

不斉アジリジン化反応を利用した リグナン類の合成研究

2014 年

千葉大学大学院医学薬学府

創薬生命科学専攻

創薬資源科学講座

薬品製造学研究室

高橋 正人

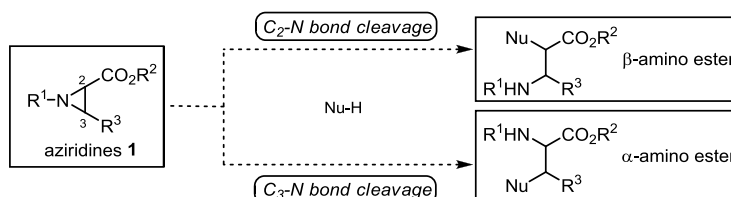
目次

序論	1
本論	
第 1 部 (-)-Podophyllotoxin の合成研究	
第 1 章 これまでの (-)-podophyllotoxin の全合成例	12
第 2 章 合成計画	17
第 3 章 (-)-Podophyllotoxin の形式全合成	18
第 1 節 Aziridine 合成	
第 2 節 Lewis acid 存在下での aziridine 環開裂反応の検討	
第 1 項 芳香族求核剤の検討	
第 2 項 Lewis acid の検討	
第 3 項 反応機構	
第 3 節 共通中間体の合成	
第 4 節 Meyers' intermediate の合成	
第 5 節 <i>ent</i> -Zhang's intermediate の合成	
第 4 章 結語	33
第 5 章 実験の部	34
第 2 部 (+)-Wutaienin の合成研究	
第 1 章 天然物の分解反応	51
第 2 章 合成計画	52
第 3 章 アジリジンを経由した合成研究	53
第 1 節 共通中間体の合成	
第 2 節 β -Hydroxy ester の合成	
第 3 節 Cinnamyl halide (or sulfonate) 合成の試み	
第 4 節 段階的な C6-C3 単位の導入による demethoxywutaienin の合成	
第 4 章 Evans aldol 反応を鍵反応とした合成研究	62
第 1 節 (+)-Wutaienin の合成	
第 2 節 Demethoxywutaienin の合成	
第 5 章 結語	72
第 6 章 実験の部	74
References	98
謝辞	100

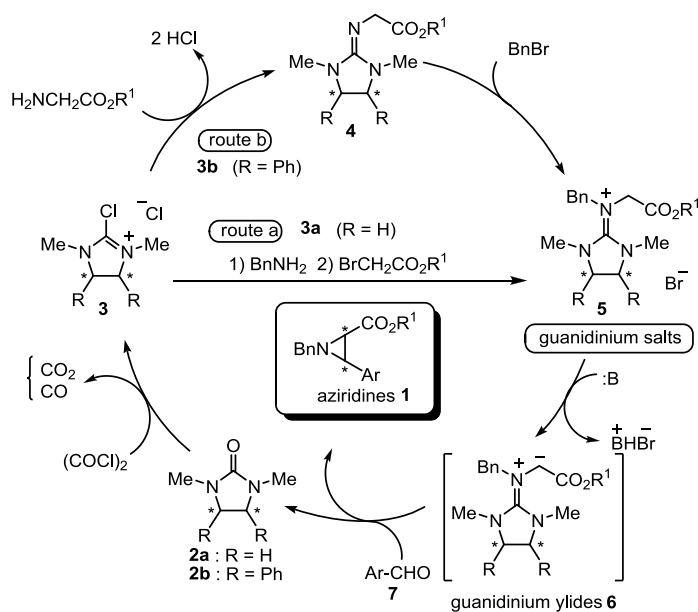
序論

I. 当研究室における Aziridine 合成反応について

Aziridine 誘導体 **1** は、窒素原子 1 つを含む最小単位の複素環であり、その高いひずみのために反応性に富んだ、有機合成上有用な化合物である。中でも、aziridine 環の 2 位に ester 基を有する aziridine-2-carboxylate は、位置・立体選択的な開環反応を行うことで、 α または β -amino ester へと導くことができるため、天然物合成における合成素子として非常に有用である ¹⁾ (Scheme 1)。

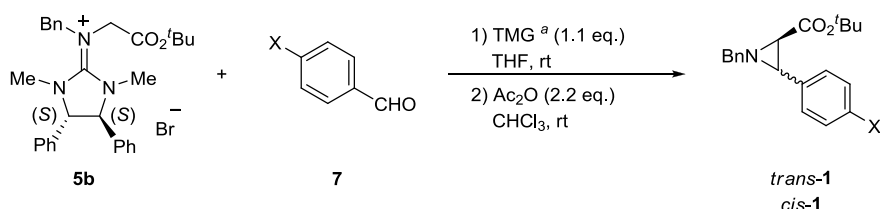


羽田は 4 級型 guanidinium 塩の化学的反応性を検討し、芳香族 aldehyde に由来する新規 aziridine-2-carboxylate 形成反応を見出した ²⁾ (Scheme 2)。これは、urea **2** を (COCl)₂ を用いて chloride **3** とし、1) guanidine 形成、2) *N*-alkylation により guanidinium 塩 **5** に変換した後、塩基で処理することで guanidinium ylide **6** を生成させ、芳香族 aldehyde **7** と反応させることで aziridine **1** を合成するというものである。本反応は一般に高い *trans*-diastereo 選択性を認め、chiral guanidinium 塩 **5b** を用いることで不斉誘導も可能である。また、aziridine 骨格形成後に生成する urea **2** は、guanidinium 塩 **5** へと再変換することが可能であり、環境調和型の aziridine 合成法として有用性が高い。



羽下は、本反応について芳香族 aldehyde の電子状態の影響を調べるべく、chiral guanidinium 塩 **5b** と様々な 4 位置換芳香族 aldehyde **7** との反応を試みた³⁾ (Table 1)。この結果によると、電子供与性の aldehyde (X = O^tBu, OMe) を用いた場合、一般に高い *trans*-diastereo および enantio 選択性を示すと共に、良好な収率で aziridine **1** を与えていた (entries 1,2)。それに対し、電子供与性の低い aldehyde (X = Me, H) あるいは電子求引性が弱い aldehyde **24** (Cl, CO₂Me) を用いた場合には、*cis*-aziridine の割合が上昇した (entries 3-6)。興味深いことに、電子求引性の強い aldehyde (X = CN, NO₂) では再び *trans*-diastereo 選択性が高まる結果が得られた (entries 7, 8)。

Table 1. Reactivity of Aromatic Aldehydes **7** Reported by Haga



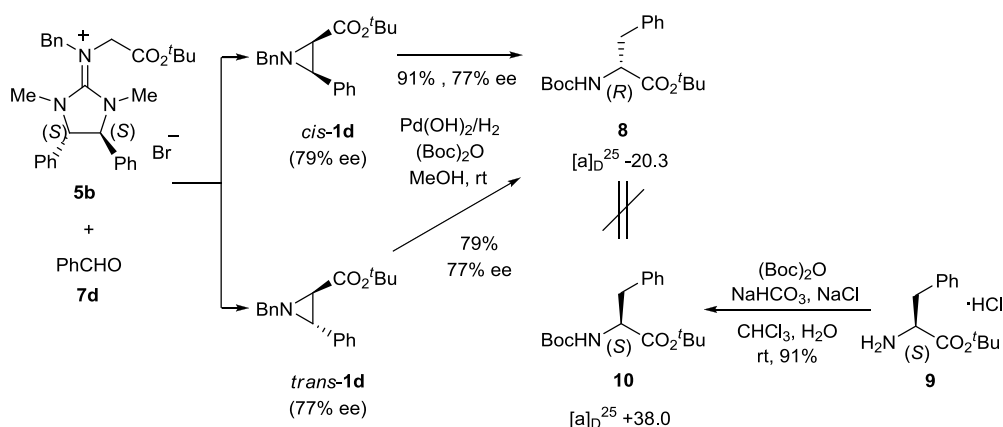
entry	aldehyde 7 (X =)	results (%)			
		<i>trans</i> - 1	ee	<i>cis</i> - 1	ee
1	O ^t Bu (7a)	64	92	3	—
2	OMe (7b)	77	91	4	—

3	Me (7c)	31	93	45	90
4	H (7d)	22	88	58	86
5	Cl (7e)	33	84	59	86
6	CO ₂ Me (7f)	28	72	52	79

7	CN (7g)	35	32	18	16
8	NO ₂ (7h)	41	11	29	10

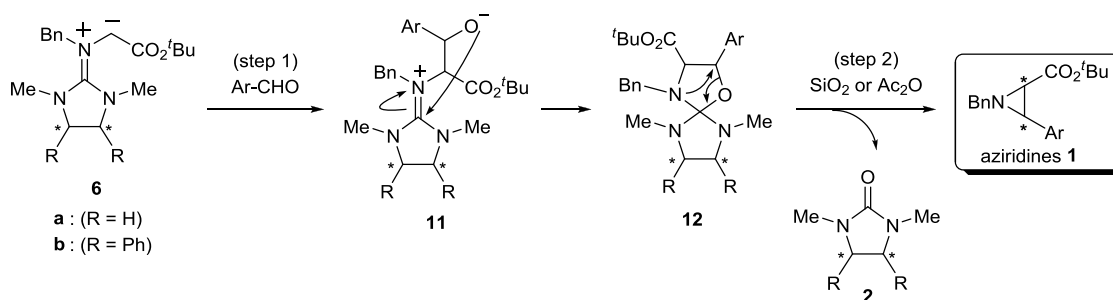
^a 1,1,1,3,3-Tetramethylguanidine.

羽田は chiral aziridine **1** の絶対配置を以下のように決定している²⁾。(S,S)-guanidinium 塩 **5b** と benzaldehyde (**7d**) より合成した *cis*-**1d** と *trans*-**1d** を加水素分解して得られた phenylalanine 誘導体 **8** は、市販の (S)-**9** を Boc 化して得られた **10** と旋光度を比較すると逆の符号を示したことから、**8** は **10** の enantiomer であることが分かった。すなわち、(S,S)-**5b** から得られた *cis*-**1d** および *trans*-**1d** いずれの ester 部位もその絶対配置は (R) 配置であることが決定された (Scheme 3)。



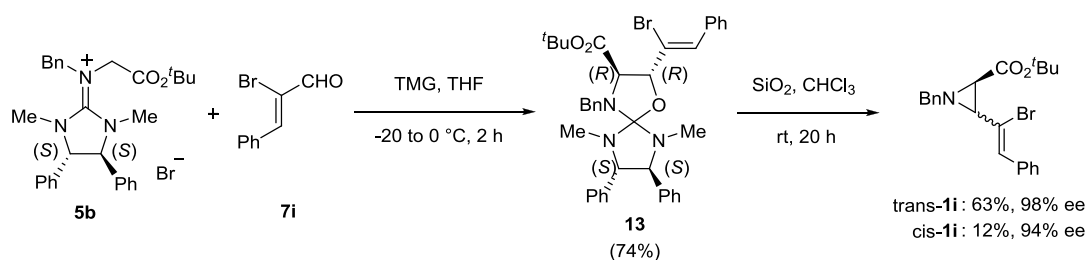
Scheme 3. Determination of Absolute Configuration of *cis*- and *trans*-Aziridine **1d**

この aziridine 環形成の反応機構については、以下のように考察されている³⁾。まず、guanidinium 塩が塩基により反応系内で guanidinium ylide **6** に変換後、aldehyde と反応することで付加体 **11** となる (Step 1)。続いて **11** の aldehyde 由来の酸素が guanidinium 炭素に求核攻撃し、spiro 環を有する **12** を形成する。Spiro 中間体 **12** は、酸存在下、benzylamine 由来窒素原子が aldehyde 由来 benzyl 位炭素を求核攻撃し、次いで aldehyde 由来炭素-酸素結合の開裂が進行することで、aziridine **1** と urea **2** に変換される (Step 2) (Scheme 4)。



Scheme 4. Formation of Aziridines **1** through Spiro Intermediates **12**

なお、spiro 中間体の存在に関しては Disadee により、X 線結晶構造解析から明らかにされている⁴⁾ (Scheme 5)。Disadee は、(*S,S*)-guanidinium 塩 **5b** と α -bromocinnamaldehyde (**7i**) を TMG を用いて処理することで step 1 のみが進行した spiro 中間体 **13** を単離し、その X 線結晶構造解析に成功した。この **13** は続く SiO₂ 処理により step 2 が進行し aziridine **1i** に変換されることも確認している。



Scheme 5. Isolation of Spiro Intermediate **13** and its Fragmentation to Aziridines **1i**

さて、先に述べたメカニズムに従うと、aziridine 生成の際の diastereo 選択性については以下のように考えることができる (Figure 1)。(S,S)-Guanidinium ylide の *Re* 面 [以下、*Re*(G) とする]と aldehyde の *Re* 面 [以下、*Re*(A)とする] が反応する場合 (route A) と、guanidinium ylide の *Si* 面 [以下、*Si*(G)とする] と aldehyde の *Si* 面 [以下、*Si*(A)とする] が反応する場合 (route B) には、*trans* 体が生成すると考えられる。また、*Re*(G)と *Si*(A)が反応する場合 (route C)と、*Si*(G)と *Re*(A)が反応する場合 (route D) には、*cis* 体が生成すると考えられる。しかしながら、いずれの場合でも guanidinium ylide に存在する methyl 基の立体障害により aldehyde は Figure 1 における下側からの接近 [*Si*(G)-*Si*(A)および *Si*(G)-*Re*(A)の反応] は妨害される。羽下はこれらの立体化学的考察を 4-置換芳香族 aldehyde で得られた実験結果について適用し、diastereo 選択性および不斉誘導をまとめており、以下代表的な 2 つのパターンについて概略する³⁾。

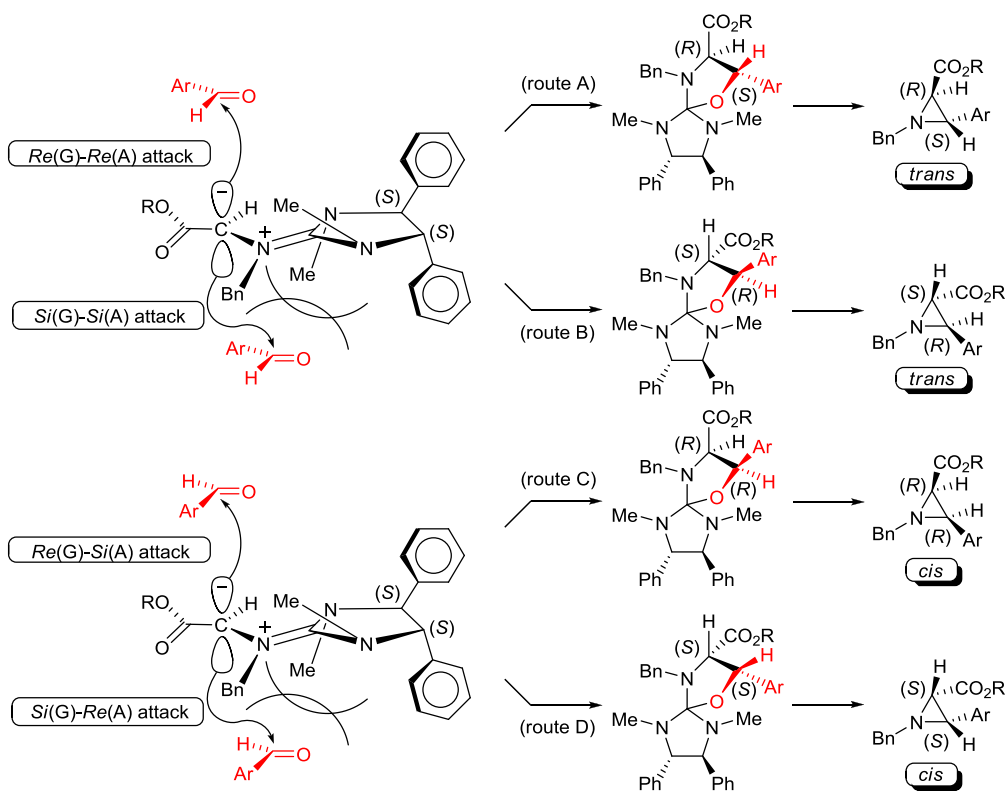
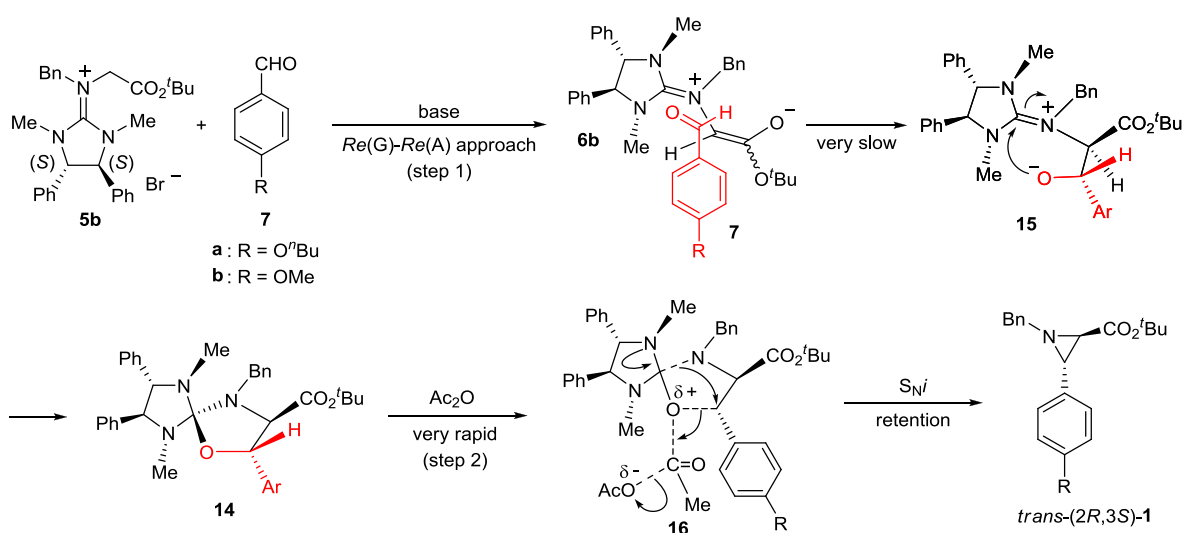


Figure 1. Supposed Pathways for the Formation of Chiral Aziridines

① Aldehyde が強い電子供与性置換基を有する場合 ($R = O^tBu, OMe$)

強い電子供与性基を有する芳香族 aldehyde **7a**, **7b** を用いた場合、高い *trans*-diastereo および *enantio* 選択性を示している (Table 1)。まず、guanidinium 塩 **5b** と TMG との反応によって生成した ylide **6b** の *Re*(G) と aldehyde の *Re*(A) の反応により spiro 中間体 **14** が生成する。この guanidinium ylide の面選択性により生成する aziridine における 2 位の立体が、そして aldehyde の面選択性により 3 位の立体が決まる。Aldehyde の芳香環は電子

豊富のため、ylide **6b** の付加は非常に遅く、面選択性は高くなり、そのまま高い aziridine の光学純度に反映される。こうして生成した spiro 中間体 **14** は *O*-acetyl 化を受けて **16** となり、これにより酸素原子が正電荷を帯びる。この正電荷を分散するため、imidazolidine 環窒素の関与により求核性 benzyl 窒素が生成し、そこから benzyl 位炭素への求核攻撃が起こり、さらに aldehyde 由来酸素-炭素結合の開裂が同時に起こることで、*trans*-(2*R*,3*S*)-**1** が生成する。この際の炭素-酸素結合の開裂は、電子供与基によって開裂する benzyl 位炭素が安定化されているため、容易に起こる。上記の機構では、分子内で協奏的に結合開裂と求核攻撃がおこり S_Ni 機構で反応しているため、spiro 中間体 **14** の立体が保持される (Scheme 6)。

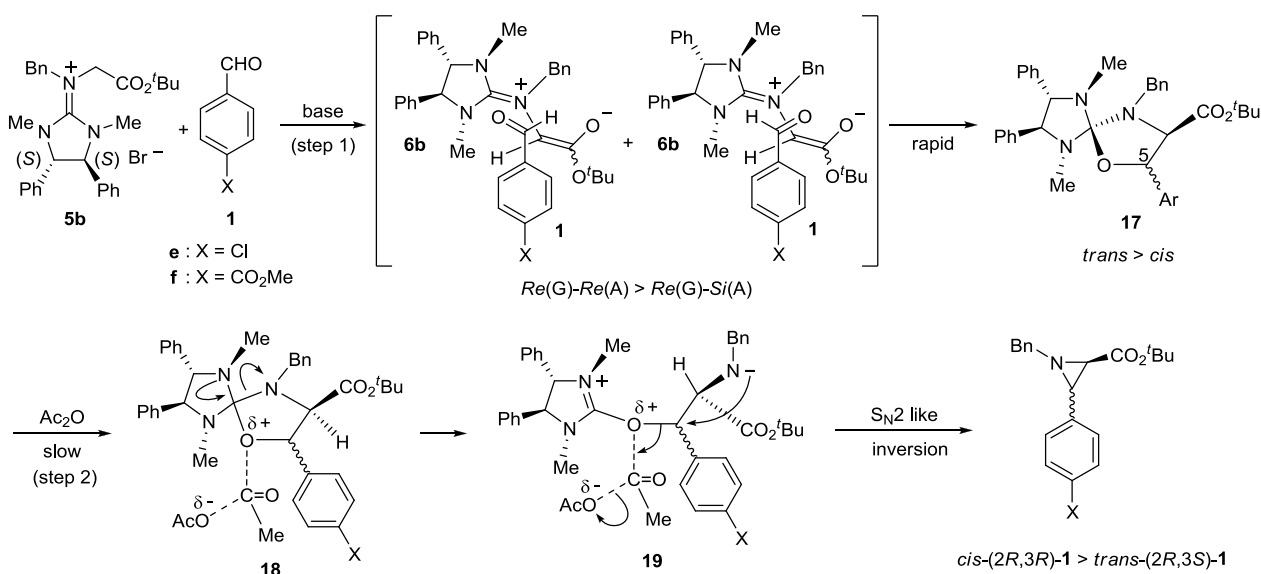


Scheme 6. Mechanistic Consideration for the Formation of Aziridines with Electron-donating Aromatic Ring

② Aldehyde が弱い電子求引性置換基を有する場合 ($R = Cl, CO_2Me$)

弱い電子求引性基を有する芳香族 aldehyde **7e**, **7f** を用いた場合、*cis*-diastereo 選択性と若干低下した enantio 選択性を示している (Table 1)。これは、置換基の電子的効果により step 1 における面選択性および step 2 の律速段階が別の反応に変化しているためだと考えられる。このグループの aldehyde は電子求引性基によって反応性が増しているため、step 1 の速度が速くなって面選択性は若干低下し、優先する $Re(G)-Re(A)$ approach に混じって $Re(G)-Si(A)$ approach も起こる結果、*trans*-spiro 中間体 **17** だけでなく、*cis*-spiro 中間体 **17** も若干生成する。こうして生成した spiro 中間体 **17** は、無水酢酸による *O*-acetyl 化を受けるが、電子求引性基を有するため benzyl cation 様の aldehyde 由来酸素-炭素結合の不均一開裂は起こりにくくなっている。それゆえに、imidazolidine 環窒素の関与による C(spiro)-N(oxazolidine) 結合の開裂は、① ($R = O^tBu, OMe$) のように協奏的に S_Ni 型の反応としては起こらず、まず、開環した amidinium 中間体 **19** を与え、それにより生成した求核性窒素 anion が、C(aldehyde)-C(ylide) 結合の回転に続いて S_N2 型の back-attack を起こ

すことで閉環が進行する。これによって主要な *trans*-(4*R*,5*S*)-oxazolidine spiro 中間体 **17** の C₅位の反転を伴って *cis*-(2*R*,3*R*)-**1** が優先して生成することになる (Scheme 7)。



Scheme 7. Mechanistic Consideration for the Formation of Aziridine with Electron-withdrawing Group

II. Aziridine-2-carboxylate の各種求核剤による開環反応について

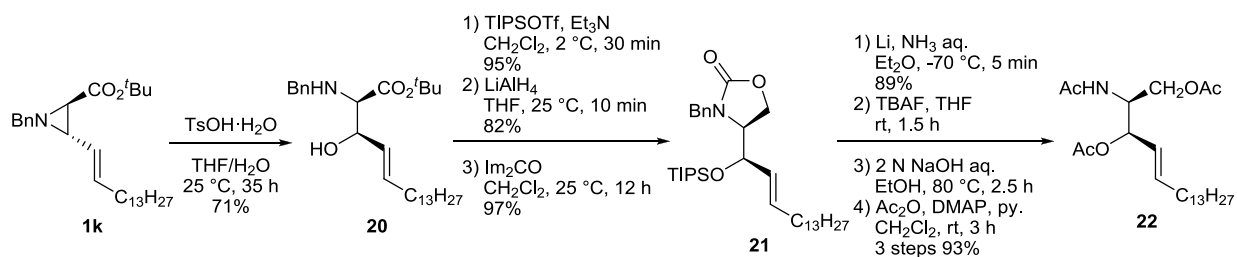
間中は、3-arylaziridine-2-carboxylate **1j** において芳香族求核剤による開環反応を検討した⁵⁾ (Table 2)。酸触媒として InCl_3 存在下、indole, pyrrole, furan 等の複素環化合物を用いると、良好な収率で目的の芳香環が挿入された aziridine 開環体が得られた (entries 1, 3, 4)。さらに、indole の場合には、Lewis 酸が存在しなくても反応することを認めた (entry 2)。また、1,3-dimethoxybenzene, *N,N*-dimethylaniline 等の電子豊富な芳香族化合物を求核剤として用いたときにも、中程度の収率で目的の芳香環が挿入された開環体が得られることを見出した。しかしながら、anisole を用いた場合には、反応は複雑化し目的の開環体を単離するには至らなかった。この 3-arylaziridine-2-carboxylate **1j** 開環反応では、比較的電子密度の高い芳香族求核剤を用いることで、簡便に 2-amino-3,3-diarylpropanoate を合成することができることがわかった。

Table 2. InCl₃ Catalyzed Ring-opening Reaction of Aziridine **1j** with Aryl-nucleophiles by Manaka

trans-1j + Ar-H $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{\text{InCl}_3}$ 2-amino-3,3-diarylpropanoate

entry	Ar-H	InCl ₃ (eq.)	temp. (°C)	time (h)	product	
					yield (%)	dr
1		0.1	rt	20	87	single
2		-	rt	168	73	single
3		0.2	rt	5	66	4:1
4		0.4	rt	36	66	4:1
5		0.5	30	12	75	2:1
6		0.5	rt	12	70	3.6:1
7		0.3	35	12	a complex mixture	-

一方、Disadee は、aziridine **1k** に対し、水による開環反応を報告している⁶⁾ (Scheme 8)。Aziridine **1k** に触媒として TsOH を加え、THF, H₂O の混合溶媒で反応させることにより、良好な収率、diastereo 選択性で開環体 **20** を得た。このものから 6 工程を経て D-erythro-sphingosine、さらに acetyl 化することで tri-acetyl-D-erythro-sphingosine (**22**) へと導いた。



Scheme 8. Syntheses of D-erythro-Sphingosine and Tri-acetyl-D-erythro-Sphingosine (**22**) from the Aziridine **1k**

III. Lignan 類や neolignan 類について

Lignan 類は、種々の樹木や葉、果実等に含まれる phenyl propanoid 2 分子がそれぞれの 8 位にて結合した二量化体であり、様々な生理活性を有することがわかっている。特に、ゴマの実に含まれ、抗酸化作用を有する (+)-sesamin (**23**)、ポドフィウム根に含まれ、抗腫瘍活性を有する (-)-podophyllotoxin (**24**) は代表例として挙げられる (Figure 2)。

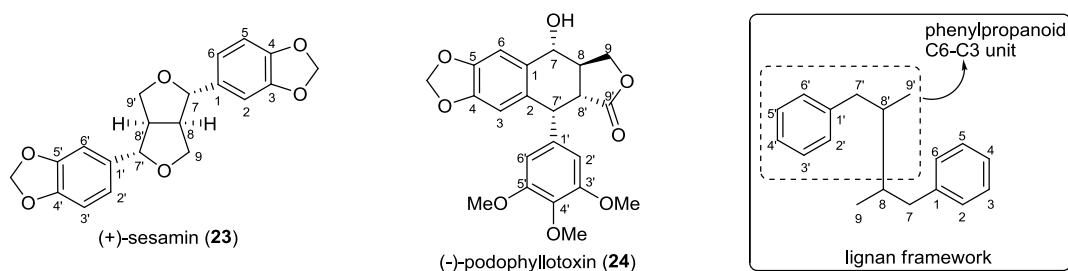


Figure 2. Chemical Structure of (+)-Sesamin (**23**) and (-)-Podophyllotoxin (**24**)

(-)-Podophyllotoxin (**24**) は民間伝承薬として用いられた植物 *Podophyllum peltatum* の中に最も豊富に存在する化合物で、1880 年に単離⁷⁾され、1930 年代にその構造が推定⁸⁾、1951 年に構造が決定された⁹⁾。構造の特徴としては、C2 位と C7' 位が結合した 2,7'-cyclopropane 骨格を有し、4 つの連続した不斉中心 (C₇, C₈, C₈', C₇') を持つ。瀉下作用、発癌抑制作用、抗リウマチ作用、抗ウイルス作用など多様な薬理活性を示すが、特に抗腫瘍活性は強く、有望な抗がん剤のリード化合物と期待され、現在、etoposide (**25**)、teniposide (**26**)、etopophos (**27**) が抗がん剤として臨床で用いられている¹⁰⁾ (Figure 3)。

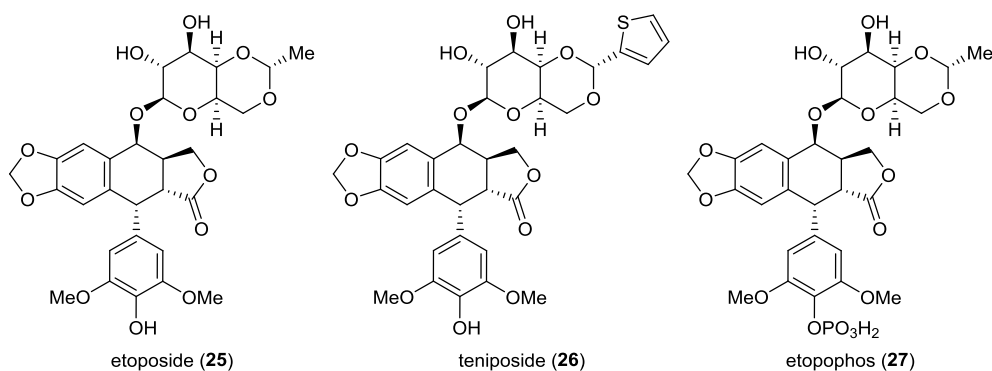
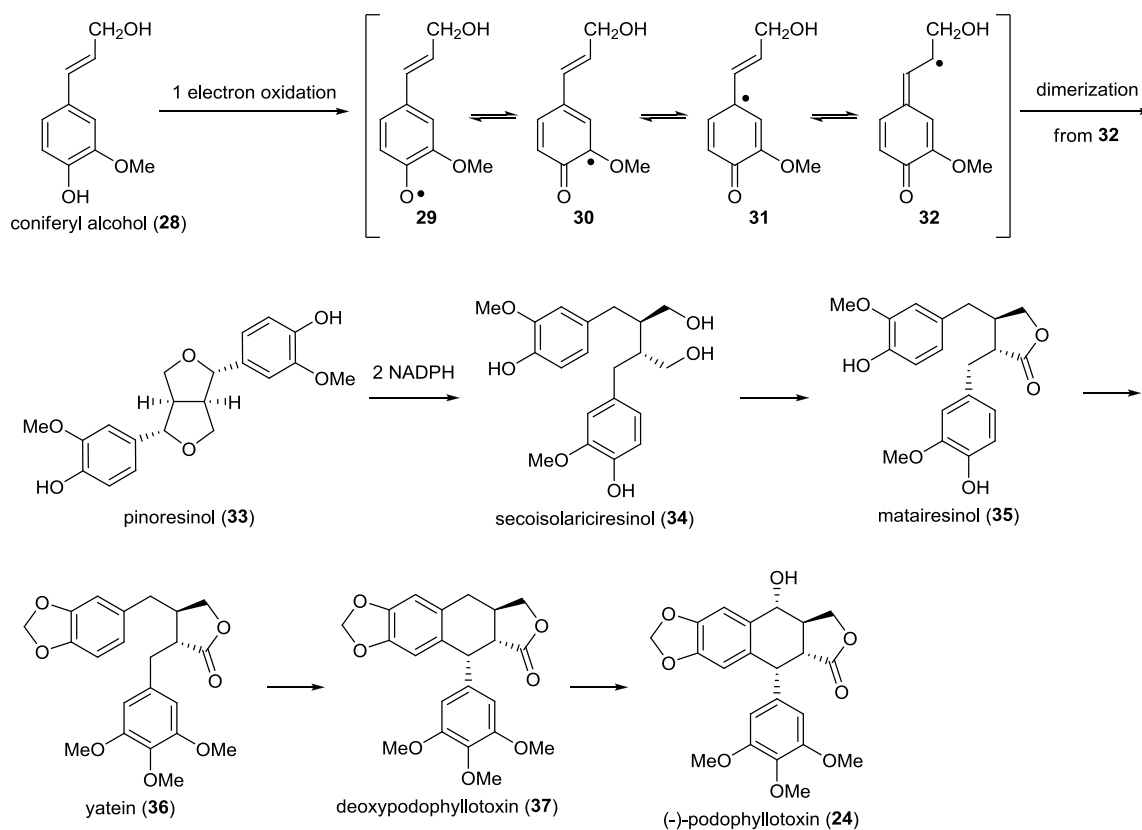


Figure 3. (-)-Podophyllotoxin-derived Anti-cancer Drugs

(-)-Podophyllotoxin (**24**) の生合成経路は以下のように考えられている¹¹⁾ (Scheme 9)。シキミ酸経路由来の coniferyl alcohol (**28**) がまず一電子酸化を受け、安定な 8 位にて radical が生成し **32** となる。このものが二量化することで pinoresinol (**33**) となり、NADPH を補酵素として還元され secoisolariciresinol (**34**) となり、matairesinol (**35**)、yatein (**36**)、deoxypodophyllotoxin (**37**) を経由して最終的に (-)-podophyllotoxin (**24**) へと変換される。



Scheme 9. Proposed Biosynthesis of (-)-Podophyllotoxin (24) from Coniferyl Alcohol (28)

一方、Scheme 9 に示したように、8 位に radical が発生した 32 以外にも安定な radical 29, 30, 31 等が存在するため、8 位以外からも二量化したものが天然には数多く存在している。Lignan 類に対し、8 位同士以外で結合し二量化したものは neolignan 類と呼ばれる¹²⁾。Neolignan 類は radical の安定性からも明らかなように、芳香環上の 1 または 3 位同士や芳香環上の 1 または 3 位と側鎖である 8 位が結合したものが多く見られる。中でも、*Piper futokadzura* に含まれ、血小板活性化因子 (PAF) 阻害活性を持つ kadsurenone (38)、*Magnolia obovata* に含まれ、中枢抑制作用を持つ honokiol (39), magnolol (40) は代表例として挙げられる (Figure 4)。

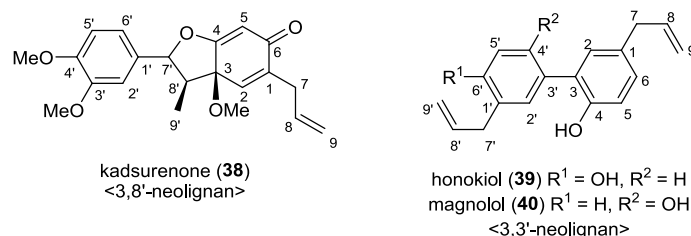


Figure 4. Chemical Structures of Kadsurenone (38), Honokiol (39) and Magnolol (40)

一方、Chen らは 1972 年に台湾で *Zanthoxylum wutaiense* を発見した¹³⁾。*Z. wutaiense* は台湾屏東県固有に存在する常緑樹であり、その成分としてまず、wutaiensol (**41**), wutaiensal (**42**), wutaialdehyde (**43**), methyl demethoxywutaiensate (**44**) が単離され、当研究室で構造決定が行われた¹⁴⁾ (Figure 5)。

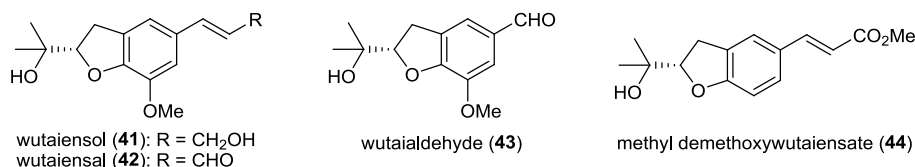


Figure 5. Chemical Structures of Wutaiensol (**41**), Wutaiensal (**42**), Wutaialdehyde (**43**) and Methyl Demethoxywutaiensate (**44**) from *Z. wutaiense*

近年、*Z. wutaiense* を含む植物約 400 種において *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv を用いた抗結核活性評価が実施され、*Z. wutaiense* にもその作用があることが明らかとなった。Chen らは、この活性評価に基づき、更なる成分探索を行った結果、新規 11 種の化合物を含む計 48 種の化合物を単離した。評価の結果、wutaiensal (**42**), 7-methoxyanodendroate (**45**), 7-methoxywutaifuranal (**46**), dictamnine (**47**), γ -fagarine (**48**) に *M. tuberculosis* H37Rv に対する活性があることがわかった¹⁵⁾ (Table 3)。

compound	MIC (μ g/mL)
42	30
45	35
46	35
47	30
48	30
ethambutol ^a	6.25

^a positive control

Table 3. Antitubercular Activities of Isolates from the Root Wood of *Zanthoxylum wutaiense* on *M. tuberculosis* H37Rv

同じく *Z. wutaiense* から既にその存在が知られ、一部化学研究が行われていた (+)-wutaienin (**49**) が単離された (Figure 6)。この **49** は今まで発見されてきた neolignan には無い特徴的な 8,9' 結合を有し、平面構造については推定されているものの、絶対配置については未決定である。さらに、このものの各種スペクトルデータを見てみると、単一のものではなく 2 種の diastereomer 混合物の可能性が示唆された。なお、HPLC を用いてこのものの分離をキラルカラムを含め様々な条件で試みたが、現在までに分離するには至っていない。また、単離には至っていないが、**49** の demethoxy 体である **50** も潜在的に *Z. wutaiense* に存在すると考えられている。

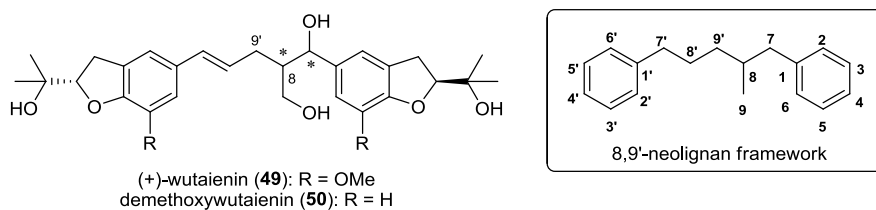
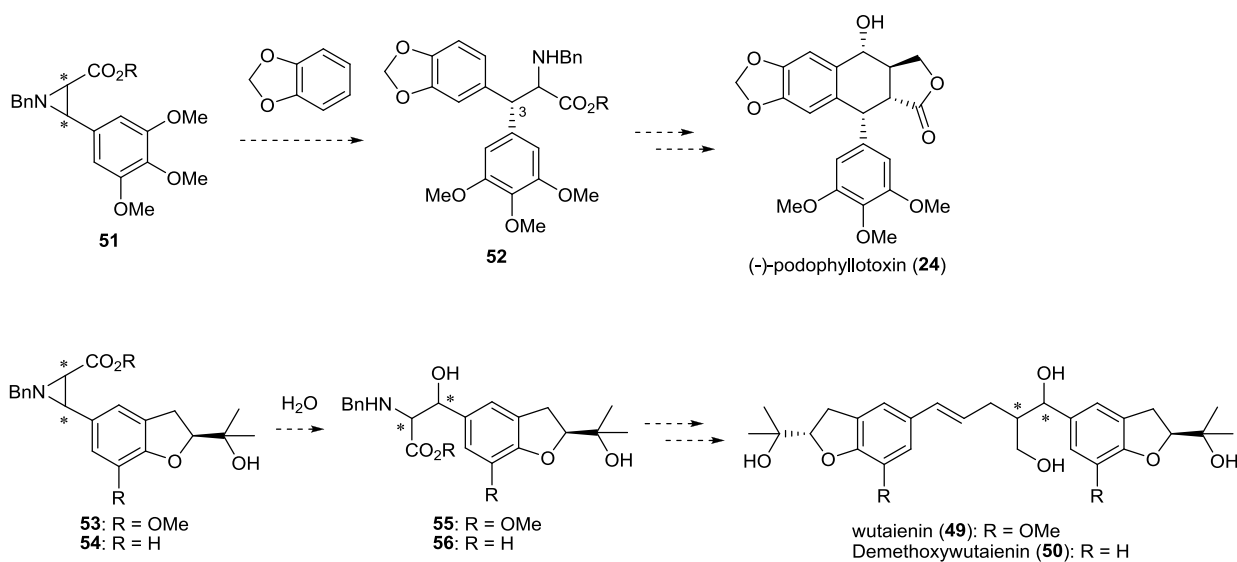


Figure 6. Chemical Structures of (+)-Wutaienin (**49**) and Potential Natural Product **50**

今回、著者は lignan 類の代表例として知られている (-)-podophyllotoxin (**24**) に 3,3-diarylpropanoate 構造があることに着目し、aziridine 形成反応と続く芳香族求核剤による開環反応を鍵反応として用い、効率的な全合成を達成しようと試みた。また、新規 8,9'-neolignan 構造を持つ (+)-wutaienin (**49**) 及び潜在的に存在していると考えられる demethoxywutaienin (**50**) の benzyl 位に水酸基が導入されていることに着目し、aziridine 形成反応と続く水を求核剤とした開環反応を鍵反応として用い、絶対配置を含む構造決定を行うことを目的とし、不斉合成を目指すこととした (Scheme 10)。本論では、それらの詳細について述べる。



Scheme 10. Synthetic Plan for (-)-Podophyllotoxin (**24**), (+)-Wutaienin (**49**) and Demethoxywutaienin (**50**) from 3-Arylaziridine-2-carboxylates

第 1 部

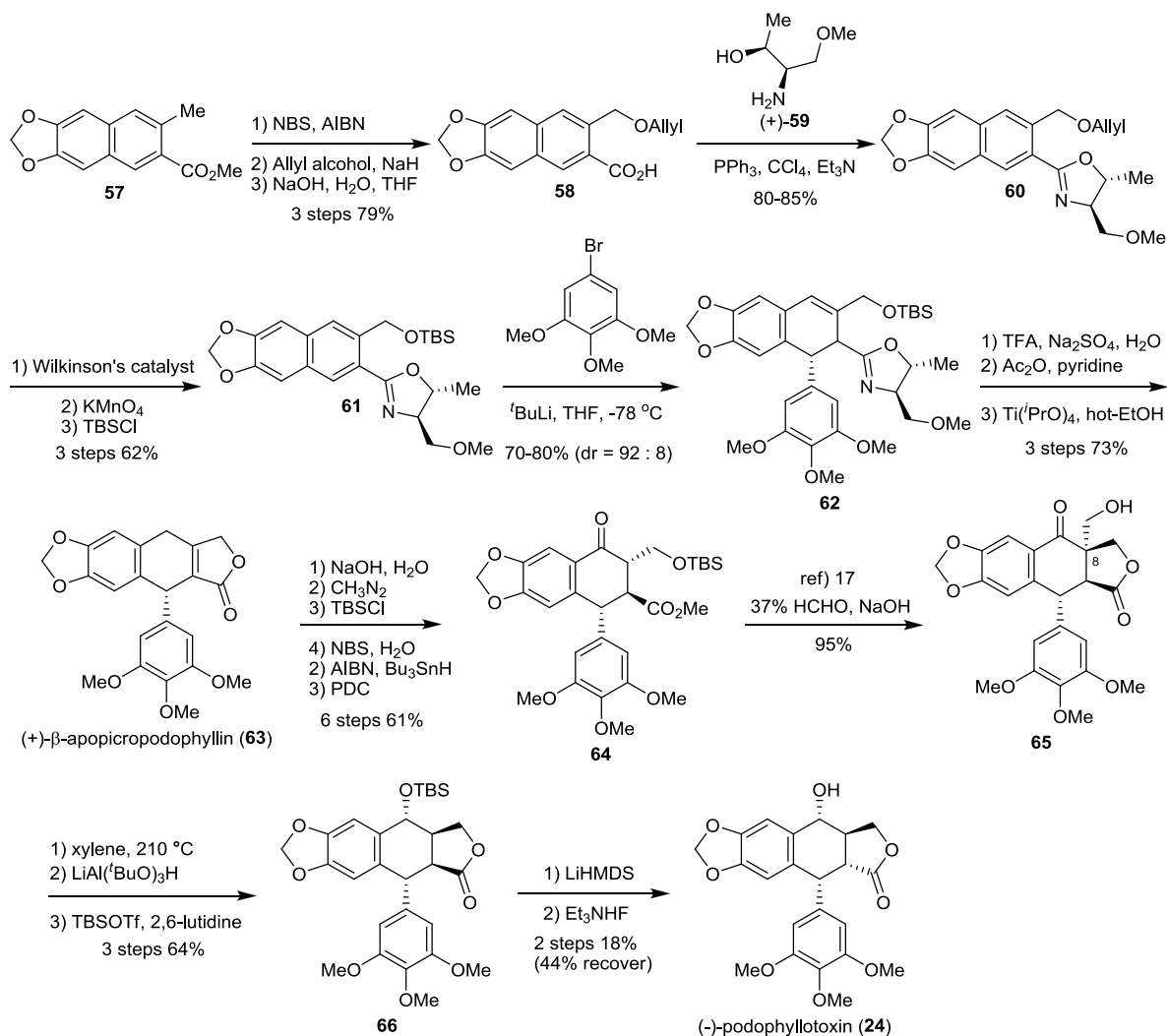
第 1 部 (-)-Podophyllotoxin の合成研究

第 1 章 これまでの (-)-podophyllotoxin の全合成例

(-)-Podophyllotoxin の不斉合成はこれまでに 7 例報告されており、その概略を述べる。

I. Meyers らによる (-)-podophyllotoxin (**24**) の初の不斉全合成¹⁶⁾ (Scheme 11)

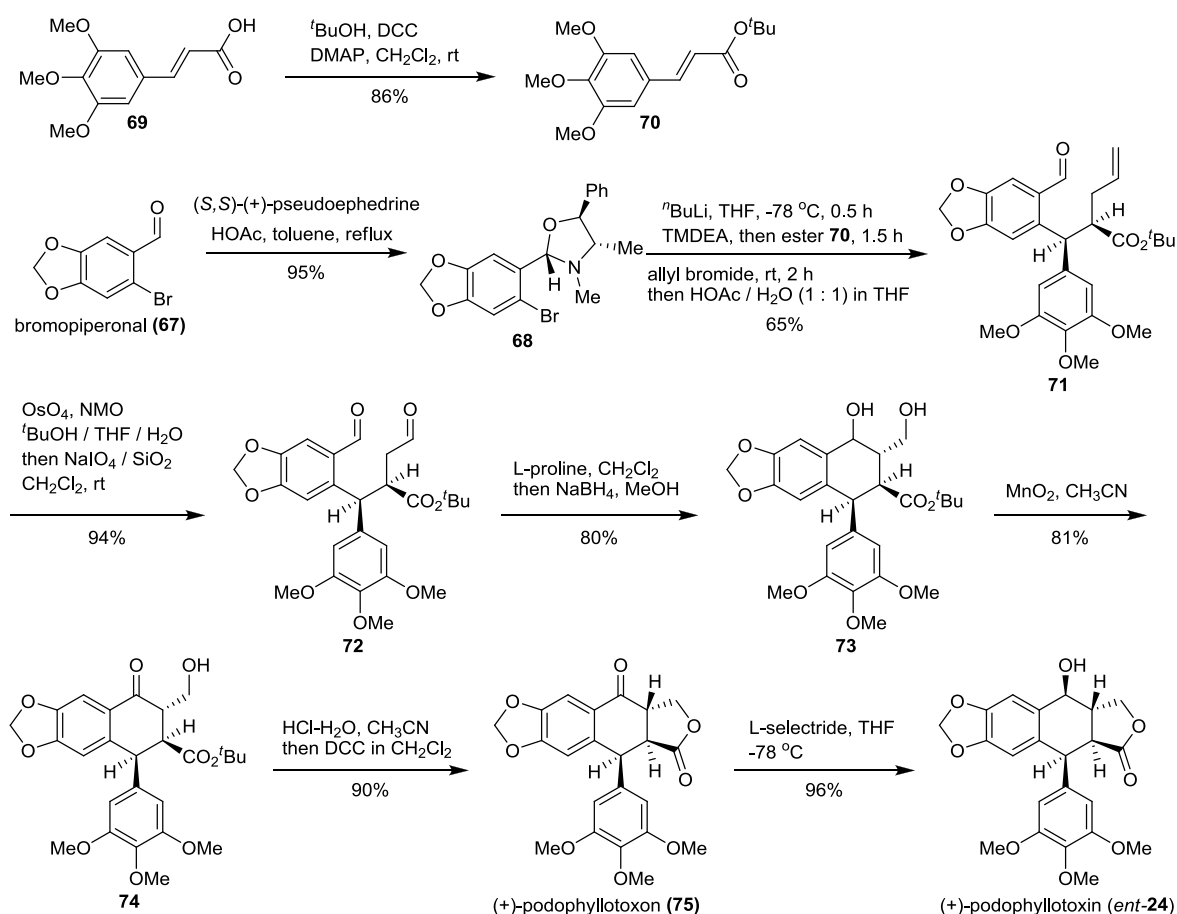
まず、原料 naphthalene **57** から 3 工程にて得られた naphthoic acid **58** に対し、chiral な amino alcohol **59** を反応させて oxazoline **60** を得た。このものを silyl ether **61** とした後、oxazoline を不斉補助基とした 3,4,5-trimethoxyphenyl 基の立体選択的な付加を行うことで dihydronaphthalene **62** を得た。このものを (+)- β -apopicropodophyllin (**63**) へと変換した後、さらに保護基の変換、酸化を経て ketone **64** とした。Kende らの合成経路¹⁷⁾ に従い C8 位の不斉を誘導し、lactone **65** とした後、3 工程を経て TBS 体 **66** へと変換した。更に種々の変換を経て (-)-podophyllotoxin (**24**) の全合成を達成した。



