

令和2年度
博士後期課程学術論文

北里微生物ライブラリーから見出された
有用大環状天然物
Verticilide および Actinoallolide A の全合成研究

北里大学大学院感染制御科学府
感染制御科学専攻 創薬科学履修コース
生物有機化学研究室
DI-17005 渡邊 彰人

目次

	頁
略語表	i ~
1. 序論	1
1-1 抗寄生虫薬殺虫剤の現状	2
1-2 新規殺虫活性物質 Verticilide	4
1-2-1 Verticilide (1)の発見	4
1-2-2 Verticilide (1)をリードとした新規殺虫剤の開発研究	6
1-2-3 Verticilide (1)の全合成	8
1-2-4 Johnston らによる Verticilide (1)の合成	9
1-3 本研究の目的	10
2. 本論	11
2-1 ペプチド合成に有効的な方法	12
2-1-1 固相合成法について	12
2-2-1 フルオラス化学について	15
2-3-1 疎水性タグ HO-TAGa	19
2-4 疎水性タグ HO-TAGa を用いた Verticilide の全合成	24
2-4-1 合成戦略	24
2-4-2 ヒドロキシ酸ユニットの合成条件の改善検討	25
2-4-3 直線的経路による Verticilide (1)の全合成	26
2-5-1 収束的経路による Verticilide (1)の全合成	30
3. 総括	33
4. 実験の部	35
5. データ	51

6. 序論		71
6-1	顧みられない熱帯病について	72
6-2	アフリカトリパノソーマ症について	76
6-2-1	アフリカトリパノソーマ症の原因原虫と媒介	77
6-2-2	アフリカトリパノソーマ症の症状	80
6-2-3	アフリカトリパノソーマ症の治療薬	81
6-3	アフリカトリパノソーマ症の最近の研究	83
6-4	アメリカトリパノソーマ症について	86
6-5	Actinoallolide 類の単離、活性	87
6-6	合成目的	91
6-7	Actinoallolide (1) の全合成について	91
6-7-1	Paterson らの研究について	91
6-7-2	桑原らの研究について	93
6-8	これまでの所属研究室での Actinoallolide 類の研究	94
6-8-1	Actinoallolide A の全合成研究	94
6-8-2	逆合成解析	95
6-8-3	Actinoallolide A (1) の合成戦略	95
6-8-4	各フラグメントの合成経路	100
6-8-5	全炭素骨格を有する鎖状中間体の合成	103
7. 本論		105
7-1-1	Actinoallolide A (1) の全炭素骨格を有する鎖状中間体の合成検討	106
7-2-1	B -アルキル鈴木-宮浦カップリング	108
7-2-2	鎖状中間体(56)のビニルヨウ素化	107
7-3-1	新たな合成戦略	108
7-3-2	Actinoallolide A (1) の全炭素骨格を有する鎖状中間体の合成	111
7-4	光延反応の検討	112
7-4-1	全炭素骨格を有する鎖状中間体における基質調製	112
7-4-2	全炭素骨格を有する鎖状中間体における光延反応の	113

	検討	
7-5	新たな合成戦略	114
7-5-1	<i>P</i> -OMe ベンジリデンアセタール化合物における光延 反応の検討	114
7-6	16員環マクロエーテルによる β -ケトラクトンの構築	118
7-6-1	16員環マクロエーテルによる β -ケトラクトンの構築 検討	118
7-7	モデル基質による 12員環マクロエーテルの構築検討	123
7-7-1	モデル基質の調製	123
7-7-2	バーチ還元前駆体の合成および β -ケトラクトンの構 築	129
7-8	新たな合成戦略	131
7-8-1	新たな C-11 位天然型の合成戦略	131
8.	総括	133
9.	実験の部	135
10.	データ	192
11.	参考文献	299
12.	謝辞	302

略語表

Ac	Acetyl
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
Ala	Alanine
APCI	atmospheric pressure chemical ionization
<i>allo</i> -thr	<i>allo</i> -threonine
aq.	aqueous
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bu	Butyl
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonane
Calcd.	calculated
conc.	concentrated
COSY	correlation spectroscopy
CuTC	Copper(I)-thiophene-2-carboxylate
DCC	<i>N,N</i> '-Dicyclohexylcarbodiimide
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
dr	diastereomer ratio
DEAD	Diethyl azodicarboxylate
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylate
DIBAL-H	Diisobutylaluminium hydride
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamine
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethyl-4-aminopyridine
DME	1,2-Dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamide
DMSO	Dimethyl sulfoxide
Dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene
ee	enantiomeric excess
eq.	equivalent
EDCI	1-Ethyl-3(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
ESI	Electrospray ionization

Et	Ethyl
FAB	fast atom bombardment
Fmoc	9-Fluorenylmethyloxycarbonyl
FSPE	Fluorous Solid Phase Extraction
^1H -, ^{13}C -NMR	proton-, carbon-nuclear magnetic resonance
LAH	Lithium aluminum hydride
HA	Hydroxy acid
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HO-TAGa	3,4,5-Tris(octadecyloxy)benzyl alcohol
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high-resolution mass spectrometry
HMBC	heteronuclear multiple bond coherence
HSQC	heteronuclear single quantum coherence spectroscopy
<i>i</i> -	<i>iso</i> -
IC ₅₀	50% inhibitory concentration
<i>i</i> Pr	isopropyl
IR	infrared absorption spectrometry
Lac	Lactic acid
LC ₈₀	Lactic acid
LC/MS	Liquid chromatography mass spectrometry
Leu	Leucine
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chloroperoxybenzoic acid
Me	Methyl
<i>m/z</i>	mass-to-charge ratio
morph	morpholino
mp	melting point
mRNA	messenger ribonucleic acid
MTPA	α -Methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetyl
MS	mass spectrometry
MS 4 Å	molecular sieves 4 Å
Ms	Methanesulfonyl

<i>n</i> -	<i>normal</i>
NaHMDS	Sodium bis(trimethylsilyl)amide
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimide
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	nuclear overhauser effect
<i>p</i> -	<i>para</i>
Pd/C	palladium on active carbon
PG	Protecting Group
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
Pr	Propyl
PyBOP	Benzotriazol-1-yloxytriopyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate
PyBroP	Bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate
pre.	preparative
RyR	Ryanodine receptor
Pry.	Pyridine
quant.	quantitative
r.t.	room temperature
SAE	Sharpless asymmetric epoxidation
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
Solv.	Solvent
sp.	Species
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	Trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
TFAA	trifluoroacetic anhydride
<i>T.</i>	<i>Trypanosoma</i>
<i>t</i> -	<i>tertiary</i>

TBS	<i>tertiary</i> -Butyldimethylsilyl
TBHP	<i>tertiary</i> -Butyl hydroperoxide
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMAD	1,1-Azobis(<i>N,N</i> -dimethylformamide)
TLC	thin-layer chromatography
UV	Ultraviolet
Val	valine
VO(acac) ₂	Vanadyl acetylacetonate
WHO	World Health Organization

1. 序論

1-1. 抗寄生虫殺虫剤の現状

殺虫剤は食糧資源の増産や安定した供給に多大な貢献を果してきた。しかしながら、残留毒性による人体被害や生態系の破壊など大きな問題も引き起こしてきたことは周知の通りである。このような事情を考慮して安全性の高い殺虫剤の開発が進められ、今日では毒性などの面でもかなり配慮された殺虫剤が利用されるようになってきている。また寄生虫症は衛生環境の改善、駆虫薬の進歩などにより減少してきたが、近年になって輸入寄生虫症、人獣共通寄生虫症、日和見寄生虫症、生鮮食品に由来する寄生虫症などが目立つようになり、改めて多種にわたる寄生虫症が問題となっている。さらに寄生虫症は牧畜や農業においても多大な経済的負担をもたらしている。これまで回虫駆除薬として **Santonin**¹⁾、フィラリア駆除薬には **Supatonin**²⁾などのジエチルカルバマイシン製剤が用いられてきた。現在では寄生虫の中で蠕虫の感染症については、**Avermectin**^{3a-c)}、**Ivermectin**^{3d)}、**Mebendazole**⁴⁾、**Praziquantel**⁵⁾、**Pyrantel**⁶⁾、**Albendazole**⁷⁾などの化合物が高頻度で使用されている。また、近年北里研究所で見出された **Pyripiropene** 誘導体である **Afidopyropen**⁸⁾が開発され実用化に至っている。以下にそれぞれの薬剤の特徴を示す(**Figure 1-1**)。

- **Santonin** : 回虫のリン酸代謝、糖代謝、及び生体内酸化機構を阻害する。ただし本剤に殺虫活性はない。
- **Supatonin** : フィラリア症に長く用いられているジエチルカルバマイシン製剤。フィラリア成虫の酸素消費を抑制し、殺虫活性を示す。
- **Avermectin, Ivermectin** : グルタミン酸感受性 Cl⁻チャンネルに作用し、線虫類及び昆虫に対し強い殺虫活性を示す。**Avermectin** は全部で8種類の類縁体が存在するが、その中でも **B1a** は特に高い活性を有する。
また22位、23位オレフィンが還元された誘導体である **Ivermectin** は、動物薬としてウシ、ヒツジ、ブタなどの寄生虫駆除やイヌのフィラリア症の予防に用いられる。さらに医薬品として、アフリカに蔓延するオンコセルカ症、リンパ系フィラリア症の特効薬として用いられる。**Stromectol**[®]などの商品名で、世界各国で利用されている。
- **Mebendazole** : benzimidazole 系の動物薬。線虫や条虫の β -チューブリンに選択的に結合し、微小管の重合を阻害する。
- **Praziquantel** : 寄生虫の外皮のカルシウム透過性を促進し、吸虫や条虫に対し殺虫活性を示す。
- **Pyrantel** : ニコチン性アセチルコリンチャンネルに作用し、線虫や条虫に対し殺虫活性を示す。
- **Albendazole** : benzimidazole 系抗包虫症薬。**Mebendazole** 同様、微小管形成、及びフマル酸還元酵素阻害作用により殺虫活性を示す。

• Afidopyropen: アブラムシ、コナジラミ、キジラミ等の吸汁性害虫に対して高い殺虫効果を示す。

これら現在使用されている殺虫剤や抗蠕虫剤は多岐に渡りその効果を発揮してきたが、有効性や毒性などの面ですべて満足できるとはいい難く、スペクトルの広い新しい薬剤の開発が強く要望されている。

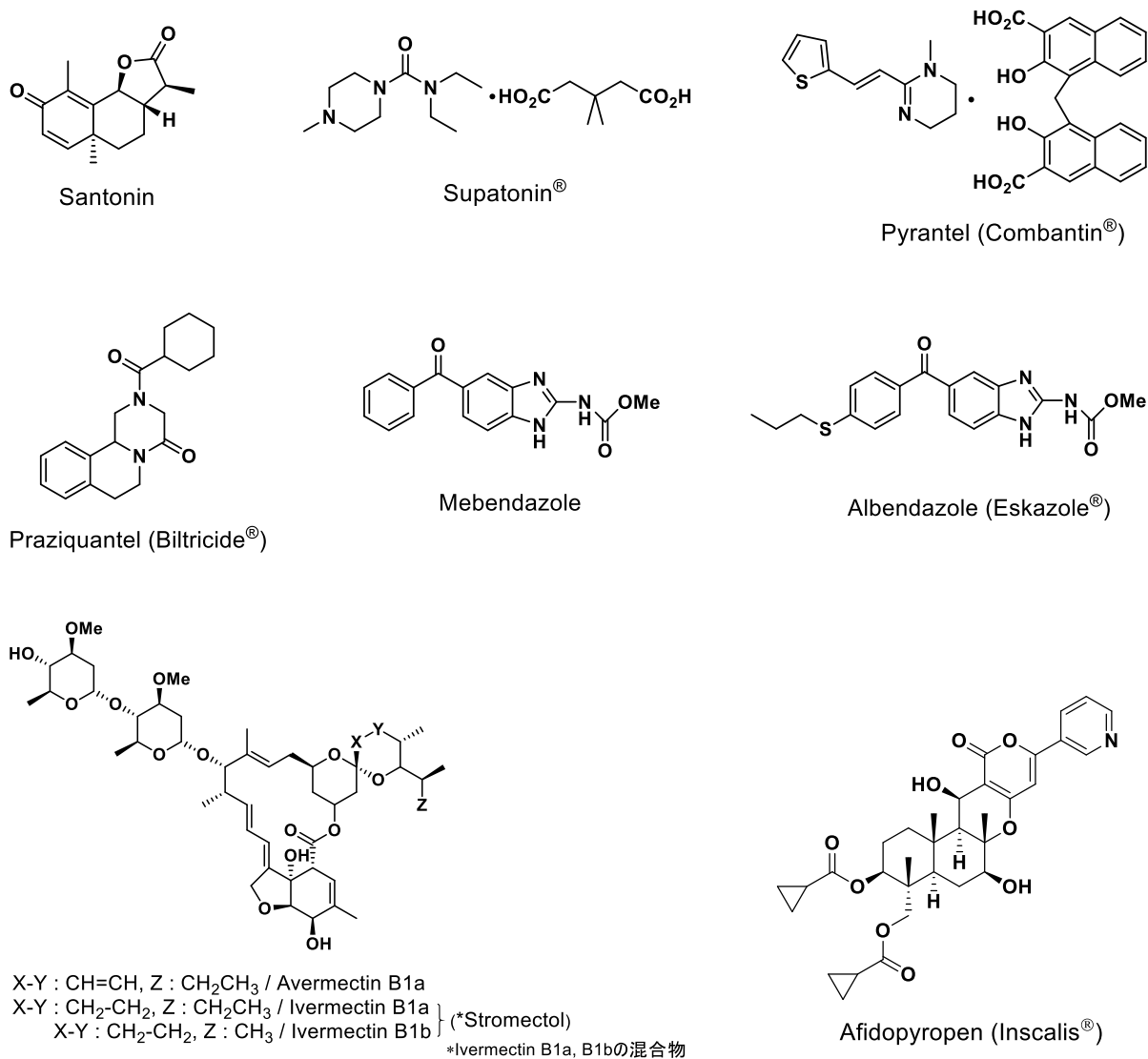


Figure 1-1. 既存の殺虫剤、抗蠕虫剤

1-2. 新規殺虫活性天然物 Verticilide

1-2-1. Verticilide (1)の発見

殺虫剤が引き起こしてきた環境汚染への反省から、近年人体また生態系へ害の無い殺虫剤となりうる薬効成分の探索が活発に行われており、中でも新たな標的分子として ryanodine receptor (RyR)が注目されている。RyR は殺虫活性を有する植物アルカロイドである ryanodine (Figure 1-2)と特異的に結合する受容体として発見されたことからその名称がつけられた。RyR は細胞内小胞体膜上に存在する Ca^{2+} イオン放出チャネルで、 Ca^{2+} を細胞質中に放出することで筋収縮を制御する(Figure 1-3)。 Ca^{2+} 放出メカニズムには2通りあり、一つは筋繊維膜上の脱分極により、細胞質内に流入し上昇する Ca^{2+} 濃度を感知し、小胞体内ストアから Ca^{2+} を放出する(Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release)。もう一つは、筋繊維膜上に存在し RyR と連結しているジヒドロピリジンレセプター (DHPR)が脱分極刺激を受け、RyR に直接作用し Ca^{2+} を放出させる(Voltage-induced Ca^{2+} release)。

また、2015年に Andrew らによりウサギの RyR の X線結晶構造解析から詳細な RyR の立体構造が解明された⁹⁾。

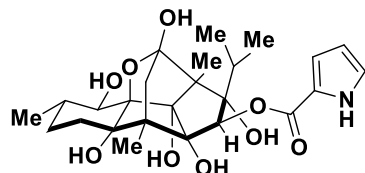


Figure 1-2. ryanodine の構造

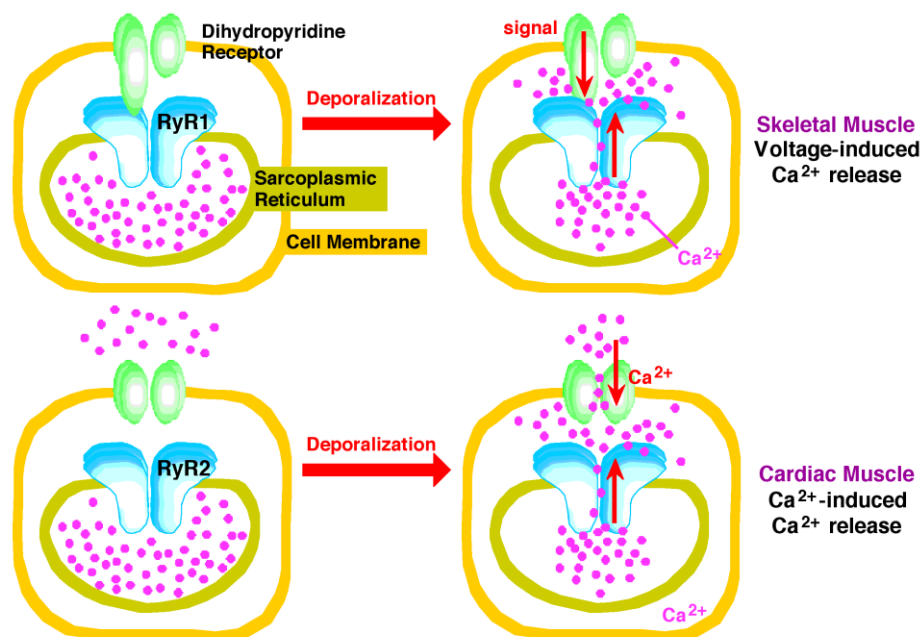
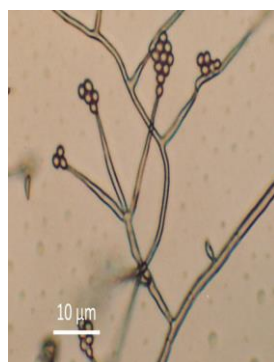


Figure 1-3. RyR による筋収縮制御機構

遺伝子クローニングの成果から、RyR は哺乳類では別々の遺伝子にコードされている 1 型/骨格筋型(RyR-1)、2 型/心筋型(RyR-2)、3 型/脳型(RyR-3)の 3 種類のアリソフォームが確認されている¹⁰⁾。一方で、線虫およびショウジョウバエに関してはいずれのサブタイプにも属さない RyR が同定されている¹¹⁾。したがって、RyR に対して ryanodine と拮抗する化合物の中で昆虫や蠕虫に対する選択性の高いものは、新しい殺虫剤や抗蠕虫剤になることが期待される¹²⁻¹⁴⁾。

このような背景の下、北里研究所の大村らにより、微生物資源からの新規 ryanodine-RyR 結合阻害物質の探索が行われた。その結果、糸状菌 *Acremonium variegatum* FKI-1033 株の培養液中より新規天然物 Verticilide (1)が見出された^{15),16)}

(Figure 1-4)。Verticilide は 4 つの(R)-2-ヒドロキシヘプタン酸と 4 つの N-メチル-L-アラニンの 2 つのユニットが交互にエステルとアミドを介して結合した 24 員環環状デプシペプチドである¹⁷⁾。生物活性として、ワモンゴキブリ由来の RyR に作用し IC₅₀ 値 4.2 μM で ryanodine 結合阻害活性を示す(Table 1-1)。一方、マウス由来の RyR に対しては IC₅₀ 値 54 μM で ryanodine 結合阻害活性を示すことから、昆虫 RyR に対して約 12 倍の選択性を有することが示唆されていた。



Acremonium variegatum FKI-1033

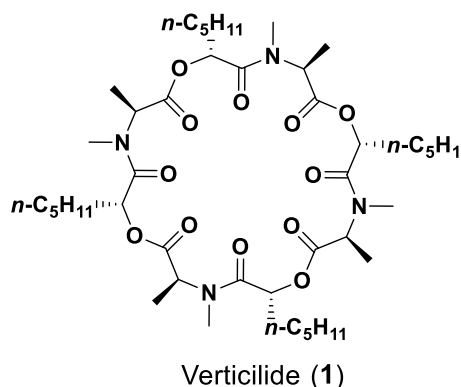


Figure 1-4. Verticilide 生産菌である *Acremonium variegatum* FKI-1033 株 (左図)、Verticilide (1)の構造 (右図)

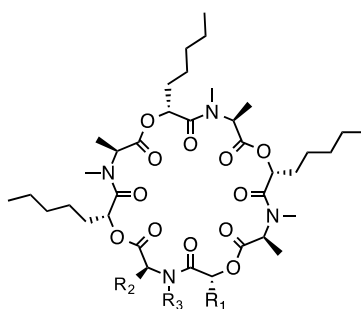
Table 1-1 Ryanodine binding inhibition of Verticilide (1)

Compound	Cockroach RyR	Mouse RyR
	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
Verticilide (1)	4.2	53.9
Ryanodine	0.03	0.07

1-2-2. Verticilide (1)を基盤とした新規殺虫剤の開発研究

最近、Meiji Seika ファルマ社における農業害虫に対する殺虫活性物質の探索の結果、1 とその他 8 種類の類縁体に強い殺虫活性があることが見いだされた¹⁸⁾。下記に活性の詳細を示す(Table 1-2)。これら類縁体はワタアブラムシ、ミカンキイロアザミウマ、オンシツコナジラミなどの吸汁性害虫に対し、特に強い殺虫活性を示す。当研究室が所有する誘導体ライブラリーに対して、今回見出された新たな評価系を用いて活性評価を行うことにより、更なる高い活性を有する化合物が見出されると期待される。

Table 1-2. Verticilide (PF1422A)及び PF1442C~J の農業害虫に対する殺虫活性



	R ₁	R ₂	R ₃	LC ₈₀ (ppm)		
				ワタアブラムシ	ミカンキイロ アザミウマ	オンシツ コナジラミ
Verticilide (PF1442A)				10	50	1
PF1442C				10	50	2.5
PF1442D				100	50	2.5
PF1442E				100	50	2.5
PF1442F				100	50	2.5
PF1442G				100	50	2.5
PF1442H				100	100	2.5
PF1442I				2.5	50	2.5
PF1442J				10	100	2.5

1-2-2. 供田らによる Verticilide (1)および類縁体単離、活性評価

2012年、供田らにより ACAT 阻害活性物質の探索の結果から、*Verticillium sp.* FKI-2679 培養液中から Verticilide (1)およびその類縁体が単離された¹⁹⁾。下記に類縁体の構造と活性評価について示す(Table 1-3)。Verticilide を含む類縁体がコレステロールアシル化酵素 acyl-CoA : cholesterol acyltransferase (ACAT)の2種類のアイズオマーのうち ACAT2 に対して ACAT1 よりも強い阻害活性を示すことが分かった。

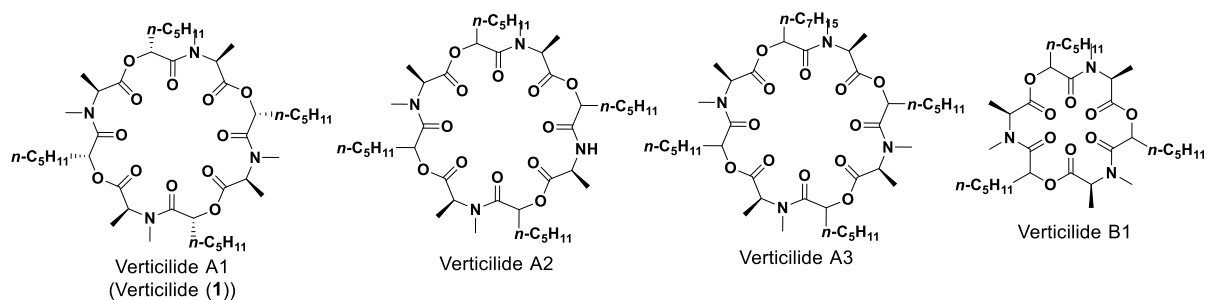


Table 1-3. Effect of verticilide on ACAT1 and ACAT2 activity in ACAT1-and ACAT-2-CHO cells

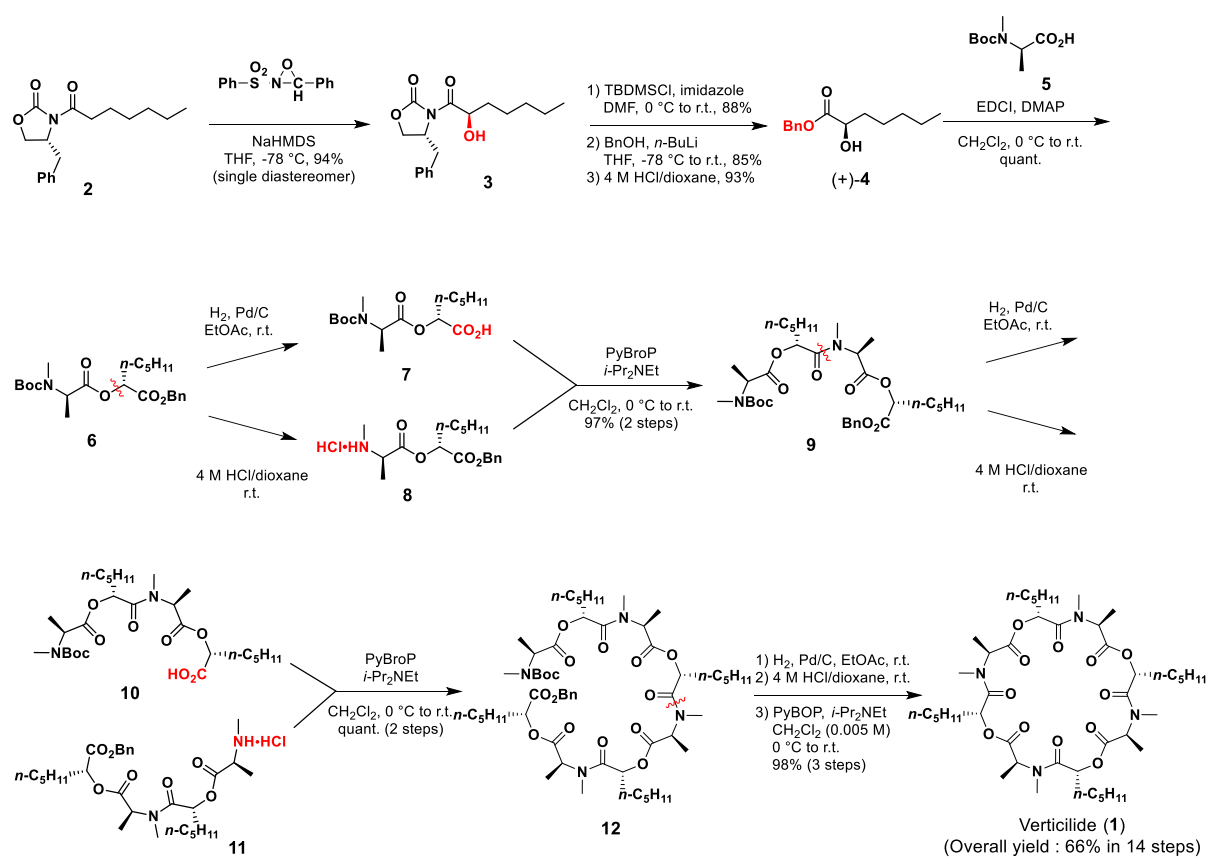
Verticilide	IC ₅₀ (μM)		SI ^a
	ACAT1	ACAT2	
A1	2.5	0.23	11
A2	4.8	0.55	8.7
A3	3.5	0.36	9.7
B1	11	1.3	8.5

^aSelectivity index (SI); IC₅₀ for ACAT/IC₅₀ for ACAT2.

1-2-3. Verticilide (1)の全合成

前任者により Verticilide の不斉全合成が達成され、それにより絶対構造が決定されている²⁰⁾。以下に確立された全合成経路を示した(Scheme 1-1)。

(*R*)-4-Benzyl-2-oxazolidinone と *n*-heptanoyl chloride より調製した **2** に対し、Davis 酸化を用いて立体選択的に benzyl (*R*)-2-hydroxyheptanoate ((+)-**4**)が合成されている。そして(+)-**4** とアミノ基を保護された *N*-methyl-L-alanine (**5**)のエステル化を行い定量的に **6** とし、Boc 法を用いたペプチドの伸長、マクロラクタム化を行うことで、**2** から総工程 14 反応、総収率 66%で Verticilide (**1**)の全合成が達成されている。さらに本経路を利用することで、多くの Verticilide 類縁体の合成が行われた。

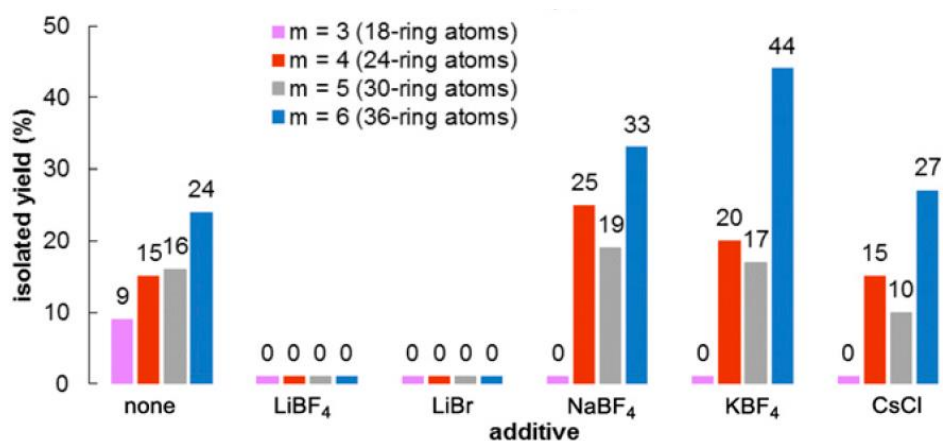
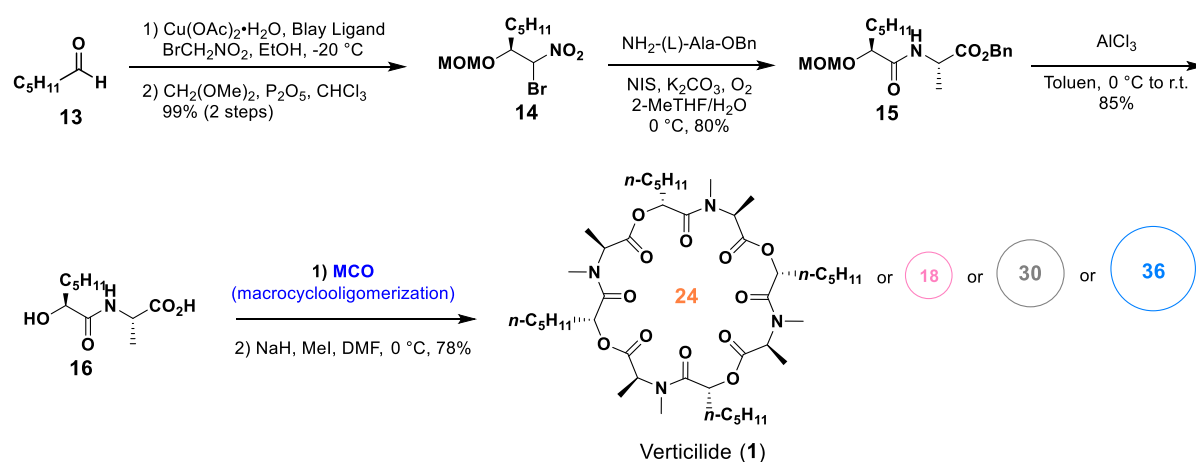


Scheme 1-1. Verticilide (1)の全合成経路

1-2-4. Johnston らによる Verticilide (1)の合成

近年、Johnston らによって Verticilide(1)の合成が達成されている^{21a,b)}。以下に合成法を示す(Scheme 1-2)。ペンタナール(13)から3工程でアミノ酸ユニット(15)を合成した後、セコ酸(16)を合成した。

その後、光延反応を基に MCO(macrocyclooligomerization)に続く Nメチル化を行うことで Verticilide (1)を合成した。この際に、添加剤として種々の無機塩を用いることで、環サイズの異なる類縁体を合成している。例えば、Csのような原子半径の大きな金属を用いた場合、環サイズが36員環の類縁体が選択的に生成していることが分かる。加えて、この手法を用いることで(ent)-Verticilideの合成も行っている。



Effect of salts on the production of cyclooligomers using a Mitsunobu based oligomerization/cyclization approach and didepsipeptide 16.

1-3. 本研究の目的

Verticilide とその誘導体は有用な殺虫剤となりうる非常に重要な化合物である。本化合物を殺虫剤として展開するにあたり、工業的な大量生産が可能である効率的な合成経路の構築が不可欠である。

しかし、これまで前任者において確立された合成条件では手順が複雑であることや、過剰な試薬量を必要とするなど効率性に問題があった。工業的に利用可能な合成経路を確立するため、著者は効率性の高い Verticilide の新規合成経路の確立を行うこととした。それに伴い、著者は疎水性タグ HO-TAGa を利用することを試みた。疎水性タグとは脂溶性の高い化合物であり、保護基として用いることで高い反応効率で目的物の大量供給を可能にする（詳細は本論で説明する）。すでに当研究室により、タグを用いたペプチド系天然化合物の全合成が行われ、合成経路の大幅な効率化が達成されている。この確立された合成条件を Verticilide の全合成に適応することで、工業的合成に利用可能な新規合成経路を確立できると考えた。

そこで著者は、まず疎水性タグ HO-TAGa を用いた Verticilide の全合成を行うことで新規合成経路の確立を目指した。

2. 本論

2-1. ペプチド合成に有効的な方法

2-1-1. 固相合成法について

固相合成は固相担体に化合物を結合させ、それを足がかりに合成を進める手法である。1963年に Merrifield がテトラペプチドの固相合成を報告して以来²²⁾、ペプチドや核酸等のオリゴマー性分子の効果的な合成手段として発展し、広く利用されている。以下にモノクロロメチル化された架橋ポリスチレン樹脂 (レジン) を用いたペプチド固相合成の実験手順を示す (Figure 2-1)。

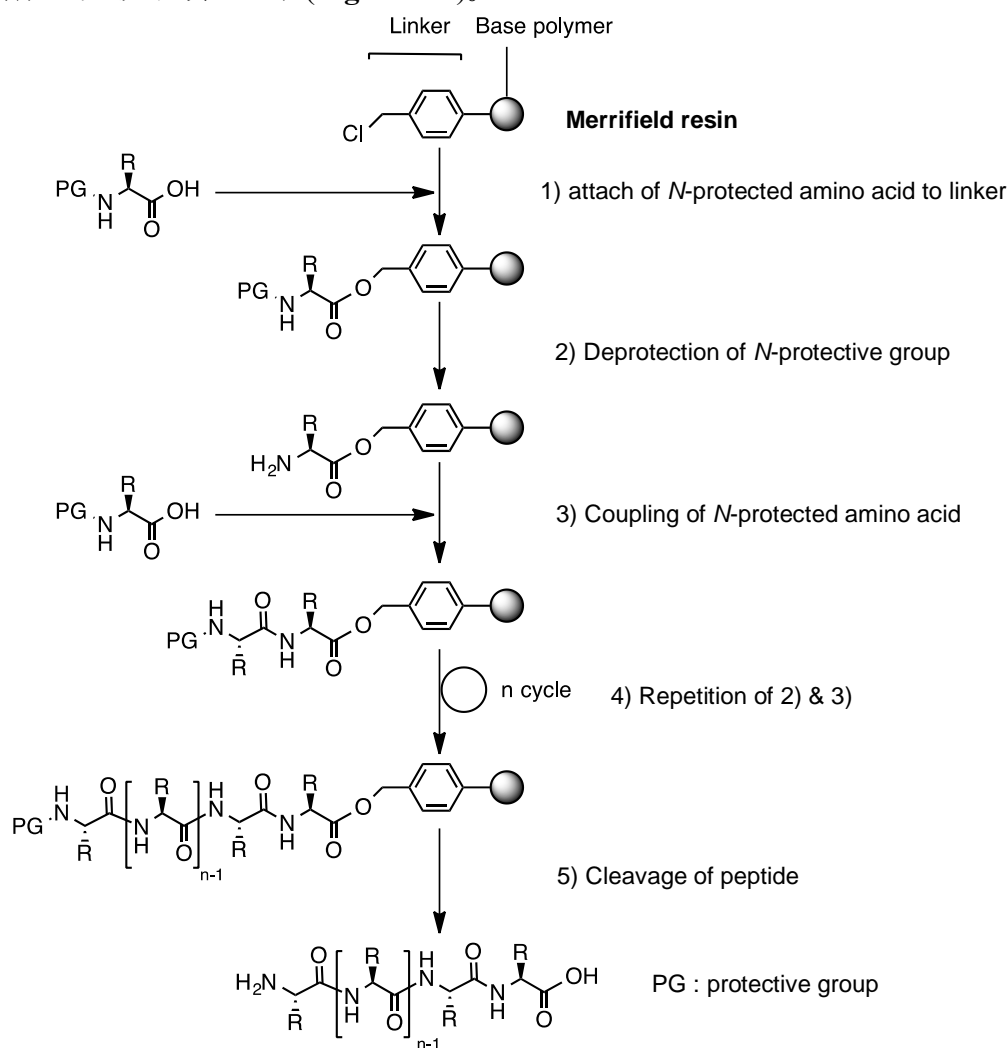


Figure 2-1. ペプチド固相合成の実験手順

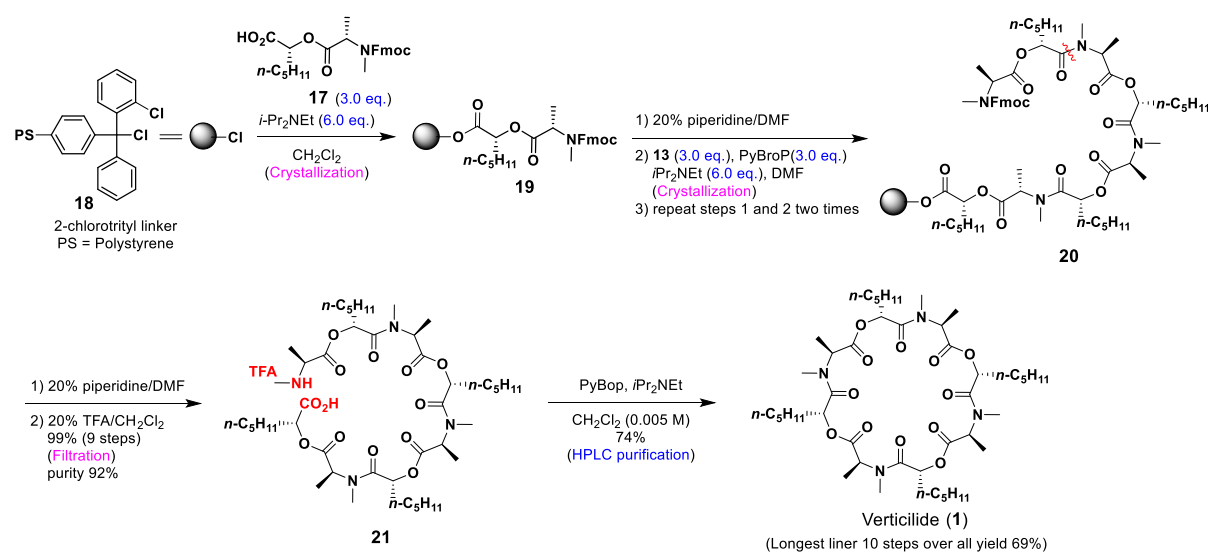
- 1) *N*-保護アミノ酸のカルボン酸を固相に結合させる。
- 2) *N*末の保護基を除去する。
- 3) *N*-保護アミノ酸を縮合する。
- 4) 2)、3) を目的物に合わせて繰り返しペプチド鎖を伸長させる。
- 5) 最後にペプチドと樹脂の結合を切断する。

以上の工程で、目的のペプチドを得るという手法である。

固相合成法の利点として、次の点が挙げられる。

- 目的物は固相上に担持されているため、濾過、洗浄のみで試薬を除去できる。
- 混合、濾過、洗浄という単純作業のため、自動化しやすい。
- 液相合成では各ペプチド合成中間体の物性に応じて反応条件を最適化する必要がある。一方固相合成では全て固相担体上で反応が進行するため、合成中間体のペプチドの性質に関わらず、ほぼ同一条件で反応させることができる。

1 はデプシペプチド性化合物であることに着目し、前任者によって固相全合成法の確立が行われた^{23),24)}(Scheme 2-1-1)。Scheme 1-1 に示した合成ルートに従いエステルユニット **17** を合成した後、2-クロロトリチルクロリドレジン **18** を固相担体として用い Fmoc 法に準じて Fmoc 基の脱保護、エステルユニットの伸長を繰り返す。最後に固相担体からの切り出しを行い、高希釈条件下、マクロラクタム化を行うことで高収率かつ迅速な **1** の全合成が達成されている。



Scheme 2-1-1. Verticilide の固相合成経路

このように、固相合成法は液相合成法と比較して工程数を削減し、簡便に目的物を合成できる。

一方で、以下に示す従来の液相合成ではみられなかった弊害が生じる。

- 固相表面で反応を行うため反応効率が悪く、試薬を過剰に使用する。
- 反応効率が悪いため、反応が完結するまで時間がかかる。
- 試薬コストが高いため、大量合成への適応は難しい。
- 濾過で試薬を除去できる反面、固相担体に担持させた化合物は全て残存する。そのため、目的物とともに一部の結合が切断された不純物も混在している。そのことから、反応工程を経るに従い、不純物が徐々に蓄積されていく。最後に担体から切り出された基質には不純物が多く含まれ、場合によっては HPLC で精製する必要がある。
- 合成中間体の単離、構造確認ができない。

2-2-1. フルオラス化学について

フルオラス化学とは含フッ素化合物を利用した化学であり、1997年にピッツバーグ大学の Curran 教授らによって開発された手法である²⁵⁾。含フッ素化合物は一般に水や大部分の有機溶媒と親和性が低い、含フッ素化合物同士は親和性が高いという特徴を有しており、この特性を利用することで「含フッ素化合物」と「フッ素を含まない化合物」の分離が容易に行える。Curran らの報告がブレークスルーとなり、フルオラストグとフルオラスシリカゲルを用いるフルオラス固相抽出 (Fluorous Solid Phase Extraction、FSPE) という、「フルオラス分子」と「非フルオラス分子」を効率良く分離できる方法が開発された。FSPE では、パーフルオロアルキル基をゼオライト構造中に有するフルオラスシリカゲルをフルオラス化合物の分離精製に利用する (Figure 2-2-1)。一般的に用いられているフルオラスシリカゲルはフルオラス化合物を選択的に保持する。以下に FSPE の概略を示す (Figure 2-2-2)。

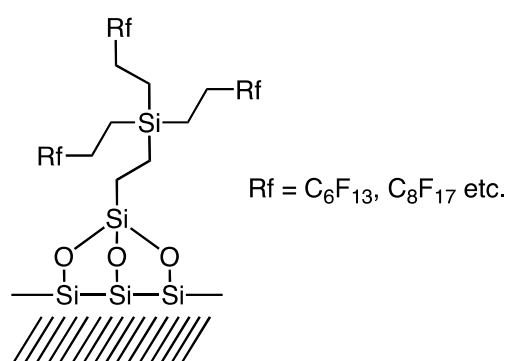


Figure 2-2-1. フルオラスシリカゲルの構造

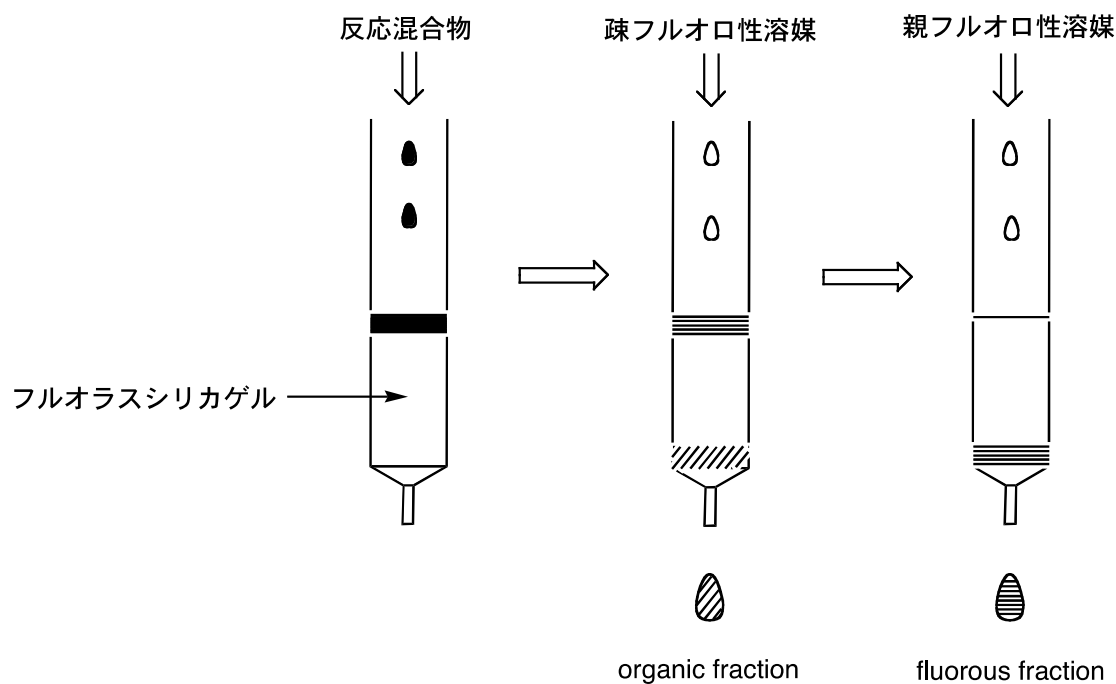


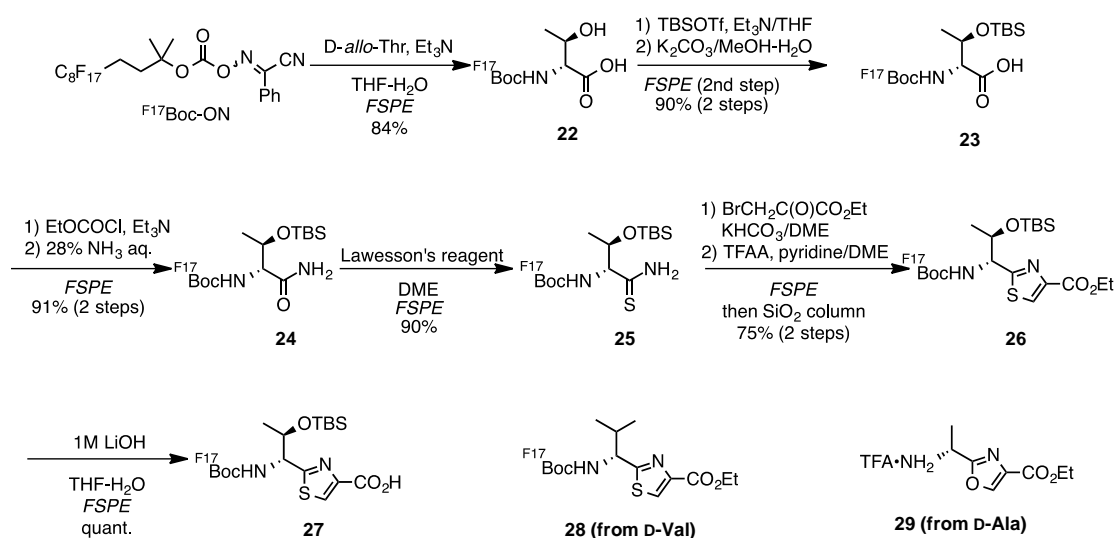
Figure 2-2-2. FSPE の実験操作

まず、基質にフルオラスタグを結合させたフルオラス化合物（生成物）と有機化合物（試薬等）の混合物をフルオラスシリカゲル担体のカラムクロマトグラフィー上にのせる。次に、疎フルオロ性の溶媒を流すと、フッ素を含まない有機化合物はすぐにかラムから流れ出すが、フルオラス化合物はカラムに吸着したまま移動しない。有機化合物の流出後、親フルオロ性の溶媒を流すことでフルオラス化合物が流出し、結果として有機化合物とフルオラス化合物を容易に分離することが可能である。

フルオラスケミストリーでは精製操作の手間を大幅に省くことができることが最大の利点であるが、さらに幅広い反応系において適用でき、ペプチド合成を含めたほとんどの従来の液相反応に応用可能である。また反応のモニターや大量合成も容易に行える。

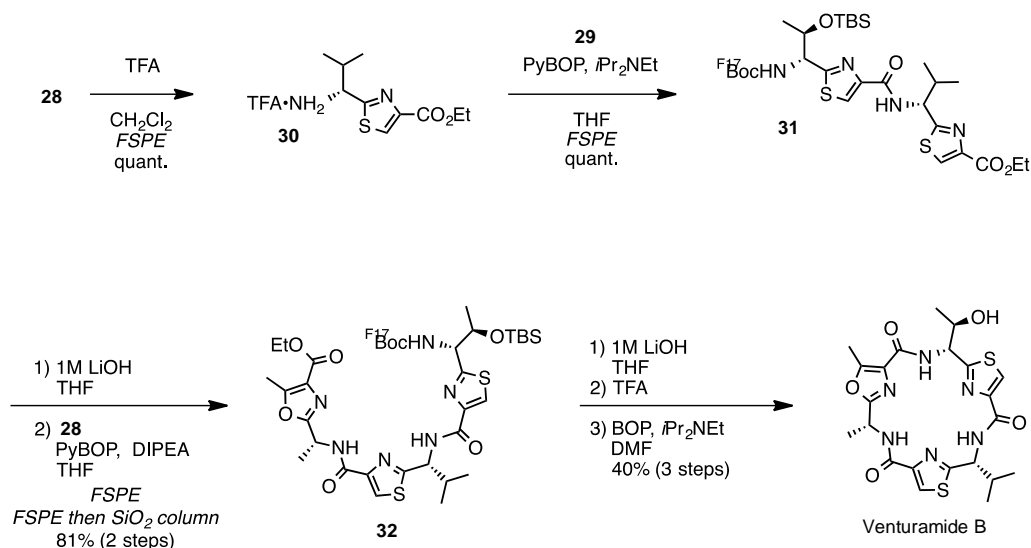
フルオラストグを用いた天然物合成も既に報告されている。マクロラクタム骨格を有する化合物である **Venturamide B** は高い選択性でクロロキン耐性株に対して有効なことから、抗マラリア薬のリード化合物として期待されている。**Venturamide B** は、ヒドロキシ基の誘導体化によってプローブ分子へ変換すれば、生物活性機能発現の機構を解明するツールとなりうる。新潟大学の中村らは、フルオラス保護基を用いたフルオラス合成法を利用して、フルオラス固相抽出 (FSPE) によって合成中間体を容易に単離し、迅速に **Venturamide B** を合成している⁸⁾。

実際の合成スキームを以下に示す (**Scheme 2-2-1, 2-2-2**)。D-アロスレオニンの α -アミノ基を $F^{17}\text{Boc}(\text{C}_8\text{F}_{17}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})-)$ で保護し、 $F^{17}\text{Boc}$ -D-*allo*-Thr 体 **22** とした。さらにチオアミド化を経てチアゾールを有するビルディングブロック **27** を合成した。また、同様の合成手法により、異なる出発物質化合物 **28** 及び **29** も合成した。



Scheme 2-2-1. **28-29** の合成

合成したビルディングブロックを Boc 法により縮合させ、最後フルオラス保護基を除去しマクロラクタム化させることで目的とする **Venturamide B** を合成している (**Scheme 2-2-2**)。フルオラス保護基を用いることにより多くの段階でフルオラス固相抽出により容易に合成中間体を得ることができ、**Venturamide B** を簡便かつ迅速に合成した。



Scheme 2-2-2. Venturamide B の全合成

以上のように、新たな有機合成の手法として近年注目されつつあるフルオラス化学であるが、欠点として専用のフルオラスシリカゲルを必要とすることが挙げられ、これは一般に高価である。

以上の固相合成、フルオラス化学における問題点を解決するため、著者は新たな方法として疎水性タグを用いた *Verticilide* の合成に着手した。その詳細は以下に述べる。

2-3-1. 疎水性タグ HO-TAGa

疎水性タグ HO-TAGa (**33**)とは、長鎖脂肪族アルキル基を有するベンジルアルコール系化合物である²⁶⁾(**Figure 2-3-1**)。疎水性タグは CH_2Cl_2 などの非極性溶媒に対して溶解するが、 MeOH のような極性溶媒中では結晶化する性質を有する。またこのタグに対して DCC (*N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide)などの縮合剤を用いて担持させた化合物も同様の性質が付与される。担体であるタグは TFA などの強酸性条件下で簡単に除去できる。

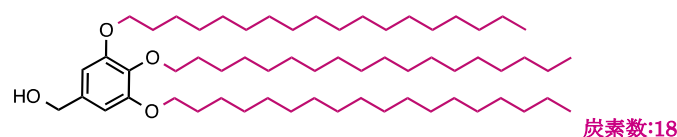


Figure 2-3-1. 疎水性タグ HO-TAGa の構造

HO-TAGa (**33**)は 2001 年に Tamiaki らによって開発された、芳香環の 3、4、5 位に octadecyloxy 基を有するベンジルアルコール骨格を有する化合物である。ベンジルアルコール骨格を有するタグは他に下記の **34**、**35** などが知られており (**Figure 2-3-2**)、特に **33** はメタ位 2 つにアルコキシ基が置換しているため、他の 2 つと比べ強酸性条件下でも耐久性を示す²⁷⁾。

また味の素社より、フルオレン骨格を有する **36** のような疎水性タグが開発されている²⁸⁾。ベンジルアルコール系のタグでは、分子内および分子間のアミノ基から求核付加が副反応として起こりタグの脱保護が起こる場合があるが、嵩高いフルオレン骨格に変換することで求核攻撃を防ぎ高収率で目的物を合成している。また N 末端に結合できる **37** のようなタグも開発されている²⁹⁾。

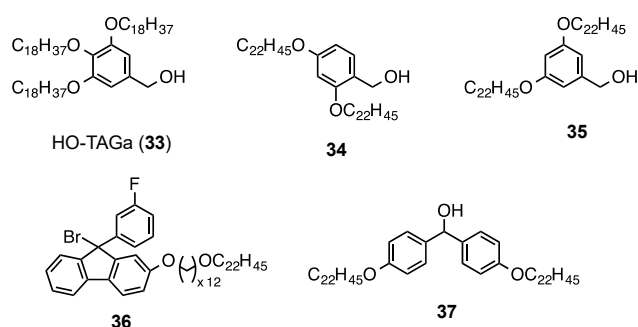


Figure 2-3-2. 疎水性タグの種類

タグに担持させた化合物は精製操作において、結晶化によりアルコール系溶媒に可溶な他の試薬等と容易に分離できる。基本的な操作法の一例を以下に示す(Figure 2-3-3)。

- 1) タグに担持させた化合物を CH_2Cl_2 などの非極性溶媒中に溶解し、液相系で反応を行う。反応系は、TLC によるモニタリングが可能である。
- 2) 反応完結後、反応溶液に対して過剰量の MeOH 等の極性溶媒を加え、タグに担持させた化合物を結晶化させる。
- 3) 濾過し、MeOH 等で洗浄することで、試薬を除去し目的物を単離できる。また、必要であればシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによる精製も可能である。
- 4) NMR や MS 等による構造解析を行い、化学構造を決定できる。

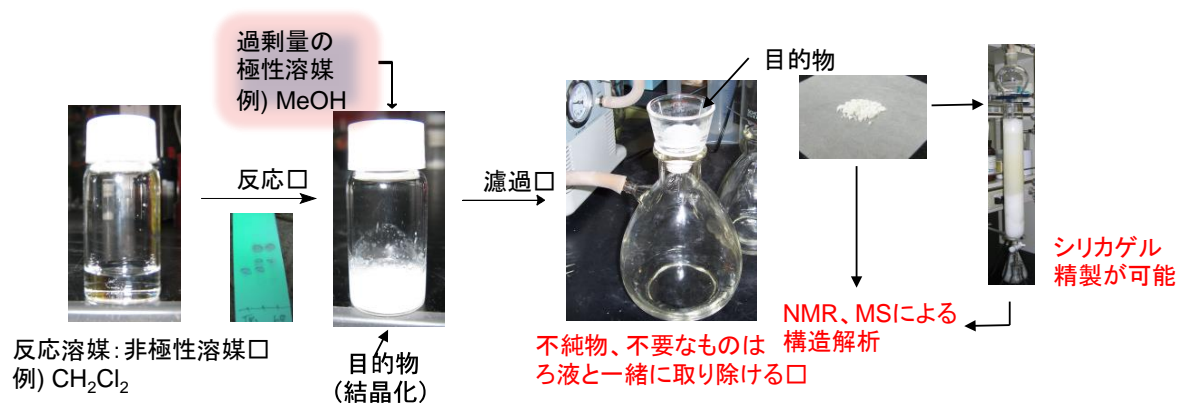


Figure 2-3-3. 疎水性タグの操作手順

以上の操作により分液、カラム精製を行うことなく容易に目的物のみを単離できる。疎水性タグの利点として次の点が挙げられる。

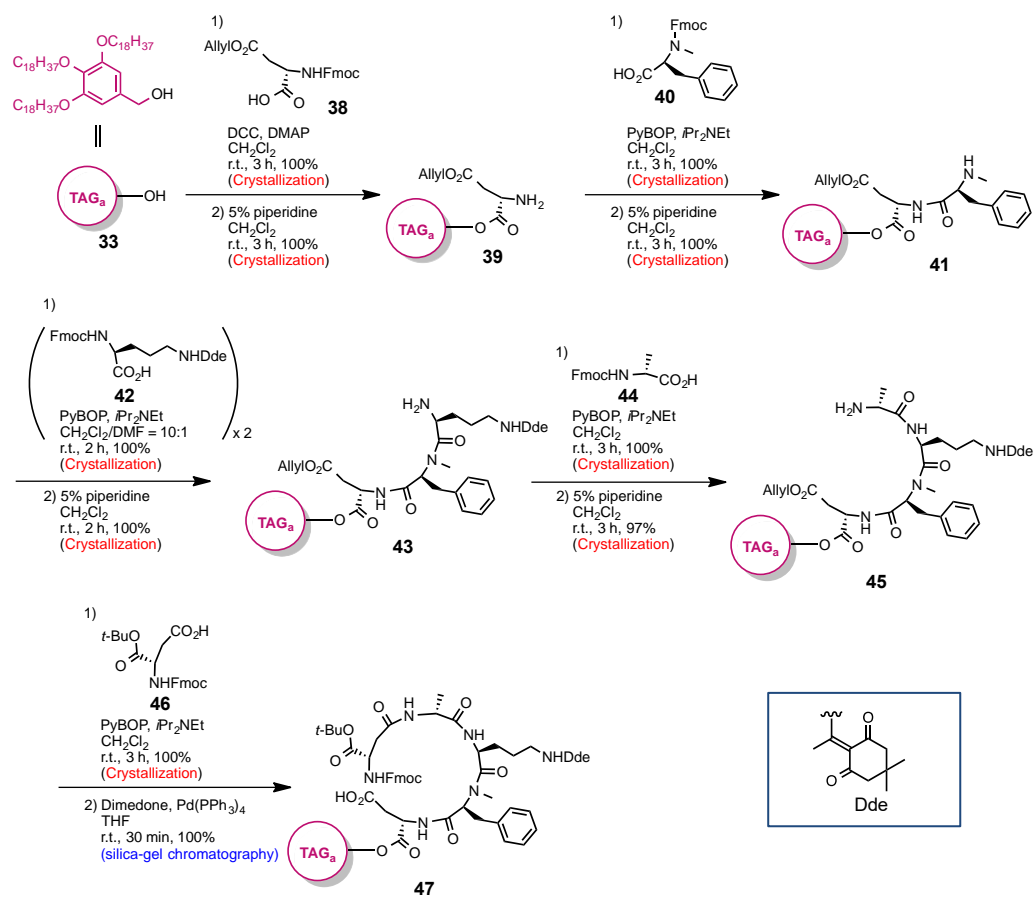
- ・カルボン酸の保護基として利用可能であるため、ペプチド縮合反応に適している。
- ・液相で反応が進行するため、試薬を化学量論量用いて反応を完結することが可能になる。
- ・極性の高い基質であっても、脂溶性物質として扱うことができる。
- ・基質の分子量を大きくするため、少量での取り扱いが容易になる。
- ・中間体の単離が可能である。
- ・大量合成が可能である。
- ・結晶化のみで迅速かつ簡便に精製操作が行えるが、必要に応じてカラム精製も可能である。
- ・疎水性タグ自体を安価な値段で、短工程で大量に合成可能である。

このように疎水性タグを用いる合成法は、操作の簡便性と試薬量の削減という従来の液相、固相合成法の利点を両立させた効率的な合成法となっている。

当研究室において、固相および HO-TAGa を用いた天然ペプチド化合物 Argifin の全合成が達成されている³⁰⁾。Argifin はキチナーゼ阻害活性を有する環状ペプチド化合物であり、高い極性を示し従来の液相ペプチド合成の適用が困難であることから、固相合成による全合成のみが達成されており、その際の化合物の単離には HPLC を用いていた。また、疎水性タグ HO-TAGa を固相レジンの代わりに用いたところ、タグの持つ高い脂溶性により液相での合成が可能となり、HPLC 精製を経ず効率的に合成がなされている。

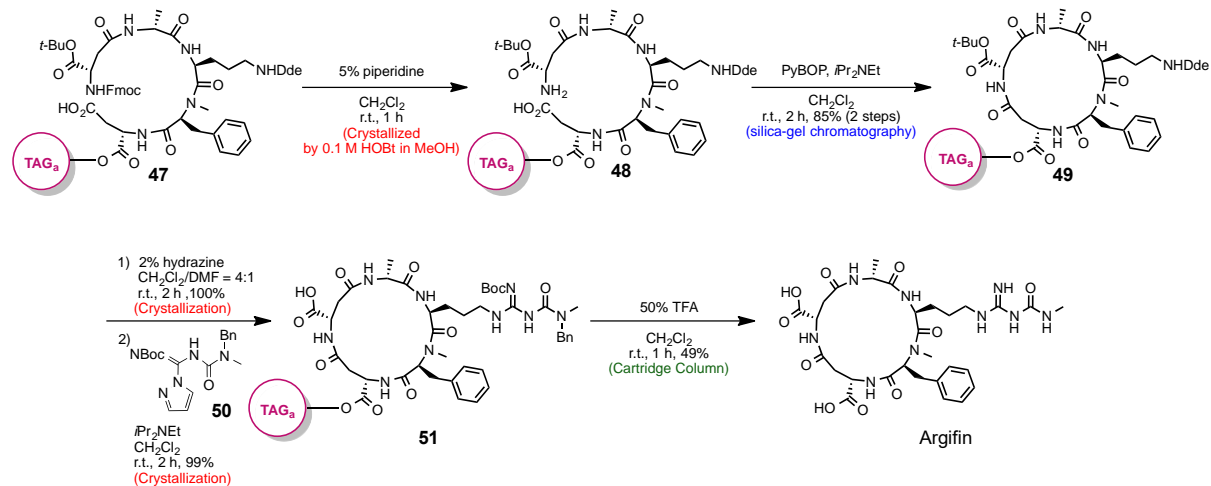
実際の合成スキームを以下に示す(Scheme 2-3-4, 2-3-5)。タグに担持させた以後の反応は基本的に、反応完結後に MeOH を過剰量加えて目的物を結晶化させ、濾過して MeOH で洗浄することで試薬を除去している。

まずアスパラギン酸ユニット 38 内のカルボン酸を HO-TAGa と結合させたのち、Fmoc 法を用いてユニット間を順次縮合した。縮合剤等の試薬は全て MeOH に溶解するものを用いている。また、Fmoc 基の除去は 5% piperidine / CH₂Cl₂ の塩基性条件下で行っている。



Scheme 2-3-4. テトラペプチド体 (47)の合成

そしてマクロラクタム化を行ったのち、固相合成では利用できなかったシリカゲル精製を用いて環化体 (49)を単離している。側鎖の *N*-メチルカルバモイルグアニジル基を構築した後、最後に 50% TFA (trifluoroacetic acid) / CH₂Cl₂ 溶液中でタグを除去することで Argifin の全合成を達成している(Scheme 2-2-5)。



Scheme 2-3-5. Argifin の全合成

このように、疎水性タグはペプチド合成において高い実用性を示す。**Argifin** の全合成で確立された条件を適用することで、同様に **Verticilide** での疎水性タグを用いた全合成経路を確立できると考えた。

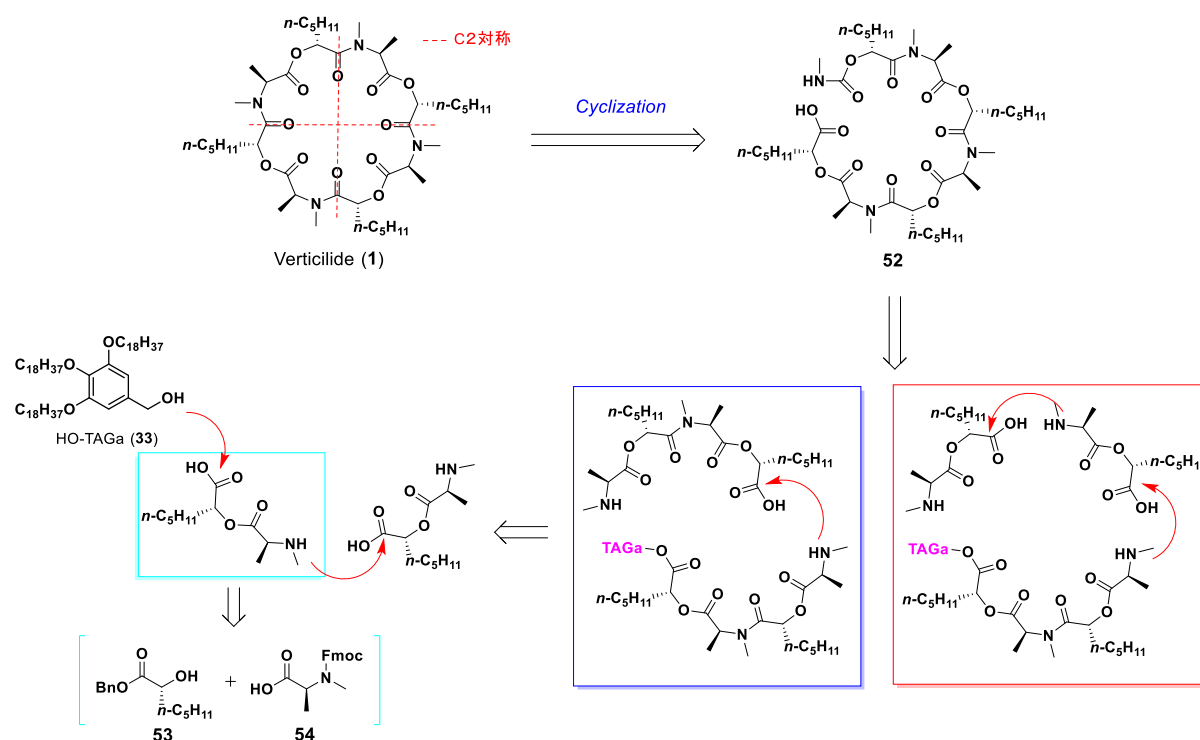
2-4. 疎水性タグ HO-TAGa を用いた Verticilide の全合成

2-4-1. 合成戦略

まずに下記に Verticilide の合成戦略について示す(Scheme 2-4-1)。Verticilide は Argifin と違い、環骨格の側鎖にタグを結合させるカルボン酸部位を持たない。そのため、環骨格を構築するカルボン酸部位に直接タグを結合させることとした。ヒドロキシ酸ユニット(**53**)とアラニンユニット(**54**)が縮合したエステルユニットを、縮合剤を用いてタグに担持させた後、エステルユニットを順次縮合していき、最後にタグ除去の後 **52** を環化することで得られると考えた。

今回は多様な誘導體合成に適応できる合成経路の確立を目的とする。そのためユニット間縮合の際、1 ユニットずつ縮合させていく直線的合成経路と、2 ユニット体を得た後に 2 ユニット体同士を縮合させる収束的合成経路の 2 つの経路で合成することとした。

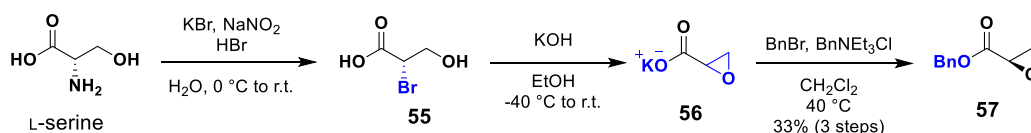
また、簡便な手順での合成が可能なタグの性質を活かすため、不純物の生成をできる限り抑え、シリカゲル精製を使用せずに環化前駆体までの合成中間体を晶析精製のみで単離する合成条件を確立することとした。



Scheme 2-4-1. 疎水性タグを用いた Verticilide (1) の合成戦略

2-4-2. ヒドロキシ酸ユニットの合成条件の改善検討

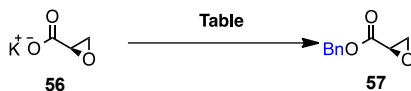
まず前任者の確立した合成経路をもとに、ヒドロキシ酸ユニットである(*R*)-2-hydroxyheptanoic acid の合成を行うこととした^{31, 32}。出発原料の L-serine のアミノ基を、ジアゾ化を経てブロモに変換し、塩基性条件で処理することで potassium glycidate (**56**)を得る。さらに BnNEt₃Cl 存在下でカルボキシ基を Bn 基で保護し、benzyl glycidate (**57**)を合成している(Scheme 2-4-2)。



Scheme 2-4-2. benzyl (*R*)-2-hydroxyheptanoate (**57**)の合成

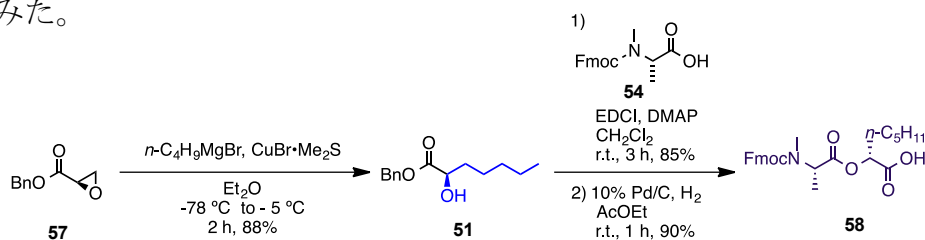
56 の Bn 化において、前任者は相関移動触媒として BnNEt₃Cl を用いている。著者は代わりに 18-crown-6 を用いることで³²、触媒量を大幅に削減し 3 steps76%の高収率に改善できた(Table 2-4-1)。

Table 2-4-1. Bn 化の検討



Entry	試薬及び触媒	溶媒	温度	時間	収率 (3 steps)
1	BnBr (1.1 eq.)	CH ₂ Cl ₂	40 °C	1.5 h	58%
	Bn(C ₂ H ₅) ₃ N ⁺ Cl ⁻ (1.1 eq.)				
2	BnBr (1.2 eq.)	CH ₃ CN	40 °C	6 h	76%
	18-crown-6-ether (0.1 eq.)				

その後、前任者の合成ルートに従い、Gilman 試薬を作用させエポキシドの開環を伴い脂肪鎖側鎖を導入することでヒドロキシ酸ユニット(**53**)を合成した。さらにアラニンユニット(**54**)と縮合させることでエステルユニット(**58**)を合成した(Scheme 2-4-3)。疎水性タグに担持させるユニットを合成できたので、実際にタグを用いた合成経路の確立を試みた。



Scheme 2-4-3. エステルユニット (**58**)の合成

2-4-3. 直線的経路による Verticilide (1)の全合成

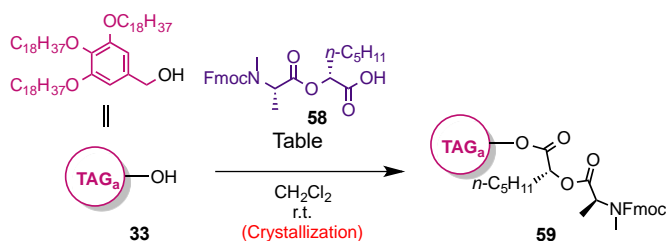
以後の反応は全て CH_2Cl_2 中で基質を溶解させて液相で反応を行い、反応完結後は過剰量（溶媒量に対して約 5 倍）の MeOH を加えてタグと結合した化合物を晶析させ、濾過することで試薬を除去することとした。

まずエステルユニット(58)のタグへの担持検討を行った。反応系中に加える 58 の量を抑えるべく、反応完結に必要な 58 の最低限の当量を検討した。

Argifin 全合成で確立された条件を参照し³¹⁾、別途合成した HO-TAGa (33)に対して精製した 58 を 1.3 当量用いて DCC、DMAP の条件で縮合を行ったところ、目的とする 1 ユニット体 (59)を収率 100%で得た(Table 2-4-2)。次に 58 を 1.2 当量に減らし反応させたところ、反応が完結せずわずかに未反応の 33 が残存した。そこで、反応を完結させるため、試薬等の追加を行った。

また、本反応は厳密な脱水条件下で行うことで反応性が向上する。そこで 33 を減圧下で 13 時間加熱乾燥させ、わずかな水分を除去することで、反応性が向上し 58 の当量を減らすことができるか検討した。しかし、反応性は向上せず最終的に 58 を計 1.3 当量及びその他試薬を加えることで反応は完結した。よって、以後 HO-TAGa へ担持させるユニットの基本的な使用量を 1.3 当量で固定することとした。

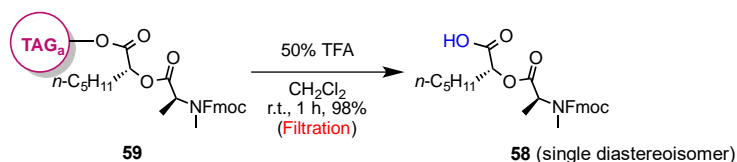
Table 2-4-2. 1 ユニット体 (57)の合成検討



Entry	58	タグの加熱乾燥	試薬及び触媒	時間	収率
1	1.3 eq.	/	DCC (1.5 eq.) DMAP (0.05 eq.)	1 h	100%
2	1.2 → 1.3 eq.	/	DCC (1.5 → 3.1 eq.) DMAP (0.05 → 0.4 eq.)	3 h	100%
3	1.1 → 1.3 eq.	13 h	DCC (1.5 → 3.0 eq.) DMAP (0.05 eq.)	12 h	100%

得られた 1 ユニット体が縮合時に 2 位の炭素がエピメリ化している可能性があったため、一度 1 ユニット体のタグを酸性条件で切り出し $^1\text{H-NMR}$ でエピマーの有無

を確認した(Scheme 2-4-4)。その結果単一ジアステロオマーのみが観測され、エピメリ化は系中でほぼ生じないことが確認できた。そのためこのまま合成を次に進めることとした。

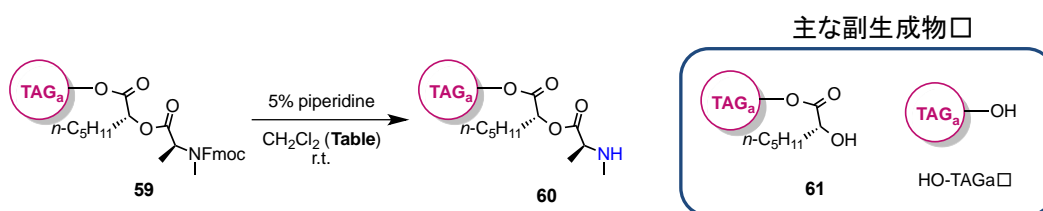


Scheme 2-4-4. 57 のエピメリ化の有無の確認

次に1ユニット体(59)に対し5% piperidine / CH₂Cl₂ 溶液中で Fmoc 基の除去を行った(Table 2-4-3)。まず、基質に対する溶液量を1工程前の反応と同じ0.05 M 中で反応を行った。反応開始から3時間後、TLC のスポットで副生成物が生成しているのが確認された。時間の経過につれて副生成物の割合は増加し、反応完結後得られた結晶において副生成物は全体の約2割の比率で含まれていた。主な副生成物をシリカゲル精製で単離したところ、ユニット内のエステル結合が開裂した化合物(61)やユニットが除去された HO-TAGa が得られた。

副生成物は反応時間が長くなるほど多く生成してくるので、反応時間を短縮することで副生成物の生成を抑えることとした。そこで、基質に対して0.01 M の5% piperidine / CH₂Cl₂ 溶液中で反応させ、系中の塩基の相対量を5倍に増加させ反応時間の短縮を試みた。実際に検討したところ3時間で反応が完結し、副反応を抑え純度99%で目的のアミン(60)が得られた。

Table 2-4-3. Fmoc 基除去における溶媒濃度検討

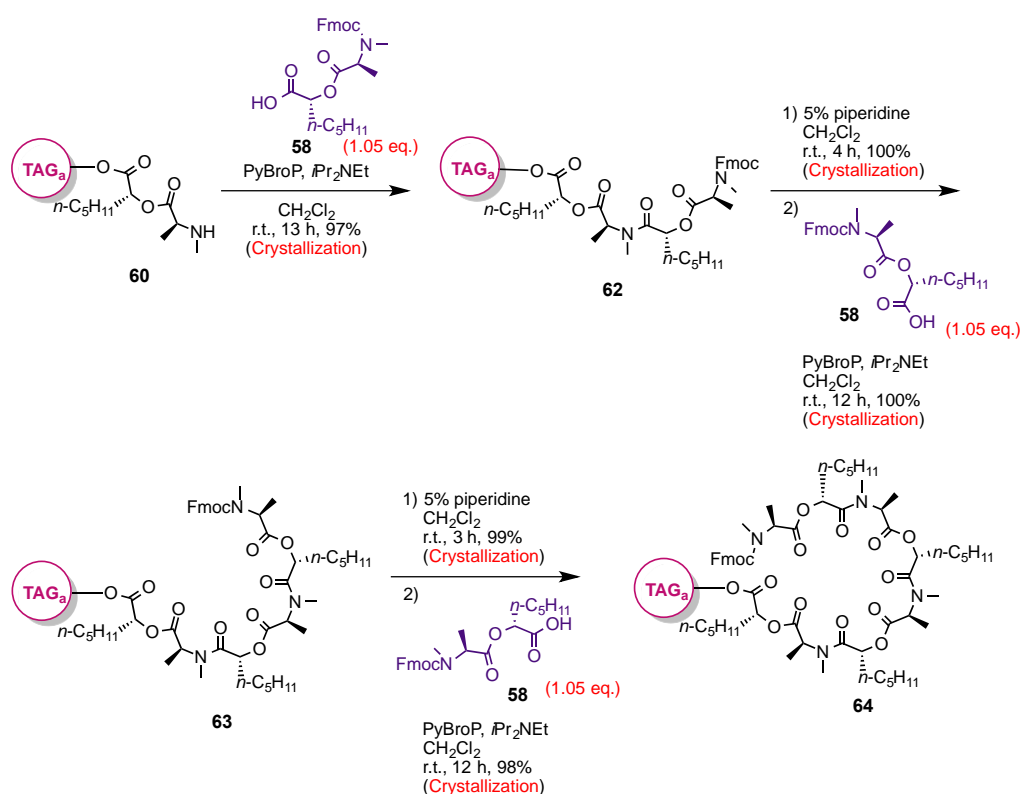


Entry	基質濃度	時間	収率	純度
1	0.05 M	7 h	100%	82%
2	0.01 M	3 h	99%	99%

得られた **60** に対してもう一分子のエステルユニット(**58**)との縮合を行った(Scheme 2-4-5)。Verticilide の固相合成経路の条件を参考に、縮合剤 PyBroP と *i*Pr₂NEt を用いることで、2つのユニットがアミド結合を介し連結した2ユニット体(**62**)を合成した。

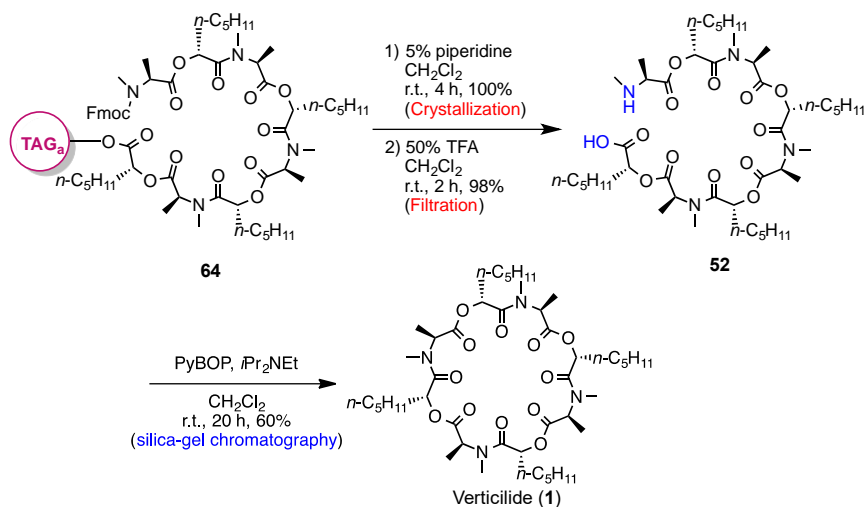
さらに **62** の Fmoc 基を piperidine / CH₂Cl₂ 溶液中で除去しアミンを合成した。今回は基質に対し 0.05 M 溶液中で反応を行ったが、1 ユニット体 (**59**)の時と比べて副生成物はほとんど生じなかった。理由として、1 ユニット体に比べ2 ユニット体は伸長したユニットが立体障害となることで、piperidine によるエステル部位への求核付加が起こりづらいと考察している。以後、Fmoc 基の除去に関しても基本的に 0.05 M 溶液を用いることとした。

その後同様の反応工程でエステルユニット(**58**)をもう1分子縮合させ3ユニット体(**63**)を、さらにもう1分子縮合させて4ユニット(**64**)を合成した。



Scheme 2-4-5. 直線的合成経路による4ユニット体 (**64**)の合成

その後、**64** の Fmoc 基を同様の塩基性条件で除去し、さらに 50% TFA / CH₂Cl₂ 溶液中でタグの除去を行い、環化前駆体(**52**)を合成した。最後に 0.005 M の高希釈条件下で PyBOP、*i*Pr₂NEt を用いて分子内環化を行い、シリカゲル精製で単離することで目的とする Verticilide (**1**)を収率 60%で得た(Scheme 2-4-6)。合成した **1** は報告されている天然物の ¹H-NMR とよい一致を示した¹⁷⁾(Figure 2-4-1)。



Scheme 2-4-6. 直線的合成経路による Verticilide (1)の全合成

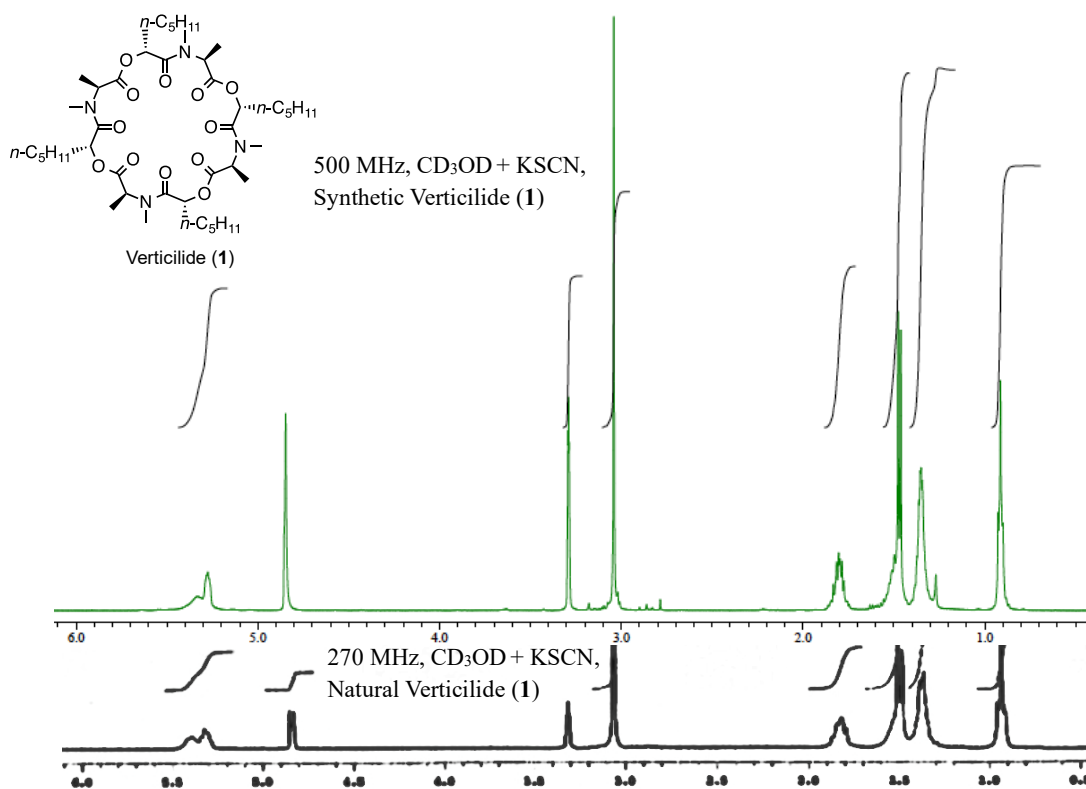
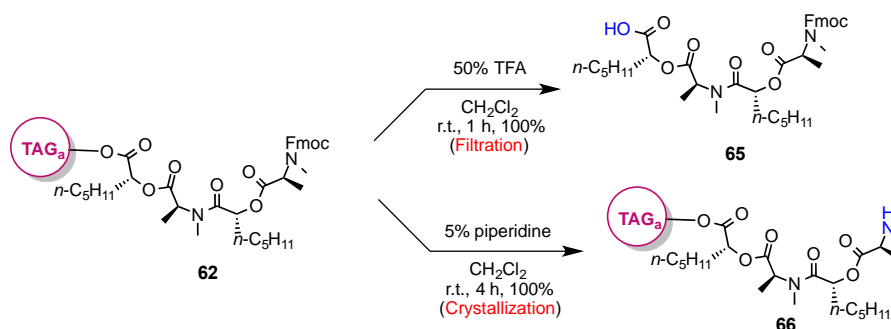


Figure 2-4-1. 天然物と合成品 Verticilide の ¹H-NMR チャートの比較

全 10 工程のうち、タグへの担持から環化前駆体の合成までの 9 工程を晶析精製による濾過のみで合成中間体を得て、最後に一回のシリカゲル精製で最終生成物を単離した。総収率 53%で目的とする Verticilide (1)を全合成し、疎水性タグを用いた直線的合成経路を確立した³²⁾。

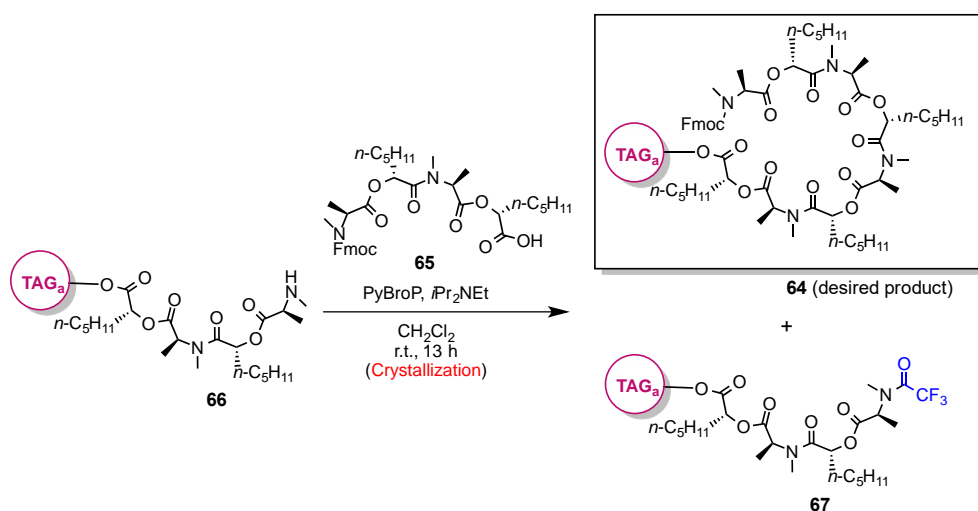
2-5-1. 収束的経路による Verticilide (1)の全合成

1ユニットずつ伸ばさせていく直線的合成経路が確立できたので、次に2ユニット体同士を縮合させる収束的経路からの Verticilide の合成を試みた。先ほどの合成ルートに従い、合成中間体である2ユニット体(62)を得た。62を2つに分け、一方で50% TFA / CH₂Cl₂ 中でタグの除去を、もう一方で5% piperidine / CH₂Cl₂ 中で Fmoc 基の除去を行い、それぞれカルボン酸 (65)とアミン (66)を得た(Scheme 2-5-1)。



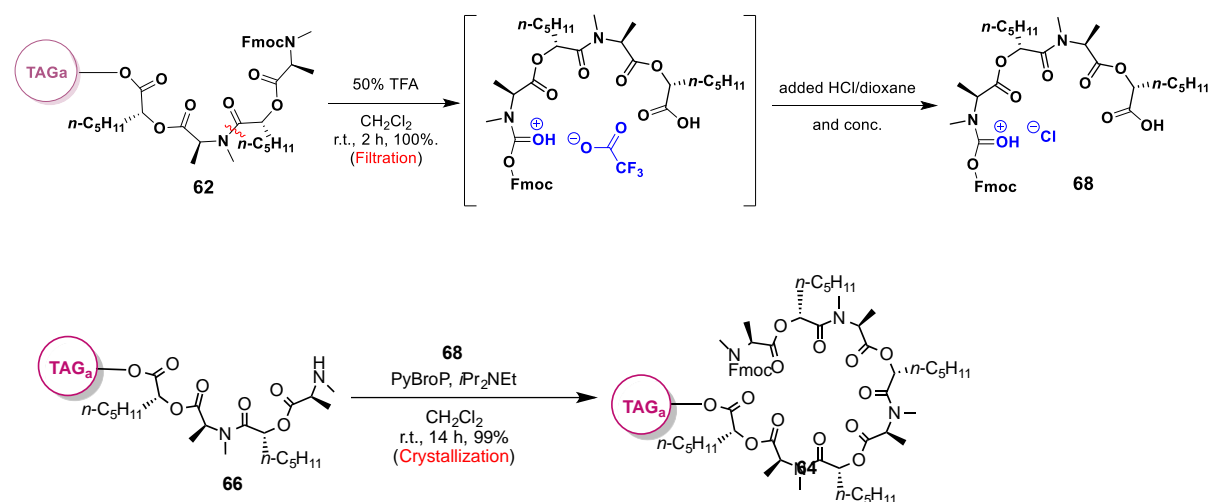
Scheme 2-5-1. 2ユニットのカルボン酸(65)、アミン(66)の合成

さらに得られた両2ユニット体同士を PyBroP、*i*Pr₂NEt を用いて縮合を試みた(Scheme 2-5-2)。しかし、予想に反して目的物である4ユニット体 (64)とともに、64がトリフルオロアセチル化した副生成物 (67)が収率 51%の収率で得られてきた。副生成物 67は、65の合成の際に用いた TFA が由来で生じていると考えた。得られた65に対して十分にトルエン共沸を行うことで TFA の除去を試みたが、それにもかかわらず TFA を完全に除去しきれず副生成物が収率 25%で生じた。そこで著者は、TFA はカルボン酸 (65)との塩になっているのではないかと考え、塩になっている63に対して TFA より強い酸を加えることで、基質から TFA を遊離させ除去できると考えた。



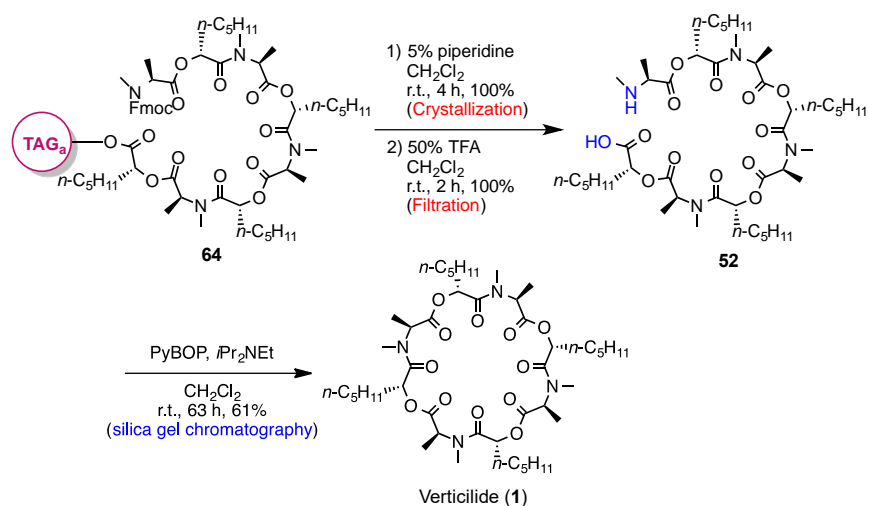
Scheme 2-5-2. 収束的合成経路による4ユニット体 (64)の合成検討

そのため、タグの除去後に **62** をトルエンで共沸させることで、過剰量の TFA を除去した後、基質に対して HCl/dioxane 溶液を加え、再度トルエン共沸することで、塩交換を行い塩酸塩に変換されたカルボン酸(**68**)を得た。それを用いてアミン(**66**)との縮合を行った。その結果、先ほどの副生成物(**67**)が全く生成せず、目的とする 4 ユニット体(**64**)を合成した。(Scheme 2-5-3)。



Scheme 2-5-3. 塩酸塩のカルボン酸 (**68**)を用いた 4 ユニット体 (**64**)の合成

その後、直線的経路と同様に、**64** の Fmoc 基とタグを除去し、最後に環化を行うことで、収率 61%で目的とする Verticilide (**1**)を合成した(Scheme 2-5-4)。



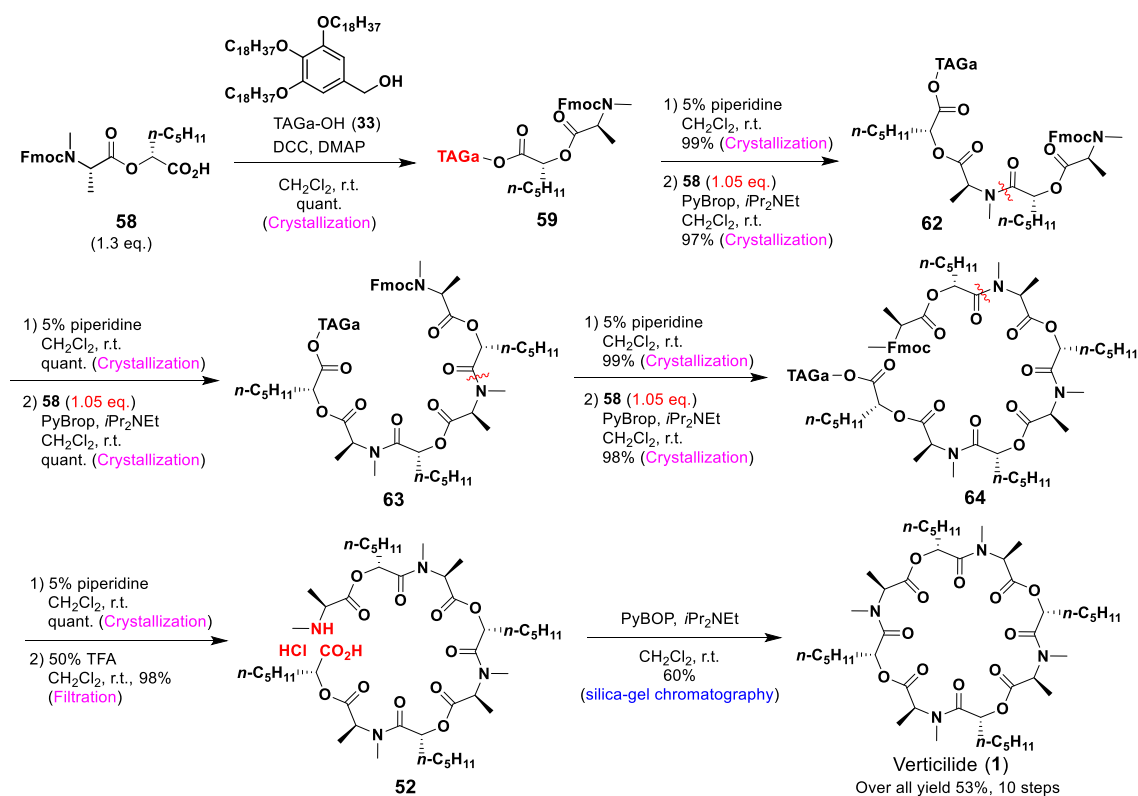
Scheme 2-5-4. 収束的合成経路による Verticilide (**1**)の全合成

全 9 工程のうち、タグへの担持から環化前駆体の合成までの 8 工程で生じた合成中間体は晶析精製による濾過のみで、最終生成物は最後の工程で一回のシリカゲル精製で単離した。総収率 60%で目的とする Verticilide (**1**)を全合成しこれにより、疎水性タグを用いた収束的合成経路を確立した³²⁾。

3. 総括

以上述べてきたように本研究において著者は、以下のような成果を得た。

著者は、効率的な Verticilide (1) の全合成経路の確立を目指し、疎水性タグ (HOTAGa) に着目した。多様な誘導体に適応できる合成経路として、1 ユニットずつ縮合させていく直線的合成経路と Verticilide は C₂ 対称の構造を有する事から 2 ユニット体を得た後に 2 ユニット体同士を縮合させる収束的合成経路の 2 つの経路を立案した。まず、直線的な合成経路として、鍵中間体 (58) に対し、疎水性タグ (HOTAGa) を縮合させ 59 を合成した。その後、Fmoc 基の脱保護を行った後、58 との縮合を行うことで、2 ユニット体 (62) を得た。続いて、順次脱保護と縮合を繰り返し、ユニットの伸長を行うことで 4 ユニット体 (64) を合成した。続いて、Fmoc 基の除去とタグの除去を行った後、確立されたマクロラクタム化の条件に付す事で、Verticilide (1) を 10 工程、総収率 53% で全合成を達成した。加えて、これまでの合成法と比べ、用いる試薬量を減らしかつ、全工程を通して、シリカゲル精製による精製は最終工程の 1 回のみで、直線的合成ルートによる効率的な合成経路を確立した。

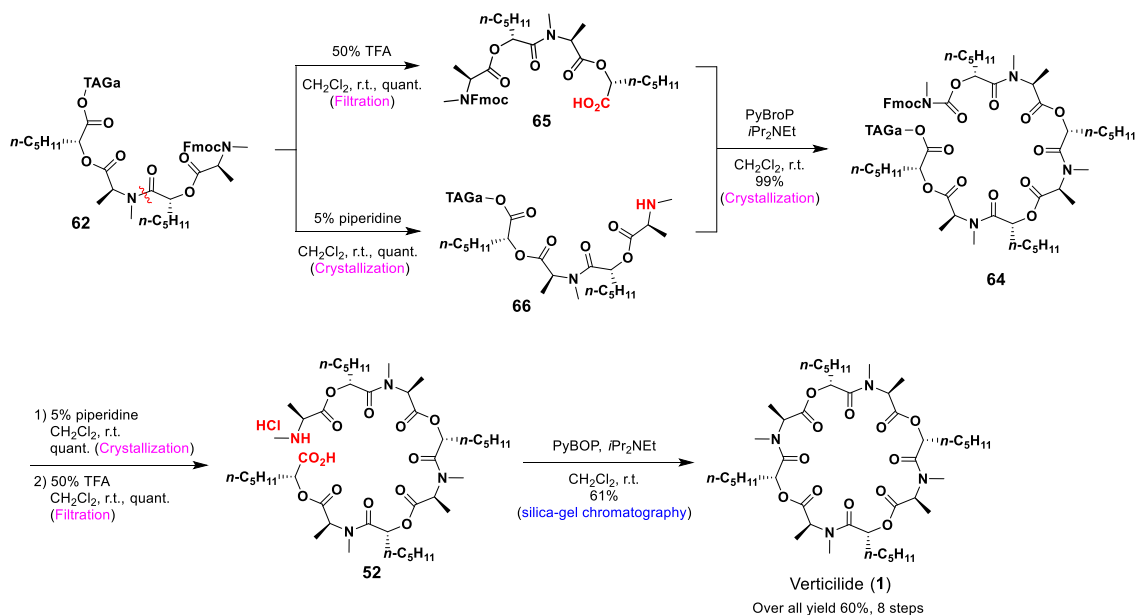


疎水性タグを用いた直線的合成経路による Verticilide (1) の合成

また、Verticilide は C2 対称の構造を有する事から、合成した 2 ユニット体同士を縮合させることで、収束的な合成が出来ると考えた。

先に合成した 2 ユニット体 (62) を 2 つに分け末端保護基を除去し、65、66 とした。続いて、得られた 65、66 を縮合することで、4 ユニット体 (54) を得た。54 の Fmoc 基の除去を行い、50%TFA を用いたタグの除去を行うことで、環化前駆体 (52) とした。最後に、これまでと同様の手法を用いたマクロラクタム化により、全 8 工程、総収率 60% で目的とする 1 を合成し、収束的合成ルートによる合成経路を確立した。

加えて、直線的合成ルート比べ工程数の削減し、この際においても、直線的合成ルートと同様に全工程を通して、シリカゲル精製による精製は最終工程の 1 回のみで、収束的合成ルートによる効率的な合成経路を確立した。



疎水性タグを用いた収束的合成経路による Verticilide (1) の合成

また、今回確立した合成経路は、手順を簡便化して迅速に目的物を合成できることから、誘導体の合成を効率よく行える手法である。さらに疎水性タグは様々な物性の基質に適応できることから、多様な構造の誘導体を合成することも可能である。多くの誘導体を合成し、活性評価を行うことで更に高活性なリード化合物見出すことも、薬剤を最適化する上で非常に重要である。

このように疎水性タグを用いた効率性の高い合成法は、構造活性相関研究や工業的合成経路の改善において非常に有用な方法となりうる。今後、合成経路の更なる改善を行い、より効率性、簡便さが優れた経路を確立することで、創薬研究にとってさらに実用性の高いツールになることを期待する。

4. 実験の部

General method

3,4,5-Tris (octadecyloxy) benzyl alcohol (HO-TAGa) was prepared by the literature procedure (*Tetrahedron*, **2011**, 67, 6633-6643) from commercially available methyl gallate. Unless otherwise noted, reagents and solvents were purchased at highest commercial quality and used without further purification. Methanol and dry toluene, CH₂Cl₂ were purchased from Kanto Chemical Co., Inc.

All reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) using Merck silica gel 60 F254 pre-coated plates (0.25 mm). Flash column chromatography was carried out with Kanto Chemical silica gel (Kanto Chemical Co., Inc., Silica gel 60N, spherical neutral, 40-50 mm, Cat.-No. 37563-84). ¹H NMR spectra were recorded at 500 MHz and ¹³C NMR spectra were recorded at 125 MHz on JEOL ECA-500 (500 MHz). The chemical shifts are expressed in ppm downfield from internal solvent peaks CHCl₃ (7.26 ppm, ¹H NMR), CDCl₃ (77.0 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), ddd (double double doublet), t (triplet) q (quartet), m (multiplet). The all infrared spectra were measured on a Horiba FT-210 spectrometer. High and low-resolution mass spectra were measured on a JEOL JMS-700 MStation and JEOL JMS-T100LP. Melting points were measured on a YANACO MP-500P. Optical rotations were measured with a Jasco P-1010 polarimeter.

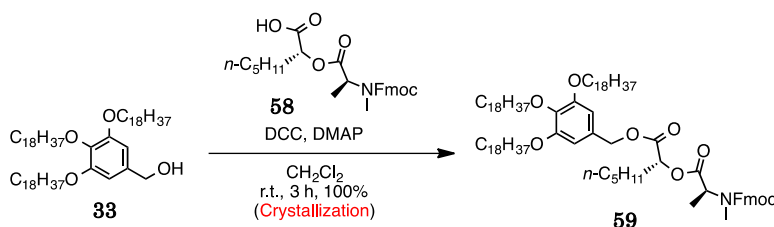
General method for Fmoc deprotection

Fmoc protected substrate was dissolved into 5% piperidine/ CH_2Cl_2 (generally 0.05 M for substrate) at room temperature and solution was stirred for 3 h. The reaction mixture was subsequently cooled to $-5\text{ }^\circ\text{C}$ and MeOH was added (five times excess of reaction solution). The resulting heterogeneous solution was stirred for further 30 min at $-5\text{ }^\circ\text{C}$, and the colorless precipitate was filtered and washed with additional MeOH to afford corresponding amine as a colorless powder.

General method for cleavage of TAGa function

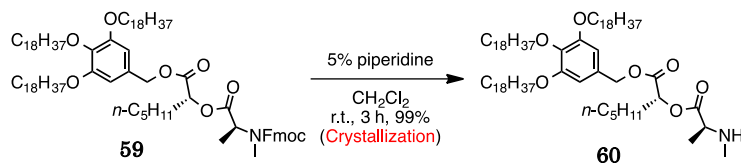
Tagged substrate with TAGa dissolved into 50% TFA/ CH_2Cl_2 (0.05 M for substrate) at room temperature and solution was stirred for generally 1 h. The reaction mixture was subsequently concentrated with toluene ($\times 3$) to remove TFA. To a flask was then added CH_2Cl_2 at $-5\text{ }^\circ\text{C}$, followed MeOH was added (five times excess of). The resulting heterogeneous solution was stirred for further 30 min at $-5\text{ }^\circ\text{C}$, and the colorless precipitate was filtered off and washed with additional MeOH. The combined filtrates were added 4 M HCl/Dioxane (0.05 M for product) and concentrated with toluene ($\times 3$) to afford corresponding carboxylic acid as a generally brown oil. The crude was used next reaction without further purification.

**[(*R*)-2-(9-Fluorenylmethyloxycarbonyl-*N*-methyl-L-Leucylester)]-heptanoate
3,4,5-Tris (octadecyloxy)benzyl Ester (**59**)
(*N*-Fmoc-*N*-MeAla-H.A.-O-TAGa)**



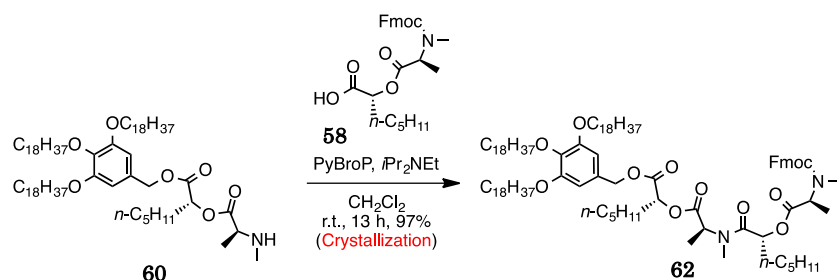
To a stirred solution of HO-TAGa (**33**) (650 mg, 0.711 mmol) in CH₂Cl₂ (14.2 mL) were added **58** in 0.1 M toluene solution (9.2 mL, 0.924 mmol), 4-dimethylaminopyridine (4.3 mg, 3.56 μ mol), and *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (220 mg, 1.07 mmol) at room temperature under N₂ atmosphere. After being stirred at 3 h, the reaction mixture was cooled to -5 °C, and MeOH (71 mL) was added. The resulting heterogeneous solution was stirred for further 15 min at -5 °C, and the colorless precipitate was filtered and washed with additional MeOH (200 mL) to provide **59** (960 mg, quant.) as a colorless powder; *R*_f = 0.61 (Hexane/EtOAc = 4/1); mp 46-47 °C; [α]_D²⁶ = -4.1 (c = 1.94, CHCl₃); IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹) 2916, 2864, 1743, 1705, 1589, 1504, 1466, 1442, 1396, 1327, 1311, 1234, 1188, 1149, 1119, 1003, 964, 895, 817, 756, 741; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.35 (m, 4H), 6.49 (rotamer, 2H), 5.12-4.99 (m, 3H), 4.87 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.45-4.23 (complex -m, 3H), 3.93 (m, 6H), 2.91 (rotamer 5:3, 3H), 1.84-1.71 (complex-m, 8H), 1.43 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.45-1.19 (complex-m, 96H), 0.89-0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 9H), 0.80-0.78 (m, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 171.7 (2C), 170.0, 169.8, 156.7, 155.9, 153.3, 144.2, 144.0, 141.4, 138.4, 130.3, 127.8, 127.1, 125.2, 120.1, 106.9, 73.5, 73.1, 69.2, 68.0, 67.5, 54.1, 47.3, 32.0, 31.3, 31.0, 30.4, 30.2, 29.8 (2C), 29.5 (2C), 26.2, 24.7, 22.8, 22.4, 15.3, 14.7, 14.2, 14.0 (many signals, especially alkyl chains, overlapped.); HRMS-FAB (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₈₇H₁₄₅NNaO₉ : 1371.0812, found 1371.0804.

