

北里大学大学院

抗マラリア活性を有するジアトレートの
不斉全合成と網羅的構造活性相関研究

感染制御科学府
博士後期課程

DI-18002

高橋 脩

令和2年度

目次

	頁
略語表	i
第 1 章 序論	1
1-1 マラリアとマラリア原虫	2
1-2 マラリア原虫のライフサイクルと症状	4
1-3 既存の抗マラリア薬とその問題点	6
1-4 抗マラリア活性物質ジアトレトール及びその類縁体	9
1-5 ジアトレトールの初の単離と構造決定	10
1-6 ジケトピペラジン類	11
1-7 ジアトレトール及びその類縁体の抗マラリア活性	13
1-7-1 <i>In vitro</i> におけるジアトレトール及び類縁体の活性比較	13
1-7-2 <i>In vivo</i> におけるジアトレトールと既存薬の活性比較	15
1-8 本研究の目的	16
第 2 章 本論	17
第 1 部 ジアトレトールの合成戦略	18
2-1-1 ジアトレトールの構造的特徴	19
2-1-2 既存のジケトピペラジンの <i>N,O</i> -アセタール構築法	20
2-1-3 フェニルアラニン含有のジケトピペラジンの立体配座	22
2-1-4 ジアトレトールの逆合成戦略	24
第 2 部 ジアトレトールの不斉全合成	27
2-2-1 ジケトピペラジン 18 の合成	28
2-2-2 光学活性なジオールの合成に向けた予備検討	30
2-2-3 光学活性なジオール 23 の合成	32
2-2-4 C6 位選択的トランスアセタール化による分子構築	35

2-2-5	異性化による <i>anti-N,O</i> -アセタールの構築	39
2-2-6	ジアトレトールの全合成	41
第 3 部	機器データの比較	43
2-3-1	緒言	44
2-3-2	¹ H NMR 及び ¹³ C NMR の比較	44
2-3-3	その他機器データの比較	48
第 4 部	類縁体レピスタミド類の全合成	51
2-4-1	緒言	52
2-4-2	レピスタミド A の全合成	53
2-4-3	¹ H NMR 及び ¹³ C NMR の比較	54
2-4-4	レピスタミド B の全合成	57
2-4-5	¹ H NMR の比較	58
2-4-6	レピスタミド C の全合成	60
2-4-7	¹ H NMR 及び ¹³ C NMR の比較	63
第 5 部	アミノ酸部位を変換した誘導体合成	67
2-5-1	天然物の構造活性相関と誘導体の合成戦略	68
2-5-2	フェニルアラニン部位を変換した誘導体の設計	69
2-5-3	フェニルアラニン部位を変換した誘導体の合成	70
2-5-4	<i>In vitro</i> 試験における抗マラリア活性	73
2-5-5	ロイシン部位を変換した誘導体の設計	75
2-5-6	ロイシン部位を変換した誘導体の合成	76
2-5-7	<i>In vitro</i> 試験における抗マラリア活性	79
第 6 部	C6 位メトキシ部位を変換した誘導体合成	81
2-6-1	C6 位メトキシ部位を変換した誘導体の設計	82
2-6-2	C6 位メトキシ部位を変換した誘導体の合成	83
2-6-3	<i>In vitro</i> 試験における抗マラリア活性	84
2-6-4	<i>In vivo</i> 試験における抗マラリア活性	86

第3章 総括	88
第4章 実験の部	96
参考文献	248
謝辞	252

略語表

Ac	acetyl
Ala	alanine
aq	aqueous
Bn	benzyl
BOM	benzyloxymethyl
brsm	based on recovered starting material
Bu	butyl
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene
decomp	decomposition
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DKP	diketopiperazine
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
<i>ee</i>	enantiomeric excess
Et	ethyl
ESI	electrospray ionization
<i>ent</i>	enantiomer
eq.	equivalent
Fig.	figure
h	hour
¹ H-, ¹³ C-NMR	proton-, carbon-nuclear magnetic resonance
HBTU	(2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate
HMBC	heteronuclear multiple bond coherence
Hex	hexyl
HPLC	high performance liquid chromatography
<i>i</i> -	iso
IC ₅₀	50% inhibitory concentration
Ile	isoleucine

IR	Infrared
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide
LC	liquid chromatography
Me	methyl
min	minute
mol	mole
MOM	methoxymethyl
MS	molecular sieve
<i>n</i> -	normal
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance
Nu	nucleophile
ORTEP	oak ridge thermal-ellipsoid plot program
<i>p</i> -	para
Ph	phenyl
Pr	propyl
Pro	proline
quant	quantitative
r.t.	room temperature
sat	saturated
<i>sec</i> -	secondary
SM	starting material
<i>t</i> -	tertiary
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
Temp.	temperature
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
Tyr	tyrosine
UV	ultraviolet
Val	valine

WHO

World Health Organization

第 1 章

序論

1-1 マラリアとマラリア原虫

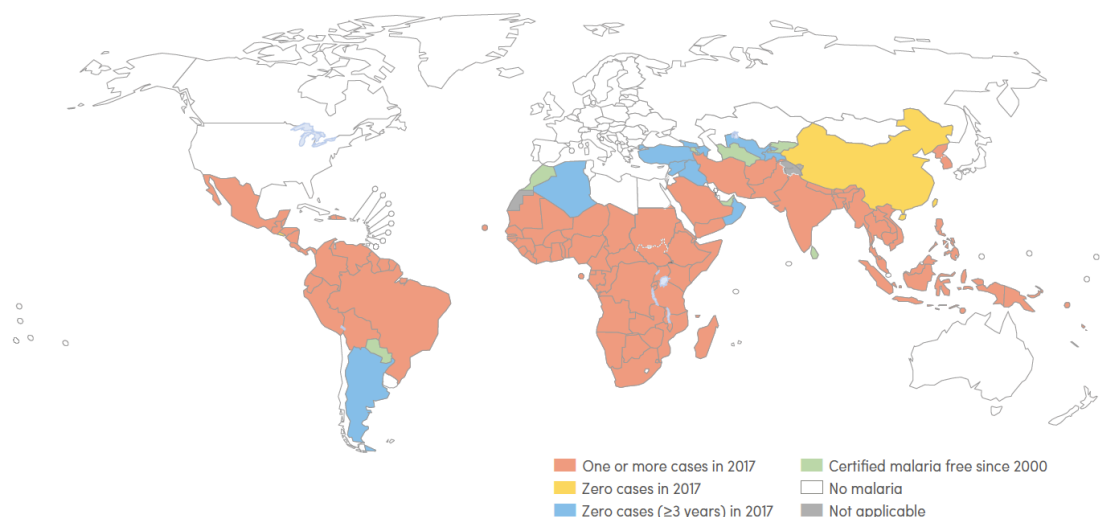


Fig. 1 マラリアの流行地域

マラリア (malaria) はマラリア原虫が感染することによって引き起こされる原虫感染症であり、サハラ以南に位置するアフリカの熱帯・亜熱帯地域を中心に全世界に広く蔓延している (Fig. 1)¹⁾。その症状はマラリア原虫に感染後、潜伏期間の後に脾腫、貧血等を伴った 40℃ 前後の発熱と解熱の繰り返しを特徴とする。ヒトに感染するマラリア原虫には熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*)、三日熱マラリア原虫 (*Plasmodium vivax*)、四日熱マラリア原虫 (*Plasmodium malariae*)、卵形マラリア原虫 (*Plasmodium ovale*) の 4 種類が存在する。近年、第 5 のヒト・マラリアと言われるサル・マラリア原虫も東南アジアの各地で報告されている。この中で最も病原性の高い熱帯熱マラリア原虫 (Fig. 2)²⁾ は重症の場合、発症後 1~2 週間で急性の脳死や腎不全に陥って死亡する。

2020 年の世界保健機構 (WHO) の報告によると、2019 年の全世界での年間推定患者数は約 2 億人、死亡者数は約 40 万人と報告されている³⁾。特に免疫の弱い小児の死亡者数が多く、感染症による 5 歳児未満の死亡原因の多くを占めている。マラリア流行の原因は発展途上国における医療環境や保健衛生の遅れとされている。また、地球規模の温暖化によるマラリア原虫の媒介生物であるハマ

ダラカ (**Fig. 3**)²⁾の生息地域の拡大に伴い、流行地域の拡大が懸念されている。一方、マラリア非流行地域にあっても流行地域への旅行者が帰国後に発症する輸入型マラリアの症例が世界全体で年間 3 万例に達し、非流行地域での発症のため、診断や治療の遅れから死亡に至る例も報告されている。

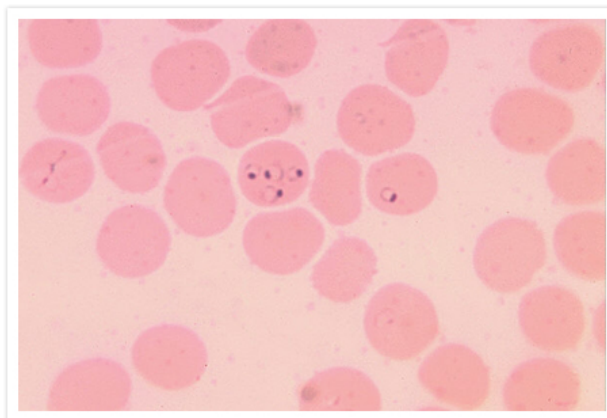


Fig. 2 熱帯熱マラリア原虫²⁾



Fig. 3 ハマダラカ²⁾

1-2 マラリア原虫のライフサイクルと症状

熱帯熱マラリア原虫のライフサイクルを Fig. 4 に示す 4)。

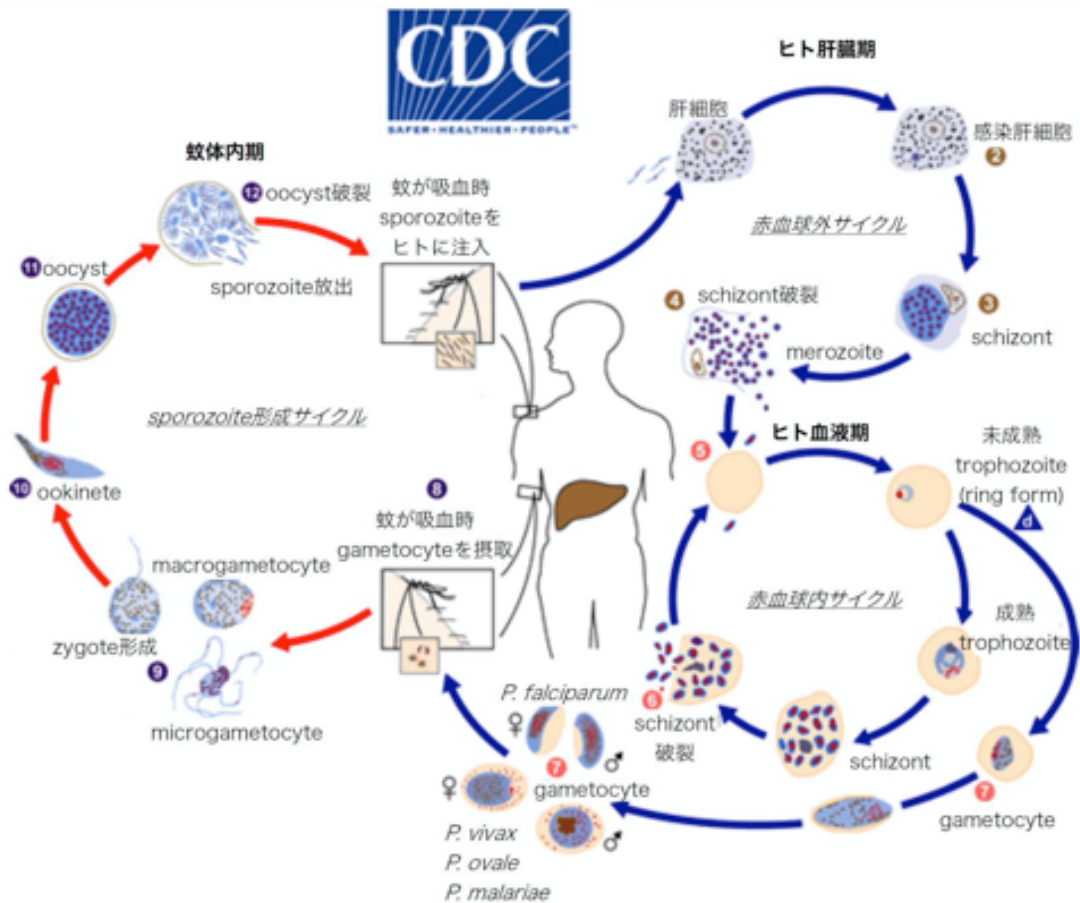


Fig. 4 マラリア原虫のライフサイクル

- ① マラリア原虫が媒介生物であるハマダラカ (*Anopheles* spp.) の刺咬によって体内へと侵入することでヒトに感染する。
- ② 感染型のマラリア原虫であるスポロゾイト (sporozoite) は人体内に入ると、血流によって肝臓へと運ばれ肝細胞内に侵入する。
- ③ 肝細胞内においてマラリア原虫は分裂体 (schizont) となる。
- ④ 数千個のメロゾイト (merozoite) に 7~10 日間で分化、増殖する。
- ⑤ 肝細胞から血中へと遊離したメロゾイトが赤血球内へ侵入する。

- ⑥ 赤血球内に侵入したマラリア原虫は無性生殖サイクルへと入る。無性生殖サイクルでは輪状体 (ring form)、栄養体 (trophozoite)、分裂体へと順次成長して新たなメロゾイトを形成する。その後、赤血球を破壊して血中内に遊離し、次いで新たな赤血球へと感染することで無性生殖サイクルを繰り返す。このサイクルに合わせて脾腫、貧血等を伴った 40 °C 前後の発熱と解熱を繰り返す間欠熱が見られることが特徴である。
- ⑦ 一部の分裂体は生殖母体 (gametocyte) へと発育する。
- ⑧ 生殖母体は宿主が蚊に吸血されることで、蚊の中へと侵入する。
- ⑨ 蚊の腸内で有性生殖を行い接合体 (zygote) を形成する。
- ⑩ 接合体は運動性を獲得し、オーキネート (ookinete) となる。
- ⑪ 中腸壁において胞嚢体 (oocyst) へと成長する。
- ⑫ 新たなスポロゾイトを形成し、感染を拡大させていく。

マラリア原虫の中でも特に熱帯熱マラリア原虫の増殖は速く、他のマラリア原虫と比較すると重篤な症状に陥る。マラリア原虫の各症状は主として赤血球内での無性生殖が原因とされ、症状の一つである発熱は赤血球の破壊の際に引き起こされるマラリア原虫の代謝産物の遊離が原因と考えられている。また、熱帯熱マラリア原虫が感染した赤血球は凝固して脳や腎臓などの臓器の血管を閉塞し、その組織の壊死を引き起こすため感染患者の致死率が高い⁵⁾。

1-3 既存の抗マラリア薬とその問題点

マラリアの古典的な治療薬として知られるキニーネ (Quinine) ⁶⁾は、南米アンデス山脈の自生植物であるキナ (*Cinchona*) の樹皮から 1820 年に単離されたアルカロイドであり、初期の抗マラリア薬として利用された⁷⁾。その後キニーネの構造をリードとしてクロロキン (Chloroquine) ⁸⁾が 1938 年に開発され、第二次世界大戦時に優れた抗マラリア薬として広く用いられた。マラリア原虫は感染した赤血球中のヘモグロビンをプロテアーゼで分解して栄養源とするが、その際に生成されるヘムは原虫にとって有毒であるため食胞中でヘムを多量体化させ、ヘモゾインとして無毒化させるシステムを持っている。キニーネやクロロキンは pH 依存的にこの食胞に移動し、ヘムと結合することでヘモゾインへの変換反応を阻害して抗マラリア活性を示すと考えられている (Fig. 5) ⁹⁾。

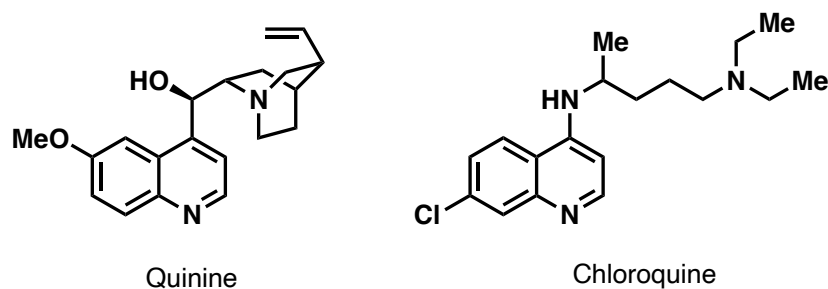


Fig. 5 Quinine と Chloroquine の構造

クロロキンは第二次世界大戦以降も有効な治療薬として利用されてきたが、1950 年代後半にタイとコロンビアで出現したクロロキン耐性熱帯熱マラリア原虫が世界中のマラリア流行地に蔓延するに至り、その有用性が著しく低下した。耐性原虫では薬剤排出ポンプによりクロロキンが汲み出されてしまい、ヘモゾインの形成阻害が妨げられていると考えられている¹⁰⁾。クロロキン耐性マラリア原虫の克服のため、クロロキンを誘導化したメフロキン (Mefloquine) ¹¹⁾やハロファントリン (Halofantrine) ¹²⁾が開発されたが重篤な副作用の報告やこれらの薬剤に対する耐性原虫の出現により有用性が低下しつつある (Fig. 6)。

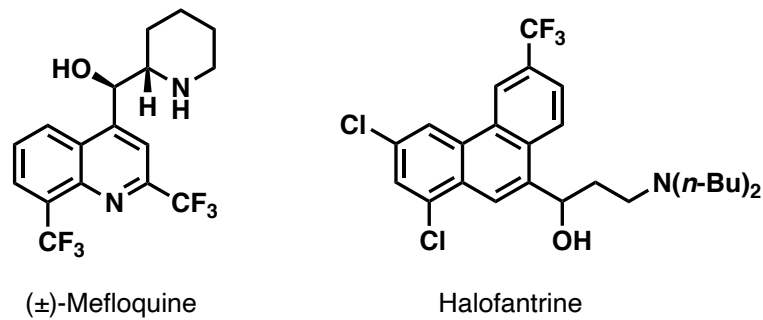


Fig. 6 Mefloquine と Halofantrine の構造

近年、WHO はマラリアの治療に中国医学の中で伝統的に熱性疾患に対し用いられてきた青蒿 (*Artemisia annua*) から 1972 年に単離されたアルテミシニン (Artemisinin) を中心とした合剤による治療方法である ACT 療法 (Artemisinin-based combination therapies) を推奨している¹³⁾。アルテミシニンは環状ペルオキシド構造を特徴とし、低毒性でマラリアに対して優れた治療効果があるが脂溶性な為に、水溶性の化合物へと改良した誘導体でアルテスネイト (Artesunate) などが製剤化され用いられている (Fig. 7)¹⁴⁾。

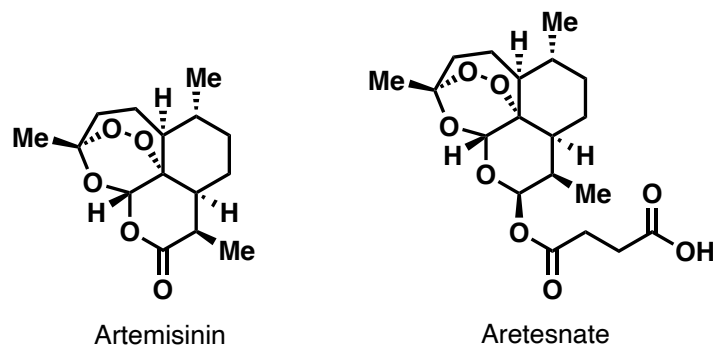


Fig. 7 Artemisinin と Artesunate の構造

アルテミシニンとその誘導体は体内でヘムにより活性化され、構造中の環状ペルオキシドが切断し活性酸素を発生させることで原虫に作用すると考えられている。また、原虫内に高濃度に濃縮されて取り込まれ、更にマラリア原虫特異的な ATPase を選択的に阻害することにより抗原虫活性を示すことも近年明らか

にされている¹⁵⁾。しかしながら、欠点として半減期が短いことや再燃率が高いことが挙げられる。再燃とは、マラリアの症状がなくなり、赤血球中にマラリア原虫が確認できなくなった後も少数生き残った原虫が増殖して後日再び発症する現象であり、アルテミシニン系薬剤は原虫の分裂体には殺原虫活性を示すものの、輪状体に対しては成長を阻止するのみで殺虫作用をもたないためであると考えられている。そのため根治療法としてメフロキン等の薬剤を組み合わせた ACT 療法が WHO により推奨されているが、アルテミシニン系薬剤は構造が複雑で化学合成が困難であるため植物抽出物から部分合成を行っており、安定かつ安価に供給することが困難である。また、近年はアルテミシニン耐性、及び ACT 療法に耐性のマラリア原虫の発生も報告されている⁹⁾。

上述のようにマラリアの治療においては古くから抗マラリア薬の開発研究がなされ、数々の有用な薬が世に輩出されてきたが、いずれの薬剤においても耐性原虫の出現が急増しているのが現状である (Fig. 8)¹⁾。

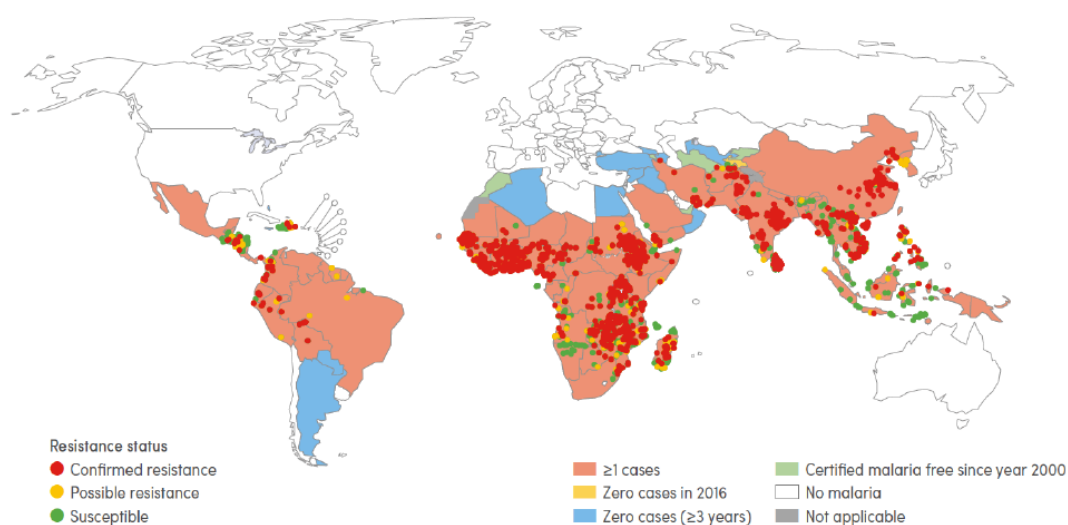


Fig. 8 既存薬耐性原虫が出現している地域¹⁾

以上のことから、新たな作用機序を持つ抗マラリア薬の開発は急務である。更に、蔓延地域の状況から安価で経口薬として単回投与で効果を示す有効な薬剤の開発が強く望まれている¹⁶⁾。

1-4 抗マラリア活性物質ジアトレオール及びその類縁体

北里大学大村智記念研究所熱帯病研究センターにて放線菌を含むアクチノバクテリア、糸状菌由来の天然化合物ライブラリーについて抗マラリア活性物質探索のスクリーニングが行われた結果、糸状菌 *Metarhizium anisopliae* FKI-7223 株 (Fig. 9) 培養液中より単離されたジアトレオール (1) に抗マラリア活性があることが見出

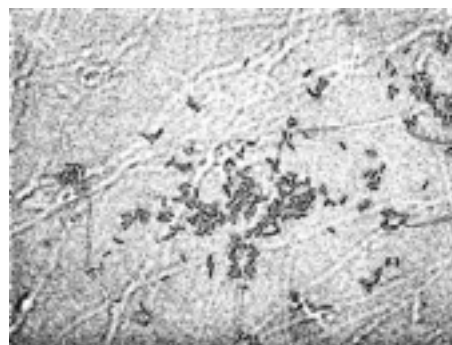


Fig. 9 *Metarhizium anisopliae* FKI-7223株

された (Fig. 10)¹⁷⁾。ジアトレオールの構造的特徴としてフェニルアラニンとロイシンを含むジケトピペラジン骨格に2つの *N,O*-アセタールを有しており、ベンジル部位とイソブチル部位が *anti* 配置を取っていることが挙げられる。またジアトレオールの類縁天然物としてレピスタミド類3種 (A-C) も報告されている (Fig. 10)¹⁸⁾。レピスタミド類の構造的特徴は、ジアトレオールと同様フェニルアラニンとロイシンを含むジケトピペラジン骨格に2つの *N,O*-アセタールを有しており、ベンジル部位とイソブチル部位が *syn* 配置を取っている。

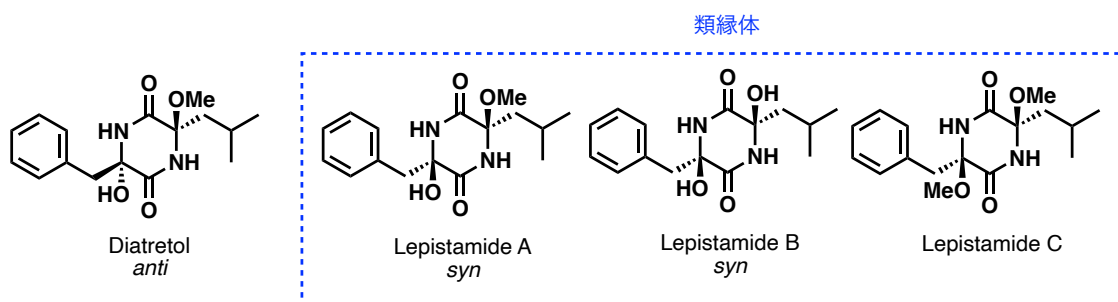


Fig. 10 抗マラリア活性物質ジアトレオールとその類縁体の構造

1-5 ジアトレートの初の単離と構造決定

ジアトレートは、真菌 *Clitocybe diatreta* から 1996 年に Nasini らによって初めて単離、構造決定された¹⁹⁾。X線結晶構造解析により以下の ORTEP 図が得られ相対立体構造は決定しているものの、Flack パラメーターの値が不十分であることからその絶対立体構造は未決定であった (Fig. 11)。生物活性は *Bacillus* に対する弱い抗菌活性が報告されている。

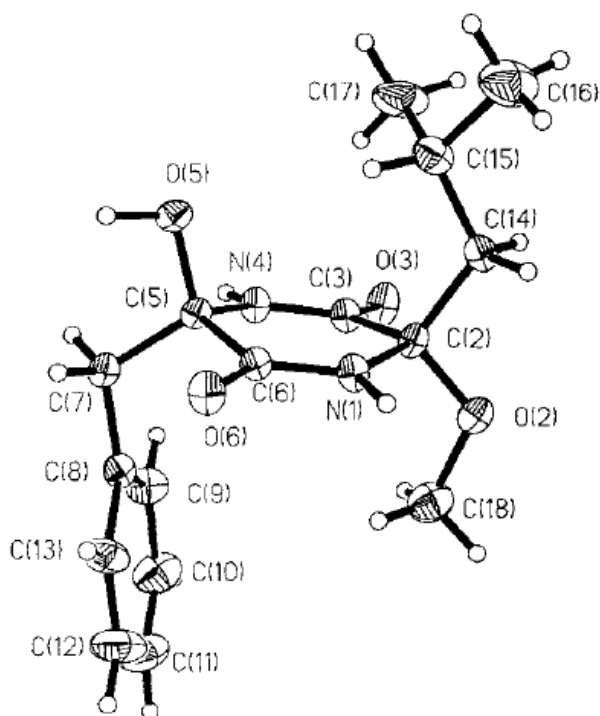


Fig.11 ジアトレートの ORTEP 図

1-6 ジケトピペラジン類

ジケトピペラジン (Diketopiperazine; DKP) は、2つのアミドを有するピペラジンでありカルボニル基の位置により、3つの位置異性体がある (Fig. 12)²⁰⁾。エチレンジアミンから得られるオキサミドである 2,3-DKP、2分子の α -アミノ酸からなるジペプチドが分子内環化した環状ジペプチドである 2,5-DKP、そして、イミノ二酢酸から得られる環状イミドである 2,6-DKP が存在している。

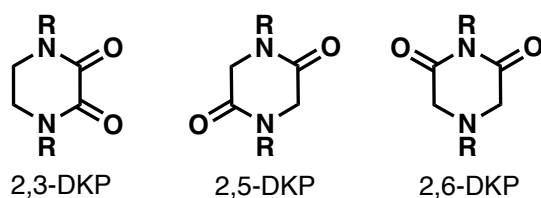


Fig. 12 DKP の 3 つの異性体

DKP 類は最小構造の環状ペプチドであり、1938 年に Robert B. Corey により三次元構造が解明された初のペプチドである²¹⁾。また、哺乳類を含む多様な生物でアミノ酸から生合成されており、二次代謝産物であるとみなされている²²⁾。ジペプチダルペプチダーゼのような幾つかのプロテアーゼ酵素では、タンパク末端からの開裂によりジペプチドを生成させるが、生成したジペプチドが自然に環化してジケトピペラジン類を形成することが知られている。更に、DKP は古くはペプチド合成における副産物とみなされていたが、剛体構造、光学活性、種々の側鎖構造などの構造的特性から、ドラッグデザインの魅力的な足場²²⁾となっており、天然物由来の DKP 類と合成された DKP 類にいずれもが、抗腫瘍活性²³⁾、抗ウイルス活性²⁴⁾、抗菌活性²⁵⁾、²⁶⁾などを含む多様な生理活性を示すことが報告されている (Fig. 13)。加えて、近年はアニオンレセプター、ペプチドミメティクス、ドラッグデリバリーシステムなどの多彩な機能性を示すことが明らかになってきた。

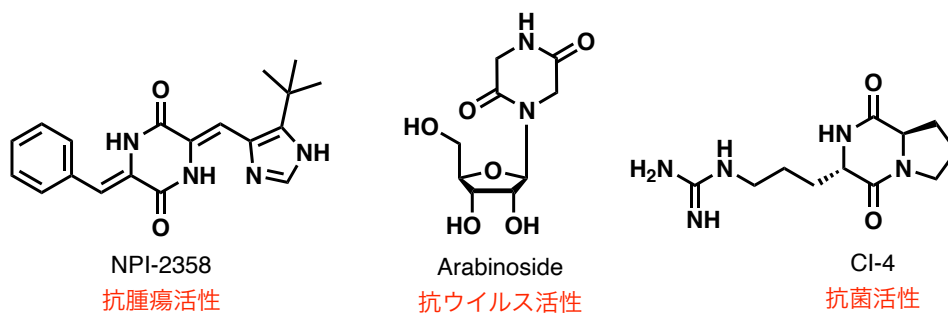


Fig. 13 生理活性を示す 2,5-DKP 類

1-7 ジアトレトール及びその類縁体の抗マラリア活性

1-7-1 *In vitro* におけるジアトレトール及び類縁体の活性比較

以下に *in vitro* におけるジアトレトールとその類縁体、及び既存薬の抗マラリア活性、細胞毒性、選択性についての比較を示す (Table 1)。また、類縁体の構造を Fig. 14 に示す。

Table 1 ジアトレトール類の *in vitro* における抗マラリア活性と細胞毒性

Compound	IC ₅₀ (ng/mL)			Selectivity index (SI)	
	Antimalarial activity		Cytotoxicity		
	K1 strain	FCR-3 strain	MRC-5	MRC-5/K1	MRC-5/FCR-3
Diatretol	378	334	85,830	227	256
Lepistamide A	7,884	6,939	22,930	2.9	3.3
Lepistamide B	> 12,500	> 12,500	1,390	< 0.11	< 0.11
Lepistamide C	> 12,500	-	-	-	-
Megasporizine	> 12,500	> 12,500	> 50,000	4	4
Albonoursin	> 12,500	> 12,500	> 25,000	2	2
Chloroquine	184	15	18,570	100	1240
Artemisinin	6	6	45,170	7,528	7,528

K1 : Chloroquine-resistant *Plasmodia*, FCR-3 : Chloroquine-sensitive *Plasmodia*, MRC-5 : Human diploid embryonic cell line

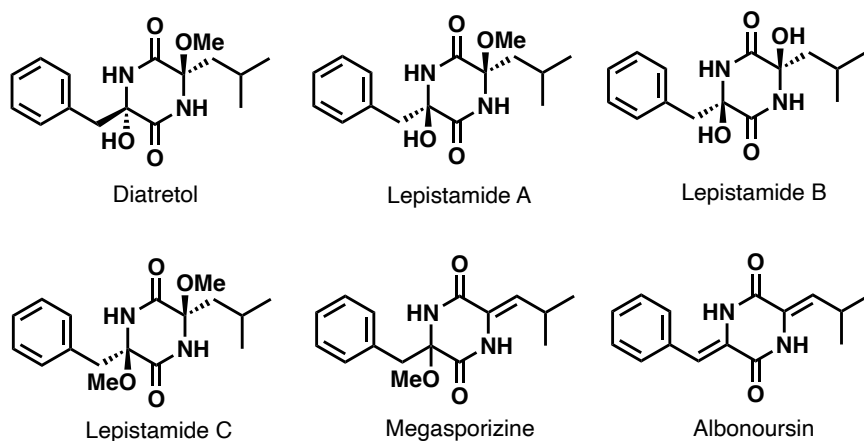


Fig. 14 ジアトレトール及び類縁体の構造

表に示したジケトピペラジン類の中で、ジアトレトールがクロロキン耐性株、感受性株両方に対して抗マラリア活性を示した。更に、クロロキン耐性株に対する活性を有することから既存薬の耐性機構にのらない可能性が強く示唆された。そして、既存薬と比較して選択性が高く、細胞毒性が低いという点からも、ジアトレトールは注目すべき化合物と言える。

またジアトレトールとその類縁天然物との活性比較から、ベンジル部位とイソブチル部位が *syn* 配座を取っているレピスタミド A-C はほとんど活性を示さなかったことから *anti* 配座が活性に大きく影響を与えることが示唆された。また、 sp^2 炭素をもち平面性を有するメガスポリジン²⁷⁾とアルボノルシン²⁸⁾が活性を示さなかったことから *N,O*-アセタールの有無が活性に重要である。

1-7-2 *In vivo* におけるジアトレートールと既存薬の活性比較

以下にネズミマラリア (*Plasmodium berghei* N strain) 感染マウスに対するジアトレートールと既存薬であるアルテスネイトの腹腔内投与 (*i.p.*) と経口投与 (*p.o.*) における *in vivo* 抗マラリア活性の比較を示す (Table 2)。活性評価方法として、マラリア原虫を静脈内投与によって感染させたマウスを用いて、薬剤を1日1回、4日間投与した。その後、尾静脈より血液塗沫標本を作成して原虫感染赤血球率を調べ、化合物非投与群の感染率との比較からマラリア原虫阻害率を算出した。

Table 2 *In vivo* における抗マラリア活性

Compound	Dosage	Route	Inhibition
Diatretol	60 mg/kg×4	<i>i.p.</i>	90.8%
Diatretol	60 mg/kg×4	<i>p.o.</i>	86.8%
Artesunate	60 mg/kg×4	<i>i.p.</i>	99.3%
Artesunate	60 mg/kg×4	<i>p.o.</i>	98.3%

腹腔内投与及び、経口投与において同程度の投与量で既存薬であるアルテスネイトと同程度の阻害率を示し、*in vivo* においても既存薬に匹敵する抗マラリア活性を有することが見出された。また体重増加がやや悪いものの毒性症状は見られない結果となった。

1-8 本研究の目的

このような背景から、熱帯地方において蔓延しているマラリアに対して薬剤耐性原虫にも効果を示す新規の治療薬の開発は急務であり、その治療薬は蔓延地域の状況から、安価で経口薬として単回投与で効果を示すことが求められる。

ジアトレトールは既存薬とは全く異なる構造であるジケトピペラジン骨格を有し、*in vitro* 試験においてクロロキン耐性株に対して活性を示した。また、*in vivo* 試験においても腹腔内及び経口投与でも活性を示し且つ細胞毒性との選択毒性も非常に優れていることからマラリア原虫の特異的な標的に作用している可能性が高い。従ってジアトレトールは、薬剤耐性原虫にも有効且つ経口投与が可能なリード化合物の創製が大いに期待できる。

以上の理由から、我々は新規抗マラリア薬の創製を最終目的にジアトレトールの効率的な不斉全合成経路の確立とその絶対立体構造の決定及び構造活性相関の解明に着手した。

第2章

本論

第1部

ジアトレトールの合成戦略

2-1-1 ジアトレトールの構造的特徴

序論で述べた通り、ジアトレトール (**1**) の構造的特徴としてフェニルアラニンとロイシンを含むジケトピペラジン骨格 (DKP) に 2 つの *N,O*-アセタールを有しており、ベンジル部位とイソブチル部位がアンチ配置を取っていることが挙げられる (**Fig. 2.1.1**)。このような構造的特徴をもつ **1** の不斉全合成を行うにあたり、如何にして DKP の不斉四置換炭素を含む 2 つの *N,O*-アセタールを立体選択的に構築するかが鍵となる。

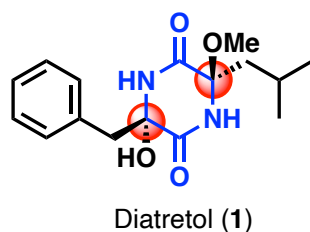


Fig. 2.1.1 ジアトレトール (**1**) の化学構造

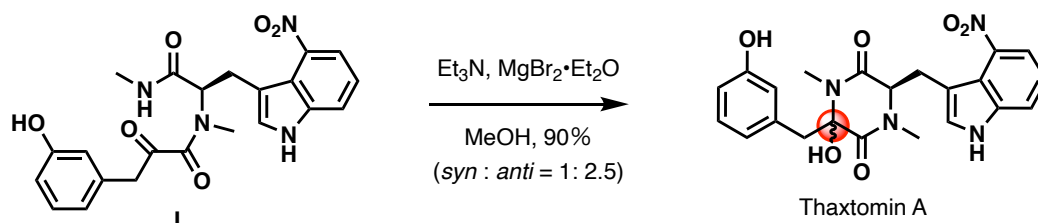
次に既存の DKP の *N,O*-アセタール構築法について述べる。

2-1-2 既存のジケトピペラジンの *N,O*-アセタール構築法

天然には、ジアトレオールをはじめとした DKP の不斉四置換炭素を含む *N,O*-アセタールを有する天然物が数多く存在している。しかし、これらの DKP 類は、特にアミド窒素が無保護の場合には不安定で取り扱いが難しく、その合成も困難とされている。既存の DKP の *N,O*-アセタール構築法としては、主に 2 種類知られている。以下にその詳細を述べる。

(1) 分子内ケトアミド環化

Wang らは、DKP の不斉四置換炭素を含む *N,O*-アセタールを有する天然物サクストミン A の合成研究において、分子内ケトアミド環化により *N,O*-アセタールを構築している (Scheme 2.1.1)²⁹⁾。彼らはトリプトファン誘導体とアリールピルビン酸の縮合により得られたケトアミド **I** よりサクストミン A の合成を達成した。しかしながら本手法は、良好な収率で反応は進行しているものの立体選択性が乏しい。

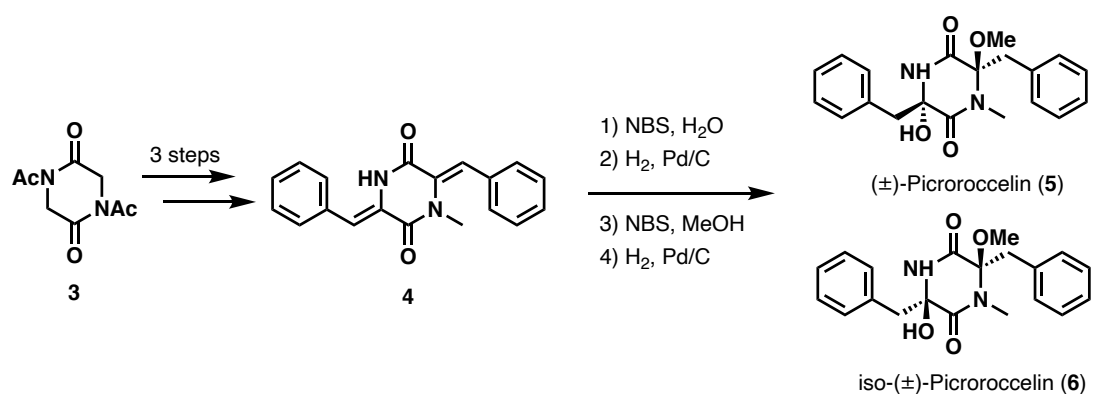


Scheme 2.1.1 分子内ケトアミド環化による *N,O*-アセタール構築法

(2) オレフィンに対するハロヒドリン化、ハロエーテル化

Shin らは、ジアトレオールと非常に類似している骨格を有する天然物ピクロセリンの合成研究において、オレフィンに対するハロヒドリン化及びハロエーテル化によりピクロセリンの合成を報告している (Scheme 2.1.2)³⁰⁾。彼らはグリシルグリシン由来のジケトピペラジン **II** より 2 回のアルドール縮合により

脱水中間体Ⅲへと導き、NBS を用いたハロヒドリン化に続くハロエーテル化によりピクロロセリンの合成を達成した。しかしながら本手法は、オレフィンに対する反応において面選択性を制御することが難しいことからラセミ体での合成となっている。また本基質では、1つのアミドがメチル化されていることからハロヒドリン化の位置選択性が発現しているが、アミドが無保護での基質では位置選択性を制御することは困難と考えられる。



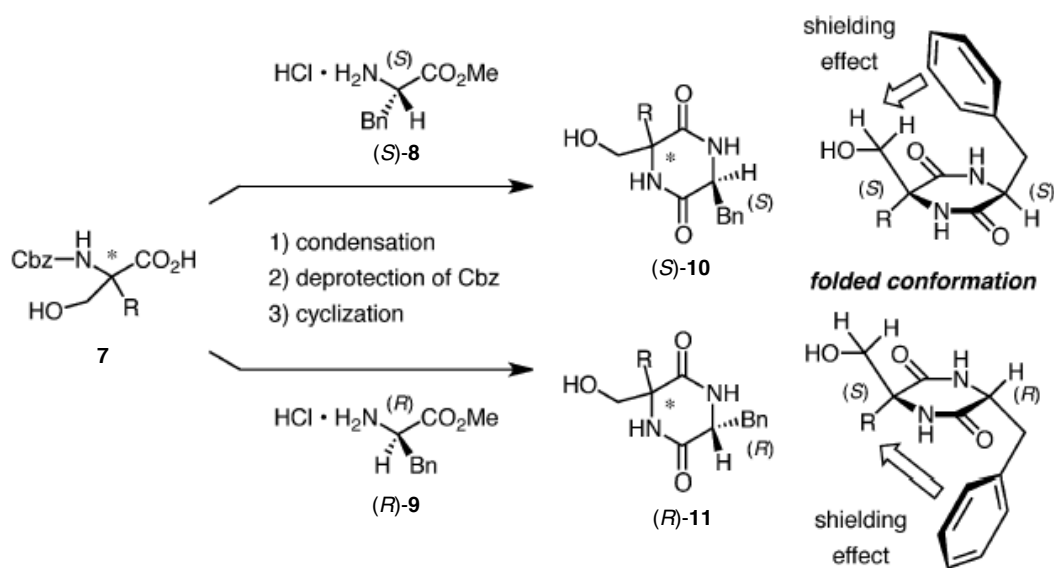
Scheme 2.1.2 ハロヒドリン化、ハロエーテル化による *N,O*-アセタール構築法

このようにジケトピペラジンの不斉四置換炭素を含む *N,O*-アセタールの構築法は幾つか報告されているものの立体及び位置選択的に構築することは難しい。そこで著者は、新たな着眼点からジケトピペラジンの *N,O*-アセタールを構築することを目指した。

2-1-3 フェニルアラニン含有のジケトピペラジンの立体配座

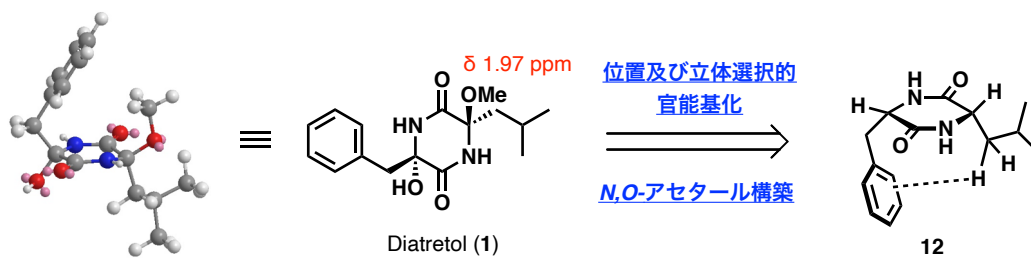
これまでに、幾つかのフェニルアラニン含有の DKP は、固体状態及び溶液中において折りたたみ型立体配座を取ることが報告されている³¹⁾。それら DKP では、¹H NMR スペクトルにおいて DKP 環に対してベンジル基と *cis* に位置する水素のシグナルがベンゼン環の磁気異方性効果により高磁場に観測されている。これら一連の ¹H NMR 実験におけるベンゼン環の π 電子密度と化学シフト値の関係から、分子内 CH/ π 相互作用³²⁾の関与が示唆された³³⁾。

更に佐野らは、この興味深い構造特性を生かしてフェニルアラニンと絶対立体配置未知の α -アミノ酸から構成される DKP の ¹H NMR スペクトルを活用した α -アミノ酸の絶対立体配置決定法を報告している (Scheme 2.1.3)³⁴⁾。



Scheme 2.1.3 α -アミノ酸の絶対立体配置決定法

ジアトレオール (1) もフェニルアラニン含有の DKP であり、ベンジル基と *cis* に位置するメトキシ基のシグナルが 1.97 ppm と高磁場に観測された。このことから 1 も折りたたみ型立体配座をとっていることが示唆された。そこで筆者は、この特異な立体配座を反応場として利用した DKP の位置及び立体選択的官能基化により 1 の 2 つの *N,O*-アセタールを構築する戦略を立てた (Scheme 2.1.4)。



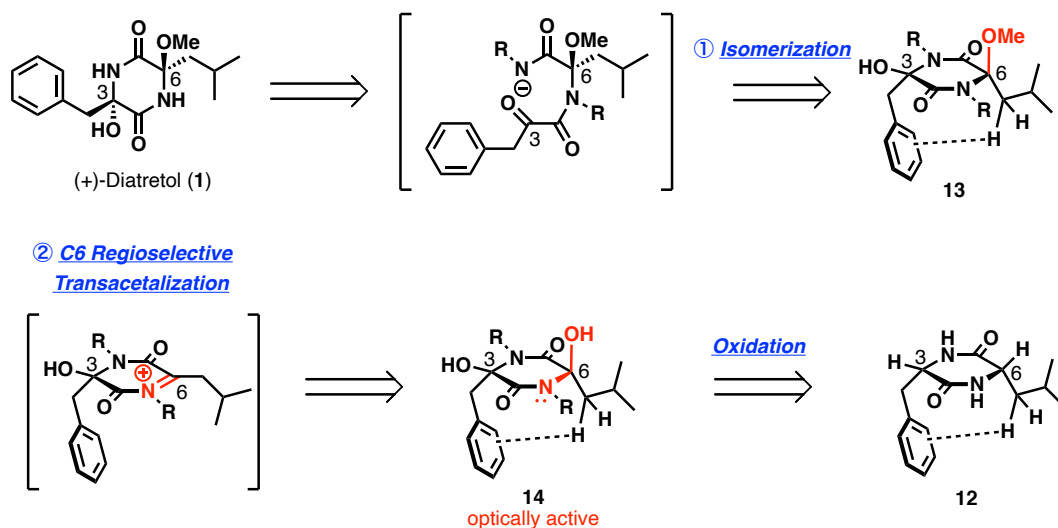
Scheme 2.1.4 折りたたみ型立体配座を利用した官能基化

次に、**1** の逆合成戦略について述べる。

2-1-4 ジアトレトールの逆合成戦略

以上の知見を考慮しジアトレトール (**1**) の逆合成を解析した。ジアトレトール (**1**) の不斉全合成を行うにあたり、これまで述べてきたように如何にしてジケトピペラジン (DKP) の不斉四置換炭素を含む 2 つの *N,O*-アセタールを立体選択的に構築するかが鍵となる。そこで筆者は、2-1-3 で述べた分子内 CH/ π 相互作用による折りたたみ型立体配座を利用した位置及び立体選択的官能基化により 2 つの *N,O*-アセタールを構築し **1** の合成を目指した (Scheme 2.1.5)。

即ち **1** は、*syn-N,O*-アセタール **13** より熱力学的に安定である *anti-N,O*-アセタールへの異性化により導く。また Gaussian 03 を用いた DFT 計算により、*syn-N,O*-アセタールより *anti-N,O*-アセタールが -3.5 kcal/mol 安定な化合物であると算出できたことから、それらの存在比ボルツマン分布の式 (アトキンス(上) 第 6 版 P8) より 99.7 : 0.3 であることが予想できた (Fig. 2.1.2)。 **13** は、ジオール **14** の折りたたみ型立体配座を利用した C6 位選択的トランスアセタール化により 2 つの *N,O*-アセタール部分の分子構築が可能だと考えた。 **14** は、DKP (**12**) に対し 2 つの α 位の段階的な酸化により導く。この時 **14** は、不斉全合成に向けて光学活性体である必要がある。次に、光学活性なジオール **14** の合成戦略について述べる。



Scheme 2.1.5 ジアトレトール (**1**) の逆合成戦略

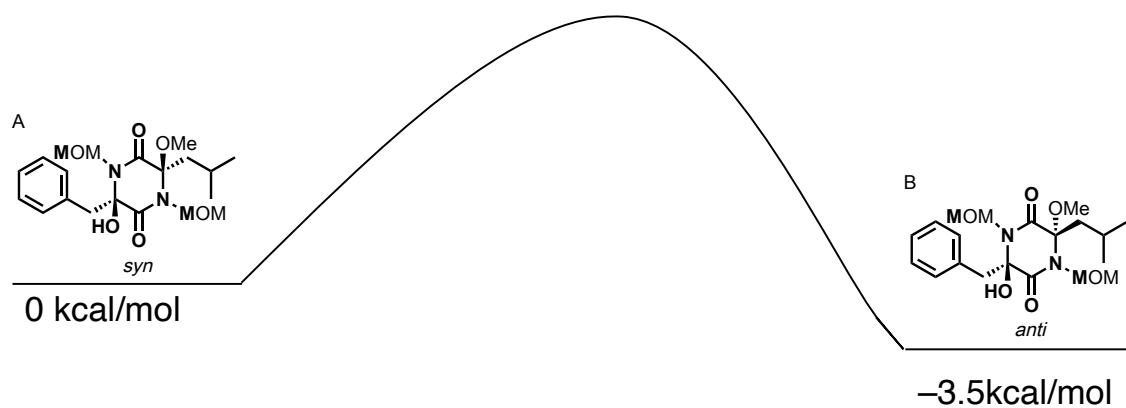
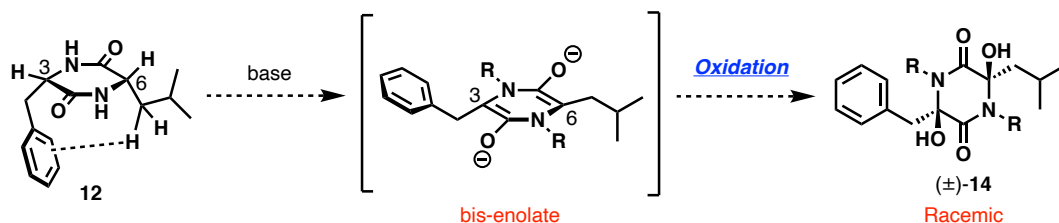


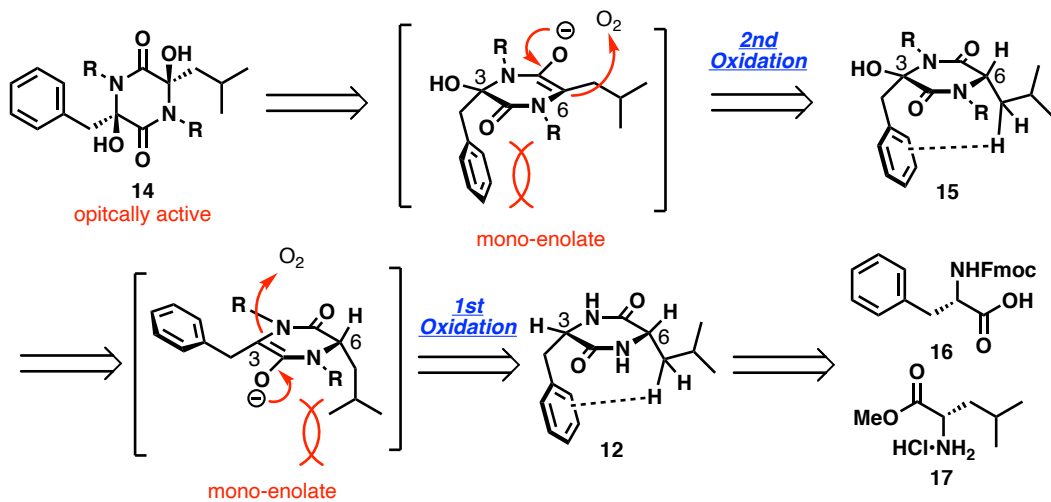
Fig. 2.1.2 Gaussian03 を用いた DFT 計算

光学活性なジオール **14** を合成するにあたり、懸念点としてビスエノラート経由で酸化反応が進行してしまうことが挙げられる。ビスエノラート経由で反応が進行してしまうと **12** の C3 位、C6 位全ての不斉中心が失われ生成物がラセミ体になってしまう。その為、如何にモノエノラート経由で片方の不斉中心を残しつつ段階的に酸化を行えるかが重要になる (Scheme 2.1.6)。



Scheme 2.1.6 ビスエノラート経由による酸化反応の懸念点

そこで、DKP (**12**) に対し塩基の当量をコントロールしモノエノラート経由で段階的に酸化することで光学活性なジオール **14** を合成しようと考えた。この際、C3 位の酸化はイソブチル基の立体を避けるように、C6 位の酸化はベンジル基の立体を避けるようにそれぞれ立体選択的に進行すると予想した。**12** は、市販品のアミノ酸 **16**、**17** よりワンポットで構築する手法により導くものとした (Scheme 2.1.7)。



Scheme 2.1.7 モノエノラート経由による光学活性なジオール **14** の合成戦略

本合成経路を確立することにより、出発物質のアミノ酸を種々変換することで網羅的な誘導体合成が可能になり、その後の構造活性相関の解明に応用できると期待した。

第2部より実際の合成について述べる。

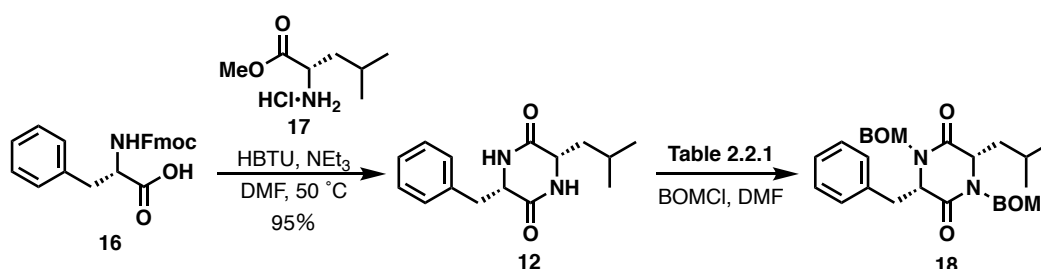
第2部

ジアトレートの不斉全合成

2-2-1 ジケトピペラジン **18** の合成

市販品である *N*-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-*L*-フェニルアラニン **16** と *L*-ロイシンメチルエステル塩酸塩 **17** を用いて Xue らの手法³⁵⁾によりワンポット且つ 95%の高収率で DKP (**12**) を合成した。続いて、得られた **12** の 2 つのアミドの保護基の導入を行った。最終工程において脱保護を行う際、ジアトレートは 2 つの *N,O*-アセタールを有しており、酸性、塩基性条件において不安定であることが予想されるため、より温和な条件である必要がある。そこで、保護基として中性条件下、水素添加反応にて脱保護可能なアセタール系保護基である BOM 基を選択し導入を行った。その検討結果を以下に示す。

Table 2.2.1 BOM 基の導入検討



Entry	Condition	Temp.	Result
1	NaH, NaI	0 °C to r.t.	36%
2	NaH, NaI	0 °C to 60 °C	decomposed
3	LiHMDS, LiI	-40 °C to -20 °C	51%
4	KHMDS, KI	-40 °C to -20 °C	56%
5	KHMDS, KI, 18-Crown-6-Ether	-40 °C to -20 °C	68%

エントリー1と2では、塩基として水素化ナトリウム、添加剤としてヨウ化ナトリウムを用いて反応を行った。室温条件において 36%と低収率ながら目的物 **18** を得ることができたため、加熱条件で行ったが基質が分解し **18** を得ることはできなかった。エントリー3では、より塩基性度の高い塩基としてリチウムヘキ

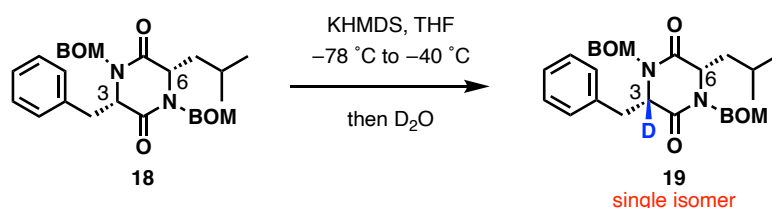
サメチルジシラジド、添加剤としてヨウ化リチウムを用いて反応を行ったところ 51%と中程度の収率まで改善した。そこで次にカウンターカチオンの検討を行った。エントリー4では、塩基としてカリウムヘキサメチルジシラジド、添加剤としてヨウ化カリウムを用いて反応を行ったが収率の向上はあまり見られなかった。最も収率が良かったエントリー4の条件に対し、カリウムヘキサメチルジシラジドの金属カチオンを包摂し、高活性な状態にする目的で 18-クラウン-6-エーテルを添加したところ収率は 68%まで改善した。

2-2-2 光学活性なジオールの合成に向けた予備検討

光学活性なジオールの合成を行うにあたり、2-1-4 で述べたように如何にモノエノラート経由で片方の不斉中心を残しつつ段階的に酸化を行えるかが重要になる。これまでにフェニルアラニン含有の DKP の α 位の酸化反応は、 α 位メチンプロトンのわずかな結合解離エネルギーの変化の影響³⁵⁾から、C3 位特異的に酸化されることが報告されている³⁶⁾。この知見から塩基の当量をコントロールすることでモノエノラート経由の段階的な酸化による光学活性なジオールの合成を目指した。

まず、段階的な酸化が可能か確認するため先に合成した DKP (**18**) に対し重水素化実験を行った。その検討結果を以下に示す (Table 2.2.2)。

Table 2.2.2 重水素化実験の検討



Entry	KHMDS (eq.)	D ratio	
		C-3H	C-6H
1	1.0	68%	0%
2	2.5	75%	0%
3	5.0	85%	0%

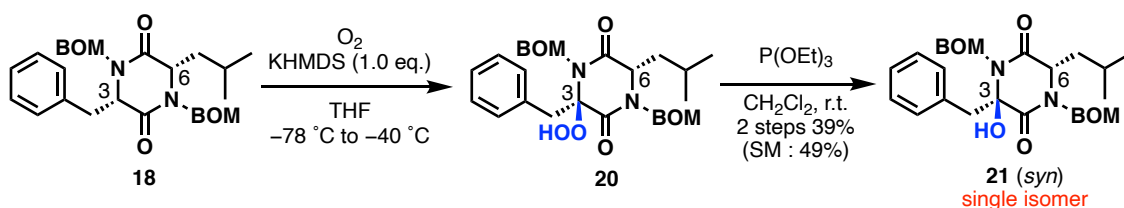
エントリー1では、塩基としてカリウムヘキサメチルジシラジドを1.0当量用いて反応を行なったところ、予想通りC3位のみD化された**19**がD化率68%でシングルアイソマーとして得られた。エントリー2と3では、リウムヘキサメチルジシラジドを過剰量の2.5当量、5当量を用いて反応を行なったところC6位はD化されず、C3位のみD化された**19**がD化率それぞれ75%、85%の単一の異性体として得られる結果となった。このことから**18**は、C3位選択的に脱プロ

トン化が進行し過剰量の塩基を用いてもビスエノラートは形成せず、立体選択的に D 化が進行することが示唆された。即ち、モノエノラート経由での段階的且つ立体選択的な酸化反応が可能であると予想した。

次に、この予想に基づき光学活性なジオールの合成に着手した。

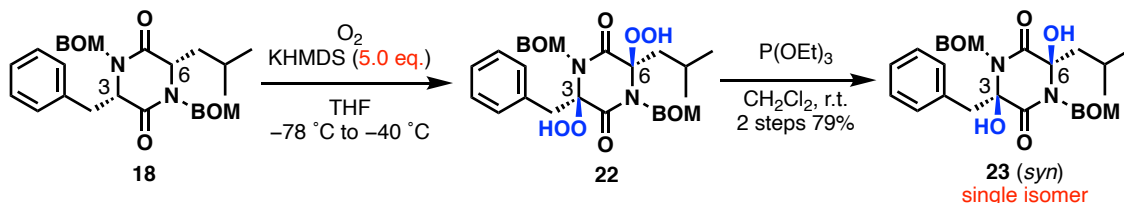
2-2-3 光学活性なジオール **23** の合成

光学活性なジオールを合成するため、まず C3 位選択的な酸化を試みた。先に合成した DKP (**18**) に対し酸素雰囲気下、カリウムヘキサメチルジシラジドを 1.0 当量作用させたところ、望み通り C3 位選択的に酸化したモノ過酸 **20** が得られた。得られた **20** を亜リン酸トリエチルにより過酸を還元しモノオール **21** を単一の異性体で 2 工程、39%の収率、49%の原料回収とともに得た (Scheme 2.2.1)。



Scheme 2.2.1 DKP (**18**) の C3 位選択的な酸化

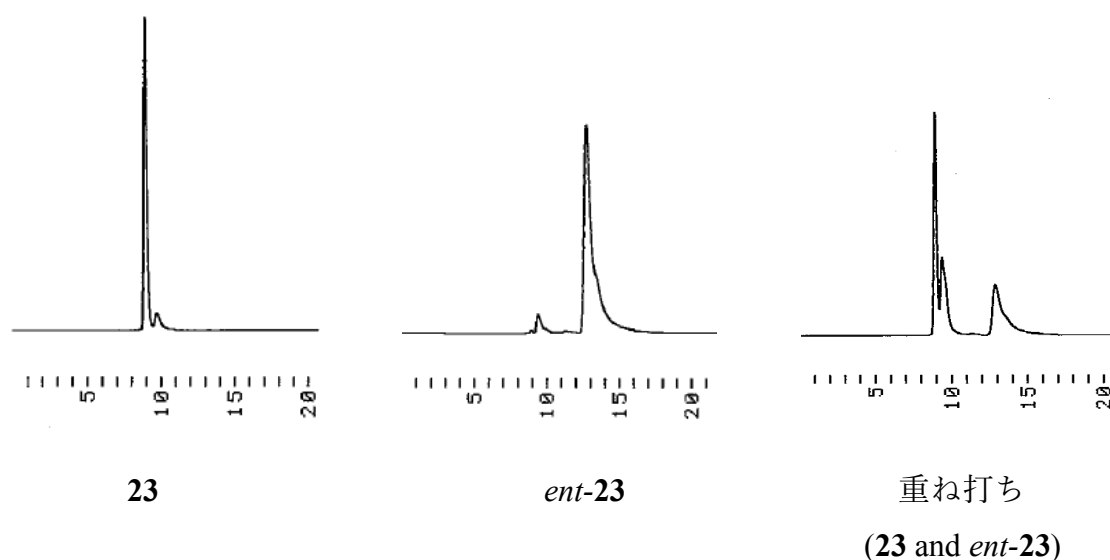
しかし、カリウムヘキサメチルジシラジドの当量が 1 当量の場合には、C3 位の脱プロトン化が完全に進行せず原料回収も確認された。また、2-2-2 の結果から過剰の塩基を用いてもビスエノラートが形成されないことが示唆されていた。そこで、収率の改善を目指し脱プロトン化を促進させる目的で、カリウムヘキサメチルジシラジドの当量を 5.0 当量を増やし反応を試みた (Scheme 2.2.2)。



Scheme 2.2.2 5 当量の KHMDS を用いた酸化

18 に対し酸素雰囲気下、カリウムヘキサメチルジシラジドを 5 当量作用させたところ、2つの α 位が一挙に酸化されたビス過酸 **22** が得られた。その後、亜リン酸トリエチルにより過酸を還元しジオール **23** を単一の異性体で 2 工程、

79%の高収率で得た。更に、D体のアミノ酸を用いて **23** のエナンチオマーの合成も行い、キラル HPLC による解析を行なった (Fig. 2.2.1)。その結果、**23** は保持時間 9 分付近に、*ent*-**23** は 13 分付近にそれぞれピークが確認され、また重ね打ちした場合もそれぞれピークが確認できた。一方で、10 分付近に弱いピークがそれぞれ確認されたが、これは脱水体だと推測している。これにより、エナンチオ過剰率 99% *ee* と光学純度を保持していることを確認し、光学活性なジオール **23** の合成を達成した。



Chiral HPLC conditions:

Column: DAICEL IA 250 × 4.6 mm

Mobile phase: 2-Propanol

Flow rate: 0.4 mL/min

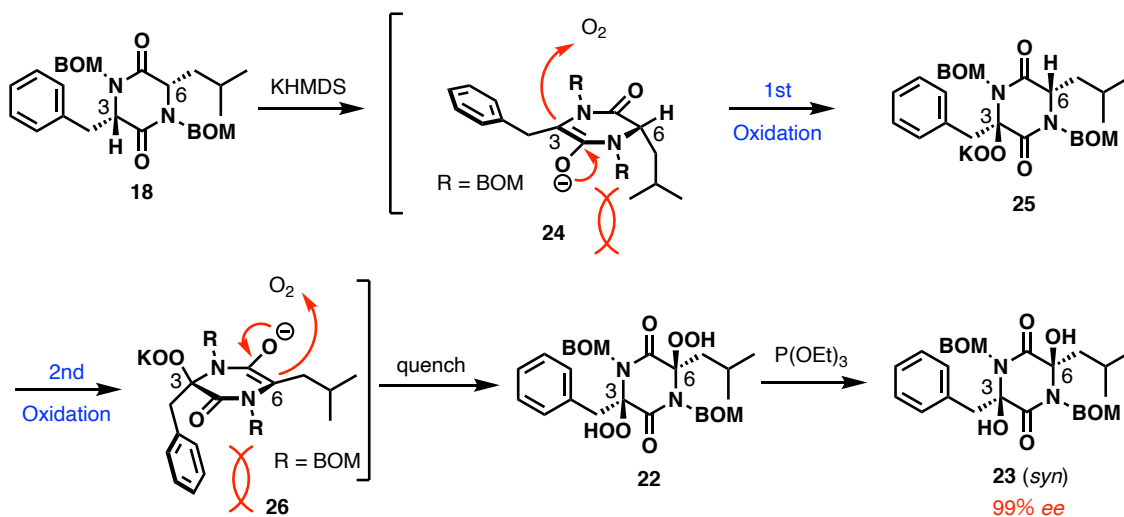
UV: 210 nm

Retention time: **23** = 8.9 min, *ent*-**23** = 12.7 min

Fig. 2.2.1 キラル HPLC を用いたジオール **23** のエナンチオ過剰率の確認

本反応の推定反応機構を以下に示す (Scheme 2.2.3)。まず DKP (**18**) の C3 位の脱プロトン化が位置選択的に進行しエノラート **24** を形成する。その後、**24** の

酸素に対する求核攻撃がイソブチル基の立体を避けるように進行しモノ過酸 **25** が生じる。この時、エノラートが解消され系中で生じた **25** の C6 位脱プロトン化が進行し、エノラート **26** が形成する。その **26** の求核攻撃がベンジル基の立体を避けるように進行しビス過酸 **22** を与えた後、**22** を還元することにより光学活性なジオール **23** が得られたと考えられる。

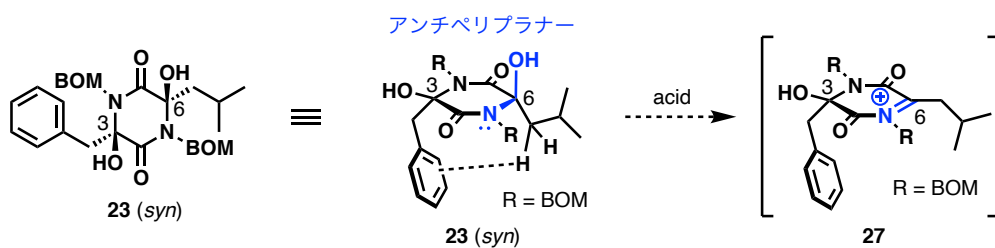


Scheme 2.2.3 立体選択的連続酸化反応の推定反応機構

これにより、光学活性なジオール **23** が得られたことから、次に2つの *N,O*-アセタール部分の分子構築を試みた。

2-2-4 C6 位選択的トランスアセタール化による分子構築

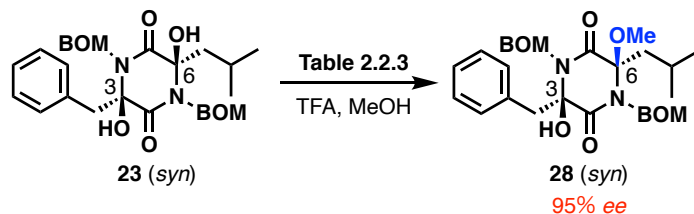
ジアトレートの 2 つの *N,O*-アセタール部分を構築する為には、位置選択的にジオール **23** の C6 位水酸基をメトキシ基に分子変換する必要がある。しかし、塩基を用いたメチルエーテル化によるメトキシ基の導入方法では、**23** は 2 つのヒドロキシ基を有している為、その制御は困難と予想された。そこで著者は、第 1 部の合成戦略で述べたように分子内 CH/ π 相互作用による折りたたみ型立体配座を利用した C6 位選択的トランスアセタール化によりメトキシ基の導入を試みた。本反応は、まずジオール **23** に対し酸を作用させることでイミニウムカチオンを形成させる。この時、C3 位ヒドロキシ基側と C6 位ヒドロキシ基側でイミニウムカチオンが形成されることが考えられる。しかし、特異な立体配座の為、C3 位ヒドロキシ基と N4 位の非共有電子対より C6 位ヒドロキシ基と N1 位の非共有電子対がアンチペリプラナーの配座を取りやすく優先的にイミニウムカチオン中間体 **27** が形成されると予想した。そこへメタノールを求核剤として作用させることで C6 位選択的にメトキシ基が導入可能と考えた。また、その求核攻撃はベンジル基の立体を避けるように立体選択的に進行すると期待した (Scheme 2.2.4)。



Scheme 2.2.4 C6 位選択的なイミニウムカチオンの形成

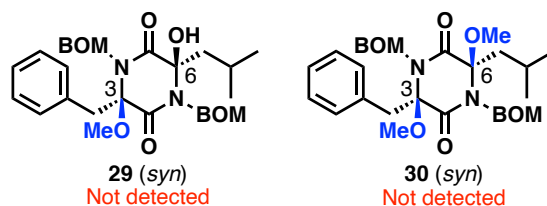
上記の戦略のもと、ジオール **23** に対し C6 位選択的なトランスアセタール化によるメトキシ基の導入を行なった。その検討を以下に示す (Table 2.2.3)。

Table 2.2.3 C6 位選択的トランスアセタール化の検討



Entry	TFA (eq.)	Temp.	Time	Result
1	0.1	0 °C to r.t.	7 days	28 ; 46%, SM; 37%
2	1.0	0 °C to r.t.	4 days	28 ; 46%, SM; 34%
3*	10%	0 °C to r.t.	4 days	28 ; 89%

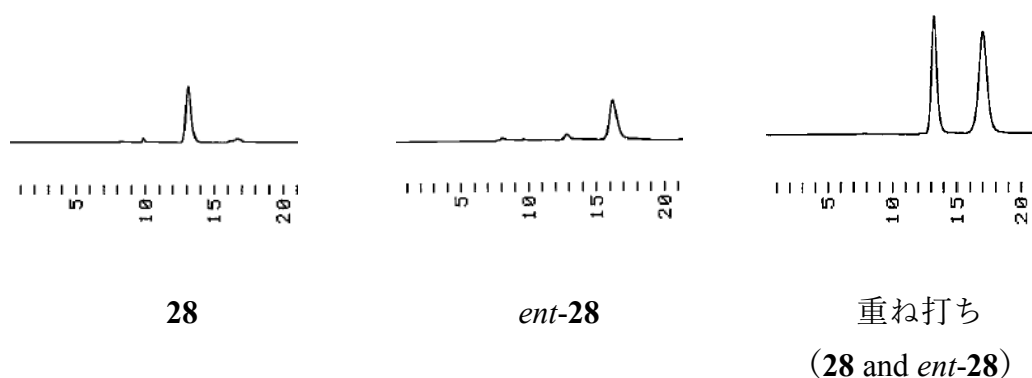
* 溶媒量の 10%



エントリー1では、メタノール溶媒中、酸としてトリフルオロ酢酸を触媒量用いて反応を行なったところ、反応速度は遅いものの目的物**28**を単一の異性体として46%の収率、37%の原料回収とともに得られた。そこでエントリー2、3では、反応速度の加速を目的にトリフルオロ酢酸の当量を1.0当量、溶媒量の10%用いて反応を行なったところ、それぞれ反応速度の加速が見られ溶媒量の10%用いた時、89%の高収率で**28**が得られた。尚、本反応は C3位にメトキシ基が導入された化合物**29**及び C3位、C6位の両方にメトキシ基が導入された化合物**30**が全く観測されないことから**23**は、C3位ヒドロキシ基の脱離に伴って生じるイミニウムカチオンを形成しないことが示唆された。

また、D 体のアミノ酸を用いて **28** のエナンチオマーの合成も行い、キラル HPLC による解析を行なった (Fig. 2.2.2)。その結果、**28** は保持時間 9 分付近に、*ent*-**28** は 13 分付近にそれぞれピークが確認され、また重ね打ちした場合もそれ

ぞれピークが確認できた。しかし、それぞれエナンチオマーのピークが若干観測され、面積比によりエナンチオ過剰率を算出したところ 95% ee であった。このことから、本反応は僅かにラセミ化が進行していることが示唆された。ラセミ化の推定反応機構としては、Table 2.2.3 の結果よりジカチオンは形成しないことが示唆されている為、C3 位がケトアミド経由でジケトピペラジンが開環することでラセミ化が進行している。



Chiral HPLC conditions:

Column: DAICEL IA 250 × 4.6 mm

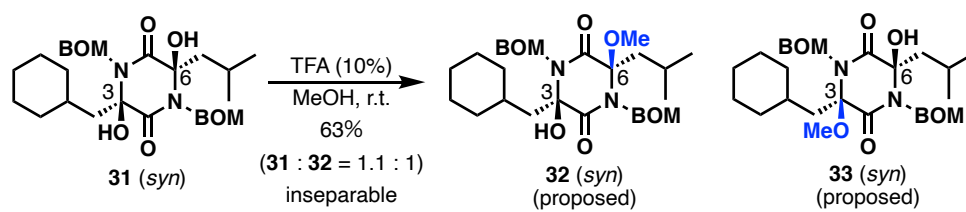
Mobile phase: CH₃CN

Flow rate: 0.4 mL/min

UV: 210 nm

Retention time: **28** = 13.2 min, *ent-28* = 16.7 min

更に、本反応においてフェニル基をシクロヘキシル基に変更した基質で試みた (Scheme 2.2.5)。その結果、メトキシ基が C3 位、C6 位にそれぞれ導入された位置異性体が 1.1 : 1 の比率で得られた。このことから、C6 位選択的トランスアセタール化の位置選択性は分子内 CH/π 相互作用が大きく影響していることが示唆された。