Scheme 11. First Asymmetric Total Synthesis of (-)-Podophyllotoxin (**24**) by Meyers *et al.*

II. Zhang らによる (+)-podophyllotoxin (*ent*-24) の全合成¹⁸⁾ (Scheme 12)

彼らは、pseudoephedrine を用いた立体選択的 Michael 付加-allyl 化反応を行うことで、1 工程で 2 つの炭素-炭素結合と 2 つの不斉中心を一挙に導入し、効率的な (+)-podophyllotoxin (*ent*-24) の不斉合成を達成した。まず、bromopiperonal (**67**) と (*S,S*)-(+)-pseudoephedrine から合成した oxazolidine 誘導体 **68** を用いて、市販の carboxylic acid **69** から導いた ester **70** への enantio 選択的な Michael 付加に続く allyl bromide を用いた allyl 化反応を行い、付加体 **71** を合成した。このものを dialdehyde **72** へと変換した後、L-proline を用いた環化反応により環化体 **73** を得た。この環化体 **73** を MnO₂ により benzyl 位を酸化し tetralone **74** とし、ester の加水分解、その後閉環を経て (+)-podophyllotoxin (**75**) に誘導し、還元することで (+)-podophyllotoxin (*ent*-24) を合成した。

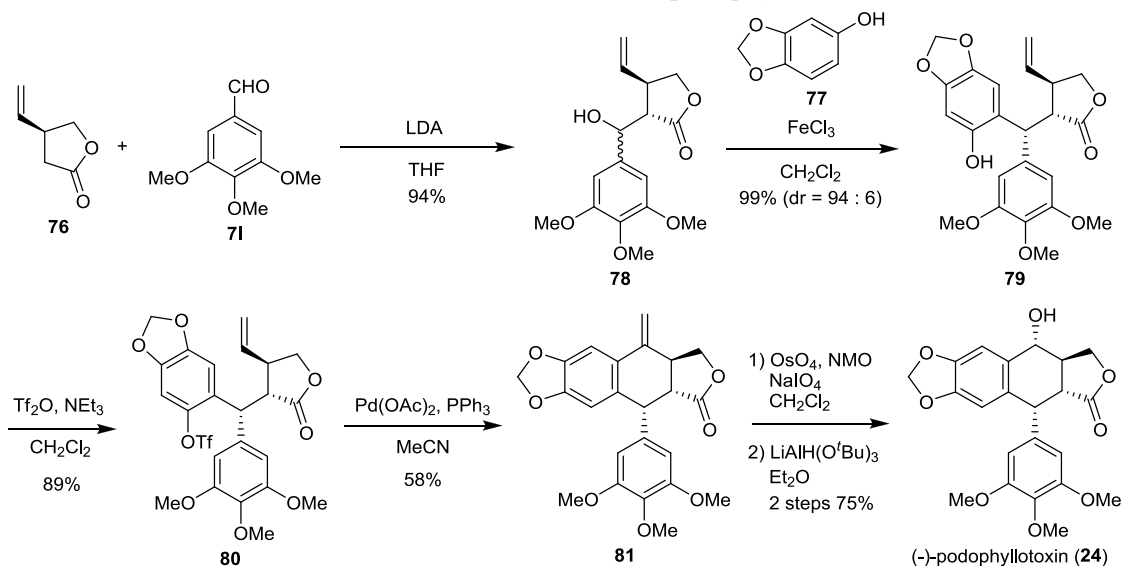


Scheme 12. Synthesis of (+)-Podophyllotoxin (*ent*-24) by Zhang *et al.*

III. Bach らによる (-)-podophyllotoxin (**24**) の全合成¹⁹⁾ (Scheme 13)

彼らは、分子量のほぼ等しい 3 つの fragments **76**、**71**、**77** から短行程かつ効率的な (-)-podophyllotoxin (**24**) の全合成を達成した。*S*-β-Vinyl-γ-lactone **76** と aldehyde **71** を出発原料として、aldol 反応により付加体 **78** を得た。このものに FeCl₃ 存在下、sesamol (**77**) による S_N1 型 Fridel-Crafts 反応により diaryl 体 **79** を diastereo 選択的に得た。この水酸基を

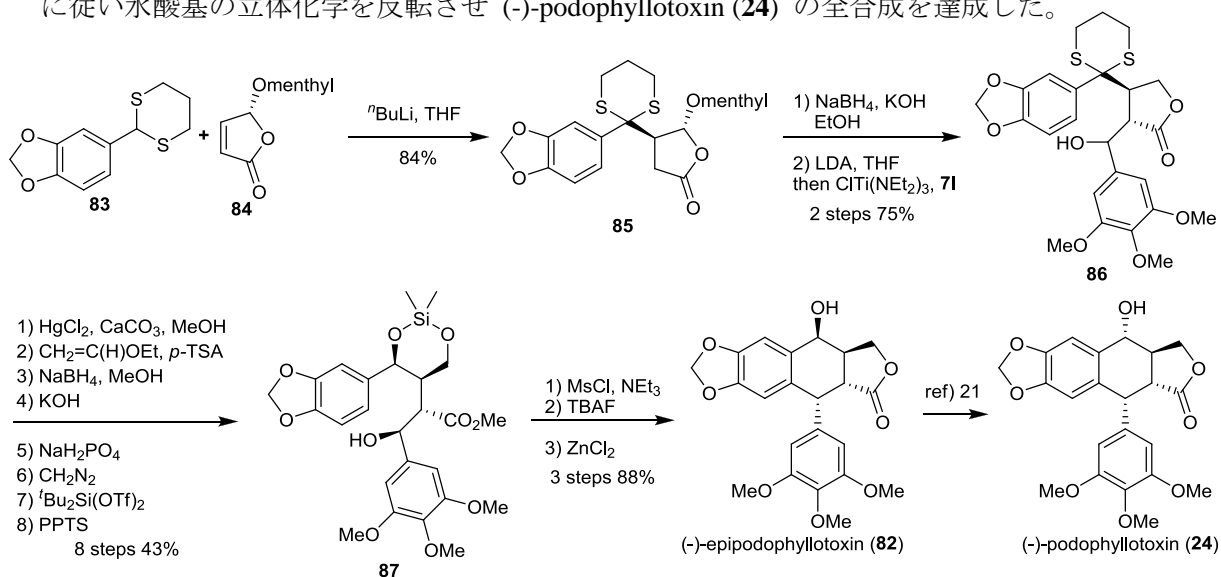
triflate 化し triflate **80** とした後、Heck 反応により環化体 **81** とし、olefin 部位を OsO₄、NaIO₄ により酸化的開裂させ、還元することで (-)-podophyllotoxin (**24**) へと導いた。



Scheme 13. Synthesis of (-)-Podophyllotoxin (**24**) by Bach *et al.*

IV. Vandewalle らによる (-)-podophyllotoxin (**24**) と (-)-epipodophyllotoxin (**82**) の全合成²⁰⁾ (Scheme 14)

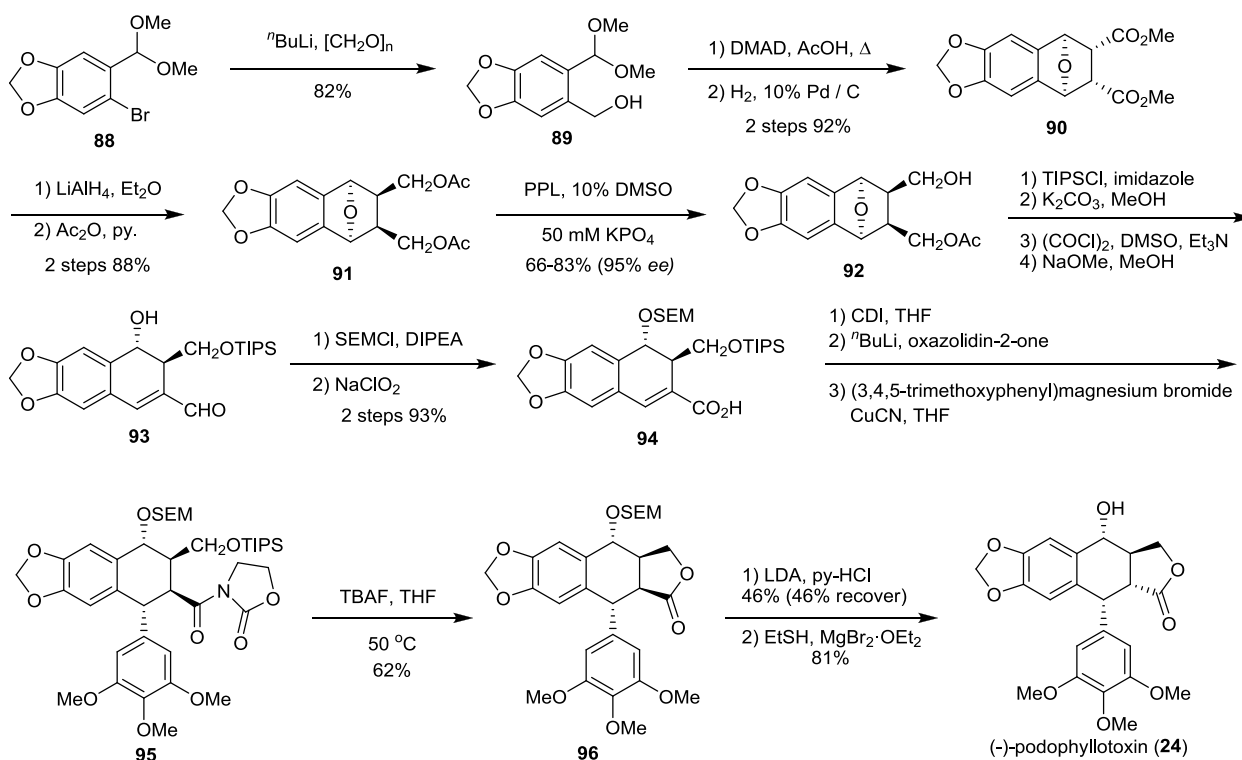
彼らはかさ高い menthyl 基を持つ butenolide に対する dithian を用いた付加反応を利用することで立体を構築し、(-)-podophyllotoxin (**24**) と (-)-epipodophyllotoxin (**82**) の全合成を達成した。まず、dithian **83** と chiral な butenolide **84** から付加体 **85** を合成し、このものの menthyl 基を除去した後、 α 位へ 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (**71**) を付加させることで alcohol **86** を得た。保護基を変換して dimethylsilyl acetal **87** を合成し、alcohol に mesyl 基を導入し脱離基とした後、Friedel-Crafts 型の alkyl 化反応により立体選択的な環化を行い、silyl 基を除去し、縮合を経て (-)-epipodophyllotoxin (**82**) へと導いた。さらに、Gensler らの経路²¹⁾ に従い水酸基の立体化学を反転させ (-)-podophyllotoxin (**24**) の全合成を達成した。



Scheme 14. Synthesis of (-)-Epipodophyllotoxin (**82**) and (-)-Podophyllotoxin (**24**) by Vandewalle *et al.*

V. Berkowitz らによる (-)-podophyllotoxin (**24**) の全合成²²⁾ (Scheme 15)

彼らは diacetate に対し、酵素による立体特異的な加水分解反応を利用して、(-)-podophyllotoxin (**24**) の全合成を達成した。まず、bromo 体 **88** を変換し alcohol **89** とし、dimethyl acetylenedicarboxylate を導入し、還元を経て diester **90** とした。このものを還元し、acetyl 化を経て diacetate **91** を合成した後、porcine pancreas lipase により立体特異的に acetyl 基を除去し monoacetate **92** とした。保護基の変換、酸化、脱離を経て dihydronaphthalene **93** を合成した。SEM 基を導入し、酸化して carboxylic acid **94** とし、oxazolidin-2-one を結合させ、さらに trimethoxyphenyl 基を付加し、付加体 **95** を得た。その後、TIPS 基を除去し、lactone **96** とした後、異性化、SEM 基を除去することで (-)-podophyllotoxin (**24**) を得た。

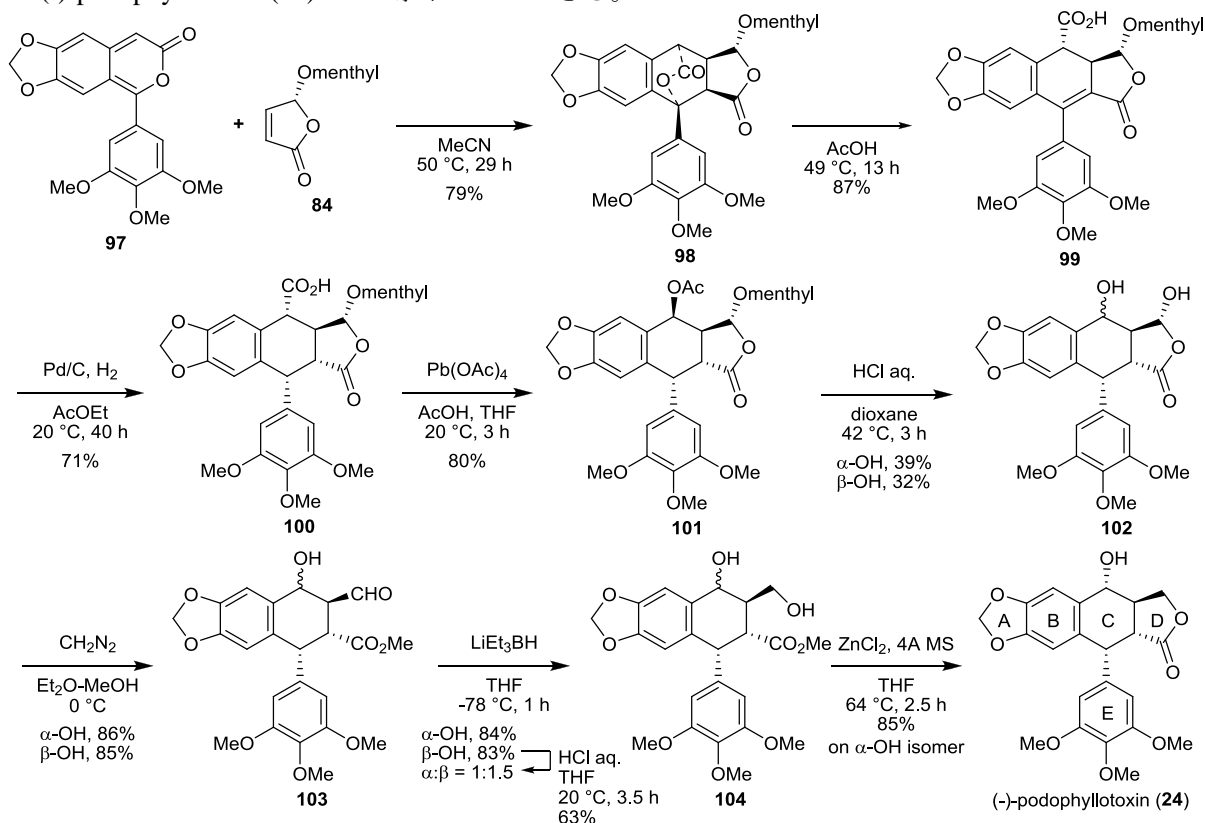


Scheme 15. Synthesis of (-)-Podophyllotoxin (**24**) by Berkowitz *et al.*

VI. Jones らによる (-)-podophyllotoxin (**24**) の全合成²³⁾ (Scheme 16)

彼らは Diels-Alder 反応を利用して C 環を構築し、(-)-podophyllotoxin (**26**) の全合成を達成した。まず、lactone **97** と chiral butenolide **84** を Diels-Alder 反応の条件に付し、環化体 **98** を得た後、このものを酢酸中で加熱して carboxylic acid **99** に変換し、生じた olefin 部位を水添にて還元した。得られた tetralin **100** を酢酸鉛で処理することで acetate **101** に変換した。このものを塩酸で処理すると menthyl 基と acetyl 基を除去すると共に、benzyl 位の異性化が確認されたが、脱保護体 **102** が良好な収率で得られた。これら異性体を分離し、それぞ

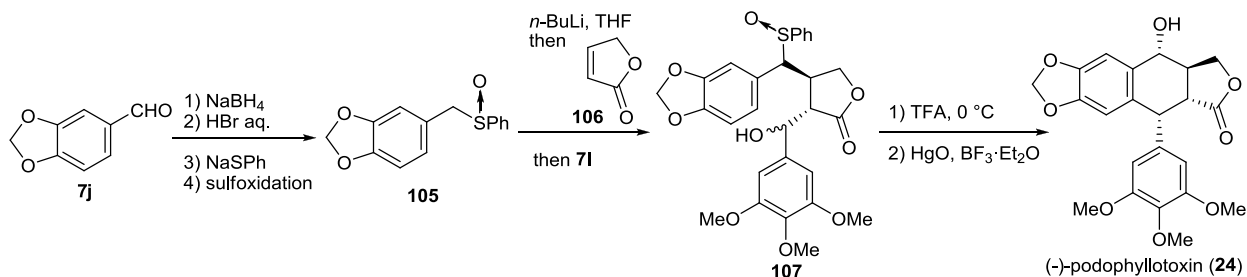
れを CH_2N_2 にて ester **103** にし、さらに LiEt_3BH にて還元し alcohol **104** とした。このものの一方の異性体を ZnCl_2 を用いて環化させ (-)-podophyllotoxin (**24**) へと導いた。Alcohol **104** におけるもう一方の異性体については塩酸で処理すると異性化することができ、(-)-podophyllotoxin (**24**) へと導くことができる。



Scheme 16. Synthesis of (-)-Podophyllotoxin (**24**) by Jones *et al.*

VI. Bhat らによる (-)-podophyllotoxin (**24**) の全合成²⁴⁾ (Scheme 17)

彼らは、chiral sulfoxide を用いた立体選択的付加反応を用いることで、(-)-podophyllotoxin (**24**) の全合成を達成した。まず、piperonal (**7j**) を NaBH_4 で還元した後、生じた alcohol 部位を HBr にて bromo 化、このものに NaSPh を反応させた後、Kagan らによって報告された chiral sulfoxidation 法²⁵⁾ により sulfoxide **105** にした。このものに塩基性条件下、butenolide **106**, 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (**7i**) を連続的に付加させることで付加体 **107** を合成した。このものを TFA 中で反応させることで環化させ、最後に HgO にて処理することで (-)-podophyllotoxin (**24**) の全合成を達成した。

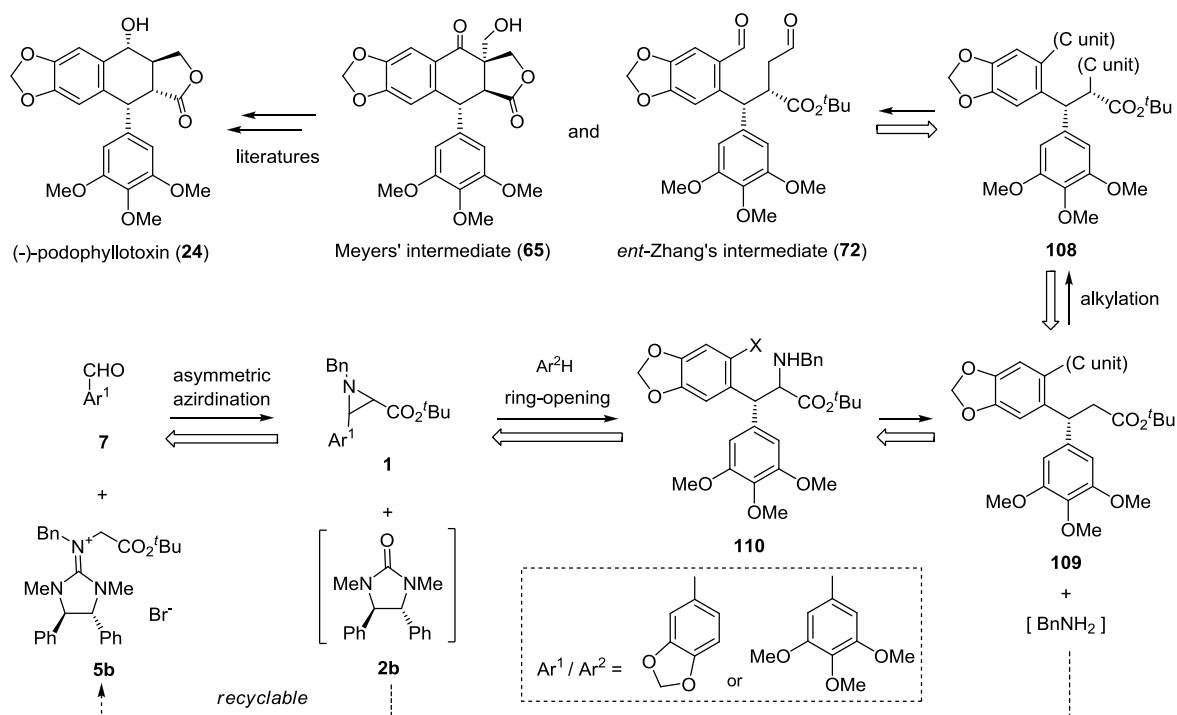


Scheme 17. Synthesis of (-)-Podophyllotoxin (**24**) by Bhat *et al.*

第 2 章 合成計画

序論の Table 2 で述べたように、芳香族化合物を求核剤とする間中の方法⁵⁾では、indole を求核剤に用いた場合に収率、diastereo 選択性共に良好な結果が得られている。その他の芳香族化合物を求核剤に用いた場合には、diastereo 選択比は基質によってばらつきが見られるが、中程度の収率で目的の aziridine 環開裂反応を起こすことを認めており、有機合成反応として潜在的に利用可能と考えられる。そこで、著者は不斉 aziridine 形成反応と、芳香族化合物を求核剤とした環開裂反応を鍵反応として、以下の逆合成解析に基づき (-)-podophyllotoxin (**24**) の合成研究に着手することにした (Scheme 18)。

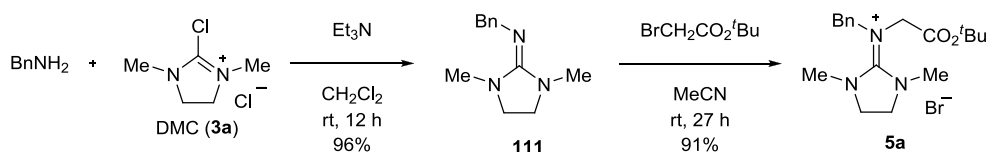
(-)-podophyllotoxin (**24**) は、既に Meyers ら¹⁶⁾ や Zhang ら¹⁸⁾ によって報告されている前駆体 **65** 及び **72** へと導くことで形式的に合成することにし、これら前駆体 **65** 及び **72** は共通の中間体 **108** からそれぞれ導くことにした。中間体 **108** は diarylester **109** の α 位への炭素鎖導入により得られると考え、diarylester **109** は aminoester **110** の芳香環への炭素鎖導入及び還元的 CN 結合開裂反応により得られると考えた。Aminoester **110** は前述の通り、(-)-podophyllotoxin (**24**) に含まれる 3,4-methylenedioxyphenyl 基または 3,4,5-trimethoxyphenyl 基 (Ar^1) が導入された aldehyde **7** を用いた不斉 aziridine 形成反応と、(-)-podophyllotoxin (**24**) に含まれるもう一方の芳香環 (Ar^2) による diastereo 選択的な環開裂反応を行うことによって合成できると考えた。また、aziridine **1** と diarylester **109** 合成時にそれぞれ副成する urea **2b** と $BnNH_2$ は、原料である guanidinium 塩 **5b** の合成に再利用することができ、アトムエコノミーを考えた有用な合成法になりうると考えた。



第 3 章 (-)-Podophyllotoxin の形式全合成

第 1 節 Aziridine 合成

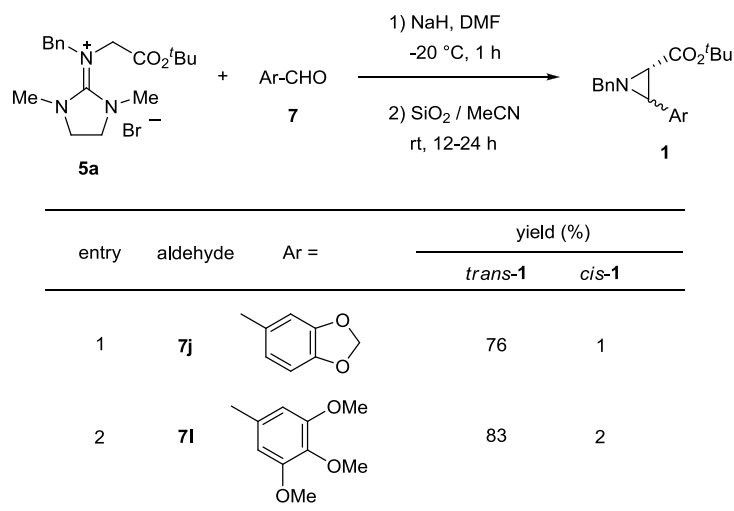
本研究ではまず、安価である achiral な原料を用いて検討を行うことにした。羽田の方法²⁾に準拠し、CH₂Cl₂ 中 Et₃N 存在下、市販の DMC (**3a**) と BnNH₂ を室温で反応させ、guanidine **111** を得た。得られた guanidine **111** に対し、*tert*-butyl bromoacetate を反応させ、guanidinium 塩 **5a** を得た (Scheme 19)。



Scheme 19. Preparation of Achiral Guanidinium Salt **5a**

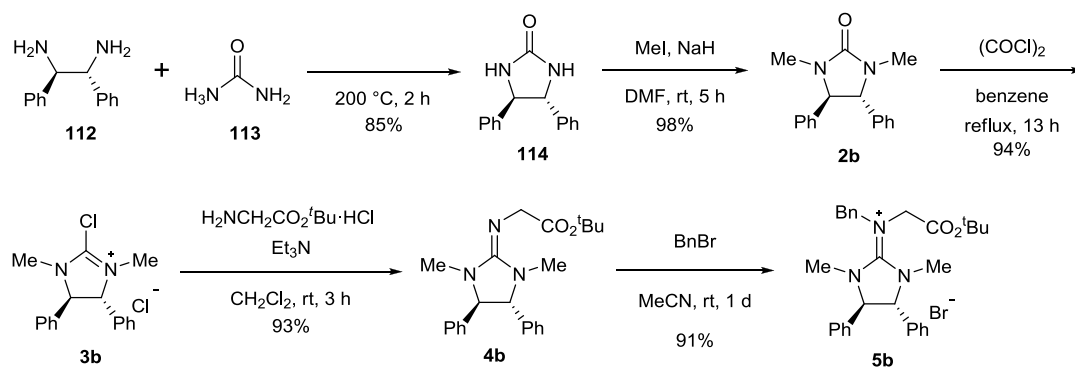
得られた guanidinium 塩 **5a** を NaH 存在下、(-)-podophyllotoxin (**24**) に含まれる methylenedioxyphenyl 基を持つ piperonal (**7j**) 及び 3,4,5-trimethoxyphenyl 基を持つ aldehyde **7i** を反応させることにより aziridine 体 **1j**, **1i** をそれぞれ得た (Table 4)。

Table 4. Preparation of Achiral Aziridines **1j** and **1i**



^a *trans* : *cis*

同様に、羽田の方法²⁾に従い、chiral aziridine も合成した。まず、(*R,R*)-diphenylethylenediamine **112** と urea **113** を無溶媒条件下加熱することにより **114** を得て、次に methyl 化することにより chiral urea **2b** へと変換した。この chiral urea **2b** に (COCl)₂ を作用させて chloride **3b** とし、glycine *tert*-butyl ester 塩酸塩を反応させて chiral guanidine **4b** とした。この chiral guanidine **4b** に、benzyl bromide を反応させ、chiral guanidinium salt **5b** を合成した (Scheme 20)。



Scheme 20. Preparation of Chiral Guanidinium Salt **5b** from Diamine **112** and Urea **113**

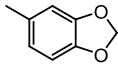
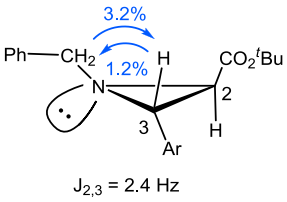
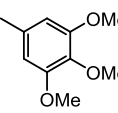
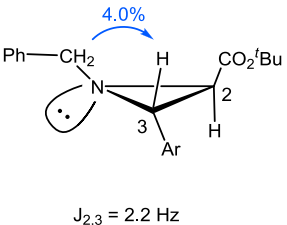
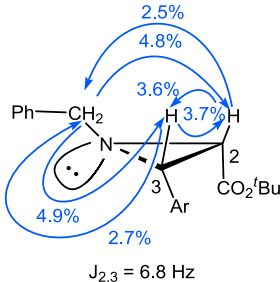
続いて、chiral aziridine 形成反応を行った (Table 5)。Chiral guanidinium 塩 **5b** を用い、塩基として TMG、aldehyde として piperonal (**7j**) 及び 3,4-5-trimethoxybenzaldehyde (**7i**) を反応させることにより、少量の *cis* 体とともに *trans*-aziridine 体 **1j** (収率 76%、光学純度 86% ee), **1i** (収率 84%、光学純度 82% ee) をそれぞれ得た。**1j** に比べ、**1i** の方が ee が若干低下してしまった原因として、aldehyde **7i** の 3,5 位の methoxy 基の電子求引性の誘起効果により、aldehyde の反応性が高くなったために、aziridine 形成において選択性が低下したものだと考えられる。この際、guanidinium 塩 **5b** の原料となる urea **2b** を高収率で回収した。

Table 5. Preparation of Chiral Aziridines **1j** and **1i**

entry	aldehyde	Ar =	results		
			<i>trans</i> -1	<i>cis</i> -1	2b
1	7j		76% (86% ee)	1% (91% ee)	85%
2	7i		84% (82% ee)	4% (84% ee)	83%

ここで得られた aziridine **1** の絶対配置は、羽田の報告より²⁾、chiral guanidinium 塩 (*R,R*)-**5b** より出発していることから、*trans*-**1** は (*2S,3R*)、*cis*-**1** は (*2S,3S*) の立体を有していると推測した。相対配置については、合成した aziridine それぞれについて C2, C3 位における水素の結合定数及び 差 NOE 測定を行って決定した (Table 6)。

Table 6. NOE Enhancements of *trans*-Aziridines *trans*-**1j**, **1l** and *cis*-Aziridine *cis*-**1l**

Ar	<i>trans</i>	<i>cis</i>
 1j	 $J_{2,3} = 2.4 \text{ Hz}$	no data $J_{2,3} = 7.0 \text{ Hz}$
 1l	 $J_{2,3} = 2.2 \text{ Hz}$	 $J_{2,3} = 6.8 \text{ Hz}$

また、光学活性 HPLC (DAICEL CHIRALCEL AD-H, λ 254 nm, hexane/iPrOH 100/1, flow rate 1.0 mL/min) の分離において、*trans*-**1j** については、保持時間 11.1 min および 11.6 min の 2 本のピークが見られ、そのうち 11.1 min のピークが優先し、*cis*-**1j** については、同一の分離条件にて保持時間 20.0 min および 25.6 min の 2 本のピークが見られ、そのうち 20.0 min のピークがそれぞれ優先した。これらのピークの面積比よりその光学純度は、(2*R*,3*S*)-*trans*-**1j** = 86% ee、(2*R*,3*R*)-*cis*-**1j** = 91% ee と見積られた。

同様に、光学活性 HPLC (DAICEL CHIRALCEL OD-H, λ 254 nm, hexane/iPrOH 100/1, flow rate 1.0 mL/min) の分離において、*trans*-**1l** は、保持時間 12.1 min および 17.9 min の 2 本のピークが見られ、そのうち 12.1 min のピークが優先し、*cis*-**1l** については、光学活性 HPLC (DAICEL CHIRALCEL OD-H, λ 254 nm, hexane/iPrOH 50/1, flow rate 1.0 mL/min) の分離において保持時間 13.5 min および 15.6 min の 2 本のピークが見られ、そのうち 15.6 min のピークがそれぞれ優先した。このピークの面積比よりその光学純度は、(2*R*,3*S*)-*trans*-**1l** = 82% ee、(2*R*,3*R*)-*cis*-**1l** = 84% ee と見積られた。

第 2 節 Lewis acid 存在下での aziridine 環開裂反応の検討

第 1 項 芳香族求核剤の検討

間中の報告⁵⁾を受けて著者は、podophyllotoxin (**24**) に含まれる diaryl 構造を aziridine 環開裂反応によって構築するためには、適切な芳香族求核剤の選択が収率および diastereo 選択性を高くするために必須だと考えた。Podophyllotoxin (**24**) には、methylenedioxyphenyl 基および trimethoxyphenyl 基という 2 つの芳香環が含まれる。そこで著者は、trimethoxyphenyl 基へと容易に誘導できる市販の 2,6-dimethoxyphenol (**115**) を芳香族求核剤として第一に選択した。その理由は、より電子供与性の高い phenol 性水酸基を持つ 2,6-dimethoxyphenol (**115**) ならば、その 4 位が選択的に環開裂反応に関与するのではないかと

と考えられたからである。また、さらに電子供与性が高い amino 基を有する 2,6-dimethoxyaniline (**116**) についても併せて検討してみることにした (Table 7)。Aziridine *trans*-**1j** に対し、InCl₃ 存在下、2,6-dimethoxyphenol (**115**) を用いると反応は複雑化したが、最も major な生成物として得られた開環体は、目的の 4 位から反応したのではなく、phenol 性水酸基が反応に関与した開環体 **117** であった (entry 1)。2,6-Dimethoxyaniline (**116**) の場合においても、高収率で amino 基が環開裂反応で導入された開環体 **118** を与えた (entry 2)。これらの結果を受けて、電子供与性の高い置換基を有する芳香族求核剤を用いても、位置選択的な trimethoxyphenyl 基の導入は困難であると考えた。

Table 7. Preliminary Ring-opening Reaction of Aziridine **1j**

entry	Ar-H	temp (°C)	time (h)	result (%)	dr
1		rt	3	R = (22) ^a	5 : 1
2		rt	1	R = (92) ^a	single

^a Isolated yield

一方、podophyllotoxin (**24**) に含まれるもう一方の methylenedioxyphenyl 基の導入を目的として、求核剤に methylenedioxybenzene (**119**) 及びその類縁体を反応させることにした (Table 8)。まず、methylenedioxybenzene (**119**) そのものを反応させたところ、反応は複雑化し目的の開環体を単離するには至らなかった (entry 1)。さらに酸素官能基が導入された sesamol benzyl ether (**120**) を反応させたところ、低収率ながら目的の位置で開環反応が起こった生成物 **121** を単離することができた (entry 2)。このものの保護基を allyl 基にしたところ、若干の収率の向上が見られた (entry 3)。一方、phenol 性水酸基が反応に関与するリスクを踏まえ、保護基の無い sesamol (**77**) そのものにて反応を行った。しかしながら、予想に反し、今までで最も良い 91% の収率で phenol 性水酸基の *o*-位で反応した目的の開環体 **124** を得ることができた (entry 4)。また、芳香族求核剤の反応性と位置選択性を調べる目的で、3-methoxyphenol (**125**) と 3,4-methylenedioxyaniline (**127**) についても反応を行ったところ、3-methoxyphenol (**125**) については phenol 性水酸基の *o*-位で反応した開環体 **126** が得られ (entry 5)、3,4-methylenedioxyaniline (**127**) については amino 基が反応に関与した開環体 **128** が得られる結果となった (entry 6)。Sesamol (**77**) と 3-methoxyphenol (**125**) の結果から、

phenol 性水酸基の *m* 位に酸素官能基が存在すると、6 位における電子密度が増大するため、phenol 性水酸基からの反応よりも、芳香環からの反応が優先的に進行すると考えられる。また、aniline 性 amino 基が存在する場合、amino 基の *m* 位における酸素官能基の有無に関わらず、amino 基からの反応が優先的に進行すると考えられる。

Table 8. Preliminary Ring-opening Reaction of Aziridine **11**

entry	Ar-H	temp (°C)	time (h)	result (%)	dr
1		rt	24	a complex mixture	
2		35	4	R = (55) ^a	5.6 : 1
3		30	4	R = (60) ^a	5 : 1
4		30	4	R = (91) ^a	4 : 1
5		30	4	R = (89) ^a	4 : 1
6		30	4	R = (94) ^a	single

^a Isolated yield

福井は、芳香族求電子置換反応において、その位置選択性をフロンティア軌道理論で説明している^{26) 27)}。そこで、著者もこれらの芳香族化合物における反応の位置選択性について考察するために、sesamol (**77**)、2,6-dimethoxyphenol (**115**)、1,3-dimethoxybenzene、3,4-methylenedioxyaniline (**127**) について RHF 6-31G 法によるエネルギー計算を行い、各元素の電荷の値と HOMO の分布図を示した (Figure 7)。まず、sesamol (**77**) では C6 位に大きく分布が見られるため、C6 位からの反応が起こった実験結果と一致する。次に、2,6-dimethoxyphenol (**115**) では C4 位と phenol 性水酸基に同程度の分布が見られるが、電荷の値を見てみると、phenol 性水酸基の酸素の電荷は大きく (-0.427)、C4 位の電荷が小さい

(-0.156) ことから、phenol 性水酸基からの反応が優先して起こったのだと考えられる。次に、1,3-dimethoxybenzene では、2,6-dimethoxyphenol (**115**) の分布図とは大きく異なり、C4 位の分布が大きく見られる。これは、間中の報告⁵⁾において、aziridine **1j** に対し、良好な収率で C4 位から芳香族求電子置換反応を起こした結果と一致する (Table 2, entry 5)。最後に、3,4-methylenedioxyaniline (**127**) の HOMO の分布を見てみると、C6 位より窒素原子に大きな分布が確認できる。さらに、窒素原子の電荷 (-1.003) が C6 (-0.261) よりも大きいという結果からも窒素原子の反応性が高いことが確認できる。

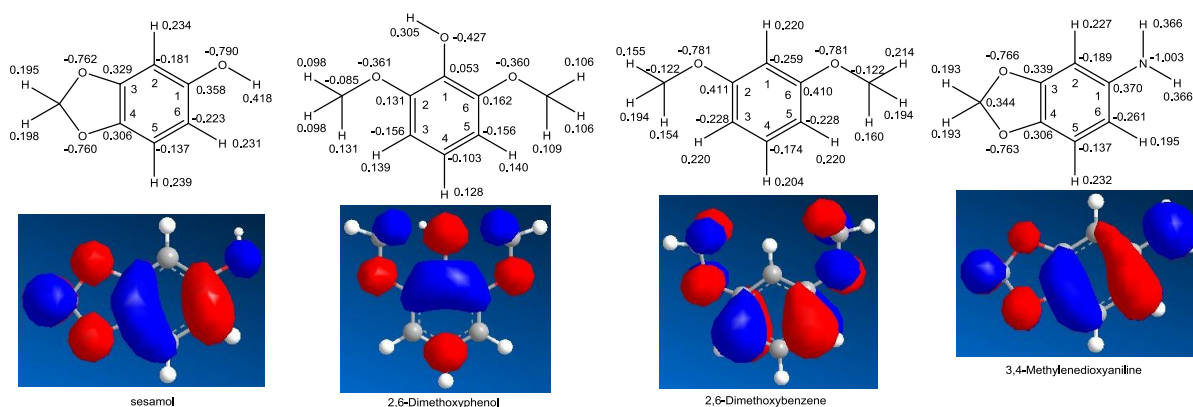


Figure 7. Energy Calculation of Sesamol, 2,6-Dimethoxyphenol and 2,6-Dimethoxybenzene, 3,4-Methylenedioxyaniline by RHF 6-31G

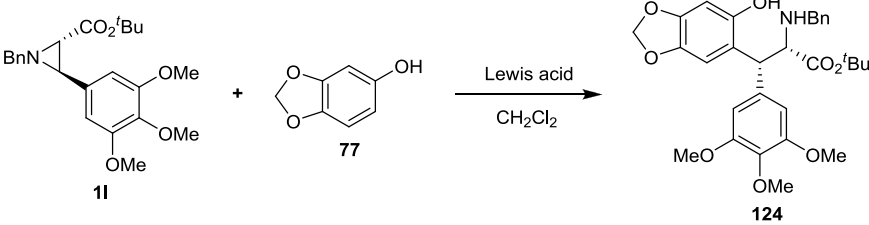
著者は、この 3-arylaziridine-2-carboxylate への芳香族求核剤の反応性を以下のように結論付けた。

1. 芳香環上に求核性を持つヘテロ原子が存在しない場合、フロンティア軌道理論に基づき、その芳香環の HOMO の電子密度の大きい位置から反応が進行する。
2. 求核性を持つヘテロ原子が存在する場合、芳香環に十分な電子密度があるときは芳香環から反応し、そうでない場合は求核性を持つヘテロ原子から反応が進行する。
3. 芳香環上に求核性を持つヘテロ原子が存在せず、芳香環に十分な電子密度も存在しない場合は反応が複雑化する。

第 2 項 Lewis acid の検討

InCl₃ 存在下、芳香族求核剤として sesamol (**77**) を用いることで収率良く環開裂反応を起こすことに成功したが、diastereo 選択性の問題が残った。この反応は温和な条件ほど、安定な遷移状態を経由し、立体選択的な生成物を与えると予想され、Lewis acid について検討することにした (Table 7)。In(OTf)₃ や同じ 3 価である Sc(OTf)₃ を用いたところ、収率、選択性 (4 : 1) に変化は見られなかった (entries 1, 2)。BF₃ · Et₂O を用いると若干ではあるが選択性は向上したものの、収率が低下した (entry 3)。Zn(OTf)₂ や Cu(OTf)₂ を用いたところ、選択比は 10 : 1 に向上し、Zn(OTf)₂ の場合は収率も高かった (entry 4, 5)。なお、ZnI₂ では、選択性、収率共に低くなる結果となった (entry 6)。

