

ロリトレム類の AB 環生合成機構の解明と
テトロドトキシン推定生合成中間体の合成研究

名古屋大学大学院生命農学研究科

応用生命科学専攻

生物有機化学研究室

宮坂 忠親

2021 年 12 月

目次

略語表	iii
第 1 章 ロリトレム類の AB 環生合成機構の解明	1
1-1. 序論	2
1-2. モデル実験による AB 環生合成機構の解明	6
1-2-1. ロリトレム類の AB 環生合成機構の推定とモデル実験の設計	6
1-2-2. モデル実験	9
1-3. 総括	13
References and notes	14
第 2 章 テトロドトキシシン推定生合成中間体の合成研究	17
2-1. 序論	18
2-1-1. テトロドトキシシン	18
2-1-2. 本研究の目的	26
2-1-3. References and notes	27

2-2. ヘミケタール TTX の合成研究	29
2-2-1. ヘミケタール TTX および 8-デオキシアナログの合成計画	29
2-2-2. ビシクロ[3.2.1]オクタン骨格構築法の確立	30
2-2-3. ヘミケタール TTX および 8-デオキシアナログの合成検討	40
2-2-4. References and notes	54
2-3. 総括と今後の展望	66
実験の部	71
謝辞	126

略語表

$[\alpha]_D$	specific optical rotation
δ	chemical shift in parts per million downfield from tetramethylsilane
μ	micro
Ac	acetyl
AcOH	acetic acid
AIBN	2,2'-Azobis(isobutyronitrile)
aq.	aqueous solution
Ar	argon or aryl
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bu	butyl
Bz	benzoyl
°C	degrees Celsius
COSY	correlated spectroscopy
ca.	circa
(±)-CSA	<i>DL</i> -camphor-10-sulfonic acid
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DFT	density functional theory
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMPU	<i>N,N'</i> -dimethylpropyleneurea
DMSO	dimethyl sulfoxide
dr	diastereomeric ratio
eq.	equivalent
Et	ethyl
ESI	electrospray ionization
<i>epi</i>	epimer
eq	equivalent
FMO	flavin-containing monooxygenase
g	gram
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMPA	hexamethylphosphoric triamide

HRMS	high-resolution mass spectrum
HSQC	heteronuclear single-quantum coherence
Hz	hertz
h	hour (s)
$h\nu$	light
IR	infrared
J	coupling constant
L	liter
LHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
M	molar
Me	methyl
MOM	methoxymethyl
Mp	melting point
MRSA	methicillin - resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MS	mass spectrometry or molecular sieve
m	mili
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
min	minute
mol	mole
m/z	mass to charge ratio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOESY	nuclear overhauser and exchange spectroscopy
<i>i</i> -Pr	isopropyl
PCC	pyridinium chlorochromate
PP	pyrophosphate
ppm	parts per million
PT	prenyltransferase
PTLC	preparative thin layer chromatography
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -toluenesulfonic acid
quant	quantitatively
R	substituent
rt	room temperature
sat.	saturated
solv.	solvent

TES	triethylsilyl
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBAI	tetra- <i>n</i> -butylammonium iodide
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TC	terpene cyclase
temp	temperature
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin later chromatography
TMS	trimethylsilyl
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate
TPP	tetraphenylporphyrin
TTX	tetrodotoxin
TS	transition state

第一章

ロリトレム類の AB 環生合成機構の解明

1-1. 序論

インドールジテルペンは、真菌の二次代謝産物であり、100 種類以上の構造類縁体と幅広い生物活性が知られている（カルシウム依存性カリウムチャネルの阻害活性、発ふるえ活性、プロゲステロン受容体のアゴニスト、抗 MRSA 活性など）。これまでその構造多様化の機構を調べるために、多くの研究者によって生合成研究が行われてきた。その結果、インドールジテルペンのコア構造は、主にパキシリンの生合成酵素である PaxPQ やそのホモログによって多様化すること¹、また、生合成の後期に起こるインドールのプレニル化や、さらなる修飾も構造多様化に寄与していることが明らかにされた。

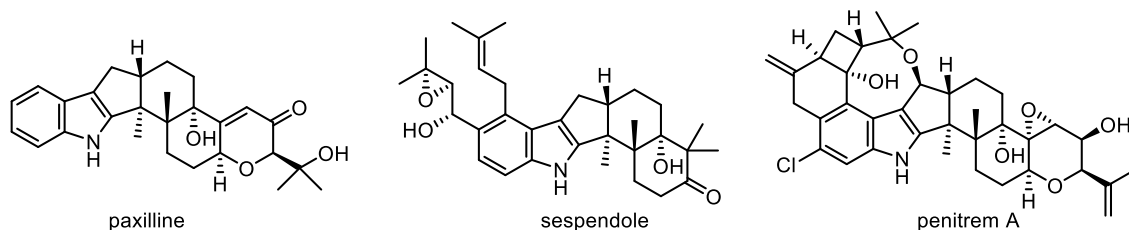


Figure 1-1. Examples of indole diterpene

植物内生菌 *Epichloe festucae* var. *lolii*.によって生産されるインドールジテルペンの一群にロリトレム類があり、30 種類以上の類縁体が報告されている。代表的なものとして、家畜を最悪の場合死に至らしめる疾病「ライグラススタッガー」の原因物質であるロリトレム B がある²。構造的な特徴として、他のインドールジテルペンにはない環状エーテルを含む AB 環を有することがあげられる (Figure 1-2)。

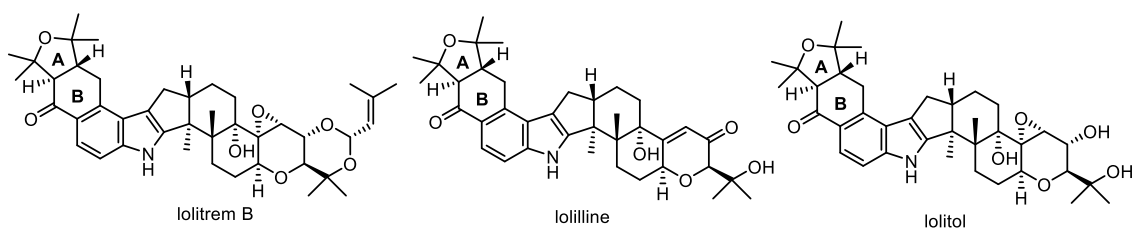
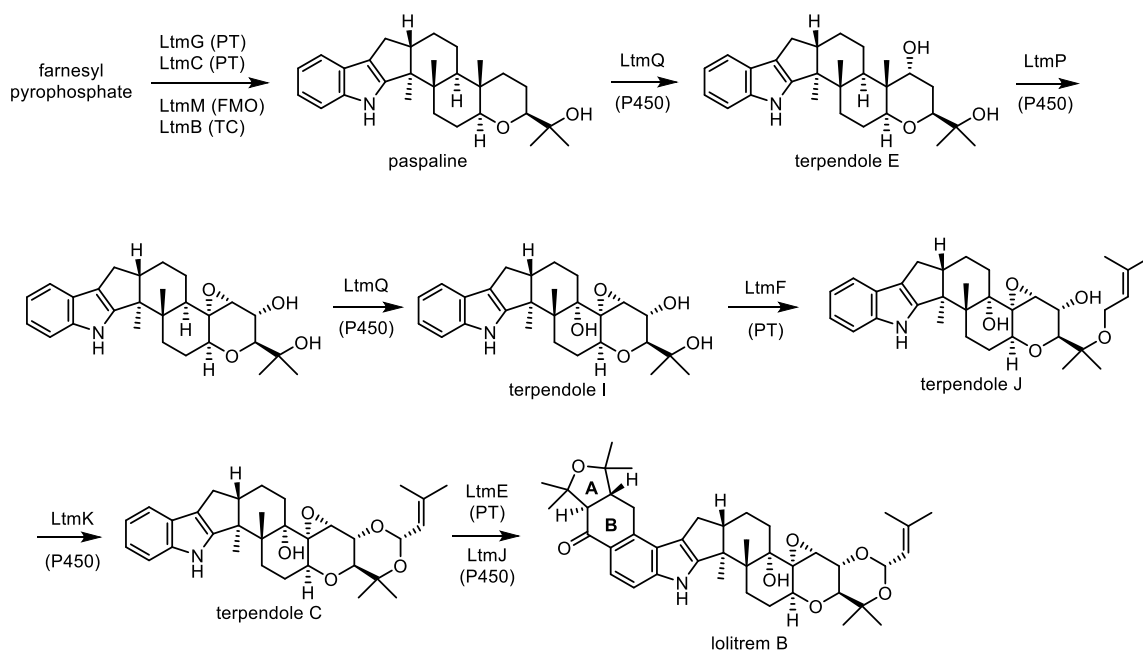


Figure 1-2. Structure of lolitrems

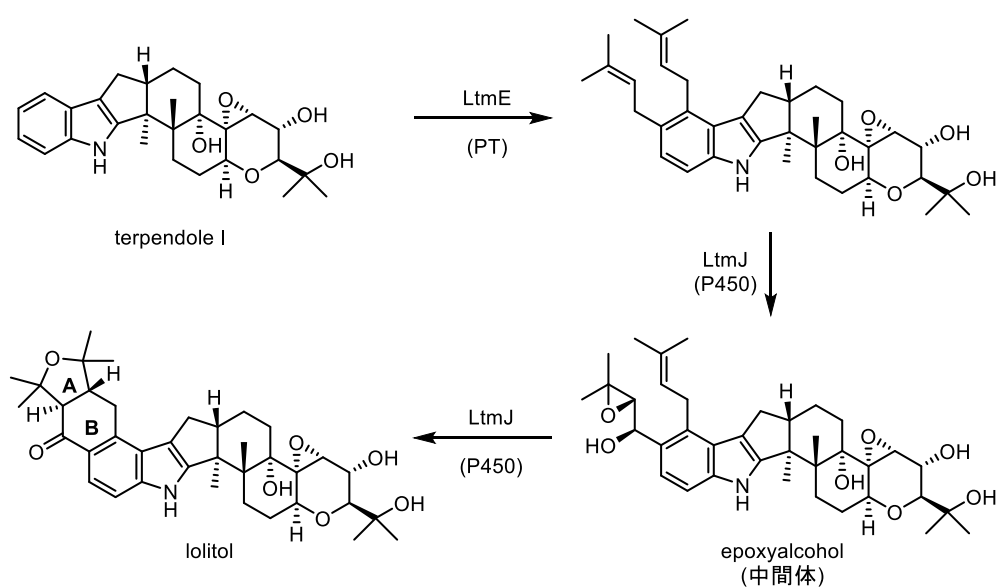
ロリトレムの生合成遺伝子クラスターは Scott らが同定し、10 個の遺伝子で構成され、三つの遺伝子座に分割されていることが明らかとなっている³。ファルネシル二リン酸から四つの酵素 LtmG (PT)、LtmC (PT)、LtmM (FMO)、LtmB (TC) により、インドールジテルペンの基本骨格であるパスパリンが生合成される⁴。さらに、LtmP (P450)、LtmQ (P450)、LtmF (PT)、LtmK (P450)によりテルペンドール E、I、J、C などの多様な類縁体が生合成される (**Scheme 1-1** にその一部を示す)。しかし、ロリトレム B に至る最終段階である AB 環の構築については、遺伝子破壊実験より LtmE (PT)と LtmJ (P450)が関与していることは明らかになっていたものの、その詳細な機構については不明であった。



Scheme 1-1. Biosynthesis of lolitrem B

そこで、共同研究者である北海道大学の及川英秋らは、ニホンコウジカビ NSP1D1 を宿主とし、ゲノム編集技術の一つである CRISPR/Cas9 を用いて *LtmE*、*J* の遺伝子を導入することで、*LtmE* (PT) と *LtmJ* (P450) の機能を解析した (Scheme 1-2)。得られた形質転換体 *AO-ltmEJ* に、テルペンドール I を投与すると、AB 環を持つロリトールへ変換されることを確認した。*LtmE* によってインドールのベンゼン環に二つのプレニル基が導入され、*LtmJ* により AB 環が形成されることが予想された。また、この際、ロリトールとともにエポキシアルコールの生成を確認した。単離したエポキシアルコールを形質転換体 *AO-ltmJ* に投与すると、ロリトールが生成したことから、エポキシアルコールが AB 環構築における中間体であることが明らかとなった。なお、エポキシアルコール部分の相対立体配置は当研究室で合成された化学合成アナログ⁵との NMR データの比較により決定している。しかし、*LtmJ* のような P450 酸化酵素が炭素骨格を構築する例は稀であり、その反応機構に興味を持たれた。通常エポキシドとアルケンを

有する基質の酵素的環化では、エポキシドがプロトン化によって活性化されることで、エポキシドの開環に伴い炭素環が構築される。しかし、酸化酵素 P450 がエポキシドの活性化を触媒することは考えにくい。そこで、我々はエポキシアルコール中間体から酸化反応によって AB 環が構築される反応機構を次項に示すように提案した。

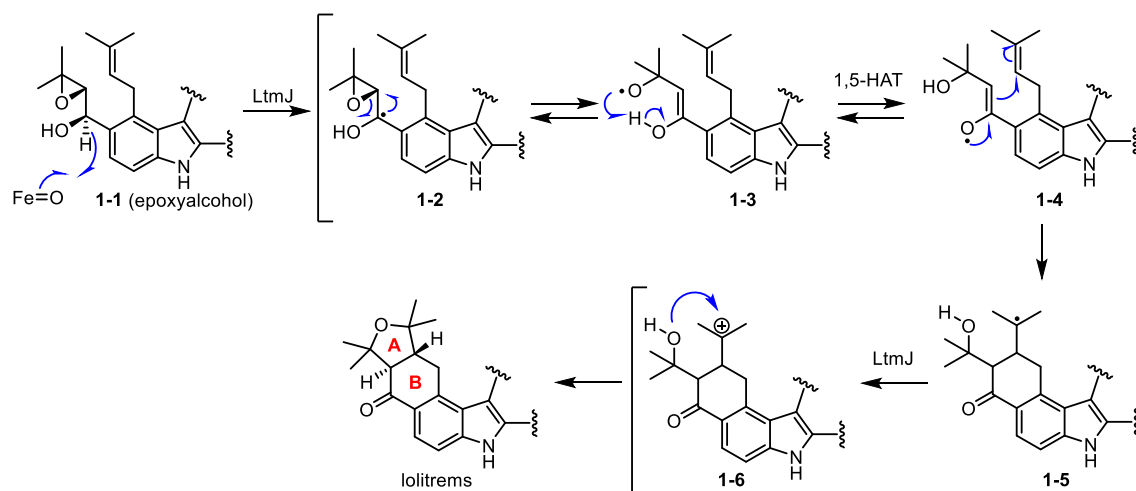


Scheme 1-2. Functional analysis of LtmE and LtmJ by heterologous expression

1-2. モデル実験による AB 環生合成機構の解明

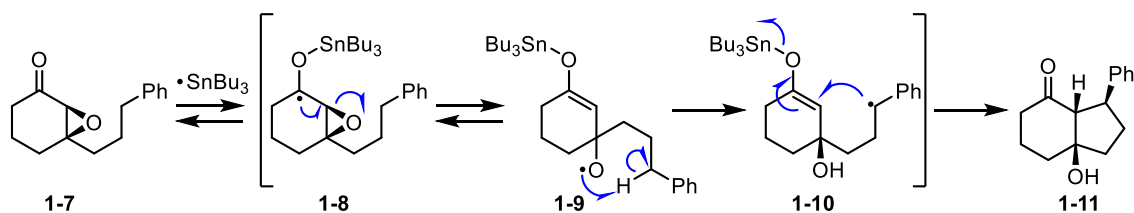
1-2-1. ロリトレム類の AB 環生合成機構の推定とモデル実験の設計

まず、エポキシアルコール中間体 **1-1** から LtmJ によりベンジル位の水素が引き抜かれてケチルラジカル中間体 **1-2** が生じる (**Scheme 1-3**)。次に、エポキシシドの開環によりオキシラジカル **1-3** が生じ、1,5-水素移動 (1,5-HAT) によってエノールラジカル **1-4** が生成する。続く分子内のアルケンに対する 6-*exo*-環化反応により B 環が形成され、生じた三級の炭素ラジカルを LtmJ が一電子酸化することで三級のカチオン中間体 **1-6** となり、最後に第三級水酸基の付加によってエーテル環 (A 環) が形成されると推定した。



Scheme 1-3. A mechanism of enzymatic construction of AB rings proposed by us

ケチルラジカル **1-2** がエポキシシドを開環する段階は最も活性化障壁が高いと予想されるが、Rawal らは **Scheme 1-4** に示す類似の反応を報告している⁶。すなわち、エポキシケトン **1-7** からスズラジカルによってケチルラジカル **1-8** を発生させると、エポキシシドを開環し、生成したアルコキシラジカル **1-9** が分子内の水素を引き抜いた後に環を形成することで **1-11** が得られた。



Scheme 1-4. Example of epoxide opening by ketyl radical

なお、推定した反応機構は共同研究者である東京大学の内山真伸らによるモデル基質を用いた DFT 計算 (UM06-2X/6-31G(d)) によっても支持された (**Figure 1-3**)。初めのエポキシドの開環反応が律速段階だが、全てのステップで活性化障壁は 20 kcal/mol を下回っており、室温で速やかに進行するほど低い上に、反応は発熱的であると予想された。また、B 環構築はトランス体の方がシス体よりも速度論的に有利であると考えられた。

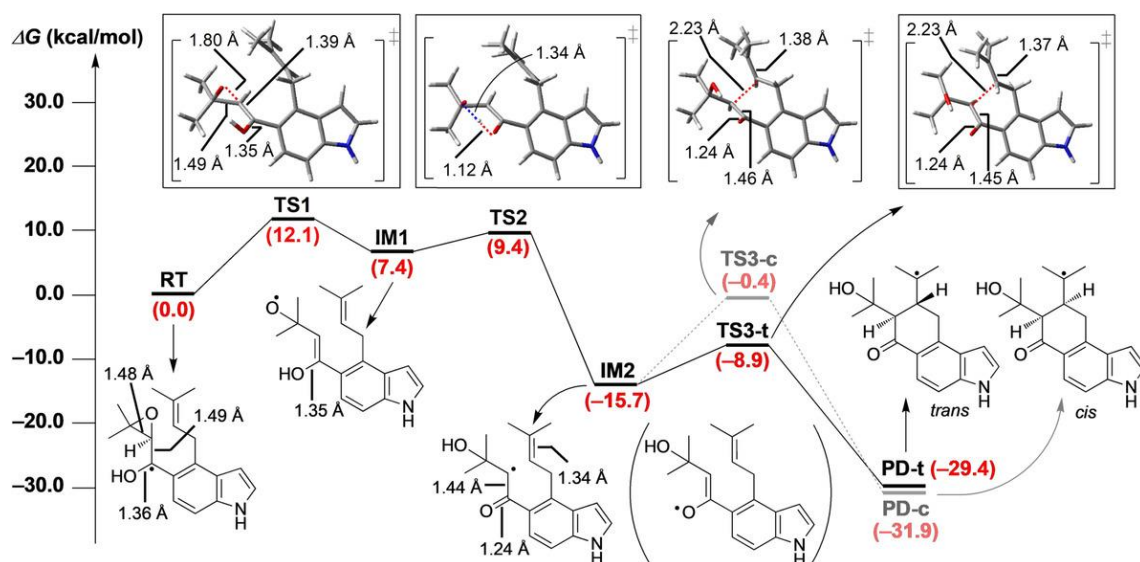
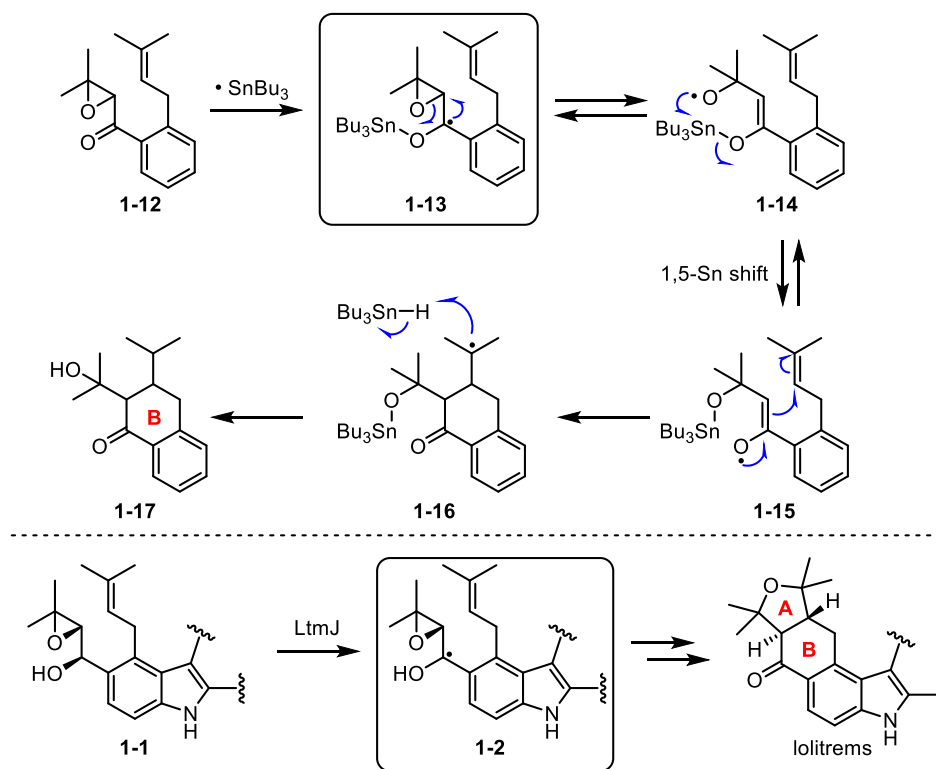


Figure 1-3. Computational calculation of the proposed reaction mechanism.

Potential energies relative to RT are shown in parentheses (kcal/mol; Gibbs free energies calculated at the UM06-2X/6-31G(d) level)⁷

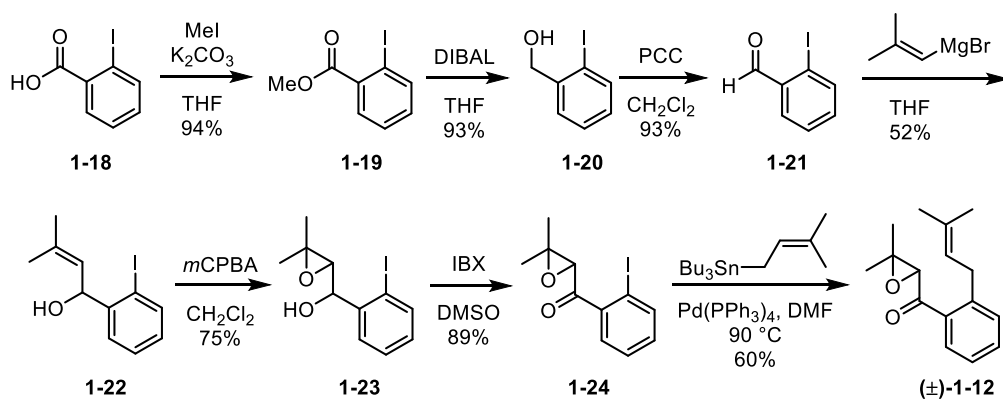
我々が推定した AB 環構築機構の妥当性を実験的に検証するために、以下のモデル実験を設定した (Scheme 1-5)。モデル基質として AB 環を構築する際に最低限必要なプレニル基およびエポキシケトン を 1,2 位にもつベンゼン **1-12** を設計した。化学的にエポキシアルコールからケチルラジカルを発生させることは困難なため、対応するエポキシケトン **1-12** から Rawal らの方法に従ってトリブチルスズラジカルを作用させることでケチルラジカル **1-13** を発生させる。このケチルラジカル中間体 **1-13** は、推定反応機構における **1-2** に対応する。このラジカルがエポキシドを開環し 1,5-スズ移動⁸によりエノールラジカル中間体 **1-15** となれば、6-*exo*-環化反応によりロリトレム類の B 環に相当する部分が構築されるはずである。この *n*-Bu₃SnH を使う反応条件では炭素ラジカルの一電子酸化は進行しないため、水素化された化合物 **1-17** が得られると予想した。



Scheme 1-5. A design of model experiment

1-2-2. モデル実験

モデル基質 **1-12** は、前任者の山口によって *o*-ヨード安息香酸 **1-18** から Scheme 1-6 に示す方法で合成された⁹。すなわち、**1-18** のカルボン酸を K_2CO_3 と MeI によりメチルエステル **1-19** に変換後、エステルの DIBAL 還元と PCC 酸化によりアルデヒド **1-21** とした。アルデヒド **1-21** に対し 2-メチル-1-プロペニルマグネシウムブロミドを付加させ、*m*CPBA を用いて三置換アルケンをエポキシ化して **1-23** を得た。最後に、第二級水酸基を IBX で酸化し、イソペンテニルトリブチルスズタンを用いた右田-Stille カップリングにより **1-12** を合成した。



Scheme 1-6. Synthesis of model compound **1-12**

モデル基質 **1-12** に対して、トルエン中 AIBN 存在下、*n*-Bu₃SnH を 80 °C で作
用させたとこ、反応は一切進行せず原料 **1-12** を 87%回収した (Table 1-1, entry
1)。この実験において、基質のトルエン溶液に *n*-Bu₃SnH を加えた際、激しく気
泡が生じることを観察した。これは、基質合成で用いた右田-Stille カップリン
グ反応 (**1-24**→**1-12**) で使用したごく微量のパラジウム触媒の残渣が *n*-Bu₃SnH
と反応して水素が発生したからではないかと考えた¹⁰。そこで、モデル基質 **1-
12** をパラジウムの除去剤である S-H シリカを使って精製し、再度 AIBN 存在下、

n-Bu₃SnH を 80 °C で作用させると、期待通り原料 **1-12** は消失した。しかし、期待したβ-ヒドロキシケトン **1-17** は痕跡量確認されるのみで、主生成物は環状ケトン **1-25** であった (entry 2)。予想通り 6-*exo* 環化が進行するものの、加熱条件下でβ-ヒドロキシケトンのレトロアルドール反応が進行し **1-25** が生成したと考えた。そこで、より低温下でラジカルを発生させることができる Et₃B をラジカル開始剤として反応させたところ、目的とする **1-17** の *cis* 体を 5%、*trans* 体を 11%の収率で得た (entry 3)¹¹。しかし、この条件でも原料が目的物に変換されながら少しずつレトロアルドール反応が進行したため、原料を残して反応を停止させた。なお、いずれの反応においても副生成物として鎖状のβ-ヒドロキシケトン **1-26** が得られたが、これはエノールラジカルが 6-*exo* 環化する前に水素化された化合物である。

entry	reagents (eq.)	solvent	temp	ratio ²⁾ (yield ³⁾)				
				1-17 (cis)	1-17 (trans)	1-25	1-26	1-12
1	AIBN (0.1), Bu ₃ SnH (1)	toluene	80 °C	0	0	0	0	1 (87%)
2 ¹⁾	AIBN (1), Bu ₃ SnH (10)	toluene	80 °C	trace (3%)	0	1 (30%)	0.57 (16%)	0
3 ¹⁾	Et ₃ B (1), Bu ₃ SnH (2)	THF	40 °C	0.69 (5%)	1.3 (11%)	1 (10%)	1.3 (17%)	8.2 (49%)

1) A precursor **1-12** was purified by S-H silica to scavenge residual Pd catalyst.

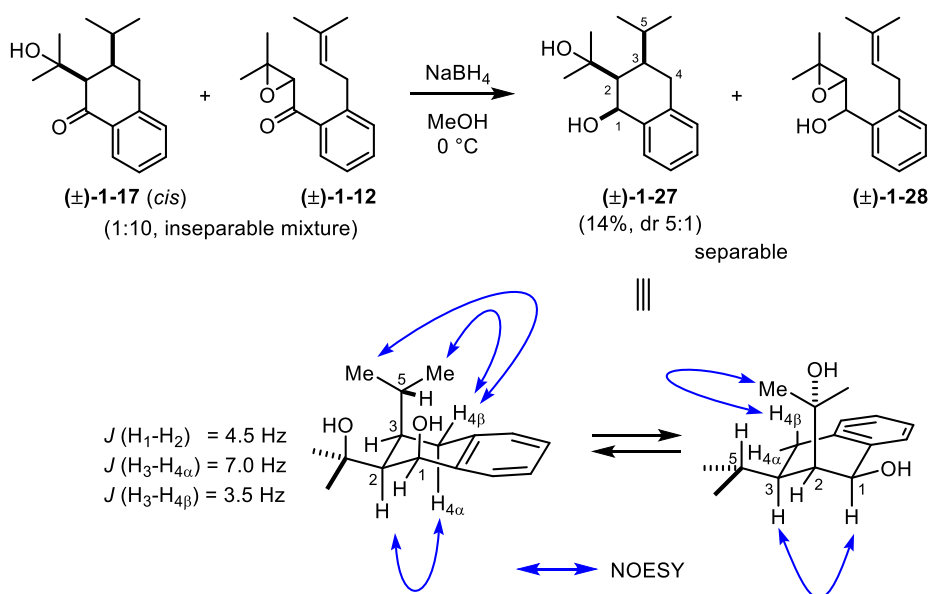
2) The ratios were determined by ¹H NMR analysis of crude.

3) The yields were calculated from the ratios of ¹H NMR of these mixtures.

Table 1-1. Model experiments

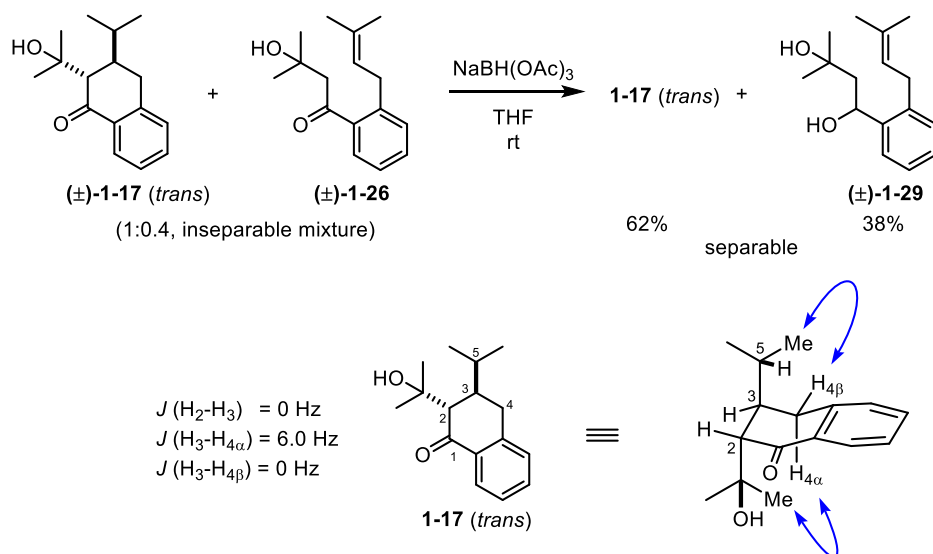
なお、反応混合物から環化生成物 **1-17** を直接精製することは困難だったため、以下の誘導化反応によって分離し、立体構造を決定した。

Cis 体 **1-17** はエポキシケトン **1-12** と分離が困難だったため、 NaBH_4 により両者のケトンを還元したところ、ジオール **1-27** を 1 位のジアステレオマー混合物 (5:1) として単離できた (**Scheme 1-7**)。 *Cis* 体 **1-17** のケトンの還元立体選択性は、2,3位の大きな置換基を避けるように還元剤が近づくことで 1,2-*cis* 体が優先したと考えている。また、**1-27** の主生成物の立体配置は、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルのカップリング定数および NOESY 相関の解析により決定し、**1-27** は下に示す二つの配座の平衡混合物であると考えられた。



Scheme 1-7. Determination of the structure of *cis*-1-17

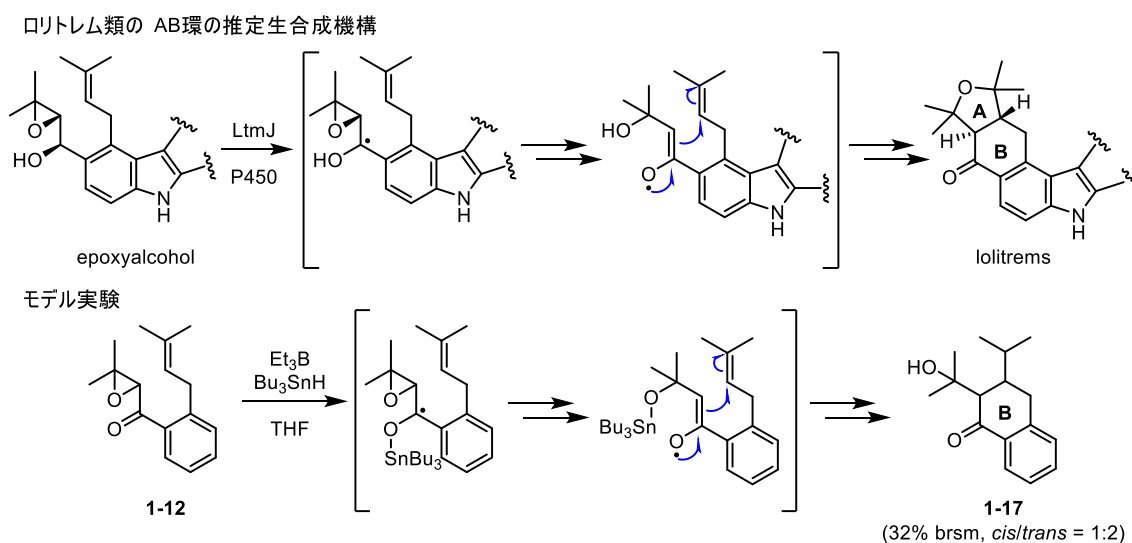
2,3-*trans* 体 **1-17** は **1-26** との分離困難な混合物として得られたため、*cis* 体と同様に NaBH₄ で還元したが、還元体も分離が困難であった。そこで、*trans* 体 **1-17** と **1-26** の混合物に対して、水酸基の配位を利用するケトンの還元剤である NaBH(OAc)₃ を作用させたところ、**1-26** のみ還元が進行し、ジオール **1-29** を与えることを見出した (**Scheme 1-8**)。これにより *trans* 体 **1-17** の単離に成功した。2,3-*trans* 体 **1-17** は、水酸基が立体的に混み合っており、NaBH(OAc)₃ が近づけなかったため、還元されなかったと考察した。単離した **1-17** の 2 位と 3 位の相対立体配置は、¹H-NMR スペクトルのカップリング定数と NOESY 相関の解析により *trans* 体と決定した。二つの大きな置換基はゴーシュ相互作用を避けるように、ジアキシアルに配置された配座をとっていることが考えられた。



Scheme 1-8. Determination of the structure of *trans*-1-17

1-3. 総括

ロリトレム類の AB 環生合成がエポキシアルコールから発生するケチルラジカルの分子内アルケンへの付加によることを推定し、モデル実験によりそれを検証した (Scheme 1-8)。すなわち、エポキシケトン **1-12** に対して、スズラジカルを作用させ化学的にケチルラジカルを発生させると、推定通りロリトレム類の B 環に相当する構造が構築された。天然物の生合成において、エポキシアルケンの環化反応は、通常エポキシドの酸による開環を起点として進行する。この研究で明らかにした酸化酵素 P450 によるエポキシアルケンの環化は、全く新しい環化反応形式である。



Scheme 1-8. Summary

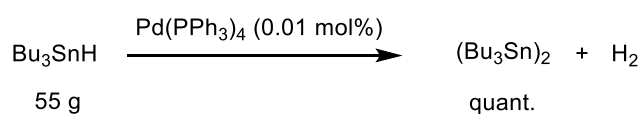
References and notes

- (1) (a) Tagami, K.; Liu, C.; Minami, A.; Noike, M.; Isaka, T.; Fueki, S.; Shichijo, Y.; Toshima, H.; Gomi, K.; Dairi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1260-1263. (b) Tagami, K.; Minami, A.; Fujii, R.; Liu, C.; Tanaka, M.; Gomi, K.; Dairi, T.; Oikawa, H. *ChemBioChem* **2014**, *15*, 2076-2080.
- (2) (a) Gallagher, R. T.; Hawkes, A. D.; Steyn, P. S.; Vleggaar, R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 614-616. (b) Gallagher, R. T.; White, E. P.; Mortimer, P. H. *N. Z. Vet. J.* **1981**, *29*, 189-190.
- (3) (a) Young, C. A.; Bryant, M. K.; Christensen, M. J.; Tapper, B. A.; Bryan, G. T.; Scott, B. *Mol. Genet. Genomics* **2005**, *274*, 13-29. (b) Young, C. A.; Felitti, S.; Shields, K.; Spangenberg, G.; Johnson, R. D.; Bryan, G. T.; Saikia, S.; Scott, B. *Fungal Genet. Biol.* **2006**, *43*, 679-693. (c) Saikia, S.; Takemoto, D.; Tapper, B. A.; Lane, G. A.; Fraser, K.; Scott, B. *FEBS Lett.* **2012**, *586*, 2563-2569.
- (4) PT: プレニル基転移酵素、FMO: フラビン含有モノオキシゲナーゼ、TC: テルペン環化酵素
- (5) Adachi, M.; Higuchi, K.; Thasana, N.; Yamada, H.; Nishikawa, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 114-117.
- (6) Rawal, V. H.; Krishnamurthy, V.; Fabre, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2899-2902.
- (7) 図は論文より引用: Jiang, Y.; Ozaki, T.; Harada, M.; Miyasaka, T.; Sato, H.; Miyamoto, K.; Kanazawa, J.; Liu, C.; Maruyama, J.; Adachi, M.; Nakazaki, A.; Nishikawa, T.; Uchiyama, M.; Minami, A.; Oikawa, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 17996-18002.
- (8) 1,5-スズ移動の例: (a) Hasegawa, E.; Ishiyama, K.; Kato, T.; Horaguchi, T.; Shimizu, T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5352-5359. (b) Kim, S.; Koh, J. S. *J. Chem. Soc., Chem.*

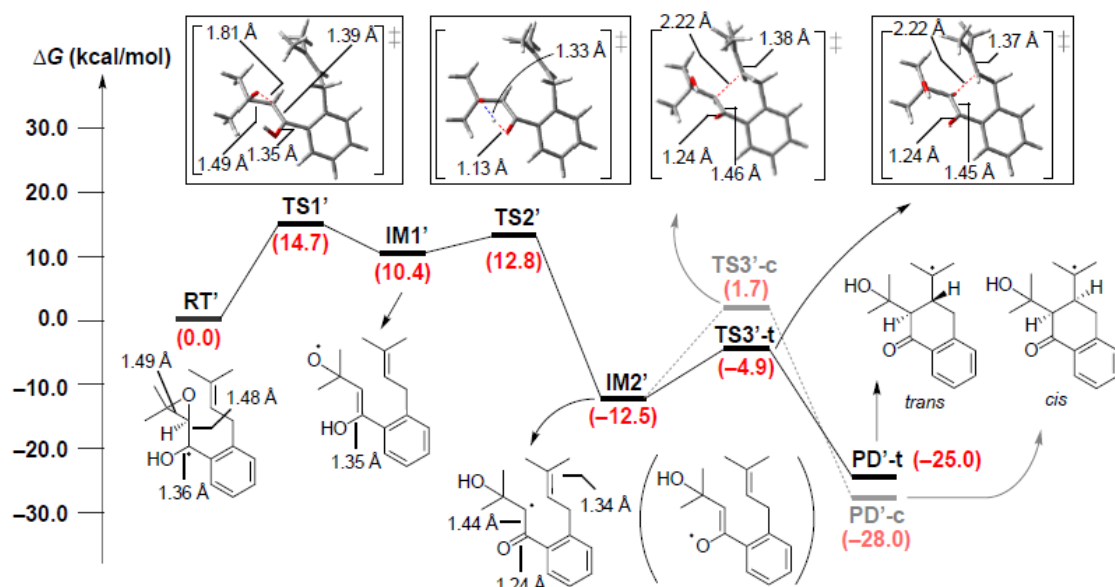
Commun. **1992**, 1377-1378.

