

パクタマイシンの合成研究

名古屋大学大学院生命農学研究科

応用分子生命科学専攻

生命機能化学講座

生物有機化学研究分野

松本 信之

2017年10月

Abbreviations

Ac	acetyl	TFA	trifluoroacetic acid
Bn	benzyl	THF	tetrahydrofuran
Cbz	carbobenzoxy	TLC	thin layer chromatography
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene	TMS	trimethylsilyl
DIBAL	diisobutylaluminum hydride	SES	2-trimethylsilyl-ethanesulfonyl
DMF	N,N-dimethylformamide		
eq.	equivalent		
g	gram(s)		
h	hour(s)		
IR	infrared		
<i>J</i>	coupling constant		
M	mole per liter		
m	milli		
μ	micro		
MCPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid		
Me	methyl		
MHz	megahertz		
min	minute(s)		
mp	melting point		
Ms	methanesulfonyl		
MS-4A	molecular sieves, 4 Å		
NMO	4-methylmorpholine <i>N</i> -Oxide		
NMR	nuclear magnetic resonance		
NOESY	nuclear Overhauser enhancement and exchange spectroscopy		
PCC	pyridinium chlorochromate		
Ph	phenyl		
rt	room temperature		
TBAI	tetrabutylammonium iodide		
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl		
TEMPO	2,2,6,6-tetrabutylpiperidine-1-oxyl		

目次

第1章 序論	1
1-1. 単離と構造について	2
1-2. 生物活性と作用機序	3
1-3. パクタマイシンの類縁体	4
1-4. パクタマイシンの新規類縁体の開発について	5
1-5. 本研究で標的とするパクタマイシン類縁体	8
1-6. 報告されているパクタマイシンの全合成について	9
第2章 合成計画	12
2-1. Route I におけるパクタマイシンの合成計画	15
2-2. Route I における ent-パクタマイシンの合成計画	15
2-3. Route II における ent-パクタマイシンの合成計画	17
2-4. Route III でのパクタマイシンアナログの合成計画	18
2-5. ent-トリクロロアセトアミドの合成とその利用について	19
2-6. 現在までに展開した研究内容について	20
第3章 パクタマイシンの合成研究	22
3-1. トリクロロアセトアミド E の大量合成	23
3-2. エンイン G の合成	25
3-3. 分子内[3+2]環化付加反応	31
3-4. まとめ	37
第4章 ent-パクタマイシンの合成研究	38
4-1. オキシム-オレフィン環化付加反応	39
4-2. アジリジンの開環を経由した C-3 位への窒素官能基の導入計画	41
4-3. N-トシルアジリジン 4-13 の合成	42
4-4. アジリジンの開環による窒素官能基の導入の検討	44
4-5. エノンに対するアニリン誘導体の 1,4-付加の検討	48
4-6. エポキシドの開環によるアニリン誘導体導入の検討	50
4-7. まとめ	52
References	54
実験の部	57
謝辞	89

第 1 章 序論

パクタマイシン(pactamycin)とその天然類縁体は強力な抗菌活性、抗腫瘍活性、抗原虫活性を有しており、新規医薬品候補として期待されていた。しかし、ヒトの正常細胞に対する毒性も非常に強力であり、選択毒性をいかにして向上させるかが医薬品開発にあたって重要な研究課題となっている。パクタマイシン類縁体の利用は、この課題を解決する方法の1つとして期待されているが、合理的な類縁体の開発にはパクタマイシンの未解明な構造活性相関を明らかにする必要がある。

本研究は、パクタマイシンおよびその類縁体の化学合成を目的としており、それらの生物活性の検証は、薬効や毒性発現にかかわる構造要件の解明に繋がると考えている。これによって得られる成果は、医薬品候補となる新規類縁体の開発やパクタマイシンの構造に基づく新規薬剤候補の合理的設計への貢献が期待できる。

1-1. 単離と構造について

パクタマイシンは、1961年に放線菌 *Streptomyces pactum* var. *pactum* から単離された¹。そして、培養条件の検討により、パクタマイシンは生産菌の培養液から 216 µg/mL という良い収率で得られる。しかし、旋光度の挙動や¹H-NMR スペクトルの解析などにより、この際得られたパクタマイシンはアセトン（抽出溶媒）との複合体であると示唆された（構造は不明）²。なお、この複合体はエタノール溶液中で徐々に分解し、パクタマイシンへと変換される。また、この複合体の生物活性はパクタマイシンよりも強力であると示されている^{1b}。

パクタマイシンの推定構造は、1970年に種々のスペクトル解析や分解生成物の分析によって提唱された²。しかし1972年には、誘導体のX線結晶構造解析が報告され、その推定構造が訂正された³。これにより、絶対立体配置を含めたパクタマイシンの構造的特徴が明らかとなった（Figure 1）。すなわち、①シクロペントンを形成する全ての炭素(C-1~C-5)が、窒素または酸素で官能基化された不斉中心である。②連続した窒素官能基をC-1、C-2、C-3位に有する。③連続した四置換炭素をC-1、C-5、C-4位に有する。以上の構造的特徴から、パクタマイシンはシクロペントン骨格を母核とする天然物の中で、最も複雑な構造をもつ天然物の1つであると言われている。

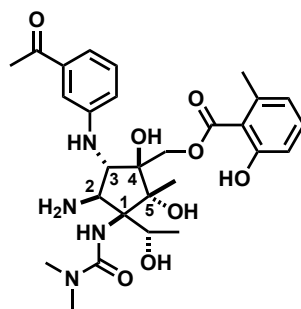


Figure 1-1. Structure of Pactamycin

1-2. 生物活性と作用機序

現在知られているパクタマイシンの生物活性は抗菌活性、抗腫瘍活性、抗原虫活性である^{1a,4,5}。抗菌活性では種々のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して活性を示し、なかでも黄色ブドウ球菌や化膿レンサ球菌、大腸菌や肺炎桿菌に対して強力な抗菌活性を有している。抗腫瘍活性は特に高い関心が示されており、KB細胞に対して強力な細胞毒性を示すほか、肺癌や結腸線癌などを由来とする種々の癌細胞に対して細胞毒性を示すことが報告されている。また最近の研究では、トリパノソーマ原虫や薬剤耐性マラリア原虫に対する強力な抗原虫活性を示すことも明らかとなっており、その活性は現在使用されている臨床医薬品に匹敵するものである。トリパノソーマ症（アフリカ睡眠病）はトリパノソーマ原虫の感染を起因とするアフリカの風土病であり、感染により睡眠周期が乱れ、昏睡ののち死に至る疾病である。このように、パクタマイシンは様々かつ強力な生物活性を有しているものの、ヒト正常二倍体線維芽細胞のMRC-5に対する強力な細胞毒性や、動物実験においてマウスやラット、イヌに対して致死毒性を有することも報告されており、医薬品として活用するためにはこのような毒性を大幅に軽減させる必要がある。

現在のところ、パクタマイシンの作用機序はリボソーム30Sサブユニットまたは40Sサブユニットに作用し、そのタンパク質合成を阻害することにあると考えられている^{6,7}。これは、リボソーム30Sサブユニットとパクタマイシンの共結晶のX線構造で、パクタマイシンとmRNAの結合サイトである16SrRNA（H23bおよびH24a）との相互作用が観測されたことに由来している（Fig. 1-2）^{7a}。またこのよう

な研究結果から、パクタマイシンの5員環骨格と芳香族部位は、それぞれ mRNA のリボースと核酸塩基を模倣していると推測されている。

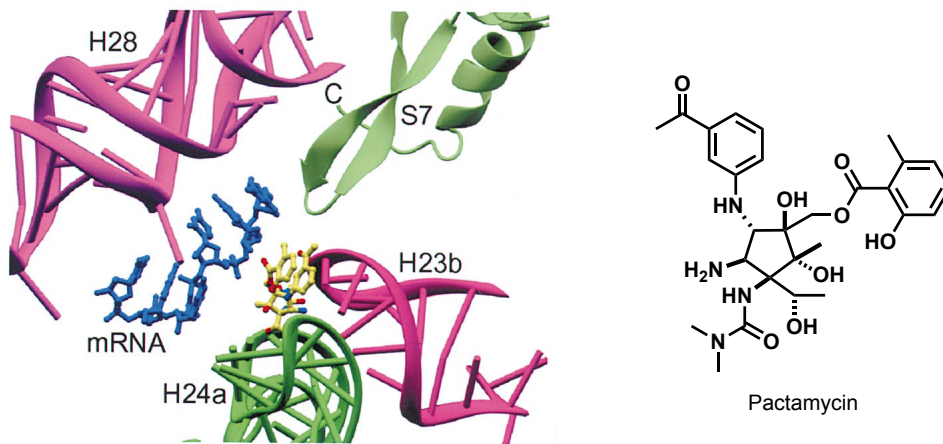


Figure 1-2. Co-crystal Structure of Ribosomal 30S Subunit with Pactamycin^{7a}

1-3. パクタマイシンの類縁体

報告されているパクタマイシンの類縁体^{2,8}を Figure 1-3 に示した。パクタマイシンの類縁体は非常に少ないため、その構造活性相関研究は進んでいない。現在のところ、6位の芳香環部位および7位の水酸基について薬効や毒性発現への関与が部分的に判明しているのみである。また、これら類縁体の生物活性は次のように報告されている。パクタマイセイト (pactamycate)^{2,8a} は顕著な生物活性を示さず、細胞毒性を含めすべての生物活性がパクタマイシンと比べ大幅に低下すると報告されている^{8b}。一方、7-デオキシパクタマイシン (7-deoxypactamycin)^{8c} とジョギャマイシン (jogyamycin)^{8d} はパクタマイシンと同様にトリパノソーマ原虫や薬剤耐性マラリア原虫に対する強力な抗原虫活性を有するが、ヒトの正常二倍体繊維芽細胞である MRC-5 に対する細胞毒性もパクタマイシンと同様に強力であることが報告されている。これら類縁体を示す生物活性から、C-1位のウレア部位およびC-7位の水酸基の有無が生物活性に与える影響が大きいものと推察され、現在報告されている化学合成された類縁体もC-1位やC-7位を修飾したものが多く報告されており、その他の部位(C-2, 3, 4, 5位)を修飾した類縁体はほとんど報告されていない。

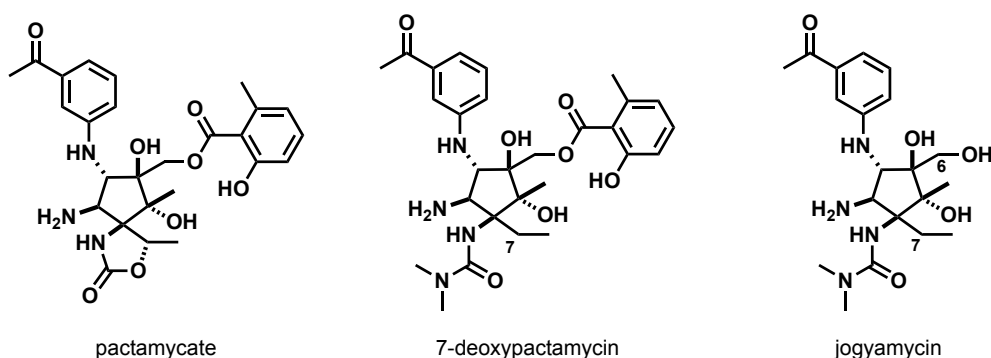


Figure 1-3. Pactamycin Analogs

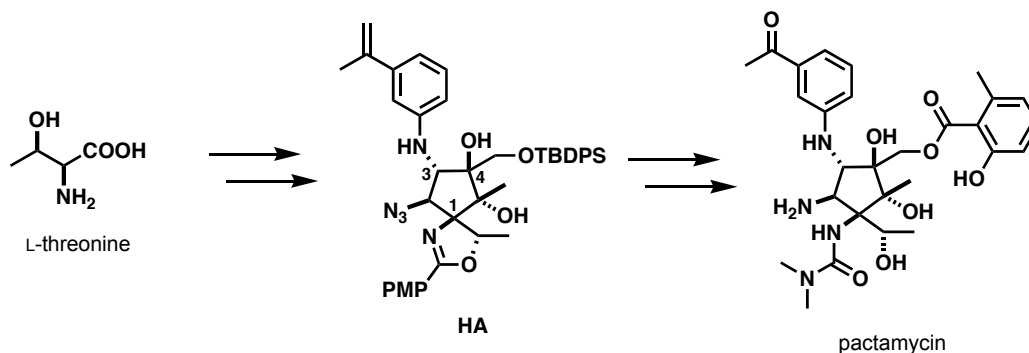
1-4. パクタマイシンの新規類縁体の開発について

上記のようにパクタマイシンやその類縁体は有用な生物活性を有しているため、新規医薬品候補として期待されている。しかし、ヒトの正常細胞に対する毒性も強力なため、選択毒性の向上が重要な研究課題となっている。このような状況下において、新たな類縁体の開発はこの課題の解決策の1つとして考えられる。当研究室では、2000年初頭よりこの課題の糸口を見つけるべくパクタマイシンの全合成研究を進めてきている⁹。また、すでにいくつかの研究グループによって、化学合成または生合成遺伝子の改変による類縁体の開発が試みられており、以下に簡単に紹介する。

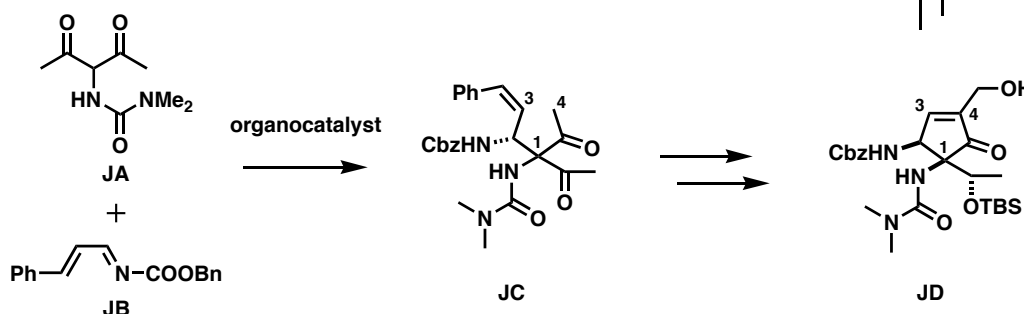
化学合成による類縁体の開発には、得られた天然物を誘導化する半合成と完全化学合成によって類縁体を合成する手法がある。パクタマイシンの場合、その特異な構造的特徴(1-1 参照)により、天然物そのものの官能基選択的な誘導化は非常に困難である。そのため、全合成的手法による類縁体合成がより有効であると考えられる。現在までに、当研究室を含むいくつかのグループから合成研究が報告されており¹⁰、その全合成が Hanessian のグループ¹¹と Johnson のグループ¹²によってそれぞれ報告されている。Hanessian のグループは L-スレオニンを出発原料として用い、分子内向山アルドール縮合によるシクロペンタン骨格の構築、エポキシドの開環による C-3 位へのアニリンの導入を経由して中間体 **HA** を合成したのち、側鎖の修飾を経てパクタマイシンの全合成を達成している (Scheme 1-1. a)。一方、Johnson のグループは、有機触媒を用いたアキラルな化合物 **JA** および **JB** の不斉マンニッ

ヒ反応による中間体 **JC** の合成、分子内アルドール縮合によるシクロペンタン骨格の構築を経て中間体 **JD** を合成している。その後、Hanessian の全合成ルートを参考にして残る官能基を導入し、パクタマイシンの全合成を達成している (Scheme 1-1. b)。

a) S. Hanessian, et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 3497.



b) J. S. Johnson, et al., *Science*, **2013**, *340*, 180.

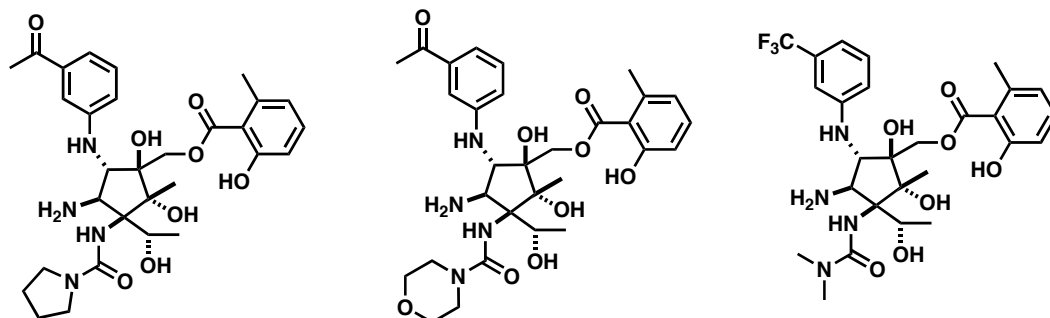


Scheme 1-1. Reported Total Synthesis of Pactamycin

Hanessian らと Johnson らはともに各々のパクタマイシン全合成ルートを利用してその類縁体をいくつか合成し、腫瘍細胞に対する細胞毒性を中心にそれらの生物活性を評価してその結果を報告している¹³。Hanessian らは主に C-1 位のジメチルウレアと C-3 位のアニリンの芳香環部位の置換基効果について検討している (Figure 1-4. a)。一方、Johnson らは C-3 位のアニリンの芳香環部位、C-5 位のメチル基および C-6 位のエステル側鎖の置換基効果について検討している (Figure 1-4. b)。現在のところ、これらの化学合成的手法ではパクタマイシンの修飾部位は限られており、これらの全合成ルートでは対応できない類縁体の存在を示唆していると

考えることができる。

a) Hanessian's group



b) Johnson's group

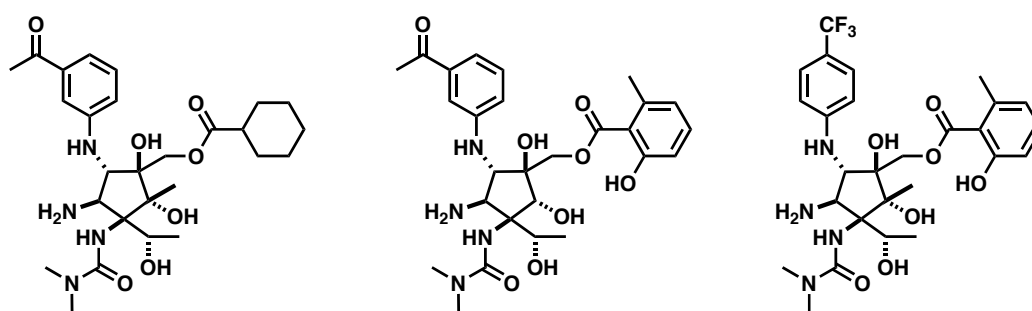


Figure 1-4. Synthetic Analogs of Pactamycin

一方、生合成遺伝子の改変によって開発された類縁体では、Mahmud のグループから報告された TM-025 と TM-026 がその代表例である¹⁴。これらは頭頸部扁平上皮癌細胞 (HNSCC) の増殖を抑制して老化へと導くが殺すことはせず、タンパク質の生合成は阻害しないと報告されている。これは従来研究されてきたパクタマイシンの作用機序とは異なることを示唆しており、非常に興味深い結果といえる。さらに、TM-025 や TM-026 がもつ作用機序は、抗がん剤として新たなアプローチを有する薬剤であるとも考えられる。このようにパクタマイシンの類縁体には非常に興味深い生物活性を示すものが含まれており、新たな類縁体は新規医薬品の開発や生命現象解明のツールとして期待できる。

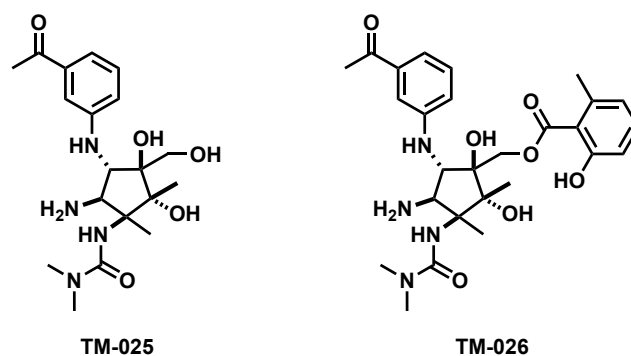


Figure 1-5. Biosynthetically Engineered Analogs of Pactamycin

1-5. 本研究で標的とするパクタマイシン類縁体

新規医薬品候補となるパクタマイシン類縁体を合理的に設計するには、薬効や毒性発現に係わる構造要件を明らかにする必要がある。現在までに報告されている類縁体はシクロペンタン骨格の側鎖を修飾したものが主である (Figure 1-4, 1-5 参照)。そこで、本研究ではシクロペンタン骨格上の極性官能基 (C-2, 3, 4, 5 位) を一部欠落させた類縁体 (Figure 1-6) を合成することを目的とした。そして、それらの活性試験が未解明なままであるパクタマイシンの構造活性相関の解明に貢献できると考えており、各官能基が生物活性に及ぼす役割が明らかになることで、構造を簡略化させた類縁体の効率的合成が可能になると期待できる。さらに、明らかとなった構造要件を基盤とした新規薬剤候補の合理的設計への寄与も期待できると考えている。本研究における具体的なパクタマイシンの全合成およびその類縁体の合成計画については次章で述べる。

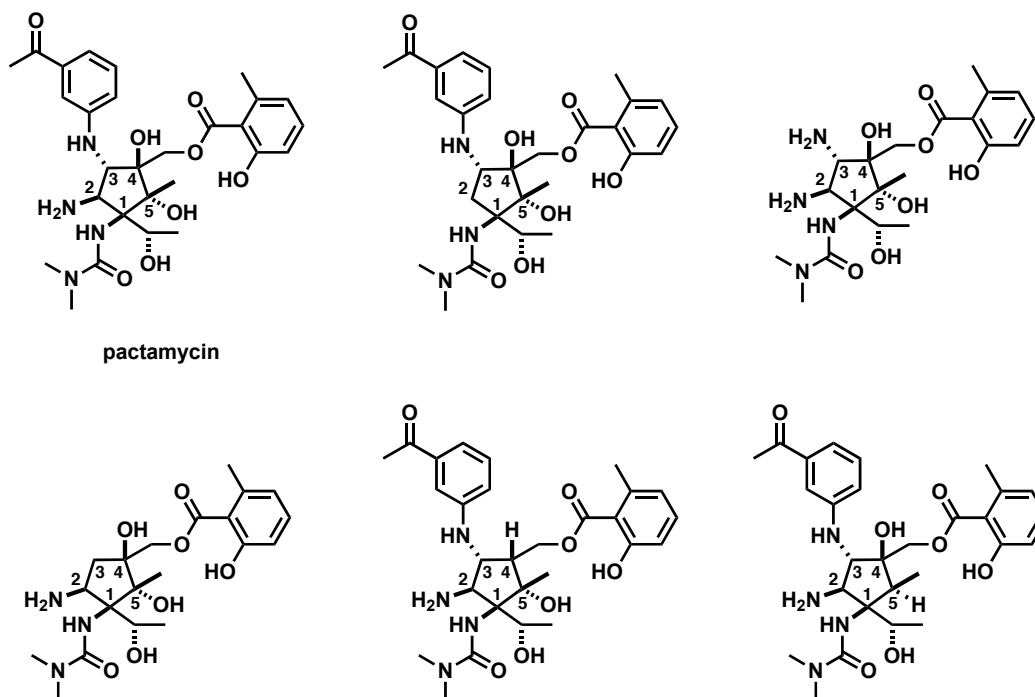
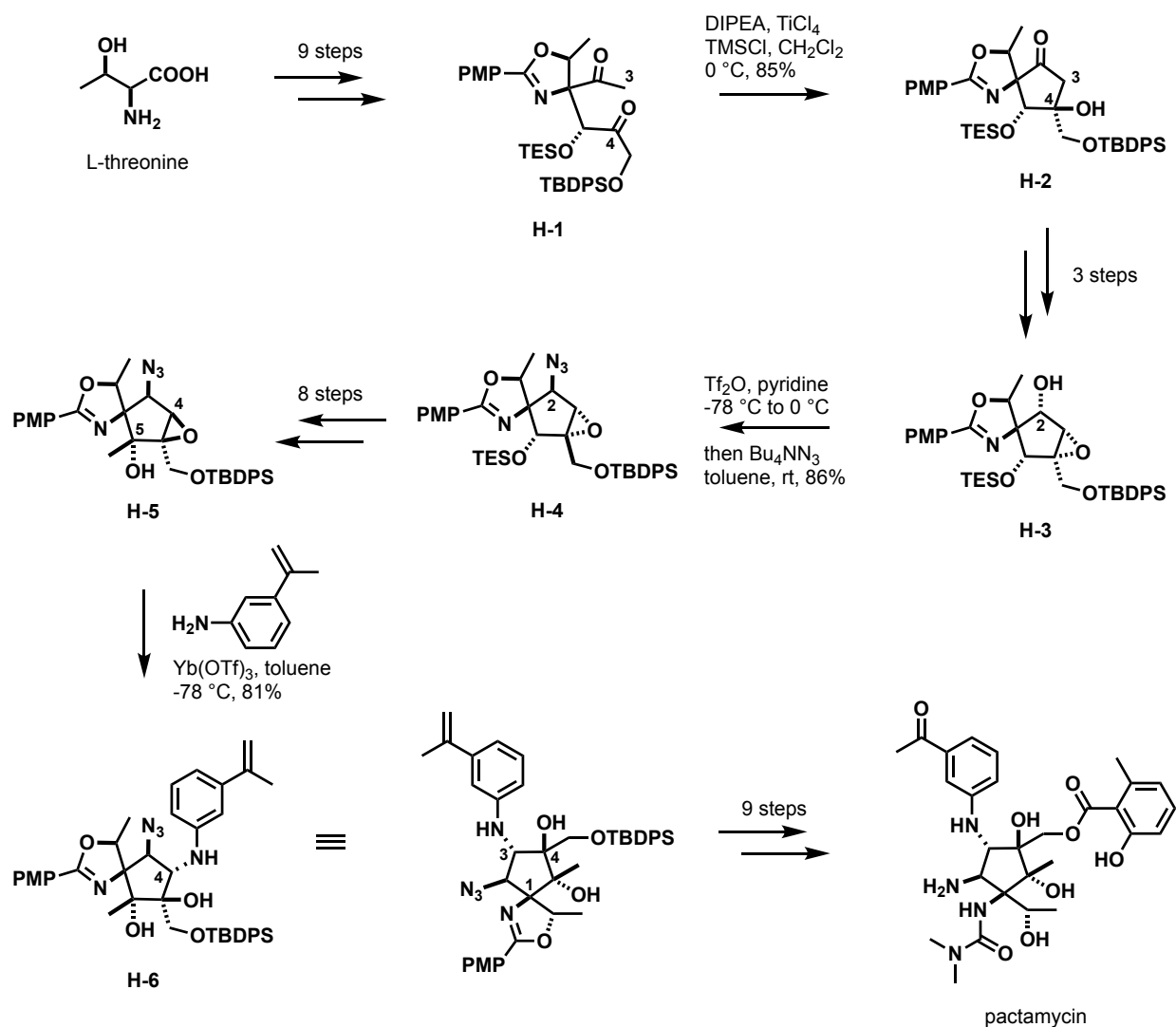


Figure 1-6. Target Analogs of Pactamycin

1-6. 報告されているパクタマイシンの全合成について

現在までに、パクタマイシンの全合成は Hanessian のグループ¹¹ と Johnson のグループ¹² によってそれぞれ報告されており、その詳細を以下に示す。

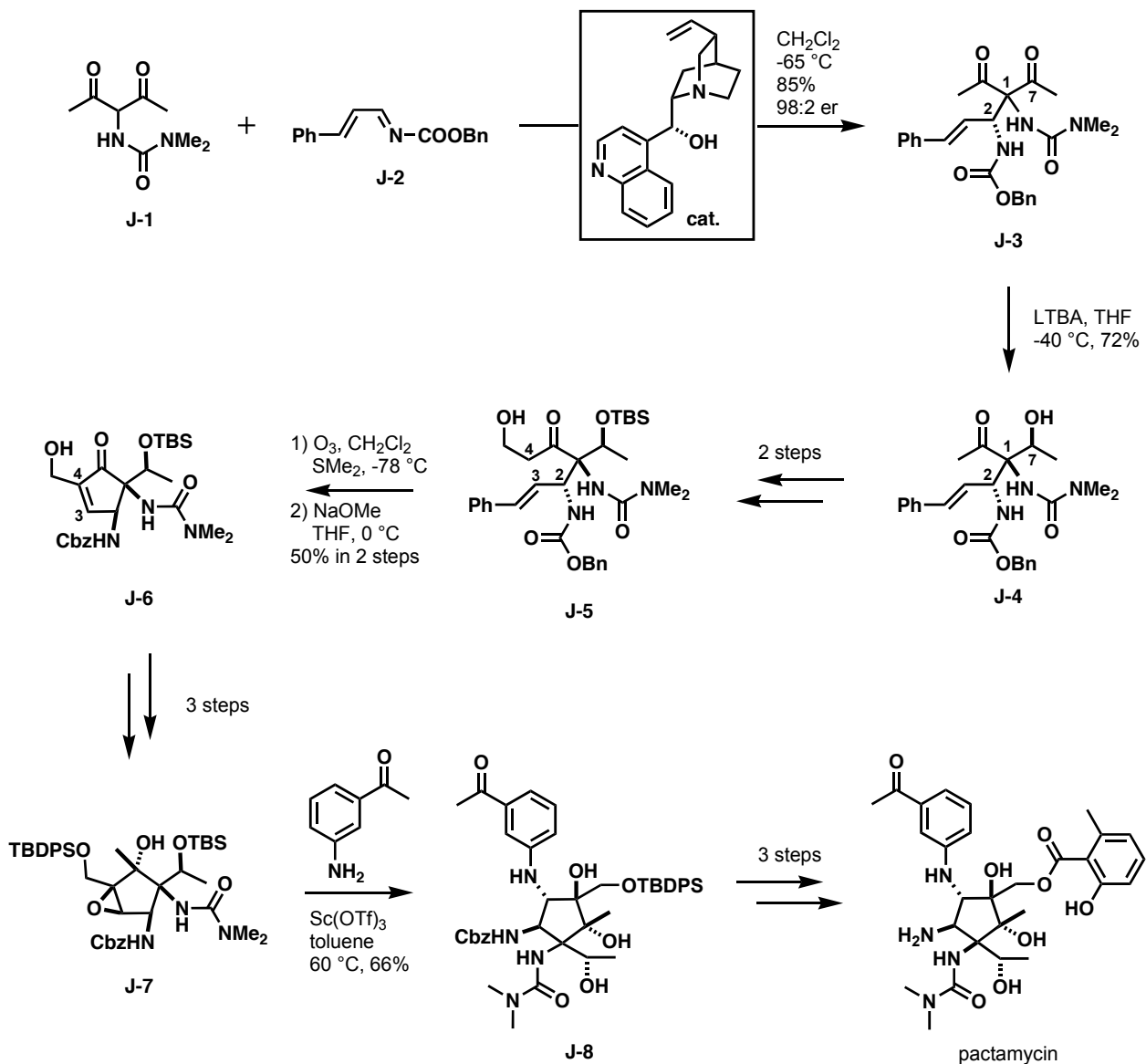
最初の全合成は 2011 年に Hanessian のグループによって達成された (Scheme 1-2)。彼らは L-スレオニンを出発原料として用い、9 工程を経て環化前駆体 **H-1** を調製したのち、分子内向山アルドール反応による化合物 **H-2** の合成によりシクロペンタン骨格の構築を達成した。その後、化合物 **H-2** を化合物 **H-3** へと変換し、これに対するアジドの導入によって化合物 **H-4** を合成した。彼らの計画では、C-3 位へのアニリン部位の導入はエポキシドの開環を利用する予定であったが、化合物 **H-4** のエポキシドは望む立体化学を有していなかった。そのため、C-5 位へのメチル基の導入を含む 8 工程を経て化合物 **H-4** から望む立体化学を有する化合物 **H-5** へと変換した。そして、アニリン誘導体を用いたエポキシドの開環によって化合物 **H-6** を合成したのち、側鎖の修飾を経てパクタマイシンの全合成を達成した。