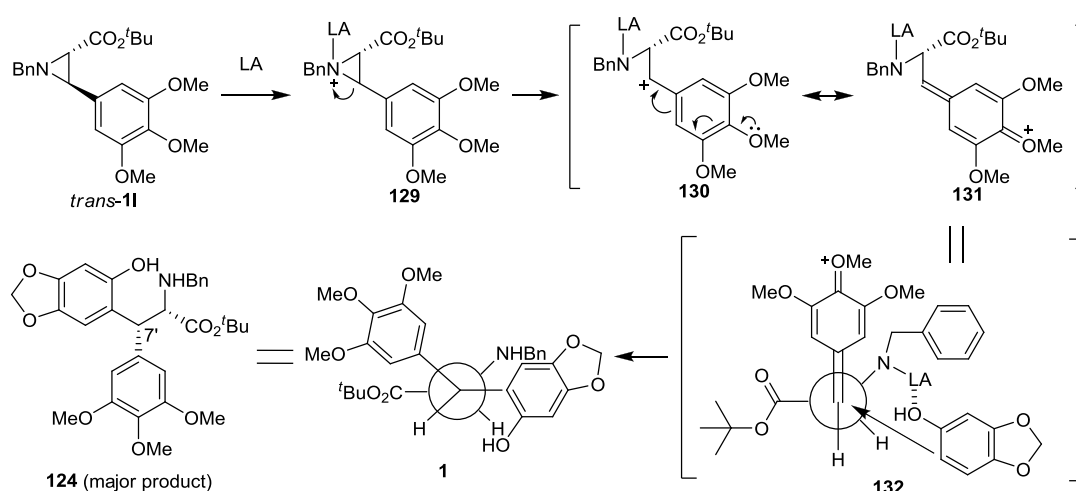
Table 9. Optimization of Lewis Acid in the Ring-opening Reaction of Aziridine **11** with Sesamol (**77**)



entry	Lewis acid (eq.)	conditions	yield (%)	dr
1	In(OTf) ₃ (0.1)	30 °C, 4 h	93	4 : 1
2	Sc(OTf) ₃ (0.1)	30 °C, 4 h	94	4 : 1
3	BF ₃ ·Et ₂ O (1.0)	0 °C, 1 h	85	4.3 : 1
4	Zn(OTf) ₂ (0.1)	30 °C, 9 h	89	10 : 1
5	Cu(OTf) ₂ (0.1)	30 °C, 9 h	61	10 : 1
6	ZnI ₂ (0.1)	30 °C, 24 h	79	3 : 1

第 3 項 反応機構

著者は、この aziridine 開環反応における生成物が 2 種の diastereomer 混合物となることから、この反応機構を以下のように考察した (Scheme 14)。すなわち、Lewis acid が窒素上に配位した aziridine **11** は一度環開裂を起こし、同時に methoxy 基からの電子の倒れこみにより比較的安定な cation 中間体 **131** が形成される。その Felkin-Anh 型遷移状態 **132** において電子豊富な sesamol (**77**) が Lewis acid と相互作用するように接近し、開環体 **124** を与える。



Scheme 21. Supposed Mechanism for Ring-opening Reaction of Aziridine **11** with Sesamol (**77**)

この反応機構に従うならば、原料として *cis*-**11** を用いた時も同じ立体を有する開環体

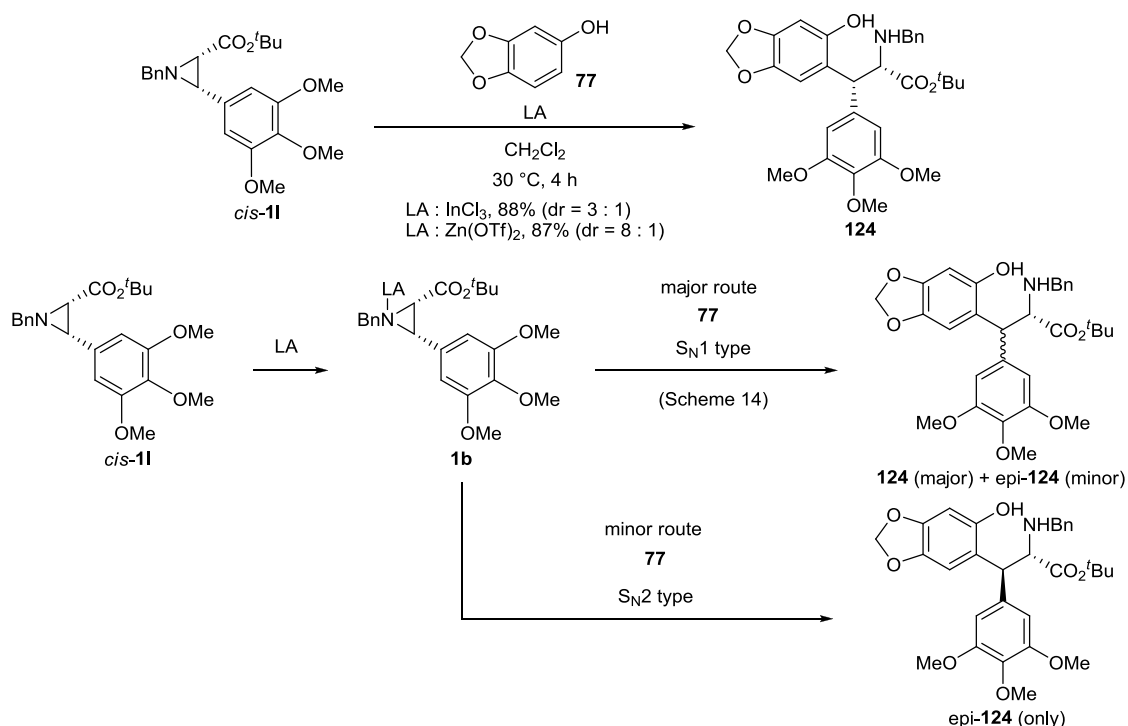
124 が主生成物として得られるはずである。実際に *cis*-**11** と sesamol (**77**) を反応させてみたところ、予想通り開環体 **124** が主生成物として得られたが、diastereo 選択性は低下した (Scheme 22)。選択性が低下した理由は、この環開裂反応が一部 S_N2 機構でも進行していることで説明できる。Lewis acid が配位した *cis*-**11** に直接的に sesamol (**77**) が S_N2 機構で反応すると、立体が反転した minor product である *epi*-**124** が得られる。一方、*trans*-**11** の場合、S_N2 機構において反応しても major product である **124** が得られるため、ここに diastereo 選択性の差が生まれると考えている。

Trans-**11** の反応において、InCl₃ から Zn(OTf)₂ に変更したときに diastereo 選択性が改善された理由については、以下2つが考えられる。

① Scheme 21 で示した遷移状態 **132** において、Zn(OTf)₂ が InCl₃ よりも強固な相互作用を起こした。

② Zn(OTf)₂ が InCl₃ 存在下での反応よりも S_N2 機構で優先的に反応が進行した。

この理由について調べるために、*Cis*-**11** を Zn(OTf)₂ 存在下反応させてみたところ、diastereo 選択性が高まったことから、① の理由だと考えている (Scheme 22)。S_N2 機構で優先的に進行した場合、*cis*-**11** からの生成物は *epi*-**124** になり、Zn(OTf)₂ 存在下で反応させると、**124** の生成比率は低下すると考えられるからである。

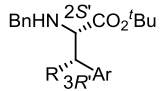
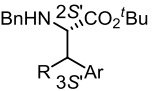
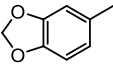
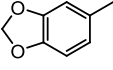
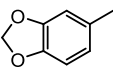
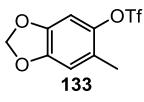
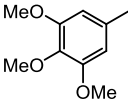


Scheme 22. Ring-opening Reaction of Aziridine *cis*-**11** with Sesamol (**77**)

ところで、開環体 **124** の相対配置については、当研究室にて合成された開環体の C2, C3 位における結合定数を参考に決定しようと試みた。しかし、開環体 **124** の minor product は

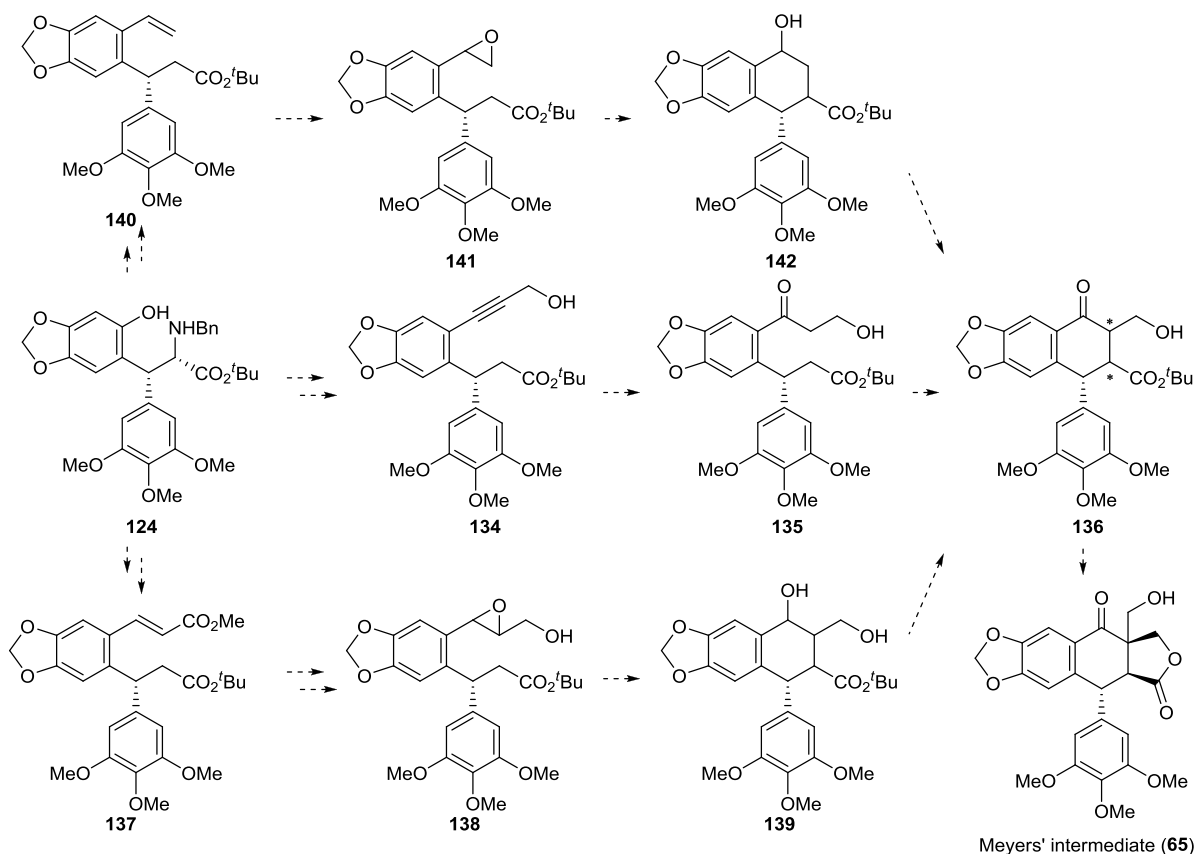
結合定数をはっきりと読み取ることができなかつたため、誘導化した Tf 体 **133** について比較したが、やはり、Table 10 に示すように、相関性が認められず決定することはできなかつた⁴⁾⁵⁾。そこで、反応機構をもとに、開環体 **124** の相対配置は (2*S*,3*R*) 配置を有していると推測し、次の反応に進めることにした。

Table 10. Relative Configuration of Diastereomeric Ring-opening Products Based on *J* Values

R =	Ar =		
OH		$J_{2,3} = 5.1$ Hz	$J_{2,3} = 8.1$ Hz
OAc		$J_{2,3} = 7.3$ Hz	$J_{2,3} = 5.5$ Hz
indol-3-yl		$J_{2,3} = 7.2$ Hz	$J_{2,3} = 8.4$ Hz
		$J_{2,3} = 9.7$ Hz (major)	$J_{2,3} = 7.9$ Hz (minor)

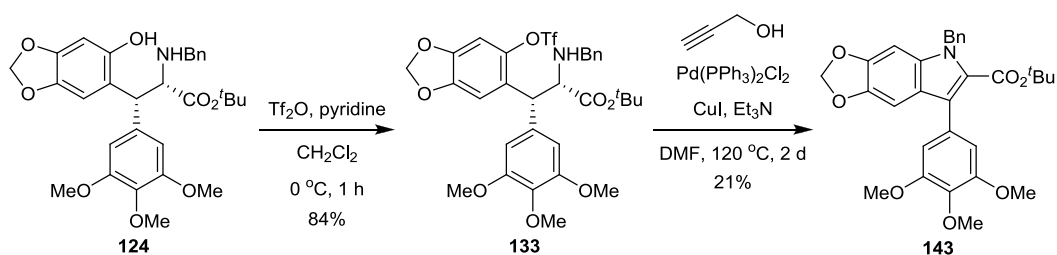
第 3 節 共通中間体の合成

開環体 **124** から 3 つのルートにより、(-)-podophyllotoxin (**24**) へ向けて合成研究を進めることにした。具体的な合成計画を以下に示す (Scheme 23)。まず、**124** の phenol 性水酸基を Sonogashira coupling により propargyl 残基に置換し、このものを水和反応により ketone **135** に変換する。**135** を酸化的 coupling 条件²⁸⁾ に伏すことで coupling 体 **136** を合成し、このものから Meyers' intermediate (**65**) へと導こうと考えた。また、炭素鎖導入の際、Heck 反応を用いて acrylate 残基を導入し、このものの選択的な ester 還元、epoxy 化を行い、6-*exo* 行うことで tetralin 体 **139** を合成し、Meyers' intermediate (**65**) へと導こうと考えた。さらには、Stille coupling により vinyl 基を導入し、同様に epoxy 化、環化反応により tetralin 体 **142** を合成し、このものからも Meyers' intermediate (**65**) へと導くことができると考えた。



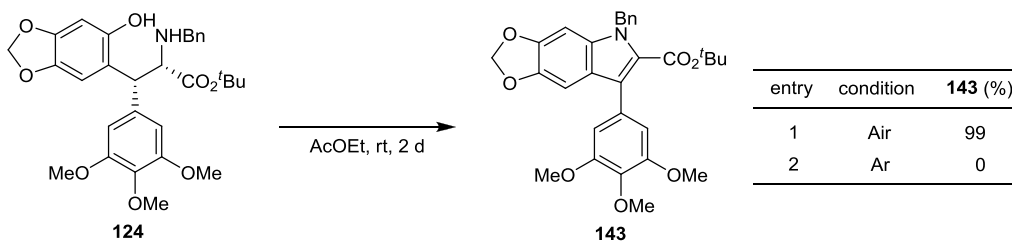
Scheme 23. Synthetic Plans for Meyers' Intermediate (65) from Ring-opened Product 124

まず **124** を Tf 化し、このものを Sonogashira coupling の条件に付し、propargyl 残基の導入を試みた。しかしながら、目的の coupling 体は生成せず、分子内 amino 化反応が進行し indole **143** が生成する結果となった (Scheme 24)。この indole **143** の生成は、一価の銅を用いたことによる amino 化-空気酸化によるものと考えられる。



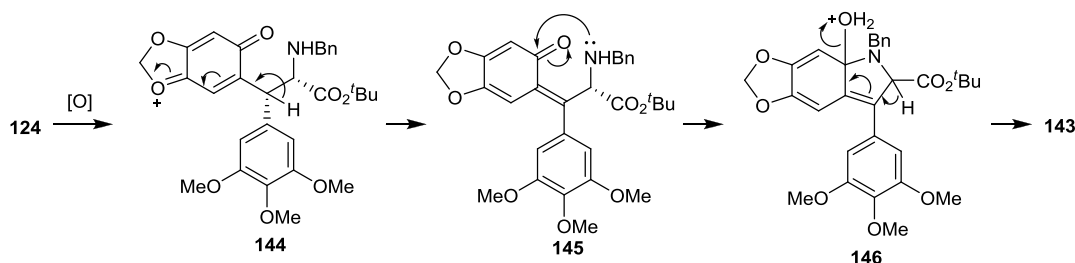
Scheme 24. Trial for Introduction of Carbon Unit to Ring-opened Product 124 under Sonogashira's Condition

また、この indole **143** は、開環体 **124** を AcOEt に溶解し、空气中 2 日間攪拌するだけで定量的に得られることもわかった。この反応は Ar 雰囲気下では全く進行しなかった (Scheme 25)。



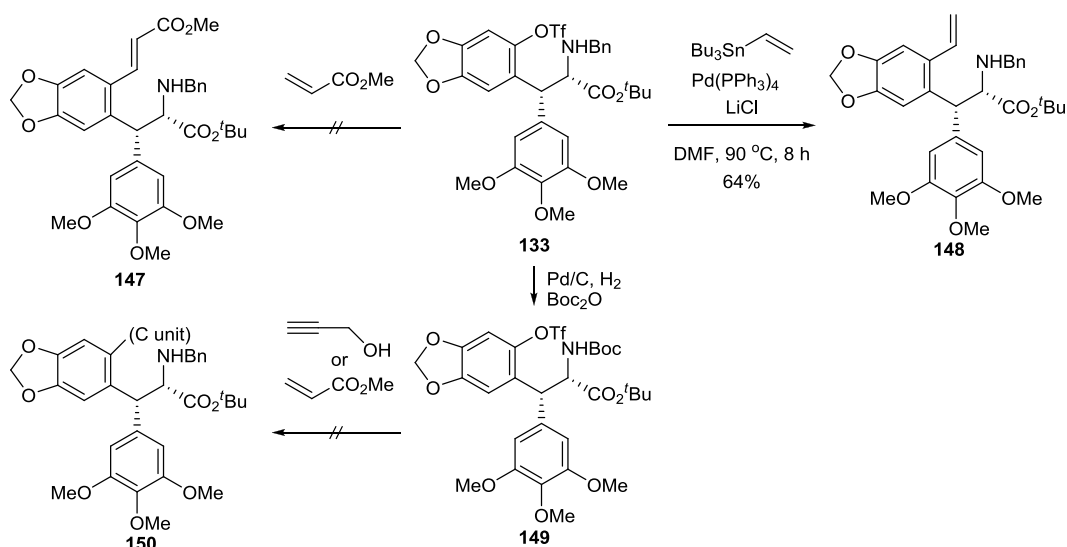
Scheme 25. Aerobic Conversion of Ring-opened Product **97** to Indole **143**

これらの実験事実から、まず **124** が空気酸化を受け quinone methide 体 **145** となり、そこに amine が付加脱水することで indole **143** が生成すると考えている (Scheme 26)。このような試薬を必要としない 2-amino-3-(2-hydroxyphenyl)-propanoate からの indole 合成は初めての例である。



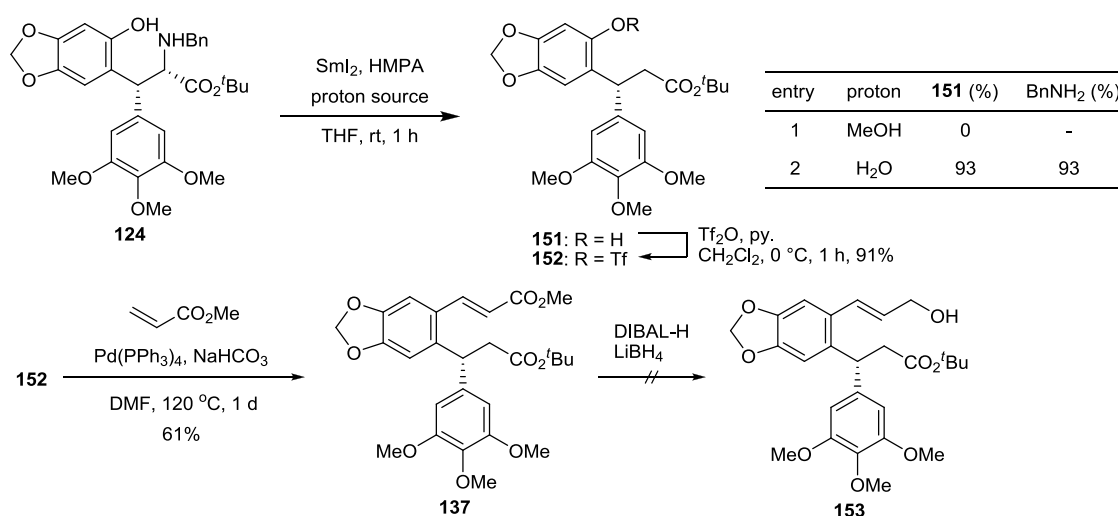
Scheme 26. Proposed Mechanism for Formation of Indole **143** from Amino Phenol **124**

Tf 体 **133** の Sonogashira coupling について、銅触媒の存在が副生成物 **143** を与えている原因と考えられた。そこで、Heck 反応や Stille coupling を用いて炭素鎖導入を行うことにした (Scheme 27)。Heck 反応では原料回収または高温条件により ester 部位の分解が起こり、目的物を得るには至らなかったが、Stille coupling により vinyl 基の導入に成功した。しかし、収率は中程度に留まった。Triflate **133** における amino 基の塩基性が coupling 反応を妨げている原因と考えられたため、Heck 反応や Sonogashira coupling については、triflate **133** から容易に変換できる NBoc 体 **149** についても検討を行った。しかし反応は複雑化し、目的物を単離するには至らなかった。



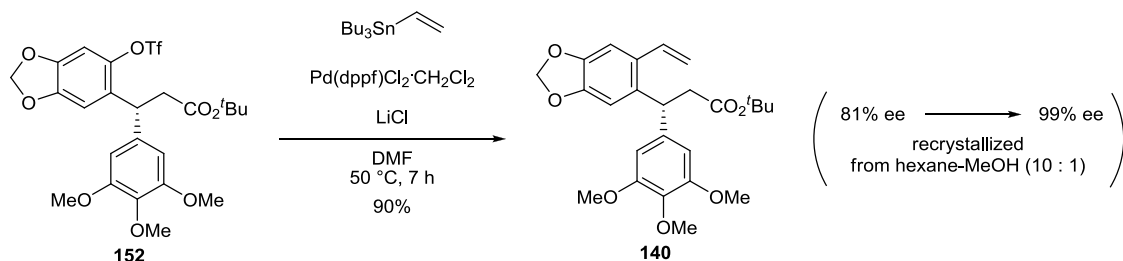
Scheme 27. Trial for Introduction of Carbon Unit to Triflates **133** and **149**

先に、SmI₂、HMPA 存在下、開環体 **124** に還元的 CN 結合開裂反応を行い、得られた脱 amino 化体に対して炭素鎖導入の検討を行うことにした (Scheme 28)。本多らによって報告された文献²⁹⁾を参考に、proton source に MeOH を用いて反応を試みたが、反応は全く進行しなかった。しかし、proton source を MeOH から H₂O に変えることで反応は良好に進行し、BnNH₂ を高収率で回収するとともに脱 amino 化体 **151** を得た。Triflate 体 **152** に変換後、Heck 反応にて C3-炭素鎖導入を検討したところ、 α,β -unsaturated ester **137** の合成に成功した。このものの methyl ester 部位の選択的還元を検討したが、反応は複雑化し、目的の alcohol **153** を単離するには至らなかった。



Scheme 28. SmI₂-mediated Deamination of Ring-opened Product **124** and Trial for Synthesis of Allyl Alcohol **153**

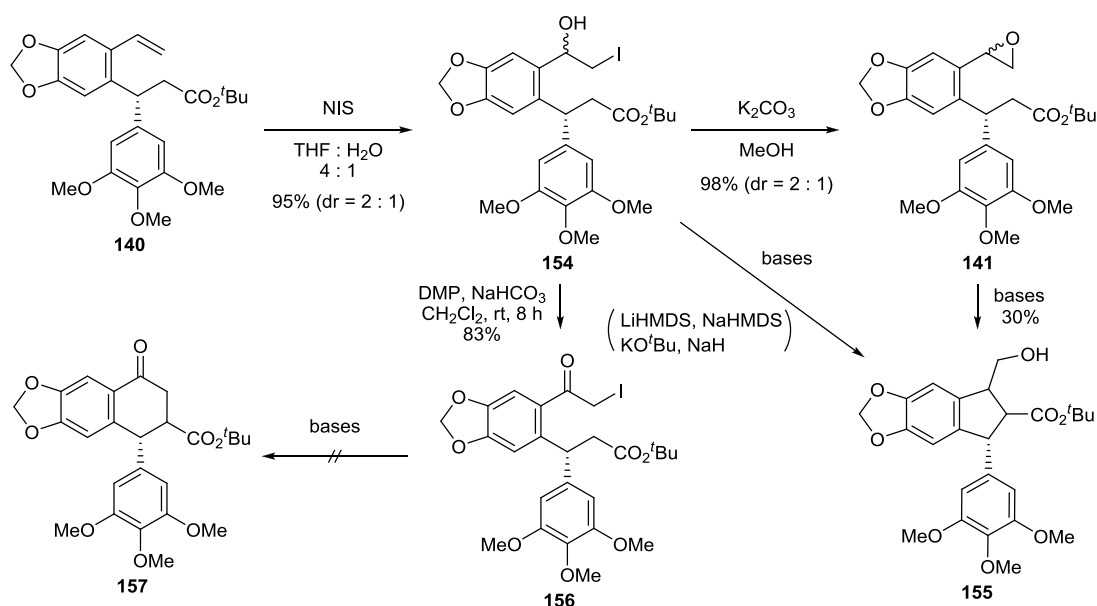
そこで、Stille coupling を用いて合成を進めることにした (Scheme 29)。Triflate **152** を Stille coupling の反応条件に付したところ、vinyl 体 **140** を高収率にて合成することに成功した。このものは光学活性 HPLC (DAICEL CHIRALCEL OD-H, λ 254 nm, hexane/iPrOH 9/1, flow rate 1.0 mL/min) の分離において保持時間 9.3 min および 10.9 min の 2 本のピークが見られ、そのうち 9.3 min のピークが優先した。このピークの面積比よりその光学純度は、81% ee と見積られ、aziridine *trans*-**11** 生成時 82% ee だった光学純度がほぼ維持されていることがわかった。さらにこの **140** を hexane : MeOH = 10 : 1 溶媒にて再結晶を行ったところ、光学純度を 99% ee まで高めることに成功した。この **140** を共通中間体として、Meyers らや Zhang らによって報告されている前駆体 **65** 及び **72** へと導くことにした。



Scheme 29. Synthesis of Vinyl Inserted Product **140**

第 4 節 Meyers' intermediate の合成

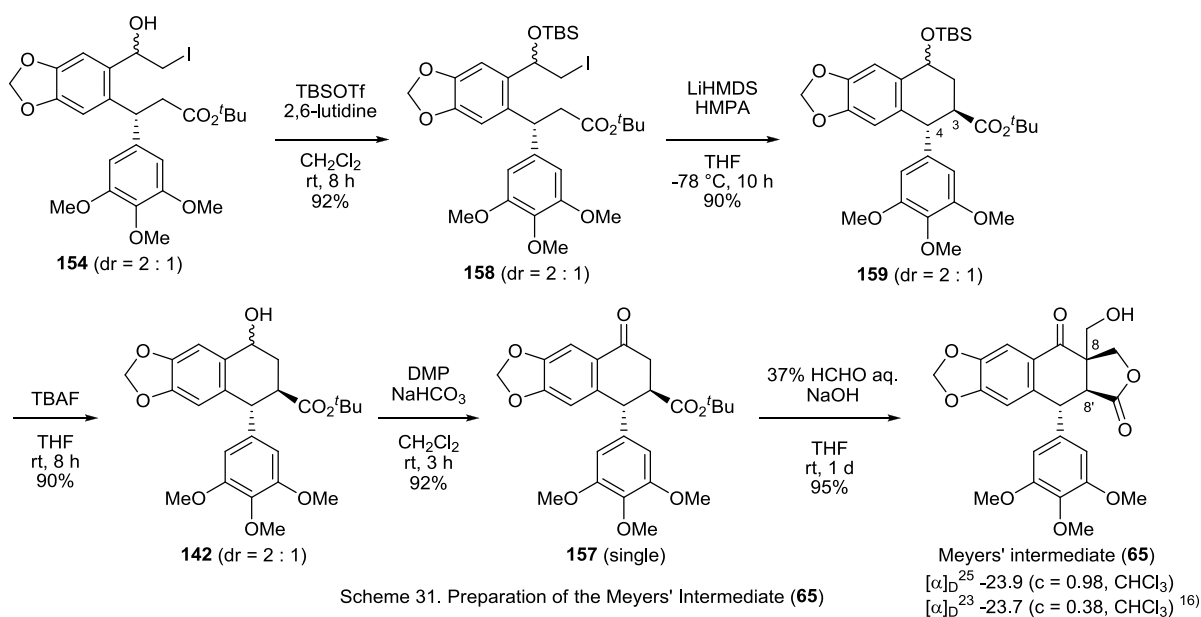
Vinyl 体 **140** の epoxy 化を検討したところ、*m*CPBA や DMDO を用いた直接的な酸化条件では、反応は全く進行しなかった。そこで NIS にて iodohydrin **141** とし、塩基で閉環するという段階的な方法を用いることで、収率良く目的の epoxide **141** を得ることに成功した。この際、benzyl 位における 2:1 の異性体の混合物として得られたが、後の化学変換にて benzyl 位の水酸基は ketone へと変換され、異性体は 1 つに収束する予定だったため、混合物のまま次の反応を行うことにした。しかしながら、このものを塩基性条件下、環化反応を行ったところ、目的物 **142** では無く、5-*exo* 環化反応が進行した indane **155** が主生成物として得られる結果となった。Iodohydrin **154** についても強塩基性条件下、環化反応を検討したが、同じく indane **155** が主生成物として得られる結果となった。Iodohydrin **154** から indane **155** が生成した理由として、塩基性条件下における epoxide **141** 生成が tetralin **142** 生成よりも速いため epoxide **141** が先に生成し、5-*exo* 環化反応が進行し、結果的に indane **155** が生成してしまったのだと考えられた。そこで、epoxide **141** の生成を防ぐ目的として、まず iodohydrin **154** の水酸基を酸化し、iodoketone **156** とした後に環化反応を行うことにした。しかしながら、iodoketone **156** を塩基性条件に付したところ、反応は複雑化し、目的の環化体 **157** を単離することはできなかった (Scheme 30)。



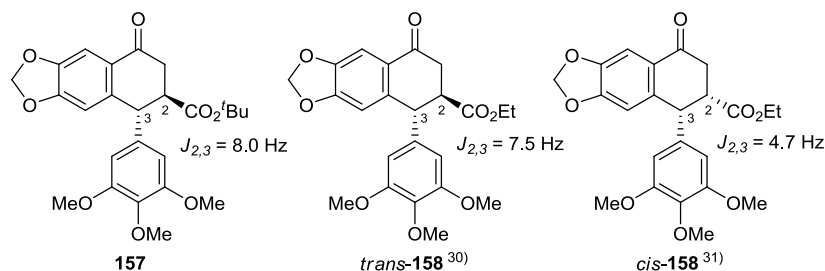
Scheme 30. Chemical Manipulation Trials for Preparation of 4-Aryltetralin Systems

そこで、iodohydrin **154** を TBS 基にて保護し silyl ether **158** とした後、再度環化反応を試みたところ、目的の tetralin **159** を高収率で得ることに成功した (Scheme 31)。この際、生成物 **159** の diastereo 比 (2:1) は、原料である silyl ether **158** の diastereo 比 (2:1) から維持されており、環化反応で新しく生成した C3 位の立体が単一のものであることがわかった。

環化体 **159** の TBS 基を除去し、生じた水酸基を酸化することで、2つの異性体は1つに収束し、目的の tetralone **157** を高収率で得ることに成功した。最後に、tetralone **157** を塩基性条件下、HCHO 水溶液中で攪拌することで、dihydroxymethyl 化と lactone 化を一挙に進行させ、目的の Meyers' intermediate (**65**) へと導くことに成功した。著者が合成した **65** の旋光度は、Meyers らによって報告されたものと一致したことから、著者が合成した **65** は Meyers らによって報告された **65** と同じ絶対配置を持つことが確認された。

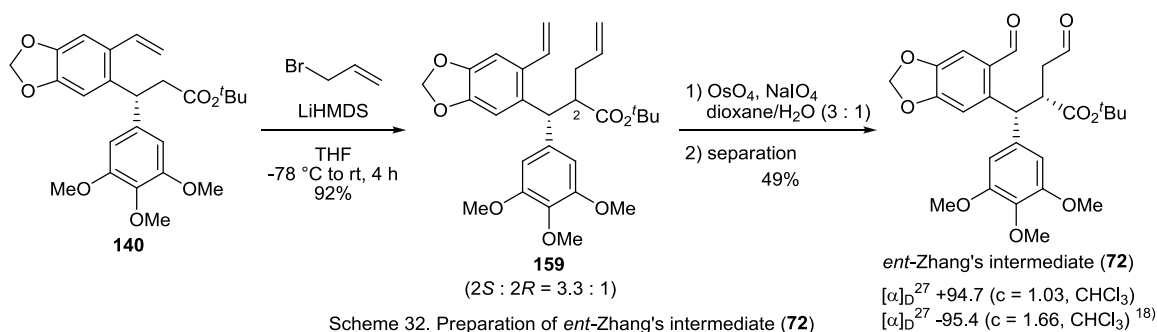


なお、環化体 **159** の相対配置については、C3 位と C4 位の水素の結合定数からの決定を試みたが、混合物である **159** の ¹H-NMR は非常に複雑な signal を与えてため、決定することができなかった。そこで、1つの立体に収束した tetralone **157** において、C3 位と C4 位の水素の結合定数から C3 位の立体の決定を試みた (Figure 8)。既に報告されている tetralone **158**^{30) 31)} と比較したところ、より近い結合定数を持つものは *trans*-**158** であり、このものの立体は *trans* 配置であると決定した。

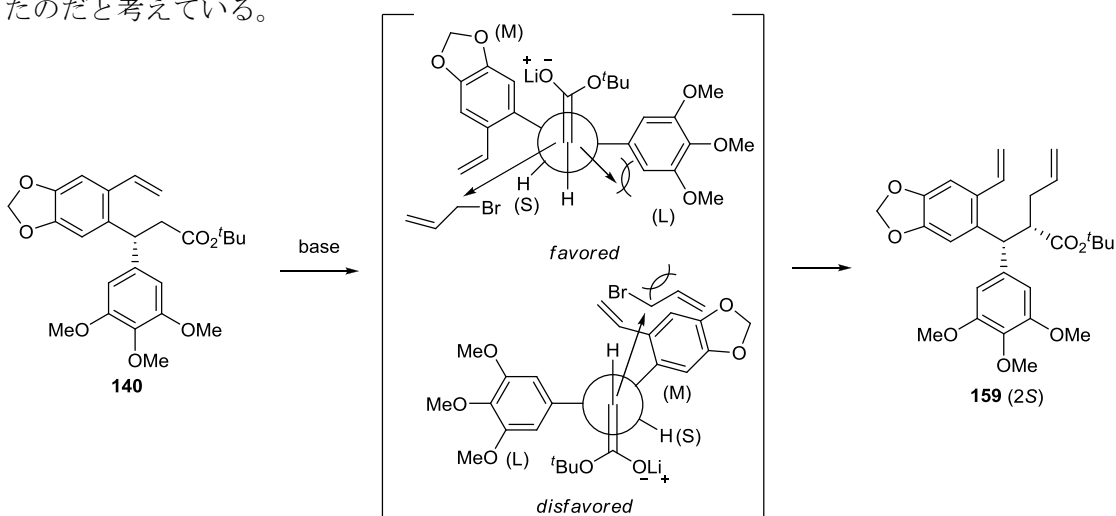


第5節 *ent*-Zhang's intermediate の合成

同様に、vinyl 体 **140** を用いて *ent*-Zhang's intermediate (**72**) の合成を進めることにした (Scheme 32)。Vinyl 体 **140** を塩基性条件下、allyl bromide を反応させることで pentenoate **158** を diastereo 選択比 3.3 : 1 の混合物として得た。この **159** の 2 つの olefin 部位を酸化的に開裂した。このものの ¹H-NMR を測定したところ、原料に由来する major な diastereomer は *ent*-Zhang's intermediate (**72**) の各種スペクトルと良好な一致を示した。そこで、合成した dialdehyde のうち、major な生成物を column chromatography にて分離することで、*ent*-Zhang's intermediate (**72**) の単離に成功した。著者が合成した **72** の旋光度は、Zhang らによって報告されたものと絶対値が逆の符号を示していたことから、著者が合成した **72** は Zhang らによって報告された **72** の enantiomer だと決定した。

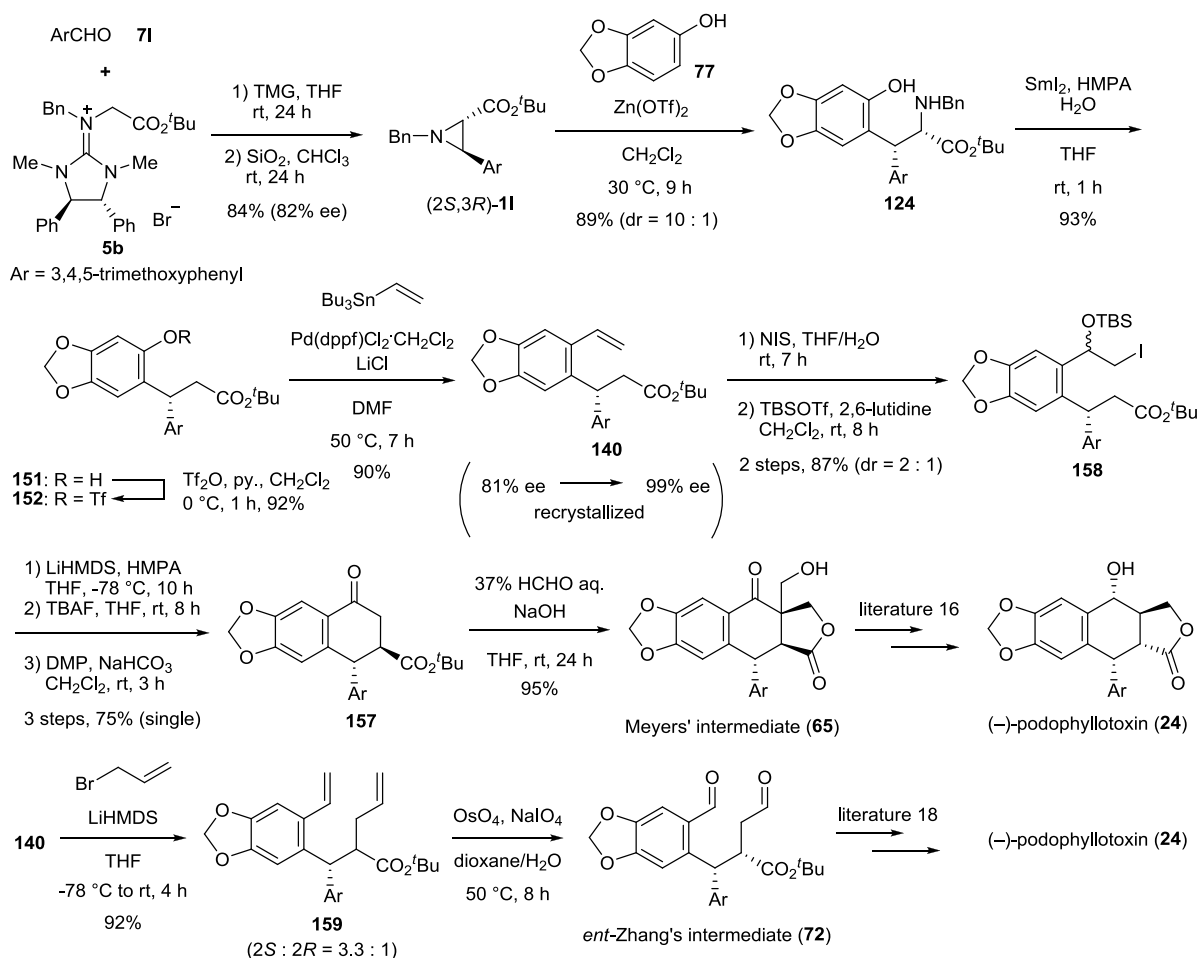


このとき得られた **159** は (2*S*) 配置を持つものが主生成物であったことから、allyl 化反応のメカニズムを以下のように考察した (Scheme 33)。すなわち、LiHMDS によって **140** は enolate を形成し、このものの trimethoxyphenyl 基 (L) が enolate 平面に対して約 90 度に位置し、水素 (S) が enolate 平面に対して約 30 度に位置した時に allyl bromide が enolate に近づきやすくなり、主生成物である **159** (2*S*) を与える。このとき、3 位の立体中心において diastereo 選択性が決定するが、trimethoxyphenyl 基 (L) と methylenedioxyphenyl 基 (M) のかさ高さに大きな違いが見られなかったために、diastereo 選択性が 3.3 : 1 に留まったのだと考えている。



第 4 章 結語

以上のように、著者は aziridine の芳香族求核剤による環開裂反応を利用した (-)-podophyllotoxin (**24**) の合成研究を行ってきた。Aldehyde **71** と (*R,R*)-guanidinium 塩 **5b** を用いて aziridine 形成反応を行い、82% ee で得られた *trans*-**11** は Zn(OTf)₂ 存在下、sesamol (**77**) による開環反応により開環体 **124** を得た。このものの CN 結合開裂反応を行い ester **151** にした後、Tf 化、続いて Stille coupling により vinyl 体 **140** を得、さらにこのものは再結晶により、光学純度を 99% ee まで高めることに成功した。この **140** を共通中間体とし、まず iodohydrin 化、生じた水酸基を TBS 保護した後、塩基性条件下、環化反応を進行させ、さらに TBS 基の除去、生じた alcohol を酸化することで、対応する ketone **157** に導いた。このものを hydroxymethyl 化に続く lactone 化を一挙に行い、Meyers らによって報告されている合成中間体 (**65**) へと導くことで (-)-podophyllotoxin (**24**) の形式全合成を達成した。別途、vinyl 体 **140** を allyl 化し、2つの olefin 部位を酸化的に開裂させることで、Zhang らによって報告されている合成中間体の enantiomer (**72**) へと導くことに成功した³²⁾ (Scheme 33)。



Scheme 34. Formal Synthesis of (-)-Podophyllotoxin (**24**) from (*2S,3R*)-3-Arylaziridine-2-carboxylate **11**

第 5 章 実験の部

General Procedures: All reactions were carried out using dry solvents under an argon atmosphere and organic extracts were evaporated under reduced pressure after drying over MgSO_4 , unless otherwise noted. Melting points were measured on Yanaco MP-SI and uncorrected. IR spectra were recorded on a JASCO IR-230E spectrophotometer. Optical rotations were recorded on a JASCO P-1020 polarimeter. MS(ESI) and HRMS(ESI) were obtained by JEOL JMS-T100LP spectrometer. MS(FAB) and HRMS(FAB) were obtained by JEOL JMS-AX 500 and JEOL JMS-HX 110 spectrometers, respectively. ^1H and ^{13}C NMR spectra were obtained on JEOL JNM ECP 400 (400 MHz) or JEOL JNM ECA 600 (600 MHz) with chemical shifts being reported as ppm from tetramethylsilane as an internal standard. For TLC was used SiO_2 60 F254 (Merck), for column chromatography SiO_2 60 (63-210 μm) (Kanto-Cica), for flash chromatography SiO_2 60 (40-100 μm) (Kanto-Cica), and NH-SiO_2 (100-200 mesh) (Fuji Silysia).

Preparation of compound 5a

A solution of DMC (**3a**) (1.653 g, 9.778 mmol) in CH_2Cl_2 (9.5 mL) was added dropwisely Et_3N (3.1 mL, 22.24 mmol) at 0 °C, followed by addition of a solution of benzylamine (0.6 mL, 5.493 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 12 h, and the solvent was concentrated. After the residue was dissolved with H_2O (4 mL), 5 N NaOH aq. was added to the mixture at 0 °C to adjust pH to 12. The mixture was extracted with toluene (30 mL x 6), and the combined organic layer was washed with H_2O (1 mL x 10) and brine (1 mL x 10), dried, and evaporated to afford guanidine **111** (528.9 mg, 96.3%) as a yellow oil; IR (ATR) 1662 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ 2.85 (6H, br s), 3.20 (4H, s), 4.67 (2H, s), 7.19 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.30 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$).

A solution of guanidine **111** (3.265 g, 16.06 mmol) in MeCN (30 mL) was added dropwisely *tert*-butyl bromoacetate (2.6 mL, 17.61 mmol) at 0 °C and the solution was stirred at room temperature for 27 h. The solvent was concentrated *in vacuo* and the residue was washed with a mixture of *n*-hexane and Et_2O under cooling to solidify. Then the solid was washed with a mixture of *n*-hexane and Et_2O to afford guanidinium salt **5a** (5.790 g, 91 %) as colorless prisms, mp 69-72 °C; IR (ATR) $1735, 1580\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ 1.48 (9H, s), 3.21 (6H, s), 3.66 (2H, s), 4.03 (4H, s), 4.66 (2H, s), 7.36-7.53 (3H, m), 7.53 (2H, dd, $J = 8.2, 1.6\text{ Hz}$).

Preparation of compound **5b**

A mixture of diamine **112** (506.2 mg, 2.265 mmol), urea **113** (155.7 mg, 2.592 mmol) was heated at 200 °C for 2 hours, the mixture was dissolved with CH₂Cl₂ (50 mL), the organic solutions were washed with H₂O (10 mL × 2), brine (10 mL × 2), dried, and evaporated, which were recrystallized from AcOEt to give chiral urea **114** (481.9 mg, 89.3%) as colorless needles, mp 200-201 °C: IR (ATR) 3181, 1698 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 4.60 (2H, s, C₄-H, C₅-H), 4.94 (2H, brs, -NH), 7.26-7.40 (10H, m, Ph-H).

A gray suspension of 60% NaH (151.2 mg, 3.780 mmol) in DMF (4.0 mL) was added carefully asolution of urea **114** (382.8 mg, 1.607 mmol) in DMF (6.0 mL) at an ice-bath temperature and Afterbeing stirred for 1 hour, the resulting gray suspension was added MeI (0.25 mL, 4.014 mmol) andstirred at room temperature for 7 h. The reaction mixture was acidified by the addition of 10% HCl aq. (10 mL) and extracted with AcOEt (20 mL×2). The organic solutions were washed withsaturated Na₂S₂O₃ solution (3 mL ×2), H₂O (5 mL×2) and brine (5 mL×2), dried, and evaporated, whichwere recrystallized from *n*-hexane : AcOEt (4 : 1) to give chiral methylated urea **2b** (420.7 mg, 98.3%) as colorless prisms, mp 149-151 °C: [α]_D²⁴ = -42.0 (c 1.00, CHCl₃); IR (ATR) 1705 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 2.71 (6H, s), 4.08 (2H, s), 7.13 - 7.36(10H, m).

A solution of urea **2b** (1.901 g, 7.137 mmol) in benzene (20 mL) was added (COCl)₂ (3.2 ml, 36.68 mmol). The mixture was heated at 80 °C for 13 h, and concentrated to give chloride **3b** (2.269 g, 93.3%) as colorless solids, which was used in the next step without purification (the percentage of conversion was estimated by ¹H-NMR analysis to indicate the ratio of **3b** : **2b** = 94.3 : 5.7).**3b**: ¹H NMR (400 MHz) δ 3.22 (6H, s), 5.30 (2H, s), 7.14-7.60 (10H, m).