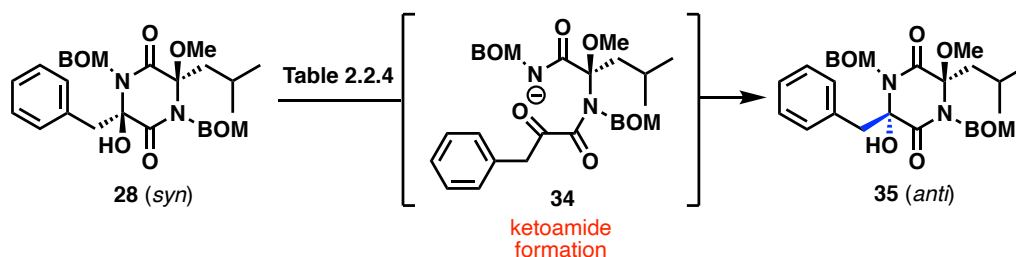
Scheme 2.2.5 シクロヘキシル体でのトランスアセタール化

これによりジアトレートルの2つの *N,O*-アセタール部分の分子変換は完了した為、次にアンチ-*N,O*-アセタールの構築について述べる。

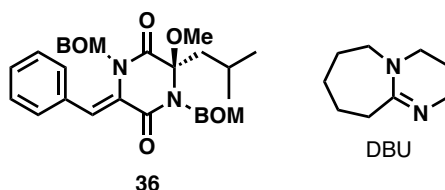
2-2-5 異性化による *anti-N,O*-アセタールの構築

2-1-4 で述べたように、DFT 計算により *syn-N,O*-アセタールより *anti-N,O*-アセタールの方が安定な立体配座であることが示唆された。このことから **28** に対し、塩基性条件に付すことでケトアミド経由の異性化を促し、熱力学的に安定な **35** へ収束させる検討を行なった (Table 2.2.4)。

Table 2.2.4 *anti-N,O*-アセタールへの異性化検討



Entry	Condition	Temp.	Result
1	DIPEA, THF	r.t.	No reaction
2	NaH, THF	0 °C to r.t.	Multispots
3	NaOH aq., MeCN	r.t.	Almost 36
4	DBU, THF	r.t.	73% (brsm 83%)



まずエントリー1 では、DIPEA を用いて異性化を試みたものの反応が進行しなかった。そこでエントリー2では、より塩基性度の高い水素化ナトリウムを用いたが反応系中が複雑化し、目的の **35** は得られなかった。エントリー3では、無機塩基として水酸化ナトリウム水溶液を用いたもの、異性化は進行せず脱水体 **36** が得られる結果となった。これは水酸化物イオンが嵩の低い塩基である為、

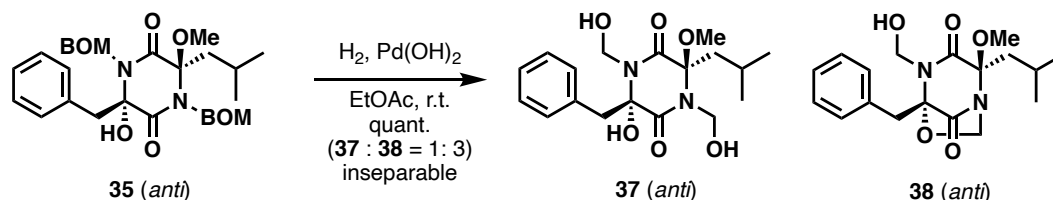
ベンジル位のプロトンが引き抜かれたことが原因だと考えられる。そこでエントリー4では、嵩の高い塩基として DBU を用いたところ、望みの異性化が進行し 73%の収率で目的物 **35** を得ることができた。

これにより *anti-N,O*-アセタールの構築を完了した為、残る工程は保護基の除去である。

2-2-6 ジアトレートルの全合成

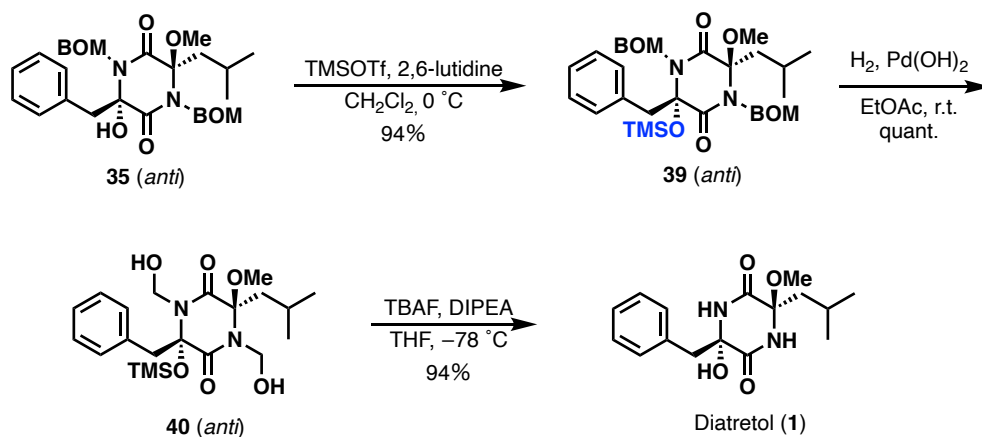
これまでにジアトレートルの構造的特徴である *anti-N,O*-アセタールの構築が完了した為、残る工程は BOM 基の除去である。2-2-1 で述べたようにジアトレートルは 2 つの *N,O*-アセタールを有している為、酸性及び塩基性条件において不安定であることが予想されるため、より温和な条件による脱保護が必要である。そこで、中性条件下で行えるパラジウム触媒を用いた水素添加反応にて脱保護を行なった。

先に合成した *anti-N,O*-アセタール **35** に対し、パールマン触媒を用いて水素添加反応を行なったところ、ヒドロキシメチル **37** とヒドロキシ基と生じたヒドロキシメチル基で環を形成した副生成物 **38** が分離困難な混合物として得られた (Scheme 2.2.6)。この副反応が起こる原因として、パラジウム触媒が酸触媒として働いた為と考えられた。そこで、この副反応を抑制する為、パラジウム触媒の検討や塩基の添加を試みたが思うような結果は得られなかった。この結果を受け、ヒドロキシ基を無保護での BOM 基の除去は困難だと考え **35** のヒドロキシ基を一度保護した後に、BOM 基の除去を行うことで全合成を目指した。



Scheme 2.2.6 BOM 基の除去

35 に対し TMS トリフラートを用いて第三級ヒドロキシ基の保護を試みたところ、94%の高収率で TMS エーテル **39** が得られた。その後、**39** に対しパールマン触媒を用いて水素添加反応を行なったところヒドロキシメチル **40** を定量的に得た。最後に、TBAF と DIPEA を用いた条件により TMS 基とヒドロキシメチル基を除去することができジアトレートル(**1**)の初の全合成を達成することができた (Scheme 2.2.7)。



Scheme 2.2.7 ジアトレオール (1) の初の全合成

第 3 部では天然物と合成品の各種機器データの比較について示す。また、ジアトレオール (1) のキラル HPLC による解析結果についても述べる。

第3部

機器データの比較

2-3-1 緒言

本部では、合成したジアトレオール (1) と天然物の各種機器データの比較について示す。尚、機器データは単離論文で報告されている値¹⁹⁾と培養し取得した天然物の再測定値について比較した。

2-3-2 ¹H NMR 及び ¹³C NMR の比較

以下に天然物と合成した 1 の ¹H NMR、¹³C NMR のチャート比較を示す (Fig. 2.3.1)、(Fig. 2.3.2)。

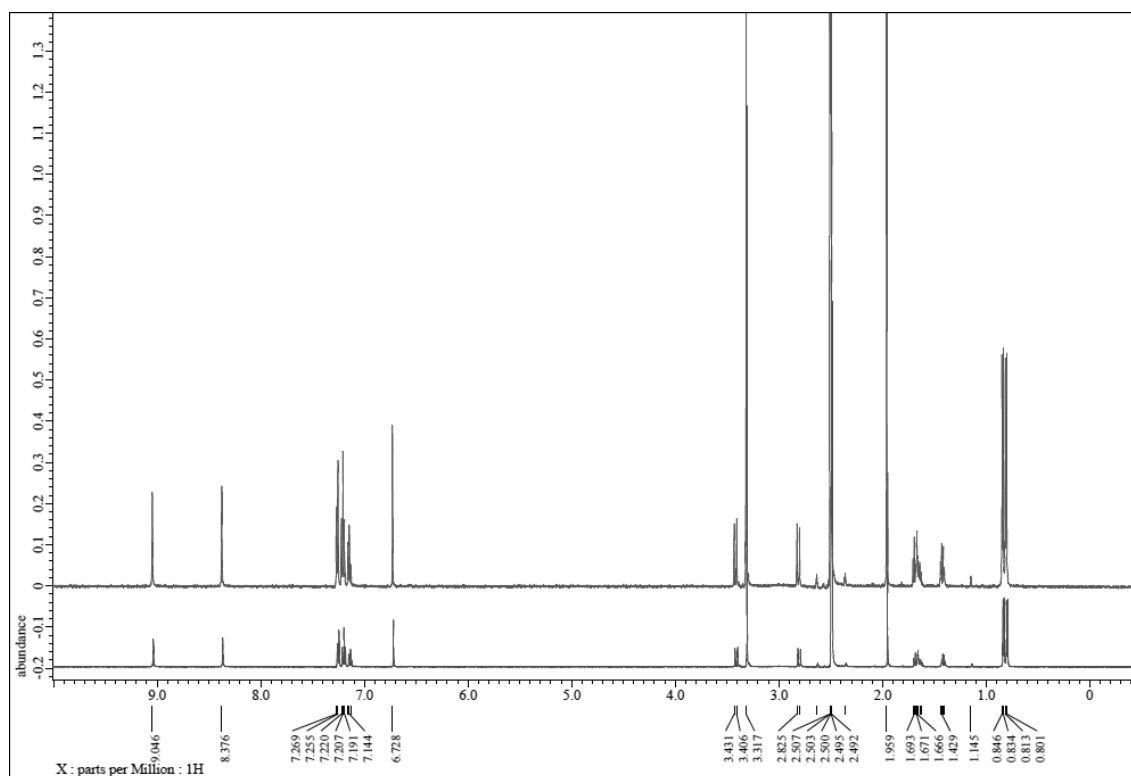


Fig. 2.3.1 天然物と合成した 1 の ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) データの比較 (下段 ; 天然物、上段 ; 合成品)

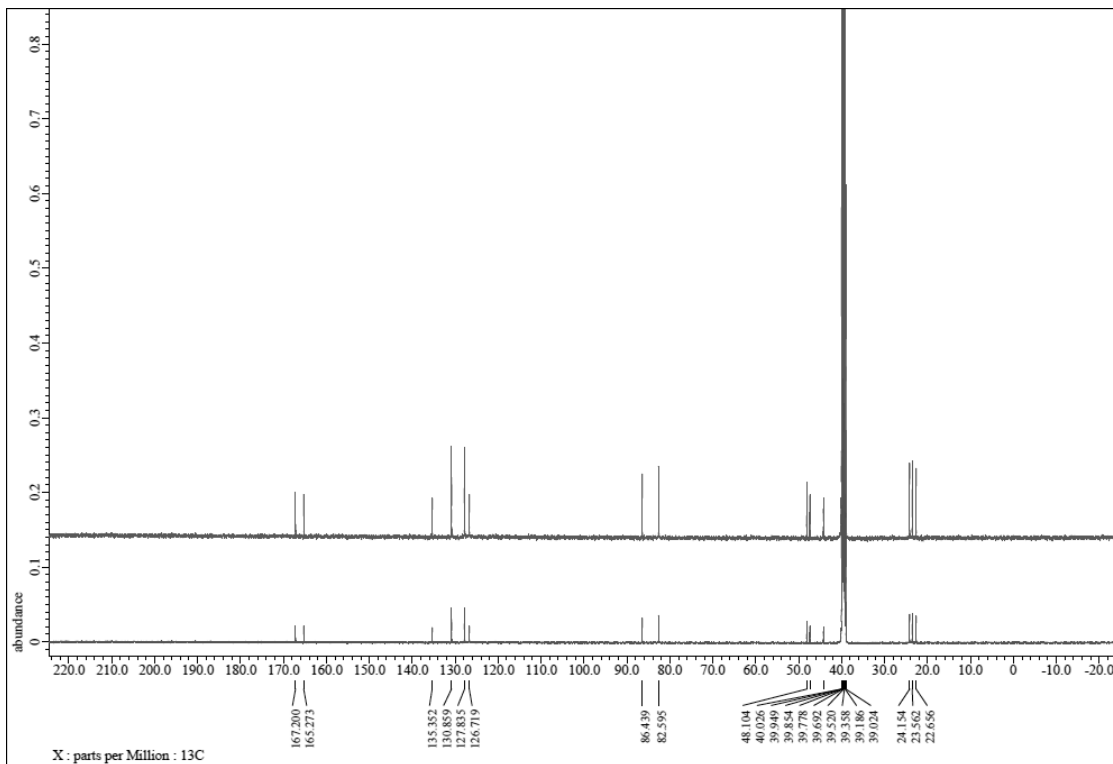


Fig. 2.3.2 天然物と合成した **1** の ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) データの比較
(下段 ; 天然物、上段 ; 合成品)

Fig. 2.3.1、**Fig. 2.3.2** に示したように、天然物と合成品 **1** の ^1H NMR 及び ^{13}C NMR のデータはよい一致を示した。

次に、天然物と合成した **1** の ^1H NMR、 ^{13}C NMR のケミカルシフトの数値比較を示す (**Table 2.3.1**)、(**Table 2.3.2**)。

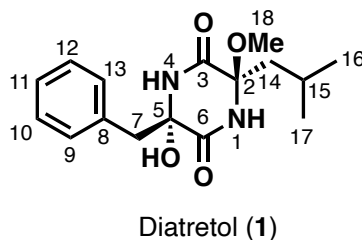


Fig. 2.3.3 ジアトレートール (**1**)の構造と位置番号

Table 2.3.1 ジアトレトール (1)の ^1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm)の比較*

Position	Reported ^a	Synthetic ^b	$\Delta\delta$ ppm**
	δ (ppm)	δ (ppm)	
1	8.38	8.38	0
4	9.05	9.05	0
7a	3.42	3.42	0
7b	2.82	2.82	0
9	7.27	7.27	0
10	7.21	7.22	-0.01
11	7.18	7.18	0
12	7.21	7.22	-0.01
13	7.27	7.27	0
14a	1.67	1.67	0
14b	1.43	1.42	0.01
15	1.67	1.67	0
16	0.85	0.85	0
17	0.81	0.80	0.01
18	1.97	1.96	0.01
5-OH	6.73	6.73	0

^a Exp. 250 MHz, DMSO- d_6

^b Exp. 500 MHz, DMSO- d_6

* Reference is 2.50 ppm (DMSO- d_6)

** $\Delta\delta$ ppm = ppm (natural DiatretoI – synthetic DiatretoI)

Table 2.3.2 ジアトレトール (1)の ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ (ppm)の比較*

Position	Reported ^a	Synthetic ^b	$\Delta\delta$ ppm**
	δ (ppm)	δ (ppm)	
2	86.3	86.3	0
3	165.2	165.2	0
5	82.5	82.5	0
6	167.1	167.1	0
7	44.2	44.2	0
8	135.3	135.3	0
9	130.8	130.8	0
10	127.7	127.7	0
11	126.6	126.6	0
12	127.7	127.6	0.01
13	130.8	130.8	0
14	47.3	47.3	0
15	22.6	22.6	0
16	24.1	24.1	0
17	23.5	23.5	0
18	48.0	48.0	0

^a Exp. 62.9 MHz, DMSO- d_6

^b Exp. 125 MHz, DMSO- d_6

* Reference is 39.52 ppm (DMSO- d_6)

** $\Delta\delta$ ppm = ppm (natural DiatretoI – synthetic DiatretoI)

Table 2.3.1、**Table 2.3.2** に示したように、天然物と合成品 **1** の ^1H NMR、 ^{13}C NMR のケミカルシフトの数値も、よい一致を示した。

2-3-3 その他機器データの比較

以下に NMR 以外の機器データの比較を示す。

● 比旋光度

合成したジアトロール (**1**) の比旋光度を測定すると、文献値と異なる値を示した。

➤ 文献値 ; $[\alpha]_{D}^{25} = +42.0^{\circ}$ ($c = 0.10$, MeOH)

➤ 合成品 ; $[\alpha]_{D}^{24} = +7.4^{\circ}$ ($c = 0.10$, MeOH)

そこで、こちらも自身で培養し取得した天然物の再測定を行ったところ、以下の値を示し、合成品と完全に一致した。

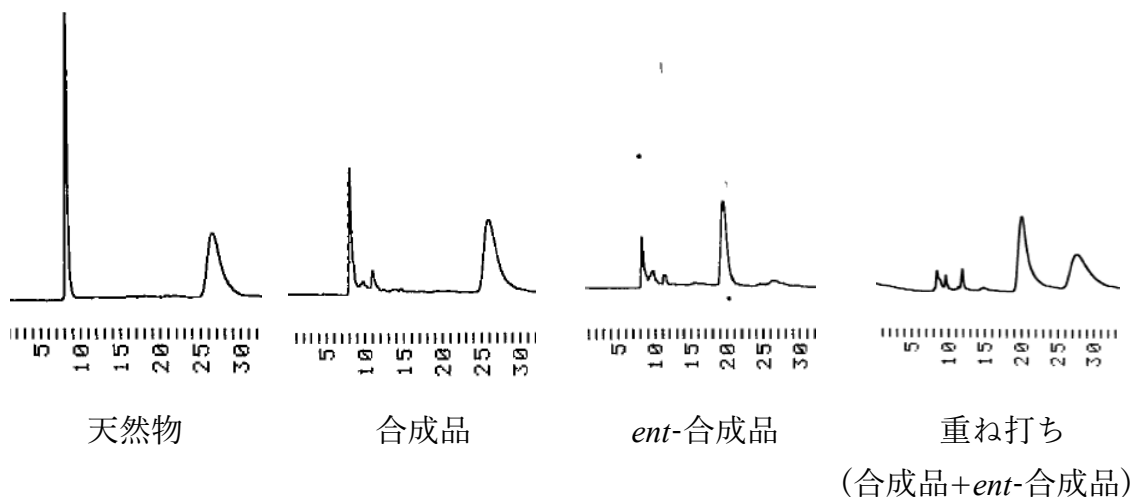
➤ 再測定 ; $[\alpha]_{D}^{25} = +7.8^{\circ}$ ($c = 0.10$, MeOH)

また、**1** のエナンチオマーを合成し測定すると、逆の旋光度を示した。

➤ *ent*-合成品 ; $[\alpha]_{D}^{26} = -7.6^{\circ}$ ($c = 0.10$, MeOH)

このような結果を受け、キラル HPLC の比較も行った (**Fig. 2.3.4**)。

● キラル HPLC の比較



Chiral HPLC conditions:

Column: DAICEL IA 250 × 4.6 mm

Mobile phase: CH₃CN

Flow rate: 0.4 mL/min

UV: 254 nm

Retention time: 天然物 = 26.4 min, 合成品 = 26.0 min, *ent*-合成品 = 19.4 min

Fig. 2.3.4 キラル HPLC による天然物と合成品の比較

Fig. 2.3.4 に示すように、天然物と合成品はいずれも保持時間 26 分付近にピークが確認され、両化合物は同一化合物であることが決定できた。また、エナンチオマーは保持時間 19 分付近にピークが確認することができ、面積比によりエナンチオ過剰率を算出したところ 95% *ee* と光学純度を保持していることを証明した。この結果より比旋光度の値は、文献値より自身で測定した値の方が正しいものと考えている。比旋光度が異なる値を示した原因として、単離報告を行なった際のサンプルに比旋光度に大きな影響を与える不純物が混入していた可能性が示唆される。

● 融点

また、**1** の融点も測定した。

報告値；205 °C

天然物；205 °C

合成品；204 °C

天然物／合成品混合物；205 °C

このように融点も天然物と合成品の間でよい一致を示した。

以上のように各種機器データを比較し、天然物と合成品 **1** がいずれの機器データとも一致したことから、ジアトロール (**1**) の初の不斉全合成を出発物質から 9 工程、総収率 30% で達成したことが証明された。またその絶対立体配置もキラル HPLC により (3*S*, 6*R*) と決定することができた。

第4部

類縁体レピスタミド類の全合成

2-4-1 緒言

第4部ではジアトレトール (**1**)の類縁天然物であるレピスタミド類 (**2-4**)の全合成について述べる。序論で述べた通り、**2-4**の構造的特徴として**1**と同様フェニルアラニンとロイシンを含むジケトピペラジン骨格に2つの *N,O*-アセタールを有しており、ベンジル部位とイソブチル部位が *syn* 配置 (*syn-N,O*-アセタール)を取っていることが挙げられる (**Fig. 2.4.1**)。即ち**2-4**は、これまで述べてきた**1**の確立した全合成経路を利用し、異性化を介さない全合成中間体から効率的に合成可能であると考え合成に着手した。

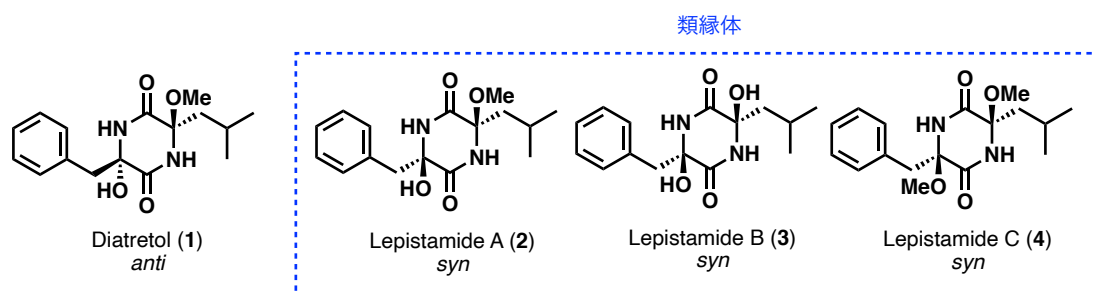
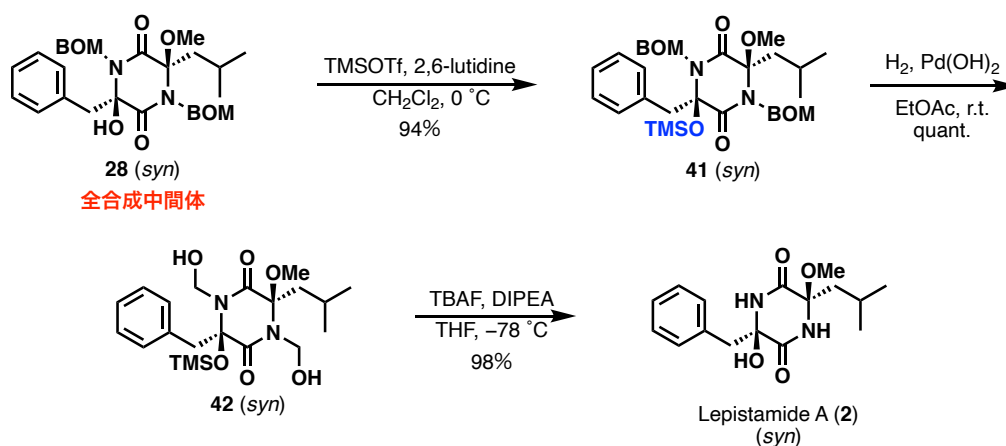


Fig. 2.4.1 ジアトレトール (**1**)とレピスタミド類 (**2-4**)の化学構造

2-4-2 レピスタミド A の全合成

まず、ジアトレートル (1) のジアステレオマーの関係にあるレピスタミド A (2) の合成について述べる。

先に合成した全合成中間体 **28** に対し TMS トリフラートを用いて第三級ヒドロキシ基を保護した後、パールマン触媒を用いた水素添加反応によりヒドロキシメチル **42** へと導いた。最後に、TBAF と DIPEA を用いた条件により TMS 基とヒドロキシメチル基を除去し、**2** の初となる全合成を出発物質から全 8 工程、総収率 42% で達成した (Scheme 2.4.1)。



Scheme 2.4.1 レピスタミド A の初の全合成

2-4-3 ^1H NMR 及び ^{13}C NMR の比較

以下に天然物と合成した **2** の ^1H NMR、 ^{13}C NMR のケミカルシフトの数値比較を示す (Table 2.4.1)、(Table 2.4.2)。

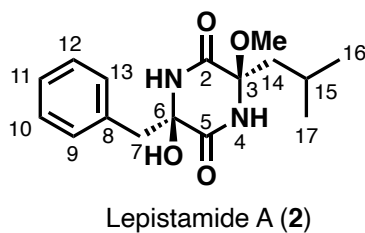


Fig. 2.4.1 レピスタミド A (**2**)の構造と位置番号

Table 2.4.1 レピスタミド A (2)の ^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm)の比較*

Position	Reported ^a	Synthetic ^b	$\Delta\delta$ ppm**
	δ (ppm)	δ (ppm)	
1	8.40	8.40	0
4	9.01	9.01	0
7a	3.41	3.41	0
7b	2.79	2.79	0
9	7.16–7.24	7.16–7.24	0
10	7.16–7.24	7.16–7.24	0
11	7.16–7.24	7.16–7.24	0
12	7.16–7.24	7.16–7.24	0
13	7.16–7.24	7.16–7.24	0
14a	1.35	1.35	0
14b	1.12	1.12	0
15	0.56	0.56	0
16	0.41	0.41	0
17	0.29	0.29	0
3-OMe	3.06	3.06	0
6-OH	6.80	6.80	0

^a Exp. 600 MHz, DMSO- d_6

^b Exp. 500 MHz, DMSO- d_6

* Reference is 2.50 ppm (DMSO- d_6)

** $\Delta\delta$ ppm = ppm (reported Lepistamide A – synthetic Lepistamide A)

Table 2.4.2 レピスタミド A (**2**)の ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ (ppm)の比較*

Position	Reported ^a	Synthetic ^b	$\Delta\delta$ ppm**
	δ (ppm)	δ (ppm)	
2	165.2	165.2	0
3	86.8	86.8	0
5	167.5	167.5	0
6	82.5	82.5	0
7	44.4	44.4	0
8	135.1	135.1	0
9	130.6	130.6	0
10	127.9	127.9	0
11	126.6	126.6	0
12	127.9	127.9	0
13	130.6	130.6	0
14	46.1	46.1	0
15	22.4	22.4	0
16	24.1	24.1	0
17	23.3	23.3	0
3-OMe	50.3	50.3	0

^a Exp. 150 MHz, DMSO- d_6

^b Exp. 125 MHz, DMSO- d_6

* Reference is 39.52 ppm (DMSO- d_6)

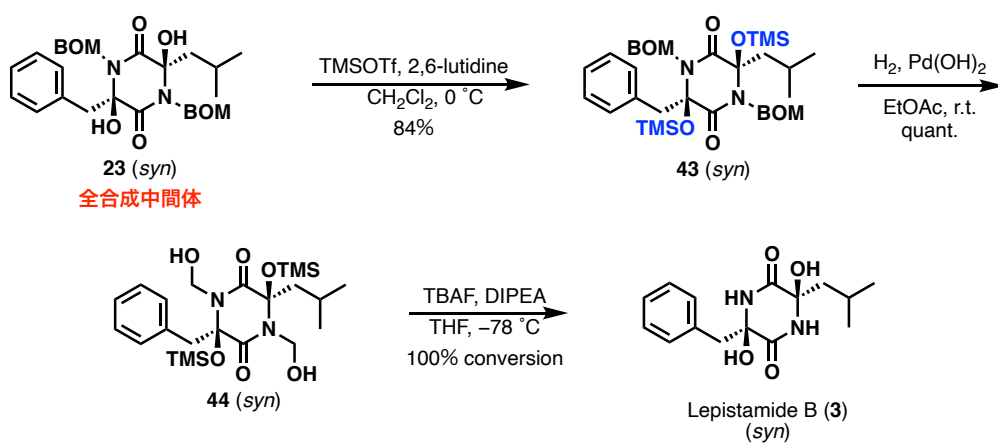
** $\Delta\delta$ ppm = ppm (reported Lepistamide A – synthetic Lepistamide A)

Table 2.4.1、**Table 2.4.2** に示したように、天然物と合成品 **2** の ^1H NMR、 ^{13}C NMR のケミカルシフトの数値は、よい一致を示した。このことから **2** の全合成を確認した。

2-4-4 レピスタミド B の全合成

続いて、2つの *syn-N,O*-ヘミアセタール構造を有すレピスタミド B (**3**)の全合成について述べる。

全合成中間体 **23** の2つのヒドロキシ基を TMS 基で保護した後、これまでと同様の脱保護条件に付すことで **3** へと導いた (**Scheme 2.4.2**)。しかし、望みの天然物 **3** の生成を $^1\text{H NMR}$ で確認することはできたものの、種々精製条件を検討したが **3** の不安定さが原因で単離には至らなかった。



Scheme 2.4.2 レピスタミド B (**3**)の全合成

2-4-5 ^1H NMR の比較

レピスタミド B (3) は、2-4-4 で述べたように化合物が不安定であることから単離には至らなかった。その為、 ^1H NMR のみのケミカルシフトの数値比較を示す (Table 2.4.3)。

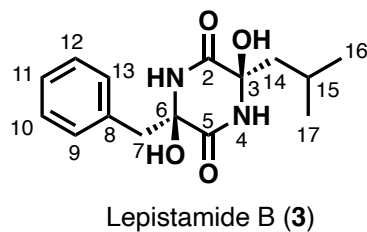


Fig. 2.4.2 レピスタミド B (3) の構造と位置番号

Table 2.4.3 レピスタミド B (**3**)の ^1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm)の比較*

Position	Reported ^a	Synthetic ^b	$\Delta\delta$ ppm**
	δ (ppm)	δ (ppm)	
1	8.44	8.44	0
4	8.74	8.74	0
7a	3.34	covered by H ₂ O	-
7b	2.74	2.74	0
9	7.15–7.25	7.15–7.25	0
10	7.15–7.25	7.15–7.25	0
11	7.15–7.25	7.15–7.25	0
12	7.15–7.25	7.15–7.25	0
13	7.15–7.25	7.15–7.25	0
14a	1.55	1.55	0
14b	1.15	1.15	0
15	0.58	0.58	0
16	0.40	0.42	-0.02
17	0.22	0.24	-0.02
3-OH	5.89	5.90	-0.01
6-OH	6.36	6.36	0

^a Exp. 600 MHz, DMSO- d_6

^b Exp. 500 MHz, DMSO- d_6

* Reference is 2.50 ppm (DMSO- d_6)

** $\Delta\delta$ ppm = ppm (reported Lepistamide B – synthetic Lepistamide B)

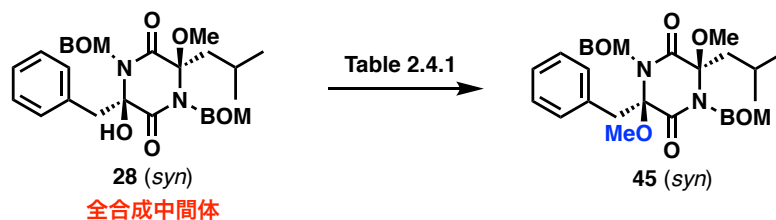
Table 2.4.3 に示したように、天然物と合成品 **3** の ^1H NMR のケミカルシフトの数値は、一部水とピークが被ってしまったがその他はよい一致を示した。

2-4-6 レピスタミド C の全合成

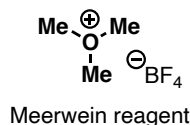
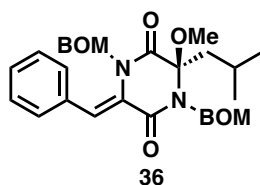
最後に、*syn-N,O*-アセタール部分 2 つがメトキシ基を有しているレピスタミド C (**4**) の全合成について述べる。

2-2-4 で述べたが、酸性条件下での C6 位選択的トランスアセタール化による分子変換では、C3 位にメトキシ基が導入された化合物は全く観測されなかった。このことから、イミニウムカチオンを介したメトキシ基の導入は困難だと考えられる。そこで、全合成中間体 **28** に対し第三級ヒドロキシ基をメチルエーテル化により C3 位のメトキシ基の導入を試みることにした。以下にその検討結果を示す (Table 2.4.4)。

Table 2.4.4 メチルエーテル化の検討

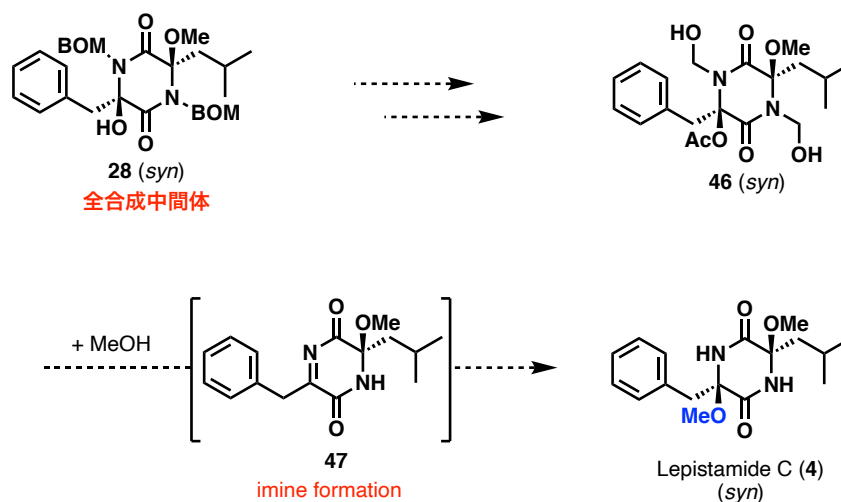


Entry	Condition	Temp.	Result
1	Meerwein reagent, 4Å MS, CH ₂ Cl ₂	0 °C to r.t.	No reaction
2	MeOTf, 2,6-lutidine, CH ₂ Cl ₂	0 °C to r.t.	No reaction
3	Ag ₂ O, MeI	r.t.	Multispots
4	DBU, MeI, THF	0 °C to r.t.	No reaction
5	NaH, MeI, THF	0 °C to r.t.	45 ; 20%, 36 ; 10%



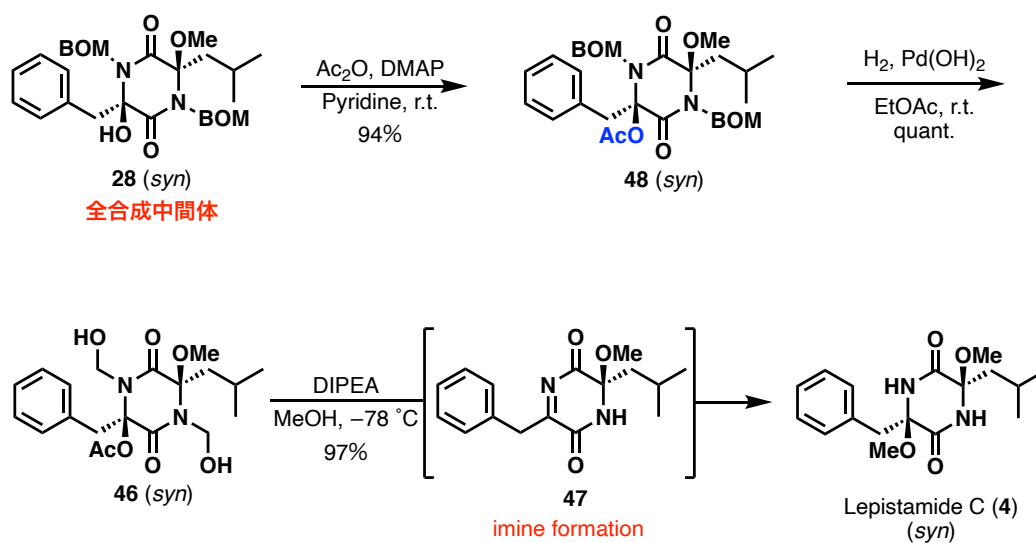
エントリー1と2では、メチル化剤としてメーヤワイン試薬とやメチルトリフラートをを用いてメチルエーテル化を試みたがまったく反応は進行しなかった。エントリー3では、酸化銀とヨウ化メチルを用いて反応を行ったが複雑な混合物を与える結果となった。そこで、エントリー4と5では、塩基を用いたメチルエーテル化を試みた。DBUを用いたときは反応が進行しなかったものの水素化ナトリウムを用いたときは、低収率ながら目的物 **45** を得ることができた。しかし、反応温度や当量を検討したが収率改善には至らなかった。

このように **28** に対してのメチルエーテル化は、満足いく結果が得られなかったことから新たな合成戦略による C3 位メトキシ基の導入を試みることにした。まず **28** の第三級アルコールを脱離能の高いアセトキシ基へと変換後、保護しヒドロキシメチル基を除去する際に系中でイミンを形成させる。その後、生じたイミンにメタノールを付加させることでメトキシ基を導入し **4** が合成可能と考えた。また、メタノール付加はイソブチル基の立体を避けるように立体選択的に進行すると期待した (Scheme 2.4.3)。



Scheme 2.4.3 イミンを介したメトキシの導入

28 に対し、ピリジン溶媒中無水酢酸を用いて第三級ヒドロキシ基のアセチル化を試みたところ 94%の高収率でアセチル体 48 を得た。続いてパールマン触媒を用いた水素添加反応によりヒドロキシメチル 46 を定量的に合成した。最後にメタノール溶媒中、DIPEA を作用させたところ望み通りイミン経由で反応が進行し 4 を高収率、高立体選択的に合成した。これにより 4 の初となる全合成を出発物質から全 8 工程、総収率 42%で達成した (Scheme 2.4.4)。



Scheme 2.4.4 レピスタミド C (4)の全合成

2-4-7 ^1H NMR 及び ^{13}C NMR の比較

以下に天然物と合成した **4** の ^1H NMR、 ^{13}C NMR のケミカルシフトの数値比較を示す (Table 2.4.5)、(Table 2.4.6)。

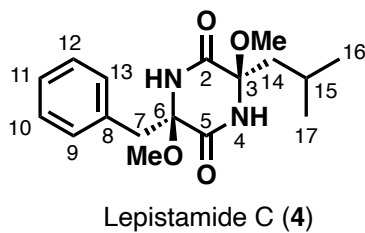


Fig. 2.4.3 レピスタミド C (**4**)の構造と位置番号

Table 2.4.5 レピスタミド C (4)の ^1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm)の比較*

Position	Reported ^a	Synthetic ^b	$\Delta\delta$ ppm**
	δ (ppm)	δ (ppm)	
1	8.74	8.75	-0.01
4	9.00	9.01	-0.01
7a	3.27	3.27	0
7b	2.83	2.83	0
9	7.17-7.25	7.17-7.25	0
10	7.17-7.25	7.17-7.25	0
11	7.17-7.25	7.17-7.25	0
12	7.17-7.25	7.17-7.25	0
13	7.17-7.25	7.17-7.25	0
14a	0.89	0.89	0
14b	0.76	0.76	0
15	1.03	1.03	0
16	0.49	0.50	-0.01
17	0.40	0.40	0
3-OMe	3.05	3.05	0
6-OMe	3.19	3.20	-0.01

^a Exp. 600 MHz, DMSO- d_6

^b Exp. 500 MHz, DMSO- d_6

* Reference is 2.50 ppm (DMSO- d_6)

** $\Delta\delta$ ppm = ppm (reported Lepistamide C – synthetic Lepistamide C)

Table 2.4.6 レピスタミド C (**4**)の ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ (ppm)の比較*

Position	Reported	Synthetic	$\Delta\delta$ ppm**
	δ (ppm)	δ (ppm)	
2	165.8	165.8	0
3	86.3	86.2	0.01
5	164.9	164.9	0
6	87.6	87.6	0
7	43.2	43.2	0
8	134.2	134.2	0
9	130.8	130.8	0
10	128.1	128.1	0
11	127.0	127.0	0
12	128.1	128.0	0.01
13	130.8	130.8	0
14	45.7	45.7	0
15	22.2	22.2	0
16	24.1	24.1	0
17	23.7	23.7	0
3-OMe	50.4	50.4	0
6-OMe	50.5	50.5	0

^a Exp. 150 MHz, DMSO- d_6

^b Exp. 125 MHz, DMSO- d_6

* Reference is 39.52 ppm (DMSO- d_6)

** $\Delta\delta$ ppm = ppm (reported Lepistamide C – synthetic Lepistamide C)

Table 2.4.5、**Table 2.4.6** に示したように、天然物と合成品 **4** の ^1H NMR、 ^{13}C NMR のケミカルシフトの数値も、よい一致を示した。このことから **4** の全合成を確認した。

以上、*syn-N,O*-アセタールを有するレピスタミド類 3 種の全合成を達成した。これにより、ジケトピペラジンの *anti-N,O*-アセタール及び *syn-N,O*-アセタールをそれぞれ効率的に作り分け可能な合成法を確立した³⁷⁾。

第5部

アミノ酸部位を変換した誘導体合成

2-5-1 天然物の構造活性相関と誘導体の合成戦略

1-7-1 で示したジアトレトール (1) とレピスタミド類 (2-4) 及び類縁天然物の *in vitro* における抗マラリア活性の概要を Fig. 2.5.1 に示す。1 とその類縁天然物の活性比較から、ベンジル部位とイソブチル部位が *syn* 配置を取っている 2-4 はほとんど活性を示さなかったことから *anti* 配置が活性に大きく影響を与えることがわかる。また、 sp^2 炭素をもち平面性を有するメガスポリジン (49) とアルボノルシン (50) や *N,O*-アセタールを有さない DKP 類 (51、52) は活性を示さなかった。これらの情報から *N,O*-アセタールの有無が活性発現に重要であることが示唆された。

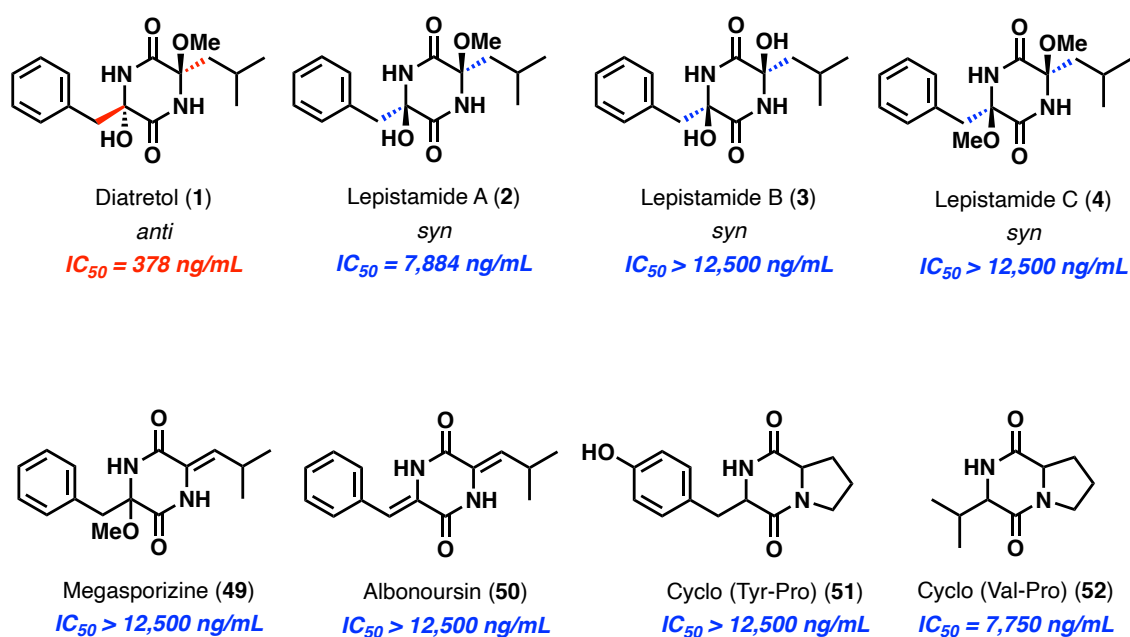


Fig. 2.5.1 天然物及び類縁体の構造と抗マラリア活性

上述したように、天然物と類縁体から得られた構造活性相関の情報をより詳細に解明するために、まずは半合成では導くことのできないアミノ酸部位を種々変換したアンチ-*N,O*-アセタールを有する誘導体の合成に着手した。

2-5-2 フェニルアラニン部位を変換した誘導体の設計

確立した全合成経路を利用しフェニルアラニン部位を変換した誘導体合成を指向し、以下に示す誘導体を設計した (Fig. 2.5.2)。芳香環上のパラ位に電子供与基としてヒドロキシ基やメトキシ基を有するもの、電子吸引基としてニトロ基やフルオロ基を有したものを選択した。また、ピリジン環やシクロヘキシル基なども選択した。これにより、芳香環の電子密度が変わり 2-1-3 で述べた分子内 CH/ π 相互作用の関与に影響を与え活性にも変化が出る可能性にも期待した。

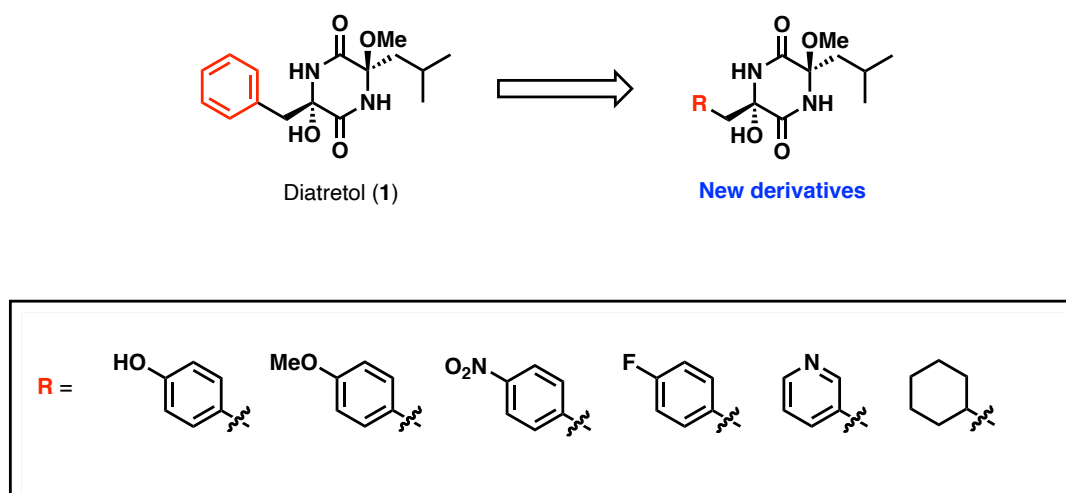
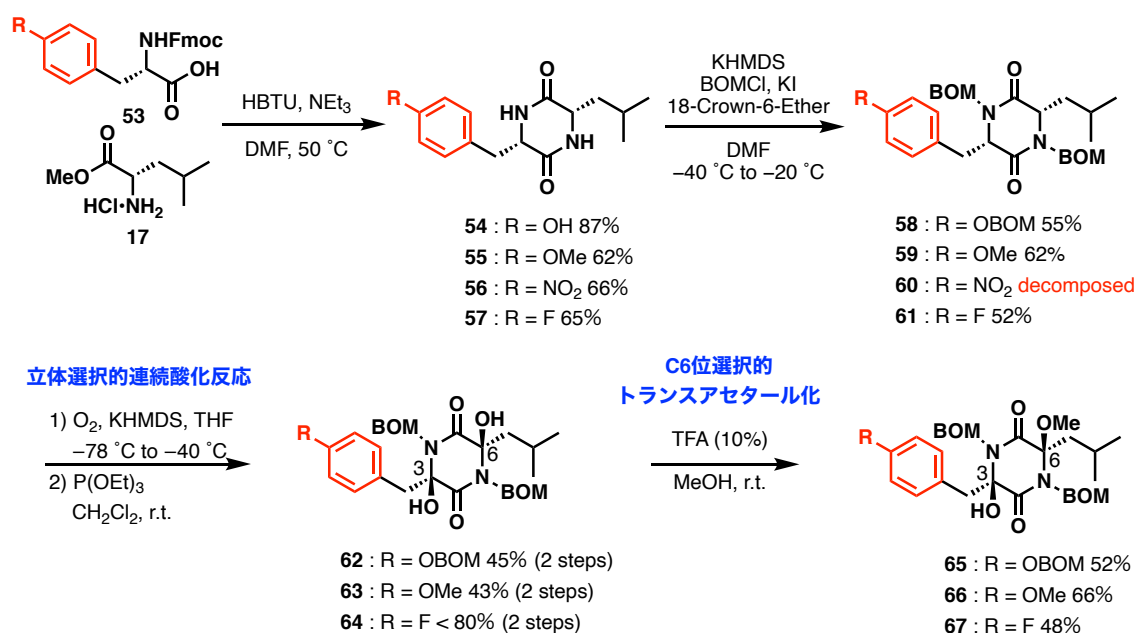


Fig. 2.5.2 フェニルアラニン部位を変換した誘導体の設計

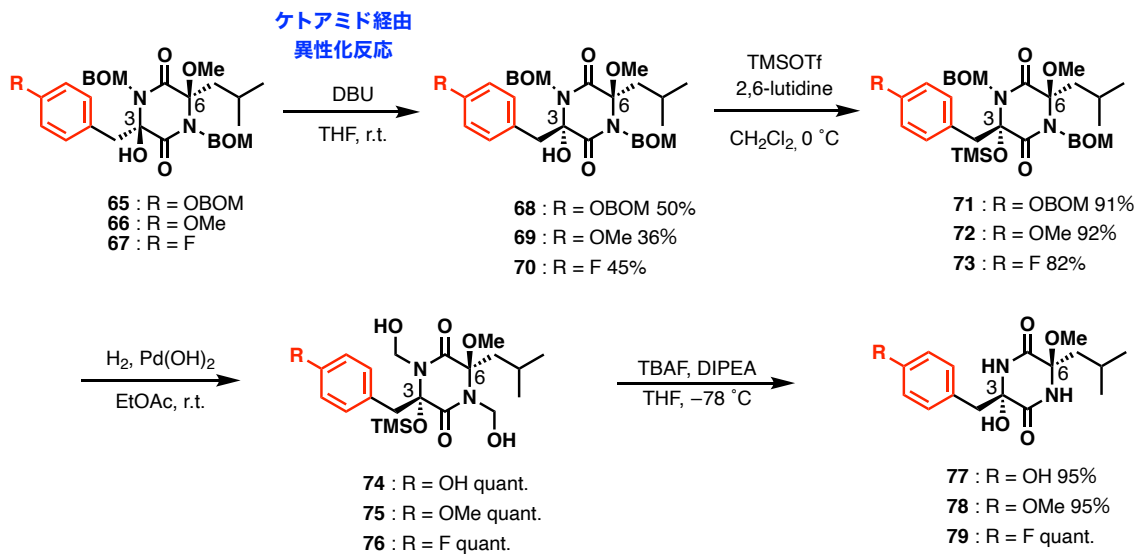
2-5-3 フェニルアラニン部位を変換した誘導体の合成

出発物質のアミノ酸を種々変換しワンポットでジケトピペラジ骨格をそれぞれ構築した (**54–57**)。続いて BOM 基で保護した後、立体選択的酸化反応及び C6 位選択的トランスアセタール化により **65–67** を合成した (**Scheme 2.5.1**)。しかし、ニトロ基を有するジケトピペラジ **56** は、強塩基性条件において基質が持たず分解してしまい目的物を得ることはできなかった。



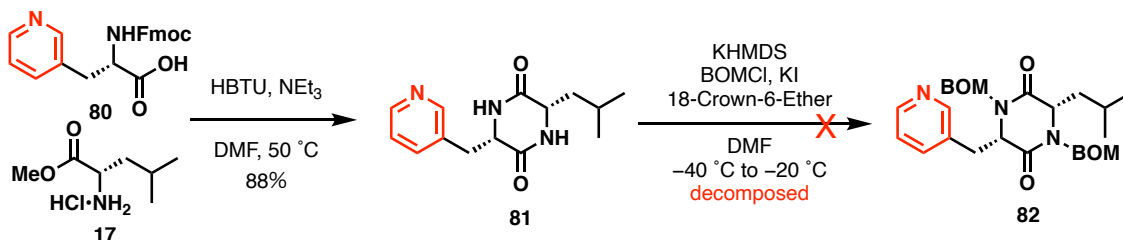
Scheme 2.5.1 シン-*N,O*-アセタール **65–67** の合成

得られた **65–67** に対し DBU を用いたケトアミド経由の異性化を行なった後、第三級ヒドロキシ基を TMS 基で保護し **71–73** を合成した。次に、パールマン触媒を用いた水素添加反応によりヒドロキメチル **74–76** へと導き、最後に TMS 基とヒドロキメチル基を除去し目的の新規誘導体 **77–79** を高収率で合成した (**Scheme 2.5.2**)。



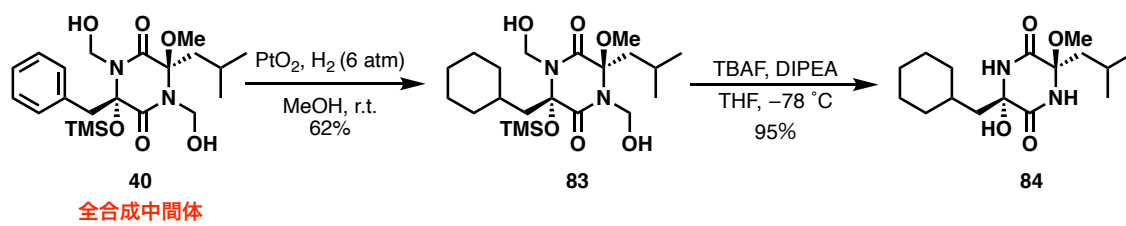
Scheme 2.5.2 フェニルアラニンを変換した新規誘導体の合成

この他、ピリジン環を有する誘導体の合成では、ジケトピペラジン **81** は調製できたものの強塩基性条件に基質が持たず分解してしまい目的物 **82** は得ることができなかった (Scheme 2.5.3)。



Scheme 2.5.3 ピリジン環を有する誘導体の合成

また、シクロヘキシル基を有する誘導体の合成に着手した。全合成中間体である **40** に対し、アダムス触媒を用いた水素添加反応により芳香環を還元しヒドロキシメチル **83** へと導いた。最後に TMS 基とヒドロキシメチル基を除去し目的のシクロヘキシル誘導体 **84** を合成した。



Scheme 2.5.4 シクロヘキシル基を有する誘導体の合成

2-5-4 *In vitro* 試験における抗マラリア活性

合成したジアトレートル (1) のフェニルアラニン部位を変換した誘導体 (Fig. 2.5.3) に対する *in vitro* における抗マラリア活性 (K1; chloroquine 耐性株) を評価した (Table 2.5.1)。

Table 2.5.1 *In vitro* における抗マラリア活性

Compound	IC ₅₀ (ng/mL)	
	Antimalarial activity K1	Cytotoxicity MRC-5
Diatretol (1)	378	85,830
77	>12,500	> 25,000
78	>12,500	19,640
76	2469	12,749
79	575	> 25,000
83	409	10,652
84	362	> 25,000

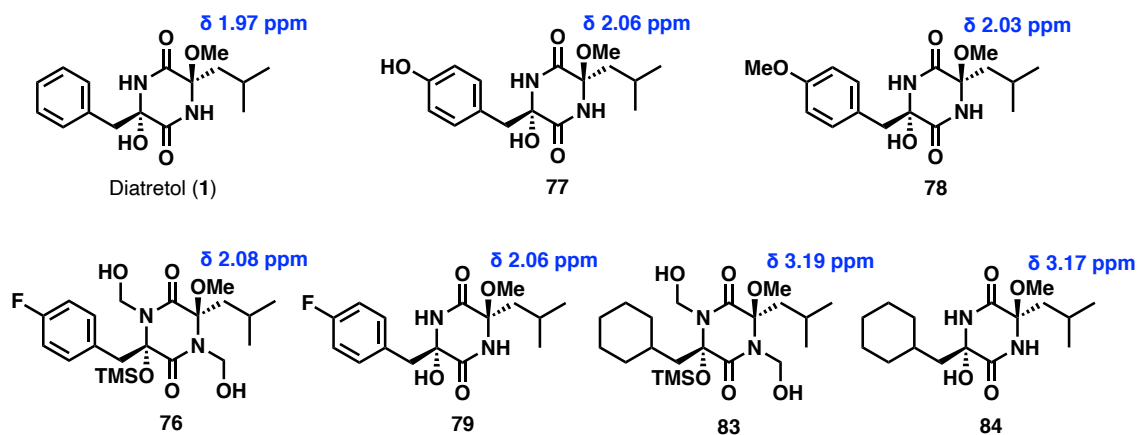


Fig. 2.5.3 フェニルアラニン部位を変換した誘導体の構造

芳香環上のパラ位に電子供与基であるヒドロキシ基とメトキシ基を有した誘導体 **77**、**78** は、**1** と比べ大幅に活性が低下した。一方で、電子吸引基であるフルオロ基を有した誘導体 **79** 及びシクロヘキシル誘導体 **83**、**84** は **1** と同程度の活性を示す結果となった。

また、合成した誘導体のメトキシ基の $^1\text{H NMR}$ の化学シフト値を示した。電子供与基を有した誘導体 **77**、**78** 及び電子吸引基を有した誘導体 **79** は、いずれも 2 ppm 付近に観測された。このことから、芳香環上のパラ位の置換基は CH/π 相互作用にそれほど影響を与えず、活性にも関与が低いことが示唆された。

これらの結果から、活性発現にフェニルアラニン部位は比較的自由度が低く、フェニル基やシクロヘキシル基程度の嵩高さの置換基が限界であると考えられる。

2-5-5 ロイシン部位を変換した誘導体の設計

続いて、ロイシン部位を変換した誘導体合成を指向し、以下に示す誘導体を設計した (Fig. 2.5.4)。炭素鎖の異なるメチル (Ala)、*n*-プロピル、*n*-ブチル及び分岐鎖アミノ酸として *i*-プロピル (Val)、*s*-ブチル (Ile) を選択し合成に着手した。

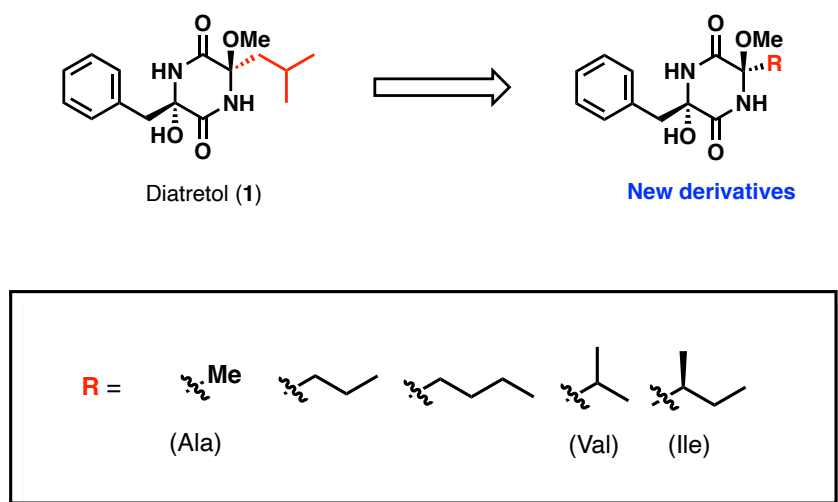
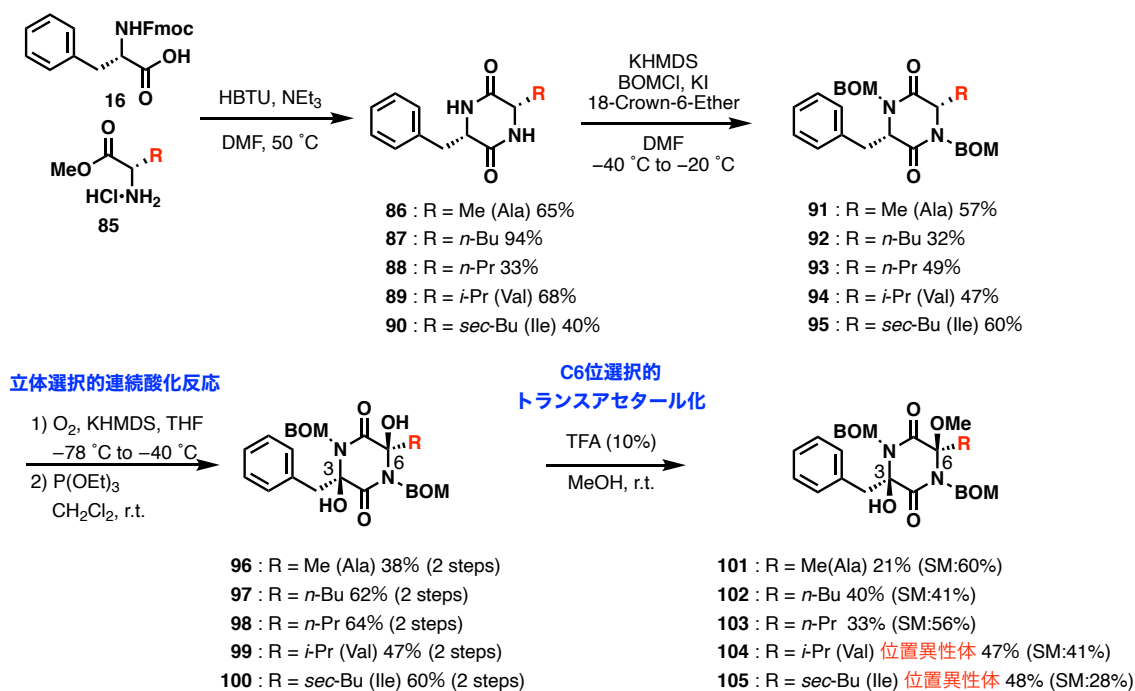


Fig. 2.5.4 ロイシン部位を変換した誘導体の設計

2-5-6 ロイシン部位を変換した誘導体の合成

出発物質のアミノ酸を種々変換しワンポットでジケトピペラジ骨格をそれぞれ構築した (**86–90**)。続いて BOM 基で保護した後、立体選択的酸化反応及び C6 位選択的トランスアセタール化により **101–103** を合成した (**Scheme 2.5.5**)。しかし、*i*-プロピル (Val) 及び *sec*-ブチル (Ile) の基質のジオール **99**、**100** は、C6 位選択的トランスアセタール化の工程で望みの C6 位ではなく、C3 位にメトキシ基が導入された位置異性体を得られてしまい目的物を得ることはできなかった。



Scheme 2.5.5 シン-*N,O*-アセタール **101–103** の合成

99 及び **100** のトランスアセタール化において、所望の C6 位メトキシ化合物ではなく C3 位メトキシ化合物が生成した原因として、以下に示すことが考えられる (**Fig. 2.5.5**)。

即ち **99**、**100** は、側鎖がメチレン鎖を挟まず分岐している立体障害により酸触媒による C6 位側のヒドロキシ基のプロトン化が起こりにくいと考えられる。

その為、立体的に空いてる C3 位側のヒドロキシ基のプロトン化が優先し、イミニウムカチオンが生じメタノールの求核攻撃が進行し望みではない位置異性体 **104**、**105** が生成したと考察している。

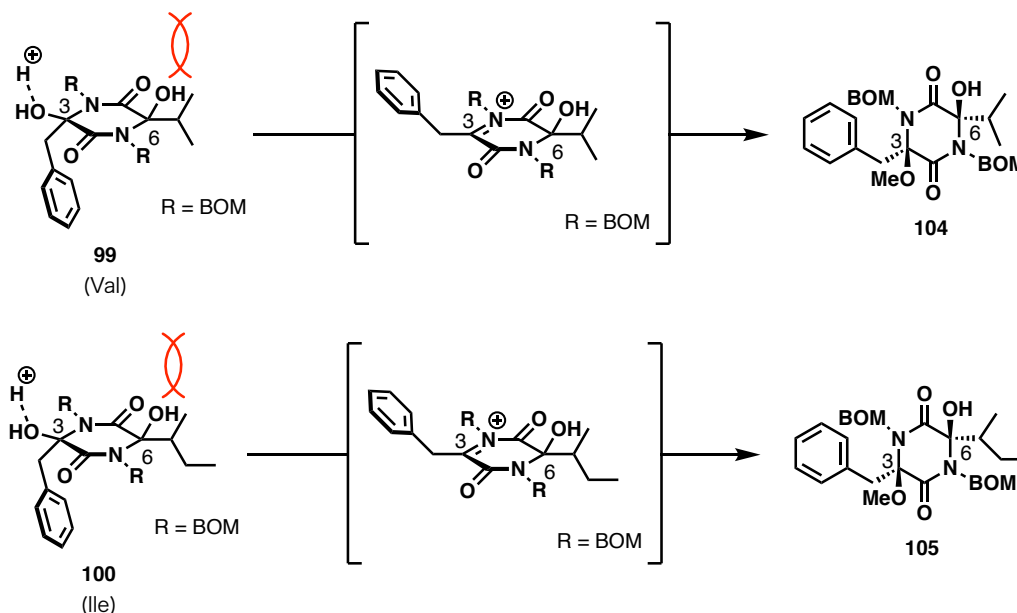
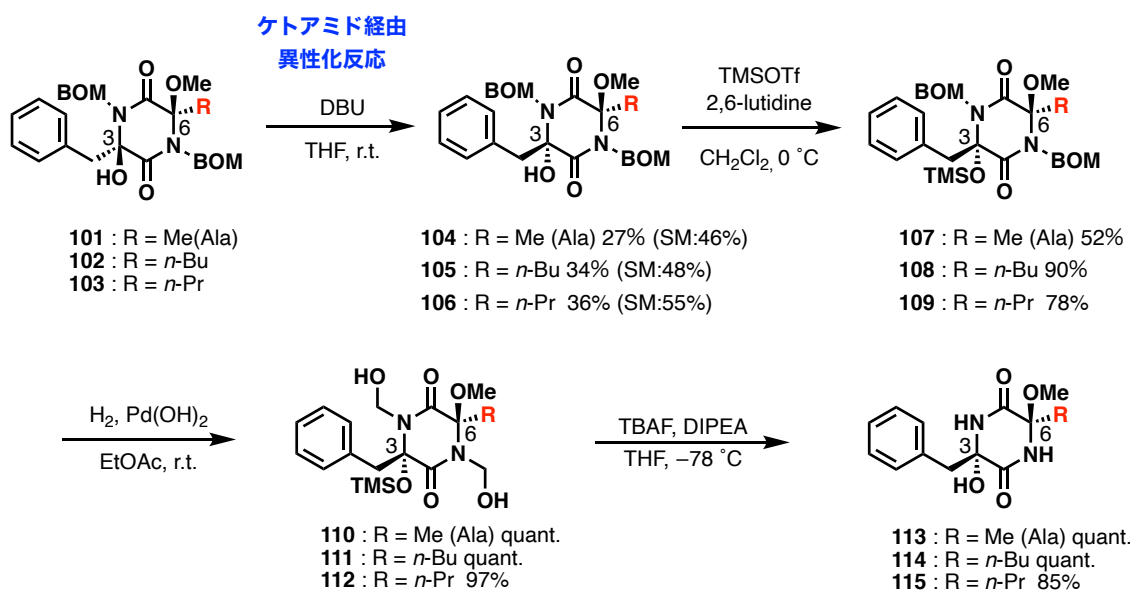


Fig. 2.5.5 分岐鎖アミノ酸のトランスアセタール化

先に得られた **101-103** に対し DBU を用いたケトアミド経由の異性化を行なった後、第三級ヒドロキシ基を TMS 基で保護し **107-109** を合成した。次に、パールマン触媒を用いた水素添加反応によりヒドロキメチル **110-112** へと導き、最後に TMS 基とヒドロキメチル基を除去し目的の新規誘導体 **113-115** を合成した (**Scheme 2.5.6**)。



Scheme 2.5.6 ロイシン部位を変換した新規誘導体の合成

2-5-7 *In vitro* 試験における抗マラリア活性

合成したジアトレートル (**1**)のロイシン部位を変換した誘導体 (**Fig. 2.5.6**) に対する *in vitro* における抗マラリア活性 (K1; chloroquine 耐性株) を評価した (**Table 2.5.2**)。

Table 2.5.2 *In vitro* における抗マラリア活性

Compound	IC ₅₀ (ng/mL)	
	Antimalarial activity K1	Cytotoxicity MRC-5
Diatretol (1)	378	85,830
113	>12,500	> 25,000
111	1,475	> 25,000
114	1,240	> 250,00
112	237	87,350
115	48	> 25,000

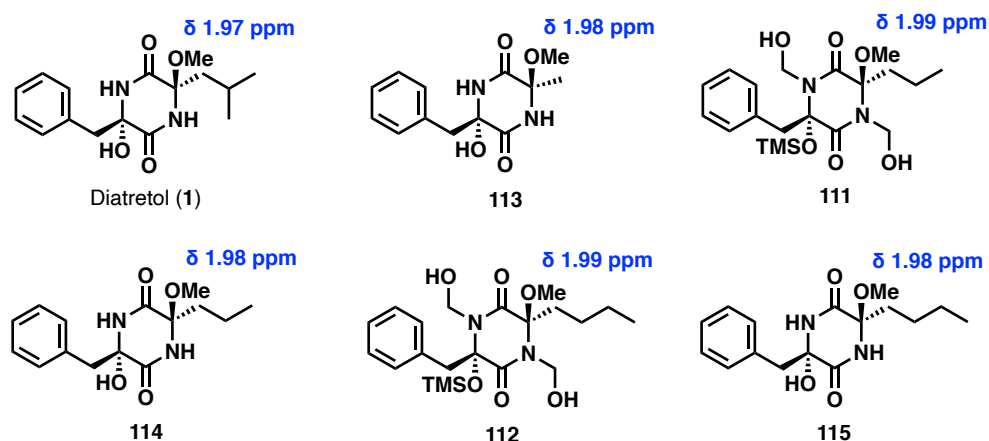


Fig. 2.5.6 ロイシン部位を変換した誘導体の構造

炭素鎖が短いメチル (Ala) 誘導体 **113** 及び炭素鎖が直鎖である *n*-プロピル誘導体 **111**、**114** は **1** と比べ活性が低下した。一方で、炭素が長い *n*-ブチル誘導体 **112** は **1** と同等の活性を示し、**115** は約 8 倍活性が向上する結果となった。

また、合成した誘導体のメトキシ基の ¹H NMR の化学シフト値を示した。ロイシン部位を変換した誘導体は、いずれも 2 ppm 付近に観測されたことから分子内 CH/π 相互作用により折りたたみ型立体配座を取っていることが示唆された。

これらの結果から活性発現にロイシン部位は、ブチル以上の長鎖またはロイシン程度の嵩高い置換基が必要であると考えられる。

第 6 部

C6 位メトキシ部位を変換した誘導体合成

2-6-1 C6位メトキシ部位を変換した誘導体の設計

C6位メトキシ部位を変換した誘導体合成を指向し、以下に示す誘導体を設計した (Fig. 2.6.1)。ジアトレートル (1) の C6 位メトキシ基は、 $^1\text{H NMR}$ において 2-1-3 で述べた分子内 CH/π 相互作用により遮蔽効果を受け大きく高磁場シフトする ($\delta 1.97$ ppm in $\text{DMSO-}d_6$)。そのため、遮蔽効果を受ける C6 位メトキシ部位を変換させることで活性発現の足掛かりが見出せるのではないかと期待した。

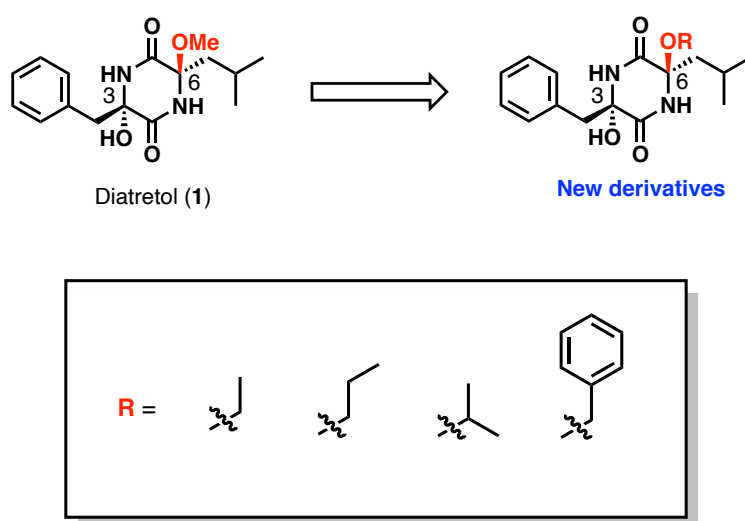
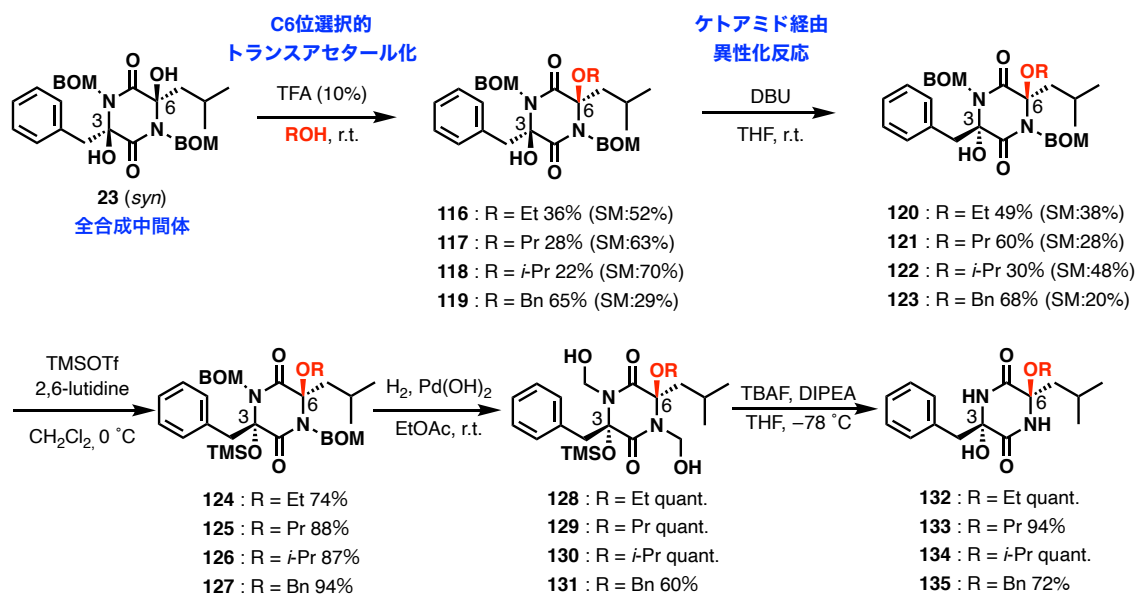


Fig. 2.6.1 C6位メトキシ部位を変換した誘導体の設計

C6位メトキシ部位を変換するにあたり、確立した 1 の全合成経路で見出した C6 位選択的トランスアセタール化によって効率的に派生させることができると考えた。即ち、メタノールを種々のアルコール溶媒に付すことで変換可能と考え合成に着手した。

2-6-2 C6位メトキシ部位を変換した誘導体の合成

全合成中間体 **23** に対し酸性条件下、種々のアルコール溶媒に付すことで所望のアセタール体 **116-119** を立体選択的に得ることができた。得られた **116-119** に対して、DBU を用いたケトアミド経由の異性化を行なった後、第三級ヒドロキシ基を TMS 基で保護し **124-127** を合成した。次に、パールマン触媒を用いた水素添加反応によりヒドロキメチル **128-131** へと導き、最後に TMS 基とヒドロキシメチル基を除去し目的の新規誘導体 **132-135** を合成した (Scheme 2.6.1)。