Scheme 1-2. Total Synthesis of Pactamycin by Hanessian's Group

2013年には、Johnsonのグループによって2つ目の全合成が報告された(Scheme 1-3)。彼らはまず有機触媒を用いたアキラルな化合物 **J-1** および **J-2** の不斉マンニッヒ反応によって化合物 **J-3** を合成した。次に、得られた化合物 **J-3** の対称関係にあるジケトンに LTBA (Lithium tri(*tert*-butoxy)aluminum hydride)還元によって非対称化 (mono還元) し、3つの不斉中心が連続した化合物 **J-4** を合成した。この化合物 **J-4** から3工程を経て環化前駆体 **J-5** を調製し、分子内アルドール縮合によって化合物 **J-6** を合成することでシクロペンタン骨格の構築を達成した。環化前駆体 **J-5** の C-2 位の窒素官能基はパクタマイシンのものとは逆の立体化学を有していたが、環化後のエピメリ化によって望む立体化学へと変換されている。その後、Hanessianの全合成ルートを参考にして、エポキシドの開環を利用した C-3 位への

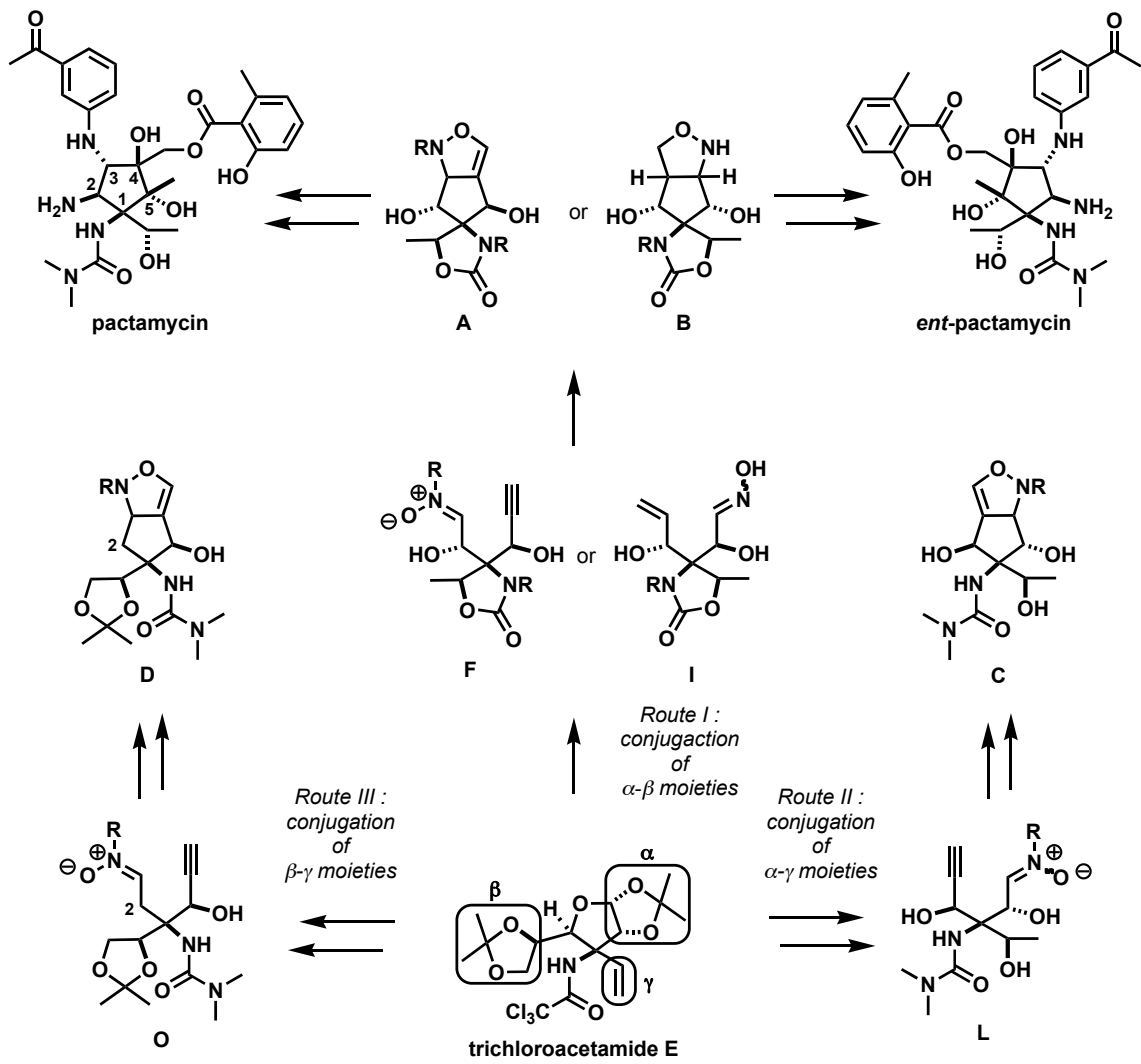
アニリン部位の導入を達成している。すなわち、化合物 **J-6** をエポキシド **J-7** へと変換し、ルイス酸と 3-acetylaniline を用いたエポキシドの開環により化合物 **J-8** を合成した。そして、側鎖の修飾や保護基の脱保護を経てパクタマイシンの全合成を達成している。



Scheme 1-3. Total Synthesis of Pactamycin by Johnson's Group

第 2 章 合成計画

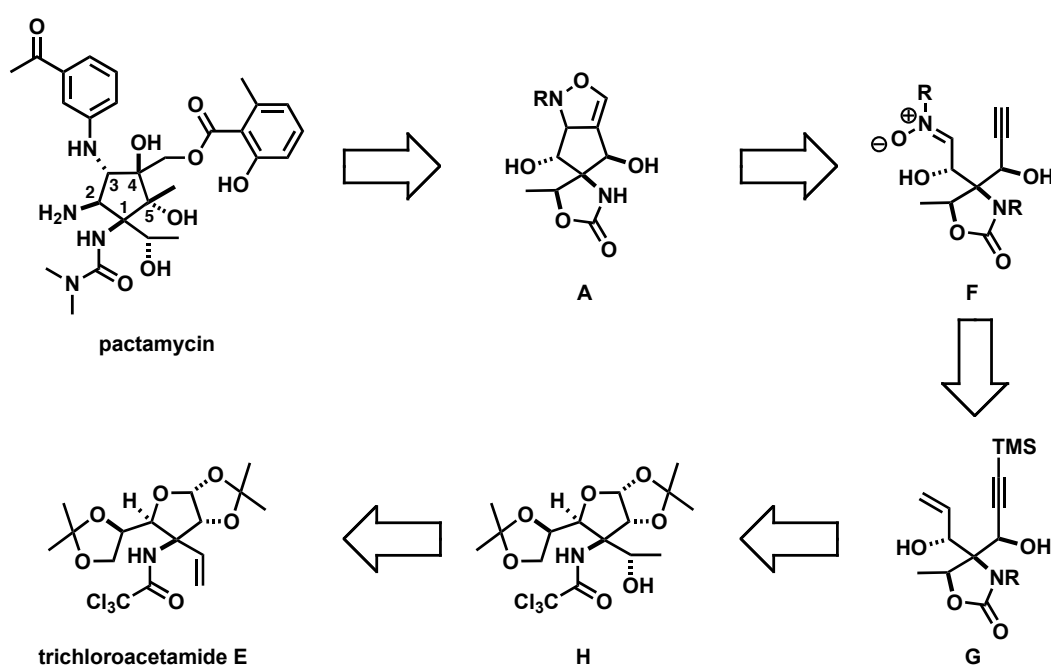
本研究では、将来的な類縁体合成を見据えたパクタマイシンの全合成ルートの確立を目指している。第 1 章 4 節でも述べたように、パクタマイシンの類縁体には非常に興味深い生物活性を示すものが含まれており¹⁴、新たなパクタマイシン類縁体は新規医薬品リードや生命現象解明のツールとして期待できると考えている。本研究で標的とする類縁体として、第 1 章で記した類縁体 (1-5 参照) の他、非天然物である *ent*-パクタマイシン(パクタマイシンの鏡像体)とその類縁体にも着目した。*ent*-パクタマイシンは合成化学的にパクタマイシンと等価であり、非天然物であるが故にその生物活性は興味深い。その合成では、合成化学的な付加価値を生み出すべく、パクタマイシンとは似て非なる合成手法を用いることを構想した。そして我々は、ジアセトン-D-グルコースから調製できるトリクロロアセトアミド **E** を基点とし、分子内環化付加反応によるシクロペンタン骨格の構築を経由した合成ルートが、この目的を満たす可能性があると考えた(Scheme 2-1)。トリクロロアセトアミド **E** の α - β 部位、 α - γ 部位または β - γ 部位を用いてそれぞれシクロペンタン骨格を構築することで、パクタマイシン類縁体を作り分けることが可能となる。例えば、 α - β 部位を用いるルートでは、トリクロロアセトアミド **E** を化合物 **F** または化合物 **I** へと変換し、それらを用いたナイトロンとアルキンの分子内[3+2]環化付加反応またはオキシム-オレフィン環化付加反応によって化合物 **A** と化合物 **B** をそれぞれ合成する。そして、化合物 **A** を用いてパクタマイシンを、化合物 **B** を用いて *ent*-パクタマイシンを合成する計画である。または β - γ 部位で骨格構築すると、化合物 **O** を経由して環化生成物 **D** が得られ、これをパクタマイシンの C-2 位のアミノ基を欠落させた誘導体を合成する際の間mediateとして想定している。更に α - β 部位で骨格構築した化合物 **B** からの *ent*-パクタマイシン合成が難航した場合、類似した合成手法によって α - γ 部位で骨格構築し、化合物 **L** を経由して得られた化合物 **C** を用いて *ent*-パクタマイシンの合成を試みる計画である。これにより、種々の類縁体合成に柔軟に対応できる合成方法論になると期待している。



Scheme 2-1. Concept of Research

2-1. Route I におけるパクタマイシンの合成計画

Route I でのパクタマイシン合成計画を Scheme 2-1 に示した。この合成計画は、前任者の辻本によって計画されたものに基づいている⁹。この計画では、化合物 A をパクタマイシン合成に向けた重要中間体として設定した。化合物 A は化合物 F よりナイトロンとアルキンの分子内 [3+2] 環化付加反応によって合成できると考えられる。さらに、化合物 F は化合物 H の 2 つのアセトニドをビニル基とアルキンにそれぞれ変換した化合物 G を経由して調製が可能であると想定できる。化合物 G の合成は前任者の辻本によってすでに報告されており、市販のジアセトン-D-グルコースからトリクロロアセトアミド E を経由して容易に合成することが可能である。

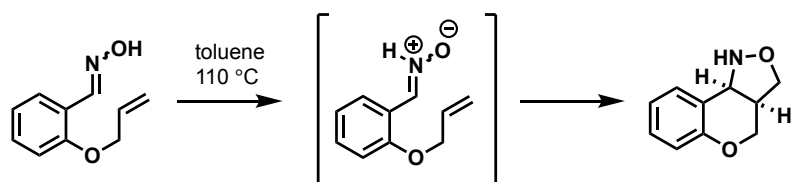


Scheme 2-2. A Synthetic Plan of Pactamycin by Route I

2-2. Route I における *ent*-パクタマイシンの合成計画

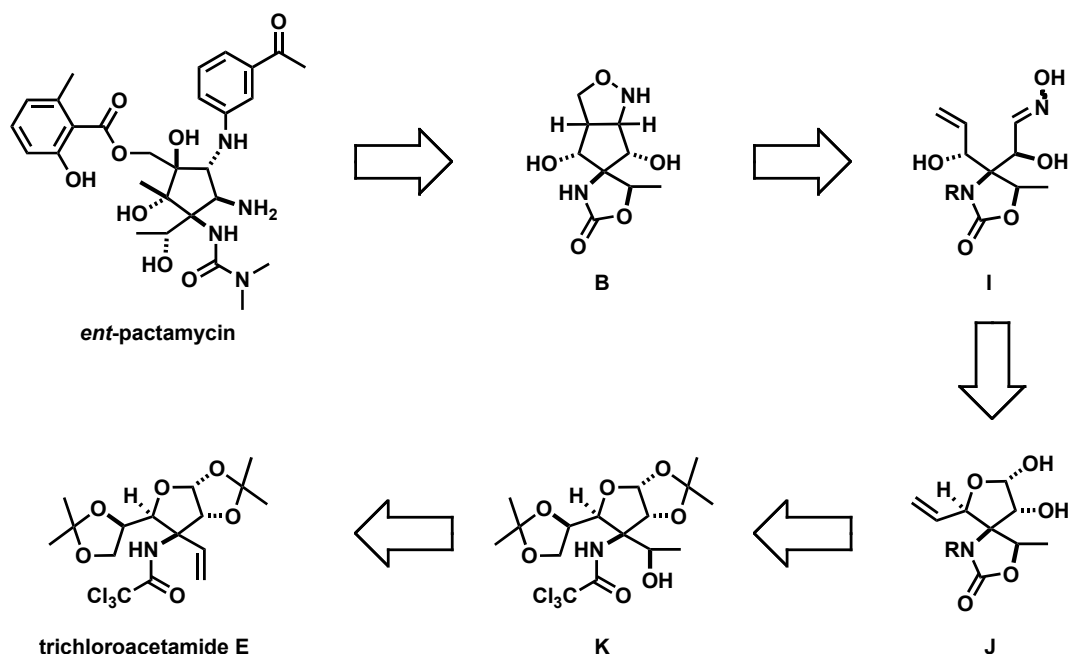
イソオキサゾリジン環の合成法の 1 つとして、ナイトロンとオレフィンの 1,3-双極子環化付加反応が広く知られている。一方、オキシムとオレフィンを用いた環化反応によるイソオキサゾリジン環の合成法 (ex; Scheme 2-3)¹⁵ も報告されているが、適用例も少ないため現在のところ有望視されておらず、我々の知る限り天然物合成においては用いられた例はない。しかしながら、オキシム前駆体が簡便な条件下で合成できることや、得られたイソオキサゾリジン環上

の窒素が無置換であり、直ちに必要な置換基を導入することが可能である。従って、本環化付加反応は多様な誘導体合成への応用や高度に酸化された複雑な化合物の合成に広く適用できる可能性を秘めていると期待している。そこで、我々はこの環化付加反応をパクタマイシンのもつシクロペンタン骨格の構築に鍵反応として採用した合成計画を立案した。



Scheme 2-3. Synthesis of Isoxazolidine by Oxime-olefin Cycloaddition

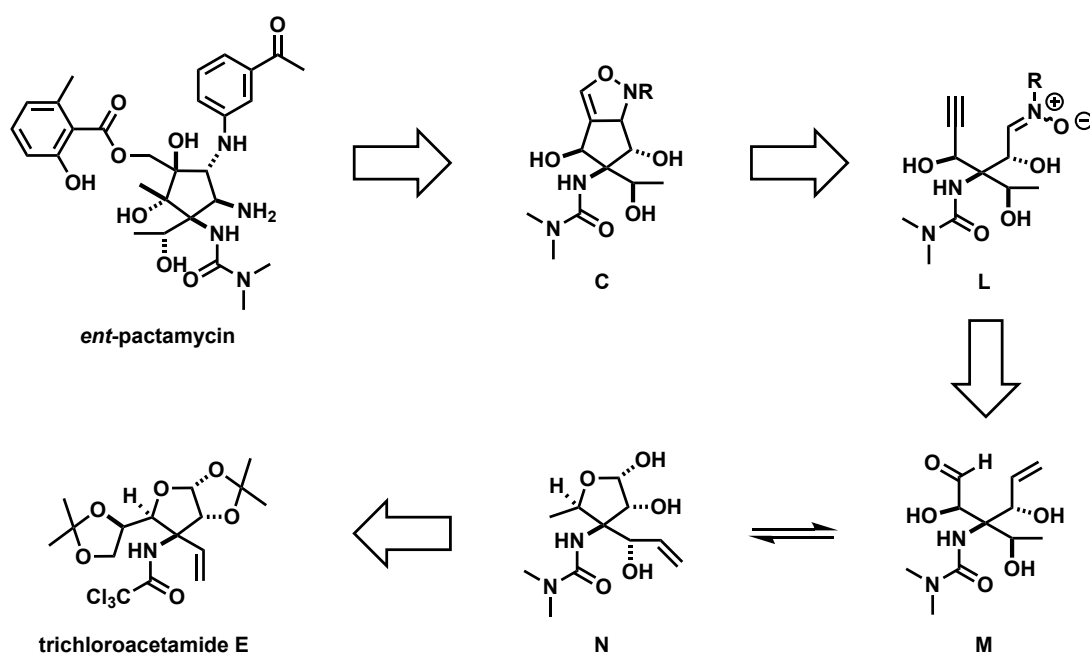
オキシムとナイトロンを用いたイソオキサゾリジン環の構築を鍵反応とする *ent*-パクタマイシンの合成計画を Scheme 2-4 に示す。我々は化合物 **B** を *ent*-パクタマイシン合成のための重要中間体として設定した。化合物 **B** は化合物 **I** からオキシムとオレフィンを用いた環化反応によるイソオキサゾリジン環の構築によって、合成が可能であると考えられる。化合物 **I** のオキシムは化合物 **J** のヘミアセタール部位の平衡を利用して開環体のアルデヒドから調製できる。化合物 **J** は Scheme 2-1 で示した Route I でのパクタマイシンの合成計画と同様の手法を用いることでトリクロロアセトアミド **E** から化合物 **K** を経由して合成する計画である。



Scheme 2-4. A Synthetic Plan of *ent*-Pactamycin by Route I

2-3. Route II における *ent*-パクタマイシンの合成計画

Route II および Route III は類縁体合成のためだけではなく、Route I でのパクタマイシンの合成研究が不幸にもデッドエンドを迎えた際の予備的な合成計画としての役割も担っている。その一例として Route II での *ent*-パクタマイシンの合成計画を Scheme 2-5 に示した。Route I でのパクタマイシンの合成計画と同様に化合物 **C** を重要中間体として設定し、ナイトロンとアルキンの分子内[3+2]環化付加反応を鍵反応として化合物 **L** から合成できると考えた。化合物 **L** は化合物 **M** のアルデヒドをアルキンに、ビニル基をナイトロンへとそれぞれ変換することで得られると想定した。化合物 **M** は平衡関係にある化合物 **N** をトリクロロアセトアミド **E** から調製できると考えた。各官能基の変換や導入は Route I で得られた知見を活かすことが十二分に可能であり、トリクロロアセトアミド **E** から化合物 **L** への変換は迅速に遂行できるものと考えている。



Scheme 2-5. A Synthetic Plan of *ent*-Pactamycin by Route II

2-4. Route III でのパクタマイシンアナログの合成計画

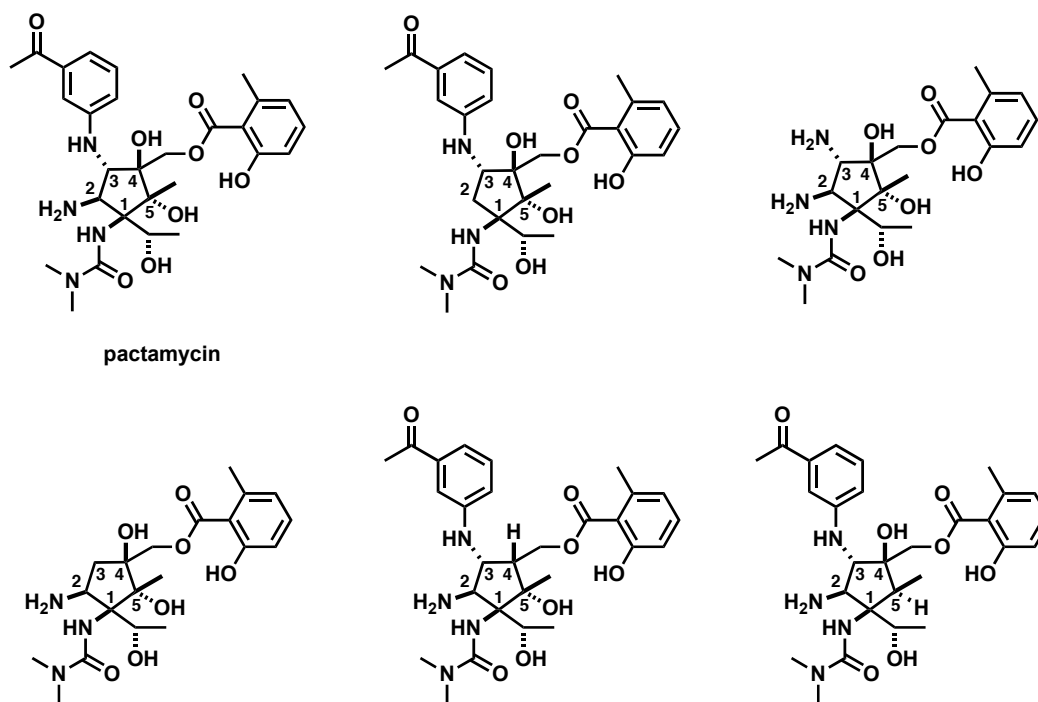
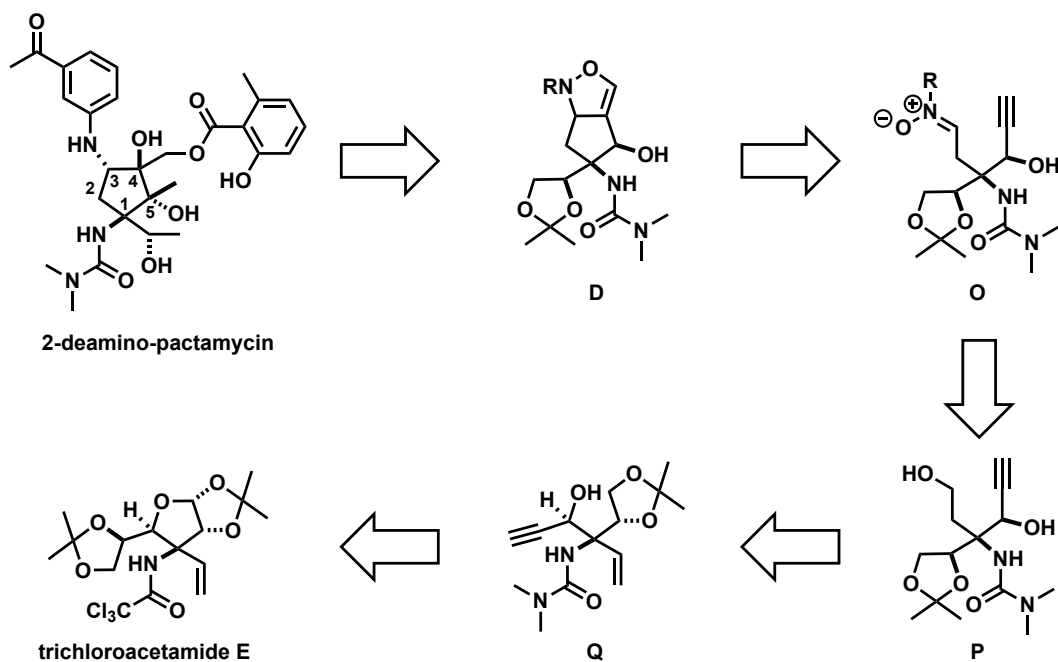


Figure 2-1. Target Analogs of Pactamycin

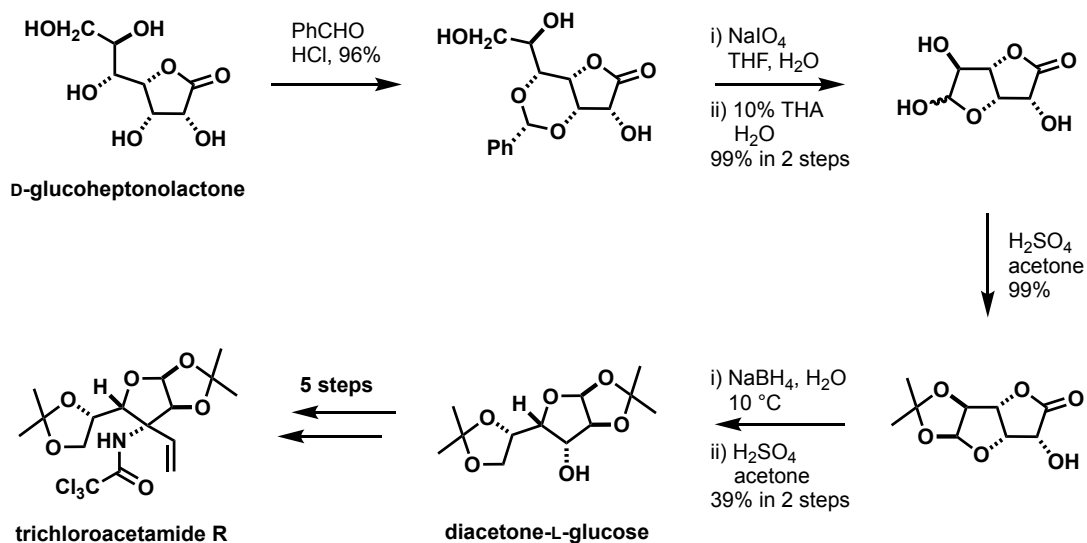
Route I、Route II および Route III のいずれかにおいてパクタマイシンまたは *ent*-パクタマイシンの全合成が達成された場合、パクタマイシンの類縁体合成を進めていく計画である。現在のところ、標的とするパクタマイシンの類縁体は Figure 2-1 に示したものを想定しており、アナログ合成の一例として Route III における 2-デアミノパクタマイシンの合成計画を Scheme 2-6 に示した。この合成計画においても Route I におけるパクタマイシンの合成計画と同様に化合物 **D** を重要中間体として設定した。そしてこれもまた、ナイトロンとアセチレンの分子内 [3+2]環化付加反応によって化合物 **O** から合成できると想定した。化合物 **O** は 1 級アルコールのアルデヒドへの酸化と続くナイトロンへの変換によって化合物 **P** から調製できると考えられる。化合物 **P** は化合物 **Q** を経由してトリクロロアセトアミド **E** から変換できるものと考えた。



Scheme 2-6. A Synthetic Plan of 2-Deamino-pactamycin by Route III

2-5. *ent*-トリクロロアセトアミドの合成とその利用について

前述した3つの合成ルートによってパクタマイシンまたは *ent*-パクタマイシンの一方のみ合成が達成できた場合、もう一方のエナンチオマーはトリクロロアセトアミド **E** のエナンチオマーである **R** を L-グルコースから合成し、それを用いて合成する計画である(Scheme 2-7)。L-グルコースは非天然単糖で高価であるが、近年、安価な D-グルコヘプトノラクトンからジアセトン-L-グルコースへの数十グラムスケールでの変換が報告されているので、これを利用してトリクロロアセトアミド **R** を合成する¹⁶。