(9) 山口将司 (名古屋大学大学院生命農学研究科応用生命科学専攻生物有機化学研究室) 修士論文 2020 年 3 月

(10) 触媒量の Pd(0)が Bu₃SnH を (Bu₃Sn)₂ に定量的に変換することが報告されている。Al-Allaf, T. A. K.; Kobs, U.; Neuman, W. P. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 373, 29-35.



(11) 立体選択性については以下のように考察した。すなわち、**1-12** に対してトリブチルスズラジカルを作用させることで生じる中間体の遷移状態では、二つの大きな置換基が *cis* に配置するより *trans* の方が立体障害が小さいため、*trans*-**1-17** が優先して得られたと考察した。なお、この結果はモデル基質を用いた計算結果において、*cis* 体を与える遷移状態よりも *trans* 体を与える遷移状態の方が安定であることから支持された。しかし、**17** からレトロアルドール反応が進行するため、実際にそのような選択性が発現したかは定かではない。



(Gibbs free energies calculated at the UM06-2X/6-31G(d) level)

図は Jiang, Y.; Ozaki, T.; Harada, M.; Miyasaka, T.; Sato, H.; Miyamoto, K.; Kanazawa, J.; Liu, C.; Maruyama, J.; Adachi, M.; Nakazaki, A.; Nishikawa, T.; Uchiyama, M.; Minami, A.; Oikawa, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 17996-18002. より引用。

第二章

テトロドトキシン推定生合成中間体の合成研究

2-1. 序論

2-1-1. テトロドトキシシン

(a) テトロドトキシシンの構造決定と類縁体

日本人が好んで食すフグには、人を死に至らしめるほどの強力な毒が含まれていることは古くから知られていた。1909年に田原はこの毒をマフグより単離し、フグの学名 (*tetraodon*) にちなんでテトロドトキシシン (TTX)と名付けた¹。しかし、その化学構造の決定にはさらに50年以上の歳月を費やした。1950年に横尾らはテトロドトキシシンを初めて結晶として単離した²。そして1964年に京都で開催された国際天然物会議において、名古屋大学の平田・後藤ら、東京大学の津田ら、ハーバード大学の Woodward の三つの研究グループがテトロドトキシシンの化学構造を同時に発表した³。また1970年に仁田らは、テトロドトキシシンの誘導体のX線結晶構造解析に成功し、絶対立体配置を決定した⁴。テトロドトキシシンは、分子量がわずか319だが、分子内オルトエステルによって形成されるジオキサアダマンタン骨格にグアニジニウム環が縮環し、9つの連続する不斉中心を有する非常に複雑な構造を有している (**Figure 2-1**)。テトロドトキシシンは水溶液中ではオルトエステル構造と7,10位のラクトン構造の平衡混合物として存在し、オルトエステルの水酸基の pK_a は8.9と異常に高い酸性度を示し、双性イオンを形成している。

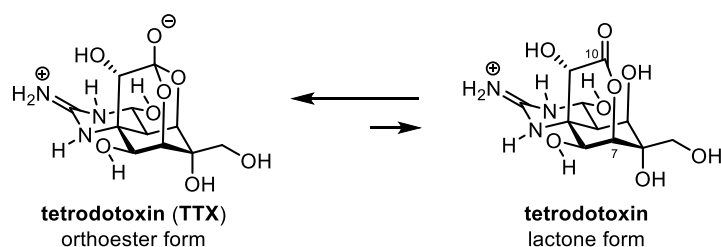
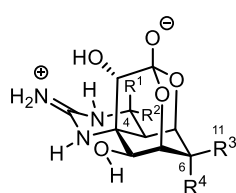
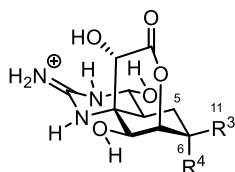


Figure 2-1. The structure of tetrodotoxin

また 1964 年の同国際天然物会議において、Mosher らはカリフォルニアイモリに含まれる tarichatoxin がテトロドトキシンと同一の化合物であることを報告した⁵。それ以降、フグ以外の多様な生物がテトロドトキシンを保有していることが明らかとなった。海洋環境では一部のタコやカニ、巻貝、ヒラムシなどから、陸生環境ではイモリの他に一部のカエルからテトロドトキシンが見つかった。また、これらの生物から多数のテトロドトキシン類縁体が単離されており、**Figure 2-2** に海洋環境から単離された類縁体を、**Figure 2-3** に陸生環境から単離された類縁体をそれぞれ示す。海洋環境では、4,9-アンヒドロ TTX と 4-*epi*TTX のほかに、5 位、6 位、11 位においてそれぞれ酸化段階の異なる 5-デオキシ TTX、6-デオキシ TTX、11-デオキシ TTX、5,11-ジデオキシ TTX、6,11-ジデオキシ TTX、5,6,11-トリデオキシ TTX が報告されている。陸生環境では、4 位、6 位、8 位のそれぞれの *epi* 体や 11 位のデオキシ体のほかに、テトロドトキシン類縁体の中で最も複雑な構造を持つチリキトキシンが報告されている。また、4,9-アンヒドロ TTX、4,9-アンヒドロ-6-*epi*TTX、4,9-アンヒドロ-11-デオキシ TTX も報告されている。このように、両環境から単離されたテトロドトキシンの類縁体の種類は、4,9-アンヒドロ TTX、4-*epi*TTX、11-デオキシ TTX を除き、大きく異なっている。なお、テトロドトキシンと 4-*epi*TTX、4,9-アンヒドロ TTX はそれぞれ酸性水溶液中で相互変換されうる (**Scheme 2-1**)。



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
tetrodotoxin	H	OH	CH ₂ OH	OH
4- <i>epi</i> TTX	OH	H	CH ₂ OH	OH
6-deoxyTTX	H	OH	CH ₂ OH	H
6,11-dideoxyTTX	H	OH	CH ₃	H



	R ³	R ⁴
5-deoxyTTX	CH ₂ OH	OH
5,11-dideoxyTTX	CH ₃	OH
5,6,11-trideoxyTTX	CH ₃	H

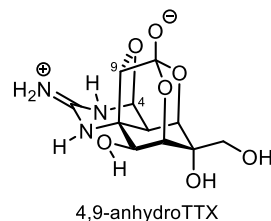
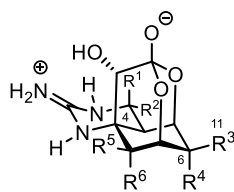
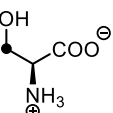
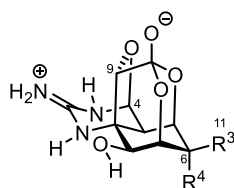


Figure 2-2. TTX analogues found in marine animals⁶

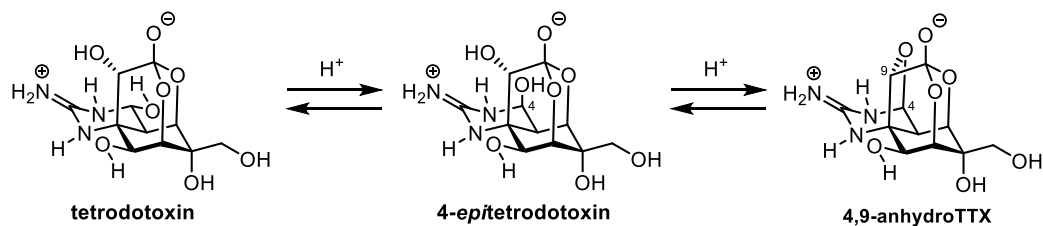


	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
tetrodotoxin	H	OH	CH ₂ OH	OH	OH	H
4- <i>epi</i> TTX	OH	H	CH ₂ OH	OH	OH	H
6- <i>epi</i> TTX	H	OH	OH	CH ₂ OH	OH	H
8- <i>epi</i> TTX	H	OH	CH ₂ OH	OH	H	OH
11-deoxyTTX	H	OH	CH ₃	OH	OH	H
chiriquitoxin	H	OH		OH	OH	H



	R ³	R ⁴
4,9-anhydroTTX	CH ₂ OH	OH
4,9-anhydro-6- <i>epi</i> TTX	OH	CH ₂ OH
4,9-anhydro-11-deoxyTTX	CH ₃	OH

Figure 2-3. TTX analogues found in terrestrial animals⁷



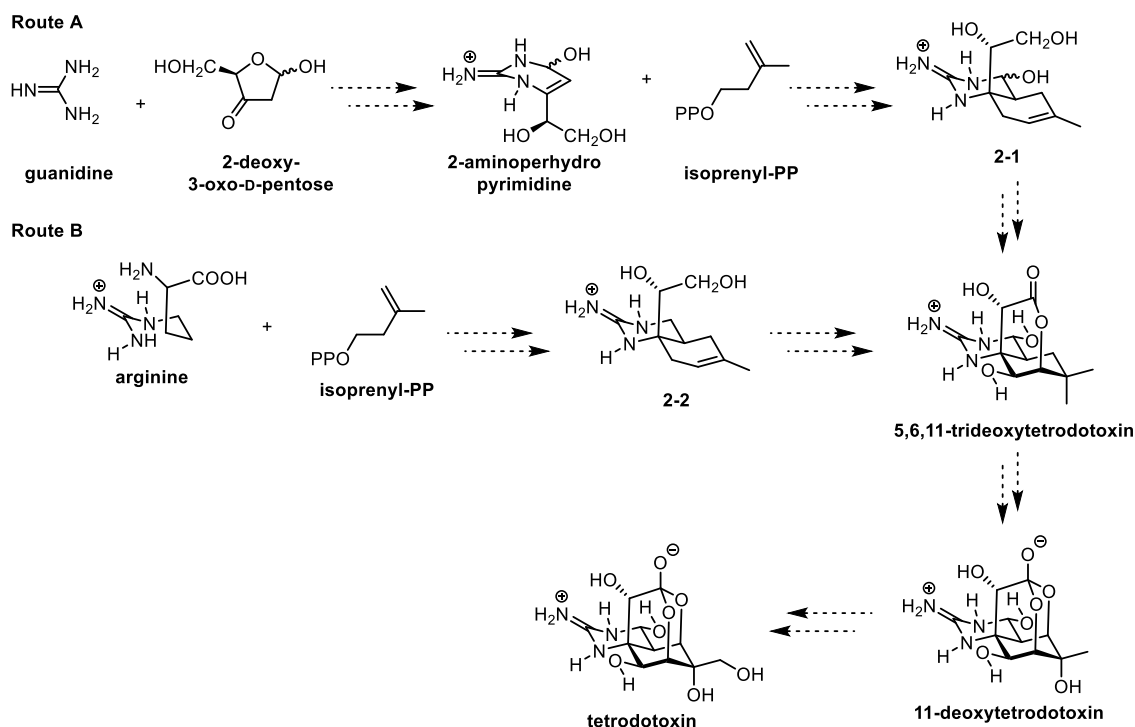
Scheme 2-1. Equilibrium mixture of tetrodotoxin in acidic solution

(b) テトロドトキシンの起源

多様な生物がテトロドトキシンおよびその類縁体を保有することから、フグなどの持つテトロドトキシンは餌由来であることが予想された。孵化させたクサフグを水層にいれ、毒を含まない飼料で飼育するとフグが毒性を示さないことと、無毒の養殖のクサフグにテトロドトキシンを混ぜた餌を与えると毒性が高くなることから、フグなどの海洋生物におけるテトロドトキシンの起源は外来性であることが強く支持された⁸。さらに、1986年に安元らは藻類から⁹、野口らはカニから¹⁰それぞれテトロドトキシン生産菌（安元ら：*Pseudomonas* sp.、野口ら：*Vibrio* sp.）を単離した。それ以降海洋環境から多数のテトロドトキシン生産菌が報告されている¹¹ことから、フグなどの海洋生物は微生物の生産するテトロドトキシンを食物連鎖により蓄積していると考えられている。一方、陸生環境においてテトロドトキシンの生産生物は見つかっておらず、テトロドトキシンの起源は食物連鎖による外因性か、代謝や共生微生物などの内因性か長年議論が続いてきた。しかし、2015年に山下・工藤らは、孵化させたアカハライモリに対してテトロドトキシンを含まない餌を与え飼育すると、イモリはテトロドトキシンを保有しないことを明らかにした¹²。これにより、陸生環境においても、イモリやカエルの持つテトロドトキシンは餌由来である可能性が強く支持された。

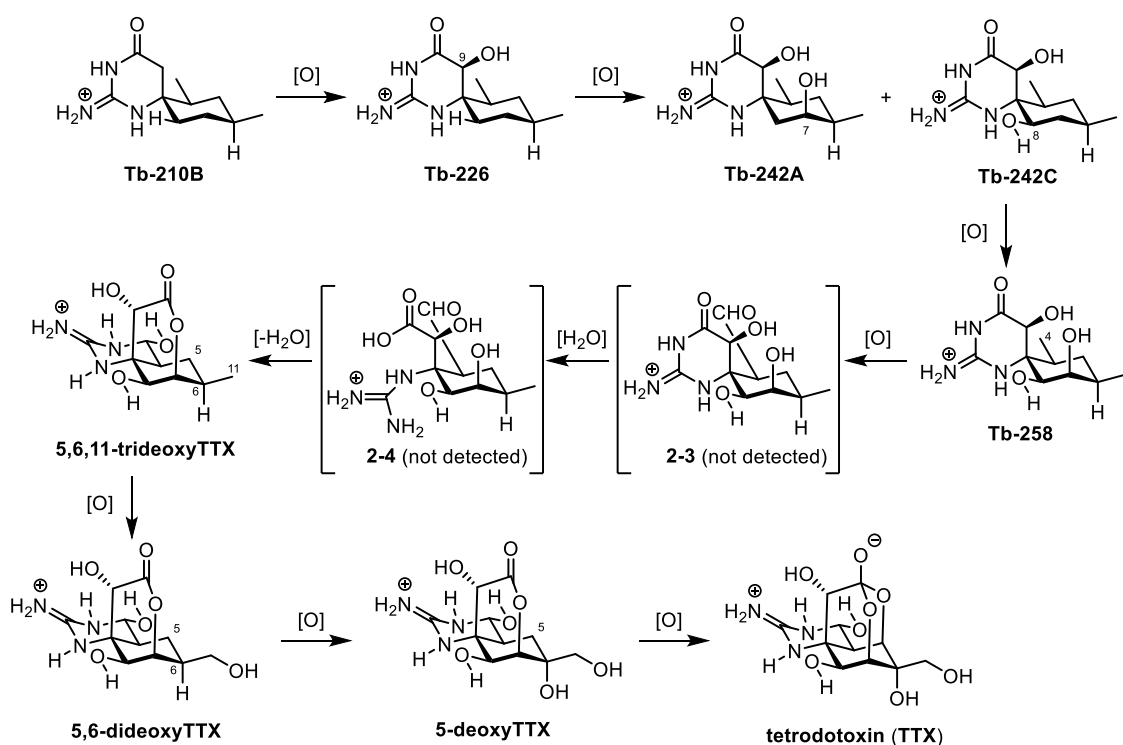
(c) テトロドトキシンの生合成

1964 年に Woodward はテトロドトキシンの構造決定の論文において、テトロドトキシンはポリケチドから生合成されている可能性を指摘した^{3(c)}。その後 50 年以上の歳月が経つが、テトロドトキシンの生合成は現在も未解明である。1983 年に清水らは ^{14}C で標識化した arginine や acetate をカリフォルニアイモリとサメハダイモリに投与したが、標識化されたテトロドトキシンは検出されなかった¹³。また、上述のように海洋環境よりテトロドトキシン生産菌が単離されているものの、テトロドトキシンの生合成に関わる遺伝子や出発原料は同定されていない。その原因は、テトロドトキシン生産菌が培養条件下でごくわずかな量のテトロドトキシンしか生産せず、人工培養条件下で TTX 生産能を失うことにある。そのため、テトロドトキシンの生合成経路は、テトロドトキシンを保有する生物からその関連化合物を単離することで推定されてきた。安元・山下らは、シリケンイモリから単離した 6-*epi*TTX と 11-deoxyTTX、コモンフグから単離した 5,6,11-trideoxyTTX をもとに **Scheme 2-2** に示す二つの生合成経路を提唱した^{6(f),7(a)}。すなわち、ルート A では、グアニジンと 2-deoxy-3-oxo-D-pentose から生成する 2-aminoperhydropyrimidine とイソプレノイドが縮合することで仮想中間体 **2-1** が生成し、酸化反応により 5,6,11-トリデオキシ TTX と 11-デオキシ TTX を経てテトロドトキシンが生合成されると推定された。ルート B ではアルギニンとイソプレノイドから仮想中間体 **2-2** を与え、酸化反応により 5,6,11-トリデオキシ TTX と 11-デオキシ TTX を経てテトロドトキシンが生合成されると推定された。



Scheme 2-2. Proposed biosynthetic pathways by Yasumoto *et al.*

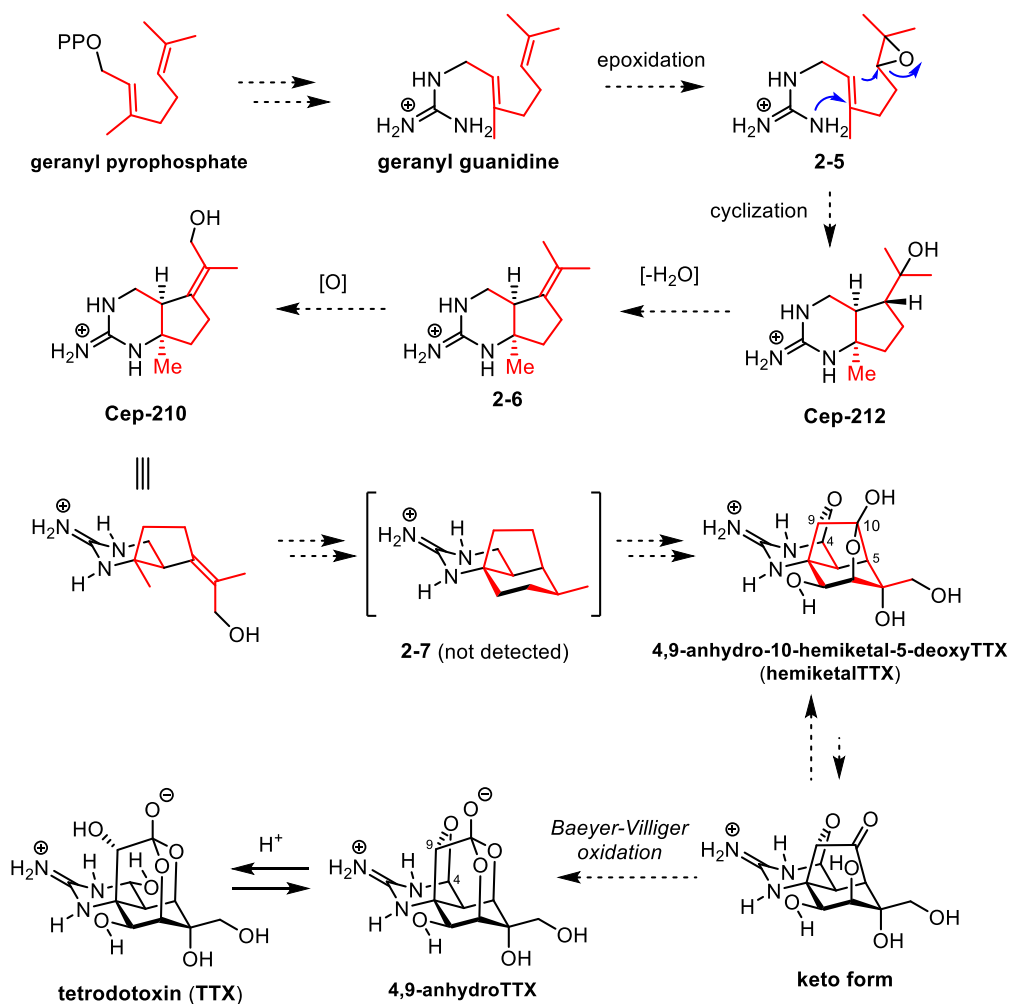
一方、2017年に山下らはハチノジフグ (*Tetraodon biocellatus*) から単離したスピロ型環状グアニジン化合物群をもとに、海洋環境におけるテトロドトキシンの生合成を新たに **Scheme 2-3** のように提唱した¹⁴。すなわち、Tb-210B から 9 位、8 位、7 位が順次水酸化されて、Tb-226、Tb-242A と Tb-242C、Tb-258 に変換される。中間体 **2-3** や **2-4** は単離されていないが、4 位の酸化とラクトン化、4 位との環状グアニジン形成により 5,6,11-トリデオキシ TTX が生成する。さらに、11 位の水酸化により 5,6-ジデオキシ TTX が、6 位の酸化により 5-デオキシ TTX が生じ、最後に 5 位の酸化によりテトロドトキシシンが生合成されると推定された。



**Scheme 2-3. A proposed biosynthetic pathway of TTX in marine animals
by Yotsu-Yamashita *et al.***

さらに、2014 年と 2016 年に山下・工藤らは、テトロドトキシンを保有するオキナワシリケンイモリ (*Cynops ensicauda popei*) から、既知の TTX 類縁体のフラグメントイオンおよび TTX の推定生合成中間体が持つと予想される分子式 $C_{11}H_{[x]}N_3O_{[y]}$ を指標としてテトロドトキシンの関連化合物を探索した。その結果、山下らは **Cep-212**、**Cep-210**、4,9-アンヒドロ-10-ヘミケタール-5-デオキシテトロドトキシン (ヘミケタール TTX) を単離し、陸生環境におけるテトロドトキシンの生合成経路を **Scheme 2-4** のように提唱した¹⁵。すなわち、モノテルペンであるゲラニルニリン酸からグアニジン化によりゲラニルグアニジンが生成する。続くアルケンのエポキシ化と環化反応により **Cep-212** が生じ、脱水反応とアリル位の酸化により **Cep-210** が生成する。**Cep-210** から炭素-炭素結合の形成により仮想 6 員環中間体 **2-7** が生成した後、水酸化化によりヘミケタール TTX に変

換される。最後に、ヘミケタール TTX のケトン型（天然物の NMR スペクトルでは検出はされていない）から Baeyer-Villiger 型の酸化反応が進行し、テトロドトキシシンと化学的等価な 4,9-アンヒドロ TTX が生合成されると推定された。この生合成経路は、海洋環境の推定生合成経路とは全く異なっており、両環境において全く違う出発原料や生合成中間体を経てテトロドトキシシンが生合成されている可能性が示唆された。



Scheme 2-4. A proposed biosynthetic pathway of TTX in terrestrial animals by Yotsu-Yamashita *et al.*

2-1-2. 本研究の目的

我々は、これまで陸生におけるテトロドトキシンの推定生合成中間体 Cep-212 と Cep-210 の不斉全合成と絶対立体配置の決定を達成し、Cep 類の絶対立体配置がテトロドトキシンの同じであることを明らかにした¹⁶。これは、**Scheme 2-4** に示す山下らの生合成仮説を支持する結果である。次に、よりテトロドトキシンの近い構造を持つヘミケタール TTX に着目した。

ヘミケタール TTX は、テトロドトキシンの同様に、高度に酸素官能基化されたシクロヘキサン環と環状グアニジン環を有し、4,9-アンヒドロ TTX と同様のアンヒドロ構造を持つ。また、テトロドトキシンのないビスクロ[3.2.1]オクタン骨格と C10 位の歪んだヘミアセタール構造を持つ。我々は、この特異な構造と Baeyer-Villiger 酸化による TTX 合成の可能性に興味を持ち、ヘミケタール TTX およびその 8-デオキシアナログの合成を開始した。

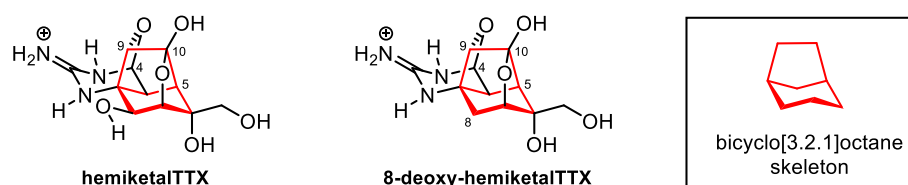


Figure 2-4. Structures of hemiketalTTX and 8-deoxy-hemiketalTTX

2-1-3. References and notes

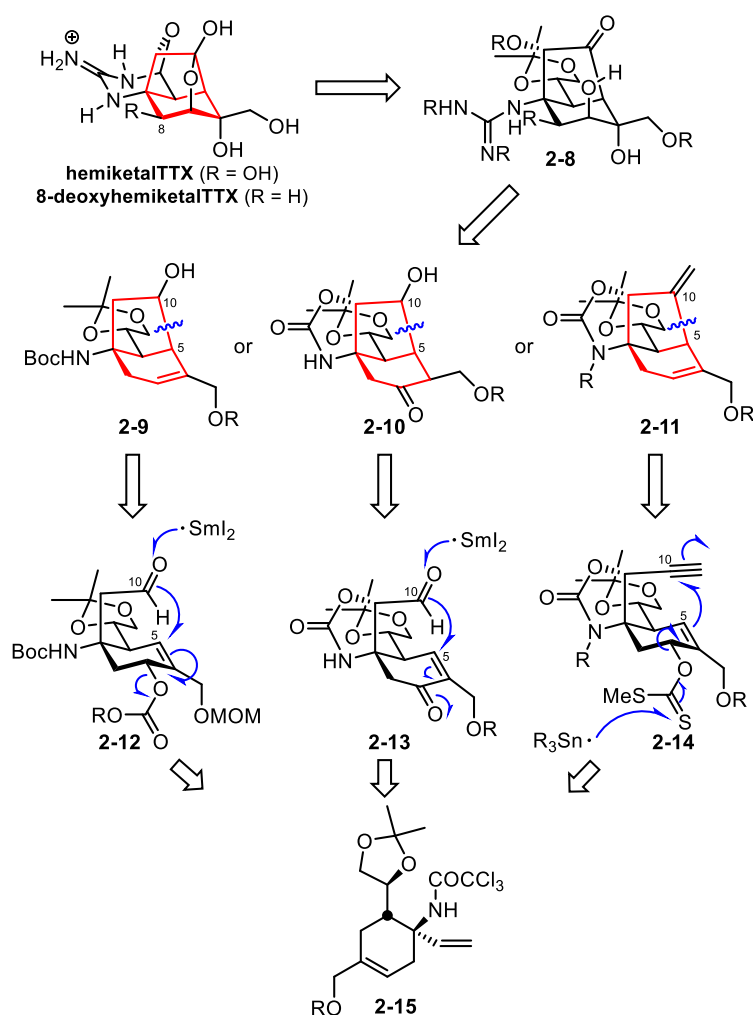
- (1) 田原 良純 薬誌 **1909**, 29, 587-625.
- (2) 横尾 晃 日化 **1950**, 71, 590-592.
- (3) (a) Goto, T.; Kishi, Y.; Takahashi, S.; Hirata, Y. *Tetrahedron* **1965**, 21, 2059-2088. (b) Tsuda, K.; Ikuma, S.; Kawamura, M.; Tachikawa, R.; Sakai, K.; Tamura, C.; Amakasu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, 12, 1357-1374. (c) Woodward, R. B. *Pure Appl. Chem.* **1964**, 9, 49-74.
- (4) Furusaki, A.; Tomiie, Y.; Nitta, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, 43, 3332-3341.
- (5) (a) Buchwald, H. D.; Durham, L.; Fischer, H. G.; Harada, R.; Mosher, H. S.; Kao, C. Y.; Fuhrman, F. A. *Science* **1964**, 143, 474-475. (b) Mosher, H. S.; Fuhrman, F. A.; Buchwald, H. D.; Fischer, H. G. *Science* **1964**, 144, 1100-1110.
- (6) (a) 4-*epi*TTX, 4,9-anhydroTTX: Nakamura, M.; Yasumoto, T.; *Toxicon* **1985**, 23, 271-276. (b) 6-deoxyTTX: Yotsu-Yamashita, M.; Kudo, Y.; Finn, J.; Fukushima, K.; Sakugawa, S.; Cho, Y.; Konoki, K. *J. Nat. Prod.* **2014**, 77, 1000-1004. (c) 6,11-dideoxyTTX: Jang, J.-H.; Yotsu-Yamashita, M. *Toxicon* **2007**, 50, 947-951. (d) 5-deoxyTTX: Yotsu-Yamashita, M.; Schimmele, B.; Yasumoto, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1999**, 63, 961-963. (e) 5,11-dideoxyTTX: Yotsu-Yamashita, M.; Abe, Y.; Kudo, Y.; Ritson-Williams, R.; Paul, V. J.; Konoki, K.; Cho, Y.; Adachi, M.; Imazu, T.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *Mar. Drugs* **2013**, 11, 2799-2813. (f) 5,6,11-trideoxyTTX: Yotsu-Yamashita, M.; Yamagishi, Y.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9329-9332.
- (7) (a) 6-*epi*TTX, 4,9-anhydro-6-*epi*TTX, 11-deoxyTTX, 4,9-anhydro-11-deoxyTTX: Yasumoto, T.; Yotsu, M.; Murata, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2344-2345. (b) Chiriquitoxin: Yotsu, M.; Yasumoto, T.; Kim, Y. H.; Naoki, H.; Kao, C. Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3187-3190. (c) 8-*epi*TTX: Kudo, Y.; Yotsu-Yamashita, M. *J. Nat. Prod.* **2019**, 82, 1656-1663.
- (8) 巻貝のボウシュウボラはテトロドトキシンを腸線という部位にしか持たず、ボウシュウボラが餌とするヒトデのモミジガイもテトロドトキシンを保有することから、テトロドトキシンは食物連鎖により蓄積されると提唱された。(a) Narita, H.; Noguchi, T.; Maruyama, J.; Ueda, Y.; Hashimoto, K.; Watanabe, Y.; Hida, K. *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.* **1981**, 47, 935-941. (b) Noguchi, T.; Narita,

- H.; Maruyama, J.; Hashimoto, K. *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.* **1982**, *48*, 1173-1177.
- (9) Yasumoto, T.; Yasumura, D.; Yotsu, M.; Michishita, T.; Endo, A.; Kotaki, Y. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 793-795.
- (10) Noguchi, T.; Jeon, J.-K.; Arakawa, O.; Sugita, H.; Deguchi, Y.; Shida, Y.; Hashimoto, K. *J. Biochem.* **1986**, *99*, 311-314.
- (11) Magarlamov, T. Y.; Melnikova, D. I.; Chernyshev, A. V. *Toxins* **2017**, *9*, 166.
- (12) Kudo, Y.; Chiba, C.; Konoki, K.; Cho, Y.; Yotsu-Yamashita, M. *Toxicon* **2015**, *101*, 101-105.
- (13) Shimizu, Y.; Kobayashi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 3625-3631.
- (14) Ueyama, N.; Sugimoto, K.; Kudo, Y.; Onodera, K.; Cho, Y.; Konoki, K.; Nishikawa, T.; Yotsu-Yamashita, M. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 7250-7258.
- (15) (a) Kudo, Y.; Yamashita, Y.; Mebs, D.; Cho, Y.; Konoki, K.; Yasumoto, T.; Yotsu-Yamashita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14546-14549. (b) Kudo, Y.; Yasumoto, T.; Mebs, D.; Cho, Y.; Konoki, K.; Yotsu-Yamashita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8728-8731.
- (16) Adachi, M.; Miyasaka, T.; Kudo, Y.; Sugimoto, K.; Yotsu-Yamashita, M.; Nishikawa, T. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 780-784.

2-2. ヘミケタール TTX の合成研究

2-2-1. ヘミケタール TTX および 8-デオキシアナログの合成計画

ヘミケタール TTX およびその 8-デオキシ体を合成する上で最も重要な課題となるのは、ビシクロ[3.2.1]オクタン骨格の構築である。TTX とは骨格が異なるため、従来の TTX 合成法とは全く違う方法で骨格を構築する必要がある。そこで、炭素骨格を構築する三つの合成方法を立案した (Scheme 2-5)。ヘミケタール TTX とその 8-デオキシ体は、化合物 **2-8** からアセトニドで保護された 1,2-ジオールを切断し、環状グアニジンを形成することで得られると考えた。化合物 **2-8** は、化合物 **2-9**、**2-10**、**2-11** に対する水酸基とグアニジンの導入により合成する。ビシクロ環を持つ化合物 **2-9**、**2-10**、**2-11** は、それぞれ対応する前駆体 **2-12**、**2-13**、**2-14** からいずれもラジカル環化反応により C5-C10 結合を形成することで合成する。すなわち、化合物 **2-9** は、ヨウ化サマリウム(II)によって 10 位のアルデヒドから生じたケチルラジカルを 5 位に付加させ、カーボネートを脱離させることで合成する¹。化合物 **2-10** も、ヨウ化サマリウム(II)によって 10 位のアルデヒドから生じたケチルラジカルをエノンに 1,4-付加させることで合成する。化合物 **2-11** は、スズラジカルによってキサンテートから生じたラジカルを分子内のアルキンで捕捉することで合成する。前駆体 **2-12**、**2-13**、**2-14** は、当研究室で TTX やアナログの合成中間体として使われてきた **2-15** より調製する計画である。



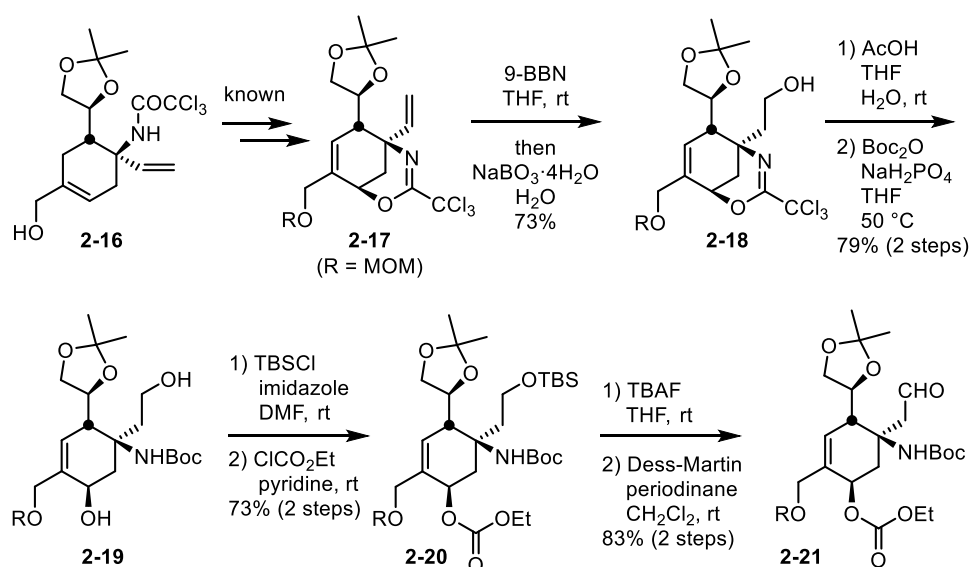
Scheme 2-5. Synthetic strategies of construction of bicyclo[3.2.1]octane skeleton

2-2-2. ビシクロ[3.2.1]オクタン骨格構築法の確立

(a) アルデヒドとアリルカーボネートを用いたラジカル環化反応 (2-12→2-9)

ラジカル環化反応前駆体となるアルデヒドとアリルカーボネートを含む化合物 **2-21** は、共通中間体 **2-16** より合成できるイミノエーテル **2-17** から以下のように調製した (Scheme 2-6)²。まず、化合物 **2-17** に対する 9-BBN によるヒドロホウ素化と NaBO₃ による酸化によりビニル基をヒドロキシエチル基に変換した。次に、**2-18** のイミノエーテル部分を酢酸により加水分解し、生じたアミンを Boc

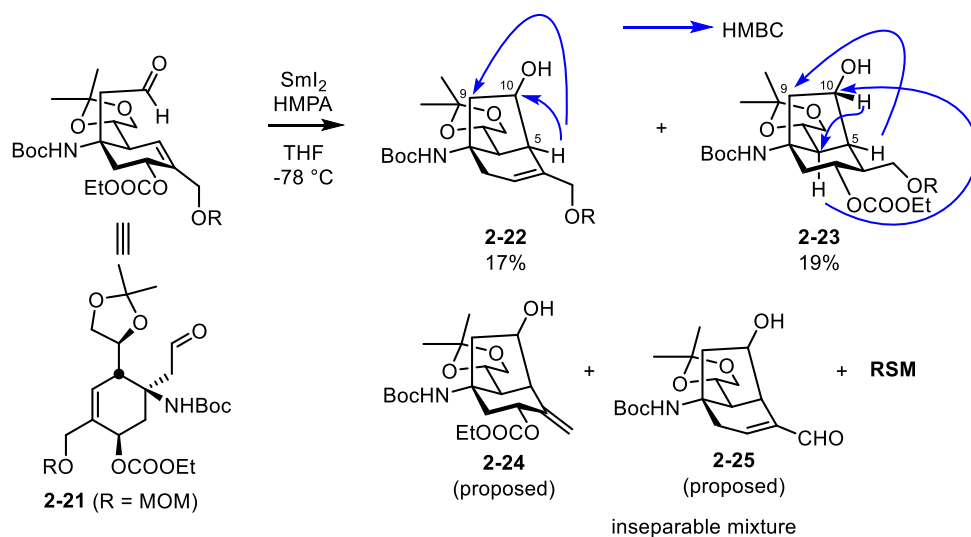
化して **2-19** を合成した。DMF 中 TBSCl とイミダゾールを作用させることで第一級水酸基を選択的に TBS で保護し、ピリジン中クロロギ酸エチルで処理することで第二級水酸基をカーボネート化した。最後に、TBAF を用いた脱シリル化と第一級水酸基の Dess-Martin 酸化により環化前駆体 **2-21** を調製した。



Scheme 2-6. Synthesis of a precursor 2-21 of radical cyclization

次に、ヨウ化サマリウム(II)を用いたビスクロ[3.2.1]オクタン骨格の構築を検討した (**Scheme 2-7**)。環化前駆体 **2-21** に対し、HMPA 存在下ヨウ化サマリウム(II)を作用させたところ、望む環化体 **2-22** を 17%の収率で得たが、副生成物として **2-23~2-25** を得た³。目的物 **2-22** の 5 位のプロトンと 9 位および 10 位の炭素間で HMBC 相関が観測されたことから、C-5 と C-10 の結合形成を確認した。また 10 位の立体配置は未決定だが、単一の生成物として得られた。期待したように、アルデヒドから生じたケチルラジカルのアルケンへの付加は進行するものの、望むカーボネートの脱離以外に 6 位の水素化や MOM 基の脱離などが競合した。これは、カーボネートがラジカル反応における良い脱離基ではなかったこ

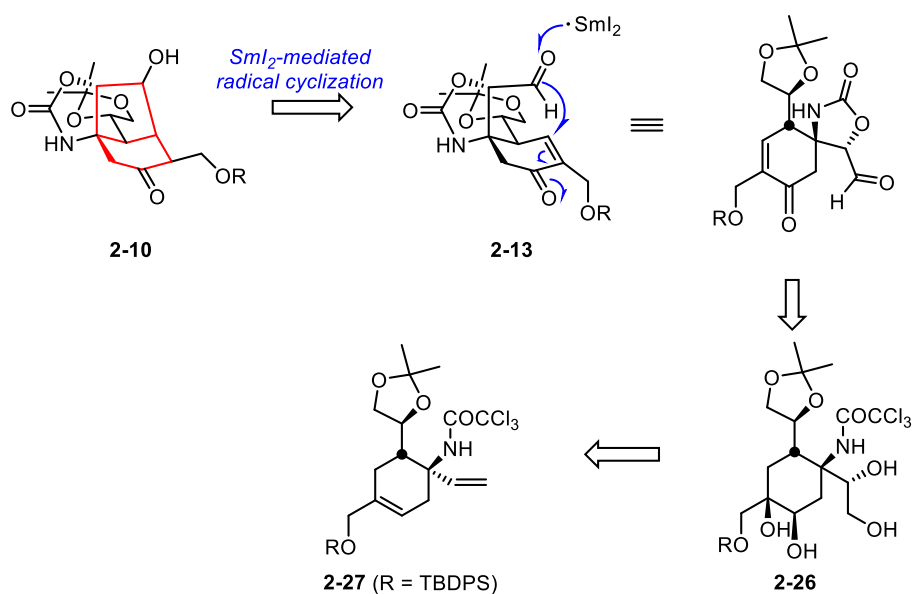
とが原因として考えられる。また、HMPA を加えない条件では、原料のアルデヒドが水酸基へ還元された生成物が得られたことから、生じたケチルラジカルを即座に付加させるためにアルデヒドと反応点である 5 位炭素を接近させる必要があると考えた。そこで、反応点を接近させるために環状カルバメートを導入し、ラジカルアクセプターとしてよりふさわしいエノン **2-13** を用いるラジカル環化を検討することとした。



