

抗 HIV、抗腫瘍活性環状デプシペプチド
Homophymine A の全合成研究

2013 年

大高 遵平

目次

第一部：研究背景

第一章：Homophymine

第一節 Homophymine 類と含有される構造異常アミノ酸について

第二節 Homophymine 類および類似天然物の薬理作用機序について

第三節 合成計画

第二部：環状部分の合成

第一章：Ru-BINAP 錯体による不斉水素化反応を用いた AHDMHA の合成

第一節：Ru を用いた不斉水素化反応と合成計画

第二節：AHDMHA の合成

第二章：その他の構造異常アミノ酸の合成

第一節：*N*-MeGln の合成

第二節：*N*-Me アミノ酸含有ペプチドの簡便な合成

第三章：環状部分の合成

第一節：テトラペプチドの合成

第二節：活性エステル法による環化前駆体オクタペプチドの合成

第三節：マクロラクタム化とジメチルグルタミンの導入検討

第三部：側鎖部分の合成とフラグメントカップリングの検討

第一章：HTMOA の合成

第一節：これまでの研究と合成計画

第二節：HTMOA の合成

第二章：ADHA の合成

第一節：これまでの研究と合成計画

第二節：ADHA の合成

第三章：2,3-*epi*ADHA を用いた側鎖伸長、フラグメント縮合の検討

第一節：2,3-*epi*側鎖フラグメントの合成

第二節：フラグメント縮合の検討

第四章：正しい立体化学・保護基を有する ADHA の合成

第一節：Kim らの方法論による合成

第二節：新しいルートでの ADHA 合成検討

結語

略語表

実験の部

参考文献

謝辞

第一部：研究背景

第一章：Homophymine

第一節：Homophymine 類と含有される構成構造異常アミノ酸について

Homophymine 類 (A-E, A1-E1) はそれぞれ 2008 年 (A)¹⁾、及び 2009 年 (B-E, A1-E1)²⁾ に Zampella らによってニューカレドニア産の *Homophymia* 種の海綿より単離・構造決定された環状デプシペプチドである。また、その構造類縁体である Callipeltin 類や Neamphamide 類と同様、強力な抗腫瘍・抗 HIV 活性を有していることが確認されており、例えば Homophymine A は HIV 感染細胞に対して IC₅₀=75 nM、ヒト咽頭がん細胞である KB 細胞に対し IC₅₀ = 7.3 nM という値を示す。

Homophymine A は 8 つのアミノ酸からなる環状部分及び 3 つのアミノ酸と 1 つの脂肪酸からなる側鎖によって構成される化合物で、5 つの構造異常アミノ酸 (2*R*,3*R*,4*S*)-4-amino-2,3-dihydroxy-1,7-heptandioic acid (ADHA), (2*R*,3*R*,4*R*)-2-amino-3-hydroxy-4,5-dimethylhexanoic acid (AHDMHA), (2*S*,3*S*,4*R*)-3,4-dimethylglutamine (DiMeGln), *O*-methylthreonine (*O*-MeThr)、イミノ酸である *N*-MeGln、Hpr、および脂肪酸 (2*R*, 3*R*, 4*R*, 6*R*)-3-hydroxy-2,4,6-trimethyloctanoic acid (HTMOA) を含む。各異常アミノ酸・脂肪酸の立体化学は Homophymine A 加水分解物の 2 次元 NMR 等によって推定されている。

また、その他の Homophymine 類も側鎖の構成成分に多少の相違は見られるものの、ほぼ同様の構造をもっている。以下に Homophymine 類及びその構造類似の天然物を示す (Fig. 1-1)。

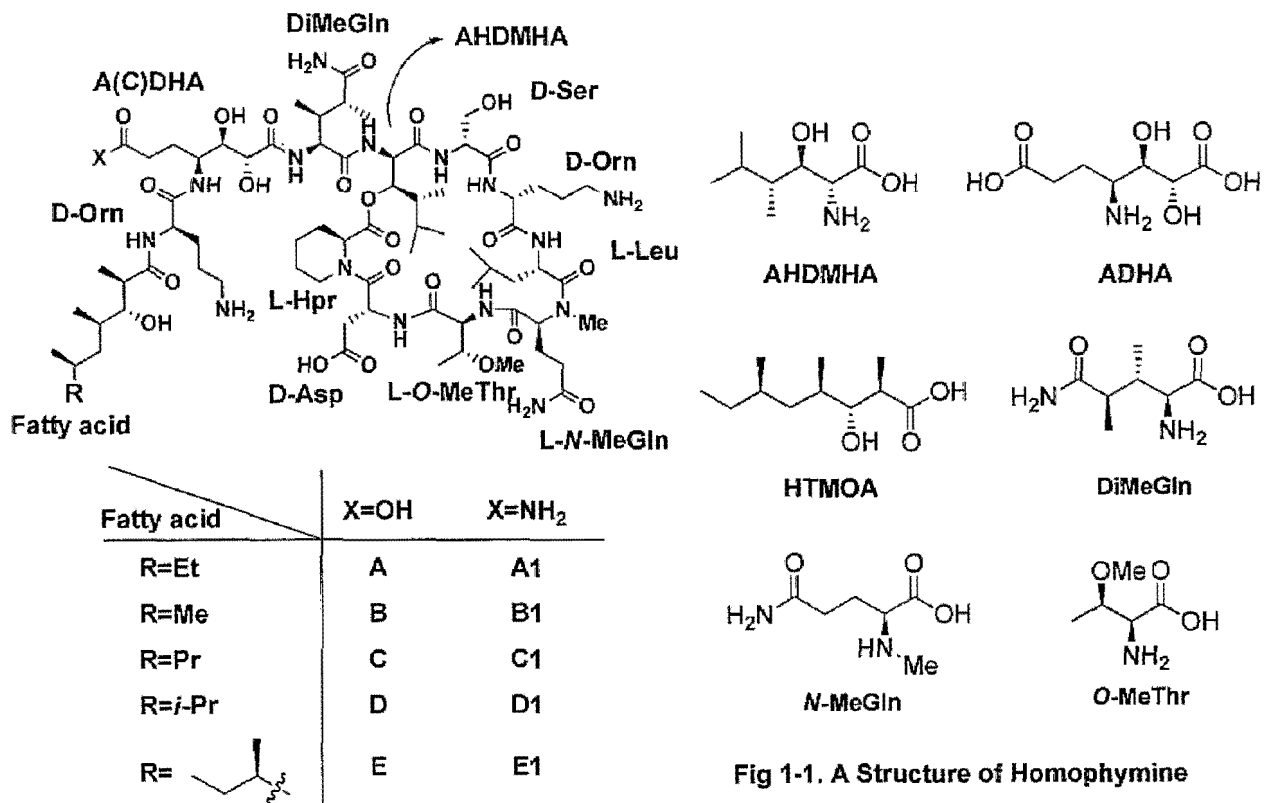
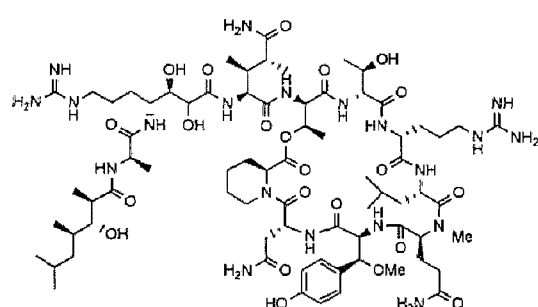
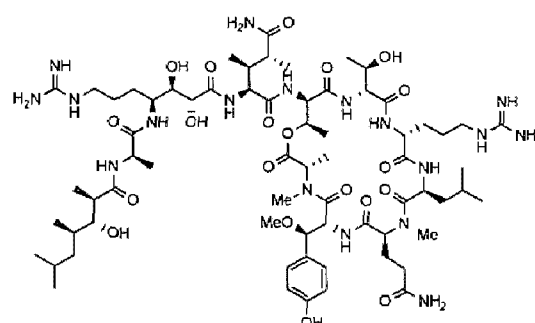


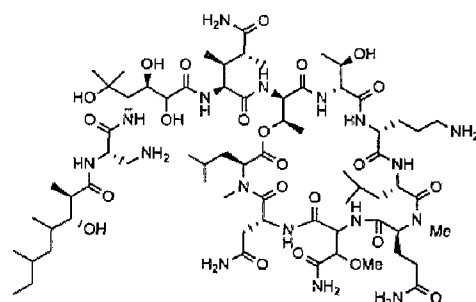
Fig 1-1. A Structure of Homophymine



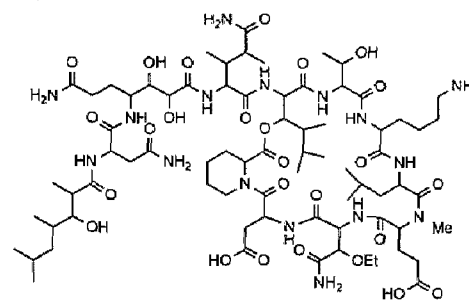
Neamphamide A : *Neamphius huxleyi* (2004)
anti-HIV



Callipeltin A : *Callipelta* sp. (1996)
anti-HIV, anti-tumor



Theopapuamide A : *Theonella swinhoei* (2006)
anti-tumor



Pipecolidepsin A : *Homophymia lamellosa* (2010)
anti-tumor

Fig. 1-2

上に Homophymine 類の他に、現在知られている抗腫瘍・抗ウイルス活性を有する海洋産環状デプシペプチドの例を挙げた(Fig 1-2)³⁾。いずれも非常によく似た構造を有しており、強力な生理活性を有している。

特記すべき点は、全てのペプチドに DiMeGln と、 β -(m)ethoxy- α -amino acid (ex. OMeThr, β -OMeTyr) が含まれる点、側鎖に低極性の脂肪酸を有する点である。次節で詳しく述べるが、これらの共通構造は薬理作用の発現に重要な役割を果たしていると考えられている。

今回筆者は、これら天然物の特徴的な構造及び生理活性に興味を持ち、海洋産環状デプシペプチド類の一般的な合成法の開発に供することが出来ればと考え、Homophymine A の全合成研究に取り組むこととした。

第二節：Homophymine 類および類似天然物の薬理作用機序について

前節で示した抗腫瘍・抗 HIV ペプチドはいずれも似たような作用機序でその活性を示すと推測できるが、特に Papuamide A については詳しく薬理活性が研究されている⁴⁾。

ー抗 HIV 活性

Human Immunodeficiency Virus (HIV) は、CD4 陽性リンパ球の減少に伴う後天性ヒト免疫不全症候群 (AIDS) を引き起こす病原体であり、近年、特に発展途上国を中心に全世界で感染者が爆発的に増加し医学的にきわめて重大な問題になっている。

HIV は RNA をゲノムとして持つレトロウイルスの 1 種であり、RNA から DNA へ遺伝情報を転写する RNA 依存性 DNA ポリメラーゼ (逆転写酵素) や転写したウイルス DNA を宿主細胞 DNA に組み込むインテグラーゼを有している等、生命化学的にも興味深い存在である (Fig. 1-3)。薬学的な観点から見れば、このような HIV に特異な因子を標的とすれば治療薬の開発が可能であり、実際にいくつかの医薬品が臨床で使用されている (Fig. 1-3)。

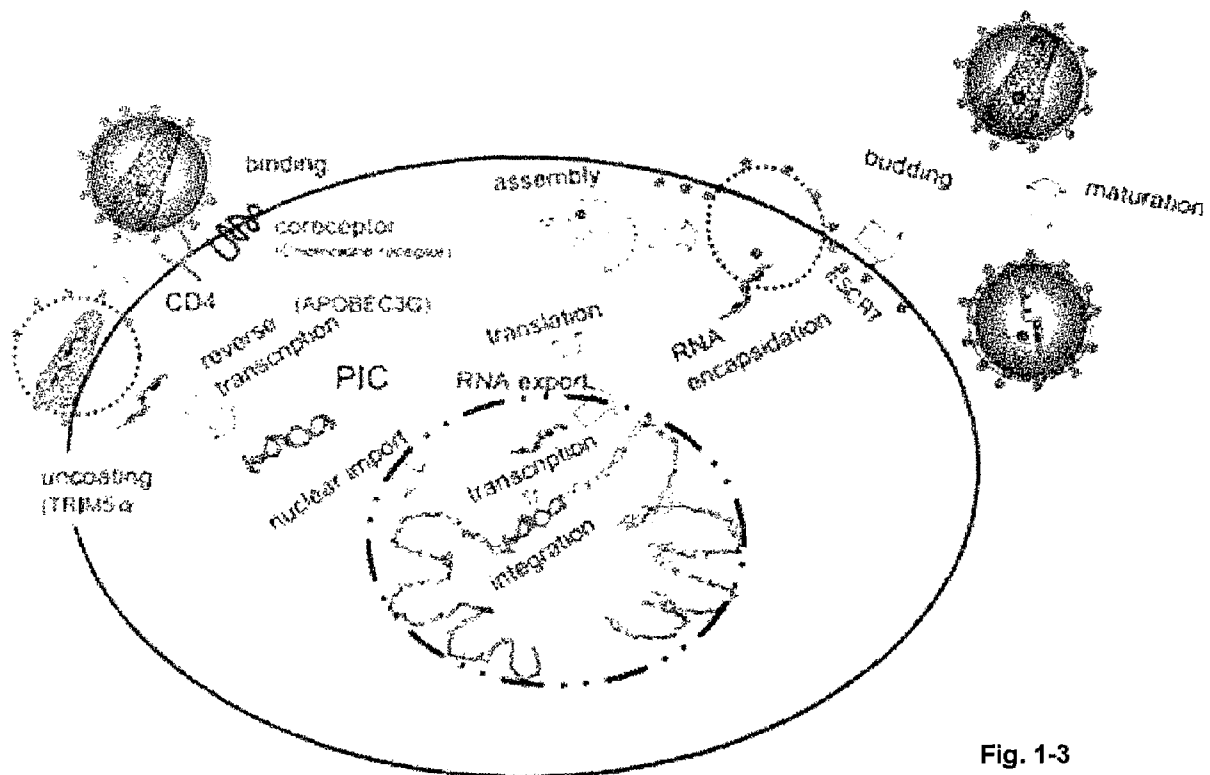


Fig. 1-3

例えば、ヌクレオシド系逆転写阻害薬であるジドブジンやジダノシン、非ヌクレオシド系逆転写阻害薬のエファビレンツ、ネビラピン、またウイルス特異的なプロテアーゼ阻害薬であるサキナビル、インジンビルがよく知られている。

さらに近年、新たな標的に対する医薬品も開発されており、2007年にはファイザー社からウイルスと宿主細胞の結合を阻害する CCR5 拮抗阻害薬マラビロクが、2008年には

Merck 社から初めてのインテグラーゼ阻害薬となるラルテグラビルカリウムが発売された。

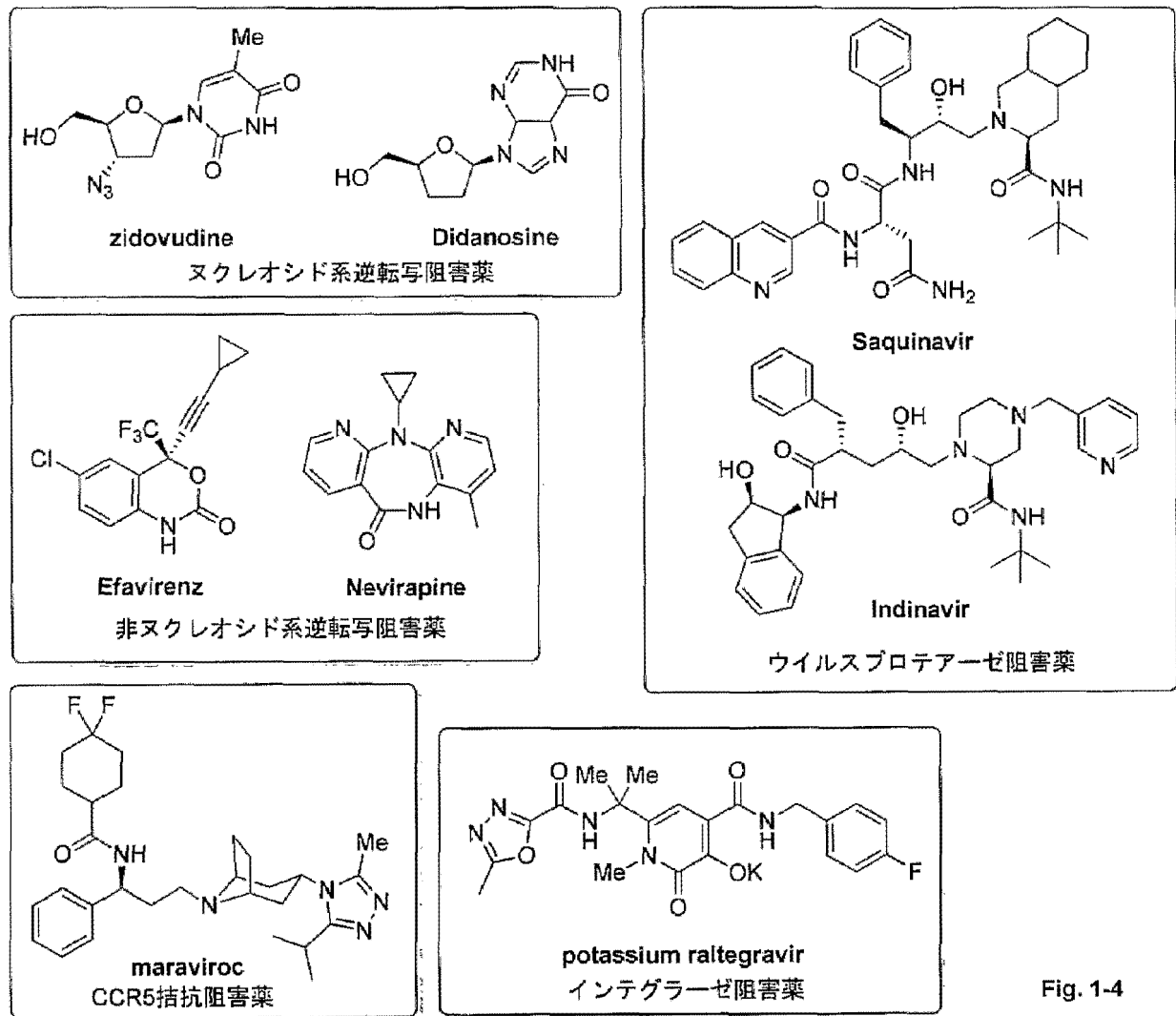


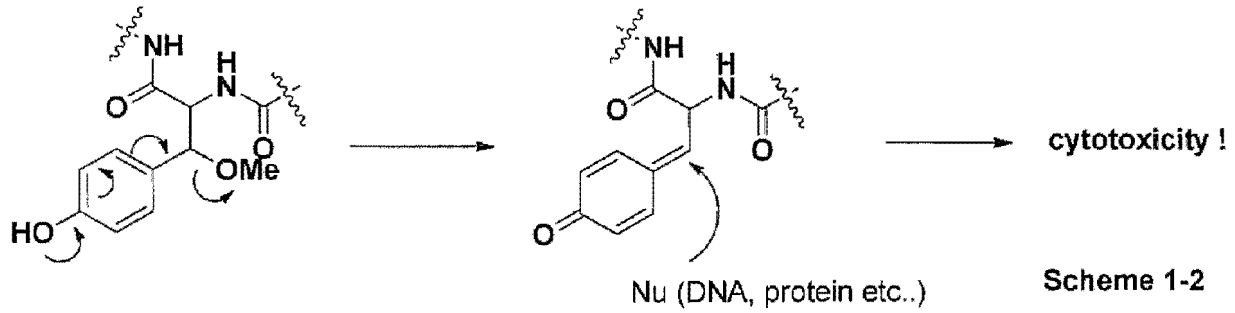
Fig. 1-4

一方で、Homophymine A をはじめとする海洋産抗 HIV 環状デプシペプチド類は HIV 感染の初期段階に作用し、これを妨げることが分かっている。感染初期段階とはつまり、HIV が T 細胞表面の CD4 受容体に取り付き細胞内に侵入する段階のことを指すが、HIV の R4-X4 型非特異的に細胞保護作用を呈することから、マラビロクなどのように宿主細胞側の CD4 タンパクを阻害するような機序ではなく、直接 HIV エンベロープ膜に作用し細胞への侵入を阻害するという、既存の抗 HIV 薬にない作用機序を有していると考えられている。

ウイルス自身に作用することから、これらペプチド類の詳細な作用機序の解明は副作用の極めて小さな抗 HIV 薬の開発に繋がるものと考えている。

—抗腫瘍活性

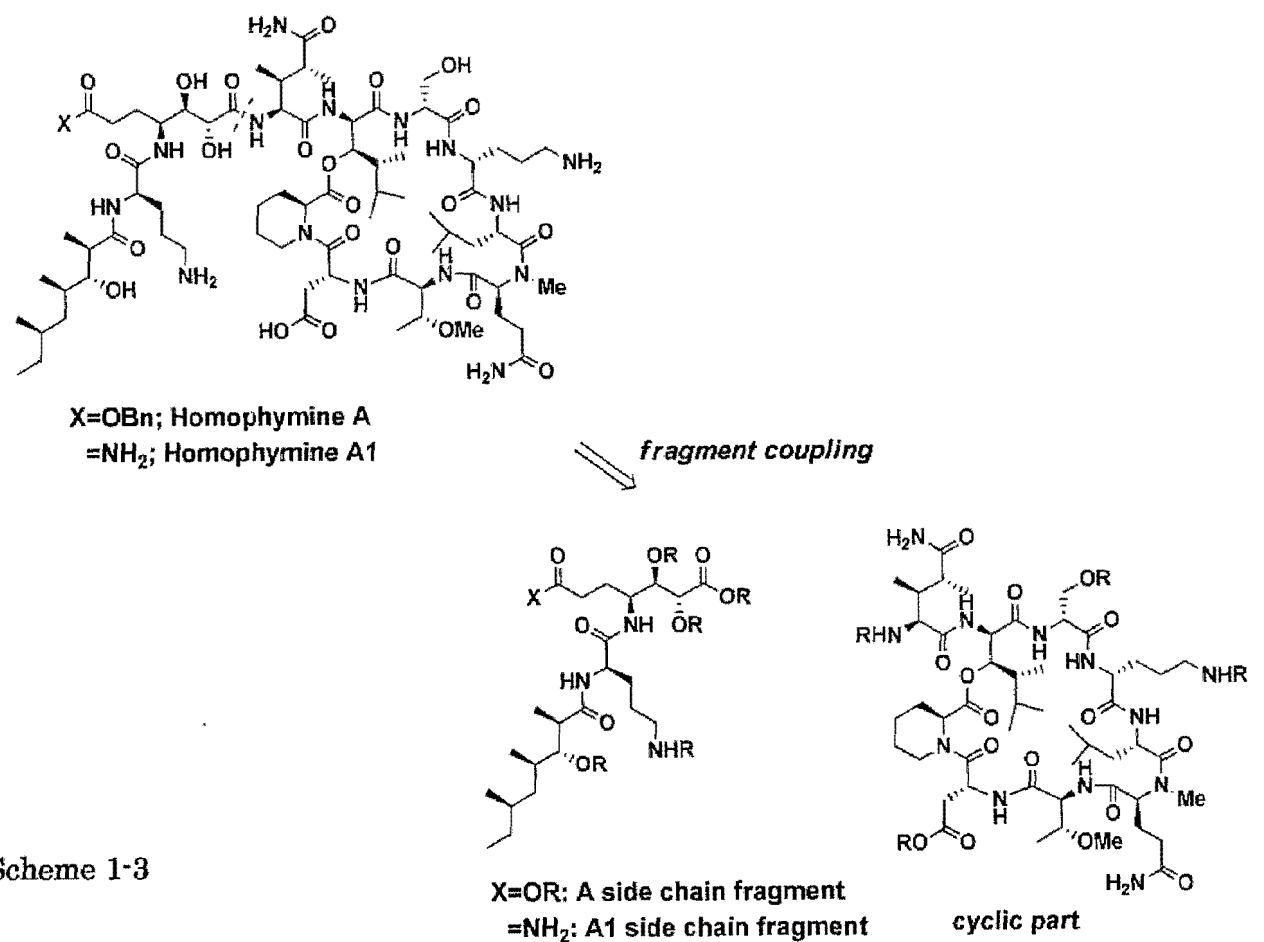
1996年の Callipeltin の単離からこれまで、この種のデプシペプチドの細胞毒性は β -OMeTyr から発生する求電子部位に由来するものと考えられてきた。その理由として、1996年に Callipeltin A が単離されて以来、このタイプのペプチドには共通してこの β -OMeTyr が含まれていたからである(Scheme 1-2)。



しかしながら、最近になって Homophymine 類をはじめとした、 β -OMeTyr を持たないにもかかわらず強力な抗腫瘍活性を有する同族化合物が天然から見出され、必ずしもこの機構によって細胞毒性を発現しているわけではないことが分かってきた。詳しい機序についてはまだ研究段階であるが、新しいタイプの抗がん剤の開発に向け、その解明に興味もたれる。

第三節 合成計画

前節でも述べたように、Homophymine 類 (A-E, A1-E1) は環状部分に関して共通の構造を持っており、側鎖にどの脂肪酸を有しているか、ADHA と ACDHA のどちらが含まれているかということによって区別されている。筆者は今回ターゲットとしている Homophymine A だけでなく、そのほかの類縁体の合成も考慮に入れ、DiMeGln-ADHA 間でフラグメントカップリングを行う合成ルートを選択した。これによって、環状フラグメントに、対応する側鎖フラグメントを縮合するだけで Homophymine 類をそれぞれつくり分けることができる (Scheme 1-3)。

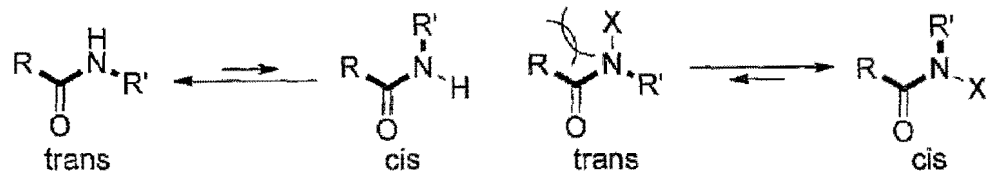


Scheme 1-3

—環状部分の合成計画

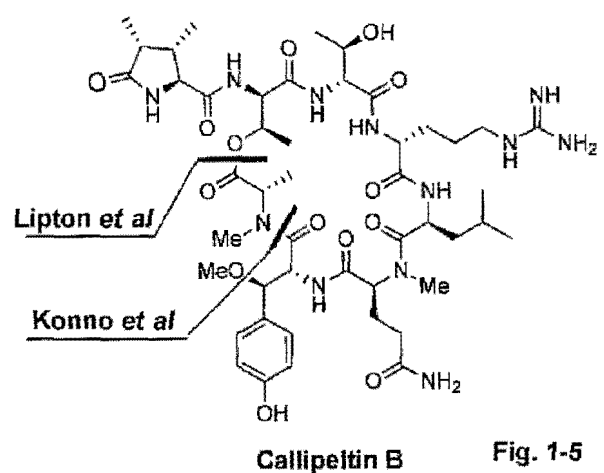
本体の環状フラグメントの前駆体である鎖状のオクタペプチドのマクロ環化反応は、閉環部位によって収率に大きく影響を受けるため閉環部位を慎重に選択することが肝要である。マクロラクタム化、特に環状ペプチドを合成する際に考慮すべき点は主に以下の三点である。

- ① 通常、不斉中心のない Gly やエピメリ化の可能性の小さな Pro、または α -アミノ基がカーバメート系の保護基で保護されたアミノ酸上で環化反応を行う
- ② 一般的に D-アミノ酸と L-アミノ酸との間での縮合は L-、L- 及び D-、D- 間の縮合よりも早いことが知られており、エピメリ化の危険性が小さい⁵⁾。
- ③ 2級アミドの CO-N 結合は一般に *trans* 配座であり、ペプチド鎖全体として直線的な構造をしていることが多い。一方、3級アミド (Pro や *N*-Me アミノ酸の場合など) は立体的な要因によりアミド結合が *cis* 配座を取り易くなるため、ペプチド鎖全体が大きく折れ曲がることとなる(turn inducer)。つまり、閉環反応を2級アミノ酸の対角線上で行えば末端同士が近傍に存在している可能性が高くなるため、反応が円滑に進むことが期待できる(Scheme1-4)。

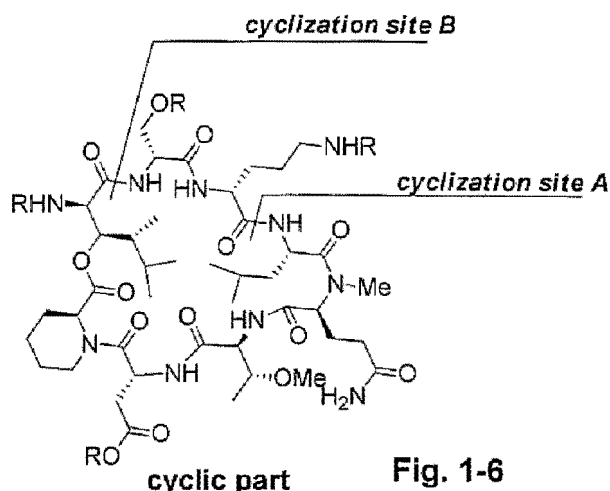


Scheme 1-4

一方で、Homophymine A と近い構造を有する類縁体である Callipeltin 類のうち、環状部分のみよりなる Callipeltin B についてはこれまでに Lipton⁶⁾ と Konno⁷⁾ らによってその合成が達成されている。その閉環部分を見ても Lipton らは D-AlloThr-*N*-MeAla 間でのマクロエステル化反応を用いており、Konno らは *N*-MeAla- β -OMeTyr 間でのマクロラクタム化に成功している。



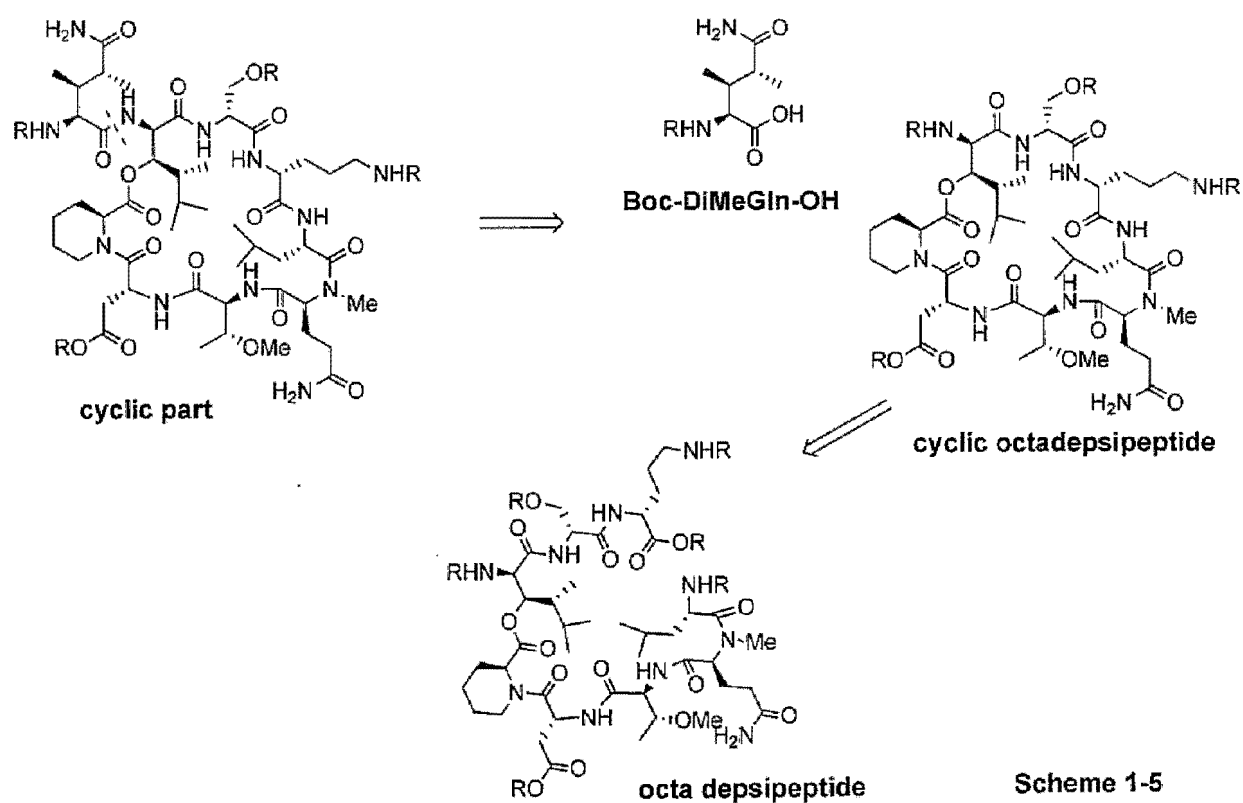
今回筆者は、彼らとは異なる部位、つまり A と B でのマクロ環化を考えた (Fig. 1-6)。



図中の cyclization site A は D-Orn と L-Leu 間の縮合である点(②)、turn inducer である Hpr の対角線上である点(③)から閉環部位に適していると考えた。

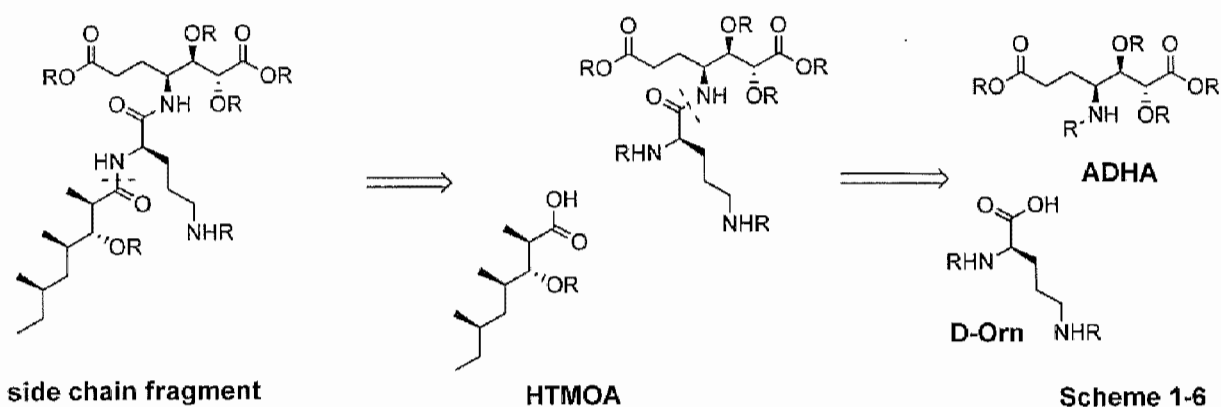
cyclization site B は C 末端側のアミノ酸である AHDMA の α -アミノ基が Alloc で保護されている点(①)と、A と同様ほぼ対角線上に turn inducer である N-Me-Gln が存在している点(③)から閉環部位に適しているもの考えた。

しかしながら、AHDMA はそのカルボキシル基まわりの立体障害が大きく反応自体が進行しにくいことが予想されたため、cyclization site A を第一候補として合成を行うこととした。まとめると以下のようなになる (Scheme 1-5)。

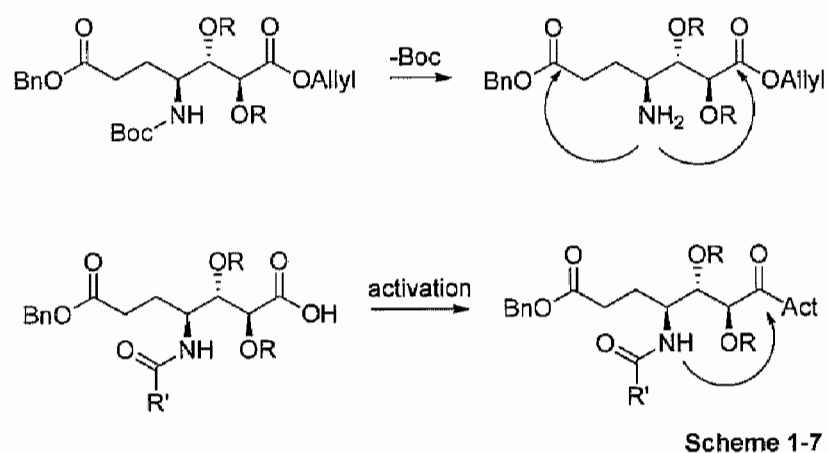


一側鎖フラグメントの合成計画

もう一方の側鎖フラグメントは ADHA、D-Orn、HTMOA の 3 つの成分からなるが、これはそれぞれのアミノ酸・脂肪酸成分を順次縮合していくことで合成できると考えられる (Scheme 1-6)。



しかし、ADHA のアミノ基は両端のカルボニル炭素からちょうど 5 員環を巻ける位置に存在し、カルボキシル基の活性化の際や Orn との縮合に先立つアミノ基の脱保護の際に分子内反応するなどの副反応が予想される。そのため、これらを回避する措置が必要になる可能性がある (Scheme 1-7)。

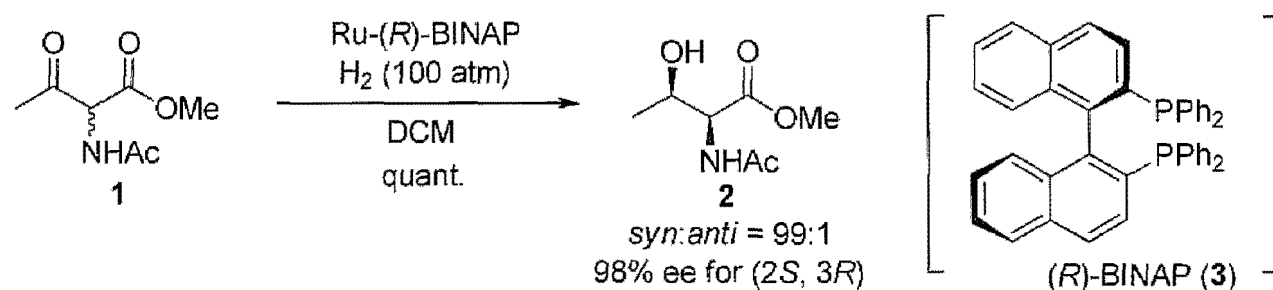


第二部：環状部分の合成

第二章：ルテニウム触媒による不斉水素化反応を用いた AHDMHA の合成

第一節：ルテニウムを用いた不斉水素化反応について

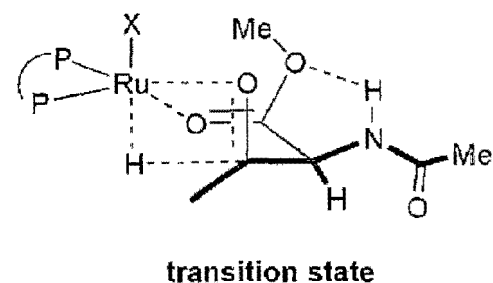
動的な速度論的分割を伴う不斉水素化反応は 1989 年に野依⁸⁾、Genet⁹⁾ らによって初めて報告されている。(Scheme 2-1)



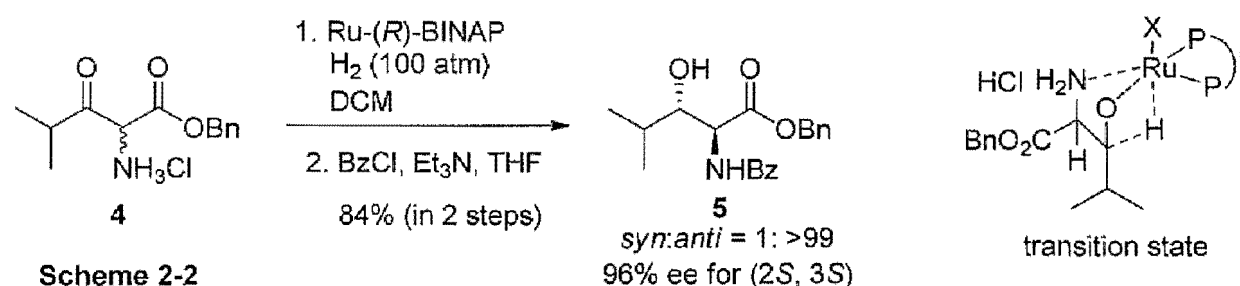
Scheme 2-1. *syn* selective asymmetric hydrogenation via dynamic kinetic resolution (DKR)

野依らは反応基質として C2 位が容易に異性化可能な α -アシルアミノ- β -ケトエステル **1** を用い、高圧水素化条件 (100 atm) で光学活性な Ru-BINAP 触媒を用いることで、動的な速度論的分割を伴う触媒的不斉水素化反応の開発に成功した。本反応の *syn* 選択性については、野依らは Ru がエステルのカルボニル酸素とケトンの酸素原子間に配位した 6 員環遷移状態を経て反応が進行するためである。すなわちエステル基の酸素原子と、アミド基との水素結合による安定化、ならびに Felkin-Anh モデルに基づく水素付加により、Figure 2-1 に示すように反応は進行し、*syn* 選択性を示すと考察している。

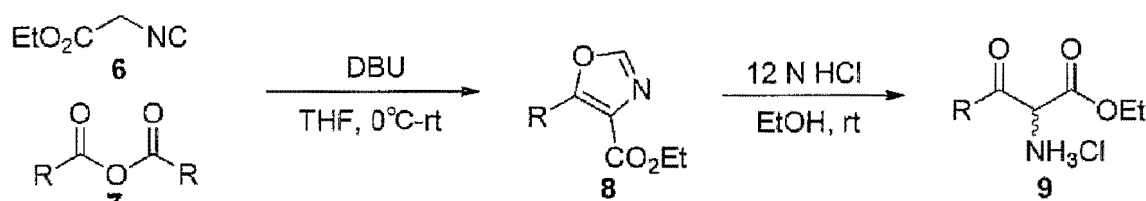
Figure 2-1



一方、当研究室では動的速度論的分割を伴った不斉水素化反応により直接的に *anti* 型 β -ヒドロキシアミノ酸を得る方法論を報告している¹⁰⁾。すなわち、 α -アミノ- β -ケトエステルのアミノ基を無保護とし、水素化反応を行うことにより *anti* 型 β -ヒドロキシアミノ酸誘導体 **5** を得るものである。本反応の選択性については、アミノ基の窒素原子とケトンの酸素原子間で金属が配位した 5 員環遷移状態で *anti* 選択的な不斉水素化反応が進行するためであると考察している。(Scheme 2-2)



また、還元前駆体となる α -アミノ- β -ケトエステル類 **9** は、一般にイソニトリル **6** とカルボン酸無水物 **7** との反応で得られるオキサゾール **8** を、塩酸などの酸性条件下加溶媒分解することで得ることができる¹¹⁾ (Scheme 2-3)。



Scheme 2-3. Synthesis of a α -amino- β -ketoester via oxazole

しかしながら、オキサゾールを酸で加水分解する際にレトロ反応により一部グリシンと原料のカルボン酸に分解してしまい、これが続く不斉水素化の際の触媒毒として作用し反応を妨げることが当研究室の横山¹²⁾によって確認されており、余分な精製操作を必要とする。

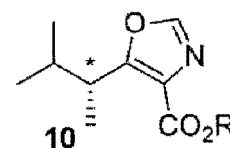
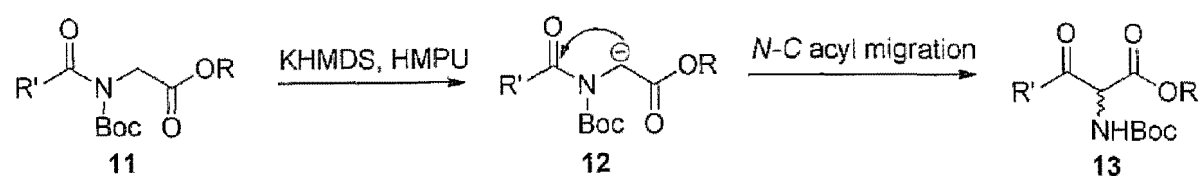


Fig. 2-2

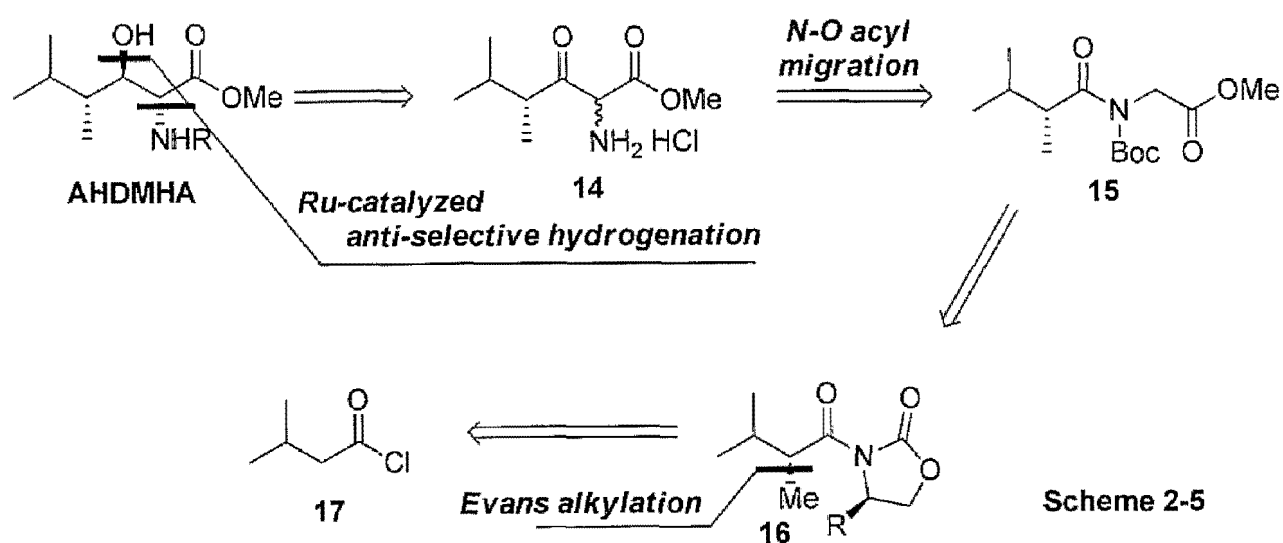
また、今回の基質の場合、オキサゾール **10** の擬ベンジル位に当たる部分に不斉点が存在するため (Fig. 2-2)、強酸での加水分解の際にラセミ化する可能性がある。

一方で、当研究室では α -アミノ- β -ケトエステル類の効率的な合成法として、グリシンアミドの N-C アシル転移を利用した方法論を報告している (Scheme 2-4)¹³⁾。上の *anti* 選択的な不斉水素化反応と、このアシル転位反応を組み合わせることで AHDMHA の合成を行うことを計画した。



Scheme 2-4. Synthesis of a α -amino- β -ketoester via N-C acyl migration

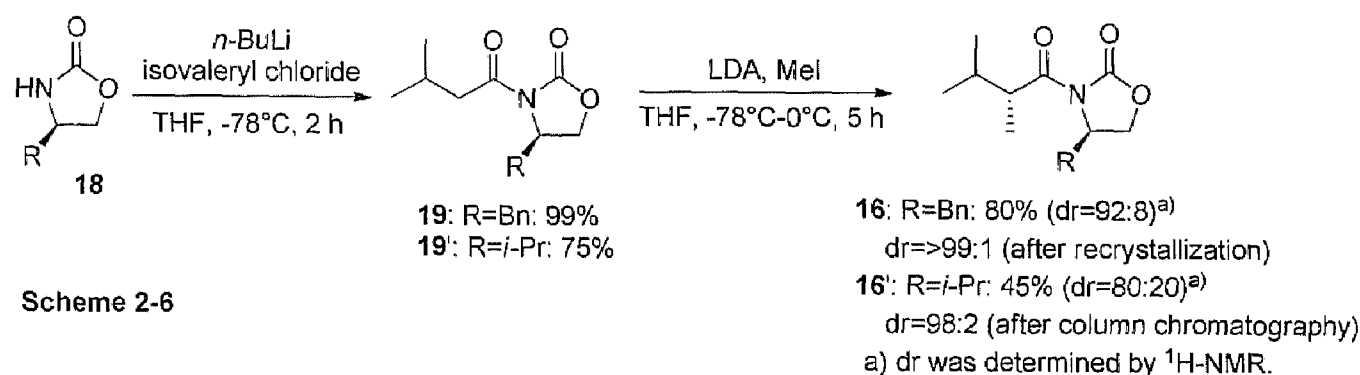
まとめると以下のようなになる (Scheme 2-5)。



Scheme 2-5

第2節 AHDMHAの合成

AHDMHAの4位に当たるメチル基の立体化学はEvans型の不斉補助基¹⁴⁾を用いたアルキル化によって直接的に導入することとした。Val由来の補助基(R = *i*-Pr)を用いた場合には、その立体障害の影響のためか反応が非常に遅く、室温まで昇温して一晩反応を行なっても半分ほどしか反応が進行しなかった。一方、Phe由来の補助基(R = Bn)を用いると、反応は円滑に進行し目的物**16**を高収率・高選択的に得ることができ、再結晶により光学的に純粋な目的物を得ることができた(Scheme 2-6)。