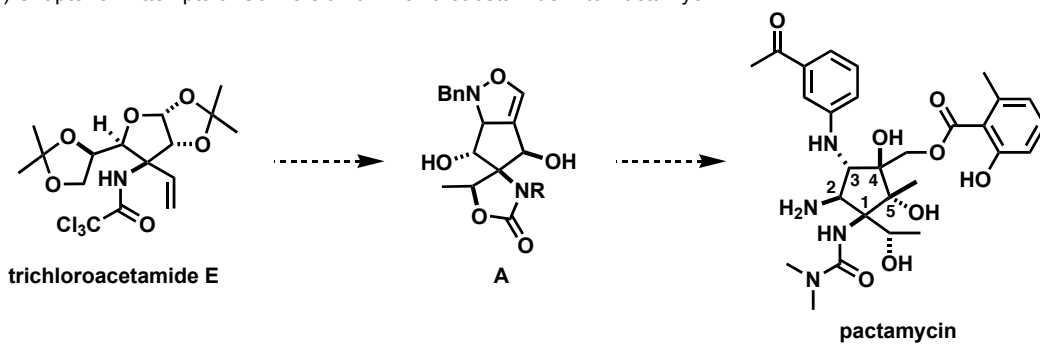


Scheme 2-7. Synthesis of Trichloroacetamide **R** via Diacetone-L-Glucose

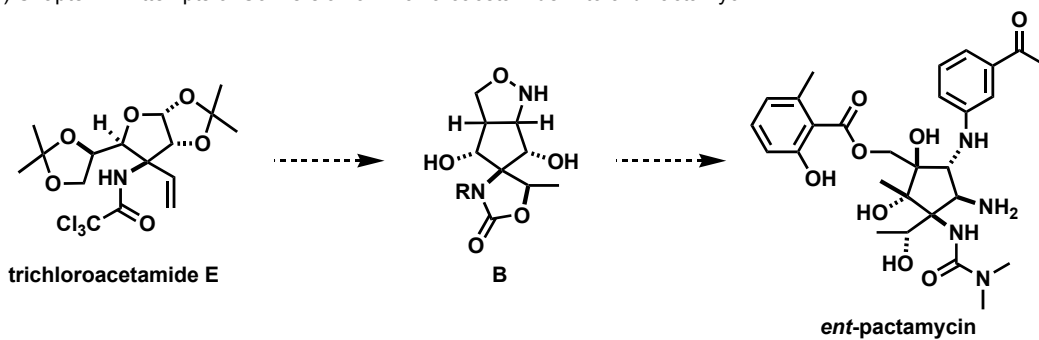
2-6. 現在までに展開した研究内容について

以上のような計画のもと、本研究では、Route I によるパクタマイシンおよび *ent*-パクタマイシンの合成研究を展開した。すなわち、Route I でのナイトロンとアルキンによる分子内 [3+2]環化付加反応によるシクロペンタン骨格の構築 (化合物 A の合成) および得られた環化生成物を用いたパクタマイシンの合成 (Scheme 2-8. a)、Route I でのオキシム-オレフィン環化付加反応によるシクロペンタン骨格の構築 (化合物 B の合成) および得られた環化生成物を用いた *ent*-パクタマイシンの合成 (Scheme 2-8. b) についてそれぞれ検討した。次章より、それらの研究結果について述べる。

a) Chapter 3 : Attempts of Conversion of Trichloroacetamide **E** to Pactamycin



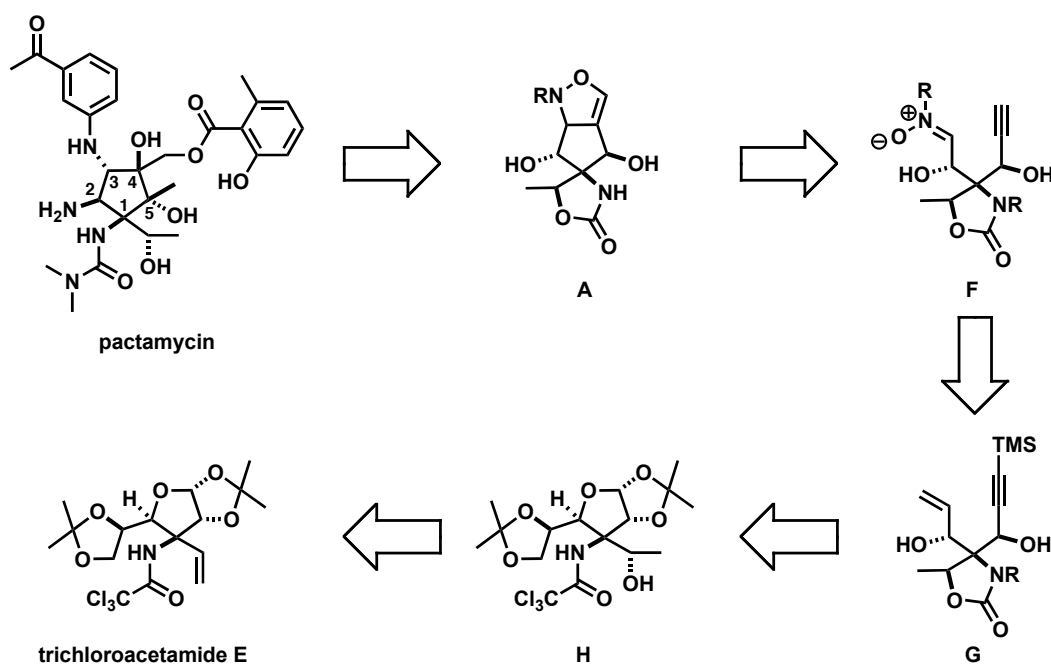
b) Chapter 4 : Attempts of Conversion of Trichloroacetamide **E** to *ent*-Pactamycin



Scheme 2-8. Topic of Chapters

第3章 パクタマイシンの合成研究

Route I でのパクタマイシン合成計画を Scheme 3-1 に再び示した。この合成計画は、前任者の辻本によって計画されたものに基づいている⁹。この計画では、化合物 A をパクタマイシン合成に向けた重要中間体として設定した。化合物 A は鍵反応であるナイトロンとアルキンの分子内[3+2]環化付加反応によって化合物 F より合成できると考えられる。さらに、化合物 F は化合物 H の 2 つのアセトニドをビニル基とアルキンにそれぞれ変換した化合物 G を経由して調製が可能であると想定できる。化合物 G の合成は前任者の辻本によってすでに報告されており、市販のジアセトン-D-グルコースからトリクロロアセトアミド E を経由して容易に合成することが可能である。

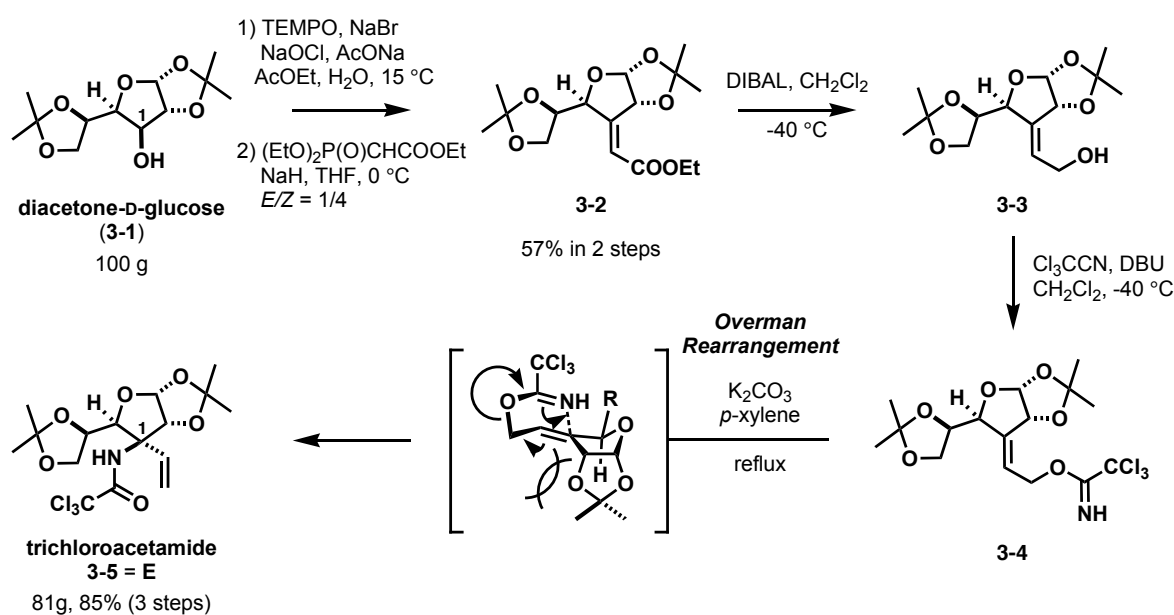


Scheme 3-1. A Synthetic Plan of Pactamycin by Route I

3-1. トリクロロアセトアミド E の大量合成

当研究室でこれまでに行われたトリクロロアセトアミド E の合成は、25 g のジアセトン-D-グルコース(3-1)を用いたものが最大スケールであった。今後、トリクロロアセトアミド E は Route I での *ent*-パクタマイシンの合成研究や Route II および Route III での合成研究においても重要な中間体となるため、さらなる大量合成を検討した。そして、筆者は 100 g のジアセトン-D-グルコース(3-1)を出発原料として用いた合成法を整えた(Scheme 3-2)。このスケールアップでは、ジアセトン-D-グルコース(3-1)の PCC 酸化と続く Wittig 反応での後処理が課題となった。すなわち、25 g スケールの合成では 100 g の PCC が必要であったため、反応終了後に PCC

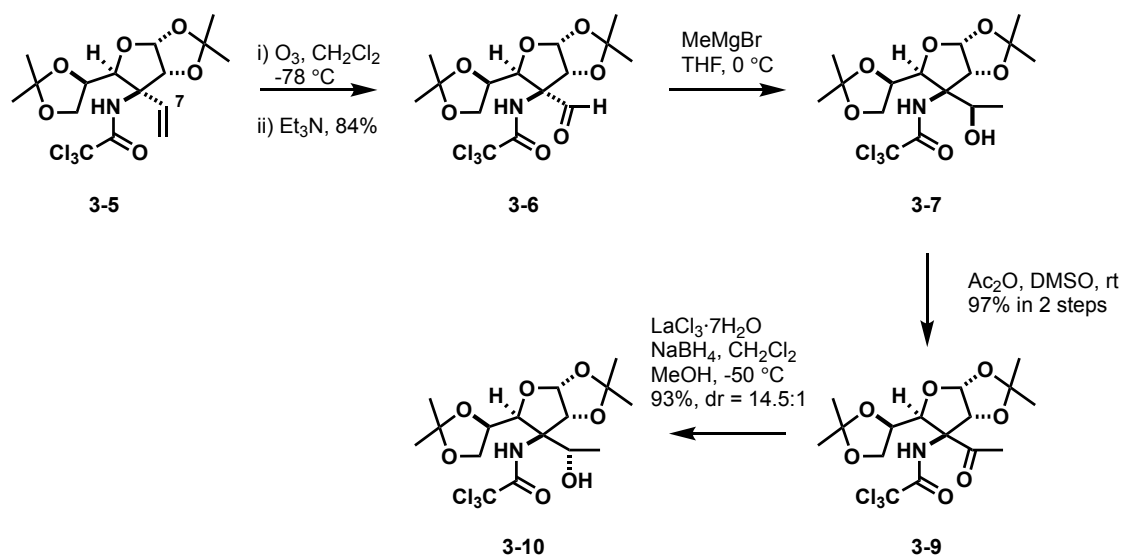
の残渣を除去するために大量のシリカゲルを用いなければならなかった。また、続く Wittig 反応においても大量に副生するトリフェニルホスフィンオキシドの除去に大量のシリカゲルを必要とする上、除去後の粗生成物を再結晶およびカラムクロマトグラフィーで精製するため、非効率的であることが課題となっていた。そこで、これらの課題を改善すべく反応条件を検討した結果、ジアセトン-D-グルコース(**3-1**)の PCC 酸化をメルク社の研究者によって報告された TEMPO 酸化¹⁷に変更することで反応の後処理は分液操作のみとすることができた。また、Wittig 反応を Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応に変更することで、この反応の後処理も分液操作のみとなり、上記の問題点を改善することが可能となった。これにより、ジアセトン-D-グルコース(**3-1**)から目的とする Z-ester **3-2** を 2 工程 57%の収率で得ることができた (*E/Z* 比は 1:4)。次に得られた Z-ester **3-2** を DIBAL 還元によってアリルアルコール **3-3** へと変換したのち、トリクロロアセトニトリルと反応させてイミデート **3-4** を調製した。そして、*p*-キシレン還流下での Overman 転位により目的とするトリクロロアセトアミド **3-5 (E)** を単一の生成物かつ単一のジアステレオマーとして 3 工程 85%の収率で得ることに成功した。この Overman 転位では当研究室で最適化された反応条件¹⁸を用いており、*p*-キシレンの空気酸化によって副生するカルボン酸を捕捉するために K₂CO₃ を添加物として用いている。なお、この転位反応は Scheme 3-2 に示したように環内のアセトニドとの立体障害の小さい β 面から進行するため、生成物 **3-5** が単一のジアステレオマーとして得られたと考えている。そして、今回整えた合成法を用いることによって、100 g のジアセトン-D-グルコース (**3-1**)から 81 g のトリクロロアセトアミド **3-5 (E)** を得ることが可能となった。



Scheme 3-2. Synthesis of Trichloroacetamide **3-5** from diacetone-D-glucose

3-2. エンイン G の合成

辻本らの方法⁹に従って、トリクロロアセトアミド **3-5** からエンイン **G** を合成した。まず、トリクロロアセトアミド **3-5** の C-7 位に水酸基を導入した **3-10** を調製した(Scheme 3-3)。すなわち、トリクロロアセトアミド **3-5** のビニル基を、オゾン分解¹⁹によってアルデヒド **3-6** へと変換した。得られたアルデヒド **3-6** を methyl Grignard 試薬と反応させてメチル基を導入し、主生成物としてアルコール **3-7** を高いジアステレオマー比 (>20 : 1) で得た。このジアステレオマー比は粗生成物の ¹H-NMR スペクトルによって決定した。また、その立体化学は辻本によってすでに解析されている。すなわち、アルコール **3-7** を DBU で処理して環状カーバメート **3-8** に変換したのち、その NOESY スペクトルの解析によって決定された(Figure 3-1)。辻本らは、methyl Grignard 試薬の付加において、このような高い立体選択性が観測された理由として、Figure 3-2 に示したようなキレート構造をとった中間体を経るため、より立体障害の小さい面から付加が進行したためであると考えている。この結果から彼らは、ケトン **3-9** を還元することで、同様のメカニズムにより目的とするアルコール **3-10** の合成が可能になると考えた。そこで、アルコール **3-7** の Albright-Goldman 酸化 (Ac₂O-DMSO)²⁰ によってケトン **3-9** を調製したのち、Luche 還元 (NaBH₄+CeCl₃·7H₂O/MeOH, CH₂Cl₂)²¹ によってアルコール **3-10** を 10:1 という選択性で得た。筆者はこの Luche 還元におけるランタノイド系金属塩 (Ce、Sm、Yb、Y、La の各塩化物) の効果を調査した結果、LaCl₃·7H₂O を用いた Luche 還元が最も高い立体選択性を示すことが判明した(Table 3-1)。その後、スケールアップとともにこの反応条件を精査し、反応温度を -10 °C から -50 °C に、NaBH₄ の当量を 5 当量から 2 当量に調整することで、最大 14.5:1 のジアステレオ選択性によって目的とするアルコール **3-10** を得ることに成功した。



Scheme 3-3. Synthesis of Alcohol 3-10

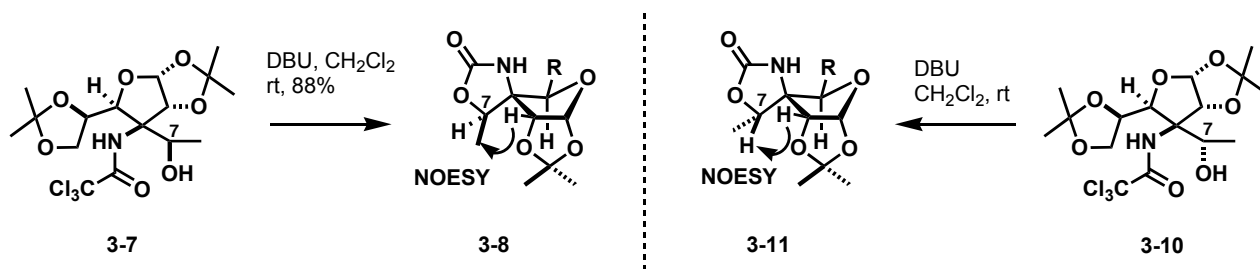


Figure 3-1. Confirmation of Stereochemistry at C-7 position of 3-7 and 3-11

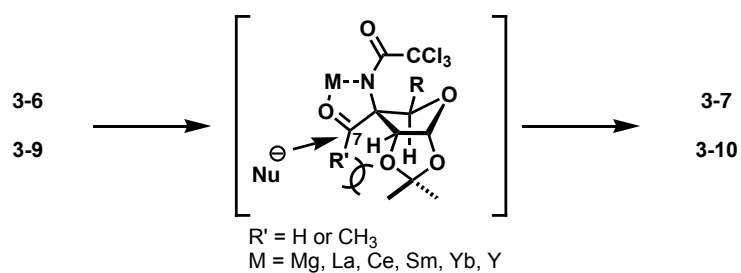
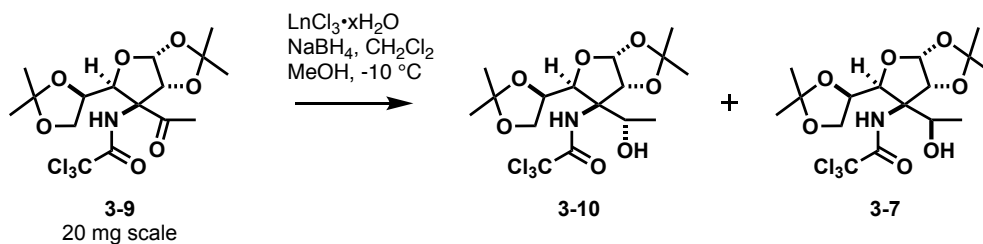


Figure 3-2. A Proposed Mechanism for Addition of MeMgBr or Hydride to Aldehyde 3-6 and 3-9

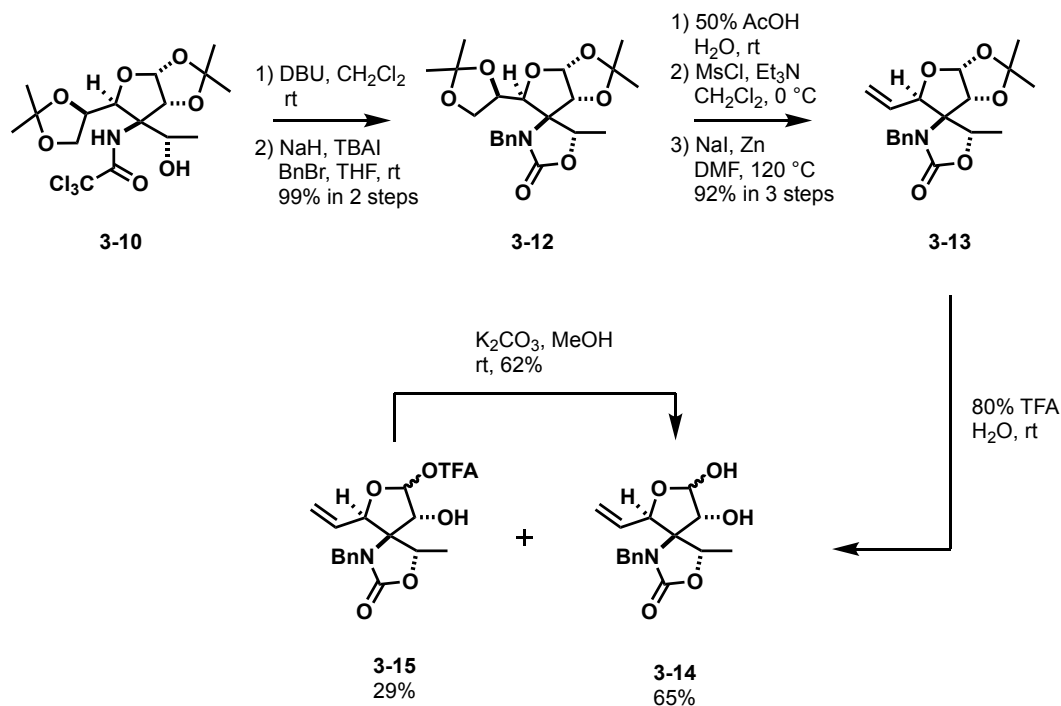
Table 3-1. Stereoselective Reduction of Ketone 3-9



Entry	LnCl_3	NaBH_4	Product ratio* 3-10:3-7
1	$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	6 eq	5.5:1
2	$\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	6 eq	3.5:1
3	$\text{YbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	6 eq	2.5:1
4	$\text{YCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	6 eq	2.8:1
5	$\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	5 eq	6.5:1

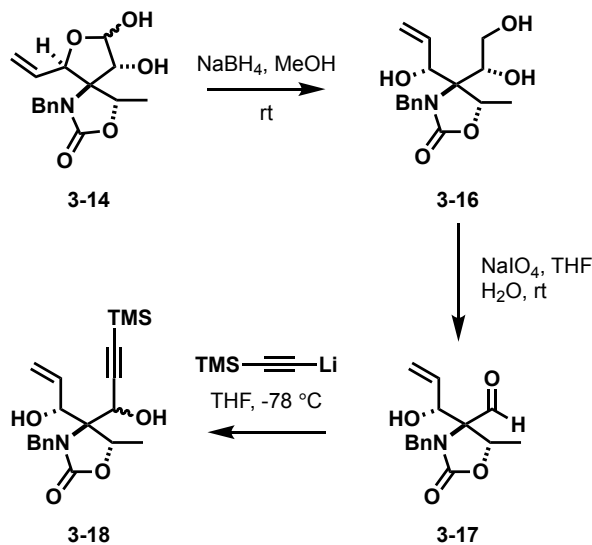
* Ratio was determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of crude product.

エンイン **G** の合成に向け、アルコール **3-10** がもつ 2 つのアセトニド部位をビニル基とアルキンにそれぞれ変換した(Scheme 3-4)。まず、前述したのと同様にアルコール **3-10** を CH_2Cl_2 中 DBU で処理して環状カーバメートに変換したのち、窒素をベンジル(Bn)基で保護して *N*-ベンジルカーバメート **3-12** を調製した。得られた *N*-ベンジルカーバメート **3-12** の末端アセトニドは、50%酢酸水溶液で処理することで選択的な加水分解が可能であり、その後水酸基をメシル(Ms)化し、これを DMF 中 Zn と NaI を用いて還元(Tipson-Cohen procedure)²² することでビニル体 **3-13** を 3 工程 92%の収率で得た。次に、残るアセトニドを 80%TFA 水溶液で加水分解してヘミアセタール **3-14** を主生成物として得た。この加水分解の際、トリフルオロアセチル(TFA)化された化合物 **3-15** の副生が観測された。この副生成物は MeOH 中 K_2CO_3 を用いてトリフルオロアセチル基を加水分解することでヘミアセタール **3-14** へと変換した。

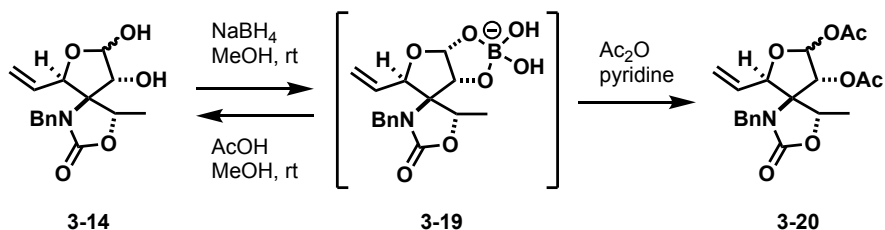


Scheme 3-4. Synthesis of Hemiactal 3-14

当初の計画では、前任者の辻本の合成ルート(Scheme 3-5)に従って、得られたヘミアセタール **3-14** からエンイン **3-18** を合成する予定であった。すなわち、ヘミアセタール **3-14** を NaBH₄ 還元によってトリオール **3-16** を調製したのち、NaIO₄ で処理して 1,2-ジオール部位を切断することでアルデヒド **3-17** へと変換し、これにリチウム TMS アセチリドを付加させてエンイン **3-18** を合成する計画であった。しかしながら、数グラムスケールの合成においてはヘミアセタール **3-14** の NaBH₄ を用いた還元によって目的とするトリオール **3-16** を得ることはできなかった。この原因を調べるために還元反応で得た粗生成物を Ac₂O-pyridine で処理したところヘミアセタール **3-14** のアセチル化体 **3-20** が得られた。また、同じ粗生成物を酸性条件で処理すると原料のヘミアセタール **3-14** が回収されることから、NaBH₄ の還元において安定な環状ホウ素化合物 **3-19** が系内で生成しているため、それ以上還元が進まずトリオール **3-16** が得られなかったと判断した。

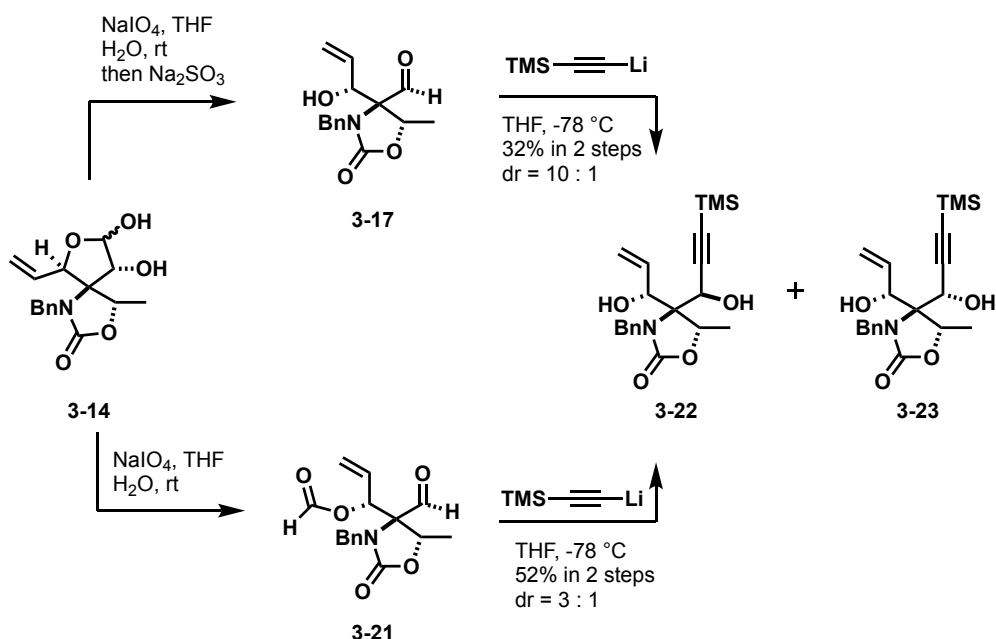


Scheme 3-5. Initial Synthetic Tactic for Synthesis of Enyne **3-18**



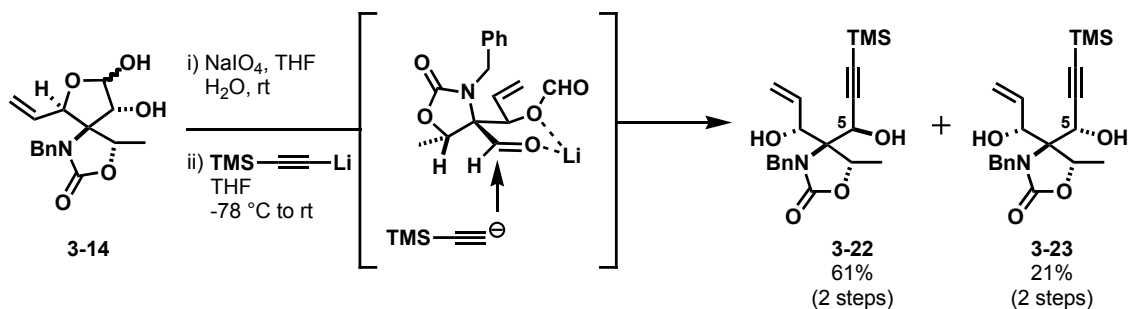
Scheme 3-6. Reduction of Hemiacetal **3-14** with NaBH_4

上記の結果を踏まえ、ヘミアセタール **3-14** を直接 NaIO_4 で処理してアルデヒド **3-17** を調製し、アセチリドの付加によってエンイン **3-22** を合成する計画に変更した(Scheme 3-7)。ヘミアセタール **3-14** を NaIO_4 で処理するとホルミルアルデヒド **3-21** が得られた。アルデヒド **3-17** を得るためにホルミル基の除去を検討したところ、後処理で Na_2SO_3 を用いるとホルミル基のみの除去が可能となり、アルデヒド **3-17** を得た。これに対しリチウムアセチリドを付加させると低収率ではあるものの、10:1 のジアステレオマー比でエンイン **3-22** および **3-23** を得ることができた。一方、ホルミルアルデヒド **3-21** に対し過剰のリチウムアセチリドを作用させると立体選択性は低下(3:1)したものの、付加体の収率の向上が観測された。



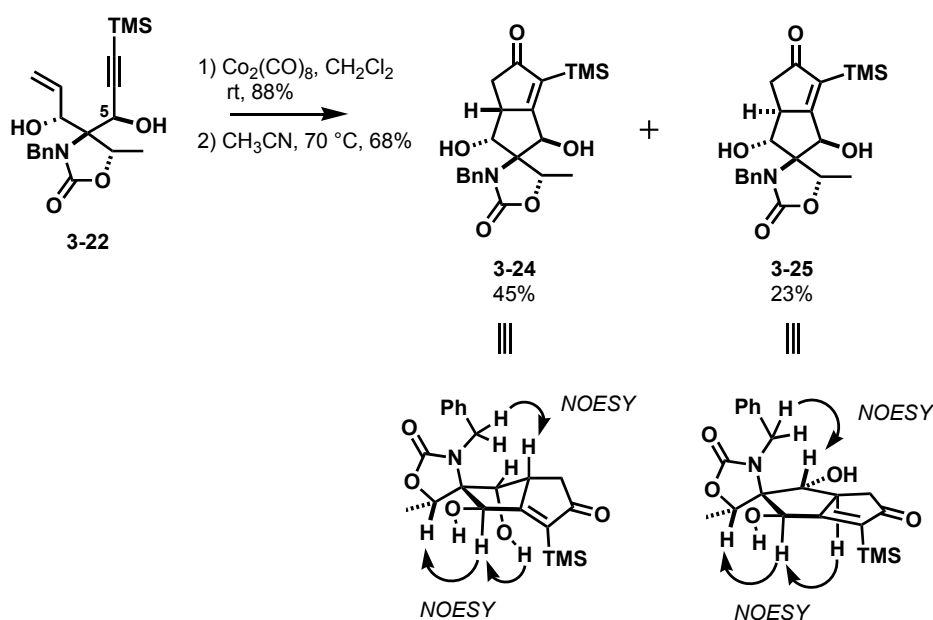
Scheme 3-7. Addition of Lithium TMS-acetylide to Aldehyde **3-17**
and Formylaldehyde **3-21**

その後、ホルミルアルデヒド **3-21** に対する付加の反応条件を精査し、反応温度を徐々に室温まで昇温することで収率を大幅に向上させることができた(Scheme 3-8)。さらに、後述する C-5 位の立体化学の解析によってアセチリドの付加は Scheme 3-8 中に示したキレート中間体に対し立体障害の小さい面から進行したことも判明した。なお、アルデヒド **3-17** を用いた付加反応は低収率であったが、これは基質のレトロアルドール反応が進行しやすく基質の分解によるものと推察している。これらの結果を考慮し、より収率の良いホルミルアルデヒド **3-21** を用いる反応によってエンイン **3-22** を合成する方法を採用することにした。



Scheme 3-8. Improved Synthesis of Enyne **3-22** and **3-23**

エンイン **3-22** の C-5 位の立体配置は、分子内 Pauson-Khand 反応によって得られた環化生成物の NMR スペクトルの解析によって決定した(Scheme 3-9)。すなわち、エンイン **3-22** を $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ と反応させてアセチレン-コバルト錯体を調製したのち、 CH_3CN 中 70°C で加熱することで分子内 Pauson-Khand 反応は速やかに進行し、シクロペンテノン **3-24** と **3-25** を 2:1 のジアステレオマー比で得た。辻本はこれらジアステレオマーの分離が非常に困難であると報告していたが、シリカゲルカラムクロマトグラフィーの条件を精査した結果、アセトン-ヘキサン系の展開溶媒を使うことによって分離することに成功した。そして、これらジアステレオマーの NOESY スペクトルの解析により、エンイン **3-22** の C-5 位は *R* の立体配置を有していることが判明した。