Scheme 2-7. SmI₂-mediated radical cyclization of 2-21

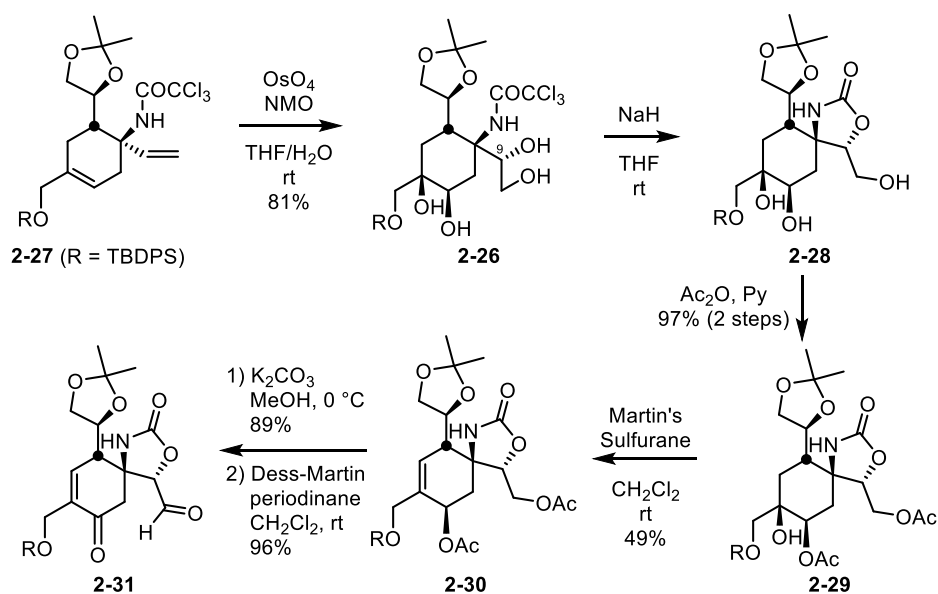
(b) アルデヒドとエノンを用いたラジカル環化反応 (**2-13**→**2-10**)

ラジカルアクセプターとして優れたエノンを含む環化前駆体 **2-13** は、テトラオール **2-26** から五員環カルバメート形成と第三級水酸基の脱水、第一級および第二級水酸基の酸化により調製する (**Scheme 2-8**)。テトラオール **2-26** は共通中間体 **2-27** に対するジヒドロキシ化により合成する計画を立てた。



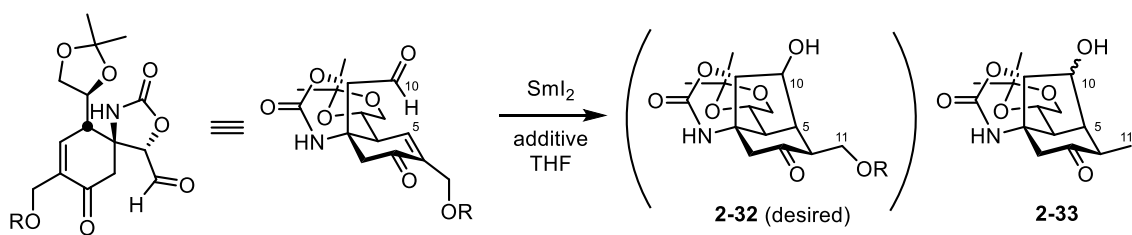
Scheme 2-8. A synthetic plan

まず、共通中間体 **2-27** に対し、触媒量の四酸化オスミウムと *N*-メチルモルホリンオキシドによる *cis*-ジヒドロキシ化を行ったところ、二つのアルケンが反応しテトラオール **2-26** を単一のジアステレオマーとして得た⁴。続いて NaH を用いて五員環カルバメートを形成させ **2-28** を得た後、ピリジン中、無水酢酸中でアセチル化すると、第一級および第二級水酸基がアセチル化されたジアセテート **2-29** が二段階 97%の収率で得られた。最後に第三級水酸基を Martin's sulfurane によって脱水後、得られた **2-30** をメタノール中炭酸カリウムで処理することで二つのアセチル基を除去し、生成したジオールを Dess-Martin 酸化して環化前駆体 **2-31** を調製した⁵。



Scheme 2-9. Synthesis of 2-31, a precursor of radical cyclization

次に、ヨウ化サマリウム(II)を用いた **2-31** の環化を検討した (Table 2-1)。まず、アルデヒド **2-31** に対して $-78\text{ }^\circ\text{C}$ または $-20\text{ }^\circ\text{C}$ でヨウ化サマリウム(II)を作用させると基質の分解が見られた(entries 1 and 2)。この低温下では環化が進行する配座を取りにくいいため反応が複雑化したと考え、室温で同反応を行ったところ環化生成物 **2-33** を 24%の収率で得た (entry 3)。化合物 **2-33** は、望む環化が進行して生成したサマリウムエノラートの 11 位水酸基が脱離し、生じたエノンが還元されて生成したと考えた⁶。なお、化合物 **2-33** は C10 位に関する 1:1 のジアステレオ混合物として得られた。化合物 **2-31** のラジカル環化反応の添加剤として *t*-BuOH、LiCl、HMPA、DMPU を検討したが、過剰反応を抑制できないか、反応が複雑化した (entries 4~7)。反応が複雑化した原因の一つとして、アルデヒドから生じたケチルラジカルが近傍の環状カルバメートを開環している可能性が考えられた。そこで、このルートでの合成も断念し、化合物 **2-14** の環化反応を検討することとした。

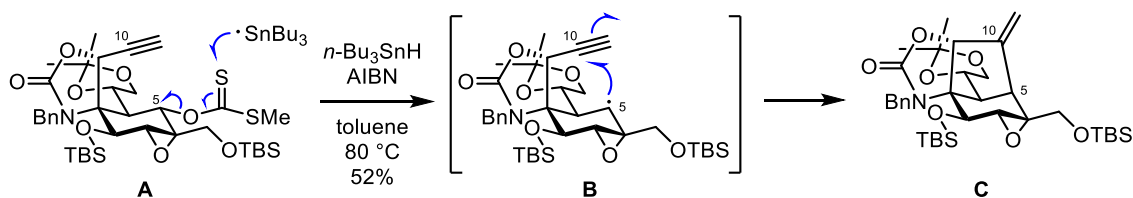


entry	Sml ₂ (eq)	additive	temp.	results
1	6.3	-	-78 °C	decomposed
2	2.5	-	-20 °C	decomposed
3	3.1	-	rt	2-33 (24%)
4	3.1	<i>t</i> -BuOH (15 eq)	0 °C	2-33 (33%)
5	3.1	LiCl (13 eq)	0°C to rt	2-33 (39%)
6	3.1	HMPA (8 eq)	rt	complex mixture
7	3.0	DMPU (11 eq)	rt	complex mixture

Table 2-1. Sml₂(II)-mediated cyclization of compound 2-31

(c) アルキンとキサンテートを用いたラジカル環化反応 (**2-14**→**2-11**)

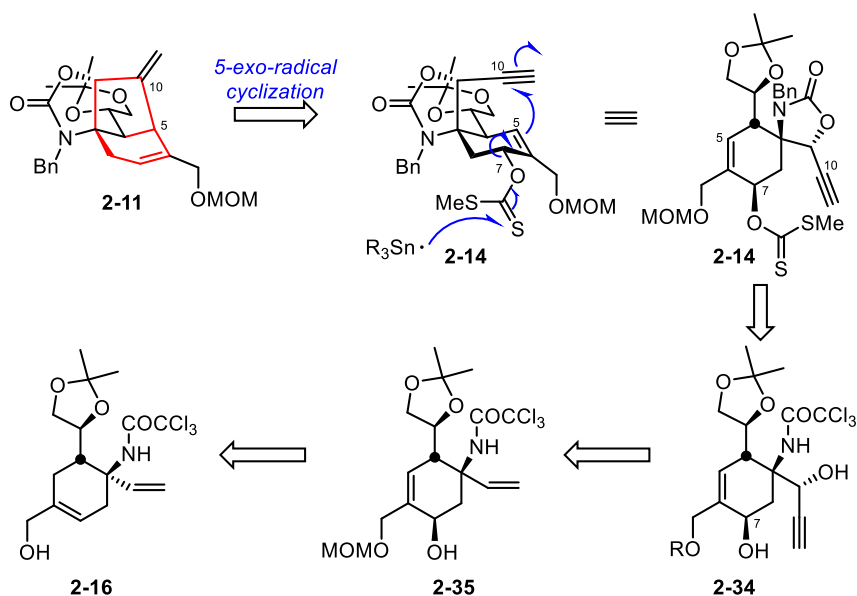
前任者の今津は、**A** のキサンテートから生じた C5 位のラジカルを分子内のアルキンで捕捉することで、ビシクロ[3.2.1]オクタン骨格の構築に成功している (**Scheme 2-10**)。しかし、前駆体調製に多段階の反応を要し、環化反応の収率が中程度にとどまっていた⁷⁾。



Scheme 2-10. Construction of bicyclo[3.2.1]octane skeleton by radical reaction⁷

そこで、より容易に調製可能なアリルキサンテートとアルキンを持つ前駆体 **2-14** からビシクロ[3.2.1]オクタン骨格を持つ **2-11** の合成を計画した (**Scheme 2-**

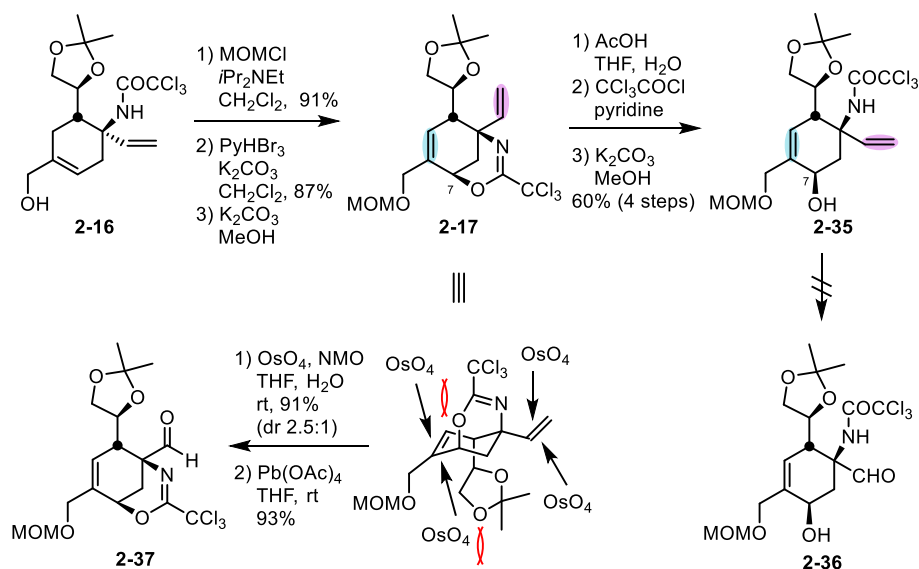
11)。すなわち、**2-14** のキサンテートからラジカルを発生させれば、分子内アルキンへの 5-*exo* 環化反応が進行し、望むビシクロ[3.2.1]オクタン骨格を構築できると考えた⁸。なお、**2-14** から発生するアリルラジカルには反応点が二つ (C-5 と C-7) あり、C5 位と C10 位を接近させるために環状カルバメートを導入する。環化前駆体 **2-14** は、**2-34** から環状カルバメート形成とキサンテート化により調製する。化合物 **2-34** は、共通中間体 **2-16** より既知の方法で調製できる **2-35** より、ビニル基の酸化的切断とアセチレンの導入により合成する計画である。



Scheme 2-11. A synthetic plan

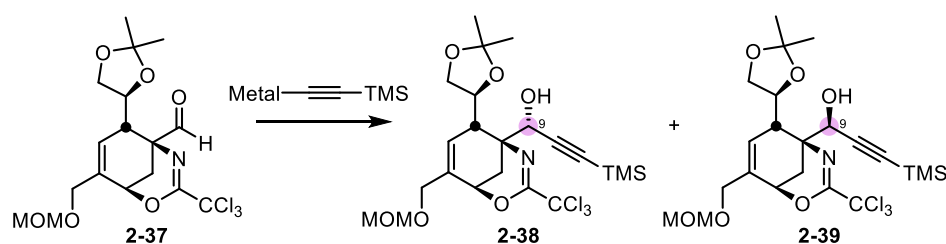
まず、共通中間体 **2-16** から合成した **2-35** のビニル基の酸化的切断を検討した (Scheme 2-12)。しかし、反応性の高い三置換オレフィン存在下でビニル基を選択的に酸化することは困難であった。そこで、**2-16** から **2-35** を合成する中間体であり、ビシクロ構造を持つ **2-17** に着目した。この化合物の三置換オレフィンは、β面が環状イミノエーテル、α面がアセトニドにより遮蔽されているため反応性

が低下しており、エクアトリアル方向に向いたビニル基が選択的に反応すると考えた。イミノエーテル **2-17** の四酸化オスミウムによるジヒドロキシ化は、期待通りビニル基のみで反応が進行しジオールを 91% (dr 2.5:1) の収率で与えた。続いて四酢酸鉛を用いて 1,2-ジオールを酸化的切断することでアルデヒド **2-37** を 93% の収率で得た。



Scheme 2-12. Introduction of hydroxy group at C-7 and selective oxidative cleavage of the vinyl group

次に、アルデヒド **2-37** に対するアセチリドの付加を検討した (Table 2-2)。Mg および Li アセチリドでは、収率よく付加体を与えたが、ジアステレオ選択性が低かった (entries 1~4)⁹。そこで、Ti、Al、Zn アセチリドの付加を検討したが、反応性が乏しい上に、ジアステレオ選択性も向上しなかった (entries 5~7)。一方、Li アセチリドとヨウ化銅(I)から調製した銅アセチリド¹⁰を用いることで、良好な収率かつジアステレオ選択性で目的とする付加体 **2-38** を与えることを見出した^{11, 12}。しかし、生成した二つのジアステレオマーは分離困難だったため、Scheme 2-13 に示す変換を行うことで不要なジアステレオマーを環状カルバメートとして分離した¹³。

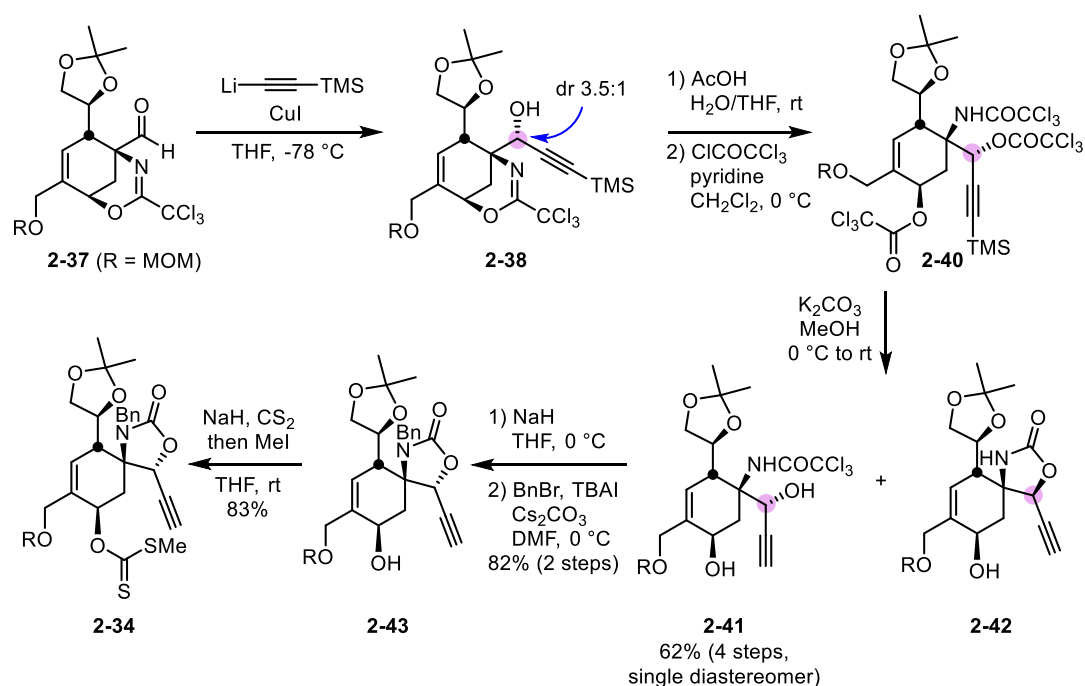


entry	Metal, additive	solvent	temp. (°C)	yield	dr (2-38:2-39)
1	MgBr	Et ₂ O	-78 to -30	82%	2.6:1
2	MgBr	THF	-78 to 0	80%	1.5:1
3	Li	Et ₂ O	-78 to 0	69%	0.67:1
4	Li	THF	-78 to -40	76%*	unknown
5	Li, TiCl(O <i>i</i> Pr) ₃	THF	-78 to rt	crude	1:1
6	Li, Et ₂ AlCl	THF	-78 to 40	crude	0.68:1
7	Li, ZnCl ₂	THF	-78 to 60	crude	1.3:1
8	Li, CuI	THF	-78	87%	3.2:1

*Dichloromethyl compound of **6** was also obtained.

Table 2-2. Diastereoselectivity of the addition of metal acetylide

すなわち、アルデヒド **2-37** に対する銅アセチリドの付加体 **2-38** を精製せず、酢酸によりイミノエーテルを加水分解し、ピリジン中トリクロロアセチルクロリドを用いてトリクロロアセチル化することで **2-40** を得た (Scheme 2-13)。続いてメタノール中炭酸カリウムで処理することで、*O*-アセチル基のみを脱保護しジオール **2-41** を 4 段階 62%の単離収率で得た。アセチリドの付加で生成した *S* 配置を持つジアステレオマーは、この条件で環状カルバメートを形成して **2-42** となり、目的物 **2-41** と分離が容易となった¹⁴。続く NaH による環状カルバメート形成とベンジルブロミドを用いた *N*-ベンジル化により **2-43** を二段階 82%の収率で得た。最後に、定法に従い NaH、CS₂、MeI を用いて第二級水酸基をキサンテート化することで環化前駆体 **2-34** を調製した¹⁵。



Scheme 2-13. Synthesis of 2-34, a precursor of radical cyclization

次に、ラジカル環化反応を検討した (Table 2-3)。前駆体 **2-34** に対して、トルエン中触媒量の AIBN 存在下、トリブチルスズヒドريدを 85 °C で作用させると、望むビシクロ環を持つ **2-11** とジチオカーボネート **2-44** をそれぞれ 36%、32%の収率で得た¹⁶。副生成物 **2-44** は、原料のアリルキサンテートの [3.3]シグマトロピー転位により生成していると考えた。そこで、低温下でラジカル反応を行うことで **2-44** の副生を抑制することを考えた。その結果、トリエチルボランをラジカル開始剤¹⁷として用い、THF 中 0 °C で反応を行ったところ、望む **2-11** の収率が大幅に向上し、83%で得ることに成功した。この条件では、期待通り **2-44** の生成を完全に抑制した。なお、5 位プロトンと 9 位炭素間に HMBC 相関が観測されたことから **2-11** が所望のビシクロ構造を持つことを確認した。以上より、ビシクロ[3.2.1]オクタン骨格の構築法を確立した。

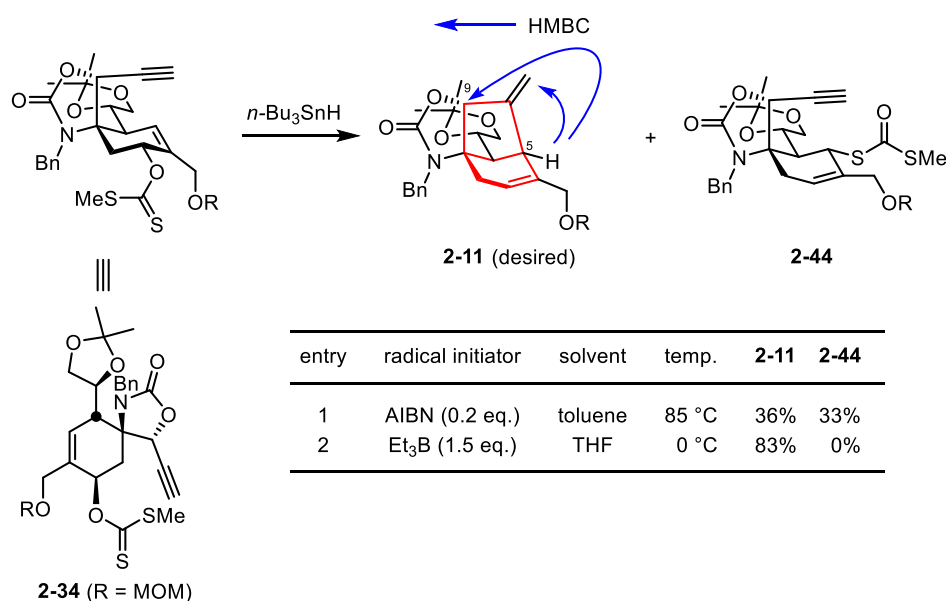
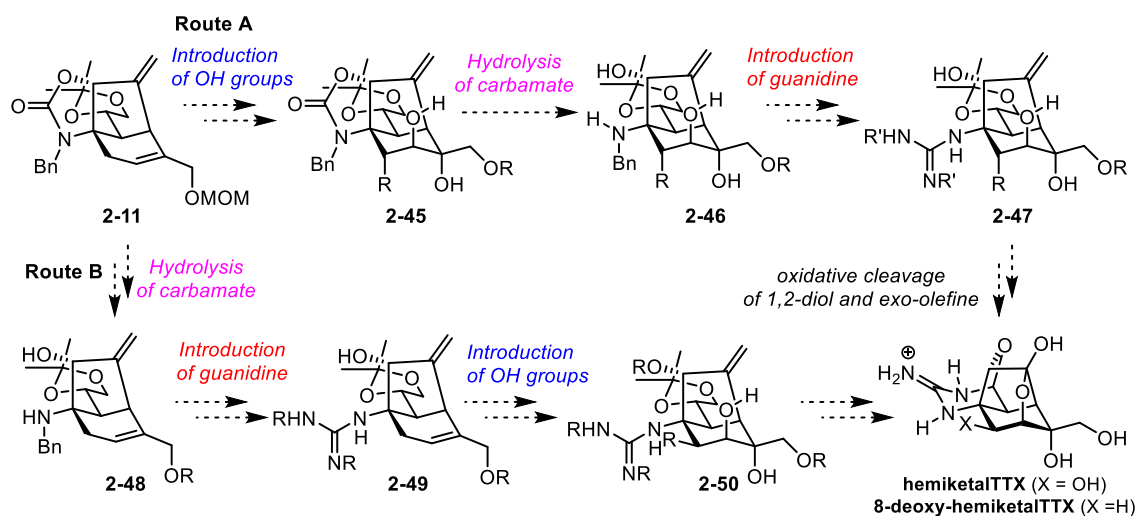


Table 2-3. Radical cyclization of 2-34

2-2-3. ヘミケタール TTX および 8-デオキシアナログの合成検討

(a) 合成計画

ラジカル環化体 **2-11** からヘミケタール TTX と 8-デオキシアナログの合成に向けて、二つのルートを考案した (Scheme 2-14)。ルート A では、先にシクロヘキサン環へ水酸基を導入し **2-45** とした後、環状カルバメートの加水分解とグアニジン化により **2-47** を合成し、最後にアセトニドで保護された 1,2-ジオールと *exo*-オレフィンの酸化的切断によってヘミケタール TTX を合成する。ルート B では、先に環状カルバメートの加水分解とグアニジン化により **2-49** とした後、水酸基導入により **2-50** を合成し、最後にアセトニドで保護された 1,2-ジオールと *exo*-オレフィンの酸化的切断を経てヘミケタール TTX を合成する計画である。

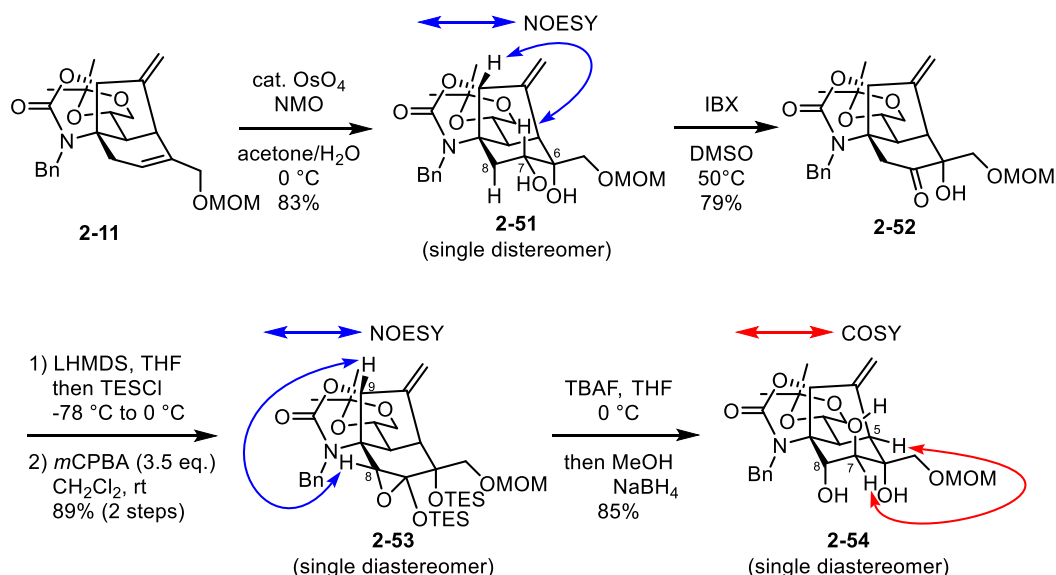


Scheme 2-14. Synthetic plans toward hemiketalTTX and its 8-deoxy analog from compound 2-11

(b) ルート A の検討

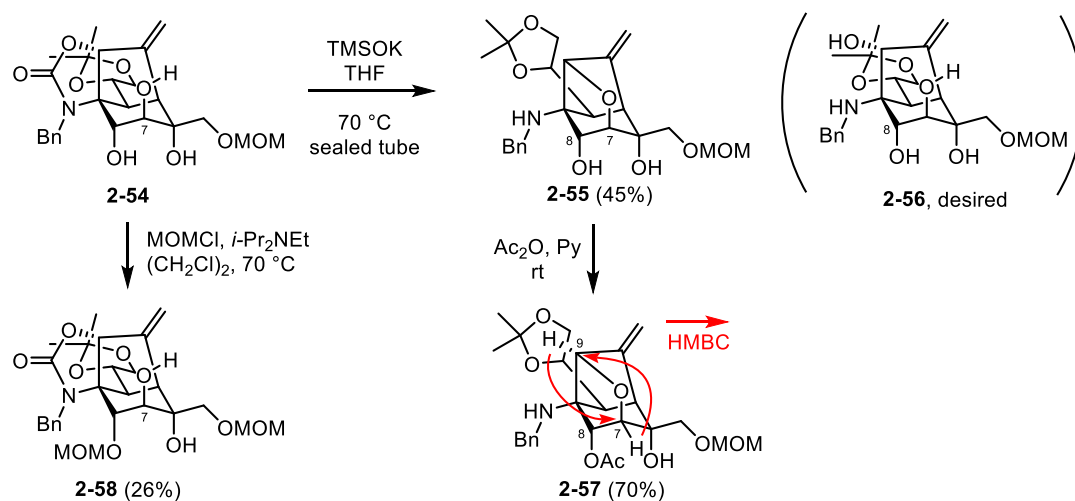
まず、シクロヘキサン環への水酸基導入を検討した (Scheme 2-15)。環化体 **2-11** の *N*-メチルモルホリンオキシドを再酸化剤とした四酸化オスミウムによるジヒドロキシ化により、ジオール **2-51** を単一のジアステレオマーとして得た。6 位と 7 位の立体配置は、7 位と 8 位プロトン間に *trans* ジアキシアルのカップリング (12 Hz) が観測されたことと、7 位と 9 位のプロトン間で NOESY 相関が観測されたことから **2-51** のように α -ジオールと決定した。次に、IBX 酸化によりヒドロキシケトン **2-52** とした後、 $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ と TESCl を用いたシリルエノールエーテル化と続く *m*CPBA によるエポキシ化により **2-53** を単一のジアステレオマーとして合成した。エポキシドの立体配置は 8 位と 9 位プロトン間に NOESY 相関が観測されたことから α 体と決定した。最後に、TBAF による脱シリル化と NaBH_4 を用いたケトンの還元によりトリオール **2-54** を単一の生成物として得た。還元で生じた 8 位の立体配置は、7 位と 8 位プロトン間のカップリング定数が 1.0 Hz であることと、5 位と 7 位プロトン間で COSY 相関 (W-shape の遠隔カッ

プリング) が観測されたことから決定した。なお、一連の反応において観測した高い立体選択性は、すべて試薬がシクロヘキサン環の立体障害の少ない α 面側から近づいて発現したと考察した。



Scheme 2-15. Introduction of hydroxy groups

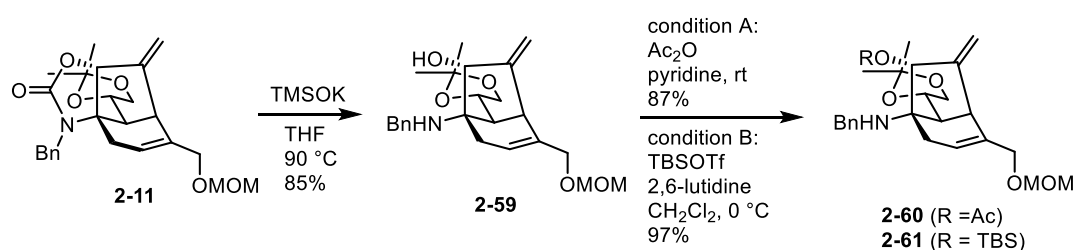
次に、**2-54** の環状カルバメートの加水分解を検討した (**Scheme 2-16**)。トリオール **2-54** に対して封管中、70 °C で TMSOK を作用させたところ、望む加水分解体 **2-56** は全く得られず、5 員環エーテル **2-55** を主生成物として得た。アセチル化後に 7 位プロトンと 9 位炭素間および 9 位プロトンと 7 位炭素間に HMBC 相関が観測されたことから、化合物 **2-55** は 5 員環エーテルを有することを確認した。化合物 **2-55** は、7 位水酸基の 9 位に対する分子内 S_N2 反応により生成したと考え¹⁸、7 位水酸基の MOM 基による保護を検討したが、8 位水酸基のみが MOM 化され、7 位水酸基は立体的に混みあっているため保護が困難だった。そこでルート A を断念し¹⁹、先に環状カルバメートを加水分解し、グアニジンを導入した後、水酸基を導入するルート B を検討することとした。



Scheme 2-16. Attempted hydrolysis of the cyclic carbamate of 2-54

(c) ルート B の検討

ラジカル環化体 **2-11** に対して封管中 90 °C で TMSOK を作用させたところ、環状カルバメートが速やかに加水分解され、ベンジルアミン **2-59** を 85% の収率で得た (Scheme 2-17)。次に、水酸基をアセチル基または TBS 基で保護して Bn 基の脱保護を検討した。



Scheme 2-17. Hydrolysis of cyclic carbamate of 2-11

9 位水酸基が無保護の **2-59** を Pd-C を用いる加水素分解の条件に付すと、反応が複雑化した (Table 2-4, entry 1)。これは、分子内に存在するアルケンの還元が

競合したためであると考えた。そこで、9 位水酸基をアセチル基で保護した **2-60** と TBS 基で保護した **2-61** を用いて、アルケン存在下で Bn 基の脱保護が可能な以下の酸化的条件 (TPAP 酸化²⁰ および IBX 酸化²¹) を検討した。しかし、*N*-メチルモルホリンオキシドと触媒量の TPAP を用いてベンジルアミンを酸化した後、酢酸で処理すると、目的とするアミン **2-62** は全く得られず、アセトアミド **2-63** とベンズアミド **2-65** がそれぞれ 37%、36%の収率で得られた (entry 2)。アセトアミド **2-63** は、ベンジルアミンの酸化によりイミンが形成し、系中に微量存在する水による加水分解が進行して所望のアミン **2-62** が生成したが、9 位アセチル基がアミノ基へ O→N 転移することで生成したと考えられる²²。また、ベンズアミド **2-65** は、ベンジルアミンが酸化されたベンジルイミンに対して *N*-メチルモルホリンオキシドが付加した後、*N*-メチルモルホリンが脱離することで生成したと考えた。一方、MeCN 中 IBX を作用させるとケトン **2-64** が 47%の収率で得られた (entry 2)。これは、系中で生じたアセトアミド **2-63** がさらに酸化されることで得られたと考えられる。9 位アセチル基のアミノ基への O→N 転移を抑制するために、9 位が TBS 基で保護された **2-61** を IBX 酸化の条件に付したが、反応は一切進行しなかった (entry 4)。これは、TBS 基の立体障害によるものだと考えている。

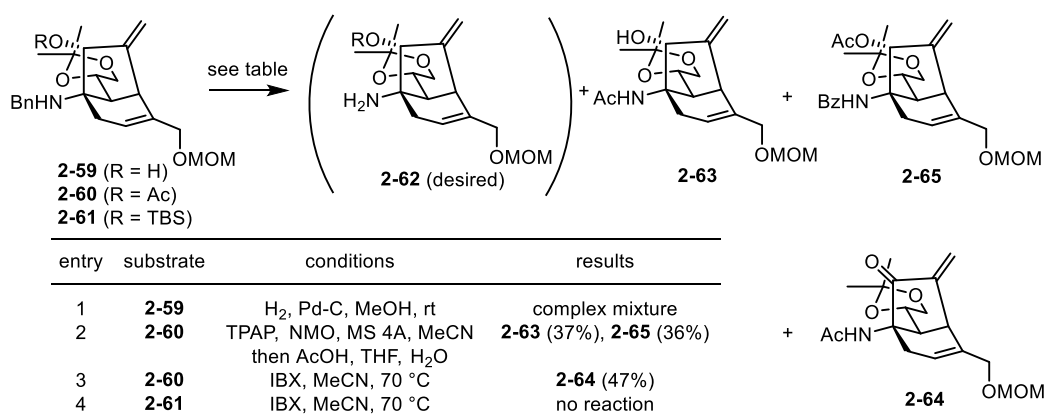
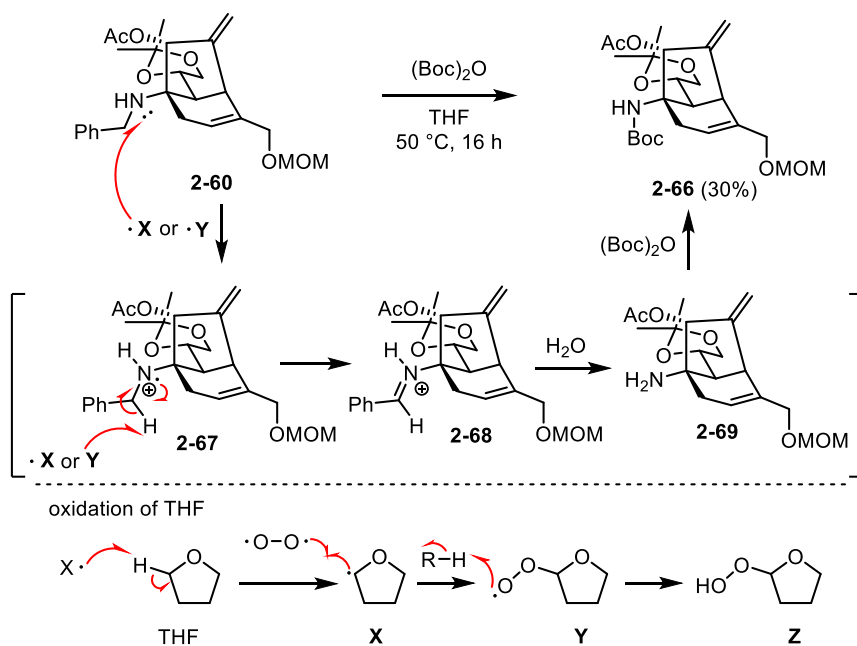


Table 2-4. Examination of deprotection of benzyl group of **2-59** ~ **2-61**

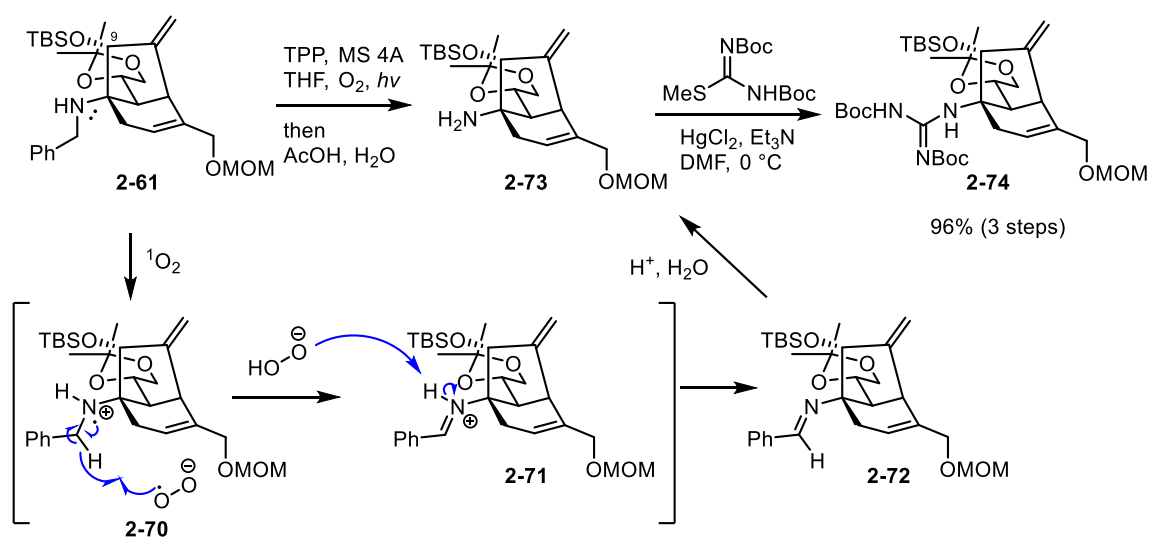
一方、ベンジルアミン **2-60** の Boc 化 ($\text{Boc}_2\text{O}/\text{THF}$, 50°C) を試みた際、ベンジル基が脱保護され、Boc 化された化合物 **2-66** を低収率で得た (Scheme 2-18)。この予期せぬ脱ベンジル化反応は、溶媒で用いた THF の空気酸化によって生じるラジカル種によるものだと考えた²³。すなわち、この条件で発生したラジカル中間体 **X** や **Y** がベンジルアミンを一電子酸化することでカチオンラジカル中間体 **2-67** が生じ、水素の引き抜きによってイミニウムイオン中間体 **2-68** へと変換される。系中に微量存在する水によりイミンが加水分解され、生じたアミン **2-69** が Boc 化することで **2-66** が生成したと考えた²⁴。



