

異常アミノ酸を含む環状デプシペプチド GE3 の全合成研究

2005 年

逸見 嘉亮

異常アミノ酸を含む環状デプシペプチド GE3 の全合成研究

2005 年

逸見 嘉亮

目次

目次	1
第 1 章 序論	3
第 2 章 GE3 に関して	4
第 3 章 類似化合物の合成例－A83586C の全合成	6
第 4 章 GE3 の合成	
第 1 節 アシル側鎖の合成戦略	13
第 2 節 アシル側鎖の合成	14
第 5 章 ピペラジン酸の合成研究	
第 1 節 ピペラジン酸を含む化合物群に関して	20
第 2 節 現在までのピペラジン酸合成の経緯	21
第 3 節 不斉 Diels-Alder 反応による合成	23
第 4 節 不斉還元反応による合成検討	29
第 5 節 不斉ヒドラジン化反応を利用したピペラジン酸の合成	32
第 6 章 β -ヒドロキシルロイシンの合成	36
第 7 章 他の異常アミノ酸の合成	41
第 8 章 環状デプシペプチドの合成	
第 1 節 環状デプシペプチドの合成戦略	44
第 2 節 Left fragment の合成	44
第 3 節 Ugi 反応を用いたアミノ酸導入	52
第 4 節 ピペラジン酸誘導体を用いたアミノ酸導入	54
第 5 節 環状ペプチドの right fragment の合成	57
第 6 節 ヒドラジノ酸への導入	58
結語	60
略語表	63
実験の部	65
参考文献	151
主要論文目録	155
謝辞	156
審査委員	157

第1章 緒言

35億年前 地球上に初めて生命が誕生したとされている。最初の生物である微生物は気の遠くなるような時間を経て、多種多様な生物へと分化・進化し、今の生命の惑星 地球を作り上げた。そして我々人類は、『生命の祖先』である微生物の産生する有用な化合物を巧みに利用することで病を克服し、地球上で最も高度な進化を遂げた。

しかしながら新たに悪性新生物などの難治性の病が出現し社会問題となっている。現在我が国では悪性新生物による死因がトップとなっており、多くの抗悪性腫瘍薬が開発、販売されている。だが、それらの薬は万能ではなく重篤な副作用やがん細胞の耐性獲得などが問題となっており、なおも新たな医薬品開発が求められている。

近年、放線菌から単離されたシクロヘキサデプシペプチドである A83586C, L-156,602 や polyoxypeptin はそれぞれピペラジン酸などの DNA のコドンではコードされていないアミノ酸（以下異常アミノ酸と言う）をペプチド部分に持ち、今までに類のない興味深い構造を持っている(Figure 1)。またこれらの化合物はグラム陰性菌に対する抗菌作用、ヒト T 細胞白血病細胞増殖抑制作用、アポトーシス誘発作用などの生物活性を示す。A83586C は Hale, L-156,602 は Merck のグループによって全合成がされた化合物であり^{1),2)}、polyoxypeptine は当研究室で合成中である。A83586C の合成に関しては本論文第3章で紹介する。

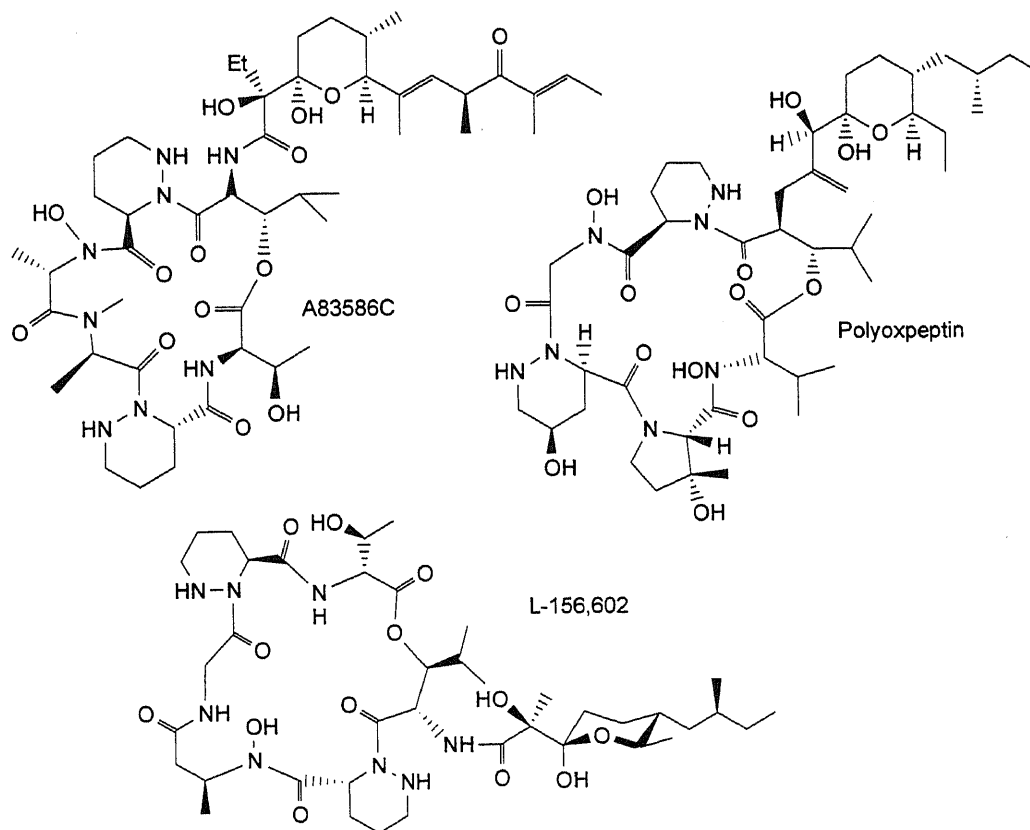
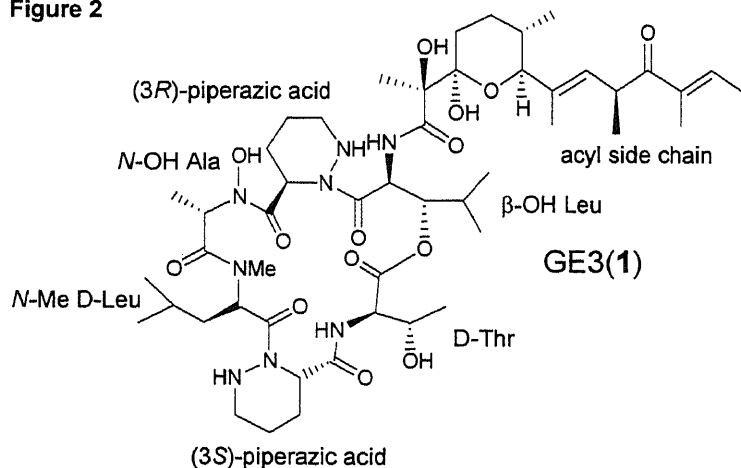


Figure 1

第2章 GE3 に関して

GE3(1)は1997年に株式会社 協和発酵のグループにより放線菌類の *Streptomyces* sp.の培養液から単離構造決定された環状ヘキサデプシペプチドである。本 Figure 2



化合物はピラン環を有するアシル側鎖とピペラジン酸、D-メチルロイシン N-ヒドロキシ-L-アラニン、β-ヒドロキシロイシン、D-スレオニン(すべて異常アミノ酸)は全て異常アミノ酸であり、非常に興味深い構造を有している。本化合物の構造決定は、1D-NMR による分析によりアミドおよびエステルのカルボニル炭素の数、α-メチン炭素を決定。酸加水分解

によるアミノ酸分析ではスレオニンおよびアラニンの含有を確認しており、また、その比率は1:0.2であった。他のアミノ酸に関しては確認されていない。更に2D-NMRのCOSY, HOHAHA, HSQC, HMBCによりアミノ酸配列、ピペラジン酸の2位でアミド形成されていることが決定されている。更にβ-LeuはGC-MSにより *erythro*と *threo*の決定がされている。GE3はFeCl₃によるヒドロキシアミン発色試験が陽性であり、アミノ酸分析で低収率であったことも、N-OH-Alaが含有していることで理解できる。しかしながら、ピペラジン酸の絶対立体化学および相対立体化学の決定まで至っていない。また、側鎖はA83586Cを参考に決定している。³⁾

本化合物の抗菌活性はグラム陽性菌である *Staphylococcus aureus* や *Enterococcus hirae* に対して10.4 μg/ml程度の抗菌力を示す。しかしながらその他のグラム陽性菌、陰性菌に対しては100 μg/ml以上とほとんど活性は認められない。In vitroではTable 1に示すように各がん細胞に対してもナノオーダーで増殖抑制を示す。

Table 1 Cytotoxicities of GE3 against human and murine cells

Compound	IC ₅₀ (μM)			
	Hela S3	A431	Saos-2L	BALB3T3
GE3	0.006	0.016	0.0036	0.007

これは、GE3は細胞周期のG1期からS期への転移因子であるE2Fを特異的に阻害することによるものであると考えられる。⁴⁾⁵⁾

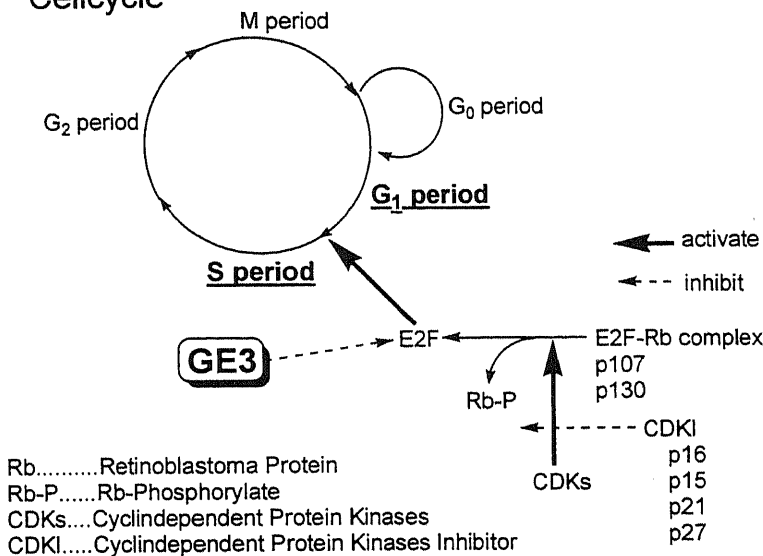
今までに開発されている細胞周期依存性抗悪性腫瘍薬の作用機構は、紡錘体形成阻害、RNA形成酵素阻害やトポイソメラーゼの阻害などがほとんどであった。(Figure 2) 最近、細胞生物学的研究において細胞周期関与因子の同定とそのメカニズムが明らかになりつつある。特にがん細胞において、cyclin^{*1}依存性キナーゼ抑制因子(CDKI)である

第2章 GE3 に関して

p 16 などの遺伝子変異や欠損が報告され、G1 期から S 期への転移に関与すると思われる分子群である cyclin 依存性キナーゼ (CDK) や cyclin 類の異常発現が観察され、この

Figure 3

Cellcycle

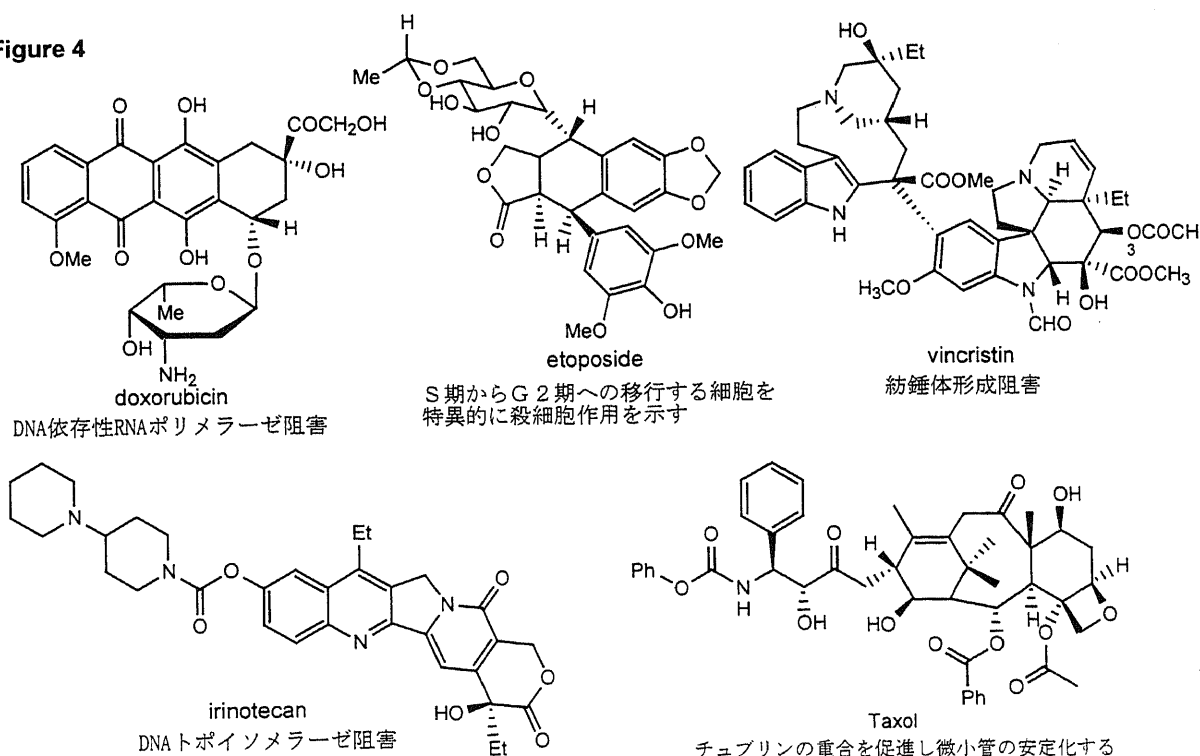


ことにより細胞周期が乱れて細胞の異常増殖すると考えられている。G1 期から S 期の転移に関しては CDK 複合体ががん抑制遺伝子産物 Rb とそのファミリーである p107, p130 をリン酸化することで E2F の遊離、転写活性を示す。(Figure 3)⁶⁾

すなわち、GE3 は E2F 阻害作用を有するために、G1 期から S 期への移行が妨げられ、その結果がん細胞の

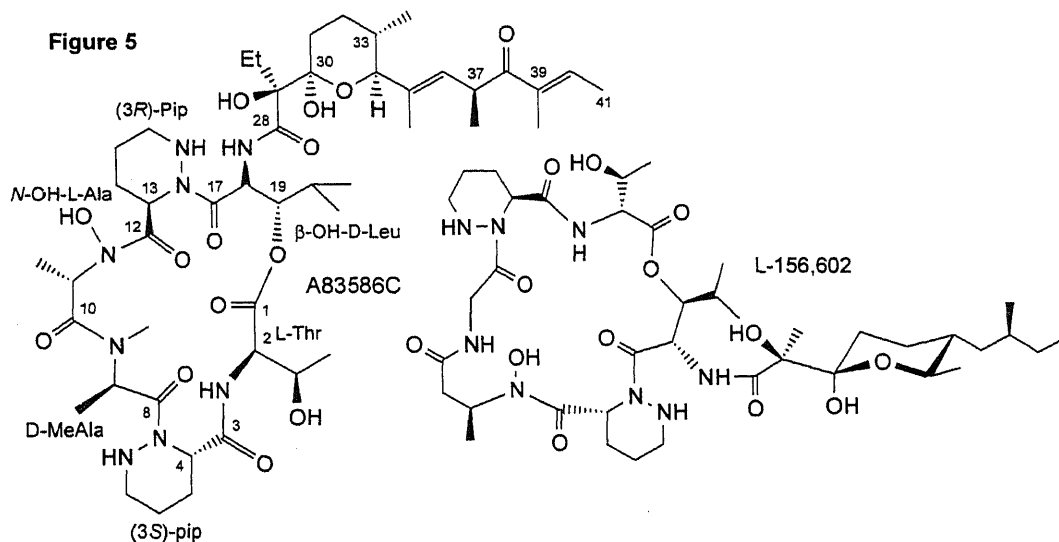
増殖抑制を示すことから、新規な作用機構を有する抗がん剤への開発が期待できると考えられる。しかしながら GE3 はピペラジン酸の絶対立体配置ならびに相対立体配置が未決定である。したがって、著者はこの特異な生物活性と有機合成化学的興味とともに、その絶対ならびに相対立体化学の決定をすべく、合成研究に着手した。

Figure 4



第3章 類似化合物の合成例—A83586Cの全合成¹⁾

過去に放線菌から単離・構造決定されたGE3類似環状デブシペプチドはA83586CとL-156,602がある。これらの化合物を構成しているアミノ酸はL-156,602のグリシン以外すべて異常アミノ酸で構成されており、特に2つの化合物ともにピペラジン酸の両エナンチオマーが構成アミノ酸として含まれている。更にピラン環を含むアシル側鎖も合成化学的に非常に興味深い。(Figure 5) これらの化合物はA83586Cが1997年にHaleらのグループにより、L-156,602はMerckのグループにより1990年に合成されている。²⁾ また、A83586Cのアシル側鎖はGE3のそれとほぼ同じ構造を有しているため、著者はHaleらによるA83586Cの全合成研究を紹介する。



第1節 A83586Cの合成—アシル側鎖の合成

Haleらはアシル側鎖と環状デブシペプチドに分けて合成しており、アシル側鎖の合成は

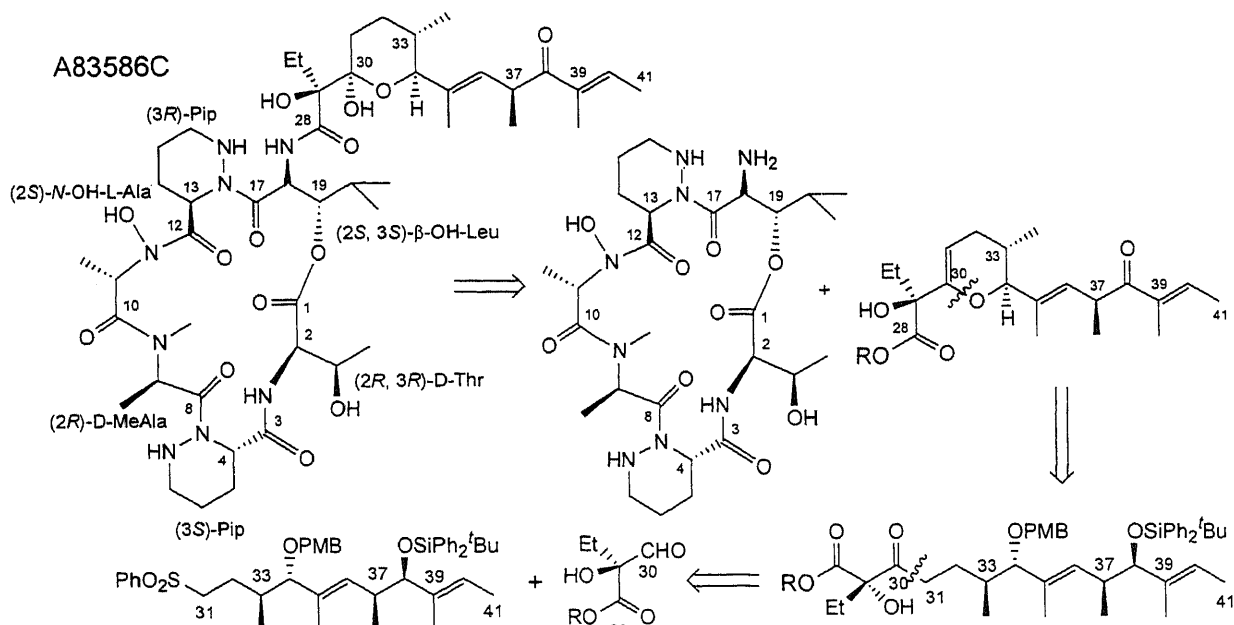
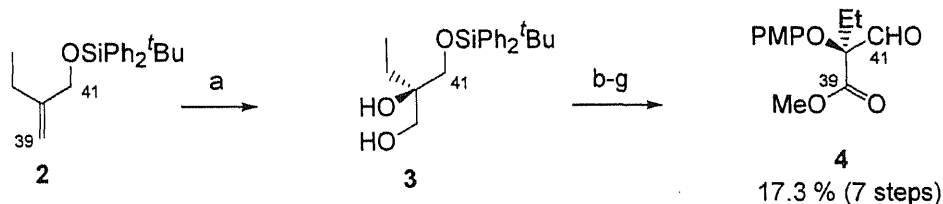


Figure 6

C27-C30 のフラグメントと C31-C41 フラグメントを別々に合成し、最後に縮合し、環化させアシル側鎖前駆体としている。合成のアウトラインを Figure 6 に示した。

最初にアシル側鎖の合成として Scheme 1 に示した。C28 位の不斉中心を Sharpless の不斉ジドロキシ化により、アルキン **2** から収率 99%, 91% ee で構築している。

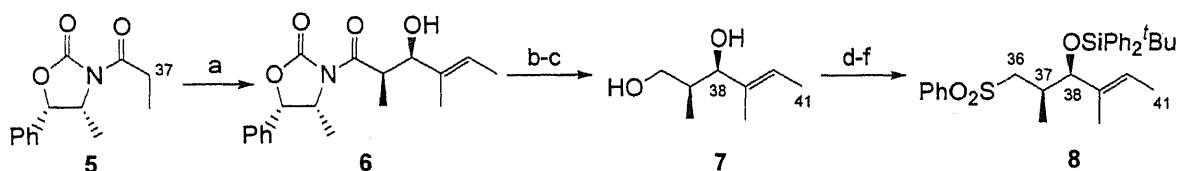
その後 6 工程費やし目的とするアルデヒド **4** を全工程収率 17.3 % で C28-C30 フラグメント **4** を得ている。(Scheme 2)



Reagent and conditions: (a) AD-mix- β , t BuOH-H₂O, 0 °C, 70-99%, 91 %ee (b) PPTS, DMF, p -MeOC₆H₄CH(OMe)₂, 98%, t Bu₂AlH, CH₂Cl₂, -78 °C for 2 h, warm to rt for 5 min, 46%, (c) PDC, DMF, rt, 4 days (d) CH₂N₂, Et₂O-CHCl₃, 64% (2 steps) (e) n Bu₄NF, THF, 48 h, rt, 74 %, (g) DMSO, (COCl)₂, CH₂Cl₂, -78 °C; Et₃N, warm to 0 °C, 82%

Scheme 2

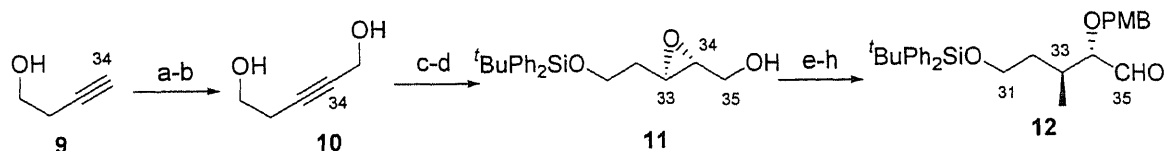
C36-C41 フラグメントは C37,C38 の不斉中心を, Evans のアルドール反応により立体選択的に構築後, sodium methoxide による不斉補助基の脱保護, 還元, フェニルチオエーテル化し, それを酸化することでスルホン **8** へ 6 工程 49.5%の収率でこのフラグメントを得ている (Scheme 3)。



Reagent and conditions: (a) n Bu₂BOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, -5 to -10 °C; tiglic aldehyde, -78 °C to rt, 85% (b) MeONa, MeOH, CH₂Cl₂, -15 °C, 10 min, 85% (c) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 to -15 °C, 88% (d) (PhS)₂, Bu₃P, DMF, rt, 82% (e) t BuPh₂SiCl, DMF, imidazole, 85 °C, 96% (f) Oxone, THF, MeOH, H₂O, rt, 99%

Scheme 3

次に、C31-C35 までのフラグメントを Scheme 4 に示す。アルキニルアルコール **9** を出発物質とし、増炭後、RedAl でトランス還元しこのアリルアルコールを Sharpless の不斉エポキシ化により C34 位への不斉中心を導入している。更に C33 位へメチル基導入はとりメチルア



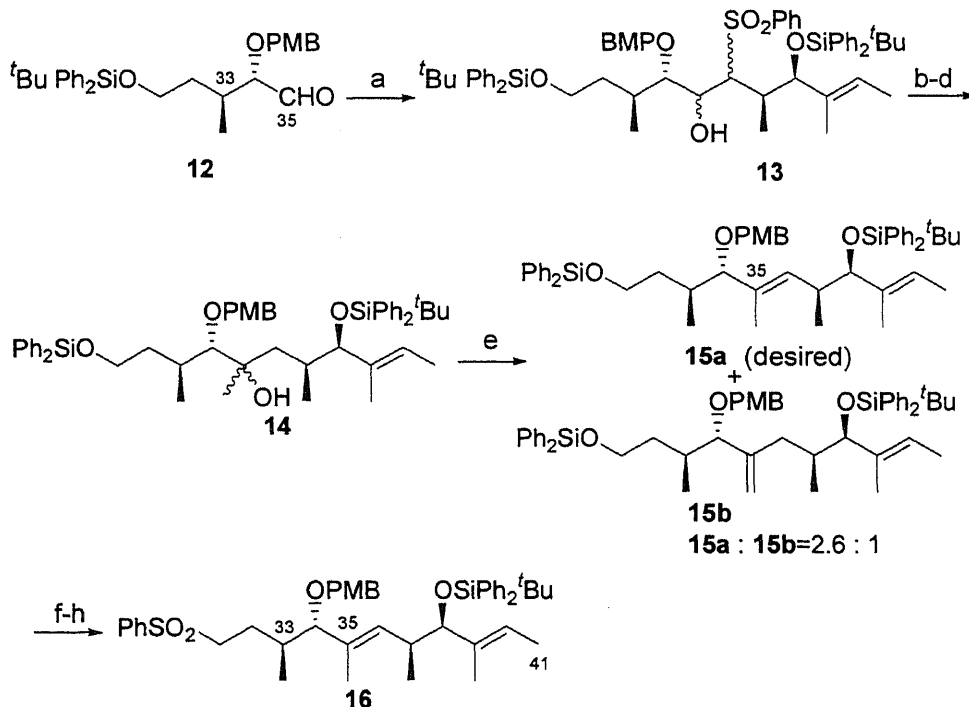
(a) t BuPh₂SiCl, imidazole, DMF, rt, 78% (b) n BuLi, THF, -30 °C, (HCHO)_n, warm to rt, 73% (c) RedAl, Et₂O, 0 °C, 73% (d) t BuO₂H, Ti(OiPr)₄, CH₂Cl₂, 4 Å MS, -20 °C, (-)-DET, 84%, 93% ee (e) Me₃Al, hexane, 0 °C, 75% (f) p -MeOC₆H₄CH(OMe)₂, DMF, TsOH, 55 °C, 84% (g) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C to rt (h) Me₂SO, (COCl)₂, CH₂Cl₂, -78 °C; Et₃N, warm to rt, 83%

Scheme 4

ルミニウムを用いた立体選択的エポキシ開環反応により行っている。これにより生じたジオールをベンジリデン保護した後、還元的に開環し、DMSO 酸化を行い、C31-C35 フラグメント **12** を合成している。(Scheme 4)

12 および **8** のフラグメントのカップリングは、ジュリアカップリング反応にて行い、生じた水酸基を酸化後、フェニルスルホン基を還元的に脱離、メチルグリニャ試薬を用いて C35 位にメチル基導入を行い、生じた水酸基の脱水反応により C35,C36 位の三置換オレフィンを構築しているが、この場合二重結合の位置選択性 2.6:1 とあまりよい結果とはいえない。

そして **15a** のシリル基を脱保護、チオエーテル化、酸化しスルホン **16** を得ている (Scheme 5)。

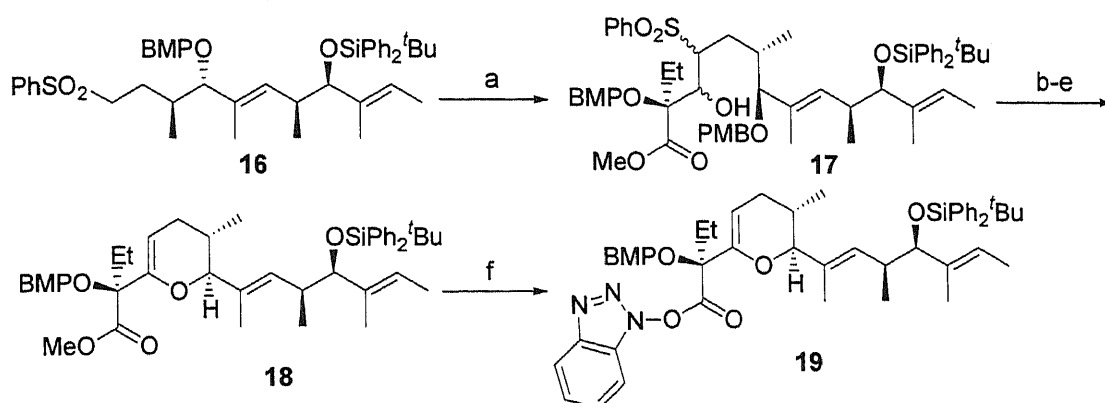


Reagent and conditions: (a) $n\text{BuLi}$, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, add **8**, stir 10 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, then warm to rt, 64%
 (b) TFAA, Me_2SO , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; Et_3N , warm to rt, 92% (c) Bu_3SnH , AIBN, PhMe, Δ , 82 %
 (d) MeMgBr , THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to rt, 63% (e) POCl_3 , Py, $55\text{ }^{\circ}\text{C}$, 14 h, 83% (f) HF-Py, THF, 86%
 (g) Bu_3P , $(\text{PhS})_2$, DMF, 98% (h) Oxone, THF, MeOH, H_2O , 76%

Scheme 5

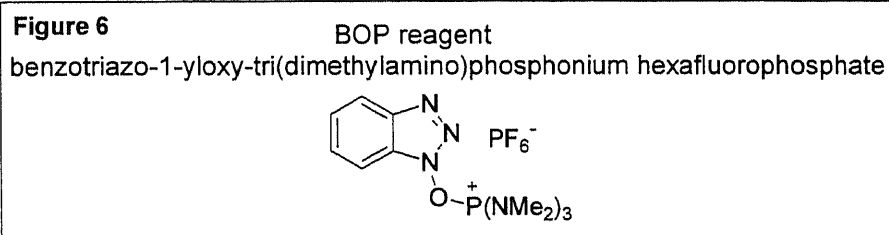
C28-C30 フラグメントと C31-C41 のフラグメントの縮合は、再びジュリアカップリング反応により行い **17** を収率良く縮合させている。更に数工程でピラン環を構築し、アシル側鎖前駆体へ誘導している。また、環状デプシペプチドへの縮合のためにカルボン酸を *N*-ヒドロキシルベンゾイル(Figure 6)との活性エステルへの変換している (Scheme 6)。

以上アルキニルアルコール **9** から 21 工程収率 1.26% でアシル側鎖誘導体の合成を成功している。



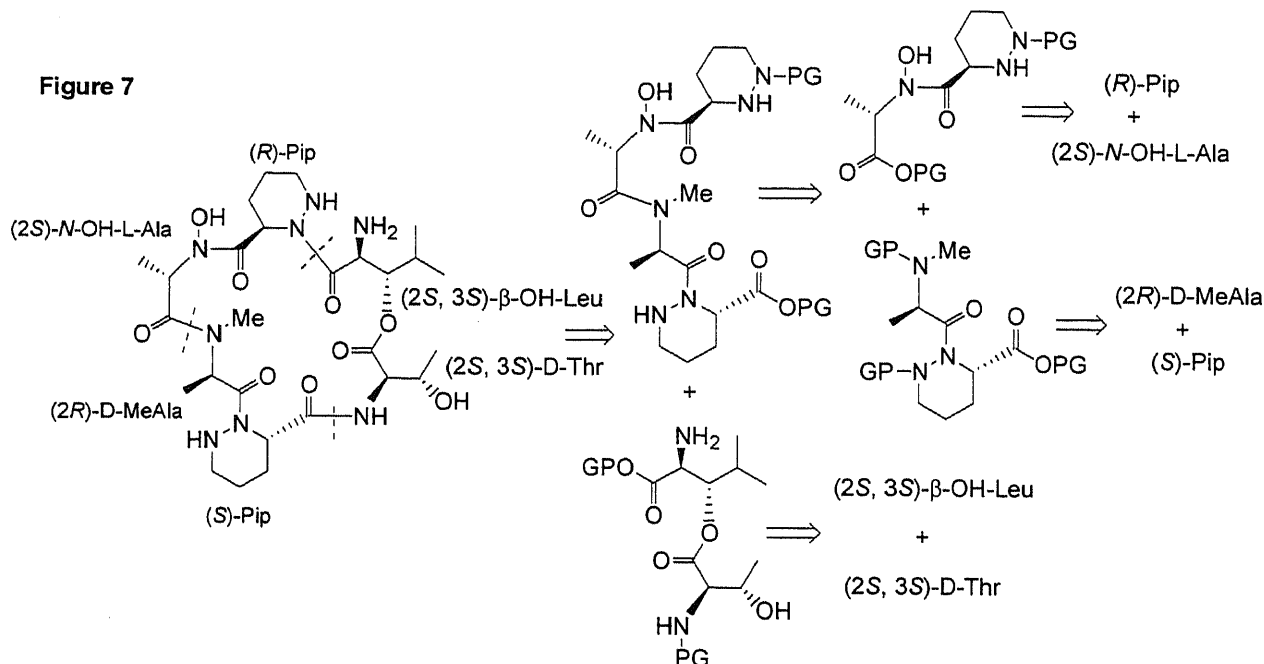
(a) $n\text{-BuLi}$, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 40 min then add anion to **14** in THF solution at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 82% (b) Me_2SO , TFAA, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; Et_3N , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 93% (c) Al-Hg , 10 % aq THF, 96% (d) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 h (e) PPTS, MeOH, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h, 77% (2 steps) (f) LiSEt , HMPA, rt, 4.5 h then in same pot add BOP reagent, 70%

Scheme 6



第2節 A83586C の合成—環状デプシペプチドの合成とアシル側鎖の縮合

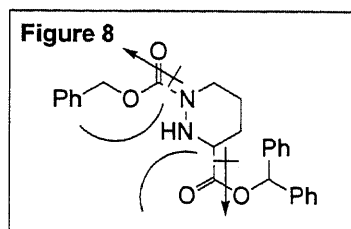
Hale による A83586C の環状デプシペプチドの合成戦略は、Figure 7 に示したようにジペプチドフラグメントを作り、そのフラグメント同士の縮合により合成している。



最初に(*S*)-piperazine acid と D-MeAla の縮合を酸クロライド法により縮合している。ピペ

ラジン酸の N2 位へのアシル基導入は N1 位が Cbz 基のようなオキシカルボニル基を持つ保護基および 3 位にカルボキシル基があるため、両置換基の N2 位の電子吸引効果と立体的障害から(Figure. 8)、活性の高い酸クロライドによりペプチド合成を行っている。

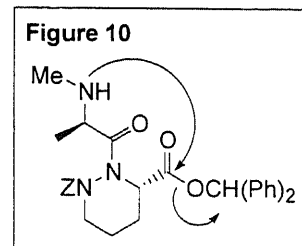
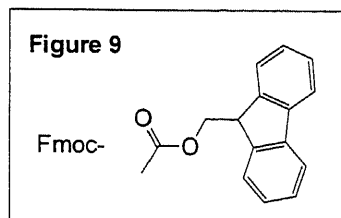
しかしながら、アミノ酸の酸クロライドは不安定でありラセミ化が生じやすい。その防止として窒素の保護基を



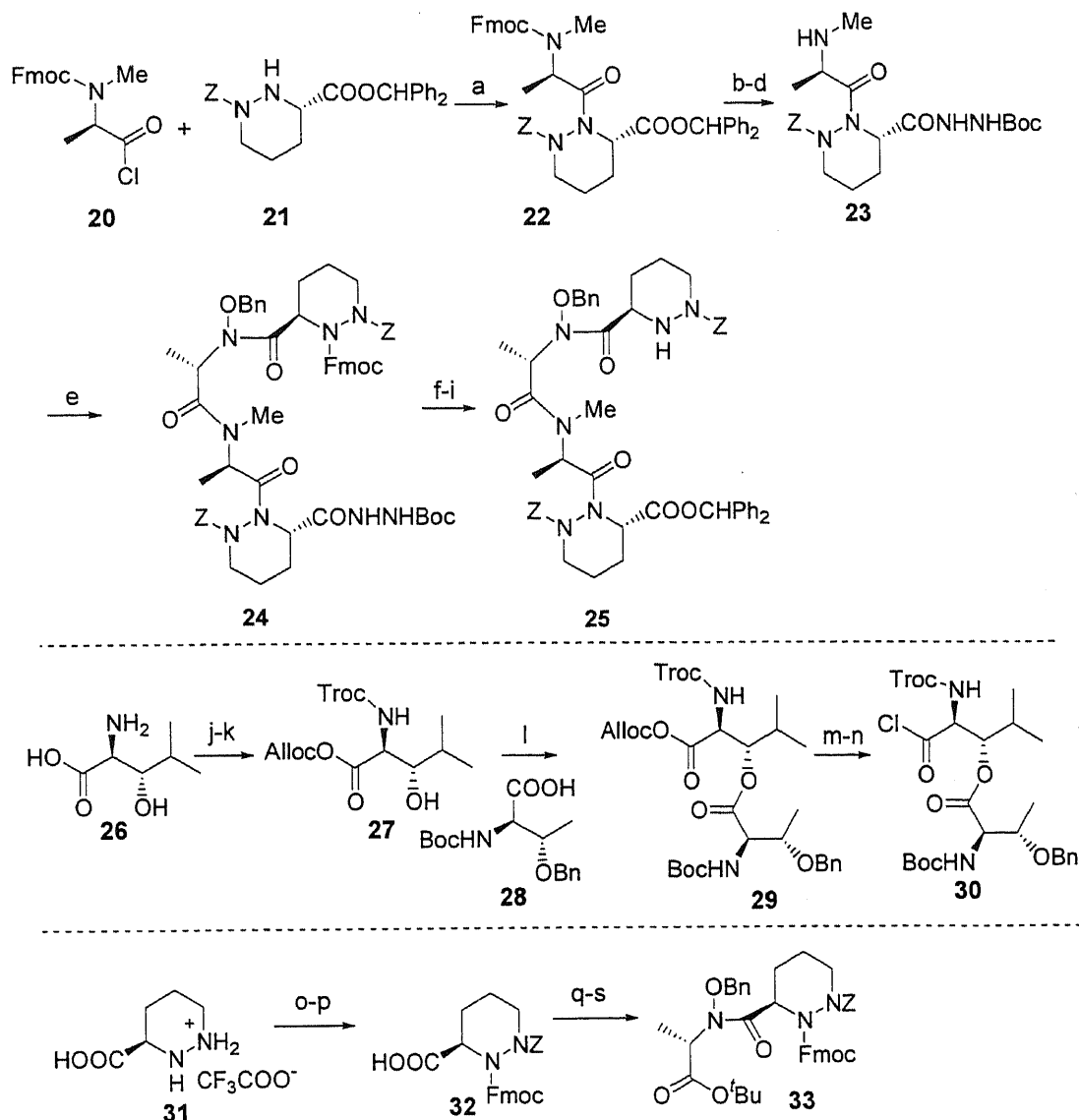
Fmoc 基(Figure 9)にすることが一般的な手法である。だが、Fmoc 基はそのような長所がある反面、塩基に弱くまた値段も高価な点が欠点として挙げられる。

続いて *N*-OH-Ala を導入を試みているが、C 末端の保護基がジフェニルメチル基の場合、Figure 10 のような分子内で巻き込みが生じ目的のトリペプチドが得られないと報告している。

そこで、ジフェニルメチル基をいったん脱保護し、C 末端の保護基を巻き込みによる求核攻撃を受けないアミド型の保護基へと変換している。その後、ペプチド鎖を Scheme 7 に示したように伸展させ、最終段階のマクロラクタム形成反応を行うための脱保護を 1 工程で行うために、再び先の保護基への変換を行っている。アシル側鎖の導入は環状構造を構

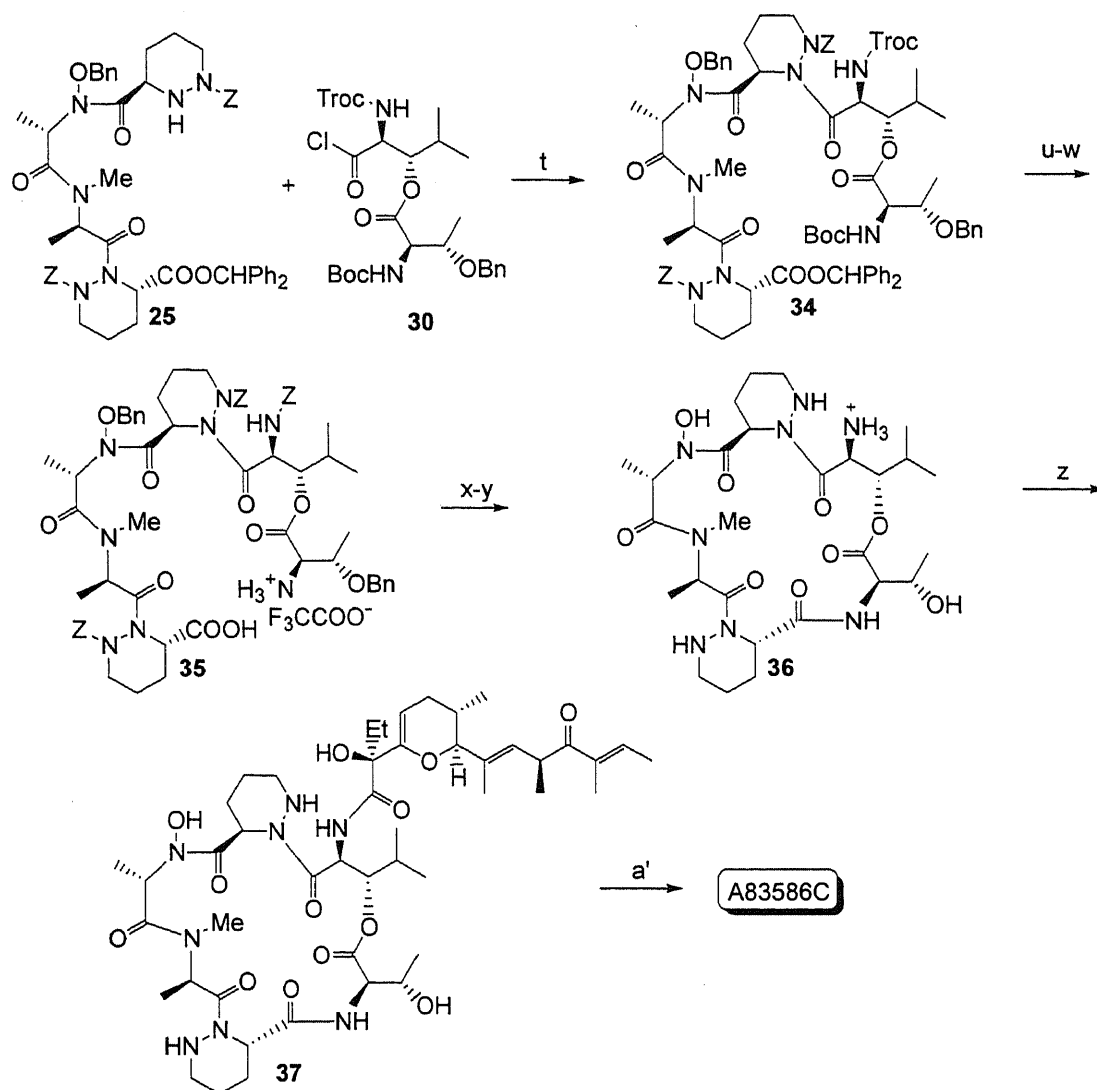


築後、一旦すべての保護基を脱保護した後に行い、収率31%(2 steps)で**37**を得ている。アシル側鎖のジヒドロピラン環は含水重クロロホルム中で水付加を行い、**A83586C**の全合成を達成している。最終化合物は ^1H NMR, ^{13}C NMR, FAB-Massで天然物との比較により確認している。(Scheme 8)



(a) (b) TFA- CH_2Cl_2 (10:1), PhOH, 25 °C (c) BocNHNH $_2$, DCC, HOBT, THF, 0 to 25 °C, 93% (2 steps)
 (d) Et $_2$ NH-CH $_3$ CN (1:1) (e) CH_2Cl_2 , Et $_3$ N, -10 °C (5 min) then BOP-Cl, warm to 0 °C, 4h, 75% (2 steps)
 (f) TFA- CH_2Cl_2 (1:1), 0 °C (g) NBS, THF-H $_2$ O (1:1), 0 to 25 °C (h) Ph $_2$ CN $_2$, Me $_2$ CO, 25 °C, 12 h, 68% (3 steps) (i)
 Et $_2$ NH-MeCN (1:1), 25 °C, 40 min (j) Troc-Cl, NaOH, THF, H $_2$ O, 25 °C, 90% (k) NaHCO $_3$, allyl bromide,
 DMF, 25 °C, 92% (l) **28**, DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , 0 to 25 °C, 83-88% (m) morpholine, (Ph $_3$ P) $_4$ Pd, THF,
 0 to 25 °C, 59% (n) (COCl) $_2$, PhH, 25 °C, 2.5 h (o) ZCl, 1 M NaOH, PhCH $_3$, 0 °C, 78% (p) TMSCl, i Pr $_2$ NEt, CH_2Cl_2 ,
 Δ , Fmoc-Cl, 0 °C then rt, for 18 h, 85% (q) (COCl) $_2$, benzene, 60 °C, 1.5 h (r) BnO-Ala-O t Bu, 12% NaHCO $_3$, CH_2Cl_2 ,
 0 °C, 2 steps 96%

Scheme 7



(t) AgCN (1.3 eq), PhH, 60 °C, 2 min, 73-86% (u) Zn (70 eq), AcOH-H₂O (10:1), 25 °C, 3 h
 (v) ZCl (3 eq), 10 % NaHCO₃, CH₂Cl₂, 25 °C, 2 h, 78% (2 steps) (w) TFA-CH₂Cl₂ (2:1), PhOH, (2.2 eq),
 0 °C, 1 h, 100% (x) HATU (10 eq), CH₂Cl₂, 0 °C, then slow addition of and NEM (13.5 eq) in CH₂Cl₂ over 3 h,
 then 0 °C, 2 h, then 25 °C, 30 h, 25% (y) 10% Pd-C, MeOH, H₂, 25 °C, 24 h (z) **19** (1 eq), CH₂Cl₂, -78 °C,
 Et₃N (9.3 eq), warm to 25 °C, stir 10 min, 31% 2 step (a') CDCl₃(wet), 72 h, 0 °C, 100%

Scheme 8

第4章 GE3 の合成

第1節 アシル側鎖の合成

4-1-1. アシル側鎖の合成戦略

まず GE3 のアシル側鎖から合成をはじめることにした。アシル側鎖は 5 つの不斉中心を持つピラン誘導体である。そしてこの 5 つの不斉中心をいかに構築することが、アシル側鎖の合成の重要な点である。そこで次のような合成戦略を立てた。(Scheme 9)

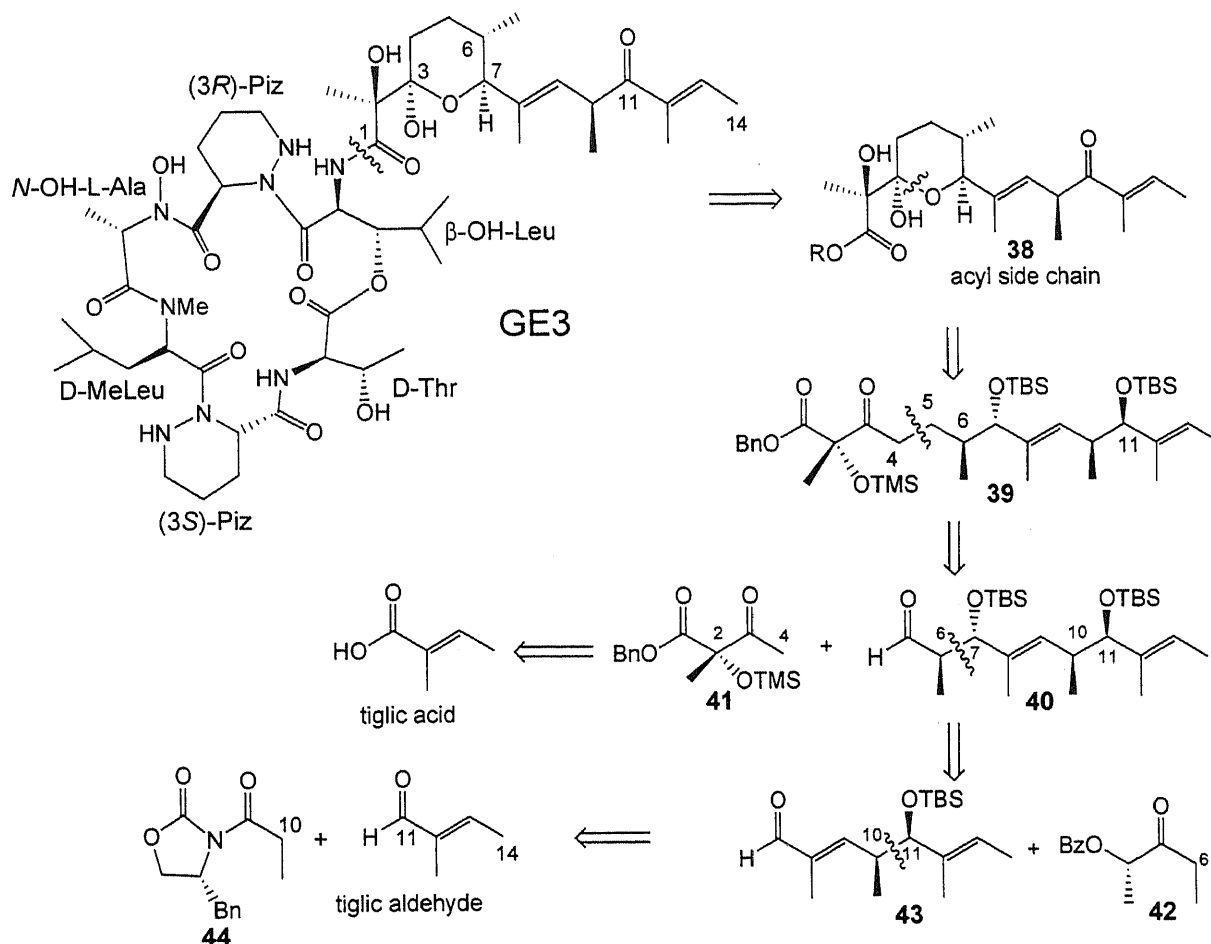


Figure 9

環状構造の **38** はピラン環のケタール部分で切断することが可能であり、鎖状の化合物 **39** と等価だと考えられる。さらに、**39** はキラルなケトエステル C1-C4 フラグメント **41** と C5-C14 フラグメント **40** との縮合反応により得られると考えた。また C1-C4 フラグメントの 4 級不斉炭素はチグリン酸誘導体を Sharpless の不斉ジヒドロキシル化することにより、構築可能と判断した。また C5-C14 フラグメントの C6,C7 および C10,C11 位の不斉中心はそれぞれアンチ及びシン選択的なアルドール反応により立体選択的に合成できると計画した。

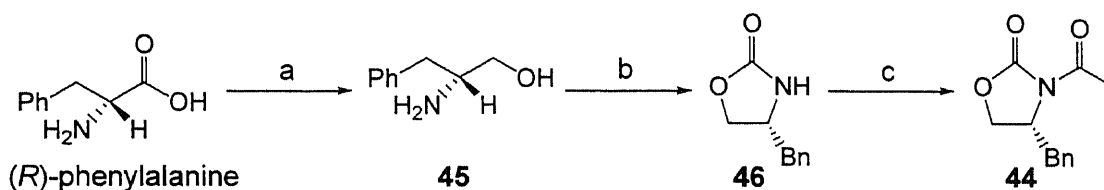
第2節 アシル側鎖の合成研究

4-2-1 C5-C17 フラグメント合成

まず著者は GE3 のアシル側鎖の合成を行った。側鎖は先に示したような合成戦略の基づき C10, C11 位のシンの立体配置を Evans 法により構築することにした。すなわちプロピオニルイミド **44** と $n\text{Bu}_2\text{BOTf}$ を使用することで選択的にシン配置のアルドール付加体が得られると考えた。

7)

また、Evans の不斉補助基であるオキサゾリジノン **46** は文献に従い合成した。すなわち、フェニルアラニンに硫酸酸性下 NaBH_4 で還元しアミノアルコール **45** とし⁸⁾、これに炭酸ジエチルを作用させると収率よくオキサゾリジノン **46** が得られた。⁹⁾ このオキサゾリジノン **46** を $n\text{BuLi}$ でリチオ化した後、プロピオニル基を導入し目的とするケトイミド体 **44** を得た。(Scheme 10)

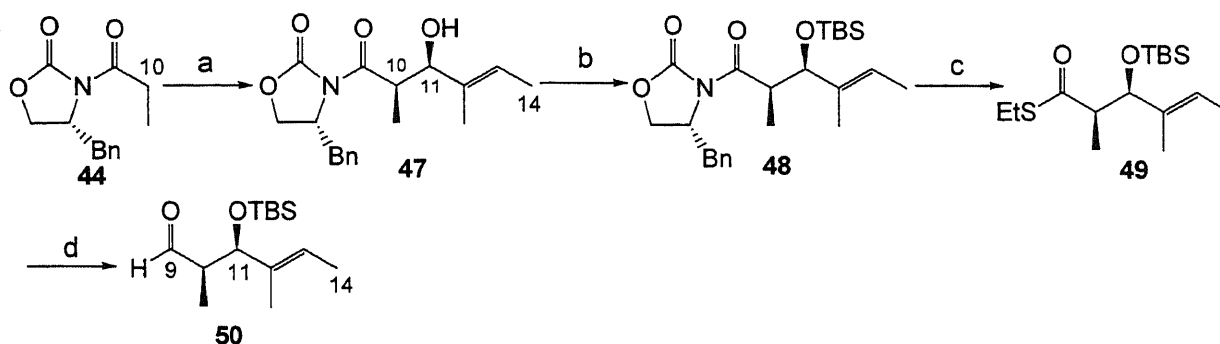


(a) NaBH_4 , H_2SO_4 , THF, rt, 42.5 h, 85 % (b) $(\text{EtO})_2\text{CO}$, K_2CO_3 , 130 °C

(c) $n\text{BuLi}$, EtCOCl , THF, -78 °C, 1 h; then rt, 1 h, 96 %

Scheme 10

このケトイミドを向山らにより開発された $n\text{Bu}_2\text{BOTf}$ ¹⁰⁾ と Et_3N を -78 °C で作用させると、一般的にエノラートの幾何異性は *Z* となることが知られている。さらに反応液に tiglic aldehyde を加えると Scheme 12 に示したように dipolar alignment をとり目的とする立体を有するアルドール付加体を得た。⁴⁾



(a) $n\text{Bu}_2\text{BOTf}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 °C, 45 min, then tiglic aldehyde, -78 °C to rt, 7.5 h, 48% (single isomer)

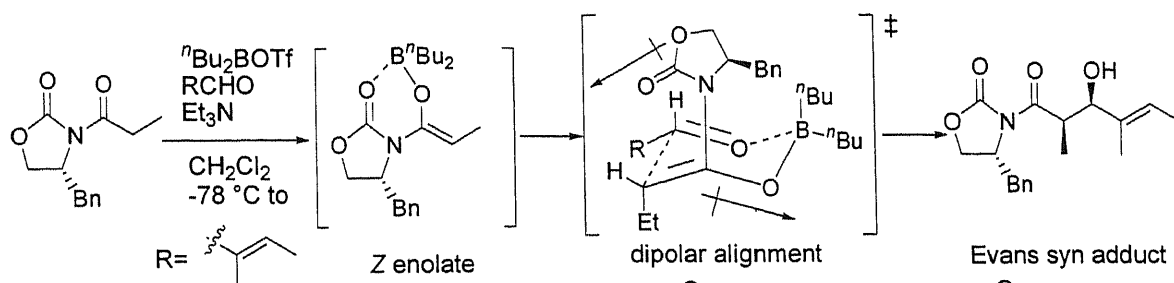
(b) TBSCl, imidazole, DMF, 80 °C, 17 h, 92 % (c) EtSH , $n\text{BuLi}$, THF, 0 °C, 12 h, 95 %

(d) Et_3SiH , Pd-C, acetone, rt, 23 h

Scheme 11

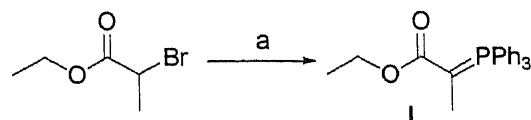
さらに得られたアルドール付加体 **47** の水酸基を TBS 基で保護し、2 工程収率 44 % と低収率であるが目的とする **48** が得られた。低収率で終わった原因として、アルデヒドが非常にポリメリ化しやすいことと、Lewis 酸の調製がうまくいっていないことが挙げられる。また、 TiCl_4 を Lewis 酸として用いると、同様の Evans syn 付加体を収率 92 %、ジアステレオ選択性 13 : 1 で得ること

ができた。続いて不斉補助基はエチルチオレートを用いた福山らの方法で脱保護し、引き続きチオールエステル **49** を Pd-C, Et₃SiH で還元的脱硫化を行ってアルデヒド **50** とした¹¹⁾(Scheme 11)。C7-C8 位構築のために、このアルデヒドと2-プロモ酢酸エチルから誘導したリンイリド **I**(Scheme 13)にて Wittig 反応を行い、*E* 体の3置換オレフィンである α,β -不飽和エステル **51** を立体選択的に得た。さらに C6,C7 位の立体を不斉アルドールで構築する為に、**51** を DIBAL-H でアルコール



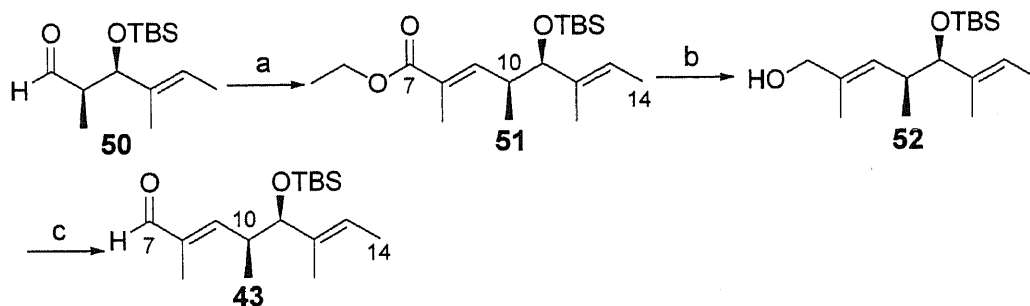
Scheme 12

52 へ還元し、このアリルアルコールを活性二酸化マンガンで酸化することにより、目的とするアルデヒド **43** を収率よく得た。(Scheme 14)



(a) Ph_3P , benzene, rt to 80°C , then NaOH, 60 %

Scheme 13

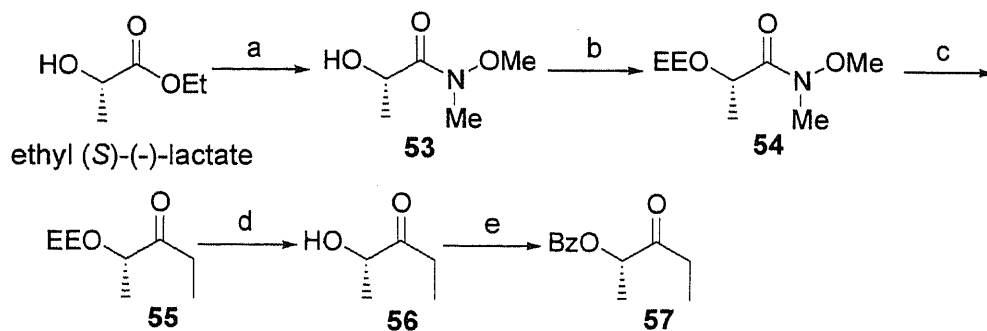


(a) **I**, benzene, reflux, 12 h, 86 % (from **49**) (b) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C , 6 h, 98 %
(c) MnO_2 , CH_2Cl_2 , rt, 5 h, 96 %