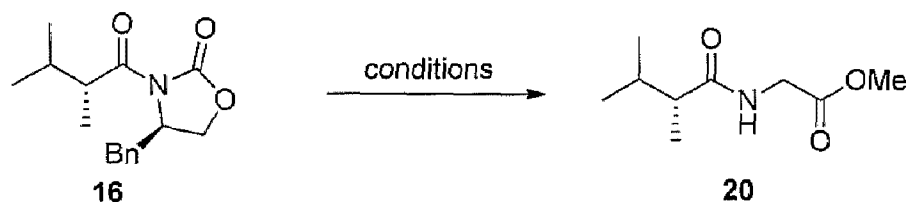


Scheme 2-6

続いて、得られたメチル化体**16**を既知の方法¹⁵⁾に従い直接グリシンアミド**20**へ誘導しようと試みたが、基質の立体障害が大きいためか、グリシンのオリゴマーが得られるのみで目的物は得られなかった(Table 2-1, entry 1-4)。

また、シアン化物やアジド、DMAPなどの求核触媒を添加する系(Table 2-1, entry 5-9)も試してみたが、反応は全く進行しなかった。

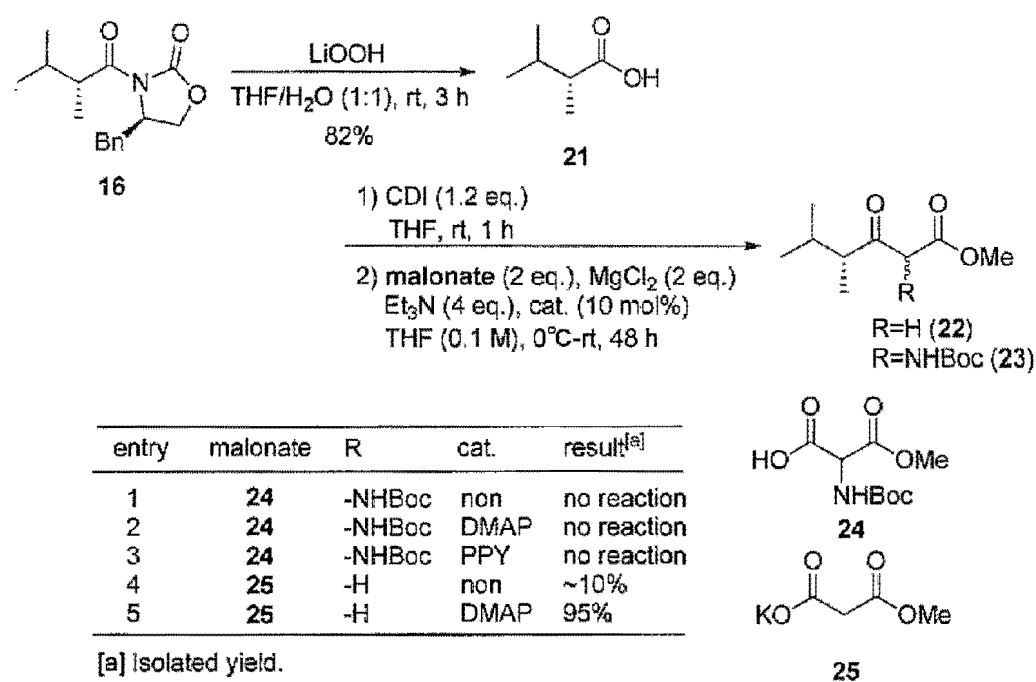
Table 2-1



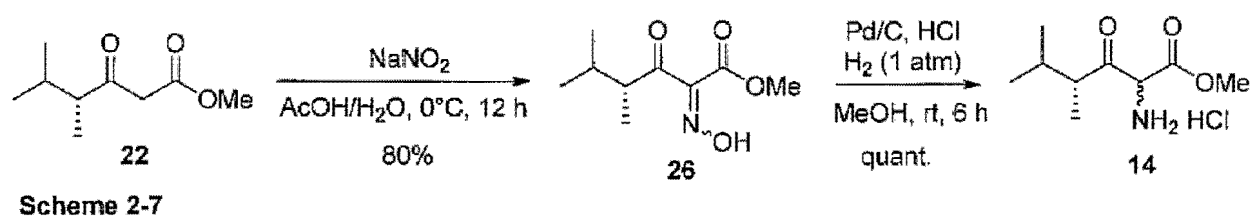
entry	conditions	results
1	H-Gly-OMe HCl (3 eq.), Me ₃ Al (3 eq.), DCM (0.1 M), 0°C-rt	not obtained
2	H-Gly-OMe HCl (3 eq.), Me ₃ Al (10 eq.), DCM (0.1 M), 0°C-rt	not obtained
3	H-Gly-OMe HCl (1.5 eq.), Me ₃ Al (1.5 eq.), Toluene (0.1 M), 50°C	not obtained
4	H-Gly-OMe HCl (1.5 eq.), Me ₂ AlCl (1.5 eq.), Toluene (0.1 M), 50°C	not obtained
5	H-Gly-OMe HCl (1.5 eq.), LiCN (20 mol%), THF (0.1 M), 50°C	no reaction
6	H-Gly-OMe HCl (1.5 eq.), KCN (20 mol%), THF (0.1 M), 50°C	no reaction
7	H-Gly-OMe HCl (1.5 eq.), KCN (20 mol%), DMF (0.1 M), 50°C-80°C	no reaction
8	H-Gly-OMe HCl (1.5 eq.), NaN ₃ (20 mol%), DMF/EtOH (0.1 M), rt	no reaction
9	H-Gly-OMe HCl (1.5 eq.), DMAP (20 mol%), DMF (0.1 M), 50°C-80°C	no reaction

Evans イミド **16** を一旦加水分解し、カルボン酸とした後にグリシンアミドへ導くことも考えたが、それではステップ数が増えてしまいアシル転位法本来のメリットを損なってしまうと考え、アシル転移反応による還元前駆体合成は一旦諦め、カルボン酸からより短工程で目的の基質へ誘導可能な正宗法¹⁶⁾によってその合成を行うこととした。

Evans イミド **16** を加水分解して得られたカルボン酸 **21** を CDI を用いてイミダゾリドとし、Krysrán らによって報告されている方法¹⁷⁾に従って α 位に -NHBoc 基を有するマロン酸誘導体 **24** による直接的な α -アミノ- β -ケトエステル **23** の合成を試みたが、大きな立体障害のためか DMAP や PPY などの触媒を用いた場合にも反応はほとんど進行しなかった (Table 2-2, entry 1-3)。立体的障害の小さな 2 位無置換のメチルマロン酸カリウム **25** を用いた場合にも無触媒では反応はほとんど進行せず (Table 2-2, entry 4)、最終的に DMAP を添加する条件にて目的物 **22** を得ることができた (Table 2-2, entry 5)。

 Table 2-2. Synthesis of β -keto ester.


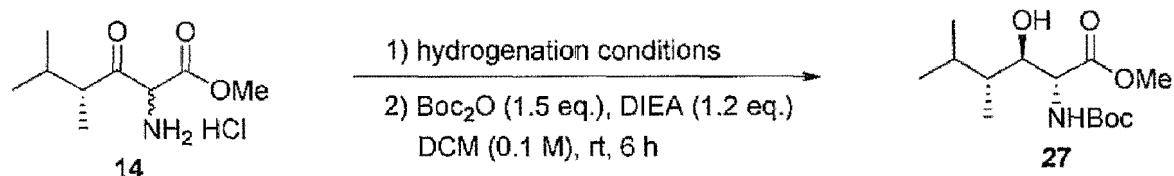
こうして得られた β ケトエステル **22** に対し、窒素原子の導入を行い目的の還元前駆体 **14** を得ることができた (Scheme 2-7)。



続いて得られた基質 **14** を不斉水素化反応に付した (Table 2-3)。Ru ソースに $[\text{RuCl}_2(\text{benzene})]_2$ を、配位子に (*R*)-BINAP 用い反応を行うと、95:5 dr の立体選択性にてほぼ定量的に目的の還元体 **27** を得ることができた (entry 1) が触媒量を減ずると収率・選択性共に低下する結果となった (entry 2)。より安価な $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ を Ru ソースに用いた場合は全く反応が進行せず、原料回収するのみに終わった (entry 3)。おそらく、Ru-cymene 錯体が benzene 錯体に比べ安定であるため、上手く BINAP 錯体が調整できていなかったのではないかと考えている。

また、側鎖にアリール基や嵩高い *t*Bu 基などを有する系で良い結果を与える、Ir-MeO-BIPHEP の系を用いた不斉水素化条件¹⁸⁾にも付してみたが、こちらも反応はほとんど進行しなかった (entry 4)。

Table 2-3. Asymmetric Hydrogenation of α -amino- β -ketoester (**8**).



entry	hydrogenation conditions	result ^[a]
1	$[\text{RuCl}_2(\text{benzene})]_2$ (5 mol%), (<i>R</i>)-BINAP (10 mol%) H_2 (100 atm), DCM (0.3 M), 50°C, 72 h	1) quant. 2) 76% in 2 steps ^[b] , dr=95:5 ^[c]
2	$[\text{RuCl}_2(\text{benzene})]_2$ (3 mol%), (<i>R</i>)-BINAP (6 mol%) H_2 (100 atm), DCM (0.3 M), 50°C, 72 h	1) ~70% conversion 2) 51% in 2 steps ^[b] , dr=90:10 ^[c]
3	$[\text{RuCl}_2(\text{cymene})]_2$ (5 mol%), (<i>R</i>)-BINAP (10 mol%) H_2 (100 atm), DCM (0.3 M), 50°C, 72 h	1) ~10% conversion 2) -
4	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (0.5 mol%), (<i>R</i>)-MeO-BIPHEP (1.3 mol%) NaBAR_F (1 mol%), AcONa (1 eq.) H_2 (4.5 atm), AcOH (0.2 M), rt, 96 h	1) almost s.m. 2) -

[a] Conversion yield was determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude reaction mixture.

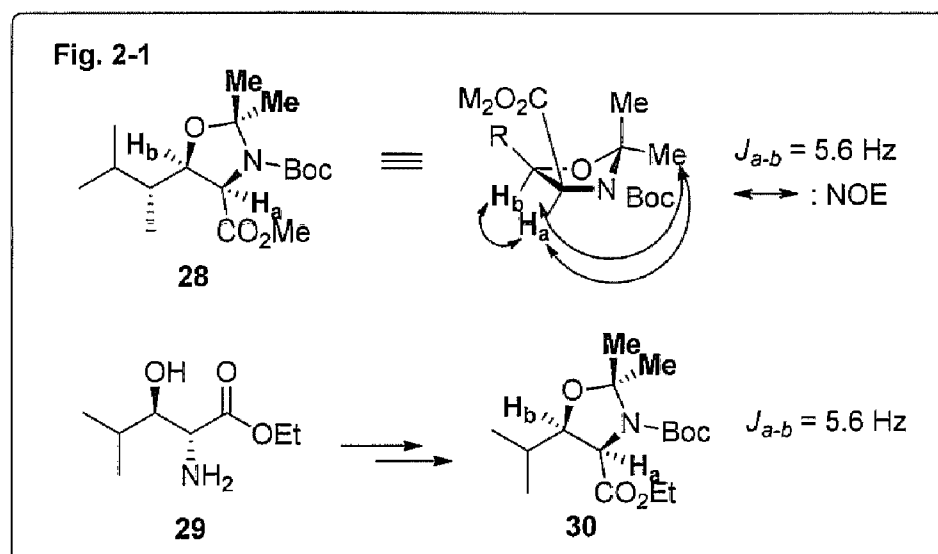
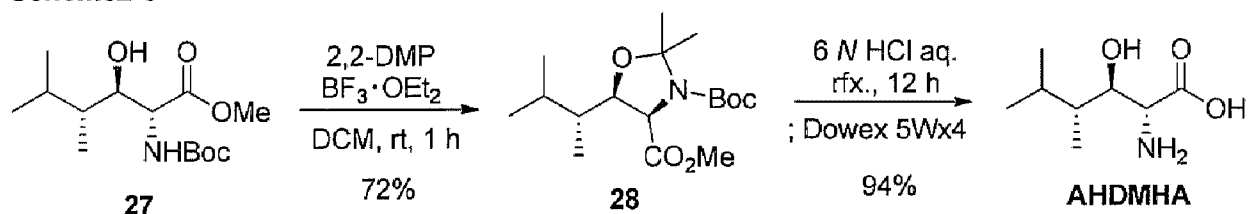
[b] Isolated yield.

[c] Diastereomeric ratio was determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis after Boc protection.

得られた還元体は塩酸塩の状態では DCM/AcOEt から再結晶することで光学的にはほぼ純粋なものを得ることに成功している。さらに、Boc 保護した AHDMA をアセトナイド **28** とし、C-2,3 位上のプロトン同士のカップリング定数や NOE 相関から還元によって生じた 2 つの不斉点が *anti* の相対立体配置を有することを確認した (Fig 2-1)。

また、このアセトナイドを 6 N HCl で加水分解し、天然から単離された AHDMA¹⁾と各 NMR データを比較することで AHDMA が紙面に書かれた (2*R*,3*R*,4*R*) の立体化学を有していることを合成化学的に確認することができた。

Scheme2-8



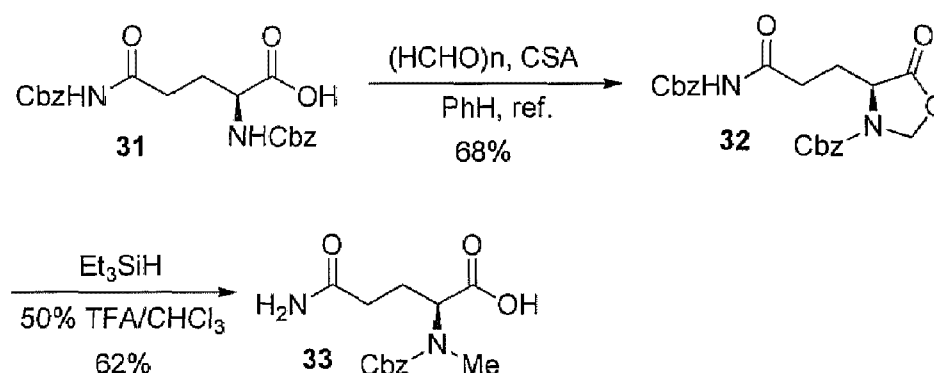
第二章：その他の構造異常アミノ酸の合成

第一節：NMeGln の合成

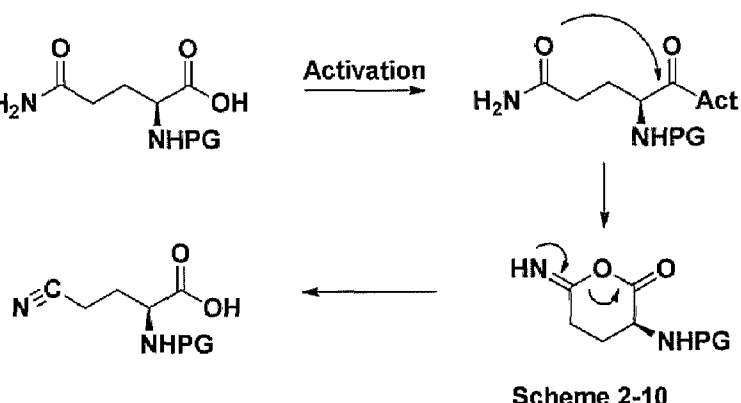
NMe アミノ酸を得る常法としては Boc 基などで保護されたアミノ酸に対する NaH/MeI を用いた塩基性条件¹⁹⁾と、オキサゾリジノン環を形成した後に TFA/Et₃SiH、もしくは水素雰囲気下 Pd/C を用いて還元的に NMe 化する方法論²⁰⁾が知られている。

NMeGln 自体も既知化合物であり、Sleeb's らによってその合成法が確立されている。しかしながら、Gln の Nメチル化は、常法である NaH/MeI を用いる条件では合成が難しい上、側鎖が無保護のアミドの場合オキサゾリジノン環形成が進行しないこと、側鎖アミド上に Cbz 基を有した基質 31 の場合オキサゾリジノン環形成は進行するが TFA-Et₃SiH を用いた還元的環開裂反応の際に脱保護されてしまうことが明らかになっている (Scheme 2-9)。

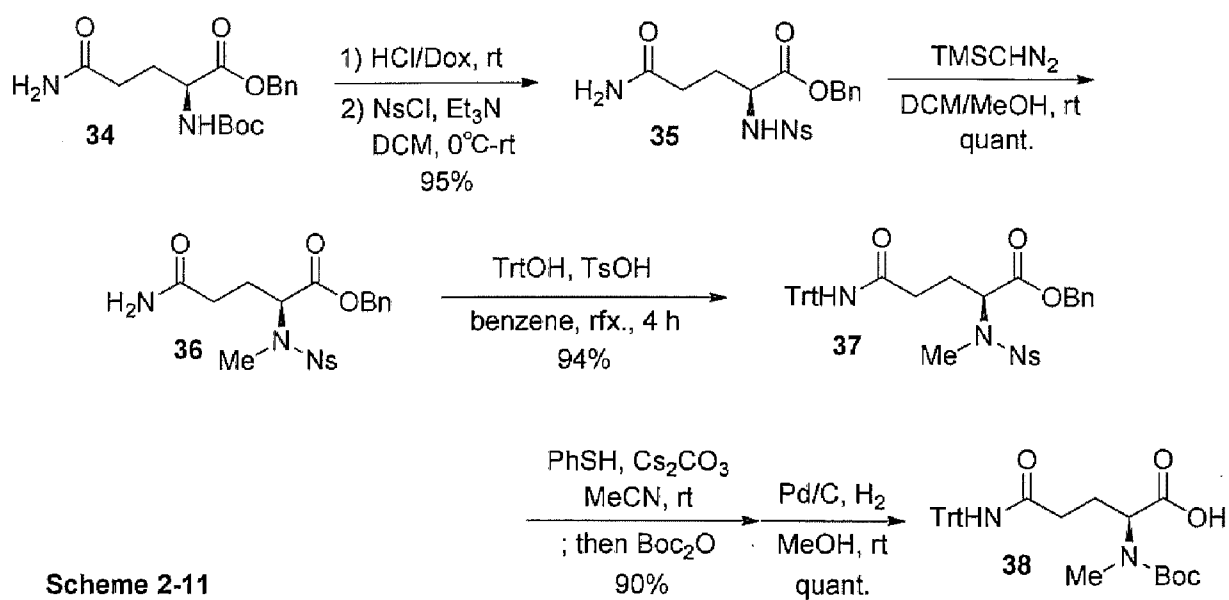
Scheme 2-9. Sleeb's, B. E. et al.



しかし、側鎖のアミド基が無保護のグルタミンは、縮合に際するカルボキシル基の活性化時に脱水し、ニトリルを生じることが一般に知られている (Scheme 2-10)。そのため、可能であれば側鎖にトリチル基などの保護基を有した形で NMeGln を合成したいと考えた。SciFinder 上で一例も合成例がなかったため、



Liguori らによって報告されているジアゾメタンによる Ns アミドのメチル化反応²¹⁾を用いて以下のように合成を行った (Scheme 2-11)。



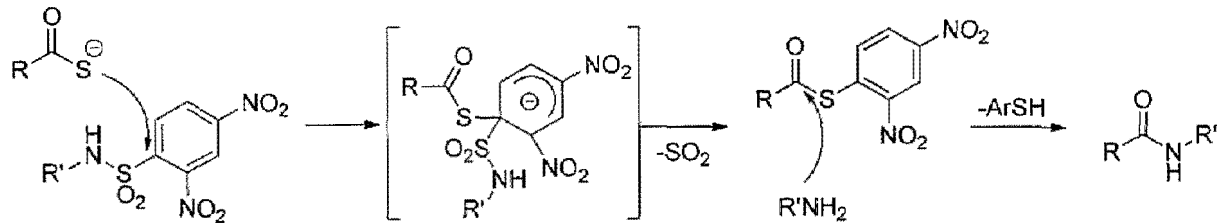
Scheme 2-11

市販の Boc-Gln-OBn 34 の保護基を Boc から Ns にかきかえた後、TMS-ジアゾメタンによりメチル化を行うと定量的に反応が進行し、濃縮のみで十分な純度の目的物 36 を得ることができた。これに対し、アミド窒素のトリチル化を行い、アミノ基上の Ns 基の脱保護と Boc 化を one-pot で行うことで目的の保護基を有した *N*-MeGln 誘導体 38 を合成した。

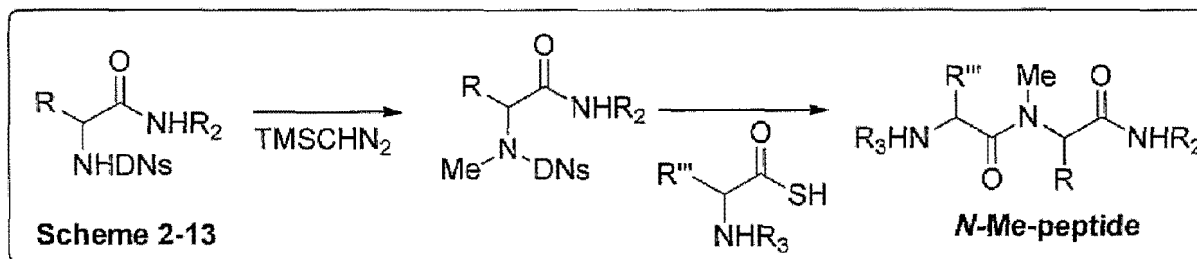
第二節：簡便な *N*-Me アミノ酸含有ペプチドの合成

ところで、Crick らは 2007 年に DNS 基で保護された 1 級アミンとチオカルボン酸が反応し、系中でチオエステルを生じることで直接アミドを得る、非常に効率的なペプチド合成法を報告している²⁹⁾(Scheme 2-12)。

Scheme 2-12. Crich *et al.* (2007)



この方法論と、先の *N*s アミドのメチル化を組み合わせれば非常に簡便に *N*-Me ペプチドを合成できると考え実験を行った (Scheme 2-13)。



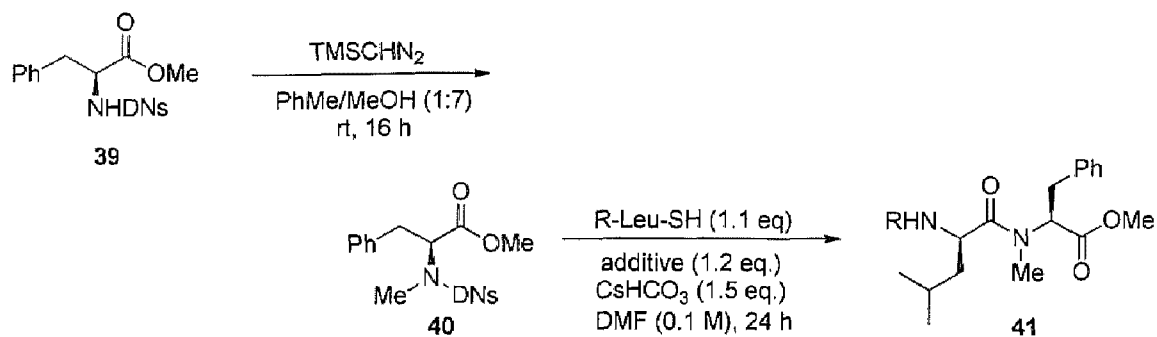
モデル実験として、*DNS-N*-Me-Phe-OMe 40 と *Bz*-Leu-SH との縮合反応を行なってみることとした。

DNS-Phe-OMe 39 のメチル化は、上記の *N*s 基の場合と同様、ほぼ定量的に反応が進行し 40 を得ることができた。これを論文記載の条件 (*CsHCO*₃/*DMF*) にて *Bz*-Leu-SH と反応させてみたところ、原料は消費されるものの目的のジペプチド 41 は全く得られなかった (entry 1)。

これは系中で生じるチオエステル 42 の反応性が 2 級アミンと反応するには不十分であるためと考え、チオエステルを活性化する目的で銀塩を添加してみたものの結果は同じであった (entry 2)。そこで、生じたチオエステル 42 を更に系中でより活性化エステルに交換できないかと考え、ペプチドの縮合の際に用いられる各種添加剤を加えて反応を行なってみた (entry 3-6)。すると、唯一 *HOObt* を添加した際に反応がスムーズに進行し、目的のジペプチド 41 を得ることができた。

しかしながら、得られたペプチドは *Leu* 残基が完全にエピメリ化しており、セグメント縮合には不適であることが分かった。一方、*Boc*-Leu-SH を用いた場合にはエピメリ化は進行しなかったため、通常の縮合反応には問題なく使うことができる (entry 7)。

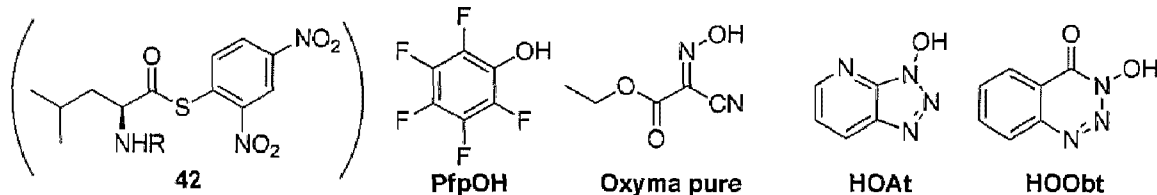
Table 2-5



entry	additive	R	result ^{a)}
1	-	Bz	not obtained (SM was consumed.)
2	AgBF ₄	Bz	not obtained (SM was consumed.)
3	HOAt	Bz	not obtained (SM was consumed.)
4	Oxyrna pure	Bz	not obtained (SM was consumed.)
5	PfpOH	Bz	not obtained (SM was consumed.)
6	HOObt	Bz	75% (dr=1:1)
7	HOObt	Boc	80% (no epimerization)
8 ^{b)}	HOObt	Boc	90% (no epimerization)

a) Isolated yield.

b) Boc-D-Leu-SH was used.



現在のところこれ以上の実験は行っていないが、今後アミノ酸の基質一般性やエピメリ化の抑制などに関して検討を行なっていければと考えている。

第三章：環状部分の合成

第一節：tetrapeptide の合成

最初に不斉水素化によって合成した AHDMHA の β 水酸基部分と Hpr との縮合を行った。

Hpr は 5 員環類縁体である Pro と異なり、ラセミ化しやすいアミノ酸として知られている (Fig. 2-2) ²³⁾。

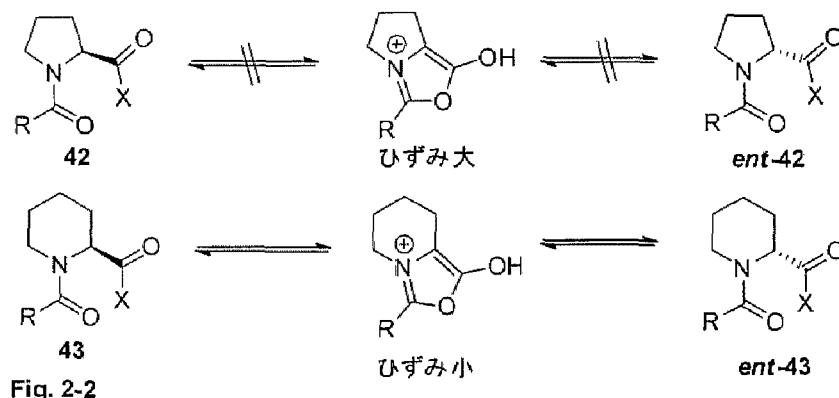


Fig. 2-2

さらに、窒素上に保護基を有する Hpr は、アリルひずみの影響でカルボキシル基がアキシアル配座をとるため反応性が低い ²⁴⁾。今回はそれに加えて非常に混み合った位置での縮合であるため、触媒として DMAP を添加し反応を行うこととした。まず、Hpr のエピメリ化の有無を確認するため、光学純度の低い Hpr を用いて両異性体の標品を得ることとした。すると興味深いことに、70%ee 程度の Hpr を用いたにもかかわらず目的物 45 とそのエピマー *epi*45 がほぼ 1:1 のジアステレオ比で得られた。これは本来の L-Hpr よりも D-Hpr の方が反応速度の大きいことを意味する (Fig. 2-3-upper)。

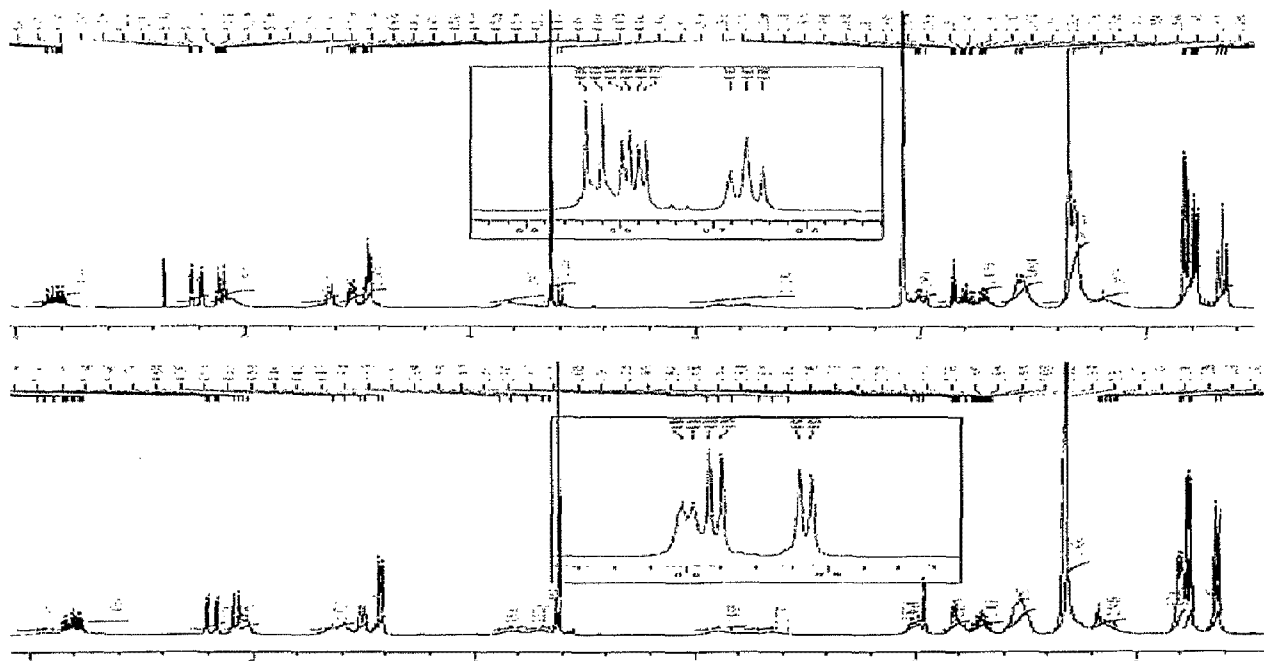
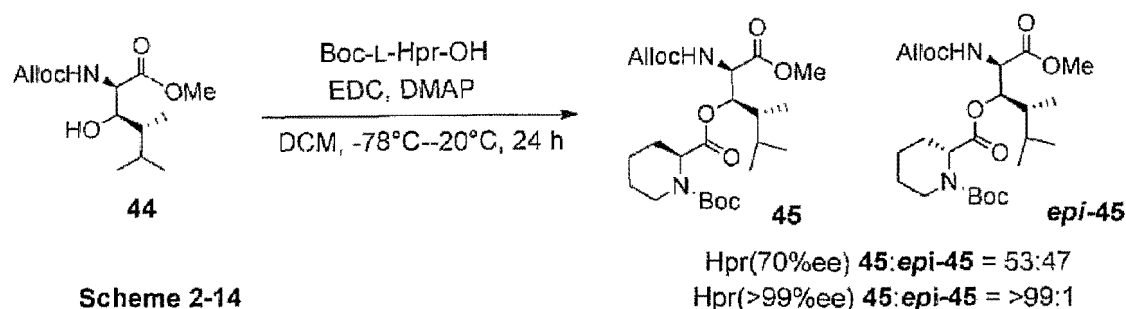


Fig. 2-3. 70%ee の L-Hpr を用いた場合(上)と 100%ee のものを用いた場合(下)の ¹H-NMR チャート (400 MHz, CD₃CN, 55°C)

非常に不利な条件であったが、幸いにも 100%ee の L-Hpr を用い、低温で縮合を行ったところエピマーの生成は確認されなかった (Scheme 2-14, Fig. 2-3-under)。

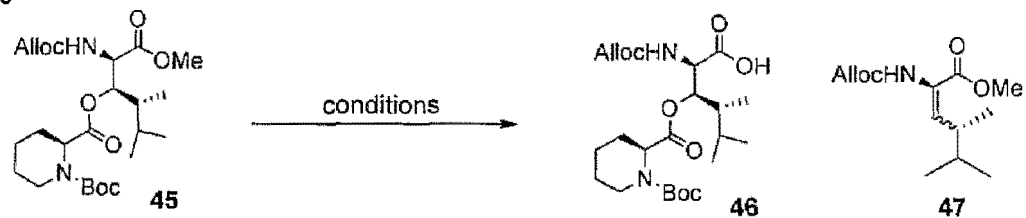


続いて、得られた Boc-Hpr-(Alloc)AHDMHA-OMe 45 のメチルエステル部の加水分解を行った (Table 2-6)。

LiOH や LiOOH、TMSOK などいくつかの塩基を試してみたものの、エステルの加水分解と β -acyloxy 基の脱離が競合してしまい目的物は 30~40% の収率で得られるのみであった (entry 1-3)。一方、この化合物を LiI を用いた求核的な脱メチル化²⁵⁾に付したところ、 β 脱離体 47 の副生をある程度抑えることができ、中程度の収率ではあるものの目的物 46 を得ることができた (entry 4)。

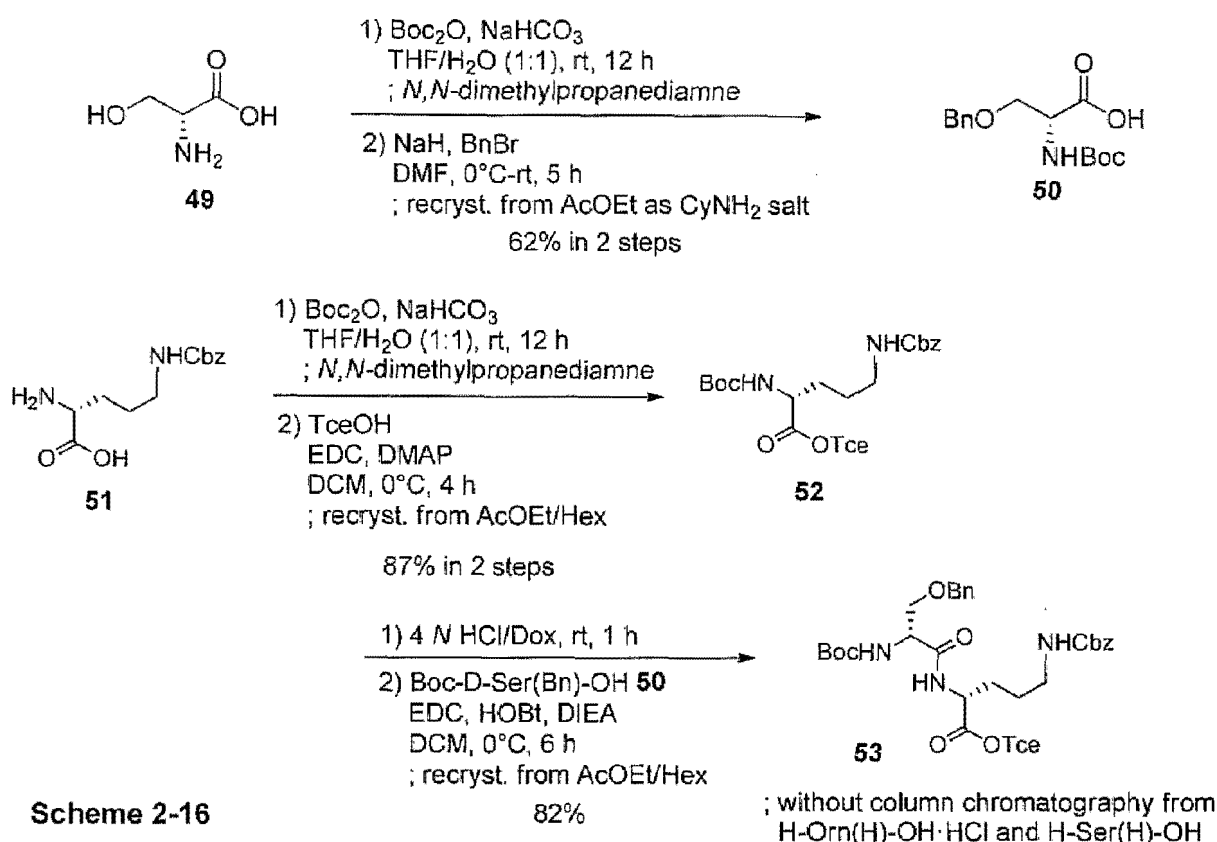
さらに、Nicolaou らによって開発された Me_3SnOH ²⁶⁾を用いたエステル加水分解の条件に付したところ、脱離反応をほぼ完全に抑制でき、試薬を 3 当量用いることで満足のいく収率で目的物 46 を選択的に得ることができた (entry 5-6)。

Table 2-6



entry	conditions	result
1	LiOH, THF/H ₂ O, 0°C, 3 h	46: ~50%, 47: ~40%
2	LiOOH, THF/H ₂ O, 0°C, 3 h	46: ~50%, 47: ~40%
3	LiI, AcOEt, rfx., 12 h	46: ~60%, 47: ~20%, 45: ~20%
4	TMSOK, THF, 0°C, 30 min	47: quant.
5	Me ₃ SnOH (1.2 eq.), DCE, 60°C-80°C, 6 + 6 h	46: 50%, 45: 50%
6	Me ₃ SnOH (3 eq.), DCE, 80°C, 15 h	46: 90%, 45: 10%

続いて、Hpr-AHDMHA 成分と縮合する D-Orn-D-Ser ジペプチドの合成とそれぞれのセグメント縮合を行った。

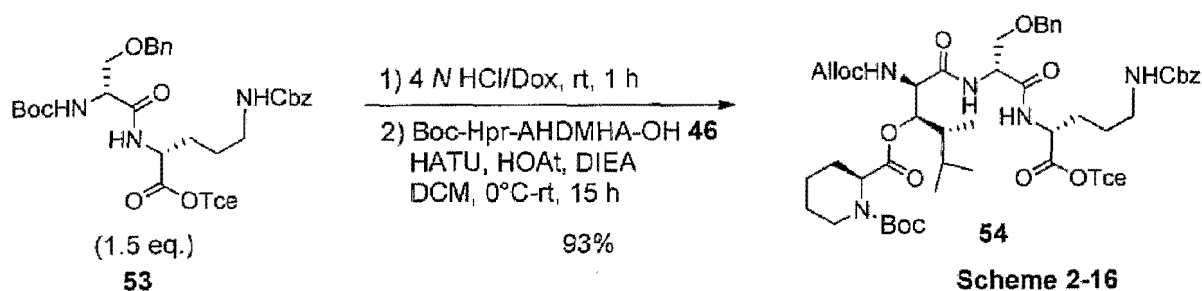


Scheme 2-16

常法に従い Boc-D-Ser(Bn)-OH **50** 及び Boc-D-Orn(Cbz)-OTce **52** の合成を行った。Boc-D-Orn(Cbz)-OTce **52** は新規化合物であったが、TceOH と EDC/DMAP を用いる条件にて問題なく得ることができた (Scheme 2-16)。

また、後で詳しく述べるが Boc 化等の後処理に *N,N*-dimethyl-1,3-propanediamine (*N,N*-DMPD) を用いることで、無保護の H-Orn(H)-OH·HCl と H-Ser(H)-OH から、カラム精製すること無く、分液操作と再結晶のみで高純度のジペプチドを得ることができた。

続いて得られたセグメント同士の縮合反応を行ったが、AHDMHA 側の立体障害が大きいためか、EDC/HOBT や DEPBT などの条件では収率が中程度に留まった。そこで、現在最も信頼性の高い縮合剤の 1 つである HATU/HOAt の条件にてカップリングを行ったところ 81%の収率で目的のテトラペプチド **54** を得ることができた (Scheme 2-16)。



Scheme 2-16

第二節：活性エステル法による環化前駆体オクタペプチドの合成

得られたテトラペプチドに対し5つ目のアミノ酸である Boc-D-Asp(Bn)-OH の導入を行った (Table 2-7)。立体障害の大きな2級アミノ酸上での縮合であるため、最初に活性の高い HATU を用いて縮合を行ったが、予想に反してトリフルオロアセチル化された化合物が主生成物として得られた (entry 1)。

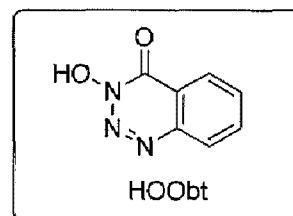
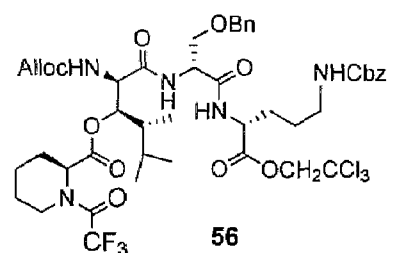
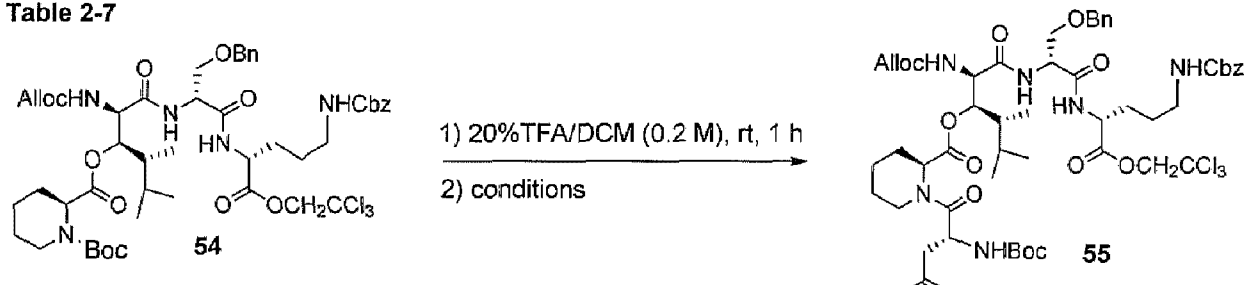
EDC や DEPBT 等のカルボジイミド、ホスホネート系の温和な縮合剤を用いる場合にはこのような副反応は殆ど起こらないが、HATU や HBTU などに代表されるウロニウム系などの高反応性の縮合剤を用いる場合には注意が必要である。Boc の脱保護に用いた TFA を十分に留去すればこのような副反応は抑制できるが、反応のスケールが大きくなってくるとそれも難しくなってくる。

幸いにも今回のペプチドはアミノ基を脱保護しても比較的極性が低かった (SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$, $R_f = \text{ca. } 0.2$) ため、脱保護したテトラペプチドの DCM 溶液を一旦飽和重曹水で洗浄し、TFA を除いた後に縮合反応に付したところ目的のペプチドが高収率で得られた (entry 2)。

また、別法として、分液処理は行わずに、予め活性エステルとした Boc-D-Asp(Bn)-OObt を用いることでも問題なくペプチドを得ることができていることが分かっている。

Table 2-7

conditions	result
1 concentration ; Boc-D-Asp(Bn)-OH (1.5 eq.) DIEA (3 eq.) HATU (1.5 eq.), HOAt (1.5 eq.) DCM (0.2 M), 0°C-rt, 12 h	55: 26% 56: 52%
2 basic washing ; Boc-D-Asp(Bn)-OH (1.5 eq.) DIEA (1.5 eq.) HATU (1.5 eq.), HOAt (1.5 eq.) DCM (0.2 M), 0°C-rt, 12 h	55: 85%
3 concentration ; Boc-D-Asp(Bn)-OObt (1.5 eq.) DIEA (2 eq.) DCM (0.2 M), rt, 6 h ; <i>N,N</i> -dimethylpropanediamine (0.7 eq.) 10 min	55: 87%



ところで、ペプチド鎖が長くなってくるとしばしばその精製が問題となるが、先にも用いた活性エステル法は加える試薬の種類が少なく済むため精製が簡便である場合が多い(27)。

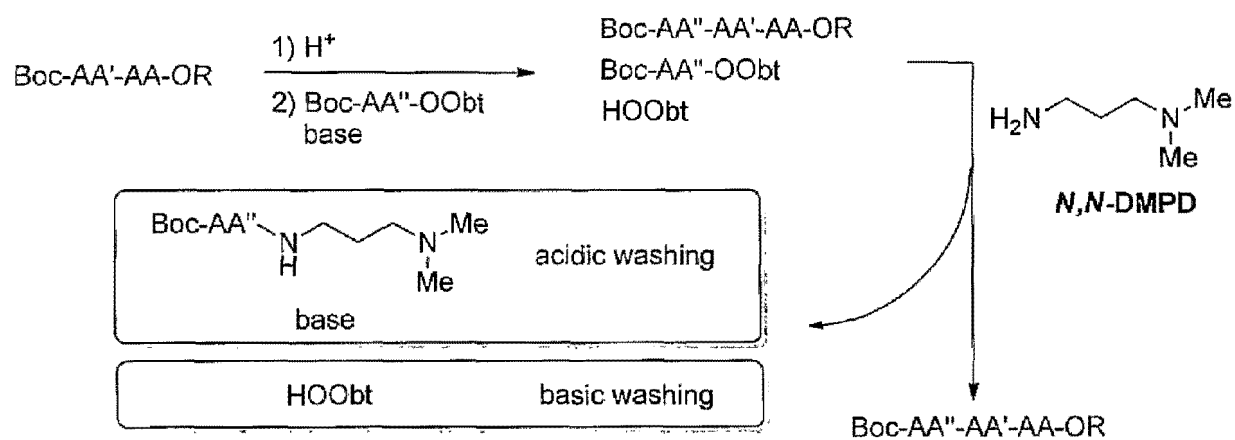
そこで筆者は精製の便を重視し、その後のペプチド鎖伸長は HOObt 活性エステル法にて行うこととした。また、数ある活性エステルのうち、HOObt エステルを用いる利点として

- ①高い安定性とラセミ化抑制能
- ②HOObt 自身が飽和重曹水での分液操作で簡単に除ける点
- ③HOObt のアニオンが黄色を呈し、反応の進行に伴い溶液に色が付くことや、TLC 上で強い UV 吸収と他にはあまりない特徴的な呈色 (PMA-H₂SO₄ で赤色) を示すため、大変反応が追跡しやすい点

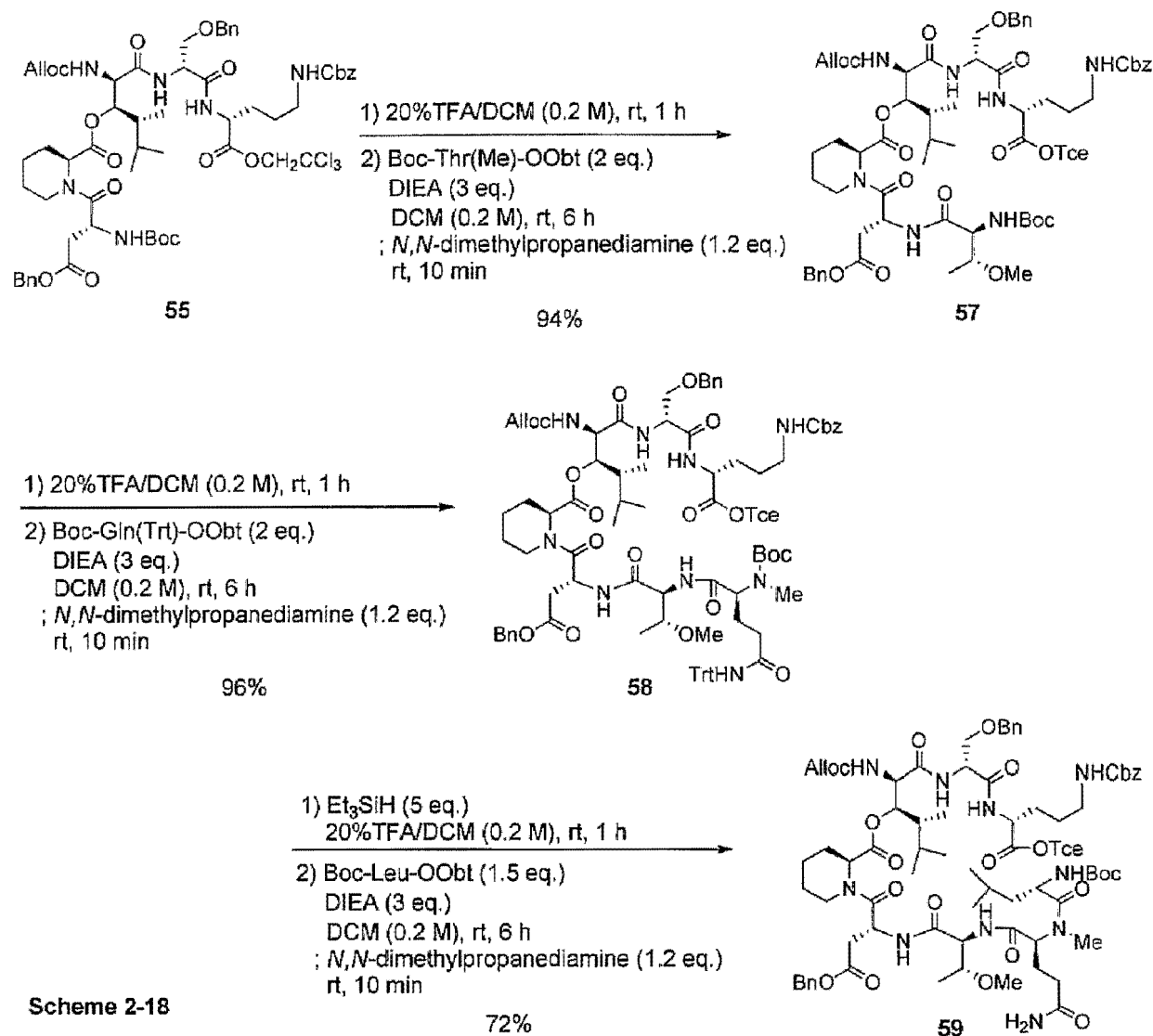
が挙げられる。

それに加え、後処理に *N,N*-dimethyl-1,3-propanediamine (*N,N*-DMPD) を用いることで過剰の活性エステルを水溶性のアミドへ分解し、精製を更に簡略化(理論的には分液操作のみ) することができる考えた (Scheme 2-17)。

Scheme 2-17

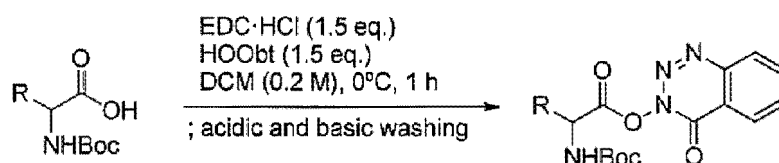


以上の方法を用いてペプチド鎖の伸長を行うと、*N*-Me アミノ酸やβ-分岐した *O*-MeThr などの嵩高い系での縮合でも問題なく反応が進行し、マクロ環化反応前駆体となる鎖状のオクタペプチド **59** を高収率で得ることができた。



また、今回用いた各アミノ酸の HOObt エステルは、アミノ酸に EDC、HOObt を加え氷冷下 1 時間ほど攪拌し、分液するのみで十分な純度のものを得ることができた (Table 2-8)。

Table 2-8. Synthesis of HOObt ester

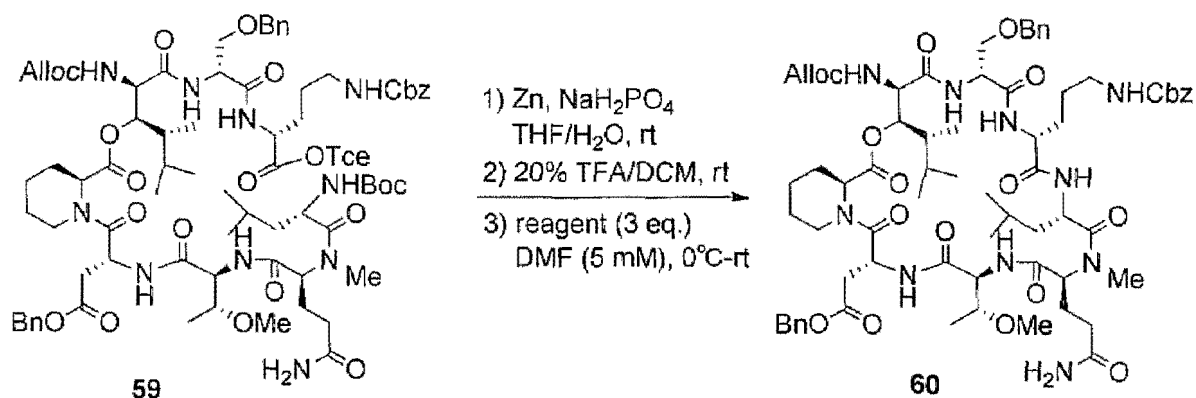


amino acid	result
Boc-D-Asp(Bn)-OH	quant.
Boc-L-OMeThr-OH	quant.
Boc-L- <i>N</i> -Me-Gln(Trt)-OH	quant.
Boc-L-Leu-OH	quant.