Scheme 2-18. Unexpected debenzyltion observed in Boc protection of 2-60

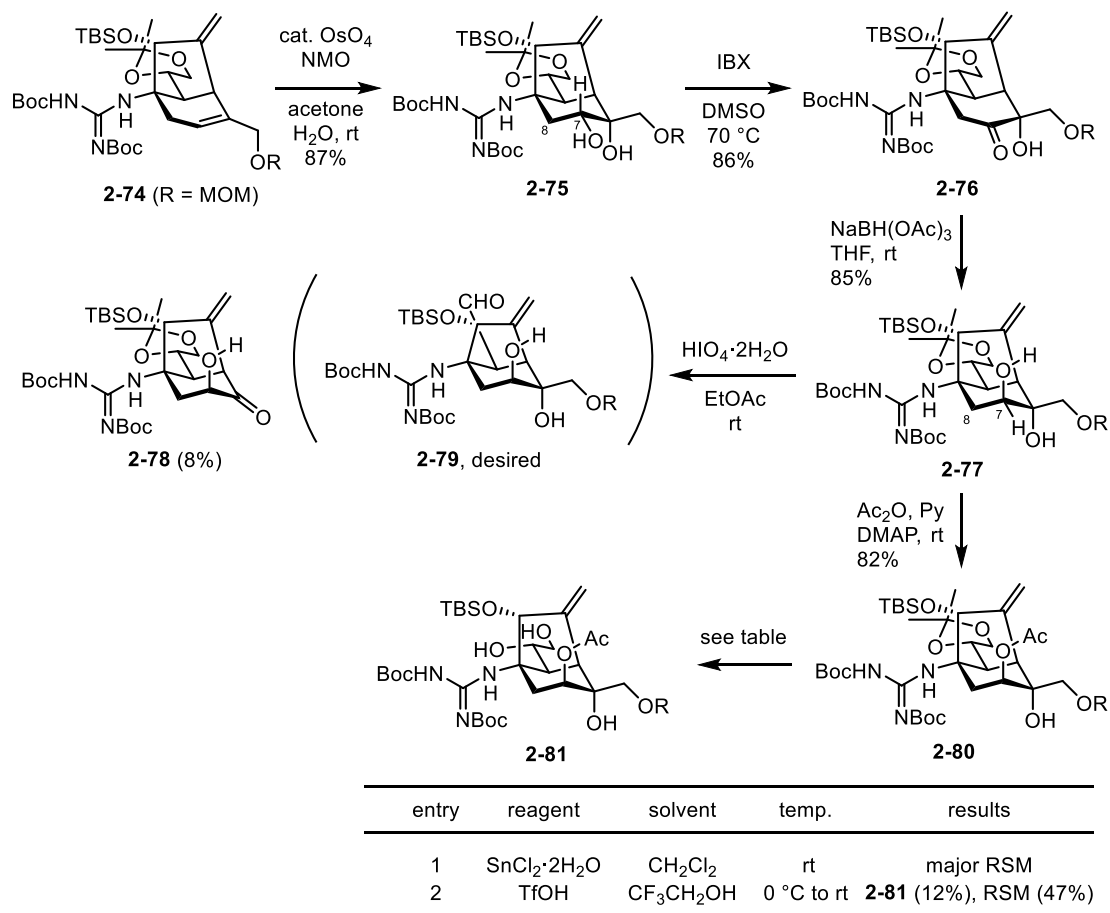
そこで、より効率的にこの脱ベンジル化反応を進行させるために、同じラジカル機構による脱ベンジル化として報告されている Che らの条件を参考にして実験を行った²⁵。すなわち、酸素雰囲気下、触媒量のテトラフェニルポルフィリン (TPP) 存在下で光を照射することで一重項酸素を発生させると、ベンジルアミ

ンの脱水素化が速やかに進行し、イミン **2-72** を収率よく与えることを見出した (Scheme 2-19)。系中で生じた一重項酸素が **2-61** のベンジルアミンを一電子酸化し、生じたカチオンラジカル中間体 **2-70** の水素が引き抜かれてイミニウムイオン中間体 **2-71** が生成し、脱プロトン化によりイミン **2-72** が得られたものと考えた。得られたイミン **2-72** を酢酸を用いて加水分解し、アミン **2-73** を得た。なお、アセテート **2-60** を用いてベンジル基を脱保護すると、アミンへ 9 位アセチル基が転移するため、TBS 基で保護した **2-61** を使ってアミン **2-73** を合成した。続いてトリエチルアミンと塩化水銀(II)存在下、di-Boc-S-Me-イソチオウレアを作用させることでグアニジン **2-74** を **2-61** から三段階 96%の収率で得た。



Scheme 2-19. Debenzylation of **2-61** with singlet oxygen and guanylation

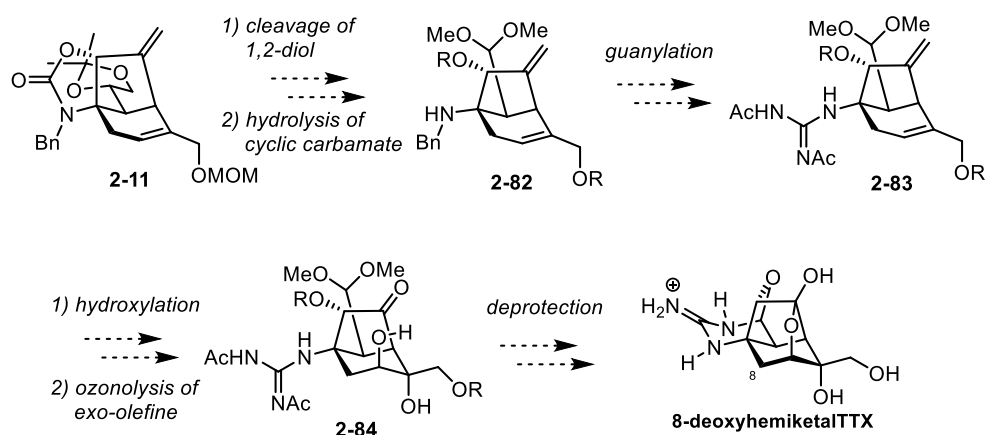
次に、水酸基の立体選択的な導入とアセトニドで保護された 1,2-ジオールの酸化的切断を検討した (Scheme 2-20)。化合物 **2-74** を触媒量の四酸化オスミウムと *N*-メチルモルホリンオキシドを用いてジヒドロキシ化し、*cis*-ジオール **2-75** を単一のジアステレオマーとして得た。ジオール **2-75** の 7 位の立体配置は、7 位と 8 位のプロトン間のカップリング定数が 12.5 Hz であったことから α -ジオールと決定した。続いて IBX 酸化によってヒドロキシケトン **2-76** とした後 NaBH(OAc)₃ で還元し、**2-77** を単一のジアステレオマーとして得た²⁶。7 位の立体配置は、7 位と 8 位のプロトン間のカップリング定数が、0 Hz および 5.0 Hz であったことと、ジヒドロキシ化で得られる *cis*-ジオール **2-75** と NMR スペクトルが一致しなかったことから決定した。次に、**2-77** のアセトニドで保護された 1,2-ジオールを HIO₄ で処理し、一挙にアルデヒドに変換しようとしたが、望む化合物 **2-79** は全く得られず、6 位と 11 位の 1,2-ジオールが切断されたケトン **2-78** を低収率で得た。過ヨウ素酸の酸性条件下 MOM 基が加水分解され、生じた 6, 11 位のジオールが切断されることで **2-78** が生成したと考えた。そこで次に、**2-77** をアセチル化して得られた **2-80** のアセトニドを加水分解し、1,2-ジオールを酸化的に切断することでアルデヒドに変換する段階的な方法を検討した。しかし、TBS 基存在下アセトニドを脱保護できるとされる SnCl₂·2H₂O を用いる条件²⁷ では反応はほぼ進行せず (Table, entry 1)、トリフルオロエタノール中 TfOH を用いる条件²⁸ では望むジオール **2-81** が低収率で得られるのみだった (entry 2)²⁹。以上の結果から、酸に不安定な Boc、TBS、MOM 基存在下で、アセトニドを選択的に脱保護することは困難であると判断した³⁰。



Scheme 2-20. Attempted synthesis of 2-79 from 2-74 by hydroxylation and cleavage of 1,2-diol

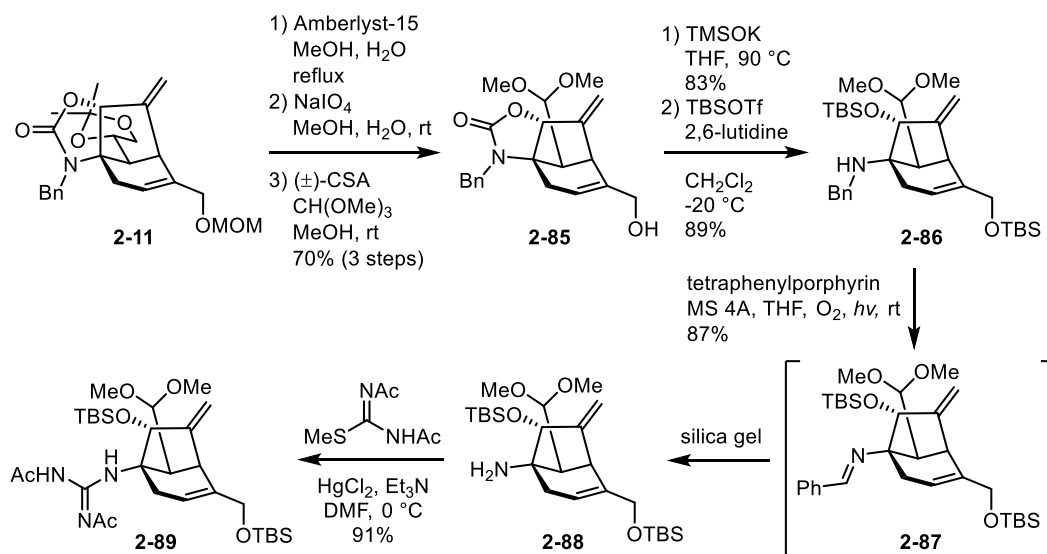
(d) 新たな合成計画による 8-デオキシヘミケタール TTX の合成

そこで、より早い段階でアセトニドをアルデヒド等価体に変換する合成ルートを立案した (Scheme 2-21)。すなわち、ラジカル環化体 **2-11** の 1,2-ジオールを最初に酸化的に切断してジメチルアセタールに変換後、環状カルバメートを加水分解することで **2-82** を得る。脱ベンジル化とグアニジン化により **2-83** とし、水酸基の立体選択的な導入と *exo*-オレフィンのオゾン分解によって **2-84** を得た後、全ての保護基を脱保護することで 8-デオキシヘミケタール TTX を合成する計画である。



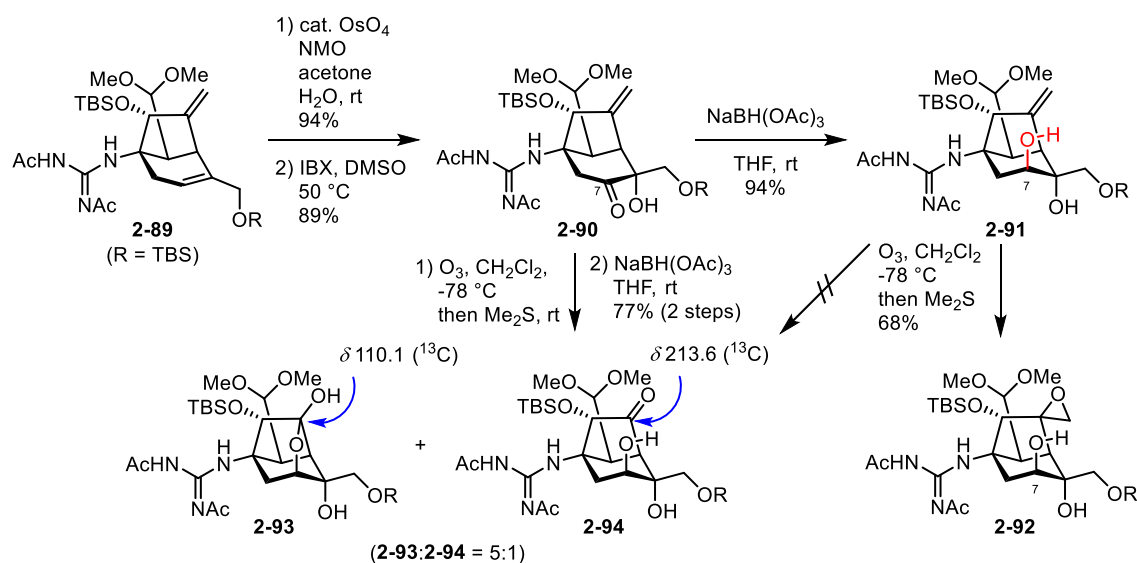
Scheme 2-21. A new synthetic plan toward 8-deoxyhemiketalTTX

まず、1,2-ジオールの酸化的切断とグアニジンの導入を検討した (**Scheme 2-22**)。ラジカル環化体 **2-11** を含水メタノール中イオン交換樹脂 Amberlyst-15 で処理することで、アセトニドと MOM 基を脱保護した。生じた 1,2-ジオールを過ヨウ素酸ナトリウムで切断してアルデヒドとし、(±)-CSA 存在下オルトギ酸メチルで処理することでジメチルアセタール **2-85** に三工程収率 70% で変換した。次に、**2-85** の環状カルバメートを TMSOK により加水分解し、二つの水酸基を TBS で保護することで **2-86** とした。次の脱ベンジル化は、**Scheme 2-19** で述べた一重項酸素を使う方法によって行い、イミン **2-87** を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりイミンを加水分解してアミン **2-88** とし、最後に塩化水銀(II) 存在下、di-Ac-S-メチルイソチオウレアを用いてグアニジン化することで **2-89** を良好な収率で合成した。



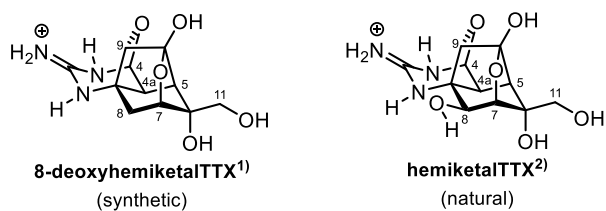
Scheme 2-22. Synthesis of 2-89 by oxidative cleavage of 1,2-diol and guanylation

次に、水酸基の立体選択的な導入と *exo*-オレフィンの酸化的開裂を検討した (Scheme 2-23)。Scheme 2-20 と同様、化合物 **2-89** に対するジヒドロキシ化と IBX 酸化によりヒドロキシケトン **2-90** を得た。NaBH(OAc)₃ によりケトンを選択的に還元して得られた **2-91** に対して、*exo*-オレフィンのオゾン分解を検討したが、望むケトン体 **2-94** は痕跡量確認されるのみで、主生成物はエポキシド **2-92** であった³¹。オゾン分解条件で *exo*-オレフィンがエポキシ化された原因が、7 位水酸基の立体障害によるものと考察し、7 位がケトンである基質 **2-90** に対してオゾン分解を検討した。その結果、期待通り *exo*-オレフィンの酸化的開裂が速やかに進行した³²。得られたジケトンの NaBH(OAc)₃ による還元は 6 員環のケトンでのみ進行し、ヘミケタール **2-93** とヒドロキシケトン **2-94** を分離困難な混合物として得た (ca. 5:1)。なお、**2-93** と **2-94** は、8-デオキシヘミケタール TTX の完全保護体である。



Scheme 2-23. Synthesis of 2-93 and 2-94 from 2-89 by hydroxylation and ozonolysis of the *exo*-olefine

最後に、全ての保護基を脱保護することで、8-デオキシヘミケタール TTX の合成を達成した (Scheme 2-24)。ヘミケタール 2-93 とヒドロキシケトン 2-94 の混合物に対して TBAF を作用させ TBS 基を脱保護した後、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止、後処理したところ、生成物は 4 位と 9 位水酸基の間で分子内アセタールが形成した 2-95 であることが分かった³³。化合物 2-95 は TBAF 由来の塩と分離が困難であったことからアセチル化して 2-96 として単離した。最後に、メタノール中アンモニア水溶液で全てのアセチル基を脱保護し、TFA 水溶液で処理すると環状グアニジンが形成され、8-デオキシヘミケタール TTX が定量的に得られた。



position	δ_H [J in Hz]	δ_C	δ_H [J in Hz]	δ_C
2		157.1		156.4
4	5.17, s	83.7	5.23, s	82.7
4a	2.81, s	43.9	2.82, s	42.0
5	2.17, br s	49.2	2.21, s	48.0
6		80.6		80.2
7	4.30, br d (4.0)	77.2	4.19, s	81.2
8	2.21, dd (13.0, 4.0) 2.36, d (13.0)	32.1	4.42, s	70.8
8a		64.3		67.1
9	4.19, s	91.9	4.40, s	90.0
10		108.4		106.9
11	3.79, d (12.0) 3.58, d (12.0)	67.1	3.81, d (12.0) 3.58, d (12.3)	66.4

solvent : 4%CD₃COOD/D₂O

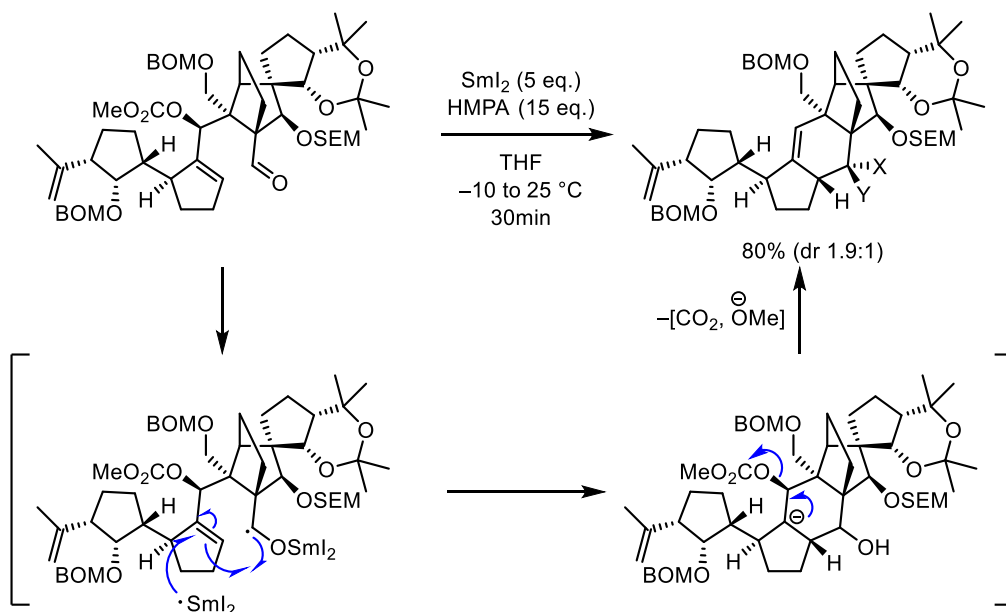
(1) ¹H NMR 400 MHz and ¹³C NMR 100 MHz

(2) ¹H NMR 600 MHz and ¹³C NMR 150 MHz

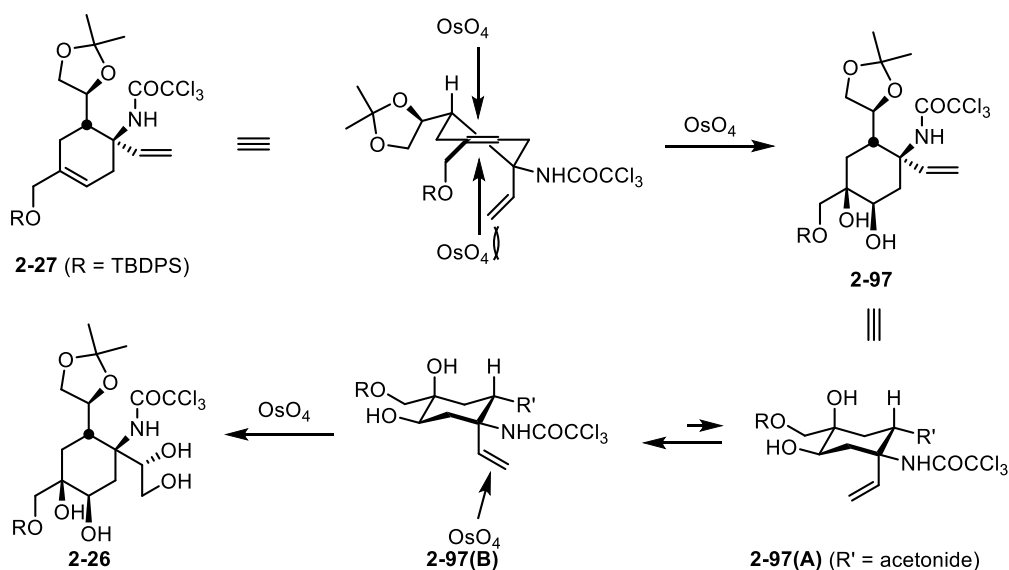
Figure 2-5. Comparison of ¹H and ¹³C NMR spectral data of 8-deoxyhemiketalTTX with hemiketalTTX

2-2-4. References and notes

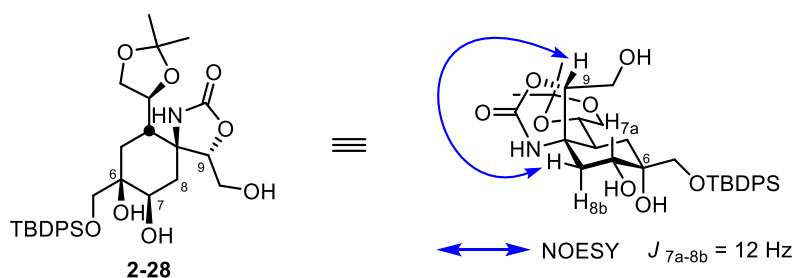
- (1) アルデヒドとアリルカーボネートのヨウ化サマリウム(II)を用いたラジカル環化反応の例は少ないが、Nicolaou らにより以下の例が報告されている。
Nicolaou, K. C.; Zhang, H.; Ortiz, A.; Dagneau, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8605-8610.



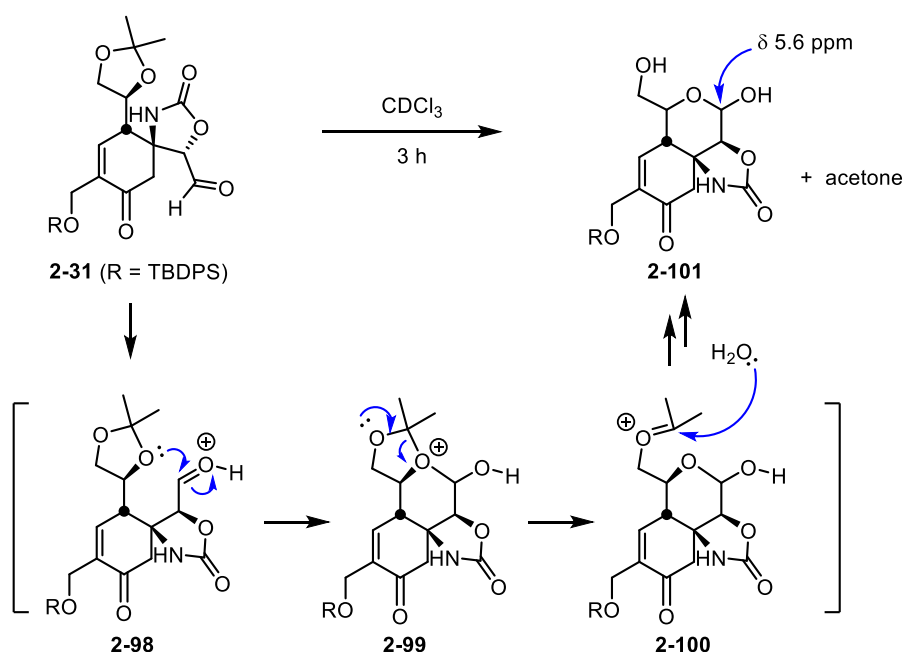
- (2) Satake, Y.; Adachi, M.; Tokoro, S.; Yotsu-Yamashita, M.; Isobe, M.; Nishikawa, T. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 1922-1932.
- (3) **2-24** および **2-25** は、原料と分離困難な混合物として得られた。
- (4) ジヒドロキシ化の立体選択性については次のように考察した。まず、中間体としてジオール **2-97** を単離できることから、三置換アルケンが先に反応すると思った。化合物 **2-27** の三置換アルケン、 α 面がビニル基により遮蔽されているため、立体的に空いた β 面から反応が進行すると思った。次に、ビニル基のジヒドロキシ化は、ビニル基が環の外側に向いた状態 **2-97(B)** で立体的に空いた紙面手前側から進行することで、**2-26** が得られたと考えた。



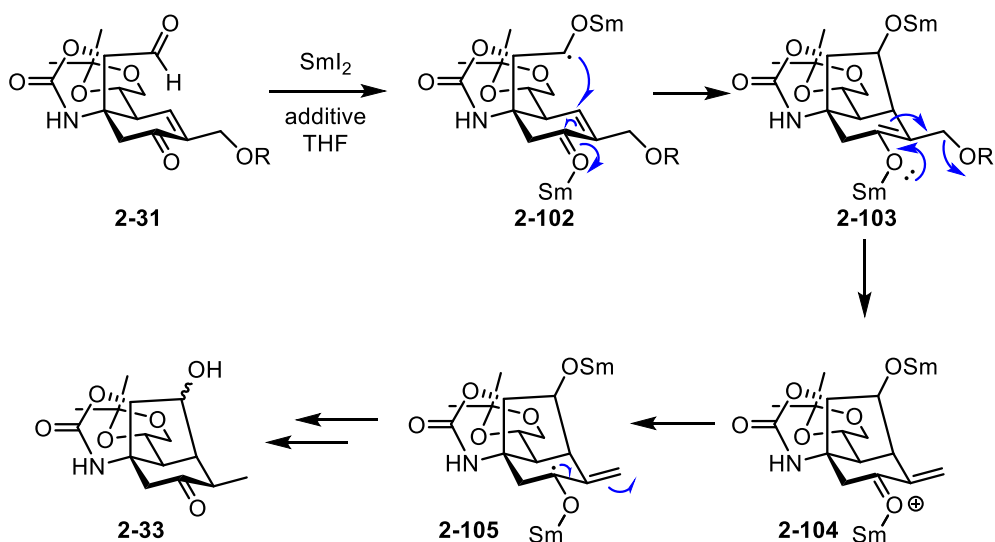
なお、ジヒドロキシ化により生じた不斉中心の立体配置は、環状カルバメートを形成した後、**2-28** の $^1\text{H-NMR}$ のカップリング定数と NOESY の解析により決定した。



- (5) 化合物 **2-31** は酸に非常に不安定であり、 CDCl_3 中で **2-101** に変換された。すなわち、**2-31** のプロトン化されたアルデヒドに、アセトニド酸素が付加しオキシニウムイオン中間体 **2-99** を与える。次に、アセトニドのもう一つの酸素からの電子の押し込みによりオキシニウムイオン中間体 **2-100** となる。最後に、微量存在する水がオキシニウムイオンに付加し、アセトンを脱離しながら **2-101** が生成したと考えた。



(6) 化合物 **2-33** の推定生成機構を示す。アルデヒド **2-31** からヨウ化サマリウム(II)により生じたケチルラジカル **2-102** が、分子内のエノンに 1,4-付加して **2-103** を与える。次に、サマリウムエノラート **2-103** から TBDPSOH が脱離し **2-104** となった後、再びヨウ化サマリウム(II)がケトンを一電子還元して **2-105** となり、最後に水素化されることで **2-33** が生じると考えた。



(7) 今津拓也 (名古屋大学大学院生命農学研究科生物有機化学研究室)

修士論文 2014 年

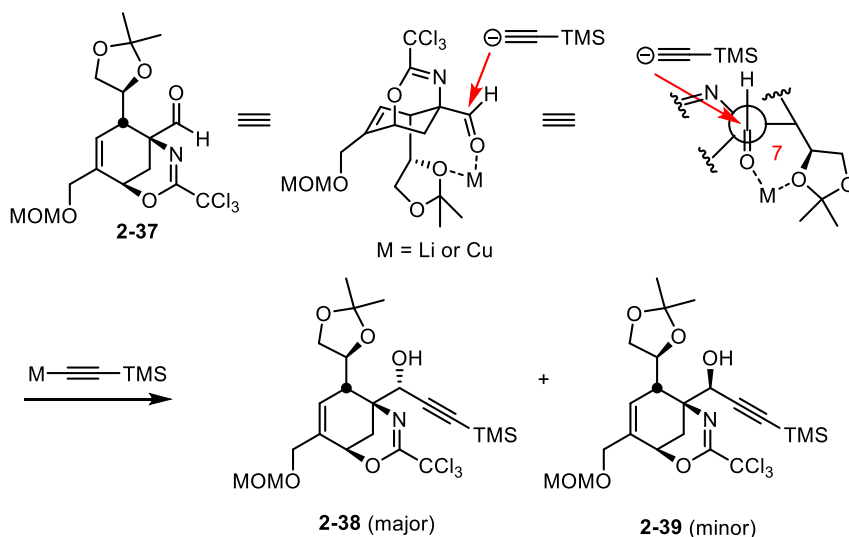
(8) (a) Suzuki, M.; Koyano, H.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5583-5588. (b)

Srikrishna, A.; Sunderbabu, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3561-3562.

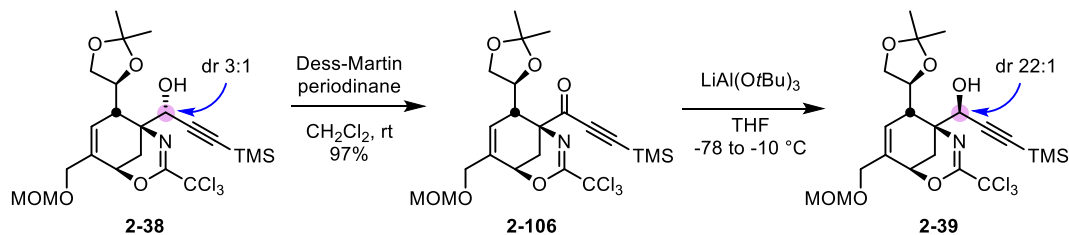
(9) THF 中で Li アセチリドを用いると、付加体のトリクロロメチル基の塩素が一つ水素に置き換わった化合物が副生した。

(10) (a) Herold, P. *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 354-362. (b) Fujisawa, T.; Nagai, M.; Koike, Y.; Shimizu, M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5865-5867.

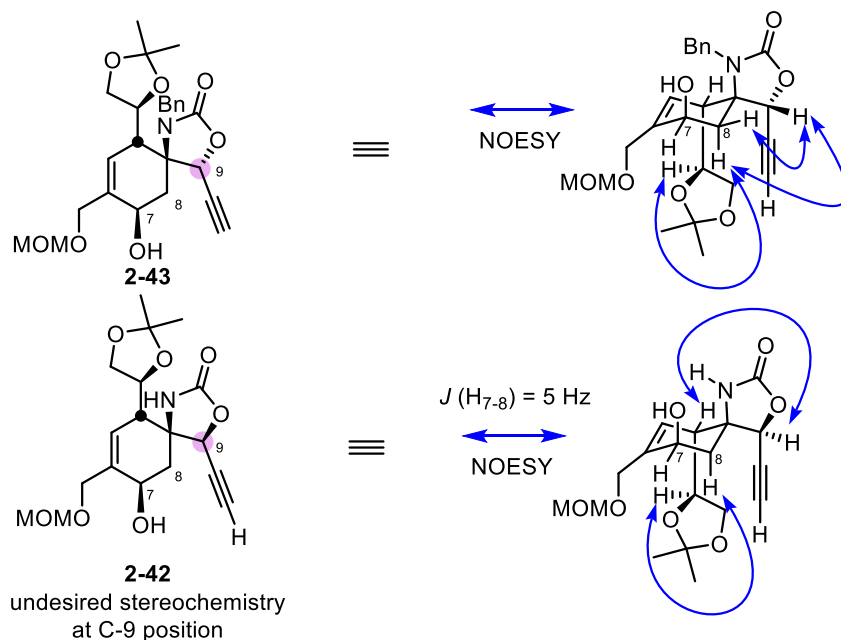
(11) アセチリドの付加の立体選択性は、キレーション制御により発現したと考察した。すなわち、アセトニドの酸素とアルデヒドが金属とキレートし、立体的に空いた側からアセチリドが付加することで、望むジアステレオマーが優先して得られたと考えた。



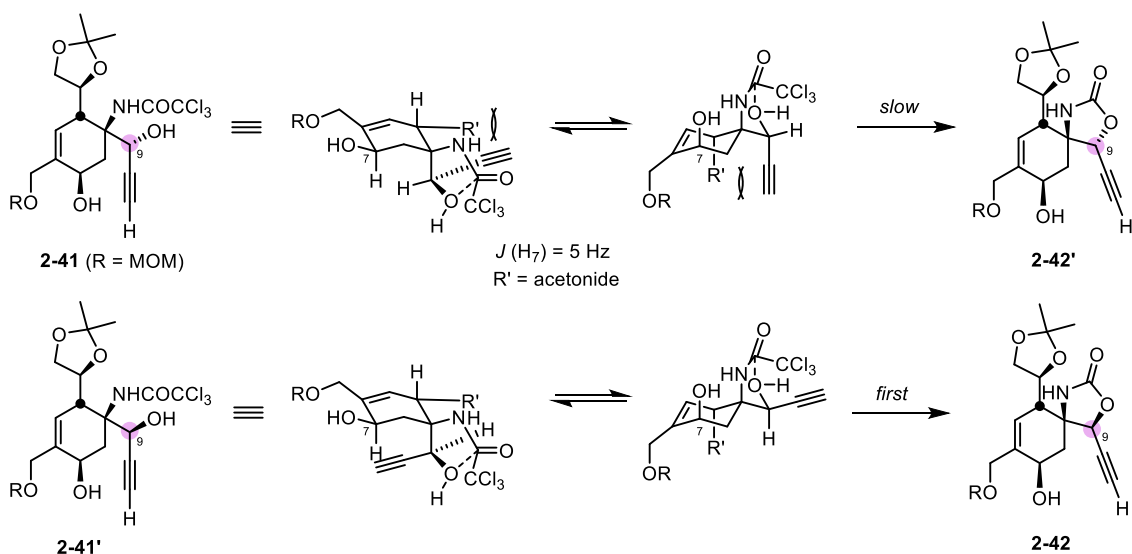
(12) 付加体に対する酸化と還元により、9 位が望む立体配置を持つ **2-38** の合成を検討した。しかし、Dess-Martin 酸化により得られる **2-106** に対して $\text{LiAl}(\text{O}t\text{-Bu})_3\text{H}$ を用いてケトンを還元すると、望まない立体化学を持つ **2-39** が主生成物として得られた。



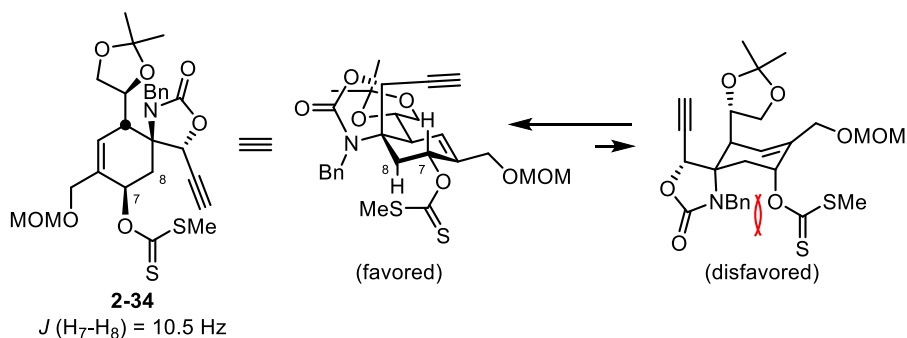
- (13) アセチリドの付加の際に生じる 9 位の立体配置は、カルバメート **2-43** と **2-42** を用いて $^1\text{H-NMR}$ のカップリング定数および NOESY 相関の解析により決定した。



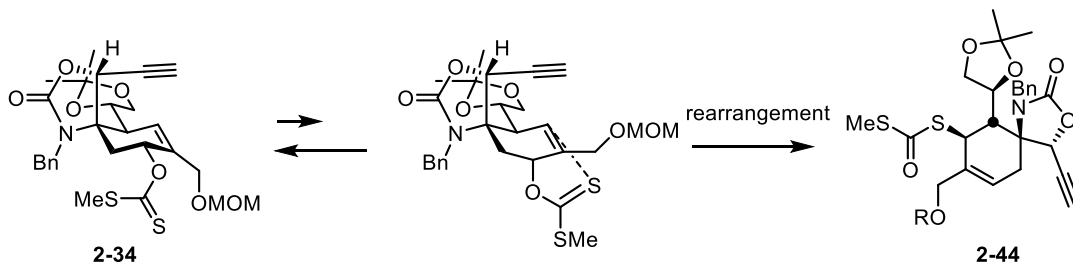
- (14) メタノール中炭酸カリウムを作用させる条件で、望まない立体配置を持つジアステレオマー**2-41'**のみ環状カルバメートを形成した理由を以下のように考察した。水酸基がトリクロロアセトアミドのカルボニルに付加する際、望む立体配置を持つジアステレオマー**2-41** はアセチレンとアセトニドの立体障害により環化が遅くなると考えた。一方、望まない立体配置を持つジアステレオマー**2-41'**は、そのような立体障害が生じないため、温和な条件でも速やかに環状カルバメートを形成し、**2-42** を与えたと考えている。



(15) 前駆体 **2-34** の立体配座は 7 位と 8 位のプロトン間のカップリング定数が 10.5 Hz であったことから、ラジカル環化反応に適したイス型配座であると考えられる。



(16) ジチオカーボネート **2-44** は下図のようにアリルキサンテートの[3.3]シグマトロピー転位により生成していると考えている。



アリルキサンテートの[3.3]シグマトロピー転位の例：(a) Ferrier, R. J.; Vethaviasar, N. *J. Chem. Soc. D* **1970**, 1385-1387. (b) Ichikawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4957-4958. (c) Fujii, I.; Koreyuki, M.; Kanematsu, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 1750-1757.

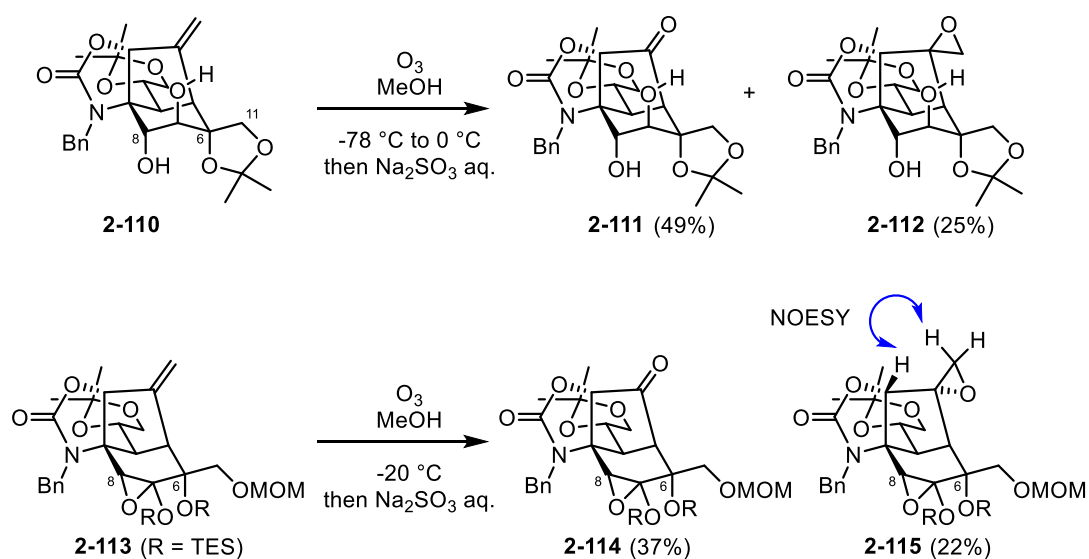
(17) Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6125-6126.