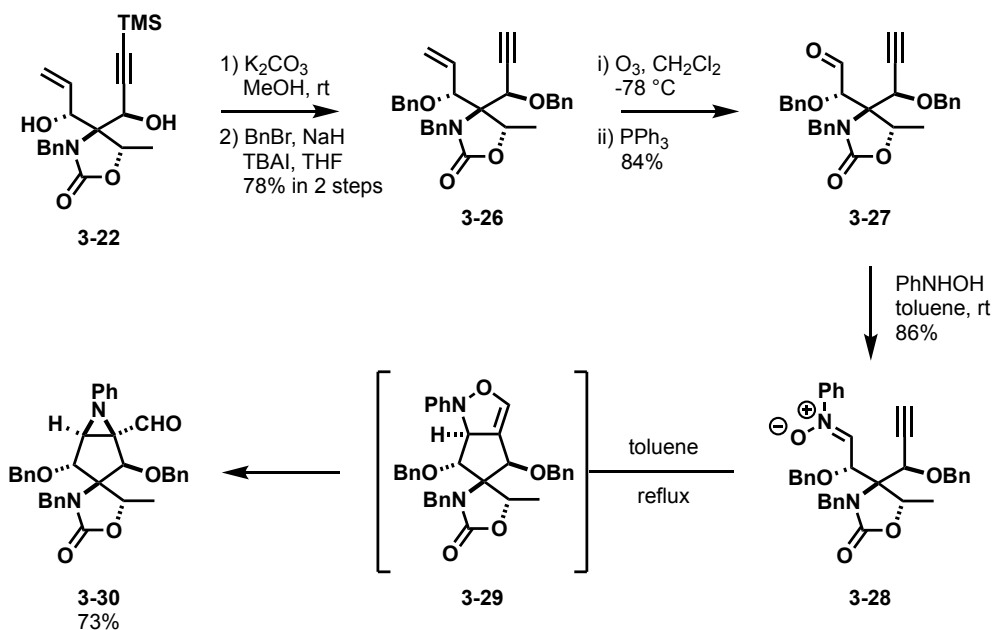


Scheme 3-9. Pauson-Khand Reaction of Enyne **3-22**

3-3. 分子内[3+2]環化付加反応

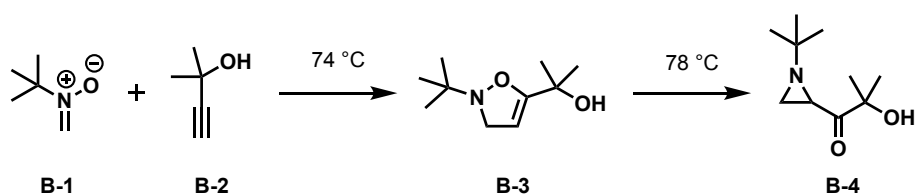
エンイン **3-22** から環化前駆体であるナイトロン **3-28** の合成と、それを用いたナイトロンとアルキンの分子内[3+2]環化付加反応²³について Scheme 3-10 に示す。まず、エンイン **3-22** の TMS 基を MeOH 中 K_2CO_3 で処理して脱保護したのち、2 つの水酸基をベンジル基で保護して化合物 **3-26** を 2 工程 78% の収率で得た。次に、ビニル基をオゾン分解してアルデヒド **3-27** を調製し、得られたアルデヒド **3-27** と *N*-フェニルヒドロキシルアミンの混合液を濃縮して

環化前駆体であるナイトロン **3-28** を合成した。この化合物を用いたナイトロンとアルキンの分子内[3+2]環化付加反応はトルエン還流下で速やかに進行し、単一の生成物を得ることに成功した。しかしながら、各種 NMR スペクトルを詳細に解析したところ、得られた生成物は目的とするイソオキサゾリン **3-29** ではなく、アジリジン **3-30** であることが判明した。



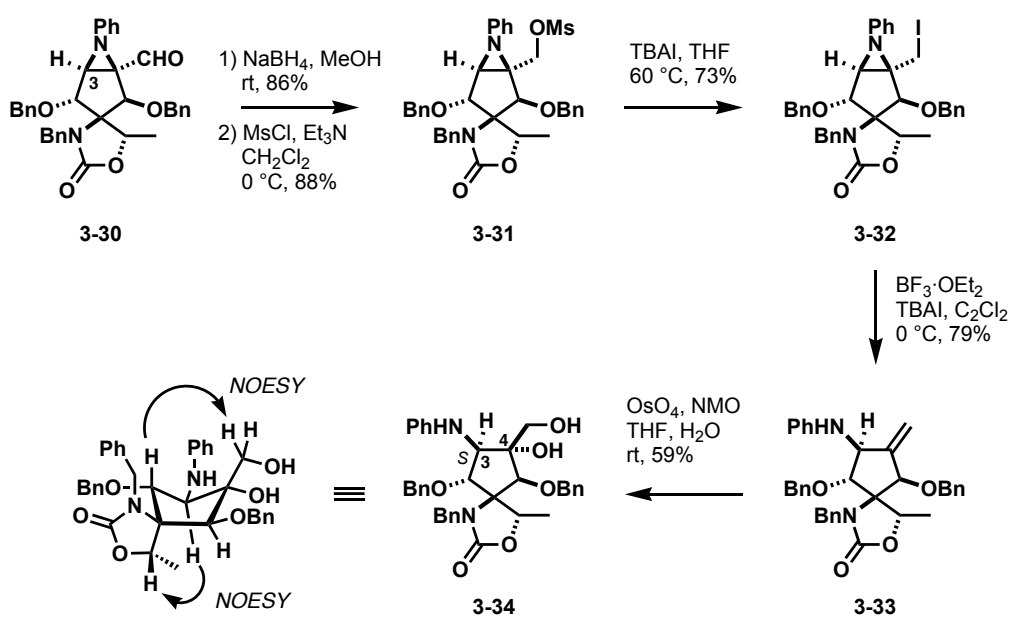
Scheme 3-10. Intramolecular Cycloaddition of Nitron **3-28**

文献調査の結果、ナイトロンとアルキンの分子内[3+2]環化付加反応によるアジリジン環の合成は Baldwin らによって報告されており、彼らの報告ではイソオキサゾリン環を経由してアジリジンが生成するとされていた(Scheme 3-11)²⁴。すなわち、まず彼らは単純なナイトロン **B-1** とアルキン **B-2** からイソオキサゾリン **B-3** を合成し、これをさらに加熱することによりアジリジン **B-4** へと転位することを見出している。イソオキサゾリンの合成およびアジリジンへの転位に必要な温度条件は各化合物の構造に依存していた。また、この報告ののち、イソオキサゾリンからアジリジンへの転位反応がいくつか報告されており²⁵、我々はこの反応を Baldwin 転位と呼ぶことを提案している。本研究では、目的としていたイソオキサゾリン **3-29** の生成を観測することはできなかったが、同様の機構によってナイトロン **3-28** からアジリジン **3-30** が得られたものと考えている。残念ながら、得られた生成物はアジリジン **3-30** ではあったが、この化合物もパクタマイシンのもつ官能基の導入に必要な足がかりを有しているため、我々はこれを用いてパクタマイシンの合成を検討することとした。



Scheme 3-11. Baldwin Rearrangement

パクタマイシンの合成に向け、まず得られたアジリジン **3-30** の立体化学を明らかにすることとした。しかしながら、アジリジン **3-30** の各種 NMR スペクトルの解析ではアジリジン環の立体化学を決定できず、また非結晶性化合物であるため X 線結晶構造解析も利用できなかった。そこで、アジリジン **3-30** の構造を変換したのち立体化学の決定を検討したところ、アジリジン環を開環することでその立体化学が判明した(Scheme 3-12)。すなわち、まずアジリジン **3-30** のアルデヒドの還元と続くメシル化によってメシラート **3-31** を調製し、TBAI を用いたヨウ素化によってヨウ化物 **3-32** を合成した。次にヨウ化物 **3-32** のアジリジン環の開環について検討したところ、0 °C に冷却したヨウ化物 **3-32** と TBAI の混合溶液(CH₂Cl₂ 溶液)に BF₃・OEt₂ を添加することでアジリジン環は速やかに開環し、目的とするアリルアミン **3-33** を得た。そして、OsO₄、NMO を用いたエキソオレフィンのジヒドロキシル化によってジオール **3-34** を合成し、この化合物の NOESY スペクトルの解析によって C-3 位の立体配置が *S* 配置であることが判明した。その後アリルアミン **3-33** の X 線結晶構造解析にも成功し、その立体化学を確認した(Figure 3-3)。



Scheme 3-12. Determination of Stereochemistry at C-3 position

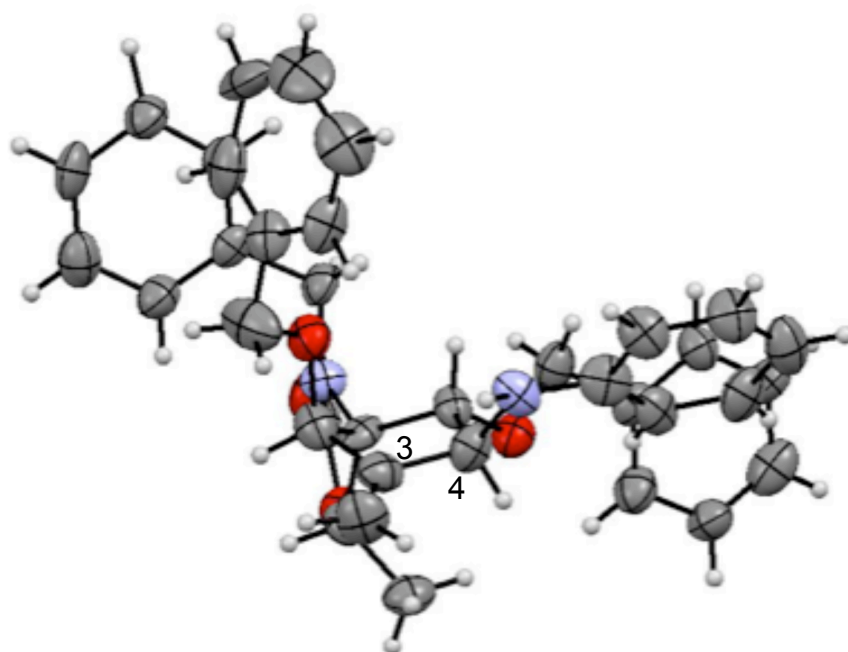
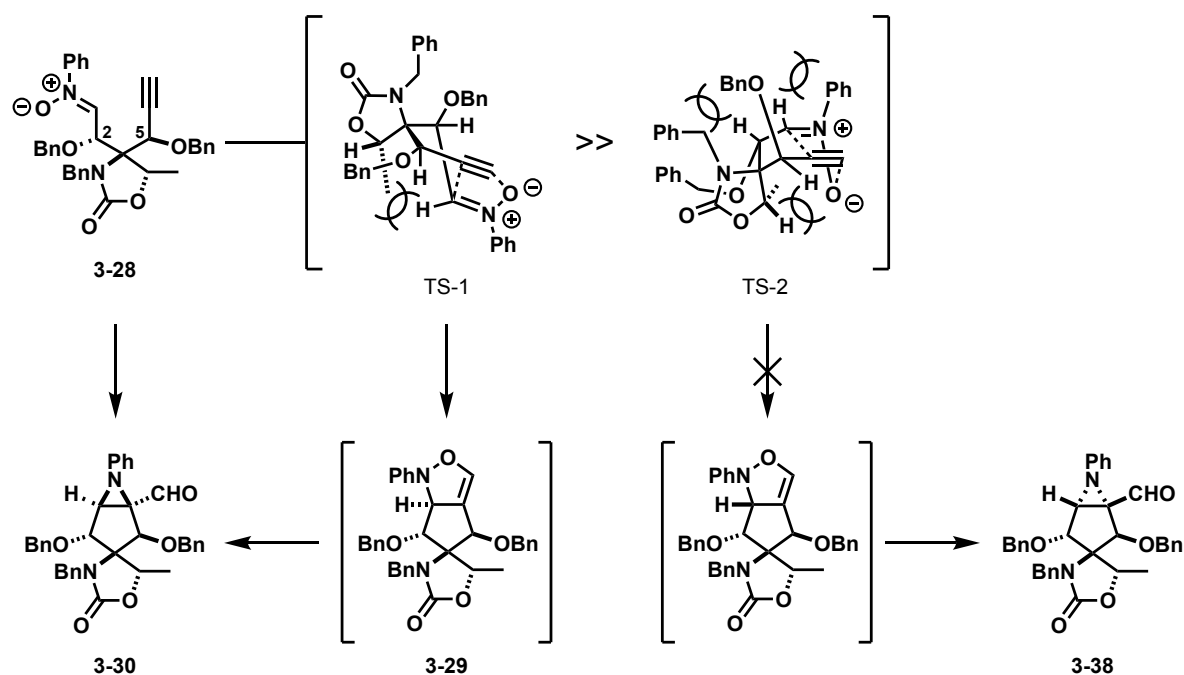


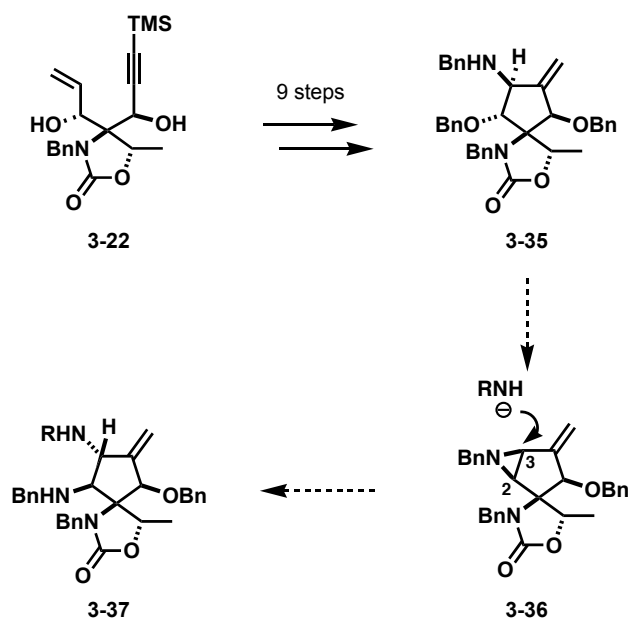
Figure 3-3. X-ray Structure of Allylamine 3-33

得られたアジリジン **3-30** の立体化学が明らかになったことより、このナイトロン **3-28** を用いた分子内[3+2]環化付加反応の立体選択性は Scheme 3-13 に示した反応機構によって発現したものと考えている。すなわち、2 つの可能な遷移状態 (アジリジン **3-30** を与える TS-1 とその逆の立体化学を有するアジリジン **3-38** を与える TS-2) を比較すると、TS-1 は C-2 位と C-5 位のベンジル基が擬エカトリアルを向いており、環状カーバメートのベンジル基や C-8 位のメチル基との立体反発が小さい遷移状態であると考えられる。一方、TS-2 では C-2 位と C-5 位のベンジル基は共に擬アキシアルを占めるため、環状カーバメートのベンジル基や C-8 位のメチル基との立体反発が大きくなり、不利な遷移状態であると言える。したがって、この分子内[3+2]環化付加反応は、立体障害のより小さな TS-1 を経由して進行するためアジリジン **3-30** が単一のジアステレオマーで得られたものと推察している。



Scheme 3-13. A Proposed Mechanism of [3+2] Cycloaddition of Compound **3-28**

アジリジン **3-30** が単一のジアステレオマーで得られたものの、パクタマイシンのもつ C-3 位の立体配置は *R* 配置であるため、その反転が必要となる。そこでアミノ基を脱保護可能なベンジル基で保護した *N*-ベンジルアルルアミン **3-35** を経由して C-2、3 位間にアジリジン環を形成させたアジリジン **3-36** を調製したのち、窒素求核種による C-3 位での位置選択的なアジリジン開環によって望む立体化学を有する化合物 **3-37** を合成する戦術を立てた(Scheme 3-14)。この計画に従ってエンイン **3-22** から *N*-ベンジルアルルアミン **3-35** を同様の手法を用いて調製し、アジリジン **3-36** の合成を種々検討したが、2 つの水酸基を選択的に変換することや *N*-ベンジル基の脱保護が困難であるなど、アジリジン **3-36** を合成するための課題を解決できず、その合成を達成することはできなかった。そして、これらの検討を通し、残念ながらこの合成経路でのパクタマイシンの全合成は非常に難しいと判断した。

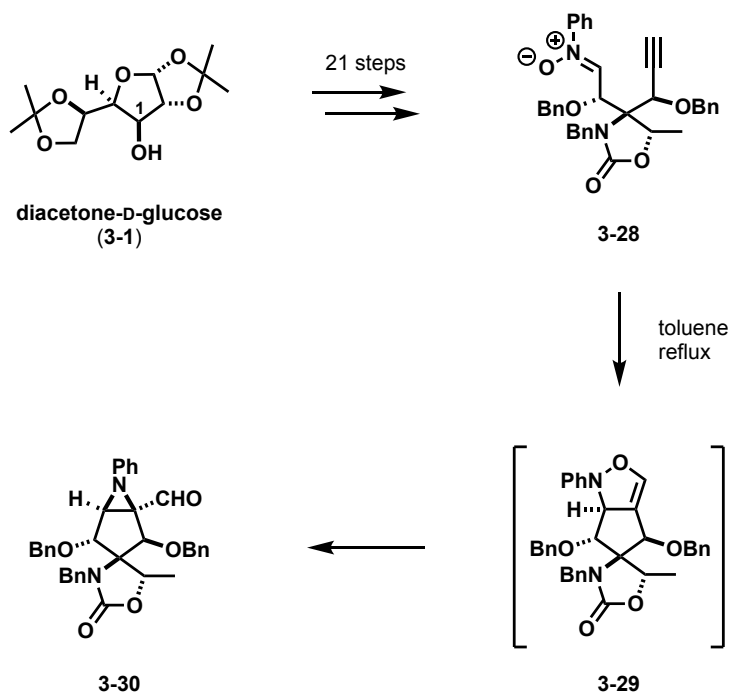


Scheme 3-14. Synthetic Tactic for Inversion of Configuration of C-3 position

3-4. まとめ

ジアセトン-D-グルコース(3-1)から 22 工程でアジリジン 3-30 の合成を達成した(Scheme 3-15)。すなわち、まずジアセトン-D-グルコース(3-1)から 21 工程で鍵反応として設定した分子内[3+2]環化付加反応の前駆体であるナイトロン 3-28 を調製した。得られたナイトロン 3-28 を用いたこの鍵反応はトルエン還流下で速やかに進行し、環化生成物を単一のジアステレオマーとして得ることができた。得られた環化生成物は当初目的としていたイソオキサゾリン 3-29 ではなく、それがさらに Baldwin 転位したアジリジン 3-30 であったが、これもまたパクタマイシンがもつ官能基の導入に必要な足がかりを有していた。そこで、アジリジン 3-30 を用いてパクタマイシンの全合成に向けて、さらなる合成を検討したが、官能基の選択的な変換が困難であるなど、アジリジン 3-36 を合成するための課題を解決することができず、この合成経路によるパクタマイシン合成を中断すべきであると判断した。

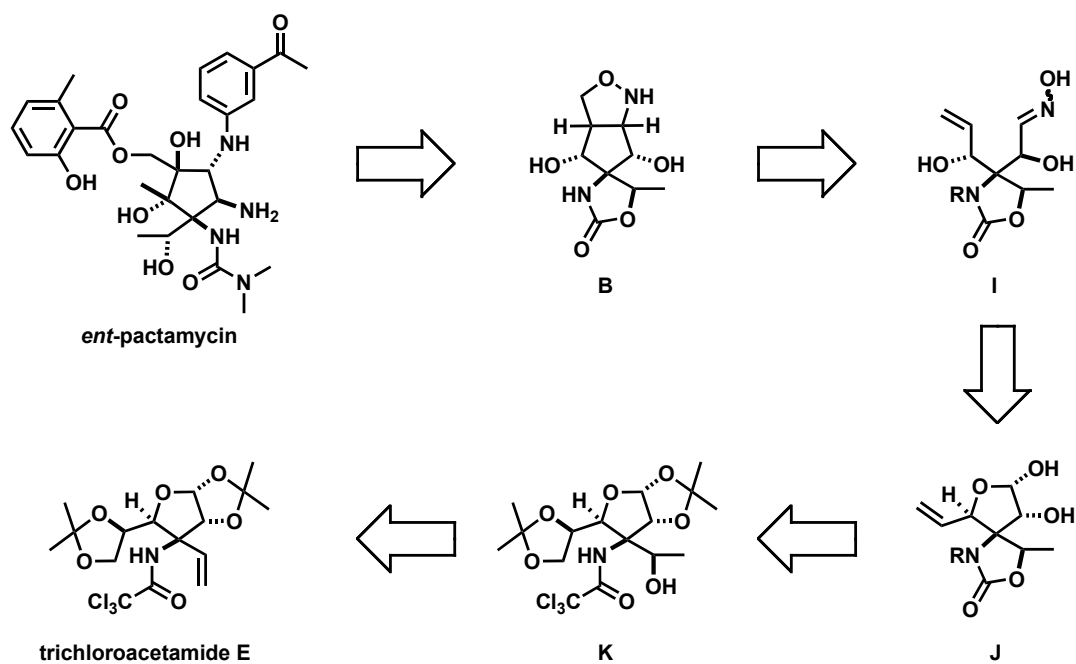
しかし、この一連の研究で得た知見、特に鍵反応であるナイトロン 3-28 の分子内[3+2]環化付加反応の立体選択性などは、別の合成経路での研究に十分活かせるものと考えている。



Scheme 3-15. Summary

第4章 *ent*-パクタマイシンの合成研究

Route I での *ent*-パクタマイシン合成計画を Scheme 4-1 に再び示した。ここでは化合物 **B** を *ent*-パクタマイシン合成のための重要中間体として設定した。化合物 **B** は、鍵反応である分子内オキシム-オレフィン環化付加反応¹⁵ によるイソオキサゾリジン環の構築によって、化合物 **I** からの合成が可能であると考えられる。化合物 **I** はヘミアセタールの平衡を利用したオキシムへの変換によって化合物 **J** から調製可能と推測できる。化合物 **J** はパクタマイシンの合成研究(第 3 章)で得られた知見を活かすことで、化合物 **E** から化合物 **K** を経由して合成できると想定した。

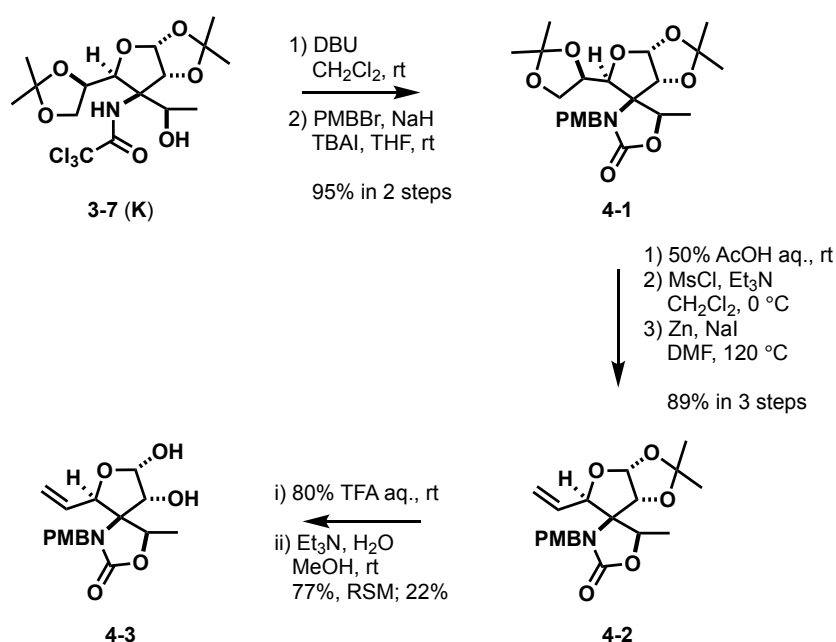


Scheme 4-1. A Synthetic Plan of *ent*-Pactamycin by Route I

4-1. オキシム-オレフィン環化付加反応

まず初めに、ジアセトン-D-グルコースから7工程で合成したアルコール **3-7** (**K**)から鍵反応の前駆体であるヘミアセタール **4-3** を調製した(Scheme 4-2)。アルコール **3-7** をジクロロメタン中 DBU で処理して環状カーバメートに変換したのち、窒素原子を *p*-メトキシベンジル(PMB)化してカーバメート **4-1** を2工程 95%の収率で得た。次に、得られたカーバメート **4-1** の側鎖

アセトニドを 50%酢酸水溶液で選択的に加水分解してジオールを調製したのち、メシル化と続く還元 (DMF 中 120 度加熱下で NaI, Zn で処理 : Tipson-Cohen procedure²²) により、ビニル化合物 **4-2** を 3 工程 89% の収率で得た。そして、残るアセトニドを 80% TFA 水溶液で加水分解し、鍵反応前駆体であるヘミアセタール **4-3** を収率 77% で、原料のビニル化合物 **4-2** を収率 22% でそれぞれ得た。この TFA による加水分解では、昇温によって短い反応時間での原料の消失を観測しているが、それと同時に PMB 基が脱保護されてしまう問題も発生した。このため、室温で反応させることで副生成物の生成を抑制し、原料を回収する方法を選択した。

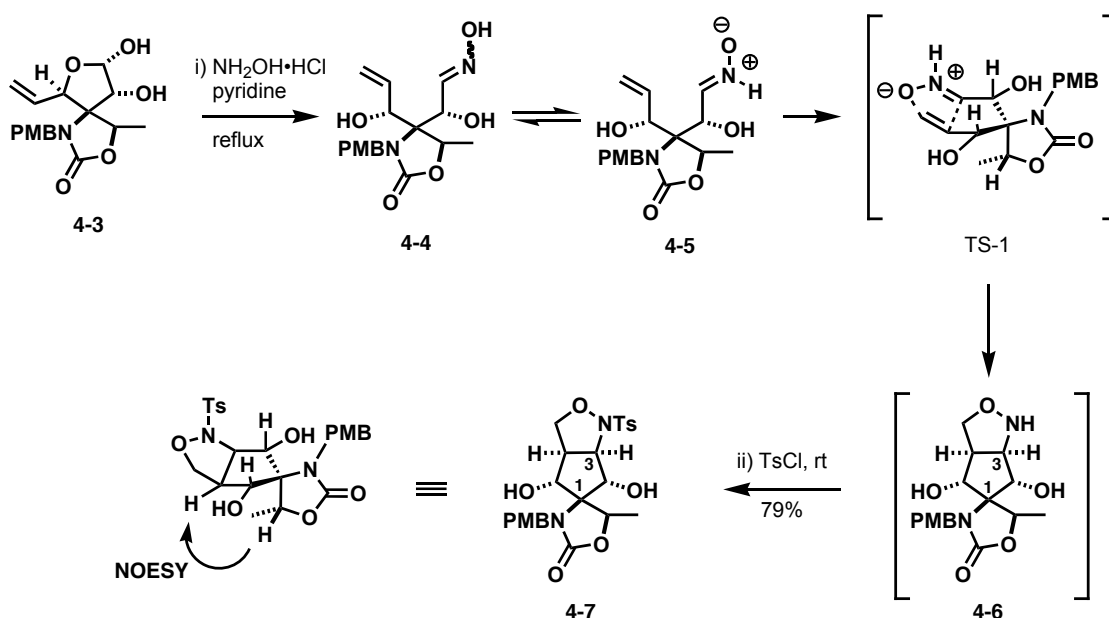


Scheme 4-2. Synthesis of Hemiactal **4-3**

次にヘミアセタール **4-3** を用いたオキシム-オレフィン環化付加反応によるイソオキサゾリジン環の形成について検討した (Scheme 4-3)。すなわち、ヘミアセタール **4-3** をヒドロキシルアミンと反応させてオキシム **4-4** を調製したのち、そのままピリジンの環流温度まで昇温すると分子内オキシム-オレフィン環化付加反応は速やかに進行し、イソオキサゾリジン **4-6** を得ることに成功した。その後の検討により、オキシム **4-4** の消費とイソオキサゾリジン **4-6** の生成を TLC 分析によって確認したのち、TsCl を添加することでヘミアセタール **4-3** から one-pot で *N*-トシルイソオキサゾリジン **4-7** を単一のジアステレオマーとして収率 79% で得ることができた。オキシム-オレフィン環化付加反応は、その成否が用いる基質の構造に大きく依存することが知られているが、この系では環状カーバメート部位による Thorpe-Ingold 効果によってイソオキサ

ゾリジン **4-6** が良好な収率で得られたものと考えている。また、得られた *N*-トシルイソオキサゾリジン **4-7** の NOESY スペクトルから、C-3 位の窒素官能基は *ent*-パクタマイセイトがもつそれとは異なる立体配置を有していることを確認した。これは、ナイトロンとアルキンの分子内 [3+2] 環化付加反応 (第 3 章) のときと同様に、環状カーバメート上の *p*-メキシベンジルアミノ基が擬エカトリアル位を向く TS-1 が安定な遷移状態となるため、*N*-トシルイソオキサゾリジン **4-7** が単一のジアステレオマーとして得られたものと考えている。

予期した通り得られたイソオキサゾリジン **4-7** の C-3 位の立体配置は *ent*-パクタマイシンが有するそれと一致しなかった。そこで、C-2,C-3 位間にアジリジン環を形成し、C-3 位での位置選択的な窒素官能基の導入による開環によって、連続する 3 つの窒素官能基 (C-1 位、C-2 位および C-3 位) を望む立体化学で揃えることを次に検討した。