Scheme 14

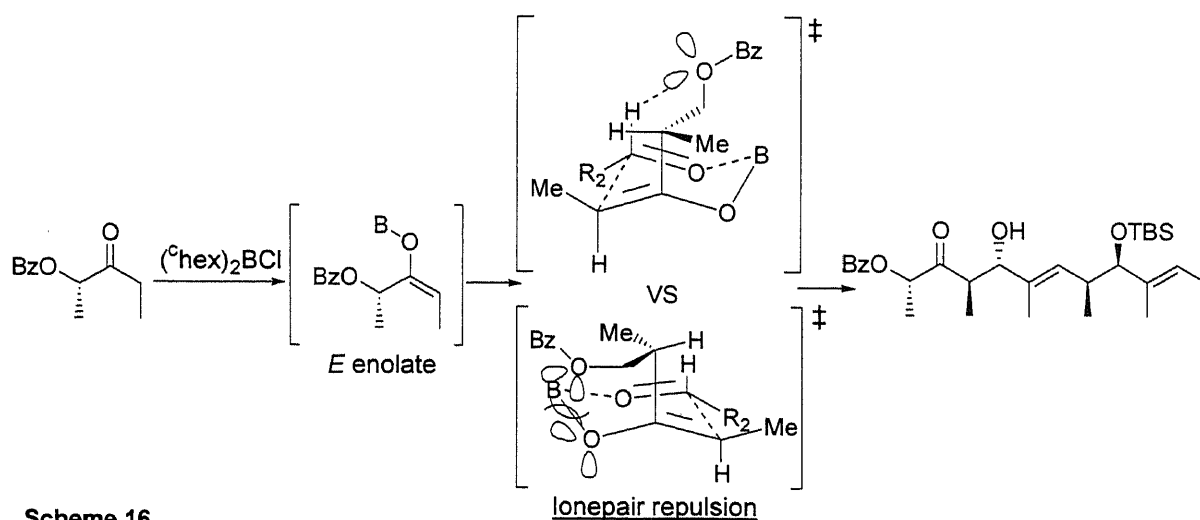
ア

ルデヒド **43** と (*S*)-乳酸エステルから誘導した(Scheme 15)キラルなケトン **42** を $(\text{hex})_2\text{BCl}$ から発生したボロンエノラートを用いた Peterson のアルドール反応により付加体 **57** を収率 99 %, で目的の立体化学をもつ単一化合物として得た。^{12),13),14)}一般的に、 $(\text{hex})_2\text{BCl}$ を用いるとエノラートの幾何異性は *E* 体となり Scheme16 に示したように、酸素原子の非共有電子対同士の反発を避けるようにするために目的とする立体化学の *anti* の付加体が生成する。^{14a)}これによりアシル側鎖の C5-C14 の炭素鎖を構築することができた。(Scheme 17)



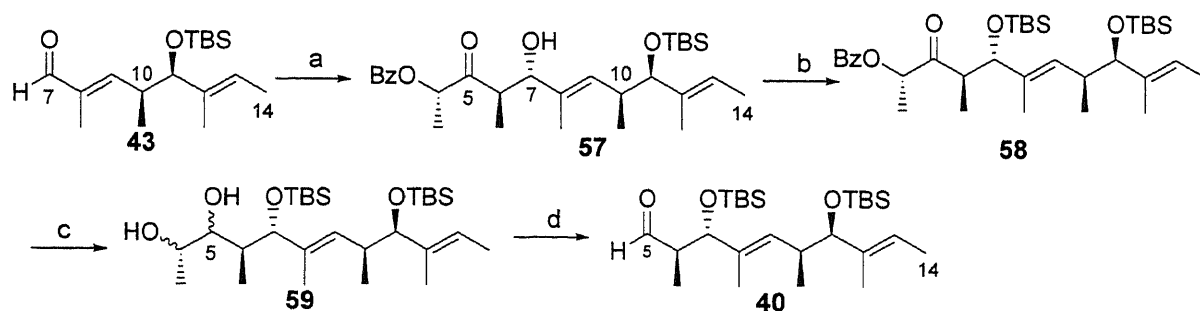
(a) MeNOMe·HCl, Me₃Al, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 27 h, 78 % (b) ethyl vinyl ether, PPTS, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 17 h, 99 % (c) EtMgBr, THF, 0 °C to rt, 12 h, 89 % (d) 1 N HCl, THF, 0 °C to rt, 17 h, 96 % (e) Bz₂O, *i*PrNEt, DMAP, CH₂Cl₂, 63 %

Scheme 15



Scheme 16

次にアルドール付加体の水酸基を TBS 基で保護した後、不斉補助基を LiAlH₄ で還元、得られたジオール体 **59** を NaIO₄ を用いたグリコール開裂により不斉補助基の脱保護し、アルデヒド **40** を得た。ここまでに当初の合成戦略で示した、C5-C14 フラグメントの合成を完成させた。

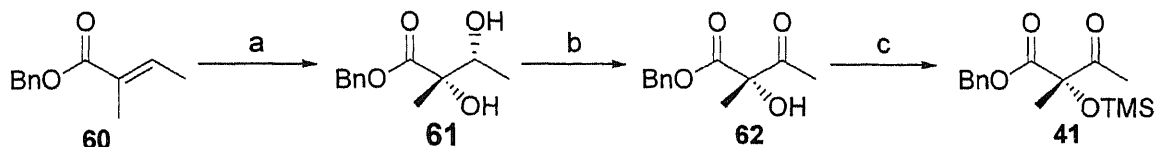


(a) **42**, (^hhex)₂BCl, Me₂NEt, -78 to -20 °C, 15 h, Et₂O, 99 % (b) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, -78 °C to rt, 12 h, 93 % (c) LiAlH₄, Et₂O, -78 °C to rt, 12 h, 87 % (d) NaIO₄, phosphate buffer (pH 6.8)-MeOH (1:5), rt, 12 h, 78 %

Scheme 17

4-2-2 C1-C4 フラグメント合成

次に、このアルデヒド **40** と縮合させる予定のキラルケトンである C1-C4 フラグメントの合成を Scheme 18 に示す。チグリン酸ベンジルエステル **60** を Sharpless の不斉ジヒドロキシル化¹⁵⁾によりジオール体 **61** を 89 %, 93 %ee で得た。このジオール体の 2 級水酸基を Parikh-Doering 酸化, 3 級水酸基を TMS 基で保護し C1-C4 フラグメント **41** とした。

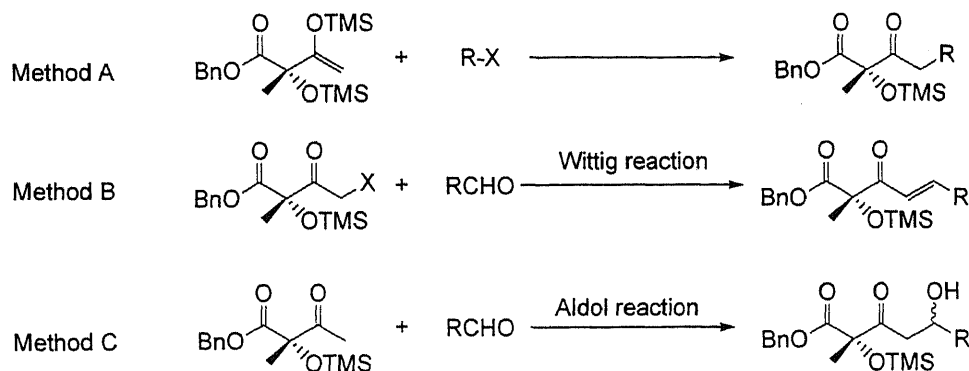


(a) AD-mix- β , $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$, $t\text{BuOH}$, H_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 72 h, 89 %, 93 %ee (b) $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$, DMSO, 96 %
(c) TMSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , 94 %

Scheme 18

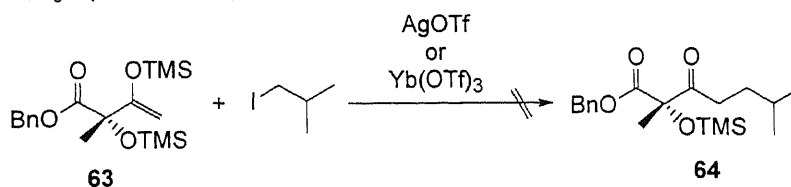
4-2-3 C1-C4 フラグメントと C4-C17 フラグメントの縮合

C1-C4 フラグメントと C5-C17 フラグメントとの縮合を Scheme 20 に示すような方法で検討することとした。Method A は C1-C4 フラグメントのシリルエノラートをハロゲン化アルキルと反応させてアシル側鎖前駆体とする方法。また Method B は Wittig 反応によりカップリングする方法であり、Method C はアルドール反応によるものである。



Scheme 20

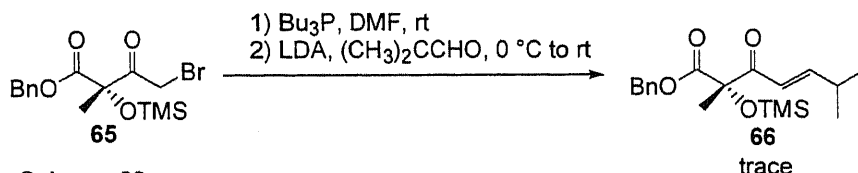
まず Method A のシリルエノラートとハロゲン化アルキルを AgOTf および $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ を存在させモデル実験を行い、条件を検討した。しかしながら、この条件では目的とするカップリング体を得ることができなかった。(Scheme 21)



Scheme 21

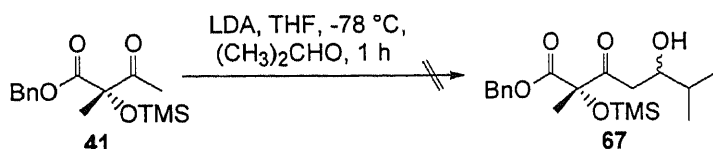
次に C1-C4 フラグメントを誘導し Wittig 試薬を調製して aldehyde との縮合を検討した。

しかしながら、目的とする縮合体 **66** は少量得られただけであった。(Scheme 22)



Scheme 22

引き続き、LDA でエノール化させ aldol 反応を検討したところ、この方法でも目的とする aldol 付加体は得られなかった。(Scheme 23) 通常リチウムエノラートによるアルドール反応はレトロア

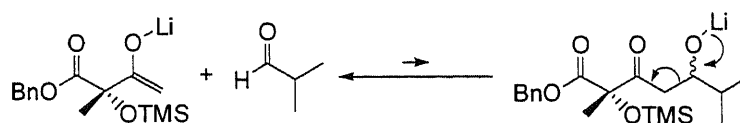


Scheme 23

ルドール反応の進行してしまう。

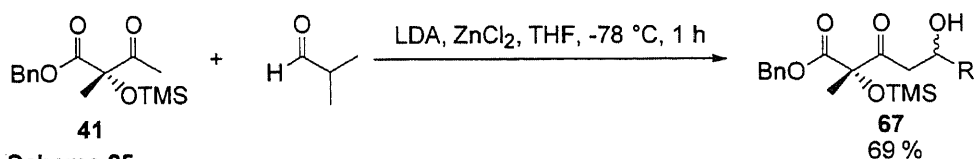
(Scheme 24) このためリチウムエノラートによるアルドール反応を行う時には、反応を数秒でクエンチさせるか、マグネシウム塩及び

亜鉛の塩を添加することにより、レトロアルドール反応を防止できることが知られている。そこで次に ZnCl_2 を添加して反応を行うことにした。(Scheme 25)

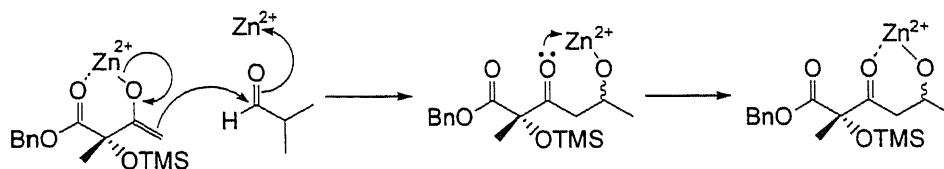


Scheme 24

そうしたところ、目的とする付加体が 69 % という今までで最もよい収率で得ることに成功した。これは、亜鉛エノラートがアルデヒドと縮合した際、Scheme 26 に示したように生じた亜鉛アルコキシドの亜鉛とケトンの酸素原子の非共有電子対との間でキレーションすることで aldol 付加体を安定化し、レトロアルドール反応を防止しているためと考えられる。

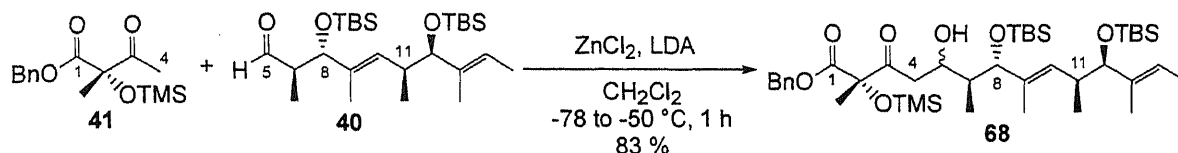


Scheme 25



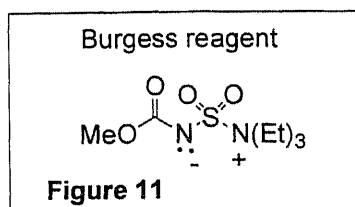
Scheme 26

そこで、この条件を使って実際の基質を使って、C1-C4 フラグメントと C5-C17 フラグメントを縮合することにした。Scheme 27 に示したように目的とする縮合体 **68** を収率 83 % と良好な収率で C1-C17 までの骨格を構築することに成功した。



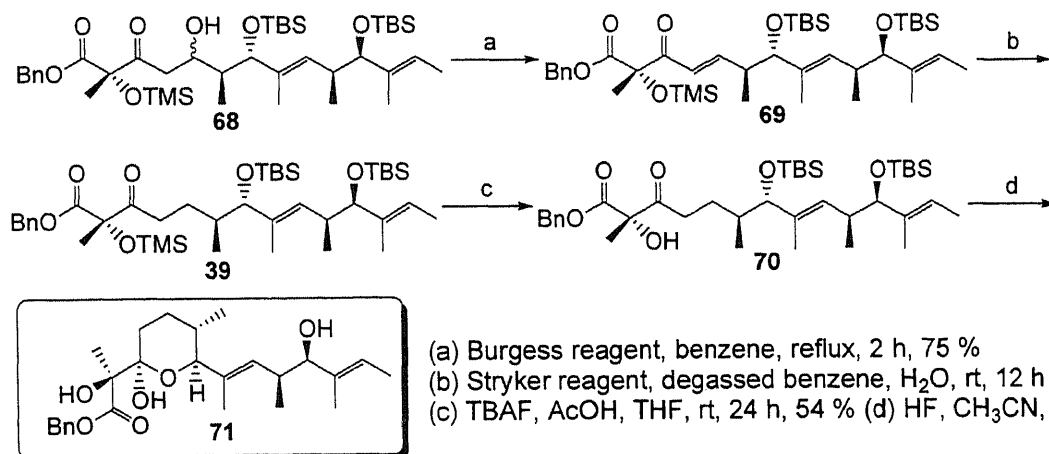
Scheme 27

続いて、生じた C5 位の水酸基を MsCl , Et_3N で脱水し α,β -不飽和ケトエステルを得ようとしたが、収率 44 %、転換率 84 % と低収率でしか目的とする脱水体 **69** が得られなかった。薄層クロマトグラフィー分析では、反応はある一定のところで停止し MsCl や Et_3N を追加しても反応はそれ以上進むことがなかった。そこで、脱水条件を変更して Burgess 試薬¹⁶⁾ (Figure 11) を用いて反応を行ったところベンゼン中 reflux 下 2 時間で反応させ、収率 75% まで改善することができた。



続いて得られた α,β -不飽和ケトエステルを選択的に 1,4 還元すべく Stryker の条件を用いて行ったところ、 Ph_3P との混合物であるが選択的に還元された **39** を得た。¹⁷⁾

続いて TBAF、AcOH の条件で TMS 基を脱保護し 2 工程 54 % でアルコール体 **70** を得た。このアルコール体の TBS 基を HF で脱保護に引き続きピラン環構築を行ったところ 49 % で目的とするアシル側鎖 **71** を得ることができた。また全 16 工程、通算収率 3.7 % であった。(Scheme 28)



Scheme 28

第5章 ピペラジン酸の合成研究

第1節 ピペラジン酸を含む化合物群の生物活性

環状ヒドラジノ酸であるピペラジン酸(Figure 12)は 1970 年代に Hassal らによって、monamycin 類(Figure 12)の構造研究により、その構成アミノ酸として含まれていることが確認された¹⁸⁾。以来 当研究室で合成研究が進められているアポトーシスを誘導するポリオキシペプチン¹⁹⁾など、数々の有用な活性を示す化合物の構成アミノ酸として含まれていることが明らかとなっている。(Figure 13)。先に示したようにピペラジン酸を含む化合物群は魅力

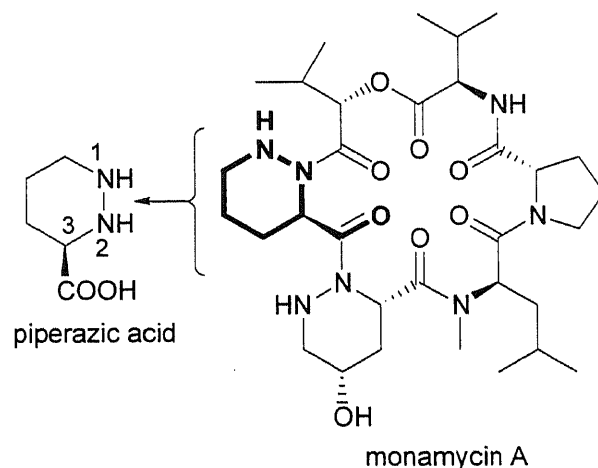


Figure 12

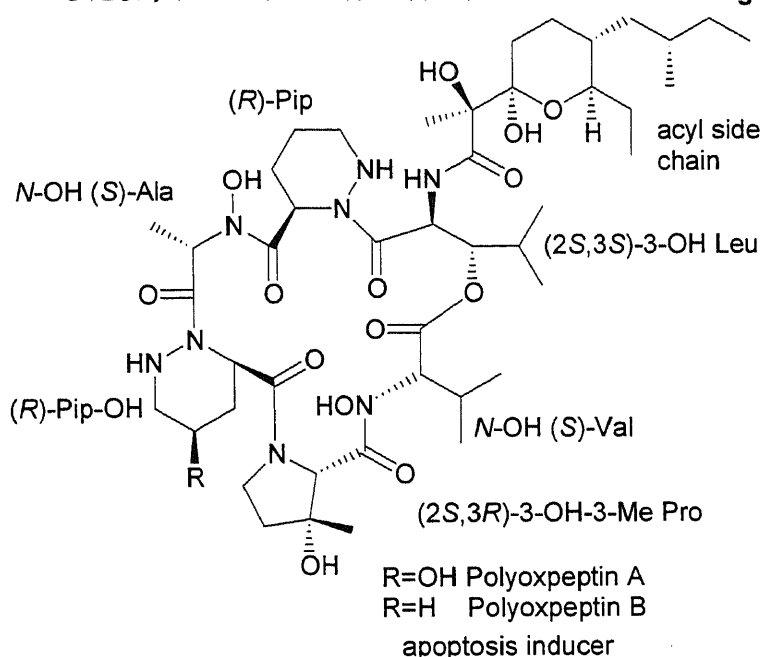


Figure 13

近年 Chu らにより放線菌より単離された Sch382583²⁰⁾は強いペプチドデホルミラーゼ阻害活性を示したことから、新規抗菌薬への展開が期待されている。(Figure 15)

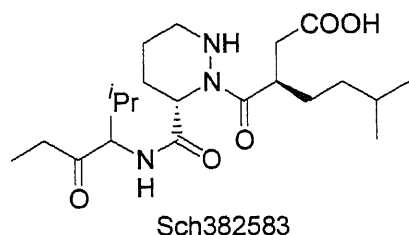
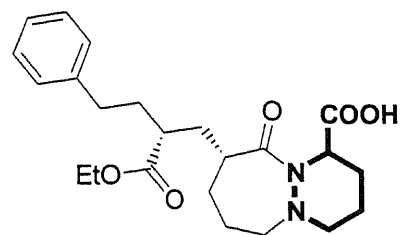


Figure 15

的な活性を示すことが期待されることから、これを医薬品へ応用することは不思議なことではない。現在、エーザイより発売されている高血圧治療薬である Cilazapril (インヒベース®; アンギオテンシン変換酵素阻害薬) (Figure 14)の骨格中にはピペラジン酸が含まれていることや、



cilazapril (inhibace; Eisai)

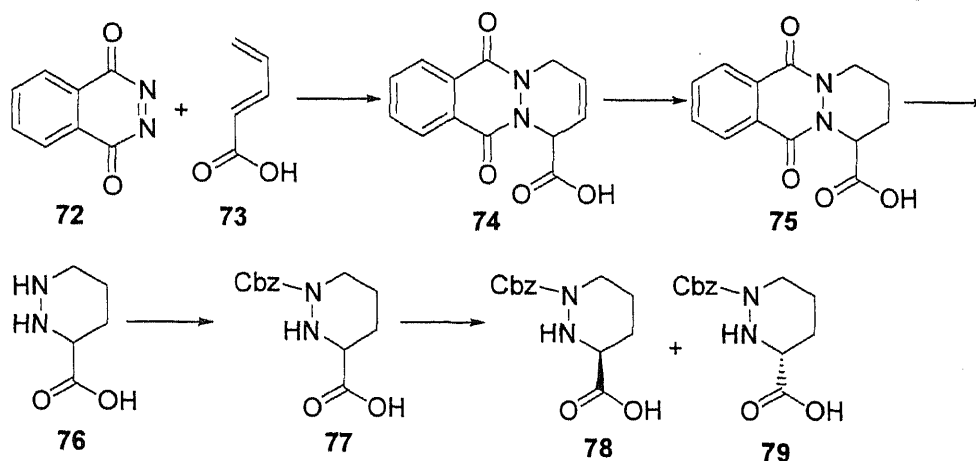
angiotensin-converting enzyme inhibitor
Figure 14

第2節 現在までのピペラジン酸合成の経緯

現在までに数々の手法を用いたピペラジン酸の合成法が開発されている。以下にその幾つかの合成法を示した。

Hassal による光学分割法²¹⁾

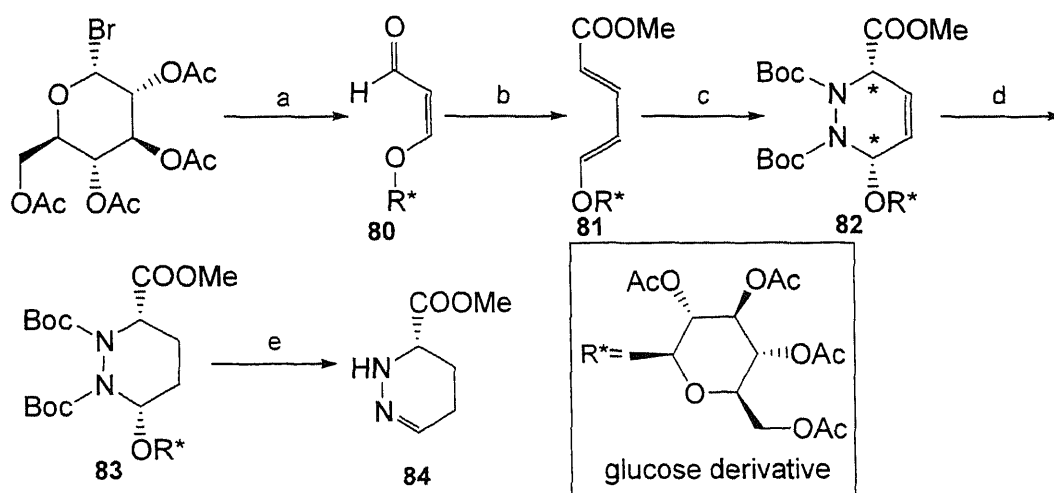
Hassal らはフタルヒドラジンを酢酸鉛による酸化で得られるジエノフィルとペンタジエン酸との Diels-Alder 反応により基本骨格を構築している。その後接触還元、加水分解後に Cbz で保護したものに対して、キラルアミンであるエフェドリンで光学分割している。



Scheme 29

Stoodley らによる不斉アザ Diels-Alder 反応による合成法²²⁾

Stoodley らはグルコース誘導体を不斉補助基として利用した不斉アザ Diels-Alder 反応でピペラジン酸誘導体の合成を行っている。これは不斉 Diels-Alder 反応を利用しピペラジン酸合成誘導体を合成した唯一の例である。²²⁾ しかしながら本合成法はキラルジエンの調製法が煩雑なことや鍵段階となる Diels-Alder 反応において著しく長い反応時間必要なことが問題点として挙げられる。

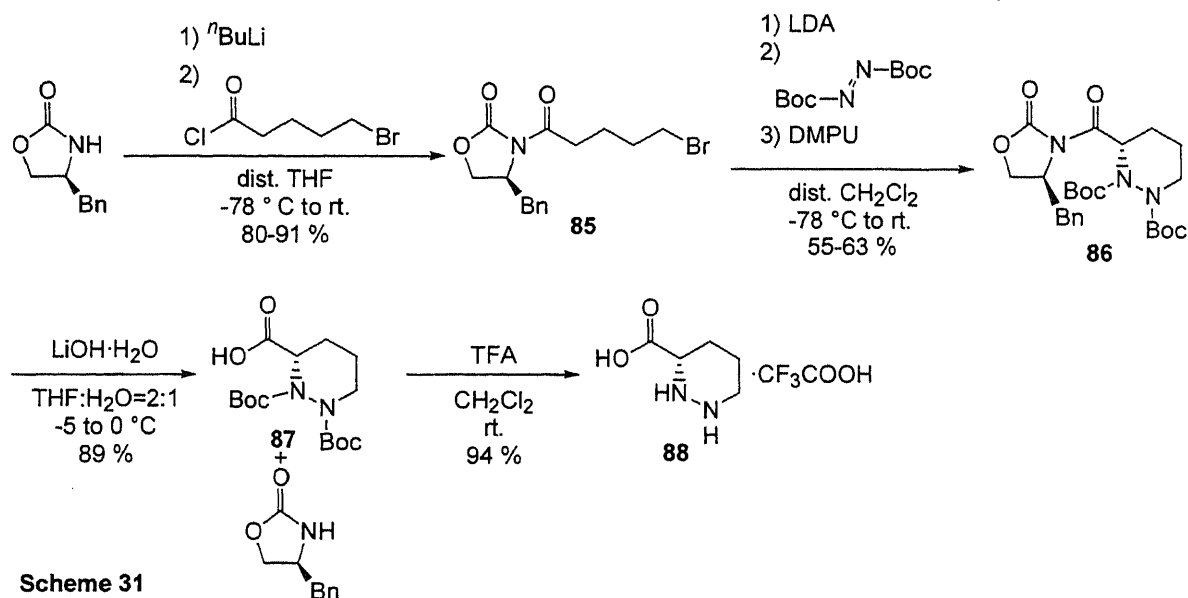


Reagents and conditions: (a) OHCCH=CH-ONa , DMSO, 20 °C, 4 h, 56% (b) MeOOCCH=PBu_3 , 54% (Z isomer) (c) Boc-N=N-Boc , AcOEt , 70 °C, 3 days, 82% (d) Pd-C , H_2 , AcOEt , 87% (e) TfOH , 57%

Scheme 30

Hale らによる不斉ヒドラジン化反応による合成法²³⁾

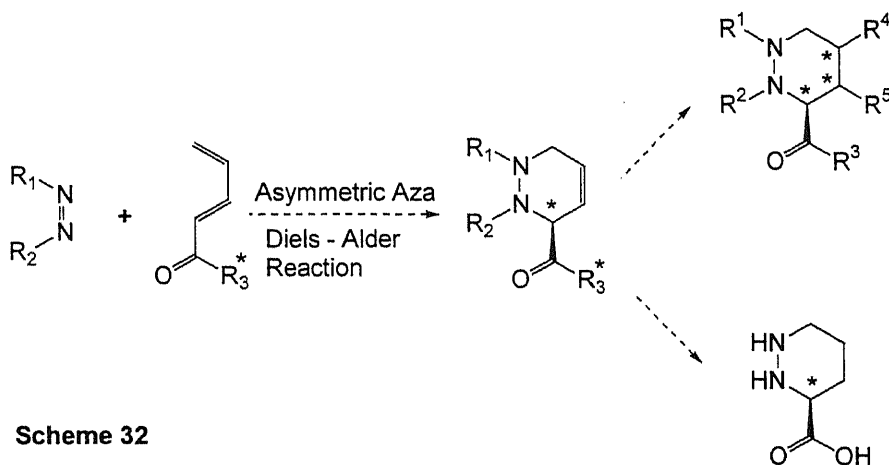
Hale らは Evans のオキサゾリジノンに誘導した 5-ブロモ吉草酸を導入したものに対し、LDA によりエノール化させ DBAD を立体選択的に導入し、1 工程で環化を経て **72** としている。得られた環化体は水酸化リチウムにより不斉補助基を除去後、トリフルオロ酢酸で脱保護することにより、ピペラジン酸をトリフルオロ塩酸塩で得ている。現在、ピペラジン酸は Hale らの合成法が専ら用いられている。しかしなが極低温条件や 1 工程目に煩雑な操作を行わなくてはならない。また総収率が 37~48% と低いことが問題点だといえる。



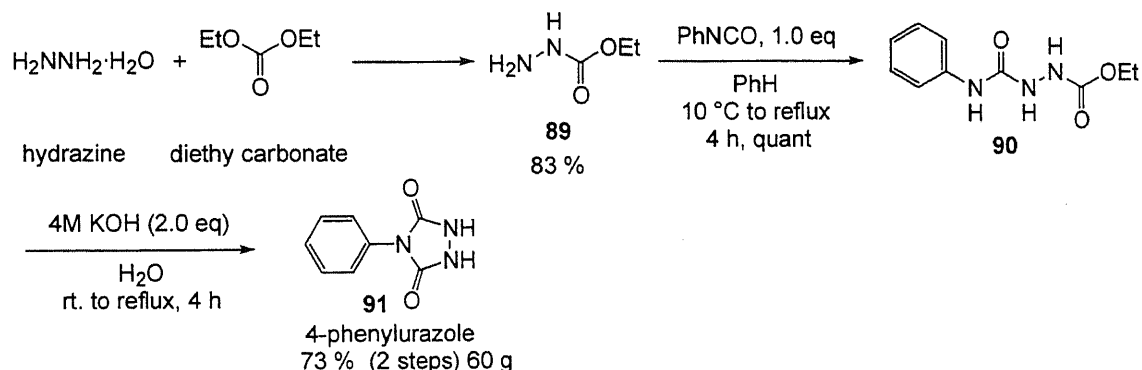
現在までにピペラジン酸の決定的な合成法は確立されておらず、ピペラジン酸の簡便かつ効率的な新規合成法の開発は、全合成の達成のみならず医薬化学的な観点からも重要であると考えられる。

第3節 不斉 Diels-Alder 反応による合成

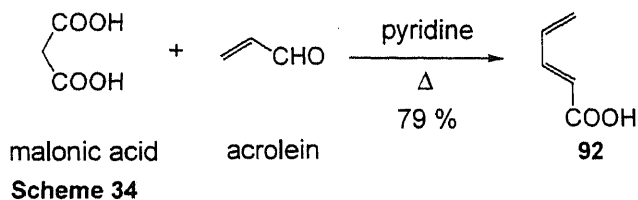
まずピペラジン酸の骨格を1工程で構築可能なアザ Diels-Alder 反応を鍵段階として用い、合成検討することにした。Diels-Alder 反応による合成法は、反応により生じるオレフィンを足がかりとしてその他のピペラジン酸誘導体合成も可能である。反応を不斉化するために Diels-Alder 反応に使用するジエンに入手容易な L-メントール及び Evans のオキサゾリジノンの不斉補助基として導入することにした。



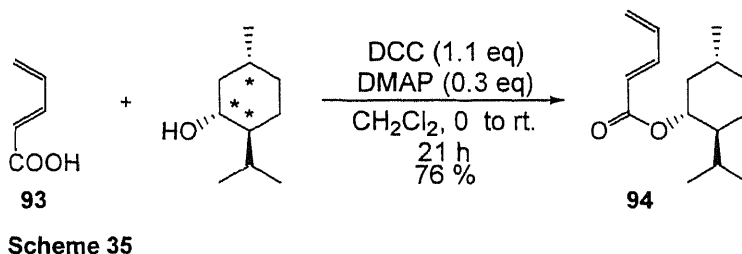
ジエノフィルとして 4-フェニル-1,2,4-トリアゾリン-3,5-ジオン **78** を用いることにした。4-フェニル-1,2,4-トリアゾリン-3,5-ジオンはヒドラジン水和物とジエチルカルバメートを作用させ、**89** のモノエチルホルメート体を 83 % 得た。²⁴⁾ これにフェニルイソシアネートを作用させることにより、**90** を定量的に得た。フェニルイソシアネートの代わりにメチル及びベンジルイソシアネ酸を用いることで、4 位に異なる置換基を有するウラゾールを合成することが



できる。続いて得られた **90** を 4 M NaOH、環流の条件で環化させると、目的とする 4-フェニル-1,2,4-トリアゾール-3,5-ジオン **78** を 3 工程、61% で得た。ジエノフィルの原料であるペンタ-2,4-ジエン酸 **92** もまたマロン酸とアクロレインをピリジン中で還流させることで黄色結晶として大量に得られる。また、フリーザー中で保存すれば数ヶ月保存することが可能である。²⁵⁾

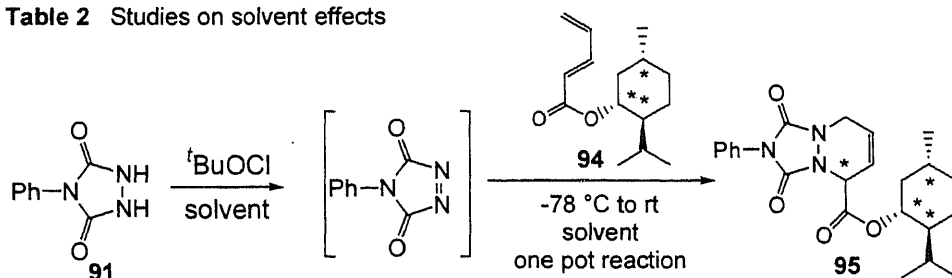


はじめにキラルジエンとして L-メントールをキラル補助基として使用することにした。キラル補助基の導入として先ほど得られたジエン酸 92 とメントールは DCC, DMAP でエステル化することができる。



また、このジエン 94 はラジカル反応により容易にポリメリ化するため、1.0M CH_2Cl_2 溶液にし、ラジカルスカベンジャーとして BTH (2,6-di-*tert*-butyl-*p*-cresol) を 0.5 % 添加し、フリーザーで保存した。最初に種々の溶媒中での aza Diels-Alder 反応の検討を行った。

Table 2 Studies on solvent effects

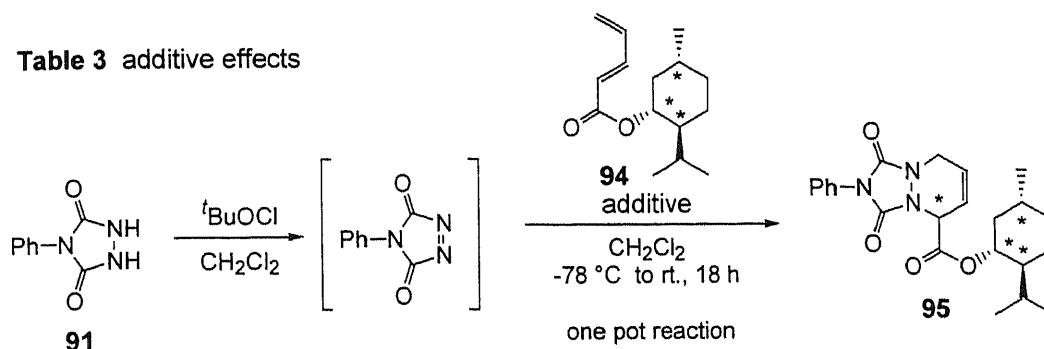


run	solvent	yield	ratio
1	THF	95 %	1 : 1
2	Et_2O	100 %	1 : 1
3	CH_2Cl_2	100 %	1 : 1
4	n-hexane	100 %	1 : 1
5	PhCH_3	100 %	1 : 1
6	H_2O	0 % (recovery of SM)	-
7	AcOEt	100 %	1 : 1

水以外の溶媒では高収率で Diels-Alder 付加体を得られた。しかしながら、いずれもの溶媒系においてもジアステレオ選択性を得ることができなかった (Table 2)。

続いて溶媒を CH_2Cl_2 に固定し Lewis 酸を添加し反応を検討した (Table 3)。

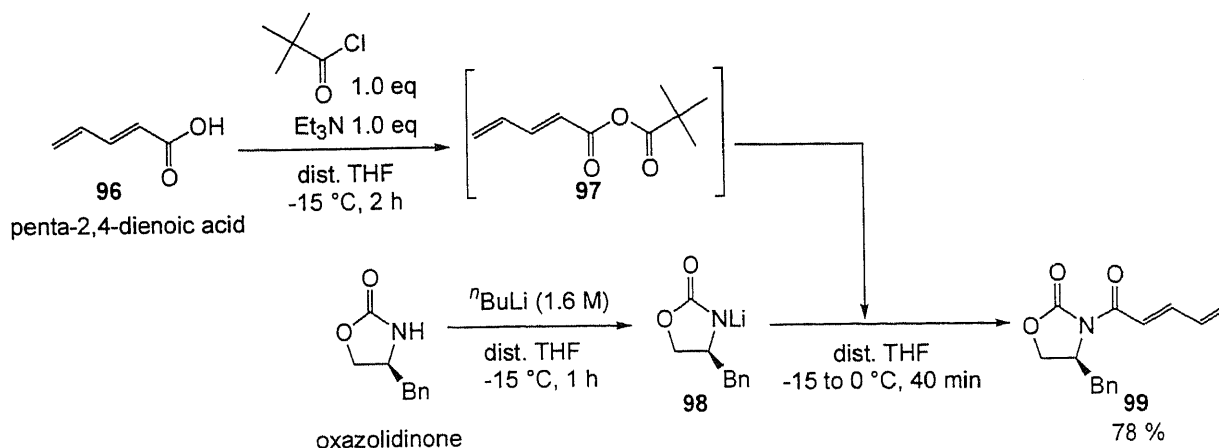
Table 3 additive effects



run	additive	yield	ratio
1	AlCl_3	quant.	1 : 1
2	TiCl_4	quant.	1 : 1
3	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	quant.	1 : 1
4	FeCl_3	quant.	1 : 1

しかしながら、L-メントールを不斉補助基として、ルイス酸としては塩化アルミニウム、四塩化チタン、イッテルビウムトリフラート、塩化鉄を用いて行ったが、いずれの場合も Diels-Alder 付加体を定量的に与えたが、立体選択性はまったく得られなかった。つまりメントールのような単座の不斉補助基は適切ではなかった。

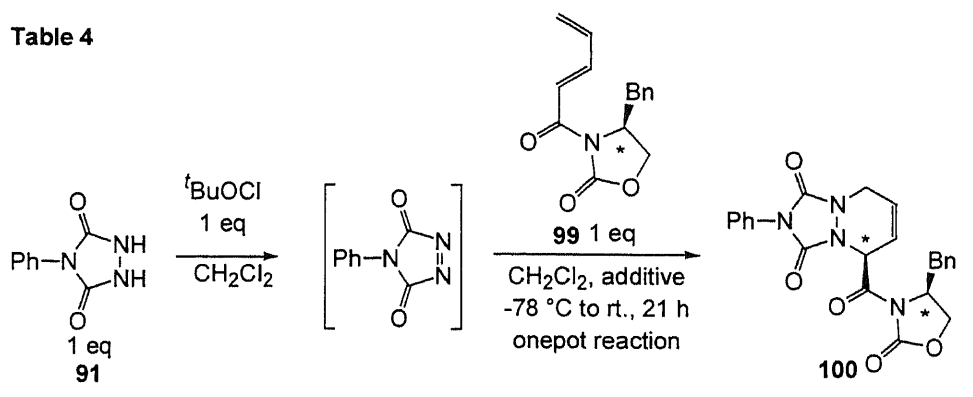
そこで、著者は補助基を変更し条件検討をすることにし、Evans らにより開発された 2 座のキラルオキサゾリジノンを選択した。キラルジエンへの誘導はペンタ-2,4-ジエン酸とピバロイルクロリドをトリエチルアミン存在化で混合酸無水物にし、さらに $n\text{BuLi}$ でリチオ化したオキサゾリジノンと縮合させることにより、収率 78 % で得られる。このジエンも先に述べたように非常にポリメリ化しやすいので、ラジカルスカベンジャーとして 0.5 % BHT を含んだ 1 M CH_2Cl_2 として -20°C で保存した。



Scheme 36

再度、このジェンを使用し不斉 aza-Diels-Alder 反応の検討を行った。

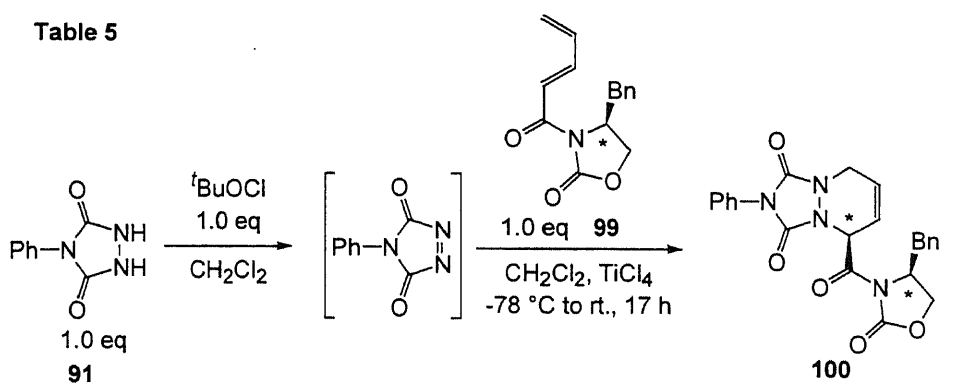
Table 4



run	additive	yield	ratio
1	-	61 %	53 : 47
2	TiCl ₄ (1.0 eq)	46 %	89 : 11
3	MgBr ₂ (1.0 eq)	no reaction	-
4	Ti(O ⁱ Pr) ₄ (1.0 eq)	unknown products	-

run 1 ではルイス酸の添加無しでは、収率 61 %で Diels-Alder 付加体を得られたが、選択性はほとんど得られなかった。次にルイス酸として TiCl₄, MgBr₂, Ti(OⁱPr)₄ を添加したところ、TiCl₄ を添加したときのみ収率 45 %, ジアステレオ選択性 89:11 で付加体を得ることに成功した。なお、この選択性は ¹H-NMR により決定した。続いて TiCl₄ の当量検討を行った。

Table 5

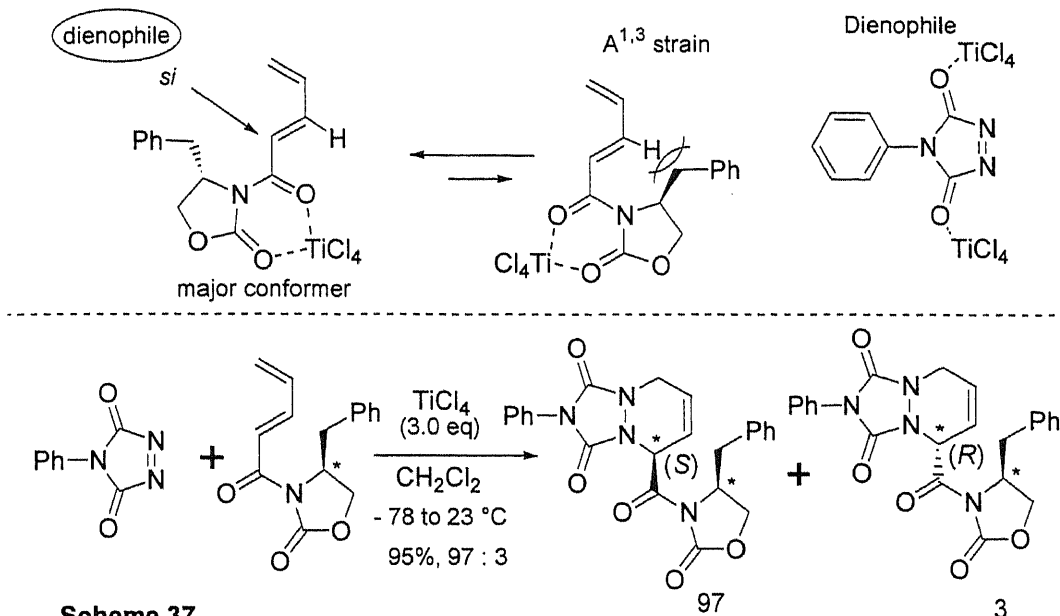


run	additive	yield	ratio
1	TiCl ₄ (0.5 eq)	83 %	84 : 16
2	TiCl ₄ (1.0 eq)	45 %	83 : 17
3	TiCl ₄ (2.0 eq)	quant.	84 : 16
4	TiCl ₄ (3.0 eq)	95 %	97 : 3
5	TiCl ₄ (4.0 eq)	57 %	96 : 4

Table 5 より TiCl₄ を 3 等量使用したとき、収率、選択性共に改善された。また、当量をそれ以上あげても選択性は改善されなただけでなく、収率の低下を起こした。

この結果から考察すると、この系においてジエノフィルの2つのカルボニル基に2等量の TiCl_4 が配位し LUMO のエネルギーレベルを下げる。そして、もう1等量の TiCl_4 がジエンのカルボニル基に2座でキレーションし、そのジエンのコンホメーションを固定することにより、不斉補助基のベンジル基がジエンの一方の面を遮蔽するために、高い立体選択性が得られたと考えている (Scheme 37)。

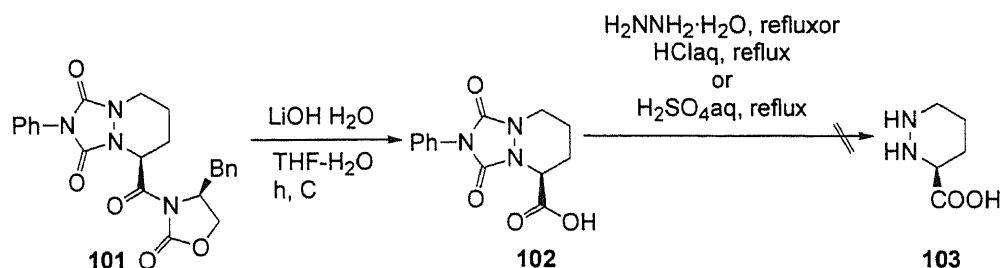
Chiral Diene



Scheme 37

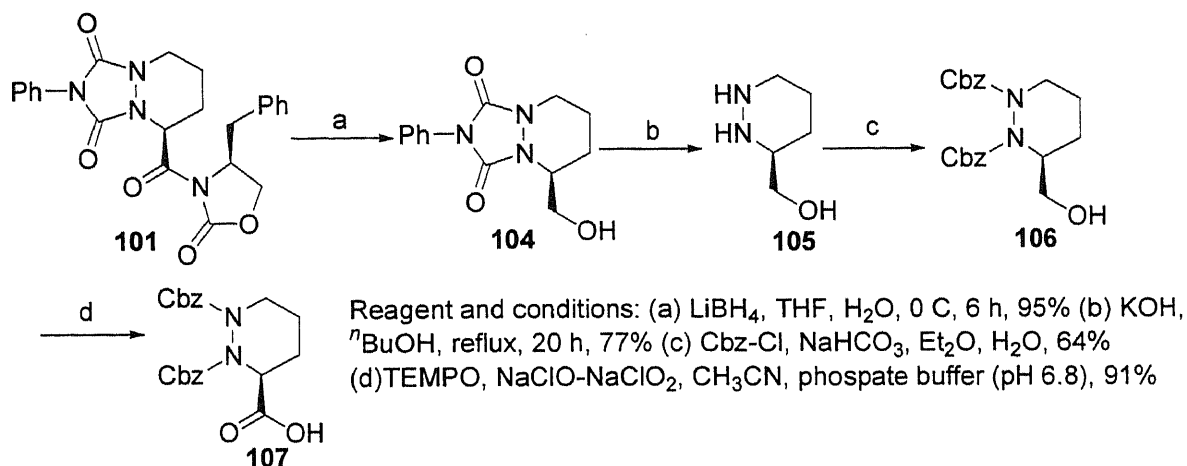
得られた Diels-Alder 付加体を $\text{Pd}\cdot\text{C}$ 、水素化で接触還元し、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ で不斉補助基をは除去した後、ウラゾール部分の脱保護を検討した。

脱保護として Scheme 36 に示したヒドラジンを用いた交換反応、塩酸および希硫酸による加水分解を試みた。



Scheme 38

しかしながら、希硫酸の条件では分解し、希塩酸、ヒドラジンの条件では原料回収に終わった。そこで、カルボニルの α 位のエピメリ化を避けるために、キラル補助基を還元的に脱保護しアルコール体として、 KOH 、 $n\text{BuOH}$ 中で還流することによりアミノアルコールを 77 % で得られた。得られたアミノアルコールを Cbz 基で保護し、得られたアルコール体 **91** を TEMPO により酸化することで、ジ Cbz ピペラジン酸を 7 工程総収率 30% で得た。²⁶⁾



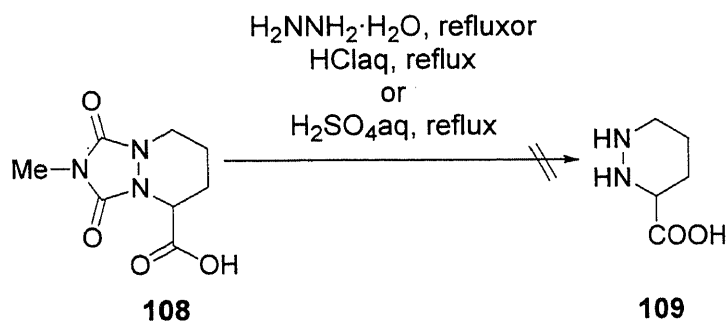
Scheme 39

しかしながら、ウラゾール除去の条件や工程数を要することからこの合成法は決して効率的合成法とはいえない。

またウラゾール部分の除去方法に関して、フェニル基の共鳴効果の寄与によりウラゾールが安定化しているため、除去が著しく困難だったのではないかと考えられる。

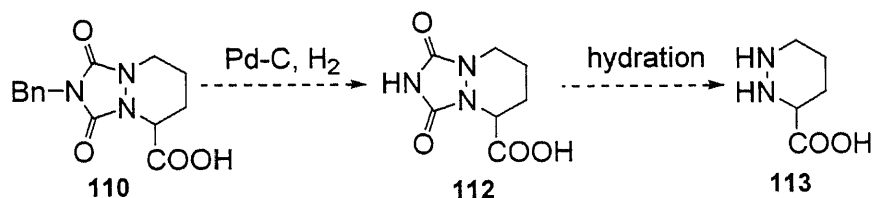
そこで4位をメチル基にした化合物についても、脱保護を検討することにした。メチル基を有するトリアゾリジノン $\mathbf{108}$ はScheme 33を改良することにより得られる。

モデル反応としてメチル基を有するラセミ体の $\mathbf{108}$ に対し、ヒドラジン、及び酸による加水分解を試みたが、ウラゾールは除去できず原料回収に終わっている。



Scheme 40

さらに、著者はScheme 41に示したような無置換ウラゾール体にすれば容易に加水分解により脱保護できると考えられことから、ベンジル基有する化合物でも試みた。



Scheme 41

得られたベンジル基を有するラセミ体 **110** に対しベンジル基の除去を試みた。(Table 6)。

Table 6 Deprotection of piperazic acid derivatives

110 $\longrightarrow$ **112**

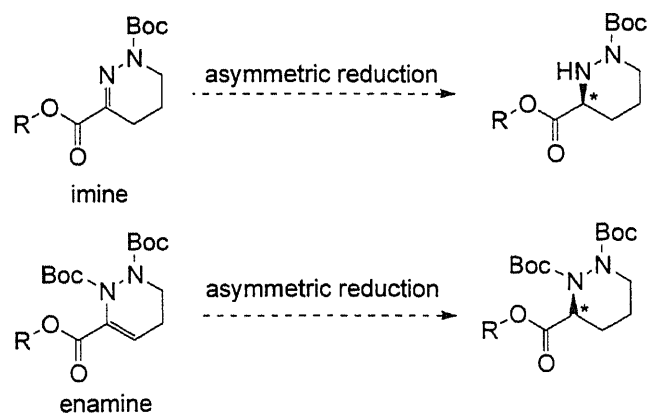
run	catalyst	conditions	result
1	Pd-C	MeOH, H ₂ (1 atm), 24 h	0 % ^{a)}
2	Pd-C	MeOH, AcOH, H ₂ (1 atm), 24 h	0 % ^{a)}
3	Pd(OH) ₂	MeOH, H ₂ (1 atm), 24	0 % ^{a)}

a) SM was recovered

しかしながら、種々の還元条件で脱ベンジル化を試みたが、目的とする脱ベンジル体 **112** は得られなかった。

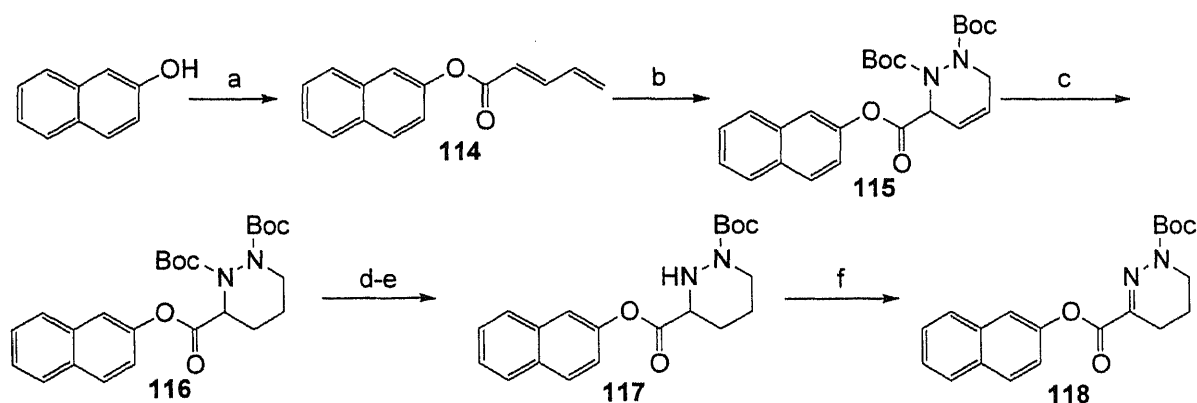
第4節 不斉還元による合成研究

新たな合成ルートとしてラセミの Diels-Alder 反応付加体から誘導できるであろうイミン体もしくはエナミンの不斉還元反応で、両エナンチオマーのピペラジン酸を合成することを計画した。その計画を Scheme 42 に示した。



Scheme 42

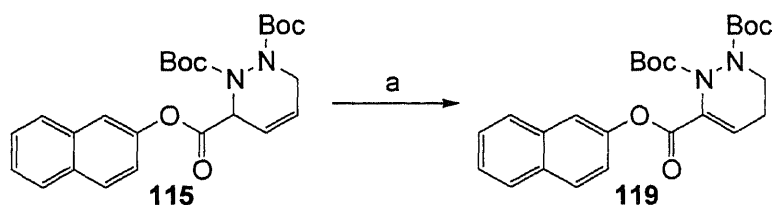
基質になるラセミ体はβ-ナフトールとペンタ-2,4-ジエン酸を DCC により縮合し、DBAD と **114** をトルエン中で加温することでラセミ体の Diels-Alder 付加体 **115** が得られる。なお、α-ナフトールから誘導したジエンを用いて同様に Diels-Alder 反応を行っても、その付加体はほとんど得られなかった。得られた付加体 **115** を Pd-C で接触還元し、さらに 3 工程の変換を経て **118** のイミンを調製した。



(a) penta-2,4-dienoic acid, DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , 0 °C to rt (b) DBAD, toluene, reflux, 24 h, 81 % (c) Pd-C, MeOH / AcOEt (2:1), rt, 24 h, quant. (d) MSOTf (1.0 M solution) (1.0 eq) -78 °C to rt, 12 h (e) Boc_2O , Et_3N , 1,4-dioxane, rt, 1 h (f) NBS, DBU, CH_2Cl_2 , rt, 0.5 h

Scheme 43

またエナミンの調製は Diels-Alder 付加体 **115** に対して DBU を作用させ、オレフィンを異性化させることにより調製できる。(Scheme 44)

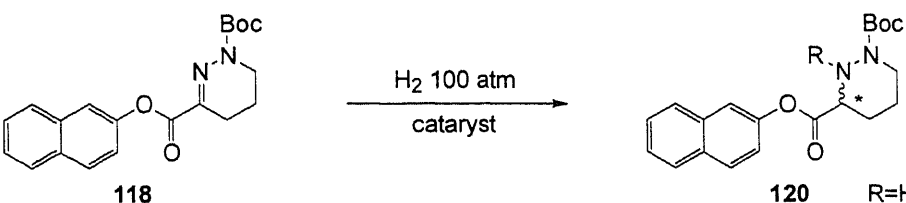


(a) DBU (1.21 eq), THF, rt, 2 h, 96 %

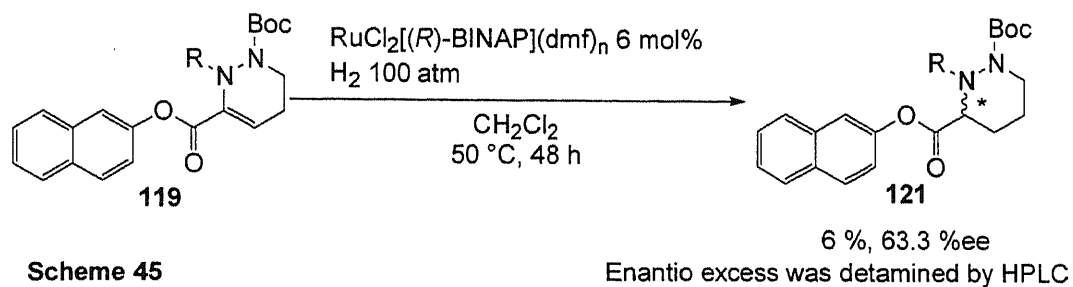
Scheme 44

まず、イミン **118** をロジウムおよびルテニウム触媒を使用し、不斉水素化を試みたが run1 および 2 では反応が進行しなかった。²⁷⁾ run3 では生成物である還元体による触媒の不活性化を防ぐために、 Boc_2O を添加したが、こちらも反応が進行しなかった。

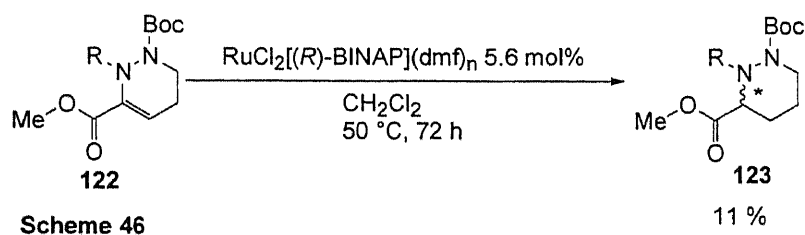
Table 7 Asymmetric reduction of imine

				
run	catalyst	additive	conditions	results
1	$[\text{Rh}(\text{COD})(\text{R})\text{-BINAP}]^+\text{BF}_4^-$ 2 mol%	-	rt, 24 h	no reaction
2	$\text{RuCl}_2[(\text{R})\text{-BINAP}](\text{dmf})_n$ 6 mol%	-	50 °C, 30 h	no reaction
3	$\text{RuCl}_2[(\text{R})\text{-BINAP}](\text{dmf})_n$ 5 mol%	Boc_2O 1.12 eq	50 °C, 24 h	no reaction

次にエナミン体 **119** での不斉水素化反応を試みた。(Scheme 45)

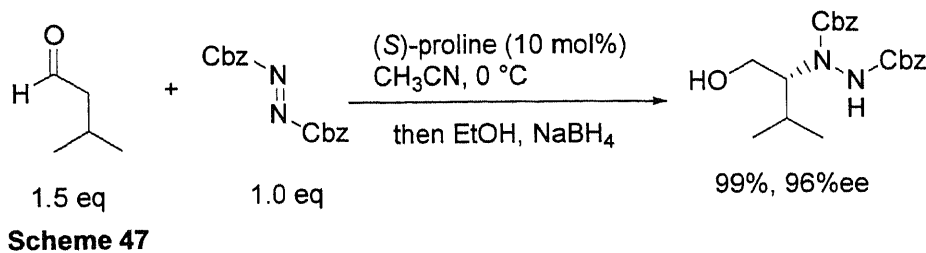


ナフチルエステル **119** を野依触媒 $\text{RuCl}_2[(R)\text{-BINAP}](\text{dmf})_n$ ²⁸⁾ を使用して不斉還元を行った。しかしながら還元体は収率 6 %, 63.3% ee と収率, 不斉収率共に不満足であった。(scheme 45) 著者は立体的に嵩高いナフチルエステルを使用しているため, 収率, 不斉収率が低下したのではないかと考え, 次にエステル部分をより立体的に小さいメチル基にし同様の条件下で反応を行うことにした。(Scheme 46)



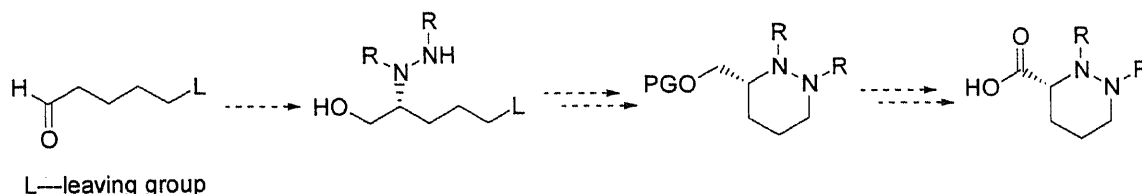
しかしながらこの場合でも還元体は 10 %程度の収率でしか得られなかったため, 一旦イミン及びエナミンの水素化反応によるピペラジン酸の合成を断念した。

第5節 不斉ヒドラジン化反応を利用したピペラジン酸の合成



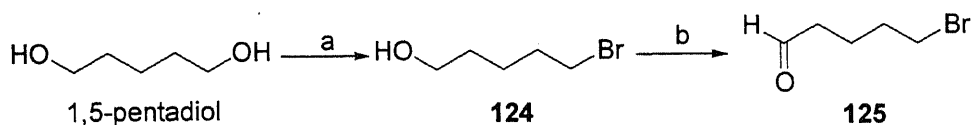
最近、Listにより
アミノ酸であるプロ
リンを触媒とし
たアルデヒドに対
する不斉ヒドラジ
ン化反応が報告さ
れている。²⁹⁾

(Scheme 47) そこでこのアミノ化反応をピペラジン酸合成に応用できないか検討することにした。合成計画として、環化可能な官能基を ω 位に有するアルデヒドを用いプロリンを用いた不斉ヒドラジン化反応を行い、数工程の官能基変換を経てピペラジン酸へと誘導することにした (Scheme 48)。



Scheme 48. Synthetic Plane of piperazine acid by asymmetric hydrazination.