第三節：マクロラクタム化とジメチルグルタミンの導入検討

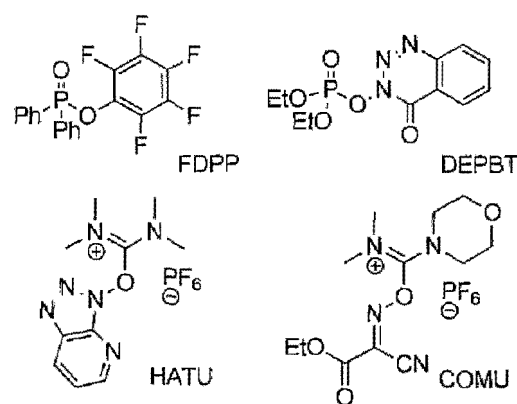
得られたオクタペプチドの C 末端、N 末端をそれぞれ脱保護した後、いくつかの縮合剤を用いてマクロラクタム化の検討を行った (Table 2-9)。

Table 2-9. Macrolactamization



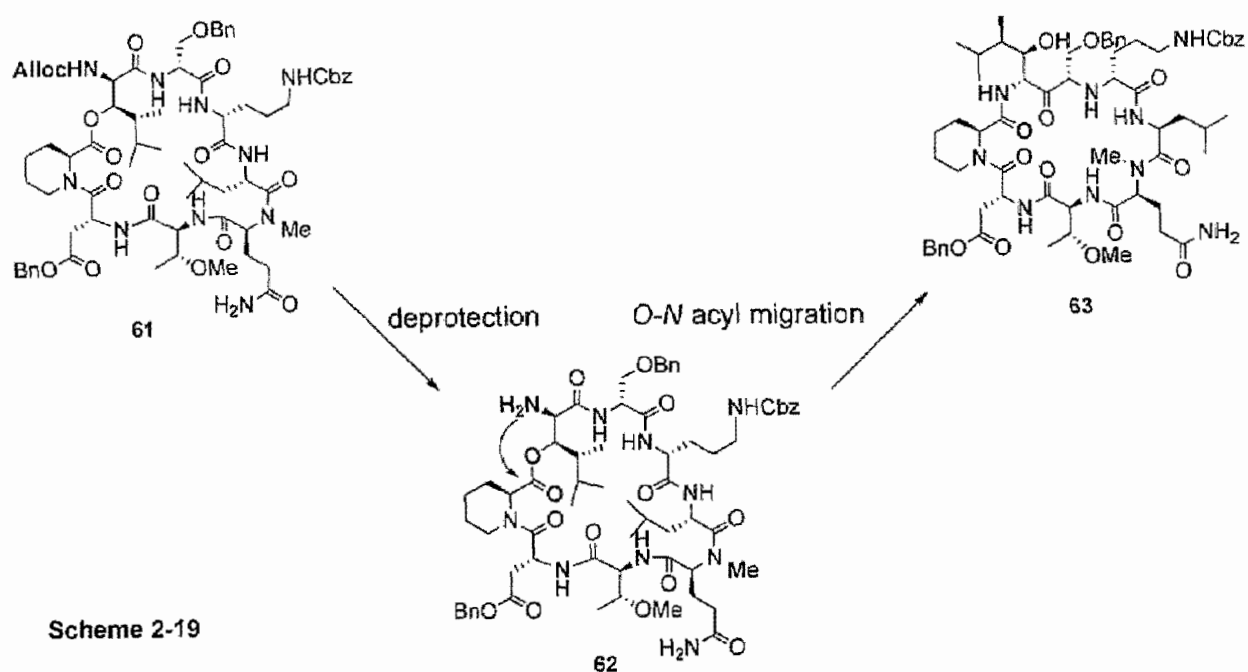
entry	reagents	result ^(a)
1	HATU/HOAt	67%
2	DEPBT	62%
3	FDPP	~84% ^{b)}
4	COMU/oxyma	~50% ^{b)}

a) Isolated yield in 3 steps.
b) Low reproducibility.



溶媒を DMF、5 mM の高希釈条件下、縮合剤として HATU、DEPBT、FDPP、COMU を用いて反応を行った。収率だけ見れば FDPP を用いた時 (entry 3) がもっとも良好であったが、再現性が低く問題を残したため、収率と再現性との兼ね合いから HATU を用いた条件 (entry 1) を最適と選択し、続くジメチルグルタミンの導入反応へ進むこととした。

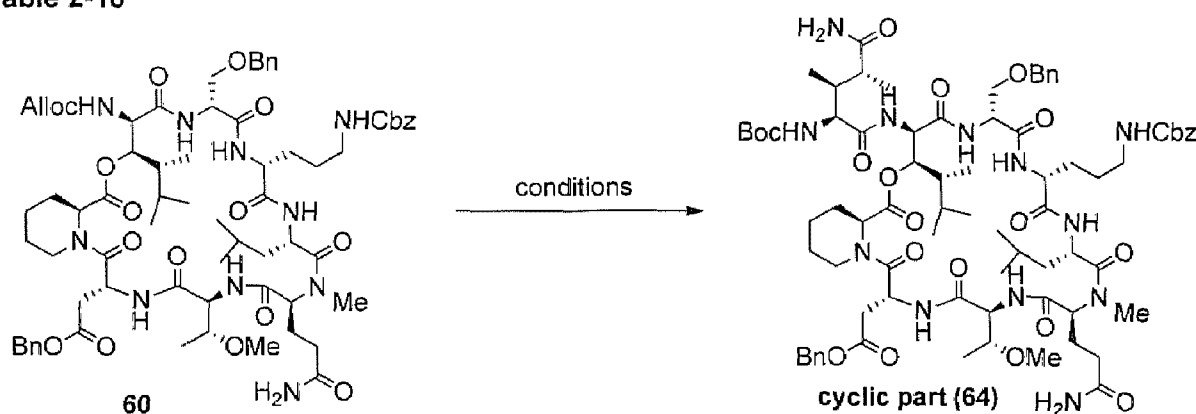
この AHDMHA の -NHAlloc 部分は隣接する位置にエステル基を有しており、このような系でアミノ基を無保護とするとアミノ基上へのアシル基の転位が起こる可能性のあることが一般に知られている²⁸⁾。



また、縮合する DiMeGln は HATU などの強力な活性化試薬によって容易に脱水し、ニトリルになることが当研究室の原によって明らかにされており、DEPBT などの温和な縮合剤を用いることでこの副反応を抑制することに成功している²⁹⁾。

これらのことを念頭に置き、縮合の検討を行った (Table 2-10)。

Table 2-10



entry	conditions	result ^{a)}
1	Pd(PPh ₃) ₄ , NMA, DCM, 0°C, 30 min ; Boc-DiMeGln-OObt 0°-rt, 6 h	30~47% ^{b)}
2	Pd(PPh ₃) ₄ , NMA, Boc-DiMeGln-OPfp DCM, 0°C, 6 h	not obtained
3	Pd(PPh ₃) ₄ , NMA, DCM, 0°C, 30 min ; short column ; Boc-DiMeGln-OH, DEPBT, DIEA THF, 0°C-rt, 6 h	67%

a) Isolation yield in 3 steps.

b) Low reproducibility.

entry 1 では、上記の転位反応を懸念して Alloc 基を Pd(PPh₃)₄ と *N*-methylaniline (NMA) 条件を用いて脱保護し、TLC 上で原料の消失を確認してから直ちに DiMeGln の HOObt 活性エステルを加えた。この条件にて目的物 64 を得ることはできたものの、収率が低い上、再現性の悪い結果となった。この原因として、HOObt 自身がヒドロキサム酸構造を有しているため、これが何らかの形で系中に残存している Pd などと相互作用していることが懸念された。そこで、配位能の低いペンタフルオロフェノール (PfpOH) のエステルを用いて同様に反応を行ったが、これはエステル自身の反応性があまり高くないためか、目的物 64 を得ることはできなかった (entry 2)。

何度か反応を行なっているうち、当初懸念していたほど上記の転位反応が早くないことが分かってきた。おそらく、環状構造をとっているため、無保護となったアミノ基がエステルカルボニル基に接近しづらいためであろう。また興味深いことに、Alloc 基を脱保護した遊離のアミン 62 は酸性の水溶液 (1 M KHSO₄) で分液操作を行なっても水相にほとんど移行しなかった。具体的なことは分からないが、アミノ基が環状構造の内側に包み込まれるような構造をとっている可能性がある。

そこで、Alloc の脱保護後、一度ショートカラムクロマトグラフィーにて Pd と NMA を除去した後に DEPBT を用いて縮合反応を行うと、中程度の収率で再現良く目的物 64

を得られることが分かった (entry 3)。

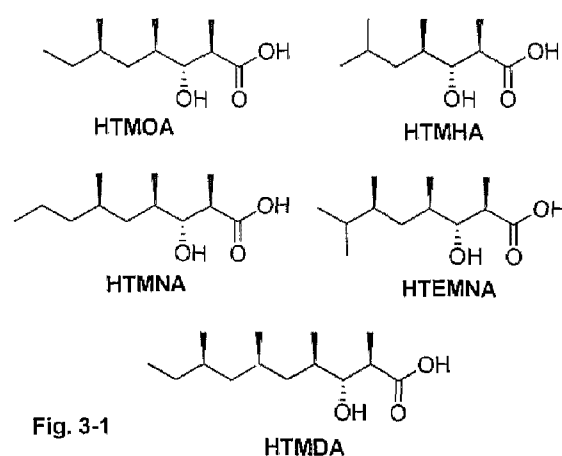
以上で合成計画におけるフラグメントの片方、環状パートの合成を達成することができた。

第三部：側鎖フラグメントの合成

第一章：HTMOA の合成

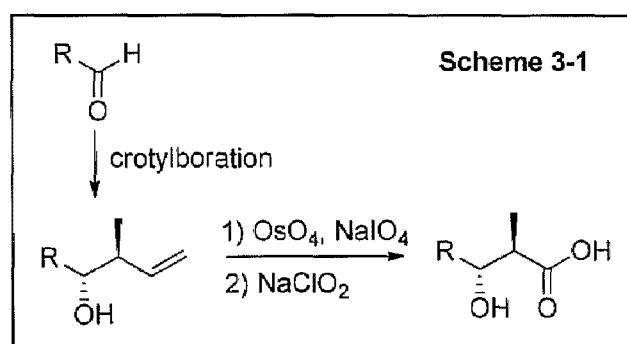
第一節：これまでの研究と合成計画

Homophymine 類はポリプロピオン酸系の β -ヒドロキシ脂肪酸である HTMOA (A, A1), HTMHA (B, B1), HTMNA (C, C1), HTEMNA (D, D1), HTMDA (E, E1) を含んでいる (Fig. 3-1)。今回、メインのターゲットとしている HTMOA (A, A1) は新規の脂肪酸であり、4つの不斉点を有している。一方B,



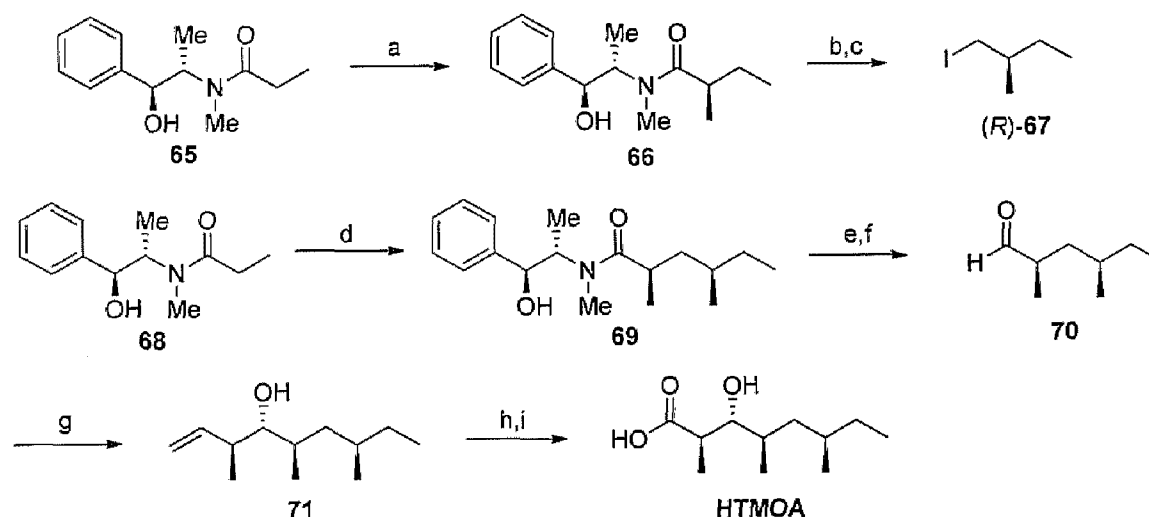
B1に含まれる HTMHA は Callipeltin 類や Neamphamide 類にも含まれている既知化合物であり、多くの合成例が報告されている³⁰⁾。

脂肪酸の 2, 3 位の立体化学はアルデヒドに対する Brown のクロチルホウ素化³¹⁾によって構築するという手法が HTMHA の合成によって確立している (Scheme 3-1) ため、これらの化合物の合成を考える際には、いかにして 4 位以降の立体を有したアルデヒドを合成するかという点が重要となる。



また、HTMOA そのものの合成も Zampella らによって 2009 年に報告されている³²⁾。彼らは Myers の不斉補助基³³⁾を用いて段階的に炭素鎖を伸長する方法で HTMOA を合成しており、その推定立体配置を合成化学的に証明した (Scheme 3-2)。

Scheme 3-2: Zampella's synthesis of HTMOA (2009)

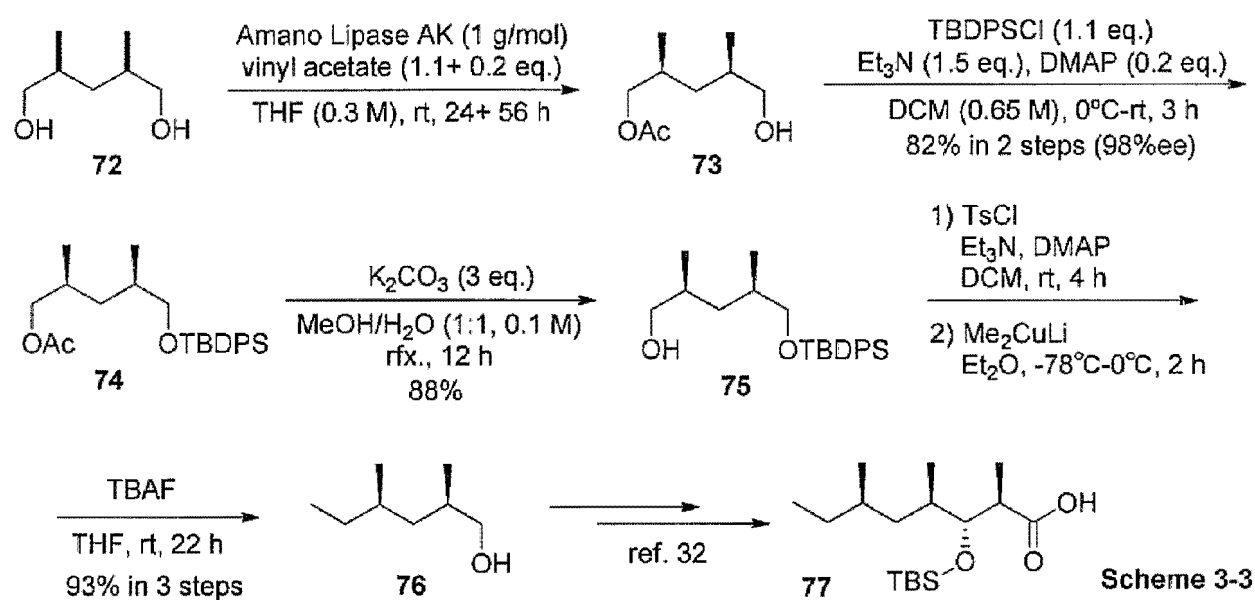


Reagents and conditions: (a) LDA, LiCl, THF, -78°C -rt, iodoethane, 13 h, 88%; (b) LAB, rt, 2 h, 85%; (c) I_2 , imidazole, PPh_3 , DCM, rt, 85%; (d) LDA, LiCl, THF, -78°C -rt, (R)-67, 13 h, 95%; (e) LAB, rt, 2 h, 88%; (f) TPAP, NMO, MS4A, DCM, 1 h, 98%; (g) Brown crotylboration; (h) TBSCl, imidazole, DMF, 24 h, 92%(in 2 steps); (i) OsO_4 , NMO, 1 h, NaIO_4 , 1.5 h, NaClO_2 , $\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$, 2 h, dioxane- H_2O , 75%

しかしながら、この Myers の方法はエフェドリン誘導体を補助基として用いるため、日本においては法規制のため使用することが難しい。

そこで今回、筆者はより簡便な合成法として、酵素によるメソ型の 2,4-ジメチルペンタンジオール **72** の非対称化反応を用いることとした。実際の合成は以下に示す通りである。

メソジオール **72** を文献の方法³⁴⁾に従い THF 中 Amano lipase AK と vinyl acetate で処理することにより、高い光学純度にて目的のモノエステル **73** を得た。もう一方の水酸基を TBDPS 基で保護した後、酢酸エステルを加水分解し Me_2CuLi によって一炭素増炭することで目的の立体化学を有する既知中間体のアルコール **76** を得た³⁵⁾。その後は、Zampella らの方法に従い Brown のクロチル化とオレフィン部の酸化的開裂反応を経て HTMOA の合成を行った (Scheme 3-3)。



第二章：ADHA の合成とフラグメント縮合の検討

第一節：これまでの研究と合成計画

ADHA は α, β -ジヒドロキシ- γ -アミノ酸構造を持つが、本化合物以外にもこの特徴的な構造を持つ構造異常アミノ酸がいくつか見つかっている (Fig. 2)。これらのアミノ酸群の特徴として、化合物の γ 位以降が通常のアミノ酸側鎖と共通の構造を持つものが多い。これまでに見つかっているものでは、AGDHA (Arg)、Amtha (Val) などが挙げられる。Pipecolidepsin C に含まれるアミノ酸は、立体化学が明記されていないが、その他のアミノ酸と同様の立体化学を有しているものと推測できる。

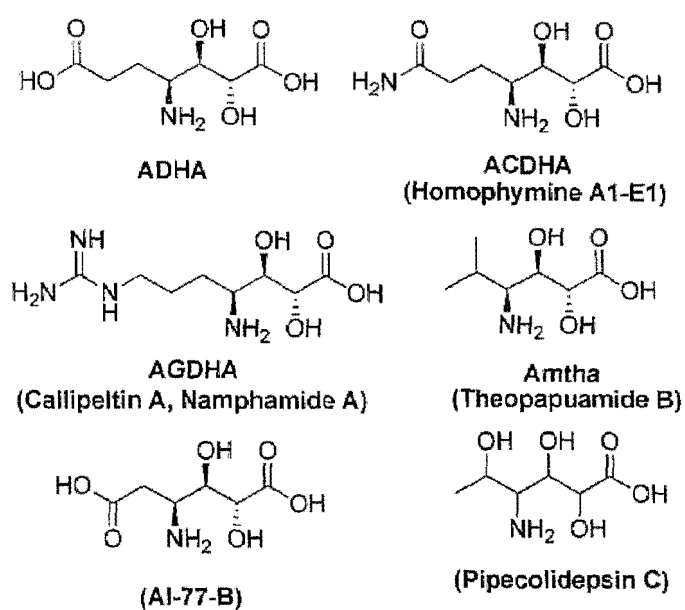
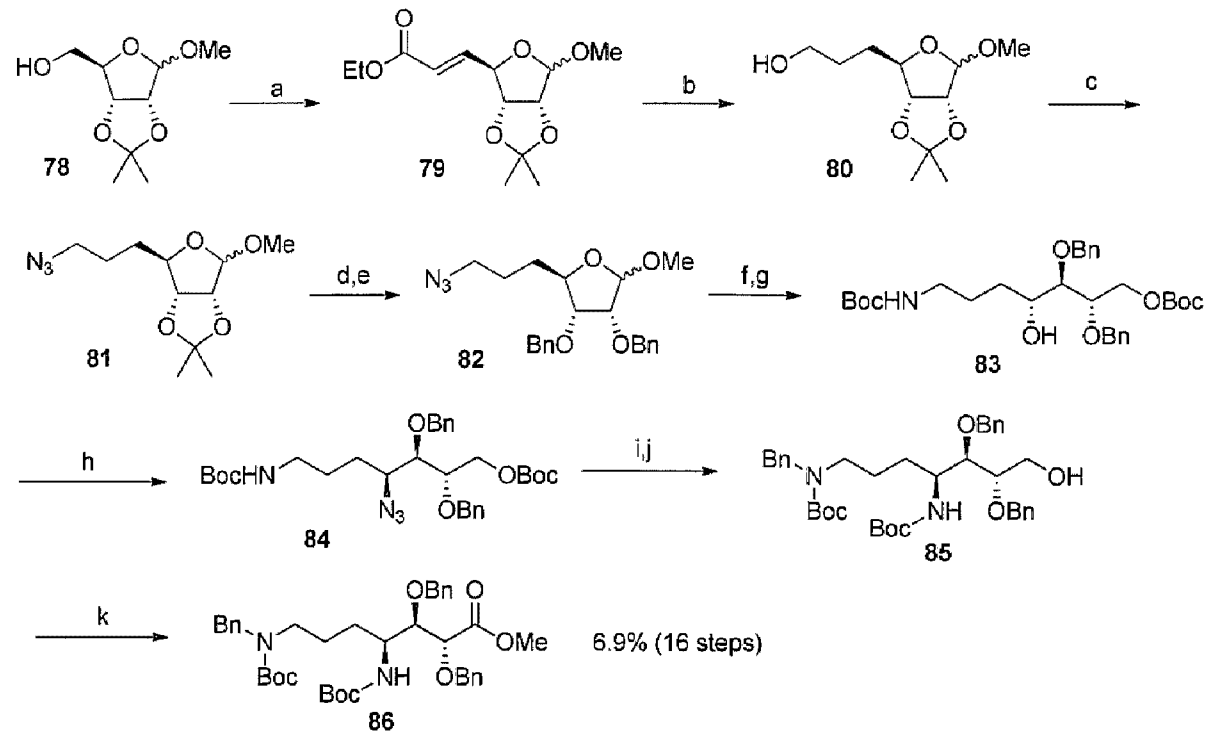


Fig. 3-2

従って、これらの化合物の合成を考える際には出発物として対応する天然型アミノ酸を用いることを考えるのが自然である。ADHA (Glu)、ACDHA (Gln) 自体は今回 Homophymine 類の単離により初めてその存在が確認されたため合成例は存在しないが、類縁体、特に Callipeltin 類に含まれる AGDHA (Arg)、およびその合成中間体である (2*R*,3*R*,4*S*)-4,7-diamino-2,3-dihydroxyheptanoic acid (DADHA) の合成に関してはこれまでにいくつか報告がなされているので、まずそちらを紹介したい。

Rao らは 2001 年³⁶⁾、及び 2003 年³⁷⁾にそれぞれ D-グルコース、D-リボースを鋳型とした DADHA の合成を報告している。2003 年の報告の方がステップ数・収率ともに優れているため、そちらを紹介する。

Scheme 3-4. Rao's synthesis of DADHA (2003)



Reagents and conditions: (a) (i) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , -78°C -rt, 1 h; (ii) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$, DCM, rt, 1 h, 79%; (b) LAH, THF, 0°C -rt, 6 h, 87%; (c) (i) TsCl, Et_3N , DCM, 0°C -rt, 6 h; (ii) NaN_3 , DMF, 90°C , 8 h, 74%; (d) conc. HCl (cat.), MeOH, 60°C , 4 h, 86%; (e) BnBr, NaH, DMF, 0°C -rt, 2 h, 92%; (f) 60% AcOH- H_2O , HCl (cat.), 60°C , 2 h, 76%; (g) LAH, THF, 0°C ; then 15% NaOH- H_2O , Boc_2O , 93%; (h) (i) MsCl, Et_3N , DCM, 0°C -rt, (ii) NaN_3 , DMF, 90°C , 93%; (i) NaH, BnBr, DMF, 0°C -rt, 6 h, 79%; (j) (i) PPh_3 , H_2O , PhH, 11 h; (ii) Et_3N , Boc_2O , 12 h, 81%; (k) (i) Jones oxidation; (ii) CH_2N_2 , Et_2O , 41%

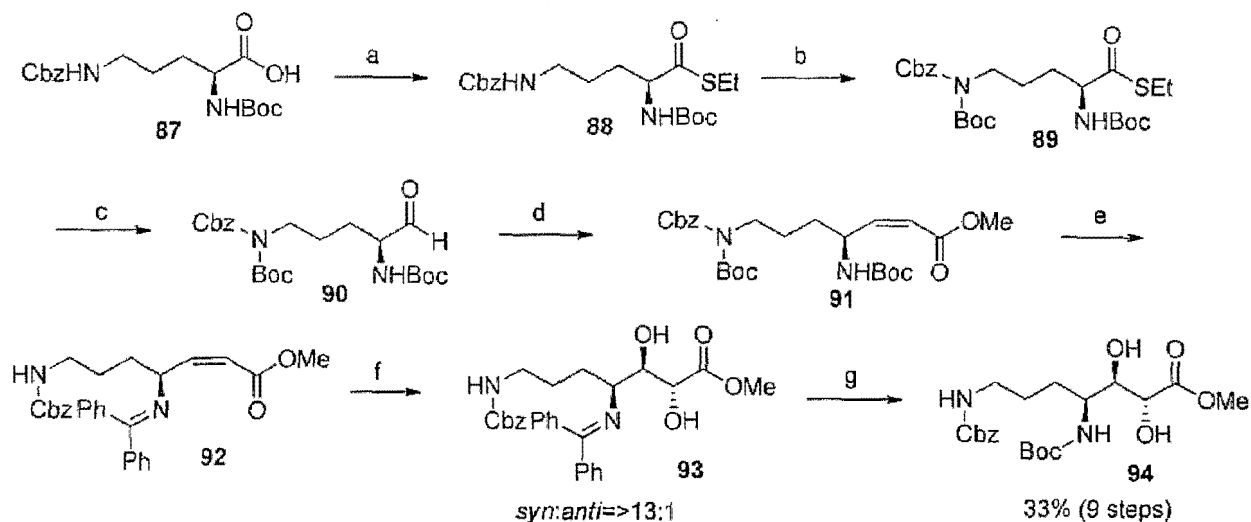
D-フルクトースから誘導できるアセタール 81 を増炭し、数ステップを経て 82 へ誘導する。糖由来のアセタール部位を還元し、生じたアルコールをアジドで置換することで C4 位の立体を得た後、アジドの還元と C1 位の酸化を経て目的物へと誘導している。

この合成では生成物の立体を全て出発物質である糖に頼っているため信頼性が高い一方、その出発物質を目的の骨格に誘導するまでに比較的長い工程数を必要とする。また、アジドを複数回用いるため、安全性の面からも大量合成にはあまり適していないと言える。

その一方で、出発物質 78 の 5 位に当たる部位を種々官能基化できれば、最初に記載した AGDHA 以外のアミノ酸へも合成を展開できる汎用性の高い方法論であると考えられる。

また、Kim らも 2006 年³⁸⁾に *Z*-オレフィン **92** に対する OsO₄ を用いたジヒドロキシル化を利用した DADHA の高立体選択的合成法を報告している。

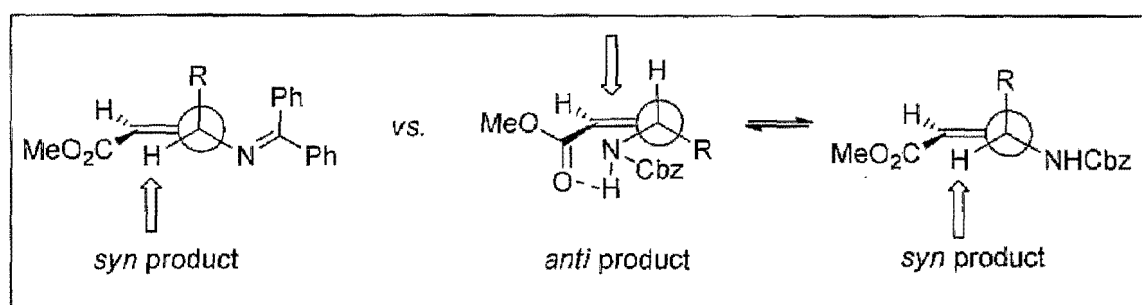
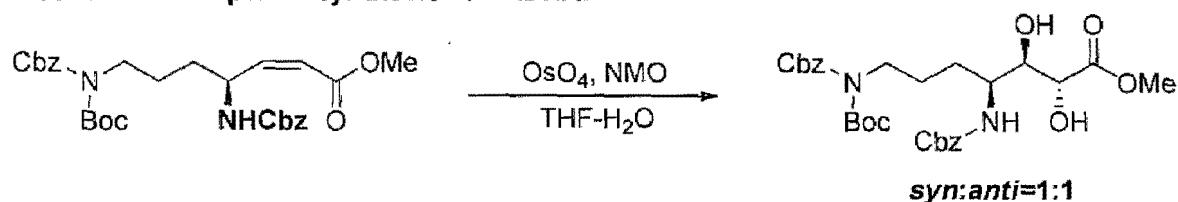
Scheme 3-5. Kim's synthesis of DADHA (2006)



Reagents and conditions: (a) (i) isobutyl chloroformate, TEA, DME, 0°C; (ii) EtSH, TEA, 0°C, quant.; (b) Boc₂O, TEA, MeCN, rt, 68%; (c) 10% Pd-C, Et₃SiH, MgSO₄, acetone, rt; (d) KHMDS, 18-crown-6, (CF₃CH₂)₂P(O)CH₂CO₂Me, THF, -78°C, 82%; (e) (i) AcCl, MeOH, 0°C-rt, (ii) benzophenone imine, DCM, rt, 92%; (f) cat. OsO₄, NMO, THF-H₂O, rt, 90%; (g) (i) TFA, aq. THF, rt, (ii) Boc₂O, NaHCO₃, THF-H₂O, 65%

この Kim らの報告以前に、Lipton らのグループによって OsO₄ を用いた同様の方法論での AGDHA 合成が報告されている³⁹⁾が、OsO₄ 触媒を用いたジヒドロキシル化の際に立体選択性が発現しない(最高でも 1:1)という問題を残していた。

Scheme 3-6. Lipton's synthesis of DADHA.

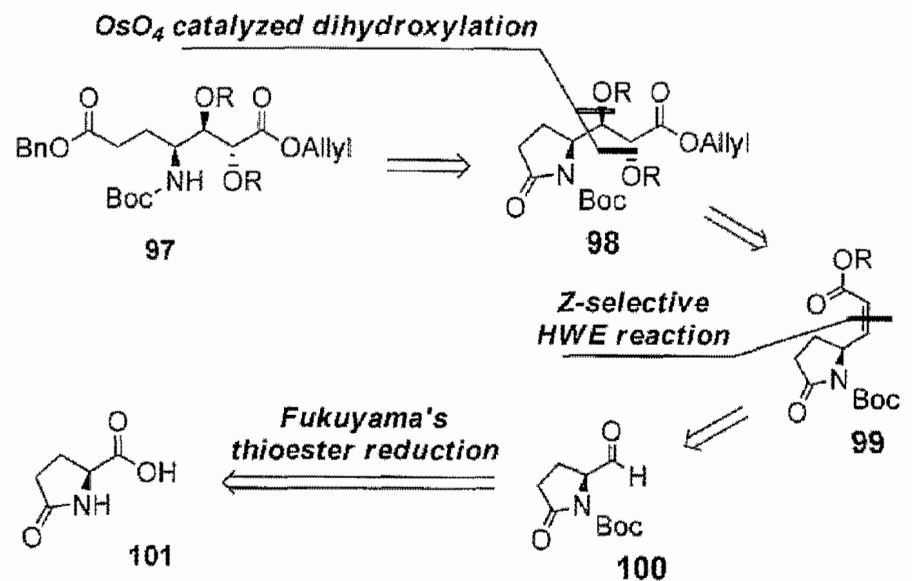


Kim らは、その原因が保護された γ -アミノ基の酸性プロトンとカルボニル酸素との分子内水素結合であると推測しており、アミノ基をベンゾフェノンイミンとして二重に保護することで、13 : 1 の高い立体選択性で目的の 3,4-*syn* ジオールを得ている。

Kim の合成法は二つの水酸基を高立体選択的に構築できる点で優れているが、その過程で何度もアミノ基の保護基を掛けかえなければいけない点がネックとなっている。

—合成計画

筆者は、Kim、Lipton らと同様、OsO₄を用いたジヒドロキシル化によって ADHA を合成するルートを選択した。先に述べたように、OsO₄酸化によるジヒドロキシル化において満足のいく選択性を達成するには、アミノ基をベンゾフェノンイミンなどで二重に保護しておく必要がある。ベンゾフェノンイミンを用いた場合に問題となる保護基の掛け代えのロスを最小限にするため、ジヒドロキシル化前駆体として、グルタミン酸を分子内でアミノ基を保護した形であるピログルタミン酸 (Pyr) 誘導体 **99** を用いることとした (Scheme 3-7)。

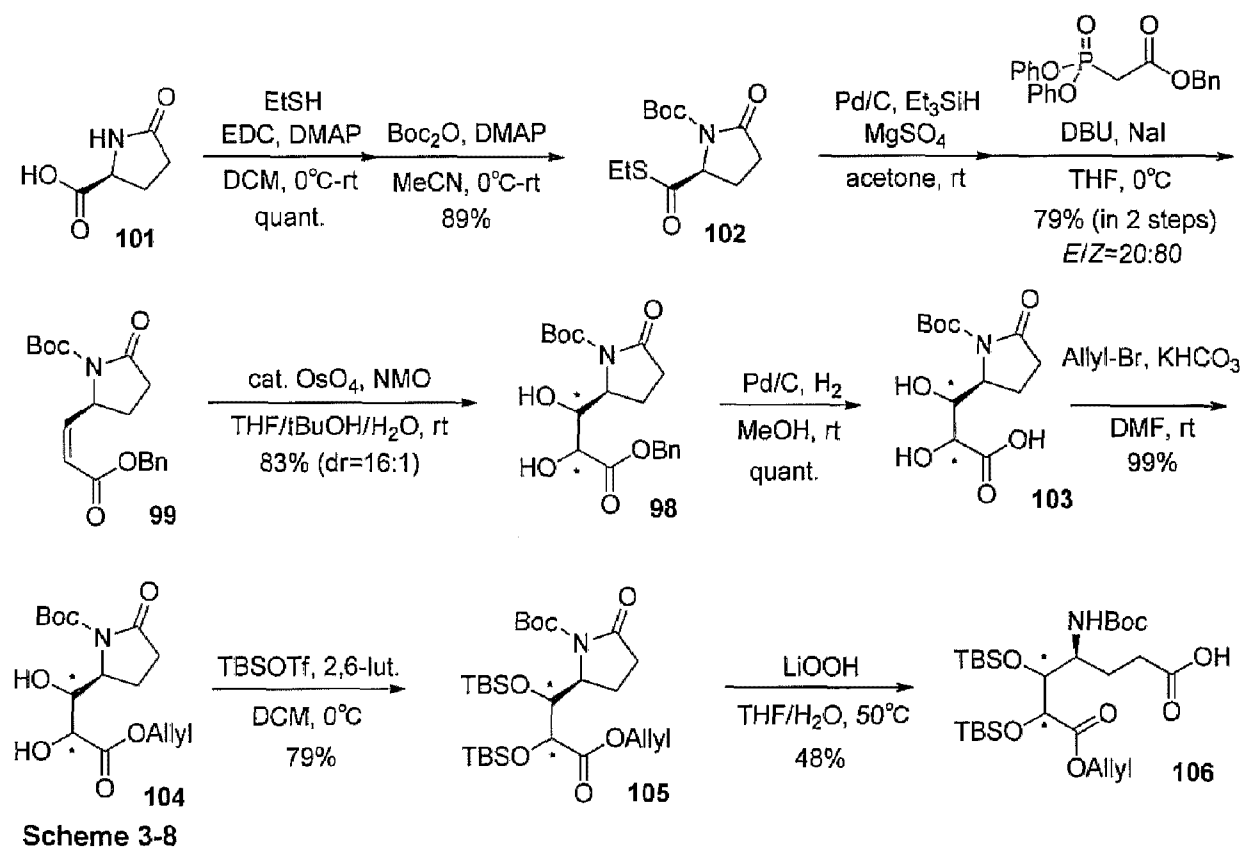


第二節：ADHA の合成

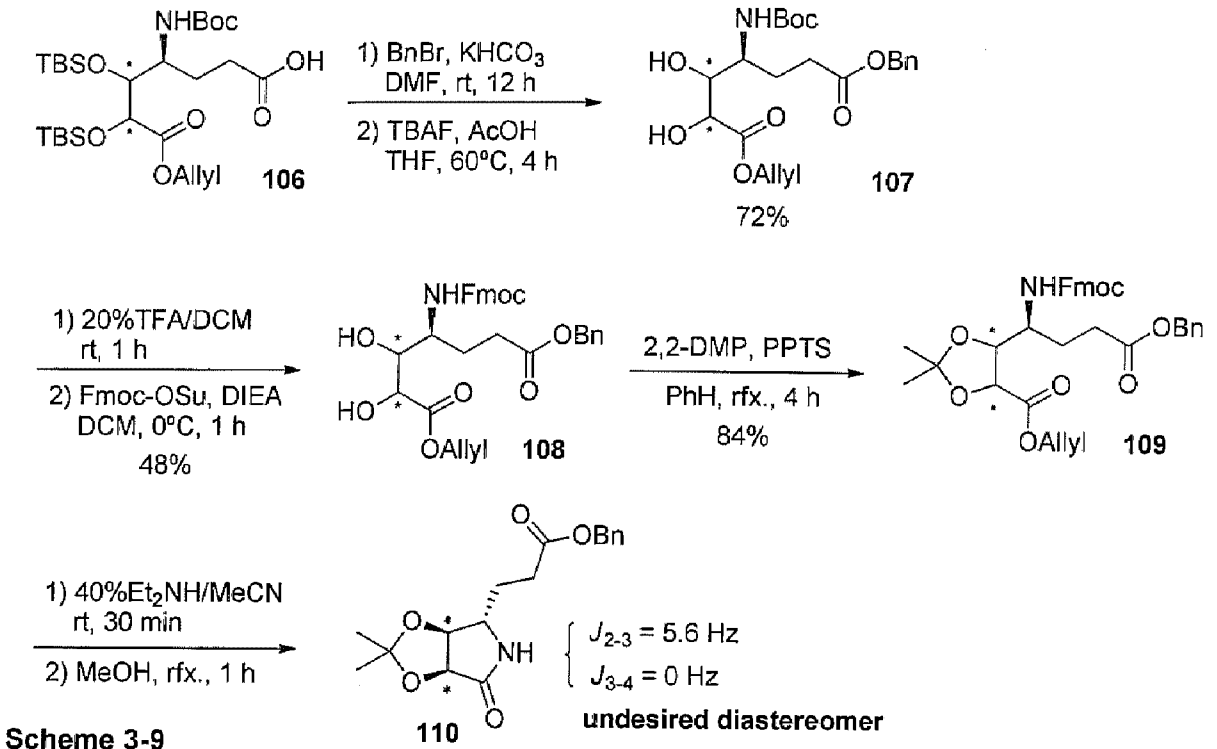
まず、Pyr 101 のカルボキシル基をアルデヒドに還元する必要があるが、今回は後処理の容易な福山還元⁴⁰⁾を用いることとした。Pyr を EtSH/EDC/DMAP の条件でチオールエステル化し、ラクタム窒素を Boc 化することで 102 を得た。得られた Boc-Pyr-SEt を福山還元し、得られたアルデヒドを精製すること無く続く HWE 反応に付した。

Z 選択的 HWE 反応には Still⁴¹⁾と安藤⁴²⁾の変法が知られているが、試薬の合成・使用の簡便さ、経済性の観点から、安藤の変法を用いることとした。一般的に Ando-HWE 反応は安価で扱いの容易な Triton B などを塩基として用いることができる。しかしながら、今回の基質で Triton B を用いると、ラクタムの開裂が起こってしまい目的物は得られなかった。いくつか条件を検討した結果、アミノアルデヒドなどの塩基に弱い基質に良いとされる NaI/DBU⁴³⁾を用いた際に E/Z 比 20 : 80 の選択性にて、目的物 99 を二段階 79%収率で得ることができた。

カラムクロマトグラフィーで分離後、Z オレフィン 99 を OsO₄ を用いたジヒドロキシ化反応に付すと、16:1 という高い立体選択性でジオールを与えた。続いて水酸基の Bn エーテル化を試みたが、いずれの条件でも目的物を得ることはできなかつたため、より導入の容易な TBS 基を用いて合成を先に進めることとした。最後に、ラクタムを LiOOH を用いる条件にて加水分解することで ADHA 誘導体 106 を得た (Scheme 3-8)。



しかしながら、得られた化合物の立体化学の決定のため、双環状のラクタム **110** へ誘導し 3,4 位のプロトン間のカップリング定数を測定したところ目的とする立体化学とは逆のジオールが得られていることが判明した (Scheme 3-9)。



この結果については以下のように考察している。

実際に、汎密度関数法 (DFT, B3LYP/6-31G^{*}) によりこれらの分子の立体配座を計算したものを比べてみると Lipton らの基質では、分子内の 7 員環水素結合のフリップにより、選択性が発現しないであろうことが予想できる (Fig. 3-3)。

一方、ベンゾフェノンイミンで保護されている Kim らの基質と筆者の合成した Pyr 誘導体は、共にアリル位の水素が内側を向いた通常の Houk モデルが最安定配座として得られた。Pyr 誘導体は、この配座から比較的空いているアルキル基側から反応が進行し、3,4-*anti* 生成物を与えたと予想できる。Kim らの基質でもこの配座から反応が進行すれば同じく 3,4-*anti* 生成物が得られるであろうが、非常に大きな置換基 2 つがオレフィンの両面を覆っておりこの配座からでは反応が進行しにくいいため、エネルギー差の小さな準安定配座 (γ 位の窒素官能基が外側を向いた状態) から反応が進行し、3,4-*syn* の生成物を与えているものと推測できる。

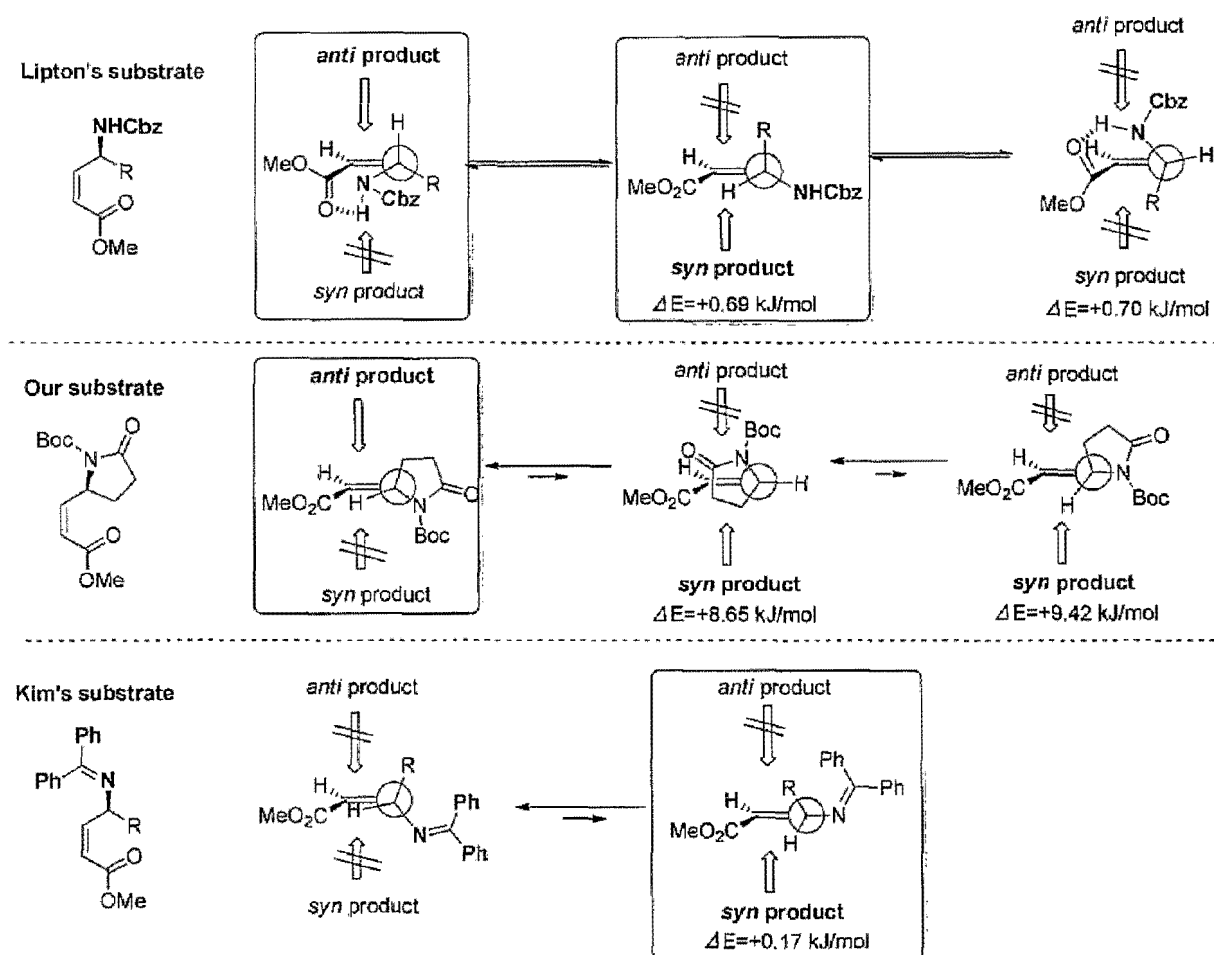


Fig. 3-3. Calculated by DFT (B3LYP/6-31G^{*}).