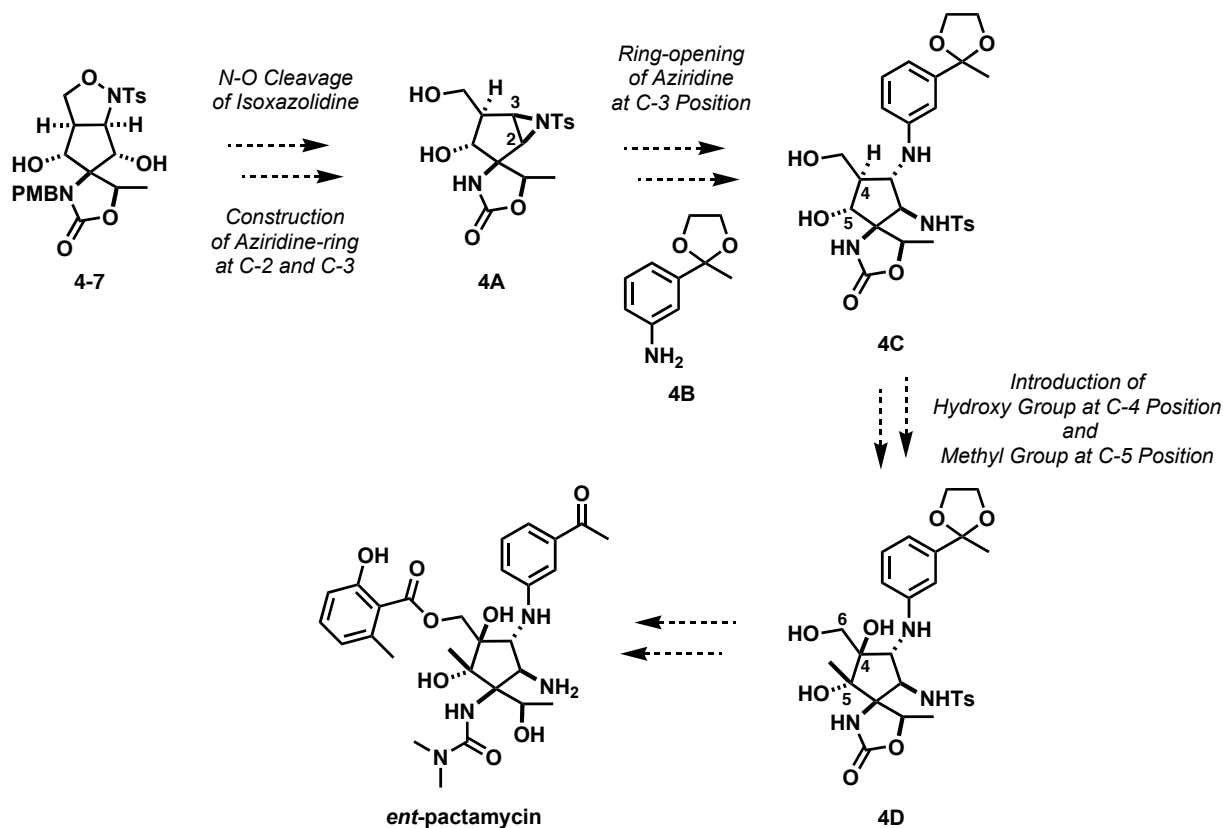


Scheme 4-3. Construction of Isoxazolidine-ring by Oxime-olefin Cycloaddition

4-2. アジリジンの開環を経由した C-3 位への窒素官能基の導入計画

N-トシルイソオキサゾリジン **4-7** を用いた *ent*-パクタマイシンの合成戦略を Scheme 4-4 に示した。まず、アジリジン環の形成やその後の官能基導入 (C-5 位へのメチル基の導入など) に有利に働くとは考えにくい PMB 基を脱保護する。その後、イソオキサゾリジン環の N-O 結合の開裂と続くアジリジン環形成により、C-2,C-3 位間にアジリジン環を有する *N*-トシルアジリジ

ン **4A** の調製を試みる。そして、C-3 位への位置選択的な窒素官能基(ex. **4B**)によるアジリジン環の開環を検討し、窒素官能基を C-1 位、C-2 位および C-3 位に望む立体化学で有する化合物 **4C** の合成を達成する。その後、C-5 位へのメチル基の導入や C-4 位への水酸基の導入によって、化合物 **4C** から *ent*-パクタマイセイトのコア構造をもつ化合物 **4D** への変換を試みる。最後に、C-6 位の水酸基への 6-メチルサリチル酸(MSA)の導入とトシル基の脱保護およびアセタールの加水分解によって *ent*-パクタマイセイトの合成を達成する計画である。

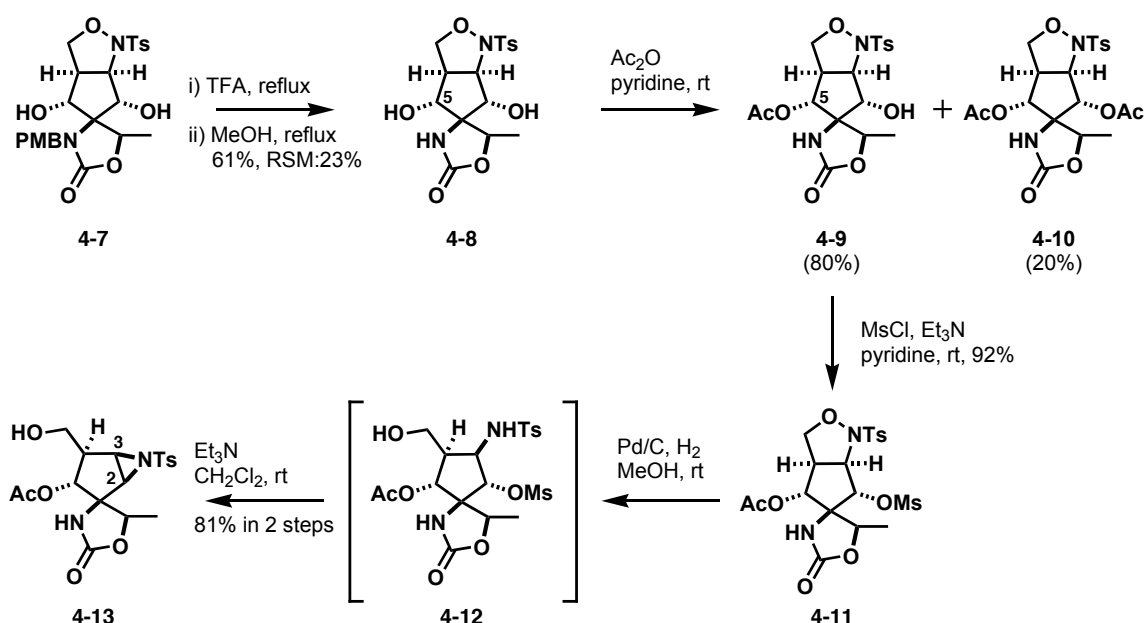


Scheme 4-4. Synthetic Tactic toward *ent*-Pactamycin from Isoxazolidine **4-7**

4-3. *N*-トシルアジリジン **4-13** の合成

上記した合成戦術に従い、*N*-トシルイソオキサゾリジン **4-7** から *N*-トシルアジリジン **4-12** の合成を検討した(Scheme 4-5)。まず、*N*-トシルイソオキサゾリジン **4-7** の *p*-メトキシベンジル基を TFA の環流下で脱保護し、23%の原料回収を伴いながら化合物 **4-8** を収率 61%で得た。次に、ジオールの選択的なアセチル(Ac)化を検討した結果、1.5 当量の無水酢酸を用いることで長時間の反応時間を必要とするものの C-5 位の水酸基の選択的なアセチル化が進行

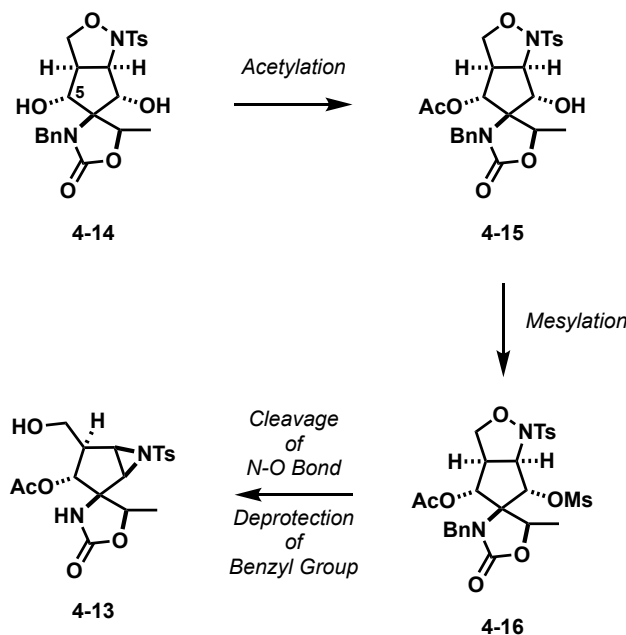
し、モノアセテート **4-9** (収率 80%)およびジアセテート **4-10** (収率 20%)をそれぞれ得た。そして、得られたモノアセテート **4-9** の残る水酸基 (C-2 位)をピリジン溶媒中でメシル(Ms)化することによってメシラート **4-11** (収率 92%)へと変換した。その後、メシラート **4-11** の N-O 結合を Pd/C を用いた接触水素添加によって開裂させ、生成物 **4-12** を調製した。当初、生成物 **4-12** の単離・精製を試みたが、その過程において粗生成物の一部がアジリジン **4-13** に変換される現象が観測された。この混合物を分離することは困難であったため、接触水素添加後の粗生成物をすぐさま Et₃N で処理し、目的とする N-トシルアジリジン **4-13** を単一の生成物として収率 81%で得ることができた。



Scheme 4-5. Synthesis of Aziridine **4-13**

合成計画の立案当初、環状カーバメートの窒素原子の保護基にはベンジル(Bn)基を用いていた。すなわち、イソオキサゾリジン **4-14** からメシラート **4-16** を調製し、接触水素添加によって N-O 結合の開裂と脱ベンジル化を一挙に行い、アジリジン **4-13** の合成を検討した。しかしながら、以下の 2 つの検討の結果、ベンジル基よりも *p*-メトキシベンジル基が保護基として適していると判断した。まず、イソオキサゾリジン **4-14** の C-5 位の水酸基に対する選択的なアセチル化が実現せず、目的とするモノアセテート **4-15** は得られなかった。またこの検討の際、他の保護基の導入も検討したが、選択性が発現しない、または原料回収という結果であった。次に、N-O 結合の開裂と脱ベンジル化を検討した。しかし、N-O 結合は開裂できるものの、各種脱ベンジル化条件ではこの環状カーバメートの脱ベンジル化は困難であった。そこで、これ

ら 2 つの課題を解決するために *p*-メトキシベンジル基を保護基として選択したところ、目的とする *N*-トシルアジリジン **4-13** の合成が可能となった。

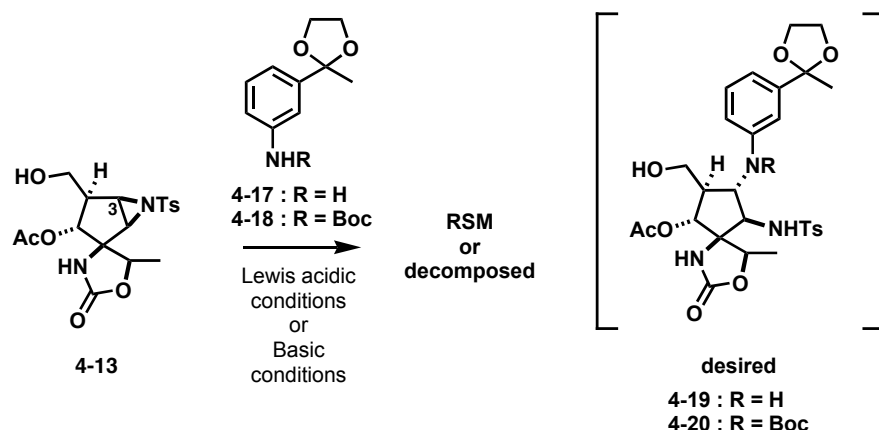


Scheme 4-6. Initial Attempts of Synthesis of Aziridine **4-13**

4-4. アジリジンの開環による窒素官能基の導入の検討

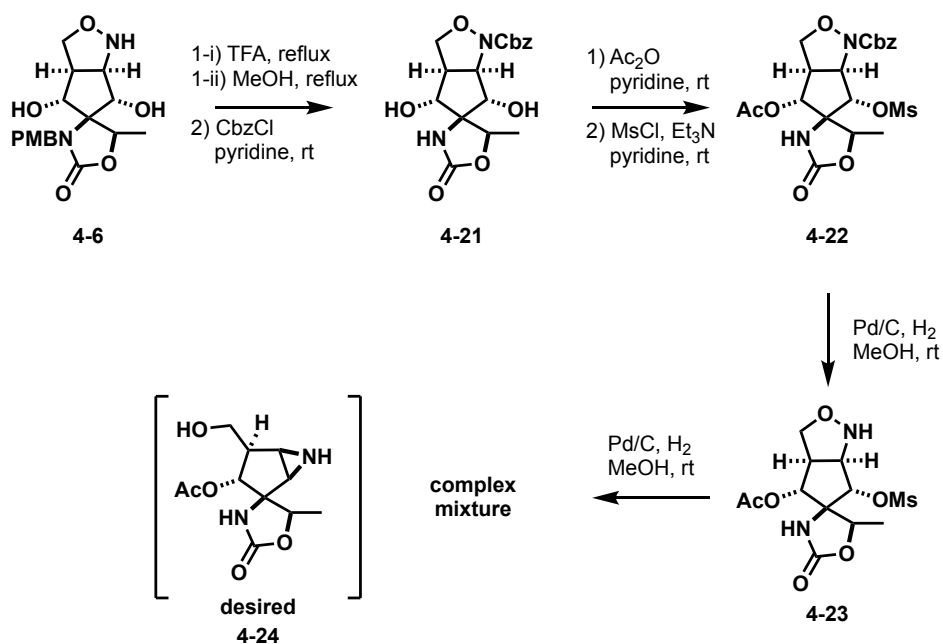
パクタマイシンの全合成を達成した 2 つのグループは、ともにアニリン誘導体を用いたエポキシドの開環によって C-3 位への窒素官能基の導入を達成している。そのため、エポキシドの開環を経由せず、窒素官能基を C-3 位に導入することは合成方法の独創性や多様性を示すうえで極めて重要である。

そこで我々はまず、得られた *N*-トシルアジリジン **4-13** に対し、アジリジンの C-3 位への位置選択的な開環によるアニリン誘導体の導入を検討した(Scheme 4-7)。すなわち、種々のルイス酸による *N*-トシルアジリジンの活性化や塩基性条件下でのアニリン求核種の調製によるアニリン誘導体 **4-17** または **4-18** の導入を試みたが、基質の回収または分解が観測されるのみであり、目的とする化合物 **4-19** や **4-20** は得られなかった。



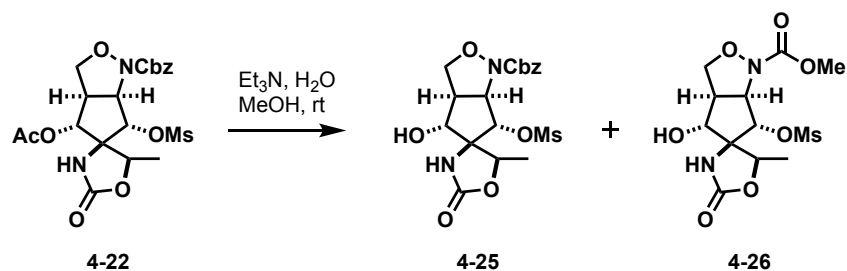
Scheme 4-7. Attempted Introduction of Aniline Derivative

上記の結果を受け、無保護のアジリジンであればルイス酸による活性化が容易になる可能性があると考え、イソオキサゾリジン **4-6** からアジリジン **4-24** の合成を検討した(Scheme 4-8)。まず、TFA の還流下でイソオキサゾリジン **4-6** の *p*-メトキシベンジル基を脱保護したのち、Cbz で保護してイソオキサゾリジン **4-21** を調製した。得られたイソオキサゾリジン **4-21** を先ほどと同様の手法によってメシラート **4-22** へと変換した。そして、接触水素添加を用いて N-O 結合の開裂と Cbz 基の脱保護によるアジリジン **4-24** の合成を試みたところ、複雑な混合物を得る結果となった。そこで、反応追跡を慎重に行い、得られた生成物を解析したところ以下のようなことが判明した。まず、生成物として同定可能であったものはイソオキサゾリジン **4-23** のみであり、この化合物は反応開始直後から観測されるため、Cbz 基の脱保護が最初に進行したと推測できる。そして、単離したイソオキサゾリジン **4-23** を同じ反応条件で再度反応させたところ、複数の化合物の混合物が得られた。この混合物は分離困難であったが、その ¹H-NMR からアセチル基のピークが複数観測されたため、N-O 結合開裂後にアセチル基の転位が起きたのではないかと考察した。そこで、メシラート **4-22** を脱アセチル化したのち、接触水素添加条件による N-O 結合の開裂を試みることにした。

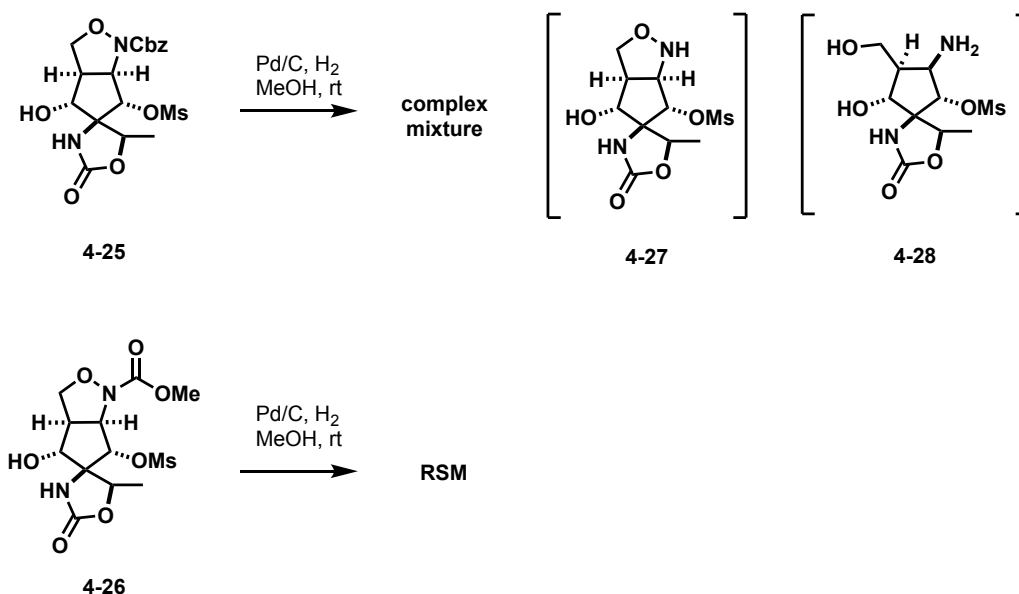


Scheme 4-8. Attempted Synthesis of Aziridine 4-24

メシラート **4-22** の脱アセチル化をメタノール溶媒中、Et₃N と H₂O を用いて試みたところ、目的とするメシラート **4-25** と Cbz 基のベンジルオキシ基がメトキシ基に置換された化合物 **4-26** が得られた(Scheme 4-9)。これら 2 つの生成物を用いて水素化分解をそれぞれ試みたところ(Scheme 4-10)、メシラート **4-25** を用いた系ではメシラート **4-22** の時と同様に複雑な混合物が得られた。これにより、アセチル基の有無に関わらずメシラート **4-27** または N-O 結合開裂後の化合物 **4-28** は Pd/C を用いた接触水素添加反応条件において非常に不安定であり、このルートでのアジリジン **4-24** の合成は困難であると判断した。一方、化合物 **4-26** では N-O 結合の開裂が起こらず、原料回収という結果となった。また、メシラート **4-11**(Scheme 4-5 を参照)に対して Mo(CO)₆²⁶ や亜鉛²⁷ などを用いた N-O 結合開裂の反応条件を種々検討したが、現在のところ Pd/C を用いた接触水素添加以外でこの化合物の N-O 結合の開裂は起こらないことがわかっている。



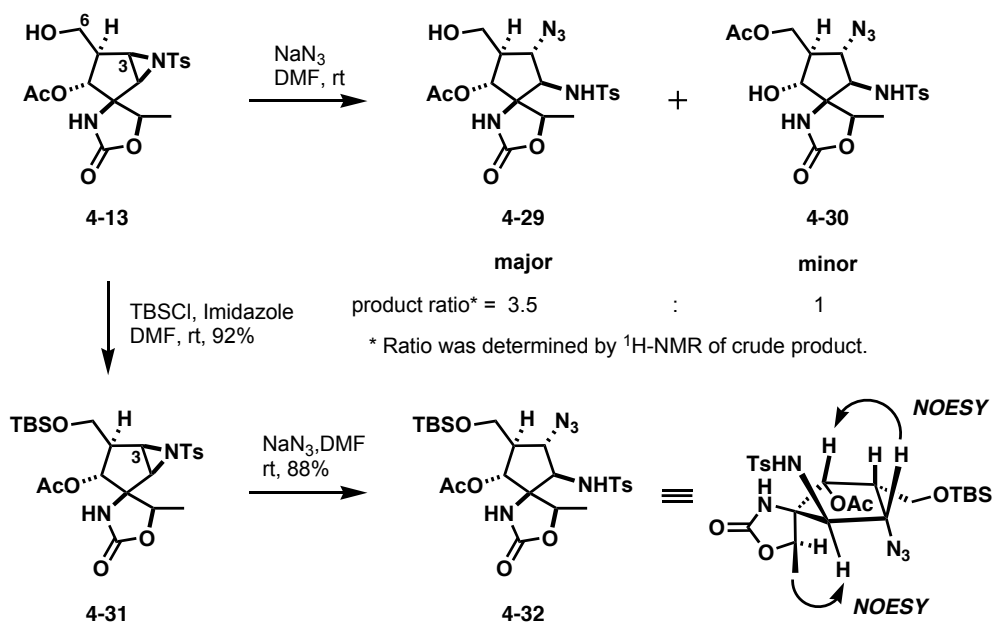
Scheme 4-9. Deacetylation of Mesylate **4-22**



Scheme 4-10. Attempted Hydrogenolysis of Mesylate **4-25** and **4-26**

その他、アジドによるアジリジンの開環とその位置選択性について検討した(Scheme 4-11)。N-トシルアジリジン **4-13** を NaN_3 と反応させたところ、反応は緩やかに進行し、2 つの生成物を得た。得られた生成物の構造解析の結果、アジド **4-29** が主生成物として、アセチル基が転位したアジド **4-30** が副生成物として得られたことが判明した。アセチル基の転位は起きてしまったものの C-3 位選択的なアジドの導入には成功していることから、水酸基を先に保護してからアジドを導入する方針をとった。すなわち、N-トシルアジリジン **4-13** の C-6 位の水酸基を TBSCl と反応させて TBS 化し、アジリジン **4-31** へと変換した。得られたアジリジン **4-31** に対し、 NaN_3 を作用させたところ、先ほどと同様に反応は緩やかな条件で進行し、アジド **4-32** を単一の生成物として与えた。そして、その立体構造は NOESY スペクトルの解析によって確

認した。アニリンによるアジリジンの開環ではないものの、アジド **4-32** は現在のところ最も官能基変換が進んだ化合物であるため、*ent*-パクタマイセイトの合成に向けてこの化合物を用いたさらなる官能基導入の検討も考えている。

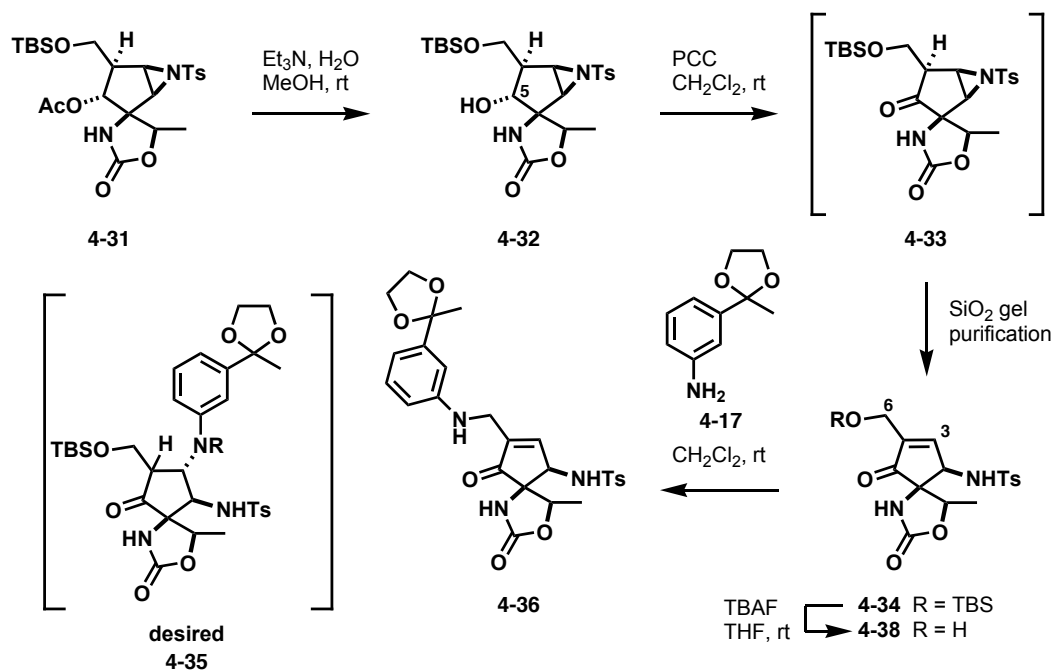


Scheme 4-11. Introduction of Azide at C-3 Position

4-5. エノンに対するアニリン誘導体の 1,4-付加の検討

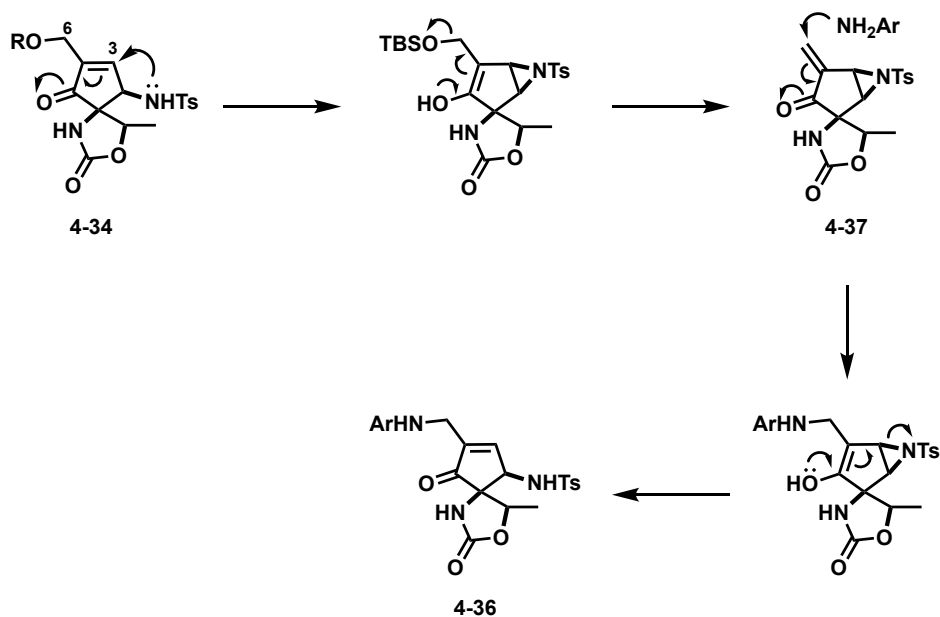
アジリジンの開環による C-3 位への窒素官能基の導入の他に、エノンに対するアニリン誘導体の 1,4-付加についても検討した(Scheme 4-12)。まず、アジリジン **4-31** を脱アセチル化してアジリジン **4-32** を調製したのち、PCC 酸化を用いて C-5 位の水酸基を酸化した。この反応で得られた粗生成物の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルはケトン **4-33** を示していたが、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでの精製によって得られた生成物はエノン **4-34** であった。次に、このエノン **4-34** に対してアニリン誘導体 **4-17** を作用させたところ、それが導入された化合物が得られた。しかしながら、得られた生成物の NMR スペクトル解析の結果、この生成物はアニリン誘導体 **4-17** が C-3 位に導入された化合物 **4-35** ではなく、C-6 位に導入された化合物 **4-36** であることが判明した。そこで、TBS 基を脱保護してより脱離能の低い水酸基へと変換したエノン **4-38** を調製したのち、これに対するアニリン誘導体 **4-17** の 1,4-付加も試みた。しかしながら、得られたのは先ほどと同様に化合物 **4-36** のみであり、目的とする C-3 位へのアニリン誘導体の導入は達成できなかった。以上の結果から、このようなエノンに対する 1,4-付加を用いたアニリン

誘導体の C-3 位への導入は困難であると判断した。



Scheme 4-12. Attempted Introduction of Aniline Derivative **4-17** by 1,4-Addition

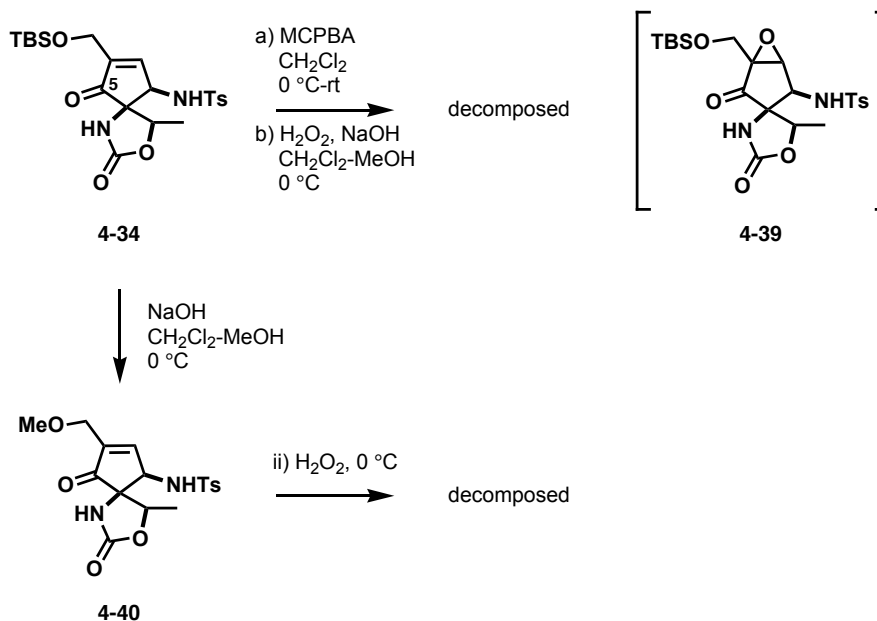
この結果は以下に示す機構によって合理的に説明できる(Scheme 4-13)。すなわち、トシルアミドの分子内 1,4-付加によりアジリジン環が形成されるとともにシラノールまたは水酸基が脱離し、エキソメチレン **4-37** が系中で生成する。これに対しアニリン誘導体 **4-17** が 1,4-付加したのち、アジリジンの開環に伴うエンドエノンの再形成によって化合物 **4-36** が得られる。エノン **4-34** は安定な化合物であり、それ単体ではアジリジン環の形成とそれに伴うシラノールまたは水酸基の脱離は起きないが、アニリン誘導体 **4-17** が塩基として作用したためこの反応が引き起こされたものと考えている。