A solution of chloride **3b** (2.140 g, 6.662 mmol) in CH₂Cl₂ (27 mL) was added Et₃N (5.4 mL, 38.74 mmol), glycine *tert*-butyl ester hydrochloride (902.2 mg, 5.990 mmol) in CH₂Cl₂ (13 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 3 h. The mixture was cooled down under the ice-bath, acidified with 10% aqueous citric acid (60 mL), and washed with toluene (20 mL × 4). The aqueous solutions were alkalized with 20% aqueous NaOH (30 mL), which was extracted with toluene (100 mL × 3). The combined organic solutions were washed with H₂O (20 mL × 2), brine (20 mL × 2), dried over K₂CO₃, and evaporated to give guanidine **4b** (2.195 g, 96.6%) as colorless solids, mp 97-100 °C: IR (ATR) 1739, 1651 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 1.50 (9H, s), 2.71 (6H, brs), 3.89 (2H, s), 4.23, 4.33 (each 1H, d, *J* = 17.9 Hz), 7.12-7.30 (10H, m).

A solution of guanidine **4b** (987.5 mg, 2.602 mmol) in MeCN (6.5 mL) was added BnBr (0.35 mL, 2.943 mmol) at room temperature, the mixture was stirred at room

temperature for 24 h and concentrated. The residue was washed with *n*-hexane - Et₂O (1 : 1) to give guabidinium salt **5b** (1.306 g, 91.2%) as colorless prisms, mp 171-173 °C: IR (ATR) 1743 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 1.51 [9H, s], 3.17 (6H, s), 4.28 (1H, d, *J* = 19.0 Hz), 4.47 (1H, d, *J* = 19.0 Hz), 4.68 (2H, s), 4.73 (1H, d, *J* = 14.7 Hz), 5.09 (1H, d, *J* = 14.7 Hz), 7.18-7.20 (4H, m), 7.34-7.36 (6H, m), 7.46-7.49 (3H, m), 7.70-7.72 (2H, m).

General Procedure for Aziridine Formation

(A) TMG/SiO₂ System.

To a solution of **7** (100 mg) and **5b** (1.2 eq.) in an appropriate solvent (0.1 mL) was added TMG (1.5 eq.) at 25 °C, and the whole was stirred at the same temperature for 24 h. After dilution with CHCl₃ either the mixture was added into a suspension of SiO₂ (3 g) in CHCl₃ (10 mL) and stirred for 24 h. After removal of the SiO₂ through a Celite pad, the filtrate was concentrated. The residue obtained was purified by column chromatography to give **1** and **2b**.

(B) NaH/SiO₂ System.

A suspension of **7** (100 mg), **5a** (1.2 eq.) and NaH (1.6 eq.) in DMF (0.5 mL) was stirred at -20 °C for 1 h. After dilution with CHCl₃ either the mixture was added into a suspension of SiO₂ (3 g) in CHCl₃ (10 mL) and stirred for 24 h. After removal of the SiO₂ through a Celite pad, the filtrate was concentrated. The residue obtained was purified by column chromatography to give **1** and **2b**.

trans-**1j**: Colorless needles, mp: 65-67 °C: IR (ATR) 1719 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz) δ 1.39 (9H, s), 2.65 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 3.19 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 4.06 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.23 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 5.91 (2H, s), 6.71 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.86 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz), 6.92 (1H, d, *J* = 1.4 Hz), 7.24-7.44 (5H, m). HPLC (CHIRALCEL AD-H, λ 254 nm, hexane/ⁱPrOH 100/1, flow rate 1.0 mL/min) *t*_R for a major isomer 11.1 min, *t*_R for a minor isomer 11.6 min.

cis-**1j**: A colorless oil: IR (ATR) 1719 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz) δ 1.24 (9H, s), 2.48 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 2.93 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 3.53 (1H, d, *J* = 14.0 Hz), 3.96 (1H, d, *J* = 14.0 Hz), 5.90 (2H, s), 6.71 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.86 (1H, s), 6.93 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz), 7.25-7.27 (1H, dif.d, *J* = 7.4 Hz), 7.30-7.34 (2H, dif.t, *J* = 7.4 Hz), 7.42-7.43 (2H, dif.d, *J* = 7.3 Hz). HPLC (CHIRALCEL AD-H, λ 254 nm, hexane/ⁱPrOH 100/1, flow rate 1.0 mL/min) *t*_R for a major isomer 20.0 min, *t*_R for a minor isomer 25.6 min.

trans-**1l**: Colorless needles, mp 130-133 °C: [α]_D²⁷ = +1.3 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (ATR) 1719 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 1.40 (s, 9H), 2.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.21 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 4.08 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H),

6.53 (s, 2H), 7.24 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 28.0, 45.7, 48.1, 54.6, 56.1, 60.8, 81.8, 103.0, 126.9, 128.1, 128.2, 134.1, 137.3, 139.2, 153.3, 167.6; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_5$: C, 69.15; H, 7.32; N, 3.51. Found: C, 69.37; H, 7.38; N, 3.51; HPLC (CHIRALCEL OD-H, λ 254 nm, hexane/ i PrOH 100/1, flow rate 1.0 mL/min) t_{R} for a major isomer 12.1 min, t_{R} for a minor isomer 17.9 min.

cis-**11**: A colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +3.3^\circ$ (c 1.09, CHCl_3); IR (ATR) 1731 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 1.21 (s, 9H), 2.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 4.03 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 7.26-7.46 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 27.8, 46.8, 47.1, 56.0, 60.7, 63.1, 81.0, 104.6, 127.1, 127.9, 128.3, 131.1, 137.0, 137.9, 152.7, 167.0; HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ 400.2124, found 400.2123; HPLC (CHIRALCEL OD-H, λ 254 nm, hexane/ i PrOH 50/1, flow rate 1.0 mL/min) t_{R} for a major isomer 17.9 min, t_{R} for a minor isomer 15.6 min.

Preparation of compound **117**

A mixture of **1j** (102 mg, 0.290 mmol), InCl_3 (6 mg, 0.029 mmol), and 2,6-dimethoxyphenol (67 mg, 0.433 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) was stirred at 40°C for 14 h, quenched by addition of saturated NaHCO_3 solution (1 mL), and extracted with AcOEt (15 mL \times 3). The combined organic solutions were washed with H_2O (1 mL \times 2) and brine (1 mL \times 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO_2 , hexane/AcOEt 8/1) gave **117** (32 mg, 22%) as a colorless oil: IR (ATR) 1729 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 1.20 (s, 9H), 3.658 (s, 6H), 3.660 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 6.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.18-7.36 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 27.7, 52.4, 55.7, 67.9, 80.8, 84.5, 100.7, 105.2, 107.1, 109.1, 122.0, 123.5, 126.7, 128.2, 128.3, 132.9, 135.8, 140.3, 146.8, 147.1, 153.2, 171.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{NO}_7$ 508.23353, found 508.23178. An isomerized aziridine *cis*-**1j** was also given as a colorless oil (32 mg, 31%).

Preparation of compound **118**

A mixture of **1j** (64 mg, 0.181 mmol), InCl_3 (2 mg, 0.01 mmol), and 2,6-dimethoxyaniline (27 mg, 0.178 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) was stirred at room temperature for 1.5 h, quenched by addition of saturated NaHCO_3 solution (3 mL), and extracted with AcOEt (5 mL \times 3). The combined organic solutions were washed with

H₂O (2 mL × 2) and brine (2 mL × 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO₂, hexane/AcOEt 4/1) gave **118** (83 mg, 92%), as colorless prisms, mp 97-99 °C: IR (ATR) 3334, 1711 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 1.41 (s, 9H), 3.63 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.91 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 5.25 (brs, 1H), 5.71 (br, 1H, exchangeable), 5.82 (s, 2H), 6.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.69 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz) δ 28.1, 53.1, 55.8, 60.0, 66.1, 81.4, 100.6, 104.7, 107.5, 107.9, 119.3, 121.0, 125.8, 127.0, 128.27, 128.29, 133.8, 140.4, 146.4, 147.1, 150.6, 171.9; HRMS (ESI) calcd for C₂₉H₃₄N₂NaO₆ 529.23146, found 529.23336.

Preparation of compound 121

A solution of *trans*-**11** (104 mg, 0.259 mmol), InCl₃ (27 mg, 0.122 mmol), and sesamol benzyl ether (68 mg, 0.297 mmol) in CH₂Cl₂ (1.2 mL) was stirred at 35 °C for 2 h, quenched by addition of saturated NaHCO₃ solution (2 mL), and extracted with AcOEt (10 mL × 3). The combined organic solutions were washed with H₂O (1 mL × 2), brine (1 mL × 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO₂, hexane/AcOEt 4/1) gave **121** (89 mg, 55%, dr 5.6/1) as colorless prisms. Recrystallization from hexane/Et₂O (1/1) gave **121** (60 mg, 37%, a single isomer) as colorless prisms, mp 125-126 °C: IR (ATR) 3676, 1721 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 1.18 (s, 9H), 3.61 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.23-7.33 (m, 10H); ¹³C NMR (100 MHz) δ 27.7, 47.6, 51.9, 55.8, 60.7, 64.1, 71.1, 80.8, 96.0, 101.0, 106.1, 107.6, 122.4, 127.0, 127.4, 127.8, 128.2, 128.4, 128.5, 136.4, 136.8, 137.0, 139.6, 141.3, 146.3, 151.4, 152.6, 173.8; HRMS (FAB) calcd for C₃₇H₄₂NO₈ 628.2911, found 628.2889; Anal. Calcd for C₃₇H₄₂NO₈: C, 70.79; H, 6.58; N, 2.23. Found: C, 70.67; H, 6.60; N, 2.26.

Preparation of compound 123

A solution of *trans*-**11** (101 mg, 0.252 mmol), InCl₃ (18 mg, 0.08 mmol), and sesamol allyl ether (195 mg, 1.10 mmol) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) was stirred at 30 °C for 3.5 h, quenched by addition of saturated NaHCO₃ solution (2 mL), and extracted with AcOEt (15 mL × 3). The combined organic solutions were washed with H₂O (1 mL × 2) and brine (1 mL × 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO₂, hexane/AcOEt 4/1) gave **123** (87 mg, 60%, dr 4.3/1) as colorless prisms.

Recrystallization of **123** from hexane/Et₂O (1/ 1) gave **123** (46 mg, 32%, a single isomer) as colorless prisms, mp 113-114 °C: IR (ATR) 3676, 1721 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 1.20 (s, 9H), 3.61 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.75-3.81 (m, 10H), 3.84 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.32-4.46 (m, 2H), 4.52 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 5.19-5.40 (m, 2H), 5.88 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.92-6.03 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.16-7.33 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz) δ 27.8, 51.9, 56.1, 60.7, 64.4, 65.8, 70.1, 80.9, 96.2, 101.5, 106.2, 107.7, 117.2, 122.7, 127.0, 128.2, 128.4, 133.5, 136.7, 139.8, 141.3, 146.4, 146.4, 151.4, 152.7, 173.9; Anal. Calcd. for C₃₃H₃₉NO₈: C, 68.61; H, 6.80; N, 2.42. Found: C, 68.56; H, 6.80; N, 2.29.

Preparation of compound 124

A solution of *trans*-**11** (50 mg, 0.125 mmol), Zn(OTf)₂ (4 mg, 0.011 mmol), and sesamol (21 mg, 0.153 mmol) in CH₂Cl₂ (1.2 mL) was stirred at 30 °C for 9 h, quenched by addition of saturated NaHCO₃ solution (2 mL), and extracted with AcOEt (15 mL × 3). The combined organic solutions were washed with H₂O (5 mL × 2) and brine (5 mL × 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO₂, hexane/AcOEt 6/1) gave **124** (60 mg, 89%, dr 10/1) as colorless prisms, mp 145-147 °C, which were twice washed with hexane/Et₂O (1/1): [α]_D²⁷ = +17.1° (*c* 1.09, CHCl₃); IR (ATR) 3278, 1722 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 1.29 (s, 9H), 3.48 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.84 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.56 (s, 2H), 7.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.25-7.55 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz) δ 27.7, 52.2, 54.4, 56.0, 60.9, 64.8, 82.6, 100.3, 100.9, 105.5, 111.2, 115.7, 127.7, 128.1, 128.7, 134.8, 136.8, 137.4, 140.2, 147.8, 152.4, 153.3, 170.1; HRMS (FAB) calcd for C₃₀H₃₆NO₈ 538.2441, found 538.2427.

Preparation of compound 126

A solution of aziridine **11** (100.1 mg, 0.2506 mmol), InCl₃ (5.5 mg, 0.0249 mmol), **125** (0.03 mL, 0.2733 mmol) in CH₂Cl₂ (1.3 mL) was stirred at room temperature for 12 hours under argon atmosphere, quenched by addition of sat. NaHCO₃ solution (2 mL), and extracted with AcOEt (15 mL×2). The organic solution was washed with H₂O and brine (each 2 mL×2), dried and evaporated. The residue was purified by column chromatography on SiO₂ (*n*-hexane : AcOEt = 4 : 1) to give **126** (111.2 mg, 84.7%, dr = 4 : 1) as a colorless oil: IR (ATR) 1724 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) Major isomer (4/5) δ 1.26 (9H, s), 3.48 (1H, d, *J* = 13.4 Hz), 3.53 (1H, d, *J* = 13.4 Hz), 3.77 (3H, s), 3.79 (6H, s), 3.82 (3H, s), 3.86 (1H, d, *J* = 5.0 Hz), 4.50 (1H, d, *J* = 5.0 Hz), 6.31 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz), 6.53 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 6.56 (2H, s), 7.09 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.20-7.36 (5H,

m) Minor isomer (1/5) 1.26 (9H, s), 3.48 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 3.53 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.77 (6H, s), 3.79 (3H, s), 3.86 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.42 (1H, brs), 6.34 (1H, dd, $J = 5.9, 2.6$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.55 (2H, s), 7.15 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.20-7.36 (5H, m); ^{13}C NMR (100 MHz) Major isomer (4/5) δ 27.7, 52.09, 54.5, 55.1, 56.1, 60.9, 64.5, 82.7, 103.3, 105.4, 105.5, 116.4, 127.7, 128.1, 128.7, 133.7, 135.2, 136.8, 137.4, 153.3, 158.4, 160.5, 170.0. Minor isomer (1/5) 28.2, 52.14, 54.5, 55.2, 56.0, 60.7, 64.1, 82.6, 104.0, 105.3, 106.0, 120.1, 127.9, 128.2, 128.8, 132.5, 133.8, 137.1, 137.4, 153.0, 158.0, 160.3, 171.3; HRESIMS m/z : 524.2635 (Calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{NO}_7$: 524.2648).

Preparation of compound 128

A mixture of *trans*- **11** (100.2 mg, 0.2508 mmol), InCl_3 (5.6 mg, 0.0253 mmol), 3,4-methylenedioxyaniline (38.9 mg, 0.2837 mmol) in CH_2Cl_2 (1.3 mL) was stirred at room temperature for 1 hour under argon atmosphere, quenched by addition of sat. NaHCO_3 solution (1 mL), and extracted with AcOEt (20 mL \times 2). The combined organic solutions were washed with H_2O and brine (each 2 mL \times 2), dried and evaporated. The residue was purified by column chromatography on SiO_2 (*n*-hexane/AcOEt 6/1) to give **128** (126.3 mg, 93.8%) as a red oil.: IR (ATR) 3361, 1718 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 1.38 (9H, s), 3.54 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 3.64 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 3.78 (6H, s), 3.80 (3H, s), 3.88 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 4.59 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 5.78 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 5.79 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 5.97 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 6.16 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.47 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.23-7.36 (5H, m); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 28.0, 52.2, 56.0, 59.6, 60.7, 65.3, 81.8, 96.4, 100.4, 104.3, 105.3, 108.5, 127.2, 128.2, 128.4, 134.7, 137.3, 139.4, 139.6, 142.3, 148.1, 153.0, 171.8; HRESIMS m/z : 537.2601 (Calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_7$: 537.2601).

Preparation of compound 133

Tf_2O (0.2 mL, 1.17 mmol) was dropwise added to a stirred solution of **124** (416 mg, 0.773 mmol) and pyridine (0.1 mL, 1.24 mmol) in CH_2Cl_2 (4.0 mL) at 0 $^\circ\text{C}$, and the whole was stirred at 0 $^\circ\text{C}$ for 5 h. After addition of saturated NaHCO_3 solution (10 mL), the mixture was extracted with AcOEt (30 mL \times 3). The combined organic solutions were washed with H_2O (5 mL \times 2) and brine (5 mL \times 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO_2 , hexane/AcOEt 8/1) gave **133** (436 mg, 84%) as a colorless prisms, mp 133-134 $^\circ\text{C}$: IR (ATR) 1726 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 1.26 (s, 9H), 3.62 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 3.85 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 1.3$

Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.16-7.32 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz) δ 27.7, 47.1, 51.6, 56.1, 60.7, 64.5, 81.5, 102.4, 102.6, 105.9, 108.0, 116.9, 120.0, 127.1, 128.2, 135.0, 137.1, 139.3, 141.3, 146.8, 147.3, 153.0, 172.7; HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₃₄F₃NNaO₁₀S 692.17532, found 692.17329.

Preparation of compound 143

Propargyl alcohol (0.03 mL, 0.5202 mmol) was dropwise added to a stirred mixture of the triflate **133** (52.8 mg, 0.0788 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5.6 mg, 0.0080 mmol), and CuI (3.8 mg, 0.0200 mmol), and Et₃N (0.1 mL, 0.7175 mmol) in DMF (1.0 mL) at room temperature, and the whole was stirred at 120 °C for 2 days. After addition of a mixed solution of *n*-hexane : AcOEt (20 mL, 1 : 1) at room temperature, the mixture was washed with H₂O (1 mL×3) and brine (1 mL×3), dried and evaporated. The residue was purified by column chromatography on SiO₂ (*n*-hexane : AcOEt = 6 : 1) to give **143** (8.8 mg, 21.6%) as pale yellow needles, mp 201-203 °C: IR (ATR) 1692 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 1.25 (9H, s), 3.87 (6H, s), 3.91 (3H, s), 5.72 (1H, s), 5.93 (2H, s), 6.61 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.15 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.23-7.31 (3H, m); ¹³C NMR (100 MHz) δ 27.8, 48.3, 56.1, 61.0, 81.0, 90.9, 98.8, 101.0, 107.4, 121.1, 124.9, 126.5, 127.2, 128.6, 131.1, 133.8, 137.0, 138.0, 144.2, 147.8, 152.7, 161.5; HRFabMS *m/z*: 517.2091 (Calcd. for C₃₀H₃₁NO₇: 517.2101).

A solution of **124** (101.3 mg, 0.1884 mmol) in AcOEt (2.0 mL) was vigorously stirred at room temperature for 2 days under air. After addition of AcOEt (20 mL), the mixture was washed with brine (1 mL×2), dried and evaporated. The residue was purified by recrystallization (*n*-hexane : AcOEt = 1 : 1) to give **143** (97.0 mg, 99.4%) as pale yellow needles, mp 201-203 °C.

Preparation of compound 148

Vinyltributyltin (0.1 mL, 0.3422 mmol) was dropwise added to a stirred mixture of the triflate **133** (200.0 mg, 0.2987 mmol), Pd(PPh₃)₄ (34.7 mg, 0.0300 mmol), LiCl (25.4 mg, 0.5992 mmol) in DMF (3.0 mL) at room temperature at room temperature, and the whole was stirred at 90 °C for 8 hours. After addition of 10%KF aqueous solution (2 mL), the mixture was stirred for 30 min and filtered through Celite, which was washed with AcOEt (10 mL). The filtrate was extracted with AcOEt (20 mL×2), washed with H₂O (2 mL×2) and brine (2 mL×2), dried and evaporated. The residue was purified by column chromatography on SiO₂ (*n*-hexane : AcOEt = 6 : 1) to give **148** (104.6 mg, 64%) as colorless prisms, mp 145-147 °C: IR (ATR) 3671, 1716 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 1.22 (9H, s), 3.58 (1H, d, *J* = 13.0 Hz), 3.73 (1H, d, *J* = 9.9 Hz), 3.77 (3H, s), 3.78 (6H, s), 3.81 (1H, d, *J* = 13.0 Hz), 4.39 (1H, d, *J* = 9.9 Hz), 5.22 (1H, dd, *J* = 10.8,

1.3 Hz), 5.45 (1H, dd, $J = 17.2, 1.3$ Hz), 5.92 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 5.97 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 6.43 (2H, s), 6.80 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.05 (1H, dd, $J = 17.2, 10.8$ Hz), 7.18-7.33 (5H, m); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 27.8, 49.3, 52.0, 56.1, 60.8, 65.1, 81.2, 101.0, 106.0, 106.5, 107.2, 115.4, 127.0, 128.2, 128.4, 131.6, 132.3, 134.6, 136.5, 139.5, 146.4, 147.4, 152.9, 173.5; HRESIMS m/z : 548.2666 (Calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{NO}_7$:548.2648).

Preparation of compound 149

A mixture of **133** (202 mg, 0.301 mmol), Pd/C (21 mg), Boc_2O (0.15 mL, 0.653 mmol) in AcOEt (2.0 mL) was vigorously stirred at room temperature for 6 h under hydrogen atmosphere. The mixture was filtered through celite, which was washed with AcOEt. After evaporation of the filtrate, column chromatography of the residue (SiO_2 , hexane/AcOEt 4/1) gave **149** (204 mg, 100%) as colorless prisms, mp 65-67 °C: IR (ATR) 3649, 1734, 1716 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 1.22 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 4.44 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.90 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 6.56 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.03 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 27.5, 28.1, 47.6, 56.0, 56.8, 60.8, 80.1, 82.1, 102.5, 102.8, 105.6, 108.1, 115.3, 117.4, 119.5, 121.6, 127.0, 133.8, 137.3, 140.9, 147.3, 147.6, 153.1, 155.1, 170.3; HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{NNaO}_{12}\text{S}$ 702.18080, found 702.17793.

Preparation of compound 151

A 0.1 M solution of SmI_2 in THF (125 mL, 12.3 mmol) was prepared by CH_2I_2 (1.0 mL, 12.3 mmol), Sm (2.132 g, 14.2 mmol), and THF (125 mL) at room temperature. To the solution was successively added HMPA (2.2 mL, 12.4 mmol), H_2O (0.3 mL, 16.7 mmol), and a solution of **124** (1.36 g, 2.52 mmol) in THF (7 mL), and the whole was stirred at room temperature for 1 h and then for 10 min under air after addition of H_2O (20 mL). The ppt was removed by filtration through Celite and repeatedly washed with AcOEt. After evaporation of the combined filtrates, the residue was diluted with AcOEt (200 mL). The organic solution was washed with 10% HCl solution (20 mL \times 3), H_2O (10 mL \times 2), and brine (10 mL \times 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO_2 , hexane/AcOEt 3/1) gave **151** (1.01 g, 93%). The aqueous layer was made alkaline (pH >12) by addition of 10% NaOH solution and extracted with AcOEt (50 mL \times 2). The combined organic solutions were washed with H_2O (10 mL \times 2) and brine (10 mL \times 2), dried (K_2CO_3), and evaporated. Column chromatography of the residue (NH-SiO_2 , hexane/ CHCl_3 1/1) gave BnNH_2 (250 mg, 93%) as a colorless oil
151: Colorless needles, mp 175-177 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -22.2^\circ$ (c 1.01, CHCl_3); IR (ATR) 3422, 1716 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 1.39 (s, 9H), 2.92 (dd, $J = 16.4, 10.4$ Hz, 1H), 3.02

(dd, $J = 16.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 4.66 (dd, $J = 10.4, 4.8$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.70 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 27.9, 39.1, 41.4, 56.1, 60.8, 82.0, 100.0, 101.0, 104.8, 107.2, 123.2, 136.6, 139.0, 141.8, 146.4, 148.0, 153.2, 173.4; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_8$: C, 63.88; H, 6.53. Found: C, 63.50; H, 6.56.

Preparation of compound 152

TiF_2O (0.03 mL, 0.175 mmol) was dropwise added to a stirred solution of **151** (50 mg, 0.116 mmol) and pyridine (0.03 mL, 0.372 mmol) in CH_2Cl_2 (1.2 mL) at -40 °C, and the whole was stirred at 0 °C for 1 h. After addition of saturated NaHCO_3 solution (1 mL), the mixture was extracted with AcOEt (15 mL \times 2). The combined organic solutions were washed with H_2O (1 mL) and brine (1 mL \times 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO_2 , hexane/AcOEt 6/1) gave **152** (60 mg, 92%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{25} = -10.4^\circ$ (c 1.02, CHCl_3); IR (ATR) 1718 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 1.32 (s, 9H), 2.81 (dd, $J = 15.2, 7.8$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 15.2, 8.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 4.72 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.75 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 27.6, 40.4, 41.4, 56.0, 60.7, 80.8, 102.4, 102.8, 104.7, 107.5, 116.8, 120.0, 129.9, 136.8, 136.9, 140.1, 146.8, 147.5, 153.1, 169.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NaO}_{10}\text{S}$ 587.11747, found 587.11510.

Preparation of compound 137

Methyl acrylate (0.05 mL, 0.555 mmol) was dropwise added to a stirred mixture of **152** (50 mg, 0.0893 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (17 mg, 0.015 mmol), and NaHCO_3 (39 mg, 0.458 mmol) in DMF (1.0 mL) at room temperature, and the whole was stirred at 120 °C for 24 h. After addition of H_2O (2 mL), the mixture was extracted with AcOEt (15 mL \times 3). The combined organic solutions were washed with H_2O (2 mL \times 3) and brine (2 mL \times 3), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO_2 , hexane/AcOEt 3/1) gave **137** (27 mg, 61%) as colorless prisms, mp $168\text{-}170$ °C: IR (ATR) 1717 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 1.31 (s, 9H), 2.85 (dd, $J = 15.2, 8.1$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 15.2, 8.1$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 4.79 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 27.9, 42.2, 42.8, 51.6, 56.1, 60.8, 80.9, 101.5, 104.7, 106.4, 107.2, 118.0, 126.8, 136.5, 137.8, 138.4, 141.8, 146.6, 149.6, 153.2, 167.3, 170.4; HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_9$ 500.2046, found 500.2043.

Preparation of compound **140**

Vinyltributyltin (0.5 mL, 1.71 mmol) was dropwise added to a stirred solution of **152** (769 mg, 1.36 mmol, 81% *ee*), Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (110 mg, 0.135 mmol), and LiCl (118 mg, 2.79 mmol) in DMF (7.7 mL) at room temperature, and the whole was stirred at 50 °C for 7 h. After addition of 10% KF solution (5 mL), the mixture was stirred at room temperature for 30 min and filtered through celite, which was washed with AcOEt. After separation of the organic solution the aqueous solution was extracted with AcOEt (50 mL × 2). The combined organic solutions were washed with H₂O (5 mL × 2) and brine (5 mL × 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO₂, hexane/AcOEt 6/1) gave **140** (541 mg, 90%, 81% *ee*) as colorless needles, mp 115-116 °C, which were twice recrystallized from hexane/MeOH (10/1) to give an optically pure **140** (338 mg, 56%, 99% *ee*) as colorless needles, mp 115-116 °C: $[\alpha]_D^{25} = -20.2^\circ$ (*c* 1.02, CHCl₃); IR (ATR) 1717 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 1.31 (s, 9H), 2.81 (dd, *J* = 15.3, 7.7 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 9H), 4.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 11.2, 1.3 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 17.2, 1.3 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.09 (dd, *J* = 17.2, 11.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz) δ 27.9, 42.1, 42.5, 56.1, 60.8, 80.7, 101.0, 104.8, 106.3, 107.2, 115.2, 130.4, 134.3, 134.7, 136.5, 138.8, 146.3, 147.5, 153.1, 170.9; HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₃₀NaO₇ 465.18892, found 465.18783; HPLC (CHIRALCEL OD-H, λ 254 nm, hexane/ⁱPrOH 9/1, flow rate 1.0 mL/min) *t*_R for a major isomer 9.3 min, *t*_R for a minor isomer 10.9 min.

Preparation of compound **141**

A solution of **140** (100 mg, 0.226 mmol) and NIS (61 mg, 0.270 mmol) in THF/H₂O (4/1, 1.0 mL) was stirred at room temperature for 4 h. After addition of K₂CO₃ (81 mg, 0.589 mmol) and MeOH (1.0 mL), the mixture was stirred at room temperature for 1 h, quenched by addition of saturated Na₂S₂O₃ solution (1 mL), and extracted with AcOEt (20 mL × 2). The combined organic solutions were washed with H₂O (1 mL × 2), dried, and evaporated to give **141** (97 mg, 93%, dr 2/1) as pale yellow needles, mp 78-82 °C, which were used in the next reaction without further purification: IR (ATR) 1717 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) for a major isomer δ 1.33 (s, 9H), 2.39 (dd, *J* = 5.7, 2.7 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.95 (dd, *J* = 5.7, 4.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.803 (s, 3H), 4.12 (dd, *J* = 4.1, 2.7 Hz, 1H), 4.74 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.92-5.95 (m, 2H), 6.38 (s, 2H), 6.758 (s, 1H), 6.79 (s, 1H); ¹H NMR (400 MHz) for a minor isomer δ 1.31 (s, 9H), 2.70 (dd, *J* = 5.8, 2.7 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 8.0, 7.0 Hz, 2H), 3.17 (dd, *J* = 5.8, 4.2 Hz, 1H), 3.801

(s, 6H), 3.81 (s, 3H), 4.01 (dd, $J = 4.2, 2.7$ Hz, 1H), 4.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.92-5.95 (m, 2H), 6.46 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.762 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) for a major isomer δ 27.9, 42.2, 42.6, 50.3, 50.4, 56.1, 60.8, 80.8, 101.1, 104.8, 105.4, 106.9, 129.34, 135.1, 136.6, 138.9, 146.4, 147.25, 153.1, 170.78; ^{13}C NMR (100 MHz) for a minor isomer δ 27.9, 42.3, 42.5, 50.3, 50.4, 56.1, 60.7, 80.7, 101.1, 104.9, 105.4, 107.0, 129.28, 135.2, 136.7, 138.5, 146.3, 147.27, 153.2, 170.81; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NaO}_8$ 481.18384, found 481.18400.

Preparation of compound 155

The reaction flask was dried by heat gun under reduced pressure for 1 h. A 1.6 M solution of LiHMDS in THF (0.16 mL, 0.256 mmol) was dropwise added to a stirred solution of **141** (50 mg, 0.109 mmol, dr 2.5/1) in THF (2.2 mL) at -78 °C, and the whole was stirred at -78 °C for 18 h. After addition of saturated NH_4Cl solution (1 mL) at 0 °C, the mixture was extracted with AcOEt (20 mL \times 2). The combined organic solutions were washed with H_2O (1 mL \times 2) and brine (1 mL \times 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO_2 , hexane/AcOEt 3/1) gave **155** (15 mg, 30%) as a colorless needles, mp 66 - 68 °C: IR (ATR) 3504, 1723 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 1.45 (s, 9H), 3.10 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.96 (dd, $J = 11.2, 6.2$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 11.2, 4.2$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.43 (s, 2H), 6.74 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 28.1, 49.9, 53.6, 56.1, 59.2, 60.8, 65.3, 81.4, 101.2, 103.6, 105.3, 105.6, 133.9, 136.9, 138.2, 139.4, 147.5, 147.7, 153.2, 173.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NaO}_8$ 481.18384, found 481.18273.

Preparation of compound 154

A solution of **140** (200 mg, 0.452 mmol) and NIS (121 mg, 0.537 mmol) in THF/ H_2O (4/1, 2.0 mL) was stirred at room temperature for 7 h under air, quenched by addition of saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (1 mL), and extracted with AcOEt (20 mL \times 2). The combined organic solutions were washed with saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (1 mL), H_2O (1 mL \times 2), and brine (1 mL \times 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO_2 , hexane/AcOEt 3/1) gave **154** (253 mg, 95%, dr 2/1) as colorless prisms, mp 182 - 184 °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{25.5} = +22.1^\circ$ (c 1.08, CHCl_3); IR (ATR) 3508, 1723 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) for a major isomer δ 1.32 (s, 9H), 2.71 (dd, $J = 10.3, 3.2$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, exchangeable), 3.13 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.796 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 4.61 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.30 (dt, $J = 9.3, 3.2$ Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 6.40 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.00 (s, 1H); ^1H NMR (400 MHz) for a minor isomer δ 1.34

(s, 9H), 2.57 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, exchangeable), 2.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.30 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.3, 3.0$ Hz, 1H), 3.803 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 4.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.11 (dt, $J = 9.6, 2.8$ Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 6.37 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.03 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) for a major isomer δ 13.1, 27.9, 42.2, 42.8, 56.2, 60.8, 70.1, 81.1, 101.2, 104.6, 106.0, 106.6, 133.0, 133.5, 136.7, 139.0, 146.5, 147.5, 153.3, 171.1; ^{13}C NMR (100 MHz) for a minor isomer δ 13.9, 27.9, 42.4, 42.5, 56.1, 60.7, 70.9, 81.0, 101.2, 104.8, 106.4, 107.2, 133.0, 133.2, 136.7, 138.6, 146.5, 147.4, 153.2, 170.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{IKO}_8$ 625.07007, found 625.07091.

Preparation of compound 156

A mixture of **154** (50 mg, 0.085 mmol, dr 2/1), DMP (54 mg, 0.128 mmol), and NaHCO_3 (22 mg, 0.256 mmol) in CH_2Cl_2 (0.9 mL) was stirred at room temperature for 4 h. After addition of saturated NaHCO_3 solution (1 mL) under ice-cooling, the mixture was extracted with AcOEt (20 mL \times 2). The combined organic solutions were washed with H_2O (1 mL \times 2) and brine (1 mL \times 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO_2 , hexane/AcOEt 4/1) gave a labile **156** (43 mg, 85%) as colorless prisms, mp 116-118 °C: ^1H NMR (400 MHz) δ 1.31 (s, 9H), 2.85 (dd, $J = 15.6, 8.8$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 15.6, 7.3$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 4.23 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.05 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.04 (s, 1H).

Preparation of compound 158

TBSOTf (0.03 mL, 0.128 mmol) was dropwise added to a stirred solution of **154** (50 mg, 0.086 mmol, dr 2/1) and 2,6-lutidine (0.03 mL, 0.259 mmol) in CH_2Cl_2 (0.9 mL) at 0 °C, and the whole was stirred at room temperature for 8 h. After addition of saturated NaHCO_3 solution (1 mL) at 0 °C, the mixture was extracted with AcOEt (20 mL \times 2). The combined organic solutions were washed with H_2O (1 mL \times 2) and brine (1 mL \times 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO_2 , hexane/AcOEt 6/1) gave **158** (55 mg, 92%, dr 2/1) as a colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +104.1^\circ$ (c 0.954, CHCl_3); IR (ATR) 1731 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) for a major isomer δ -0.08 (s, 3H), 0.21 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 2.77-2.93 (m, 4H), 3.783 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 4.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 9.6, 1.7$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.00 (s, 1H); ^1H NMR (400 MHz) for a minor isomer δ -0.24 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.79 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 2.34 (dd, $J = 10.2, 1.9$ Hz, 2H), 3.15 (dd, $J = 10.4, 9.6$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 10.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 4.36 (dd, $J = 9.4, 6.5$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J = 9.6, 2.0$ Hz, 1H), 5.96 (d,

$J = 1.5$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.06 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) for a major isomer δ -4.77, -4.63, 14.3, 18.2, 25.8, 28.0, 43.1, 43.4, 56.2, 60.9, 71.0, 80.8, 101.1, 104.6, 106.3, 107.0, 132.0, 135.4, 136.7, 139.3, 146.4, 147.1, 153.4, 170.6; ^{13}C NMR (100 MHz) for a minor isomer δ -5.43, -3.61, 14.1, 18.1, 25.7, 28.0, 43.0, 43.3, 56.1, 60.7, 67.9, 80.9, 101.1, 105.3, 106.2, 106.7, 131.4, 135.8, 136.8, 138.6, 146.3, 147.0, 153.4, 170.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{INaO}_8\text{Si}$ 723.18261, found 723.18485.

Preparation of compound 159

The reaction flask was dried by heat gun under reduced pressure for 1 h. A 1.6 M solution of LHMDS in THF (0.1 mL, 0.16 mmol) was dropwise added to a stirred solution of **158** (65 mg, 0.092 mmol, dr 2/1) and HMPA (0.05 mL, 0.282 mmol) in THF (1.0 mL) at -78 °C, and the whole was stirred at -78 °C for 10 h. After addition of saturated NH_4Cl solution (1 mL) at -78 °C, the mixture was extracted with AcOEt (20 mL \times 2). The combined organic solutions were washed with H_2O (1 mL \times 2) and brine (1 mL \times 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO_2 , hexane/AcOEt 6/1) gave **159** (47 mg, 90%, dr 2/1) as colorless needles, mp 69 - 74 °C: $[\alpha]_D^{26.5} = +34.0^\circ$ (c 1.04, CHCl_3); IR (ATR) 1727 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) for a major isomer δ 0.18 (s, 3H), 0.24 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.27 (s, 9H), 1.96-2.11 (m, 2H), 2.82 (ddd, $J = 13.2, 11.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.795 (s, 6H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.94 (dd, $J = 11.2, 4.8$ Hz, 1H), 5.86-5.90 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 6.95 (s, 1H); ^1H NMR (400 MHz) for a minor isomer δ 0.15 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 2.25 (dd, $J = 5.3, 2.6$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J = 5.5, 2.4$ Hz, 1H), 3.18 (dt, $J = 10.7, 3.4$ Hz, 1H), 3.799 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.75 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.86-5.90 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 6.67 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) for a major isomer δ -4.68, -3.92, 18.1, 25.9, 27.8, 36.7, 49.2, 49.5, 56.1, 60.9, 69.6, 80.5, 100.8, 106.0, 106.3, 108.8, 131.8, 133.6, 136.8, 139.5, 146.3, 146.6, 153.1, 173.1; ^{13}C NMR (100 MHz) for a minor isomer δ -4.45, -4.26, 18.0, 25.8, 27.9, 35.1, 45.0, 47.9, 56.0, 60.8, 67.7, 80.2, 101.0, 106.2, 108.1, 109.3, 131.7, 132.0, 136.9, 139.5, 145.9, 147.2, 153.0, 174.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{NaO}_8\text{Si}$ 595.27031, found: 595.27072.

Preparation of compound 142

A 1.0 M solution of TBAF in THF (0.67 mL, 0.67 mmol) was added to a solution of **159** (192 mg, 0.335 mmol, dr 2/1) in THF (3 mL) at room temperature, and the whole was stirred at the same temperature for 8 h under air. After addition of H_2O (3 mL), the

mixture was extracted with AcOEt (30 mL × 2). The combined organic solutions were washed with H₂O (2 mL × 2) and brine (2 mL × 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO₂, hexane/AcOEt 3/1) gave **142** (139 mg, 90%, dr 2/1) as colorless needles, mp 65-67 °C: $[\alpha]_D^{25} = +24.6^\circ$ (*c* 0.97, CHCl₃); IR (ATR) 3733, 1717 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) for a major isomer δ 1.31 (s, 9H), 2.01 (ddd, *J* = 13.2, 10.0, 8.0 Hz, 1H), 2.35 (ddd, *J* = 13.2, 6.0, 3.2 Hz, 1H), 2.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.85 (ddd, *J* = 10.0, 8.4, 3.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 4.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.80-4.86 (m, 1H), 5.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.08 (s, 1H); ¹H NMR (400 MHz) for a minor isomer δ 1.25 (s, 9H), 1.89 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.13 (ddd, *J* = 13.6, 12.3, 3.2 Hz, 1H), 2.24 (dt, *J* = 13.6, 3.2 Hz, 1H), 3.13 (ddd, *J* = 12.3, 11.0, 2.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 4.01 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.80-4.86 (m, 1H), 5.90 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.81 (s, 1H); ¹³C NMR (150 MHz) for a major isomer δ 27.9, 34.48, 48.0, 48.7, 56.15, 60.87, 67.8, 81.0, 101.0, 106.1, 106.9, 108.9, 130.9, 132.8, 136.80, 139.5, 146.7, 147.1, 153.1, 173.9; ¹³C NMR (150 MHz) for a minor isomer δ 27.8, 34.52, 44.6, 49.3, 56.17, 60.89, 67.1, 80.4, 101.1, 106.5, 108.5, 109.2, 130.4, 132.6, 136.85, 139.1, 146.4, 147.7, 153.1, 174.2; HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₃₀NaO₈ 481.18384, found 481.18239.

Preparation of compound **157**

A mixture of **142** (52 mg, 0.114 mmol, dr 2/1), DMP (66 mg, 0.155 mmol), and NaHCO₃ (25 mg, 0.299 mmol) in CH₂Cl₂ (1.1 mL) was stirred at room temperature for 3 h. After addition of saturated NaHCO₃ solution (1 mL) under ice-cooling, the mixture was extracted with AcOEt (20 mL × 2). The combined organic solutions were washed with H₂O (1 mL × 2) and brine (1 mL × 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO₂, hexane/AcOEt 4/1) gave **157** (48 mg, 92%) as colorless prisms, mp 116-118 °C: $[\alpha]_D^{23} = +41.7^\circ$ (*c* 1.01, CHCl₃); IR (ATR) 1721, 1666 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 1.24 (s, 9H), 2.78 (dd, *J* = 17.0, 4.6 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 17.0, 9.0 Hz, 1H), 3.22 (ddd, *J* = 9.0, 8.0, 4.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 4.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.00 (brs, 1H), 6.01 (brs, 1H), 6.34 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 7.52 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz) δ 27.7, 38.7, 48.6, 49.3, 56.2, 60.9, 81.4, 101.8, 105.8, 106.1, 108.8, 127.2, 136.9, 137.2, 140.8, 147.4, 152.5, 153.3, 171.8, 193.9; HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₂₈NaO₈ 479.16819, found 479.16635.

Preparation of Meyers' Intermediate (**65**)

A mixture of **157** (30 mg, 0.066 mmol), 37% HCHO solution (1.0 mL) and 1N NaOH solution (0.14 mL, 0.14 mmol) in THF (1.0 mL) was stirred at room temperature under

air, and the whole was stirred at room temperature for 1 day. After addition of saturated NH_4Cl solution (1 mL), the mixture was extracted with AcOEt (20 mL \times 2). The combined organic solutions were washed with H_2O (1 mL \times 2) and brine (1 mL \times 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO_2 , hexane/AcOEt 3/1) gave **65** (28 mg, 95%) as colorless prisms, mp 106-108 °C (lit.¹⁶ mp 105-108 °C): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -23.9^\circ$ (*c* 0.98, CHCl_3) {lit.¹⁶ $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -23.7^\circ$ (*c* 0.38, CHCl_3)}; IR (ATR) 3505, 2921, 1770, 1659, 1593, 1474 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 3.26 (br d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 4.35 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.15 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.47 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 42.8, 48.0, 54.0, 56.3, 60.9, 64.2, 72.7, 102.3, 105.1, 106.3, 109.7, 127.2, 137.3, 137.9, 138.8, 148.6, 153.6, 154.0, 176.0, 196.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NaO}_9$, 465.11615, found 465.11565.

Preparation of compound 159

The reaction flask was dried by heat gun under reduced pressure for 1 h. A 1.6 M solution of LHMDS in THF (0.15 mL, 0.24 mmol) was dropwise added to a stirred solution of **140** (50 mg, 0.113 mmol) in THF (2.2 mL) at -78 °C, and the whole was stirred at -78 °C for 30 min. After addition of allyl bromide (0.03 mL, 0.344 mmol) at -78 °C, the whole was stirred at -78 °C to room temperature for 3.5 h. After addition of saturated NH_4Cl solution (2 mL) under ice-cooling, the mixture was extracted with AcOEt (15 mL \times 3). The combined organic solutions were washed with H_2O (1 mL \times 2) and brine (1 mL \times 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO_2 , hexane/AcOEt 6/1) gave **159** (50 mg, 92%, dr 3.3/1) as a colorless oil: IR (ATR) 1724 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) for a major isomer δ 1.19 (s, 9H), 2.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 4.27 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.96-5.05 (m, 2H), 5.27 (dd, *J* = 10.9, 1.2 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J* = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.67-5.81 (m, 1H), 5.88 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.19 (dd, *J* = 17.1, 10.9 Hz, 1H); ^1H NMR (400 MHz) for a minor isomer δ 1.21 (s, 9H), 2.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 4.39 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.96-5.05 (m, 2H), 5.30 (dd, *J* = 10.7, 1.2 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J* = 16.8, 1.2 Hz, 1H), 5.67-5.81 (m, 1H), 5.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) for a major isomer δ 27.7, 36.0, 48.5, 51.5, 56.1, 60.7, 80.5, 100.9, 105.0, 106.6, 106.9, 115.4, 116.8, 130.8, 134.1, 135.04, 135.1, 136.60, 137.4, 146.2, 147.3, 153.2, 172.7; ^{13}C NMR (100 MHz) for a minor isomer δ 27.8, 35.6, 48.0, 51.4, 56.0, 60.7, 80.6, 101.1, 105.2, 106.2,

106.5, 115.6, 116.8, 131.3, 133.5, 134.8, 134.96, 136.56, 138.2, 146.3, 147.8, 152.9, 173.5; HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₃₄NaO₇ 505.22022, found 505.21875.