***N*-MeAla-H.A.-O-TAGa (60)**



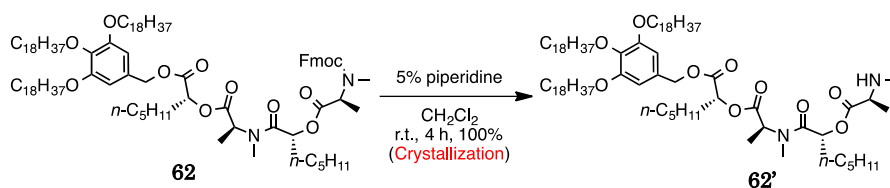
Following the procedure described for general procedure of Fmoc deprotection, **59** (958 mg, 0.711 mmol) was converted to **60** (790 mg, 99%) as a colorless powder; *R_f* = 0.12 (Hexane/EtOAc = 5/1); mp 48-49 °C; [α]_D²⁷ = +4.8 (c = 0.51, CHCl₃); IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹) 2916, 2846, 1743, 1589, 1504, 1466, 1442, 1381, 1335, 1234, 1173, 1119, 1072, 1018, 903, 818, 756, 725; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 6.51 (s, 2H), 5.12-5.02 (complex-m, 3H), 3.94 (m, 6H), 3.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.86-1.70 (complex-m, 8H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.47-1.25 (complex-m, 97H), 0.89-0.86 (complex-m, 12H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 174.5, 17.1, 153.5, 138.4, 130.2, 107.0, 73.5, 72.8, 69.2, 67.5, 57.9, 34.1, 32.0, 31.3, 31.0, 30.4, 29.8 (2C), 29.5 (3C), 26.2, 24.9, 22.8, 22.4, 18.4, 14.2, 14.0 (many signals, especially alkyl chains, overlapped.); HRMS-FAB (*m/z*) [M+H]⁺ calcd for C₇₇H₁₃₆N₁O₇ : 1127.0317, found 1127.0289.

N-Fmoc-*N*-MeAla-H.A.-*N*-Me-Ala-H.A.-O-TAGa (**62**)



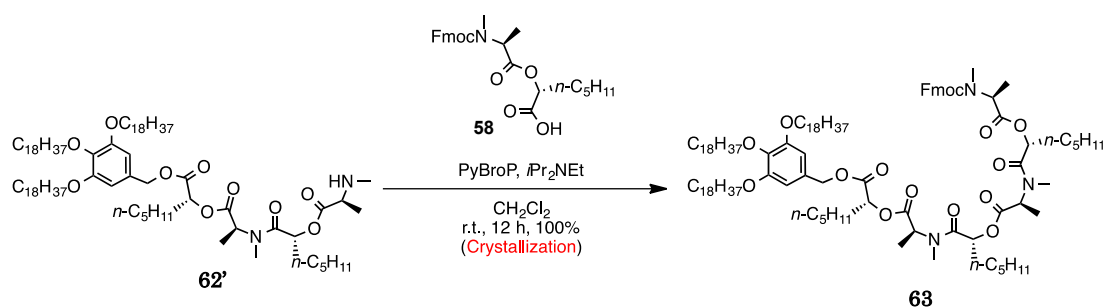
To a stirred solution of **60** (779 mg, 0.692 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) were added **58** in 0.1 M toluene solution (7.3 mL, 0.726 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0.35 mL, 2.08 mmol), and PyBroP (485 mg, 1.04 mmol) at room temperature under N₂ atmosphere. After being stirred at 13 h, the reaction mixture was crystallized by the procedure described in synthesis of **59** to provide **62** (1.05g, 97%) as a colorless powder; *R*_f = 0.43 (Hexane/EtOAc = 4/1); mp 46 °C; [α]²⁷_D = -13.2 (c = 0.75, CHCl₃); IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹) 2916, 2854, 1743, 1705, 1666, 1589, 1466, 1311, 1234, 1211, 1188, 1149, 1111, 1011, 1003, 895, 818, 756, 741; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 7.78 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 6.49 (m, 2H), 5.27-4.77 (complex-m, 6H), 4.45-4.24 (complex-m, 3H), 3.93 (m, 6H), 2.99 (rotamer, 5H), 2.85 (rotamer, 1H), 1.77 (complex-m, 10H), 1.58-1.15 (complex-m, 108H), 0.89-0.78 (complex-m, 15H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 171.5, 171.2, 169.9, 169.5, 156.7, 153.4, 144.2, 144.0, 141.4, 138.3, 130.3, 127.8, 127.2, 125.2, 120.1, 107.0, 73.6, 73.2, 71.7, 71.4, 69.3, 68.0, 67.6, 67.5, 55.1, 54.4, 54.2, 52.6, 47.3, 32.1, 31.6, 31.5, 31.4, 31.0, 30.9, 30.7, 30.6, 30.5, 29.9, 29.8, 29.6 (2C), 29.5, 26.3, 25.1, 25.0, 24.9, 24.6, 22.8, 22.5, 15.6, 15.3, 14.7, 14.4, 14.3, 14.1, 14.0; HRMS-FAB (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₉₈H₁₆₄N₂NaO₁₂ : 1584.2182, found 1584.2227.

***N*-MeAla-H.A.-*N*-Me-Ala-H.A.-O-TAGa (**62'**)**



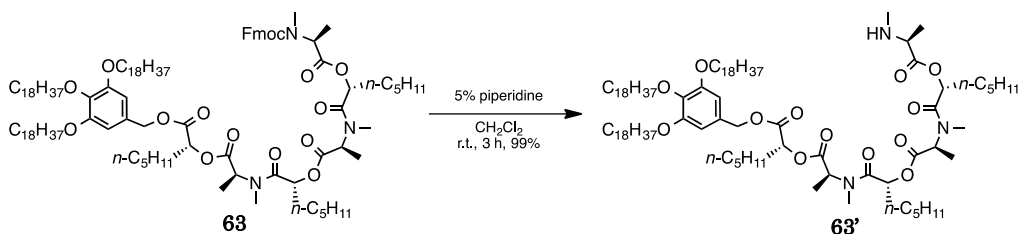
Following the procedure described for general procedure of Fmoc deprotection, **62** (346 mg, 0.221 mmol) was converted to **62'** (297 mg, quant.) as a colorless powder; $R_f = 0.37$ (Hexane/EtOAc = 1/1); mp 46 °C; $[\alpha]_D^{27} = -10.3$ ($c = 0.43$, CHCl_3); IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}) 2916, 2854, 1743, 1666, 1589, 1504, 1466, 1442, 1381, 1335, 1242, 1180, 1119, 1080, 1018, 903, 818, 725; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 6.50 (m, 2H), 5.14 (complex-m, 3H), 3.94 (m, 6H), 3.37 (m, 1H), 2.99 (rotamer, 9/4H), 2.85 (rotamer, 3/4H), 2.49 (rotamer, 3H), 1.86-1.72 (complex-m, 10H), 1.55-1.25 (complex-m, 112H), 0.91-0.84 (complex-m, 15H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 175.6, 175.0, 174.4, 171.2, 170.2, 153.4, 138.5, 138.4, 130.3, 130.1, 107.1, 107.0, 73.6, 73.2, 71.3, 71.2, 69.3, 67.7, 67.5, 57.8, 55.1, 52.7, 34.2, 34.1, 32.1, 31.7, 31.5 (2C), 31.3, 31.1, 31.0, 30.5, 29.9, 29.8, 29.6 (2C), 29.5, 26.3, 25.3, 24.9, 24.7, 22.8, 22.6, 22.5, 18.4, 18.3, 15.6, 14.4, 14.3, 14.1 (2C), (many signals, especially alkyl chains, overlapped.); HRMS-FAB (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{83}\text{H}_{155}\text{N}_2\text{O}_{10}$: 1340.1682, found 1340.1670.

N-Fmoc-*N*-MeAla-H.A.-*N*-Me-Ala-H.A.-*N*-MeAla-H.A.-O-TAGa (**63**)



To a stirred solution of **62'** (287 mg, 0.214 mmol) in CH₂Cl₂ (4.3 ml) were added **58** in 0.1 M toluene solution (2.3 ml, 0.225 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0.11 ml, 0.642 mmol), and PyBroP (150 mg, 0.321 mmol) at room temperature. After being stirred at 12 h, reaction mixture was crystallized by the procedure described in synthesis of **57** to afford **63** (380 mg, 100%) as a colorless powder; *R*_f = 0.38 (Hexane/EtOAc = 3/1); mp 46–47 °C; [α]²⁸_D −19.79 (*c* 0.59, CHCl₃); IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 2916, 2854, 1743, 1704, 1666, 1589, 1466, 1404, 1381, 1311, 1303, 1234, 1188, 1111, 1018, 903, 818, 756, 741, 725; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.76 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 6.50 (m, 2H), 5.25–4.69 (complex-m, 8H), 4.45–4.24 (complex-m, 3H), 3.94 (m, 6H), 2.98 (rotamer, 9H), 1.84–1.70 (complex-m, 12H), 1.55–1.25 (complex-m, 118H), 0.89–0.77 (complex-m, 18H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.4, 171.3, 171.2 (2C), 171.1, 170.6, 170.4, 170.1 (x2), 169.9, 169.6 (x2), 169.4, 156.7, 156.0, 153.3, 144.2, 144.0, 141.4, 138.5, 138.3, 130.3 (2C), 130.1, 127.7, 127.2, 125.3, 125.2, 120.0, 119.8, 107.1, 106.9, 73.5, 73.2, 72.1, 71.8, 71.7, 71.6, 71.5, 71.4, 70.6, 69.2, 67.9, 67.7, 67.6, 67.4, 55.0, 54.3, 54.1, 53.2, 52.6, 52.5, 52.4, 47.3, 34.5, 32.2, 32.0, 31.7, 31.5, 31.4, 31.3, 31.0, 30.8, 30.7, 30.6, 30.5, 30.4, 29.8 (2C), 29.5 (3C), 26.2, 25.2, 25.1, 25.0, 24.9, 24.6, 24.5, 24.4, 22.7, 22.5 (2C), 15.6, 15.5, 15.3, 4.7, 4.4, 4.2, 4.1, 4.0 (2C); HRMS-FAB (*m/z*): [M] calcd for C₁₀₉H₁₈₃N₃O₁₅, 1774.3649; found, 1774.3618.

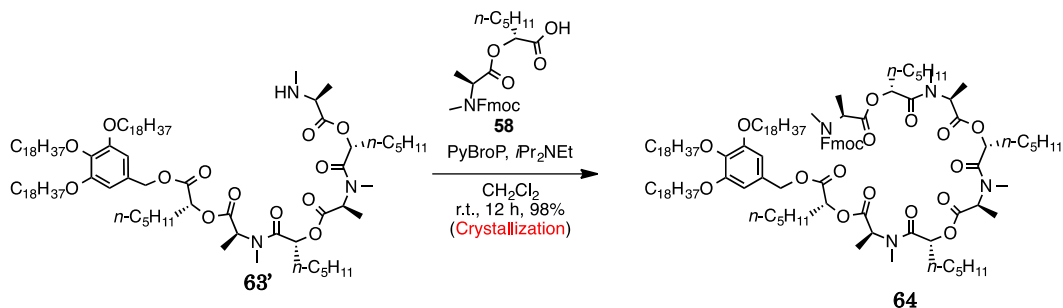
***N*-MeAla-H.A.-*N*-Me-Ala-H.A.-*N*-MeAla-H.A.-O-TAGa (**63'**)**



Following the procedure described for general procedure of Fmoc deprotection, **63** (323 mg, 0.208 mmol) was converted to **63'**

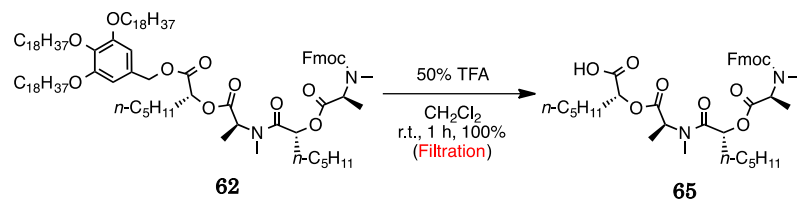
***N*-MeAla-H.A.-*N*-Me-Ala-H.A.-*N*-MeAla-H.A.-O-TAGa** (319 mg, 99%) as a colorless powder; $R_f = 0.24$ (CHCl₃/EtOAc = 1/1); mp: 46–47 °C; $[\alpha]_D^{26} -16.73$ (c 1.33, CHCl₃); IR (neat) $\nu_{max}(cm^{-1})$: 2916, 2854, 1743, 1658, 1589, 1504, 1466, 1442, 1381, 1335, 1296, 1234, 1180, 1119, 1018, 903, 818, 725; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.50 (m, 2H), 5.34–4.67 (overlapped, 7H), 3.94 (m, 6H), 3.37 (m, 1H), 2.99 (rotamer, 6H), 2.40 (rotamer, 3H), 1.88–1.68 (overlapped, 12H), 1.56–1.25 (overlapped, 117H), 0.89–0.84 (overlapped, 18H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.4, 175.3, 174.6, 174.5, 171.5, 171.3, 171.1, 170.9, 170.7, 170.5, 170.3, 170.1 (2C), 169.7, 169.6, 169.5, 153.4, 138.5 (2C), 138.4, 130.8, 130.3 (2C), 130.1, 107.1, 170.0 (2C), 73.6, 73.3, 73.2, 72.2, 71.8, 71.4, 71.3, 71.2, 70.7, 69.3, 67.8, 67.6, 67.5, 57.9, 55.1(2C), 53.3, 52.6 (2C), 34.6, 34.4, 34.3, 32.3, 32.1, 31.8, 31.7 (2C), 31.6 (2C), 31.5, 31.4, 31.3, 31.0 (2C), 30.9, 30.8, 30.5, 29.9, 29.8, 29.6 (2C), 29.5, 26.3, 25.3 (2C), 25.2, 25.0, 24.9, 24.7, 24.6, 24.5, 22.8, 22.6 (2C), 22.5, 15.7, 15.6, 14.5, 14.4, 14.3, 14.2, 14.1; HRMS-FAB (m/z): $[M+H]^+$ calcd for C₉₄H₁₇₄N₃O₁₃, 1553.3047; found, 1553.3026.

***N*-Fmoc-*N*-MeAla-H.A.-*N*-Me-Ala-H.A.-*N*-MeAla-H.A.-*N*-Me-Ala-H.A.-O-TAGa
(64)**



To a stirred solution of **63'** (306 mg, 0.197 mmol) in CH₂Cl₂ (3.9 ml) were added **58** in 0.1 M toluene solution (2.07 ml, 0.207 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0.10 ml, 0.592 mmol), and PyBroP (137 mg, 0.296 mmol) at room temperature. After being stirred at 12 h, reaction mixture was crystallized by the procedure described in synthesis of **57** to afford **64** (383 mg, 98%) as a colorless powder; *R_f* = 0.45 (Hexane/EtOAc = 2/1); mp 47 °C; [α]_D²⁷ -24.41 (*c* 1.27, CHCl₃); IR (neat) ν_{\max} (cm⁻¹): 2916, 2854, 1743, 1705, 1658, 1589, 1466, 1403, 1381, 1311, 1211, 1188, 1149, 1111, 1018, 903, 818, 764, 741, 725; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.75 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.49 (m, 2H), 5.26–4.68 (overlapped, 10H), 4.44–4.22 (overlapped, 3H), 3.93 (m, 6H), 2.98 (rotamer, 12H), 1.84–1.70 (complex-m, 14H), 1.53–1.19 (overlapped, 126H), 0.88–0.73 (overlapped, 21H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.3, 171.2, 171.0, 170.3, 170.1, 169.9, 169.7, 169.6, 169.5 (2C), 156.7, 156.0, 153.3, 144.2, 144.0, 141.4, 138.4, 138.3, 130.3, 130.2, 130.1, 130.0, 127.7, 127.2, 125.3, 125.2, 120.0, 107.1, 106.9, 73.5, 73.2, 72.2, 72.1, 71.8, 71.5, 71.4, 69.2, 68.0, 67.6, 67.4, 55.1, 54.9, 54.3, 54.1, 52.7, 52.5 (2C), 47.3, 32.0, 31.7, 31.6, 31.5 (3C), 31.4, 31.3, 31.2, 31.0, 30.8, 30.7, 30.6, 30.4, 29.8 (2C), 29.5 (3C), 26.2, 25.2, 25.1, 25.0, 24.9, 24.6, 22.8, 22.5 (2C), 15.6, 15.5 (2C), 15.4, 15.3, 15.2, 14.7 (2C), 14.4, 14.2, 14.1, 14.0 (2C); HRMS-FAB (*m/z*): [M+Na]⁺ calcd for C₁₂₀H₂₀₂N₄O₁₈ Na₁, 2010.4912; found, 2010.4869.

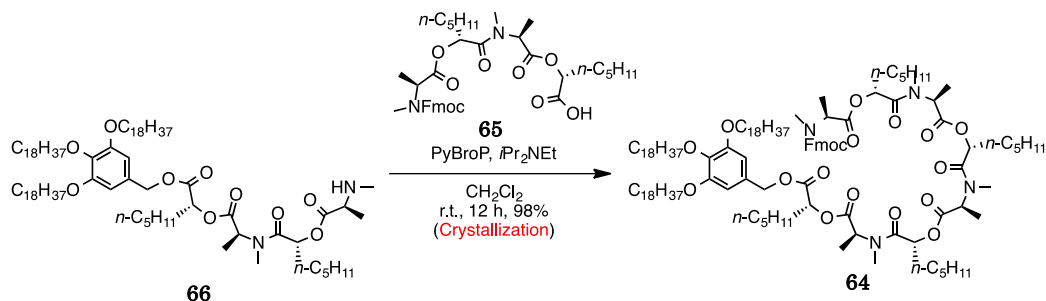
***N*-Fmoc-*N*-MeAla-H.A.-*N*-Me-Ala-H.A.-OH (**65**)**



Following the procedure described for general procedure of TAGa deprotection, **62** (347 mg, 0.221 mmol) was converted to **65** (183 mg, 100%) as a brown oil.

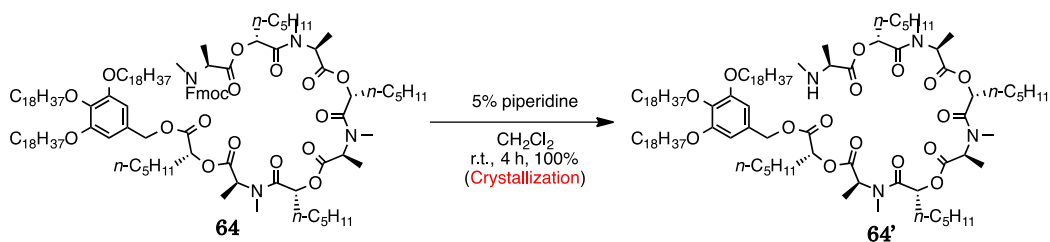
This crude was used next reaction without further purification; $R_f = 0.05$ (Hexane/EtOAc = 4/1).

***N*-Fmoc-*N*-MeAla-H.A.-*N*-Me-Ala-H.A.-*N*-MeAla-H.A.-*N*-Me-Ala-H.A.-O-TAGa
(64)**



To a stirred solution of **66** (282 mg, 0.210 mmol) in CH₂Cl₂ (4.2 ml) were added **65** (147 mg, 0.221 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0.11 ml, 0.631 mmol), and PyBroP (147 mg, 0.316 mmol) at room temperature. After being stirred at 12 h, reaction mixture was crystallized by the procedure described in synthesis of **59** to afford **64** (410 mg, 98%) as a colorless powder.

***N*-MeAla-H.A.-*N*-Me-Ala-H.A.-*N*-MeAla-H.A.-*N*-Me-Ala-H.A.-O-TAGa (**64'**)**

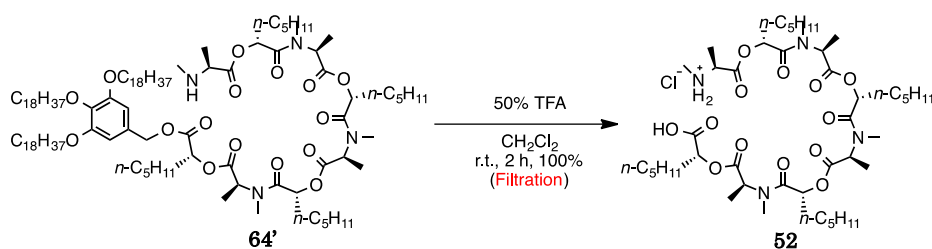


Following the procedure described for general procedure of Fmoc deprotection, **64** (399 mg, 0.201 mmol) was converted to **64'**.

***N*-MeAla-H.A.-*N*-Me-Ala-H.A.-*N*-MeAla-H.A.-*N*-Me-Ala-H.A.-O-TAGa**

(355 mg, 100%) as a colorless powder; *R*_f = 0.40 (CHCl₃/MeOH = 10/1); mp 47–48 °C; [α]²⁸_D –72.45 (*c* 0.58, CHCl₃); IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 2916, 2854, 1743, 1666, 1589, 1466, 1412, 1381, 1335, 1303, 1188, 1111, 1018, 902, 818, 787, 764, 725; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.50 (m, 2H), 5.34–4.66 (complex-m, 9H), 3.94 (m, 8H), 3.37 (m, 1H), 2.99 (rotamer, 9H), 2.40 (rotamer, 3H), 1.88–1.70 (overlapped, 14H), 1.56–1.25 (overlapped, 126H), 0.89–0.85 (overlapped, 21H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.3, 171.0, 170.8, 170.4, 170.3, 170.1, 170.0 (2C), 169.8, 169.7, 169.6 (2C), 169.5, 153.4, 138.6, 138.5, 138.3, 130.3 (2C), 107.1, 107.0, 73.6, 73.2, 72.3, 72.2 (2C), 71.8, 71.5, 71.4, 71.3, 70.7, 69.3, 67.8, 67.7, 67.6 (2C), 67.5, 57.9, 57.8, 55.1, 53.2, 52.6, 52.5, 34.6, 34.5, 34.3, 34.2, 34.1, 34.0, 32.1, 29.9, 29.8, 29.6 (2C), 29.5, 26.3, 25.3, 25.1, 25.0, 24.7, 22.8, 22.6, 22.5, 18.5, 18.2, 15.7, 15.6, 14.4, 14.3, 14.1 (2C); HRMS-FAB (*m/z*): [M+H] calcd for C₁₀₅H₁₉₄N₄O₁₆, 1766.4423; found, 1766.4427.

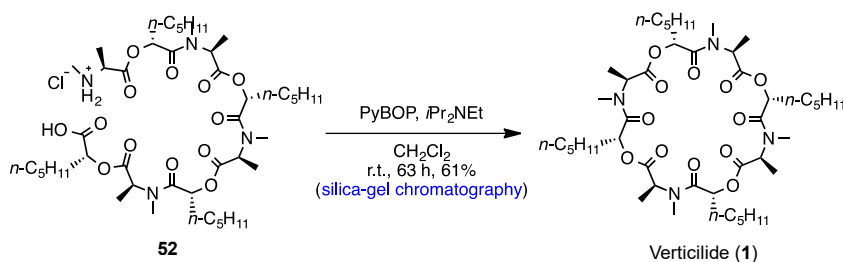
***N*-MeAla-H.A.-*N*-Me-Ala-H.A.-*N*-MeAla-H.A.-*N*-Me-Ala-H.A.-OH (**52**)**



Following the procedure described for general procedure of TAGa deprotection, **64'** (343 mg, 0.194 mmol) was converted to **52** (176 mg, 100%) as a brown oil.

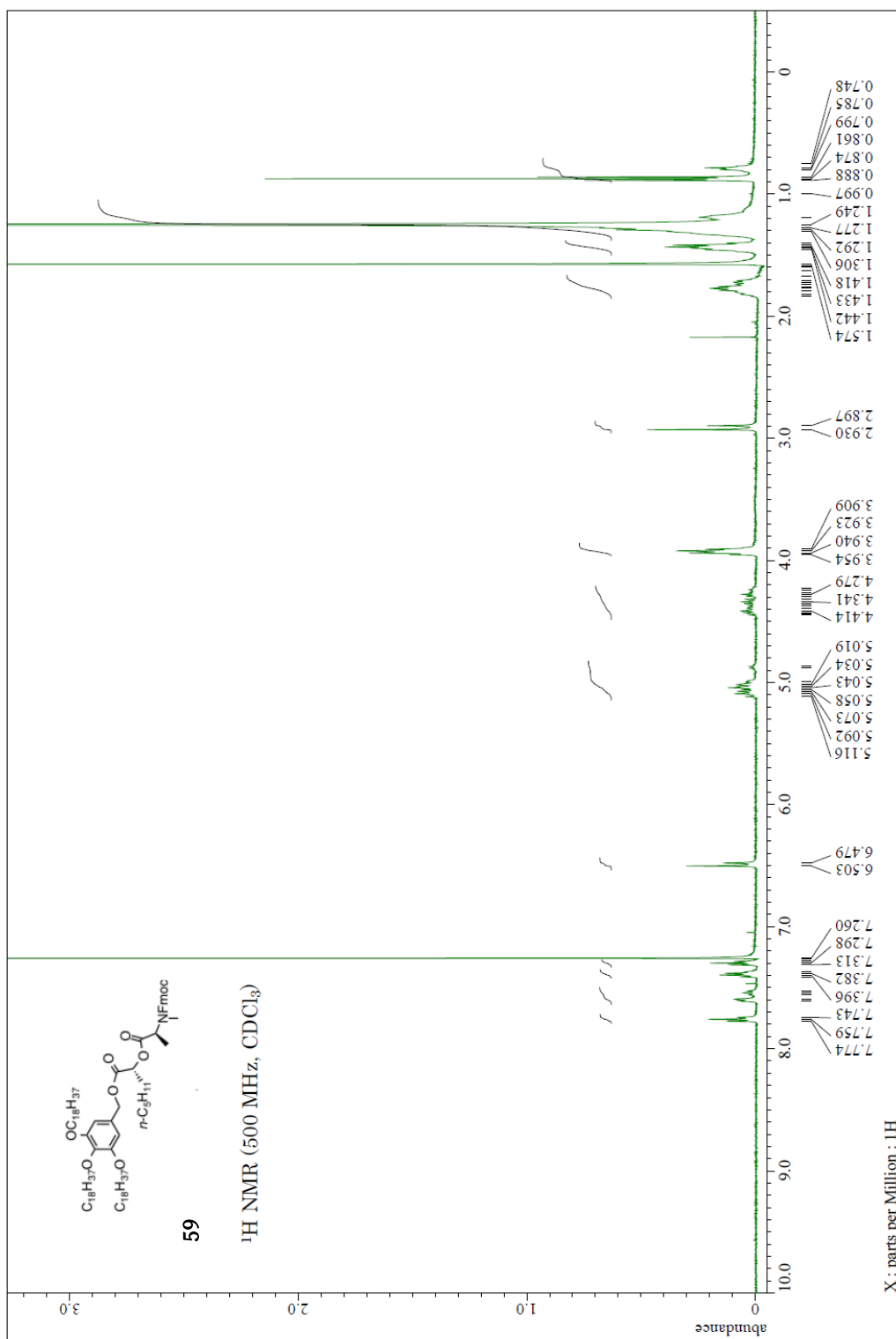
This crude was used next reaction without further purification; $R_f = 0.28$ (CHCl₃/MeOH = 10/1).

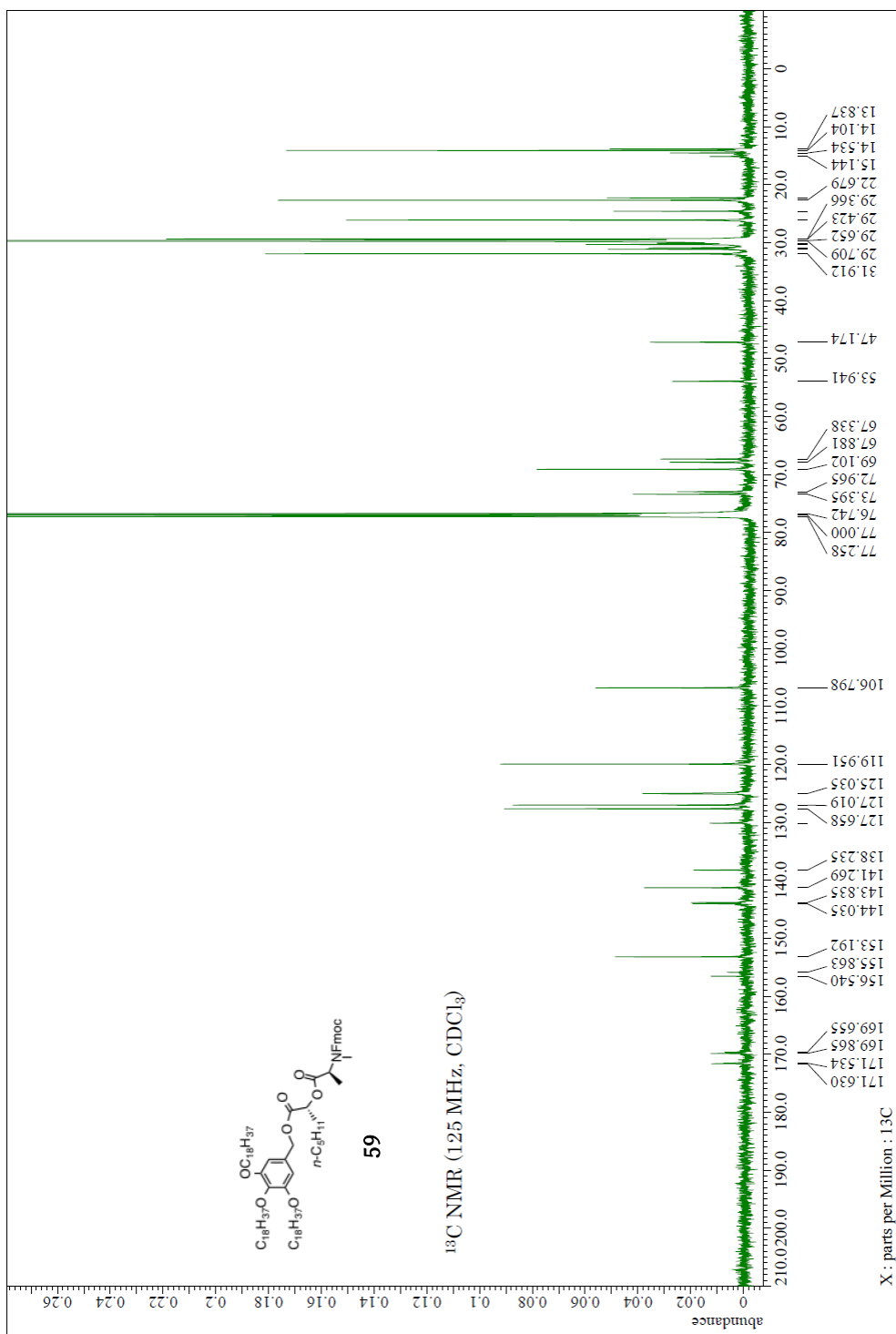
Verticilide (1)

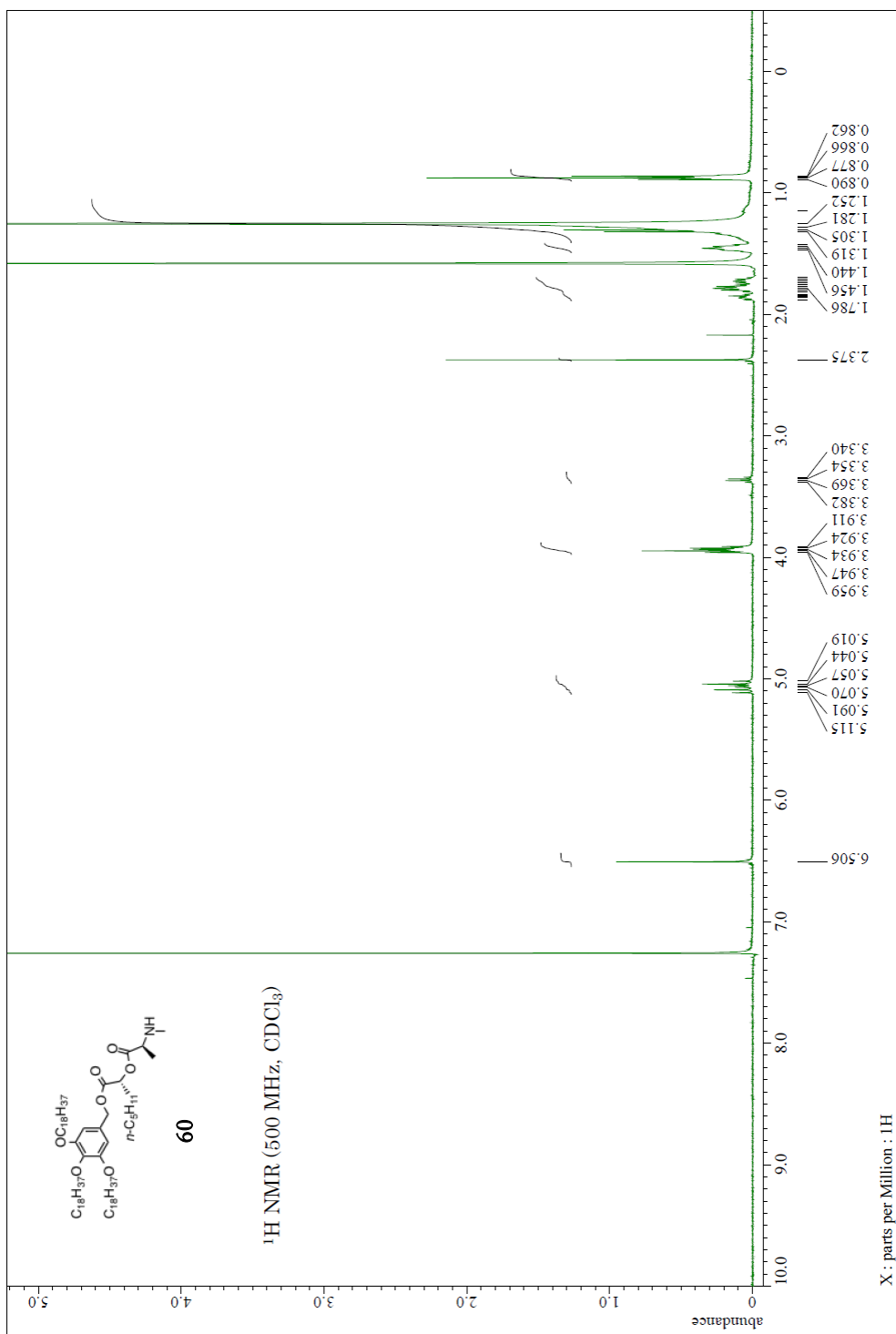


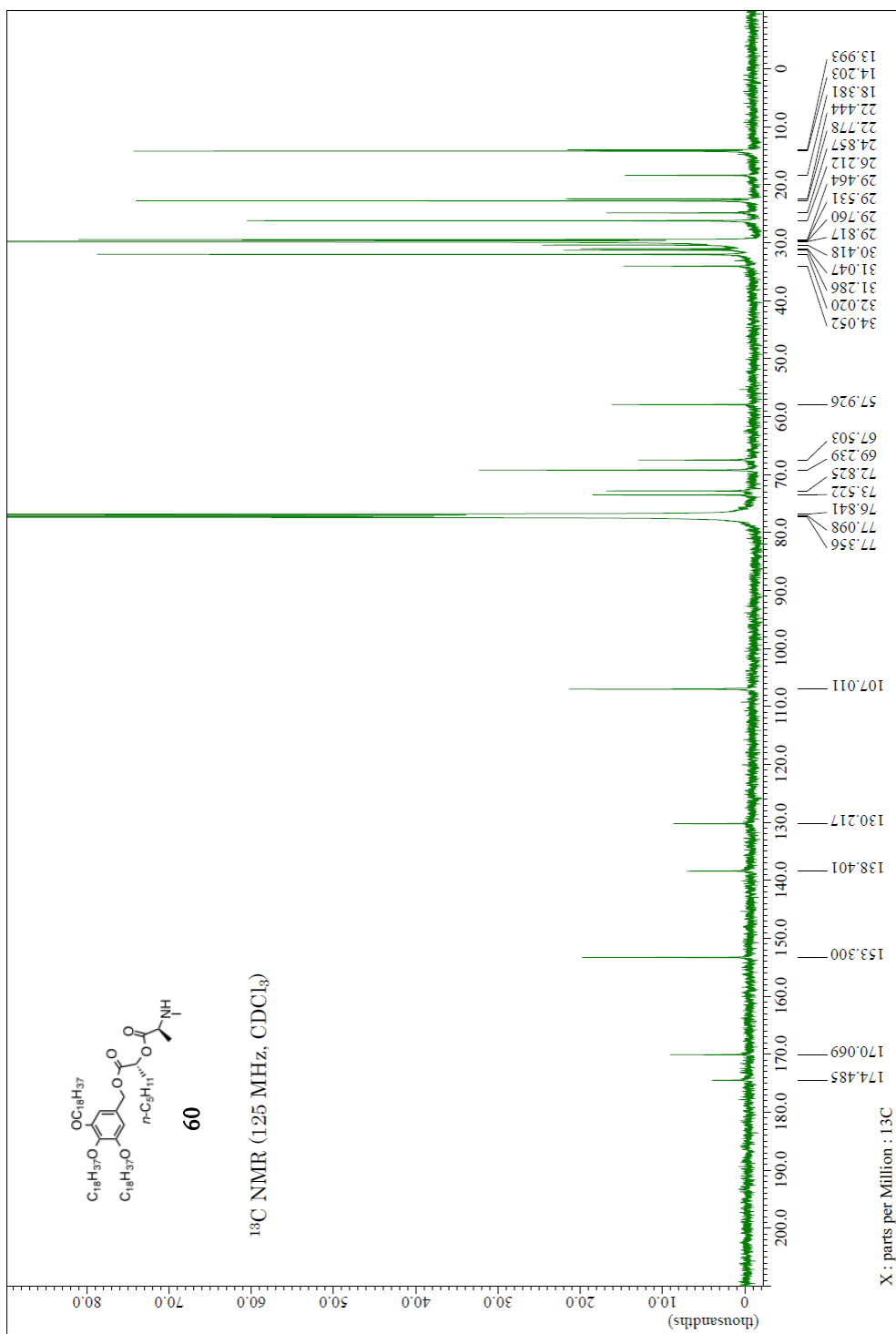
A crude of previous reaction (70 mg, 0.0771 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (15 ml, 0.005 M). To the reaction mixture were added *N,N*-diisopropylethylamine (66 μM, 0.386 mmol) and PyBOP (80 mg, 0.154 mmol) at room temperature. After being stirred for 63 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (15 ml) at 0 °C and this mixture was extracted with CHCl₃ (20 ml x 2). The combined organic layer was washed with 10% aqueous NaHSO₄ (60 ml) and brine (60 ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH = 100/1) to provide **1** (40mg, 61%) as a colorless oil; *R_f* = 0.30 (CHCl₃/MeOH = 10/1); [α]_D²⁵ -39.1 (*c* 0.45, MeOH); IR (neat) *v*_{max}(cm⁻¹): 2931, 2862, 1743, 1658, 1458, 1412, 1381, 1296, 1250, 1188, 1149, 1080, 1018, 949, 910, 810, 748; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.37 (m, 8H), 3.07 (s, 12H), 1.83 (m, 8H), 1.54–1.49 (m, 8H), 1.50 (d, *J* = 7.45 Hz, 12H), 1.37 (m, 16H), 0.93 (m, 12H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.3, 172.6, 133.9, 74.0, 54.1, 32.7, 32.1, 31.8, 26.1, 23.7, 14.9, 14.5; HRMS-ESI (*m/z*): [M+H]⁺ calcd for C₄₄H₇₆N₄O₁₂Na₁, 875.5357; found, 875.5352.

5. データ

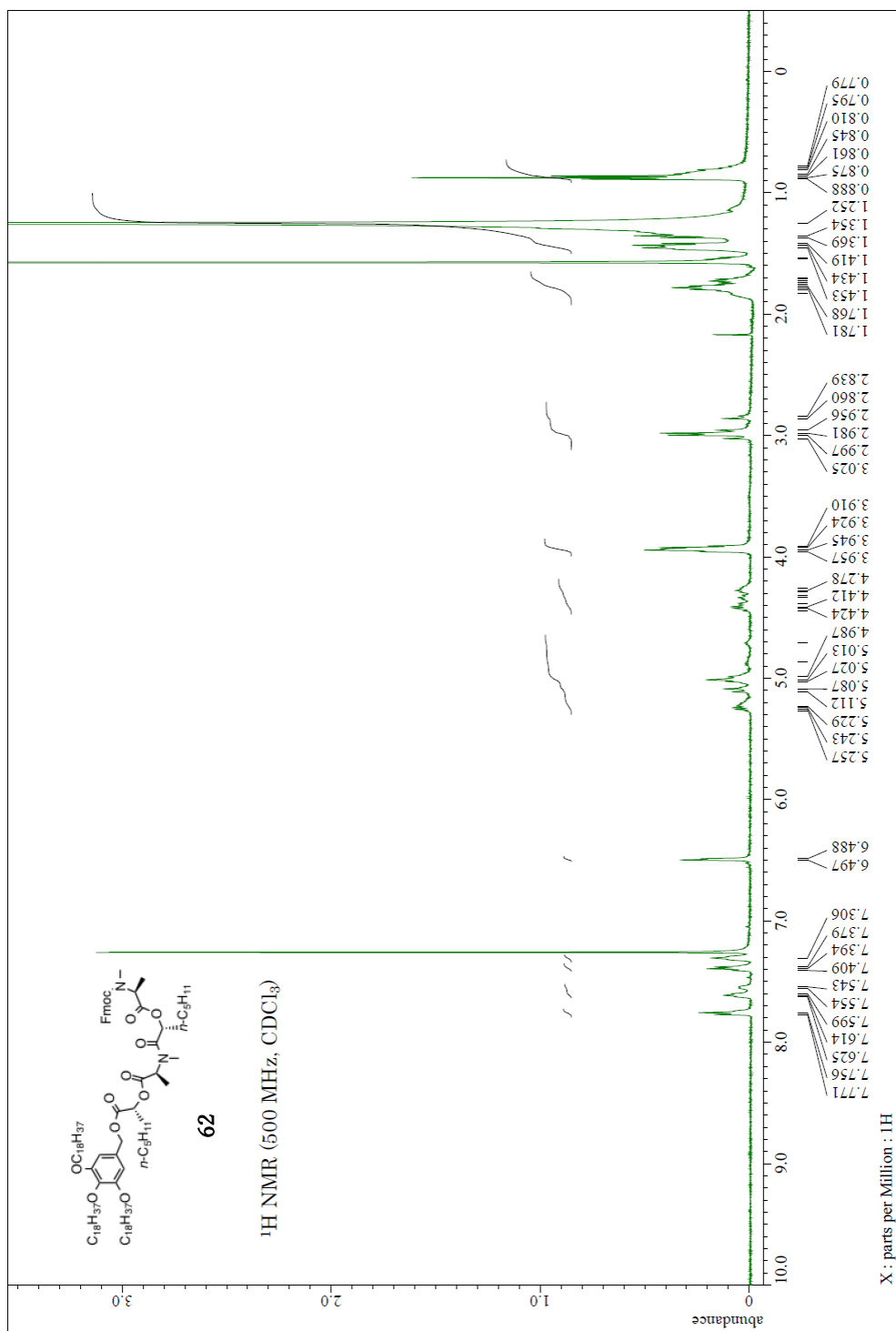


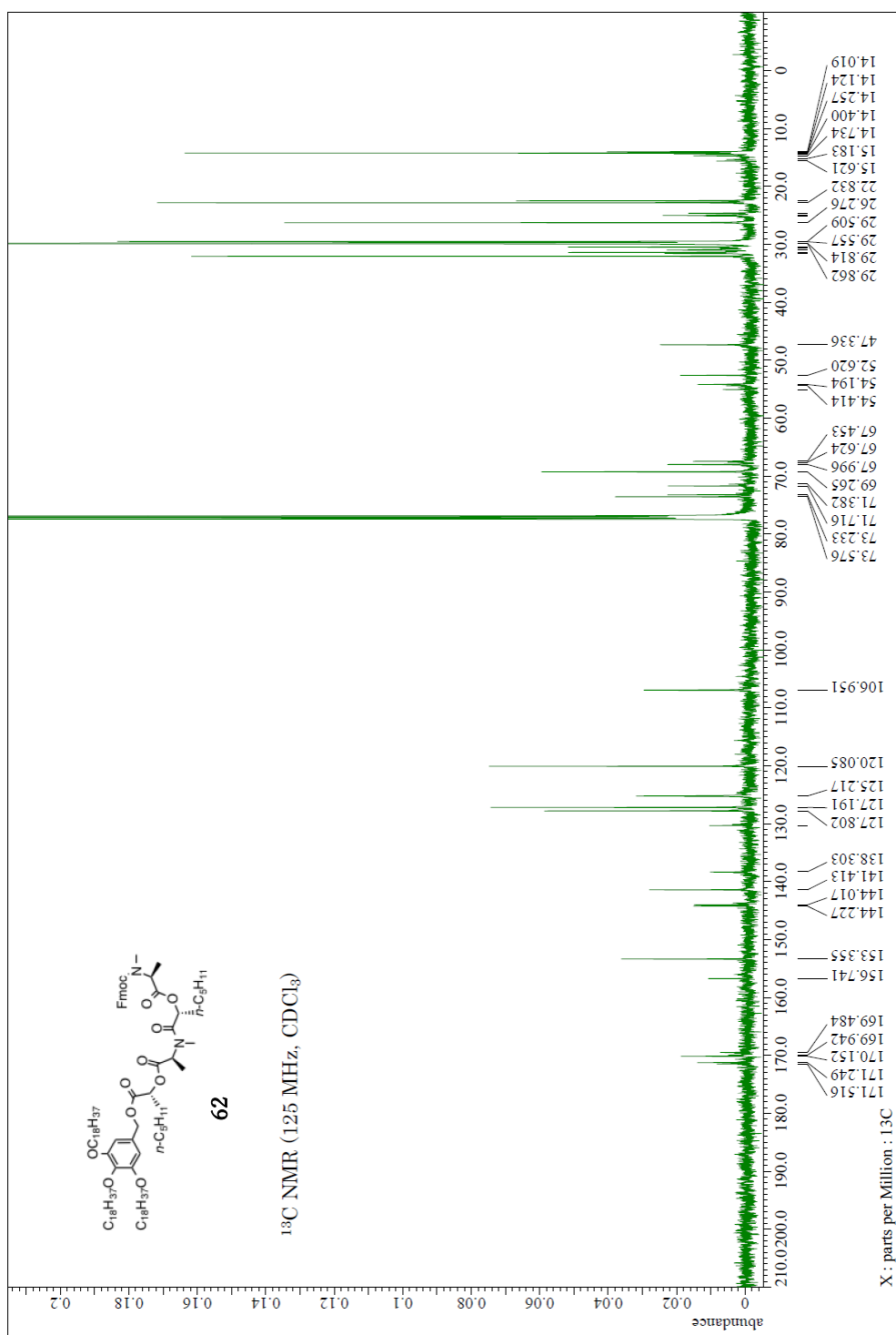


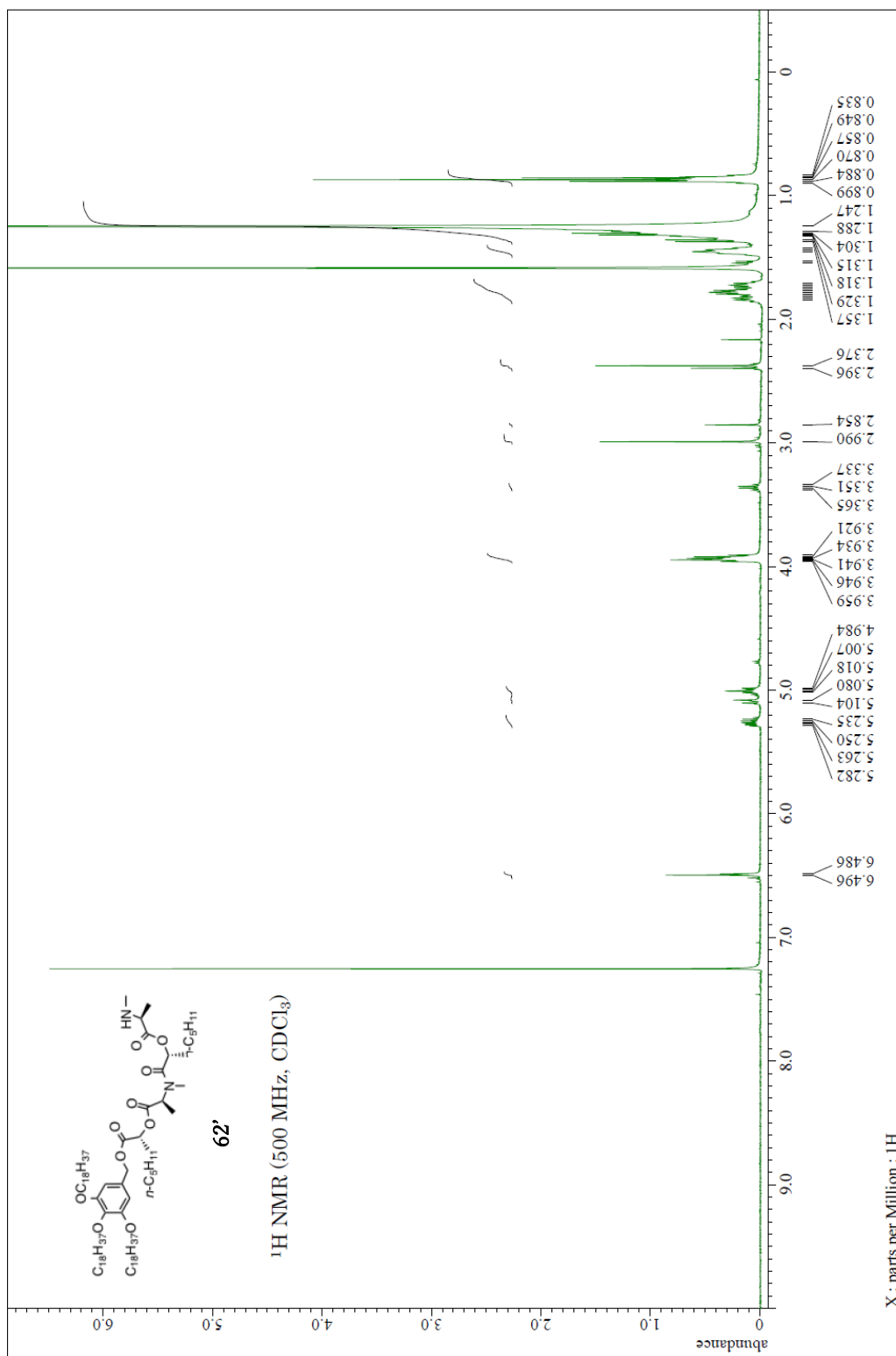


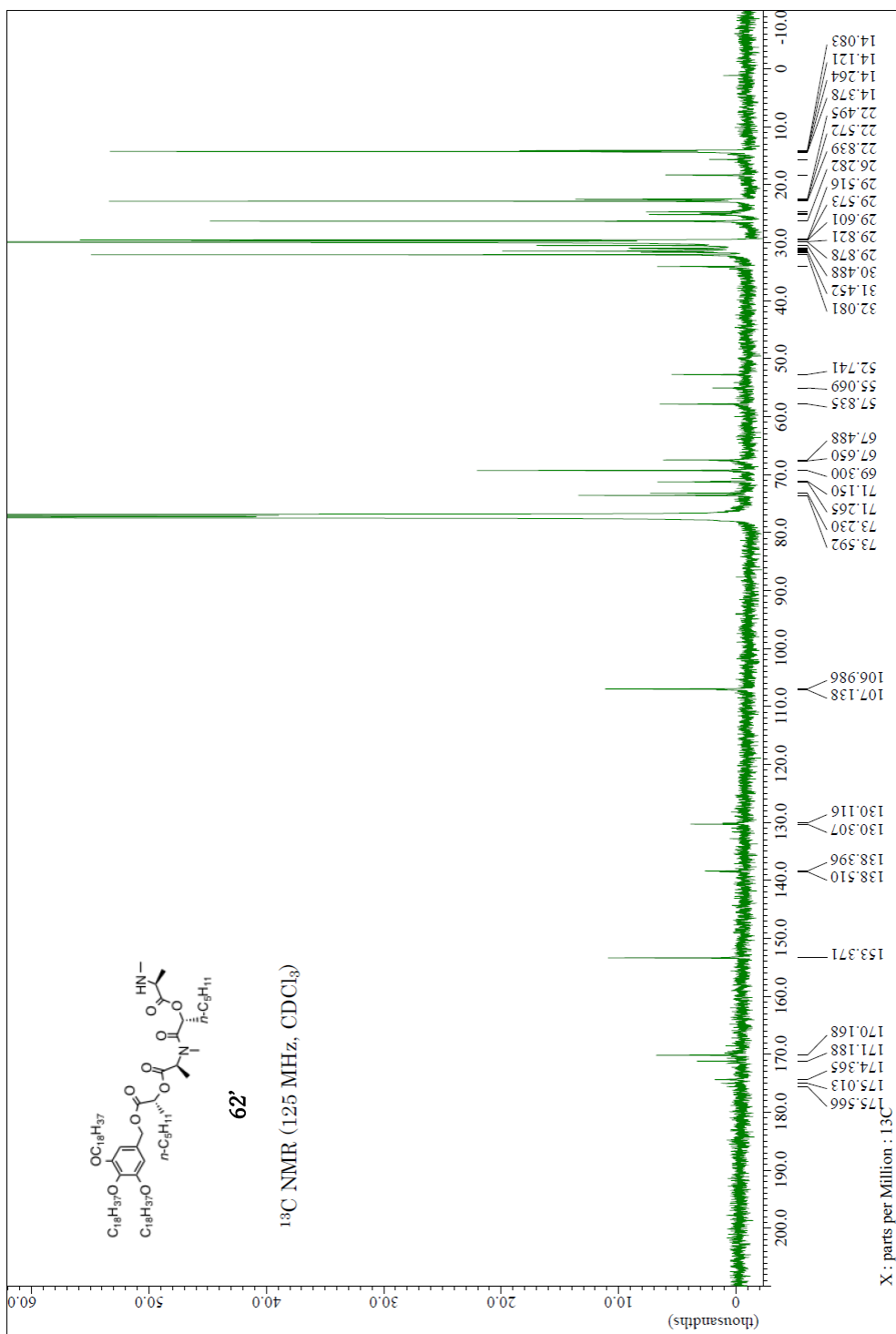


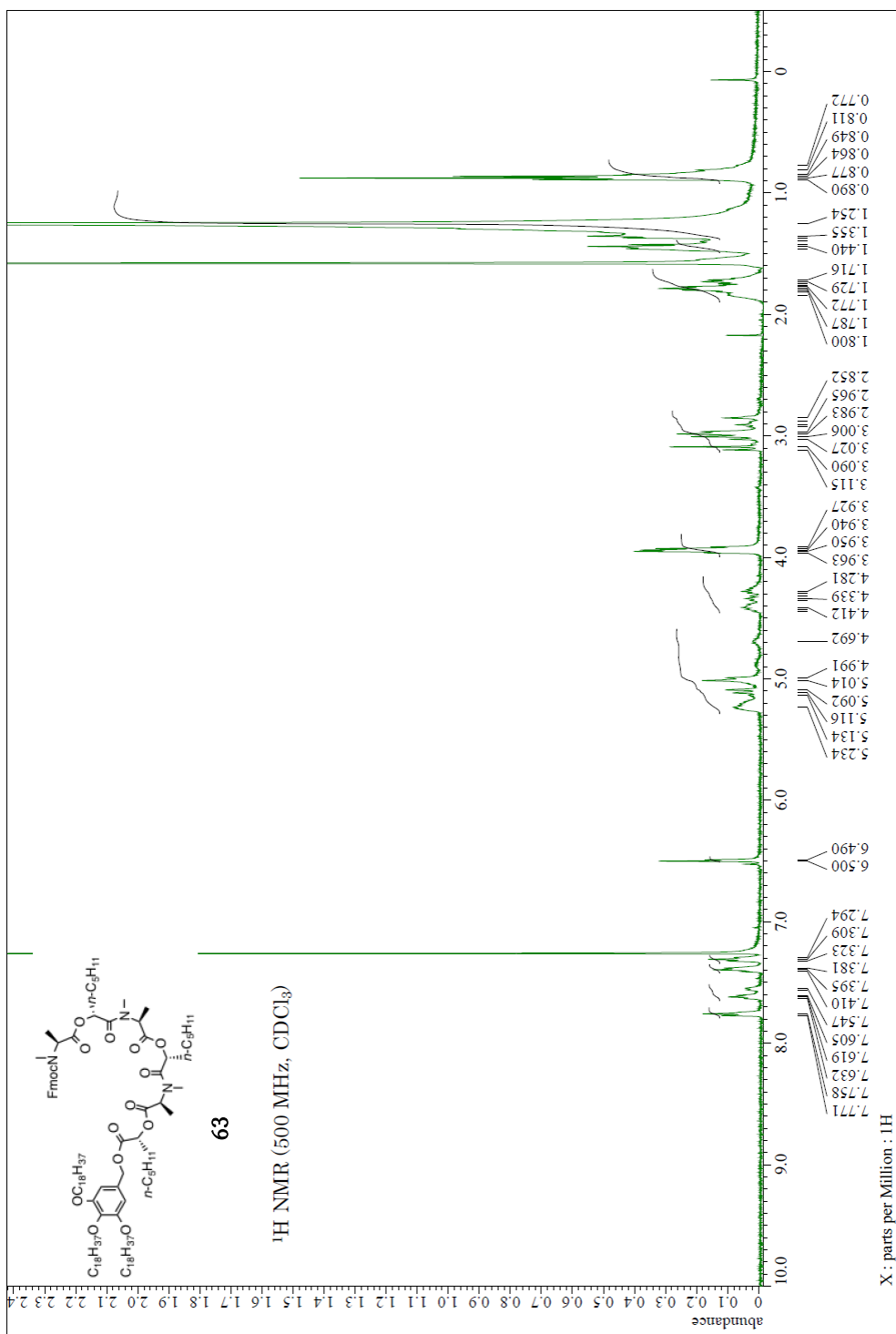
108

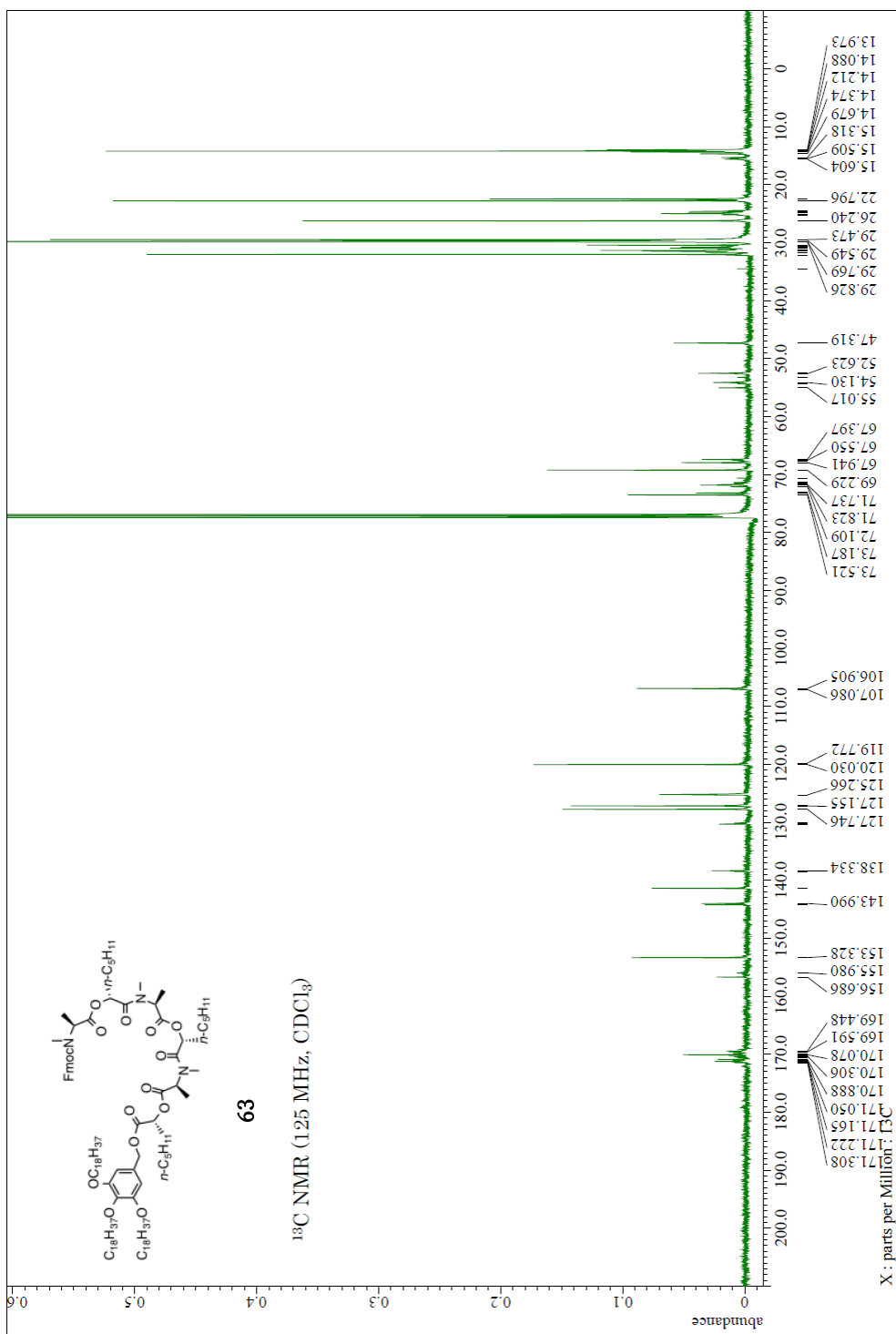


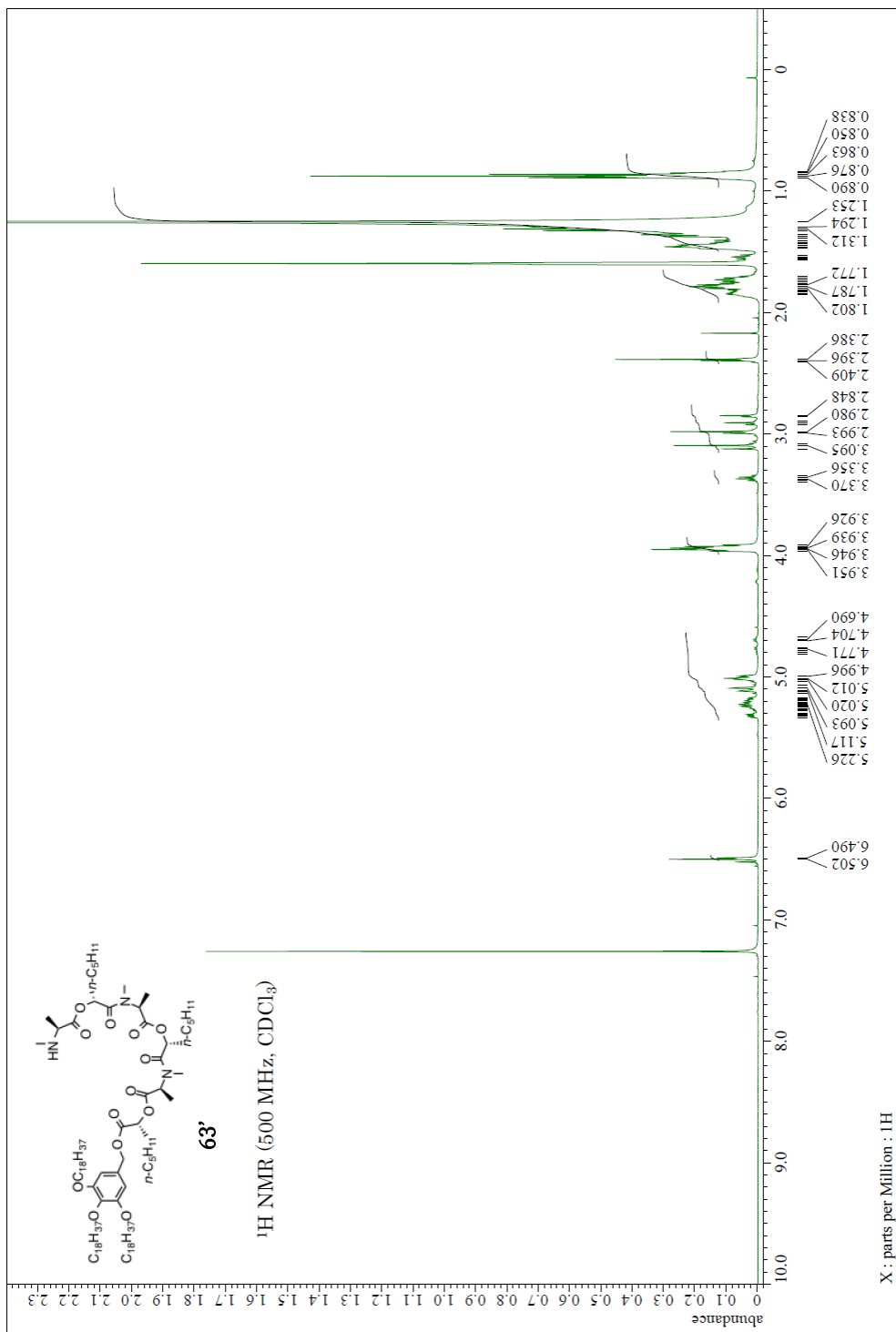


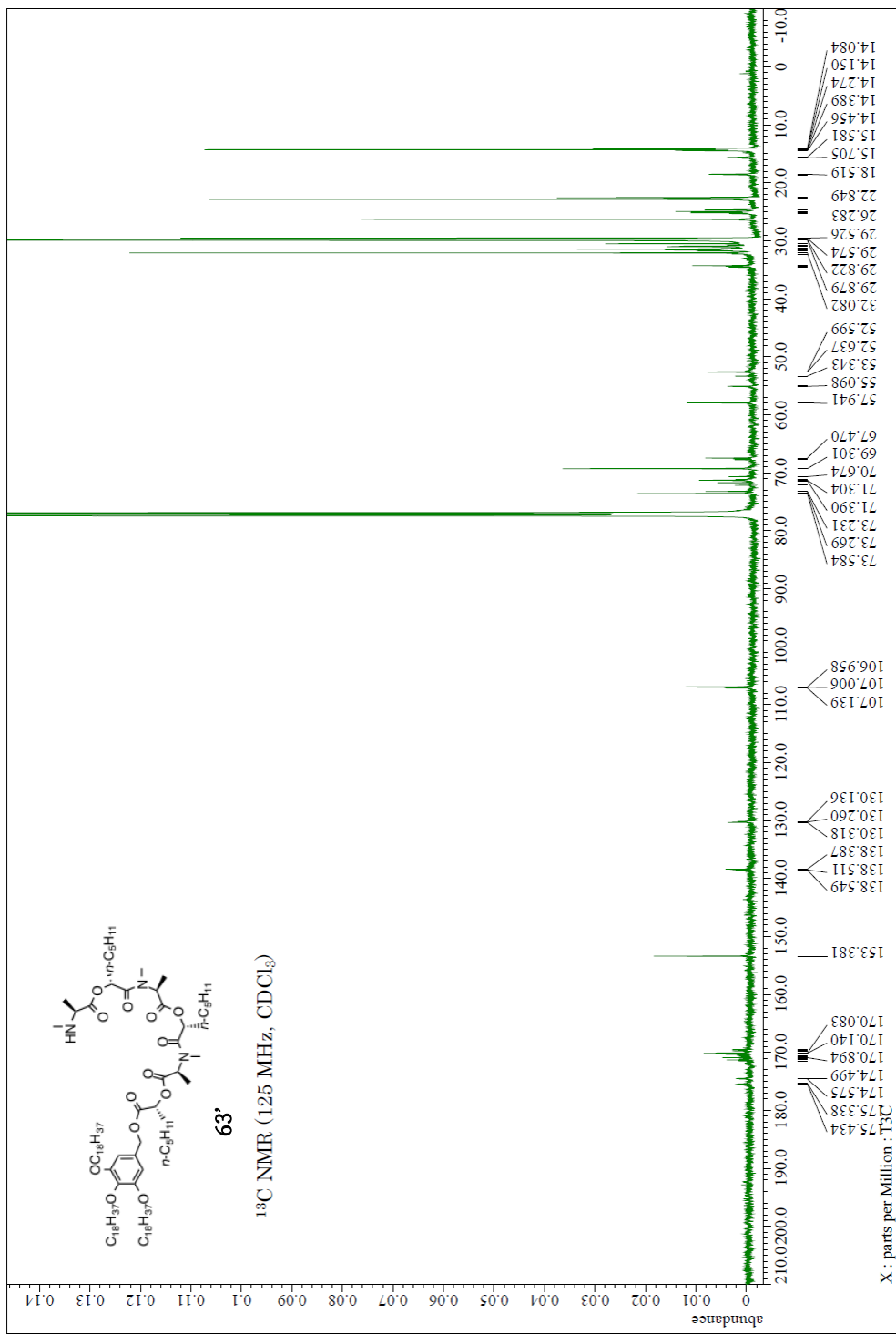


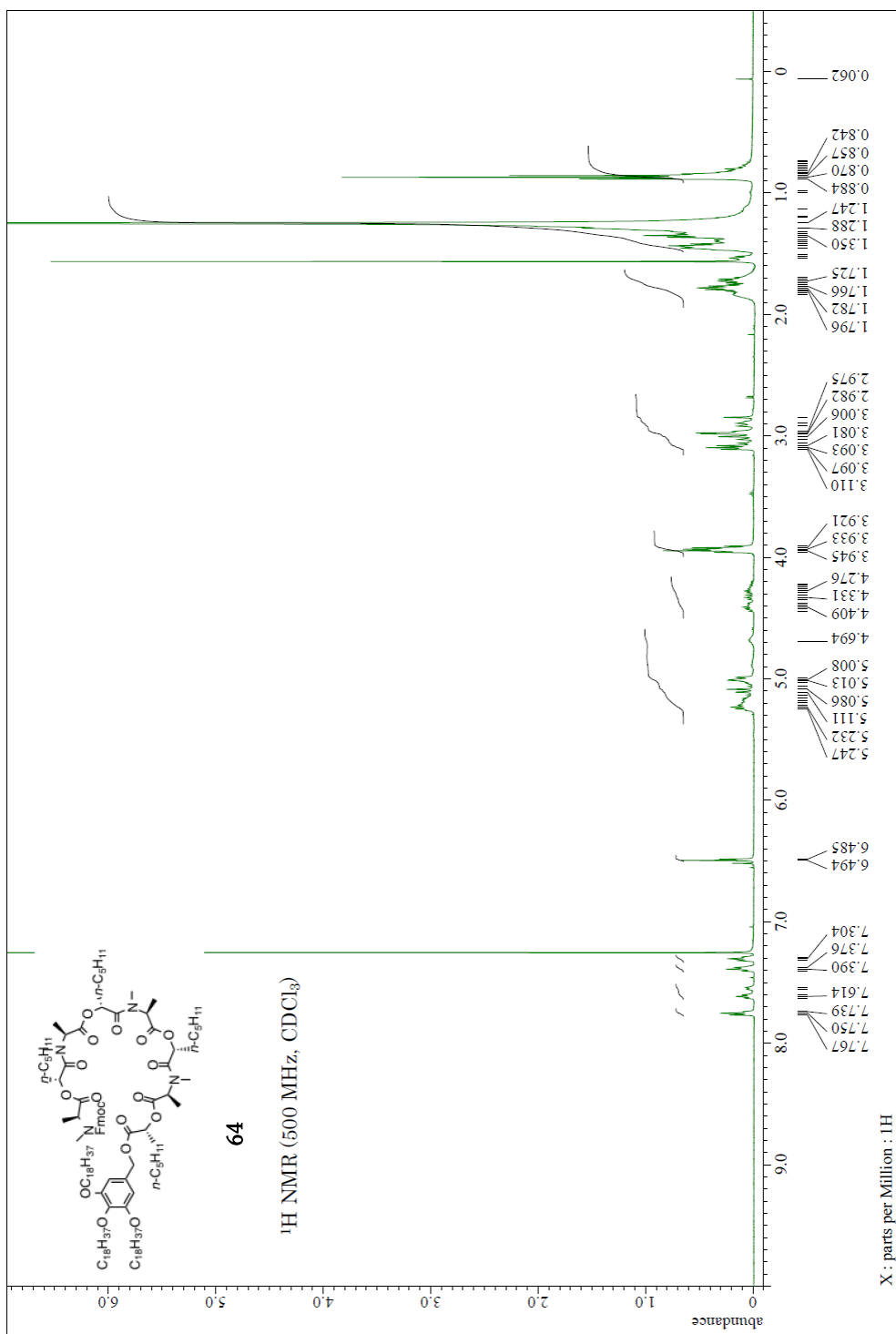


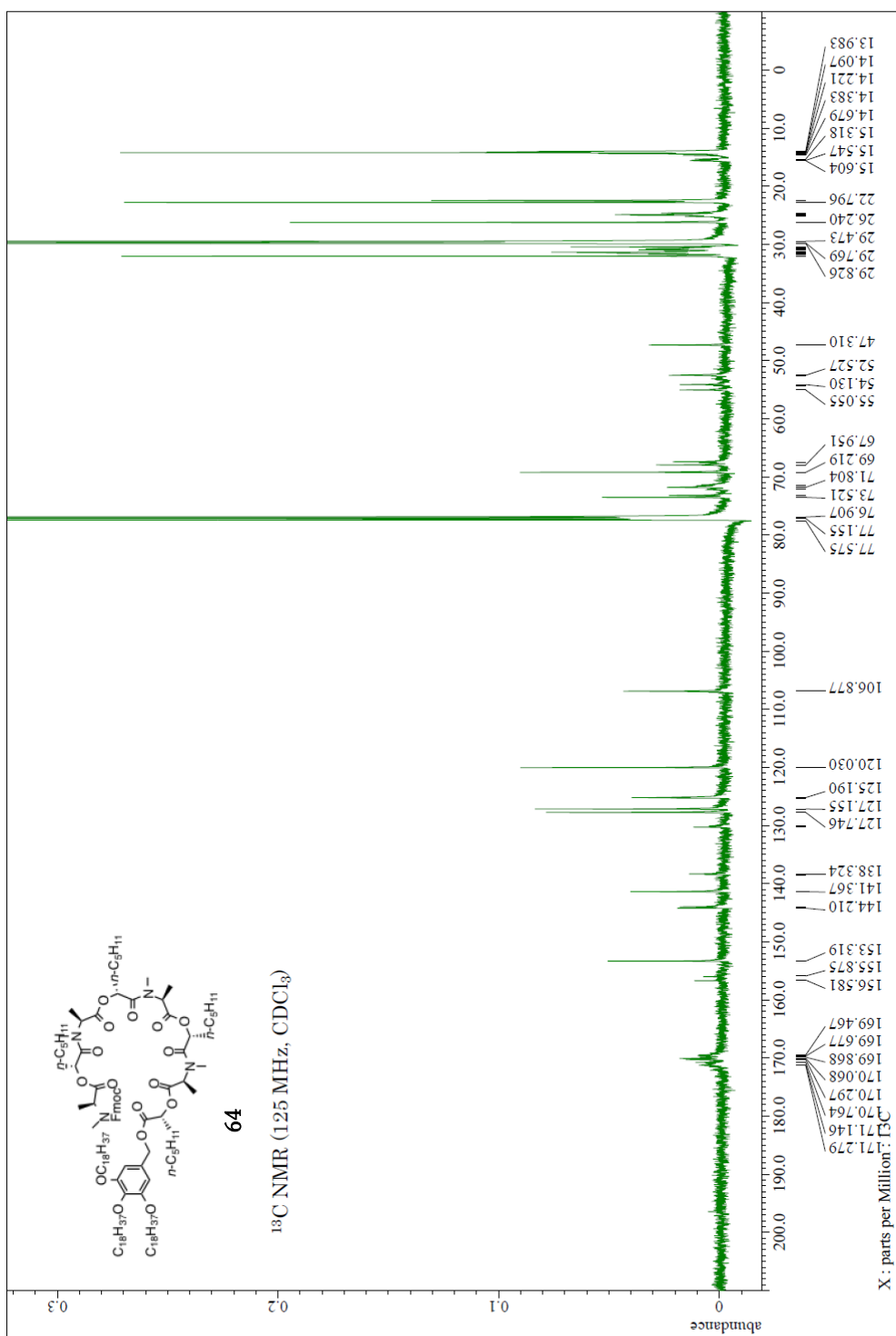


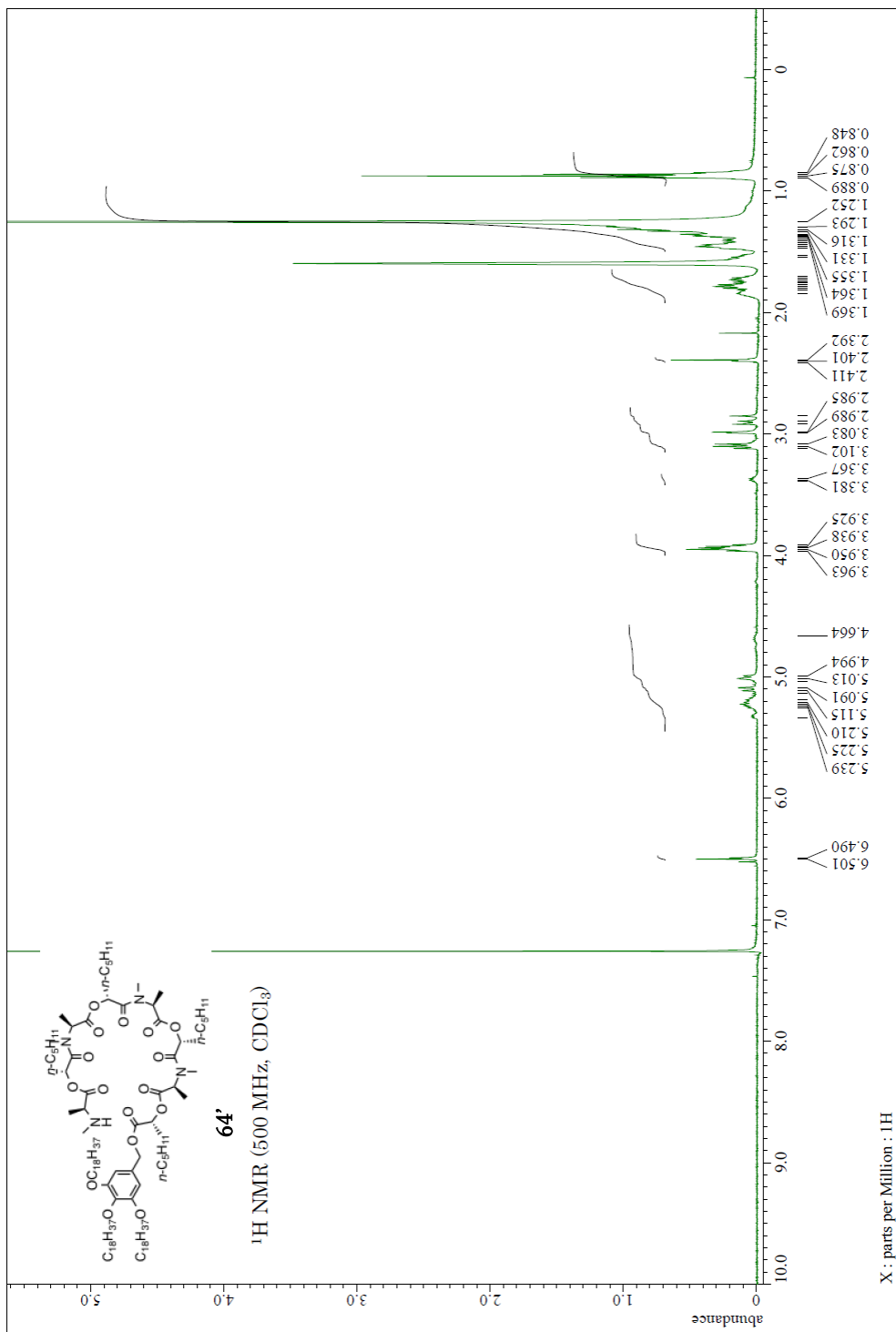


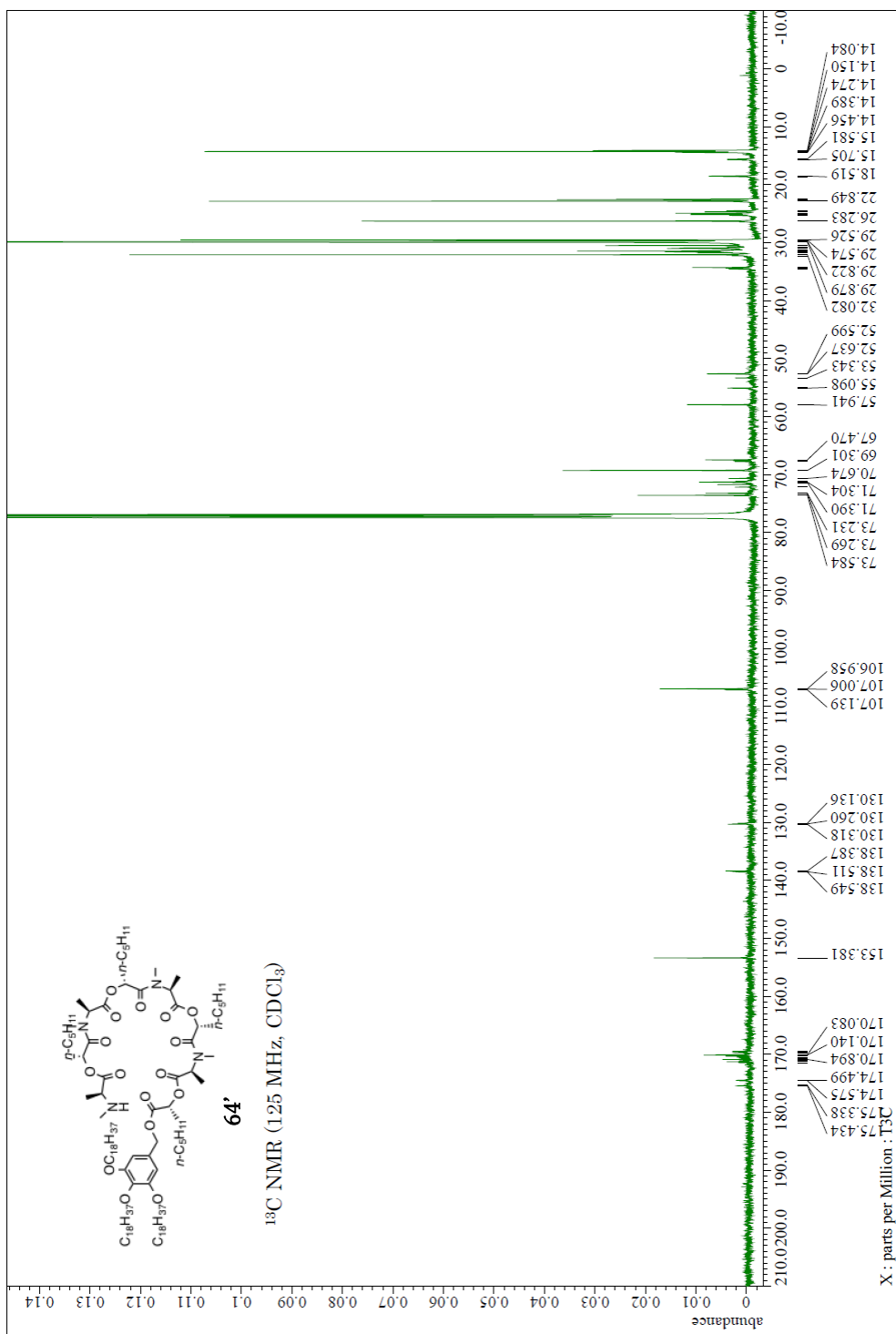


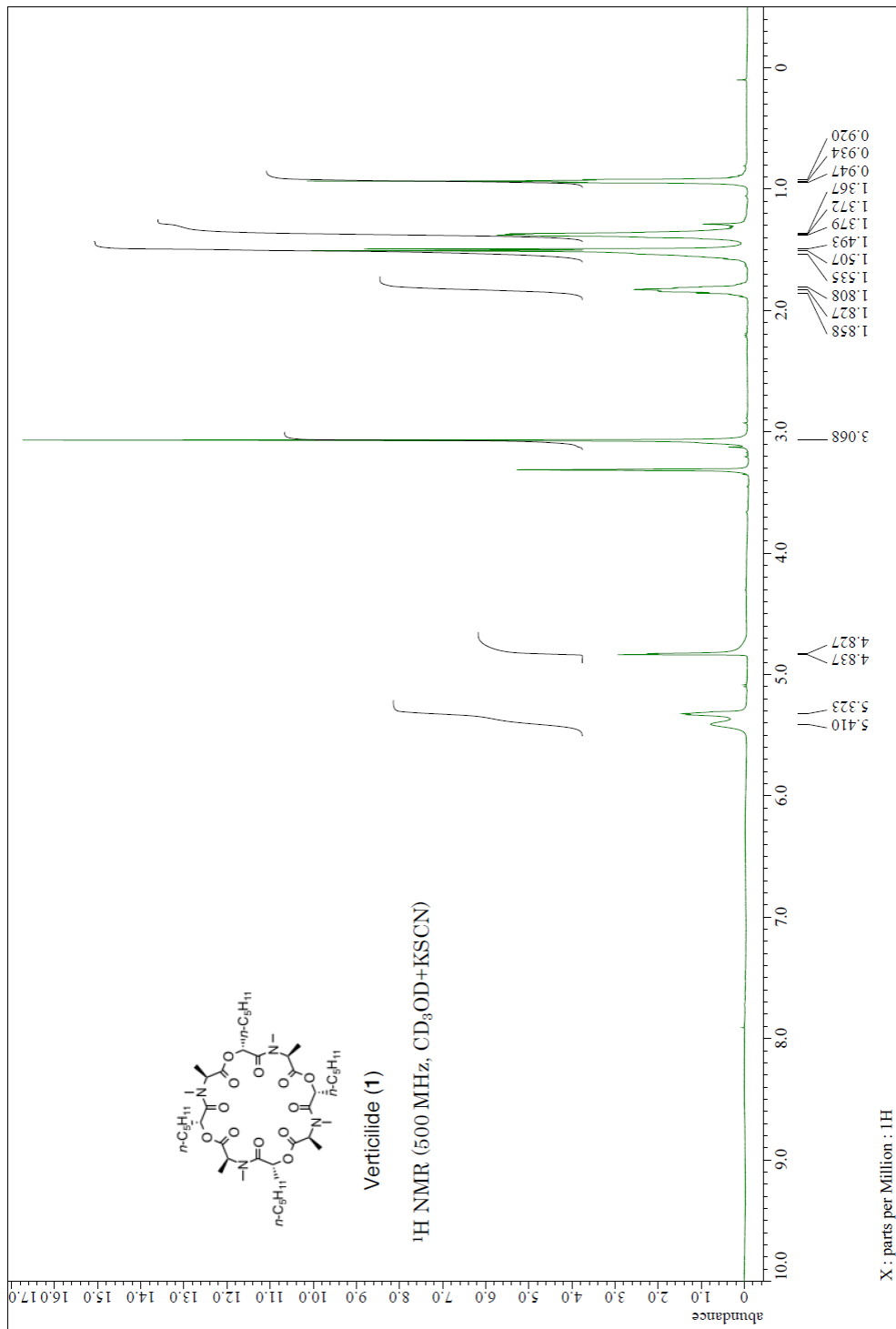


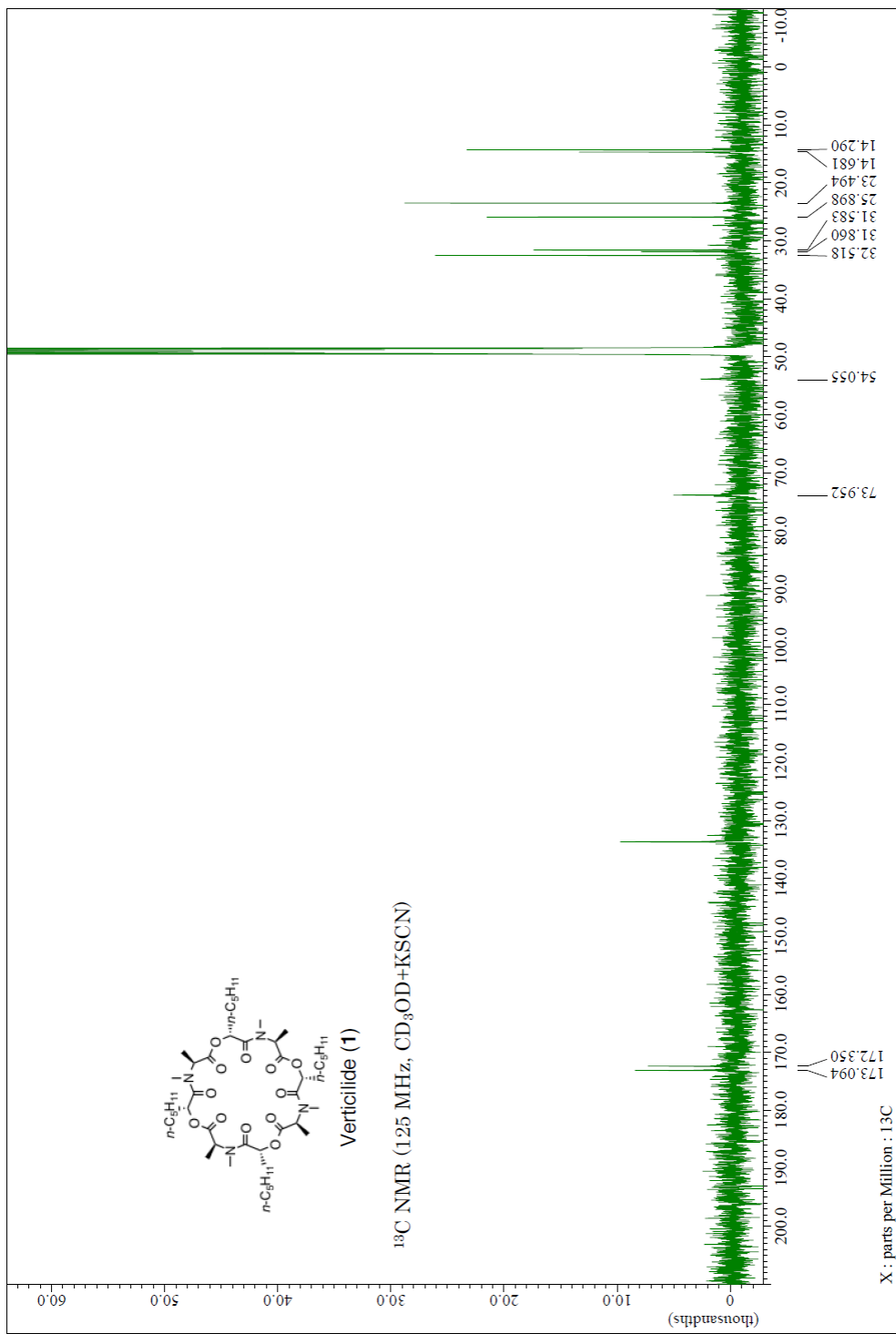












6. 序論

6-1 顧みられない熱帯病について

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

20 世紀後半になると、SARS のように、それまで地域的に封じ込められていた一定地域内の風土病が感染症として地域外にも脅威をもたらすまでになった。WHO の報告書³⁴⁾で指摘されているように、とくに熱帯での感染症が驚異的な猛威をふるっていることは明らかであり、その危険性については、近年、報道等でも注目され、世界的な対策の重要性が認識されはじめてきた。

たとえば、2010 年にはアメリカ合衆国のオバマ政権も国内の HIV/AIDS 対策に本腰を入れるため国家 HIV/AIDS 戦略を発表した³⁵⁾。この戦略は単に国内の HIV/AIDS 対策の活動を網羅した包括的リストの作成を意図したものではなく、把握可能な成果を得るにはどうすべきかの優先順位を検討し、戦略的な行動ステップを簡潔に示す計画を作ることが目指されている。さらに 2015 年、本戦略は 2020 年に向けた更新版が発表され³⁶⁾、精力的に対策が講じられている。

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

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

これらの感染症を取り巻く状況に変化を与える契機となったのが、1997 年の G8 北海道洞爺湖サミット首脳宣言（橋本イニシアチブ）³⁷⁾である。以降 WHO により Table 6-1 に示す疾患群が「顧みられない熱帯病（Neglected Tropical Diseases, NTDs）」として正式に定義され、制圧・撲滅を目指し政府、製薬企業などが連携して国際的な取り組みが開始された。

Table 6-1 20 の顧みられない熱帯病

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

Table 6-1 顧みられない熱帯病 (続き)

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

Table 6-1 顧みられない熱帯病（続き）

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

NTDs 制圧・撲滅の第一歩は、まず目標とする制圧すべき疾患を選定し、政府、製薬企業などが連携して国際的な共闘をめざすことから始まる。2012 年、世界製薬大手 13 社、ビル&メリンダ・ゲイツ財団、WHO、米国および英国政府、世界銀行、そして NTDs 蔓延国政府は、2020 年までに NTDs のうち 10 の疾患（トラコーマ、ハンセン病、アフリカトリパノソーマ症、メジナ虫症、リンパ系フィラリア症、シャーガス病、リーシュマニア症、オンコセルカ症、住血吸虫症、土壌伝播寄生虫症）の制圧に向けて共闘していくという共同声明「ロンドン宣言」³⁸⁾を発表した。

例えば、北里生命科学研究所の大村らにより見いだされた抗寄生虫薬イベルメクチンは、オンコセルカ症およびリンパ系フィラリア症に極めて優れた効果を示す。このことから、WHO はオンコセルカ症を排除するための中核的な戦略として、アフリカにおいてイベルメクチンを用いた地域主導型治療 (community-directed treatment with ivermectin; CDTI) を実施している。メルク社および大村の協力のもと 2013 年には、CDTI の戦略を実施している 24 か国、1 億人以上の人々にイベルメクチンが配布された³⁹⁾。

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

6-2 アフリカトリパノソーマ症（アフリカ睡眠病）について⁴⁰⁾

アフリカトリパノソーマ症（アフリカ睡眠病）は、ツェツェバエ (Fig. 7-1) により媒介される寄生性原虫トリパノソーマ (Fig. 7-1) によって引き起こされる人獣共通感染症である。



Fig. 7-1 ツェツェバエ (左) およびトリパノソーマ (*T. brucei brucei*) (右)

T. brucei gambiense によって引き起こされるガンビアトリパノソーマ症および *T. brucei rhodesiense* によって引き起こされるローデシアトリパノソーマ症により 7000 万人の人々と、*T. brucei brucei*、*T. vivax* および *T. congolense* によって 1 億 5000 万頭にもものぼる牛、さらにこれに匹敵する数の羊、山羊の命がこの疾病に脅かされている。死亡率は 80% を超え、2012 年のアフリカトリパノソーマ症による死者は 1 万 8 千人と推定されている⁴¹⁾。

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

これが引き金となり、病原体、媒介者、それらの生活史、媒介昆虫の駆除方法などの本格的な研究が始められた。約 100 年前、熱帯病に関心を持った近代細菌学の先駆者ローベルト・コッホがアフリカ睡眠病の病原体を求めてナイル川源流を訪ねたことが研究の契機となっている。

6-2-1 アフリカトリパノソーマ症の原因原虫と媒介

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

このため、アフリカトリパノソーマ症はツェツェバエが生息するアフリカに特有の寄生虫症であり、ツェツェバエ生息地は北緯 19 度と南緯 27 度の間を大陸の東海岸から西海岸に横断することからこれら地域において流行している。原因原虫である *T. brucei rhodesiense* は東および南アフリカに多く見られ、*T. brucei gambiense* は西および中央アフリカに見られる(**Fig. 6-2**)。これらを媒介するツェツェバエの生息域において農業、漁業、家畜業などで生計を立てている地域や、衛生管理システムが不十分な遠隔地農村がハイリスクとなっている。

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

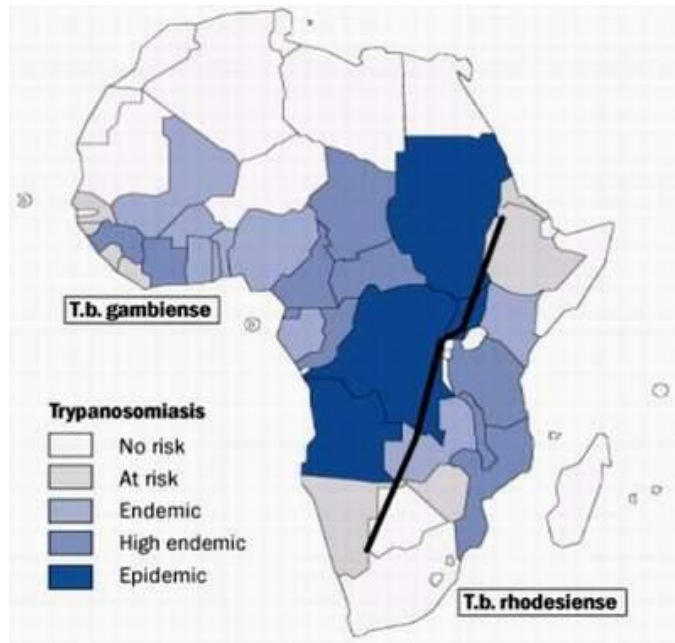


Fig. 6-2 アフリカトリパノソーマ症の分布⁴²⁾

次にトリパノソーマのライフサイクル⁴³⁾⁻⁴⁵⁾を示す。トリパノソーマのライフサイクルは宿主と媒介昆虫であるツェツェバエの間で営まれる(Fig. 6-3)。

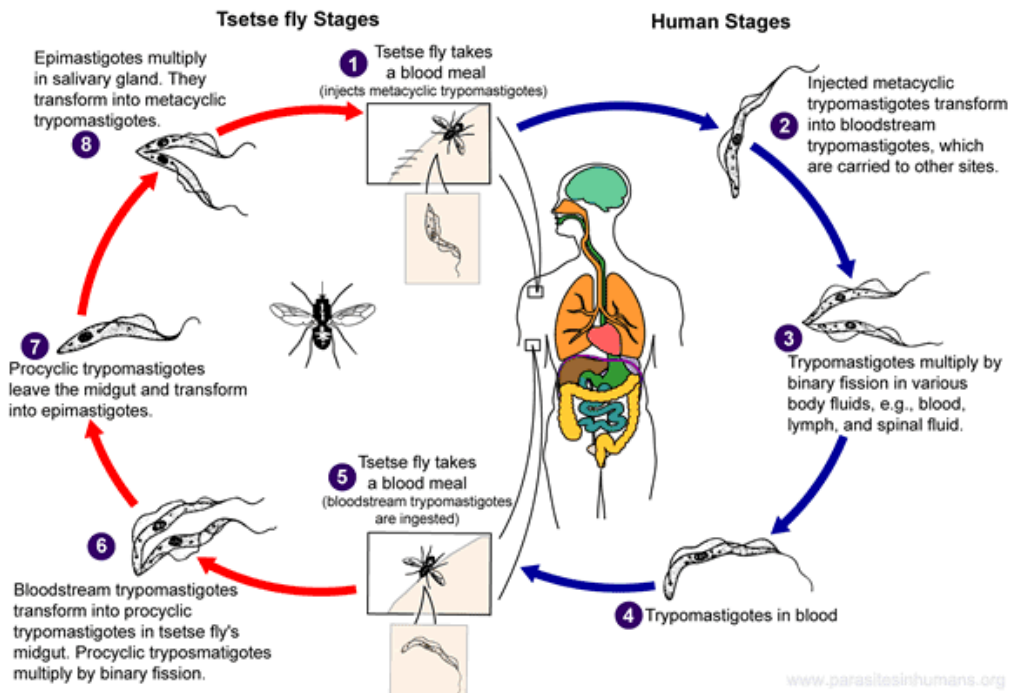


Fig. 6-3 トリパノソーマのライフサイクル⁴²⁾

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

人や動物の血流中で増殖を繰り返す血流型のトリパノソーマの表面は糖タンパク質 (variable surface glycoprotein; VSG) で覆われ感染性を持つ。しかしながらツェツェバエの中腸では VSG を失い感染性は持たず、唾液腺に移行した際に再び VSG をまとい、人に感染性をもつ発育終末錘鞭毛型となる。トリパノソーマ原虫はそれぞれに異なる抗原性をもつ VSG 遺伝子を持ち、宿主の生体防御反応に複雑に対応して VSG 抗原の変異を起こし、宿主内で生き延びる。従って、ワクチンの作製は困難であり、現在は有効なワクチンが存在しない。このため現在アフリカトリパノソーマ症予防はツェツェバエの駆除に頼るしかなく、完全な予防は難しい状況にある。

6-2-2 アフリカトリパノソーマ症の症状⁴⁰⁾

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

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

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

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

脊髄液の検査でトリパノソーマが脊髄液中に確認される状態になると病状は中期と診断される。さらに病状が進み後期になると神経症状を伴うようになり痙攣、錯乱症行動、日中の傾眠が現れ、さらに症状が進むと昏睡が続くようになる。ローデシアトリパノソーマ症患者はガンビアトリパノソーマ症患者に比べ、ここに至る速度が早く、数カ月で後期に入り死亡する一方、後者は数年あるいはそれ以上して昏睡期に入る症例がある。

以上のようにアフリカトリパノソーマ症は致死率が高く放置すると非常に危険な疾病である。しかしその感染初期は他の感染症との症状の区別が難しく、さらに診断は脊髄液を採取するの必要があり、流行地の医療施設のみでは早期発見は困難な場合が多い。また、先に述べたようにワクチンによる予防が困難な状況にあり、対策は投薬治療に頼らざるを得ない。このようなことから感染地域の衛生環境が改善され、また医療環境が整い早期診断が可能となるまでは、

トリパノソーマ症治療薬には感染中期以降にも確実な効果を発揮できるものが望ましいと考えられる。

6-2-3 アフリカトリパノソーマ症の治療薬

ワクチンを用いたトリパノソーマへの対策が困難である現在、対策は投薬治療に頼るしか方法がない。トリパノソーマ症治療薬の開発に本格的に着手したのは化学療法に道を聞いたエールリッヒである。1901年、エールリッヒはマラリア原虫発見者ラプランの論文中にヒ素がトリパノソーマに弱いながらも効果があるとの記載を見つけ、抗トリパノソーマ薬の開発を決心、900以上のヒ素化合物を作り志賀潔、秦佐八郎を共同研究者としてトリパノソーマに対する薬効を調査した。残念ながらトリパノソーマに有効なヒ素化合物は得られなかったが、現在用いられている治療薬（Melarsoprol）にヒ素化合物が含まれているのはこの研究が影響しているのではないかと考えられる⁴⁰。

トリパノソーマ症治療薬としては1923年に開発された Suramin を皮切りに、Pentamidine、Melarsoprol、Eflornithine (Fig. 6-4, 6-5) が使用されるようになった。

使用薬剤は感染初期（原虫が中枢神経系に侵入する以前）と感染後期（中枢神経期）によって異なる。Fig. 6-4 に感染初期～中期に用いられる薬剤を示す。

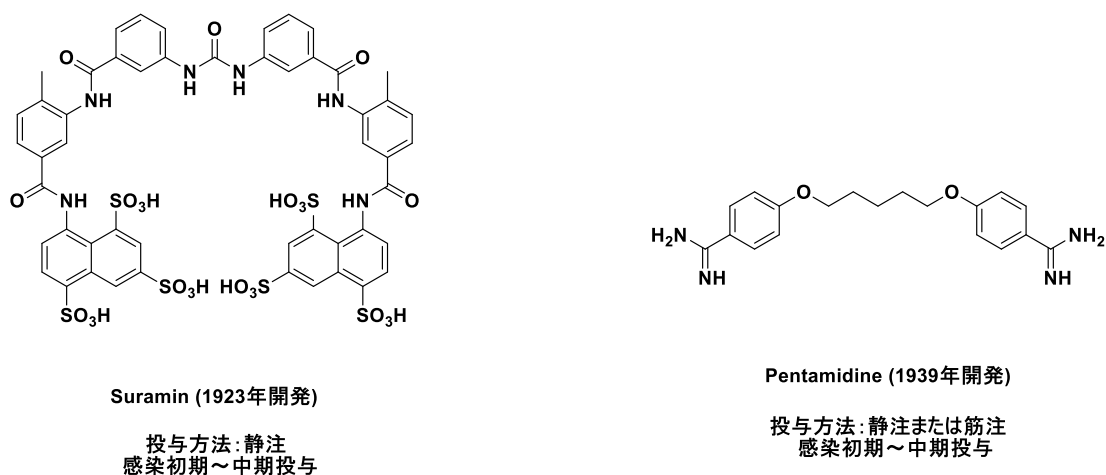


Fig. 6-4 感染初期～中期に用いられる薬剤

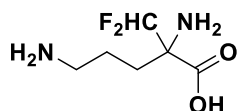
Suramin はポリスルホン化ナフチル尿素薬剤であり、*T. brucei rhodesiense* 感染の初期に用いられる。消化管から吸収されない事から静脈内注射で用い、1日1

回、5～10週間の投与が必要である。また、血液脳関門を通過できないため、原虫が中枢神経系に侵入した後の効果は期待できない。副作用として腎毒性、皮膚性疾患、重度の下痢、長期高熱などが知られている。

Suramin は血漿タンパクとの結合性が高く、血漿タンパクと共にレセプターを介したエンドサイトーシスによって原虫内に取り込まれ、原虫の生存に必要なコレステロールやリン脂質の供給を妨げることにより抗トリパノソーマ活性を発現する⁴⁶⁾とされていたが、レセプターを介さない取り込みであるとの報告もある⁴⁷⁾。

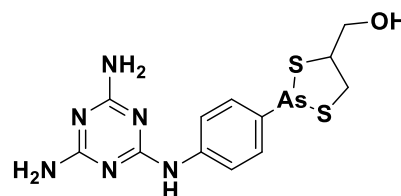
Pentamidine は *T. brucei gambiense* 感染の初期に用いられる。Suramin 同様血液脳関門は通過しないため原虫が中枢神経系に侵入した後の効果は期待できない。また、消化管から吸収されないため投与法は静脈内投与、あるいは筋肉注射であり、48時間毎に7～8回の投与が必要である。副作用として腎毒性、インスリン放出過多による低血糖、膵炎、末梢神経障害、糖尿病などが確認されている。作用性としては、ポリアミンの生合成に関与する *S*-Adenosyl-L-methionine (AdoMet) decarboxylase の阻害⁴⁸⁾、DNA への結合^{49,50)}が報告されている。また、治療を中断すると再発することも知られている。