Scheme 4-13. A Proposed Mechanism of the 1,4-Addition using Aniline Derivative 4-17

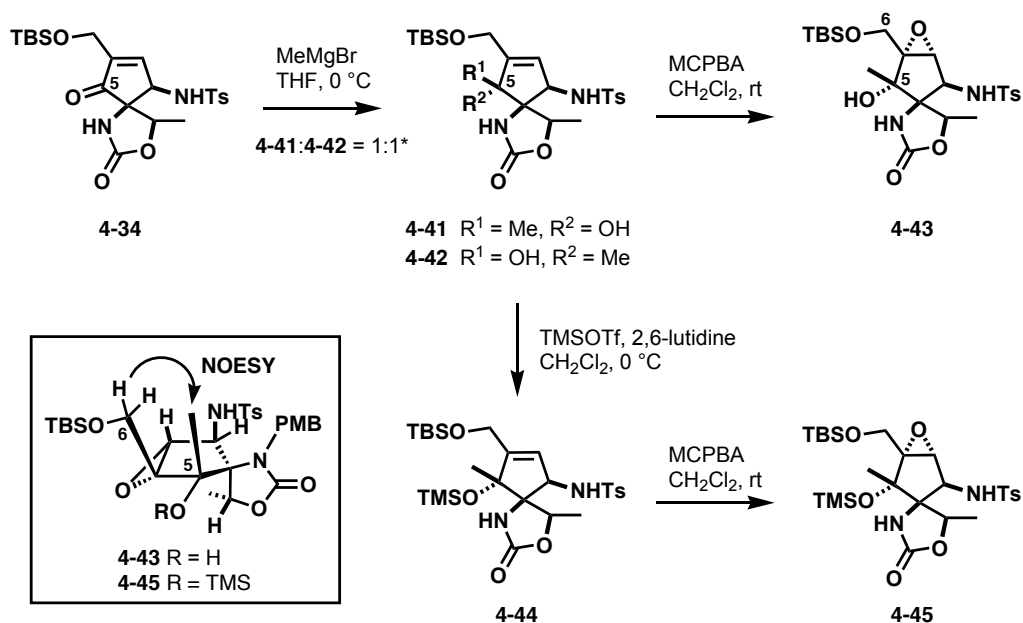
4-6. エポキシドの開環によるアニリン誘導体導入の検討

望む官能基変換が難航したことから、不本意ではあるが、エポキシドの開環によるアニリン誘導体の導入を検討してみることにした。まず、エノンのエポキシ化について検討した (Scheme 4-14)。エノン **4-34** に対する MCPBA を用いたエポキシ化では、初めに MCPBA を 1 当量加え、TLC 分析をしながら徐々にその添加量を増やしていった。しかしながら、望むエポキシ化体 **4-39** は得られず基質の分解が観測されるのみであった。次に、過酸化水素を用いた求核的なエポキシ化を検討したところ、原料は速やかに消費したが、生成物は観測されず、先ほどと同様に基質の分解を観測した。この過酸化水素によるエポキシ化は Hanessian¹¹ や Johnson¹² らが用いた反応条件と同じものを用いていたため、この結果は予想外のものであった。そこで、この反応条件下で基質が分解された原因を突き止めるため、この反応についてさらに調査したところ、水酸化ナトリウムを加えた際に、エノン **4-34** が化合物 **4-40** に変換されることが判明し、続いて過酸化水素を添加すると化合物 **4-40** が速やかに分解されることが明らかとなった。そのためエノンのエポキシ化を回避し、先に C-5 位へメチル基を導入したのち、得られた化合物のオレフィンに対するエポキシ化を検討することにした。



Scheme 4-14. Attempted Epoxidation of Enone

C-5 位へのメチル基の導入とオレフィンのエポキシ化の検討結果を Scheme 4-15 に示した。まず、エノン **4-34** に対して MeMgBr を作用させたところ、2 つのジアステレオマー **4-41** および **4-42** が生成物として得られ、その生成比は 1:1 であった。次に、得られた **4-41** のオレフィンに対して MCPBA によるエポキシ化を試みた結果、エポキシド **4-43** を単一の生成物として得ることができた。しかしながら、C-6 位のメチレンと C-5 位のメチル基との間に NOESY 相関が観測されたことより、このエポキシドは望む立体化学 (*ent*-パクタマイシンがもつ C-4 位の水酸基の立体化学) を有していないことも判明した。そこで、C-5 位の水酸基を一時的にシリル基で保護し、エポキシ化における C-5 位水酸基側の立体反発を大きくすることで、立体選択性の逆転を期待した。すなわち、まず **4-41** の C-5 位水酸基を TMSOTf によって TMS エーテル **4-44** に変換した。次に、得られた化合物 **4-44** を MCPBA で処理してエポキシド **4-45** を合成した。このエポキシ化も単一の生成物を与えたことから立体選択性を逆転させることに成功したと期待したが、その立体化学は先ほどと同様に望む立体化学を有していなかった。これらの結果から、たとえ水酸基を TMS 化したとしても C-5 位のメチル基や C-2 位の *N*-トシルアミドによって β 面側がより大きく遮蔽されているために、α 面側からのエポキシ化のみが進行したと考えられる。そのため、現在我々が調製してきた基質では望む立体化学を有するエポキシドの合成は困難であると判断した。



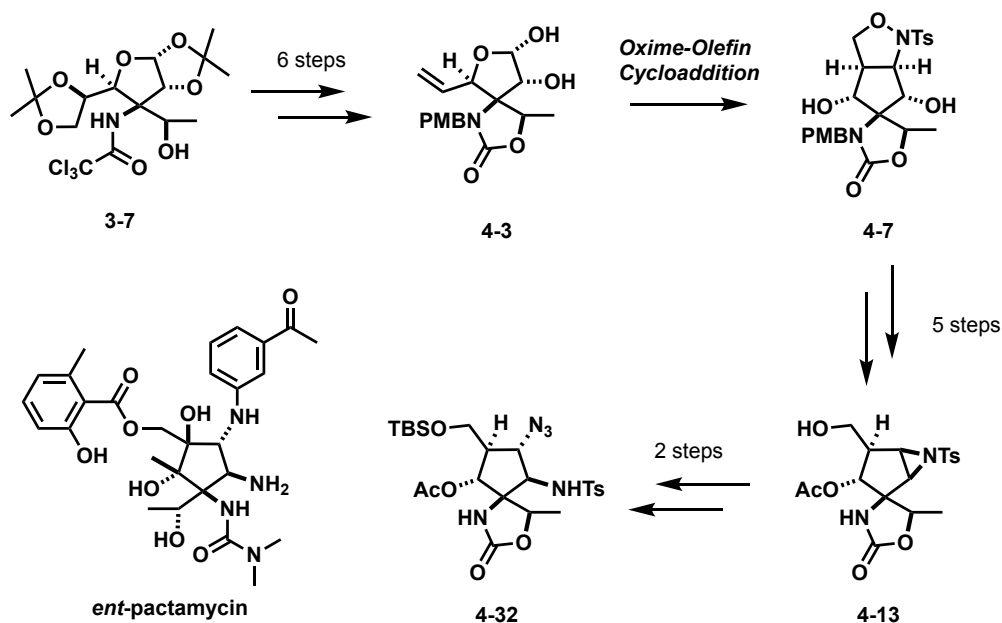
* Ratio was determined by ¹H-NMR of crude product.

Scheme 4-15. Epoxidation of Compounds 4-41 and 4-44

4-7. まとめ

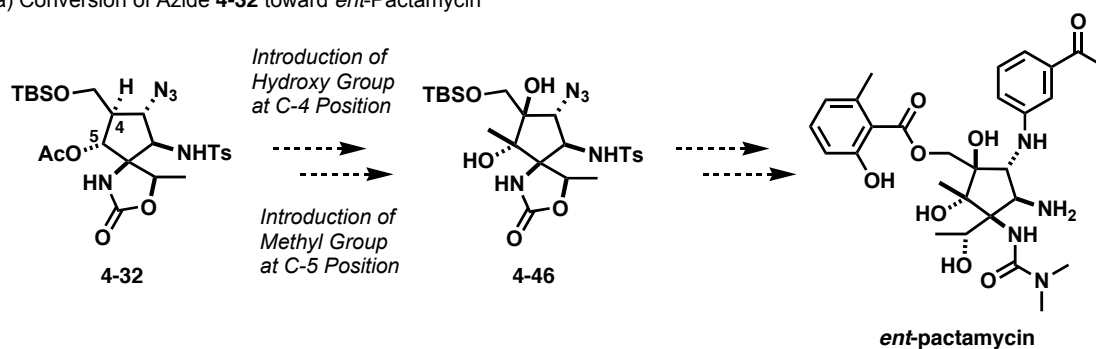
第3章で得られた知見を活かし、アルコール **3-7** からヘミアセタール **4-3** を調製し、これを用いた分子内オレフィン-オキシム環化付加反応によって、イソオキサゾリジン **4-7** を単一の生成物かつジアステレオマーとして得ることに成功した(Scheme 4-16)。この化合物の C-3 位の窒素官能基の立体化学は予想通り *ent*-パクタマイシンのものと逆であったため、アジリジンの形成および開環による立体化学の反転を計画した。イソオキサゾリジン **4-7** からアジリジン **4-13** を調製し、これに対してアニリン誘導体の導入を種々検討したが、現在のところその導入は達成できていない。しかしながら、アジドによる C-3 位への位置選択的なアジリジンの開環には成功し、アジド **4-32** を得ることができた。これにより *ent*-パクタマイシンがもつ連続した3つの窒素官能基を望む立体化学で揃えることに成功した。

今後、アジド **4-32** から *ent*-パクタマイシンを全合成するためには、C-4 位への水酸基の導入および C-5 位へのメチル基の導入などの検討が必要である。また現在のところ、N-O 結合の開裂はメシラート **4-11** (Scheme 4-5 参照)を用いた水素化分解のみが成功例であるため、スルホンアミド構造をもつ *N*-SES イソオキサゾリジン **4-47** を用いたアジリジン **4-24** の調製およびそれに対する窒素官能基(アニリンやその誘導体)の導入についても検討する計画である。

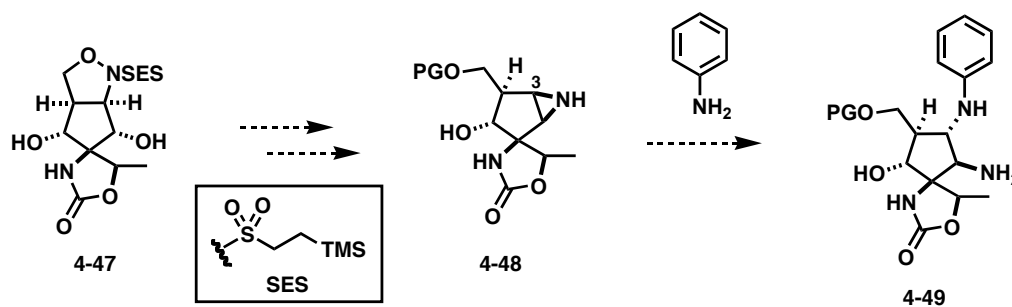


Scheme 4-16. Summary of the Research

a) Conversion of Azide 4-32 toward *ent*-Pactamycin



b) Synthesis of Aziridine 4-48 and Introduction of Aniline at C-3 Position



Scheme 4-17. Future Plan

References

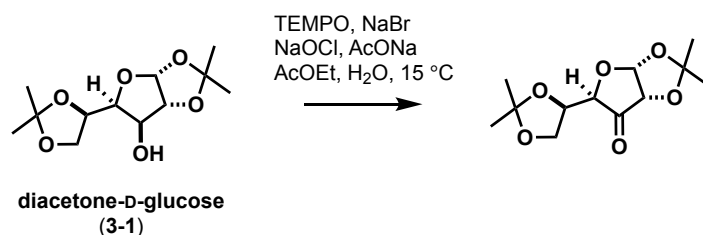
1. a) Bhuyan, B. K.; Dietz A.; Smith, C. G. *Antimicrobial Agents Chemother.*, **1961**, 184-190. (b) Argoudelis, A. D.; Jahnke H. K.; Fox, J. A. *Antimicrobial Agents Chemother.*, **1961**, 191-197. (c) Bhuyan, B. K. *Appl. Microbiol.*, **1962**, *10*, 302-304.
2. Wiley, P. F.; Jahnke, H. K.; Mackellar, F.; Kelly, R. B.; Argoudelis, A. D. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 1420-1425.
3. Duchamp, D. J.; *American Crystallographic Association Winter Meeting, Albuquerque, NM 1972*, Abstracts, p. 23.
4. Adama E. S.; Rinehart, K. L. *J. Antibiot.*, **1994**, *47*, 1456–1465.
5. Otaguro, K.; Iwatsuki, M.; Ishiyama, A.; Namatame, M.; Nishihara-Tsukashima, A.; Shibahara, S.; Kondo, S.; Yamada H.; and Ômura, S. *J. Antibiot.*, **2010**, *63*, 381-384.
6. (a) Bhuyan, B. K. *Biochemical Pharmacology*, **1967**, *16*, 1411-1420. (b) Cohen, L. B.; Goldberg, I. H.; Herner, A. E. *Biochemistry*, **1969**, *8*, 1327-1335.
7. (a) The crystal structure of the complex of pactamycin with a ribosomal 30S subunit was reported. Brodersen, D. E.; Clemons, W. M. Jr.; Carter, A. P.; Morgan-Warren, R. J.; Wimberly, B. T.; Ramakrishnan, V. *Cell*, **2000**, *103*, 1143–1154. (b) Dinos, G.; Wilson, D. N.; Teraoka, Y.; Szaflarski, W.; Fucini, P.; Kalpaxis, D.; and Nierhaus, K. H. *Mol. Cell*, **2004**, *13*, 113–124.
8. (a) Weller, D. D.; Rinehart, K. L. Jr.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 6757-6760. (b) Lu, W.; Roongsawang N.; Muhamud, T. *Cell*, **2011**, 425-431. (c) Hurley, T. R.; Smitka, T. A.; Wilton, J. H.; Bunge, R. H.; Hokanson G. C.; French, J. C. *J. Antibiot.*, **1986**, *39*, 1086-1091. (d) Iwatsuki, M.; Nishihara-Tsukashima, A.; Ishiyama, A.; Namatame, M.; Watanabe, Y.; Handasah, S.; Pranamuda, H.; Marwoto, B.; Matsumoto, A.; Takahashi, Y.; Otaguro K.; Ômura, S. *J. Antibiot.*, **2012**, *65*, 169–171.
9. Tsujimoto, T.; Nishikawa, T.; Urabe, D.; Isobe, M. *Synlett*, **2005**, 433-436.
10. (a) Knapp, S.; Yu, Y.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1359-1362. (b) Malinowski, J. T.; McCarver, S. J.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2878-2881. (c) Haussener, T. J.; Looper, R. E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3632-3635. (d) N. C.; Adams, C. S.; Grigg, R. D.; Tretbar, M.; Rigoli, J. W.; Schomaker, J. M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 284, (e) Yamaguchi, M.; Hayashi, M.; Hamada, Y.; Nemoto, T. *Org. Lett.* **2016** *18*, 2347-2350.
11. (a) Hanessian, S.; Vakiti, R. R.; Dorich, S.; Banerjee, S.; Lecomte, F.; DelValle, J. R.; Zhang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3497-3500. (b) Hanessian, S.; Vakiti, R. R.; Dorich, S.; Banerjee, S.; Deschênes-Simard, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9458-9472.
12. (a) Malinowski, J. T.; Sharpe, R. J.; Johnson, J. S. *Science* **2013**, *340*, 180-182. (b) Sharpe, R. J.; Malinowski, J.T.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17990-17998.
13. (a) Hanessian, S.; Vakiti, R. R.; Chattopadhyay, A. K.; Dorich, S. Lavalee, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1775-1786. (b) Sharpe, R. J.; Malinowski, J. T.; Sorana, F.; Luft, J. C.; Bowerman, C. J.; DeSimone, J. M.; Johnson, J. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *8*, 1849-1857.

14. (a) Ito, T.; Roongsawang, N.; Shirasaka, N.; Lu, W.; Flatt, P.M.; Kasanah, N.; Miranda, C.; Mahmud, T. *ChemBioChem*, **2009**, *10*, 2253-2265. (b) Lu, W.; Roongsawang, N.; Mahmud, T. *Chem. Biol.* **2011**, *18*, 425-431. (c) Almabruk, K.H.; Wanli Lu, W.; Li, Y.; Abugreen, M.; Kelly, J. X.; Mahmud, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1678-1681. (d) Guha, G.; Lu, W.; Li, S.; Liang, X.; Kulesz-Martin, M. F.; Muhamud, T.; Indra A. K.; Ganguli-Indra, G. *Plos One*, *10*: e0125322.
15. (a) Oppolzer, W.; Keller K. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1117-1120. (b) Dransfield, P. J.; Moutel, S.; Shipman, M.; Sik, V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1999**, 3349-3355. (c) Tamura, O.; Mitsuya, T.; Huang, X.; Tsutsumi, Y. Hattori, S.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10720-10725.
16. Weymouth-Wilson, A. C.; Clarkson, R. A.; Jones, N. A.; Best, D.; Wilson, F. X.; Pinp-Gonzalez, M-S.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6307-6310.
17. Bio, M. M.; Xu, F.; Waters, M.; Williams, J. M.; Savary, K. A.; Cowden, C. J.; Yang, C.; Buck, E.; Song, Z. J.; Tschaen, D. M.; Volante, R. P.; Reamer, R. A.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6257-6266.
18. Nishikawa, T.; Asai, M.; Ohyabu, N.; Isobe, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 188-192.
19. Iio, H.; Isobe, M.; Kawai, T.; Goto, T. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 941-948.
20. Albright, J. D.; Goldman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4214-4216.
21. Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227.
22. Tipson, R. S.; Cohen, A. *Carbohydr. Res.* **1965**, *1*, 338-340.
23. Freeman, J. P.; *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 241-261.
24. Baldwin, J. E.; Pudussery, R. G.; Qureshi, A. K.; Sklarz, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5325-5326.
25. For examples of Baldwin rearrangement, see: (a) Padawa, A.; Meske, M.; Ni, Z. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5047-5050. (b) Gayon, E.; Debleds, O.; Nicouleau, M.; Lamaty, F.; Lee, A. van der; Vrancken, E.; Campagne, J. -M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6050-6053.
26. Andersonmckay, J.; Savage, G. P.; Simpson, G. W. *Ast. J. Chem.* **1996**, *49*, 163-166.
27. Sukhorukov, A. Y.; Lesiv, A. V.; Eliseev, O. L.; Khomutova, Y. A.; Ioffe, S. L.; Borissova, A. O. *Eur, J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 4025-4034.

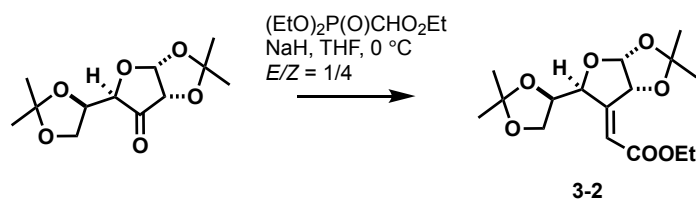
実験の部

General: 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-8300 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) or a Varian Gemini-2000 (300 MHz) spectrometer. NMR samples were dissolved in CDCl_3 , CD_3OD or C_6D_6 , and chemical shifts are reported in ppm relative to TMS or the residual undeuterated solvent (CDCl_3 as $\delta = 7.26$, CD_3OD as $\delta = 3.31$, C_6D_6 as $\delta = 7.16$). ^1H NMR data are reported as follows; chemical shift, integration, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, 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) or a Varian Gemini-2000 (75 MHz) spectrometer. The samples were dissolved in CDCl_3 , and chemical shifts are reported in ppm relative to the solvent (CDCl_3 as $\delta = 77.0$, CDCl_3 as $\delta = 49.0$). ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were measured at 300 K unless otherwise noted. Elemental analyses were performed at the Analytical Laboratory of the Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University. High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on an Applied Biosystems Mariner Biospectrometry Workstation and are reported in m/z . 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. Flash silica gel 60 N (spherical, neutral, particle size 40-50 μm , Kanto Chemical Co., Inc.) was used for flash-column chromatography. Preparative thin-layer chromatographic separations were carried out on 0.5 mm silica gel coated glass plate 60 F₂₅₄ (Merck, #1.05744). Unless otherwise noted, non-aqueous reactions were carried out in oven-dried (120 °C) or flame-dried glassware under nitrogen or argon. Dry CH_3CN and DMF were distilled from CaH_2 . Dry THF and CH_2Cl_2 were purchased from Kanto Chemical Co., Inc. All other commercially available reagents were used as received.

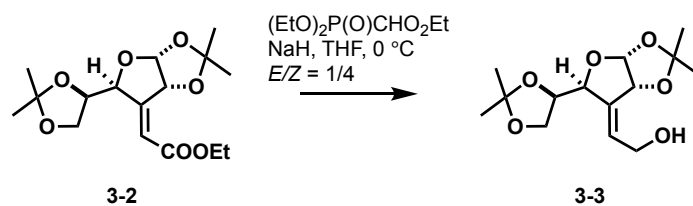
第 3 章 実験項



To a solution of diacetone-D-glucose (100.0 g, 384 mmol) in AcOEt (420 mL) and H₂O (180 mL) were added NaBr (30.9 g, 300 mmol), AcONa (47.3 g, 576 mmol) and TEMPO (1.20 g, 7.68 mmol), and stirring was continued for 30 min at 15 °C. To this solution was added cooled 5 % aqueous NaOCl (640 mL, 426 mmol) dropwise over 1 h maintaining the temperature around 15 °C. After stirring for 30 min at 15 °C, the mixture was quenched by addition of 0.4 M aqueous Na₂SO₃ (200 mL) and the mixture was stirred for 20 min at 15 °C, then extracted with AcOEt (300 mL × 3). The combined organic layers were washed with 10% aqueous NaCl (300 mL), and concentrated to dryness *in vacuo*. The crude product (85.4 g) was used for the next reaction without purification.

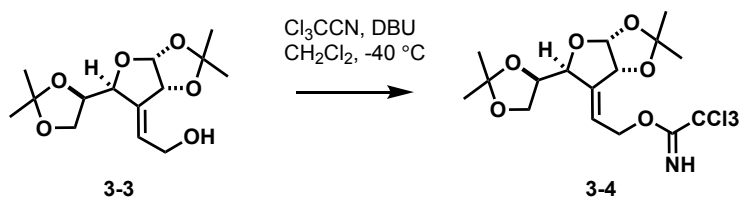


To a solution of (EtO)₂P(O)CHCO₂Et (80.0 mL, 400 mmol) in dry THF (1 L) at 0 °C was added NaH (50-72% w/w, in mineral oil, 16.0 g, ca. 400 mmol), and stirring was continued for 45 min under nitrogen. To this mixture was added a solution of the crude product XX (85.4 g, azeotropic dehydration was performed prior to reaction) in dry THF (500 mL), and stirring was continued for 50 min at 0 °C. The mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl (300 mL), stirred for 30 min at room temperature. After H₂O (200 mL) was added, the mixture was extracted with Et₂O (100 mL × 3). The combined organic layers were washed with 10% aqueous NaCl (300 mL), and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was recrystallized from hexane (100 mL) to give *Z*-ester (40.0 g) as a white solid. The remaining mother liquid was purified by column chromatography (silica gel 500 g × 4 cycle) eluted with hexane/AcOEt (7/1) to give *Z*-ester **3-2** (32.4 g) as a white solid and *E*-ester (18.0 g, 14% in 2 steps) as a colorless oil. Thus 72.4 g (57% in 2 steps) of *Z*-ester **3-2** was obtained from 100 g of diacetone-D-glucose.

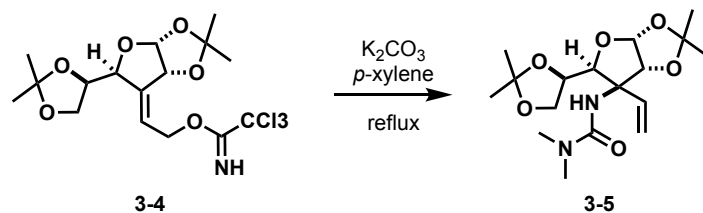


To a solution of Z-ester **3-2** (72.3 g, 220 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1.5 L) at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ was added DIBAL-H (0.94 M in hexane, 580 mL, 545 mmol) dropwise under nitrogen. The mixture was stirred for 3 h at $-40\text{ }^\circ\text{C}$, and then quenched by addition of 33% aqueous potassium sodium tartrate (1.2 L). The combined mixture was stirred for 12 h at room temperature and then partitioned. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (300 mL \times 3). The combined organic layers were washed with H_2O (300 mL) and brine (300 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The crude product **3-3** (63.7 g) was used for the next reaction without purification.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (3H, s, acetonide), 1.38 (3H, s, acetonide), 1.43 (3H, s, acetonide), 1.49 (3H, s, acetonide), 3.90-4.10 (3H, m), 4.28-4.42 (2H, m), 4.62-4.68 (1H, m), 5.24 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, OCHCHC), 5.85 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, OCHCHC), 6.12 (1H, tt, $J = 6, 1.5$ Hz, C=CH).

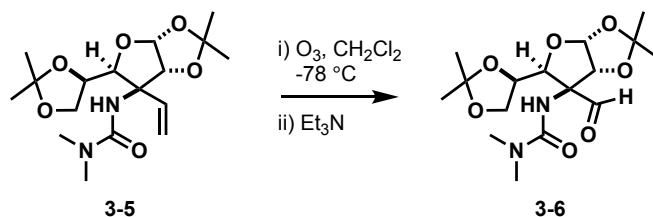


To a solution of the crude product **3-3** (63.7 g) in dry CH_2Cl_2 (1.5 L) at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ were added DBU (50 mL, 334 mmol) and CCl_3CN (30 mL, 299 mmol) under nitrogen, and stirring was continued for 2 h at $-40\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl (600 mL) and stirred for 1 h at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After H_2O (200 mL) was added, the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (300 mL \times 3). The combined organic layers were filtered through a short column (Na_2SO_4 50g, neutral silica gel 200 g, Na_2SO_4 50 g) eluted with Et_2O . The filtrate was concentrated to dryness *in vacuo*. The crude product **3-4** (94.1 g) was used for the next reaction without purification.

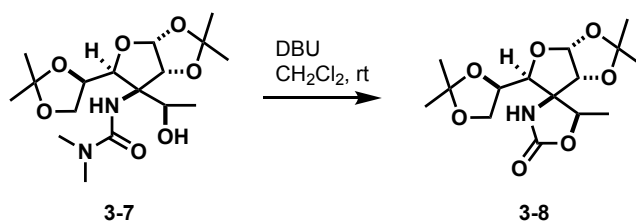


A mixture of the crude product **3-4** (94.1 g) and K_2CO_3 (3.0 g) in *p*-xylene (1.5 L) was heated at reflux temperature for 90 h with vigorous stirring. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a pad of Super-Cel, and the precipitate was rinsed with toluene (500 mL). The combined filtrate was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 500 g \times 4 cycle) eluted with hexane/AcOEt (7/1) to give trichloroacetamide **3-5** (81.0 g, 85% in 3 steps) as a pale-yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +41.4$ ($c = 1.05$, CHCl_3). IR (film) ν_{max} 3312, 2990, 1720, 1507, 1375, 1248, 1216, 1164, 1081, 1007, 872, 844, 822. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (3H, s, acetonide), 1.37 (3H, s, acetonide), 1.49 (3H, s, acetonide), 1.57 (3H, s, acetonide), 3.96 (1H, t, $J = 8$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CHC}$), 4.06 (1H, dd, $J = 8, 6.5$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CHCH}$), 4.18 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CHCH}$), 4.56 (1H, ddd, $J = 8, 6.5, 3.5$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CHCH}$), 5.28 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, OCHCHC), 5.43 (1H, d, $J = 11$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_c\text{H}_d$), 5.44 (1H, d, $J = 17.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_c\text{H}_d$), 5.92 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, OCHCHC), 6.04 (1H, dd, $J = 17.5, 11$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_c\text{H}_d$), 8.54 (1H, brs, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 24.8, 26.0, 26.5, 26.6, 66.0, 69.8, 75.4, 78.5, 83.7, 92.9, 104.0, 110.5, 112.5, 117.6, 131.0, 161.5. Elemental Analysis Calc'd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{NO}_6$: C, 44.62; H, 5.15; N, 3.25. found: C, 44.63; H, 5.12; N, 3.23.

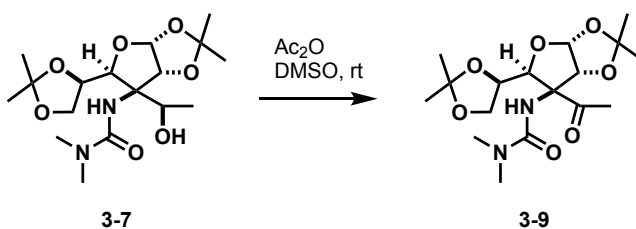


A solution of trichloroacetamide **3-5** (12.8 g, 29.6 mmol) in CH_2Cl_2 (70 mL) was cooled to -78°C under argon. Ozone was passed into the solution until a color of the solution became blue, and the reaction mixture was stirred for 12 h at the same temperature. After the ozone was purged with argon, Et_3N (7.0 mL, 0.050 mol) was added at -78°C , and the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. The mixture was poured into 80% NH_4Cl aqueous solution, and stirring was continued for 30 min. The aqueous layer was separated and



To a solution of alcohol **3-7** (21.3 mg, 47.5 μmol) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) at 0 °C was added DBU (10 μL , 71.2 μmol) and stirring was continued for 4 h at room temperature under nitrogen. The mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl (5 mL) and stirred for 30 min at room temperature. The mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 mL \times 3). The combined organic layers were washed with H_2O (3 mL) and brine (3 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by preparative thin-layer chromatography (hexane/AcOEt = 1/1) to give carbamate **3-8** (13.8 mg, 88%) as a colorless oil.