まずアルデヒドの ω 位にブロモ基を有するものが 1,5-ペンタジエンから容易に調製³⁰⁾できることから、Scheme 49 に示したルートで ω 位にブロモ基を有するアルデヒドを調製した。

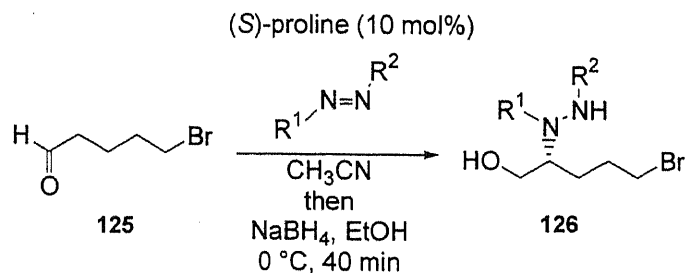


Reagents and conditions: (a) HBr, PhH, reflux, 24 h, 51% (b) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -50 °C, 10 h, 87%

Scheme 49. Preparation of 5-bromopentanal.

しかしながらこのアルデヒドは非常に分解が早い為、用事調製が必要となる。次に得られたアルデヒド体を用い、不斉ヒドラジン化反応の条件検討を行った。(Table 8) まずアルデヒド 1 当量に対しジベンジルアゾジカルボキシレート 1 等量、触媒であるプロリンを 10 mol%用い、アセトニトリル中 0 °C から室温まで昇温させたところ、中程度の収率で付加体を得た。またその付加体の光学収率は 87% であり、収率、光学収率の両者とも改善の余地があった (entry1)。本反応においてヒドラジン化反応とアルドールの自己縮合が競争することが、収率低下の一因ではないかと考えられる。そこで用いるアルデヒドを 1.5 等量用い再度反応を検討したところ、収率の改善に成功した (entry2)。さらに反応温度を 0 °C に保つことで収率、光学収率共に満足の行く結果で得られた。(entry3) また反応スケールを十数グラムスケールで行っても、収率、光学収率共に損なうことなく付加体を得ることができる。(entry4)

Table 8 Asymmetric hydrazination.



entry	aldehyde (equiv)	R ¹	R ²	conditions	yield (%)	% ee ^{*2}
1	1	Cbz	Cbz	0-23 °C, 8 h	43	87
2	1.5	Cbz	Cbz	0-23 °C, 8 h	83	85
3	1.5	Cbz	Cbz	0 °C, 15 h	92	>99
4	1.5	Cbz	Cbz (55.6 mmol scale)	0 °C, 15 h	91	>99
5	1.5	Boc	Boc	0 °C, 28 h	53	80
6	1.5	Cbz	Boc	0 °C, 10 h	93	----*1

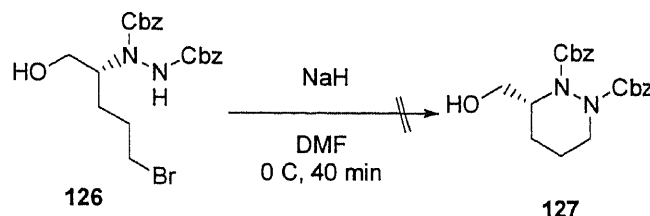
*1 diastereoselectivity 3 : 1

*2 The enantio excess was determined by chiral HPLC

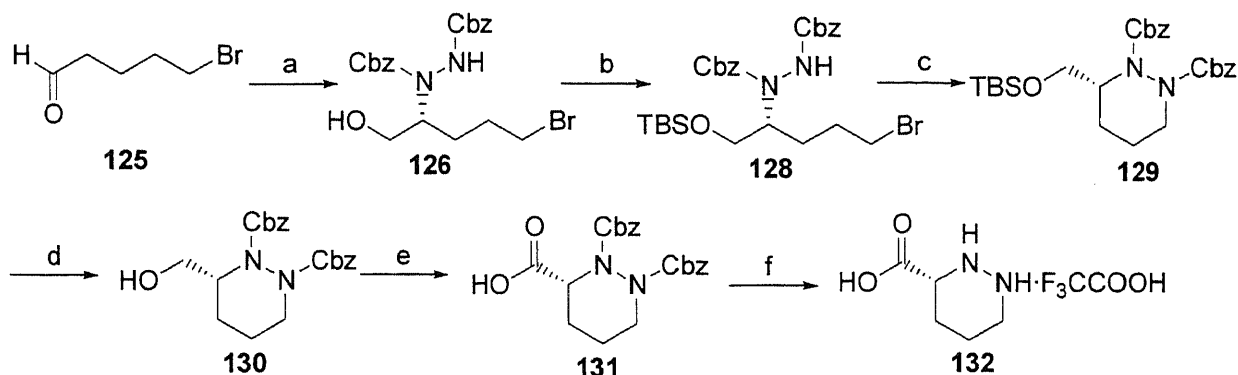
(OD-H hexane : 2-propanol =85 : 15 contained 0.5% TFA. 0.6 ml/min.)

*3Enantio pure compound can obtain by recrystallization from ethyl acetate / hexena.

得られた付加体をピペラジン酸へと誘導すべく、付加体の水酸基をTBS基で保護し、その後塩基処理することでピペラジン環を形成させた。一般的に酸素原子より窒素原子は求核性が高いことから、付加体の水酸基を保護せずに環化反応の条件に伏すことでより短工程でピペラジン酸へと誘導可能ではあるが、実際に行うと反応が複雑化してしまう。(Scheme 50)



Scheme 50

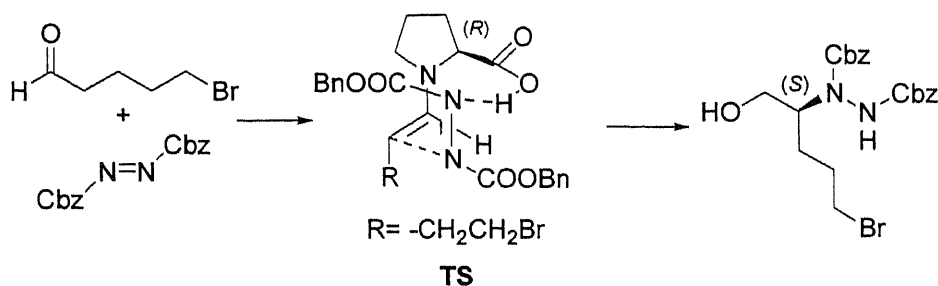


Reagents and conditions: (a) Cbz-N=N-Cbz, (S)-proline (10 mol%), CH₃CN, 0 °C, 15 h then EtOH, NaBH₄, 0 °C, 40 min, 91%, >99% ee (b) TBS-Cl, imidazole, DMF, rt, 3.5 h, 100% (c) NaH, DMF, 0 °C, 40 min, 97% (d) TBAF, 100% (e) TEMPO, NaClO, NaClO₂, phosphate buffer (pH=6.8), CH₃CN, 4 h, 90% (f) TFA, 5% Pd-C, CH₂Cl₂, rt, 12 h, 100%

Scheme 51. Preparation of (R)-piperazine acid.

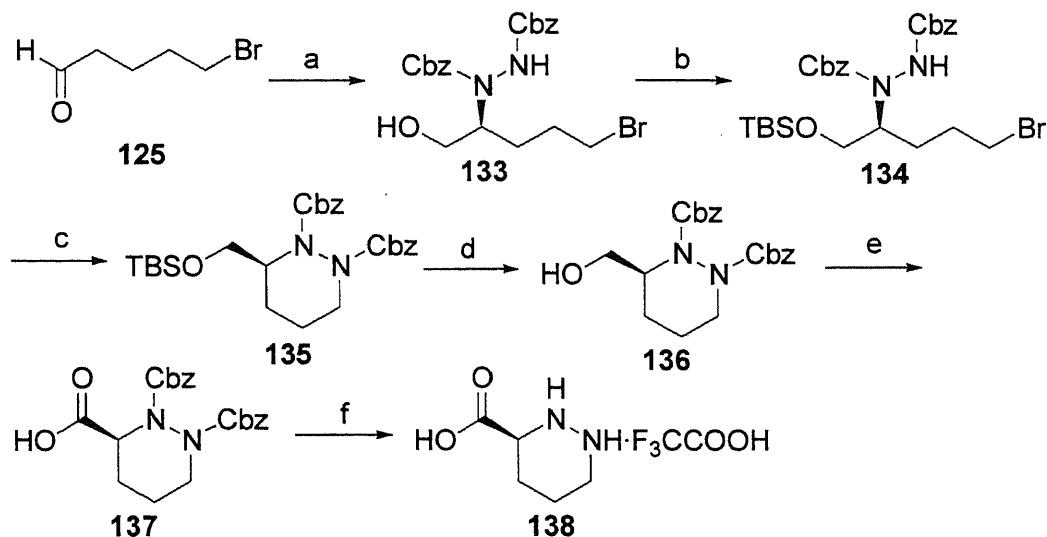
さらに得られた環化体の TBS 基を TBAF で脱保護し、水酸基を TEMPO-NaClO-NaClO₂

にて1工程でカルボン酸へと誘導した。得られたカルボン酸の Cbz を TFA 存在下塩化メチレン中、Pd-C で接触還元することで R の立体配置を有するピペラジン酸をトリフルオロ酢酸塩として得ることができた。一般的に Pd-C を用いた接触還元による Cbz 基の脱保護において使用される溶媒はメタノールのようなプロトン性溶媒を用いるが、本系においてメタノールを溶媒として使用すると、化合物の一部が酸化され芳香環化が観測された。ため、副反応を抑制するために塩化メチレンを用いた。得られたピペラジン酸トリフルオロ酢酸塩の立体化学が旋光度から R 体であることから、本合成法の鍵段階である不斉ヒドラジン化反応の機構は List や Hajos-Wiechert 反応の計算化学的結果が示している通りの遷移状態を経て反応が進行していることが実験結果からも裏付けることができる。



Scheme 53

またエナンチオマーである S 体を得るには、R 体のプロリンを触媒として用いることで、同様の条件でほぼ同様の結果でピペラジン酸トリフルオロ酢酸塩を得ることが可能である。



Reagents and conditions: (a) Cbz-N=N-Cbz, (R)-proline (10 mol%), CH₃CN, 0 °C, 15 h then EtOH, NaBH₄, 0 °C, 40 min, 100%, >99% ee (b) TBS-Cl, imidazole, DMF, rt, 3.5 h, 82% (c) NaH, DMF, 0 °C, 40 min, 90% (d) TBAF, 97% (e) TEMPO, NaClO, NaClO₂, phosphate buffer (pH=6.8), CH₃CN, 4 h, 91% (f) TFA, 5% Pd-C, CH₂Cl₂, rt, 12 h, 99%

Scheme 54. Preparation of (S)-piperazine acid.

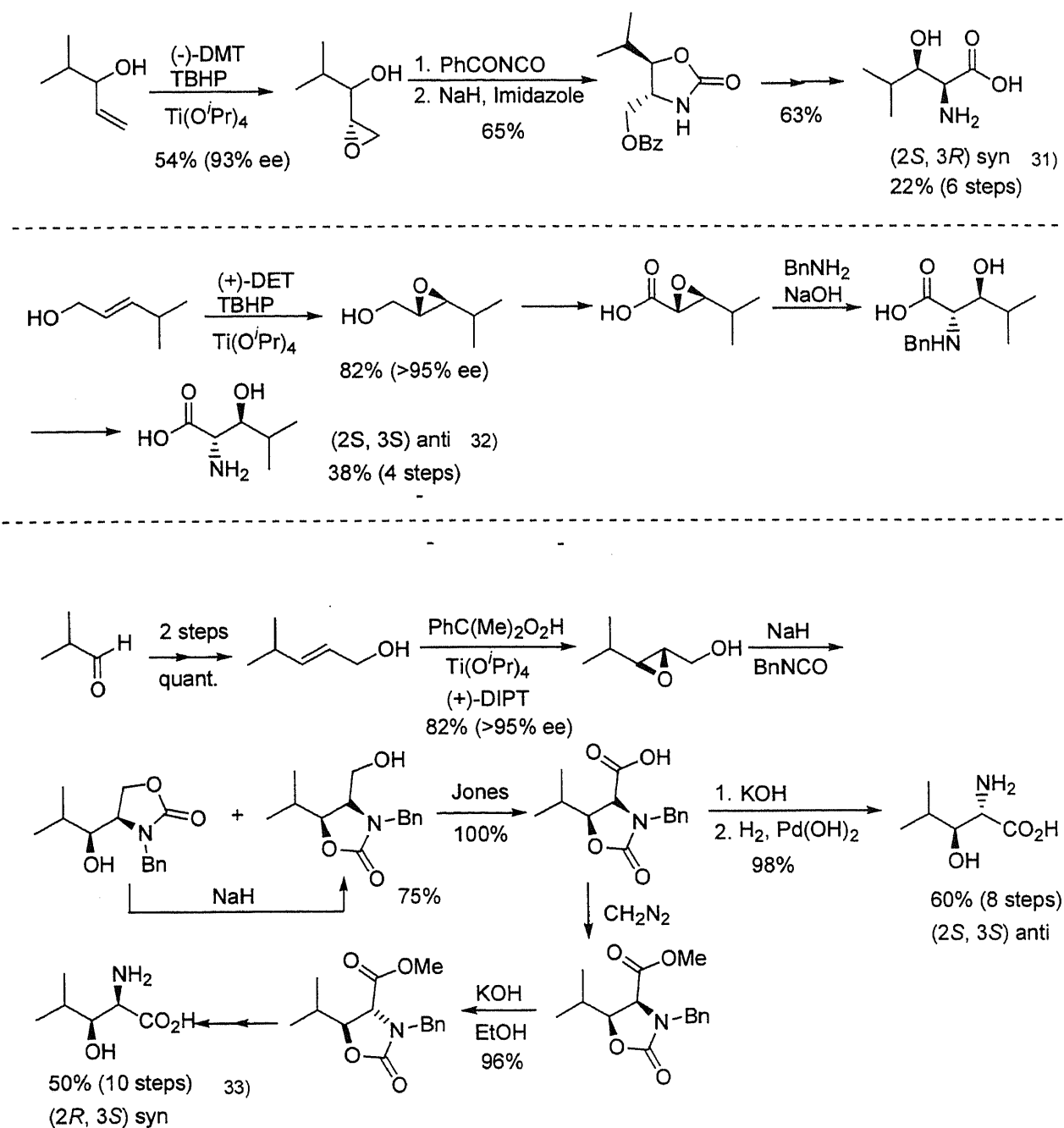
本方法では安価な原料である 1,5-ペンタンジオールから調製できるアルデヒドを用い、容易に両エナンチオマーが入手可能であるアミノ酸のプロリンを触媒とした不斉ヒドラジン化反応を応用することで、ピペラジン酸の簡便かつ効率的な合成法を開発することができた。またこの工程でも極低温条件や煩雑な操作は必要なく、また収率も非常に高い。光学純度に関して

もピペラジン酸の TFA 塩までの変換時に光学純度が低下するようなことはない。
本方法により 当初目標としていた簡便かつ効率的なピペラジン酸の新規合成法の開発を達した。

第6章 β-OH Leu の合成

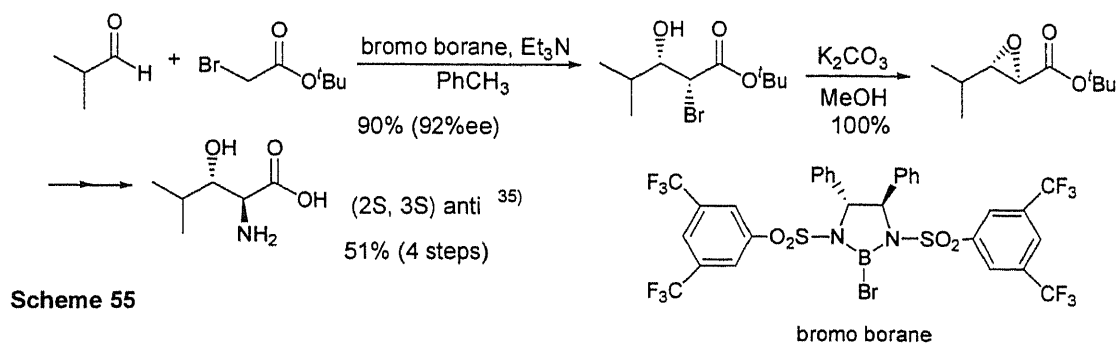
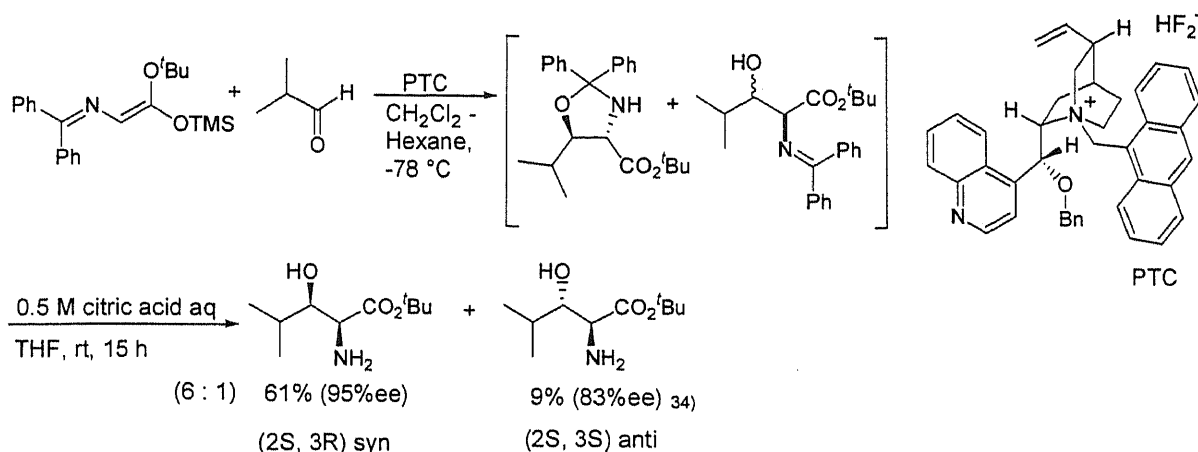
β-hydroxy leucine (以下β-OH Leu) は医薬品原料や天然物合成の building block になるために、その合成法は現在までに幾つか報告されている。その一部の例を下に示した。(Scheme54, 55, 56) 31)32)33)34)35)36)37)

Sharpless' Asymmetric Epoxidation

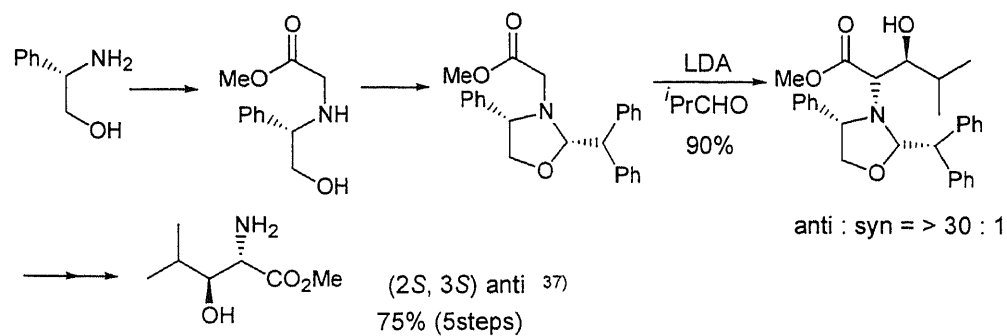
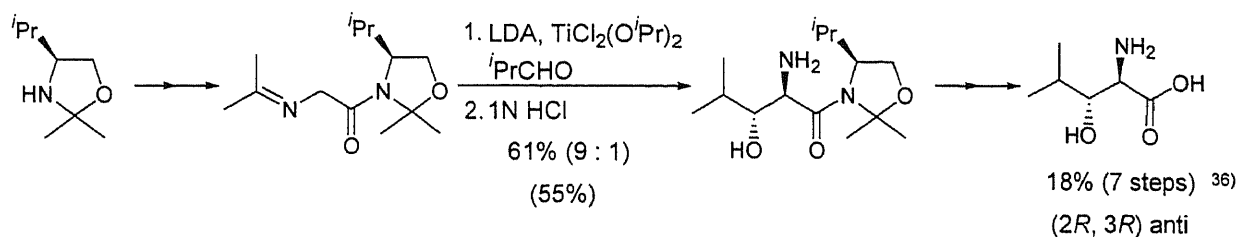


Scheme 54

Enantioselective Aldole Reaction

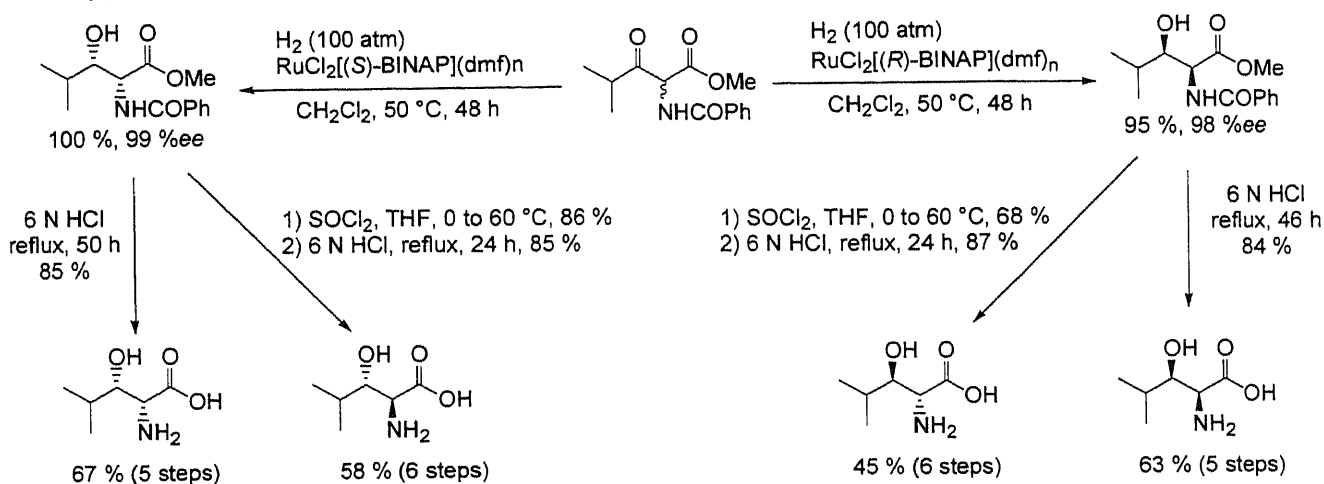


Diastereoselective Aldole Reaction



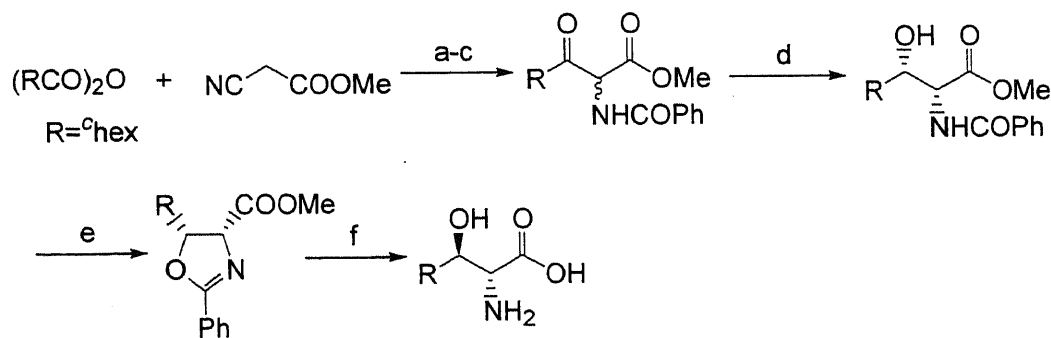
第6章 β-ヒドロキシロイシンの合成

しかしながら、これらの合成法は短工程、大スケールで合成には残念ながら不向きな方法である。今回、GE3 合成にあたりその構成アミノ酸であるβ-OH Leu を、野依らにより開発された Ru 触媒を使用した動的速度論的分割と分子内 S_N2 反応を鍵段階とする方法で合成することにした。なお、本法は当研究室の岡本により研究開発されたものであり、同一の基質から 4 つの異性体をすべて合成することが可能である (Scheme 57).³⁸⁾



Scheme 57

また、さまざまな酸無水物を用いることで、新規β-hydroxy amino acid を合成することが可能である、応用性に富んだ方法である。(Scheme 58)²⁸⁾



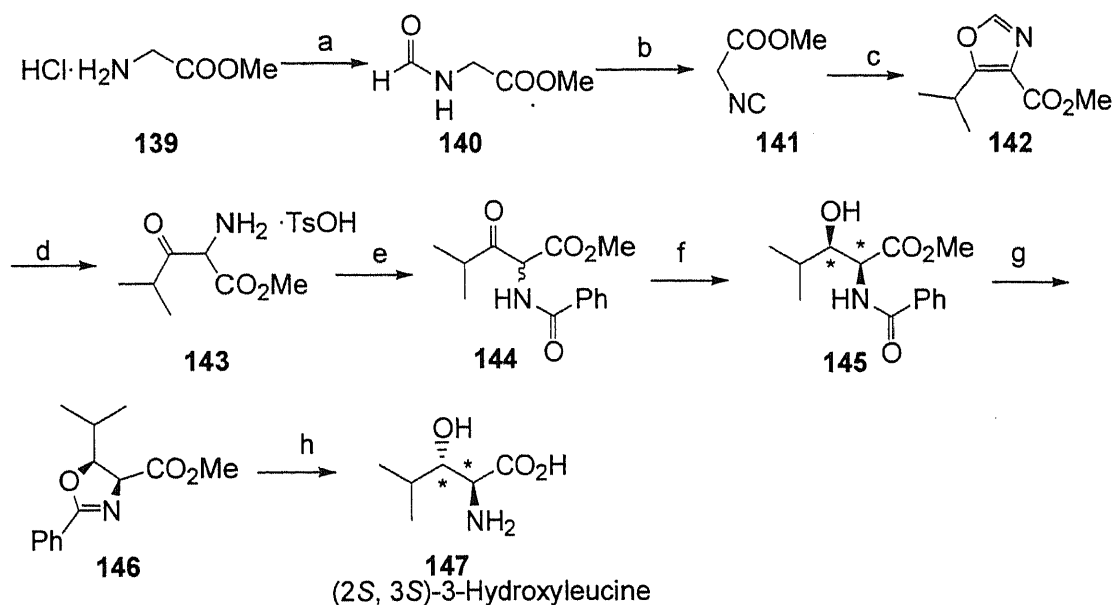
Scheme 58

まず、グリシンメチルエステルをホルムアミドとトルエン中で還流することで、収率良く *N*-ホルミルグリシンメチルエステル **140** を得ることができる。更に **116** に塩基性条件下オキシ塩化リンを作用させることで、イソニトリル体 **141** を 64 % で得られ、引き続き DBU 存在下得られたイソニトリル体 **141** とイソ酪酸無水物と反応させると、オキサゾール **142** を収率 80 % で得られた。このオキサゾール **142** をメタノール中トシル酸で還流させると開環するとβ-ケト-α-アミノ酸メチルエステル **119** が得られる。これは精製せずにベンゾイル化し 2 工程収率 99 % でベンゾイル体 **144** を得た。このベンゾイル体 **144** を野依らによって開発された不斉還元触媒である BINAP-Ru 触媒を使用した動的速度論的分割の条件により不斉還元し

第6章 β-ヒドロキシルロイシンの合成

β-ヒドロキシル-α-アミノ酸誘導体 **145** を 95 %, 98 %ee で得ることに成功した。

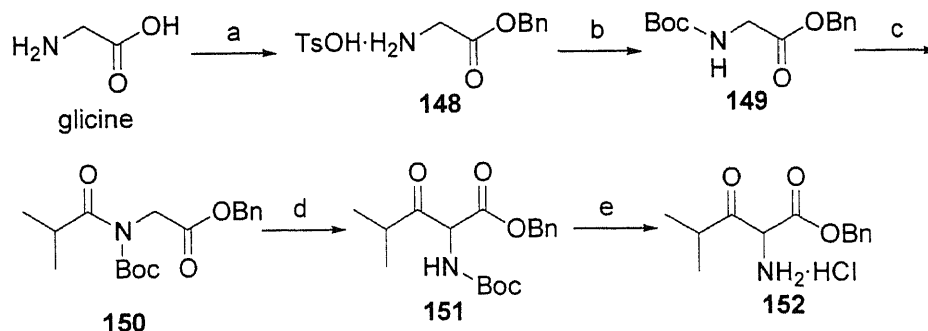
しかしながら、得られた還元体の水酸基の立体は *S* 配置で目的としているものはその反対の *R* 配置のものである。そこで水酸基の立体を反転するために塩化チオニルで処理することで、分子内 S_N2 反応が起こりオキサゾリン **146** が得られる。これを加水分解することで目的とする立体のβ-OH-Leu(**147**)を得ることができた。しかしながら、本方法においてアンチの相対配置を持つ OH-Leu の合成には、高圧還元後に立体反転するためにさらに2工程要してしまう。



(a) formamide, NaHCO₃, PhCH₃, reflux, 4 h (b) POCl₃, Et₃N, CH₂Cl₂, -20 °C 50 min then -5 °C 2 h, 64 % (c) isobutylic anhydride, BUD, DMF, rt, 18 h, 80 % (d) TsOH, MeOH, reflux, 14 h (e) PhCOCl, Et₃N, THF, rt, 14 h, 99 % (2 steps) (f) H₂ (100 atm), (R)-BINAP-Ru(II) (1.0 mol%), CH₂Cl₂, 50 °C, 48 h, 95 %, 98 %ee (g) SOCl₂, THF, 0 to 60 °C, 2.5 h, 68 % (h) 6*N* HCl, reflux, 24 h, 87 %

Scheme 59

そこで本研究室 広木、後藤らは Scheme 60 に示した方法により調製したβ-ケト-α-アミノエステルの塩酸塩を基質としたところ、Ru-BINAP 触媒を用いた動的速度論的分割による触媒的還元反応を行ったところ、高収率・高選択的にアンチの相対立体化学を持つ還元体を得られた。³⁹⁾

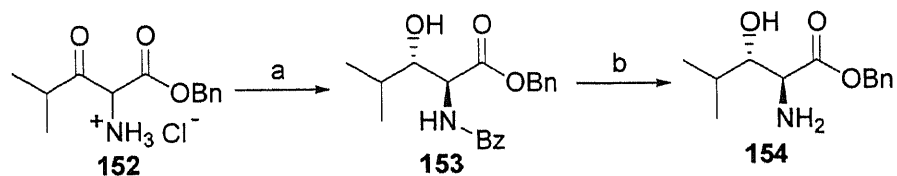


Reagent and conditions: TsOH·H₂O, BnOH, PhH, reflux, 29 h (b) Boc₂O, NaHCO₃, H₂O-dioxane, rt, 3 h, 92% (2 steps) (c) KHMDS, THF, -78 °C, 1 h then isobutyryl chloride, -78 °C, 2 h (d) LHMDS, DMPU, THF, -78 °C, 2 h (e) 4 *N* HCl-dioxane, rt, 44 h, 97%

Scheme 60

第6章 β-ヒドロキシロイシンの合成

この反応を用いることで1段階で目的の立体は位置を持つβ-OH Leuを合成することができる。そこで、この広木・後藤らの方法を用いβ-OH Leuの合成をすることにした。報告では触媒のRu-BINAPは4mol%用いていたが、現在のところ1mol%で行っても収率・選択性の低下が見られないことが確認できており、塩酸塩によるアンチ選択的な還元反応を用いた合成法により(3*S*)-OH (2*S*)-Leuの合成を行った。(Scheme 61)



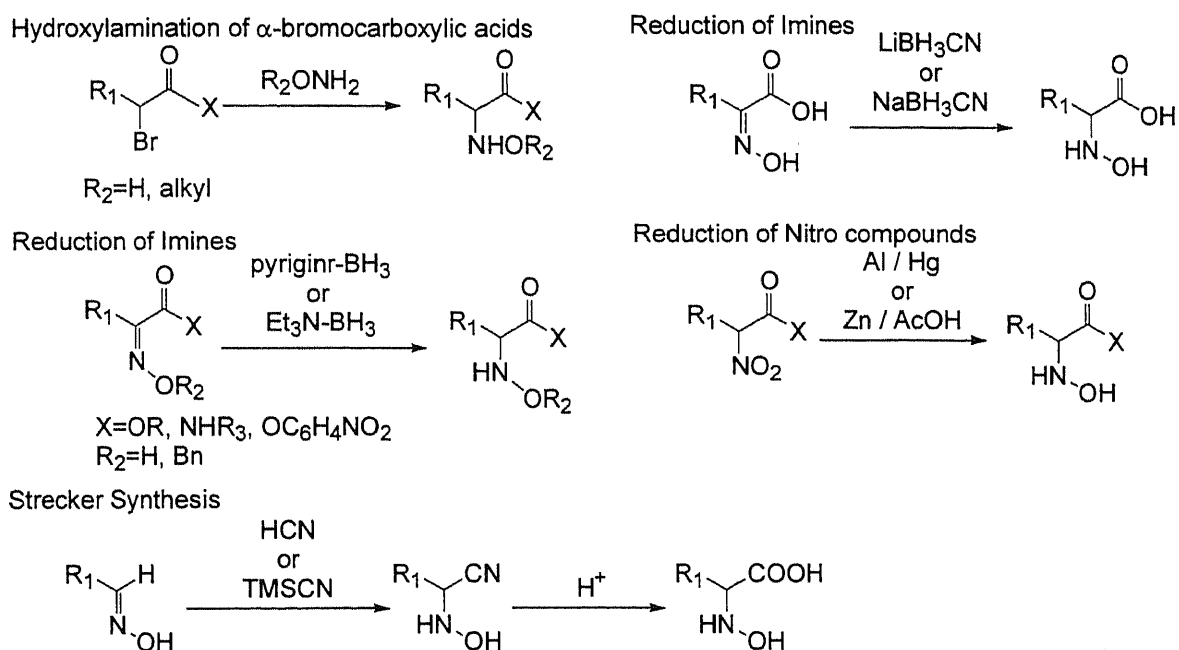
Reagent and conditions: (a) H₂ (100 atm), [RuCl₂(*S*)-binap](dmf)_n (1 mol%), CH₂Cl₂, 50 °C, 48 h then BzCl, Et₃N, THF, rt, 1 h, 87%, >99% de, 100% ee (b) 6 N HCl, reflux then Dowex50, 2.5% NH₃aq

Scheme 61

第7節 その他の異常アミノ酸の合成

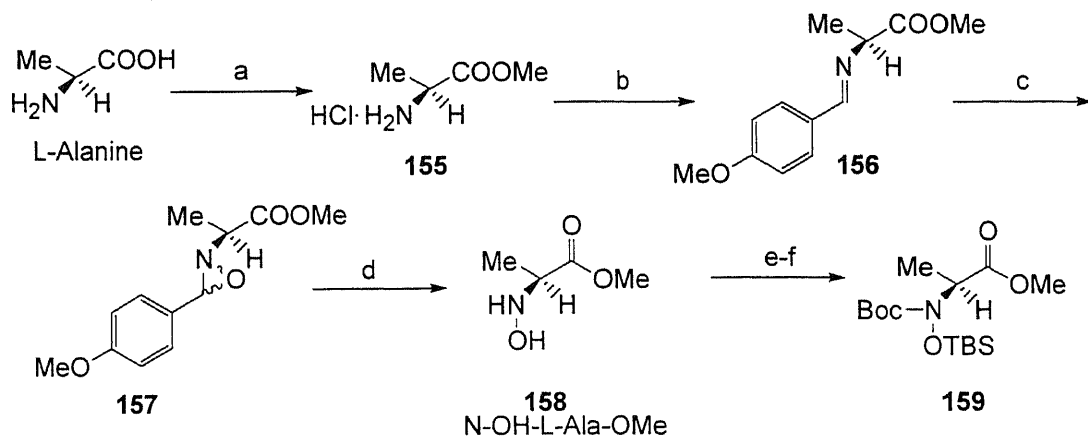
N-hydroxy-L-alanine の合成

N-hydroxy amino acid の合成において、アミノ酸のような 1 級アミンは、2 級アミンのような直接酸化反応により誘導することができず、Figure. 19 に示したような方法で誘導されている。⁴⁰⁾

Figure 19 Syntheses of *N*-OH-α-amino acids

今回、著者は光学活性体の *N*-hydroxy-L-alanine (以下 *N*-OH Ala) を必要としており、Grundke らがアミノ酸の不斉を保持したまま簡便に *N*-hydroxyl amino acid を報告していたので、こちらの方法で合成することとした。⁴¹⁾

まず、L-アラニンのメタノール溶液に室温で塩化水素ガスを室温で 3.5 時間吹き込み、更に室温で 69 時間攪拌することによりメチルエステル体 **155** を定量的に得た。更に **155** を炭酸ナト



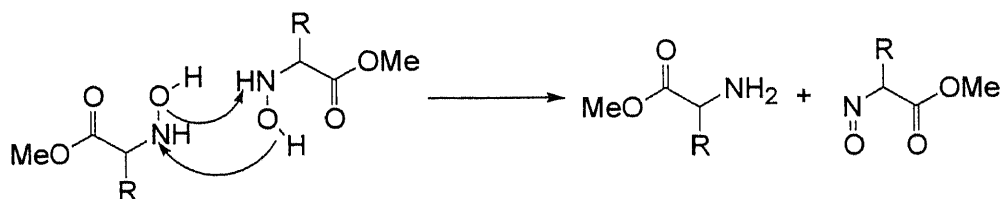
(a) HCl (gas), MeOH, rt, 69 h, 94 % (b) *p*-anisaldehyde, Na₂CO₃, MeOH, rt, 17 h, 91 %
 (c) *m*CPBA, CH₂Cl₂, 15 h, -20 °C to rt (d) H₂NOH HCl, MeOH, rt, 11 h (e) Boc₂O, Et₃N, 1,4-dioxane, rt, 10 h, 49 % (f) TBSCl, imidazole, DMF, rt, 12 h, 90 %

Scheme 62

リウム存在下 *p*-アニスアルデヒドを作用させイミン **156** へと変換後, CH_2Cl_2 中で *m*-過安息香酸に付することでオキサジリジン **157** へと誘導した. **157** はジアステレオ混合物になるため TLC, ^1H NMR は複雑であり, この工程も精製せず進めることにした.

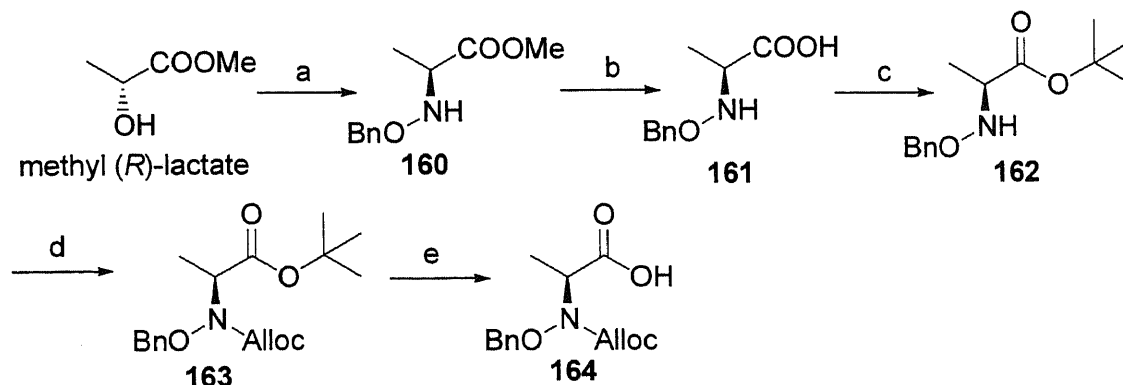
このオキサジリジン **157** をヒドロキシルアミン塩酸塩で交換反応することにより目的とする *N*-OH-L-Ala(**111**)を得た. この粗生成物を ^1H NMR で確認したところ, 不純物を含んでいなかったため, このまま用いることにした. なお *N*-ヒドロキシルアミノ酸は一般にやや不安定であり, Scheme 63 に示したような分解反応を起こすことが知られている.⁴⁰⁾

この得られた **158** をカップリングに備えて, Boc_2O でアミノ基を続いて TMSCl で水酸基を保護し **159** の *N*Boc-O-TBS-L-Ala-OMe を得ることができた.



Scheme 63

また合成戦略上、水酸基の保護基を酸で脱保護されないもの、ここではベンジル基のものが必要であったため、scheme 64 で示した別の合成方法でも *N*-OH Ala を合成した。⁴²⁾ まず(*R*)-乳酸メチルエステルの水酸基をトリフレート化することで活性化し、*O*-ベンジルヒドロキシルアミンを作用させ **160** とした. 続いてメチルエステルを加水分解後、*tert*ブチルエステルへと変換した. *tert*ブチルエステル **162** を Alloc 基で保護し、TFA で *tert*ブチル基を脱保護することで、目的の保護基を有する *N*-OH Ala **164** を調製した。(Scheme 63)

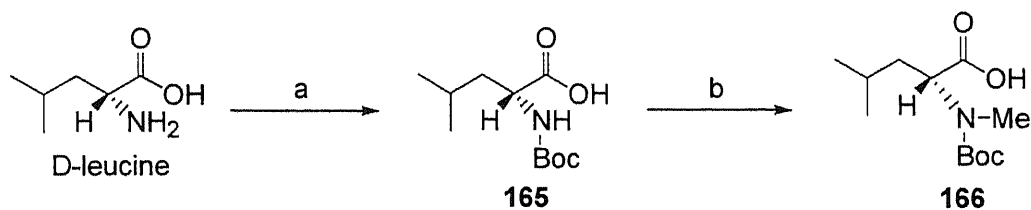


Reagents and conditions: (a) Tf_2O , 2,6-lutidine, BnONH_2 , THF, 0°C to rt, 2.5 h (b) LiOH , $\text{THF-H}_2\text{O}$, 0°C , 2 h, 80% (c) $i\text{Pr-NHC(O}^t\text{Bu)}=\text{N-}i\text{Pr}$, CH_2Cl_2 , 0°C to rt, 48 h, quant. (d) sat. NaHCO_3 , Alloc-Cl, CH_2Cl_2 , 0°C to rt, 24 h, 99% (e) TFA, CH_2Cl_2 , 0°C to rt, 19 h, 98%

Scheme 64

N-methyl-D-leucine の合成

N-メチル-D-ロイシンも既知の方法を利用して、合成することとした。合成法は Scheme 65 に示したとおりであり、大量かつ容易に *N*-メチル化体を得ることができる。メチル化に際に溶媒を THF を使うことにより副生成物のメチルエステルの生成を防止できる。⁴²⁾



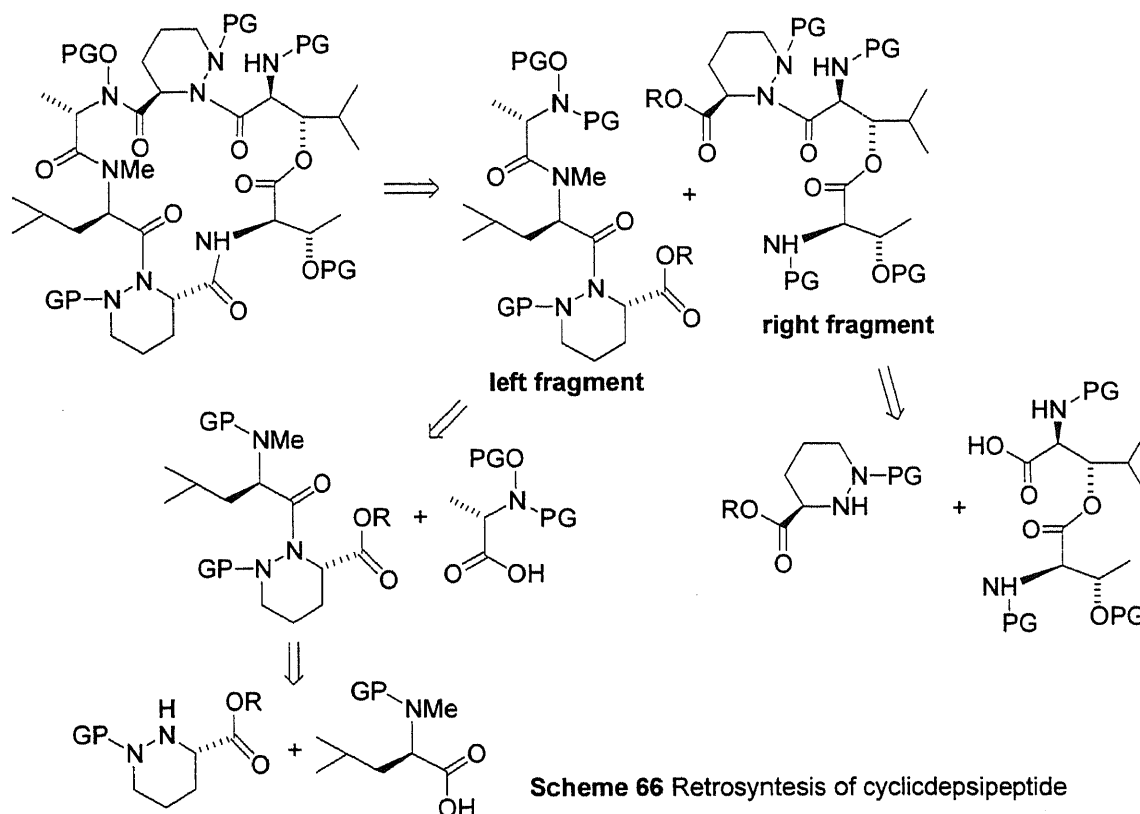
(a) Boc_2O , Et_3N , 1,4-dioxane, 0 °C to rt, 24 h, 94 % (b) MeI, NaH, THF, 0 °C to rt, 8 h, 80 %

Scheme 65

第8章 環状デブシペプチドの合成

第1節 環状デブシペプチドの合成戦略

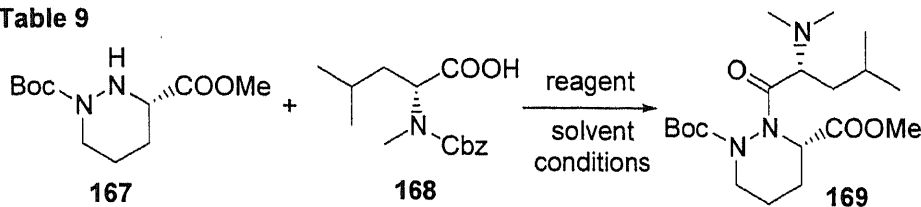
次に環状デブシペプチドの合成に着手した。環状デブシペプチドは $N\text{-OH Ala-N-MeLeu-(S)-Pip}$ (以下 left fragment と呼ぶ) と $(R)\text{-Thr-(3S)-OH-(2S)-Leu-(R)-Pip}$ (以下 right fragment と呼ぶ) を別々に合成し、縮合させることで合成させることにした。Left fragment の構築はピペラジン酸を段階的に縮合することにした。一方 right fragment は $(R)\text{-Thr-(3S)-OH-(2S)-Leu}$ のフラグメントを $(R)\text{-Pip}$ へ導入し構築することにした。(Scheme 66)



第2節. Left fragment の合成

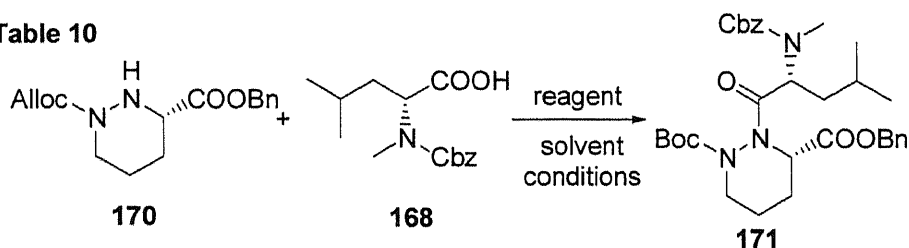
Left fragment にあたり (S) -ピペラジン酸及びメチルロイシンの保護基及び縮合剤を検討した。まず Boc-(S)-Pip-Ome と Cbz-MeLeu-OH との縮合を反応活性の強い縮合剤を選び検討した。(Table 9) しかしながら目的のジペプチドは得られず原料回収が終わった。そこで反応が進行しなかった理由として、ピペラジン酸の N1 位の保護基である Boc 基が立体的に嵩高いと考えられることから、次により立体的に小さな Alloc 基をピペラジン酸の保護基とし先ほどと同様の条件で反応を行った。しかしながらこの場合も全く反応は進行せず、先ほどと同様 原料回収をしている。(Table 10)

Table 9



reagent	solvent	conditions	result
DCC, HOBT, NMM	CH ₂ Cl ₂	0 °C to rt, 12 h	no reaction
Brop, Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	rt, 12 h	no reaction
Brop, Et ₃ N	DMF	rt to 60 °C, 12 h	no reaction
DEPBT, ⁱ Pr ₂ NEt	THF	0 °C to rt, 11 h	no reaction
BMTB, ⁱ Pr ₂ NEt	CH ₂ Cl ₂	0 °C to rt, 11 h	no reaction

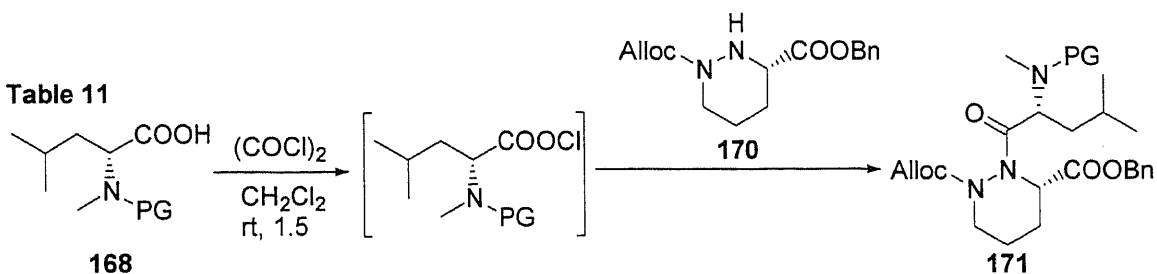
Table 10



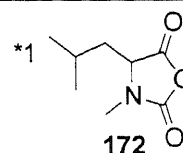
reagent	solvent	conditions	result
DCC, HOBT, NMM	CH ₂ Cl ₂	0 °C to rt, 12 h	no reaction
Brop, Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	rt, 12 h	no reaction
Brop, Et ₃ N	DMF	rt to 60 °C, 12 h	no reaction
DEPBT, ⁱ Pr ₂ NEt	THF	0 °C to rt, 11 h	no reaction
BMTB, ⁱ Pr ₂ NEt	CH ₂ Cl ₂	0 °C to rt, 11 h	no reaction

Table9, 10 から縮合活性の強い縮合剤を使用してもピペラジン酸へのアミノ酸導入は困難だと判った。そこで、さらに Table 11 では反応活性が強い酸ハライドを用い反応が進行するか

Table 11



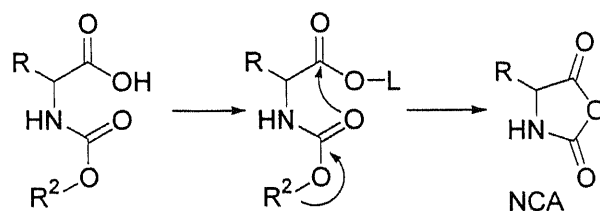
entry	PG	solvent	base	aditive	conditions	conditions
1	Cbz	CH ₂ Cl ₂	5% NaHCO ₃	---	0 °C to rt, 11 h	no reaction*1
2	Cbz	CH ₂ Cl ₂	----	AgCN	0 °C to rt, 11 h	no reaction*1
3	Cbz	tolene	----	AgCN	rt , 10 h	no reaction*1
4	Alloc	tolene	----	AgCN	rt , 11 h	no reaction*1



どうか検討した。まず Cbz-MeLeu-OH から調製した酸塩化物と Alloc-Pip-OMe を反応させた。

entry 1 は Schotten-Baumann 法⁴³⁾と同様の条件下で反応させが、反応は進行しなかった。また添加物として AgCN を添加したがこの場合も目的のジペプチドは得られなかった。

(entry2-3) entry1-3 においてジペプチドは得られなかったが、メチルロイシンは分子内で反応し反応性の低い NCA



Scheme 67

(N-carboxyanhydride) が生成してしまう。

そこで entry 4 では Cbz 基に換え Alloc 基で行ったがこの場合も NCA が生成してしまった。(Scheme 67)

そこで同じ酸ハライドである酸フッ化物を調製し、縮合を検討することにした。酸フッ化物は安定で、化合物によっては単離可能でもあることから、酸塩化物を用いたときのように NCA が生じない可能性がある。酸フッ化物は幾つかの調整法が知られているが⁴⁴⁾、ここでは Carpino らが開発した TFFH (Figure 17)を用いることにした。^{44a)} TFFH は吸湿性が低い固体で取り扱いが容易である。

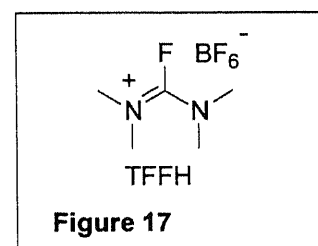
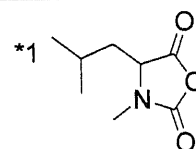


Figure 17

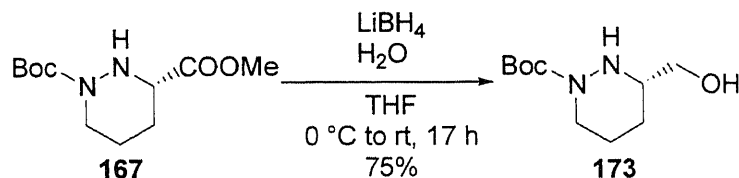
Table 12

entry	PG	solvent	additive	conditions	result
1	Boc	CH ₂ Cl ₂	-----	0 °C to rt, 12 h	no reaction*1
2	Boc	DMF	-----	rt, 12 h	no reaction*1
3	Cbz	CH ₂ Cl ₂	-----	0 °C to rt, 12 h	no reaction*1
4	Cbz	DMF	-----	rt to 60 °C, 12 h	no reaction*1
5	Cbz	CH ₂ Cl ₂	TMSCN	rt, 6 h	no reaction*1
6	Cbz	DFM	TMSCN	60 °C, 6 h	no reaction*1



しかしながら酸フッ化物を使った場合においても目的のジペプチドは得られず、酸塩化物で得られてきた NCA が生じてしまった。

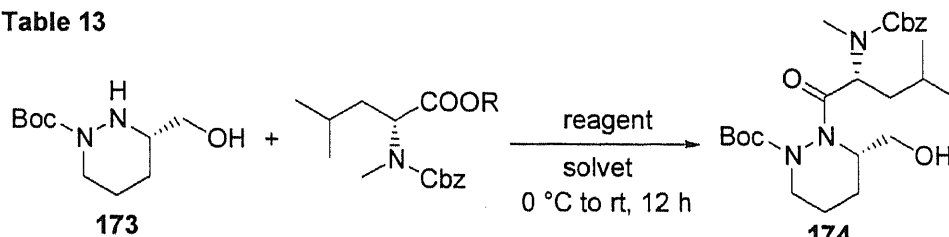
ピペラジン酸の場合 N1 位には保護基、3 位にカルボキシル基と 2 つの電子吸引基に挟まれているため、立



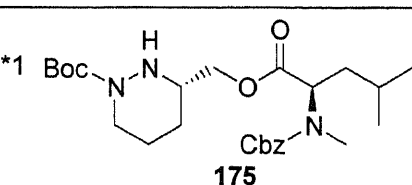
Scheme 68

体的な障害の他に N2 位の電子密度が十分ではないと考えられる。そこで N2 位の電子密度を上げるために Scheme 68 に示したようにエステル **167** を還元しアミノアルコール **173** とした。一般的に電子密度の差から窒素原子は酸素原子より求核性が高いことが知られている。そこでアルコール **173** に対して縮合を検討することにした。

Table 13

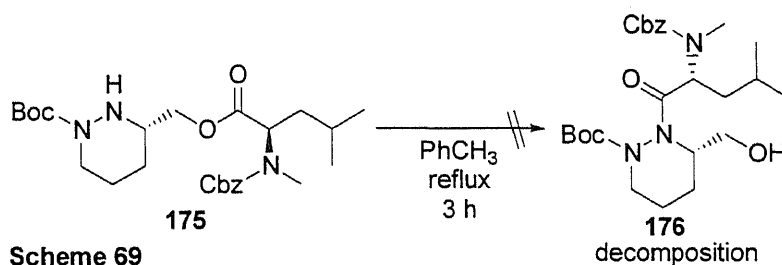


entry	R	reagent	solvent	result
1	H	DIPC, <i>i</i> Pr ₂ NEt	DMF	no reaction
2	H	DEPC, <i>i</i> Pr ₂ NEt	DMF	no reaction
3	H	DPPF, <i>i</i> Pr ₂ NEt	DMF	no reaction
4	H	---	DMF	no reaction
5	<i>p</i> -NO ₂ -Ph-	---	DMF	no reaction
6	H	Bop-Cl	CH ₂ Cl ₂	trace* ¹
7	H	Brop	CH ₂ Cl ₂	67%* ¹



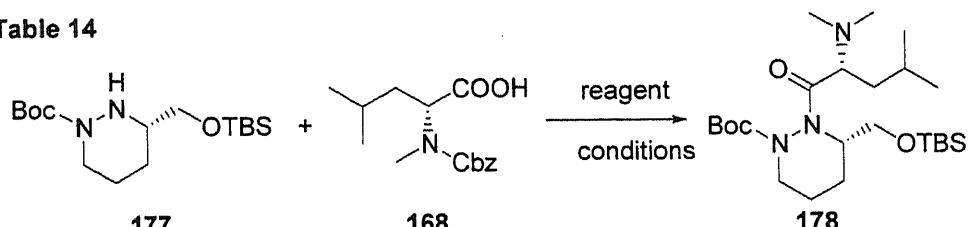
*1 **175**

しかしながら entry1-5 では反応は全く進行しなかった。しかしながら entry6-7 ではエステル体 **175** が得られた。そこで得られたエステル体 **175** を加熱することでアシル転位反応が進行しないか試みた。トルエン中 3 時間環流させたが、反応は複雑な混合物を与え目的のアシル転位化合物は得られなかった。(Scheme 69)



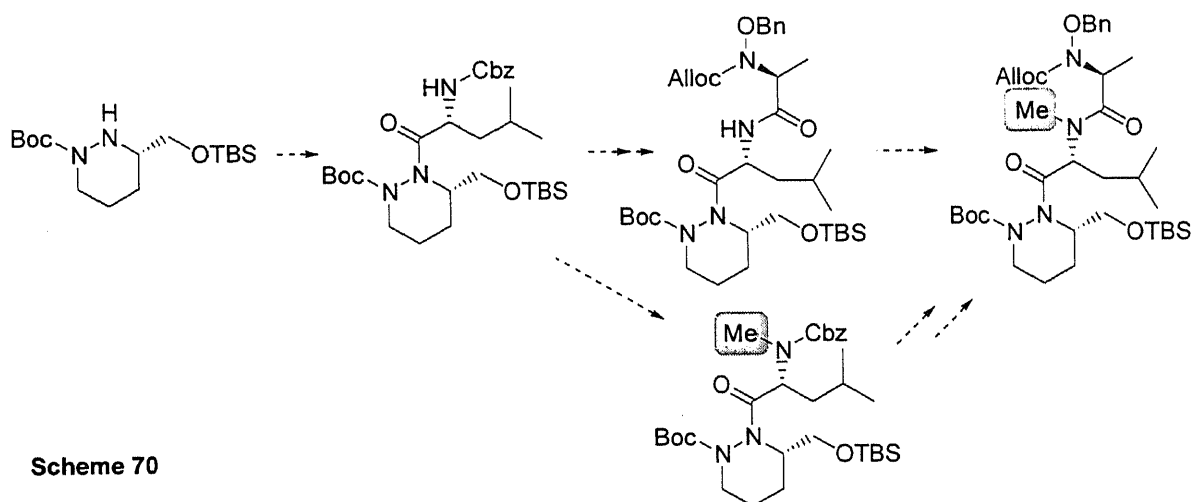
また水酸基を TBS 基で保護したアミノアルコール **177** を用いても縮合を検討したが、この基質においてもジペプチドは得られなかった。