次に、**Fig. 6-5** に感染後期（中枢神経症状）に用いられる薬剤を示す。



Eflornithine (1978年開発)

投与方法: 静注
感染後期 (中枢神経症状)投与



Melarsoprol (1953年開発)

投与方法: 静注
感染後期 (中枢神経症状)投与

Fig. 6-5 感染後期に用いられる薬剤

Eflornithine はオルニチンの誘導体であり、*T. brucei gambiense* に限り有効な薬剤である。原虫のポリアミン生合成に関与する ornithine decarboxylase を阻害するが、*T. brucei rhodesiense* の ornithine decarboxylase は酵素反応のターンオーバー速度が早く Eflornithine に対する感受性がない。血液脳関門を通過し、全期を通じて静脈注射で使用される。Nifurtimox⁵¹⁾との併用により投与の回数や量は減らせる事が示されているが、7～15日の連続投与が必要であり、一人当たりの治療

費は 500 ドルを超える。

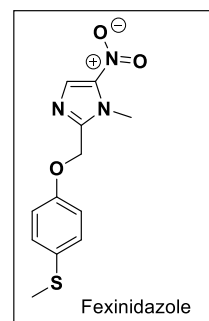
Melarsoprol は有機ヒ素剤である。血液脳関門を通過し *T. brucei rhodesiense* 感染、*T. brucei gambiense* 感染の後期に静脈内注射 (1 日 1 回 10 日間) 用いられる。また、*T. brucei rhodesiense* の後期に使用できる唯一の薬剤である。副作用として脳症、心筋障害、高血圧などがある。激しい副作用のため、治療による死亡例は 5~10% であり、薬剤耐性原虫^{52)~54)}により 20% ほどの再発が見られる^{55,56)}。このような副作用にも関わらず、未だにアフリカトリパノソーマ症後期において最も使用される薬剤である。

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

以上のような背景から、新規アフリカトリパノソーマ症治療薬には、安価で安全性が高い経口薬であることおよび、既存薬とは交差耐性を示さない、つまり異なる作用機序を持つことが求められていると考えられる。

6-3 アフリカトリパノソーマ症の最近の研究

最近のヒトアフリカトリパノソーマ症の治療薬では、2009 年サノフィ・アベンティスと DNDi (Drugs for Neglected Diseases *initiative*) がヒトアフリカトリパノソーマ症 (アフリカ睡眠病) の治療薬として有望な新薬である fexinidazole (フェキシニダゾール) の開発、製造、販売、に関する協定を締結している⁵⁷⁾。



DNDi はさまざまなニトロイミダゾール系化合物を研究し、その中の一つであるフェキシニダゾールがアフリカ睡眠病に対して有望な化合物候補である事を確認した。フェキシニダゾールは、DNDi が創薬段階から臨床開発段階まで進めた初の化合物であり、2019 年には、コンゴ民主共和国で承認されている。また、現在の治療薬と同等の有効性を持ち、より認容性が高く、経口投与が可能な抗原虫剤である。Table 6-2a、b にフェキシニダゾールと既存薬の *in vitro* 試験および *in vivo* 試験による結果を示す⁵⁸⁾。

Table 6-2a *in vitro*におけるフェキシニダゾールと既存薬の活性試験

Parasite	Strain	IC ₅₀ (μM)			
		Fexinidazole (279.3)	Melarsoprol (398.3)	Pentamidine (592.7)	Eflornitine (236.7)
<i>T. b. rhodesiense</i>	STIB900 (wild type)	2.17±0.29	0.011±0.003	0.002±0.0003	8.58±2.7
		5.56±1.9			
	STIB900mel	2.66±0.57	0.092±0.028	0.095±0.035	ND
	STIB900pent	2.71±0.87	0.043±0.022	0.058±0.019	ND
<i>T. b. brucei</i>	BS221 (wild type)	2.38±0.88	0.013±0.004	0.002±0.0003	ND
	BS221 ATIKO	1.33±0.21	0.034±0.003	0.008±0.002	ND
	STIB950mdr	2.44±0.99	0.038±0.011	0.002±0.0002	ND
<i>T. b. gambiense</i>	STIB930	1.84±1.13	0.012±0.005	0.016±0.001	2.85±0.98
	DAL 898R	1.01±0.36	0.009±0.002	0.002±0.0002	ND
	K3048	0.95±0.19	0.032±0.012	0.084±0.015	7.63±2.5
	45R	2.17±1.59	0.033±0.011	0.069±0.044	9.98±2.4
	40R	2.61±1.03	0.032±0.006	0.088±0.024	11.4±5.8
	349Pi	1.07±0.14	0.043±0.011	0.066±0.012	16.7±3.6
	349R	3.31±0.88	0.033±0.015	0.095±0.012	22.8±13.9
	130R	2.37±1.14	0.055±0.023	0.074±0.011	9.4±2.19

Table 6-2b *in vivo*におけるフェキシニダゾールとメルソプロールの活性試験

Compound	Dose (mg/kg)	Mouse	No. of cured Mice/no. of Infected Mice	Mean day of relapse
Control			0/12	8.75
Fexinidazole	20	i.p.	0/4	11 ± 2
Fexinidazole	50	i.p.	4/4	>60
Fexinidazole	25	p.o.	0/4	12 ± 2
Fexinidazole	50	p.o.	1/4	>27
Fexinidazole	100	p.o.	4/4	>31.5
Melarsoprol	4	i.p.	4/4	>60

6-4 アメリカトリパノソーマ症（シャーガス症）について⁵⁹⁾



Triatomine bug

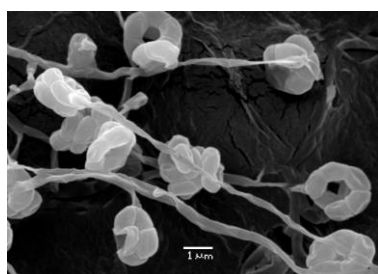


Trypanosoma cruzi

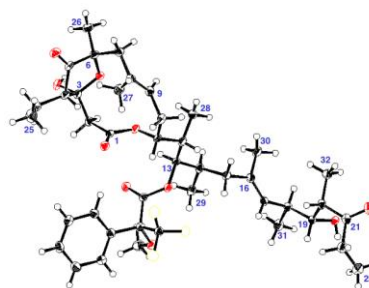
シャーガス症は寄生性の原虫である *Trypanosoma cruzi* がサシガメの媒介により動物や人に感染する感染症で、おもに中南米で引き起こされている。推定感染者数は、約 600～700 万人が感染していると推定され、感染者のほとんどがラテンアメリカに集中している。推定死亡者数は、年間 1 万 2000 人がなくなっていると推定されている。シャーガス症の症状には、急性期・慢性期の 2 段階があり、急性期には、感染直後の数週間から数カ月は、無症状または熱、かゆみ、頭痛、下痢といったほかの病気にもあてはまる症状しか現れない。慢性期では、急性期の後、何十年も、あるいは生涯何も発症しないこともある。しかし、感染者の 20～30%程度が心臓合併症（心臓肥大、心不全、心肺停止）や腸管合併症（食道または結腸の肥大化）などを引き起こし、いずれの症状も生命にかかわる病気に進行する可能性がある。治療には、駆虫薬としてベンズニダゾールとニフルチモックスの 2 種類があり、急性期、慢性期早期にも使われる。一方、これら駆虫薬副作用の発生頻度が 40%とかなり高いため、服用にはリスクが高い。また、いずれの薬も妊婦や肝臓・肝臓疾患のある患者には投与ができず、ニフルチモックスは神経・精神疾患のある患者は服用できない。これらの状況から、シャーガス症治療のための新薬の開発が強く必要とされている。

6-5 Actinoallolide 類の単離、活性

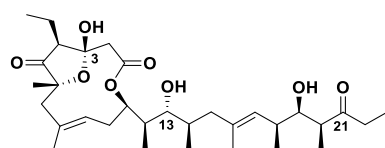
北里生命科学研究所におけるフィジコケミカルスクリーニング（培養液の LC-MS 分析による分子量、分子式、UV 吸収、極性などの物理化学的性質を得た後、天然物のデータベース上で検索、該当がない天然物は新規天然物に相当することから、新規化合物探索を指標に探索を行う方法）の手法により、タイ産植物内生の希少放線菌 *Actinoallomurus fulvus* MK10-036 株培養液より 5 種の新規化合物が単離され、詳細な NMR 解析によりその平面構造は Fig. 6-6 に示すように決定され、Actinoallolide A (1) – E (5) と命名された⁶⁰⁾。



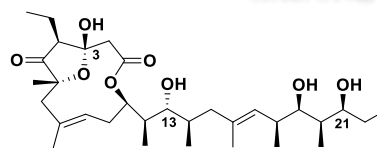
Actinoallomurus fulvus. MK10-036



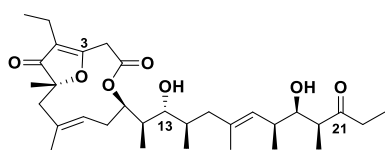
Actinoallolide A (1) MTPA エステルの結晶構造



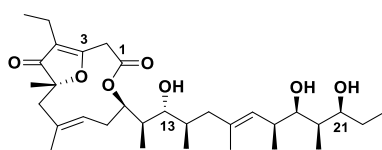
Actinoallolide A (1)



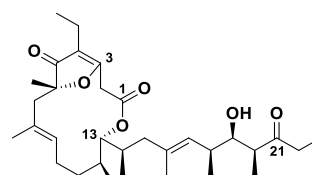
Actinoallolide B (2)



Actinoallolide C (3)



Actinoallolide D (4)



Actinoallolide E (5)

Fig. 6-6 *Actinoallomurus fulvus* MK10-036 及び Actinoallolide A (1) の結晶構造と Actinoallolide 類の絶対立体構造

Actinoallolide A-E (1)-(5)の絶対立体配置は、以下の方法により決定された。すなわち、Actinoallolide A (1)が有する 2 つの第二級水酸基に着目し、MTPA 基の導入を試みられた。その結果 C-13 位の水酸基に MTPA 基が導入された化合物を

得ることができ、この X 線結晶構造解析に基づき、まず Actinoallolide A (1)の絶対立体配置を Fig. 6-6 に示すように決定された。また、同一菌株より同時に単離された Actinoallolide 類は類似の立体配置を有することが強く予想された。実際に Actinoallolide B-E (2)-(5)は Actinoallolide A (1)からの誘導により絶対立体配置を決定することで、Fig. 6-6 に示すように全ての Actinoallolide 類の絶対立体配置が決定されている²⁶⁾。以下にこれらの構造的特徴を順次述べる。

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

次に Actinoallolide B (2)は Actinoallolide A (1)と極めて類似した構造を有しているものの、C21 位カルボニル基が水酸基へと還元されていることが明らかとなっている。

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

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

また、北里生命科学研究所熱帯病研究センターで実施された Actinoallolide 類の *T. brucei brucei* GUTat3. 1 株に対する活性試験の結果、5 種の Actinoallolide すべてが抗トリパノソーマ活性を有することが明らかとなった (Table 6-3)⁶⁰⁾。

Table 6-3 *In vitro* Anti-trypanosomal activity against *T. brucei brucei* GUTat 3. 1 and cytotoxicity in MRC-5 cells

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

天然由来 Actinoallolide 類から得られた構造活性相関についての考察を以下に述べる。

Actinoallolide 類の中でも Actinoallolide A (1) のトリパノソーマに対する IC₅₀ 値は 4.9 ng/mL であり、これは既存薬ペンタミジンに匹敵する。次に C21 位カルボニル基還元体である Actinoallolide B (2) および Actinoallolide D (4) の活性を見ると、C21 位カルボニル体である Actinoallolide A (1) と比較し、大幅に活性が減弱しており、C21 位カルボニル基は活性発現に重要な部位ではないかと考えられる。

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

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

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

次に、ヒトへの安全性に着目すると、Actinoallolide A (1)は高濃度処理においてもMRC-5細胞（ヒト胎児胚細胞）に対し細胞毒性を示さず、そのselectivity indexは20000を上回り、既存薬ペンタミジンよりも高い安全性を示す。また、Actinoallolide A (1)とペンタミジンの構造は大きく異なるため、両者は異なる作用メカニズムを有していることが予想される。

次に、Actinoallolide A (1)の *T. brucei rhodesiense* および *T. cruzi* に対する活性試験結果を Table 6-4 に示す⁶⁰⁾。

Table 6-4 *In Vitro* Anti-trypanosomal Activity against *T. brucei rhodesiense* STIB900 and *T. cruzi* Tulahuen C4C8 of Actinoallolide A (1)

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

Table 6-4 に示すように、Actinoallolide A (1)はヒトに寄生し疾患の原因となる *T. brucei rhodesiense* に対しても活性を示し、さらには、シャーガス病の病原体である *T. cruzi* に対する活性をも有することが明らかとなっている。

一方で、Actinoallolide A (1)は *in vivo* 試験において治療効果を示さないことが判明している⁶⁰⁾。

6-6 合成目的

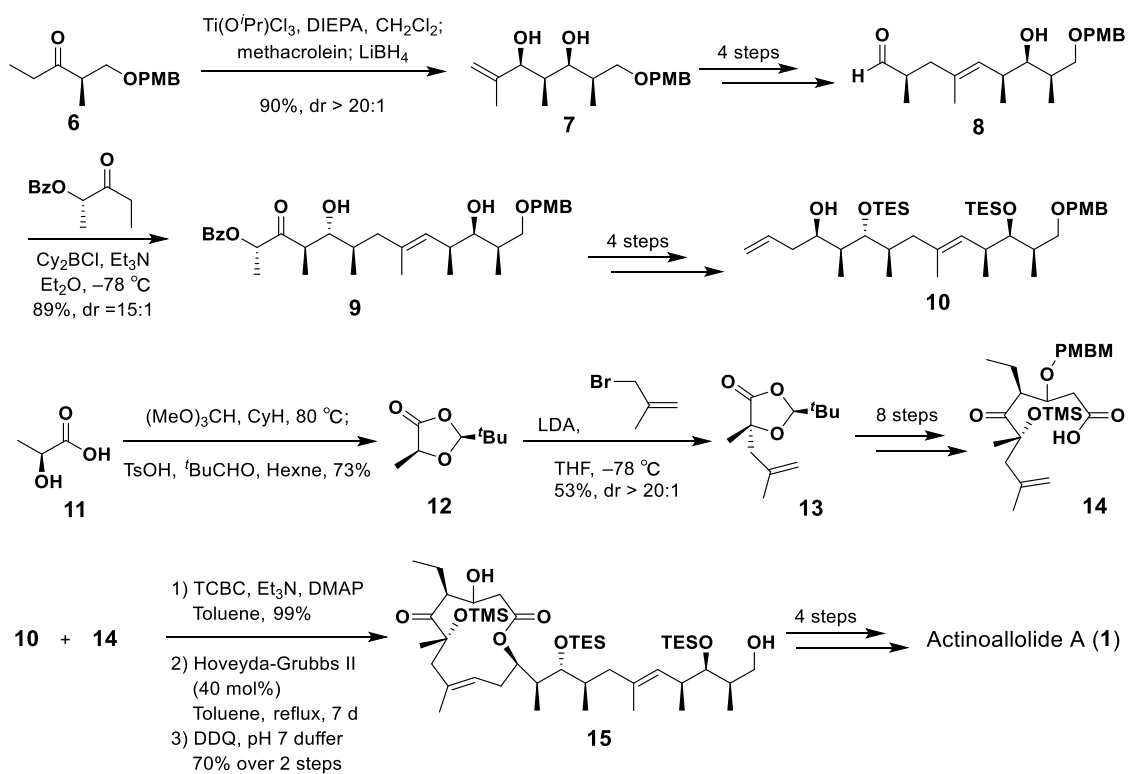
Actinoallolide 類は強力な抗トリパノソーマ活性および低毒性を示し、トリパノソーマ症の既存薬と異なった構造をしていることから、既存薬とは異なった作用メカニズムが期待される。さらに fexinidazole (フェキシニダゾール) に比べ、*in vivo* 試験に関しては治療効果を示さないものの、*in vitro* 試験において強力な活性を示している。そこで *in vivo* 試験における活性発現を目指した Actinoallolide 類、特に Actinoallolide A (1) をリード化合物としたアフリカトリパノソーマ症治療薬創製研究の可能性ならびに必要性を示唆していると考えた。

そのことから、筆者は新規アフリカトリパノソーマ症治療薬創製を最終目的として、まずは、Actinoallolide A (1) を標的とした多様な類縁体合成が可能な全合成経路の確立を行うことを目指し、研究に着手することとした。

6-7 Actinoallolide A (1) の合成研究について

6-7-1 Paterson らの研究について⁶¹⁾

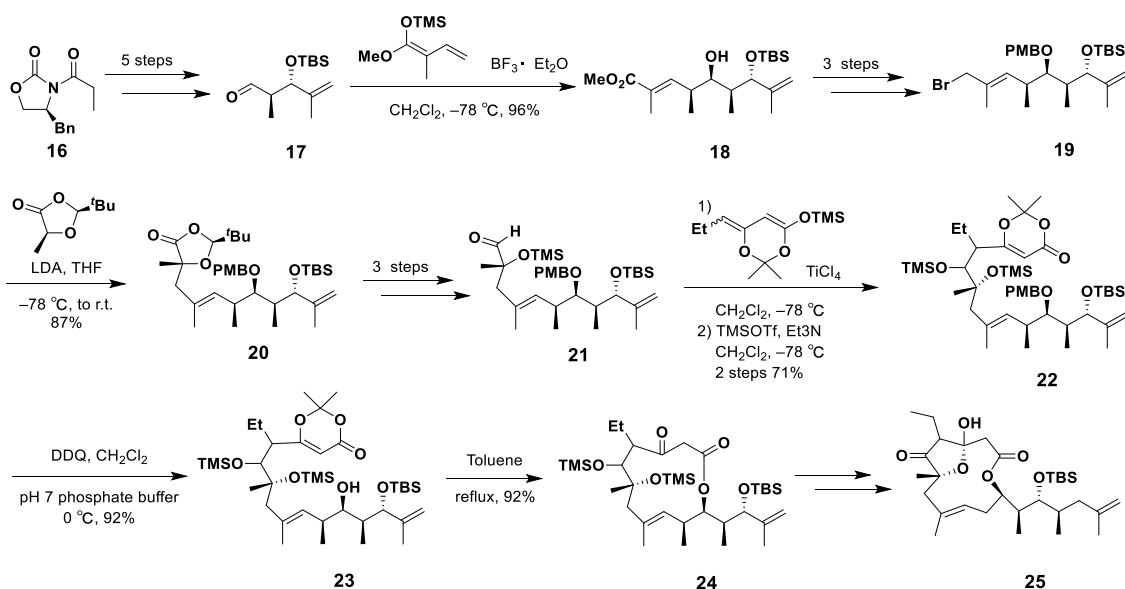
Paterson らによって 1 の全合成が達成されている。下記に合成法を示す (Scheme 6-6-1)。側鎖部位の合成では、特徴的な構造である C12-14 位、C18-21 位の類似連続不斉中心を *syn*-aldol, *anti*-aldol 反応を使い分けることで構築している。即ち、エチルケトンを出発物質とし、チタンを用いた *syn*-Aldol 反応さらには Paterson らが確立したボランを用いた *anti*-aldol 反応による不斉中心の構築と炭素伸長を行い、最後にアリル化を行う事で末端オレフィンをも有する側鎖部位の合成を行っている。ラクトン部位の構築では C6 位に存在する 4 置換炭素を、Seebach 反応を用いて立体選択的に構築している。構築した 2 つのフラグメントを山口エステル化により環化前駆体へと導き、続く閉環メタセシス反応を用いることで 12 員環マクロラクTON を構築している。もう一つの特徴的な構造であるヘミアセタール部位は、 β -ヒドロキシエステルの酸化を行い、その等価体である β -ケトラクTON へと導き、TES 基の除去で生じる第三級アルコールからの分子内環化よりヘミアセタール骨格を構築し 1 の全合成を達成している。この合成戦略は、側鎖部位を伸長した後、マクロラクTON 化を行う手法となっており、actinoallolide 類の生合成を参考にした合成法だと考えられる。



Sscheme 6-6-1. Paterson らによる Actinoallolide A (1)の全合成例

6-7-2 桑原らの研究について⁶²⁾

桑原らの actinoallolide A の全合成研究では5員環ヘミアセタール構造を構築した後にマクロラクトン化を行い、さらに側鎖の伸長を行う合成戦略をとっている。まず **16** を出発物質として向山-aldol により不斉中心の構築、続く炭素伸長を行った後、Seebach 反応による四置換炭素構築し **20** を得ている。更に炭素鎖を伸長した後、ヘミアセタール等価体である β -ケトラクトンを構築するためにエステルのシリルエノラートを aldol 反応で導入し β -ケトエステルのアセトニド保護体(**22**)を構築している。その後ラクトン(**24**)を構築した後にヘミアセタールへと導き actinoallolide A (**1**)の5員環ヘミアセタールを含む12員環ラクトン骨格 **24** の構築まで達成している(Scheme 6-6-2)。

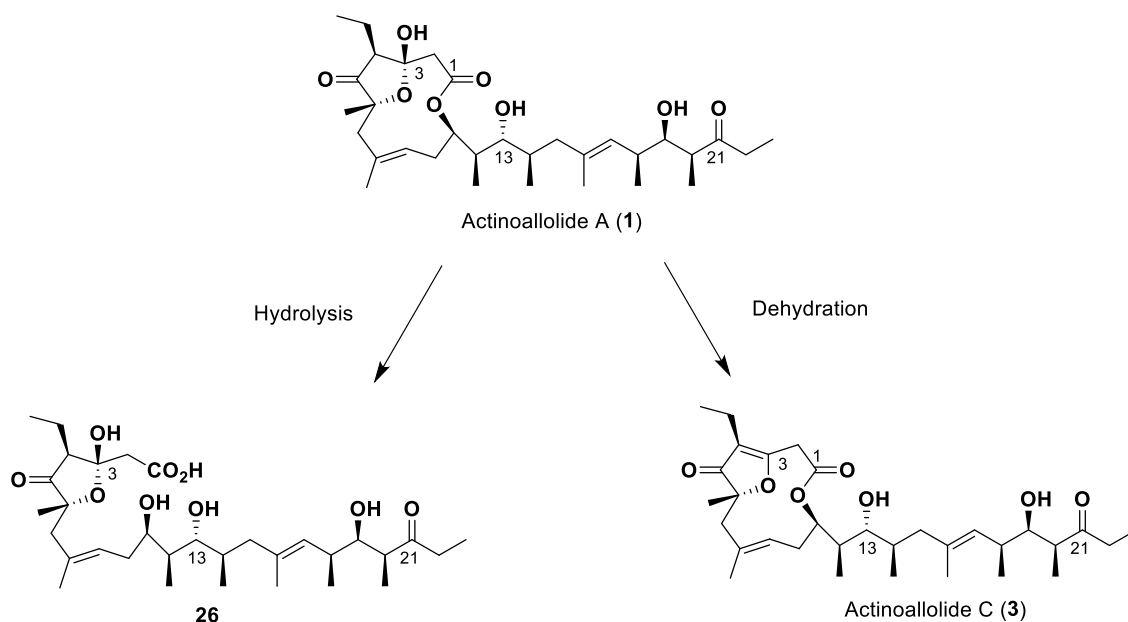


Scheme 6-6-2 桑原らによる合成

6-8 これまでの所属研究室での actinoallolide 類の研究

6-8-1 Actinoallolide A の全合成研究

前任者により、actinoallolide A(1)の全合成を行うにあたり合成戦略が立案されている。その詳細について以下に示す。6-4 で述べた actinoallolide A(1)が *in vivo* 試験において治療効果が示されない原因は哺乳類の体内における代謝によるものであると考えている。代謝を疑う場合、まず初めにマクロラクトン部の加水分解が考えられる(Scheme 6-8-1)。しかし、これを防ぐ構造展開 (エステル構造を他の官能基で置き換える構造展開) は天然物を原料とした合成では困難である。また、序論で述べた actinoallolide A(1) – E(5)の *in vitro* 活性試験結果から、高い抗トリパノソーマ活性発現にはヘミアセタール構造が必要であると考えている。しかし、序論における実験結果から、当該ヘミアセタール構造は容易に脱水を受けることが明らかとなっている。哺乳類の体内においてもこの脱水反応が起こり、活性が低下している可能性も考えられる(Scheme 6-8-1)。これを防ぐには C5 位カルボニル基の除去が考えられるが、これも天然物を原料とするアプローチでは困難である。



Scheme 6-8-1 Actinoallolide A (1)の生体内における代謝物予測

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

6-8-2 逆合成解析

Actinoallolide A(1)の構造的特徴として、

- 1) 12員環マクロラクトン内に5員環ヘミアセタール構造を有すること
 - 2) 側鎖に類似3連続不斉中心を有していること
- が挙げられる(Fig. 8-1)。以下にこれら特徴ごとの逆合成解析を示す。

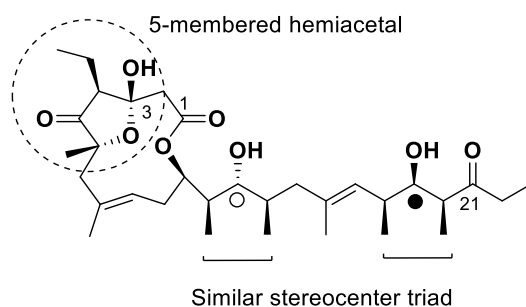


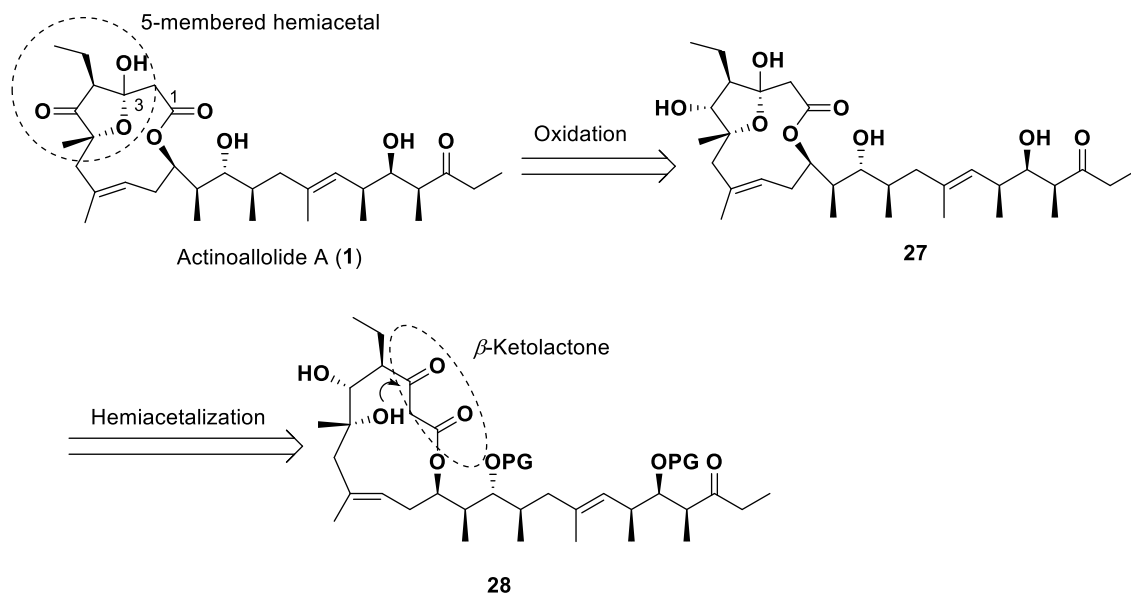
Fig. 8-1 Actinoallolide A (1)の構造的特徴

6-8-3 Actinoallolide A(1)の合成戦略

6-4 で述べたように、天然由来の actinoallolide 類を基盤とした構造活性相関より、ヘミアセタール骨格は重要な活性中心である事が伺える。そのため、後の誘導体合成も視野に入れた場合、高活性な誘導体を創製するにはヘミアセタール構造を維持する必要がある。従って、合成上取り扱いづらいヘミアセタール構造を維持しつつ誘導体合成を行うには、当該ヘミアセタール構造は合成最終段階において大環状 β -ケトエステルより構築する戦略をとることが望ましいと考えている(Scheme 6-8-2)。

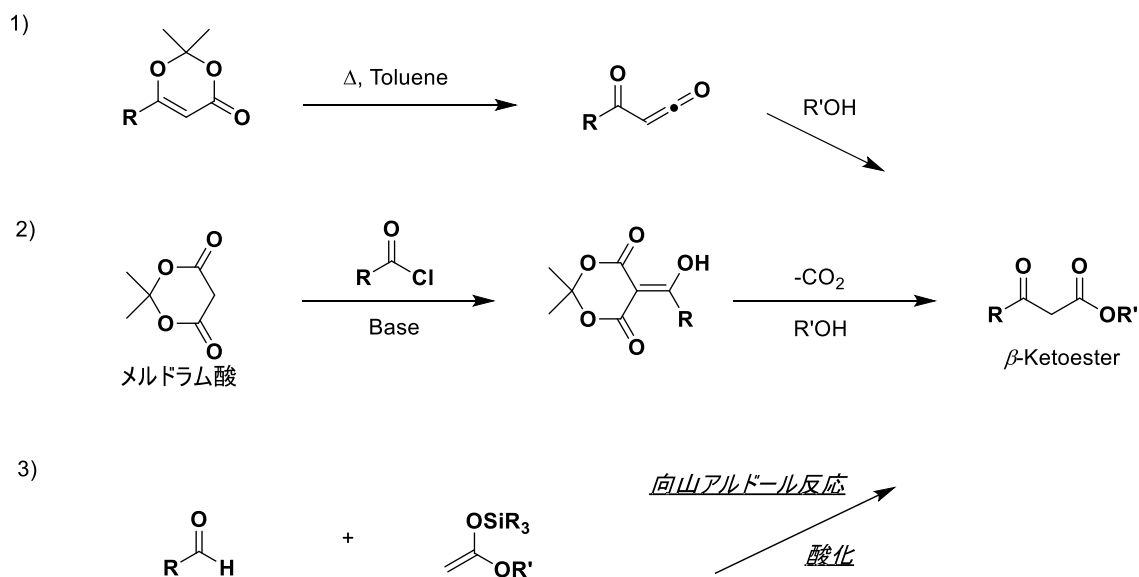
その際は、C5 位カルボニル基を還元してアルコール 27 としておき、ヘミアセタール構築後に酸化することが望ましいと考えた(Scheme 6-8-2)。このアプロ

一チをとることにより全合成中間体 **27** はヘミアセタールからの脱水リスクを低減した誘導体として活性試験に提供できると考えている。



Scheme 6-8-2 5員環ヘミアセタール部位の逆合成

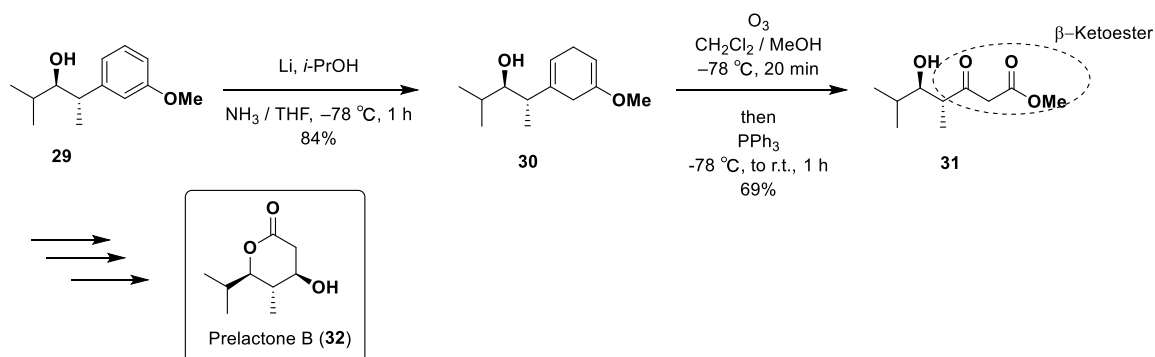
次に β -ケトラクトン(**28**)の逆合成について述べる。まず、一般的な β -ケトエステルの合成法を示す(Scheme 6-8-3)。



Scheme 6-8-3 β -ケトエステル合成例

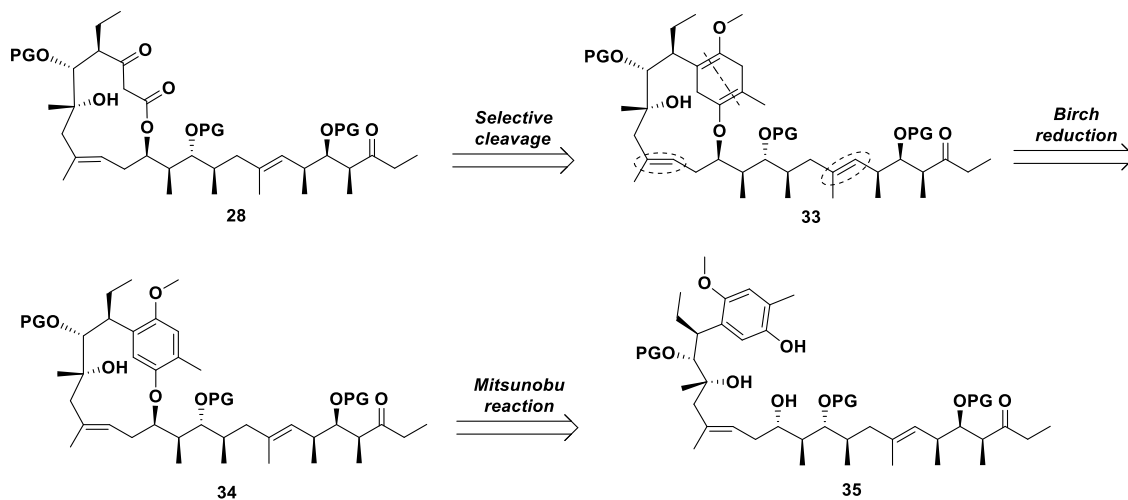
1) の反応では、 β -ケトカルボン酸より調製される 1,3-ジオキシンの熱分解により、生じるケテンがアルコールと縮合することで β -ケトエステルを合成できる⁶³⁾。2) の反応では、メルドラム酸と酸クロライドを用いたクネフェナーゲル縮合に続く、脱炭酸、アルコールの縮合により、 β -ケトエステルが得られる⁶⁴⁾。3) の反応では、調製されたシリルエノールエーテルとアルデヒドとの向山アルドール反応で生じた β -ヒドロキシエステルに対し水酸基の酸化を行うことで β -ケトエステルが得られる。

これらの方法は、天然物合成に用いられてきた。しかし、生じる β -ケトエステルの反応性の高さから、多くの場合は合成終盤で構築されている。加えて、複雑な構造を有する天然物を合成する場合、変換には、様々な反応条件を用いなければならないため、制約もある。例えば、1) の条件を用いるには、酸に不安定な保護基を用いているため、 β -ケトエステルの合成段階まで酸性条件を用いることができない。そのため、前駆体を合成終盤まで安定な構造として存在させておく必要がある。Aggarwal らは Prelactone B の全合成^{65a)}において、その中間体となる β -ケトエステル **31** をアリールエーテル **29** より、バーチ還元、オゾン酸化を経て合成している(Scheme 6-8-4)。



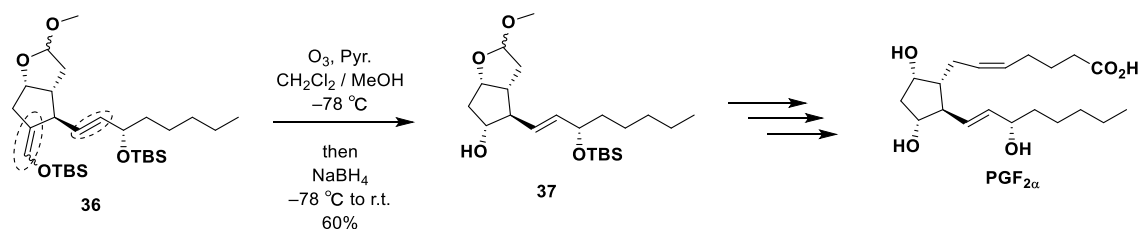
Scheme 6-8-4 Prelactone B(**32**)の全合成^{65a)}

そこで、本合成においても β -ケトエステル前駆体としてフェノールエーテルを活用することとしている(Scheme 6-8-5)。



Scheme 6-8-5 β -ケトエステル部位の逆合成

即ち、ベンゼン環を含む大環状アリールエーテル **34** に対するバーチ還元の後、オレフィンの酸化開裂を行うことにより **28** を導くこととした。この際、**34** のベンゼン環上の置換基にメトキシ基およびメチル基をあらかじめ配置しておくこととした。それによりバーチ還元で生じる **33** は 4 置換且つエノールエーテル性となるため非常に電子豊富になり分子間に存在する他の 2 つの三置換オレフィンとの電子状態の違いを利用した酸化開裂により、望みの β ケトエステルを得ることができるのではないかと考えた。オレフィンの電子状態の違いを利用した選択的な酸化開裂の最近の報告として、Aggarwal らによる $\text{PGF}_{2\alpha}$ の全合成^{65b)} が挙げられる(Scheme 6-8-6)。

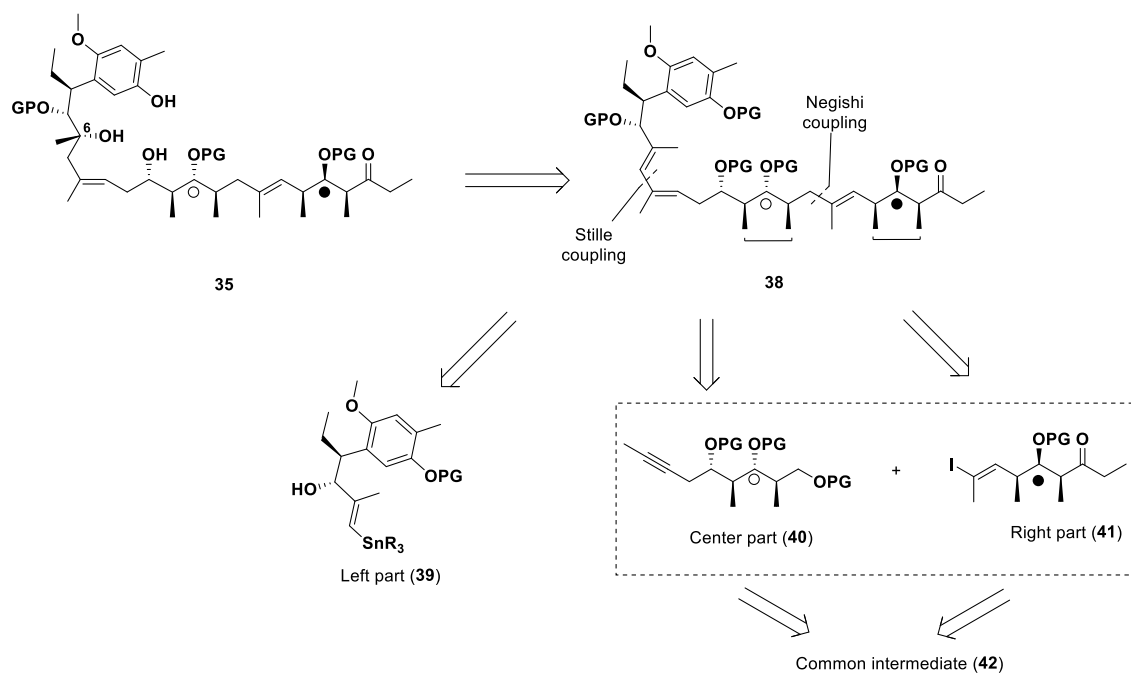


Scheme 6-8-6 $\text{PGF}_{2\alpha}$ の全合成^{65b)}

実際に、Aggarwal らは PGF_{2α} の全合成において三置換シリルエノールエーテルと二置換オレフィンの選択性を、両者の電子密度の差を利用し発現している。このことから、本手法は本合成戦略においても可能であると考えている。

続いて、**34** は前駆体となる **35** の光延反応により得ようと考えたが、高度に官能基化された側鎖とフェノール間の光延反応は現在までに知られておらず当該反応は困難が伴うと予想している。

また actinallolide A(**1**) に存在する類似連続不斉中心の相違点は両者の水酸基の立体である。このことは、1 つの連続不斉中心ユニットを効率的に合成できれば、他方の水酸基の立体反転により容易に合成可能であることを示唆している。さらに、2 つの連続中心を 1 つの共通中間体から得るということは、収束的な合成経路の立案を可能とし、収束的な合成ルートは網羅的な誘導体合成を意図している筆者にとって非常に有利である。以上のことから **1** の全合成経路は収束的なものにするとして (Scheme 6-8-7)。

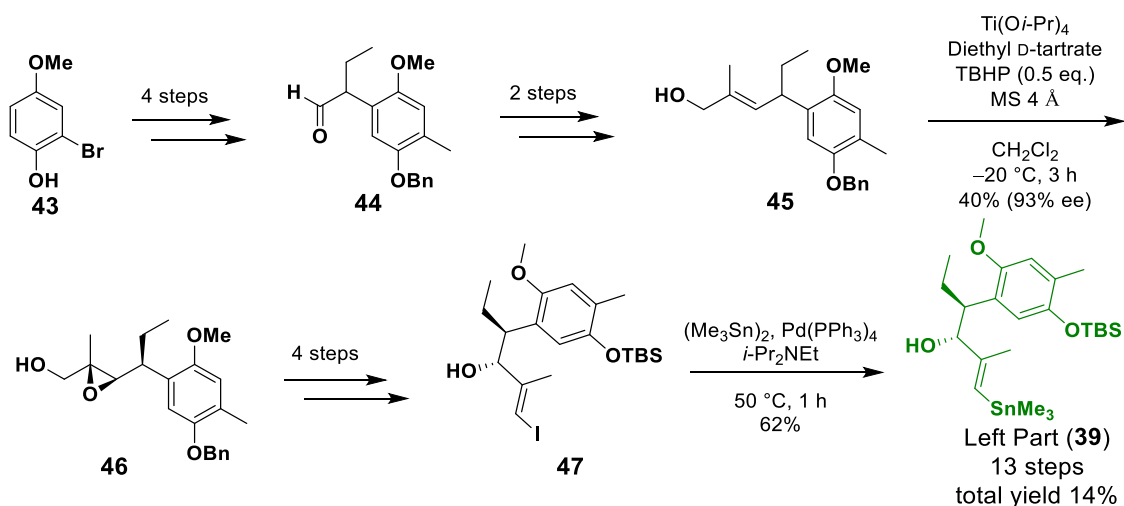


Scheme 6-8-7 3連続不斉中心に着目した逆合成

即ち、**35** の C6 位に存在するキラルな第四級炭素をジェン **38** より導くこととし、**38** はベンゼン環を含む **Left part(39)** 及び類似連続不斉中心を含む **Center part(40)**、**Right part(41)** へと分割することで 2 つの 3 連続不斉中心は共通中間体 **42** から導くことができると考えている。

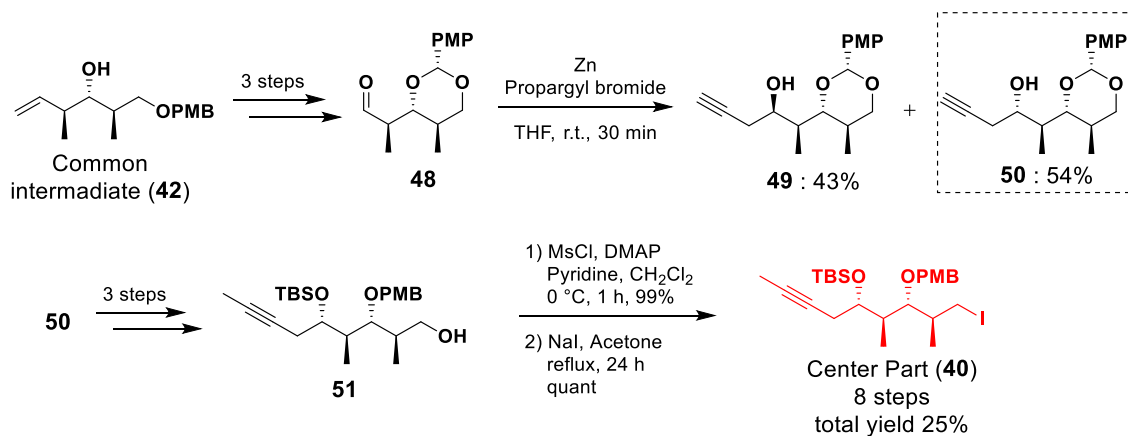
6-8-4 各フラグメントの合成経路

すでに当研究室では、共同研究者による actinoallolide A (**1**)の合成研究において実際に、**1** を 3 つのフラグメントに分割し、それぞれのフラグメントの合成経路を確立している。さらに 3 つのフラグメントを順次カップリング反応により連結することで、**1** のすべての炭素骨格を有する鎖状中間体 **37** の合成を達成し、論文(*Tetrahedron Lett*, **2016**, *57*, 357)⁶⁶⁾にて報告をしている(Scheme 6-8-8~11)。



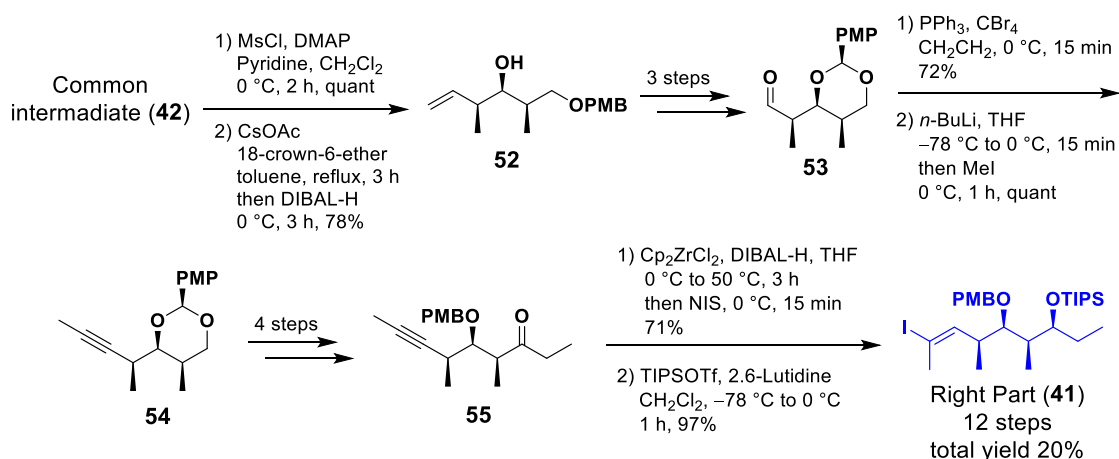
Scheme 6-8-8 Left part (**39**)の合成

Left part (**39**)の合成は、市販品である 2-ブロモ-4-メトキシフェノール (**43**)を出発原料とし、4工程でアルデヒド (**44**)とした。その後、2工程でアリルアルコール体 (**45**)を合成している。続いて、鍵反応であるシャープレス不斉エポキシ化を行い、エチル基の速度論的光学分割によりエポキシ体 (**46**)を合成している。その後、4工程でビニルヨウ素体 (**47**)とし、最後、ヨウ素スズ交換を行うことで、13工程、総収率 14%で **39** の合成経路を確立している。



Scheme 6-8-9 Center part (40)の合成

Center part (40)の合成は、別途調製した Common intermediate (42)⁶⁶から 3 工程でアルデヒド (48)を合成した。その後、48 に対して、Zn、Propargyl bromide を用いたバルビエ反応を行い、1.3 : 1.0 のジアステレオ比において目的のアルキン体 (50)を合成している。続いて 50 から 3 工程で 51 とした後、第一級水酸基のメシル化に続く、ヨウ素化を行い Center part (40)を 8 工程、総収率 25%で合成している。

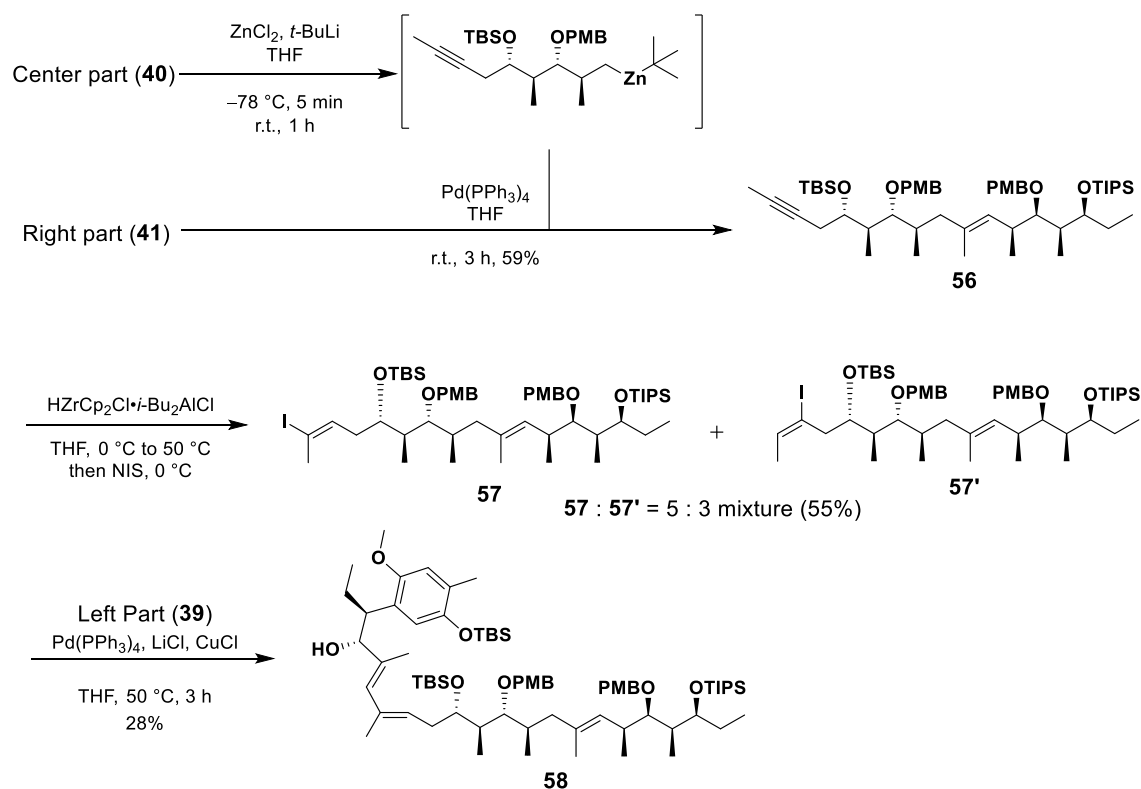


Scheme 6-8-10 Right part (41)の合成

Right part (41)の合成は、Center part (40)と同様に Common intermediate (42)から合成した。まず、42 の水酸基を立体反転する必要があるため、メシル化し、セシウムアセタートを用いた立体反転を行い、最後 DIBAL-H による還元を行うことで、望みの立体を有す 38 を合成している。続いて、40 と同様に 3 工程でアルデヒド体 (53)を合成した。その後、コーリーフックスアルキン合成の手法により、プロピン体 (54)を合成した。続いて、4 工程でケトン体 (55)とした後、別途調製を行ったシュワルツ試薬を用いて、ビニルヨウ素化と同時にケトンの立体選択的還元を行っている。この際に、通常、シュワルツ試薬の様な弱い還元剤ではケトンの還元は行えない。しかし、系中に存在する DIBAL-H のアルミニウムがケトンに配位する事により、ケトンを活性化させることで、シュワルツ試薬による還元が行われたものだと考えられている。立体選択性に関しては、近傍の PMB 基とケトンの DIBAL-H のアルミニウムが配位し、六員環遷移状態を経由し、空いた位置から還元が進行することで選択性が発現したと考察した。最後、生じた水酸基を TIPS 基で保護する事で、12 工程、総収率 20%で Right part (41)を合成した。

6-8-5 全炭素骨格を有する鎖状中間体の合成

すべてのフラグメントの合成経路を確立したため、次に、actinoallolide A (**1**)の全炭素骨格を有する鎖状中間体の合成が行われた(Scheme 7-8-4)。



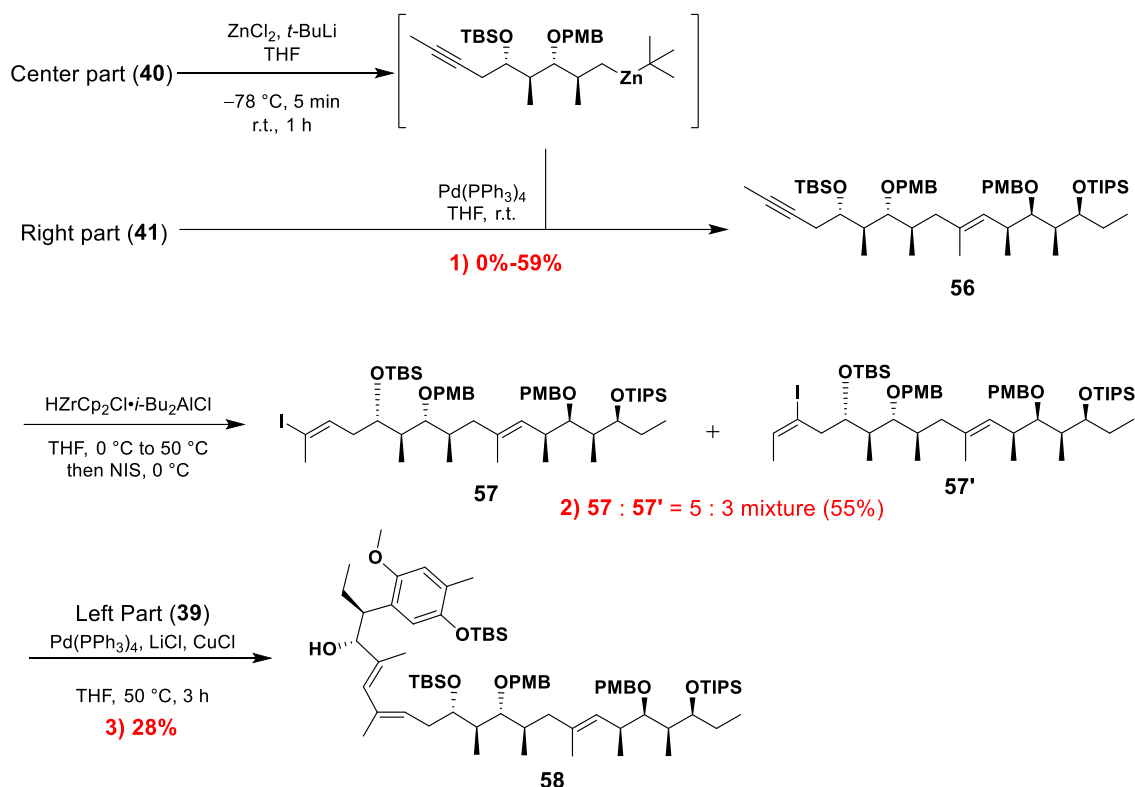
Scheme 6-8-11 全炭素骨格を有する鎖状中間体(**58**)の合成

まず初めに、Center part (**40**)と Right part (**41**)を根岸カップリングで連結させたところ、**56**を中程度の収率で合成された。続いて、シュワルツ試薬を用いてプロピン部位のビニルヨウ素化を行っている。しかしながら、中程度の収率で反応は進行したものの、分離不可能な目的の化合物 (**57**)と位置異性体 (**57'**)が混合比 5:3 の割合で得られた。混合物ではあるものの、ビニルヨウ素体を得られたため、Left part (**39**)との Stille カップリングを行ったところ、低収率ながら所望の **1** の全炭素骨格を有する鎖状中間体(**58**)を合成されている。

7. 本論

7-1-1 Actinoallolide A (1)の全炭素骨格を有する鎖状中間体の合成検討

討



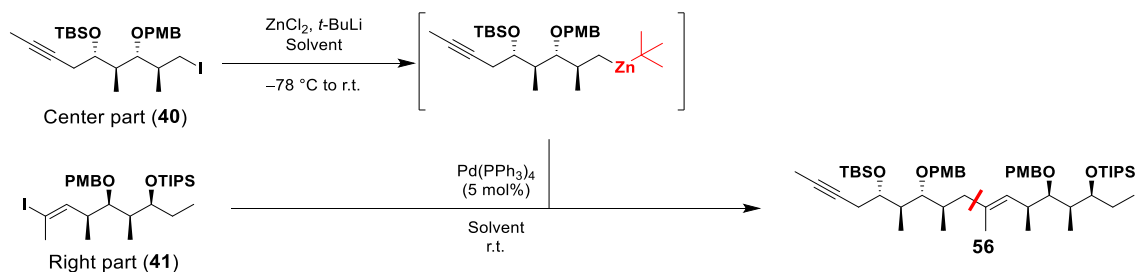
Scheme 8-1-1 鎖状中間体(58)の問題点

序論の 6-8-5 で述べたように 1 の全炭素骨格を有する鎖状中間体の合成を達成している。しかしながら、58 を合成するうえでいくつかの問題があがった (Scheme 7-1-1)。

- 1) Center Part (40)と Right Part (41)の根岸カップリングの再現性が低い
- 2) ビニルヨウ素体 57 の合成の際、位置選択性及び収率が低い
- 3) 2)の問題から Stille カップリングが低収率で量的供給が困難

そこで、まず初めに 1) 根岸カップリングの収率ならびに低再現性の改善を行った。手法は、予め Center part (40)と塩化亜鉛を混合しておき、そこへ *t*-BuLi を加え系中でアルキル亜鉛を調製した後、これを Right part (41)およびパラジウム触媒の混合液へ加える方法で行った。下記にこれまでの結果を示す (Table 7-1-1)。

Table 7-1-1. 根岸カップリングの検討



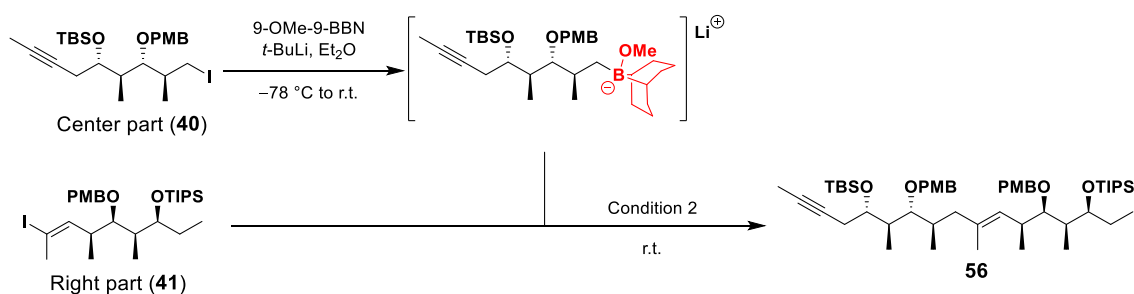
Entry	40 eq.	41	<i>t</i> -BuLi	ZnCl ₂	Solv.	56
1	1.2	1.0	3.6	1.2	Et ₂ O	35%
2	2.2	1.0	5.6	1.2	Et ₂ O	40%
3	4.0	1.0	12.0	4.0	Et ₂ O	37%
4	1.2	1.0	3.6	1.2	THF	59%
5	1.2	1.0	3.6	1.2	THF	31%
6	1.2	1.0	3.6	1.2	THF	N.R.

まず entry 1 では、**40** を 1.2 等量用いて反応を行ったところ、収率 35%と低収率であるが、カップリング体 **56** が得られた。収率の向上を目指し、entries 2,3 では、**40** の等量を増やしたが、収率の向上が見られなかった。次に、entry 4 では、効果を確認する THF に変更したところ、収率の改善が見られた。しかしながら、entries 5,6 では entry4 と同様の反応条件を行ったが、収率の再現性が得られなかった。このような結果から、ヨウ素のβ位のメチル基の立体障害により Zn の挿入が十分に行えていない事、また活性種であるアルキル亜鉛種の不安定性が考えられた。そこで、活性種の安定性を考慮しアルキルボラートを用いる鈴木—宮浦カップリング⁶⁷⁾を検討する事とした。

7-2-1 B-アルキル鈴木–宮浦カップリング

Center part (**40**)に対し、*t*-BuLi、9-OMe-9-BBN を作用させボラートを調製した後、本溶液を Right part (**33**)、パラジウム触媒、および塩基の混合液へ加えたところ、反応は円滑に進行し、収率 75%で得ることが出来た(**Table 7-2-1, entry 1**)。次に、entry 1 において、**40** が回収されたことから、**40** の等量を減らし、さらに、**41** のビニルヨウ素部位の光安定性を考慮し、entry 1 の条件を遮光下において行ったところ、収率 86%まで向上させることに成功した。

Table 7-2-1. 鈴木–宮浦カップリングの検討

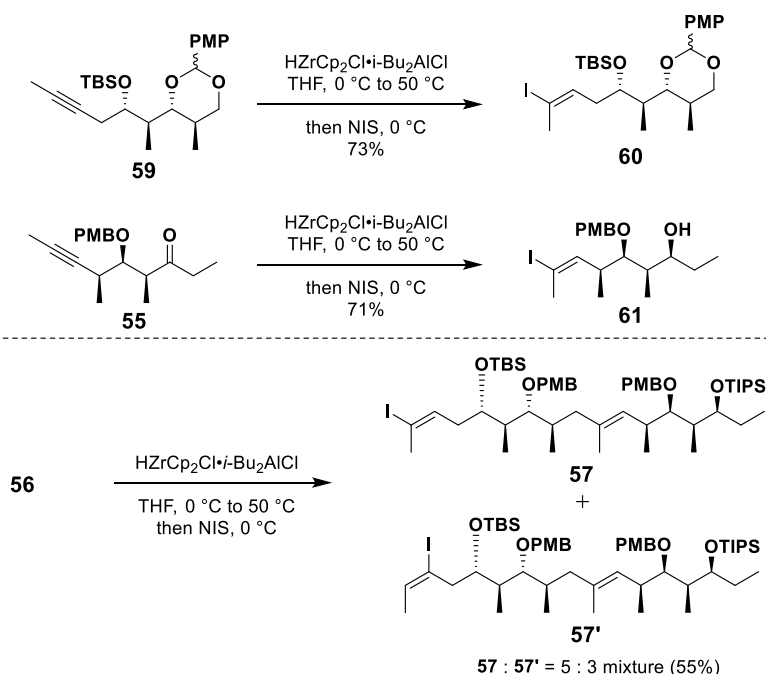


Entry	40 (eq.)	41 (eq.)	<i>t</i> -BuLi (eq.)	9-OMe-9-BBN (eq.)	Condition	56
1	1.3	1.0	2.8	3.0	--	75%
2	1.15	1.0	2.5	2.5	in dark	86%

7-2-2 鎖状中間体(56)のビニルヨウ素化

次に、鈴木-宮浦カップリングにより **56** を収率よく得ることが出来たため、Left part (**39**)とのカップリングを行うべく **56** のビニルヨウ素化を行った。

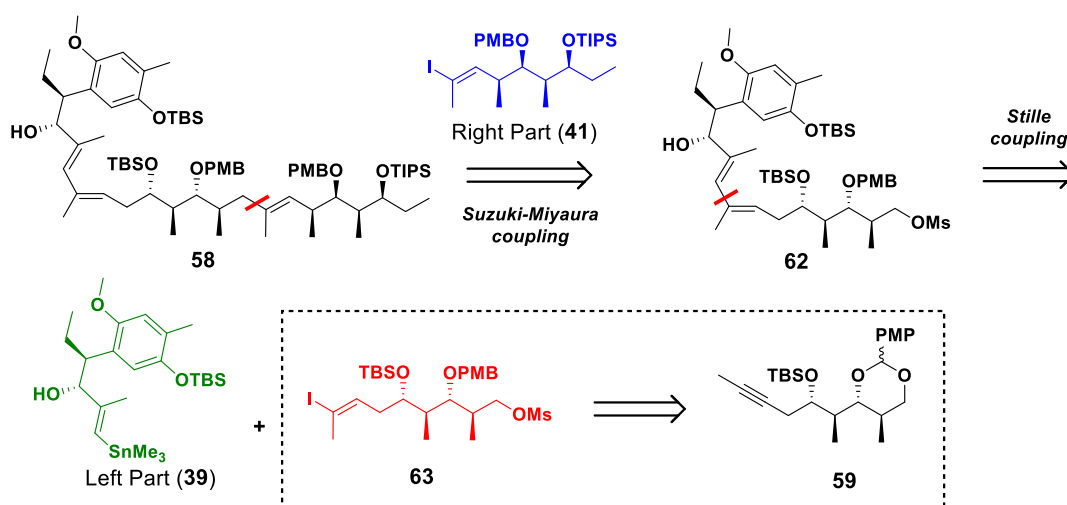
しかしながら、パラジウムを用いるヒドロスズ化や、ラジカル反応によるスズ化など種々検討を行ったが改善することが出来なかった。一方、本ビニルヨウ素化は **60** の合成や **61** の合成において位置選択性が発現し、**61** の合成の場合には単一の化合物を与えている。また、**60** の合成では、わずかながらの位置異性体は生成するものの、この位置異性体はカラムクロマトグラフィーにて容易に分離可能である。このことから、反応条件でなく、基質に問題があると考えられる。**56** と **59** および **61** の違いはその分子の長さや官能基の違いである。**59** の構造として *p*-OMe ベンジリデンアセタール(PMPCH)構造を有していることから、分子内で TBS 基との立体反発が生じることで、アルキンと TBS 基間での立体障害が生まれる。そのため、ビニルヨウ素化の際に、位置選択性が発現したのではないかと考察している。**55** に関しては、アルキンの α 位にメチル基を有していることから、用いたシュワルツ試薬がメチル基を認識して、位置選択性が発現していると予想した。しかし、**56** の場合では上記で説明した立体的要因をあまり受けず、低い選択性で反応が進行したと考えた。(Scheme 7-2-1)。



Scheme 8-2-1 **56** に対するビニルヨウ素化

7-3-1 新たな合成戦略

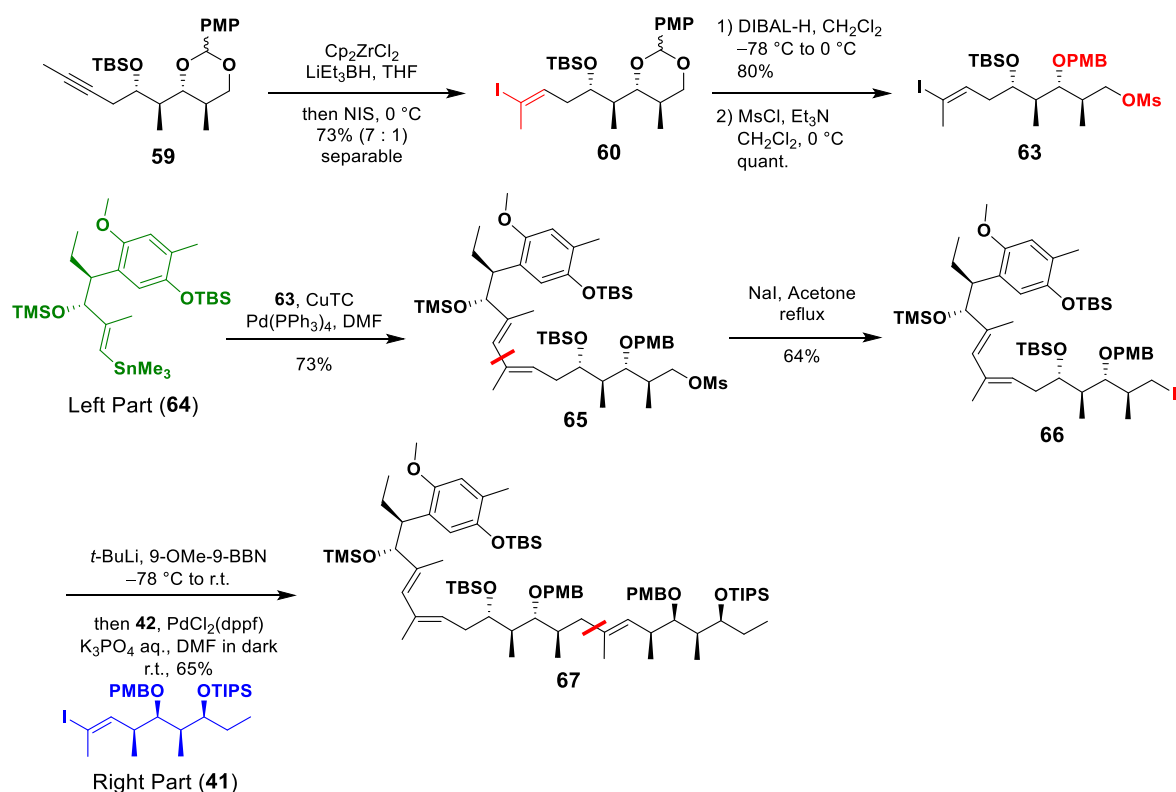
ビニルヨウ素化の検討において改善をすることが出来なかった。そこで、**59** のビニルヨウ素化において位置異性体の選択性が向上している事から、新たな戦略としてカップリング順序を変更し actinoallolide A (**1**)の全炭素骨格を有する鎖状中間体(**58**)を合成する事とした。即ち、Left part (**39**)と **63** を Stille カップリングで連結させ種々官能基変換を行った後、前述で確立した Right part (**41**)との鈴木-宮浦カップリングを適応させる事で合成出来ると考えた(Scheme 7-3-1)。



Scheme 7-3-1 Actinoallolide A(**1**)の鎖状中間体合成 **58** の戦略

7-3-2 Actinoallolide A (1)の全炭素骨格を有する鎖状中間体の合成

まず、**59** に対しビニルヨウ素化を行い既知化合物 **60** とした。この際にわずかながらの位置異性体は生じるが、カラムクロマトグラフィーにて容易に分離可能であった。続いて、**60** の環状アセタール部位を DIBAL-H を用いて位置選択的アセタールの開裂を行い、生じた第一級水酸基を Ms 化し **63** を合成した。その後、別途 Left part の中間体から 2 工程にて調製し **64** と **63** を Stille カップリングにより連結させカップリング体 **65** を高収率で得ることができた。次に、フィンケルシュタイン反応により Ms 基をヨウ素に変換し **66** を合成した。その後、鈴木—宮浦カップリングを適応させたところ良好な収率で 5 位水酸基が TMS 基で保護された **1** の全炭素骨格を有する鎖状中間体 **67** の合成を達成した(Scheme 7-3-2)。



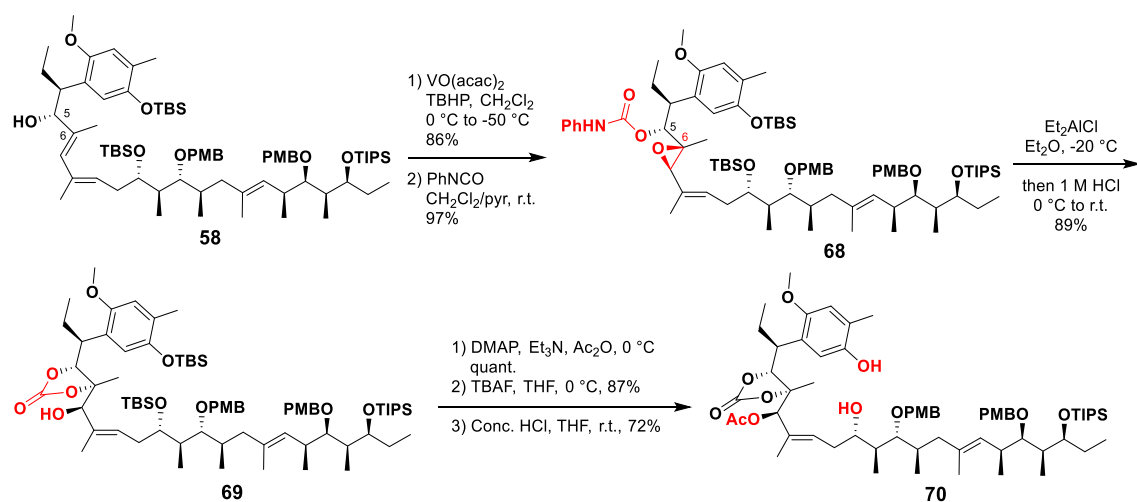
Scheme 7-3-2 全炭素骨格を有する鎖状中間体 **67** の合成

以上のことより、先の論文で報告した問題点を解決することができた。

7-4 光延反応の検討

7-4-1 全炭素骨格を有する鎖状中間体における基質調製

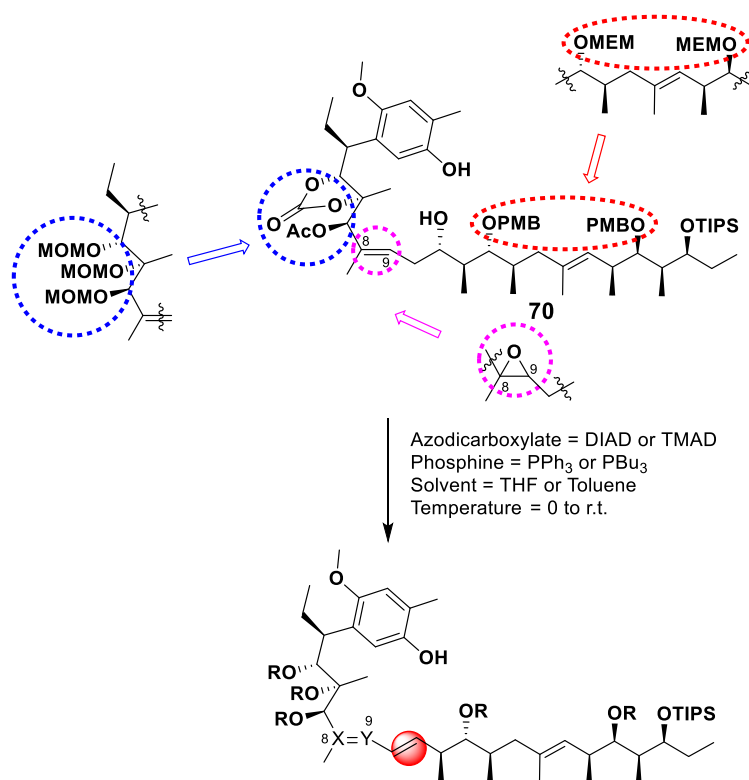
1 の全炭素骨格を有する鎖状中間体の合成法を改良し、量的供給が可能になったため、その先の合成を行った。まず、actinoallolide A (1) の有する官能基の導入を行う事とした(Scheme 7-4-1)。1 の C-6 位に存在する四置換炭素の立体選択的構築として、ジエン 58 の C5 位アリルアルコールの水酸基を足がかりとしたジアステレオ選択的エポキシ化、およびこれに続くエポキシドの開環を行った。種々検討の結果、VO(acac)₂, TBHP を用いたエポキシ化の条件において収率、選択性ともに最も良い結果でエポキシ体を得た。立体選択性は Sharpless らによって詳細に報告⁶⁸⁾されており、その遷移状態を基にエポキシドの立体を推定した。次いで四置換炭素の立体反転を行う事とし Roush らにより報告された方法⁶⁹⁾に従い、イソシアン酸フェニルを作用させフェニルカーバメート 68 とした後、ルイス酸として Et₂AlCl を作用させエポキシドを活性化させると、酸素原子からの求核攻撃が進行し立体反転を伴い、続く酸性条件加水分解により望む立体を有するカーボナート 69 を得た。続く、生じた水酸基を Ac 基で保護した後、光延反応の反応点を保護している 2 つの TBS 基を段階的に除去し環化前駆体 70 を得た。



Scheme 8-4-1 環化前駆体(70)の合成

7-4-2 全炭素骨格を有する鎖状中間体における光延反応の検討

次に得られた鎖状中間体(70)やその構造変換体に対しての光延マクロエーテル化の検討を行った(Scheme 7-4-2)。まず、合成した 56 に対し、アゾジカルボキシレートに DIAD、TMAD を、ホスフィンに PPh₃、PBU₃ を、溶媒に THF、Toluene をそれぞれ用い検討を行った。しかし、いずれも β -脱離体のみが得られた。この結果から、コンホメーションを変化させることで、環化が進行するのではないかと考え、環状カーボネート部位をとり MOM 基に変更した基質や側鎖側の保護基を PMB 基に変更した基質を調製し検討を行ったが、この際も β -脱離体のみが得られた。そこで、 β -脱離は C8-9 位のオレフィンとの共役安定化を駆動力とした β -脱離が進行しているのではないかと考えた。そのため、C8-9 位のオレフィンをエポキシ化した化合物に対する光延マクロエーテル化を行った。しかし、いずれの系においても β -脱離体が得られ、所望の 12 員環大環状アリールエーテル体は得る事が出来なかった。このことから本光延マクロエーテル化では、高度に官能基化されたフェノールとアルコールの間で、側鎖が立体障害となり、環化が進行しないと考えた。

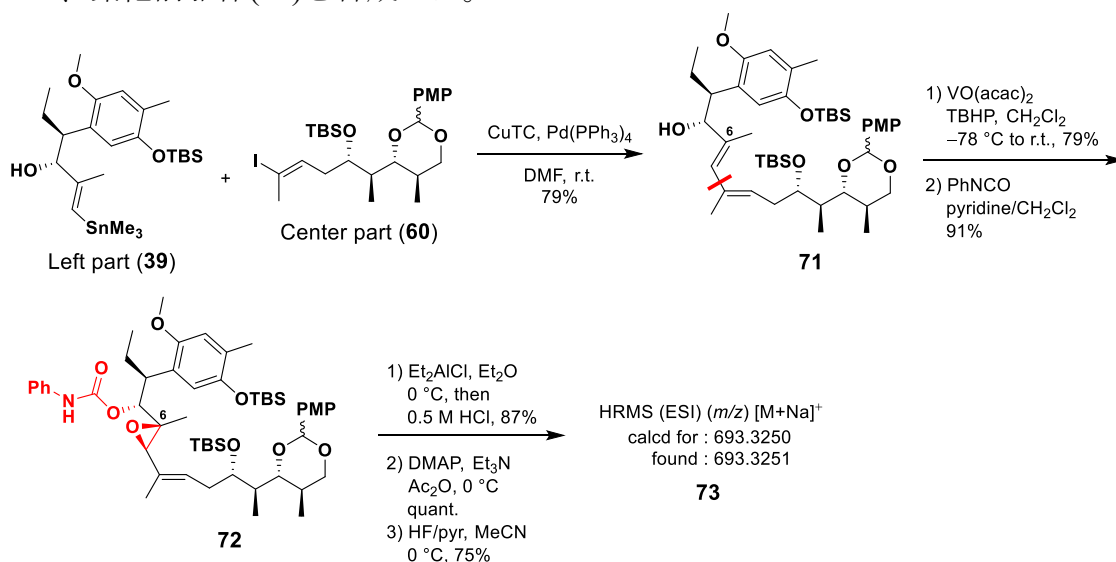


Scheme 7-4-2 鎖状中間体(70)および構造変換体に対する光延マクロエーテル化の検討

7-5 新たな合成戦略

7-5-1 P-OMe ベンジリデンアセタール化合物における光延反応の検討

前途で述べたように、側鎖部位の立体障害が環化の進行を妨げている原因だと考察している。そのため、より立体障害が小さくなるような炭素鎖の短い化合物を用いることで環化が進行するのではないかと考えた。そこで、先行研究で用いていた基質にて検討を行う事とした(Scheme 7-5-1)。下記に合成法を示す。まず、Left Part (39)と Center Part (60)を用いて Stille カップリングによりカップリング体(71)を合成した。続いて、これまでの合成法を参考に種々官能基変換を行うことで、環化前駆体(73)を合成した。



Scheme 7-5-1. P-OMe ベンジリデンアセタール化合物の合成

続いて、得られた **73** に対して光延マクロエーテル化を試みた(**Table 7-5-1**)。先行研究から、DEAD、PPh₃ を用いた条件においては反応が進行しないことが分かっている(**Entry 0**)。この考察として、著者はフェノールの酸性度に注目した。通常のフェノール性水酸基に比べ、本合成に用いているフェノールは、フェノール性水酸基から見て、ベンゼン環のパラ位に電子供与性であるメトキシ基およびメタ位にメチル基を有していることから、フェノール性水酸基の酸性度が低下していると考察した。そのため、DEAD のような弱い塩基性を示す試薬では、フェノール性水酸基の脱プロトン化が十分に進行しないために環化反応が起こらないと予想した。そこで、光延試薬として塩基性が強い TMAD を用いることとした。

この際、TMAD の熱安定性を考慮し、トルエン中、TMAD、PBU₃ をそれぞれ過剰量用いて反応を行ったところ目的の分子量を示す化合物 **74** を得た。

Table 7-5-1. 環化前駆体(**59**)による光延マクロエーテル化の検討

Entry	Azodicarboxylate	Phosphine	Temp.	HRMS (ESI) (<i>m/z</i>) [M+Na] ⁺	
				73	74
0	DEAD (10.0 eq.)	PPh ₃ (11.0 eq.)	r.t.	calcd for : 693.3250 found : 693.3251	No reaction
1	TMAD (12.0 eq.)	PBU ₃ (12.0 eq.)	0 °C to 60 °C	calcd for : 675.3145 found : 675.3430	77%

次に得られた環化体(**74**)の詳細な構造解析を行った(**Fig 7-5-1**)。二次元 NMR 解析の結果、**図 8-6-1** に示す相関が得られたことから、16 員環マクロエーテルの構造が導かれた。

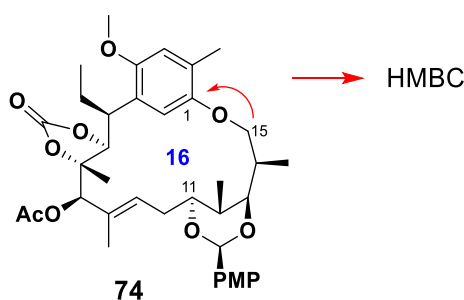


Fig. 7-5-1. 環化体(**74**)の構造解析

この結果から、16員環形成の原因を探るべく前駆体(**73**)の構造解析を行った(**Fig 7-5-2**)。解析の結果、C13位、C15位からC11位、C13位に*P*-OMeベンジリデンアセタールの転位した化合物であることが新たに分かった。さらにその原因として、2つのTBS基の除去の際に、PMPアセタールが転位していることが判明した。

この結果から、HFの酸の影響で転位が進行していると考察し、TBAFを用いた除去を行ったが、同様に**73**が得られた。このことから、C13、C-15位の*P*-OMeベンジリデンアセタールよりも、C-11、C-13位の*P*-OMeベンジリデンアセタールの骨格が熱力学的に安定な化合物であると考察した。

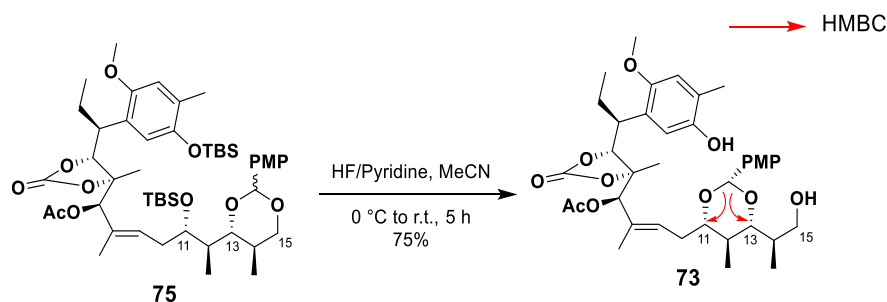
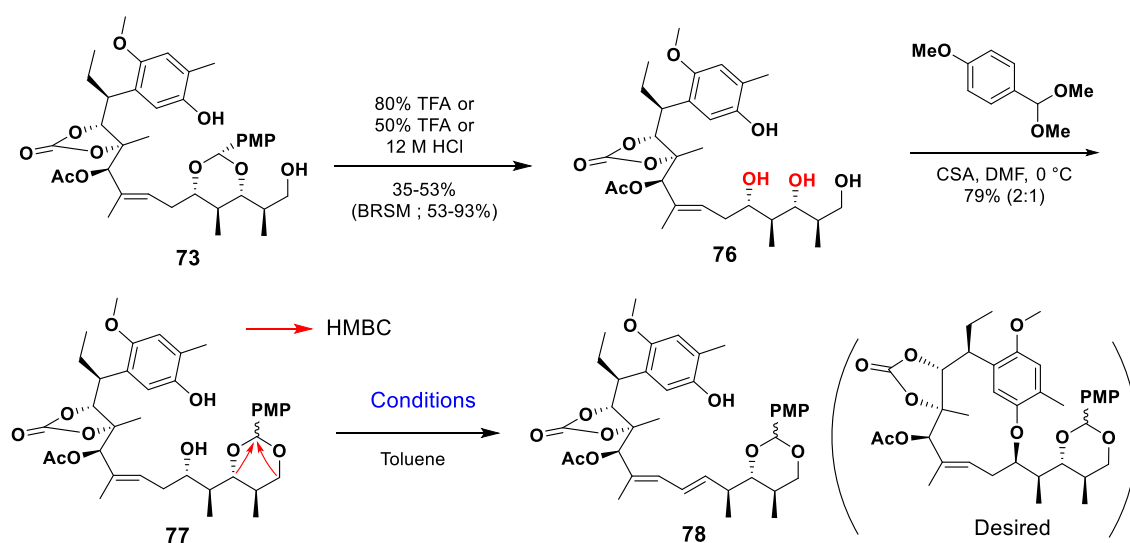


Fig. 7-5-2. 環化前駆体(**73**)の構造解析および転位の原因

そこで、所望のPMPアセタール化合物(**77**)の調製を行った。まず、**73**の*P*-OMeベンジリデンアセタールの除去を行いテトラオール**76**とした。続いて*P*-OMeベンジリデンアセタールを所望のC-13、C-15位に導入した。この際、**73**は熱力学的安定な化合物だと予想しているため、低温下で速度論的に*p*-OMeベンジリデンアセタールの導入を行ったところ、望みの**77**を得た。続いて、得られた**77**に対して環化の検討を行った(**Table 7-5-2**)。Entry 1では、先ほどの環化条件に付したところβ-脱離体のみを得る結果となった。そのため、entries 2、3では、冷却下および室温にて反応を行ったところ、0 °Cでは反応が進行せず、室温化においてはentry 1と同様にβ-脱離体を与えた。そこで、光延反応において反応性の高い溶媒であるTHFを用いたところ、0 °Cの条件においてβ-脱離が進行した。これら結果から、塩基性の高いTMADがβ-脱離を促進している可能性があると考え、トルエン下、DIADを作用させたが、これまでと同様にβ-脱離が進行してしまう結果となった。

Table 7-5-1. 環化前駆体(77)による光延マクロエーテル化の検討



Entry	Azodicarboxylate	Phosphine	Temp.	Results
1	TMAD	PBu ₃	60 °C	β -elimination
2	TMAD	PBu ₃	0 °C	No reaction
3	TMAD	PBu ₃	r.t.	β -elimination
4*	TMAD	PBu ₃	0 °C	β -elimination
5	DIAD	PBu ₃	0 °C	β -elimination

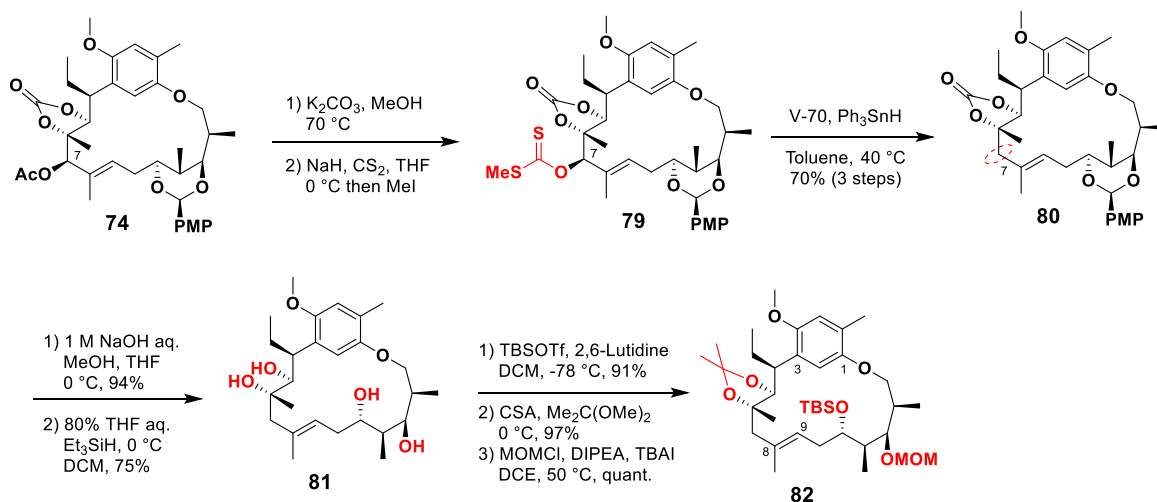
*Solvent = THF

これらの結果から、本光延マクロエーテル化では、全炭素骨格を有する化合物(70)およびアセタール化合物(77)による 12 員環マクロエーテルの構築は困難である事が示唆された。原因として、側鎖部位および *P*-OMe ベンジリデンアセタール部位の立体障害が大きく影響していると考えられる。また高度に官能基化された 12 員環は歪みが大きく本基質においては環化に適していない構造だと考えられる。しかしながら、鍵反応であるバーチ還元や選択的酸化開裂については検討を行うため、先ほど得られた 16 員環化合物(74)を検討基質として用いる事とした。

7-6. 16員環マクロエーテルによる β -ケトラクトンの構築

7-6-1. 16員環マクロエーテルによる β -ケトラクトンの構築検討

先述の結果より、12員環マクロエーテルの構築は行えなかったものの、16員環マクロエーテルの構築を達成している。そのため、次の鍵反応であるバーチ還元が続く選択的酸化開裂について検討を行うため、その前駆体の合成を行った (Scheme 7-6-1)。まず、C-7位水酸基の除去を行う事とし、 K_2CO_3 , MeOH の条件で Ac 基を除去した後、メチルチオカーボナートの導入、続くバートンマクコンビーの条件に付すことで、7位水酸基の脱酸素化により **66** を合成した。続いて、環状カーボネート部位および *P*-OMe ベンジリデンアセタール基の除去を行いテトラオール **81** へと導いた。続いて、TBS 基の導入、アセトニド基によるジオールの保護、最後に MOM 基での保護を行うことでバーチ還元前駆体(**82**)を合成し

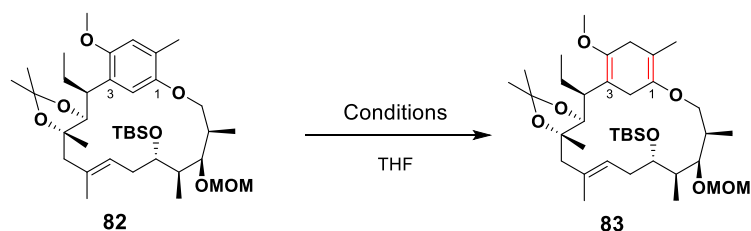


た。

Scheme 7-6-1. バーチ還元前駆(**82**)体の合成

バーチ還元前駆体(**82**)が得られたため、バーチ還元によるエノールエーテルの構築を試みた。(Table 7-6-1)。まず、Na を用いて反応を行ったところ、低収率ながら望むエノールエーテル(**83**)を得ることが出来た。しかしながら、原料が回収されたことから、entry2 では、還元力の高い Li に変えたところ、原料の消失と共に望むエノールエーテル(**83**)を 79%と高収率にて得ることに成功した。更なる収率の向上を目指し、プロトン源として種々のアルコールを試みたが、MeOH を用いた場合が最も良い結果を示した。

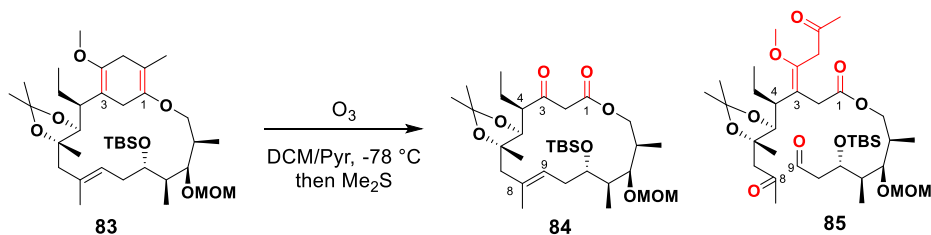
Table 7-6-1. バーチ還元によるエノールエーテルの構築検討



Entry	Metal	Proton source	Temp.	83
1 ^{a)}	Na	MeOH	-78 °C to -50 °C	5%
2	Li	MeOH	-78 °C	79%
3	Li	EtOH	-78 °C	58%
4	Li	<i>t</i> -BuOH	-78 °C	43%

^{a)} Recovered SM ; 79%

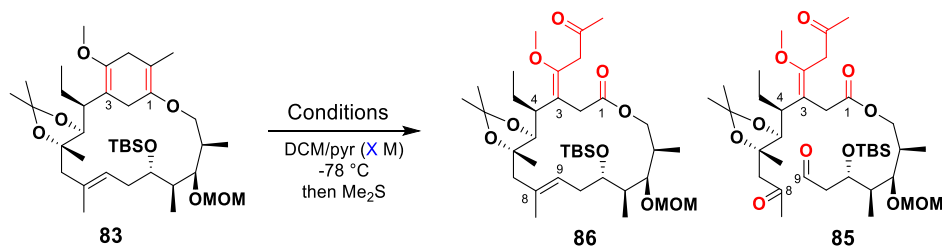
エノールエーテル(**83**)が高収率で得られたため、オゾン分解を用いたエノールエーテル選択的酸化を行った(**Table 7-6-2**)。四置換オレフィンと三置換オレフィンの選択性を出すため、オゾン分解において用いられる滴定試薬として Oil violet のみをオゾン分解の条件に付した。Oil violet は、四置換オレフィンと三置換オレフィンの間の反応性を示す事から、本基質の反応時間の目安として用いた。結果、2分程度で反応溶液中の色の変化を確認したため、まず初めにオゾンを2分間バブリングさせたところ、1位の四置換オレフィンとC-8、C-9位の三置換オレフィンが開裂した**85**と分解物が得られた。しかし、3位のオレフィンが開裂した化合物が得られなかったことから、反応時間を長くしたところ、基質が分解する結果となった。おそらく、C-3位のオレフィンは、C-4位のエチル基の立体障害により反応性が低下しているため、徐々に分解反応が進行していると考えた。そこで、C-1と3置換オレフィンの選択性を確かめることとし徐々に反応時間を短くし検討を行ったが、選択性について確認することが出来なかった。

Table 7-6-2. エノールエーテル(**83**)を用いた β -ケトラクトンの構築検討 1

Entry	Time	84	85
1	2 min	--	21%
2	5 min	Decomp.	
3	1 min	--	trace
4	30 sec	--	trace

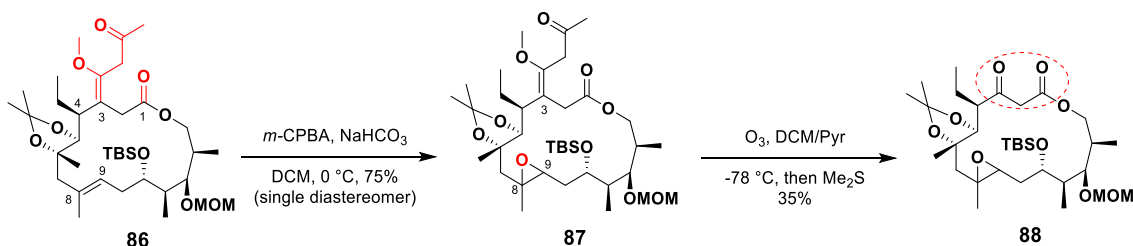
そこで、バブリング操作による反応のコントロールは難しいため、初めに飽和のオゾン溶液を調製した後、基質に対して飽和のオゾン溶液を滴下していく実験操作を行う事とした(Table 7-6-3)。まず、1.9 等量のオゾンの DCM 溶液を用いたところ、多くの原料と共に 1 位のみ開裂した **86** および三置換オレフィンも共に開裂した **85** がそれぞれ得られた。次に多くの原料が残存したことから、三倍量のオゾン溶液を用いたところ、**86** を 9%、**85** を 3% と得た。この結果から、1 位の四置換オレフィンが反応性が高いことが分かった。そこで、**86** を選択的に得ることが出来れば、後に三置換オレフィンをオレフィン等価体になる官能基に変換した後、残りの 3 位のオレフィン部位をオゾン分解により酸化開裂させることで β -ケトラクトンが得られると考えた。そのため、**86** を選択的に得ることを目的として種々検討を行った(entries 3-5)。まず entry 1 で多くの原料が回収されたことから、反応溶液の濃度を 0.1 M にて反応を行った。その結果、**85** の生成を抑え低収率ながら **86** を選択的に得ることが出来た。しかしながら、この際も多くの原料が回収された。そのため、原料を消失させるためオゾン溶液の等量を増やしかつ段階的に滴下して行ったが、オゾン溶液を加えるにつれ TLC 上にて **85** の生成が増えているのが確認されたため、わずかながらの原料を残し反応を停止させた。その結果、目的とする **86** を 25% で得ることが出来た。しかし、**85** の割合も増えてしまったことから、段階的に滴下していく方法では、反応系中の濃度が徐々に薄くなり、反応性が低くなってしまふと考えた。そこで、過剰量のオゾン溶液を一度に添加する方法をおこなったが、この際は、基質の分解が優先して起こってしまった。

Table 7-6-3. エノールエーテル(**83**)を用いた β -ケトラクトンの構築検討 2



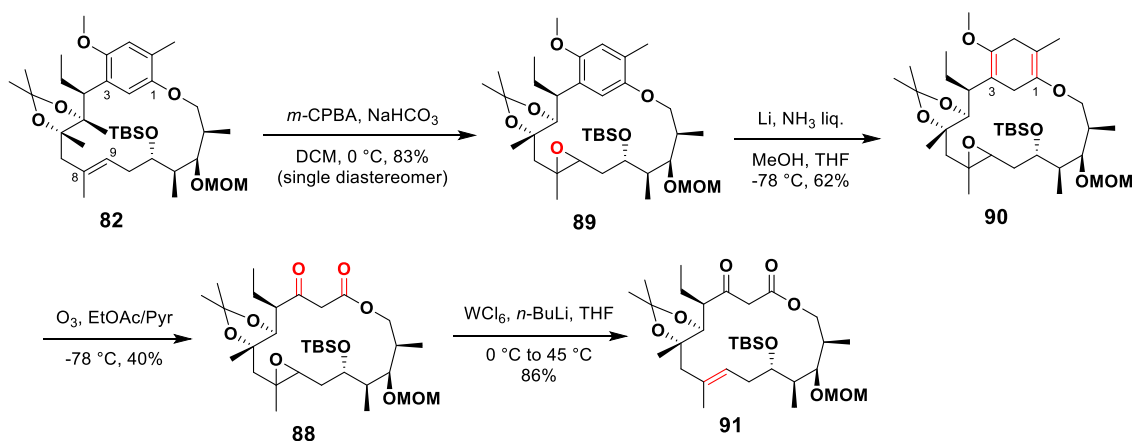
Entry	0.03 M O ₃ in DCM (eq.)	X	83	86	85
1	1.9 eq.	0.01 M	64%	2%	trace
2	5.7 eq.	0.01 M	39%	9%	3%
3	1.9 eq.	0.1 M	75%	5%	--
4	3.8 eq., 5.6 eq., 3.8 eq.	0.1 M	29%	25%	11%
5	19 eq.	0.1 M	Decomp.		