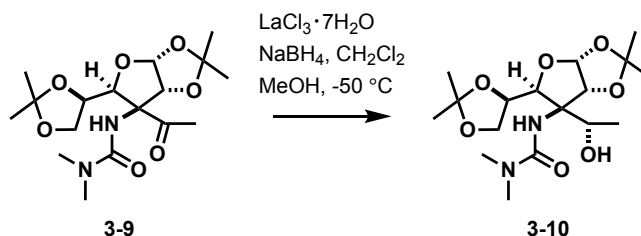
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (3H, s, acetonide), 1.33 (3H, s, acetonide), 1.42 (3H, s, acetonide), 1.52 (3H, s, acetonide), 1.56 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 3.90-4.01 (2H, m), 4.09-4.17 (2H, m), 4.49 (1H, d, $J = 3$ Hz, OCHCHC), 4.89 (1H, q, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 5.78 (1H, d, $J = 3$ Hz, OCHCHC), 6.88 (1H, brs, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 17.6, 25.1, 26.4, 26.7, 27.0, 67.7, 70.6, 72.6, 75.8, 81.3, 83.7, 103.8, 109.9, 113.5, 159.0. HRMS (ESI) for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NNaO}_7$ ($\text{M}+\text{Na}^+$), calcd 352.1372, found 352.1368.



To a solution of the crude product (18.0 g) in DMSO (360 mL) at 0 °C was added Ac_2O (45 mL). After being stirring was continued for 11 h at room temperature, the mixture was poured into an ice-cold mixture of saturated aqueous NaHCO_3 (500 mL) and Et_2O (100 mL), and stirring was continued for 1 h at an ice-bath temperature. The resulting precipitate was filtered, and the precipitate was washed with cold Et_2O (200 mL) to give ketone (17.0 g, 97%, 2 steps) as a white solid. A part of the crude product was purified by preparative thin-layer

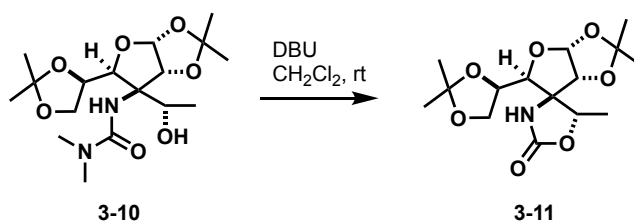
chromatography for analytical purpose.

$[\alpha]_D^{26} +60.7$ ($c = 1.04$, CHCl_3). Mp.: 196-197 °C (Hexane/AcOEt). IR (film) ν_{max} 3239, 2988, 1714, 1542, 1211, 1081, 1039, 855. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (3H, s, acetonide), 1.33 (3H, s, acetonide), 1.37 (3H, s, acetonide), 1.61 (3H, s, acetonide), 2.46 (3H, s, COCH_3), 3.97 (1H, dd, $J = 8.5, 5.5$ Hz, CHHCHCH), 4.08 (1H, ddd, $J = 8, 6, 5.5$ Hz, CHHCHCH), 4.19 (1H, dd, $J = 8.5, 6$ Hz, CHHCHCH), 4.75 (1H, d, $J = 8$ Hz, CHHCHCH), 5.26 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, OCHCHC), 6.26 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, OCHCHC), 7.97 (1H, brs, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 24.7, 25.9, 26.0, 26.3, 28.9, 67.8, 73.5, 75.7, 83.2, 84.5, 92.9, 107.1, 109.9, 112.8, 161.3, 200.2. Elemental Analysis Calc'd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{NO}_7$: C, 43.02; H, 4.96; N, 3.14. found: C, 43.00; H, 4.81; N, 2.99.



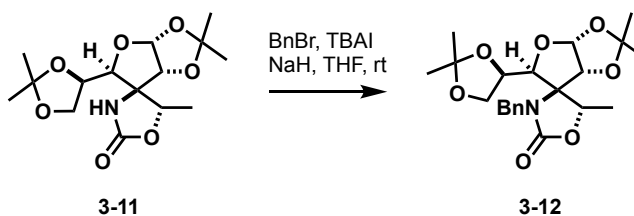
To a solution of the ketone **3-9** (7.24 g, 16.2 mmol) in $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1/1, 460 mL) was added $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (6.01 g, 16.2 mmol). The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature, and then cooled to $-50\text{ }^\circ\text{C}$. To this solution was added NaBH_4 (1.23 g, 32.4 mmol) portionwise. After stirring for 5 h at $-50\text{ }^\circ\text{C}$. Saturated aqueous NH_4Cl (100 mL) was added. Stirring was continued for 30 min at room temperature, H_2O (100 mL) was added. The mixture was extracted with Et_2O (100 mL \times 3). The combined organic layers were washed with H_2O (100 mL) and brine (100 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 250 g) eluted with hexane/AcOEt (6/1) to give the desired alcohol **3-10** (6.32 g, 87%) as a white solid and the undesired alcohol **3-7** (0.45 g, 6%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{26} +13.5$ ($c = 1.13$, CHCl_3). Mp.: 89-93 °C. IR (film) ν_{max} 3461, 3329, 2987, 1731, 1523, 1375, 1213, 1167, 1070, 820. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (3H, s, acetonide), 1.36 (3H, s, acetonide), 1.48 (3H, s, acetonide), 1.52 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 1.58 (3H, s, acetonide), 3.27 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, OH), 4.02 (1H, dd, $J = 8.5, 6$ Hz, CHHCHCH), 4.04-4.14 (2H, m, CHHCHCH and CHCH_3), 4.23 (1H, dd, $J = 8.5, 6$ Hz, CHHCHCH), 4.42 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, CHHCHCH), 5.43 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, OCHCHC), 6.14 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, OCHCHC), 7.52 (1H, brs, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 20.3, 25.0, 25.9, 26.2, 26.5, 68.4, 69.3, 71.3, 73.6, 80.3, 84.3, 93.2, 106.0, 110.2, 112.4, 161.3. Elemental Analysis Calc'd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{NO}_7$: C, 42.83; H, 5.39; N, 3.12. found: C, 42.81; H, 5.18; N, 3.15.



To a solution of alcohol **3-10** (12.9 g, 28.7 mmol) in dry CH₂Cl₂ (300 mL) at 0 °C was added DBU (5.20 mL, 34.4 mmol) and stirring was continued for 2 h at room temperature under nitrogen. The mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl (200 mL) and stirred for 30 min at room temperature. The mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (100 mL × 3). The combined organic layers were washed with H₂O (100 mL), and brine (100 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without purification. A part of the crude product was purified by preparative thin-layer chromatography for analytical purpose.

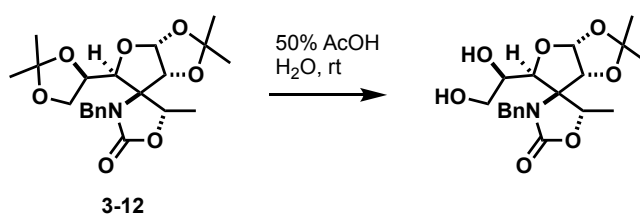
$[\alpha]_D^{27} +43.4$ ($c = 1.06$, CHCl₃). IR (film) ν_{\max} 3672, 3301, 2987, 1749, 1374, 1216, 1166, 1071, 1023, 874. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (3H, s, acetonide), 1.33 (3H, s, acetonide), 1.43 (3H, s, acetonide), 1.52 (3H, s, acetonide), 1.58 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CHCH₃), 3.93 (1H, dd, $J = 8, 6.5$ Hz, CHHCHCH), 4.04-4.19 (3H, m), 4.51 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, OCHCHC), 4.96 (1H, q, $J = 6.5$ Hz, CHCH₃), 5.82 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, OCHCHC), 6.98 (1H, brs, NH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16.4, 24.9, 26.1, 26.2, 26.5, 68.0, 70.1, 72.7, 76.1, 79.7, 87.2, 103.2, 109.9, 112.8, 159.0. HRMS (ESI) for C₁₅H₂₃NNaO₇ (M+Na⁺), calcd 352.1372, found 352.1378.



The crude product (10.5 g) was dissolved in dry THF (300 mL), and the solution was cooled to 0 °C under nitrogen. NaH (50-72% w/w, in mineral oil, 1.72 g, ca. 43.1 mmol), BnBr (4.10 mL, 34.4 mmol) and *n*-Bu₄NI (5.30 g, 14.4 mmol) were successively added and stirring was continued for 14 h at room temperature. The mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl (200 mL) and stirred for 30 min at room temperature. After H₂O (100 mL) was added, the mixture was extracted with Et₂O (100 mL × 3). The combined

organic layers were washed with saturated aqueous NH_4Cl (100 mL), H_2O (100 mL) and brine (100 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 250 g) eluted with hexane/AcOEt (3/1) to give *N*-benzylcarbamate **3-12** (12.0 g, 99% in 2 steps) as a colorless oil.

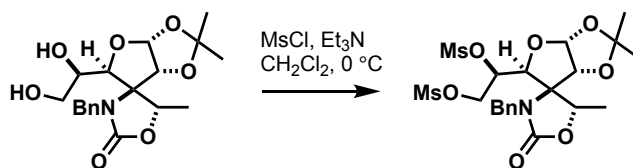
$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +41.2$ ($c = 0.915$, CHCl_3). IR (film) ν_{max} 2987, 1753, 1374, 1213, 1071, 1026, 872. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.11 (3H, s, acetonide), 1.35 (3H, s, acetonide), 1.45 (3H, s, acetonide), 1.48 (3H, s, acetonide), 1.58 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 3.92 (1H, dd, $J = 8.5, 6.5$ Hz, CHHCHCH), 4.03 (1H, ddd, $J = 8.5, 6.5, 6$ Hz, CHHCHCH), 4.09 (1H, d, $J = 16$ Hz, PhCHH), 4.18 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, CHHCHCH), 4.21 (1H, dd, $J = 8.5, 6$ Hz, CHHCHCH), 4.23 (1H, d, $J = 4$ Hz, OCHCHC), 4.81 (1H, q, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 5.04 (1H, d, $J = 16$ Hz, PhCHH), 5.69 (1H, d, $J = 4$ Hz, OCHCHC), 7.27-7.39 (5H, m, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 16.5, 24.9, 25.8, 26.1, 26.3, 46.5, 68.5, 72.1, 73.4, 73.7, 81.2, 84.8, 103.4, 110.2, 112.5, 127.2, 128.0, 128.9, 137.8, 158.1. Elemental Analysis Calc'd for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_7$: C, 62.99; H, 6.97; N, 3.34. found: C, 63.01; H, 6.90; N, 3.21.



A solution of *N*-benzylcarbamate **3-12** (12.0 g, 28.6 mmol) in 50% aqueous AcOH (300 mL) was stirred for 20 h at room temperature. The mixture was concentrated to dryness *in vacuo*. The crude product (12.2 g) was used for the next reaction without purification.

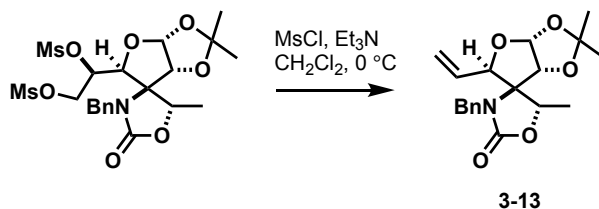
A part of the crude product was purified by preparative thin-layer chromatography for analytical purpose.

IR (film) ν_{max} 3412, 2936, 1992, 1734, 1409, 1295, 1215, 1098, 1073, 1025, 984, 872. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (3H, s, acetonide), 1.47 (3H, s, acetonide), 1.60 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 3.69 (1H, dd, $J = 11, 6.5$ Hz, CHHCHCH), 3.79 (1H, ddd, $J = 9.5, 6.5, 3$ Hz, CHHCHCH), 3.92 (1H, dd, $J = 11, 3$ Hz, CHHCHCH), 4.09 (1H, d, $J = 16$ Hz, PhCHH), 4.21 (1H, d, $J = 4$ Hz, OCHCHC), 4.26 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, CHHCHCH), 4.84 (1H, q, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 5.05 (1H, d, $J = 16$ Hz, PhCHH), 5.67 (1H, d, $J = 4$ Hz, OCHCHC), 7.27-7.38 (5H, m, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 16.5, 25.9, 26.3, 46.5, 65.2, 69.3, 73.7, 74.3, 79.0, 84.7, 103.2, 112.4, 127.1, 128.0, 128.9, 137.7, 159.0. HRMS (ESI) for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_7$ ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd 380.1709, found 380.1711.



The crude product (12.2 g) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (300 mL), and the solution was cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$ under nitrogen. Et_3N (12.0 mL, 85.9 mmol) and MsCl (5.50 mL, 71.6 mmol) were successively added and stirring was continued for 1 h at room temperature. The mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl (200 mL) and stirred for 30 min at room temperature. After H_2O (100 mL) was added, the mixture was extracted with Et_2O (400 mL x 1, 100 mL x 2). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NH_4Cl (100 mL), H_2O (100 mL) and brine (100 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The crude product (16.27 g) was used for the next reaction without purification. A part of the crude product was purified by preparative thin-layer chromatography for analytical purpose.

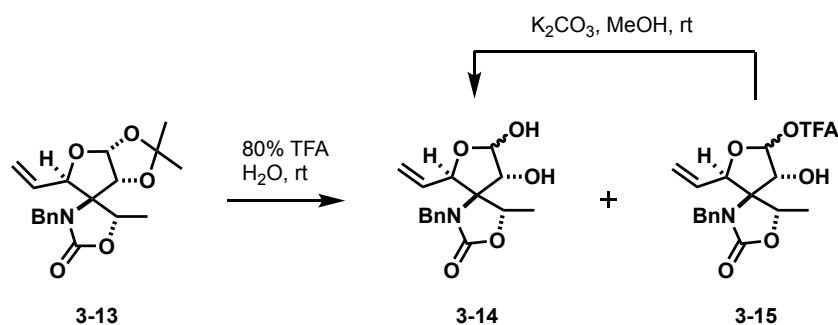
IR (film) ν_{max} 2985, 1753, 1358, 1178, 1094, 1068, 1028, 942. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.14 (3H, s, acetonide), 1.49 (3H, s, acetonide), 1.55 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 3.09 (3H, s, Ms), 3.22 (3H, s, Ms), 4.14 (1H, d, $J = 16$ Hz, PhCHH), 4.29 (1H, d, $J = 4$ Hz, OCHCHC), 4.51 (1H, dd, $J = 12, 2.5$ Hz, CHHCHCH), 4.57 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, CHHCHCH), 4.74 (1H, dd, $J = 12, 2$ Hz, CHHCHCH), 4.79 (1H, ddd, $J = 9.5, 2.5, 2$ Hz, $\text{CH}_c\text{H}_d\text{CHCH}$), 4.85 (1H, q, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 5.03 (1H, d, $J = 16$ Hz, PhCH_aH_b), 5.74 (1H, d, $J = 4$ Hz, OCHCHC), 7.30-7.41 (5H, m, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 16.4, 26.0, 26.4, 37.4, 39.2, 46.6, 68.5, 72.9, 73.0, 73.7, 75.4, 85.3, 103.0, 113.2, 127.4, 128.3, 129.0, 137.1, 157.4. Elemental Analysis Calc'd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_{11}\text{S}_2$: C, 47.09; H, 5.46; N, 2.62. found: C, 47.11; H, 5.38; N, 2.53.



To a solution of the crude product (16.27 g) in DMF (300 mL) were added Zn (4.31 g, 65.9 mmol) and NaI (4.64 g, 34.4 mmol), and stirring was continued for 10 h at $120\text{ }^\circ\text{C}$ under nitrogen. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a pad of Super-Cel, and the precipitate was rinsed with

Et₂O (200 mL). The filtrate was washed with saturated aqueous NaHCO₃ (100 mL) and saturated aqueous NH₄Cl (100 mL). The combined aqueous layers were extracted with Et₂O (100 mL x 2). The combined organic layers were washed with H₂O (100 mL) and brine (100 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 100 g) eluted with hexane/AcOEt (2/1) to give **3-13** (9.15 g, 92% in 3 steps) as a colorless oil.

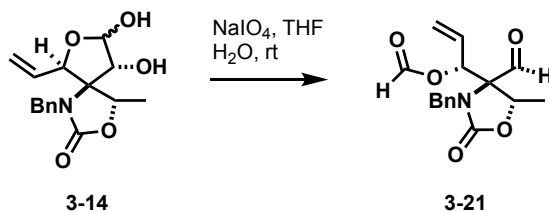
$[\alpha]_D^{25} +48.8$ ($c = 1.10$, CHCl₃). IR (film) ν_{\max} 2988, 1756, 1397, 1191, 1068, 1028, 872. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.10 (3H, s, acetonide), 1.48 (3H, s, acetonide), 1.50 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CHCH₃), 4.15 (1H, d, $J = 16$ Hz, PhCHH), 4.18 (1H, d, $J = 4$ Hz, OCHCHC), 4.75 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, CHH=CHCH), 4.81 (1H, q, $J = 6.5$ Hz, CHCH₃), 4.97 (1H, d, $J = 16$ Hz, PhCHH), 5.50 (1H, brd, $J = 11$ Hz, CHH=CHCH), 5.64 (1H, d, $J = 4$ Hz, OCHCHC), 5.65 (1H, brd, $J = 17$ Hz, CHH=CHCH), 5.86 (1H, ddd, $J = 17, 11, 5.5$ Hz, CHH=CHCH), 7.27-7.38 (5H, m, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16.7, 25.7, 26.2, 46.4, 73.1, 73.3, 79.8, 84.3, 103.5, 112.3, 121.5, 127.4, 127.9, 128.8, 129.8, 137.7, 158.0. Elemental Analysis Calc'd for C₁₉H₂₃NO₅: C, 66.07; H, 6.71; N, 4.06. found: C, 65.90; H, 6.62; N, 4.28.



A solution of **3-13** (3.09 g, 8.94 mmol) in TFA (72 mL) and H₂O (18 mL) was stirred for 24 h at room temperature. The mixture was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 50 g) eluted with hexane/AcOEt (2/1) to give diol **3-14** (1.76 g, 65%) as a white solid, trifluoroacetate **3-15** (1.03 g, 29%) as a pale red oil and recovery **3-13** (0.13 g, 4%). To a solution of the trifluoroacetate **3-15** (1.03 g, 2.57 mmol) in MeOH (30 mL) was added K₂CO₃ (300 mg). The mixture was stirred for 2 h at room temperature. After addition of 1N aqueous HCl (20 mL) and H₂O (50 mL), the mixture was extracted with AcOEt (30 mL x 3). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL), H₂O (20 mL) and brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 30 g) eluted with hexane/AcOEt (2/1) to give diol **3-14** (0.50 g, 65% from trifluoroacetate **3-15**). Thus 2.26 g (7.40 mmol, 83%) of diol **3-14** was obtained from 3.09 g of **3-13**.

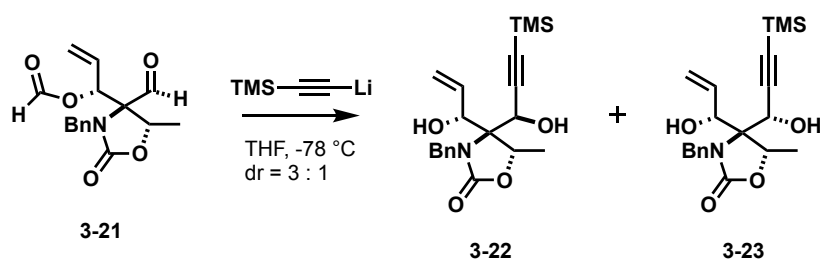
3-14; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1.49 (2/3*3H, d, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 1.51 (1/3*3H, d, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 3.97 (1/3*1H, d, $J = 5$ Hz, OCHCHC), 4.04 (2/3*1H, d, $J = 3$ Hz, OCHCHC), 4.28 (1/3*1H, d, $J = 16.5$ Hz, PhCHH), 4.61 (2/3*1H, d, $J = 16.5$ Hz, PhCHH), 4.61 (2/3*1H, brd, $J = 5.5$ Hz, CHH=CHCH), 4.69 (2/3*1H, d, $J = 16.5$ Hz, PhCHH), 4.78 (1/3*1H, brd, $J = 5.5$ Hz, CHH=CHCH), 4.79 (1/3*1H, d, $J = 16.5$ Hz, PhCHH), 4.83 (2/3*1H, q, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 4.89 (1/3*1H, q, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 5.07 (2/3*1H, d, $J = 3$ Hz, OCHCHC), 5.32 (1/3*1H, d, $J = 5$ Hz, OCHCHC), 5.38 (2/3*1H, dt, $J = 10.5, 1.5$ Hz, CHH=CHCH), 5.42 (1/3*1H, dt, $J = 10.5, 1.5$ Hz, CHH=CHCH), 5.57 (2/3*1H, dt, $J = 17, 1.5$ Hz, CHH=CHCH), 5.58 (1/3*1H, dt, $J = 17, 1.5$ Hz, CHH=CHCH), 5.87 (1/3*1H, ddd, $J = 17, 10.5, 5.5$ Hz, CHH=CHCH), 5.88 (2/3*1H, ddd, $J = 17, 10.5, 5.5$ Hz, CHH=CHCH), 7.19-7.39 (5H, m, Ar). Elemental Analysis Calc'd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: C, 62.94; H, 6.27; N, 4.59. found: C, 62.94; H, 6.28; N, 4.59.

3-15; IR (film) ν_{max} 3199, 1721, 1415, 1194, 1099, 1073, 1004. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (1/3*3H, d, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 1.55 (2/3*3H, d, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 4.06 (2/3*1H, d, $J = 16$ Hz, PhCHH), 4.08 (1/3*1H, d, $J = 16$ Hz, PhCHH), 4.37 (2/3*1H, d, $J = 4.5$ Hz, OCHCHC), 4.52 (1/3*1H, d, $J = 4$ Hz, OCHCHC), 4.84 (1/3*1H, brd, $J = 5.5$ Hz, CHH=CHCH), 4.86 (1/3*1H, q, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 4.88 (2/3*1H, q, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 4.99 (1H, d, $J = 16$ Hz, PhCHH), 5.02 (2/3*1H, brd, $J = 5.5$ Hz, CHH=CHCH), 5.55 (2/3*1H, dt, $J = 10.5, 1.5$ Hz, CHH=CHCH), 5.56 (1/3*1H, dt, $J = 10.5, 1.5$ Hz, CHH=CHCH), 5.68 (1H, dt, $J = 16, 1.5$ Hz, CHH=CHCH), 5.70 (2/3*1H, d, $J = 4.5$ Hz, OCHCHC), 5.84 (1/3*1H, ddd, $J = 16, 10.5, 5.5$ Hz, CHH=CHCH), and (1/3*1H, d, $J = 4$ Hz, OCHCHC), 5.86 (2/3*1H, ddd, $J = 16, 10.5, 5.5$ Hz, CHH=CHCH), 7.24-7.42 (5H, m, Ar). $^{19}\text{F-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ -86.4 (1/3*3F, s, COCF_3), -84.1 (2/3*3F, s, COCF_3).



To a solution of diol **3-14** (2.05 g, 6.71 mmol) in THF (35 mL) and H_2O (35 mL) was added NaIO_4 (2.87 g, 13.4 mmol), and stirring was continued for 1 h at room temperature. After H_2O (30 mL) was added, the mixture was extracted with AcOEt (40 mL \times 3). The combined organic layers were washed with H_2O (40 mL) and brine (40 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The crude product **3-21** (2.02 g) was used for the next reaction without purification.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (3H, d, $J = 7$ Hz, CHCH_3), 4.38 (1H, d, $J = 15$ Hz, PhCHH), 4.46 (1H, q, $J = 7$ Hz, CHCH_3), 5.03 (1H, d, $J = 15$ Hz, PhCHH), 5.55 (1H, dt, $J = 10.5, 1$ Hz, $\text{CHH}=\text{CHCH}$), 5.57 (1H, dt, $J = 17, 1$ Hz, $\text{CHH}=\text{CHCH}$), 5.87 (1H, ddd, $J = 17, 10.5, 6$ Hz, $\text{CHH}=\text{CHCH}$), 6.07 (1H, q, $J = 6, 1$ Hz, $\text{CHH}=\text{CHCH}$), 7.28-7.42 (5H, m, Ar), 8.13 (1H, d, $J = 1$ Hz, OCHO), 8.94 (1H, s, CHO).

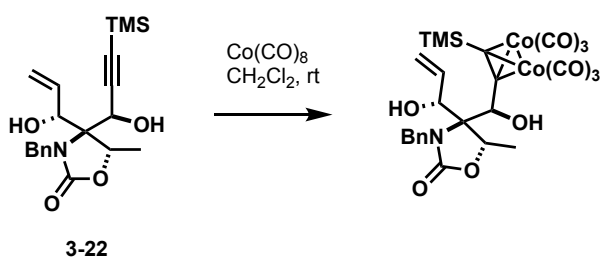


To a solution of trimethylsilylacetylene (4.0 mL, 28 mmol) in dry THF (50 mL) at 0°C was added *n*-BuLi (1.65 M in THF 16.3 mL, 26.8 mmol) and stirring was continued for 30 min under nitrogen. To the solution was added the crude product **3-21** (2.02 g) in dry THF (25 mL) at -78°C and stirring was continued for 25 min. The mixture was allowed to warm up to room temperature over 15 min. After being stirring was continued for 30 min at room temperature, the mixture was quenched by addition of an ice-cooled saturated aqueous NH_4Cl (30 mL) and then stirred for 20 min. After H_2O (30 mL) was added, the mixture was extracted with Et_2O (40 mL \times 3). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NH_4Cl (40 mL), H_2O (40 mL) and brine (40 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 200 g) eluted with hexane/ AcOEt (4/1 \rightarrow 3/1 \rightarrow 2/1) to give enyne **3-22** (1.53 g, 61% in 2 steps) as a white solid, and its diastereomer **3-23** (0.52 g, 21% in 2 steps) as a colorless oil.

3-22: $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +99.7$ ($c = 1.00$, CHCl_3). IR (film) ν_{max} 3414, 2959, 1723, 1415, 1251, 1075, 845. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.13 (9H, s, TMS), 1.52 (3H, d, $J = 7$ Hz, CHCH_3), 4.58 (2H, s, PhCH_2), 4.67 (1H, brd, $J = 5$ Hz, $\text{CHH}=\text{CHCH}$), 4.93 (1H, brs, $\text{TMSC}\equiv\text{CCH}$), 4.97 (1H, q, $J = 7$ Hz, CHCH_3), 5.36 (1H, dt, $J = 10.5, 1.5$ Hz, $\text{CHH}=\text{CHCH}$), 5.52 (1H, dt, $J = 17, 1.5$ Hz, $\text{CHH}=\text{CHCH}$), 5.98 (1H, ddd, $J = 17, 10.5, 5$ Hz, $\text{CHH}=\text{CHCH}$), 7.21-7.31 (3H, m, Ar), 7.37-7.43 (2H, m, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ -0.4, 15.9, 46.6, 65.0, 69.9, 72.4, 75.8, 95.1, 101.7, 119.6, 127.5, 128.4, 128.7, 135.0, 137.9, 158.7. Elemental Analysis Calc'd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Si}$: C, 64.31; H, 7.29; N, 3.75. found: C, 64.32; H, 7.05; N, 3.77.

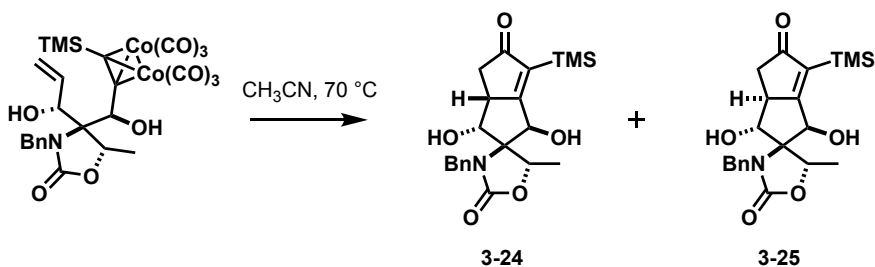
3-23: $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +34.4$ ($c = 1.04$, CHCl_3). IR (film) ν_{max} 3543, 3403, 2959, 1726, 1415, 1251, 1071, 845. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.16 (9H, s, TMS), 1.19 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, $\text{TMSC}\equiv\text{CCHOH}$), 1.53 (3H, d, $J = 7$ Hz,

CHCH₃), 2.09 (1H, d, *J* = 4 Hz, CHH=CHCHOH), 4.49 (1H, d, *J* = 15.5 Hz, PhCHH), 4.73 (1H, brd, *J* = 5 Hz, CHH=CHCH), 4.83 (1H, q, *J* = 7 Hz, CHCH₃), 4.88 (1H, d, *J* = 15.5 Hz, PhCHH), 4.89 (1H, d, *J* = 4.5 Hz, TMS≡CCH), 5.45 (1H, dt, *J* = 10.5, 1.5 Hz, CHH=CHCH), 5.61 (1H, dt, *J* = 17, 1.5 Hz, CHH=CHCH), 6.05 (1H, ddd, *J* = 17, 10.5, 5 Hz, CHH=CHCH), 7.28-7.39 (3H, m, Ar), 7.42-7.47 (2H, m, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -0.4, 15.8, 46.0, 60.7, 71.4, 72.9, 73.5, 92.5, 101.2, 119.3, 128.3, 128.4, 129.4, 135.4, 138.2, 158.5. Elemental Analysis Calc'd for C₂₀H₂₇NO₄Si: C, 64.31; H, 7.29; N, 3.75. found: C, 64.33; H, 7.13; N, 3.66.



To a solution of enyne **3-22** (100 mg, 0.268 mmol) in dry CH₂Cl₂ (3 mL) was added Co₂(CO)₈ (137 mg, 0.402 mmol). After stirring for 3 h at room temperature, the mixture was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (neutral silica gel 10 g, hexane/AcOEt = 4/1) to give acetylene-cobalt complex (155 mg, 88%) as a brown oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.37 (9H, s, TMS), 1.08 (1H, brd, *J* = 7 Hz, CHH=CHCHOH), 1.47 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CHCH₃), 3.18 (1H, d, *J* = 6 Hz, CCH(OH)C), 4.00 (1H, d, *J* = 15.5 Hz, PhHH), 4.58 (1H, brt, *J* = 6 Hz, CHH=CHCHOH), 4.83 (1H, brq, *J* = 6.5 Hz, CHCH₃), 4.97 (1H, brd, *J* = 17 Hz, CHH=CHCHOH), 5.01-5.17 (2H, m, CHH=CHCHOH, PhHH), 5.70 (1H, d, *J* = 6 Hz, CCH(OH)C), 5.78 (1H, m, CHH=CHCH), 7.30-7.38 (3H, br, Ar), 7.45-7.53 (2H, br, Ar). HRMS (ESI) for C₂₆H₂₇Co₂NNaO₁₀Si (M+Na⁺), calcd 681.9966, found 681.9977.