Preparation of *ent*-Zhang's Intermediate (**72**)

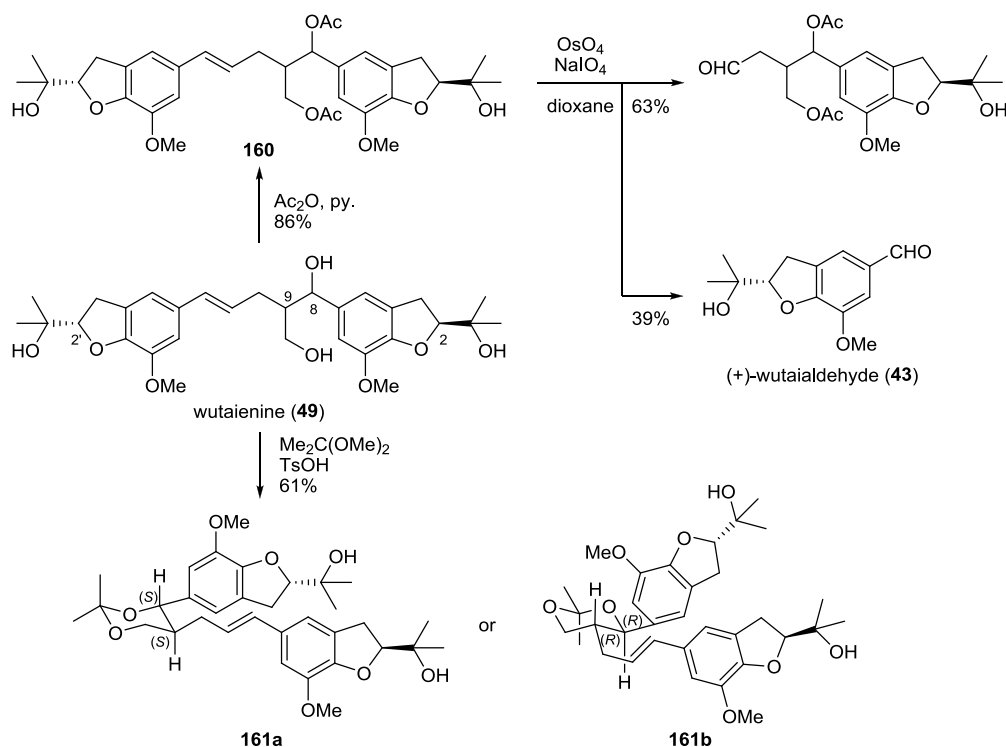
A solution of **159** (31 mg, 0.064 mmol, dr 3/1), NaIO₄ (82 mg, 0.384 mmol), and 0.1 M OsO₄ solution (0.06 mL, 0.006 mmol) in 1,4-dioxane/H₂O (4/1, 2.0 mL) was stirred at 50 °C for 8 h under air, quenched by addition of saturated Na₂S₂O₃ solution (2 mL) under ice-cooling, and extracted with AcOEt (15 mL × 3). The combined organic solutions were washed with H₂O (1 mL × 2) and brine (1 mL × 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO₂, hexane/AcOEt 6/1) gave **72** (15 mg, 49%) as a colorless oil: [α]_D²⁷ +94.74° (*c* 1.03, CHCl₃) {lit.¹⁸ [α]_D²⁷ -95.38° (*c* 1.66, CHCl₃)}; IR (ATR) 1724, 1676 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 1.19 (9H, s), 2.60 (1H, dd, *J* = 18.3, 3.7 Hz), 2.88 (1H, ddd, *J* = 18.3, 10.0, 1.3 Hz), 3.56-3.64 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.84 (6H, s), 5.23 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 6.02 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 6.06 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 6.52 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.24 (1H, s), 9.67 (1H, s), 10.3 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz) δ 27.5, 44.9, 45.5, 45.6, 56.2, 60.7, 81.3, 102.1, 105.1, 108.3, 110.2, 128.2, 136.1, 137.2, 141.2, 146.9, 152.2, 153.5, 172.2, 189.6, 199.4; HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₃₀NaO₉ 509.17875, found 509.17731.

第 2 部

第 2 部 (+)-Wutaienin の合成研究

第 1 章 (+)-Wutaienin の分解反応

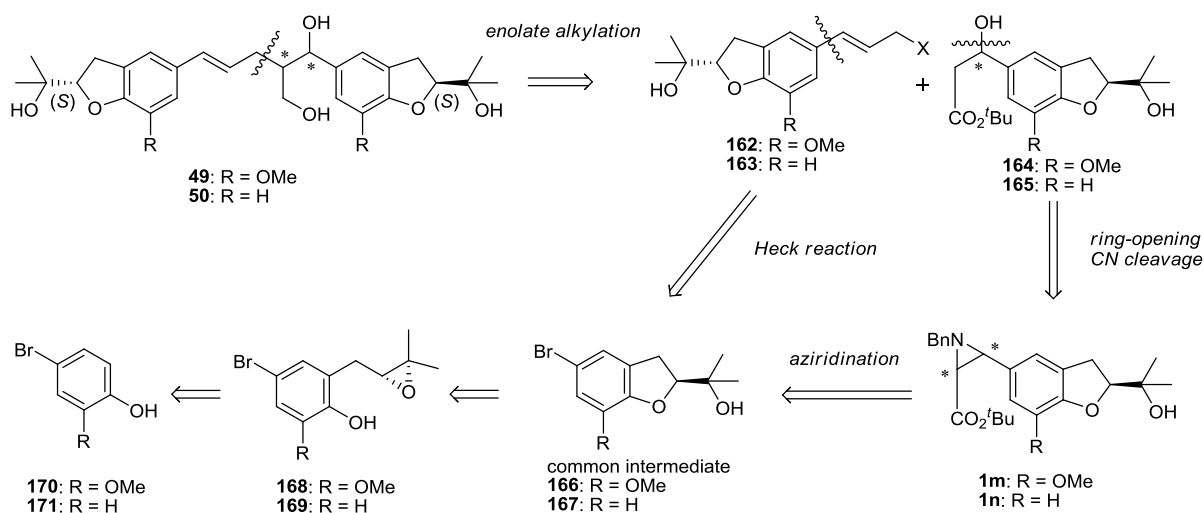
(+)-Wutaienin (**49**) の平面構造は推定されているものの、絶対配置を含む立体構造については未決定である。さらに、このものの各種スペクトルデータを見てみると、単一のものではなく 2 種の diastereomer 混合物である可能性が示唆された。そこで、立体構造についての情報を得るべく、(+)-wutaienin (**49**) の分解反応を行った (Scheme 35)。(+)-Wutaienin (**49**) における 1 級及び 2 級水酸基を acetyl 基で保護し、得られた保護体 **160** の olefin 部位を酸化開裂することで、既知の (+)-wutaienaldehyde (**43**)¹⁴⁾ と aldehyde 体に分解した。分解物が (+)-wutaienaldehyde (**43**) であったことから、C2' 位の立体は (*S*) 配置であると決定した。もう一方の aldehyde 体は 2 種の diastereomer 混合物であり、このものの立体配置を決定することはできなかったが、過去に *Z. wutaiense* より単離された dihydrobenzofuran 骨格を持つ天然物^{14) 15)} が全て (*S*) 配置を示していたことを考慮すると、C2 位の立体も C2' 位と同じ (*S*) 配置であると推測された。さらに、(+)-wutaienin (**49**) の dimethylacetal 化を行ったところ、環化体が生成した。このものの C8, 9 位の水素の coupling 定数を見てみると、 $J_{8,9} = 10.9 \text{ Hz}$ という大きな値を示していたことから、2つの水素が diaxial 配置であると考えられ、(+)-wutaienin (**49**) は **161a** の (*8S,9S*) または **161b** の (*8R,9R*) 配置であることが予想された。しかし、比較対象となる (*8S,9R*) 体や (*8R,9S*) 体の各種スペクトルデータが無いため、完全に立体を決定することはできなかった。そこで、dihydrobenzofuran 部の立体化学を (*S*) 配置に固定し、考えられる全ての diastereomer 体 4 種 (*2S,8S,9S,2'S*)-**49a**, (*2S,8R,9R,2'S*)-**49b**, (*2S,8S,9R,2'S*)-**49c**, (*2S,8R,9S,2'S*)-**49d** を合成し、構造決定を行うことにした。



Scheme 35. Degradation of (+)-Wutaienin (**49**)

第 2 章 合成計画

序論の Scheme 8 で述べたように、水を求核剤とする Disadee の方法⁶⁾では、目的の C3 位に水酸基が導入された amino alcohol 体が収率、diastereo 選択性共に良好な結果が得られている。さらに、得られた生成物の CN 結合を還元的に開裂させることで、 β -hydroxy ester を簡便に合成することができると考えられる。そこで、著者は不斉 aziridine 形成反応と、水を求核剤とした環開裂反応を鍵反応として、以下の逆合成解析に基づき新規 8,9'-neolignan 骨格を有する (+)-wutaienin (**49**) と demethoxywutaienin (**50**) の合成研究に着手することにした (Scheme 36)。これらは、cinnamyl halide (sulfonate) **162** (or **163**) と β -hydroxy ester **164** (or **165**) の enolate alkylation によって得られると考えられる。一方の **164** (or **165**) は aziridine **1m** (or **1n**) に対する diastereo 選択的な水酸基の導入及び CN 結合の開裂反応により合成でき、このものは bromo 体 **166** (or **167**) からの formyl 化、続く aziridine 化反応により合成できると考えた。もう一方の **162** (or **163**) は、同じく bromo 体 **166** (or **167**) に対し、Heck 反応による C3 単位の導入、続く官能基変換により導くことができると予想された。この共通中間体 **166** (or **167**) は既に当研究室で報告している (+)-wutaienaldehyde (**43**) の合成経路¹⁴⁾をもとに、bromophenol **170** (or **171**) から導いた 4-bromo-2-prenylphenol 誘導体への立体選択的な epoxy 化により chiral epoxide **168** (or **169**) を合成し、続く閉環反応により導くことができると考えた。

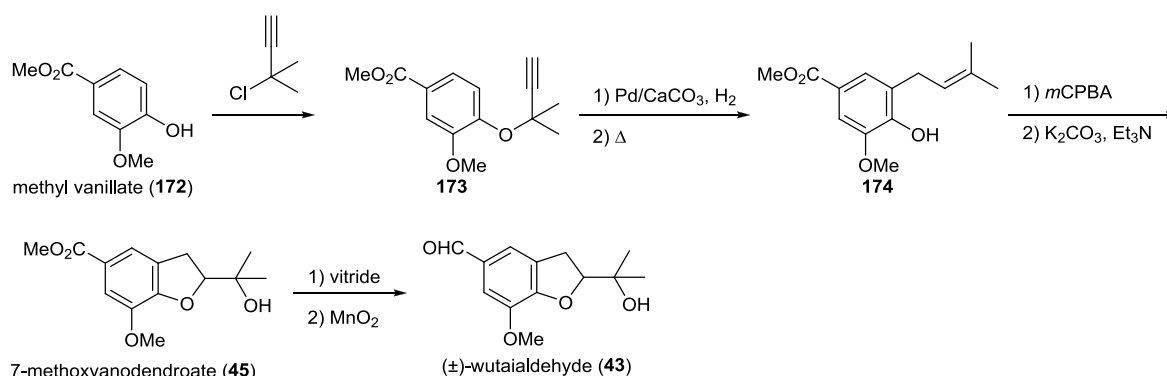


Scheme 36. Retrosynthetic Analysis

第 3 章 アジリジンを経由した合成研究

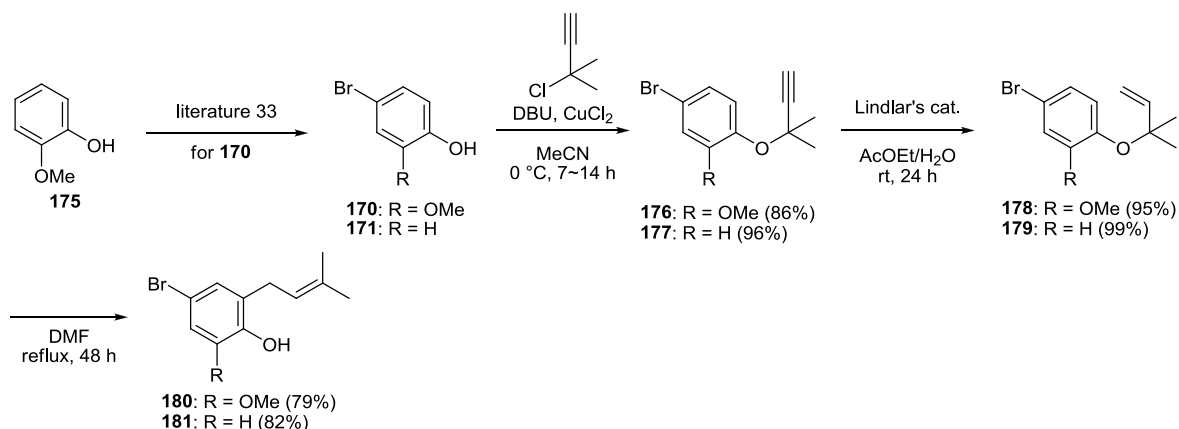
第 1 節 共通中間体の合成

まず、当研究室における (±)-wutaiialdehyde (**43**) の合成例を示す¹⁴⁾ (Scheme 37)。原料として市販の methyl vanillate (**172**) を用い、propargyl 化、Lindlar 還元、Claisen 転位により phenol **174** を得た。このものの olefin 部位を *m*CPBA で酸化した後、塩基性条件下、phenol からの S_N2 型環化反応により 7-methoxyanodendroate (**45**) へと導き、さらに vitride で ester 部位を還元し、生じた benzyl alcohol 部位を二酸化マンガンで酸化することで、(±)-wutaiialdehyde (**43**) へと導いている。



Scheme 37. Synthesis of (±)-Wutaiialdehyde (**43**)

著者は、この経路に倣って共通中間体 **166** と **167** の合成を行った。原料は既知の反応にて合成することができる 4-bromo-2-methoxyphenol (**170**)³³⁾ と市販の 4-bromophenol (**171**) とし、このものを propargyl 化、Lindlar 還元、Claisen 転位により phenol **180**, **181** をそれぞれ良好な収率で得た (Scheme 38)。

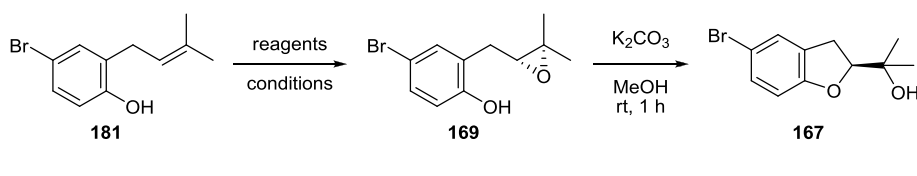


Scheme 38. Syntheses of 2-Prenylphenols **180**, **181**

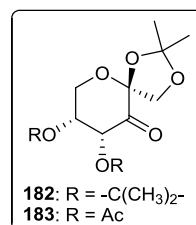
次に、epoxy 化反応を検討した (Table 12)。**181** の olefin 部位を *m*CPBA で酸化したところ、目的の epoxide **169** を得ることができた。このものは不安定であったため、すぐに塩基による閉環反応を行い、環化体 **167** に変換した (entry 1)。次に不斉反応に展開すべく、**181**

から触媒 **182**³⁴⁾, **183**³⁵⁾ を用いて Shi epoxidation 反応を行ったところ、中程度の収率で目的の epoxide **169** を得、さらに塩基にて閉環反応を行うことで、環化体 **167** を得た。しかしながら、このものの光学純度はそれぞれ 73% ee、80% ee に留まった (entries 2, 3)。

Table 12. Epoxidation and Cyclization of 2-Prenylphenol **181**

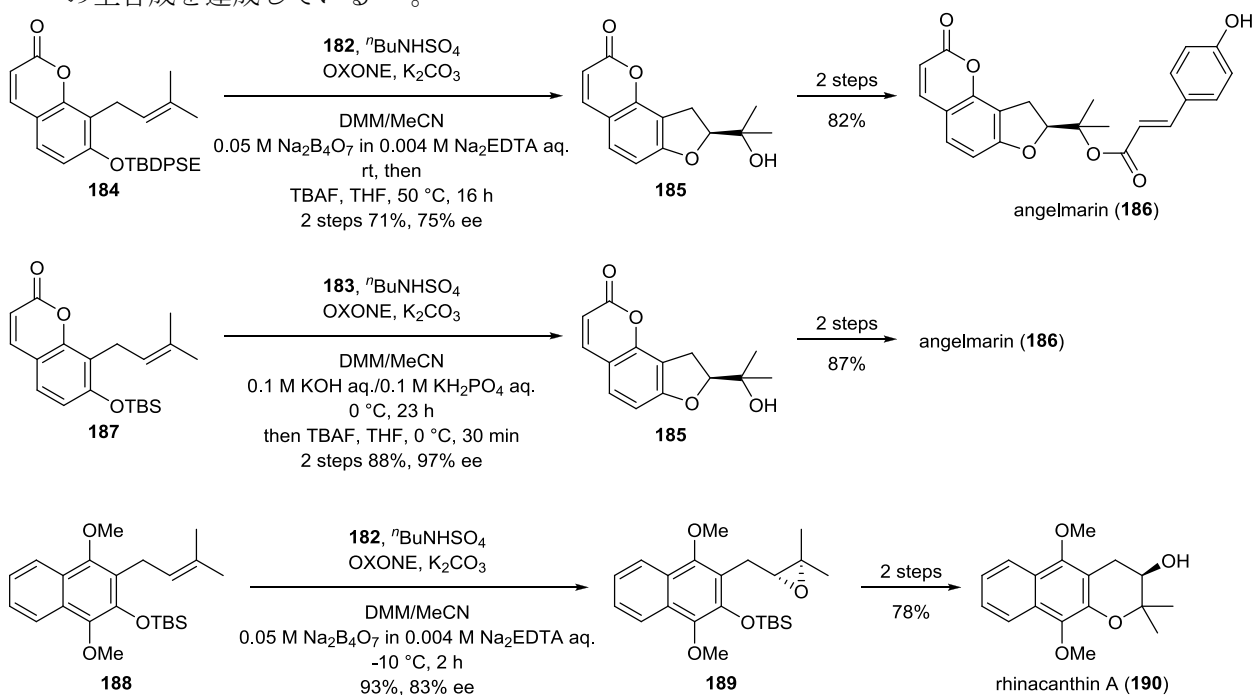


entry	reagents	solvents	conditions	167	
				yield	ee
1	<i>m</i> CPBA	CH ₂ Cl ₂	rt, 2 h	95	-
2	182 , <i>n</i> BuNHSO ₄ , K ₂ CO ₃	DMM/MeCN/pH 6 buffer	0 °C, 48 h	68	73
3	183 , <i>n</i> BuNHSO ₄ , K ₂ CO ₃	DMM/MeCN/pH 6 buffer	0 °C, 48 h	72	80



182: R = -C(CH₃)₂-
183: R = Ac

ここで、最近報告された 2-Prenylphenol 誘導体に対する Shi epoxy 化反応例を示す (Scheme 39)。Coster らはかさ高い *tert*-butyldiphenylsilylethyl ether **184** に対し、触媒 **182** を用いて epoxidation 反応を行い、さらに TBAF にて TBDPSE 基を除去することで中程度の収率、光学純度で目的の環化体 **185** を合成し、このものから 2 工程を経て (+)-angelmarin (**186**) の全合成を達成している³⁶⁾。濱田らは TBS ether **165** に対し、触媒 **183** を用いることで、97% ee という高い光学純度で目的の環化体 **185** を得、このものから 2 工程を経て **186** の全合成を達成している³⁷⁾。また、彼らは触媒 **183** を用いた不斉 epoxidation 反応を様々なかさ高い silyl ether 体に適応できることを示している³⁸⁾。来海らは TBS ether **188** に触媒 **182** を用いて、高収率で epoxide **189** を得、このものから 2 工程で rhinacanthin A (**190**) の全合成を達成している³⁹⁾。



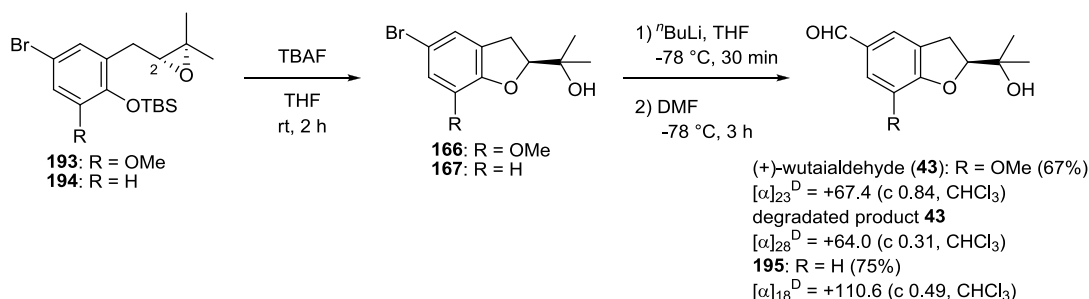
Scheme 39. Asymmetric Epoxidation of silyl ethers **184**, **187** and **188**

これらの合成例に倣い、phenol **181** を TBS 基にて保護してから、epoxidation 反応を行うことにした (Table 13)。TBS 化した silylether **192** に対し、*m*CPBA を用いて反応を行ったところ、(±)-epoxide **194** を高収率で得た。次に、触媒 **182** を用いたところ、82%, 83% ee で目的の (+)-epoxide **194** を得ることができた (entry 2)。触媒 **183** を用いたところ、さらに収率、enatio 選択性は向上し、89%, 96% ee で (+)-epoxide **194** を得ることができた (entry 3)。同様に、**180** を反応させ、(+)-epoxide **193** を得た (entries 4, 5)。

Table 13. TBS Protection and Epoxidation of 2-Prenylphenols **180**, **181**

entry	SM	reagents	solvents	conditions	results		
					product	yield	ee
1	181	<i>m</i> CPBA	CH ₂ Cl ₂	rt, 2 h	194	95	-
2	181	182 , ⁿ BuNH ₄ SO ₄ , K ₂ CO ₃	DMM/MeCN 0.1 M K ₂ HPO ₄ aq./0.1 M KH ₂ PO ₄ aq.	0 °C, 48 h	194	82	83
3	181	183 , ⁿ BuNH ₄ SO ₄ , K ₂ CO ₃	DMM/MeCN 0.1 M K ₂ HPO ₄ aq./0.1 M KH ₂ PO ₄ aq.	0 °C, 48 h	194	89	96
4	180	<i>m</i> CPBA	CH ₂ Cl ₂	rt, 2 h	193	93	-
5	180	183 , ⁿ BuNH ₄ SO ₄ , K ₂ CO ₃	DMM/MeCN 0.1 M K ₂ HPO ₄ aq./0.1 M KH ₂ PO ₄ aq.	0 °C, 48 h	193	68	91

ここで得られた (+)-epoxide **193**, **194** の絶対配置は、Coster ら、濱田ら、來海らの報告より、(2*R*) 配置であると推測した。**193**, **194** に TBAF を作用させることで、環化体 **166**, **167** へと導き、formyl 化することで、既知の (+)-(*S*)-wutaiialdehyde (**43**) 及び **195** に変換した。得られた **43** の旋光度は Scheme 34 に示した天然の (+)-wutaienin (**49**) の分解生成物 **43** の旋光度と符号が一致したことから、予想通り epoxide **194** が 2*R* 配置であることを確認した (Scheme 40)。



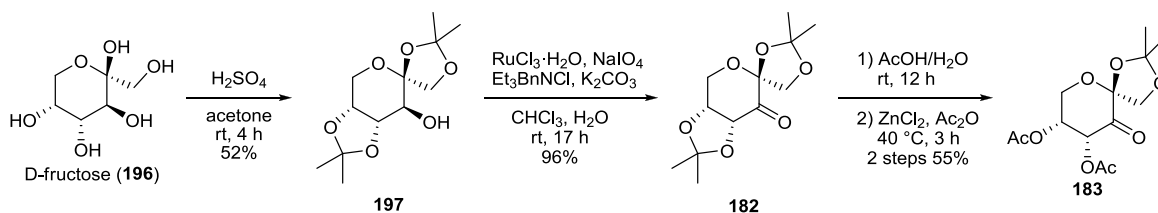
Scheme 40. Syntheses of Cyclized Products **166**, **167** and Aldehydes **43**, **170**

なお、光学活性 HPLC (DAICEL CHIRALCEL OD-H, λ 254 nm, hexane/ⁱPrOH 20/1, flow rate 0.5 mL/min) の分離において、**194** については、保持時間 8.6 min および 10.5 min の 2 本

のピークが見られ、そのうち 8.6 min のピークが優先した。これらのピークの面積比よりその光学純度は、**194** = 96% ee と見積られた。

また、光学活性 HPLC (DAICEL CHIRALCEL OD-H, λ 254 nm, hexane/ⁱPrOH 20/1, flow rate 0.5 mL/min) の分離において、**193** については、保持時間 8.4 min および 10.8 min の 2 本のピークが見られ、そのうち 8.4 min のピークが優先した。これらのピークの面積比よりその光学純度は、**193** = 91% ee と見積られた。

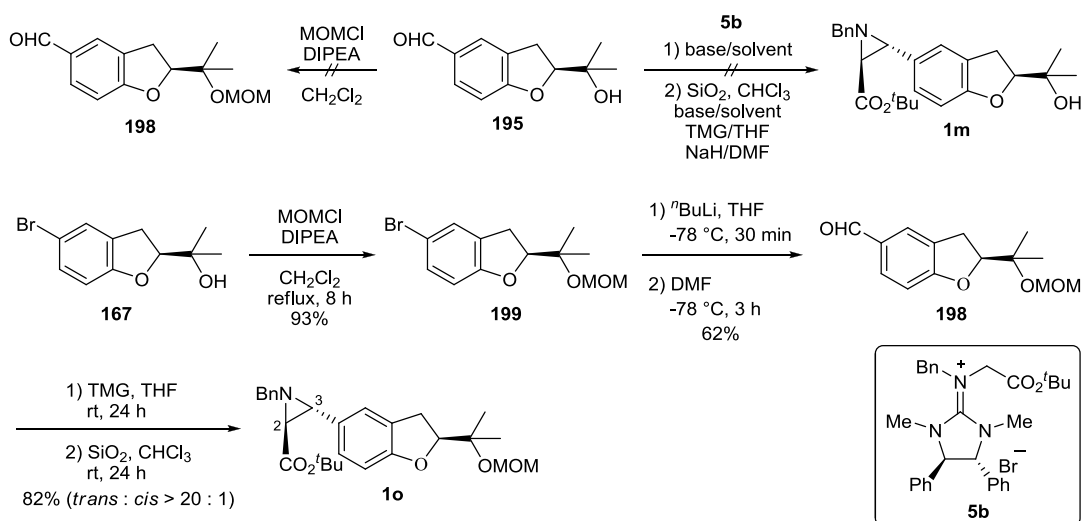
使用した触媒 **182** および **183** は、Nieto らによって報告された合成法⁴⁰⁾を用いて、市販の D-fructose (**196**) から 4 工程で合成した (Scheme 41)。



Scheme 41. Syntheses of Shi Catalyst **182** and **183**

第 2 節 β -Hydroxy ester の合成

まず、得られた aldehyde **195** を用いて aziridine 化反応を行った (Scheme 42)。しかしながら、目的物 **1m** は全く得られず、原料を回収する結果となった。反応が進行しなかった理由として、**195** の活性 proton が aziridine 化反応における第一段階の塩基による guanidinium ylide 生成を妨げているためと考えられた。そこで、alcohol 部位を保護することにした。Alcohol の保護基は、後に行う塩基性条件下や還元条件に安定な MOM 基に決め、まず **195** の MOM 化を試みたが、反応が複雑化したため、目的物 **198** を単離することはできなかった。そこで、bromo 体 **167** を MOM 保護により **199** とし、このものを formyl 化することで aldehyde **198** とした後、aziridine 化反応の条件に付すことで目的の aziridine **1o** を *trans* 選択的に得た。



Scheme 42. Synthesis of Aziridine **1o**

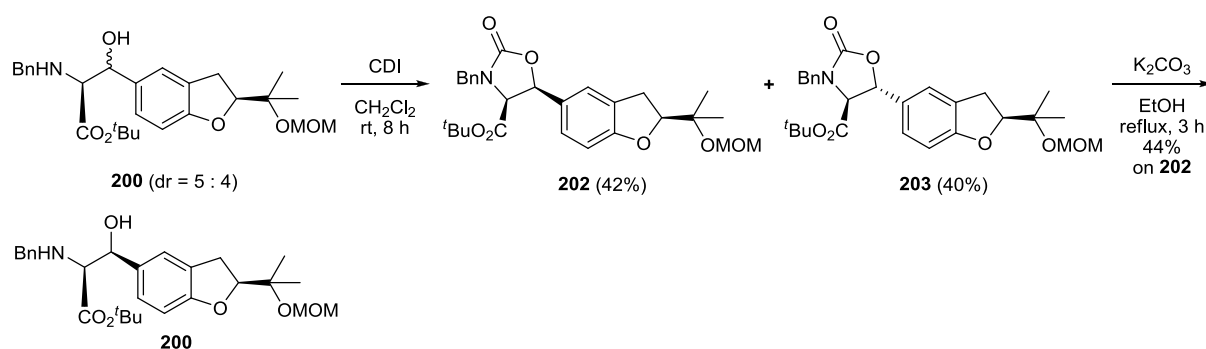
ここで得られた aziridine **1o** の立体配置は、羽田の報告より²⁾、chiral guanidinium 塩 (*R,R*)-**5b** を用いていることから、(2*S*) の立体を有していると推測した。相対配置については、合成した aziridine の C2, C3 位における水素の結合定数が $J_{2,3} = 1.6 \text{ Hz}$ という小さな値を示していたことから、Table 6 のデータと比較し、*trans* 配置だと決定した。

次に、得られた **1o** に対し、水による開環反応を行った (Table 14)。まず、Disadee の方法⁶⁾ を用いて反応を行ったところ、収率良く開環体 **200** を得ることができたが、分離不可能な 5 : 4 の diastereomer 混合物だった (entry 1)。そこで、反応温度を低下させてみたが、選択性に変化は見られなかった (entry 2)。酸を HCl、 H_2SO_4 に変えてみたが、選択性、収率共に良い結果は得られなかった (entries 3, 4)。 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 、 $\text{In}(\text{OTf})_3$ や *N*-tosyl-aziridine に対し diastereo 選択的に水酸基を導入することができる CAN⁴⁾ を用いてみたが、良い結果は得られなかった (entries 5-7)。塩基性条件下での反応を試みたが、反応は全く進行せず (entry 8)、酢酸中では良好な収率で acetate **201** を得ることができたものの、選択性は見られなかった (entry 9)。これらの結果より、diastereo 選択性は見られないが、収率良く目的物 **200** を得ることができる entry 1 の条件を用いて次の反応を進めることにした。

Table 14. Ring-opening Reaction of Aziridine **1o**

entry	reagent (eq.)	solvent	conditions	results	
				200	201
1	TsOH·H ₂ O (1.0 eq.)	THF/H ₂ O 4/1	0 °C, 1 h	94% (dr = 5 : 4)	
2	TsOH·H ₂ O (1.0 eq.)	THF/H ₂ O 10/1	-78 to -40 °C, 15 h	91% (dr = 5 : 4)	
3		THF/5% HCl aq. 4/1	0 °C, 1 h	93% (dr = 1 : 1)	
4	H_2SO_4 (1.0 eq.)	THF/H ₂ O 4/1	0 °C, 1 h	85% (dr = 1 : 1)	
5	CAN (0.1 eq.)	MeCN/H ₂ O 10/1	0 °C to 70 °C, 24 h	no reaction	
6	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (1.0 eq.)	THF/H ₂ O 4/1	0 °C, 15 h	33% (dr = 1 : 1)	
7	$\text{In}(\text{OTf})_3$ (1.0 eq.)	THF/H ₂ O 4/1	0 °C, 24 h	36% (dr = 1 : 1)	
8	LiOH (1.0 eq.)	THF/H ₂ O 4/1	0 to 50 °C, 24 h	no reaction	
9		AcOH	0 °C, 2 h		78% (dr = 1 : 1)

得られた開環体 **200** を CDI と反応させたところ、良好な収率で保護体 **202**、**203** が得られ、これらは column chromatography で分離することができた (Scheme 43)。このうち、**202** を加水分解し、単一の diastereomer として amino alcohol **200** を得ることができた。



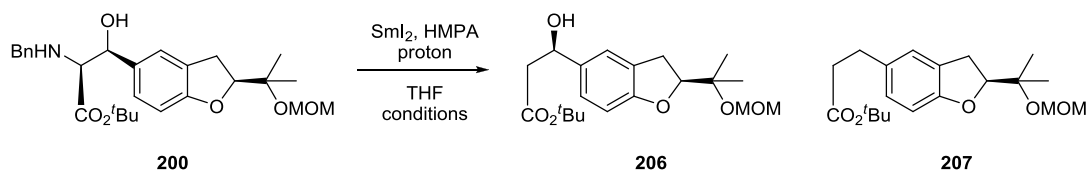
Scheme 43. Synthesis of β -Hydroxy-aminoester **200**

合成した **202**, **203** の相対配置については、それぞれについて C2, C3 位における水素の結合定数及び差 NOE 測定を行い、Disadec によって合成された oxazolidinone **204**, **205**⁶⁾と比較することで **202** が *cis* 配置、**203** が *trans* 配置だと決定した (Table 15)。

Table 15. NOE Enhancements of Oxazolidinone Derivatives

<i>cis</i>	<i>trans</i>
<p>202</p>	<p>203</p>
<p>204</p>	<p>205</p>

次に、**200** の CN 結合開裂反応を試みた (Table 16)。本多らによって報告された文献²⁹⁾を参考に、SmI₂、HMPA 存在下、proton source として PivOH を用いたところ、目的の β -hydroxyester **206** を得ることができたが、hydroxyl 基が還元された ester **207** の生成も確認した (entry 1)。反応温度を低下させてみたところ、収率の改善が見られた (entry 2)。Proton source を *t*BuOH、DMAE、H₂O/MeOH に変更したが、良い結果は得られなかった (entries 3-5)。HMPA 非存在下反応させてみたところ、**207** の生成比率が増加する結果となり、entry 2 (**206**: 66%) 以上に改善はできなかった (entry 6)。

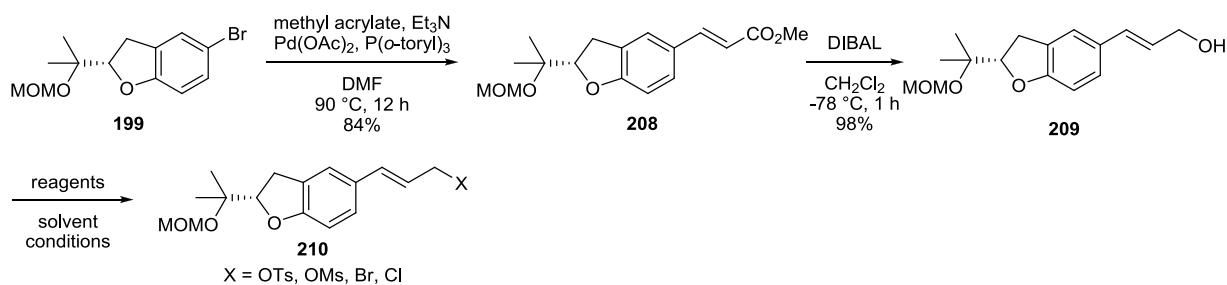
Table 16. Reductive CN Bond Cleavage of β -Hydroxy-aminoester **200**

entry	proton	conditions	results	
			206	207
1	PivOH	rt, 1 h	30%	24%
2	PivOH	-40 °C, 1 h	66%	20%
3	^t BuOH	-40 °C, 1 h	61%	22%
4	DMAE	-40 °C, 1 h	56%	15%
5	MeOH/H ₂ O	-40 °C, 1 h	43%	13%
6 ^a	PivOH	-40 °C, 1 h	5%	44%

^a without HMPA

第 3 節 Cinnamyl halide (or sulfonate) 合成の試み

中間体 **199** から cinnamyl halide (sulfonate) の合成を試みた (Scheme 44)。**199** を Heck 反応の条件に付し、ester **208** を得た後、DIBAL にて処理し、目的の cinnamyl alcohol **209** を得た。このものの halogen 化を目的として、まず Apper 条件⁴²⁾ を用いて反応を行ったが、CBr₄ や CCl₄ では全く反応が進行しなかった (entries 1, 2)。PBr₃ や SOCl₂, triphosgene、cyanuric chloride を用いたところ、反応は複雑化したために、目的物を単離することができなかった (entries 3-6)。Sulfonate 合成を目的として TsCl や MsCl を用いて反応を行ったが、反応は全く進行しなかった (entries 6, 7)。

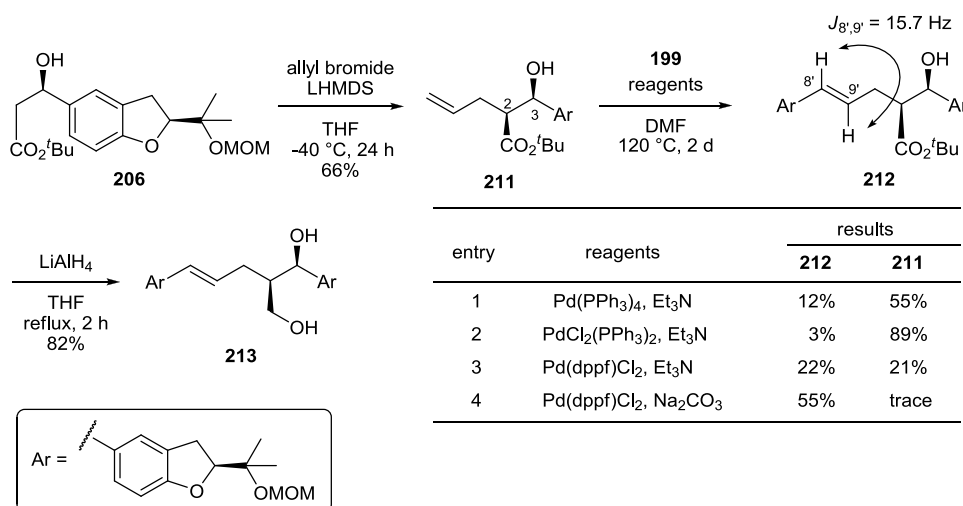


entry	reagents	solvent	conditions	results
1	CBr ₄ , PPh ₃	CH ₂ Cl ₂	0 °C to rt, 8 h	no reaction
2	CCl ₄ , PPh ₃	-	reflux, 24 h	no reaction
3	PBr ₃	Et ₂ O	0 °C, 1 h	a complex mixture
4	SOCl ₂ , Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0 °C, 30 min	a complex mixture
5	triphosgene, Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0 °C, 3 h	a complex mixture
6	cyanuric chloride, Et ₃ N	MeCN	0 °C to reflux, 24 h	a complex mixture
7	TsCl, NaH	CH ₂ Cl ₂	-20 °C to rt, 24 h	no reaction
8	MsCl, Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-20 to 0 °C, 24 h	no reaction

Scheme 44. Synthesis of Cinnamyl Alcohol **209** and Trials for Synthesis of Cinnamyl Halide or Sulfonate **210**

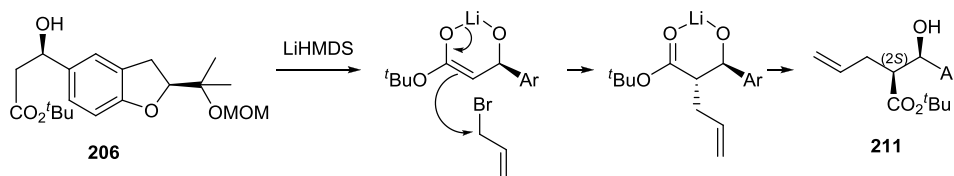
第 4 節 段階的な C6-C3 単位の導入による demethoxywutaienin の合成

Cinnamyl halide (or sulfonate) **210** の合成は断念し、 β -hydroxyester **206** に対し一段階で phenylpropanoid を導入するのではなく、まず C3 単位を導入し、次いで C6 単位を導入するという段階的な合成経路にて、demethoxywutaienin (**50**) へと導くことにした (Scheme 45)。 β -Hydroxyester **206** を塩基性条件下、allyl bromide を作用させることで、allyl 化体 **211** を diastereo 選択的に得た後、このものと中間体 **199** との Heck 反応を検討したところ、Pd 触媒に Pd(dppf)Cl₂、塩基に Na₂CO₃ を用いた場合に、反応が良好に進行し、目的の coupling 体 **212** を中程度の収率で得ることができた (entry 4)。このものの C8', C9'位における水素の結合定数を測定したところ、 $J = 15.7 \text{ Hz}$ という大きな値を示していたことから、*trans* 配置だと決定した。**212** を LiAlH₄ で処理したところ、目的の diol **213** を良好な収率で得ることができた。



Scheme 45. Synthesis of MOM Protected Demethoxywutaienin **213**

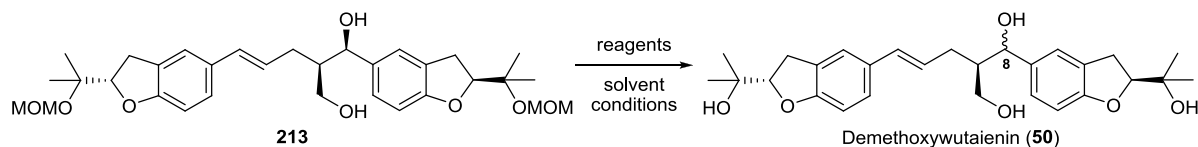
このとき得られた allyl 化体 **211** の立体配置は、Dias らの報告⁴³⁾ より以下のような反応機構で反応するため、(2*S*) 配置を有していると推測できた (Scheme 46)。すなわち、まず **206** が LiHMDS により enolate を生成するが、このとき hydroxyl 基と Li が配位するために 6 員環遷移状態を形成する。このとき立体的に空いている Ar 基と逆側から allyl bromide が反応するため、(2*S*) 配置を持つ allyl 化体 **211** が主生成物として得られたのだと考えられる。



Scheme 46. Supposed Mechanism for Allylation of β -hydroxyester **206**

最後に、MOM 基の除去について検討を行った (Table 17)。まず、HCl 水溶液中で処理したところ、反応が複雑化し、demethoxywutaienin (**50**) を単離するには至らなかった (entry 1)。TsOH 存在下にて反応を行ったところ、中程度の収率で目的物 **50** を得ることができたが、benzyl 位の異性化が確認された (entry 2)。B-Bromocatecholborane を用いたところ、低収率ながら **50** を得ることができたが、やはり異性化が確認された (entry 3)。

Table 17. Synthesis of Demethoxywutaienin (**50**)



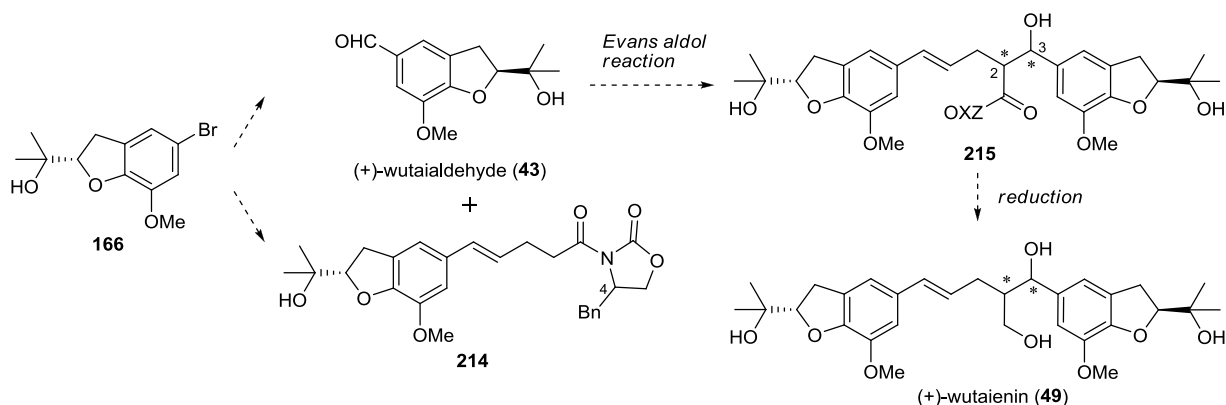
entry	reagents	solvent	conditions	50
1	6 N HCl aq.	THF	0 °C, 4 h	a complex mixture
2	TsOH·H ₂ O	toluene	50 °C, 8 h	69% (dr = 1 : 1)
3	B-bromocatecholborane	CH ₂ Cl ₂	0 °C, 24 h	13% (dr = 4 : 3)

得られた (2*S*,8*R*,9*R*,2'*S*)-**50** と (2*S*,8*S*,9*R*,2'*S*)-**50** の混合物に対し、column chromatography による分離をいくつかの条件を用いて試みたが、分離することができなかった。本合成経路において、demethoxywutaienin (**50**) を得ることができたものの、酸性条件下での反応において benzyl 位が容易に異性化するという問題が残った。

第 4 章 Evans aldol 反応を鍵反応とした合成研究

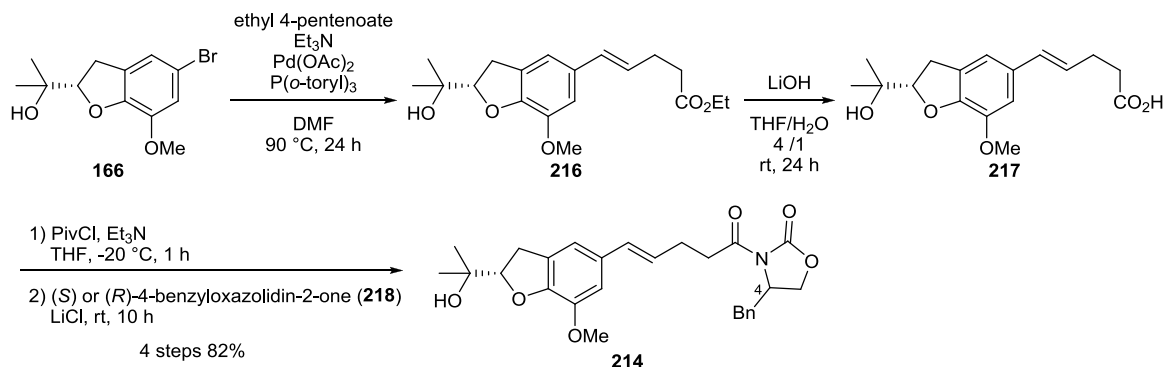
第 1 節 (+)-Wutaienin の合成

第 3 章にて demethoxywutaienin (**50**) やその中間体は酸に対し不安定であるという知見が得られた。そこで (+)-wutaienin (**49**) 合成においては、Evans aldol 反応⁴⁴⁾ を鍵反応とした合成経路を考案し、それに従って合成を進めることにした (Scheme 47)。すなわち、先に合成した中間体 **166** から *S* 体、*R* 体それぞれの oxazolidinone **214** を合成し、このものと (+)-wutaienaldehyde (**43**) を Evans aldol 反応の条件に付すことで、**214** (*4S*) からは *syn* 体 **215d** (*2S,3S*) と *anti* 体 **215b** (*2R,3S*) を、**214** (*4R*) からは *syn* 体 **215c** (*2R,3R*) と *anti* 体 **215a** (*2S,3R*) を合成し、4 種全ての diastereomer を合成する。そして、最後に還元すれば、(+)-wutaienin (**49**) へと導くことができると考えた。Benzyl 位の立体中心を構築した後は、還元反応のみで (+)-wutaienin (**49**) へと変換することができるため、benzyl 位が異性化する可能性が低いと考えられた。