Scheme 2.6.1 C6位メトキシ部位を変換した新規誘導体の合成

2-6-3 *In vitro* 試験における抗マラリア活性

合成したジアトレトール (1) の C6 位メトキシ部位を変換した誘導体 (Fig. 2.6.2) に対する *in vitro* における抗マラリア活性 (K1; chloroquine 耐性株) を評価した (Table 2.6.1)。

Table 2.6.1 *In vitro* における抗マラリア活性

Compound	IC ₅₀ (ng/mL)	
	Antimalarial activity K1	Cytotoxicity MRC-5
Diatretol (1)	378	8,583
128	131	17,810
132	64	> 25,000
129	122	16,459
133	35	> 25,000
130	440	20,990
134	300	> 25,000
131	12	> 25,000
135	9.7	7,528

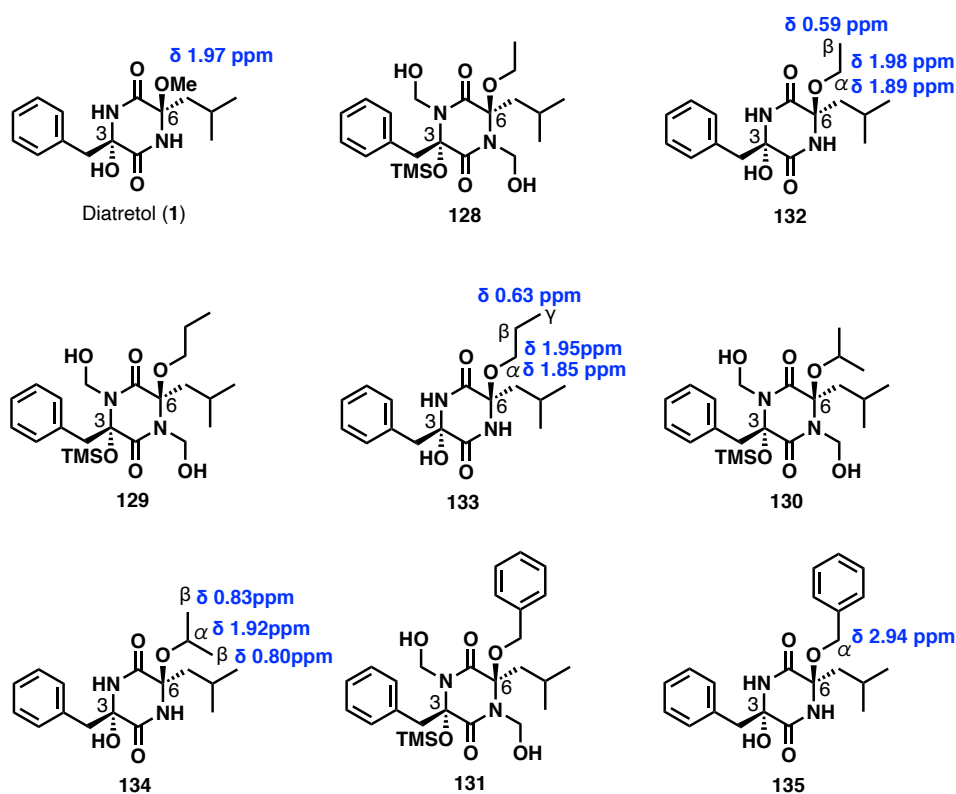


Fig. 2.6.2 C6位メトキシ部位を変換した誘導体の構造

C6位メトキシ部位を変換した誘導体において、イソプロポキシ誘導体 **130**、**134** は **1** と同等の活性を示し、その他の誘導体はどれも高活性を示す結果となった。その中でも、フェニルメトキシ誘導体 **131**、**135** は、**1** と比べて約 40 倍活性が向上し既存薬と同等の活性であった。

また、合成した誘導体のアルコキシ基の ^1H NMR の化学シフト値を示した。C6位メトキシ部位を変換した誘導体はいずれも高磁場にシフトしており、アルコキシ基の α 位だけではなく、 β 位、 γ 位まで遮蔽効果が及ぶことが観測された。

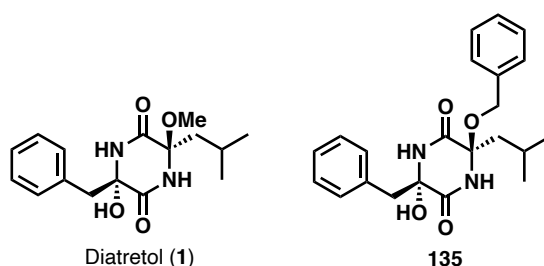
これらの結果から、C6位メトキシ部位は変換許容であり活性発現に重要な部位であることが判明した。

以上のように *in vitro* 試験において高活性であったフェニルメトキシ誘導体 **135** についてはマウスを用いた *in vivo* 試験を行うこととした。

2-6-4 *In vivo* 試験における抗マラリア活性

In vitro 試験において高活性であったフェニルメトキシ誘導体 **135** のネズミマラリア (*Plasmodium berghei* N strain) 感染マウスに対する腹腔内投与 (*i.p.*) と経口投与 (*p.o.*) での *in vivo* 試験の活性評価の結果を **Table 2.6.2** に示す。

Table 2.6.2 *In vivo* における抗マラリア活性



Compound	Dosage	Route	Inhibition
Diatretol (1)	30 mg/kg×4	<i>i.p.</i>	54.4%
Diatretol (1)	30 mg/kg×4	<i>p.o.</i>	56.2%
135	30 mg/kg×4	<i>i.p.</i>	78.7%
135	30 mg/kg×4	<i>p.o.</i>	0%
Artesunate	30 mg/kg×4	<i>i.p.</i>	97.7%
Artesunate	30 mg/kg×4	<i>p.o.</i>	99.1%

135 は、腹腔内投与においては投与量 30 mg/kg で阻害率 78.7%とジアトレトール (1)より高い活性を示した。しかし、経口投与においては全く効果を示さない結果となった。これは、**135** が不安定であり体内において *N,O*-アセタール部位が脱離してしまっている可能性、もしくは **135** の経口吸収性が低いことが原因として考えられる。また、現在のマラリア流行地域における衛生環境状況から新規抗マラリア薬は経口投与において効果的であるものが望まれている為、解決すべき問題点である。今後、この問題を解決する為に *N,O*-アセタール構造を取らないアルキル鎖を導入した誘導体や極性官能基を導入した誘導体を合成することで経口投与において効果を示す有望な薬剤候補化合物の創製が可能と考

えている。

第3章

総括

著者は、大村智記念研究所で見出された抗マラリア活性物質、ジアトレトール **(1)** (**Fig. 3.1**)に着目し、**1** の不斉全合成、類縁体の全合成並びに構造活性相関研究に取り組んだ。

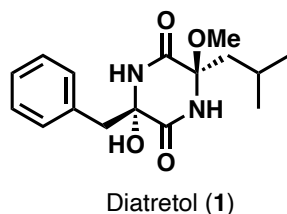


Fig. 3.1 ジアトレトール (**1**)の構造

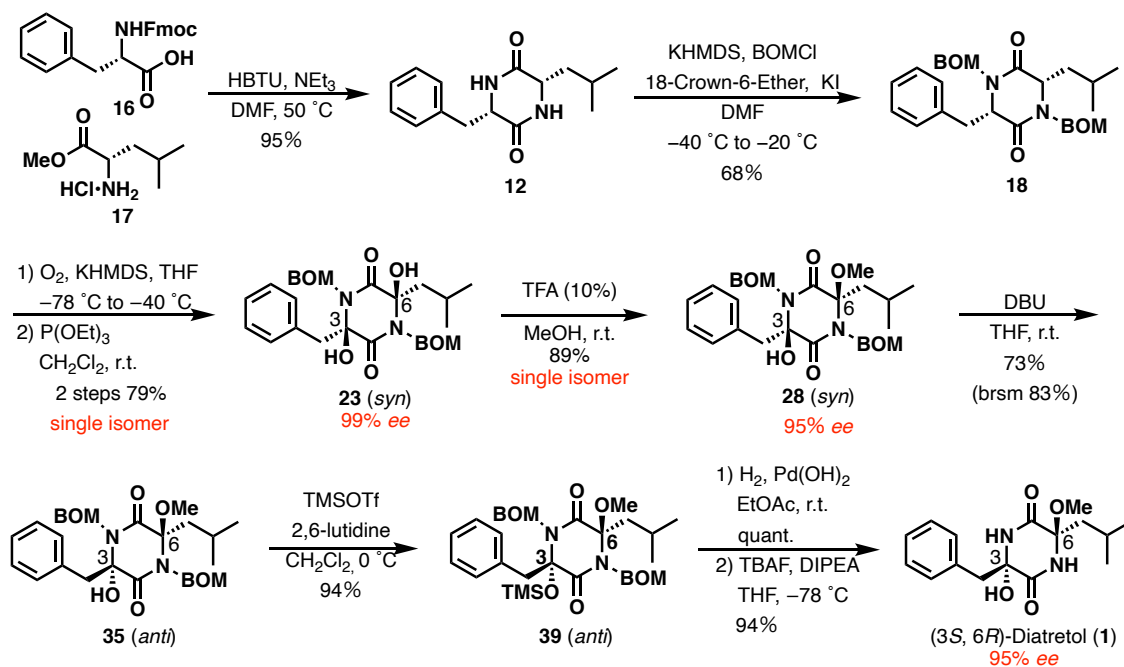
その過程では、新規抗マラリア薬の創製を目的に、

1. ジアトレトール (**1**)の不斉全合成経路の確立
2. 絶対立体構造の決定
3. 類縁天然物の全合成
4. 構造活性相関研究

に着手した。そこで著者は、第 2 章第 1 部で構造活性相関を迅速に行うべく網羅的な誘導体合成可能な合成経路を立案し、以下のように合成を進めた。

市販品であるアミノ酸 **16**、**17** を用いてワンポットでジケトピペラジン **12** を構築した。続いて **12** の 2 つのアミドを BOM 基で保護し、ジケトピペラジン **18** を得た。次に、**18** に対し酸化の検討を行った。その結果、ビスエノラートを形成せず系中で段階的に酸化する条件を見出し、ジオール **23** を高立体・高エナンチオ選択的に得ることができた。得られたジオール **23** に対し、基質特異的なトランスアセタール化により C6 位選択的にメトキシ基を導入した *syn*-*N,O*-アセタール **28** を立体選択的に得ることに成功した。次に、種々塩基の検討を行い DBU を用いた異性化により *anti*-*N,O*-アセタール **35** を構築した。最後に保護基の脱着を行うことで **1** の初の不斉全合成を全 9 工程、総収率 30% で達成した。また各種機器データが一致したため天然物 **1** の絶対立体配置が (3*S*, 6*R*) であると

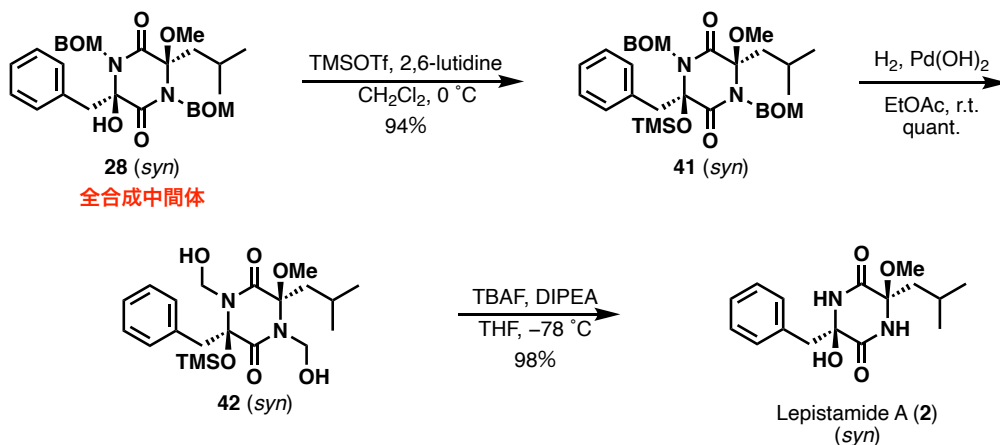
決定した(Scheme 3.1)。



Scheme 3.1 ジアトレオール (1)の不斉全合成

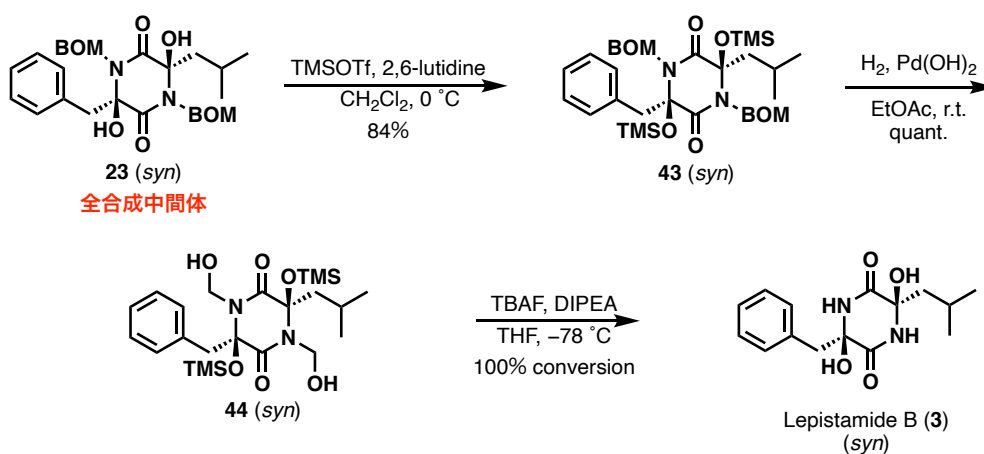
また、**1**の確立した全合成経路を利用し類縁天然物であるレピスタミド類 (**2-4**)の全合成を達成した。

先に合成した全合成中間体 **28** に対し TMS トリフラートを用いて第三級ヒドロキシ基を保護した後、パールマン触媒を用いた水素添加反応によりヒドロキシメチル **42** へと導いた。最後に、TBAF と DIPEA を用いた条件により TMS 基とヒドロキシメチル基を除去し、レピスタミド A (**2**)の初となる全合成を出発物質から全 8 工程、総収率 42%で達成した (Scheme 3.2)。



Scheme 3.2 レピスタミド A (2)の全合成

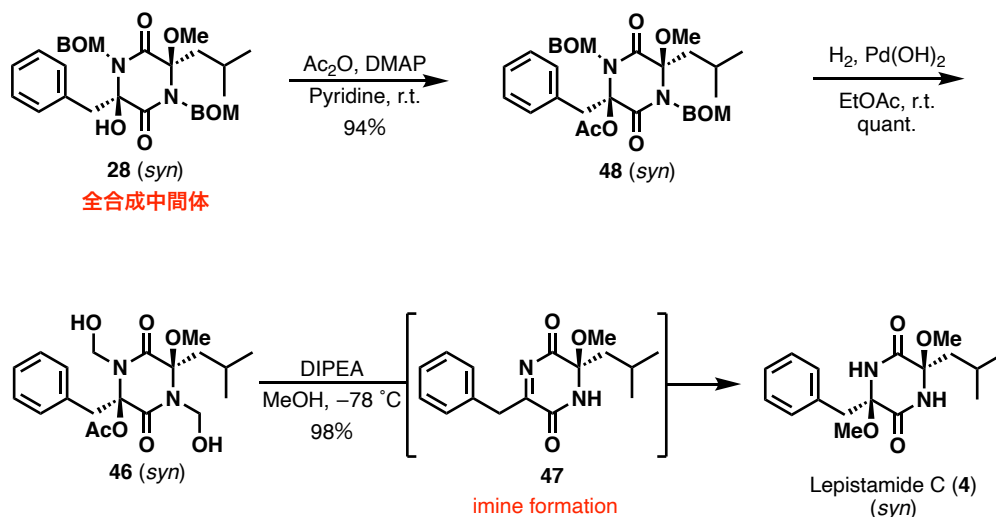
全合成中間体 **23** の2つのヒドロキシ基を TMS 基で保護した後、これまでと同様の脱保護条件に付すことでレピスタミド B (**3**)へと導いた (Scheme 3.3)。



Scheme 3.3 レピスタミド B (3)の全合成

28 に対し、ピリジン溶媒中無水酢酸を用いて第三級ヒドロキシ基をアセチル化し **48** を得た。続いてパール触媒を用いた水素添加反応によりヒドロキシメチル **46** を定量的に合成した。最後にメタノール溶媒中、DIPEA を作用させイミン経由での反応にて **4** を高収率、高立体選択的に合成した。これによりレピスタミド C (**4**)の初となる全合成を出発物質から全 8 工程、総収率 42%で達成した

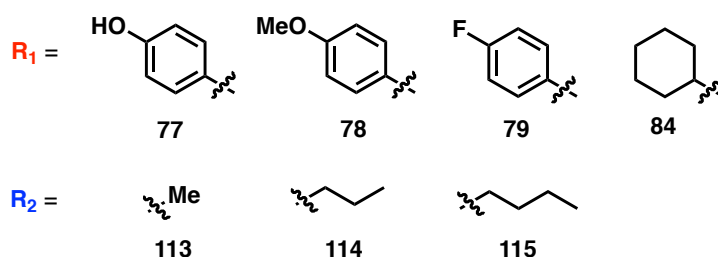
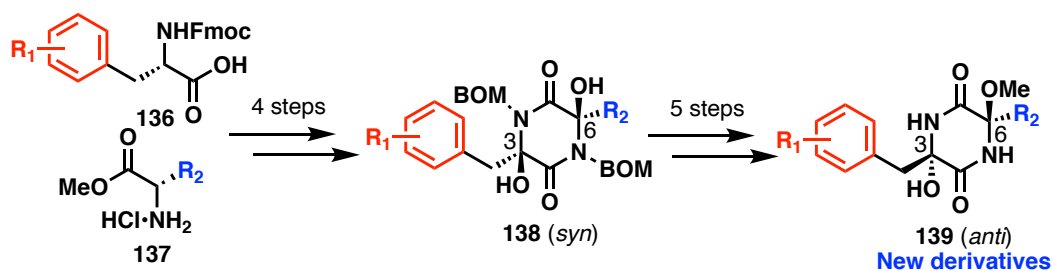
(Scheme 3.4)。



Scheme 3.4 レピスタミド C (4)の全合成

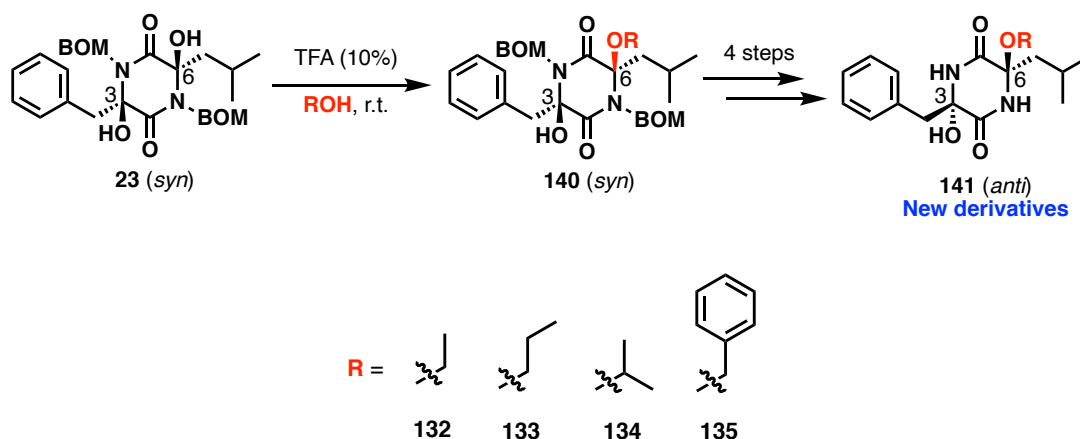
以上、ジアトロール及びレピスタミド類 3 種の全合成を達成した。これにより、ジケトピペラジンの *anti-N,O*-アセタール及び *syn-N,O*-アセタールをそれぞれ効率的に作り分け可能な合成法を確立した。

標的天然物の合成経路を確立できた為、その合成経路を利用することでアミノ酸部位を変換した非天然型の誘導体合成に着手した。出発原料であるアミノ酸を種々変換し確立した全合成経路の条件に付すことでフェニルアラニン部位を変換した誘導体 **77-84** 及びロイシン部位を変換した誘導体 **113-115** を合成に成功した (Scheme 3.6)。これにより本合成経路が、効率的且つ網羅的な誘導体合成が可能であることを示すことができた。



Scheme. 3.6 アミノ酸部位を変換した誘導体の合成

更に、確立した **1** の全合成経路で見出した C6 位選択的トランスアセタール化によって効率的に派生させることが可能と考え C6 位メトキシ部位を変換した誘導体合成を指向し合成に着手した。全合成中間体 **23** に対し酸性条件下、種々のアルコール溶媒に付すことで所望のアセタール体 **140** へと導き、目的の新規誘導体 **132–135** を合成した (**Scheme 3.7**)。



Scheme. 3.6 C6 位メトキシ部位を変換した誘導体の合成

合成中間体も含め、合成した誘導体の *in vitro* 試験における抗マラリア活性を評価した。以下に構造活性相関の全体像を示す (Fig. 3.2)。

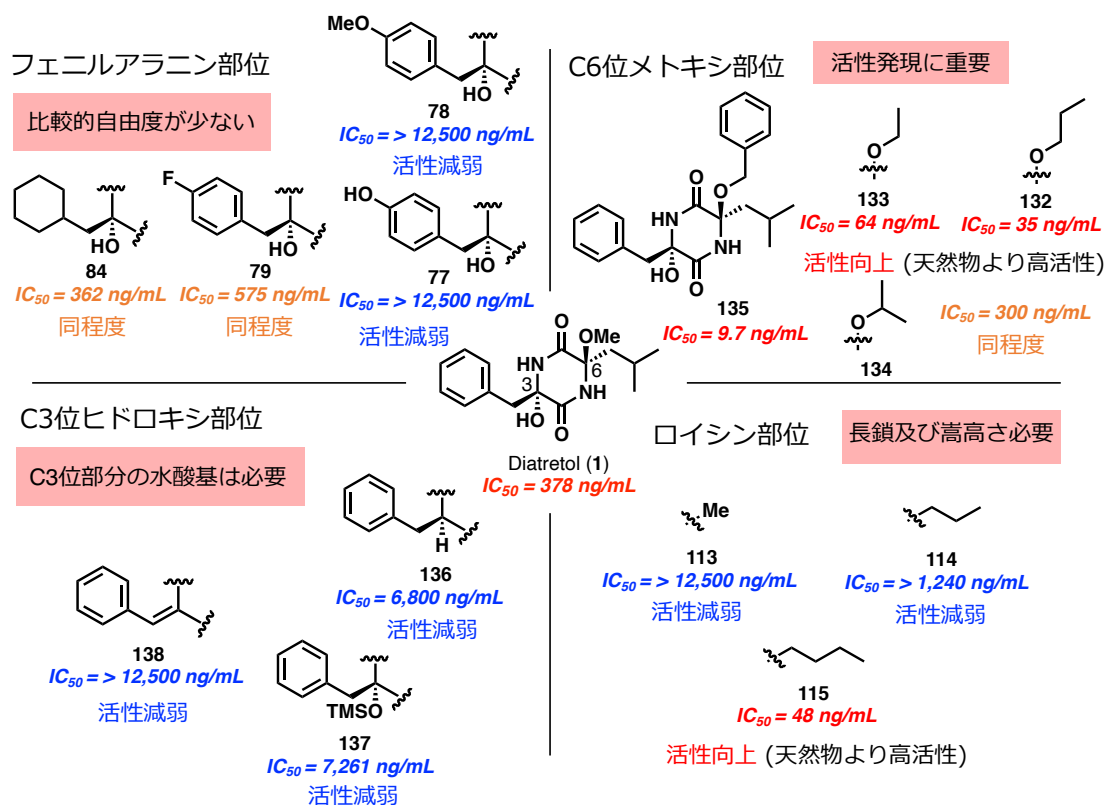


Fig. 3.2 構造活性相関の全体像

C3位ヒドロキシ部位は、ヒドロキシ基を有さない、保護及び脱水させた誘導体 **136–138** が活性を示さなかったことから活性発現に C3位ヒドロキシ基が必要であることが示唆された。

フェニルアラニン部位は、芳香環上のパラ位に電子供与基であるヒドロキシ基とメトキシ基を有した誘導体 **77**、**78** は、**1** と比べ大幅に活性が低下した。一方で、電子吸引基であるフルオロ基を有した誘導体 **79** 及びシクロヘキシル誘導体 **84** は **1** と同程度の活性を示す結果となった。このことから、活性発現にフェニルアラニン部位は比較的自由度が低く、フェニル基やシクロヘキシル基程度の嵩高さの置換基が限界であると考えられる。

ロイシン部位は、炭素鎖が短いメチル (Ala) 誘導体 **113** 及び炭素鎖が直鎖である *n*-プロピル誘導体 **114** は **1** と比べ活性が低下した。一方で、炭素が長い *n*-

ブチル誘導体 **115** は約 8 倍活性が向上する結果となったことから活性発現にロイシン部位は、ブチル以上の長鎖またはロイシン程度の嵩高い置換基が必要であると考えられる。

C6 位メトキシ部位は、イソプロポキシ誘導体 **134** は **1** と同等の活性を示し、その他の誘導体はどれも高活性を示す結果となった。その中でも、フェニルメトキシ誘導体 **135** は、**1** と比べて約 40 倍活性が向上し既存薬と同等の活性であった。これらの結果から、C6 位メトキシ部位は変換許容であり活性発現に重要な部位であることが判明した。

以上のように、著者は天然物の全合成経路の確立から、網羅的な誘導体合成を通じた構造活性相関の解明によって、天然物を超える且つ既存薬と同等の活性を有する誘導体合成に至った。

今後、これらの知見を活かし、更なる高活性な誘導体合成が展開され、作用機序の解明を含めたより詳細な活性評価や薬物動態試験などを経ることで、薬剤候補化合物の創製に繋がると期待する。

第4章

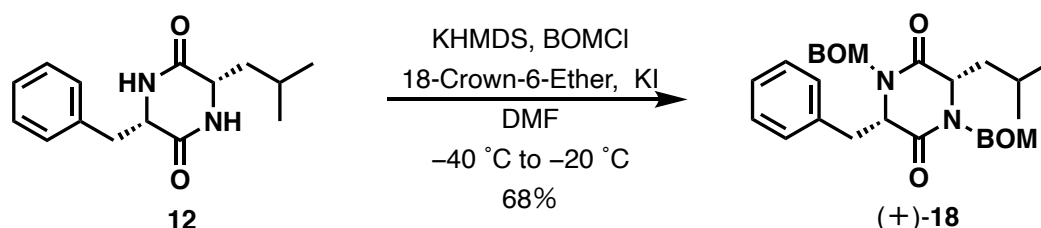
実験の部

1. General Methods

Glass TLC plate, silica gel coated with fluorescent indicator 60G F₂₅₄ (Merck KGaA, Germany) were used for analytical and preparative thin layer chromatography. Flash column chromatography was carried out with Silica gel 60N, spherical neutral, particle size 40-50 μm for flash chromatography (Kanto Chemical Co., Inc. Japan) or Silica gel 60 (0.040-0.063 mm) for column chromatography (230-400 mesh ASTM) (Merck KGaA, Germany). ¹H NMR spectra were recorded at 500 MHz and ¹³C NMR spectra were recorded at 125 MHz on a JNM-ECA 500 (JEOL Ltd. Japan). The chemical shifts are expressed in ppm downfield from internal solvent peaks CDCl₃ (7.26 ppm, ¹H NMR), DMSO-d₆ (2.50 ppm, ¹H NMR), CDCl₃ (77.16 ppm, ¹³C NMR), DMSO-d₆ (39.52 ppm, ¹³C NMR) and coupling constant (*J* values) are given in Hertz. The coupling patterns are expressed by s (singlet), d (doublet), dd (double doublet), m (multiplet). Infrared spectra were measured on a HORIBA FT-710 spectrometer using a diamond horizontal ATR accessory (HORIBA Ltd. Japan). High-resolution mass spectra were measured on a JEOL JMS-700 MStation and JEOL JMS-T100LP (JEOL Ltd. Japan). The all optical rotation were measured with a JASCO P-1010 (JASCO corporation, Japan). Melting point were measured on a MPA100 OptiMelt (Stanford Research Systems, Inc. U.S.A.). Analytical High Performance Liquid Chromatography (HPLC) was conducted by an Elite Lachrome system (HITACHI High-Technologies Corporation, Japan).

2. Experimental Procedures and Compounds Characterization

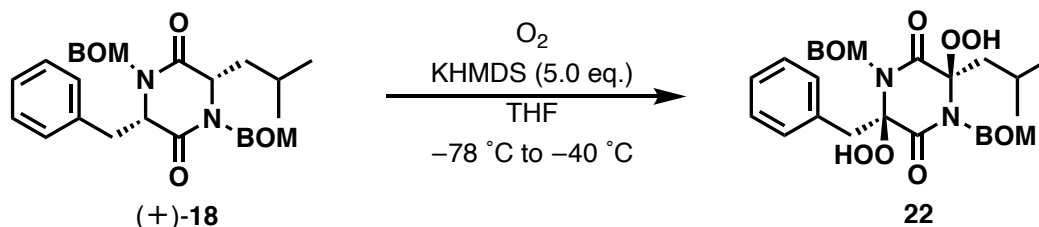
Amide protected diketopiperazine {(+)-18}



To a stirred solution of **12** (509 mg, 1.75 mmol) in DMF (87.5 mL) was added KHMDS in THF (0.5 M, 7.36 mL, 3.68 mmol), 18-Crown-6-Ether (1.02 g, 3.86 mmol), BOMCl (0.959 mL, 6.98 mmol) and KI (581 mg, 3.50 mmol) at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ under N_2 atmosphere. After being stirred at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (100 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (200 mL \times 3). The combined organic layers were washed with saturated aq. brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexanes/EtOAc = 4/1 to 2/1) to afford **(+)-18** (850 mg, 68%) as an amorphous; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +5.5$ ($c = 0.1$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.35-7.24 (complex m, 13H), 7.13-7.12 (m, 2H), 5.22 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.56-4.50 (complex m, 4H), 4.45 (dd, $J = 11.0, 5.0$, Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 9.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.25 (complex m, 2H), 1.71 (br, 1H), 0.94 (m, 1H), 0.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.65 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 167.9, 166.8, 137.4 (2C), 135.8, 130.1 (2C), 129.0 (2C), 128.6 (3C), 128.0 (2C), 127.8 (4C), 127.7 (2C), 73.9 (2C), 71.7 (2C), 60.5, 56.9, 43.5, 38.6, 25.4, 22.9, 21.6; **IR** (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 2957, 2870, 1663, 1496, 1454, 1204, 1065, 1027, 747, 697; **HRMS-ESI** (m/z): ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ calcd for $[\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}]^+$ 523.2573, found 523.2569.

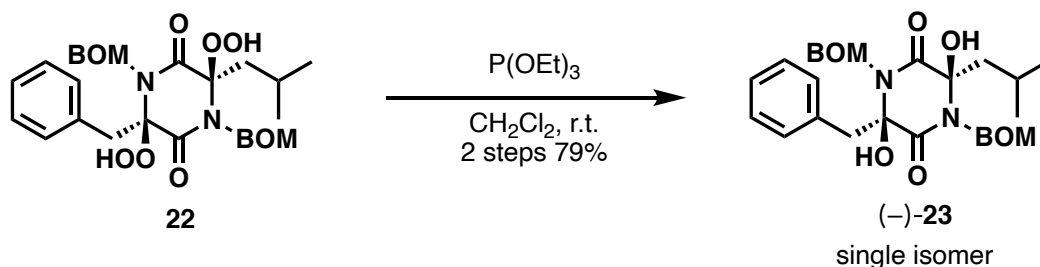
(-)-18 was also prepared by the procedure described above: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -6.6$ ($c = 0.1$, MeOH).

Peroxide (22)



To a stirred solution of (+)-**18** (228 mg, 0.455 mmol) in THF (9.10 mL) was added KHMDS in THF (0.5 M, 4.55 mL, 2.28 mmol) dropwise at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under O_2 atmosphere. After being stirred at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 4 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (30 mL). The resulting mixture two layers were separated and the aqueous phase was extracted with CHCl_3 (50 mL \times 3). The combined organic layers were washed with saturated aq. brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product **22**. This crude product was used in the next reaction without further purification.

Diol {(-)-23}

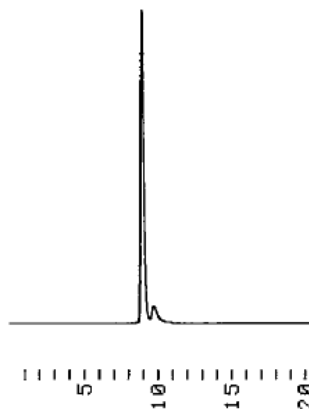


To a stirred solution of crude **22** in CH_2Cl_2 (9.10 mL) was added P(OEt)_3 (0.158 mL, 0.910 mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 1 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexanes/EtOAc = 4/1 to 2/1) to afford (-)-**23** (192 mg, 79%) as an amorphous; (-)-**23** (99% ee) $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -19.0$ ($c = 0.1$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.37-7.17 (complex m, 15H), 5.19 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.09 (complex m, 3H), 4.74 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.15 (br, 2H), 3.47 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 1.78 (dd, $J = 14.5$, 7.0 Hz, 1H), 1.62 (br, 1H), 1.08 (dd, $J = 14.5$, 4.5 Hz, 1H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 168.6, 167.5, 137.9, 137.8, 133.4, 131.2 (2C), 128.6 (6C), 128.0, 127.9 (5C), 127.8, 86.3, 85.2, 72.5, 72.1, 72.0, 71.7, 49.2, 46.2, 24.3, 23.9, 23.8; **IR** (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3362, 2956, 1656, 1362, 1072, 1027, 908, 733, 697; **HRMS-ESI** (m/z): ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ calcd for $[\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}]^+$ 555.2471, found 555.2458. (+)-**23** was also prepared by the procedure described above: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +20.8$ ($c = 0.1$, MeOH).

Chiral HPLC conditions; Column: DAICEL IA 250×4.6 mm; Mobile phase: 2-Propanol

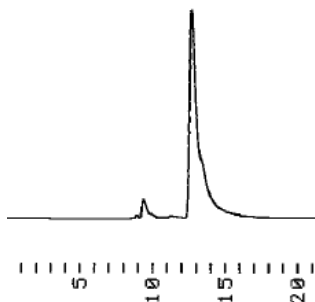
100%; Flow rate: 0.4 mL/min; UV spectral: 210 nm.

(-)-23



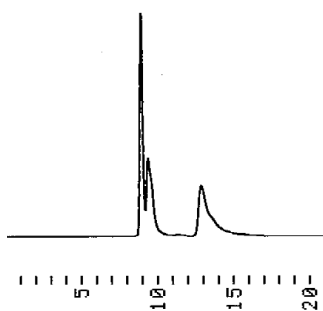
Peak	R.T. (min)	Area (%)
1	8.90	5474181

(+)-23



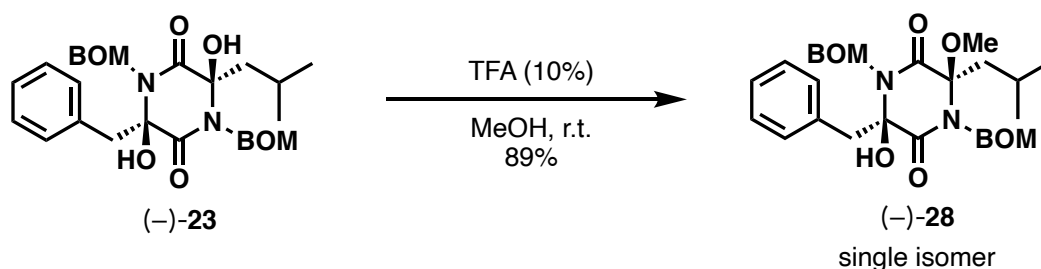
Peak	R.T. (min)	Area (%)
1	12.7	5177775

co-injection



Peak	R.T. (min)	Area (%)
1	8.90	1877661
2	12.9	1836254

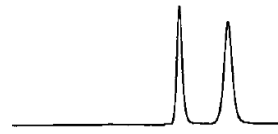
Transacetalization product {(-)-28}



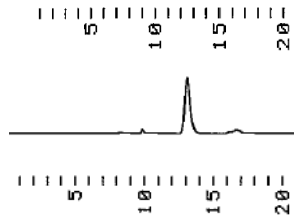
To a stirred solution of **(-)-23** (262 mg, 0.491 mmol) in MeOH (9.82 mL) was added TFA (0.982 mL) at room temperature under N₂ atmosphere. After being stirred at room temperature for 4 days, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NaHCO₃ (30 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with CHCl₃ (50 mL × 3). The combined organic layers were washed with saturated aq. brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexanes/EtOAc = 4/1 to 2/1) to afford **(-)-28** (95% ee) (238 mg, 89%) as an amorphous; **(-)-28** [α]_D²⁴ -10.8 (*c* = 0.1, MeOH); **¹H-NMR (CDCl₃)** δ : 7.42-7.28 (complex m, 11H), 7.22-7.13 (complex m, 4H), 5.31 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.80 (complex m, 3H), 4.67 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.09 (br, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.55 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.75 (dd, *J* = 14.5, 8.0 Hz, 1H), 1.36 (br, 1H), 1.13 (dd, *J* = 14.5, 3.0 Hz, 1H), 0.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.64 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **¹³C-NMR (CDCl₃)** δ : 168.9, 165.2, 137.9, 133.3, 131.2 (2C), 128.6 (3C), 128.5 (3C), 128.0 (3C), 127.9, 127.7 (3C), 127.6, 91.4, 86.2, 72.8, 72.3, 72.2, 71.1, 51.4, 47.0, 46.3, 24.6, 23.7, 23.2; **IR (neat)** $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 3385, 2957, 1667, 1454, 1361, 1304, 1191, 1071, 1029, 743, 697, 542; **HRMS-ESI (*m/z*):** (M+Na)⁺ calcd for [C₃₂H₃₈N₂O₆Na]⁺ 569.2628, found 569.2611. **(+)-28** was also prepared by the procedure described above: [α]_D²³ +11.2 (*c* = 0.1, MeOH).

Chiral HPLC conditions; Column: DAICEL IA 250×4.6 mm; Mobile phase: CH₃CN 100%; Flow rate: 0.4 mL/min ; UV spectral: 210 nm.

co-injection

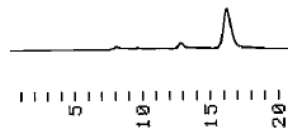


(-)-28



Peak	R.T. (min)	Area (%)
1	13.2	443895
2	16.7	12354

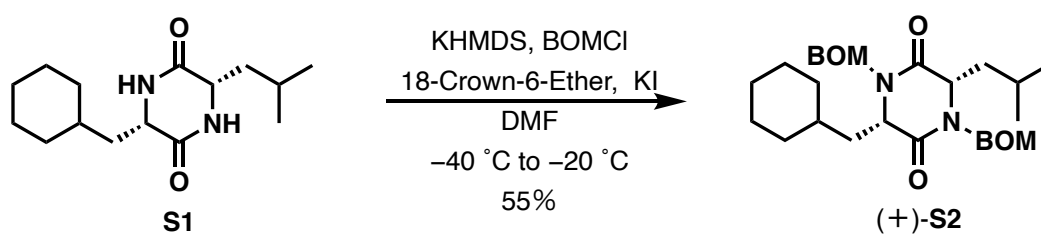
(+)-28



Peak	R.T. (min)	Area (%)
1	13.0	460530
2	16.7	15524

Peak	R.T. (min)	Area (%)
1	13.2	1972846
2	16.9	2072055

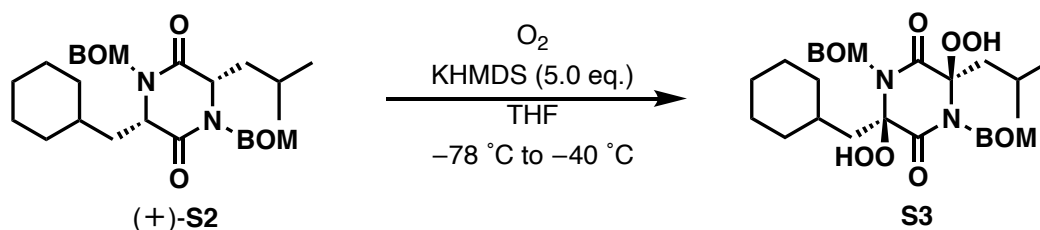
Amide protected diketopiperazine {(+)-S2}



To a stirred solution of **S1** (100 mg, 0.375 mmol) in DMF (18.8 mL) was added KHMDS in THF (0.5 M, 1.58 mL, 0.788 mmol), 18-Crown-6-Ether (198 mg, 0.750 mmol), BOMCl (0.206 mL, 1.50 mmol) and KI (125 mg, 0.750 mmol) at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ under N_2

atmosphere. After being stirred at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (20 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (50 mL \times 3). The combined organic layers were washed with saturated aq. brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexanes/EtOAc = 5/1) to afford (+)-**S2** (104 mg, 55%) as an amorphous; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +31.2$ ($c = 0.1$, MeOH); **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3) δ : 7.34-7.27 (complex m, 10H), 5.21 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.17 (dd, $J = 9.0, 5.0$, Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 10.0, 5.5$ Hz, 1H), 1.89 (complex m, 2H), 1.70 (complex m, 9H), 1.20 (complex m, 3H), 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.90 (complex m, 2H); **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3) δ : 168.3, 168.2, 137.5 (2C), 126.8 (4C), 128.0 (2C), 127.9 (4C), 73.8 (2C), 71.2 (2C), 57.3, 56.6, 44.5, 43.2, 34.6, 33.9, 32.8, 26.5, 26.2, 26.0, 25.5, 23.2, 21.9; **IR** (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 2923, 1669, 1446, 1299, 1204, 1065, 737, 697, 422; **HRMS-ESI** (m/z): ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ calcd for $[\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}]^+$ 529.3042, found 529.3030.

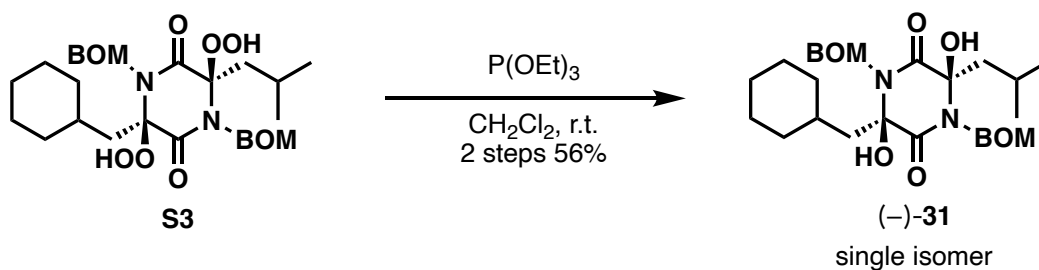
Peroxide **S6**



To a stirred solution of (+)-**S2** (959 mg, 1.89 mmol) in THF (37.8 mL) was added KHMDS in THF (1.0 M, 9.45 mL, 9.45 mmol) dropwise at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under O_2 atmosphere. After being stirred at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 4 h, the reaction mixture was quenched with saturated

aq. NH_4Cl (40 mL). The resulting mixture two layers were separated and the aqueous phase was extracted with CHCl_3 (50 mL \times 3). The combined organic layers were washed with saturated aq. brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product **S3**. This crude product was used in the next reaction without further purification.

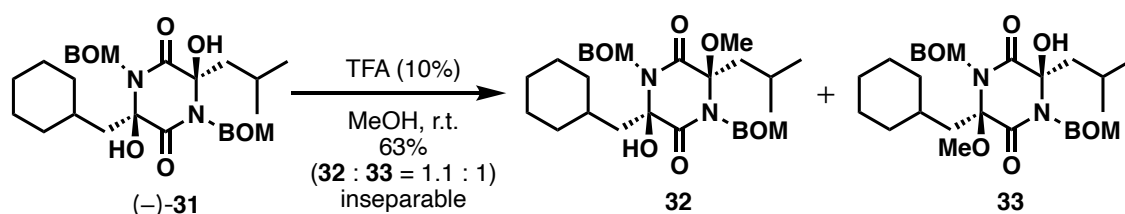
Diol {(-)-31}



To a stirred solution of crude **S3** in CH_2Cl_2 (37.8 mL) was added P(OEt)_3 (0.687 mL, 3.97 mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 1 h, the reaction mixture was

concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexanes/EtOAc = 3/1 to 2/1) to afford (–)-**31** (567 mg, 56%) as an amorphous; $[\alpha]_D^{22}$ -11.5 ($c = 0.1$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.36-7.27 (complex m, 10H), 5.16 (complex m, 4H), 4.70 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.32 (br, 2H), 2.16 (complex m, 2H), 1.82 (complex m, 4H), 1.60 (complex m, 5H), 1.51 (m, 1H), 1.14 (complex m, 3H), 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.94 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 168.4 (2C), 137.9 (2C), 128.5 (4C), 127.9 (2C), 127.8 (2C), 127.7 (2C), 85.4, 85.3, 72.1 (2C), 71.8 (2C), 49.9, 48.6, 34.6, 34.3, 33.2, 26.4, 26.2 (2C), 24.4, 24.1, 23.8; **IR** (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 2924, 1673, 1449, 1363, 1259, 1192, 1024, 978, 736, 696, 404; **HRMS-ESI** (m/z): ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ calcd for $[\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}]^+$ 561.2941, found 561.2929.

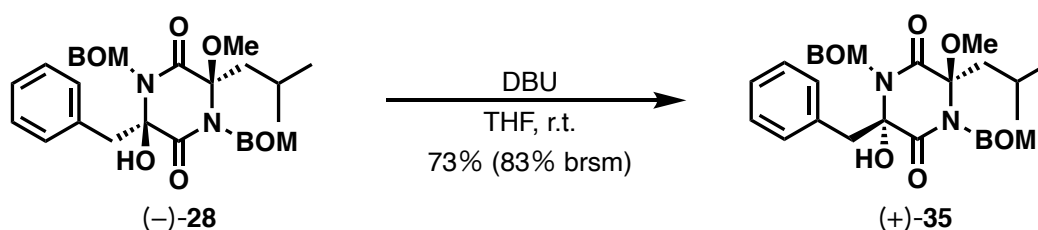
Transacetalization product **32** and **33**



To a stirred solution of (–)-**31** (19.2 mg, 35.6 μmol) in MeOH (0.712 mL) was added TFA (71.2 μL) at room temperature under N_2 atmosphere. After being stirred at room temperature for 4 days, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NaHCO_3 (5

mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with CHCl_3 (10 mL \times 3). The combined organic layers were washed with saturated aq. brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by thin layer chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc = 1/1) to afford **32** and **33** (12.1 mg, 63%, **32/33** = 1.1/1) as an inseparable mixture of amorphous; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (**32**): 7.36-7.27 (complex m, 10H), 5.25 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.81 (complex m, 4H), 3.83 (br, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.25 (complex m, 2H), 1.88 (complex m, 2H), 1.72 (complex m, 2H), 1.57 (complex m, 6H), 1.44 (m, 1H), 1.08 (complex m, 2H), 0.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.96 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); (**33**): 7.36-7.27 (complex m, 10H), 5.25 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.81 (complex m, 4H), 3.78 (br, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.25 (complex m, 2H), 1.88 (complex m, 2H), 1.72 (complex m, 2H), 1.57 (complex m, 6H), 1.35 (m, 1H), 1.08 (complex m, 2H), 0.96 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)

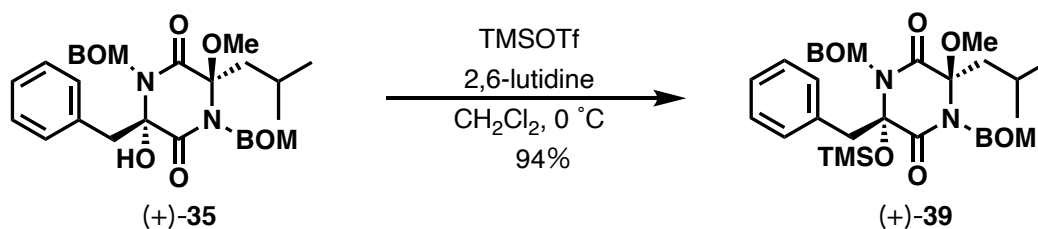
Isomerization product {(+)-35}



To a stirred solution of (-)-**28** (260 mg, 0.475 mmol) in THF (9.50 mL) was added DBU (0.106 mL, 0.713 mmol) at room temperature under N_2 atmosphere. After being stirred at room temperature for 24 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl

(10 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with CHCl_3 (15 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexanes/EtOAc = 4/1 to 2/1) to afford (+)-**35** (190 mg, 73%) as an amorphous; (+)-**35** $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +21.5$ ($c = 0.1$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.45-7.30 (complex m, 12H), 7.12-7.05 (complex m, 3H), 5.36 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.71 (complex m, 3H), 3.70 (br, 1H), 3.54 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (dd, $J = 14.5, 8.0$ Hz, 1H), 1.80 (dd, $J = 14.5, 4.0$ Hz, 1H), 1.53 (br, 1H), 0.80 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 168.9, 166.1, 138.0, 137.9, 133.4, 131.5 (2C), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.1 (2C), 128.0, 127.9, 127.7 (2C), 127.6, 91.2, 86.6, 73.1, 72.9, 72.7, 71.4, 50.3, 48.3, 46.5, 24.1, 23.3, 22.9; **IR** (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3422, 2959, 2935, 1660, 1496, 1453, 1365, 1080, 1050, 1027, 983, 744, 696; **HRMS-ESI** (m/z): ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ calcd for $[\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}]^+$ 569.2628, found 569.2613. (–)-**35** was also prepared by the procedure described above: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -20.6$ ($c = 0.1$, MeOH).

Silyl ether {(+)-**39**}

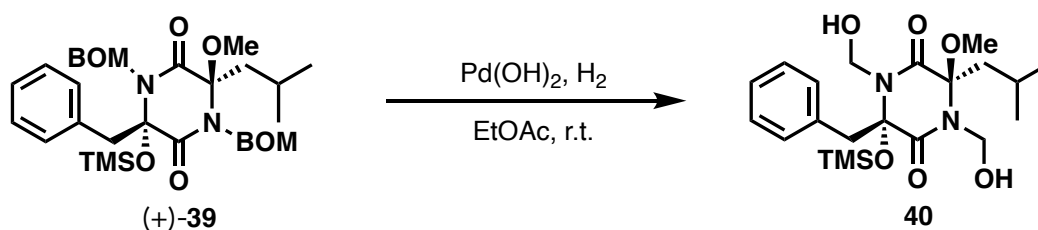


To stirred solution of (+)-**35** (85.3 mg, 0.156 mmol) in CH_2Cl_2 (3.12 mL) was added 2,6-lutidine (45.2 μL , 0.390 mmol) and trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (33.8 μL , 0.187 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$ under N_2 atmosphere. After being stirred at 0 $^\circ\text{C}$ for 1 h, the reaction

mixture was quenched with saturated aq. CuSO₄ (10 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (15 mL × 3). The combined organic layers were washed with saturated aq. CuSO₄, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexanes/EtOAc = 4/1) to afford (+)-**39** (91.1 mg, 94%) as an amorphous; (+)-**39** [α]_D²³ +15.2 (*c* = 0.1, MeOH); ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.47-7.30 (complex m, 12H), 7.08-7.03 (complex m, 3H), 5.22 (d, *J* = 11.0, 11.0 Hz, 2H), 4.92 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.83 (complex m, 2H), 4.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.96 (dd, *J* = 14.5, 9.0 Hz, 1H), 1.81 (dd, *J* = 14.5, 3.0 Hz, 1H), 1.56 (br, 1H), 0.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.74 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.27 (s, 9H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 166.8, 166.4, 138.2, 138.2, 133.8, 131.9 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 128.2 (2C), 128.1, 127.9, 127.7, 127.6 (2C), 127.4, 90.8, 88.9, 73.2, 73.1, 72.7, 71.2, 50.0, 48.3, 46.1, 24.5, 23.1, 22.2, 1.9 (3C); IR (neat) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2955, 1675, 1454, 1364, 1250, 1080, 1048, 839, 754, 735, 697; HRMS-ESI (*m/z*): (M+Na)⁺ calcd for [C₃₅H₄₆N₂O₆SiNa]⁺ 641.3023, found 641.3014.

(-)-**39** was also prepared by the procedure described above: [α]_D²³ -14.8 (*c* = 0.1, MeOH).

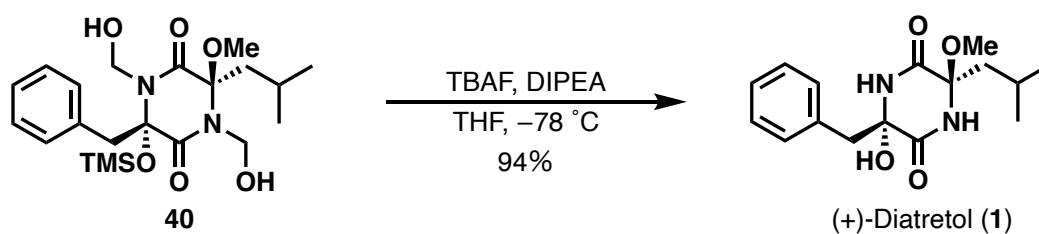
Hydroxymethyl (40)



To a stirred solution of (+)-**39** (204 mg, 0.330 mmol) in EtOAc (6.60 mL) was added Pd(OH)₂ (50%, 20.4 mg, 0.145 mmol) at room temperature. After being stirred for 2 h under H₂ atmosphere, the catalyst was removed by celite filtration with EtOAc. The

resulting solution was concentrated under reduced pressure to afford **40** as an amorphous. This resulting **40** was used in the next reaction without further purification.

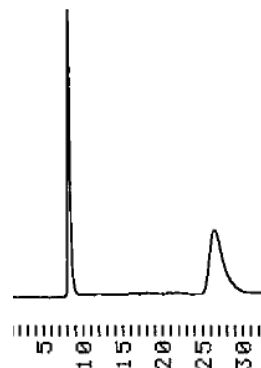
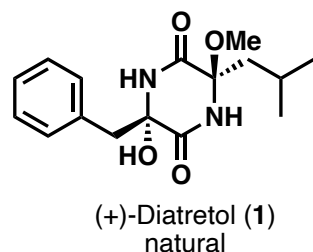
(+)-Diatretol (1)



To a stirred solution of **40** (0.330 mmol) in THF (6.60 mL) was added TBAF (0.197 mL, 0.693 mmol) and DIPEA (0.230 mL, 1.32 mmol) at -78 °C. After being stirred at -78 °C for 6 h. The resulting mixture was extracted with EtOAc (10 mL × 3), and the combined

organic layer was dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure to yield crude product. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was

purified by
22% CH₃CN
SP100 (20 φ ×
mL/min, UV =
(+)-**1** (95.0 mg,

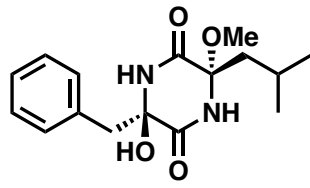


under reduced
residue was
HPLC (conditions;
aq., Pegasil ODS
250 mm), 7.0
210 nm) to afford
94%) as a white
MeOH); ¹H-NMR

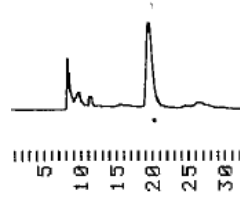
(DMSO-d₆) δ: 9.05 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.27 (complex m, 2H), 7.21 (complex m, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.42 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ: 165.2, 167.1, 135.3, 130.8 (2C), 127.1 (2C), 126.6, 86.3, 82.5, 48.0, 47.3, 44.2, 23.5, 24.1, 22.6; IR (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 3190, 3078, 2962, 2893, 1682, 1439, 1319, 1134, 1092, 852, 768; HRMS-ESI (*m/z*): (M+Na)⁺ calcd for [C₁₆H₂₂N₂O₄Na]⁺ 306.1528, found 306.1521; m.p.: 205 °C.

(-)-**1** was also prepared by the procedure described above: [α]_D²⁴ -7.6 (*c* = 0.1, MeOH).

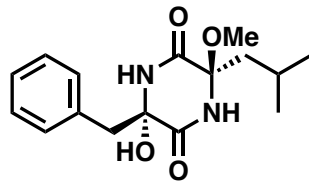
Chiral HPLC conditions; Column: DAICEL IA 250×4.6 mm; Mobile phase: CH₃CN 100%; Flow rate: 0.4 mL/min; UV spectral: 254 nm.



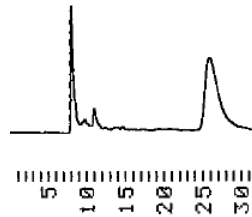
(-)-Diatretol (1)
synthetic



Peak	R.T. (min)	Area (%)
1	26.4	60872



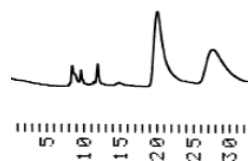
(+)-Diatretol (1)
synthetic



Peak	R.T. (min)	Area (%)
1	19.4	2854
2	26.0	143409

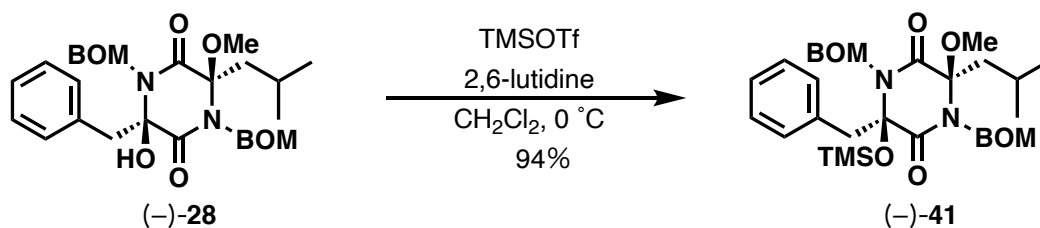
Peak	R.T. (min)	Area (%)
1	19.4	166148
2	26.4	5463

co-injection



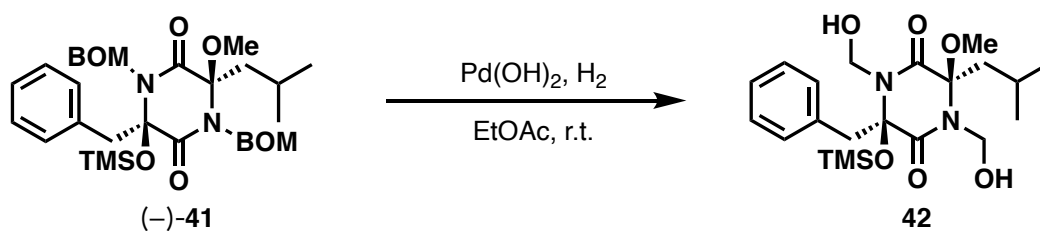
Peak	R.T. (min)	Area (%)
1	19.1	100021
2	26.1	115944

Silyl ether {(-)-41}



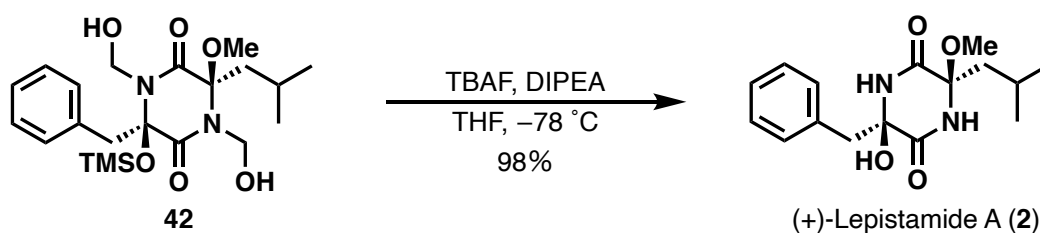
To stirred solution of (-)-**28** (195 mg, 0.375 mmol) in CH_2Cl_2 (7.5 mL) was added 2,6-lutidine (96.0 μl , 0.825 mmol) and trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (75 μl , 0.413 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$ under N_2 atmosphere. After being stirred at 0 $^\circ\text{C}$ for 1 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. CuSO_4 (10 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (15 mL \times 3). The combined organic layers were washed with saturated aq. CuSO_4 , dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexanes/EtOAc = 4/1) to afford (-)-**41** (218 mg, 94%) as an amorphous; (-)-**41** $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -10.7 (c = 0.1, MeOH); **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3) δ : 7.42-7.28 (complex m, 12H), 7.18-7.09 (complex m, 3H), 5.27 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 1.65 (dd, J = 14.5, 8.0 Hz, 1H), 1.18 (br, 1H), 0.95 (dd, J = 14.5, 3.5 Hz, 1H), 0.67 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.54 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.20 (s, 9H); **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3) δ : 167.1, 165.4, 138.2 (2C), 133.7, 131.8 (2C), 128.5 (4C), 128.4 (2C), 128.0 (2C), 127.9, 128.8 (3C), 127.4, 91.1, 88.6, 72.9, 72.4, 72.3, 71.5, 51.6, 47.3, 46.6, 24.6, 23.8, 23.2, 1.9 (3C); **IR** (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 2955, 1675, 1455, 1361, 1250, 1073, 1042, 905, 840, 736, 697, 552; **HRMS-ESI** (m/z): ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ calcd for $[\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_6\text{SiNa}]^+$ 641.3023, found 641.3023. (+)-**41** was also prepared by the procedure described above: $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ +9.2 (c = 0.1, MeOH).

Hydroxymethyl (**42**)



To a stirred solution of (-)-**41** (232 mg, 0.375 mmol) in EtOAc (7.50 mL) was added Pd(OH)₂ (50%, 23.2 mg, 0.165 mmol) at room temperature. After being stirred for 2 h under H₂ atmosphere, the catalyst was removed by celite filtration with EtOAc. The resulting solution was concentrated under reduced pressure to afford **42** as an amorphous. This resulting **42** was used in the next reaction without further purification.

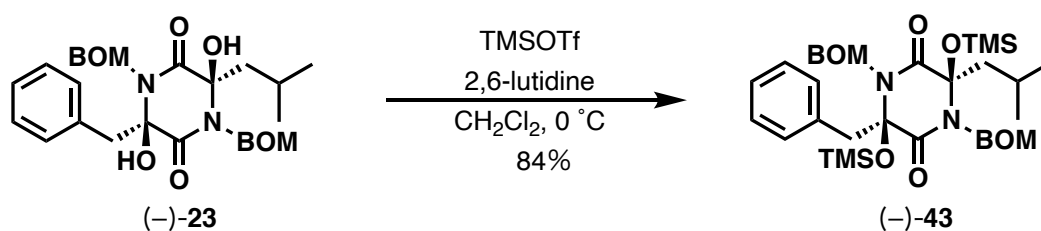
(+)-Lepistamide A (2)



To a stirred solution of **42** (0.375 mmol) in THF (7.50 mL) was added TBAF (0.224 mL, 0.788 mmol) and DIPEA (0.261 mL, 1.50 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 6 h. The resulting mixture was extracted with EtOAc (10 mL \times 3), and the combined organic layer was dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure to yield crude product. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by HPLC (conditions; 22% CH_3CN aq., Pegasil ODS SP100 (20 ϕ \times 250 mm), 7.0 mL/min, UV = 210 nm) to afford (+)-**2** (108 mg, 98%) as a white solid; (+)-**2** $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +17.1$ ($c = 0.1$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.01 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.24-7.16 (complex m, 5H), 6.80 (s, 1H), 3.41 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.79 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.35 (dd, $J = 13.5, 6.0$ Hz, 1H), 1.11 (dd, $J = 13.5, 6.0$ Hz, 1H), 0.56 (m, 1H), 0.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 167.5, 165.2, 135.1 130.6 (2C), 127.9 (2C), 126.6, 86.8, 82.5, 50.4, 46.1, 44.4, 24.1, 23.3, 22.4; IR (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 2962, 2359, 1677, 1442, 1069, 700, 434; HRMS-ESI (m/z): ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ calcd for $[\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}]^+$ 329.1477, found 329.1489; m.p.: 201 $^\circ\text{C}$.

(-)-**2** was also prepared by the procedure described above: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -16.0$ ($c = 0.1$, MeOH).

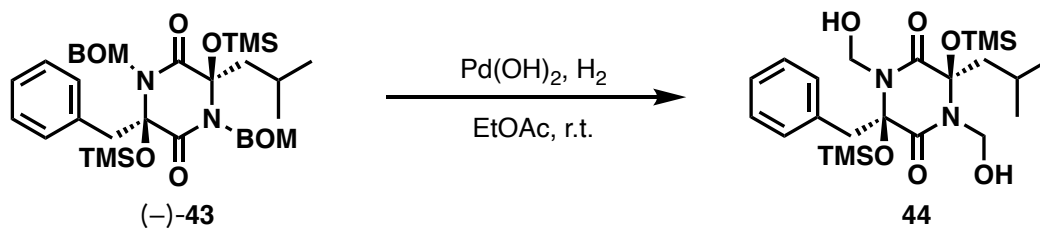
bis-Silyl ether (-)-43



To stirred solution of (-)-**23** (106 mg, 0.199 mmol) in CH₂Cl₂ (3.99 mL) was added 2,6-lutidine (0.115 mL, 0.995 mmol) and trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (75.5 μL, 0.418 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After being stirred at 0 °C for 10 min, the reaction mixture was quenched with H₂O (10 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (15 mL × 3). The combined organic layers were washed with saturated aq. CuSO₄, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexanes/EtOAc = 4/1) to afford (-)-**43** (115 mg, 84%) as an amorphous; (-)-**43** [α]_D²² -11.3 (*c* = 0.1, MeOH); ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.43-7.28 (complex m, 12H), 7.16-7.06 (complex m, 3H), 5.29 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 9.5, 3.0 Hz, 2H), 4.86 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.26 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.73 (dd, *J* = 14.5, 9.0 Hz, 1H), 1.12 (br, 1H), 1.01 (dd, *J* = 14.5, 2.5 Hz, 1H), 0.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.55 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.20 (s, 9H), 0.10 (s, 9H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 167.0, 166.1, 138.3, 133.9, 131.9 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.2 (2C), 127.9 (5C), 127.8, 127.7, 127.2, 88.6, 87.4, 72.8, 72.6, 72.2, 72.0, 49.3, 46.5, 24.6, 23.5, 23.4, 1.8 (3C), 1.6 (3C); IR (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 2954, 2360, 1675, 1455, 1362, 1249, 1038, 892, 840, 752, 697, 434; HRMS-ESI (*m/z*): (M+Na)⁺ calcd for [C₃₇H₅₂N₂O₆Si₂Na]⁺ 699.3262, found 699.3242.

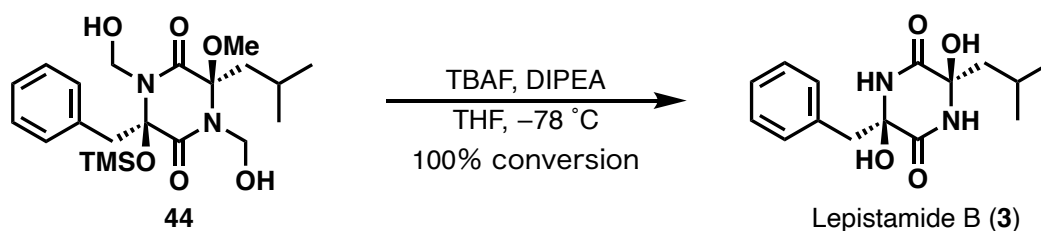
(+)-**43** was also prepared by the procedure described above: [α]_D²² +12.5 (*c* = 0.1, MeOH).

Hydroxymethyl (44)



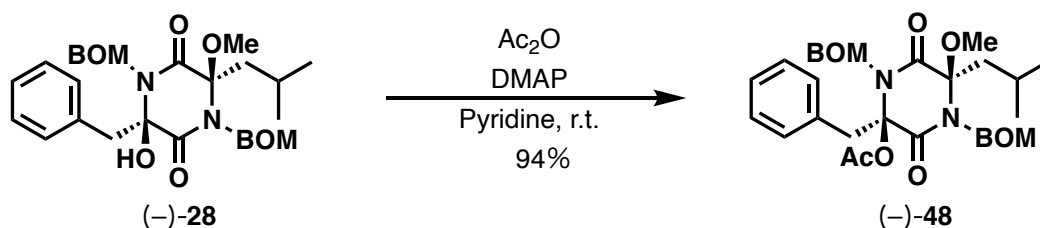
To a stirred solution of (-)-**43** (342 mg, 0.505 mmol) in EtOAc (10.1 mL) was added Pd(OH)₂ (50%, 34.2 mg, 0.487 mmol) at room temperature. After being stirred for 2 h under H₂ atmosphere, the catalyst was removed by celite filtration with EtOAc. The resulting solution was concentrated under reduced pressure to afford **44** as an amorphous. This resulting **44** was used in the next reaction without further purification.

Lepistamide B (3)



To a stirred solution of **44** (0.505 mmol) in THF (10.1 mL) was added TBAF (0.574 mL, 2.02 mmol) and DIPEA (0.352 mL, 2.02 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 6 h. The resulting mixture was extracted with EtOAc (15 mL \times 3), and the combined organic layer was dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure to yield crude product. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by HPLC (conditions; 22% CH_3CN aq., Pegasil ODS SP100 (20 ϕ \times 250 mm), 7.0 mL/min, UV = 210 nm) to afford **3** (143 mg) as a mixture could not purified due to the stability of Lepistamide B (**3**). The observed ^1H NMR peak was identical to those of reported one.

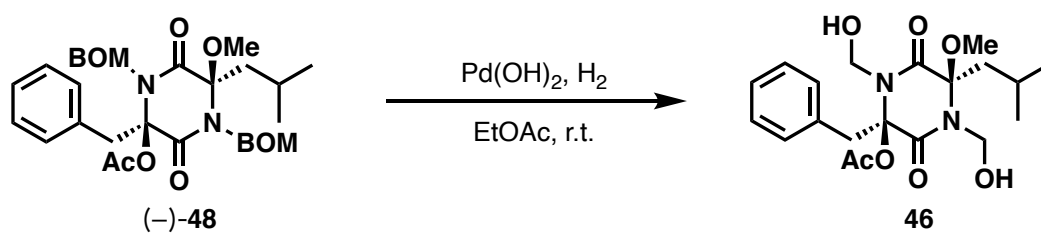
Acetyl {(-)-48}



To stirred solution of (-)-**28** (232 mg, 0.425 mmol) in Pyridine (8.50 mL) was added Ac_2O (0.121 mL, 1.28 mmol) and DMAP (5.19 mg, 42.5 μmol) at 0 °C under N_2 atmosphere. After being stirred at room temperature for 1 h, the reaction mixture was quenched with H_2O (30 mL). Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (50 mL \times 3). The combined organic layers were washed with saturated aq. CuSO_4 , dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexanes/EtOAc = 4/1) to afford (-)-**48** (234 mg, 94%) as an amorphous; (-)-**48** $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -15.0 ($c = 0.1$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.40-7.28 (complex m, 10H), 7.23-7.09 (complex m, 5H), 5.44 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.69 (complex m, 2H), 3.56 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.71 (br, 1H), 1.20 (dd, $J = 15.0, 8.0$ Hz, 1H), 0.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), -0.13 (dd, $J = 15.0, 4.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 167.1, 165.4, 138.2 (2C), 133.7, 131.8 (2C), 128.5 (4C), 128.4 (2C), 128.0 (2C), 127.9, 128.8 (3C), 127.4, 91.1, 88.6, 72.9, 72.4, 72.3, 71.5, 51.6, 47.3, 46.6, 24.6, 23.8, 23.2, 1.9 (3C); **IR** (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 2953, 1754, 1681, 1496, 1454, 1362, 1308, 1221, 1195, 1144, 1067, 1010, 737, 697, 598; **HRMS-ESI** (m/z): ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ calcd for $[\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}]^+$ 611.2733, found 611.2734.

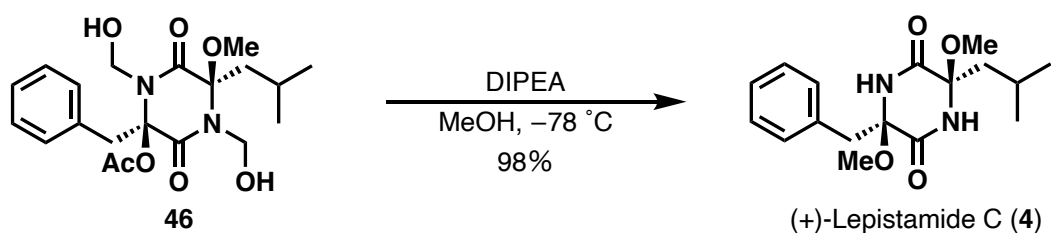
(+)-**48** was also prepared by the procedure described above: $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ +16.1 ($c = 0.1$, MeOH).

Hydroxymethyl (46)



To a stirred solution of (-)-**48** (100 mg, 0.170 mmol) in EtOAc (3.40 mL) was added Pd(OH)₂ (50%, 10.0 mg, 71.2 μmol) at room temperature. After being stirred for 2 h under H₂ atmosphere, the catalyst was removed by celite filtration with EtOAc. The resulting solution was concentrated under reduced pressure to afford **46** as an amorphous. This resulting **46** was used in the next reaction without further purification.

(+)-Lepistamide C (4)

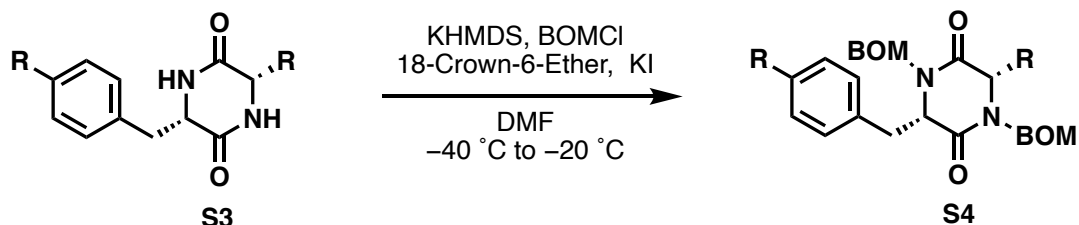


To a stirred solution of **46** (0.170 mmol) in MeOH (3.40 mL) was added DIPEA (0.118 mL, 0.680 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 6 h. The resulting mixture was extracted with EtOAc (10 mL \times 3), and the combined organic layer was dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure to yield crude product. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by HPLC (conditions; 22% CH₃CN aq., Pegasil ODS SP100 (20 ϕ \times 250 mm), 7.0 mL/min, UV = 210 nm) to afford (+)-**4** (52.8 mg, 98%) as a white solid; (+)-**4** [α]_D²² +24.0 (c = 0.1, MeOH); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 9.01 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.25-7.17 (complex m, 5H), 3.27 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.83 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.03 (m, 1H), 0.89 (dd, J = 13.8, 6.0 Hz, 1H), 0.76 (dd, J = 13.8, 6.0 Hz, 1H), 0.50 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.40 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 165.8, 164.9, 134.2, 130.8 (2C), 128.1 (2C), 127.0, 87.6, 86.2, 50.5, 50.4, 45.7, 43.2, 24.1, 23.7, 22.2; IR (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 3078, 2957, 1676, 1417, 1126, 1081, 1059, 844, 820, 701, 416; HRMS-ESI (m/z): (M+Na)⁺ calcd for [C₁₇H₂₄N₂O₄Na]⁺ 343.1634, found 343.1626; m.p.: 210 $^\circ\text{C}$.

(-)-**4** was also prepared by following the procedure described above: [α]_D²² -24.9 (c = 0.1, MeOH).