低収率ながら目的の **86** が得られたため、 β -ケトラクトンの構築を行った (Scheme 7-6-2)。得られた **86** に対して、オレフィン等価体であるエポキシド(**87**)を合成した。この際、エポキシ化の反応点として 3 位に存在する四置換エノールエーテルもあるが、4 位のエチル基の立体障害により反応性が低下しているため、選択性が発現したと考える。続いて、**87** に対し最適化したオゾン分解の条件に付したところ中程度ながら望みの β -ケトラクトン(**88**)を得た。



Scheme 7-6-2. β -ケトラクトンの構築

β -ケトラクトンの構築を行うことが出来たが、収率の低さや、2度のオゾン分解を行わなければならない、効率的ではない。そこで、工程の最適化を試みた (Scheme 7-6-3)。即ち、先に合成した **82** のエポキシ化を行った。立体については、未決定であるが、この際も単一の化合物を高収率で与えている。続いて、バーチ還元を試みたところ、中程度ながら目的のエノールエーテル体(**90**)を得ることが出来た。収率が低い理由として、TLC 上で極性の高い化合物を与えていることから、エポキシドの開環した化合物が副生成物として生じていると考察している。次に、得られた **90** に対してオゾン分解を行った。種々検討を行った結果、溶媒として酢酸エチルを用いると最も収率よく β -ケトラクトンを得ることが出来た。最後に、エポキシ部位をタングステンを用いた脱酸素化によりオレフィンに戻すことで、16員環 β -ケトラクトン(**91**)の構築を達成した。

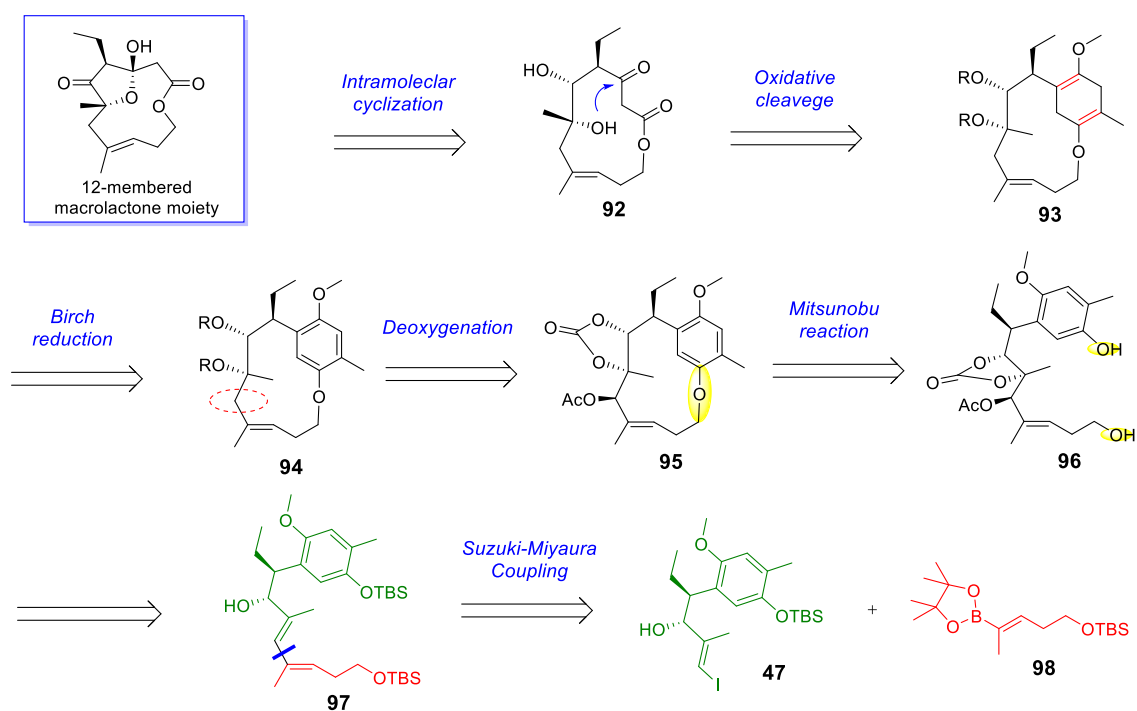


Scheme 7-6-3. β -ケトラクトンの構築の改善

7-7 モデル基質による 12 員環マクロラク톤の構築検討

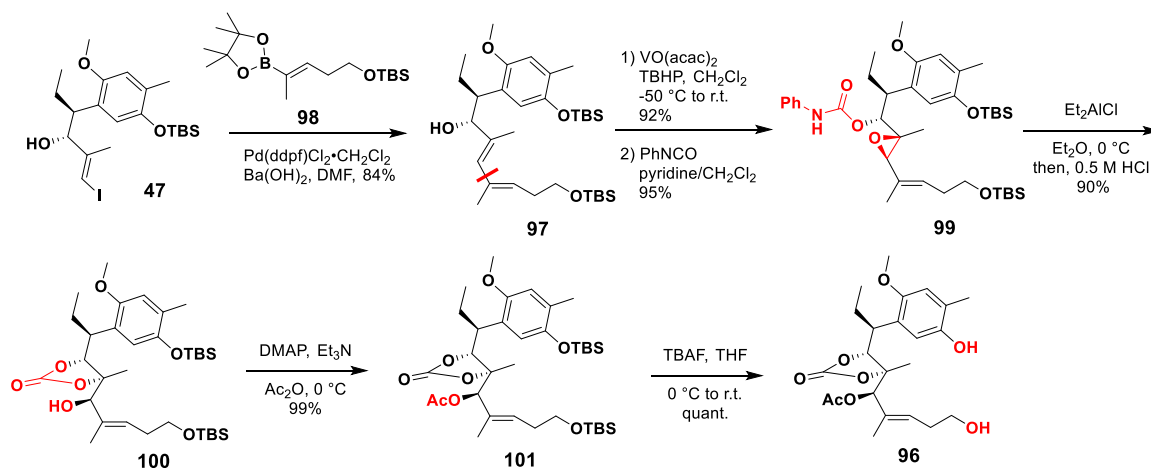
7-7-1 モデル基質の調製

先程の結果から、16 員環アリールエーテルを用いた β -ケトラクトンの構築を達成した。しかし、12 員環アリールエーテルでの β -ケトラクトンの構築は検討できていない。そこで、Actinoallolide A の活性発現に重要な 12 員環マクロラクトン部位の構築をモデル基質にて行うこととした。以下に合成戦略を示す (Scheme 7-7-1)。これまでの合成戦略に習い、アルキル鎖の短い **98** から合成できると考えた。



Scheme 7-7-1. β -ケトラクトンの構築

まず、Aggarwal らが報告している手法にて調製したビニルボラン(**98**)⁷⁰と著者が報告したビニルヨウ素体 (**47**)を用いて鈴木-宮浦カップリングにより、連結させ **97** を得た(Scheme 7-7-2)。続いて、これまでの骨格変換の合成と同様に C6 位の四級炭素の構築、生じた水酸基を Ac 基で保護した後に、光延反応の反応点を保護している 2つの TBS 基を TBAF を用いて同時に除去し環化前駆体 **96** を得た。

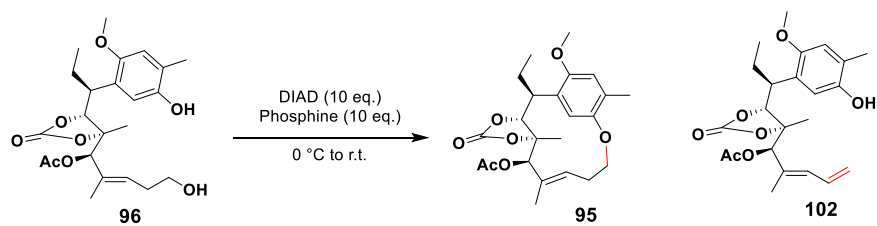


Scheme 7-7-2 モデル化合物における環化前駆体の合成

得られた **96** に対して光延マクロエーテル化の検討を行った(Table 7-7-1)。

Entries 1-3 では溶媒の検討を行った。その結果 THF を用いたところ最も収率良くよく光延反応が進行した。しかしこの系においては再現性に乏しく平均収率は 10%程度であった。更に entry 4-6 ではホスフィンの検討を行った。即ち、entries 4-5 では DIAD と活性種を生じやすくなる電子密度の高いホスフィンを用いた。P(Bu)₃ を用いた系では光延反応は進行せず β-脱離のみが進行した。P(4-OMeOPh)₃ を用いた系では原料回収であったことから、ホスフィンから DIAD への求核攻撃が進行した後の水酸基からの活性種に対する求核攻撃が進行せず、アルコキシホスホニウム中間体の形成ができていなかったのではないかと考えた。そこで Entry 6 では電子密度の低いホスフィンを用いることで、DIAD とホスフィンにより得られる活性種に対する水酸基からの求核攻撃と、それにより得られる中間体の求電子性を上げることによる C11 位の活性化を狙ったが、ホスフィン自体の求核性が低く活性種ができていなかったため反応が進行しなかった。

Table 7-7-1 光延反応の検討



Entry	Phosphine	Solvent	95	102
1	PPh ₃	THF	10-35%	40-60%
2	PPh ₃	CH ₂ Cl ₂	6%	27%
3	PPn ₃	Toluene	ca 13%	45%
4	PBu ₃	THF	--	quant.
5	P(4-OMePh) ₃	THF	--	--
6	P(F ₅ Ph) ₃	THF	--	--

また、環化体の構造は C11 位のプロトンから C1 位のカーボンに対して観察された HMBC 相間により決定した (Fig. 7-7-1)。

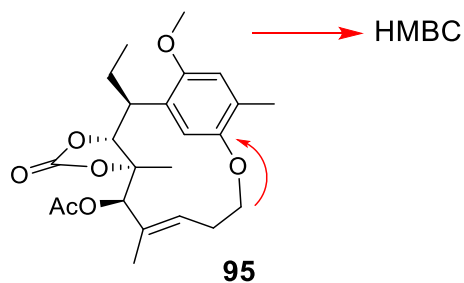
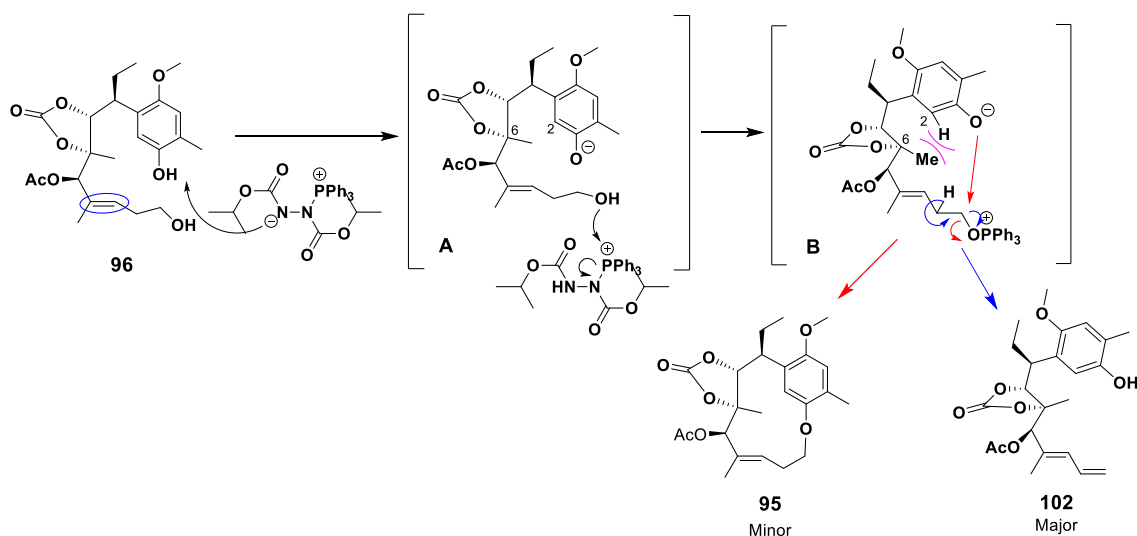


Fig.7-7-1 **95** の HMBC による環化の確認

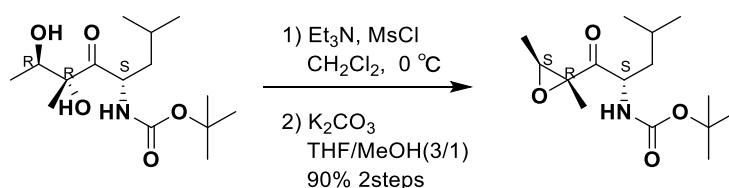
筆者は **96** に対する光延反応の遷移状態について考察した。まず環化前駆体に対してフェノール性水酸基の脱プロトン化が進行しフェノキシド **A** を生じる。更に **A** の水酸基からホスフィンに対する求核攻撃によってフェノキシド **B** が得られる。ここで所望の光延反応が進行するためには分子内でフェノキシドが C11 位に対する S_N2 反応を起こさなければならない。しかし高度に官能基化された 12 員環の歪みの影響により、C-2 位のプロトンと C-6 位メチル基との間に立体反発が生じ、所望の光延反応が進行しにくくなっていると考えた。そのためより進行しやすい β -脱離の進行が優先してしまったものと考えた(Scheme 7-7-3)。



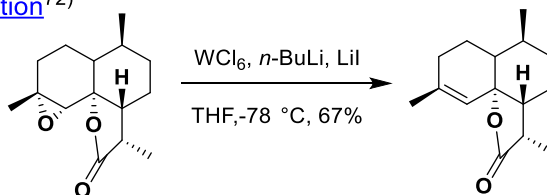
Scheme 7-7-3 モデル基質における光延反応の反応機構と考察

そこで筆者は *E*-オレフィン を *Z*-オレフィン に変えることで所望の反応点が近づきやすくなり環化しやすくなるのではないかと考え *Z*-オレフィン体(**109**)を設計した。なお後に *Z* 体から *E* 体への異性化が必要になるが、その点に関しては以下の方法で変換できると考えた^{37),38)}。すなわち、*Z*-オレフィンに対するジオール化の後に分子内エポキシ化を行い、その後エポキシドに対してタングステンを用いた脱酸素化を行う事で、所望の *E*-オレフィン体 が得られると考えた(Scheme 7-7-4)。

Epoxydation⁷¹⁾



Olefination⁷²⁾

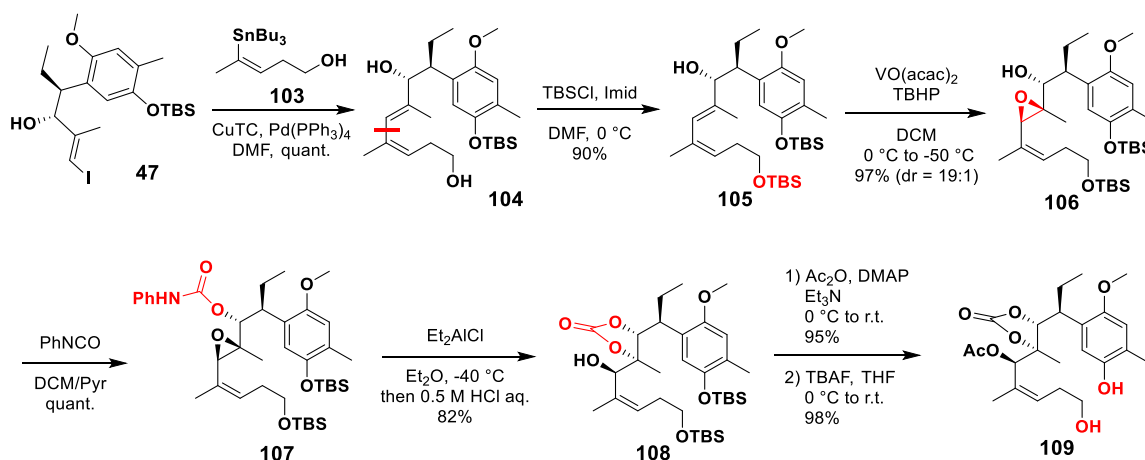


Scheme 7-7-4 オレフィンの異性化

この戦略の下、*Z*-オレフィンをもつモデル基質 **109** の合成を行うためカップリングパートナーとして Lemos らの報告³⁹⁾に従い *Z*-体のビニルスズ体(**103**)を用いた。尚、**103** の第一級水酸基は目的とする環化の反応点となるため TBS 化を試みたが、化合物が分解するという結果であったためカップリングの後に、第一級水酸基選択的に TBS 化を行うこととした(Scheme 7-7-5)。

E-オレフィン体の合成と同様ビニルヨウ素体(**47**)を **103** との Stille カップリングにより所望のカップリング体(**104**)を合成した。

続いて、第一級水酸基選択的に TBS 化を行った後に、先の合成と同様の条件を用いて 4 工程で四置換炭素の構築を行い **108** を合成した。更に生じた水酸基を Ac 基で保護した後に、光延反応の反応点を保護している二つの TBS 基に対して TBAF を用いて除去し環化前駆体 **109** を構築した。

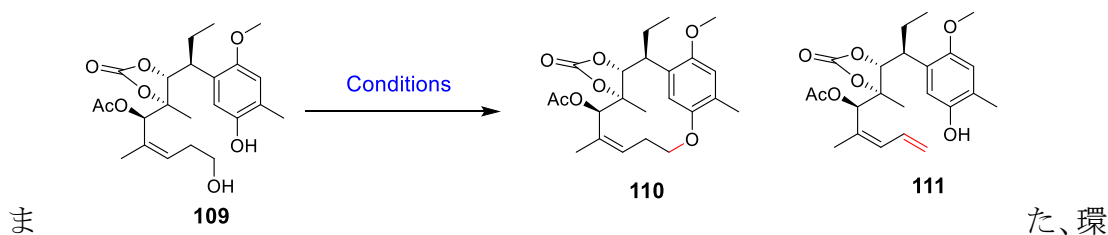


Scheme 7-7-5 *Z*-体モデルにおける環化前駆体(**95**)の合成

続いて、得られた **109** に対して光延反応の検討を行った (Table 7-7-2)。

Entry 1 で *E*-オレフィン体(**96**)における最適条件を用いて反応を行い、環化体 (**110**)を 45% (impurity を含む)の収率で得ることができた。impurity は試薬由来であったため、entry 2 ではより容易に分離可能な TMAD を用いて反応を行ったところ、予想通り簡便に試薬を分離でき、純度良く環化体を得ることができた。次に **111** の生成を抑える目的で entry 3 では低温条件下で反応を試みたが、 β -脱離体の収率に変化は無く **110** の収率が低下した。このことから β -脱離の方が環化よりも速度論的に有利であることが示唆された。Entry 4-5 では溶媒効果を期待して、非極性溶媒である Toluene、CH₂Cl₂ を用いて検討を行った。その結果 CH₂Cl₂ を用いた際に β -脱離体の生成を抑え、目的の環化体の収率を改善することができた。これらの結果、光延反応による 12 員環アリールエーテルの構築は *E* 体の物よりも *Z* 体の物の方が適していることが示唆された。

Table 7-7-2. *Z* 体モデル基質による光延マクロエーテル化の検討



Entry	Azodicarboxylate	Phosphine	Solv.	Temp.	110	111
1	DIAD	PPh ₃	THF	0 °C to r.t.	45% (impurity)	40%
2	TMAD	PBu ₃	THF	0 °C	43%	41%
3	TMAD	PBu ₃	THF	-20 °C	29%	39%
4	TMAD	PBu ₃	Toluene	0 °C to r.t.	55%	22%
5	TMAD	PBu ₃	CH ₂ Cl ₂	0 °C to r.t.	69%	10%

化体の構造確認を行ったところ C11 位のプロトンから C1 位のカーボンに対する HMBC 相間が確認できた (Fig. 7-7-2)。

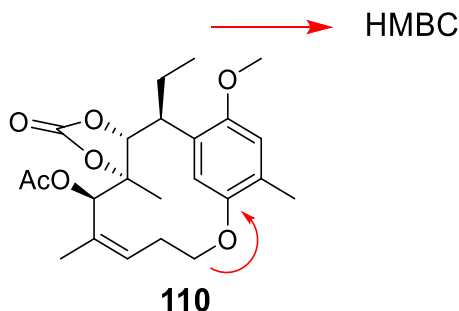
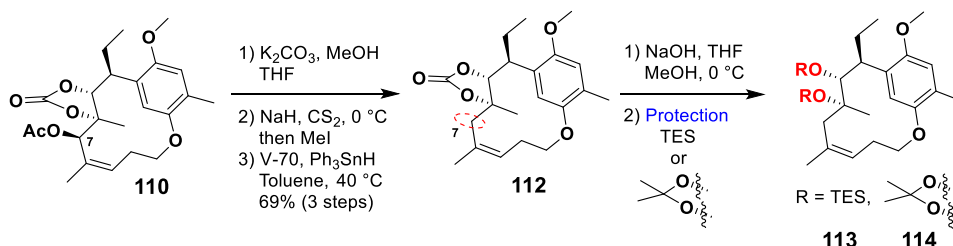


Fig. 7-7-2 **96** の HMBC による環化の確認

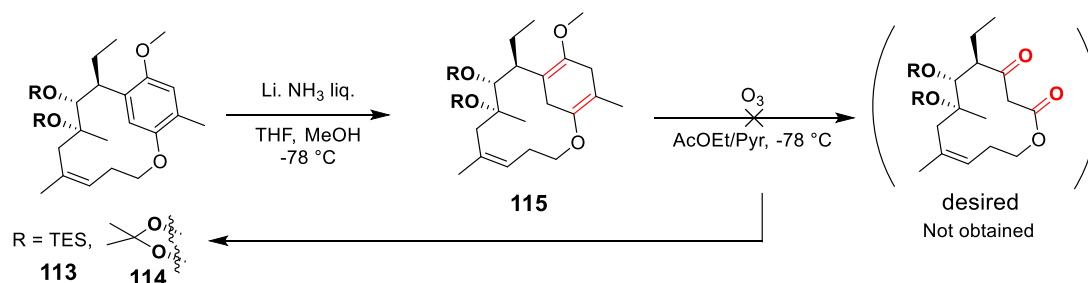
7-7-2. バーチ還元前駆体の合成およびβ-ケトラクトンの構築

環化体(110)が得られたため、β-ケトラクトンの構築を目指した(Scheme 7-7-6)。まず、これまでと同様に、7位水酸基の脱酸素化を行った後、環状カーボナート部位の除去に続く、保護基の導入を行った。この際に、1,2-ジオールを TES 基で保護した 113 とアセトニド基で保護した 114 をそれぞれ合成した。



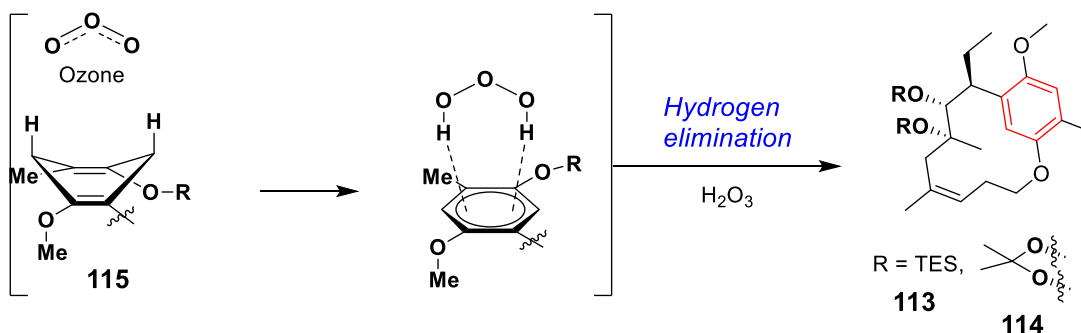
Scheme 7-7-6 Z体モデルにおけるバーチ還元前駆体の合成

113、114 に対して、バーチ還元続くオゾン分解を試みた(Scheme 7-7-7)。両基質とも、バーチ還元によりエノールエーテル 115 を与えた。しかしながら、続くオゾン分解では目的のβ-ケトラクトンは得られず、脱水素化が起こり原料である 113、114 に変換されてしまった。



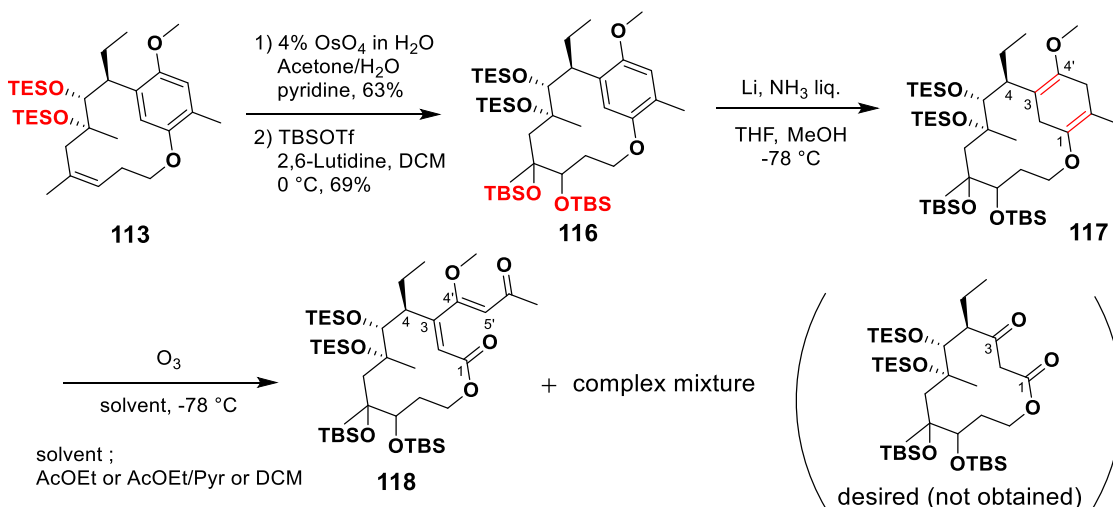
Scheme 7-7-7 Z体モデルにおけるバーチ還元前駆体の合成

このような1,4-シクロヘキサジエンのオゾン分解による脱水素化は報告されている⁷⁴⁾。この原因として、内部のオレフィンの影響で12員環の歪みが大きく1,4-シクロヘキサジエンがボート型のコンホメーションをとることでプロトン同士が近くなり、副反応として進行してしまったと考察した(Scheme 7-7-8)。



Scheme 7-7-8 1,4-シクロヘキサジエンの芳香族化のメカニズム

先に述べたように、用いている *Z*-オレフィン体は、後々、*E*-オレフィンへの異性化を行う必要があるため、その足掛かりとしてジオール化を行うこととしている。これまでの結果から、内部のオレフィンが 12 員環の歪みを大きくしている原因と考察している。従って、この内部オレフィンをジオール化することで、化合物の自由度を上げ、先ほどの芳香族化の進行を抑える事が出来ると考えた (Scheme 7-7-9)。まずオスmiumを用いたジオール化に続く TBS 基の保護により **116** とした。次にバーチ還元を行い **117** へと導いた後、種々酸化開裂の検討を行った。しかしながら、いずれも **118** および **118** 由来の分解物が得られた。本基質のオゾン分解による酸化開裂では、1 位の開裂は起こるものの、3 位の酸化開裂は進行しない結果となった。原因として、4 位エチル基の立体障害により反応性が低下し、次第に安定な 4'、5'位へのオレフィンの異性化が起こり、次第に分解してしまっている。また、16 員環の際には、オレフィンの異性化が起こっていない事から、12 員環の歪みによる影響が大きいと考察した。そのため、本基質での 12 員環 β -ケトラクトンの構築は困難である事が示唆された。

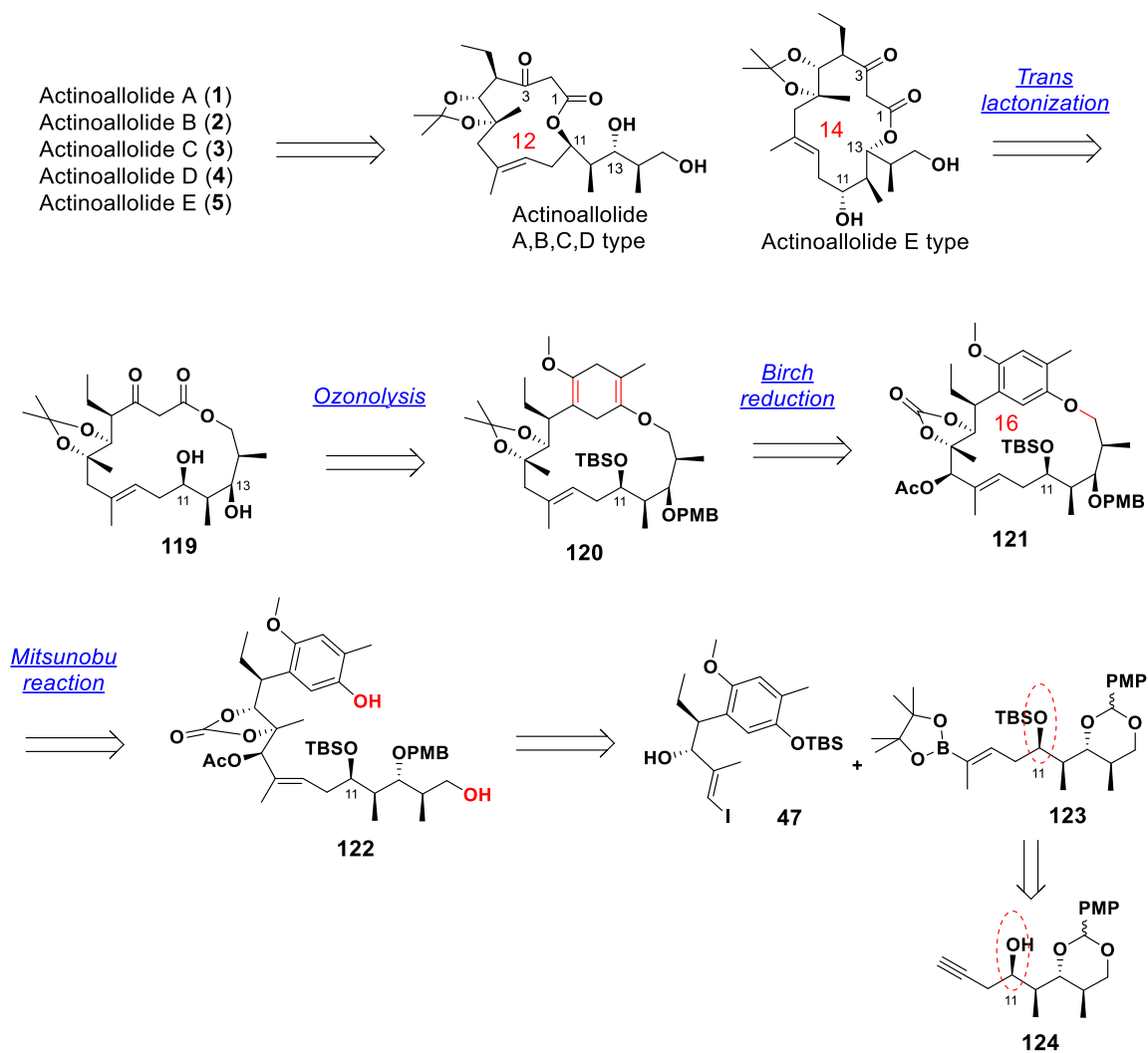


Scheme 7-7-9 12 員環モデル基質による β -ケトラクトンの構築検討

7-8. 新たな合成戦略

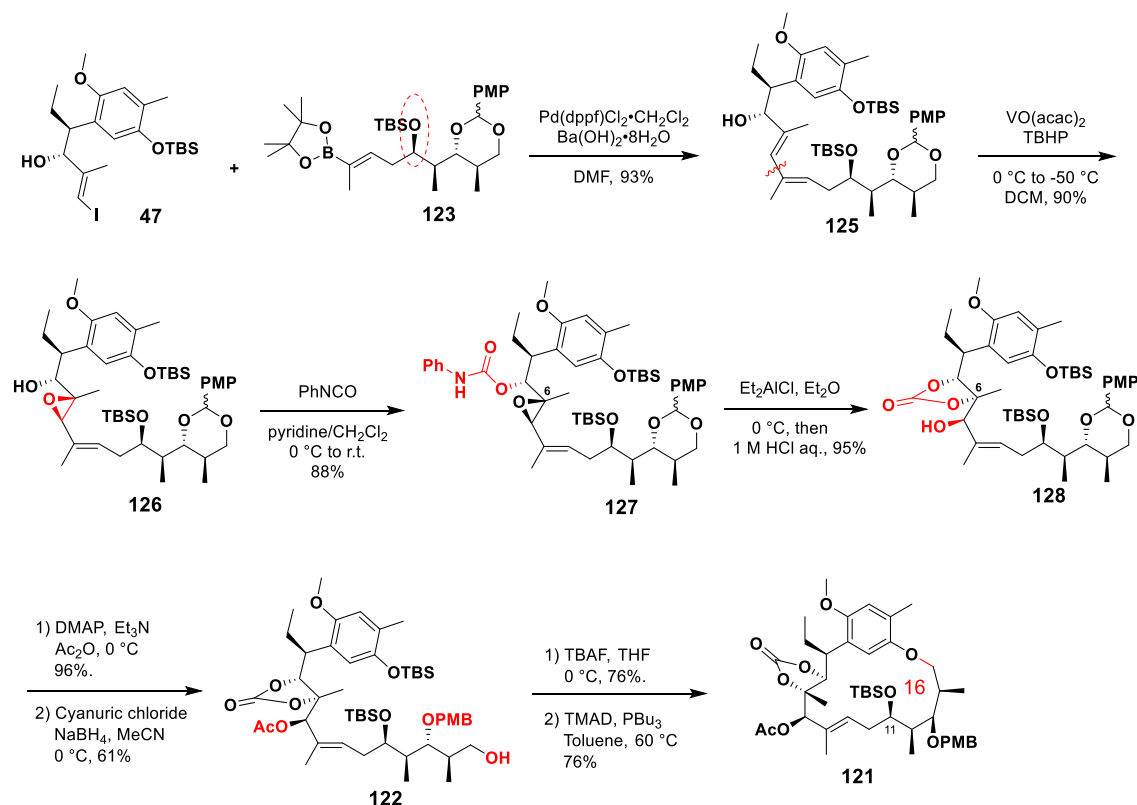
7-8-1. 新たな C-11 位天然型の合成戦略

12 員環 β -ケトラクトンの構築は困難であった。これまでに得られた結果をもとに、新たな合成戦略を立案した(Scheme 7-8-1)。序論で述べたように、天然物の情報から、12 員環からトランスラクトン化を経由することで、14 員環である actinoallolide E が得られていることが分かっている。加えて、8-7 で示したように 16 員環 β -ケトラクトンの構築は達成している。即ち、C-11 水酸基の立体を天然物型で合成し、マクロエーテル化に続く β -ケトラクトンの構築、トランスラクトン化により、14 員環および 12 員環に環縮小を行えば、actinoallolide 類の合成が出来ると考え次の戦略を立てた。



Scheme 7-8-1 新たな合成戦略

まず、著者らが以前報告した **124** から別途調製した C-11 の水酸基が天然型のビニルボラン(**123**)と既存の **47** を鈴木-宮浦カップリングにより連結させ **125** を合成した(Scheme 7-8-2)。続いて、これまでの手法を用いて、四級炭素の構築など種々の官能基変換を行い **122** とした。最後に、フェノール性水酸基の TBS 基の選択的除去を行った後、これまでに確立した光延マクロエーテル化の条件に付すことで、天然型の 16 員環マクロエーテル **121** を得た。



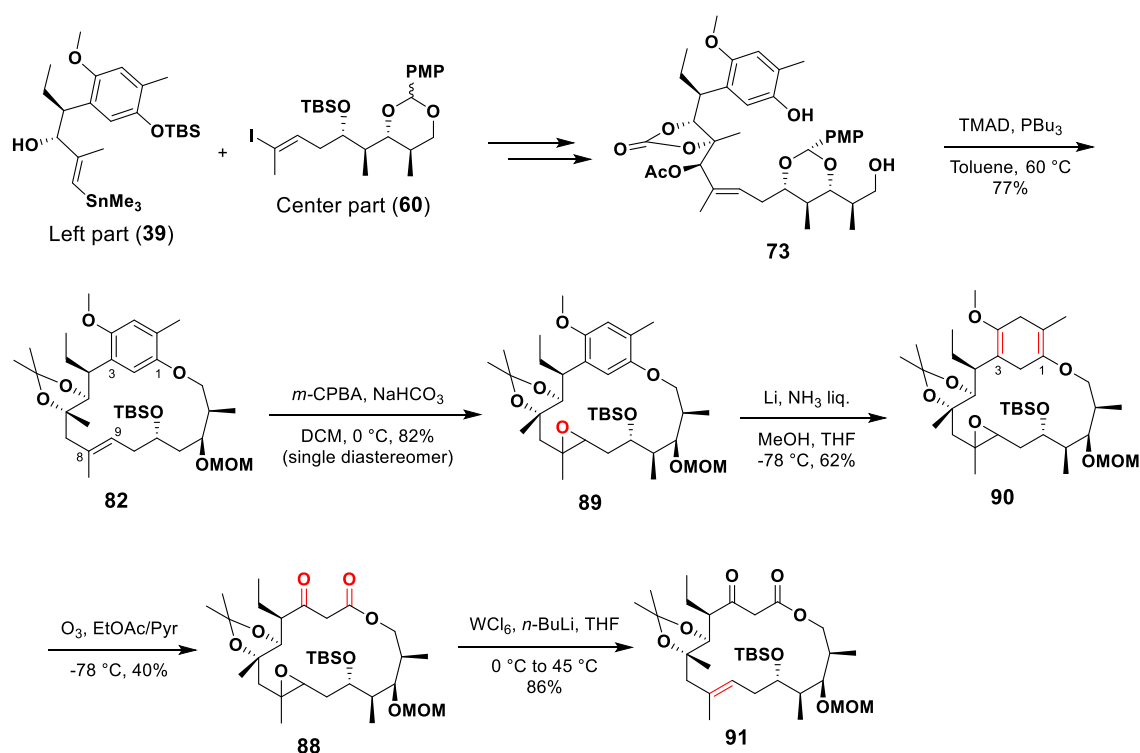
Scheme 7-8-2 天然型 16 員環マクロエーテルの合成

121 に対して **scheme 8-7-3** において述べた β -ケトラクトンの構築法を用いれば、天然型の 16 員環 β -ケトラクトンが構築できると考えている。

今後、本知見を活かし前途で述べた合成戦略を基に、Actinoallolide 類の全合成が達成されることを期待する。

8. 総括

以上のことから、著者は actinoallolide A の全合成研究に着手し、当初目的としていた 12 員環 β -ケトラクトン構築は 12 員環の大きな歪みによる影響から、構築は困難であることが分かった。そこで、16 員環マクロエーテル(91)を用いて鍵反応であるバーチ還元が続くオゾン分解を行うことで、16 員環 β -ケトラクトンの構築を達成した。

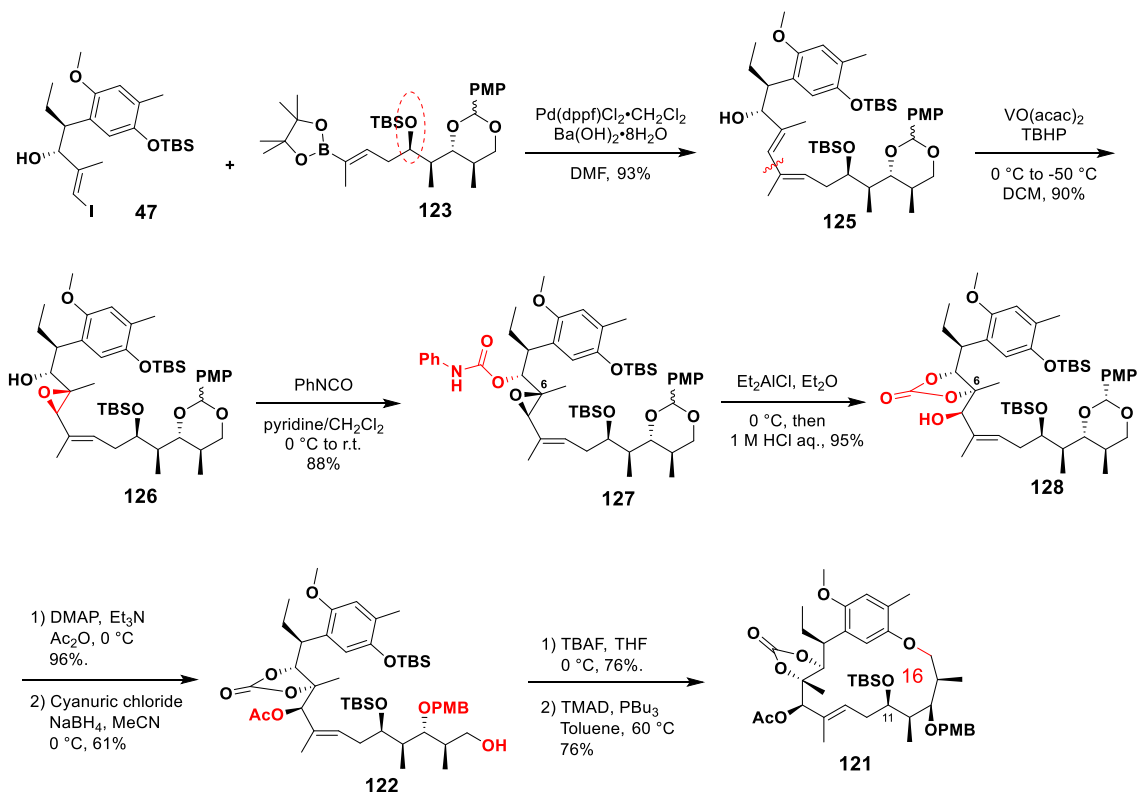


16 員環 β -ケトラクトンの構築

そこで、著者らは新たな actinoallolide 類の合成戦略を考案した。即ち、天然物の情報から、トランスラクトン化による 12 員環および 14 員環を構築する事とした。また、先に述べた 16 員環での β -ラクトンの構築法を下に、C-11 位水酸基を天然型で設計した化合物を調製し、確立した条件に付す事で、合成が可能であると考えた。

実際に、天然型の立体を有する(108)を合成し、ビニルヨウ素(47)とカップリングさせることでジエン(125)を得た。続いて、アリルアルコールを足掛かりとした立体選択的なエポキシ化によりエポキシ体(126)とした。次に立体選択的な四級炭素の構築を行うこととし、フェニルカーバメートの導入に続く、ルイス酸

を用いた立体反転に伴うエポキシドの開環により環状カーボネナート **128** を合成した。続いて、Ac 化に続く *P*-OMe ベンジリデンアセタールの位置選択的な開環を行った後、フェノール性水酸基の TBS 基の除去により環化前駆体を得た。次に、確立した光延マクロエーテル化の条件を適応させることで C-11 位天然型 16 員環マクロエーテル(**121**)までの合成を達成した。今後は、本論で示した逆合成解析を基に、Actinoallolide 類が全合成されることに期待する。



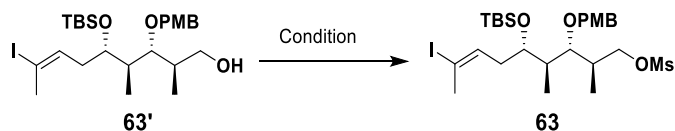
C-11 位天然型 16 員環 β -ケトラクトンの構築

9. 実験の部

General Methods and Material

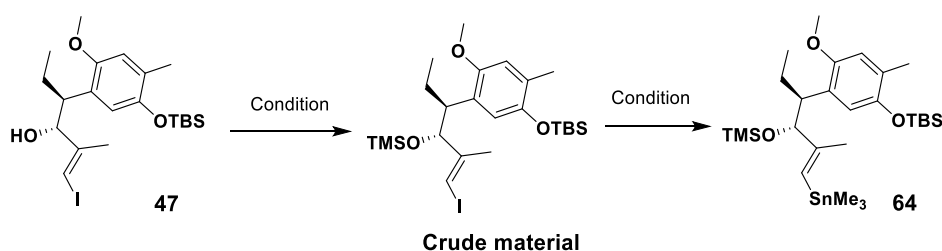
Unless otherwise noted, reagents and solvents were purchased at the highest commercial quality and used without further purification. Dry THF, toluene, CH₂Cl₂, DMF, acetone, Et₂O and MeOH were purchased from the Kanto Chemical Co., Inc. All reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) using Merck silica gel 60 F254 pre-coated plates (0.25 mm). The TLC plates were visualized with UV light and/or by staining with Phosphomolybdic acid, *p*-anisaldehyde and KMnO₄. Flash chromatography was carried out with Kanto Chemical silica gel (Kanto Chemical, silica gel 60N, spherical neutral, 0.040–0.050 mm, Cat.-No. 37563–84) or Merck silica gel 230-400 mesh ASTM (60N, 0.040-0.063 mm, Cat.-No. 109385). Preparative thin-layer chromatography (Prep. TLC) was carried out with Merck silica gel plates (60F-254, 0.25 or 0.50 mm). ¹H NMR spectra were recorded on JEOL JNM-ECA-500 (500 MHz). Chemical shifts are expressed in ppm downfield from the internal solvent peaks for CDCl₃ (¹H;δ= 7.26 ppm, ¹³C;δ= 77.0 ppm), CD₃OD (¹H;δ= 3.31 ppm, ¹³C;δ= 49.0 ppm), and *J* values are given in Hertz. The following abbreviations were used to explain the multiplicities: s = singlet, d = doublet, dd = double doublet, ddd = double double doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, dt = double triplet, dq = double quartet, br = broad. All infrared spectra were measured on a Horiba FT-210 spectrometer. High and Low-resolution mass spectra were measured on a JEOL JMS-AX505 HA, JEOL JMS-700 MStation, JEOL JMS-T100LP and AB SCIEX TripleTOF[®] 5600. Optical rotations were measured by using JASCO P-1010 polarimeter and HORIBA SEPA-500 Automatic polarimet

Vinyl iodine (63)



To a solution of known compound **63'** (1.0 g, 1.78 mmol) in CH₂Cl₂ (18 mL) were added Et₃N (0.5 mL, 3.60 mmol) and MsCl (0.22 mL, 2.85 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 2 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with H₂O (15 mL) at 0 °C. After stirring for further 30 min at room temperature, the reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL × 3). The combined organic layers were washed with 1 M HCl aq., dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexane = 1/5) to provided **63** (1.15 g, quant.) as a colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.2$ (c = 1.0, CHCl₃) ; IR (diamond prism) ν_{max} (cm⁻¹) 2954, 2923, 2885, 2853, 1734, 1717, 1683, 1652, 1636, 1558, 1540, 1514, 1456, 1248, 1175, 1054, 834, 774, 669 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ); 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 9.7, 4.6 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.28 (dd, *J* = 7.7, 4.3 Hz, 1H) 2.96 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.24-2.18(m, 1H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) ; 159.14, 138.69, 130.33, 129.01 (2C), 113.75 (2C), 94.77, 83.03, 74.33, 71.76, 71.61, 55.22, 41.61, 37.09, 35.75, 33.86, 27.63, 25.77 (3C), 17.89, 15.61, 11.37, -4.39, -4.59 ; HRMS (ESI) (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₂₆H₄₅I₁O₆SiNa: 663.1648, found 663.1635.

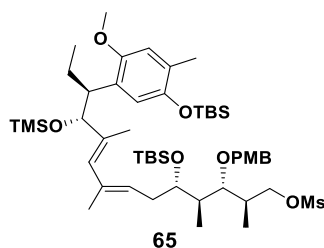
Vinyl stannane (64)



To a solution of **47** (128.1 mg, 0.26 mmol) in CH₂Cl₂ (2.6 mL) were added Et₃N (0.11 mL, 0.79 mmol) and TMSCl (0.07 mL, 0.55 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 2 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat. NaHCO₃ aq. (5 mL) at 0 °C. After stirring for further 30 min at room temperature, the reaction mixture was extracted with hexane/EtOAc = 1 : 1 (4 mL × 3). The combined organic layers were washed with sat. NH₄Cl aq. and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude material was used in the subsequent reaction without further purification.

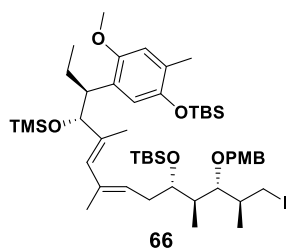
Crude material in THF (3.8 mL) were added DIPEA (0.2 mL, 1.13 mmol), (Me₃Sn)₂ (0.16 mL, 0.75 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (43.0 mg, 0.037 mmol) at room temperature under N₂ atmosphere. After stirring for 3 h at 50 °C, the reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc/Et₃N = 50 : 1 : 0.1) to provided **64** (270 mg, 73% in 2 steps) as a pale yellow oil: **The analytical compound data are not shown because of its complexity with the deSnR₃ compound.*

Diene (65)



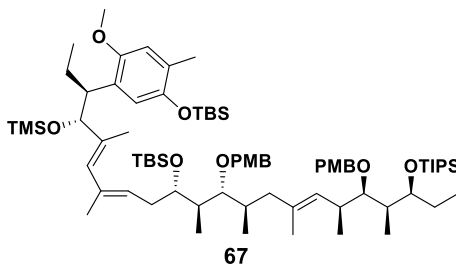
To a solution of **64** (114 mg, 0.19 mmol) in DMF (2.0 mL) were added **63** (125 mg, 0.19 mmol) in DMF (2.0 mL), Pd(PPh₃)₄ (22 mg, 0.02 mmol), CuTC (55 mg, 0.03 mmol) at room temperature under N₂ atmosphere. After stirring for 1.5 h, the reaction mixture was quenched with sat. NaHCO₃ aq. (5 mL) at 0 °C. After stirring for further 30 min at room temperature, the reaction mixture was extracted with EtOAc (3 mL × 3). The combined organic layers were washed with sat. NH₄Cl aq. (4 mL) and brine (4 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexane = 1/6) to provided **65** (132 mg, 73%) as a pale yellow oil: $[\alpha]_D^{20} = -5.6$ (c = 0.59, CHCl₃) ; IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 2955, 2857, 1975, 1614, 1558, 1505, 1463, 1248, 1204, 1177, 1053, 898, 776, 751, 669 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ); 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.15 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 9.5, 4.3 Hz, 1H), 4.16-4.04 (m, 1H), 4.15 (dd, *J* = 9.2, 7.5 Hz, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.35 (dd, *J* = 6.3, 4.6 Hz, 1H), 3.28-2.85 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.27-2.15 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.54-1.47 (2 peaks overlapped, 4H), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.92-0.83 (overlapped, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.007 (s, 9H), -0.012 (s, 3H), -0.046 (s, 3H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) 159.24, 152.28, 147.09, 136.19, 133.61, 130.73, 130.12, 129.23 (2C), 128.75, 126.13, 125.51, 119.35, 113.84 (2C), 113.51, 82.74, 82.35, 73.87, 73.02, 72.35, 55.89, 55.33, 41.47, 37.16, 35.73, 32.01, 26.02-25.96 (7C), 22.81, 18.32, 18.12, 17.25, 16.94, 15.93, 13.50, 12.29, 11.60, 0.13 (3C), -4.06, -4.14 (2C), -4.40 ; HRMS (ESI) (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₅₀H₈₈SO₉Si₃Na: 971.5354, found 971.5336.

Alkyl iodine (66)



To a solution of **65** (0.149, 0.16 mmol) in acetone (1.6 mL) was added NaI (0.142 mg, 0.95 mmol) at room temperature under N₂ atmosphere. After stirring for 22 h under reflux condition, the reaction mixture cooled to room temperature. Then the reaction mixture was quenched with H₂O (2.0 mL). The aqueous layer was extracted with (hexane/AcOEt = 1/1) (3 × 3 mL) and the combined organic layers were washed with brine (3 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/10) to provided **66** (98.2 mg, 64%) as a yellow oil; $[\alpha]_D^{21} = +4.22$ (c = 1.0, CHCl₃); IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 2955, 2929, 2857, 2613, 1512, 1503, 1463, 1248, 1201, 1180, 1054, 937, 897, 774, 753, 678; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ); 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.15 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 16.9, 10.6 Hz, 2H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.38 (dd, *J* = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.26-2.14 (overlapped, 2H), 1.97-1.83 (overlapped, 3H), 1.50-1.47 (overlapped, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.64, (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.01 (s, 9H), -0.002 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) 159.19, 152.32, 147.12, 136.12, 133.50, 130.03, 130.23, 129.18 (2C), 126.14, 125.75, 119.57, 113.83 (2C), 113.53, 84.25, 82.40, 74.05, 73.07, 55.94, 55.38, 41.56, 38.41, 32.13, 26.10-26.00 (7C), 22.87, 19.15, 18.36, 18.17, 17.28, 16.98, 14.13 (2C), 13.52, 12.32, 12.00, 0.16 (3C), -4.03, -4.10 (2C), -4.25; HRMS (ESI) (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₄₉H₈₅IO₆Si₃Na: 1003.4596, found 1003.4593.

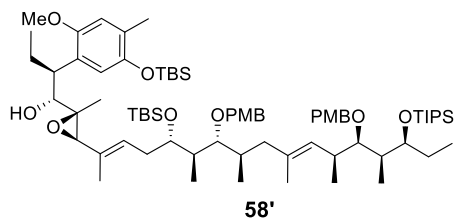
Linear intermediate (67)



To a solution of **66** (44 mg, 0.045 mmol) in Et₂O (0.5 mL) were added *t*-BuLi (1.64 M in pentane, 90 μ L, 0.148 mmol), 9-OMe-9-BBN (1.0 M hexanes, 140 μ L, 0.139 mmol) and THF (0.5 mL) at -78 $^{\circ}$ C under N₂ atmosphere. After stirred for 10 min, the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature. After stirring for 1.5 h at room temperature, the reaction mixture was added 3.0 M K₃PO₄ in H₂O (50 μ L), right part **41** (111.3 mg 0.19 mmol) in DMF (1.5 mL) and Pd(PPh₃)₄ (6.8 mg, 0.008 mmol) at 0 $^{\circ}$ C in dark. After stirring for further 2 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl aq. (1 mL). The aqueous layer was extracted with (hexane/EtOAc = 1/1) (3 \times 3 mL) and washed with sat. 1 M HCl aq. (1 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/40) provided **67** (39.4 mg, 65%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{21} = -0.29$ ($c = 1.0$, CHCl₃); IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 2953, 2862, 2360, 1740, 1511, 1459, 1055, 898, 835, 772, 676, 526; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (overlapped, 4H), 6.54 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.18 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.45-4.40 (overlapped, 4H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.97-3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.30 (dd, $J = 6.3, 4.6$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.29-2.09 (overlapped, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.01-1.76 (overlapped, 5H), 1.66 (s, 3H), 1.72-1.57 (overlapped, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.08 (s, 18H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.01-0.98 (complex m, 6H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.72 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.02 (s, 9H), -0.01 (s, 3H), -0.06 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ); 158.94, 158.85, 152.17, 146.95, 135.72, 133.06, 132.50, 131.40, 131.38, 130.41, 130.15, 129.09 (2C), 129.00, 128.76 (2C), 126.89, 125.97, 119.45, 113.66 (2C), 113.57 (2C), 113.37, 85.90, 83.84, 82.25, 75.31, 74.49, 74.23, 72.87, 55.76, 55.22, 42.13, 40.53, 39.78, 36.66, 33.40, 31.11, 27.11, 25.91 (3C), 25.84 (3C), 22.57, 18.41 (3C), 18.33 (3C), 18.20, 18.00, 17.12 (3C), 16.82, 16.12, 13.41, 13.17 (3C), 13.04, 12.94, 12.20, 10.86, 10.05, 9.28, 0.01 (3C), -4.20 , -4.25 , -4.44 (2C); HRMS-ESI (m/z) [M+Na]⁺

calcd for C₇₇H₁₃₄O₉Si₄Na : 1337.9002, found 1337.8984.

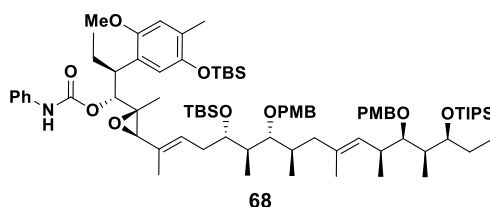
Epoxy alcohol (58')



To a solution of **58** (183.2 mg, 0.147 mmol) in CH₂Cl₂ (3.0 mL) was added VO(acac)₂ (18 mg, 0.07 mmol) at 0 °C, under N₂ atmosphere. After stirring for 30 min at 0 °C, the reaction mixture was cooled to -60 °C, then TBHP (0.21 mL, 1.16 mmol) was added. After stirring for 12 h under -60 °C, the reaction mixture was allowed to slowly warm up to -50 °C. After stirring for further 2 h under -50 °C, the reaction mixture was quenched with 10% (w/v) Na₂S₂O₃ aq. (3 mL) at -50 °C. After stirring for further 1 h at room temperature, the reaction mixture was extracted with EtOAc/hexane = 1/1 (3 × 3 mL). The organic layer was washed with NaHCO₃ aq. and brine (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/10) to provided **58'** (158.2 mg, 86%) as a white amorphous: [α]²³_D = -0.62 (c = 0.87, CHCl₃); IR (diamond prism) ν_{max} (cm⁻¹) 2959, 2932, 2862, 2361, 2335, 2023, 1996, 1954, 1615, 1551, 1462, 1248, 1063, 1039, 835, 776; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ); 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.46 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.53-4.44 (overlapped, 5H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.86 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.83-3.78 (overlapped, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.30 (dd, *J* = 6.3, 4.6 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.21-2.04 (overlapped, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.88-1.60 (overlapped, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.07 (s, 18H), 1.00 (s, 9H), 1.09-0.83 (overlapped, 19H), 0.87 (s, 9H), 0.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.02 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ); 158.95, 158.87, 151.60, 147.28, 132.50, 131.44, 130.46, 131.40, 129.23, 129.10 (2C), 128.74 (2C), 128.53, 126.78, 124.27, 119.43, 113.68 (2C), 113.61 (2C), 113.42, 85.84, 83.85, 75.33, 75.04, 74.50, 74.14, 73.08, 64.51, 61.67, 55.88, 55.25 (2C), 41.73, 41.37, 40.71, 39.80, 36.70, 33.48, 30.70, 27.12, 25.95 (3C), 25.83 (3C), 21.65, 18.43 (3C), 18.34 (3C), 18.22, 18.04, 17.14 (2C), 16.86, 16.17, 14.68, 14.30, 13.19 (3C), 11.83, 11.40, 10.06, 9.31,

-4.19, -4.29 (2C), -4.36 ; HRMS-ESI (m/z) $[M+Na]^+$ calcd for $C_{74}H_{126}O_{10}Si_3Na$: 1281.8557, found 1281.8536.

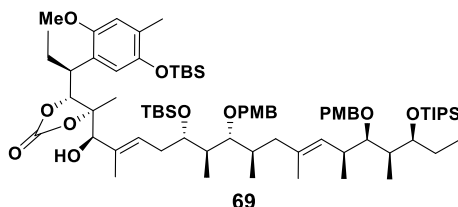
Phenyl carbonate (68)



To a solution of **58'** (514.3 mg, 0.408 mmol) in CH_2Cl_2 /Pyridine=1/1 (8.2 mL) was added PhNCO (0.44 mL, 4.05 mmol) at 0 °C under N_2 atmosphere. After stirring for 23 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with 1 M HCl aq. (8.0 mL) at 0 °C. The reaction mixture was extracted with (EtOAc/Hexane = 1/1) (3×3 mL), the organic layer was washed with $NaHCO_3$ aq. (10 mL) and brine (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/10) to provided **68** (547.5 mg, 97%) as a white amorphous: $[\alpha]_D^{21} = +2.36$ ($c = 0.74$, $CHCl_3$) ; IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 2361, 2339, 2022, 1956, 1649, 1511, 773, 644, 599, 576, 539 ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ) ; 7.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.29-7.26 (overlapped, 4H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.36 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.05 (t, $J = 10.3$ Hz, 2H), 4.53-4.38 (overlapped, 4H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.32-3.28 (m, 2H), 3.16 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 3.16 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.88-1.73 (overlapped, 3H), 1.69-1.56 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.07 (s, 18H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.97 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.10-0.96 (overlapped, 5H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.88-0.80 (overlapped, 4H), 0.72 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.03 (s, 3H) ; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, δ) ; 159.10, 158.95, 153.01, 151.97, 147.29, 138.09, 132.67, 131.59 (2C), 130.56, 129.45, 129.26 (2C), 129.11 (2C), 128.88 (2C), 127.29, 126.58, 124.51, 123.43, 119.45, 118.74, 118.68, 113.83 (2C), 113.73 (2C), 113.66, 85.85, 84.01, 79.13, 75.47, 74.64, 74.17, 73.29, 62.65, 62.02, 56.04, 55.40 (2C), 41.74, 40.84, 39.93, 36.81, 36.81, 33.58, 31.03, 27.28, 26.10 (3C), 25.98 (3C), 23.06, 18.58 (3C), 18.49 (3C), 18.33, 18.18, 17.29 (2C), 17.11, 16.33, 14.44, 13.42, 13.34 (3C), 11.70, 11.55,

10.21, 9.45, -3.98, -4.15, -4.24, -4.31 ; HRMS-ESI (m/z) $[M+Na]^+$ calcd for $C_{81}H_{131}NO_{11}Si_3Na$: 1400.8928, found 1400.8934.

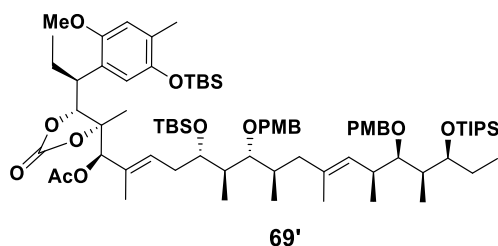
Cyclic carbonate (69)



To a solution of **68** (167.0 mg, 0.121 mmol) in Et_2O (2.4 mL) was added dropwise Et_2AlCl (0.87 M in hexane, 0.49 mL, 0.43 mmol) at 0 °C under N_2 atmosphere. After stirring for 1.5 h at 0 °C, then to the resulting mixture was added 0.5 M HCl aq. (2.4 mL). After stirring for further 15 h at room temperature, the reaction mixture was extracted with ($EtOAc/Hexane = 1/1$) (3×3 mL), the combined organic layers was washed with H_2O (3 mL) and sat $NaHCO_3$ aq. (3mL) and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography ($EtOAc/hexane = 1/10$) to provided **69** (140.8 mg, 89%) as a white amorphous: $[\alpha]_D^{23} = +16.04$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$) ; IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 2960, 2933, 2861, 2360, 2335, 2022, 1797, 1511, 1458, 1248, 1058, 1034, 8355, 777, 673, 647, 599, 576, 538: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ); 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.38 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.91 (brs, 1H), 4.55 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.94-3.86 (overlapped, 2H), 3.76-3.82 (overlapped, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.29 (dd, $J = 6.9, 4.6$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 8.9, 3.4$ Hz, 1H), 2.69-2.74 (m, 1H), 2.21-2.11 (overlapped, 5H), 2.16 (s, 3H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.58 (overlapped, 6H), 1.18 (s, 3H), 1.07 (overlapped, 19H), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.00 (overlapped, 10H), (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.87-0.84 (overlapped, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.70 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.06 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, δ); 158.94, 158.87, 154.13, 151.20, 147.49, 133.21, 132.36, 132.12, 131.40, 131.32, 130.54, 129.33, 129.08 (2C), 128.90, 128.72 (2C), 127.83, 113.84, 113.67 (2C), 113.65 (2C), 87.97, 85.93, 83.84, 80.34, 75.29, 74.49, 74.24, 72.43, 55.70, 55.28, 55.24 (2C), 45.91, 41.98, 40.57, 39.78, 36.64, 33.51, 30.63, 27.12, 25.85 (3C), 25.80 (3C), 24.26, 18.43 (3C), 18.34 (3C), 18.21, 17.99, 17.12 (2C), 16.93,

16.18, 15.91, 14.12, 13.18 (3C), 11.05, 10.95, 10.06, 9.28, -4.22 (2C), -4.31, -4.36;
 HRMS-ESI (m/z) $[M+Na]^+$ calcd for $C_{75}H_{126}O_{12}Si_3Na$: 1325.8455, found 1325.8452.

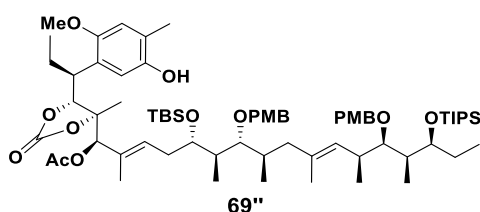
Bis-TBS protected compound (69')



To a solution of **69** (95.3 mg, 0.057 mmol) in Ac_2O (1.2 mL) were added Et_3N (30 μ L, 0.21 mmol), DMAP (1.7 mg, 0.014 mmol) at 0 °C under N_2 atmosphere. After stirring for 24 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat. $NaHCO_3$ aq. (2 mL) at 0 °C. The resulting mixture was extracted with $EtOAc$ (2 mL). The organic layer was washed with sat. NH_4Cl aq. (2 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography ($EtOAc$ /hexane = 1/10) to provide **69'** (78.1 mg, quant.) as a white amorphous : $[\alpha]_D^{22} = 20.11$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$) ; IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 2967, 2950, 2862, 2361, 2335, 1994, 1957, 1806, 1741, 1649, 1613, 1553, 1540, 1509, 1214, 1059, 1038, 900, 836, 774, 675 ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ) ; 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.43 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.53-4.48 (overlapped, 3H), 4.37 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.30 (dd, $J = 6.9, 4.6$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.22-2.1 (overlapped, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.98-1.76 (overlapped, 6H), 1.95 (s, 3H), 1.75-1.58 (m, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.09-1.06 (overlapped, 22H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.89-0.83 (overlapped, 3H), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.70 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.07 (s, 3H) ; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, δ) ; 169.06, 158.92, 158.90, 153.65, 151.18, 147.48, 132.38, 131.38, 131.17, 131.15, 130.50, 129.78, 129.07 (2C), 128.75 (2C), 128.60, 128.07, 125.55, 113.81 (4C), 113.57, 87.00, 85.80, 83.82, 80.61, 75.29, 74.47, 74.20, 72.34, 55.60, 55.55, 55.26, 55.21, 41.98, 40.60, 39.77, 36.64, 33.43, 31.19, 27.09, 25.90-25.83 (overlapped, 4C), 25.77 (3C), 23.98, 20.76, 18.40 (3C), 18.32 (3C), 18.18, 17.92, 17.23, 17.10 (2C), 16.90, 16.73, 16.61, 14.27, 13.17 (3C), 11.15, 10.04, 9.26, -4.07, -4.34, -

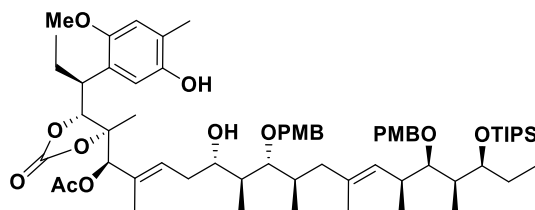
4.43, -4.57 ; HRMS-ESI (m/z) $[M+Na]^+$ calcd for $C_{77}H_{128}O_{13}Si_3Na$: 1367.8560, found 1367.8550.

Mono TBS protected compound (69'')



To a solution of **69'** (30.1 mg, 0.0235 mmol) in THF (1.0 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 40 μ L, 0.04 mmol) at 0 $^{\circ}$ C. After stirring for 1 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with 1 M HCl aq. (1 mL) at 0 $^{\circ}$ C. The resulting mixture was extracted with EtOAc (2 mL). The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/3) to provided **69''** (23.9 mg, 87%) as a white amorphous : $[\alpha]_D^{22} = +5.35$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$) ; IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 3005, 2967, 2947, 2864, 2361, 2336, 2021, 1995, 1956, 1741, 1651, 1613, 1539, 1512, 1453, 1056, 903, 885, 838, 773, 678, 652 ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ) ; 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H) $\times 2$, 6.60 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.50 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.74 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.57-4.47 (overlapped, 3H), 4.27 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79, (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.40 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 6.9, 4.6$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.26-2.02 (overlapped, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.71-1.56 (m, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.08-1.07 (overlapped, 23H), 1.04 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.89-0.83 (overlapped, 3H), 0.66 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.10 (s, 3H) ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, δ) ; 168.91, 159.03, 158.93, 153.65, 150.51, 147.90, 132.24, 131.37, 130.71, 130.62, 130.49, 129.74, 129.06 (2C), 128.86 (2C), 124.80, 123.65, 114.23, 113.79, 113.68 (2C), 113.66 (2C), 86.95, 86.44, 83.78, 81.95, 80.34, 75.39, 74.53, 74.46, 73.84, 55.86, 55.21 (2C), 41.65, 40.71, 39.81, 36.69, 33.36, 29.95, 27.09, 26.55, 26.04 (3C), 25.90, 20.71, 18.40 (overlapped, 5C), 18.30 (3C), 18.20, 17.98, 17.10, 17.06, 16.11, 13.17 (3C), 10.95, 10.55, 10.06, 9.32, -3.70, -4.40; HRMS-ESI (m/z) $[M+Na]^+$ calcd for $C_{71}H_{114}O_{13}Si_2Na$: 1253.7696, found 1253.7685.

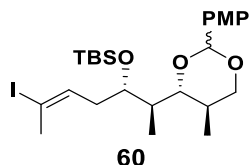
Diol (70)



70

To a solution of **69''** (39.7 mg, 0.0322 mmol) in flask was added conc.HCl (5% v/v) in THF, 1.61 mL) at r.t. After stirring for 1 h, the reaction mixture was quenched with sat NaHCO₃ aq (2 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2 mL). The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/3) to provided **70** (25.8 mg, 72%) as a white amorphous : $[\alpha]_D^{23} = -15.66$ (c = 1.0, CHCl₃) ; IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 3735, 2967, 2940, 2867, 2361, 2335, 2021, 1794, 1738, 1514, 1455, 1224, 1212, 1055, 1037, 882, 819, 772, 668, 649 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ) ; 7.97 (brs, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.63 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.12 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.71-4.69 (overlapped, 2H), 4.54-4.49 (overlapped, 3H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.72-3.68 (overlapped, 1H), 3.41 (ddd, *J* = 16.3, 10.9, 3.4 Hz, 1H), (overlapped, 2H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.34-2.26 (overlapped, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.36-1.25 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.07-0.98 (overlapped, 32H), 0.88-0.84 (overlapped, 6H), 0.69 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ); 169.22, 159.64, 158.94, 153.67, 150.01, 148.87, 131.86, 131.38, 131.10, 130.77, 130.08, 129.65 (2C), 129.34, 129.03 (2C), 124.07, 123.42, 113.99 (2C), 113.88, 113.70, 113.66 (2C), 90.83, 86.97, 83.91, 82.03, 80.71, 76.20, 75.30, 75.11, 74.59, 55.86, 55.23, 55.21, 41.71, 41.42, 39.69, 37.35, 36.48, 35.04, 32.21, 27.22, 27.18, 20.89, 18.41 (3C), 18.33 (3C), 18.30, 16.97, 16.88, 16.35, 16.23, 16.02, 15.18, 13.17 (3C), 10.31, 9.96, 9.21; HRMS-ESI (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₆₅H₁₀₀O₁₃SiNa : 1139.6831, found 1139.6828.

PMP acetal compound (60)

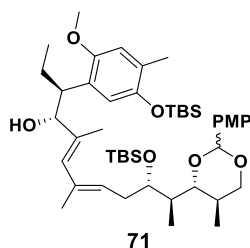


To a solution of Cp_2ZrCl_2 (4.4 g, 15.0 mmol) in THF (20 mL) was added dropwise LiEt_3BH (1.0 M in THF, 13.7 mL, 15.0 mmol) at room temperature under N_2 atmosphere. After stirring for 1 h, the resulting mixture was added to a solution of **59** (1.30 g, 3.0 mmol) in THF (10 mL). After stirring for 1 h at 0 °C, the reaction mixture was cooled to 0 °C and NIS (4.00 g, 18.0 mmol) in THF (5 mL) was added to mixture. After stirring for further 40 min, the reaction mixture was quenched with sat. NaHCO_3 aq. (20 mL) at 0 °C. The resulting solution was stirred for 30 min and extracted with EtOAc (15 mL \times 3). The organic layer was washed with sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq. (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/10) to provide **60** (1.24 g, 73%) as a colorless oil: IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 2954, 2927, 2854, 2362, 2340, 2043, 1615, 1589, 1517, 1460, 1247, 1170, 1119, 1065, 1035, 967, 942, 829, 773, 665, 603

**The analytical ^1H NMR and ^{13}C NMR data are not shown because of its complexity with the stereoisomer of the PMP acetal moiety.*

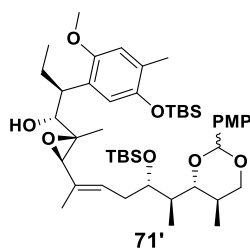
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{I}_1\text{O}_4\text{SiNa}$: 583.1718, found 583.1716.

Diene (71)



To a solution of **39** (1.0 g, 1.6 mmol) in DMF (20 mL) were added **60** (850 mg, 1.6 mmol) in DMF (12 mL), Pd(PPh₃)₄ (185 mg, 0.16 mmol), CuTC (458 mg, 2.4 mmol) at room temperature under N₂ atmosphere. After stirring for 12 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat. NaHCO₃ aq. (30 mL) at 0 °C. After stirring for further 30 min at room temperature, the reaction mixture was extracted with EtOAc (30 mL × 3). The combined organic layer was washed with brine (20 mL × 3), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/7) to provide **71** (1.0 g, 79%) as a yellow amorphous: IR (diamond prism) ν_{max} (cm⁻¹) 3441, 2955, 2929, 2856, 2360, 2335, 1735, 1616, 1517, 1505, 1462, 1397, 1301, 1249, 1204, 1170, 1118, 1062, 1024, 939, 898, 834, 776, 678 : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ); 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 11.5, 4.6 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.44 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 9.7, 3.4 Hz, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.20-2.01 (overlapped, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.63-1.52 (overlapped, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.75 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.04 (s, 3H): ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ): 159.83, 151.91, 147.28, 135.25, 133.00, 131.54, 130.39, 130.21, 128.59, 127.92, 127.42 (2C), 126.57, 119.59, 113.71, 113.56 (2C), 101.69, 86.13, 81.06, 73.50, 72.05, 55.95, 55.36, 40.99, 32.34, 31.63, 26.00 (3C), 25.93 (3C), 21.99, 18.31, 18.13, 17.45, 16.95, 14.26, 12.81, 12.29, 11.58, -4.06, -4.14 (2C), -4.32: HRMS (ESI) (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₄₆H₇₆O₇Si₂Na: 819.5010, found 819.5027.

Epoxy alcohol (71')



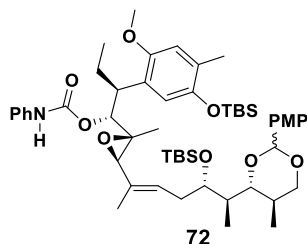
To a solution of **71** (636 mg, 0.79 mmol) in CH_2Cl_2 (8.0 mL) was added $\text{VO}(\text{acac})_2$ (43 mg, 0.16 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ under N_2 atmosphere. After stirring for 30 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction mixture was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$, and then TBHP (0.3 mL, 1.6 mmol) was added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring for 1 h at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction mixture was allowed to slowly warm up to $-40\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring for 2.5 h at $-40\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction mixture was quenched with 10% (w/v) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq. (10 mL) at $-40\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring for further 30 min at room temperature, the reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 (5 mL \times 3). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/10) to provided **71'** (1.0 g, 79%) as a yellow oil: IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 3465, 2955, 2929, 2856, 2360, 2341, 1735, 1683, 1652, 1616, 1558, 1540, 1517, 1505, 1462, 1249, 1204, 1170, 1117, 1060, 1034, 940, 898, 834, 805, 775, 678

**The analytical ^1H NMR data are not shown because of its complexity with the stereoisomer of the PMP acetal moiety.*

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ); 159.84, 151.72, 147.39, 131.58, 129.22, 128.71, 127.44 (2C), 126.84, 124.62, 119.49, 113.81, 113.54 (2C), 101.68, 95.79, 86.19, 80.66, 75.22, 73.48, 71.97, 64.62, 61.88, 55.99, 55.34, 40.90, 31.66, 26.03 (3C), 25.94 (3C), 21.84, 18.32, 18.23, 16.96, 14.82, 14.39, 12.80, 11.92, 11.52, -4.07 (2C), -4.18 (2C)

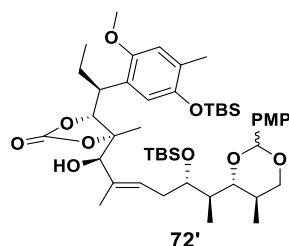
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{76}\text{O}_8\text{Si}_2\text{Na}$: 835.4976, found 835.4971.

Phenyl carbonate (72)



To a solution of **71'** (730 mg, 0.90 mmol) in CH₂Cl₂/Pyridine=1/1 (9.0 mL) was added PhNCO (0.5 mL, 4.50 mmol) at room temperature under N₂ atmosphere. After stirring for 24 h, the reaction mixture was quenched with H₂O (10 mL). After stirring for further 10 min at room temperature, the reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL × 3). The combined organic layers were washed with 1 M HCl aq. (10 mL) and brine (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/9) to provided **72** (763 mg, 91%) as a white amorphous: IR (diamond prism) ν_{max} (cm⁻¹) 3314, 2955, 2929, 2856, 2359, 2334, 1735, 1601, 1540, 1518, 1505, 1462, 1442, 1375, 1312, 1249, 1205, 1116, 1059, 1025, 940, 896, 834, 805, 775, 753, 692 : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ); 7.37-7.34 (overlapped, 4H), 7.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.63 (s, 3H), 6.58 (s, 1H), 5.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 11.5, 4.6 Hz, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.19-3.70 (overlapped, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.44-3.26 (overlapped, 5H), 2.51-2.46 (overlapped, 1H), 2.13-1.99 (overlapped, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.00 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.78 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.01 (s, 3H): ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃, δ); 159.81, 153.00, 151.92, 147.24, 138.05, 131.58, 129.29, 129.05 (2C), 127.44 (2C), 127.21, 126.55, 124.65, 123.39, 119.43, 118.71 (2C), 113.80, 113.62, 113.54 (2C), 101.60, 95.69, 86.12, 80.49, 79.25, 73, 49, 71.94, 71.82, 67.94, 62.72 (2C), 55.96 (2C), 55.36, 40.87, 31.61 (2C), 25.99, 23.13, 18.29, 18.12, 17.06, 14.37, 13.31, 12.79, 11.60, -4.03 (2C), -4.24, -4.37 : HRMS (ESI) (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₅₃H₈₁NO₉Si₂Na: 954.5347, found 954.5344.

Cyclic carbonate (72')

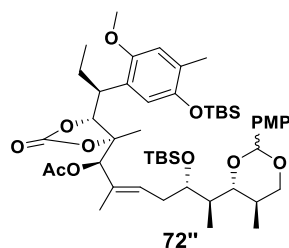


To a solution of **72** (200 mg, 0.21 mmol) in Et₂O (4.2 mL) was added dropwise Et₂AlCl (0.87 M in hexane, 0.9 mL, 0.76 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 1 h at room temperature, the resulting mixture was added to 0.5 M HCl aq. (4.2 mL). After stirring for further 24 h at room temperature, the reaction mixture was extracted with Et₂O (10 mL × 3). The combined organic layers were washed with brine (10 mL × 3), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/9) to provided **72'** (156 mg, 87%) as a white amorphous: IR (diamond prism) ν_{max} (cm⁻¹) 3458, 2969, 2954, 2856, 2360, 2335, 1785, 1737, 1558, 1540, 1507, 1456, 1365, 1228, 1215, 1117, 1056, 1028, 898, 836, 806, 777, 680.

*The analytical ¹H NMR and ¹³C NMR data are not shown because of its complexity with the stereoisomer of the PMP acetal moiety.

HRMS (ESI) (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₄₇H₇₆O₁₀Si₂Na: 879.4847, found 879.4868.

Bis-TBS protected compound (72'')

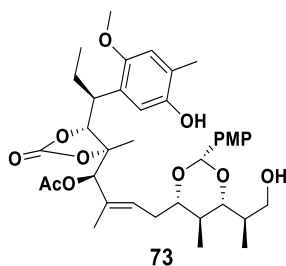


To a solution of **72'** (210 mg, 0.24 mmol) in Ac₂O (20 mL) were added Et₃N (0.1 mL, 0.72 mmol), DMAP (18 mg, 0.15 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 10 min, the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature. After stirring for 3 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat. NaHCO₃ aq. (20 mL) at 0 °C. The resulting mixture was extracted with EtOAc (20 mL × 3). The combined organic layer was washed with sat. NH₄Cl aq. (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/7) to provided **72''** (219 mg, quant) as a white amorphous: IR (diamond prism) ν_{max} (cm⁻¹) 2969, 2930, 2857, 2360, 2341, 1806, 1740, 1652, 1615, 1558, 1540, 1506, 1456, 1371, 1301, 1229, 1215, 1116, 1056, 1028, 940, 897, 834, 804, 776, 679.

**The analytical ¹H NMR and ¹³C NMR data are not shown because of its complexity with the stereoisomer of the PMP acetal moiety.*

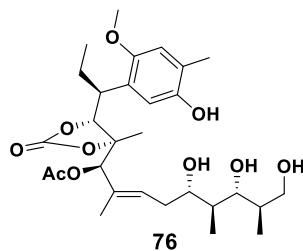
HRMS (ESI) (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₄₉H₇₈O₁₁Si₂Na: 921.4980, found 921.4962.

Diol (73)



To a solution of **72** (0.17 mg, 0.13 mmol) in MeCN (13 mL) was added dropwise HF · pyr (1.3 mL, 0.39 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 1 h at 0 °C, the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature. After stirring for 4 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat. NaHCO₃ aq. (10 mL) at 0 °C. The resulting mixture was extracted with EtOAc (10 mL × 3). The combined organic layers were washed with sat. NH₄Cl aq. (10 mL) and brine (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/7 – 1/5) to provide **73** (66 mg, 75%) as a white amorphous: $[\alpha]_D^{21} = +4.8$ (c = 0.36, CHCl₃); IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 3454, 3377, 2969, 2875, 2341, 1793, 1741, 1616, 1558, 1456, 1409, 1372, 1303, 1228, 1151, 1053, 914, 832, 798, 770, 677; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ); 7.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.63 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.59 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 11.5, 3.4 Hz, 1H), 3.85-3.69 (overlapped, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.58 (dd, *J* = 10.3, 1.2 Hz, 1H), 3.24 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.53-2.44 (overlapped, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.75 (m, 1H), 0.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ); 169.3, 160.3, 153.8, 150.4, 148.2, 139.8, 130.9, 129.6, 127.8, 127.6 (2C), 124.5, 123.1, 113.9 (2C), 113.6, 102.3, 87.0, 86.6, 83.2, 81.8, 80.7, 63.8, 55.9, 55.2, 37.8, 36.5, 35.5, 31.2, 26.7, 21.0, 18.2, 16.3, 16.0, 15.8, 12.6, 10.4; HRMS (ESI) (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₃₇H₅₀O₁₁Na: 693.3250, found 693.3251.

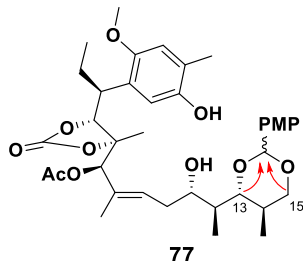
Tetraol compound (76)



To a solution of **73** (2.3 mg, 3 μmol) in toluene (0.3 mL) were added dropwise 80% TFA in H_2O (30 μl) and Et_3SiH (1.4 μl) at 0 $^\circ\text{C}$ under N_2 atmosphere. After stirring for 2 h at 0 $^\circ\text{C}$, the reaction mixture was quenched with sat NaHCO_3 aq. (1 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was extracted with Et_2O (1 mL). The organic layer was washed with brine (1 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by pre. TLC ($\text{EtOAc}/\text{hexane} = 1/2$) provided **76** (0.9 mg, 53%) as a white amorphous:

**The analytical ^1H NMR and ^{13}C NMR data are not shown because of can't be analyzed by broadening spectra. Therefore, the next reaction confirmed the structure.*

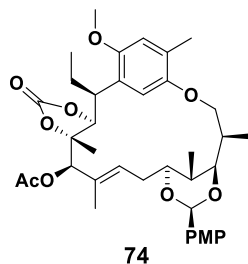
C-13, C-15-PMP acetal compound (77)



To a solution of **76** (15.9 mg, 28 μmol) in DMF (1 mL) were added *p*-anis aldehyde dimethylacetal (10 μl , 0.056 mmol) and CSA (6.5 mg, 0.028 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$ under N_2 atmosphere. After stirring for 18 h at 0 $^\circ\text{C}$, the reaction mixture was quenched with sat NaHCO_3 aq. (1 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was extracted with Et_2O (1 mL). The organic layer was washed with brine (2 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by pre. TLC ($\text{EtOAc}/\text{hexane} = 2/1$) provided **77** (14.9 mg, 79%, dr 2:1 with PMP acetal moiety) as a white amorphous: **The analytical ^1H NMR and ^{13}C NMR data are not shown because of its complexity with the stereoisomer of the PMP acetal moiety.*

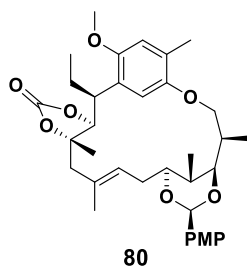
The desired PMP acetal moiety was confirmed by HMBC.

16-membered macroether (74)



To a solution of TMAD (217 mg, 1.26 mmol) in toluene (5.0 mL) was added dropwise PBU_3 (0.31 mL, 1.26 mmol) at 0 °C under N_2 atmosphere. After stirring for 30 min at room temperature, the reaction mixture was added dropwise **73** (56.4 mg, 0.084 mmol) in toluene (3.4 mL) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm up to 60 °C. After stirring for 1 h at 60 °C, the reaction mixture was cooled to room temperature. Then the reaction mixture was quenched with H_2O (5 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by pre. TLC (EtOAc/hexane = 2/1) provided **74** (42.4 mg, 77%) as a white amorphous: $[\alpha]_D^{21} = +5.8$ ($c = 0.45$, CHCl_3): IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 2969, 2937, 2871, 2359, 2334, 2151, 1801, 1742, 1652, 1615, 1558, 1540, 1516, 1506, 1455, 1372, 1229, 1216, 1201, 1170, 1118, 1081, 1057, 1021, 971, 913., 888, 828, 796, 777, 678, 626 : ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2 , δ); 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.39 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.04 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 9.7, 3.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (dd, $J = 10.3, 2.9$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.29 (ddd, $J = 12.2, 12.2, 4.0$ Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.75 (ddd, $J = 15.3, 11.0, 4.4$ Hz, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.26 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.43-1.39 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.46-0.42 (m, 1H), 0.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_2Cl_2 , δ); 169.2, 159.8, 152.9, 152.6, 131.8, 131.0, 129.5, 126.9 (2C), 125.2, 119.4, 113.5 (2C), 113.2, 98.9, 88.0, 84.8, 83.7, 80.7, 80.4, 76.2, 55.6, 55.3, 53.9, 53.0, 37.1, 33.8, 31.2, 29.1, 26.1, 20.6, 18.3, 15.9, 15.6, 12.9, 12.5, 10.6: HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{O}_{10}\text{Na}$: 675.3145, found 675.3430.

7-dehydroxy compound (80)



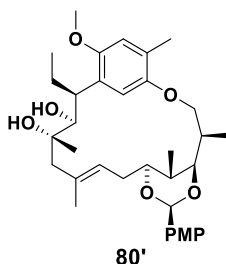
To a solution of **74** (399.4 mg, 0.61 mmol) in MeOH (61 mL) was added K_2CO_3 (168 mg, 1.22 mmol) at room temperature under N_2 atmosphere. The reaction mixture was allowed to warm to 70 °C. After stirring for 30 min at 70 °C, the reaction mixture was quenched with sat NH_4Cl aq. (60 mL) at 0 °C. The reaction mixture was extracted with Et_2O (60 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude material was used in the subsequent reaction without further purification.

Crude material in THF (6.1 mL) was added NaH (73 mg, 1.83 mmol) at 0 °C under N_2 atmosphere. After stirring for 30 min at 0 °C, the resulting mixture was added dropwise CS_2 (0.18 mL, 3.1 mmol). After stirring for further 45 min at 0 °C, to the reaction mixture was added MeI (0.38 mL, 6.1 mmol). After stirring for 15 min at 0 °C, the reaction mixture was quenched with sat. NH_4Cl aq. (5 mL) at 0 °C, extracted with Et_2O (5 mL). The combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude material was used in the subsequent reaction without further purification.

Crude material in toluene (61 mL) were added V-70 (37 mg, 0.12 mmol) and Ph_3SnH (0.47 ml, 1.83 mmol) at 0 °C under Ar atmosphere. The reaction mixture was allowed to warm to 40 °C. After stirring for 30 min at 40 °C, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography ($EtOAc$ /hexane = 1/20) to provided **80** (270.4 mg, 70% 3 steps) as a white amorphous : $[\alpha]_D^{21} = -17.1$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$) : IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}); 2962, 2841, 2360, 2341, 2270, 1792, 1698, 1652, 1558, 1540, 1507, 1456, 1249, 1203, 1085, 1058, 1034, 774, 719, 669 ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ); 7.41 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.17 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.05 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 9.7, 2.9$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (dd, $J = 10.6, 3.2$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.28 (ddd, $J = 16.7, 11.1, 3.4$ Hz, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.37 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.23 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.61- 1.48 (overlapped, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.60-

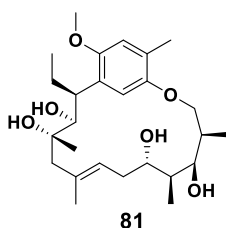
0.5 (m, 1H), 0.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ); 159.66, 153.82, 152.48 (2C), 131.76, 131.39, 129.13, 126.92 (2C), 126.43, 126.18, 120.06, 113.60 (2C), 112.93, 98.91, 87.13, 84.68, 83.21, 80.49, 76.40, 55.80, 55.38, 47.87, 37.21, 33.83, 29.31, 26.70, 26.46, 23.13, 17.46, 16.10, 15.90, 13.11, 10.77; HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{O}_8\text{Na}$: 617.3090, found 617.3095.

6,7-dihydroxy compound (**80'**)



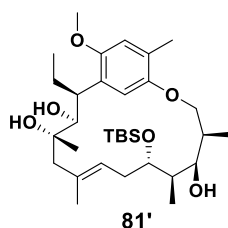
To a solution of **80** (54 mg, 0.09 mmol) in THF (4.5 mL), MeOH (1.5 mL) were added 1 M NaOH aq. (3.0 mL) at 0 °C. After stirring for 12 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat NH_4Cl aq. (10 mL) at 0 °C. The reaction mixture was extracted with Et_2O (10 mL). The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography ($\text{EtOAc}/\text{hexane} = 1/4$) to provided **80'** (48.3 mg, 94%) as a white amorphous ; $[\alpha]^{22}_{\text{D}} = +78.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3) ; IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}); 3670, 3648, 3628, 2965, 2932, 2870, 2359, 2336, 2169, 2042, 2012, 1984, 1771, 1716, 1698, 1683, 1652, 1616, 1558, 1540, 1517, 1506, 1456, 1397, 1339, 1247, 1198, 1131, 1080, 1032, 832, 681, 669; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ); 7.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.45 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 10.6, 6.6$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (dd, $J = 11.1, 4.32$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.36 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.59 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.31 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H), 2.24-2.19 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.71 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.64 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ); 159.82, 151.73, 151.50, 134.43, 132.16, 131.18, 127.58 (2C), 126.81, 122.77, 117.77, 113.46 (2C), 112.75, 100.71, 85.86, 81.76, 76.34, 75.92, 74.12, 56.07, 55.28, 49.67, 38.25, 33.98, 33.15, 29.87, 25.16, 24.81, 18.85, 16.99, 16.13, 12.04, 11.49 ; HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{O}_7\text{Na}$: 591.3297, found 591.3306.

5,6,11,13-tetrahydroxy compound (81)



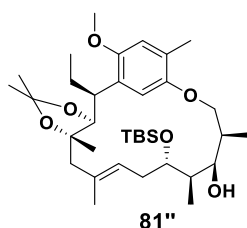
To a solution of **80'** (54 mg, 0.09 mmol) in CH₂Cl₂ (4.5 mL) were added 80% TFA aq. (3.0 mL) and Et₃SiH (0.04 mL) at 0 °C. After stirring for 2 h at 0 °C, the reaction mixture was quenched sat NaHCO₃ aq. (5 mL) at 0 °C. The reaction mixture was extracted with Et₂O (5 mL). The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/4) to provided **81** (48.3 mg, 75%) as a white amorphous ; $[\alpha]_D^{22} = +10.7$ ($c = 1.0$, CHCl₃) : IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹); 3648, 3628, 3382, 2970, 2872, 2360, 2342, 1733, 1717, 1698, 1683 1652, 1636, 1558, 1540, 1506, 1456, 1375, 1197, 1141, 1025, 976, 910, 734, 669, 652, 559; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ); 7.64 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.25 (dd, $J = 10.9, 4.6$ Hz, 1H), 4.58 (brs, 1H), 4.32 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.97-3.92 (overlapped, 2H), 3.85 (dd, $J = 9.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.60 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 9.2, 4.0$ Hz, 1H), 2.63 (ddd, $J = 14.3, 10.9, 4.6$ Hz, 1H), 2.29 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.03 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.04-1.97 (overlapped, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.74 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ); 153.60, 151.19, 140.05, 134.87, 127.61, 120.74, 120.54, 112.41, 84.12, 77.63, 77.21, 76.01, 75.65, 55.54, 55.49, 40.03, 37.35, 34.34, 30.98, 26.57, 23.06, 18.64, 15.97, 15.51, 13.02, 12.04; HRMS (ESI) (m/z) [M+Na]⁺ calcd for C₂₆H₄₂O₆Na : 473.2879, found 473.2866.

11-epi-OTBS compound (81')



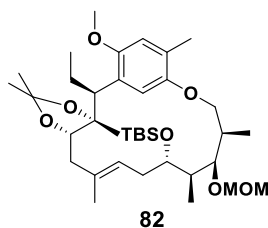
To a solution of **81** (27.2 mg, 0.06 mmol) in CH₂Cl₂ (6.0 mL) were added 2,6-lutidine (14 μL, 0.12 mmol) and TBSOTf (17 μL, 0.078 mmol) at 0 °C. After stirring for 2 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat NaHCO₃ aq. (6 mL) at 0 °C. The reaction mixture was extracted with Et₂O (10 mL). The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/20) to provide **81'** (29.5 mg, 91%) as a white amorphous; $[\alpha]_D^{22} = +72.1$ (c = 1.0, CHCl₃); IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹); 3648, 3628, 3566, 2958, 2932, 2858, 1733, 1716, 1636, 1558, 1540, 1507, 1456, 1201, 1036, 835, 775, 720, 669; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ); 7.03 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 11.1, 5.4 Hz, 1H), 3.94-3.89 (overlapped, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.63-3.60 (m, 1H), 3.46 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.37-2.27 (overlapped, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.56-1.47 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 0.68 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.18 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ); 151.74, 151.56, 134.17, 131.00, 126.40, 123.16, 117.37, 113.13, 79.34, 77.21, 76.31, 76.15, 74.23, 55.97, 49.01, 39.96, 38.30, 35.33, 35.20, 25.82 (3C), 25.42, 24.18, 18.76, 17.94, 16.96, 16.53, 16.21, 11.31, -4.25, -4.91; HRMS (ESI) (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₃₂H₅₆O₇Si₁Na : 587.3743, found 587.3734.

11-epi-OTBS, 5,6-isopropylidene compound (81'')



To a solution of **81'** (54 mg, 0.09 mmol) in $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$ (4.5 mL) was added CSA (mg, mmol) at 0 °C. After stirring for 8 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat NaHCO_3 aq. (5 mL) at 0 °C. The reaction mixture was extracted with Et_2O (5 mL). The combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography ($\text{EtOAc}/\text{hexane} = 1/20$) to provided **81''** (62.1 mg, 97%) as a white amorphous ; $[\alpha]^{22}_{\text{D}} = +41.4$ (c = 1.0, CHCl_3) ; IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}); 3628, 2956, 2932, 2876, 2858, 1979, 1965, 1683, 1652, 1558, 1540, 1507, 1456, 1253, 1058, 1038, 778, 669 ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ); 6.83 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.56 (brt, 1H), 4.04 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.77-3.68 (m, 1H), 3.64-3.41 (overlapped, 4H), 3.30 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.62 (brt, 1H), 2.39 (brt, 1H), 2.26-2.10 (overlapped, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.92 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.66 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.10 (s, 3H) 0.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ); 151.27, 150.72, 134.71, 127.01, 125.30, 124.35, 114.38, 111.51, 105.22, 83.00, 81.43, 80.12, 78.78, 69.37, 56.28, 46.72, 37.66, 36.98, 36.47, 35.00, 28.85, 26.89, 26.52, 25.86 (3C), 25.04, 19.33, 18.39, 17.94, 17.07, 16.35, 11.29, -4.24, -4.85 ; HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{60}\text{O}_6\text{Si}_1\text{Na}$: 627.4056, found 627.4047.

11-epi-OTBS, 5,6-isopropylidene 13-MOM protected compound (82)

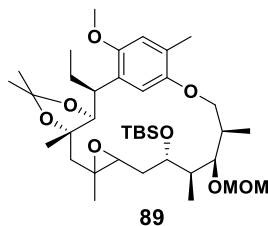


To a solution of **81**'' (140.1 mg, 0.23 mmol) in DCE (5 mL) were added DIPEA (2.3 mL), TBAI (170 mg, 0.46 mmol) and MOMCl (1.7 mL, 23.2 mmol). After stirring for 8 h at room temperature and quenched with sat NaHCO₃ aq. (5 mL) at 0 °C. The reaction mixture was extracted with Et₂O (5 mL). The organic layer was washed with brine (5 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/20) to provided **82** (153.3 mg, quant.) as a white amorphous ; $[\alpha]_D^{21} = +20.6$ ($c = 1.0$, CHCl₃) : IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹); 2981, 2949, 2931, 2856, 2022, 1772, 1698. 1683, 1652, 1558, 1540, 1507, 1456, 1246, 1032, 835, 774, 669 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ) 6.84 (brs, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.28-4.70 (overlapped, 2H), 4.71 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.47-4.42 (brm, 1H), 4.14 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.41-3.38 (m, 1H), 3.62-3.30 (m, 1H), 2.60-2.40 (brm, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.33-2.07 (overlapped, 3H), 2.00-1.86 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.53-1.40 (m, 1), 1.33-1.10 (overlapped, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.97 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H), 0.85 (overlapped, 12H), 0.66 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), -0.02 (overlapped, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) 151.53, 151.18, 133.20 (br), 126.99, 125.50 (overlapped, 2C), 114.05 (2C), 105.17, 99.20, 87.11, 83.13, 81.29, 71.59, 56.19, 56.02, 46.83, 37.66, 37.66, 36.68 (br), 34.20 (br), 30.30, 29.68, 28.91, 27.36, 26.59, 25.85 (3C), 25.01 19.11, 17.97, 16.27, 11.21, -4.33, -4.89

*The analytical ¹H NMR and ¹³C NMR data were not shown because of can't be analyzed by broadening spectra.

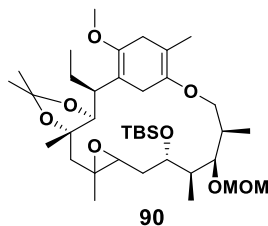
HRMS (ESI) (m/z) [M+Na]⁺ calcd for C₃₇H₆₄O₇SiNa : 671.4319, found 671.4311.

11-epi-7,8-epoxy compound (89)



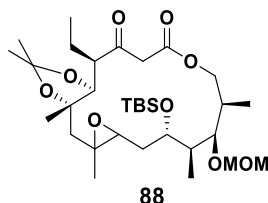
To a solution of NaHCO₃ (61 mg, 0.71 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) was added *m*-CPBA (60.5 mg, 0.27 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 15 min at 0 °C, the reaction mixture was added **82** (115.2 mg, 0.178 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL). After stirring for 2.5 h at 0 °C, the reaction mixture was quenched with sat NaHCO₃ aq. (15 mL) and sat Na₂S₂O₃ aq. (15 mL) at 0 °C. After stirring for further 30 min at room temperature, the reaction mixture was extracted with Et₂O (25 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexane = 1/20) to provided **89** (97.2 mg, 82%) as a white amorphous: $[\alpha]_D^{21} = +23.6$ (c = 1.0, CHCl₃): IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹); 2952, 2931, 2360, 2341, 1716, 1698, 1683, 1652, 1636, 1558, 1540, 1507, 1473, 1456, 1201, 1033, 773, 720, 669, 656; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ); 7.01 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.86 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.33 (brs, 1H), 4.04 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.83-3.75 (brs, 1H), 3.72 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.29 (ddd, *J* = 16.4, 10.9, 4.0 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.52-2.26 (overlapped, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.98 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.38-1.25 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.93-0.84 m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.64 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.52 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) 151.62, 151.38, 126.90 (2C), 115.00-113.99 (overlapped, 2C), 105.47, 99.72, 86.70, 82.50, 81.76, 72.64, 61.06, 58.60, 56.28, 55.97, 46.85, 37.34, 35.34-34.55 (overlapped, 3C), 28.89, 27.16, 26.78, 25.92 (4C), 25.37, 20.28, 19.02 (br), 18.01, 16.75, 16.33, 11.18, -4.20, -4.84; HRMS (ESI) (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₃₇H₆₄O₈SiNa : 687.4268, found 687.4249.

11-epi-enol ether (90)



To a solution of **89** (20.1 mg, 0.03 mmol) in THF (0.5 mL) and MeOH (0.05 mL) was added liq. NH₃ (0.5 mL) at -78 °C under Ar atmosphere. The reaction mixture was added Li (8.3 mg, 1.2 mmol). After stirring for 30 min at -78 °C, the reaction mixture was quenched with isoprene (0.1 mL), NH₄Cl solid. (5 mg) and H₂O (0.5 mL) at -78 °C. After stirring for further 30 min at room temperature, the reaction mixture was extracted with Et₂O (1 mL). The organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexane = 1/20) to provided **90** (7.9 mg, 62%) as a white amorphous ; *The analytical compound data are not shown because of its unstable.

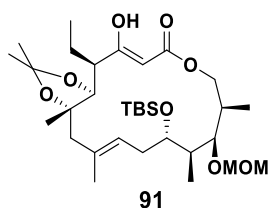
11-epi epoxy 16-membered-β-lactone (88)



To a solution of **90** (20.1 mg, 0.03 mmol) in EtOAc/pyr = 1 :1 (3.5 mL) was cooled to -78 °C under N₂ atmosphere. Ozone gas was bubbled for 5 min at -78 °C, the reaction mixture was added Me₂S (one portion) and allowed to slowly warm up to room temperature. After stirring for 1 h at room temperature, the reaction mixture was extracted with Et₂O (5 mL). and H₂O (0.5 mL) at -78 °C. The organic layer was washed with brine (5 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/20) to provided **88** (1.7 mg, 40%) as a white amorphous.

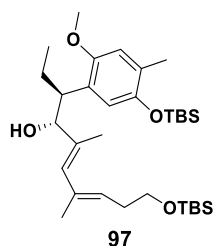
*The analytical compound data are not shown because of its complexity with the keto-enol tautomerism compounds.

11-epi olefine 16-membered- β -lactone (91)



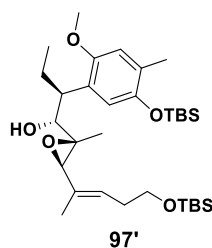
To a solution of **88** (5.0 mg, 8.1 μ mol) in THF (0.12 mL) was added 0.1 M WCl_4 in THF (0.12 mL) at room temperature under Ar atmosphere. The reaction mixture was allowed to warm to 45 $^{\circ}C$. After stirring for 1 h at 40 $^{\circ}C$, the reaction mixture was cooled to 0 $^{\circ}C$. The reaction mixture was quenched with $NaHCO_3$ aq. (0.5 mL) and H_2O (0.5 mL) at 0 $^{\circ}C$. After stirring for further 30 min at room temperature, the reaction mixture was extracted with Et_2O (1 mL). The organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. purification by pre. TLC (EtOAc/hexane = 1/2) provided **91** (4.2 mg, 86%) as a white amorphous ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ) 11.91 (s, 1H), 5.04 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.89 (dd, J = 10.0, 6.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.09, (d, J = 5.15 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.85, (s, 3H), 3.59-3.38 (complex, 2H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 3H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.03 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.91-0.87 (overlapped, 17H), 0.09 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, δ) 175.09, 166.31, 133.65, 125.60, 106.74, 99.43, 94.38, 86.04, 81.96, 78.90, 64.98, 56.04, 50.00, 48.10, 36.45, 34.98, 33.21, 28.62, 26.94, 25.96 (4C), 22.87, 18.92, 18.12, 18.80, 16.77, 15.88, 11.36, -4.05, -4.88.

E-Diene (97)



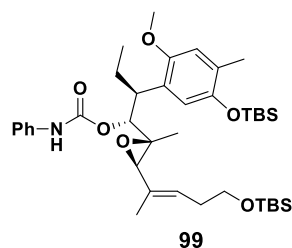
To a solution of vinyl iodide **47** (320.4 mg, 0.65 mmol) and **98** (339.6 mg, 1.04 mmol) in DMF (13 mL) were added Ba(OH)₂ (315.1 mg, 1.00 mmol), Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (36.8 mg, 0.045 mmol) at room temperature under N₂ atmosphere. After stirring for 1 h, the reaction mixture was quenched with 1 M HCl aq. (13 mL) at 0 °C. After stirring for further 30min at room temperature, the reaction mixture was extracted with EtOAc/hexane = 1:1 (10 mL × 3). The combined organic layers were washed with sat. NaHCO₃ aq. (10 mL) and brine (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/10) to provided **97** (309.6 mg, 84%) as a colorless oil : [α]_D²³ = -1.4 (c = 1.0, CHCl₃) ; IR (diamond prism) ν_{max} (cm⁻¹) 3421, 2954, 2929, 2857, 2344, 1502, 1463, 1399, 1253, 1203, 1093, 1021, 938, 898, 835, 776, 727, 676, 555, 497, 482, 471, 458, 446, 435, 410, 402 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ); 6.60 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.12 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.51-2.46 (td, *J* = 14.3, 7.4 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.84-1.92 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.03 (s, 6H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) ; 151.88, 147.21, 135.85, 133.94, 129.93, 128.41, 126.60, 125.53, 119.61, 113.58, 80.93, 62.84, 55.89, 44.83, 32.07, 25.98 (3C), 25.86 (3C), 22.05, 18.37, 19.25, 17.07, 16.89, 14.05, 12.25, -4.14, -4.23, -5.24 (2C) ; HRMS (ESI) (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₃₂H₅₈O₄Si₂Na : 585.3771, found 585.3756.

E-Epoxide (**97'**)



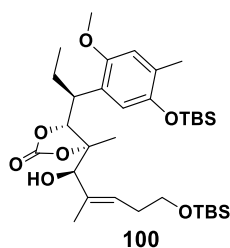
To a solution of **97** (366.9 mg, 0.65 mmol) in CH₂Cl₂ (13 mL) was added VO(acac)₂ (26.6 mg, 0.10 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 30 min at 0 °C, the reaction mixture was cooled to -50 °C, and then TBHP (0.41 mL, 2.26 mmol) was added at -50 °C. The reaction mixture was stirred for 4 h and quenched sat Na₂S₂O₃ aq. (10 mL) at -50 °C. After stirring for further 1.5 min at room temperature, the reaction mixture was extracted with EtOAc (10 mL × 3). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/10) to provided **97'** (347.9 mg, 92%) as a colorless oil : $[\alpha]_D^{23} = +8.9$ (c = 0.58, CHCl₃); IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 3495, 2953, 2929, 2857, 2361, 2334, 1738, 1504, 1463, 1400, 1382, 1253, 1204, 1096, 1028, 937, 898, 835, 804, 776, 727, 677, 572, 554, 493, 481, 464, 456, 444, 435, 418, 409; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ); 6.71 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.61-3.57 (ddd, *J* = 7.0, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.14-3.10 (m, 1H), 2.31-2.26 (overlaped, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.99 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.72 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ); 151.61, 147.28, 130.48, 128.38, 126.84, 122.39, 119.47, 113.43, 75.02, 64.65, 62.68, 61.65, 55.88, 41.71, 31.24, 25.93 (3C), 25.82 (3C), 21.90, 18.31, 18.21, 16.88, 14.50, 14.09, 11.79, -4.18, -4.28, -5.29 (2C); HRMS (ESI) (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₃₂H₅₈O₅Si₂Na : 601.3720, found 601.3711.

E-Phenyl cabanate (99)



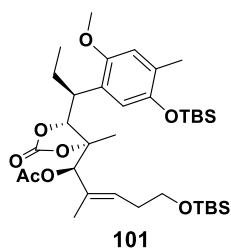
To a solution of **97'** (338.3 mg, 0.58 mmol) in CH₂Cl₂/pyridine=1/1 (12 mL) was added PhNCO (0.25 mL, 2.30 mmol) at room temperature under N₂ atmosphere. After stirring for 22 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with H₂O (10 mL). The reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL × 3). The combined organic layers were washed with 1 M HCl aq. (10 mL) and brine (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/10) to provided **99** (385.9 mg, 95%) as a white amorphous : $[\alpha]_D^{24} = +37.9$ ($c = 0.53$, CHCl₃) ; IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 2929, 2857, 2362, 1735, 1601, 1539, 1504, 1463, 1443, 1376, 1312, 1205, 1100, 1047, 1026, 897, 835, 776, 752, 691, 503, 485, 468, 451, 439, 425, 416 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ) ; 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.54-3.51 (ddd, $J = 7.0, 7.0, 2.0$ Hz, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.28 (brs, 1H), 2.25-2.03 (overlapped, 5H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.71 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.00 (s, 6H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) ; 207.07, 151.82, 147.13, 137.90, 130.36, 128.95 (2C), 127.21, 126.29, 123.30, 122.40, 119.50, 118.56, 113.55, 99.89, 79.01, 62.76, 62.62, 62.11, 55.95, 31.33, 30.82, 26.02 (3C), 25.91 (3C), 23.27, 18.39, 18.28, 17.07, 14.15, 12.96, 11.60, -4.04, -4.34, -5.22 (2C) ; HRMS (ESI) (m/z) $[M+Na]^+$ calcd for C₃₉H₆₃NO₆Si₂Na : 720.4091, found 720.4032.

E-Cyclic carbonate (**100**)



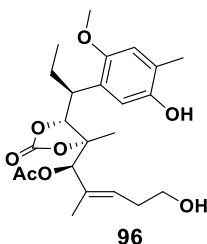
To a solution of **99** (377.9 mg, 0.54 mmol) in Et₂O (11 mL) was added dropwise Et₂AlCl (0.87 M in hexane, 2.2 mL, 1.91 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 1 h, the resulting mixture was added to 1.0 M HCl aq. (11 mL). After stirring for further 24 h at room temperature, the reaction mixture was extracted with Et₂O (10 mL × 3). The combined organic layers were washed with brine (10 mL × 3), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/9) to provided **100** (302.9 mg, 90%) as a white amorphous : $[\alpha]_D^{22} = +27.2$ (c = 0.63, CHCl₃) ; IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 3441, 2954, 2929, 2857, 2360, 2343, 1770, 1505, 1463, 1400, 1363, 1252, 1205, 1058, 1033, 938, 896, 875, 835, 801, 776, 678, 523, 511, 502, 485, 465, 452, 438, 426, 416 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ) ; 6.65 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.87 (brs, 1H), 3.80 (brs, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.59 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.24 (brs, 1H), 2.32-2.19 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.72-1.59 (overlapped, 4H), 1.24 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.69 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.03 (s, 6H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) ; 153.99, 151.18, 147.28, 134.37, 127.78, 127.12, 125.63, 119.31, 113.54, 88.12, 83.67, 79.74, 62.17, 55.55, 38.55, 31.35, 25.77 (3C), 25.66 (3C), 24.53, 18.11, 18.03, 16.79, 16.24, 13.71, 10.75, -4.28, -4.45, -5.44 (2C) ; HRMS (ESI) (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₃₃H₅₈O₇Si₂Na : 645.3618, found 645.3630.

E-Acetyl compound (**101**)



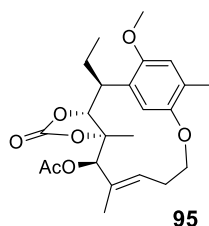
To a solution of **100** (288.9 mg, 0.46 mmol) in Ac₂O (10 mL) were added Et₃N (230 μL, 1.67 mmol), DMAP (7.2 mg, 0.058 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 10 min at 0 °C, the reaction mixture was allowed to warm up to at room temperature and stirred for 24 h. The reaction mixture was quenched with sat. NaHCO₃ aq. (30 mL) at 0 °C. The resulting mixture was extracted with EtOAc (10 mL × 3). The combined organic layers were washed with sat. NH₄Cl aq. (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/7) to provided **101** (219 mg, 99%) as a white amorphous : $[\alpha]_D^{26} = +35.2$ (c = 0.56, CHCl₃) ; IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 1 2929, 2857, 2361, 2342, 1806, 1746, 1504, 1463, 1371, 1205, 1093, 1053, 1018, 938, 896, 835, 775, 678, 536, 492, 460, 438, 416 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ) ; 6.65 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.33 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.78 (brs, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.21 (brm, 1H), 2.31-2.12 (overlapped, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.69 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) ; 169.21, 153.57, 151.33, 147.51, 130.52, 130.06, 128.32, 125.16, 119.68, 113.78, 87.11, 83.45, 80.42, 62.03, 55.64, 39.84, 31.55, 25.86 (3C), 25.77 (3C), 24.53, 20.78, 18.22, 18.19, 17.38, 16.95, 14.08, 11.02, -3.99, -4.42, -5.35 (2C) ; HRMS (ESI) (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₃₅H₆₀O₈Si₂Na : 687.3724, found 687.3733.

E-Mitsunobu precursor (**96**)



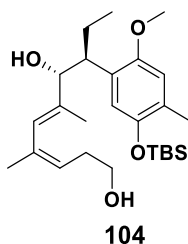
To a solution of **101** (297.3 mg, 0.44 mmol) in THF (9.0 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 1.1 mL, 1.1 mmol) at 0 °C. After stirring for 1 h, the reaction mixture was warm up to at room temperature and stirred for 30 min. The reaction mixture was quenched with 1 M HCl aq. (10 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (10 mL × 3). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/4) to provided **96** (185.6 mg, 95%) as a white amorphous : as a white amorphous : mp 119.8 °C ; $[\alpha]_D^{26} = +47.9$ ($c = 0.41$, CHCl₃) ; IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 3441, 3299, 2969, 2357, 2342, 1779, 1744, 1518, 1455, 1410, 1372.1, 1229, 1203, 1104, 1054.87, 1015, 876, 797, 774, 700, 680, 607, 549, 519, 491, 468, 450, 438, 421, 409 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ) ; 6.64 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.59 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.92-3.88 (brm, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.46-3.41 (ddd, $J = 11.3, 11.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.40-2.29 (overlapped, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01-2.10 (overlapped, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.43-1.33 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.67 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) ; 169.36, 153.56, 150.47, 148.36, 131.67, 131.08, 124.25, 123.87, 114.04 (2C), 87.23, 82.61, 80.49, 62.56 (2C), 55.92, 30.10, 27.02, 20.86, 18.18, 16.12, 14.62, 10.42 ; HRMS (ESI) (m/z) [M+Na]⁺ calcd for C₂₃H₃₂O₈Si₂Na : 459.1994, found 459.1983.