Table 14



entry	reagent	conditions	solvent	result
1	DIPC, <i>i</i> Pr ₂ NEt	rt, 14 h	DMF	no reaction
2	DEPC, <i>i</i> Pr ₂ NEt	rt, 14 h	DMF	no reaction
3	Brop, <i>i</i> Pr ₂ NEt	0 to rt, 14 h	CH ₂ Cl ₂	no reaction
4	FHHT, <i>i</i> Pr ₂ NEt	0 to rt, 10 h	CH ₂ Cl ₂	no reaction

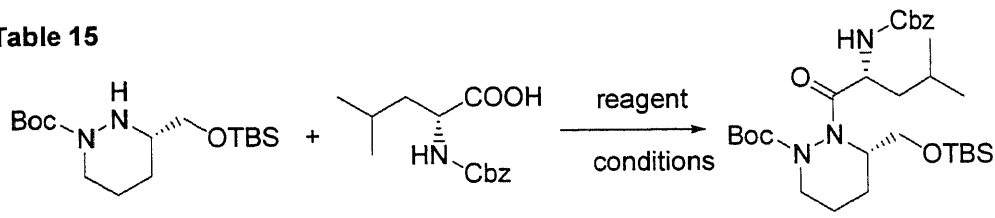
次にピペラジン酸に導入するメチルロイシンの立体的な嵩高さを減少させるために、Scheme 70 に示したようにメチルロイシンのメチル基をピペラジン酸導入後に導入することとした。



Scheme 70

しかしながら立体障害を減少させたにもかかわらず、ピペラジン酸から誘導したアミノアルコール体 177 に対して Cbz-Leu-OH も導入することができなかった。

Table 15



entry	reagent	conditions	solvent	result
1	DIPC, <i>i</i> Pr ₂ NEt	rt, 14 h	DMF	no reaction
2	DEPC, <i>i</i> Pr ₂ NEt	rt, 14 h	DMF	no reaction
3	Brop, <i>i</i> Pr ₂ NEt	0 °C to rt, 14 h	CH ₂ Cl ₂	no reaction
4	FHHT, <i>i</i> Pr ₂ NEt	0 °C to rt, 10 h	CH ₂ Cl ₂	no reaction

第 3 章において Hale が A83586C の環状デプシペプチド部分の合成では、ピペラジン酸へのメチルアラニン導入はその酸塩化物を用いていた。つまりピペラジン酸へのアミノ酸導入は酸塩化物を用いるのがベストだと考えられる。アミノ酸の酸塩化物を調製する場合は通常 Fmoc 基 (Figure 18) が用いられる。それ以外のウレテン型保護基の場合、NCA が生じる可能性がある。(Scheme 71) しかしながら Fmoc 基は非常に高価であり、また弱塩基においても簡単に脱離してしまうため扱いにくいという欠点がある。

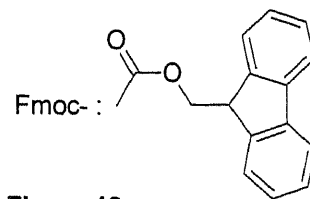
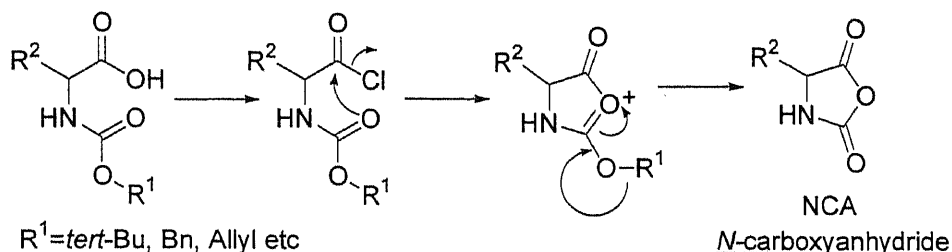
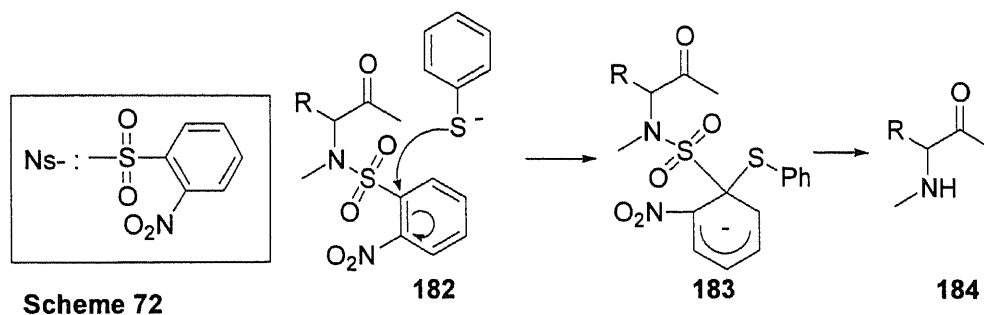


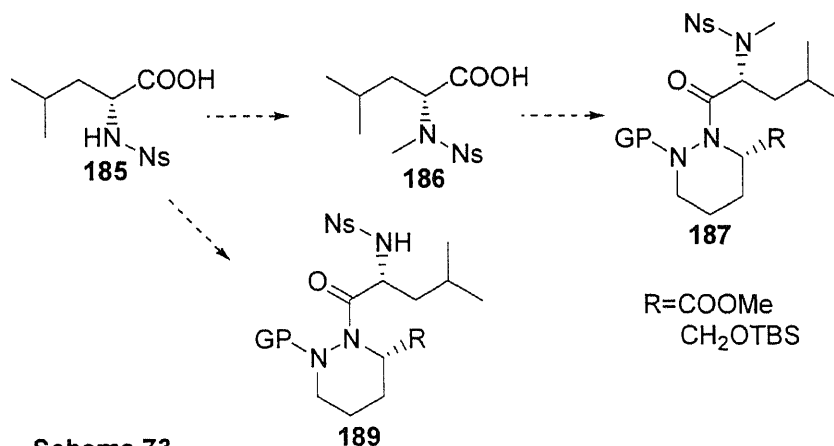
Figure 18

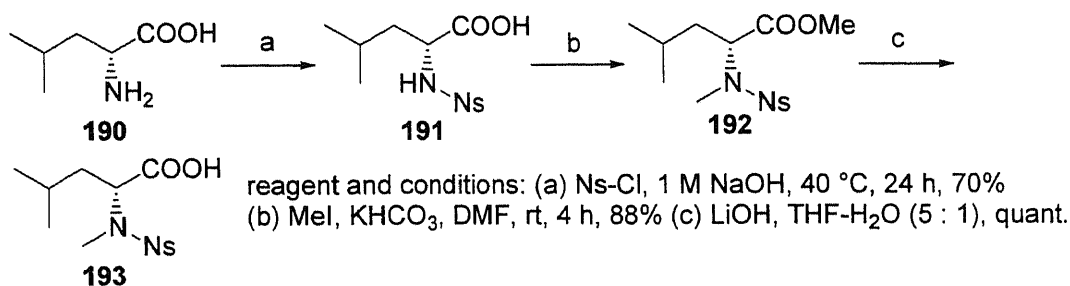


そこで簡単に脱離せず NCA が生じない保護基としてスルホン系の保護基を用いることにした。実際には福山らに開発された Ns 基を用いた。⁴⁵⁾ 通常スルホンアミドは強固なため脱保護の条件が問題となるが、Ns 基は 1 級アミンやチオフェノールのような求核剤により簡単に脱保護ができる。(Scheme 72)



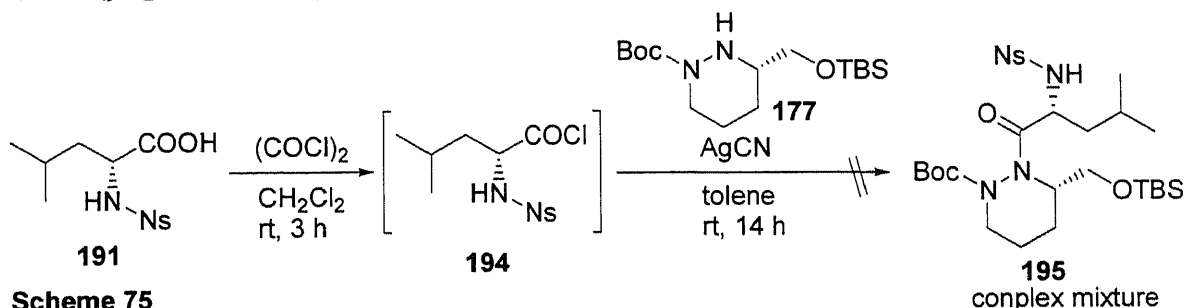
そこで合成計画を Scheme 73 に示した。この合成計画にしたがってまず福山らの報告に基づき Ns-MeLeu-OH の調製を行った。(Scheme 73) ⁴⁵⁾





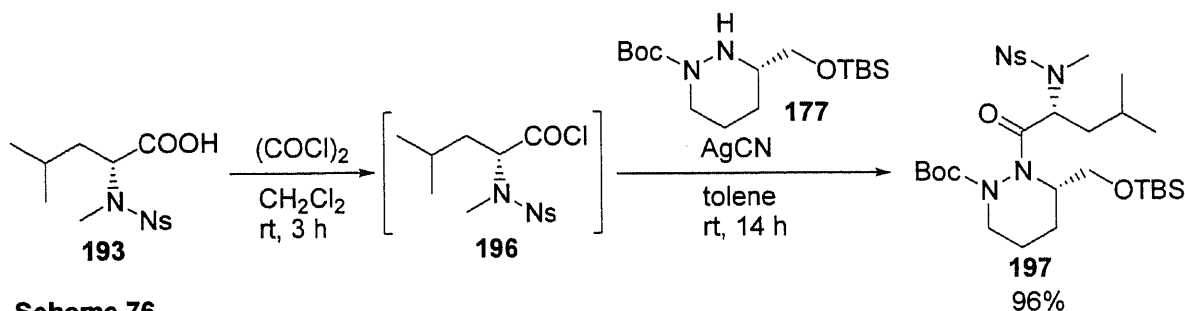
Scheme 74

まず Ns-Leu-OH より調製した酸塩化物 **194** とピペラジン酸から誘導したアミノアルコール **177** と反応させたが、複雑な混合物を与え目的のジペプチドは得られなかった。(Scheme 75)



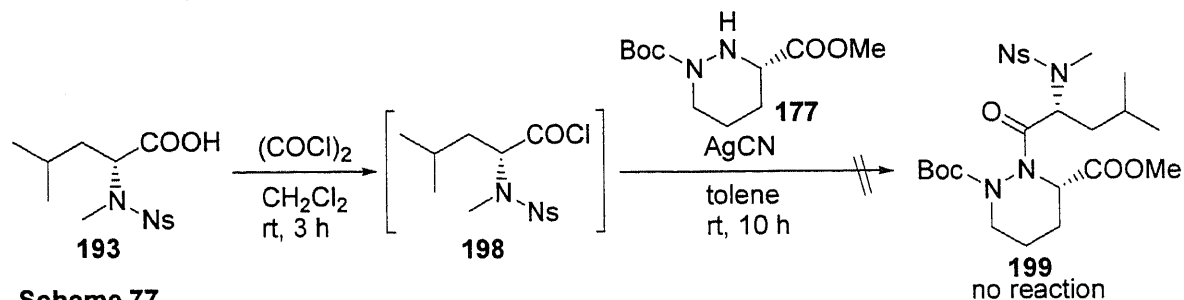
Scheme 75

続いてロイシンのアミノ基にメチル基を導入済みの Ns-MeLeu-OH から調製した酸塩化物 **196**



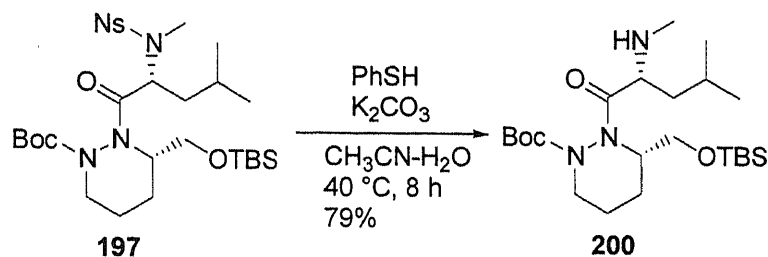
Scheme 76

を用い同じ条件で反応させたところ、高い収率で目的のジペプチド **197** が得られた。(scheme 76) しかしながら Boc-Pip-OMe **177** を用いて Scheme 75 と同条件で反応を行っても、ジペプチド **199** は得られなかった。(Scheme 76)



Scheme 77

得られたジペプチド **197** に *N*-OH Ala を導入る為にチオフェノール、炭酸カリウムの条件で脱保護した。(Scheme 78)



Scheme 78

引き続きヒドロキシルアラニンの導入を検討することとした。メチルロイシンへのアミノ酸導入も 2 級の立体的に嵩高いアミノ基の為、アミノ酸導入は困難だと予想される。そこで活性エステルの 1 つであるチオールエステルでの縮合を検討することにした。Alloc-Ala(OBn)-OH **164** に対して縮合剤 DIPC を用いることで、目的のチオールエステルは調製できる。

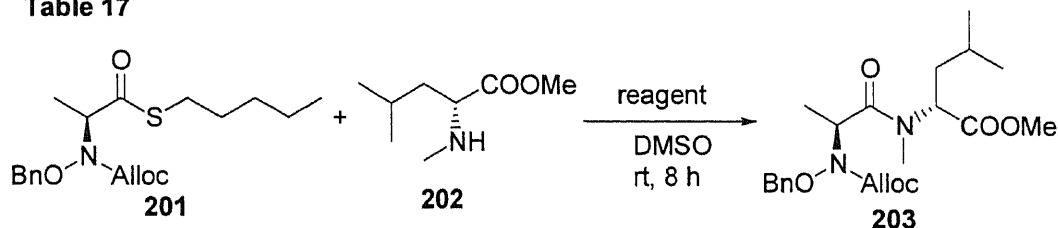
Scheme 79

(Scheme 79) 因みにエタンチオール、チオフェノールでもチオールエステルの調製を試みたが低収率であった。

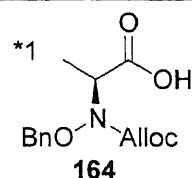
得られたペンタンチオールエステル **201** を用い、メチルロイシンへの導入を検討した。

まずモデル反応として *N*-メチルロイシン メチルエステル **202** を用いて行った。(Table 17)

Table 17

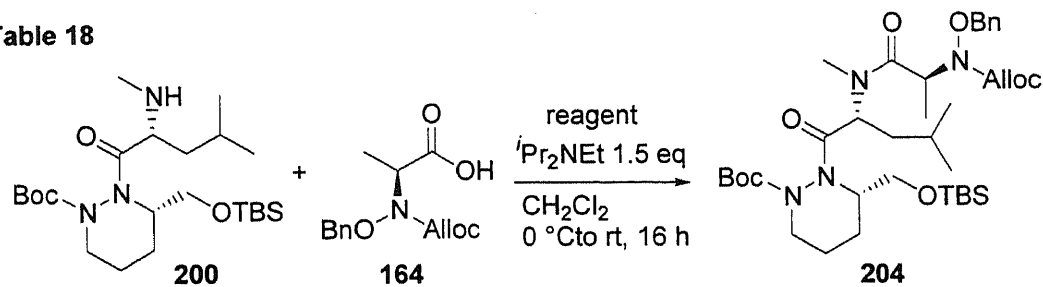


reagent	result
AgNO ₃ 4 eq, HOBT 4.8 eq, <i>i</i> Pr ₂ NEt 1.5 eq	not obtain* ¹
AgNO ₃ 4 eq, HOBT 14 eq, <i>i</i> Pr ₂ NEt 1.5 eq	not obtain* ¹
AgNO ₃ 3 eq, <i>i</i> Pr ₂ NEt 2 eq	not obtain* ¹
AgOAc 3 eq, <i>i</i> Pr ₂ NEt 2 eq	complex mixture
Ag ₂ CO ₃ 3 eq, <i>i</i> Pr ₂ NEt 2 eq	not obtain* ¹



しかしながら、目的の縮合体 **203** は得られずにチオールエステルが脱離した Alloc-Ala(OBn)-OH **164** が得られたのみであり、活性エステルであるチオールエステルを用いた縮合検討は断念した。次に反応活性の強い縮合剤である Brop、Bop-Cl、DEPBT、BMTB を用い検討を行うことにした。

Table 18

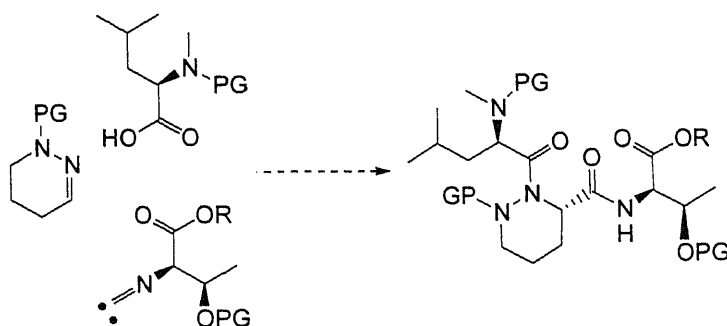


reagent	result
Brop 1.6 eq	34%
Bop-Cl 1.6 eq	51%
DEPBT 3.1 eq	59%
BMTB 2.0 eq	68%

Table 18 に示したように、BMTB を用いた時に 68% とやや収率に問題があるものの Alloc-Ala(OBn)-OH $\mathbf{164}$ を導入しトリペプチド $\mathbf{204}$ を得た。(Table 18)

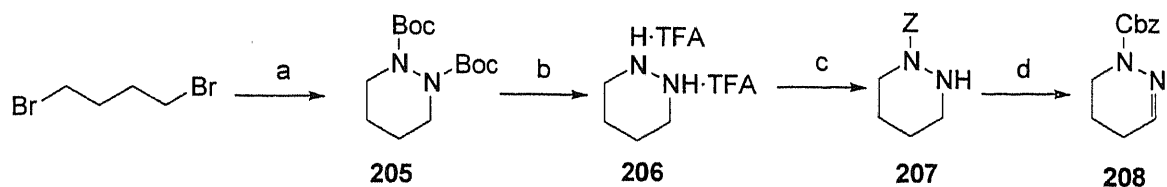
第3節 Ugi 反応を用いたアミノ酸導入の検討⁴⁶⁾

もうひとつのアプローチとして Ugi 反応を利用し 1 工程でトリペプチドが得られないか検討することにした。Ugi 反応はイソニトリル、カルボン酸、アルデヒド及びアミンもしくはイミンの 3 つもしくは 4 つの成分を 1 工程で縮合し、トリペプチドが得られる。したがって段階的に縮合するよりもはるかに迅速に目的とするペプチドフラグメントを合成することが可能である。また用いるイソニトリルにキラリティーを持たせることでジアステレオ選択的な反応が可能だと推測できる。Ugi 反応を使った GE3 の環状ペプチド部分の合成計画を Scheme 80 に示した。



Scheme 80 Synthetic Strategy using Ugi reaction

まず基質となるイミンは 1,5-ジブロモブタン⁴⁷⁾とジ Boc ヒドラジンで NaH で処理しジ Boc ピペラジン $\mathbf{205}$ とし 2 工程でモノ Cbz ピペラジン $\mathbf{207}$ へと変換した。得られたモノ Cbz 体 $\mathbf{207}$ に対してトリエチルアミン存在下、NBS を作用させ目的の環状イミン化 $\mathbf{208}$ 化合物を調製した。(Scheme 81)



Reagents and conditions: (a) Boc-NHNH-Boc, NaH, DMF, 0 °C to rt, 9 h, 90% (b) TFA, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 5 h, quant. (c) Z-Cl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 8 h (d) NBS, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 6 h, 83%

Scheme 81

Ugi 反応の反応条件を検討するために、まずモデル反応としてグリシンから簡便に誘導したイソニトリル **209** を用い Ugi 反応を検討した。

Table 19

	+		+		$\xrightarrow{\text{rt, 24 h}}$	
208		209		193		210
additive		result				
-----	-----	no reaction				
Yb(OTf) ₃	25 mol%	trace ^{*1}				
Cu(OTf) ₂	25 mol%	trace ^{*1}				
ZnCl ₂	25 mol%	trace ^{*1}				
LaCl ₃ ·H ₂ O	25 mol%	trace ^{*1}				
TiCl ₄	25 mol%	trace ^{*1}				
TsOH·H ₂ O	1 eq	56% ^{*1}				

^{*1}
211

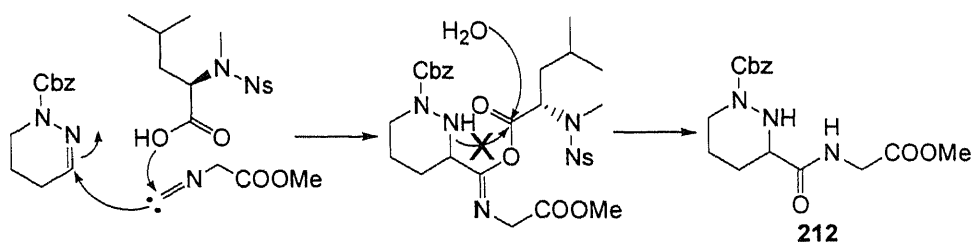
しかしながらトリペプチド **210** は得られずに、予期しない Cbz-ピペラジン酸メチルエステル **211** が得られた。(Table 19) そこで溶媒を反応に関与しないであろう THF に変更し Ugi 反応を行うことにした。(Table 20)

Table 20

	+		+		$\xrightarrow[\text{rt, 24 h}]{\text{THF}}$	
208		209		193		210
additive		result				
-----	-----	no reaction				
Yb(OTf) ₃	25 mol%	trace ^{*1}				
Cu(OTf) ₂	25 mol%	trace ^{*1}				
ZnCl ₂	25 mol%	trace ^{*1}				
LaCl ₃ ·H ₂ O	25 mol%	trace ^{*1}				
TiCl ₄	25 mol%	trace ^{*1}				
TsOH·H ₂ O	1 eq	25% ^{*1}				

^{*1}
212

しかしながらメタノールを溶媒として用いた時に得られてきた Cbz-ピペラジン酸メチルエステル **211** は得られてこなかったものの、目的とするトリペプチド **210** は得られずにジペプチド **212** が得られてきた。得られた結果から scheme 82 に示したように Ugi 反応の第1段階であるイミン **208** への付加反応は進行していると考えられる。しかしながら中間体からのアシル転位反応が起こらないために、所望のトリペプチドが得られないと考えられる。原因として考えられることは、(1) ピペラジン酸の2位に相当する窒素原子は中間体からのアシル転移反応をするだけで電子密度をもたない。(2) 中間体のコンホメーションは反応点であるピペラジン酸2位とその求核攻撃を受けるメチルロイシンのカルボキシル基の炭素原子とは遥かに遠い。(立体的な影響)などの理由が考えられる。



Scheme 82

第4節 ピペラジン酸誘導体を用いたアミノ酸導入

本章2節及び3節よりピペラジン酸の2位の反応性はきわめて低く、唯一酸クロライドのように非常に活性化された反応種のみ反応が進行することがわかった。このことはピペラジン酸がリジッドな環状構造であり、その為に反応点である N2 位の周りの立体的な影響が大きくなると考えられる。このことは計算機による Boc ピペラジン酸メチルエステルの安定コンホメーションを求めることにより理解できた。⁴⁸⁾ つまり反応に関与する N2 の電子対は立体的に嵩高い Boc 基と同一方向を向いている為、アミノ酸の縮合が困難だったと考えられる。以上の点を踏

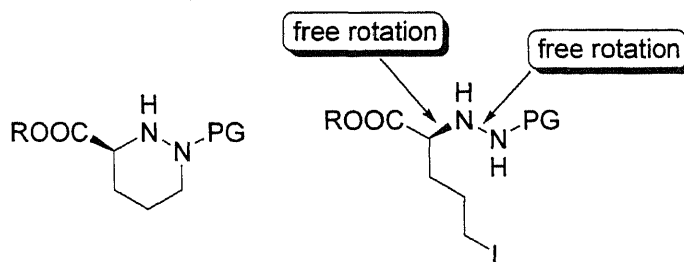
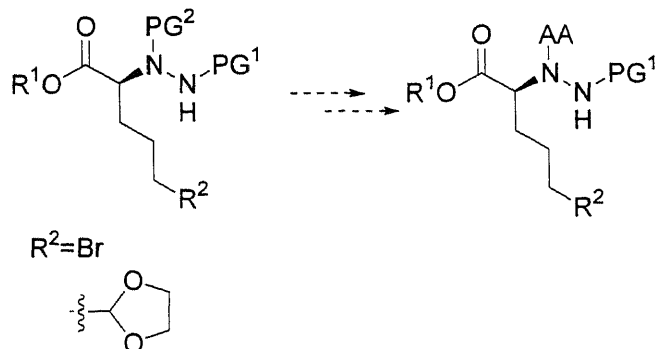


Figure 19

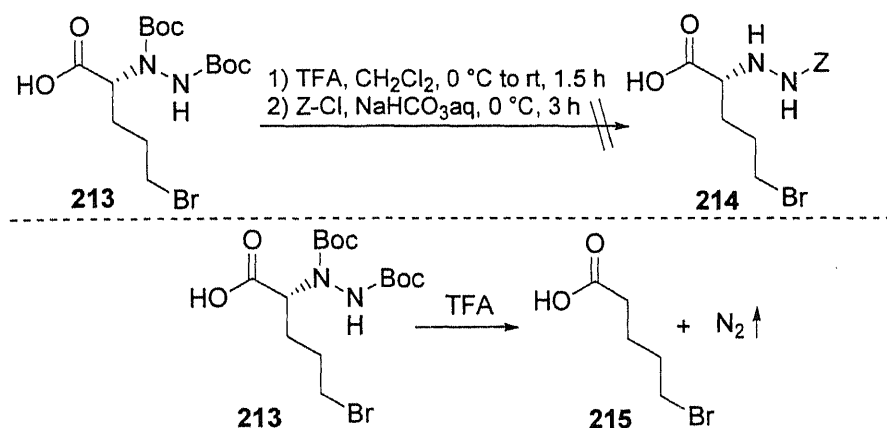


Scheme 83

まえると、環状構造であるピペラジン酸より自由度が大きい鎖状のヒドラジノ酸を用いることで、アミノ酸導入がより温和な条件下で反応が進行すると考えられる。(Figure 19) その合成計画を Scheme 83 に示した。目的とする鎖状のヒドラジノ酸は末端に環化可能な官能基を有する化合物とし、アミノ酸導入後

環化することで所望のペプチドが合成できると考えられる。また、ヒドラジノ酸はプロリン触媒を用いた不斉ヒドラジン化反応により調製することとする。

はじめに末端にブロム基が存在する基質を用いて縮合に必要な基質調製を行った。末端にブロム基がある基質はピペラジン酸合成に用いた方法で調整できる。まずジ Boc ヒドラジノ酸 **213** から

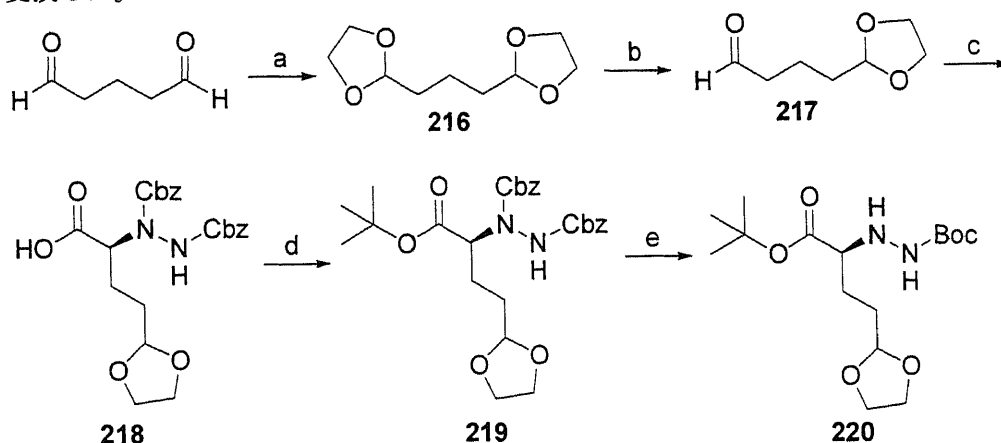


Scheme 84

ら TFA により脱 Boc 化反応を行い、TFA 塩を得ようとしたが Boc 基の脱離に伴いヒドラジノ基までが脱離してしまい、目的のモノ Cbz 体への誘導はできなかった。(Scheme 84)

この問題を回避する

ためにジ Cbz 体を Boc₂O 存在下パラジウム カarbonにて接触還元したが、ハロゲンを持つ基質では還元によりハロゲンまでも還元されてしまったためか、複雑な混合物となってしまった。したがって接触還元条件下で耐えうる官能基であり、最終的に環化可能なアルデヒド基をアセタール保護した基質で行うことにし、その合成法を Scheme 85 に示した。グルタルアルデヒドより調製したグルタルアルデヒド モノアセタール体 **217** に対して(*R*)-プロリンを触媒として不斉ヒドラジン化反応を行ったところ、95%、95% ee で付加体 **218** を得た。また、ピペラジン酸合成時にはワンポットで NaBH₄ によりアルコールへと還元したが、今回は酸化剤をワンポットで加え酸化亜塩素酸ナトリウムで酸化し、ヒドラジノ酸 **218** へと変換した。得られたヒドラジノ酸 **186** はイソウレアで *tert*-ブチルエステル化し、Boc₂O 存在下接触還元することによりモノ Boc ヒドラジノ酸 **188** へと変換した。



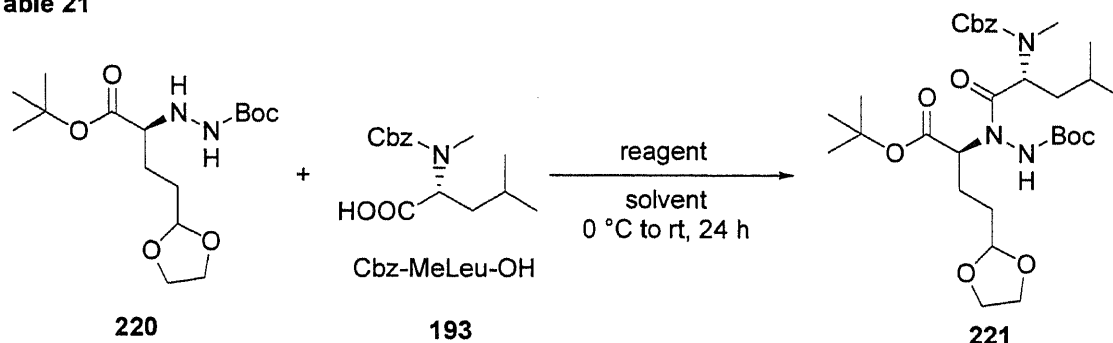
Reagents and conditions: (a) ethyleneglycol, Amberlite IR120, 90 °C, 3 h (b) glutaraldehyde, Amberlite IR120, 90 °C, 3 h (c) (*R*)-proline (10 mol%), Cbz-N=N-Cbz, CH₃CN, 0 °C, 12 h then 2-methyl-2-butene, NaH₂PO₄, NaClO₂, rt, 3 h, 95%, 95% ee (d) *tert*-Pr-N(O^tBu)=N-*tert*-Pr, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 24 h (e) H₂, Pd-C, Boc₂O, CH₂Cl₂-MeOH, rt, 22 h, 97%

Scheme 85 Preparation of mono Boc-hydrazic acid *tert*-Buthyl ester. reagent and conditions.

得られたモノ Boc ヒドラジノ酸 **220** に対しメチルロイシンの導入を検討した。

最初に縮合剤として DCC を用いたが、目的とするジペプチドはほとんど得られなかった。一方 BMTB を用いた時に 51% でジペプチドが得られた。(Table 21) 更に収率の改善をすべくメチルロイシンを 1.5 当量に増やし反応を行ったところ ほぼ定量的に目的物が得られてきた。またヒドラジノ酸をメチルロイシンの対して 1.5 当量反応させても、収率は改善しなかった。

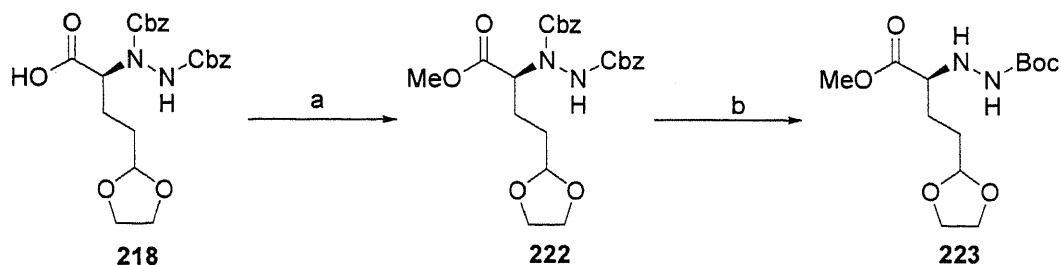
Table 21



reagent	solvent	result
DCC, Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	trace
DCC, HOBT, Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	trace
DIPC, Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	no reaction* ¹
DEPBT, ⁱ Pr ₂ NEt(2.2 eq)	THF	trace
Brop, Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	no reaction* ¹
BMTB, ⁱPr₂NEt	CH₂Cl₂	51%

*1 SM recovered

さらに、著者はより立体的な影響が少ないメチルエステル体で縮合を試みることにした。調整法としては、先に述べた不斉ヒドラジノ化反応後に得られたカルボン酸を塩基存在下ヨードメタンでメチル化することでメチルエステル体 **222** が得られる。さらに *tert* ブチルエステル体と同様に Boc₂O 存在下、接触還元することで、モノ Boc ヒドラジノ酸メチルエステル **223** を得ることができる。

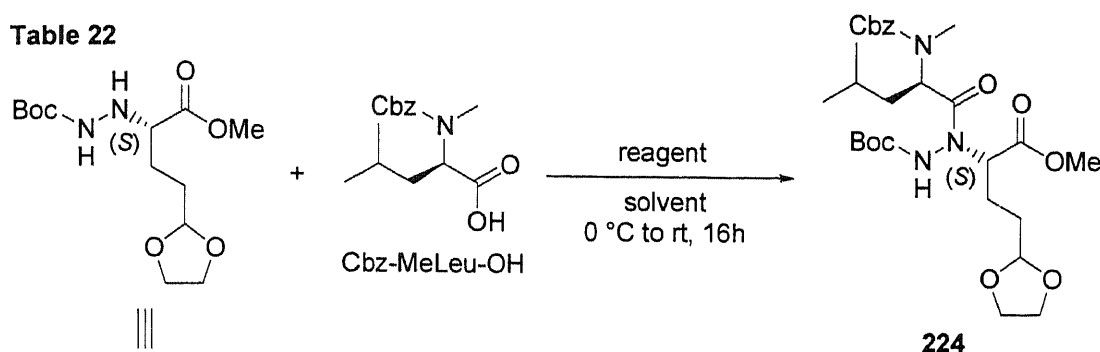


Reagent and conditions; (a) MeI, KHCO₃, DMF, 0 °C to rt (b) Boc₂O, 5% Pd-C, H₂, CH₂Cl₂, rt
Scheme 86 Preparation of mono-Boc hydrazic acid methyl ester

得られたモノ・Boc 体 **223** を先ほど *tert* ブチルエステル体 **220** で用いた条件で縮合を検討した。(Table 22) しかしながら立体的により小さいメチルエステルへ変更しても、収率はむしろ低下

する結果となってしまった。

Table 22

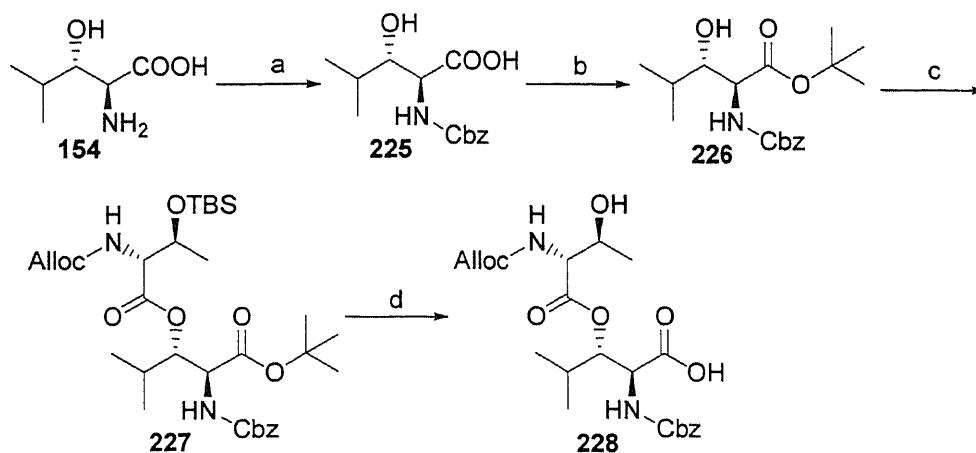


reagent	solvent	result
DCC(1.1 eq), Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	trace
DCC(1.1 eq), HOBT, Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	trace
DIPC(1.1 eq), Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	no reaction
DEPBT, ⁱ Pr ₂ NEt(2.2 eq)	THF	trace
Brop(1.1 eq), Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	no reaction
BMTB(1.1 eq), ⁱ Pr ₂ NEt	CH ₂ Cl ₂	33%

*1 SM recovered

第5節 環状ペプチドの right fragment の合成

続いて right fragment を先に示した合成戦略に基づいて合成を進めた。異常アミノ酸である β-OH ロイシンの合成は当研究室の後藤・広木らの方法に基づき調製した。³⁹⁾ 調製したβ-OH ロイシンを Cbz 基でアミノ基を、tert-ブチル基でカルボキシル基を保護した後、Alloc-Thr を EDC を用い縮合させたところ、定量的にエステル体 **227** が得られた。得られたエステル体 **227** を TFA で tert-ブチルエステル基を脱保護しβ-OH Leu-Thr フラグメント **228** を調製した。(Scheme 87)



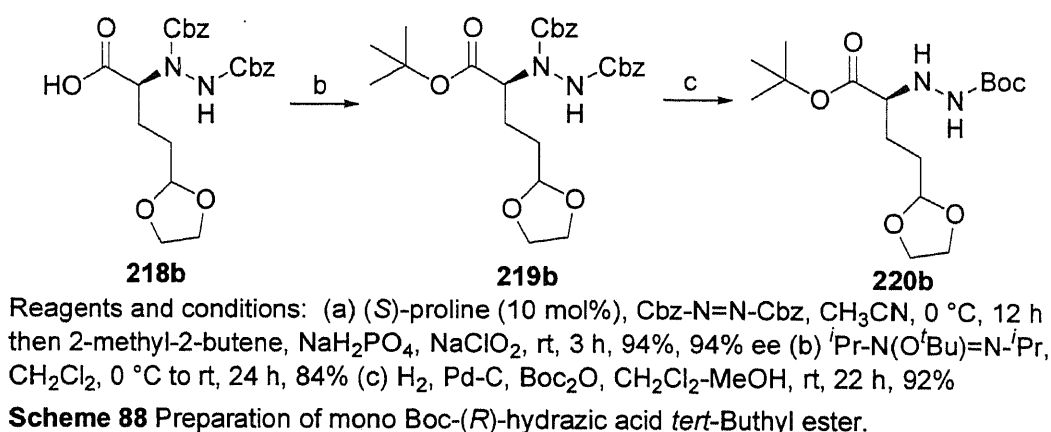
Reagents and conditions: (a) Cbz-Cl, NaHCO₃, H₂O, 0 °C to rt, 89%
 (b) ⁱPr-NHC(O^tBu)=NⁱPr, CH₂Cl₂, rt 83% (c) Alloc-Thr(OTBS)-OH, EDC, DMAP, 0 to 10 °C, 5 h, quant. (d) TFA, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 20 h, quant.

Scheme 87

得られた **228** を Boc-Pip-OMe 及び Boc-Pip-CH₂OTBS へ導入するために、反応活性が強い縮合剤として Brop、DEPBT や BMTB、(COCl)₂ 及び TFFH を用いた酸塩化物、酸フッ化物を調製し縮合を検討した。しかしながらメチルロイシン導入時と同様、環状のピペラジン酸及びピペラジン酸誘導体への導入はできなかった。

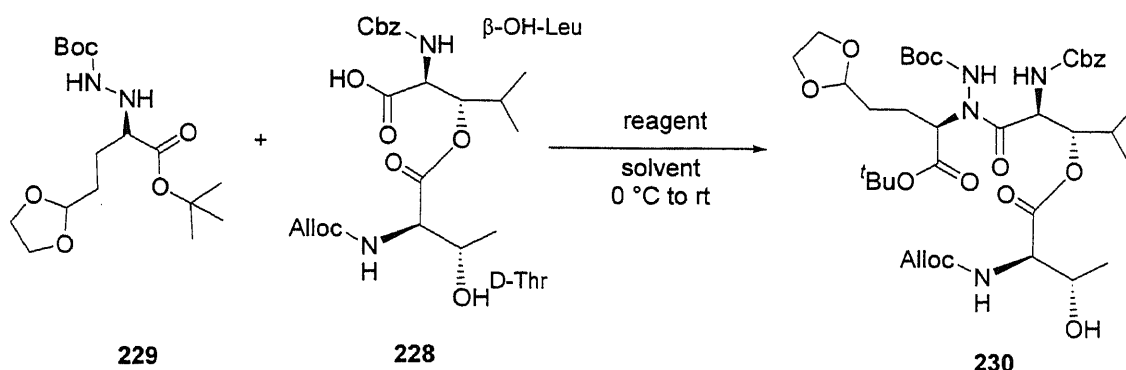
第5節 ヒドラジノ酸への導入検討

right fragment の合成においても環状構造のピペラジン酸へフラグメント **228** を導入するに至らなかった。そこでメチルロイシン導入時と同様、(*R*)-ピペラジン酸と等価な非環状化合物のヒドラジノ酸 **229** への導入を検討した。R 体の立体化学を持つヒドラジノ酸誘導体の調整法は S 体と同様の条件で得ることができる。(Scheme 88)



right fragment の場合もメチルロイシン導入時と同様に反応活性の強い縮合剤を用いることにした。その結果、縮合剤として BMTB を縮合剤に用いた場合に 31% と低い収率ではあるが、目的とす

Table 23



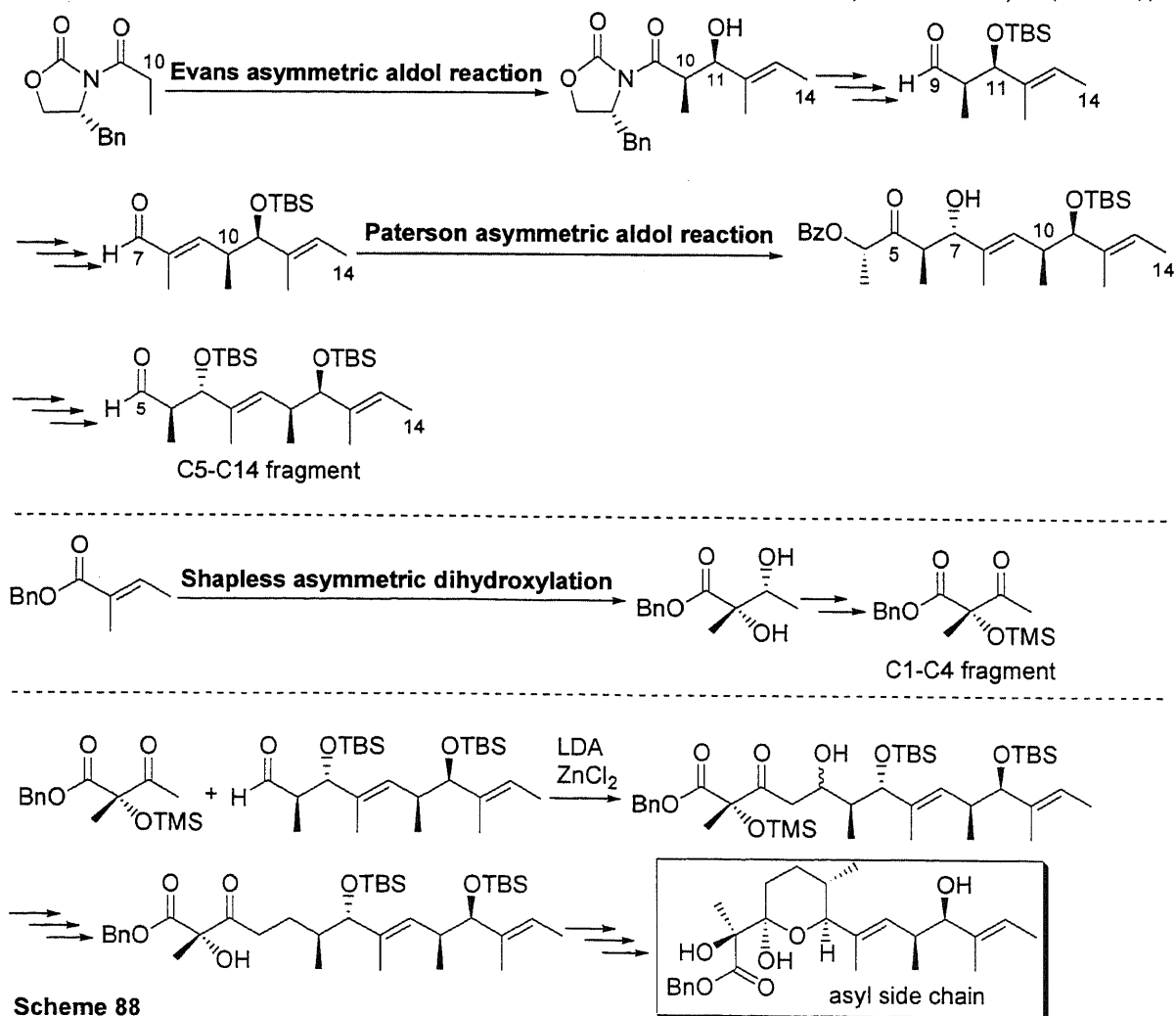
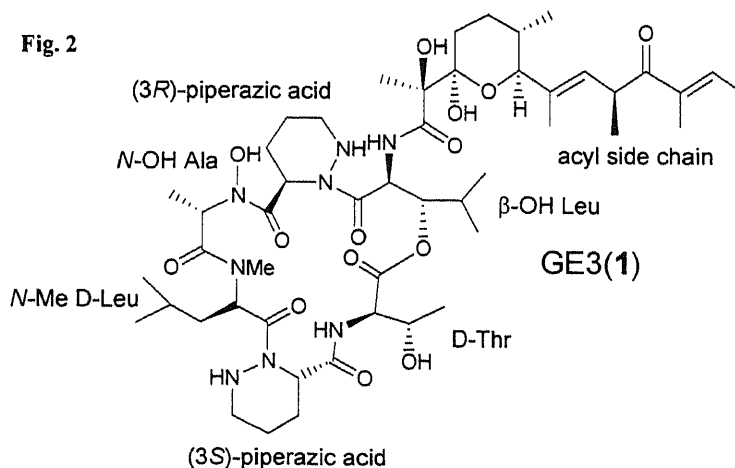
reagent	solvent	result
DCC(1.1 eq), Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	no reaction
DEPBT, <i>i</i> Pr ₂ NEt(2.2 eq)	THF	trace
Brop(1.1 eq), Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	trace
BMTB(1.1 eq), <i>i</i> Pr ₂ NEt	CH ₂ Cl ₂	31%

るトリペプチド誘導体 **230** を得ることができた。(Table 23)

第9章 結語

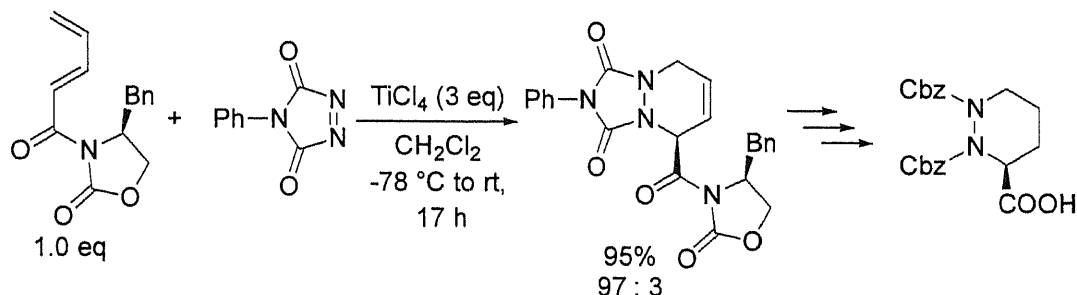
環状デプシペプチドである GE3 は細胞周期転移因子を阻害することにより、細胞増殖抑制作用を示し、新たな作用点を持つ抗腫瘍薬の開発につながると考えられる。構造はアシル側鎖と医薬品原料になり得るピペラジン酸やβ-OH Leu などの異常アミノ酸で構成され、またそれらの構成アミノ酸は難結合性

のアミド結合を形成している。GE3 の全合成研究はピペラジン酸の簡便かつ効率的合成法の確立、難結合性アミド結合形成反応の基礎的研究は合成化学的な意味合いだけではなく、医薬化学的な観点からも重要であると考えられる。このような背景により GE3 の合成研究を進めた。アシル側鎖に関しては、5 つの不斉中心の立体選択的な構築が重要である。著者は 2 回のシン及びアンチ選択的なアルドール反応を用いることで、6,7 位及び 10,11 位の立体



を選択的に構築した。また2位の4級不斉炭素構築には Sharpless の不斉ジヒドロキシル化反応を用いることで構築することができた。また別々の合成した C1-C4 フラグメントと C5-C14 フラグメントの LDA によるアルドール縮合反応においては、レトロアルドール反応が観測され目的物が得られなかったが、塩化亜鉛を添加することによりレトロアルドール反応を防ぎ、収率の改善を行った。引き続き得られた付加体を数工程の変換の後、脱保護することでアシル側鎖の合成を達成している。(Scheme 88)

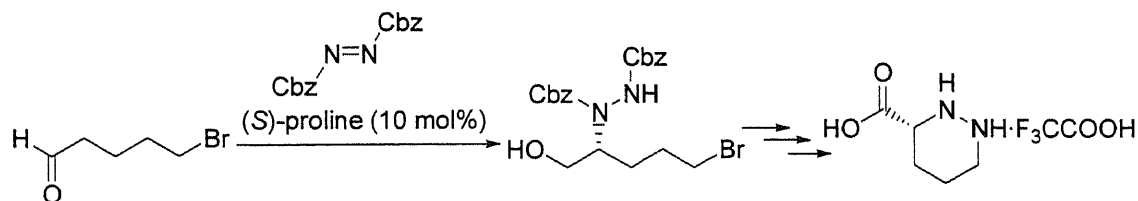
異常アミノ酸であるピペラジン酸の簡便かつ効率的な合成方法は、まずその骨格を1工程で構築可能な Diels-Alder 反応を用いた。ジエンには不斉補助基を導入することで反応の不斉化を試みた。そうしたところ不斉補助基として Evans のオキサゾリジノンを導入したジエンに対して Lewis 酸として四塩化チタンを3当量添加すると、収率 95%・立体選択性 97:3 で得



Scheme 89

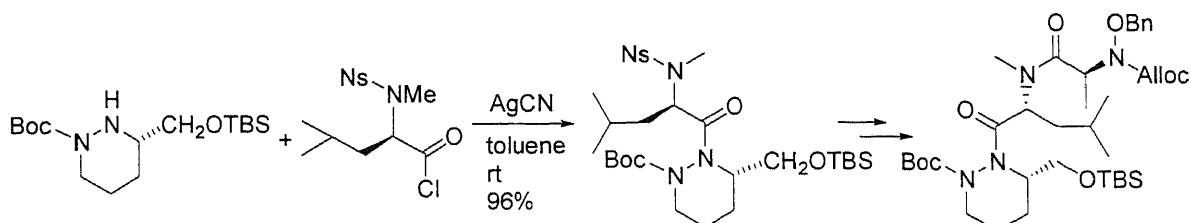
られることを見出した。得られた付加体は数工程の変換により di-Cbz Pip へと誘導できるが、誘導化の条件に問題があり収率面でもまだ十分ではなく、新たな合成法として不斉ヒドラジン化反応を応用したピペラジン酸の合成を行った。(Scheme 89)

アミノ酸であるプロリンを触媒に用い末端に脱離可能なブロモ基を導入したアルデヒドに対し不斉ヒドラジン化反応を行い、ヒドラジノ基を収率 92%、>99% ee で導入した。またスケールを大きくしても収率、光学収率共に低下しない。得られた付加体はさらに5工程の変換を経て総収率 80%でピペラジン酸を TFA 塩として得た。(Scheme 90)



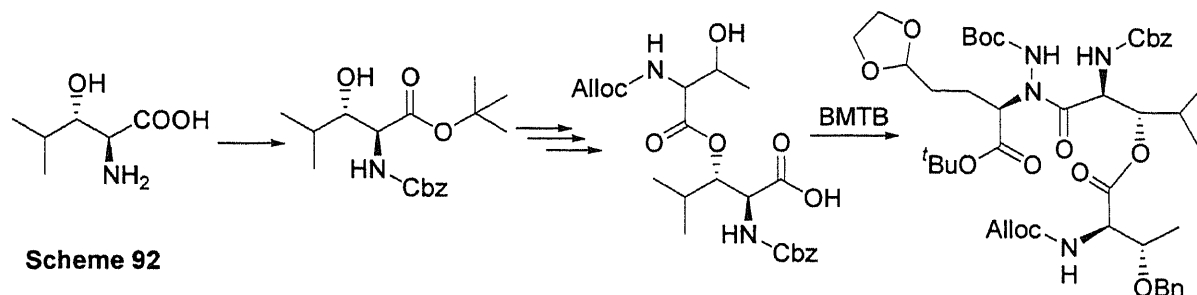
Scheme 90

環状デプシペプチドの合成に当たっては (S)-ピペラジン酸へのメチルロイシンの導入は Ns-MeLeu の酸クロライドを AgCN 存在下反応させることで、収率よくジペプチドを得た。(Scheme 91)



Scheme 91

またそれに続く *N*-OH Ala の導入は BMTB を縮合剤として用い、難結合性アミド結合を形成した。また他のアプローチとして非環状のヒドラジノ酸を用い縮合検討をしたところ、今まで縮合剤では導入できなかったメチルロイシン及びβ-OH Leu-Thr フラグメントを導入することができ、2つのトリペプチドに相当するフラグメントの合成を行った。(Scheme 92)



Scheme 92

以上著者は5つの不斉中心を有するアシル側鎖の合成を達成し、構成アミノ酸であるピペラジン酸の簡便かつ効率的な合成方法を確立した。さらに環状デプシペプチド合成においては、最難関な場所であるピペラジン酸へのアミノ酸導入を終え、2つのトリペプチドフラグメントを合成した。

今後、2つのトリペプチドフラグメントの縮合及びアシル側鎖の導入を行い、GE3 全合成を達成する予定である。

本論文において，下記の略号を使用した．

Ac	acetyl
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile
Ala	alanine
Alloc	allyloxycarbonyl
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BMTB	2-bromo- <i>N</i> -methylthiazolium bromide
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bop-Cl	bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride
Brop	bromotri(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate
ⁿ Bu	<i>n</i> -butyl
Bz	benzoyl
Cbz	benzyloxycarbonyl
COD	cyclooctadiene
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DEPBT	3-(diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3 <i>H</i>)-on
DEPC	diethylphosphoryl cyanide
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride
DMAP	dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMPU	dimethyl propylene urea
DMSO	dimethylsulfoxide
EE	ethoxyethyl
ee	enantio excess
Et	ethyl
EVE	ethyl vinyl ether
FAB	fast-atom bombardment
LAH	lithium aluminum hydride
Leu	leucine
LDA	lithium dimethylamide
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
Me	methyl
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMM	<i>N</i> -methylmorpholine
Ns	2-nitrobenzenesulphonyl
Ph	phenyl

Pip	piperazic acid
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
ⁱ Pr	isopropyl
Py	pyridine
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBS	<i>tert</i> -buthyldimethysilyl
TEMPO	2,2,6,6-tetramethyl-1-pipereridinyloxy
TES	tetraethylsilyl
TFA	trifluoroacetic acid
TFAA	trifluoroacetic acid anhydride
TFFH	fluoro- <i>N,N,N,N'</i> etramethylformamimidinium hexafluorophosphate
THF	tetrahydrofuran
Thr	threonine
TMS	trimethylsilyl
Troc	2,2,2-trichloroethanoxycarbonyl

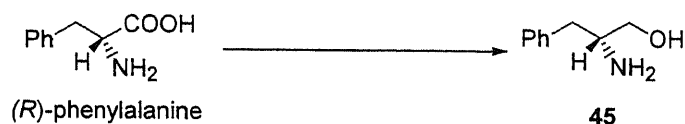
General

melting points were measured with a SIBATA NEL-270 melting point apparatus. Infrared spectra were recorded on a JASCO FT/IR-230 Fourier Transform infrared spectrophotometer. Optical rotations were measured on a JASCO DIP-14-polarimeter with a sodium lamp and were recorded as follows: $[\alpha]_D^{25}$ (cg/100 mL, solvent). The CD spectrum was recorded on a JASCO J-720WI spectrometer.

^1H NMR spectra were recorded on α JEOL JNM-GSX 400A spectrometer (400 MHz), JNM GSX500A and JNM ECP400 spectrometers. Chemical shifts are recorded in ppm from tetramethylsilane or chloroform as the internal standard. Data are recorded as follows: chemical shift, integration, multiplicity (s=singlet, d=dublet, t=triplet, q=quartet, br=broad, m=multiplet), coupling constant (Hz), and assignment. HPLC was carried out with JASCO UV-970 (Detector) and PU-980 (Pump) high pressure liquid chromatography.

Analytical thin layer chromatography was performed on Merck Art. 5715, Kieselgel 60F254/0.25 mm thickness plates. Visualization was accomplished with UV light, phosphomolybdic acid, cerium- phosphomolybdic acid, ninhydrin, anisaldehyde solution followed by heating. Mass spectra were obtained on a JEOL HX-110A (LRFAB, LREI) spectrometer. Column chromatography was performed with silica gel BW-820MH (Fuji Davison Co.).

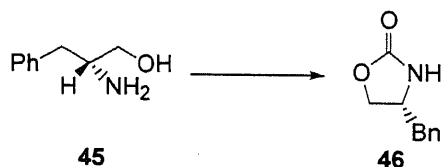
Solvents for extraction and chromatography were reagent grade and distilled from the indicated drying agent: tetrahydrofuran (THF), benzene: sodium/benzophenone ketyl,; diethyl ether (Et_2O): lithium aluminum hydride (LiAlH_4); acetonitrile, dichloromethane (CH_2Cl_2), diisopropylamine, dimethylformamide (DMF), n-hexane, toluene, dichloroethane ($\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$): calcium hydride; methanol (MeOH): iodine/magnesium. Dimethylsulfoxide (DMSO) was dried over $4\text{\AA}$ molecular sieves. All other commercially available reagents were used as received.

(2*R*)-Phenylalaninol (45)

<reagent>

(<i>R</i>)-phenylalanine (Mw=165.19)	50.96 g (0.309 mol)
NaBH ₄ (Mw=37.83)	30.30 g (0.801 mol)
H ₂ SO ₄ (Mw=98.08 d=1.84)	24.0 mL (0.450 mol)

To a mixture of (*R*)-phenylalanine (50.96 g, 0.309 mol) and NaBH₄ (30.30 g, 0.801 mol) in THF (300.0 mL) at 0 °C was added dropwise H₂SO₄ (24.0 mL, 0.45 mol) in Et₂O (45.0 mL) over 1 h. After 42.5 h at room temperature, MeOH (150.0 mL) was added and the mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was treated with 4M NaOH and heated to reflux for 22 h. The mixture was extracted with CHCl₃ (3 x 300 mL and 100 mL). The organic layer was washed with sat. NH₄Cl (200 mL) and brine (200 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give phenylalaninol **45** (39.68 g, 0.26 mmol, 85 %) as colorless solids: IR (neat) 3126, 2876, 1578, 1494 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.50-2.56 (dd, 1H, *J* = 8.4, 13.6 Hz), 2.77-2.82 (dd, 1H, *J* = 5.2, 13.2 Hz), 3.09-3.15 (m, 1H, *J* = 1.6, 3.2, 5.6 Hz), 3.36-3.40 (dd, 1H, *J* = 7.2, 10.8 Hz), 3.62-3.65 (dd, 1H, *J* = 4.0, 10.4 Hz), 7.18-7.33 (m, 5H).

