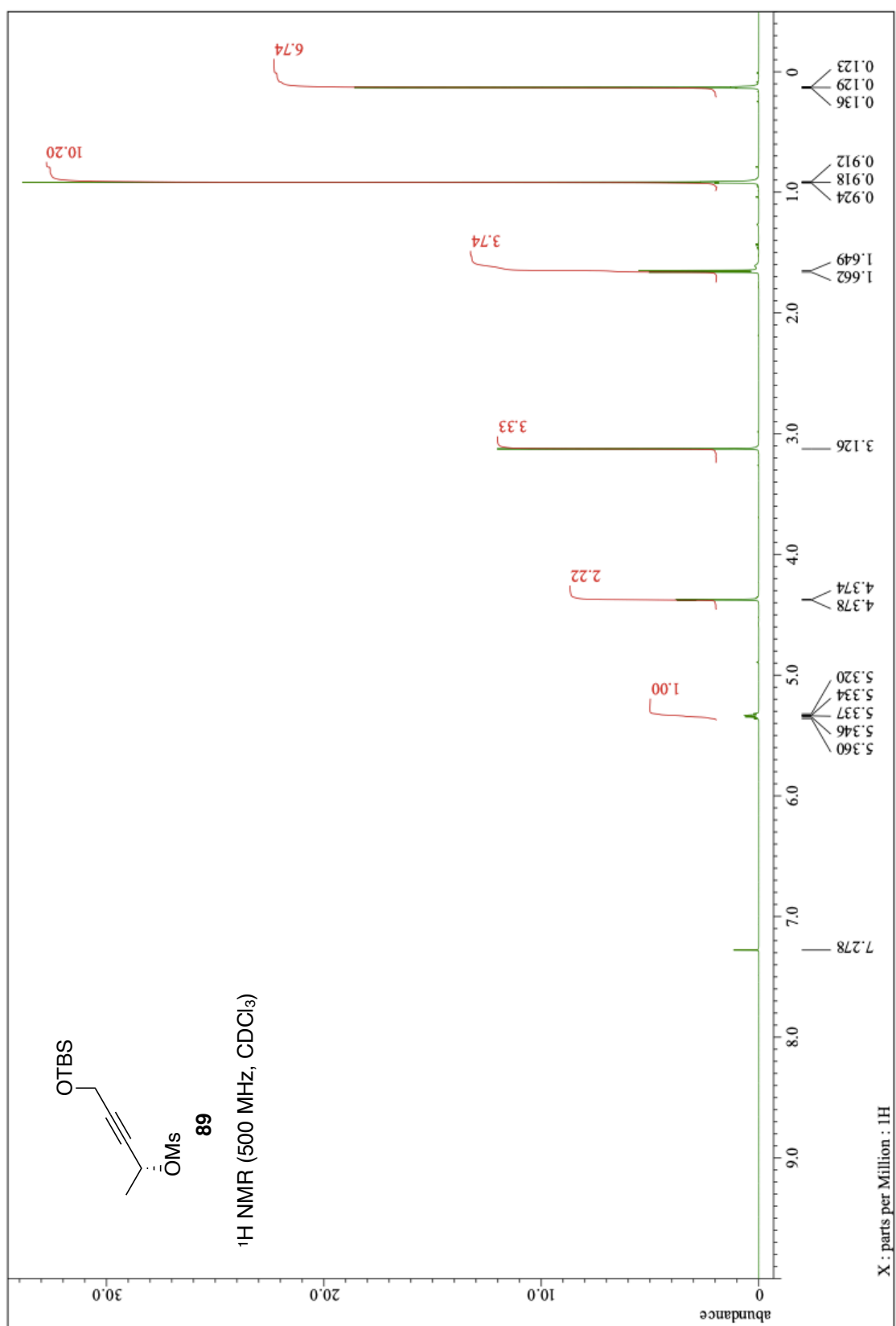


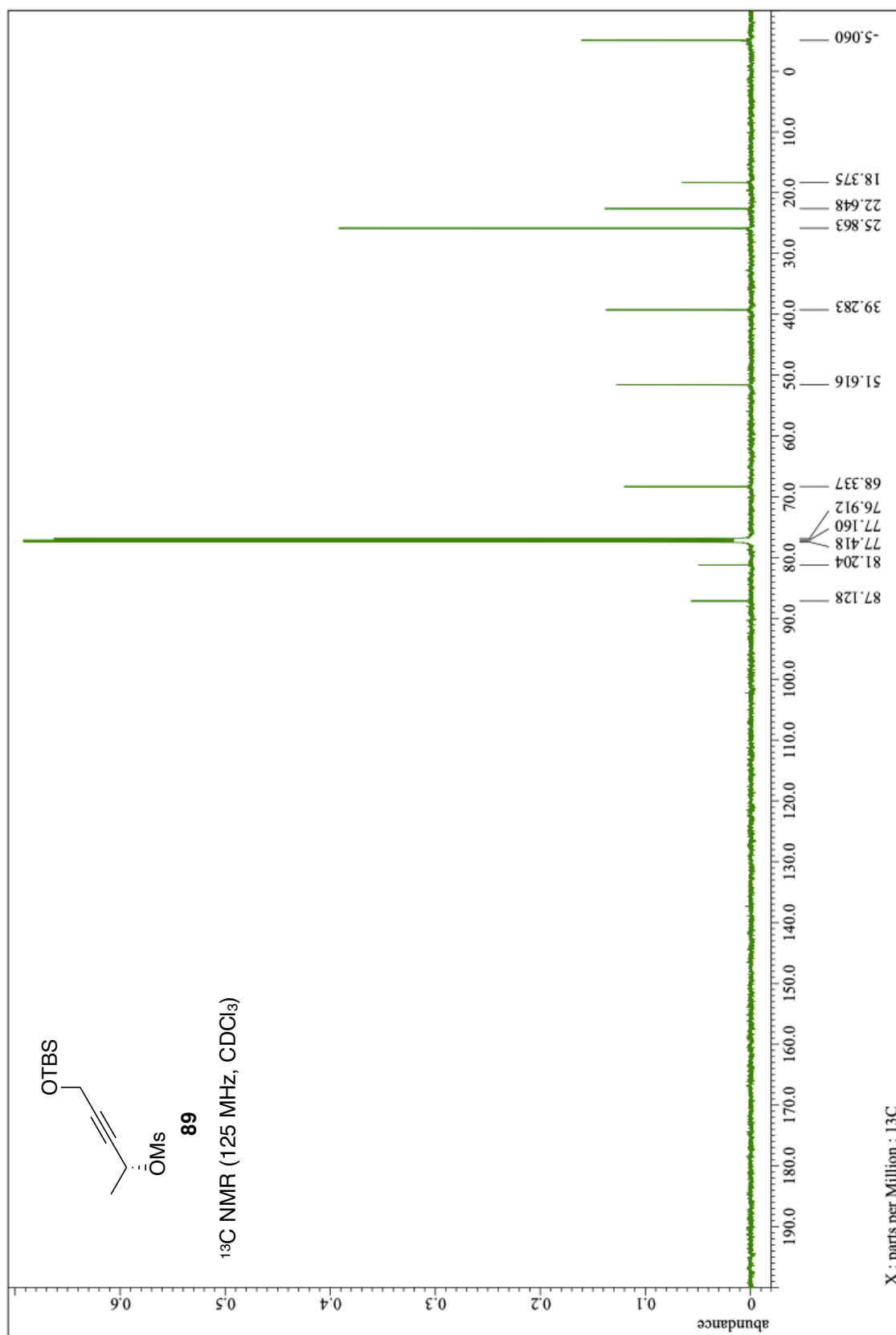


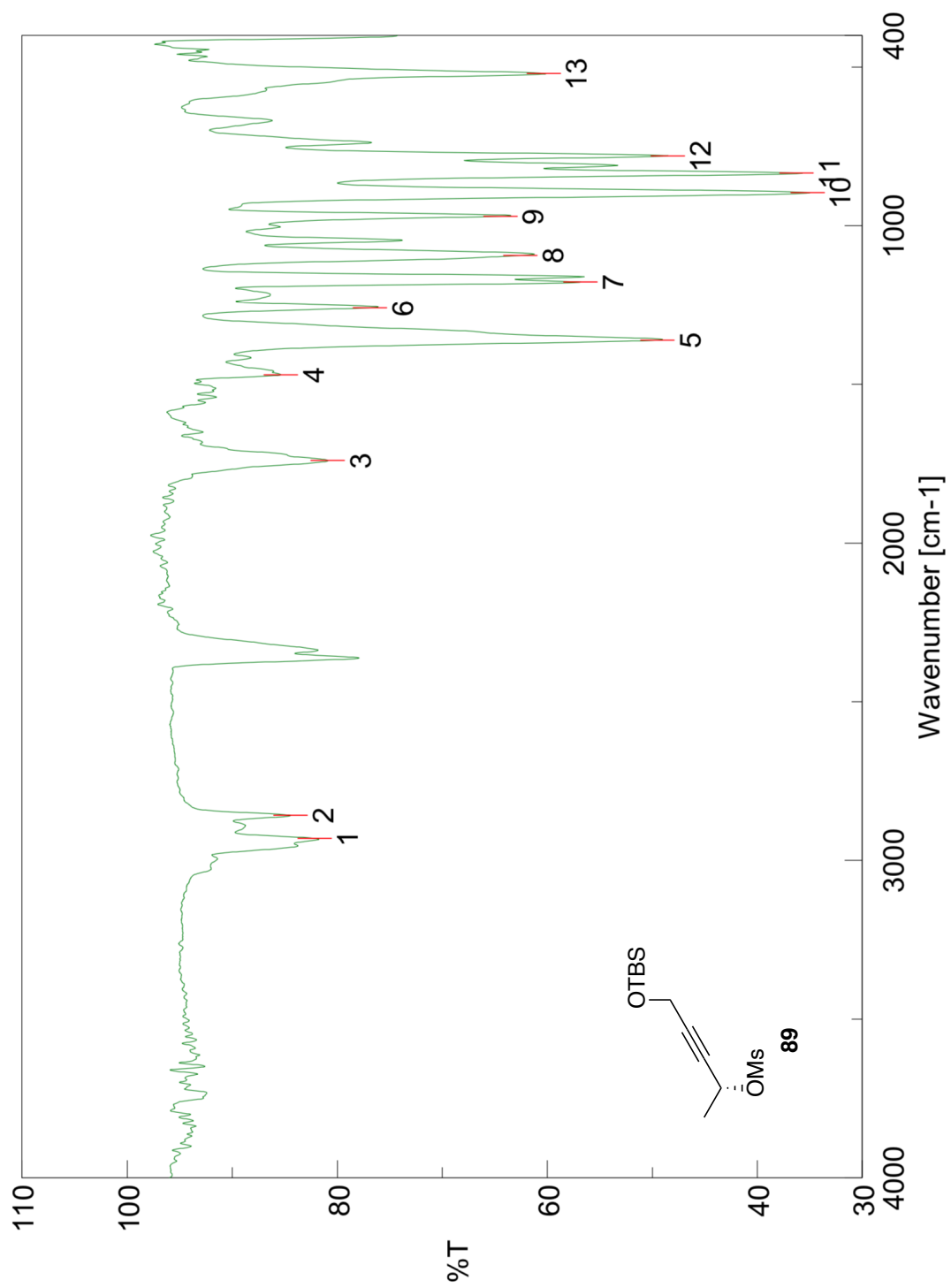


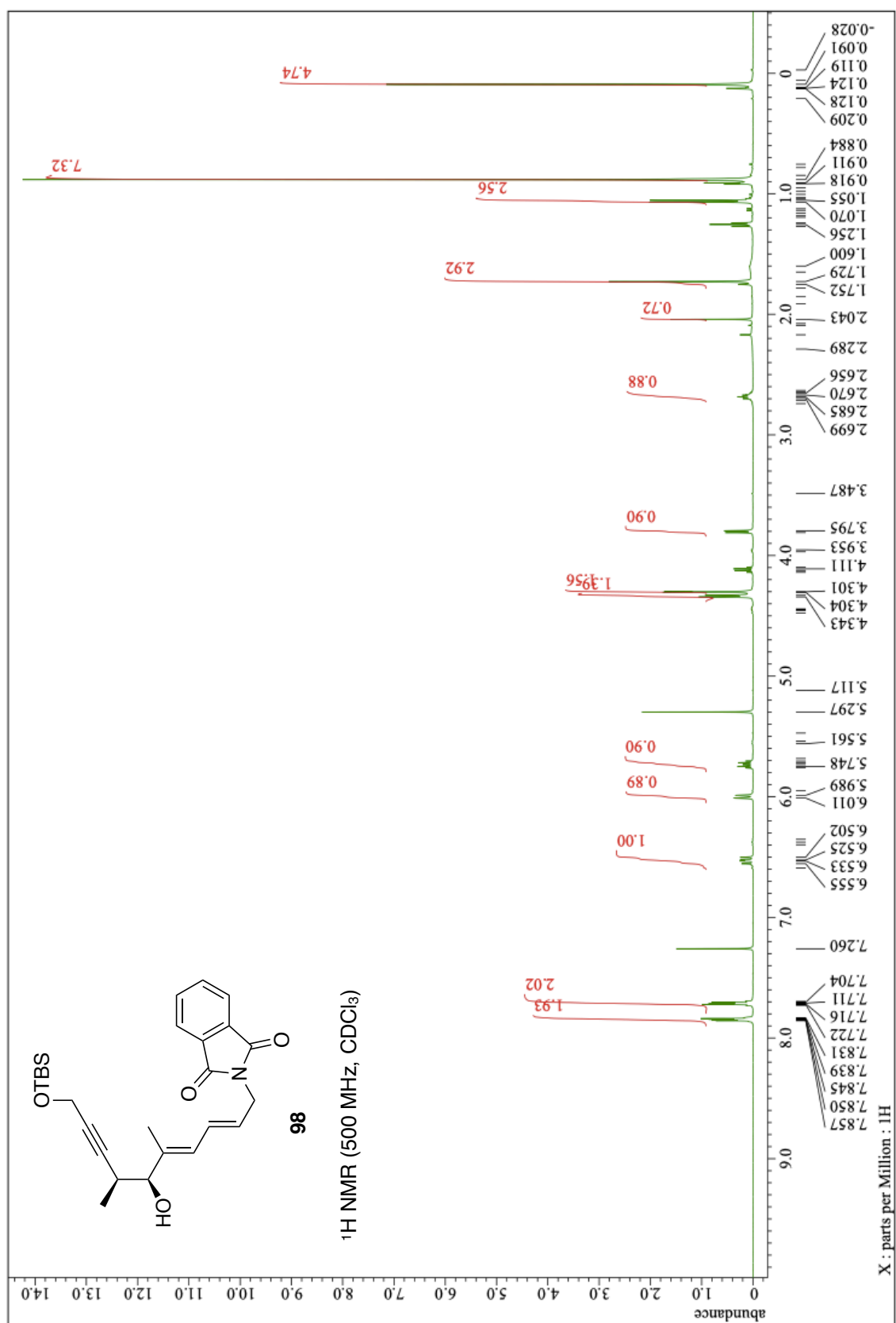


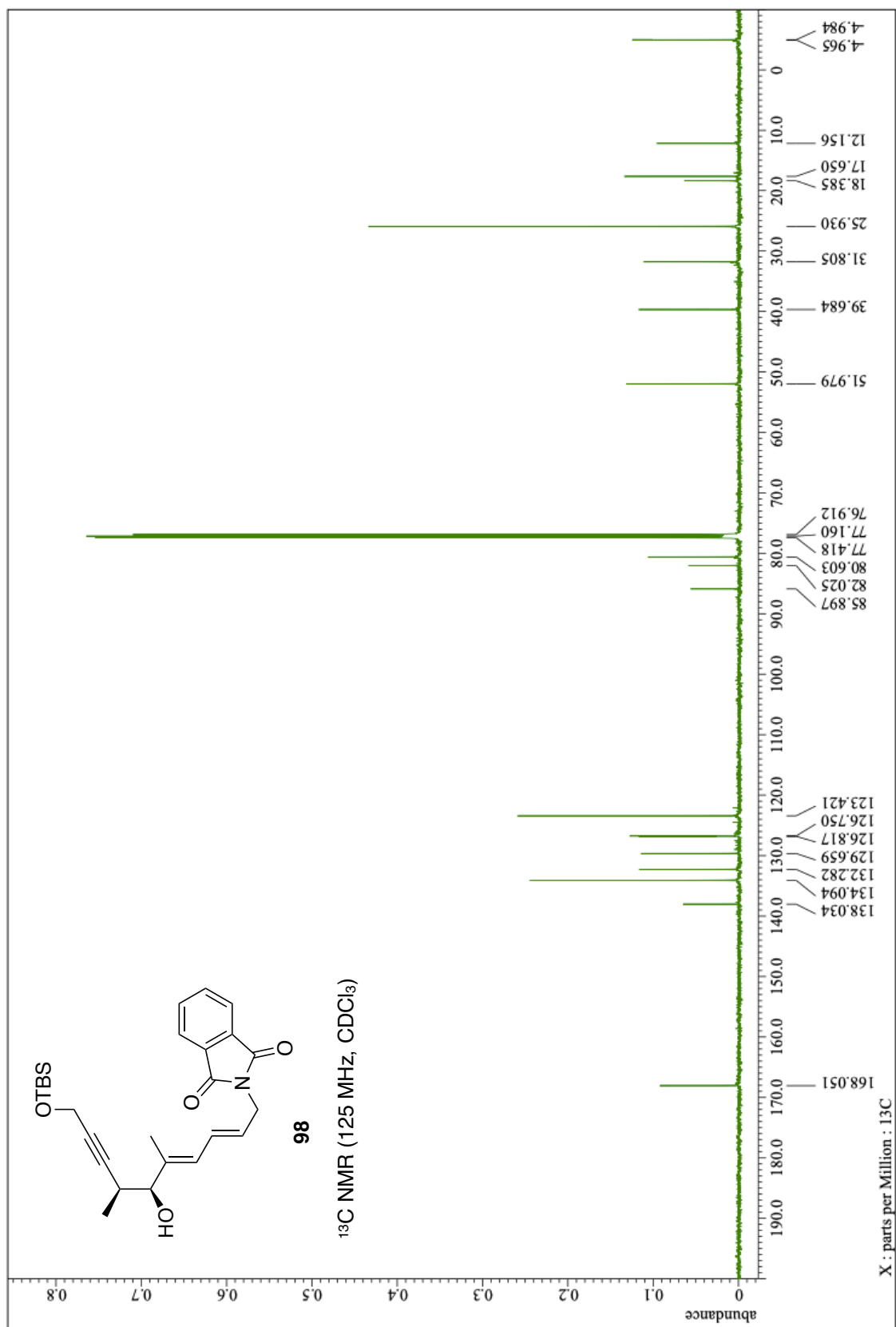


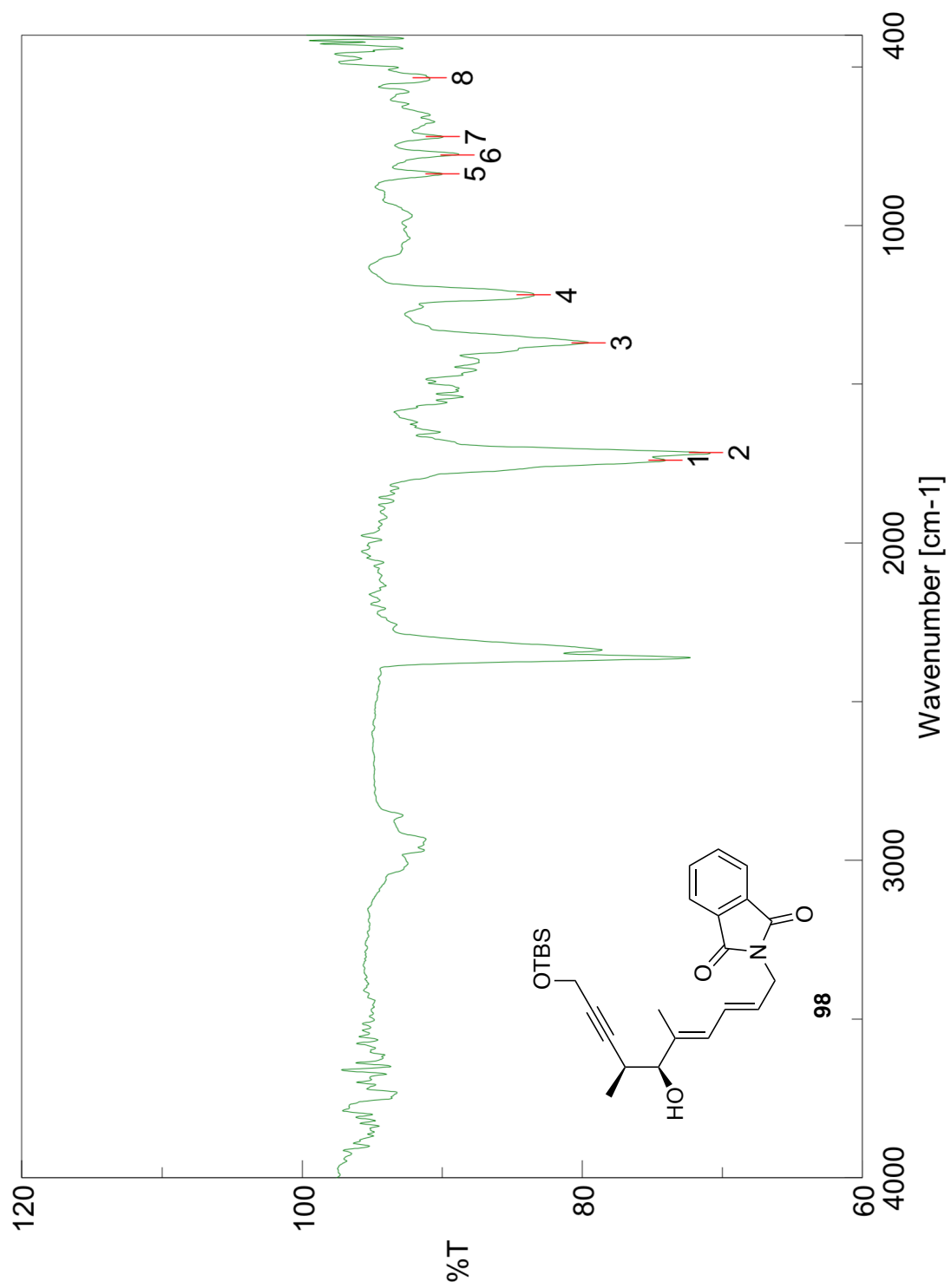


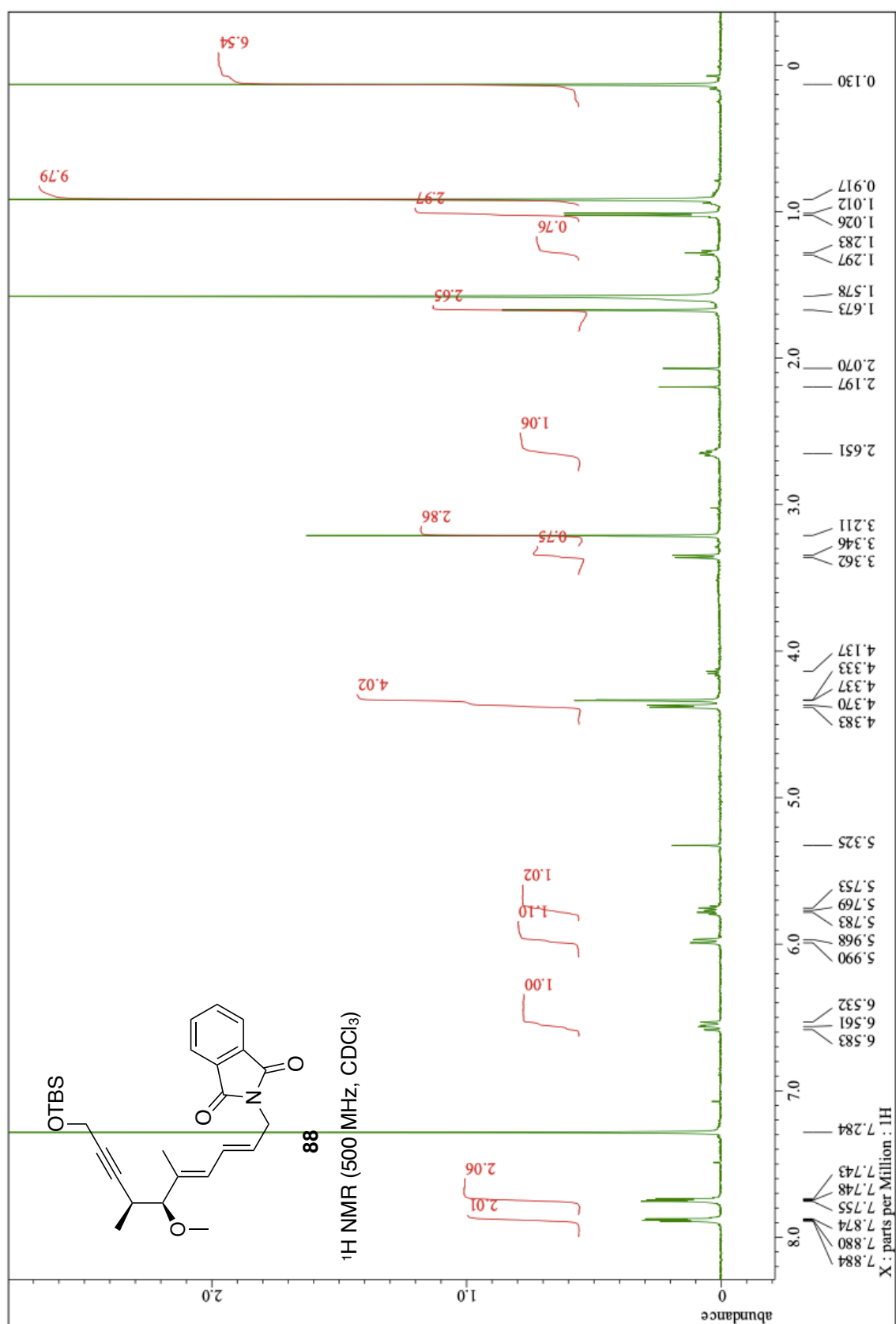


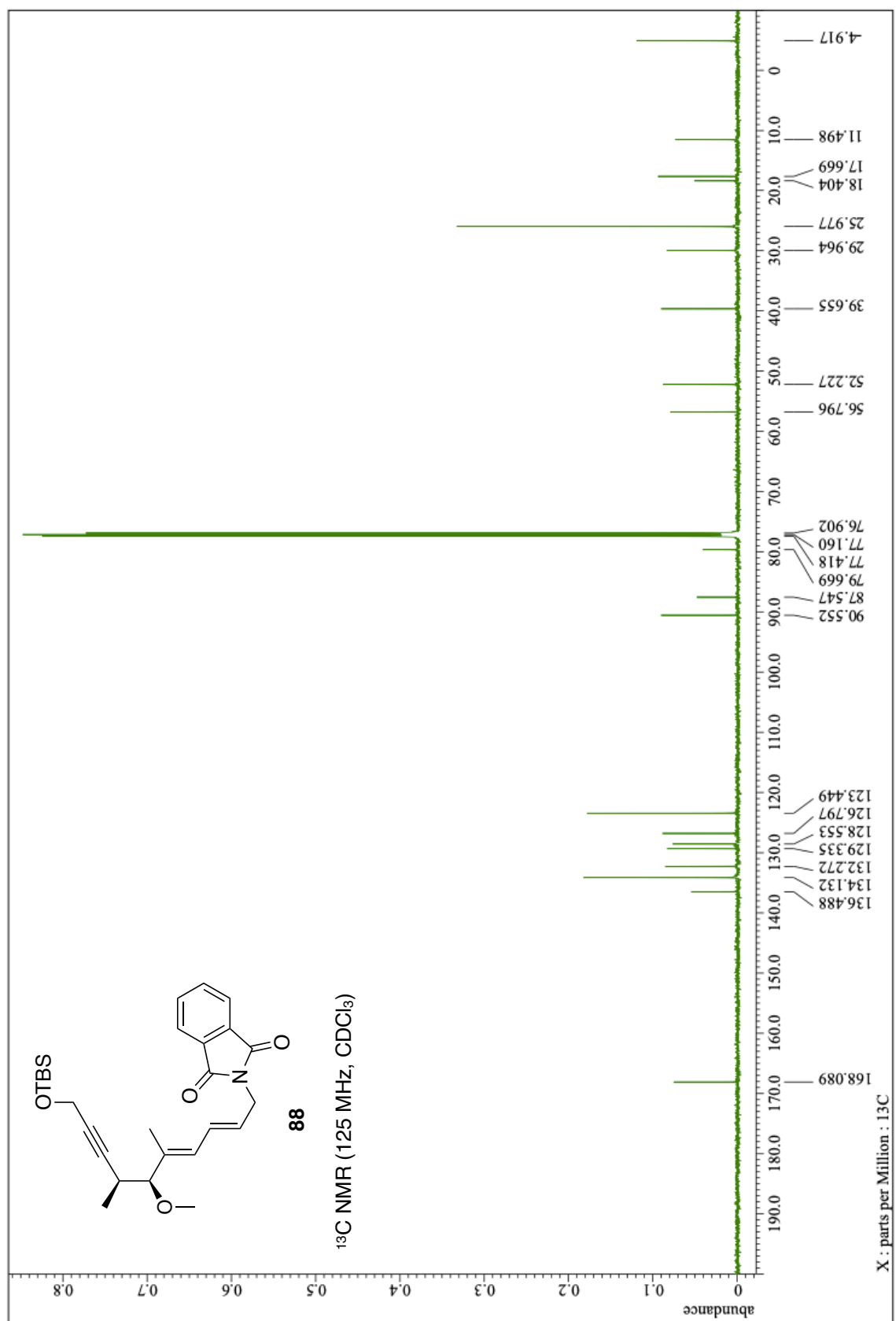


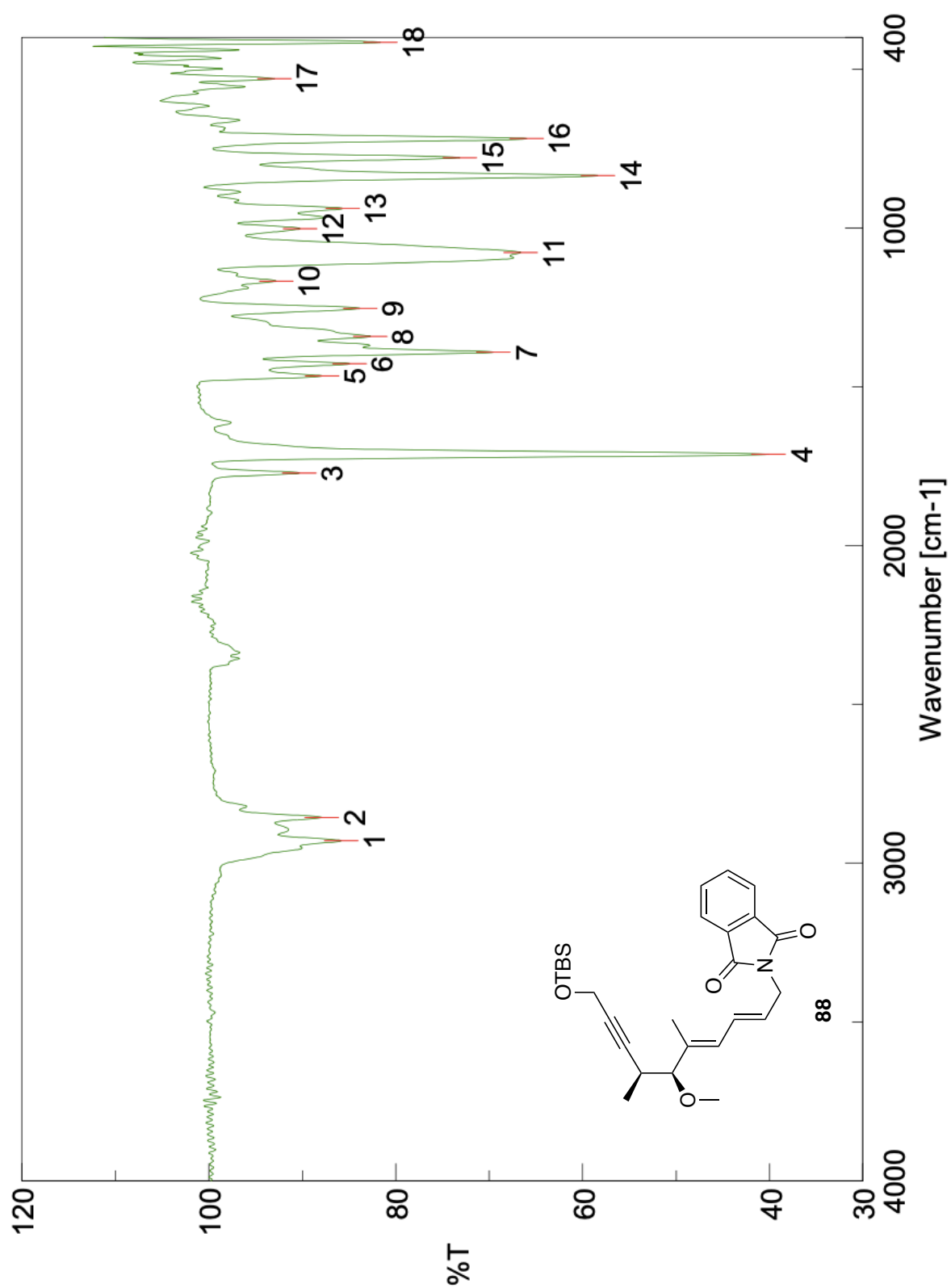


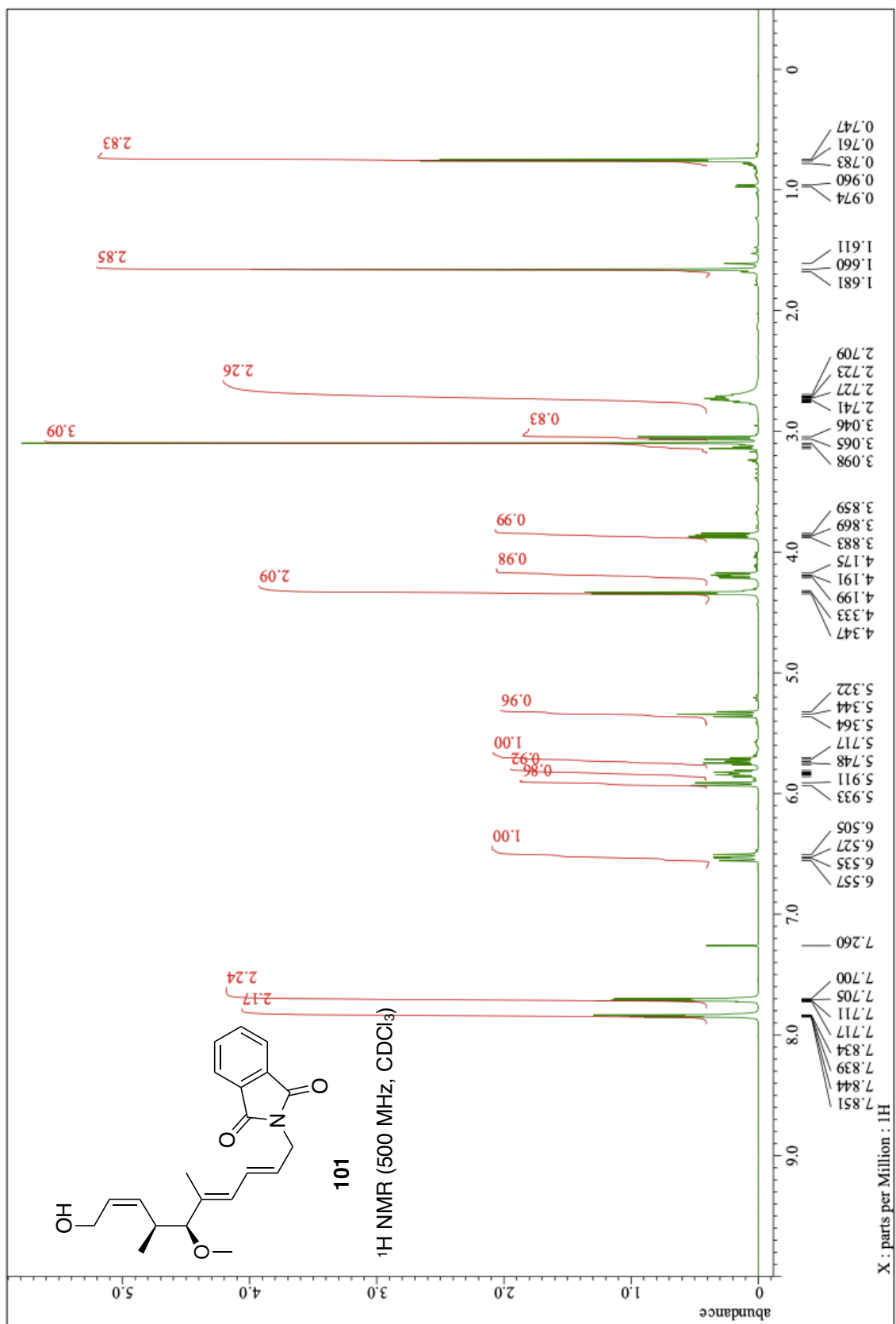


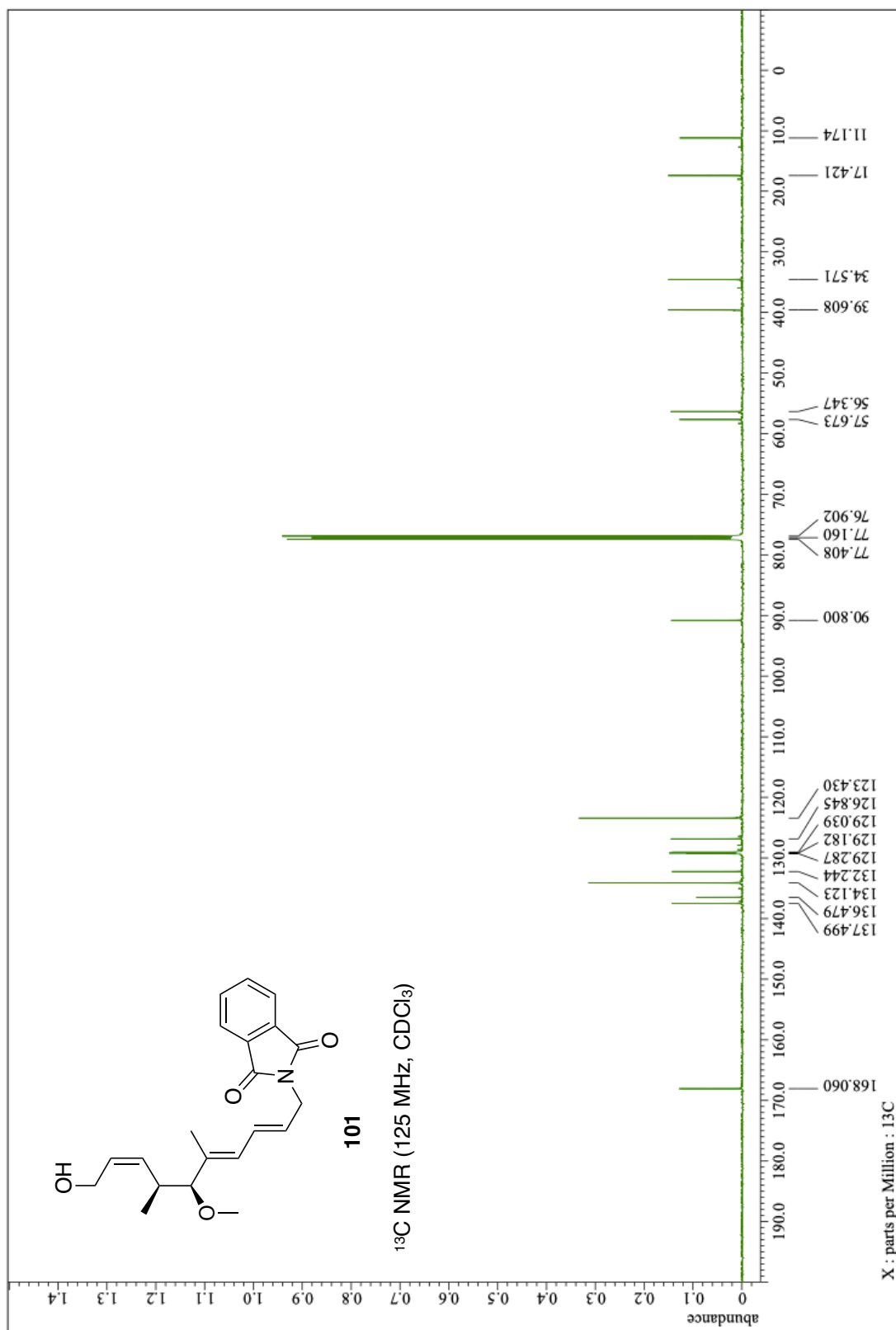


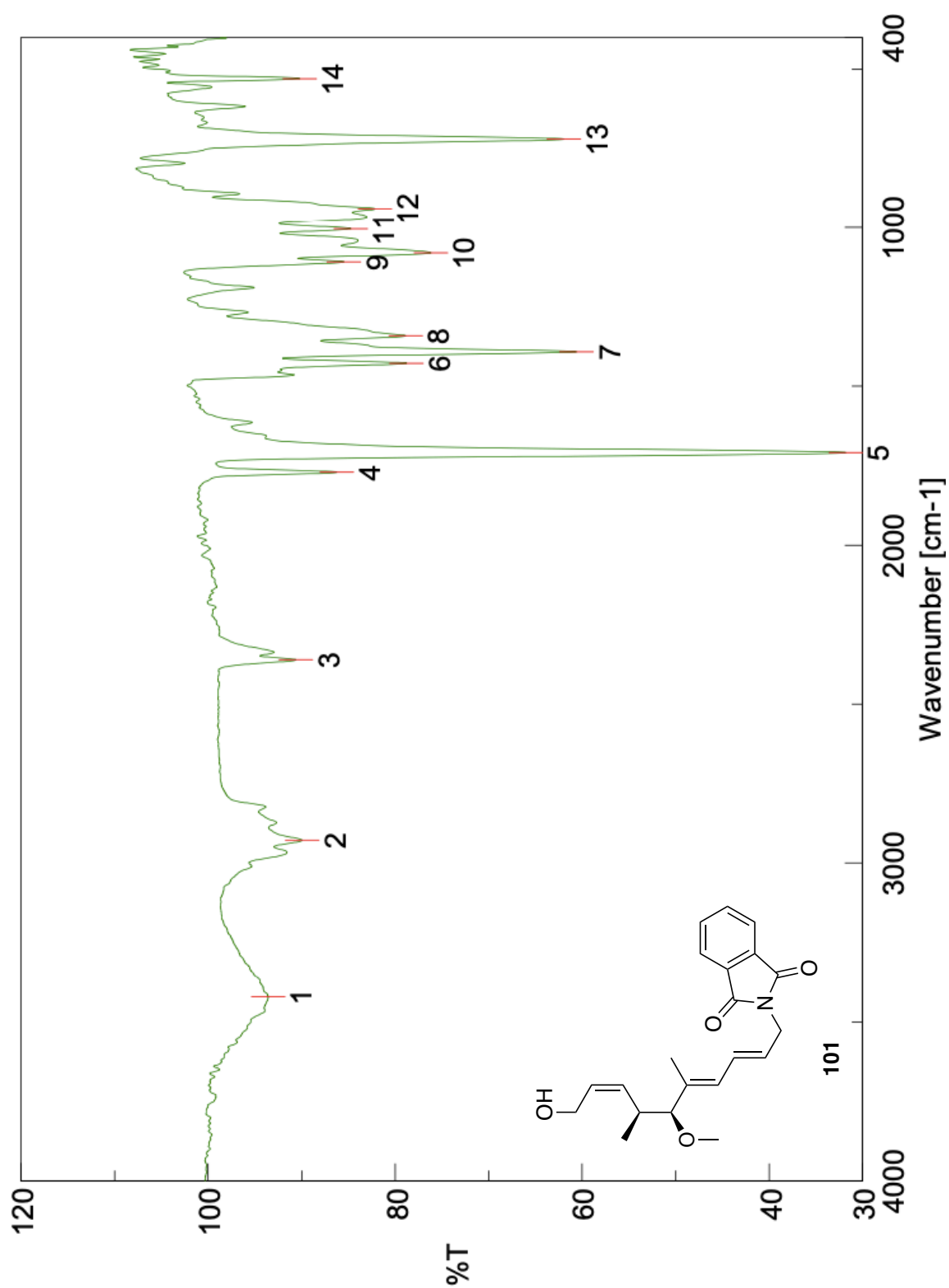


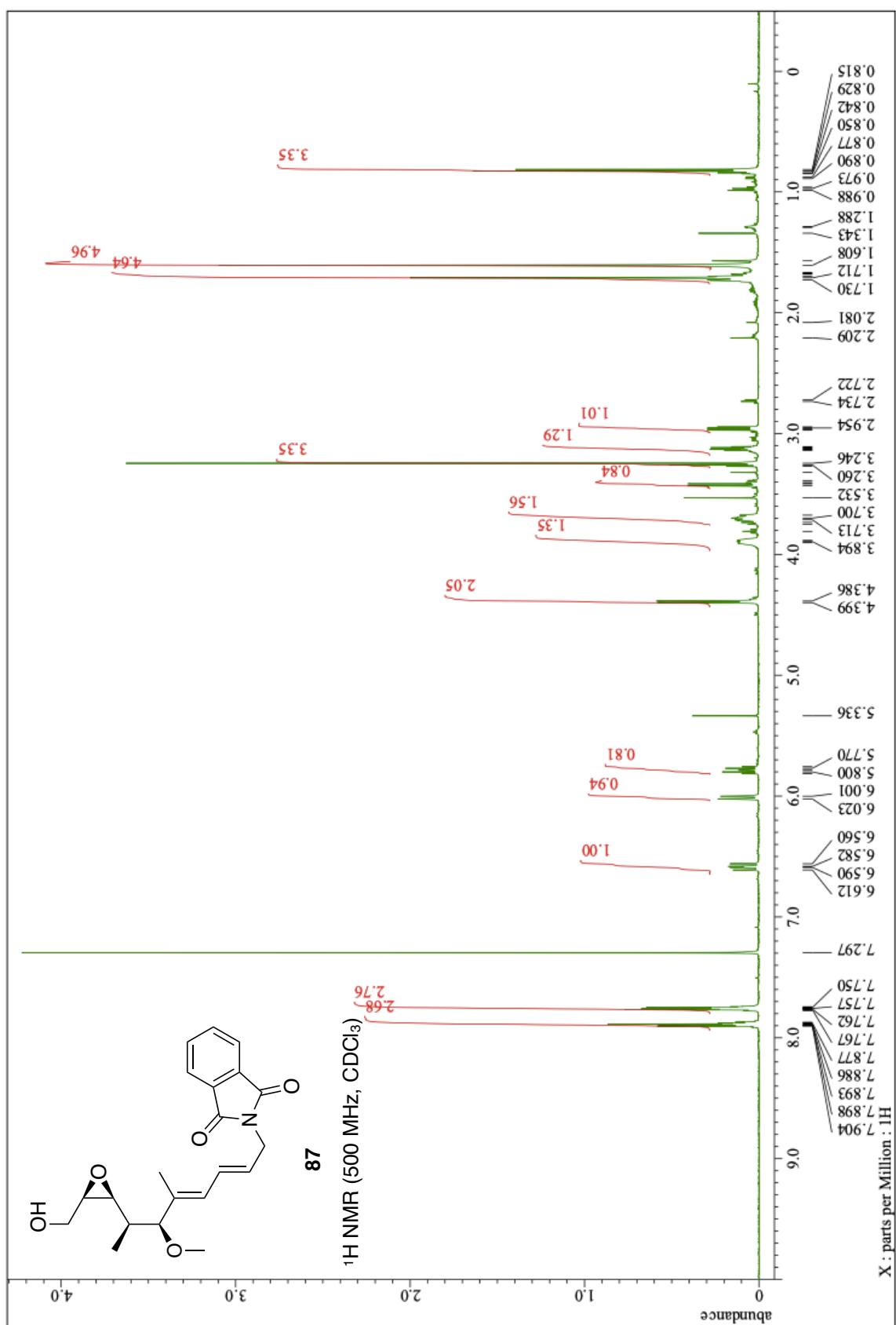


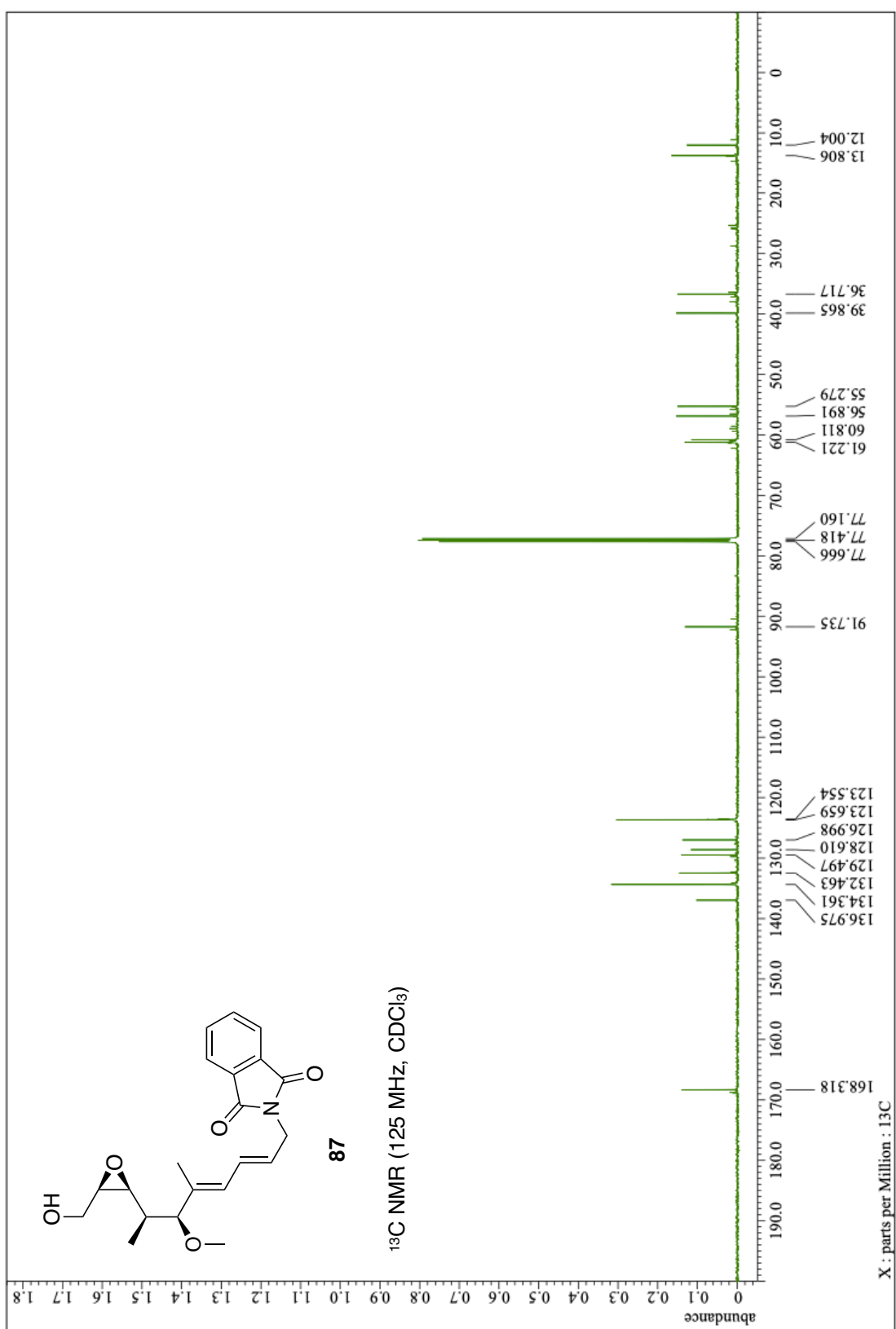


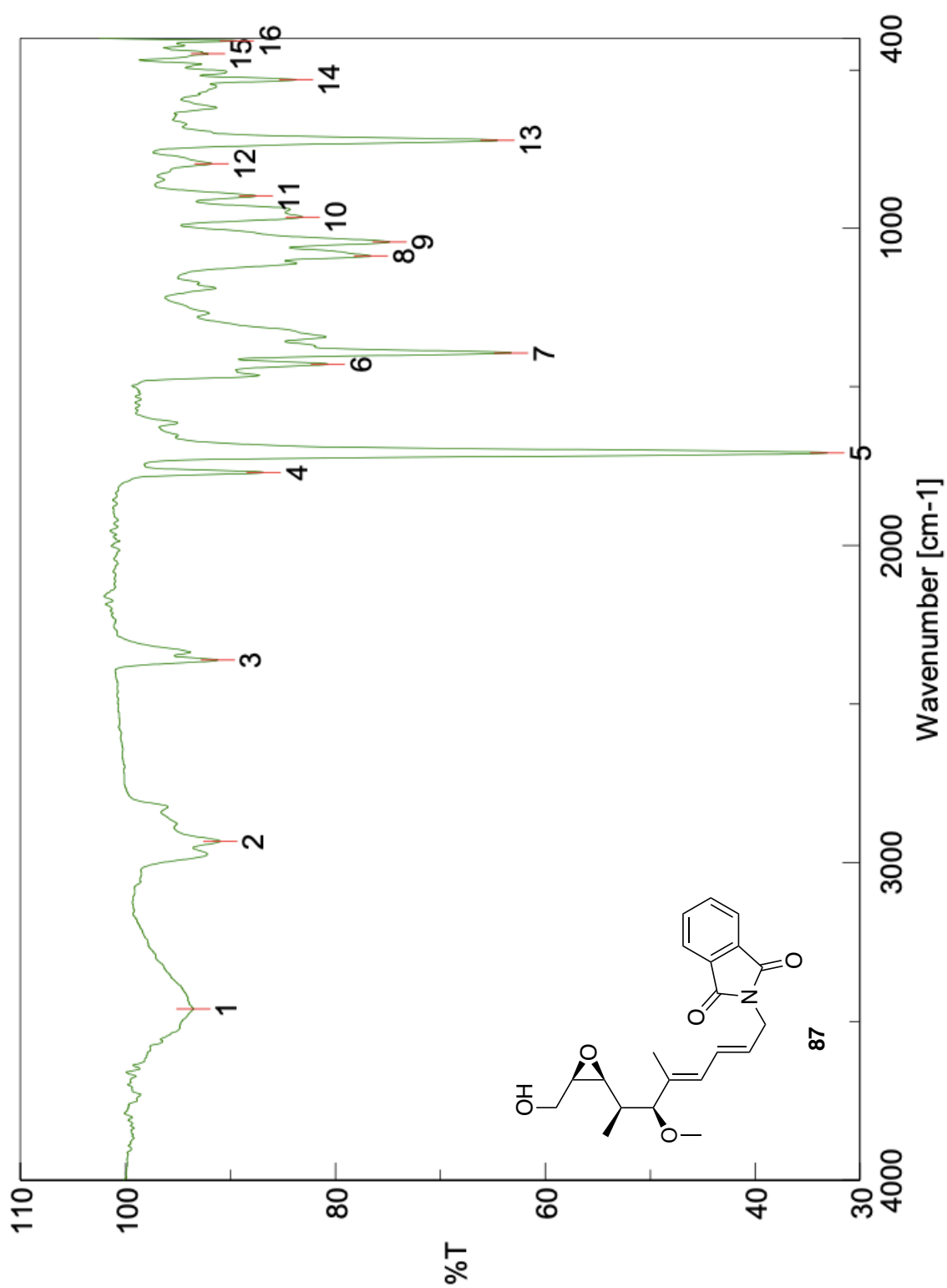


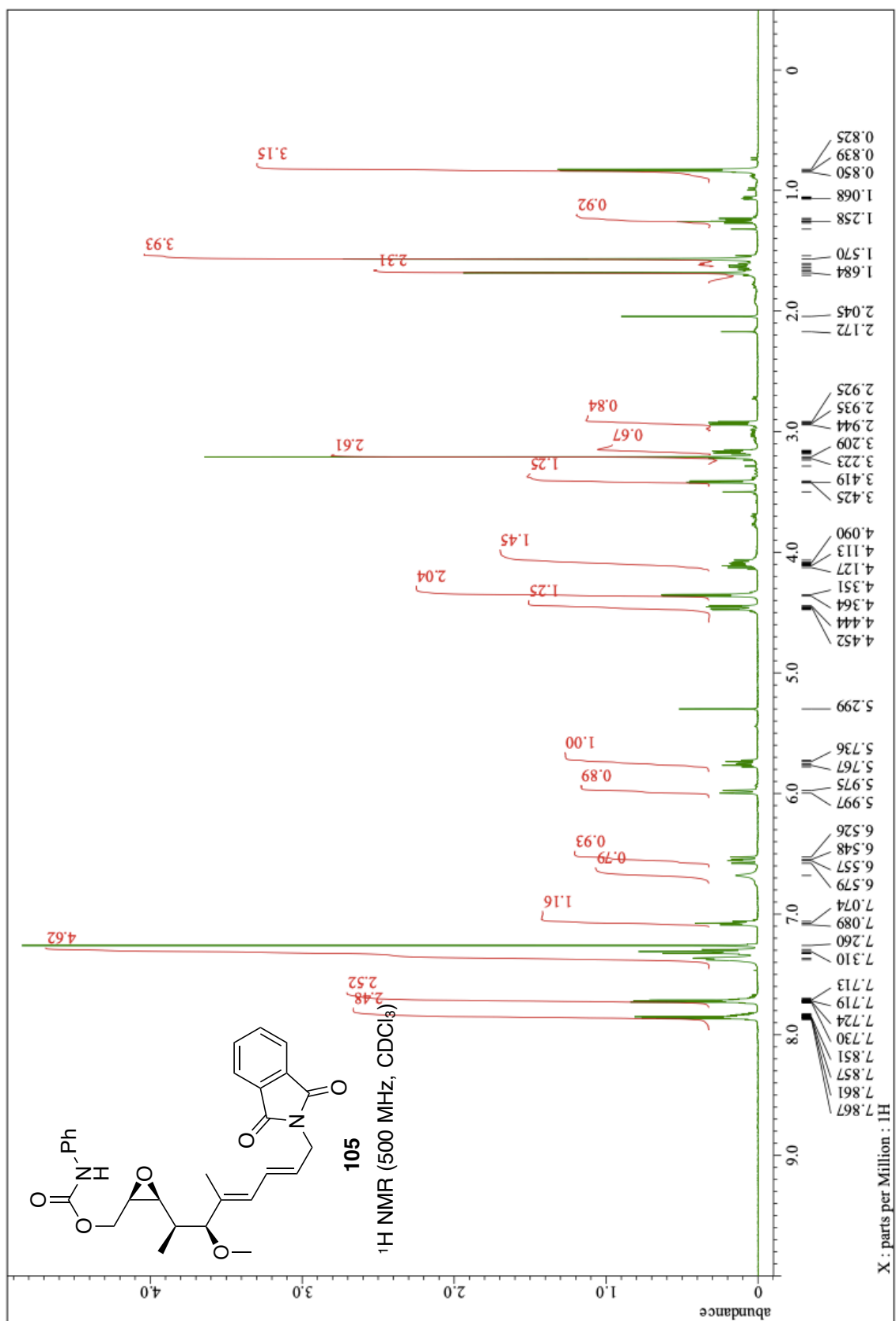


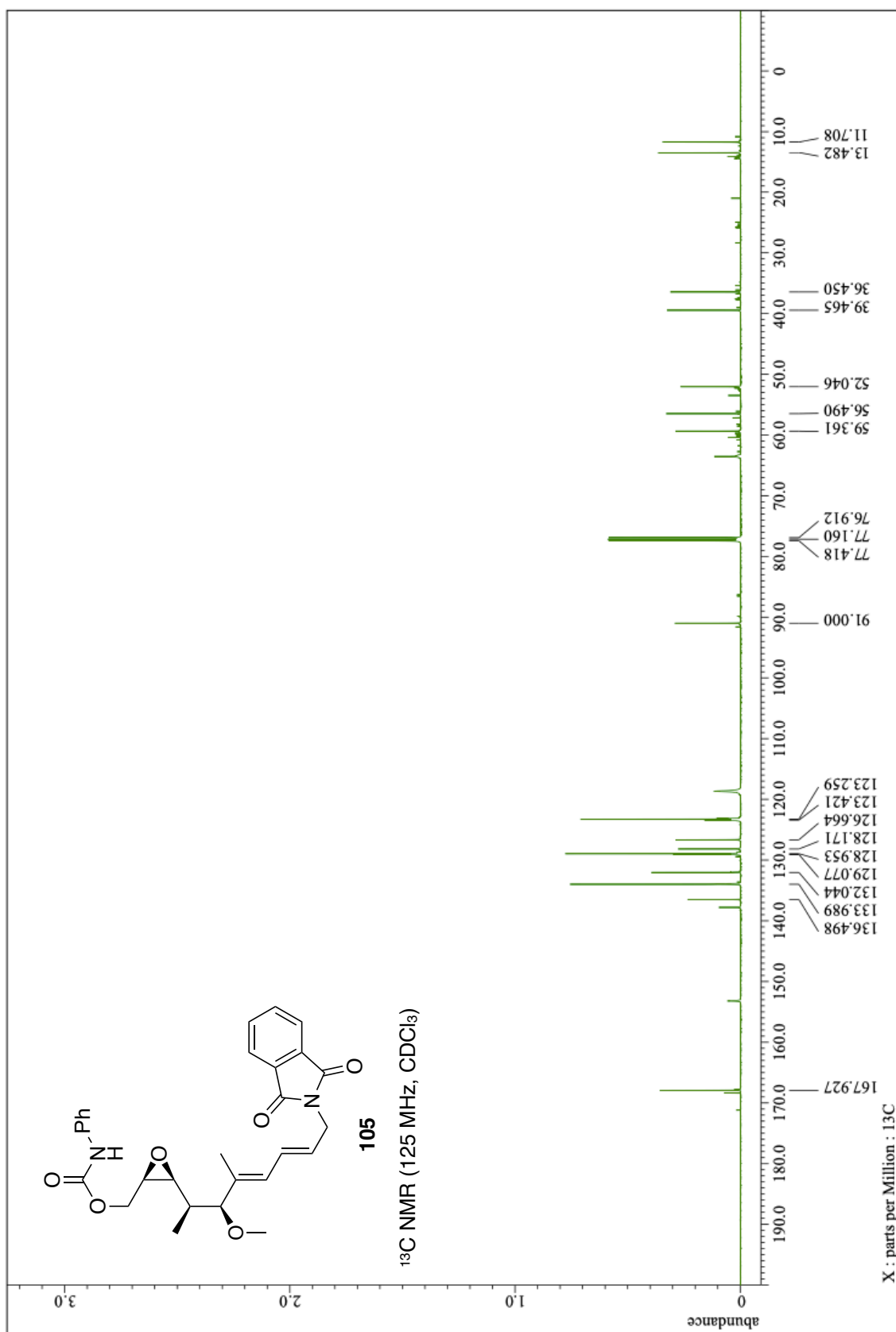


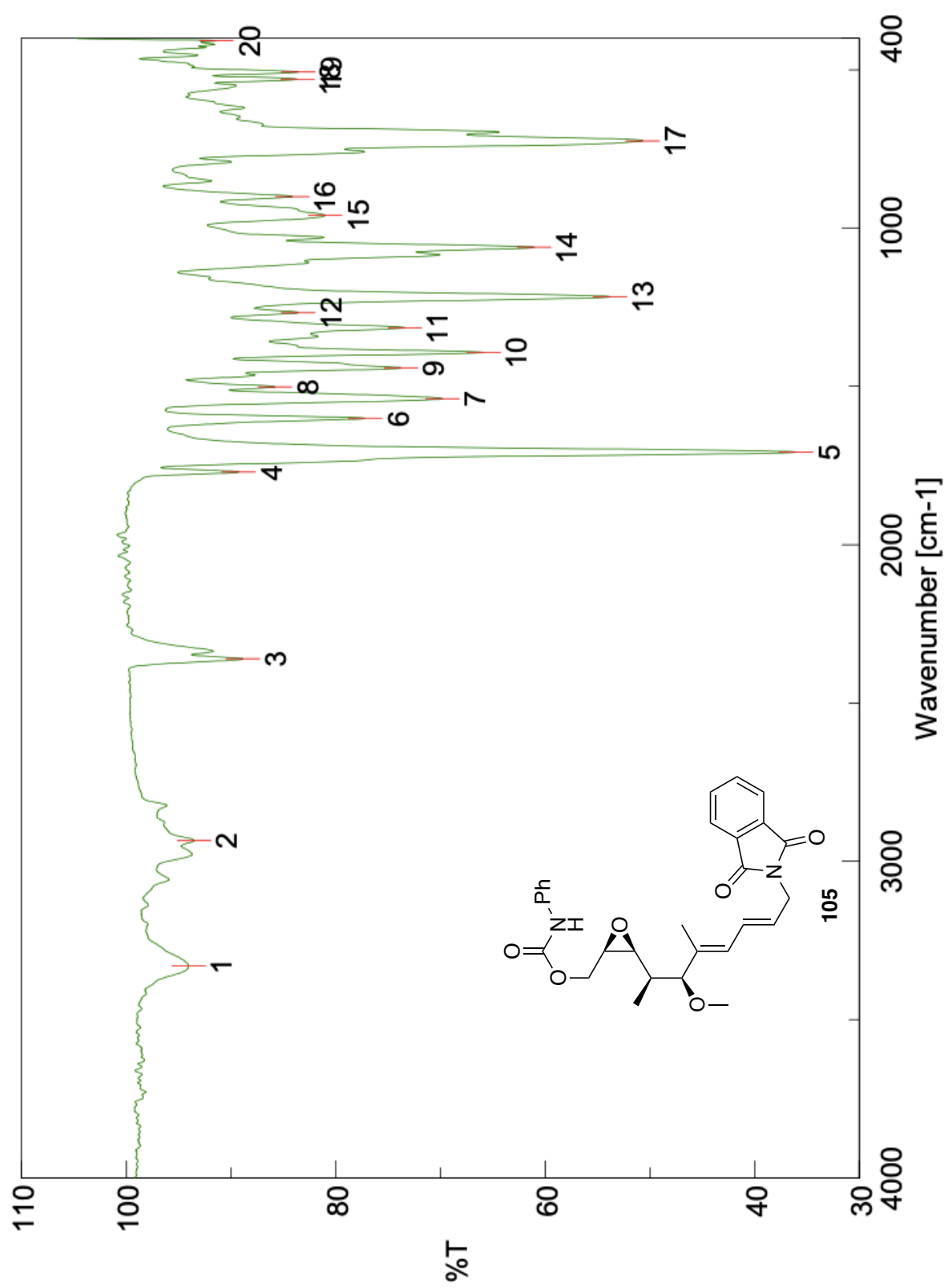


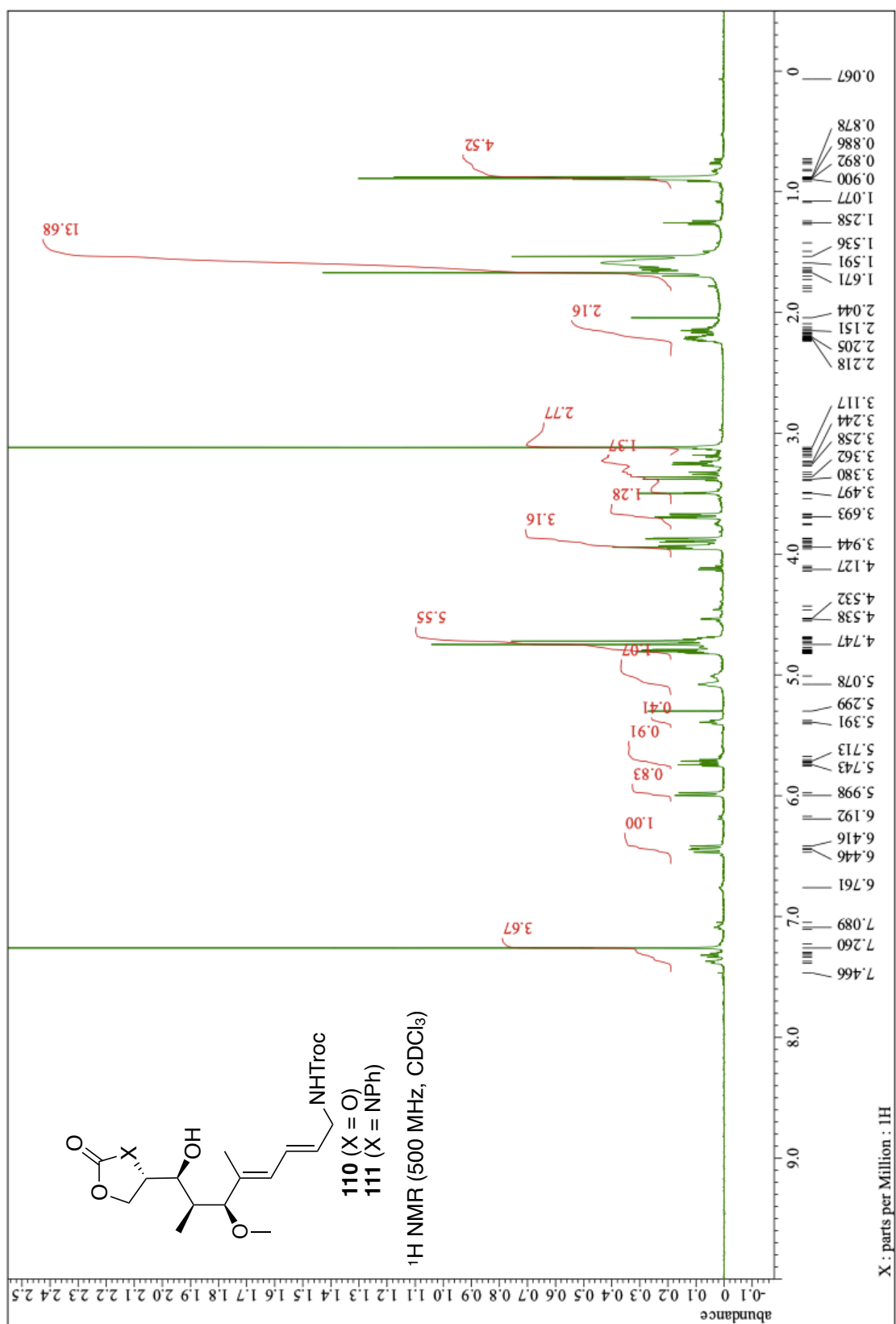


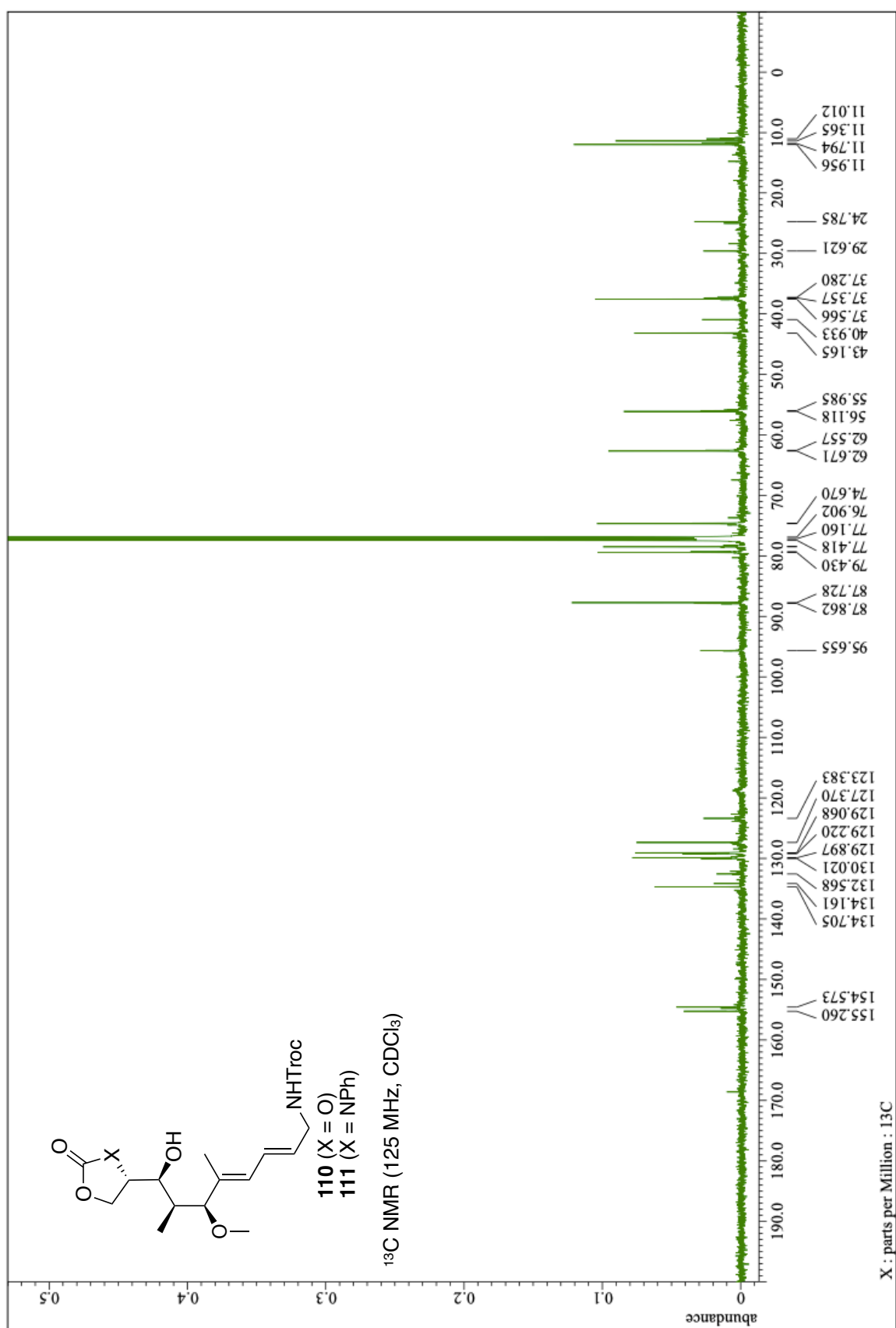


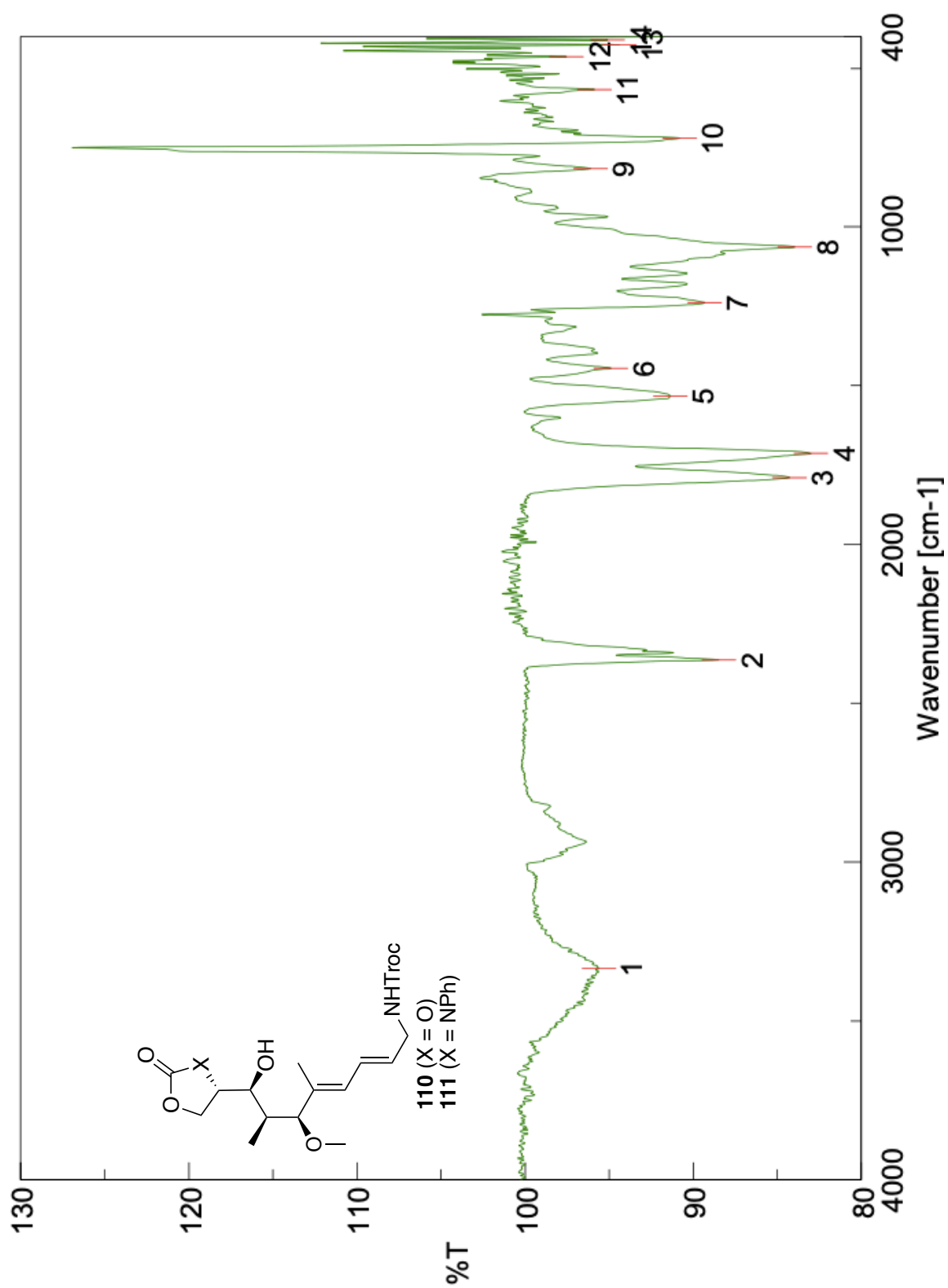


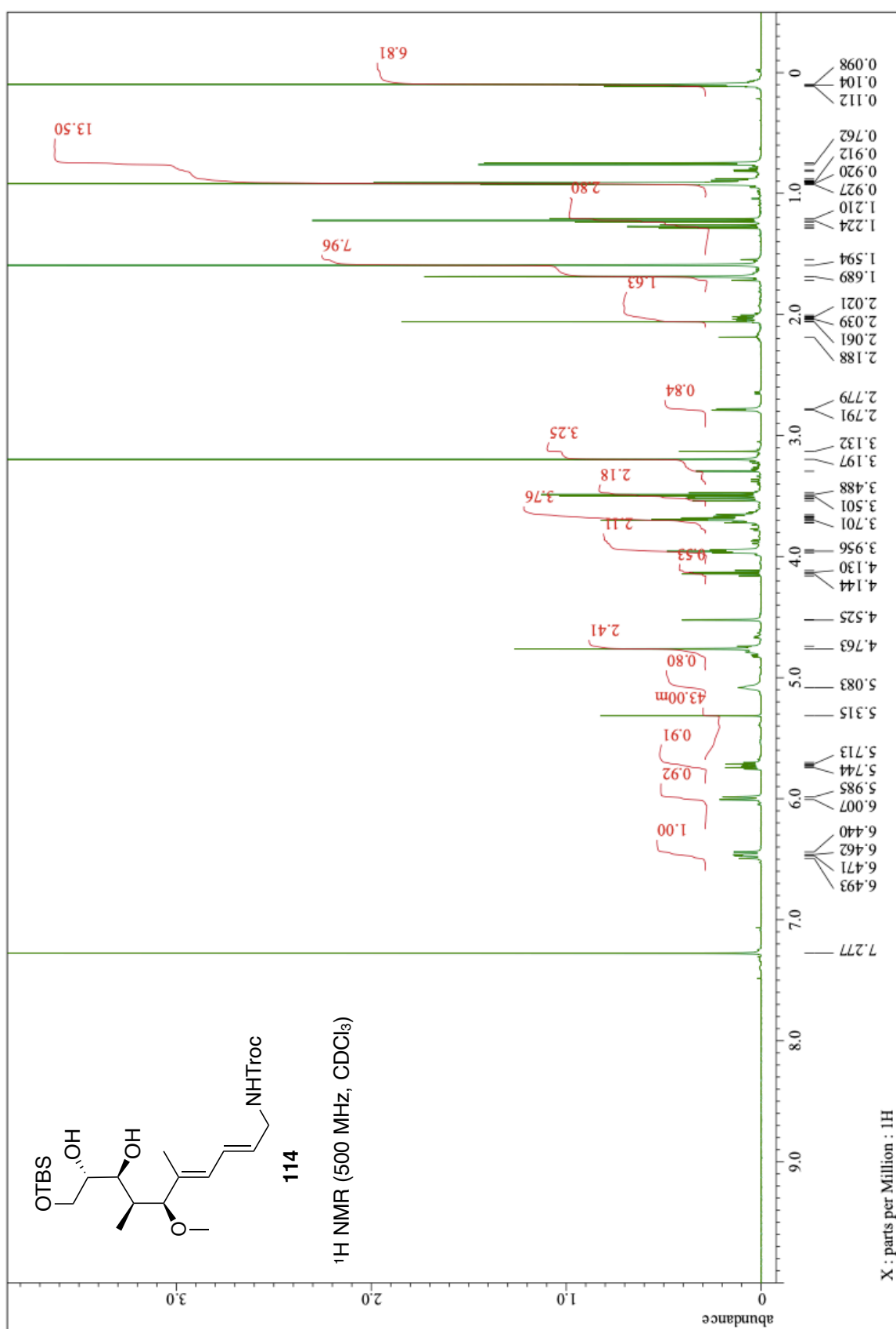


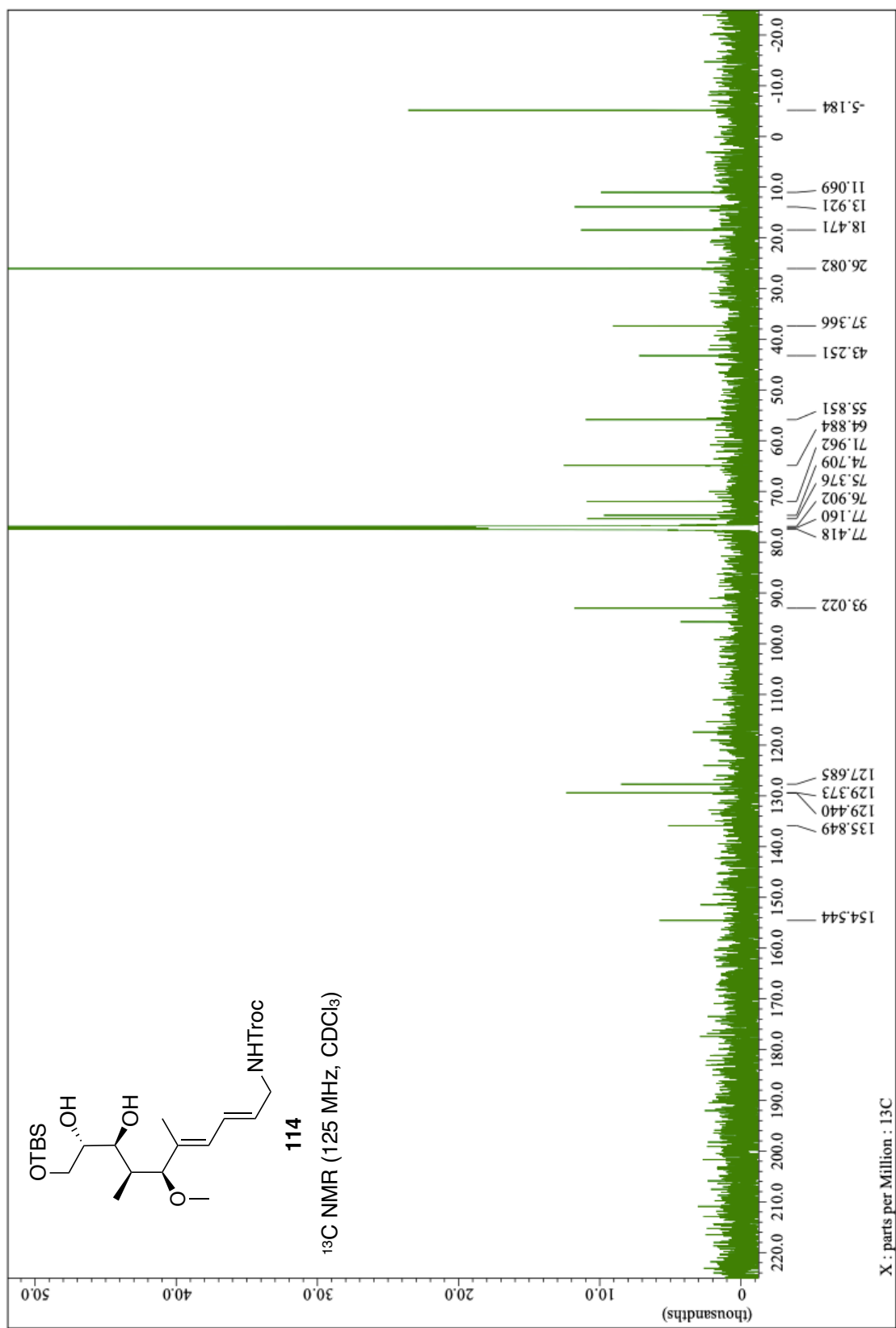


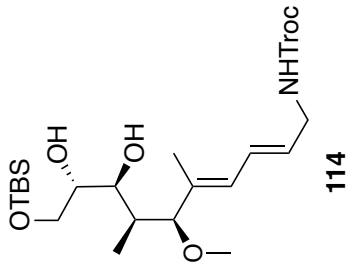