E-12-membered macroether (**95**)



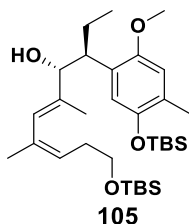
To a solution of PPh₃ (21.3 mg, 80 μmol) in THF (1 mL) were added dropwise DIAD (15 μL, 0.07 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 15 min at 0 °C, the reaction mixture was added dropwise **96** (3.6 mg, 8.25 μmol) in THF (0.7 mL) at 0 °C. After stirring for 15 min at 0 °C, the reaction mixture was warm up to room temperature and stirred 5 h. The resulting mixture was concentrated *in vacuo*. Purification by pre. TLC (EtOAc/hexane = 2/1) provided **95** (1.2 mg, 35%) as a white solid : mp decomp. > 200.0 °C ; [α]²⁴_D = +50.6 (c = 0.20, CHCl₃) ; IR (diamond prism) ν_{max} (cm⁻¹) 2957, 2925, 2879, 2363.34, 2335, 2017, 1998, 1962, 1792, 1749, 1508, 1456, 1374, 1228, 1203, 1087, 1056, 1019, 860, 800, 771, 703, 646, 632, 607, 590, 545, 514, 503, 488, 473, 464, 448, 439, 431, 418, 410, 402 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ); 6.59 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.79 (dd, *J* = 11.1 Hz, 4.8 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.55 (dd, *J* = 12.9, 10.0 Hz, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.30-3.26 (ddd, *J* = 12.8, 6.3, 1.1 Hz, 1H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.33-2.30 (brm, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.18-2.14 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.47-1.38 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.79 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ); 169.06, 153.45, 150.97, 148.50, 129.78, 129.36, 125.95, 123.39, 113.83, 113.02, 86.65, 81.02, 79.93, 65.08, 55.80, 38.16, 30.97, 26.84, 20.93, 18.64, 16.82, 16.24, 10.55 ; HRMS (ESI) (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₂₃H₃₀O₇Na : 441.1889, found 441.1888.

Z-Diene (104)



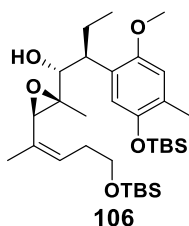
To a solution of vinyl iodide **47** (1.53 g, 3.13 mmol) and vinyl stannane **103** (2.35 g, 6.26 mmol) in DMF (63 mL) were added CuTC (1.20 g, 6.26 mmol), Pd(PPh₃)₄ (722 mg, 0.626 mmol) at room temperature under N₂ atmosphere. After stirring for 30 min at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat. NaHCO₃ aq. (63 mL) at 0 °C. After stirring for further 30 min at room temperature, the reaction mixture was extracted with EtOAc (30 mL × 3). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/7) to provide **104** (1.44 g, 100%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{23} = -30.98$ (c = 1.0, CHCl₃); IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 3723, 3702, 3341, 2957, 2930, 2859, 2361, 2338, 2176, 1500, 1464, 1464, 1399, 1255, 1202, 1182, 1021, 900, 839, 804, 779, 680, 611, 580, 555, 515, 493, 466, 452, 421; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ); 6.58 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.08 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.33 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.72-1.60 (overlapped, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.52-1.40 (overlapped, 1H), 1.45 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ); 151.99, 146.87, 138.17, 134.89, 128.40, 126.55, 126.48, 123.08, 120.15, 113.48, 80.80, 62.32, 55.73, 45.49, 32.69, 25.74 (3C), 23.81, 23.60, 18.12, 16.68, 12.50, 11.98, -4.23, -4.30; HRMS-ESI (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₂₆H₄₄O₄SiNa: 471.2906, found 471.2906.

Z-Bis TBS (105)



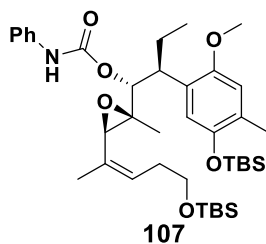
To a solution of **104** (1.44 g, 3.13 mmol) in DMF (31 mL) were added imidazole (426 mg, 6.26 mmol) and TBSCl (518 mg, 3.44 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 5 min, the reaction mixture was warm up to r.t. and stirring for 1.5 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl aq. (20 mL) at 0 °C. The aqueous layer was extracted with EtOAc (20 mL × 3). The combined organic layers were washed with sat. NH₄Cl aq. (20 mL) and brine (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/7) to provided **105** (1.59 g, 90%) as a colorless oil ; $[\alpha]_D^{23} = -16.98$ ($c = 0.62$, CHCl₃) ; IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 1957, 2931, 2859, 2359, 2339, 1502, 1467, 1402, 1254, 1183, 1100, 1024, 1006, 939, 900, 837, 776, 728, 613, 669, 471 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ); 6.59 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.70-1.56 (overlapped, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.75 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.03 (s, 6H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) ; 151.82, 147.17, 137.63, 133.61, 128.24, 126.49, 126.24, 123.92, 119.56, 113.51, 80.75, 62.94, 55.73, 44.95, 32.56, 25.97 (3C), 25.81 (3C), 23.70, 22.79, 18.37, 18.21, 16.82, 13.16, 12.15, -4.14, -4.25, -5.26 (2C); HRMS-ESI (m/z) [M+Na]⁺ calcd for C₃₂H₅₈O₄Si₂Na : 585.3771, found 585.3750.

Z-Epoxyde (106)



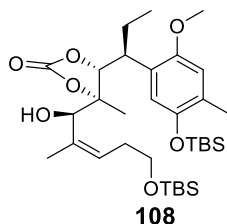
To a solution of **105** (1.50 g, 2.66 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) was added $\text{VO}(\text{acac})_2$ (77 mg, 0.29 mmol) at 0°C under N_2 atmosphere. After stirring for 30 min at 0°C , the reaction mixture was cooled to -50°C , and then TBHP (1.43 mL, 7.9 mmol) was added at -50°C . The reaction mixture was stirred for 4 h, and quenched with sat $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq. (50 mL) at -50°C . After stirring for further 1.5 min at room temperature, the reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 (10 mL \times 3). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/10) to provide **106** (1.49 g, 97%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{21} = -3.99$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 2956, 2929, 2855, 2361, 2335, 1502, 11466, 1399, 1253, 1206, 1099, 1029, 935, 898, 836, 803, 776, 726, 679, 490, 447; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ); 6.73 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 1H), 3.61 (dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz, 2H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.41-2.27 (overlapped, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.49 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ); 151.53, 147.29, 130.89, 128.73, 126.80, 125.95, 119.43, 113.42, 75.63, 63.00, 62.87, 60.15, 55.85, 41.52, 31.48, 25.95 (3C), 25.83 (3C), 22.16, 20.91, 18.36, 18.22, 16.87, 15.39, 11.73, -4.19, -4.29, -5.29 (2C); HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{58}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$: 601.3721, found 601.37189.

Z-Phenyl carbanate (107)



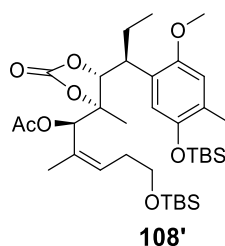
To a solution of **106** (1.47 g, 2.54 mmol) in CH₂Cl₂/Pyridine=1/1 (30.8 mL) was added PhNCO (1.1 mL, 10.2 mmol) at room temperature under N₂ atmosphere. After stirring for 22 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with H₂O (30 mL). After stirring for further 10 min at room temperature, the reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ (30 mL × 3). The combined organic layers were washed with 1 M HCl aq. (30 mL) and brine (30 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/10) to provided **107** (1.79 g, quant.) as a white amorphous : $[\alpha]_D^{21} = +33.3$ (c = 1.0, CHCl₃) ; IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 3699, 3661, 3338, 2959, 2933, 2857, 2335, 1725, 1707, 1602, 1530, 1504, 1467, 1442, 1403, 1314, 1254, 1209, 1105, 1053, 1026, 900, 837, 780, 685, 668, 615, 577, 499, 464, 434 : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ) ; 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H) 5.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.49 (overlapped, 3H), 3.28 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.00 (s, 6H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ); 153.04, 151.84, 147.18, 137.87, 131.04, 129.98 (2C), 127.19, 126.30, 125.56, 123.42, 119.74, 118.71 (2C), 113.61, 80.02, 62.95, 60.71, 60.58, 55.88, 31.20, 25.95 (overlapped, 3C), 25.85 (3C), 23.91, 20.71, 18.37, 18.20, 16.99, 13.66, 11.35, -4.15, -4.50, -5.32 (2C) ; HRMS-ESI (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₃₉H₆₃NO₆Si₂Na : 720.4091, found 720.4076.

Z-Cyclic carbonate (108)



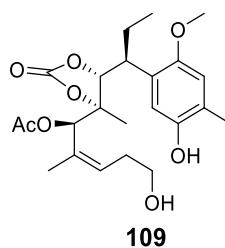
To a solution of **107** (74 mg, 0.106 mmol) in Et₂O (11 mL) was added dropwise Et₂AlCl (0.87 M in hexane, 0.44 mL, 0.382 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 1 h, the reaction mixture was added to 1.0 M HCl aq. (11 mL). After stirring for further 24 h at room temperature, the reaction mixture was extracted with Et₂O (10 mL × 3). The combined organic layer was washed with brine (10 mL × 3), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/9) to provided **108** (54 mg, 82%) as a white amorphous : $[\alpha]_D^{23} = +39.9$ (c = 1.0, CHCl₃) ; IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 3785, 3432, 2955, 2930, 2857, 2358, 2337, 1803, 1504, 1468, 1401, 1255, 1208, 1181, 1037, 937, 899, 836, 780, 729, 673, 578, 547, 485, 451 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ) ; 6.63 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.61-3.50 (overlapped, 2 H), 3.33 (brs, 2H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.60-1.54 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.03 (s, 6H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) ; 154.25, 151.24, 147.46, 135.60, 128.74, 127.67, 126.18, 118.91, 113.48, 88.31, 84.03, 75.24, 62.03, 55.68, 38.55, 30.84, 25.87 (3C), 25.79 (3C), 24.78, 22.36, 18.42, 18.19, 16.95, 16.06, 10.74, -4.15, -4.34, -5.42, -5.50 ; HRMS-ESI (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₃₃H₅₈O₇Si₂Na : 645.3619, found 645.3608.

Z-Acetyl compound (108')



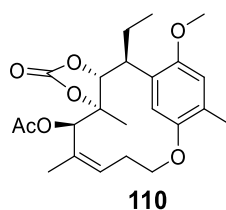
To a solution of **108** (225.1 mg, 0.36 mmol) in Ac₂O (10 mL) were added Et₃N (142 μL, 1.02 mmol), DMAP (8.6 mg, 0.07 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 10 min at 0 °C, the reaction mixture was warm up to at room temperature and stirred for 24 h. The reaction mixture was quenched with sat. NaHCO₃ aq. at 0 °C. The resulting mixture was extracted with EtOAc (10 mL × 3). The combined organic layers were washed with sat. NH₄Cl aq. (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/7) to provided **108'** (227 mg, 95%) as a white amorphous : $[\alpha]_D^{26} = +35.2$ (c = 0.56, CHCl₃) ; IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 2957, 2930, 2858, 2358, 2338, 1807, 1749, 1502, 1464, 1401, 1370, 1209, 1094, 1052, 1022, 939, 897, 836, 776, 680, 606, 486, 433 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ) ; 6.64 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.54 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.85 (brs, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.24 (brm, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.27-2.22 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.03 (s, 6H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) ; 169.21, 153.57, 151.33, 147.51, 130.52, 130.06, 128.32, 125.16, 119.68, 113.78, 87.11, 83.45, 80.42, 62.03, 55.64, 39.84, 31.55, 25.86 (3C), 25.77 (3C), 24.53, 20.78, 18.22, 18.19, 17.38, 16.95, 14.08, 11.02, -3.99, -4.42, -5.35 (2C) ; HRMS-ESI (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₃₅H₆₀O₈Si₂Na : 687.3724, found 687.3713.

Z-Mitunobu precursor (109)



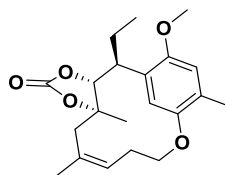
To a solution of **108'** (211 mg, 0.317 mmol) in THF (6.3 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 0.76 mL, 0.76 mmol) at 0 °C. After stirring for 1 h at 0 °C, the reaction mixture was warm up to at room temperature and stirring for 30 min, the reaction mixture was quenched with 1 M HCl aq. (7 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (10 mL × 3). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/4) to provided **109** (135.7 mg, 98%) as a white amorphous : $[\alpha]_D^{21} = +87.5$ (c = 1.0, CHCl₃) ; IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 3414, 2962, 2932, 2878, 2361, 2324, 1797, 1786, 1750, 1512, 1460, 1410, 1380, 1239, 1203, 1114, 1052, 877, 799, 754, 684, 609, 560, 486 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ); 6.65 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.54 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.67 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.48-3.40 (brm, 1H), 2.45-2.41 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.42-1.54 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 0.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ); 169.89, 153.56, 150.66, 148.29, 132.20, 130.50, 125.52, 123.94, 114.07 (2C), 87.03, 84.10, 74.88, 65.85, 62.22, 55.90, 31.53, 25.98, 20.68, 19.64, 18.04, 16.11, 10.58; HRMS-ESI (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₂₃H₃₂O₈Na : 459.1995, found 459.1995.

Z-12-membered macroether (110)



To a solution of TMAD (12.5 μL , 0.073 mmol) in CH_2Cl_2 (0.75 mL) was added dropwise PBU_3 (20 μL , 0.073 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$ under N_2 atmosphere. After stirring for 15 min at room temperature, the reaction mixture was added dropwise **109** (3.2 mg, 0.0073 mmol) in CH_2Cl_2 (0.75 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. After stirring for 15 min at 0 $^\circ\text{C}$, the reaction mixture was warm up to room temperature and stirred 50 min. The resulting mixture was concentrated *in vacuo*. Purification by pre. TLC (EtOAc/hexane = 2/1) provide **110** (2.1 mg, 69%) as a white amorphous : $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -4.26$ ($c = 0.25$, CHCl_3) ; IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 2920, 2360, 2333, 1806, 1509, 1467 ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ); 6.70 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.59 (dq, $J = 5.9, 4.6, 1.1$ Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.67 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.50-4.45 (ddd, $J = 12.0, 9.2, 4.0$ Hz, 1H), 4.06-4.01 (dq, 11.9, 5.3, 4.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.49-3.44 (ddd, $J = 11.5, 9.7, 3.4$ Hz, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.25 (brm, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.08-1.99 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.33-1.43 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.72 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ); 169.71, 153.06, 151.09, 147.29, 134.44, 130.01, 128.22, 123.62, 114.56, 114.16, 87.04, 83.40, 71.58, 66.03, 55.83, 37.01, 28.14, 28.00, 20.81, 20.36, 18.77, 16.27, 10.04; HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{Na}$: 441.1889, found 441.1884.

Z-7-deoxy compound (112)



112

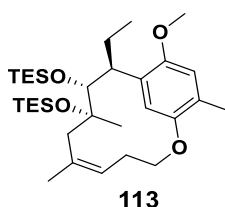
To a solution of **110** (13.2 mg, 0.031 mmol) in MeOH (3.2 mL) and THF (0.63 mL) was added K₂CO₃ (6.5 mg, 0.047 mmol) at room temperature under N₂ atmosphere. The reaction mixture was stirring for 2 h, the reaction mixture was quenched with sat NH₄Cl aq. (2 mL) at 0 °C. The reaction mixture was extracted with Et₂O (2 mL × 3). The combined organic layers were washed with brine (2 mL × 3), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude material was used in the subsequent reaction without further purification.

Crude material in THF (1.5 mL) was added NaH (3.8 mg, 0.095 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 30 min at 0 °C, the reaction mixture was added dropwise CS₂ (0.01 mL, 0.16 mmol). After stirring for further 45 min at 0 °C, the reaction mixture was added MeI (0.02 mL, 0.32 mmol) and stirred for 1 h at 0 °C. The reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl aq. at (2 ml) 0 °C, the resulting mixture was extracted with Et₂O (3 mL × 3). The combined organic layer was washed with brine (3 mL × 3), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude material was used in the subsequent reaction without further purification.

Crude material in toluene (3.2 mL) were added V-70 (1.9 mg, 0.0063 mmol) and Ph₃SnH (2.6 μl, 0.01 mmol) at 0 °C under Ar atmosphere. The reaction mixture was allowed to warm to 40 °C. After stirring for 1 h at 40 °C, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/20) to provided **112** (7.8 mg, 69% 3 steps) as a white amorphous : $[\alpha]_D^{23} = -67.8$ (c = 0.52, CHCl₃) ; IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 2965, 2920, 2873, 2358, 2341, 1800, 1506, 1461, 1450, 1402, 1299, 1238, 1200, 1182, 1094, 1050, 1034, 862, 773, 664; ¹H NMR (125 MHz, CDCl₃, δ); 6.68 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.43 (dd, *J* = 12.0, 3.7 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.46 (ddd, *J* = 12.0, 6.6, 4.0 Hz, 1H), 4.02 (dq, *J* = 12.1, 5.4, 4.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.44 (ddd, *J* = 10.8, 9.7, 3.4 Hz, 1H), 2.20-2.17 (overlapped, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 2.05-1.97 (overlapped, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.42-1.32 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 0.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ; ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃, δ); 153.54, 151.12, 147.26, 131.23, 128.11, 127.59, 124.48, 115.00, 113.76, 86.80, 83.00, 66.94, 55.85, 38.20, 37.15,

28.03, 27.62, 24.26, 22.77, 16.28, 14.11, 10.00 ; HRMS (ESI) (m/z) $[M+Na]^+$ calcd for $C_{23}H_{30}O_7Na$: 383.1834, found 383.1826.

Z-bis TES compound (**113**)

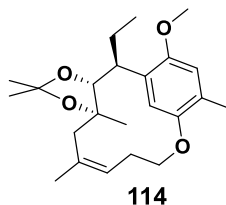


To a solution of **112** (7.8 mg, 0.021 mmol) in THF (1.2 mL) and MeOH (0.4 mL) was added 1 M NaOH aq. (0.8 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirring 10 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat NH₄Cl aq. at 0 °C. The reaction mixture was extracted with Et₂O (2 mL × 3). The combined organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude material was used in the subsequent reaction without further purification.

Crude material in CH₂Cl₂ (1.1 mL) were added 2,6-lutidine (40 μL, 0.32 mmol) and TBSOTf (50 μL, 0.21 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. The reaction mixture was stirring for 30 min at 0 °C, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. After stirring for futher 10 h at room temperature, he reaction mixture was quenched with sat. NaHCO₃ aq. (2 mL) at 0 °C. The resulting mixture was extracted with Et₂O (3 mL × 3). The combined organic layers were washed with brine (2 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/5) to provided **113** (9.2 mg, 76% 2 steps) as a colorless oil. *The analytical ¹H NMR and ¹³C NMR date are not shown because of can't be analyzed by broarding spectra.

HRMS (ESI) (m/z) $[M+Na]^+$ calcd for $C_{32}H_{58}O_4Si_2Na$: 585.3771, found 585.3743.

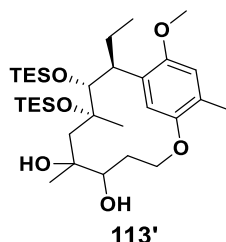
Z-acetonide compound (114)



To a solution of **112** (42.1 mg, 0.10 mmol) in THF (5 mL) and MeOH (1.6 mL) were added 1M NaOH aq. (3.2 mL) at 0 °C. After stirring for 10 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat NH₄Cl aq. (10 mL) at 0 °C. The reaction mixture was extracted with Et₂O (5 mL × 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude material was used in the subsequent reaction without further purification.

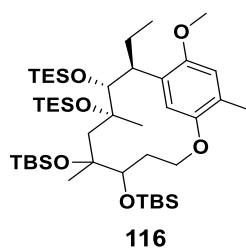
Crude material in Me₂C(OMe)₂ (10 mL) was added CSA (4.6 mg, 0.02 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 12 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with Sat. NaHCO₃ aq. (10 mL) at 0 °C. The reaction mixture was extracted with Et₂O (3 mL × 3). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/5) to provided **114** (32.8mg, 88% 2 steps) as a colorless oil : $[\alpha]_D^{22} = -69.3$ (c = 1.0, CHCl₃); IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 2962, 2932, 2873, 2359, 2341, 1800, 1507, 1456, 866, 771, 669 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ); 6.65 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.23 (dd, *J* = 10.6, 1.7 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.30 (ddd, *J* = 11.6, 5.7, 4.0 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.21 (ddd, *J* = 15.8, 10.2, 3.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.08 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 2.05-1.96 (overlapped, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.80 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.31-1.40 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.69 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ); 152.40, 146.71, 133.99, 127.63, 126.80, 126.03, 120.39, 112.95, 105.34, 83.56, 81.01, 68.37, 55.83, 38.82, 38.05, 29.59, 28.91, 28.14, 27.37, 24.83, 24.38, 16.28, 10.29 ; HRMS-FAB (*m/z*) [M]⁺ calcd for C₂₃H₃₄O₄ : 574.5206, found 374.2457.

Z-bis-TES compound (113')



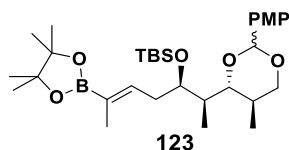
To a solution of **113** (6.1 mg, 0.01 mmol) in acetone (0.9 mL) and H₂O (0.1 mL) were added pyridine (1.6 μ l, 0.02 mmol) and 4% OsO₄ in H₂O (0.11 mL, 0.013 mmol) at room temperature. After stirring for 13 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat Na₂S₂O₃ aq. (2 mL) and sat NaHCO₃ aq. (2 mL). After stirring for 1 day at room temperature, the resulting mixture was extracted with Et₂O (2 mL). The organic layer was washed with brine (2 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/2) to provided **113'** (3.8 mg, 63%) as a white amorphous: $[\alpha]_D^{24} = -60.7$ (c = 0.5, CHCl₃); IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 3724, 3625, 2956, 2873, 2158, 2025, 1999, 1506, 1455, 1070, 1011, 772, 669, 650, 617, 569, 557 ¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO, δ); 7.71 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.29-4.24 (m, 1H), 4.72 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.12 (brm, 1H), 4.02 (overlapped, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.61 (s, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.03 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 1.72 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.61-1.41 (brm, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.29-1.13 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 0.99 (t, $J = 7.7$ Hz, 9H), 0.98 (overlapped, 1H), 0.94 (t, $J = 7.7$ Hz, 9H), 0.81-0.71 (overlapped, 6H), 0.63 (td, $J = 15.5, 8.0$ Hz, 6H), 0.53 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆, δ); 153.04, 146.51, 126.91, 126.39, 123.78, 113.04, 86.24, 80.19, 75.41, 73.43, 66.92, 55.42, 46.01, 42.28, 32.08, 31.28, 25.37 (2C), 16.03, 12.71, 7.63 (3C), 7.32 (3C), 6.93 (3C), 4.70 (3C); HRMS (ESI) (m/z) [M+Na]⁺ calcd for C₃₂H₆₀O₆Si₂Na : 619.3826, found 619.3820.

Z-bis-*TES* bis-*TBS* compound (**116**)



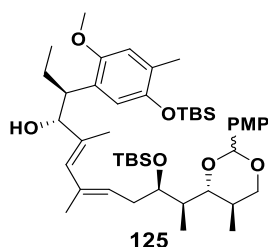
To a solution of **113** (21.6 mg, 0.036 mmol) in CH₂Cl₂ (1.2 mL) were added 2,6-lutidine (0.06 mL, 0.54 mmol) and TBSOTf (0.08 mL, 0.36 mmol) at 0 °C. After stirring for 13 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat NaHCO₃ aq. (2 mL). The resulting mixture was extracted with Et₂O (2 mL). The organic layer was washed with brine (2 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/40) to provided **116** (3.8 mg, 69%) as a white amorphous: $[\alpha]_D^{21} = -24.4$ (c = 2.0, CHCl₃); IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 2955, 2928, 2879, 2856, 2360, 2340, 1772, 1683, 1652, 1558, 1540, 1507, 1472, 1252, 1199, 1063, 1006, 834, 771, 721, 669 : (500 MHz, CDCl₃, δ); 7.60 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.72-4.78 (m, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.24 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.53 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.31 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.51 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 1.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 1.04 (s, 9H), 0.94-0.85 (overlapped, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.78-0.84 (m, 6H), 0.18 (s, 6H), 0.17 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆, δ); 153.47, 148.36, 128.35, 127.19, 121.52, 113.057 87.73, 81.81, 81.54, 79.00, 69.03, 55.36, 47.15, 43.83, 33.55, 32.57, 31.76, 27.37, 26.17 (6C), 18.71, 18.67, 16.59, 13.25, 8.90 (3C), 8.37 (3C), 7.50 (3C), 5.64 (3C), -1.74, -2.06, -3.18, -3.55; HRMS (ESI) (m/z) [M+Na]⁺ calcd for C₄₄H₈₈O₆Si₄Na : 847.5555, found 847.5554.

Borate (123)



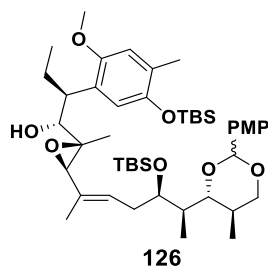
To a solution of CuCl (138.7 mg, 1.39 mmol) in THF (15 mL) was added tricyclohexyl phosphine (0.62 M in Toluene, 2.8 mL, 1.73 mmol) under Ar atmosphere. After stirring for 5 min at room temperature, then reaction mixture was Nat-OBu (2.0 M in THF, 1.1 mL, 2.2 mmol) under Ar atmosphere. After stirring for 45 min, the reaction mixture was added Alkyne compound (1.26 g, 2.91 mmol), (BPin)₂ (1.19 g, 4.69 mmol) and *i*-PrOH in THF (15 mL) were slow addition. After stirred for 5 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with EtOAc (30 mL), filtered with Celite pad[®] and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/15 to 1/10) to provided **108** (1.38 g, 85%) as a colorless oil: *The analytical ¹H NMR and ¹³C NMR data are not shown because of its complexity with the stereoisomer of the PMP acetal moiety.

Diene (125)



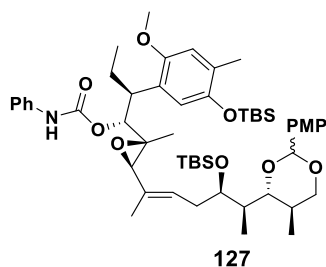
To a solution of **123** (89.7 mg, 0.16 mmol) and vinyl iodide **47** (90.3 mg, 0.18 mmol) in DMF (3.2 mL) were added Ba(OH)₂ · 8 H₂O (75.1 mg, 0.23 mmol), Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (15.9 mg, 0.019 mmol) at room temperature under N₂ atmosphere. After stirring for 1.5 h at room temperature in dark, the reaction mixture was diluted with Hex/EtOAc = 1/1 (5 mL) and H₂O (5 mL). The reaction mixture was separated and the organic layer was washed 1 M HCl aq. and brine. The combined organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/7) to provided **125** (118.5 mg, 93%) as a colorless oil: *The analytical ¹H NMR and ¹³C NMR data are not shown because of its complexity with the stereoisomer of the PMP acetal moiety.

Epoxide (126)



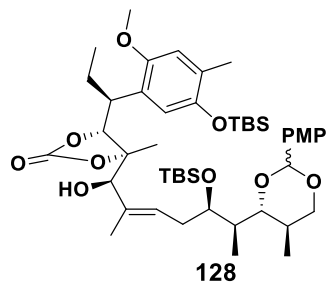
To a solution of **125** (664.7 mg, 0.83 mmol) in CH₂Cl₂ (17 mL) was added VO(acac)₂ (29 mg, 0.10 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 30 min at 0 °C, the reaction mixture was cooled to -60 °C, and then TBHP (0.53 mL, 2.92 mmol) was added at -60 °C. After stirring for 3 h, at -50 °C, the reaction mixture was quenched sat Na₂S₂O₃ aq. at -50 °C. After stirring for further 14 h at room temperature, the reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was washed with brine (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/15 to 1/10 to 1/7) to provided **126** (609.1 mg, 90%) as a colorless oil: *The analytical ¹H NMR and ¹³C NMR data are not shown because of its complexity with the stereoisomer of the PMP acetal moiety.

Phenylcarbanate (127)



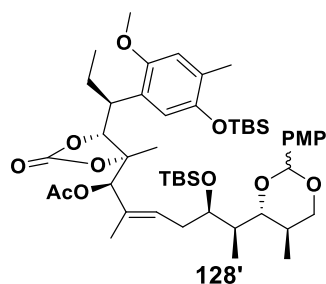
ated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography
To a solution of **126** (609.1 mg, 0.74 mmol) in CH₂Cl₂/Pyridine=1/1 (15 mL) was added PhNCO (0.33 mL, 3.04 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 30 h at room temperature, the reaction mixture was quenched NaHCO₃ aq. (15 mL). The reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ (20 mL). The organic layer was washed with 1 M HCl aq. (10 mL) and brine (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/10) to provided **127** (615.5 mg, 88%) as a white amorphous : *The analytical ¹H NMR and ¹³C NMR data are not shown because of its complexity with the stereoisomer of the PMP acetal moiety.

Cyclic carbonate (128)



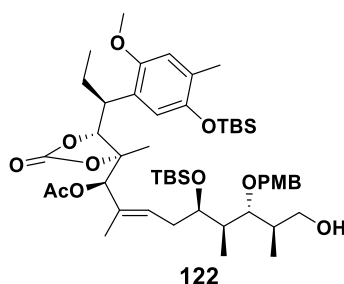
To a solution of **127** (615.5 mg, 0.66 mmol) in Et₂O (13 mL) was added dropwise Et₂AlCl (0.87 M in hexane, 2.7 mL, 2.35 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 1.5 h, the resulting mixture was added to 1.0 M HCl aq. (13 mL). After stirring for further 12 h at room temperature, the resulting mixture was extracted with Hex/EtOAc = 1/1 (10 mL). The organic layer was washed with NaHCO₃ aq. (10 mL) and brine (10 ml), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/6) to provided **128** (529.5 mg, 95%) as a white amorphous : **The analytical ¹H NMR and ¹³C NMR data are not shown because of its complexity with the stereoisomer of the PMP acetal moiety.*

Acetyl (128')



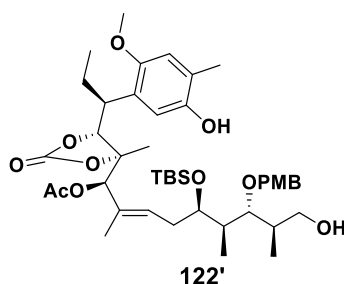
To a solution of **128** (529.5 mg, 0.62 mmol) in Ac₂O (6.3 mL) were added Et₃N (0.26 mL, 1.87 mmol), DMAP (7.1 mg, 0.058 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring for 10 min, the reaction mixture was warm up to at room temperature. After stirring for 4.5 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat. NaHCO₃ aq. (6 mL) at 0 °C. The resulting mixture was extracted with EtOAc (6mL × 3). The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/8) to provided **128'** (533.7 mg, 96%) as a white amorphous: **The analytical ¹H NMR and ¹³C NMR data are not shown because of its complexity with the stereoisomer of the PMP acetal moiety.*

Primary alcohol compound (122)



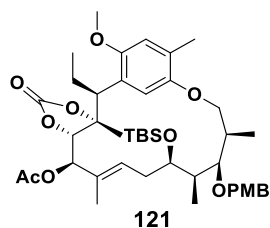
To a solution of **128'** (106.4 mg, 0.12 mmol) in MeCN (2.4 mL) were added NaBH₄ (44.3 mg, 1.17 mmol). After stirring for 5 min, the reaction mixture was added cyanuric chloride (174.4 mg, 0.94 mmol) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirred for 2.5 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with EtOAc (10 mL), filtered with Celite pad[®] and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1/6) to provided **122** (66.2 mg, 61%) as a white amorphous : $[\alpha]_D^{23} = +30.5$ (c = 2.0, CHCl₃) ; IR (diamond prism) ν_{\max} (cm⁻¹) 3710, 3675, 2952, 2856, 2008, 1802, 1748, 1716, 1636, 1558, 1540, 1507, 1456, 1247, 1032, 895, 774, , 669,; (500 MHz, CDCl₃, δ); 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.37 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.77 (brs, 1H), 4.54 (s, 2H) , 4.54-4.47 (m, 1H), 4.20 (dd, *J* = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.37 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 2.75 (brs, 1H), 2.34-2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.80 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.68 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.06 (s, 6H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) 169.21, 159.11, 153.55, 151.21, 147.50, 130.92, 130.61, 128.76 (2C), 128.28, 128.24, 113.81 (3C), 86.74, 86.52, 80.14, 75.00, 70.95, 64.41, 55.60, 55.26, 40.26, 36.07, 34.13, 25.97 (3C), 25.77 (3C), 23.98, 20.65, 18.26, 18.19, 16.89, 16.61, 14.73, 11.12, 9.99, -3.16, -4.04, -4.34 (2C) ; HRMS (ESI) (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₄₉H₈₀O₁₁Si₂Na : 923.5136, found 923.5119.

Mitsunobu precursor (122')



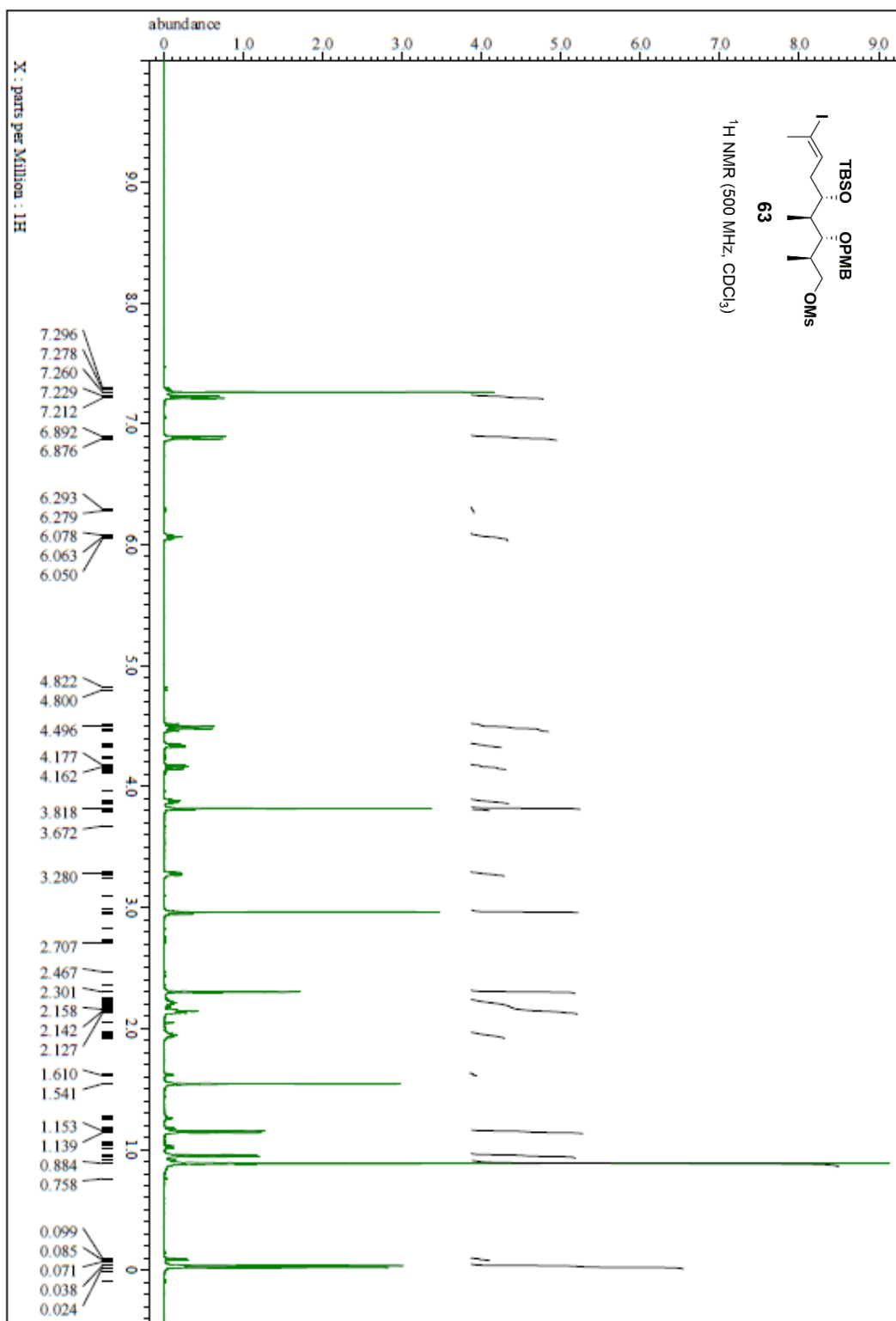
To a solution of **122** (4.9 mg, 5 μ mol) in THF (0.54 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 6.5 μ L, 6.5 μ mol) at 0 $^{\circ}$ C. After stirring for 1 h, the reaction mixture was quenched with 1 M HCl aq. (1 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (1 mL). The combined organic layer was washed with NaHCO₃ aq. (1 mL) and brine (1 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by pre. TLC (EtOAc/hexane = 1/4) provided **122'** (3.2 mg, 76%) as a white amorphous : $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +30.3$ (c = 2.0, CHCl₃) ; IR (diamond prism) ν_{max} (cm⁻¹) 3901, 3853, 3837, 3819, 3801, 3734, 3709, 3690, 3675, 3648, 3627, 3566, 2955, 2932, 1792, 1748, 1716, 1698, 1683, 1652, 1636, 1616, 1558, 1540, 1507, 1456, 1374, 1205, 1030, 834, 774, 720, 669, 648 ; (500 MHz, CDCl₃, δ) ; 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.33 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.54-4.47 (m, 1H), 4.20 (dd, $J = 9.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 10.9, 3.44$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.69-3.65 (overlapped, 1H), 3.51 (dd, $J = 9.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.32 (brs, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.28-1.24 (overlapped, 1H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.85-0.92 (overlapped, 1H), 0.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.56 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) ; 169.17, 159.35, 153.38, 150.65, 148.28, 130.85, 129.96, 129.80, 129.26 (2C), 124.67, 124.15, 114.16, 114.04 (overlapped, 3C), 87.38, 86.51, 83.76, 80.32, 75.88, 70.93, 64.36, 55.87, 55.14, 40.41, 36.02, 33.95, 29.67, 25.98 (overlapped, 4C), 20.69, 18.31, 17.30, 16.68, 16.10, 13.78, 10.63, 9.86, -2.99, -4.16 ; HRMS (ESI) (m/z) [M+Na]⁺ calcd for C₄₃H₆₆O₁₁Si₁Na : 809.4272, found 809.4263.

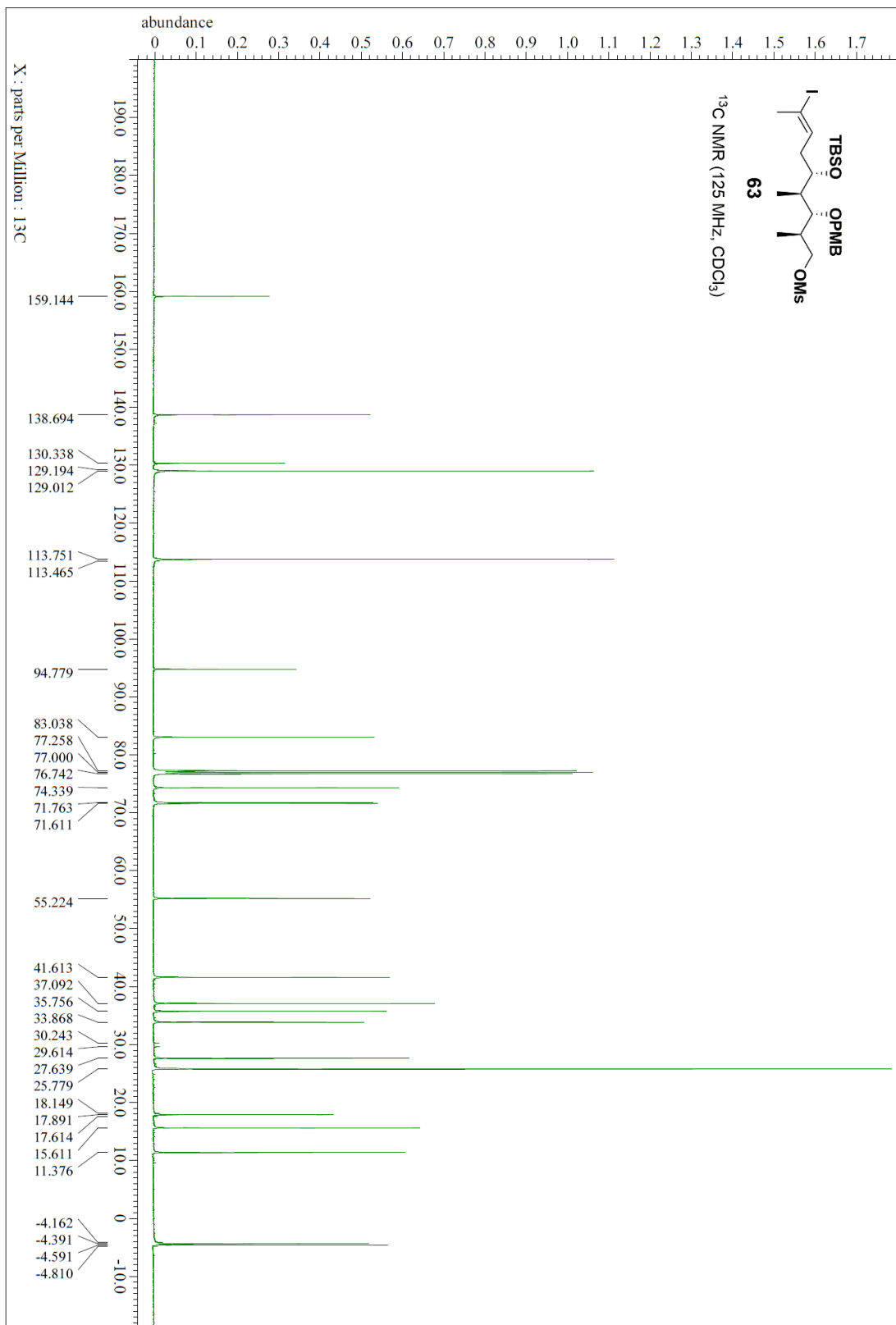
16-membered macroether (**121**)

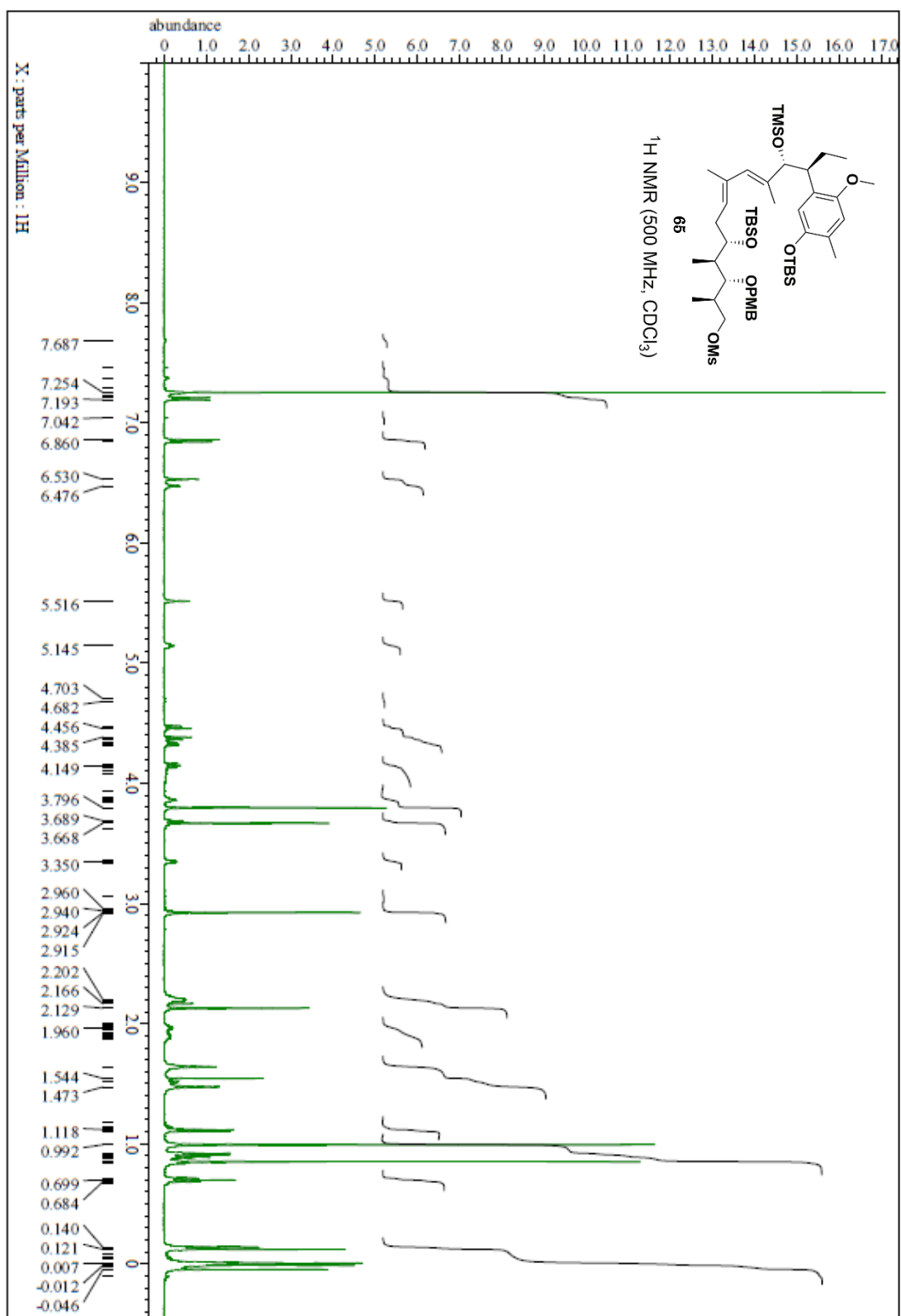


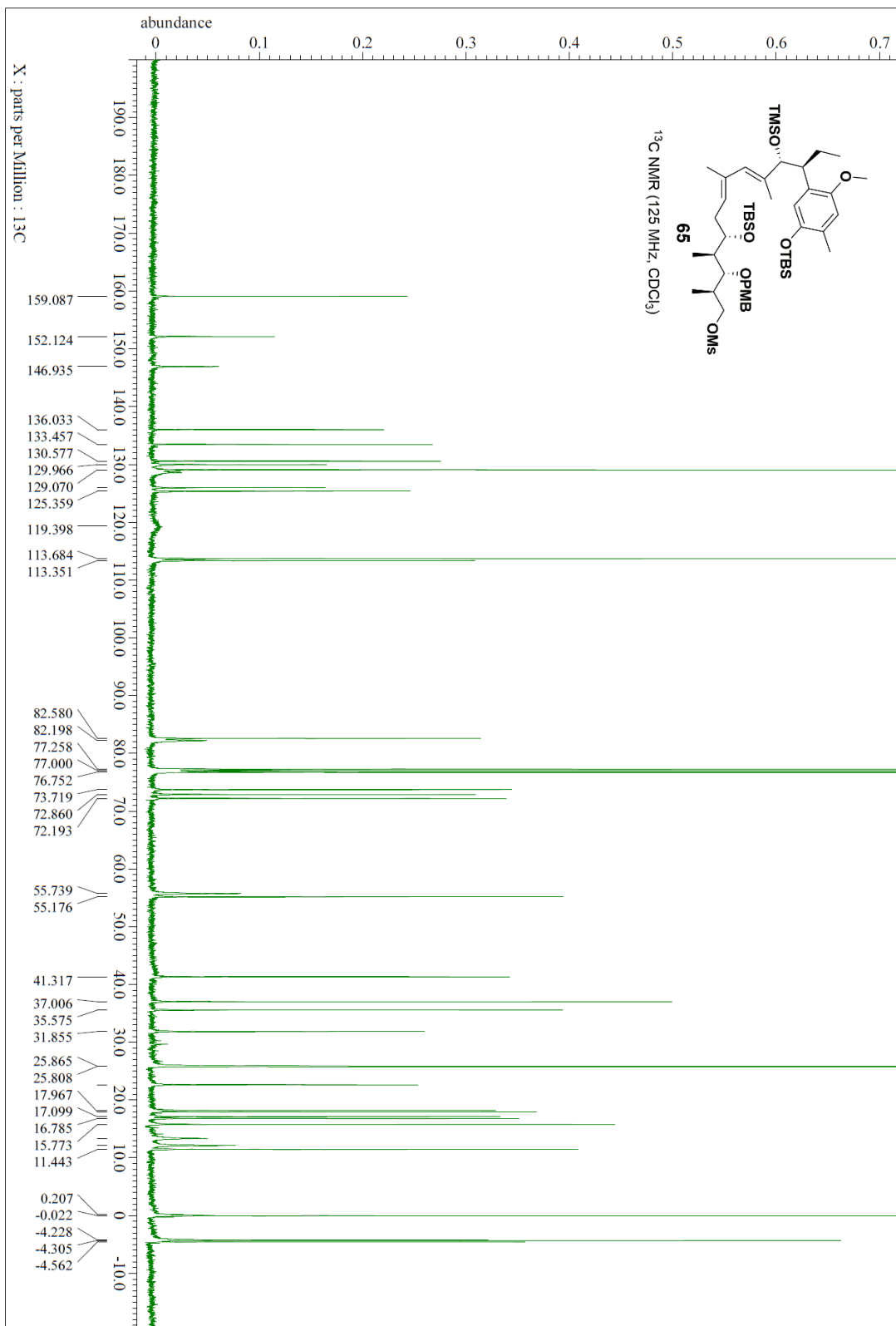
To a solution of TMAD (107.7 mg, 0.62 mmol) in toluene (12.4 mL) was added dropwise PBU_3 (0.15 mL, 0.69 mmol) at 0 °C under N_2 atmosphere. After stirring for 30 min at room temperature, The reaction mix was cooled to at 0 °C and added dropwise **122'** (48.7 mg, 0.061 mmol) in toluene. The reaction mixture was warm up to 60 °C and stirred 2 h. The reaction mixture was quenched with H_2O (10 mL) at room temperature. The resulting mixture was extracted with Hex/EtOAc = 1/1 (10 mL). The combined organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by pre. TLC (EtOAc/hexane = 7/1) provided **121** (21.6 mg, 67%) as a white amorphous : $[\alpha]_D^{24} = -10.1$ ($c = 4.0$, CHCl_3) ; IR (diamond prism) ν_{max} (cm^{-1}) 3732, 3648, 3566, 2957, , 2856, 1806, 1746, 1683, 1558, 1540, 1507, 1456, 1373, 1230, 1202, 1064, 1034, 835, 774, 720, 669, 655, 617 ; (500 MHz, CDCl_3 , δ); 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.93 (dd, $J = 10.3, 4.6$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.30 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 11.5, 4.0$ Hz, 1H), 4.07 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 10.0, 3.7$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.40 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.34 (ddd, $J = 16.3, 10.9, 4.0$ Hz, 1H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.12-2.04 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.63-1.56 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.76-0.63 (m, 1H), 0.44 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H) ; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ) ; 169.32, 159.27, 153.12, 152.82, 151.68, 132.83, 130.95, 130.75, 128.77 (2C), 124.33, 117.24, 114.14 (2C), 113.31, 87.98, 84.70, 84.25, 80.23, 75.97, 75.30, 70.90, 55.63, 55.35, 39.61, 36.79, 34.92, 33.69, 29.68, 26.14, 25.98 (3C), 20.85, 18.51, 18.31, 17.07, 16.33, 12.89, 10.80, 9.98, -2.86, -4.21; HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{64}\text{O}_{10}\text{Si}_1\text{Na}$: 791.4166, found 791.4160.