(18) この異常反応は、7 位水酸基が 9 位炭素に近接しているために進行したと考えられる。

(19) このときに様々な基質を用いてエキソオレフィンのオゾン分解も検討した。まず、**2-107** に対して -78 度でオゾン分解を行ったが、反応が全く進行しなかったため、-30 度に昇温したところ、望むケトンを得た (entry 1)。この低収率は、7 位水酸基の影響によるものだと考え、アセテート **2-108** を用いたが得られたケトンは依然として 21%と低収率であった (entry 2)。また、アセトニドの立体障害によりエキソオレフィンの反応性が低下している可能性を考え、アセトニドをアセチル基で保護したヒドロキシメチル基にした **2-109** を用いて検討したが、-78 度では反応が全く進行しなかった (entry 3)。

entry	compound	R ¹	R ²	solvent	temp.	results
1	2-107	acetone	H	MeOH	-30 °C	TM (17%)
2	2-108	acetone	Ac	MeOH	0 °C	TM (21%)
3	2-109	CH ₂ OAc	Ac	MeOH	-78 °C	no reaction

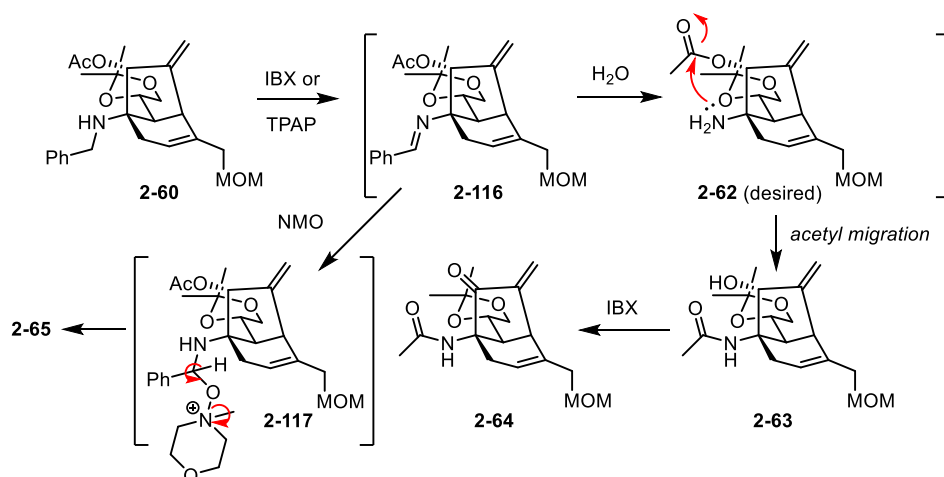
収率が低い他の可能性としてオゾン分解における中間体あるいは生成物からレトロアルドール反応が進行して基質が分解していることを考えた。そこで、6 位と 11 位の水酸基をアセトニドで保護した基質 **2-110** と 6 位水酸基を TES 基で保護した基質 **2-113** を用いてオゾン分解を検討した。いずれの基質においても昇温が必要であったが、望むケトン **2-111** および **2-114** をそれぞれ 49%、37%の収率で得た。なお、この際副生成物としてエポキシド **2-112** および **2-115** をそれぞれ 25%、22%の収率で得た。エポキシド **2-115** の立体化学は NOESY 相関の解析より図に示すように決定した。



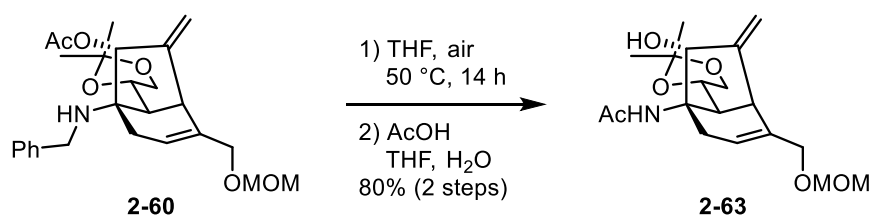
(20) Goti, A.; Romani, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6567-6570.

(21) Nicolaou, K. C.; Mathison, C. J. N.; Montagnon, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4077-4082.

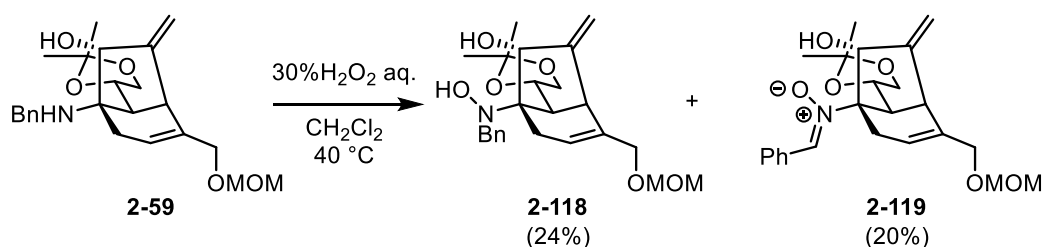
(22) 以下に推定反応機構を示す。まず、ベンジルアミン **2-60** が TPAP または IBX により酸化されてベンジルイミン **2-116** が生成する。次に、系中に微量存在する水により (TPAP 酸化のときは AcOH 、 H_2O により) イミンが加水分解され、所望のアミン **2-62** が生じる。しかし、近傍のアセチル基がアミンに転移することでアセトアミド **2-63** が生成し、続く第二級水酸基の酸化によりエノン **2-64** が生じる。また、イミン中間体 **2-116** に対して *N*-メチルモルホリンオキシドが付加し **2-117** となった後、*N*-メチルモルホリンが脱離することでベンズアミド **2-65** が生成すると考えた。



(23) $(Boc)_2O$ を除き、空気雰囲気下 THF 中で **2-60** を加熱した後、酸加水分解の条件に付すと、Bn 基が脱保護されアセチル基が移動した **2-62** を 80% の収率で得た。

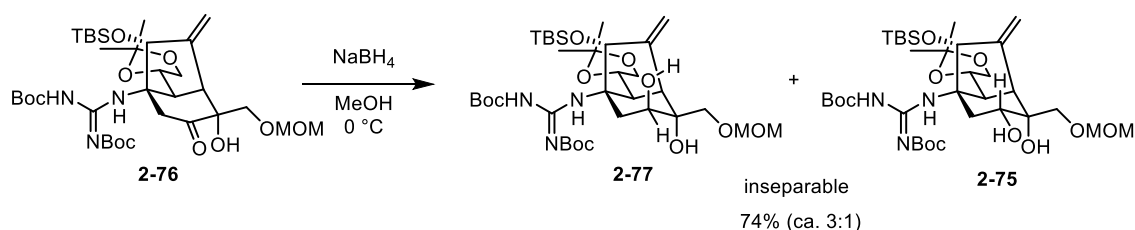


(24) 系中で生じる THF の過酸が脱水素化を進行させた可能性を考え、化合物 **2-59** に対して過酸化水素を作用させたところ、脱ベンジル化体は全く生成せず、アミノオキシド **2-118** やニトロソ **2-119** をそれぞれ 24%、20% の収率で得た。



(25) Jiang, G.; Chen, J.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4568-4571.

(26) ケトン **2-76** をメタノール中 $NaBH_4$ で還元すると、ジオール **2-77** と **2-75** を 3:1 のジアステレオ混合物として得た。

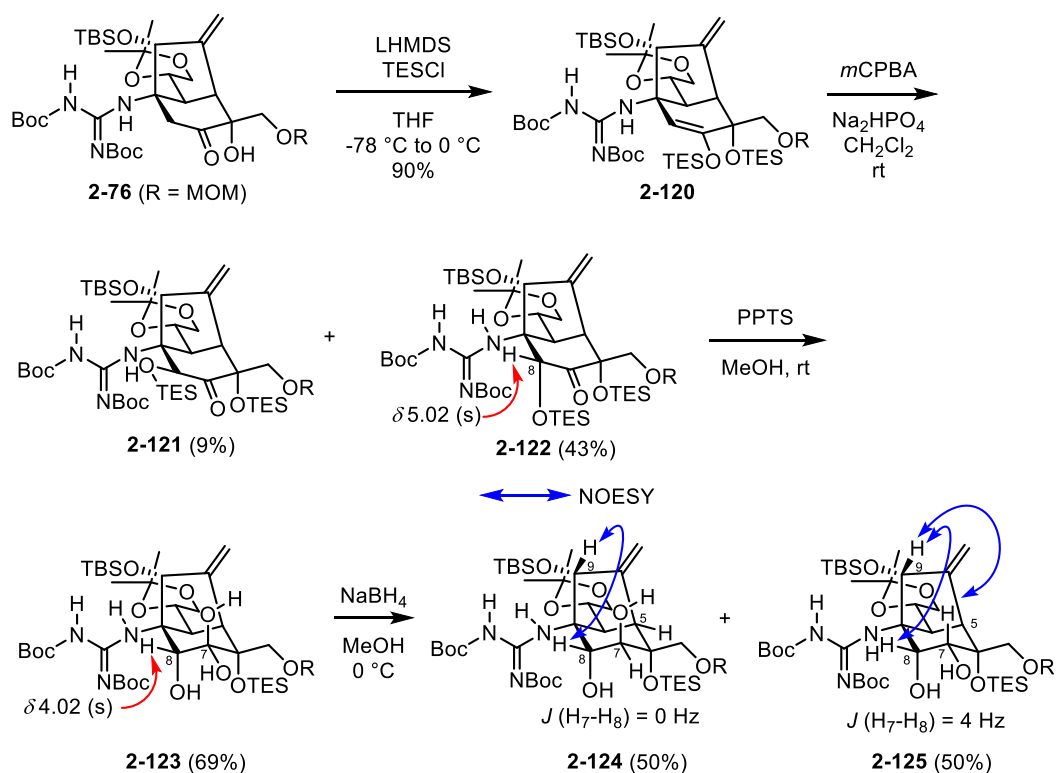


(27) (a) Yang, W.-B.; Patil, S. S.; Tsai, C.-H.; Lin, C.-H.; Fang, J.-M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 253-259. (b) Satake, Y.; Adachi, M.; Tokoro, S.; Yotsu-Yamashita, M.; Isobe, M.; Nishikawa, T. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 1922-1932.

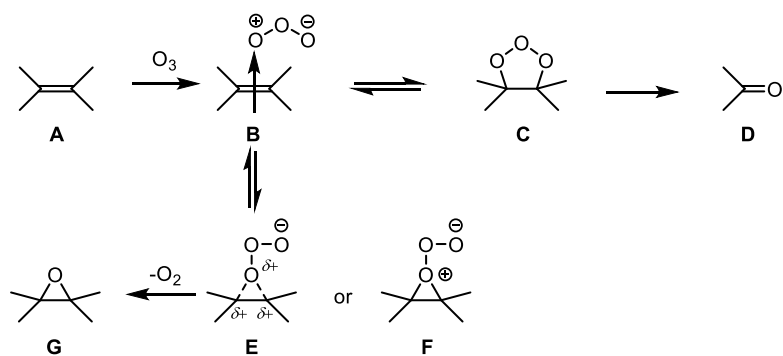
(28) Sasaki, T.; Inoue, M.; Hiramata, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5299-5303.

(29) TLCにおいて、より高極性側に発色が確認されたことから他の保護基 (Boc、TBS) の脱保護も競合したと考えられる。

(30) この時点で 8 位への水酸基導入も検討した。すなわち、**2-76** に対して LHMDS と TESCl を作用させて、シリルエノールエーテル **2-120** とした後、*m*CPBA で処理することで 8 位がβ配置である **2-121** を 9%、α配置である **2-122** を 43%の収率で得た。**2-122** に対して MeOH 中 PPTS で処理して 8 位の TES 基を脱保護し、**2-123** を得た後、NaBH₄ で還元することで 7 位が望むβ配置である **2-124** を 50%、望まないα配置である **2-125** も 50%の収率で得た。しかし、8 位への水酸基導入の全体の収率が低く、**2-124** の供給が困難であったことから、8-デオキシ体の合成を優先することとした。



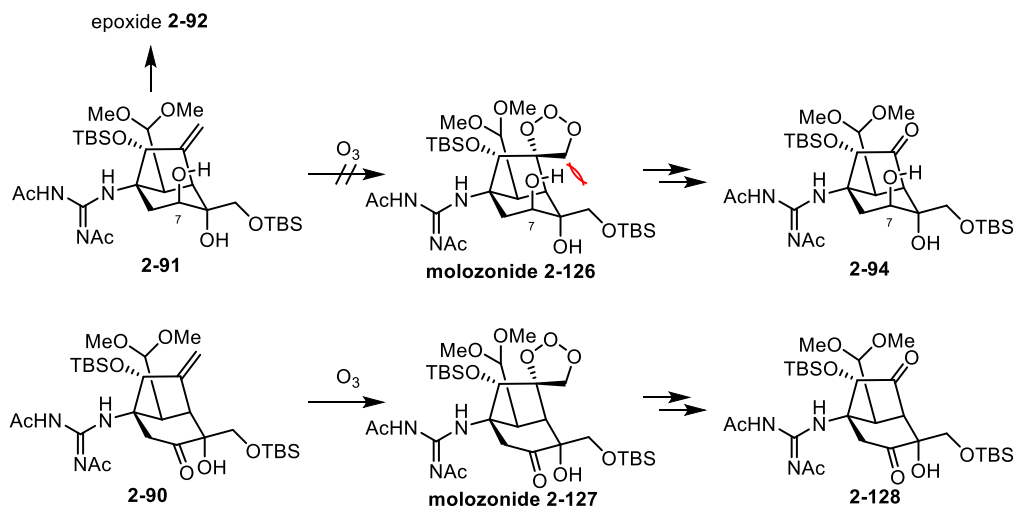
- (31) オゾン分解条件下でのアルケンのエポキシ化反応のメカニズムは次のように提唱されている。アルケン **A** にオゾンが配位し **B** となった後、**E** あるいは **F** を経てエポキシドが生成する。立体的に混んだアルケンに対してオゾン分解条件下エポキシ化が進行しやすいと報告されている。



Bailey, P. S.; Hwang, H. H.; Chiang, C.-Y. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 231-234.

- (32) オゾン分解については次のように考察した。まず、*exo*-オレフィンに対してオゾンは立体的に空いた紙面裏側から近づくと考えた。化合物 **2-91** の場合、7 位水酸基との立体障害により、モルオゾニド **2-126** 形成が進行せず、エポ

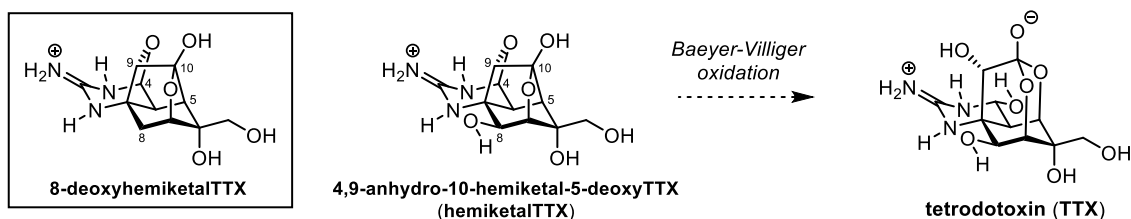
キシ化が進行したと考えた。一方、**2-90** の場合だとそのような立体障害がないため、モルオゾニド **2-127** を経由し、ケトン **2-128** が生じたと考えた。



(33) 塩化アンモニウム水溶液の弱酸により、分子内アセタール化が進行したと考えられる。

2-3. 総括と今後の展望

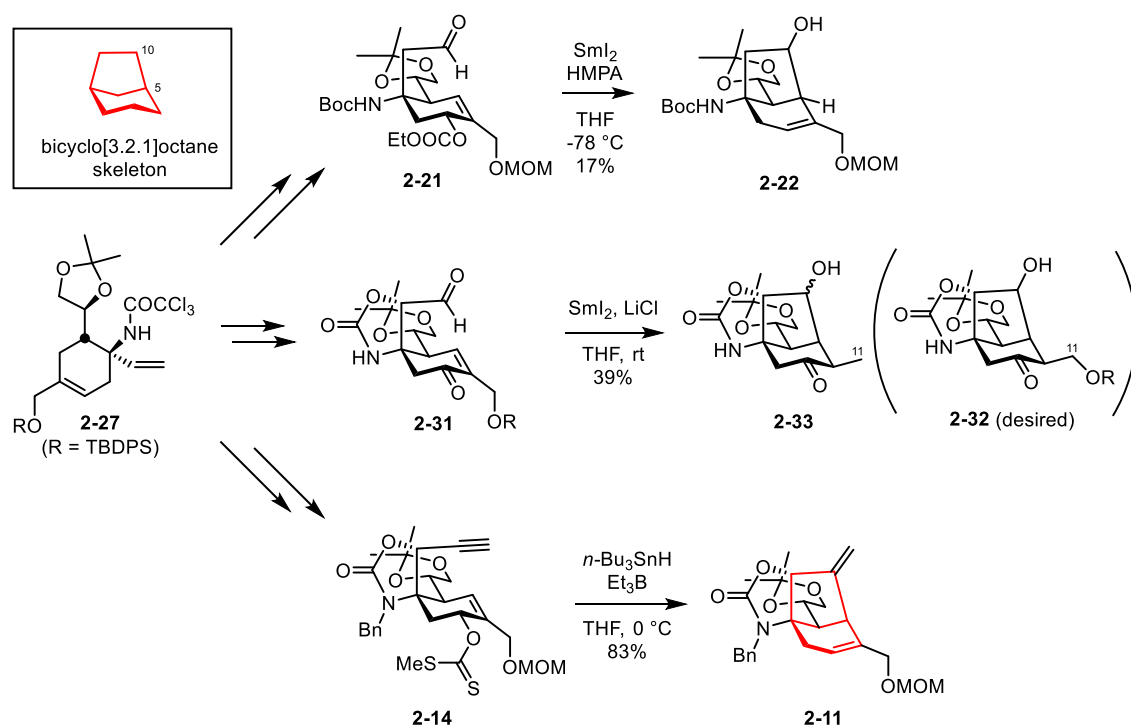
テトロドトキシンはフグ中毒の原因物質として有名だが、フグ以外の一部のタコや貝、イモリ、カエルなどもテトロドトキシンを保有している。フグなどの海洋生物は、微生物の生産したテトロドトキシンを食物連鎖により蓄積していると考えられているが、陸生環境におけるテトロドトキシンの生産者は未同定である。一方、テトロドトキシンの生合成は現在も未解明である。近年、東北大の山下らによって単離された 4,9-アンヒドロ-10-ヘミケタール-5-デオキシテトロドトキシン（ヘミケタール TTX）は、Baeyer-Villiger 型の酸化反応によりテトロドトキシンに変換されうるテトロドトキシンの生合成前駆体であると推定された (Scheme 2-25)。我々は、このヘミケタール TTX の特異な化学構造と Baeyer-Villiger 酸化による TTX への変換の可能性に興味を持ち、ヘミケタール TTX およびその 8-デオキシアナログの合成を開始した。



Scheme 2-25. A proposed biosynthetic pathway of tetrodotoxin

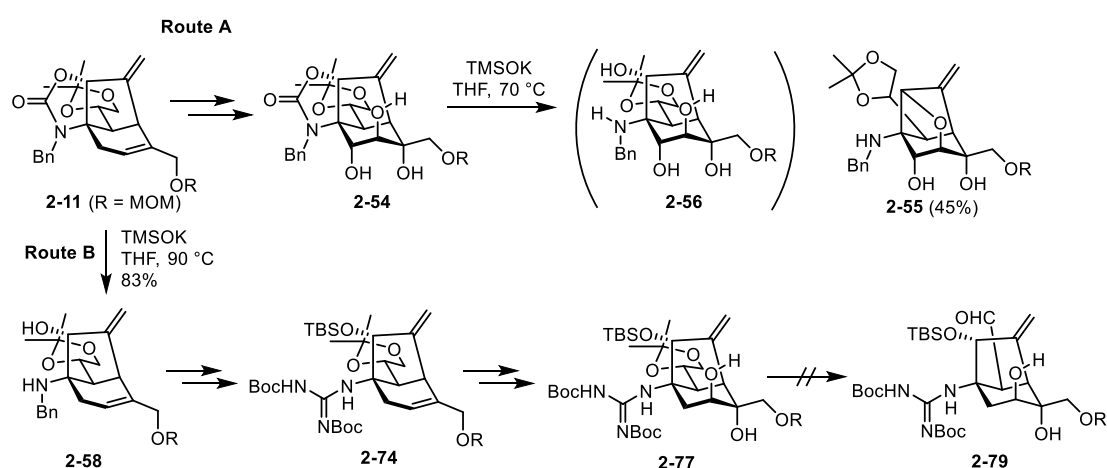
まず、ヘミケタール TTX を特徴づけるビシクロ[3.2.1]オクタン骨格の構築法を確立した (Scheme 2-26)。当研究室で TTX 類の共通中間体として用いられてきた **2-27** を出発原料として、三つの環化前駆体を調製し、ラジカル反応によるビシクロ環の構築を検討した。ヨウ化サマリウム(II)を用いて **2-21** のアルデヒド

から生じるケチルラジカルをアリルカルボネートに付加させる反応は、目的とする **2-22** は低収率でしか得られず、反応は複雑化した。ヨウ化サマリウム(II)を用いて **2-31** のアルデヒドから生じるケチルラジカルを不飽和ケトンに 1,4-付加させる反応も、ビシクロ骨格は構築されるものの、目的物 **2-32** は得られず、主生成物は過剰反応が進行した **2-33** であった。そこで、アリルキサンテートから生じるラジカルを分子内のアルキンで捕捉する方法を検討した結果、環化前駆体 **2-14** に対して 0 °C で Et₃B 存在下トリブチルスズヒドリドを作用させることで、83%の収率で目的とする **2-11** が得られることを見出し、ビシクロ[3.2.1]オクタン骨格の構築法を確立した。



Scheme 2-26. Construction of bicyclo[3.2.1]octane skeleton

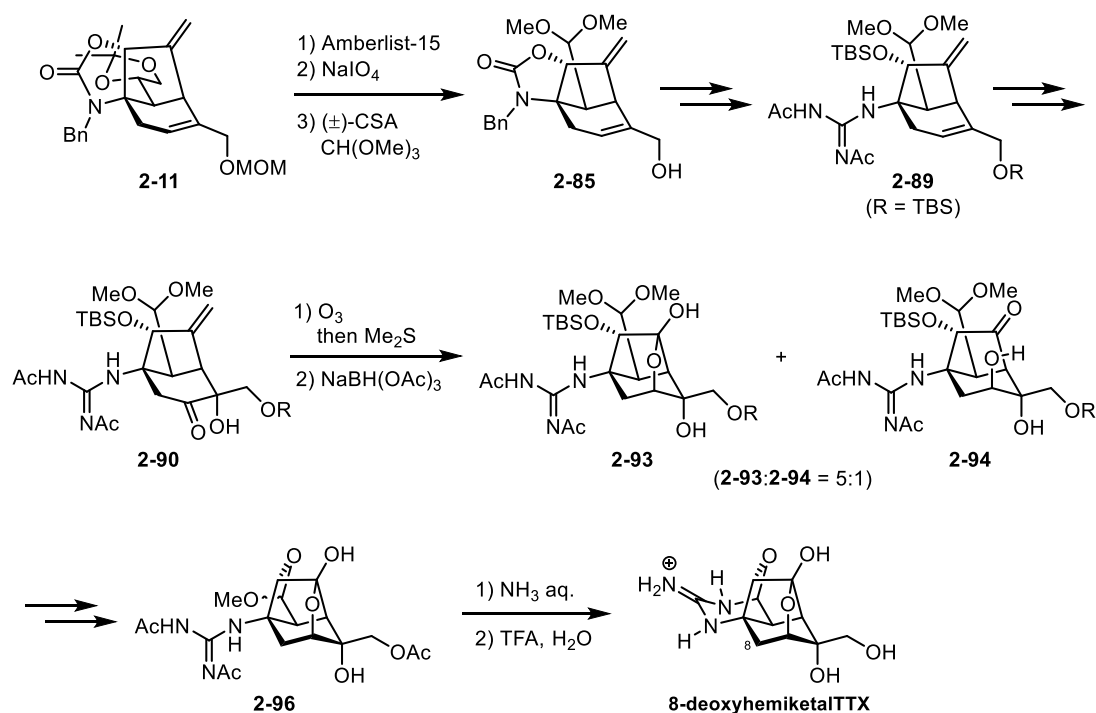
次に、ヘミケタール TTX とその 8-デオキシアナログの合成に向けて、二つの合成ルートを検討した (Scheme 2-27)。ルート A では、ラジカル環化体 **2-11** のシクロヘキサン環に三つの水酸基を導入した後、**2-54** の環状カルバメートの加水分解を検討したが、目的とする **2-56** は全く得られず、5 員環エーテル **2-55** を主生成物として得た。そこで、ルート B では、先にラジカル環化体 **2-11** の環状カルバメートを加水分解して得た **2-58** を脱ベンジル化してグアニジン **2-74** に変換した後、水酸基を導入し **2-77** を合成した。しかし、酸に不安定な官能基存在下、アセトニドで保護された 1,2-ジオールを選択的に切断し、**2-79** を合成することは困難だった。



Scheme 2-27. Attempted synthesis of hemiketalTTX and its 8-deoxy analog

そこで、ラジカル環化体 **2-11** のアセトニドで保護された 1,2-ジオールを切断して得られた **2-85** の環状カルバメートの加水分解とグアニジン化により **2-89** を合成し、水酸基の導入を検討した (Scheme 2-28)。グアニジン **2-89** のジヒドロキシ化と酸化により得られたケトン **2-90** の *exo*-オレフィンをオゾン分解し、ヒド

ロキシケトン還元することで、ヘミケタール **2-93** とヒドロキシケトン **2-94** を混合物として得た。最後に、TBS 基の脱保護と分子内トランスアセタール化により **2-96** とした後、アセチル基を脱保護し、環状グアニジンを形成させることで 8-デオキシヘミケタール TTX の合成を達成した。

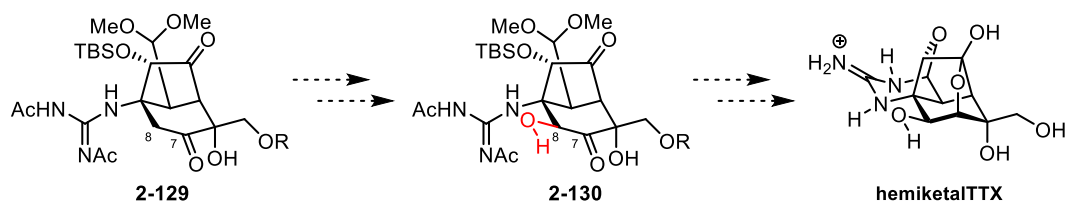


Scheme 2-28. Synthesis of 8-deoxyhemiketalTTX

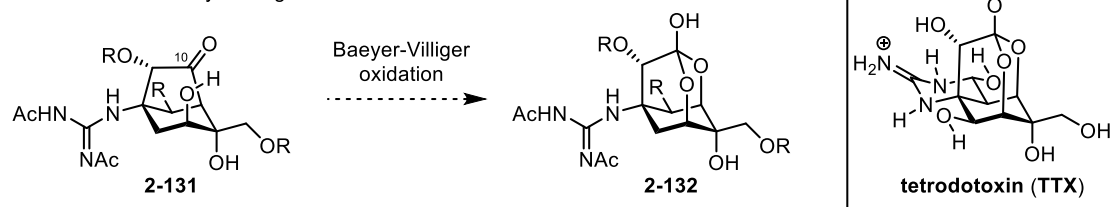
今後の展望は、まずヘミケタール TTX の全合成を達成することである(**Scheme 2-29**)。本論文で確立した 8-デオキシヘミケタール TTX の合成ルートを基盤とし、中間体 **2-129** の 7 位ケトン足掛かりとして 8 位へ水酸基を導入し得られた **2-130** を使ってヘミケタール TTX の合成を達成する計画である。次に、Baeyer-Villiger 酸化によるテトロドトキシシン骨格への変換を検討する。ヘミケタール TTX は、強固なアセタールを形成しているため、10 位ケトン体が存在せず、

Baeyer-Villiger 酸化が困難であると考えている。そこで、10 位がケトンである **2-131** のような基質に対して過酸を作用させ、Baeyer-Villiger 酸化が進行しテトロドトキシン型の骨格を持つ **2-132** が得られるか検討する。この Baeyer-Villiger 酸化が進行すれば、類似の反応でヘミケタール TTX 型の中間体からテトロドトキシンが生合成されている可能性を支持できるだけでなく、これまでとは全く異なる合成戦略でテトロドトキシンを化学合成できる可能性を提示できる。

1. Total synthesis of hemiketalTTX



2. Examination of Baeyer-Villiger oxidation

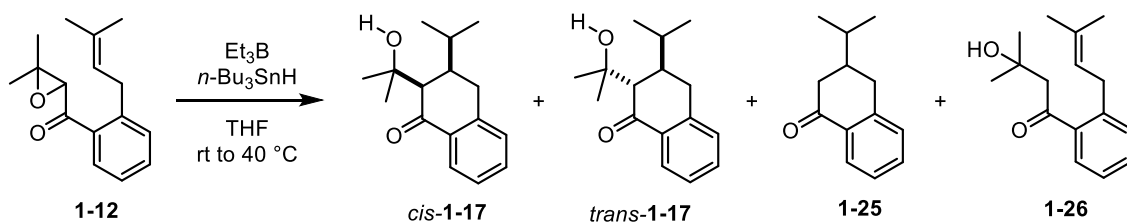


Scheme 2-29. Future prospection

実験の部

General Experimental

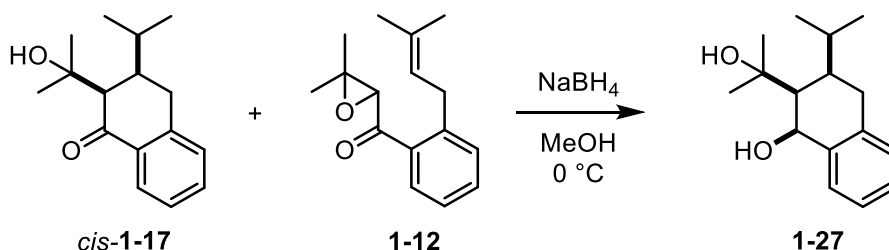
Melting points (Mp) were recorded on a Yanaco MP-S3 melting point apparatus and are not corrected. Optical rotations were measured on a JASCO DIP-370 digital polarimeter. Infrared spectra (IR) were recorded on a JASCO FT/IR-4100 spectrophotometer and are reported in wave number (cm^{-1}). Proton nuclear magnetic resonance (^1H NMR) spectra were recorded on a Bruker AVANCE-400 (400 MHz) spectrometer. NMR samples were dissolved in CDCl_3 or C_6D_6 or $\text{CD}_3\text{COOD-D}_2\text{O}$ (4:96, v/v) and chemical shifts are reported in ppm relative to the residual undeuterated solvent (CDCl_3 as $\delta = 7.26$ ppm, C_6D_6 as 7.16 ppm, CHD_2COOD as $\delta = 2.06$ ppm). ^1H NMR data are reported as follows; chemical shift, integration, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, br = broadened, m = multiplet), coupling constant, and assignment. Carbon nuclear magnetic resonance (^{13}C NMR) spectra were recorded on a Bruker AVANCE-400 (100 MHz) spectrometer. The samples were dissolved in CDCl_3 or C_6D_6 or $\text{CD}_3\text{COOD-D}_2\text{O}$ (4:96, v/v) and chemical shifts are reported in ppm relative to the residual undeuterated solvent (CDCl_3 as $\delta = 77.0$ ppm, C_6D_6 as 128.0 ppm, CD_3COOD as $\delta = 22.4$ ppm). ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were measured at 300 K unless otherwise noted. Structural assignments were made with additional information from COSY, HMQC, and HMBC experiments. High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Agilent 6220 Accurate-Mass TOF are reported in m/z . Low resolution mass spectra (LRMS) were recorded on a Bruker Esquire3000Plus nanoESI-IonTrap-MS spectrometer for ESI-MS and reported in m/z . Reactions that required heating were set up in an oil bath. Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) on 0.25 mm silica gel coated glass plate 60 F₂₅₄ (Merck, #1.05715). Silica gel 60 (particle size 63-200 μm , 70-230 mesh ASTM, Merck Ltd.) and silica gel 60 N (spherical, neutral, particle size 63-210 μm , Kanto Chemical Co., Inc.) were used for open-column chromatography. Silica gel 60 (spherical, neutral, particle size 40-50 μm , Kanto Chemical Co., Inc.) was used for flash-column chromatography. Preparative TLC separations were carried out on 0.5 mm silica gel plates 60F₂₅₄ (Merck). Unless otherwise noted, non-aqueous reactions were carried out in flame-dried glassware under Ar. Dry CH_2Cl_2 , THF and Et_2O were purchased from Kanto Chemical Co., Inc. All other commercially available reagents were used as received.



[7176]

To a solution of epoxyketone **1-12** (35.8 mg, 0.146 mmol) in THF (4.8 mL) were added *n*-Bu₃SnH (75 μ L, 0.29 mmol) and Et₃B (75 μ L, 0.073 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 2.5 h, the reaction mixture was allowed to warm to 40 $^\circ$ C and stirred for additional 45 min. *n*-Bu₃SnH (75 μ L, 0.29 mmol) and Et₃B (75 μ L, 0.073 mmol) were added, stirring at 40 $^\circ$ C was continued for additional 20 min. The reaction mixture was concentrated to dryness *in vacuo*. Flash column chromatography (neutral silica gel 10 g, AcOEt/hexane 1:50 to 1:20 to 1:15 to 1:3) gave a mixture of *cis*-**1-17** and **1-12** (18.5 mg, 1:10 by ¹H NMR), a mixture of *trans*-**1-17** and **1-26** (10.1 mg, 1:1.7 by ¹H NMR) and **1-25** (2.7 mg, 10%) as a colorless oil, respectively.

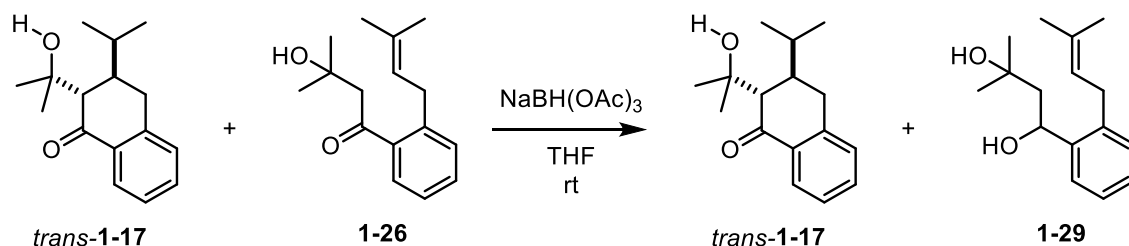
1-25: IR (film) ν_{max} 2959, 2873, 1685, 1603, 1456, 1296, 1286 cm^{-1} ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 1.00 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 1.69 (1H, m, CHCH₃), 2.00 (1H, m, O=C-CH₂-CH), 2.36 (1H, dd, *J* = 16.5, 13.0 Hz, O=C-CH_AH_B), 2.72-2.81 (2H, m, O=C-CH_AH_B, Ar-CH_AH_B), 2.96 (1H, ddd, *J* = 16.0, 3.5, 2.0 Hz, Ar-CH_AH_B), 7.27 (1H, br d, *J* = 7.5 Hz, aromatic), 7.30 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz, aromatic), 7.47 (1H, td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, aromatic), 8.01 (1H, dd, *J* = 7.5, 0.5 Hz, aromatic); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 19.6, 19.8, 32.1, 33.7, 41.9, 43.1, 126.7, 127.1, 129.2, 132.5, 133.6, 144.3, 199.3; HRMS(ESI) for C₁₃H₁₆ONa [M + Na]⁺, calcd 211.1093, found 211.1085.



[7171]

To a solution of a mixture of *cis*-**1-17** and **1-12** (18.5 mg, 0.0757 mmol, 1:10) in MeOH (2 mL) was added NaBH₄ (12.7 mg, 0.335 mmol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 1.5 h, the reaction was quenched with an saturated aqueous NH₄Cl (2 mL). The mixture was diluted with H₂O (5 mL). The aqueous layer was separated and extracted with EtOAc (5 mL ×2). The combined organic layer was washed with brine (5 mL ×1), and then dried over anhydrous Na₂SO₄. The solution was concentrated to dryness *in vacuo*. Flash column chromatography (neutral silica gel 3 g, AcOEt/hexane 1:10 to 1:5 to 1:3) gave alcohol **1-27** (2.7 mg, 14%) as a colorless oil.

1-27: IR (film) ν_{max} 3314, 2957, 2924, 2871, 1469, 1389, 1368, 1308, 1154 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.71 (3H, d, J = 7.0 Hz, CHCH₃CH₃), 1.06 (3H, d, J = 7.0 Hz, CHCH₃CH₃), 1.35 (3H, s, CH₃CH₃C), 1.52 (3H, s, CH₃CH₃C), 1.94 (1H, m, HO-CH-CH), 2.18 (1H, m, HO-CH-CH-CH), 2.59 (1H, m, CHCH₃CH₃), 2.76 (1H, d, J = 17.0, 6.5 Hz, Ar-CH_AH_B), 2.93 (1H, dd, J = 17.0, 3.5 Hz, Ar-CH_AH_B), 5.27 (1H, d, J = 4.5 Hz, HO-CH), 7.10-7.14 (1H, m, aromatic), 7.18-7.24 (2H, m, aromatic), 7.38-7.43 (1H, m, aromatic); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 20.5, 24.9, 27.3, 29.5, 30.2, 31.3, 32.0, 49.3, 69.7, 74.6, 126.3, 127.3, 136.7, 139.4 (two peaks missing); HRMS(ESI) for C₁₆H₂₄O₂Na [M + Na]⁺, calcd 271.1669, found 271.1666.



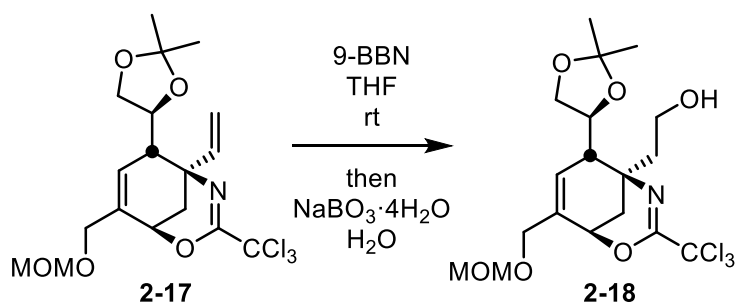
[7156]

To a solution of a mixture of *trans*-**1-17** and **1-26** (2.6 mg, 0.010 mmol, 1:0.4) in THF (1.5 mL) was added NaBH(OAc)₃ (11 mg, 0.33 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 hours, the reaction was quenched with an saturated aqueous NaHCO₃ (2 mL). The mixture was diluted with H₂O (5 mL). The aqueous layer was separated and extracted with EtOAc (5 mL × 2). The combined organic layer was washed with brine (5 mL × 1), and then dried over anhydrous Na₂SO₄. The solution was concentrated to dryness *in vacuo*. Flash column chromatography (neutral silica gel 1 g, AcOEt/hexane 1:19 to 1:9 to 1:3) gave alcohol *trans*-**1-17** (1.6 mg, 62%) as a colorless oil and **1-29** (1.0 mg 38%) as a colorless oil.

trans-**1-17**: IR (film) ν_{\max} 3449, 2962, 2926, 1673, 1599, 1456 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 0.62 (3H, d, J = 6.5 Hz, CHCH₃CH₃), 0.69 (3H, d, J = 6.5 Hz, CHCH₃CH₃), 1.12 (3H, s, CH₃CH₃COH), 1.26 (3H, s, CH₃CH₃COH), 1.32 (1H, m, CHCH₃CH₃), 1.84 (1H, m, O=C-CH-CH), 2.52 (1H, d, J = 17.0 Hz, Ar-CH_AH_B), 2.68 (1H, s, O=C-CH), 2.80 (1H, br s, OH), 3.20 (1H, dd, J = 17.0, 5.5 Hz, Ar-CH_AH_B), 6.85 (1H, d, J = 7.5 Hz, aromatic), 6.96 (1H, t, J = 7.5 Hz, aromatic), 7.09 (1H, t, J = 7.5 Hz, aromatic), 8.24 (1H, d, J = 7.5 Hz, aromatic); ¹³C NMR (150 MHz, C₆D₆) δ 20.6, 21.0, 28.7, 29.2, 30.1, 31.2, 41.2, 59.0, 73.3, 126.6, 127.0, 128.9, 133.6, 134.3, 142.8, 200.8; HRMS(ESI) for C₁₆H₂₂O₂Na [M + Na]⁺, calcd 269.1512, found 269.1514.