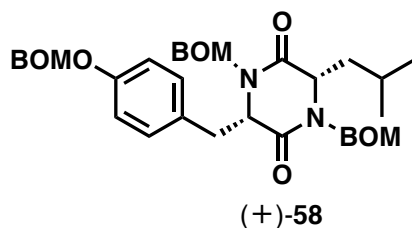
The general procedure for Amide protected diketopiperazine of converted amino

acid



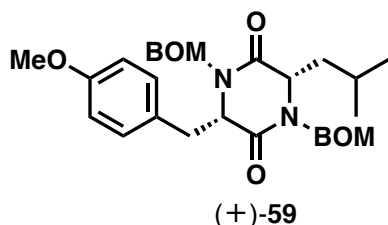
To a stirred solution of **S3** in DMF (0.02 M) was added KHMDS in THF, 18-Crown-6-Ether, BOMCl and KI at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ under N_2 atmosphere. After being stirred at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ for 2 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl . The resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated aq. brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by silica gel flash column chromatography.

Amide protected diketopiperazine {(+)-58}



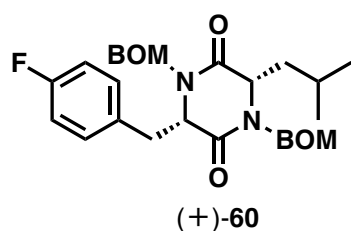
(+)-58 $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +12.8$ ($c = 0.1$, MeOH) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.33 (complex m, 15H), 7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.21 (m, 3H), 5.16 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.60 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 4.53 (m, 4H), 4.45 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 8.5$ Hz, 2H), 1.72 (m, 1H), 0.98 (m, 1H), 0.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.72 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 167.9, 167.0, 157.1, 137.5, 131.2 (2C), 128.6 (6C), 128.0 (6C), 127.9 (6C), 116.7 (2C), 92.4, 74.0, 73.9, 71.7, 71.4, 70.1, 60.4, 56.9, 43.7, 37.8, 25.4, 23.0, 21.6; **IR** (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 2954, 1663, 1059, 1454, 1220, 1066, 737, 697; **HRMS-ESI** (m/z): $(\text{M}+\text{Na})^+$ calcd for $[\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{NaO}_6]^+$ 659.3097, found 659.3086.

Amide protected diketopiperazine {(+)-59}



(+)-**59** [α]_D²⁴ +13.8 (*c* = 0.1, MeOH) **¹H-NMR (CDCl₃)** δ : 7.33 (complex m, 15H), 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.21 (m, 3H), 5.16 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.60 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 4.53 (m, 4H), 4.45 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 8.5 Hz, 2H), 1.72 (m, 1H), 0.98 (m, 1H), 0.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.72 (m, 1H); **¹³C-NMR (CDCl₃)** δ : 167.9, 167.0, 157.1, 137.5, 131.2 (2C), 128.6 (6C), 128.0 (6C), 127.9 (6C), 116.7 (2C), 92.4, 74.0, 73.9, 71.7, 71.4, 70.1, 60.4, 56.9, 43.7, 37.8, 25.4, 23.0, 21.6; **IR (neat)** $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 2954, 1663, 1059, 1454, 1220, 1066, 737, 697; **HRMS-ESI (*m/z*):** (M+Na)⁺ calcd for [C₃₉H₄₄N₂NaO₆]⁺ 659.3097, found 659.3086.

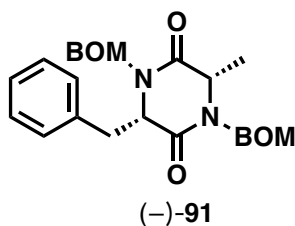
Amide protected diketopiperazine {(+)-61}



(+)-**61** [α]_D²⁴ +14.8 (*c* = 0.1, MeOH); **¹H-NMR (CDCl₃)** δ : 7.31 (complex m, 10H), 7.10 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 5.15 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.55 (complex m, 6H), 4.38 (dd, *J* = 10.0, 5.0 Hz, 2H), 3.95 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 14.0, 5.0 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 14.0, 5.0 Hz, 1H), 1.72 (m, 1H), 0.93 (m, 1H), 0.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.61 (m, 1H); **¹³C-NMR (CDCl₃)** δ : 167.8, 166.6, 163.4, 161.2, 137.5, 137.4, 131.8 (2C), 128.6 (4C), 128.1 (2C), 127.9

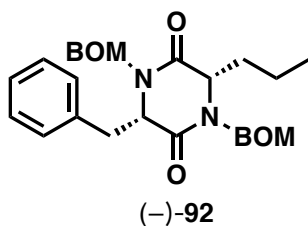
(2C), 127.8 (2C), 116.0, 115.8, 74.3, 73.9, 71.9, 71.5, 60.8, 56.8, 43.7, 37.7, 25.4, 22.9, 21.5; **IR (neat)** $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm^{-1}): 2955, 1664, 1604, 1509, 1455, 1367, 1303, 1223, 1204, 1158, 1065, 814, 741, 697, 422; **HRMS-ESI** (m/z): ($M+\text{Na}$)⁺ calcd for $[\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{FN}_2\text{NaO}_4]^+$ 541.2479, found 541.2462.

Amide protected diketopiperazine {(–)-91}



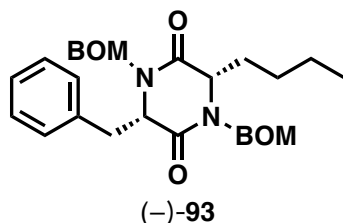
(–)-91 $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ –4.6 ($c = 0.1$, MeOH); **¹H-NMR** (CDCl_3) δ : **¹³C-NMR** (CDCl_3) δ : 168.2, 166.3, 137.5 (2C), 135.4, 130.3 (2C), 129.0 (2C), 128.6 (4C), 128.1, 128.0, 127.9 (2C), 127.9 (2C), 127.7, 74.0, 73.9, 72.0, 71.5, 60.1, 55.1, 38.1, 18.8; **IR (neat)** $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm^{-1}): 2940, 1661, 1496, 1453, 1377, 1300, 1205, 1141, 1066, 741, 697, 595, 415, 404; **HRMS-ESI** (m/z): ($M+\text{Na}$)⁺ calcd for $[\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_4]^+$ 458.5580, found 458.2206.

Amide protected diketopiperazine {(–)-92}



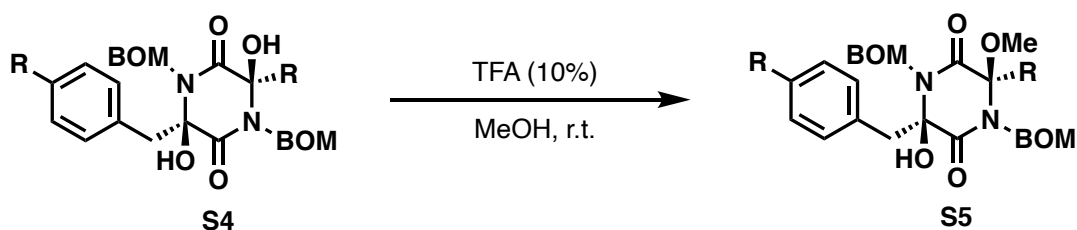
(–)-92 $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ –3.3 ($c = 0.1$, MeOH); **¹H-NMR** (CDCl_3) δ : 7.29 (complex m, 13H), 7.14 (complex m, 2H), 6.24 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), ; **¹³C-NMR** (CDCl_3) δ : 167.5, 166.8, 137.5 (2C), 135.9, 130.1 (2C), 129.0 (2C), 128.6 (4C), 128.0 (2C), 127.9 (4C), 127.6, 74.3, 73.9, 71.7, 71.5, 60.4, 59.1, 38.7, 36.2, 19.9, 13.7; **IR (neat)** $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm^{-1}): 2959, 1662, 1496, 1453, 1378, 1300, 1204, 1140, 1065, 1028, 738, 697, 596, 412; **HRMS-ESI** (m/z): ($M+\text{Na}$)⁺ calcd for $[\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_4]^+$

509.2416, found 509.2412.



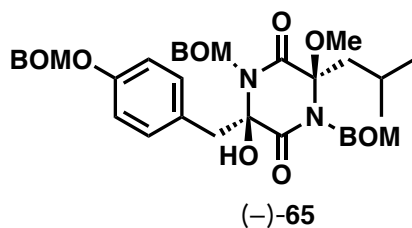
(-)-93 $[\alpha]_D^{24}$ -1.5 ($c = 0.1$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.29 (complex m, 11H), 7.14 (complex m, 4H), ; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 167.6, 166.9, 137.5 (2C), 135.9, 130.1 (3C), 129.0 (3C), 128.6 (3C), 128.1, 128.0, 127.9 (3C), 127.7, 74.3, 73.9, 71.8, 71.5, 60.4, 59.3, 38.8, 33.9, 28.8, 22.4, 14.0; **IR (neat)** $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 2955, 1663, 1496, 1454, 1378, 1295, 1204, 1140, 1064, 1028, 738, 697, 596, 535; **HRMS-ESI** (m/z): ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ calcd for $[\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{NaO}_4]^+$ 523.2573, found 523.2562.

The general procedure for transacetalization of converted amino acid



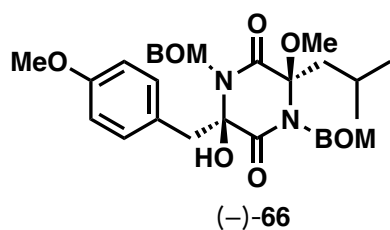
To a stirred solution of **S4** in MeOH (0.05 M) was added TFA (10%) at room temperature under N_2 atmosphere. After being stirred at room temperature for 4 days, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NaHCO_3 . Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with CHCl_3 . The combined organic layers were washed with saturated aq. brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by silica gel flash column chromatography.

Transacetalization product {(-)-65}



(-)-65 [α]_D²⁴ -14.8 (*c* = 0.1, MeOH); ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.25 (m, 15H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 5.17 (dd, *J* = 10.5 Hz, 2H), 5.08 (dd, *J* = 11 Hz, 2H), 5.01 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 14 Hz, 4H), 4.22(brs, 1H), 3.42 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.68 (dd, *J* = 8.5 Hz, 1H), 1.22 (m, 1H), 1.07 (dd, *J* = 3.5 Hz, 1H), 0.63 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 0.54 (d, *J* = 6 Hz, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 167.2, 165.4, 157.2, 138.1, 132.6 (2C), 128.8 (6C), 128.3 (6C), 128.1 (3C), 128.0 (3C), 116.4 (2C), 92.5, 91.6, 86.5, 73.1, 72.6, 72.4, 71.3, 70.3, 51.7, 47.3, 45.8, 24.8, 24.0, 23.4; IR (neat) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2957, 1674, 1220, 1072, 1026, 736, 697; HRMS-ESI (*m/z*): (M+Na)⁺ calcd for [C₄₀H₄₆N₂ NaO₈]⁺ 705.3152, found 705.3161.

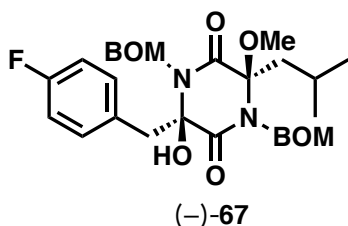
Transacetalization product {(-)-66}



(-)-66 [α]_D²⁴ -13.8 (*c* = 0.1, MeOH); ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.25 (m, 15H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 5.17 (dd, *J* = 10.5 Hz, 2H), 5.08 (dd, *J* = 11 Hz, 2H), 5.01 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 14 Hz, 4H), 4.22(brs, 1H), 3.42 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.68 (dd, *J* = 8.5 Hz, 1H), 1.22 (m, 1H), 1.07 (dd, *J* = 3.5 Hz, 1H), 0.63 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 0.54 (d, *J* = 6 Hz, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 167.2, 165.4, 157.2, 138.1, 132.6 (2C), 128.8 (6C), 128.3 (6C), 128.1 (3C), 128.0 (3C), 116.4 (2C), 92.5, 91.6, 86.5, 73.1, 72.6, 72.4, 71.3, 70.3, 51.7, 47.3, 45.8, 24.8, 24.0, 23.4; IR (neat) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2957, 1674, 1220, 1072,

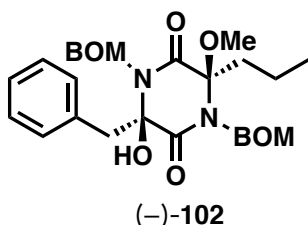
1026, 736, 697; **HRMS-ESI** (m/z): ($M+Na$)⁺ calcd for $[C_{40}H_{46}N_2 NaO_8]^+$ 705.3152, found 705.3161.

Transacetalization product {(–)-67}



(–)-67 [α]_D²⁰ –9.7 ($c = 0.1$, MeOH); **¹H-NMR** ($CDCl_3$) δ : 7.36 (m, 10H), 7.24 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.79 (complex m, 3H), 4.66 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.90 (brs, 1H), 3.49 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.78 (dd, $J = 14.5, 8.5$ Hz, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.15 (dd, $J = 14.0, 3.0$ Hz, 1H), 0.75 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.67 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); **¹³C-NMR** ($CDCl_3$) δ : 168.7, 165.1, 163.4, 161.4, 137.8, 137.7, 133.0 (2C), 129.0, 128.6 (2C), 128.0 (5C), 127.8 (2C), 115.4, 115.2, 91.4, 86.0, 72.9, 72.3, 72.1, 71.1, 51.5, 47.1, 45.6, 24.5, 23.7, 23.2; **IR** (neat) $\tilde{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 3381, 2957, 1667, 1605, 1510, 1455, 1361, 1303, 1223, 1159, 1069, 839, 737, 697, 553; **HRMS-ESI** (m/z): ($M+Na$)⁺ calcd for $[C_{32}H_{37}FN_2NaO_6]^+$ 587.2533, found 587.2512.

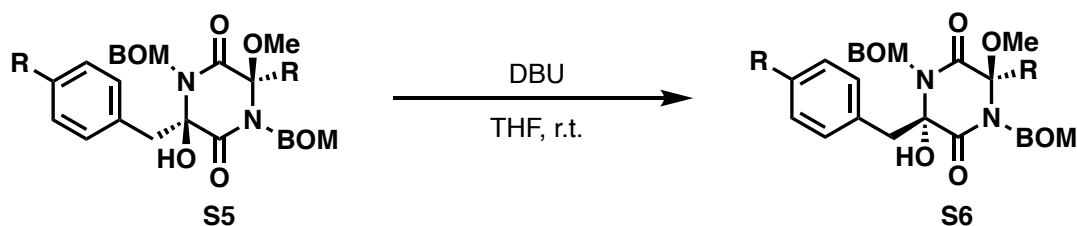
Transacetalization product {(–)-102}



(–)-102 [α]_D²³ –13.6 ($c = 0.1$, MeOH); **¹H-NMR** ($CDCl_3$) δ : ; **¹³C-NMR** ($CDCl_3$) δ : 168.9, 165.5, 137.9, 137.8, 133.2, 131.4, 128.6 (3C), 128.5 (4C), 128.1 (3C), 127.9, 127.7 (4C), 91.6, 86.4, 72.9, 72.4, 72.3, 70.8, 51.5, 46.3, 40.3, 16.4, 13.8; **IR** (neat) $\tilde{\nu}_{max}$ (cm^{-1})

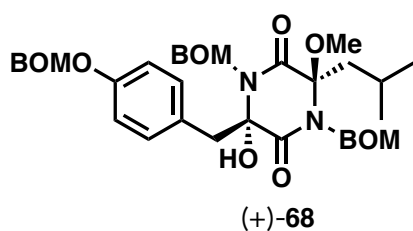
¹): 3371, 2960, 1666, 1496, 1454, 1362, 1306, 1193, 1069, 1027, 836, 737, 697, 597, 540, 435, 410; **HRMS-ESI (*m/z*):** (M+Na)⁺ calcd for [C₃₁H₃₆N₂NaO₆]⁺ 555.2471, found 555.2473.

The general procedure for isomerization of converted amino acid



To a stirred solution of **S5** in THF (0.05 M) was added DBU at room temperature under N₂ atmosphere. After being stirred at room temperature for 24 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH₄Cl. Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with CHCl₃. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by silica gel flash column chromatography.

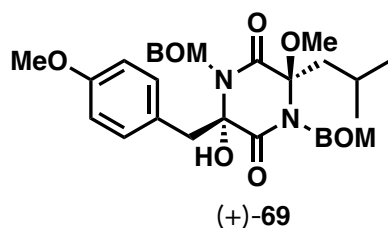
Isomerization product {(+)-68}



(+)-**68** [α]_D²³ +20.5 (*c* = 0.1, MeOH); ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.33 (m, 15H), 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.32 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.133 (s, 2H), 4.90 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.81 (m, 2H), 4.70 (dd, *J* = 9 Hz, 3H), 4.62 (s, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.47 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.01 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.81 (dd, *J* = 4 Hz, 1H), 1.51 (m, 1H), 0.79 (d, *J* = 3 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 3.5 Hz, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 168.9, 166.0, 156.8, 138.0, 132.6 (2C), 128.6 (6C),

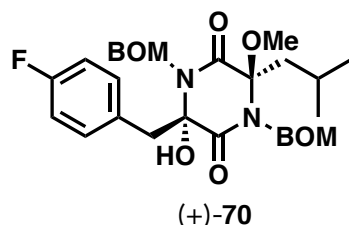
128.5 (3C), 128.1 (3C), 128.0 (6C), 116.2 (2C), 92.3, 91.1, 86.6, 73.1, 72.9, 72.8, 71.4, 70.0, 50.4, 48.3, 45.7, 24.1, 23.3, 22.8; **IR (neat) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):** 2957, 1668, 1072, 1028, 998, 736, 696; **HRMS-ESI (m/z):** (M+Na)⁺ calcd for [C₄₀H₄₆N₂NaO₈]⁺ 705.3152, found 705.3153.

Isomerization product {(+)-69}



(+)-69 [α]_D²³ +18.5 (*c* = 0.1, MeOH); **¹H-NMR (CDCl₃) δ :** 7.33 (m, 15H), 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.32 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.133 (s, 2H), 4.90 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.81 (m, 2H), 4.70 (dd, *J* = 9 Hz, 3H), 4.62 (s, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.47 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.01 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.81 (dd, *J* = 4 Hz, 1H), 1.51 (m, 1H), 0.79 (d, *J* = 3 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 3.5 Hz, 3H); **¹³C-NMR (CDCl₃) δ :** 168.9, 166.0, 156.8, 138.0, 132.6 (2C), 128.6 (6C), 128.5 (3C), 128.1 (3C), 128.0 (6C), 116.2 (2C), 92.3, 91.1, 86.6, 73.1, 72.9, 72.8, 71.4, 70.0, 50.4, 48.3, 45.7, 24.1, 23.3, 22.8; **IR (neat) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):** 2957, 1668, 1072, 1028, 998, 736, 696; **HRMS-ESI (m/z):** (M+Na)⁺ calcd for [C₄₀H₄₆N₂NaO₈]⁺ 705.3152, found 705.3153.

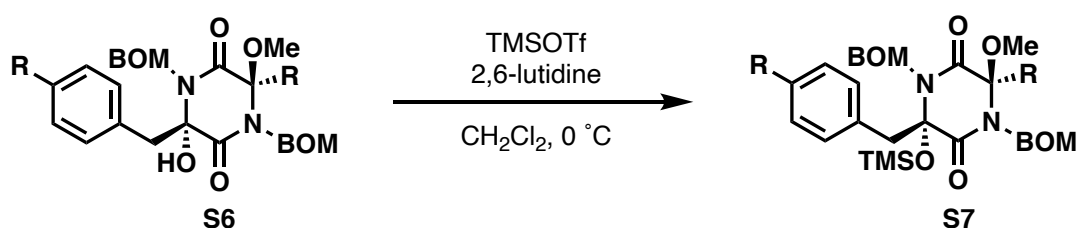
Isomerization product {(+)-70}



(+)-70 [α]_D²¹ +20.4 (*c* = 0.1, MeOH); **¹H-NMR (CDCl₃) δ :** 7.36 (m, 12H), 6.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H),

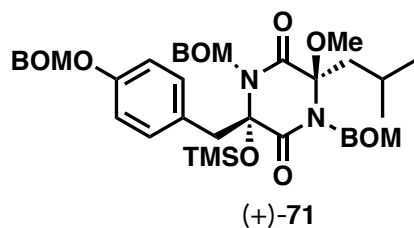
4.90 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.48 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (dd, $J = 13.5, 7.0$ Hz, 1H), 1.79 (dd, $J = 13.5, 4.0$ Hz, 1H), 1.50 (m, 1H), 0.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 168.8, 166.0, 163.3, 161.4, 137.8 (2C), 133.3, 133.2, 129.1, 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.1 (2C), 127.9, 127.7 (2C), 115.2, 115.0, 91.2, 86.4, 73.2, 72.9, 72.7, 71.4, 50.4, 48.2, 45.7, 24.1, 23.3, 22.8, 22.6; **IR** (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3384, 2958, 1666, 1604, 1509, 1455, 1363, 1304, 1223, 1160, 1050, 841, 737, 697, 527, 415; **HRMS-ESI** (m/z): ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ calcd for $[\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{FN}_2\text{NaO}_6]^+$ 587.2533, found 587.2512.

The general procedure for trimethylsilylation of converted amino acid



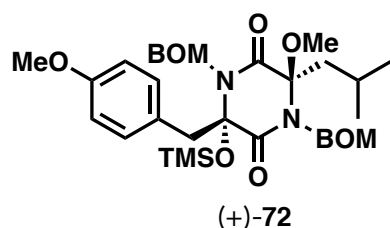
To stirred solution of **S6** in CH_2Cl_2 (0.05 M) was added 2,6-lutidine and trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate at $0\text{ }^\circ\text{C}$ under N_2 atmosphere. After being stirred at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. CuSO_4 . Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated aq. CuSO_4 , dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by silica gel flash column chromatography.

Silyl ether {(+)-71}



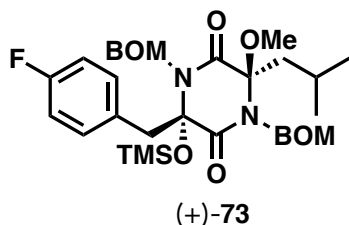
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.45 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.33 (m, 15H), 6.76 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.91 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.83 (m, 2H), 4.75 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.58 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.22 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.96 (dd, *J* = 14 Hz, 1H), 1.80 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 1.25 (s, 1H), 0.76 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 0.73 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 0.26 (s, 9H); **¹³C-NMR (CDCl₃) δ:** 167.0, 166.6, 156.9, 138.4, 133.4 (2C), 128.8 (3C), 128.7 (3C), 128.3 (6C), 128.2 (6C), 128.0 (3C), 127.8 (3C), 116.2 (2C), 92.5, 91.0, 89.1, 73.4, 73.2, 72.9, 71.5, 70.2, 50.3, 48.5, 45.5, 24.7, 23.4, 22.4, 2.2 (3C); **IR (neat) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):** 2955, 1675, 1087, 1050, 1006, 842, 735, 696; **HRMS-ESI (*m/z*):** (M+Na)⁺ calcd for [C₄₃H₅₄N₂NaO₈Si]⁺ 777.3547, found 777.3547.

Silyl ether {(+)-72}



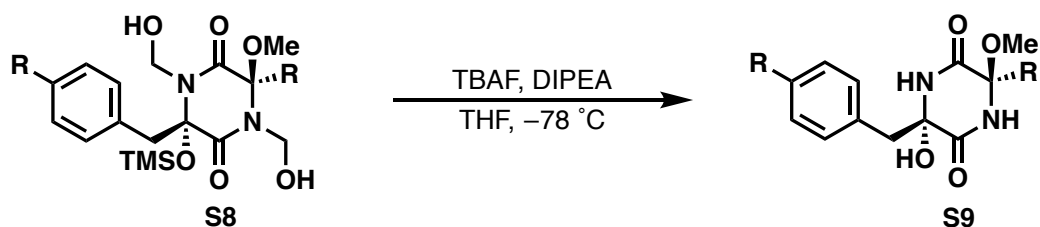
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (m, 15H), 6.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.91 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.83 (m, 2H), 4.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.58 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.22 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.96 (dd, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.80 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.25 (s, 1H), 0.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.73 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.26 (s, 9H); **¹³C-NMR (CDCl₃) δ:** 167.0, 166.6, 156.9, 138.4, 133.4 (2C), 128.8 (3C), 128.7 (3C), 128.3 (6C), 128.2 (6C), 128.0 (3C), 127.8 (3C), 116.2 (2C), 92.5, 91.0, 89.1, 73.4, 73.2, 72.9, 71.5, 70.2, 50.3, 48.5, 45.5, 24.7, 23.4, 22.4, 2.2 (3C); **IR (neat) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹):** 2955, 1675, 1087, 1050, 1006, 842, 735, 696; **HRMS-ESI (*m/z*):** (M+Na)⁺ calcd for [C₄₃H₅₄N₂NaO₈Si]⁺ 777.3547, found 777.3547.

Silyl ether {(+)-73}



(+)-73 [α]_D²² +25.4 ($c = 0.1$, MeOH); ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.38 (complex m, 12H), 6.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.97 (dd, $J = 14.5, 9.5$ Hz, 1H), 1.80 (dd, $J = 14.5, 2.5$ Hz, 1H), 1.53 (br, 1H), 0.77 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.26 (s, 9H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 166.6, 166.3, 163.2, 161.3, 138.1, 138.0, 133.8, 133.7, 129.5, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.0 (2C), 127.8, 127.6 (2C), 114.9, 114.8, 90.8, 88.7, 73.2, 73.0, 72.6, 71.2, 50.1, 48.2, 45.2, 24.5, 23.1, 22.2, 1.88 (3C); IR (neat) $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2956, 1675, 1605, 1509, 1455, 1364, 1301, 1251, 1223, 1158, 1096, 1050, 911, 841, 757, 696, 545, 516, 417; HRMS-ESI (m/z): (M+Na)⁺ calcd for [C₃₅H₄₅FN₂NaO₆Si]⁺ 659.2929, found 659.2920.

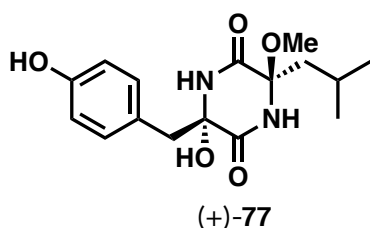
The general procedure for deprotection of converted amino acid



To a stirred solution of **S8** in THF (0.05 M) was added TBAF and DIPEA at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 6 h. The resulting mixture was extracted with EtOAc, and the combined organic layer was dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced

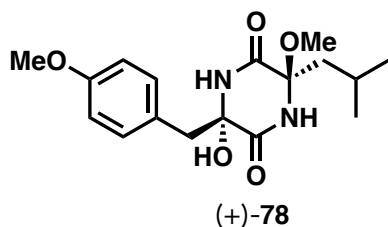
pressure to yield crude product. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by HPLC (conditions; 22% CH₃CN aq., Pegasil ODS SP100 (20 φ × 250 mm), 7.0 mL/min, UV = 210 nm).

Hydroxy {(+)-77}



¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 9.16 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.30 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.23 (s, 1H), 0.84 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); **¹³C-NMR (DMSO-*d*₆)** δ: 167.4, 165.3, 156.2, 131.7 (2C), 125.4, 114.5 (2C), 86.5, 82.7, 48.2, 47.7, 43.6, 24.2, 23.6, 22.7; **IR (neat)** $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2958, 1673, 1442, 1068, 841; **HRMS-ESI (*m/z*):** (M+Na)⁺ calcd for [C₁₆H₂₂N₂NaO₅]⁺ 345.1426, found 345.1427.

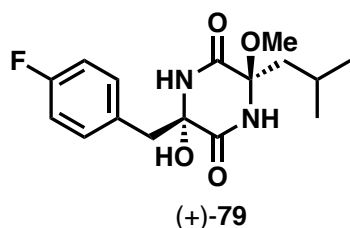
Methoxy {(+)-78}



¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 9.16 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.30 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.23 (s, 1H), 0.84 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); **¹³C-NMR (DMSO-*d*₆)** δ: 167.4, 165.3, 156.2, 131.7 (2C), 125.4, 114.5 (2C),

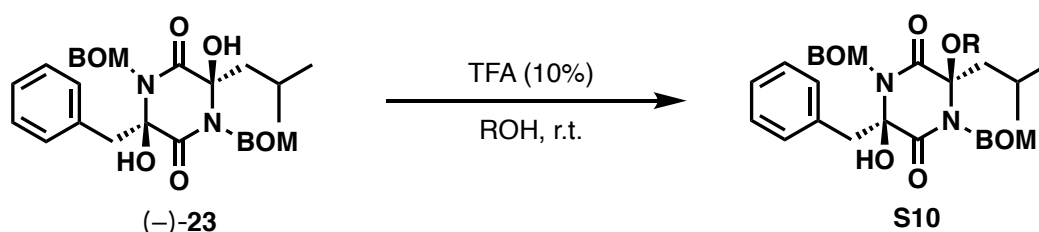
86.5, 82.7, 48.2, 47.7, 43.6, 24.2, 23.6, 22.7; **IR (neat)** $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm^{-1}): 2958, 1673, 1442, 1068, 841; **HRMS-ESI (m/z):** ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ calcd for $[\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_5]^+$ 345.1426, found 345.1427.

Fluoro {(+)-79}



(+)-79 $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +10.4$ ($c = 0.1$, MeOH); **$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :** 9.08 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.5, 5.5$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.40 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.81 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.67 (complex m, 2H), 1.44 (dd, $J = 13.0, 4.5$ Hz, 1H), 0.84 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); **$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :** 167.1, 165.4, 162.3, 160.4, 132.7, 131.6, 114.6, 114.5, 86.5, 82.5, 48.1, 47.3, 43.2, 24.2, 23.6, 22.7; **IR (neat)** $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm^{-1}): 2956, 1672, 1609, 1513, 1442, 1296, 1229, 1127, 1080, 932, 837, 781, 694, 552, 517, 437, 416; **HRMS-ESI (m/z):** ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ calcd for $[\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{NaO}_4]^+$ 347.1383, found 347.1391.

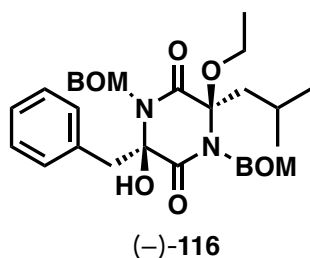
The general procedure for transacetalization of converted alcohol



To a stirred solution of (-)-23 in ROH (0.05 M) was added TFA (10%) at room temperature under N_2 atmosphere. After being stirred at room temperature for 4 days, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NaHCO_3 . Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with CHCl_3 . The combined organic layers

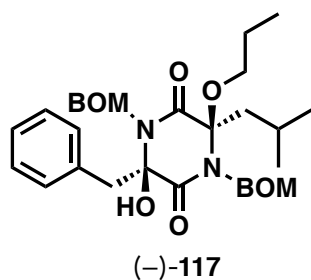
were washed with saturated aq. brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by silica gel flash column chromatography.

Transacetalization product {(-)-116}



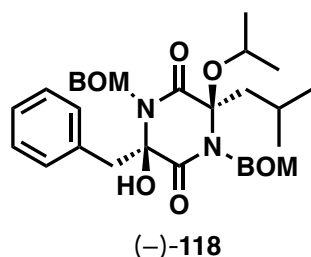
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.42-7.28 (complex m, 11H), 7.22-7.13 (complex m, 4H), 5.31 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.80 (complex m, 3H), 4.67 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.09 (br, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.55 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.75 (dd, *J* = 14.5, 8.0 Hz, 1H), 1.36 (br, 1H), 1.13 (dd, *J* = 14.5, 3.0 Hz, 1H), 0.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.64 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **¹³C-NMR (CDCl₃) δ:** 168.9, 165.2, 137.9, 133.3, 131.2 (2C), 128.6 (3C), 128.5 (3C), 128.0 (3C), 127.9, 127.7 (3C), 127.6, 91.4, 86.2, 72.8, 72.3, 72.2, 71.1, 51.4, 47.0, 46.3, 24.6, 23.7, 23.2; **IR (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹):** 3385, 2957, 1667, 1454, 1361, 1304, 1191, 1071, 1029, 743, 697, 542; **HRMS-ESI (*m/z*):** (M+Na)⁺ calcd for [C₃₂H₃₈N₂O₆Na]⁺ 569.2628, found 569.2611.

Transacetalization product {(-)-117}



¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.42-7.28 (complex m, 11H), 7.22-7.13 (complex m, 4H), 5.31 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.80 (complex m, 3H), 4.67 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.09 (br, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.55 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.75 (dd, *J* = 14.5, 8.0 Hz, 1H), 1.36 (br, 1H), 1.13 (dd, *J* = 14.5, 3.0 Hz, 1H), 0.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.64 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **¹³C-NMR (CDCl₃) δ:** 168.9, 165.2, 137.9, 133.3, 131.2 (2C), 128.6 (3C), 128.5 (3C), 128.0 (3C), 127.9, 127.7 (3C), 127.6, 91.4, 86.2, 72.8, 72.3, 72.2, 71.1, 51.4, 47.0, 46.3, 24.6, 23.7, 23.2; **IR (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹):** 3385, 2957, 1667, 1454, 1361, 1304, 1191, 1071, 1029, 743, 697, 542; **HRMS-ESI (*m/z*):** (M+Na)⁺ calcd for [C₃₂H₃₈N₂O₆Na]⁺ 569.2628, found 569.2611.

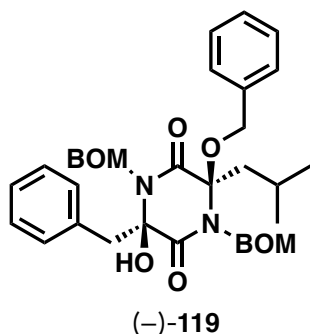
Transacetalization product {(-)-118}



¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.42-7.28 (complex m, 11H), 7.22-7.13 (complex m, 4H), 5.31 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.80 (complex m, 3H), 4.67 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.09 (br, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.55 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.75 (dd, *J* = 14.5, 8.0 Hz, 1H), 1.36 (br, 1H), 1.13 (dd, *J* = 14.5, 3.0 Hz, 1H), 0.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.64 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **¹³C-NMR (CDCl₃) δ:** 168.9, 165.2, 137.9, 133.3, 131.2 (2C), 128.6 (3C), 128.5 (3C), 128.0 (3C), 127.9, 127.7 (3C), 127.6, 91.4, 86.2, 72.8, 72.3, 72.2, 71.1, 51.4,

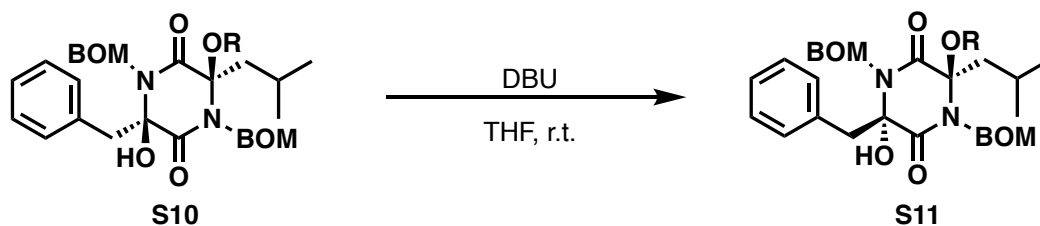
47.0, 46.3, 24.6, 23.7, 23.2; **IR (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}):** 3385, 2957, 1667, 1454, 1361, 1304, 1191, 1071, 1029, 743, 697, 542; **HRMS-ESI (m/z):** ($M+\text{Na}$)⁺ calcd for $[\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}]^+$ 569.2628, found 569.2611.

Transacetalization product {(-)-119}



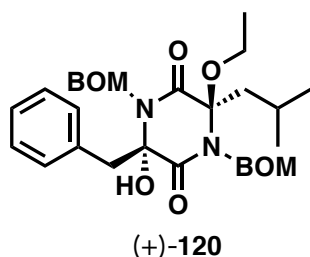
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.42-7.28 (complex m, 11H), 7.22-7.13 (complex m, 4H), 5.31 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.80 (complex m, 3H), 4.67 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.09 (br, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.55 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.75 (dd, $J = 14.5, 8.0$ Hz, 1H), 1.36 (br, 1H), 1.13 (dd, $J = 14.5, 3.0$ Hz, 1H), 0.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.64 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ :** 168.9, 165.2, 137.9, 133.3, 131.2 (2C), 128.6 (3C), 128.5 (3C), 128.0 (3C), 127.9, 127.7 (3C), 127.6, 91.4, 86.2, 72.8, 72.3, 72.2, 71.1, 51.4, 47.0, 46.3, 24.6, 23.7, 23.2; **IR (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}):** 3385, 2957, 1667, 1454, 1361, 1304, 1191, 1071, 1029, 743, 697, 542; **HRMS-ESI (m/z):** ($M+\text{Na}$)⁺ calcd for $[\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}]^+$ 569.2628, found 569.2611.

The general procedure for isomerization of converted C6 methoxy



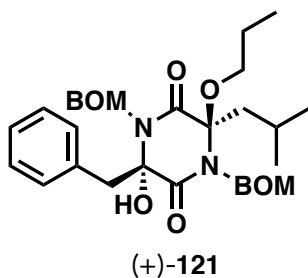
To a stirred solution of **S10** in THF (0.05 M) was added DBU at room temperature under N_2 atmosphere. After being stirred at room temperature for 24 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl . Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with CHCl_3 . The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by silica gel flash column chromatography.

Isomerization product {(+)-120}



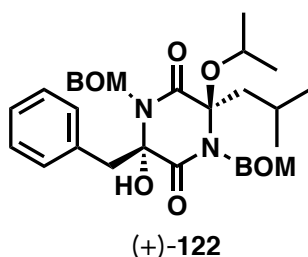
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.45-7.30 (complex m, 12H), 7.12-7.05 (complex m, 3H), 5.36 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.71 (complex m, 3H), 3.70 (br, 1H), 3.54 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (dd, $J = 14.5, 8.0$ Hz, 1H), 1.80 (dd, $J = 14.5, 4.0$ Hz, 1H), 1.53 (br, 1H), 0.80 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H); **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ :** 168.9, 166.1, 138.0, 137.9, 133.4, 131.5 (2C), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.1 (2C), 128.0, 127.9, 127.7 (2C), 127.6, 91.2, 86.6, 73.1, 72.9, 72.7, 71.4, 50.3, 48.3, 46.5, 24.1, 23.3, 22.9; **IR (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}):** 3422, 2959, 2935, 1660, 1496, 1453, 1365, 1080, 1050, 1027, 983, 744, 696; **HRMS-ESI (m/z):** ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ calcd for $[\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}]^+$ 569.2628, found 569.2613.

Isomerization product {(+)-121}



¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.45-7.30 (complex m, 12H), 7.12-7.05 (complex m, 3H), 5.36 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.71 (complex m, 3H), 3.70 (br, 1H), 3.54 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.40 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (dd, *J* = 14.5, 8.0 Hz, 1H), 1.80 (dd, *J* = 14.5, 4.0 Hz, 1H), 1.53 (br, 1H), 0.80 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H); **¹³C-NMR (CDCl₃) δ:** 168.9, 166.1, 138.0, 137.9, 133.4, 131.5 (2C), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.1 (2C), 128.0, 127.9, 127.7 (2C), 127.6, 91.2, 86.6, 73.1, 72.9, 72.7, 71.4, 50.3, 48.3, 46.5, 24.1, 23.3, 22.9; **IR (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹):** 3422, 2959, 2935, 1660, 1496, 1453, 1365, 1080, 1050, 1027, 983, 744, 696; **HRMS-ESI (*m/z*):** (M+Na)⁺ calcd for [C₃₂H₃₈N₂O₆Na]⁺ 569.2628, found 569.2613.

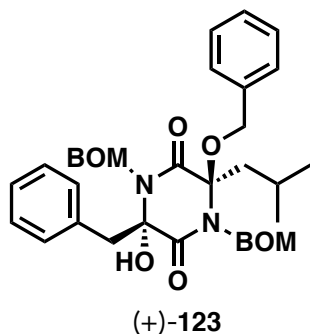
Isomerization product {(+)-122}



¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.45-7.30 (complex m, 12H), 7.12-7.05 (complex m, 3H), 5.36 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.71 (complex m, 3H), 3.70 (br, 1H), 3.54 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.40 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (dd, *J* = 14.5, 8.0 Hz, 1H), 1.80 (dd, *J* = 14.5, 4.0 Hz, 1H), 1.53 (br, 1H), 0.80 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H); **¹³C-NMR (CDCl₃) δ:** 168.9, 166.1, 138.0, 137.9, 133.4, 131.5 (2C), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.1 (2C), 128.0, 127.9, 127.7 (2C), 127.6, 91.2, 86.6, 73.1, 72.9, 72.7,

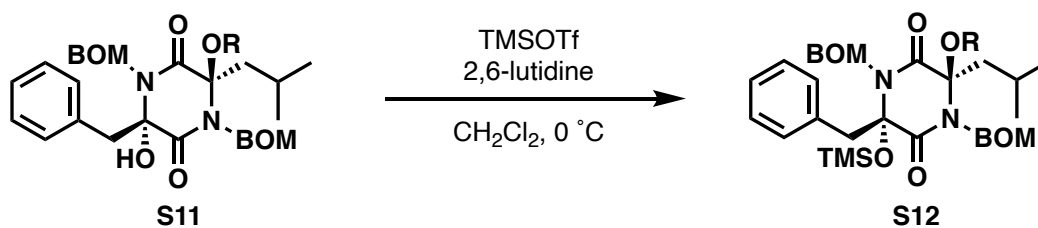
71.4, 50.3, 48.3, 46.5, 24.1, 23.3, 22.9; **IR (neat)** $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm^{-1}): 3422, 2959, 2935, 1660, 1496, 1453, 1365, 1080, 1050, 1027, 983, 744, 696; **HRMS-ESI (m/z):** ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ calcd for $[\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}]^+$ 569.2628, found 569.2613.

Isomerization product {(+)-123}



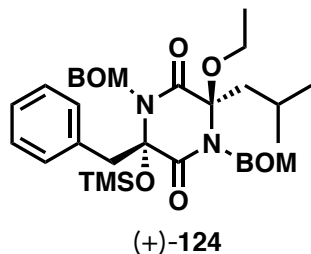
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.45-7.30 (complex m, 12H), 7.12-7.05 (complex m, 3H), 5.36 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.71 (complex m, 3H), 3.70 (br, 1H), 3.54 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (dd, $J = 14.5, 8.0$ Hz, 1H), 1.80 (dd, $J = 14.5, 4.0$ Hz, 1H), 1.53 (br, 1H), 0.80 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H); **¹³C-NMR (CDCl₃) δ :** 168.9, 166.1, 138.0, 137.9, 133.4, 131.5 (2C), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.1 (2C), 128.0, 127.9, 127.7 (2C), 127.6, 91.2, 86.6, 73.1, 72.9, 72.7, 71.4, 50.3, 48.3, 46.5, 24.1, 23.3, 22.9; **IR (neat)** $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm^{-1}): 3422, 2959, 2935, 1660, 1496, 1453, 1365, 1080, 1050, 1027, 983, 744, 696; **HRMS-ESI (m/z):** ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ calcd for $[\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}]^+$ 569.2628, found 569.2613.

The general procedure for trimethylsilylation of converted C6 methoxy



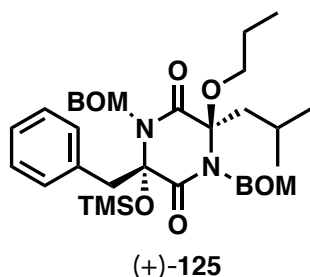
To stirred solution of **S11** in CH_2Cl_2 (0.05 M) was added 2,6-lutidine and trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate at 0°C under N_2 atmosphere. After being stirred at 0°C for 1 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. CuSO_4 . Resulted two layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated aq. CuSO_4 , dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by silica gel flash column chromatography.

Silyl ether {(+)-124}



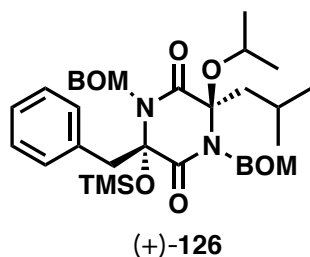
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.47-7.30 (complex m, 12H), 7.08-7.03 (complex m, 3H), 5.22 (d, $J = 11.0, 11.0$ Hz, 2H), 4.92 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.83 (complex m, 2H), 4.75 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.96 (dd, $J = 14.5, 9.0$ Hz, 1H), 1.81 (dd, $J = 14.5, 3.0$ Hz, 1H), 1.56 (br, 1H), 0.76 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.27 (s, 9H); **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ :** 166.8, 166.4, 138.2, 138.2, 133.8, 131.9 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 128.2 (2C), 128.1, 127.9, 127.7, 127.6 (2C), 127.4, 90.8, 88.9, 73.2, 73.1, 72.7, 71.2, 50.0, 48.3, 46.1, 24.5, 23.1, 22.2, 1.9 (3C); **IR (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}):** 2955, 1675, 1454, 1364, 1250, 1080, 1048, 839, 754, 735, 697; **HRMS-ESI (m/z):** ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ calcd for $[\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_6\text{SiNa}]^+$ 641.3023, found 641.3014.

Silyl ether {(+)-125}



¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.47-7.30 (complex m, 12H), 7.08-7.03 (complex m, 3H), 5.22 (d, *J* = 11.0, 11.0 Hz, 2H), 4.92 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.83 (complex m, 2H), 4.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.96 (dd, *J* = 14.5, 9.0 Hz, 1H), 1.81 (dd, *J* = 14.5, 3.0 Hz, 1H), 1.56 (br, 1H), 0.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.74 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.27 (s, 9H); **¹³C-NMR (CDCl₃) δ:** 166.8, 166.4, 138.2, 138.2, 133.8, 131.9 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 128.2 (2C), 128.1, 127.9, 127.7, 127.6 (2C), 127.4, 90.8, 88.9, 73.2, 73.1, 72.7, 71.2, 50.0, 48.3, 46.1, 24.5, 23.1, 22.2, 1.9 (3C); **IR (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹):** 2955, 1675, 1454, 1364, 1250, 1080, 1048, 839, 754, 735, 697; **HRMS-ESI (*m/z*):** (M+Na)⁺ calcd for [C₃₅H₄₆N₂O₆SiNa]⁺ 641.3023, found 641.3014.

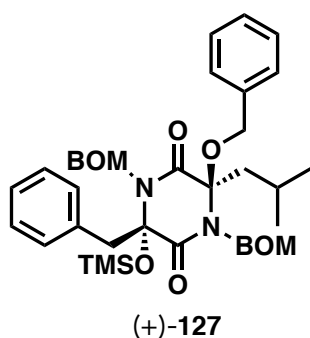
Silyl ether {(+)-126}



¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.47-7.30 (complex m, 12H), 7.08-7.03 (complex m, 3H), 5.22 (d, *J* = 11.0, 11.0 Hz, 2H), 4.92 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.83 (complex m, 2H), 4.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.96 (dd, *J* = 14.5, 9.0 Hz, 1H), 1.81 (dd, *J* = 14.5, 3.0 Hz, 1H), 1.56 (br, 1H), 0.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.74 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.27 (s,

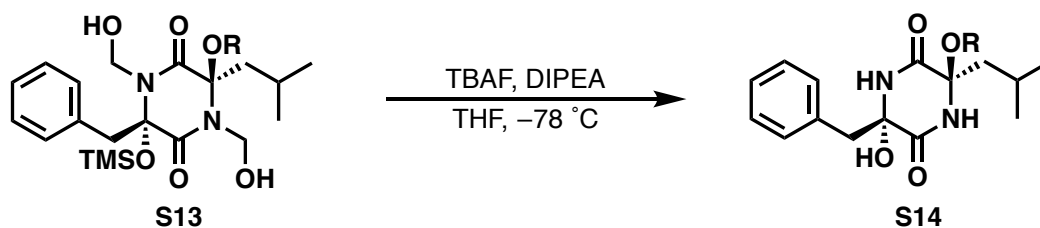
9H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 166.8, 166.4, 138.2, 138.2, 133.8, 131.9 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 128.2 (2C), 128.1, 127.9, 127.7, 127.6 (2C), 127.4, 90.8, 88.9, 73.2, 73.1, 72.7, 71.2, 50.0, 48.3, 46.1, 24.5, 23.1, 22.2, 1.9 (3C); **IR** (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 2955, 1675, 1454, 1364, 1250, 1080, 1048, 839, 754, 735, 697; **HRMS-ESI** (m/z): ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ calcd for $[\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_6\text{SiNa}]^+$ 641.3023, found 641.3014.

Silyl ether {(+)-127}



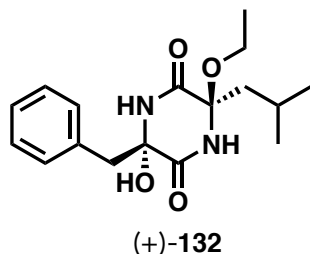
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.47-7.30 (complex m, 12H), 7.08-7.03 (complex m, 3H), 5.22 (d, $J = 11.0, 11.0$ Hz, 2H), 4.92 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.83 (complex m, 2H), 4.75 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.96 (dd, $J = 14.5, 9.0$ Hz, 1H), 1.81 (dd, $J = 14.5, 3.0$ Hz, 1H), 1.56 (br, 1H), 0.76 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.27 (s, 9H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 166.8, 166.4, 138.2, 138.2, 133.8, 131.9 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 128.2 (2C), 128.1, 127.9, 127.7, 127.6 (2C), 127.4, 90.8, 88.9, 73.2, 73.1, 72.7, 71.2, 50.0, 48.3, 46.1, 24.5, 23.1, 22.2, 1.9 (3C); **IR** (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 2955, 1675, 1454, 1364, 1250, 1080, 1048, 839, 754, 735, 697; **HRMS-ESI** (m/z): ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ calcd for $[\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_6\text{SiNa}]^+$ 641.3023, found 641.3014.

The general procedure for deprotection of converted alcohol



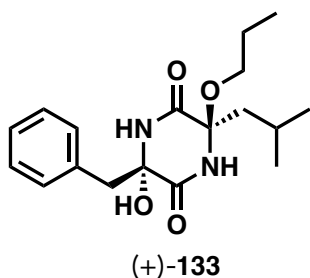
To a stirred solution of **S13** in THF (0.05 M) was added TBAF and DIPEA at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 6 h. The resulting mixture was extracted with EtOAc, and the combined organic layer was dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure to yield crude product. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by HPLC (conditions; 22% CH_3CN aq., Pegasil ODS SP100 (20 ϕ \times 250 mm), 7.0 mL/min, UV = 210 nm).

Ethoxy {(+)-132}



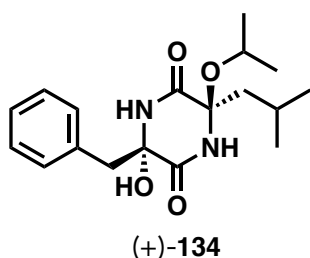
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.05 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.27 (complex m, 2H), 7.21 (complex m, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.42 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 0.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 165.2, 167.1, 135.3, 130.8 (2C), 127.1 (2C), 126.6, 86.3, 82.5, 48.0, 47.3, 44.2, 23.5, 24.1, 22.6; **IR** (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3190, 3078, 2962, 2893, 1682, 1439, 1319, 1134, 1092, 852, 768; **HRMS-ESI** (m/z): ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ calcd for $[\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}]^+$ 306.1528, found 306.1521.

Butoxy {(+)-133}



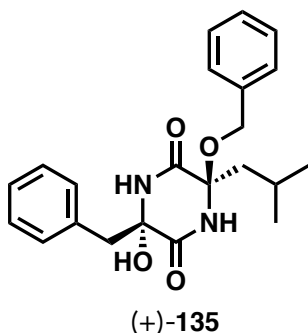
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.05 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.27 (complex m, 2H), 7.21 (complex m, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.42 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); **¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ:** 165.2, 167.1, 135.3, 130.8 (2C), 127.1 (2C), 126.6, 86.3, 82.5, 48.0, 47.3, 44.2, 23.5, 24.1, 22.6; **IR (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹):** 3190, 3078, 2962, 2893, 1682, 1439, 1319, 1134, 1092, 852, 768; **HRMS-ESI (*m/z*):** (M+Na)⁺ calcd for [C₁₆H₂₂N₂O₄Na]⁺ 306.1528, found 306.1521.

***i*-Propoxy {(+)-134}**



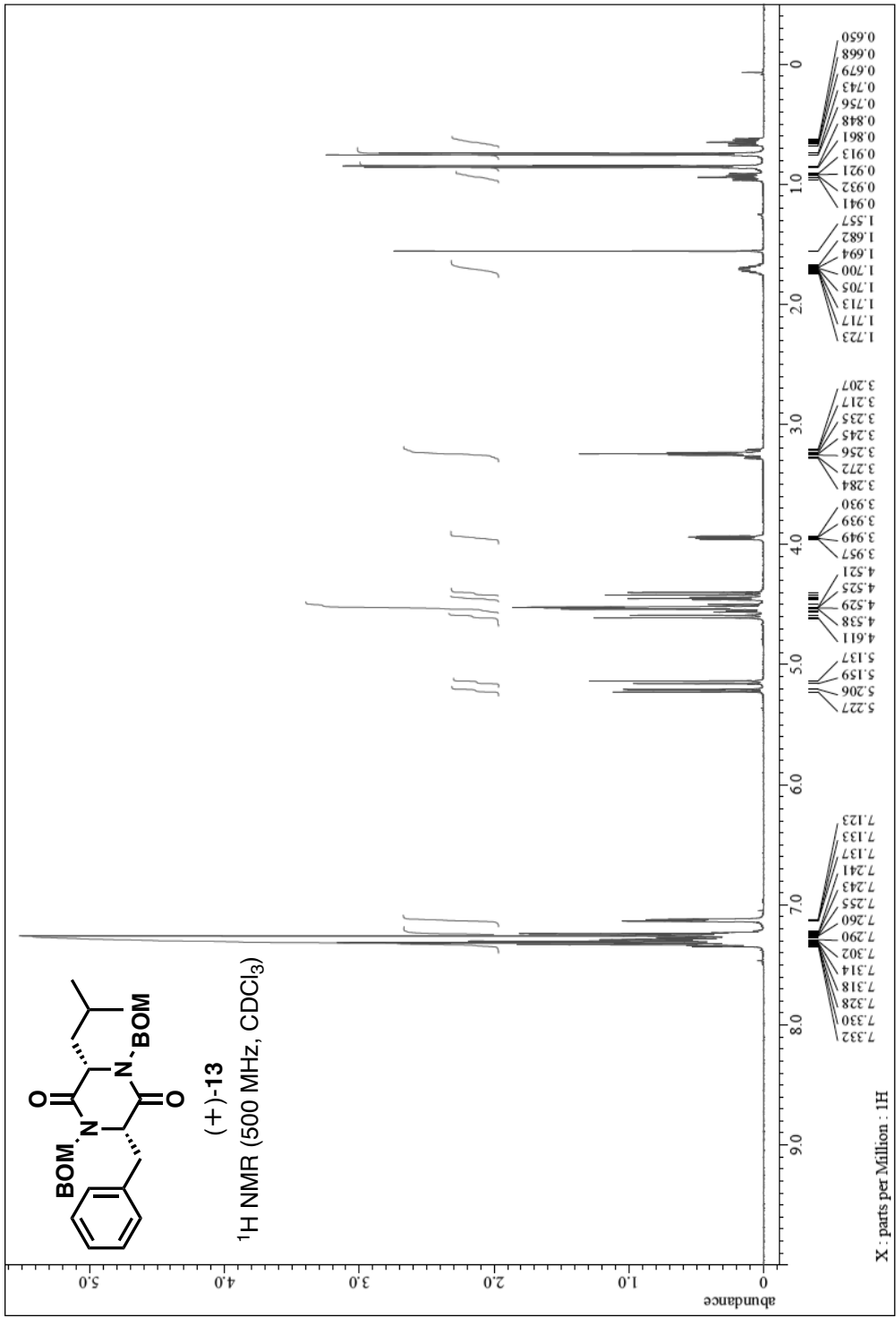
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.05 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.27 (complex m, 2H), 7.21 (complex m, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.42 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); **¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ:** 165.2, 167.1, 135.3, 130.8 (2C), 127.1 (2C), 126.6, 86.3, 82.5, 48.0, 47.3, 44.2, 23.5, 24.1, 22.6; **IR (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹):** 3190, 3078, 2962, 2893, 1682, 1439, 1319, 1134, 1092, 852, 768; **HRMS-ESI (*m/z*):** (M+Na)⁺ calcd for [C₁₆H₂₂N₂O₄Na]⁺ 306.1528, found 306.1521.

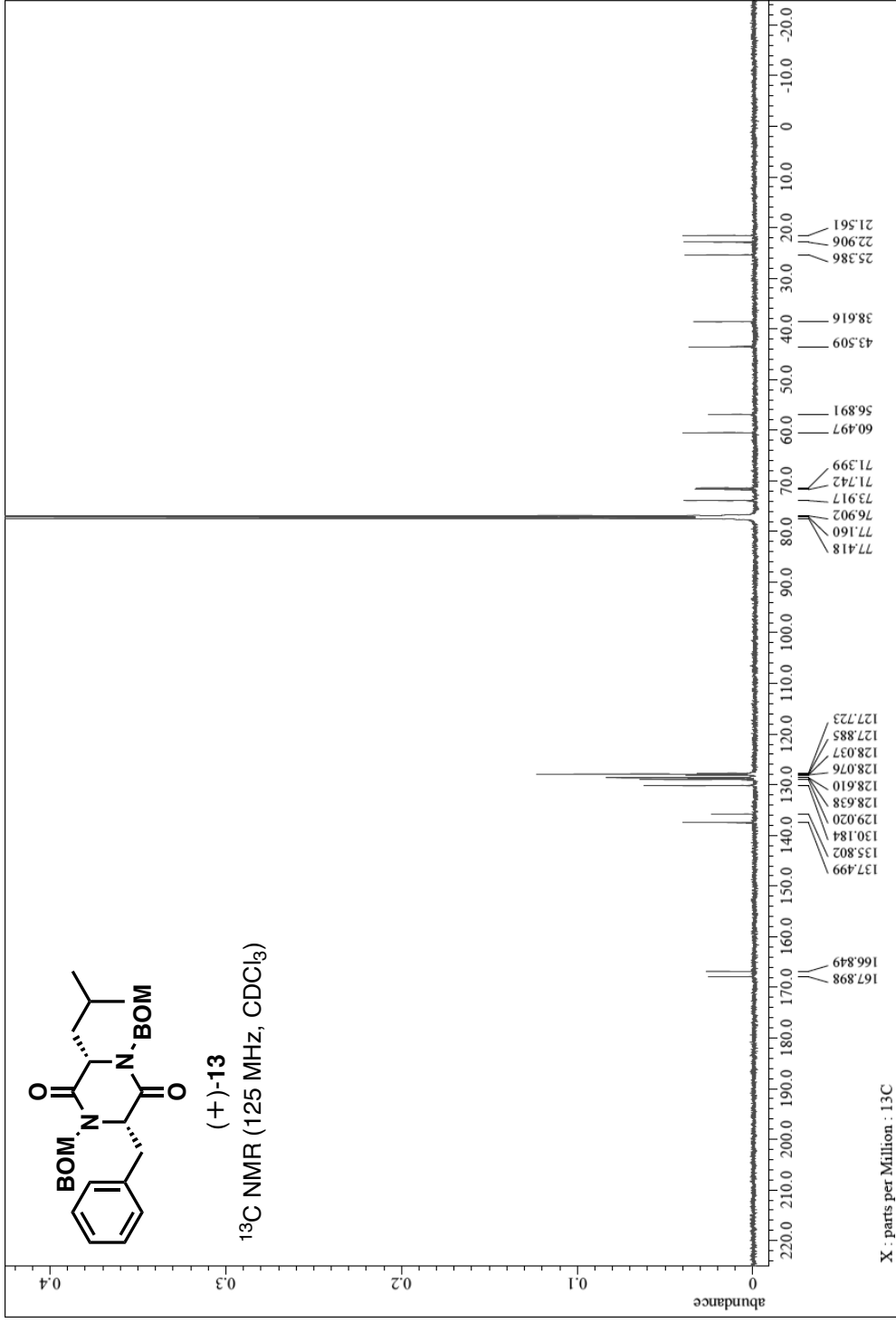
Phenyl methoxy {(+)-135}

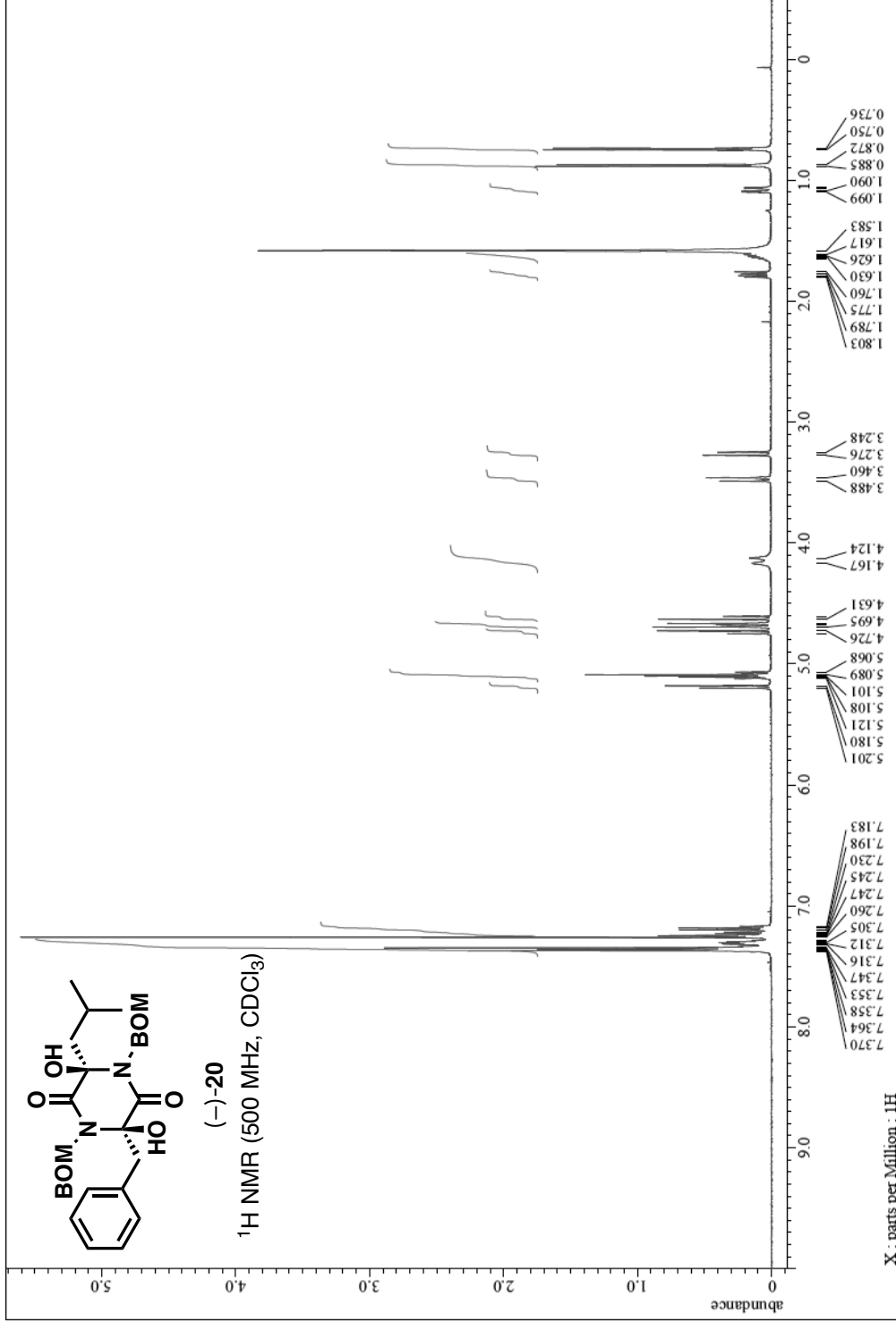


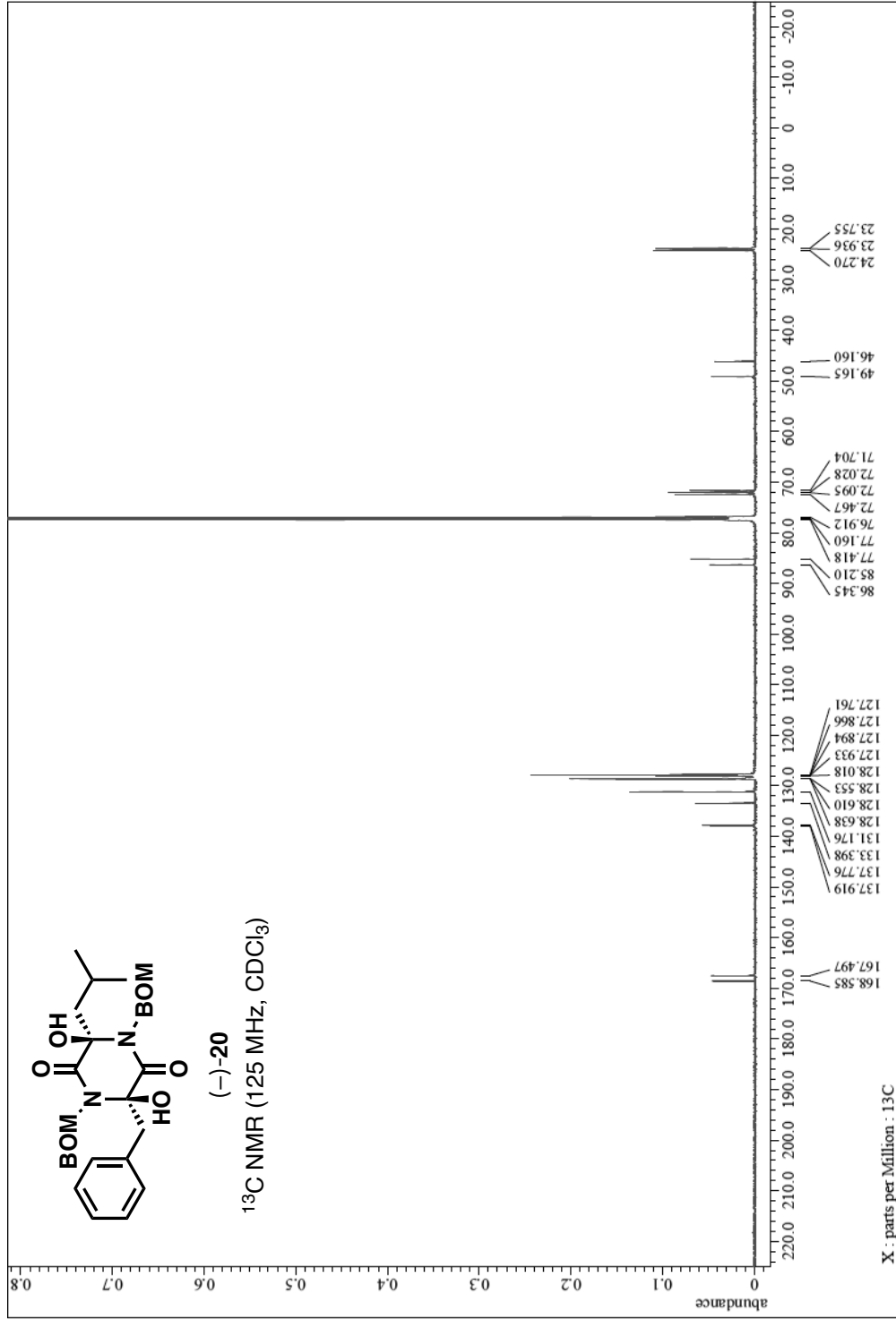
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.05 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.27 (complex m, 2H), 7.21 (complex m, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.42 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); **¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ:** 165.2, 167.1, 135.3, 130.8 (2C), 127.1 (2C), 126.6, 86.3, 82.5, 48.0, 47.3, 44.2, 23.5, 24.1, 22.6; **IR (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹):** 3190, 3078, 2962, 2893, 1682, 1439, 1319, 1134, 1092, 852, 768; **HRMS-ESI (*m/z*):** (M+Na)⁺ calcd for [C₁₆H₂₂N₂O₄Na]⁺ 306.1528, found 306.1521.