第三章：2,3-*epi*-ADHA を用いた側鎖伸長とフラグメントカップリングの検討

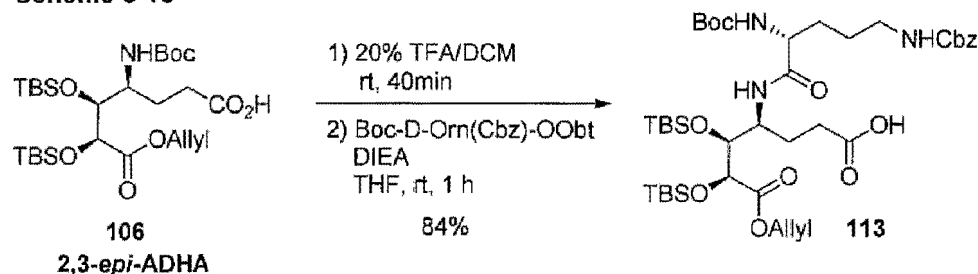
第一節：側鎖フラグメントの組み立て

正しい立体化学を有する ADHA はまだ合成できていないが、得られた 2,3-*epi*-ADHA **106** をモデルに用いて側鎖フラグメントの合成と、フラグメント縮合の様子を見てみることにした。

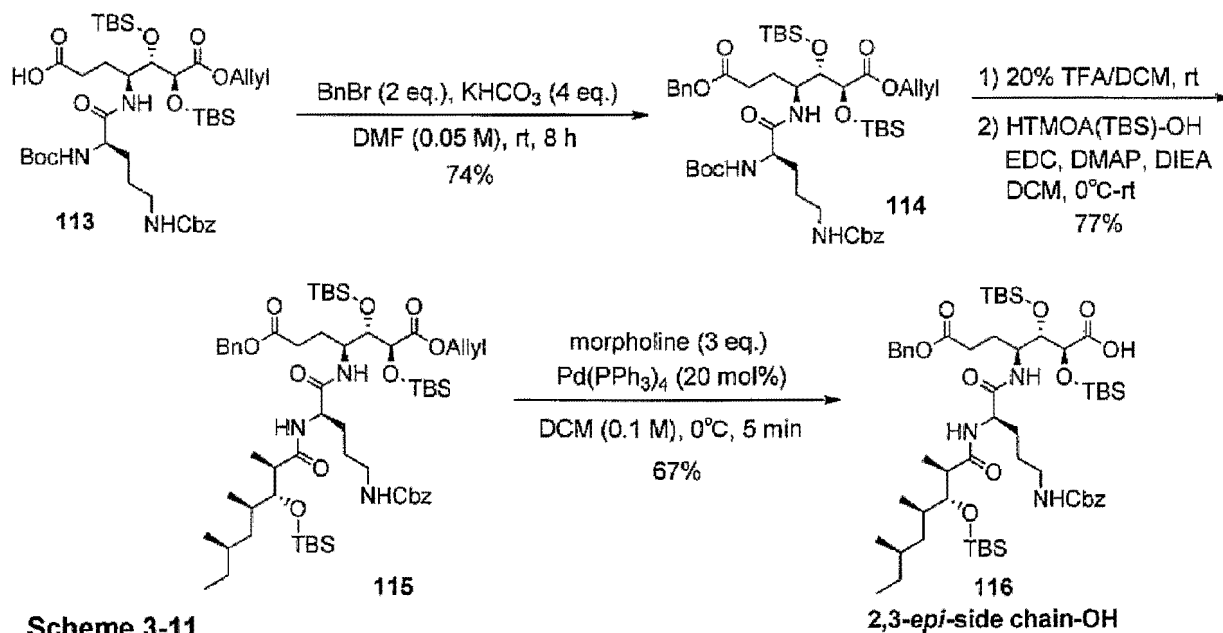
側鎖フラグメントの合成で懸念されるのは ADHA のアミン上の Boc 基を脱保護した際に 1 位もしくは 7 位のエステルとの間で分子内反応してしまうことである。そのため、筆者は 7 位のカルボキシル基をエステルとせず、反応性の低い無保護の状態に縮合反応に付すこととした (Scheme 3-10)。

TFA を用いて **113** の Boc 基を脱保護した後、Boc-D-Orn(Cbz)-OObt と DIEA を加え縮合を行うと、目的のジペプチドを高収率で得ることができた。基質に無保護のカルボン酸が存在しても、問題なく反応が進行する点が活性エステルを用いる方法の大きな利点の一つである。

Scheme 3-10



続いて得られたジペプチドの末端をベンジルエステル **114** として保護した後、HTMOA との縮合を行った。EDC/HOBt や HATU といった条件ではほとんど目的物 **115** は得られず HTMOA を回収する結果となったため、EDC に DMAP を添加し反応を行ったところ、HTMOA の導入された目的物 **115** を高収率で得ることができた (Scheme 3-11)。

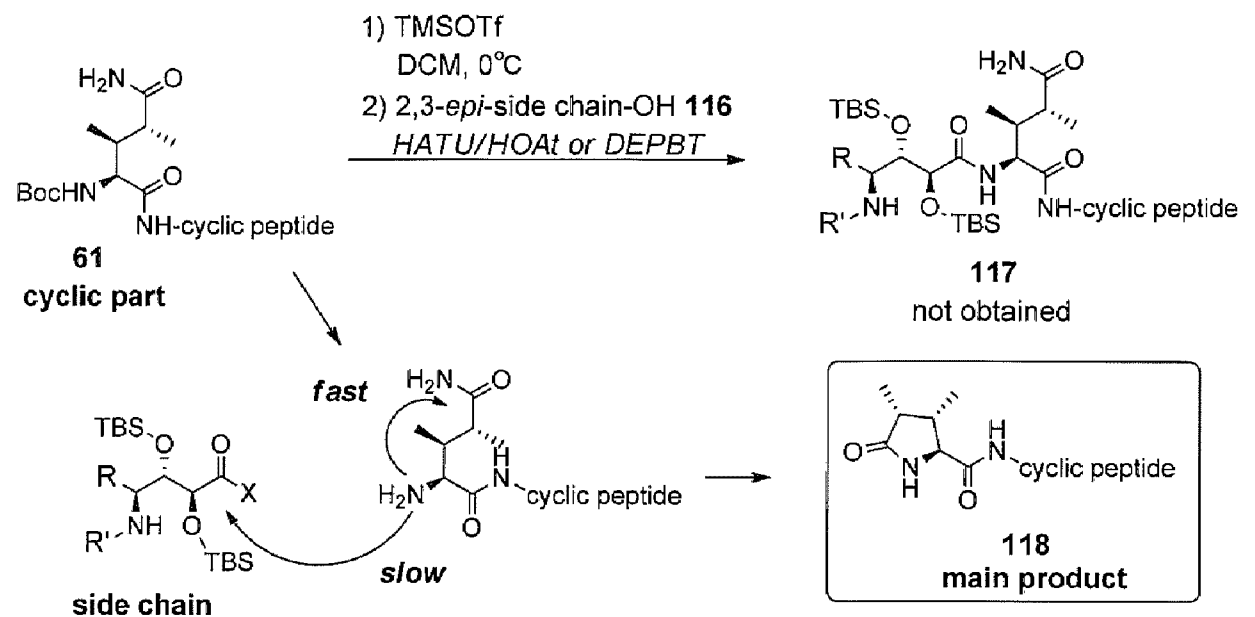


得られた側鎖フラグメントのC末端アシルエステルをPd(PPh₃)₄/morpholine条件にて脱保護し、縮合前駆体 **116** とした。この際、反応時間を30分程度と長くすると、予想に反してTBS基の脱落が観測された。そこでこの副反応を最小限度に抑制するために、反応完結を待たずに短時間で後処理することとした。

こうして得られた2,3-*epi*-side chain-OH **116** について、Boc-DiMeGln-cyclic part **61** とのフラグメント縮合を試みた。

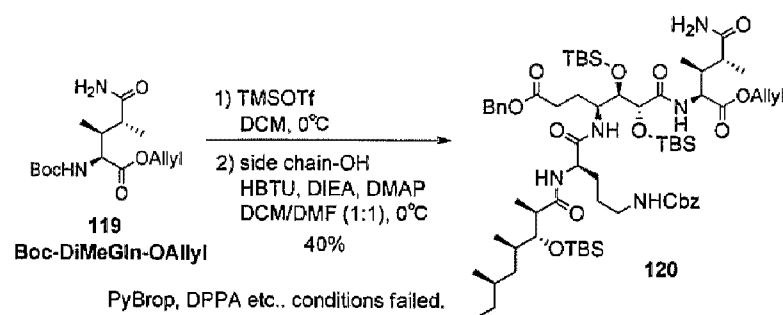
第二節：2,3-*epi*-ADHA を用いたフラグメントカップリングの検討

種々条件を検討してみたが、現在までに目的物 **117** を得るに至っていない。おそらく、フラグメント縮合という、立体的に不利な反応である上、局所的に見ても β, γ 位の分岐した立体障害の非常に大きなアミノ酸残基同士での縮合であるため反応が非常に遅く、その間に DiMeGln がラクタム **118** を形成してしまうためであろうと考えた (Scheme 3-12)。

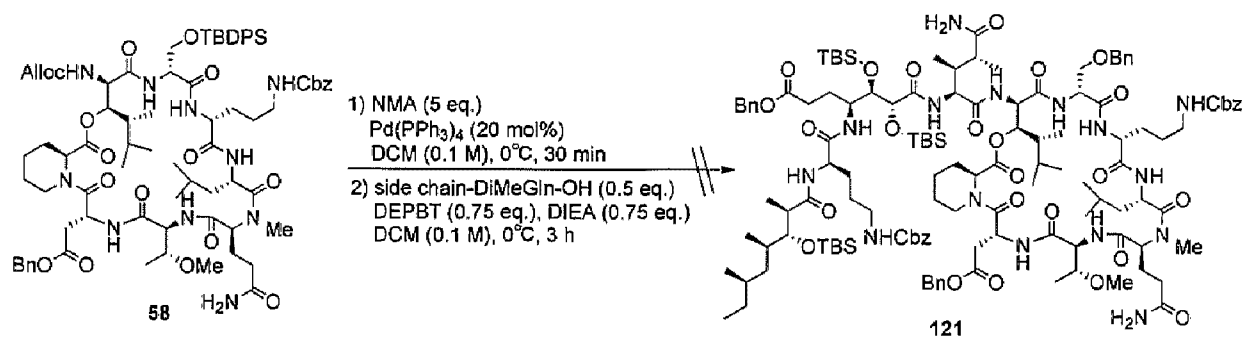


Scheme 3-12

そこで、立体障害を軽減する目的で DiMeGln 側の環状ペプチド部分を省いた **119** と側鎖フラグメントの縮合を検討してみると、HBTU/DMAP を用いた時に低収率ながら目的物 **120** を得ることができた (Scheme 3-13)。



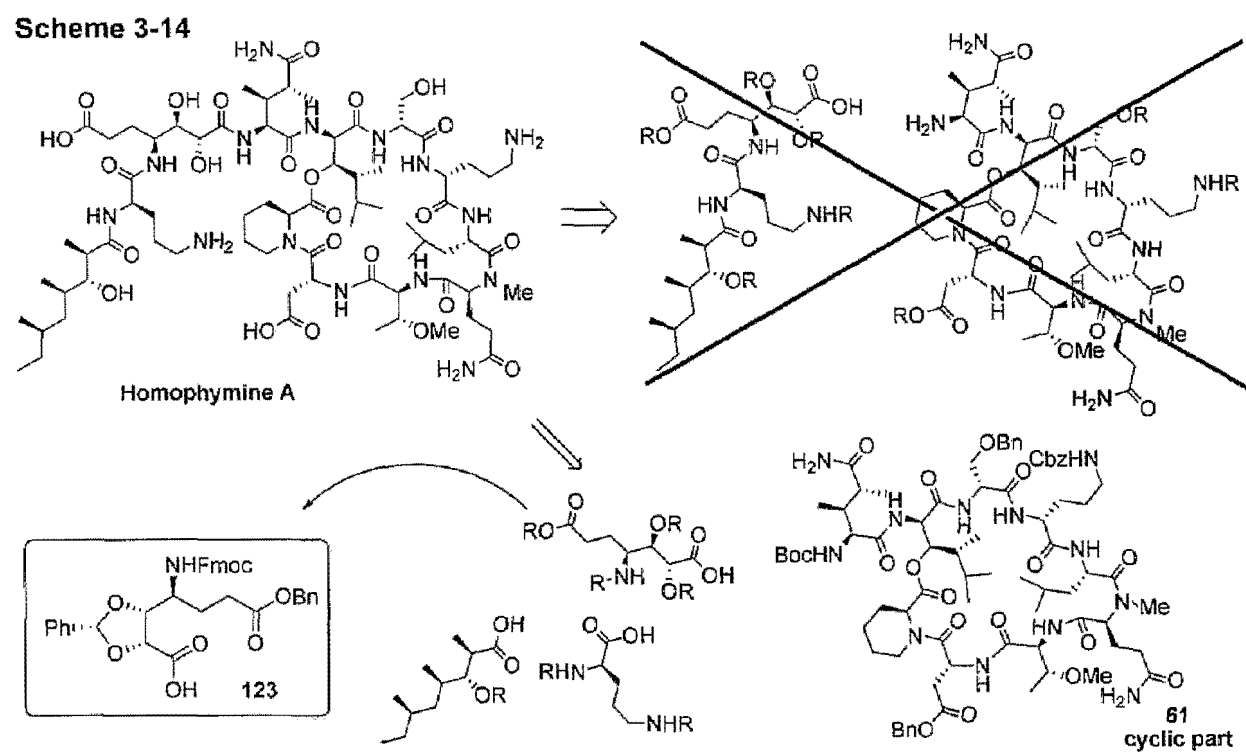
Scheme 3-13



そこで、得られた DiMeGln を含む側鎖フラグメント **120** と環状ペプチド **61** とのフラグメント縮合を試みたが、これも目的物を得るには至らなかった。

以上の結果から、立体的な影響を鑑み、フラグメント縮合を経由する収束的な全合成を諦め、環状部分に 1 残基ずつアミノ酸を縮合していく直線的な合成ルートに計画を変更することとした。

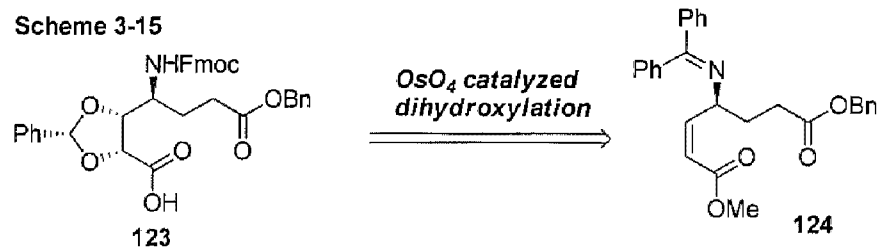
また、ADHA 上の保護基に関しては、縮合反応を少しでも有利にするため、後ろ手にまとも立体障害の小さなベンジリデンアセタールを選択し、正しい立体化学の ADHA **123** の合成を行なっていくこととした (Scheme 3-14)。



第四章：正しい立体化学・保護基を有する ADHA の合成

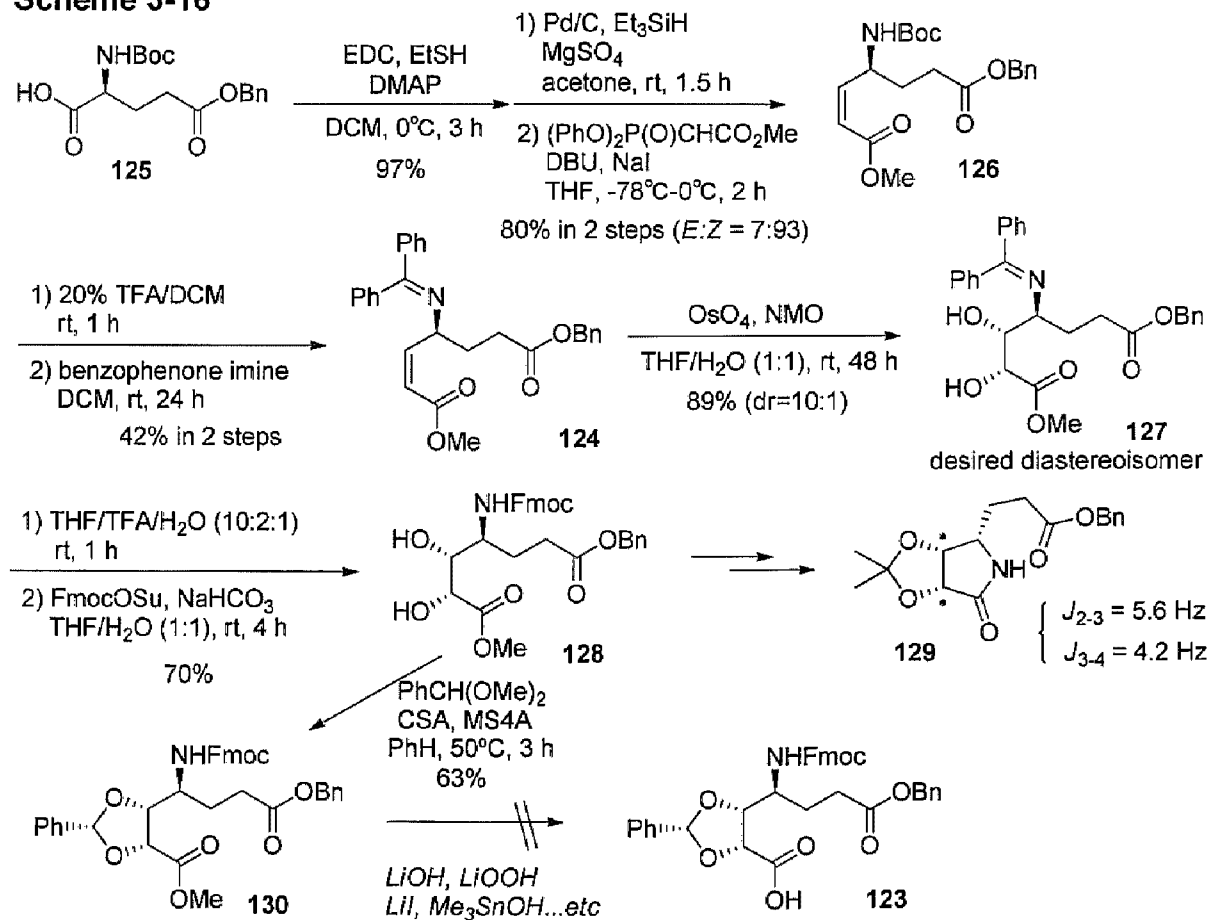
第一節：Kim らの方法論による合成

先のピログルタミン酸から出発する方法では、目的の立体化学を有するジヒドロキシル化体を得ることができなかつたため、Kim らの方法を踏襲する形で ADHA を合成することとした (Scheme 3-15)。

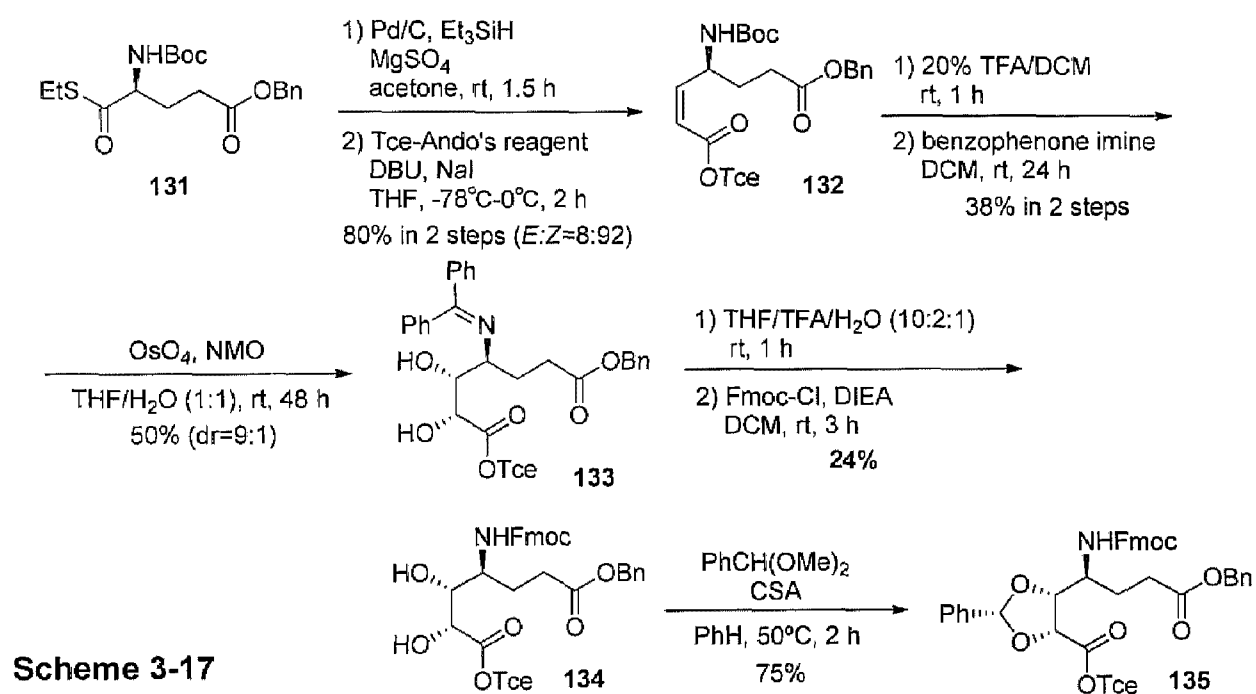


Boc-Glu(Bn)-OH **125** からの *Z*-オレフィン **126** の合成については、先程と同様、福山チオエステル還元-安藤 HWE 反応にて合成することとした。得られた不飽和エステル **126** のアミン上の保護基を Boc からベンゾフェノンイミンへと変換し、OsO₄ を用いたジヒドロキシル化に供すると、dr=10:1 程度の高い選択性で目的の立体化学を有するジオール **127** を与えた。得られたジオール **127** のベンゾフェノンイミン部を Fmoc 体 **128** とし、ベンジリデン保護して **130** とした。念のため先程と同様に双環状のラクタム **129** へと誘導し、目的の立体化学を有していることを確認した (Scheme 3-16)。

Scheme 3-16



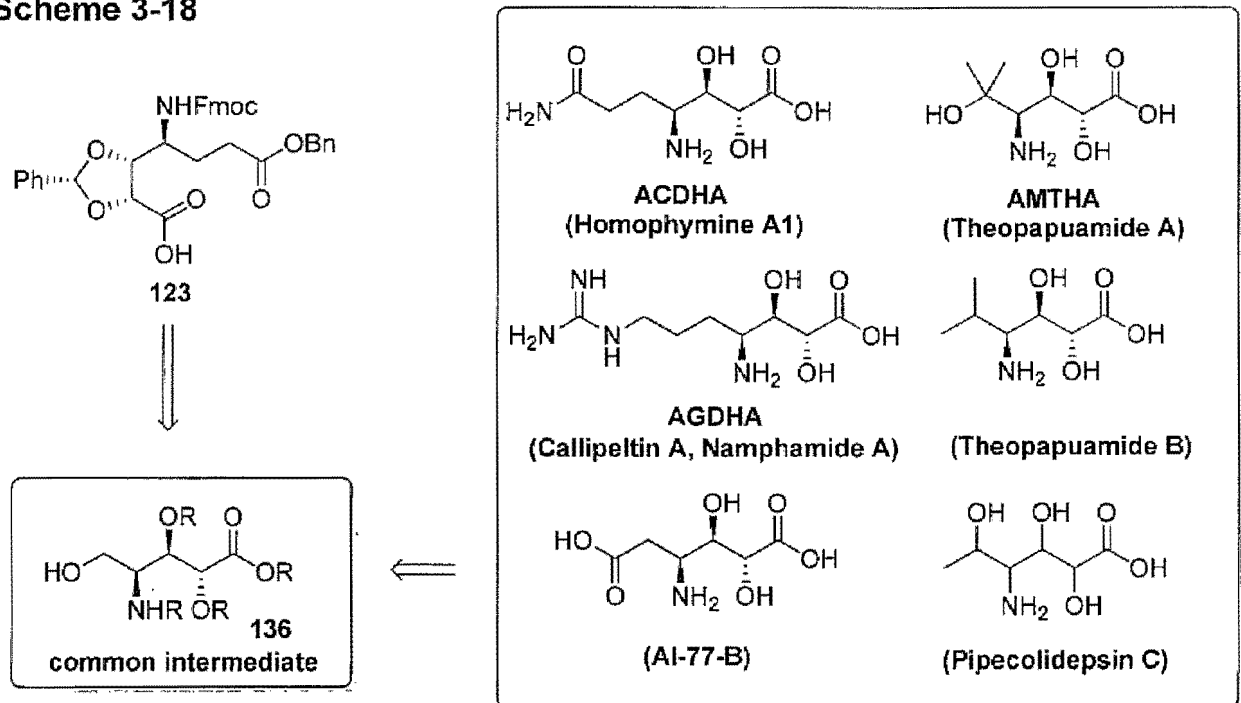
必要な立体化学を導入することには成功したものの、実際の合成に用いる際に適した形へ誘導しようとメチルエステルの選択的加水分解を試みたが反応が複雑化してしまい、目的物 **123** を得ることはできなかった。そこで、より温和な条件下で選択的な脱保護が可能で 2,2,2-trichloroethyl (Tce) エステルを有した基質 **135** を同様に合成しようと試みたが、Tce エステルの求電子性の高さが原因となり、保護基の掛け変え等の際の収率が非常に低く実用的ではなかった (Scheme 3-17)。



第二節：新しいルートでの ADHA 合成検討

そこで、新たなルートとして **Scheme 3-18** のようなものを考えた。章の冒頭でも述べたが、この ADHA には共通の 4-amino-2,3-dihydroxy 構造を有するアミノ酸が数多く見つかっている。合成の終盤でこれらアミノ酸類を作り分けることが出来れば、非常に一般性の高い合成ルートになると考え、共通中間体として、**136** のような化合物を設定した。

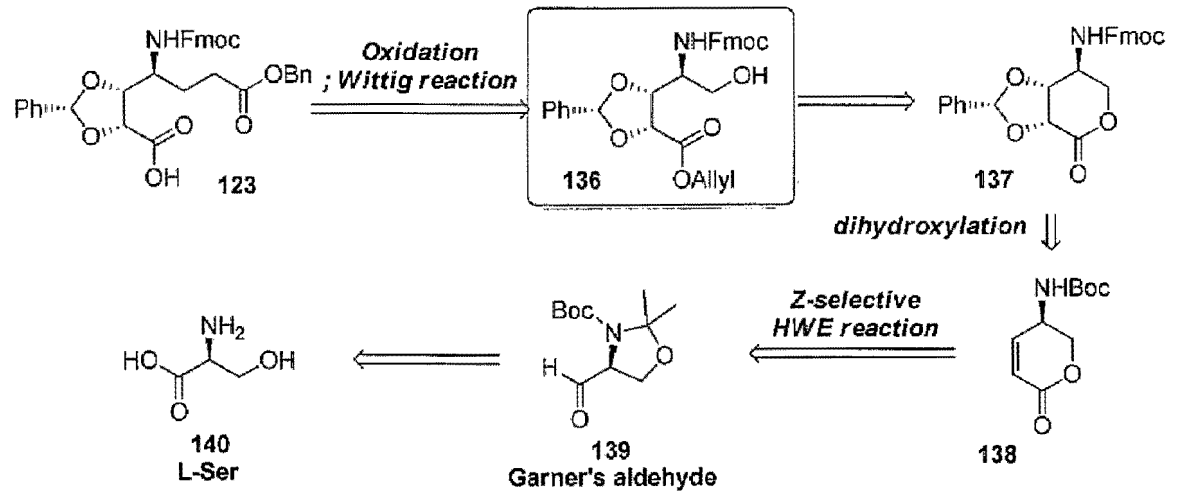
Scheme 3-18



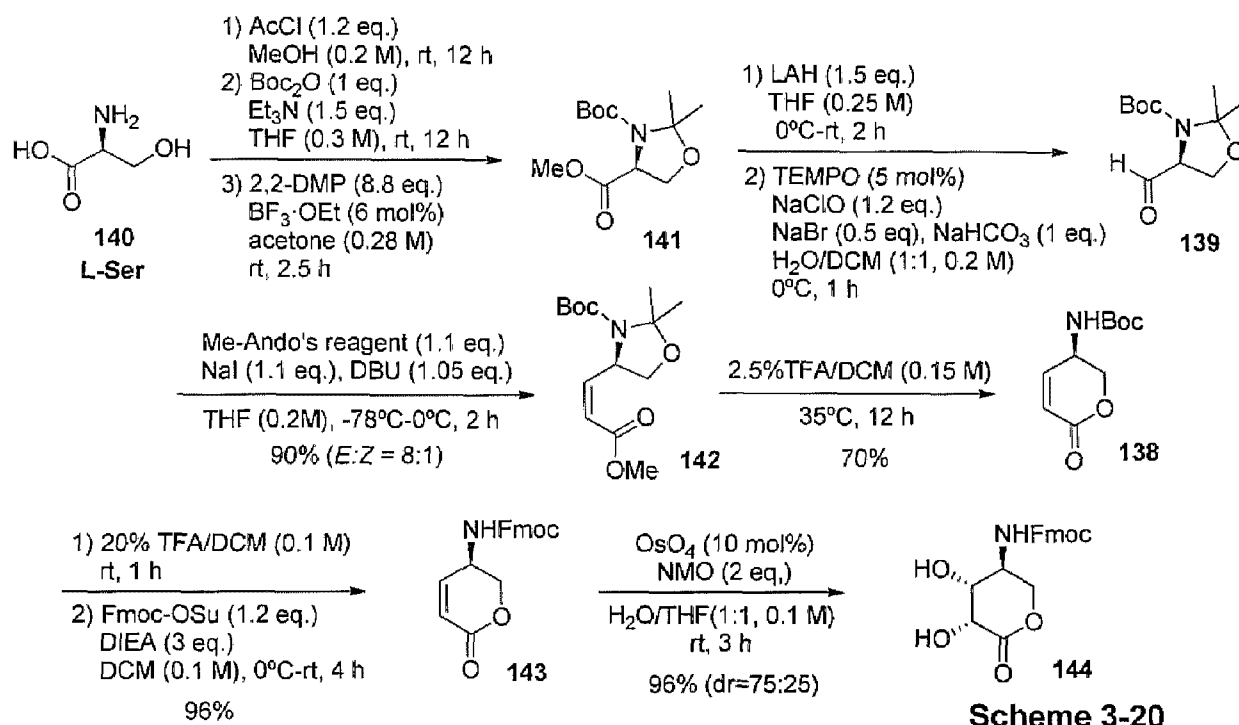
中間体 **136** は、文献既知の α, β -不飽和アミノラクトン **138** を面選択的にジヒドロキシル化した後、ラクトンを加水分解して合成できると考えた。

その後、今回目的とする ADHA **123** の場合、三炭素増炭すれば良いため、共通中間体の水酸基を酸化し、Wittig 反応に付すことで導く事ができると考えた (**Scheme 3-19**)。

Scheme 3-19

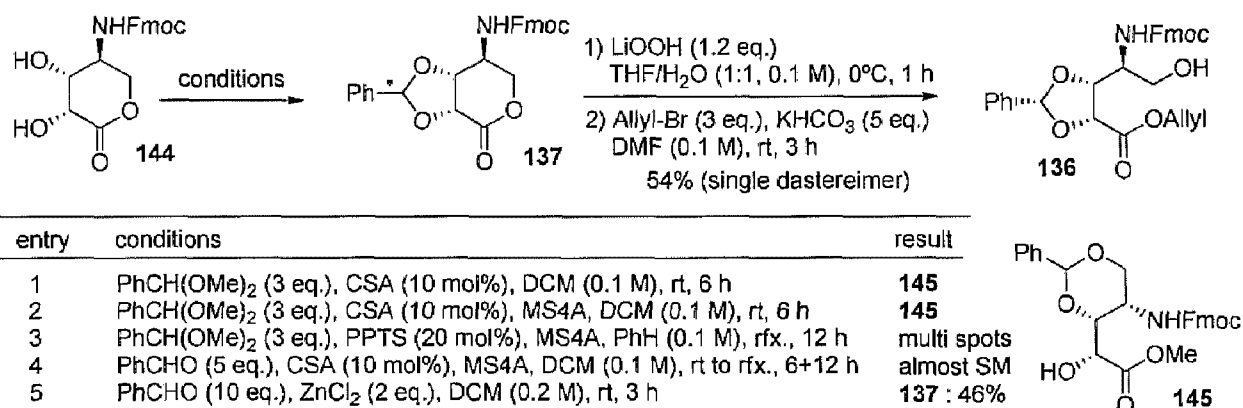


共通中間体までの実際の合成は以下のように行った (Scheme 3-20)。



L-Ser から誘導される Garner アルデヒド **139** から、文献の方法⁴⁰⁾に従って Boc-アミノラクトン **138** を合成した。この Boc 基を Fmoc 基へとかけかえた後、OsO₄/NMO 条件にてジヒドロキシル化を行うと、目的物 **144** が 3:1 程度のジアステレオ選択性で得られた。このジヒドロキシル化反応は比較的反応速度が早いので、今後、反応温度や溶媒、アミノ基上の保護基を検討することで選択性の向上を図れればと考えている。

Table 3-1

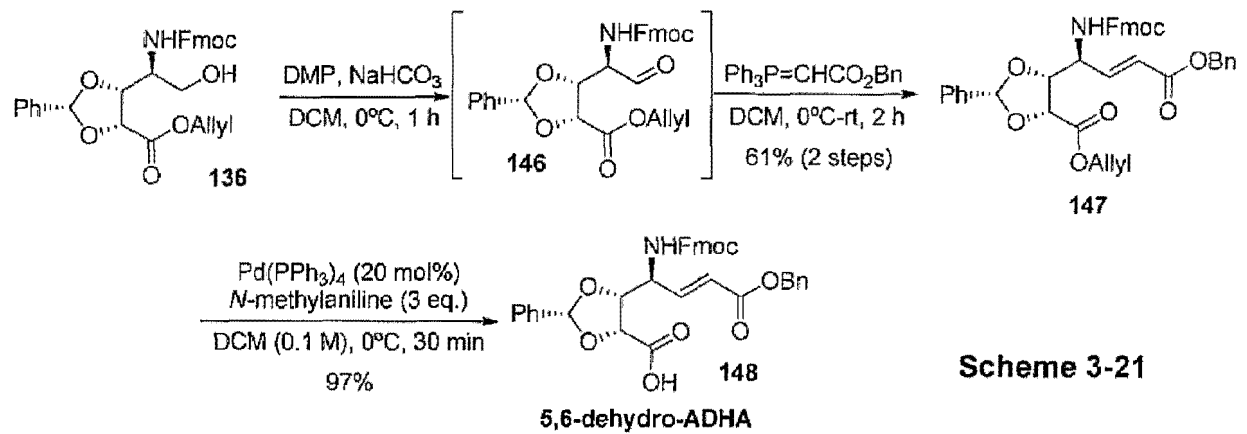


続いて得られたジオールのベンジリデンアセタール保護を行った。ベンズアルデヒドジメチルアセタールを用いるような条件だと、系中で発生するメタノールによってラクトンが開環した化合物 **145** のみが得られた。そこで、メタノールを副生しない PhCHO と酸として ZnCl₂ を用いたところ、中程度ながら目的物 **137** を得ることができた。得られたラクトン **137** を加水分解し、カルボン酸をアリルエステル **136** として保護することで共通中間体を合成することができた。

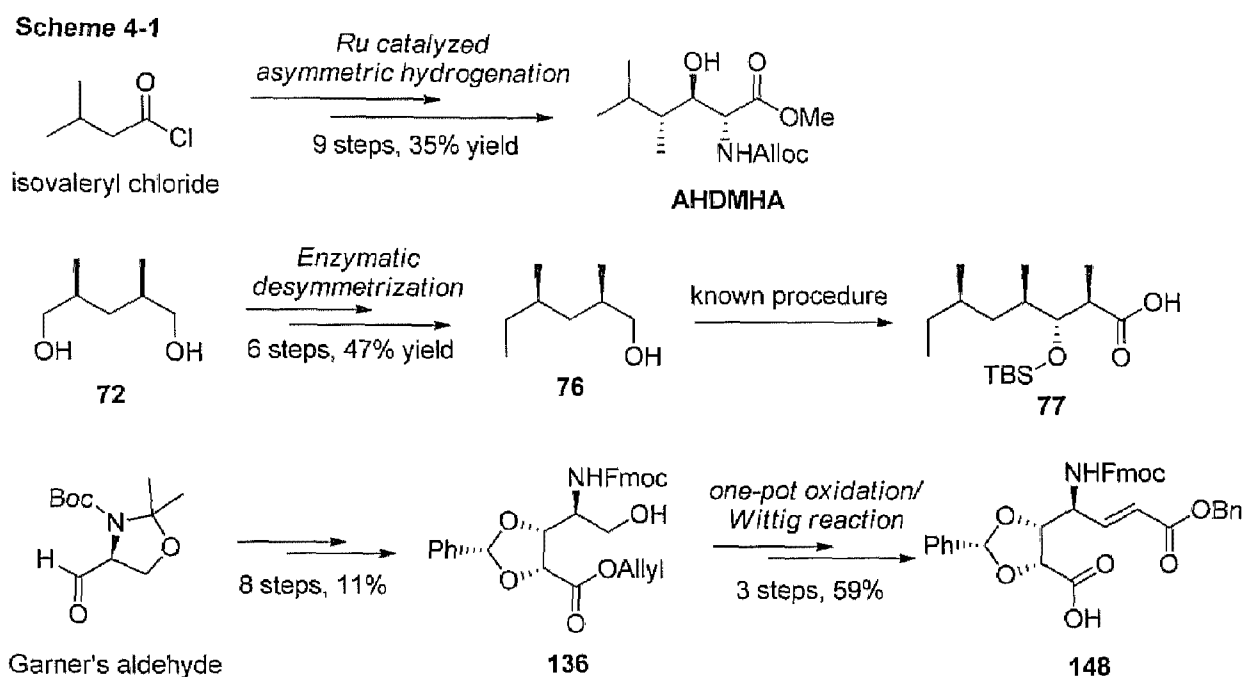
得られた共通中間体 **136** の1級水酸基をデスマーチン酸化してアルデヒドとした後、エピメリ化のリスクを避けるため、one-pot で Wittig 試薬と反応させ **147** へと誘導した⁴⁵⁾。このオレフィン部分を、Stryker 試薬等を用いてこの段階で還元することも考えたが、合成の最終段階でその他のベンジル系保護基の脱保護と同時に還元を行う方が効率が良いと考え、このまま合成を進めることとした。

Allyl エステル部分は $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ とアリルスカベンジャーに *N*-methylaniline (NMA) を用いることで Fmoc の脱落を伴うことなく、目的のカルボン酸 **148** へ変換できた。

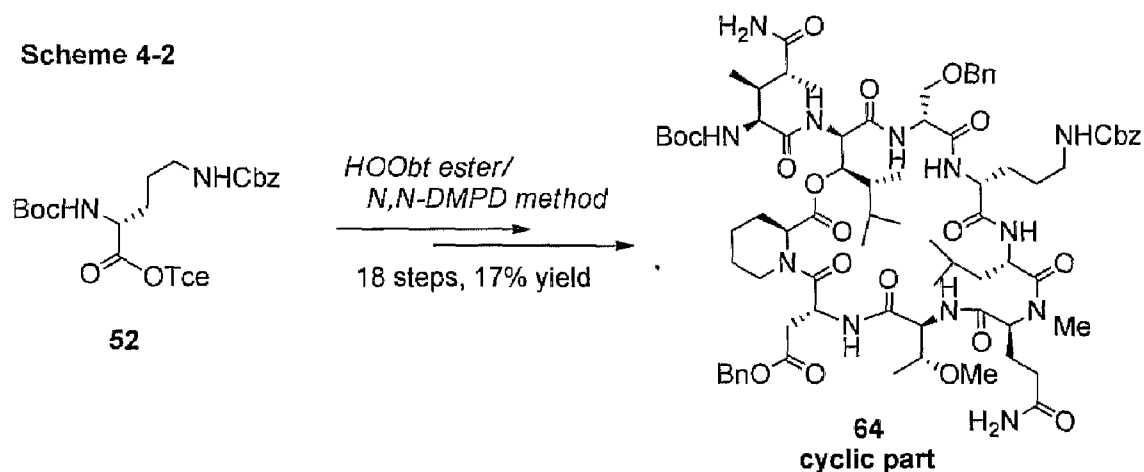
今後、得られた基質の環状パートへの導入の検討、及び共通中間体からの ACDHA や AGDHA への誘導検討も行なっていければと考えている。



今回筆者は、Homophymine 類に含有される構造異常アミノ酸及び脂肪酸を合成に適した形で合成した (Scheme 4-1)。



また、精製の容易な HOObt ester/*N,N*-DMPD の手法を用い、環状部分のペプチドを簡便に得ることに成功した (Scheme 4-2)。



今後は、これらの実験から得られた知見より環状部分への側鎖導入を行い、Homophymine 類の全合成を目指して行きたい。

略語表

略語表

Ac : acetyl
AcOEt : ethyl acetate
ADHA : (2*R*,3*R*,4*S*)-4-amino-2,3-dihydroxy-1,7-heptadioic acid
AHDMHA : (2*R*,3*R*,4*R*)-2-amino-3 hydroxy-4,5-dimethylhexanoic acid
Alloc : allyloxycarbonyl
aq. : aqueous solution
Ar : aryl
Asp : asparagic acid
BINAP : 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn : benzyl
Boc : *tert* butoxycarbonyl
Bu : butyl
Bz : benzoyl
ca. : approximately
cat. : catalyst
Cbz, Z : benzyloxycarbonyl
cod : cyclooctadiene
CSA : (*S*)-(+)-camphor-10-sulfonic acid
Cy (c-Hex) : cyclohexyl
DBU : 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene
DCE : 1,2-dichloroethane
DCM : dichloromethane
de : diastereomeric excess
DEPBT : 3-(diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazine-4(3*H*)-one
DIEA : diisopropyl ethylamine
DiMeGln : (2*S*,3*S*,4*R*)-3,4-dimethylglutamine
DMAP : 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine
DMF : dimethylformamide
DMP : Dess-Martin periodinane
2,2-DMP : 2,2-dimethoxypropane
DMSO : dimethyl sulfoxide
dr : diastereomeric ratio
 δ : chemical shift in parts per million downfield from tetramethylsilane
EDC : 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride

略語表

ee : enantiomeric excess
eq : equivalent
Et : ethyl
FAB : fast atom bombardment (in mass spectrometry)
Fmoc : 9-fluorenylmethyloxycarbonyl
h : hour(s)
HMPA : hexamethylphosphoramide
HATU : *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N,N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate
HBTU : *O*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N,N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate
HOAt : 1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HOBt : 1-hydroxybenzotriazole
HOObt : 3-hydroxy-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-one
HPLC : high performance liquid chromatography
Hpr : homoproline
HRMS : high resolution mass spectrometry
HTMOA : (2*R*, 3*R*, 4*R*, 6*R*)-3-hydroxy-2,4,6-trimethyloctanoic acid
Hz : hertz
i- : iso
IC₅₀ : half inhibiting concentration
Ipc : isopinocampheyl
IR : infrared
J : coupling constant (in NMR)
LDA : lithium diisopropylamide
lut. : lutidine
M : mol/L
Me : methyl
n- : normal
NMO : *N*-methylmorpholine-*N*-oxide
NMR : nuclear magnetic resonance
N,N-DMPD : *N,N*-dimethyl-1,3-propanediamine
Pd/C : palladium on carbon
Ph : phenyl
PPTS : pyridinium *p*-toluenesulfonate
Pr : propyl
quant : quantitative
red. : reduction

略語表

rxn. : reaction
rt : room temperature
Ser : serine
SM : starting material
TBAF : tetrabutylammonium fluoride
TBDPS : *tert*-butyldiphenylsilyl
TBS : *tert*-butyldimethylsilyl
Tce : 2,2,2-trichloroethyl
TEA : triethylamine
temp. : temperature
Tf : trifluoromethanesulfonyl
TFA : trifluoroacetic acid
Thrthreonine
t-, tert- : tertiary
THF : tetrahydrofuran
TLC : thin layer chromatography
TMS : trimethylsilyl
Trt : trityl
Ts : tosyl

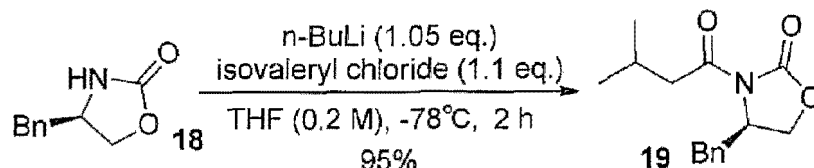
実験の部

実験の部

General

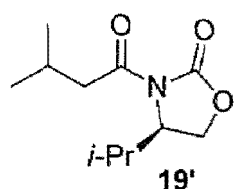
Melting points were measured with a SIBATA NEL-270 melting point apparatus. Infrared spectra were recorded on a JASCO FT/IR-230 Fouriertransform infrared spectrophotometer. Optical rotations were measured on a JASCO P-1020 polarimeter and JASCO DIP-370 polarimeter with a sodium lamp. NMR spectra were recorded on a JEOL JNM-GSX 400A (400 MHz) spectrometer and JNM ECP400 spectrometer (400 MHz). Chemical shifts are internally referenced (7.26 ppm for CDCl_3 , 3.31 ppm for CD_3OD , 1.94 ppm for CD_3CN , 7.16 ppm for C_6D_6 for ^1H NMR, and 77.2 ppm for CDCl_3 , 49.0 ppm for CD_3OD , 118.3 ppm for CD_3CN , 128.1 ppm for C_6D_6 for ^{13}C NMR). Mass spectra were measured on JMX-AX-500 spectrometer and JEOL Accu TOF LC-plus spectrometer. Analytical thin layer chromatography was performed on Merk Art. 5715, Kieselgel 60F254/0.25 mm thickness plates. Visualization was accomplished with UV light, phosphomolybdic acid, cerium-phosphomolybdic acid, ninhydrin and anisaldehyde solution followed by heating. Column chromatography was performed with silica gel 60 N (spherical neutral 63-210 mesh). Dehydrated dichloromethane, tetrahydrofuran, acetonitrile, acetone and toluene were purchased from Wako Pure Chemical Industries. Other solvents and reagents were used as received otherwise noted.