(4*R*)-Benzyl-oxazolidin-2-one (46)

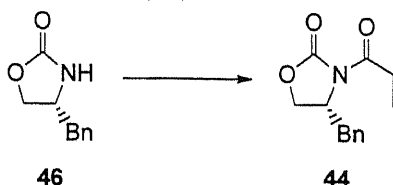
<reagent>

(2 <i>R</i>)-phenylalaninol 45 (Mw=151.21)	10.20 g (67.48 mmol)
diethylcarbonate (Mw=118.13 d=0.975)	11.6 mL (74.28 mmol)
K ₂ CO ₃ (Mw=138.21)	991.4 mg (7.17 mmol)

A mixture of (2*R*)-phenylalanine **45** (10.20 g, 67.48 mmol), diethylcarbonate (11.6 mL, 74.28 mmol) and K₂CO₃ (991.4 mg, 7.17 mmol) was heated at 130 °C for 2 h. After the mixture was cooled to room temperature, brine (50 mL) was added and the mixture was extracted with CHCl₃ (2 x 40 mL). The organic layer was washed with brine (40 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give oxazolidinone **46** (11.64 g, 65.93 mmol, 97 %) as

colorless solids: IR (neat) 3412, 1742, 1647, 1409, 1245 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.86-2.88 (dd, 2H, $J = 1.6, 3.2, 7.6$ Hz), 4.05-4.12 (m, 1H, $J = 1.2, 6.8$ Hz), 4.13-4.17 (dd, 1H, $J = 5.6, 8.8$ Hz), 4.44-4.49 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.16-7.36 (m, 5H).

(4*R*)-Benzyl-3-propionyl-oxazolidin-2-one (**44**)

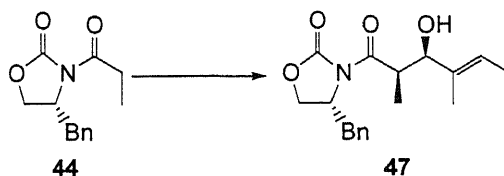


<reagent>

oxazolidinone 46 (Mw=177.21)	9.07 g (51.18 mmol)
propionylchloride (Mw=92.52 d=1.064)	5.2 mL (59.80 mmol)
$n\text{BuLi}$ (1.6 M)	32.0 mL (51.20 mmol)

To a solution of oxazolidinone (9.07 g, 51.18 mmol) in THF under at -78°C was added dropwisw $n\text{BuLi}$ (1.6 M, 32.0 mL) under argon atmosphere. After being stirred for 1 h at -78°C , propionylchloride (5.2 mL, 59.80 mmol) was added dropwise. This mixture was stirred for 1 h at -78°C and 1 h at room temperature. The reaction mixture was quenched by saturated $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ (150.0 mL) and extracted with AcOEt (3 x 100 mL). The organic layer was washed with brine (2 x 100 mL), dried over Na_2SO_4 , filtrated and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by recrystallization from AcOEt / $n\text{hexane}$ to give **44** (11.64 g, 49.90 mmol, 96 %) as colorless solids: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 2.75-2.80 (dd, 1H, $J = 9.6, 13.2$ Hz), 2.94-2.96 (dd, 2H, $J = 7.2$), 3.29-3.33 (dd, 1H, $J = 3.2, 13.6$ Hz).

(4*R*)-Benzyl-3-[(3*S*)-hydroxy-(2*R*,4)-dimethyl-hex-4-enoyl]-oxazolidin-2-one (**47**)



Method A : Use of $n\text{Bu}_2\text{BOTf}$ as a Lewis acid.

<reagent>

<i>N</i> -propionyl -2-oxazolidone 44 (Mw = 233.26)	2.85 g (12.2 mmol)
$n\text{Bu}_2\text{BOTf}$ (Mw = 274.1, d = 1.09)	3.2 mL (12.7mmol)
Et_3N (Mw = 101.19, d = 0.726)	2.6 mL (18.7 mmol)

To a stirred solution of *N*-propionyl -2-oxazolidone (2.85 g, 12.2 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) at 0 °C was added dropwise freshly distilled ⁿBu₂BOTf (3.2 mL, 12.7 mmol) under an argon atmosphere. After 15 min, Et₃N (2.6 mL, 18.7 mmol) was added dropwise to the mixture at 0 °C, and the resulting mixture was stirred for 30 min at 0 °C. Tiglic aldehyde (1.3 mL, 13.5 mmol) was added dropwise to the reaction mixture at -78 °C, which was gradually warmed to 0 °C over 7.5 h. The reaction was quenched with aqueous phosphate buffer (20 mL, pH 6.8) and 30 % aqueous H₂O₂ (5 mL) at 0 °C. The aqueous layer was extracted with AcOEt (1 x 80 mL, 1 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaCl (2 x 20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel chromatography (*n*-hexane : ethyl acetate = 5 : 1 to 3 : 1) to give the aldol adduct **47** (1.86 g, 5.85 mmol, 48%) as a colorless oil.

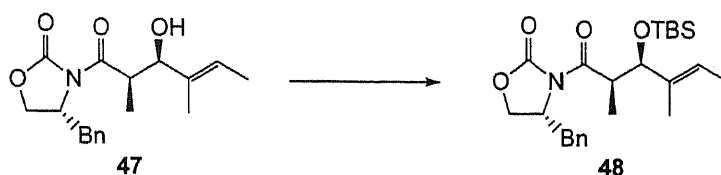
Method B : Use of TiCl₄ as a Lewis acid..

<reagent>

<i>N</i> -propionyl -2-oxazolidone 44 (Mw = 233.26)	2.13 g (9.15 mmol)
Tiglic aldehyde (Mw = 84.21 d = 0.871)	1.8 mL (18.6 mmol)
TiCl ₄ (Mw = 189.69 d = 1.73)	1.2 mL (10.9 mmol)
ⁱ Pr ₂ NEt (Mw = 129.25 d = 0.742)	2.1 mL (12.1 mmol)

To a solution of *N*-propionyl -2-oxazolidone (2.13 g, 9.15 mmol) in CH₂Cl₂ (46 mL) at -78 °C was added TiCl₄ (1.2 mL, 10.9 mmol). After stirred for 5 min, ⁱPr₂NEt (2.10 mL, 12.1 mmol) was added at -78 °C. After stirred for 1.5 h at -78 °C, tiglic aldehyde (1.80 mL, 18.6 mmol) was added dropwise over 5 min and the resulting mixture was stirred for 90 min at -78 °C. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (50 mL) at -78 °C. The aqueous layer was extracted with CHCl₃ (2 x 100 mL, 1 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaCl (2 x 100 mL), dried over Na₂SO₄, filtrated, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (*n*-hexane : ethyl acetate = 5 : 1) to give the aldol adduct (2.69 g, 8.48 mmol, 93%) as a colorless oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.18 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.61 (s, 3H), 1.63-1.65 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 2.68 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz), 2.76-2.82 (dd, 1H, *J* = 9.6, 13.6 Hz), 3.25-3.29 (dd, 1H, *J* = 3.2, 13.2 Hz), 3.97-4.00 (m, 1H), 4.20 (d, 2H, *J* = 3.2 Hz), 4.36 (s, 1H), 4.66-4.70 (m, 1H), 5.60-5.65 (m, 1H), 7.20-7.36 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 10.6, 13.0, 25.8, 37.8, 40.6, 55.2, 66.2, 75.4, 120.5, 127.4, 129.0, 129.4, 134.3, 135.1, 177.1, 185.5; IR (neat) 3507, 2978, 2919, 1779, 1697, 1381, 1210 cm⁻¹.

(4*R*)-Benzyl-3-[(3*S*)-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-(2*R*),4-dimethyl-hex-4-enoyl]-oxazolidin-2-one (**48**)

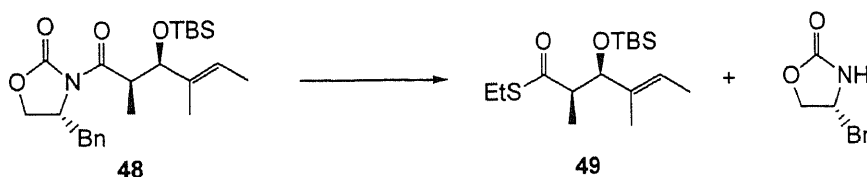


<reagent>

alcohol 47 (Mw=317.36)	9.72 g (30.64 mmol)
TBSCl (Mw=150.72)	9.99 g (66.28 mmol)
Imidazole (Mw=68.08)	6.35 g (93.28 mmol)

To a mixture of alcohol **47** (9.72 g, 30.64 mmol) and imidazole (6.35 g, 93.28 mmol) in DMF (150.0 mL) was added TBSCl (9.99 g, 66.28 mmol). After being stirred at 80 °C for 13.5 h, the result mixture was diluted with AcOEt / ⁿhexane (1:3, 200 mL), washed with brine (2 x 100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The residue was purified by silica gel chromatography (154 g, ⁿhexane:AcOEt=10:1) to give **48** (12.14 g, 28.13 mmol, 92 %) as colorless solids.: mp 86.0-87.5 °C; [α]_D^{27.0}=-59.51 (*c* 0.89, CHCl₃); IR(neat) 2956, 2929, 2857, 1782, 1699, 1455, 1377, 1209 ⁻¹cm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ -0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.22 (d, 3H, *J* = 6.59 Hz), 1.54 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.72-2.78 (dd, 1H, *J* = 9.76, 13.17 Hz), 3.25-3.29 (dd, 1H, *J* = 3.17, 13.42 Hz), 4.03-4.11 (m, 1H), 4.16-4.13 (dd, 1H, *J* = 2.20, 9.02 Hz), 4.23-4.25 (d, 1H, *J* = 7.32 Hz), 4.50-4.55 (m, 1H), 5.42 (t, *J* = 6.59 Hz), 7.20-7.35 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ -5.30, -4.76, 11.41, 12.96, 13.26, 18.17, 25.79, 37.77, 42.59, 55.72, 65.94, 79.07, 121.43, 127.31, 128.91, 129.45, 135.41, 136.29, 153.02, 175.20.

(3*S*)-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-(2*R*,4)-dimethyl-hex-4-enethioic acid S-ethyl ester (**49**)



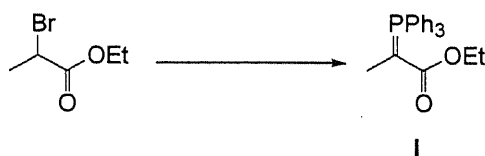
<reagent>

48 (Mw=431.65)	12.77 g (35.20 mmol)
EtSH (Mw=62.13 d=0.839)	3.4 mL (45.91 mmol)

ⁿBuLi (1.6 M hexane solution) 22.0 mL (35.29 mmol)

To a solution EtSH (3.4 mL, 45.91 mmol) in THF (60.0 mL) at 0 °C was added dropwise ⁿBuLi (1.6 M hexane, 22.0 ml, 35.20 mmol) over 20 min under argon atmosphere. After being stirred for 15 min at 0 °C, solution of **48** (12.77 g, 29.58 mmol) in THF (20.0 mL) was added over 40 min at 0 °C. The mixture was slowly warmed to room temperature for 12 h. The reaction mixture was diluted with AcOEt (100 mL), washed with saturated NH₄Cl (100 mL) and brine (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with ⁿhexane (50 mL) and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give thiolester **49** (8.92 g, 28.16 mmol, 95 %) as a colorless oil: IR(neat) 2958, 2931, 2884, 2857, 1687, 1459, 1255, 1091, 1070 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ -0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.19 (t, 3H, *J* = 7.13 Hz), 1.18 (d, 3H, *J* = 6.83 Hz), 1.53-1.55 (dd, 3H, *J* = 0.97, 6.58 Hz), 1.59 (t, 3H, *J* = 1.22 Hz), 2.70-2.89 (m, 2H and 1H), 4.12 (d, 1 H, *J* = 8.40 Hz), 5.34-5.37 (t, 1H, *J* = 6.58 Hz).

Wittig reagent (I)

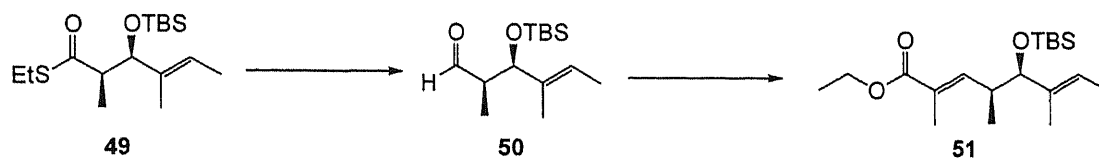


<reagent>

Ph ₃ P (Mw=262.29)	55.94 g,(213.3 mmol)
Ethyl-2-bromopropionate (Mw=181.03 d=1.394)	42.0 mL(323.4 mmol)

To a mixture of Ph₃P (55.9 g, 213.3 mmol) in benzene (280.0 mL) was added ethyl-2-bromopropionate (42.0 mL, 323.4 mmol) at room temperature. After 22 h at 80 °C, the precipitate was collected by filtration. The solid was dissolved in H₂O (1000 mL) and treated with NaOH (solid, 15.4 g). After being stirred for 3 h at room temperature, this solution was diluted with CH₂Cl₂ : toluene=3:1 (300 mL). The organic layer was separated, washed with brine (2 x 100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give Wittig reagent **I** (39.7 g, 0.11 mmol, 51 %) as a brown solid.

(5*S*)-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-(2,4*S*,6)-trimethyl-octa-2,6-dienoic acid ethyl ester
(**51**)



<reagent>

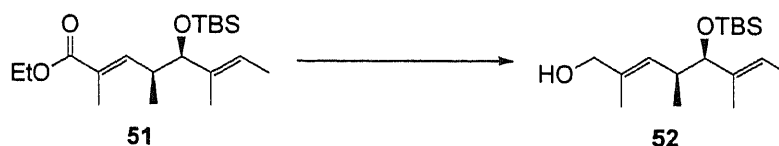
thiolester 49 (Mw=316.58)	22.56 g (71.27 mmol)
Pd-C(5 %)	1.54 g
Wittig reagent I (Mw=362.40)	22.41 g (61.84 mmol)

To a mixture of thiolester **49** (22.56 g, 71.27 mmol) and Pd-C (1.54 g) in acetone (140.0 mL) to room temperature was added Et₃SiH (46.0 ml, 288.0 mmol). After being stirred for 23 h at room temperature, the reaction mixture was filtered through by Celite® pad and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by short silica gel chromatography (n-hexane:AcOEt=40:1) to give aldehyde **50** (28.51 g, crude) as a colorless oil. The crude aldehyde **50** was dissolved in benzene (250.0 ml), the solution was treated with Wittig reagent **I** (22.41 g, 61.84 mmol). After being refluxed for 12 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with n-hexane (200.0 ml), the suspension was filtrated by Celite®, the filtrated was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (n-hexane:AcOEt=40:1) to give ester **51** (20.82 g, 61.14 mmol, 86 % 2steps) as a colorless oil.

Aldehyde **49** ; IR (neat) 2956, 2931, 2877, 2858, 1728, 1462, 1254 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ -0.04 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.86 (9H, s), 0.73 (3H, d, *J*=8.0 Hz), 1.59 (3H, d, *J*=8.0 Hz), 1.54 (3H, s), 2.02-2.51 (3H, q, *J*=6.0 Hz), 4.23 (1H, d, *J*=8.0 Hz), 5.44 (1H, q, *J*=8.0 Hz), 9.63 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -5.3, 4.6, 5.4, 7.3, 9.3, 12.0, 12.9, 18.6, 20.0, 25.8, 51.1, 78.6, 121.8, 135.6, 204.6.

Ester **50** ; IR (neat) 2956, 2929, 2858, 1712, 1471, 1461, 1250, 1233 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ -0.04 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.03 (3H, d, *J*=18.7 Hz), 1.48 (3H, t, *J*=7.3 Hz), 1.49 (3H, t, *J*=1.1 Hz), 1.54 (3H, d, *J*=6.6 Hz), 1.81 (3H, s), 2.59-2.65 (1H, m, *J*=3.7, 7.0 Hz), 3.77 (1H, d, *J*=8.0 Hz), 4.12-4.21 (2H, m, *J*=3.7, 9.7, 10.6 Hz), 5.33-5.38 (1H, q, *J*=5.9, 7.3 Hz), 6.50 (1H, dq, *J*=1.5, 10.3 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -5.2, -4.7, 11.5, 12.3, 12.8, 14.3, 15.8, 18.2, 25.9, 38.2, 60.3, 81.8, 121.1, 126.2, 136.7, 145.0, 168.4.

(5*S*)-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-(2,4*S*,6)-trimethyl-octa-2,6-dien-1-ol (**52**)



<reagent>

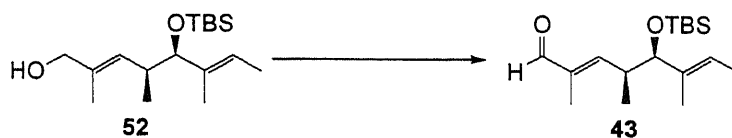
ester **51** (Mw=340.57)

1.28 g (3.75 mmol)

DIBAL-H (1.5 M toluene solution)

9.3 mL (13.95 mmol)

To a solution of ester **51** (1.28 g, 3.75 mmol) in CH_2Cl_2 (19.0 mL) at -78°C was added dropwise DIBAL-H (1.5 M toluene solution, 9.3 mL, 13.95 mmol) over 20 min under argon atmosphere. After being stirred for 2 h, the reduction was quenched with acetone (1 mL) and 1 N HCl (50 mL). The mixture was extracted with AcOEt (2x100 mL), washed with brine (2x30 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane:AcOEt=10:1) to give allyl alcohol **52** (1.10 g, 3.67 mmol, 98 %) as a colorless oil: IR (neat) 3332, 2959, 2929, 1429, 1462, 1234 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ -0.02 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.94 (9H, s), 1.00 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.54 (3H, s), 1.60 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.70 (3H, s), 2.54-2.59 (1H, m, $J=2.9, 6.8$ Hz), 3.72 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 3.99 (2H, s), 5.17 (1H, d, $J=10.0$ Hz), 5.32-5.37 (1H, q, $J=6.4$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ -5.4, -4.6, 11.4, 12.8, 13.7, 17.1, 18.3, 25.9, 37.0, 69.2, 82.8, 120.6, 129.9, 133.5, 137.3.

(5S)-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-(2,4S,6)-trimethyl-octa-2,6-dienal (**43**)

<reagent>

allyl alcohol **52** (Mw=298.54)

115.1 mg (0.39 mmol)

 MnO_2 (Chemical trated)

885.3 mg

To a solution of allyl alcohol **52** (115.1 mg, 0.39 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) at room temperature was added MnO_2 (885.3 mg). After being stirred for 5 h at room temperature, the mixture was filtered through Celite[®] pad. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give aldehyde **43** (109.9 mg, 0.37 mmol, 96 %) as a colorless oil: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.03 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.49 (3H, t, $J=1.1$ Hz), 1.07 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.58 (3H, dd, $J=1.1, 4.8$ Hz), 1.75 (3H, d, $J=1.5$ Hz), 2.80-2.88 (1H, m, $J=1.1, 6.6$ Hz), 3.82

(1H, d, $J = 7.7$ Hz), 5.33-5.39 (1H, q, $J = 1.7, 6.2$ Hz), 6.23 (1H, dq, $J = 1.5, 10.3$ Hz), 9.33 (1H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ -5.2, -4.7, 9.2, 11.2, 12.8, 16.1, 18.2, 25.8, 38.5, 81.9, 121.6, 136.7, 137.9, 157.2, 195.5.

(2*S*)-Benzyloxy-(9*S*)-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-(5*S*)-hydroxy-(4*R*,6,8*S*,10)-tetramethyl-dodeca-6,10-dien-3-one (**57**)

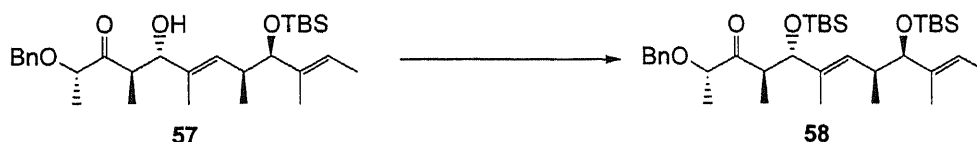


<reagent>

aldehyde 43 (Mw=296.5)	2.67 g (mmol)
ketone 42 (Mw=206.2)	2.06 g (mmol)
(^thex) ₂ BCl (Mw=212.57)	2.5 mL (11.8 mmol)
Me_2NEt (Mw=87.17 d=0.720)	1.7 mL(14.0 mmol)

To a solution of (^thex)₂BCl (2.5 mL, 11.8 mmol) in Et_2O (6.0 mL) at -78°C under argon atmosphere was added Me_2NEt (1.7 mL, 14.0 mmol). After 5 min, a solution of ketone **42** (2.06 g, 0.291mmol) in Et_2O (3 x 50 mL) was added dropwise and stirred at -78°C for 30 min and at 0°C for 2.5 h. A solution of aldehyde **43** (2.67 g, mmol) in Et_2O (3 x 5.0 ml) was added to the mixture at -78°C and solely warmed to -20°C over 15 h. The reaction was quenched with phosphate buffer (pH 6.8, 30 mL) and H_2O_2 (10 mL) at 0°C . After stirred for 0.5 h at 0°C , the mixture was extracted with AcOEt (100 mL and 50 mL), washed with 2 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq (20 mL) and brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel ($^t\text{hexane}:\text{AcOEt}=8:1$) to give aldol adduct **57** (4.47 g, 8.89 mmol, 99 %) as a colorless oil: IR (neat) 3629, 2956, 2929, 2856, 1720, 1452, 1267 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ -0.05 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.94 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.00 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.48 (3H, s), 1.52 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.57 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.59 (3H, s), 2.49-3.54 (1H, m, $J = 2.9, 9.8$ Hz), 2.98-3.05 (1H, m, $J = 2.2, 7.1$ Hz), 3.67 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 4.11 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 5.15 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 5.28-5.31 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 5.42-5.47 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.43-8.09 (5H, m)

2-Benzyloxy-5,9-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,6,8,10-tetramethyl-dodeca-6,10-dien-3-one (**58**)

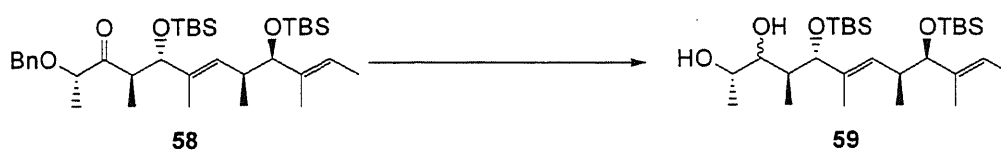


<reagent>

alcohol 57 (Mw=502.77)	3.61 g (7.17 mmol)
TBSOTf (Mw=264.34 d=1.15)	2.20 mL (9.57 mmol)
2,6-lutidine (Mw=107.16 d=0.920)	1.30 mL (11.16 mmol)

To a solution of alcohol **57** (3.61 g, 7.17 mmol) and 2,6-lutidine (1.30 ml, 11.16 mmol) in CH_2Cl_2 (35.0 ml) at -80°C was added TBSOTf (2.20 mL, 9.57 mmol) and the mixture was slowly warmed to room temperature over 12 h. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (100 mL), washed with brine (2 x 50 mL), dried over Na_2SO_4 , filtrated and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (n -hexane:AcOEt=20:1) to give **58** (4.09 g, 6.62 mmol, 93 %) as colorless solids: mp 81.0 – 82.0°C (hexane / ethyl acetate); $[\alpha]_D^{27.0} = +13.29$ (c 0.82, CHCl_3); IR (neat) 3629, 2956, 2929, 2856, 1720, 1452, 1267 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ -0.11 (3H, s), -0.07 (3H, s), -0.04 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.80 (9H, s), 0.87 (9H, s), 0.87 – 0.90 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 0.94 – 0.96 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.47 (3H, s), 1.52 (3H, dd, $J=0.98$, 6.6 Hz), 1.53 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.55 (3H, d, $J=1.2$ Hz), 2.47 – 2.55 (3H, d, $J=1.2$ Hz), 2.47 – 2.57 (1H, m, $J=2.4$, 6.6 Hz), 2.95 – 3.05 (1H, m, $J=3.2$, 7.1 Hz), 4.15 (1H, dd, $J=2.9$, 9.2 Hz), 5.07 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 5.30 – 5.34 (1H, q, $J=6.8$ Hz), 5.40 – 5.46 (1H, q, $J=7.2$ Hz), 7.43 – 8.09 (5H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ -5.47 , -5.07 , -4.90 , -4.60 , 10.48 , 13.06 , 14.59 , 15.21 , 17.99 , 18.04 , 25.80 , 25.88 , 36.96 , 46.61 , 75.36 , 81.08 , 83.89 , 121.59 , 128.38 , 129.80 , 132.11 , 133.14 , 133.34 , 137.66 , 165.71 , 209.42 .

(5*S*,9*R*)-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-(4*S*,6,8*S*,10)-tetramethyl-dodeca-6,10-diene-2,3-diol (**59**)



<reagent>

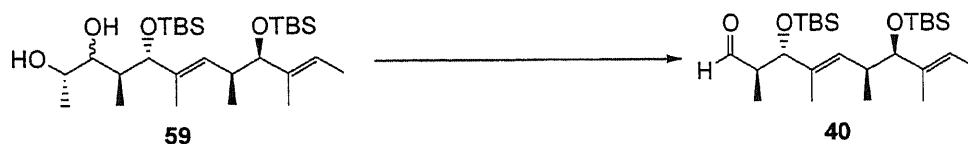
ketone 58 (Mw=731.29)	513.2 mg (0.83 mmol)
LiAlH_4 (1.0 M Et_2O suspension)	0.74 mL (0.74 mmol)

Et₂O

5.0 ml

To a stirred solution of ketone **58** (513.2 mg, 0.83 mmol) in Et₂O (5.0 mL) at -78 °C was added LiAlH₄ (1.0 M in Et₂O, 0.74 ml, 0.74 mmol). After being stirred for 12 h at -78 °C to room temperature, the mixture was quenched with saturated NH₄Cl aq (20 mL), extracted with CHCl₃ (2x40 mL), washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography ("hexane:AcOEt=5:1) to give diol **59** (373.1 mg, 0.72 mmol, 87 %) as a colorless oil.: IR (neat) 3462, 2956, 2929, 2857, 1472, 1388, 1250 cm⁻¹; ¹H MNR (400 MHz, CDCl₃): δ -0.04 (3H, s), -0.03 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.63 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.88 (9H, s), 0.89 (9H, s), 0.96 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.15 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.49 (3H, s), 1.53 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.57 (3H, s), 2.52-2.58 (2H, m, *J* = 2.4, 6.3 Hz), 3.63-3.65 (1H, dd, *J* = 2.9, 8.3 Hz), 3.67 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 3.76 (1H, s), 3.82 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 5.06 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 5.32-5.37 (1H, m, *J* = 6.8 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -5.63, -5.08, -460, -4.38, 10.75, 11.32, 12.96, 13.09, 16.00, 25.83, 25.86, 36.98, 39.16, 68.57, 77.71, 83.80, 85.93, 121.69, 131.84, 134.29, 137.73.

(3*R*,7*S*)-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-(2*R*,4,6,8*R*)-tetramethyl-deca-4,8-dienal (**40**)



<reagent>

diol **59** (Mw=514.94) 858.2 mg (1.67 mmol)

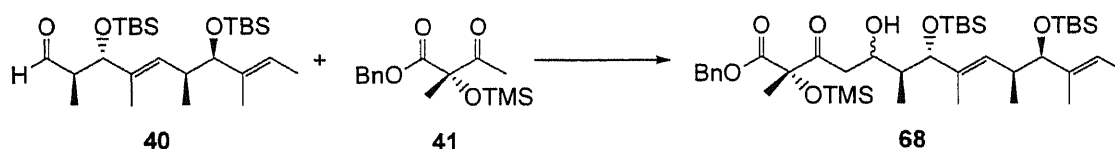
NaIO₄ (Mw=213.89) 1.02 g (4.75 mmol)

Phosphate buffer (pH=6.8): MeOH (=1:5) 9.0 mL

To a solution of diol **59** (858.2 mg, 1.67 mmol) in phosphate buffer:MeOH(=1:5, 9.0 mL) at room temperature was added NaIO₄ (1.02 g, 4.75 mmol). After being stirred for 12 h at room temperature, the mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with AcOEt (100 mL), washed with brine (2 x 10 mL), dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography ("hexane:AcOEt=10:1) to give aldehyde **40** (614.4 mg, 1.31 mmol, 78 %) as a colorless oil: [α]_D²⁴=+4.69 (*c* 0.97, CHCl₃); IR (neat): 2956, 2929, 2858, 1728, 1462, 1252 cm⁻¹; ¹H MNR (400 MHz, CDCl₃): δ -0.07 (3H, s), -0.04 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.84 (9H, s),

0.88 (9H, s), 0.96 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.52-1.54 (td, 3H, $J = 1.2, 3.2$ Hz), 1.53 (3H, s), 1.57 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 2.48-2.58 (1H, m, $J = 2.7, 9.5$ Hz), 3.65 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.99 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 5.10 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 5.29-5.34 (1H, m, $J = 1.0, 6.6$ Hz), 9.69 (1H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ -5.6, -5.1, -4.6, 10.7, 11.1, 13.0, 18.0, 18.3, 25.7, 25.9, 37.0, 50.4, 80.2, 83.9, 121.6, 131.5, 1333.2, 137.7.

(7*S*,11*R*)-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-hydroxy-(2*S*,6*S*,8,10*S*,12*R*)-pentamethyl-3-oxo-2-trimethylsilanyloxy-tetradeca-8,12-dienoic acid benzyl ester (**68**)



<reagent>

aldehyde 40 (Mw=486.86)	200.0 mg (0.41 mmol)
ketoester 41 (Mw=294.42)	251.0 mg (0.85 mmol)
ZnCl_2 (Mw=136.30)	180.5 mg (1.32 mmol)
$^i\text{Pr}_2\text{NH}$ (Mw=101.12 $d=0.77$)	140.0 μL (1.07 mmol)
$^n\text{BuLi}$ (1.6 M $^n\text{hexane}$ solution)	650.0 μL (1.04 mmol)

To a solution of $^i\text{Pr}_2\text{NH}$ (140.0 mL, 1.07 mmol) in THF (2.0 mL) at 0 °C was added $^n\text{BuLi}$ (650.0 mL, 1.04 mmol) and stirred for 1 h at 0 °C. The prepared LDA solution was cooled to -78 °C and a solution of ketone **41** (251.0 mg, 0.85 mmol) in THF was added. After being stirred for 10 min, a suspension of ZnCl_2 (180.5 mg, 1.32 mmol) in THF was added and stirred for 5 min at -78 °C. Then aldehyde **40** (200.0 mg, 0.41 mmol) was added and the mixture was gradually warmed to -50 °C for 6 h. The reaction was quenched with saturated NH_4Cl (5 mL), extracted with AcOEt (2x30 mL), washed with brine (2x10 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel (20 g, $^n\text{hexane}:\text{AcOEt}=20:1$) to give aldol adduct **68** (247.4 mg, 0.33 mmol, 81 %) as a colorless oil: IR (neat): 3503, 2956, 2857, 1732, 1252, 1185 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ -0.054 (3H, s), -0.043 (3H, s), 0.031 (3H, s), 0.13 (3H, s), 0.14 (9H, s), 0.68 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 0.70 (18H, s), 0.95 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 1.49 (3H, s), 1.51 (3H, d, $J=1.2$ Hz), 1.53, 1.54, 1.55, 1.55, 1.56, 2.19, 2.55-2.58, 2.63, 2.68, 2.79-2.86, 3.01, 3.87, 4.30-4.33, 5.08, 5.15, 5.28-5.33, 7.30-7.36.



alcohol 68 (Mw=745.28)	623.4 mg (0.817 mmol)
MsCl(Mw=114.6 d=1.48)	260.0 mL (3.36 mmol)
Et ₃ N(Mw=101.19 d=0.726)	1.4 mL (10.1 mmol)

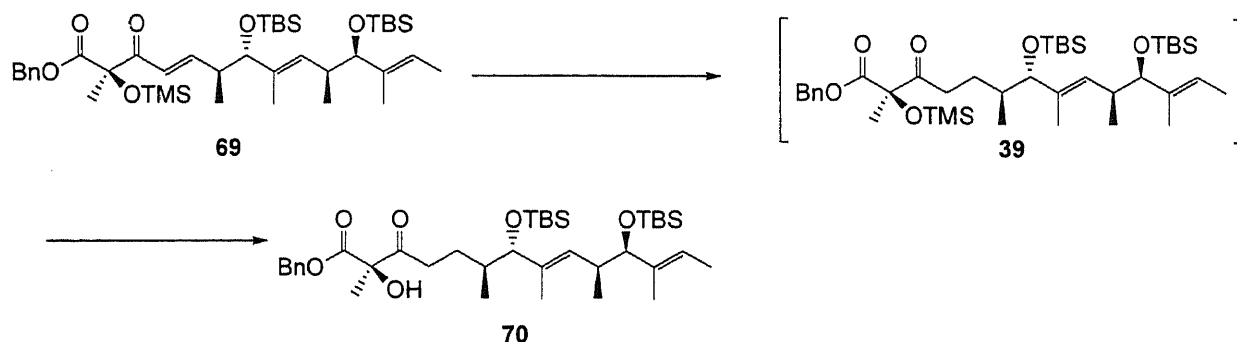
Method B

alcohol 68 (Mw=745.28)	45.8 mg (0.061 mmol)
Burgess reagent (Mw=238.31)	146.0 mg (0.61 mmol)
Benzene	5.0 mL

- 77 -

8.8 Hz), 1.53 (3H, s), 1.59 (3H, s), 2.37-2.42 (1H, m, $J = 6.8$ Hz), 2.50-2.56 (1H, m, $J = 2.3, 6.8$ Hz), 3.61 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 3.64 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.98 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 5.10 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 5.19 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 5.29-5.34 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.50 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.04-7.10 (1H, dd, $J = 7.7, 15.6$ Hz), 7.29-7.35 (5H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ -5.42, -5.08, -4.80, -4.60, 1.81, 10.58, 13.06, 15.81, 17.99, 18.04, 18.23, 23.19, 25.75, 25.86, 36.89, 42.03, 67.15, 82.75, 83.04, 83.90, 121.50, 122.44, 128.12, 128.22, 128.44, 130.92, 134.43, 135.34, 137.66, 154.02, 171.25, 195.07;

(7*S*,11*R*)-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-(2*R*)-hydroxy-(2,6*S*,8,10*S*,12)-pentamethyl-3-oxo-tetradeca-8,12-dienoic acid benzyl ester (**70**)



<reagent>

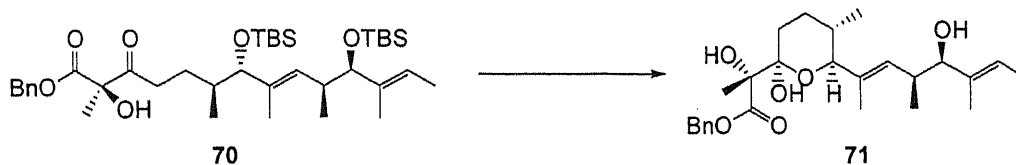
69 (Mw=745.26)	28.5 mg (0.03824 mmol)
Stryker reagent (Mw=1955.51)	164.0 mg (0.08387 mmol)
H_2O (Mw=18.02 d=1.00)	5.0 μL (0.2775 mmol)
TBAF (1.0 M in THF)	0.15 mL (0.150 mmol)
AcOH (1.0 M in THF)	0.15 mL (0.15 mmol)

To a solution of **69** (28.5 mg, 0.03824 mmol) in degassed benzene (2.0 mL) at room temperature was added Stryker reagent (184.0 mg, 0.08387 mmol) and mixture was stirred for 12 h at room temperature under H_2 atmosphere, the mixture was filtered by Celite[®] pad, the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography ($^n\text{hexane}:\text{Et}_2\text{O}=10:1$) to give crude **39** as a mixture of Ph_3P .

The above mixture **39** was dissolved in THF (1.0 mL) and AcOH (1.0 M in THF, 0.15 mL, 0.150 mmol) and TBAF (1.0 M in THF, 0.15 mL, 0.150 mmol) was added at room temperature. After being stirred for 24 h at room temperature, this mixture was diluted with Et_2O (50 mL), washed with brine (20 mL $\times$ 2), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography ($^n\text{hexane}:\text{Et}_2\text{O}=10:1$) to give alcohol **70**.

(14.0 mg, 0.02074 mmol, 2 steps 54 %) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{25} = +3.4$ (c 1.66, CHCl_3); IR (neat, cm^{-1}) 3474, 2956, 2857, 1722, 1462, 1254, 1054; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ; .

(2*R*)-Hydroxy-2-[(2*S*)-hydroxy-6-((4*R*)-hydroxy-(1,3,5)-trimethyl-hepta-1,5-dienyl)-(5*S*)-methyl-tetrahydro-pyran-2-yl]-propionic acid benzyl ester (**71**)



<reagent>

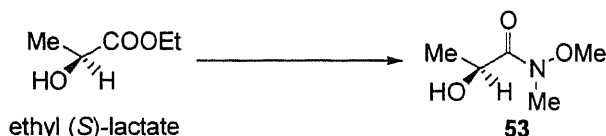
70 (Mw=675.1)

33.1 mg (0.0490 mmol)

hydrofluoric acid (46-48 % in H_2O)

100 μL

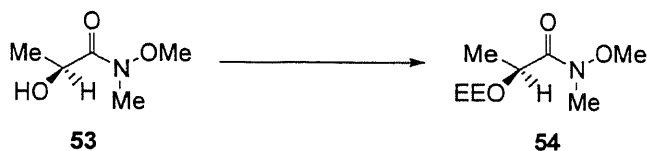
To a solution of **70** (33.1 mg, 0.0490 mmol) in CH_3CN (1.9 mL) at 0 °C was added hydrofluoric acid (100.0 μL , 46-48% in H_2O). After being stirred for 1.5 h at 0 °C, the mixture was diluted with Et_2O (50 mL), washed with brine (10 mL), saturated NaHCO_3 (10 mL) and brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , filtrated and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (n -hexane:AcOEt=3:1) to give **71** (10.7 mg, 0.0239 mmol, 49 %) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{23} = +20.5$ (c 0.19, CHCl_3); IR (neat) 3474, 2956, 2857, 1722, 1462, 1254 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 0.70 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C6- CH_3), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C10- CH_3), 1.30 - 1.45 (m, 1H, C6- H), 1.50-1.60 (m, 13H, C2- CH_3 , C5- H , C8- CH_3 , C12- CH_3 , C14- H), 1.65 - 1.80 (m, 2H, C5- H , C4- H), 2.04 (dd, $J = 12.8, 10.3$ Hz, C4- H), 2.64 (m, 1H, C10- H), 3.25 (brs, 1H, OH), 3.71 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, C11- H), 4.01 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, C7- H), 4.45 (s, 1H, OH), 5.01 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, Ar CH_2), 5.09 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, Ar CH_2), 5.30 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, C9- H), 5.37 (m, 1H, C13- H), 7.10 - 7.20 (m, 5H, Ar- H); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ 11.8, 12.1, 13.0, 16.5, 17.8, 20.0, 27.4, 27.7, 32.3, 36.3, 67.5, 79.4, 81.2, 83.4, 99.7, 120.5, 128.4, 128.6, 128.8, 132.2, 133.1, 135.7, 137.8, 176.0

(2*S*)-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methyl-propionamide (**53**)

<reagent>

ethyl (<i>S</i>)-lactate (Mw=118.13 d=1.042)	15.0 mL(0.132 mol)
CH ₃ NH(OMe) · HCl (Mw=97.54)	26.28 g (0.270 mol)
Me ₃ Al (0.98 M in <i>n</i> -hexane)	284.0 mL (0.278 mol)

To a solution of MeNH(OMe) · HCl (26.28 g, 0.270 mol) in CH₂Cl₂ (200.0 mL) at 0 °C atmosphere was added dropwise Me₃Al (284.0 mL, 0.278 mol) over 40 min under argon atmosphere. After 30 min at 0 °C, ethyl (*S*)-lactate (15.0 mL, 0.132 mol) was added at 0 °C and the mixture was stirred for 27 h at 0 °C to room temperature. The resulting mixture was quenched with 1 N HCl (300 mL) at 0 °C and extracted with CHCl₃ (200 mL). The organic layer was washed brine (200 mL), saturated NaHCO₃ (200 mL), brine (200 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (*n*-hexane:AcOEt=2:1) to give amide **53** (13.72 g, 0.103 mol, 78 %) as a colorless oil: [α]_D^{25.0}=-47.18 (*c* 1.37, CHCl₃); IR (neat) 3436, 2983, 2940, 1650, 1452, 1371, 1180, 1139, 1085, 1037, 989 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.36 (d, 3H, *J* = 6.58 Hz), 3.25 (s, 3H), 3.34 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 3.72 (s, 3H), 4.45-4.52 (m, 1H, *J* = 6.59, 7.07 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.97, 32.48, 61.28, 64.95.

(2*S*)-(2-Ethoxy-ethoxy)-*N*-methoxy-*N*-methyl-propionamide (**54**)

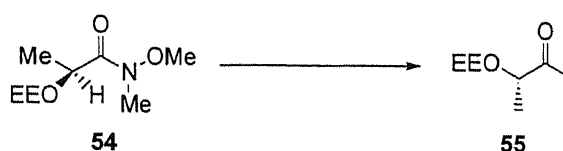
<reagent>

amide 53 (Mw=133.15)	13.68 g (102.71 mmol)
EVE (Mw=72.11 d=0.7539)	15.0 mL (156.64 mmol)
PPTS (Mw=251.31)	1.311 g (5.22 mmol)

To a stirred solution of amide **53** (13.68 g, 102.71 mmol) and EVE (15.0 mL, 156.64 mmol) in CH₂Cl₂ (70.0 mL) at 0 °C was added PPTS (1.31 g, 5.22 mmol) under argon atmosphere and the

mixture was warmed to room temperature for 17 h. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ (50 mL), washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by short silica gel chromatography (ⁿhexane:AcOEt=3:1) to give **54** (20.77 g, 101.20 mmol) as a colorless oil: [α]_D²⁵ = -73.37 (*c* 1.32, CHCl₃); IR (neat) 3455, 2981, 2937, 1664, 1448, 1394, 1180, 1089, 1054, 991 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.13-1.20 (m, 3H), 1.29-1.38 (m, 6H), 3.02 (s, 3H), 3.50-3.70 (m, 2H), 4.82 (s, 3H), 4.71-4.75 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 15.07, 15.26, 18.42, 19.63, 19.85, 32.29, 59.73, 60.32, 61.93, 98.43, 98.95.

(2*S*)-(2-Ethoxy-ethoxy)-pentan-3-one (**55**)



<reagent>

amide 54 (Mw=205.26)	6.67 g (32.48 mmol)
EtBr (Mw=108.97 d=1.460)	4.6 mL (61.63 mmol)
Mg (Mw=24.31)	1.94 g (79.74 mmol)

To a suspension of Mg (1.94 g, 79.74 mmol) in THF (30.0 ml) at 0 °C was added dropwise EtBr (4.6 mL, 61.63 mmol) over 30 min under argon atmosphere and the mixture was stirred at room temperature for 2.5 h.

To a solution of **57** (6.67 g, 32.48 mmol) in THF at 0 °C was added dropwise to the prepared Grignarg reagent over 1 h at 0 °C under argon atmosphere. The mixture was warmed to room temperature for 12 h. The reaction was quenched by saturated NH₄Cl (30 mL). The mixture was extracted with AcOEt (100 ml and 50 mL), washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by short chromatography on silica gel (30 g, ⁿhexane:AcOEt=3:1) to give **55** (5.02 g, 28.82 mmol, 95 %) as a colorless oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.03-1.08 (m, 3H), 1.13-1.20 (m, 3H), 2.51-2.59 (m, 2H), 3.46-3.60 (m, 2H), 4.01-4.20 (dt, 1H, *J* = 6.83 Hz), 4.67-4.70 (m, 1H).

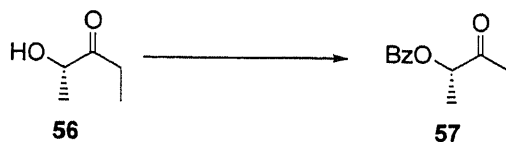
(2*S*)-Hydroxy-pentan-3-one (**56**)



<reagent>

55 (Mw=174.24)	4.76 g (27.32 mmol)
1 N HCl	5.0 mL(5.0 mmol)

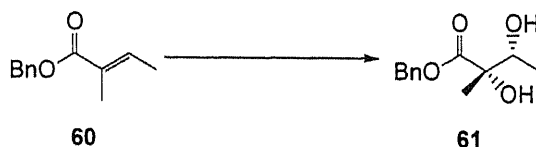
To a stirred solution of **55** (4.76 g, 27.32 mmol) in THF at 0 °C was added 1 N HCl (5.0 mL) and the mixture was warmed to 10 °C for 10 h. The mixture was extracted with CHCl₃ (3 x 50 mL), washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give alcohol **56** (2.67 g, 26.09 mmol, 95 %) as a colorless oil: IR (neat) 3450, 2979, 2938, 2883, 1714, 1459, 1378, 1107 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.14 (t, 3H, *J* = 7.32 Hz), 1.38 (d, 3H, *J* = 7.08 Hz), 2.49-2.60 (m, 2H), 3.56 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 4.25 (t, 1H, *J* = 4.39, 7.08); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 7.52, 19.87, 30.68, 72.36, 213.01.

3-oxo-(2*S*)-pentyl benzoate (**57**)

<reagent>

alcohol 56 (Mw=102.41)	2.49 g (24.35 mmol)
Bz ₂ O (Mw=226.23)	5.57 g (24.61 mmol)
ⁱ Pr ₂ NEt (Mw=129.25 d=0.7429)	5.0 mL(28.70 mmol)
DMAP (Mw=122.17)	305.0 mg (2.50 mmol)

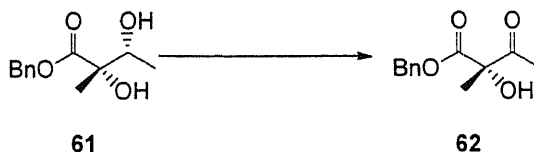
To a stirred solution of alcohol **56** (2.49 g, 24.35 mmol), DMAP (305.0 mg, 2.50 mmol) and Bz₂O (5.57 g, 24.61 mmol) in CH₂Cl₂ at 0 °C was added ⁱPr₂NEt dropwise (5.0 mL, 28.7 mmol). After mixture was stirred for 1.5 h at room temperature, the reaction was quenched with crush ice and the resulting mixture was stirred for 3 h. This mixture was washed with diluted NaCl aq (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (ⁿhexane:AcOEt=10:1) to give **57** (3.17 g, 15.37 mmol, 63 %) as a colorless oil: [α]_D²⁵=+21.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.08 (t, 3H, *J* = 7.32 Hz), (d, 3H, 7.08 Hz), 2.48-2.71 (m, 2H), 5.36 (t, 1H, *J* = 7.08 Hz), 7.43-8.10 (m, 5H).

2,3-Dihydroxy-2-methyl-butyrac acid benzyl ester (**61**)

<reagent>

benzyl ester (60) (Mw=190.2)	4.06 g (21.36 mmol)
AD-mix β (Aldrich lot. KU00429HU)	19.66 g
CH ₃ SONH ₂ (Mw=95.12)	2.47 g (25.94 mmol)

To a suspension of AD-mix- β (19.66 g) and CH₃SO₂NH₂ (2.47 g, 25.94 mmol) in H₂O (20.0 mL) and *t*-BuOH (20.0 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of benzyl ester (**60**) (4.06 g, 21.36 mmol) in *t*-BuOH (20.0 mL). After 9 h at 0 °C, AD-mix- β (1.74 g) was added and the mixture stirred for 72 h at 0 °C. The mixture was added Na₂SO₄ (57.80 g), extracted with Et₂O (2x150 mL) and washed with brine (2x50 mL). The organic layer was dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified with silica gel chromatography ("hexane:AcOEt=5:1) to give diol (**61**) (4.28 g, 19.10 mmol, 89 %) as a colorless oil.

2-Hydroxy-2-methyl-3-oxo-butyric acid benzyl ester (**62**)

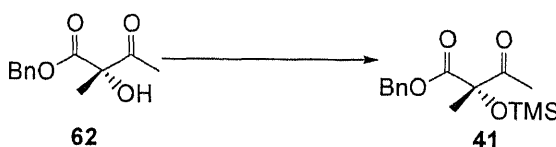
<reagent>

diol (61) (Mw=224.26)	4.27 g (19.04 mmol)
SO ₃ · Pyridine (Mw=159.2)	9.20 g
Triethylamine (Mw=101.09 d=0.726)	8.5 mL (mmol)
DMSO	60.0 mL

To a solution of diol (**61**) (4.27 g, 19.04 mmol) in DMSO (40.0 mL) at 0 °C was added SO₃ · pyridine (9.20 g,) in DMSO (20.0 mL) under argon atmosphere and the mixture was warmed to room temperature for 7 h. The resulting mixture was added to saturated NH₄Cl (50 mL). The mixture was extracted with Et₂O (2x50 mL), washed with brine (2x50 mL), dried with Na₂SO₄, filtrated and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel (10

g, ^ohexane:AcOEt=5:1) to give β-keto ester (**62**) (1.01 g, 4.55 mmol) and recovered diol (**61**) (2.12 g, 9.45 mmol): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.58 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 4.35 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.52, 23.94, 67.74, 80.91, 128.01, 128.27, 128.42, 128.47, 134.68, 170.90, 204.58; IR (neat) 3478, 3091, 3066, 3034, 2990, 2941, 1729, 1714, 1498, 1455, 1417, 1360, 1265, 1211, 1154, 1115, 955 cm⁻¹

2-Methyl-3-oxo-2-trimethylsilanyloxy-butyric acid benzyl ester (**41**)

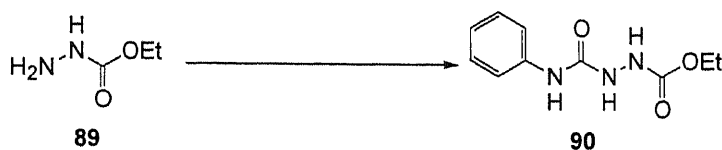


<reagent>

β-keto ester (62) (Mw=222.24)	1.31 g (5.87 mmol)
TMSOTf (Mw=186.21 d=1.078)	1.2 mL (6.95 mmol)
2,6-lutidine (Mw=107.16 d=0.92)	1.4 mL (12.02 mmol)

To a stirred solution of β-keto ester **62** (1.31 g, 5.87 mmol) and 2,6-lutidine (1.4 mL, 12.02 mmol) in CH₂Cl₂ (29.0 mL) at -78 °C was added TMSOTf (1.2 mL, 6.95 mmol) under argon atmosphere and the mixture was warmed to room temperature for 15 h. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ (40.0 mL), washed with brine (2 x 20 mL), dried with Na₂SO₄, filtrated and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (^ohexane:AcOEt=10:1) to give **41** (1.59 g, 5.39 mmol, 92 %) as a colorless oil: [α]_D^{24.0} = -9.48 (c 1.225, CHCl₃): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.146 (s, 9H), 1.56 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.26-7.35 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 1.66, 22.72, 24.54, 67.29, 83.50, 128.17, 128.40, 128.54, 135.09, 170.89, 206.00; IR (neat) 2958, 2899, 1750, 1731, 1455, 1418, 1370, 1352, 1253, 1184, 1125, 1103, 1027, 845 cm⁻¹.

N-phenylaminocarboxy-*N'*-ethyloxycarbonylhydrazine (**90**)

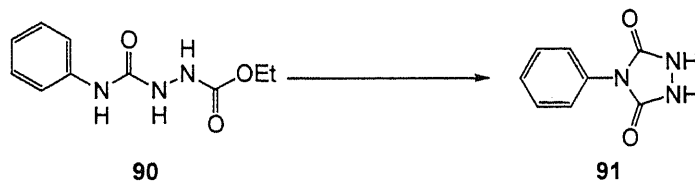


<reagent>

89 (Mw=104.11)	20.8 g (0.20 mol)
phenyl isocyanate (Mw=119.12 d=1.096)	23.6 g (0.20 mol)
benzene	220 mL

To a solution of **89** (20.82 g, 0.200 mol) in benzene (220 mL) at 6 °C was added dropwise phenyl isocyanate (23.56 g, 0.198 mol) over 30 min. After being stirred for 2 h at room temperature and refluxed for 2 h, the mixture was filtered through glass filter. The solid was washed with benzene to give pure **90** (47.01 g, quant) as colorless solids: mp 250-253 °C; IR(KBr) 3359, 3221, 3039, 1715, 1617, 1600, 1559, 1233 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃+CD₃OD): δ 1.28 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 3.99 (s, 2H), 4.19 (q, 2H, *J* = 11.2 Hz), 7.19-7.41 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃+CD₃OD): δ 14.01, 61.95, 119.25, 123.03, 128.61, 138.00, 177.74.

4-Phenyl-1,2,4-triazolidine-3,5-dione (**91**)

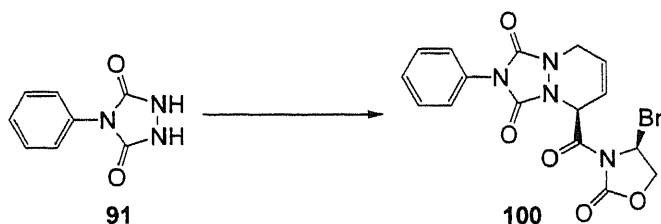


<reagent>

90 (Mw=223.23)	40.0 g (179.2 mmol)
KOH (Mw=56.1)	24.0 g (363.7 mmol)

To a solution of **90** (40.00 g, 179.19 mmol) in H₂O (90.0 mL) at room temperature was added KOH (24.00 g, 363.67 mmol). After being stirred for 1.5 h at reflux, the mixture was acid iced with 1 N HCl and cooled at 0 °C. The mixture was filtered on. The crude solid was purified by recrystallization from EtOH to give **91** (26.74 g, 150.94 mmol, 84 %) as colorless solids: mp >200 °C; IR(KBr) 3195, 3160, 1684, 1506, 1452 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃+CD₃OD): δ 3.83 (br, 2H), 7.36-7.52 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃+CD₃OD): δ 125.69, 128.95, 130.86, 154.01.

5-(4-Benzyl-2-oxo-oxazolidine-3-carbonyl)-2-phenyl-5,8-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,2-a]pyridazine-1,3-dione (**100**)

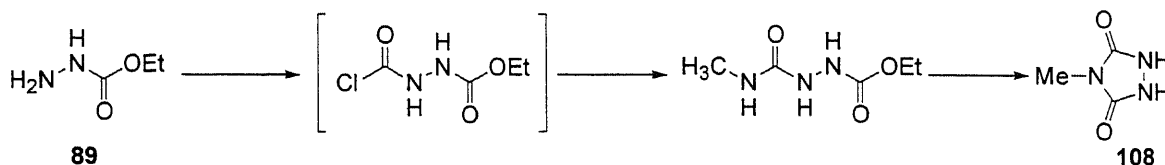


<reagent>

91 (Mw=177.16)	33.2 mg (0.19 mmol)
99 (1.0 M in CH ₂ Cl ₂)	180.0 μL (0.18 mmol)
^t BuOCl (Mw=1.08.6 d=0.91)	50.0 mL (0.42 mmol)
TiCl ₄ (1.0 M in CH ₂ Cl ₂)	0.66 mL (0.55 mmol)

To a solution of **91** (33.2 mg, 0.19 mmol) in CH₂Cl₂ (0.2 mL) was added ^tBuOCl (0.66 mL, 0.55 mmol) under argon atmosphere. After being stirred for 40 min, the solution was cooled to -78 °C and **99** (180.0 μL, 0.18 mmol) and TiCl₄ (0.66 mL, 0.55 mmol, 1.0 M in CH₂Cl₂) was added dropwise. This mixture was stirred for 12 h slowly warming to room temperature. The mixture was diluted with AcOEt (40 mL), washed with saturated NH₄Cl (5.0 mL) and brine (2 x 10mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by recrystallization from AcOEt / ⁿhexane to give **100** (59.8 mg, 0.138 mmol, 95 %) as a colorless solid: mp 213-215 °C; [α]_D^{21.0} = -270.89 (c 0.665, CHCl₃); IR (neat) 1772, 1720, 1705, 1502, 1428, 1396, 1365, 1294, 1218 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.90-3.26 (ddd, 1H, *J* = 3.18, 8.78, 13.66 Hz), 4.03-4.09 (dq, 1H, *J* = 2.44, 17.32 Hz), 4.28-4.30 (dd, 2H, *J* = 1.22, 8.78 Hz), 4.43-4.45 (dq, 1H, *J* = 1.95, 17.07 Hz), 4.62-4.66 (m, 1H, *J* = 1.95, 3.42, 8.78 Hz), 6.15 (d, 1H, *J* = 2.44 Hz), 6.12-6.26 (m, 2H), 7.20-7.59 (m, 10H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 37.28, 42.75, 55.75, 56.91, 67.09, 118.65, 124.36, 125.70, 127.52, 128.21, 129.06, 129.17, 129.55, 131.32, 134.40.

4-methyl-1,2,4-triazolidine-3,5-dione (**108**)



<reagent>

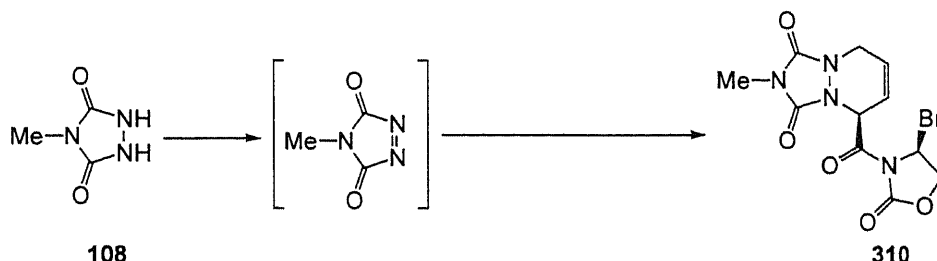
89 (Mw=104.11)	5.3 g (51.2 mmol)
triposgene (Mw=296.75)	5.0 g (16.7 mmol)
40 % methylamine in water	40.0 mL

4N NaOH

5.0 mL

To a solution of triphosgene (5.0 g, 16.7 mmol) in THF (75.0 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of **89** (5.3 g, 51.2 mmol) in THF (15.0 mL) for 30 min. After being stirred for 1.5 h at 0 °C, this mixture was added dropwise 40 % methylamine (40.0 mL) for 10 min at 0 °C, and stirred for 1.5 h at 0 °C. This mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in 4 M NaOH, and this solution was refluxed for 2 h. This mixture was concentrated *in vacuo*, this solution was neutralized with 6 N HCl and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in hot MeOH, this solution was filtrated by Celite®. This filtrate was concentrated *in vacuo*, the crude solid was purified by recrystallization from MeOH to give **108** (3.28 g, 28.51 mmol, 3 steps 56 %) as colorless solids: mp 160.0-165.0 °C; IR (neat) 3083, 1699, 1499 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OH) δ 3.00 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 25.11, 157.55 Hz.

(2*S*)-8-methyl-2-[(4'*S*)-benzyl-oxazolidine-2'-one-3'-carboxy]-1,6,8-triazabicyclo[4.3.0]non-3-ene-7,9-diene (**310**)



<reagent>

4-methyl-1,2,3-triazolidine-3,5-dione **108** (Mw=113.07)

29.5 mg (0.26 mmol)

^tBuClO (Mw=108.16 d=0.91)

35.0 μL (0.29 mmol)

99 (1.0 M CH₂Cl₂ solution)

270.0 μL (0.27 mmol)

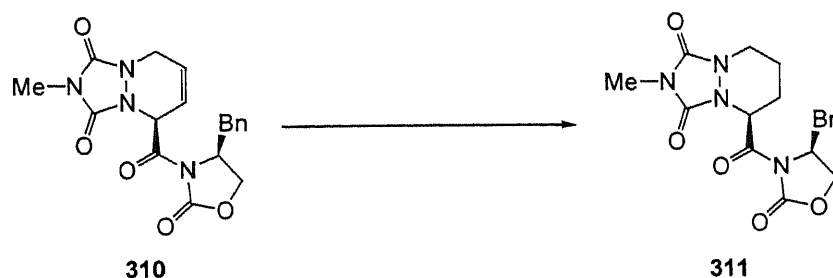
TiCl₄ (1.0 M CH₂Cl₂ solution)

0.78 mL (0.78 mmol)

To a solution of **108** (29.5 mg, 0.26 mmol) at room temperature was added ^tBuClO (35.0 μL, 0.294 mmol) under argon atmosphere. After being stirred for 1 h at room temperature, the mixture was cooled to -78 °C and diene **99** (270.0 μL, 0.270 mmol) and TiCl₄ (0.78 mL, 0.780 mmol) was added to this mixture at -78 °C. After being stirred for 17 h at -78 °C to room temperature, the reaction mixture was quenched with H₂O (2.0 mL), extracted with AcOEt (2 x 10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography ("hexane:AcOEt=1:3) to give **310** (62.3 mg, 0.168 mmol, 65 %, diastereoselectivity 92:8) as colorless solids: IR (neat) 1776, 1700, 1473, 1395 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.96-3.00 (dd, 1H, *J* = 2.8,

13.6 Hz), 3.08-3.12 (dd, 1H, $J = 6.8$ Hz), 3.13 (s, 3H), 3.95-4.00 (dd, 1H, $J = 2.4, 16.4$ Hz), 4.32-4.35 (dd, 1H, $J = 2.4, 9.3$ Hz), 4.65-4.69 (m, 1H), 6.07 (m, 1H), 6.16 (m, 2H); ^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 25.40, 37.42, 43.59, 56.80, 57.79, 68.47, 119.24, 125.40, 128.34, 129.86, 129.94, 131.04, 131.11, 136.06, 154.85, 154.98, 168.49.