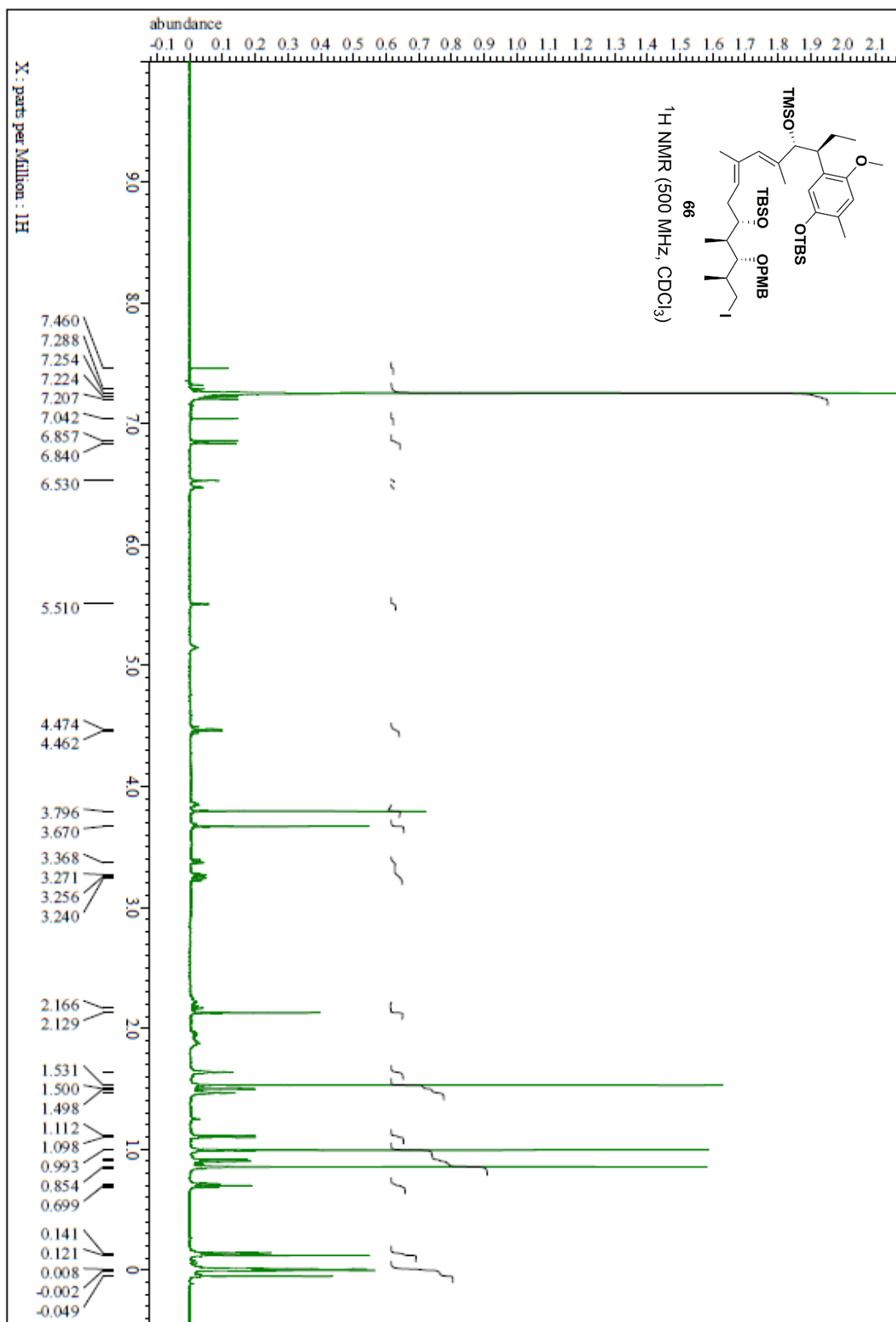
10. データ

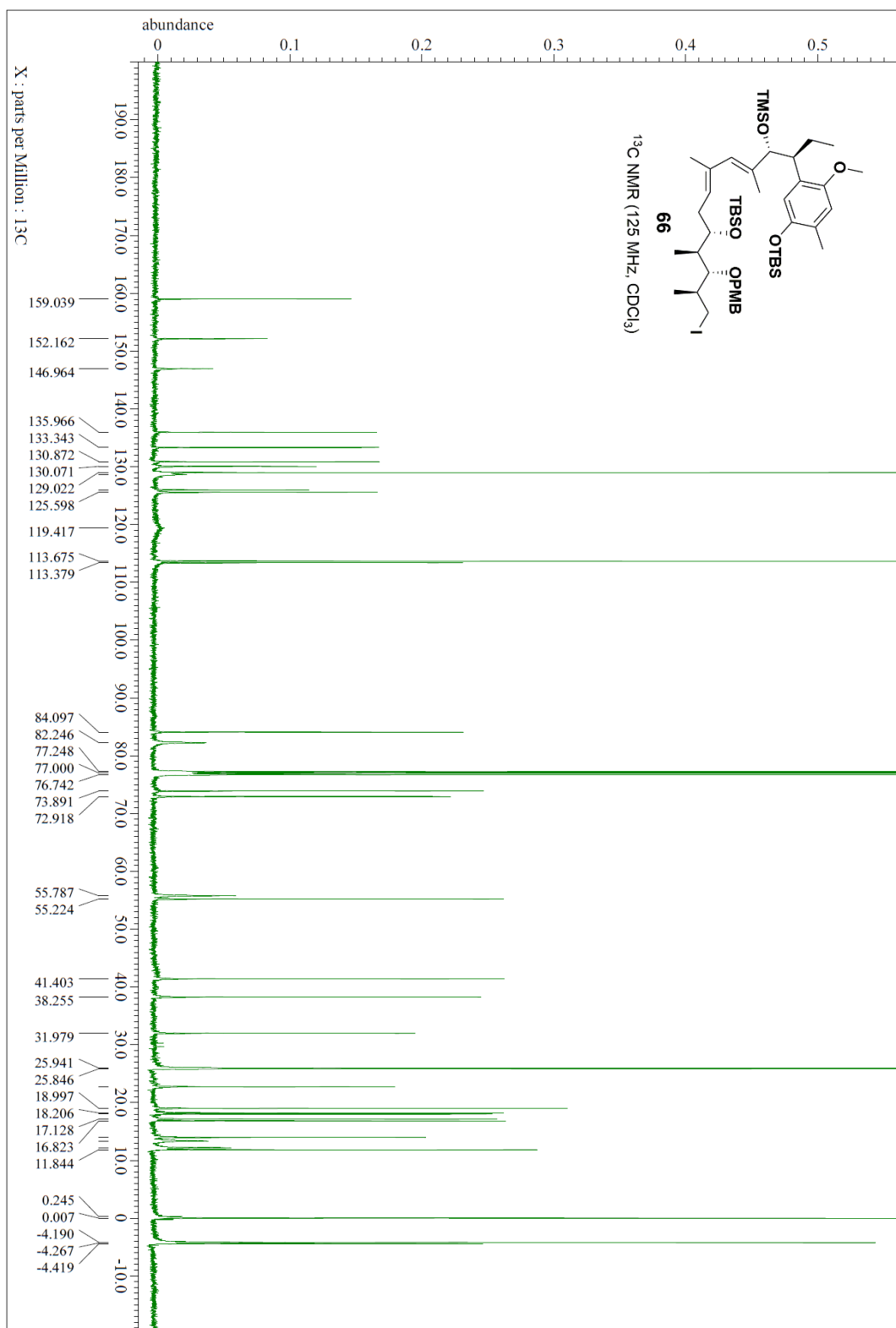


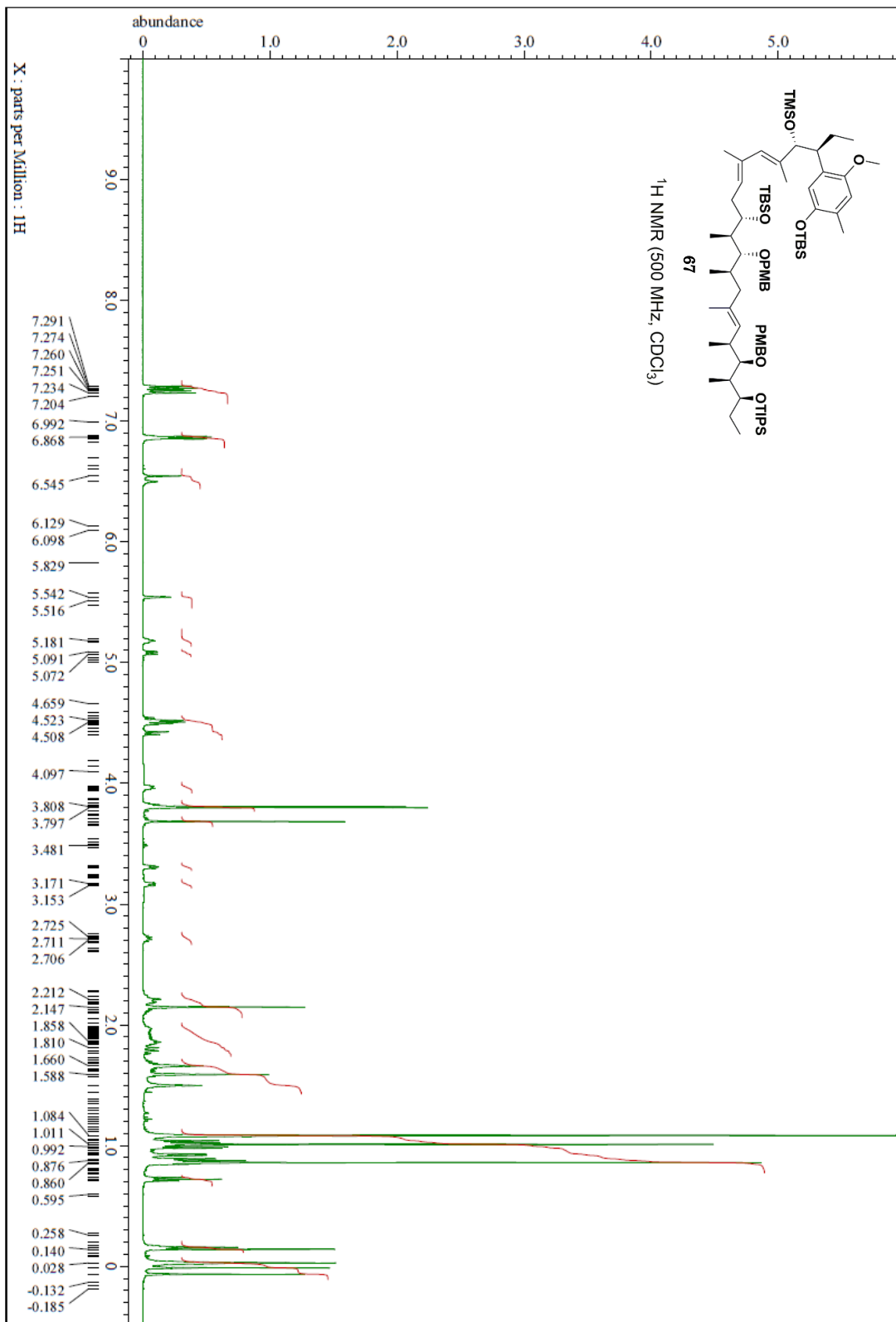


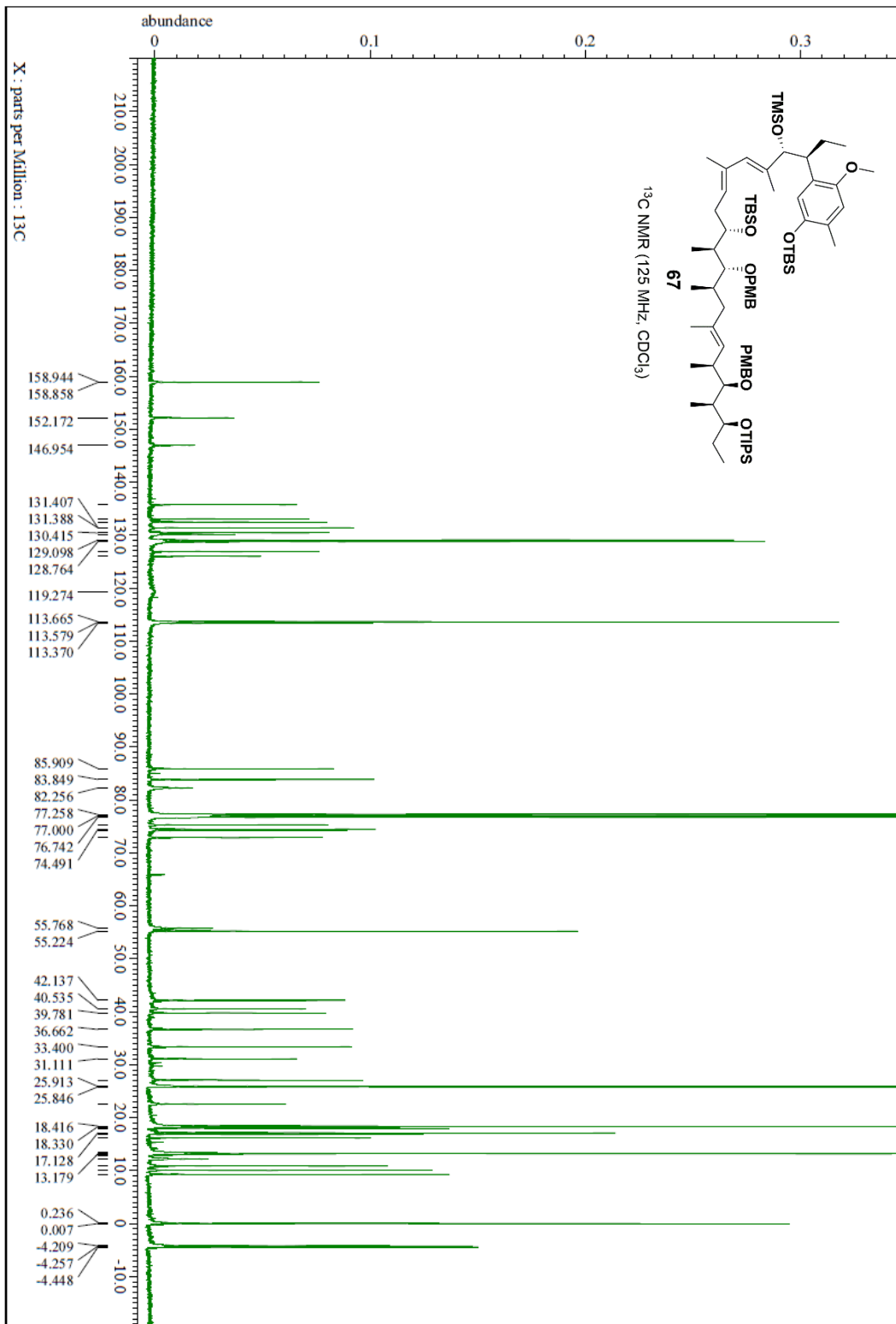


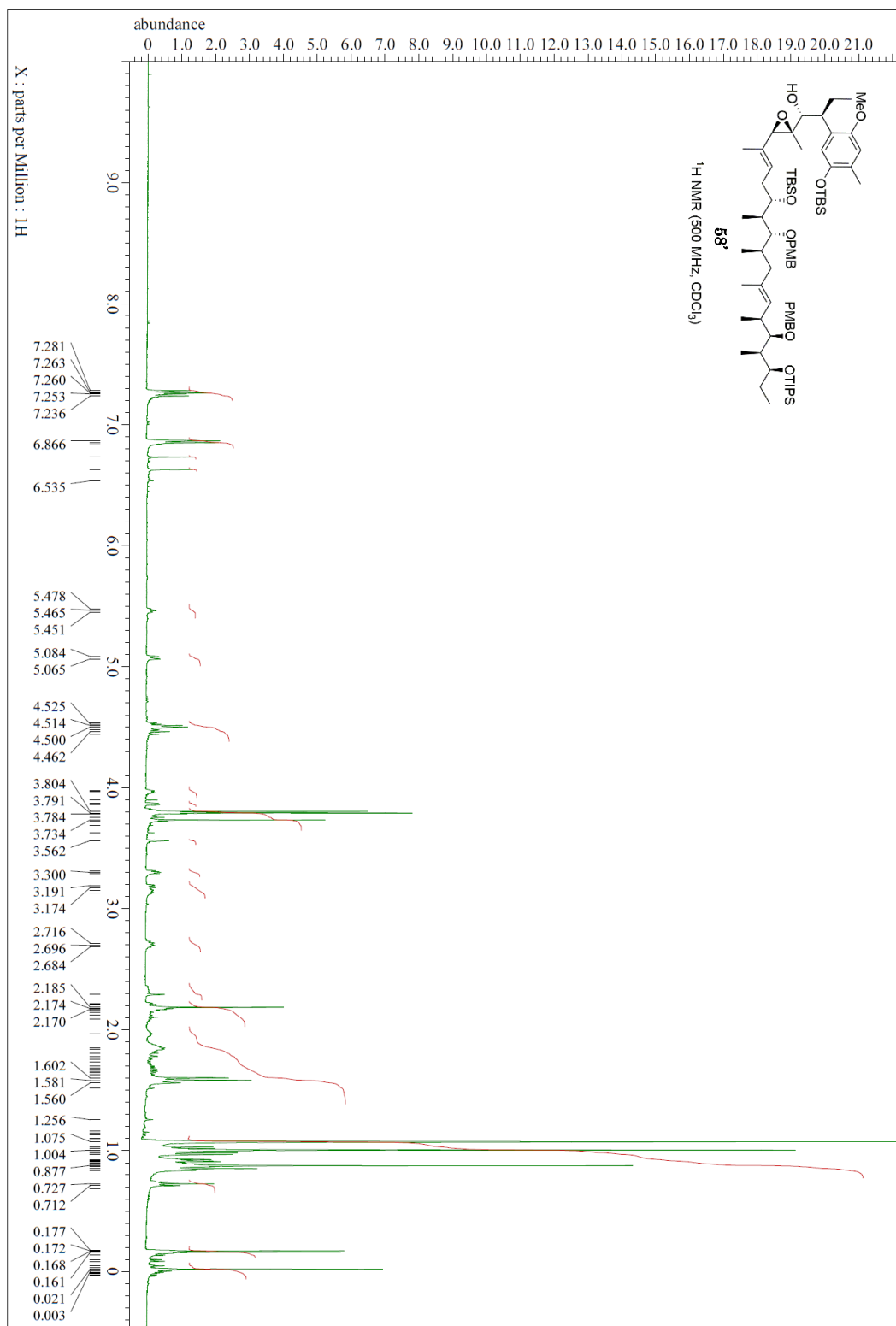


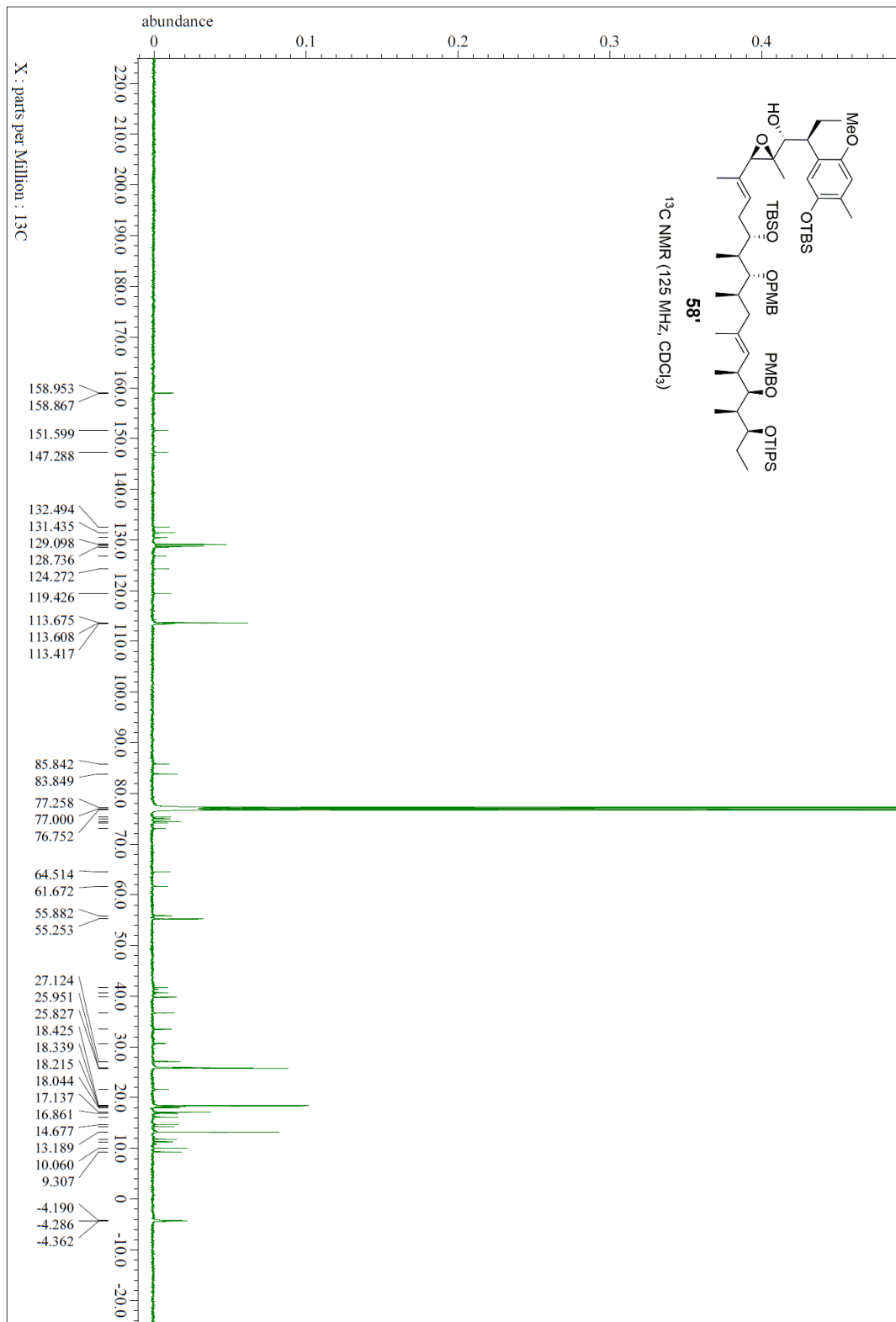


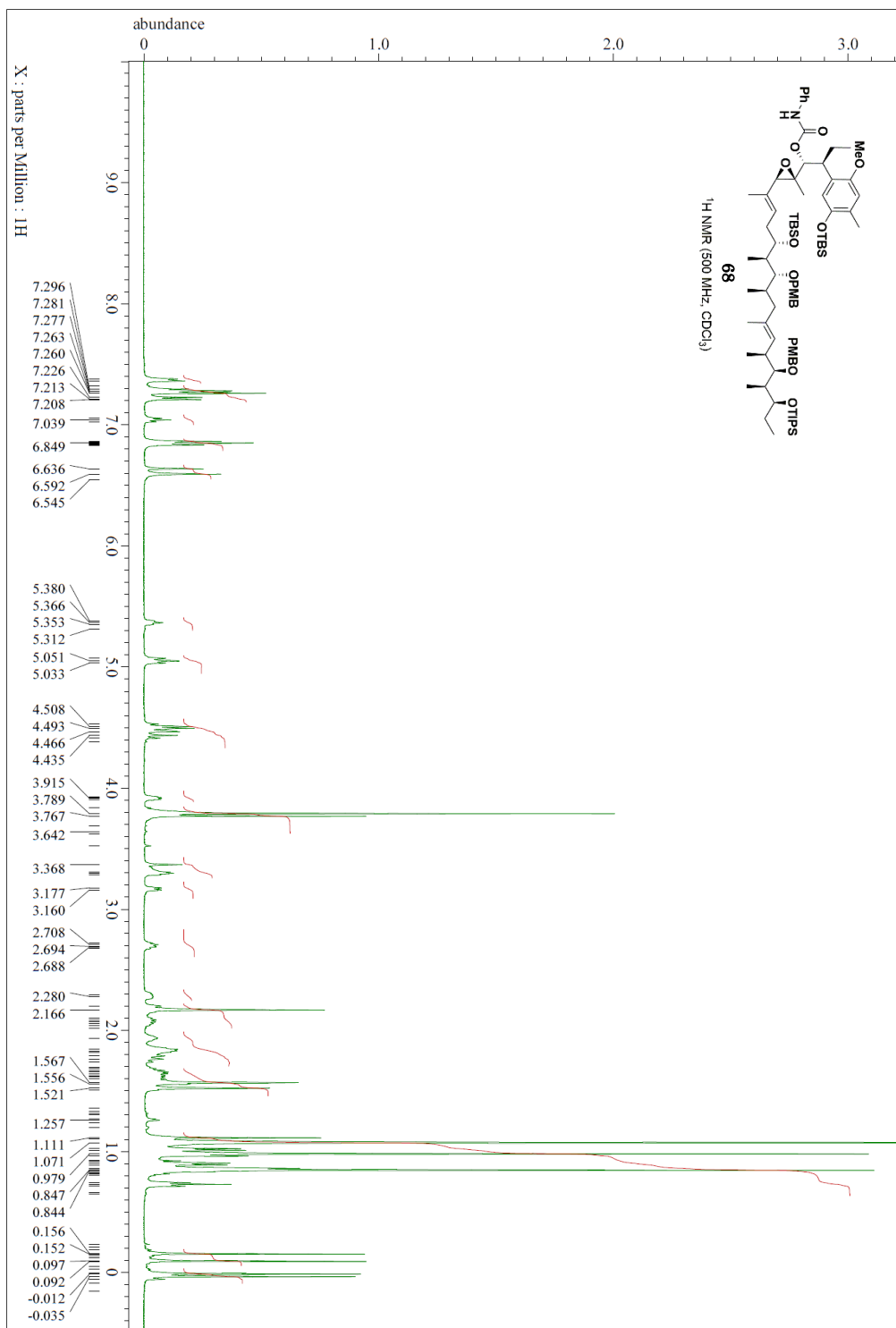


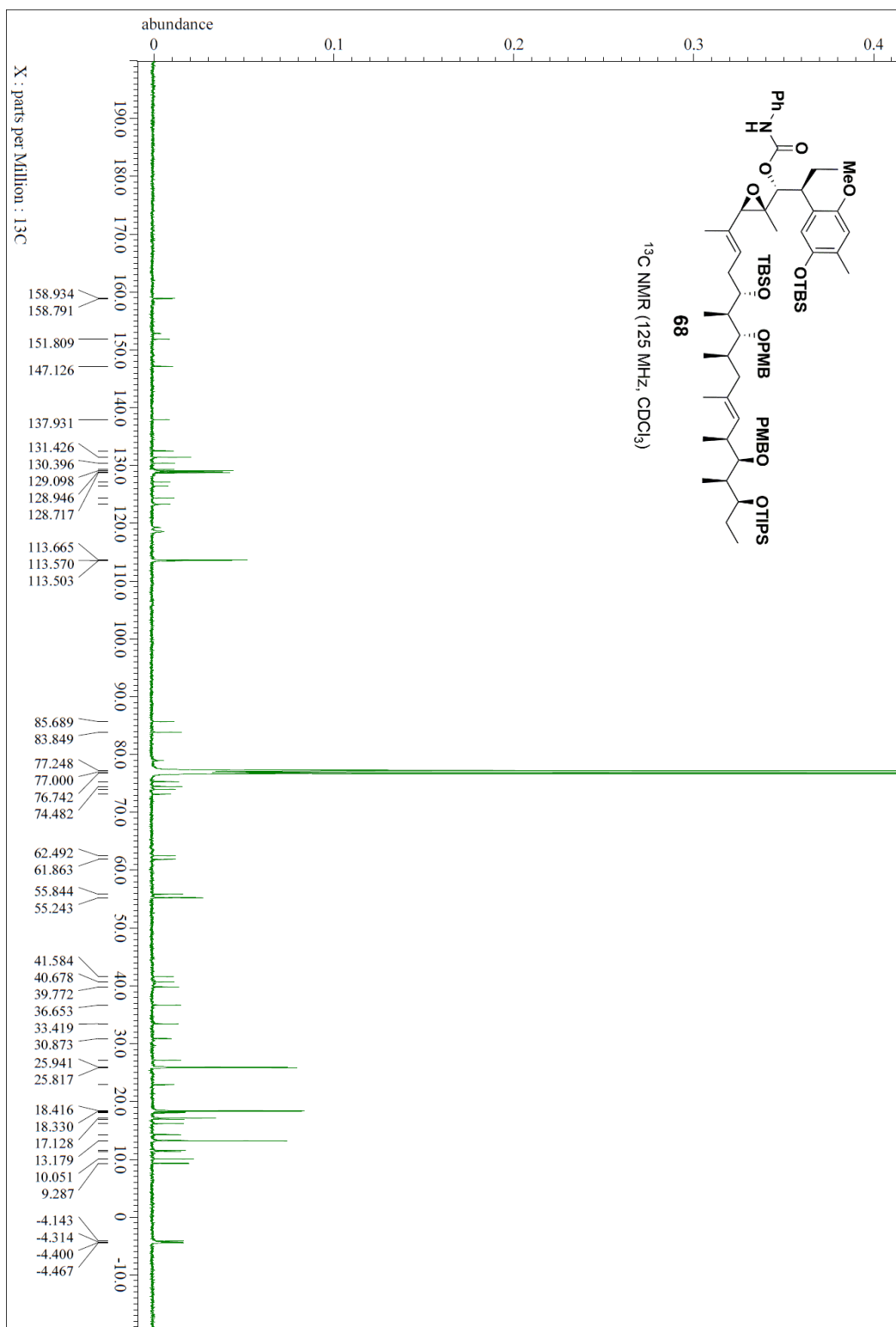


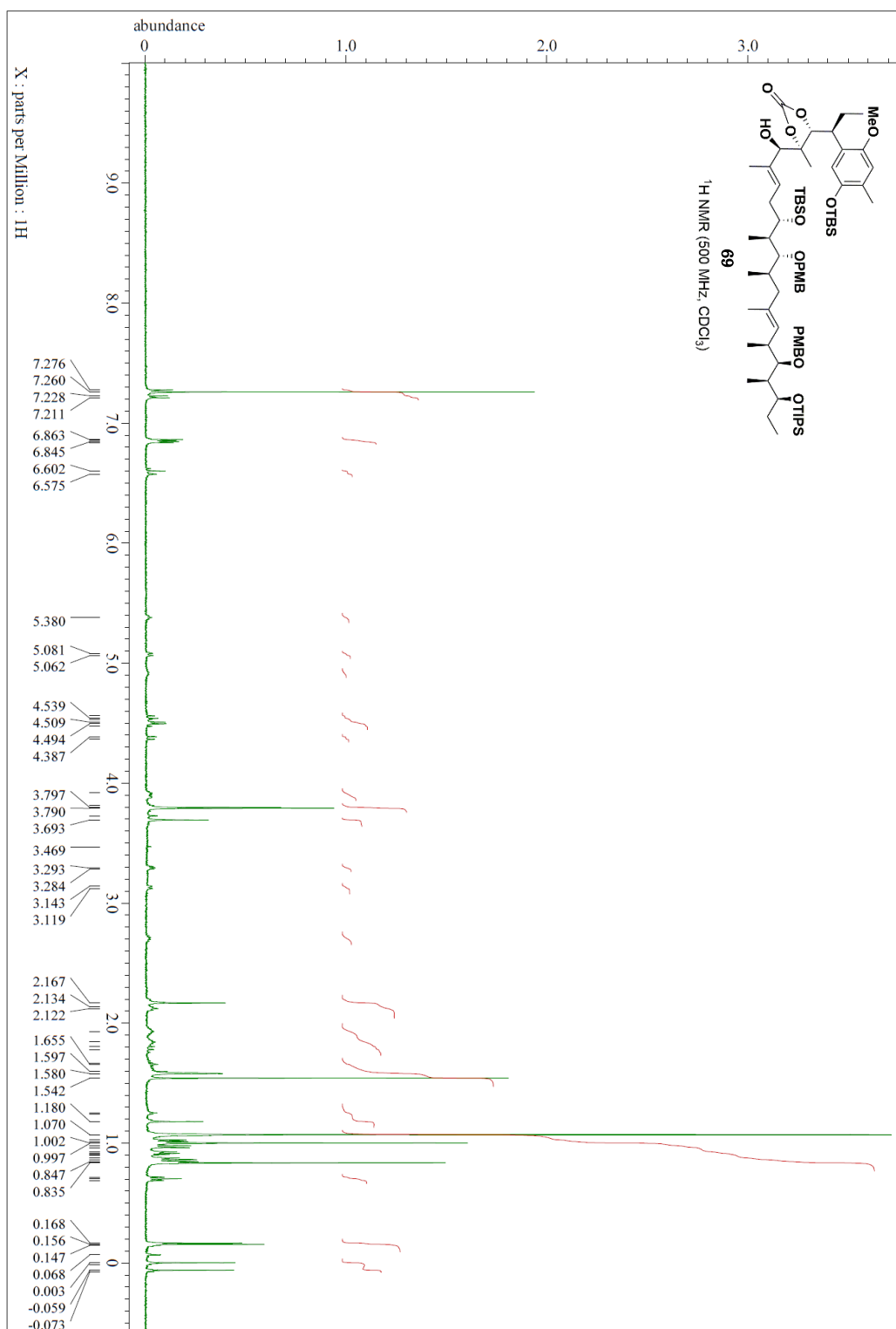


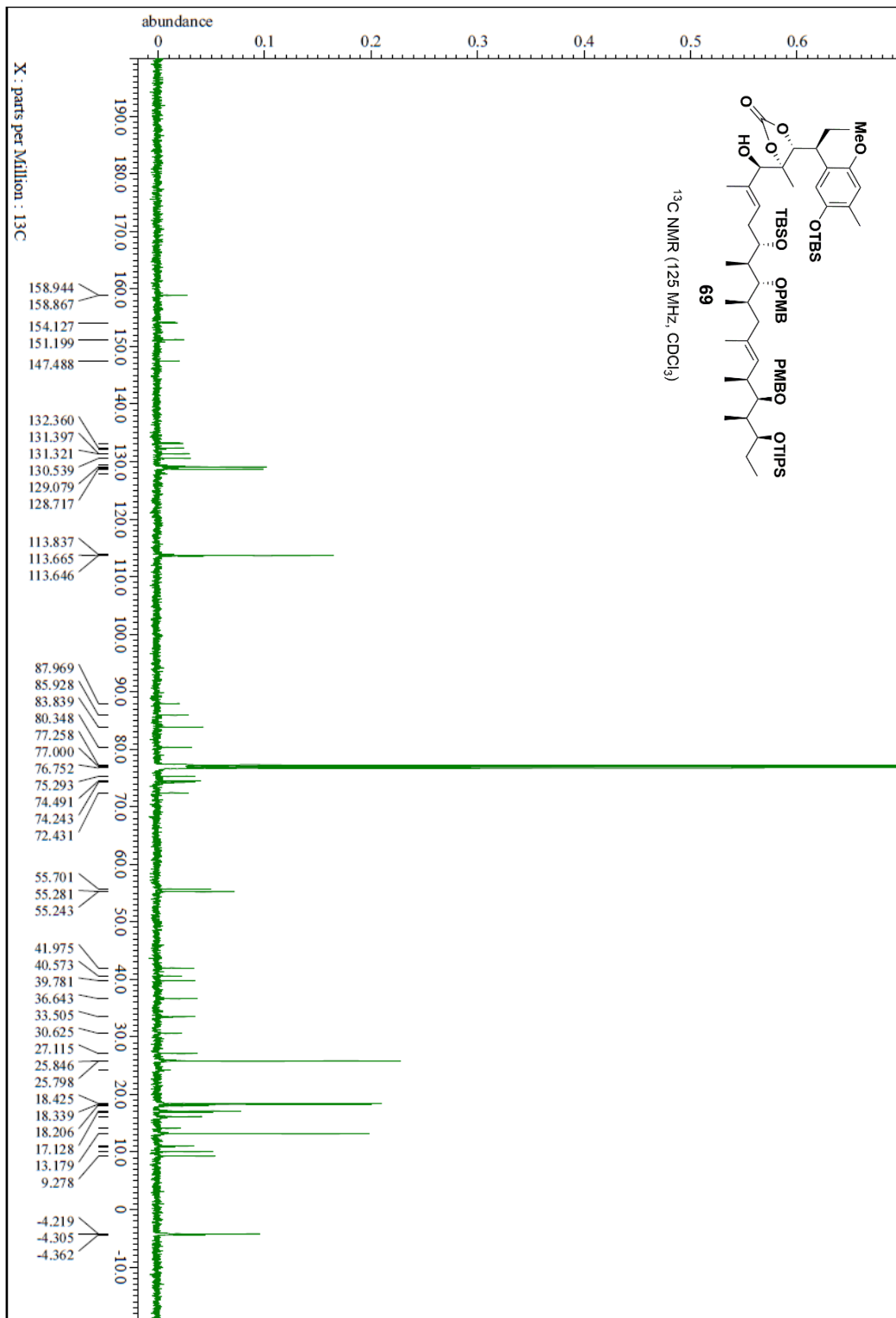


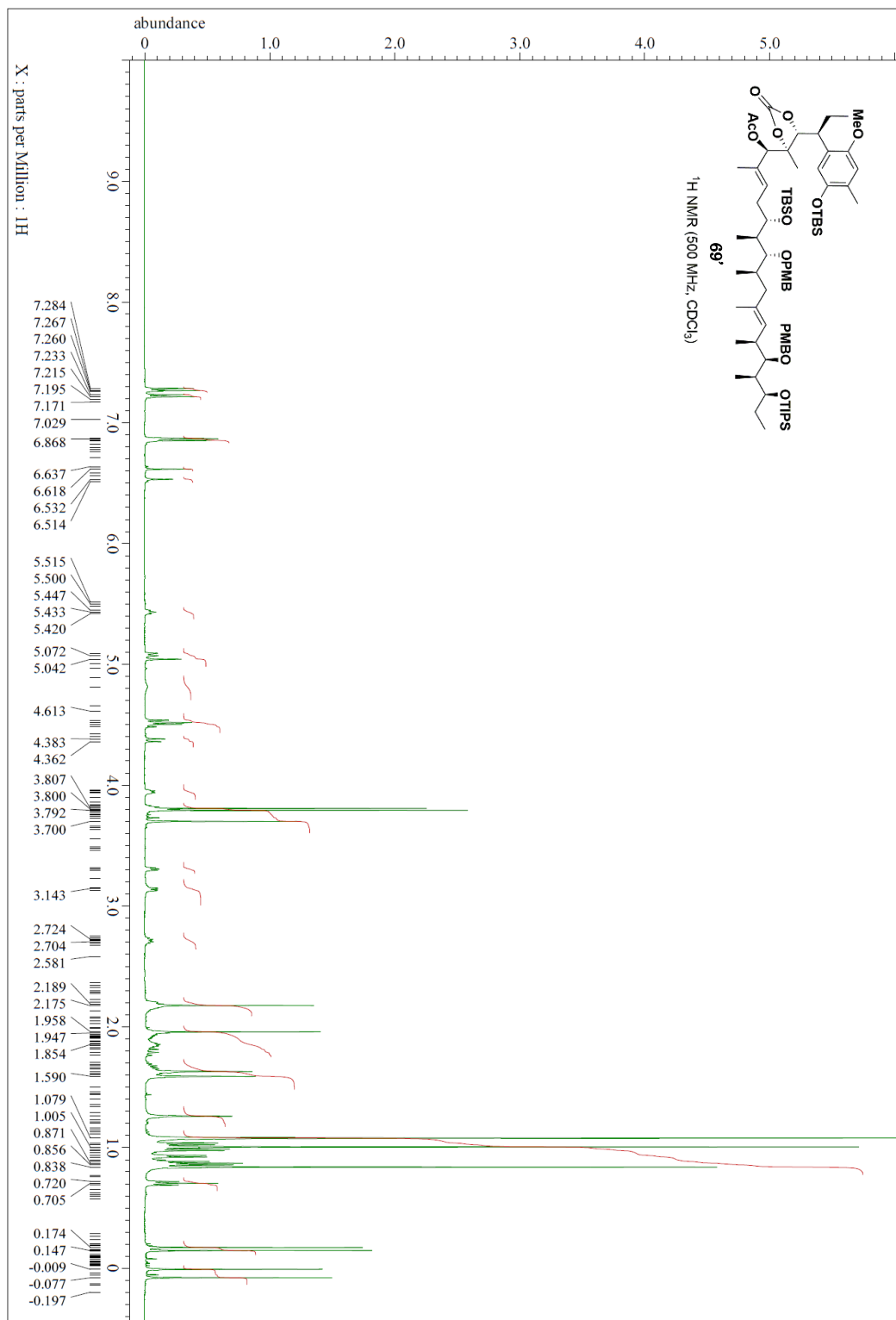


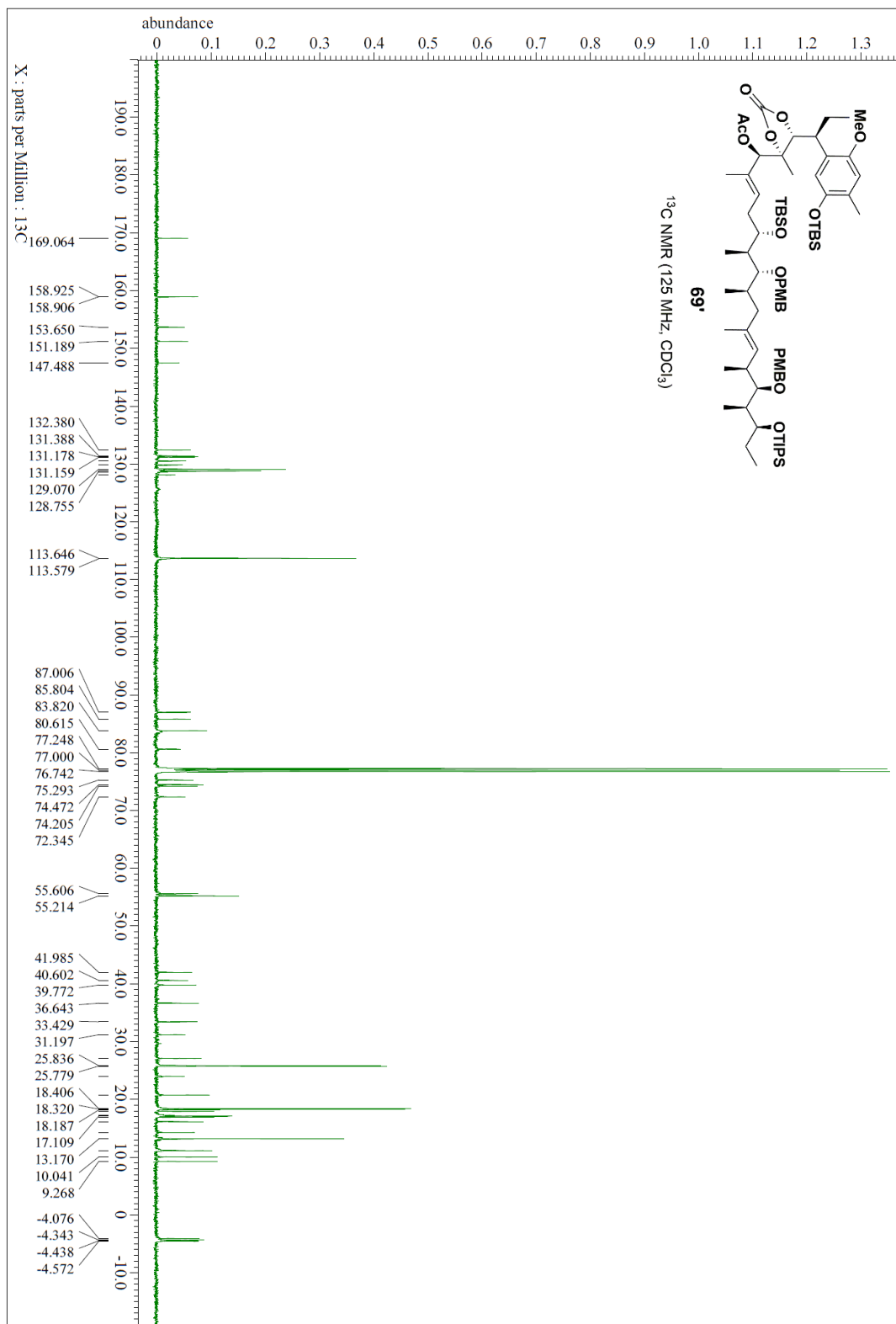


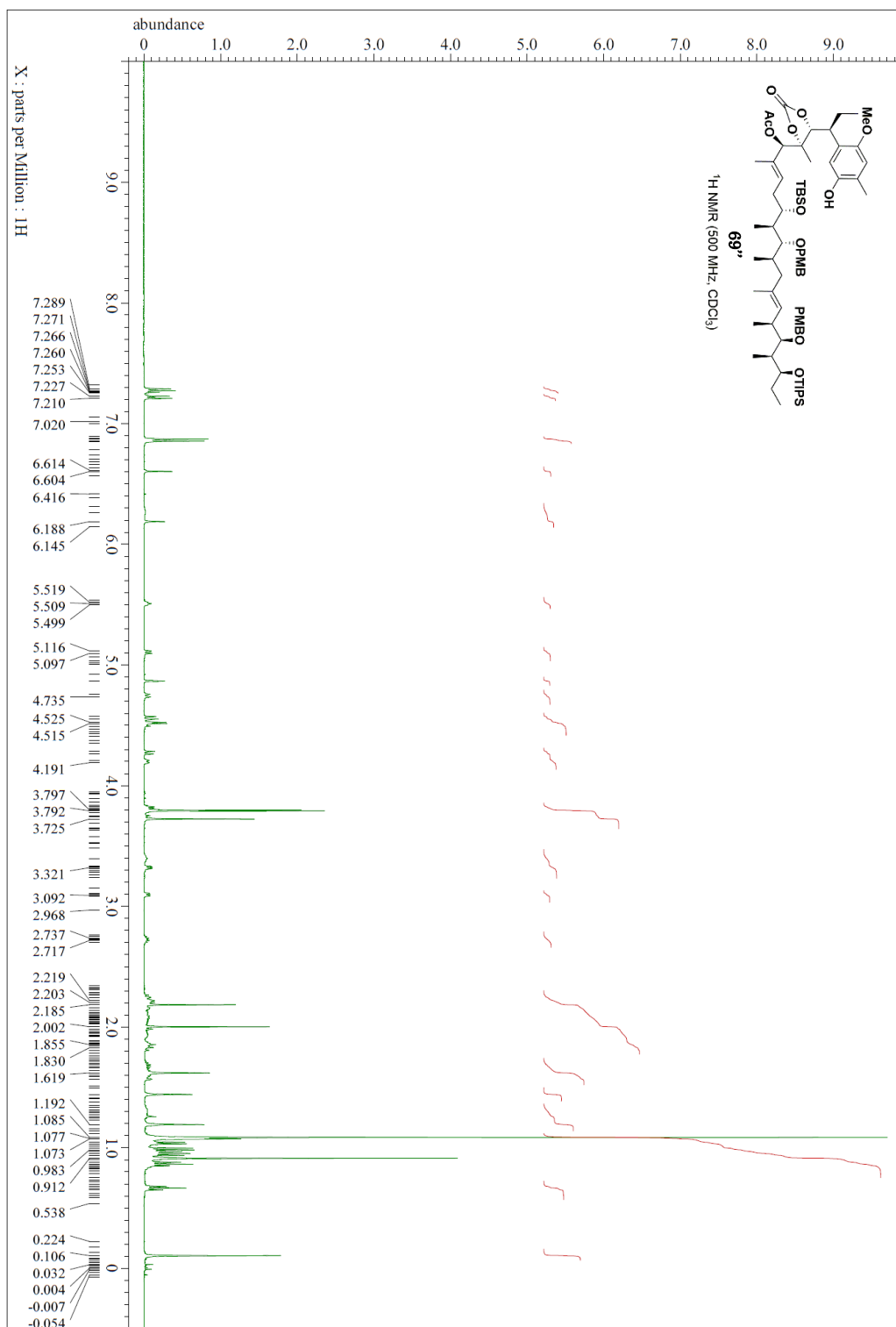


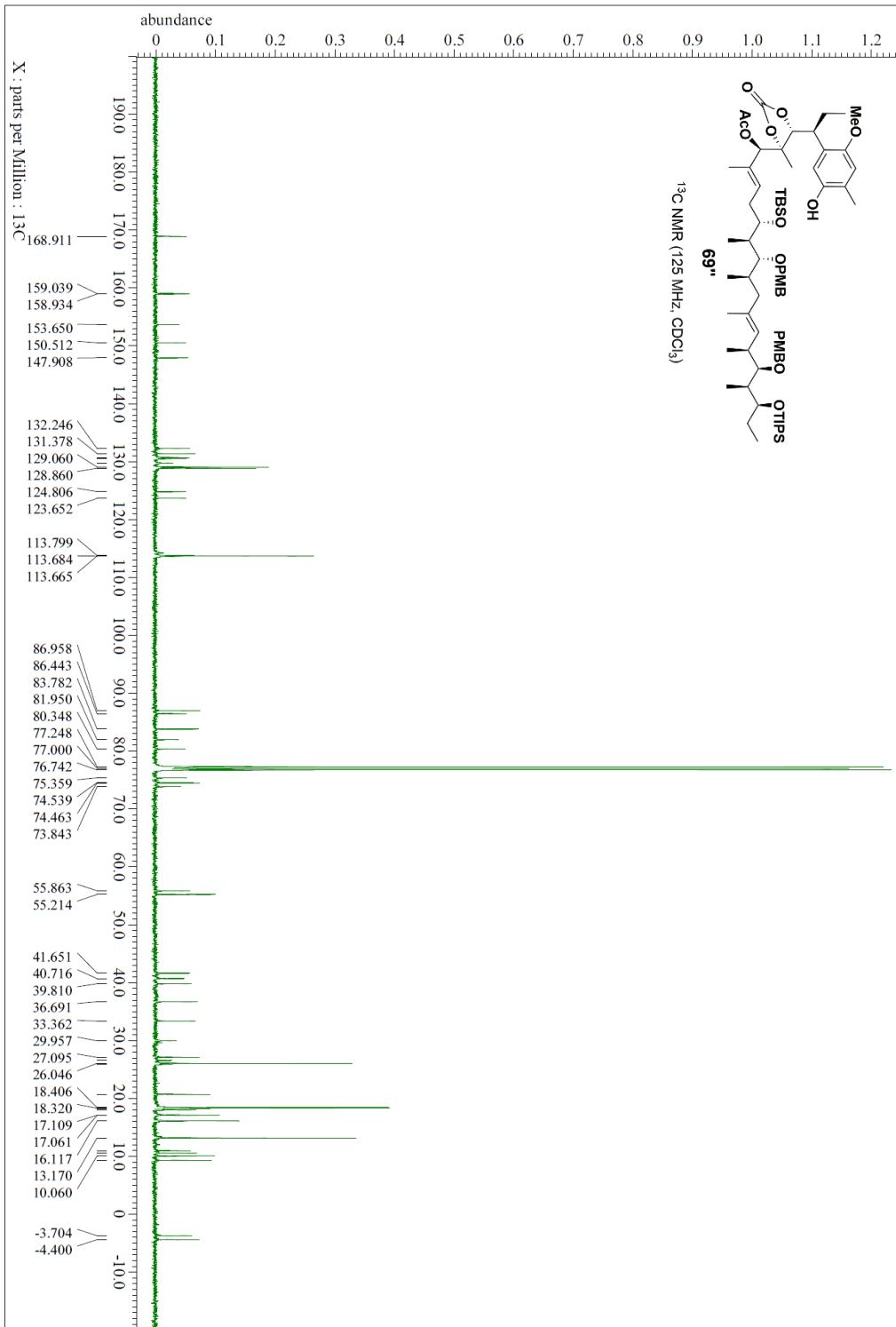


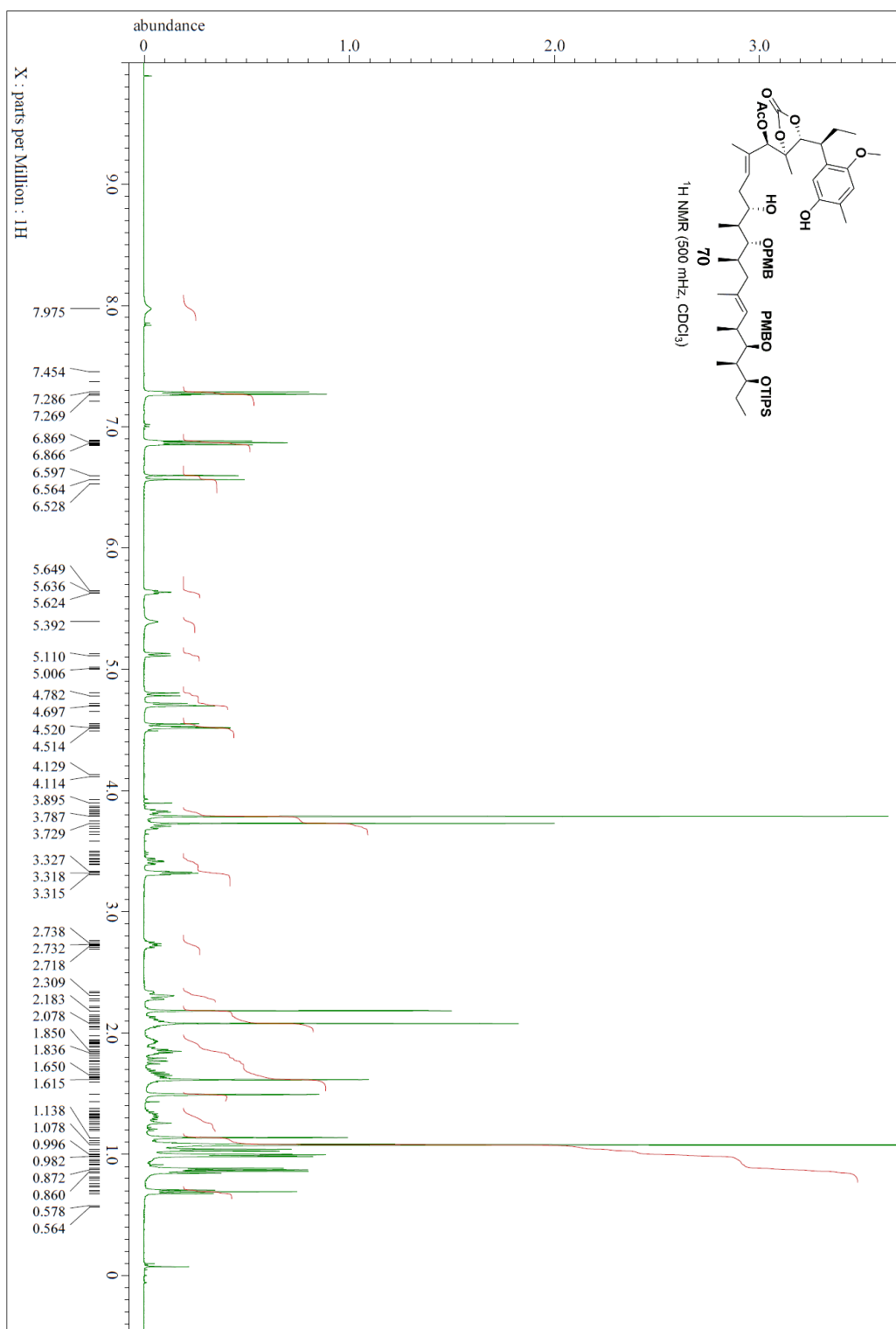


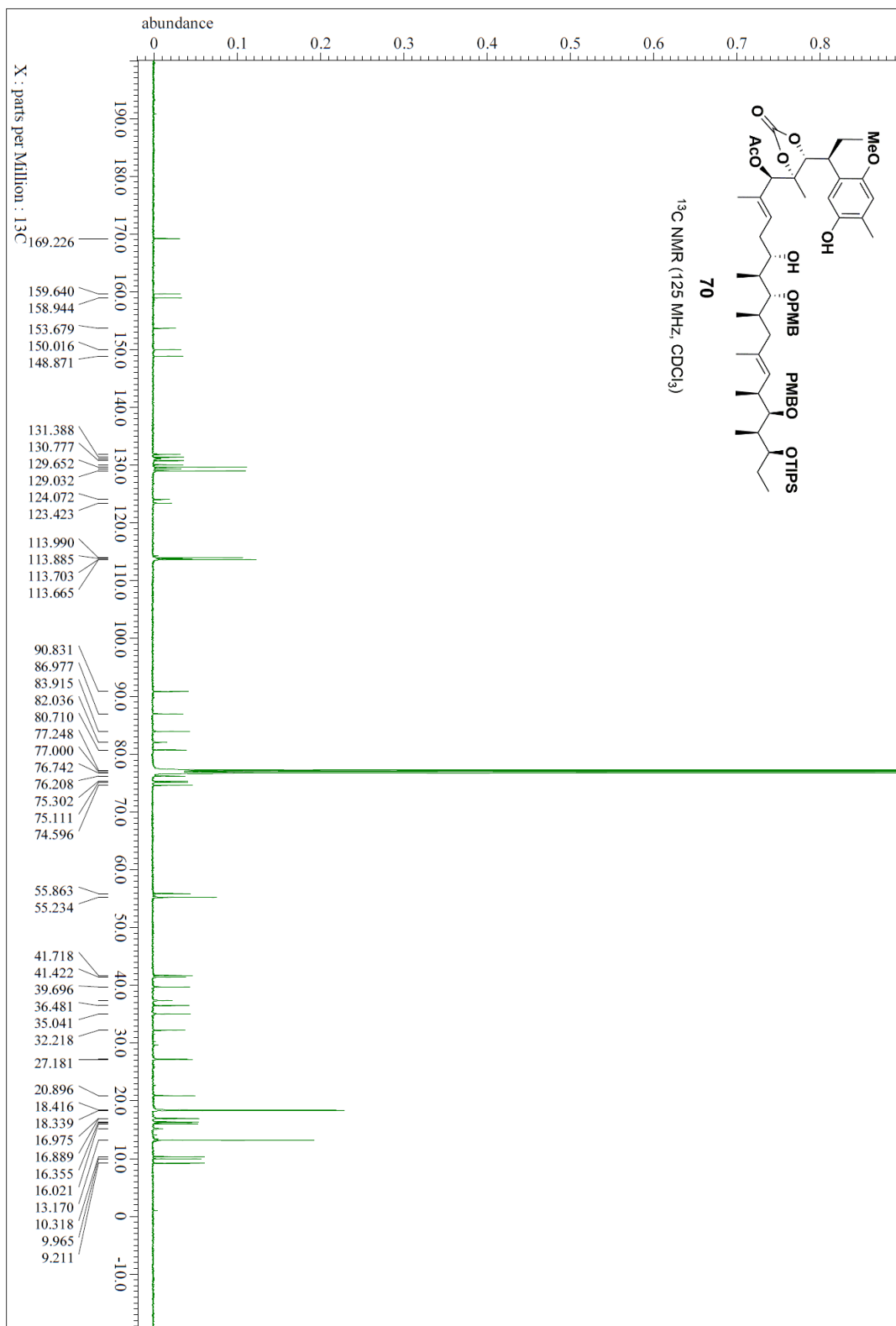


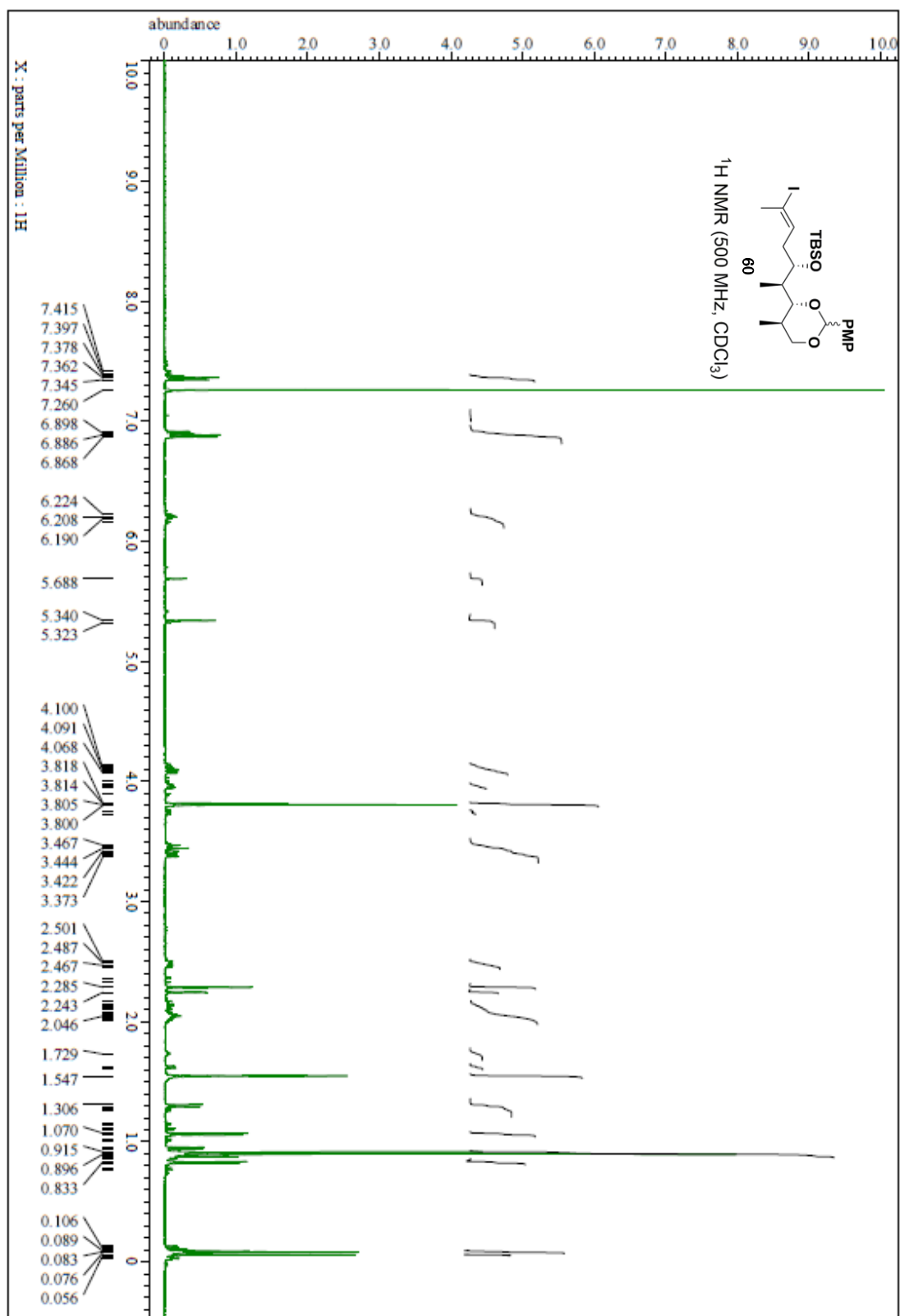


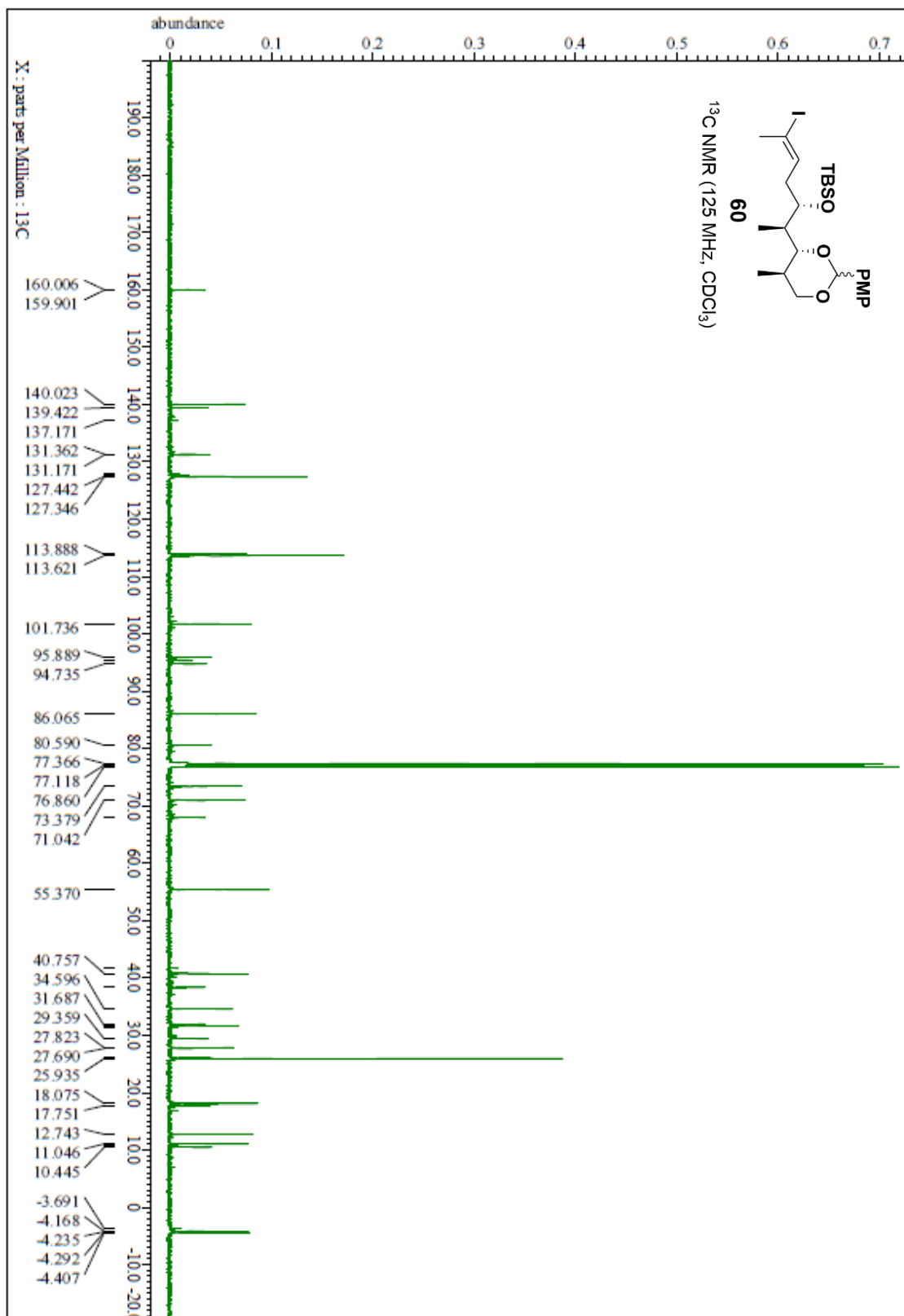


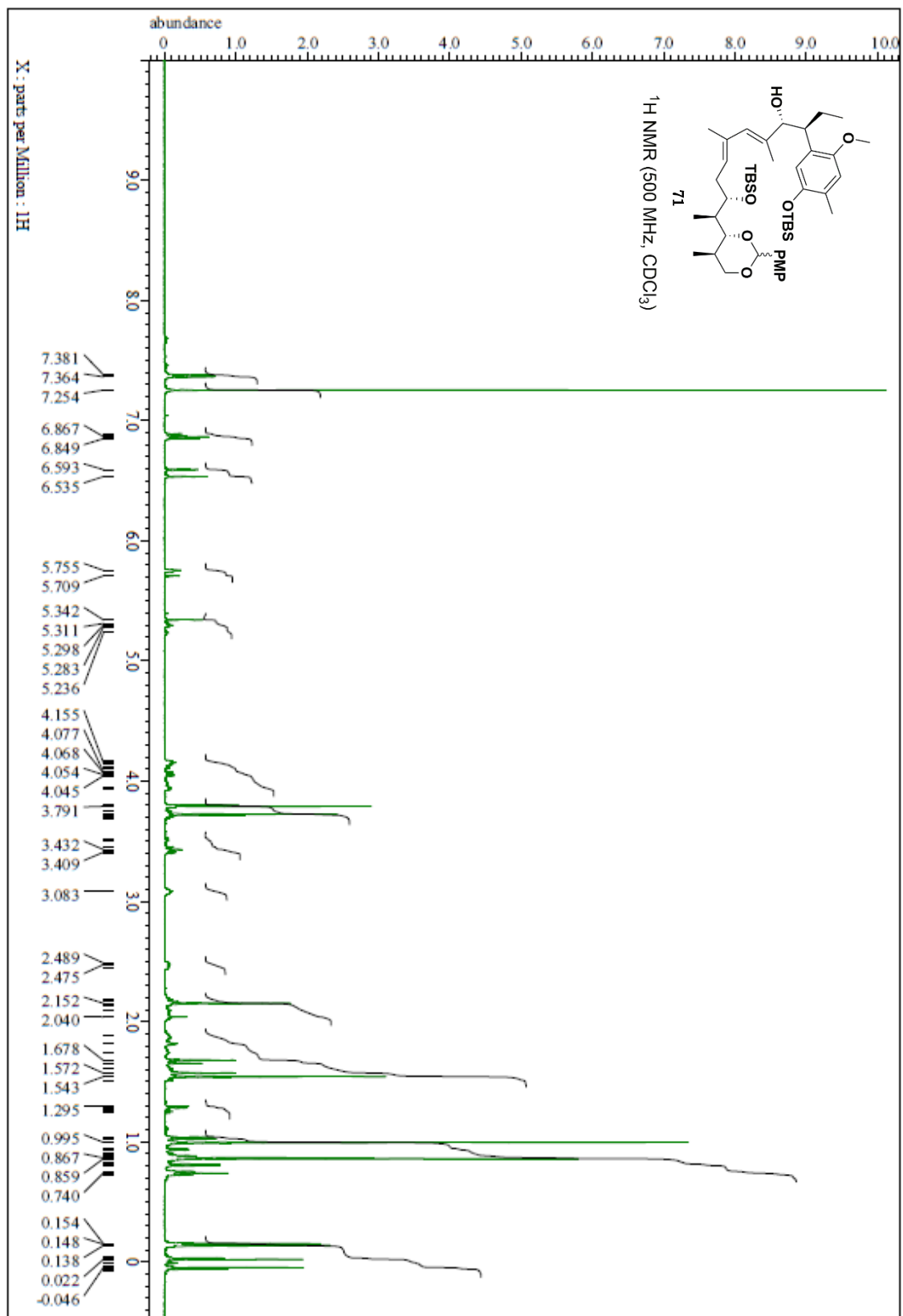


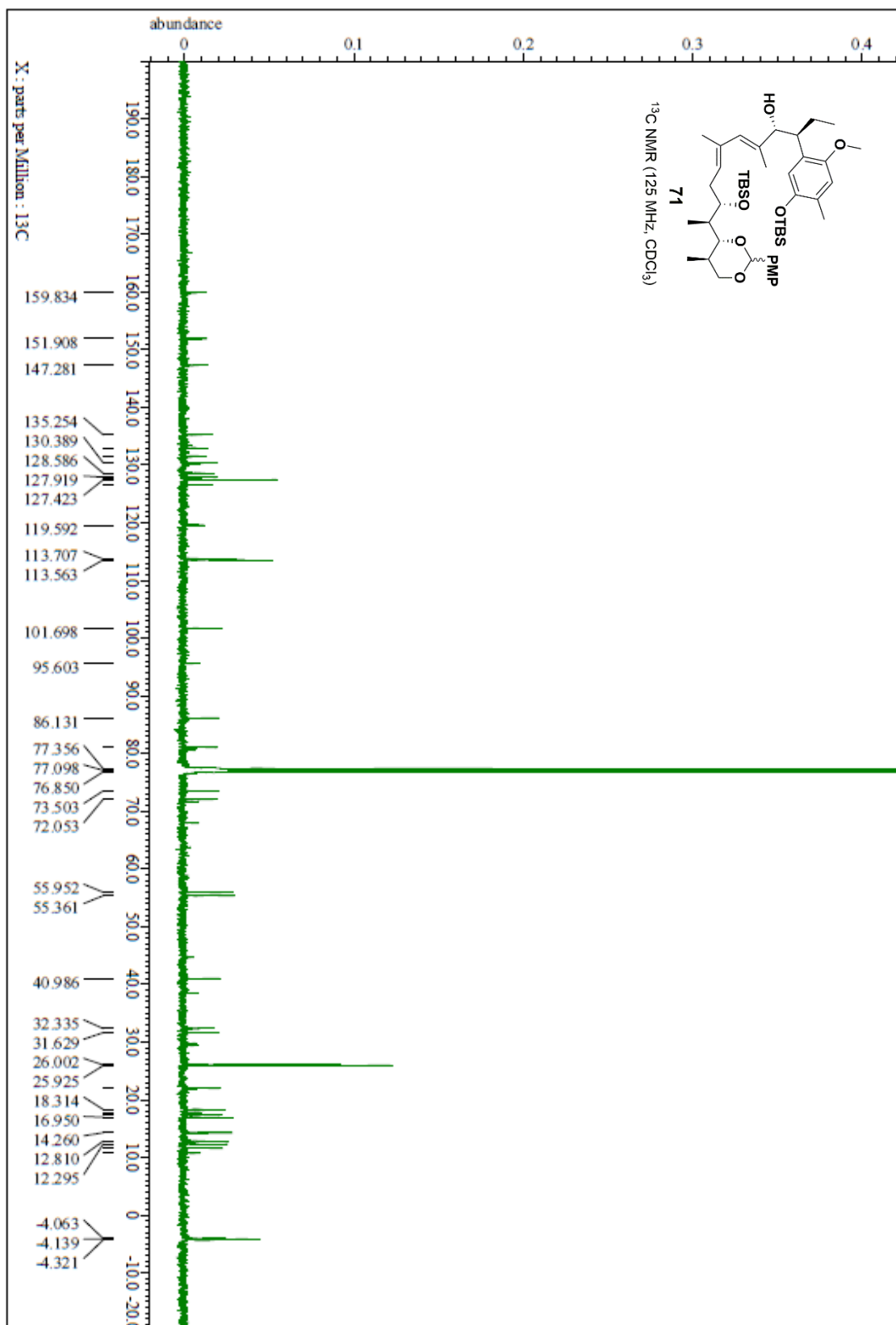


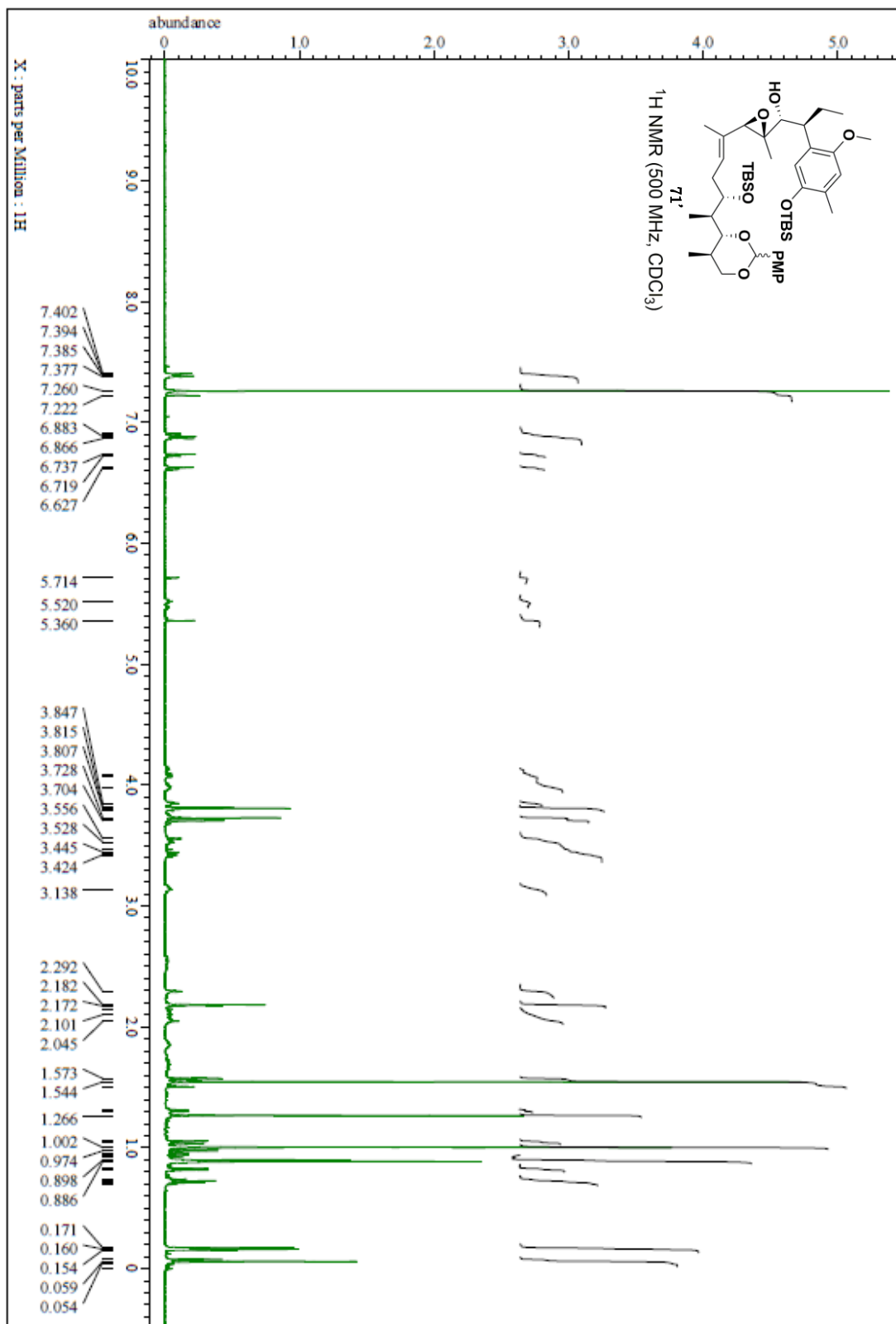


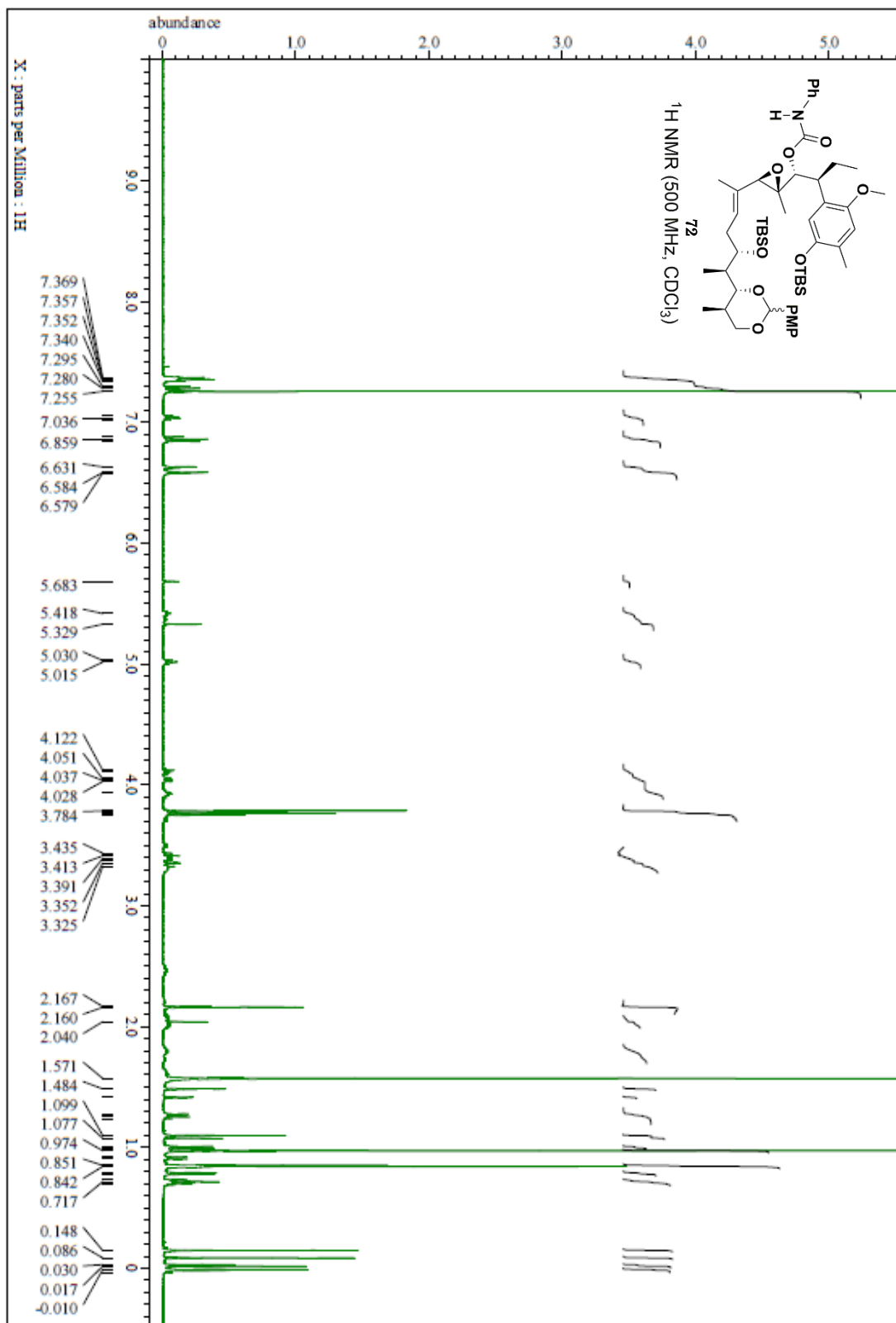


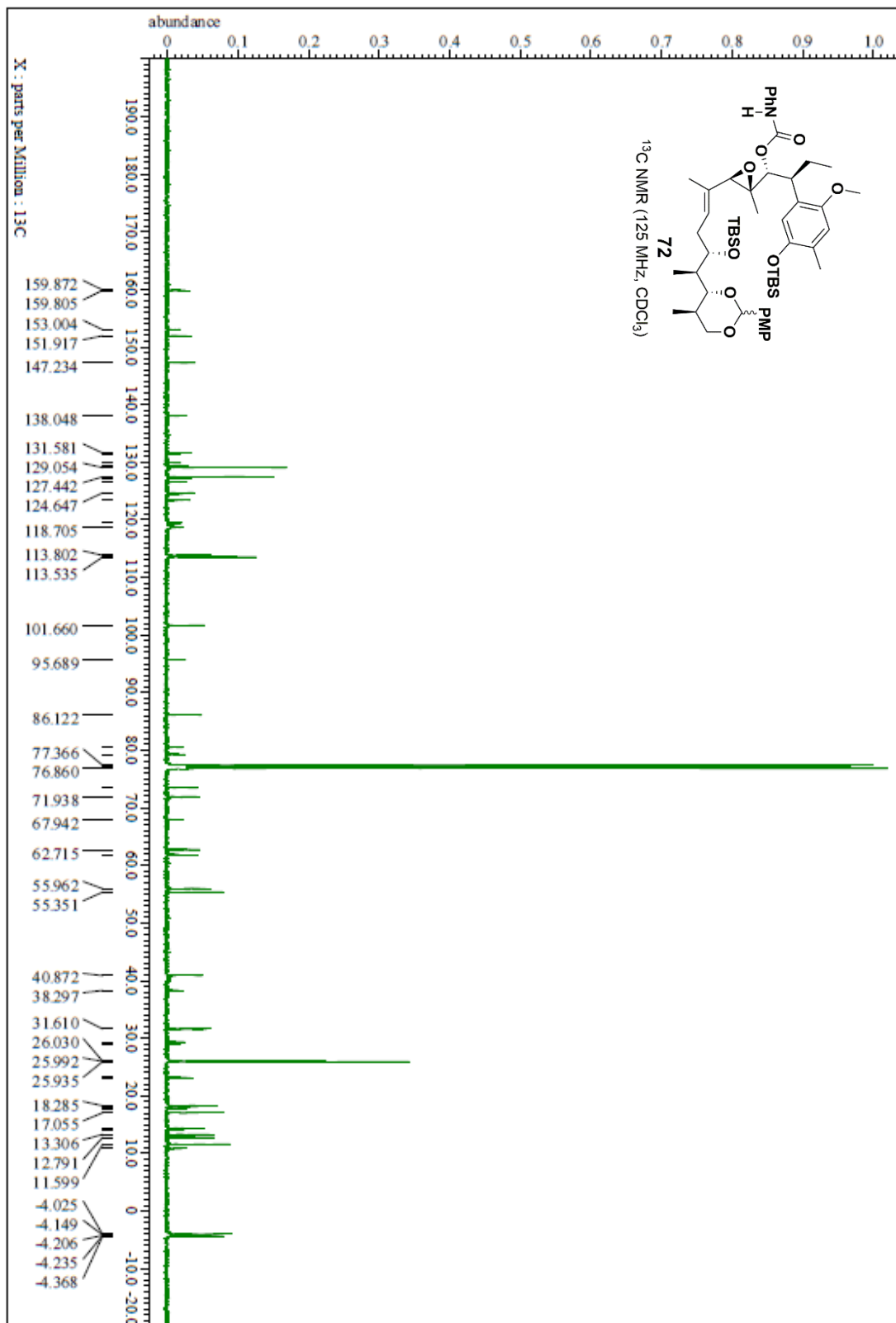


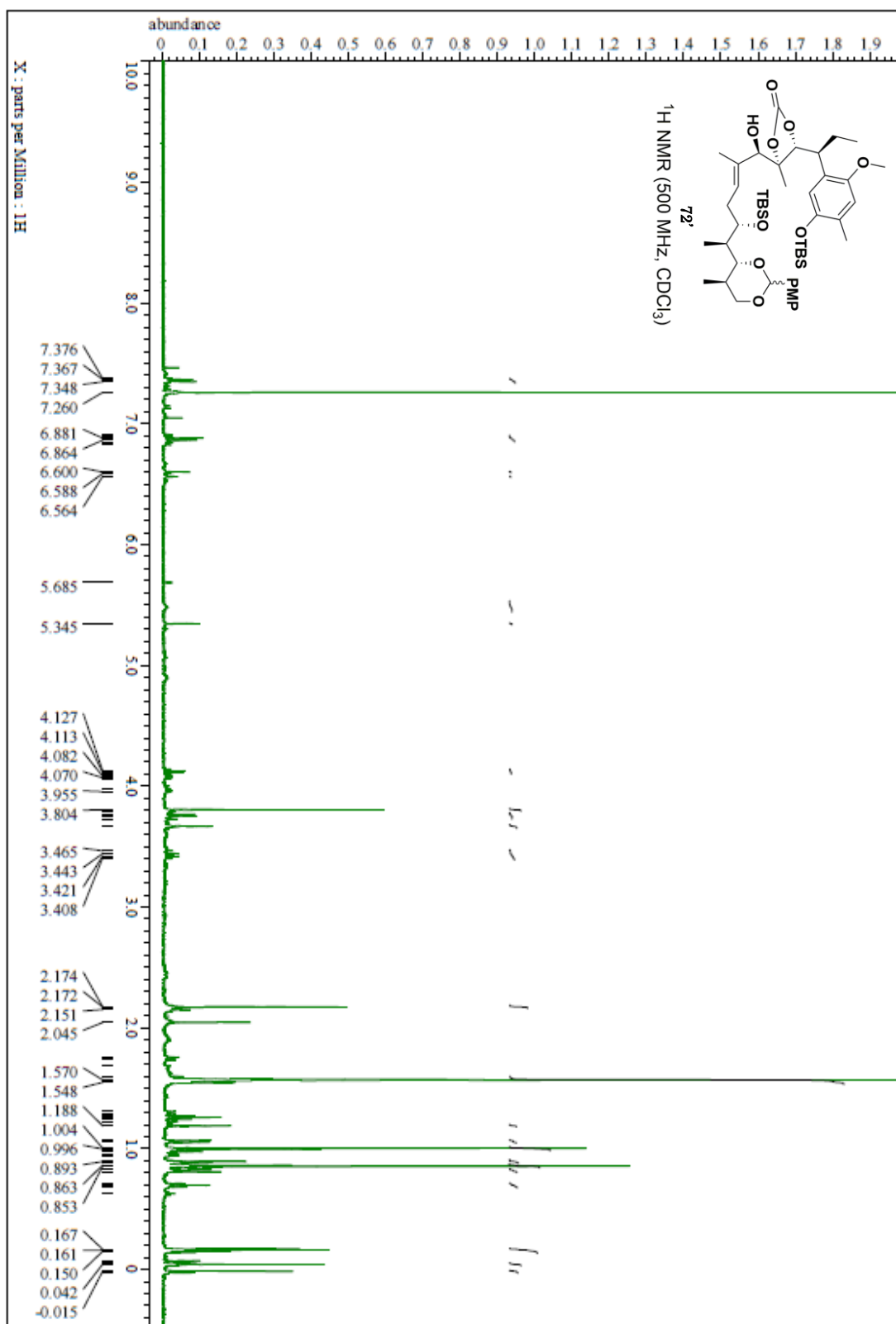


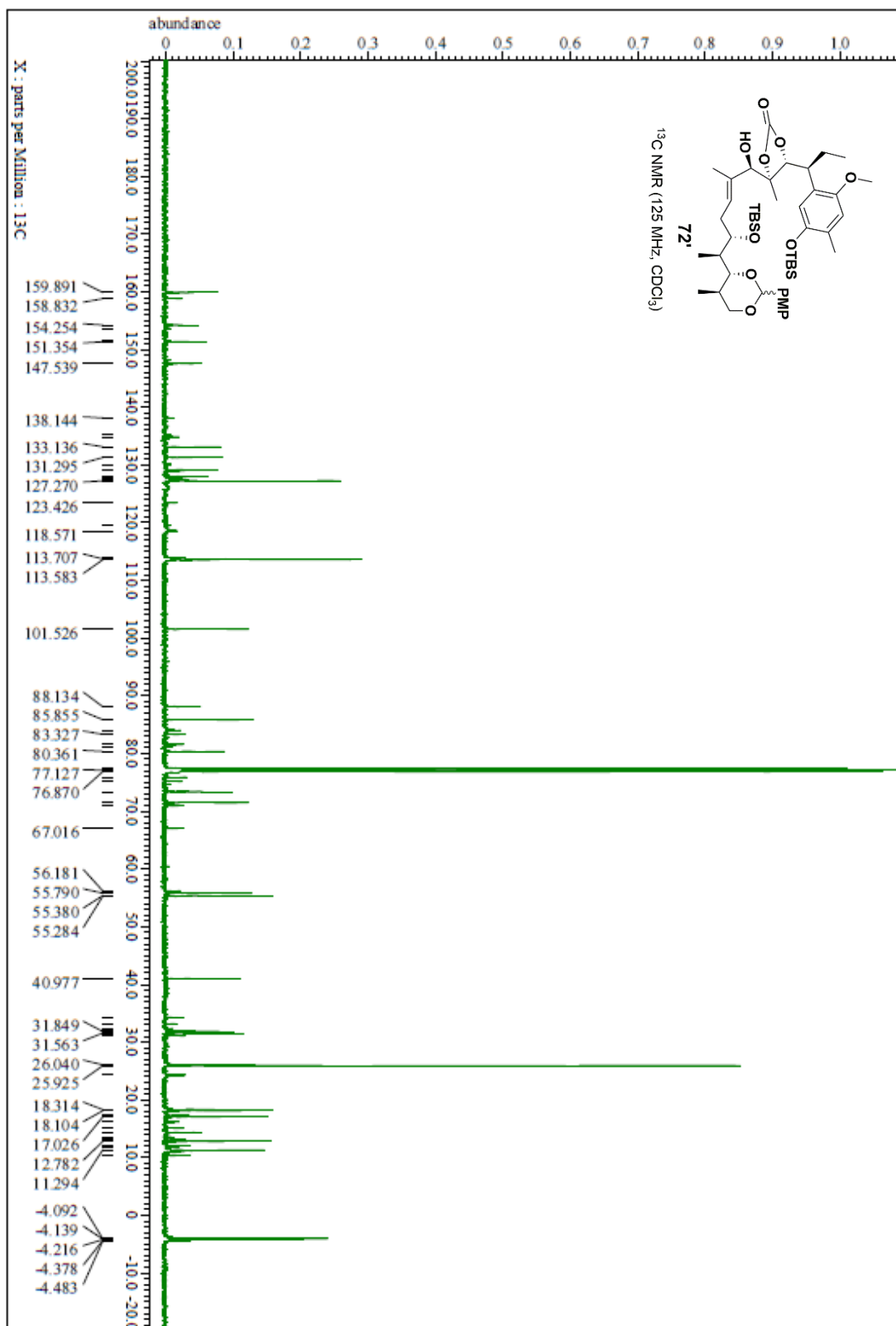


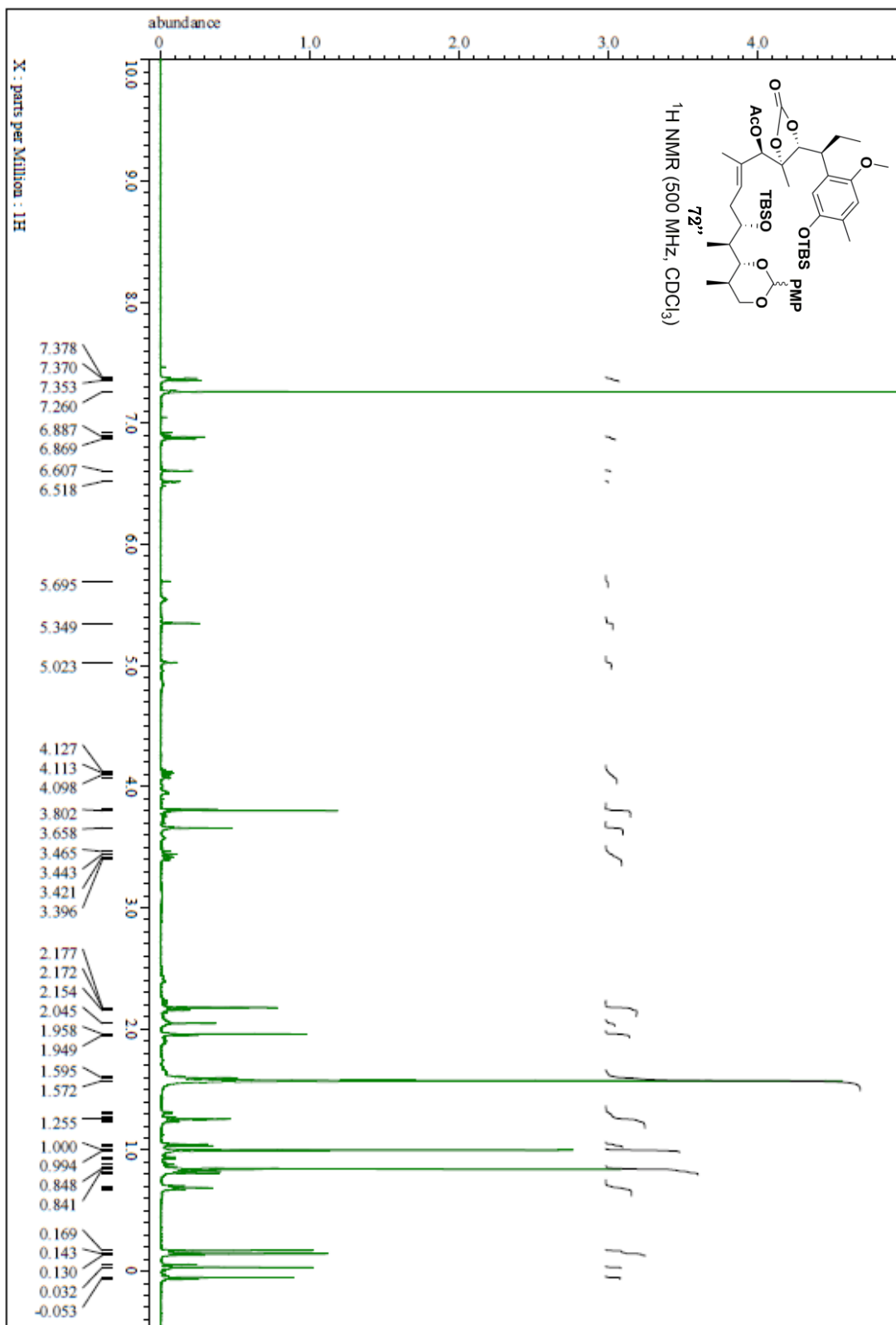


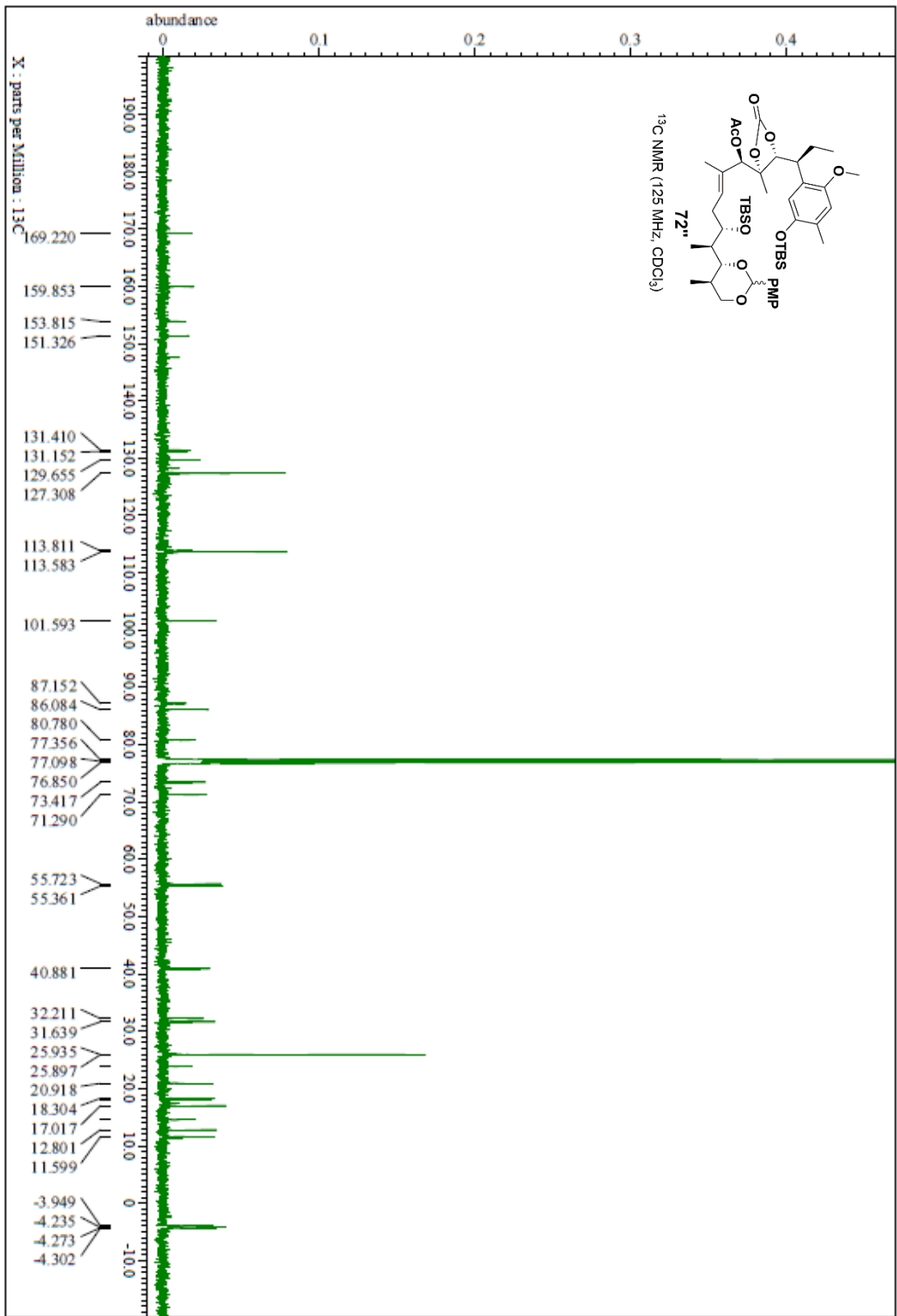


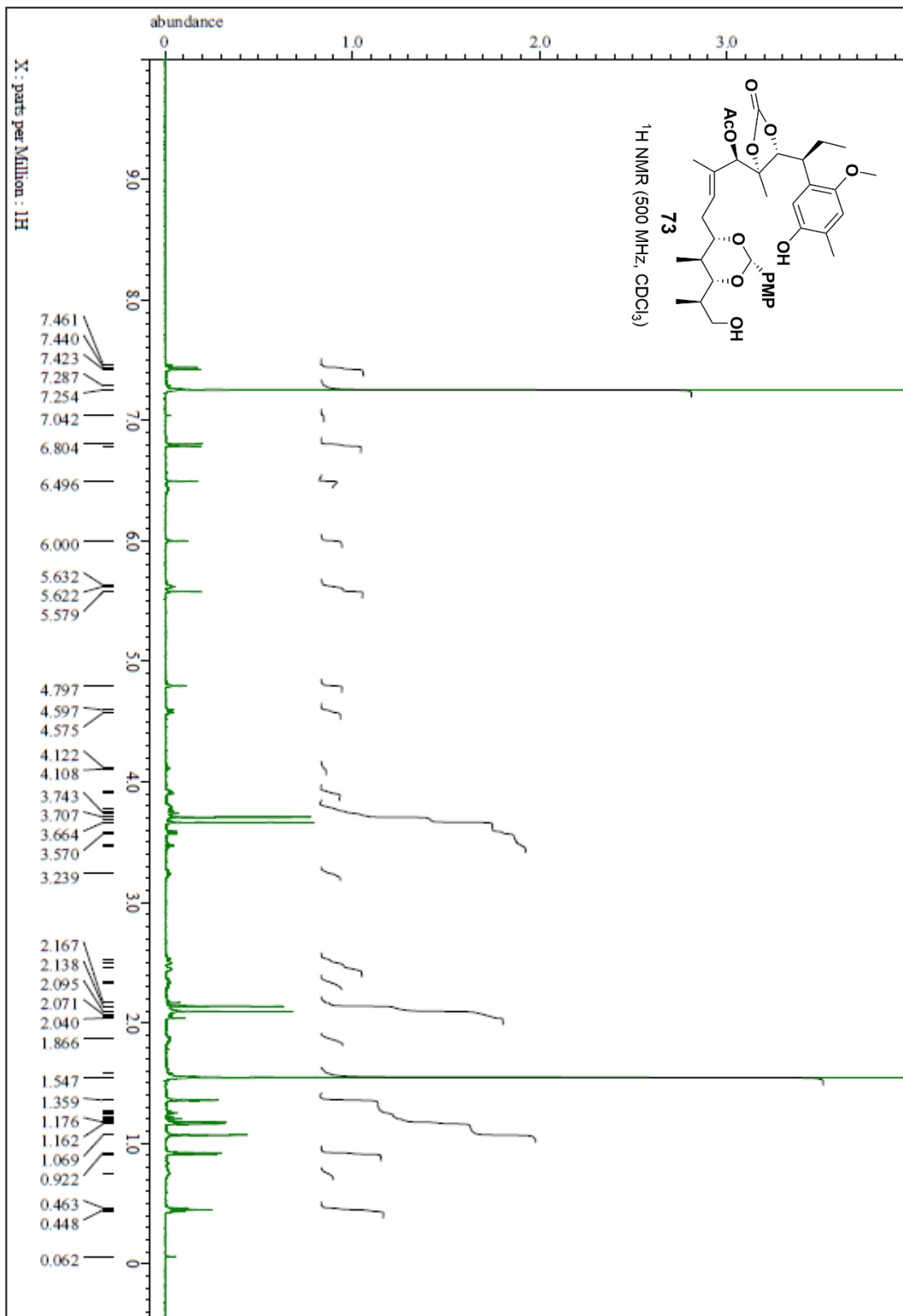


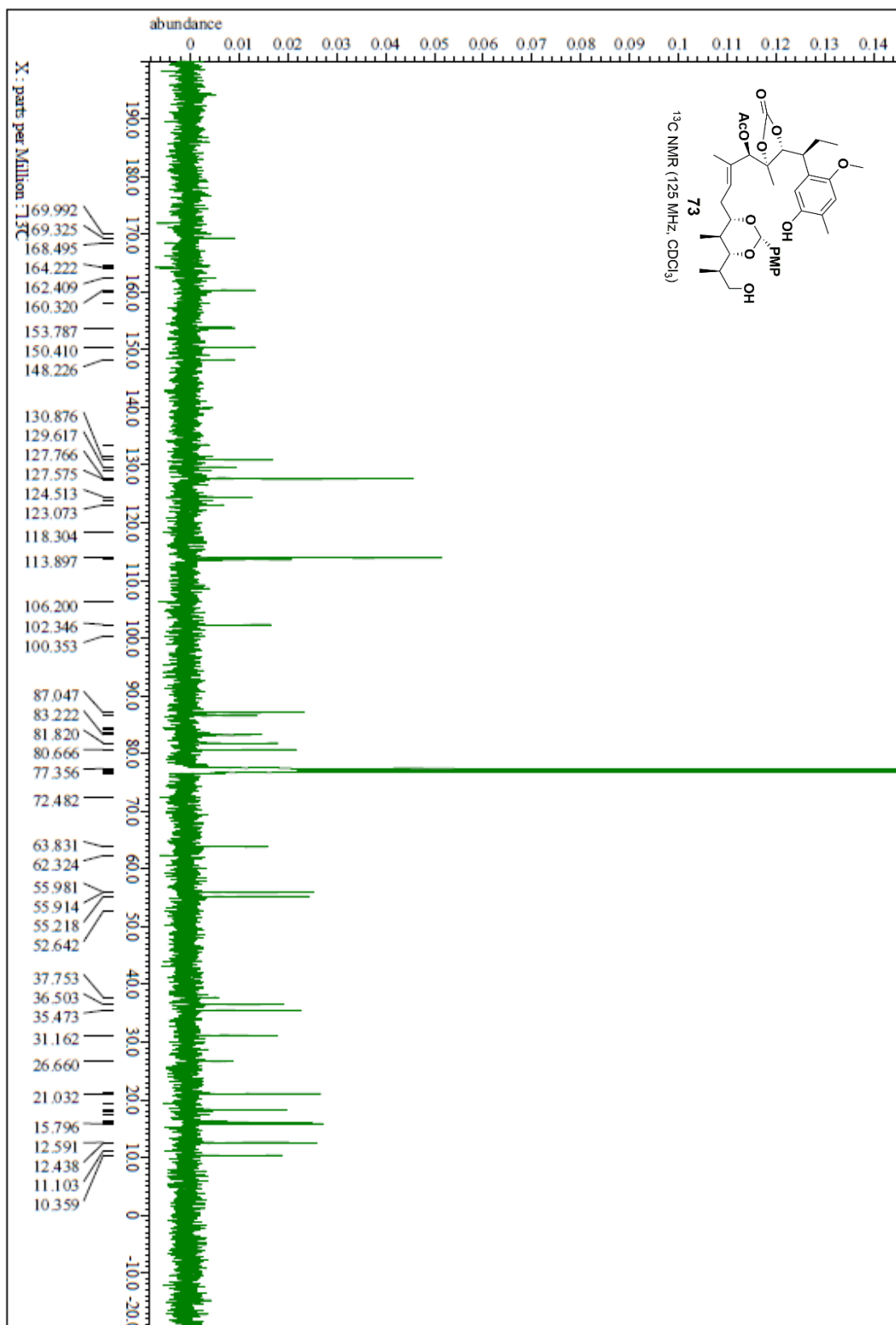


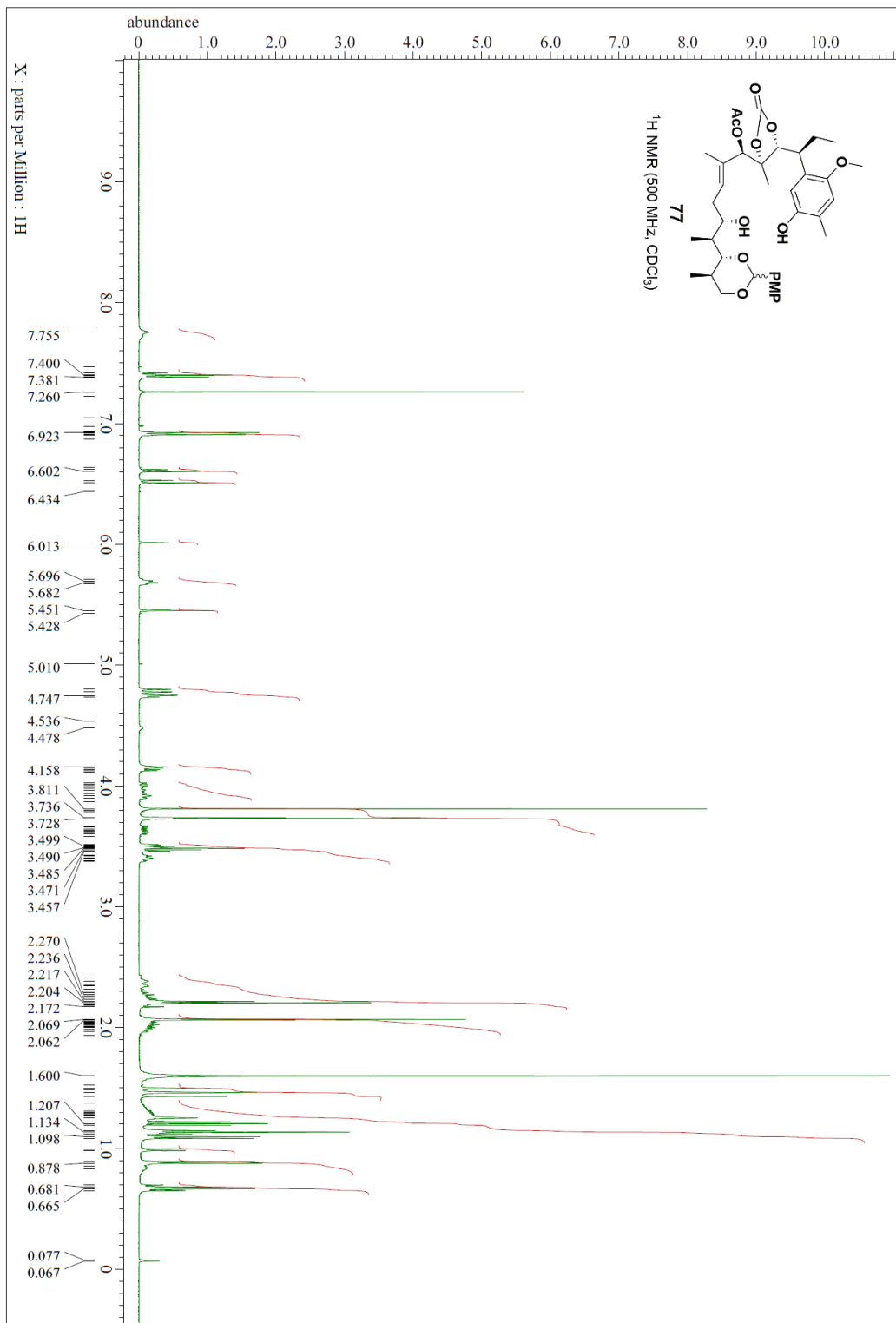


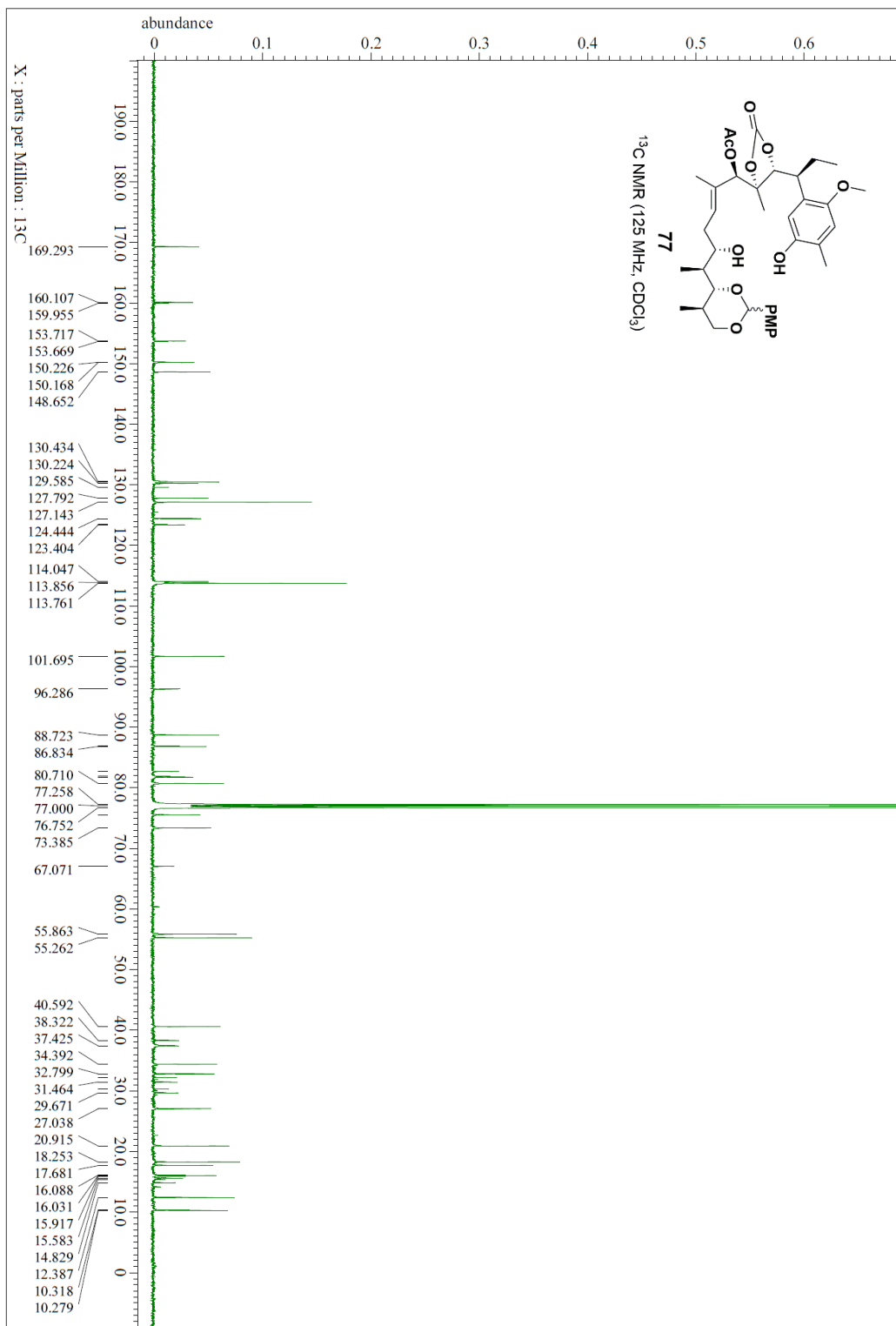


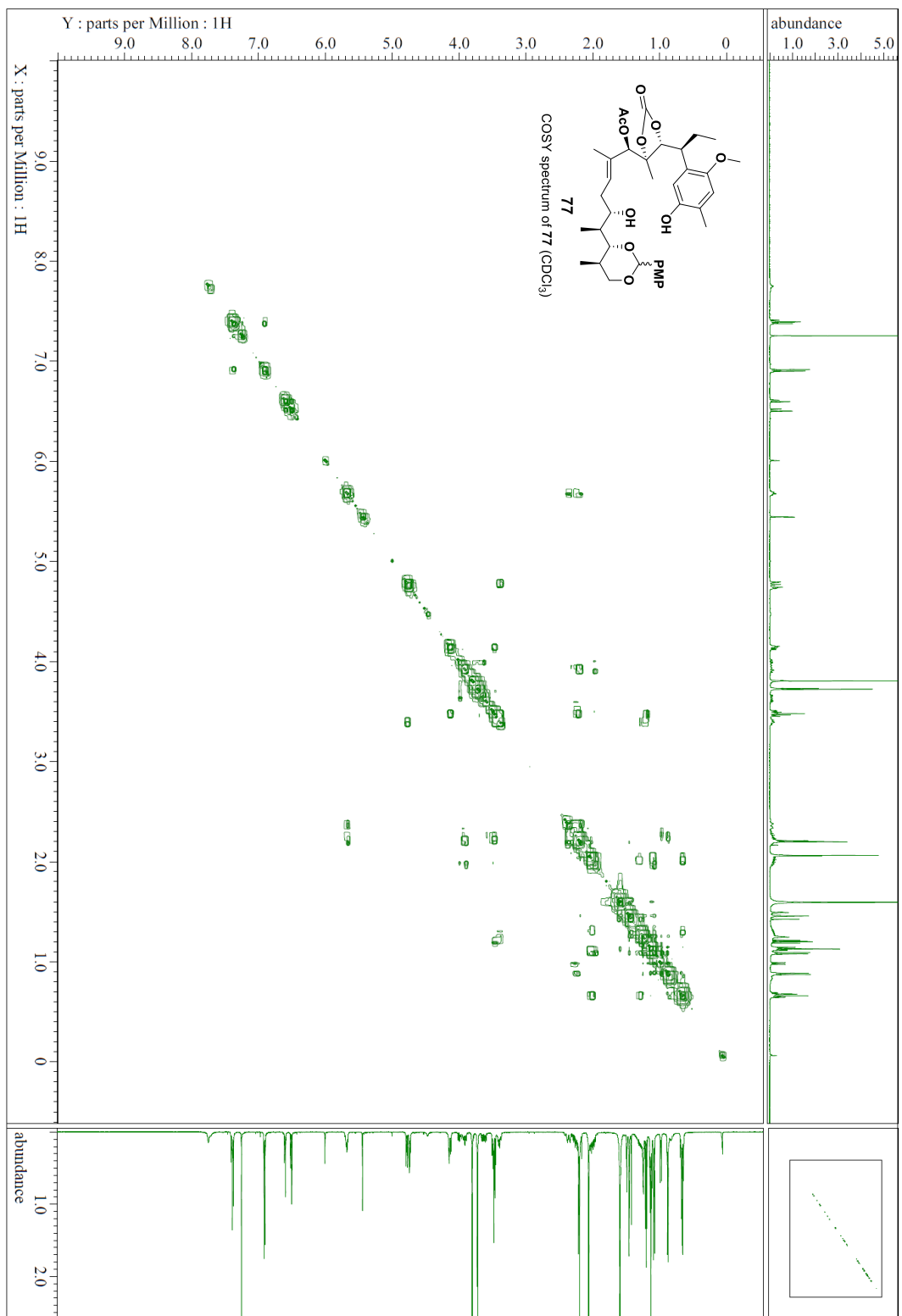


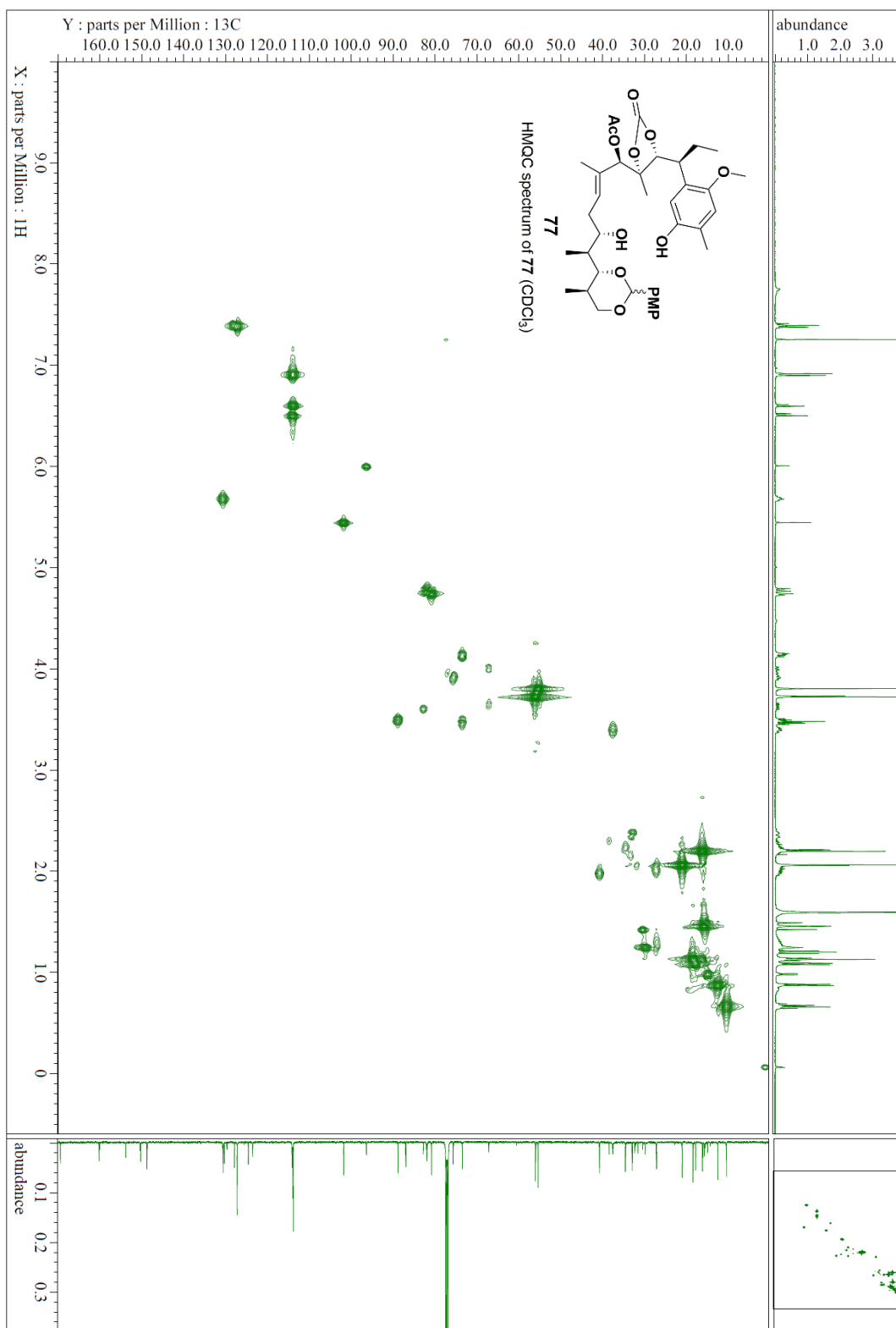


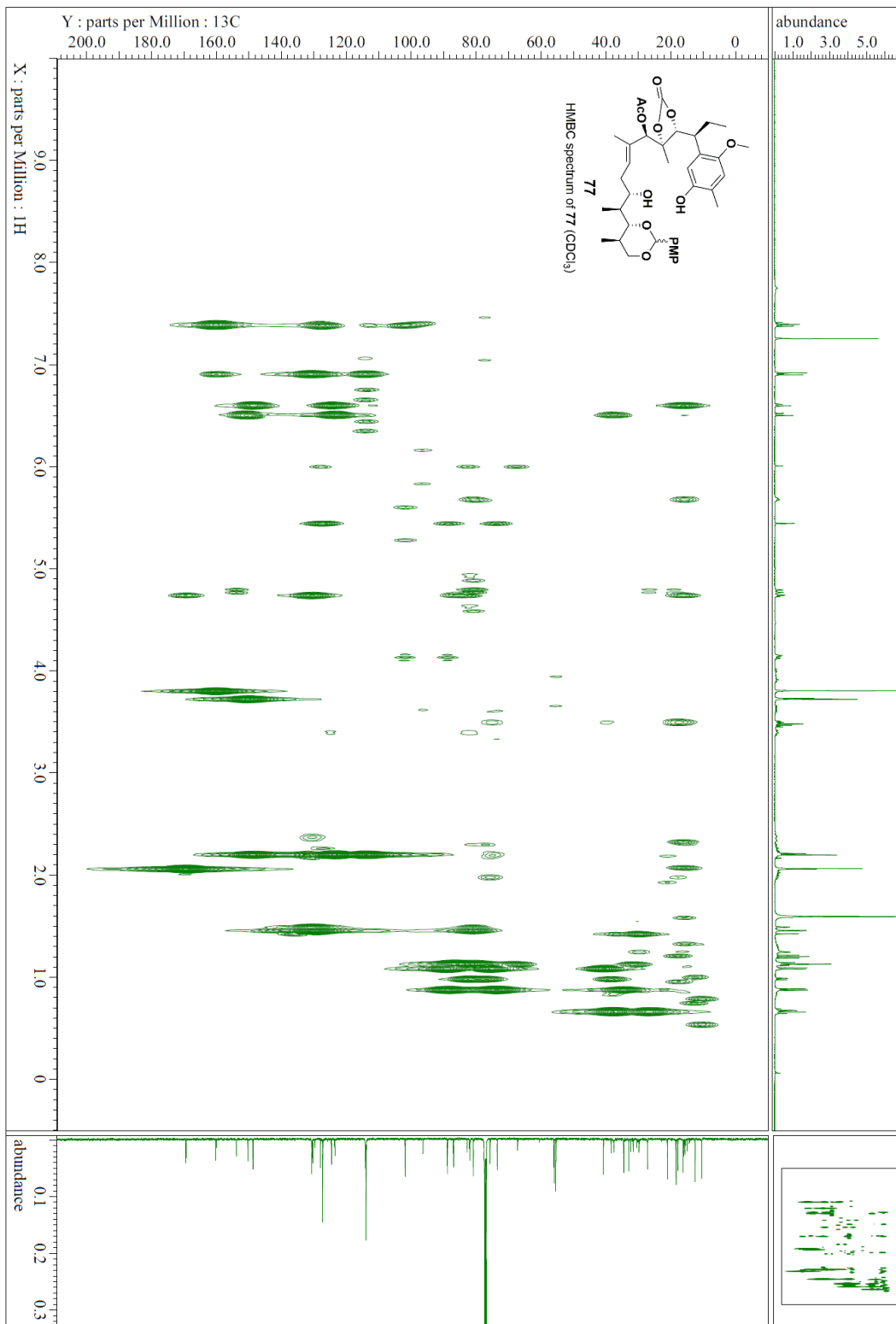


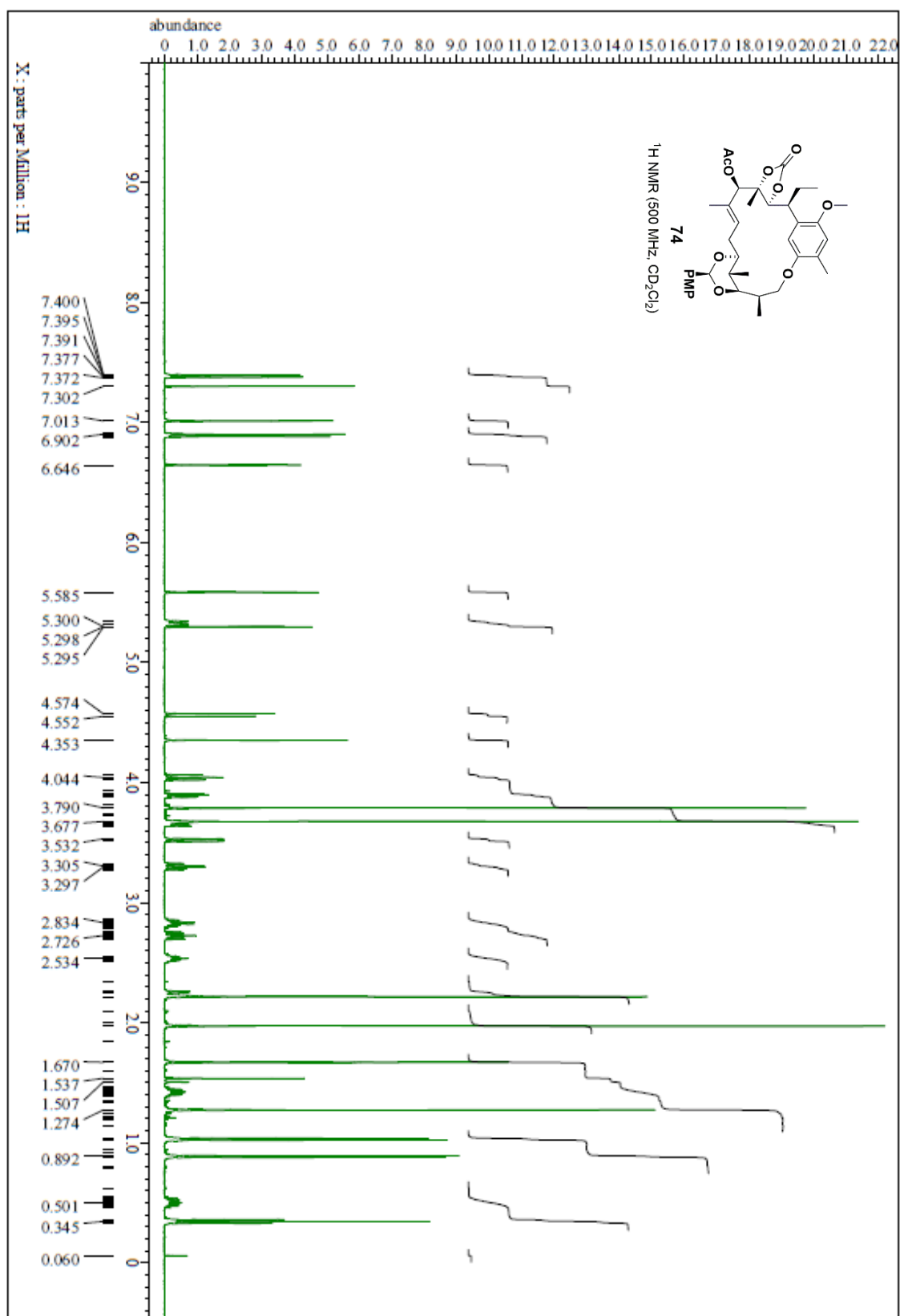


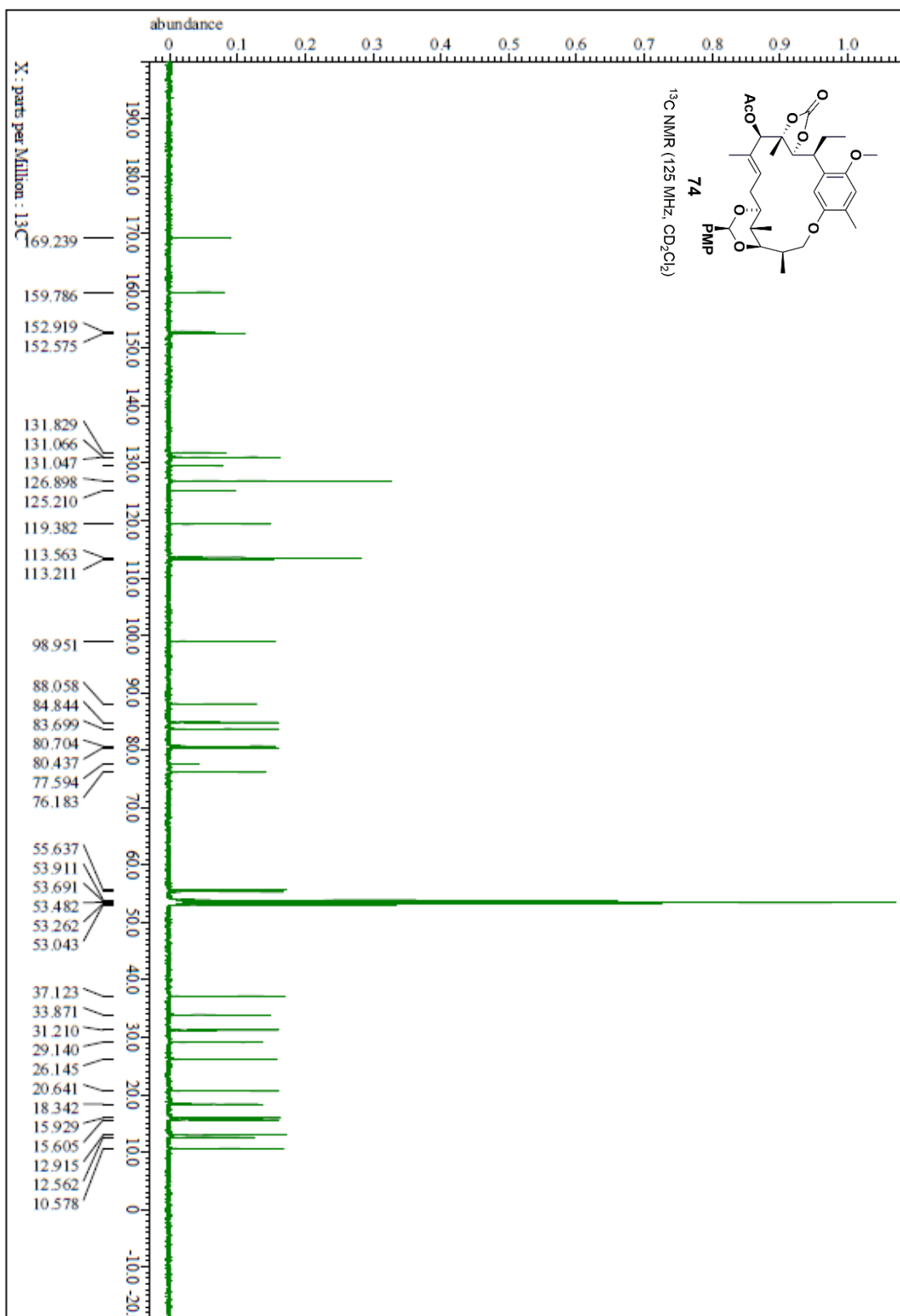


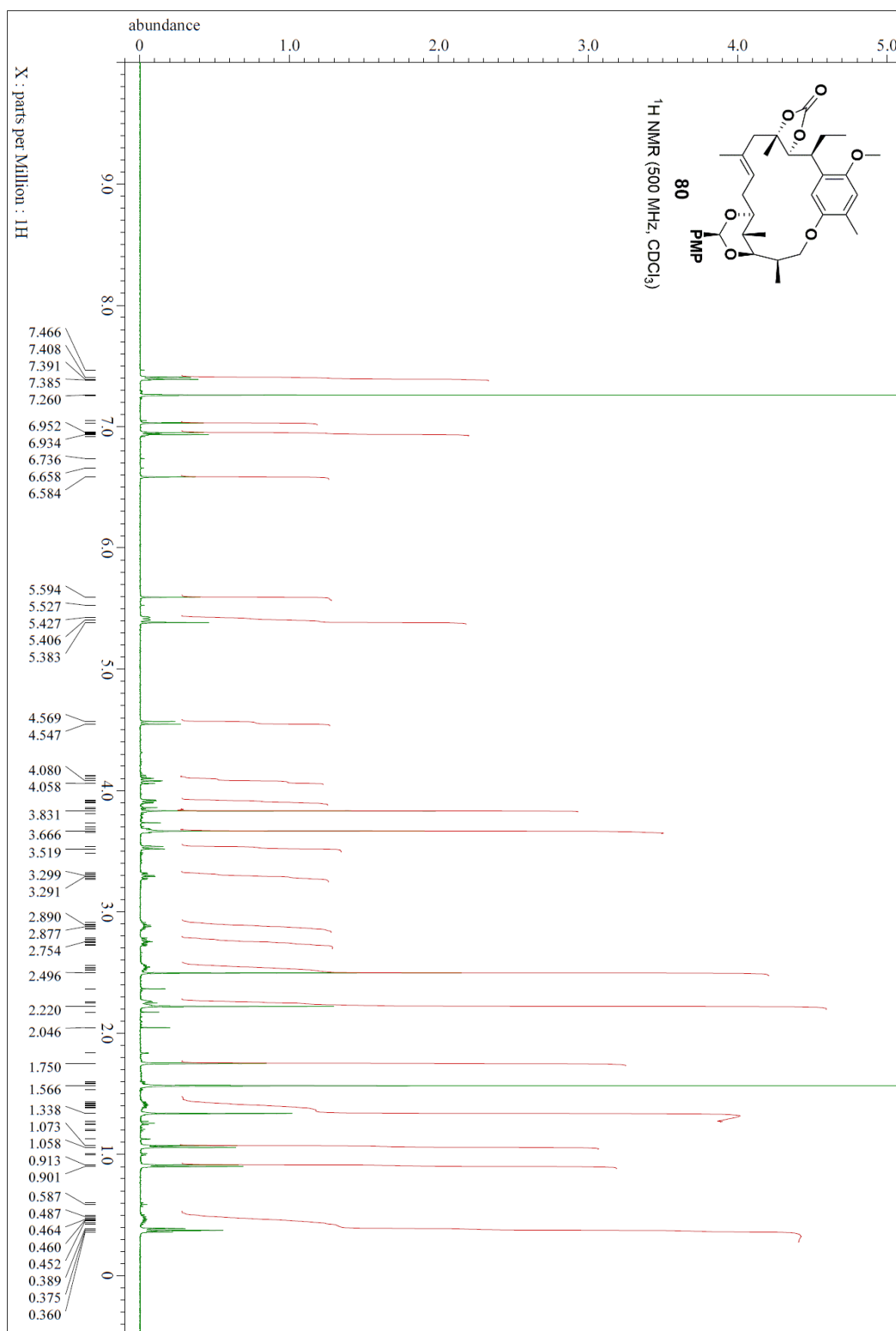


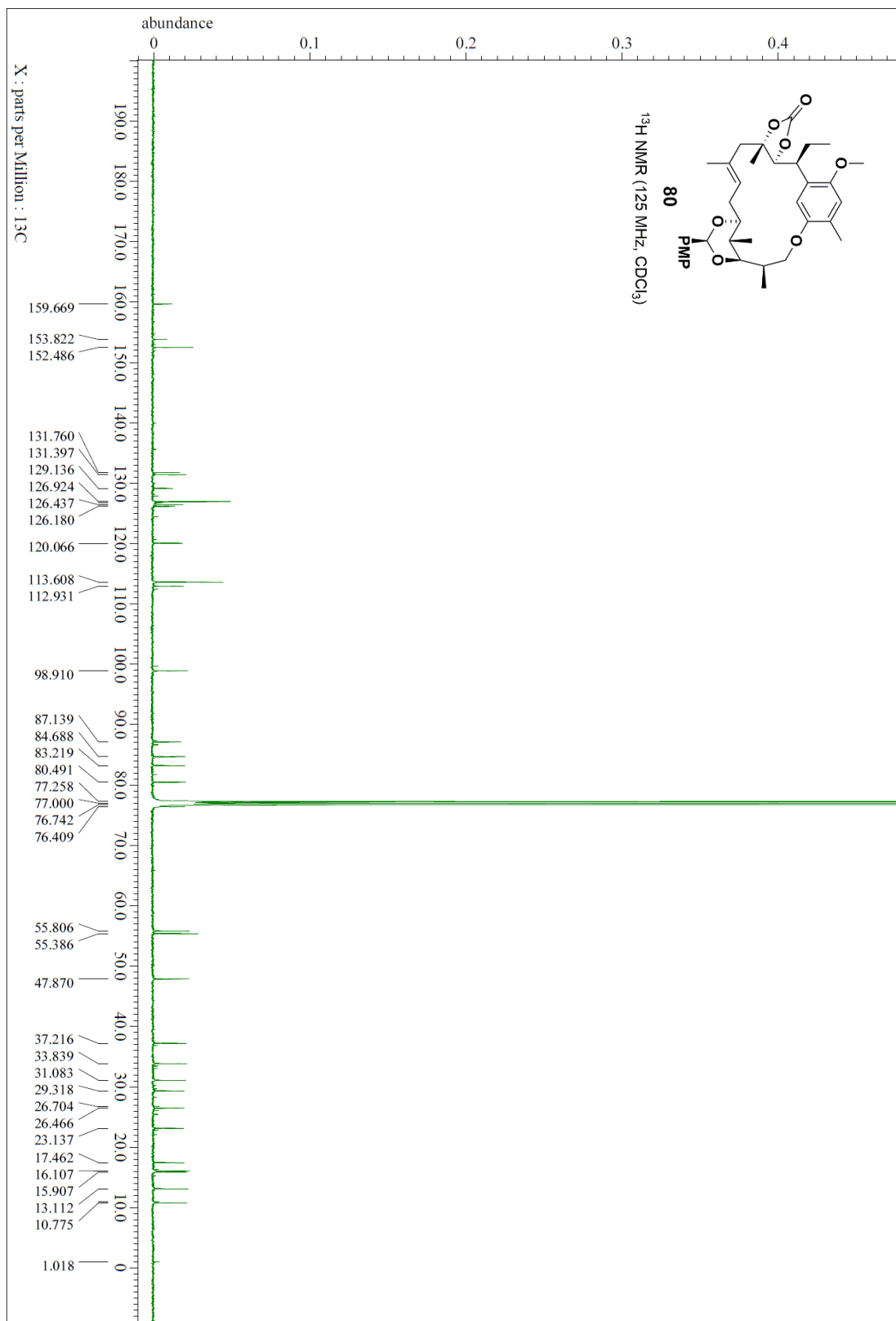


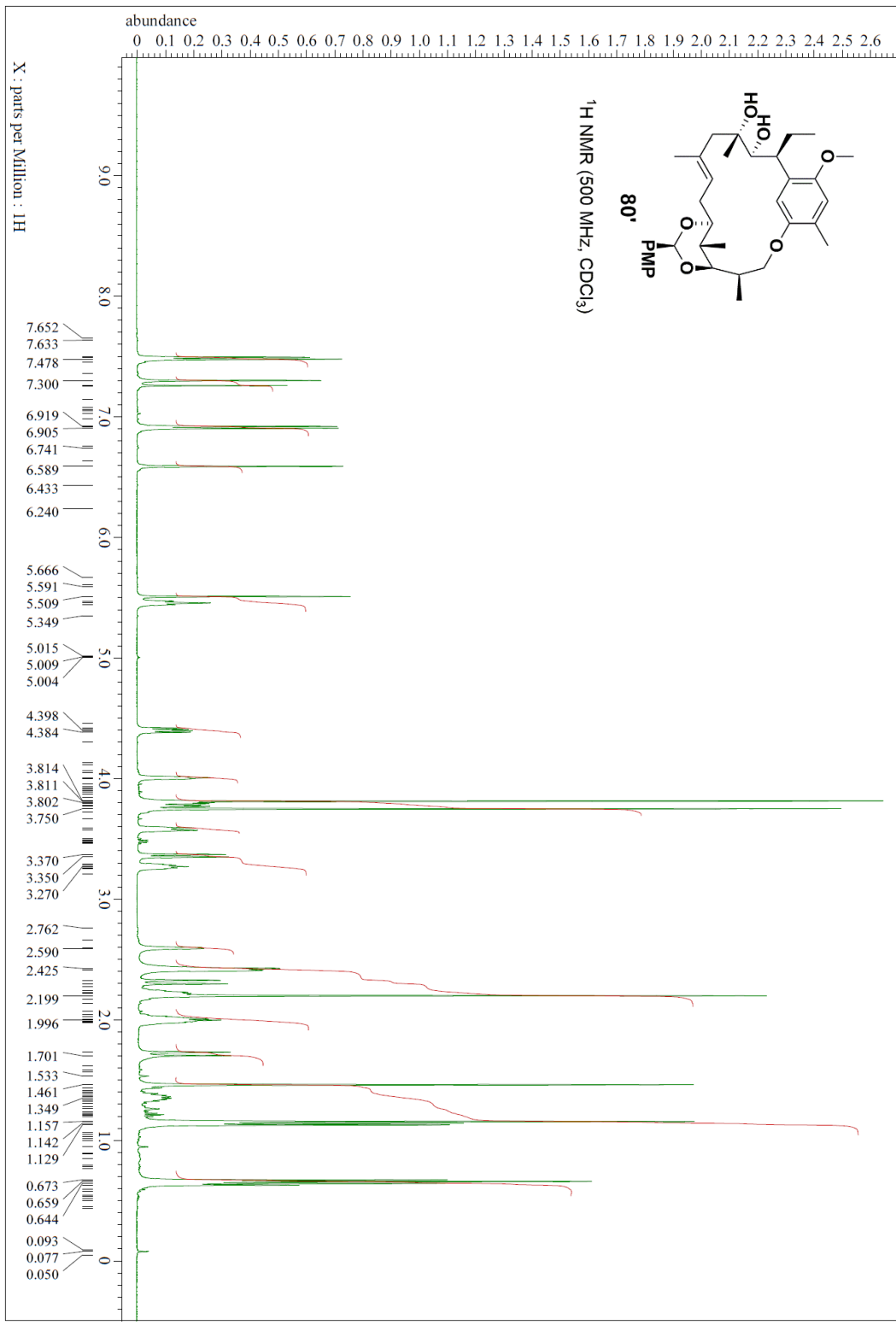


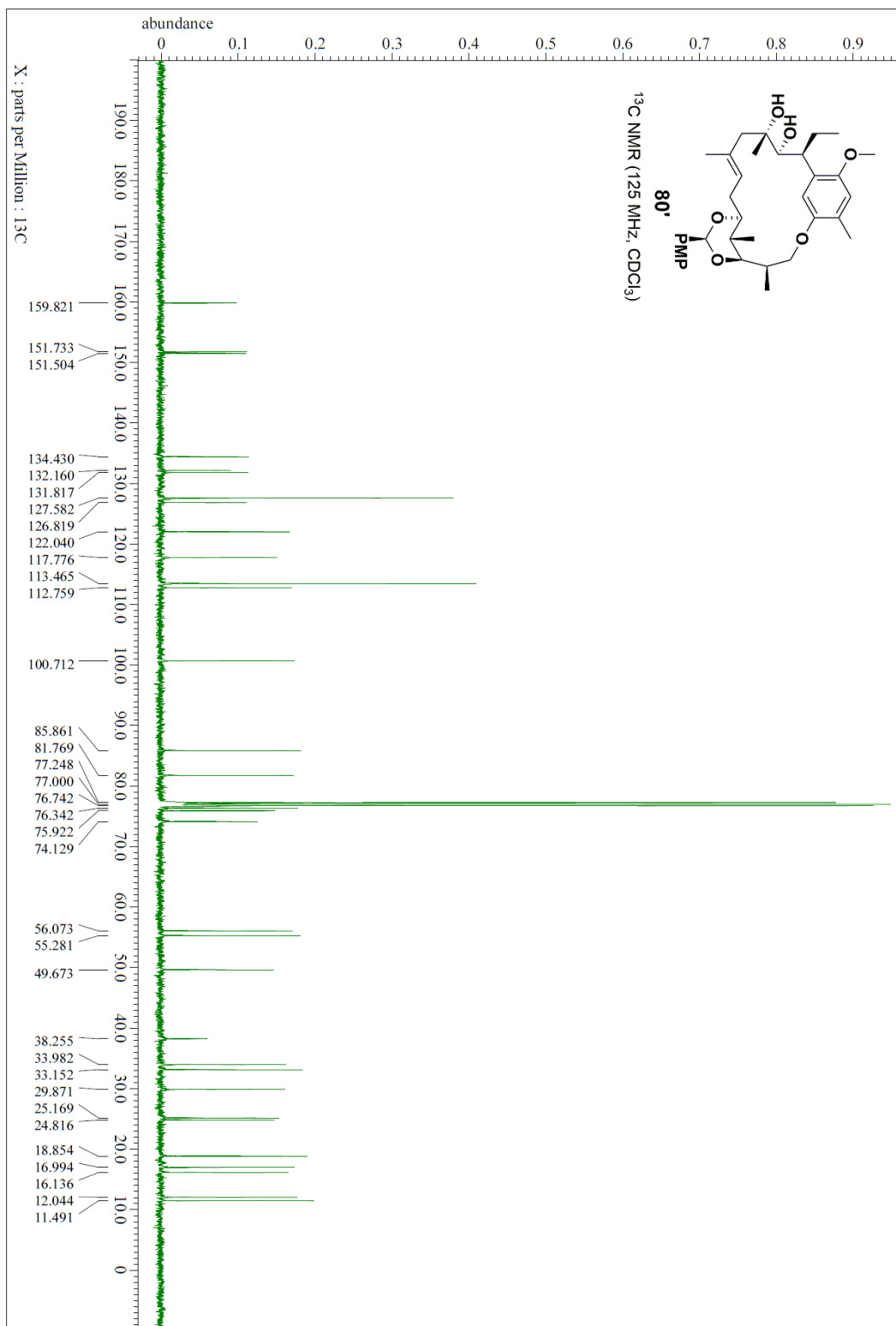


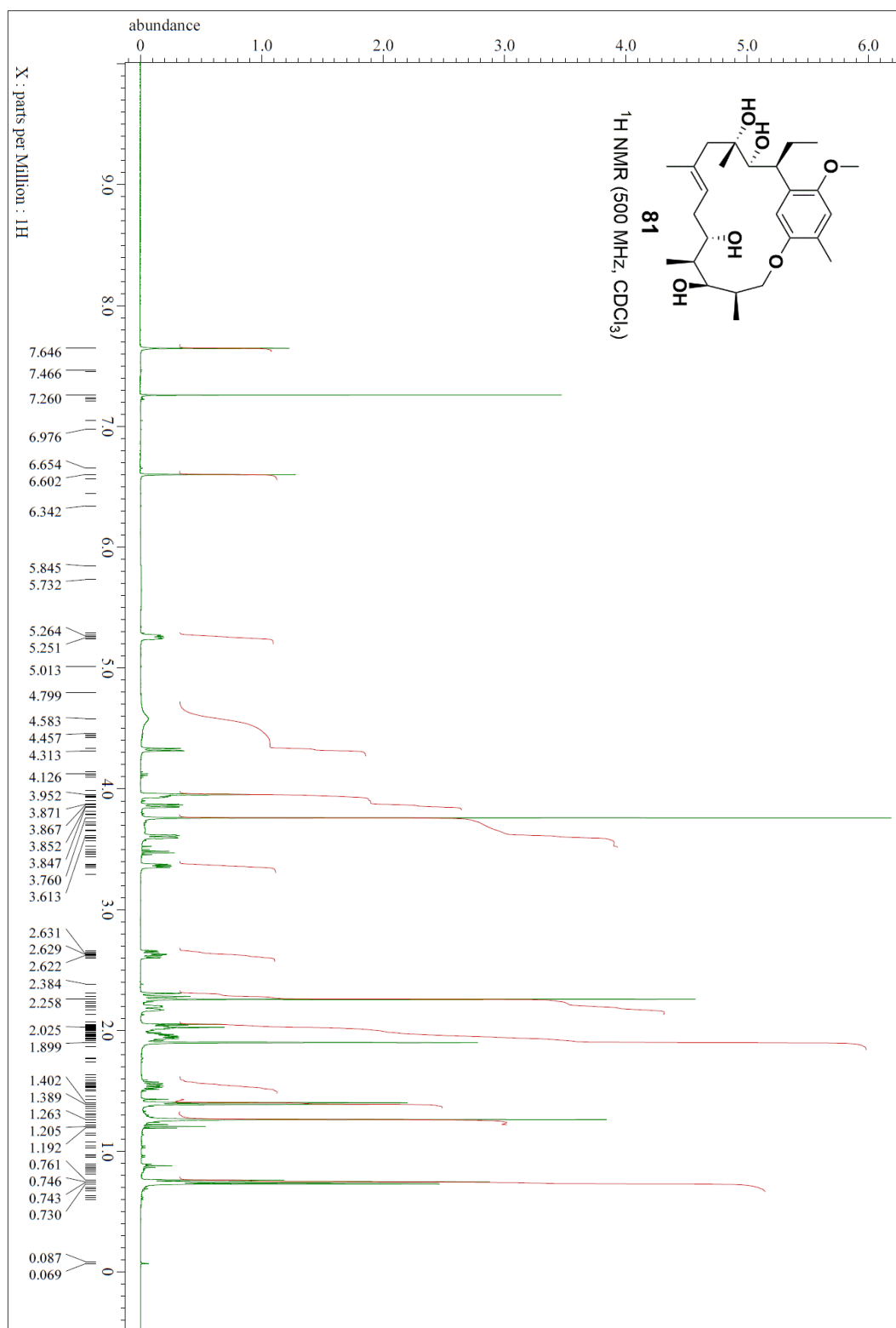


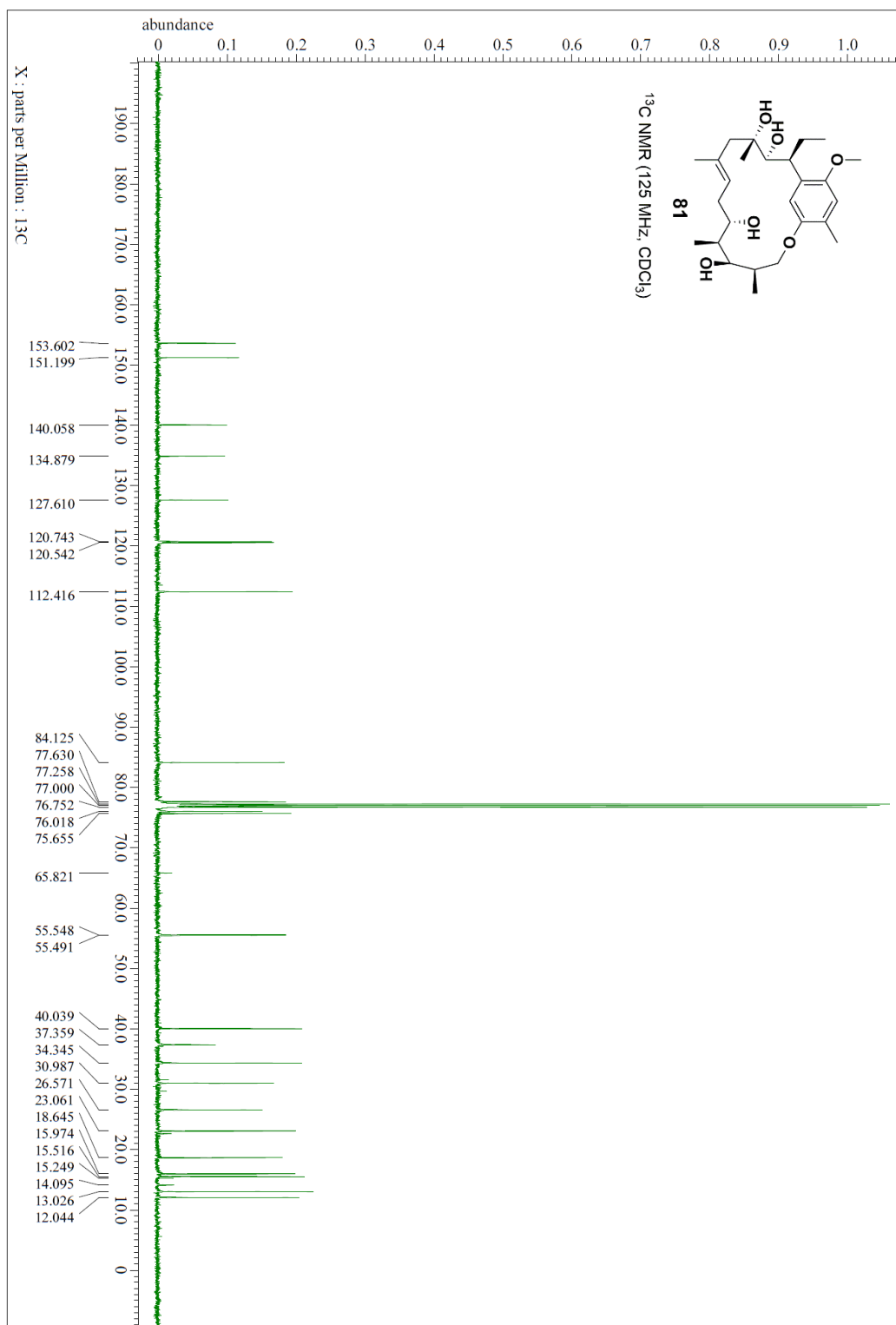


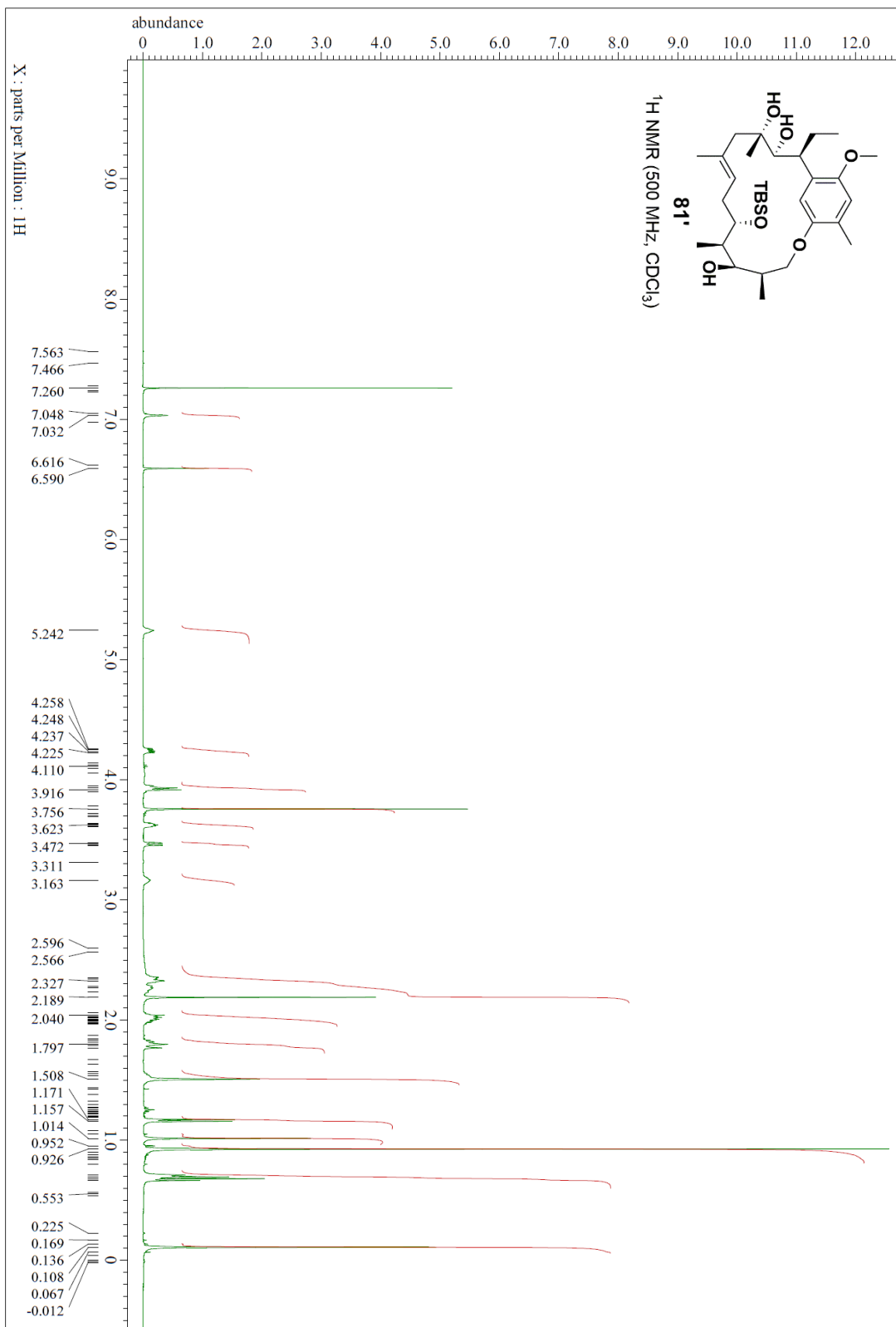


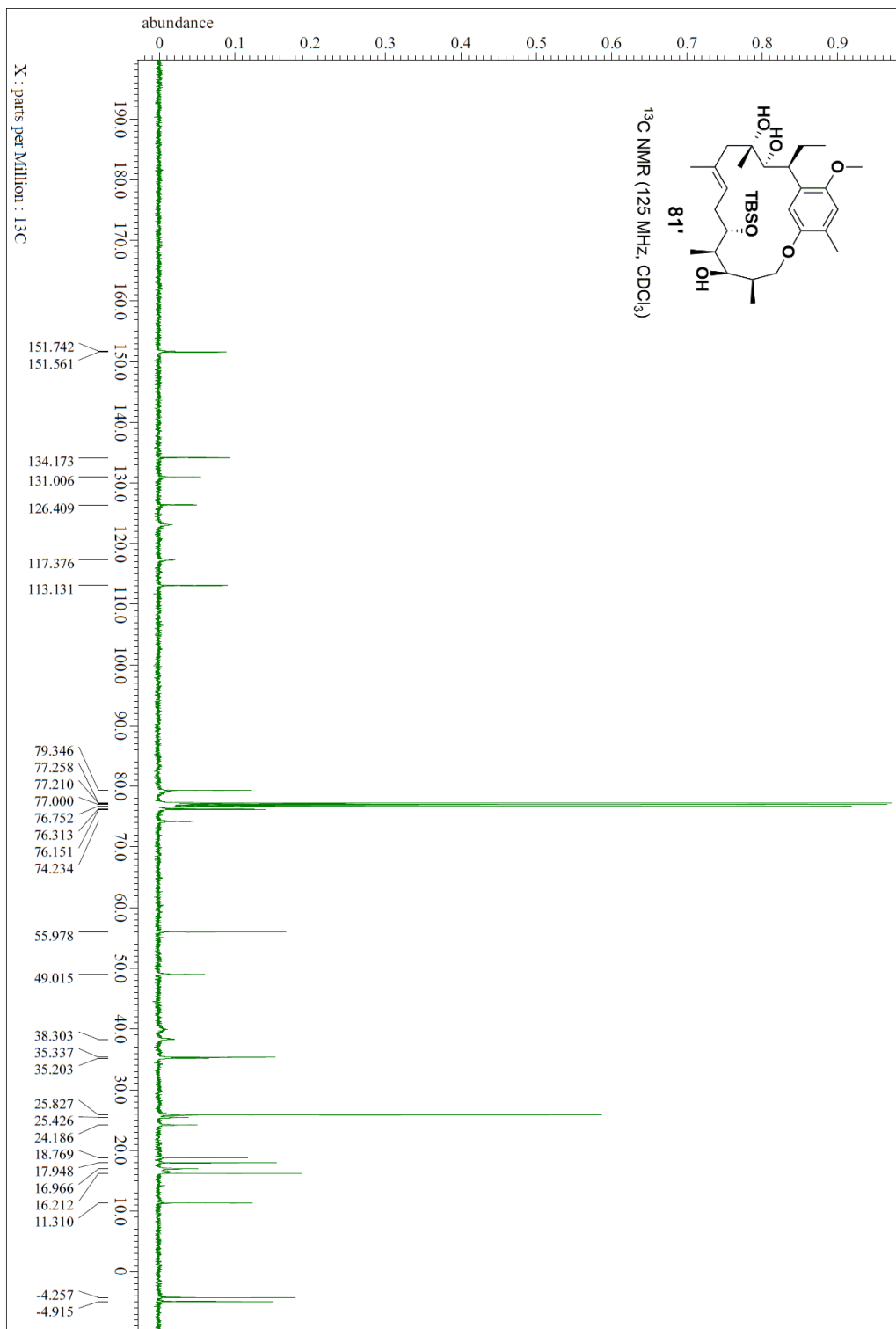


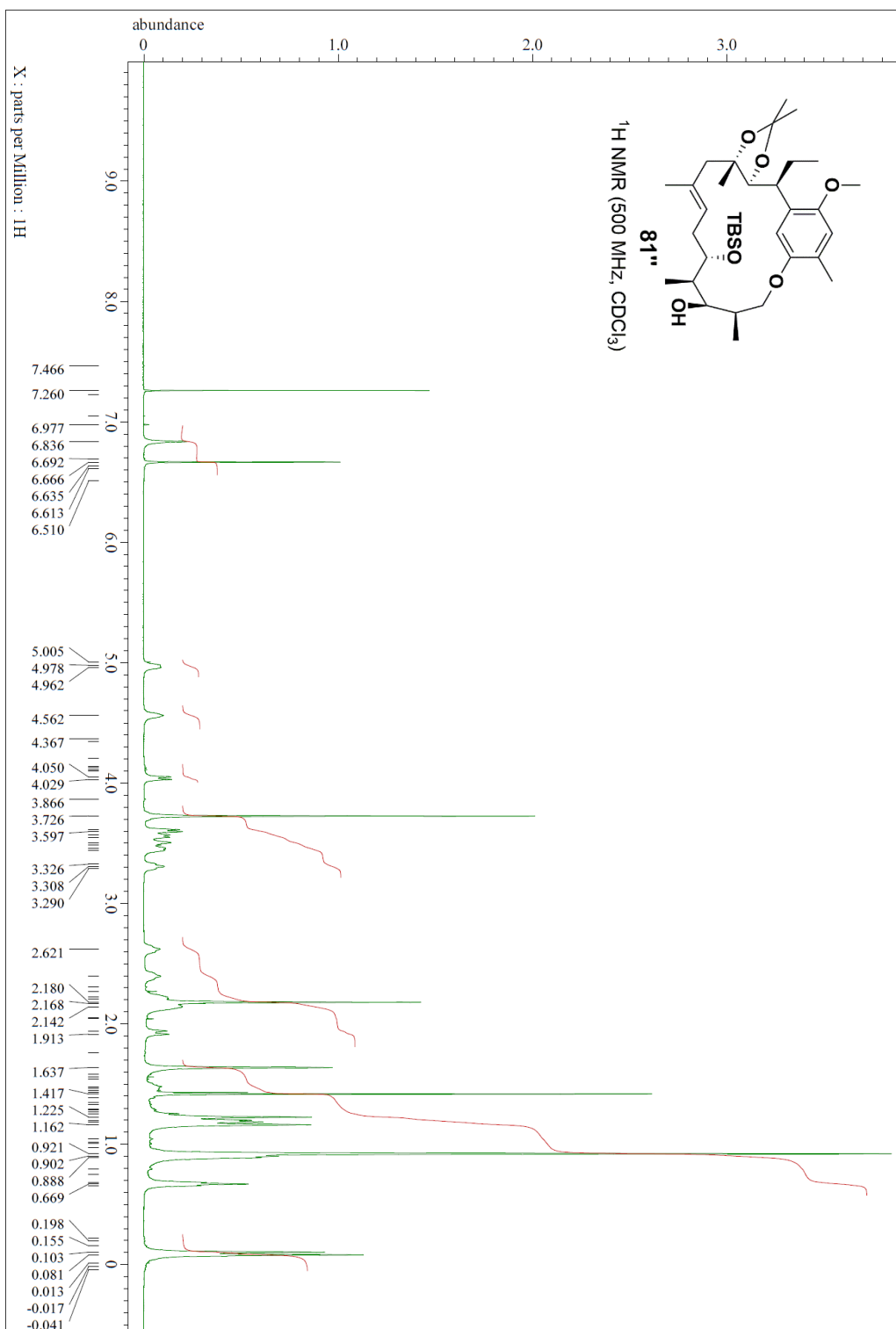


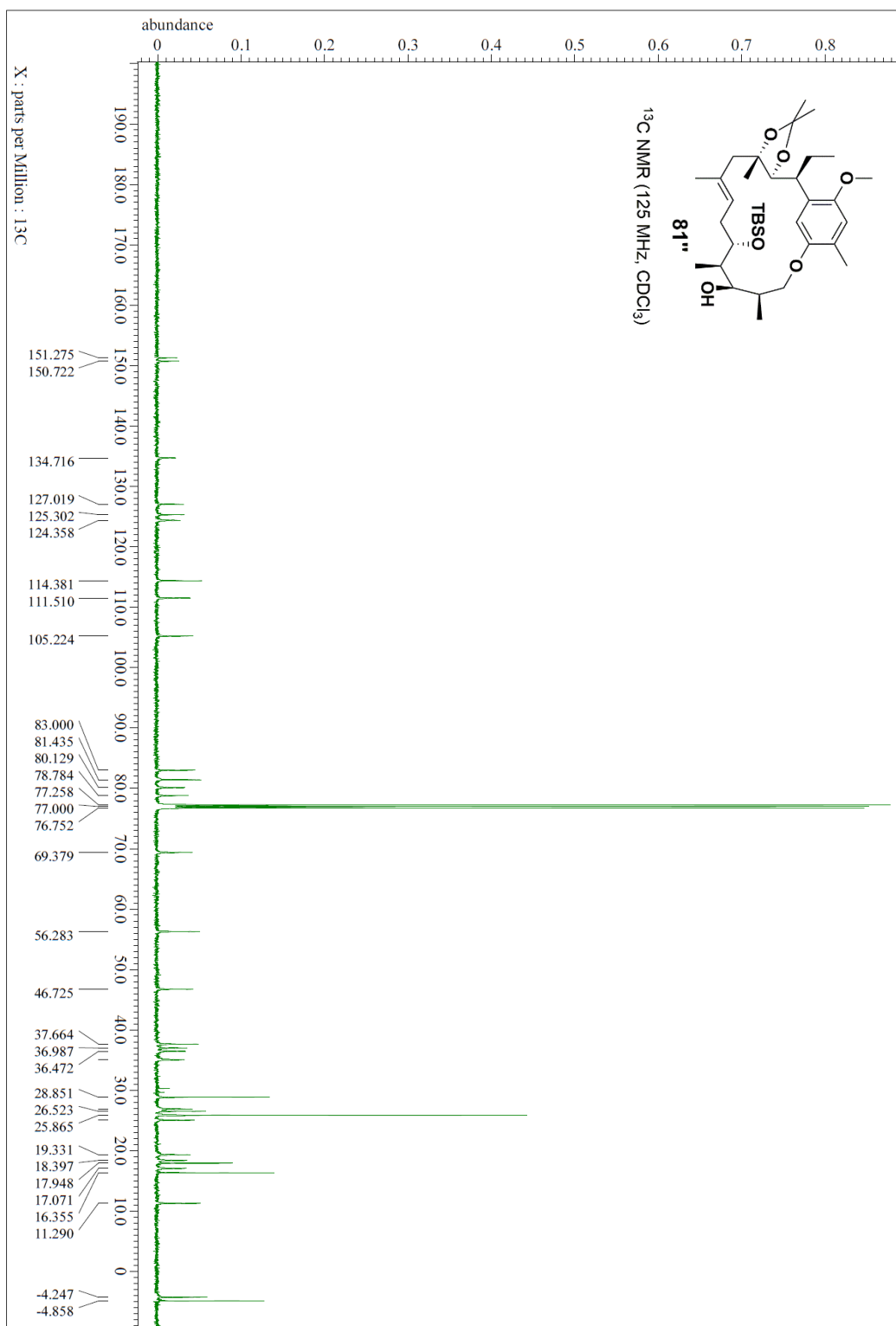


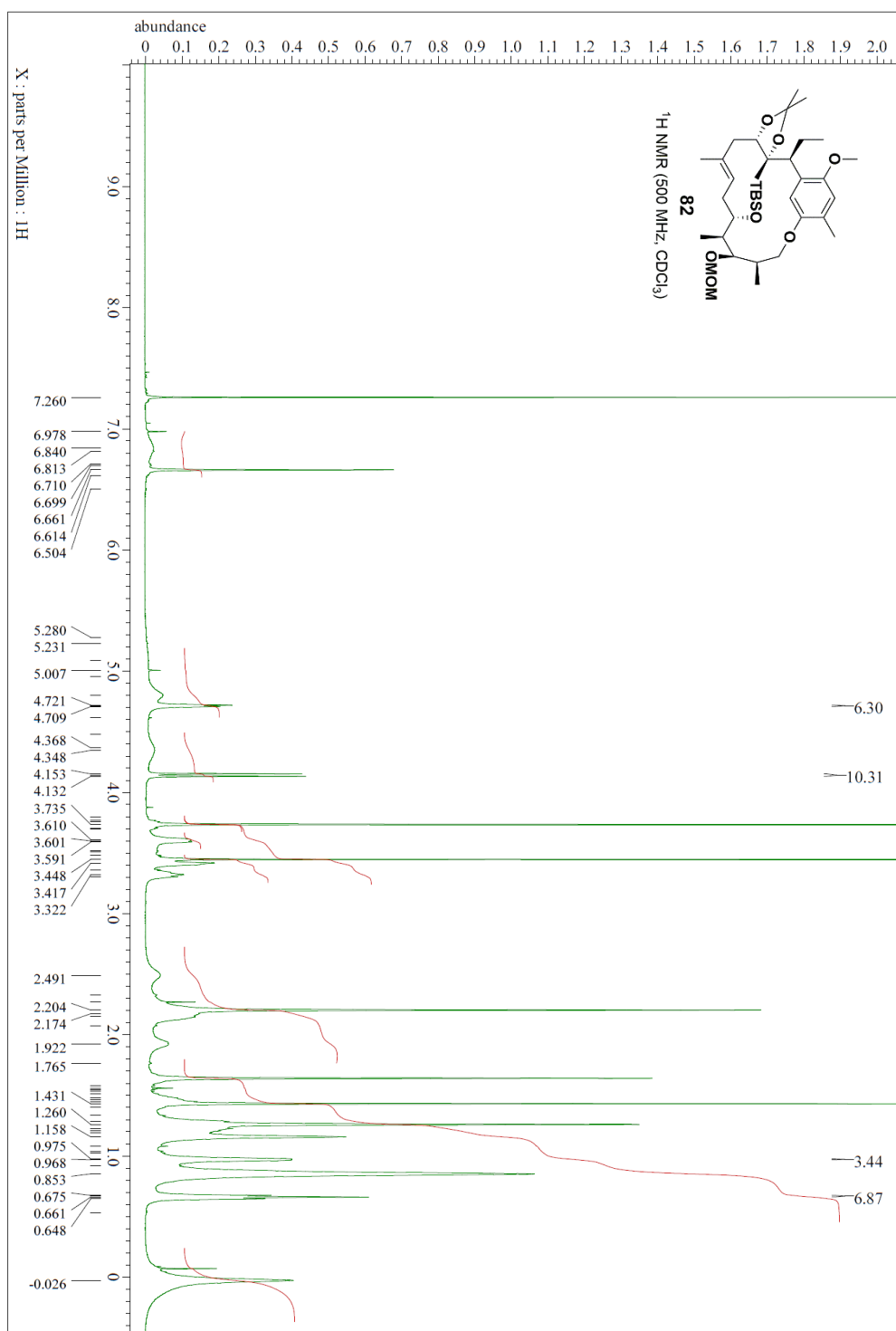


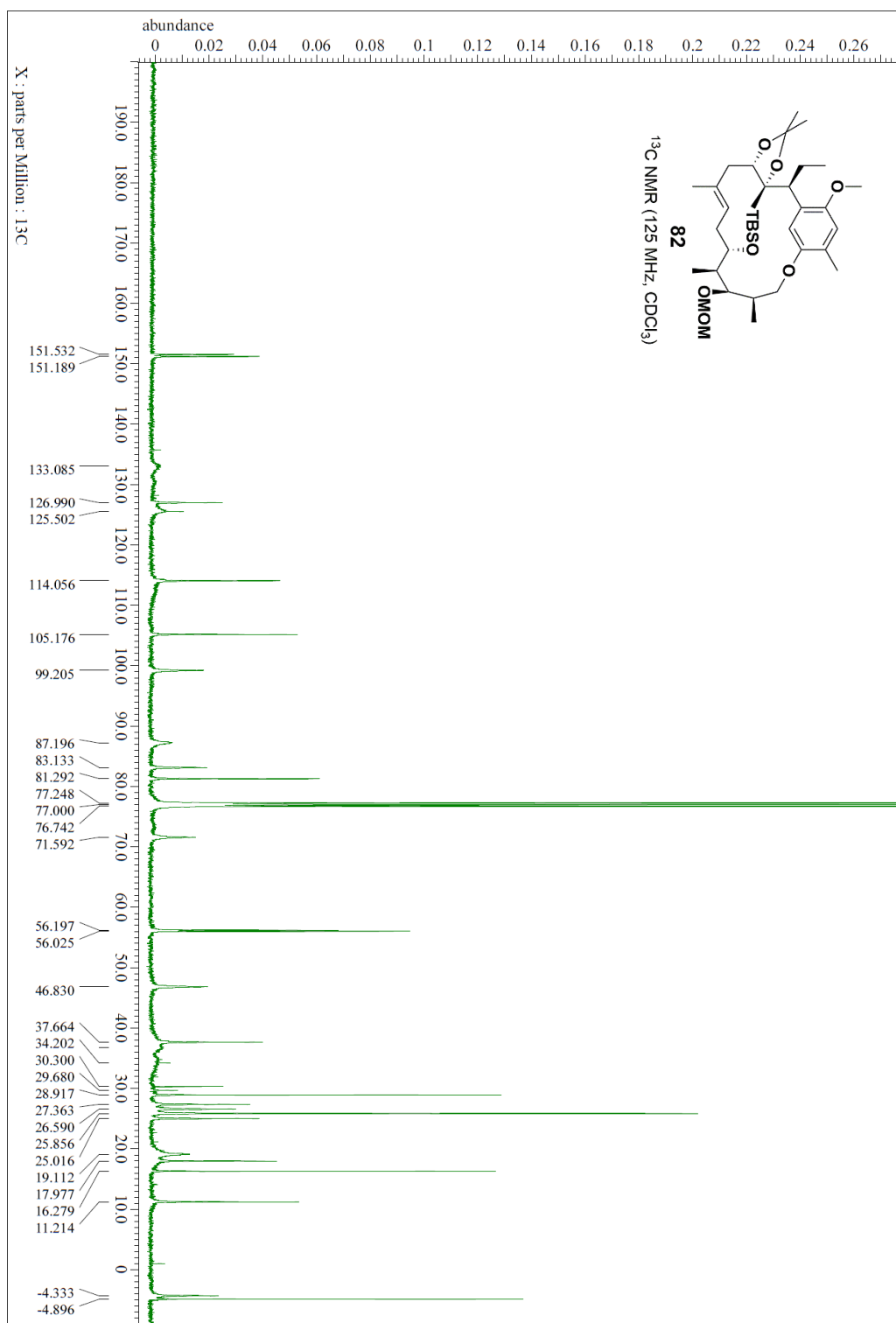


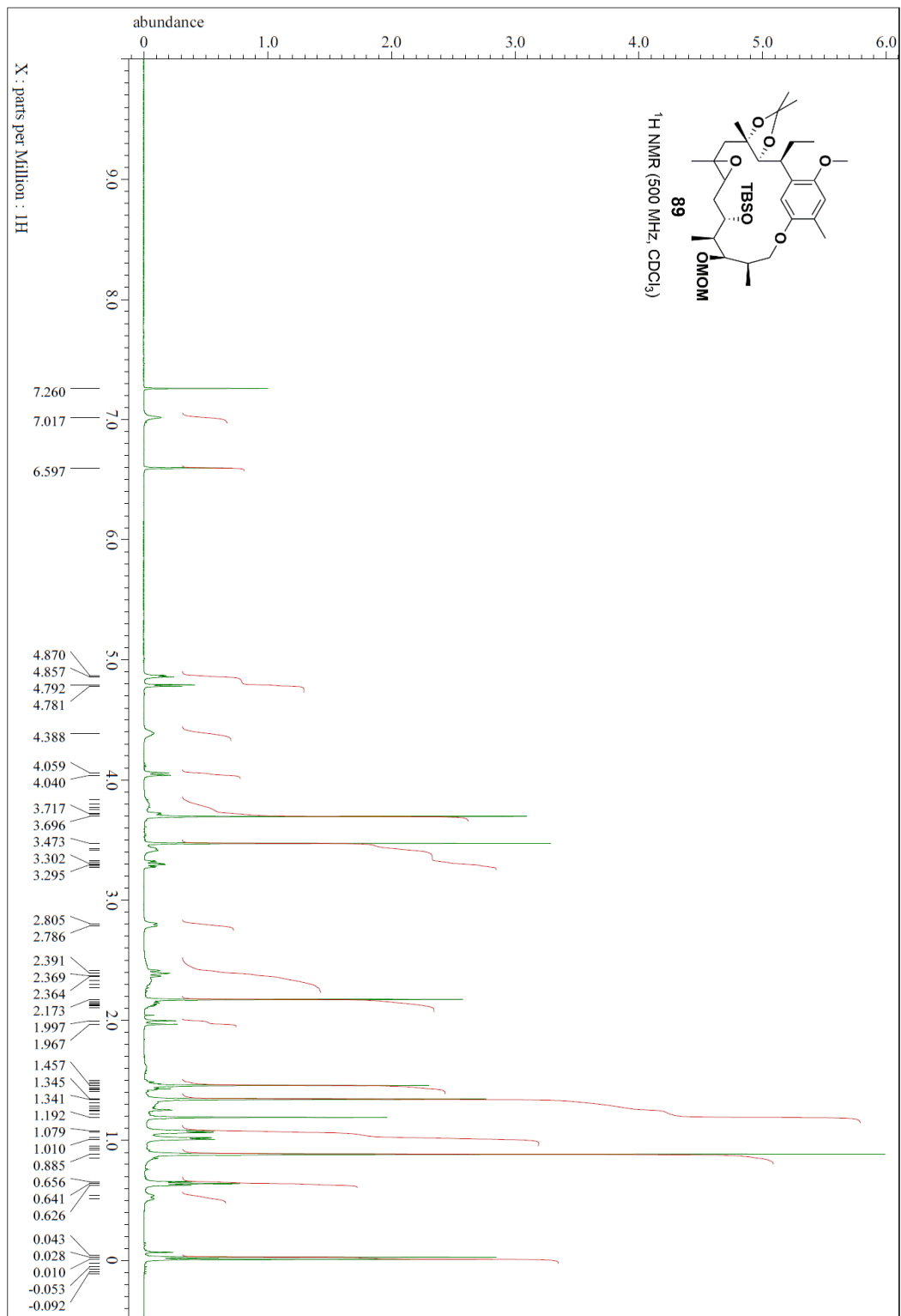


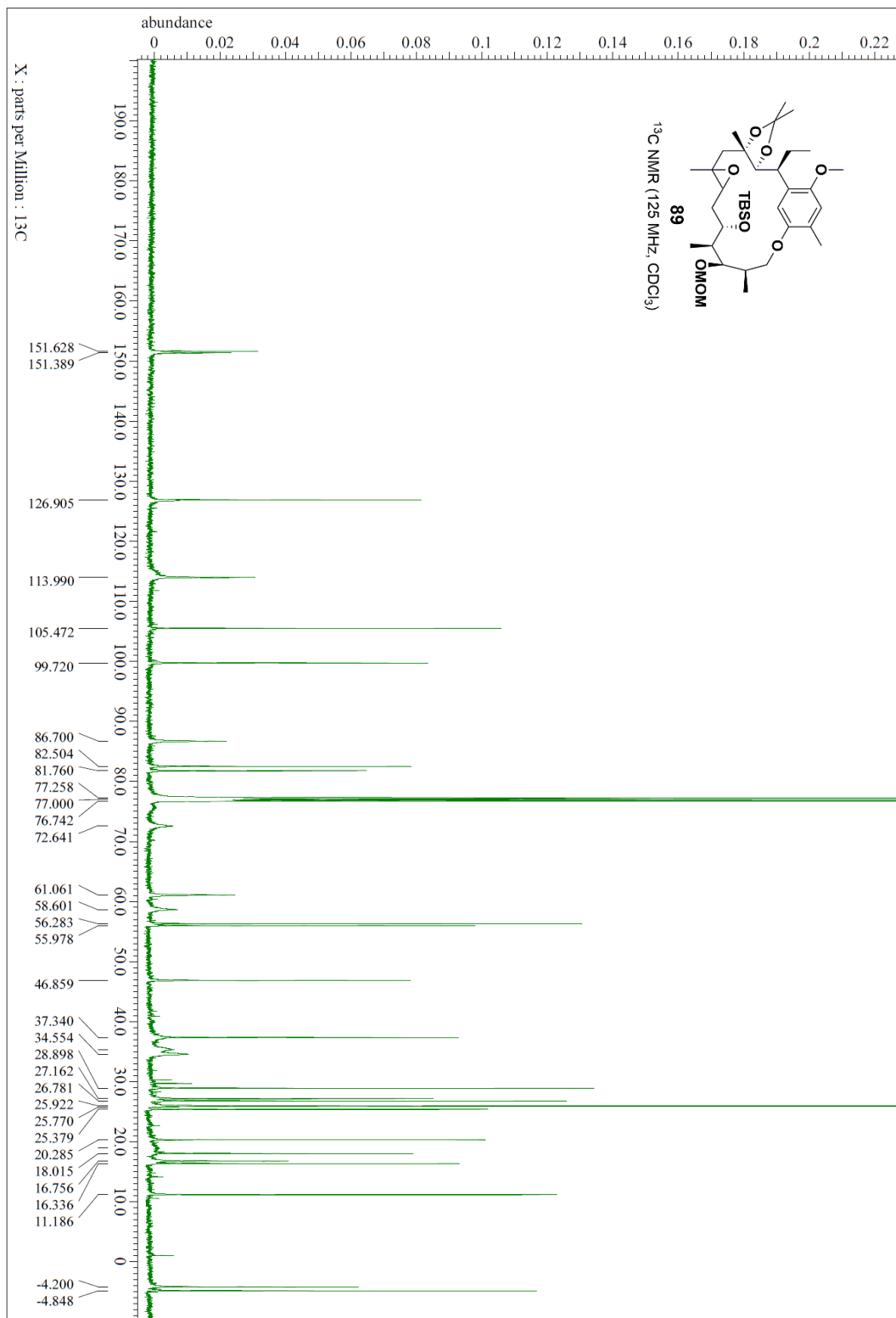


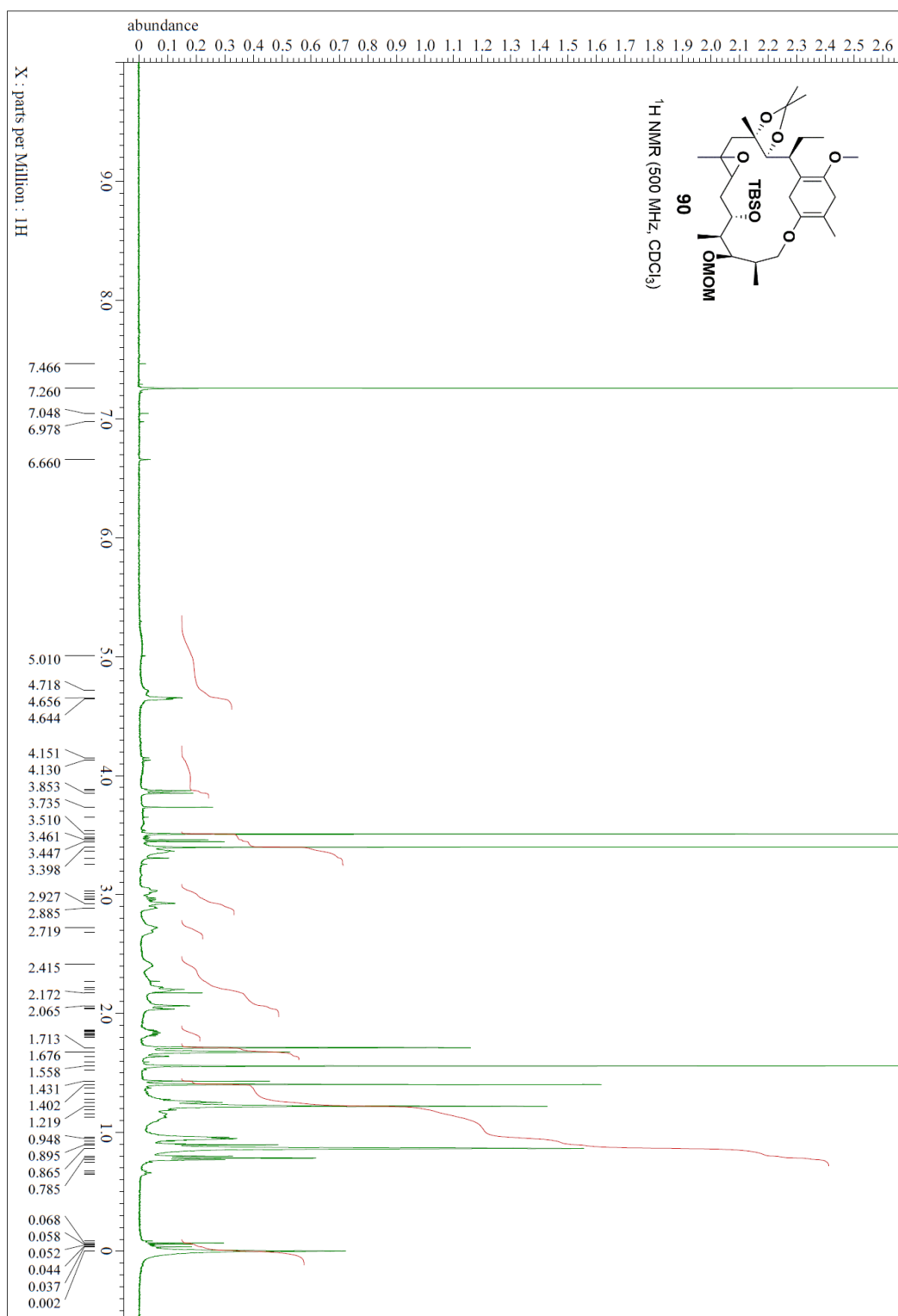


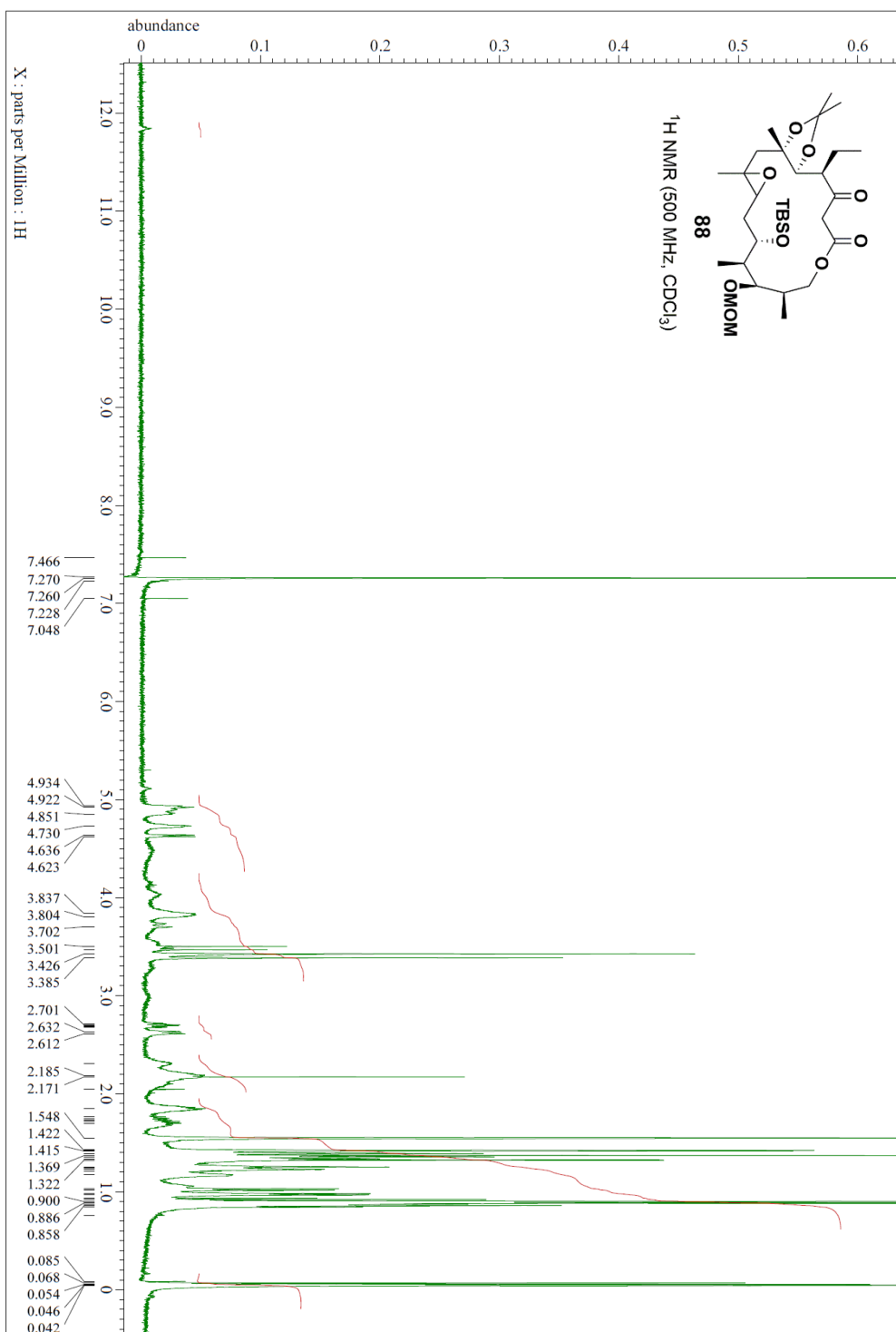


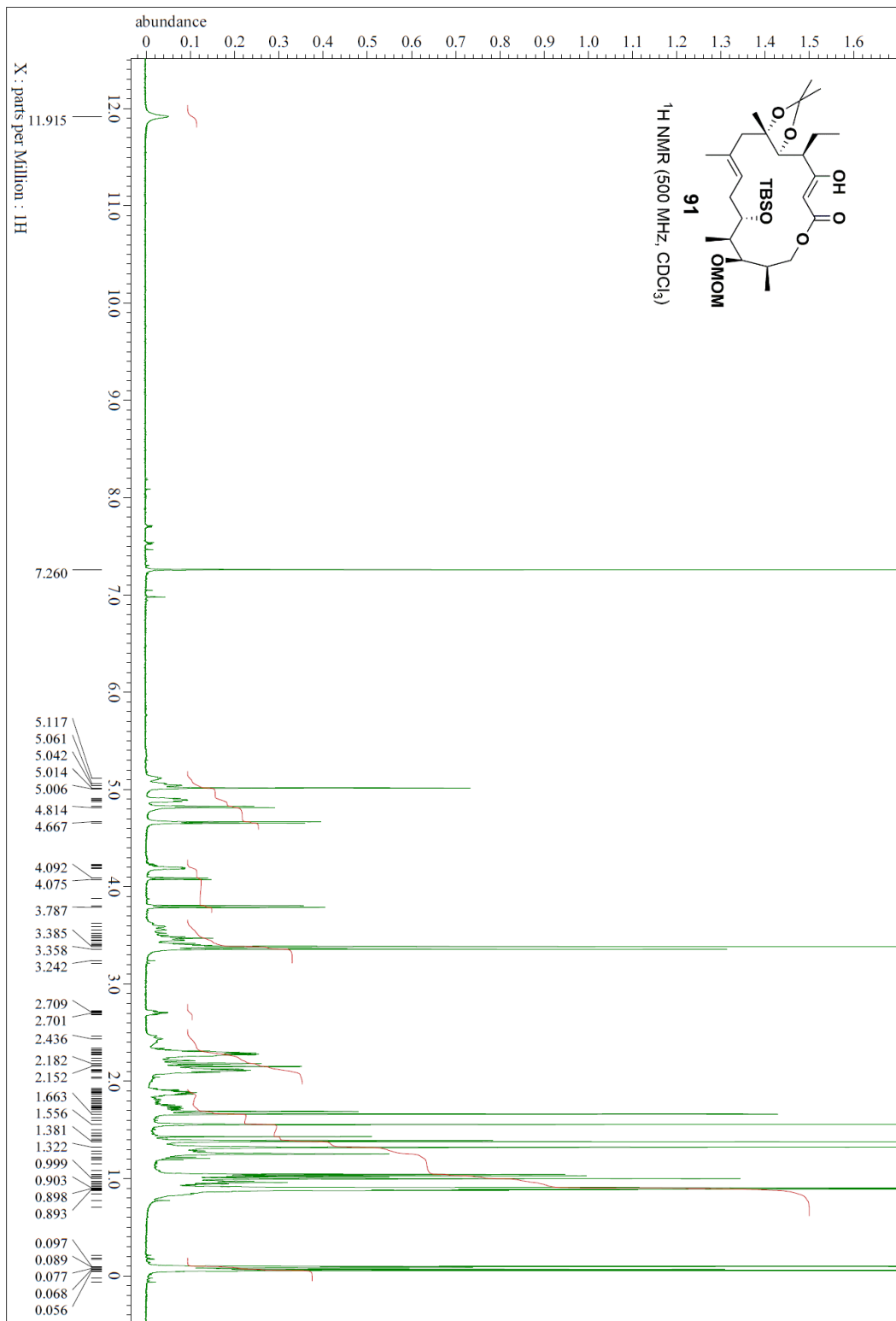


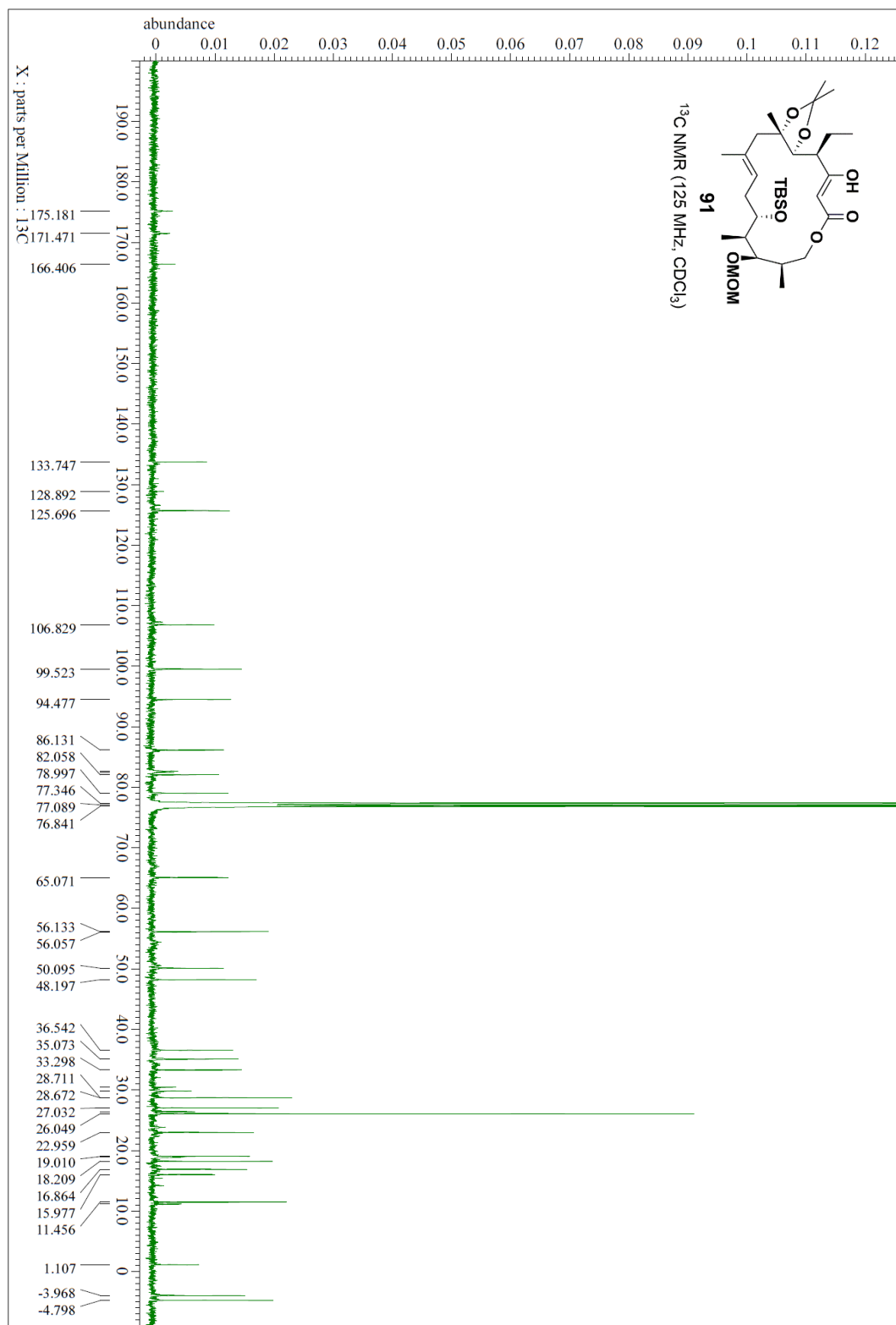


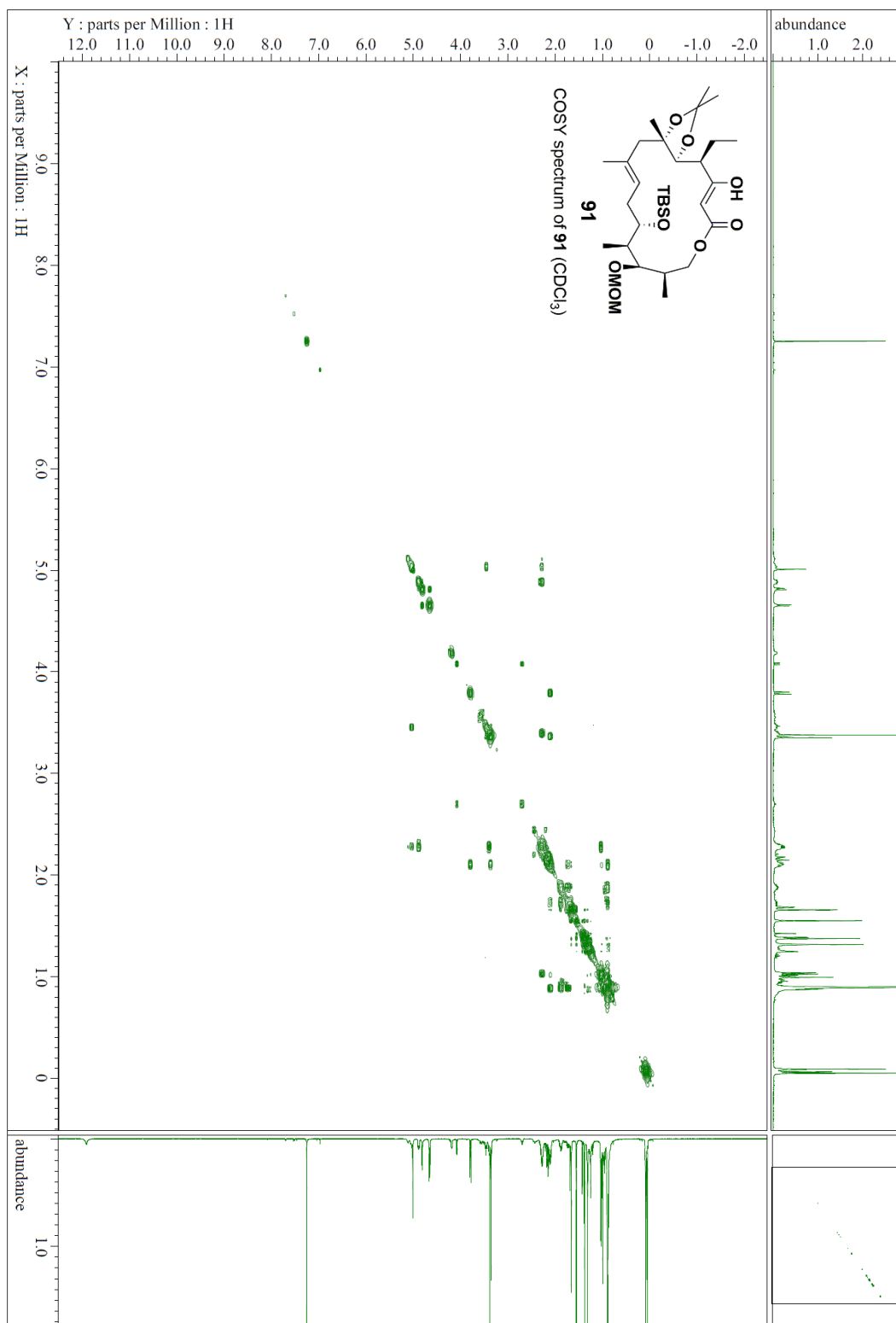


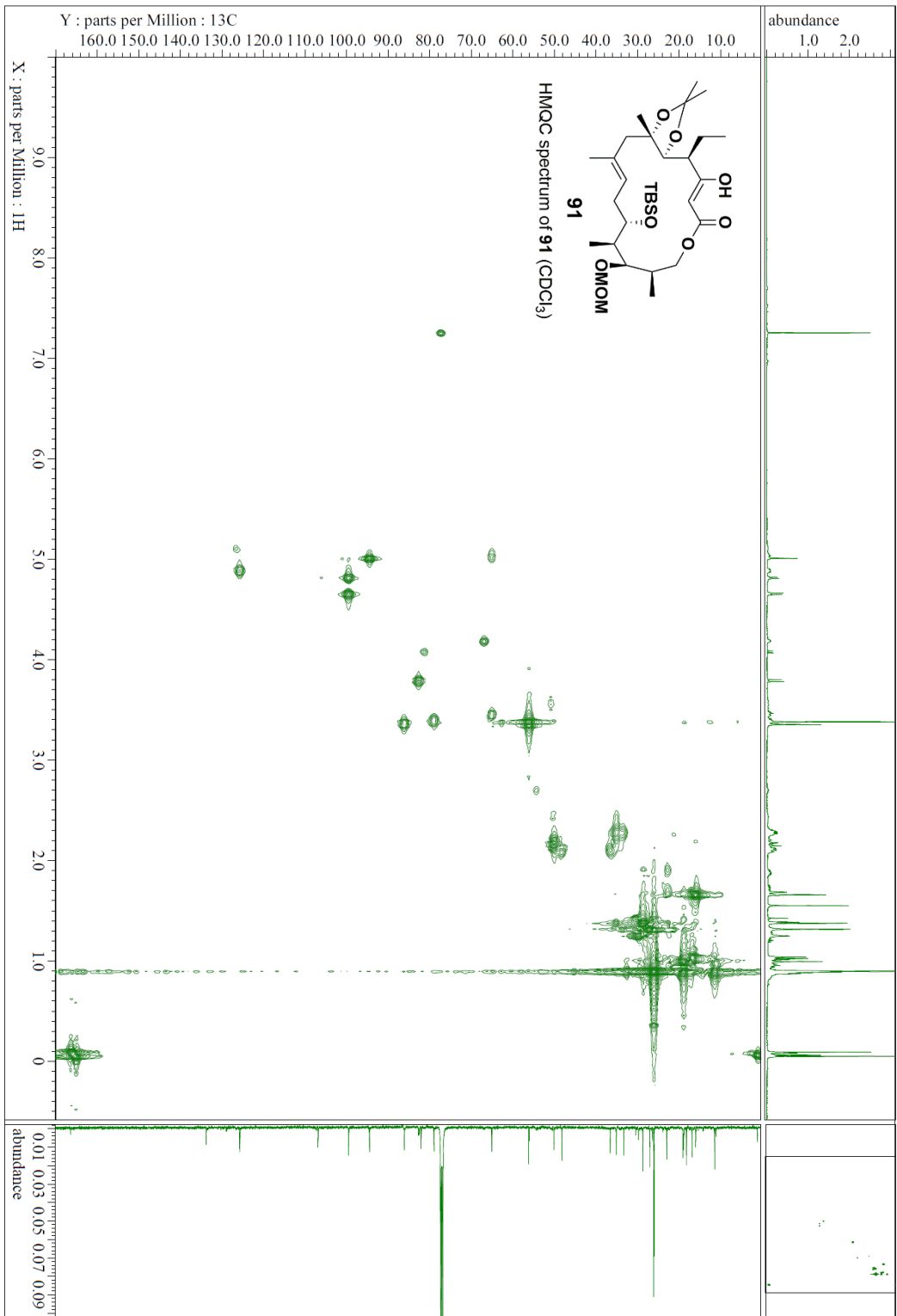


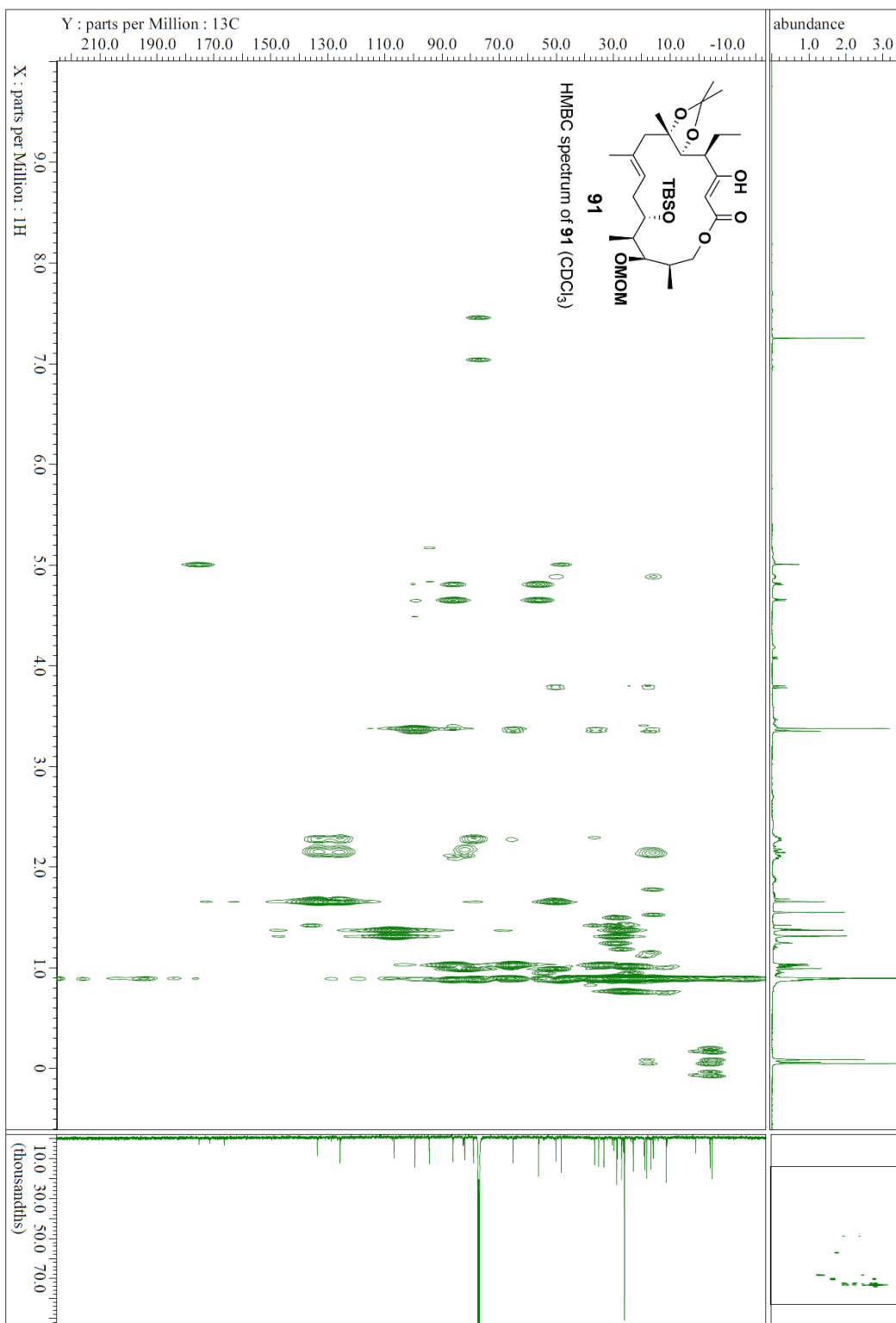


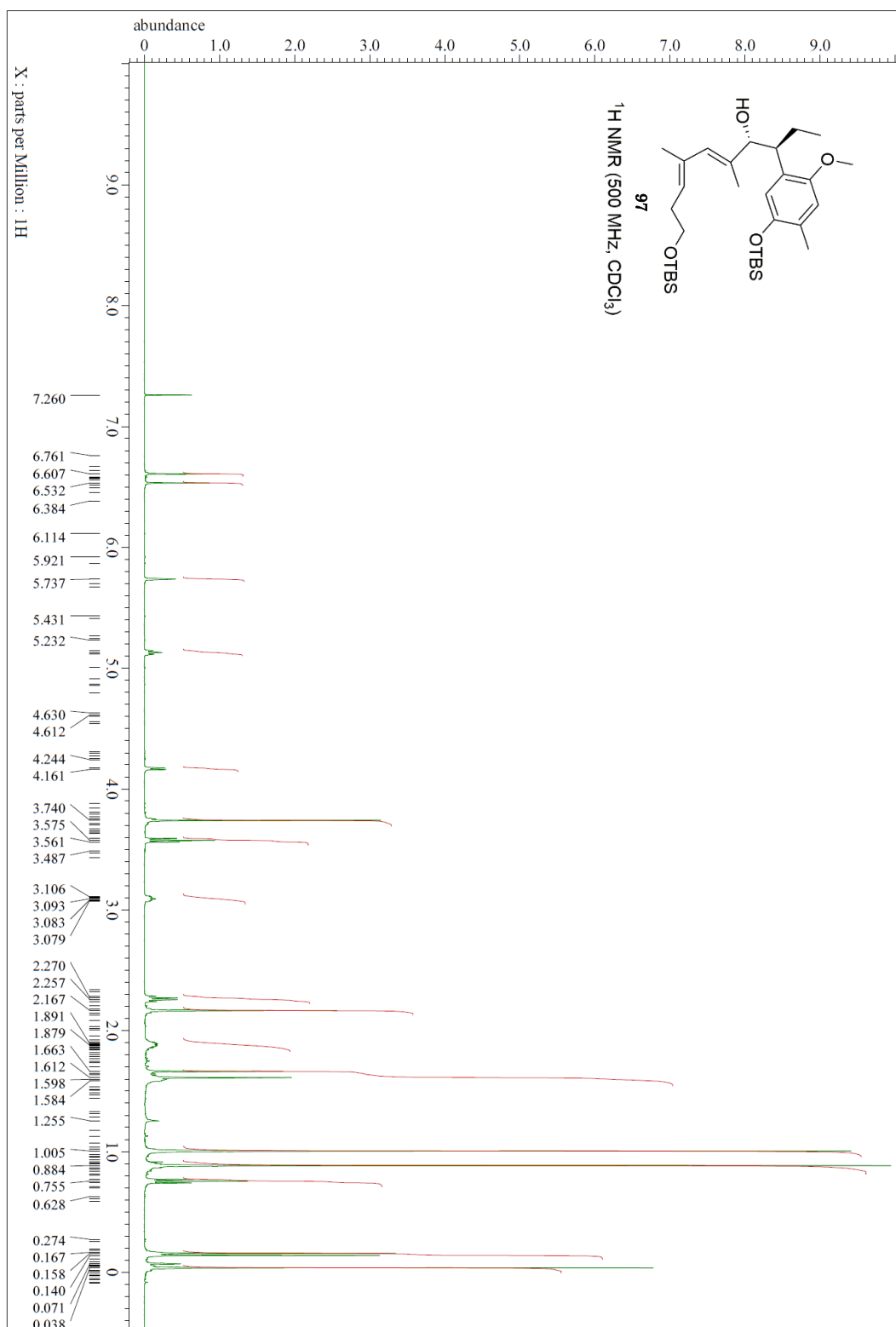


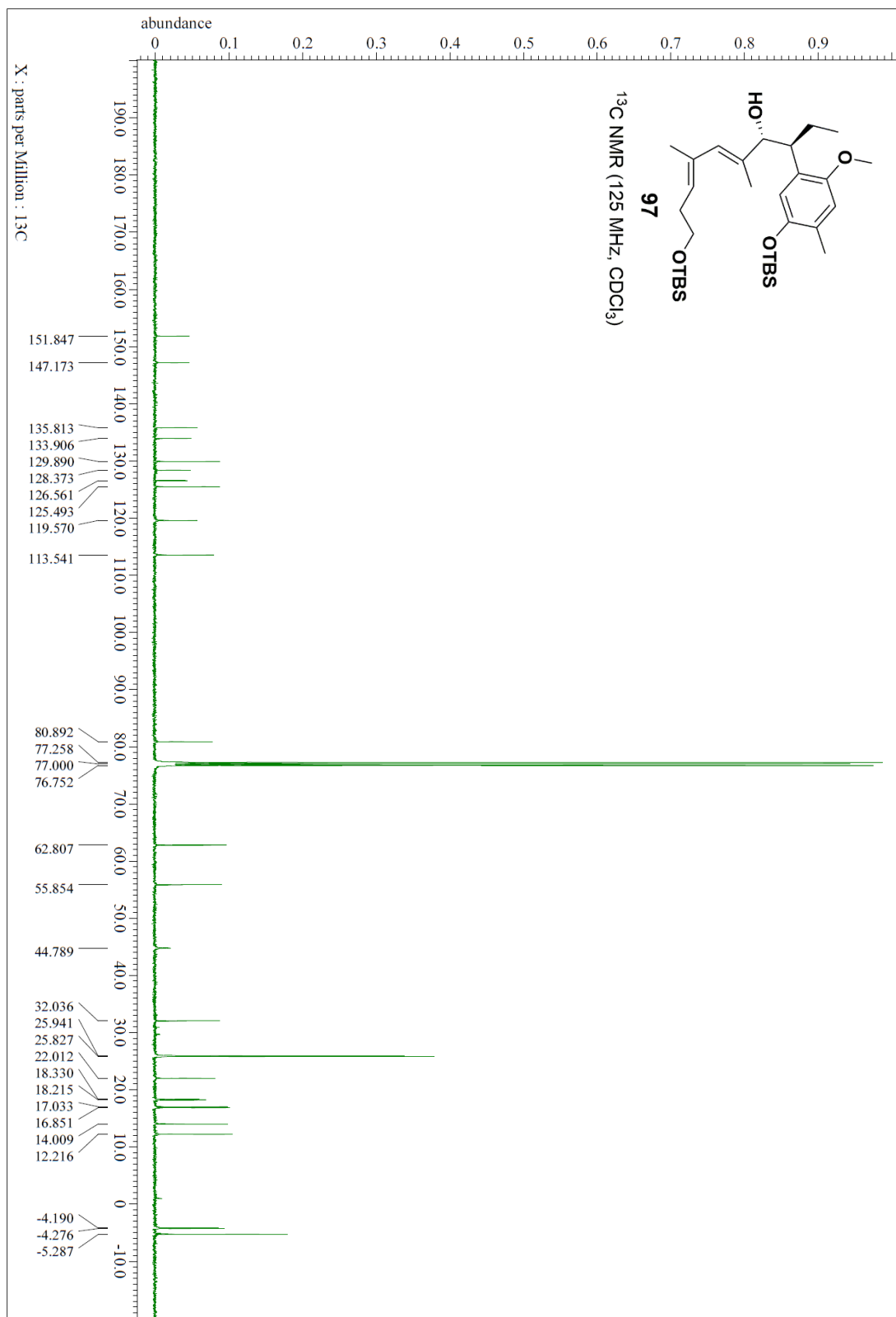


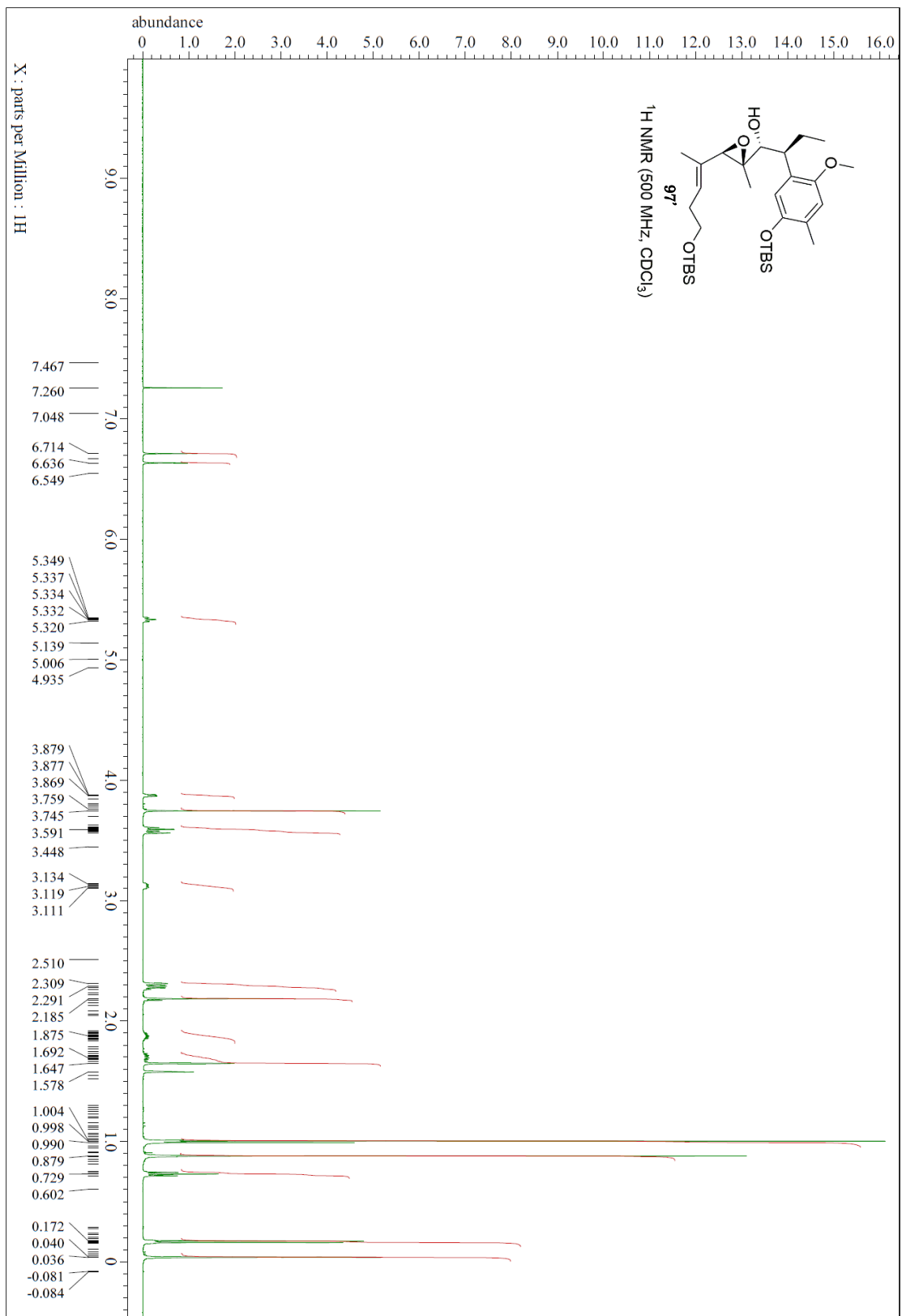


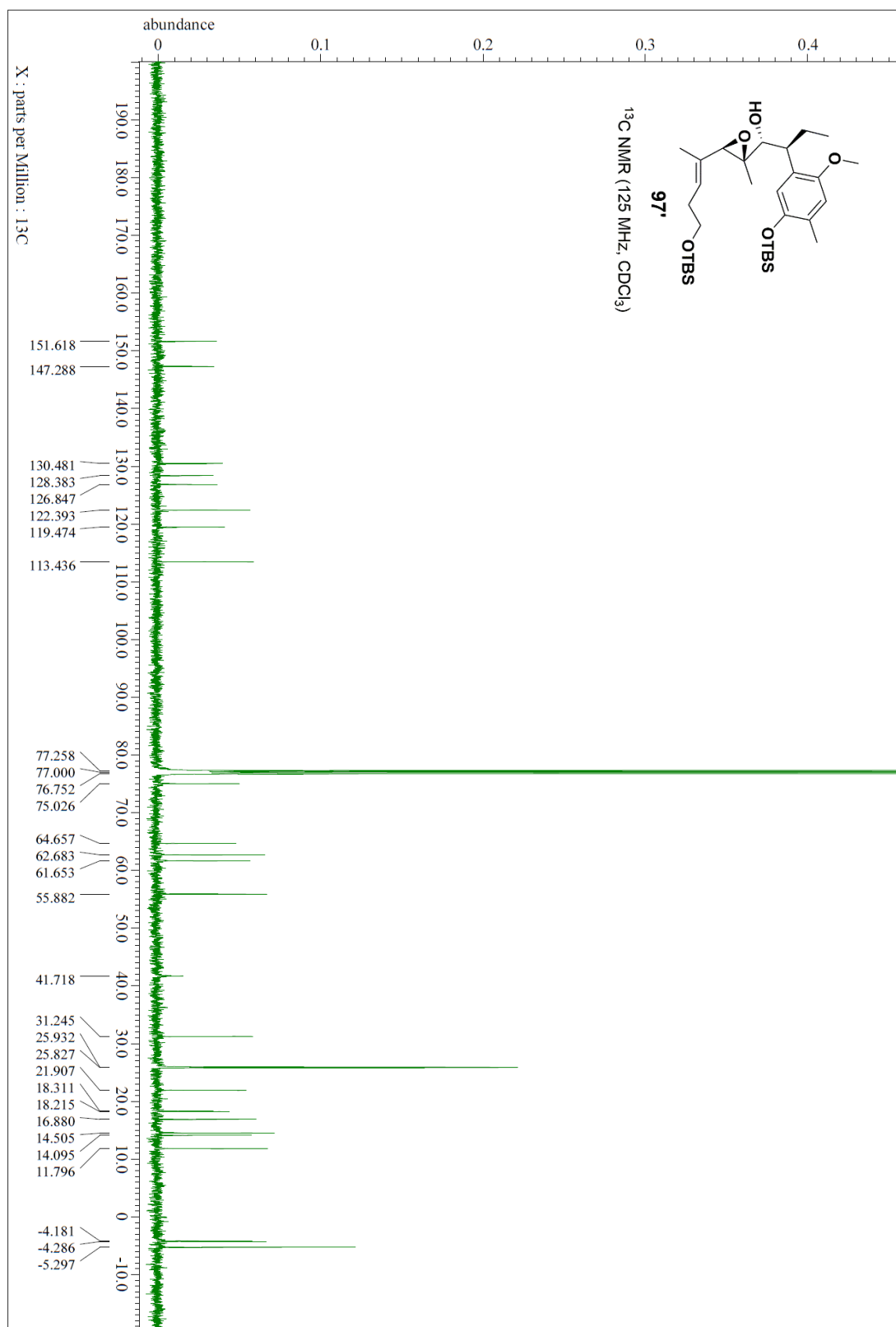


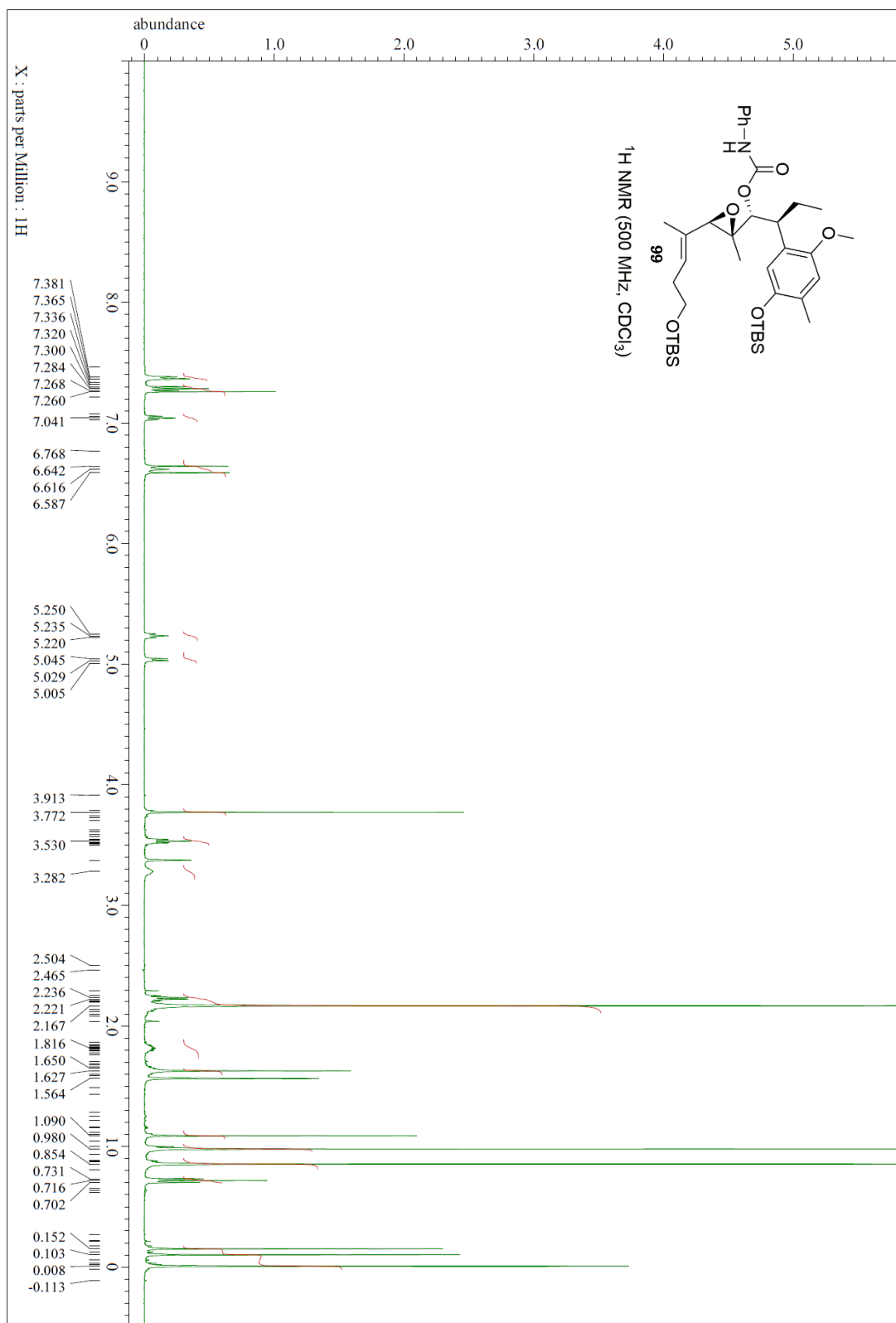


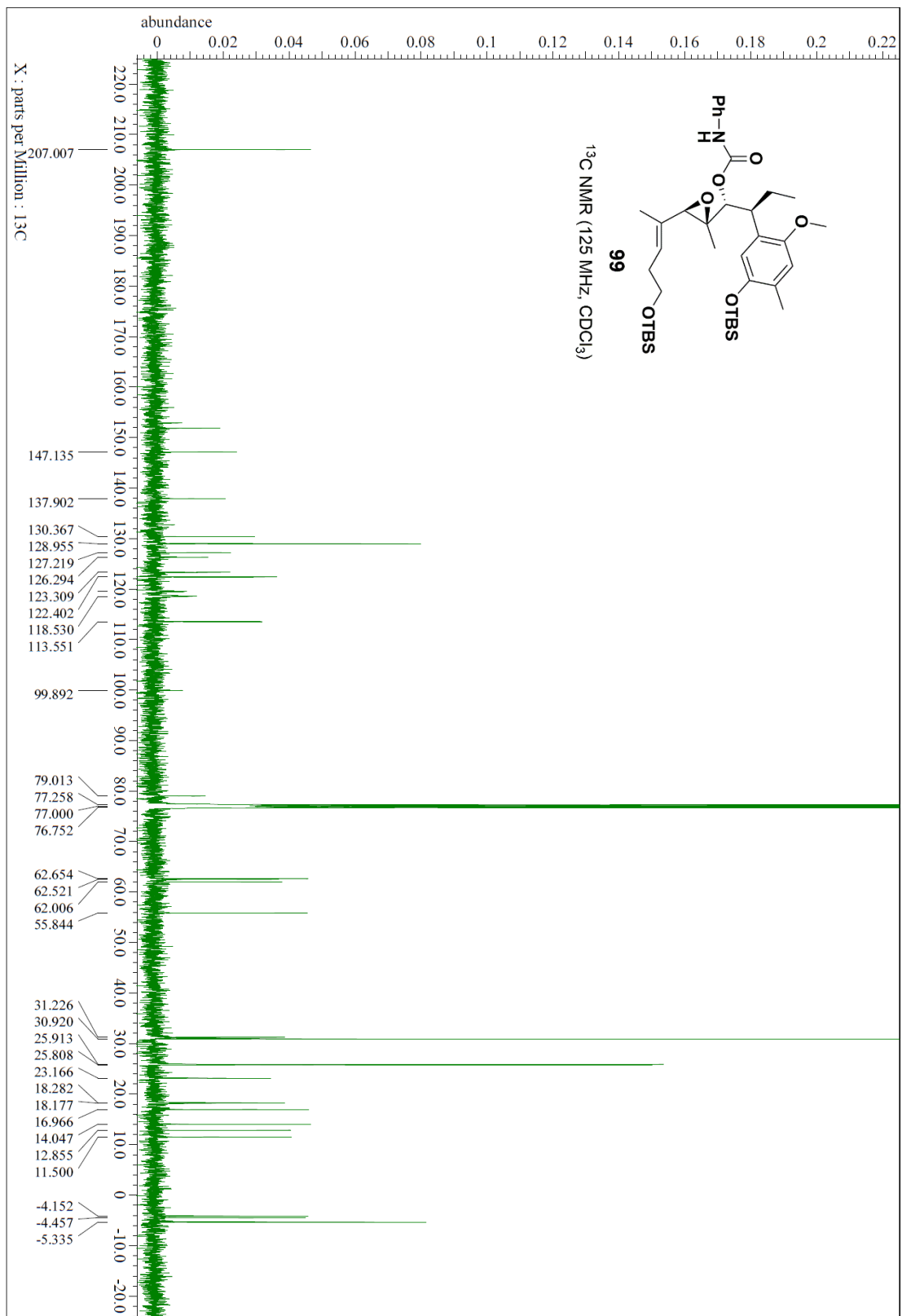


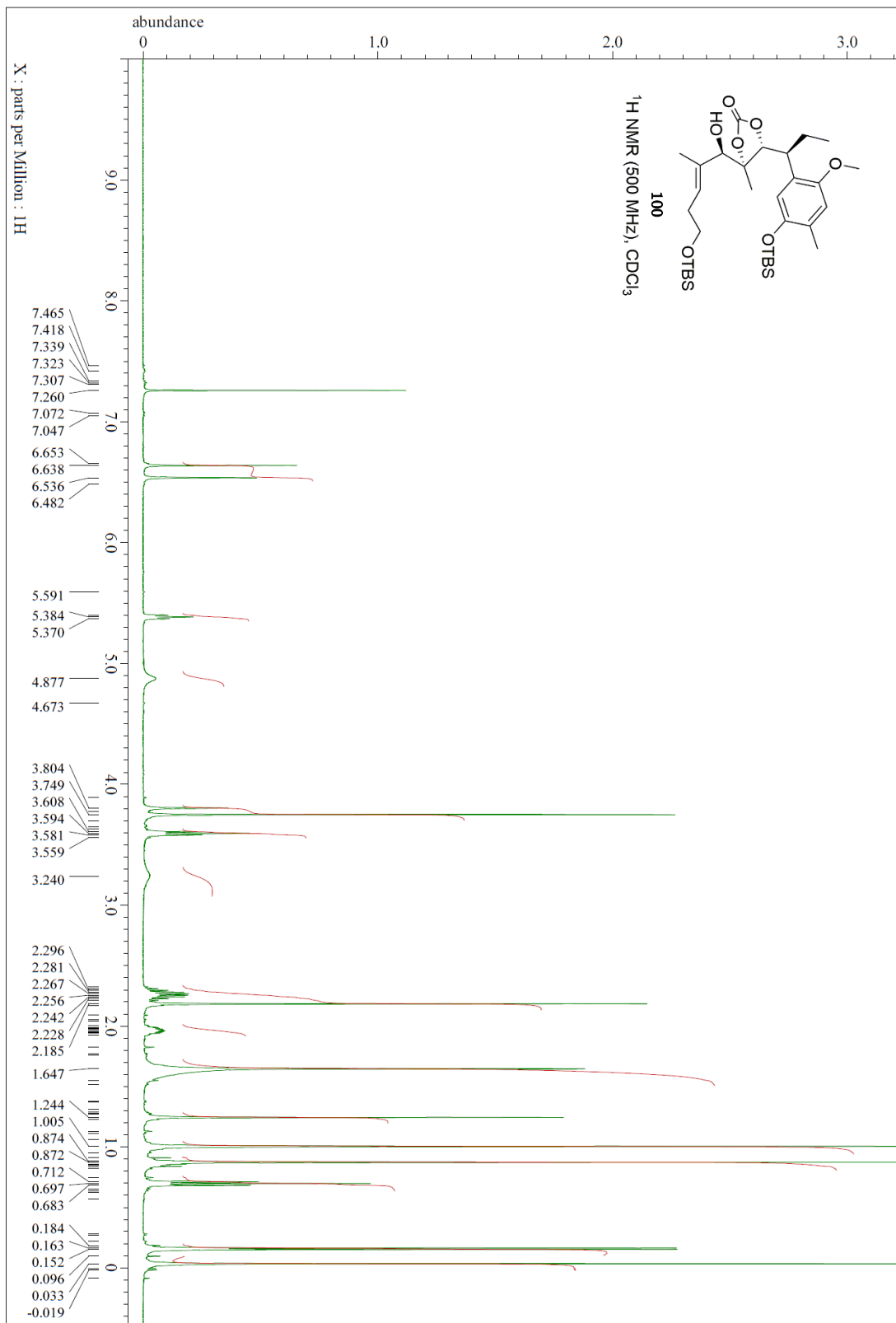


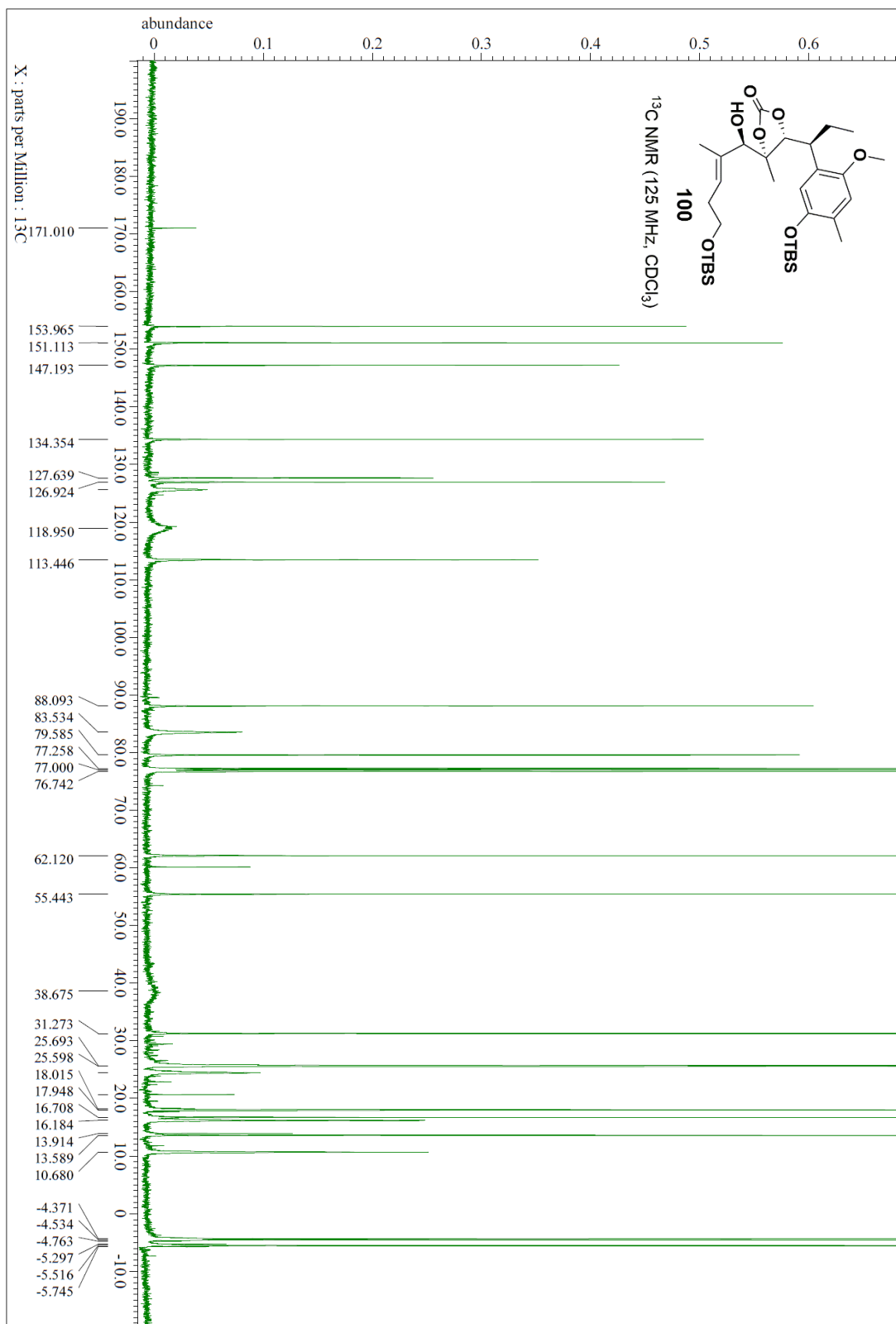


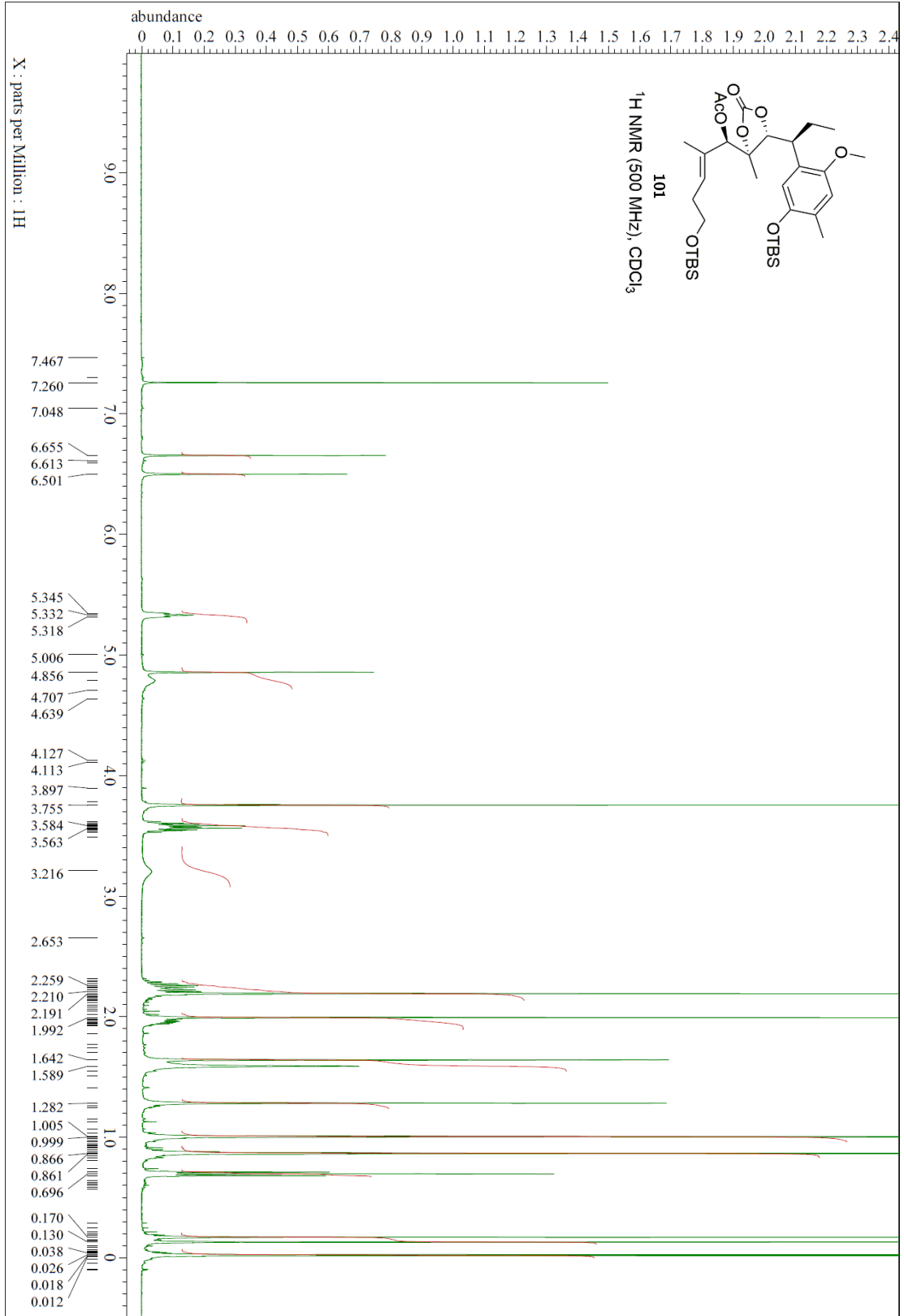


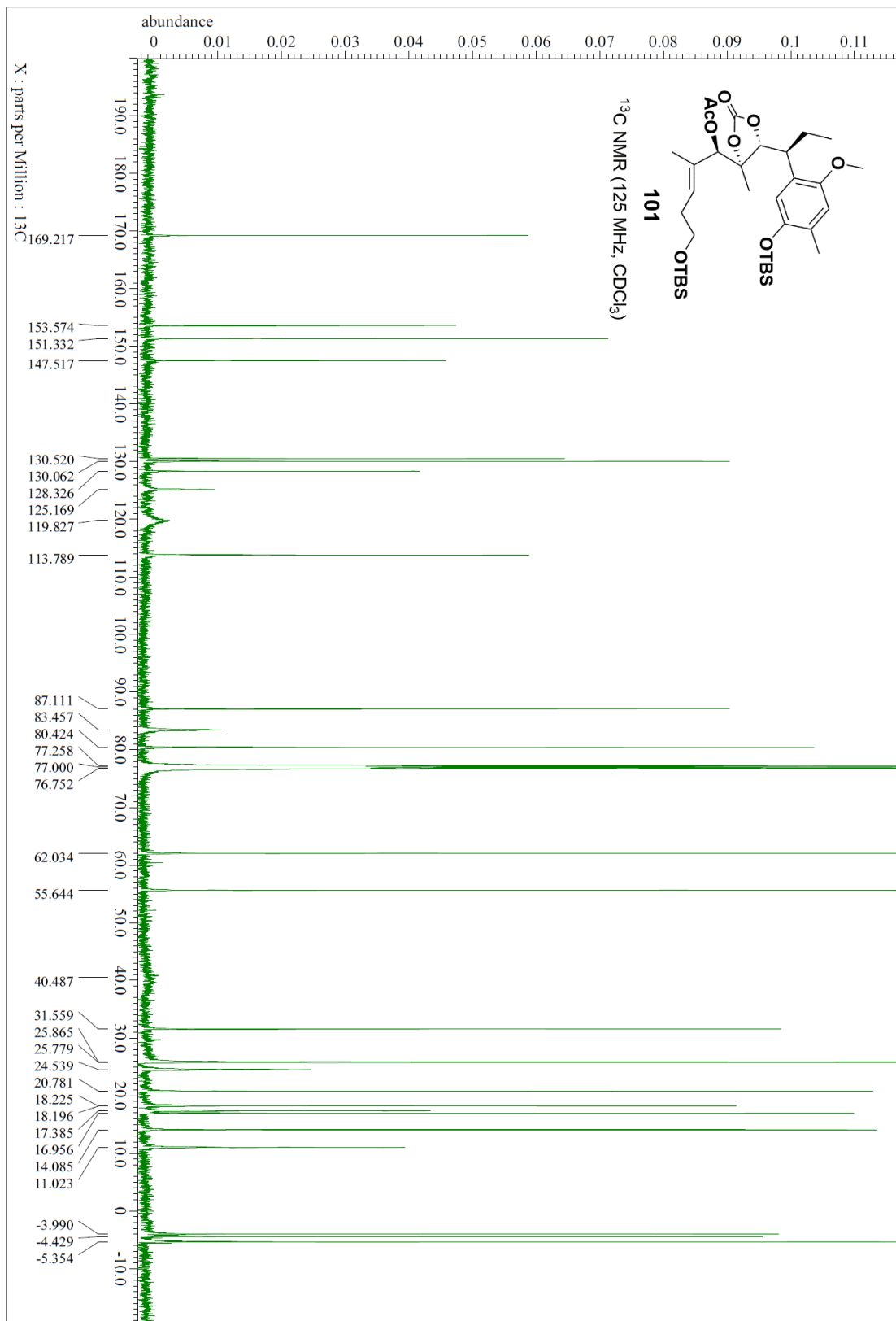