(*R*)-4-benzyl-3-(3-methylbutanoyl)oxazolidin-2-one (**19**).



To a stirred solution of (*R*)-Evans oxazolidinone **18** (3.54 g, 20 mmol) in THF (100 mL) was added *n*-BuLi (1.6 M in *n*-Hex, 13.1 mL, 21 mmol) at -78°C and the reaction mixture was stirred for 30 min. Then the reaction mixture was treated with isovaleryl chloride (2.7 mL, 22 mmol) at -78°C and stirred for 2 h. The reaction mixture was quenched by addition of sat. NH_4Cl aq. (100 mL) and the separated aqueous layer was extracted with AcOEt (200 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaHCO_3 aq. (100 mL), water (100 mL), brine (100 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex:EtOAc = 4:1) to give **19** (5.1 g, 19.5 mmol, 98%) as a colorless solid.

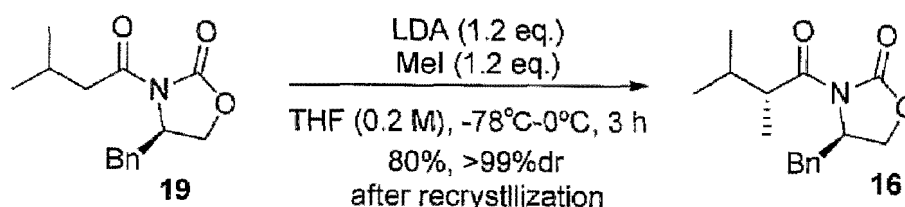
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -45.2 ($c = 0.76$, CHCl_3); m.p. $41\text{--}42^\circ\text{C}$; IR (neat): ν 2958, 2926, 1780, 1698, 1389, 1306, 1210 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.01 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.02 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.22 (1H, sept., $J = 6.8$ Hz), 2.75 (1H, m), 2.77 (1H, dd, $J = 9.6, 6.8$ Hz), 2.89 (1H, dd, $J = 6.8, 16.0$ Hz), 3.31 (1H, dd, $J = 3.2, 13.2$ Hz), 4.14–4.21 (2H, m), 4.65–4.71 (1H, m), 7.21–7.35 (5H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 23.4, 22.5, 25.0, 37.9, 43.9, 55.1, 66.0, 127.3, 128.9, 129.4, 135.3, 153.4, 172.6; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3$: 262.1443 [($\text{M}+\text{H}$) $^+$], found: 262.1440.



(*R*)-4-isopropyl-3-(3-methylbutanoyl)oxazolidin-2-one (**19'**).

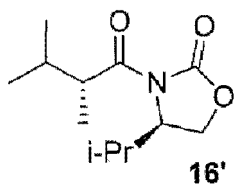
pale yellow oil (75%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.92 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.98 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.00 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.20 (1H, septet, $J = 6.8$ Hz), 2.38 (1H, m, $J = 3.2, 6.8$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J = 6.8, 15.6$ Hz), 2.94 (1H, dd, $J = 6.4, 15.6$ Hz), 4.20 (1H, dd, $J = 3.2, 9.2$ Hz), 4.27 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 4.45 (1H, dt, $J = 4.0, 8.4$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.6, 18.0, 22.3, 22.5, 25.2, 28.4, 43.9, 58.3, 63.2, 154.0, 172.7

(*R*)-4-benzyl-3-((*R*)-2,3-dimethylbutanoyl)oxazolidin-2-one (**16**).



To a stirred solution of LDA (23.4 mmol) in THF (100 mL) at -78°C was added **19** (5.1 g, 19.5 mmol). The solution was stirred at -78°C for 30 min and MeI (1.46 mL, 23.4 mmol) was added. The reaction mixture was warmed to 0°C and stirred for 3 h, quenched by addition of sat. NH_4Cl aq. (100 mL) and the separated aqueous layer was extracted with AcOEt (200 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaHCO_3 aq. (100 mL), water (100 mL), brine (100 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex:EtOAc = 4:1) followed by recrystallization from *n*-Hex to give **16** (4.65 g, 16.9 mmol, 80%) as colorless needles.

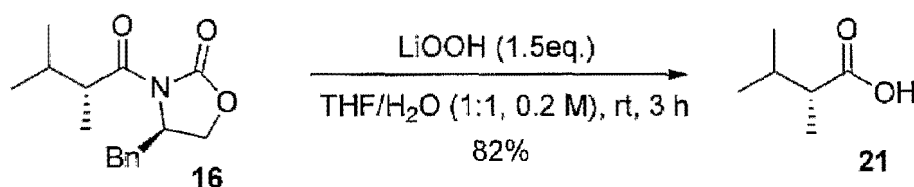
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -86.4 ($c = 1.00$, CHCl_3); m.p. $52\text{--}53^{\circ}\text{C}$; IR (neat): ν 2965, 2918, 1776, 1696, 1455, 1384, 1348, 1209 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.94 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.95 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.17 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.99 (1H, octet, $J = 6.8$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J = 9.6$, 13.2 Hz), 3.29 (1H, dd, $J = 3.2$, 13.2 Hz), 3.60 (1H, quint., $J = 6.8$ Hz), 4.14–4.70 (2H, m), 4.67 (1H, m), 7.21–7.35 (5H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 13.8, 18.6, 21.2, 30.6, 37.9, 43.5, 55.5, 65.9, 127.3, 128.9, 129.4, 135.4, 153.1, 177.1; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3$: 276.1600 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, found: 276.1588.



(*R*)-3-((*R*)-2,3-dimethylbutanoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one (16'**).**

pale yellow oil (45%, 98%dr). ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.91 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.92 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.93 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.15 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.96 (1H, d-septet, $J = 6.8$, 7.6 Hz), 2.81 (1H, d-septet, $J = 3.2$, 6.8 Hz), 3.61 (1H, dq, $J = 6.8$, 7.6 Hz), 4.20 (1H, dd, $J = 8.0$, 9.2 Hz), 4.45 (1H, m, $J = 7.6$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.5, 14.6, 17.9, 18.7, 21.2, 28.3, 30.3, 43.5, 58.5, 63.0, 153.7, 177.0; LRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_3$: 228.1600 (M^++1). Found: 228.

(*R*)-2,3-Dimethyl-butyrlic acid (21**).**



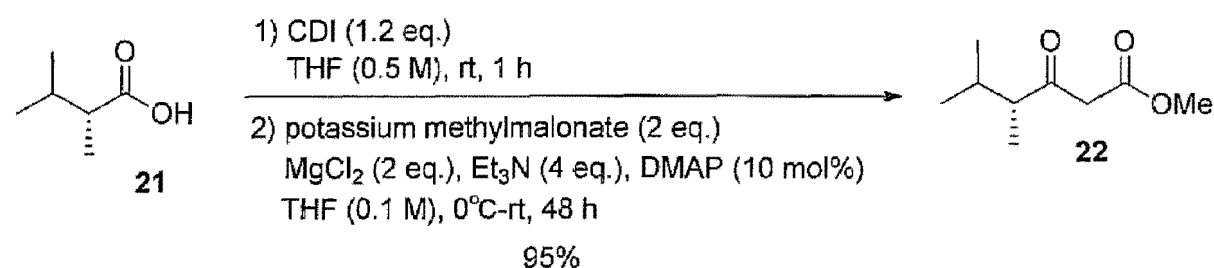
To a stirred solution of **16** (2.47 g, 10.9 mmol) in THF/ H_2O (1:1, 50 mL) was added $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (684 mg, 16.3 mmol) followed by 30% H_2O_2 aq. (2.2 mL, ca. 20 mmol) at rt. and the mixture was stirred at rt. for 6 h. The reaction mixture was acidified by addition of 1 M KHSO_4 aq. (25 mL) and extracted with AcOEt (150 mL \times 2). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated

in vacuo to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 4:1) to give **21** (1.02 g, 8.8 mmol, 82%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -22.3 ($c = 0.74$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.93 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.97 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.13 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.95 (1H, octet, $J = 6.8$ Hz), 2.27 (1H, quintet, $J = 6.8$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 13.3, 18.9, 20.6, 30.7, 46.0, 182.9.

Spectroscopic data for **5** were consistent with those of the literature (*Eur. J. Org. Chem.* 2012, 3261-3269).

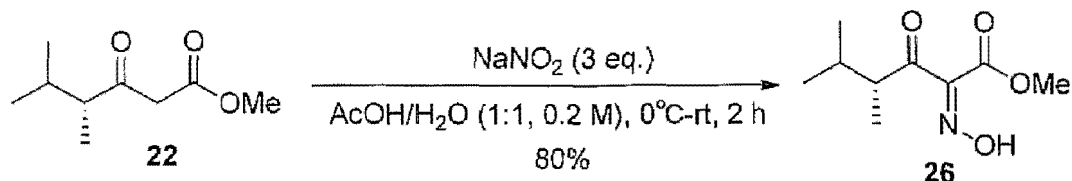
(*R*)-4,5-Dimethyl-3-oxo-hexanoic acid methyl ester (22**).**



To a stirred solution of carboxylic acid **21** (423 mg, 3.64 mmol) in THF (7.4 mL) at rt was added CDI (885 mg, 4.34 mmol) and the reaction mixture was stirred for 1 h. The reaction mixture was quenched by addition of water (10 mL) and extracted with AcOEt (25 mL \times 2). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo to give crude imidazolidine as a colorless oil. To a stirred suspension of potassium methyl malonate (1.1 g, 7.0 mmol), powdered MgCl₂ (666 mg, 7.0 mmol) and Et₃N (2 mL, 14 mmol) in THF (35 mL) at rt was added crude imidazolidine (499 mg, 3.0 mmol) and DMAP (37 mg, 0.3 mmol) and the reaction mixture was stirred for 48 h. Then the reaction mixture was quenched by addition of sat. NH₄Cl aq. (25 mL) and extracted with AcOEt (50 mL \times 2). The combined organic layers were washed with sat. NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 4:1) to give **22** (583 mg, 3.38 mmol, 93%) as a colorless oil (keto : enol = ca.78:22).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -23.9 ($c = 0.8$, CHCl_3); IR (neat): ν 2961, 2875, 2138, 1716, 1655, 1309, 1210 cm⁻¹; $^1\text{H NMR}$ (keto form, 400 MHz, CDCl_3): δ 0.87 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.94 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.05 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.98 (1H, octet, $J = 6.8$ Hz), 2.44 (1H, quint., $J = 6.8$ Hz), 3.49 (2H, s), 3.74 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (keto form, 100 MHz, CDCl_3): δ 12.3, 18.5, 21.2, 29.9, 48.1, 52.2, 53.0, 167.7, 206.5; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for C₉H₁₆NaO₃: 195.0997 [(M+Na)⁺], found: 195.0994.

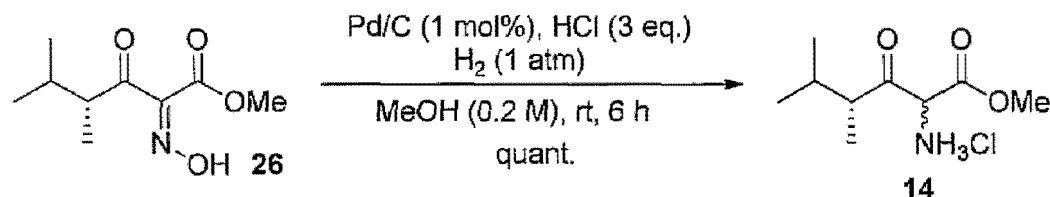
(*R*)-2-Hydroxyimino-4,5-dimethyl-3-oxo-hexanoic acid methyl ester (**26**).



To a stirred solution of β -ketoester **6** (270 mg, 1.57 mmol) in AcOH (4 mL) at 0°C was added NaNO₂ (325 mg, 4.7 mmol, in 4 mL water) and stirred at rt for 2 h. Then the reaction mixture was added sat. NaHCO₃ aq. and extracted with AcOEt (100 mL × 2). The organic layer was washed with sat. NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 4:1) to give **7** (249 mg, 1.26 mmol, 80%) as a colorless oil.

[α]_D²⁰ -16.1 (*c* 3.85, CHCl₃); IR (neat): ν 3342, 2963, 2875, 1731, 1677, 1435, 1292, 1212 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.92 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.07 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 2.02 (1H, octet, *J* = 6.8 Hz), 3.21 (1H, quint., *J* = 6.8 Hz), 3.91 (3H, s), 9.13-9.32 (1H, brs); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 12.8, 18.9, 21.2, 30.6, 46.8, 52.8, 150.6, 162.1, 200.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd. for C₉H₁₅NNaO₄: 224.0899 [(M+Na)⁺], found: 224.0892.

(*4R*)-methyl 2-amino-4,5-dimethyl-3-oxohexanoate hydrochloride (**14**).

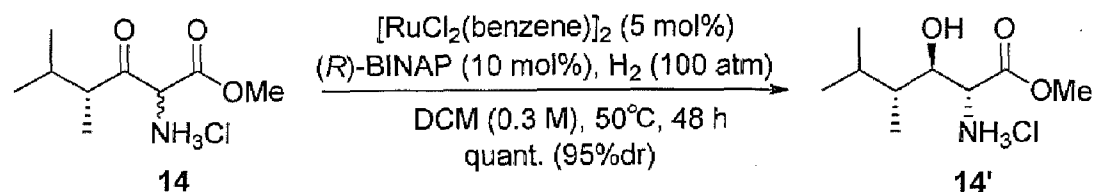


A suspension of oxime **26** (210 mg, 1.04 mmol), 2 M HCl/MeOH (1.6 mL, 3.2 mmol) and 2.8 wt% Pd/C (40 mg, 0.01 mmol) in MeOH (5 mL) was stirred under hydrogen atmosphere (1 atm) at rt for 6 h. The reaction mixture was filtered through a Celite pad and the filtrate was concentrated in vacuo to give **14** (232 mg, quant.) as a colorless solid.

[α]_D²⁰ 17.1 (*c* = 1.20, MeOH); m.p. 123-125°C; IR (neat): ν 2962, 2875, 2624, 1752, 1726, 1585, 1508, 1439, 1369, 1277, 1139 cm⁻¹; ¹H NMR (1:1 diastereomers, 400 MHz, CDCl₃): δ 0.80 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.87 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.90 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.01 (6H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.20 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.93-2.02 (1H, m), 2.15-2.23 (1H, m), 2.85-2.92 (1H, m), 2.98-3.05 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.30 (1H, s), 5.38 (1H, s); ¹³C NMR (1:1 diastereomers 100 MHz, CDCl₃): δ 11.1, 14.4, 17.9, 18.9, 21.1, 21.3, 29.3, 30.3, 49.5, 50.6, 54.1, 54.4, 61.2, 61.4, 163.3, 163.5, 201.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd. for C₉H₁₈NO₃:

188.1287 [(M+H)⁺], found: 188.1315.

(2*R*,3*R*,4*R*)-methyl 2-amino-3-hydroxy-4,5-dimethylhexanoate hydrochloride (14').

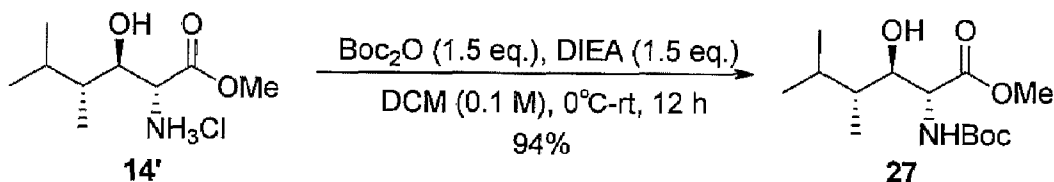


Ru-(*R*)-BINAP complex was prepared from [RuCl₂(C₆H₆)₂] (48 mg, 0.096 mmol) and (*R*)-BINAP (121 mg, 0.195 mmol) according to the literature procedure^a). The resulting red-brown catalyst was dried in vacuo at 50°C for 2 h. A degassed solution of α -amino- β -keto ester hydrochloride 14 (449 mg, 1.9 mmol) in DCM (6 mL) was added to the catalyst under an argon atmosphere. The mixture was hydrogenated at 50°C under hydrogen pressure (100 atm) for 48 h. The solvent was removed in vacuo to give crude product (quant., 95%dr). The crude product was purified by recrystallization from DCM/AcOEt to give pure hydrogenated product as colorless crystals (347 mg, 1.54 mmol, 81%, >99%dr).

[α]_D²⁰ -14.4 (*c* = 1.0, MeOH); m.p. 178-179°C; IR (neat): ν 3342, 2959, 1747, 1508, 1234, 1033 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.83 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.88 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.99 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.75-1.86 (1H, m), 2.16-2.28 (1H, m), 3.67-3.76 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.12-4.26 (1H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 10.5, 15.7, 22.6, 28.1, 42.6, 54.3, 58.1, 75.3, 171.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd. for C₉H₂₀NO₃: 190.1443 [(M+H)⁺], found: 190.1465.

a) *J. Org. Chem.* 1986, 51, 5489-5490.

(2*R*,3*R*,4*R*)-methyl 2-(((tert-butoxy)carbonyl)amino)-3-hydroxy-4,5-dimethylhexanoate (27).

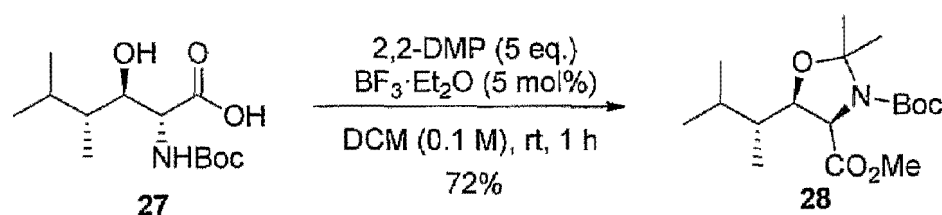


To a stirred solution of the 14' (300 mg, 1.33 mmol) in DCM (13 mL) at rt was added DIEA (0.35 mL, 2.0 mmol) and Boc₂O (440 mg, 2.0 mmol) and the reaction mixture was stirred for 12 h. Then the mixture was quenched by addition of 1 M KHSO₄ aq. (20 mL) and extracted by DCM (20 mL). The organic layer was washed with sat. NaHCO₃ aq. (20 mL), brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography

(*n*-Hex/EtOAc = 4:1) to give 27 (361 mg, 1.25 mmol, 94%) as a colorless solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -14.5 (*c* 1.00, CHCl₃); m.p. 70-71°C; IR (neat): ν 3403, 2959, 1716, 1506, 1366, 1163 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.77 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.80 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.92 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.45 (9H, s), 1.44-1.55 (1H, m), 2.11-2.23 (1H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 3.61 (1H, br d, *J* = 8.8 Hz), 3.78 (3H, s), 4.48-4.50 (1H, m), 5.63 (1H, br d, *J* = 6.4 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 9.4, 15.0, 21.2, 26.4, 28.3, 41.2, 52.3, 56.2, 75.9, 80.2, 155.6, 171.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd. for C₁₄H₂₇NNaO₅: 312.1787 [(M+Na)⁺], found: 312.1772

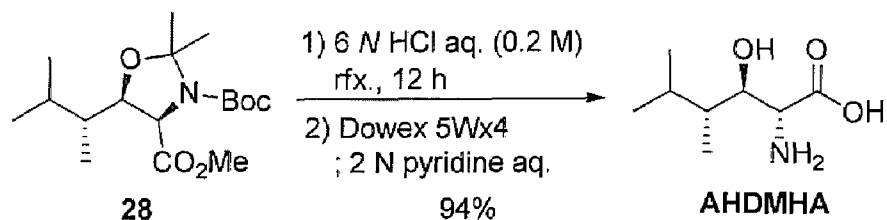
(4*R*,5*R*)-3-tert-butyl-4-methyl-2,2-dimethyl-5-((*R*)-3-methylbutan-2-yl)oxazolidine-3,4-dicarboxylate (28)..



To a stirred solution of Boc-AHDMHA 27 (22 mg, 0.076 mmol) and 2,2-dimethoxypropane (47 μ L, 0.38 mmol) in DCM (0.8 mL) at rt was added BF₃·OEt₂ (0.5 μ L, 0.0038 mmol) and the reaction mixture was stirred for 30 min. Then the reaction mixture was diluted with AcOEt (5 mL) and washed with brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 4:1) to give 28 (18 mg, 0.055 mmol, 72%) as a colorless solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -2.9 (*c* 0.37, CHCl₃); m.p. 51-52°C; IR (neat): ν 2957, 1750, 1714, 1377, 1176 cm⁻¹; ¹H NMR (ca. 6:4 rotamers, 400 MHz, C₆D₆): δ 0.74 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.77 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.78 (1.2H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.79 (1.8H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.40 (3.6H, s), 1.42 (4.4H, s), 1.43 (1.2H, s), 1.53-1.58 (1H, m), 1.56 (1.8H, s), 1.89 (1.2H, s), 2.04 (1.8H, s), 2.25-2.32 (1H, m), 3.30 (1.2H, s), 3.32 (1.8H, s), 3.64 (0.4H, dd, *J* = 5.6, 6.8 Hz), 3.67 (0.6H, dd, *J* = 5.6, 6.8 Hz), 4.29 (0.6H, d, *J* = 5.6 Hz), 4.50 (0.4H, d, *J* = 5.6 Hz); ¹³C NMR (ca. 6:4 rotamers, 100 MHz, C₆D₆): δ 10.6, 10.1, 15.7, 15.8, 21.0, 21.1, 24.9, 25.8, 26.3, 27.3, 27.9, 28.0, 28.9, 29.0, 39.1, 39.3, 51.8, 51.9, 63.6, 63.8, 79.4, 79.6, 80.3, 80.7, 94.3, 95.1, 151.9, 152.8, 171.3, 171.42; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd. for C₁₇H₃₁NNaO₅: 352.2100 [(M+Na)⁺], found: 352.2060.

(2*R*,3*R*,4*R*)-2-amino-3-hydroxy-4,5-dimethylhexanoic acid (AHDMA).



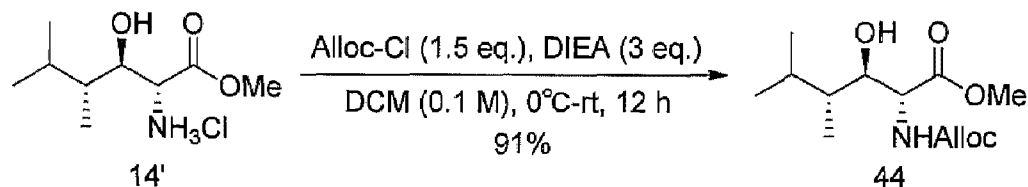
A solution of acetonide **28** (22 mg, 0.067 mmol) in 6 *N*HCl aq. (1 mL) was heated under reflux for 12 h. The resulting solution was concentrated *in vacuo* to give crude product. The residue was purified by Dowex 50W-X4 ion-exchange resin (H^+ form) using 2 *M* pyridine aq. as an eluent to give desalted (2*R*,3*R*,4*R*)-AHDMA (11 mg, 0.063 mmol, 94%) as a colorless powder.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -22.9 (HCl salt, $c = 0.55$, MeOH); m.p. 195-197°C; IR (HCl salt, neat): ν 3411, 2962, 2875, 2632, 1752, 1726, 1594, 1508, 1439, 1369, 1277, 1139 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.80 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 0.85 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 0.95 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.81-1.89 (1H, m), 2.19-2.26 (1H, m), 3.65 (1H, dd, $J = 2.4, 10.4$ Hz), 3.72 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 9.5, 14.9, 21.4, 27.2, 41.2, 59.0, 74.0, 171.6; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}_3$: 176.1287 [($\text{M}+\text{H}$) $^+$], found: 176.1331.

Natural AHDMA¹⁾

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 0.80 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 0.85 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.94 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.84 (1H, m), 2.22 (1H, m), 3.65 (1H, dd, $J = 2.6, 10.0$ Hz), 3.70 (1H, dd, $J = 2.6$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 9.5, 14.9, 21.4, 27.2, 41.2, 59.0, 74.0, 171.5

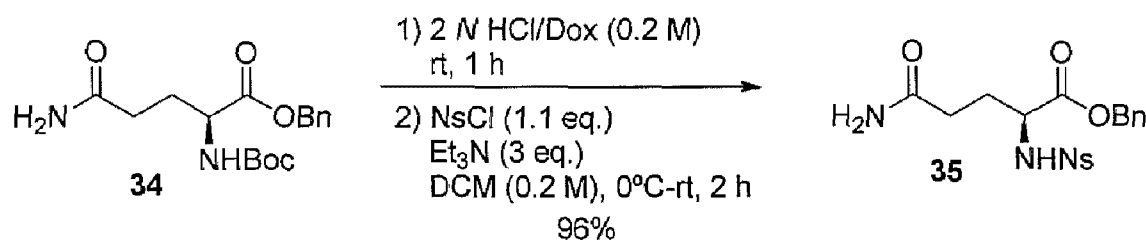
(2*R*,3*R*,4*R*)-methyl 2-(((allyloxy)carbonyl)amino)-3-hydroxy-4,5-dimethylhexanoate (**44**).



To a stirred solution of the **14'** (30 mg, 0.13 mmol) in DCM (1.4 mL) at 0°C was added DIEA (0.064 mL, 0.4 mmol) and Alloc-Cl (0.035 mL, 0.2 mmol) and the reaction mixture was stirred for 12 h with gradually warming to rt. Then the reaction mixture was quenched by addition of 1 *M* KHSO_4 aq. (5 mL) and extracted by DCM (10 mL). The organic layer was washed with sat. NaHCO_3 aq. (5 mL), brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 4:1) to give **13** (33 mg, 0.12 mmol, 91%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -9.5 (c = 0.27, CHCl_3); IR (neat): ν 2958, 1716, 1508, 1211, 1061 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.78 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.81 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.92 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.45-1.53 (1H, m), 2.12-2.20 (1H, m), 2.35-2.40 (1H, br m), 3.62 (1H, br m), 3.78 (3H, s), 4.53-4.55 (1H, m), 4.57 (2H, br d, J = 5.2 Hz), 5.23 (1H, br d, J = 10.4 Hz), 5.32 (1H, br d, J = 17.6 Hz), 5.82 (1H, br d, J = 6.4 Hz), 5.87-5.97 (1H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 9.4, 15.0, 21.2, 26.5, 41.1, 52.4, 56.5, 60.4, 66.0, 75.9, 117.9, 132.4, 156.0, 171.3; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NNaO}_5$: 296.1474 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$, found: 296.1442.

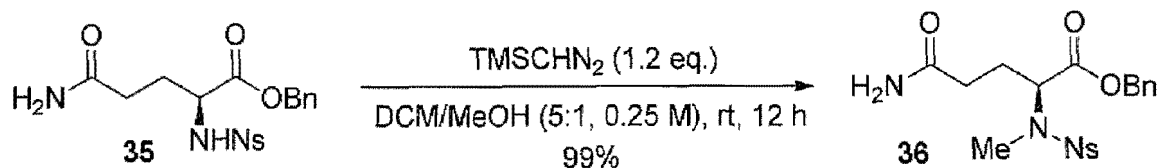
Ns-L-Gln(H)-OBn (35).



To a stirred solution of Boc-Gln(H)-OBn **34** (6.73 g, 20 mmol) in dioxane (20 mL) was added 4 N HCl in dioxane (20 mL) at rt and the reaction mixture was stirred for 1 h. Then the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in DCM (100 mL) and added Et_3N (8.4 mL, 60 mmol), $\sigma\text{-NsCl}$ (4.9 g, 22 mmol) at 0°C and stirred 12 h with gradually warming to rt. Then the reaction mixture was diluted with DCM (100 mL), washed with 1 M KHSO_4 aq. (50 mL), sat. NaHCO_3 aq. (50 mL), brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 1:1 to 0:1) to give **35** (8.1 g, 19.2 mmol, 96%) as a pale yellow amorphous solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -156.6 (c 1.05, CHCl_3); IR (neat) 3467, 3377, 3325, 3204, 3091, 2944, 1738, 1668, 1540, 1420, 1353, 1167, 1122 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.97-2.06 (1H, m), 2.25-2.33 (1H, m), 2.36-2.49 (2H, m), 4.27 (1H, dt, J = 10.0, 4.4 Hz), 4.87 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.94 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.81 (1H, br s), 5.86 (1H, br s), 6.70 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.14-7.17 (2H, m), 7.28-7.31 (3H, m), 7.56-7.64 (2H, m), 7.76 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.1, 30.9, 56.2, 67.4, 125.4, 128.3, 128.5(2), 128.5(3), 130.3, 133.5, 133.7, 134.7, 147.4, 170.6, 174.2; LRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$: 422.1022 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. Found: 422.

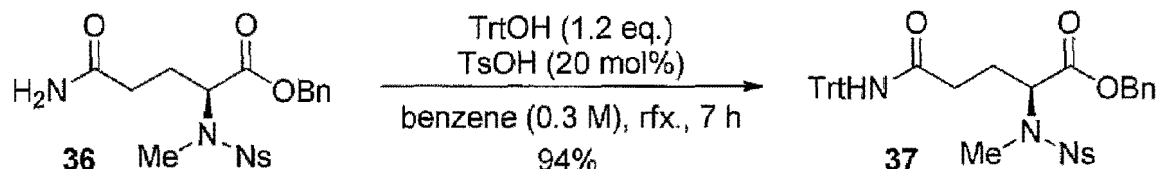
Ns-*N*-Me-L-Gln(H)-OBn (36).



To a stirred solution of **35** (7.6 g, 19.0 mmol) in DCM/MeOH (5:1, 95 mL) was added 2 M TMS-diazomethane in Et₂O (10 mL, 20 mmol) at rt and the reaction mixture was stirred for 12 h. Then the reaction mixture was concentrated to give **36** (8.2 g, 18.8 mmol, 99%) as a pale blue amorphous solid. The crude product was used for next reaction without further purification.

IR (neat) 3462, 3368, 3195, 2944, 1735, 1670, 1542, 1372, 1347, 1240, 1164, 953 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.04-2.12 (1H, m), 2.33-2.43 (3H, m), 2.94 (3H, s), 4.73 (1H, dd, *J* = 11.2, 4.0 Hz), 4.93 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 5.01 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 5.83 (1H, br s), 5.97 (1H, br s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.28-7.31 (3H, m), 7.46 (1H, dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz), 7.51-7.59 (2H, m), 7.95 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 24.0, 30.5, 31.4, 59.2, 67.2, 123.9, 128.3, 128.4, 130.7, 131.4, 131.9, 133.5, 134.7, 147.6, 169.7, 173.9; LRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₉H₂₂N₃O₇S: 436.1178 [(M+H)⁺]. Found: 436.

Ns-*N*-Me-L-Gln(Trt)-OBn (37).

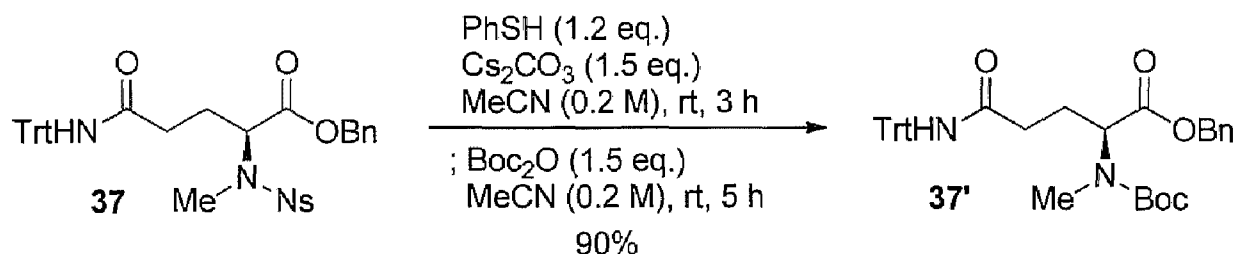


To a stirred solution of **36** (2.16 g, 4.95 mmol) and trityl alcohol (1.56 g, 6.0 mmol) in benzene (25 mL) at rt was added TsOH monohydrate (190 mg, 1.0 mmol) and the reaction mixture was stirred for 7 h under reflux. Then the reaction mixture was diluted with AcOEt (50 mL), washed with sat. NaHCO₃ aq. (20 mL), 1 M KHSO₄ aq. (20 mL), brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 2:1 to 1:1) to give **37** (3.15 g, 4.65 mmol, 94%) as a pale yellow amorphous solid.

[α]_D²⁰ +22.3 (*c* 0.80, CHCl₃); IR (neat) 3386, 3307, 3057, 3027, 2944, 1738, 1683, 1593, 1543, 1491, 1447, 1349, 1219, 1162, 954, 751 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.97-2.07 (1H, m), 2.33-2.53 (3H, m), 2.93 (3H, s), 4.71 (1H, dd, *J* = 11.6, 4.0 Hz), 4.91 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.96 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 6.72 (1H, s), 7.12-7.30 (20H, m), 7.43-7.56 (3H, m), 7.89 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 24.0, 30.6, 33.0, 59.3, 67.3, 70.6, 124.0, 127.0, 127.9, 128.4(2), 128.4(7), 128.5(1), 128.7, 130.9, 131.4,

132.2, 133.4, 144.6, 147.8, 169.6, 170.2; LRMS (ESI-TOF) calcd for $C_{38}H_{36}N_3O_7S$: 678.2274 [(M+H)⁺]. Found: 678.

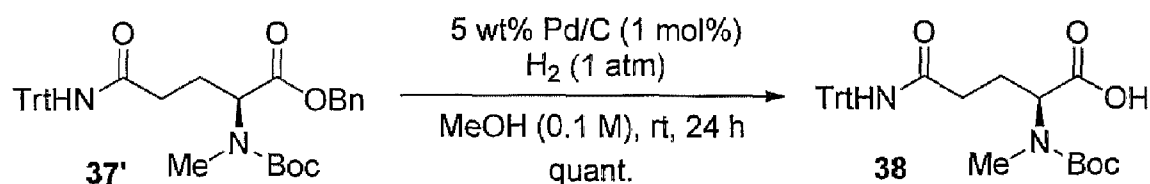
Boc-*N*-Me-L-Gln(Trt)-OBn (**37'**).



To a stirred suspension of **37** (7.5 g, 11.1 mmol) and Cs_2CO_3 (4.7 g, 14.4 mmol) in MeCN (55 mL) at rt was added PhSH (1.4 mL, 13.3 mmol) and the reaction mixture was stirred for 3 h. Then the reaction mixture was added Boc_2O (3.6 g, 16.6 mmol) and stirred for further 5 h. Then the reaction mixture was diluted with AcOEt (200 mL), washed with sat. NaHCO_3 aq. (50 mL), 1 M KHSO_4 aq. (50 mL), brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 4:1) to give **37'** (6.1 g, 10.0 mmol, 90%) as a pale yellow amorphous solid.

$[\alpha]_D^{20}$ -11.6 (*c* 1.03, CHCl_3); IR (neat) 3308, 3056, 3013, 2979, 1739, 1686, 1491, 1447, 1391, 1161, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (rotamers, 400 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (3.9H, s), 1.44 (5.1H, s), 2.03-2.10 (1H, m), 2.23-2.35 (3H, m), 2.73 (1.7H, s), 2.80 (1.3H, s), 4.27-4.35 (0.43H, m), 4.71 (0.57H, dd, $J = 10.4, 3.6 \text{ Hz}$), 5.13 (2H, 2s), 6.58 (0.43H, br s), 6.86 (0.53H, br s), 7.19-7.35 (20H, m); ^{13}C NMR (rotamers, 100 MHz, CDCl_3) δ 24.6, 25.1, 28.2, 31.3, 32.8, 33.4, 33.9, 57.9, 59.4, 66.7, 70.5, 80.3, 80.4, 126.9, 127.0, 127.8, 128.1, 128.2, 128.4(9), 128.5(5), 128.6(1), 128.6, 135.5, 144.6, 147.8, 155.4, 156.5, 170.6, 170.8, 171.0, 171.2; LRMS (ESI-TOF) calcd for $C_{37}H_{41}N_2O_5$: 593.3015 [(M+H)⁺]. Found: 593.

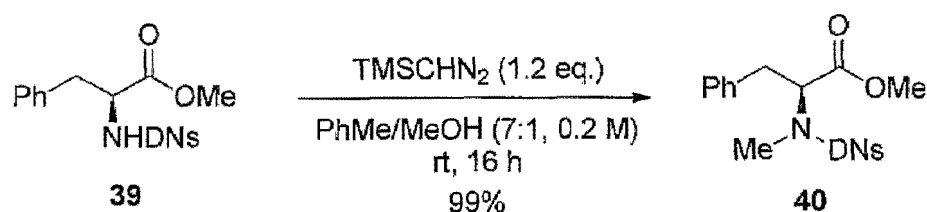
Boc-*N*-Me-L-Gln(Trt)-OH (**38**).



A stirred suspension of benzyl ester **40** (6.1 g, 10.0 mmol) and 5 wt% Pd/C (380 mg, 0.1 mmol) in MeOH (100 mL) at rt was stirred for 24 h under hydrogen atmosphere (1 atm). Then the reaction mixture was filtered through a Celite pad and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give carboxylic acid **45** (5.11 g, quant.) as a colorless solid.

$[\alpha]_D^{20}$ -9.9 (c 1.00, CHCl_3); m.p. 88-89°C; IR (neat) 3299, 3057, 3013, 2979, 1671, 1490, 1447, 1367, 1159, 752 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 55°C) δ 1.43 (9H, s), 1.96-2.09 (1H, m), 2.22-2.30 (1H, m), 2.30-2.36 (2H, m), 4.48-4.52 (1H, m), 6.82 (1H, br s), 7.19-7.28 (15H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 55°C) δ 24.9, 28.3, 28.4, 33.9, 70.8, 80.9, 127.1, 127.9, 128.7, 128.8, 144.7, 156.9, 171.0, 174.4; LRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$: 678.2274 [(M+H) $^+$], found: 678.

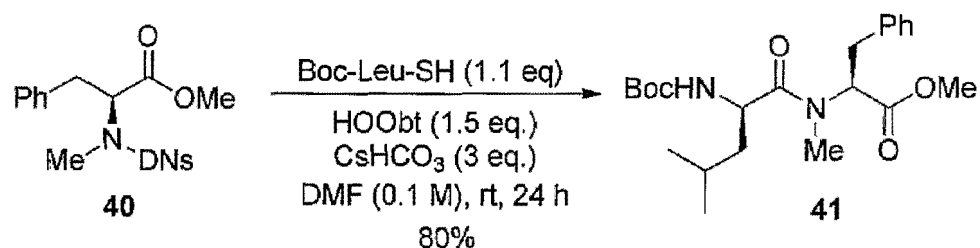
DNs-*N*-Me-L-Phe-OMe (40).



To a stirred solution of DNs-Phe-OMe **39** (1.42 g, 3.74 mmol) in toluene/MeOH (7:1, 18.7 mL) at rt was added 2 M solution of TMS-diazomethane in Et_2O (2 mL, 4.0 mmol) and the reaction mixture was stirred for 16 h. Then the reaction mixture was concentrated *in vacuo* to give **40** (1.56 g, 3.72 mmol, 99%) as a pale green amorphous solid. The crude product was used for next reaction without further purification.

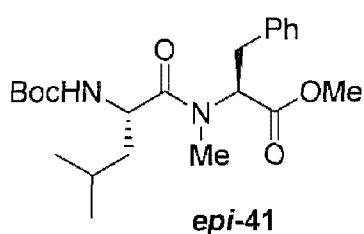
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.95 (1H, dd, J = 14.4, 10.8 Hz), 3.06 (3H, s), 3.37 (1H, dd, J = 14.4, 4.8 Hz), 3.70 (3H, s), 4.90 (1H, dd, J = 10.8, 4.8 Hz), 7.12-7.20 (5H, m), 7.81 (1H, dd, J = 8.4, 4.0 Hz), 8.23-8.27 (1H, m), 8.30-8.31 (1H, m).

Boc-L-Leu-*N*-Me-L-Phe-OMe (41).



To a stirred suspension of DNs-*N*-Me-Phe-OMe **40** (56 mg, 0.13 mmol), HOObt (30 mg, 0.18 mmol) and CsHCO_3 (70 mg, 0.39 mmol) in DMF (1.2 mL) at rt was added Boc-Leu-SH (30 mg, 0.121 mmol) and the reaction mixture was stirred for 24 h. Then the reaction mixture was diluted with AcOEt (10 mL), washed with sat. NaHCO_3 aq. (5 mL), 1 M KHSO_4 aq. (5 mL), brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography ($n\text{-Hex/EtOAc}$ = 2:1) to give **41** (39 mg, 0.097 mmol, 80%) as a pale yellow amorphous solid.

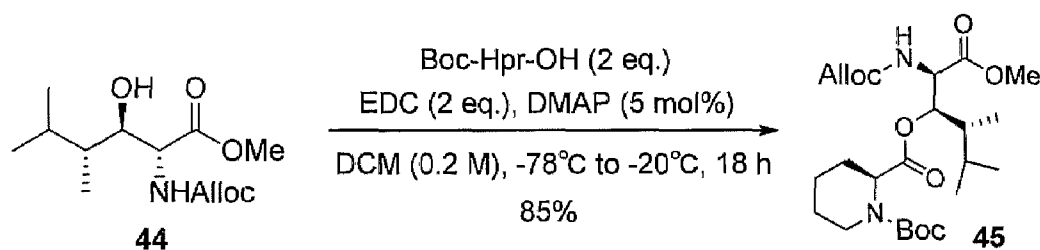
^1H NMR (major rotamer, 400 MHz, CDCl_3) δ 0.91 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.95 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.28-1.35 (1H, m), 1.41 (9H, s), 1.52-1.76 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.04 (1H, dd, $J = 14.4, 10.4$ Hz), 3.37 (1H, dd, $J = 14.4, 5.6$ Hz), 3.72 (3H, s), 4.53 (1H, dt, $J = 9.2, 4.0$ Hz), 5.01 (1H, br d, $J = 9.2$ Hz), 5.19 (1H, dd, $J = 10.4, 5.6$ Hz), 7.16-7.32 (5H, m).



Boc-D-Leu-NMe-L-Phe-OMe (epi-41).

pale yellow amorphous solid (90%). ^1H NMR (major rotamer, 400 MHz, CDCl_3) δ 0.73 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.83 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.28-1.35 (1H, m), 1.42 (9H, s), 1.54-1.77 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.02 (1H, dd, $J = 14.4, 12.0$ Hz), 3.40 (1H, dd, $J = 14.4, 4.8$ Hz), 3.75 (3H, s), 4.48 (1H, dt, $J = 9.2, 4.0$ Hz), 5.14 (1H, br d, $J = 9.2$ Hz), 5.34 (1H, dd, $J = 12.0, 4.8$ Hz), 7.16-7.28 (5H, m).

Boc-L-Hpr-(Alloc)AHDMDHA-OMe (45).

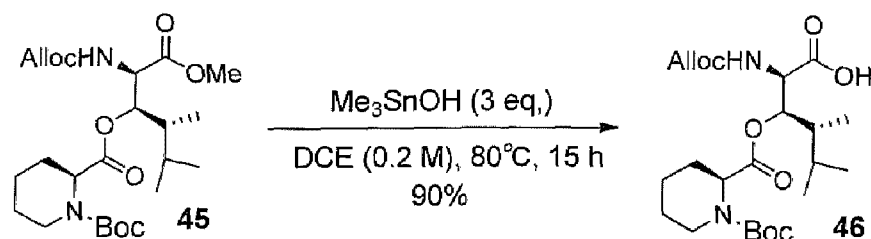


To a stirred solution of Alloc-AHDMDHA(H)-OMe **44** (1.83 g, 6.7 mmol), Boc-Hpr-OH (2.3 g, 10.0 mmol) and DMAP (41 mg, 0.34 mmol) in DCM (34 mL) at -78°C was added EDC·HCl (2.6 g, 13.4 mmol) and the reaction mixture was stirred for 18 h with gradually warming to -20°C . Then the reaction mixture was quenched by addition of 1 M KHSO_4 aq. (20 mL) and extracted with AcOEt (50 mL). The separated organic layer was washed with sat. NaHCO_3 aq. (20 mL), brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography ($n\text{-Hex}/\text{EtOAc} = 4:1$ to $2:1$) to give **45** (2.75 g, 85%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -32.2$ ($c = 0.65$, CHCl_3); IR (neat): ν 2959, 2867, 1730, 1697, 1508, 1393, 1365, 1249, 1203, 1158, 1043, 1000 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN , 55°C): δ 0.63 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 0.76 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 0.80 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.08-1.18 (1H, m), 1.20-1.33 (1H, m), 1.45-1.61 (3H, m), 1.66-1.74 (1H, m), 1.75-1.84 (2H, m), 1.97-2.03 (1H, m), 2.58-2.71 (0.5H, m), 2.83-2.95 (0.5H, m), 3.62 (3H, s), 3.66-3.76 (0.5H, m), 3.77-3.88 (0.5H, m), 4.42 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.51 (1H, dd, $J = 8.0, 2.8$ Hz), 4.54-4.70 (1H, m), 5.03 (1H, br d, $J = 6.8$ Hz), 5.08 (1H, dd, $J = 10.8, 1.2$ Hz), 5.18 (1H, dd, $J = 17.6, 1.2$ Hz), 5.76-5.86 (1H, m), 5.69-5.82 (0.5H, m), 5.83-6.01 (0.5H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN , 55°C): δ 10.1, 16.0,

21.8, 21.9, 25.7, 27.6, 27.7, 28.8, 28.9, 40.0, 40.1, 42.0, 43.4, 53.2, 53.3, 55.6, 56.2, 57.1, 66.6, 78.2, 78.4, 80.8, 117.9, 118.0, 134.2, 134.4, 156.1, 156.9, 170.8, 173.2; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for $C_{24}H_{41}N_2O_8$: 485.2863 [(M+H)⁺], found: 485.2889.

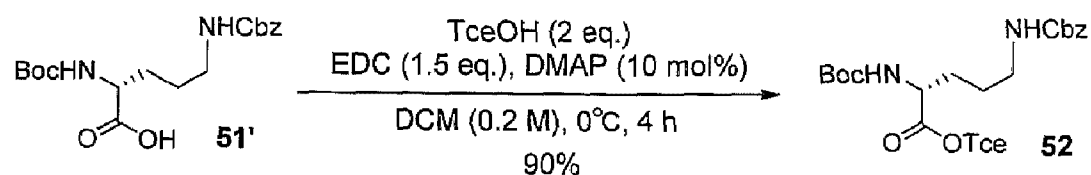
Boc-L-Hpr-(Alloc)AHDMA-OH (46).



To a stirred solution of Boc-L-Hpr-AHDMA-OMe **45** (2.61 g, 5.4 mmol) in DCE (27 mL) at rt was added Me_3SnOH (2.93 g, 16.2 mmol) and the reaction mixture was stirred at $80^\circ C$ for 15 h. Then the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 4:1 to 1:1) to give **46** (2.29 g, 4.9 mmol, 90%) as a colorless amorphous solid.