(2*S*)-8-methyl-2-[(4'*S*)-benzyl-oxazolidine-2'-one-3'-carboxy]-1,6,8-triazabicyclo[4.3.0]non-7,9-diene(**311**)

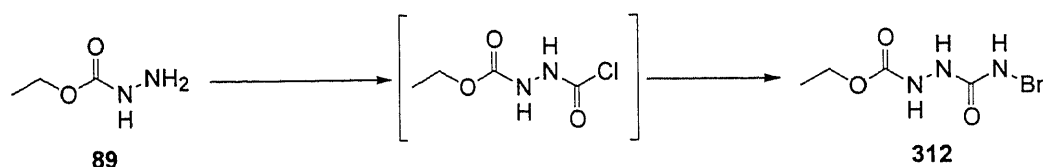


<reagent>

310 (Mw=370.36)	108.2 mg (0.292 mmol)
Pd-C (5 %)	23.0 mg
MeOH	10 mL

A mixture of **310** (108.2 mg, 0.292 mmol) and 5% Pd-C (23.0 mg) in MeOH (10 mL) was stirred at room temperature for 21 h under hydrogen atmosphere. The mixture was filtered through Celite® pad. After the filtrate was concentrated *in vacuo*. The solid was purified by recrystallization from MeOH to give **311** (99.2 mg, 0.267 mmol, 91 %) as colorless solids: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +44.59$ (c 1.00, CHCl_3); mp 101.5-102.0 °C; IR (neat) 1770, 1700, 1480 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.68-1.74 (m, 1H), 1.84-1.89 (m, 1H), 2.11-2.19 (m, 1H), 2.25-2.29 (m, 1H), 2.87-2.93 (dd, 1H, $J = 9.0, 18.5$ Hz), 3.13 (3, 3H), 3.16-3.23 (dd, 1H, $J = 3.2, 23.7$ Hz), 3.19-3.29 (td, 2H, $J = 3.1, 13.4$ Hz), 4.10-4.30 (m, 2H), 4.60-4.66 (m, 1H), 5.71-5.74 (dd, 1H, $J = 2.9, 6.3$ Hz), 7.21-7.36 (m, 5H); FAB LRMS m/z 373 (M+H)

N-benzylaminocarboxy-*N'*-ethyloxycarbonylhydrazine (**312**)



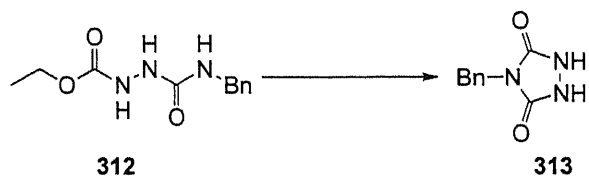
<reagent>

89 (Mw=104.11)	1.00 g (9.6 mmol)
-----------------------	-------------------

triphosgene (Mw=296.75) 0.95 g (3.2 mmol)
 BnNH₂ (Mw=107.16 d=0.981) 3.7 mL (33.9 mmol)

To a solution of triphosgene (0.95 g, 3.20 mmol) in THF (30 mL) at 0 °C was added dropwise solution of **89** (1.00 g, 9.62 mmol) in THF (10 mL) over 10 min under argon atmosphere. After 10 min, BnNH₂ (3.7 ml, 33.87 mmol) was added to the mixture at 0 °C and the mixture was stirred for 14 h slowly warmed. The reaction mixture was filtered through Cerite[®] pad. The filtrate was concentrated in vacuo. The residue was purified by recrystallization from EtOH / *n*-hexane to give **312** (2.02 g, 8.55 mmol, 89 %) as colorless solids: mp 136-138 °C; IR (neat) 3404, 1627, 1530, 1237cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.24-1.28 (t, 3H, *J*=7.32 Hz), 4.16-4.22 (q, 2H, *J*=7.31 Hz), 4.42-4.43 (d, 2H, *J*=5.85 Hz), 7.26-7.32 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.37, 43.67, 62.62, 127.44, 128.65, 138.68, 138.62, 158.17.

4-benzyl-1,2,4-triazolidine-3,5-dione (**313**)

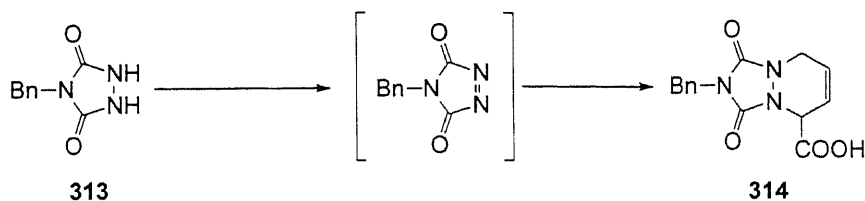


<reagent>

312 (Mw=237.26) 1.95 g (8.20 mmol)
 2M NaOH 8.0 mL

A solution of **312** (1.95 g, 8.20 mmol) in 2 M NaOH stirred for 3 h at reflux. The reaction mixture was neutralized with conc. HCl at 0 °C. The precipitate was collected by filtration. The crude solids was washed with cooled water to give **313** (1.40 g, 7.33 mmol, 89 %) as colorless solids: mp 219.5-200.0 °C; IR (KBr) 3258, 1693, 1467 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.67 (s, 2H), 7.24-7.33 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 44.79, 127.40, 127.52, 128.22, 128.63, 128.74.

2-Benzyl-1,3-dioxo-2,3,5,8-tetrahydro-1*H*-[1,2,4]triazolo[1,2-*a*]pyridazine-5-carboxylic acid (**314**)

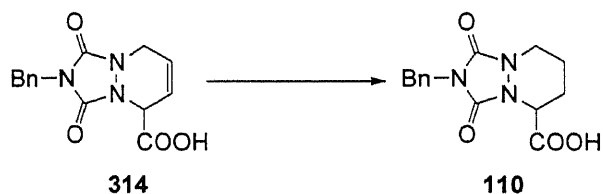


<reagent>

313 (Mw=191.19)	500.5 mg (2.62 mmol)
^t BuOCl (Mw=108.16 d=0.91)	320.0 μ L (2.69 mmol)
penta-2,4-dienoic acid (Mw=98.10)	257.1 mg (2.62 mmol)

To a solution of **313** (500.0 mg, 2.62 mmol) in CH₂Cl₂ at room temperature was added ^tBuOCl (320.0 ml, 2.69 mmol) under argon atmosphere. After being stirred for 5 min, penta-2,4-dienoic acid (267.1 mg, 2.62 mmol) was added to the mixture at room temperature and stirred for 7 h at room temperature. The mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by recrystallization from AcOEt / nhexane to give **314** (100.3 mg, 0.367 mmol, 14 %) as colorless solids. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.46-1.57 (m, 1H), 1.75-1.91 (m, 2H), 2.32 (d, 1H, *J* = 14 Hz), 2.98-3.05 (td, 1H, *J* = 2.8, 12 Hz), 3.90 (d, 1H), 4.53-4.73 (m, 2H), 7.14-7.27 (m, 5H).

2-Benzyl-1,3-dioxo-hexahydro-[1,2,4]triazolo[1,2-a]pyridazine-5-carboxylic acid (**110**)

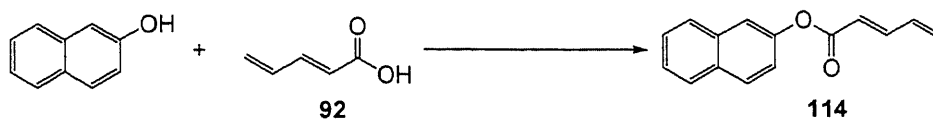


<reagent>

314 (Mw=273.24)	100.3 mg (0.367 mmol)
Pd-C	20.0 mg

A mixture of **314** (100.3 mg, 0.367 mmol) and Pd-C (20.0 mg) in MeOH (10.0 ml) was stirred for 24 h at room temperature under H₂ atmosphere. The mixture was filtered by Celite[®] pad, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give crude **110** (100.0 mg).

β -Naphthyl Penta-2,4-dienolate (**114**)



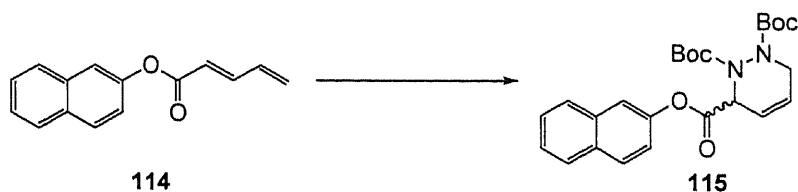
<reagent>

2-naphthol (Mw= 144.17)	5.26 g (36.55 mmol)
-------------------------	---------------------

penta-2,4-dienoic acid 92 (Mw=98.01)	3.59 g (36.49 mmol)
DCC(Mw= 206.33)	8.34 g (40.42 mmol)
DMAP (Mw=107.15)	791.1 mg (7.38 mmol)

To a mixture of 2-naphthol (3.59 g, 36.55 mmol), DCC (8.34 g, 40.42 mmol) and DMAP (791.1 mg, 7.38 mmol) at 0 °C in CH₂Cl₂ (100.0 ml) was added 2,4-pendienoic acid **92** (5.26 g, 36.49 mmol). The mixture was allowed to warm slowly to room temperature and filtered by Celite® pat. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel 30 g (hexane: AcOEt=20:1) to afforded **114** (8.12 g, 36.20 mmol, 99 %) as colorless slids. The diene was stored at -10 °C as 1.0 M CH₂Cl₂ solution containgn BHT (1%): IR (neat) 3084, 2929, 2116, 1728, 1643, 1597, 1314, 1267, 1242, 1010 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.49-5.66 (dd, 2H), 6.10-6.14 (d, 1H), 6.49-6.59 (m, 1H), 7.15-7.17 (dd, 1H), 7.35-7.79 (m, 7H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) d 119.5, 122.2, 122.3, 126.8, 127.4, 127.7, 128.6, 128.8, 130.3, 132.9, 135.2, 136.1, 148.2, 149.8, 166.9; LRMS (FAB) *m/z* 225 (M⁺+1).

3,6-Dihydro-pyridazine-1,2,3-tricarboxylic acid 1,2-di-tert-butyl ester 3-naphthalen-2-yl ester (**115**)

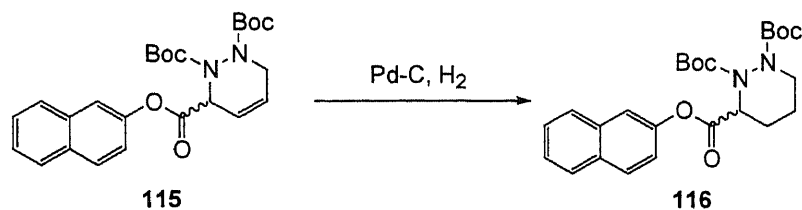


<reagent>

114 (Mw=244.25)	8.60 g (38.35 mmol)
DBAD (Mw=230.26)	9.00 g (39.09 mmol)

To a solution of **114** (8.60 g, 38.35 mmol) in toluene (100.0 mL) at room temperature was added DBAD (9.00 g, 39.09 mmol). After being refluxed for 24 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by recrystallization from AcOEt / hexane to give **115** (14.10 g, 31.02 mmol, 81 %) as amorphous powder: mp 134.0-134.5 °C; IR (neat) 2978, 1701, 1600, 1156 cm⁻¹; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 1.42 (9H, s), 1.52 (9H, s), 3.76 (1H, d, br), 4.45 (1H, d, br), 5.57 (1H, s), 6.06 (2H, d, br), 7.27-7.83 (7H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 28.25, 28.30, 81.02, 118.46, 120.96, 125.72, 126.72, 126.55, 127.702, 127.704, 129.32, 131.65, 133.85, 148.50; LRMS (FAB) *m/z* 455 (M⁺+1).

Tetrahydro-pyridazine-1,2,3-tricarboxylic acid 1,2-di-tert-butyl ester 3-naphthalen-2-yl ester (**116**)



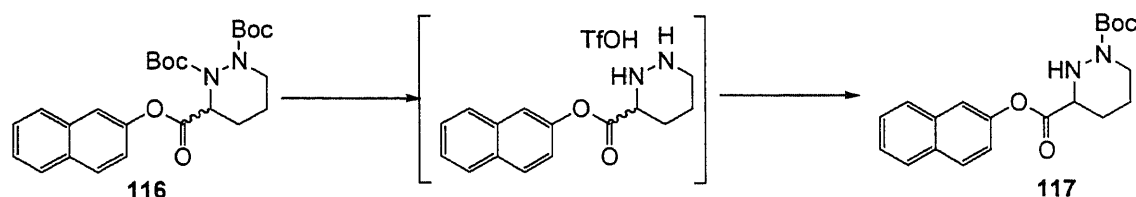
<reagent>

Diels-Alder adduct **115** (Mw=456.53) 8.00 g (17.60 mmol)

Pd-C (5 %) 881.3 mg

A mixture of Diels-Alder adduct **115** (8.00 g, 17.60 mmol) and Pd-C (881.3 mg) in MeOH (100.0 mL) and AcOEt (50.0 mL) was stirred for 24 h at room temperature under H₂ atmosphere. The reaction mixture was filtered through Celite[®] pad and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give **116** (8.04 g, 17.62 mmol, quant.) as colorless amorphous powder: IR (neat) 2977, 2926, 1756, 1703, 1393, 1367, 1159; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 1.35-1.52 (br, 18H), 1.70-2.30 (m(br), 3H), 3.02-3.288 (br, 1H), 4.04-4.22 (br, 1H), 7.22-7.84 (m, 5H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 20.34, 28.21, 80.61, 118.38, 120.97, 125.72, 126.59, 127.60, 127.76, 129.34, 131.46, 133.67, 148.28.

Hexahydro-pyridazine-3-carboxylic acid naphthalen-2-yl ester (**117**)



<reagent>

116 (Mw=456.53) 2.75 g (6.01 mmol)

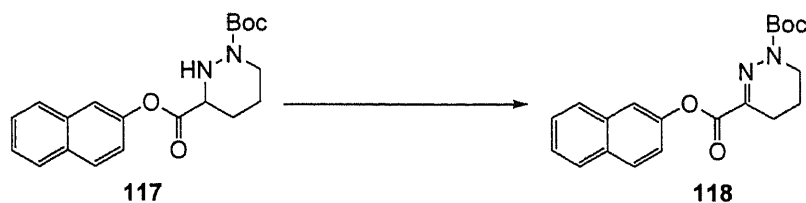
TBSOTf(Mw=222.26 d=1.228) 1.1 mL (6.08 mmol)

To a stirred of **116** (2.75 g, 6.01 mmol) in CH₂Cl₂ (30.0 mL) at -78 °C was added TBSOTf (1.1 mL, 6.08 mmol) under argon atmosphere. After slowly warming to room temperature for 12 h, the mixture was concentrated *in vacuo* to give crude solid (1.96 g, 4.83 mmol) as a colorless solid. This material was used for next reaction without further purification.

<reagent>

Piperazic acid naphthol ester TfOH solid (Mw=406.38)	1.50 g (3.70 mmol)
Boc ₂ O (Mw=218.25)	809.7 mg (3.71 mmol)
Et ₃ N (Mw=101.19 d=0.726)	520.0 mL (3.73 mmol)

To a stirred solution of piperazic acid naphthol ester TfOH solid (1.50 g, 3.70 mmol) and Boc₂O (809.7 mg, 3.71 mmol) in 1,4-dioxane (30.0 ml) at room temperature was added Et₃N (520.0 μl, 3.73 mmol). After being stirred for 1 h at room temperature, the mixture was diluted with AcOEt (50.0 ml) and washed with 10 % citric acid (2x10 ml) and brine (2x10 ml), dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel (120 g, "hexane:AcOEt=4:1) to give **117** (1.16 g, 3.24 mmol, 88 %) as a colorless solid: mp 103.5-104.5 °C; IR (neat) 3300, 2974, 2950, 1758, 1685, 1391, 1365, 1156 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.54 (9H, s), 1.58-1.69 (1H, m), 1.08-1.88 (1H, dq, *J* = 4.0, 14.6 Hz), 1.92-2.02 (1H, m, *J* = 2.8, 3.6, 14.4 Hz), 2.21-2.28 (1H, dq, *J* = 3.6, 14.2 Hz), 3.24-3.31 (1H, qd, *J* = 3.6, 10.4 Hz), 3.82-3.85 (1H, dd, *J* = 3.2, 10.6 Hz), 3.85-3.91 (dt, *J* = 4.4, 14.2 Hz), 7.22-7.86 (7H, m); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.22, 27.02, 28.35, 44.70, 58.14, 81.03, 118.46, 120.77, 125.80, 126.59, 127.64, 127.74, 129.46, 131.51, 133.64, 147.86, 154.63, 169.77; Anal calcd for C₂₀H₂₄N₂O₄: C, 67.00; H, 6.79; N, 7.86; O, 17.96. Found: C, 67.55; H, 6.79; N, 7.83; O, 17.83.

5,6-Dihydro-4H-pyridazine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-naphthalen-2-yl ester (**118**)

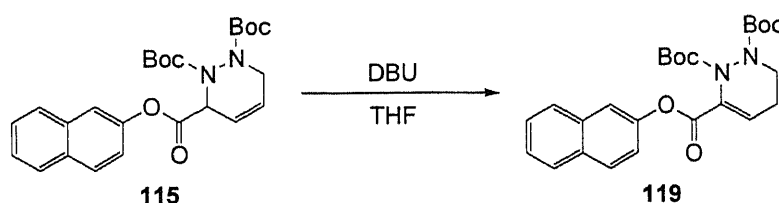
<reagent>

117 (mw=356.42)	1.14 g (3.19 mmol)
NBS (Mw=177.99)	570.9 mg (3.21 mmol)
Et ₃ N (Mw=101.19, d=0.726)	0.98 mL (7.03 mmol)

To a stirred of **117** (1.14 g, 3.19 mmol) and NBS (570.9 mg, 3.21 mmol) in CH₂Cl₂ (20.0 mL) at 0 °C was added dropwise Et₃N (0.98 mL, 7.03 mmol) under argon atmosphere. After being stirred at 0 °C for 1 h and at room temperature for 0.5 h, the mixture was diluted with AcOEt (100 mL), washed with brine (2 x 20 mL), dried over with Na₂SO₄, filtrated and concentrated *in vacuo*. The crude solid was purified by recrystallization from AcOEt / hexane to afforded imine **118** (1.01 g, 2.84 mmol, 89 %) as colorless solids: mp 178.0-180.0 °C; IR (neat) 2979, 1710, 1598, 1409, 1335, 1240, 1142 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.58 (9H, s), 1.98 (2H, *J* = 5.85 Hz), 2.62 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 3.78 (2H, t, *J* = 5.67

Hz), 7.30-7.87 (7H, m); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 16.95, 21.74, 28.11, 41.69, 82.87, 100.55, 118.67, 121.21, 125.67, 126.47, 127.70, 127.74, 129.27, 131.46, 133.72, 148.62, 158.14;

5,6-Dihydro-pyridazine-1,2,3-tricarboxylic acid 1,2-di-tert-butyl ester 3-naphthalen-2-yl ester (**119**)

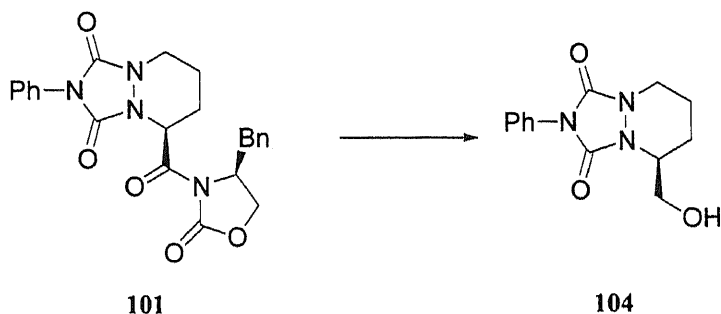


<reagent>

D.A. adducte 115 (Mw=454.52)	503.7 mg (1.108 mmol)
DBU (Mw=152.24, d=1.018)	166.0 μL (1.108 mmol)

To a stirred solution Diels-Alder adducte **115** (503.7 mg, 1.108 mmol) in THF (10.0 mL) at room temperature was added DBU (166.0 mL, 1.108 mmol) under argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 1 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel (20 g, nhexane:AcOEt=3:1) to give enamine **119** (485.3 mg, 1.068 mmol, 96 %) as colorless solids: mp 145.0-147.0 $^{\circ}\text{C}$; IR (neat) 2979, 1750, 1710, 1367, 1285, 1158 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.49 and 1.50 (s and s, 18H), 2.23-2.31 (dt, 1H, $J = 4.8, 19.6$ Hz), 2.54-2.62 (m, 1H), 3.16-3.24 (m, 1H), 4.39-4.44 (m, 1H), 6.41 (t, 1H, $J = 3.66$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ; 28.05, 28.15, 81.49, 118.26, 120.85, 125.64, 126.48, 127.71, 129.35, 131.42, 133.73, 148.57, 161.61.

5-Hydroxymethyl-2-phenyl-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,2-a]pyridazine-1,3-dione (**104**)

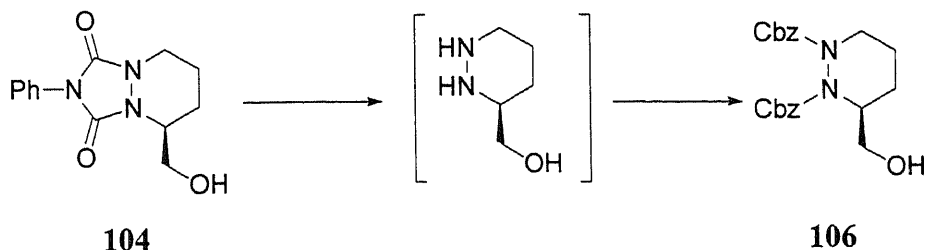


<reagent>

101 (Mw=434.44)	1.0114 g (2.33 mmol)
LiBH ₄ (Mw=21.78)	77.0 mg (3.543 mmol)
H ₂ O (Mw=18.02, d=1.000)	400 μL (22.20 mmol)

To a stirred solution of **101** in THF (10 mL) at 0 °C was added LiBH₄ (77.0 mg, 3.54 mmol) and H₂O (400 μL). After being stirred for 5 h at 0 to 4 °C, the solution was quenched with 10% citric acid aq, extracted with ethyl acetate (2 x 20 mL + 10 mL), washed with brine (2 x 9 mL), dried over Na₂SO₄, filtrated, concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel (hexane : ethyl acetate = 3 : 1) to give **104** (471.1 mg, 1.803 mmol, 77%) as a colorless oil: [α]_D²⁰ (c, CDCl₃): IR (neat) cm⁻¹: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.62-1.68(m, 1H), 1.77-1.96 (m, 2H), 1.96-2.00 (m, 1H), 3.28-3.36 (m, 1H), 3.77-3.84 (m, 2H), 3.89-3.93 (m, 1H), 3.97-4.02 (m, 1H), 4.24 (br, 1H): ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) d .

3-Hydroxymethyl-tetrahydro-pyridazine-1,2-dicarboxylic acid dibenzyl ester(**106**)



<reagent>

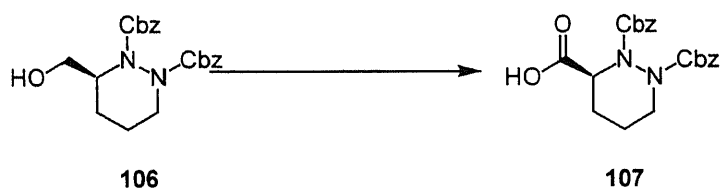
104 (Mw=261.28)	200.5 mg (0.77 mmol)
KOH (Mw=56.11, 85%)	251.1 mg (3.80 mmol)
ⁿ BuOH	5 mL

Cbz-Cl (Mw=170.60, d=1.195) 160 μ L (1.12 mmol)
 NaHCO₃ (Mw=84.01) 90.3 mg (1.075 mmol)

To a stirred solution of alcohol and KOH (powder, 251.1 mg, 3.80 mmol) in *n*-BuOH (5 mL) was refluxed under argon atmosphere. After being stirred for 9 h, the reaction mixture was added water (20 mL) and washed with CHCl₃ (3x 5 mL). The water phase was acidified with 6 N HCl and purified by Dowex 50W-X4 ion-exchange resin (H⁺ form) using 2.5% ammonia as an eluent to give amino alcohol (56.0 mg, 0.483 mmol) as a brown oil.

The giving amino alcohol was dissolved with H₂O (5 mL) at 0 °C. The solution was added Cbz-Cl (160.0 μ L, 1.12 mmol) and NaHCO₃aq at 0 °C. After 16 h at 0 °C to room temperature, the mixture was diluted with ethyl acetate (30 ml), washed with brine (2 x 8 ml), dried over Na₂SO₄, filtrated, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel (hexane : ethyl acetate =2 : 1) to **106** as a colorless oil: ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO, 373 K) δ 1.42-1.47 (m, 1H), 1.65-1.78 (br, 3H), 3.02 (br, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.53-3.59 (m, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 4.22 (br, 1H), 5.14 (br, 4H), 7.32 (br, 10H); IR (neat) 3471, 2948, 2975, 1708, 1453, 1413, 1359, 1321, 1262, 1217, 1145, 1071, 1029, 753 cm⁻¹; [α]_D^{22.3}=+12.6 (c 1.03 CHCl₃); HRMS (FAB, NBA) calcd for C₂₁H₂₅O₅N₂ : 385.1763 (M+H⁺). Found : 385.1737.

(*S*)-1,2-dibenzyloxycarbonylpiperazic acid (**107**)



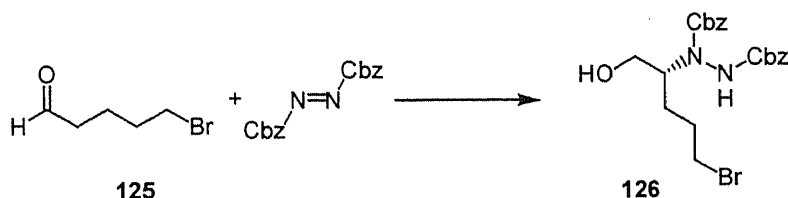
<reagent>

106 (Mw=384.43) 1.53 g (3.99 mmol)
 TEMPO (Mw=156.25) 97.7 mg (0.63 mmol)
 1.6 N NaClO 500 μ L
 NaClO₂ (Mw=94.44) 725.6 mg (8.02 mmol)

To a stirred solution of **106** 1.53 g (3.99 mmol), TEMPO 97.7 mg (0.63 mmol) and NaClO₂ 725.6 mg (8.02 mmol) in CH₃CN (20 ml) and phosphate buffer (pH=6.8) (20 mL) at room temperature was added 1.6 N NaClO (500 μ L). After being stirred for 4 h at room temperature, this mixture was added 1 M NaOH (10 mL) and poured to 1M Na₂SO₃aq (30 mL). This mixture was acidified with 1 M KHSO₄aq, extracted with ethyl acetate (3 x 40 ml), washed with brine (3 x 10 ml), dried over Na₂SO₄, filtrated, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel (hexane / ethyl

acetate = 1 : 1) to give **107** (1.43 g, 3.59 mmol, 90%) as a colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 328 K) δ 1.59 (br, 1H), 1.71-2.02 (br, 3H), 2.20 (br, 1H), 2.98-3.16 (br, 1H), 3.99-4.14 (br, 1H), 4.99 (br, 1H), 5.11-5.28 (br, 4H), 7.33 (br, 10H); IR (neat) 3160, 3033, 2954, 1711, 1421, 1358, 1305, 1253, 1191, 1129, 1088, 1051, 752, 697 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{23.4} = -19.6$ (c 1.035 CHCl_3); HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6$: 399.1556 ($\text{M}+\text{H}^+$). Found : 399.1531.

(*R*)-5-bromo-2-*N,N'*-dibenzylloxycarbonylhydrazino-1-pentanol (**126**)



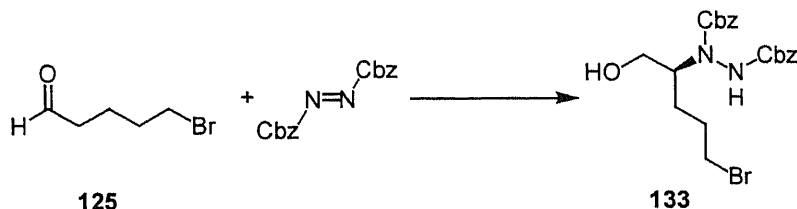
<reagent>

125 (Mw=163.98)	13.8 g (83.3 mmol)
dibenzoylazodicarboxylate (Mw=198.29)	16.1 g (55.6 mmol)
(<i>S</i>)-proline (Mw=115.13)	637.9 mg (5.5 mmol)
NaBH_4 (Mw=37.83)	1.70 g (45.0 mmol)

To a stirred solution of 5-bromopentanal (13.8 g, 83.3 mmol) and dibenzoylazodicarboxylate (16.1 g, 55.6 mmol) in CH_3CN (400 mL) at 0 $^\circ\text{C}$ was added (*S*)-proline (637.9 mg, 5.54 mmol, 10.0 mmol%). After being stirred for 15 h at 0 $^\circ\text{C}$, the solution was added EtOH (160 mL) and NaBH_4 (1.70 g, 44.97 mmol) and stirred for 40 min at 0 $^\circ\text{C}$. The mixture was added slow 10% citric acid_{aq} and the mixture was concentrated *in vacuo*. This residue was diluted with ethyl acetate 500 ml, washed with brine (3 x 100 ml), dried over Na_2SO_4 , filtrated, concentrated *in vacuo* to give colorless solids (>99% ee*). This residue was purified by recrystallization from hexane / ethyl acetate to give pure solids (23.47 g, 50.43 mmol, 91%): ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO, 373 K) δ 1.41-1.45 (m, 1H), 1.54 (br, 1H), 1.82 (br, 1H), 1.97 (br, 1H), 3.29-3.34 (m, 2H), 3.41-3.46 (m, 2H), 4.09 (br, 1H), 5.10 (br, 4H), 7.32 (br, 10H); IR 3244, 3037, 1720, 1682, 1543, 1431 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{22.2} = -10.7$ (c 1.04, CHCl_3); m.p. 94.0-95.5 $^\circ\text{C}$ (ethyl acetate / hexane); Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_5$: C, 54.20% ; H, 5.42% ; N, 6.02%. Found : C, 54.27% ; H, 5.45 ; N, 5.95% ; HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrN}_2\text{O}_5$: 465.1025 ($\text{M}+\text{H}^+$). Found : 465.0979.

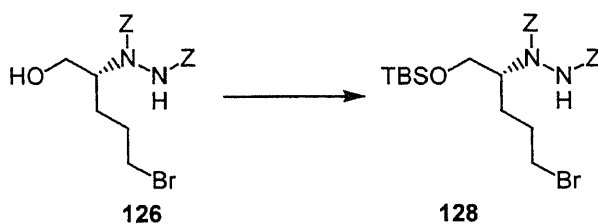
*Enantio excess was decided by HPLC. CHIRALCEL OD-H (hexane : i -PrOH = 90 : 10 contained 0.1% TFA. 0.6 ml/min), retention time for (2*R*) : 39.9 min, for (2*S*) : 34.8 min.

(*S*)-5-bromo-2-*N,N'*-dibenzylloxycarbonylhydrazino-1-pentanol (**133**)



Prepared according to the procedure described above for **126**. Yield quant.; mp 95.0-96.0 °C (hexane / ethyl acetate); ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO, 373 K) δ 1.40-1.49 (m, 1H), 1.56 (br, 1H), 1.78-1.87 (m, 1H), 1.98 (br, 1H), 3.31-3.51 (br, 4H), 4.11 (br, 1H), 4.72 (br, 1H), 5.11 (br, 4H), 7.33 (br, 10H); IR (neat) 3265, 3032, 2952, 1712, 1408, 1332, 1266, 1216, 1057, 743 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{22.1} = +12.4$ (c 1.025, CHCl_3); mp = 95.0-96.0 °C (ethyl acetate / hexane); HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrN}_2\text{O}_5$: 465.1025 ($\text{M}+\text{H}^+$). Found : 465.1015.

(*R*)-5-bromo-2-(*N,N'*-dibenzylloxycarbonylhydrazino)-5-bromo-1-(*tert*-butyldimethylsiloxy)pentane (**128**)



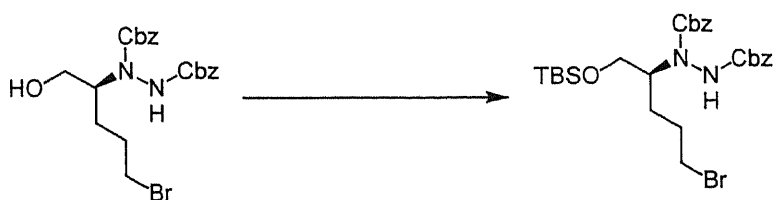
<reagent>

126 (Mw=465.34)	120.7 mg (0.259 mmol)
TBS-Cl (Mw=150.72)	45.2 mg (mmol)
imidazole (Mw=68.08)	91.1 mg (mmol)

To a stirred solution of **126** (120.7 mg, 0.2594 mmol), imidazole (91.1 mg, mmol) and TBS-Cl (45.2 mg, mmol) in DMF (3 mL) at room temperature was stirred for 3.5 h. The solution was diluted with hexane : ethyl acetate (5:1, 80 mL), washed with brine (2 x 10 mL), dried over Na_2SO_4 , filtrated, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel (hexane : ethyl acetate=10:1) to give

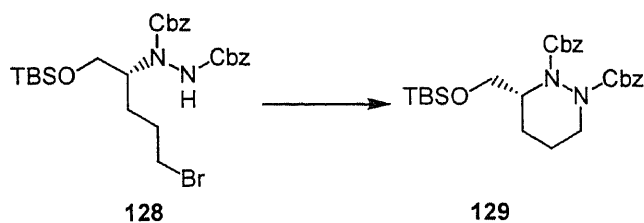
128 (150.1 mg, 0.2590 mmol, quant.) as a colorless solid: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO, 373 K) δ 0.00 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 1.47-1.52 (m, 1H), 1.71 (br, 2H), 1.89 (br, 1H), 3.41-3.53 (m, 3H), 3.66-3.70 (dd, 1H, $J=5.6, 6.0, 10.0$ Hz), 4.03 (br, 1H), 5.07-5.08 (s+s, 4H), 7.26-7.34 (m, 10H); IR (neat) 3291, 3033, 2953, 2927, 2856, 1758, 1716, 1455, 1408, 1256, 1217, 1109, 836, 776 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{22}=+12.3$ (c 0.95, MeOH); m.p.= -87.0 $^{\circ}\text{C}$ (ethyl acetate / hexane); HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{Si}$: 579.1890 ($\text{M}+\text{H}^+$). Found: 579.1873.

(*S*)-5-bromo-2-(*N,N'*-dibenzylloxycarbonylhydrazino)-5-bromo-1-(*tert*-butyldimethylsiloxy)pentane (**134**)



Prepared according to the procedure described above for **128**. Yield 82%; ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO, 373 K) δ 0.02 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.50-1.57 (m, 1H), 1.73-2.49 (br, 3H), 3.41-3.55 (br, 3H), 3.69-3.73 (dd, 1H, $J=5.6, 10.0$ Hz), 4.07 (br, 1H), 5.09 (br, 4H), 7.30-7.35 (m, 10H); IR (neat) 3288, 2953, 2927, 2883, 2856, 1720, 1497, 1454, 1255, 1218, 1110, 837, 777 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{22.3}=-12.2$ (c 1.125, MeOH); mp.= 86.0 $^{\circ}\text{C}$ (ethyl acetate / hexane); HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{Si}$: 579.1890 ($\text{M}+\text{H}^+$). Found: 579.1873.

(*R*)-1,2-dibenzylloxycarbonyl-3-(*tert*-butyldimethylsiloxyethyl)tetrahydropyridazine (**129**)

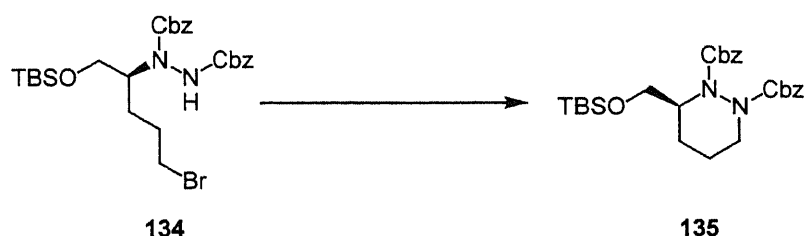


<reagent>

128 (Mw=579.60)	12.0 g (20.7 mmol)
NaH (Mw=24.00 in oil 60%)	1.8 g (37.0 mmol)

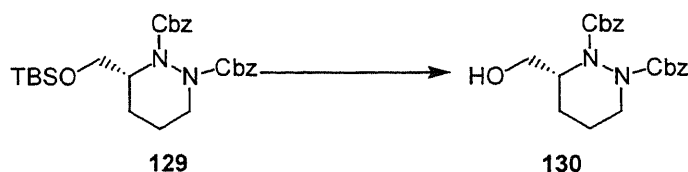
To a stirred solution of **128** (12.01 g, 20.74 mmol) in DMF 100 ml at 0 °C was added NaH (1.78 g, 37.00 mmol) in DMF (30 mL). After being stirred for 40 min at 0 °C, the mixture was quenched with 10% citric acid, extracted with hexane : ethyl acetate (5 : 1) (2 x 300 mL), washed with brine (4 x 100 mL), dried over Na₂SO₄, filtrated, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel (hexane : ethyl acetate = 10: 1) to give cyclic compound (10.01 g, 20.06 mmol, 97%) as a colorless oil: ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO, 373 K) δ -0.02 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 1.44-1.48 (m, 1H), 1.62-1.77 (m, 3H), 3.04 (br, 1H), 3.52-3.56 (dd, 1H, 8.4, 8.8, 10.0 Hz), 3.67-3.71 (m, 1H), 3.93-3.98 (m, 1H), 4.18-4.21 (m, 1H), 5.04-5.15 (m, 4H), 7.30 (br, 10H); IR (neat) 2952, 2928, 2883, 2856, 1709, 1456, 1413, 1299, 1256, 1085, 837 cm⁻¹; [α]_D^{22.7} = +17.5 (*c* 1.10, CHCl₃); HRMS (FAB, NBA) calcd for C₂₇H₃₉N₂O₅Si : 499.2628 (M+H⁺). Found : 499.2617.

(*S*)-1,2-dibenzoyloxycarbonyl-3-(*tert*-butyldimethylsiloxymethyl)tetrahydropyridazine (**135**)



Prepared according to the procedure described above for **129**. Yield 90%; ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO, 373 K) δ -0.01 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 1.45-1.49 (m, 1H), 1.63-1.77 (m, 3H), 3.06 (br, 1H), 3.53-3.58 (dd, 1H, *J*=8.4, 10.0 Hz), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.95-3.99 (m, 1H), 1.20 (br, 1H), 5.05-5.17 (m, 4H), 7.31 (br, 10H); [α]_D^{22.6} = -16.7 (*c* 1.155 CHCl₃); IR (neat) 2953, 2928, 2883, 2856, 1709, 1455, 1414, 1360, 1299, 1255, 1196, 1085, 837, 777, 752, 696 cm⁻¹; [α]_D^{22.6} = -16.7 (*c* 1.155 CHCl₃); HRMS (FAB, NBA) calcd for C₂₅H₃₉N₂O₅Si : 499.2628 (M+H⁺). Found : 499.2658.

(*R*)-1,2-dibenzoyloxycarbonyl-3-hydroxymethyltetrahydropyridazine (**130**)

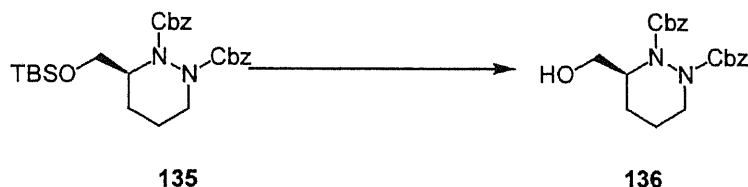


<reagent>

129 (Mw=498.69) 1.65 g (3.30 mmol)
 0.5 M TBAF in THF 8.0 mL (4.00 mmol)

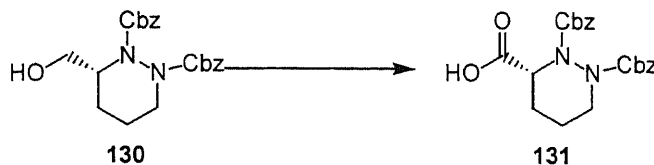
To a stirred solution of **129** 1.65 g (3.30 mmol) in THF (20.0 mL) at 0 °C was added 0.5 M TBAF (8.0 mL, 4.00 mmol). After being stirred for 40 min at 0 °C, the solution was quenched with brine 20 ml, extracted with ethyl acetate (3 x 40 ml), washed with brine (2 x 30 ml), dried over Na₂SO₄, filtrated, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel (hexane : ethyl acetate=2 : 1 to 1 : 1) to give **130** (1.28 g, 3.35 mmol, quant.) as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO, 373 K) δ 1.42-1.45 (m, 1H), 1.67-1.73 (br, 2+1H), 3.01 (br, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.51-3.56 (m, 1H), 3.95 (br, 1H), 4.20 (br, 1H), 5.12 (br, 4H), 7.30 (br, 10H); IR (neat) 3481, 2948, 2874, 1708, 1455, 1414, 1261, 1070, 753 cm⁻¹; [α]_D^{22.8}=-11.0 (*c* 1.48, CHCl₃); HRMS (FAB, NBA) calcd for C₂₁H₂₅N₂O₅ : 385.1763. Found : 385.1748.

(*S*)-1,2-dibenzoyloxycarbonyl-3-hydroxymethyltetrahydropyridazine (**136**)



Prepared according to the procedure described above for **130**. Yield 97%; ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO, 373 K) δ 1.42-1.47 (m, 1H), 1.65-1.78 (br, 3H), 3.02 (br, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.53-3.59 (m, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 4.22 (br, 1H), 5.14 (br, 4H), 7.32 (br, 10H); IR (neat) 3471, 2948, 2975, 1708, 1453, 1413, 1359, 1321, 1262, 1217, 1145, 1071, 1029, 753 cm⁻¹; [α]_D^{22.3}=+12.6 (*c* 1.03 CHCl₃); HRMS (FAB, NBA) calcd for C₂₁H₂₅O₅N₂ : 385.1763 (M+H⁺). Found : 385.1737.

(*R*)-1,2-dibenzoyloxycarbonylpiperazic acid (**131**)

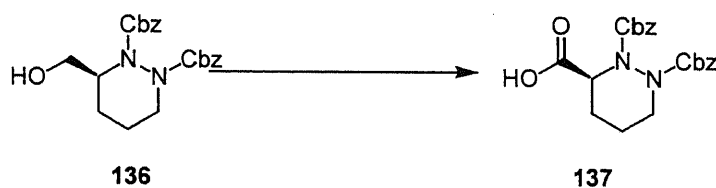


<reagent>

130 (Mw=384.43)	1.53 g (3.99 mmol)
TEMPO (Mw=156.25)	97.7 mg(0.63 mmol)
1.6 N NaClO	500 μ L
NaClO ₂ (Mw=94.44)	725.6 mg (8.02 mmol)

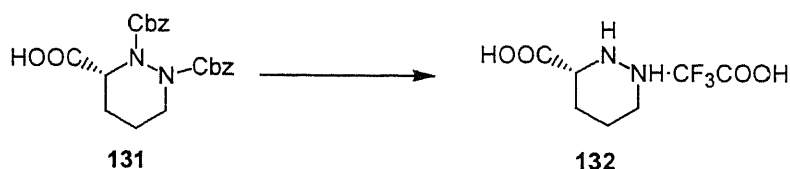
To a stirred solution of **130** (1.53 g, 3.99 mmol), TEMPO 97.7 mg (0.63 mmol) and NaClO₂ 725.6 mg (8.02 mmol) in CH₃CN (20 mL) and phosphate buffer (pH=6.8) (20 mL) at room temperature was added 1.6 N NaClO (500 μ L). After being stirred for 4 h at room temperature, this mixture was added 1 M NaOH (10 mL) and poured to 1M Na₂SO₃aq (30 mL). This mixture was acidified with 1 M KHSO₄aq, extracted with ethyl acetate (3 x 40 ml), washed with brine (3 x 10 ml), dried over Na₂SO₄, filtrated, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel (hexane / ethyl acetate = 1 : 1) to give **131** (1.43 g, 3.59 mmol, 90%) as a colorless oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 328 K) δ 1.59 (br, 1H), 1.59-1.90 (br, 2H), 2.17 (br, 1H), 2.98-3.16 (br, 1H), 4.02-4.16 (br, 1H), 5.00 (br, 1H), 5.21 (br, 4H), 7.32 (br, 10H); IR (neat) 3178, 3033, 2955, 1716, 1456, 1418, 1360, 1254, 1192, 1130, 1088, 1052, 959, 913, 752, 698 cm⁻¹; [α]_D^{23.3}=+20.0 (*c* 0.975 CHCl₃); HRMS (FAB, NBA) calcd for C₂₁H₂₃N₂O₆ : 399.1556 (M+H⁺). Found : 399.1523.

(S)-1,2-dibenzyloxycarbonylpiperazic acid (**137**)



Prepared according to the procedure described above for **131**. Yield 91%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 328 K) δ 1.59 (br, 1H), 1.71-2.02 (br, 3H), 2.20 (br, 1H), 2.98-3.16 (br, 1H), 3.99-4.14 (br, 1H), 4.99 (br, 1H), 5.11-5.28 (br, 4H), 7.33 (br, 10H); IR (neat) 3160, 3033, 2954, 1711, 1421, 1358, 1305, 1253, 1191, 1129, 1088, 1051, 752, 697 cm⁻¹; [α]_D^{23.4}=-19.6 (*c* 1.035 CHCl₃); HRMS (FAB, NBA) calcd for C₂₁H₂₃N₂O₆ : 399.1556 (M+H⁺). Found : 399.1531.

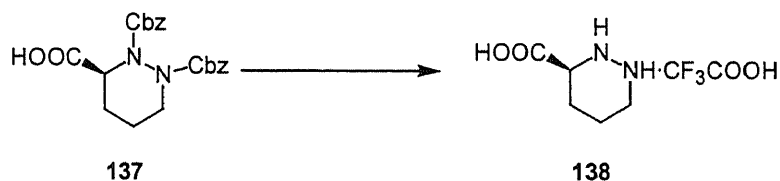
(R)-piperazic acid trifluoroacetic acid salt (**132**)



131 (Mw=398.41)	3.70 g (9.29 mmol)
Pd-C (5%)	346.5 mg
TFA (Mw=114.02 d=1.48)	7.0 mL (90.86 mmol)

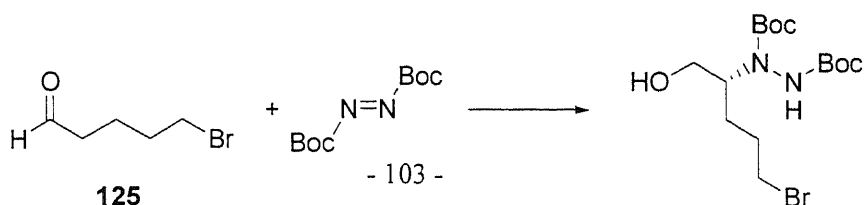
To a stirred suspension of **131** (3.70 g, 9.29 mmol), TFA (7.0 mL, 90.86 mmol) and Pd-C (346.5 mg) was stirred for 12 h at room temperature under H₂ atmosphere. The mixture was added MeOH (50 mL), filtrated by Celite® and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by recrystallization from ethyl acetate / EtOH to give **132** (2.29 g, 9.37 mmol, quant.) as colorless solids: ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 1.78-1.97 (m, 3H), 2.15-2.20 (m, 1H), 3.17-3.23 (m, 1H), 3.29-3.34 (m, 1H), 3.91-3.94 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO) δ 20.24, 24.92, 43.99, 55.88, 117.12 (q, 297.8 Hz), 158.49 (q, 31.3 Hz), 171.52; IR (KBr) 3292, 3080, 2967, 2922, 2835, 2760, 1720, 1664, 1589, 1518, 1421, 1232, 1198, 1130, 1104, 1083, 916, 842, 801, 725 cm⁻¹; [α]_D^{22.3}=-10.5 (c 0.96 MeOH); m.p.=149-151 °C (ethyl acetate / EtOH) (ref. 147-149 °C); Anal. calcd for C₇H₁₁F₃N₂O₄ : C, 34.43; H, 4.54; N, 11.47. Found : C, 34.38; H, 4.57; N, 11.42.

(S)-piperazic acid trifluoroacetic acid salt (**138**)



Prepared according to the procedure described above for **132**. Yield 99%; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 1.85-1.95 (m, 3H), 2.13-2.18 (m, 1H), 3.14-3.21 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.89 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO) δ 20.22, 24.91, 43.99, 55.86, 117.12q(q, 297.8 Hz), 158.47 (q, 31.3 Hz), 171.52; IR (KBr) 3292, 3080, 2967, 2922, 2836, 2760, 1720, 1664, 1589, 1509, 1421, 1232, 1198, 1183, 1130, 1082, 916, 842, 801, 725 cm⁻¹; [α]_D^{22.3}=+11.1 (c 0.98 MeOH), m.p.= 149-151 °C (ethyl acetate / EtOH); Anal. calcd for C₇H₁₁F₃N₂O₄ : C, 34.43; H, 4.54; N, 11.47. Found : C, 34.32; H, 4.46; N, 11.38.

(R)-5-bromo-2-N,N'-di-tert-butylcarbonylhydrazino-1-pentanol



<reagent>

125 (Mw=163.98)	840 mg (5.09 mmol)
di-tert-butyl azodicarboxylate (Mw= 230.26)	781 mg (3.39 mmol)
(S)-proline (Mw=115.13)	39.0 mg (0.339 mmol)
NaBH ₄ (Mw=37.83)	135 mg (3.55 mmol)

A solution of **125** (840 mg, 5.09 mmol), di-tert-butyl azodicarboxylate (781 mg, 3.39 mmol), and (S)-proline (39.0 mg, 0.339 mmol) in CH₃CN (35 mL) was stirred for 28 h. EtOH (35 mL) and NaBH₄ (135 mg, 3.55 mmol) were added at 0 °C and the mixture was stirred at same temperature. After 2 h, the reaction mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NH₄Cl. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtrated, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 2 : 1) to give di-Boc-pentanol (715 mg, 53%, 80% ee) as colorless solid: mp=106-108 °C; [α]_D²⁴=-8.1 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (KBr) 3320, 3161, 2979, 1685, 1542, 1458, 1397, 1366 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30-1.90 (m, 4H), 1.40-1.60 (m, 18H), 3.35-3.57 (m, 3H), 4.25 (m, 1H), 6.17 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 26.7, 28.1, 28.2, 29.4, 62.4, 81.4, 155.7; HRMS (FAB, NBA) calcd for C₁₅H₃₀BrN₂O₅; 397.1338 (M+H⁺). Found: 397.1313.

5-bromopentanol (**124**)

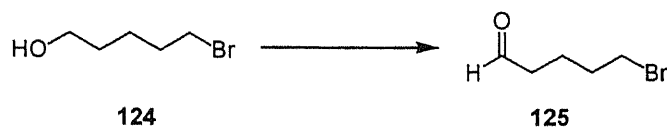
<reagent>

1,5-pentandiol (Mw=104.15, d=0.994)	50 mL (477 mmol)
48% HBr aq	60.0 mL (540 mmol)

A mixture of 1,5-pentandiol (50 mL, 477 mmol) and HBr (60.0 mL, 540 mmol) in toluene (1.6 L) was stirred for 24 h at reflux. The mixture was cooled to room temperature, diluted with Et₂O (600 mL), washed with brine (2 x 100 mL), dried over Na₂SO₄, filtrated, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by distillation at 4 mmHg at 90-95 °C to give **124** (40.5 g, 242.24 mmol, 51%)

as a colorless oil.

5-bromopentanal (**125**)



<reagent>

124 (Mw=167.04)	20.24 g (121.2 mmol)
(COCl) ₂ (Mw=126.93 d=1.455)	12.0 mL (137.6 mmol)
DMSO (Mw=78.13 d=1.101)	25.0 mL (352.3 mmol)
Et ₃ N (Mw=101.19 d=0.726)	50.0 mL (358.7 mmol)

To a stirred solution of (COCl)₂ (12.0 mL, 137.6 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) under argon at -50 °C was added dropwise DMSO (25.0 mL, 352.3 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) over 5 min, and stirred for 5 min at -50 °C. Then a solution of **124** (20.0 g, 121.2 mmol) in CH₂Cl₂ was added dropwise to the above solution at -50 °C. after being stirred for 15 min, the mixture was treated with Et₃N (50.0 mL, 358.7 mmol) at -50 °C, stirred for 10 h at -50 °C and 1 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with brine 200 ml, extracted with Et₂O (2 x 300 mL), washed with brine (3 x 100 mL), dried over MgSO₄, filtrated and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by distillation at 75 °C at 5 mmHg to give **125** (17.37 g, 105.27 mmol, 87%) as a colorless oil.

N-formylglycine methyl ester (140)



<reagent>

139 (Mw=122.25)	100.00 g (0.818 mol)
formamide (Mw=45.09 d=1.134)	36.0 mL (0.905 mol)
NaHCO ₃ (Mw=84.01)	1.00 g (11.90 mmol)
toluene	240.0 mL

To a suspension of glycine methyl ester **139** (100.0 g, 0.818 mol) and NaHCO₃ (1.00 g, 11.90 mmol) in toluene (240.0 mL) was added formamide (36.0 mL, 0.905 mol) at room temperature. After being refluxed for 4 h, the mixture was filtrated by Celite®. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by distilled at 110-112 °C to give formamide **140** (75.89 g, 0.648 mol, 80 %) as a colorless oil.: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.78 (s, 3H), 4.10 (d, 2H, *J* = 5.2 Hz), 6.54 (s, 1H), 8.26 (s, 1H).

Methyl 2-isonitril acetate (141)



<reagent>

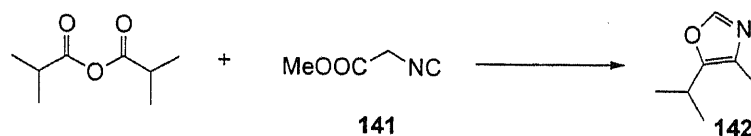
formamide 140 (Mw=117.11)	20.0 g (170.8 mmol)
POCl ₃ (Mw=153.33 d=1.645)	19.5 mL (209.2 mmol)
Et ₃ N (Mw=101.09 d=0.726)	95.5 mL (685.2 mmol)
K ₂ CO ₃ (Mw=138.25)	27.77 g (200.9 mmol)
H ₂ O	100 mL
CH ₂ Cl ₂	100 mL

To a solution of formamide **140** (20.01 g, 170.82 mmol) and Et₃N (95.5 mL, 685.18 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) was added dropwised POCl₃ (19.5 ml) for 50 min at -20 °C. After being stirred for 2 h at -5 °C, the mixture was poured to K₂CO₃ (27.77 g, 200.88 mmol) in H₂O

実験の部 第6章 β-ヒドロキシルロイシンの合成

(100.0 mL). The suspension was stirred for 2 h at room temperature, and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 300 mL), washed with brine (2 x 100 mL), dried over Na_2SO_4 , filtrated, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by distilled at 85 °C at 15 mmHg to give isonitril **141** (10.75 g, 108.49 mmol, 64 %) as a colorless oil. The material was used for the next step without further purification.

4-Methoxycarbonyl-5-(methylethyl)-1,3-oxazole (**142**)

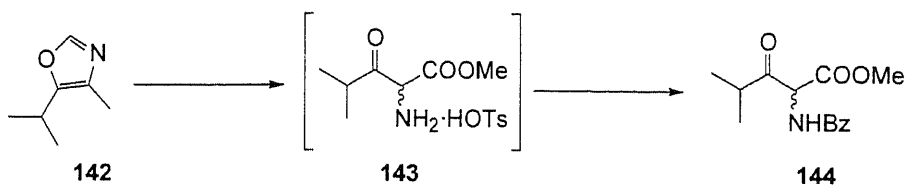


<reagent>

141 (Mw=99.07)	10.75 g (108.49 mmol)
isobutyric anhydride (Mw=155.33, d=1.645)	11.0 mL (118.01 mmol)
DBU (Mw=152.24, d=1.018)	16.5 mL (110.33 mmol)
DMF	30.0 mL

To a solution of **141** (10.75 g, 108.49 mmol) and isobutyric anhydride (11.0 mL, 118.01 mmol) in DMF at 0 °C was added dropwise DBU (16.5 mL, 110.33 mmol) over 20 min. After being stirred for 15 h at 0 °C to room temperature, the mixture was diluted with AcOEt / *n*-hexane (5:1, 200 mL). The mixture was washed with brine, 5 % H_2SO_4 , saturated NaHCO_3 and brine. The organic layers was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified with recrystallization from *n*-hexane to give **142** (8.01 g, 47.32 mmol, 44 %) as colorless solids: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.30 (d, 6H, J = 7.2 Hz), 3.78-3.38 (m, 1H, J = 7.2 Hz), 3.92 (s, 3H), 7.76 (s, 1H).

ethyl 2-benzoylamino-4-methyl-3-oxopentanoate (**144**)



<reagent>

142 (Mw=125.17)	958 mg (5.66 mmol)
TsOH · H ₂ O (Mw=190.22)	2.14 g (11.26 mmol)
BzCl (Mw=140.57, d=1.211)	0.7 mL (6.03 mmol)
Et ₃ N (Mw=101.19, d=0.726)	2.4 mL (17.2 mmol)

A mixture of the **142** (958 mg, 5.66 mmol) and TsOH·H₂O (2.14 g, 11.26 mmol) in MeOH (15 mL) was heated under reflux overnight. The mixture was cooled to rt and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with ether and filtered to afford methyl 2-amino-4-methyl-3-oxopentanoate toluenesulfonic acid salt **143** (2.46 g, quant.) as colorless solids. The crude material was used for the next step without further purification. A suspension of **143** (2.46 g) in THF (15 mL) was cooled to 0°C. Benzoyl chloride (0.7 mL, 6.03 mmol) and Et₃N (2.4 mL, 17.2 mmol) was slowly added. After stirring overnight, the reaction mixture was quenched with water (1 mL) and diluted with ethyl acetate-*n*-hexane (5:1). The mixture was washed with aqueous hydrochloric acid (1N), water, saturated aqueous sodium bicarbonate, and saturated brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (30 g, ethyl acetate-*n*-hexane = 1:2.5 to 1:1) to give *N*-benzoyl derivative **144** as a colorless oil (1.43 g, 99%); IR (neat): 3409, 1754, 1660, 1516, 1484 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.26 (3H, d, *J* = 7.1 Hz), 3.14 (1H, heptet, *J* = 6.8 Hz), 3.84 (3H, s), 5.62 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.31 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 7.44-7.50 (2H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.84-7.87 (2H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 17.6, 18.8, 37.7, 53.2, 61.0, 127.2, 128.6, 132.0, 133.0, 166.7, 166.9, 205.0. HRMS calcd for C₁₄H₁₈NO₄: 264.1236 (M⁺+1). Found: 264.1237.