1-29: IR (film) ν_{\max} 3324, 2971, 2914, 1451, 1377, 1146 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (3H, s, CH₃CH₃C), 1.43 (3H, s, CH₃CH₃C), 1.66 (1H, dd, J = 15.0, 2.0 Hz,

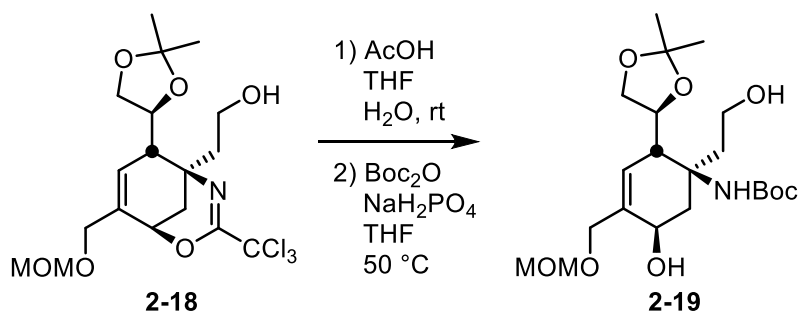
$CH_AH_B-CH-OH$), 1.73 (6H, br s, $CH_2-CH=CH_3CH_3$), 1.95 (1H, dd, $J = 15.0, 11.0$ Hz, $CH_AH_B-CH-OH$), 3.08 (1H, br s, OH), 3.26 (1H, br s, OH), 3.36 (2H, br d, $J = 7.0$ Hz, $CH_2-CH=C$), 5.21 (1H, m, $CH_2-CH=C$), 5.37 (1H, br d, $J = 11.0$ Hz, $CH_2-CH-OH$), 7.14 (1H, dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, aromatic), 7.20 (1H, td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, aromatic), 7.26 (1H, td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, aromatic), 7.58 (1H, dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, aromatic); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 18.2, 25.8, 27.8, 31.5, 32.1, 49.6, 68.4, 71.8, 123.3, 126.0, 126.8, 127.6, 129.5, 132.7, 137.7, 142.6; HRMS(ESI) for $C_{16}H_{24}O_2Na$ $[M + Na]^+$, calcd 271.1669, found 271.1674.



[6024]

Alcohol 2-18: To a solution of **2-17** (110 mg, 248 μmol) in THF (5 mL) was added 9-BBN (0.5 M solution in THF; 1.5 mL, 750 μmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 3 h, H₂O (3 mL) and NaBO₃·H₂O (379 mg, 2.46 mmol) was added to the reaction mixture at room temperature. The mixture was stirred at the same temperature for 3 h. The mixture was extracted with EtOAc (5 mL x2). The combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 10 g, AcOEt/hexane 1/3 to 1/2 to 1/1) to give alcohol **2-18** (82.8 mg, 73%) as a colorless oil.

δ 5.79 (1H, br d, $J = 5.0$ Hz), 4.99 (1H, t, $J = 2.5$ Hz), 4.63 (2H, br s), 4.25 (1H, br t, $J = 11.0$ Hz), 4.15 (1H, br d, $J = 12.5$ Hz), 4.05 (1H, br d, $J = 12.5$ Hz), 4.01-3.93 (2H, m), 3.73 (1H, m), 3.67 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.36 (3H, s), 2.95 (1H, m), 2.31 (1H, br dd, $J = 15.0, 5.0$ Hz), 1.99 (1H, dd, $J = 14.0, 2.5$ Hz), 1.90 (1H, dd, $J = 14.0, 3.0$ Hz), 1.74 (1H, ddd, $J = 15.0, 10.0, 3.0$ Hz), 1.38 (3H, s), 1.35 (3H, s); LRMS(ESI) for C₁₈H₂₆Cl₃NO₆Na [M+Na]⁺, calcd 480.1, found 480.5.

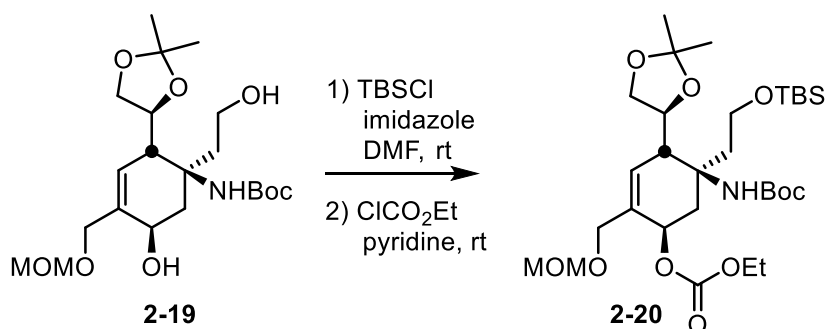


[6025][6026]

Boc amine 2-19: Alcohol **2-18** was dissolved in THF (3 mL) and H₂O (1.5 mL), and then AcOH (1.5 mL) was added at room temperature. The solution was stirred at the same temperature for 12 h, then concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a solution of the residue in THF (5 mL) were added NaH₂PO₄ (453 mg, 3.77 mmol) and Boc₂O (200 μ L, 871 μ mol). After being stirred at 50 °C for 22 h, the reaction was quenched with H₂O (5 mL). The mixture was extracted with EtOAc (5 mL x2). The combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 10 g, AcOEt/hexane 2/1 to 1/0) to give Boc amine **2-19** (59.8 mg, 79%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.48 (1H, br d, *J* = 4.0 Hz), 4.66 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 4.64 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 4.30 (1H, br t, *J* = 5.0 Hz), 4.22 (1H, br d, *J* = 12.0 Hz), 4.16 (1H, br d, *J* = 12.0 Hz), 4.06 (1H, td, *J* = 8.0, 5.5 Hz), 3.99 (1H, dd, *J* = 7.5, 5.5 Hz), 3.89-3.79 (2H, m), 3.57 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 3.39 (3H, s), 3.16 (1H, m), 2.31 (1H, m), 2.25 (1H, dd, *J* = 14.0, 5.0 Hz), 2.14 (1H, dd, *J* = 14.0, 5.0 Hz), 1.73 (1H, dt, *J* = 14.5, 6.0 Hz), 1.40 (3H, s), 1.35 (3H, s).



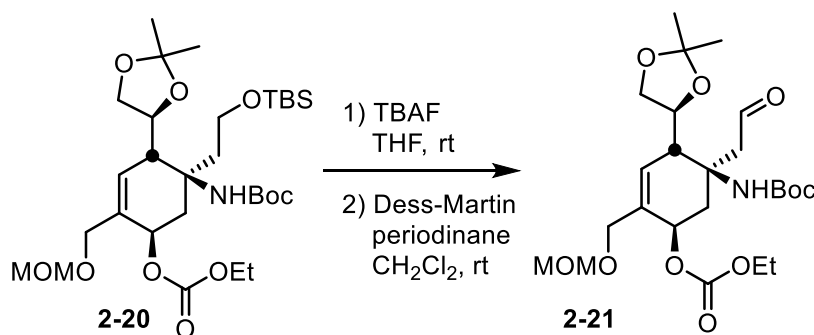
[6046][6047]

Carbonate 2-20: To a solution of **2-19** (183 mg, 424 μ mol) in DMF (10 mL) were added imidazole (87 mg, 1.27 mmol) and TBSCl (96.0 mg, 636 μ mol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 30 min, the reaction was quenched with saturated NH₄Cl

solution (15 mL). The mixture was extracted with Et₂O (15 mL x2). The combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a solution of the residue in pyridine (4.0 mL) was added ClCOCCl₃ (200 μL, 2.08 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 1 h, and then ClCOCCl₃ (300 μL, 3.12 mmol) was added. After being stirred at the same temperature for 2 h, ClCOCCl₃ (200 μL, 2.08 mmol) was added. After further being stirred at the same temperature for 10 min, the reaction was quenched with saturated NH₄Cl solution (3 mL). The mixture was extracted with EtOAc (5 mL x2). The combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 10 g, AcOEt/hexane 1/3) to give carbamate **2-20** (191 mg, 73%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.02 (1H, br s), 5.33 (1H, m, CH=C), 5.58 (1H, br s), 5.20 (1H, m), 4.58 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 4.56 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 4.28 (1H, dt, *J* = 7.0, 6.5 Hz), 4.18 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 4.05-3.97 (2H, m), 3.93 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 3.85-3.77 (2H, m), 3.60 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 3.32 (3H, s), 2.75 (1H, br t, *J* = 12.0 Hz), 2.33 (1H, d, *J* = 12.5, 6.0 Hz), 1.60 (1H, m), 1.42 (3H, s), 1.40 (9H, s), 1.35 (3H, s), 1.30 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.92 (9H, s), 0.10 (3H, s), 0.09 (3H, s).

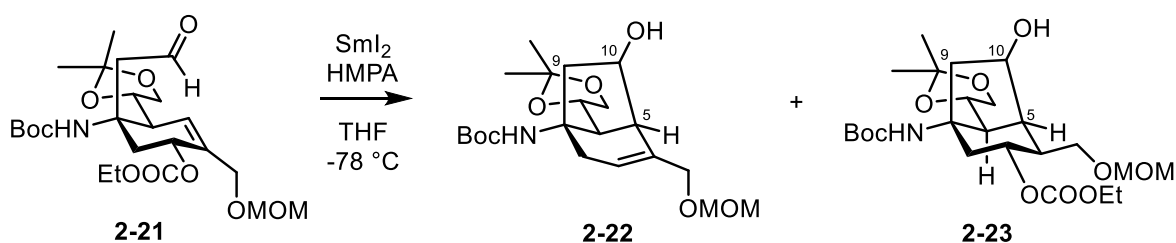


[6049][6050]

aldehyde 2-21: To a solution of **2-20** (38.1 mg, 61.6 μ mol) in THF (1 mL) was added TBAF (1.0 M solution in THF; 100 μ L, 100 μ mol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 20 min, the reaction was quenched with saturated NH_4Cl solution (1 mL). The mixture was extracted with EtOAc (1 mL x2). The combined organic layer was washed with brine (1 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a solution of the residue in CH_2Cl_2 (1 mL) was added Dess-Martin periodinane (72.0 mg, 169 μ mol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 20 min, the reaction was quenched with saturated NaHCO_3 solution (1 mL) and saturated Na_2SO_3 solution (1 mL). The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (5 mL x2). The combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 2 g, AcOEt/hexane 1/2 to 1/1) to give aldehyde **2-20** (25.5 mg, 83%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.77 (1H, t, $J = 1.5$ Hz), 5.42 (1H, br t, $J = 5.0$ Hz), 5.23 (1H, br s), 5.15 (1H, br d, $J = 4.0$ Hz), 4.40 (2H, s), 4.11 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.01-3.87 (2H, m), 3.82 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.63 (1H, dd, $J = 8.0, 5.5$ Hz), 3.47 (1H, td, $J = 8.5, 5.5$ Hz), 3.29 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.13 (3H, s), 2.99 (1H, br d, $J = 16.0$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 16.0, 2.0$ Hz), 2.72 (1H, br d, $J = 16.0$ Hz), 2.59 (1H, m), 2.16 (1H, br dd, $J = 15.0, 5.0$ Hz), 1.42 (9H, s), 1.28 (3H, s), 1.19 (3H, s), 0.94 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); LRMS(ESI) for $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, calcd 524.2, found 524.7.



[6125]

2-22 and **2-23**: To a solution of aldehyde **2-21** (51.2 mg, 102 μ mol) in THF (5 mL) was added HMPA (210 μ L, 1.22 mmol). The mixture was degassed by freeze-thaw cycles ($\times 5$), and the flask was filled with Ar. To the mixture was added SmI₂ (0.07 M solution in THF; 5.8 mL, 408 μ mol) at -78 °C. After being stirred at the same temperature for 20 min, the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (3 mL) and saturated Na₂SO₃ solution (3 mL). The mixture was extracted with EtOAc (5 mL $\times 2$). The combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 15 g, AcOEt/hexane 1/2 to 2/1 to 1/0) to give aldehyde **2-22** (7.1 mg, 17%) as a colorless oil and **2-23** (9.5 mg, 19%) as a colorless oil.

2-22: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.49 (1H, br s), 5.47 (1H, m), 4.62 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.60 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.59 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J = 8.0, 6.0 Hz), 4.13 (1H, d, J = 7.0 Hz), 3.95 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.91 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.63 (1H, t, J = 8.0 Hz), 3.37 (3H, s), 2.97 (1H, br d, J = 18.0 Hz), 2.85 (1H, br dd, J = 9.0, 7.0 Hz), 2.64 (1H, d, J = 9.5 Hz), 2.35 (1H, br d, J = 18.0 Hz), 2.13 (1H, br s), 2.02 (1H, br d, J = 9.0 Hz), 1.97 (1H, br d, J = 15.0 Hz), 1.44 (9H, s), 1.40 (6H, s), 1.31 (3H, t, J = 7.0 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.5, 137.1, 123.6, 109.7, 95.7, 75.7, 69.6, 68.8, 61.4, 55.4, 52.5, 48.5, 47.8, 41.7, 29.7, 28.5, 26.9, 26.2.

2-23: ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 6.72 (1H, br s), 4.67-4.57 (2H, m), 4.40 (2H, br s), 4.16 (1H, dd, J = 8.0, 6.0 Hz), 3.95-3.84 (2H, m), 3.78 (1H, m), 3.61 (1H, dd, J = 10.0, 4.0 Hz), 3.57 (1H, m), 3.49 (1H, t, J = 8.0 Hz), 3.43 (1H, t, J = 10.0 Hz), 3.13 (3H, s), 3.03 (1H, dd, J = 15.0, 7.0 Hz), 1.96 (1H, br s), 1.88 (1H, m), 1.83 (1H, br d, J = 15.0 Hz), 1.70 (1H, dr, J = 9.5 Hz), 1.61 (1H, t, J = 11.5 Hz), 1.44 (9H, s), 1.29 (6H, s); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 155.30, 155.27, 109.9, 96.7, 78.6, 76.0, 73.1, 70.6, 69.1, 66.7, 63.9, 62.0, 57.8, 55.0, 47.4, 46.6, 46.2, 42.0, 28.6, 56.9, 26.4, 14.2.

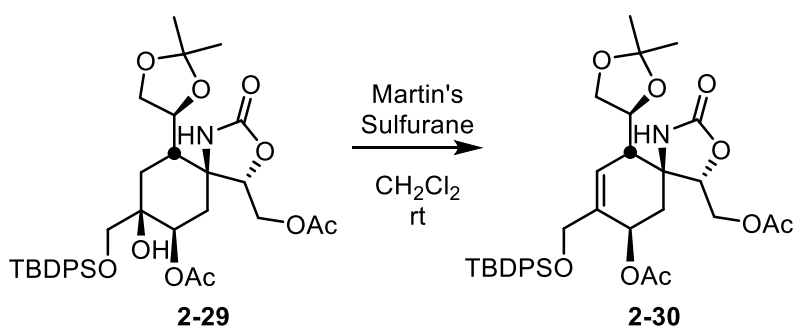


[5128][5136]

Diacetate 2-29: NaH (60% dispersion in mineral oil, 1.43 g, 35.8 mmol) was washed with hexane (10 mL x3), and dry THF (150 mL) was added. To this suspension was added a solution of **2-26** (2.80 g, 3.97 mmol) in dry THF (10 mL) dropwise through a cannula at room temperature. After being stirred at the same temperature for 47h, the reaction was quenched with saturated NH₄Cl solution (150 mL). The mixture was extracted with EtOAc (150 mL x2). The combined organic layer was washed with brine (150 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

A solution of the residue in pyridine (30 mL) and Ac₂O (15 mL) was stirred at the room temperature for 2.5 h, and then concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 90 g, AcOEt) to give diacetate **2-29** (2.49 g, 94%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.55 (4H, m), 7.48-7.36 (6H, m), 5.07 (1H, dd, *J* = 10.5, 6.0 Hz), 4.97 (1H, br s), 4.68 (1H, dd, *J* = 9.0, 3.5 Hz), 4.52 (1H, dd, *J* = 11.5, 9.0 Hz), 4.37 (1H, dd, *J* = 11.5, 3.5 Hz), 4.11 (1H, m), 4.04 (1H, dd, *J* = 7.5, 5.5 Hz), 3.42 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 2.21 (1H, m), 2.14-2.05 (2H, m), 2.07 (3H, s), 1.97 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.37 (1H, d, *J* = 14.0 Hz), 1.35 (3H, s), 1.05 (9H, s).

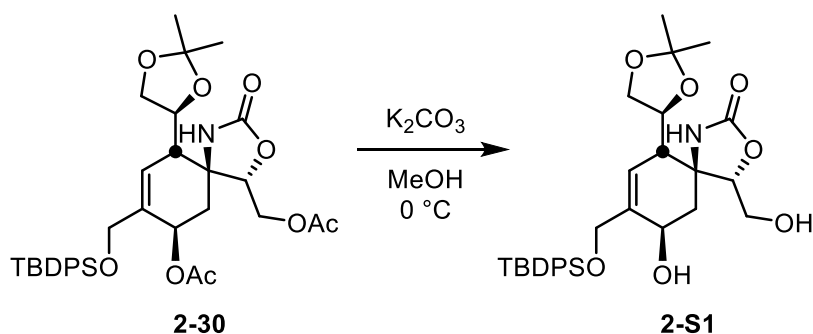


[5152]

Allylic acetate 2-30: To a solution of **2-29** (2.49 g, 3.71 mmol) in CH₂Cl₂ (60 mL) was added Martin's sulfurane (4.71 g, 7.00 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at the same temperature for 1.5 h, then concentrated to dryness *in vacuo*. The

residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 150 g, AcOEt/hexane 1/2 to 1/1 to 1/0) to give diacetate **2-30** (1.22 g, 49%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.59 (4H, m), 7.50-7.37 (6H, m), 5.89 (1H, d, J = 6.0 Hz), 5.44 (1H, d, J = 5.0 Hz), 5.00 (1H, br s), 4.80 (1H, dt, J = 9.5, 6.0 Hz), 4.45-4.38 (2H, m), 4.17 (1H, br d, J = 15.0 Hz), 4.11 (1H, br d, J = 15.0 Hz), 3.67-3.59 (2H, m), 2.59 (1H, t, J = 7.0 Hz), 2.25 (1H, dd, J = 15.0, 6.0 Hz), 2.18 (1H, br d, J = 15.0 Hz), 2.10 (3H, s), 1.96 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.06 (9H, s).



[5153]

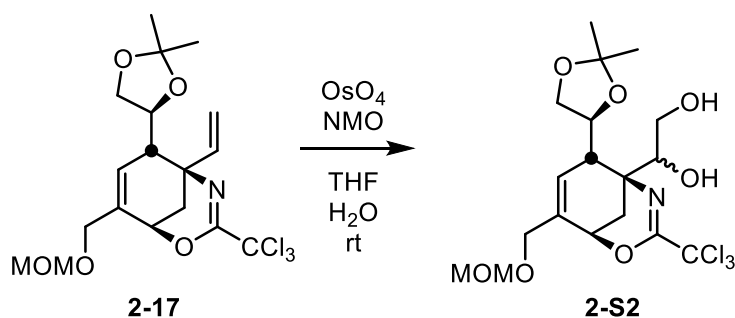
Diol 2-S1: To a solution of **2-30** (603 mg, 925 μmol) in MeOH (40 mL) was added K_2CO_3 (602 mg, 4.35 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred at the same temperature for 30 min, the reaction was quenched with saturated NH_4Cl solution (40 mL). The mixture was extracted with EtOAc (40 mL x2). The combined organic layer was washed with brine (40 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 20 g, AcOEt) to give diol **2-S1** (465 mg, 89%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67-7.62 (4H, m), 7.50-7.39 (6H, m), 5.55 (1H, br s), 5.53 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.48 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.35 (1H, d, J = 13.0 Hz), 4.32 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.24 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.97-3.90 (2H, m), 3.62 (1H, td, J = 9.0, 5.5 Hz), 3.55 (1H, t, J = 8.0 Hz), 3.17 (1H, br s), 2.52 (1H, dd, J = 8.5, 6.0 Hz), 2.25 (1H, d, J = 14.5 Hz), 2.14 (1H, dd, J = 14.5, 6.0 Hz), 1.42 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.07 (9H, s); LRMS(ESI) for $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{NO}_7\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, calcd 590.3, found 590.5.

[5158]

2-33: To a solution of aldehyde **2-31** (7.7 mg, 14 μ mol) in THF (0.5 mL) was added *t*-BuOH (20 μ L, 210 μ mol). The mixture was degassed by freeze-thaw cycles ($\times 5$), and the flask was filled with Ar. To the mixture was added SmI₂ (0.07 M solution in THF; 0.6 mL, 42.0 μ mol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 20 min, the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (1 mL) and saturated Na₂SO₃ solution (1 mL). The mixture was extracted with EtOAc (5 mL $\times 2$). The combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 1 g, AcOEt/hexane 2/1 to 1/0) to give aldehyde **2-33** (1.4 mg, 33%, ca. 1:1 diastereomeric mixture) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.50 (1H x1/2, br s), 5.33 (1H x1/2, br s), 4.59 (1H x1/2, m), 4.43 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.21-4.11 (1H x3/2, m), 3.64 (1H x1/2, t, *J* = 8.0 Hz), 3.50 (1H x1/2, t, *J* = 8.0 Hz), 3.07 (1H x1/2, m), 2.98 (1H x1/2, d, *J* = 14.5 Hz), 2.94 (1H x1/2, d, *J* = 17.0 Hz), 2.70 (1H x1/2, d, *J* = 14.5 Hz), 2.69 (1H x1/2, d, *J* = 17.0 Hz), 2.48 (1H x1/2, m), 2.36-2.27 (1H, m), 2.21 (1H x1/2, br s), 2.00 (1H x1/2, d, *J* = 7.0 Hz), 1.43 (3H x1/2, s), 1.42 (3H x1/2, s), 1.37 (3H, s), 1.22 (3H x1/2, d, *J* = 7.5 Hz), 1.16 (3H x1/2, d, *J* = 7.5 Hz); LRMS(ESI) for C₁₅H₂₁NO₆Na [M+Na]⁺, calcd 334.1, found 334.3.



[7075]

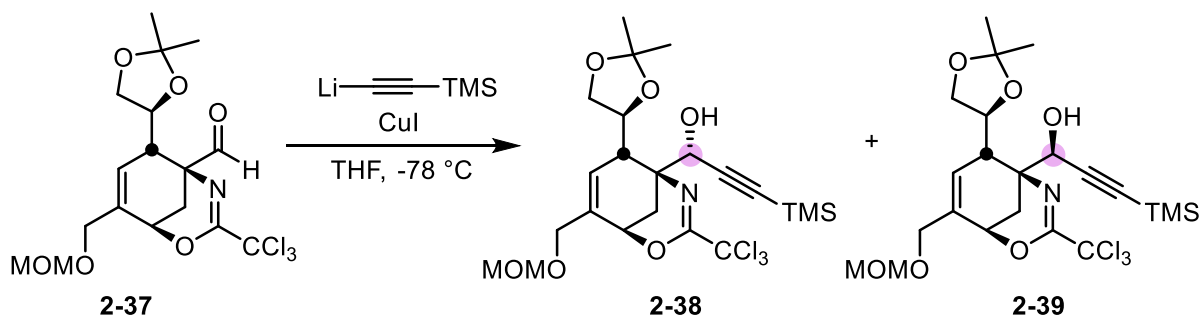
Diol 2-S2: To a solution of **2-17** (12.7 g, 28.8 mmol) in THF (240 mL) and H₂O (240 mL) were added NMO (6.70 g, 57.6 mmol) and OsO₄ (4% aqueous solution, 18.0 mL, 2.88 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 13 h, the

reaction was quenched with saturated Na₂SO₃ solution (200 mL) and saturated NaHCO₃ solution (200 mL). The mixture was extracted with EtOAc (500 mL x2). The combined organic layer was washed with brine (400 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 200 g, AcOEt/hexane 1/1 to 1/0) to give diol **2-S2** (12.3 g, 91%, ca 2.5:1 diastereomeric mixture) as a colorless oil. Pure major and minor isomers for characterization were obtained from fractions containing either single isomer.

Major isomer : $[\alpha]_D^{26} +67.4$ (*c* 1.04, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} 3438, 2984, 2939, 2886, 1668, 1371, 1240, 1150, 1097, 1049, 937 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.65 (1H, br d, *J* = 5.0 Hz, CH=C), 5.00 (1H, t, *J* = 2.5 Hz, CH=C-CH), 4.61 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, CH_AH_B of MOM), 4.60 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, CH_AH_B of MOM), 4.23 (1H, br d, *J* = 10.0 Hz, HO-CH-CH_AH_B), 4.11 (1H, dt, *J* = 13.0, 1.5 Hz, MOMO-CH_AH_B), 4.08-3.93 (4H, m, C-O-CH_AH_B-CH-O, HO-CH-CH₂, MOMO-CH_AH_B), 3.78-3.66 (3H, m, C-O-CH_AH_B-CH-O, HO-CH-CH_AH_B, OH), 3.33 (3H, s, CH₃ of MOM), 3.32 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, OH), 2.74 (1H, br dd, *J* = 8.0, 5.0 Hz, C=CH-CH), 2.53 (1H, dd, *J* = 14.0, 3.0 Hz, CH_AH_B-C-N), 1.88 (1H, dd, *J* = 14.0, 2.0 Hz, CH_AH_B-C-N), 1.37 (3H, s, CH₃ of acetonide), 1.33 (3H, s, CH₃ of acetonide); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.8, 134.9, 126.5, 109.6, 95.9, 92.0, 73.7, 71.1, 69.9, 68.5, 67.6, 62.2, 61.0, 55.4, 47.9, 26.32, 26.25, 24.1; HRMS(ESI) for C₁₈H₂₆Cl₃NO₇Na [M+Na]⁺, calcd 496.0667, found 496.0678.

Minor isomer : $[\alpha]_D^{27} +63.6$ (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} 3436, 2985, 2938, 2886, 1669, 1373, 1231, 1150, 1102, 1051 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.68 (1H, br d, *J* = 5.0 Hz, CH=C), 4.99 (1H, t, *J* = 2.5 Hz, CH=C-CH), 4.61 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, CH_AH_B of MOM), 4.60 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, CH_AH_B of MOM), 4.14 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 4.14-4.04 (3H, m), 4.01 (1H, d, *J* = 13.0 Hz), 3.93 (1H, m, HO-CH-CH_AH_B), 3.77-3.64 (3H, m, C-O-CH_AH_B-CH-O, HO-CH-CH_AH_B), 3.34 (3H, s, CH₃ of MOM), 3.24 (1H, br s, OH), 2.89 (1H, br t, *J* = 6.0 Hz, C=CH-CH), 2.11 (1H, br d, *J* = 14.0 Hz, CH_AH_B-C-N), 1.96 (1H, dd, *J* = 14.0, 3.0 Hz, CH_AH_B-C-N), 1.42 (3H, s, CH₃ of acetonide), 1.39 (3H, s, CH₃ of acetonide); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.2, 134.6, 126.4, 110.0, 95.9, 92.1, 75.4,

67.6, 63.0, 55.5, 48.5, 26.6, 25.7, 22.6; HRMS(ESI) for $C_{17}H_{22}Cl_3NO_6Na$ $[M+Na]^+$, calcd 464.0405, found 464.0418.

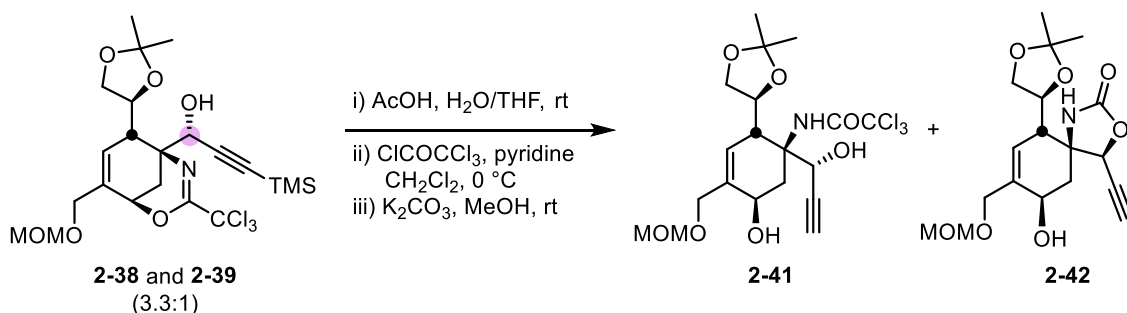


[7069]

Propargylalcohol 2-38 and 2-39: To a solution of trimethylsilylacetylene (4.00 mL, 28.1 mmol) in THF (20 mL) was added *n*-BuLi (2.8 M solution in hexane; 9.10 mL, 25.6 mmol) dropwise over 5 min through a dropping funnel at $-78\text{ }^{\circ}C$. The mixture was allowed to warm to $0\text{ }^{\circ}C$, and stirred at the same temperature for 10 min. The resulting acetylide solution was added to a solution of CuI (5.35 g, 28.1 mmol) in THF (20 mL) dropwise over 5 min through a cannula at $-78\text{ }^{\circ}C$. After being stirred at the same temperature for 30 min, a solution of aldehyde **2-37** (1.13 g, 2.56 mmol) in THF (20 mL) was added dropwise over 15 min through a cannula at $-78\text{ }^{\circ}C$. Stirring was continued at the same temperature for 10 min. The reaction was quenched with saturated NH_4Cl solution (60 mL). The mixture was diluted with Et_2O (90 mL), and filtered through a pad of Super-Cel. The filtrate was extracted with Et_2O (100 mL x3). The combined organic layer was washed with brine (100 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 40 g, $AcOEt$ /hexane 1/5 to 1/3) to give an inseparable mixture of **2-38** and **2-39** (1.27 g, 92%, ca. 3.4:1 diastereomeric mixture) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{27} +45.7$ (*c* 0.92, $CHCl_3$); IR (film) ν_{max} 3447, 2985, 2956, 1617, 1251, 1052, 845 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.78 (1H x1/4.4, d, $J = 5.0$ Hz), 5.65 (1H x3.4/4.4, d, $J = 4.5$ Hz), 5.02 (1H, m), 4.84 (1H x3.4/4.4, br s), 4.64 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.62 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.53 (1H x3.4/4.4, br s), 4.25-4.01 (4H, m), 3.72 (1H x3.4/4.4, t, $J = 8.0$ Hz),

3.70 (1H x1/4.4, t, $J = 8.0$ Hz), 3.36 (3H, s), 2.91 (1H x1/4.4, br t, $J = 6.5$ Hz), 2.69 (1H x3.4/4.4, m), 2.30 (1H x1/4.4, m), 2.27 (1H x3.4/4.4, m), 2.10 (1H x3.4/4.4, dd, $J = 14.0$, 2.5 Hz), 1.85 (1H x1/4.4, m), 1.41 (3H + 3H x3.4/4.4, s), 1.38 (3H x1/4.4, s), 0.15 (9H, br s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 152.7, 135.2, 134.8, 127.1, 126.4, 109.8, 109.6, 102.8, 96.0, 92.32, 92.25, 91.0, 90.4, 73.8, 73.7, 69.7, 69.2, 68.5, 68.4, 68.0, 67.8, 59.3, 59.2, 55.4, 48.7, 45.5, 26.30, 26.26, 26.2, 24.5, -0.15, -0.19 (one peak missing).



[7066][7067][7077]

2-41 and **2-42**: **2-38** and **3-39** (437 mg, 0.807 mmol) was dissolved in THF (8 mL) and H_2O (4 mL), and then AcOH (4 mL) was added at room temperature. The solution was stirred at the same temperature for 60 h, then concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

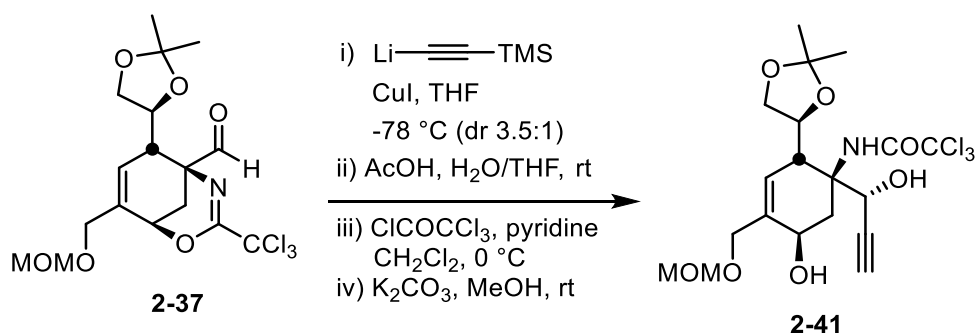
To a solution of the residue in CH_2Cl_2 (15 mL) were added pyridine (0.65 mL, 8.07 mmol) and ClCOCCl_3 (0.45 mL, 4.03 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred at the same temperature for 15 min, the reaction was quenched with saturated NaHCO_3 solution (15 mL). The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (20 mL x3). The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a solution of the residue in MeOH (15 mL) was added K_2CO_3 (638 mg, 4.61 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 2 h, and then allowed to warm to room temperature. After being stirred at the same temperature for 30 min, the reaction was quenched with saturated NH_4Cl solution (15 mL) and H_2O (15 mL). The mixture was extracted with EtOAc (20 mL x3). The combined organic layer was washed

with brine (20 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 15 g, AcOEt/hexane 1/2 to 1/1 to 1/0) to give trichloroacetamide **2-41** (254 mg, 62%, single diastereomer) as a yellow amorphous solid and **2-42** (44.2 mg, 15%) as a colorless oil.

2-41: [α]_D²⁷ +103 (*c* 0.91, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} 3446, 3302, 1708, 1534, 1048, 824 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (1H, br s, NH), 5.66 (1H, br d, *J* = 5.0 Hz, CH-C \equiv), 5.48 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, CH=C), 4.73 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, OH), 4.65 (1H, d, *J* = 6.5 Hz, CH_AH_B of MOM), 4.63 (1H, d, *J* = 6.5 Hz, CH_AH_B of MOM), 4.54 (1H, br d, *J* = 5.0 Hz, CH=C-CH), 4.21 (1H, d, *J* = 11.5 Hz, MOMO-CH_AH_B), 4.16 (1H, d, *J* = 11.5 Hz, MOMO-CH_AH_B), 4.06 (1H, dd, *J* = 8.0, 5.5 Hz, O-CH_AH_B-CH-O), 3.99 (1H, br td, *J* = 9.0, 5.5 Hz, O-CH₂-CH-O), 3.75 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, O-CH_AH_B-CH-O), 3.55 (1H, br s, OH), 3.37 (3H, s, CH₃ of MOM), 3.36 (1H, dd, *J* = 8.5, 5.0 Hz, C=CH-CH), 2.49 (1H, dd, *J* = 15.0, 5.0 Hz, CH_AH_B-C-N), 2.44 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, C \equiv CH), 2.30 (1H, br d, *J* = 15.0 Hz, CH_AH_B-C-N), 1.46 (3H, s, CH₃ of acetonide), 1.38 (3H, s, CH₃ of acetonide); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.2, 136.8, 125.0, 110.2, 95.8, 93.0, 81.0, 75.0, 74.2, 71.2, 68.6, 65.6, 64.5, 60.9, 55.6, 43.6, 29.4, 26.4, 26.3; HRMS(ESI) for C₁₉H₂₆Cl₃NO₇Na [M+Na]⁺, calcd 508.0667, found 508.0659.

2-42: [α]_D²⁸ +86.3 (*c* 1.19, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} 3406, 3289, 1754, 1058 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.47 (1H, br s, NH), 5.65 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, CH-C \equiv), 5.56 (1H, d, *J* = 5.5 Hz, CH=C), 4.63 (2H, s, CH₂ of MOM), 4.44 (1H, d, *J* = 4.5 Hz, CH=C-CH), 4.17 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, MOMO-CH_AH_B), 4.12 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, MOMO-CH_AH_B), 3.95 (1H, dd, *J* = 8.0, 5.5 Hz, O-CH_AH_B-CH-O), 3.81 (1H, td, *J* = 8.5, 5.5 Hz, O-CH₂-CH-O), 3.62 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, O-CH_AH_B-CH-O), 3.62 (1H, br s, OH), 3.37 (3H, s, CH₃ of MOM), 2.66 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, C \equiv CH), 2.58 (1H, dd, *J* = 8.5, 5.5 Hz, C=CH-CH), 2.33 (1H, br d, *J* = 15.0 Hz, CH_AH_B-C-N), 2.16 (1H, dd, *J* = 15.0, 5.0 Hz, CH_AH_B-C-N), 1.39 (3H, s, CH₃ of acetonide), 1.31 (3H, s, CH₃ of acetonide); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.4, 138.7, 123.0, 109.9, 96.1, 77.8, 75.2, 72.3, 69.8, 68.1, 64.2, 60.6, 55.5, 47.9, 33.7, 26.6, 25.7; HRMS(ESI) for C₁₈H₂₅NO₇Na [M+Na]⁺, calcd 390.1523, found 390.1509.



[7093][7094][7096][7097]

Trichloroacetamide 2-41: To a solution of trimethylsilylacetylene (30.0 mL, 209 mmol) in THF (100 mL) was added *n*-BuLi (2.8 M solution in hexane; 68.0 mL, 190 mmol) dropwise over 15 min through a dropping funnel at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was allowed to warm to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, and stirred at the same temperature for 10 min. The resulting acetylide solution was added to a solution of CuI (40.0 g, 209 mmol) in THF (100 mL) dropwise over 15 min through a cannula at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After being stirred at the same temperature for 30 min, a solution of aldehyde **2-37** (8.45 g, 19.0 mmol) in THF (100 mL) was added dropwise over 30 min through a cannula at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Stirring was continued at the same temperature for 20 min. The reaction was quenched with saturated NH_4Cl solution (500 mL). The mixture was diluted with Et_2O (500 mL), and filtered through a pad of Supercel. The filtrate was extracted with Et_2O (300 mL x3). The combined organic layer was washed with brine (500 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

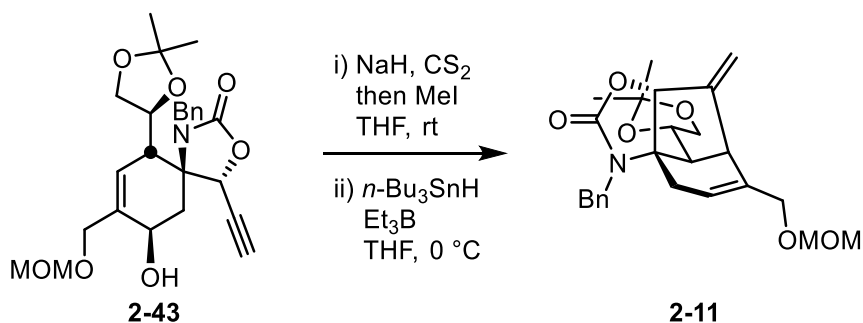
The residue was dissolved in THF (120 mL) and H_2O (60 mL), and then AcOH (60 mL) was added at room temperature. The solution was stirred at the same temperature for 38 h, then concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a solution of the residue in CH_2Cl_2 (220 mL) were added pyridine (14.8 mL, 184 mmol) and ClCOCCl_3 (10.0 mL, 89.1 mmol) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h, and then pyridine (1.50 mL, 18.5 mmol) and ClCOCCl_3 (1.00 mL, 8.91 mmol) were added. After being stirred at the same temperature for 15 min, the reaction was quenched with saturated NaHCO_3 solution (200 mL). The mixture was extracted with

[7006]

2-34: To a solution of **2-43** (110 mg, 0.240 mmol) in THF (8 mL) was added NaH (60% dispersion in mineral oil, 67.0 mg, 1.68 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 15 min, CS₂ (100 μ L, 1.66 mmol) was added. After being stirred at the same temperature for 15 min, MeI (100 μ L, 1.60 mmol) was added. After being stirred at the same temperature for 3 h, the reaction was quenched with saturated NH₄Cl solution (5 mL). The mixture was extracted with Et₂O (5 mL x3). The combined organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄. The solution was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 8 g) to give **2-34** (110 mg, 83%) as a white amorphous solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.23 (5H, m), 6.41 (1H, m), 5.51 (1H, br s), 5.05 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 4.73 (1H, m), 4.70 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 4.60 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 4.55 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 4.28 (1H, dd, *J* = 7.5, 5.5 Hz), 4.04-3.94 (3H, m), 3.66 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 3.32 (3H, s), 2.94 (1H, m), 2.76 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 2.53 (3H, s), 2.27 (1H, dd, *J* = 12.5, 6.0), 1.99 (1H, dd, *J* = 12.5, 10.5 Hz), 1.44 (3H, s), 1.37 (3H, s).