$[\alpha]_D^{20}$ -53.3 ($c = 0.95$, $CHCl_3$); IR (neat): ν 2962, 1732, 1698, 1508, 1412, 1367, 1249, 1200, 1159, 1045, 1001 cm^{-1} ; 1H NMR (rotamers, 400 MHz, CD_3CN): δ 0.71 (1.5H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.73 (1.5H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.86 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 0.88 (1.5H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.91 (1.5H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.23-1.35 (2H, m), 1.40 (4.5H, s), 1.43 (4.5H, s), 1.56-1.69 (3H, m), 1.75-1.82 (1H, m), 1.91-1.98 (1H, m), 2.00-2.14 (1H, m), 2.73-2.79 (0.5H, m), 2.99-3.04 (0.5H, m), 3.75-3.78 (0.5H, m), 3.92-3.95 (0.5H, m), 4.52 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 4.64-4.66 (0.5H, m), 4.75-4.77 (0.5H, m), 5.14 (1H, m), 5.18 (1H, br d, $J = 10.0$ Hz), 5.29 (1H, br dd, $J = 16.8, 1.2$ Hz), 5.86-5.96 (overlapped, 1.5H, m), 5.69-5.82 (0.5H, m), 6.11-6.13 (0.5H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN): δ 9.5(9), 9.6(1), 15.3(4), 15.3(5), 21.4, 21.5, 21.6, 25.4, 27.2, 27.3, 27.6, 28.4, 28.5, 39.5, 39.6, 41.6, 43.3, 55.2, 55.3, 55.8, 56.3, 56.4, 66.2, 66.3, 77.8, 80.6, 80.8, 117.6(5), 117.7(0), 134.0, 134.1, 155.8, 156.6, 156.7, 156.9, 170.7, 170.8, 172.9, 173.0; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for $C_{23}H_{39}N_2O_8$: 471.2706 [(M+H)⁺], found: 471.2674.

Boc-D-Orn(Cbz)-OTce (52).

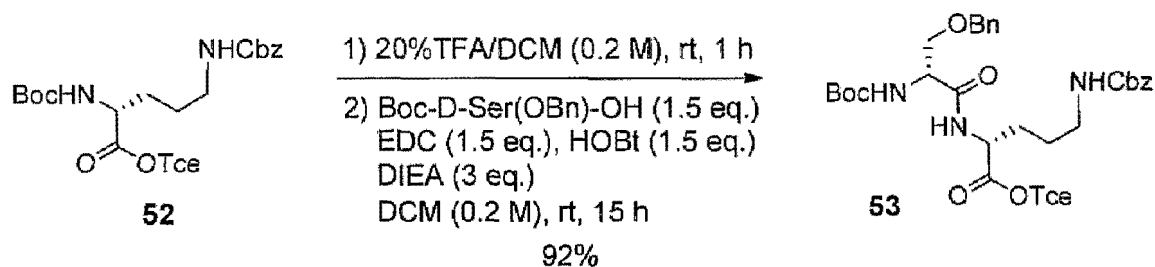


To a stirred solution of Boc-D-Orn(Cbz)-OH **51'** (11.8 g, 32.2 mmol), TceOH (6.2 mL, 64.4 mmol), DMAP (394 mg, 3.22 mmol) in DCM (160 mL) at $0^\circ C$ was added EDC·HCl (9.2 g,

48.3 mmol) and the reaction mixture was stirred for 4 h. Then the reaction was quenched by addition of 1 M KHSO₄ aq. (50 mL). The separated organic layer was washed with sat. NaHCO₃ aq. (50 mL), brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by recrystallization from EtOAc/*n*-Hex to give **52** (14.4 g, 29.0 mmol, 90%) as colorless needles.

[α]_D²⁰ +7.9 (*c* = 0.85, CHCl₃); m.p. 77-78°C; IR (neat): ν 3334, 2979, 2926, 1759, 1698, 1522, 1253, 1155 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (9H, s), 1.58-1.68 (2H, m), 1.69-1.78 (1H, m), 1.90-1.99 (1H, m), 3.20-3.27 (2H, m), 4.41-4.47 (1H, m), 4.64 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.81-4.86 (1H, m), 4.92 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 5.05 (1H, br d, *J* = 8.8 Hz), 5.09 (2H, s), 7.29-7.38 (5H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 26.0, 28.3, 29.7, 40.4, 53.1, 66.7, 74.3, 80.3, 94.5, 128.1, 128.5, 136.4, 155.3, 156.3, 171.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd. for C₂₀H₂₃Cl₃N₂O₆: 497.1013 [(M+H)⁺]. Found: 497.1055.

Boc-D-Ser(Bn)-D-Orn(Cbz)-OTce (53).

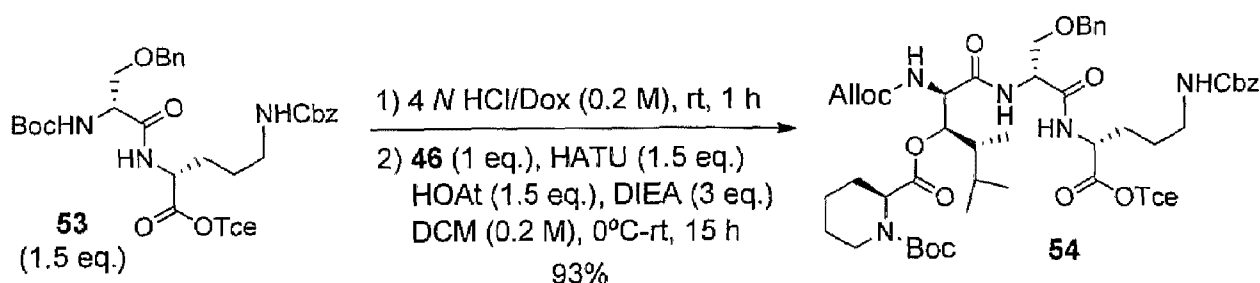


To a stirred solution of Boc-D-Orn(Cbz)-OTce **52** (15.7 g, 31.5 mmol) in DCM (130 mL) at rt was added TFA (30 mL) and the reaction mixture was stirred for 1 h. Then the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in DCM (160 mL). The solution was added Boc-D-Ser(Bn)-OH (10.5 g, 35.4 mmol), HOBT·H₂O (7.4 g, 48.3 mmol), DIEA (16.8 mL, 96.6 mmol) and EDC·HCl (9.2 g, 48.3 mmol) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 15 h with gradually warming to rt. Then the reaction was quenched by addition of 1 M KHSO₄ aq. (50 mL). The separated organic layer was washed with sat. NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by recrystallization from *n*-Hex/EtOAc to give **53** (20 g, 29.6 mmol, 92%) as white powders.

[α]_D²⁰ -6.4 (*c* = 1.05, CHCl₃); m.p. 110-111°C; IR (neat): ν 3321, 2979, 2931, 2867, 1760, 1698, 1521, 1251, 1165, 1139 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.46 (9H, s), 1.46-1.54 (2H, m), 1.68-1.76 (1H, m), 1.78-1.99 (1H, m), 3.10-3.15 (2H, m), 3.60 (1H, dd, *J* = 9.0, 6.4 Hz), 3.97 (1H, dd, *J* = 9.0, 3.6 Hz), 4.32-4.35 (1H, m), 4.54 (2H, s), 4.63 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.71-4.76 (overlapped 2H, m), 4.90 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 5.08 (2H, s), 5.41-5.46

(1H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.30-7.38 (10H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 25.8, 28.3, 29.2, 40.2, 51.9, 57.9, 66.7, 67.0, 73.5, 74.3, 77.2, 94.4, 127.9, 128.0, 128.1, 128.5, 136.5, 137.3, 155.5, 170.3, 170.4; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_8$: 497.1013 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, found: 497.1055.

Boc-L-Hpr-(Alloc)AHDMHA-D-Ser(Bn)-D-Orn(Cbz)-OTce (54).

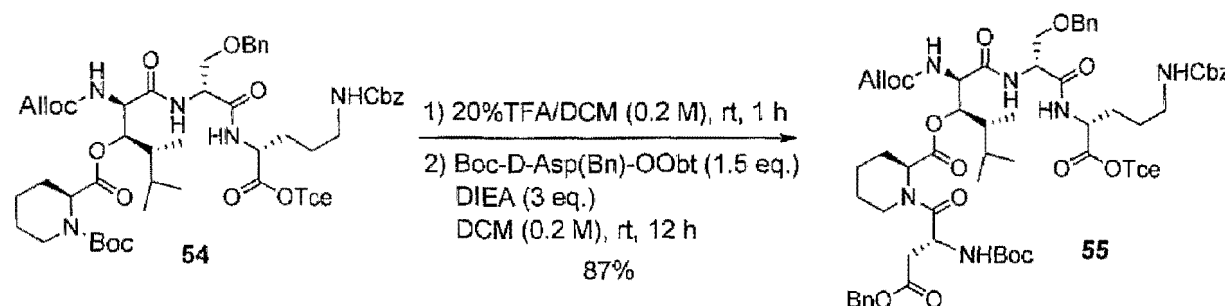


To a stirred solution of Boc-D-Ser(Bn)-D-Orn(Cbz)-OTce **53** (861 mg, 1.28 mmol) in Dox (1 mL) at rt was added in 4 N HCl/Dox (6 mL) and the reaction mixture was stirred for 1 h. Then the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in DCM (4.3 mL), added Boc-L-Hpr-AHDMHA-OH **46** (400 mg, 0.85 mmol), HOAt (174 mg, 1.28 mmol), DIEA (0.44 mL, 2.55 mmol) and HATU (487 mg, 1.28 mmol) at 0°C. The reaction mixture was stirred at for 15 h with gradually warming to rt. Then the reaction mixture was quenched by addition of 1 M KHSO_4 aq. (10 mL). The separated organic layer was washed with sat. NaHCO_3 aq. (10 mL), brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOA = 2:1 to 1:1) to give **54** (810 mg, 0.79 mmol, 93%) as a colorless amorphous solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +21.7 (c = 1.07, CHCl_3); IR (neat): ν 3320, 2957, 2871, 1695, 1645, 1519, 1365, 1233, 1156, 1044 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 55°C): δ 0.70 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.91 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.93 (3H, d, J = 9.2 Hz), 1.24-1.29 (2H, m), 1.39-1.44 (3H, m), 1.43 (9H, s), 1.51-1.59 (2H, m), 1.60-1.64 (2H, m), 1.75-1.81 (3H, m), 1.92-2.01 (1H, m), 2.02-2.17 (2H, m), 3.14-3.18 (2H, m), 3.25-3.30 (1H, m), 3.60-3.62 (1H, m), 3.79-3.82 (1H, m), 3.89-3.93 (1H, m), 4.40-4.45 (1H, m), 4.48-4.55 (overlapped, 5H, m), 4.60-4.62 (1H, m), 4.64 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.70-4.75 (1H, m), 4.85 (1H, d, J = 11.6 Hz), 5.00 (1H, br d, J = 10.4 Hz), 5.02 (2H, s), 5.13 (1H, br d, J = 10.4 Hz), 5.22 (1H, br d, J = 17.6 Hz), 5.72-5.85 (1H, m), 6.15-6.19 (1H, m), 7.25-7.32 (overlapped, 11H, m), 7.39 (1H, br d, J = 5.6 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN): δ 9.8, 14.7, 19.7, 21.0, 24.1, 25.6, 26.0, 26.5, 26.6, 28.3, 28.4, 28.8, 38.1, 40.4, 42.5, 51.8(5), 51.9(2), 53.0, 53.1, 58.4, 66.0, 66.5, 66.7, 68.8, 69.0, 69.1, 73.1, 74.2, 74.3, 74.4, 74.5, 80.7, 94.6, 117.8, 127.5, 127.7, 127.8, 128.0, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 132.3, 132.4, 136.8, 137.8, 156.3, 156.4, 157.1, 169.4, 169.7, 170.0, 174.4;

LRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for $C_{48}H_{67}Cl_3N_5O_{13}$: 1026.3801 [(M+H)⁺]. Found: 1026.

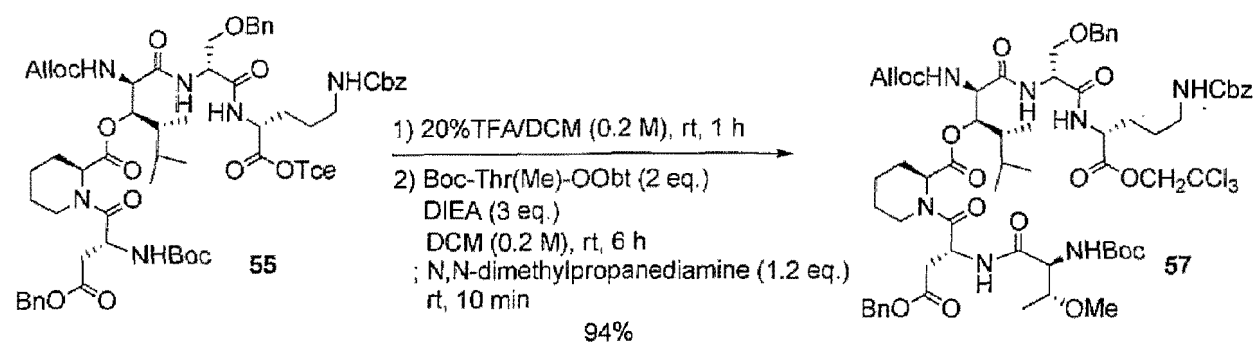
Boc-D-Asp(OBn)-L-Hpr-(Alloc)AHDMDHA-D-Ser(Bn)-D-Orn(Cbz)-OTce (55).



To a stirred solution of tetrapeptide **54** (200 mg, 0.195 mmol) in DCM (1.6 mL) was added TFA (0.4 mL) at rt and stirred for 1 h. Then the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The mixture of the residue and Boc-D-Asp(OBn)-OObt (130 mg, 0.29 mmol) in DCM (2 mL) was added DIEA (0.1 mL, 0.6 mmol) at rt and stirred for 6 h. Then excess HOObt ester in the reaction mixture was decomposed by addition of *N,N*-DMPD (30 μ L, 0.12 mmol) and stirred for 10 min. The resulting mixture was diluted with AcOEt (30 mL), washed with 1 M $KHSO_4$ aq. (10 mL), sat. $NaHCO_3$ aq. (10 mL), brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 2:1 to 3:2) to give **55** (209 mg, 87%).

$[\alpha]_D^{20}$ +30.0 (c = 1.25, $CHCl_3$); IR (neat): ν 3322, 2960, 2875, 1716, 1520, 1454, 1366, 1241, 1162, 1016 cm^{-1} ; 1H NMR (rotamers, 400 MHz, CD_3CN , 55°C): δ 0.77 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.90 (3H, d, J = 7.2 Hz), 0.93 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.32-1.52 (2H, m), 1.54 (9H, s), 1.51-1.61 (3H, m), 1.65-1.72 (1H, m), 1.72-1.84 (2H, m), 1.91-2.02 (3H, m), 2.63 (1H, dd, J = 15.6, 6.0 Hz), 2.76-2.82 (0.35 H, m), 2.86 (1H, dd, J = 15.6, 7.2 Hz), 3.10-3.15 (2H, m), 3.32-3.38 (0.65H, m), 3.75 (1H, dd, J = 10.0, 4.8 Hz), 3.81-3.83 (0.65H, m), 3.82 (1H, dd, J = 10.0, 6.0 Hz), 4.37-4.40 (0.35H, m), 4.49-4.64 (overlapped, 7H, m), 4.75 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.88 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.91-4.93 (1H, m), 4.98-5.02 (1H, m), 5.07 (2H, s), 5.12-5.17 (overlapped, 3H, m), 5.20 (1H, br d, J = 10.4 Hz), 5.32 (1H, br d, J = 16.8 Hz), 5.58-5.70 (1H, m), 5.87-5.99 (1H, m), 6.14-6.26 (1H, m), 7.25-7.38 (overlapped, 17H, m); ^{13}C NMR (rotamers, 100 MHz, CD_3CN , 55°C): δ 10.0, 10.1, 15.8, 20.9, 21.6, 25.1, 25.4, 26.5, 26.6, 27.5, 27.7, 28.5, 29.0, 37.5, 38.3, 39.4, 40.8, 44.0, 48.4, 52.9, 53.0, 53.7, 53.9, 54.3, 56.8, 58.0, 66.4(6), 66.5(4), 66.7, 67.2, 70.3, 73.5, 74.7, 77.5, 80.3, 95.7, 117.8, 128.4(7), 128.5(0), 128.5(6), 128.5(9), 128.7, 128.9, 129.0, 129.2, 129.3, 129.4, 133.9, 137.0(0), 137.0(3), 138.3, 139.0(0), 139.0(3), 155.6, 157.0, 157.3, 169.3, 169.6, 170.4, 170.5, 171.1, 171.7, 172.0, 172.2, 172.6; LRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for $C_{59}H_{78}Cl_3N_6O_{16}$: 1231.4540 [(M+H)⁺]. Found: 1231.

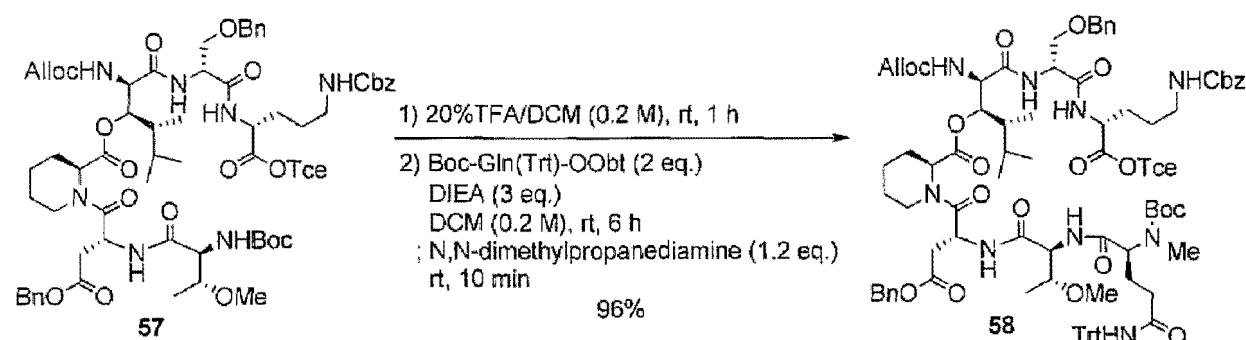
Boc-L-OMeThr-D-Asp(OBn)-L-Hpr-(Alloc)AHDMHA-D-Ser(Bn)-D-Orn(Cbz)-OTce (57).



To a stirred solution of pentapeptide **55** (174 mg, 0.14 mmol) in DCM (1.1 mL) was added TFA (0.3 mL) at rt. and stirred for 1 h. Then the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The mixture of the residue and Boc-L-OMeThr-OOBt (106 mg, 0.28 mmol) in DCM (1.5 mL) was added DIEA (0.073 mL, 0.42 mmol) at rt. and stirred for 3 h. Then excess HOOBt ester in the reaction mixture was decomposed by addition of *N,N*-DMPD (21 μ L, 0.17 mmol) and stirred for 10 min at rt. The resulting mixture was diluted with AcOEt (30 mL), washed with 1 M KHSO_4 aq. (10 mL), sat. NaHCO_3 aq. (10 mL), brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (n-Hex/EtOAc = 1:1) to give **57** (178 mg, 94%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +38.0 (c = 0.44, CHCl_3); IR (neat): ν 3330, 2960, 2875, 1718, 1654, 1522, 1455, 1366, 1247, 1163, 1022 cm^{-1} ; ^1H NMR (rotamers, 400 MHz, CD_3CN , 55 $^\circ\text{C}$): δ 0.77 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.90 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.93 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.11 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.29-1.48 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.55-1.66 (over lapped, 5H, m), 1.74-1.82 (2H, m), 1.91-2.07 (3H, m), 2.63 (1H, dd, J = 16.0, 5.6 Hz), 2.78-2.85 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J = 16.0, 7.2 Hz), 3.11-3.16 (2H, m), 3.22-3.25 (0.75H, m), 3.27 (0.75H, s), 3.30 (2.25H, s), 3.73-3.84 (overlapped, 3.75H, m), 4.06 (0.25H, dd, J = 7.6, 2.8 Hz), 4.15 (0.75H, dd, J = 8.0, 2.8 Hz), 4.33-4.37 (0.25H, m), 4.50-4.58 (overlapped, 6H, m), 4.65-4.71 (1H, m), 4.75 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.88 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.04-5.19 (overlapped, 5H, m), 5.07 (2H, s), 5.21-5.28 (1H, m), 5.32 (1H, br d, J = 17.2 Hz), 5.50-5.59 (1H, m), 5.61-5.68 (1H, m), 5.85-5.99 (1H, m), 6.14-6.26 (0.75H, m), 6.25-6.29 (0.25H, H), 7.25-7.39 (overlapped, 17H, m), 7.52 (1H, br d, J = 8.8 Hz); ^{13}C NMR (rotamers, 100 MHz, CD_3CN , 55 $^\circ\text{C}$): δ 10.3, 10.5, 15.8, 16.1, 16.2, 16.3, 21.3, 21.9, 25.6, 26.8, 27.0, 27.9, 28.1, 28.8, 29.6, 37.7, 38.1, 40.0, 41.1, 41.3, 44.5, 47.4, 47.6, 53.4, 54.1, 54.3, 54.6, 57.0, 57.4, 57.5, 58.1, 58.3, 59.6, 66.9, 67.1, 66.4, 70.8, 74.0, 75.2, 77.3, 77.5, 78.1, 78.7, 96.1, 118.2, 128.7(7), 128.8(2), 128.5(6), 128.8(6), 128.9(9), 129.3, 129.5, 129.6, 129.7, 134.3, 137.4, 138.7, 139.4, 156.8, 157.6, 157.3, 169.6, 169.8, 170.7, 170.9, 171.0, 171.3, 171.4, 172.3, 172.5, 172.7; LRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for $\text{C}_{64}\text{H}_{87}\text{Cl}_3\text{N}_7\text{O}_{18}$: 1346.5173 [($\text{M}+\text{H}$) $^+$]. Found: 1347.

Boc-L-NMe-L-Gln(Trt)-L-OMeThr-D-Asp(OBn)-L-Hpr(Alloc)AHDMHA-D-Ser(Bn)-D-Orn(Cbz)-OTce (58).

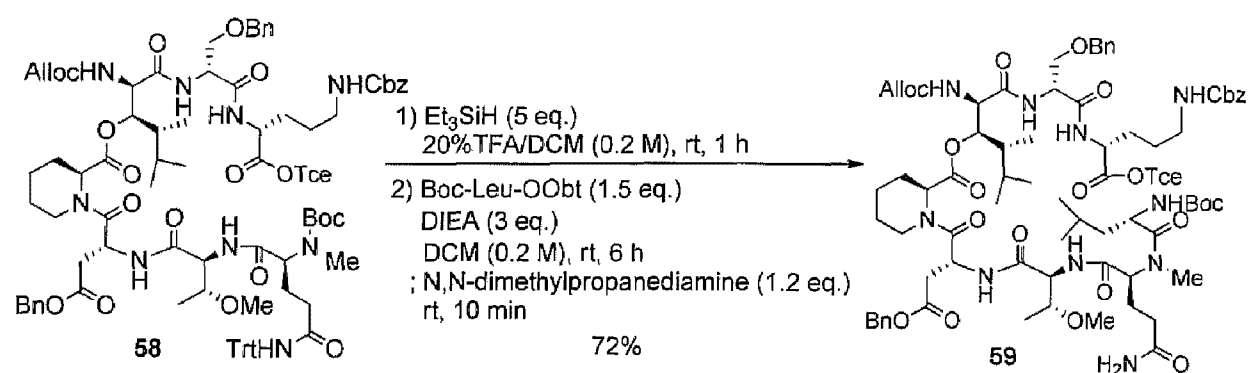


To a stirred solution of hexapeptide **57** (130 mg, 0.097 mmol) in DCM (0.8 mL) was added TFA (0.2 mL) at rt. and stirred for 1 h. Then the reaction mixture was concentrated in vacuo. The mixture of the residue and Boc-NMe-L-Gln(Trt)-OObt (130 mg, 0.20 mmol) in DCM (1 mL) was added DIEA (60 μ L, 0.30 mmol) at rt. and stirred for 3 h. Then excess HOObt ester in the reaction mixture was decomposed by addition of *N,N*DMPD (15 μ L, 0.12 mmol) and stirred for 10 min at rt. The resulting mixture was diluted with AcOEt (30 mL), washed with 1 M KHSO₄ aq. (10 mL), sat. NaHCO₃ aq. (10 mL), brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (n-Hex/EtOAc = 1:1) to give **58** (162 mg, 0.093 mmol, 96%).

$[\alpha]_D^{20} +15.3$ (*c* 0.785, CHCl₃); IR (neat): ν 3320, 3057, 3021, 2933, 2875, 1724, 1662, 1509, 1448, 1367, 1250, 1162, 1031 cm⁻¹; ¹H NMR (rotamers *ca.* 7:3, 400 MHz, CD₃CN, 55°C): δ 0.77 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 0.88 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 0.92 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.05 (3H, d, *J* = 6.0 Hz), 1.30-1.48 (2H, m), 1.44 (3.9H, s), 1.49 (5.1H, s), 1.52-1.68 (over lapped, 5H, m), 1.73-1.88 (2H, m), 1.87-2.03 (3H, m), 2.03-2.16 (3H, m), 2.26-2.34 (1.4H, m), 2.37-2.44 (0.6H, m), 2.62 (1H, dd, *J* = 16.0, 5.2 Hz), 2.77 (3H, s), 2.88 (1H, dd, *J* = 16.0, 6.8 Hz), 3.09-3.14 (2H, m), 3.22-3.25 (0.7H, m), 3.27 (3H, br s), 3.67-3.90 (overlapped, 3.6H, m), 4.23-4.34 (0.7H, m), 4.42 (0.7H, dd, *J* = 7.2, 2.8 Hz), 4.45-4.62 (6.6H, m), 4.60-4.68 (1.3H, m), 4.74 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.87 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 5.06 (2H, s), 5.08-5.32 (overlapped, 7H, m), 5.65 (1H, br s), 5.85-5.97 (1H, m), 6.18-6.28 (1H, m), 6.75-6.81 (1H, m), 6.93 (0.3H, br d, *J* = 8.0 Hz), 7.05 (0.7H, br d, *J* = 7.2 Hz), 7.25-7.39 (overlapped, 32H, m), 7.42-7.54 (1H, m); ¹³C NMR (rotamers *ca.* 7:3, 100 MHz, CD₃CN, 55°C): δ 10.5, 15.9, 16.1, 16.3, 21.3, 21.9, 24.9, 25.5, 26.9, 27.9, 28.8, 28.9, 29.5, 30.9, 31.1, 34.1, 38.0, 40.0, 41.2, 44.4, 47.6, 53.4, 54.1, 54.2, 54.4, 57.4, 57.7, 58.2, 66.8, 67.0, 67.2, 67.3, 70.6, 70.7, 70.9, 71.2, 74.0, 74.9, 75.1, 75.2, 76.8, 77.0, 77.9, 78.1, 80.5, 80.8, 81.3, 96.0, 118.2, 127.7(1), 127.7(5), 127.8(2), 127.8(8), 128.7(0), 128.7(5), 128.8(3), 128.8(8), 129.1, 129.3(2), 129.3(7), 129.4(6), 129.5(3), 129.6(2), 129.7, 129.8, 130.0, 134.1, 134.2, 137.4,

138.6, 139.4, 146.0(8), 146.1(6), 146.2(3), 156.9, 157.2(5), 157.3(2), 157.6, 169.5, 169.8, 170.1, 170.7, 170.8, 171.3, 171.4, 172.1, 172.3, 172.5, 173.3; LRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for $C_{89}H_{111}Cl_3N_9O_{20}$: 1730.7011 [(M+H)⁺], found: 1731.

Boc-L-Leu-L-NMe-L-Gln(H)-L-OMeThr-D-Asp(OBn)-L-Hpr-(Alloc)AHDMHA-D-Ser(Bn)-D-Orn(Cbz)-OTce (59).

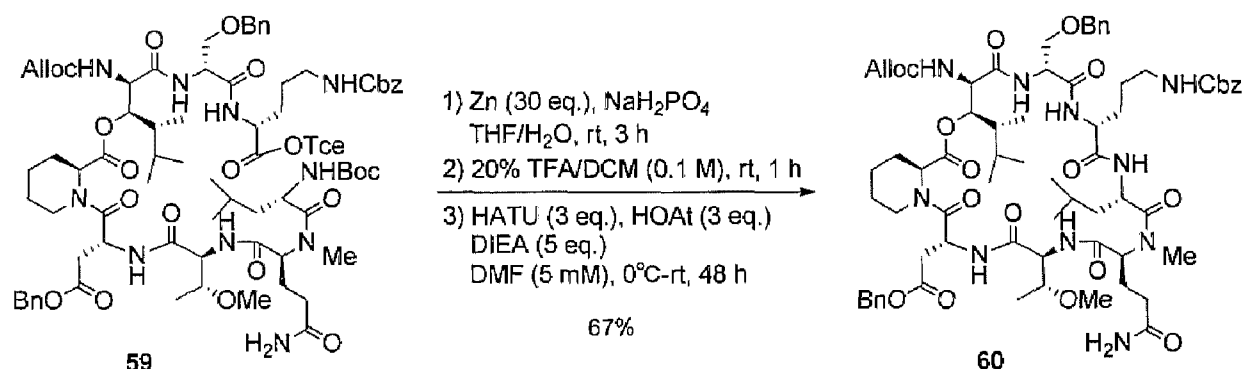


To a stirred solution of heptapeptide 58 (161 mg, 0.093 mmol) and Et_3SiH (74 μ L, 0.47 mmol) in DCM (0.8 mL) was added TFA (0.2 mL) at rt. and stirred for 2 h. Then the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The mixture of the residue and Boc-L-Leu-OObt (70 mg, 0.19 mmol) in DCM (1 mL) was added DIEA (50 μ L, 0.28 mmol) at rt. and stirred for 3 h. Then excess HOObt ester in the reaction mixture was decomposed by addition of *N,N*-DMPD (14 μ L, 0.11 mmol) and stirred for 10 min at rt. The resulting mixture was diluted with AcOEt (30 mL), washed with 1 M $KHSO_4$ aq. (10 mL), sat. $NaHCO_3$ aq. (10 mL), brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 1:1) to give 59 (107 mg, 72%).

$[\alpha]_D^{20}$ -13.3 (*c* 0.20, $CHCl_3$); IR (neat): ν 3321, 2957, 2926, 2867, 1711, 1671, 1522, 1454, 1366, 1250, 1163, 1101, 1014 cm^{-1} ; 1H NMR (*no rotamer*, 400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.72 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.76 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.79 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.85 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.92 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.02 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.15-1.25 (1H, m), 1.24-1.35 (4H, m), 1.40-1.51 (3H, m), 1.42 (9H, s), 1.52-1.68 (over lapped, 3H, m), 1.68-1.80 (4H, m), 1.80-1.93 (4H, m), 2.22-2.35 (4H, m), 2.78 (2H, d, J = 2.0 Hz), 2.89-2.95 (1H, m), 3.00-3.14 (3H, m), 3.14 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.40-3.43 (1H, m), 3.97-4.04 (1H, m), 4.05-4.09 (1H, m), 4.13-4.20 (1H, m), 4.21-4.26 (1H, m), 4.38-4.51 (overlapped, 3H, m), 4.45 (2H, s), 4.59 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.60-4.68 (overlapped, 4H, m), 4.79 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.06 (2H, s), 5.09 (2H, s), 5.15-5.17 (overlapped, 4H, m), 5.23-5.37 (overlapped, 4H, m), 5.47-5.49 (2H, m), 5.80-5.89 (1H, m), 5.97 (1H, br s), 6.28 (1H, br s), 6.44 (1H, br s), 6.46 (1H, br s), 6.62 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 7.25-7.39 (overlapped, 16H, m), 8.25 (1H,

br s), 8.60 (1H, br s); ^{13}C NMR (*no rotamer*; 100 MHz, CDCl_3): δ 8.4, 15.0, 15.4, 21.4, 22.8, 23.7, 24.4, 25.2, 25.5, 25.8, 26.9, 28.3, 30.7, 34.7, 37.9, 40.2, 41.7, 44.1, 46.3, 47.9, 51.5, 53.5, 54.5, 54.9, 55.5, 56.3, 57.4, 66.1, 66.3, 66.8, 68.7, 73.8, 74.0, 76.8, 77.2, 79.9, 94.7, 117.8, 127.9, 128.0(1), 128.0(9), 128.1(3), 128.3, 128.4, 128.5, 129.1, 132.6, 135.3, 136.8, 137.0, 155.4, 156.5, 157.1, 168.3, 168.6, 169.0, 169.9, 170.1, 170.7, 172.9, 174.2, 174.7; LRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for $\text{C}_{76}\text{H}_{108}\text{Cl}_3\text{N}_{10}\text{O}_{21}$: 1601.6756 [(M+H) $^+$], found: 1602.

Cyclo-(L-Leu-L-NMe-L-Gln(H)-L-OMeThr-D-Asp(OBn)-L-Hpr-(Alloc)AHDMHA-D-Ser(Bn)-D-Orn(Cbz)) (60).

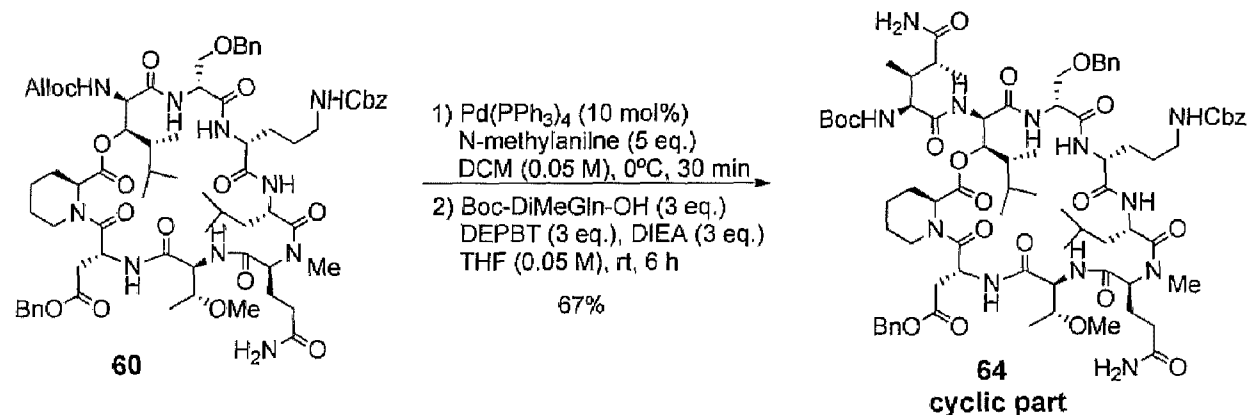


To a stirred solution of Boc-octapeptide-OTce 59 (316 mg, 0.20 mmol) in THF (4 mL) and 1 M NaH_2PO_4 aq. (4 mL) at rt was added Zn powder (387 mg, 5.9 mmol) and the reaction mixture was stirred for 3 h. Then the suspension was filtered through a cotton pad and extracted with DCM (20 mL \times 2), dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo* to give crude free carboxylic acid (280 mg, 0.19 mmol, 97%). To a stirred solution of crude Boc-octapeptide-OH in DCM (4 mL) was added TFA (1 mL) at rt. and stirred for 1 h. Then the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in DMF (38 mL) and added DIEA (1 mL, 0.57 mmol), HOAt (78 mg, 0.57 mmol) and HATU (108 mg, 0.29 mmol) at 0°C . The reaction mixture was stirred at for 48 h with gradually warming to rt. Then the reaction mixture was diluted with AcOEt (100 mL), washed with 1 M KHSO_4 aq. (30 mL), sat. NaHCO_3 aq. (30 mL), brine (30 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19:1$) to give 60 (170 mg, 0.126 mmol, 67%) as a colorless amorphous solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +0.70$ (c 0.41, CHCl_3); IR (neat): ν 3402, 3314, 2958, 2926, 2875, 1652, 1520, 1455, 1247, 1161, 1100, 1014 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.76 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 0.77 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 0.91 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.93 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.94 (3H, d, $J = 5.6$ Hz), 1.07 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.18-1.37 (4H, m), 1.38-1.48 (4H, m), 1.53-1.62 (over lapped, 5H, m), 1.70-1.83 (5H, m), 1.93-1.99 (4H, m), 2.18-2.24 (3H, m), 2.23-2.33 (1H, m), 2.68

(1H, dd, $J = 18.4, 2.0$ Hz), 2.89-3.00 (3H, m), 2.95 (3H, s), 3.05-3.14 (5H, m), 3.17-3.25 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.55-3.61 (1H, m), 3.66 (1H, dd, $J = 9.6, 6.6$ Hz), 3.83 (1H, dd, $J = 9.6, 4.0$ Hz), 4.18-4.22 (1H, m), 4.45-4.48 (overlapped, 3H, m), 4.50-4.57 (overlapped, 4H, m), 4.61-4.67 (1H, m), 4.64 (dd, $J = 12.8, 5.6$ Hz), 4.68-4.76 (1H, m), 4.89-4.95 (1H, m), 4.95-5.12 (2H, m), 5.05 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 5.11-5.17 (1H, m), 5.15 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 5.22 (1H, br d, $J = 10.8$ Hz), 5.26-5.36 (overlapped, 5H, m), 5.32 (1H, br d, $J = 17.6$ Hz), 5.51 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 5.68 (1H, br d, $J = 7.2$ Hz), 5.87-5.97 (1H, m), 6.18 (1H, br s), 6.35 (1H, br s), 6.58 (1H, br d, $J = 9.2$ Hz), 7.25-7.33 (overlapped, 16H, m), 7.46 (1H, br d, $J = 9.2$ Hz), 7.54 (1H, br d, $J = 7.6$ Hz), 7.70 (1H, br d, $J = 8.4$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 8.7, 15.2, 15.6, 21.5, 21.6, 22.4, 23.2, 24.6, 25.4, 26.1, 26.2, 26.9, 29.6, 30.4, 30.5, 35.4, 37.7, 40.4, 43.5, 45.9, 48.4, 52.0, 53.1, 55.5, 56.2, 57.5, 66.3, 66.4, 66.5, 68.6, 73.2, 74.5, 76.6, 77.2, 118.2, 127.7, 127.9(3), 127.9(8), 128.0(5), 128.0(8), 128.3(8), 128.4(0), 128.5, 132.3, 135.5, 136.5, 137.0, 156.4, 156.9, 168.8, 169.6, 169.7, 169.9, 170.3, 170.7, 171.6, 172.1, 173.7, 174.5; LRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for $\text{C}_{69}\text{H}_{97}\text{N}_{10}\text{O}_{18}$: 1353.6982 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, found: 1354.

Boc-DiMeGln-cyclic depsipeptide (64).

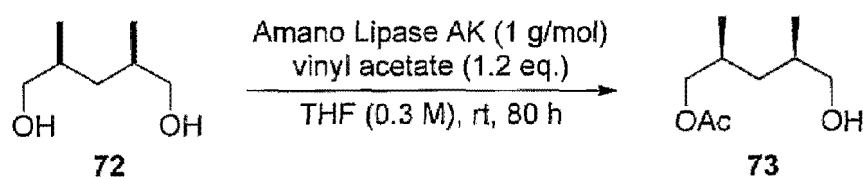


To a stirred solution of Alloc-cyclic depsipeptide **60** (85 mg, 0.0628 mmol) and N -methylaniline (30 μL , 0.30 mmol) in DCM (0.7 mL) at 0°C was added $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15 mg, 0.013 mmol) and stirred for 30 min. Then the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and purified by short silica gel column chromatography ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19:1$) to remove $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ and N -methylaniline. The mixture of the H-cyclic depsipeptide and Boc-DiMeGln-OH (52 mg, 0.188 mmol), DIEA (40 μL , 0.23 mmol) in THF (0.7 mL) was added DEPBT (65 mg, 0.217 mmol) at rt. and stirred for 6 h. Then excess HOObt ester in the reaction mixture was decomposed by addition of N,N -DMPD (18 μL , 0.15 mmol) and stirred for 10 min at same temperature. The resulting mixture was diluted with AcOEt (30 mL), washed with 1 M KHSO_4 aq. (10 mL), sat. NaHCO_3 aq. (10 mL), brine

(10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (CHCl₃/MeOH = 19:1) and ODS silica gel column chromatography (H₂O/MeOH = 1:1 to 0:1) to give **64** (64 mg, 0.042 mmol, 67%).

[α]_D²⁰ -4.8 (*c* 0.96, CHCl₃); IR (neat): ν 3411, 3328, 3031, 2957, 2933, 2867, 1726, 1655, 1517, 1455, 1248, 1161, 1102, 1014 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.73 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.78 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.87 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.95 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.97 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.07 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.09 (3H, d, *J* = 6.0 Hz), 1.13 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.24-1.42 (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.48-1.64 (3H, m), 1.65-1.80 (2H, m), 1.78-1.96 (4H, m), 2.11-2.24 (4H, m), 2.34-2.49 (3H, m), 2.53-2.59 (1H, m), 2.67 (1H, br d, *J* = 17.6 Hz), 2.86-2.97 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.02-3.13 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.58-3.67 (2H, m), 3.86 (1H, dd, *J* = 9.2, 4.8 Hz), 4.17-4.20 (2H, m), 4.46 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 4.46-4.69 (overlapped, 3H, m), 4.54 (2H, s), 4.83-4.89 (1H, m), 5.05 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 5.06 (2H, s), 5.15 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 5.18-5.22 (1H, m), 5.21-5.30 (2H, m), 5.33-5.37 (1H, m), 5.45-5.52 (1H, m), 5.92 (1H, br s), 6.07 (1H, m), 6.18 (1H, br s), 6.47 (1H, br s), 6.56 (1H, br d, *J* = 9.6 Hz), 6.96 (1H, m), 7.25-7.33 (overlapped, 18H, m), 7.46 (1H, m), 7.69 (1H, m), 7.83 (1H, br d, *J* = 7.6 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 8.5, 12.8, 15.0, 15.9, 16.1, 21.3, 21.4, 21.6, 22.8, 23.3, 24.7, 25.4, 26.2, 26.8, 28.2, 29.7, 30.5, 31.0, 35.7, 37.8, 39.1, 39.3, 40.1, 40.5, 43.5, 45.8, 48.9, 52.0, 52.9, 54.3, 55.6, 56.5, 57.5, 58.8, 66.5, 68.9, 73.5, 74.6, 77.2, 80.7, 127.8, 128.0, 128.1, 128.2, 128.4(9), 128.5(2), 128.6, 131.9(4), 131.9(7), 132.0(4), 132.1, 135.6, 136.6, 137.1, 156.4, 156.9, 168.9, 169.6, 169.8, 170.0, 170.3, 170.4, 171.5, 172.4, 172.9, 174.1, 174.8, 177.5; LRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd. for C₇₇H₁₁₃N₁₂O₂₀: 1525.8194 [(M+H)⁺], found: 1526.

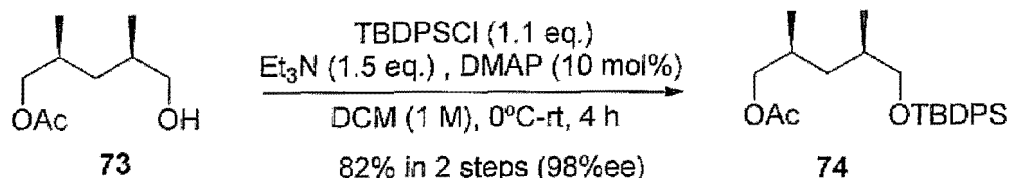
(2*S*,4*R*)-5-hydroxy-2,4-dimethylpentyl acetate (**73**).



To a stirring solution of *meso*-diol **72** (2.5 g, 18.9 mmol) and vinyl acetate (1.74 mL, 18.9 mol) in THF (63 mL) at rt was added Amano Lipase AK (20 mg). After 36 h, additional vinyl acetate (0.35 mL, 3.8 mmol) was added and stirred continued for a total 80 h. Then the reaction mixture was filtered through a Celite pad, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in AcOEt (100 mL), washed with brine (30 mL × 2), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give a mixture of mono- and diacetate (3.8 g, *ca.* 85:15) as a pale yellow oil. This crude product was used next

step without further purification.

(2*S*,4*R*)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2,4-dimethylpentyl acetate (74).

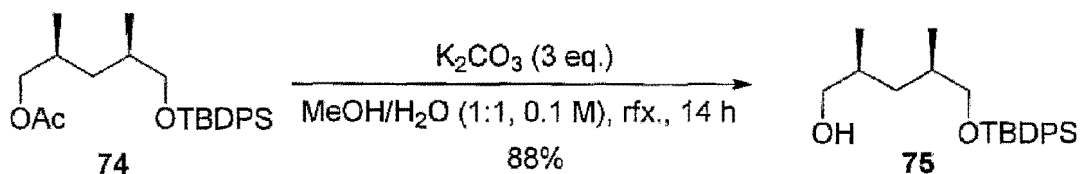


To a stirred solution of above crude acetate 73 (3.8 g) and Et₃N (4.4 mL, 31.2 mmol) and DMAP (231 mg, 1.9 mmol) in DCM (19 mL) at 0°C was added TBDPSCI (5.4 mL, 20.8 mmol) and the reaction mixture was stirred for 4 h with gradually warming to rt. Then the reaction mixture was diluted with DCM (100 mL), washed with sat. NaHCO₃ aq. (30 mL), 1 M KHSO₄ aq. (30 mL), brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 19:1) to give 74 (6.43 g, 15.5 mmol, 82%) as a colorless oil.

[α]_D²⁰ +7.67 (*c* 0.58, CHCl₃) {lit. [α]_D²⁰ +7.23 (*c* 2.24, CHCl₃, 92%ee): maximal rotation = +7.86 (100%ee)}; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.91-0.98 (1H, m), 0.94 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.05 (9H, s), 1.48-1.55 (1H, m), 1.70-1.87 (2H, m), 2.02 (3H, s), 3.43 (1H, dd, *J* = 10.0, 6.4 Hz), 3.48 (1H, dd, *J* = 10.0, 5.6 Hz), 3.80 (1H, dd, *J* = 10.8, 6.8 Hz), 3.92 (1H, dd, *J* = 10.8, 5.6 Hz), 7.36-7.44 (m, 6 H), 7.65-7.69 (4H, m).

The spectroscopic data for 74 were consisting with those of the literature. (*Org. Lett.* 2000, 2, 1481-1483)

(2*S*,4*R*)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2,4-dimethylpentan-1-ol (75).



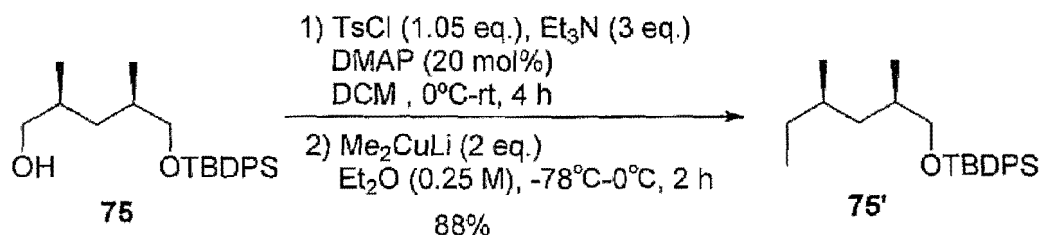
To a stirred solution of acetate 74 (5.2 g, 12.6 mmol) in MeOH/H₂O (1:1, 120 mL) at rt was added K₂CO₃ (5.2 g, 38 mmol) and the reaction mixture was stirred under reflux for 14 h. Then the reaction mixture was cooled to rt and extracted with DCM (200 mL x 2). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 9:1 to 4:1) to give alcohol 75 (4.09 g, 11.1 mmol, 88%) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.88-0.93 (1H, m), 0.95 (3H, d, *J* = 6.8 Hz),

1.06 (9H, s), 1.42-1.49 (1H, m), 1.57-1.68 (1H, m), 1.68-1.78 (1H, m), 3.33 (1H, dd, $J = 10.4, 6.8$ Hz), 3.42 (1H, ddd, $J = 10.0, 6.4, 0.8$ Hz), 3.46 (1H, dd, $J = 10.4, 3.2$ Hz), 3.52 (1H, ddd, $J = 10.4, 5.2, 1.2$ Hz), 7.36-7.44 (m, 6 H), 7.65-7.68 (m, 4 H).

The spectroscopic data for **75** were consisting with those of the literature. (*Synthesis* 2012, 44, 788-792.)

tert butyl(((2*R*,4*R*)-2,4-dimethylhexyl)oxy)diphenylsilane (**75'**).