Methyl (2*R*,3*S*)-2-benzoylamino-3-hydroxy-4-methylpentanoate (**145**)



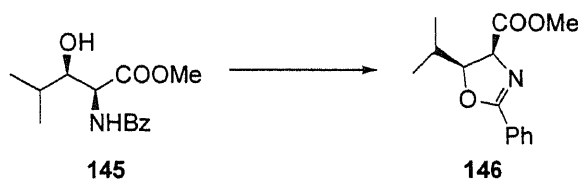
<reagent>

144 (Mw=263.29)	7.60 g (28.9 mmol)
[RuCl ₂ (C ₆ H ₆) ₂] (Mw=500.22)	72.0 mg (0.144 mmol)
(<i>R</i>)-BINAP (Mw=622.69)	189 mg (0.302 mmol)

実験の部 第6章 β-ヒドロキシルロイシンの合成

$\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}](\text{dmf})_n$ was prepared from $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_5)_2]$ (72 mg, 0.144 mmol) and (*R*)-binap (189 mg, 0.302 mmol) according to the literature. The resulting red-brown catalyst was dried *in vacuo* at 60°C for 1 h. A degassed solution of *N*-benzoyl α-keto-β-amino ester **144** (7.60 g, 28.9 mmol) in CH_2Cl_2 (6.0 mL) was added to the catalyst under an argon atmosphere. The mixture was hydrogenated at 50°C under hydrogen pressure (100 atm) for 64 h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (350 g, ethyl acetate-*n*-hexane = 1:3 to 1:2) to give methyl (2*R*,3*S*)-2-benzoylamino-3-hydroxy-4-methylpentanoate **145** as a yellow-green oil (7.66 g, 95 %, 98 %ee). An analytically pure sample was obtained by further purification using column chromatography. HPLC analysis using a CHIRALCEL OD-H and hexane-*i*-PrOH (85:15, 0.5 mL/min) as an eluent indicated to be 99% e.e. (retention times: (2*R*,3*S*): 10.1 min; (2*S*,3*R*): 16.6 min); $[\alpha]_D^{24} = +27.2$ (c 0.92, CHCl_3); IR (neat): 3417, 2598, 1747, 1645 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.01 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.05 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.79 (1H, m), 2.22 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 3.79 (3H, s), 3.85 (1H, ddd, $J=1.7, 4.4, 9.0$ Hz), 5.05 (1H, dd, $J=1.7, 9.0$ Hz), 6.86 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.83-7.86 (2H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 18.9, 31.1, 52.5, 54.7, 74.4, 127.2, 128.5, 131.8, 133.7, 167.8, 172.2. HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_4$: 266.1392 ($\text{M}^+ + 1$). Found: 266.1404.

(4*R*,5*R*)-4-Methoxycarbonyl-5-(1-methylethyl)-2-phenyl-1,3-oxazoline (**146**)



<reagent>

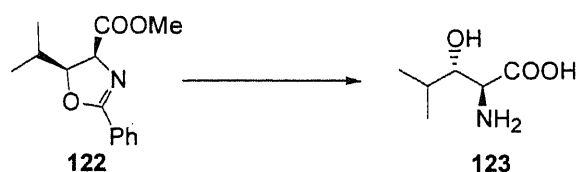
145 (Mw=265.31) 300 mg (1.13 mmol)

SOCl_2 (Mw=118.97 d=1.631) 88 μL (1.21 mmol)

A solution of the ester **145** (300 mg, 1.13 mmol) in THF (11.3 mL) was cooled to 0°C. Thionyl chloride (88 μL , 1.21 mmol) was added to the solution at 0°C. The reaction mixture was allowed to warm gradually to 25°C. After stirring for 12 h, the mixture was heated to 60°C for 2.5 h with stirring. The reaction mixture was cooled to 0°C and quenched by addition of saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (14 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x20mL). The combined organic extracts were washed with water (20 mL) and saturated brine (20 mL), dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The

residue was purified by column chromatography (25 g, ethyl acetate-*n*-hexane = 1:3) to give the oxazoline **146** as a colorless oil (241 mg, 68 %); $[\alpha]_D^{24}=+94.9$ (*c* 1.25, CHCl₃); IR (neat): 2964, 1746, 1644, 698 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.02 (3H, d, *J*=6.6 Hz), 1.06 (3H, d, *J*=6.3 Hz), 2.09 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.54 (1H, dd, *J*=7.8, 9.8 Hz), 4.95 (1H, d, *J*=9.8 Hz), 7.40-7.43 (2H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 7.98-8.00 (2H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 18.8, 19.6, 29.3, 52.1, 70.6, 87.6, 127.2, 128.3, 128.5, 131.8, 166.6, 170.5. HRMS (FAB) calcd for C₁₄H₁₈NO₃: 248.1287 (M⁺+1). Found: 248.1272.

(2*S*,3*S*)-3-Hydroxyleucine (**147**)

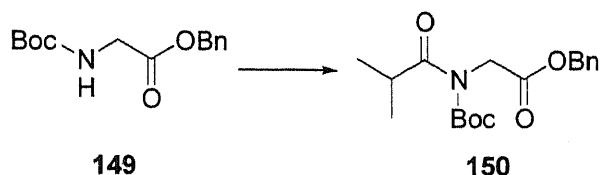


<reagent>

146 (Mw=247.29)	167 mg (0.629 mmol)
6 N HCl	11.5 mL

A mixture of the oxazoline **146** (167 mg, 0.629 mmol) in 6N hydrochloric acid (11.5 mL) was heated to reflux for 24 h. The resulting solution was cooled to 25°C and washed with ether (20 mL). The aqueous layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by Dowex 50W-X4 ion-exchange resin (H⁺ form) using 2N pyridine as an eluent to give (2*R*,3*R*)-3-hydroxyleucine **147** as colorless powder (79 mg, 87 %); mp 225-228°C (MeOH); $[\alpha]_D^{20}=+20.9$ (*c* 1.03, H₂O); IR (KBr): 3452, 3086, 1628, 1560 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 0.83 (3H, d, *J*= 6.6 Hz), 0.84 (3H, d, *J*= 6.6 Hz), 1.80 (1H, m), 3.40 (1H, dd, *J*= 3.2, 9.1 Hz), 3.78 (1H, d, *J*= 3.1 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, D₂O): δ 18.5, 18.6, 30.2, 57.1, 76.1, 171.8. HRMS (FAB, glycerol matrix) calcd for C₆H₁₄NO₃: 148.0974 (M⁺+1). Found: 148.0983. Anal. calcd for C₆H₁₃NO₃: C, 48.97; H, 8.90; N, 9.52. Found: C, 48.01; H, 9.00; N, 9.26%.

N-tert-butoxycarbonyl-*N*-butyrylglycine benzyl ester (**150**)



<reagent>

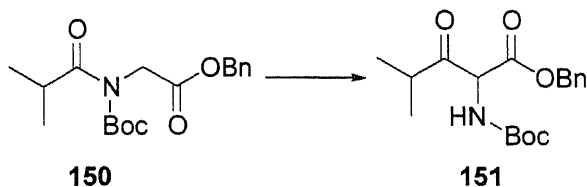
149 (Mw=265.31) 26.5 g (99.9 mmol)

LHMDS (0.97 M in THF)

isobutyryl chloride (Mw=106.55, d=1.017) 11.5 mL (110 mmol)

To a solution of **149** (26.5 g, 99.9 mmol) in THF (100 mL) at -78°C was added dropwise LiHMDS (0.97 M in THF) under argon atmosphere. After being stirred for 1 h, isobutyryl chloride (11.5 mL, 110 mmol) was added dropwise at -78°C and the mixture was stirred for 2 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (200 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 200 mL), washed with saturated aqueous NaHCO_3 (300 mL) and brine (300 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtrated, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography ("hexane : ethyl acetate = 4 : 1) to give **150** (31.5 g, 94.2 mmol, 94%) as a colorless oil: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.44 (9H, s), 3.72-3.76 (1H, m), 4.48 (2H, s), 5.16 (2H, s), 7.32-7.36 (5H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 19.6, 27.8, 34.6, 45.6, 66.9, 83.7, 128.4, 128.5, 135.4, 152.1, 168.9, 180.2; IR (neat) 2978, 1747, 1698, 1457, 1370, 1216, 1148, 1028 cm^{-1} ; HRMS (FAB); calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ (M+H) 336.1811, found: 336.1811

2-tert-butoxycarbonylamino-4-methyl-3-oxo-pentanoic acid benzyl ester (**151**)



<reagent>

150 (Mw=335.39) 31.5 g (93.9 mmol)

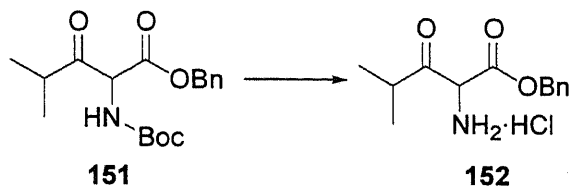
DMPU (Mw=128.18, d=1.060) 22.6 mL (188 mmol)

LHMDS (0.97 M in THF) 297 mL (235 mmol)

To a solution of **150** (31.5 g, 93.9 mmol) and DMPU (22.6 mL, 188 mmol) in THF (300 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise LHMDS (0.79 M in THF, 297 mL, 235 mmol) under argon atmosphere. After being stirred for 3 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (300 mL), extracted with ethyl acetate (3 x 250 mL), washed with brine (300 mL), dried over Na_2SO_4 , filtrated, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 8 : 1) to give **151** (26.7 g, 79.8 mmol, 85%) as a colorless oil: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.14 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.44 (9H, s), 2.94-2.99 (m, 1H), 5.15-5.29 (3H, m), 5.73 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.31-7.38 (5H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 17.4, 18.7, 28.2, 38.4, 62.1, 68.0, 80.5, 128.4, 128.6, 134.7, 154.8; IR (neat) 3431, 2977, 1759, 1715, 1496, 1367, 1251, 1162 cm^{-1} ; HRMS (FAB); calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) 336.181, found: 336.1816.

2-amino-4-methyl-3-oxo-pentanoic acid benzyl ester hydrochloride salt

2-Amino-4-methyl-3-oxo-pentanoic acid benzyl ester hydrochloride salt (**152**)

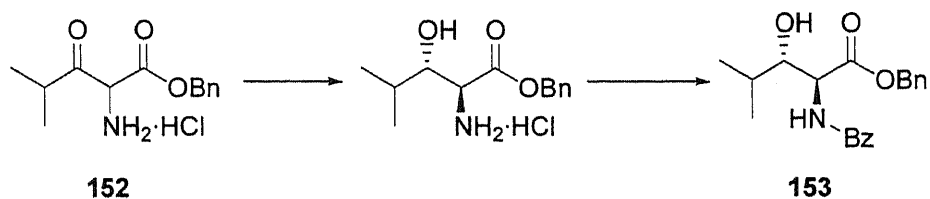


<reagent>

151 (Mw=335.39)	12.4 g (37.0 mmol)
4 N HCl (in 1,4-dioxane)	60 mL

A mixture **151** (12.4 g, 37.0 mmol) and 4 N HCl-dioxane (60 mL) was stirred for 24 h at room temperature. After the reaction mixture was concentrated *in vacuo*, the residue was azeotroped with toluene. The crude solids was triturated with Et_2O to give **152** (9.85 g, 36.3 mmol, 98%) as pale yellow solids: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (3H, d, $J = 11.6$ Hz), 1.22 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.03-3.09 (m, 1H), 5.24 (1H, $J = 11.6$ Hz), 5.33 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 5.47 (1H, s), 7.32-7.38 (5H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 17.1, 18.9, 38.9, 60.4, 67.0, 69.2, 128.6, 128.7, 128.8, 134.1, 163.3, 202.1; IR (KBr) 3403, 2972, 2936, 2654, 1762, 1736, 1523, 1267 cm^{-1} ; HRMS (FAB); calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) 236.1287, found: 236.1272.

(2*S*, 3*S*)-*N*-benzoyl-3-hydroxyleucine benzyl ester (**153**)



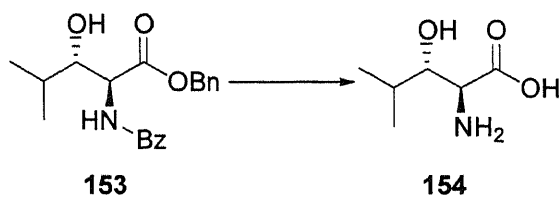
<reagent>

152 (Mw=271.74)	4.35 g (16.0 mmol)
[RuCl ₂ (C ₆ H ₆) ₂] (Mw=500.18)	40.0 mg (80 μmol)
(<i>S</i>)-BINAP (Mw=622.20)	99.2 mg (160 μmol)
benzoyl chloride (Mw=140.57, d=1.211)	2.0 mL (16.9 mmol)

To a mixture of [RuCl₂(C₆H₆)₂] (40.0 mg, 80 μmol) and (*S*)-BINAP (99.2 mg, 160 μmol) in Schrenk tube was added DMF (3.6 mL) under argon atmosphere. After degassed by four freeze-thaw cycle, the mixture was stirred for 10 min at 100 °C. The resulting mixture was concentrated and dried *in vacuo* at 50 °C for 8 h. A solution of **152** (4.35 g, 16.0 mmol) in CH₂Cl₂ (12 mL) was degassed by four freeze-thaw cycles and added to the prepared catalyst under argon atmosphere *via canula*. The resulting mixture was stirred at 50 °C under hydrogen pressure (100 atm) for 48 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo to give crude compound.

To a stirred mixture of crude compound in THF (48 mL) at 0 °C was added dropwise Et₃N (7.1 mL, 51.2 mmol) and benzoyl chloride (2.0 mL, 16.9 mmol) and the mixture was gradually warmed to room temperature. After 2 h, the reaction mixture was quenched with brine (30 mL), extracted with ethyl acetate (3 x 40 mL), washed with brine (60 mL), dried over Na₂SO₄, filtrated, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography ("hexane : ethyl acetate = 2 : 1) to give **153** (4.15 g, 12.2 mmol, 76%, >99% ee.) as colorless solids: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (3H, *J* = 6.6 Hz), 1.13 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.71 (1H, m), 2.92 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 3.63 (1H, dt, *J* = 8.4, 3.1 Hz), 4.99 (1H, dd, *J* = 7.3, 3.3 Hz), 5.23 (1H, D, *J* = 8.4 Hz), 5.29 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 7.14 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.34-7.39 (5H, m), 7.43-7.47 (2H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.81-7.83 (2H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 18.9, 19.0 31.5, 56.2, 67.6, 78.9, 127.2, 128.4, 128.6, 128.7, 132.0, 133.4, 134.9, 167.5, 167.5, 170.8; IR (KBr) 3414, 2961, 2935, 2858, 1749, 1647, 1519, 1192, 1064 cm⁻¹; HRMS (FAB); calcd for C₂₀H₂₃N₄ (M+H) 342.1705, found: 342.1682; [α]_D²⁴+33.9 (*c* 1.00, CHCl₃); Anal. Calcd for C₂₀H₂₃N₄: C, 70.36; H, 6.79; N, 4.10. Found: C, 70.26; H, 6.82; N, 4.06; mp.=95.5-96.0 °C

HPLC analysis using CHIRALCEL OH-H and hexane / *i*-PrOH (90 : 10, 0.5 ml / min), Retention time for (2*R*, 3*R*) : 21.6 min, for (2*S*, 3*S*) : 30.3 min.

(2*S*, 3*S*)-3-hydroxyleucine (**154**)

<reagent>

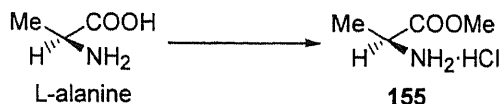
153 (Mw=341.40)

8.21 g (24.0 mmol)

6 N HCl

85 mL

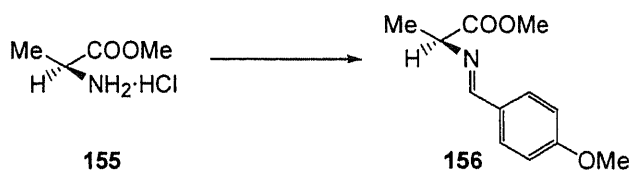
A stirred mixture of **153** (8.21 g, 24.0 mmol) in 6 N HCl (85 mL) was refluxed for 48 h. After cooling, the reaction mixture was concentrated *in vacuo* to give hydrochloride salt. The hydrochloride salt was charged on Dowex 50W x4 resin (H⁺ form) and eluted with 2.5% NH₃ to give pre **154** (2.86 g, 19.4 mmol, 92%) as colorless solids: ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 0.82, (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 0.83 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.7501.84 (1H, m), 3.39 (1H, dd, *J* = 9.2, 3.1 Hz), 3.77 (1H, d, *J* = 3.1 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ 18.6, 30.2, 57.1, 76.1, 171.8; IR (KBr) 3437, 3080, 2961, 1626 cm⁻¹; [α]_D²⁵ = -21.6 (*c* 1.15, H₂O); HRMS (FAB); calcd for C₆H₁₄NO₃ (M+H) 148.0974, found 148.0963.

Methyl L-alanine hydrochloride (**155**)

<reagent>

L-alanine (Mw=89.10)	31.31 g (0.35 mmol)
MeOH	450.0 mL
NaCl (Mw=58.44)	167.77 g (2.87 mol)
conc. H ₂ SO ₄ (Mw=98.08 d=1.01)	146.0 mL (1.50 mol)

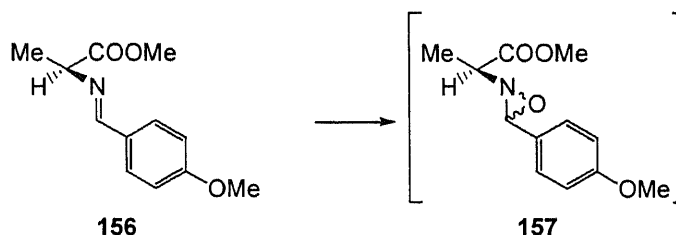
To a solution of L-alanine (31.31 g, 0.35 mmol) in MeOH was treated with HCl gas(2.87mol) for 3.5 h at room temperature. After being stirred for 69 h at room temperature, this mixture was concentrated *in vacuo* to give methyl ester **155** (46.01 g, 329.59 mmol, 94 %) as colorless solids: IR (nujol, cm⁻¹) 3418, 2923, 1745, 1623, 1624; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.72-1.74(d, 3H, *J* = 7.2 Hz), 3.81(s, 3H), 4.29(q, 1H, *J* = 7.2 Hz,).

N-(4-methoxybenzylidene)-L-alanine methyl ester (**156**)

<reagent>

Methyl L-alanine hydrochloride 108 (Mw=139.59)	11.36 g (81.41 mmol)
<i>p</i> -anisaldehyde (Mw=136.15 d=1.1258)	10.0 ml (82.69 mmol)
Na ₂ CO ₃ (Mw=105.99)	13.43 g (1.28 mol)

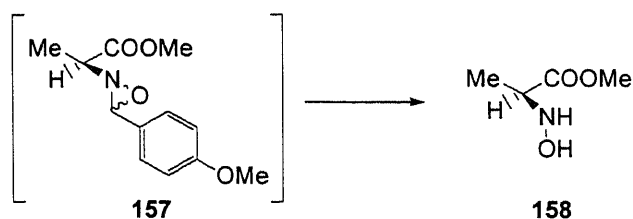
To a suspension of L-alanine methyl ester hydrochloride **155** (11.36 g, 81.41 mmol) and Na₂CO₃ (13.43 g, 1.28 mol) in MeOH 137.0 ml to room temperature was added *p*-anisaldehyde (10.0 ml, 82.69 mmol). After being stirred for 17 h at room temperature, the mixture was filtered by Celite®. This filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved with Et₂O 200 ml and filtrered. The filtrate was concentrate *in vacuo* to give imine **156** (16.44 g, 74.29 mmol): IR (neat) 3439, 2954, 1742, 1683, 1742, 1601, 1514 cm⁻¹; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 1.51(d, 3H, *J* = 6.83 Hz), 3.74(s, 3H), 3.84(s, 3H), 4.12(q, 1H, *J* = 6.30 Hz), 5.34(s, 1H).

2-[3-(4-Methoxy-phenyl)-oxaziridin-2-yl]-propionic acid methyl ester (**157**)

<reagent>

imine **156** (Mw=221.26) 8.03 g (36.29 mmol)*m*CPBA (Mw=172.57) 6.02 g (34.88 mmol)

To a solution of imine **156** (8.03 g, 36.29 mmol) in CH_2Cl_2 at -20°C was added dropwise *m*CPBA (6.02 g, 34.88 mmol) in CH_2Cl_2 (70 mL) over 10 min. After being stirred for 15 h gradationally warmed to room temperature. The mixture was filtered by Celite®. This filtrate was washed with saturated NH_4Cl (2x100 ml) and brine (2x100 ml). The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtrated and concentrated *in vacuo* to give crude oxaziridine **157** (8.1 g) which was used for next reaction without further purification.

N-hydroxyl-L-alanine methyl ester (**158**)

<reagent>

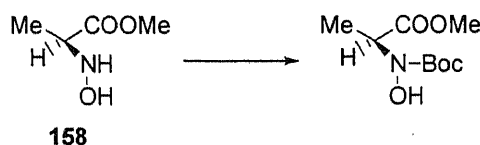
oxaziridine **157** (Mw=237.26) 31.08 g (130.98 mmol)

hydroxylamine hydrochloride (Mw=69.49) 9.20 g (132.36 mmol)

To a solution of **157** (31.08 g, 130.98 mmol) in MeOH (220.0 mL) at room temperature was added hydroxylamine hydrochloride (9.20 g, 132.36 mmol). After being stirred for 11 h at room temperature, the mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in water (100 mL), washed with Et_2O (2x50 mL). The aqueous phase was concentrated *in vacuo* to give **158** (9.00 g, 75.59 mmol, 77 %) as a light brown gum: IR (neat) 3400, 2958, 1745, 1621, 1455, 1239 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz,

CDCl₃): δ 1.74 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 3.86 (3H, s), 4.34 (1H, q, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 12.13, 53.41, 58.82, 168.01; LRMS(EI) *m/z* 119(M⁺).

N-*tert*-Buthyloxycarbonyl-*N*-hydroxy-L-alanine methyl ester



<reagent>

<i>N</i> -OH-L-Ala-OMe 158 (Mw=119.12)	59.2 mg (0.50 mmol)
Boc ₂ O (Mw=218.25)	119.0 mg (0.55 mmol)
Et ₃ N (Mw=101.19 d=0.726)	70.0 μL (0.50 mmol)

To a solution of *N*-OH-L-Ala-OMe **158** (59.2 mg, 0.50 mmol) and Boc₂O (119.0 mg, 0.55 mmol) in 1,4-dioxane (2.0 mL) at 0 °C was added Et₃N 70.0 μL (0.50 mmol). After being stirred for 10 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with AcOEt (3.0 mL), washed with 10 % citric acid 2.0 mL. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel (10 g, "hexane:AcOEt=3:1) to give *N*-Boc-hydroxy-L-alanine methyl ester (53.3 mg, 0.24 mmol, 49 %) as a colorless solid: mp 79.0-81.0 °C; [α]_D²⁴=-53.81 (*c* 0.975, MeOH); IR (neat) 3400, 2970, 1744, 1702, 1458, 1365 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.51 (s, 9H), 1.55 (d, 3H, *J* = 8.0 Hz), 3.76 (s, 3H), 4.74 (q, 1H, *J* = 7.2 Hz), 6.03 (s, 1H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 14.33, 28.16, 52.42, 82.56; LRMS (FAB) *m/z* 220 (M⁺+1).

N-*tert*-Buthyloxycarbonyl-*N*-*tert*-buthyldimethylsiloxy-L-alanine methyl ester (**159**)



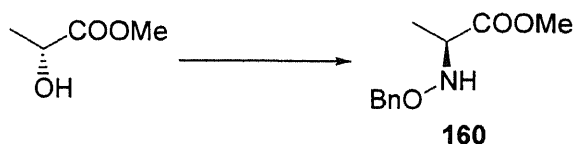
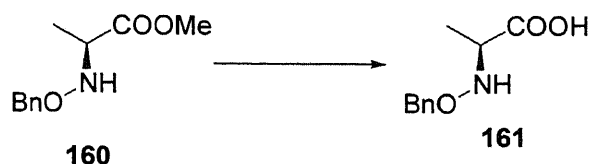
<reagent>

<i>N</i> -Boc-hydroxy-L-alanine methylester (Mw=219.24)	969.6 mg (4.42 mmol)
TBSCl (Mw=150.72)	1.013 g (6.72 mmol)

imidazole (Mw=68.08)

1.52 g (22.36 mmol)

To a suspension of (969.6 mg, 4.42 mmol) and imidazole (1.52 g, 22.36 mmol) in DMF (10.0 mL) at room temperature was added TBSCl (1.013 g, 6.72 mmol). After being stirred for 12 h at room temperature, the mixture was diluted with AcOEt-*n*-hexane (1:2, 100 ml) and washed with brine (30 ml x 3). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel (100 g, *n*-hexane:AcOEt=5:1) to give **159** (1.31 g, 3.96 mmol) as a colorless oil.; IR(neat) 2953, 2858, 1747, 1715, 1462, 1368, 1251, 1169; $[\alpha]_D^{21} = -52.41$ (*c* 1.005, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.168 and 0.175 (6H, s), 0.93 (9H, s), 1.45 (3H, d, *J* = 6.0 Hz), 1.48 (9H, s), 3.73 (3H, s), 4.42 (1H, q, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -4.75, -4.69, 14.36, 17.96, 25.91, 28.14, 52.03, 61.06, 81.93, 158.28, 171.19; LRMS (FAB) *m/z* 334 (*M*⁺+1).

N-benzyloxy-(S)-alanine methyl ester (**160**)Preparation according to the literature procedure⁴²⁾.N-benzyloxy-(S)-alanine (**161**)

<reagent>

160 (Mw=209.24)

2.00 g (9.56 mmol)

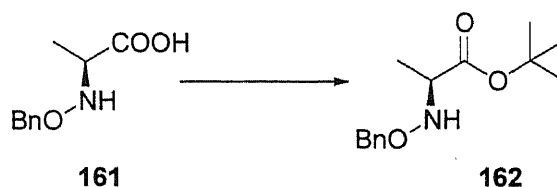
LiOH·H₂O (Mw=41.96)

481 mg (11.5 mmol)

To a stirred solution of **160** (2.00 g, 9.56 mmol) in THF (20 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of LiOH·H₂O (481 mg, 11.5 mmol) in H₂O (10 mL). After 2 h, the reaction mixture was diluted with H₂O (20 mL) and washed with Et₂O (3 x 30 mL). The organic layer were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo to give **161** (1.50 g, 7.66 mmol, 80%) as colorless

solids: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.59 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.71 (2H, s), 7.24-7.37 (5H, m)

N-benzyloxy-(*S*)-alanine *tert*-butyl ester (**162**)



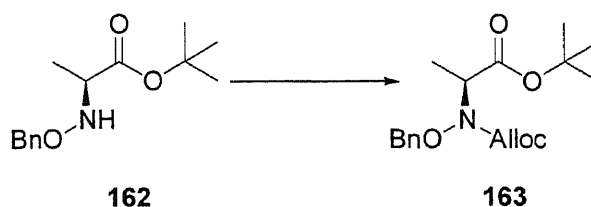
<reagent>

161 (Mw=195.22) 6.80 g (34.8 mmol)

O-*tert*-butyl diisopropylisourea (Mw=200.32) 27.9 g (139 mmol)

To a stirred solution of **161** (6.80 g, 34.8 mmol) in CH_2Cl_2 (160 mL) at 0 °C was added *O*-*tert*-butyl diisopropylisourea (27.9 g, 139 mmol) and the mixture was gradually warmed to room temperature. After 48 h, the reaction mixture was quenched with brine (10 mL). The resulting mixture was filtered through Celite® pad and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane : ethyl acetate = 4 : 1) to give **162** (8.75 g, 34.8 mmol, quant.) as a colorless oil: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.48 (9H, s), 3.29 (1H, dt, $J = 14.5, 7.0$ Hz), 4.72 (2H, s), 5.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26-7.36 (5H, m)

N-allyloxycarbonyl-*N*-benzyloxy-(*S*)-alanine *tert*-butyl ester (**163**)



<reagent>

162 (Mw=251.32) 8.19 g (32.6 mmol)

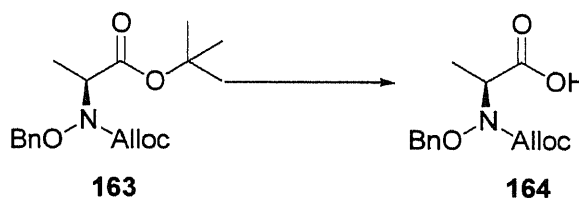
saturated aqueous NaHCO_3 75 mL

Alloc-Cl (Mw=120.54, d=1.136) 5.19 mL (48.9 mmol)

To a stirred mixture of **162** (8.19 g, 32.6 mmol) in CH_2Cl_2 (75 mL) and saturated aqueous NaHCO_3 (75

mL) at 0 °C was added dropwise Alloc-Cl (5.19 mL, 48.9 mmol) and the mixture was gradually warmed to room temperature. After 24 h, the mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 120 mL). The organic extracts were washed with brine (200 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane : ethyl acetate = 4 : 1) to give **163** (10.8 g, 32.3 mmol, 99%) as a colorless oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (3H, d, *J* = 7.3 Hz), 1.44 (9H, s), 4.60 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 4.67-4.72 (2H, m), 4.87 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 5.02 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 5.25 (1H, ddd, *J* = 10.5, 2.4, 1.2 Hz), 5.37 (1H, ddd, *J* = 17.3, 2.9, 1.5 Hz), 5.90-6.04 (1H, m), 7.28-7.43 (5H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 27.9, 59.1, 66.8, 68.4, 78.3, 81.7, 118.2, 118.8, 128.3, 129.1, 131.5, 132.1, 135.5, 158.0, 169.7; IR (neat) 2979, 2933, 2878, 2735, 1458, 1368, 1278, 1160, 1064 cm⁻¹; [α]_D²² = -19.0 (*c* 1.25, CHCl₃); LRMS (FAB); calcd for C₁₈H₂₅NO₅ (M+H) 336, found 336.

N-allyloxycarbonyl-*N*-benzyloxy-*(S)*-alanine (**164**)



<reagent>

163 (Mw=335.39)

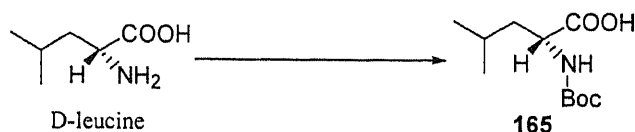
8.60 g (25.6 mmol)

trifluoroacetic acid (Mw=141.02, d=1.480)

39.2 mL (513 mmol)

To a stirred solution of **163** (8.60 g, 25.6 mmol) in CH₂Cl₂ (130 mL) at 0 °C was added trifluoroacetic acid (39.2 mL, 513 mmol). After 19 h, the reaction mixture was concentrated in vacuo to give **164** (7.01 g, 25.1 mmol, 98%) as pure yellow solids: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.49 (3H, d, *J* = 7.3 Hz), 4.71 (2H, dt, *J* = 5.7, 1.3 Hz), 4.75 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 4.84 (1H, d, *J* = 10.1 Hz), 5.02 (1H, d, *J* = 10.1 Hz), 5.26 (1H, ddd, *J* = 10.4, 2.6, 1.3 Hz), 5.37 (1H, ddd, *J* = 17.2, 2.9, 1.5 Hz), 5.90-6.01 (1H, m), 7.30-7.42 (5H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 13.9, 58.1, 67.2, 78.7, 118.2, 128.4, 128.7, 129.5, 131.9, 135.0, 157.9, 176.4; IR (neat) 3163, 3033, 2948, 1717, 1455, 1395, 1282, 1066 cm⁻¹; [α]_D²³ = -13.0 (*c* 1.05, CHCl₃); LRMS (FAB); calcd for C₁₄H₁₈NO₅ (M+H) 280, found 280; Anal. Calcd for C₁₄H₁₈NO₅ : C, 60.21, H, 6.14, N, 5.02, found: C, 60.00, H, 6.12, N, 4.96

Boc-D-leucine (165)

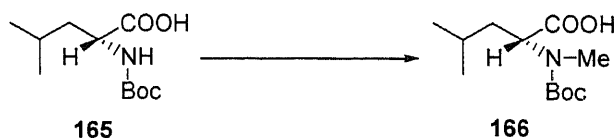


<reagent>

D-leucine (Mw=131.17)	25.3 g (193.2 mmol)
Boc ₂ O (Mw=218.25)	66.6 g (305.2 mmol)
2 M NaOH	110 mL (220.0 mmol)

To a solution of D-leucine(25.3 g, 193.2 mmol) in 1,4-dioxane (600 mL) and 2 M NaOH (110 mL, 220.0 mmol) at 0 °C was added Boc₂O (66.60 g, 305.17 mmol). After being stirred for 24 h at 0 °C to room temperature, the mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved with AcOEt (50 mL) and washed with 10 % citric acid and brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated in *vacuo* to give **165** (45.26 g, 181.55 mmol, 94 %) as a white solid: $[\alpha]_D^{25.0}=+17.80$ (*c* 1.035, MeOH); IR (neat) 3316, 2960, 1716, 1514, 1395, 1368, 1165 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.97 (d, 6H, *J* = 6.3 Hz), 1.45 (s, 9H), 1.61-1.68 (m, 1H), 1.71-1.79 (m, 2H), 4.13-4.15 (br, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.77, 22.81, 24.73, 27.41, 28.28, 41.42, 52.01, 80.22, 177.55.

N-methyl-Boc-D-leucine (166)

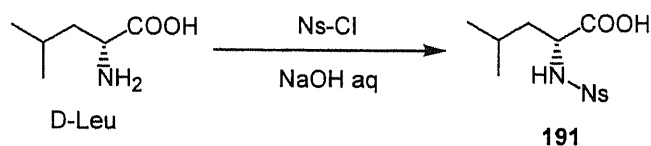


<reagent>

165 (Mw=249.31)	10.0 g (40.2 mmol)
MeI (Mw=141.94 d=2.280)	20.0 mL (321.3 mmol)
NaH (Mw=24.00 60 %)	4.19 g (net. 122.2 mmol)

To a solution of **165** (10.0 g, 40.2 mmol) and MeI (20.0 mL, 321.26 mmol) in THF (200.0 mL) $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ under argon atmosphere was added dropsie NaH (4.19 g, 60 % oil diversions) in THF (60 mL) over 15 min. After being stirred for 24 h at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ to room temperature, this mixture was diluted with AcOEt (500.0 mL), washed with brine (2x100 mL), 10 % $\text{NaS}_2\text{O}_3\text{aq}$ (50 mL), brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 , filtrated and concentrated *in vacuo*. The crude crystal was purified by recrystallization from "hexane to give **166** (9.71 g, 39.60 mmol, 99 %) as colorless solids: $[\alpha]_{\text{D}}^{25.0} = +22.71$ (*c* 1.105, MeOH); IR (neat); 3164, 2958, 1751, 1700, 1457, 1391, 1368, 1154 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.93-0.97 (dd, 6H, $J = 7.2\text{ Hz}$), 1.46 (s, 9H), 1.53-1.88 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 3.75-3.79 (br, 1H), 4.60-4.89 (br, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.01, 21.07, 23.21, 24.61, 28.31, 29.68, 30.52, 37.25, 56.20, 80.39, 155.61, 177.92.

Ns-Leucine-OH (**191**)

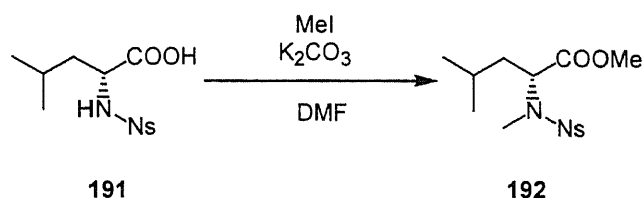


<reagent>

D-Leucin (Mw=132.17)	7.00 g (53.37 mmol)
2-nitrobenzenesulfonyl chloride (Mw=221.62)	17.7 g (79.87 mmol)
1M NaOHaq	117 mL

To a solution of D-Leucin 7.00 g (53.37 mmol) in 1M NaOHaq at room temperature was added 2-nitrobenzenesulfonyl chloride 17.7 g (79.87 mmol). After being stirred for 24 h at 40 °C, The reaction mixture was neutralized with 1M KHSO₄, extracted with ethyl acetate (3 x 200 mL), washed with brine (2 x 100 mL), dried over Na₂SO₄, filtrated, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by recrystallization from n-hexane / ethyl acetate to give **191** (11.83 g, 37.38 mmol, 70%) as slight yellow solids: m.p.=134 °C ; [α]_D^{26.1}=+167.1 (c 1.045, CHCl₃) ; IR (neat) 3328, 2098, 2945, 1400, 1540, 13481173 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.83-0.94 (d+d, 6H, *J* = 6.4 Hz), 1.59-1.63 (dt, 2H, *J* = 2.4,6.0 Hz), 1.78-1.84 (m, 1H, *J* = 6.8 Hz), 4.17-4.23 (m, 1H, *J* = 2.4, 6.4 Hz), 5.90-5.92 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 7.71-8.10 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.14, 11.71, 24.36, 41.62, 54.95, 63.52, 125.65, 130.33, 132.99, 133.84, 134.12, 147.52, 176.62; HRMS (FAB, NBA) calcd for C₁₂H₁₇N₂O₆S: 317.0807(M+H⁺). Found: 317.0817.

Ns-MeLeu-OMe (**192**)



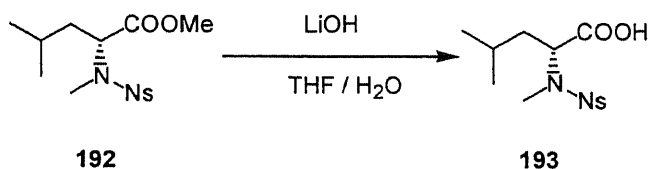
<reagent>

191 (Mw=316.33)	1.0 g (3.2 mmol)
MeI (Mw=141.94, d=2.280)	420 μL (6.75 mmol)
K ₂ CO ₃ (Mw=138.21)	931.1 mg (6.74 mmol)

To a stirred suspension of **191** (1.0 g, 3.2 mmol) and K₂CO₃ (931.1 mg, 6.74 mmol) in DMF was

added MeI 420 μ L (6.75 mmol) at room temperature. After being stirred for 4 h at room temperature, the mixture was diluted with ethyl acetate / *n*-hexane, washed with brine (2 x 50 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified with silica gel (20 g, *n*-hexane:ethyl acetate= 4 : 1) to give **192** (874.8 mg, 2.54 mmol, 79%) as colorless solids: m.p.=100.5-101.0 °C; $[\alpha]_D^{25.8}=-108.8$ (*c* 1.00, CHCl₃); IR(neat) 2957, 2872, 1745, 1546, 1469, 1438, 1375, 1350, 1258 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.95-0.98 (t, 6H, *J* = 5.6 Hz), 1.60-1.72 (m, 1+2H), 2.98 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.70-4.73 (m, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.59-8.06 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 20.88, 23.10, 24.40, 30.4, 38.00, 52.02, 57.67, 124.05, 130.85, 131.42, 132.36, 133.41, 147.93, 171.55; Anal calcd for C₁₄H₂₀N₂O₆S: C, 48.83; H, 5.85; N, 8.13. Found: C, 48.71; H, 5.95; N, 8.04.

Ns-MeLeu-OH (**193**)



<reagent>

192 (Mw= 344.38)

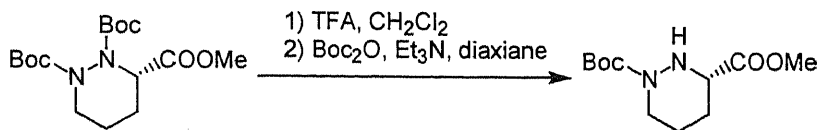
703.1 mg (2.04 mmol)

2 M LiOHaq

2 mL (4.0 mmol)

To a stirred solution of **192** (703.1 mg, 2.04 mmol) in THF (10 mL) at 0 °C was added 2 M LiOH (2 mL, 4.0 mmol). After being stirred for 4 h at 0 °C to room temperature, the mixture was neutralized with 1M KHSO₄, extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL), dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel (15 g, hexane: ethyl acetate= 3:1) to give **193** 670.0 mg (2.03 mmol, quant) as a colorless oil; $[\alpha]_D^{26.0}=-105.5$ (*c* 1.120, CHCl₃); IR (neat) 3404, 2959, 2614, 1722, 1547, 1372, 1158 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.95-0.98 (d+d, 6H, *J* = 4.0, 6.0 Hz), 1.65-1.71 (m, 1+2H), 2.96 (s, 3H), 4.72-4.76 (t, 1H, *J* = 9.2 Hz), 7.67-8.03 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 20.78, 23.11, 30.34, 37.85, 57.70, 124.47, 130.79, 131.57, 132.06, 133.65, 147.76, 177.25; HRMS (FAB, NBA) Calcd for C₁₃H₁₉N₂O₆S: 331.0964 (M+H⁺). Found 331.0949 (M+H⁺).

N¹-Boc-piperazic acid methyl ester

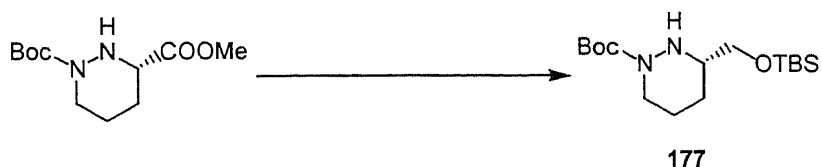


<reagent>

di-Boc-(S)-Pip-OMe (Mw= 344.40)	4.07 g (11.8 mmol)
TFA (Mw=114.02, d=1.480)	10 mL (129.8 mmol)
Boc ₂ O (Mw= 218.25)	2.58 g (11.8 mmol)
Et ₃ N (Mw=101.19, d=0.726)	2.2 mL (15.8 mmol)

To a stirred solution of di-Boc-Pip-OMe (4.07g, 11.8 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) at 0 °C under argon atmosphere was added trifluoroacetic acid (10 mL, 129.8 mmol). After being stirred for 1.5 h at room temperature, the mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved with dioxane (50 mL), and Et₃N (2.2 mL, 15.8 mmol) and Boc₂O (2.58 g, 11.8 mmol) was added at 0 °C. After being stirred for 4 h at 0 to 15 °C, the mixture was diluted with ethyl acetate (80 mL), washed with brine (2 x 25 mL), dried over Na₂SO₄, filtrated, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel (*n*-hexane : ethyl acetate=2 : 1) to give N¹-Boc-Pip-OMe as a colorless oil; $[\alpha]_D^{22.8} = -24.5$ (*c* 1.09, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.48 (s, 9H), 1.69-1.76 (m, 2H), 2.02-2.08 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.82-3.89 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 23.39, 27.09, 28.30, 44.60, 51.99, 58.10, 80.88, 154.62, 171.35; IR (neat) 2953, 1742, 1689, 1438, 1391, 1366 cm⁻¹.

1-Boc-3-(*tert*-butyldimethylsiloxyethyl)tetrahydropyridine (177)

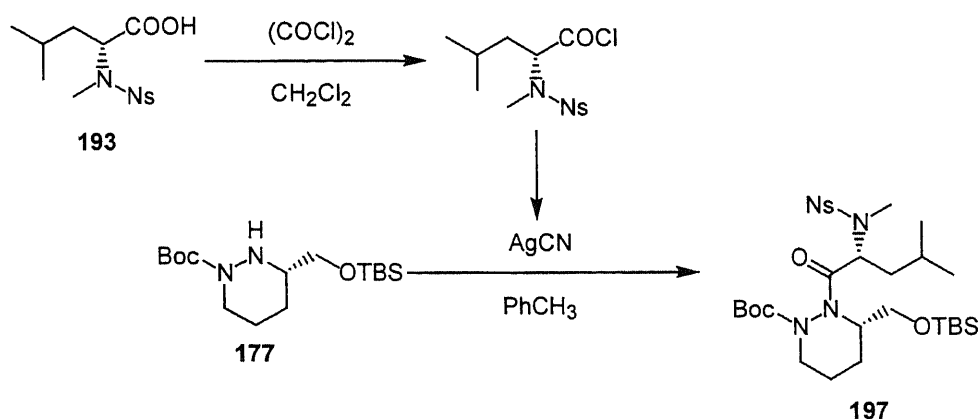


<reagent>

N ¹ -Boc-Pip-OMe (Mw= 244.29)	1.78 g (7.28 mmol)
LiBH ₄ (Mw=21.78)	237.8 mg (10.9 mmol)
TBSCl (Mw=150.73)	1.43 g (9.49 mmol)
imidazole (Mw=68.08)	3.57 g (52.4 mmol)

To a stirred solution of N¹-Boc-Pip-OMe (1.78 g, 7.28 mmol) in THF (7 mL) at 0 °C was added LiBH₄ (237.8 mg, 10.9 mmol) and H₂O (200 μl, 11.1 mmol). After being stirred for 14 h at 0 °C to room temperature, this reaction mixture was quenched with 10% citric acid (10 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 25 mL), dried with Na₂SO₄, filtrated *in vacuo*. the residue was dissolved with DMF (7 mL), and imidazol (3.57 g, 52.4 mmol) and TBSCl (1.43 g, 9.49 mmol) was added at 0 °C. After being stirred for 3 h at 0 °C to room temperature, the mixture was diluted with *n*-hexane / ethyl acetate (4:1), washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtrated, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel (*n*-hexane : ethyl acetate = 5 : 1) to give 177 mg (2.19 g, 6.6.2 mmol, 91%) as a colorless oil; $[\alpha]_D^{23.1} = +6.3$ (*c* 0.845, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.05(s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.20-1.32 (m, 1H, *J* = 4.0, 4.4, 11.6 Hz), 1.48 (s, 9H), 1.52-1.66 (br, 2H), 2.82-2.88 (br, 1H), 2.91-2.97 (br, 1H), 3.41-3.47 (t, 1H, *J* = 8.8, 9.6 Hz), 3.55-3.58 (dd, 1H, *J* = 3.6, 10.0 Hz), 4.03-4.06 (br, 1H), 5.28 (br, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ -5.50, -5.45, 18.28, 23.77, 25.90, 26.41, 28.42, 44.68, 58.14, 65.66, 80.31, 128.18, 128.99, 154.24 ; IR (neat) 2931, 2857, 1696, 1473, 1366, 1254, 1163 cm⁻¹; HRMS (FAB, NBA) C₁₆H₃₄O₃N₂Si: 330.2339(M+H⁺). Found 330.2331 (M+H⁺).

Ns-MeLeu-1-Boc-Pip-CH₂OTBS (197)



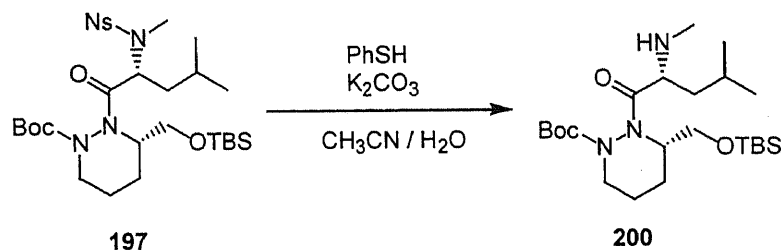
<reagent>

193 (Mw= 330.36)	176.1 mg (0.533 mmol)
177 (Mw= 330.54)	163.5 mg (0.495 mmol)
(COCl) ₂ (Mw=126.93, d=1.455)	460.0 μl (5.27 mmol)
AgCN (Mw=133.89)	112.7 mg (0.842 mmol)

To a stirred solution of **193** in CH₂Cl₂ (5 mL) at room temperature was added oxalyl chloride (460.0 μ l, 5.27 mmol) under argon atmosphere. After being stirred for 3 h at room temperature, the mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was solved in toluene (0.5 mL).

To a stirred suspension of **177** and AgCN (112.7 mg, 0.842 mmol) in toluene at room temperature under argon atmosphere was added **177** (163.5 mg, 0.495 mmol) toluene solution. After being stirred for 14 h at room temperature, the mixture was diluted with ethyl acetate, washed brine, dried over NaSO₄, filtrated, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel (10 g, hexane : ethyl acetate=3:1) to give **197** 303.7 mg (0.47 mmol, 96%) as a colorless solid; $[\alpha]_D^{22.8} = -35.0$ (*c* 1.18, CHCl₃); IR (neat) 2955, 2920, 2856, 1718, 1675, 1546, 1370, 1253 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 328 K) δ 0.05 (s, 6H), 0.88-0.97 (m, 9+6H), 1.31 (small peak), 1.44-1.47, 1.67-1.76 (m, 4H), 1.96-2.02 (br, 1H), 2.95-3.00 (br, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.45-3.60 (br, 1H), 4.15 (small peak), 4.47 (br, 1H), 5.02 (br, 1H), 7.21-8.24 (m, 4H).

HN-MeLeu-1-Boc-Pip-CH₂OTBS (**200**)



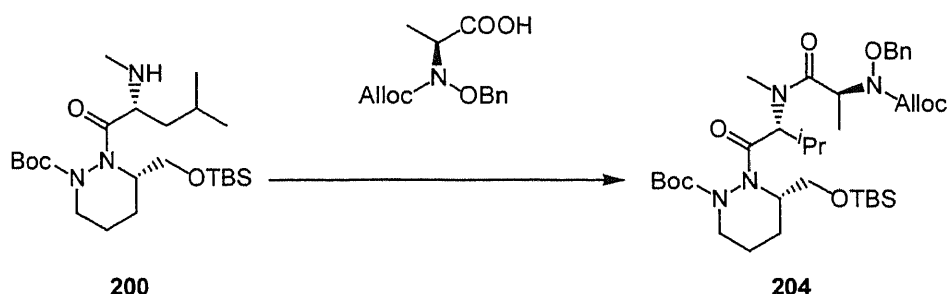
<reagent>

197 (Mw= 642.88)	1.21 g (1.88 mmol)
PhSH (Mw=110.18, d=1.073)	600.0 μ L (5.84 mmol)
K ₂ CO ₃ (Mw=138.21)	1.07 g (7.77 mmol)

To a stirred suspension of **197** 1.21 g (1.88 mmol) in CH₃CN (15.0 mL) at room temperature was added H₂O 1.0 ml, K₂CO₃ 1.07 g (7.77 mmol) and PhSH 600.0 μ L (5.84 mmol). After being stirred for 8 h at 40 °C, the mixture was diluted with ethyl acetate (100 mL), washed with brine (2 x 20 mL), dried over Na₂SO₄, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel (20 g, hexane: ethyl acetate= 3:1) to give **200** 675.9 mg (1.48 mmol, 79%) as a colorless oil: IR (neat) 3326, 2854, 2932, 2858, 1715, 1671, 1470, 1368, 1287, 1255, 1164, 1149, 1102, 1060, 839, 776 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.073 (s, 6H), 0.87-0.91 (m, 6+9H), 1.46-1.55 (m, 17H), 1.65-1.92 (br, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.98 (small peak), 3.32-3.33 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz),

3.53-3.55 (t, 1H, $J = 10$ Hz), 3.74-3.78 (q, 1H, $J = 4.8$ Hz), 4.70 (br, 1H); $[\alpha]_D^{20.9} = -80.6$ (c 0.975, CHCl_3)

Alloc-Ala(OBn)-MeLeu-Boc-Pip-CH₂OTBS (**204**)

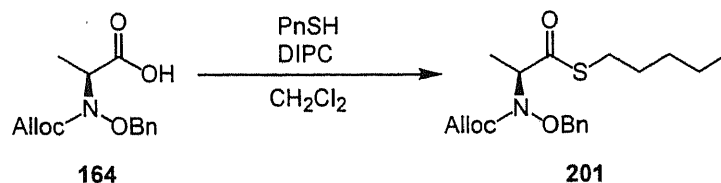


<reagent>

200 (Mw=457.72)	38.6 mg (0.084 mmol)
164 (Mw=279.29)	35.5 mg (0.127 mmol)
BMTB (Mw=272.99)	69.0 mg (0.25 mmol)
Et ₃ N (Mw=101.19, d=0.726)	50 μ l (0.29 mmol)

To a stirred solution of **200** (38.6 mg, 0.084 mmol), **164** (35.5 mg, 0.127 mmol) and BMTB (69.0 mg, 0.25 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) at 0 °C under argon atmosphere was added Et₃N (50 μ l, 0.29 mmol). After stirred for h at 0 °C to room temperature, This mixture was diluted with ethyl acetate (15 mL), washed with brine (5 mL), dried over with Na_2SO_4 , filtrate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane : ethyl acetate = 4 : 1) to give **204** (41.4 mg, 0.058 mmol, 68%) as a colorless oil: IR (neat) 2954, 2724, 2658, 2455, 1393, 1370, 1283, 1256, 1159, 1118, 1066, 840 cm^{-1} ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.82-0.97 (m, 9H+6H), 1.29-1.50 (m, 9H+3H+1H), 1.54-2.08 (br), 3.19 (s, 3H), 3.5-4.8 (br), 4.65-4.72 (m, 3H), 4.87-4.90 (m, 2H), 5.02-5.05 (m, 2H), 5.26-5.28 (m, 1H), 7.28-7.41 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -5.46, -5.38, 14.01, 14.09, 18.13, 25.80, 25.86, 25.97, 28.00, 28.19, 30.30, 50.91, 55.68, 58.12, 66.95, 67.01, 67.11, 78.65, 118.37, 118.44, 128.12, 128.29, 128.39, 129.38, 129.45, 129.60, 131.96, 132.05, 132.21, 135.13, 157.89, 169.58, 174.38 (contained rotational isomer); $[\alpha]_D^{21} = -3.39$ (c 0.955, CHCl_3).

N-Alloc N-OBn alanine pentathio ester (**201**)

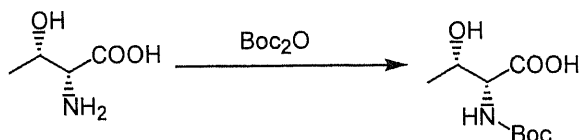


<reagent>

164 (Mw=279.29)	2.07 g, (7.42 mmol)
PnSH (Mw=104.22, d=0.840)	2.7 mL (21.76 mmol)
DIPC (Mw=126.20, d=0.806)	1.3 mL (8.30 mmol)

To a stirred solution of **164** (2.07 g, 7.42 mmol) and pentanethiol (2.7 mL, 21.76 mmol) in CH_2Cl_2 (35 mL) at 0 °C under argon atmosphere was added DIPC 1.3 mL (8.30 mmol). After being stirred for 20 h at 0 °C to room temperature, the mixture was diluted with ethyl acetate (50 mL), washed with brine (2x10mL), dried over Na_2SO_4 , filtrated, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel (*n*-hexane : ethyl acetate =40 : 1) to give **201** (1.79 g, 4.90 mmol, 66%) as a colorless oil: IR (neat) 2956, 2932, 2872, 1714, 1693, 1455, 1379, 1276, 1134, 1059, 942 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -8.9$ (*c* 1.09, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.87(t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.31 (m, 4H), 1.49 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.57 (m, 2H), 2.89 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.71-4.78 (m, 1H+2H), 4.92-5.07 (dd, 2H, $J = 51.2, 10$ Hz), 5.26-5.40 (ddd, 2H, $J = 40.0, 10.4, 0.8$ Hz), 5.92-6.02 (m, 1H), 7.26-7.41 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.85, 13.97, 22.10, 28.94, 28.96, 30.92, 65.18, 67.10, 78.56, 118.39, 128.36, 128.54, 129.29, 131.94, 135.10, 157.31; IR (neat) cm^{-1} ; HRMS(FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{NS}$: 366.1739 ($\text{M}+\text{H}^+$). Found 366.1707 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Boc-Thr-OH



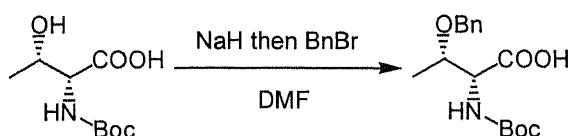
<reagent>

D-Thr (Mw=119.12)	10.0 g (83.95 mmol)
Boc_2O (Mw=218.25)	18.1 g (82.93 mmol)
Na_2CO_3 (Mw=119.12)	8.90 g

To a stirred solution of D-Threonine (10.0 g, 83.95 mmol) and NaHCO_3 (8.90 g) in H_2O (50 mL) at room temperature was added Boc_2O (18.1 g, 82.93 mmol) and stirred for 10 h at room

temperature. The mixture was acidified with 1M KHSO₄aq, extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL), dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated *in vacuo* to give Boc-Thr-OH (17.9 g, quant.). (without purification): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.25 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz), 1.45 (s, 9H), 4.28 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 4.41 (br, 1H), 5.62 (d, 1H)

Boc-Thr(OBn)-OH

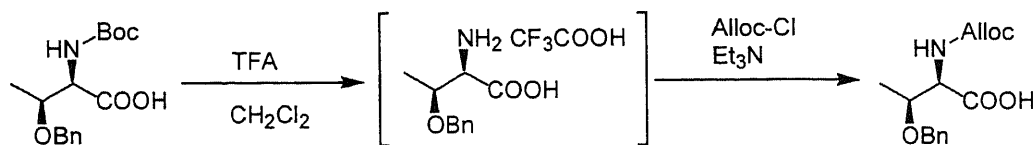


<reagent>

Boc-Thr(OH)-OH (Mw=219.24)	322.5 mg (1.47 mmol)
NaH (Mw=24.00, 60%)	129.4 mg (6.24 mmol)
BnBr (Mw=171.04, d=1.438)	200 μL (1.68 mmol)

To a stirred solution of Boc-Thr-OH (322.5 mg, 1.47 mmol) in DMF (7 mL) at -15 °C under argon atmosphere was added dropwies NaH (129.4 mg, 6.24 mmol) DMF solution over 10 min and this mixture was stirred for 0.5 h at -15 °C. Then BnBr (200 μL, 1.68 mmol) was added to the above solution at -15 °C. After being stirred for h at -15 °C to room temperature, the mixture acidified with 1M citric acid aq, extracted with ethyl acetate (2 x 30 mL), washed with brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel (hexane : ethyl acetate = 2 : 1) to give Boc-Thr(OBn)OH 360.0 mg (1.164 mml, 79%) as colorless solids.: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.26 (d, *J* = 6.4 Hz), 1.45 (s, 9H), 4.19 (br, 1H), 4.38 (br, 1H), 4.53 (dd, 2H, *J* = 11.2, 55.2 Hz), 7.30 (m, 5H);

Alloc-Thr(OBn)-OH



<reagent>

Boc-Thr(OBn)-OH (Mw=309.36)	1.01 g (3.28 mmol)
TFA (Mw=114.02 d=1.480)	1.3 mL(16.87 mmol)

Alloc-Cl (Mw=120.54 d=1.136)

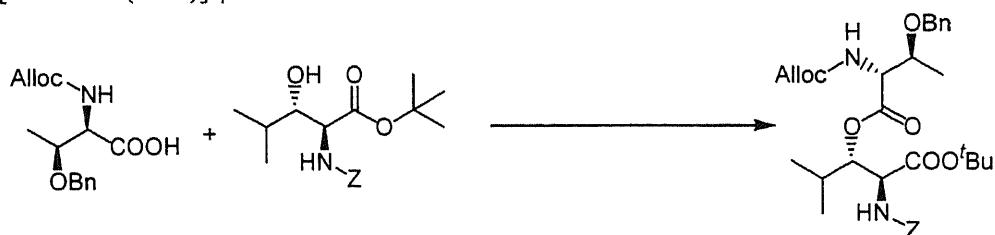
350.0 μ L (3.30 mmol)

Et₃N (Mw=114.19 d=0.726)

1.1 mL (7.14 mmol)

To a stirred solution of Boc-Thr-OBn-OH (1.01 g, 3.28 mmol) in CH₂Cl₂ (16 mL) at 0 °C under argon atmosphere was added TFA (1.3 mL, 16.87 mmol). After being stirred for 3 h at 0 °C, the mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved with CH₂Cl₂ (15 mL) and cooled at 0 °C. The solution was added Alloc-Cl (350.0 μ L, 3.30 mmol) and Et₃N (7.14 mmol) at 0 °C. After being stirred for 3 h at 0 °C, the mixture was quenched with brine 5 mL, extracted with ethyl acetate (2 x 15 mL), washed with brine 10 mL, dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel (hexane : ethyl acetate = 2 : 1) to give Alloc-Thr(OB)OH (653.2 mg, 2.23 mmol, 68%) as a colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.25 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz), 4.20 (dd, 1H, *J* = 2.4, 6.0 Hz), 4.42 (m, 2H), 4.58 (m, 2+1H), 5.22 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz), 5.32 (d, 1H, *J* = 17.6 Hz), 5.91 (m, 1H), 7.28 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 16.10, 58.34, 66.07, 71.11, 74.08, 117.87, 127.70, 127.89, 128.40, 132.43, 137.41, 156.61, 175.50; HRMS(FAB, NBA) calcd for C₁₅H₂₀O₅N: 294.1342 (M+H⁺). Found 294.1321(M+H⁺).

Cbz-O-[Alloc-Thr(OBn)]- β -OH Leu-O^tBu



<reagent>

Cbz- β -OH Leu-O^tBu (Mw=337.41)

31.6 mg (0.094 mmol)

Alloc-Thr(OBn)-OH (Mw=293.32)

28.3mg (mmol) + 24.6 mg (mmol)

EDC (Mw=191.71)

22.4 mg (0.117 mmol) + 22.0 mg (0.115 mmol)

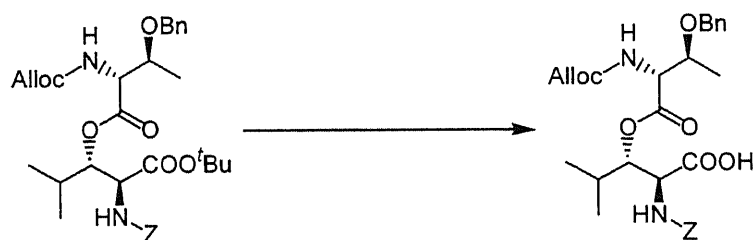
DMAP (Mw=122.17)

14.2 mg(0.116 mmol) + 14.2 mg (0.116 mmol)

To a solution of Cbz- β -OH Leu-O^tBu (31.6 mg, 0.094 mmol), Alloc-Thr(OBn)-OH (28.3 mg, 0.0965 mmol), EDC (22.4 mg, 0.117 mmol), DMAP (14.2 mg, 0.116 mmol) in CH₂Cl₂ at -10 °C was stirred for 5 h. Then Alloc-Thr(OBn)-OH (24.6 mg, 0.0839 mmol), EDC (22.0 mg, 0.115 mmol), DMAP (14.2 mg, 0.116 mmol) was added to above mixture at 0 °C. After being stirred for 13 h at 0 °C to room temperature, the mixture was diluted with ethyl acetate (15 mL), washed with 1 M citric acid and brine, dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated *in vacuo*.