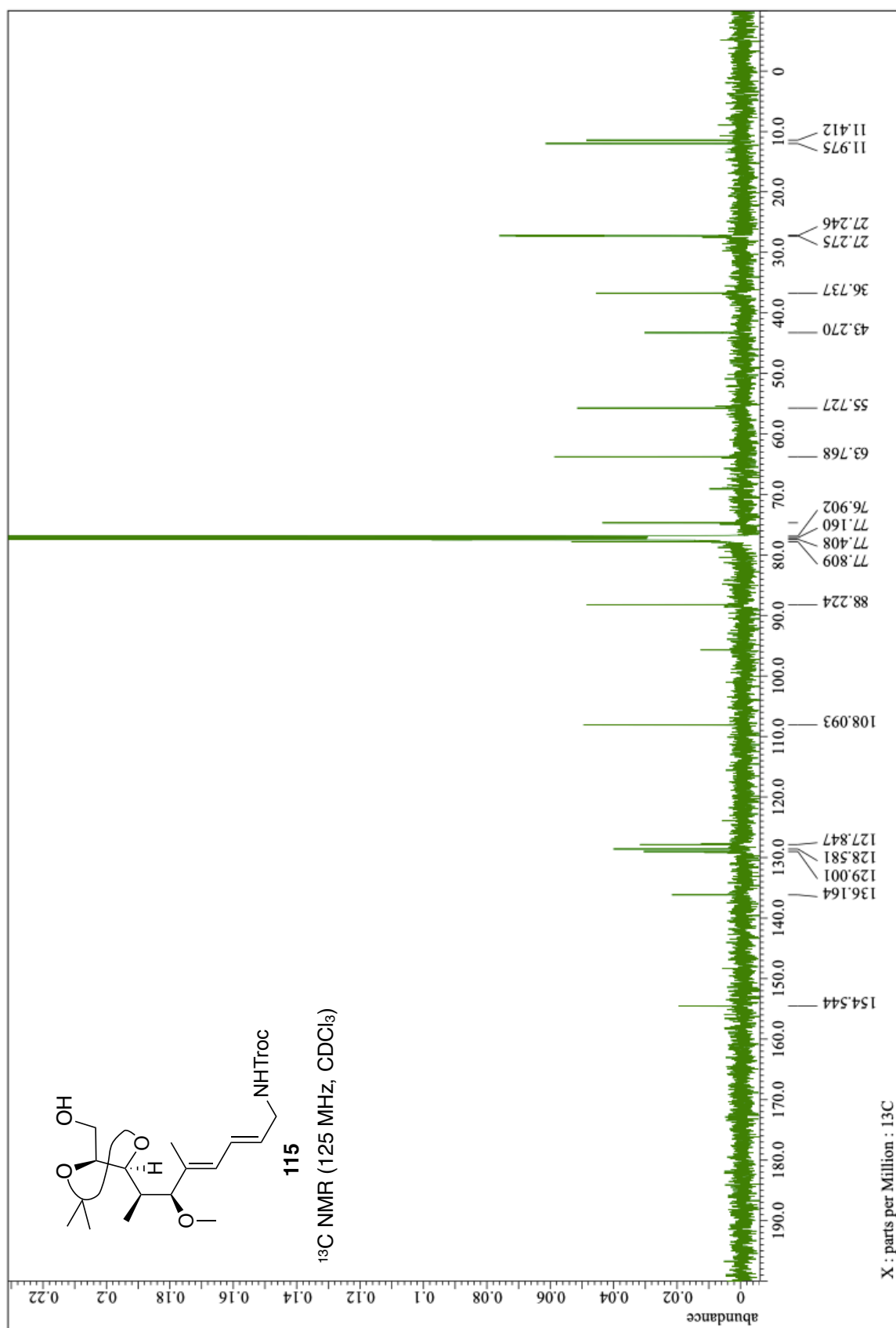


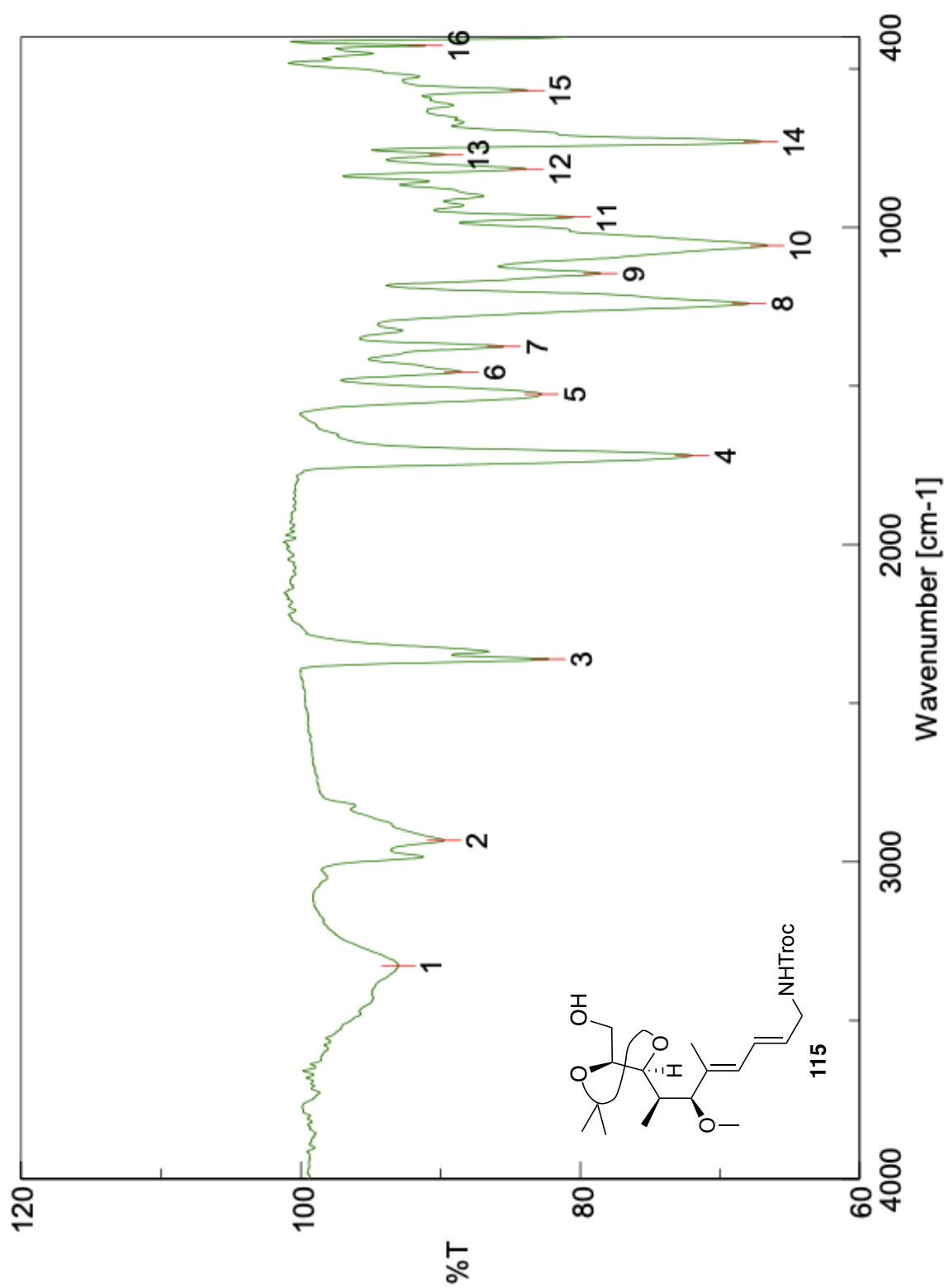


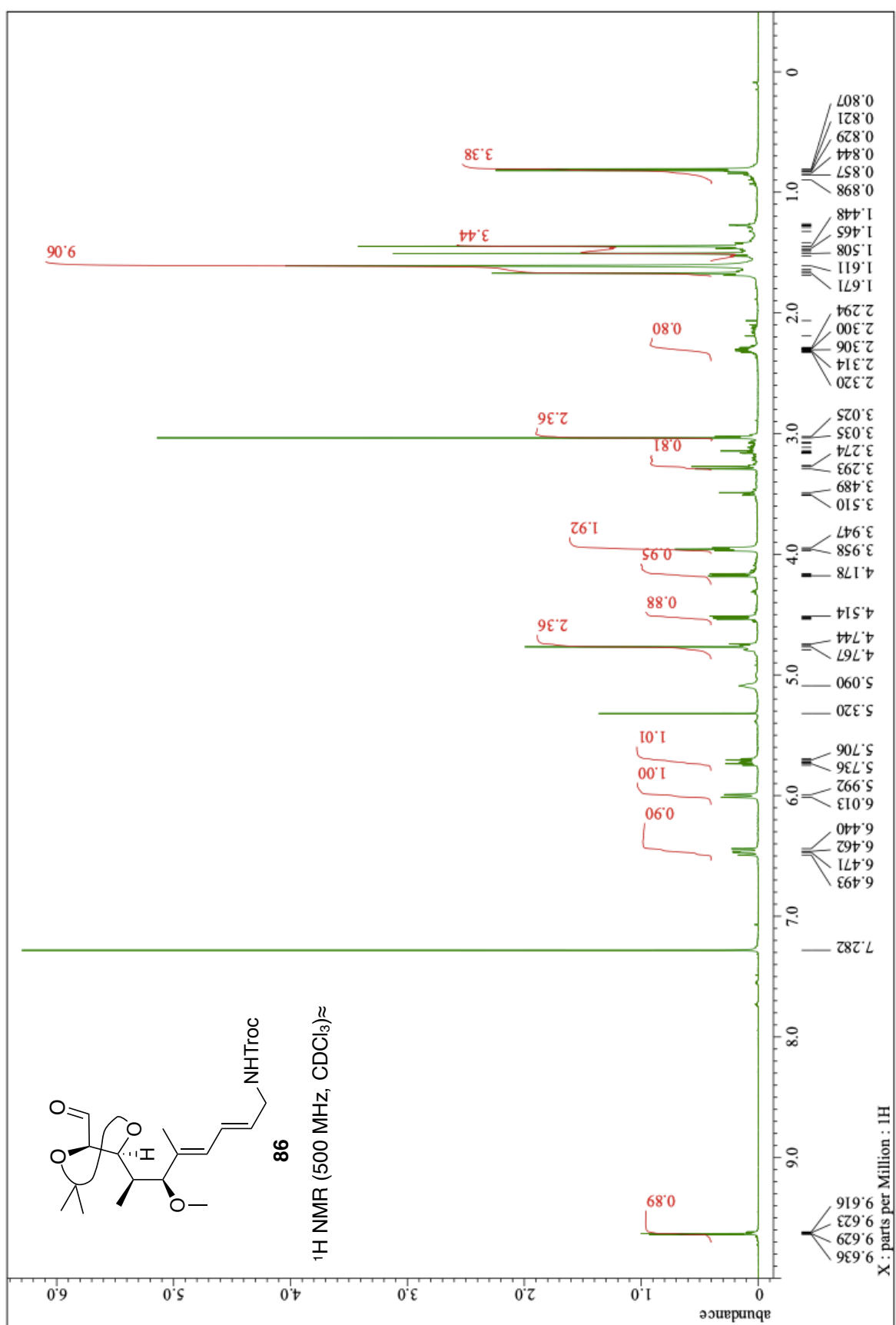


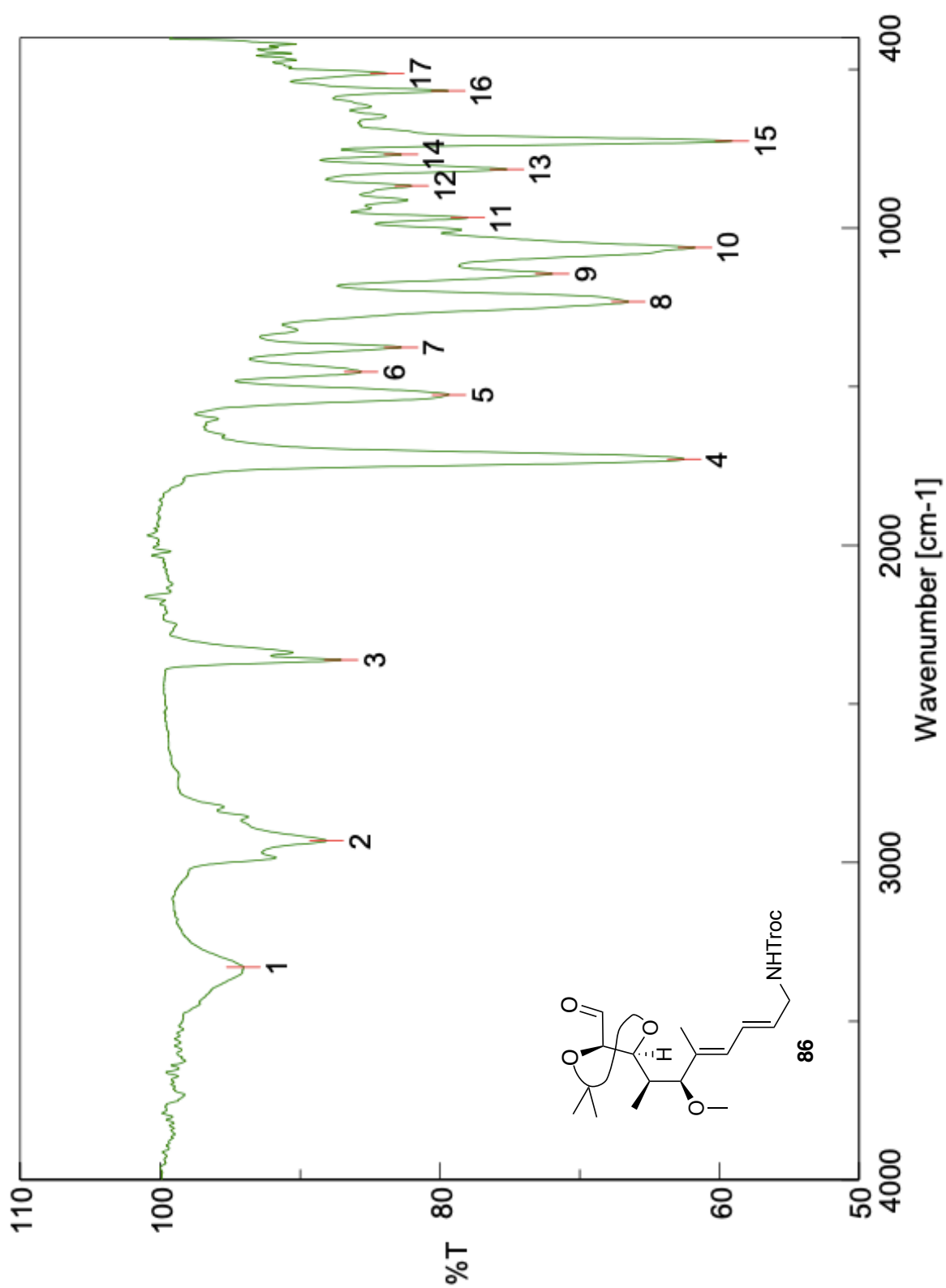


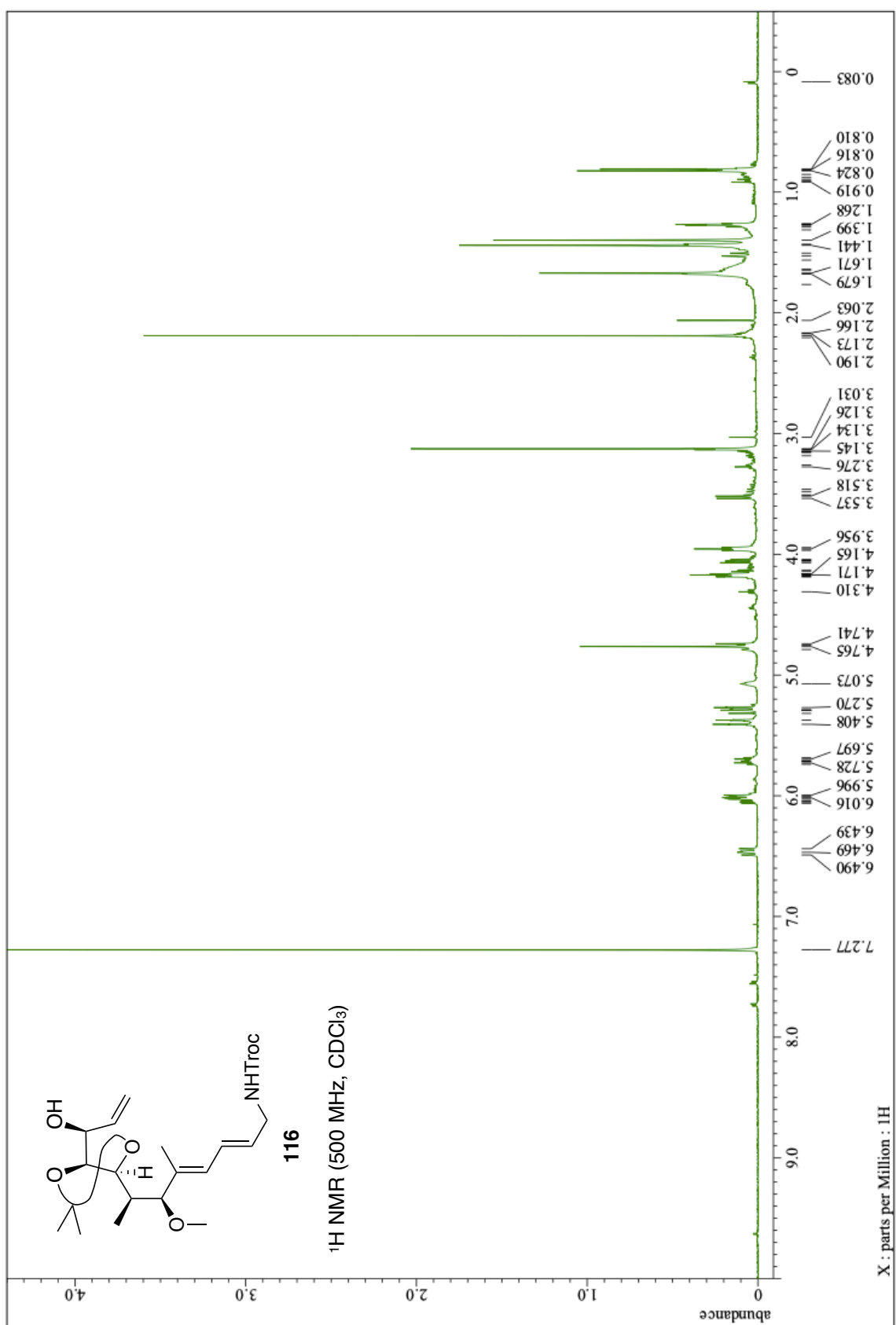


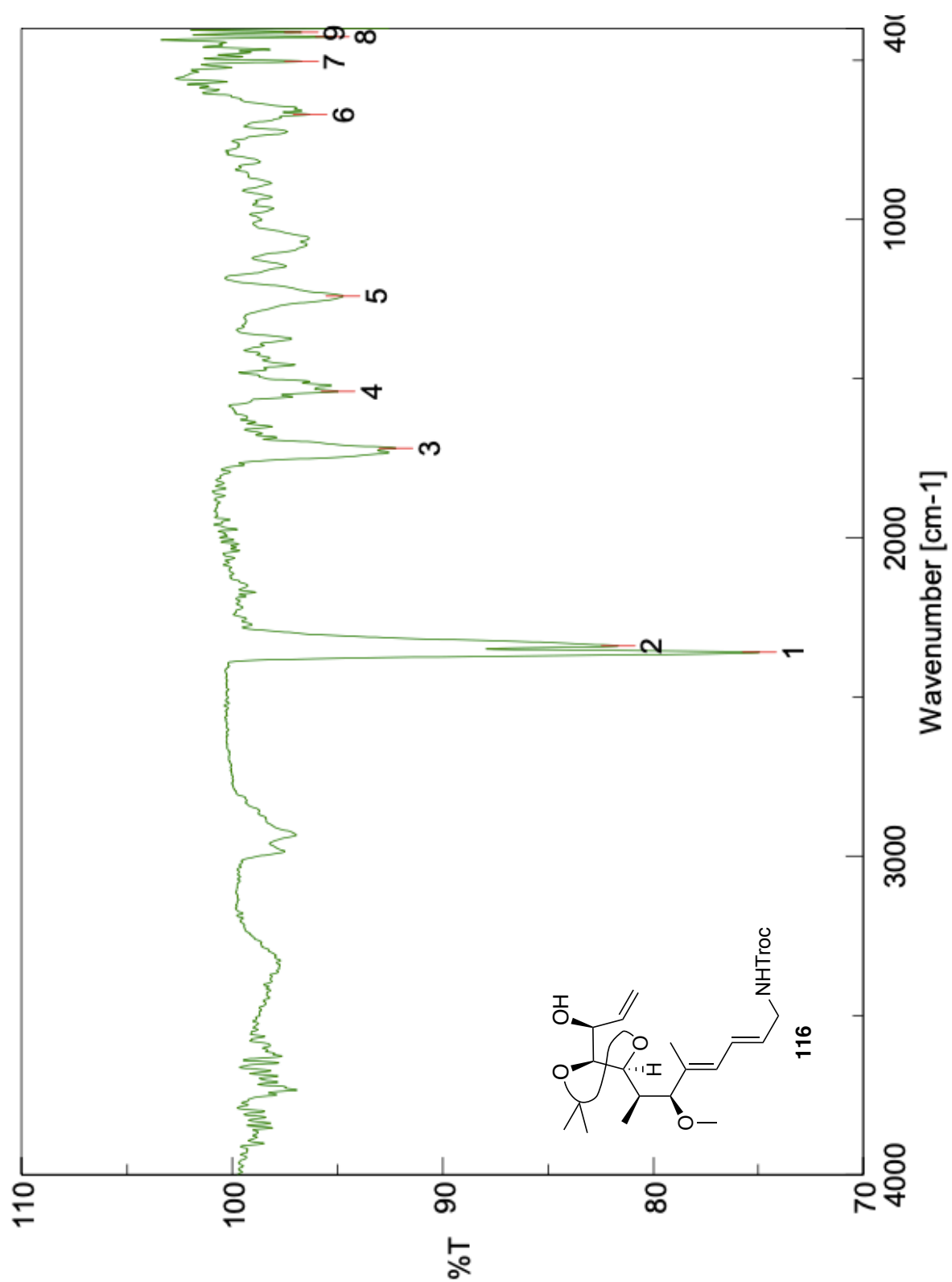


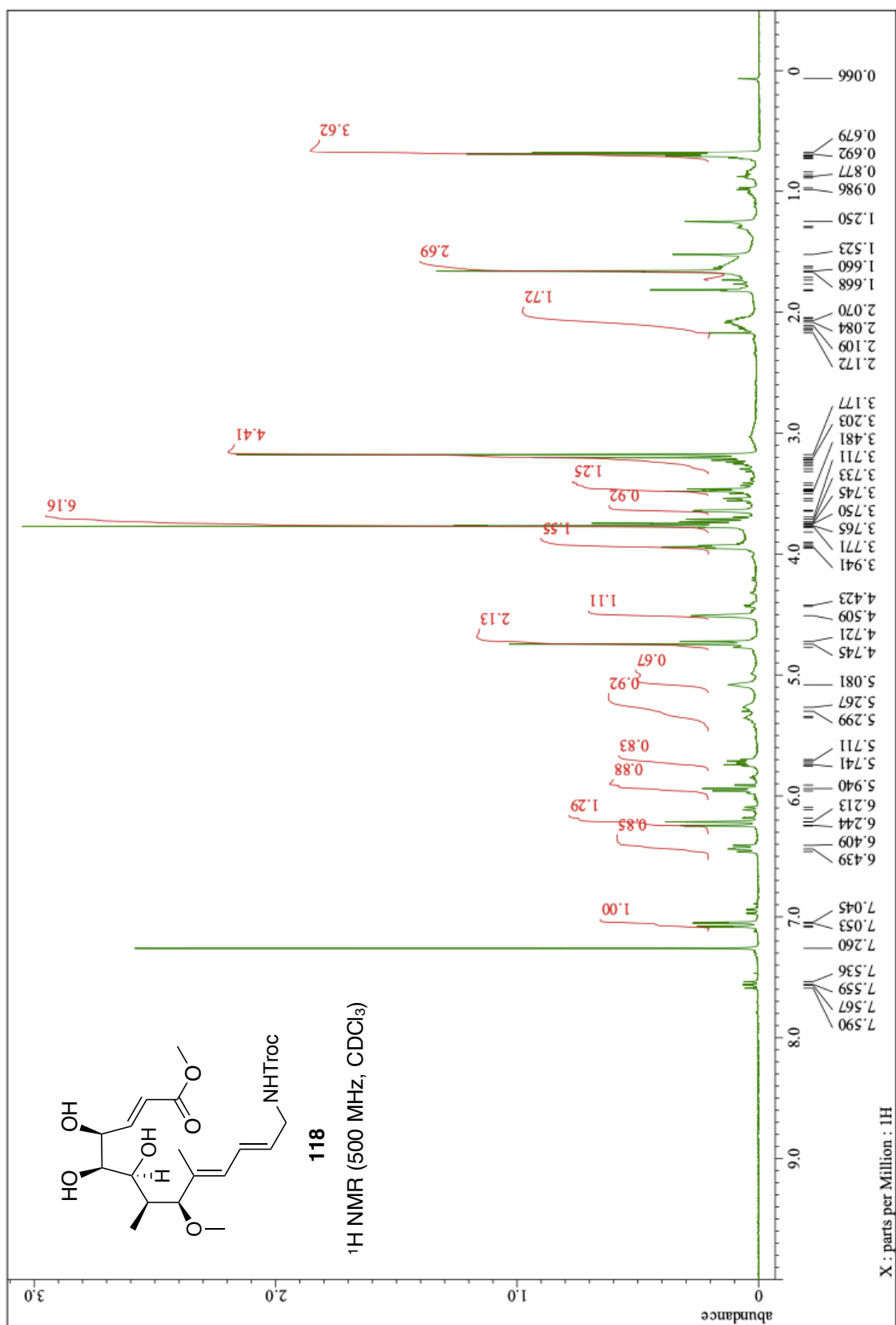


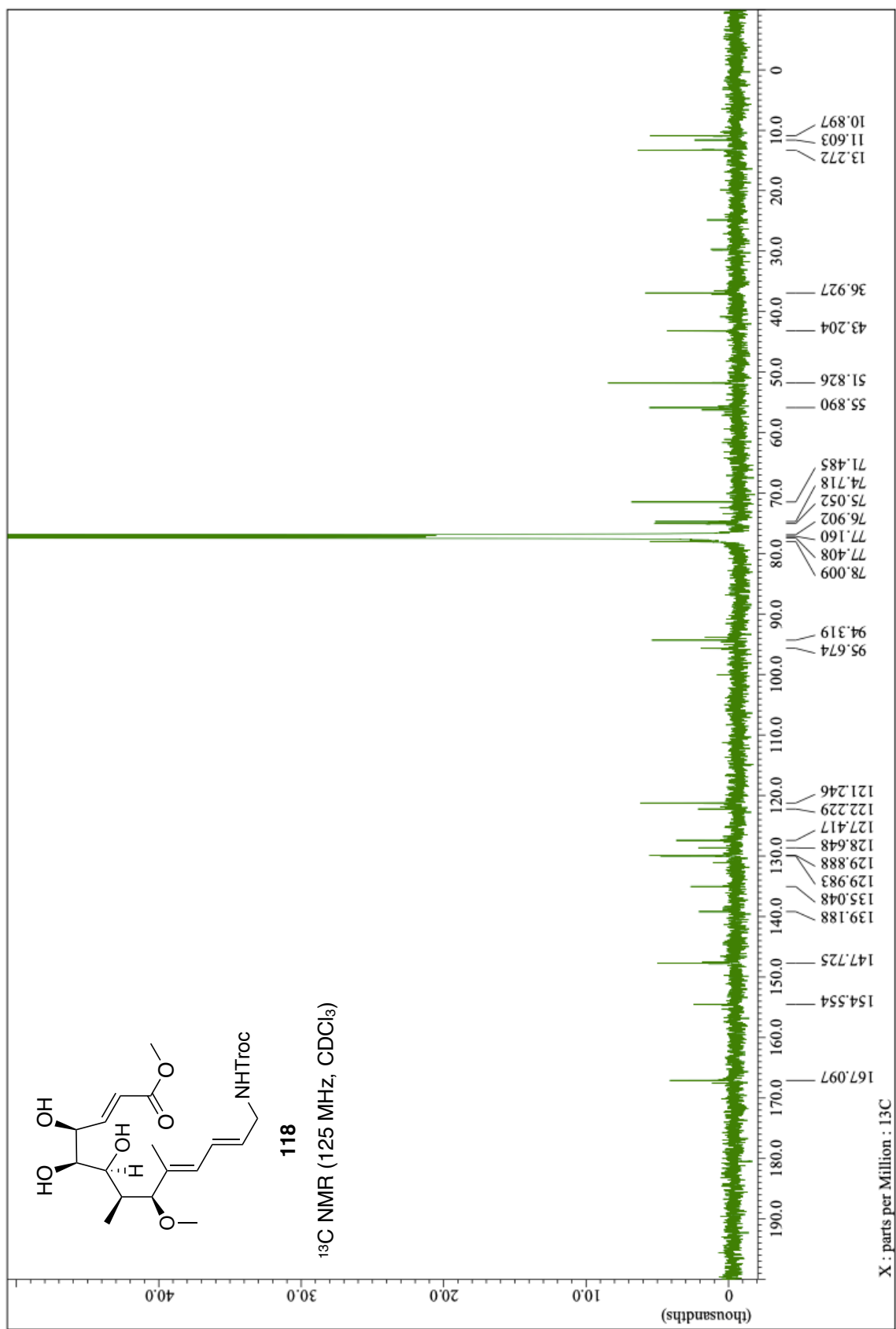


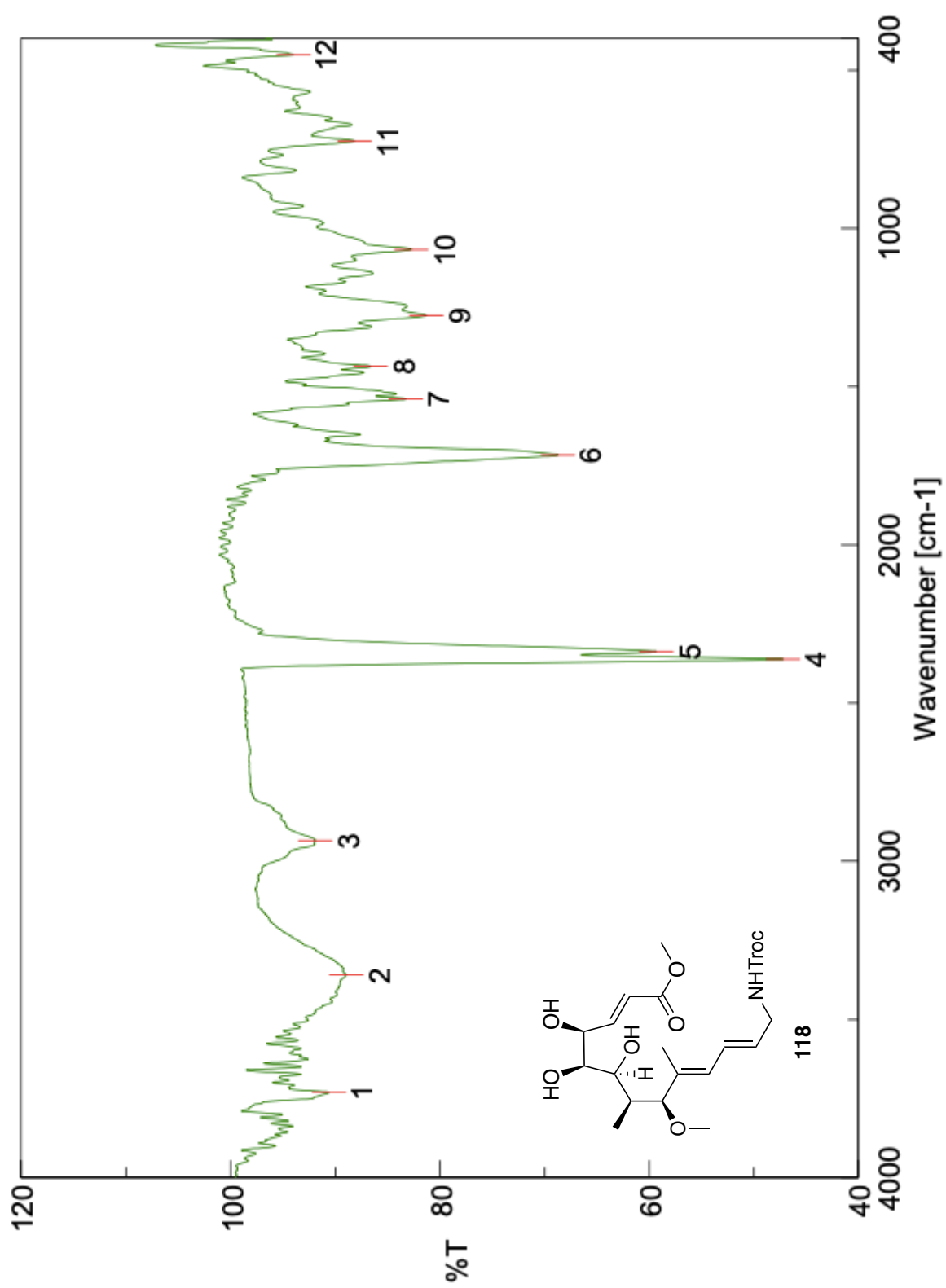












参考文献

- 1) 日本感染症学会、日本化学療法学会 編、抗菌薬使用のガイドライン、2005.
- 2) 大村智、日本細菌学、1999、54、795–813.
- 3) T. Koster, W. Bitter, H. de Cock, A. Allaoui, G. R. Cornelis, J. Tommassen, *Mol. microbiol.*, **1997**, 26, 789–797.
- 4) C. J. Hueck, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, **1992**, 6, 3427–3437.
- 5) C. J. Hueck, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, **1998**, 62, 379–433.
- 6) (a) M. Donnenberg, J. A. Giron, J. P. Nataro, J. B. Kaper, *Mol. Microbiol.*, **1992**, 6, 3427–3437., (b) J. A. Giron, A. S. Ho, G. K. Schoolnik, *Science*, **1991**, 254, 710–713.