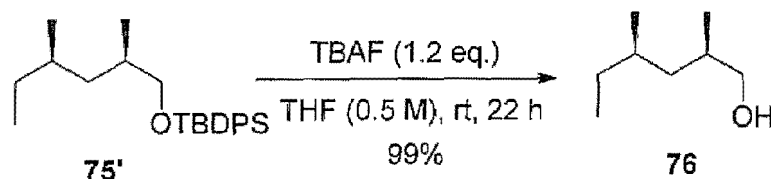


To a stirred solution of alcohol **75** (3.72 g, 10.0 mmol), Et₃N (4.2 mL, 30.0 mmol) and DMAP (244 mg, 2.0 mmol) in DCM (50 mL) at 0°C was added TsCl (2.0 g, 10.5 mmol) and the reaction mixture was stirred for 4 h with gradually warming to rt. Then the reaction mixture was diluted with DCM (100 mL), washed with sat. NaHCO₃ aq. (30 mL), 1 M KHSO₄ aq. (30 mL), brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give crude product (5.20 g, quant.). To a stirred solution of Me₂CuLi, prepared from CuI (3.81 g, 20 mmol) and MeLi (25 mL, 40 mmol, 1.5 M in Et₂O) in Et₂O (40 mL) at -78°C was added above crude tosylate **7** (5.2 g, 10 mmol) in Et₂O (5 mL) and the reaction mixture was stirred for 2 h gradually warmed to 0°C. Then the reaction mixture was quenched by addition of sat. NH₄Cl aq. (50 mL) and extracted with Et₂O (2 × 100 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 9:1) to give alcohol **75'** (3.26 g, 8.8 mmol, 88%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.81 (3H, t, $J = 6.4$ Hz), 0.83 (3H, d, $J = 7.6$ Hz), 0.83-0.91 (2H, m), 0.93 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.05 (9H, s), 1.27-1.40 (3H, m), 1.69-1.77 (1H, m), 3.40 (1H, dd, $J = 10.0, 6.8$ Hz), 3.40 (1H, dd, $J = 10.0, 5.2$ Hz), 7.35-7.44 (6H, m), 7.66-7.68 (4H, m).

The spectroscopic data for **75'** were consisting with those of the literature. (*Synthesis* 2012, 44, 788-792.)

(2*R*,4*R*)-2,4-dimethylhexan-1-ol (76).

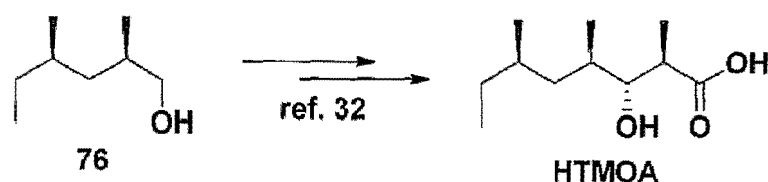


To a stirred solution of silyl ether 75' (3.04 g, 8.25 mmol) in THF (6.5 mL) at rt was added 1.0 M TBAF in THF (10 mL, 10 mmol) and the reaction mixture was stirred for 22 h. Then the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 9:1 to 4:1) to give alcohol 76 (1.05 g, 8.25 mmol, 99%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.86 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.87 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.88-0.97 (1H, m), 0.92 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.26-1.48 (3H, m), 1.66-1.78 (1H, m), 3.38 (1H, dd, $J = 6.8, 10.4$ Hz), 3.53 (1H, dd, $J = 5.2, 10.4$ Hz).

The spectroscopic data for 76 were consist with those of the literature. (*Tetrahedron* 2009, 65, 3659–3663.)

(2*R*,3*R*,4*R*,6*R*)-3-hydroxy-2,4,6-trimethyloctanoic acid (HTMOA).



アルコールから HTMOA への誘導は文献記載の方法にて行い、その NMR スペクトルが天然から得られたものと一致することを確認した。

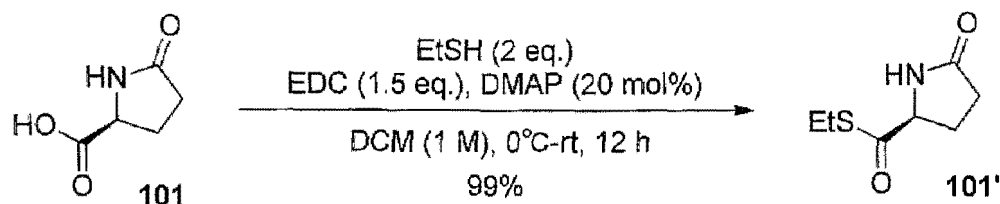
Synthetic HTMOA.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.86 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 0.89 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.96 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.00-1.07 (3H, m), 1.24 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.37-1.48 (3H, m), 1.70-1.78 (1H, m), 2.72 (1H, quintet, $J = 7.2$ Hz), 3.48 (1H, t, $J = 6.0$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 11.0, 14.8, 17.0, 20.4, 27.8, 31.6, 33.3, 37.7, 42.2, 78.3, 181.4.

Natural HTMOA.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.91 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, CH_2CHMe), 0.97 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.03 (1H, m), 1.06 (2H, m), 1.29 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.40 (1H, m), 1.46 (1H, m), 1.72 (1H, m), 2.74 (1H, quintet, $J = 7.1$ Hz), 3.48 (1H, t, $J = 5.8$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 11.0, 14.8, 16.9, 20.4, 27.7, 31.5, 33.4, 37.7, 42.1, 78.3, 180.5.

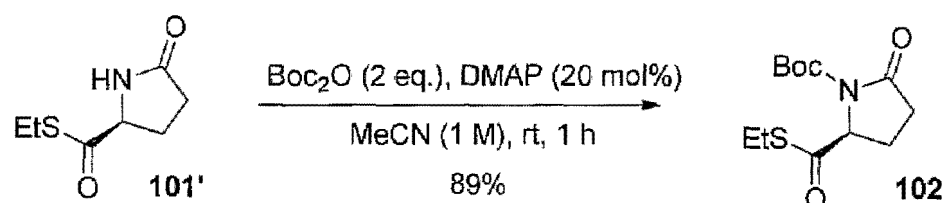
(*S*)-*S*-ethyl-5-oxopyrrolidine-2-carbothioate (**101'**).



To a stirred solution of pyroglutamic acid **101** (12.9 g, 0.1 mol), EtSH (15 mL, 0.2 mol) and DMAP (2.4 g, 20 mmol) in DCM (100 mL) at 0°C was added EDC·HCl (28.7 g, 0.15 mol) and the reaction mixture was stirred with gradually warming to rt for 12 h. Then the reaction mixture was diluted with AcOEt (300 mL), washed with 1 M KHSO₄ aq. (100 mL), sat. NaHCO₃ aq. (100 mL), brine (100 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo to give crude **101'** as a pale yellow solid (17.3 g, ca. 99%). This crude product was used next step without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.18-2.23 (1H, m), 2.32-2.37 (1H, m), 2.42-2.54 (2H, m), 4.31 (2H, q, *J* = 7.6 Hz), 7.40 (1H, br s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.3, 23.1, 25.8, 28.8, 62.6, 179.1, 201.5; LRMS (FAB) calcd for C₇H₁₂NO₂S: 174.0589 (M⁺+1). Found: 174.

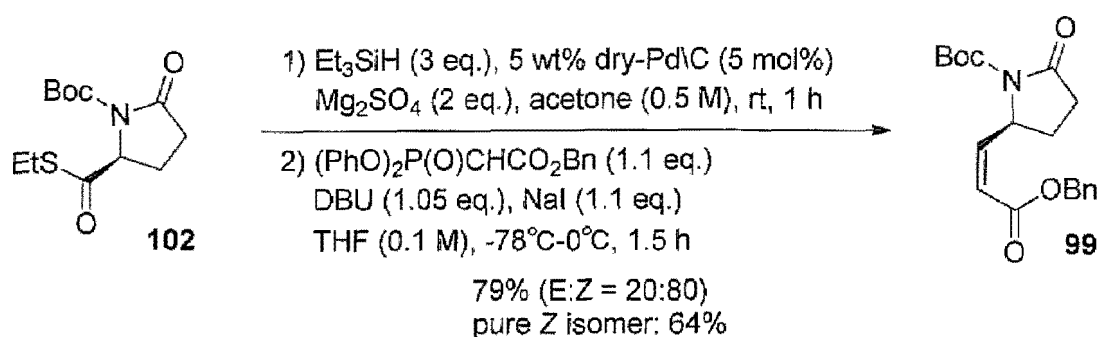
(*S*)-*tert*-butyl-2-((ethylthio)carbonyl)-5-oxopyrrolidine-1-carboxylate (**102**).



To a stirred solution of thioester **101'** (17.3 g, 0.1 mol) and DMAP (2.4 g, 20 mmol) in MeCN (100 mL) at rt was added Boc₂O (28.7 g, 0.15 mol) and the reaction mixture was stirred for 1 h. Then the reaction mixture was diluted with AcOEt (300 mL), washed with 1 M KHSO₄ aq. (100 mL), sat. NaHCO₃ aq. (100 mL), brine (100 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc=2:1) to give **102** (24.3 g, 89 mmol, 89%) as a pale yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.50 (9H, s), 2.04 (1H, m, *J* = 2.8, 9.6 Hz), 2.28-2.38 (1H, m), 2.49 (1H, ddd, *J* = 2.8, 9.2, 17.6 Hz), 2.67 (1H, dt, *J* = 9.6, 17.6 Hz), 2.96 (2H, m), 4.72 (1H, dd, *J* = 2.4, 9.6 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.6, 22.3, 23.2, 27.8, 30.8, 65.3, 83.8, 148.9, 173.4, 199.2.

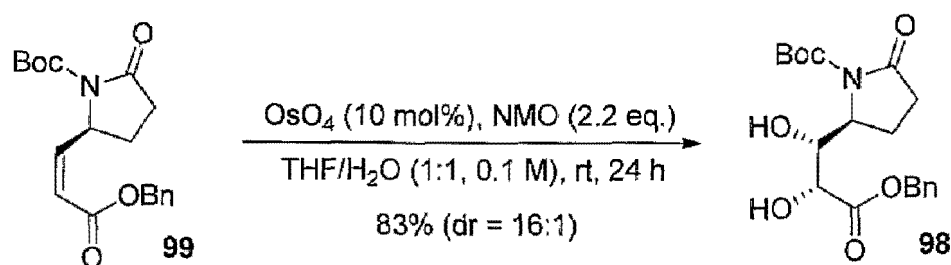
(*S,Z*)-*tert*-butyl-2-(3-(benzyloxy)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-5-oxopyrrolidine-1-carboxylate (99).



To a stirred suspension of **102** (739 mg, 2.7 mmol), MgSO_4 (650 mg, 5.4 mmol) and 5 wt% Pd/C (287 mg, 0.135 mmol) in acetone (5.4 mL) at rt was added Et_3SiH (1.3 mL, 8.1 mol) and the reaction mixture was stirred for 1 h under Ar atmosphere. Then the reaction was filtered through a Celite pad and concentrated *in vacuo* to give crude aldehyde. This crude product was used next step without further purification. To a stirred suspension of benzyl 2-(diphenoxyphosphoryl) acetate (1.15 g, 3 mmol) and NaI (450 mg, 3 mmol) in THF at -78°C was added DBU (0.43 mL, 2.9 mmol) and the reaction mixture was stirred 30 min at -78°C . Then the reaction mixture was added the crude aldehyde and the resulting mixture was stirred 1 h at -78°C with gradually warmed to 0°C . The reaction mixture was quenched by addition of sat. NH_4Cl aq. and extracted with AcOEt. Organic layer was washed with sat. NaHCO_3 aq. water, brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo* to give crude product as a pale yellow solid. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc=4:1) to give **99** (597 mg, 1.73 mmol, 64%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (9H, s), 1.71-1.80 (1H, m), 2.41-2.47 (1H, m), 2.51-2.57 (2H, m), 5.18 (2H, s), 5.72 (1H, ddt, $J=1.6, 4.8, 8.4$ Hz), 5.90 (1H, dd, $J=1.2, 11.6$ Hz), 6.27 (1H, dd, $J=8.4, 11.6$ Hz), 7.34-7.39 (5H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 24.1, 27.8, 31.2, 56.1, 66.2, 83.2, 119.3, 135.5, 149.5, 150.5, 165.2, 174.1.

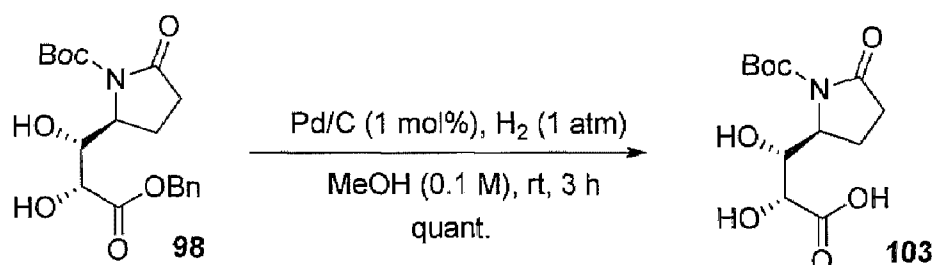
(*S*)-*tert*-butyl-2-((1*R*,2*R*)-3-(benzyloxy)-1,2-dihydroxy-3-oxopropyl)-5-oxopyrrolidine-1-carboxylate (**98**).



To a stirred solution of olefin **99** (468 mg, 1.35 mmol) and NMO monohydrate (400 mg, 3 mmol) in THF/H₂O (1:1, 13 mL) at rt was added 0.2 M solution of OsO₄ in *t*BuOH (0.68 mL, 0.135 mmol) and the reaction mixture was stirred for 24 h. Then the reaction was quenched by addition of sat. Na₂SO₃ aq. and the resulting solution was stirred for 30 min. The aqueous layer was extracted with DCM (30 mL × 3). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (CHCl₃/MeOH=9:1) to give diol **98** (427 mg, 1.12 mmol, 83%) as a colorless solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.51 (9H, s), 1.90-2.05 (1H, dd, *J*=9.6, 13.2 Hz), 2.33 (1H, ddd, *J*=1.6, 10.0, 17.6 Hz), 2.73 (1H, dt, *J*=10.0, 18.0 Hz), 3.19 (1H, d, *J*=4.0 Hz), 3.27 (1H, d, *J*=6.0 Hz), 4.16-4.12 (2H, overlap), 4.46 (1H, *J*=8.8 Hz), 5.21 (1H, d, *J*=12 Hz), 5.29 (1H, d, *J*=12 Hz), 7.33-7.39 (5H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 27.7, 50.1, 59.1, 67.3, 72.2, 72.9, 83.2, 126.7, 127.2, 128.2, 128.4, 128.6, 134.8, 150.0, 172.9, 176.0; LRMS (FAB) calcd for C₁₉H₂₅NNaO₇: 402.1529 (M⁺+Na). Found: 402.

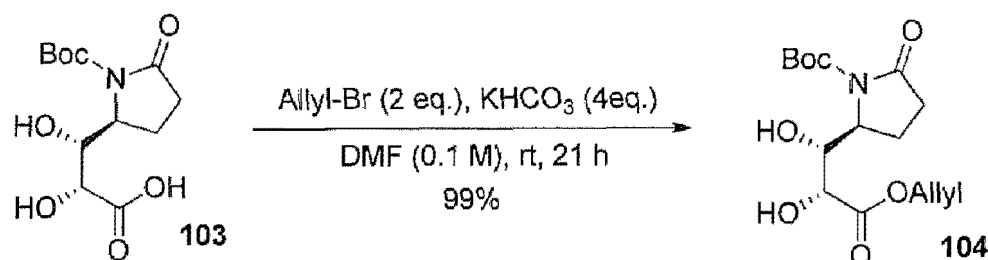
2-(2-Carboxy-1,2-dihydroxy-ethyl)-5-oxo-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (**103**)



A suspension of benzyl ester **98** (185 mg, 0.49 mmol) and Pd/C (19 mg, 0.0049 mmol) in MeOH (5 mL) at rt was stirred for 3 h under hydrogen atmosphere (1 atm). Then the reaction mixture was filtered through a Celite pad and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give carboxylic acid **103** (141 mg, quant.) as a colorless solid. The crude product was used for next reaction without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.53 (9H, s), 1.97-2.07 (1H, m), 2.24-2.36 (2H, m), 2.71 (1H, dt, *J*= 18.0, 10.0 Hz), 3.19 (1H, d, *J*= 4.0 Hz), 4.09 (1H, d, *J*= 7.6 Hz), 4.18 (1H, br d, *J*= 7.6 Hz), 4.45 (1H, d, *J*=8.8 Hz).

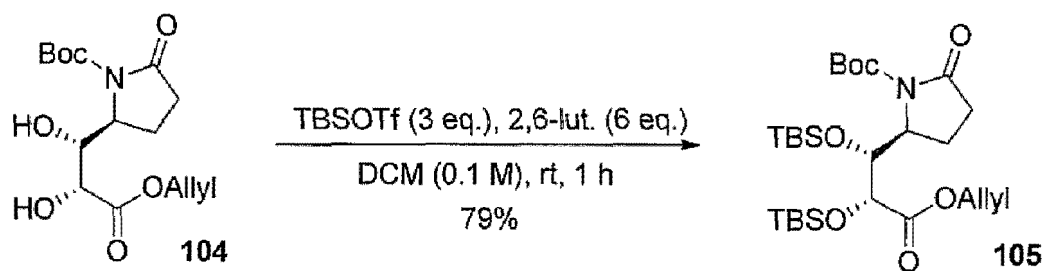
2-(2-Allyloxycarbonyl-1,2-dihydroxy-ethyl)-5-oxo-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (104)



To a stirred solution of mixture of carboxylic acid **103** (133 mg, 0.46 mmol) and KHCO_3 (184 mg, 1.84 mmol) in DMF (5 mL) at rt was added allyl bromide (80 μL , 0.92 mmol), and the reaction mixture was stirred for 21 h. Then the reaction was quenched by addition of water and extracted with AcOEt/*n*-Hex (1:1, 30 mL). Organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo to give crude product as a pale yellow oil. The crude product was purified by silica gel column chromatography ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$) to give **104** (163 mg, 0.46 mmol, 99%) as a colorless solid.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.53 (9H, s), 1.99-2.07 (1H, m), 2.13-2.18 (1H, m), 2.36 (1H, ddd, $J = 18.0, 10.4, 2.0$ Hz), 2.76 (1H, dt, $J = 18.0, 10.0$ Hz), 3.30 (2H, m), 4.16-4.22 (2H, m), 4.49 (1H, br d $J = 9.2$ Hz), 4.66-4.77 (2H, m), 5.31 (1H, br d, $J = 10.8$ Hz), 5.38 (1H, br d, $J = 17.2$ Hz), 5.90-5.99 (1H, m).

2-[2-Allyloxycarbonyl-1,2-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-ethyl]-5-oxo-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (105)

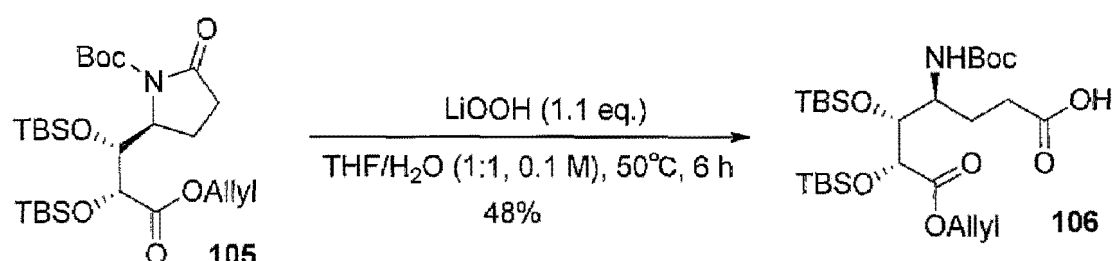


To a stirred solution of **104** (115 mg, 0.35 mmol) and 2,6-lutidine (0.25 mL, 2.1 mmol) in DCM (3.5 mL) at rt was added TBSOTf (0.24 mL, 1.1 mmol) and the reaction mixture was stirred for 1 h. Then the reaction was quenched by addition of sat. NaHCO_3 aq. (10 mL) and extracted with AcOEt (50 mL). The separated organic layer was washed with water (10 mL), brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo* to give crude product as a pale yellow oil. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc=9:1 to 4:1) to give **105** (140 mg, 0.25 mmol, 72%) as a

colorless oil.

^1H NMR (CDCl_3) δ -0.09 (3H, s), -0.05 (3H, s), -0.04 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.78 (9H, s), 0.82 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.81-1.87 (1H, m), 2.25-2.33 (2H, m), 2.53 (1H, dt, $J=9.2, 18.0$ Hz), 4.12 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 4.31 (1H, m, $J=9.2$ Hz), 4.35 (1H, dd, $J=1.2, 4.8$ Hz), 4.54 (2H, dtq, $J=1.6, 6.0, 9.6$ Hz), 5.19 (1H, dq, $J=1.2, 10.4$ Hz), 5.28 (1H, dq, $J=1.6, 17.2$ Hz), 5.86 (1H, ddt, $J=2.0, 10.4, 16.4$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ -5.3, -5.1, -5.0, -4.7, 17.3, 17.8, 18.1, 25.6, 25.9, 28.0, 32.6, 59.1, 65.9, 73.9, 76.7, 82.8, 119.1, 131.5, 149.9, 171.2, 175.2; LRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{51}\text{NNaO}_7\text{Si}_2$: 580.3102 ($\text{M}^+\text{+Na}$). Found: 580.

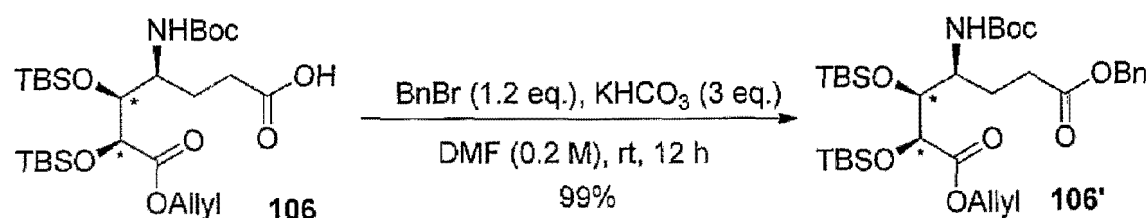
4-*tert*-Butoxycarbonylamino-2,3-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-heptanedioic acid 1-allyl ester (**106**)



To a stirred solution of **105** (1.59 g, 2.85 mmol) in THF/ H_2O (1:1, 26 mL) at rt was added LiOOH aq. (3.14 mmol) and the reaction mixture was stirred at 50°C for 6 h. Then the reaction mixture was quenched by addition of 1 M KHSO_4 aq. and extracted with AcOEt (150 mL \times 2). Organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo* to give crude product as an oil. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc=4:1 to 2:1 to 1:1) to give **106** (787 mg, 1.37 mmol, 48%) as a colorless solid.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.09 (6H, s), 0.10 (6H, s), 0.89 (9H, s), 0.94 (9H, s), 1.41 (9H, s), 1.57-1.68 (1H, m), 1.79-1.86 (1H, m), 2.33-2.46 (2H, m), 3.81-3.85 (1H, m), 4.08-4.10 (1H, s), 4.31 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 4.62 (2H, d, $J=6$ Hz), 5.30 (1H, m, $J=10.4$ Hz), 5.36 (1H, m, $J=17.2$ Hz), 5.94 (1H, m), 7.82-7.86 (1H, br s)

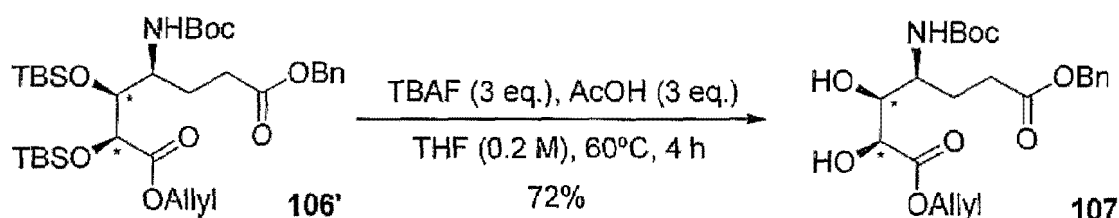
(2*S*,3*R*,4*S*)-1-allyl-7-benzyl-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2,3-bis((*tert*-butyldimethylsilyloxy)heptanedioate (**106'**)).



To a stirred suspension of carboxylic acid **106** (819 mg, 1.42 mmol) and KHCO_3 (426 mg, 4.26 mmol) in DMF (7 mL) at rt was added allyl bromide (0.2 mL, 1.7 mmol) and stirred for 12 h. Then the reaction mixture was diluted with AcOEt/*n*-Hex (1:1, 30 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo* to give crude product as pale yellow oil. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 4:1) to give **106'** (968mg, 1.40 mmol, 99%) as a colorless oil.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.74 (9H, s), 0.09 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.92 (9H, s), 1.40 (9H, s), 1.61-1.71 (1H, m), 1.85-1.94 (1H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 4.06-4.08 (1H, m), 4.29 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 4.55-4.64 (2H, m), 4.98 (1H, br d, $J = 9.2$ Hz), 5.11 (2H, s), 5.25 (1H, br d, $J = 10.4$ Hz), 5.36 (1H, br d, $J = 17.6$ Hz), 5.87-5.97 (1H, m), 7.29-7.37 (5H, m).

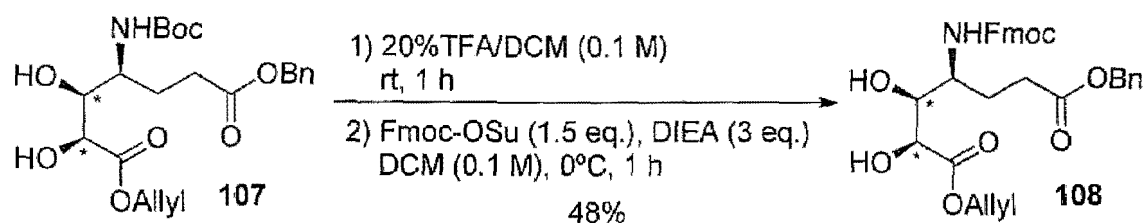
(2*S*,3*S*,4*S*)-1-allyl 7-benzyl 4-((*tert* butoxycarbonyl)amino)-2,3-dihydroxyheptanedioate (**107**).



To a stirred solution of silyl ether **106'** (575 mg, 0.863 mmol) and AcOH (0.16 mL 2.8 mmol) in THF (4.3 mL) at rt was added 1 M TBAF solution (in THF, 0.26 mL, 0.26 mmol) and the reaction mixture was stirred at 60°C for 4 h. Then the reaction mixture was diluted with AcOEt (30 mL), washed with sat. NaHCO_3 aq. (20 mL), brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo* to give crude product as pale yellow oil. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 1:1) to give **107** (272 mg, 0.62 mmol, 72%) as a colorless oil.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.43 (9H, s), 1.70-1.80 (1H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 2.41-2.53 (2H, m), 2.88 (1H, br d, $J = 6.8$ Hz), 3.63 (1H, br d, $J = 6.0$ Hz), 3.76-3.86 (2H, overlapped, m), 4.27 (1H, dd, $J = 7.2, 4.4$ Hz), 4.60 (1H, br d, $J = 8.4$ Hz), 4.63 (1H, dd, $J = 12.8, 7.0$ Hz), 4.71 (1H, dd, $J = 12.8, 7.0$ Hz), 4.98 (1H, br d, $J = 9.2$ Hz), 5.12 (2H, s), 5.28 (1H, br d, $J = 10.4$ Hz), 5.37 (1H, br d, $J = 17.2$ Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 7.30-7.39 (5H, m).

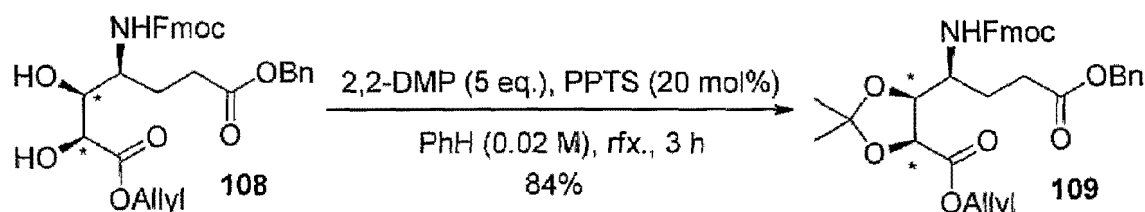
(2*S*,3*S*,4*S*)-1-allyl 7-benzyl 4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2,3-dihydroxyheptanedioate (108).



To a stirred solution of **107** (17 mg, 0.0388 mmol) in DCM (0.4 mL) at rt was added TFA (0.1 mL) and stirred for 1 h. Then the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in DCM (0.5 mL), added Fmoc-OSu (15.1 mg, 0.045 mmol) and DIEA (20 μ L, 0.11 mmol) at 0°C and the reaction mixture was for 1 h. Then the reaction mixture was diluted with AcOEt (10 mL), washed with 1 M KHSO₄ aq. (5 mL), sat. NaHCO₃ aq. (5 mL), brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 1:1) to give **108** (10.5 mg, 48%) as colorless amorphous solid.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.72-1.81 (1H, m), 2.12-2.19 (1H, m), 2.32-2.49 (2H, m), 3.84-3.87 (2H, m), 4.17 (1H, t, *J* = 6.4 Hz), 4.25 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 4.47-4.61 (4H, overlapped, m), 4.63-4.74 (1H, m), 4.92 (1H, br d, *J* = 8.4 Hz), 5.08 (2H, s), 5.23 (1H, br d, *J* = 10.4 Hz), 5.28 (1H, br d, *J* = 17.2 Hz), 5.77-5.92 (1H, m), 7.27-7.43 (9H, m), 7.55-7.59 (2H, m), 7.73-7.78 (2H, m).

(4*S*,5*S*)-allyl-5-((*S*)-1-(((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-4-(benzyloxy)-4-oxobutyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-carboxylate (**109**).

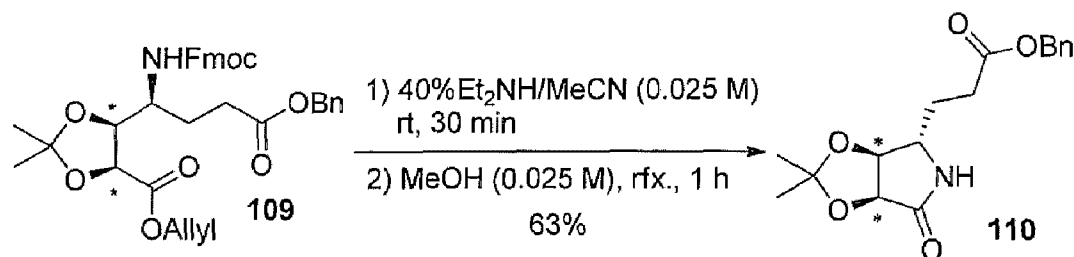


To a stirred solution of diol **108** (10 mg, 0.0179 mmol) and 2,2-dimethoxypropane (11 μ L, 0.090 mmol) in benzene (1 mL) at rt was added PPTS (0.9 mg, 0.0036 mmol) and the reaction mixture was stirred for 3 h under reflux. Then the reaction mixture was diluted with AcOEt (5 mL), washed with sat. NaHCO₃ aq. (3 mL), brine (3 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 2:1 to 1:1) to give acetonide **109** (9 mg, 0.015 mmol, 84%) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.80-2.05 (2H, m), 2.35-2.39 (2H, m),

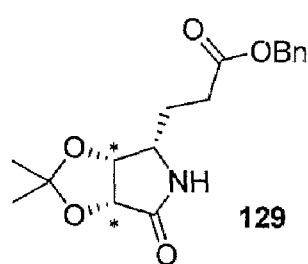
3.74-3.83 (1H, m), 4.17 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.36-4.45 (3H, overlapped, m), 4.58 (1H, dd, $J = 12.4, 2.0$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.68 (1H, dd, $J = 12.4, 4.4$ Hz), 4.90 (1H, br d, $J = 8.4$ Hz), 5.08 (2H, s), 5.21 (1H, br d, $J = 10.8$ Hz), 5.32 (1H, br d, $J = 17.2$ Hz), 5.85-5.98 (1H, m), 7.27-7.40 (9H, m), 7.56-7.58 (2H, m), 7.74-7.76 (2H, m).

3-((3a*S*,4*S*,6a*S*)-2,2-dimethyl-6-oxotetrahydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyrrol-4-yl)propanoate benzyl ester (**110**).



To a stirred solution of **109** (9 mg, 0.0150 mmol) in MeCN (0.6 mL) at rt was added Et₂NH (0.4 mL) and the reaction mixture was stirred for 30 min. Then the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in MeOH (1 mL) and heated to reflux for 1 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 4:1 to 0:1) to give **110** (4 mg, 0.0094 mmol, 63%) as a colorless solid.

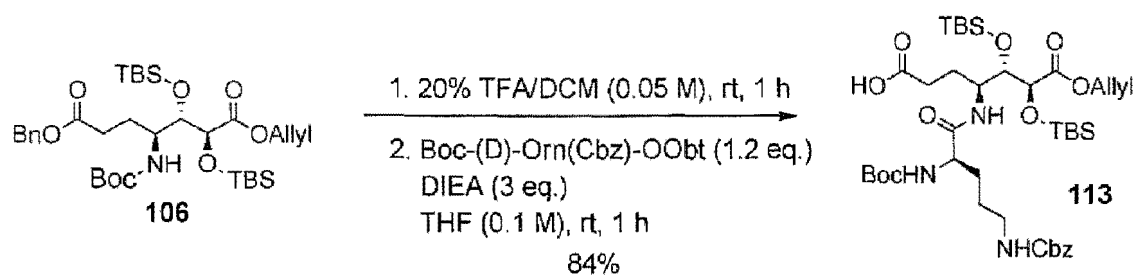
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.37 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.75-1.84 (1H, m), 1.90-1.99 (1H, m), 2.45 (2H, brt, $J = 7.2$ Hz), 3.68 (1H, brt, $J = 8.4$ Hz), 4.42 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.60 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 5.13 (2H, s), 6.14 (1H, br s), 7.33-7.40 (5H, m).



3-((3a*R*,4*S*,6a*R*)-2,2-dimethyl-6-oxotetrahydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyrrol-4-yl)propanoate benzyl ester (**129**).

colorless solid (60%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.38 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.94-2.05 (1H, m), 2.03-2.13 (1H, m), 2.44-2.62 (2H, m), 3.67-3.71 (1H, m), 4.61 (1H, br d, $J = 5.6$ Hz), 4.67 (1H, dd, $J = 5.6, 4.2$ Hz), 5.14 (2H, s), 5.99 (1H, br s), 7.32-7.40 (5H, m).

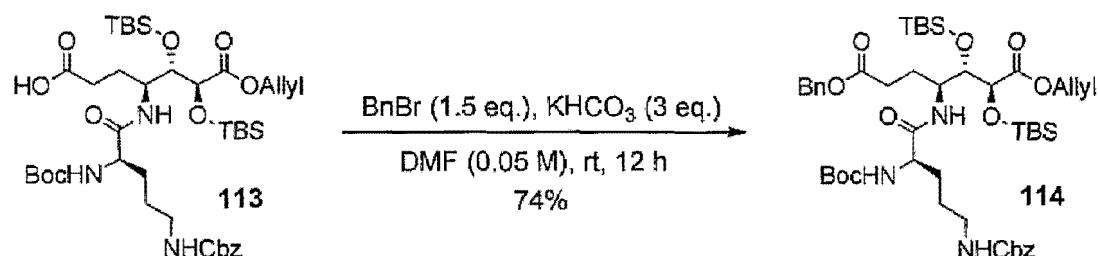
(4*S*,5*R*,6*R*)-7-(allyloxy)-4-((*R*)-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pentanamido)-5,6-bis((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-oxoheptanoic acid (113).



To a stirred solution of **106** (40 mg, 0.070 mmol) in DCM (0.56 mL) at rt was added TFA (0.14 mL) and the reaction mixture was stirred for 1 h. Then the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in THF (0.6 mL), added DIEA (37 μ L, 0.21 mmol) and Boc-D-Orn(Cbz)-OObt (38 mg, 0.75 mmol) and stirred for 1 h at rt. Then the reaction mixture was quenched by addition of 1 M KHSO₄ aq. (10 mL) and extracted with AcOEt (15 mL \times 2). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (CHCl₃/MeOH=9:1) to give **113** (48 mg, 0.058 mmol, 84%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.06 (6H, s), 0.07 (6H, s), 0.87 (9H, s), 0.92 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.50-1.61 (3H, m), 1.79-1.88 (1H, m), 2.31-2.47 (2H, m), 3.14-3.28 (2H, m), 3.97-4.05 (1H, m), 4.20-4.23 (1H, m), 4.63 (2H, d, *J*=6 Hz), 5.09 (2H, s), 5.16-5.21 (1H, m), 5.26 (1H, m, *J*=10.8 Hz), 5.37 (1H, m, *J*=0.8, 16.8 Hz), 5.93 (1H, ddt, *J*=6.0, 10.8, 16.8 Hz), 6.40-6.49 (1H, m), 6.53-6.55 (1H, m), 6.71-6.75 (1H, m), 7.31-7.36 (5H, m).

(2*R*,3*R*,4*S*)-1-allyl-7-benzyl-4-((*R*)-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pentanamido)-2,3-bis((*tert*-butyldimethylsilyloxy)heptanedioate (114).

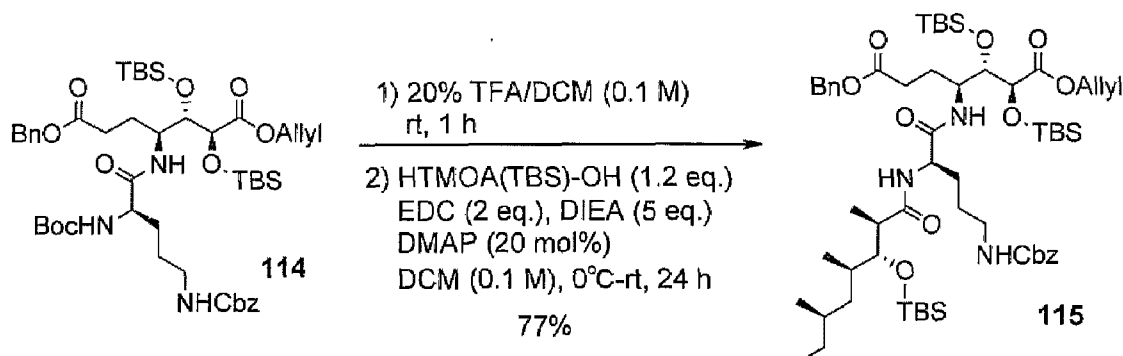


To a stirred solution of **113** (48 mg, 0.058 mmol) and KHCO₃ (17.4 mg, 0.175 mmol) in DMF (1.2 mL) at rt was added benzyl bromide (11 μ L, 0.088 mmol) and the reaction mixture was stirred for 12 h. Then the reaction mixture was quenched by addition of water and extracted with AcOEt (15 mL \times 2). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give crude product as a pale yellow oil. The crude product was purified by silica gel column chromatography

(*n*-Hex/EtOAc=4:1 to 1:1) to give **114** (39 mg, 0.043 mmol, 74%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.07 (12H, s (overlap)), 0.86 (9H, s), 0.91 (9H, s), 1.42 (9H, s), 1.51-1.59 (3H, m), 1.67-1.82 (2H, m), 1.95-2.04 (1H, m), 2.37-2.40 (2H, m), 3.11-3.19 (1H, m), 3.28-3.35 (1H, m), 4.01-4.06 (1H, m), 4.13-4.23 (2H, m), 4.23 (1H, d, *J*=3.2 Hz), 5.01-5.15 (4H, m), 5.23 (1H, m, *J*=10.4 Hz), 5.36 (1H, m, *J*=17.2 Hz), 5.93 (1H, ddt, *J*=6.0, 10.4, 17.2 Hz), 6.51-6.65 (3H, m), 7.32-7.35 (5H, m), 7.35-7.38 (5H, m).

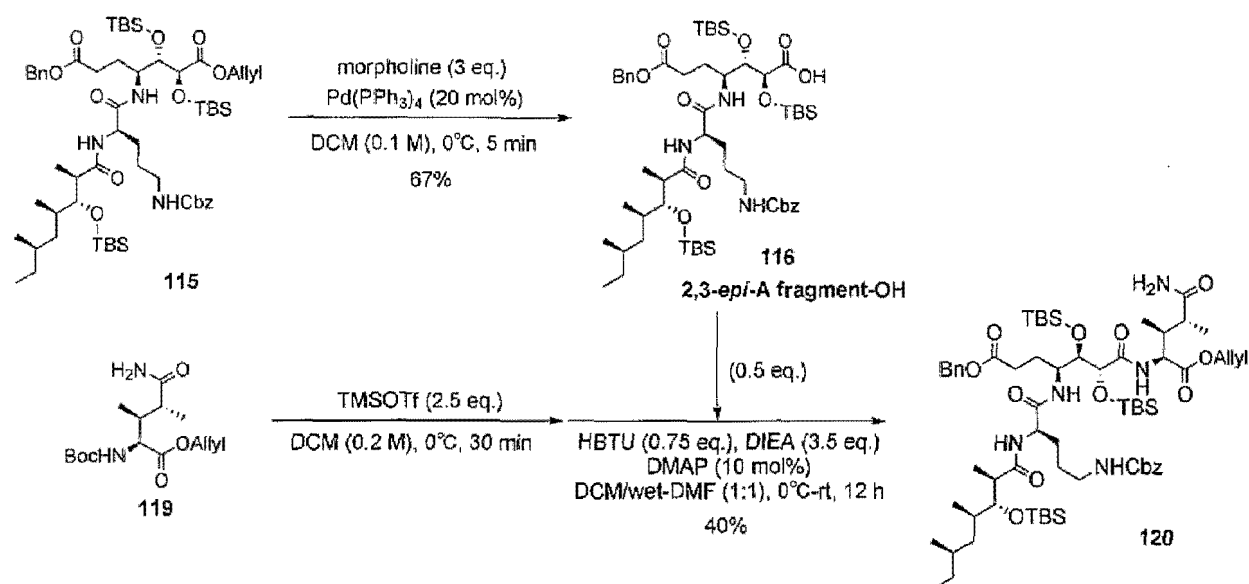
2,3-*epi*side chain-OAllyl (115).



To a stirred solution of **114** (139 mg, 0.152 mmol) in DCM (1.3 mL) at rt was added TFA (0.3 mL) and the reaction mixture was stirred for 1 h. Then the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in DCM (1.6 mL), added HTMOA(TBS)-OH (60 mg, 0.19 mmol), DIEA (0.14 mL, 0.80 mmol), DMAP (4 mg, 0.032 mmol) and EDC (61 mg, 0.32 mmol) at 0°C and the reaction mixture was stirred for 24 h with gradually warming to rt. Then the reaction mixture was diluted with AcOEt (30 mL), washed with 1 M KHSO₄ aq. (10 mL), sat. NaHCO₃ aq. (10 mL), brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 1:1) to give **115** (131 mg, 0.118 mmol, 77%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.06 (9H, overlapped, 3s), 0.07 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.84 (3H, t, *J* = 6.8 Hz), 0.85 (9H, s), 0.86 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 0.90 (9H, s), 0.91 (3H, d, *J* = 7.6 Hz), 0.93 (9H, s), 0.97-1.06 (2H, m), 1.19 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.25-1.40 (4H, m), 1.48-1.62 (4H, m), 1.69-1.86 (4H, m), 1.96-2.04 (1H, m), 2.32-2.44 (2H, m), 2.47-2.52 (1H, m), 3.09-3.22 (2H, m), 3.25-3.31 (1H, m), 3.60-3.62 (1H, m), 4.02-4.04 (1H, m), 4.09-4.14 (1H, m), 4.29 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 4.32-4.39 (1H, m), 4.56-4.65 (1H, m), 4.59 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.96-5.01 (1H, m), 5.08 (2H, s), 5.09 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 5.14 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 5.23 (1H, br d, *J* = 10.4 Hz), 5.34 (1H, br d, *J* = 17.2 Hz), 5.86-5.96 (1H, m), 6.57 (1H, br d, *J* = 8.8 Hz), 7.04 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.31-7.35 (10H, m).

side chain-DiMeGln-OAllyl (120).

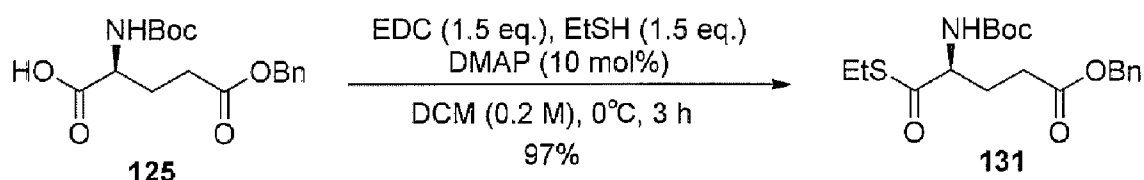


To a stirred solution of allyl ester **115** (131 mg, 0.118 mmol) and morpholine (31 μ L, 0.35 mmol) in DCM (1.2 mL) at 0°C was added Pd(PPh₃)₄ (27 mg, 0.024 mmol) and the reaction mixture was stirred for 5 min. Then the reaction mixture was diluted with DCM (10 mL), washed with 1 M KHSO₄ (5 mL), brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give crude carboxylic acid **116**. The crude product was purified by short silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 4:1 to 1:1) to give **116** (85 mg, 0.079 mmol, 67%) as a pale yellow oil. This product was used next step without further purification. To a stirring solution of **119** (11.6 mg, 0.037 mmol) in DCM (0.2 mL) at 0°C. was added 0.5 M solution of TMSOTf in DCM (0.16 mL, 0.08 mmol) and the reaction mixture was stirred at same temperature for 30 min. Then the reaction mixture was diluted with 1% H₂O/DMF (0.2 mL), added 2,3-*epi*side chain-OH **116** (19.8 mg, 0.0185 mmol), DIEA (16 μ L, 0.093 mmol), HBTU (11 mg, 0.028 mmol) and DMAP (2.3 mg, 0.0185 mmol) at 0°C and stirred for 12 h with gradually warming to rt. Then the reaction mixture was diluted with AcOEt (10 mL), washed with 1 M KHSO₄ aq. (5 mL), sat. NaHCO₃ aq. (5 mL), brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 2:1 to 1:1) to give **120** (9.4 mg, 0.0074 mmol, 40%) as a colorless glass.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.05 (3H, s), 0.10 (9H, overlapped, 3s), 0.12 (3H, s), 0.13 (3H, s), 0.84 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 0.85 (3H, d, *J* = 5.6 Hz), 0.85 (9H, s), 0.86 (3H, d, *J* = 6.0 Hz), 0.93 (9H, s), 0.93 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.96 (9H, s), 0.97-1.06 (2H, m), 1.17 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.25-1.28 (6H, overlapped, m), 1.31-1.38 (3H, m), 1.55-1.66 (4H, m), 1.71-1.78 (3H, m), 1.93-2.02 (1H, m), 2.41-2.52 (3H, m), 3.12-3.26 (1H, m), 3.58-3.60 (1H, m), 3.99-4.00 (1H, m), 4.03-4.10 (1H, m), 4.31 (2H, overlapped, m), 4.58-4.70 (1H, m), 4.63

(1H, dd, $J=8.8, 6.0$ Hz), 4.77 (1H, dd, $J=8.8, 6.8$ Hz), 5.04 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 5.06 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 5.09 (2H, s), 5.14-5.16 (1H, m), 5.27 (1H, br d, $J=10.8$ Hz), 5.35 (1H, br d, $J=17.2$ Hz), 5.56 (1H, br s), 5.86-5.96 (1H, m), 6.96 (1H, br s), 7.08 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.28-7.34 (10H, m), 7.44 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.75 (1H, br s).