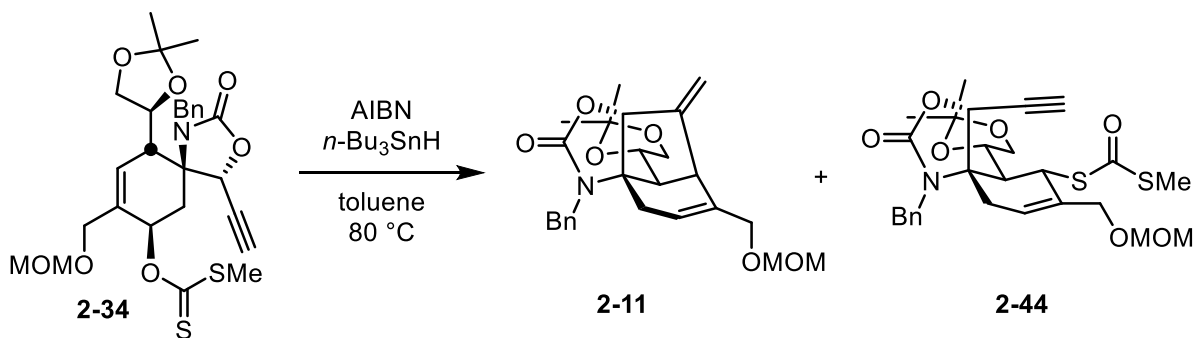
[7106][7107]

2-11: To a solution of **2-43** (645 mg, 1.40 mmol) in THF (15 mL) was added NaH (60% dispersion in mineral oil, 112 mg, 2.80 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 15 min, CS₂ (130 μ L, 2.10 mmol) was added. After being stirred at the same temperature for 15 min, MeI (130 μ L, 2.10 mmol) was added. After being stirred at the same temperature for 30 min, the reaction was quenched with saturated NH₄Cl solution (15 mL). The mixture was extracted with Et₂O (15 mL x3). The combined

organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄. The solution was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a solution of the residue in THF (30 mL) were added Et₃B (1.0 M solution in hexane; 2.10 mL, 2.10 mmol) and *n*-Bu₃SnH (540 μL, 2.10 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 20 min, and then Et₃B (1.0 M solution in hexane; 2.80 mL, 2.80 mmol) and *n*-Bu₃SnH (720 μL, 2.78 mmol) were added. After being stirred at 0 °C for 20 min, the reaction mixture was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 20 g + K₂CO₃ 2 g, Et₂O/hexane 1/5 to 1/0) to give **2-11** (462 mg, 75%) as a white solid.

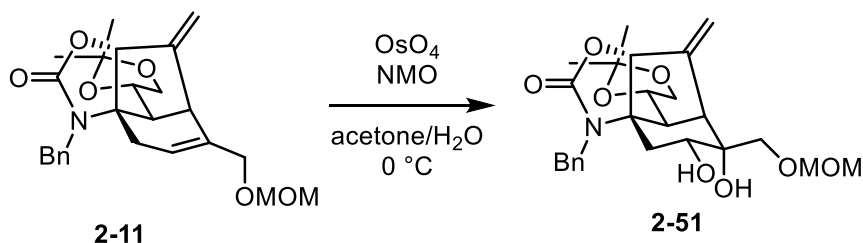
Mp 66-68 °C; [α]_D²⁸ +149 (*c* 1.06, CHCl₃); IR (film) ν_{max} 2985, 2934, 1756, 1388, 1149, 1069, 1038 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.23 (5H, m, aromatic), 5.33 (1H, m, CH=C), 5.26 (1H, br s, C=CH_AH_B), 5.21 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, C=CH_AH_B), 4.92 (1H, d, *J* = 16.5 Hz, CH_AH_B-Ph), 4.63 (1H, br s, O-CH-C=CH₂), 4.57 (1H, d, *J* = 6.5 Hz, CH_AH_B of MOM), 4.54 (1H, d, *J* = 6.5 Hz, CH_AH_B of MOM), 4.06 (1H, d, *J* = 16.5 Hz, CH_AH_B-Ph), 4.06-3.98 (2H, m, O-CH_AH_B-CH-O), 3.91 (1H, br d, *J* = 12.5 Hz, MOMO-CH_AH_B), 3.86 (1H, br d, *J* = 12.5 Hz, MOMO-CH_AH_B), 3.51 (1H, m, O-CH_AH_B-CH-O), 3.34 (3H, s, CH₃ of MOM), 2.75 (1H, s, CH=C-CH), 2.67 (1H, br d, *J* = 17.5 Hz, CH_AH_B-CH=), 2.28 (1H, br d, *J* = 10.0 Hz, CH-CH-C=), 1.89 (1H, dd, *J* = 17.5, 4.5 Hz, CH_AH_B-CH=), 1.43 (3H, s, CH₃ of acetonide), 1.33 (3H, s, CH₃ of acetonide); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.9, 149.2, 139.9, 138.7, 128.5, 127.5, 127.3, 120.2, 110.9, 109.7, 95.5, 82.3, 73.6, 69.5, 68.3, 67.9, 55.4, 51.7, 47.9, 46.8, 38.3, 26.8, 25.6; HRMS(ESI) for C₂₅H₃₁NO₆Na [M+Na]⁺, calcd 464.2044, found 464.2032.



[7007]

2-11 and **2-44**: To a solution of aldehyde **2-34** (15.5 mg, 28.3 μmol) in toluene (1 mL) was added *n*-Bu₃SnH (15.0 μL , 57.9 μmol). The mixture was degassed by freeze-thaw cycles ($\times 5$), and the flask was filled with Ar. To the mixture was added AIBN (1.0 mg, 6.1 μmol) at room temperature. After being stirred at 80°C for 20 min, the reaction mixture was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 3 g + K₂CO₃, AcOEt/hexane 1/10 to 1/5) to give aldehyde **2-11** (4.5 mg, 36%) as a white solid and **2-44** (5.1 mg, 33%) as a colorless oil.

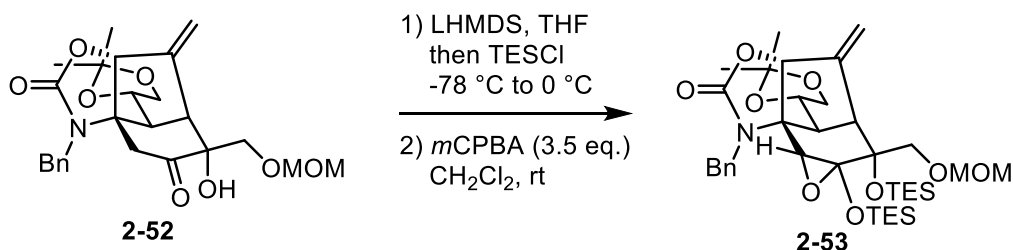
2-44: IR (film) ν_{max} 1765, 1643, 867 cm^{-1} ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.23 (5H, m), 5.82 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.83-4.75 (2H, m), 4.75 (1H, d, *J* = 16.5 Hz), 4.58 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 4.55 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 4.27 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz), 4.07 (1H, dd, *J* = 8.0, 5.0 Hz), 3.96 (2H, br s), 3.89 (1H, d, *J* = 16.5 Hz), 3.87 (1H, dd, *J* = 9.0, 8.0 Hz), 3.32 (3H, s), 2.78 (1H, s), 2.75 (1H, t, *J* = 9.0 Hz), 2.55 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.04 (1H, s), 1.88 (1H, dd, *J* = 16.5, 7.5 Hz), 1.41 (3H, s), 1.39 (3H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 188.7, 156.8, 138.0, 136.0, 128.6, 127.8, 127.5, 121.5, 108.8, 95.9, 78.7, 77.4, 75.8, 72.0, 68.8, 67.5, 66.9, 55.4, 46.0, 45.1, 44.9, 37.4, 26.6, 25.6, 13.3.



[8027]

2-51: To a solution of **2-51** (500 mg, 1.13 mmol) in acetone (16 mL) and H₂O (4 mL) were added NMO (200 mg, 1.69 mmol) and OsO₄ (4% aqueous solution, 700 μL , 110 μmol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 4.5 h, the reaction was quenched with saturated Na₂SO₃ solution (10 mL) and saturated NaHCO₃ solution (10 mL). The mixture was extracted with EtOAc (20 mL $\times 3$). The combined organic layer was washed with brine (20 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated to

(3H, s), 3.06 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 2.99 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 2.70 (1H, s), 2.18 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 2.04 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.35 (3H, s).



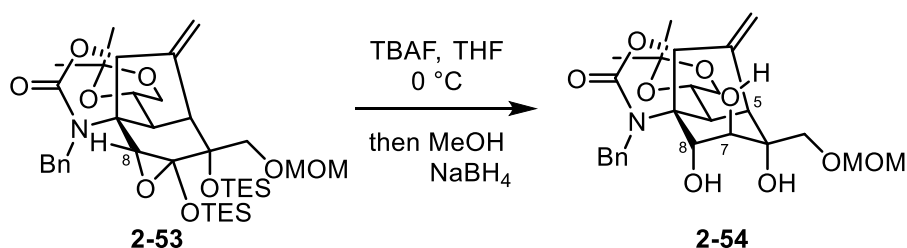
[8025][8030]

Epoxide 2-53: To a solution of **2-52** (51.6 mg, 0.108 mmol) in THF (2 mL) was added LHMDS (1.0 M solution in THF; 320 μ L, 0.320 mmol) at -78°C . After being stirred at the same temperature for 10 min, TESCl (75 μ L, 0.446 mmol) was added. After being stirred at the same temperature for 10 min, the reaction mixture was allowed to warm to 0°C and stirred for additional 10 min. The reaction was quenched with saturated NH_4Cl solution (2 mL). The mixture was extracted with EtOAc (5 mL x2). The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 . The combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a solution of the residue in CH_2Cl_2 (2 mL) was added *m*CPBA (65.8 mg, 0.381 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 25 h, the reaction was quenched with saturated Na_2SO_3 solution (2 mL) and saturated NaHCO_3 solution (2 mL). The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (5 mL x2). The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 4 g, AcOEt/hexane 1/5 to 1/2) to give epoxide **2-53** (68.9 mg, 89%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.43 (2H, m), 7.37-7.27 (3H, m), 5.61 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 5.59 (1H, br s), 4.90 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.60 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.52 (1H, br s), 4.07 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.02-3.92 (2H, m), 3.58 (1H, d, $J =$

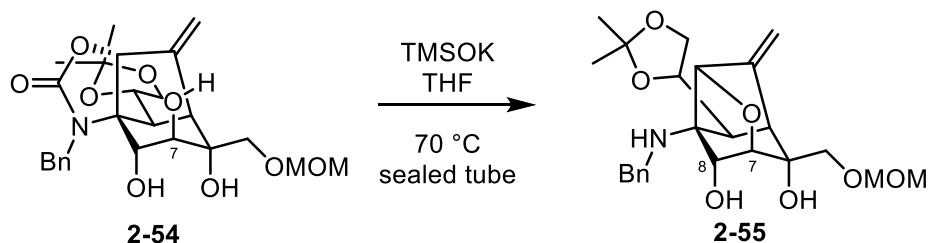
10.5 Hz), 3.48 (1H, m), 3.43 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 3.38 (3H, s), 2.80 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 2.80 (1H, s), 2.49 (1H, br s), 1.42 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.00 (9H, t, $J = 7.5$ Hz), 0.80 (9H, t, $J = 7.5$ Hz), 0.76-0.58 (6H, m), 0.40-0.30 (6H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.7, 143.5, 138.2, 128.9, 128.6, 127.7, 119.3, 109.9, 97.9, 82.3, 78.9, 78.6, 73.6, 71.5, 69.6, 69.0, 62.7, 56.6, 55.4, 47.6, 42.4, 26.7, 25.8, 7.2, 6.6, 6.4, 5.4.



[8055]

Triol 2-54: To a solution of **2-53** (93.9 mg, 130 μmol) in THF (2.5 mL) was added TBAF (1.0 M solution in THF; 400 μL , 400 μmol) at 0 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 15 min, MeOH (2.5 mL) and NaBH_4 (21.0 mg, 555 μmol) were added. After being stirred at the same temperature for 10 min, the reaction was quenched with saturated NH_4Cl solution (5 mL). The mixture was extracted with EtOAc (5 mL x3). The combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 3 g, AcOEt/hexane 1/2 to 1/0) to give triol **2-54** (54.2 mg, 85%) as a colorless oil.

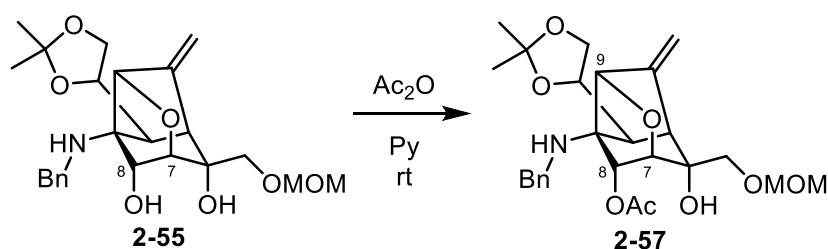
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.23 (5H, m), 5.50 (1H, br s), 5.34 (1H, br s), 5.23 (1H, br s), 4.85 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.31 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 4.15 (1H, m), 4.02 (1H, dd, $J = 7.0, 6.0$ Hz), 3.91 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.81 (1H, br s), 3.69 (1H, br s), 3.52 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.49 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.15 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 2.78 (1H, br s), 2.50 (1H, br s), 2.34 (1H, br s), 1.45 (3H, s), 1.33 (3H, s).



[8080]

Ether 2-55: To a solution of **2-54** (8.4 mg, 17 μmol) in THF (1 mL) in a sealed tube was added TMSOK (30 mg, 0.23 mmol) at room temperature. After being stirred at 70 $^\circ\text{C}$ for 27 h, the reaction was quenched with H_2O (5 mL). The mixture was extracted with EtOAc (10 mL x2). The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 1 g, EtOAc/hexane 2/1 to 3/1) to give ether **2-55** (3.4 mg, 45%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.19 (5H, m), 4.89 (1H, br s), 4.83 (1H, br s), 4.68 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.59 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 4.26 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 4.15-4.08 (2H, m), 4.02 (1H, dd, $J = 7.0, 5.5$ Hz), 3.98 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 3.88 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.75 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 3.58 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 3.54 (1H, dd, $J = 8.5, 8.0$ Hz), 3.40 (3H, s), 2.94 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 2.41 (1H, br s), 1.41 (3H, s), 1.33 (3H, s); LRMS(ESI) for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, calcd 470.2, found 470.4.

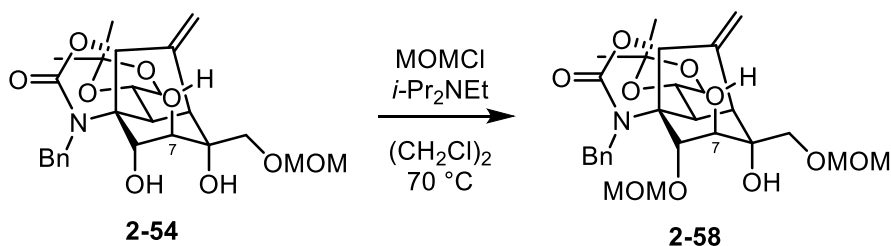


[8085]

Acetate 2-57: A solution of **2-55** (3.4 mg, 7.6 μmol) in pyridine (0.5 mL) and Ac_2O (0.25 mL) was stirred at the room temperature for 3.5 h, and then concentrated to dryness *in*

vacuo. The residue was purified by preparative TLC (AcOEt) to give diacetate **2-57** (2.6 mg, 70%) as a colorless oil.

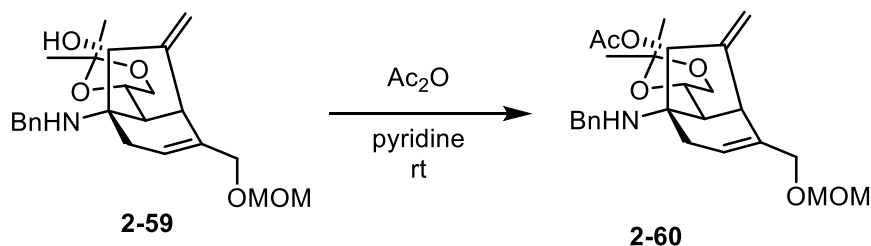
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.20 (5H, m), 5.31 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.92 (1H, br s), 4.85 (1H, br s), 4.66 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.34 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.24 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 4.16 (1H, m), 4.06 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.99 (1H, dd, $J = 7.5, 5.5$ Hz), 3.83 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.75 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 3.55 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.51 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 3.37 (3H, s), 3.08 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 2.35 (1H, br s), 2.13 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.34 (3H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 147.6, 140.9, 128.2, 127.3, 126.7, 109.3, 106.5, 97.2, 81.6, 75.0, 74.8, 74.7, 74.1, 71.4, 70.4, 67.9, 55.6, 53.2, 47.1, 44.5, 26.9, 26.2, 21.1.



[8141]

2-58: To a solution of **2-54** (9.4 mg, 19 μmol) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (1 mL) were added $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (110 μL , 638 μmol) and MOMCl (25 μL , 0.33 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 1 h, the reaction mixture was allowed to warm to 70 $^\circ\text{C}$ and stirred for additional 18 h. The reaction was quenched with saturated NH_4Cl solution (2 mL). The mixture was extracted with EtOAc (5 mL x2). The combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (AcOEt/hexane 2/1) to give **2-58** (2.7 mg, 26%) as a colorless oil.

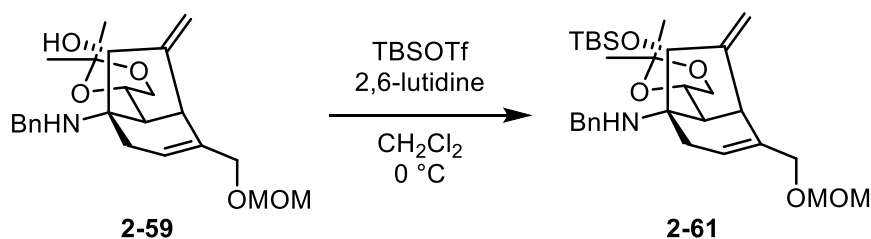
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.44 (2H, m), 7.35-7.20 (3H, m), 5.51 (1H, br s), 5.33 (1H, br s), 5.23 (1H, br s), 4.91 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.86 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.79 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 4.62 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.61 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.36 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 4.14 (1H, m), 3.99 (1H, dd, $J = 7.5, 6.0$ Hz), 3.93-3.88 (3H, m), 3.79 (1H, d, $J = 11.5$ Hz),



[8088]

Acetate 2-60: A solution of **2-59** (84.0 mg, 202 μmol) in pyridine (2 mL) and Ac_2O (1 mL) was stirred at the room temperature for 25 h, and then concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 4 g, EtOAc/hexane 1/1 to 1/0) to give acetate **2-60** (80.0 mg, 87%) as a colorless oil.

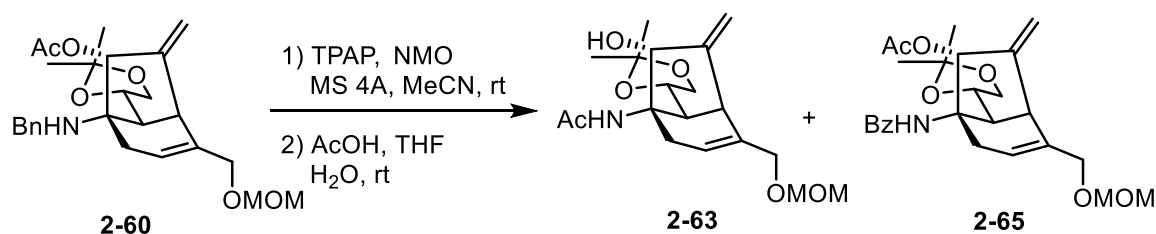
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.19 (5H, m), 5.54 (1H, br s), 5.48 (1H, m), 5.00 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 4.97 (1H, br s), 4.59 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.25 (1H, m), 4.06 (1H, dd, $J = 7.0, 5.5$ Hz), 3.96-3.93 (2H, m), 3.90 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 3.62 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 3.53 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.37 (3H, s), 2.58 (1H, br s), 2.41 (1H, m), 2.15 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 2.02 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.30 (3H, s).



[9014]

2-61: To a solution of **2-59** (82.1 mg, 0.197 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) were added 2,6-lutidine (100 μL , 858 μmol) and TBSOTf (100 μL , 435 μmol) at $-20\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred at the same temperature for 20 min, the reaction was quenched with saturated NaHCO_3 solution (5 mL). The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (5 mL x2). The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 4 g, EtOAc/hexane 1/10 to 1/5) to give **2-61** (102 mg, 97%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{26} +83.2$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) ν_{max} 2951, 2930, 2857, 1251, 1150, 1096, 1065, 1041, 863 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.38 (2H, m), 7.31-7.25 (2H, m), 7.20 (1H, m), 5.44 (1H, m), 4.96 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 4.93 (1H, br s), 4.62 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.59 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.36 (1H, td, $J = 9.0, 6.0$ Hz), 4.09-4.04 (2H, m), 4.00-3.89 (3H, m), 3.77 (1H, m), 3.51 (1H, dd, $J = 8.5, 8.0$ Hz), 3.39 (3H, s), 2.88 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 2.58 (1H, br s), 2.21 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 1.95 (1H, m), 1.41 (3H, s), 1.27 (3H, s), 0.81 (9H, s), 0.11 (3H, s), 0.09 (3H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.3, 142.2, 139.3, 128.2, 127.8, 126.2, 121.7, 109.0, 107.3, 95.3, 79.2, 75.3, 69.1, 68.4, 65.2, 55.3, 49.3, 47.4, 46.3, 38.1, 26.9, 26.0, 25.8, 17.9, -4.1, -4.2.



[8094][8097]

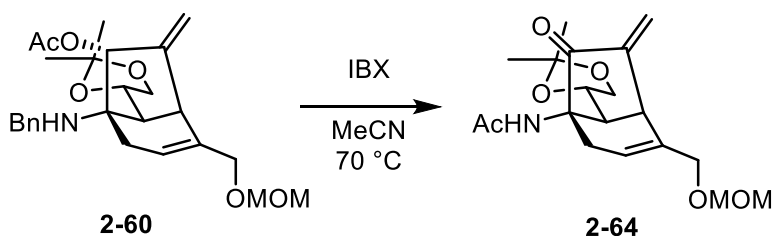
2-63 and **2-65**: To a suspension of **2-60** (10.7 mg, 23.3 μmol) and MS 4A (powder, 15 mg) in MeCN (1 mL) were added NMO (4.9 mg, 42 μmol) and TPAP (2.6 mg, 7.4 μmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 17 h, and the mixture was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc and filtered through a pad of Super-Cel. The filtrate was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

The residue was dissolved in THF (0.5 mL) and H_2O (0.2 mL), and then AcOH (0.2 mL) was added at room temperature. The solution was stirred at the same temperature for 30 min, then concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 1 g, EtOAc/hexane 1/2 to 1/0) to give **2-63** (3.2 mg, 37%) as a colorless oil and **2-65** (1.3 mg, 12%).

2-63: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (1H, br s), 5.44 (1H, m), 5.13 (1H, br s), 5.04 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 4.68 (1H, m), 4.60 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.28 (1H, m), 4.08 (1H, dd, $J = 8.0, 6.0$ Hz), 3.97-3.88 (2H, m), 3.59 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.37

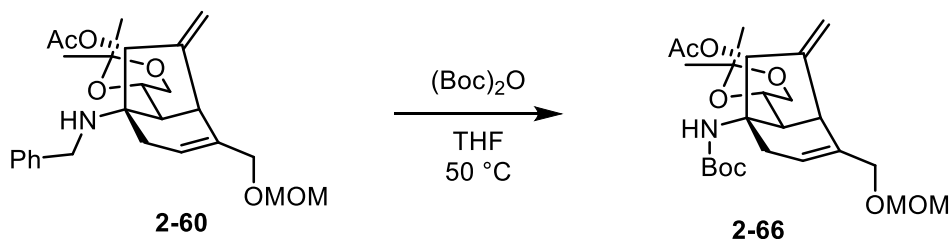
(3H, s), 3.07 (1H, m), 2.97 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 2.60 (1H, s), 2.46 (1H, br d, $J = 18.0$ Hz), 2.06 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 2.03 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.36 (3H, s); LRMS(ESI) for $C_{19}H_{29}NO_6Na$ $[M+Na]^+$, calcd 390.2, found 390.4.

2-65: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (1H, br s), 7.84-7.80 (2H, m), 7.54-7.40 (4H, m), 6.00 (1H, br s), 5.52 (1H, m), 5.05 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 5.03 (1H, br s), 4.62 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.59 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.36 (1H, m), 4.18 (1H, dd, $J = 8.0, 6.0$ Hz), 3.95 (2H, br s), 3.67 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.59 (1H, m), 3.39 (3H, s), 2.64 (1H, s), 2.60 (1H, br d, $J = 18.5$ Hz), 2.21 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 1.85 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.46 (3H, s); LRMS(ESI) for $C_{26}H_{33}NO_7Na$ $[M+Na]^+$, calcd 494.2, found 494.5.



[8092]

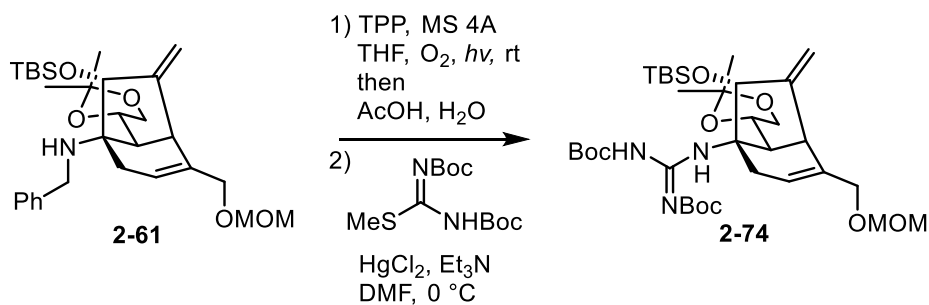
2-64: To a solution of **2-60** (10.4 mg, 22.7 μmol) in MeCN (1 mL) was added IBX (19.0 mg, 68.1 μmol) at room temperature. After being stirred at 70 $^\circ\text{C}$ for 1 h, the reaction mixture was filtered through a pad of Super-Cel. The mixture was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 1 g, AcOEt/hexane 1/1 to 1/0) to give hydroxyketone **2-64** (3.9 mg, 47%) as a colorless oil. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.17 (1H, br s), 5.89 (1H, br s), 5.51 (1H, m), 5.28 (1H, br s), 4.61 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.01 (2H, br s), 3.96-3.83 (2H, m), 3.70 (1H, m), 3.56 (1H, br d, $J = 18.5$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.12 (1H, br s), 3.08 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.11 (1H, br d, $J = 18.5$ Hz), 1.99 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.26 (3H, s); LRMS(ESI) for $C_{19}H_{27}NO_6Na$ $[M+Na]^+$, calcd 388.2, found 388.5.



[8098]

Boc amine 2-66: To a solution of **2-60** (5.6 mg, 12 μmol) in THF (1 mL) was added $(\text{Boc})_2\text{O}$ (10 μL , 43 μmol) at room temperature. After being stirred at 50 $^{\circ}\text{C}$ for 28 h, the reaction was quenched with H_2O (2 mL). The mixture was extracted with EtOAc (5 mL x3). The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 1 g, EtOAc /hexane 1/5 to 1/0) to give boc amine **2-66** (1.7 mg, 30%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.60 (1H, br s), 5.78 (1H, m), 5.45 (1H, m), 4.99 (1H, br s), 4.97 (1H, br s), 4.59 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.30 (1H, m), 4.10 (1H, m), 3.92 (2H, br s), 3.58 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.37 (3H, s), 2.56 (1H, br s), 2.54 (1H, m), 2.10 (3H, br s), 2.07-2.00 (2H, m), 1.44 (12H, br s), 1.40 (3H, s); LRMS(ESI) for $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, calcd 490.2, found 490.4.



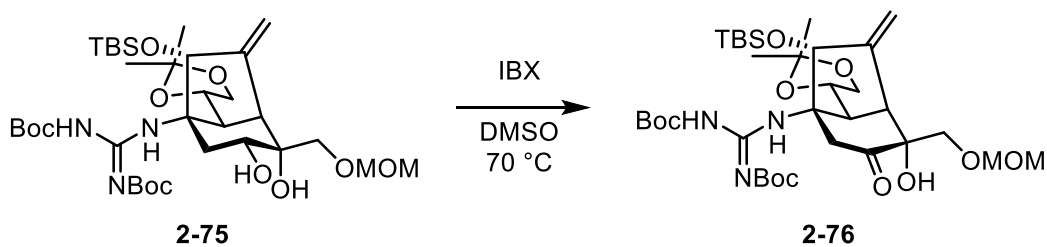
[9020][9021]

Di-Boc guanidine 2-74: A two-necked round-bottom flask was charged with **2-61** (101 mg, 0.190 mmol), MS 4A (powder, 105 mg) and tetraphenylporphyrin (4.5 mg, 7.3 μmol). After the flask was filled with oxygen, THF (5 mL) was added. After being stirred under

[8193]

Diol 2-75: To a solution of **2-74** (55.9 mg, 81.9 μ mol) in acetone (2.4 mL) and H₂O (0.6 mL) were added NMO (23.6 mg, 0.201 mmol) and OsO₄ (4% aqueous solution, 50 μ L, 7.9 μ mol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 1 h, the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (2 mL) and saturated Na₂SO₃ solution (2 mL). The mixture was extracted with EtOAc (5 mL x2). The combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 2 g, AcOEt/hexane 1/2 to 1/1) to give diol **2-75** (51.0 mg, 87%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{25}$ -15.5 (*c* 1.08, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} 2980, 2933, 1738, 1639, 1613, 1343, 1156, 1119, 1047 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.40 (1H, br s), 9.46 (1H, br s), 5.35 (1H, br s), 5.20 (1H, br s), 4.86 (1H, br s), 4.67 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 4.64 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 4.52 (1H, ddd, *J* = 10.0, 9.0, 6.0 Hz), 4.04 (1H, dd, *J* = 7.5, 6.0 Hz), 3.77 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 3.67 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 3.55 (1H, dd, *J* = 12.5, 6.5 Hz), 3.44 (1H, dd, *J* = 9.0, 8.0 Hz), 3.41 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.26 (1H, s), 2.65 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 2.44 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 2.35 (1H, br s), 1.55 (1H, t, *J* = 12.5 Hz), 1.48 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.30 (3H, s), 0.80 (9H, s), 0.13 (3H, s), 0.01 (3H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.2, 154.5, 152.1, 152.0, 116.0, 109.9, 97.5, 81.7, 78.1, 75.1, 74.1, 73.2, 71.7, 69.6, 67.3, 65.0, 55.7, 49.4, 49.0, 38.8, 28.4, 28.0, 26.6, 26.0, 25.9, 18.2, -4.0, -5.1.

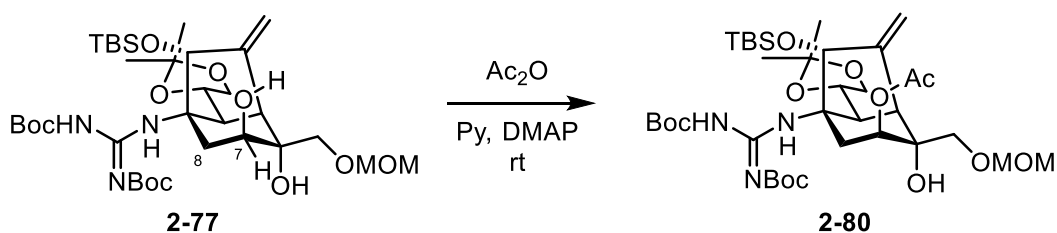


[8197]

Hydroxyketone 2-76: To a solution of **2-75** (49.5 mg, 69.1 μ mol) in DMSO (3 mL) was added IBX (62.0 mg, 0.221 mmol) at 70 $^\circ$ C. The reaction mixture was stirred at the same

temperature for 30 min, and then IBX (72.8 mg, 0.260 mmol) was added. After being stirred at the same temperature for 5 min, the reaction was quenched with saturated NaHCO_3 solution (3 mL) and saturated Na_2SO_3 solution (3 mL). The mixture was extracted with EtOAc (5 mL x2). The combined organic layer was washed with H_2O (5 mL) and brine (5 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 3 g, AcOEt/hexane 1/5 to 1/2) to give hydroxyketone **2-76** (42.2 mg, 86%) as a colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -11.6 (*c* 0.92, CHCl_3); IR (film) ν_{max} 2981, 2933, 1738, 1640, 1614, 1158, 1120 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.40 (1H, br s), 9.57 (1H, br s), 5.49 (1H, br s), 5.38 (1H, br s), 4.83 (1H, br s), 4.71 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.66 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.14 (1H, dd, $J = 7.5, 6.0$ Hz), 3.83 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 3.82 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 3.75 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 3.55 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.42 (3H, s), 3.02 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 2.98 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 2.55 (1H, br s) 1.51 (3H, s), 1.47 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.33 (3H, s), 0.82 (9H, s), 0.11 (3H, s), 0.02 (3H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 206.7, 163.1, 154.6, 152.0, 148.8, 120.0, 110.2, 97.8, 81.9, 78.4, 76.5, 75.4, 75.0, 69.8, 69.7, 65.4, 55.8, 49.2, 48.8, 28.4, 28.0, 26.5, 25.93, 25.86, 18.1, -4.0, -5.1.

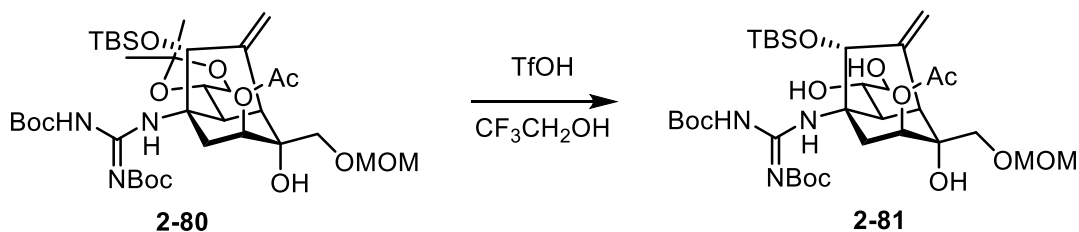
[9055]



[9056]

Acetate 2-80: To a solution of **2-77** (10.4 mg, 14.5 μmol) in pyridine (1 mL) and Ac_2O (0.5 mL) was added DMAP (3.3 mg, 27 μmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 2 h, the reaction was quenched with saturated NaHCO_3 solution (2 mL). The mixture was extracted with EtOAc (3 mL x2). The combined organic layer was washed with brine (3 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (EtOAc/hexane 2/1) to give acetate **2-80** (9.0 mg, 82%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.25 (1H, br s), 9.51 (1H, br s), 5.33 (1H, br s), 5.18 (1H, br s), 5.08 (1H, br s), 4.80 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.63 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.54 (1H, m), 4.06 (1H, d, $J = 7.5, 6.0$ Hz), 3.70 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 3.58 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 3.49 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.44 (1H, dd, $J = 9.0, 7.5$ Hz), 3.37 (3H, s), 2.63 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 2.25 (1H, br s), 2.05 (1H, dd, $J = 15.0, 5.0$ Hz), 2.00 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.47 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.32 (3H, s), 0.82 (9H, s), 0.15 (3H, s), 0.01 (3H, s).

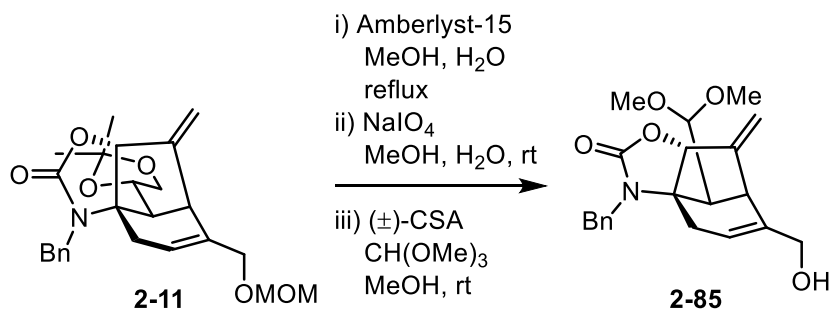


[9059]

2-81: To a solution of **2-80** (3.6 mg, 4.7 μmol) in $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (1 mL) was added TfOH (46 mM solution in $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$; 10 μL , 0.46 μmol) at 0 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 30 min, and then TfOH (46 mM solution in $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$; 50 μL , 2.3 μmol) was added. The reaction mixture was further stirred for 20 min, and then TfOH (46 mM solution in $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$; 100 μL , 4.56 μmol) was added. The

reaction mixture was further stirred for 20 min, and then TfOH (1.0 μ L, 11 μ mol) was added. After being stirred for 1 h, the mixture was allowed to warm at room temperature. The mixture was stirred at the same temperature for 1 h, and the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (1 mL). The mixture was extracted with EtOAc (5 mL x3). The combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (AcOEt/hexane 2/1) to give **2-81** (0.4 mg, 12%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.28 (1H, br s), 9.24 (1H, br s), 5.36 (1H, br s), 5.23 (1H, br s), 5.13 (1H, br s), 4.79 (1H, br d, *J* = 4.5 Hz), 4.65 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 4.63 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 4.04 (1H, m), 3.69 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 3.67 (1H, m), 3.60 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 3.56 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.18 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 3.08 (2H, br s), 2.68 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 2.53 (1H, br s), 2.19 (1H, dd, *J* = 15.0, 4.5 Hz), 2.00 (3H, s), 1.48 (9H, s), 1.44 (9H, s), 0.85 (9H, s), 0.21 (3H, s), 0.04 (3H, s).