The residue was purified by silica gel (hexane : ethyl acetate = 5 : 1) to give target (32.5 mg, 0.0532 mmol, 57%) as colorless oil: ^1H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz, 373 K) δ 0.81-0.88 (dd, 6H, J = 6.4, 20.8 Hz), 1.20 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.40 (s, 9H), 2.01-2.06 (m, 1H), 4.02-4.08 (m, 1H), 4.30-4.33 (m, 1H), 4.42-4.56 (m, 2+2H), 5.00 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 5.06 (s, 2H), 5.16 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 5.79 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 5.85-5.92 (m, 1H), 7.23-7.34 (m, 10 H); IR (neat) 3428, 3346, 2975, 2934, 1728, 1507 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{20.4} = +20.32$ (c 1.025, CHCl_3); HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_9$: 613.3125 ($\text{M}+\text{H}^+$). Found 613.3121 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Cbz-*O*-[Alloc-Thr(OBn)]- β -OH Leu-OH



<reagent>

Dipeptide (Mw= 612.71)

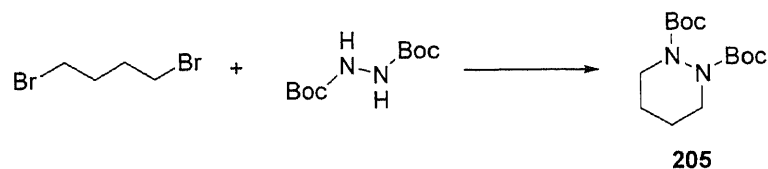
152.6 mg (0.249 mmol)

TFA (Mw=114.02 d=1.480)

200 mL (2.60 mmol)

To a stirred solution of dipeptide (152.6 mg, 0.249 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) at 0 $^\circ\text{C}$ was added TFA (200 μL , 2.60 mmol). After stirred for 5 h at 0 $^\circ\text{C}$ to room temperature, the solution was concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel (hexane : ethyl acetate = 2:1 to 1:1) to give target 91.0 mg (0.163 mmol, 66%) as amorphous powder: ^1H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz, 373 K) δ 0.81-0.90 (dd, 6H, J = 6.8, 18.8 Hz), 1.18 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 2.06 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 1H), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.49-4.45 (m, 4H), 5.00-5.05 (2+1H), 5.14-5.17 (d, 2H, J = 10.8), 5.26-5.30 (1H, J = 17.2 Hz), 5.84-5.94 (m, 1H), 7.15-7.33 (m, 10H); LRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_9$ 557.2499 ($\text{M}+\text{H}^+$). Found 557.2498 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Di-*tert*-butyloxycarbonylpyridazine (205)

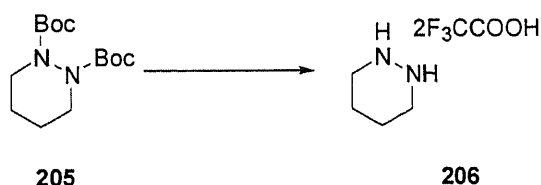


<reagent>

1,4-dibromobutene (Mw=215.93 d=1.808)	10 mL (83.73 mmol)
di-Boc-hydrazine (Mw=232.28)	16.2 g (69.78 mmol)
NaH (Mw=24.00)	7.4 g (185.0 mmol)
DMF	85 mL

To a solution of di-Boc hydrazine in DMF at 0 °C was added suspension of NaH in DMF. After being stirred for 30 min. the mixture was added 1,4-dibromobutan above solution and stirred for 9 h at 0 °C to room temperature. The solution was quenched with sat. NH₄Cl 100 ml, extracted with ethyl acetate (3 x 150 mL), washed with brine (2 x 50 mL), dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel (hexane : ethyl acetate = 10 : 1) to give **205** (21.5 g, 75.1 mmol, 90%) as colorless solids: IR (neat) 3004, 2983, 2934, 2867, 1706, 1476, 1448, 1400, 1365, 1344, 1287, 1255, 1178, 1136, 1060 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO, 373 K) δ 1.47 (s, 9H), 1.55-1.75 (br, 4H), 2.75-3.10 (br, 2H), 3.96-4.21 (br, 2H), ¹³C NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO, 373 K) δ 22.6, 27.5, 44.3, 79.4, 153; HRMS (FAB, NBA); calcd for C₁₄H₂₇N₂O₄: 287.1971 (M+H⁺). Found 287.1968.

Hexahydropyridazine terifluoroacetic acid salt (**206**)

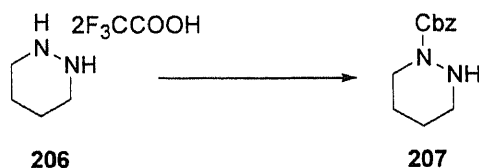


<reagent>

205 (Mw=186.37)	5.0 g (17.5 mmol)
TFA (Mw=114.02 d=1.480)	13 mL (168.7 mmol)
CH ₂ Cl ₂	25 mL

To a solution of di-Boc piperazine in CH₂Cl₂ at 0 °C under argon atmosphere was added TFA. After being stirred for 5 h at 0 °C to room temperature, the solution was concentrated in vacuo to give colorless solid. (without purification)

Benzyloxycarbonyl Hexahydropyridazine (207)



<reagent>

206 (Mw=314.18)	13.25 g (42.19 mmol)
Z-Cl (Mw=170.6 d=1.192)	5.0 mL (34.88 mmol)
Et ₃ N (Mw=101.09 d=0.726)	23.5 mL (168.77 mmol)
CH ₂ Cl ₂	100 mL

To a solution of **206** and Et₃N in CH₂Cl₂ at 0 °C was added dropwise Z-Cl for 15 min. After being stirred for 8 h at 0 °C to room temperature, the solution was diluted with ethyl acetate 200 ml, washed with brine (2x60 ml), dried over Na₂SO₄, filtrated, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel (hexane : ethyl acetate =3 : 1) to give mono-protected piperazine 6.6 g (29.8 mmol, 86%) as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO, 373 K) δ 1.51-1.58 (m, 4H), 2.47-2.49 (m, 2H), 3.46-3.48 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.26-7.37 (m, 5H).

5,6-Dihydro-4H-pyridazine-1-carboxylic acid benzyl ester (208)

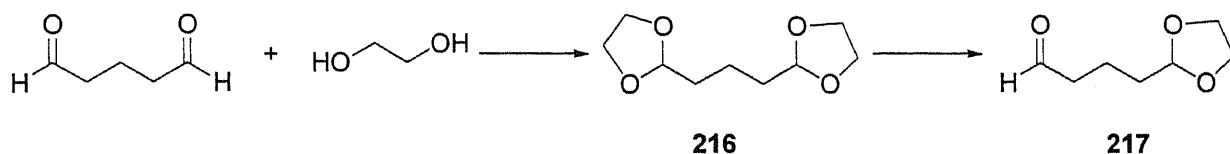


<reagent>

207 (Mw=220.27)	123.3 mg (0.56 mmol)
NBS (Mw=177.98)	108.0 mg (mmol)
Et ₃ N (Mw=101.09 d=0.726)	169 μL (mmol)

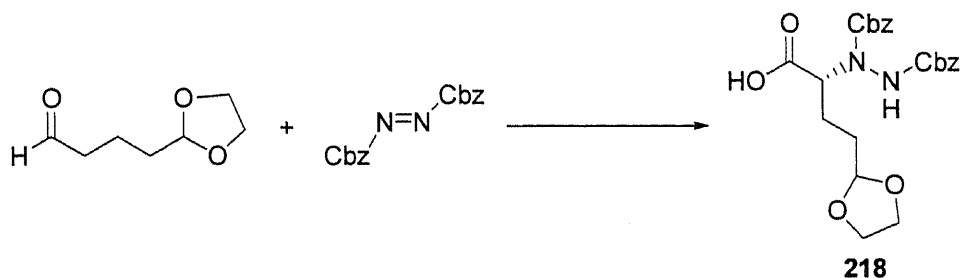
To a solution of **207** and NBS in THF at 0 °C was added Et₃N. After being stirred for 6 h at 0 °C to room temperature, the mixture was concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel (hexane : ethyl acetate = 3 : 1 to 1 : 1) to give cyclichydrazone as a yellow oil. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.86-1.92 (m, 2H), 2.23 (dt, 2H, *J*=3.2, 6.8 Hz), 3.76 (dd, 2H, *J*=5.6 Hz), 5.28 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.29-7.53 (m, 5H).

Glutalaldehyd mono acetal (**217**)



Preparation according to the literature procedure (Patent WO99 / 41249)

(2*R*)-(N, N'-dibenzoyloxycarbonylhydrazino)-4-[1,3]dioxolan-2-yl-butyric acid (**218**)



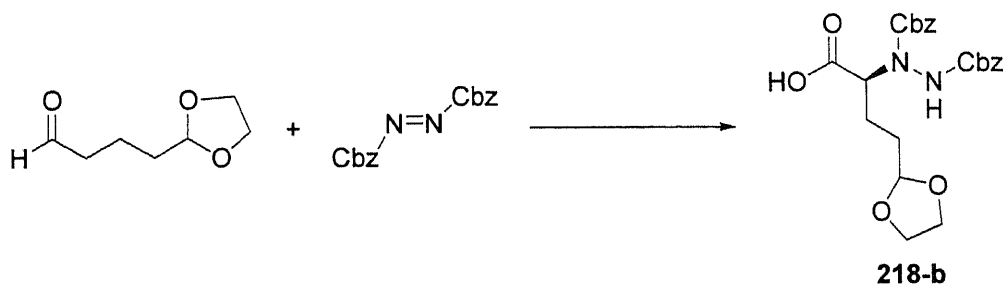
<reagent>

glutaldehyde monoacetal (Mw=144.17)	2.00 g (13.87 mmol)
dibenzylazocarboxylate (Mw=298.29)	2.71 g (9.10 mmol)
(<i>S</i>)-proline (Mw=115.17)	104.1 mg (0.904 mmol)
NaClO ₂ (Mw=90.44)	4.40 g (48.69 mmol)
2-methyl-2-butene (Mw=70.14 d=0.662)	5.2 mL (49.08 mmol)
NaH ₂ PO ₄ (Mw=119.98)	3.31 g (27.57 mmol)

To a stirred solution of **217** in CH₃CN at 0 °C was added (*S*)-proline. After being stirred for 12 h at 0 °C, the mixture was concentrated *in vacuo* at 25 °C. The residue was diluted with 'BuOH / H₂O (5 : 1, 100 mL), the solution was added 2-methyl-2-butene, NaH₂PO₄ and NaClO₂ at room temperature. After being stirred for 3 h at room temperature, the mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with ethyl acetate (50 ml), washed with 10% citric acid (20 mL) and brine (20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtrated, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel (hexane: ethyl acetate = 2 : 1 to 1 : 1) to give pure 3.37 g (8.63 mmol, 95%, 95% ee) as colorless solids: ¹H NMR (400 MHz,

d_6 -DMSO, 373 K) δ 1.63-1.68(m, 1H), 1.73-1.81 (m, 2H), 1.86-1.91 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 2H), 3.79-3.85 (m, 2H), 4.57 (dd, 1H, $J = 6.0$ Hz), 4.77 (dd, 1H, $J = 4.4$ Hz), 5.09 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.31 (10 H); ^{13}C (100 MHz, d_6 -DMSO, 373 K) δ 22.4, 29.6, 63.7, 65.8, 66.8, 102.9, 103.1, 126.7, 127.0, 127.3, 127.7, 135.7, 135.9, 155.1, 155.9, 170.7; IR (ART) 3260, 2951, 2887, 1715, 1498, 1400, 1291, 1139, 1054, 1027, 944, 912, 747, 697 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{25} = +17.2$ (c 1.015, MeOH), mp.=105.5 $^{\circ}\text{C}$; HRMS (FAB, BNA) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_8$: 459.1767 ($\text{M}+\text{H}^+$). Found : 459.1745.

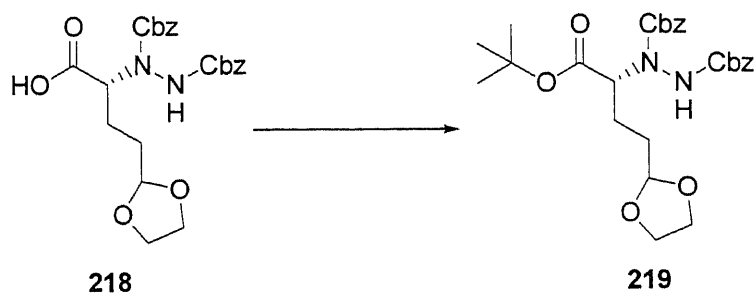
(2*S*)-(N, N'-dibenzoyloxycarbonylhydrazino)-4-[1,3]dioxolan-2-yl-butyric acid (**218b**)



Prepared according to the procedure described above for **218**.

; ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO, 373 K) δ 1.62-1.69, (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 2H), 1.84-1.92 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 2H), 3.79-3.85 (m, 2H), 4.57 (dd, 1H, $J=6.4$ Hz), 4.77 (dd, 1H, $J=4.4$ Hz), 5.08 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.31 (10 h); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO, 373 K) δ 22.4, 29.6; IR (ART) 3267, 2955, 2894, 1715, 1498, 1456, 1399, 1294, 1215, 1139, 1096, 1055, 1027, 942, 912, 743, 696 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{24} = -16.1$ (c 1.01, MeOH), mp.=107.0 $^{\circ}\text{C}$; HRMS (FAB, BNA) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_8$: 459.1767 ($\text{M}+\text{H}^+$). Found 459.1745.

(2*R*)-(N, N'-dibenzoyloxycarbonylhydrazino)-4-[1,3]dioxolan-2-yl-butyric acid *tert*-butyl ester (**219**)



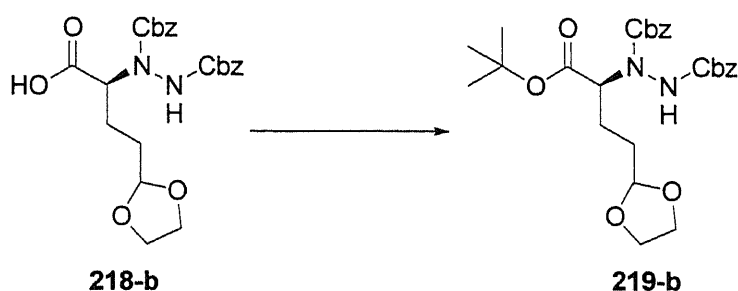
<reagent>

218 (Mw= 458.46) 2.02 g (5.16 mmol)

isourea (Mw=200.32) 10.3 g (51.4mmol)

To a stirred solution of **218** (2.02 g, 5.26 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) under argon atmosphere at 0 °C was added isourea (10.3 g, 51.4 mmol). After being stirred for 24 h at room temperature, the mixture was added ethyl acetate (40 mL) and brine (15 mL), stirred for 30 min at room temperature. The suspension was filtrated by Celite®, washed with brine (3 x 15 mL), dried over Na₂SO₄, filtrated, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel (hexane : ethyl acetate = 4 : 1) to give **219** (2.02 g, 5.16 mmol) as colorless solids: IR (ATR) 3291, 2973, 2880, 1715, 1507, 1497, 1477, 1456, 1395, 1368, 1296, 1254, 1214, 1154, 1098, 1055, 1028, 970, 945, 741, 697 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO, 373 K) δ 1.37 (s, 9H), 1.62-1.86 (m, 4H), 3.71-3.77(m, 2H), 3.79-3.85(m, 2H), 4.50 (dd, 1H, *J* = 6.4 Hz), 4.77 (dd, 1H, *J* = 4.4 Hz), 5.08 (s, 2H), 5.11(s, 2H), 7.31 (10H); ¹³C NMR (100 MHz, *d*₆-DMSO, 373 K) δ 22.45, 27.07, 27.14, 29.45, 63.73, 65.79, 66.78, 80.72, 102.82, 126.75, 127.00, 127.25, 127.68, 135.70, 135.93, 154.98, 155.70, 168.33; [α]_D²³=+13.9 (*c* 1.11, MeOH); 112.0 °C; HRMS (FAB, NBA) calcd for C₂₇H₃₅N₂O₈ : 515.2393 (M+H⁺). Found 515.2371.

(2*S*)-(N, N'-dibenzoyloxycarbonylhydrazino)-4-[1,3]dioxolan-2-yl-butyric acid *tert*-butyl ester (**219b**)

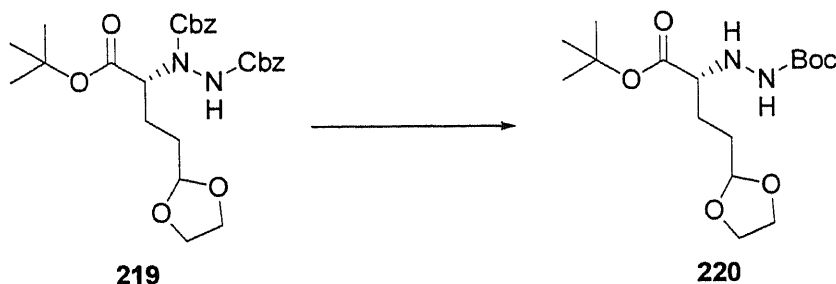


Prepared according to the procedure described above for **219**.

: IR (ATR) 3291, 2980, 2881, 1744, 1697, 1499, 1456, 1412, 1368, 1333, 1300, 1254, 1213, 1143, 1098, 1055, 1026, 971, 943, 909, 847, 751, 696 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO, 373 K) δ 1.37 (s, 9H), 1.62-1.87 (m, 4H), 3.71-3.77 (m, 2H), 3.79-3.85 (m, 2H), 4.50 (dd, 1H, *J* = 6.8 Hz), 4.77 (dd, 1H, *J* = 4.4 Hz), 5.08 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.28-7.32 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, *d*₆-DMSO, 373 K) δ 22.49, 27.12, 29.48, 61.27, 63.76, 65.82, 66.82, 80.76, 102.96, 126.77, 127.02, 127.28, 127.29, 127.70, 127.73, 135.72, 135.95, 155.01, 155.73, 168.37; [α]_D²³=-14.0 (*c*

1.065, MeOH); 114.0 °C.

(2*R*)-(N'-*tert*-Butoxycarbonylhydrazino)-4-[1,3]dioxolan-2-yl-butyric acid *tert*-butyl ester (**220**)



219 (Mw=514.57)

1.02 g (1.97 mmol)

5% Pd-C

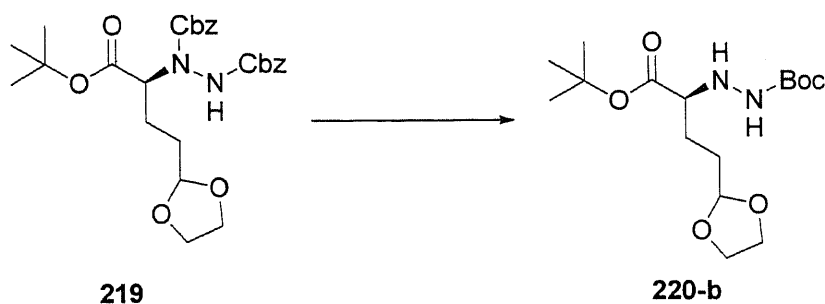
102.5 mg

Boc₂O (Mw=218.25)

433.6 mg (1.99 mmol)

To a stirred suspension of **219** (1.02 g, 1.97 mmol), Boc₂O (433.6 mg, 1.99 mmol) and Pd-C (102.5 mg) in MeOH / CH₂Cl₂ (4 : 1) under hydrogen atmosphere was stirred for 22 h at room temperature. The mixture was filtrated by Celite®, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel (hexane : ethyl acetate = 4 : 1 to 3 : 1) to give **220** (661.9 mg, 1.91 mmol, 97%) as colorless solids: IR (ATR) 3322, 2977, 2931, 2855, 1715, 1477, 1456, 1392, 1366, 1278, 1249, 1145, 1031, 944, 874, 847, 753 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO, 373 K) δ 1.39 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.60-1.65 (m, 4H), 3.34 (br, 1H), 3.73-3.77 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 2H), 4.44 (br, 1H), 4.79-4.81 (m, 1H), 7.62 (small peak); [α]_D²⁴=+8.26 (*c* 1.02, CHCl₃); mp.=65.0 °C; HRMS (FAB, NBA) calcd for C₁₆H₃₁N₂O₆ : 347.2182 (M+H⁺). Found 347.2163.

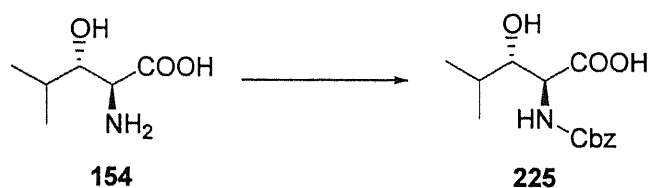
(2*S*)-(N'-*tert*-Butoxycarbonylhydrazino)-4-[1,3]dioxolan-2-yl-butyric acid *tert*-butyl ester (**220b**)



Prepared according to the procedure described above for **220**.

IR (ATR) 3318, 2976, 2933, 2884, 1714, 1477, 1456, 1392, 1367, 1277, 1249, 1145, 1021, 943, 874, 847, 752 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -8.14$ (c 1.10, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO, 373 K) δ 1.39 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.60-1.62 (m, 4H), 3.34 (br, 1H), 3.73-3.76 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 2H), 4.44 (br, 1H), 4.80 (br, 1H), 7.62 (small peak); mp. = 65.0 $^{\circ}\text{C}$; HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$: 347.2182 ($\text{M}+\text{H}^+$). Found 347.2170.

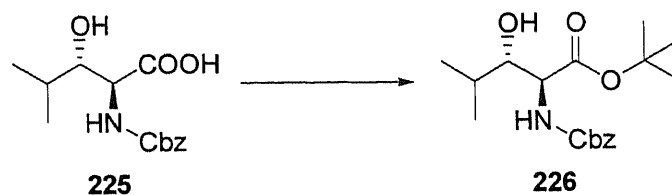
Cbz-(2*S*, 3*S*)- β -OH Leu-OH (**225**)



<reagent>

NH_2 - β -OH Leu-OH (Mw=147.17)	1.5 g (10.2 mmol)
Cbz-Cl (Mw=170.59)	2.0 g (11.8 mmol)
NaHCO_3 (Mw=84.01)	1.8 g (21.0 mmol)

To a solution of NH_2 - β -OH Leu (1.50 g, 10.20 mmol) and NaHCO_3 (1.76 g, 20.95 mmol) in H_2O (50 mL) at 0 $^{\circ}\text{C}$ was added Cbz-Cl (2.01 g, 11.78 mmol) in three portions. After being stirred for 24 h at 0 $^{\circ}\text{C}$ to room temperature, the solution was acidified with 1 N KHSO_4 aq, extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL), washed with brine (2 x 35 mL), dried over Na_2SO_4 , filtrated and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane : ethyl acetate = 4 : 1 to 1 : 1) to give pure compound (2.55 g, 9.07 mmol, 89%) as a colorless oil: IR (ATR) 3323, 2964, 1697, 1518, 1455, 1413, 1214, 1049, 1002 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.00 (6H, dd, J = 17.6, 6.8 Hz), 1.48 (9H, s), 1.70-1.79 (1H, m), 3.46 (1H, dd, J = 8.4, 5.2, 3.2 Hz), 4.40 (1H, dd, J = 7.6, 3.2 Hz), 5.11 (2H, s), 5.75 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.29-7.39 (5H, m); HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_5$: 338.1967 ($\text{M}+\text{H}^+$). Found 338.1972.

Cbz-(2*S*, 3*S*)-β-OH Leu-O-*t*Bu (**226**)

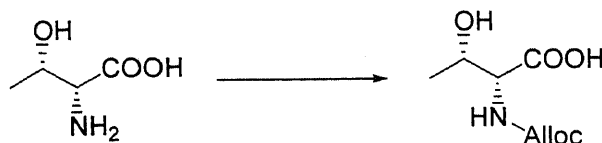
<reagent>

225 (Mw=281.30) 258.9 mg (0.92 mmol)

isourea (Mw=200.32) 928.9 mg (4.63 mmol)

To a stirred solution of **225** (258.9 mg, 0.92 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) at 0 °C was added isourea (928.9 mg, 4.63 mmol). After being stirred for 15 h at room temperature, the suspension was filtrated by Celite®. The filter was concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with ethyl acetate : hexane (2 : 1), filtrated by Celite® and concentrated *in vacuo* again. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane : ethyl acetate = 3 : 1) to give **226** (252.3 mg, 0.75 mmol, 81%) as a colorless oil.

Alloc-Thr(OH)-OH



<reagent>

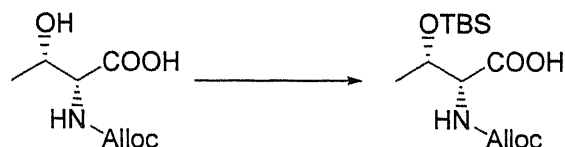
H₂N-D-Thr-OH (Mw=119.12) 2.20 g (18.49 mmol)

Alloc-Cl (Mw=120.54, d=1.136) 2.3 mL (21.68 mmol)

NaHCO₃ (Mw=84.01) 3.47 g (41.30 mmol)

To a solution of D-Thr-OH (2.20 g, 18.49 mmol) and NaHCO₃ (3.47 g, 41.30 mmol) in H₂O (80 mL) at 0 °C was added Alloc-Cl in three portions. After being stirred for 10 h at 0 °C to room temperature, the mixture was acidified with 1 N KHSO₄aq, extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL), washed with brine (2 x 50 mL), dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated *in vacuo* to give Alloc-Thr-OH.

Alloc-Thr(OTBS)-OH



Alloc-Thr-OH (Mw=203.19)

3.97 g (crude)

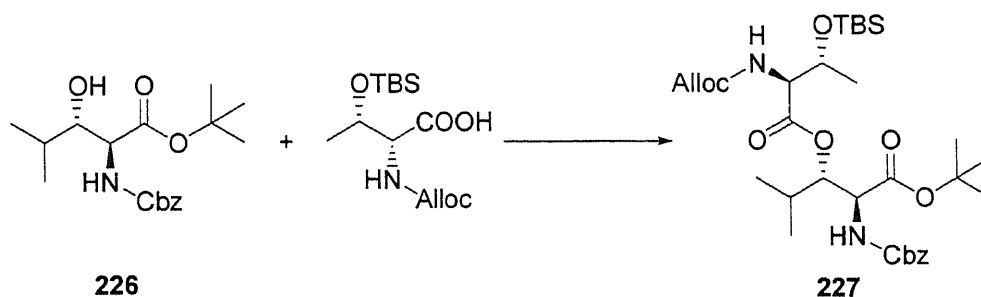
TBS-Cl (Mw=150.73)

3.21 g (21.3 mmol)

Imidazole (Mw=68.08)

6.6 g (96.9 mmol)

To a solution of Alloc-Thr-OH (3.97 g, crude) and imidazole (6.6 g, 96.94 mmol) in DMF (50 mL) under argon atmosphere at 0 °C was added TBS-Cl (3.21 g, 21.30 mmol) in one portion. After being stirred for 6 h at room temperature, the solution was quenched with brine (25 mL), extracted with ethyl acetate : hexane (3 : 1, 3 x 50 mL), washed with brine (4 x 35 mL), dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane : ethyl acetate = 6 : 1) to give pure compound as colorless solids. 47%(2step): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.22 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz) 4.28 (br, 1H), 4.46-4.48 (m, 1H), 4.59-4.61 (dt, 2H, *J* = 1.6, 5.6 Hz), 5.21-5.24 (dd, 1H, *J* = 1.2, 10.4 Hz), 5.31 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz), 5.45 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 5.88-5.98 (m, 1H): HRMS (FAB, NBA) calcd for C₁₄H₂₇NO₅Si : 318.1737 (M+H⁺). Found 318.1729.



<reagent>

Cbz-β-OH Leu-O'Bu (Mw=337.41)

60.5 mg (0.179 mmol)

Alloc-D-Thr(OTBS)-OH (Mw=317.45)

116.5 mg (0.367 mmol)

EDC (Mw=191.71)

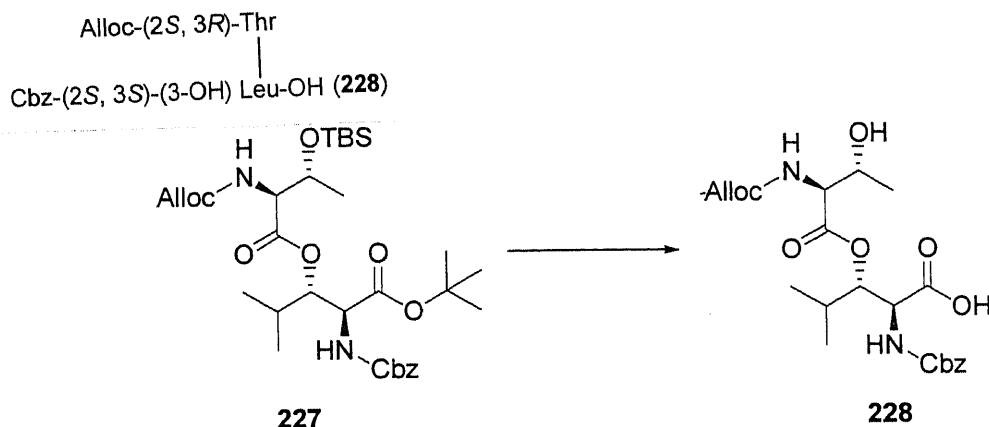
70.8 mg (0.369 mmol)

DMAP (Mw=122.17)

9.7 mg (0.0794 mmol)

To a solution of Cbz-β-OH Leu-O'Bu (60.5 mg, 0.179 mmol) and Alloc-D-Thr(OTBS)-OH

(116.5 mg, 0.367 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) under argon atmosphere at 0 °C was added EDC (70.8 mg, 0.369 mmol) and DMAP (9.7 mg, 0.0794 mmol). After being stirred for 5 h at 0 to 10 °C, the solution was quenched with brine (3 mL), extracted with ethyl acetate (2 x 10 mL), washed with brine (2 x 5 mL), dried over Na_2SO_4 , filtrated and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane : ethyl acetate = 5 : 1) to give dipeptide (113.0 mg, quant.) as a colorless oil: IR (ATR) 3437, 3346, 2955, 2932, 2857, 1718, 1505, 1472, 1369, 1308, 1252, 1213, 1153, 1100, 1064, 995 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.027 (3H, s), 0.062 (3H, s), 0.86 (9H, s), 0.94 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.22 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.48 (9H, s), 2.11 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 4.42 (1H, dd, J = 5.6 Hz), 4.53-4.61 (2H, m), 4.92 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.10 (2H, d, J = 4.4 Hz), 5.21 (2H, dd, J = 17.2, 7.2 Hz), 5.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.83-5.95 (2H, m), 7.29-7.35 (5H, m); HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_9\text{Si}$: 637.3520. Found 637.3498.



227 (Mw=636.85)

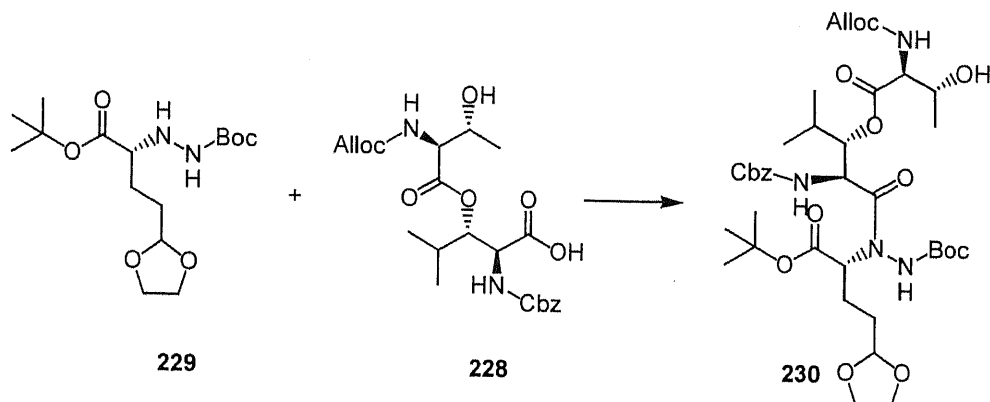
82.8 mg (0.13 mmol)

TFA (Mw=114.02, d=1.480)

100 μL (1.30 mmol)

To a stirred solution of **227** (82.8 mg, 0.13 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) at 0 °C was added TFA (100 μL , 1.30 mmol) under argon atmosphere. After being stirred for 24 h at 0 °C to room temperature, the solution was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane : ethyl acetate = 1 : 1) to give **228** (52.6 mg, 0.113 mmol, 87%) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.01 (3H, 3H, J = 6.8 Hz), 1.44 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 2.18 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.74 (m, 2H), 4.99 (br, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.22-5.34 (dd, 2H, J = 10.2 Hz), 5.55 (br, 1H), 5.67 (br, 1H), 5.84-5.93 (m, 1H), 6.02 (br, 1H), 7.32-7.34 (m, 5H); HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_9$: 467.2030 ($\text{M}+\text{H}^+$). Found 467.2024.

2-Allyloxycarbonylamino-3-hydroxy-butyric acid 2-benzyloxycarbonylamino-3-[*N*-tert-butoxycarbonyl-*N*-(1-tert-butoxycarbonyl-3-[1,3]dioxolan-2-yl-propyl)-hydrazino]-1-isopropyl-3-oxo-propyl ester (**230**)

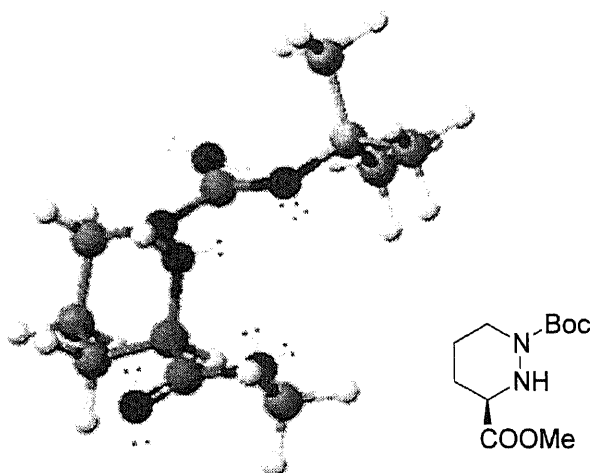


<reagent>

229 (Mw=346.42)	20.1 mg (0.055 mmol)
228 (Mw=466.48)	26.3 mg (0.056 mmol)
BMTB (Mw=272.99)	33.9 mg (0.124 mmol)
ⁱ Pr ₂ NEt (Mw=129.25, d=0.742)	25 μ L (0.144 mmol)

To a stirred suspension of **229** (201.mg, 0.055 mmol), **228** (26.3 mg, 0.056 mmol) and BMTB (33.9 mg, 0.124 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) at 0 °C was added ⁱPr₂NEt (25 μ l, 0.144 mmol). After being stirred for 15 h at 0 °C to room temperature, the mixture was diluted with ethyl acetate (10 mL), washed with brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (*n*-hexane : ethyl acetate = 2 : 1) to give **230** (14.1mg, 0.0177 mmol, 31%): IR (neat) 3320, 2977, 2934, 1789, 1731, 1516, 1456, 1394, 1370, 1300, 1218, 1155 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.78-4.4 (m, 10H), 1.47 (18H), 1.6-2.1 (br, 4H), 3.83-3.96 (br, 4H), 4.56 (br), 4.90-5.91 (br, 7H), 7.27-7.38 (m, 5H).

AM1 による Boc-(R)-Pip-OMe の安定コンフォメーション



 ** FRANK J. SEILER RES. LAB., U.S. AIR FORCE ACADEMY, COLO. SPGS., CO. 80840 **

AM1 CALCULATION RESULTS

 * MOPAC: VERSION 94.10 CALC'D.
 * DERIVED FROM MOPAC 6.00, QCPE PROGRAM 455
 * NODIIS - DO NOT USE GDIIS GEOMETRY OPTIMIZER
 * GRAPH - GENERATE FILE FOR GRAPHICS
 * NOMM - DO NOT MAKE MM CORRECTION TO CONH BARRIER
 * XYZ - CARTESIAN COORDINATE SYSTEM TO BE USED
 * T= - A TIME OF 10.0 DAYS REQUESTED
 * DUMP=N - RESTART FILE WRITTEN EVERY 3600.0 SECONDS
 * 1SCF - DO 1 SCF AND THEN STOP
 * AM1 - THE AM1 HAMILTONIAN TO BE USED
 * NOINTER - INTERATOMIC DISTANCES NOT TO BE PRINTED
 * NOXYZ - CARTESIAN COORDINATES NOT TO BE PRINTED
 *****025BY040
 1SCF AM1 NOMM NOINTER NOXYZ XYZ NODIIS GRAPH T=10D
 SCF energy
 CAChe_MOPAC_coordinate_shift: 0.906643 -0.990605 -0.229651

ATOM NUMBER (I)	CHEMICAL SYMBOL	BOND LENGTH (ANGSTROMS) NA:I	BOND ANGLE (DEGREES) NB:NA:I	TWIST ANGLE (DEGREES) NC:NB:NA:I	NA	NB	NC
1	N(1)						
2	XX()	3.28630			1		
3	XX()	6.12977	90.00000		2	1	
4	N(2)	1.39852 *	162.64169 *	65.22949 *	1	2	3
5	C(3)	1.46752 *	109.74174 *	176.94282 *	4	1	2
6	C(4)	1.54644 *	109.87285 *	-54.97341 *	5	4	1
7	C(5)	1.53661 *	111.92830 *	55.44974 *	6	5	4
8	C(6)	1.45896 *	69.43096 *	-169.81034 *	1	2	3
9	C(7)	1.53087 *	110.62129 *	-178.31134 *	5	4	1
10	O(8)	1.34580 *	110.28181 *	-68.95638 *	9	5	4
11	O(9)	1.20991 *	125.34151 *	111.41631 *	9	5	4
12	C(10)	1.41786 *	116.71483 *	-179.57716 *	10	9	5
13	O(11)	2.29731 *	85.33895 *	.22831 *	1	2	3
14	C(12)	1.42418 *	157.54430 *	-1.38425 *	13	1	2
15	C(13)	1.54133 *	110.64737 *	-73.40239 *	14	13	1
16	C(14)	1.54115 *	110.36493 *	49.97580 *	14	13	1
17	C(15)	1.54113 *	106.16270 *	168.29476 *	14	13	1
18	C(16)	1.34531 *	33.45301 *	-16.41407 *	13	1	2
19	O(17)	1.20901 *	122.36708 *	178.66541 *	18	13	1
20	H(18)	1.01799 *	112.27107 *	54.02742 *	4	1	2
21	H(19)	1.11595 *	108.45337 *	63.54680 *	5	4	1
22	H(20)	1.11489 *	109.82367 *	-65.68462 *	6	5	4
23	H(21)	1.11517 *	109.80972 *	177.19174 *	6	5	4
24	H(22)	1.11488 *	110.55183 *	-174.72352 *	7	6	5
25	H(23)	1.11485 *	109.38299 *	67.58027 *	7	6	5
26	H(24)	1.11380 *	112.99165 *	19.23462 *	8	1	2
27	H(25)	1.11421 *	110.24759 *	-99.44341 *	8	1	2
28	H(26)	1.11354 *	110.74854 *	-59.92403 *	12	10	9
29	H(27)	1.11344 *	110.62181 *	61.94452 *	12	10	9
30	H(28)	1.11197 *	109.07068 *	-179.00735 *	12	10	9
31	H(29)	1.11338 *	111.54422 *	-53.90666 *	15	14	13
32	H(30)	1.11192 *	112.78565 *	67.01705 *	15	14	13

33	H(31)	1.11301	*	111.06192	*	-173.38242	*	15	14	13
34	H(32)	1.11205	*	112.68707	*	-67.87502	*	16	14	13
35	H(33)	1.11341	*	111.47365	*	52.95095	*	16	14	13
36	H(34)	1.11297	*	111.13777	*	172.43743	*	16	14	13
37	H(35)	1.11342	*	111.64485	*	-59.48482	*	17	14	13
38	H(36)	1.11352	*	111.60766	*	60.62839	*	17	14	13
39	H(37)	1.11320	*	111.52126	*	-179.46270	*	17	14	13

H: (AM1): M. J. S. DEWAR ET AL, J. AM. CHEM. SOC. 107 3902-3909 (1985)
 C: (AM1): M. J. S. DEWAR ET AL, J. AM. CHEM. SOC. 107 3902-3909 (1985)
 N: (AM1): M. J. S. DEWAR ET AL, J. AM. CHEM. SOC. 107 3902-3909 (1985)
 O: (AM1): M. J. S. DEWAR ET AL, J. AM. CHEM. SOC. 107 3902-3909 (1985)

RHF CALCULATION, NO. OF DOUBLY OCCUPIED LEVELS = 49

1SCF AM1 NOMM NOINTER NOXYZ XYZ NODIIS GRAPH T=10D

SCF energy

CAChe_MOPAC_coordinate_shift: 0.906643 -0.990605 -0.229651

1SCF WAS SPECIFIED, SO BFGS WAS NOT USED

SCF FIELD WAS ACHIEVED

AM1 CALCULATION

VERSION 94.10

FINAL HEAT OF FORMATION = -133.18845 KCAL

TOTAL ENERGY = -3378.72216 EV

ELECTRONIC ENERGY = -21507.75562 EV

CORE-CORE REPULSION = 18129.03346 EV

IONIZATION POTENTIAL = 9.95254

NO. OF FILLED LEVELS = 49

MOLECULAR WEIGHT = 244.290

SCF CALCULATIONS = 1

COMPUTATION TIME = .062 SECONDS

ATOM NUMBER (I)	CHEMICAL SYMBOL	BOND LENGTH (ANGSTROMS) NA:I	BOND ANGLE (DEGREES) NB:NA:I	TWIST ANGLE (DEGREES) NC:NB:NA:I	NA	NB	NC
1	N(1)						
2	N()	1.39852 *			1		
3	C()	1.46752 *	109.74174 *		2	1	
4	C(2)	1.54644 *	109.87285 *	-54.97341 *	3	2	1
5	C(3)	1.53661 *	111.92830 *	55.44974 *	4	3	2
6	C(4)	1.45896 *	119.69555 *	58.98693 *	1	2	3
7	C(5)	1.53087 *	110.62129 *	-178.31134 *	3	2	1
8	O(6)	1.34580 *	110.28181 *	-68.95638 *	7	3	2
9	O(7)	1.20991 *	125.34151 *	111.41631 *	7	3	2
10	C(8)	1.41786 *	116.71483 *	-179.57716 *	8	7	3
11	O(9)	2.29731 *	87.24278 *	-118.31914 *	1	2	3
12	C(10)	1.42418 *	157.54430 *	-165.67775 *	11	1	2
13	C(11)	1.54133 *	110.64737 *	-73.40239 *	12	11	1
14	C(12)	1.54115 *	110.36493 *	49.97580 *	12	11	1
15	C(13)	1.54113 *	106.16270 *	168.29476 *	12	11	1
16	C(14)	1.34531 *	33.45301 *	179.29243 *	11	1	2
17	O(15)	1.20901 *	122.36708 *	178.66541 *	16	11	1
18	H(16)	1.01799 *	112.27107 *	-122.91540 *	2	1	3
19	H(17)	1.11595 *	108.45337 *	63.54680 *	3	2	1

20	H(18)	1.11489	*	109.82367	*	-65.68462	*	4	3	2
21	H(19)	1.11517	*	109.80972	*	177.19174	*	4	3	2
22	H(20)	1.11488	*	110.55183	*	-174.72352	*	5	4	3
23	H(21)	1.11485	*	109.38299	*	67.58027	*	5	4	3
24	H(22)	1.11380	*	112.99165	*	-177.11371	*	6	1	2
25	H(23)	1.11421	*	110.24759	*	64.20826	*	6	1	2
26	H(24)	1.11354	*	110.74854	*	-59.92403	*	10	8	7
27	H(25)	1.11344	*	110.62181	*	61.94452	*	10	8	7
28	H(26)	1.11197	*	109.07068	*	-179.00735	*	10	8	7
29	H(27)	1.11338	*	111.54422	*	-53.90666	*	13	12	11
30	H(28)	1.11192	*	112.78565	*	67.01705	*	13	12	11
31	H(29)	1.11301	*	111.06192	*	-173.38242	*	13	12	11
32	H(30)	1.11205	*	112.68707	*	-67.87502	*	14	12	11
33	H(31)	1.11341	*	111.47365	*	52.95095	*	14	12	11
34	H(32)	1.11297	*	111.13777	*	172.43743	*	14	12	11
35	H(33)	1.11342	*	111.64485	*	-59.48482	*	15	12	11
36	H(34)	1.11352	*	111.60766	*	60.62839	*	15	12	11
37	H(35)	1.11320	*	111.52126	*	-179.46270	*	15	12	11

EIGENVALUES

-41.68741 -41.09883 -39.51232 -37.81616 -37.55836 -34.62818 -33.54360 -33.45831
 -28.97171 -27.97675 -27.90755 -27.48853 -25.87493 -23.79768 -22.24121 -21.39236
 -20.48063 -19.03763 -18.62041 -18.08632 -17.60836 -17.46485 -16.81374 -16.67893
 -16.08953 -15.43770 -15.26706 -15.10284 -14.79763 -14.55446 -14.20395 -14.13065
 -13.66839 -13.32456 -13.17183 -13.04097 -12.93209 -12.55938 -12.47836 -12.40630
 -12.32978 -12.09842 -12.02962 -11.68988 -11.43593 -11.10361 -11.05796 -10.24570
 -9.95254 .70155 1.11859 1.68253 2.01482 2.38368 3.31321 3.34266
 3.41483 3.53017 3.69812 3.82241 3.86494 3.87852 3.91985 3.93967
 3.96408 4.05926 4.27021 4.32259 4.37599 4.48840 4.49483 4.53471
 4.57541 4.73326 4.73831 4.75036 4.91307 4.95468 5.10638 5.13097
 5.25004 5.26646 5.32913 5.50437 6.05133 6.53070 6.75140 7.71084

NET ATOMIC CHARGES AND DIPOLE CONTRIBUTIONS

ATOM NO.	TYPE	CHARGE	ATOM ELECTRON DENSITY
1	N	-. 3003	5. 3003
2	N	-. 1165	5. 1165
3	C	-. 0557	4. 0557
4	C	-. 1912	4. 1912
5	C	-. 1834	4. 1834
6	C	-. 0220	4. 0220
7	C	. 3114	3. 6886
8	O	-. 2335	6. 2335
9	O	-. 3348	6. 3348
10	C	-. 0760	4. 0760
11	O	-. 2612	6. 2612
12	C	. 1371	3. 8629
13	C	-. 2430	4. 2430
14	C	-. 2442	4. 2442
15	C	-. 2057	4. 2057
16	C	. 4581	3. 5419
17	O	-. 4011	6. 4011
18	H	. 1667	. 8333
19	H	. 1423	. 8577
20	H	. 0969	. 9031
21	H	. 1015	. 8985
22	H	. 0983	. 9017
23	H	. 0943	. 9057
24	H	. 1308	. 8692
25	H	. 0810	. 9190
26	H	. 0813	. 9187
27	H	. 0792	. 9208
28	H	. 1060	. 8940
29	H	. 0823	. 9177
30	H	. 1031	. 8969
31	H	. 0783	. 9217
32	H	. 1016	. 8984
33	H	. 0827	. 9173
34	H	. 0794	. 9206
35	H	. 0864	. 9136
36	H	. 0868	. 9132

37	H	.0830	.9170
DIPOLE	X	Y	Z
POINT-CHG.	-.832	1.369	.133
HYBRID	-.276	-1.022	-.127
SUM	-1.108	.347	.007
			1.161

ATOMIC ORBITAL ELECTRON POPULATIONS

1.47509	1.05204	1.03303	1.74015	1.62882	.89698	1.55951	1.03117
1.23035	.87534	.96025	.98974	1.23031	.96853	.94855	1.04380
1.22810	.93919	1.01669	.99940	1.22280	1.00038	.81312	.98567
1.23589	.89532	.81501	.74234	1.86406	1.30401	1.27342	1.79204
1.90817	1.56934	1.43469	1.42262	1.23687	.81279	1.01902	1.00730
1.85169	1.45079	1.12650	1.83225	1.21693	.91889	.78287	.94417
1.23424	1.02568	1.02894	.95412	1.23437	.99198	1.03335	.98451
1.22906	.98159	.96236	1.03265	1.18212	.81653	.79533	.74795
1.90886	1.13270	1.84913	1.51046	.83326	.85773	.90314	.89847
.90174	.90568	.86920	.91897	.91870	.92076	.89396	.91774
.89691	.92174	.89842	.91729	.92062	.91357	.91320	.91698

DATA FOR GRAPH WRITTEN TO DISK

TOTAL CPU TIME: .08 SECONDS

== MOPAC DONE ==

参考文献

1. a) Hale, K. J.; Bhatia, G. S.; Peak, S. A.; Manaviazar, S., *Tetrahedron Letters*, **1993**, *34*, 5343-5346
b) Hale, K. J.; Delisser, V. M.; The, L-K.; Peak, S. A.; Manaviazar, S.; Bhatia, G. S., *Tetrahedron Letters*, **1994**, *35*, 7685-7688
c) Hale, K. J.; Cai, J., *Tetrahedron Letters*, **1996**, *37*, 4233-4236
d) Hale, J. K.; Cai, J.; Delisser, V. M., *Tetrahedron Letters*, **1996**, *37*, 9345-9348
e) Hale, J. K.; Cai, J., *Chem. Commun.*, **1997**, 2319-2320
2. a) Durette, P. L.; Baker, F.; Barker, P. L.; Boger, J.; Bondy, S. S.; Hammond, M. L.; Lanza, T. J.; Pessolano, A. A.; Caldwell, C. G., *Tetrahedron Letters*, **1990**, *31*, 1237-1240
b) Caldwell, C. G.; Rupprecht, K. M.; Bondy, S. S.; Davis, A. A., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2355-2361
3. Agatsuma, T.; Sakai, Y.; Mizukami, T.; Saitoh, Y., *J. Antibiotics*, **1997**, *50*, 704-708
4. Sakai, Y.; Yoshida, T.; Tsujita, T.; Ochiai, K.; Agatsuma, T.; Saitoh, Y.; Tanaka, F.; Akiyama, T.; Akinaga, S.; Mizukami, T., *J. Antibiotics*, **1997**, *50*, 659-664
5. Yoshida, T.; Sakai, Y.; Mizukami, T. *Nippon Nogeikagaku Kaishi*, **1997**, *71*, 516-519
6. a) Sherr, C. J., *Science*, **1996**, *274*, 1672-1677
b) Chellappan, S. P.; Hiebert, S.; Mudryj, M.; Horowitz, J. M.; Nevins, J. R., *Cell*, **1991**, *65*, 1053-1061
c) Weinberg, R. A., *Cell*, **1995**, *81*, 323-330
d) Nevins, J. R., *Science*, **1992**, *258*, 424-429
7. Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Bilodeau, M. T.; Urpi, F., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047-1049
8. Abiko, A.; Masamune, S., *Tetrahedron Letters*, **1992**, *33*, 5517-5518
9. Gage, J. R.; Evans, D. A., *Org. Synth.*, *68*, 77-91
10. Inoue, T.; Mukaiyama, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1980**, *53*, 174-178
11. Fukuyama, T.; Lin, S-C.; Li, L., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7050-7051
12. Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Ganesan, K.; Singaram, B., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 499-504
13. Paterson, I.; Wallace, D. J., *Tetrahedron Letters*, **1994**, *35*, 9087-9090
14. Paterson, I.; Wallace, D. J.; Velázquez, S. M., *Tetrahedron Letters*, **1994**, *35*, 9083-9086
15. Katsuki, T.; Sharpless, K. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5976-5978
16. Atkins, Jr. G. M.; Burgess, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 4744-4745
17. a) Mahoney, W. S.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291-293
b) Mahoney, W. S.; Stryker, J. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8818-8823
- 18 a) Bevan, K.; Davies, J. S.; Hassell, C. H.; Morton, R. B.; Phillips, D. A. S. *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 514-522.

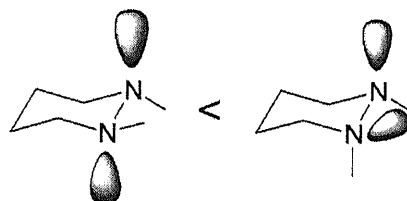
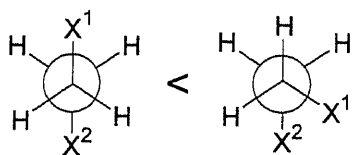
- b) Hassell, C. H.; Ogihara, Y.; Thomas, W. A. *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 522-526.
- c) Hassell, C. H.; Thomas, W. A.; Moschidis, M. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1977**, 2369-2376.
- 19 a) Umezawa, K.; Nakazawa, K.; Uemura, T.; Ikeda, Y.; Kondo, S.; Nahanawa, H.; Kinoshita, N.; Hashizume, H.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Ohba, S.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1389-1392.
- b) Umezawa, K.; Nakazawa, K.; Ikeda, Y.; Naganawa, H.; Kondo, S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3034-3038.
20. Chu, M.; Mierzwa, R.; He, L.; Xu, L.; Gentile, F.; Terracciano, J.; Patel, M.; Miesel, L.; Bohanon, S.; Kravec, C.; Cramer, C.; Fischman, T. O.; Hruza, A.; Ramanathan, L.; Shipkova, P.; Chan, T. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3549-3441.
21. a) Bevan, K.; Davies, J. S.; Hassell, C. H.; Morton, R. B.; Phillips, D. A. S. *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 514-522.
- b) Hassell, C. H.; Hohnson, W. H.; Theobald, C. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1979**, 1451-1454.
22. Aspinall, I. H.; Cowley, P. M.; Mitchell, G.; Stoodly, J. *Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1179.
23. a) Hale, K. J.; Cai, J.; Delisser, V.; Manaviazar, S.; Peak, S. A.; Bhatia, G. S.; Collins, C. C.; Jogiya, N.; *Tetrahedron*, **1996**, 52, 1047-1068.
- b) Aspinall, I. H.; Cowley, P. M.; Stoodly, R. J., *Tetrahedron Letters*, **1994**, 35, 3397-3400.
24. Cookson, R. C.; Gupte, S. S.; Steavens, I. D. R.; Watts, C. T., *Org. Synth.* **1971**, 51, 121-127.
25. Davis, C. D.; Davises, J. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1976**, 2390-2394
26. Makino, M.; Henmi, Y.; Terasawa, M.; Hamada, Y. *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 555-558.
27. a) Burk, M. J.; Fesster, J. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6266-6267
- b) Burk, M. J.; Martinez, J. P.; Feaster, J. E.; Cosford, N. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 4399-4428
- c) Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4916-4917
28. Noyori, R.; Ohta, M.; Hsiao, Y.; Kitamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7117-7119
29. List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5656-5657.
30. Kang, S-K.; kim, W-S.; Moon, B-H. *J. Chem Soc., Synthesis Communications*, **1985**, 1161-1162.
31. Zhao, M. L.; Mano, E.; Song, Z.; Tschaen, D. M.; Grabowski, E. J.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2564-2566.
31. Jung, M. E.; Jung, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6637-6640.
32. Caldwell, C. G.; Bondy, S. S. *Synthesis*, **1990**, 34-36.
33. a) Sunazuka, T.; Nagamitsu, T.; Tanaka, H.; Omura, S.; Sprengeler, P. A.; Smith, A. B. III. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4447-4448.
- b) Sunazuka, T.; Nagamitsu, T.; Matsuzaki, K.; Tanaka, H.; Omura, S.; Smith, A. B. III. *J. Am.*

- Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5302.
- c) Nagamitsu, T.; Sunazuka, T.; Tanaka, H.; Omura, S.; Sprengeler, P. A.; Smith, A. B. III. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3584-3590.
34. Horikawa, M.; Busch-Petersen, J.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3843-3846.
35. Corey, E. J.; Lee, D.-H.; Choi, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6735-6738.
36. Kanemasa, S.; Mori, T.; Tatsukawa, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8293-8296.
37. Panek, J. S.; Masse, C. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2382-2384.
38. Makino, K.; Okamoto, N.; Hara, O.; Hamada, Y., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 1757-1762
39. Kazuishi, M.; Goto, T.; Hiroki, Y.; Hamada, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 882-884.
40. Ottenheijm, H. C. J.; Herscheid, J. D. M., *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 697-707
41. Grundke, G.; Keese, W.; Rimpler, M., *Synthesis*, **1987**, 1115-1116
42. Feenstra, R. W.; Stokkingreef, E. H. M.; Nivard, R. J. F.; Ottenheijm, H. C. J. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5583-5595.
42. Cheung, S. T.; Benoiton, N. L., *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 906-910
43. Sonntag, N. O. U. *Chem. Rev.* **1953**, *52*, 237.
44. a) Carpino, L. A.; El-Faham, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5401-5402.
- b) Carpino, L. A.; Mansour, E. M. E.; Sadat-Aalae, D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2611-2614.
- c) Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F. M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048-7054.
- d) Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F. M. *Chem. Commun.* **1999**, 215-216.
- e) White, J. M.; Tunoori, A. R.; Turnen, B. J.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2573-2576.
- f) Tunoori, A. R.; White, J. M.; Georg, G. I. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4091-4093.
45. a) Kobayashi, S.; Peng, G.; Fukuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1519.
- b) Fukuyama, T.; Jow, C.-K.; Cheung, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373.
- c) Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **2001**, *59*, 779-789
46. Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.
47. Nenitzescu, C. D.; Necsoiu, I. *J. Chem. Soc.* **1950**, 3483-3486.
48. 本論文 144-150 ページ参照

Boc-Pip-OMe がアミノ酸と反応するためには、N2 位の電子対が反転し、より立体障害が小さいコンフォメーションになる必要があると考えられる。窒素原子の場合、同族のリン原子と異なり反転するためのエネルギー障壁が低く容易に反転しうるが、本系の場合 *gauche effect**による安定化の寄与が大きく容易に反転しないと考えられる。この事が反応性が低い要因の 1 つだと考えられる。

gauche effect...

電気引性度が大きい置換基 X を有する $X^1\text{-C-C-X}^2$ 系の分子において、その配座は C-X^1 と C-X^2 がアンチペリプラナーよりもゴーシュの配座を優先的に取る。その要因は $\sigma_{\text{C-H}}$ $\sigma^*_{\text{C-F}}$ 相互作用による。(それぞれの結合の電子供与能及び電子授与能[HOMO 及び LUMO]の相対的なエネルギー準位による) また、テトラアルキルヒドラジンのような電子対が隣り合う系でも観測される。



主要論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

1. Makino, K.; Henmi, Y.; Hamada, Y. *Synlett*, **2002**, 613-615.
2. Henmi, Y.; Makino, K.; Yoshitomi, Y.; Hara, O.; Hamada, Y. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 3477-3481.
3. Makino, K.; Henmi, Y.; Terasawa, T.; Hamada, Y. *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 555-558.

謝辞

本研究に際し、終始御懇篤なる御指導御鞭撻を賜りました濱田康正教授に深甚なる感謝の意を表します。

本研究に際し、御指導と貴重な御助言を賜りました牧野一石助教授に厚く御礼申し上げます。

本研究に際し、多の有用な御助言と御討論を賜りました原修講師（現名城大学薬学部助教授）に深く感謝いたします。

本研究に際し、種々の御助言と御討論を頂きました根本哲宏助手に厚く御礼申し上げます。

研究生生活を送るにあたり御助言ならびに快く文献依頼に応じていただいた金城学院大学薬学部学部長 片山肇教授ならびに新潟薬科大学薬学部 金子喜三好助教授に深く感謝いたします。

本研究において共同研究者として協力してくれた、三氏に感謝いたします。

不斉アザ Diels-Alder 反応を利用したピペラジン酸の不斉合成研究

寺沢真木子修士

GE3 の環状デブシペプチドの合成研究

佐藤佳倫氏

不斉ヒドラジン化反応を利用したピペラジン酸の合成研究

吉富弥生氏

各種スペクトルを測定して頂いた、本学分析センターの皆様に心から感謝いたします。

研究生生活を送るにあたって数々の御協力をいただいた本学薬化学研究室の皆さんに心から感謝いたします。

最後に永きにわたる学生生活をあらゆる面から御支援いただいた家族、そして友人達に感謝いたします。

2005 年 3 月

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