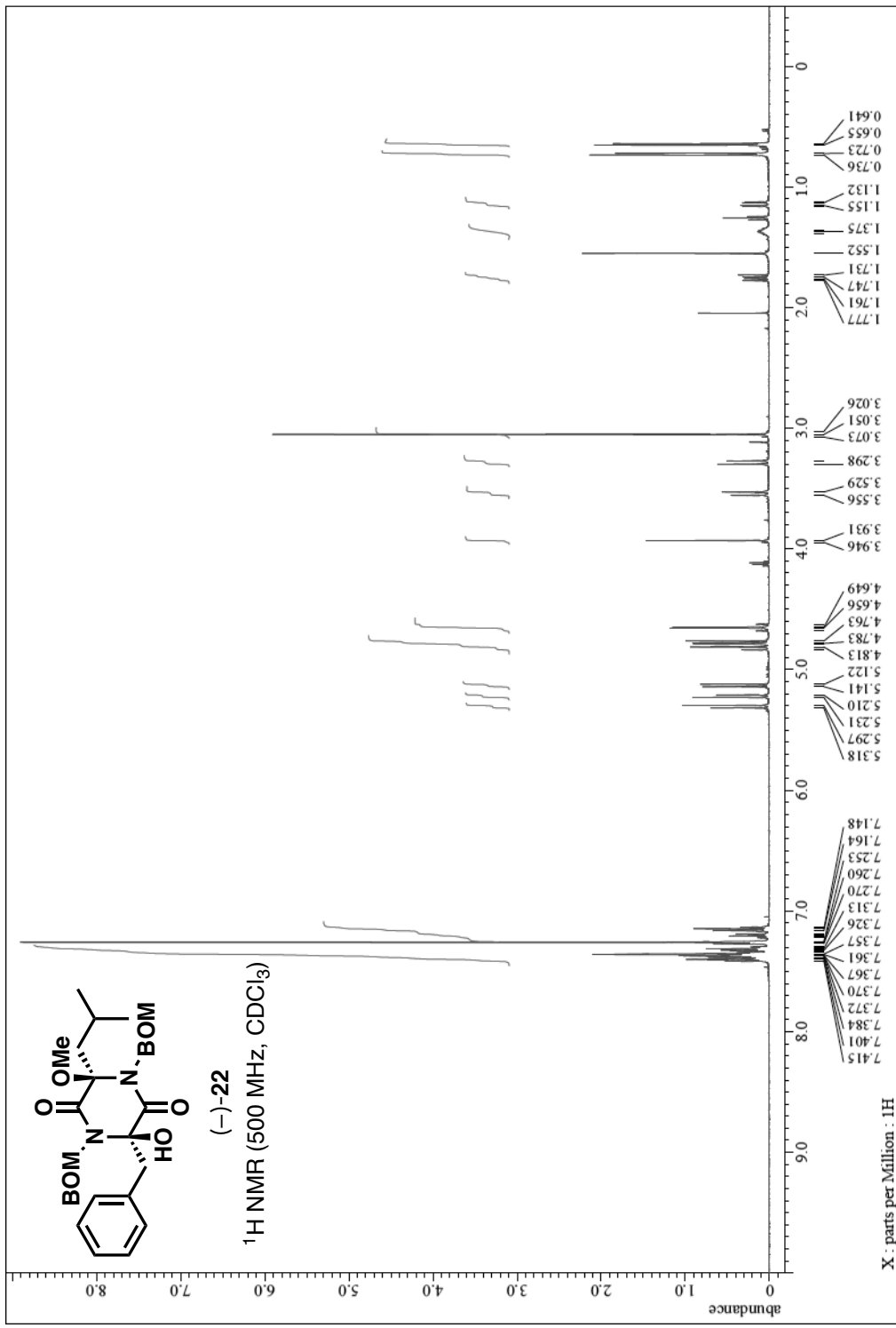
^1H NMR, ^{13}C NMR and IR charts

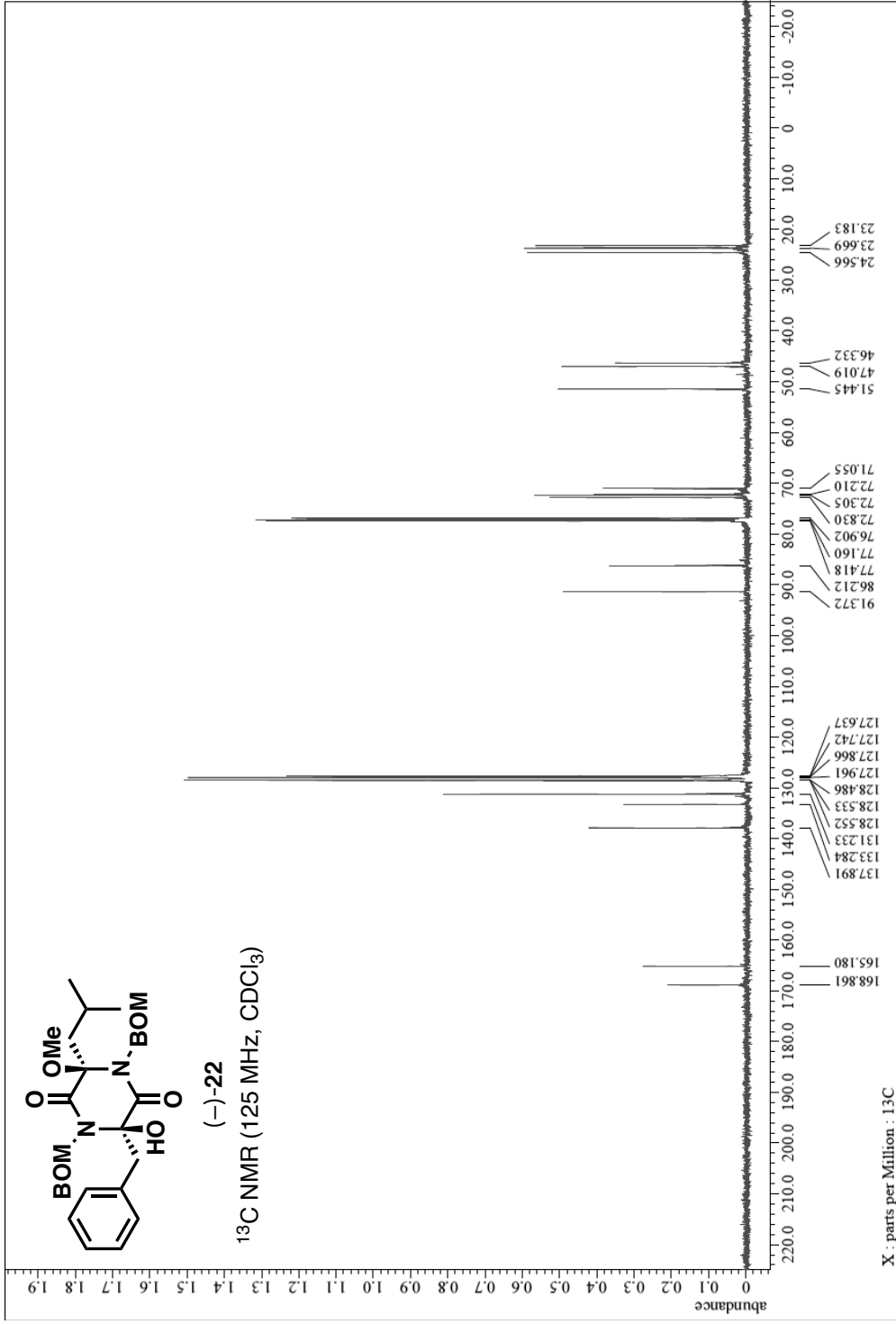


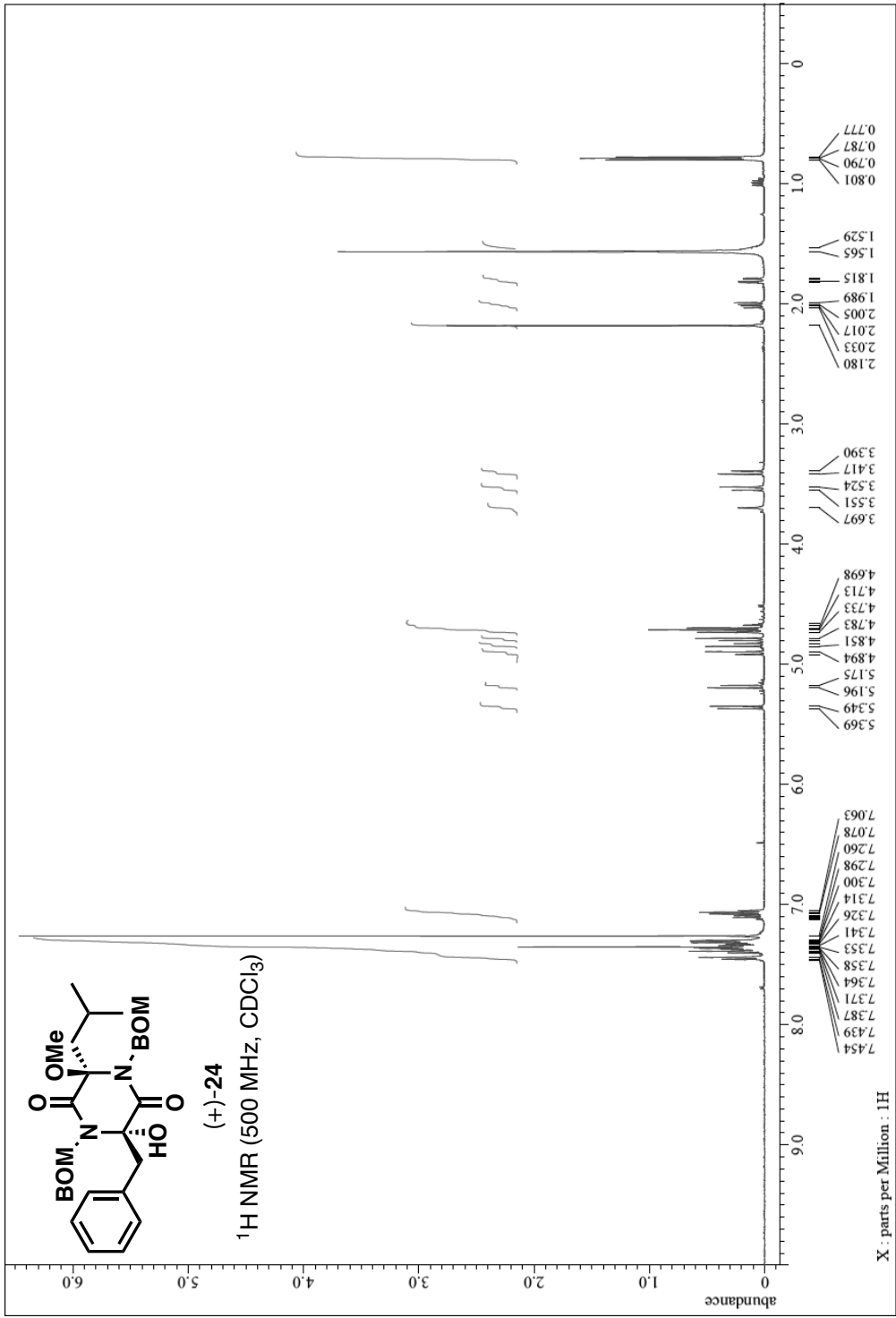


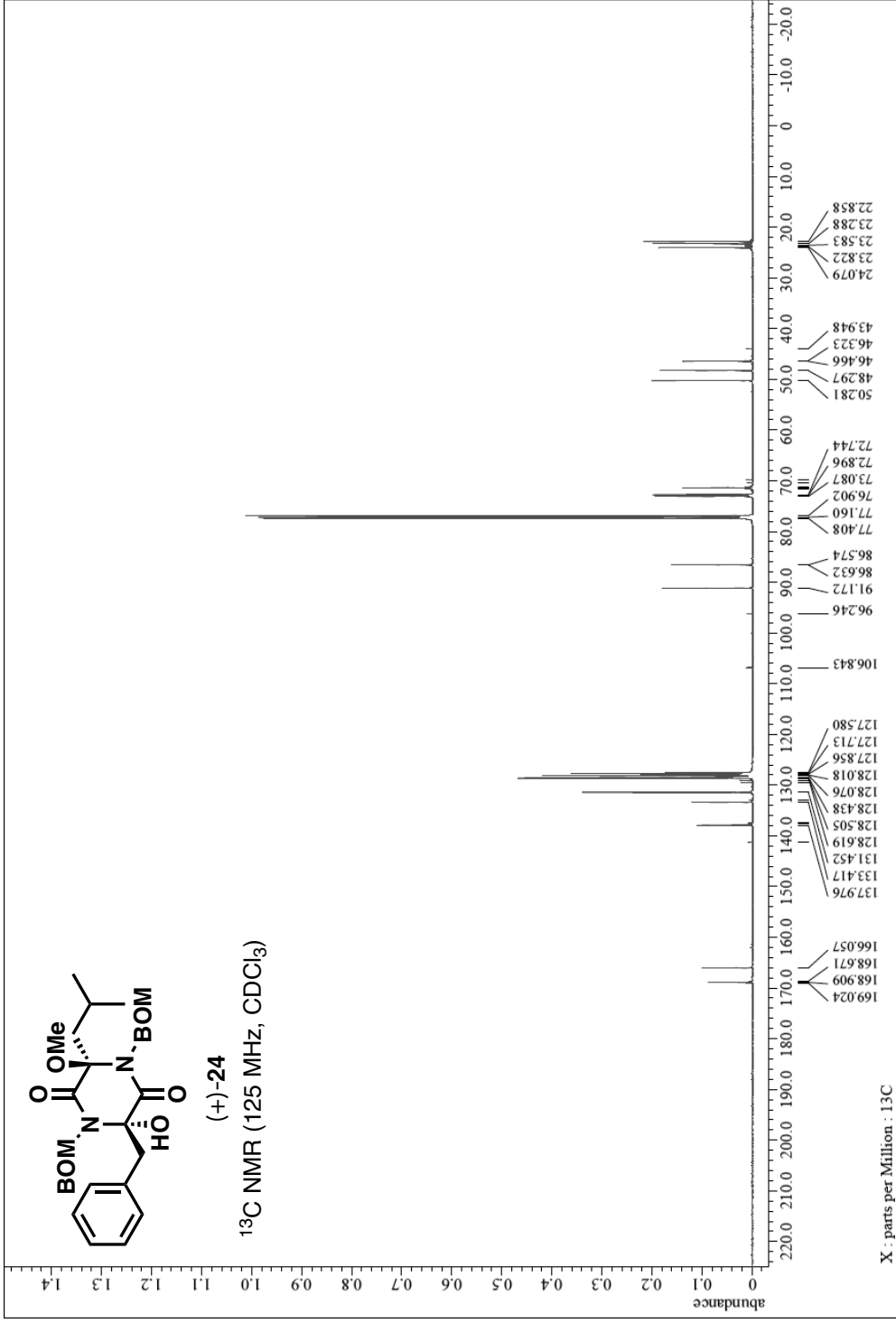


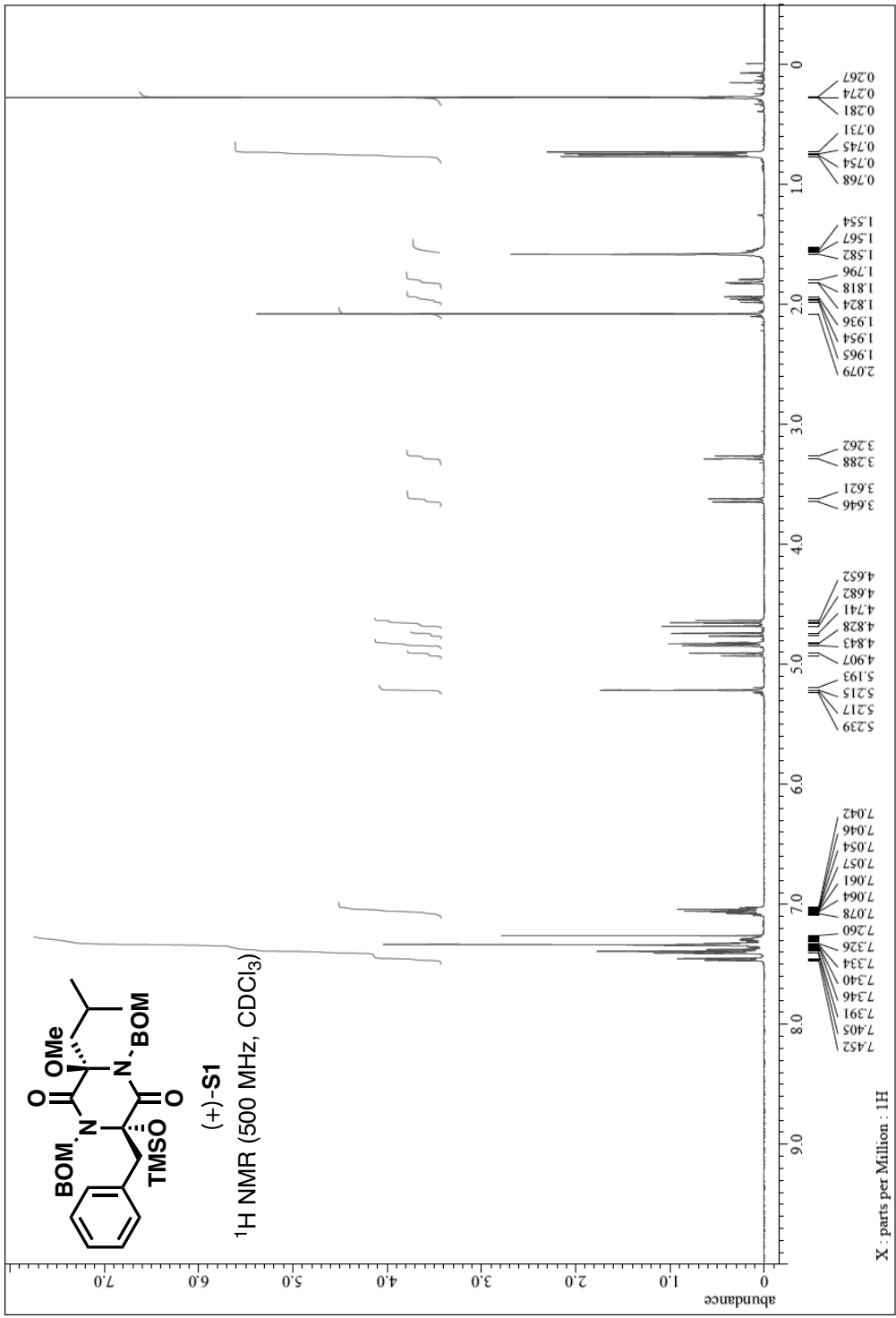


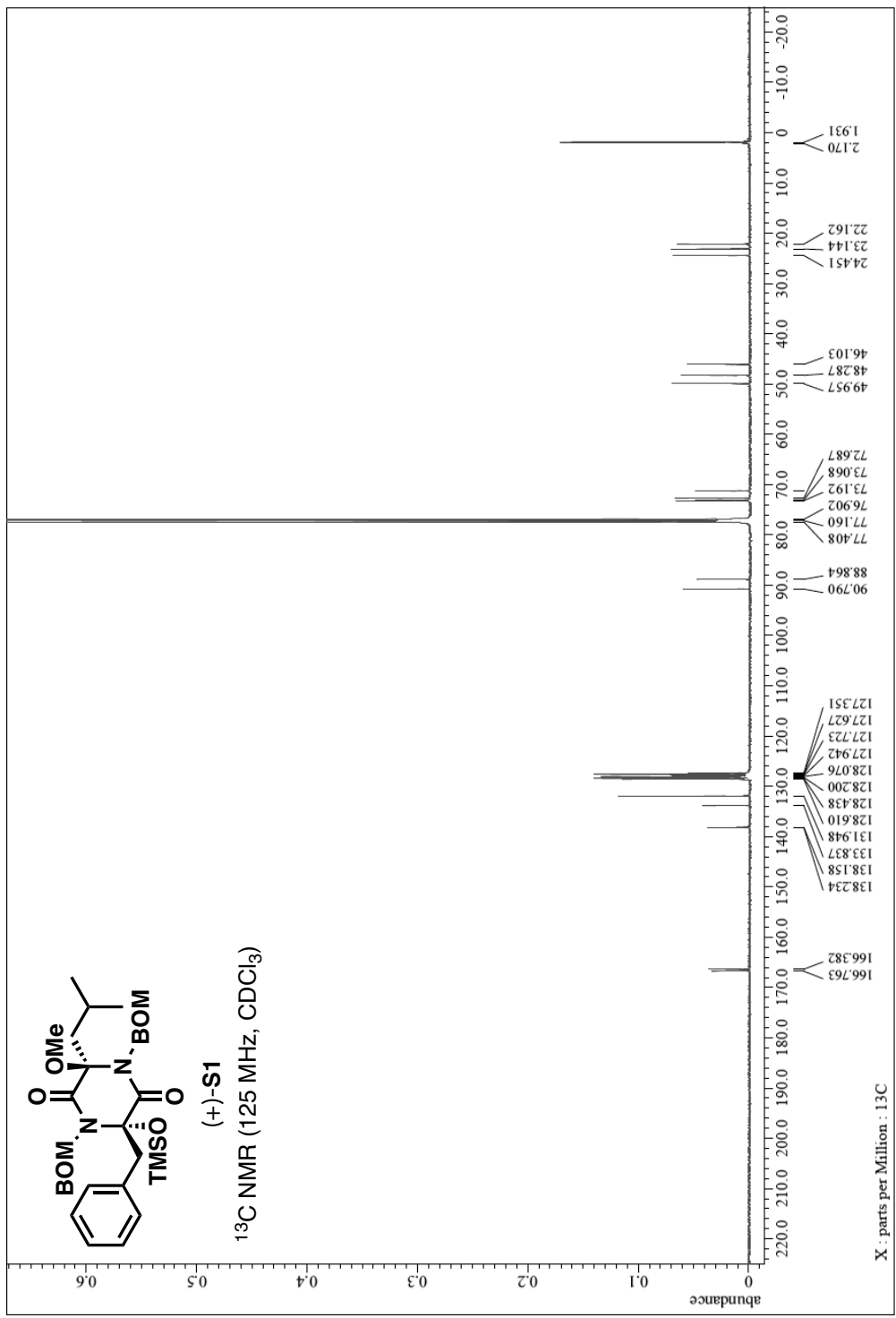


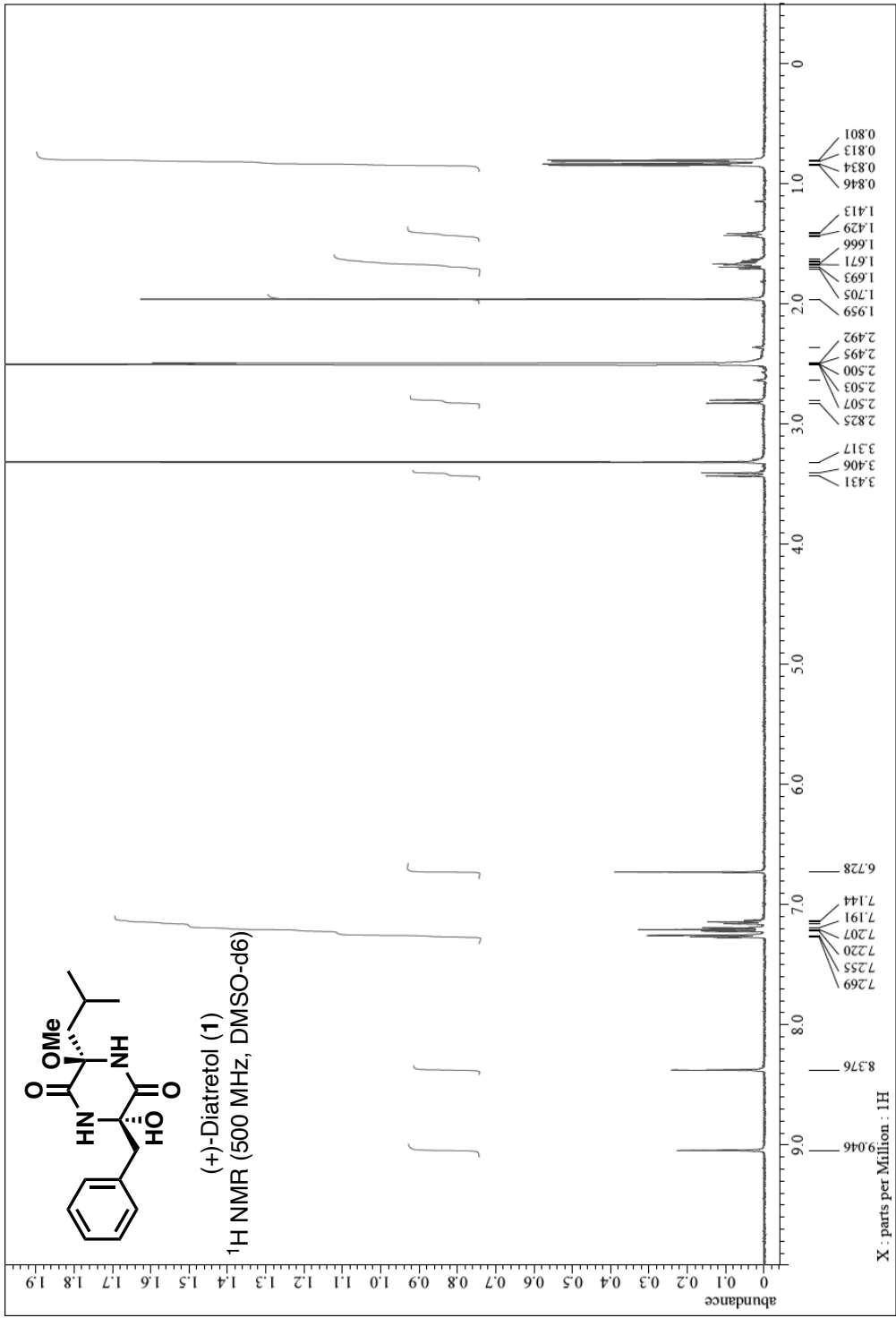


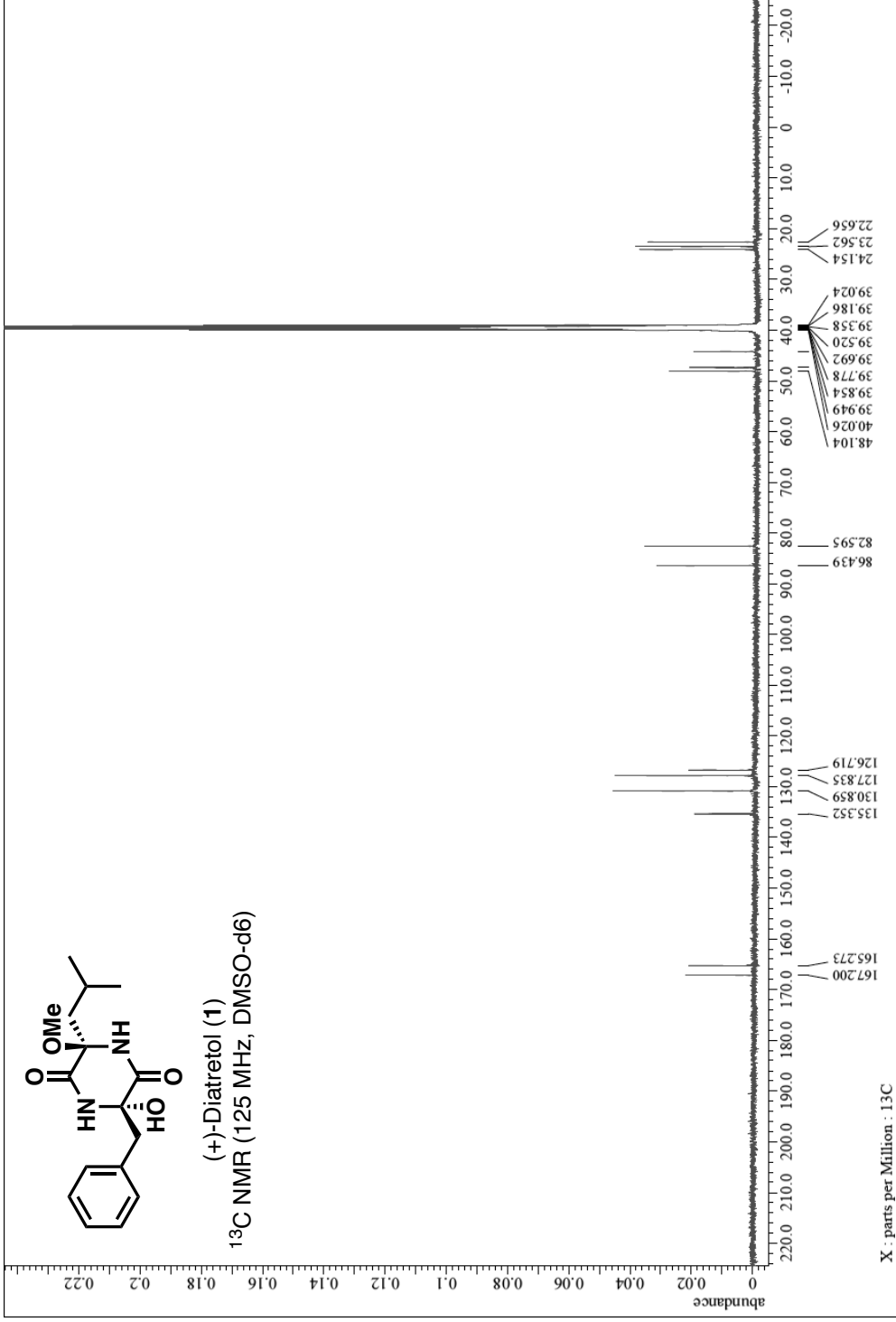


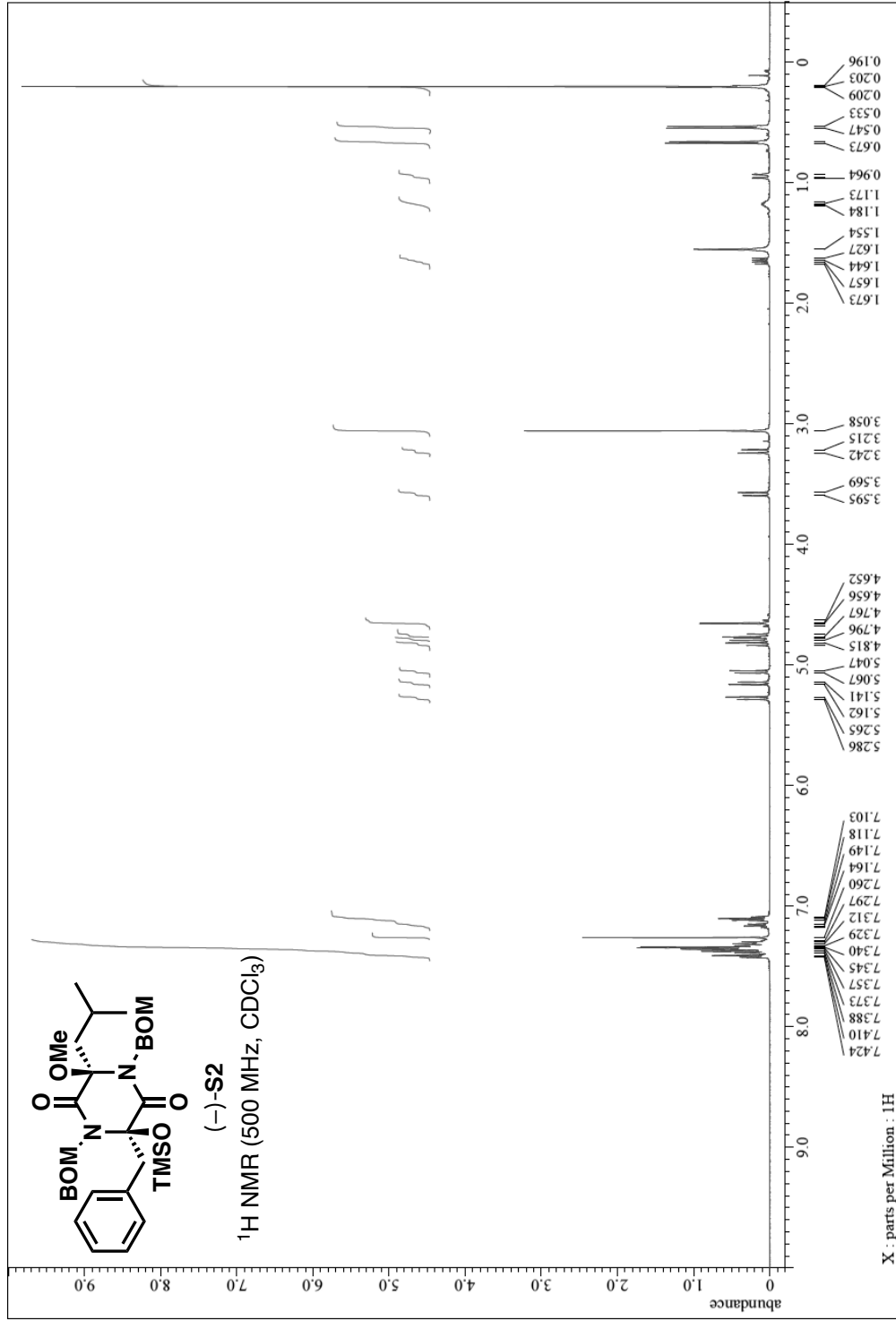


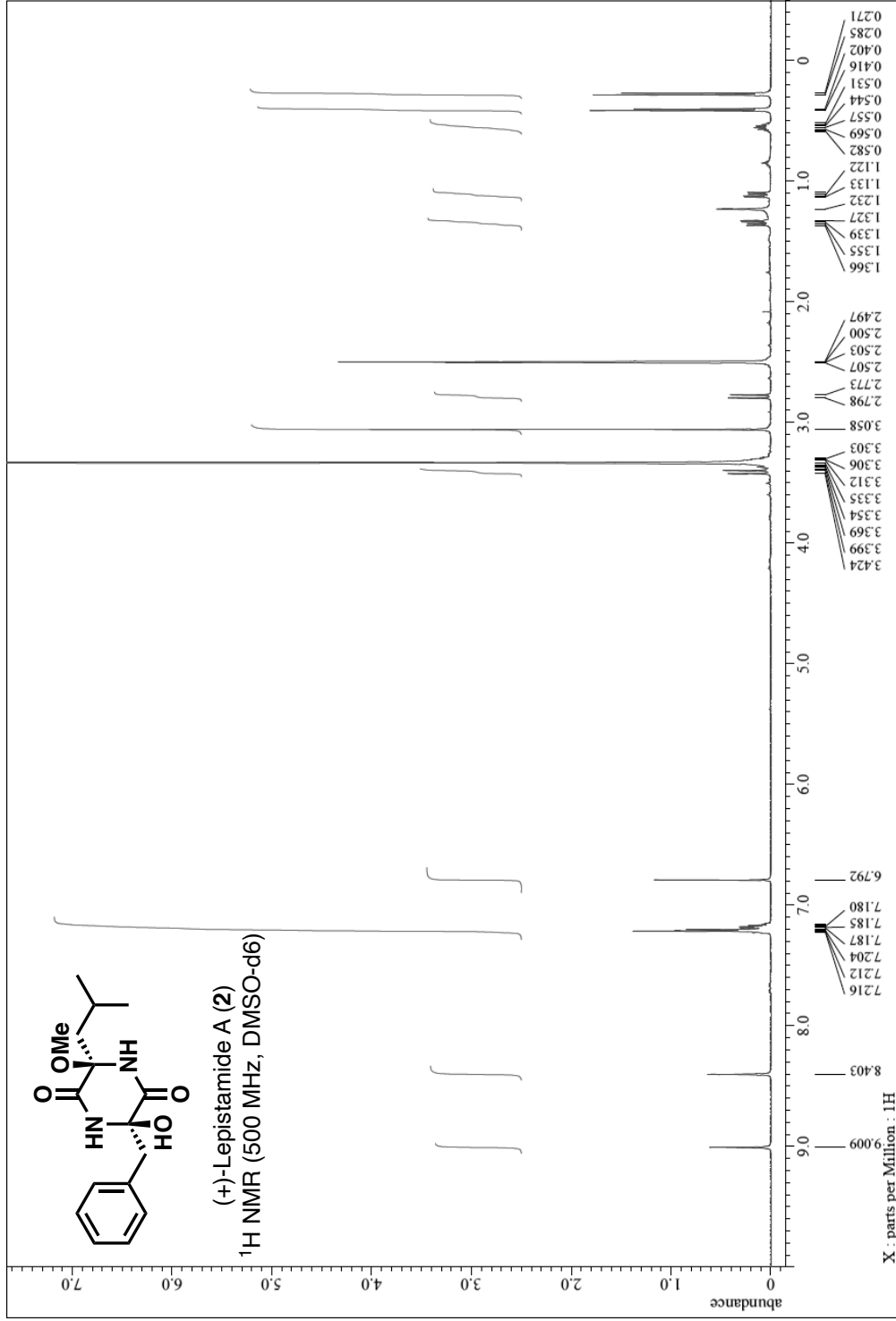


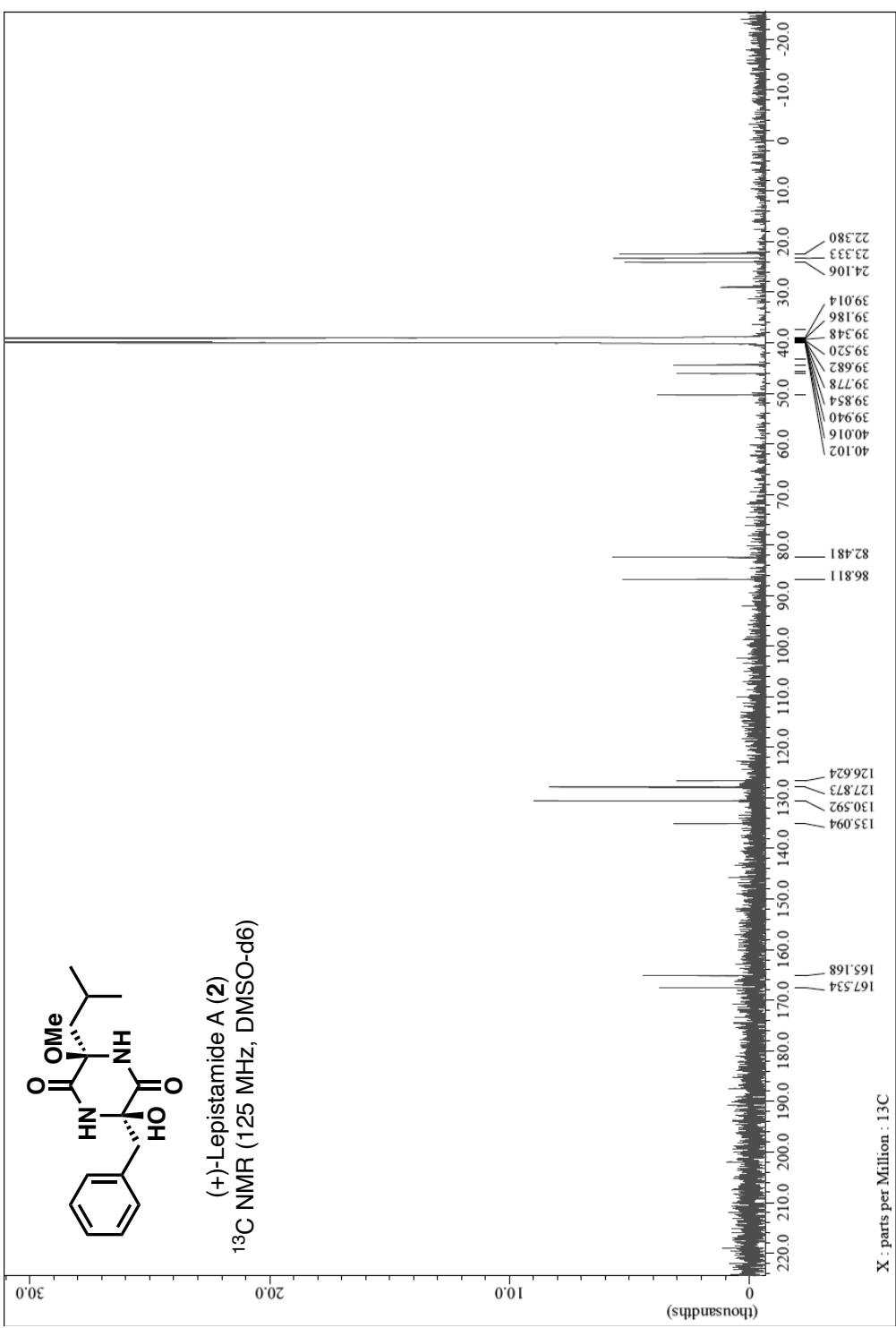


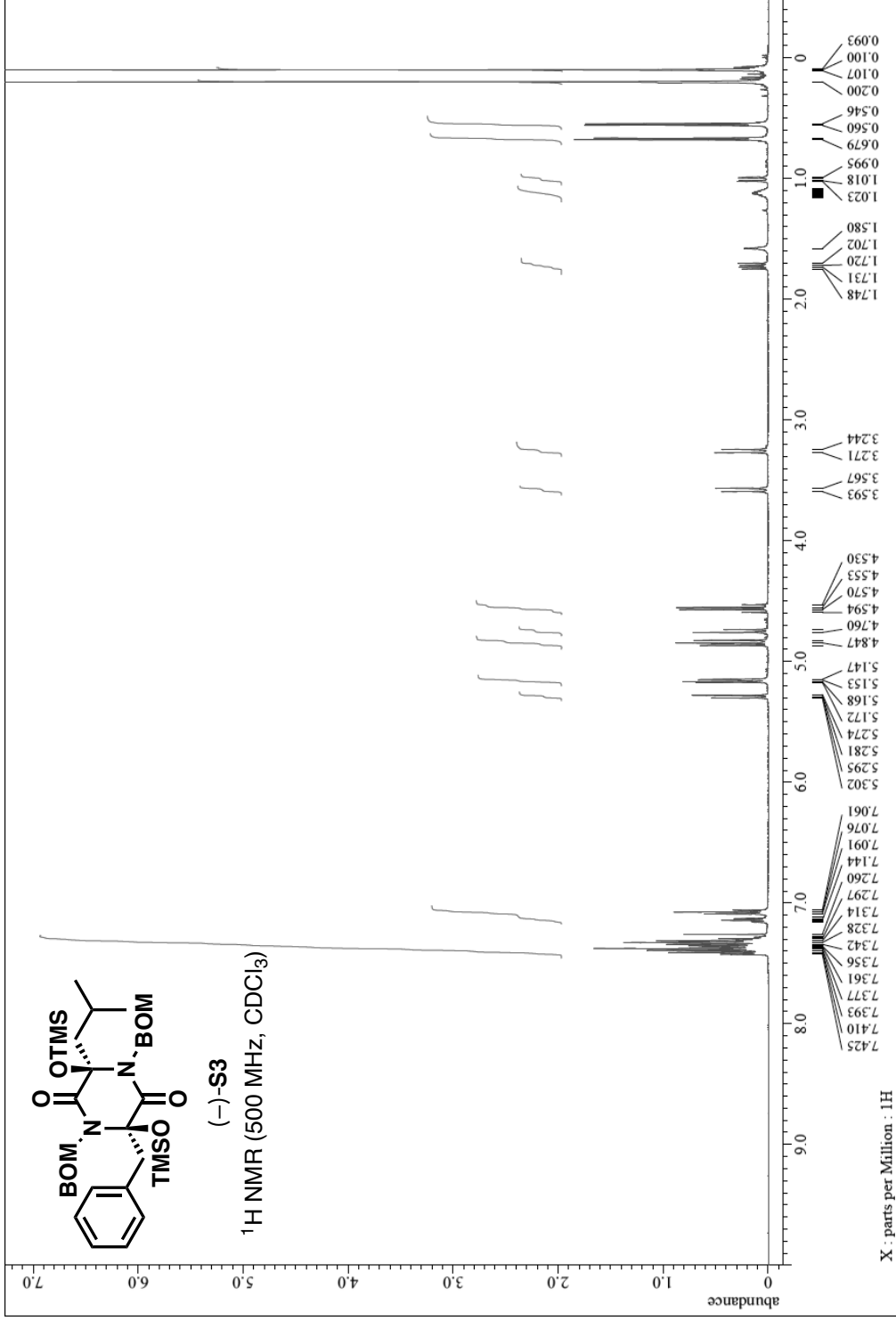


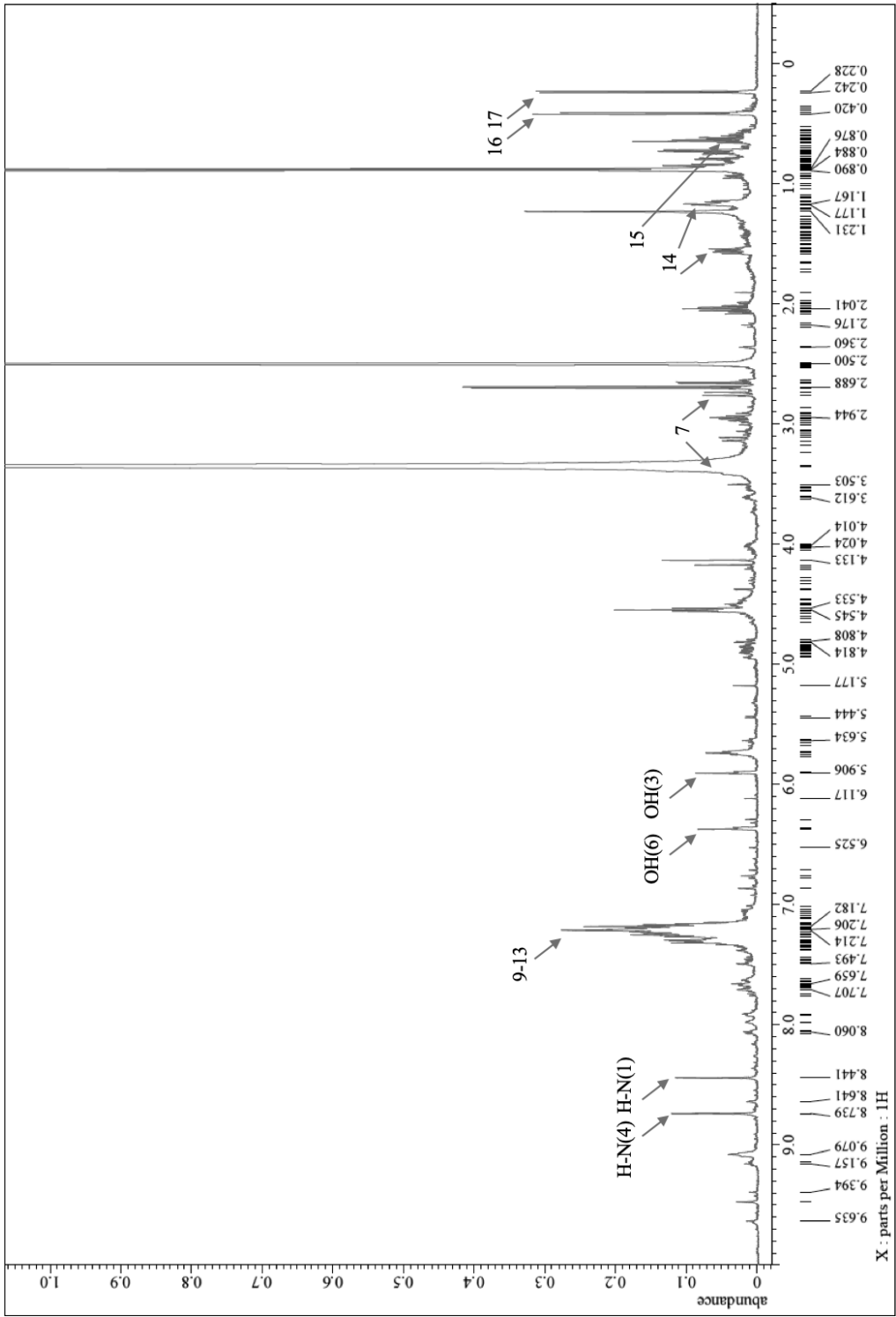


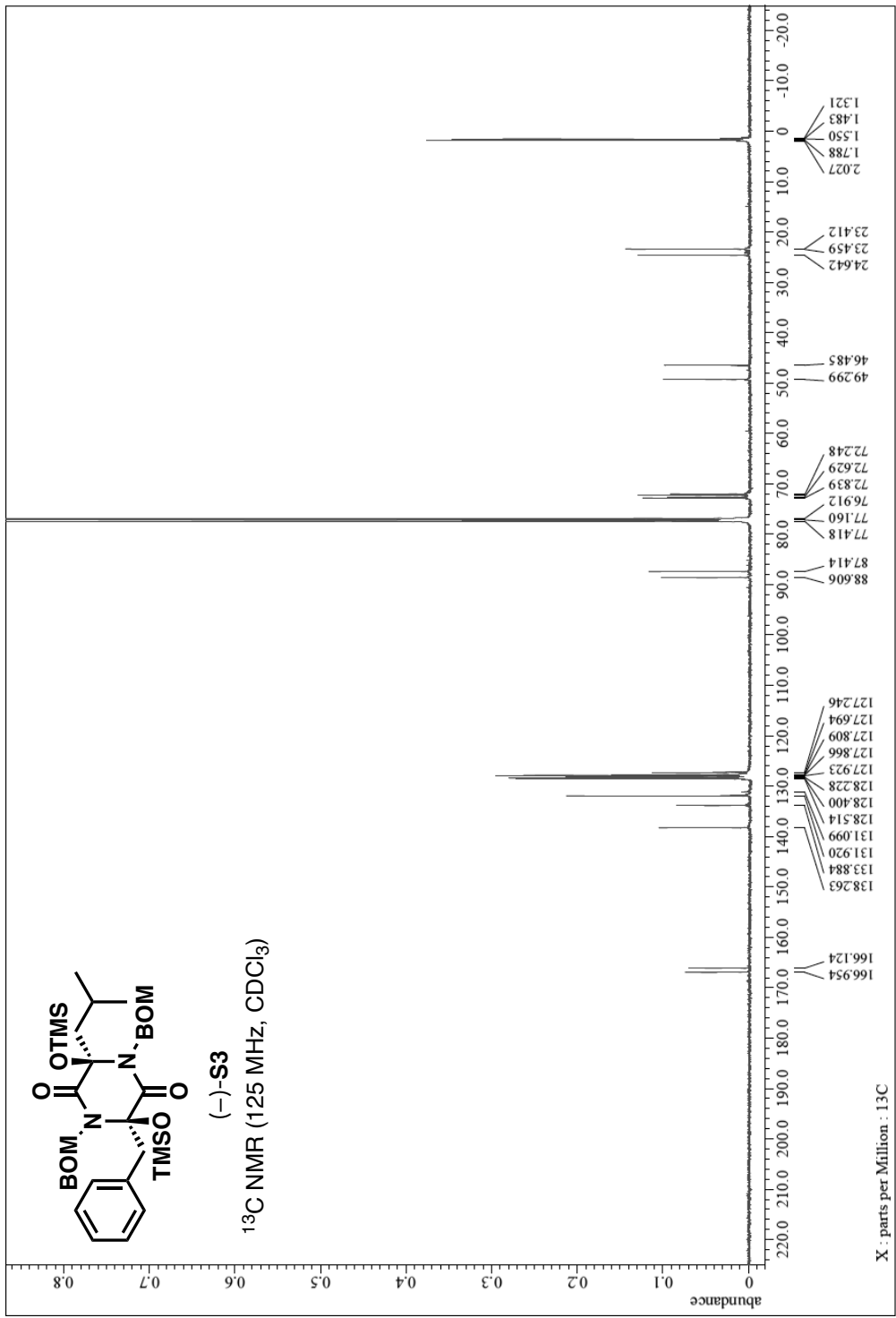


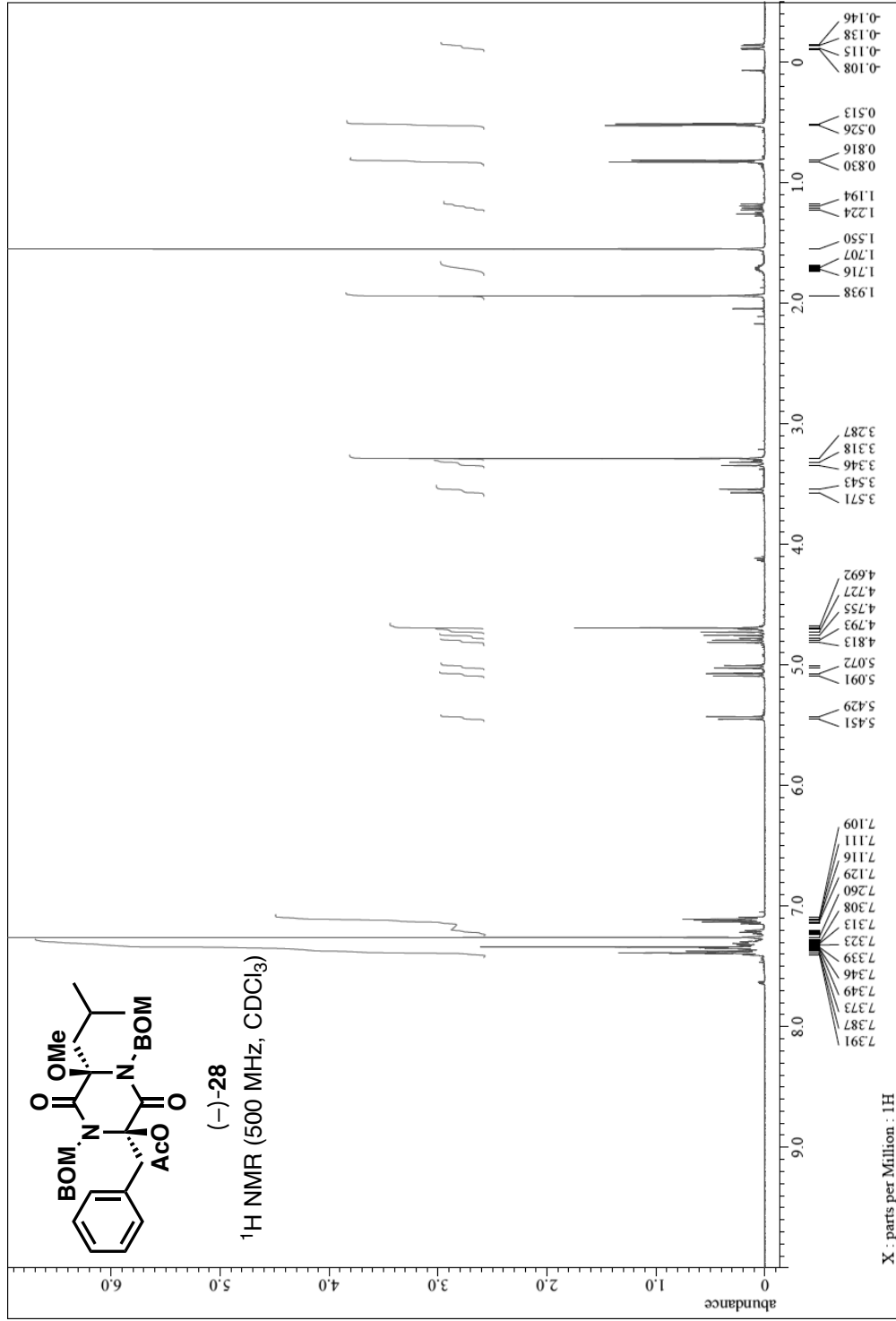


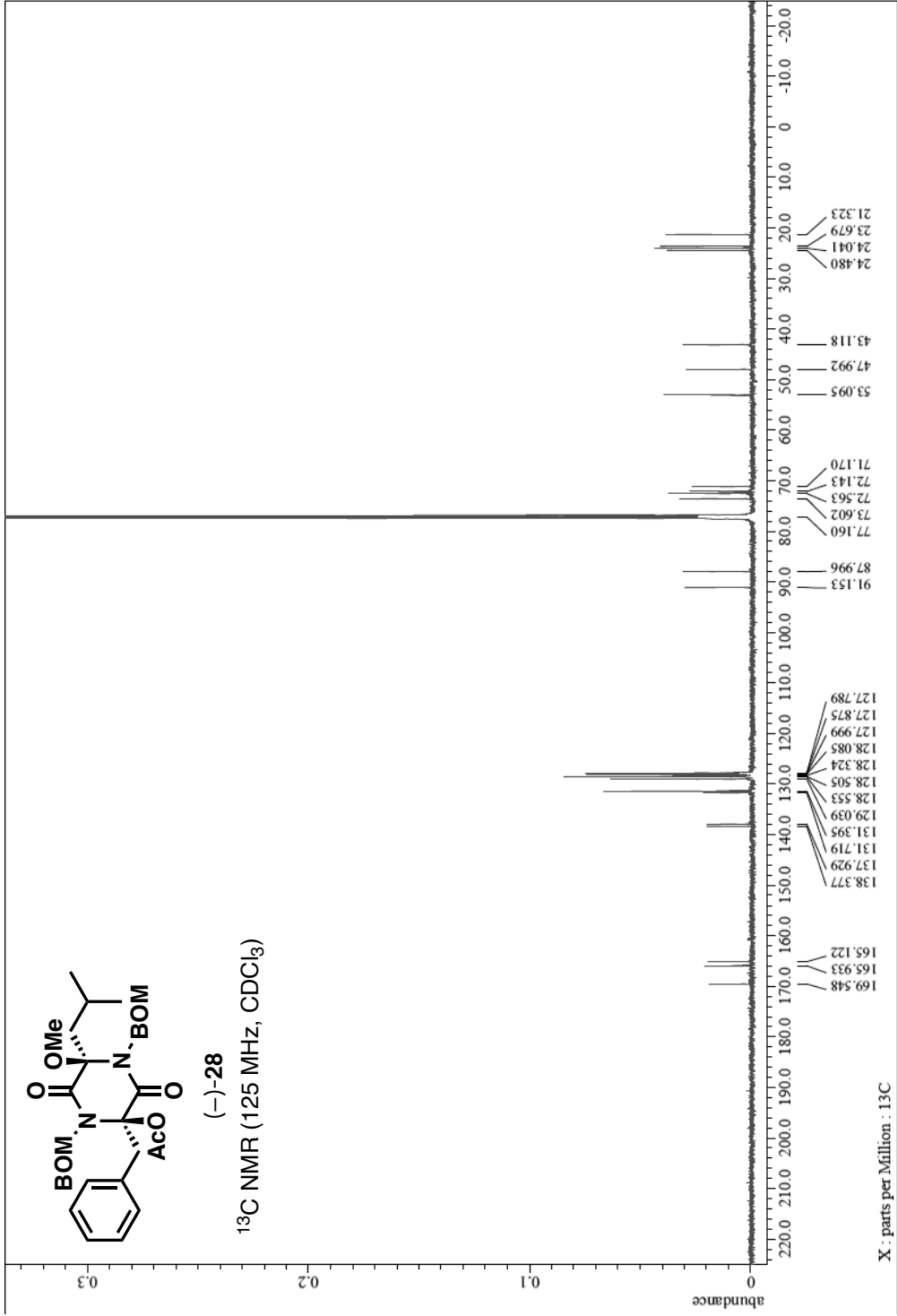


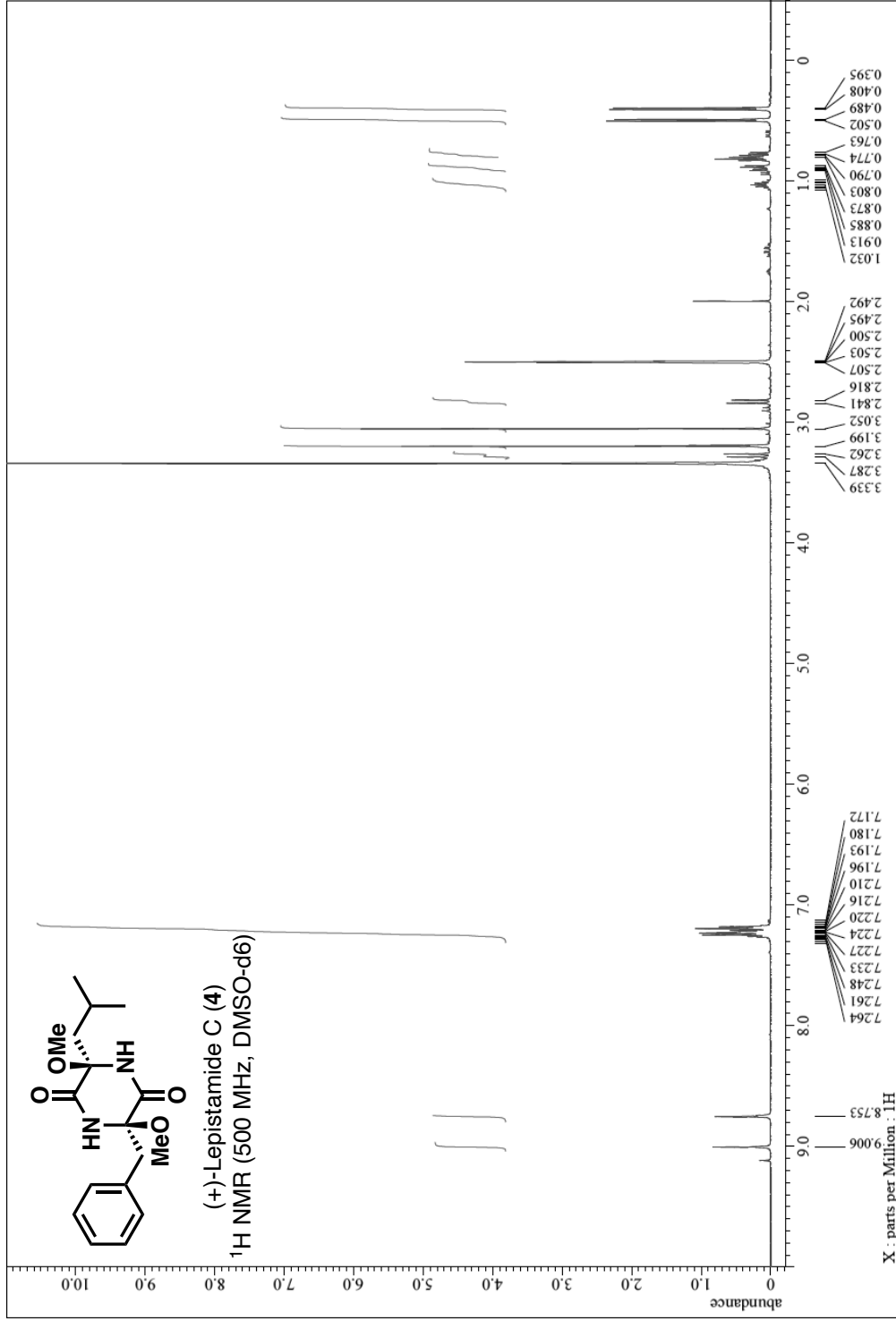


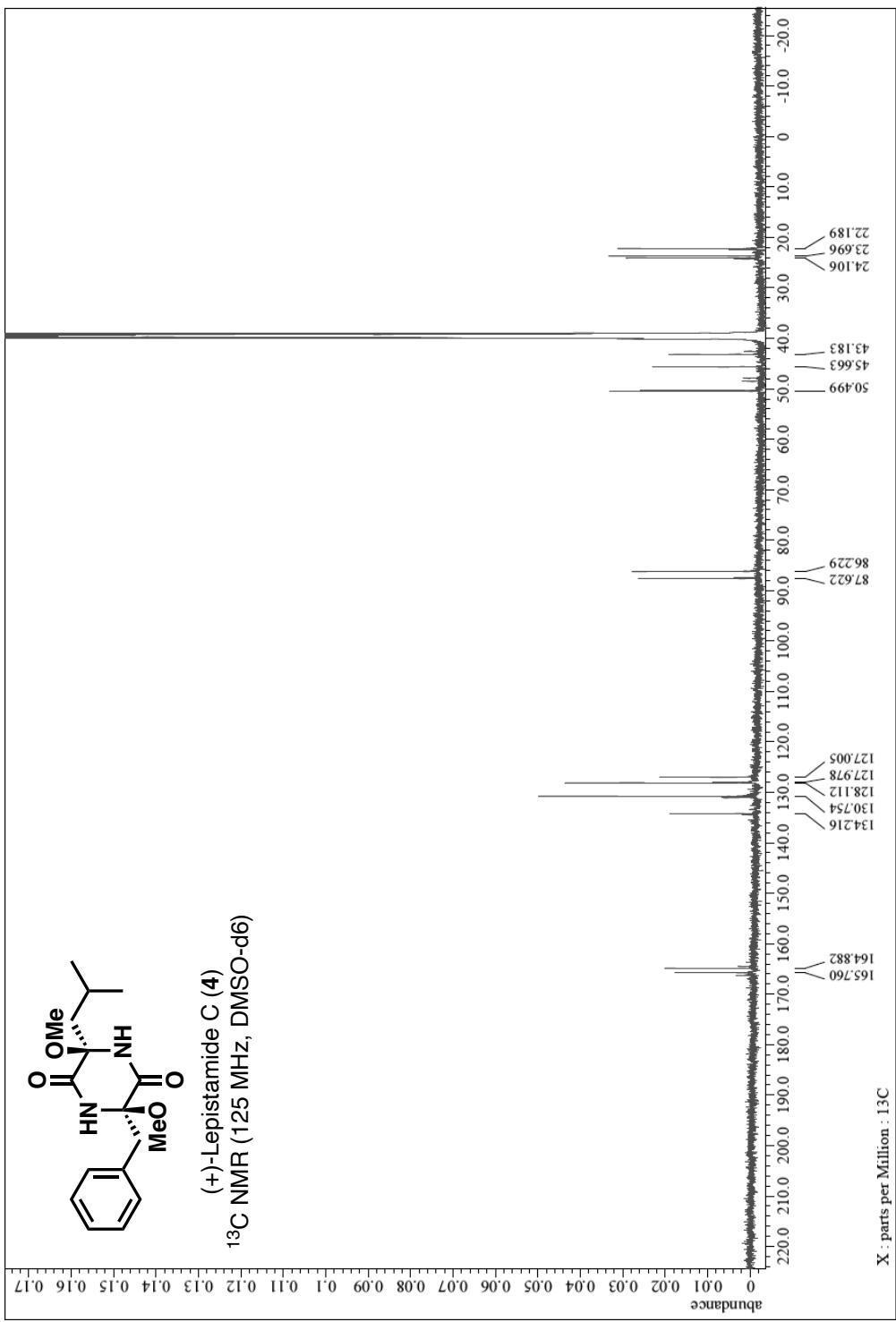


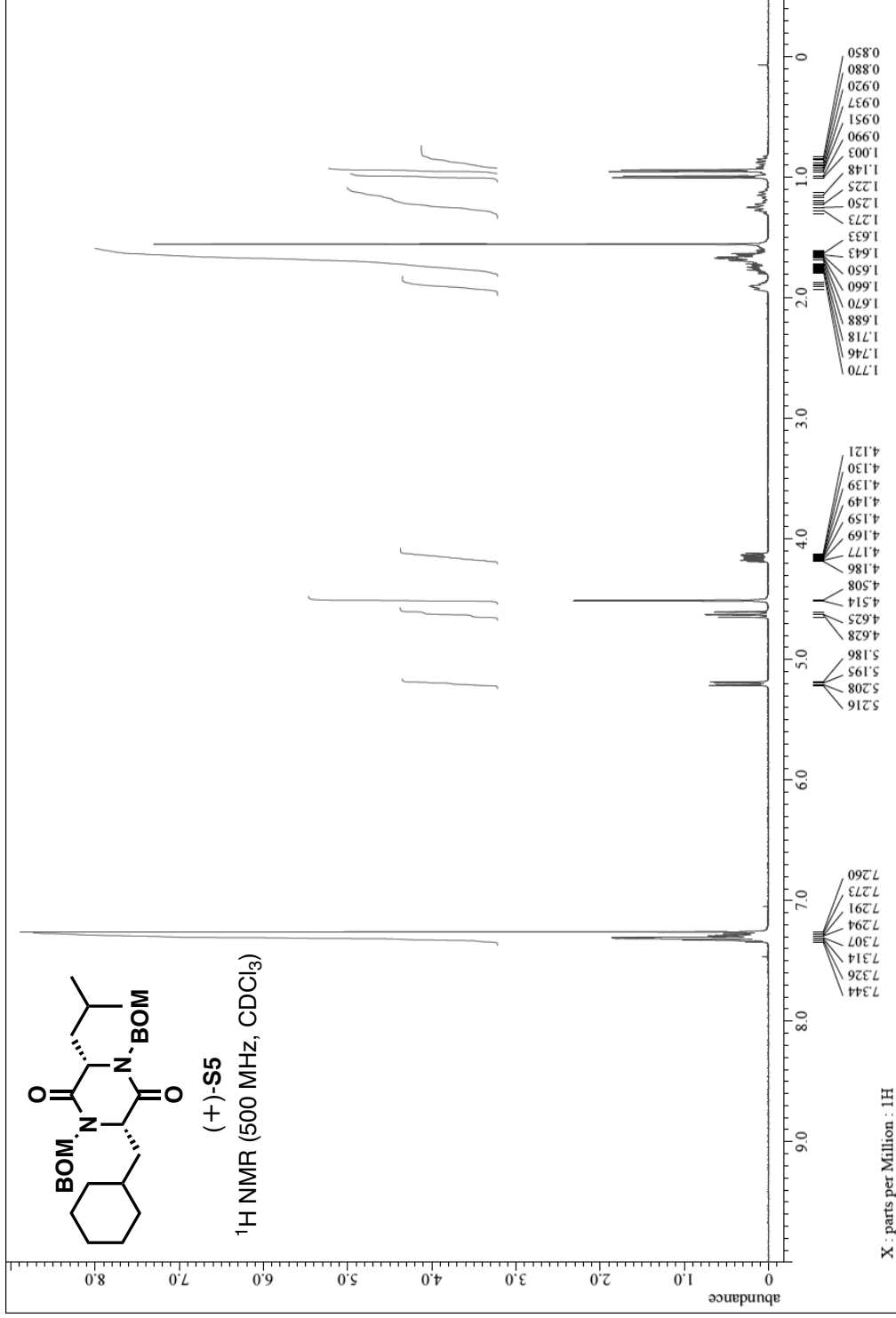


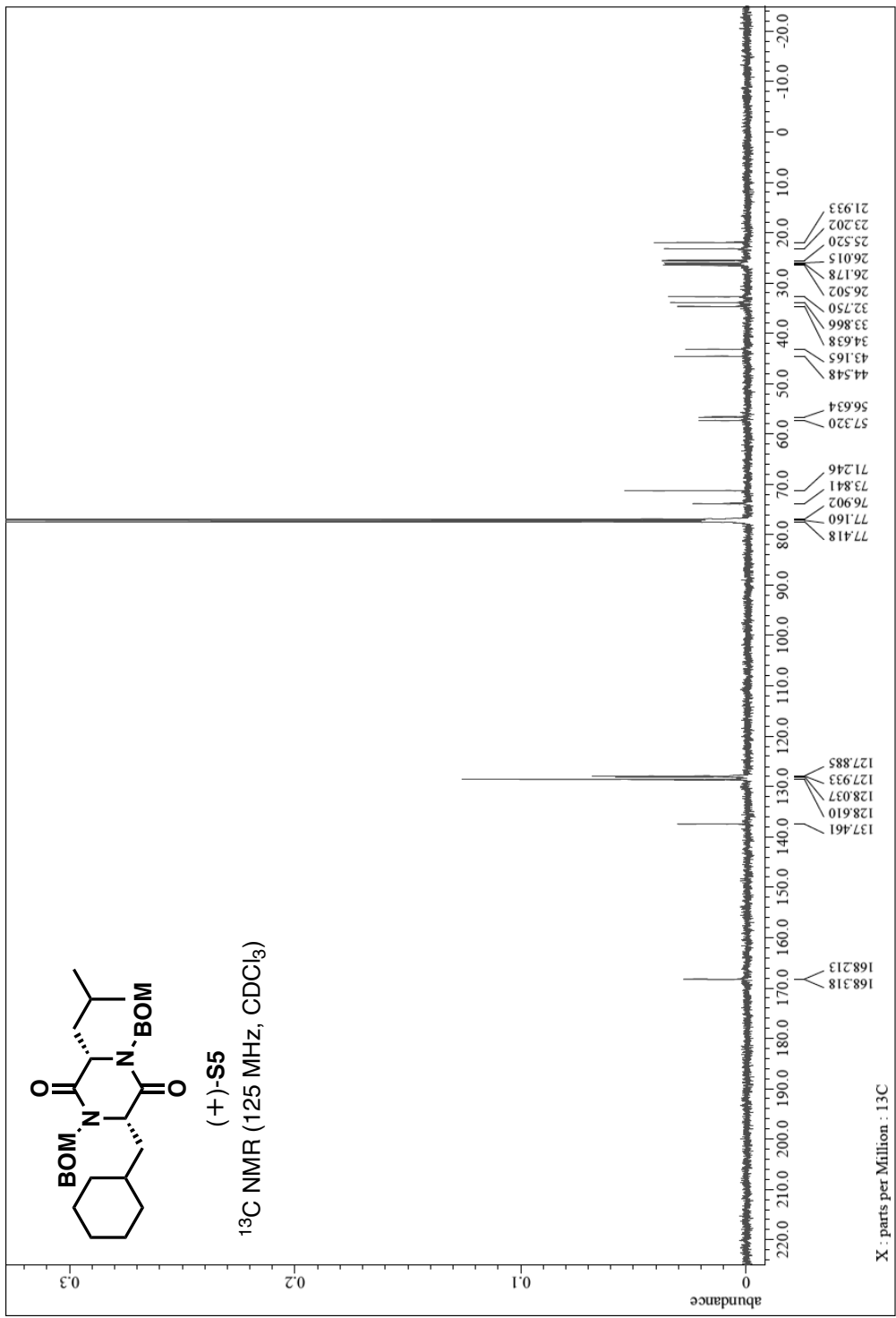


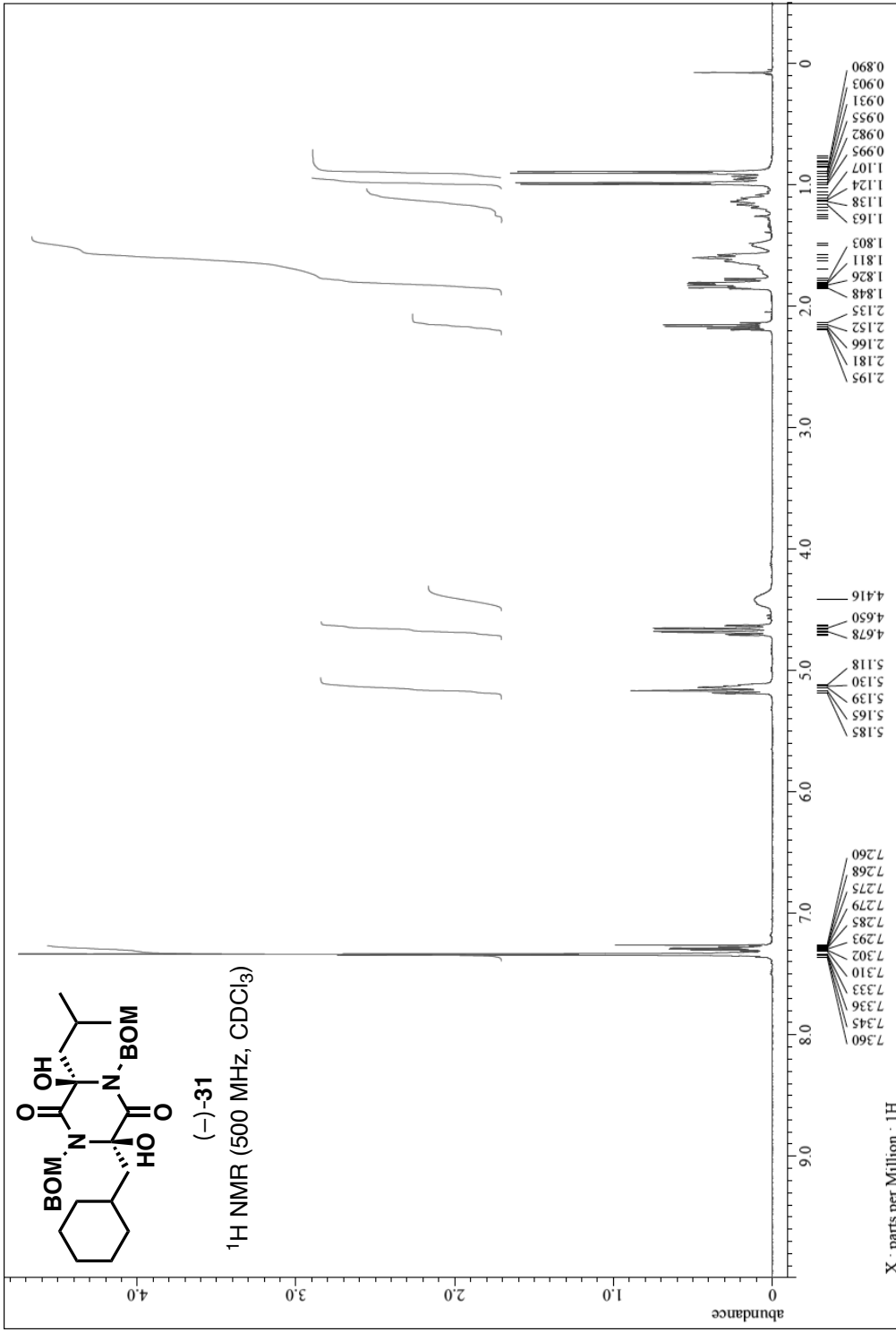


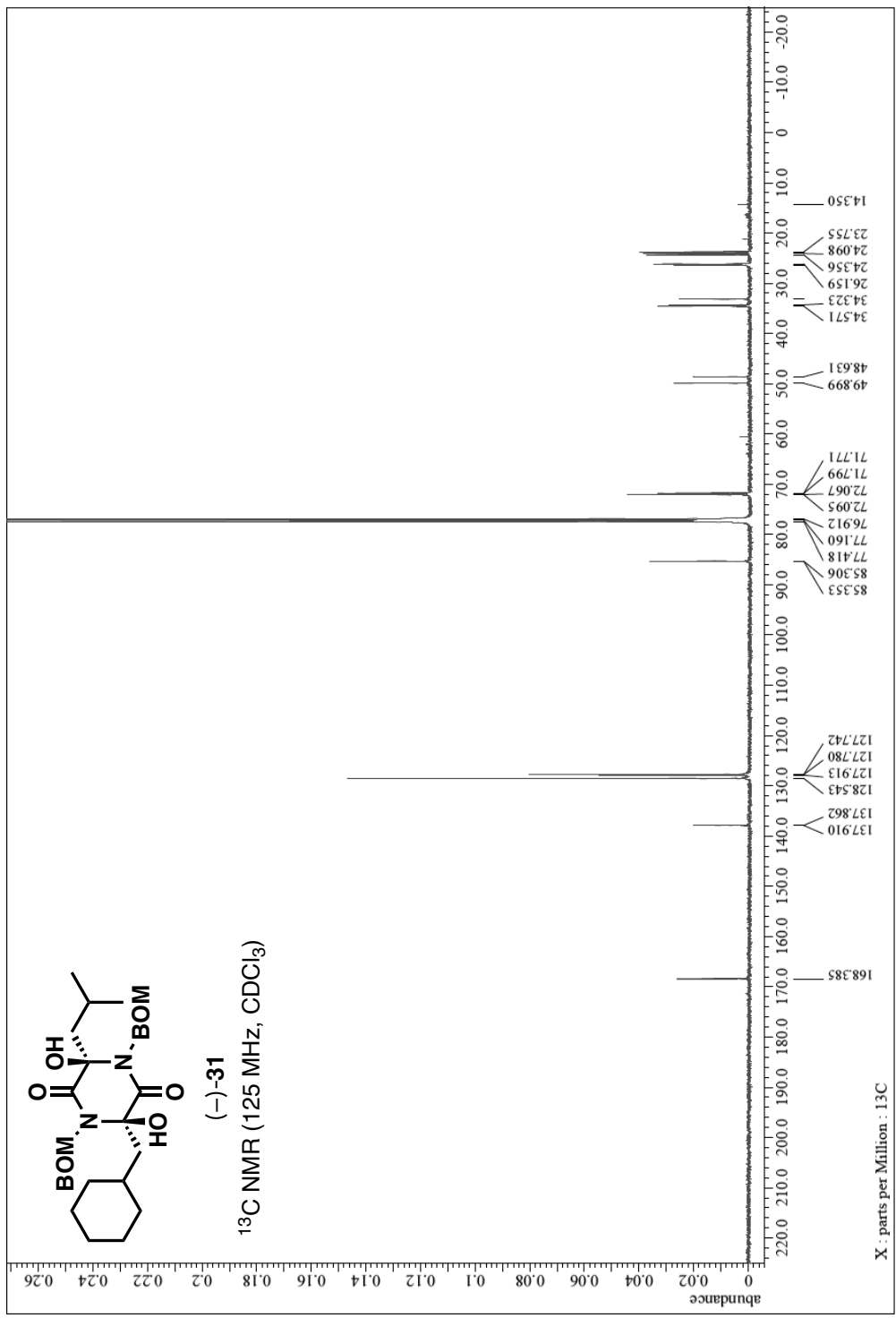


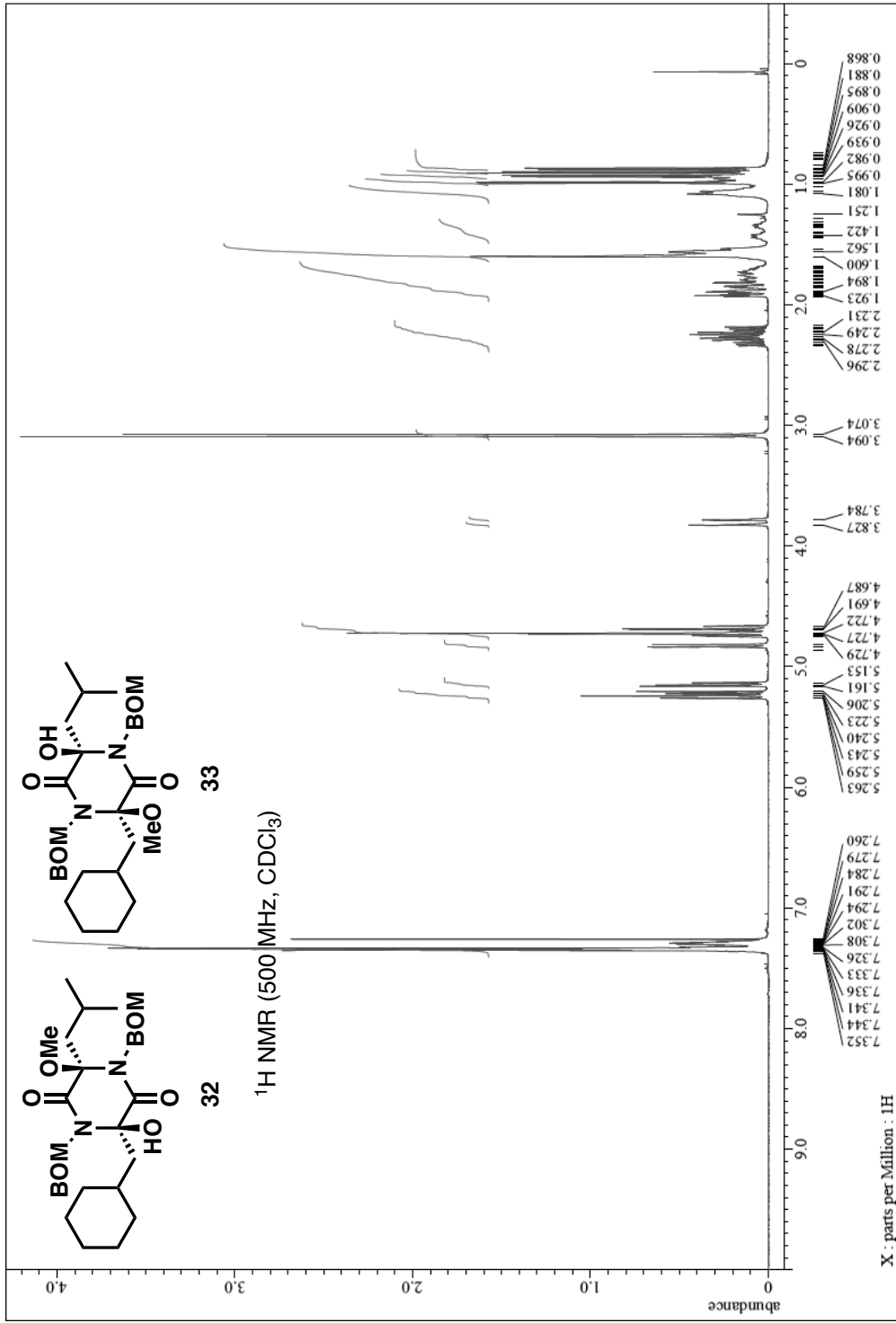




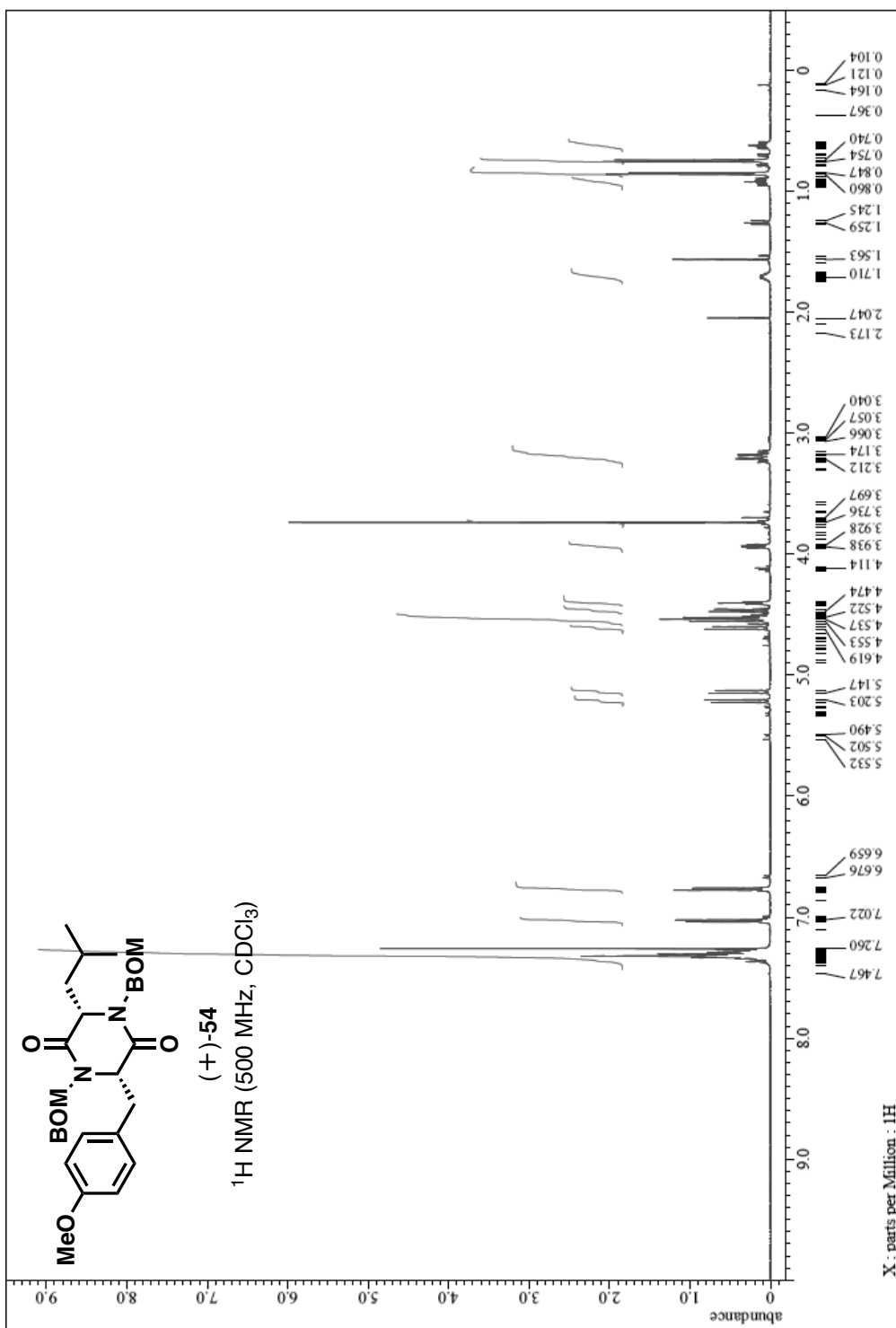


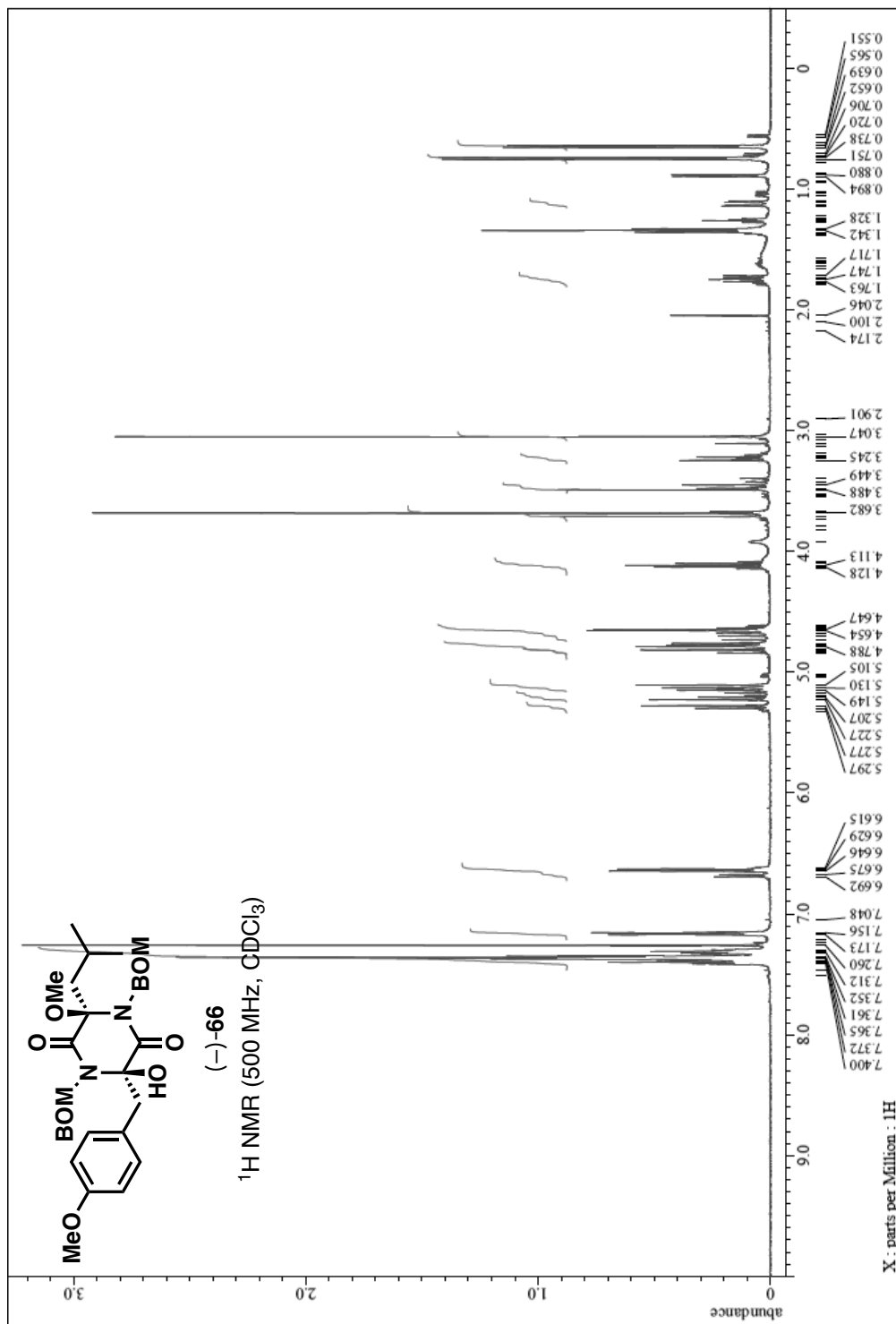


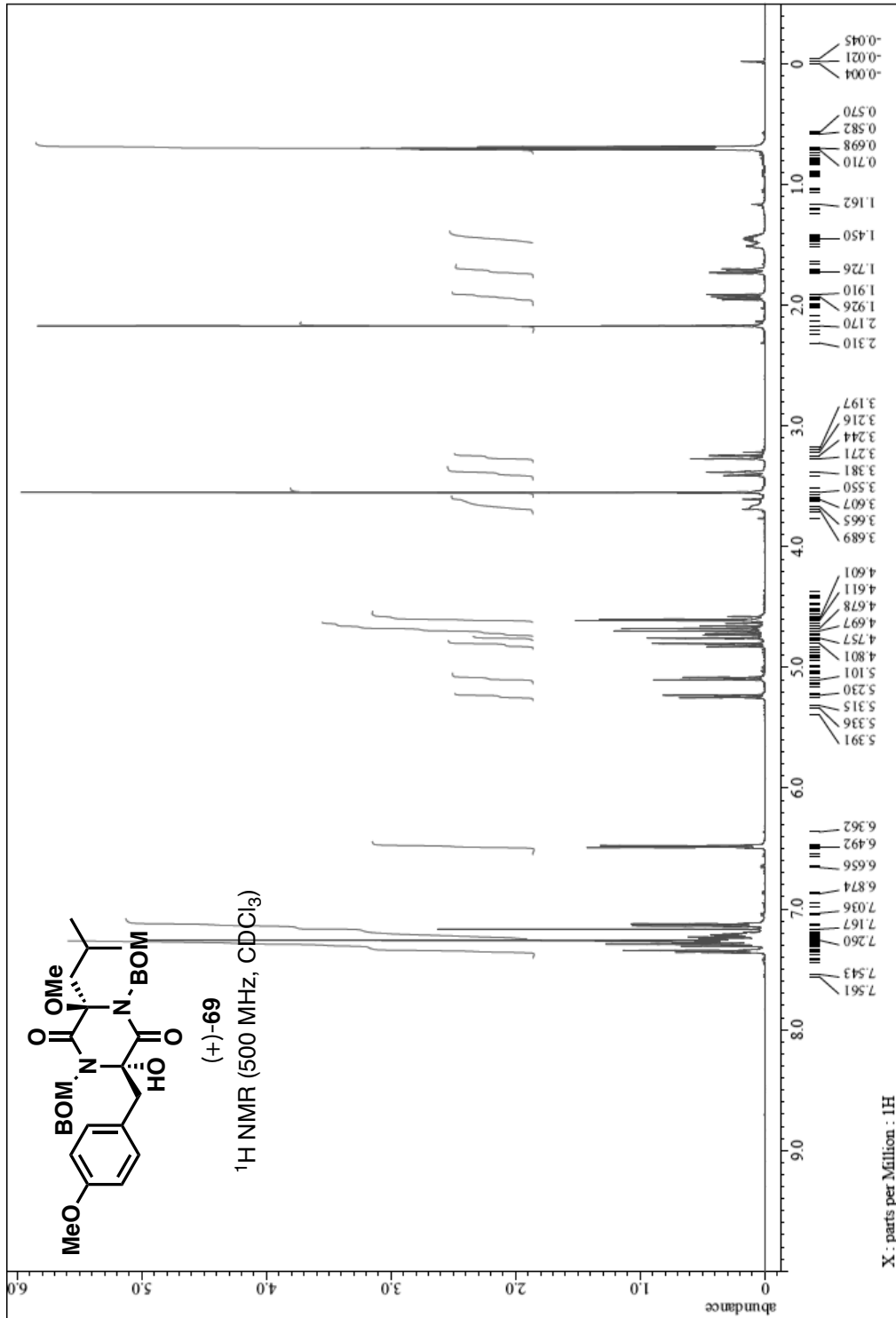


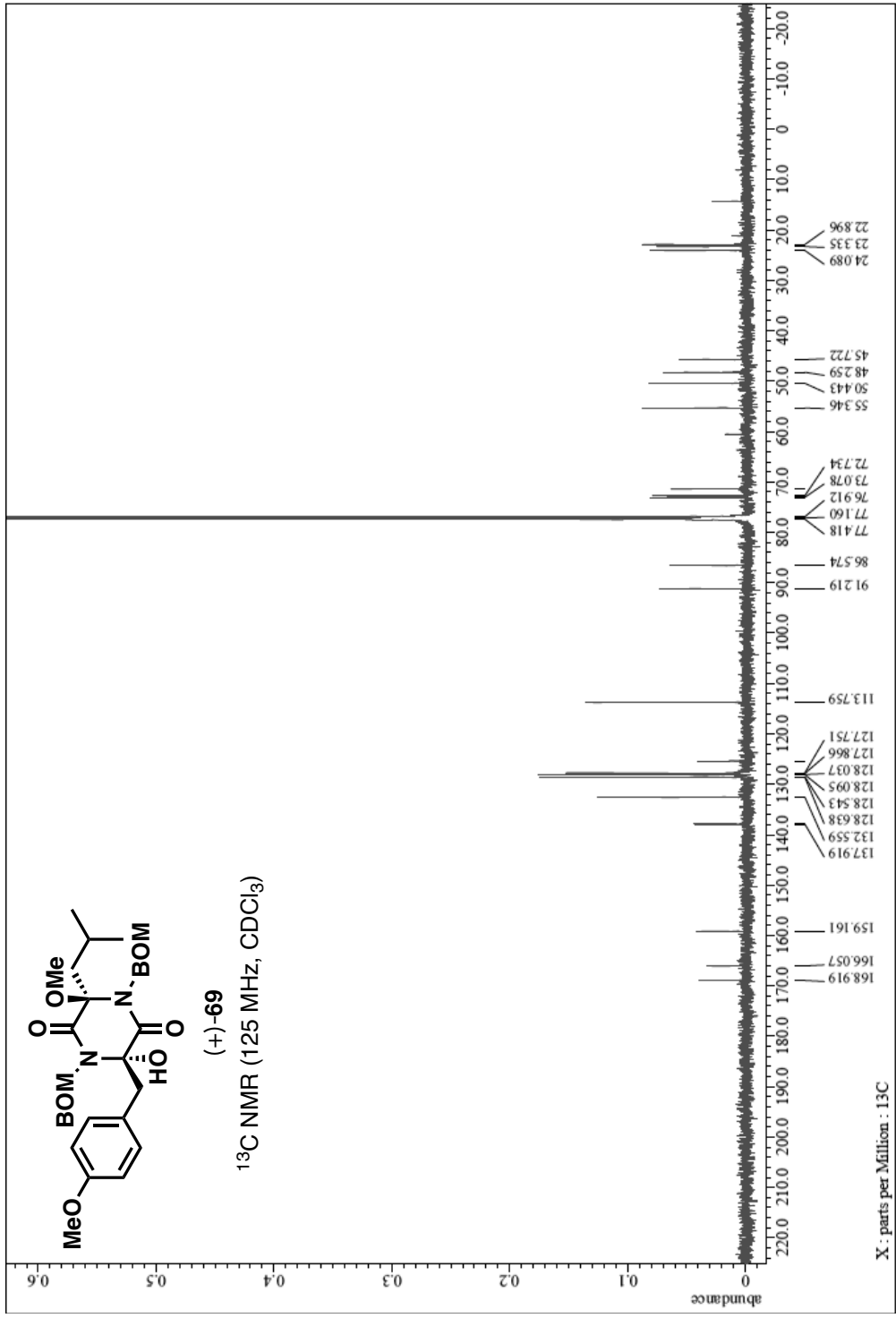


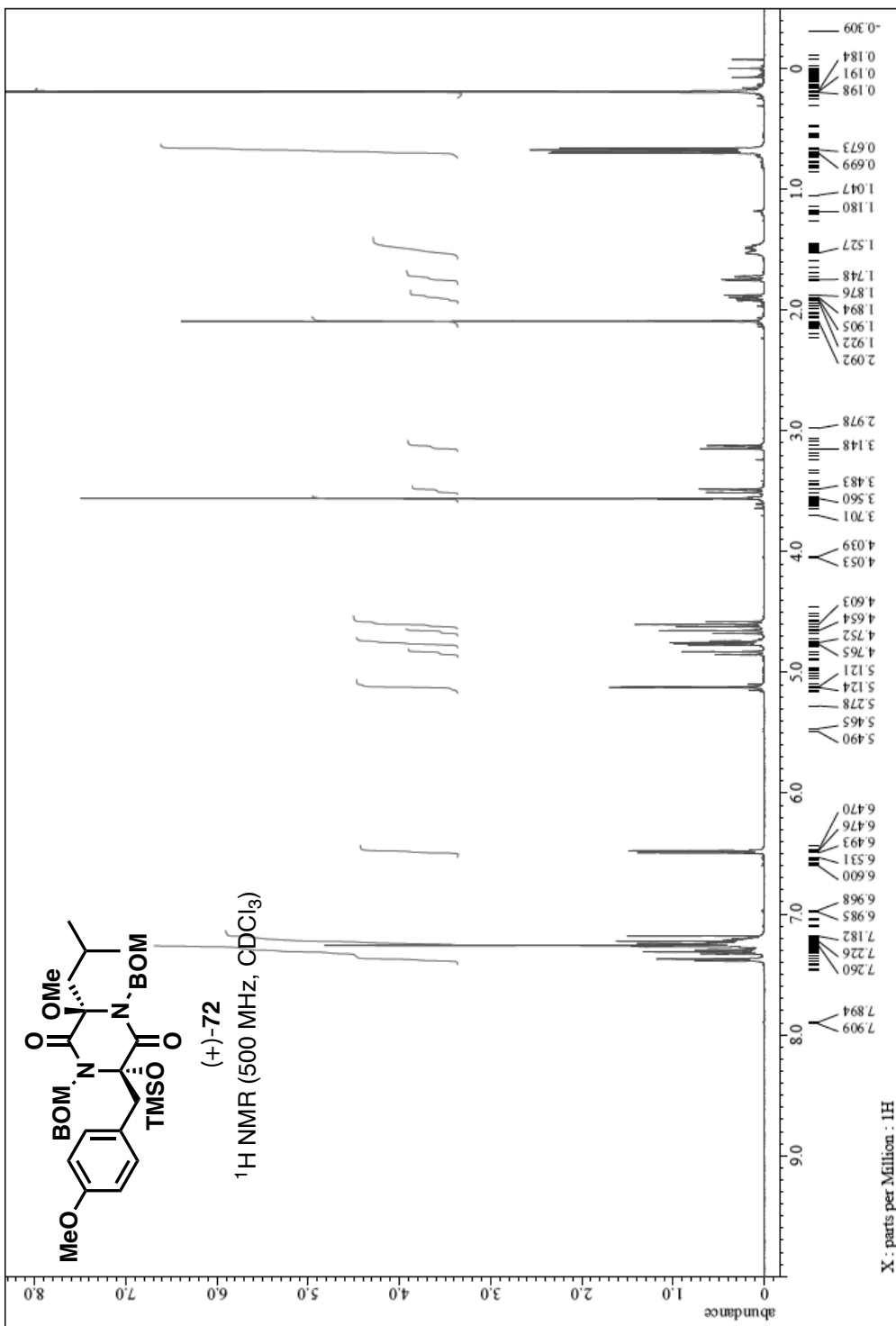
X : parts per Million : 1H

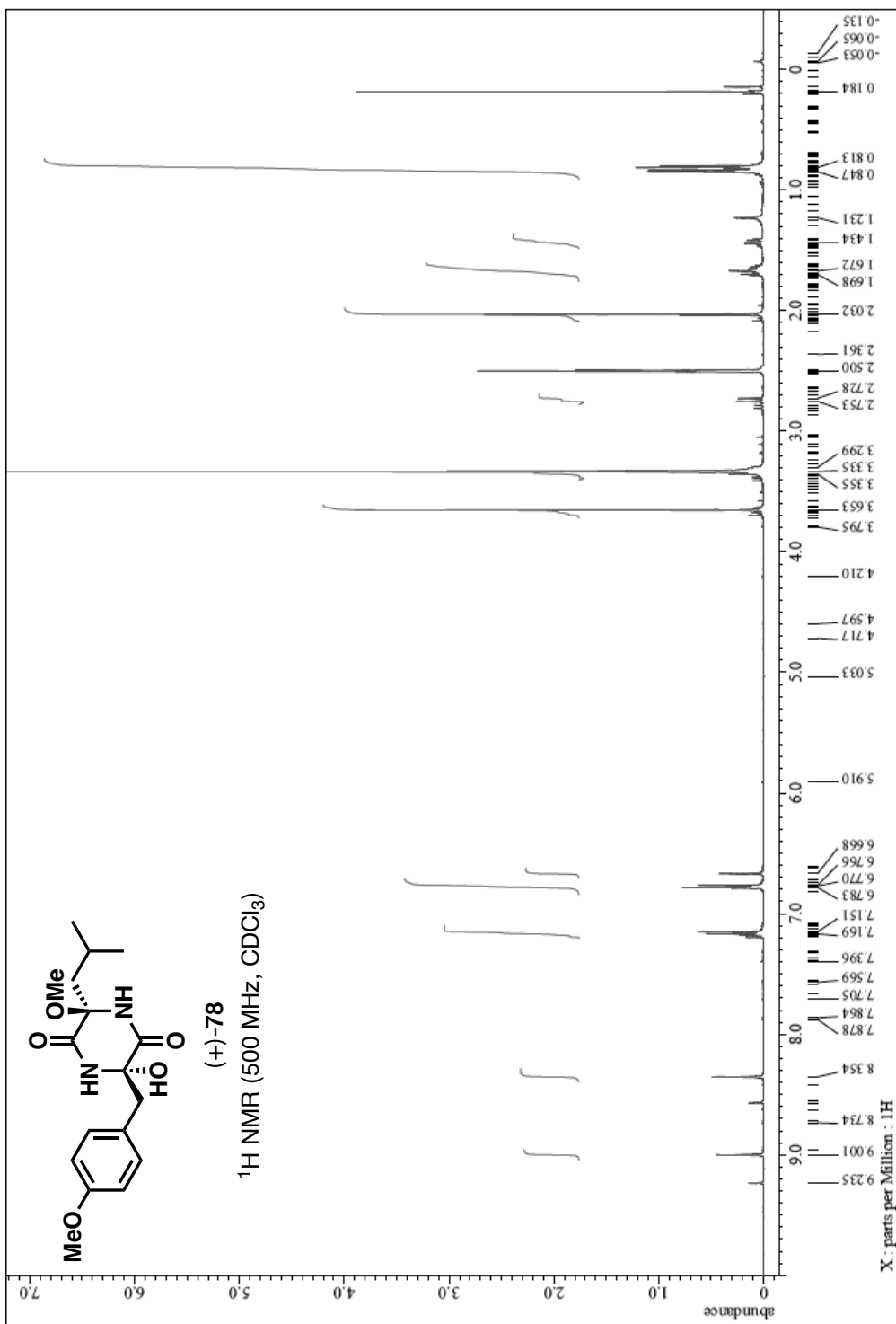


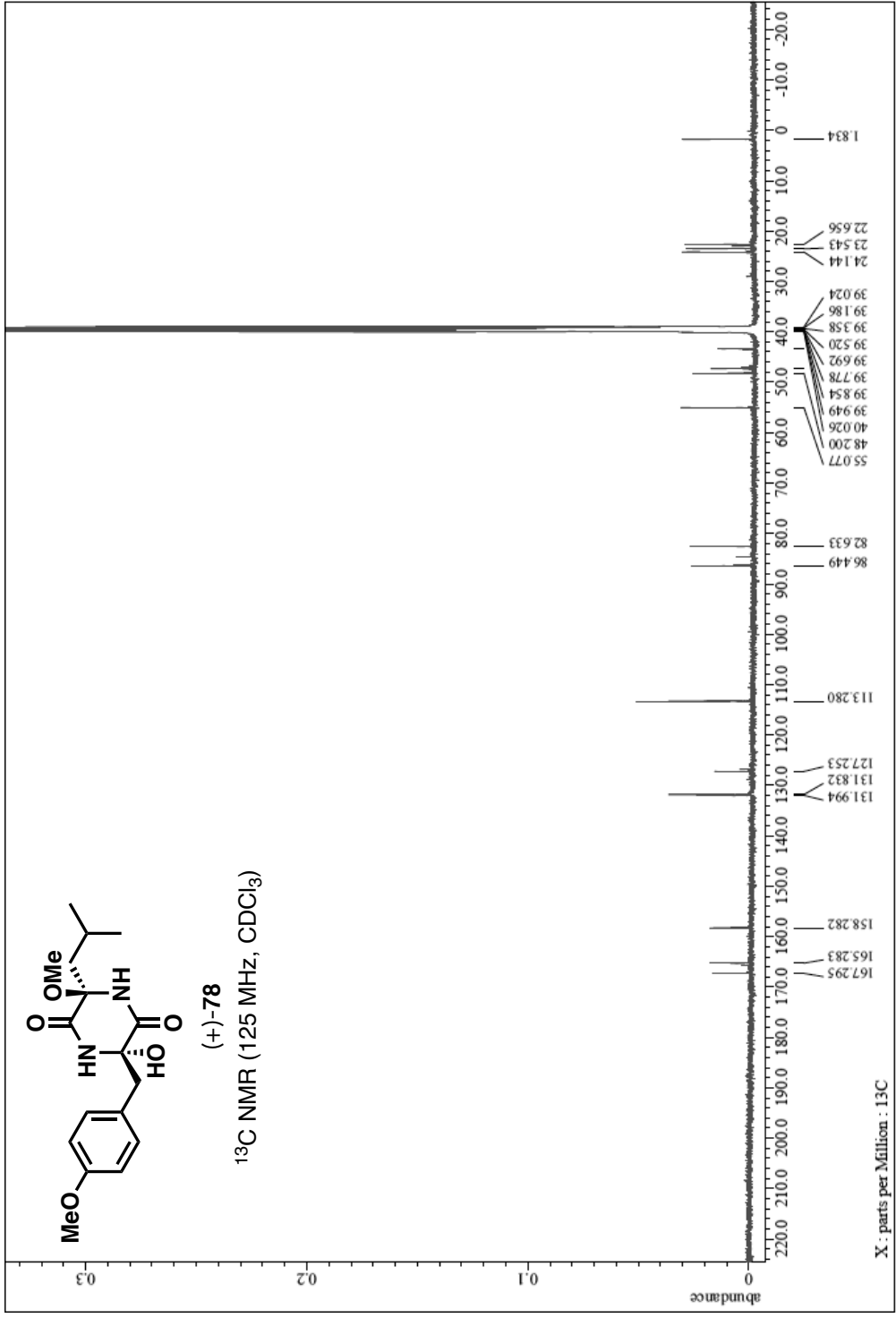


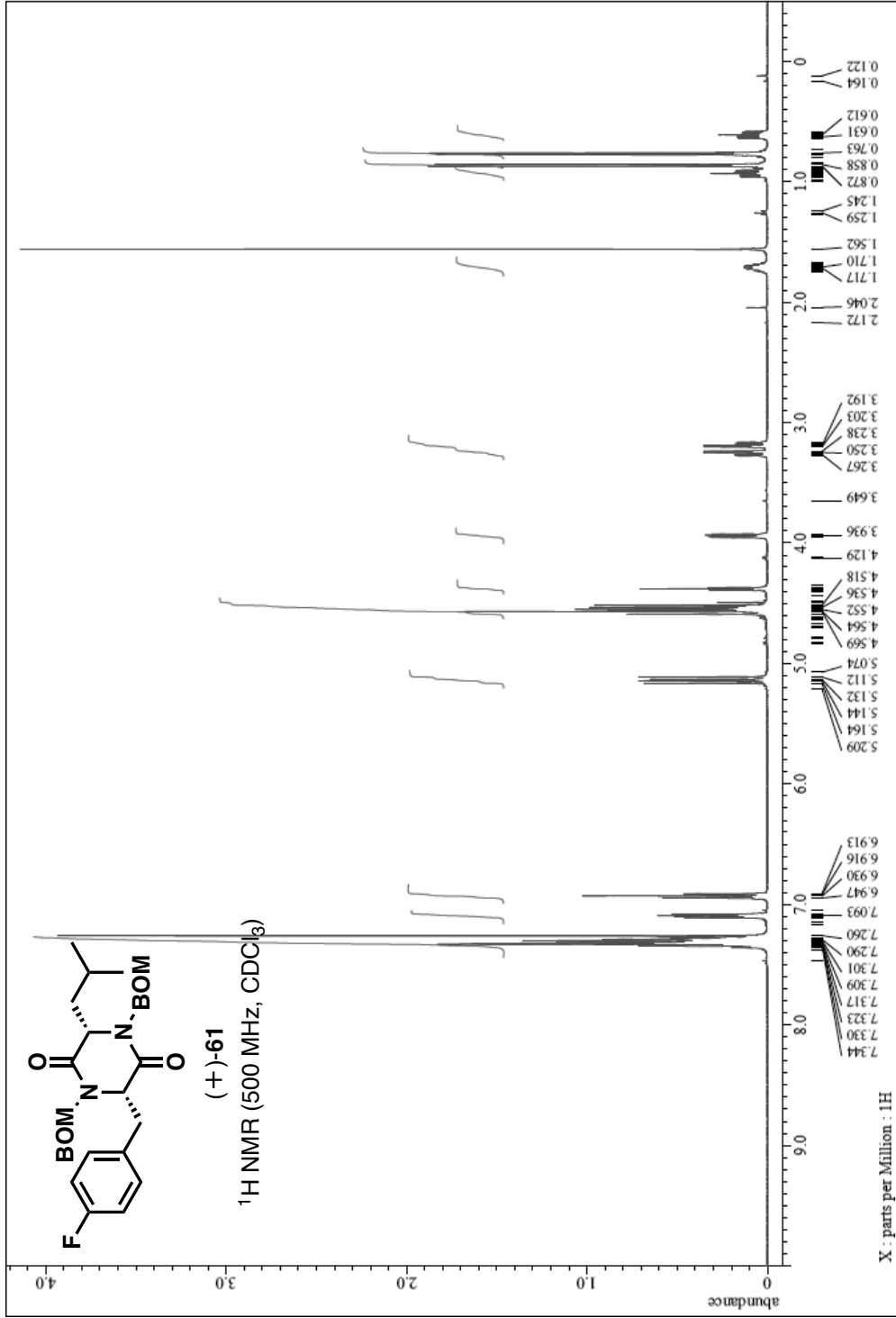


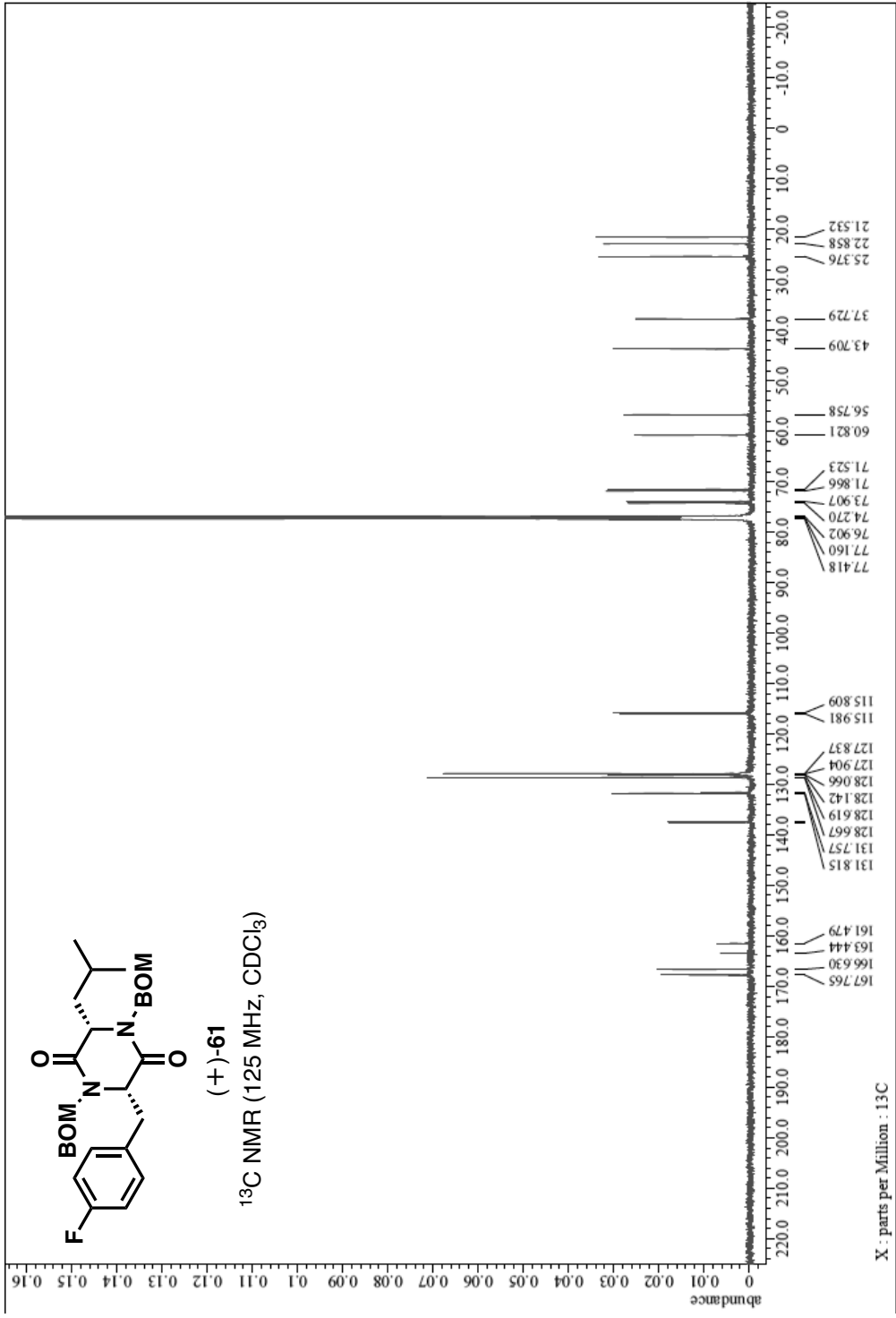


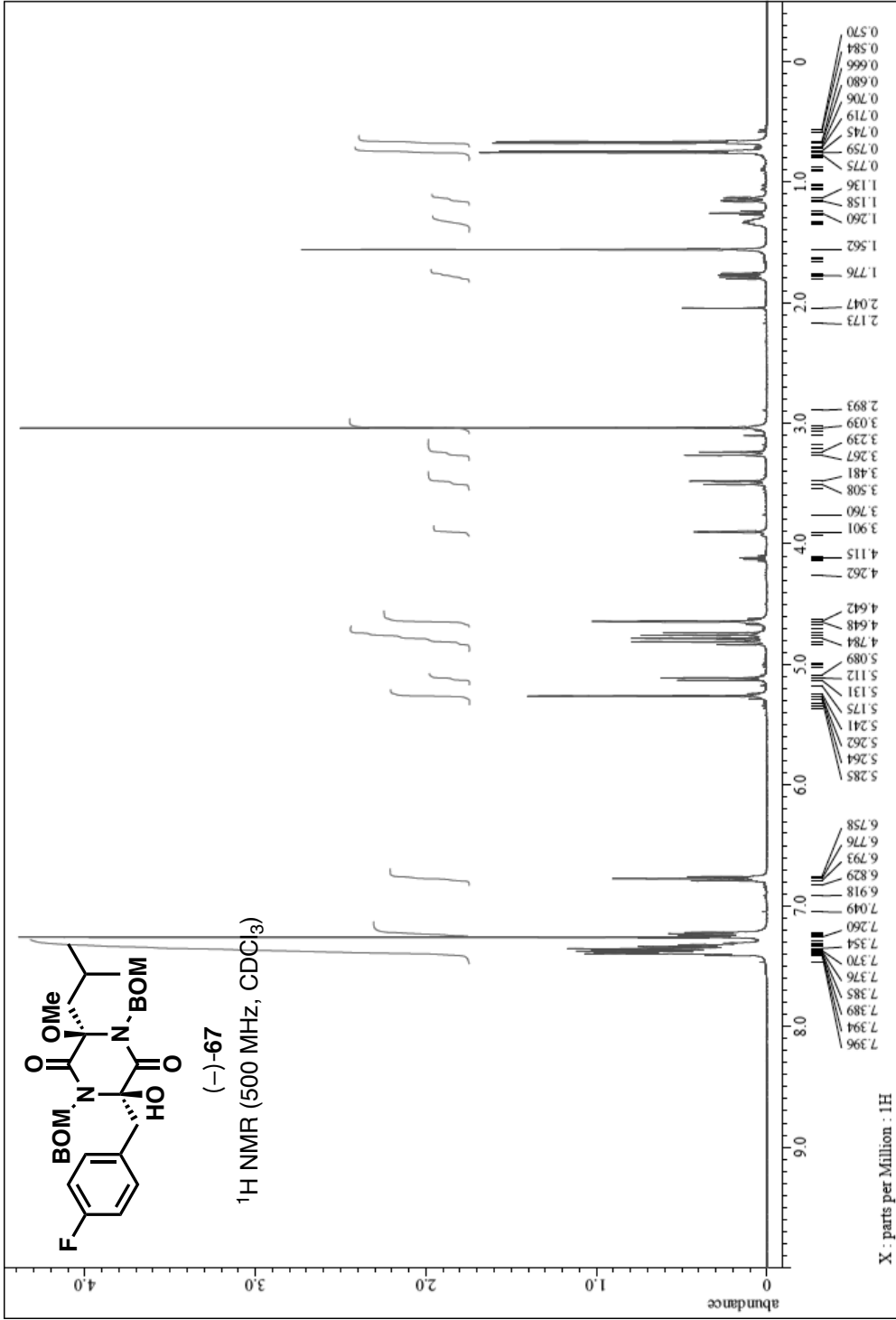


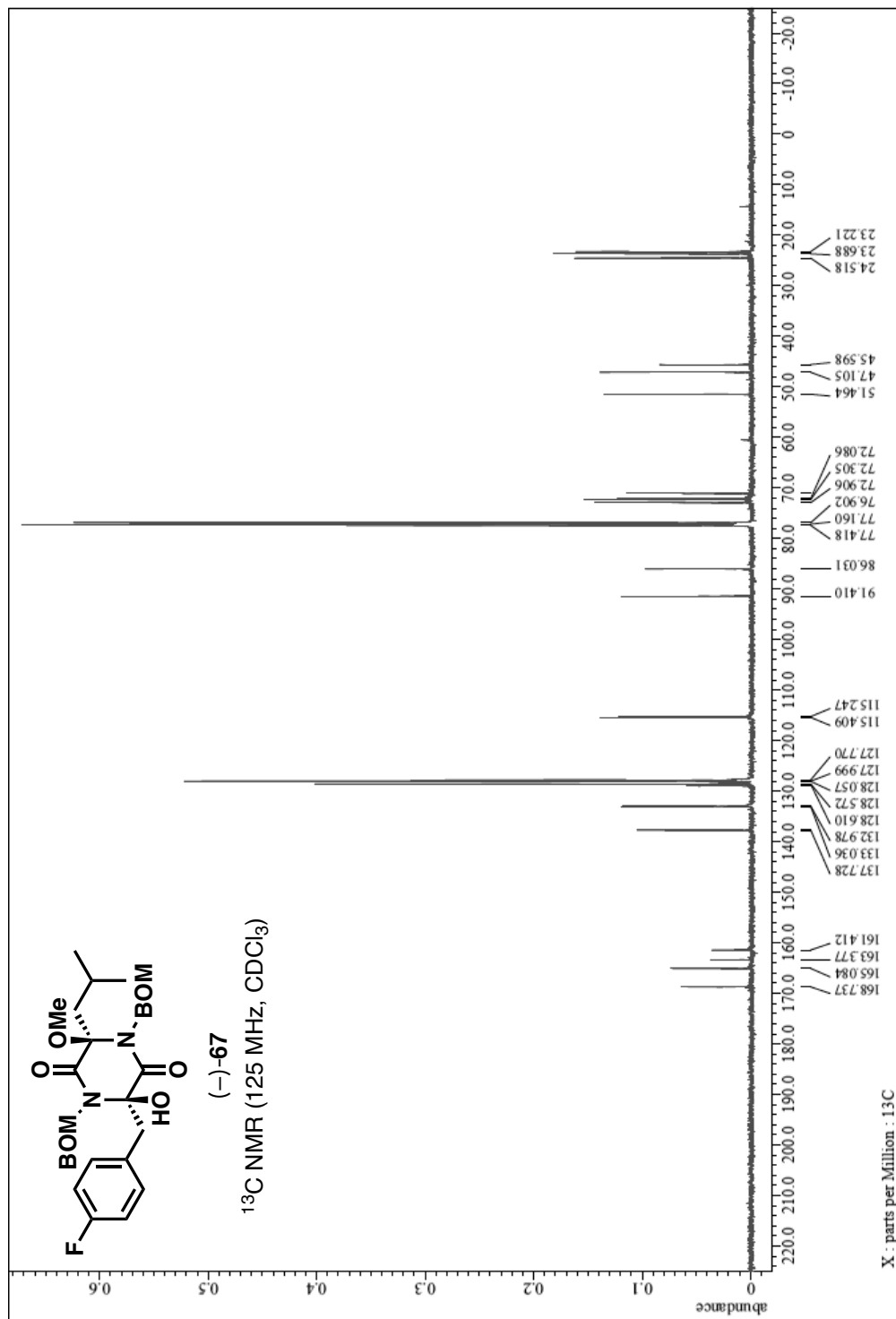


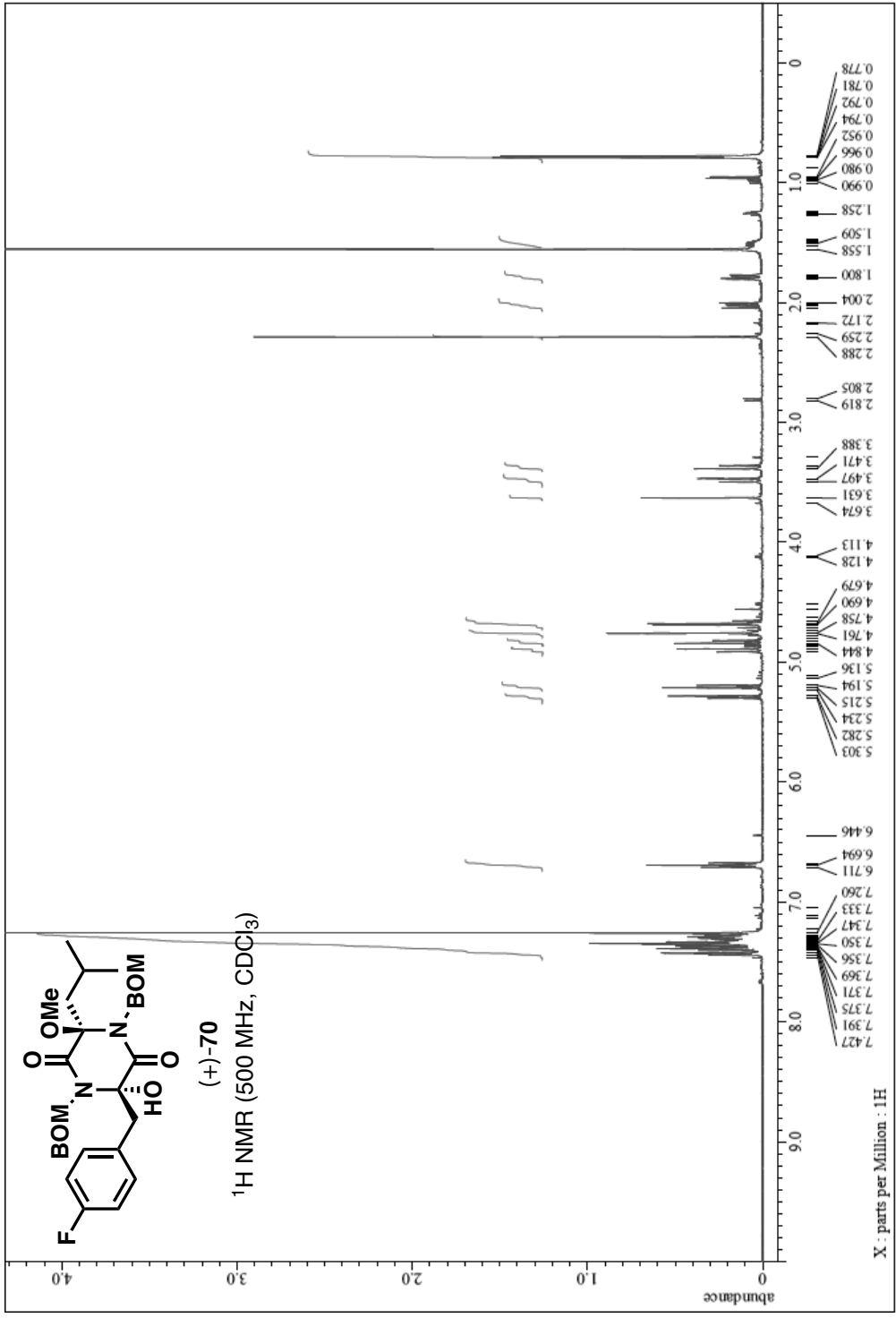


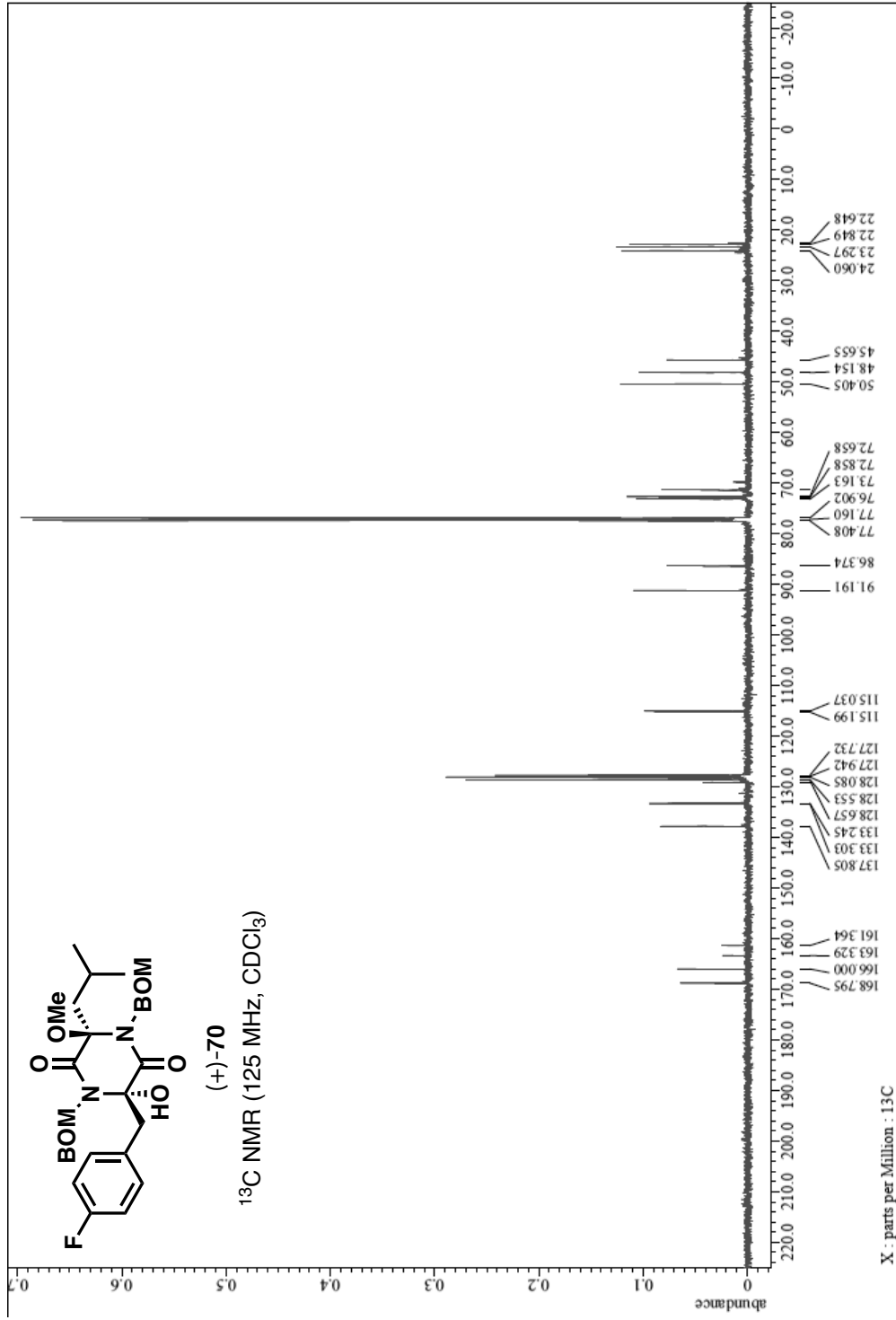


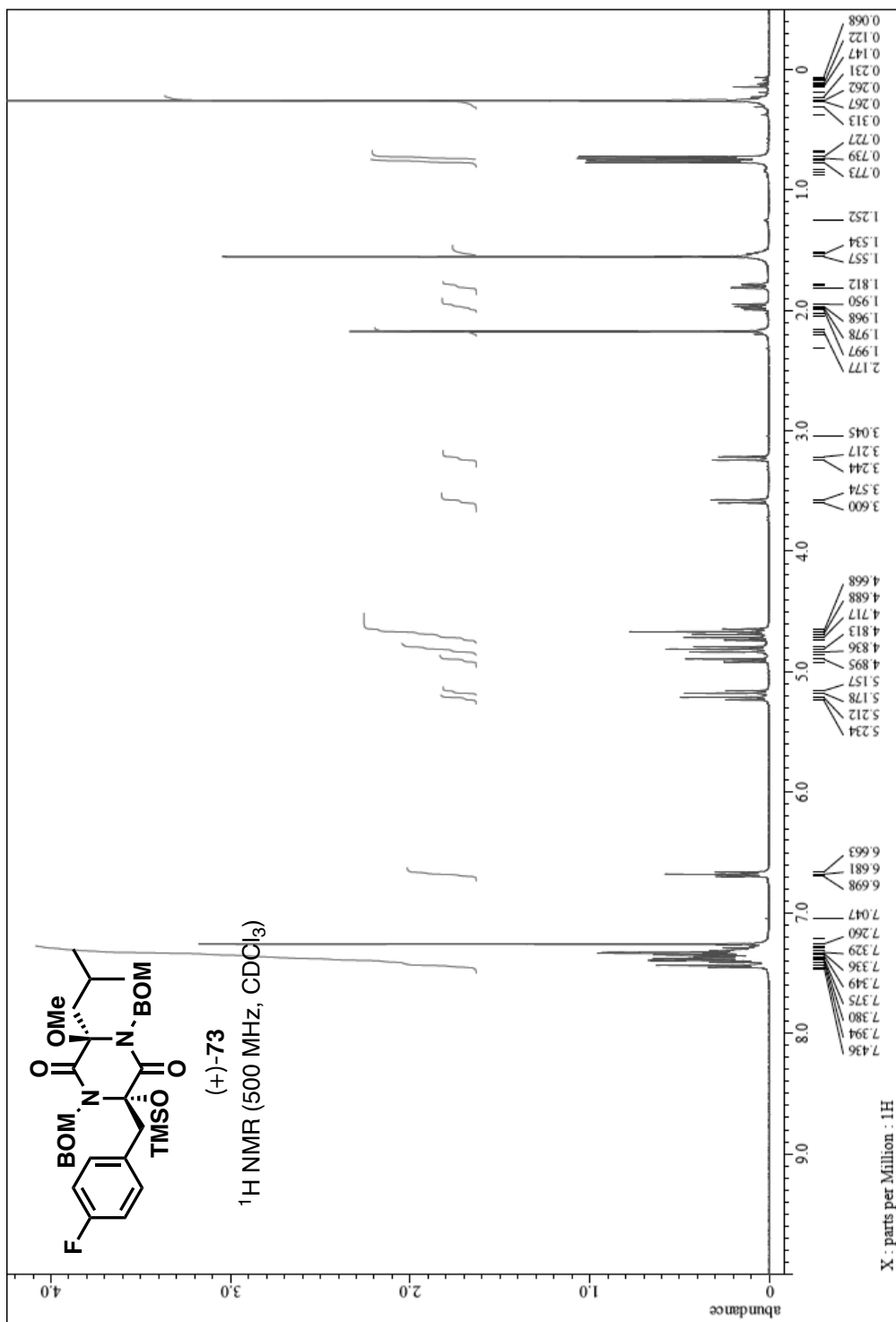


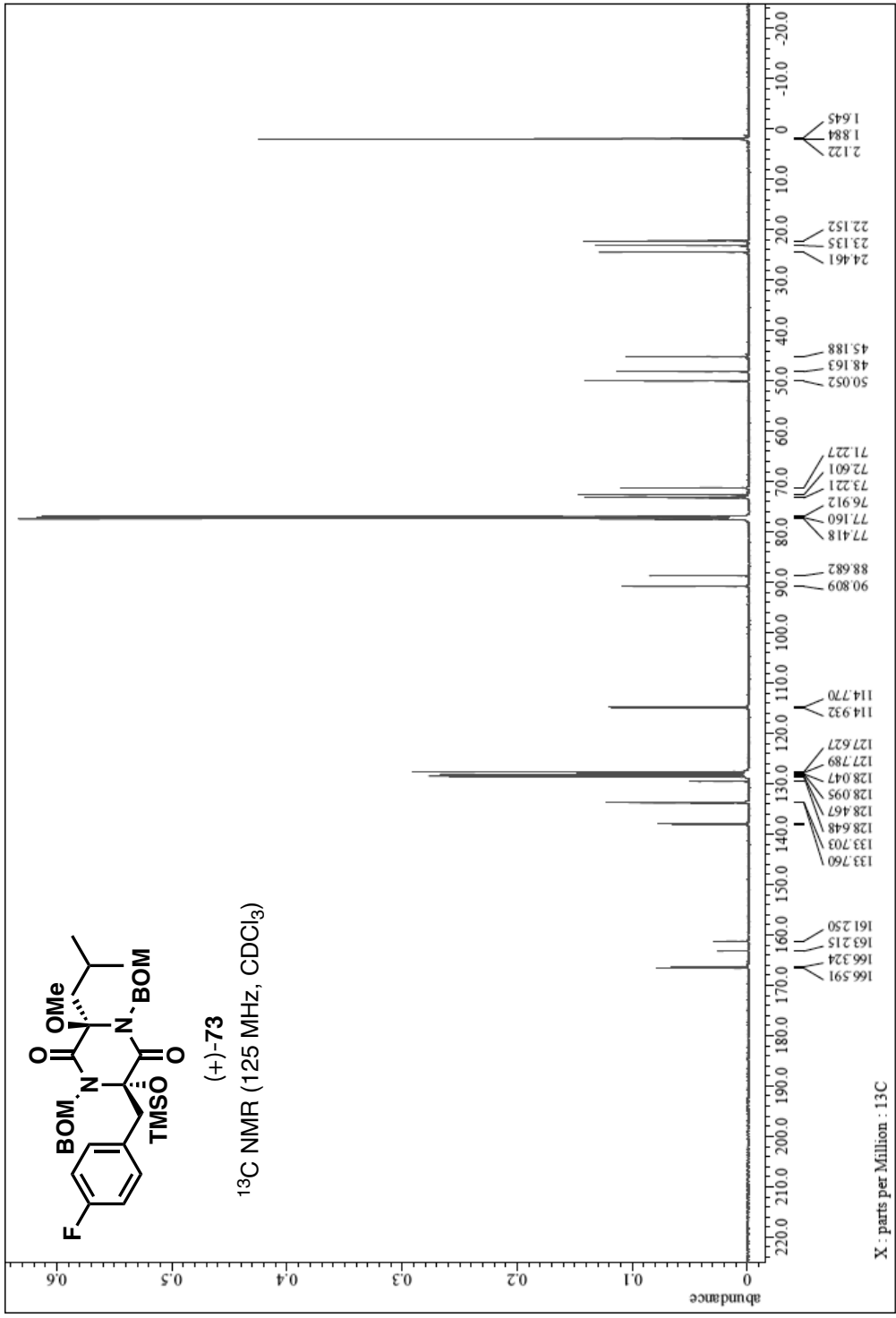


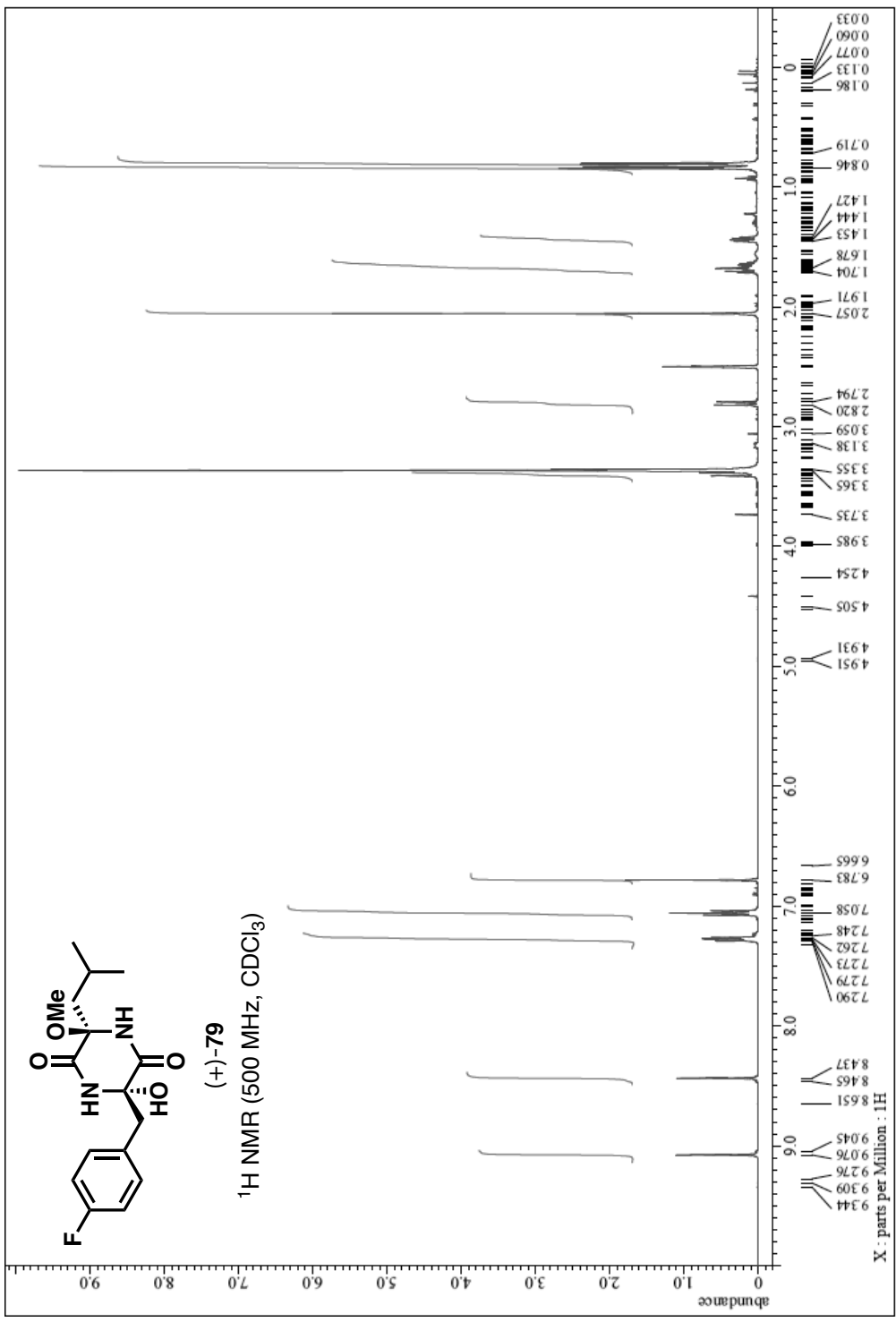


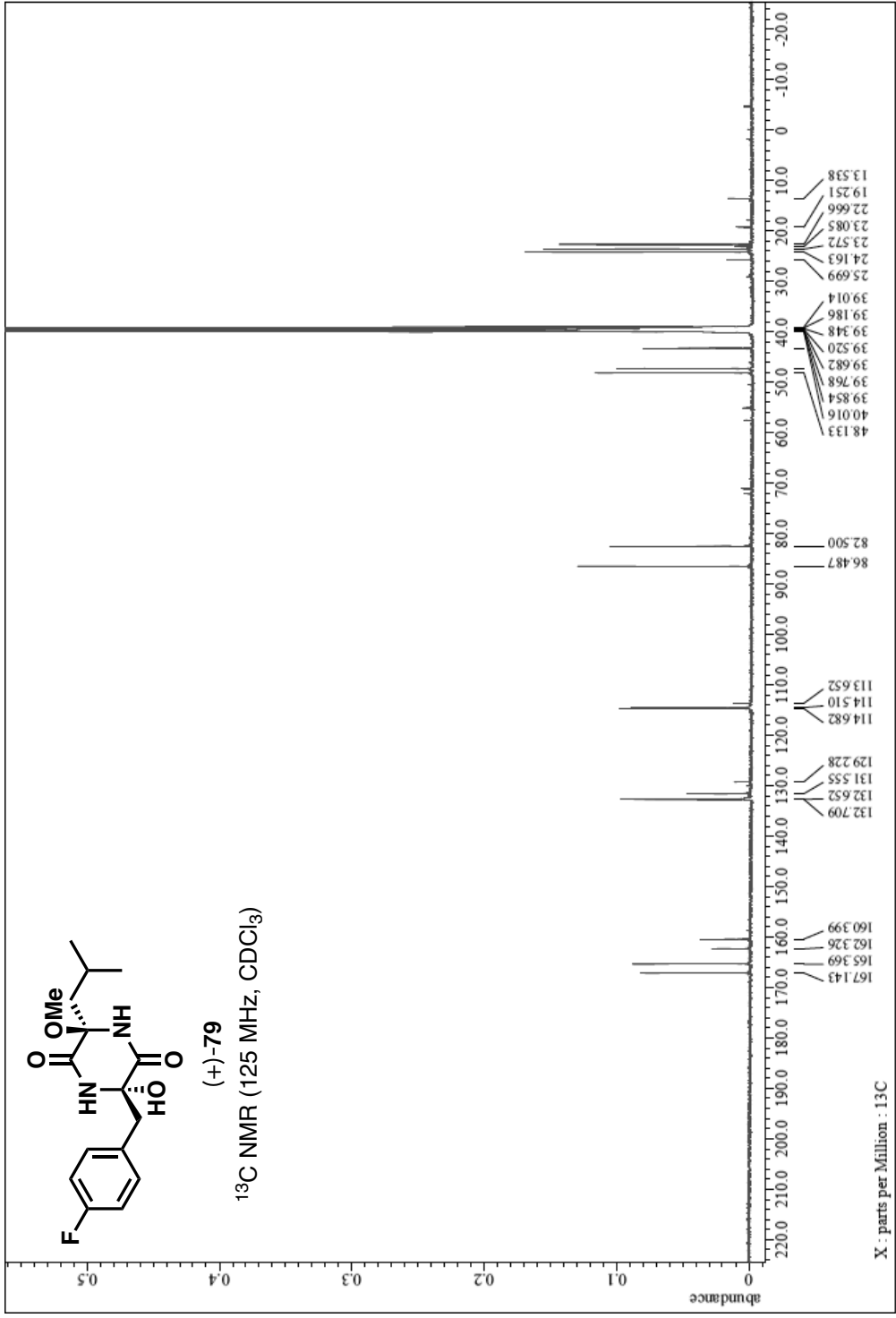


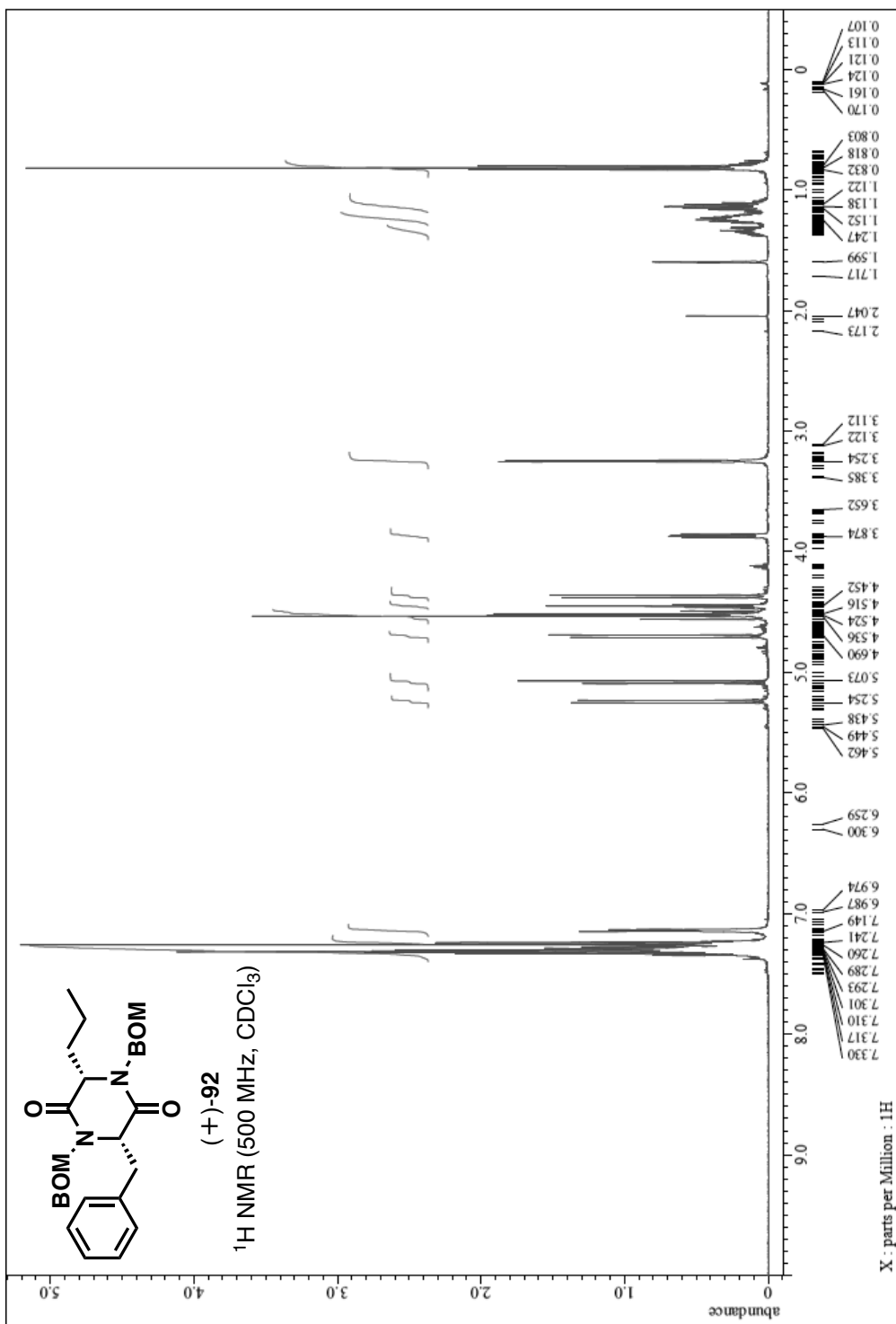


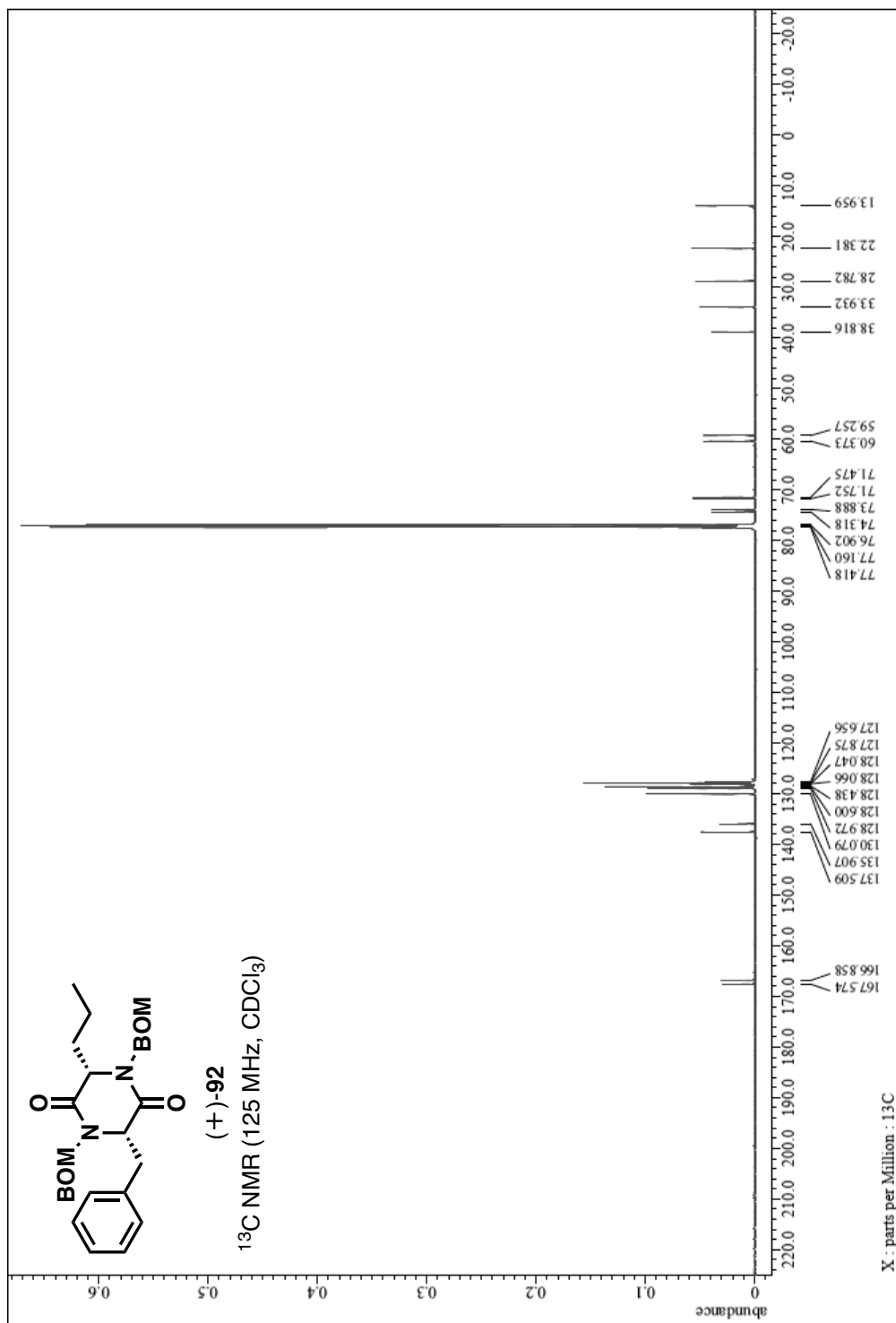


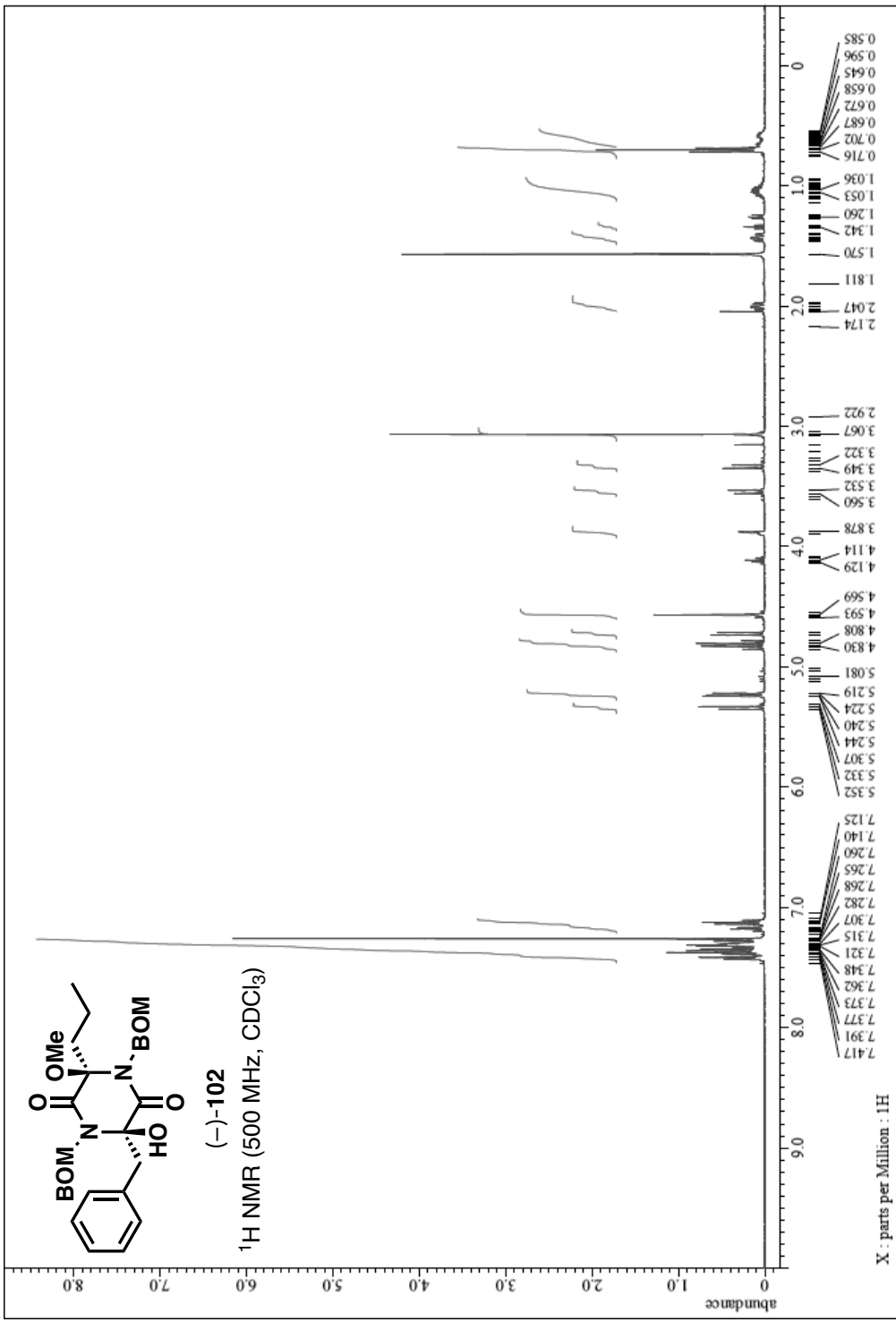


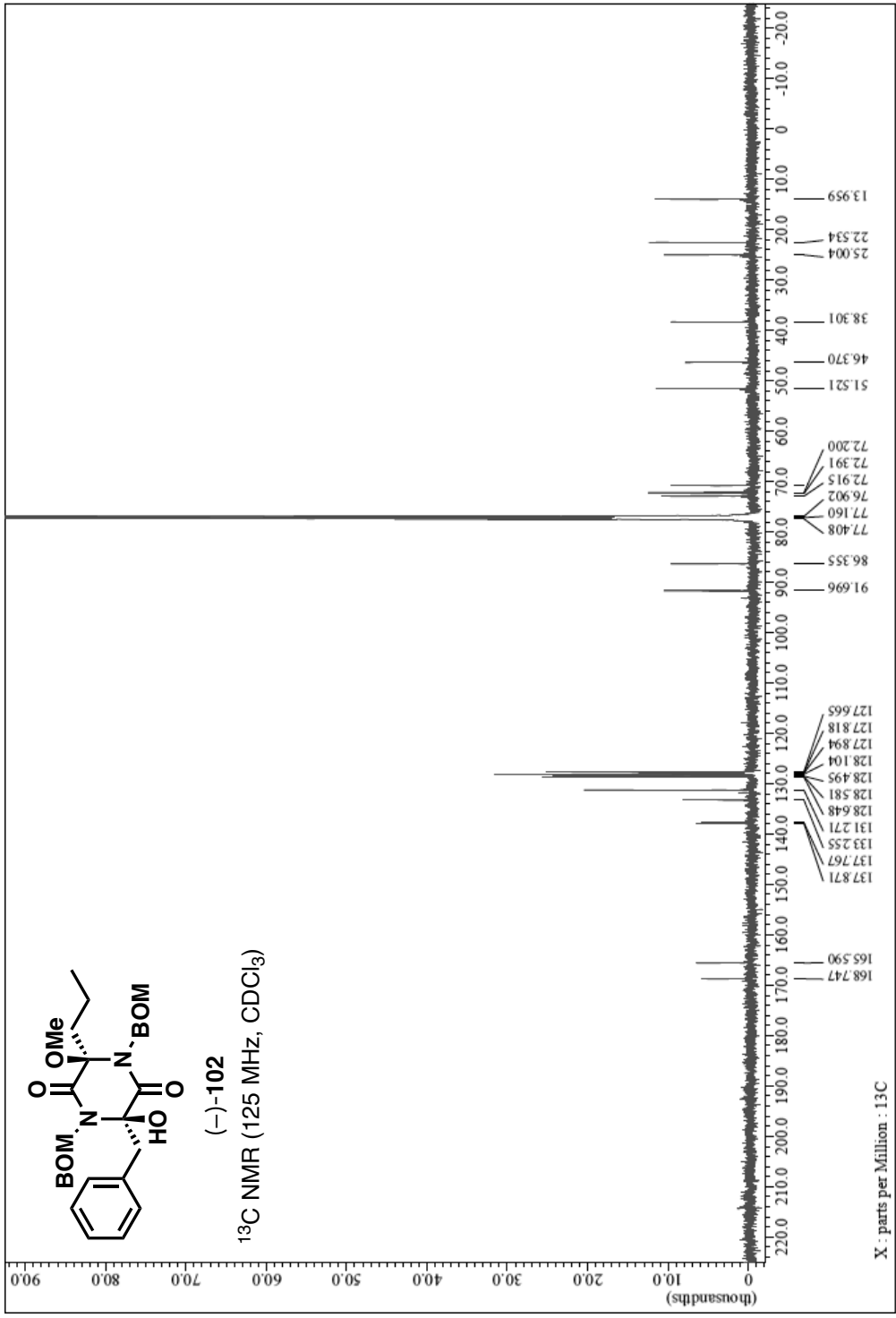


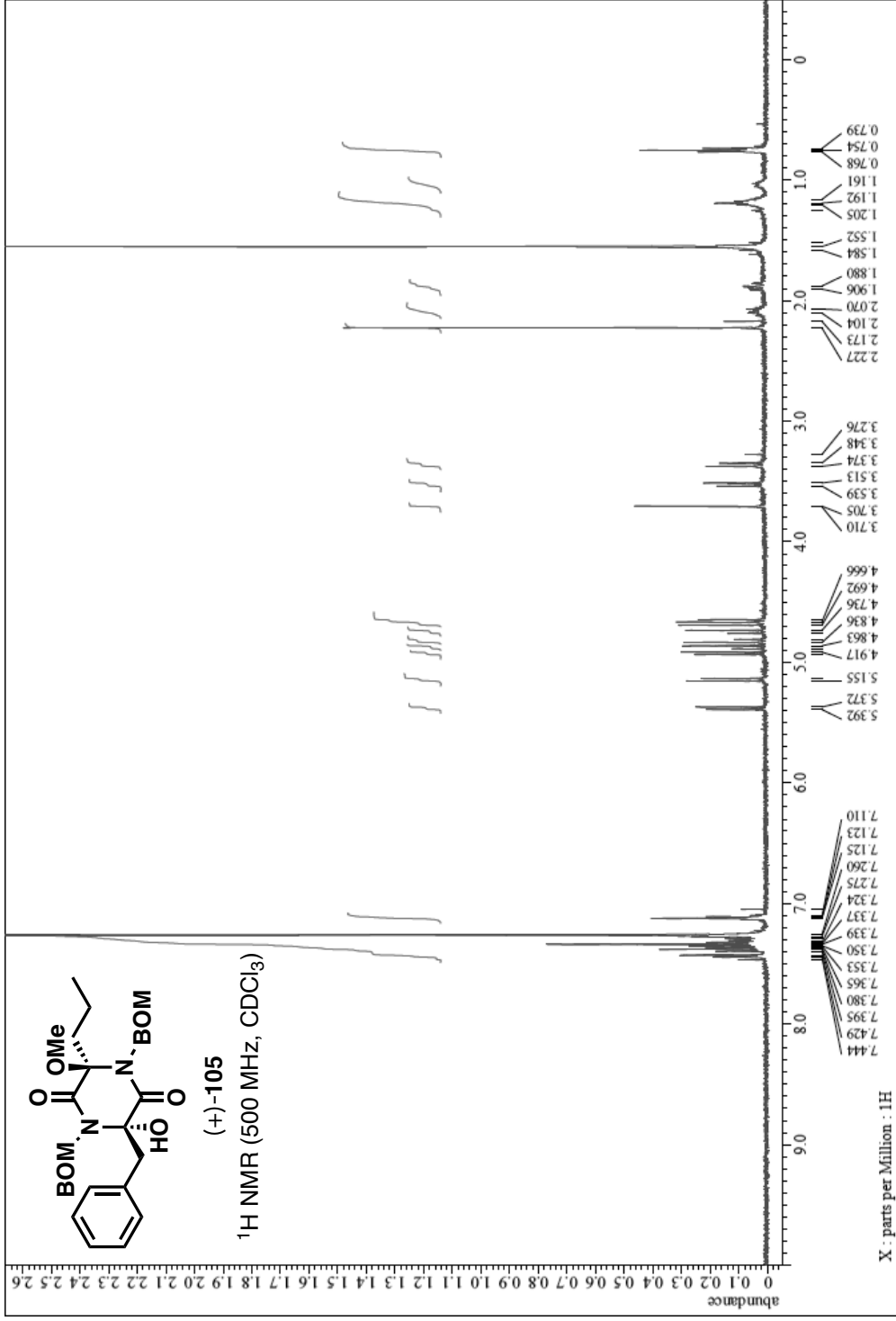


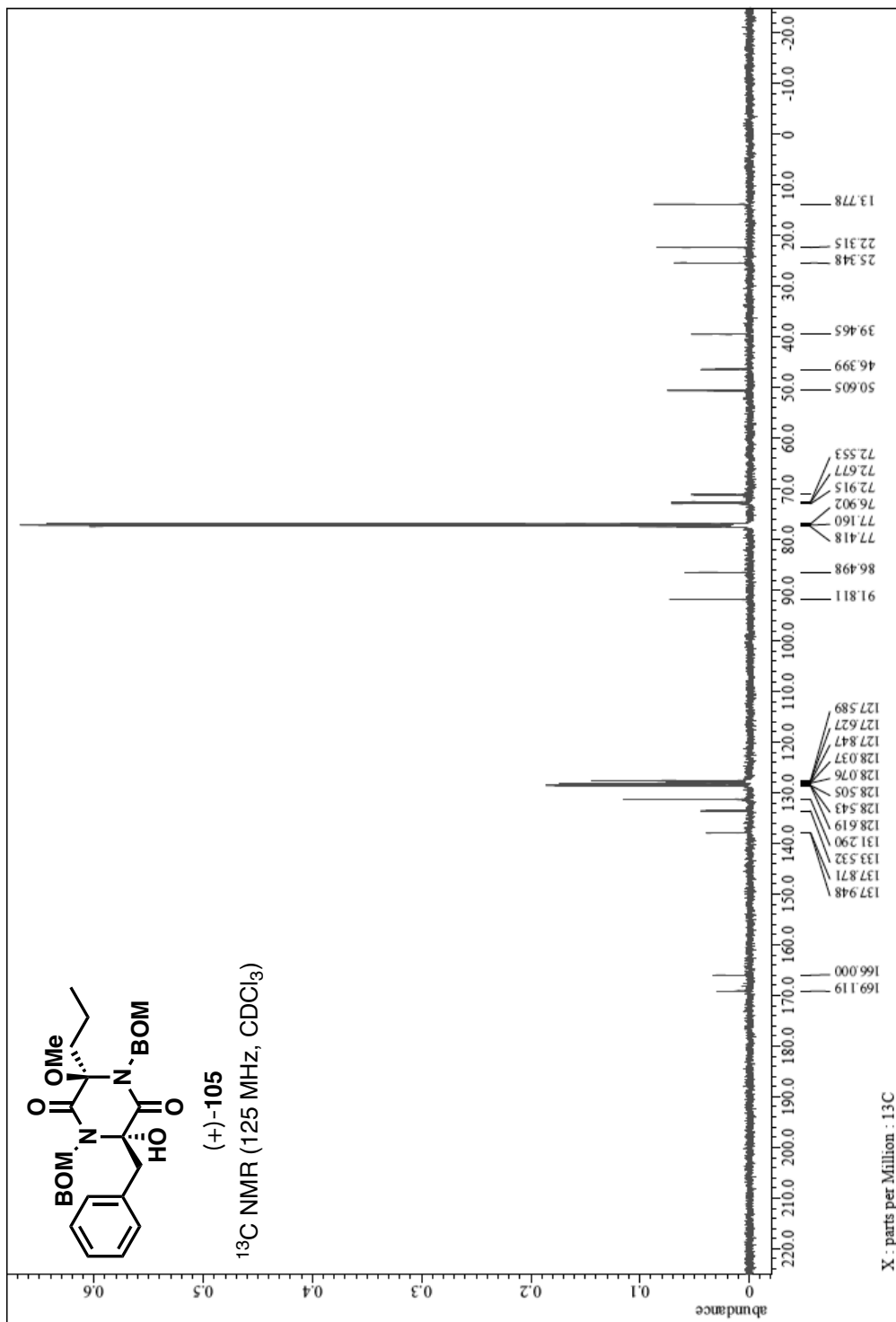


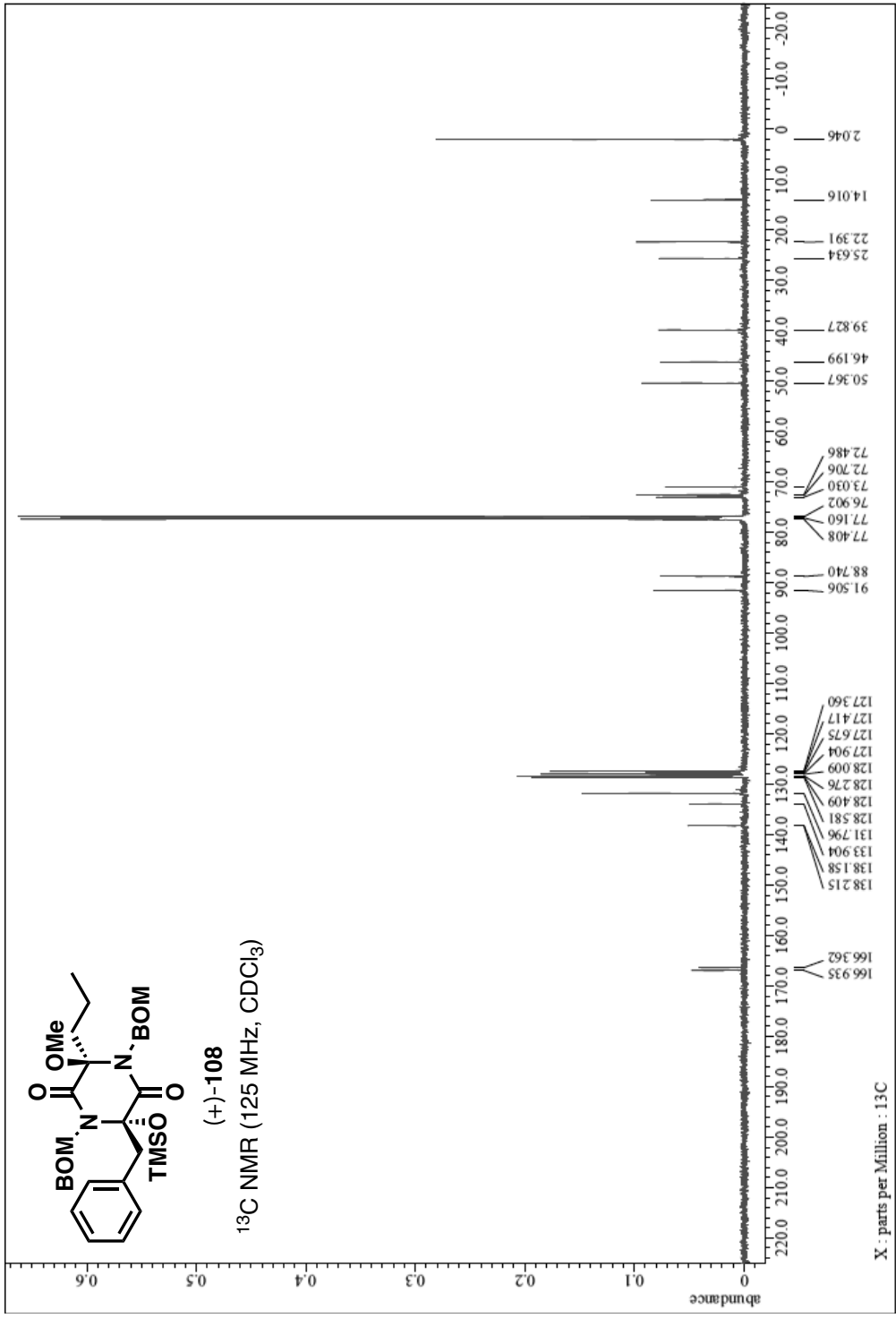


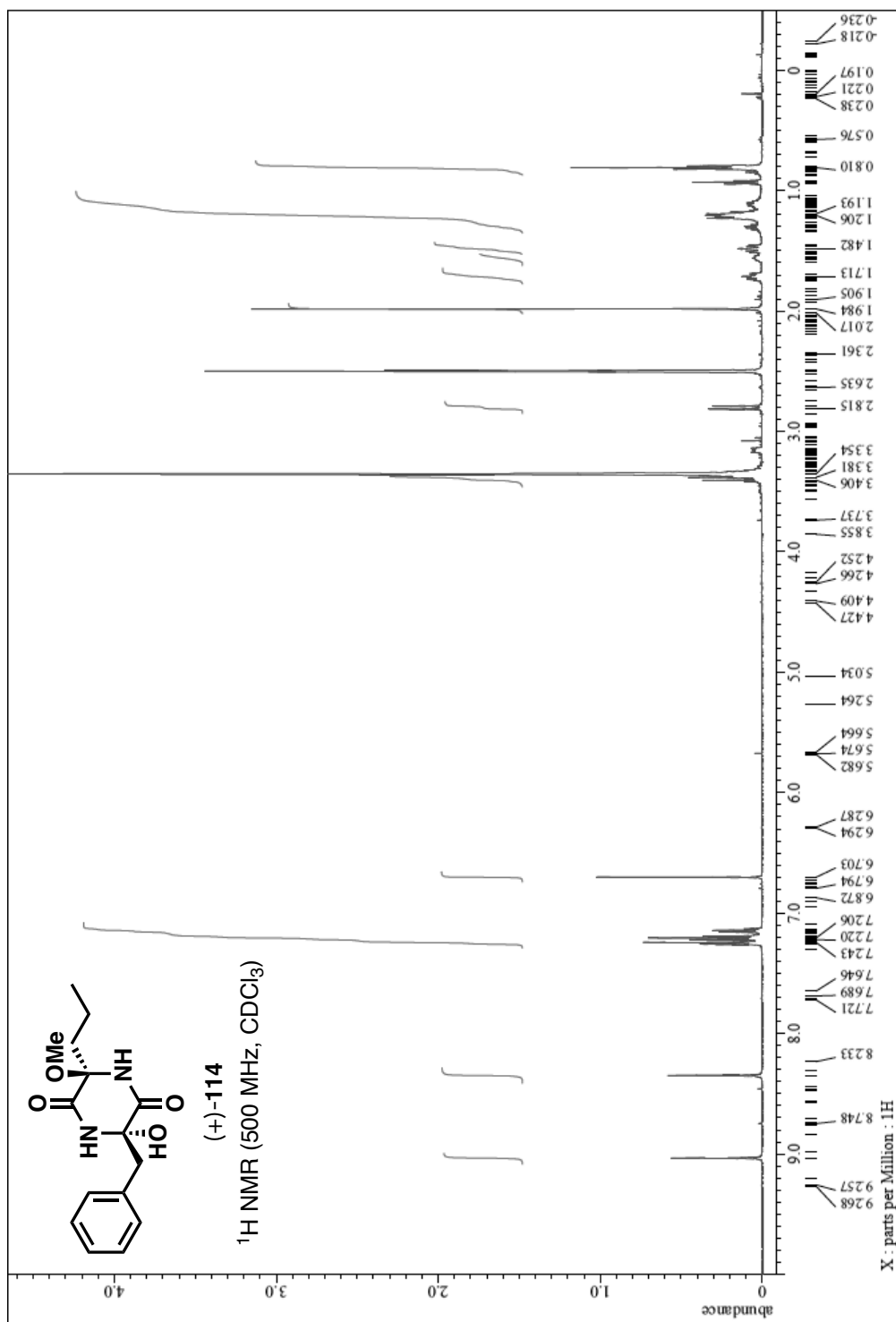


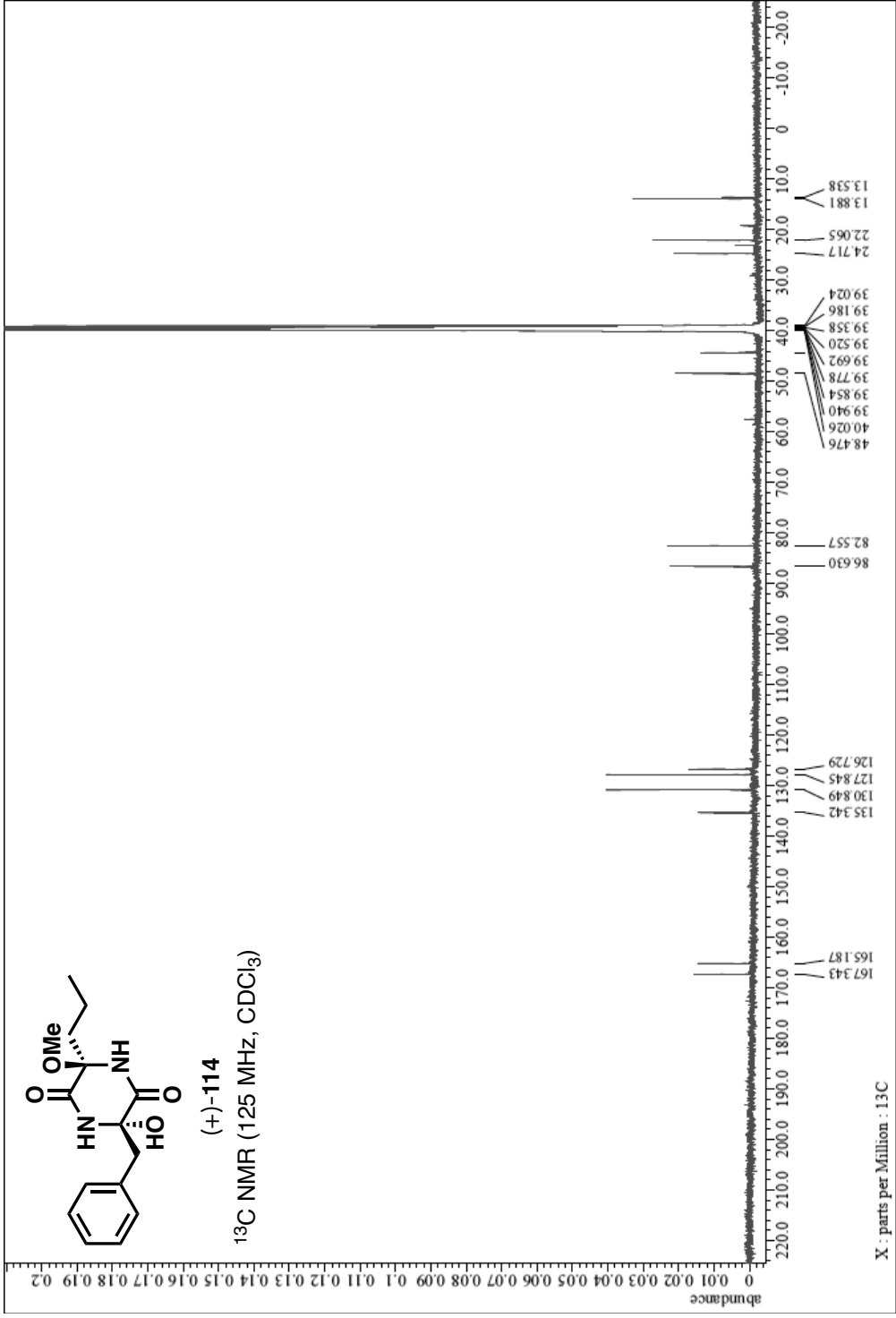


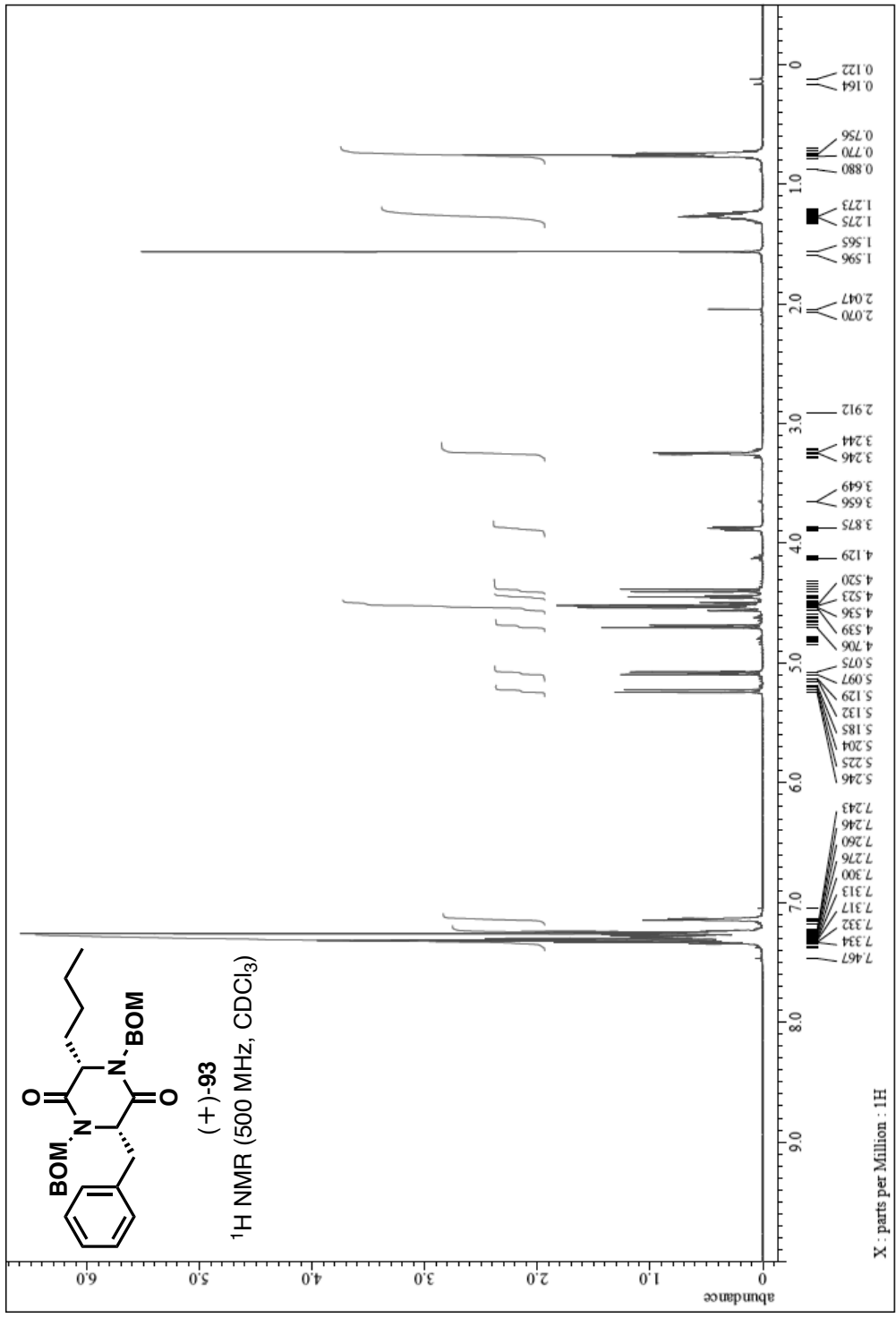


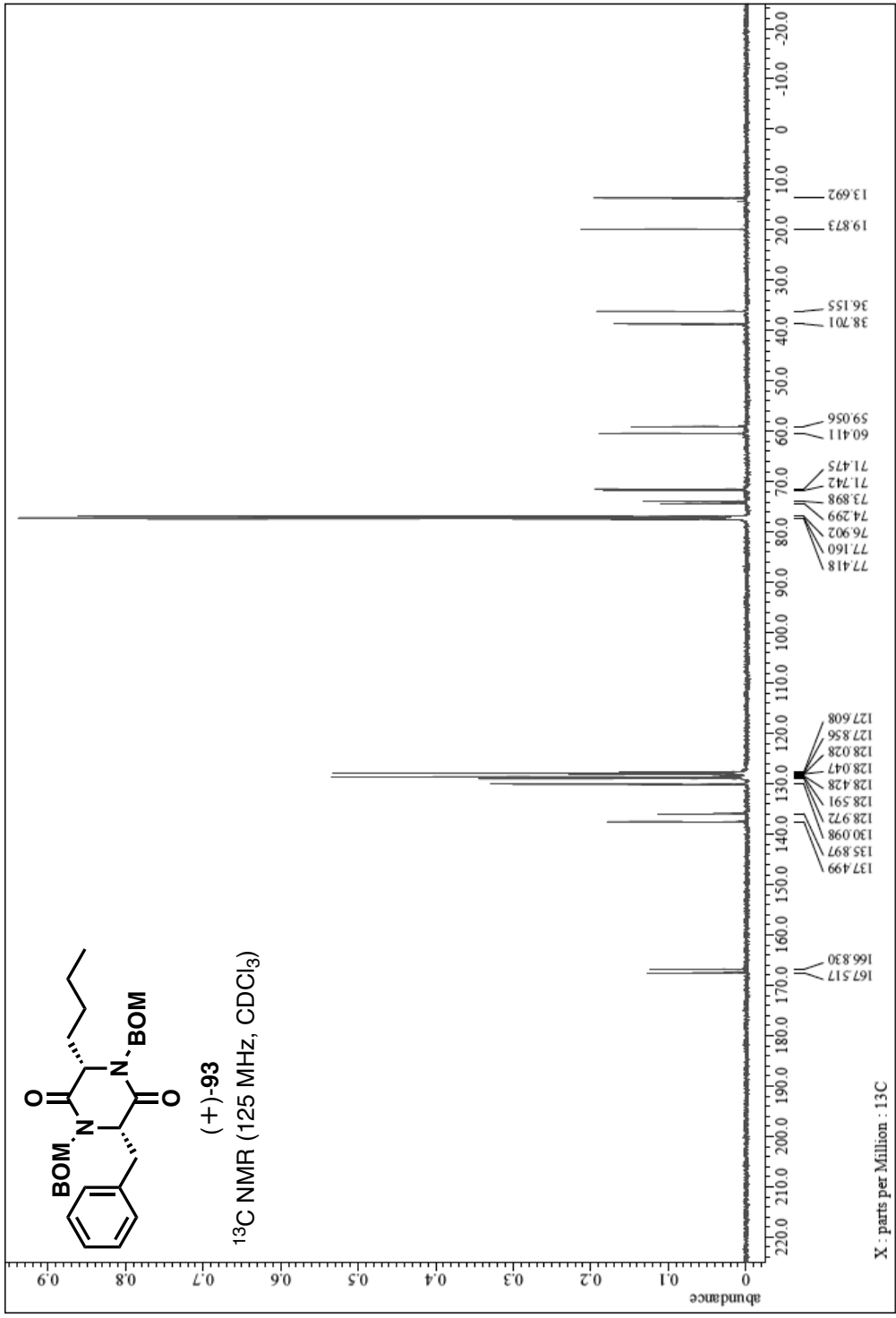


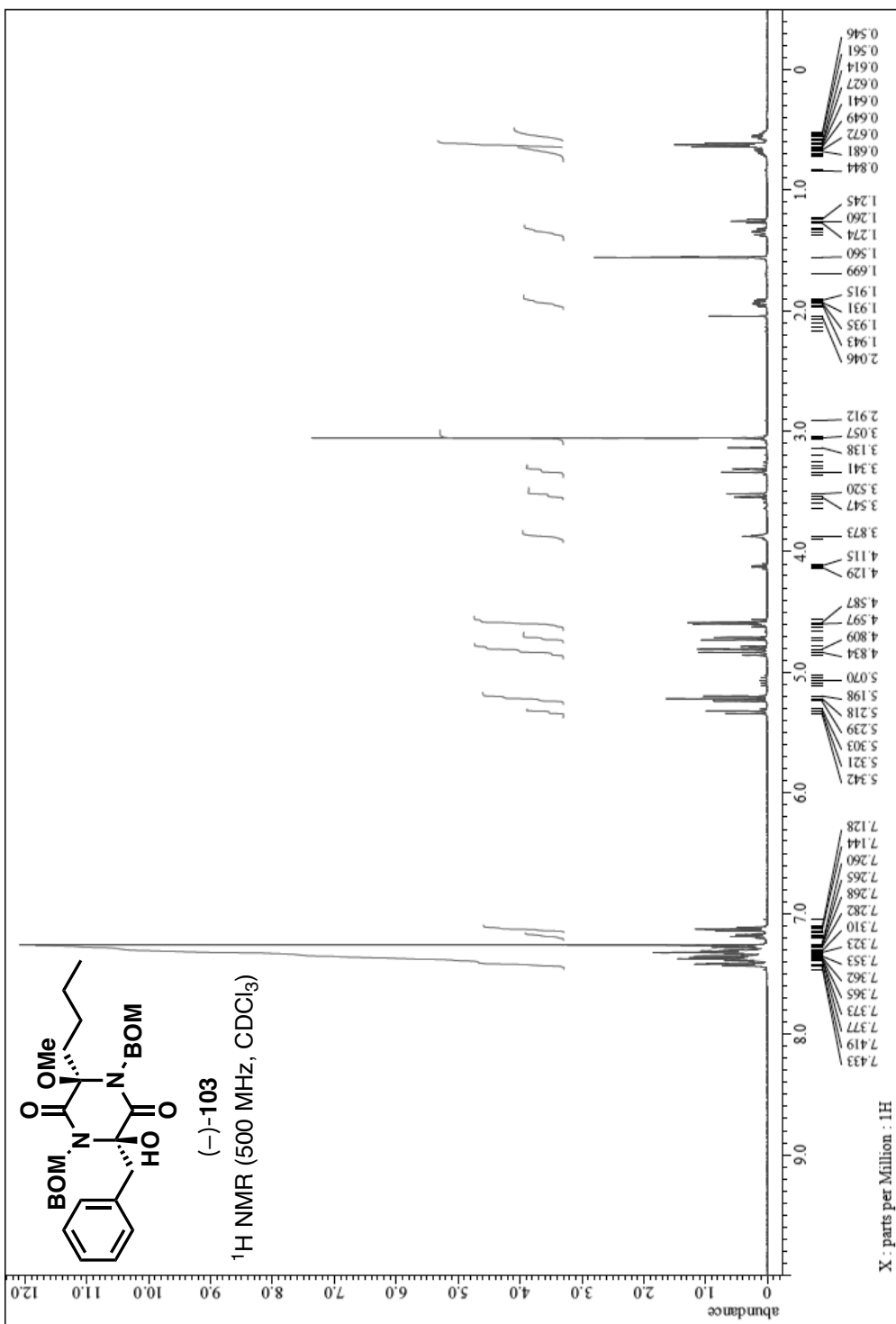


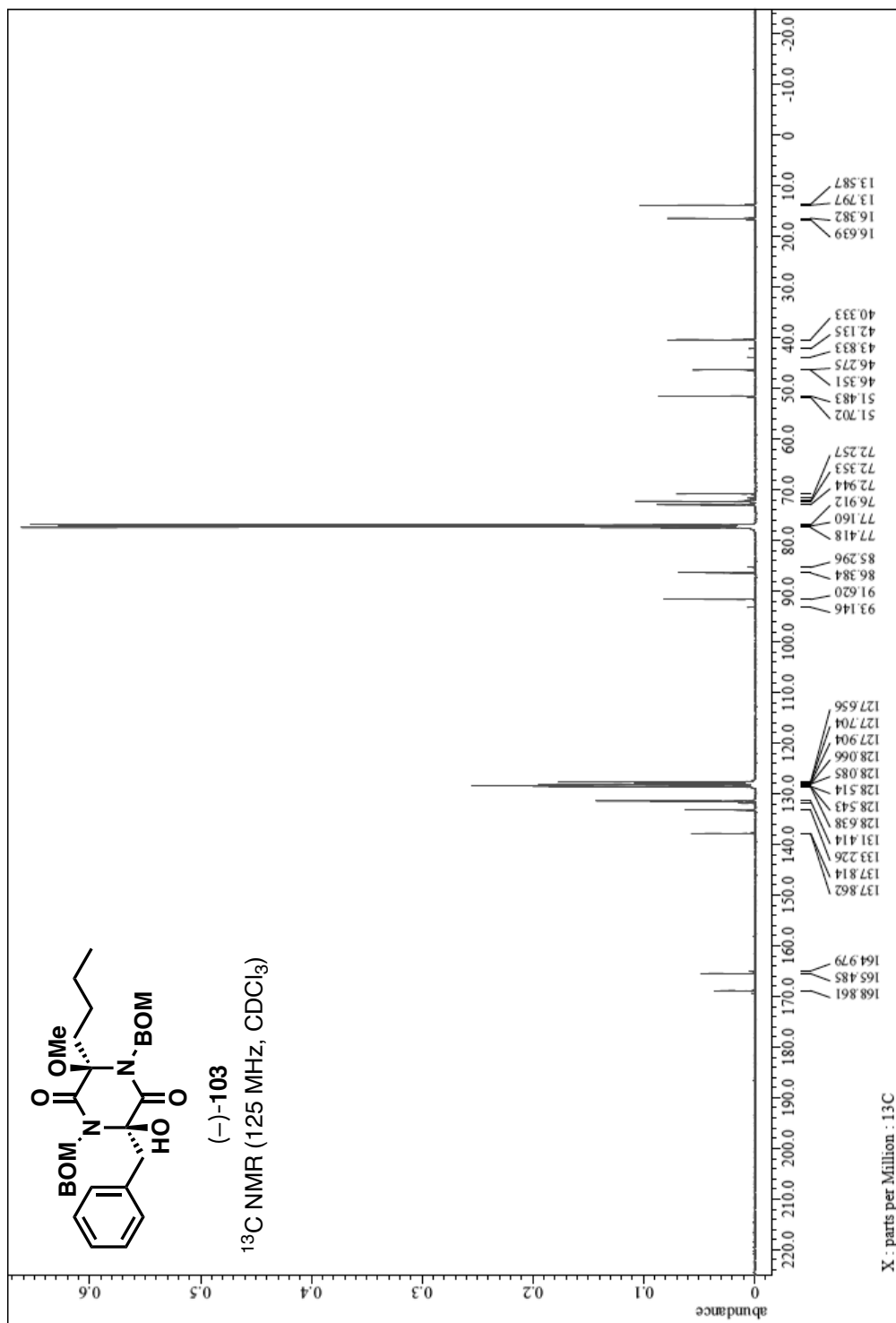


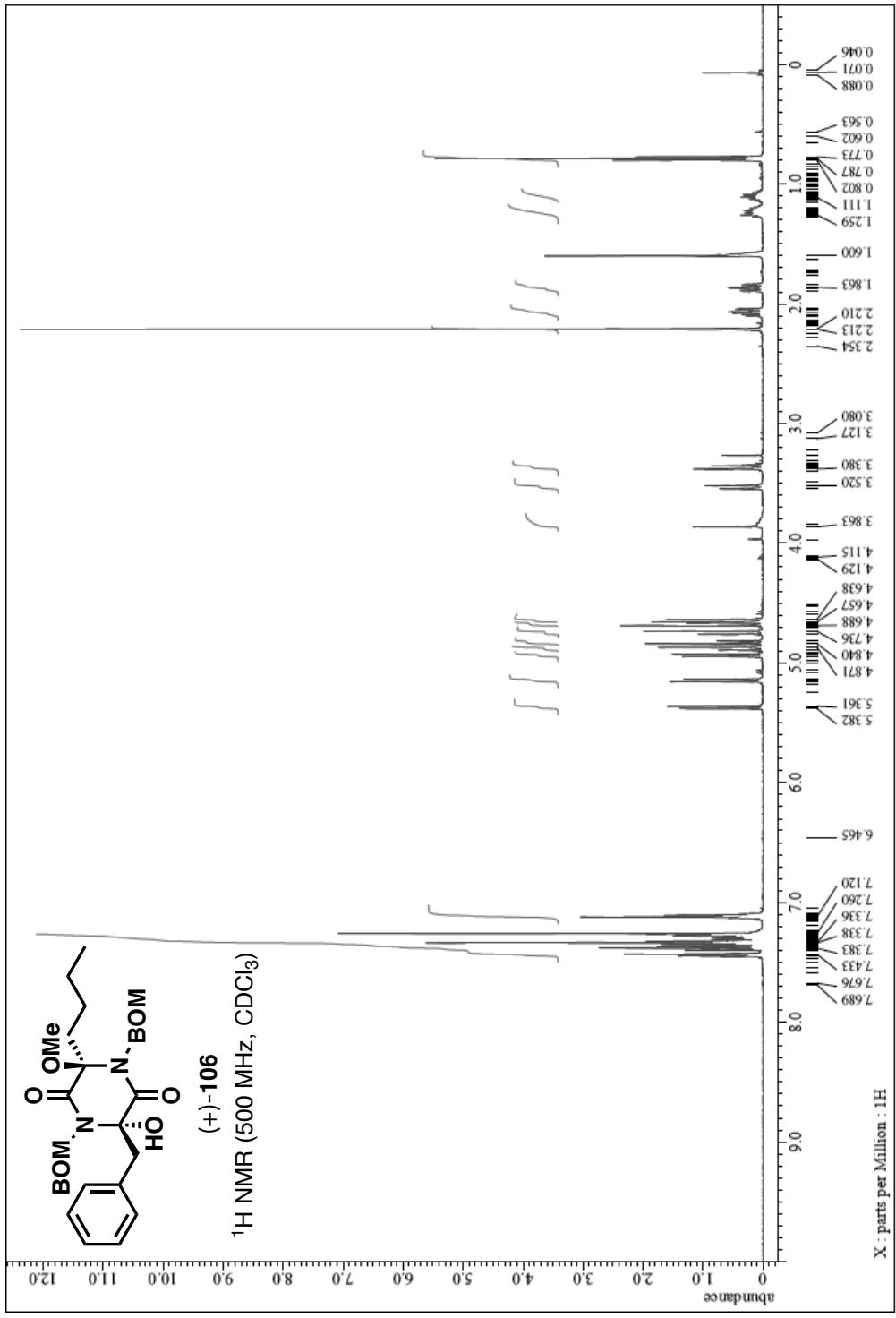


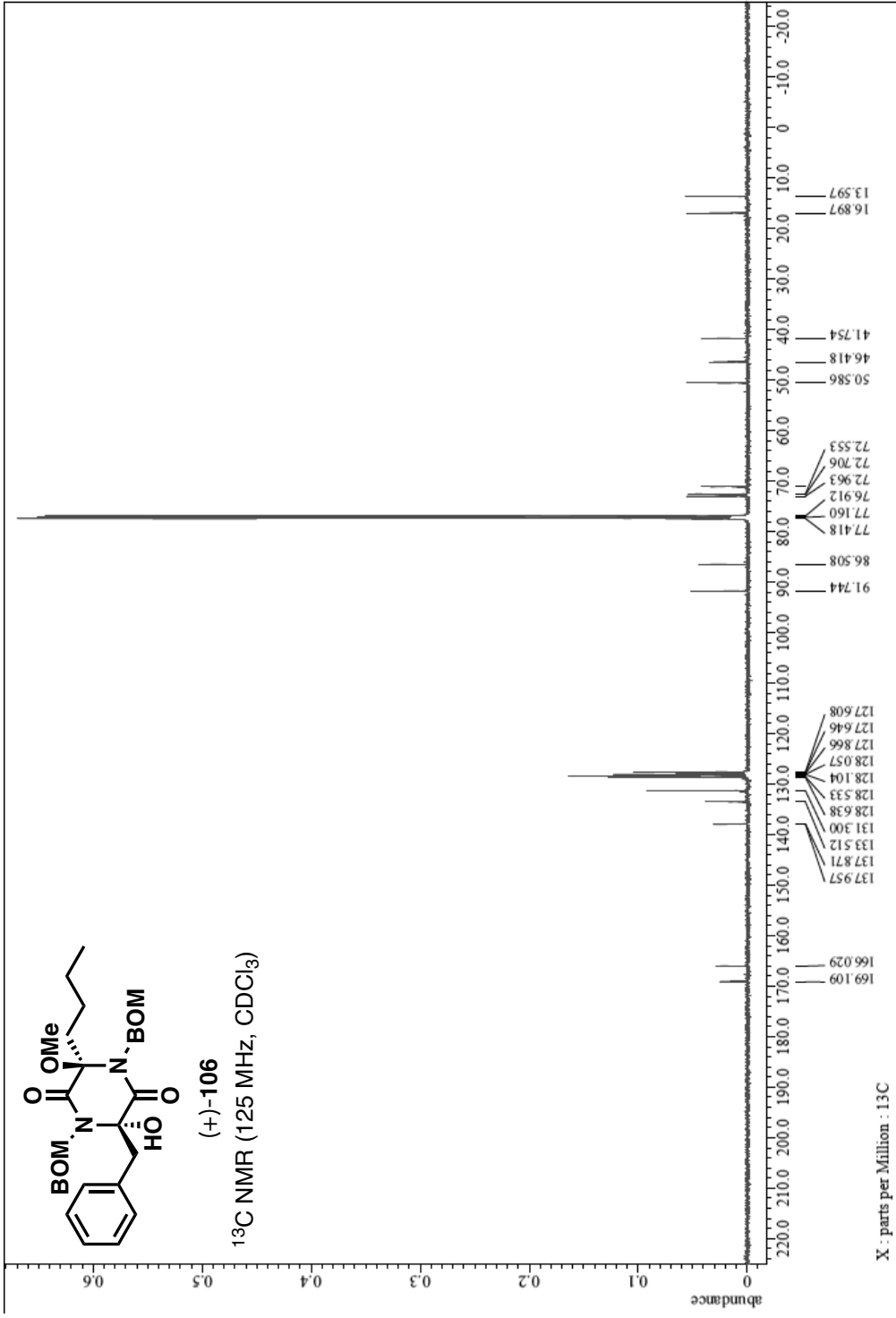




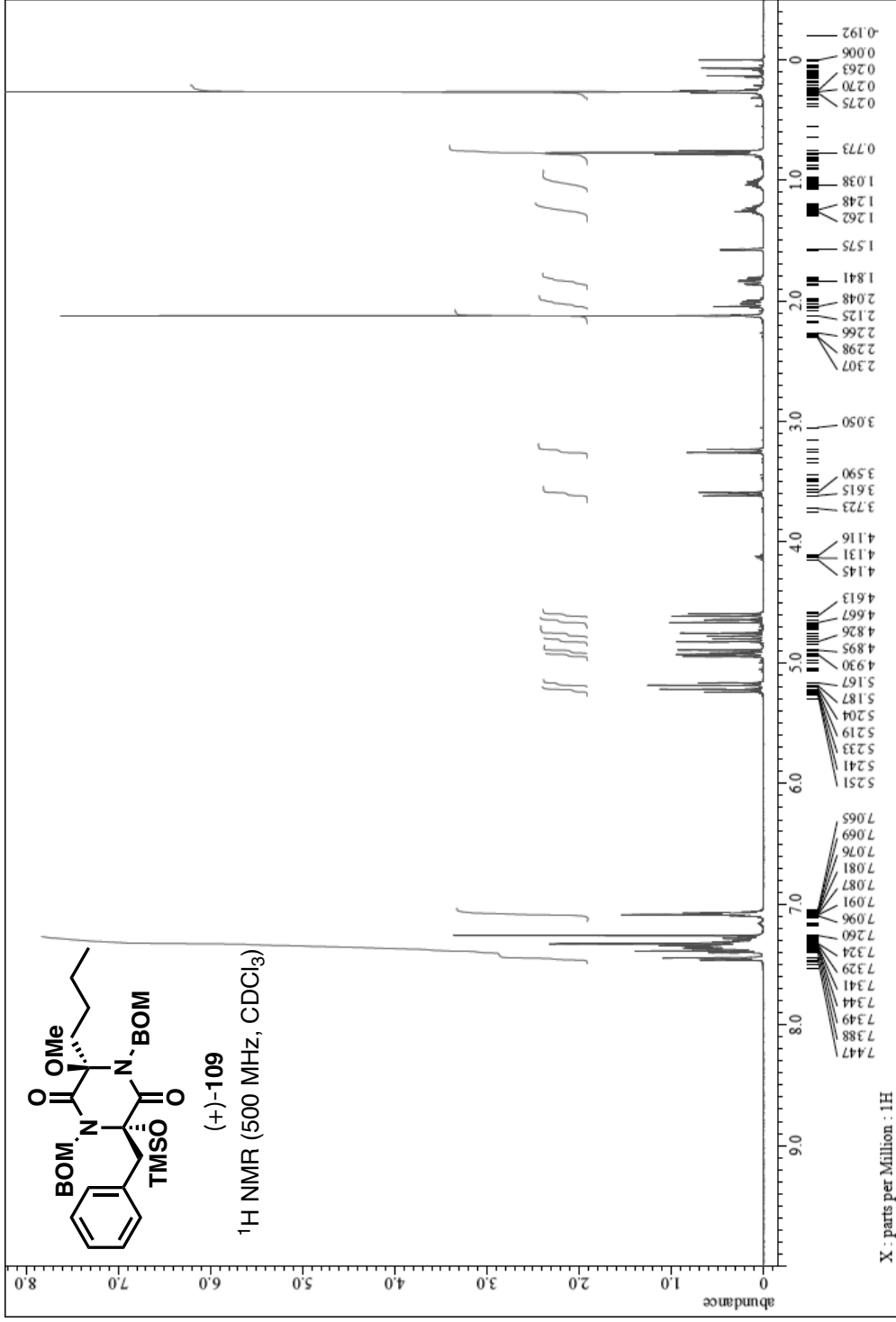


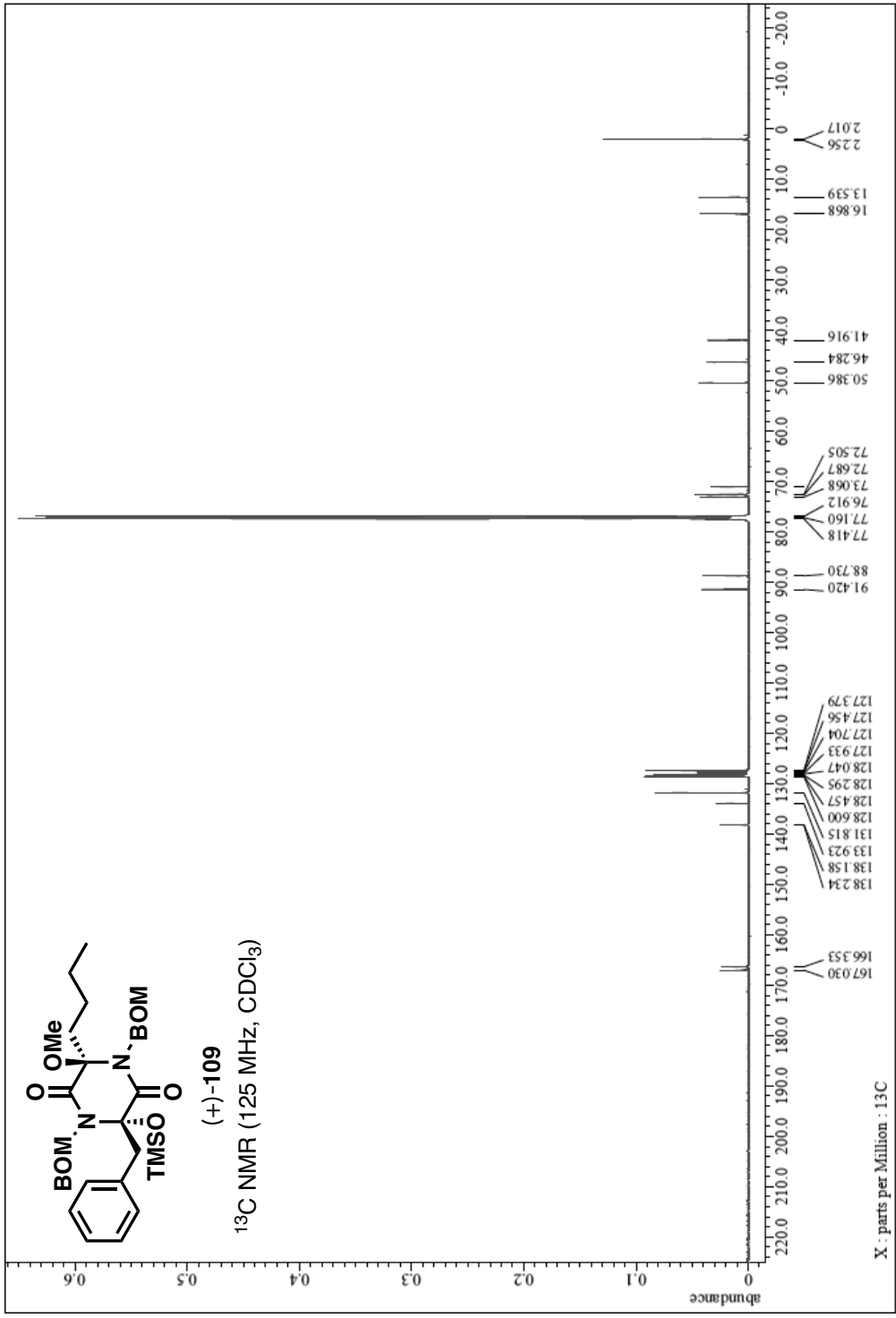


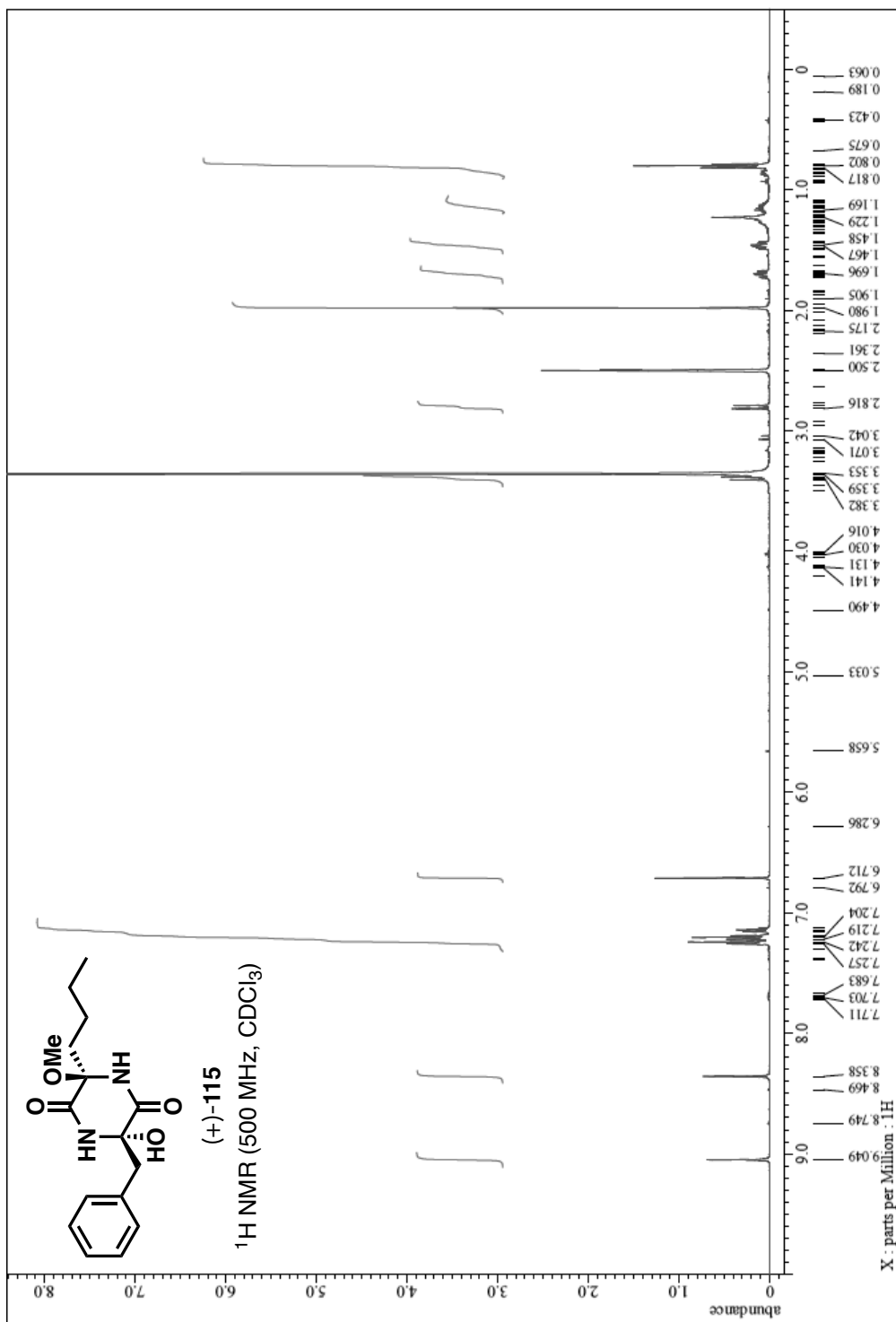


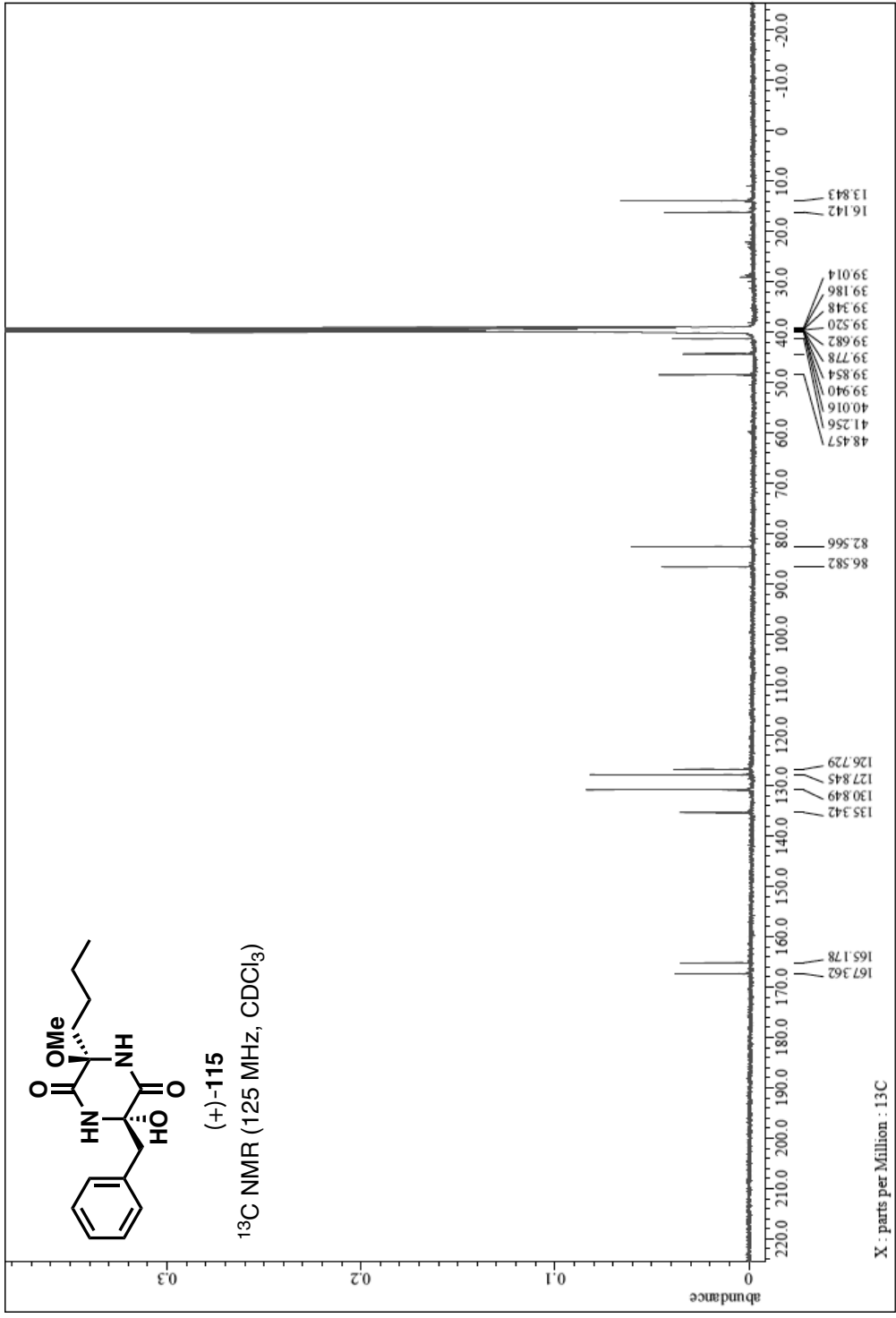


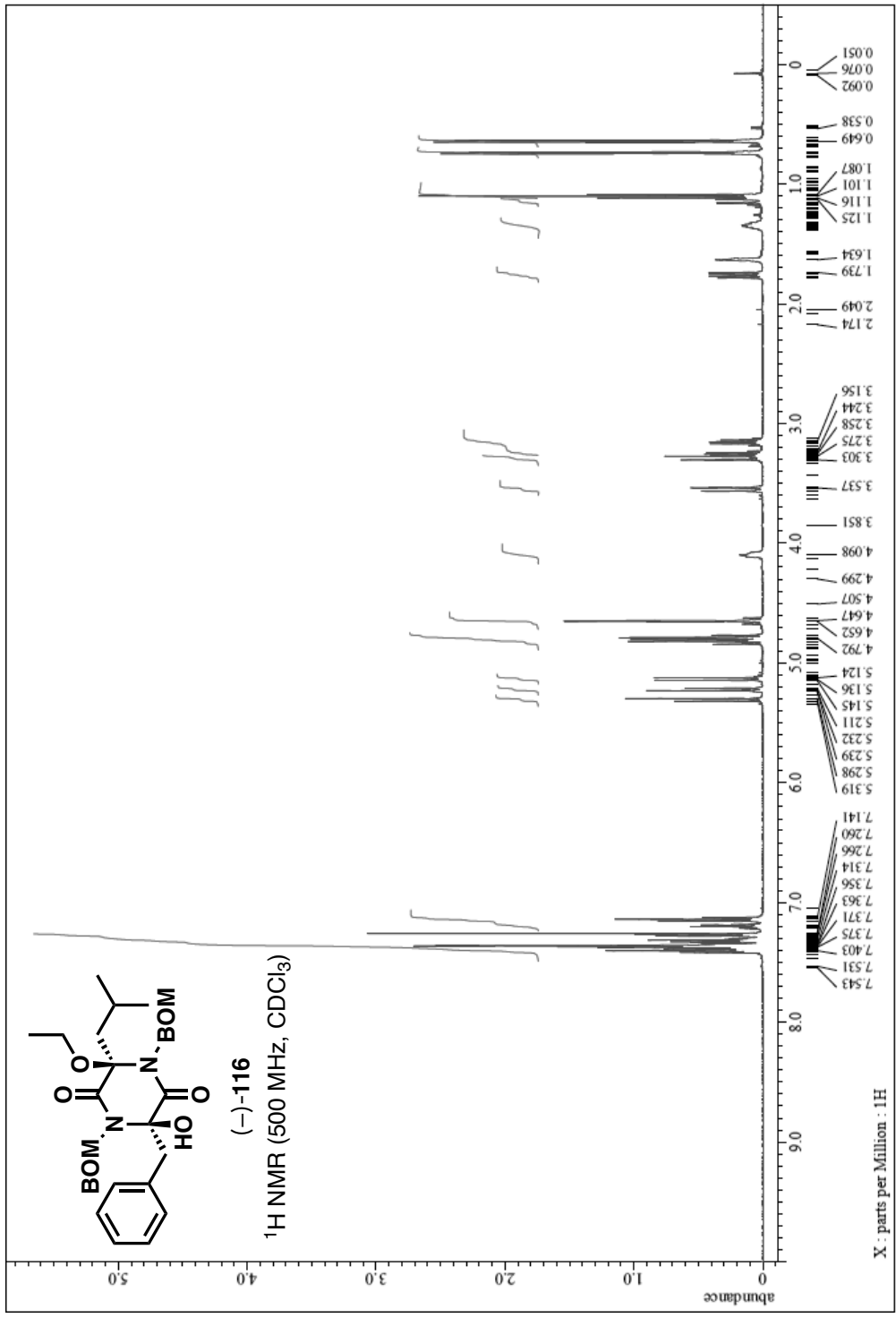
X : parts per Million : 13C

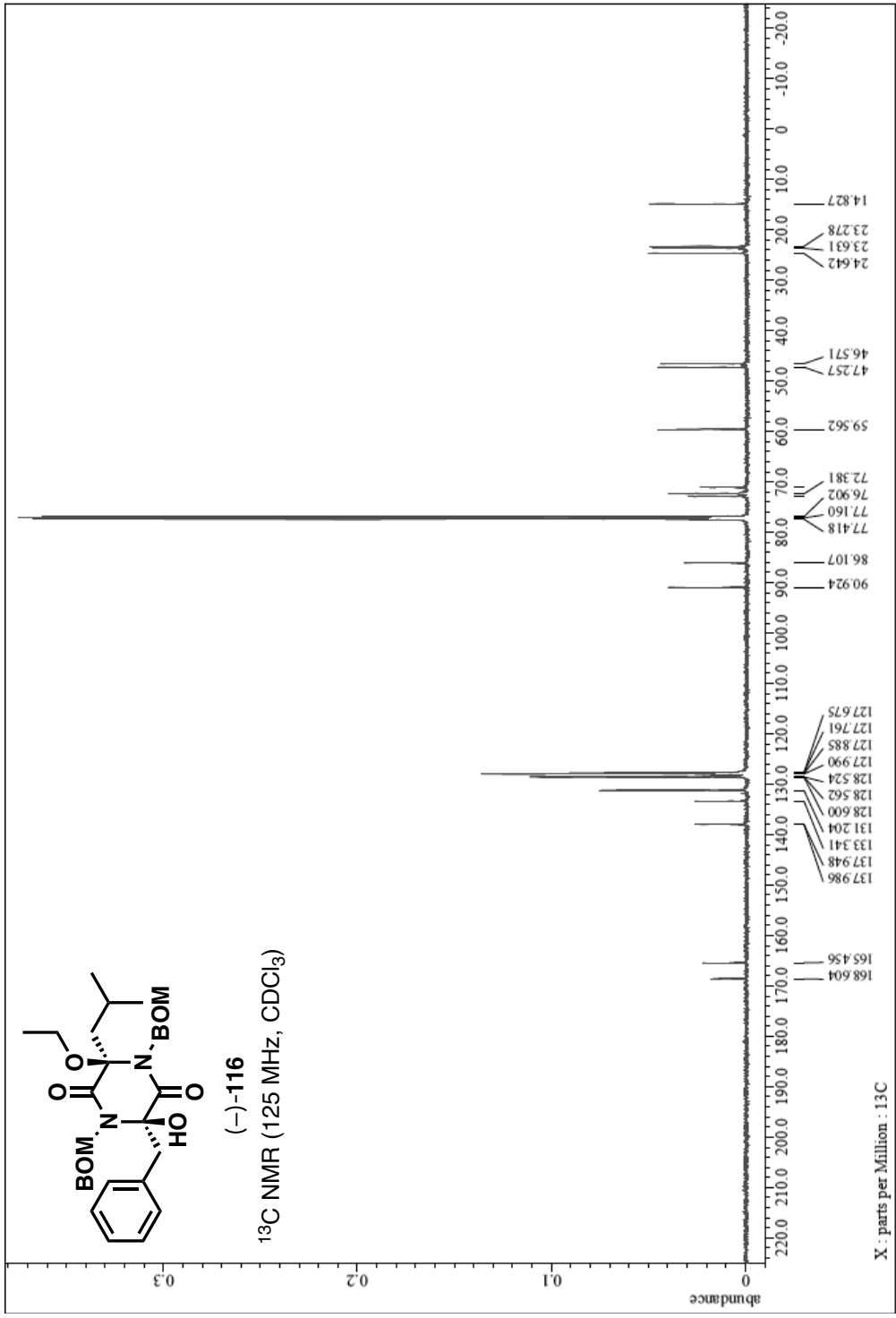


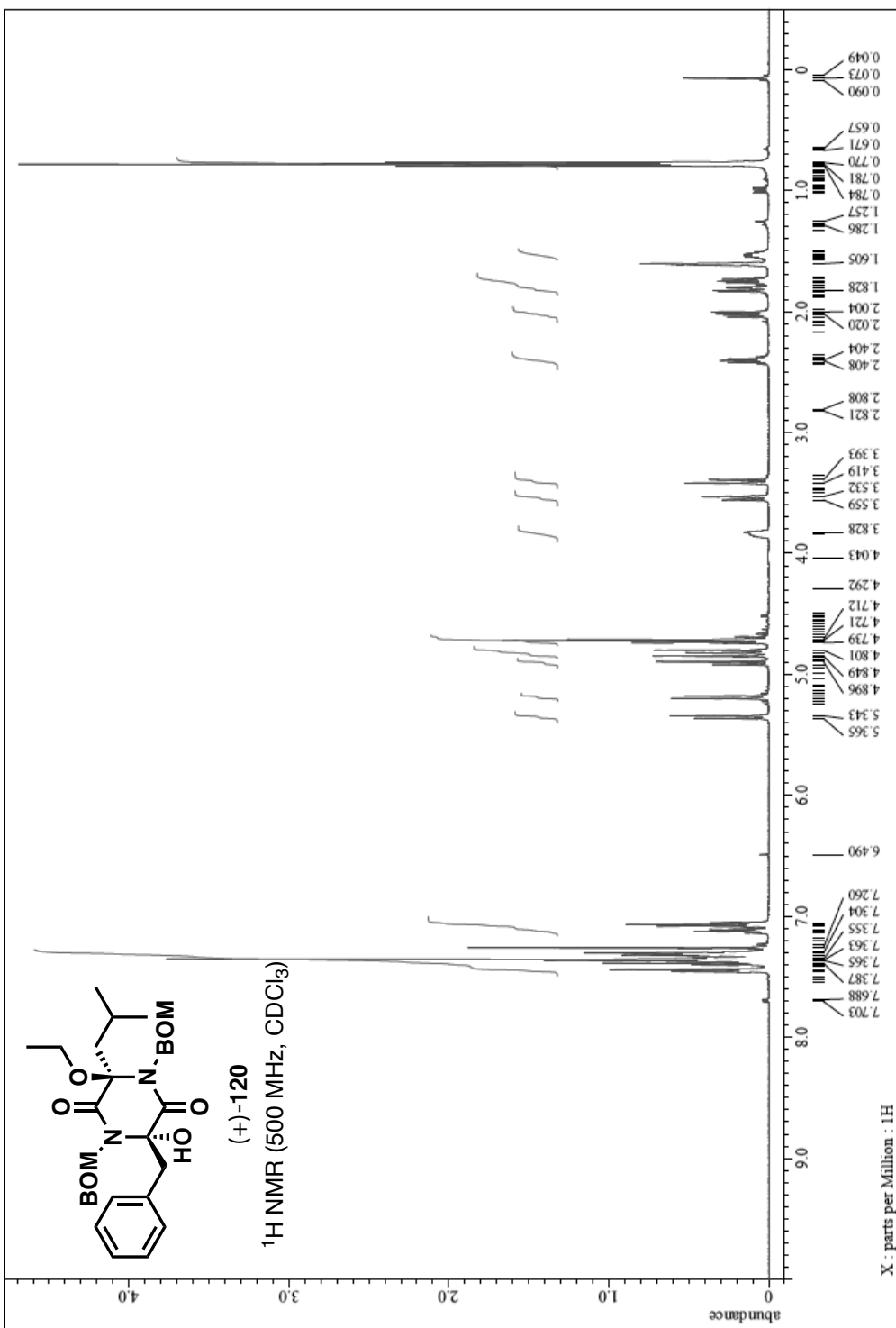


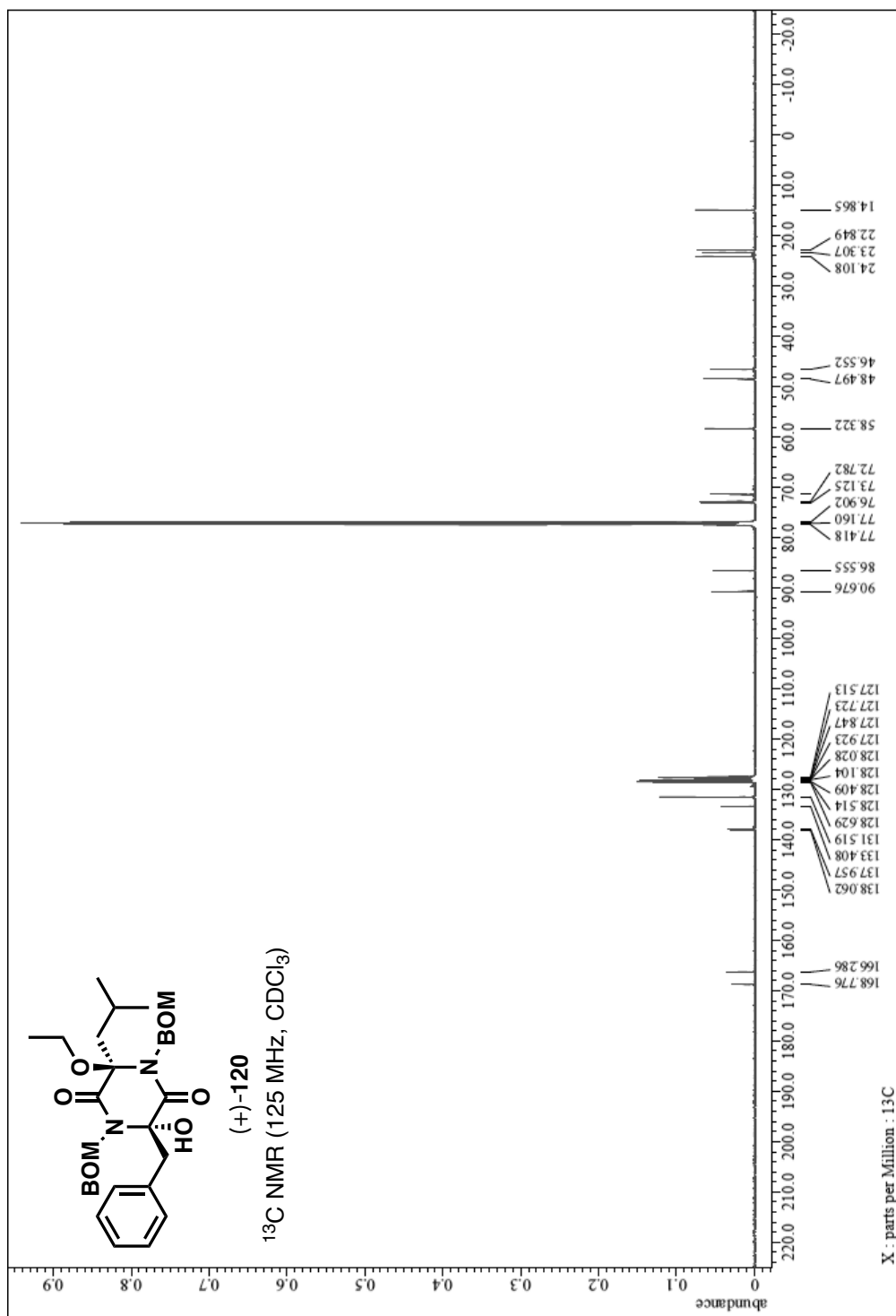


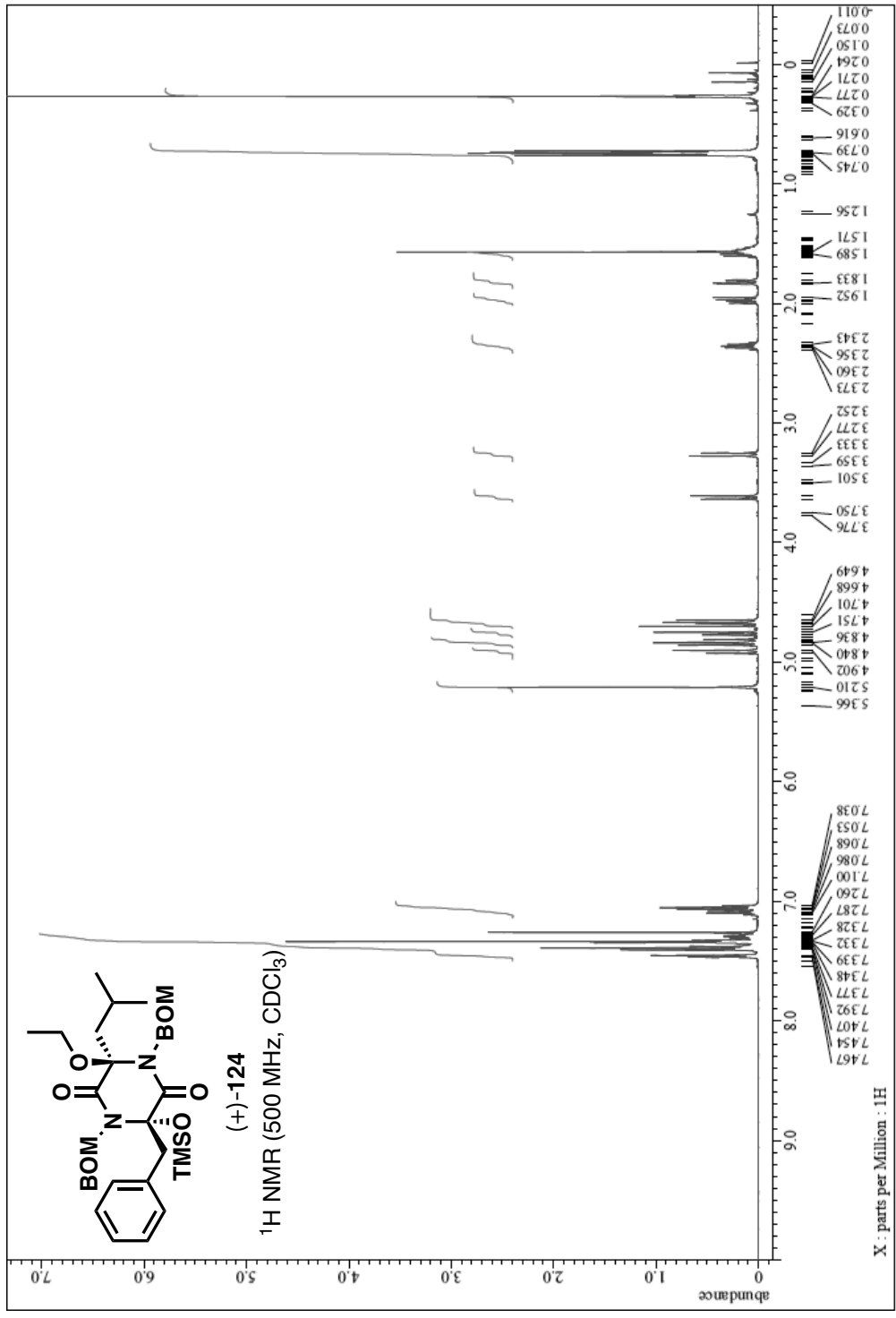


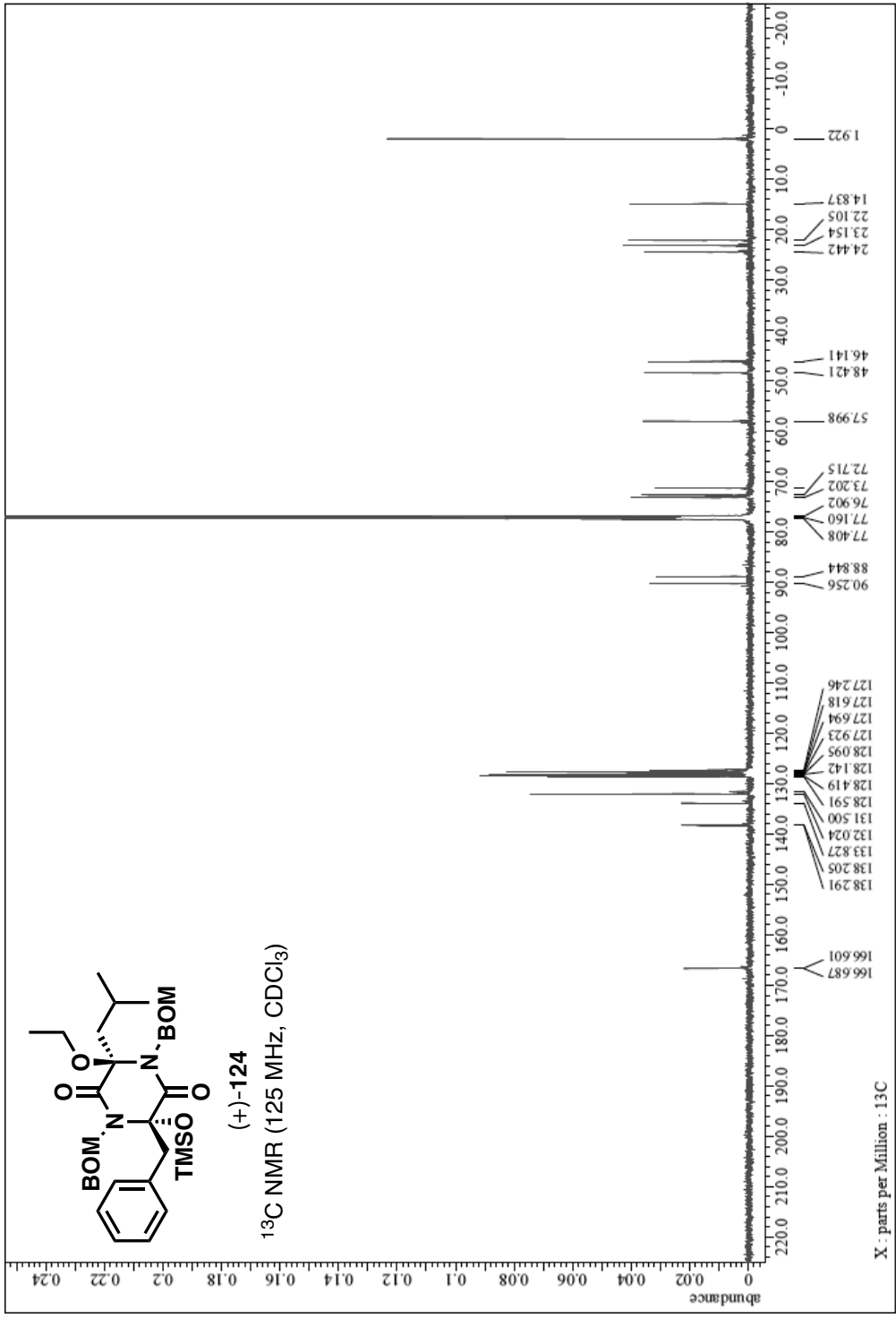


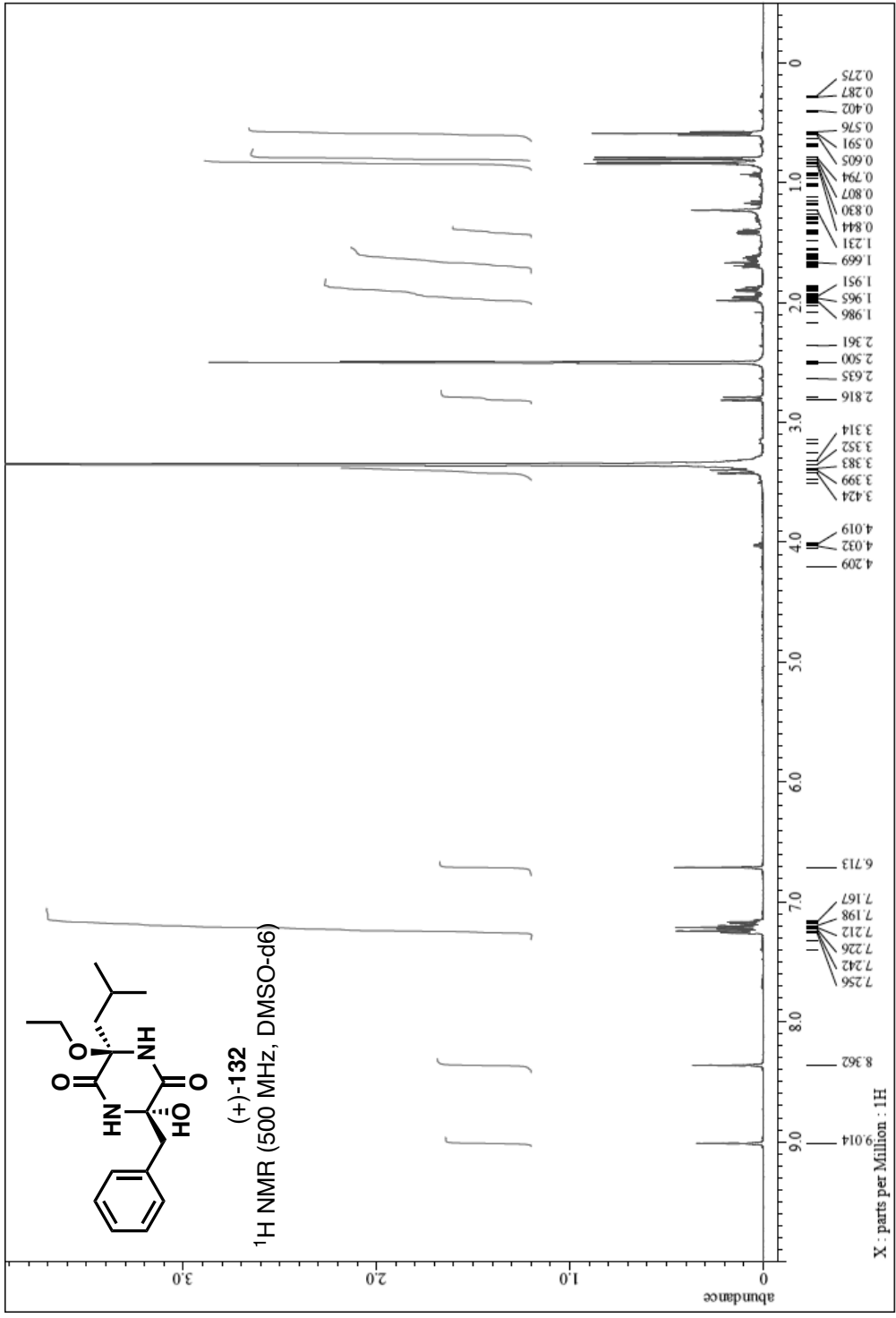


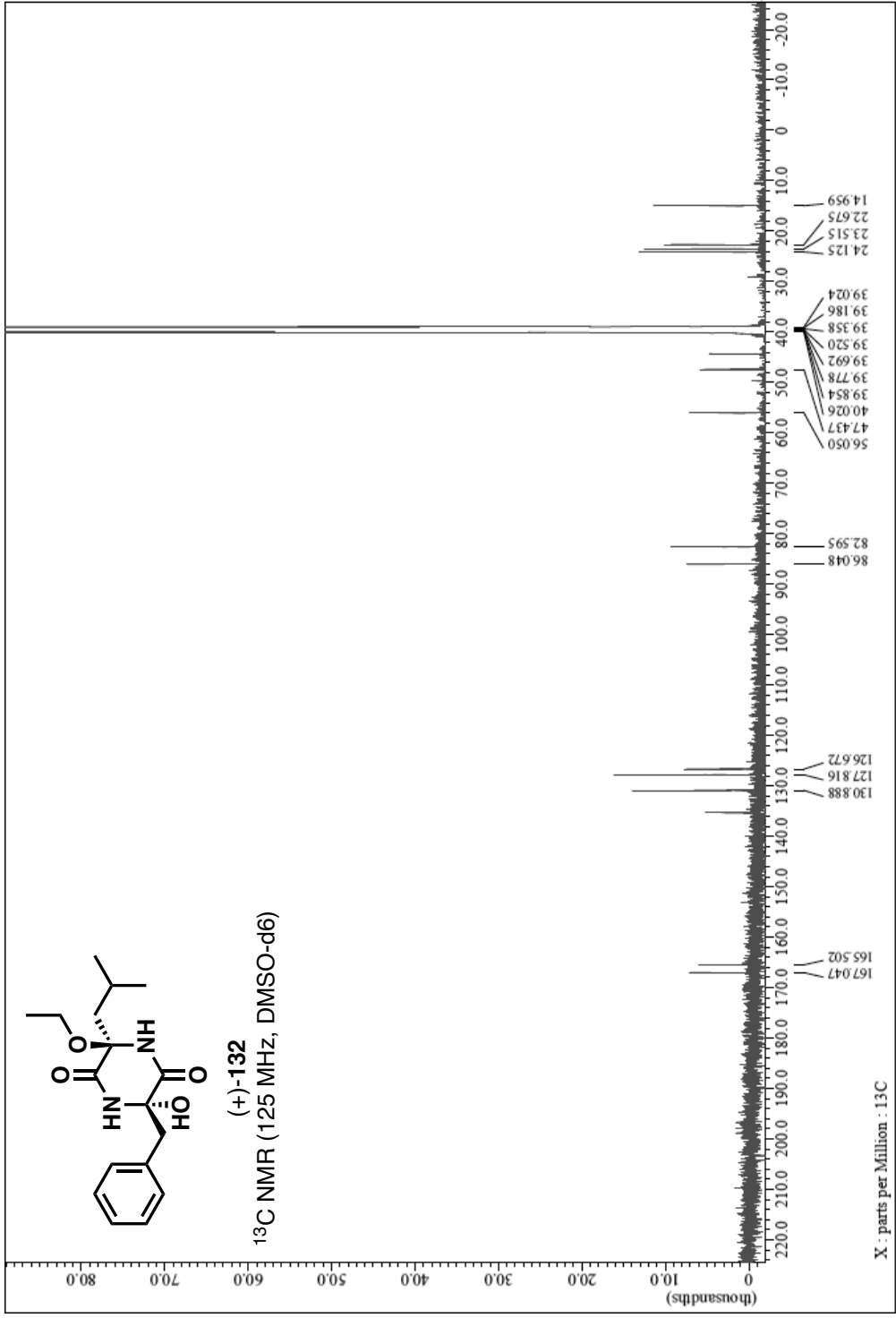


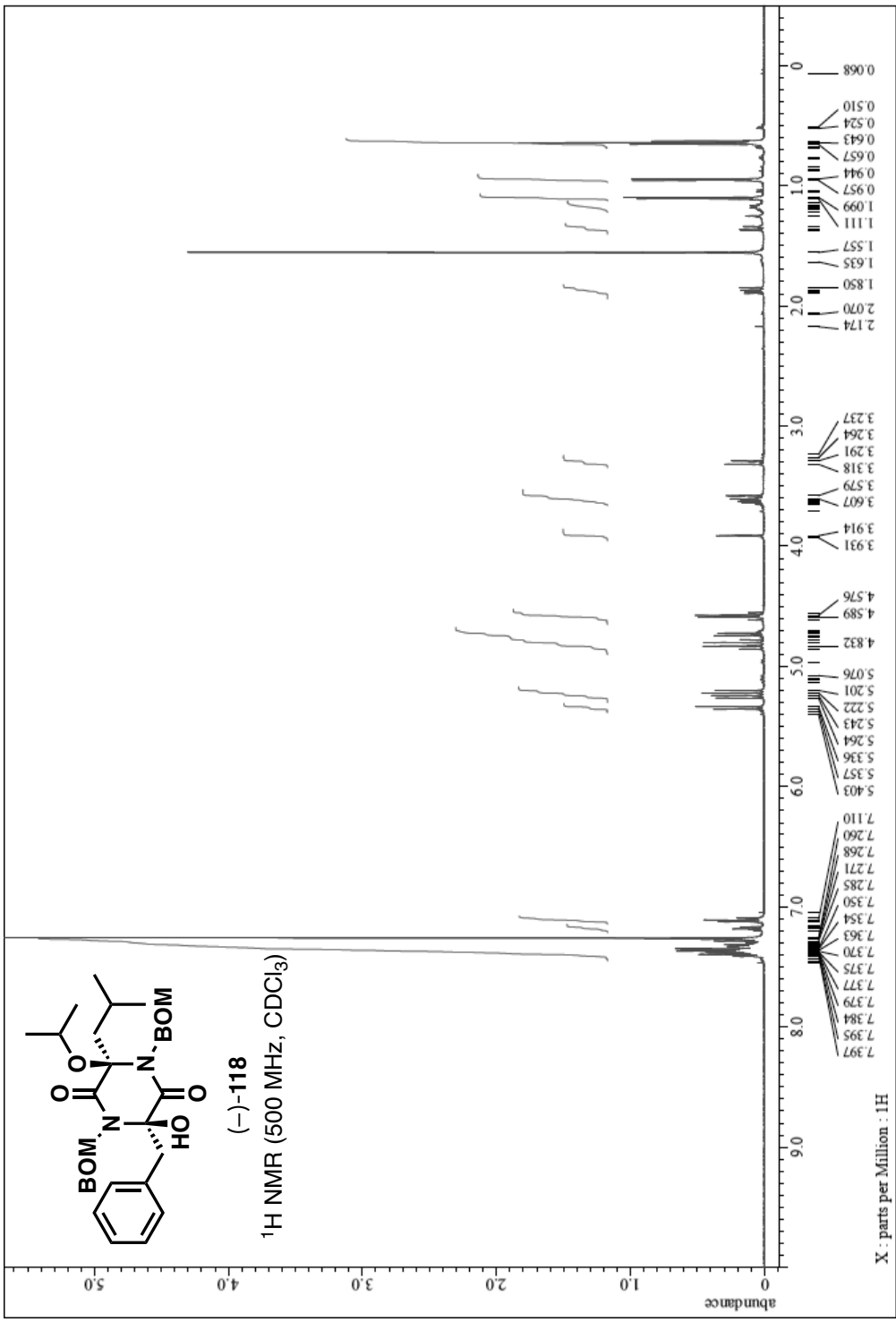


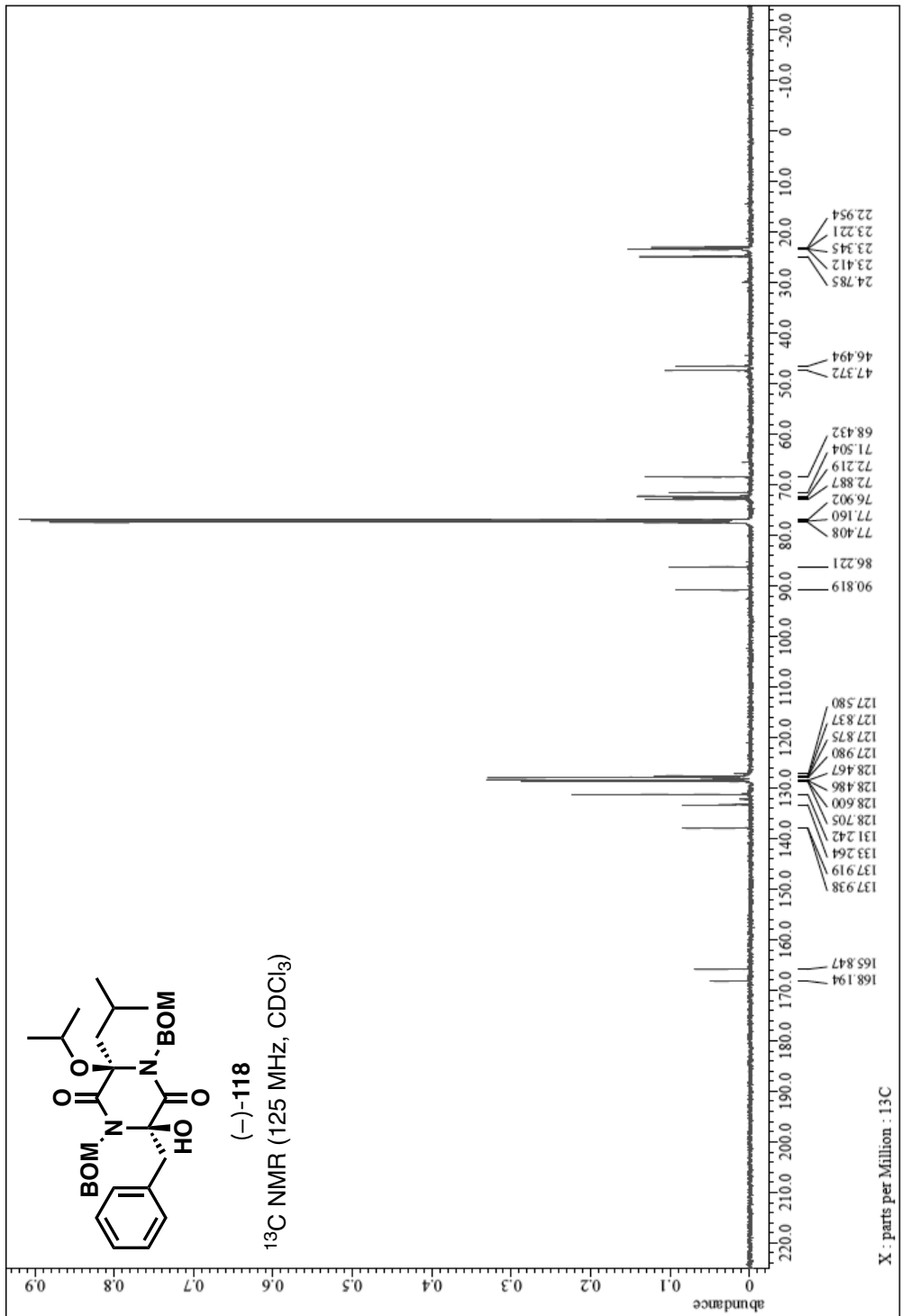


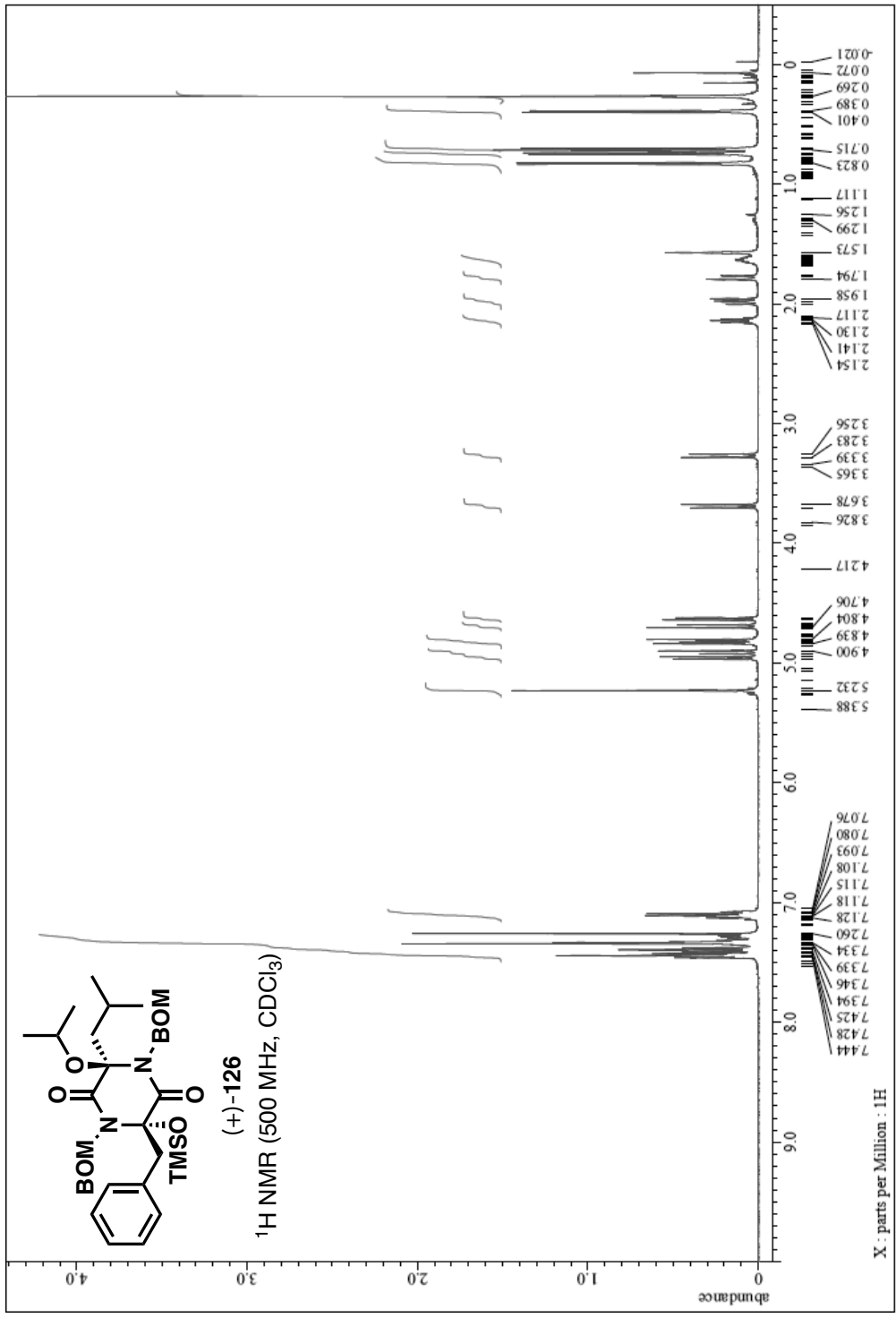


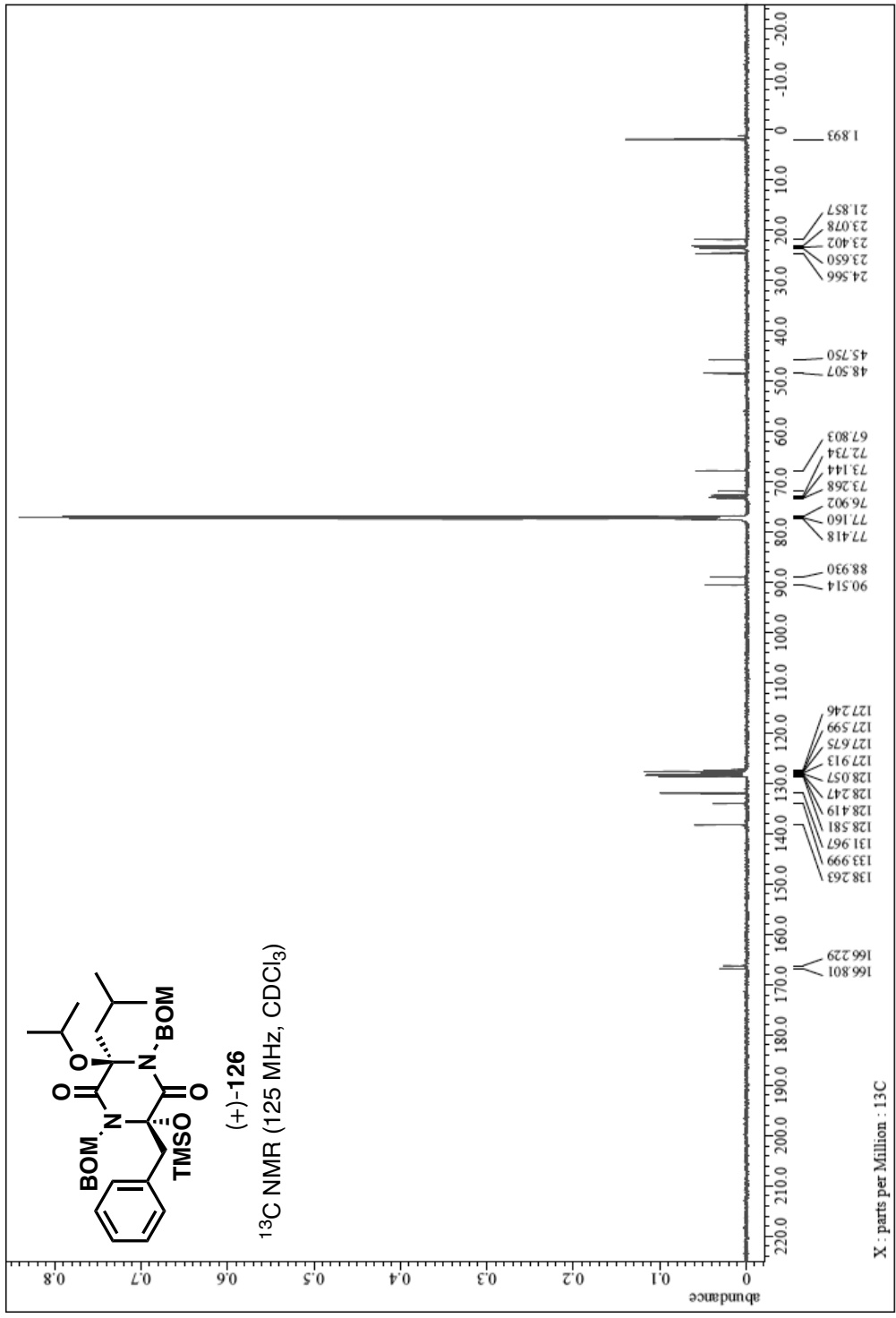


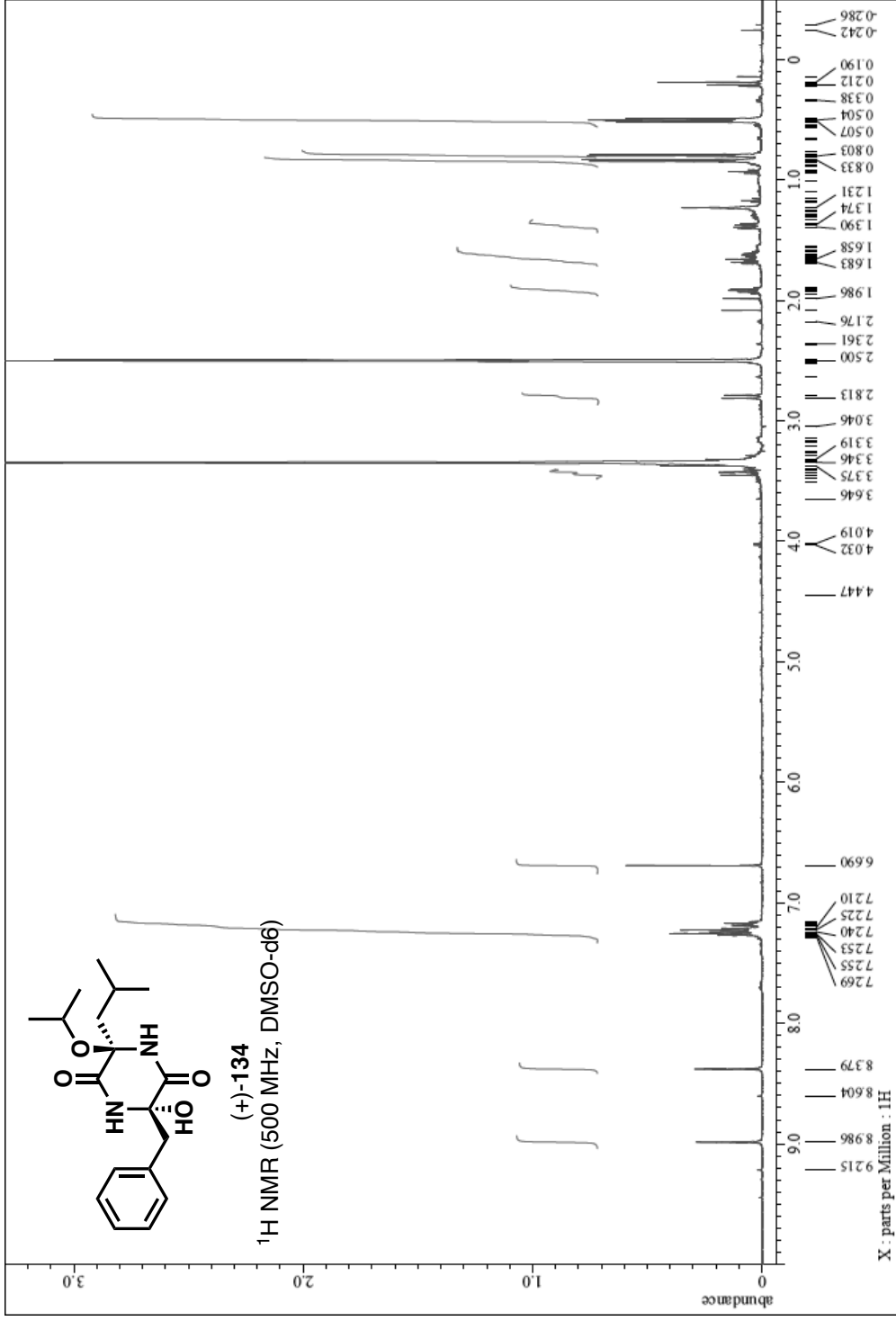


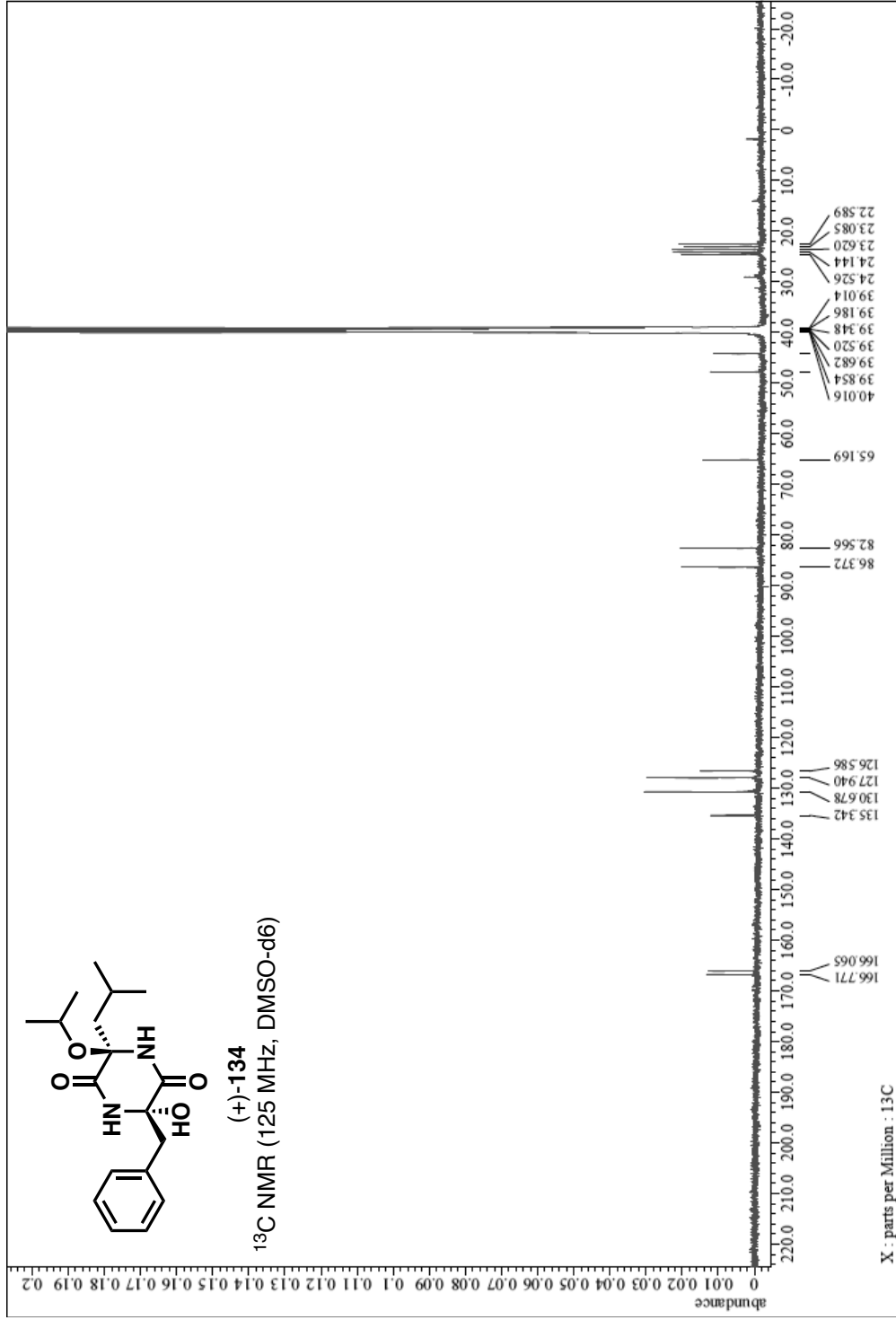


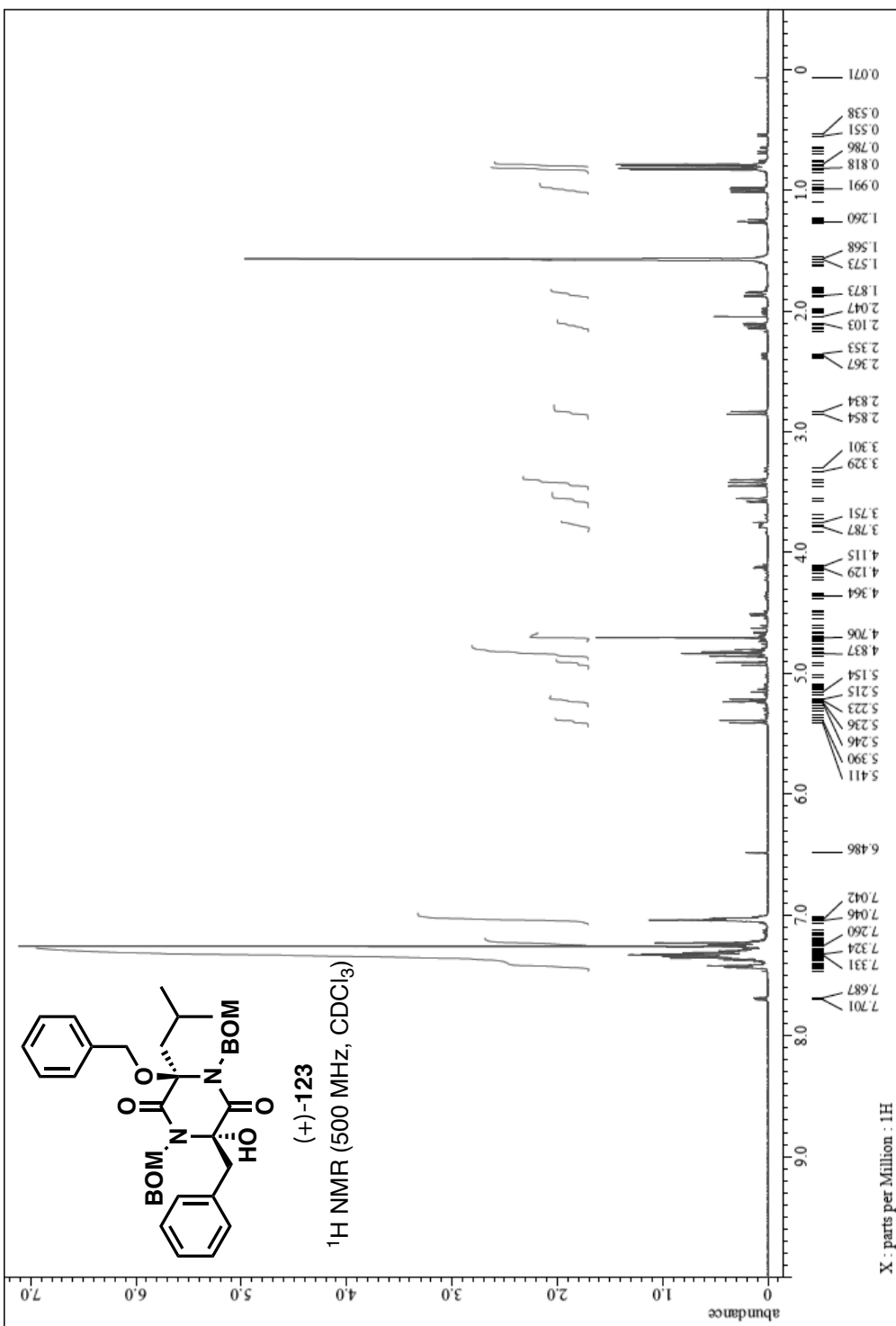




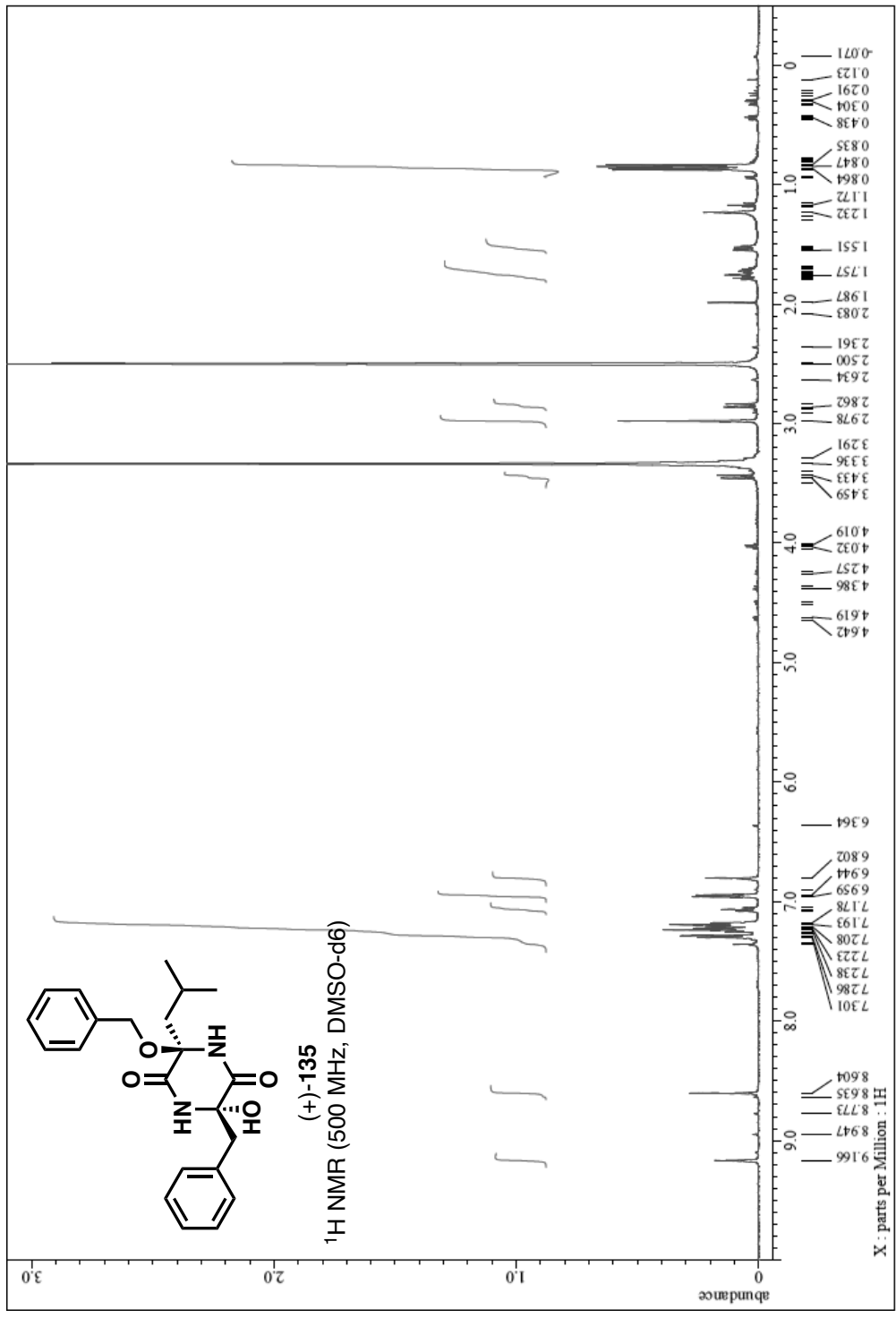












Computational methods for conformation analysis

The conformational analysis was performed by the semiempirical PM3 method, as implemented in the program package Gaussian 03, starting from preoptimized geometries generated by the MM2 force field in Chem 3D software. The corresponding minimum geometries were further optimized by DFT calculations at the B3LYP/6-31g+ level to provide the energy of each compounds.

Gaussian 09, Revision D.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2006.

A

Calculation Method = RB3LYP

Basis Set = 6-31+G

Charge = 0

Spin = Singlet

Total Energy = -1340.66756506 a.u.

RMS Gradient Norm = 0.00000567 a.u.

Dipole Moment = 1.1612 Debye

Row	Sym bol	Bond	Angle	Dihedral	X	Y	Z
1	N				1.8345059	0.2256529	0.0081461
2	C	1.4588169			1.4076171	0.9126677	1.2221985
3	C	1.5280967	112.771052		0.2869673	0.1766511	1.9553446
4	N	1.3571022	120.499537	-19.099718	-0.4677254	-0.7478565	1.3092402
5	C	1.4930128	125.574218	6.5679702	-0.229462	-1.2485686	-0.0769795
6	C	1.3750134	124.614064	22.6762042	1.0642908	-0.6716904	-0.6934274
7	O	1.2490386	121.16329	170.059333	1.415687	-1.0837326	-1.818967
8	O	1.2596574	116.313368	161.01525	0.1170031	0.4817061	3.1656299
9	C	1.564397	112.439077	-103.23291	1.0071013	2.4013911	0.9564398
10	C	1.5137511	116.945218	59.3431975	-0.1185287	2.6439513	-0.0261913
11	C	1.5491392	110.169367	-120.12297	-1.4576634	-0.9479496	-0.9719554
12	C	1.5538718	116.939417	-159.90136	-1.605407	-1.7889092	-2.2702143
13	C	1.5430592	111.855557	88.4374875	-2.3896526	-3.0945693	-2.022743
14	C	1.5438983	109.555804	-149.07027	-2.3058378	-0.9441628	-3.3562264
15	C	1.4073445	120.743706	88.8220685	-1.456836	2.680628	0.407637
16	C	1.4002312	120.649069	178.530902	-2.4940133	2.9354992	-0.4978747
17	C	1.4013687	120.226001	-0.0604908	-2.2094991	3.1590806	-1.85172
18	C	1.4015155	119.663884	0.1309718	-0.880845	3.1236696	-2.2963212
19	C	1.4005222	119.988632	-0.1038179	0.1545199	2.8679592	-1.388525
20	O	1.4526335	107.146836	139.660087	2.5467063	0.9374556	2.1233119
21	C	1.4572705	117.00603	-176.47586	-1.5657238	-1.3459999	2.0577462
22	O	1.4579807	108.60139	83.115624	-2.716017	-0.4527522	1.9896145

23	C	1.4585744	113.162851	-162.66363	-3.7218203	-0.7338803	3.0078315
24	O	1.452577	107.152578	123.176949	-0.0917451	-2.6921769	0.0067396
25	C	1.4714436	117.154073	-70.87375	1.1324037	-3.2147319	0.6340692
26	C	1.4552864	116.801076	-8.4045164	3.1529756	0.5217852	-0.5320409
27	O	1.4537784	107.763575	-75.155662	4.0134141	-0.6156558	-0.2503584
28	C	1.4563988	113.179711	164.188333	5.2378031	-0.6174436	-1.0390065
29	H	1.0953622	105.953138	-177.2371	0.7560914	2.8249013	1.9349343
30	H	1.0954235	105.58495	-63.824976	1.9232402	2.8964396	0.6164851
31	H	1.0963017	106.095768	77.0935493	-1.3981559	0.1178616	-1.2217205
32	H	1.0954189	107.992821	-35.873573	-2.3585225	-1.0592277	-0.3587567
33	H	1.0944576	108.327209	-31.230517	-0.6040885	-2.0458178	-2.6296539
34	H	1.0976852	110.53877	-178.71236	-2.4614144	-3.6818457	-2.9473346
35	H	1.0931622	110.966037	-58.425253	-1.8988935	-3.7074479	-1.2621256
36	H	1.1001687	110.669848	62.194052	-3.414393	-2.8746064	-1.6882365
37	H	1.0970895	110.621033	-178.743	-2.4393052	-1.5293164	-4.2745875
38	H	1.0966126	111.311866	61.1126	-1.7210641	-0.0503913	-3.6047645
39	H	1.0993477	111.032902	-59.173707	-3.2999673	-0.6159905	-3.0207049
40	H	1.0861025	119.672157	-1.9964207	-1.6881169	2.5010456	1.4535231
41	H	1.0856212	119.64629	179.751263	-3.5209103	2.9560464	-0.1462588
42	H	1.0857153	120.194568	-179.85109	-3.0138972	3.3590466	-2.552958
43	H	1.0858505	120.161247	-179.89574	-0.651056	3.2974483	-3.3432545
44	H	1.0869853	119.594021	-179.32475	1.1835885	2.8528786	-1.7382785
45	H	0.9846831	107.766784	-153.35467	2.2005551	0.9841501	3.0439637