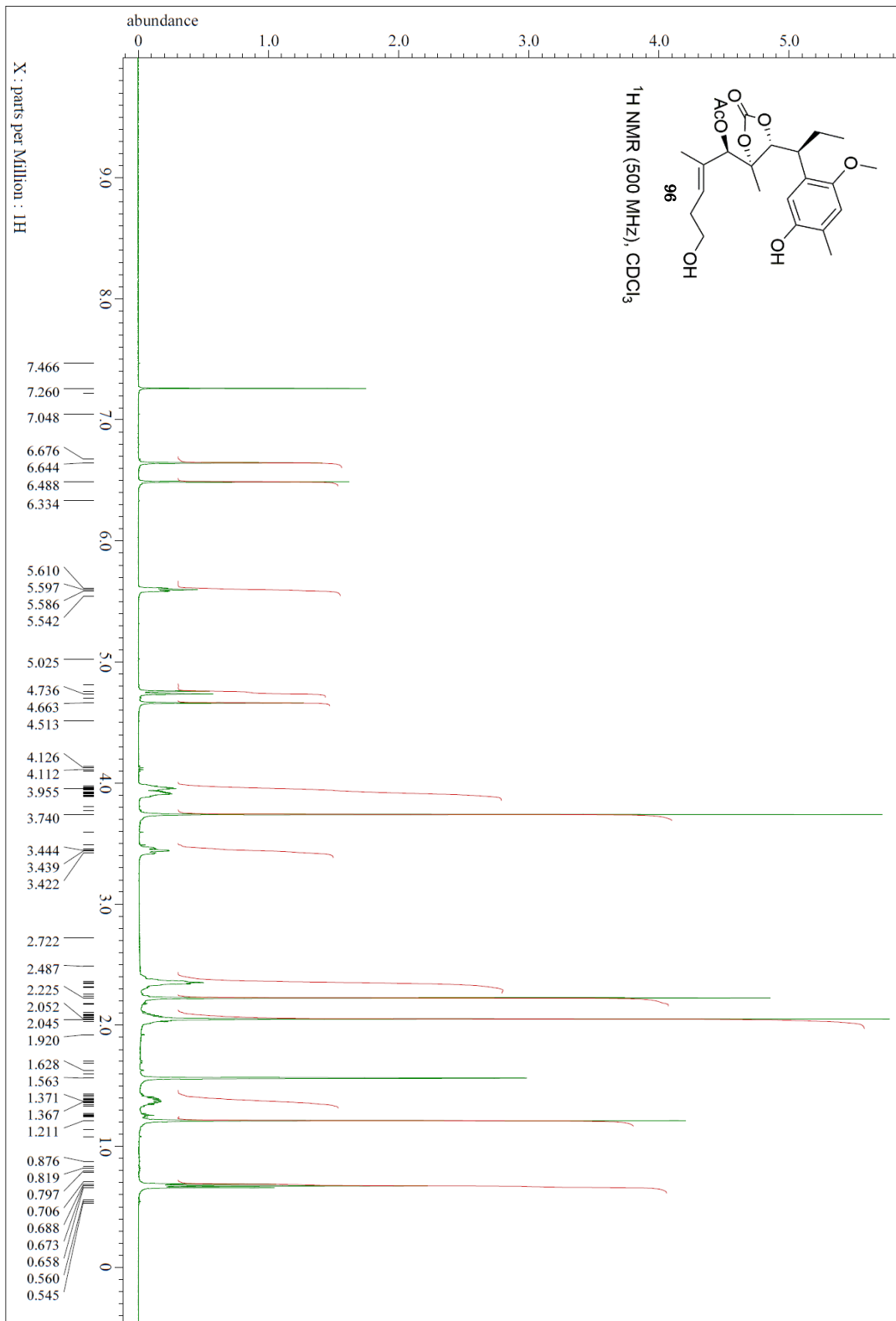


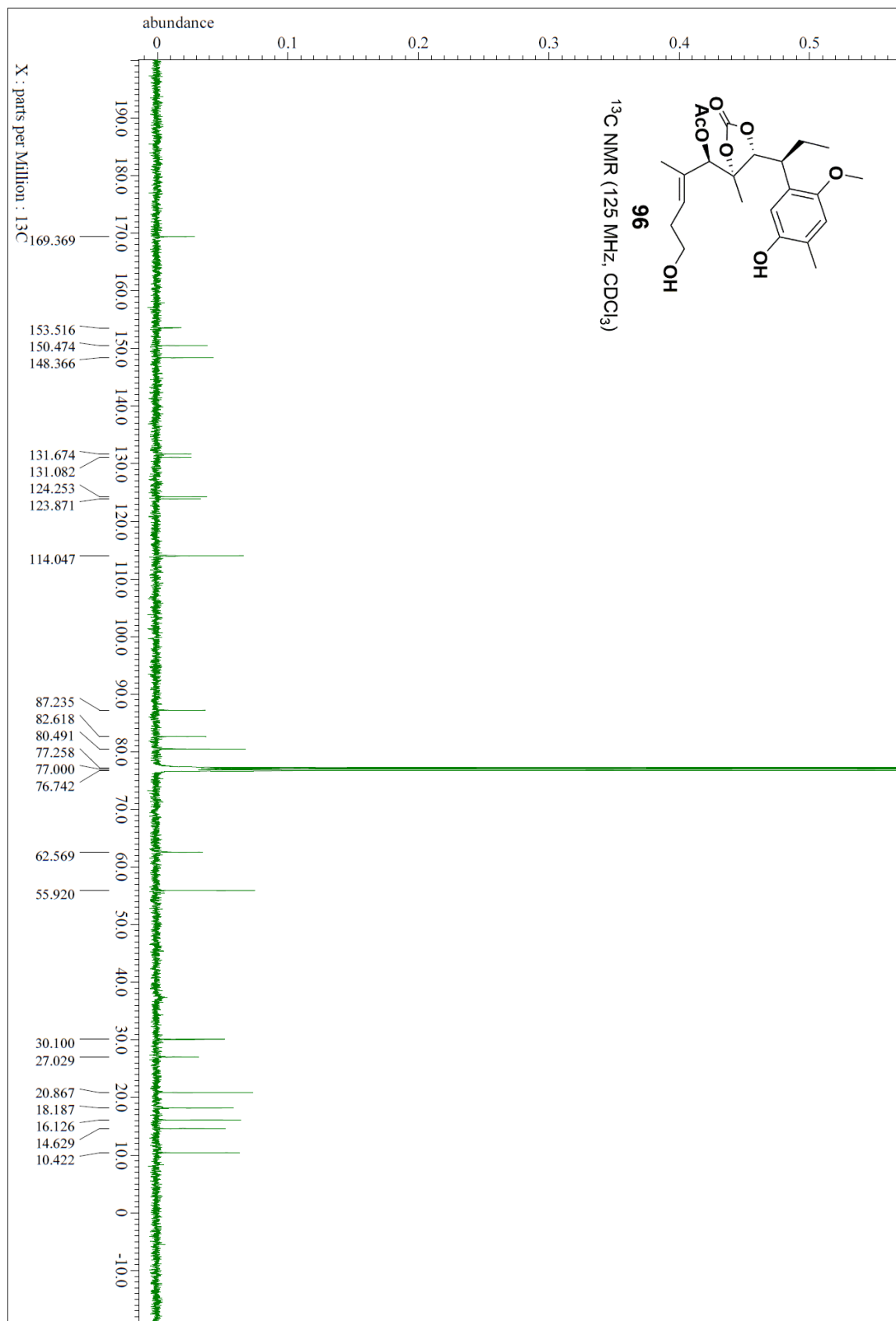


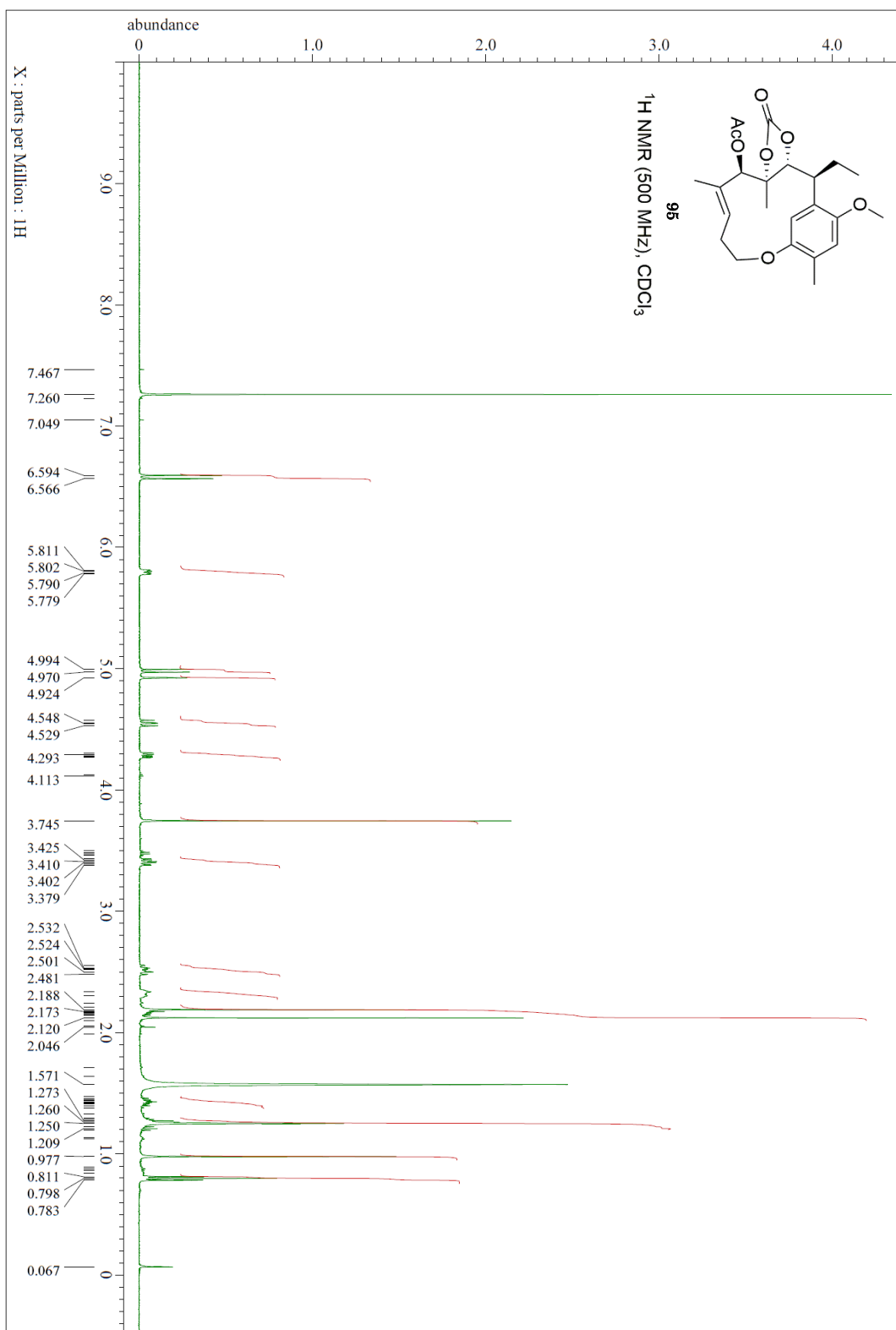


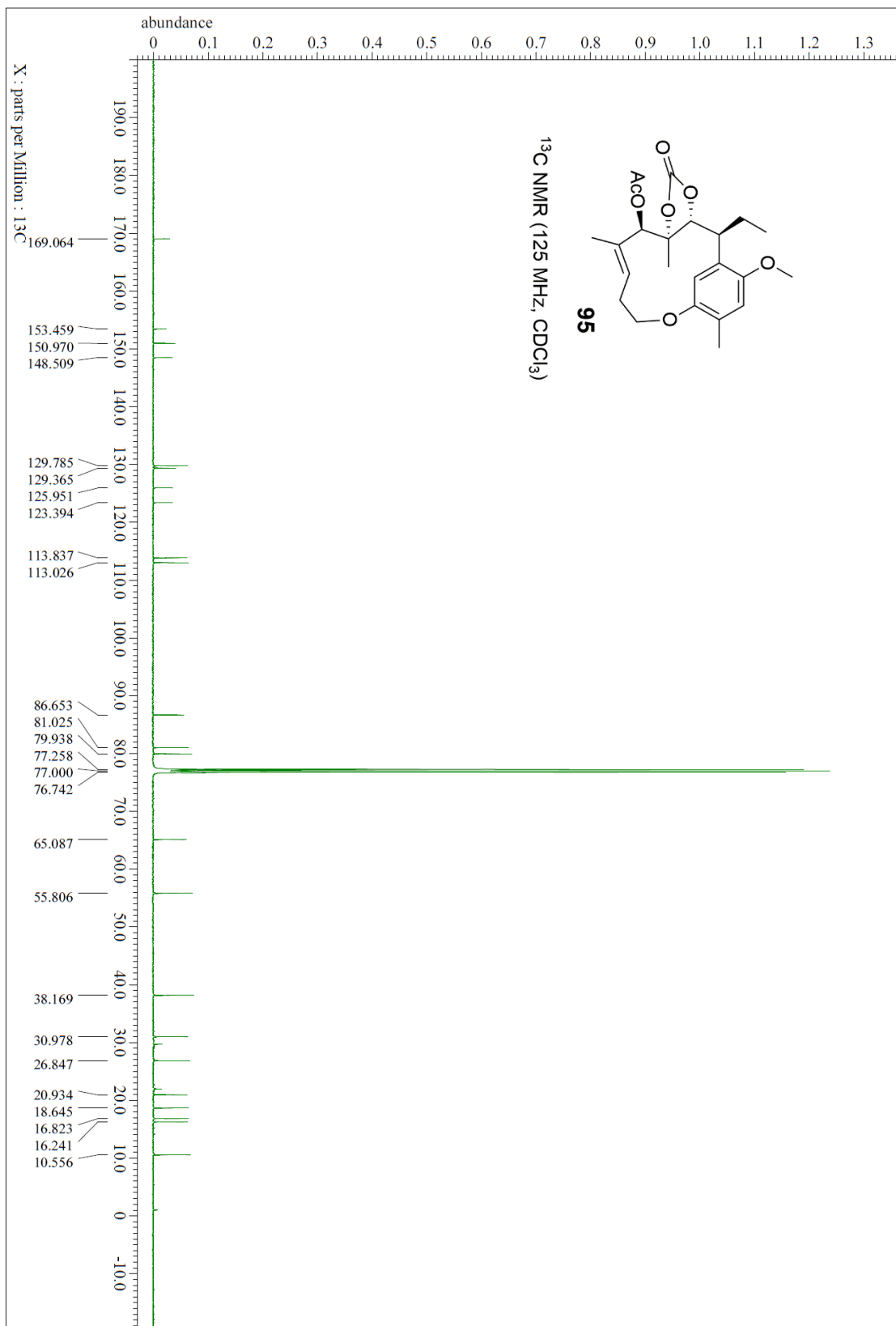


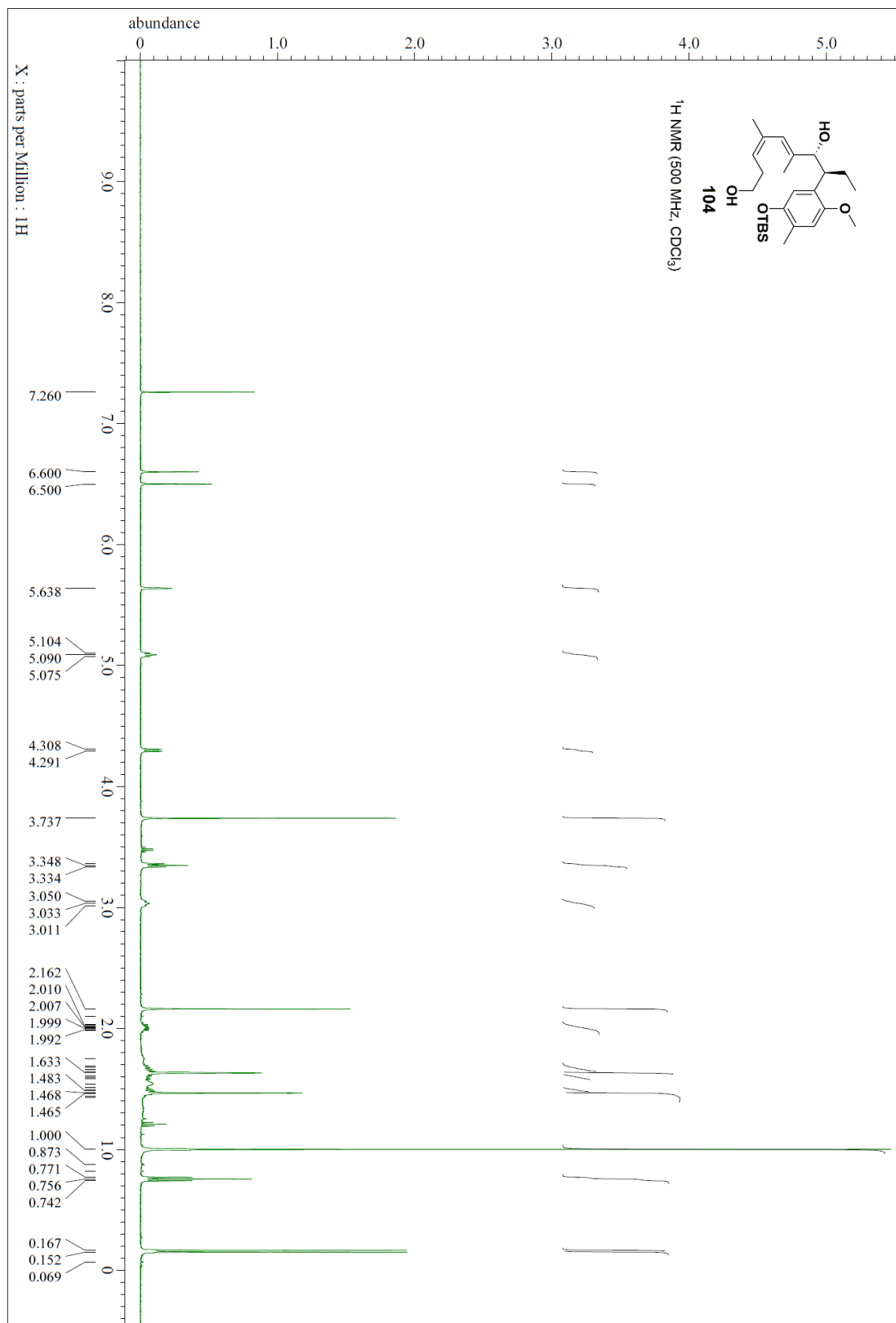


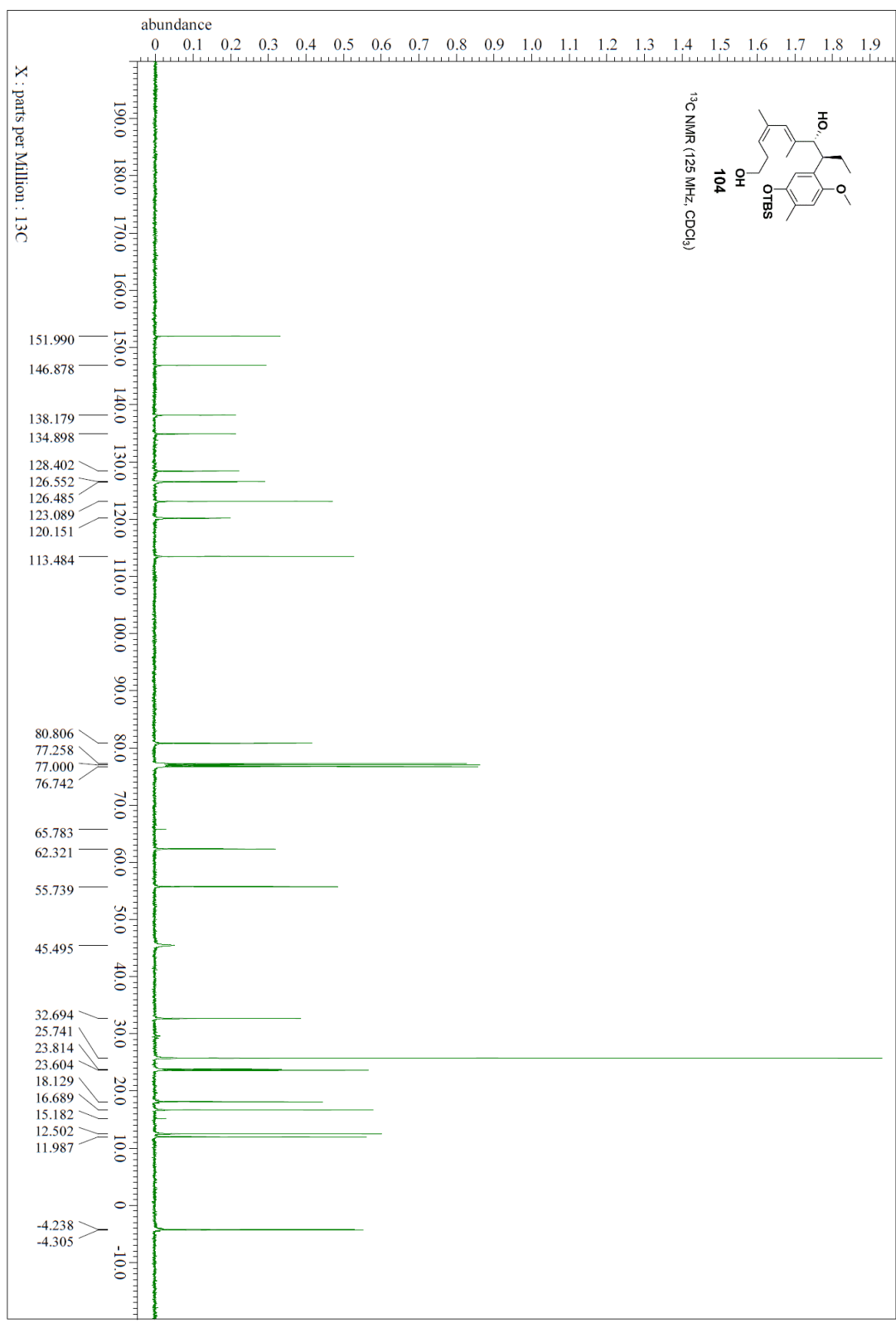


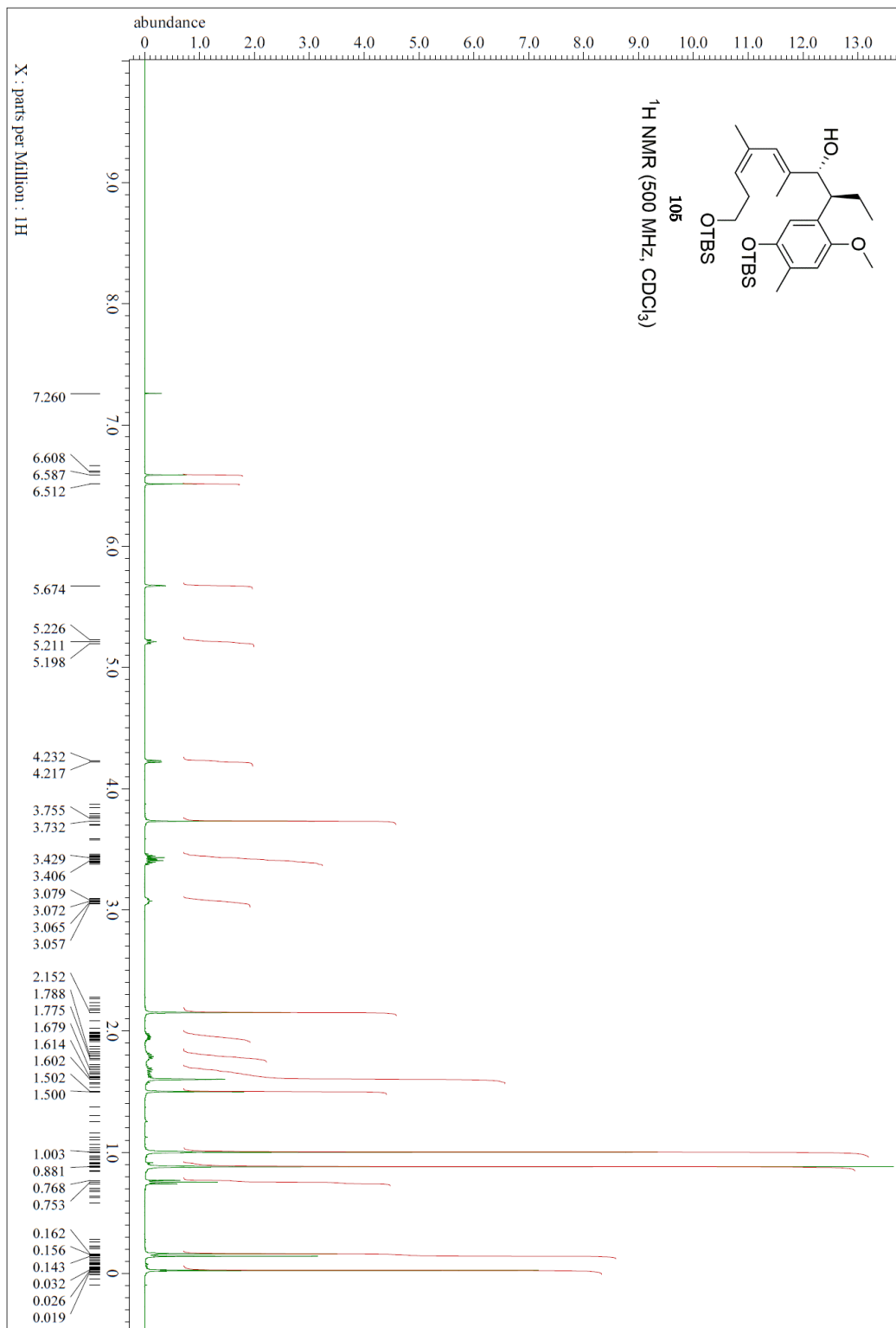


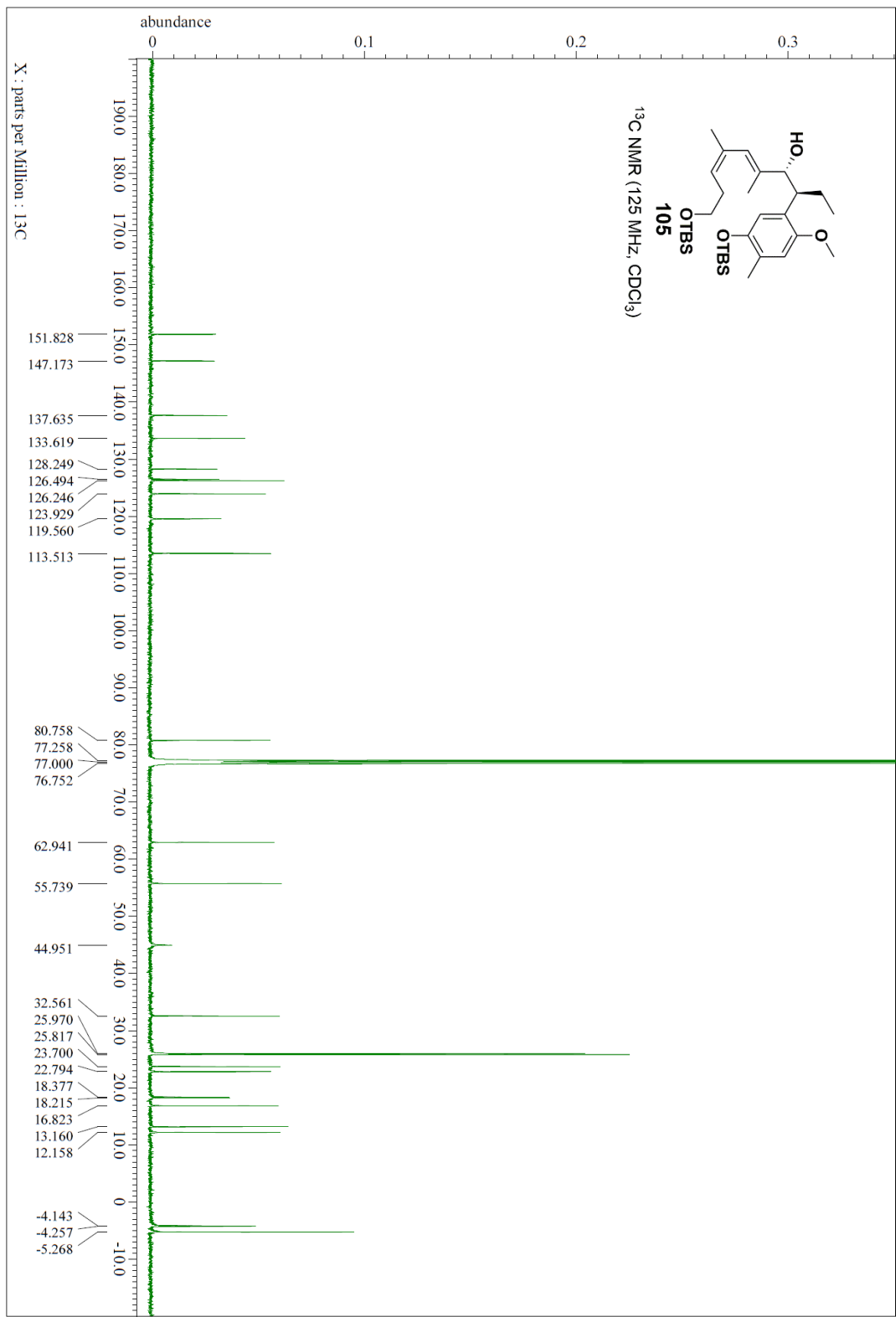


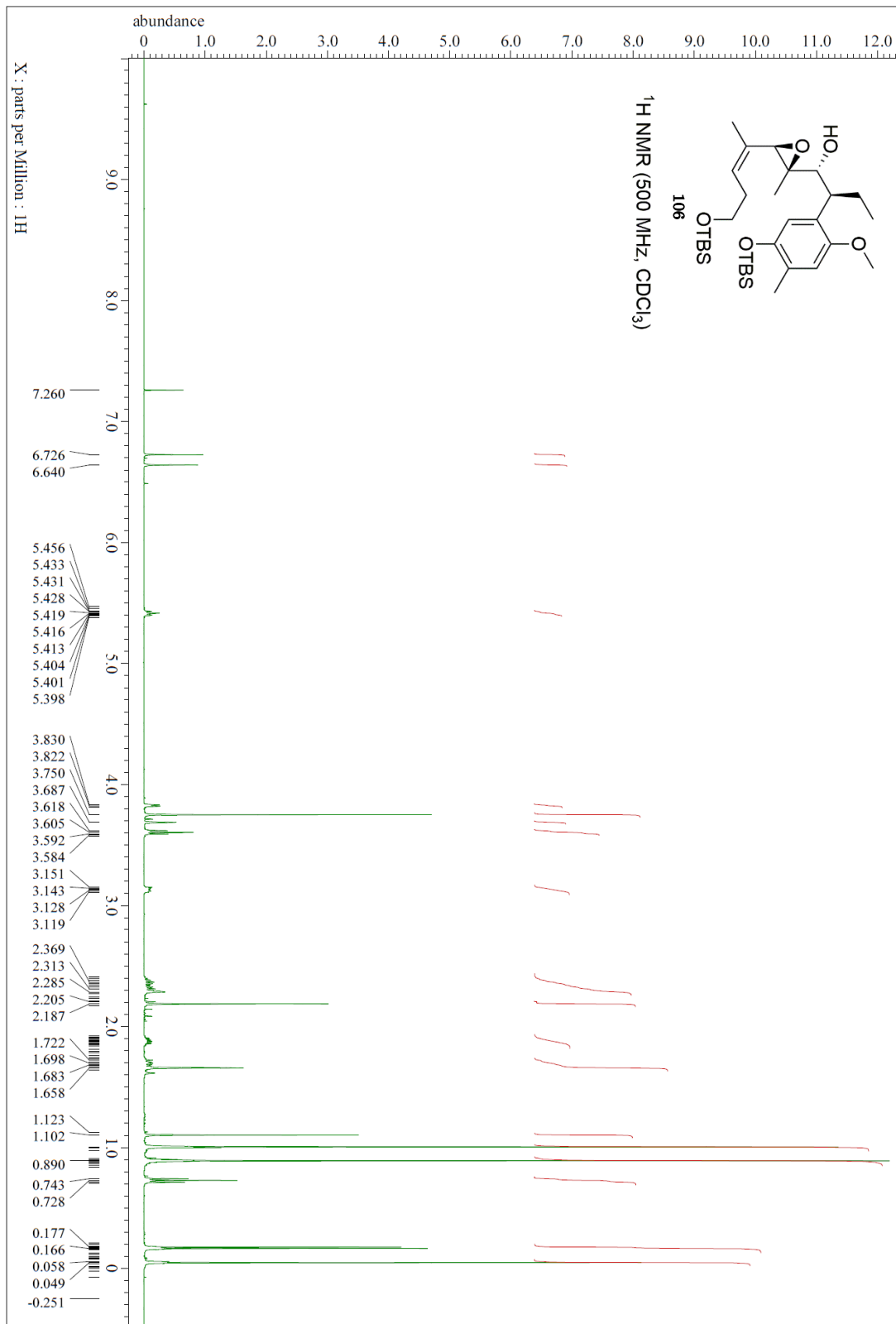


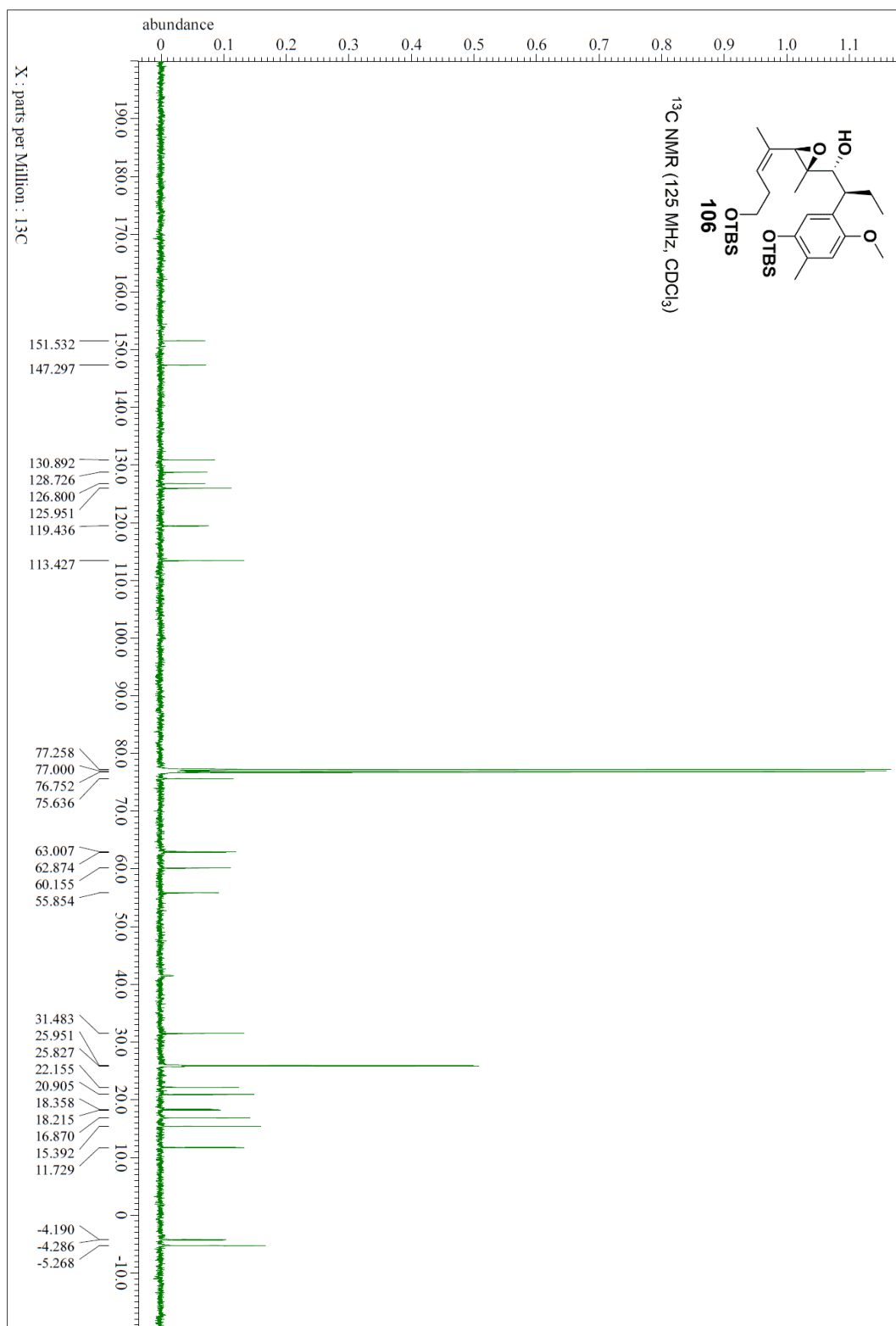


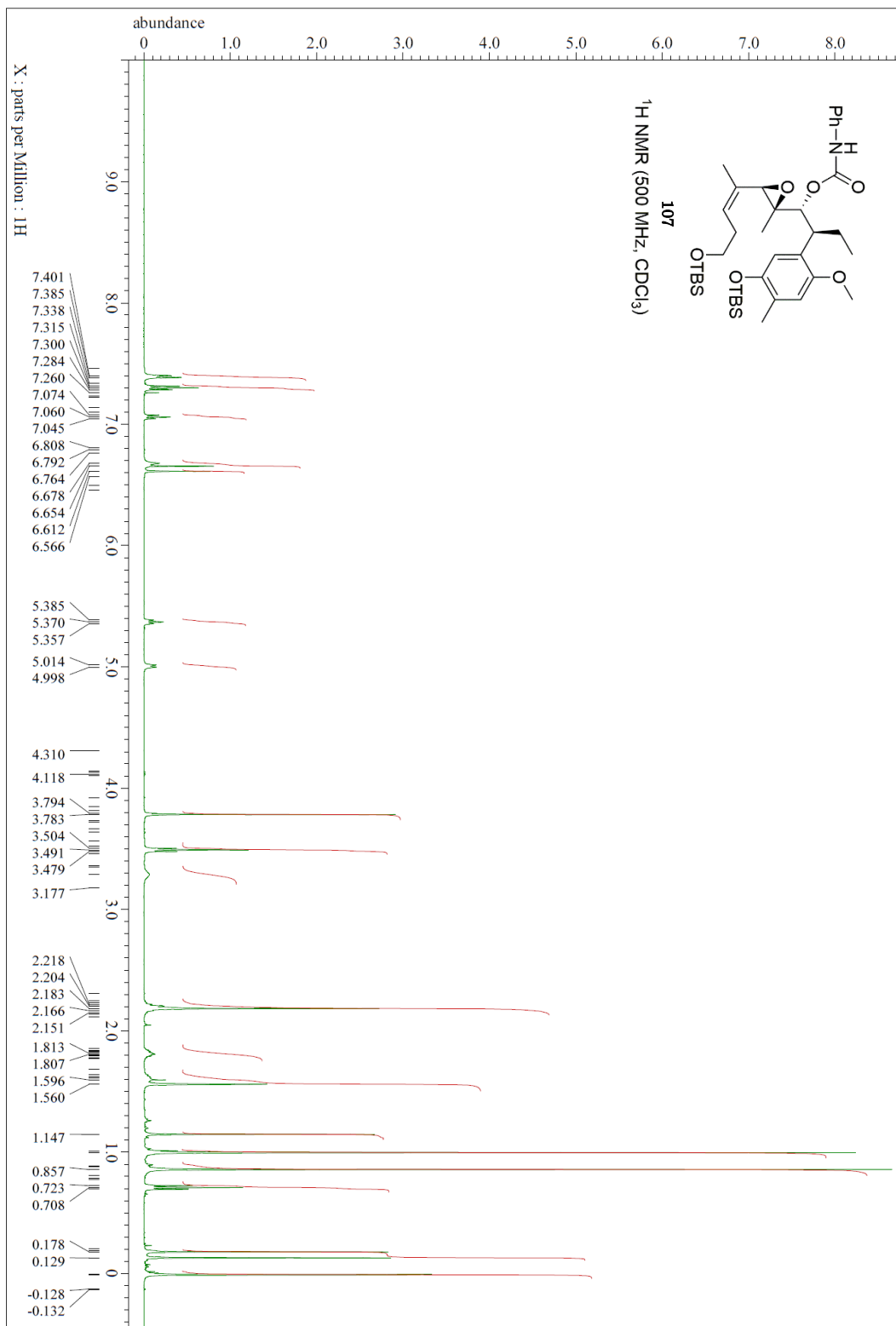


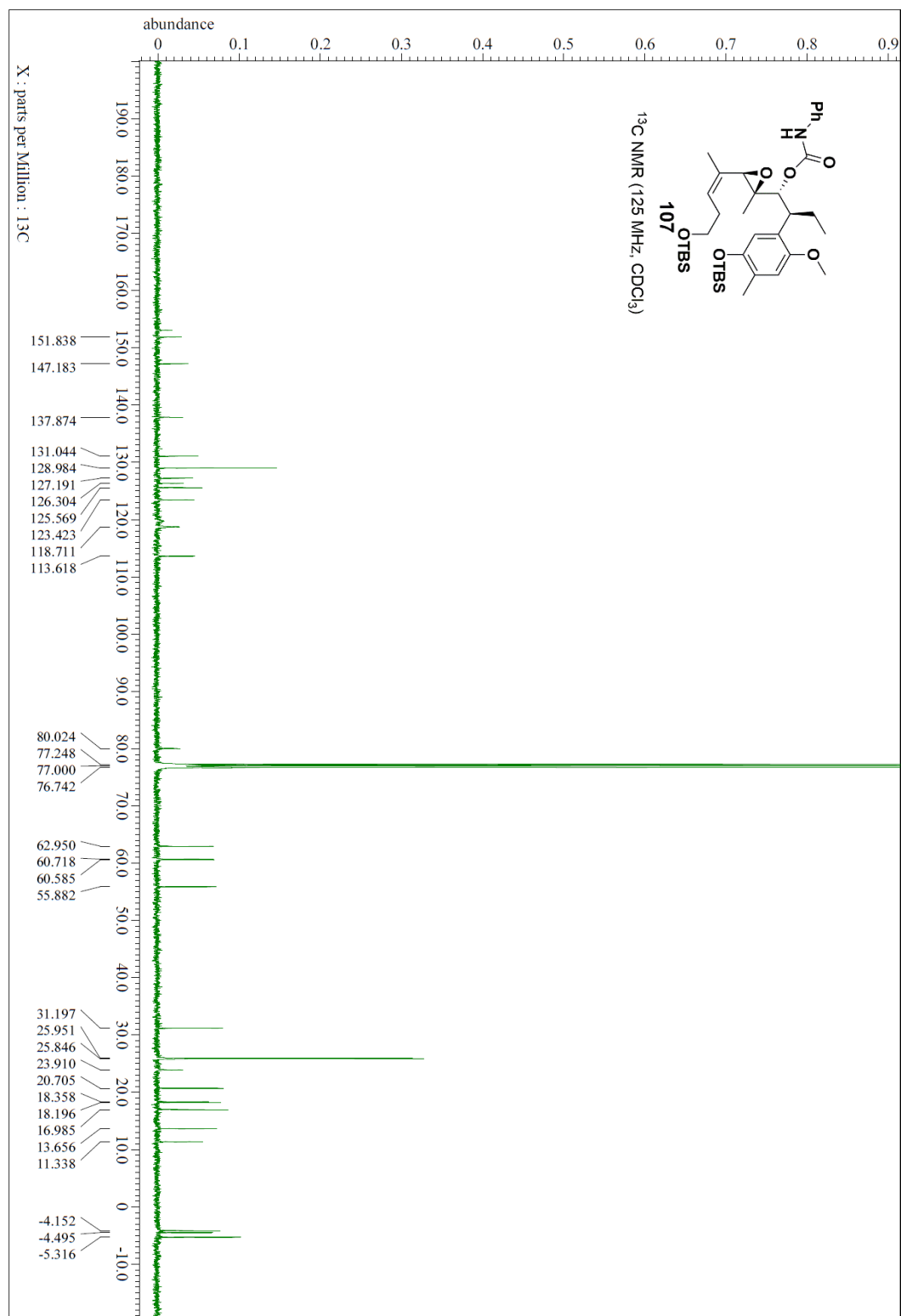


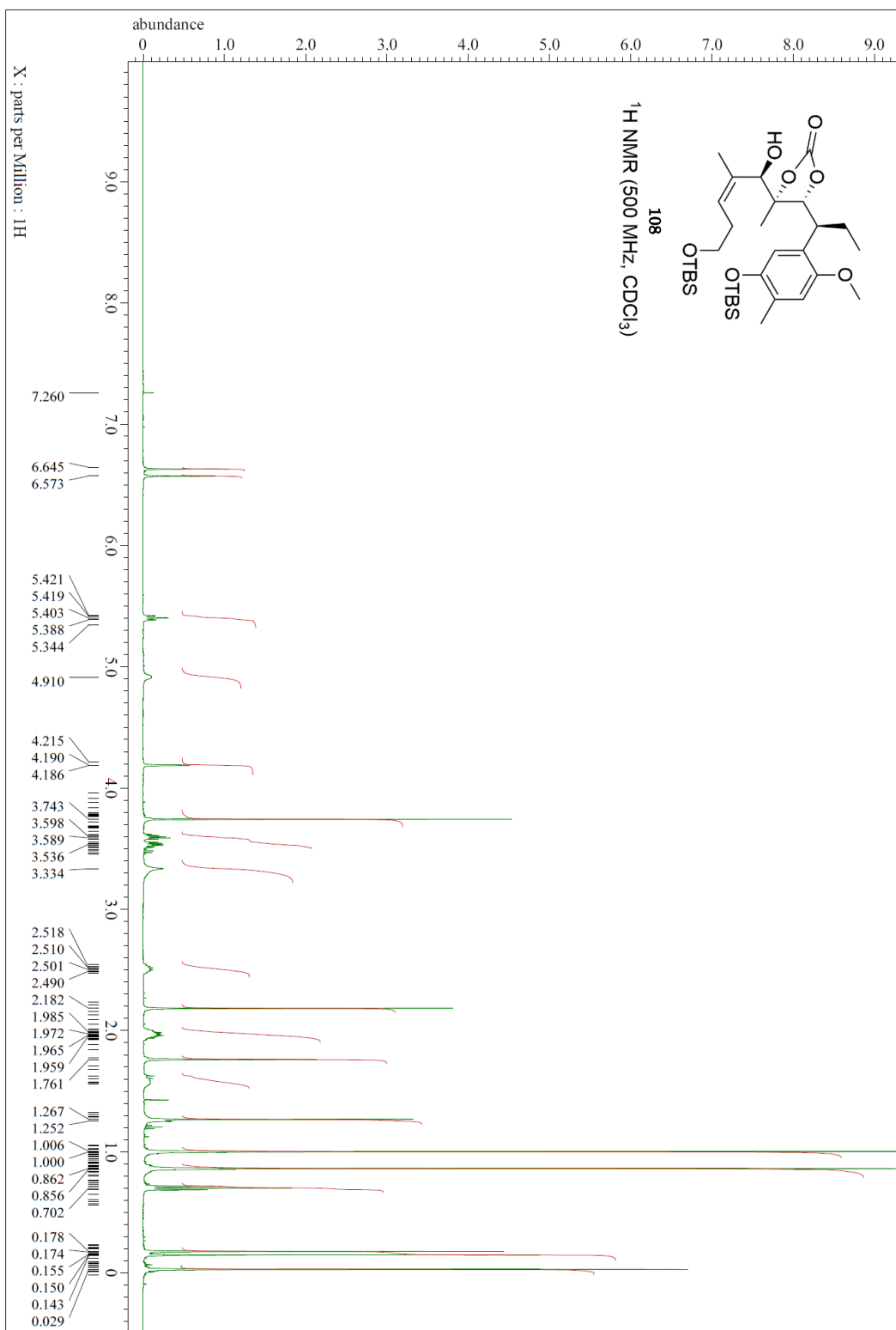


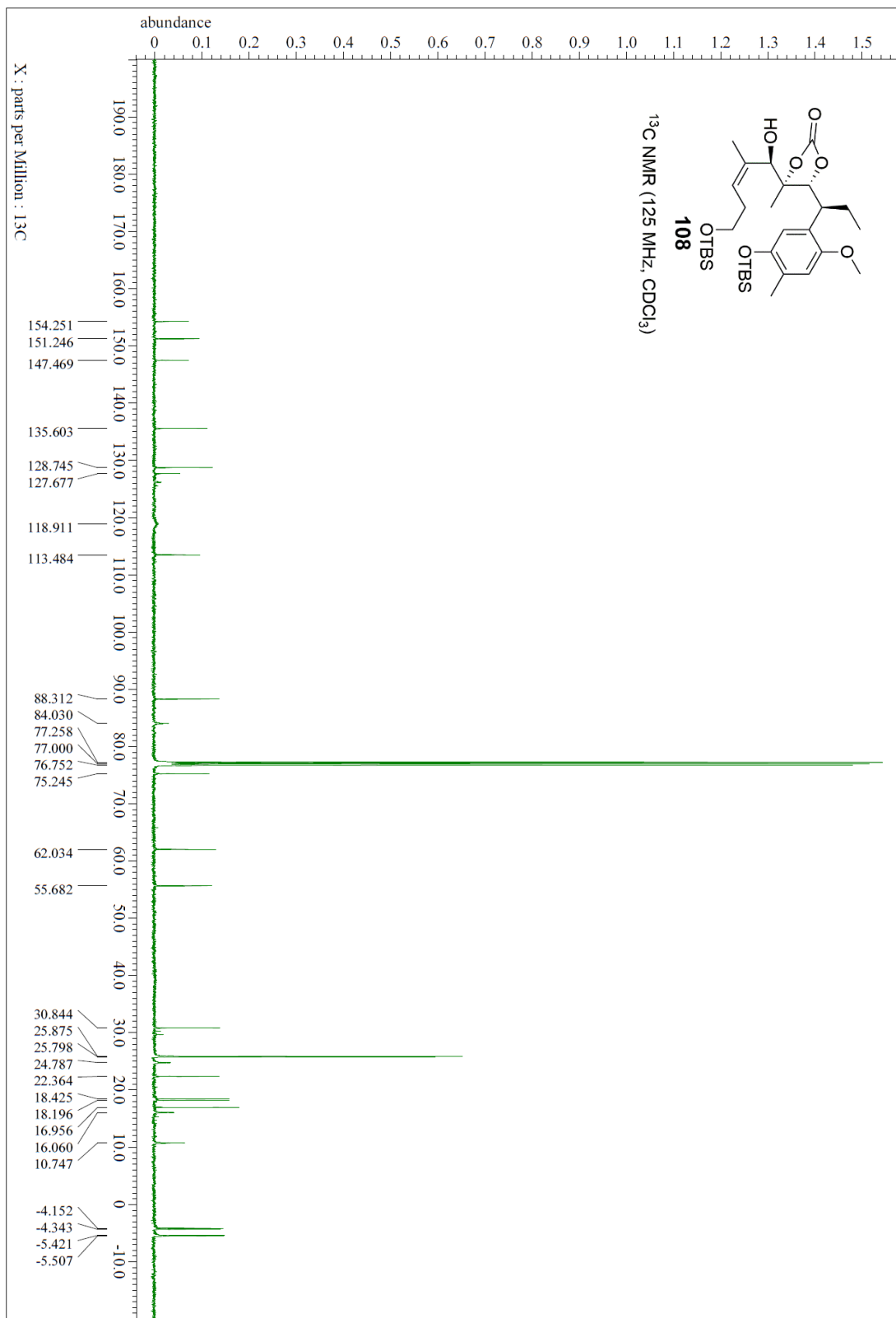


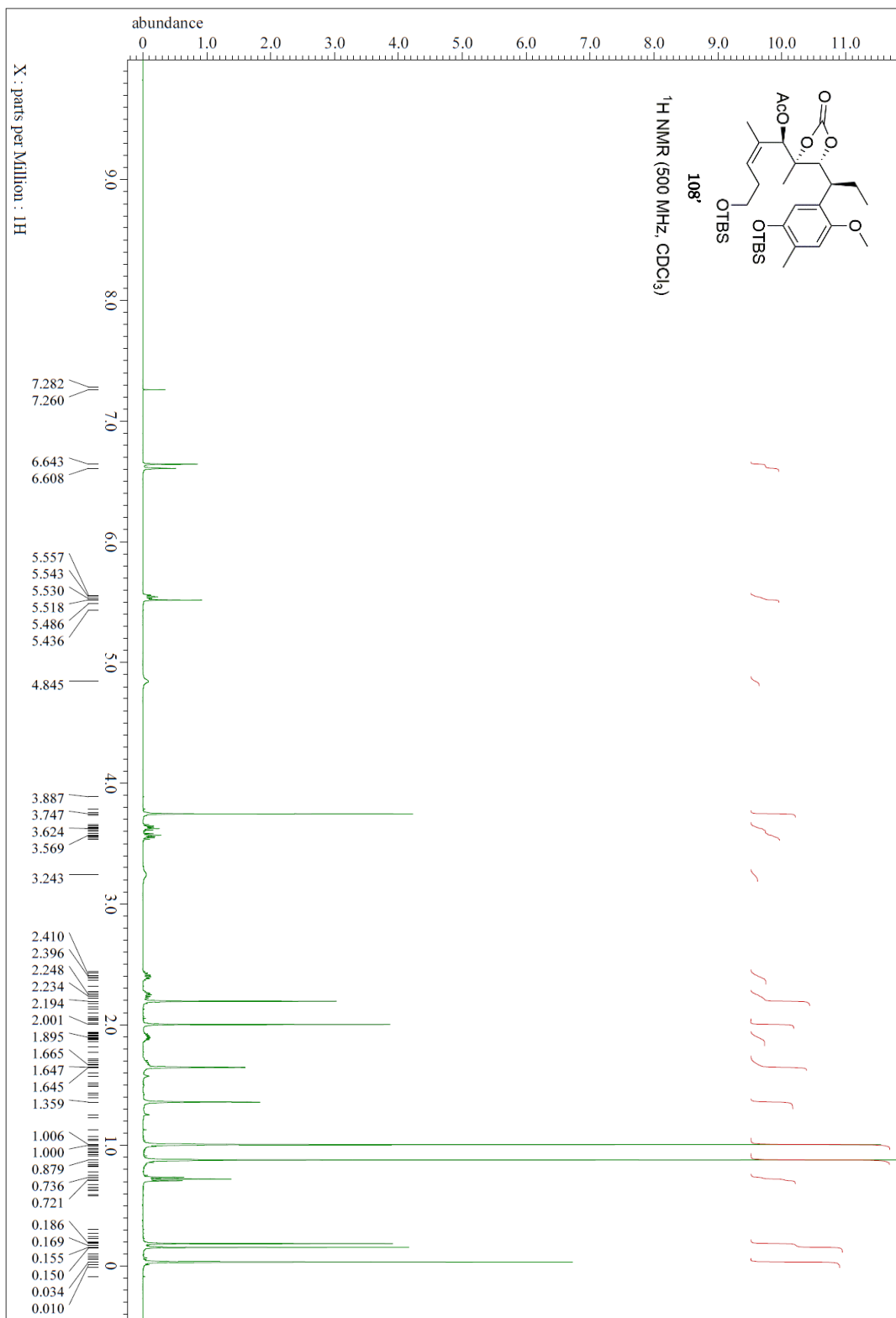


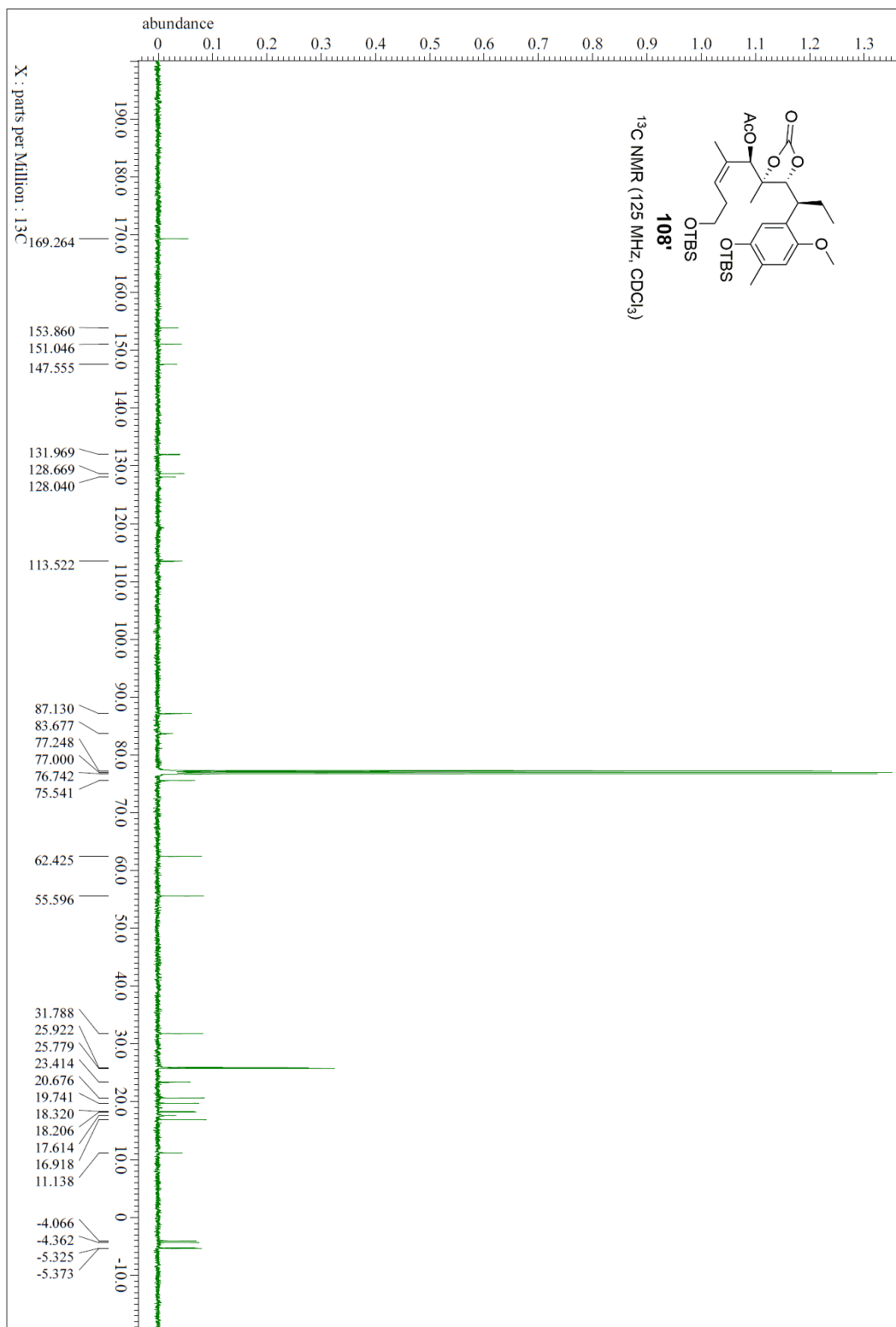


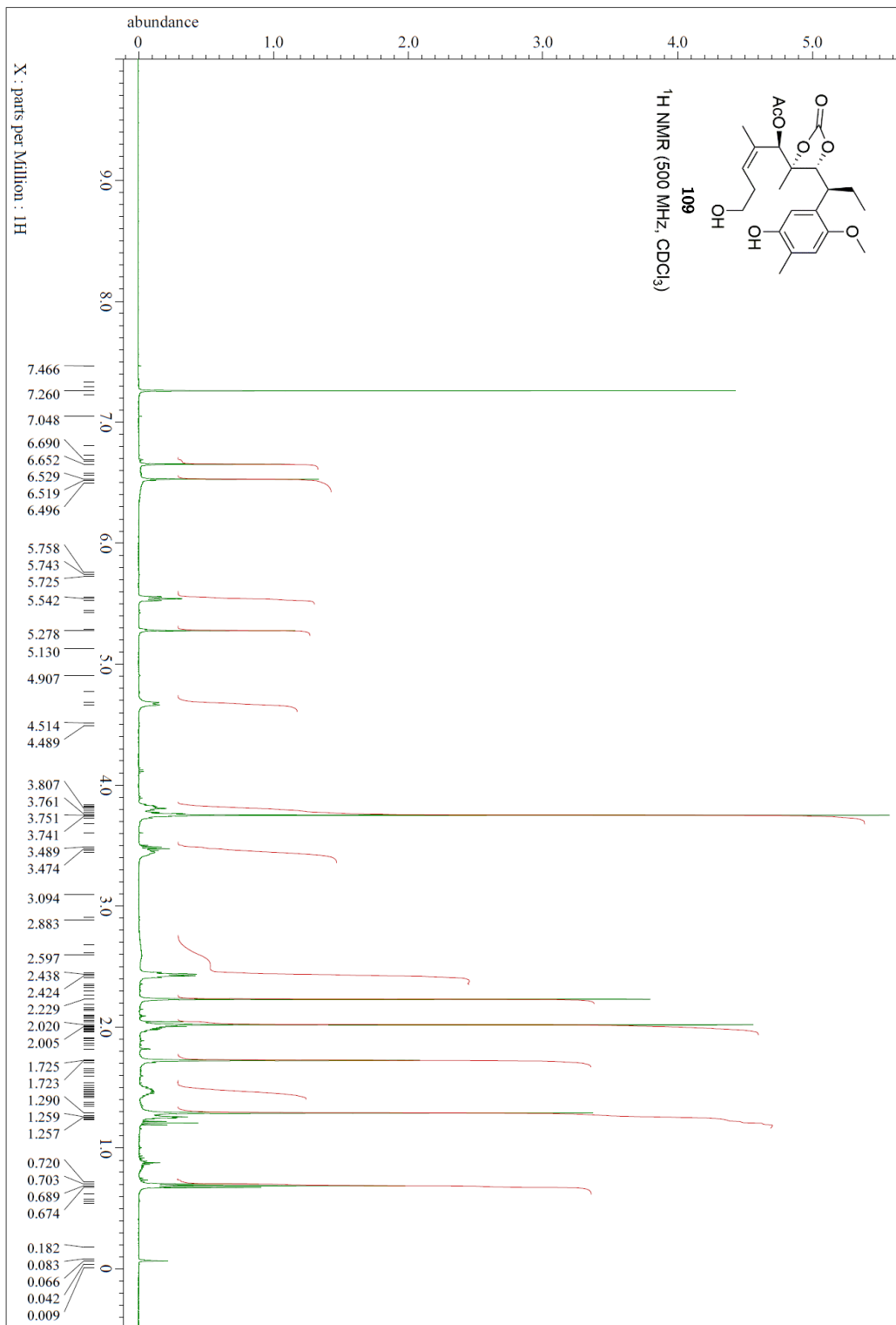


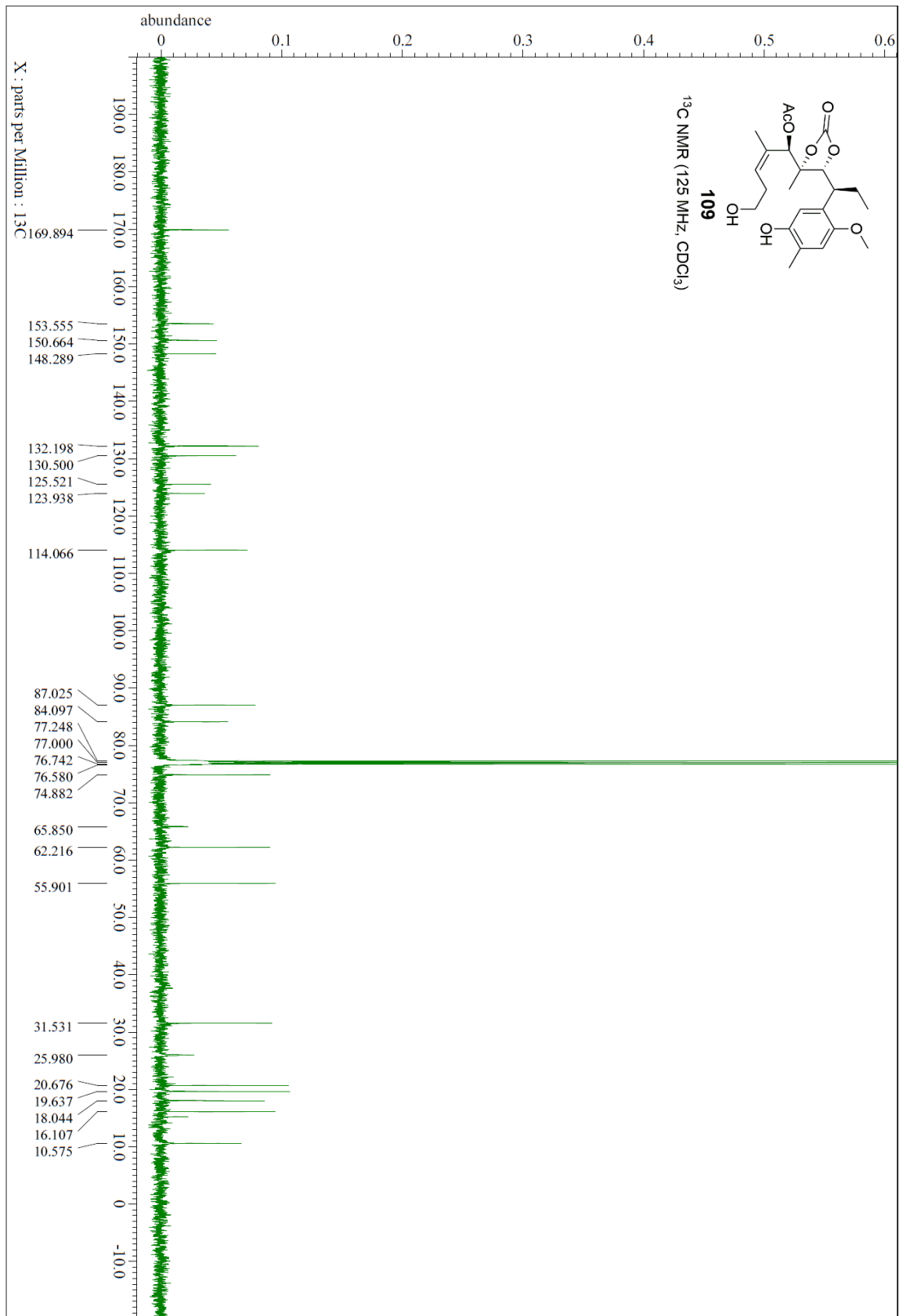


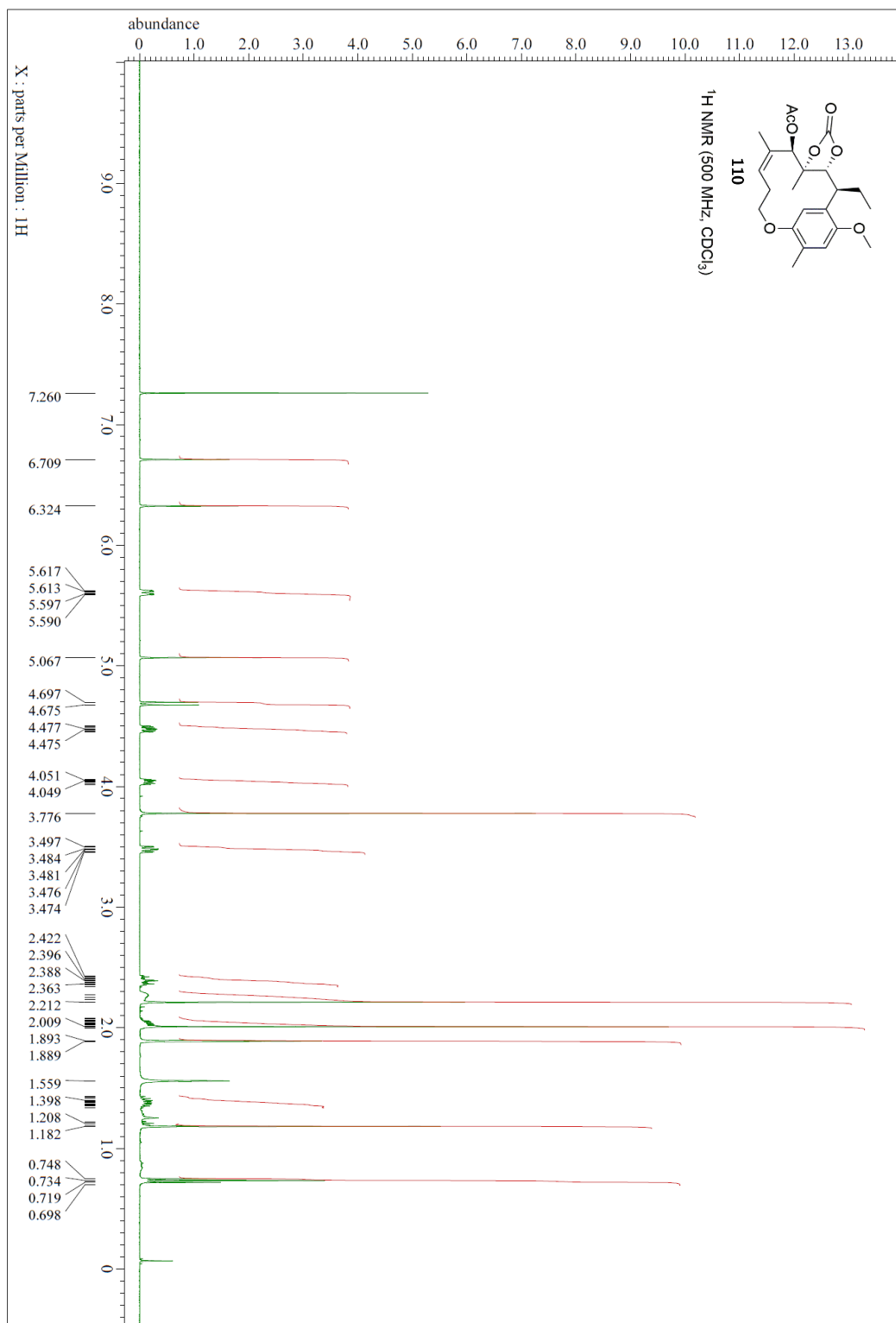


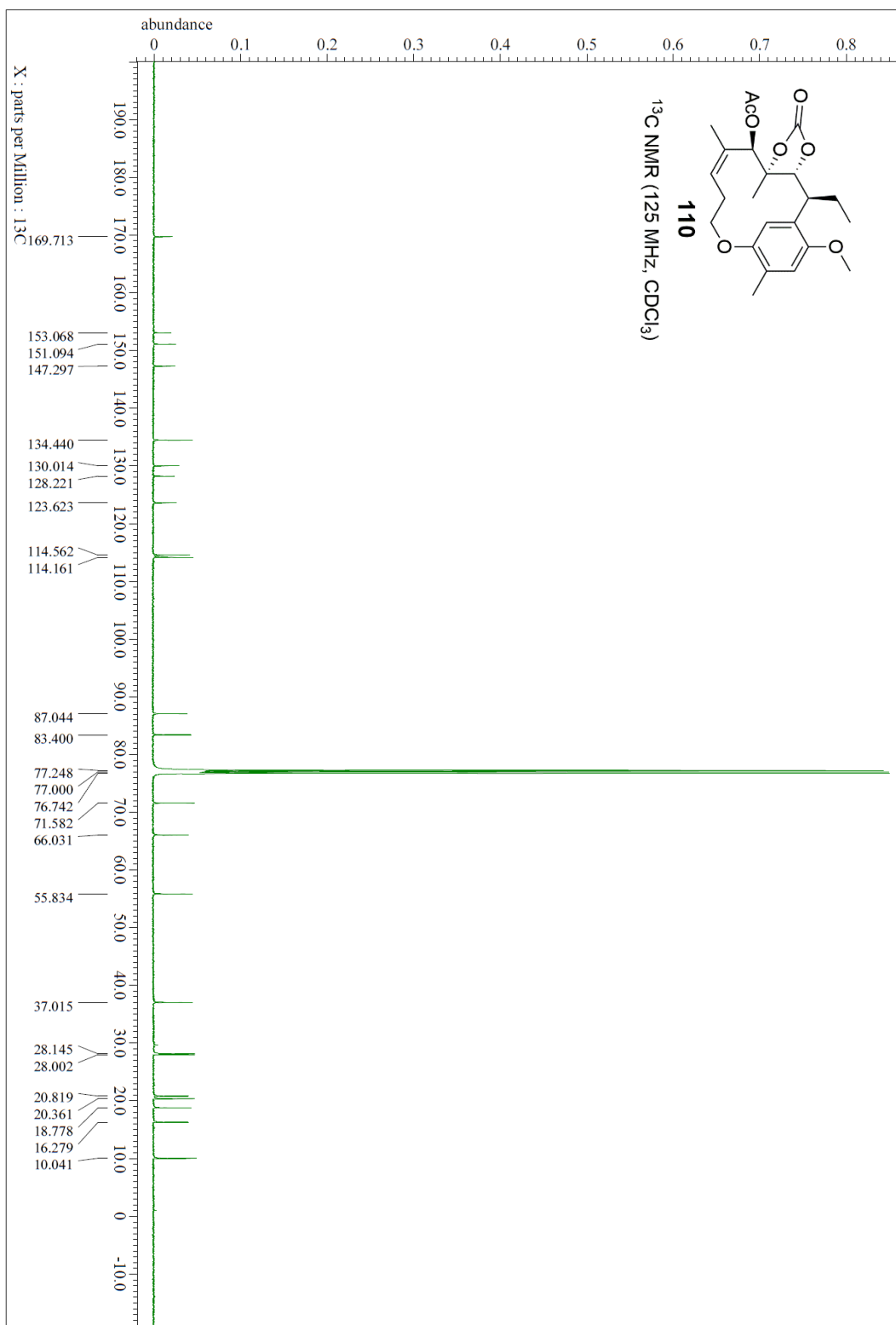


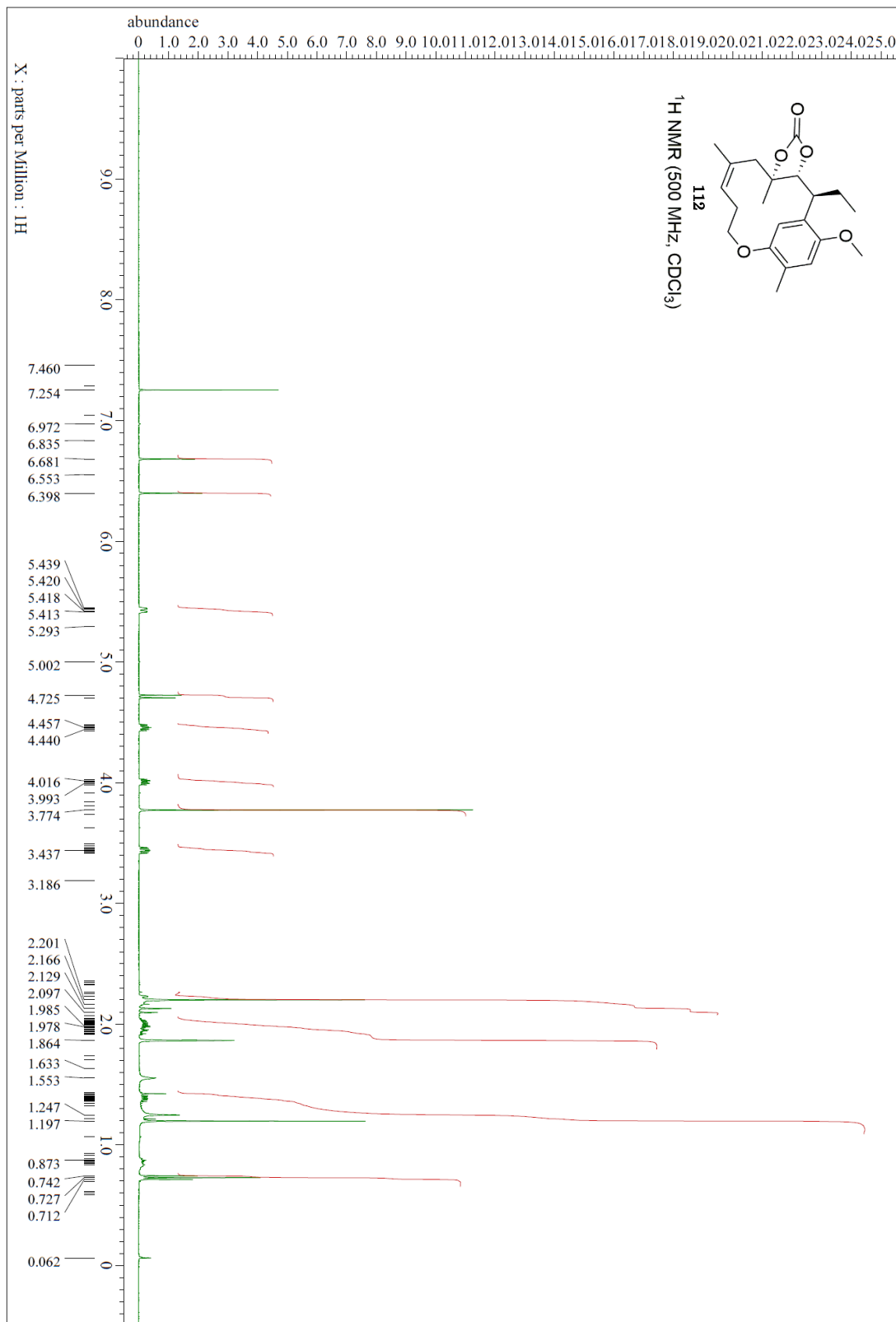


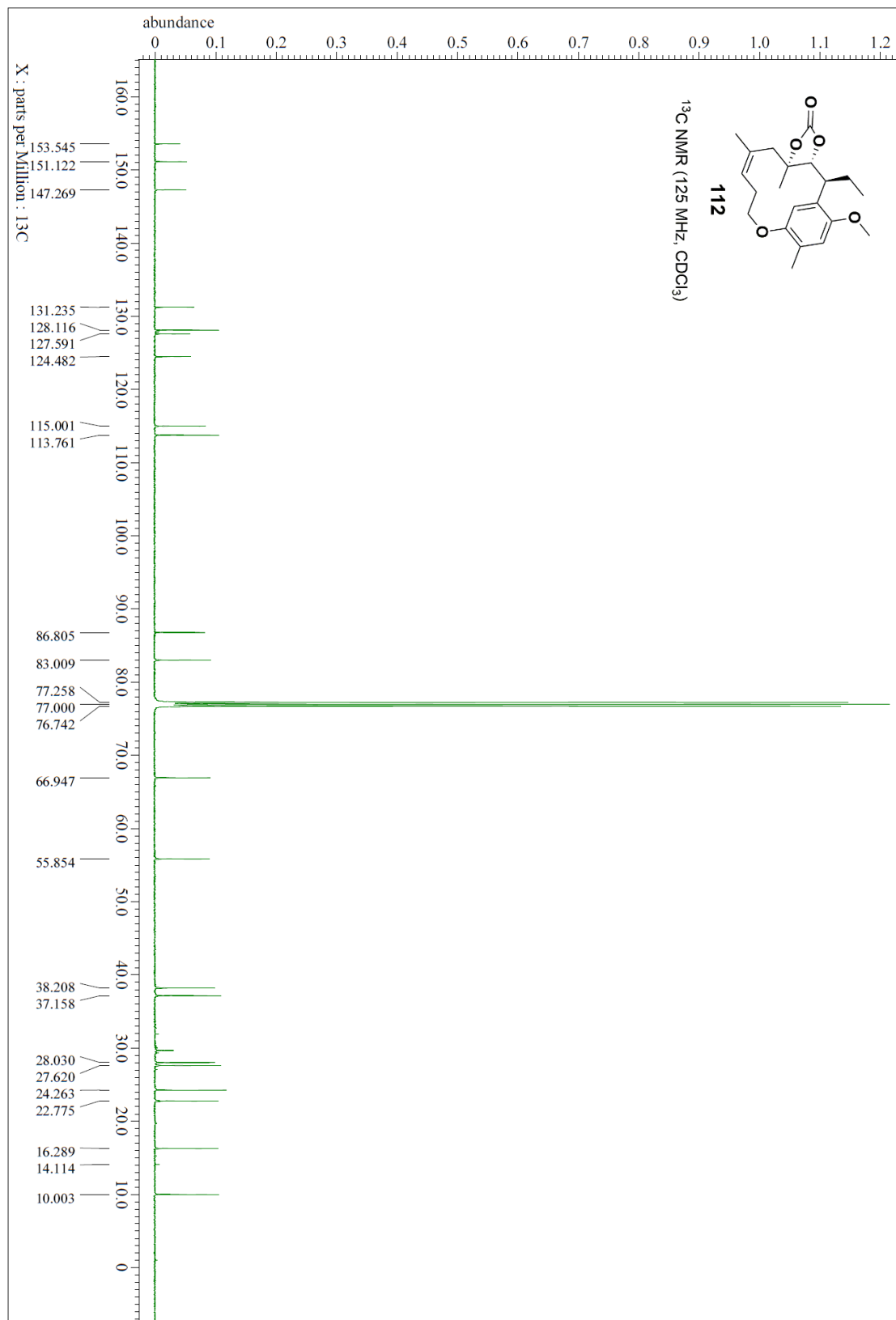


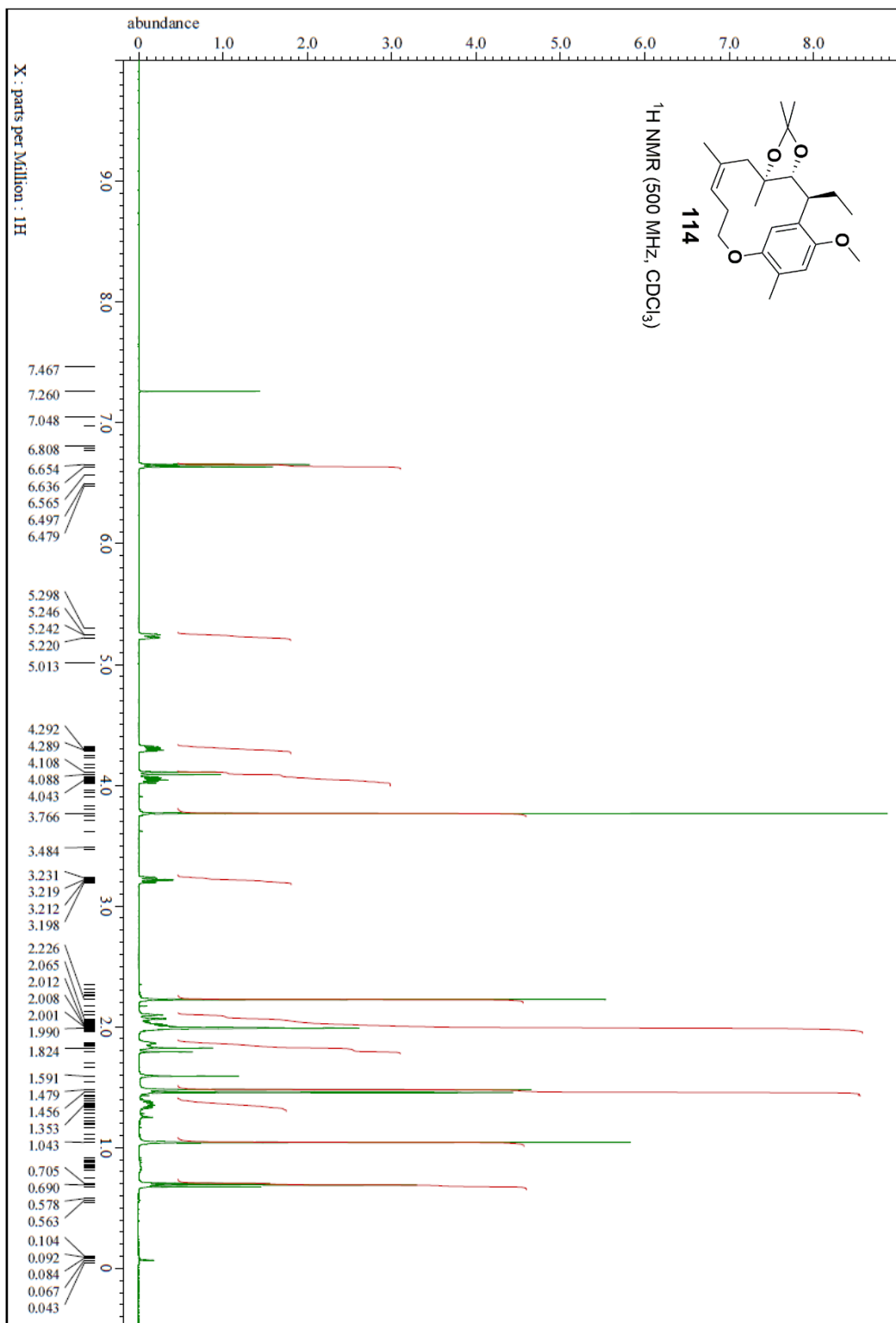


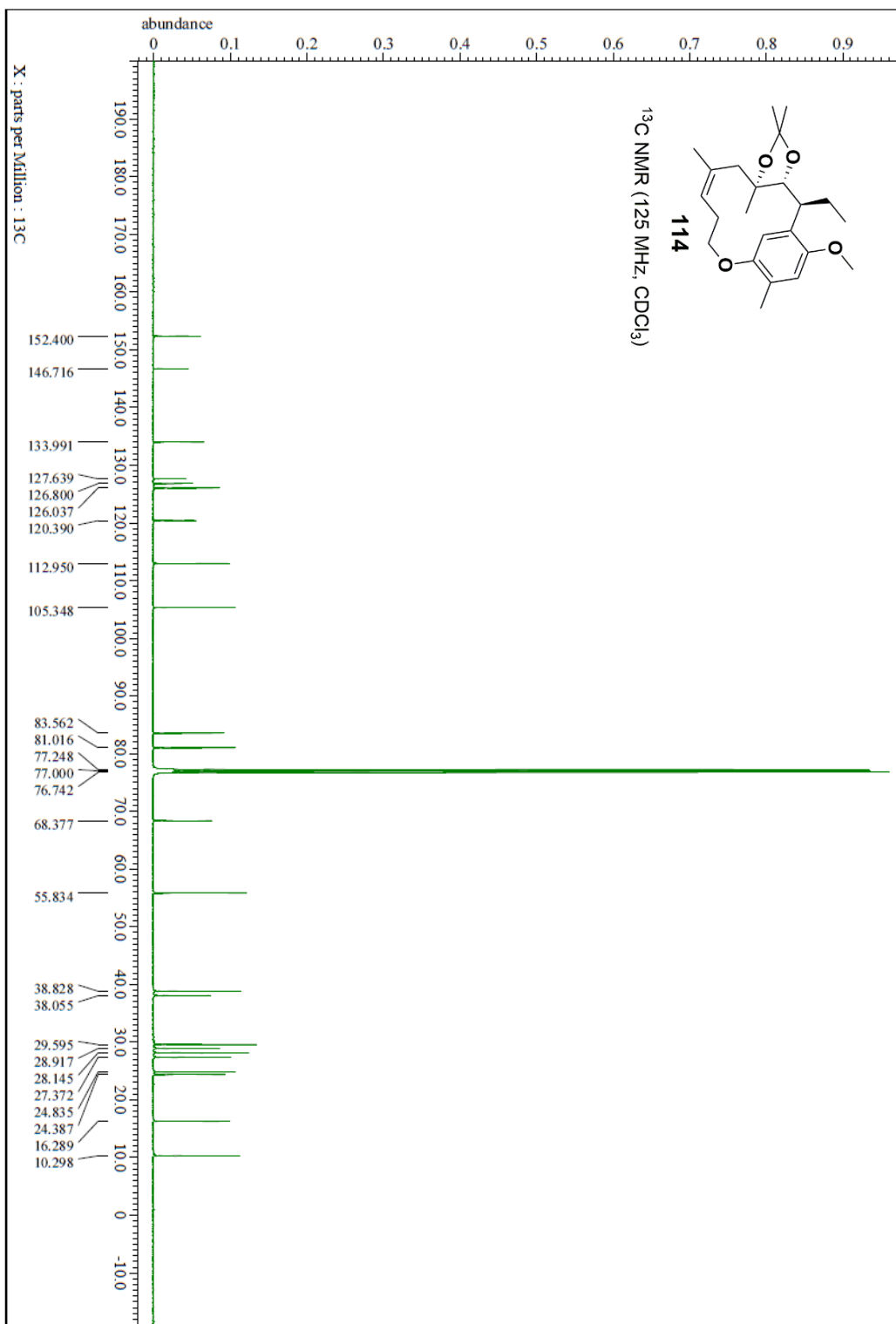


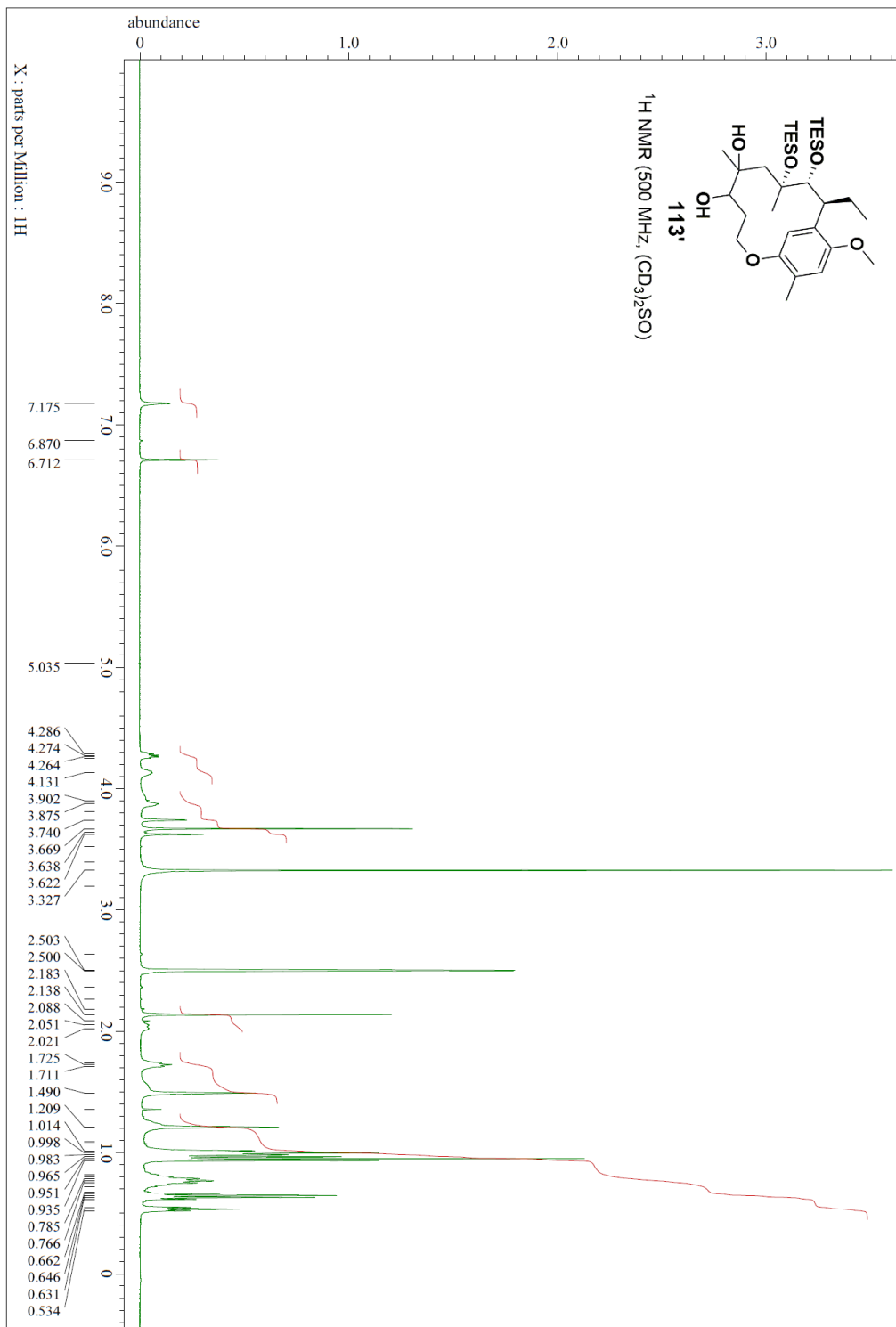


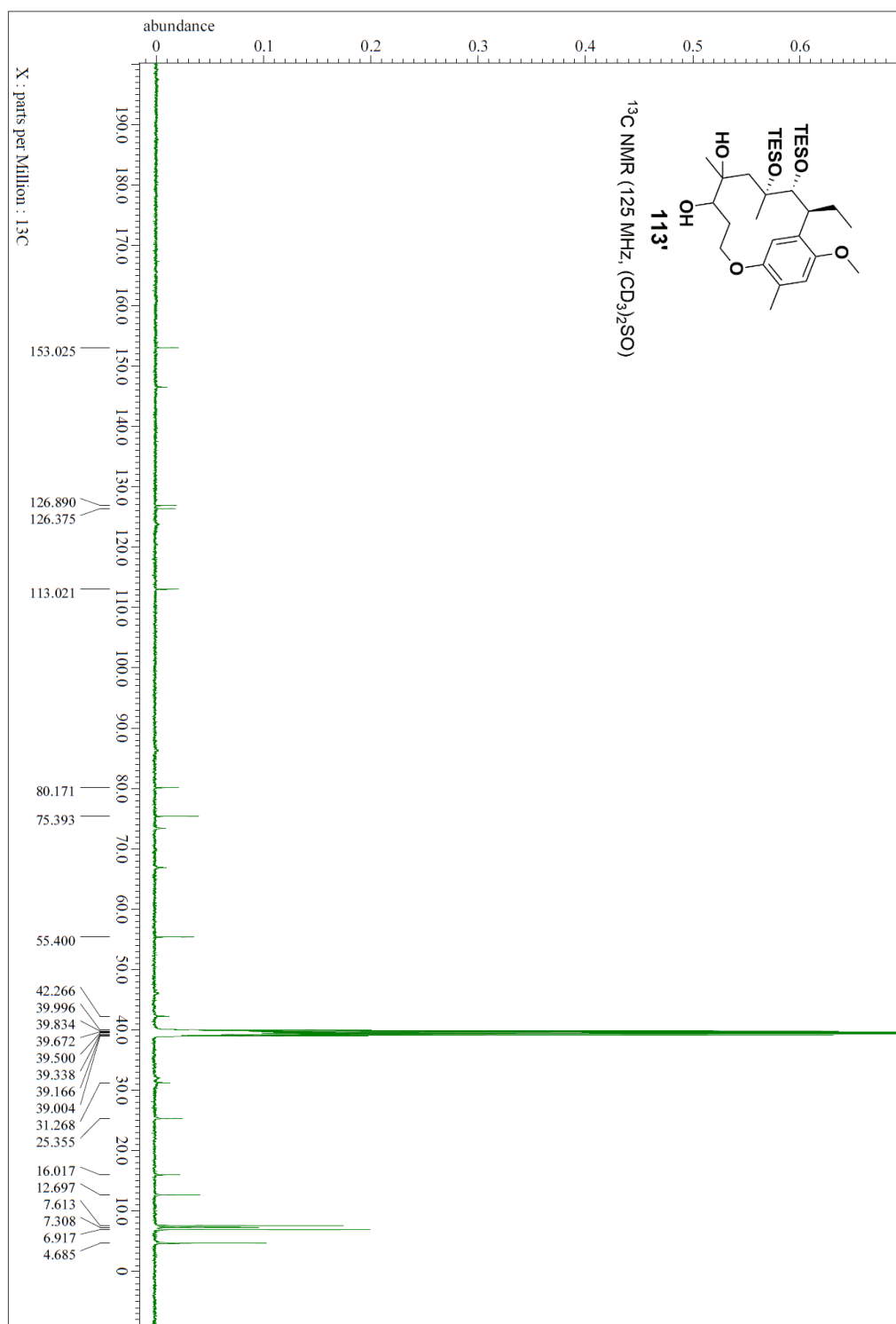


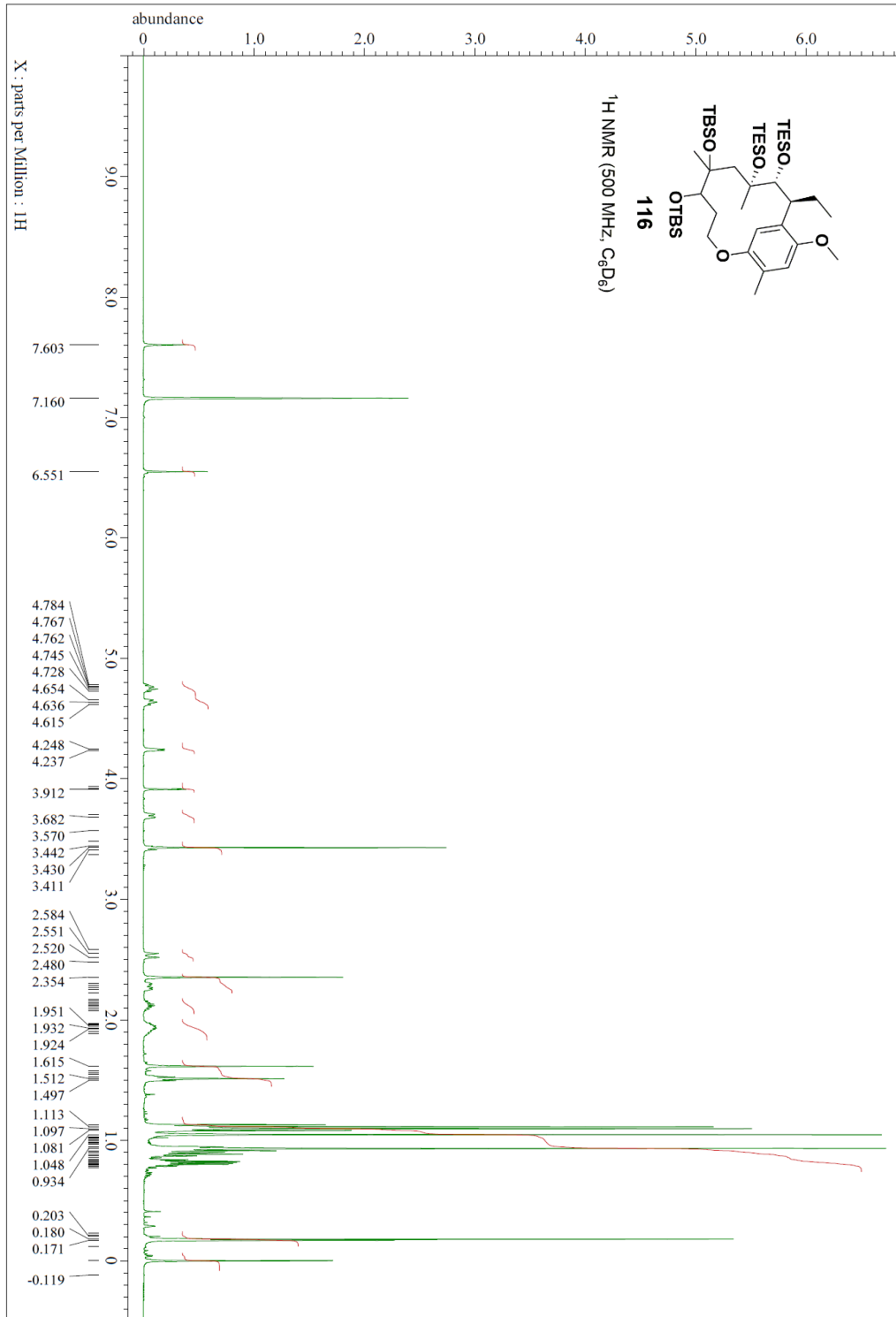


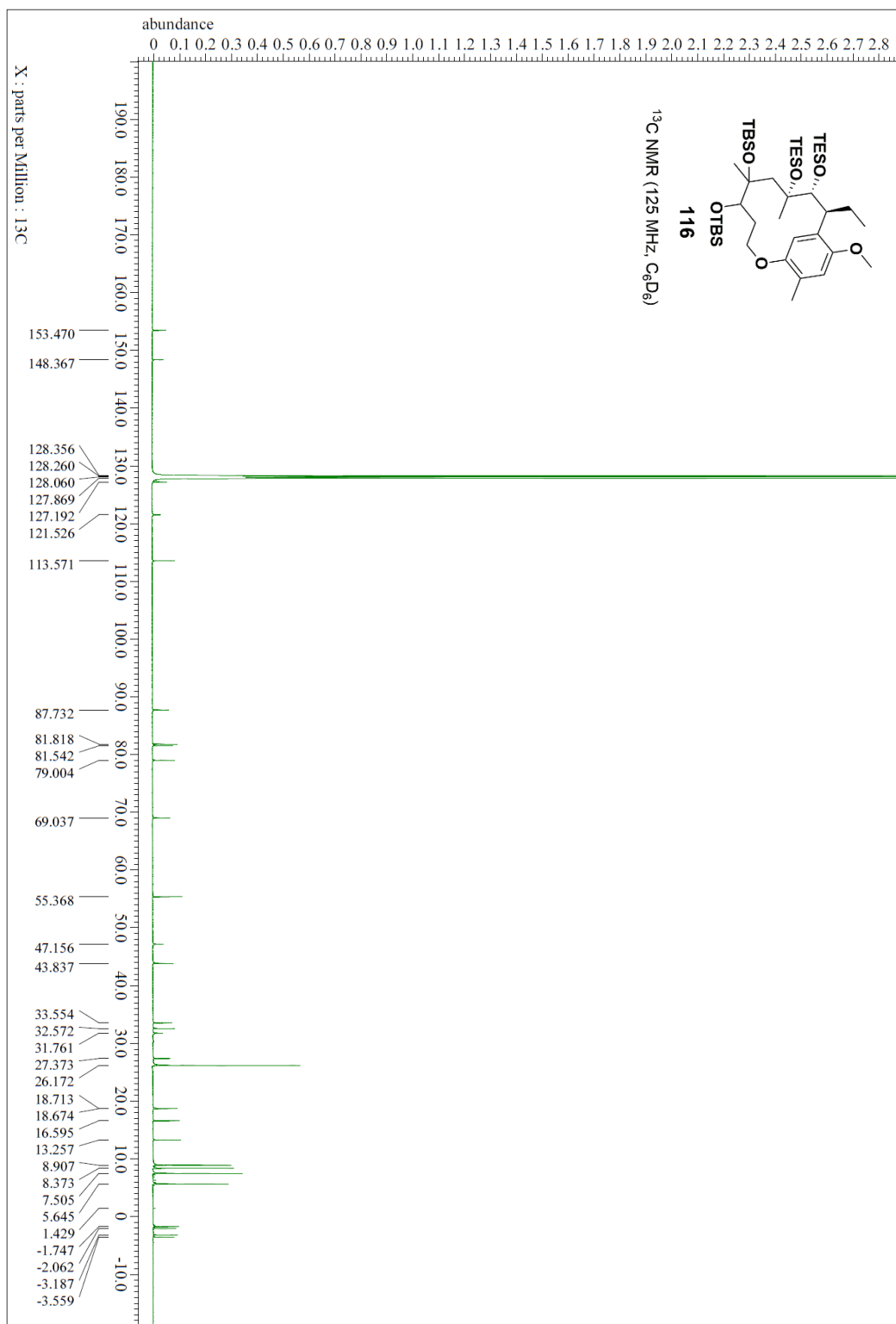


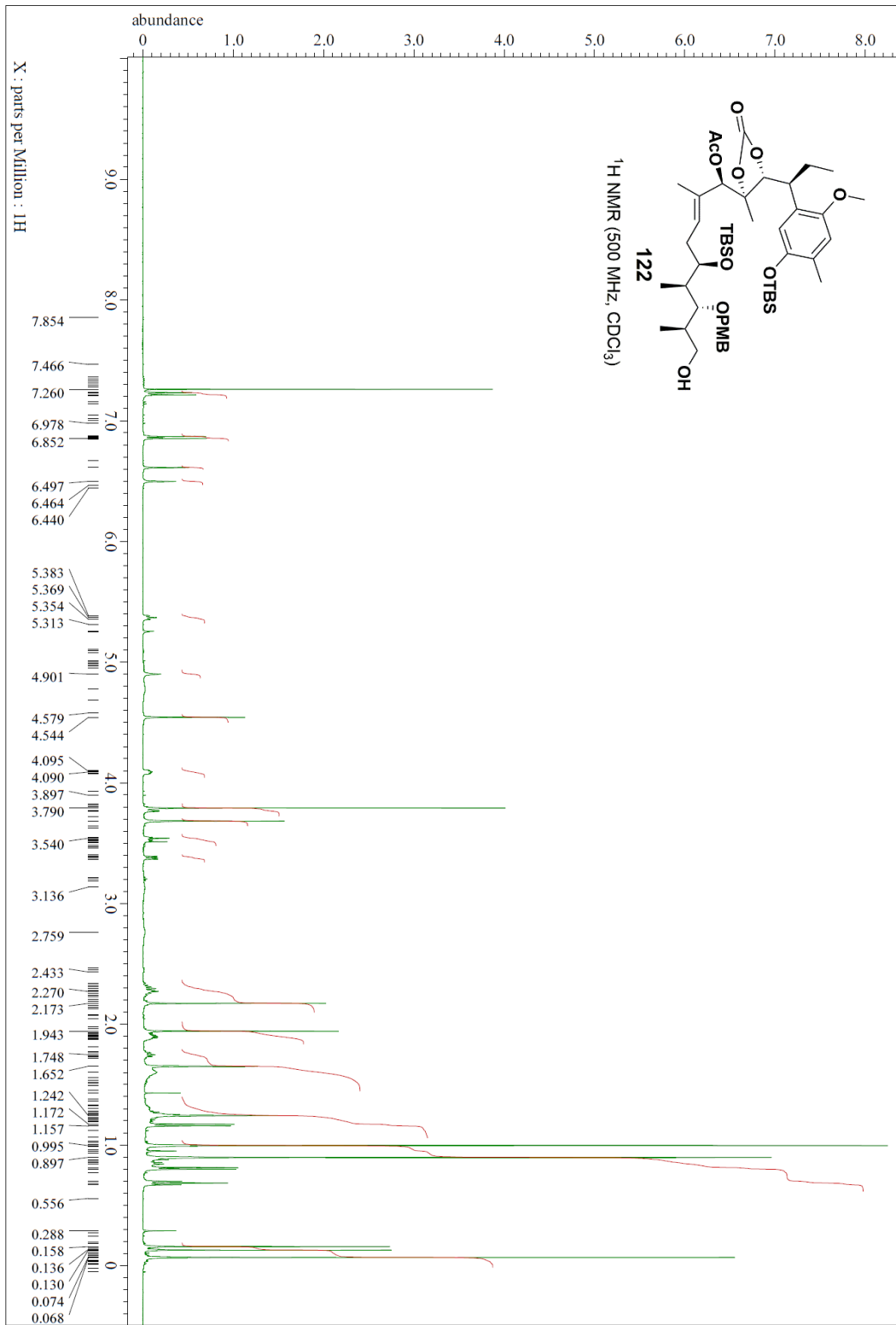


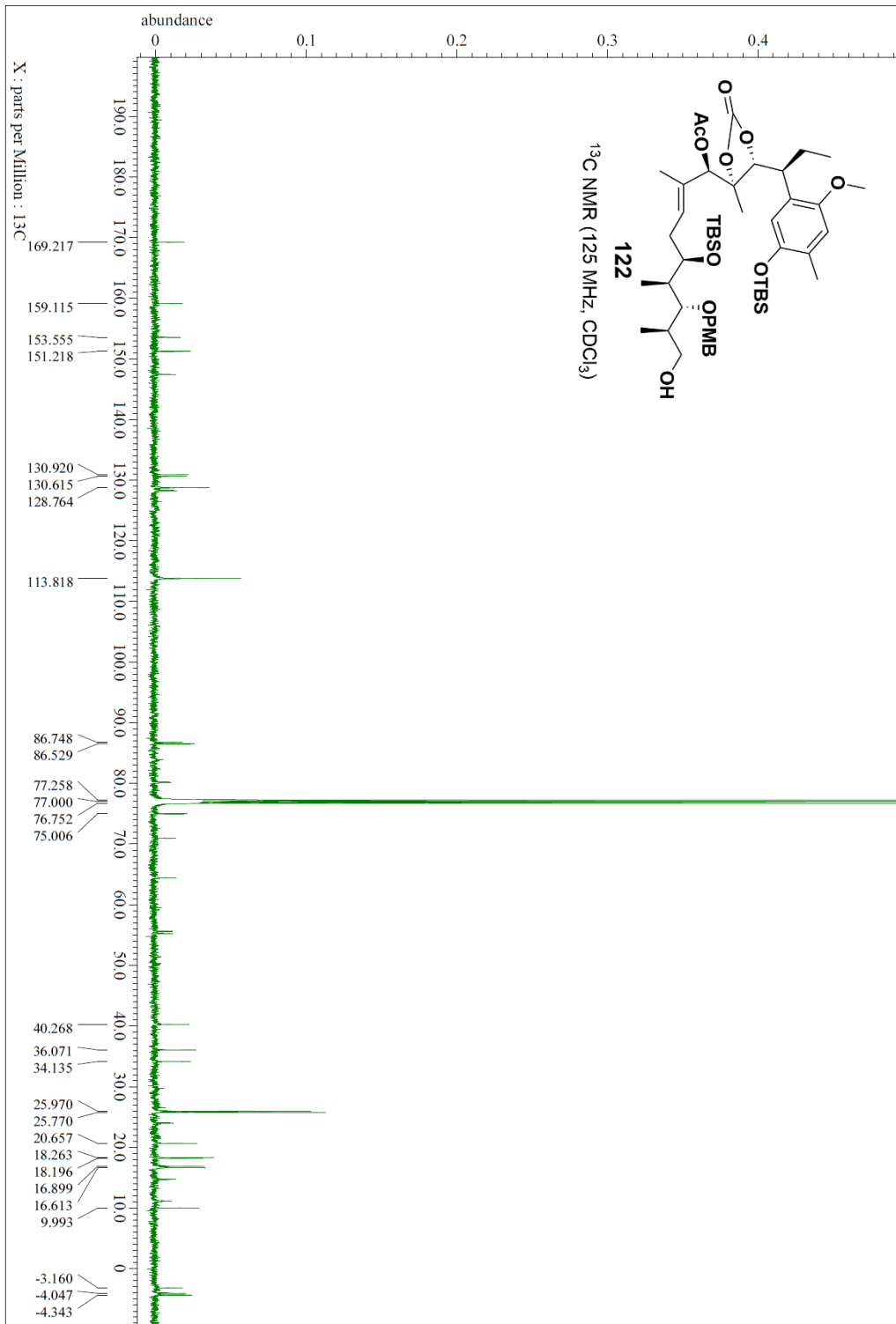


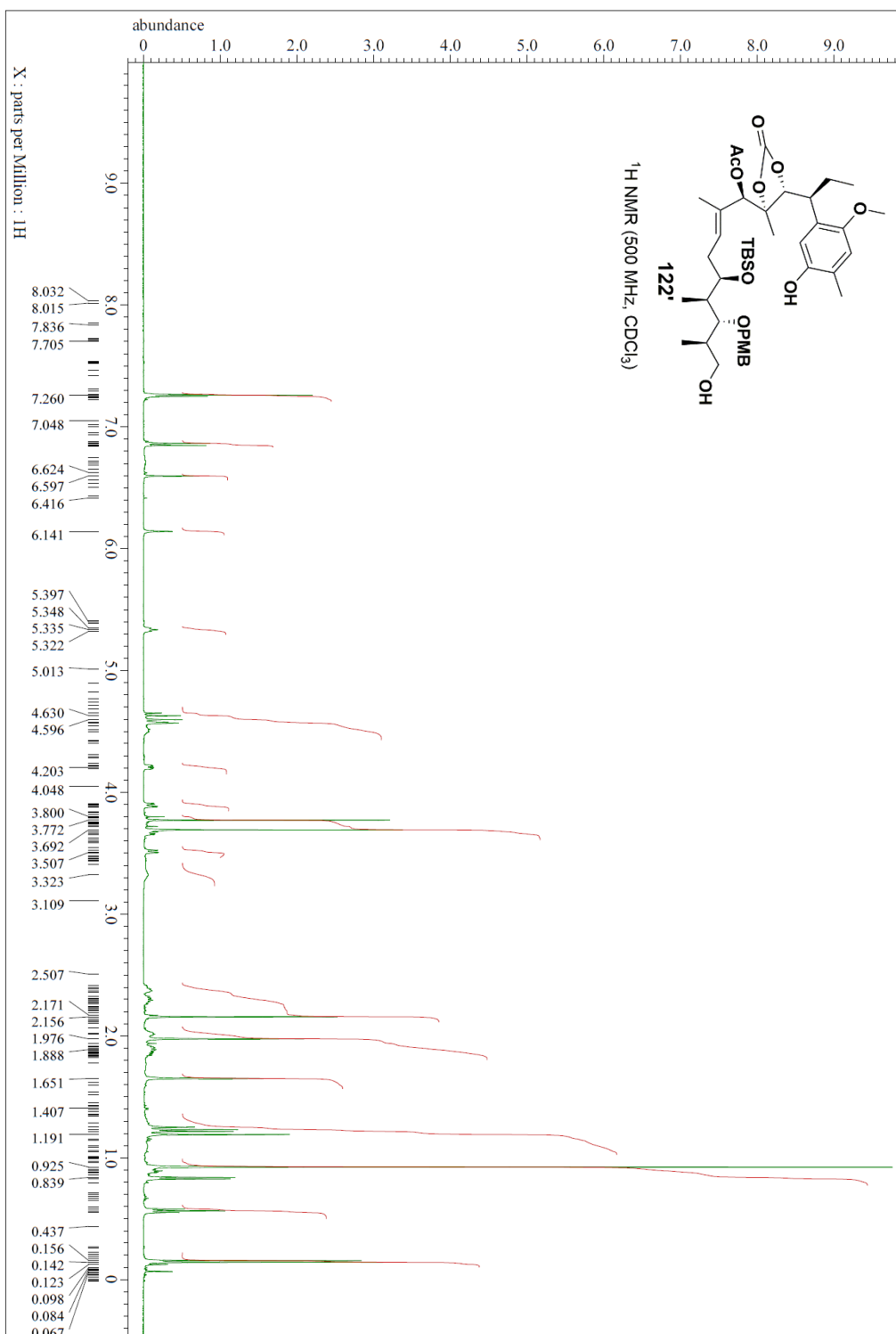


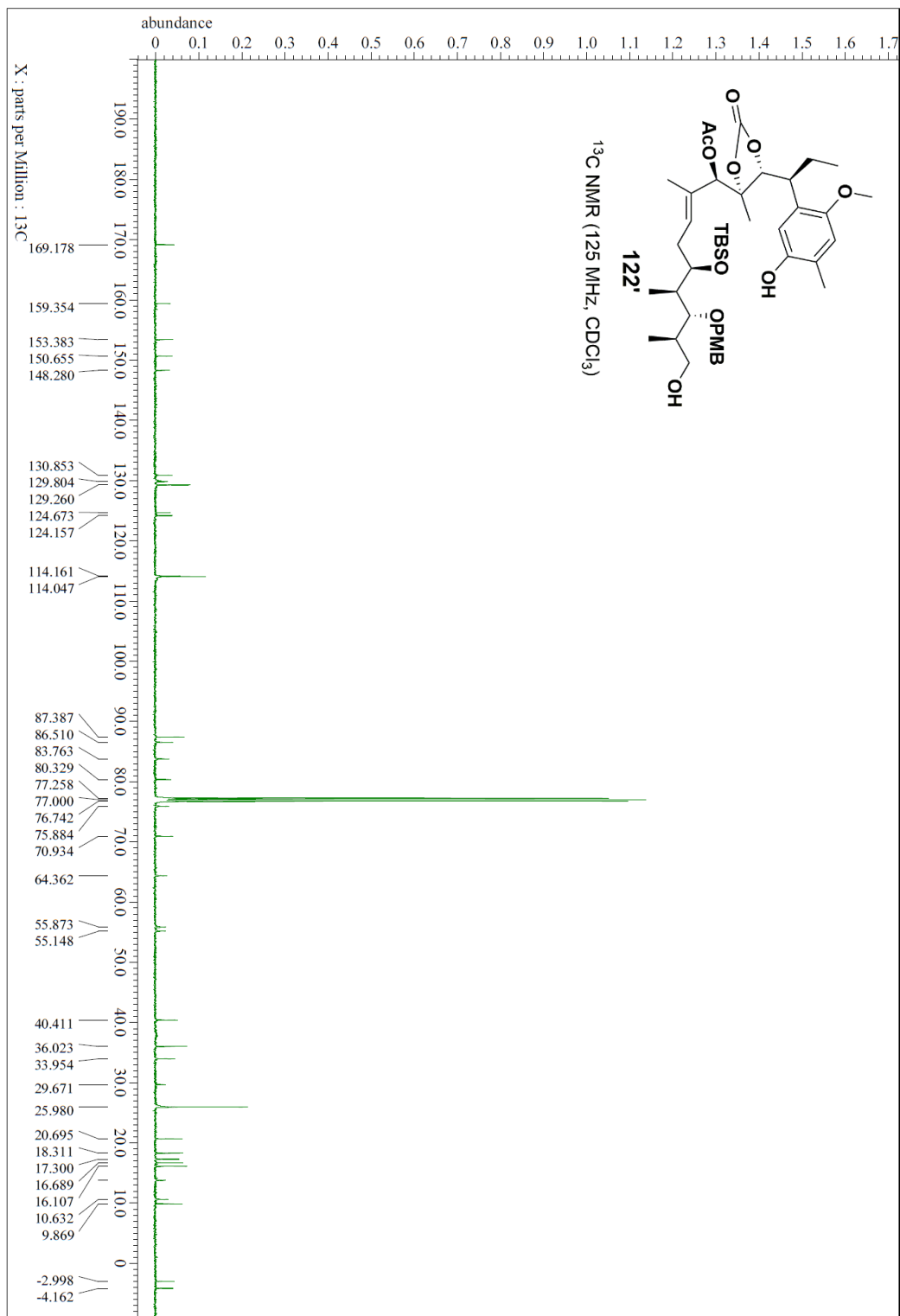


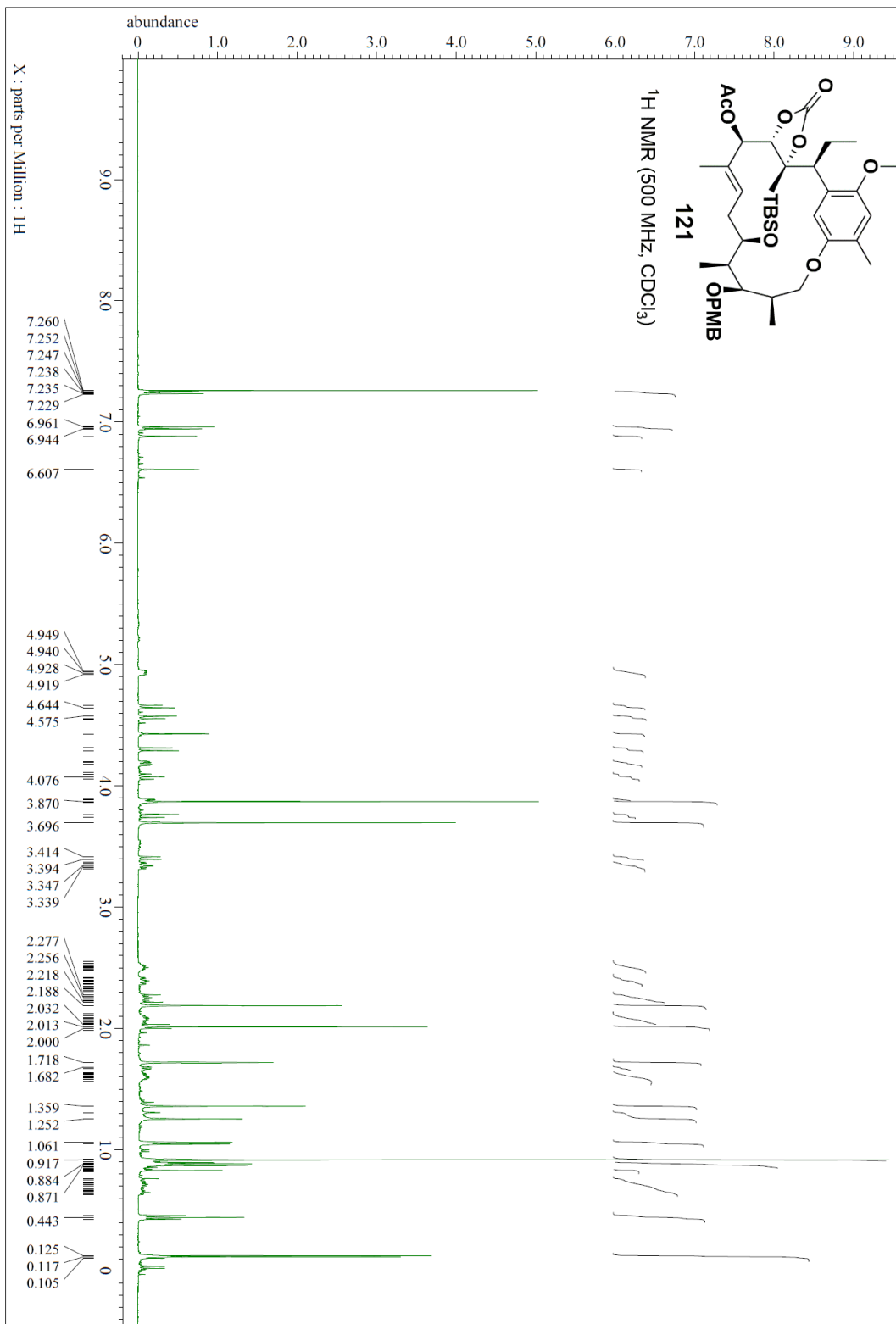


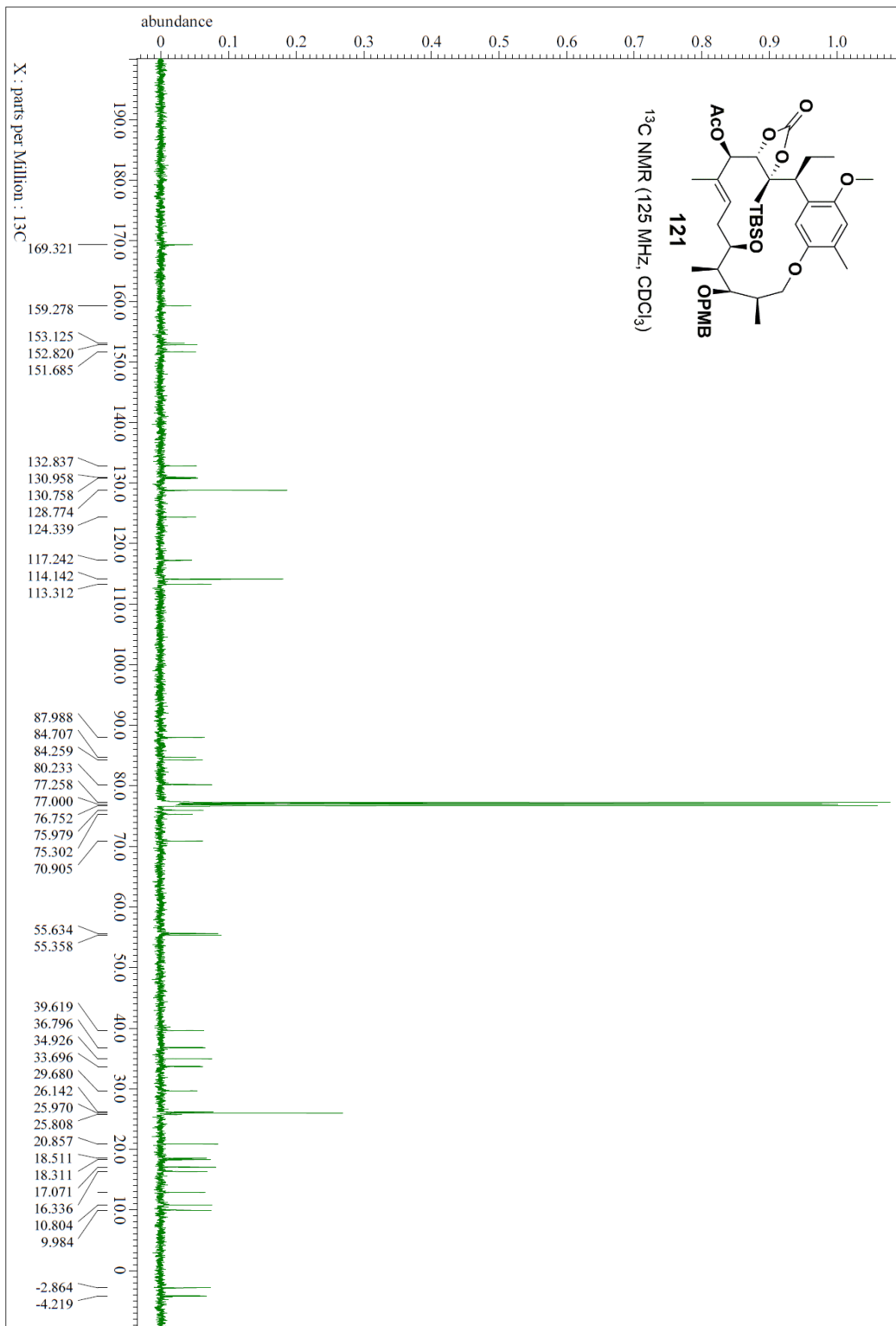












12. 参考文献

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

- 12) 木村哲, 喜田宏, 人獣共通感染症. 医学ジャーナル社 (2004)
- 13) Vansterkenburg EL, Coppens I, Wilting J, Bos OJ, Fischer MJ, Janssen LH, Opperdoes FR. *Acta Trop.* **1993**, *54*, 237.
- 14) Pal A, Hall BS, Field MC. *Mol Biochem Parasitol.* **2002**, *122*, 217.
- 15) Bitonti AJ, Dumont JA, McCann PP. *Biochem J.* **1986**, *237*, 685.
- 16) Edwards KJ, Jenkins TC, Neidle S. *Biochemistry.* **1992**, *31*, 7104.
- 17) For KF.; Sansom CE.; Stevens MF. *FEBS letters.* **1990**, *266*, 150.
- 18) Herlinger H.; Mayer KH.; Petersen S.; Bock M. German Patent 1,170,957(1964)
- 19) Kibona SN.; Matemba L.; Kaboya JS.; Lubega GW. *Trop Med Int Health.* **2006**, *11*, 1144.
- 20) Kagira JM. and Maina N. *Onderstepoort J Vet Res.* **2007**, *74*, 17.
- 21) Gehrig S and Efferth T. *Int J Mol Med.* **2008**, *22*, 411
- 22) Welburn SC. and Odiit M. *Curr Opin Infect Dis.* **2002**, *15*, 477.
- 23) Robays J.; Nyamowala G.; Sese C.; Betu Ku Mesu Kande V.; Lutumba P.; Van der Veken W.; Boelaert M. *Emerg infect Dis.* **2002**, *15*, 477.
- 24) [http://www/Sanofi-aventis.com](http://www.Sanofi-aventis.com) 及び <http://www.dndi.org>
- 25) Marcel Kaiser, Michael A. Bray, Monica Cal, Bernadette Bourdin Trunz, Els Torreele, Reto Brun, American Society for Microbiology, **2011**, *55*, 5602