- 7) S. Knutton, I. Rosenshine, M. J. Pallen, I. Nisan, B. C. Neves, C. Bain, C. Wolff, G. Dougan, G. Frankel, *EMBO J.* **1998**, 17, 2166–2176.
- 8) T. Ide, S. Laarmann, L. Greune, H. Schillers, H. berleithner, M. A. Schmidt, *Cell. Microbiol.*, **2001**, 3, 669–679.
- 9) B. Kenny, R. D. De Vinney, M. Stein, D. J. Reinscheid, E.A. Frey, B. B. Finlay, *Cell*, **1997**, 91, 511–520.
- 10) B. Kenny, *Mol. Microbiol.*, **1999**, 31, 1229–1241.
- 11) M. De Grado, A. Abe, A. Gauthier, O. Steel-Mortimer, R. De Vinney, B. B. Finlay, *Cell*, **1997**, 91, 511–520.
- 12) B. A. Vallance, B. B. Finlay, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2000**, 97, 8799–8806.
- 13) R. De Vinney, A. Gauthier, A. Abe, B. B. Fimlar, *Cell. Mol. Life. Sci.*, **1999**, 55, 961–976.
- 14) M. De Grado, A. Abe, A. Gauthier, O. Steele-Mortimer, R. De Vinney, B. B. *Cell. Microbiol.*, **1999**, 1, 7–17.
- 15) A. Abe, U. Heczko, R.G. Hegele, B. B. Finlay, *J. Exper. Med.*, **1998**, 188, 1907–1916.
- 16) C. O. Tackt, M. B. Sztein, G. Losonsky, A. Abe, B. B. Finlay, B. P. McNamara, G. T. Fantry, S. P. James, J. P. Nataro, M. M. Levine, M. S. Donnenberg, *Infect.*