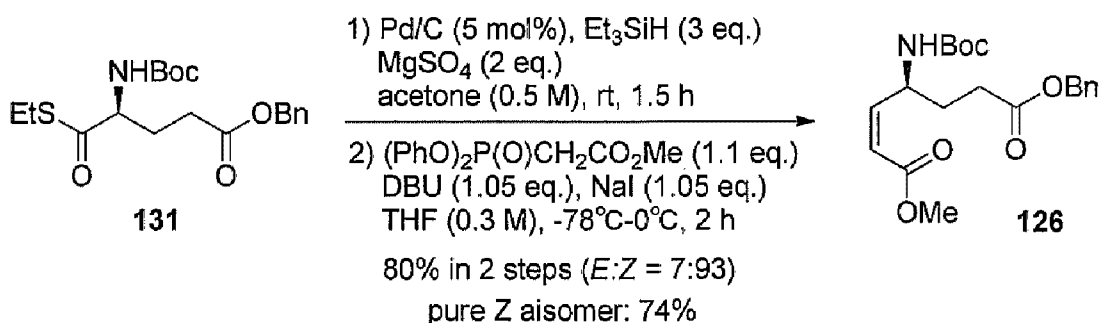
Boc-L-Glu(Bn)-SEt (131).



To a stirred solution of Boc-Glu(Bn)-OH 125 (343 mg, 1.02 mmol), EtSH (0.12 mL, 1.53 mmol) and DMAP (12.5 mg, 0.10 mmol) in DCM (5 mL) at 0°C was added EDC·HCl (290 mg, 1.53 mmol) and the reaction mixture was stirred for 3 h. Then the reaction was quenched by addition of 1 M KHSO₄ aq. and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with sat. NaHCO₃ aq. water, brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give crude 131 as a colorless solid (376 mg, 97%). This crude product was used next step without further purification.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -16.1$ (c 1.03, CHCl₃); IR (neat) 3364, 2977, 2931, 1715, 1685, 1508, 1366, 1249, 1163 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.44 (9H, s), 1.88-1.98 (1H, m), 2.19-2.28 (1H, m), 2.41-2.55 (2H, m), 2.86 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 4.38 (1H, m), 5.13 (2H, s), 5.16 (1H, br d, $J=8.4$ Hz), 7.32-7.38 (5H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.4, 23.3, 27.7, 28.3, 30.3, 59.9, 66.5, 80.3, 128.2, 128.3, 128.5, 135.7, 155.2, 172.6, 200.8; LRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₉H₂₈NO₅S: 382.1688 [(M+H)⁺]. Found: 382.

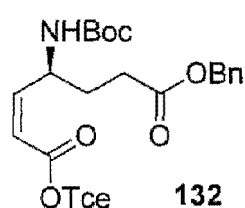
(*S,Z*)-7-benzyl-1-methyl-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)hept-2-enedioate (126).



To a stirred suspension of 131 (343 mg, 0.9 mmol), MgSO₄ (361 mg, 3.0 mmol) and 5 wt% wet-Pd/C (187 mg, 0.05 mmol) in acetone (2 mL) at rt was added Et₃SiH (0.52 mL, 2.7 mmol) and the reaction mixture was stirred for 1 h under Ar atmosphere. Then the reaction was filtered through a Celite pad and concentrated to give crude aldehyde. To a

stirred solution of $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{CHCO}_2\text{Me}$ (383 mg, 1.1 mmol) and NaI (165 mg, 1.1 mmol) in THF (3 mL) at 0°C was added DBU (0.16 mL, 1.05 mmol). After 30 min the reaction mixture was cooled to -78°C and the crude aldehyde was added. The resulting mixture was stirred 2 h with gradually warming to 0°C . Then the reaction mixture was quenched by addition of sat. NH_4Cl aq. (3 mL), and extracted with AcOEt (10 mL x 2). The combined organic layers were washed with sat. NaHCO_3 aq. (10 mL) water (10 mL), brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc=9:1 to 3:1) to give **126** (597 mg, 1.73 mmol, 64%) as white solid.

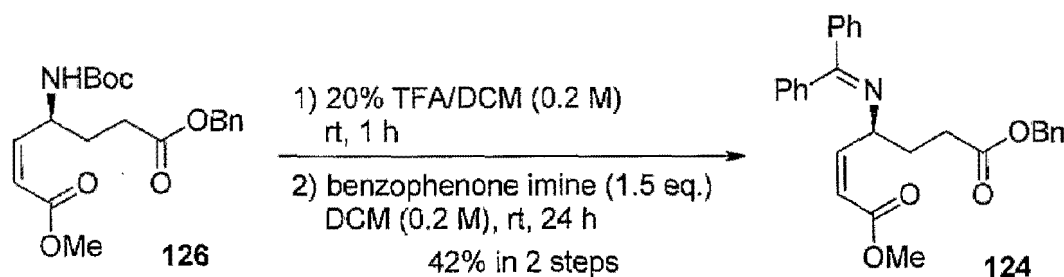
^1H NMR (400 Hz, CDCl_3) δ 1.41 (9H, s), 1.87-2.02 (2H, m), 2.42-2.56 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.90-4.99 (1H, m), 5.08-5.17 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.81 (1H, dd, $J = 11.2, 1.2$ Hz), 6.04-6.14 (1H, br m), 7.30-7.38 (5H, m); ^{13}C NMR (100 Hz, CDCl_3) δ 28.3, 29.2, 30.8, 48.9, 51.4, 66.4, 120.1, 128.3, 128.6, 135.8, 149.5, 155.2, 166.0.



(*S,Z*)-7-benzyl-1-(2,2,2-trichloroethyl)-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)hept-2-enedioate (**132**).

colorless oil (80%); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -39.9$ (c 1.02, CHCl_3); IR (neat) 3359, 2976, 1734, 1508, 1456, 1365, 1265, 1158 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 Hz, CDCl_3) δ 1.41 (9H, s), 1.91-2.01 (2H, m), 2.43-2.56 (2H, m), 4.72 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.80 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 5.04 (1H, br d, $J = 7.6$ Hz), 5.11-5.19 (1H, m), 5.11 (2H, s), 5.92 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 6.22-6.26 (1H, br m), 7.29-7.38 (5H, m); ^{13}C NMR (100 Hz, CDCl_3) δ 28.2, 28.9, 30.6, 49.0, 66.4, 73.9, 79.5, 94.7, 118.5, 128.2, 128.5, 135.7, 152.3, 155.1, 163.5, 173.0.

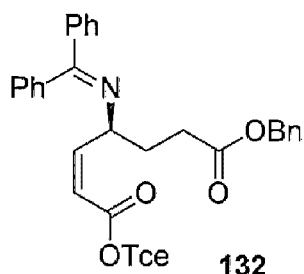
(*S,Z*)-7-benzyl 1-methyl 4-((diphenylmethylene)amino)hept-2-enedioate (**124**).



To a stirred solution of **126** (1.05 g, 2.78 mmol) in DCM (11.2 mL) at rt was added TFA (2.8 mL) and the reaction mixture was stirred for 1 h. Then the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in DCM (14 mL) and added benzophenone imine (0.7 mL, 4.17 mmol) at rt and stirred for 14 h. Then the reaction mixture was diluted with AcOEt (50 mL), washed with sat. NaHCO_3 aq., brine, dried

over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo to give crude **124**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 9:1 to 4:1) to give **0** (511 mg, 42%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ 1.98-2.12 (2H, m), 2.34-2.40 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.99-5.04 (1H, m), 5.05 (2H, s), 5.71 (1H, dd, *J* = 12.0, 0.8 Hz), 6.32 (1H, dd, *J* = 12.0, 8.8 Hz), 7.04-7.07 (2H, m), 7.26-7.34 (11H, m), 7.60 (2H, d, *J* = 7.2 Hz).

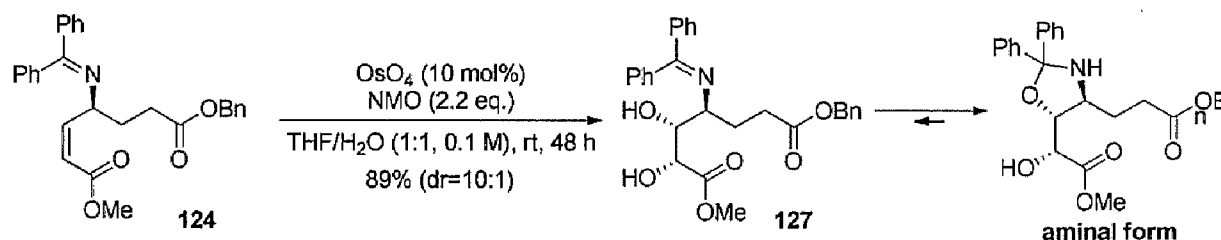


(*S,Z*)-7-benzyl-1-(2,2,2-trichloroethyl)-4-((diphenylmethylene)amino)hept-2-enedioate (**132**).

colorless oil (38%); [α]_D²⁰ +60.9 (*c* 0.32, CHCl₃); IR (neat) 3032, 2950, 1733, 1619, 1445, 1383, 1283, 1145, 1074 cm⁻¹; δ 1.98-2.07 (1H, m), 2.12-2.21 (1H, m), 2.31-2.44 (2H, m), 4.44 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.65 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.99-5.08 (1H, m), 5.05 (2H, s), 5.82 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 6.32 (1H, dd, *J* = 11.6, 9.2

Hz), 7.04-7.07 (2H, m), 7.26-7.34 (11H, m), 7.60 (2H, d, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (100 Hz, CDCl₃) δ 30.9, 31.2, 60.4, 66.2, 73.8, 76.5, 94.7, 116.9, 127.5, 128.1, 128.2, 128.4, 128.5, 130.3, 135.9, 136.7, 139.4, 151.9, 163.5, 170.0, 173.0.

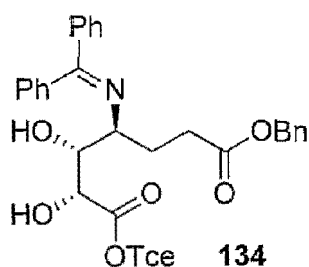
(*2R,3R,4S*)-7-benzyl-1-methyl-4-((diphenylmethylene)amino)-2,3-dihydroxyheptanedioate (**127**).



To a stirred solution of olefin **124** (510 mg, 1.16 mmol) and NMO monohydrate (344 mg, 2.54 mmol) in THF/H₂O (1:1, 12 mL) at rt was added OsO₄ (0.2 M in *t*BuOH, 0.6 mL, 0.12 mmol) and the reaction mixture was stirred for 48 h. Then the reaction mixture was quenched by addition of sat. Na₂SO₃ aq. (10 mL) and extracted with AcOEt (50 mL). The organic layer was washed with 1 M KHSO₄ aq. (20 mL), sat. NaHCO₃ aq. (20 mL), brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 1:1) to give diol **127** (491 mg, 1.03 mmol, 89%) as a colorless amorphous solid.

¹H NMR (aminol form, 400 Hz, CDCl₃) δ 1.52-1.60 (1H, m), 1.74-1.77 (1H, m), 2.52-2.66 (2H, m), 2.83 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 3.41-3.46 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.85-3.89 (1H, m), 4.32 (1H, dd, *J* = 6.0, 3.6 Hz), 5.15 (1H, d, *J* = 17.6 Hz), 5.13 (1H, d, *J* = 17.6 Hz), 5.71 (1H, dd,

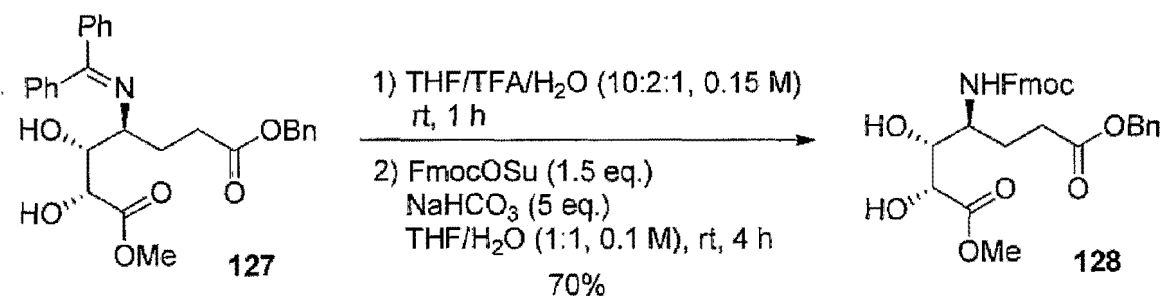
$J = 12.0, 0.8$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J = 12.0, 8.8$ Hz), 7.17-7.53 (15H, m); ^{13}C NMR (aminal form, 100 Hz, CDCl_3) δ 28.5, 32.0, 52.4, 60.0, 66.3, 71.3, 71.7, 77.2, 84.2, 100.5, 125.8, 125.9, 127.5, 127.7, 128.1, 128.2, 128.3, 128.6, 135.9, 144.5, 144.6, 172.5, 173.0.



(*2R,3R,4S*)-7-benzyl-1-(2,2,2-trichloroethyl)-4-((diphenylmethylene)amino)-2,3-dihydroxyheptanedioate (134).

colorless amorphous solid (49%); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +15.0$ (c 1.30, CHCl_3); IR (neat) 3460, 3062, 3032, 2954, 1732, 1450, 1163, 1069 cm^{-1} ; ^1H NMR (aminal form, 400 Hz, CDCl_3) δ 1.57-1.60 (1H, m), 1.89-1.97 (1H, m), 2.52-2.69 (2H, m), 2.95-3.01 (1H, br), 3.44-3.50 (1H, m), 3.87 (1H, dd, $J = 6.8, 4.8$ Hz), 4.28 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.38 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.73 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 5.09 (1H, d, $J = 21.6$ Hz), 5.12 (1H, d, $J = 21.6$ Hz), 7.17-7.53 (15H, m); ^{13}C NMR (aminal form, 100 Hz, CDCl_3) δ 28.4, 32.1, 61.0, 66.4, 72.1, 74.6, 83.7, 94.1, 100.8, 125.6, 125.9, 127.5, 127.6, 128.1(6), 128.2(0), 128.2(2), 128.2(5), 128.5, 135.8, 144.3, 144.4, 171.0, 173.0.

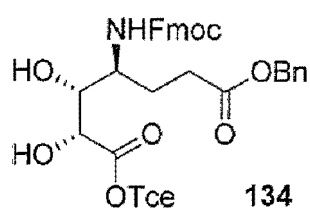
(*2R,3R,4S*)-7-benzyl-1-methyl-4-(((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-2,3-dihydroxyheptanedioate (127).



To a stirred solution of imine 127 (400 mg, 0.84 mmol) in THF/ H_2O (10:1, 5.5 mL) at rt was added TFA (1 mL) and stirred for 1 h. Then the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in THF (8 mL), added Fmoc-OSu (427 mg, 1.27 mmol), NaHCO_3 (345 mg, 4.22 mmol) and stirred at 0°C for 3 h with gradually warmed to rt. Then the reaction mixture was diluted with AcOEt (30 mL), washed with 1 M KH_2SO_4 aq. (15 mL), sat. NaHCO_3 aq. (15 mL), brine (15 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 1:1 to 0:1) to give 128 (315 mg, 0.59 mmol, 70%) as a colorless amorphous solid.

^1H NMR (400 Hz, CDCl_3) δ 1.83-1.90 (1H, m), 1.92-2.06 (1H, m), 2.40-2.44 (2H, m), 3.62 (1H, br s), 3.71 (1H, br d, $J = 7.6$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.85 (1H, dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz), 3.92-3.98 (1H, m), 4.14 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.33 (1H, br d, $J = 4.8$ Hz), 4.38-4.48 (2H, m),

5.07 (2H, s), 5.33 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.24-7.37 (9H, m), 7.54 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 7.72 (2H, d, $J=7.6$ Hz).

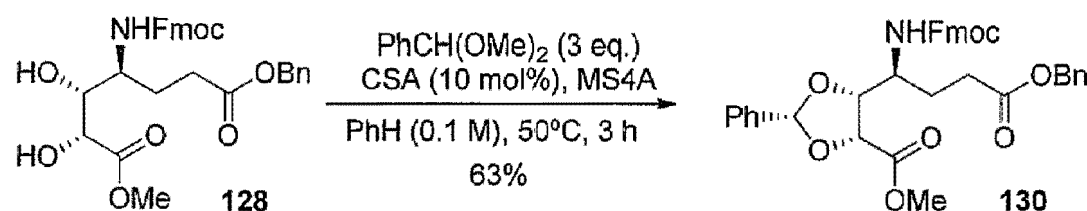


(2*R*,3*R*,4*S*)-7-benzyl-1-(2,2,2-trichloroethyl)-4-(((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-2,3-dihydroxyheptanedioate (134).

colorless amorphous solid (24%). ^1H NMR (400 Hz, CDCl_3) δ 1.85-1.94 (1H, m), 1.97-2.06 (1H, m), 2.42-2.45 (2H, m), 3.21

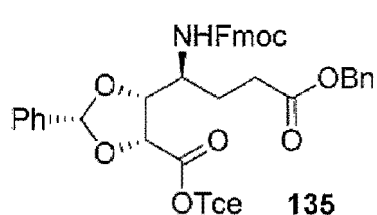
(1H, br s), 3.79 (1H, br d, $J=8.4$ Hz), 3.95-4.01 (1H, m), 4.16 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 4.35 (1H, br d, $J=5.2$ Hz), 4.43 (1H, dd, $J=10.4, 6.4$ Hz), 4.51 (1H, dd, $J=10.4, 6.4$ Hz), 4.80 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 4.89 (1H, dd, $J=12.0$ Hz), 5.09 (2H, s), 5.19 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.28-7.39 (9H, m), 7.56 (2H, dd, $J=7.2, 2.8$ Hz), 7.7 (2H, d, $J=7.6$ Hz); ^{13}C NMR (100 Hz, CDCl_3) δ 26.7, 30.9, 47.2, 51.0, 66.6, 66.8, 71.3, 73.5, 74.3, 77.2, 94.3, 119.9(s), 120.0, 124.8, 124.9, 127.0, 127.1, 127.7, 128.2, 128.3, 128.5, 135.6, 141.2(9), 141.3(4), 143.6, 157.7, 171.3, 173.2.

(2*R*,4*R*,5*R*)-methyl-5-((*S*)-1-(((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-4-(benzyloxy)-4-oxobutyl)-2-phenyl-1,3-dioxolane-4-carboxylate (130).



To a stirred solution of diol 128 (212 mg, 0.40 mmol) and benzaldehyde dimethylacetal (0.18 mL, 1.2 mmol), activated MS4A (800 mg) in benzene (4 mL) was added CSA (1.2 mL, 11 mmol) at 50°C and stirred for 3 h. Then the reaction mixture was diluted with AcOEt (20 mL), filtered through a cotton pad, washed with sat. NaHCO_3 aq. (10 mL), brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography ($n\text{-Hex}/\text{EtOAc}=4:1$ to 2:1) to give acetal 0 (157 mg, 0.252 mmol, 63%) as a colorless amorphous solid.

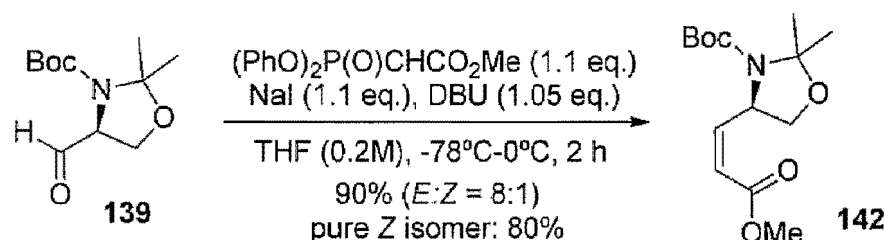
^1H NMR (400 Hz, CDCl_3) δ 1.95-2.06 (2H, m), 2.37-2.50 (2H, m), 3.68 (3H, s), 4.16-4.23 (2H, overlapped, m), 4.29 (1H, dd, $J=10.4, 7.2$ Hz), 4.36 (1H, dd, $J=10.4, 7.2$ Hz), 4.73 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 5.01 (1H, br d, $J=9.6$ Hz), 5.09 (2H, s), 5.87 (1H, s), 7.25-7.47 (12H, m), 7.61 (2H, m), 7.68-7.71 (2H, m), 7.74-7.76 (2H, m).



(2*R*,4*R*,5*R*)-2,2,2-trichloroethyl 5-(((*S*)-1-(((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-4-(benzyloxy)-4-oxobutyl)-2-phenyl-1,3-dioxolane-4-carboxylate (**135**).

colorless amorphous solid (75%). ¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ 1.93-2.10 (2H, m), 2.35-2.48 (2H, m), 4.20 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.23-4.32 (2H, overlapped, m), 4.38 (1H, dd, *J* = 10.8, 6.8 Hz), 4.58-4.61 (2H, overlapped, m), 4.89 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.97-5.00 (2H, overlapped, m), 5.09 (2H, s), 5.90 (1H, s), 7.25-7.48 (12H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.69-7.71 (2H, m), 7.74-7.77 (2H, m); ¹³C NMR (100 Hz, CDCl₃) δ 29.8, 30.9, 47.1, 48.6, 66.4, 67.1, 74.5, 75.3, 80.5, 94.4, 104.5, 119.9, 125.1, 125.2(1), 125.2(2), 127.0(6), 127.1(4), 127.6(8), 127.7(4), 128.2(5), 128.3(3), 128.5, 128.7, 130.2, 135.2, 135.8, 141.2, 141.3, 143.6, 144.0, 155.9, 167.1, 172.6.

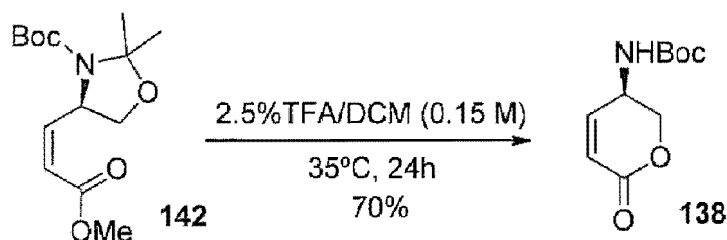
(*R,Z*)-*tert*-butyl-4-(3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylloxazolidine-3-carboxylate (**142**).



To a stirred solution of (PhO)₂P(O)CH₂CO₂Me (3.0 g, 10 mmol) and NaI (1.5 g, 10 mmol) in THF (50 mL) at 0°C was added DBU (1.4 mL, 9.5 mmol). After 30 min the reaction mixture was cooled to -78°C and the Garner's aldehyde **139** (2.2 g, 9.5 mmol) was added at -78°C. The resulting mixture was stirred 1 h with gradually warming to 0°C. Then the reaction was quenched by addition of sat. NH₄Cl aq. (30 mL) and extracted with AcOEt (50 mL x 2). The combined organic layers were washed with sat. NaHCO₃ aq. (30 mL), water (30 mL), brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 4:1) to give **142** (2.2 g, 8.1 mmol, 80%) as pale yellow solid.

The spectroscopic data for enantiomer of **142** were consisting with those of the literature. (*Tetrahedron*, **1999**, *55*, 1163-1172.)

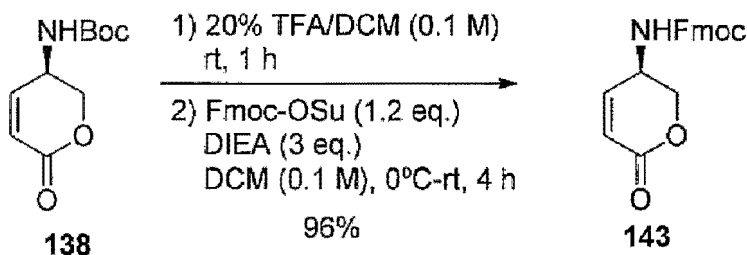
(*R*)-*tert*-butyl (6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl)carbamate (138).



To a stirred solution of *Z*-olefin 142 (3.34 g, 11.7 mmol) in DCM (78 mL) at 35°C was added TFA (2 mL) and the reaction mixture was stirred for 24 h. Then the reaction mixture was cooled to rt and washed with sat. NaHCO₃ aq., brine, dried over Na₂SO₄ and concentration in vacuo to give crude product as yellow oil. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 2:1 to 1:1) to give lactone 138 (1.73 g, 8.1 mmol, 70%) as colorless solid.

The spectroscopic data for enantiomer of 138 were consisting with those of the literature. (*Tetrahedron*, 1999, 55, 1163-1172.)

(*R*)-(9*H*-fluoren-9-yl)methyl (6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl)carbamate (143).

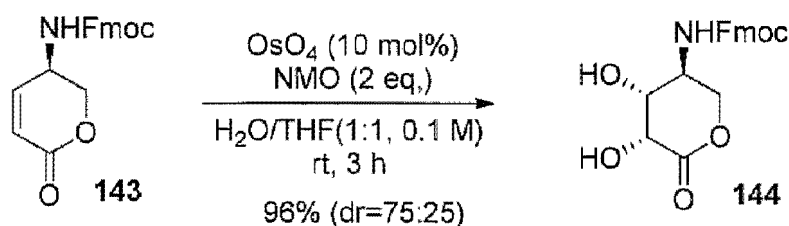


To a stirred solution of Boc-lactone 138 (865 mg, 3.74 mmol) in DCM (16 mL) at rt was added TFA (4 mL) and the reaction mixture was stirred for 1 h. Then the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in DCM (20 mL), added Fmoc-OSu (1.51 g, 4.5 mmol) and DIEA (2 mL, 11.2 mmol) at 0°C and stirred for 4 h with gradually warming to rt. Then the reaction was quenched by addition of 1 M KHSO₄ aq. and the organic layer was washed with sat. NaHCO₃ aq., brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give crude 143. The crude product was purified by silica gel column chromatography (DCM/EtOA = 1:1) to give 0 (1.3 g, 96%).

[α]_D²⁰ -85.4 (*c* 0.95, CHCl₃); m.p. 122-123°C; IR (neat) 3311, 3065, 3019, 2944, 1716, 1524, 1233, 1092, 740 cm⁻¹; ¹H NMR (conformers, 400 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (1H, t, *J* = 6.4 Hz), 4.27-4.37 (1H, m), 4.39-4.57 (3H, overlapped, m), 4.97-5.10 (1H, m), 6.02-6.11 (1H, m), 6.76-6.87 (1H, m) 7.30 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.39 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.55 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.75 (2H, d, *J* = 8.0 Hz); ¹³C NMR (conformers, 100 MHz, CDCl₃) δ 43.4, 47.2(5), 47.3(4), 67.2, 70.2, 120.1, 123.0, 123.2, 124.8, 124.9, 127.1, 127.2, 127.8, 127.8(9), 127.9(2), 141.5, 143.6(1), 143.6(4), 143.8, 155.5, 162.2; LRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₀H₁₉NO₄: 336.1236

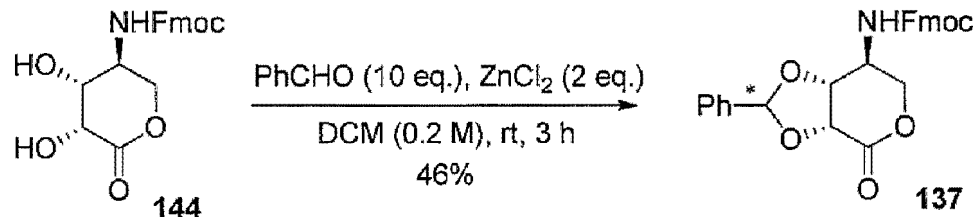
[(M+H)⁺]. Found: 336.

(9*H*-fluoren-9-yl)methyl-((3*S*,4*R*,5*R*)-4,5-dihydroxy-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)carbamate (144).



To a stirred solution of Fmoc-lactone 143 (1.09 g, 3.27 mmol) and NMO monohydrate (882 mg, 6.53 mmol) in THF/H₂O (1:1, 16 mL) at rt was added OsO₄ (0.2 M in *t*-BuOH, 1.66 mL, 0.33 mmol) and the reaction mixture was stirred for 3 h. Then the reaction mixture was quenched by addition of sat. Na₂SO₃ aq. and extracted with DCM (30 mL × 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give crude product (1.15 g, 96%, dr = *ca.* 75:25). The crude product was used next step further purification.

(9*H*-fluoren-9-yl)methyl-((3*aR*,7*S*,7*aR*)-4-oxo-2-phenyltetrahydro-3*aH*[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyran-7-yl)carbamate (137).

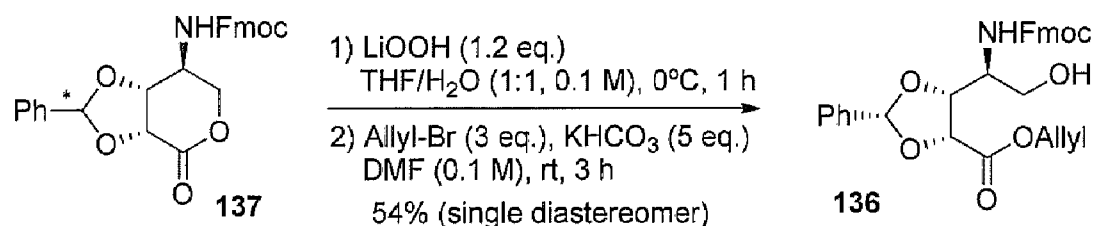


To a stirred suspension of diol 144 (406 mg, 1.1 mmol) and ZnCl₂ (300 mg, 2.2 mmol) in DCM (5.5 mL) at rt was added PhCHO (1.2 mL, 11 mmol) and the reaction mixture was stirred for 3 h. Then the reaction mixture was filtered through a Celite pad and the filtrate was washed with water, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc=4:1 to 1:1) to give acetal 137 (216 mg, 0.50 mmol, 46% as 3:1 diastereomeric mixture) as a colorless solid.

[α]_D²⁰ +15.4 (*c* 0.29, CHCl₃); IR (neat) 3329, 3039, 2952, 2920, 1759, 1717, 1539, 1242, 1099, 1074, 760, 742 cm⁻¹; ¹H NMR (diastereomers, 400 MHz, CD₃CN) δ 3.77-3.88 (1H, m), 4.06-4.26 (3H, m), 4.23-4.38 (3H, m), 4.39-4.57 (3H, m), 4.52-4.62 (1H, m), 4.67-4.75 (0.75H, m), 4.86-4.88 (0.25H, m), 5.77 (0.75H, br s), 5.92 (0.25H, br s), 6.05-6.15 (1H, m), 7.21-7.27 (2H, m), 7.31-7.43 (7H, m), 7.57 (2H, 2d, *J* = 7.2 Hz), 7.75 (2H, 2d, *J* = 8.0 Hz);

LRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₇H₂₄NO₆: 458.1604 [(M+H)⁺]. Found: 458.

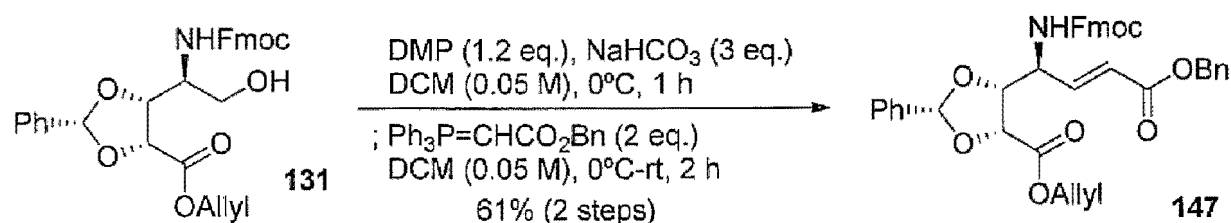
(2*R*,4*R*,5*R*)-allyl-5-(((*S*)-1-(((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-2-hydroxyethyl)-2-phenyl-1,3-dioxolane-4-carboxylate (136).



To a stirred solution of lactone **137** (89 mg, 0.195 mmol) in THF/H₂O (1:1, 2 mL) at 0°C was added 0.5 N LiOH aq. (0.42 mL, 0.21 mmol) and 30% H₂O₂ aq. (40 μL, 0.4 mmol) and the reaction mixture was stirred for 1 h. Then the reaction mixture was acidified by addition of 1 M KHSO₄ aq. and extracted with DCM. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give crude product as an oil. The residue was dissolved in DMF (2 mL), added KHCO₃ (60 mg, 0.6 mmol), Allyl-Br (0.3 mmol) and stirred at rt. for 3 h. Then the reaction mixture was diluted with AcOEt and washed with water, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 1:1) to give allyl ester **136** (53 mg, 0.10 mmol, 53%, single diastereoisomer) as a colorless solid.

[α]_D²⁰ -28.7 (*c* 2.40, CHCl₃); IR (neat) 3491, 3062, 3027, 3002, 2918, 2837, 1611, 1510, 1452, 1333, 1246, 1154, 1090 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.58 (1H, br s), 3.67 (1H, dd, *J* = 10.8, 7.6 Hz), 3.76 (1H, dd, *J* = 10.8, 5.2 Hz), 4.16-4.23 (1H, m), 4.21 (1H, t, *J* = 6.8 Hz), 4.29-4.32 (1H, m), 4.32 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 4.45 (1H, dd, *J* = 12.8, 5.6 Hz), 4.64 (1H, dd, *J* = 12.8, 6.0 Hz), 4.78 (2H, s), 5.18 (1H, br d, *J* = 8.8 Hz), 5.20 (1H, dd, *J* = 10.0, 1.2 Hz), 5.20 (1H, dd, *J* = 17.2, 1.2 Hz), 5.84-5.94 (1H, m), 5.89 (1H, s), 7.25-7.47 (7H, m), 7.61 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.71-7.73 (2H, m), 7.76 (2H, d, *J* = 7.6 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 47.0, 50.7, 63.4, 66.3, 67.2, 75.1, 77.2, 104.5, 119.4, 119.9, 125.2, 127.0, 127.3, 127.7, 128.6, 130.1, 131.4, 135.4, 141.2, 143.6, 143.8, 156.1, 168.6.

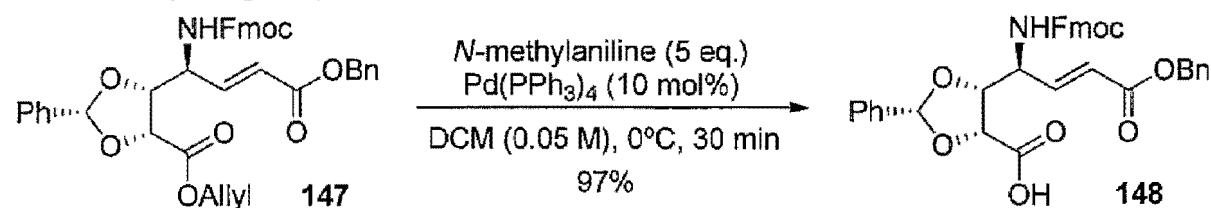
(2*R*,4*R*,5*R*)-allyl-5-((*S*,*E*)-1-(((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-4-(benzyloxy)-4-oxobut-2-en-1-yl)-2-phenyl-1,3-dioxolane-4-carboxylate (147).



To a stirred solution of alcohol 136 (50 mg, 0.097 mmol) in DCM (2 mL) at 0°C was added Dess-Martin periodinane (50 mg, 0.116 mmol). After 1 h, the reaction mixture was added Wittig reagent (80 mg, 0.194 mmol), NaHCO₃ (25 mg, 0.3 mmol) and stirred another 2 h with gradually warming to rt. Then the reaction mixture was diluted with AcOEt (20 mL), washed with sat. NaHCO₃ aq. (10 mL), 1 M KHSO₄ (10 mL), brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/EtOAc = 4:1 to 1:1) to give olefin 147 (39 mg, 0.060 mmol, 61%) as a colorless solid.

IR (neat) 3359, 2923, 2849, 1719, 1507, 1455, 1291, 1219, 1100 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.21 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.31-4.40 (2H, overlapped, m), 4.51 (1H, dd, *J* = 15.5, 6.0 Hz), 4.60-4.65 (2H, overlapped, m), 4.81 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.87-4.89 (1H, m), 5.16 (2H, s), 5.21 (1H, br d, *J* = 10.8 Hz), 5.25 (1H, br d, *J* = 8.0 Hz), 5.28 (1H, br d, *J* = 16.4 Hz), 5.83-5.93 (1H, m), 5.88 (1H, s), 6.02 (1H, dd, *J* = 15.6, 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, *J* = 15.6, 5.2 Hz), 7.25-7.47 (12H, m), 7.60 (2H, dd, *J* = 7.6, 2.8 Hz), 7.67-7.69 (2H, m), 7.75 (2H, d, *J* = 7.6 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 47.0, 50.7, 66.3, 67.3, 75.4, 77.2, 79.1, 104.5, 119.7, 120.0, 122.7, 125.1(7), 122.2(1), 127.1, 127.7(1), 127.7(4), 127.7(8), 128.3(4), 128.3(4), 128.6, 128.7, 130.3, 131.2, 135.1, 135.7, 141.2, 141.3, 143.6, 143.8, 144.8, 155.3, 165.5, 168.1; LRMS (ESI-TOF) calcd for C₃₉H₃₆NO₈: 646.2441 [(M+H)⁺]. Found: 646.

(2*R*,4*R*,5*R*)-5-((*S*,*E*)-1-(((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-4-(benzyloxy)-4-oxobut-2-en-1-yl)-2-phenyl-1,3-dioxolane-4-carboxylic acid (148).



To a stirred solution of allyl ester 147 (14 mg, 0.0214 mmol) and *N*-methylaniline (12 μL, 0.11 mmol) in DCM (0.4 mL) at 0°C was added Pd(PPh₃)₄ (2.5 mg, 0.00214 mmol) and the reaction mixture was stirred for 15 min. Then the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and purified by silica gel column chromatography (CHCl₃/MeOH

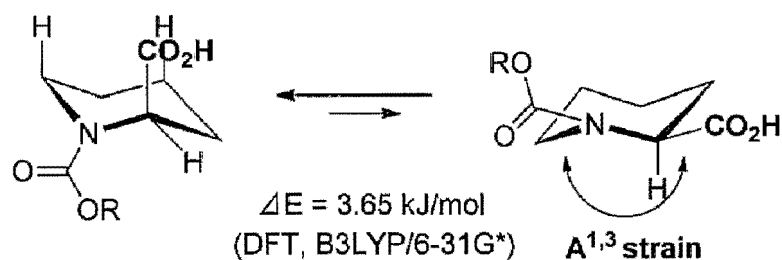
= 9:1) to give 148 (12.5 mg, 0.0206 mmol, 97%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.07-4.18 (2H, m), 4.29-4.43 (3H, overlapped, m), 4.90-4.97 (1H, m), 5.05 (2H, br s), 5.11-5.19 (1H, m), 5.35-5.43 (1H, m), 5.63 (1H, br s), 5.88 (1H, br d, $J = 14.8$ Hz), 6.85 (1H, br d, $J = 14.8$ Hz), 7.05-7.25 (3H, m), 7.12-7.36 (5H, m), 7.43-7.48 (3H, m), 7.52-7.56 (3H, m), 7.64-7.69 (4H, m).

参考文献

- 1) Zampella, A. et al. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5319-5327.
- 2) Zampella, A. et al. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4037-4044.
- 3) a) Neamphamide A-D: Oku, N.; Gustafson, K. R.; Cartner, L. K.; Wilson, J. A.; Shigematsu, N.; Hess, S.; Pannell, L. K.; Boyd, M. R.; McMahon, J. B. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1407-1411.; b) Tran, T. D.; Pham, N. B.; Fechner, G.; Zencak, D.; Vu, H. T.; Hooper, J. N. A.; Quinn, R. J. *J. Nat. Prod.* **2012**, ASAP
b) papuamide A-D and mirabamide A-D: Plaza, A.; Gustchina, E.; Baker, H. L.; Kelly, M.; Bewley, C. A. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1753-1760. Ford, P. W.; Gustafson, K. R.; McKee, T. C.; Shigematsu, N.; Maurizi, L. K.; Pannell, L. K.; Williams, D. E.; Silva, E. D. D.; Lassota, P.; Allen, T. M.; Soest, R. V.; Andersen, R. J.; Boyd, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5899-5909. Ratnayake, A. S.; Bugni, T. S.; Feng, X.; Harper, M. K.; Skalicky, J. J.; Mohammed, K. A.; Andjelic, C. D.; Barrows, L. R.; Ireland, C. M. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1582-1586
c) Callipeltin A-M: D'Auria, M. V.; Zampella, A.; Paloma, L. G.; Minale, L.; Debitus, C.; Roussakis, C.; Bert, V. L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9589-9596. Zampella, A.; Randazzo, A.; Borbone, N.; Luciani, S.; Trevisi, L.; Debitus, C.; D'Auria, M. V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6163-6166. Sepe, V.; D'Orsi, R.; Borbone, N.; D'Auria, M. V.; Bifulco, G.; Monti, M. C.; Catania, A.; Zampella, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 833-840. D'Auria, M. V.; Sepe, V.; D'Orsi, R.; Bellotta, F.; Debitus, C.; Zampella, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 131-140.
- 4) Bagavananthem Andavan, G. S.; Lemmens-Gruber, R. *Marine Drugs* **2010**, *8*, 810-834.
- 5) Veder, D. F. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3101-3105.
- 6) Krishnamoorthy, R.; Vazquez-Serrano, L. D.; Turk, J. A.; Kowalski, J. A.; Benson, A. G.; Breaux, N. T.; Lipton, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15392-15393.
- 7) Kikuchi, M.; Watanabe, Y.; Tanaka, M.; Akaji, K.; Konno H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4865-4868.
- 8) Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134-9135.
- 9) Genet, J. P.; Mallart, S.; Juge, S.; French Patent 8911159, **1989**.
- 10) Makino, K.; Goto, T.; Hiroki, Y.; Hamada, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 882-884.
- 11) Makino, K.; Okamoto, N.; Hara, O.; Hamada, Y. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 1757-1762.

- 12) 横山 諒平 修士論文 (2008 年度)
- 13) Hara, O.; Ito, M.; Hamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5537-5540.
- 14) Evans, D. A.; Vogel, E.; Nelson, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120-6123.
- 15) Nguyen, T. B.; Martel, A.; Dhal, R.; Dujardin, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2621-2632.
- 16) Brooks, D. W.; Lu, L. D.-L.; Masamune, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 72.
- 17) Krysan, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3303-3306
- 18) Makino, K.; Hiroki, Y.; Hamada, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5784-5785.
- 19) Malkov, A. V.; Vrankova, K.; Cerny, M.; Koecovsky, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8425-8427.
- 20) Aurelio, L.; Brownlee, R.T. C.; Hughes, A. B.; Sleebs, B. E. *Aust. J. Chem.* **2000**, *53*, 425-433.
- 21) Leggio, A.; Belsito, E. L.; Marco, R. D.; Liguori, A.; Perri, F.; Viscom, M. C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1386-1392.
- 22) Crich, D.; Sana, K.; Guo, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4423-4426.
- 23) a) McDermott, J. R.; Benoiton, N. L. *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 2562-2570. b) Humphrey, J. M.; Chamberlin, A. R. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2243-2266.
- 24) Johnson, F. *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375-413.



- 25) Fisher, J. W.; Trinkle, K. L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2505-2508.
- 26) Nicolaou, K. C.; Estrada, A. A.; Zak, M.; Lee, S. H.; Safina, B. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378-1382.
- 27) Repetitive solution phase peptide synthesis (RSPS) について

通常のペプチド液相合成は、縮合させるカルボン酸とアミンに縮合剤、添加剤、塩基等を加え行われるが、反応終了後に未反応のアミノ酸成分、縮合剤を分液、カラム精製などで除く必要がある。しかし、この方法ではペプチドを1単位伸長するたびにカラム精製が必要になるため、大量の溶媒、時間、手間がかかり、大スケールでの合成に限界がある。

これらの手間を少しでも省くために、これまで多くの研究がなされてきた。最も有名な例としては Water Soluble Carbodiimide (WSC/EDC) の開発などが挙げられる。Repetitive solution phase peptide synthesis (RSPS)とはカラムクロマトグラフィーによる精製を省き、大スケールでの連続液相ペプチド合成を行う方法論であり、これまでにいくつかの報告がなされている。

- a) EDC: Sheehan, J. C.; Preston, J.; Cruickshank, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2492–2493. b) rapid-RSPS: Meneses, C., Nicoll, S. L., Trembleau, L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 564–569. c) DioRaSSP: Eggen, I. F.; Bakelaar, F. T.; Peterson, A.; Kortenaar, P. B. W.; Ankone, N. H. S.; Bijsterveld, H. E. J. M.; Bours, G. H. L.; El Bellaj, F.; Hartsuiker, M. J.; Kuiper, G. J.; Ter Voert, E. J. M. *J. Pept. Sci.* **2005**, *11*, 633–641.
- 28) a) Sohma, Y.; Sasaki, M.; Hayashi, Y.; Kimura, T.; Kiso, Y. *Chem. Comm.* **2004**, 124–125. b) Taniguchi, A.; Sohma, Y.; Hirayama, Y.; Mukai, H.; Kimura, T.; Hayashi, Y.; Matsuzaki, K.; Kiso, Y. *ChemBioChem* **2009**, *10*, 710–715.
- 29) 原 聡亮 博士論文 (2008 年度)
- 30) a) Guerlavais, V.; Carroll, P. J.; Joullie, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 675–680. b) Zampella, A.; D'Auria, M. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1237–1239. c) Turk, J. A.; Visbal, G. S.; Lipton, M. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7841–7844.
- 31) Brown, H. C.; Yadav, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092–2093.
- 32) Bellotta, F.; D'Auria, M. V.; Sepe, V.; Zampella, A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3659–3663.
- 33) a) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9361–9362. b) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496–6511.
- 34) a) Lin, G.-Q.; Xu, W.-C. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5907–5912. b) Fujita, K.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 493–502. c) Prusov, E.; Ro1hm, H.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1025–1028.
- 35) 筆者が 2010 年の国際ペプチドシンポジウムにてこの脂肪酸の合成を発表した後に、ほぼ同様の方法論にてこのアルコール **76** の合成が報告された。
- a) Ohtaka, J.; Hamajima, A.; Hamada, Y. *Peptide Science*, **2010**, *47*, 187. b) Yadav, J. S.; Rao, T. S.; Yadav, N. N.; Rao, K.V. R.; Reddy, B. V. S.; Ghamdi, A. A. K. A. *Synthesis* **2012**, *44*, 788–792.
- 36) Chandrasekhar, S.; Ramachandra, T., Rao, B. V. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 2315–2321.
- 37) Kumar, A. R.; Rao, B. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5645–5647.
- 38) Jeon, J.; Hong, S.; Oh, J. S.; Kim, Y. G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3310–3313.
- 39) Thoen, J. C.; Morales-Ramos, A. I.; Lipton, M. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4455–4458.
- 40) Fukuyama, T.; Lin, S.-C.; Li, L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7050–7051.
- 41) Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4405–4408.
- 42) Ando, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4105–4108.
- 43) Ando, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4745–4749.
- 44) B. Drew, M. G.; Harrison, R.J.; Mann, J.; Tench, A. J.; Young, R. J. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 1163–1172

45) a) Barrett, A. G. M.; Hamprecht, D.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, *119*, 8608–8615. b) Barrett, A. G. M.; Hamprecht, D.; Ohkubo, M. *J. Org. Chem.* 1997, *62*, 9376–9378.

主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

1. Junpei, O.; Hamajima, A.; Nemoto, T.; Hamada, Y. An efficient diastereoselective synthesis of (2*R*,3*R*,4*R*)-2-amino-3-hydroxy-4,5-dimethylhexanoic acid, the lactone linkage unit of homophymine A. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, in press.

謝辞

本研究を行うにあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました千葉大学大学院薬学研究院 濱田康正教授に深甚なる感謝の意を表します。

本研究を行うにあたり、終始熱心な御指導と多大なる御助言、御討論を賜りました千葉大学大学院薬学研究院 濱嶋祥就助教に深く感謝いたします。

本研究を行うにあたり、多くの御助言と御討論を賜りました千葉大学薬学研究院 根本哲宏准教授に深く感謝いたします。

本研究を行うにあたり、多くの御指導・御助言を賜りました北里大学薬学部 牧野一石教授に厚く御礼申し上げます。

科学研究に対する姿勢のあり方について、熱心な御指導、御鞭撻を賜りました城西大学薬学部 菊川靖雄教授、坂本武史准教授両名に厚く御礼申し上げます。

研究生を送るにあたり、御指導いただいた諸先輩方をはじめ、同期、後輩の皆様、数多くの御協力を頂いた千葉大学薬化学研究室の皆様にご心より感謝致します。

最後に、永きに亘る学生生活を共に過ごし彩り豊かなものにしてくれた友人たち、そして、ここに至るまでいつも陰ながら私を支えてくれた家族にご心より感謝致します。

2013年3月 大高遵平

本学位論文の審査は千葉大学大学院薬学研究院で指名された下記の審査委員により行われた。

主査	千葉大学大学院教授（薬学研究院）	薬学博士	西田 篤司
副査	千葉大学大学院教授（薬学研究院）	薬学博士	石川 勉
副査	千葉大学大学院教授（薬学研究院）	理学博士	石橋 正巳