- 26) Inahashi, Y.; Iwatsuki, M.; Ishiyama, A.; Matsumoto, A.; Hirose, T.; Oshita, J.; Sunazuka, T.; Panbangred, W.; Takahashi, Y.; Kaiser, M.; Otoguro, K.; Ōmura, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 864.
- 27) Matthew. J. Anketell, Theodore. M. Sharrock, and Ian. Paterson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 1572 – 1576
- 28) 東北大学大学院農学研究科、生物産業創成科学専攻、生物有機化学分野、2018年博士論文、十和田諒
- 29) Jun Oshita, Yoshihiko Noguchi, Akito Watanabe, Goh Sennari, Shogo Sato, Tomoyasu Hirose, Daiki Oikawa, Yuki Inahashi, Masato Iwatsuki, Aki Ishiyama, Satoshi Ōmura, Toshiaki Sunazuka, *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*, 357–360
- 30) David M. Birney, Xialian Xu, Sihyun Ham, Xiaomeng Huang. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7114
- 31) Yuji Oikawa, Kiyoshi Sugano, Osamu Yonemitsu. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2087
- 32) a) Aggarwal, V. K.; Bae, I.; Lee, H-Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9725., b) Coulthard, G.; Erb, W.; Aggarwal, V.K. *Nature*, **2012**, *489*, 278.

- 33) Tao chan and karl-Heinz Altmann. *Chem, Eur, J*, **2015**, *21*, 8403
- 34) Rossiter, B.E.; Verhoeven, T.R.; Sharpless, K.B. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *49*, 4733.
- 35) Roush, W. R.; Brown, R. J.; DiMare, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 583
- 36) Matthew J. Hesse.; Craig P. Butts.; Christine. L. Willis.; Varinder K. Aggarwal. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**. *51(50)*, 12444-12448
- 37) Yue Zhang.; Joseph R. Cusick.; Partha Ghosh.; Ning Shangguan.; Sreenivas Katukojvala.; Jennifer Inghrim.; Thomas J. Emge.; Lawrence J. Williams. *J.Org. Chem.* **2009**, *74*, 7707-7714.
- 38) Louis Barriault.; Daniel H. Deon. *Org. Lett*, **2001**, *3*, 1925-1927.
- 39) Elsa de Lemos.; Francois-Hugues Poree.; Arnaud Bourin.; Julien Barbion.; Evangelos. Agouridas.; Marie-Isabelle Lannou.; Alain Commercon.; Jean-Francois. Betzer.; Ange. Pancrazi.; Janick. Ardisson. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11092-11112.
- 40) Laura Pinelo.; Anna D. Gudmundsdottir.; Bruce S. Ault. *J. Phys. Chem. A.* **2013**, *117*, 4174-4182.

12. 謝辞

本研究を行うにあたり、多大な御指導、御鞭撻を賜りました学校法人北里研究所 大村智特別名誉教授に深く感謝致します。

本研究は北里大学北里生命科学研究所生物有機化学研究室 砂塚敏明教授、廣瀬友靖准教授の直接の御指導の下に行われたものであり、卒業研究から博士課程の6年間において勉学のみならず、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。

Verticilide および Actinoallolide A の合成研究において5年間、直接実験の指導をして頂いた野口吉彦特任助教に心より感謝致します。

本研究において、多くの御助言を頂きました北里大学北里生命科学研究所生物有機化学研究室 君嶋葵特任助教、池田朱里特任助教に深く感謝申し上げます。

佐藤倫子助教、MS スペクトルを測定して頂いた長井賢一助教に感謝致します。

共に Actinoallolide A の合成に取り組んだ大西 倫氏、富山昂大氏、大野孝典氏に深く感謝致します。

同期として研究室に所属し、常に研究生活を共に刺激し合った安藤博康氏に感謝します。

実験において御協力頂きました福田展久博士、深谷孝幸博士、岩間雄亮博士、名村 響博士、磯部秦一市、恩田桃子氏、甘粕 透氏、大原元義氏、高橋脩氏、齋藤 亮氏、金井田将裕氏、桐沢貴志氏、小島 透氏、高橋 亮氏、中嶋明日香さん、関川章吾氏、中里喜々さんに心より感謝申し上げます。

また、学生生活を親身になってサポートをして頂きました北里大学北里生命科学研究所事務室の皆様に感謝致します。

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

くださった両親と家族、並びに全ての方々に心から感謝致します。

令和2年度3月

渡邊 彰人