- Immun.*, **2000**, *68*, 3689–3695.
- 17) T. Matsuzawa, A. Kuwae, S. Yoshida, C. Sasakawa, A. Abe, *EMOBO. J.*, **2004**, *23*, 3570–3582.
 - 18) R. G. Linington, M. Robertson, A. Gauthiet, B. B. Finlay, R. v. Soest, R. J. Anderen, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4089–4092.
 - 19) T. J. Ochoa, M. Noguera-Obenza, F. Ebel, C. A. Guzman, H. F. Gomez, T. G. Cleary, *Infect Immun.*, **2003**, *71*, 5149–5155.
 - 20) Li, Xiaobing; Murray, William V.; Macielag, Mark J.; Guan, Qunying From PCT Int. Appl. (2005), WO 2005113522
 - 21) A. M. Kauppi, R. Nordfelth, H. Uvell, H. Wolf-Watz, M. Elofsson, *Chem. Biol.*, **2003**, *10*, 241–249.
 - 22) A. Gauthier, M. L. Robertson, M. Lowden, L. A. Ibarra, J. L. Puente, B. B. Finlay, *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2005**, *49*, 4101–4109.
 - 23) (a) T. Kline, K. C. Barry, S. R. Jackson, H. B. Felise, H. V. Nguyen, S. I. Miller, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 1340–1343. (b) H. B. Felise, H. V. Nguyen, R. A. Pfuetzner, K. C. Barry, S. R. Jackson, M. Blanc, P. A. Bronstein, T. Kline, S. I. Miller, *Cell Host Microbe.*, **2008**, *4*, 325–336.
 - 24) K. Kimura, M. Iwatsuki, T. Nagai, A. Matsumoto, Y. Takahahshi, K. Shiomi, S. Ōmura, A. Abe, *J. Antibiot.* **2011**, *64*, 197–203.
 - 25) J. Berger, H. H. Lehr, S. Teitel, H. Maehr, E. Grunberg, *J. Antibiot.*, **1973**, *26*, 15–22.
 - 26) H. Maehr, M. Leach, T. H. Williams, J. F. Blount, *Can. J. Chem.*, **1980**, *58*, 501–526.
 - 27) 須賀拓弥、北里大学大学院博士論文、2015.
 - 28) (a) R. E. Dolle, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1691–1694. (b) R. E. Dolle, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1695–1698.
 - 29) B. E. Rossiter, T. R. Verhoven, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 4733–4736.
 - 30) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5974–5976.
 - 31) A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 1307–1370.
 - 32) A. J. Mancuso, S. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2480–2482.