46	H	1.0947059	108.598166	-35.754484	-1.2555113	-1.4600907	3.1013613
47	H	1.0920754	108.566273	-156.53229	-1.8034407	-2.3143095	1.6122172
48	H	1.0901869	105.668333	178.353932	-4.5019603	0.0142056	2.8655055
49	H	1.0986743	111.259153	-62.833035	-4.1481117	-1.7383858	2.8800444
50	H	1.0980983	110.65098	59.5547051	-3.2922637	-0.6366939	4.0137419
51	H	1.0900494	104.511436	175.106849	0.9822165	-4.2938222	0.6689366
52	H	1.0931373	110.771438	-66.215957	2.0107478	-2.9750058	0.0290962
53	H	1.0960372	111.122075	56.5409795	1.2549092	-2.8208535	1.6495246
54	H	1.092035	109.108769	165.451624	3.5460514	1.4167358	-0.0451167

55	H	1.0957581	109.173546	43.4344672	3.0754474	0.6570469	-1.6166512
56	H	1.0902088	105.608985	-178.88636	5.7730099	-1.5214807	-0.7477579
57	H	1.098672	110.797078	-60.097589	5.0098274	-0.6505837	-2.1132546
58	H	1.0989983	111.270632	62.4463269	5.8572001	0.2624709	-0.8156347

A_ts

Calculation Method = RB3LYP

Basis Set = 6-31+G

Charge = 0

Spin = Singlet

Total Energy = -1340.64941365 a.u.

RMS Gradient Norm = 0.00000000 a.u.

Dipole Moment = 0.6932 Debye

Row	Sym bol	Bond	Angle	Dihedral	X	Y	Z
1	N				-1.8306811	-0.2454118	-0.0023348
2	C	1.458817			-1.3865698	-1.1175895	1.0794315
3	C	1.5280968	112.771052		-0.2637041	-0.5014102	1.9128436
4	N	1.2996232	124.187865	-19.612882	0.4955469	0.4728228	1.5085809
5	C	1.7000001	121.860516	6.8426549	0.2041171	1.2904729	0.0468978
6	C	1.3750135	124.614063	22.6762039	-1.0740261	0.7609831	-0.5548783
7	O	1.2490387	121.16329	170.059334	-1.4398063	1.3480931	-1.5948804
8	O	1.2596575	116.313368	161.015251	-0.0792304	-0.9983624	3.0555356
9	C	1.5643971	112.439077	-103.23291	-0.9783002	-2.5394941	0.5706666
10	C	1.5137512	116.945218	59.3431978	0.1389101	-2.608764	-0.4483945
11	C	1.5491393	110.169367	-120.12297	1.4251964	1.1505081	-0.8960803
12	C	1.5538719	116.939416	-159.90136	1.5537266	2.1932582	-2.0409254
13	C	1.5430593	111.855557	88.4374876	2.3312316	3.4477642	-1.5906669
14	C	1.5438984	109.555804	-149.07027	2.2489614	1.5430924	-3.2564727
15	C	1.4073446	120.743706	88.8220682	1.4818073	-2.7041826	-0.0383444
16	C	1.4002313	120.649069	178.530902	2.5114469	-2.7989434	-0.9825427
17	C	1.4013688	120.226001	-0.0604904	2.2146933	-2.8010902	-2.3521292
18	C	1.4015156	119.663885	0.1309715	0.8813474	-2.7050793	-2.7731002
19	C	1.4005223	119.988632	-0.1038175	-0.1464625	-2.6098477	-1.8265272
20	O	1.4526336	107.146836	139.660087	-2.5161857	-1.2988916	1.9745526
21	C	1.4572706	120.714306	-176.31187	1.5968924	0.9502801	2.3348436
22	O	1.4579808	108.60139	83.3448366	2.7527013	0.0900748	2.1115483

23	C	1.4585745	113.162851	-162.66363	3.7668518	0.2099767	3.1529713
24	O	1.4525771	107.152579	123.176948	0.0570838	2.6998363	0.3663603
25	C	1.4714438	117.154074	-70.87375	-1.1642445	3.1024575	1.0814828
26	C	1.4552865	116.801076	-8.4045167	-3.1524818	-0.4608063	-0.5718143
27	O	1.4537785	107.763575	-75.155662	-4.0179981	0.6079701	-0.1005707
28	C	1.4563989	113.179711	164.188333	-5.2503665	0.7278416	-0.8673801
29	H	1.0953623	105.953139	-177.2371	-0.7143207	-3.1147931	1.4646265
30	H	1.0954236	105.58495	-63.824975	-1.8943514	-2.9803296	0.1626627
31	H	1.0963018	106.095768	77.0935495	1.3706584	0.1392549	-1.3159256
32	H	1.095419	107.992821	-35.873573	2.331469	1.1680172	-0.2810143
33	H	1.0944577	108.327209	-31.230517	0.5469991	2.4967199	-2.3446496
34	H	1.0976853	110.538771	-178.71236	2.3893947	4.178619	-2.407601
35	H	1.0931622	110.966037	-58.425253	1.8439619	3.924076	-0.7358577
36	H	1.1001687	110.669848	62.1940521	3.3608637	3.1850216	-1.305719
37	H	1.0970896	110.621033	-178.743	2.368904	2.2713688	-4.0681579
38	H	1.0966127	111.311867	61.1125996	1.6679967	0.6968353	-3.6423333
39	H	1.0993478	111.032902	-59.173708	3.2487587	1.1731647	-2.9879129
40	H	1.0861025	119.672157	-1.9964204	1.7224941	-2.6956581	1.0207193
41	H	1.0856213	119.64629	179.751263	3.5420037	-2.8677226	-0.6481843
42	H	1.0857153	120.194568	-179.85109	3.0132723	-2.8770199	-3.0837603
43	H	1.0858506	120.161248	-179.89574	0.6421007	-2.7076943	-3.8322629
44	H	1.0869854	119.594021	-179.32475	-1.1791331	-2.5467842	-2.1599213
45	H	0.9846832	107.766784	-153.35467	-2.1603213	-1.4921802	2.8721054
46	H	1.094706	108.598165	-35.525271	1.2965663	0.8898918	3.3858139
47	H	1.0920755	108.566274	-156.30308	1.8232068	1.980319	2.051241
48	H	1.0901869	105.668333	178.353932	4.5507536	-0.4981056	2.8834811
49	H	1.0986744	111.259153	-62.833035	4.1847186	1.2255114	3.1870598
50	H	1.0980984	110.650979	59.5547048	3.3482956	-0.0537277	4.1333236
51	H	1.0900495	104.511436	175.106849	-1.0213241	4.162655	1.2906788
52	H	1.0931374	110.771438	-66.215958	-2.0470136	2.9570785	0.4533642
53	H	1.0960373	111.122075	56.5409792	-1.2735828	2.5471394	2.02008
54	H	1.0920351	109.108769	165.451624	-3.5342376	-1.4265662	-0.234011

55	H	1.0957582	109.173545	43.4344674	-3.0850918	-0.4166234	-1.6646054
56	H	1.0902088	105.608984	-178.88636	-5.7889319	1.5675955	-0.4277029
57	H	1.0986721	110.797078	-60.09759	-5.0336225	0.9377709	-1.9238043
58	H	1.0989983	111.270632	62.4463267	-5.8612259	-0.1820371	-0.7851078

B

Calculation Method = RB3LYP

Basis Set = 6-31+G

Charge = 0

Spin = Singlet

Total Energy = -1340.67308054 a.u.

RMS Gradient Norm = 0.00000393 a.u.

Dipole Moment = 3.3297 Debye

Row	Sym bol	Bond	Angle	Dihedral	X	Y	Z
1	N				-0.2050703	-1.0318488	0.2169609
2	C	1.4718075			-0.5493571	-0.4648938	-1.096906
3	C	1.5383575	111.77294		-0.1276914	1.0102104	-1.2100846
4	N	1.3623685	118.122282	28.8343856	0.9451339	1.4290721	-0.482315
5	C	1.4944252	123.694354	2.6457483	1.7695086	0.5243523	0.3751202
6	C	1.3854576	122.355546	-32.984888	0.9177104	-0.6345444	0.9247784
7	O	1.2476981	121.777335	-173.26793	1.2677219	-1.2067227	1.9768499
8	O	1.2535738	119.708732	-153.64976	-0.7406866	1.7732432	-1.9933248
9	C	1.5475832	113.236632	-158.68612	-2.0438411	-0.6331964	-1.4618793
10	C	1.5220408	118.686954	49.6323461	-3.0958624	-0.2222507	-0.4415936
11	C	1.5542395	109.318277	93.4732998	2.9840282	0.0052795	-0.4441269
12	C	1.5539834	116.372284	-179.33782	3.94715	-0.9679659	0.290757
13	C	1.5436406	111.737763	100.424601	3.6798309	-2.4380367	-0.0968748
14	C	1.5433642	110.173159	-136.6228	5.4138603	-0.5936736	-0.0103065
15	C	1.4089148	118.849326	-131.97257	-4.1524556	-1.1104473	-0.1591783
16	C	1.4007661	121.372139	-177.92774	-5.1722719	-0.7686923	0.7382202
17	C	1.4004212	119.953208	-0.2931933	-5.1509203	0.4758587	1.3799495
18	C	1.4009961	119.332905	0.616749	-4.1104406	1.3725563	1.1040411
19	C	1.4009687	120.590134	-0.226358	-3.0961971	1.03136	0.1998239
20	O	1.4699358	108.944014	80.4516543	0.2609935	-1.1267031	-2.1294037
21	C	1.4687748	117.528676	174.181242	1.417166	2.8030816	-0.6981456
22	O	1.4528418	111.289535	81.196105	0.615396	3.7592801	0.0458963

23	C	1.4666795	115.719428	-116.02453	-0.1449905	4.717977	-0.7627206
24	O	1.4339339	109.13793	-151.93773	2.3377434	1.284403	1.450108
25	C	1.4754265	118.477942	68.9701278	1.4375686	1.8025755	2.4979945
26	C	1.4488454	117.081293	-13.124353	-0.7916934	-2.3079596	0.572724
27	O	1.475387	106.673079	-102.00404	-0.3617699	-3.2732459	-0.4569142
28	C	1.4598298	113.898348	172.501341	-0.7232396	-4.6558931	-0.1590393