[9173][9175][9176]

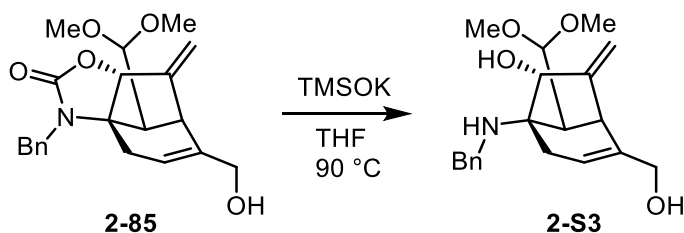
Dimethylacetal 2-85: To a solution of **2-11** (204 mg, 0.467 mmol) in MeOH (4.5 mL) and H₂O (0.5 mL) was Amberlyst[®]-15 (406 mg) at room temperature. The mixture was stirred at 65 °C for 18 h, then filtered through a sintered glass funnel, and the precipitate was washed with MeOH. The combined filtrate was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a solution of the residue in MeOH (4 mL) and H₂O (1 mL) was added NaIO₄ (124 mg, 0.581 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 40 min, the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (5 mL). The mixture was

extracted with EtOAc (10 mL x3). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a solution of the residue in MeOH (3 mL) and CH(OMe)₃ (1.5 mL) was added (±)-CSA (58.0 mg, 0.249 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 1.5 h, the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (5 mL). The mixture was extracted with EtOAc (10 mL x3). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 10 g, AcOEt/hexane 1/1 to 2/1) to give dimethylacetal **2-85** (125 mg, 70%) as a white amorphous solid.

[α]_D²⁸ +176 (*c* 1.03, CHCl₃); IR (film) ν_{max} 3446, 1749, 1395, 1118, 1059 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.23 (5H, m, aromatic), 5.29 (1H, m, CH=C), 5.26 (2H, br s, C=CH₂), 4.89 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, CH_AH_B-Ph), 4.64 (1H, br s, O-CH-C=CH₂), 4.33 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, O-CH-O), 4.05 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, CH_AH_B-Ph), 4.01 (2H, m, HO-CH₂), 3.42 (3H, s, OCH₃), 3.35 (3H, s, OCH₃), 3.13 (1H, s, CH=C-CH), 2.62 (1H, dq, *J* = 17.5, 2.0 Hz, CH_AH_B-CH=), 2.35 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, CH-CH-C=), 1.85 (1H, m, CH_AH_B-CH=), 1.70 (1H, dd, *J* = 11.0, 5.5 Hz, OH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.0, 149.6, 143.0, 138.6, 128.6, 127.4, 127.3, 117.5, 111.0, 102.7, 82.8, 69.0, 63.9, 56.0, 52.8, 50.5, 47.1, 46.1, 38.8; HRMS(ESI) for C₂₁H₂₅NO₅Na [M+Na]⁺, calcd 394.1625, found 394.1622.

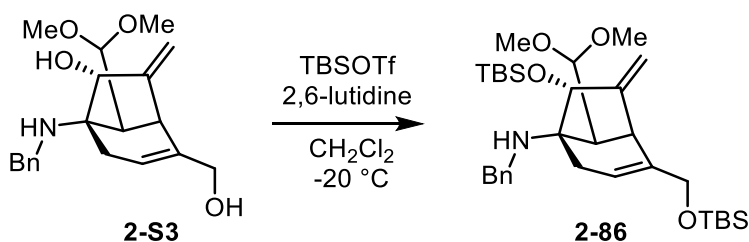


[9170]

Benzylamine 2-S3: To a solution of **2-85** (140 mg, 0.376 mmol) in THF (3.8 mL) was added TMSOK (529 mg, 4.12 mmol) at room temperature. After being stirred at 90 °C for 24 h in a sealed tube, the reaction was quenched with H₂O (5 mL). The mixture was

extracted with Et₂O (10 mL x5). The combined organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 4 g, MeOH/CH₂Cl₂ 1/20 to 1/4) to give benzylamine **2-S3** (108 mg, 83%) as a yellow amorphous solid.

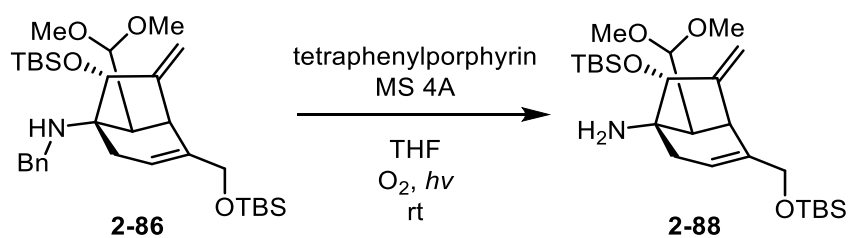
$[\alpha]_D^{25} +234$ (*c* 0.89, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} 3410, 2938, 2898, 2835, 1455, 1118, 1051 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.22 (5H, m, aromatic), 5.42 (1H, m, CH=C), 5.09 (1H, br s, C=CH_AH_B), 5.03 (1H, d, *J* = 1.0 Hz, C=CH_AH_B), 4.49 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, O-CH-O), 4.06 (2H, br s, HO-CH₂), 4.03 (1H, br s, HO-CH), 3.87 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, CH_AH_B-Ph), 3.69 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, CH_AH_B-Ph), 3.32 (3H, s, OCH₃), 3.30 (3H, s, OCH₃), 2.99 (1H, br s, CH=C-CH), 2.75 (1H, dq, *J* = 17.5, 2.0 Hz, CH_AH_B-CH=), 2.41 (1H, br d, *J* = 17.5 Hz, CH_AH_B-CH=), 2.13 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, CH-CH-C=); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.3, 143.6, 140.1, 128.5, 127.8, 127.0, 117.7, 107.1, 104.3, 74.4, 64.0, 63.8, 55.5, 53.4, 50.9, 46.7, 45.1, 39.6; HRMS(ESI) for C₂₀H₂₈NO₄ [M+H]⁺, calcd 346.2013, found 346.2016.



[9179]

2-86: To a solution of **2-S3** (108 mg, 0.312 mmol) in CH₂Cl₂ (3.2 mL) were added 2,6-lutidine (360 μ L, 3.09 mmol) and TBSOTf (360 μ L, 1.56 mmol) at -20 °C. After being stirred at the same temperature for 20 min, the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (4 mL). The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (5 mL x2). The combined organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 10 g, EtOAc/hexane 1/20 to 1/10) to give **2-86** (168 mg, 89%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{28} +91.5$ (c 1.03, CHCl_3); IR (film) ν_{max} 3456, 2953, 2929, 2857, 1253, 1121, 1076 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (2H, br d, $J = 7.0$ Hz, aromatic), 7.29 (2H, br t, $J = 7.0$ Hz, aromatic), 7.20 (1H, br t, $J = 7.0$ Hz, aromatic), 5.34 (1H, m, $\text{CH}=\text{C}$), 4.98 (1H, d, $J = 1.0$ Hz, $\text{C}=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.93 (1H, br s, $\text{C}=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.67 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, O-CH-O), 4.13-4.06 (2H, m, TBSO-CH, TBSO- $\text{CH}_\text{A}\text{CH}_\text{B}$), 4.02 (1H, br d, $J = 13.5$ Hz, TBSO- $\text{CH}_\text{A}\text{CH}_\text{B}$), 3.86 (1H, br dd, $J = 12.5, 3.5$ Hz, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ -Ph), 3.78 (1H, br dd, $J = 12.5, 8.5$ Hz, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ -Ph), 3.29 (3H, s, OCH_3), 3.26 (3H, s, OCH_3), 2.92 (1H, br s, $\text{CH}=\text{C}-\text{CH}$), 2.82 (1H, dq, $J = 18.0, 2.0$ Hz, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}-\text{CH}=\text{C}$), 2.30 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}-\text{C}=\text{C}$), 2.07 (1H, br dd, $J = 9.0, 4.0$ Hz, NH), 1.94 (1H, ddt, $J = 18.0, 4.0, 2.0$ $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}-\text{CH}=\text{C}$), 0.92 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{-C}$ of TBS), 0.82 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{-C}$ of TBS), 0.13 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.12 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.09 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.07 (3H, s, CH_3 of TBS); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.6, 142.5, 142.4, 128.0, 127.9, 126.2, 117.5, 107.3, 103.6, 79.3, 65.1, 64.1, 54.5, 50.8, 47.3, 44.9, 38.7, 26.0, 25.9, 18.4, 18.0, -4.01, -4.04, -5.3, -5.4; HRMS(ESI) for $\text{C}_{32}\text{H}_{56}\text{NO}_4\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd 574.3742, found 574.3741.

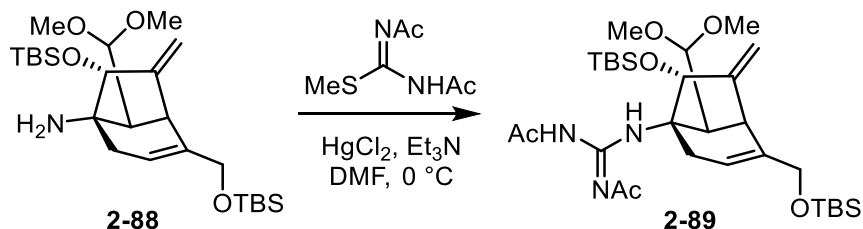


[9182]

Amine 2-88: A two-necked round-bottom flask was charged with **2-86** (159 mg, 0.277 mmol), MS 4A (powder, 156 mg) and tetraphenylporphyrin (1.7 mg, 2.77 μmol). After the flask was filled with oxygen, THF (2.8 mL) was added. The mixture was stirred under an oxygen atmosphere (1 atm) with irradiation by a 20-watt tungsten lamp at room temperature for 1.5 h. The mixture was treated with saturated Na_2SO_3 solution (3 mL), and extracted with EtOAc (5 mL x2). The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solution was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was dissolved with MeOH and filtered through a sintered glass funnel to exclude

tetraphenylporphyrin, and the precipitate was washed with MeOH. The filtrate was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 4 g, EtOAc/hexane 1/5 to 1/0) to give amine **2-88** (116 mg, 87%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{27} +112$ (c 0.92, CHCl_3); IR (film) ν_{max} 3445, 3398, 2954, 2929, 2857, 1254, 1123, 1080 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.32 (1H, m, $\text{CH}=\text{C}$), 4.97 (1H, d, $J = 1.0$ Hz, $\text{C}=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.90 (1H, br s, $\text{C}=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.63 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, O-CH-O), 4.08 (1H, ddt, $J = 13.5, 2.5, 1.5$ Hz, TBSO- $\text{CH}_\text{A}\text{CH}_\text{B}$), 4.00 (1H, ddt, $J = 13.5, 1.5, 1.0$ Hz, TBSO- $\text{CH}_\text{A}\text{CH}_\text{B}$), 3.92 (1H, br s, TBSO-CH), 3.33 (3H, s, OCH_3), 3.25 (3H, s, OCH_3), 2.86 (1H, br s, $\text{CH}=\text{C}-\text{CH}$), 2.49 (1H, dq, $J = 18.0, 2.5$ Hz, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}-\text{CH}=\text{C}$), 2.08 (1H, ddt, $J = 18.0, 4.0, 2.0$ Hz, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}-\text{CH}=\text{C}$), 1.95 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}-\text{C}=\text{C}$), 0.93 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{-C}$ of TBS), 0.90 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{-C}$ of TBS), 0.13 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.12 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.07 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.06 (3H, s, CH_3 of TBS); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 143.0, 117.2, 107.4, 103.1, 78.5, 64.1, 60.7, 53.8, 51.0, 50.7, 44.9, 44.0, 25.9, 18.4, 18.0, -4.0, -4.2, -5.3, -5.4; HRMS(ESI) for $\text{C}_{25}\text{H}_{50}\text{NO}_4\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd 484.3273, found 484.3283.

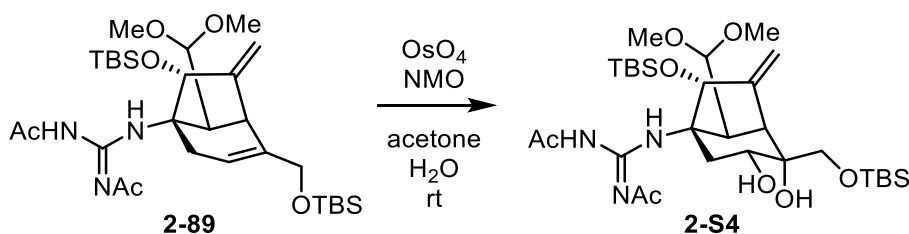


[9183]

Guanidine 2-89: To a solution of **2-88** (116 mg, 0.240 mmol) in DMF (4.8 mL) were added Et_3N (170 μL , 1.22 mmol), *N, N'*-bis-Ac-*S*-methylisothiurea (86.1 mg, 0.494 mmol) and HgCl_2 (130 mg, 0.494 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. After being stirred at the same temperature for 1 h, the reaction mixture was diluted with Et_2O (10 mL) and filtered through a pad of Super-Cel. The filtrate was washed with H_2O (10 mL) and brine (10 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was

purified by flash column chromatography (neutral silica gel 10 g, EtOAc/hexane 1/5) to give guanidine **2-89** (134 mg, 91%) as a colorless oil.

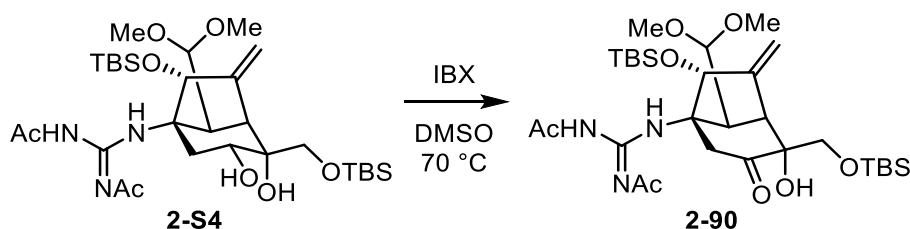
$[\alpha]_D^{28} +113$ (c 0.93, CHCl_3); IR (film) ν_{max} 3222, 2953, 2930, 2856, 1621, 1595, 1547, 1373, 1325, 1085 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13.23 (1H, br s, NH), 10.10 (1H, br s, NH), 5.28 (1H, m, $\text{CH}=\text{C}$), 5.06 (1H, br s, $\text{C}=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.98 (1H, br s, $\text{C}=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.91 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, O-CH-O), 4.86 (1H, br s, TBSO-CH), 4.09 (1H, dq, $J = 13.5, 2.0$ Hz, TBSO- $\text{CH}_\text{A}\text{CH}_\text{B}$), 4.01 (1H, br d, $J = 13.5$ Hz, TBSO- $\text{CH}_\text{A}\text{CH}_\text{B}$), 3.67 (1H, ddt, $J = 18.5, 4.0, 2.0$ Hz, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ -CH=), 3.42 (3H, s, OCH_3), 3.27 (3H, s, OCH_3), 2.96 (1H, br s, $\text{CH}=\text{C}-\text{CH}$), 2.51 (1H, dq, $J = 18.5, 2.0$ Hz, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ -CH=), 2.30 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}=\text{C}$), 2.13 (3H, s, CH_3 of Ac), 2.08 (3H, s, CH_3 of Ac), 0.91 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{-C}$ of TBS), 0.82 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{-C}$ of TBS), 0.11 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.08 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.06 (3H, s, CH_3 of TBS), -0.01 (3H, s, CH_3 of TBS); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 184.7, 170.9, 156.3, 154.0, 142.8, 117.8, 108.9, 102.1, 76.9, 64.9, 63.8, 54.7, 50.1, 49.8, 42.9, 39.2, 28.8, 26.0, 25.9, 24.8, 18.4, 18.1, -4.1, -4.7, -5.3, -5.4; HRMS(ESI) for $\text{C}_{30}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, calcd 632.3522, found 632.3535.



[9186]

Diol 2-S4: To a solution of **2-89** (134 mg, 0.219 mmol) in acetone (3.2 mL) and H_2O (0.8 mL) were added NMO (53.3 mg, 0.454 mmol) and OsO_4 (4% aqueous solution, 140 μL , 22.0 μmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 1.5 h, the reaction was quenched with saturated NaHCO_3 solution (2 mL) and saturated Na_2SO_3 solution (2 mL). The mixture was extracted with EtOAc (5 mL x2). The combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral

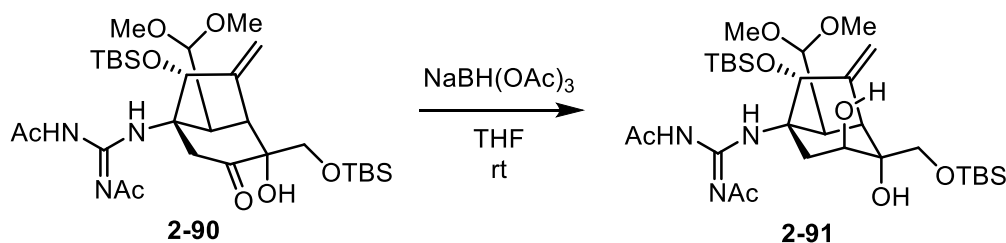
$[\alpha]_D^{26} +9.4$ (c 0.89, CHCl_3); IR (film) ν_{max} 3498, 3221, 2954, 2930, 2857, 1620, 1374, 1326, 1077 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13.26 (1H, br s, NH), 10.03 (1H, br s, NH), 5.34 (1H, br s, $\text{C}=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.20 (1H, br s, $\text{C}=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.92 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, OCH-O), 4.84 (1H, br s, TBSO-CH), 3.79 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, TBSO- $\text{CH}_\text{A}\text{CH}_\text{B}$), 3.69 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, TBSO- $\text{CH}_\text{A}\text{CH}_\text{B}$), 3.55 (1H, dd, $J = 12.5, 6.5$ Hz, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ -CH), 3.40 (1H, br dt, $J = 11.5, 7.0$ Hz, CH_2 -CH), 3.40 (3H, s, OCH₃), 3.26 (3H, s, OCH₃), 2.98 (1H, s, HO-C-CH-C=), 2.85 (1H, br d, $J = 9.5$ Hz, CH-CH-C=), 2.82 (1H, br s, OH), 2.66 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, OH), 2.13 (3H, s, CH₃ of Ac), 2.10 (3H, s, CH₃ of Ac), 1.51 (1H, br t, $J = 12.0$ Hz, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ -CH), 0.91 (9H, s, (CH₃)₃-C of TBS), 0.80 (9H, s, (CH₃)₃-C of TBS), 0.12 (3H, s, CH₃ of TBS), 0.11 (3H, s, CH₃ of TBS), 0.10 (3H, s, CH₃ of TBS), -0.02 (3H, s, CH₃ of TBS); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 184.8, 171.0, 153.8, 151.8, 116.0, 101.6, 74.5, 73.5, 67.5, 65.5, 64.3, 54.8, 48.7, 48.0, 46.8, 39.0, 29.0, 26.0, 25.8, 24.8, 18.2, 18.1, -4.4, -4.7, -5.4, -5.5; HRMS(ESI) for $\text{C}_{30}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_8\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, calcd 666.3576, found 666.3575.



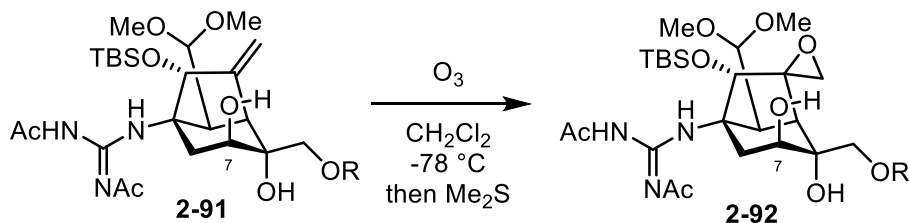
Hydroxyketone 2-90: To a solution of **2-S4** (49.5 mg, 76.8 μ mol) in DMSO (1.5 mL) was added IBX (83.0 mg, 0.296 mmol) at 70 $^{\circ}$ C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 30 min, and then IBX (59.8 mg, 0.213 mmol) was added. After being stirred at the same temperature for 10 min, the reaction was quenched with saturated NaHCO_3 solution (2 mL) and saturated Na_2SO_3 solution (2 mL). The mixture was extracted with EtOAc (5 mL x2). The combined organic layer was washed with H_2O (5 mL) and brine (5 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in*

vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 2 g, AcOEt/hexane 1/3) to give hydroxyketone **2-90** (44.1 mg, 89%) as a white solid.

Mp 180-183 °C; $[\alpha]_D^{26} +6.4$ (*c* 1.03, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} 2954, 2930, 1716, 1619, 1546, 1374, 1324, 1116, 1101, 1082 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.21 (1H, br s, NH), 10.12 (1H, br s, NH), 5.43 (1H, br s, C=CH_AH_B), 5.34 (1H, br s, C=CH_AH_B), 5.06 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, O-CH-O), 4.79 (1H, br s, TBSO-CH), 3.89 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, TBSO-CH_ACH_B), 3.88 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, CH_AH_B-C(O)), 3.66 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, TBSO-CH_ACH_B), 3.44 (3H, s, OCH₃), 3.32 (3H, s, OCH₃), 3.22 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, CH-CH-C=), 3.17 (1H, br s, OH), 3.08 (1H, br s, HO-C-CH), 2.86 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, CH_AH_B-C(O)), 2.15 (3H, s, CH₃ of Ac), 2.10 (3H, s, CH₃ of Ac), 0.91 (9H, s, (CH₃)₃-C of TBS), 0.81 (9H, s, (CH₃)₃-C of TBS), 0.10 (6H, s, CH₃ of TBS), 0.09 (3H, s, CH₃ of TBS), -0.03 (3H, s, CH₃ of TBS); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 206.4, 185.1, 171.0, 153.7, 148.6, 119.5, 101.4, 75.5, 64.7, 62.5, 54.8, 48.7, 48.6, 48.2, 47.2, 28.9, 25.9, 25.8, 24.8, 18.13, 18.06, -4.3, -4.8, -5.4, -5.5; HRMS(ESI) for C₃₀H₅₅N₃O₈Si₂Na [M+Na]⁺, calcd 664.3420, found 664.3421.



Mp 174-177 °C; $[\alpha]_D^{26}$ -4.6 (*c* 0.61, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} 2954, 2930, 2857, 1620, 1549, 1376, 1329, 1087 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.22 (1H, br s, NH), 10.07 (1H, br s, NH), 5.33 (1H, br s, C=CH_AH_B), 5.23 (1H, br s, C=CH_AH_B), 5.16 (1H, br s, TBSO-CH), 4.96 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, O-CH-O), 3.86 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, TBSO-CH_ACH_B), 3.72 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, TBSO-CH_ACH_B), 3.72 (1H, m, CH₂-CH), 3.46 (1H, br d, *J* = 14.0 Hz, CH_AH_B-CH), 3.42 (3H, s, OCH₃), 3.27 (3H, s, OCH₃), 2.80 (1H, br d, *J* = 9.0 Hz, CH-CH-C=), 2.76 (1H, br s, OH), 2.74 (1H, br s, HO-C-CH-C=), 2.14 (3H, s, CH₃ of Ac), 2.11 (3H, s, CH₃ of Ac), 2.04 (1H, dd, *J* = 14.5, 5.0 Hz, CH_AH_B-CH), 0.91 (9H, s, (CH₃)₃-C of TBS), 0.82 (9H, s, (CH₃)₃-C of TBS), 0.14 (3H, s, CH₃ of TBS), 0.12 (3H, s, CH₃ of TBS), 0.10 (3H, s, CH₃ of TBS), -0.02 (3H, s, CH₃ of TBS); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 184.7, 171.0, 153.8, 152.4, 115.1, 101.9, 74.9, 74.8, 72.3, 65.5, 64.9, 54.7, 48.9, 48.5, 47.5, 40.2, 28.9, 26.0, 25.8, 24.8, 18.2, 18.1, -4.2, -4.6, -5.4, -5.5; HRMS(ESI) for C₃₀H₅₇N₃O₈Si₂Na [M+Na]⁺, calcd 666.3576, found 666.3584.

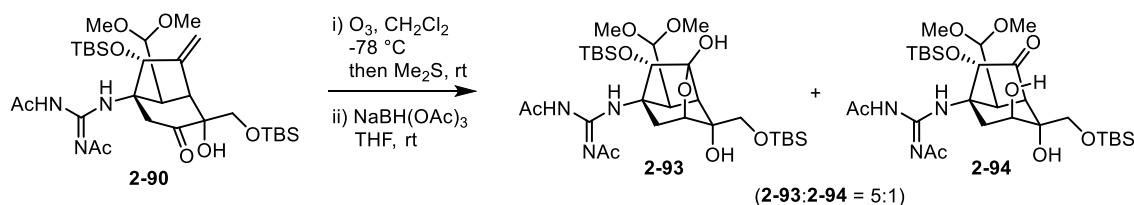


[10048]

Epoxide 2-92: Ozone gas was passed into a solution of hydroxyketone **2-91** (12.2 mg, 18.9 μ mol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) at -78 °C for 1 h. The remaining ozone gas was purged with argon, and Me₂S (24 μ L, 0.34 mmol) was added at -78 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (AcOEt/hexane 1/2) to give epoxide **2-92** (8.4 mg, 68%) as a white amorphous solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.24 (1H, br s, NH), 10.13 (1H, br s, NH), 5.14 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, O-CH-O), 4.84 (1H, d, *J* = 1.0 Hz, TBSO-CH), 3.98 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, TBSO-CH_ACH_B), 3.80 (1H, m, CH₂-CH), 3.60 (1H, br d, *J* = 14.5 Hz, CH_AH_B-CH), 3.52 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, TBSO-CH_ACH_B), 3.47 (3H, s, OCH₃), 3.34 (3H, s, OCH₃), 2.92-2.84 (3H, m,

CH-CH-C-OH, epoxidic), 2.13 (3H, s, CH₃ of Ac), 2.08 (3H, s, CH₃ of Ac), 2.03 (1H, dd, *J* = 14.5, 4.5 Hz, CH_AH_B-CH), 1.95 (1H, br s, CH-CH-C-OH), 0.90 (9H, s, (CH₃)₃-C of TBS), 0.83 (9H, s, (CH₃)₃-C of TBS), 0.90 (6H, s, CH₃ of TBS), 0.02 (3H, s, CH₃ of TBS), -0.11 (3H, s, CH₃ of TBS).



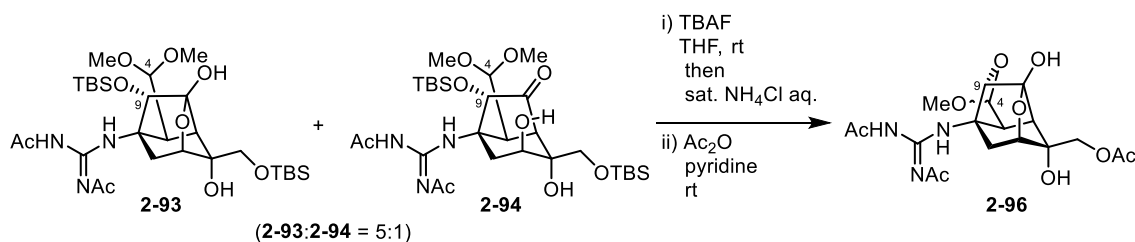
[10034][10035]

Hemiketal 2-93 and ketone 2-94: Ozone gas was passed into a solution of hydroxyketone **2-90** (44.1 mg, 68.6 μmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) at -78 °C for 3 h. The remaining ozone gas was purged with argon, and Me₂S (24 μL, 0.34 mmol) was added at -78 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification. To a solution of the residue in THF (2.5 mL) was added NaBH(OAc)₃ (51.6 mg, 0.243 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 2 h, the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (3 mL). The mixture was extracted with EtOAc (5 mL x2). The combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 2 g, AcOEt/hexane 1/3 to 1/1) to give a mixture of hemiketal **2-93** and ketone **2-94** (32.3 mg, 73%, ca. 5:1) as a white amorphous solid.

[α]_D²⁷ -1.8 (*c* 0.74, CHCl₃); IR (film) ν_{max} 2954, 2930, 1619, 1376, 1326, 1084, 1060 cm⁻¹

Hemiketal 2-93: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.19 (1H, br s, NH), 9.96 (1H, br s, NH), 5.32 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, O-CH-O), 4.72 (1H, d, *J* = 1.0 Hz, TBSO-CH), 3.91 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, TBSO-CH_ACH_B), 3.86 (1H, m, CH₂-CH), 3.65 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, TBSO-CH_ACH_B), 3.43 (3H, s, OCH₃), 3.37 (1H, dd, *J* = 13.0, 4.5 Hz, CH_AH_B-CH), 3.23 (3H, s,

OCH₃), 3.12 (1H, br s, OH), 3.11 (1H, br d, $J = 9.5$ Hz, CH-CH-C-OH), 2.14 (3H, s, CH₃ of Ac), 2.12 (3H, s, CH₃ of Ac), 2.08 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, CH-CH-C-OH), 1.83 (1H, d, $J = 13.0$ Hz, CH_AH_B-CH), 0.91 (9H, s, (CH₃)₃-C of TBS), 0.89 (9H, s, (CH₃)₃-C of TBS), 0.14 (3H, s, CH₃ of TBS), 0.10 (3H, s, CH₃ of TBS), 0.09 (3H, s, CH₃ of TBS), -0.01 (3H, s, CH₃ of TBS); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 185.2, 171.0, 153.9, 110.1, 102.0, 80.9, 78.2, 76.5, 66.5, 64.8, 54.5, 48.7, 48.5, 47.5, 36.4, 28.9, 25.9, 25.8, 24.8, 18.23, 18.20, -4.8, -5.0, -5.4, -5.5; **Ketone 2-94**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.20 (1H, br s, NH), 10.06 (1H, br s, NH), 4.89 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, O-CH-O), 4.84 (1H, br d, $J = 1.5$ Hz, TBSO-CH), 3.83 (1H, m, CH₂-CH), 3.82 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, TBSO-CH_ACH_B), 3.66 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, TBSO-CH_ACH_B), 3.47 (1H, br d, $J = 13.0$ Hz, CH_AH_B-CH), 3.43 (3H, s, OCH₃), 3.23 (3H, s, OCH₃), 3.04 (1H, dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz, CH-CH-C-OH), 2.87 (1H, br s, OH), 2.55 (1H, br s, CH-CH-C-OH), 2.15 (3H, s, CH₃ of Ac), 2.09 (3H, s, CH₃ of Ac), 0.90 (9H, s, (CH₃)₃-C of TBS), 0.80 (9H, s, (CH₃)₃-C of TBS), 0.13 (3H, s, CH₃ of TBS), 0.10 (3H, s, CH₃ of TBS), 0.09 (3H, s, CH₃ of TBS), 0.05 (3H, s, CH₃ of TBS), *CH_AH_B-CH is overlapped with Ac signal at 2.15 ppm.; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 213.6, 184.9, 171.1, 153.8, 101.7, 76.3, 74.4, 71.6, 65.2, 62.9, 54.9, 54.3, 49.5, 46.2, 40.1, 29.7, 25.8, 25.7, 24.8, 18.11, 18.10, -4.4, -5.7 (two peaks missing)
 HRMS(ESI) for C₂₉H₅₅N₃O₉Si₂Na [M+Na]⁺, calcd 668.3369, found 668.3378.



[10041][10042]

Acetate 2-96: To a solution of **2-93** and **2-94** (12.1 mg, 18.8 μ mol) in THF (1.5 mL) was added TBAF (1.0 M solution in THF; 50 μ L, 500 μ mol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 10 min, the reaction was quenched with saturated NH₄Cl solution (1 mL). The mixture was concentrated to dryness *in vacuo*. The

residue was diluted with H₂O (5 mL), and concentrated to dryness *in vacuo* (x5).^{*} The residue was triturated with AcOEt and filtered through a glass filter, and the precipitate was washed with AcOEt. The filtrate was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

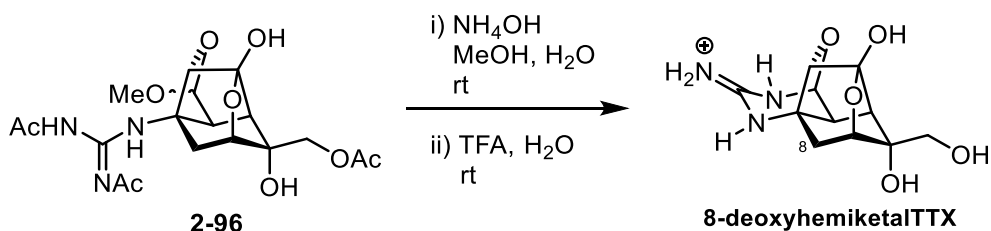
A solution of the residue in pyridine (0.5 mL) and Ac₂O (0.25 mL) was stirred at the room temperature for 20 min. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (2 mL). The mixture was extracted with EtOAc (5 mL x3). The combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 1 g, AcOEt/hexane 2/1 to 1/0) to give acetate **2-96** (5.6 mg, 70%, dr ca. 5:1) as a colorless oil.

^{*}Intramolecular transacetalization between dimethyl acetal at C-4 and hydroxy group at C-9 position proceeded during this evaporation.

$[\alpha]_D^{28} +46.5$ (c 0.26, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} 3388, 3279, 1741, 1710, 1617, 1379, 1329, 1230, 1035 cm⁻¹

Major isomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.03 (1H, br s, NH), 9.55 (1H, br s, NH), 4.67 (1H, s, O-CH-O), 4.51 (1H, br s, N-C-CH-O), 4.40 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, AcO-CH_ACH_B), 4.29 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, AcO-CH_ACH_B), 4.03 (1H, br d, $J = 4.0$ Hz, CH₂-CH), 3.34 (3H, s, OCH₃), 3.09 (1H, s, CH-CH-C-OH), 2.90 (1H, dd, $J = 13.5, 4.0$ Hz, CH_AH_B-CH), 2.54 (1H, d, $J = 13.5$ Hz, CH_AH_B-CH), 2.15 (6H, s, CH₃ of Ac), 2.12 (3H, s, CH₃ of Ac), 1.76 (1H, d, $J = 1.0$ Hz, CH-CH-C-OH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 185.6, 172.3, 171.9, 154.4, 107.3, 106.0, 82.0, 76.6, 75.8, 68.1, 63.5, 55.1, 49.3, 48.1, 30.2, 28.8, 25.0, 20.9; **Minor isomer:** ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.06 (1H, br s, NH), 9.29 (1H, br s, NH), 5.22 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, O-CH-O), 4.39 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, AcO-CH_ACH_B), 4.37 (1H, br s, N-C-CH-O), 4.30 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, AcO-CH_ACH_B), 4.06 (1H, m, CH₂-CH), 3.49 (3H, s, OCH₃), 3.22 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, CH-CH-C-OH), 2.66 (1H, d, $J = 13.5$ Hz, CH_AH_B-CH), 2.48 (1H, br d, $J = 1.0$ Hz, CH-CH-C-OH), 2.40 (1H, dd, $J = 13.5, 4.0$ Hz, CH_AH_B-CH), 2.18 (3H, s, CH₃ of Ac), 2.15 (3H, s, CH₃ of Ac), 2.12

(3H, s, CH_3 of Ac); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 186.0, 172.9, 172.3, 154.5, 107.1, 104.4, 82.7, 76.3, 75.7, 68.2, 66.1, 57.0, 47.1, 44.4, 30.9, 29.7, 28.8, 25.0
 HRMS(ESI) for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, calcd 450.1483, found 450.1477.



[10043][10044]

8-DeoxyhemiketalTTX: To a solution of **2-96** (5.6 mg, 13 μmol) in MeOH (0.25 mL) and H_2O (0.5 mL) was added NH_4OH (28%, 0.25 mL) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was dissolved in H_2O (0.6 mL), and TFA (0.3 mL) was added. After being stirred at the room temperature for 18 h, the mixture was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (Cosmosil 75C₁₈-OPN, 500 mg, H_2O) to give 8-deoxyhemiketalTTX (6.0 mg, quant) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} +34$ (c 0.29, H_2O); ^1H NMR (400 MHz, 4% $\text{CD}_3\text{COOD}/\text{D}_2\text{O}$) δ 5.17 (1H, s, H-4), 4.30 (1H, br d, $J = 4.0$ Hz, H-7), 4.19 (1H, s, H-9), 3.79 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-11), 3.58 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-11), 2.81 (1H, s, H-4a), 2.36 (1H, d, $J = 13.0$ Hz, H-8), 2.21 (1H, dd, $J = 13.0, 4.0$ Hz, H-8), 2.17 (1H, br s, H-5); ^{13}C NMR (100 MHz, 4% $\text{CD}_3\text{COOD}/\text{D}_2\text{O}$) δ 157.1, 108.4, 91.9, 83.7, 80.6, 77.2, 67.1, 64.3, 49.2, 43.9, 32.1; HRMS(ESI) for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd 270.1084, found 270.1082.

謝辞

西川俊夫教授に感謝いたします。本研究を行うにあたり、数多くの助言をしていただきました。研究において、何かを達成することだけでなく、未知な現象を理解することが楽しいと思えるようになったのは、西川さんのおかげだと思います。私も純粋な好奇心を忘れずに、これからも邁進していきたいと思います。

安立昌篤講師（現東北大学薬学部准教授）に感謝いたします。実験の基本的な動作や考え方など非常に細部まで教えていただいたおかげで今の自分があると思います。安立さんに教えていただいたことを今度は自分が還元できるように頑張りたいと思います。

中崎敦夫准教授（現岩手大学理工学部教授）に感謝いたします。セミナーや weekly discussion のときにいただいた指摘や助言をもとに、結果に対するより深い考察ができました。また、岩手大学に移られてからも私たちが分からないことを聞くとすぐにメールを返信していただき大変助かりました。

北海道大学理学院の及川英秋教授に感謝いたします。及川先生には、ロリトレムの研究だけでなく、学振 PD を申請する際にも大変お世話になりました。私も将来的には及川先生のように有機化学を基盤とした酵素や生合成の研究を展開したいと考えております。

技術職員の古賀和司さんに感謝いたします。NMR の管理をしていただだけ

でなく、ときに激励の言葉をいただきました。特に、博士後期課程進学を決めたときに「どうせ進学するなら楽しめ」と言っていただいたことは今でも覚えています。

秘書の森菜芳さんに感謝いたします。お茶部屋での何気ない会話がとても楽しかったです。また、進路などの重要な話の相談にも乗っていただきありがとうございました。

平田裕嗣修士に感謝いたします。平田さんには研究のことだけでなく、進路のことも含めて一番お世話になった先輩だと思っています。最後の最後まで研究に打ち込む姿は未だに印象深く、私が研究をする上でも大変刺激を受けました。

上野壮平博士に感謝いたします。上野さんには研究室の先輩としてあるべき姿を教えていただいたと思っています。私が博士課程に進学してからも「上野さんならどうするか」ということを何度も考えました。

花木祐輔博士（現香川大学農学部助教）に感謝いたします。花木さんには特に学振の申請書を書く際に大変お世話になりました。こんなにすごい文章を書ける人がいるのかと、とても衝撃を受けたことは今でも覚えています。

新木悠介博士、渡邊正悟博士、小野義貴修士に感謝いたします。夜遅くまでディスカッションすることもあれば、何かのお祝いのときに四人で飲みに行くこともありました。切磋琢磨し、互いに良い影響を与える同期だったと思います。

柴田将貴修士、松村泰志修士に感謝いたします。二人の研究に対する姿勢や柔軟な発想からは私もいつも良い刺激をもらっていました。これからの活躍を期待しています。

今津拓也修士に感謝いたします。炭素骨格の構築は、今津さんの手法を参考にさせていただきました。また、研究室に来た時にもディスカッションをしていただきありがとうございました。

ロリトレムの研究においてモデル基質を調製していただいた山口将司修士に感謝いたします。

生物有機化学研究室の先輩方、後輩たちに感謝いたします。どの方も個性豊かで魅力溢れる人たちでした。

水谷正子様および水谷奨学金の関係者の皆様に感謝いたします。博士課程を過ごす上で経済的な支援をしていただき、本当にありがとうございました。

私の家族に感謝いたします。最後まで暖かく見守ってくれてありがとう。家族の支えなしでは最後までやりとげることはできなかったと思います。これからは私が恩返しをしていきたいと思っています。

2021 年 12 月

宮坂忠親