 - 33) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4155–4156.
 - 34) E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 399–402.

- 35) J. R. Parikh, W. v. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 5505–5507.
- 36) A. Abiko, J. Liu, A. Masamune, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 2590–2591.
- 37) S. L. Huang, K. Omura, D. Swern, *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 3329–3331.
- 38) D. R. V. Horn, E. Negishi, *J. Am. Soc. Chem.*, **1978**, 100, 2252–2254.
- 39) Z. Huang, E. Negishi, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3675–3678. *J. Prakt. Chem.*, **1937**, 147, 257.
- 40) J. L. Douglas, T. Money, *Can. J. Chem.* **1968**, 46, 695–700.
- 41) T. Katsina, K. E. Papoulidou, A. L. Zografos., *Org. Lett.*, **2019**, 21, 8110–8115.
- 42) B. Schenell, T. Kappe, *Monatshefte für Chemie*, **1998**, 129, 871–885.
- 43) J. A. Marshall, C. M. Grant, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 8214–8219.
- 44) A. Noble, S. J. McCarver, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 624–627.
- 45) S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 3815–3818.
- 46) G. R. Sullivan, J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 2143–2147.
- 47) H. Meerwein, G. Hinz, P. Hofmann, E. Kroning, *J. Pfeil. Chem.*, **1937**, 147, 257–285.
- 48) H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta*, **1952**, 35, 446.
- 49) S. Sopena, M. Cozzolino, C. Maquilon, E. C. Escudero-Adan, M. M. Belmonte, A. W. Kleij, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 11203–11207.
- 50) W. R. Roush, R. J. Brown, M. DiMare, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 583.
- 51) R. H. Grubbs, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 7117–7140.

謝辞

本研究を行うにあたり、多大な御指導、御鞭撻を賜りました北里大学大村智特別栄誉教授に深く感謝いたします。

また北里大学大学院 感染制御科学府 生物有機化学研究室 砂塚敏明教授の直接の御指導の下に行われたものであり、卒業研究から6年間、研究や勉学のみならず、社会性や人間性に対する厳しい御指導、御鞭撻を賜りましたことを心より御礼申し上げます。

本論文の執筆にあたり、直接貴重なご助言と御指導を頂きました北里大学 感染制御科学府 微生物応用化学研究室 浅見行弘教授、北里環境科学センター 味戸慶一所長、大村智記念研究所 感染制御研究センター 花木秀明教授、北里大学 薬学部 大多和正樹准教授に深く感謝いたします。