29	H	1.0949945	104.19147	172.288453	-2.1638417	-0.0471783	-2.3790464
30	H	1.0945372	107.264213	-74.608401	-2.1958333	-1.6826922	-1.7329304
31	H	1.0957645	107.588112	-54.134293	2.594556	-0.4473332	-1.3629049
32	H	1.097076	104.449209	59.851829	3.5293855	0.9131924	-0.7302309
33	H	1.0962494	108.021853	-18.879972	3.7838958	-0.8568357	1.3690709
34	H	1.0971931	110.573254	-177.20898	4.3357549	-3.1113752	0.4689976
35	H	1.0947973	112.057046	-57.112631	2.6456054	-2.7349412	0.1051313
36	H	1.0991188	110.568161	63.3869392	3.8753964	-2.5969692	-1.1667143
37	H	1.0969718	110.816312	-179.49061	6.1032719	-1.280147	0.4964607
38	H	1.0968041	111.035924	60.4753548	5.638149	0.424579	0.3300399
39	H	1.099234	111.004718	-59.84257	5.6208324	-0.6473169	-1.088546
40	H	1.0880702	119.26478	1.1346835	-4.1842781	-2.0756868	-0.6603737
41	H	1.0861085	119.823239	179.653304	-5.977891	-1.4705624	0.9331255
42	H	1.0856742	120.342766	-179.79521	-5.9363178	0.7459398	2.07916
43	H	1.0860491	119.992246	179.341985	-4.0891216	2.3448091	1.5875413
44	H	1.0833145	119.056943	177.981752	-2.3217071	1.7561725	-0.0201357
45	H	0.9881942	107.009905	47.739074	0.2005322	-2.0992534	-1.9650314
46	H	1.0933684	108.58994	-40.107996	1.3683459	3.0244357	-1.7677593
47	H	1.0876072	107.718146	-161.29769	2.4347146	2.8668229	-0.3194355
48	H	1.0907926	105.194861	176.421016	-0.7252788	5.3000109	-0.0455523
49	H	1.0974483	110.584089	-65.666854	0.5334229	5.3862341	-1.3082299
50	H	1.0936984	110.528544	56.8477975	-0.8046016	4.1935309	-1.4598905
51	H	1.0901054	104.031281	-175.16306	2.088694	2.4050485	3.1315494
52	H	1.0931869	110.399233	-57.379438	0.6621668	2.4339412	2.0561947
53	H	1.0922057	110.163577	66.9255726	1.0151612	0.9762139	3.0738519
54	H	1.0907442	111.315317	138.919408	-1.8810847	-2.2545614	0.5826368

55	H	1.0914655	108.250554	16.5721004	-0.4042899	-2.6017011	1.54993
56	H	1.0900201	105.95085	-179.71433	-0.3438491	-5.2504062	-0.9901595
57	H	1.0969535	110.385497	-60.865515	-0.2518564	-4.9809938	0.7765965
58	H	1.0978067	110.939901	61.1521997	-1.8127379	-4.7697611	-0.086879

B_ts

Calculation Method = RB3LYP

Basis Set = 6-31+G

Charge = 0

Spin = Singlet

Total Energy = -1340.64750949 a.u.

RMS Gradient Norm = 0.00000000 a.u.

Dipole Moment = 3.0137Debye

Row	Sym bol	Bond	Angle	Dihedral	X	Y	Z
1	N				0.0291758	-0.9832554	-0.24661
2	C	1.4719616			0.3925527	-0.688403	1.1489867
3	C	1.5378213	112.272452		0.2478476	0.8050692	1.4858776
4	N	1.3195897	120.087592	23.4064724	-0.5641194	1.5672618	0.7780012
5	C	1.7000001	118.719618	13.0715847	-1.678899	0.8229134	-0.2675668
6	C	1.3851425	123.713791	-31.916456	-0.9361687	-0.2854483	-0.9535719
7	O	1.2419432	122.112834	-173.98746	-1.2970735	-0.6272792	-2.0916943
8	O	1.2395515	120.640993	-154.58447	0.9162207	1.3148383	2.3968666
9	C	1.5417078	111.598406	-153.095	1.8452793	-1.1027482	1.4568282
10	C	1.5211747	115.777752	46.3802154	2.884676	-0.6844094	0.4279358
11	C	1.5513777	109.13835	75.3783872	-2.8400677	0.2246415	0.5694104
12	C	1.5586266	112.736869	-175.6046	-3.8583262	-0.5750738	-0.2983003
13	C	1.5472392	110.434895	114.168931	-3.8255386	-2.0759607	0.0761497
14	C	1.5429451	110.61571	-122.60963	-5.2800584	0.0026023	-0.1381525
15	C	1.4037397	118.537673	-138.20816	3.8858192	-1.6026944	0.0744528
16	C	1.396121	121.360603	-179.03363	4.8805279	-1.2737067	-0.8483014
17	C	1.3950649	119.825975	-0.1744219	4.8874656	-0.0104749	-1.4402502
18	C	1.396579	119.36793	0.2576728	3.8979333	0.9128315	-1.0956286
19	C	1.3964655	120.934881	0.0138529	2.9050297	0.5885925	-0.1687373
20	O	1.4623508	110.806818	85.1690603	-0.5062705	-1.3749454	2.0759422
21	C	1.4441487	120.456089	-167.11605	-0.5061492	3.0054561	0.8954826
22	O	1.4762876	105.868958	79.6408298	0.6401919	3.4321176	0.0688707

23	C	1.4630405	111.553022	-166.43026	1.0136414	4.8198441	0.3431664
24	O	1.4253554	110.991426	-168.39331	-2.2798027	1.7787696	-1.137562
25	C	1.4914251	116.202967	75.4414141	-1.4326611	2.2691442	-2.2628321
26	C	1.4500475	116.501594	-15.261254	0.3553581	-2.3096165	-0.7334455
27	O	1.4842856	105.591768	-102.82326	-0.3340616	-3.251752	0.1831705
28	C	1.4645637	112.261051	-178.93364	-0.0792538	-4.6512639	-0.165235
29	H	1.0946265	104.245512	167.782332	2.0587773	-0.6375768	2.4244238
30	H	1.0943974	107.839358	-77.220465	1.8638394	-2.1893672	1.5857483
31	H	1.0932853	106.889067	-52.553256	-2.385319	-0.403895	1.3397469
32	H	1.0957988	105.35154	63.5566345	-3.3269183	1.0832253	1.0454202
33	H	1.0938367	107.826734	-4.4126084	-3.5614694	-0.4691965	-1.345747
34	H	1.0965354	110.600349	-175.89545	-4.4871339	-2.6522329	-0.5815673
35	H	1.0964964	111.385138	-55.022796	-2.8114039	-2.4854919	-0.0020767
36	H	1.0978734	109.870506	64.6915946	-4.1680355	-2.2100544	1.1105774
37	H	1.0963998	110.760649	179.532919	-5.9969908	-0.553093	-0.7540283
38	H	1.0959183	109.944229	59.5439825	-5.2938045	1.0534167	-0.4490178
39	H	1.0973887	110.526737	-60.456774	-5.6048047	-0.0589728	0.9082749
40	H	1.0861984	119.078956	0.2829376	3.8894299	-2.5845531	0.5389604
41	H	1.084209	119.895415	179.811256	5.6442297	-2.0003721	-1.1017303
42	H	1.0838788	120.332772	-179.77426	5.6536928	0.2523676	-2.160391
43	H	1.0841844	119.874656	179.953775	3.8959408	1.897171	-1.5500818
44	H	1.0833153	118.1125	179.913666	2.1607871	1.3399936	0.0659355
45	H	1.0092838	103.254349	43.1253184	-0.5943211	-2.2962291	1.6732797
46	H	1.093148	108.902183	-37.588078	-0.3129531	3.2680314	1.9388914
47	H	1.0898689	109.16337	-160.64285	-1.4380941	3.4324929	0.5254388
48	H	1.0911111	105.963296	177.006949	1.8937104	5.0205322	-0.2697987
49	H	1.0988083	111.970626	-63.936918	0.2138887	5.5223417	0.0706369
50	H	1.0983068	111.292457	58.2085002	1.2670541	4.9627861	1.4022356
51	H	1.09115	104.105969	-175.64624	-2.0450373	3.0340339	-2.7429858
52	H	1.092804	109.794541	-57.214827	-0.5110807	2.7052491	-1.8694839
53	H	1.0888776	109.615233	66.0745642	-1.2323097	1.4510899	-2.9529776
54	H	1.0911497	111.080115	137.940088	1.4322346	-2.4835344	-0.7070409

55	H	1.0915318	107.394328	15.3298594	-0.0451707	-2.393431	-1.7453712
56	H	1.0905272	106.117919	179.851236	-0.6248188	-5.2493219	0.5654735
57	H	1.096494	110.880568	-61.264164	-0.4483518	-4.8766008	-1.1728505
58	H	1.0978946	111.389553	60.5310138	0.9913547	-4.8886148	-0.1119949

参考文献

- 1) Geneva: World Health Organization, World malaria report 2020.
- 2) エーザイ「社会問題でもある顧みられない熱帯病と三大感染症について」エーザイ Homepage (<http://atm.eisai.co.jp/ntd/>) (2021年1月現在)
- 3) World Health Organization, Media center “Malaria” Homepage (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/>) (2021年1月現在)
- 4) Centers for Disease Control and Prevention, “Malaria” Homepage (<http://www.cdc.gov/malaria/>)より改変 (2021年1月現在)
- 5) World Health Organization, Media center “The top 10 causes of death” Homepage (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>) (2021年1月現在)
- 6) Achan J., Talisuna A. O., Erhart A., Yeka A., Tibenderana J. K., Baliraine F. N., Rosenthal P. J., D’Alessandro U., *Malar. J.*, **2011**, *10*, 144-155.
- 7) Goldsmith K., *J. Malar. Inst. India.*, **1946**, *6*, 311-316.
- 8) Cooper R. G., Magwere T., *Indian J. Med. Res.*, **2008**, *127*, 305-316.