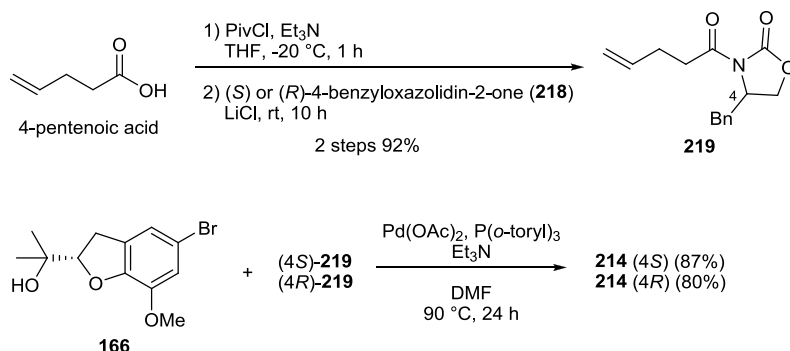
Scheme 47. New Synthetic Plan for (+)-Wutaienin (**49**)

まず、中間体 **166** を oxazolidinone **214** へと変換した (Scheme 48)。 **166** と市販の ethyl 4-pentenoate を Heck 反応の条件に付すことで、ester **216** を得た後、加水分解して carboxylic acid **217** へと変換した。このものに oxazolidinone **218** (*4S*) と **218** (*4R*) をそれぞれ反応させることで、目的の oxazolidinone **214** を得ることができた。



Scheme 48. Synthesis of Chiral Oxazolidinones **214**

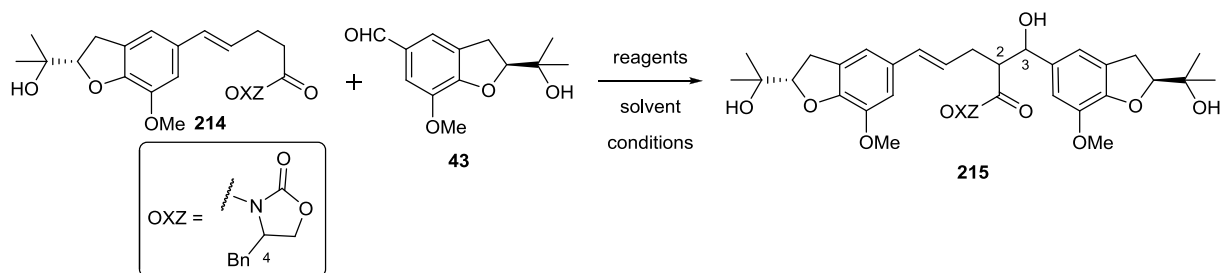
また、**166** と既知の反応にて合成できる oxazolidinone **219**⁴⁵⁾ から 1 工程で **214** を合成することにも成功した (Scheme 49)。



Scheme 49. Concise Synthesis of Chiral Oxazolidinones **214**

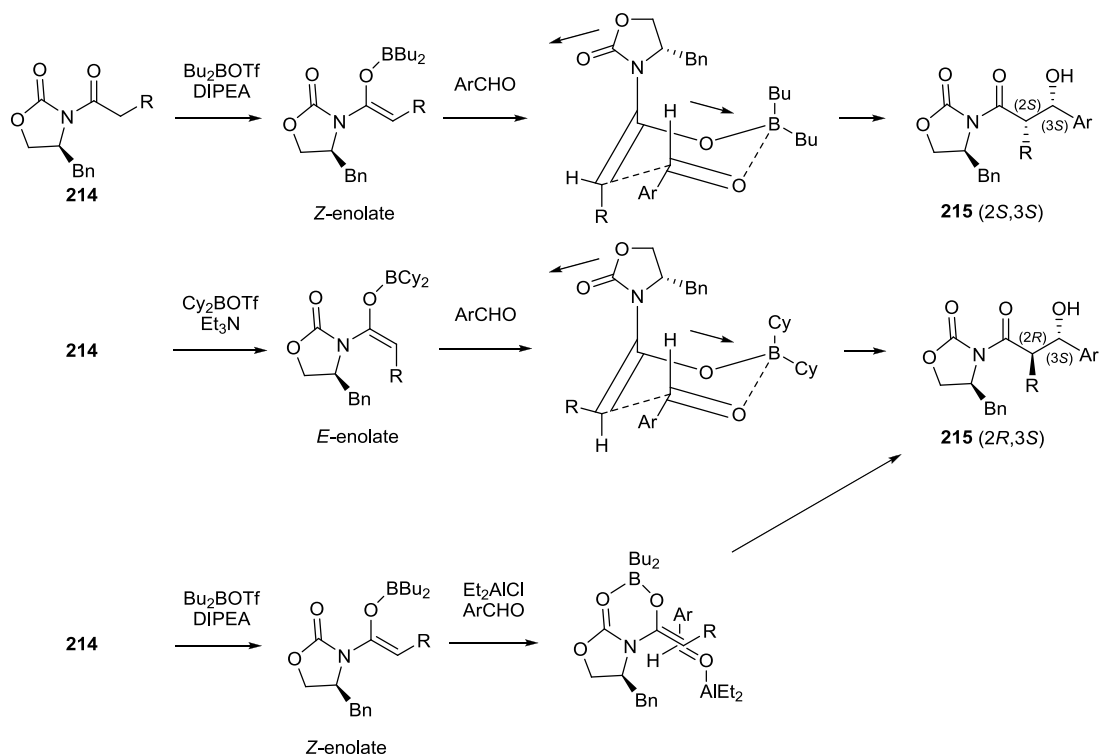
得られた **214** を用いて aldol 反応の検討を行った (Table 18)。まずは *syn* 体の合成を目的として、**214** (4*S*) と **43** を一般的な Evans aldol 反応の条件である Bu₂BOTf, DIPEA⁴⁴⁾ を用いて反応を行ったところ、良好な収率で目的の *syn* 体 **215** (2*S*,3*S*) を得ることができた (entry 1)。次に、*anti* 体の合成を目的として、**214** (4*S*) と **43** を TMSCl, Et₃N, MgCl₂ を用いた条件⁴⁶⁾ で反応を行ったが、反応は全く進行せず (entry 2)、塩基を LiHMDS に変更したが、原料 **214** (4*S*) の回収とともに **214** (4*S*) における水酸基が TMS 化されたものが得られるのみであった (entry 3)。*E*-Enolate を経由して *anti* 体を合成することができる Cy₂BOTf, Et₃N⁴⁷⁾ を用いた条件では、主生成物として *anti* 体 **215** (2*R*,3*S*) を得ることができたが、反応が複雑化したため低収率に留まった (entry 4)。添加剤として Et₂AlCl を用いた条件⁴⁸⁾ では、主生成物として *syn* 体 **215** (2*S*,3*S*) が得られる結果となった (entry 5)。**214** (4*R*) を entry 1 と同じ条件で反応させたところ、良好な収率で目的の *syn* 体 **215** (2*R*,3*R*) を得ることができた。

Table 18. Aldol Reaction of Oxazolidinones **214** and Aldehyde **43**



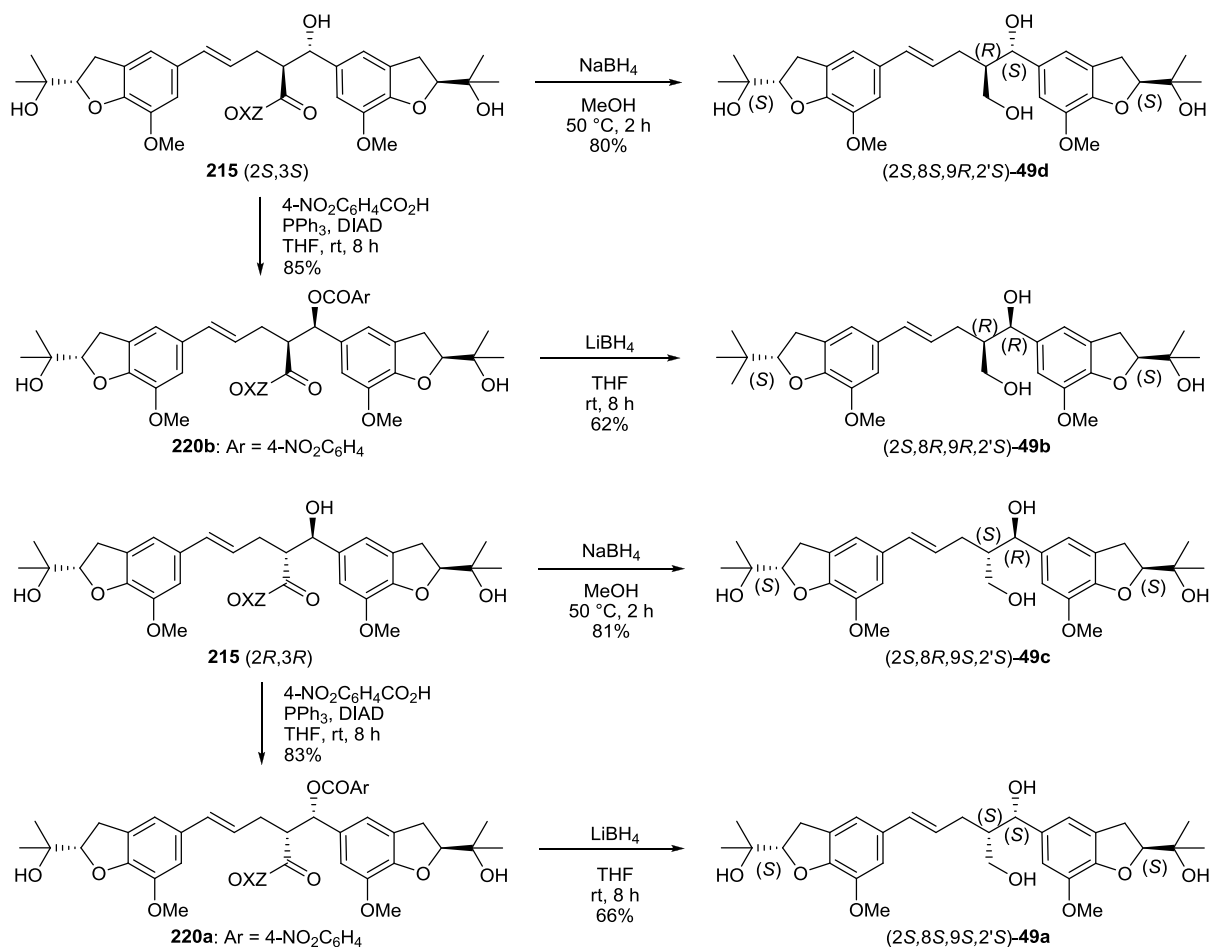
entry	214	reagents	solvent	conditions	products
1 ⁴⁴⁾	214 (4 <i>S</i>)	Bu ₂ BOTf, DIPEA	CH ₂ Cl ₂	-78 °C, 24 h	<i>syn</i> - 215 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>) (81%)
2 ⁴⁶⁾	214 (4 <i>S</i>)	TMSCl, Et ₃ N, MgCl ₂	THF	rt to reflux, 7 h	no reaction
3	214 (4 <i>S</i>)	TMSCl, LHMDS, MgCl ₂	THF	rt to reflux, 7 h	214 + silylated 214
4 ⁴⁷⁾	214 (4 <i>S</i>)	Cy ₂ BOTf, Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-78 °C, 48 h	<i>anti</i> - 215 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) (36%)
5 ⁴⁸⁾	214 (4 <i>S</i>)	Bu ₂ BOTf, DIPEA, Et ₂ AlCl	CH ₂ Cl ₂	-78 °C, 24 h	<i>syn</i> - 215 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>) : <i>anti</i> - 215 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) = 5 : 1
6	214 (4 <i>R</i>)	Bu ₂ BOTf, DIPEA	CH ₂ Cl ₂	-78 °C, 24 h	<i>syn</i> - 215 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>) (81%)

ここで得られた **215** (2*S*,3*S*) の立体配置は Evans らの報告⁴⁴⁾ より以下の反応機構で反応していると推測した (Scheme 49)。すなわち、oxazolidinone **214** (*S*) が Bu₂BOTf と反応することで、*Z*-enolate を形成するが、このとき分子内の 2 つの carbonyl 基の双極子モーメントが逆向きになるように配置される。この際、4 位の benzyl 基の立体を避けるように、aldehyde **43** が **214** (*S*) の *Si* 面から近づくことにより生成物の 2*S* 配置が決定する。次に、aldehyde 上の Ar 基が equatorial 側に位置する安定な 6 員環遷移状態を経由することにより反応が進行するために 3*S* 配置が決定し、結果的に **215** (2*S*,3*S*) が生成する。また、Cy₂BOTf を反応させたときには *E*-enolate を形成する⁴⁷⁾ ため、6 員環遷移状態において R の位置が equatorial 位で反応することになり、結果として **215** (2*R*,3*S*) が形成される。一方、添加剤として Et₂AlCl を用いた条件では、Heathcock らの報告⁴⁸⁾ より、通常の Evans aldol 反応とは異なる遷移状態を経て、aldol 反応が進行していると考えられる。すなわち、**214** (*S*) が Bu₂BOTf と反応することで、*Z*-enolate を形成するが、Et₂AlCl を添加することで、aldehyde **43** に対し Et₂AlCl の配位が優先して進行するために、非環状遷移状態を経由する。この際、aldehyde **43** は benzyl 基の立体を避けるように近づくために、enolate の *Re* 面から反応が進行するため生成物の 2*R* 配置が決定し、さらに Et₂Al 基と R が立体を避けるように反応が進行するため、結果として **215** (2*R*,3*S*) が形成される。しかしながら、この条件においては予想に反し **215** (2*S*,3*S*) が主生成物として得られる結果となった (entry 5)。この理由としては、**214** の分子内に alcohol 部位が存在するため、alcohol 部位に Et₂AlCl の配位が優先的に起こってしまい、十分に aldehyde へ配位されなかったために、通常の 6 員環遷移状態を経由して反応が進行してしまったためだと考えられる。



Scheme 50. Supposed Mechanism for Aldol Reaction of Oxazolidinones **214** and Aldehyde **43**

Table 18 で合成した *syn* 体 **215** (2*S*,3*S*) と **215** (2*R*,3*R*) を用いて、次の反応に進めることにした (Scheme 51)。まず、*syn*-**215** (2*S*,3*S*) の oxazolidinone 部位を還元することで、(2*S*,8*S*,9*R*,2'*S*)-**49d** の合成に成功した。また、光延反応を用いて *syn*-**215** (2*S*,3*S*) の benzyl 位の立体を反転させ、生じた ester 部位と oxazolidinone 部位を LiBH₄ にて一挙に還元することで (2*S*,8*R*,9*R*,2'*S*)-**49b** を合成した。同様の反応を用いて、*syn*-**215** (2*R*,3*R*) から (2*S*,8*R*,9*S*,2'*S*)-**49c** と (2*S*,8*S*,9*S*,2'*S*)-**49a** をそれぞれ合成した。



Scheme 51. Synthesis of (+)-Wutaienin (**49**)

これら 4 種の diastereomer の個々のスペクトルデータは天然物のものと完全には一致しなかったが、(2*S*,8*S*,9*S*,2'*S*)-**49a** と (2*S*,8*R*,9*R*,2'*S*)-**49b** を重ね合わせると一致する (Table 19, 20, Figure 8, 9)。(2*S*,8*R*,9*S*,2'*S*)-**49c** と (2*S*,8*S*,9*R*,2'*S*)-**49d** は、¹H-NMR (Table 19) において、C8 位の水素の化学 shift が天然物のものより約 0.3 ppm ほど、そして C10' 位の水素の化学 shift も天然物のものより約 0.1 ppm ほど低磁場に移動している。また、¹³C-NMR (Table 20) においても、C8 の化学 shift が天然物のものより約 2 ppm ほど、そして C10'位の化学 shift も約 1 ppm ほど高磁場に移動していることから、天然物とは大きく異なることを確認した。

Table: ¹H NMR Data of Natural (+)-Wutaienin (49) and Synthetic Specimens (49a-49d)

#	wutaienin (49)	(2S,8S,9R,2'S)-49a	(2S,8R,9R,2'S)-49b	(2S,8R,9S,2'S)-49c	(2S,8S,9R,2'S)-49d
2-H	4.66 (t, <i>J</i> = 9.5)	4.67 (t, <i>J</i> = 9.0)	4.67 (t, <i>J</i> = 9.2)	4.67 (t, <i>J</i> = 9.0)	4.66 (t, <i>J</i> = 8.8)
2-CMe ₂	1.21, 1.22 (each s)	1.22, 1.23 (each s)	1.22, 1.23 (each s)	1.22, 1.23 (each s)	1.22, 1.23 (each s)
3-H ₂	3.08-3.25 (m)	3.08-3.25 (m)	3.08-3.25 (m)	3.08-3.26 (m)	3.08-3.23 (m)
4-H	6.68 (1H, s)	6.68 (s)	6.68 (s)	6.70 (s)	6.69 (s)
6-H	6.76 (1H, s)	6.76 (s)	6.77 (s)	6.78 (s)	6.77 (s)
7-OMe	3.87 (s)	3.88 (s)	3.88 (s)	3.88 (s)	3.86 (s)
8-H	4.63 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.2)	4.65-4.69 (m)	4.64-4.68 (m)	4.94 (br s)	4.93 (br s)
9-H	1.95-2.00 (m)	2.00 (br s)	2.00 (br s)	1.98-2.00 (m)	2.01 (br s)
10-H ₂	3.74 (ddd, <i>J</i> = 12.7, 1.8)	3.75-3.78 (m)	3.76 (dd, <i>J</i> = 11.4, 6.0)	3.73-3.78 (2H, m)	3.72-3.77 (2H, m)
2'-H	3.89 (dd, <i>J</i> = 12.2, 2.4)	3.87-3.94 (m)	3.90-3.93 (m)		
2'-H	4.67 (t, <i>J</i> = 9.5)	4.68 (t, <i>J</i> = 9.0)	4.68 (t, <i>J</i> = 9.2)	4.68 (t, <i>J</i> = 9.0)	4.67 (t, <i>J</i> = 8.8)
2'-CMe ₂	1.36, 1.38 (each s)	1.37, 1.38 (each s)	1.37, 1.39 (each s)	1.37, 1.39 (each s)	1.36, 1.38 (each s)
3'-H ₂	3.08-3.25 (m)	3.08-3.25 (m)	3.08-3.25 (m)	3.08-3.26 (m)	3.08-3.23 (m)
4'-H	6.79 (1/2H, s)	6.77 (s)	6.77 (s)	6.78 (s)	6.74 (s)
6'-H	6.80 (1/2H, s)	6.81 (s)	6.80 (s)	6.81 (s)	6.80 (s)
7'-OMe	3.88 (s)	3.89 (s)	3.89 (s)	3.89 (s)	3.86 (s)
8'-H	6.25 (dd, <i>J</i> = 15.6, 3.6)	6.25 (d, <i>J</i> = 15.0)	6.26 (d, <i>J</i> = 15.0)	6.33 (d, <i>J</i> = 15.6)	6.32 (d, <i>J</i> = 15.6)
9'-H	5.92 (dt, <i>J</i> = 15.6, 7.2)	5.93 (ddd, <i>J</i> = 15.0, 7.8, 7.2)	5.93 (ddd, <i>J</i> = 15.0, 7.8, 7.2)	6.00 (ddd, <i>J</i> = 15.6, 7.8, 7.2)	5.98 (dt, <i>J</i> = 15.6, 7.3)
10'-H ₂	2.04-2.10 (m)	2.05-2.12 (m)	2.04-2.10 (m)	1.98-2.04 (m)	2.00-2.04 (m)
	2.14-2.19 (m)	2.15-2.21 (m)	2.14-2.20 (m)	2.27-2.31 (m)	2.18-2.32 (m)

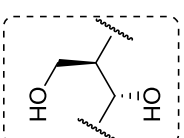
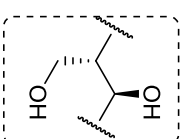
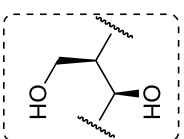
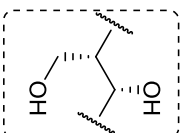
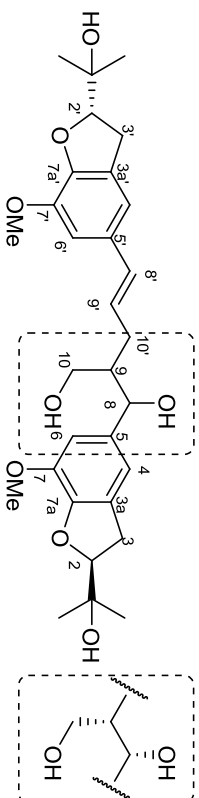


Table 20. ¹³C-NMR Data of Natural (+)-Wutatemin (**49**) and Synthetic Specimens (**49a-49d**)

#	wutatemin (49)	(2 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,2' <i>S</i>)- 49a	(2 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,2' <i>S</i>)- 49b	(2 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,2' <i>S</i>)- 49c	(2 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,2' <i>S</i>)- 49d
C(2)	90.3	90.3	90.3	90.3	90.3
C(2)C(OH)Me ₂	71.7, 24.1, 26.15	71.7, 24.0, 26.3	71.7, 24.0, 26.3	71.7, 24.0, 26.2	71.7, 24.0, 26.3
C(3)	31.0	31.1	31.0	31.1	31.1
C(3a)	136.7	131.3	131.3	131.4	131.4
C(4)	109.2	109.0	109.0	109.1	109.1
C(5)	128.4(128.5)	128.5	128.5	128.4	128.4
C(6)	115.0	114.9	114.9	114.9	114.9
C(7)	143.9	143.9	144.0	143.9	143.9
C(7)OMe	56.0	55.9	55.9	56.0	56.0
C(7a)	147.3	147.3	147.3	147.2	147.2
C(8)	78.6	78.9	78.9	76.5	76.6
C(9)	47.1	47.1	47.1	47.2	47.2
C(10)	64.5	64.7	64.7	63.9	63.9
C(2)	90.3	90.4	90.4	90.3	90.3
C(2)C(OH)Me ₂	71.7, 24.2, 26.23	71.7, 24.1, 26.4	71.7, 24.1, 26.4	71.7, 24.1, 26.3	71.7, 24.1, 26.4
C(3)	31.1	31.2	31.1	31.2	31.2
C(3'a)	136.7	136.7	136.7	135.9	135.9
C(4)	109.7(109.9)	109.6	109.5	109.4	109.5
C(5)	128.6	128.5	128.6	128.6	128.6
C(6)	115.4(115.5)	115.3	115.5	115.0	114.9
C(7)	143.9	144.0	144.1	144.0	144.0
C(7')OMe	56.1	56.1	56.1	56.1	56.1
C(7'a)	147.5	147.4	147.5	147.3	147.3
C(8')	131.4(131.7)	131.7	131.8	131.6	131.6
C(9')	125.7	125.6	125.6	126.3	126.4
C(10')	32.2	32.2	32.2	31.1	31.2

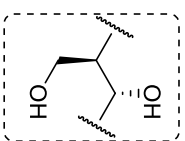
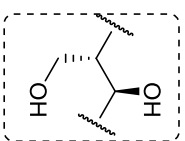
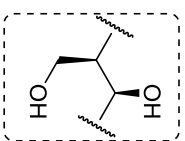
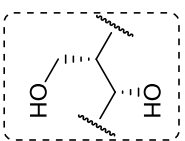
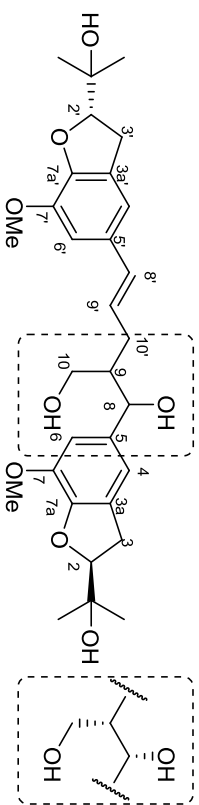
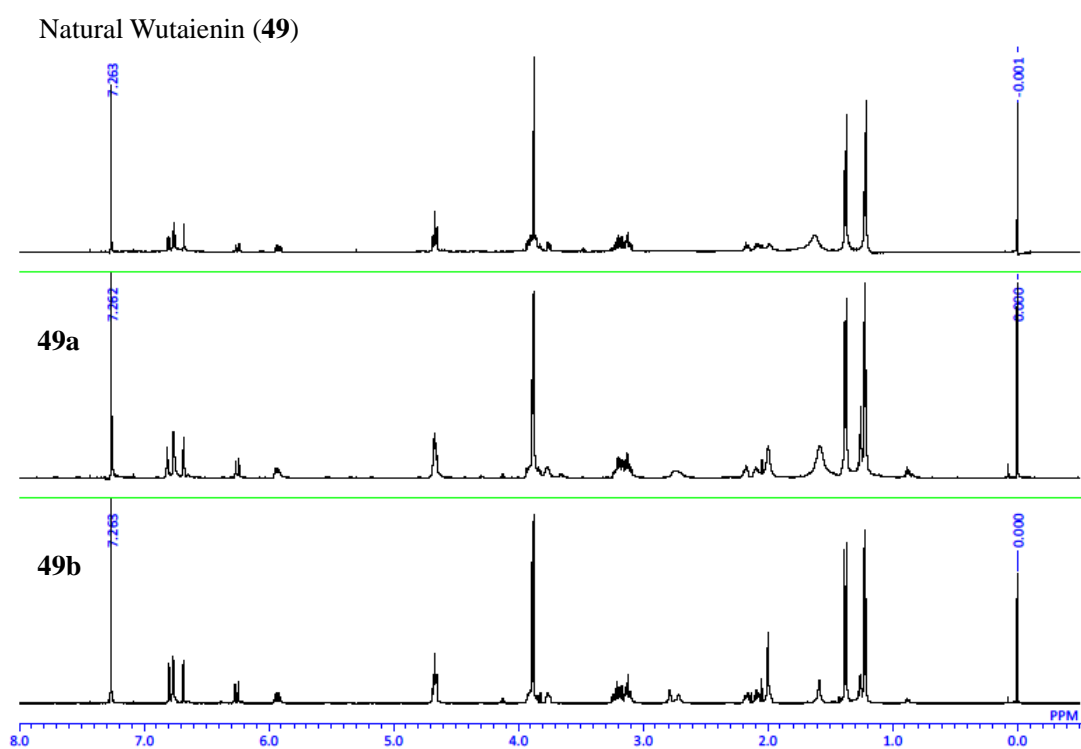


Figure 8. ^1H NMR Chart of Natural Wutaienin (**49**) and Synthetic Specimens (**49a**, **49b**)



Natural Wutaienin (**49**)

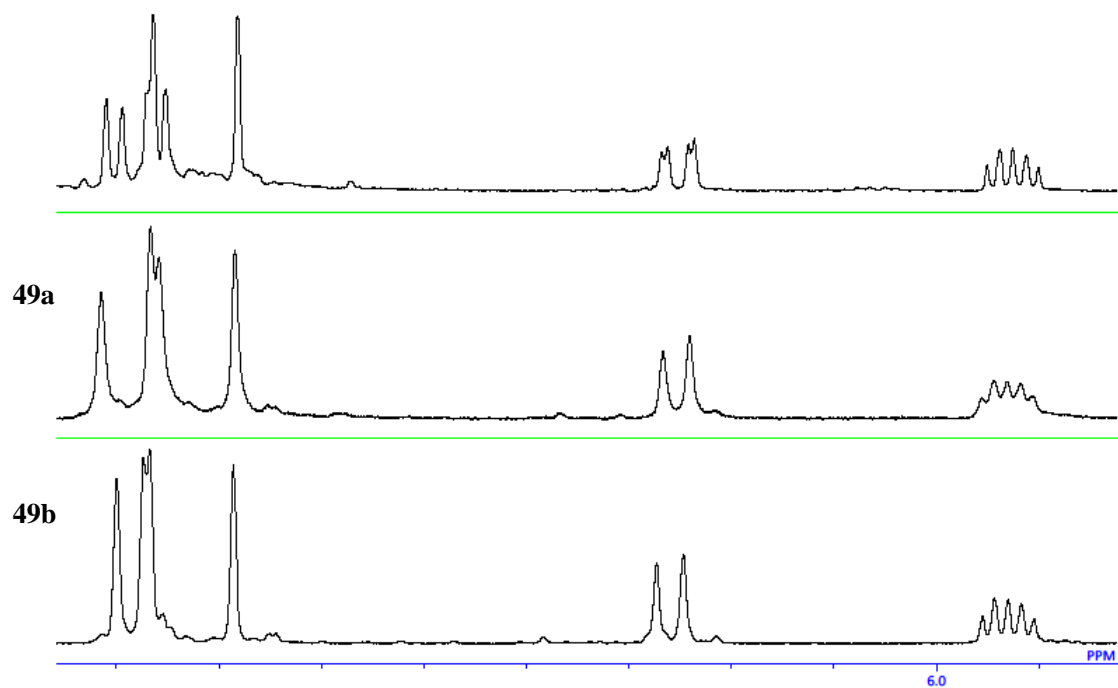
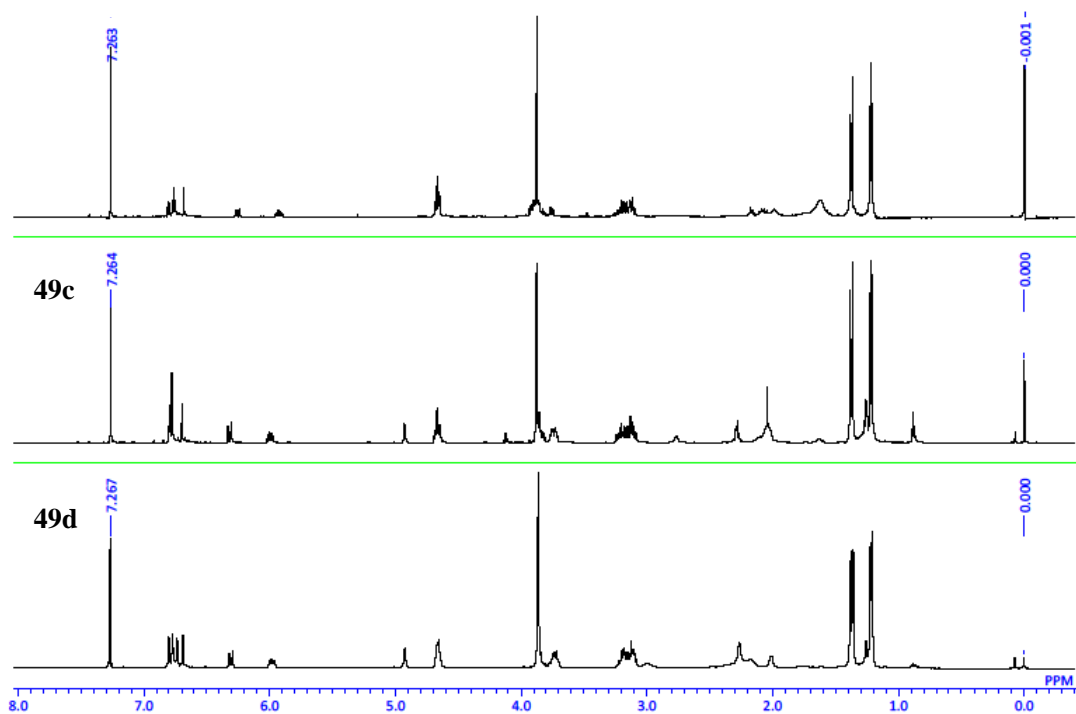
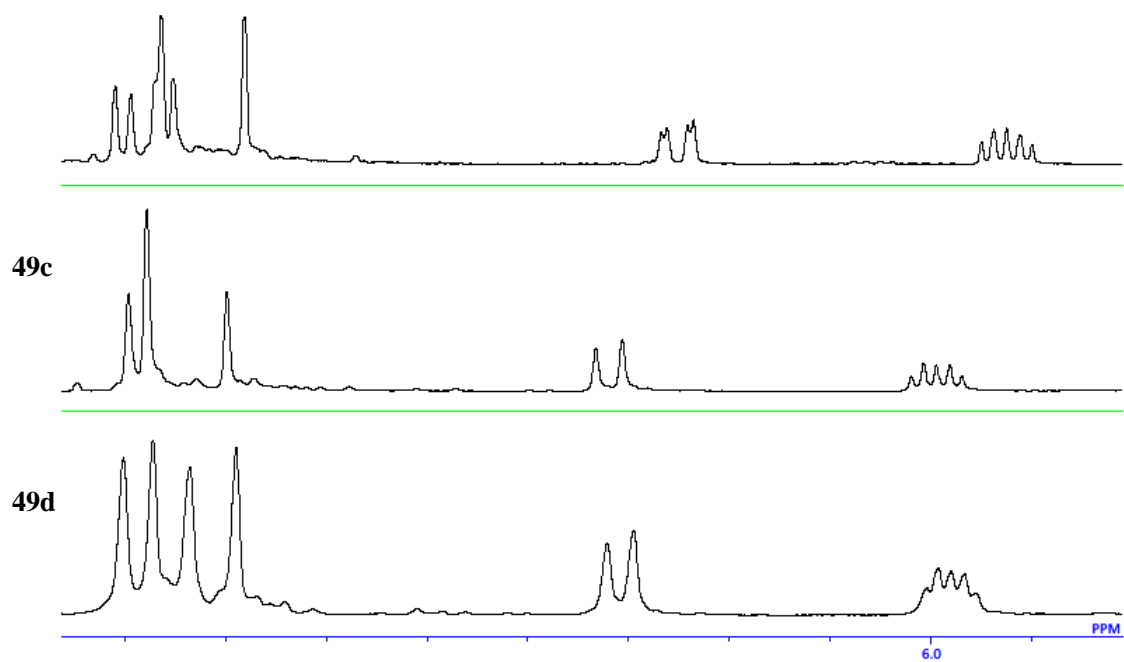


Figure 9. ^1H NMR Chart of Natural Wutaienin (**49**) and Synthetic Specimens (**49c**, **49d**)

Natural Wutaienin (**49**)

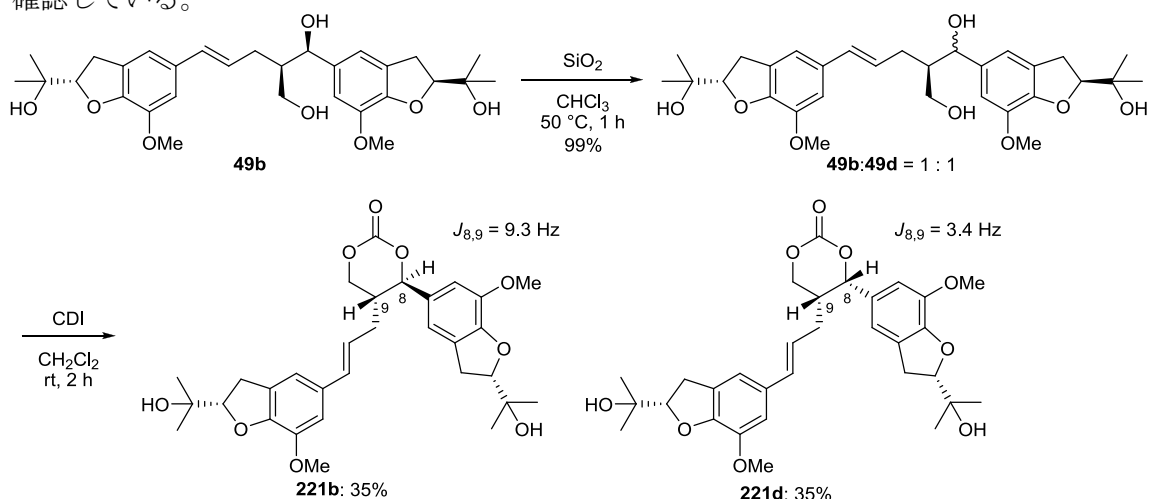


Natural Wutaienin (**49**)



また、HPLC (Waters 4.6×250 mm, 5C18×AR-II, λ 254 nm, MeCN/H₂O 4/6, flow rate 1.0 mL/min) の分析において、天然物 (+)-wutaienin (**49**) と合成した **49a** と **49b** の保持時間が 7.6 min であり、完全に一致することを確認した。

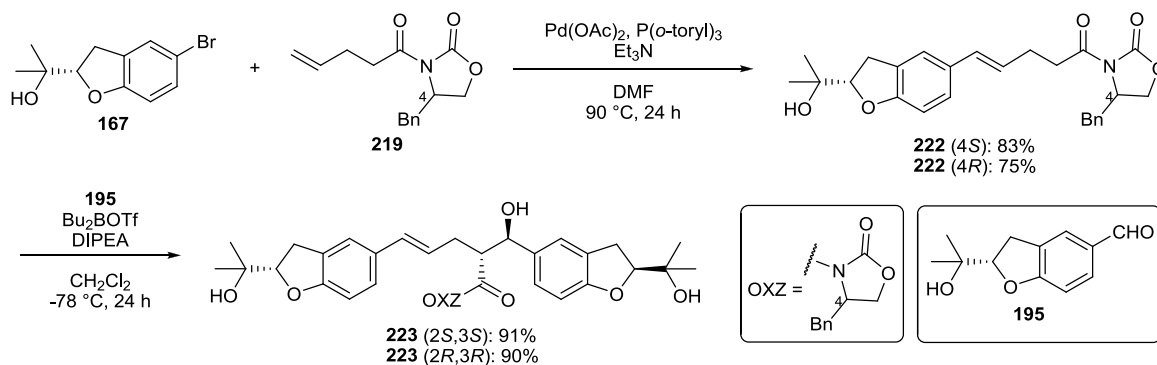
ところで、この (+)-wutaienin (**49**) の安定性を調べる目的として、(2*S*,8*R*,9*R*,2'*S*)-**49b** を SiO₂ 存在下、超音波を照射しつつ 50 °C にて 3 時間放置したところ、benzyl 位が異性化した **49d** の存在が確認された (Scheme 52)。得られた **49b** と **49d** の混合物は column chromatography で分離することができなかつたが、CDI を反応させて carbonate **221** とすることで、分離することができた。得られた **221** の C8, 9 位における水素の結合定数を比較したところ、**221b** が $J_{8,9} = 9.3$ Hz、そして **221d** が $J_{8,9} = 3.4$ Hz を示した。このことから、C8, 9 位における水素が diaxial 配置をとる **221b** を (8*R*,9*R*) 配置であると決定した。また、**221b**、**221d** それぞれを LiBH₄ において還元することで、**49b**、**49d** に変換できることも確認している。



Scheme 52. Epimerization and Separation of (2*S*,8*R*,9*R*,2'*S*)-**49b** and (2*S*,8*S*,9*R*,2'*S*)-**49d**

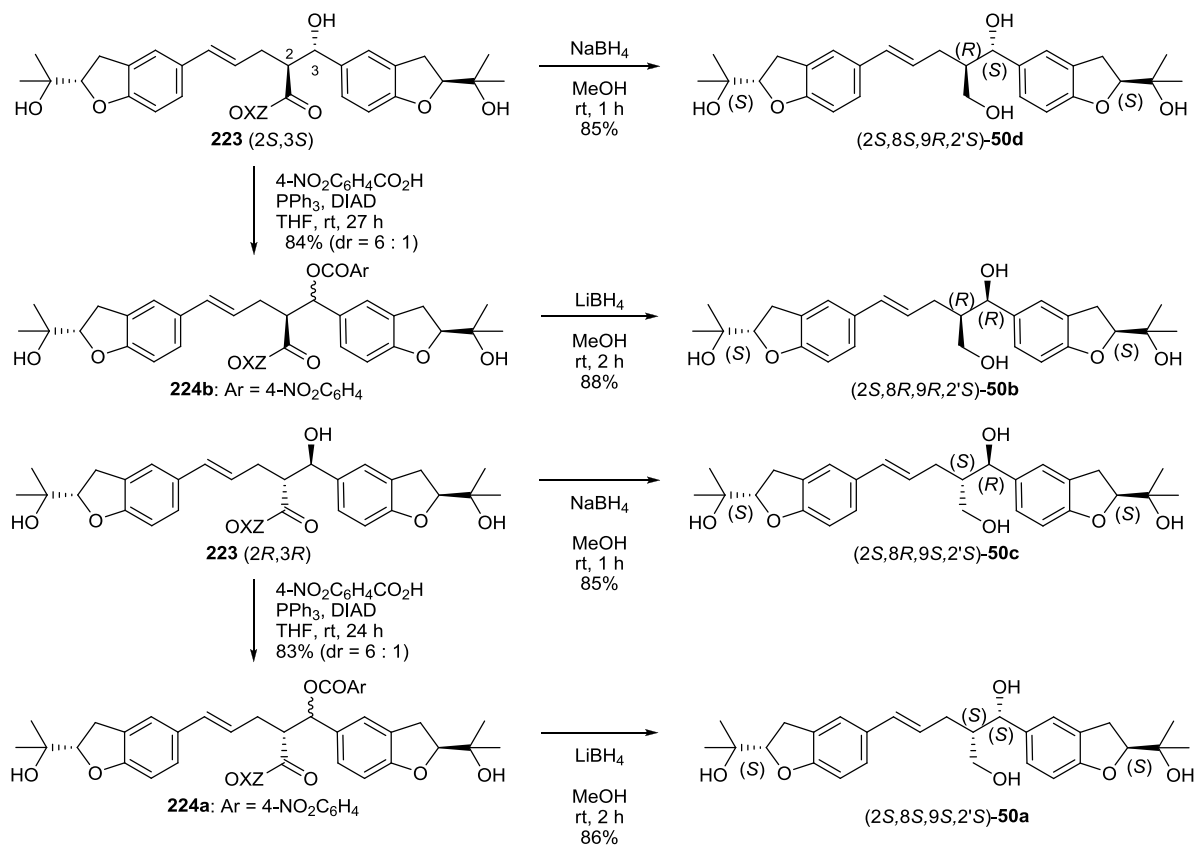
第 2 節 Demethoxywutaienin の合成

(+)-Wutaienin (**49**) 合成と同様の経路で、demethoxywutaienin (**50**) を合成することにした (Scheme 53)。まず、環化体 **167** と oxazolidinone **219**⁴²⁾ を Heck 反応の条件に付すことで、良好な収率で coupling 体 **222** (4*S*) と **222** (4*R*) をそれぞれ得、このものを aldehyde **195** と反応させることで C8,C9-*syn* 付加体 **200** (8*S*,9*S*) と **200** (8*R*,9*R*) をそれぞれ合成した。



Scheme 53. Syntheses of *syn*-Aldol Products **223**

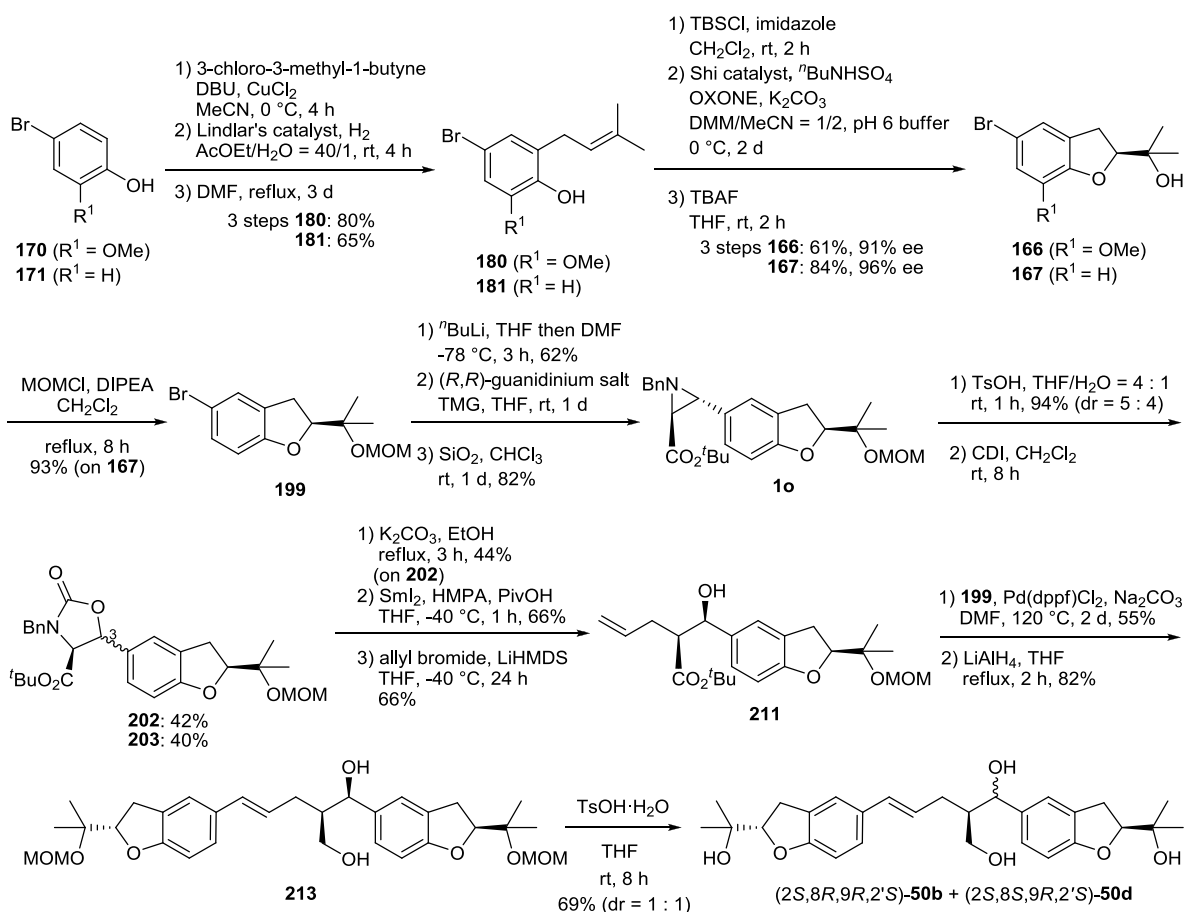
得られた付加体 **223** (8*R*,9*R*) と **223** (8*R*,9*S*) を用いて、demethoxywutaienin (**50**) における 4 種の diastereomer 全てを合成した (Scheme 54)。



Scheme 54. Syntheses of Demethoxywutaienin (**50**)