Aurodox 類の研究において御指導、御鞭撻を頂きました北里大学 感染制御科学府 熱帯病研究センター 岩月正人准教授、渡邊善洋研究員、興和株式会社 岩間雄亮博士に感謝いたします。

研究を行う上で客観的鋭い助言をいただきました生物有機化学研究室 廣瀬友靖准教授、親身に研究の相談に乗ってくれた池田朱里特任助教、野口吉彦特任助教、卒業研究時に実験手順のイロハをご教授いただいた微生物応用化学研究室 君嶋葵 助教、修士の研究活動を御指導いただいた東北大学大学院 薬学研究科 菅原章公助教、様々な実験技術を御指導いただいた神奈川大学 工学部 山田健助教、また共に合成研究を行って頂いた中嶋明日香氏、大野孝典氏に深く感謝いたします。

各種機器データを測定、解析を行っ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、長井賢一郎助教、卒業研究から博士課程のサポートをして頂いた北里大学理学部事務室、大村智記念研究所事務室、北里大学白金キャンパス事務室の皆様、北里メディカルサービスの皆様方に感謝

します。

研究室の先輩として日頃から御指導を賜り、研究のディスカッションをしていただいた大下純博士、戸口翔平博士、高田博和博士、安藤博康博士、渡邊彰人博士、澁沢翔氏、鈴木航氏、諸留圭介氏、八木田美有氏、矢作恭一氏、大熊惇生氏、村島徳史氏、同学年として切磋琢磨しあった高橋脩氏、林裕美氏、石原拓真氏、佐藤翔悟氏、堀越俊氏、実験や研究のサポートをして頂いた、生物有機化学研究室の内山由佳里氏、原真里、渡上友紀子氏、高瀬遼一氏、栗栖泰之介氏、岡本彰太氏、深谷孝幸博士、名村響博士、山田大樹氏、福田展久博士、磯部秦一氏、恩田桃子氏、安達愛結美氏、桂木智子氏、西田佳祐氏、河野誉良氏、松本雄一郎氏、高田晃氏、池谷佳紀氏、斎藤亮氏、佐藤達彦氏、野垣祐貴氏、宮本岳洋氏、大西倫氏、金井田將裕氏、桐澤貴志氏、富山昂大氏、小嶋透氏、高橋亮氏、上田あかり氏、関川章悟氏、中里貴々氏、萩本大地氏、村田祐真氏、山田直輝氏、みすたー ぼうる・わすわにちに感謝申し上げます。

最後に私に勉学の機会を頂いた両親、また共に切磋琢磨し合った弟妹の方々、そして研究生活を身近でサポートして頂いた妻に心より感謝を申し上げます。

令和三年一月吉日