- 9) Sullivan D. J., Gluzman Jr. I. Y., Russell D. G., Goldberg D. E., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1996**, *93*, 11865-11870.
- 10) Macomber, P. B., O’Brien, R. L., Hahn, F. E., *Science*, **1966**, *152*, 1374-1375.
- 11) Davidson M. W., Griggs B. G., Boykin Jr. D. W., Wilson W. D., *Nature*, **1975**, *254*, 632-634.
- 12) Cosgriff T. M., Boudreau E. F., Pamplin C. L., Doberstyn E. B., Desjardins R. E., Canfield C. J., *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1982**, *31*, 1075-1079.
- 13) Geneva: World Health Organization, Antimalarial drug combination therapy 2001.
- 14) White N. J., Hien T. T., Nosten F. H., *Trends Parasitol.*, **2015**, *31*, 607-610.

- 15) Eckstein-Ludwig U., Webb R. J., van Goethem I. D. A., East J. M., Lee A. G., Kimura M., O'Neill P. M., Bray P. G., Ward S. A. Krishna A., *Nature*, **2003**, *424*, 957-961.
- 16) Burrows J. N., Duparc S., Gutteridge W. E., van Huijsduijnen R. H., Kaszubska W., Macintyre F., Mazzuri S., Möhrle J. J., Wells T. N. C., *Malar. J.*, **2017**, *16*, 26-54.
- 17) Ishiyama A., Hokari R., Nonaka K, Chiba T., Miura H., Otaguro K., Iwatsuki M., *J. Antibiot.* **2020**, in press.
- 18) Xiang-Lian C., Min W., Hui-Hui T., Xiao-Yi W., Tai-Hui L., *Helvetica Chimica Acta.*, **2011**, *94*, 1426-1430.
- 19) Arnone A., Capelli S., Nasini G., Meille V., Vanja de Pava O., *Liebigs Ann.*, **1996**, *11*, 1875-1877.
- 20) Christopher J. D., Douglas C. B., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 3297-3312.
- 21) Corey R. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1938**, *60*, 1598-1604.
- 22) Maristela B., M., Ivone C., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 9923-9932.
- 23) Nicholson B., Lloyd G. K., Miller B. R., Palladino M. A., Kiso Y., Hayashi Y., Neuteboom S. T. C, *Anti-Cancer Drugs*, **2006**, *17*, 25-31.
- 24) Sinha S., Srivastava R., Clercq E. D., Singh R. K., *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, **2004**, *23*, 1815-1824.
- 25) Houston D. R., Synstad B., Eijsink V. G. H., Stark M. J. R., Eggleston I. M., van Aalten D. M. F., *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 5713-5720.
- 26) Sung K. O., Ho P. S., Bong-Sik Y., Ryang P. Y., Chang-Jin K., *J. Antibiot.*, **2000**, *53*, 954-958.
- 27) Nozawa K., Udagawa S., Nakajima S., Kawai K., *Phytochemistry*, **1989**, *28*, 929-931.
- 28) Khoklov A. S., Lokshin G. B., *Tetrahedron Lett.*, **1963**, *27*, 1881-1885.
- 29) Zhang H., Ning X., Hang H., Ru X., Li H., Li Y., Wang L., Zhang X., Yu S., Qiao Y., Wang X., Wang P. G., *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 5670-5673.
- 30) Shin C-G., Nakano T., Sato Y., Kato H, *Chem. Lett.*, **1986**, *15*, 1453-1456.
- 31) a Kopple K. D., Marr D. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 6193-6200.
b Kopple K. D., Ohnishi M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 962-970.
c Ziauddin, Kopple K. D., *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 253-255.

- d Lin C.-F., Webb L. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 6803-6811.
- e Suguna K., Ramakumar S., Kopple K. D., *Acta Crystallogr. Sect. C*, **1984**, *40*, 2053-2056.
- f Suguna K., Ramakumar S., Nagaraj R., Balaram P., *Acta Crystallogr. Sect. C*, **1985**, *41*, 284-286.
- g Ciarkowski J., Gdaniec M., KoŁodziejczyk A., Liberek B., Borremans F. A. M., Anteunis M. J. O., *Int. J. Pept. Protein Res.*, **1990**, *36*, 285-291.
- h Li X., Hopmann K. H., Hudecovaá J., Isaksson J., Novotnaá J., Stensen W., Andrushchenko V., Urbanovaá M., Svendsen J.-S., Bour. P., Ruud K., *J. Phys. Chem. A*, **2013**, *117*, 1721-1736.
- i Hong Y. P., Lee S.-H., Choi J.-H., Kashima A., Nakamura G., Suzuki T., *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2014**, *35*, 2299-2303.
- 32) a Nishio M., Umezawa Y., Hirota M., Takeuchi Y., *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 8665-8701.
- b Umezawa Y., Tsuboyama S., Honda K., Uzawa J., Nishio M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1998**, *71*, 1207-1213.
- c Umezawa Y., Tsuboyama S., Takahashi H., Uzawa J., Nishio M., *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 10047-10056.
- d Umezawa Y., Tsuboyama S., Takahashi H., Uzawa J., Nishio M., *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, *7*, 2021-2026.
- e Suezawa H., Hashimoto T., Tsuchinaga K., Yoshida T., Yuzuri T., Sakakibara K., Hirota M., Nishio M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2000**, *2*, 1243-1249.
- f Nishio M., *CrystEngComm*, **2004**, *6*, 130-158.
- g Takahashi O., Kohno Y., Nishio M., *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 6049-6076.
- h Nishio M., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2011**, *13*, 13873-13900.
- i Nishio M., Umezawa Y., Fantini J., Weiss M. S., Chakrabarti P., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2014**, *16*, 12648-12683.
- 33) Nakao M., Toriuchi Y., Fukayama S., Sano S., *Chem. Lett.*, **2014**, *43*, 340-342.
- 34) Sano S., Nakao M., Takeyasu M., Kitaike S., Yoshioka Y., Nagao Y., *Heterocycles*, **2009**, *79*, 781-789.

- 35) a Kim J., Ashenhurst J. A., Movassaghi M., *Science*, **2009**, 324, 238–241.
b Strassnert., Houk K. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 7821–7822.
- 36) Davies S. G., Garner A. C., Ouzman J. V. A., Roberts P. M., Smith A. D., Snow E. J., Thomson J. E., Tamayo J. A., Vickers R. J., *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, 5, 2138-2147.
- 37) Takahashi S., Kimishima A., Hirose T., Yamada T., Sugawara A., Shirahata T., Noguchi Y., Iwatsuki M, Hokari R., Ishiyama A., Kobayashi Y., Sunazuka T., *Tetrahedron Lett.*, **2021**, in press.

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致します。

本研究は北里大学大学院 感染制御科学府 生物有機化学研究室 砂塚 敏明 教授の直接の御指導の下に行われたものであり、5年間研究や勉学のみならず、社会性や人間性に対する温かい御指導、御鞭撻を賜りましたことを心より御礼申し上げます。

ジアトレトールの研究においてご指導、ご鞭撻を頂きました北里大学 大村 智記念研究所 熱帯病研究センター 岩月 正人 准教授 乙黒 一彦 博士、石山 亜紀 特任助教、穂苅 玲 研究員、渡邊 善洋 特別研究員に感謝致します。

本研究に対し、常に鋭い御助言とユニークなアイデアを提供して頂きました北里大学大学院 感染制御科学府 生物有機化学研究室 廣瀬 友靖 准教授に感謝いたします。また本研究に対して親身に協力してくださり、暖かいご助言と叱咤激励を頂きました東北大学大学院薬学研究科 分子薬科学専攻 分子解析化学講座 医薬資源化学分野 菅原 章公 助教、神奈川大学 工学部 物質生命化学科 山田 健 助教、北里大学大学院 感染制御科学府 生物有機化学研究室 野口 吉彦 特任助教、池田 朱理 特任助教、北里大学大学院 感染制御科学府 微生物応用化学研究室 君嶋 葵 助教に深く感謝申し上げます。

研究室の先輩として日頃からご指導を賜り、また快く研究のディスカッションをしていただきました高田 拓和 博士、千成 恒 博士、安藤 博康 博士、大熊 惇生氏、村島 徳史氏、渡邊 彰人 博士に感謝いたします

同期として研究室に所属し、共に研究生活を刺激し合った石原 拓真氏、大原 基義氏、佐藤 翔悟氏、堀越 俊氏に感謝いたします。

実験や日々の生活において共に励まし合い、そしてサポートをいただきました北里大学大学院 感染制御科学府 生物有機化学研究室 内山 由佳里 女史、原

真里 女史、高瀬 遼一氏、栗栖 泰之介氏、岡本 彰太氏、林 裕美氏、深谷 孝幸博士、福田 展久 博士、名村 響 博士、山田 大樹氏、磯部 秦一氏、恩田 桃子氏、甘粕 透氏、安達 愛結美氏、岩間 雄亮 博士、桂木 智子氏、高田 晃氏、日置氏、小森氏、西田 圭佑氏、河野 誉良氏、松本 雄一郎氏に心より感謝申し上げます。

また、研究室の運営に積極的に携わり、研究・勉学で多くのサポートをしていただいた池谷 佳紀氏、齋藤 亮氏、佐藤 達彦氏、野垣 祐貴氏、宮本 岳洋氏、金井田 將裕氏、桐沢 貴志氏、富山 昂大氏、小嶋 透氏、中嶋 明日香氏、高橋 亮氏、上田 あかり氏、大野 孝典氏、関川 章悟氏、中里 貴々氏、山田 直輝氏、萩本 大地氏、村田 祐真氏に感謝致します。

NMR スペクトルを測定して頂いた北里大学薬学部 化学系共有機器室 佐藤 倫子 助教、MS スペクトルを測定して頂いた長井 賢一郎 助教に感謝致します。また 5 年間に渡り、北里大学大学院での研究および生活をサポートして頂きました北里大学大学院 感染制御科学府事務室の皆様感謝致します。

最後に、これまで私の人生を支えてくださり、勉学と研究を行う機会を与えて頂いた両親と家族に心から感謝致します。

令和3年1月