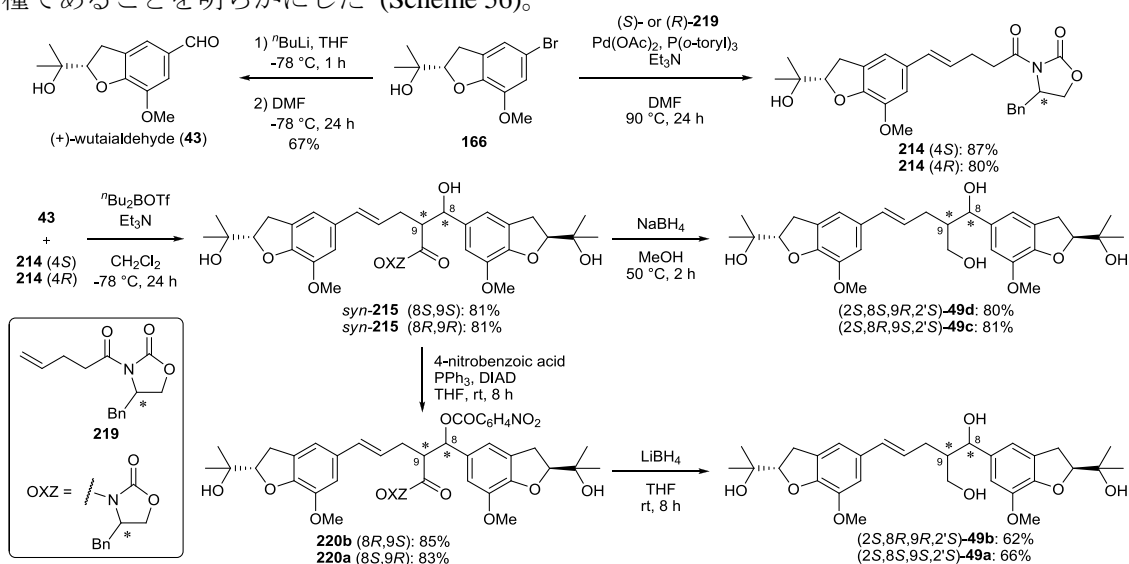
第 5 章 結語

以上のように、著者は新規 8,9'-neolignan 骨格を有する (+)-wutaienin (**49**) 及び demethoxywutaienin (**50**) の絶対配置を含む構造決定を目的とし、aziridine 形成反応と続く水による開環反応を鍵反応とした合成研究を行った (Scheme 55)。既知の反応にて合成できる 4-bromo-2-methoxyphenol (**170**) と市販の 4-bromophenol (**171**) を原料とし、このものを 3 工程にて 2-prenylphenol **180**, **181** に変換後、生じた水酸基を TBS 化し、Shi epoxy 化反応、続く環化反応により目的の環化体 **166**, **167** をそれぞれ良好な収率、光学純度で得た。得られた **167** を MOM 保護し、formyl 化、続く aziridine 化反応により、aziridine **1o** を *trans* 選択的に得、このものに水酸基の導入を試みたところ、diastereo 選択性は見られないものの収率良く水酸基を導入し、このものは CDI を反応させ環化体 **202** と **203** とすることで分離することができた。得られた **202** を加水分解し、還元的に CN 結合を開裂した後、allyl 化することで、allyl 体 **211** を得た。このものと中間体 **199** との Heck 反応、ester 基の還元を経て、最後に MOM 基の除去を検討したところ、benzyl 位の異性化が確認されたものの、demethoxywutaienin (**50**) の可能な推定構造にあたる **50b** と **50d** を合成することができた。しかしながら、これらは分離出来なかった。



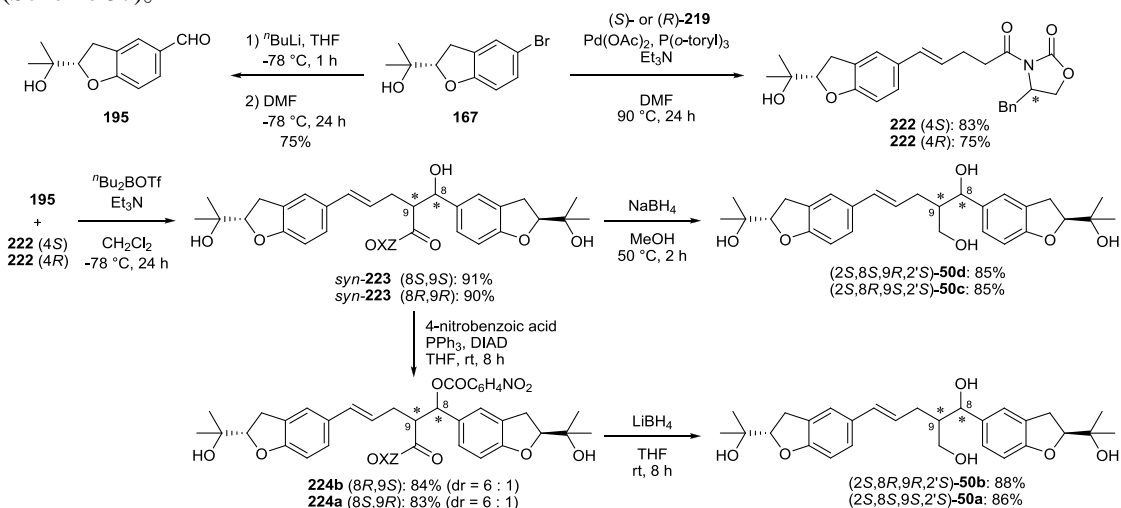
Scheme 55. Synthetic Studies of Dimeric Phenylpropanoid **50**

別途、Evans aldol 反応を鍵反応とした合成経路を考案し、それに従って合成を進めることにした (Scheme 53)。先に合成した中間体 **166** を formyl 化することで (+)-wutaiialdehyde (**43**) とし、同じく **166** に対し、既知の反応にて合成できる oxazolidinone **219** を反応させ、対応する coupling 体 **214** をそれぞれ得た。合成した (+)-**43** と **214** を Evans aldol 反応の条件に付したところ、収率、選択性良く付加体 **215** を合成することができた。このものを還元することで (2*S*,8*S*,9*R*,2'*S*)-**49d** 及び (2*S*,8*R*,9*S*,2'*S*)-**49c** の合成に成功したが、これらは天然物の各種スペクトルデータとは一致しなかった。そこで、付加体 **215** を光延条件にて benzyl 位の立体を反転させ ester **220** を得た後、このものを還元することで (2*S*,8*R*,9*R*,2'*S*)-**49b** 及び (2*S*,8*S*,9*S*,2'*S*)-**49a** の合成を行った。これらの個々のスペクトルデータは天然物のものと完全には一致しなかったが、重ね合わせると一致することを認めた。(+)-wutaienin (**49**) の構造を、可能な異性体を合成することで、天然体は **49a** と **49b** の 2 種であることを明らかにした (Scheme 56)。



Scheme 56. Syntheses of New Dimeric Phenylpropanoids **49**

また、同様の合成経路にて、demethoxywutaienin (**50**) の推定構造 4 種の合成を行った (Scheme 57)。



Scheme 57. Syntheses of New Dimeric Phenylpropanoids **50**

第 6 章 実験の部

General Procedures: All reactions were carried out using dry solvents under an argon atmosphere and organic extracts were evaporated under reduced pressure after drying over MgSO_4 , unless otherwise noted. Melting points were measured on Yanaco MP-SI and uncorrected. IR spectra were recorded on a JASCO IR-230E spectrophotometer. Optical rotations were recorded on a JASCO P-1020 polarimeter. MS(ESI) and HRMS(ESI) were obtained by JEOL JMS-T100LP spectrometer. ^1H and ^{13}C NMR spectra were obtained on JEOL JNM ECP 400 (400 MHz) or JEOL JNM ECP 400 (600 MHz) or JEOL JNM ECA 600 (600 MHz) with chemical shifts being reported as ppm from tetramethylsilane as an internal standard. For TLC was used SiO_2 60 F254 (Merck), for column chromatography SiO_2 60 (63-210 μm) (Kanto-Cica), for flash chromatography SiO_2 60 (40-100 μm) (Kanto-Cica), and NH-SiO_2 (100-200 mesh) (Fuji Silysia).

Preparation of compound 170

A solution of NBS (7.2 g, 40.45 mmol) in DMF (15 mL) was dropwise added to a stirred solution of 2-methoxyphenol (5.0 g, 40.28 mmol) in DMF (20 mL) at 0 °C. After being stirred for 1 hour, the mixture was quenched with saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (10 mL), and extracted with Et_2O (100 mL \times 2). The organic solutions were washed with H_2O (20 mL \times 2), brine (20 mL \times 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO_2 , *n*-hexane : AcOEt = 5 : 1) gave **170** (7.02 g, 86%) as a colorless oil: IR (ATR) 3292 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 3.87 (3H, s), 5.58 (1H, s), 6.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz).

Judging from comparison of the ^1H NMR and IR, this synthesized compound was identical to the reported in the literature.

Fujikawa, N.; Ohta, T.; Yamaguchi, T.; Fukuda, T.; Ishibashi, F.; Iwao, M. *Tetrahedron* **2006**, 62, 594-604.

Preparation of compound 176

DBU (30.0 mL, 197 mmol) and 3-chloro-3-methyl-1-butyne (97%, 22.0 mL, 190 mmol) were successively added to a mixture of phenol **170** (31.3 g, 154 mmol) and CuCl_2 (6.0 mg, 0.045 mmol) in MeCN (155 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 24 h and evaporated. After addition of AcOEt (500 mL), the mixture was washed with 5% HCl solution (50 mL \times 3), 5% NaOH solution (50 mL \times 3), H_2O (50 mL) and brine (50 mL), dried, and evaporated to give **176** (12.18 g, 96%) as a yellow oil: IR

(ATR) 3294 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 1.64 (6H, s), 2.53 (1H, s), 3.80 (3H, s), 6.98-7.02 (2H, s), 7.29 (1H, dd, $J = 7.3, 2.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 29.2, 55.9, 73.7, 74.3, 86.0, 115.5, 116.3, 123.1, 124.5, 143.8, 153.7; HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrO}_2$: 269.0177, found 269.0190.

Preparation of compound 177

DBU (12.0 mL, 78.64 mmol) and 3-chloro-3-methyl-1-butyne (8.0 mL, 69.08 mmol) were successively added to a mixture of 4-bromophenol (**171**) (9.18 g, 53.06 mmol) and CuCl_2 (10.0 mg, 0.074 mmol) in MeCN (92 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 4 hours and evaporated. After addition of AcOEt (500 mL), the mixture was washed with 5% HCl aq. (50 mL \times 2), 5% NaOH aq. (50 mL \times 2), H_2O (50 mL) and brine (50 mL), dried and evaporated to give **177** (12.18 g, 96%) successively as a yellow oil: IR (ATR) 3294 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 1.63 (6H, s), 2.57 (1H, s), 7.09 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 9.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 29.5, 72.5, 74.9, 85.7, 115.5, 123.1, 131.9, 154.7; HRESIMS m/z : 239.0073 (Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}^{79}\text{BrO}$: 239.0072).

Preparation of compound 178

A mixture of alkyne **176** (1.229 g, 4.567 mmol) and Lindlar catalyst (123 mg) in AcOEt (6 mL) was hydrogenated at room temperature for 24 hours under atmosphere pressure with vigorous stirring. After filtered through Celite, the filtrate was evaporated to give **178** (1.189 g, 96%) as a pale yellow oil: IR (ATR) no characteristic peak; ^1H NMR (400 MHz) δ 1.43 (6H, s), 3.80 (3H, s), 5.09 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.13 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 6.12 (1H, dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 2.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 26.3, 55.8, 81.0, 113.5, 115.5, 122.9, 124.6, 143.7, 144.1, 153.8; HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrNaO}_2$: 293.0153, found 293.0156.

Preparation of compound 179

A mixture of **177** (20.0 g, 83.64 mmol), Lindlar cat. (2.13 g, 11w/w%) in AcOEt/ H_2O (20/1, 200 mL) was vigorously stirred at room temperature for 24 h under hydrogen atmosphere, and filtered through Celite. The filtrate was evaporated under reduced pressure to give **179** (19.9 g, 98.7%) as a pale yellow oil: IR (ATR) no characteristic peak; ^1H NMR (400 MHz) δ 1.43 (s, 6H), 5.14 (dd, $J = 10.8, 0.7$ Hz, 1H), 5.15 (1H, dd, $J = 17.6, 0.7$ Hz), 6.09 (1H, dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 9.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 26.9, 79.9, 113.9, 114.8, 123.4, 131.7, 143.8, 155.1; HRFABMS m/z : 240.0149 (Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}^{79}\text{Br O}$: 240.0150).

Preparation of compound 180

A solution of ether **178** (7.90 g, 29.14 mmol) in DMF (79 mL) was stirred under reflux for 2 days under air, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO₂, *n*-hexane : AcOEt = 40 : 1) gave **180** (6.21 g, 79%) as a pale yellow oil: IR (ATR) 3523 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 1.71 (3H, s), 1.74 (3H, s), 3.31 (2H, d, *J* = 7.4 Hz), 3.86 (3H, s), 5.25-5.30 (1H, m), 5.61 (1H, s), 6.83 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 2.2 Hz); ¹³C NMR (150 MHz) δ 17.8, 25.8, 27.8, 56.2, 111.1, 111.8, 121.4, 124.5, 129.2, 133.4, 142.4, 146.9; HRMS (ESI) calcd. for C₁₂H₁₆BrO₂: 271.0334, found 271.0326.

Preparation of compound 181

A solution of **179** (13.21 g, 54.79 mmol) in DMF (240 mL) was stirred at reflux for 2 days under air, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on SiO₂ (*n*-hexane : AcOEt = 10 : 1) to give **181** (10.85 g, 82.1%), as a pale yellow oil: IR (ATR) 3411 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 1.77 (3H, s), 1.78 (3H, d, *J* = 1.3 Hz), 3.31 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 5.09 (1H, s), 5.24-5.31 (1H, m), 6.65-6.70 (1H, m), 7.19 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.21 (1H, s); ¹³C NMR (150 MHz) δ 17.8, 25.7, 29.3, 112.7, 117.3, 120.8, 129.2, 130.1, 132.4, 135.5, 153.3; HRFABMS *m/z*: 240.0150 (Calcd. for C₁₁H₁₃BrO: 240.0150).

Preparation of compound 191

Imidazole (1.25 g, 18.36 mmol) and TBSCl (2.26 g, 14.99 mmol) were added to a solution of **180** (3.90 g, 14.44 mmol) in CH₂Cl₂ (39 mL) under air at 0 °C and the whole was stirred at 0 °C for 4 hours. After dilution with CH₂Cl₂ (100 mL), the mixture was washed with H₂O (10 mL×2), brine (10 mL), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO₂, *n*-hexane) gave **191** (5.36 g, 96%) as a colorless oil: IR (ATR) no characteristic peak; ¹H NMR (400 MHz) δ 0.17 (6H, s), 0.99 (9H, s), 1.67 (3H, s), 1.75 (3H, d, *J* = 0.9 Hz), 3.30 (2H, d, *J* = 7.1 Hz), 3.76 (3H, s), 5.21-5.28 (1H, m), 6.81 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.84 (1H, d, *J* = 2.4 Hz); ¹³C NMR (100 MHz) δ -3.9, 17.8, 18.9, 25.7, 26.0, 28.3, 55.0, 112.5, 112.7, 121.8, 124.1, 133.3, 134.6, 141.9, 150.6; HRMS (ESI) calcd. for C₁₈H₃₀BrO₂Si: 385.1198, found 385.1195.

Preparation of compound 192

Imidazole (4.112 g, 60.40 mmol), TBSCl (7.284 g, 48.33 mmol) were added to a solution of **181** (9.711 g, 40.27 mmol) in CH₂Cl₂ (200 mL) under air at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 2 hours, and diluted with CH₂Cl₂ (300 mL), and the

mixture was washed with H₂O (50 mL×2), brine (50 mL), dried and evaporated. The residue was purified by column chromatography on SiO₂ (*n*-hexane) to give **192** (14.13 g, 98.7%), as a colorless oil: IR (ATR) no characteristic peak; ¹H NMR (400 MHz) δ 0.217 (3H, s), 0.218 (3H, s), 1.00 (9H, s), 1.68 (3H, s), 1.76 (3H, s), 3.26 (2H, d, *J* = 7.1 Hz), 5.22-5.29 (1H, m), 6.64 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.14 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz), 7.20 (1H, d, *J* = 2.2 Hz); ¹³C NMR (100 MHz) δ -4.2, 26.9, 79.9, 113.9, 114.8, 123.4, 131.7, 143.8, 155.1; HRMS (ESI) *m/z*: 355.1093 (Calcd. for C₁₇H₂₈BrOSi: 355.1093).

Preparation of compound 193

A solution of OXONE (11.0 g, 17.89 mmol) in K₂HPO₄/KH₂PO₄ buffer solution (pH 6, 70 mL) and an aqueous solution of K₂CO₃ (3.72 g, 26.92 mmol) in H₂O (70 mL) were simultaneously and slowly added to a solution of **191** (4.35 g, 11.29 mmol), Shi catalyst (1.01 g, 3.341 mmol) and ⁿBu₄NHSO₄ (175.0 mg, 0.492 mmol) in a 2 : 1 mixture of dimethoxymethane and acetonitrile (220 mL) containing K₂HPO₄/KH₂PO₄ buffer solution (pH 6, 40 mL) at 0 °C for 2 hours. The mixture was stirred at 0 °C for 2 days, diluted with H₂O (100 mL), and concentrated to ca. 300 mL and extracted with AcOEt (200 mL × 2). The organic solutions were washed with H₂O (20 mL × 2) and brine (20 mL × 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO₂, *n*-hexane : AcOEt = 20 : 1) gave **193** (3.66 g, 81%, 91% ee) as a colorless oil: [α]_D²⁴ = +13.90 (*c* 0.502, CHCl₃); IR (ATR) no characteristic peak; ¹H NMR (400 MHz) δ 0.17 (3H, s), 0.18 (3H, s), 0.99 (9H, s), 1.33 (3H, s), 1.36 (3H, s), 2.83 (1H, dd, *J* = 15.1, 6.0 Hz), 2.86 (1H, dd, *J* = 15.1, 6.0 Hz), 2.97 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.78 (3H, s), 6.86 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 6.95 (1H, d, *J* = 2.2 Hz); ¹³C NMR (100 MHz) δ -3.89, -3.85, 18.8, 18.9, 24.7, 26.0, 29.5, 55.0, 58.3, 63.1, 112.8, 113.3, 124.3, 131.1, 142.2, 150.6; HRMS (ESI) Calcd. for C₁₈H₂₉BrNaO₃Si: 423.0967, found 423.0956.

HPLC (CHIRALCEL OD-H, λ 254 nm, hexane : ⁱPrOH = 20 : 1, flow rate 0.5 mL/min) *t*_R for a major isomer 8.4 min, *t*_R for a minor isomer 10.8 min.

Preparation of compound 194

A solution of OXONE (11.18 g, 18.19 mmol) in K₂HPO₄/KH₂PO₄ buffer solution (pH 6, 70 mL) and an aqueous solution of K₂CO₃ (3.72 g, 26.92 mmol) in H₂O (70 mL) were simultaneously and slowly added to a solution of **192** (4.04 g, 11.37 mmol), Shi catalyst (1.03 g, 3.407 mmol) and ⁿBu₄NHSO₄ (175.0 mg, 0.492 mmol) in a 2 : 1 mixture of dimethoxymethane and acetonitrile (220 mL) containing K₂HPO₄/KH₂PO₄ buffer solution (pH 6, 40 mL) at 0 °C for 2 hours. The mixture was stirred at 0 °C for 2 days, diluted with H₂O (100 mL), and concentrated to ca. 300 mL and extracted with AcOEt

(200 mL × 2). The organic solutions were washed with H₂O (20 mL × 2) and brine (20 mL × 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO₂, *n*-hexane : AcOEt = 20 : 1) gave **194** (3.659 g, 86.9%, 96% ee) as a colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = +9.05$ (*c* 1.012, CHCl₃); IR (ATR) no characteristic peak; ¹H NMR (400 MHz) δ 0.233 (3H, s), 0.234 (3H, s), 1.01 (9H, s), 1.34 (3H, s), 1.37 (3H, s), 2.78 (1H, dd, *J* = 15.0, 6.2 Hz), 2.83 (1H, dd, *J* = 15.0, 6.2 Hz), 2.99 (1H, t, *J* = 6.2 Hz), 6.68 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.21 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz), 7.31 (1H, d, *J* = 2.6 Hz); -4.2, 26.9, 79.9, 113.9, 114.8, 123.4, 131.7, 143.8, 155.1; HRFABMS *m/z*: 371.1050 (Calcd. for C₁₇H₂₈BrO₂Si: 371.1042).

HPLC (CHIRALCEL OD-H, λ 254 nm, hexane : *i*PrOH = 20 : 1, flow rate 0.5 mL/min) *t*_R for a major isomer 8.6 min, *t*_R for a minor isomer 10.5 min.

Preparation of compound 166

A 1.0 M solution of TBAF in THF (10 mL, 10 mmol) was added to a solution of silyl ether **193** (3.827 g, 9.534 mmol) in THF (38 mL) at 0 °C, and the whole was stirred at the same temperature for 1 hour under air. The mixtures were evaporated. Column chromatography of the residue (*n*-hexane : AcOEt = 4 : 1) gave **166** (2.56 g, 94%) as colorless prisms, mp 105-107 °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +43.62$ (*c* 1.020, CHCl₃); IR (ATR) 3434 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 1.21 (3H, s), 1.35 (3H, s), 2.10 (1H, brs), 3.12 (1H, dd, *J* = 15.7, 9.3 Hz), 3.18 (1H, dd, *J* = 15.7, 9.0 Hz), 3.85 (3H, s), 4.65 (1H, t, *J* = 9.2 Hz), 6.84 (1H, d, *J* = 0.9 Hz), 6.91 (1H, d, *J* = 0.9 Hz); ¹³C NMR (100 MHz) δ 24.0, 26.1, 31.0, 56.1, 71.5, 90.3, 112.2, 114.4, 120.0, 129.9, 144.6, 147.1; HRMS (ESI) Calcd. for C₁₂H₁₆BrO₃: 287.0283, found 287.0284.

Preparation of compound 167

A 1.0 M solution of TBAF in THF (12 mL, 12 mmol) was added to a solution of silyl ether **194** (3.965 g, 10.71 mmol) in THF (40 mL) at 0 °C, and the whole was stirred at the same temperature for 3 hours under air. The mixtures were evaporated. The residue was purified by column chromatography on SiO₂ (*n*-hexane : AcOEt = 6 : 1) to give **167** (2.652 g, 96%) as colorless prisms, mp 105-107 °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +110.6$ (*c* 0.4900, CHCl₃); IR (ATR) 3433 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 1.20 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.84 (1H, brs), 3.12 (1H, dd, *J* = 15.9, 9.3 Hz), 3.18 (1H, dd, *J* = 15.9, 8.6 Hz), 4.62 (1H, t, *J* = 9.3 Hz), 6.65 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.17-7.22 (1H, m), 7.24-7.27 (1H, m); ¹³C NMR (100 MHz) δ 24.0, 26.1, 31.0, 56.1, 71.5, 90.3, 112.2, 114.4, 120.0, 129.9, 144.6, 147.1; HRESIMS *m/z*: 278.9995 (Calcd. for C₁₁H₁₃BrNaO₂: 278.9997).

Preparation of compound 43

The reaction flask was dried by heat gun under reduced pressure for 1 hour. A 2.21 M solution of *n*-BuLi in THF (2.0 mL, 4.42 mmol) was dropwise added to a stirred solution of the bromide **166** (574.1 mg, 1.999 mmol) in THF (17 mL) in the flask at -78 °C under argon atmosphere, and the whole was stirred at -78 °C for 30 min. After addition of DMF (0.6 mL, 7.749 mmol) at -78 °C, and the whole was stirred at -78 °C for 24 hours. After addition of H₂O (10 mL) at -78 °C, the organic solvent was evaporated, and the residual solution was extracted with AcOEt (30 mL×3). The organic solutions were washed with H₂O (4 mL×2) and brine (4 mL×2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO₂, *n*-hexane : AcOEt 2 : 1) gave aldehyde **43** (371.5 mg, 79%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{23} = +67.35$ (*c* 0.8433, CHCl₃); IR (ATR) 3426, 1678 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 1.25 (3H, s), 1.39 (3H, s), 2.07 (1H, brs), 3.22 (1H, dd, *J* = 15.7, 9.7 Hz), 3.30 (1H, dd, *J* = 15.7, 8.8 Hz), 3.93 (3H, s), 4.80 (1H, t, *J* = 9.2 Hz), 7.31 (1H, s), 7.34 (1H, s), 9.79 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz) δ 24.2, 26.1, 30.3, 56.0, 71.6, 91.5, 111.2, 121.5, 128.8, 131.2, 144.7, 153.7, 190.6; HRMS (ESI) Calcd. for C₁₃H₁₆NaO₄: 259.0946, found 259.0945.

Preparation of compound 195

The reaction flask was dried by heat gun under reduced pressure for 1 hour. A 2.21 M solution of *n*-BuLi in THF (2.7 mL, 5.967 mmol) was dropwise added to a stirred solution of the bromide **167** (506.0 mg, 1.97 mmol) in THF (15 mL) in the flask at -78 °C under argon atmosphere, and the whole was stirred at -78 °C for 1 hour. After addition of DMF (0.5 mL, 6.458 mmol) at -78 °C, and the whole was stirred at -78 °C for 1 hour. After addition of sat. NH₄Cl aq. (10 mL) at -78 °C, the mixture was evaporated under reduced pressure. And the mixture was extracted with ethyl acetate (30 mL×2). The organic solutions were washed with H₂O (4 mL×2) and brine (4 mL×2), dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Column chromatography of the residue (SiO₂ *n*-hexane/AcOEt 2/1) gave aldehyde **195** (303.5 mg, 75%) as a colorless prisms, mp 80-85 °C: $[\alpha]_D^{18} = +110.6$ (*c* 0.4900, CHCl₃); IR (ATR) 3487, 1675 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 1.24 (3H, s), 1.36 (3H, s), 2.10 (1H, brs), 3.19 (1H, dd, *J* = 15.9, 9.3 Hz), 3.24 (1H, dd, *J* = 15.9, 8.6 Hz), 4.73 (1H, dd, *J* = 9.3, 8.6 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.65 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz), 7.71 (1H, d, *J* = 1.8 Hz); ¹³C NMR (100 MHz) δ 24.2, 25.9, 29.7, 71.6, 90.7, 109.4, 125.9, 128.7, 130.4, 132.9, 165.1, 190.7; HRMS (ESI) Calcd. for C₁₂H₁₄NaO₃: 229.0841, found 229.0864.

Preparation of compound 182

Acetalization. A suspension of D-fructose (**196**) (36.0 g, 200 mmol) in dry acetone (700 mL) and concentrated H₂SO₄ (3.5 mL) was stirred at room temperature for 4 hours, 10% NaOH solution (100 mL) was gradually added with stirring. The acetone was removed under reduced pressure, and the residue was extracted with CH₂Cl₂ (300 mL×2). The organic solutions were washed with H₂O (30 mL×2) and brine (30 mL), dried, and evaporated. Recrystallization of crude from ether gave **197** (26.9 g, 52%).

Oxidation. **197** (20.5 g, 78.9 mmol), Et₃BzNCl (910 mg, 4.00 mmol), NaIO₄ (25.3 g, 118.5 mmol), and K₂CO₃ (1.66 g, 12.0 mmol) were vigorously stirred in a mixture of CHCl₃ (100 mL) and H₂O (100 mL). RuCl₃ monohydrate (377 mg, 1.67 mmol) were added, and the reaction mixture was stirred at room temperature. 2-Propanol (23 mL) was added after 17 hours, and the suspension was further stirred for 2 hours. The reaction mixture was filtered through a Celite, and this material was washed with CH₂Cl₂ (70 mL×2). This solution was mixed with the filtrate, the organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (80 mL×2). The combined organic solutions were washed with saturated Na₂SO₃ solution (80 mL×2), H₂O (40 mL), brine (40 mL). The solid **182** (19.6 g, 96%), which was obtained after drying and evaporating the solvents, was not purified further.

182: mp 100-102 °C; IR (ATR) 1749 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 1.40 (6H, s), 1.46 (3H, s), 1.55 (3H, s), 3.99 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 4.12 (1H, d, *J* = 13.6 Hz), 4.38 (1H, dd, *J* = 13.6, 2.2 Hz), 4.55 (1H, ddd, *J* = 5.7, 2.2, 1.0 Hz), 4.61 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 4.73 (1H, d, *J* = 5.7 Hz).

Judging from comparison of the ¹H NMR and IR, this synthesized compound was identical to the reported in the literature.

Wang, Z.-X.; Tu, W.; Frohn, M.; Zhang, J.-R.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, **119**, 11224.

Preparation of compound **183**

Selective deketalization. AcOH (160 mL) and water (40 mL) were added at once to the oxidation raw material from the previous step (19.6 g, 38.42 mmol). The resulting solution was stirred for 12 hours at room temperature. The solvents were removed in vacuo at room temperature, and the residue was dissolved in CH₂Cl₂ (50 mL). The solid (10.9 g, 66%), which was obtained after drying and evaporating, was not purified further.

Acetylation. ZnCl₂ (135 mg, 0.99 mmol) was added to a suspension of diol from previous step (3.72 g, 17.04 mmol) in Ac₂O (8 mL), and the mixture was stirred at

40 °C for 3 h. The reaction mixture was diluted with AcOEt (20 mL), and the solution was passed through a neutral silica gel pad (15 g). SiO₂ was washed with AcOEt (100 mL), the combined organic solutions were gathered, AcOEt was removed. Column chromatography of the residue (neutral SiO₂, *n*-hexane: AcOEt = 1 : 0 to 7 : 3) gave Shi's cataryst (4.26 g, 83%) as a colorless oil: IR (ATR) 3466 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 1.39 (3H, s), 1.54 (3H, s), 3.29 (2H, m), 3.98 (1H, dd, *J* = 12.9, 2.4 Hz), 4.00 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 4.32 (1H, d, *J* = 12.9 Hz), 4.39 (1H, m), 4.68 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 4.74 (1H, d, *J* = 4.2 Hz).

Judging from comparison of the ¹H NMR and IR, this synthesized compound was identical to the reported in the literature.

- 1) Wu, X.-Y.; She, X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8792-8793.
- 2) Nieto, N.; Molas, P.; Benet-Buchholz, J.; Vidal-Ferran, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10143–10146.

Preparation of compound 199

MOMCl (0.9 mL, 11.86 mmol) was dropwise added to a stirred solution of the bromide **167** (2.65 g, 10.31 mmol), DIPEA (3.6 mL, 20.67 mmol) in CH₂Cl₂ (26.5 mL) in the flask at 0 °C, and the whole was stirred under reflux for 8 hours. After addition of saturated NaHCO₃ solution (10 mL) at room temperature, and extracted with CH₂Cl₂ (50 mL×2). The organic solution was washed with H₂O (4 mL×2) and brine (4 mL×2), dried and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO₂, *n*-hexane : AcOEt 6 : 1) gave ether **199** (2.89 g, 93.1%) as colorless oil: [α]_D²³ = +49.61 (*c* 1.050, CHCl₃); IR (ATR) no characteristic peak; ¹H NMR (400 MHz) δ 1.27 (3H, s), 1.31 (3H, s), 3.15 (1H, dd, *J* = 16.3, 9.7 Hz), 3.22 (1H, dd, *J* = 16.3, 8.1 Hz), 3.36 (1H, s), 4.67 (1H, dd, *J* = 9.5, 8.2 Hz), 4.72 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 4.81 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 6.64 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.15-7.20 (1H, m), 7.23-7.26 (1H, m); ¹³C NMR (100 MHz) δ 21.3, 22.9, 30.7, 55.3, 77.0, 89.0, 91.3, 110.6, 111.9, 127.7, 129.5, 130.6, 159.0; HRMS (ESI) Calcd. for C₁₃H₁₇BrNaO₃: 323.0259, found 323.0252.

Preparation of compound 198

The reaction flask was dried by heat gun under reduced pressure for 1 hour. A 2.21 M solution of *n*-BuLi in THF (6.0 mL, 13.26 mmol) was dropwise added to a stirred solution of the bromide **199** (2.01 g, 6.674 mmol) in THF (20 mL) in the flask at -78 °C under argon atmosphere, and the whole was stirred at -78 °C for 1 hour. After addition of DMF (1.2 mL, 15.50 mmol) at -78 °C, and the whole was stirred at -78 °C for 12 hours. After addition of sat. NH₄Cl aq. (10 mL) at -78 °C, the mixture was evaporated.

And the mixture was extracted with AcOEt (50 mL×2). The organic solutions were washed with H₂O (5 mL×2) and brine (5 mL×2), dried and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO₂ *n*-hexane/AcOEt 8/1) gave aldehyde **198** (1.483 g, 88.8%) as a colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +69.61$ (*c* 0.2333, CHCl₃); IR (ATR) 1684 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 1.24 (3H, s), 1.27 (3H, s), 3.16 (1H, dd, *J* = 16.7, 9.7 Hz), 3.24 (1H, dd, *J* = 16.7, 8.6 Hz), 3.28 (3H, s), 4.66 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 4.72 (1H, dd, *J* = 9.7, 8.1 Hz), 4.75 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 6.80 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.59 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz), 7.65 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 9.75 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz) δ 21.2, 22.6, 29.7, 55.1, 76.7, 89.9, 91.1, 109.1, 125.5, 128.4, 130.2, 132.7, 165.2, 190.4; HRMS (ESI) Calcd. for C₁₄H₁₈NaO₄: 273.1103, found 273.1078.

Preparation of compound **1o**

TMG (0.02 mL, 0.1597 mmol) was dropwise added to a stirred solution of the aldehyde **198** (25.0 mg, 0.999 mmol) and (*R,R*)-guanidinium salt **5b** (60.1 mg, 0.1092 mmol) in THF (0.1 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 1 day and then SiO₂ (1.0 g) was added after dilution with CHCl₃ (2.0 mL). The resulting slurry was stirred at room temperature for 1 day. The SiO₂ was filtered through Celite and washed with AcOEt. After evaporation of the filtrate, the residue was purified by column chromatography on SiO₂ (*n*-hexane : AcOEt 6 : 1) to give aziridine **1o** (37.2 mg, 82.1%) as colorless needles, mp 105-107 °C, urea **2b** (21.2 mg, 72.9%) as colorless prisms, mp 149-151 °C, respectively.

1o: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +36.64$ (*c* 1.140, CHCl₃); IR (ATR) 1717 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 1.26 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.37 (1H, brs), 2.66 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 3.06-3.21 (3H, m), 3.34 (3H, s), 4.07 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.25 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.65 (1H, t, *J* = 8.8 Hz), 4.72 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 4.81 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 6.69 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.03 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.07 (1H, s), 7.21 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.28 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.21 (2H, d, *J* = 7.3 Hz); ¹³C NMR (100 MHz) δ 21.3, 22.9, 27.9, 30.7, 45.7, 48.1, 54.6, 55.2, 56.1, 77.1, 81.5, 88.6, 91.3, 108.7, 122.4, 126.3, 126.7, 127.2, 128.0, 128.1, 130.3, 139.4, 159.5, 167.8; HRMS (ESI) Calcd. for C₂₇H₃₅NNaO₅: 476.2413, found 476.2442.

Preparation of compound **200** (from **1o**)

TsOH·H₂O (400 mg, 2.103 mmol, 1.0 eq.) was added to a stirred solution of aziridine **1o** (920.8 mg, 2.030 mmol) in THF/H₂O (4/1, 10 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 1 hour, quenched by addition of 10% NaOH solution (2 mL), and extracted with AcOEt (50 mL×3). The organic solutions were washed with H₂O (4 mL×2) and brine (4 mL×2), dried and evaporated to give **200** (902.8 mg, 94%, 3'S : 3'R = 5 : 4) as

colorless prisms, mp 123-126 °C: IR (ATR) 1717 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) Major isomer (5/9) δ 1.21 (9H, s), 1.25 (3H, s), 1.31 (3H, s), 3.05-3.23 (2H, m), 3.21 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.69 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 3.81 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.68 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.73 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.82 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.23-7.36 (5H, m); Minor isomer (4/9) δ 1.26 (9H, s), 1.30 (3H, s), 1.35 (3H, s), 3.05-3.23 (3H, m), 3.35 (3H, s), 3.51 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.66 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 3.87 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 4.65 (1H, dd, $J = 9.7, 8.4$ Hz), 4.73 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.81 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.86 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz), 7.06 (1H, s), 7.23-7.36 (5H, m); ^{13}C NMR (100 MHz) Major isomer (5/9) δ 21.2, 22.7, 27.8, 30.7, 52.4, 55.2, 68.7, 74.7, 77.14, 81.5, 88.5, 91.3, 108.5, 123.6, 126.2, 126.8, 127.3, 128.2, 128.5, 131.7, 139.2, 159.8, 172.2; Minor isomer (4/9) δ 21.3, 22.8, 28.0, 30.7, 52.5, 55.2, 66.3, 72.8, 77.13, 81.8, 88.6, 91.3, 108.5, 122.8, 126.2, 126.7, 127.2, 128.3, 128.4, 132.3, 139.4, 159.5, 171.5; HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{NO}_6$: 472.2699, found 472.2712.

Preparation of compound **202**, **203**

A mixture of **200** (105.3 mg, 0.223 mmol) and CDI (54.3 mg, 0.3349 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) was stirred at room temperature for 8 h. After evaporation, the residue was purified by column chromatography (SiO_2 , *n*-hexane : AcOEt 4 : 1) to afford the oxazolidinone **202** (46.8 mg, 42.1%) as colorless prisms, mp 57-59 °C, **203** (44.0 mg, 39.6%) as a colorless oil, respectively.

202: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +76.49$ (*c* 0.6700, CHCl_3); IR (ATR) 1776, 1722 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 1.2

1.06 (9H, s), 1.25 (3H, s), 1.29 (1H, s), 3.15 (2H, d, $J = 9.7$ Hz), 3.36 (3H, s), 4.05 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 4.13 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.69 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.72 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.81 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 5.02 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 5.53 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.25-7.38 (5H, m); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 21.2, 22.6, 27.4, 30.5, 47.4, 55.2, 62.3, 76.5, 77.0, 82.5, 88.8, 91.2, 108.5, 123.2, 126.0, 127.1, 127.3, 128.2, 128.7, 128.9, 135.1, 157.7, 160.5, 166.2; HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NNaO}_7$: 520.2311, found 520.2319.

203: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -23.90$ (*c* 0.1033, CHCl_3); IR (ATR) 1776, 1722 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 1.26 (3H, s), 1.30 (1H, s), 1.48 (9H, s), 3.10 (1H, dd, $J = 16.1, 9.7$ Hz), 3.17 (1H, dd, $J = 16.1, 8.1$ Hz), 3.35 (3H, s), 3.81 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.25 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 4.67 (1H, dd, $J = 9.7$ Hz), 4.72 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.81 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 5.00 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 5.32 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.95 (1H, dd, J

= 8.2, 1.8 Hz), 6.99 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.23-7.36 (5H, m); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 21.2, 22.7, 27.8, 30.4, 47.2, 55.1, 64.1, 76.9, 77.4, 83.4, 88.8, 91.2, 108.9, 122.0, 125.9, 127.9, 128.0, 128.4, 128.7, 129.8, 135.1, 157.2, 160.4, 168.1; HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NNaO}_7$: 520.2311, found 520.2318.

Preparation of compound **200** (from **202**)

A mixture of **202** (23.3 mg, 0.0468 mmol) and K_2CO_3 (32.3 mg, 0.2337 mmol) in EtOH (3.0 mL) was stirred under reflux for 8 h. After filtered through Celite, the filtrate was evaporated. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , *n*-hexane : AcOEt 1 : 1) to afford the **200** (9.7 mg, 43.9%) as colorless prisms, mp 123-124 °C: IR (ATR) 1717 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 1.21 (9H, s), 1.25 (3H, s), 1.31 (3H, s), 3.05-3.23 (2H, m), 3.21 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.69 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 3.81 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.68 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.73 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.82 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.23-7.36 (5H, m); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 21.2, 22.7, 27.8, 30.7, 52.4, 55.2, 68.7, 74.7, 77.14, 81.5, 88.5, 91.3, 108.5, 123.6, 126.2, 126.8, 127.3, 128.2, 128.5, 131.7, 139.2, 159.8, 172.2; HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{NO}_6$: 472.2699, found 472.2712. HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{NO}_6$: 472.2699, found 472.2712.

Preparation of compound **206**

A 0.1 M solution of SmI_2 in THF (25 mL, 2.46 mmol) was prepared by CH_2I_2 (0.2 mL, 2.46 mmol), Sm (426.4 mg, 2.84 mmol), and THF (25 mL) at room temperature. To the solution was successively added HMPA (0.5 mL, 2.82 mmol), H_2O (0.1 mL, 5.55 mmol), and a solution of **200** (266.1 mg, 0.564 mmol) in THF (2 mL) at -40 °C, and the whole was stirred at -40 °C for 1 h and then for 10 min under air after addition of H_2O (2.0 mL). The precipitation was removed by filtration through Celite and repeatedly washed with AcOEt. After evaporation of the combined filtrates, the residue was diluted with AcOEt (200 mL). The organic solution was washed with 10% HCl solution (5 mL \times 3), H_2O (4 mL \times 2), and brine (4 mL \times 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO_2 , hexane/AcOEt 2/1) gave **206** (136.6 mg, 66%) as a colorless oil, **207** (38.9 mg, 20%) as a colorless oil. The aqueous layer was made alkaline (pH >12) by addition of 10% NaOH solution and extracted with AcOEt (10 mL \times 2). The combined organic solutions were washed with H_2O (3 mL \times 2) and brine (3 mL \times 1), dried (K_2CO_3), and evaporated. Column chromatography of the residue (NH-SiO_2 , hexane/ CHCl_3 1/1) gave BnNH_2 (54.3 mg, 89.9%) as a colorless oil.

206: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +30.22$ (c 1.013, CHCl_3); IR (ATR) $3459, 1727\text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz)

δ 1.27 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.44 (9H, s), 2.58 (1H, dd, $J = 16.1, 3.8$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J = 16.1, 9.2$ Hz), 3.11-3.24 (2H, m), 3.36 (3H, s), 4.67 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 4.73 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.82 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.99 (1H, dd, $J = 9.2, 3.8$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.03-7.09 (1H, m), 7.20 (1H, s); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 21.3, 22.7, 28.0, 30.7, 44.3, 55.2, 70.3, 77.1, 81.3, 88.6, 91.3, 108.7, 122.3, 125.6, 127.1, 134.6, 159.4, 171.9; HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NaO}_6$: 389.1940, found 389.1958.

Preparation of compound 208

A mixture of the bromide **199** (50.0 mg, 0.1660 mmol), methyl acrylate (0.05 mL, 0.555 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.9 mg, 0.0085 mmol), $\text{P}(o\text{-toryl})_3$ (5.3 mg, 0.0174 mmol) in DMF (1.0 mL) and Et_3N (0.12 mL, 0.8610 mmol) was stirred at 90 °C for 12 hours. After addition of H_2O (5 mL) at room temperature, the whole was filtered through Celite, which was rinsed with AcOEt (10 mL) and mixed solution obtained. The mixture was extracted with AcOEt (20 mL \times 2). The combined organic solutions were washed with H_2O (2 mL \times 2) and brine (2 mL \times 2), dried over MgSO_4 , and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO_2 , *n*-hexane : AcOEt 2 : 1) gave product **208** (42.7 mg, 84.0%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{22} = +84.70$ (c 1.022, CHCl_3); IR (ATR) 1710, 1634 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 1.29 (3H, s), 1.32 (3H, s), 3.18 (1H, dd, $J = 16.1, 9.7$ Hz), 3.24 (1H, dd, $J = 16.1, 8.4$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.73 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 4.73 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.82 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.26 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 15.9$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 21.4, 22.8, 30.4, 51.5, 55.3, 76.6], 89.4, 91.3, 109.4, 114.4, 124.3, 127.1, 128.1, 129.5, 145.0, 162.0, 167.9; HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_5$: 307.1546, found 307.1542.

Preparation of compound 209

DIBAL (26 mL, 2.6 mmol) was added to a stirred solution of **208** (333.2 mg, 0.8712 mmol) in CH_2Cl_2 (1.7 mL) at -78 °C, and the whole was stirred at -78 °C for 1 hour. After addition of sat. $\text{KNaC}_4\text{H}_4\text{O}_6$ solution (3 mL), the mixture was filtered through Celite and repeatedly washed with AcOEt. The organic solutions were washed with H_2O (2 mL \times 2) and brine (2 mL \times 2), dried over MgSO_4 , and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO_2 , *n*-hexane : AcOEt 4 : 1) gave **209** (239.2 mg, 98.6%) as a colorless oil: IR (ATR) 3345 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 1.28 (3H, s), 1.32 (3H, s), 3.15 (1H, dd, $J = 15.9, 9.5$ Hz), 3.24 (1H, dd, $J = 15.9, 8.2$ Hz), 3.36 (3H, s), 4.28 (2H, dd, $J = 6.0, 1.5$ Hz), 4.69 (1H, dd, $J = 9.5, 8.2$ Hz), 4.74 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.83 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.19 (1H, dt, $J = 15.9, 6.0$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.72

(1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 1.6$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 21.3, 22.8, 30.7, 55.3, 63.9, 77.1, 88.8, 91.3, 109.0, 122.5, 125.5, 126.9, 127.5, 127.5, 129.3, 131.5, 159.8; HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$: 301.1416, found 301.1411.

Preparation of compound 211

The reaction flask was dried by heat gun under reduced pressure for 1 hour. A 1.0 M solution of LiHMDS in THF (1.0 mL, 1.0 mmol, 3.0 eq.) was dropwise added to a stirred solution of the ester **206** (110.0 mg, 0.3391 mmol) in THF (1.1 mL) in the flask at -78 °C under argon atmosphere, and the whole was stirred at -78 °C for 30 min. After addition of allyl bromide (0.12 mL, 1.389 mmol, 4.1 eq.) at -78 °C, and the whole was stirred at -40 °C at 24 h. After addition of sat. NH_4Cl aq. (2 mL) at under ice-cooling, the mixture was extracted with AcOEt (20 mL \times 2). The organic solutions were washed with H_2O (2 mL \times 2) and brine (2 mL \times 2), dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on SiO_2 (*n*-hexane : AcOEt = 4 : 1) to give **211** (90.3 mg, 65.5%) as a colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +42.48$ (*c* 1.015, CHCl_3); IR (ATR) 3459, 1727 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 1.27 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.44 (9H, s), 2.08-2.17 (1H, m), 2.19-2.29 (1H, m), 2.68 (1H, ddd, $J = 9.2, 7.8, 5.1$ Hz), 3.07-3.23 (2H, m), 3.35 (3H, s), 4.67 (1H, dd, $J = 9.5, 8.4$ Hz), 4.65-4.70 (1H, m), 4.72 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.81 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.97-5.06 (2H, m), 5.64-5.77 (1H, m), 6.71 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 7.13 (1H, s); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 21.3, 22.8, 28.0, 30.7, 34.0, 53.2, 55.2, 74.6, 77.1, 81.2, 88.6, 91.3, 108.7, 116.8, 122.9, 126.3, 127.1, 134.0, 134.7, 159.5, 174.0; HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{NaO}_6$: 429.2253, found 429.2281.

Preparation of compound 212

A mixture of **211** (30.1 mg, 0.100 mmol), **199** (40.7 mg, 0.102 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (8.1 mg, 0.0099 mmol), Na_2CO_3 (31.8 mg, 0.303 mmol) in DMF (1.0 mL) was stirred at 120 °C for 48 hours. After addition of H_2O (5 mL) at room temperature, the whole was filtered through Celite, which was rinsed with AcOEt (10 mL) and mixed solution obtained. The mixture was extracted with AcOEt (20 mL \times 2). The combined organic solutions were washed with H_2O (2 mL \times 2) and brine (2 mL \times 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO_2 , *n*-hexane : AcOEt 2 : 1) gave product **212** (34.5 mg, 55%) as a colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +13.6$ (*c* 0.1333, CHCl_3); IR (ATR) 3433, 1710 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 1.27 (6H, s), 1.31 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.39 (9H, s), 2.25-2.39 (2H, m), 2.70-2.78 (1H, m), 3.07-3.23 (4H, m), 3.359 (3H, s), 3.363 (3H, s),

4.67 (1H, dd, $J = 8.5, 4.7$ Hz), 4.68 (1H, dd, $J = 9.2, 4.7$ Hz), 4.65-4.70 (1H, m), 4.73 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.74 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.82 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.83 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 5.90 (1H, dt, $J = 15.7, 7.7$ Hz), 6.28 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (1H, s), 7.16 (1H, s); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 21.3, 21.4, 22.8, 22.9, 28.0, 30.7, 30.8, 34.0, 53.2, 55.3, 55.4, 74.4, 74.6, 76.8, 77.1, 81.3, 88.6, 88.7, 91.3, 91.4, 109.1, 109.3, 122.9, 123.0, 126.1, 126.2, 127.1, 127.2, 131.3, 132.4, 134.7, 135.0, 159.1, 159.3, 174.0; HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{NaO}_9$: 649.3353, found 649.3348.

Preparation of compound 213

LiAlH_4 (9.6 mg, 0.2530 mmol) was added to a stirred solution of **212** (31.3 mg, 0.0499 mmol) in THF (1.0 mL) at 0 °C, and the whole was stirred under reflux for 2 h. After addition of sat. $\text{KNaC}_4\text{H}_4\text{O}_6$ solution (3 mL), the mixture was filtered through Celite and repeatedly washed with AcOEt. The organic solutions were washed with H_2O (2 mL \times 2) and brine (2 mL \times 2), dried and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO_2 , *n*-hexane : AcOEt 1 : 1) gave **213** (22.8 mg, 82.1%) as a colorless oil: IR (ATR) 3246 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 1.27 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.96-2.20 (3H, m), 3.09-3.24 (4H, m), 3.36 (6H, s), 3.75 (1H, dd, $J = 10.8, 6.0$ Hz), 3.90 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.67 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 4.69 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 4.73 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.74 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.82 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.83 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 5.91 (1H, dt, $J = 15.9, 7.0$ Hz), 6.26 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (1H, s), 7.17 (1H, s); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 21.3, 21.4, 22.8, 22.9, 29.4, 30.5, 30.6, 46.9, 55.3, 55.4, 63.7, 71.7, 77.0, 77.1, 89.5, 91.3, 91.4, 108.6, 108.9, 122.2, 123.0, 125.9, 126.2, 126.3, 127.1, 127.3, 130.5, 131.4, 134.7, 158.9, 159.0; HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{NaO}_6$: 491.2410, found 491.2435.

Preparation of compound 50

$\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (19.2 mg, 0.1009 mmol) was added to a stirred solution of **213** (22.4 mg, 0.0402 mmol) in THF (1.0 mL) at 0 °C, and the whole was stirred at room temperature for 8 h. After addition of sat. NaHCO_3 solution (3 mL), AcOEt (30 mL). The organic solutions were washed with H_2O (2 mL \times 2) and brine (2 mL \times 2), dried and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO_2 , *n*-hexane : AcOEt 1 : 1) gave **50b** and **50d** (13.0 mg, 1 : 1) as a yellow oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +40.85$ (*c* 0.1037, CHCl_3); IR (ATR) 3245 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 1.20 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.33 (6H, s), 1.35 (6H, s), 1.96-2.36 (6H, m), 3.05-3.19 (8H, m), 3.64-3.78 (4H, m), 4.60 (2H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.61

(2H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.93 (1H, dd, $J = 4.8, 2.4$ Hz), 5.87-6.01 (2H, m), 6.26 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.32 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.14 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.20 (1H, s); ^{13}C NMR (100 MHz) δ 23.9, 24.0, 26.1, 26.2, 29.4, 30.4, 30.5, 30.6, 46.9, 63.8, 71.8, 76.7, 78.7, 89.5, 108.6, 108.9, 122.2, 122.9, 125.9, 126.1, 126.2, 127.3, 127.5, 130.5, 131.4, 134.7, 158.9, 159.0; HRESIMS m/z : 491.2433 (Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{NaO}_6$: 491.2410).

Preparation of compound 219

PivCl (0.4 mL, 3.088 mmol) was dropwise added to a stirred solution of 4-pentenoic acid (200.0 mg, 1.998 mmol) and Et_3N (0.6 mL, 4.305 mmol) in THF (4.0 mL) at -20 °C under air, and the whole was stirred at -20 °C for 30 min. After addition of (*S*)-4-benzyloxazolidin-2-one (389.8 mg, 2.200 mmol), LiCl (169.8 mg, 4.006 mmol) at room temperature, and the whole was stirred at room temperature for 24 hours. After addition of saturated NaHCO_3 solution (4 mL), the organic solvent was evaporated. The residue was extracted with AcOEt (20 mL \times 2). The organic solutions were washed with H_2O (4 mL \times 2) and brine (4 mL \times 2), dried and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO_2 , *n*-hexane : AcOEt = 9 : 1) gave (*S*)-**214** (477.3 mg, 92.1%) as a colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +64.83$ (c 1.013, CHCl_3); IR (ATR) 1778, 1699 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 2.42-2.50 (2H, m), 2.76 (1H, dd, $J = 13.6, 9.7$ Hz), 3.02 (1H, dt, $J = 17.2, 7.3$ Hz), 3.10 (1H, dt, $J = 17.2, 7.3$ Hz), 3.30 (1H, dd, $J = 13.6, 3.3$ Hz), 4.17 (1H, dd, $J = 9.2, 3.2$ Hz), 4.20 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 4.64-4.72 (1H, m), 5.04 (1H, ddt, $J = 10.3, 1.8, 1.1$ Hz), 5.11 (1H, ddt, $J = 17.2, 1.8, 1.5$ Hz), 5.83-5.95 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.3, 6.6$ Hz), 7.19-7.37 (5H, m); ^{13}C NMR (150 MHz) δ 28.2, 34.8, 37.9, 55.1, 66.2, 115.7, 127.4, 129.0, 129.4, 135.3, 136.7, 153.5, 172.5.

(*R*)-**214**: a colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -63.99$ (c 1.000, CHCl_3); IR (ATR) 1778, 1699 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 2.42-2.50 (2H, m), 2.76 (1H, dd, $J = 13.6, 9.7$ Hz), 3.02 (1H, dt, $J = 17.2, 7.3$ Hz), 3.10 (1H, dt, $J = 17.2, 7.3$ Hz), 3.30 (1H, dd, $J = 13.6, 3.3$ Hz), 4.17 (1H, dd, $J = 9.2, 3.2$ Hz), 4.20 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 4.64-4.72 (1H, m), 5.04 (1H, ddt, $J = 10.3, 1.8, 1.1$ Hz), 5.11 (1H, ddt, $J = 17.2, 1.8, 1.5$ Hz), 5.83-5.95 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.3, 6.6$ Hz), 7.19-7.37 (5H, m); ^{13}C NMR (150 MHz) δ 28.2, 34.8, 37.9, 55.1, 66.2, 15.7, 127.4, 129.0, 129.4, 135.3, 136.7, 153.5, 172.5.

Judging from comparison of the ^1H , ^{13}C NMR and IR, this synthesized compound was identical to the reported in the literature.

[Kerhervé, J.](#); [Botuha, C.](#); [Dubois, J.](#) *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2214.

Preparation of compound **214 (4S)**

A mixture of the bromide **166** (50.0 mg, 0.174 mmol), (*S*)-4-Benzyl-3-(pent-4-enoyl)oxazolidin-2-one (54.1 mg, 0.2086 mmol), Pd(OAc)₂ (1.9 mg, 0.0085 mmol), P(*o*-toryl)₃ (5.3 mg, 0.0174 mmol) in DMF (1.0 mL) and Et₃N (0.12 mL, 0.861 mmol) was stirred at 90 °C for 24 hours. After addition of H₂O (5 mL) at room temperature, the whole was filtered through Celite, which was rinsed with AcOEt (10 mL) and mixed solution obtained. The mixture was extracted with AcOEt (20 mL×2). The combined organic solutions were washed with H₂O (2 mL×2) and brine (2 mL×2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO₂, *n*-hexane : AcOEt 3 : 1) gave product **214 (4S)** (70.1 mg, 87%) as colorless prisms, mp 107-108 °C; [α]_D²⁴ +84.91 (*c* 0.522, CHCl₃); IR (ATR) 3527, 1777, 1689 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz) δ 1.21 (3H, s), 1.37 (3H, s), 2.00 (1H, s), 2.59 (2H, dd, *J* = 14.3, 7.1 Hz), 2.76 (1H, dd, *J* = 13.5, 9.8 Hz), 3.05-3.21 (4H, m), 3.30 (1H, dd, *J* = 13.5, 3.2 Hz), 3.88 (3H, s), 4.14-4.22 (2H, m), 4.67 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.65-4.71 (1H, m), 6.10 (1H, dt, *J* = 15.7, 7.0 Hz), 6.39 (1H, d, *J* = 15.7 Hz), 6.74 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.20 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.27 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.33 (2H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (150 MHz) δ 24.0, 26.2, 27.6, 31.1, 35.4, 37.9, 55.2, 55.9, 66.2, 71.7, 90.3, 109.1, 115.0, 126.2, 127.4, 128.5, 129.0, 129.4, 131.1, 131.3, 135.2, 144.0, 147.3, 153.5, 172.6; HRMS (ESI) Calcd. for C₂₇H₃₁NNaO₆: 488.2049, found 488.2036.

Preparation of compound **214 (4R)**

A mixture of the bromide **166** (48.8 mg, 0.170 mmol), (*R*)-4-Benzyl-3-(pent-4-enoyl)oxazolidin-2-one (53.0 mg, 0.2044 mmol), Pd(OAc)₂ (2.0 mg, 0.0089 mmol), P(*o*-toryl)₃ (5.3 mg, 0.0174 mmol) in DMF (1.0 mL) and Et₃N (0.12 mL, 0.861 mmol) was stirred at 90 °C for 24 hours. After addition of H₂O (5 mL) at room temperature, the whole was filtered through Celite, which was rinsed with AcOEt (10 mL) and mixed solution obtained. The mixture was extracted with AcOEt (20 mL×2). The combined organic solutions were washed with H₂O (2 mL×2) and brine (2 mL×2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO₂, *n*-hexane : AcOEt 3 : 1) gave product **214 (4R)** (63.0 mg, 80%) as colorless prisms, mp 118-120 °C; [α]_D²⁴ -10.05 (*c* 0.906, CHCl₃); IR (ATR) 3508, 1777, 1698 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz) δ 1.22 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.99-2.03 (m, 1H), 2.59 (dd, *J* = 14.2, 7.1 Hz, 2H), 2.76 (dd, *J* = 13.5, 9.6 Hz, 1H), 3.05-3.21 (4H, m), 3.30 (1H, dd, *J* = 13.5, 3.2 Hz), 3.88 (3H, s), 4.14-4.22 (2H, m), 4.67 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.65-4.71 (1H, m), 6.10 (1H, dt, *J* = 15.7, 7.0 Hz), 6.39 (1H, d, *J* = 15.7 Hz), 6.74 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.20 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.27 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.33 (2H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (150 MHz) δ

23.9, 26.2, 27.6, 31.0, 35.4, 37.9, 55.1, 55.9, 66.2, 71.7, 90.3, 109.0, 115.0, 126.1, 127.3, 128.5, 128.9, 129.4, 131.0, 131.3, 135.2, 143.9, 147.3, 153.5, 172.6; HRMS (ESI) Calcd. for $C_{27}H_{31}NNaO_6$: 488.2027, found 488.2036.

Preparation of compound **215 (2S,3S)**

A 1.0 M solution of nBu_2BOTf in CH_2Cl_2 (2.0 mL, 2.0 mmol) was dropwise added to a stirred solution of **214 (4S)** (464.8 mg, 0.998 mmol) and DIPEA (0.4 mL, 2.30 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) at $-78\text{ }^\circ C$, and the whole was stirred at $-78\text{ }^\circ C$ for 1 hour. After addition of a solution of **43** (255.1 mg, 1.08 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL), the mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ C$ for 24 hours. After the mixture was stirred with 30% H_2O_2 aq. (2 mL) at room temperature for 30 minutes, H_2O (4 mL) was added and extracted with AcOEt (20 mL \times 3). The organic solutions were washed with H_2O (5 mL \times 2) and brine (5 mL \times 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO_2 , *n*-hexane : AcOEt 1 : 2) gave product **215 (2S,3S)** (570.3 mg, 81.4%) as colorless prisms, mp $97\text{--}98\text{ }^\circ C$; $[\alpha]_D^{25} +14.78$ (c 0.8100, $CHCl_3$); IR (ATR) 3473, 1776, 1729, 1695 cm^{-1} ; 1H NMR (600 MHz) δ 1.20 (6H, s), 1.36 (3H, s), 1.37 (3H, s), 2.00 (1H, brs), 2.02 (1H, brs), 2.47 (1H, dd, $J = 13.5, 9.6$ Hz), 2.69–2.80 (3H, m), 3.03–3.22 (5H, m), 3.80 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.89 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.97 (1H, dif. d, $J = 9.1$ Hz), 4.45 (1H, m), 4.54 (1H, ddd, $J = 10.4, 5.2, 5.2$ Hz), 4.64 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.65 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.94 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 6.07 (1H, ddd, $J = 15.4, 8.8, 6.6$ Hz), 6.36 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.67 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.83 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.04 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.18–7.21 (3H, m); ^{13}C NMR (150 MHz) δ 24.0, 24.1, 26.2, 26.4, 31.0, 31.1, 31.7, 37.9, 50.0, 55.3, 55.8, 55.9, 65.8, 71.66, 71.73, 74.6, 90.3, 109.1, 109.3, 115.09, 115.13, 124.5, 127.3, 128.2, 128.5, 128.9, 129.3, 131.3, 132.4, 134.7, 135.0, 143.8, 144.0, 147.3, 147.4, 153.1, 175.0; HRMS (ESI) Calcd. for $C_{40}H_{47}NNaO_{10}$: 724.3098, found 724.3078.

Preparation of compound **215 (2R,3R)**

A 1.0 M solution of nBu_2BOTf in CH_2Cl_2 (2.0 mL, 2.0 mmol) was dropwise added to a stirred solution of **214 (4R)** (466.0 mg, 1.00 mmol) and DIPEA (0.4 mL, 2.30 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) at $-78\text{ }^\circ C$, and the whole was stirred at $-78\text{ }^\circ C$ for 1 hour. After addition of a solution of **43** (250.3 mg, 1.06 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL), the mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ C$ for 24 hours. After the mixture was stirred with 30% H_2O_2 aq. (2 mL) at room temperature for 30 minutes, H_2O (4 mL) was added and extracted with AcOEt (20 mL \times 3). The organic solutions were washed with H_2O (5 mL \times 2) and brine (5 mL \times 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO_2 , *n*-hexane : AcOEt 1 : 2) gave product **215 (2R,3R)** (571.3 mg, 81.3%) as colorless prisms, mp $100\text{--}102\text{ }^\circ C$;

$[\alpha]_D^{25} +17.93$ (c 1.343, CHCl_3); IR (ATR) 3419, 1775, 1687 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz) δ 1.20 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.96 (1H, brs), 1.97 (1H, brs), 2.43 (1H, dd, $J = 13.5, 9.9$ Hz), 2.70-2.80 (2H, m), 3.03-3.22 (5H, m), 3.80 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.89 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.97 (1H, dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz), 4.43-4.50 (1H, m), 4.57 (1H, ddd, $J = 9.3, 5.3, 5.3$ Hz), 4.655 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 4.659 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 4.95 (1H, dd, $J = 6.0, 2.7$ Hz), 6.07 (1H, ddd, $J = 15.7, 8.8, 6.4$ Hz), 6.36 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.67 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.84 (1H, s), 6.85 (1H, s), 7.02-7.06 (2H, m), 7.20-7.23 (3H, m); ^{13}C NMR (150 MHz) δ 23.9, 24.0, 26.16, 26.21, 31.0, 31.1, 31.8, 37.9, 49.8, 55.3, 55.8, 55.9, 65.7, 71.69, 71.70, 74.5, 90.3, 109.0, 109.3, 115.1, 115.2, 124.5, 127.3, 128.2, 128.5, 128.9, 129.2, 131.2, 132.4, 134.7, 135.0, 143.8, 144.0, 147.3, 147.4, 153.1, 175.1; HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{NNaO}_{10}$: 724.3098, found 724.3087.

Preparation of compound 49d

LiBH_4 (9.6 mg, 0.441 mmol) was added to a stirred solution of **215** (2*S*,3*S*) (21.1 mg, 0.026 mmol) in THF (1.0 mL) at 0 °C, and the whole was stirred at room temperature for 12 hours. After addition of H_2O (4 mL), the mixture was extracted with AcOEt (20 mL \times 2). The organic solutions were washed with H_2O (2 mL \times 2) and brine (2 mL \times 2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO_2 , CHCl_3 : AcOEt 1 : 9) gave **49d** (8.5 mg, 62%) as a colorless prisms, mp 85-86 °C; $[\alpha]_D^{23} +33.08$ (c 0.2050, CHCl_3); IR (ATR) 3413 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz) δ 1.22 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.99 (2H, brs), 2.05-2.11 (1H, m), 2.14-2.19 (1H, m), 2.66-2.76 (1H, br), 3.09-3.26 (4H, m), 3.74-3.79 (1H, m), 3.81-3.87 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.67 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.68 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.65-4.70 (1H, m), 5.93 (1H, ddd, $J = 15.1, 15.1, 7.6$ Hz), 6.26 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 6.69 (1H, s), 6.768 (2H, s), 6.774 (1H, s), 6.80 (1H, s); ^{13}C NMR (150 MHz) δ 24.0, 24.1, 26.3, 26.4, 31.0, 31.1, 32.2, 47.1, 55.9, 56.1, 64.7, 71.7, 78.9, 90.3, 90.4, 109.0, 109.5, 114.9, 115.5, 125.6, 128.5, 128.6, 131.3, 131.8, 136.7, 144.0, 144.1, 147.3, 147.5; HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{NaO}_8$: 551.2621, found 551.2597.

Preparation of compound 220b

A 1.9 M solution of DIAD in toluene (0.4 mL, 0.76 mmol) was added to a stirred solution of **215** (2*S*,3*S*) (105.0 mg, 0.1496 mmol), 4-nitrobenzoic acid (126.1 mg, 0.7545 mmol) and PPh_3 (200.6 mg, 0.7648 mmol) in THF (1.5 mL), and the whole was stirred at room temperature for 8 hours. After addition of sat. NaHCO_3 aq. (6 mL), the mixture was extracted with AcOEt (20 mL \times 2). The organic solutions were washed with H_2O (2 mL \times 2) and brine (2 mL \times 2), dried, and evaporated. Column chromatography of

the residue (SiO₂, *n*-hexane : AcOEt 1 : 1) gave **220b** (108.2 mg, 85%) as pale yellow prisms, mp 158-159 °C; [α]_D²³ +13.05 (*c* 1.058, CHCl₃); IR (ATR) 3456, 1777, 1727, 1698 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz) δ 1.21 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.38 (3H, s), 2.30 (1H, br dt, *J* = 12.5, 4.4 Hz), 2.45 (1H, dd, *J* = 13.5, 9.9 Hz), 2.56 (1H, dt, *J* = 13.5, 9.6 Hz), 3.02-3.28 (5H, m), 3.80 (3H, s), 3.87-3.92 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.03 (1H, dd, *J* = 9.1, 2.7 Hz), 4.57-4.63 (1H, m), 4.65 (1H, t, *J* = 9.3 Hz), 4.66 (1H, t, *J* = 9.3 Hz), 5.02 (1H, ddd, *J* = 10.0, 10.0, 3.7 Hz), 5.96 (1H, ddd, *J* = 15.4, 8.9, 5.5 Hz), 6.13 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 6.30 (1H, d, *J* = 15.4 Hz), 6.64 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.02-7.06 (2H, m), 7.19-7.22 (3H, m), 8.16 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.26 (2H, d, *J* = 8.7 Hz); ¹³C NMR (150 MHz) δ 24.0, 24.1, 26.2, 26.4, 31.01, 31.04, 33.4, 38.0, 47.7, 55.3, 55.9, 56.2, 65.9, 71.66, 71.73, 79.0, 90.4, 90.6, 109.3, 111.4, 115.2, 116.7, 122.7, 123.6, 127.4, 128.7, 128.9, 129.0, 129.2, 130.2, 130.7, 130.9, 133.2, 134.9, 135.5, 144.0, 144.1, 147.6, 148.6, 150.7, 153.6, 163.1, 173.5; HRMS (ESI) Calcd. for C₄₇H₅₀N₂NaO₁₃: 873.3211, found 873.3185.

Preparation of compound 49b

LiBH₄ (9.6 mg, 0.441 mmol) was added to a stirred solution of **220b** (21.1 mg, 0.026 mmol) in THF (1.0 mL) at 0 °C, and the whole was stirred at room temperature for 12 hours. After addition of H₂O (4 mL), the mixture was extracted with AcOEt (20 mL×2). The organic solutions were washed with H₂O (2 mL×2) and brine (2 mL×2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO₂, CHCl₃ : AcOEt 1 : 9) gave **49b** (8.5 mg, 62%) as a colorless prisms, mp 85-86 °C; [α]_D²³ +33.08 (*c* 0.2050, CHCl₃); IR (ATR) 3413 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz) δ 1.22 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.99 (2H, brs), 2.05-2.11 (1H, m), 2.14-2.19 (1H, m), 2.66-2.76 (1H, br), 3.09-3.26 (4H, m), 3.74-3.79 (1H, m), 3.81-3.87 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.67 (1H, t, *J* = 8.8 Hz), 4.68 (1H, t, *J* = 8.8 Hz), 4.65-4.70 (1H, m), 5.93 (1H, ddd, *J* = 15.1, 15.1, 7.6 Hz), 6.26 (1H, d, *J* = 15.1 Hz), 6.69 (1H, s), 6.768 (2H, s), 6.774 (1H, s), 6.80 (1H, s); ¹³C NMR (150 MHz) δ 24.0, 24.1, 26.3, 26.4, 31.0, 31.1, 32.2, 47.1, 55.9, 56.1, 64.7, 71.7, 78.9, 90.3, 90.4, 109.0, 109.5, 114.9, 115.5, 125.6, 128.5, 128.6, 131.3, 131.8, 136.7, 144.0, 144.1, 147.3, 147.5; HRMS (ESI) Calcd. for C₃₀H₄₀NaO₈: 551.2621, found 551.2597.

Preparation of compound 49c

NaBH₄ (21.5 mg, 0.568 mmol) was added to a stirred solution of **215** (*2R,3R*) (51.3 mg, 0.073 mmol) in MeOH (1.0 mL) at 0 °C, and the whole was stirred at 50 °C for 2 hours. After addition of H₂O (4 mL), the mixture was extracted with AcOEt (20 mL×2).

The organic solutions were washed with H₂O (2 mL×2) and brine (2 mL×2), dried and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO₂, CHCl₃ : MeOH 30 : 1) gave **5c** (31.3 mg, 81%) as a colorless prisms, mp 65-69 °C; [α]_D²² +20.93 (*c* 0.3100, CHCl₃); IR (ATR) 3412 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz) δ 1.22 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.37 (3H, s, -C(CH₃)₂), 1.39 (3H, s, -C(CH₃)₂), 1.99 (1H, brs), 2.00 (1H, brs), 2.01-2.06 (1H, m), 2.27-2.31 (2H, m), 3.08-3.26 (4H, m), 2.65 (1H, brs), 3.71-3.79 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.67 (1H, t, *J* = 8.8 Hz), 4.68 (1H, t, *J* = 8.8 Hz), 4.94 (1H, brs), 6.00 (1H, ddd, *J* = 15.7, 15.7, 7.0 Hz), 6.32 (1H, d, *J* = 15.7 Hz), 6.70 (1H, s), 6.78 (2H, s), 6.81 (1H, s); ¹³C NMR (150 MHz) δ 24.0, 24.1, 26.2, 26.3, 29.3, 31.1, 31.2, 47.2, 56.0, 56.1, 63.9, 71.7, 76.5, 90.3, 109.1, 109.4, 114.9, 115.0, 126.3, 128.4, 128.6, 131.4, 131.6, 135.9, 143.9, 144.0, 147.2, 147.3; HRMS (ESI) Calcd. for C₃₀H₄₀NaO₈: 551.2621, found 551.2605.

Preparation of compound **220a**

A 1.9 M solution of DIAD in toluene (0.4 mL, 0.76 mmol) was added to a stirred solution of **215** (*2R,3R*) (105.1 mg, 0.150 mmol), 4-nitrobenzoic acid (126.0 mg, 0.754 mmol) and PPh₃ (200.0 mg, 0.763 mmol) in THF (1.5 mL), and the whole was stirred at room temperature for 8 hours. After addition of sat. NaHCO₃ aq. (6 mL), the mixture was extracted with AcOEt (20 mL×2). The organic solutions were washed with H₂O (2 mL×2) and brine (2 mL×2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO₂, *n*-hexane : AcOEt 1 : 1) gave **220a** (108.1 mg, 85%) as pale yellow prisms, mp 159-160 °C; [α]_D²⁴ +16.75 (*c* 1.020, CHCl₃); IR (ATR) 3514, 1777, 1727, 1698 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz) δ 1.20 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.94 (1H, brs), 1.98 (1H, brs), 2.29 (1H, br dt, *J* = 13.6, 4.4 Hz), 2.43 (1H, dd, *J* = 13.5, 9.9 Hz), 2.49-2.59 (1H, m), 3.05-3.27 (5H, m), 3.79 (3H, s), 3.87-3.94 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.02 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz), 4.58-4.63 (1H, m), 4.66 (2H, t, *J* = 9.3 Hz), 5.01 (1H, ddd, *J* = 10.3, 10.0, 4.0 Hz), 5.95 (1H, ddd, *J* = 15.4, 9.2, 5.9 Hz), 6.13 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 6.27 (1H, d, *J* = 15.4 Hz), 6.63 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.02-7.07 (2H, m), 7.20-7.24 (3H, m), 8.15 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.26 (2H, d, *J* = 8.8 Hz); ¹³C NMR (150 MHz) δ 24.0, 24.1, 26.2, 26.3, 31.0, 33.4, 38.0, 47.7, 55.3, 55.9, 56.1, 65.9, 71.6, 71.7, 79.1, 90.3, 90.5, 109.2, 111.4, 115.1, 116.7, 122.6, 123.6, 127.4, 128.6, 128.9, 129.2, 130.1, 130.6, 130.7, 133.2, 134.9, 135.5, 144.0, 144.1, 147.6, 148.6, 150.7, 153.6, 163.1, 173.5; HRMS (ESI) Calcd. for C₄₇H₅₀N₂NaO₁₃: 873.3211, found 873.3183.

Preparation of compound **49a**

LiBH₄ (9.1 mg, 0.418 mmol) was added to a stirred solution of **220a** (20.3 mg, 0.024 mmol) in THF (1.0 mL) at 0 °C, and the whole was stirred at room temperature for 12 hours. After addition of H₂O (4 mL), the mixture was extracted with AcOEt (20 mL×2). The organic solutions were washed with H₂O (2 mL×2) and brine (2 mL×2), dried, and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO₂, CHCl₃ : AcOEt 1 : 9) gave **49a** (8.3 mg, 66%) as a colorless prisms, mp 89-91 °C; [α]_D²² +17.58 (c 0.2700, CHCl₃); IR (ATR) 3424 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz) δ 1.22 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.38 (3H, s), 2.00 (3H, brs), 2.05-2.12 (1H, m), 2.16-2.20 (1H, m), 2.75 (1H, brs), 3.08-3.25 (4H, m), 3.76-3.78 (1H, m), 3.87-3.94 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.67 (1H, t, *J* = 8.8 Hz), 4.68 (1H, t, *J* = 8.8 Hz), 4.64-4.70 (1H, m), 6.00 (1H, ddd, *J* = 15.5, 15.5, 6.9 Hz), 6.32 (1H, d, *J* = 15.5 Hz), 6.68 (1H, s), 6.76 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.81 (1H, s); ¹³C NMR (150 MHz) δ 24.0, 24.1, 26.3, 26.4, 31.1, 31.2, 32.2, 47.1, 55.9, 56.1, 64.7, 71.68, 71.71, 78.9, 90.3, 90.4, 109.0, 109.6, 114.9, 115.3, 125.6, 128.48, 128.55, 131.3, 131.7, 136.7, 143.9, 144.0, 147.3, 147.4; HRMS (ESI) Calcd. for C₃₀H₄₀NaO₈: 551.2621, found 551.2645.

Preparation of compound **222** (**4S**)

A mixture of the bromide **167** (50.0 mg, 0.1945 mmol), **219** (60.5 mg, 0.2333 mmol), Pd(OAc)₂ (2.2 mg, 0.0098 mmol), P(*o*-toryl)₃ (6.0 mg, 0.0197 mmol) in DMF (1.5 mL) and Et₃N (0.15 mL, 1.076 mmol) was stirred at 90 °C for 24 hours. After addition of H₂O (5 mL) at room temperature, the whole was filtered through Celite, which was rinsed with AcOEt (10 mL) and mixed solution obtained. The mixture was extracted with AcOEt (20 mL×2). The combined organic solutions were washed with H₂O (2 mL×2) and brine (2 mL×2), dried and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO₂, *n*-hexane : AcOEt 3 : 1) gave product **222** (**4S**) (70.2 mg, 82.9%) as colorless prisms, mp 136-137 °C; [α]_D²⁴ +84.91 (c 0.522, CHCl₃); IR (ATR) 3516, 1766, 1704 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 1.20 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.94 (1H, brs), 2.58 (2H, dd, *J* = 14.3, 7.1 Hz), 2.76 (1H, dd, *J* = 13.5, 9.8 Hz), 3.05-3.18 (4H, m), 3.29 (1H, dd, *J* = 13.4, 3.3 Hz), 4.14-4.20 (2H, m), 4.59 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.65-4.71 (1H, m), 6.09 (1H, dt, *J* = 15.7, 7.0 Hz), 6.40 (1H, d, *J* = 15.7 Hz), 6.70 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.07 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.20 (3H, m), 7.27 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.33 (2H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (150 MHz) δ 23.9, 26.1, 27.6, 30.5, 35.5, 37.9, 55.1, 66.2, 71.7, 89.5, 108.9, 122.2, 125.7, 126.3, 127.3, 127.5, 128.9, 129.4, 130.4, 130.9, 135.2, 153.4, 159.0, 172.6; HRESIMS Calcd. for C₂₆H₂₉NNaO₅: 458.1943, found: 458.1962.

222 (**4R**): mp 131-133 °C; [α]_D²⁶ +41.45 (c 1.003, CHCl₃); IR (ATR) 3516, 1766, 1704 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz) δ 1.20 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.94 (1H, brs), 2.58 (2H, dd, *J* =

14.3, 7.1 Hz), 2.76 (1H, dd, $J = 13.5, 9.8$ Hz), 3.05-3.18 (4H, m), 3.29 (1H, dd, $J = 13.4, 3.3$ Hz), 4.14-4.20 (2H, m), 4.59 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.65-4.71 (1H, m), 6.09 (1H, dt, $J = 15.7, 7.0$ Hz), 6.40 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20 (3H, m), 7.27 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.33 (2H, t, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz) δ 23.9, 26.1, 27.6, 30.5, 35.5, 37.9, 55.1, 66.2, 71.7, 89.5, 108.9, 122.2, 125.7, 126.3, 127.3, 127.5, 128.9, 129.4, 130.4, 130.9, 135.2, 153.4, 159.0, 172.6; HRESIMS Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NNaO}_5$: 458.1943, found: 458.1944.

Preparation of compound **223** (2*S*,3*S*)

A 1.0 M solution of $^n\text{Bu}_2\text{BOTf}$ in CH_2Cl_2 (1.0 mL, 1.0 mmol) was dropwise added to a stirred solution of (4*S*)-**222** (217.8 mg) and DIPEA (0.2 mL, 1.148 mmol) in CH_2Cl_2 (5.0 mL) at -78 °C, and the whole was stirred at -78 °C for 1 hour. After addition of a solution of **195** (113.4 mg, 0.5498 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL), the mixture was stirred at -78 °C for 24 hours. After the mixture was stirred with 30% H_2O_2 aq. (1 mL) at room temperature for 30 minutes, H_2O (2 mL) was added and extracted with AcOEt (20 mL \times 3). The organic solutions were washed with H_2O (5 mL \times 2) and brine (5 mL \times 2), dried over MgSO_4 , and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO_2 , *n*-hexane : AcOEt 1 : 2) gave product (8*S*, 9*S*)-**223** (292.3 mg, 91.1%) as colorless prisms, mp 111-115 °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +24.78$ (*c* 0.1000, CHCl_3); IR (ATR) 3473, 1776, 1729, 1695 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 1.188 (3H, s), 1.191 (3H, s), 1.317 (3H, s), 1.323 (3H, s), 1.96 (2H, brs), 2.47 (1H, dd, $J = 13.5, 9.6$ Hz), 2.67-2.80 (2H, m), 2.83 (1H, brs), 3.03-3.17 (5H, m), 3.85 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.96 (1H, dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz), 4.44-4.46 (1H, m), 4.50 (1H, ddd, $J = 10.4, 5.2, 5.2$ Hz), 4.570 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.571 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.93 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.04 (1H, ddd, $J = 15.7, 8.8, 6.6$ Hz), 6.36 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.00-7.05 (3H, m), 7.10 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.13 (1H, s), 7.16-7.20 (3H, m), 7.25 (1H, s); ^{13}C NMR (150 MHz) δ 23.88, 23.94, 26.1, 26.2, 30.50, 30.53, 31.6, 37.8, 50.1, 55.3, 65.7, 71.7, 71.8, 74.4, 89.5, 89.6, 108.6, 108.9, 122.3, 123.0, 124.0, 126.2, 126.4, 127.2, 127.4, 127.5, 128.8, 129.3, 130.3, 132.1, 133.7, 135.1, 153.0, 159.0, 159.2, 175.0; HRESIMS m/z : 664.2902 (Calcd. for $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{NNaO}_8$: 664.2886).

223 (2*R*,3*R*): Colorless prisms, mp 113-116 °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +24.53$ (*c* 1.060, CHCl_3); IR (ATR) 3445, 1772, 1710 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz) δ 1.19 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.96 (2H, brs), 2.47 (1H, dd, $J = 13.5, 9.6$ Hz), 2.66-2.80 (2H, m), 3.03-3.17 (5H, m), 3.85 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.96 (1H, dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz), 4.44-4.46 (1H, m), 4.49 (1H, ddd, $J = 10.4, 5.2, 5.2$ Hz), 4.57 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.58 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.93 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.03 (1H, ddd, $J = 15.7, 8.8, 6.6$ Hz), 6.36 (1H, d, $J =$

15.7 Hz), 6.66 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.00-7.05 (3H, m), 7.09 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.13 (1H, s), 7.15-7.22 (3H, m), 7.23 (1H, s); ^{13}C NMR (150 MHz) δ 23.9, 24.0, 26.1, 26.2, 30.5, 30.6, 31.6, 37.8, 50.1, 55.3, 65.8, 71.7, 71.8, 74.4, 89.5, 89.6, 108.6, 108.9, 122.3, 123.1, 124.2, 126.3, 126.4, 127.2, 127.3, 127.5, 128.9, 129.3, 130.3, 132.1, 133.7, 135.1, 153.0, 159.0, 159.2, 175.1; HRESIMS m/z : 664.2999 (Calcd. for $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{NNaO}_8$: 664.2886).

Preparation of compound 50d

NaBH_4 (10.3 mg, 0.2723 mmol, 8.1 eq.) was added to a stirred solution of (2*S*,3*S*)-**223** (21.6 mg, 0.0337 mmol) in MeOH (1.0 mL) at 0 °C, and the whole was stirred at 50 °C for 2 hours. After addition of H_2O (4 mL), the mixture was extracted with AcOEt (20 mL \times 2). The organic solutions were washed with H_2O (2 mL \times 2) and brine (2 mL \times 2), dried over MgSO_4 , and evaporated. Column chromatography of the residue (SiO_2 , CHCl_3 : MeOH 20 : 1) gave (2*S*,8*S*,9*R*,2*S*)-**50d** (13.4 mg, 84.9%) as a colorless oil: IR (ATR) 3385 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz) δ 1.20 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.96-2.09 (3H, m), 2.26-2.36 (2H, m), 3.08-3.19 (4H, m), 3.64-3.78 (2H, m), 4.60 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.61 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.93 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 5.94 (1H, dd, $J = 15.5, 7.5$ Hz), 6.32 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.20 (1H, s); ^{13}C NMR (150 MHz) δ 23.9, 24.0, 26.1, 26.2, 29.4, 30.5, 30.6, 46.9, 63.8, 71.8, 76.7, 89.5, 108.6, 108.9, 122.2, 122.9, 125.9, 126.1, 126.2, 127.3, 127.5, 130.5, 131.4, 134.7, 158.9, 159.0; HRESIMS m/z : 491.2433 (Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{NaO}_6$: 491.2410).

50c: A colorless oil: IR (ATR) 3386 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz) δ 1.20 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.96-2.09 (3H, m), 2.26-2.36 (2H, m), 3.08-3.19 (4H, m), 3.64-3.78 (2H, m), 4.61 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.61 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.94 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 5.94 (1H, dd, $J = 15.5, 7.5$ Hz), 6.32 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.14 (1H, s), 7.18 (1H, s); ^{13}C NMR (150 MHz) δ 23.9, 24.1, 26.1, 26.2, 29.4, 30.5, 30.6, 46.9, 63.8, 71.8, 76.7, 89.5, 108.6, 108.9, 122.2, 122.9, 125.9, 126.1, 126.2, 127.3, 127.5, 130.5, 131.4, 134.7, 158.9, 159.0; HRESIMS m/z : 491.2420 (Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{NaO}_6$: 491.2410).

50b: A colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +33.89$ (c 0.1053, CHCl_3); IR (ATR) 3245 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz) δ 1.20 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.96-2.09 (3H, m), 2.14-2.21 (2H, m), 3.08-3.23 (4H, m), 3.66-3.73 (2H, m), 4.60 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.61 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 5.90 (1H, dd, $J = 15.5, 7.5$ Hz), 6.25 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.2$ Hz),

7.09 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.14 (1H, s), 7.18 (1H, s); ^{13}C NMR (150 MHz) δ 24.0, 24.1, 26.2, 26.3, 30.4, 30.5, 30.6, 46.9, 63.8, 71.8, 78.6, 89.6, 108.7, 108.9, 122.2, 122.9, 125.5, 126.0, 126.2, 127.3, 127.5, 130.5, 131.4, 134.7, 158.9, 159.0; HRESIMS m/z : 491.2413 (Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{NaO}_6$: 491.2410).

50a: A colorless oil: IR (ATR) 3245 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz) δ 1.20 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.96-2.09 (3H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 3.06-3.24 (4H, m), 3.66-3.73 (2H, m), 4.60 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.61 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 5.90 (1H, dd, $J = 15.5, 7.5$ Hz), 6.25 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, s); ^{13}C NMR (150 MHz) δ 23.9, 24.0, 26.2, 26.3, 30.3, 30.5, 30.6, 46.9, 63.8, 71.8, 78.6, 89.6, 108.7, 108.9, 122.2, 122.9, 125.5, 126.0, 126.2, 127.3, 127.5, 130.5, 131.4, 134.7, 158.9, 159.0; HRESIMS m/z : 491.2422 (Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{NaO}_6$: 491.2410).

References

- 1) M^cCoull, W.; Davis, F. A. *Synthesis* **2000**, 1347.
- 2) Hada, K.; Watanabe, T.; Isobe, T.; Ishikawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7705.
- 3) Haga, T.; Ishikawa, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2857-2869.
- 4) Disadee, W.; Ishikawa, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6600-6603.
- 5) Manaka, T.; Nagayama, S.; Desadee, W.; Yajima, N.; Kumamoto, T.; Watanabe, T.; Ishikawa, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 128.
- 6) Disadee, W.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9399.
- 7) Podwyssotzki, V. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **1881**, *13*, 29.
- 8) Borsche, W.; Niemann J. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1932**, *494*, 126.
- 9) Hartwell, J. L.; Schrecker, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2909.
- 10) Canel, C; Moraes, R. M.; Dayan, F. E.; Ferreira, D. *Phytochemistry* **2000**, *54*, 115.
- 11) Gordaliza, M.; Garcia, P. A.; Corral, M.; Castro, M. A.; Gomez, M. A. *Toxicol.* **2004**, *44*, 441-459.
- 12) Moss, G. P. *Pure. Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1493-1523.
- 13) Chen, I.-S. *Formosan Sci.* **1972**, *26*, 56-58.
- 14) Ishii, H.; Ishikawa, T. *Tetraedron Lett.* **1982**, *23*, 4345.
- 15) Huang, H.-Y.; Ishikawa, T.; Peng, C.-F.; Tsai, I.-L.; Chen, I.-S. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1146.
- 16) Andrews, R. C.; Teague, S. J.; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7854.
- 17) Kende, A. S.; Liebeskind, L. S.; Mills, J. E.; Rutledge, P. S.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7082.
- 18) Wu, Y.; Zhao, J.; Chen, J.; Pan, C.; Li, L.; Zhang, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 597.
- 19) Stadler, D.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7557.
- 20) Speybroeck, R. V.; Guo, H.; Eycken, J. V.; Vandewalle, M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4675.
- 21) Gensler, W. J.; Samour, C. M.; Wang, S. Y.; Johnson, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1714.
- 22) Berkowitz, D. B.; Choi, S.; Maeng, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 847.
- 23) Bush, E. J.; Jones, D. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 151.
- 24) Hadimani, S. B.; Tanpure, R. P.; Bhat, S. V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4791.
- 25) Pitchen, P.; Dunach, E.; Deshmukh, M. N.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188.
- 26) Fukui, K.; Yonezawa, T.; Shingu, H. *Journal of Chemical Physics* **1952**, *20*, 722.
- 27) Fukui, K. *Science* **1982**, *218*, 747.
- 28) Chung, S. K.; Dunn, L. B. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1125.
- 29) Honda, T.; Ishikawa, F.; *Chem. Commun.* **1999**, 1065.
- 30) Pohmakotr, M.; Komutkul, T.; Tuchinda, P.; Prabpai, S.; Kongsaree, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5311.

- 31) Kaneko, T.; Wong, H. S. L. *EP0224938* 1987-06-10.
- 32) Takahashi, M.; Suzuki, N.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3250.
- 33) Fujikawa, N.; Ohta, T.; Yamaguchi, T.; Fukuda, T.; Ishibashi, F.; Iwao, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 594.
- 34) Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806.
- 35) Wu, X.-Y.; She, X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8792.
- 36) Nieto, N.; Molas, P.; Benet-Buchholz, J.; Vidal-Ferran, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10143.
- 37) Magolan, J.; Coster, M. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5083.
- 38) Jiang, H.; Hamada, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4173.
- 39) Jiang, H.; Sugiyama, T.; Hamajima, A.; Hamada, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 155.
- 40) Kimachi, T.; Torii, E.; Ishimoto, R.; Sakue, A.; Ju-ichi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1683.
- 41) Chakraborty, T. K.; Ghosh, A.; Raju, T. V. *Chemistry Letters* **2003**, *32*, 82.
- 42) Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801.
- 43) Dias, L. C.; Salles, A. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5584.
- 44) Evans, D. A.; Vogel, E.; Nelson, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120.
- 45) [Kerhervé, J.](#); [Botuha, C.](#); [Dubois, J.](#) *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2214-2222.
- 46) Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392.
- 47) Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Bakshi, R. K.; Pandiarajan, P. K.; Singaram, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3441.
- 48) Walker, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747.

謝辞

終わりに臨み、本研究及び本論文作成に際し、リサーチやセミナー、そしてディスカッションを通じて、細部にわたり適切な御指導、御助言を頂きました千葉大学大学院薬学研究院 石川勉教授に深く御礼申し上げます。

又、本研究及び本論文作成に際し、丁寧な御指導、御助言を頂き、またリサーチやセミナーを通して様々な知識をもたらして下さいました千葉大学大学院薬学研究院 鈴木紀行准教授に厚く御礼申し上げます。

又、本研究に際し、有益な御指導と御協力を賜りました千葉大学大学院薬学研究院 加川 夏子 助教に心から感謝致します。

又、本研究に際し、(+)-wutaienin 及びその類縁体の各種スペクトルデータを提供して下さいました高雄医学大学 陳益昇教授に感謝致します。

又、本研究に際し、DMC 及び chiral guanidine 類を合成し、提供して頂きました磯部 敏男様をはじめ、白鳥製薬の皆様方に感謝致します。

又、各種スペクトルデータを測定して頂きました千葉大学分析センターの皆様方に感謝致します。

又、本研究に際し、共同で実験を行って下さいました山崎浩平さん、高畠弘樹さん、藤浪真紀子さんに深く感謝致します。

又、研究生生活を通じ、苦楽を共にし、時にはお互いの研究について討論し合った青木孝憲さん、池上真亜紗さん、浜野瑞奈さん、一緒に研究室で楽しく研究生生活を送らせていただいた千葉大学大学院薬学研究院 薬品製造学研究室の皆様方に心より御礼申し上げます。

最後に、研究生生活を支えて下さった家族(父 勝俊、母 芳子、祖母 フジ、姉 恵子)・親族の皆様方に感謝致します。

主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

1. Takahashi, M.; Suzuki, N.; Ishikawa, T.: Enantioselective Formal Synthesis of (-)-Podophyllotoxin from (2*S*,3*R*)-3-Arylaziridine-2-carboxylate. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 3250-3261.

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

主査	千葉大学大学院教授（薬学研究院）	薬学博士	西田	篤司
副査	千葉大学大学院教授（薬学研究院）	薬学博士	濱田	康正
副査	千葉大学大学院教授（薬学研究院）	理学博士	石橋	正己
副査	千葉大学大学院教授（薬学研究院）	薬学博士	高山	廣光