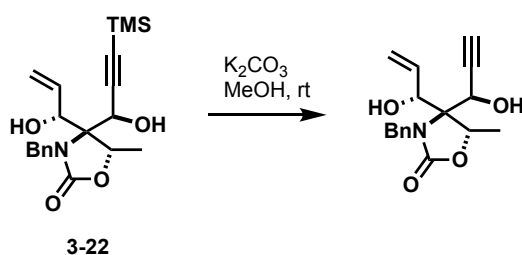


A solution of acetylene-cobalt complex (100 mg, 0.152 mmol) in dry CH₃CN (2 mL) was stirred for 1 h at 70 °C.

After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a pad of Super-Cel, and the precipitate was rinsed with CH₃CN (10 mL). The combined filtrate was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (neutral silica gel 20 g) eluted with hexane/acetone (4/1) to give cycloadduct **3-24** (27.3 mg, 45%) as a white solid and its diastereomer **3-25** (14.2 mg, 23%) as a colorless oil.

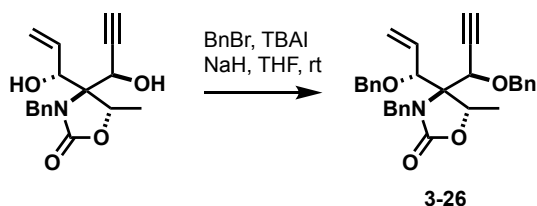
3-24: $[\alpha]_D^{27} +69.2$ ($c = 0.38$, acetone). IR (film) ν_{\max} 3361, 1734, 1684, 1407, 1247, 1148, 844. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.27 (9H, s, TMS), 1.58 (3H, d, $J = 6$ Hz, CHCH₃), 2.16 (1H, dd, $J = 18, 4$ Hz, CHCHHCO), 2.26 (1H, dd, $J = 18, 6.5$ Hz, CHCHHCO), 3.42 (1H, m, CHCHHCO), 4.03 (1H, dd, $J = 4$ Hz, CCHOH), 4.10 (1H, d, $J = 17$ Hz, PhCHH), 4.56 (1H, q, $J = 6$ Hz, CHCH₃), 4.97 (1H, brs, CHCHOH), 5.22 (1H, d, $J = 17$ Hz, PhCHH), 7.23-7.31 (3H, m, Ar), 7.31-7.38 (2H, m, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -1.3, 17.8, 37.3, 47.7, 50.4, 71.1, 75.6, 78.6, 80.4, 126.6, 127.7, 129.0, 138.1, 142.8, 160.1, 189.1, 214.3. Elemental Analysis Calc'd for C₂₀H₂₇NO₄Si: C, 62.82; H, 6.78; N, 3.49. found: C, 62.81; H, 6.59; N, 3.41.

3-25: $[\alpha]_D^{22} -161$ ($c = 0.30$, CDCl₃). IR (film) ν_{\max} 3361, 1734, 1684, 1407, 1247, 1148, 844. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.28 (9H, s, TMS), 0.71 (1H, brs, CHCHOH), 1.48 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CHCH₃), 2.20 (1H, dd, $J = 18, 3.5$ Hz, CHCHHCO), 2.61 (1H, dd, $J = 18, 6.5$ Hz, CHCHHCO), 2.83 (1H, ddd, $J = 12, 6.5, 3.5$ Hz, CHCHHCO), 4.06 (1H, d, $J = 12$ Hz, CHCHOH), 4.43 (1H, q, $J = 6.5$ Hz, CHCH₃), 4.58 (1H, d, $J = 16$ Hz, PhCHH), 5.02 (1H, brs, CCHOH), 5.09 (1H, d, $J = 16$ Hz, PhCHH), 5.48 (1H, brd, $J = 4$ Hz, CCHOH), 7.30-7.45 (5H, m, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -1.3, 17.8, 42.3, 46.2, 48.3, 73.2, 75.2, 76.1, 80.3, 127.4, 128.4, 129.5, 138.2, 144.9, 159.3, 186.7, 211.5. HRMS (ESI) for C₂₁H₂₈NO₅Si (M+H⁺), calcd 402.1737, found 402.1740.



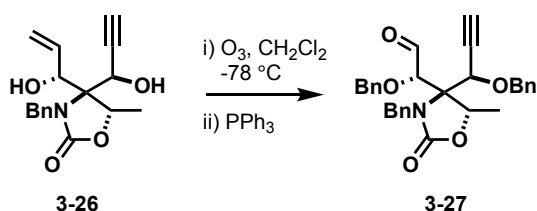
To a solution of enyne **3-22** (832 mg, 2.23 mmol) in MeOH (60 mL) was added K₂CO₃ (462 mg, 3.34 mmol) and stirring was continued for 3 h at room temperature. The mixture was quenched by addition of 1N aqueous HCl (5 mL) and stirred for 30 min at room temperature. After H₂O (50 mL) was added, the mixture was extracted with AcOEt (30 mL × 3). The combined organic layers were washed with H₂O (30 mL) and brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The crude product (672 mg) was used for the next

reaction without purification.



The crude product (672 mg) was dissolved in dry THF (60 mL), and the solution was cooled to 0 °C under nitrogen. BnBr (0.66 mL, 5.58 mmol), *n*-Bu₄NI (823 mg, 2.23 mmol) and NaH (50-72% w/w, in mineral oil, 223 mg) were successively added and stirring was continued for 12 h at room temperature. The mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) and stirred for 30 min at room temperature. After H₂O (20 mL) was added, the mixture was extracted with Et₂O (30 mL × 3). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NH₄Cl (30 mL), H₂O (30 mL) and brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 50 g) eluted with hexane/AcOEt (4/1) to give enyne **3-26** (836 mg, 78% in 2 steps) as a colorless oil.

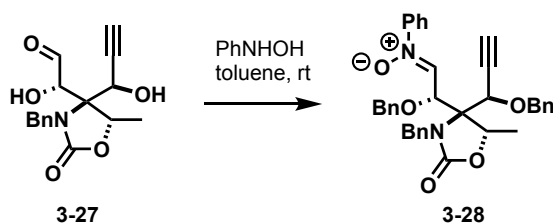
$[\alpha]_D^{26} +30.4$ ($c = 1.10$, CHCl₃). IR (film) ν_{\max} 3282, 3031, 1750, 1403, 1069. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.49 (3H, d, $J = 7$ Hz, CHCH₃), 2.29 (1H, d, $J = 2$ Hz, CCHC≡CH), 4.10 (1H, d, $J = 11$ Hz, PhCH_dH_b), 4.23 (1H, d, $J = 11$ Hz, PhCH_cH_d), 4.30 (1H, d, $J = 7$ Hz, CHH=CHCH), 4.47 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, PhCH_eH_f), 4.56 (1H, d, $J = 11$ Hz, PhCH_aH_b), 4.70 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, PhCH_eH_f), 4.72 (1H, d, $J = 11$ Hz, PhCH_cH_d), 4.89 (1H, d, $J = 2$ Hz, CCHC≡CH), 5.05 (1H, q, $J = 7$ Hz, CHCH₃), 5.49 (1H, brd, $J = 17.5$ Hz, CHH=CHCH), 5.52 (1H, brd, $J = 10.5$ Hz, CHH=CHCH), 5.78 (1H, ddd, $J = 17.5, 10.5, 7$ Hz, CHH=CHCH), 7.16-7.37 (15H, m, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 15.6, 46.9, 70.4, 70.8, 71.3, 71.5, 75.6, 78.3, 79.0, 80.1, 121.9, 127.3, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.4 × 2, 129.4, 132.2, 137.0, 137.7, 137.8, 158.7. Elemental Analysis Calc'd for C₃₁H₃₁NO₄: C, 77.31; H, 6.49; N, 2.91. found: C, 77.32; H, 6.55; N, 2.82.



A solution of enyne **3-26** (197 mg, 0.409 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) was cooled to -78 °C under argon. Ozone was passed into the solution until the color became blue, and the solution was stirred for 30 min at -78 °C. After ozone was purged with argon, PPh₃ (161 mg, 0.613 mmol) was added at -78 °C. The mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 1 h. The mixture was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue

was purified by column chromatography (silica gel 25 g) eluted with hexane/AcOEt (4:1) to give aldehyde **3-27** (167 mg, 0.345 mmol, 84%) as a colorless oil.

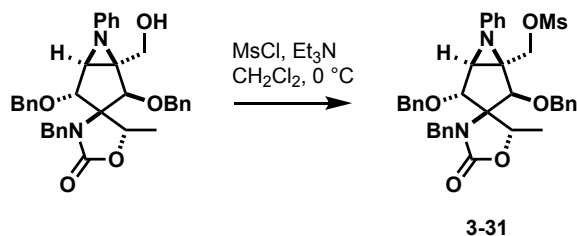
$[\alpha]_D^{27}$ -64.6 ($c = 1.14$, CHCl_3). IR (film) ν_{max} 3279, 1749, 1402, 1089, 1070. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.57 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 2.51 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, $\text{CCHC}\equiv\text{CH}$), 4.07 (1H, d, $J = 11$ Hz, PhCH_aH_b), 4.13 (1H, d, $J = 11$ Hz, PhCH_cH_d), 4.17 (1H, d, $J = 2$ Hz, CHCHO), 4.36 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, PhCH_eH_f), 4.42 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, PhCH_gH_h), 4.44 (1H, d, $J = 11$ Hz, PhCH_aH_b), 4.63 (1H, brs, $\text{CCHC}\equiv\text{CH}$), 4.71 (1H, d, $J = 11$ Hz, PhCH_cH_d), 4.93 (1H, q, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 7.14-7.38 (15H, m, Ar), 9.60 (1H, d, $J = 2$ Hz, CHCHO). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 16.6, 46.2, 70.2, 70.9, 71.3, 73.7, 75.8, 79.5, 83.2, 127.6, 128.0 x 2, 128.2, 128.3 x 2, 128.5, 128.6, 129.0, 136.3, 136.4, 137.3, 158.0, 198.6. Elemental Analysis Calc'd for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{NO}_5$: C, 74.52; H, 6.04; N, 2.90. found: C, 74.52; H, 6.03; N, 2.82.



Aldehyde **3-27** (66.8 mg, 0.138 mmol) and *N*-PhNHOH (18.1 mg, 0.166 mmol) were dissolved in toluene (5 mL). The mixture was concentrated to dryness *in vacuo* over 30 min under below room temperature. The residue was purified by column chromatography (neutral silica gel 5 g) eluted with hexane/AcOEt (3/1) to give nitronium salt **3-28** (68.0 mg, 86%) as a colorless oil. During the purification, purified **3-28** gradually underwent the Baldwin rearrangement to give a mixture of **3-28** and small amount of aziridine **3-30**.

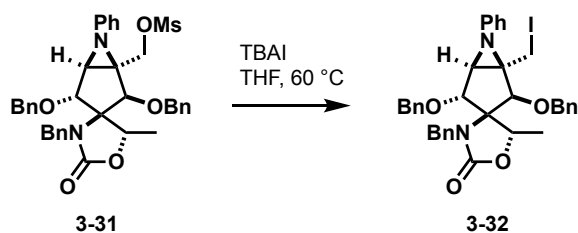
IR (film) ν_{max} 2925, 2360, 1750, 1397, 1067. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (3H, d, $J = 7$ Hz, CHCH_3), 2.48 (1H, d, $J = 2$ Hz, $\text{CCHC}\equiv\text{CH}$), 4.28-4.42 (4H, m), 4.74 (1H, d, $J = 15$ Hz, PhCH_aH_b), 4.80 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, PhCH_cH_d), 5.07 (1H, d, $J = 2$ Hz, $\text{CCHC}\equiv\text{CH}$), 5.09 (1H, q, $J = 7$ Hz, CHCH_3), 5.42 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, CHCHN), 6.89 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, CHCHN), 7.12-7.46 (15H, m, Ar). HRMS (ESI) for $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_5$ ($\text{M}+\text{Na}$), calcd 597.2365, found 597.2370.

$[\alpha]_D^{27} +12.4$ ($c = 1.40$, CHCl_3). IR (film) ν_{max} 3662, 3183, 3057, 1733, 1595, 1396, 1262, 1070, 894. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (1H, brs, CHHOH), 1.49 (3H, d, $J = 6$ Hz, CHCH_3), 2.55 (1H, s, NCHCH), 3.40 (1H, brd, $J = 12.5$ Hz, CHHOH), 3.60 (1H, dd, $J = 12.5, 5.5$ Hz, CHHOH), 3.80 (1H, s, NCCH), 4.22 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, PhCH_aH_b), 4.29 (1H, s, NCHCH), 4.32 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, PhCH_aH_b), 4.46 (1H, q, $J = 6$ Hz, CHCH_3), 4.66 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, PhCH_cH_d), 4.83 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, PhCH_cH_d), 4.86 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, PhCH_eH_f), 4.95 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, PhCH_eH_f), 6.67 (2H, brd, $J = 7.5$ Hz, Ar), 6.99 (1H, brt, $J = 7.5$ Hz, Ar), 7.08-7.15 (4H, m, Ar), 7.20-7.45 (13H, m, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 18.2, 45.3, 47.1, 54.0, 59.5, 73.1, 73.8, 76.8, 79.0, 80.6, 86.7, 120.1, 122.7, 126.9, 128.0, 128.1, 128.3 x 2, 128.4, 128.5 x 2, 128.6, 129.3, 136.6, 138.0, 139.7, 146.9, 159.0. HRMS (ESI) for $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$), calcd 599.2522, found 599.2511.



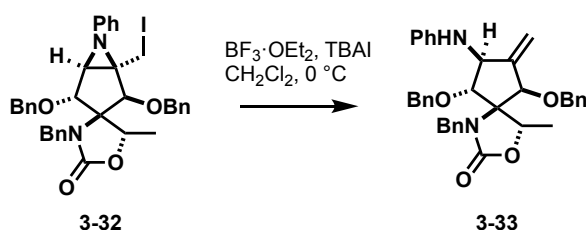
To a solution of alcohol (41.2 mg, 71.4 μmol) in dry CH_2Cl_2 (5 mL) were added Et_3N (25 μL , 0.179 mmol) and MsCl (12 μL , 0.155 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$ under nitrogen, and stirring was continued for 1 h at room temperature. The mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl (10 mL) and stirred for 30 min at room temperature. After H_2O (5 mL) was added, the mixture was extracted with Et_2O (10 mL x 1, 5 mL x 2). The combined organic layers were washed with H_2O (5 mL) and brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (neutral silica gel 5 g) eluted with hexane/ AcOEt (2/1) to give mesylate **3-31** (41.0 mg, 88%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{27} +21.1$ ($c = 1.06$, CHCl_3). IR (film) ν_{max} 3030, 1744, 1494, 1359, 1175, 1086, 953, 815. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (3H, d, $J = 6$ Hz, CHCH_3), 2.57 (3H, s, Ms), 2.63 (1H, s, NCHCH), 3.76 (1H, s, NCCH), 3.87 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, CHHOMs), 4.09 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, CHHOMs), 4.23 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, PhCH_aH_b), 4.32 (1H, s, NCHCH), 4.34 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, PhCH_aH_b), 4.47 (1H, q, $J = 6$ Hz, CHCH_3), 4.64 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, PhCH_cH_d), 4.82 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, PhCH_eH_f), 4.88 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, PhCH_cH_d), 4.99 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, PhCH_eH_f), 6.66 (2H, brd, $J = 7.5$ Hz, Ar), 7.04 (1H, brt, $J = 7.5$ Hz, Ar), 7.07-7.14 (4H, m, Ar), 7.22-7.47 (13H, m, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 18.2, 37.2, 45.7, 47.2, 51.0, 65.9, 73.1, 74.4, 76.3, 78.6, 80.6, 87.2, 120.4, 123.4, 127.0, 128.0, 128.1, 128.4 x 3, 128.6, 128.7 x 2, 129.5, 136.3, 137.8, 139.6, 145.6, 158.9. HRMS (ESI) for $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$), calcd 677.2297, found 677.2316.



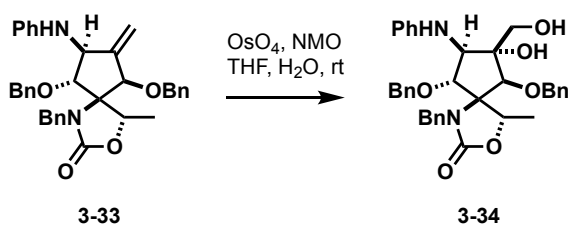
To a solution of mesylate **3-31** (38.2 mg, 58.4 μmol) in dry THF (5 mL) was added *n*-Bu₄NI (32.3 mg, 87.5 μmol), and stirring was continued for 22 h at 60 °C under nitrogen. The mixture was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (neutral silica gel 5 g) eluted with hexane/AcOEt (5/1) to give iodide **3-32** (29.0 mg, 73%) as a pale-yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ -105 ($c = 1.05$, CHCl₃). IR (film) ν_{max} 3020, 1741, 1522, 1426, 1216, 929. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (3H, d, $J = 6$ Hz, CHCH₃), 2.39 (1H, s, NCHCH), 2.56 (1H, d, $J = 11$ Hz, CHHI), 3.06 (1H, d, $J = 11$ Hz, CHHI), 3.76 (1H, s, NCCH), 4.30 (1H, d, $J = 16$ Hz, PhCH_aH_b), 4.33 (1H, d, $J = 16$ Hz, PhCH_aH_b), 4.52 (1H, q, $J = 6$ Hz, CHCH₃), 4.59 (1H, d, $J = 12$ Hz, PhCH_cH_d), 4.62 (1H, s, NCHCH), 4.84 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, PhCH_eH_f), 4.95 (1H, d, $J = 12$ Hz, PhCH_cH_d), 4.99 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, PhCH_eH_f), 6.63 (2H, brd, $J = 7.5$ Hz, Ar), 7.03 (1H, brt, $J = 7.5$ Hz, Ar), 7.06-7.11 (2H, m, Ar), 7.14-7.19 (2H, m, Ar), 7.21-7.48 (13H, m, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 1.4, 18.2, 47.4, 49.8, 54.4, 73.0, 75.0, 76.3, 79.0, 80.8, 87.5, 120.7, 123.2, 126.9, 128.1, 128.2, 128.3 x 2, 128.6 x 2, 128.7, 129.4, 136.5, 138.3, 139.9, 146.0, 159.0. HRMS (ESI) for C₃₆H₃₆IN₂O₅Na (M+Na), calcd 709.1539, found 709.1550.



To a solution of iodide **3-32** (20.5 mg, 29.9 μmol) in dry CH₂Cl₂ (3 mL) were added *n*-Bu₄NI (16.5 mg, 44.8 μmol) and BF₃·OEt₂ (40 μL , 32.4 μmol) and stirring was continued for 20 min at 0 °C under nitrogen. The mixture was quenched by addition of crushed ice and the mixture was allowed to warm up to room temperature and stirring was continued for 10 min. After saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL) was added, the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (5 mL x 3). The combined organic layers were washed with H₂O (5 mL) and brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by preparative thin-layer chromatography (hexane/AcOEt = 3/1) to give allylamine **3-33** (13.2 mg, 79%) as a white solid.

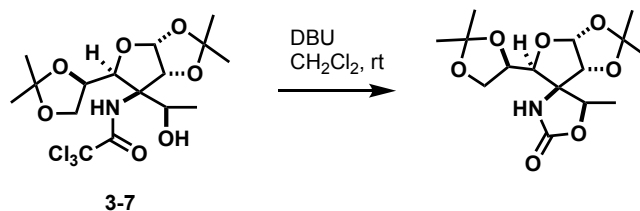
$[\alpha]_D^{28}$ -7.3 ($c = 0.59$, CHCl_3). Mp.: 142-146 °C (Hexane/AcOEt). IR (film) ν_{max} 1747, 1602, 1497, 1398, 1216, 1087. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 1.51 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 3.38 (1H, s, $\text{CHH}=\text{CCHC}$), 3.80 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, PhCH_aH_b), 3.86 (1H, q, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 4.02 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, PhCH_cH_d), 4.12 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, PhCH_aH_b), 4.14 (1H, brd, $J = 7$ Hz, NHCHCH), 4.28 (1H, d, $J = 7$ Hz, NHCHCH), 4.34 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, PhCH_cH_d), 4.67 (1H, d, $J = 16$ Hz, PhCH_eH_f), 4.70 (1H, d, $J = 2$ Hz, $\text{CHH}=\text{CCHC}$), 4.77 (1H, d, $J = 16$ Hz, PhCH_eH_f), 5.01 (1H, brs, $\text{CHH}=\text{CCHC}$), 6.57 (2H, brd, $J = 8$ Hz, Ar), 6.76 (1H, brt, $J = 7.5$ Hz, Ar), 6.92-6.96 (3H, m, Ar), 6.99-7.19 (12H, m, Ar), 7.35 (2H, brd, $J = 7.5$ Hz, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 17.4, 46.2, 59.6, 69.8, 71.2, 73.2, 78.1, 85.6, 85.9, 114.1, 117.0, 118.6, 126.8, 126.9, 127.5, 127.6, 128.1 x 2, 128.2, 128.4, 128.6, 129.4, 136.8, 137.7, 138.7, 145.3, 146.6, 158.4. HRMS (ESI) for $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$), calcd 617.2628, found 617.2610.



To a solution of allylamine **3-33** (10.6 mg, 18.9 μmol) in THF (0.5 mL) and H_2O (0.5 mL) were added NMO (4.4 mg, 38 μmol) and 4% aqueous OsO_4 (12 μL , 1.9 μmol), and stirring was continued for 24 h at room temperature. The mixture was quenched by addition of saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3 mL) and stirred for 30 min at room temperature. After H_2O (2 mL) was added, the mixture was extracted with AcOEt (3 mL x 3). The combined organic layers were washed with H_2O (3 mL) and brine (3 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by preparative thin-layer chromatography (hexane/AcOEt = 1/1) to give diol **3-34** (6.6 mg, 59%) as a colorless oil.

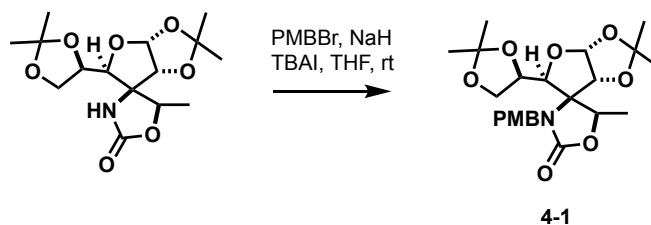
$[\alpha]_D^{23}$ -3.3 ($c = 0.28$, CHCl_3). IR (film) ν_{max} 3734, 3365, 1718, 1603, 1497, 1418, 1099, 1028. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 1.58 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 2.88 (1H, brs, $t\text{-OH}$), 3.48 (1H, d, $J = 11$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$), 3.65 (1H, s, CCHC), 3.71 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, PhCH_cH_d), 3.76 (1H, d, $J = 11$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$), 3.86 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, NHCHCH), 4.00 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, NHCHCH), 4.18 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, PhCH_cH_d), 4.36 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, PhCH_eH_f), 4.41 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, PhCH_eH_f), 4.59 (1H, d, $J = 16.5$ Hz, PhCH_gH_h), 4.79 (1H, q, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 5.04 (1H, d, $J = 16.5$ Hz, PhCH_gH_h), 6.63 (2H, brd, $J = 8$, Hz, Ar), 6.72 (1H, brt, $J = 7.5$ Hz, Ar), 6.85 (2H, brdd, $J = 8$, 1.5 Hz, Ar), 6.93-7.24 (13H, m, Ar), 7.40 (2H, brd, $J = 7.5$ Hz, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 17.1, 46.4, 63.4, 65.4, 70.2, 73.6, 75.8, 79.2, 79.6, 83.5, 88.8, 113.7, 118.8, 127.2, 127.3 x 2, 127.6, 128.2, 128.5, 128.6, 128.7, 128.9, 129.5, 136.5, 137.4, 137.9, 147.0, 158.8. HRMS (ESI) for $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd 561.2753, found 561.2735.

第 4 章 實驗項



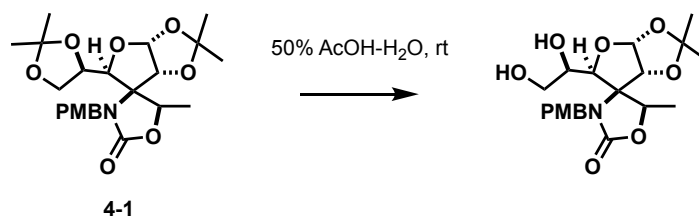
To a solution of alcohol **3-7** (9.01 g, 20.1 mmol) in dry CH_2Cl_2 (150 mL) was added DBU (4.50 mL, 30.1 mmol) and stirring was continued for 12 h at room temperature under nitrogen. The mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl (200 mL) and stirred for 30 min at room temperature. The mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (80 mL \times 3). The combined organic layers were washed with H_2O (100 mL) and brine (100 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue (6.88 g) was used for the next reaction without purification.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (3H, s, acetonide), 1.33 (3H, s, acetonide), 1.42 (3H, s, acetonide), 1.52 (3H, s, acetonide), 1.56 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 3.90-4.01 (2H, m), 4.09-4.17 (2H, m), 4.49 (1H, d, $J = 3$ Hz, OCH(O)CHC), 4.89 (1H, q, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 5.78 (1H, d, $J = 3$ Hz, OCH(O)CHC), 6.88 (1H, brs, NH).



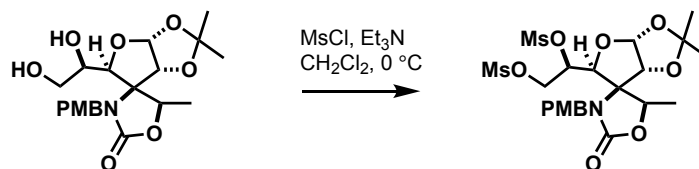
The crude product (6.88 g) was dissolved in dry THF (100 mL), and the solution was cooled to 0 °C under nitrogen. PMBBr (4.78 g, 23.8 mmol), *n*- Bu_4NI (7.42 g, 20.1 mmol) and NaH (50-72% w/w, in mineral oil, 1.61 g, ca. 40.3 mmol) were successively added and stirring was continued for 2 h at room temperature. The mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl (200 mL) and stirred for 30 min at room temperature. After H_2O (100 mL) was added, the mixture was extracted with Et_2O (100 mL \times 3). The combined organic layers were washed with H_2O (100 mL) and brine (100 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 250 g) eluted with hexane/ AcOEt (3/1) to give *N*-*p*-methoxybenzylcarbamate **4-1** (8.59 g, 95% in 2 steps) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{25} +47$ (*c* 1.47, CHCl_3). IR (film) ν_{max} 2987, 1752, 1514, 1375, 1249, 1082, 1007, 844. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.14 (3H, s, acetonide), 1.34 (3H, s, acetonide), 1.43 (3H, s, acetonide), 1.47 (3H, s, acetonide), 1.51 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 3.81 (3H, s, OCH_3), 3.96-4.06 (4H, m), 4.10-4.17 (1H, m), 4.19 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, OCH(O)CHC), 4.58 (1H, q, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 5.02 (1H, d, $J = 16$ Hz, $\text{NCH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 5.72 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, OCH(O)CHC), 6.89 (2H, d, $J = 9$ Hz, Ar), 7.22 (2H, d, $J = 9$ Hz, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 18.0, 25.1, 26.1, 26.7, 26.8, 45.8, 55.3, 67.7, 72.3, 73.9, 74.0, 82.2, 84.9, 103.9, 110.1, 112.6, 114.3, 128.0, 130.0, 158.2, 159.2. HRMS (ESI) for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_8\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$), calcd 472.1942, found 472.1957.



A solution of *N*-*p*-methoxybenzylcarbamate **4-1** (8.44 g, 18.8 mmol) in 50% aqueous AcOH (180 mL) was stirred for 38 h at room temperature. The mixture was concentrated to dryness *in vacuo*. The crude product (7.68 g) was used for the next reaction without purification.

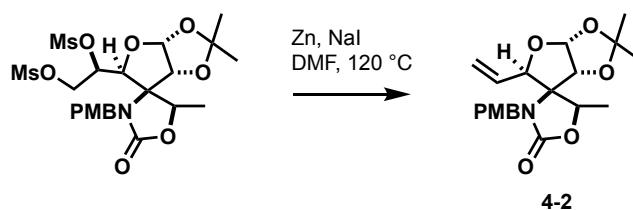
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.14 (3H, s, acetonide), 1.47 (3H, s, acetonide), 1.52 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 2.26 (1H, brs, OH), 3.02 (1H, brd, $J = 4$ Hz, OH), 3.67-3.78 (2H, m), 3.81 (3H, s, OCH_3), 3.84-3.91 (1H, m), 4.02 (1H, d, $J = 16$ Hz, $\text{NCH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 4.11 (1H, d, $J = 9$ Hz, HOCH_2CHCH), 4.19 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, OCH(O)CHC), 4.68 (1H, q, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 5.00 (1H, d, $J = 16$ Hz, $\text{NCH}_A\text{H}_B\text{Ar}$), 5.71 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, OCH(O)CHC), 6.89 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, Ar), 7.21 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, Ar).



The crude product (7.68 g) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (180 mL), and the solution was cooled to 0 °C under nitrogen. Et_3N (7.80 mL, 56.0 mmol) and MsCl (3.60 mL, 46.5 mmol) were successively added and stirring was continued for 1 h at room temperature. The mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl (200 mL) and stirred for 30 min at room temperature. After H_2O (100 mL) was added, the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (100 mL x 3). The combined organic layers were washed with H_2O (100 mL) and brine (100 mL),

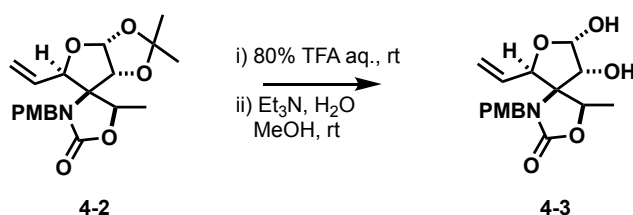
dried over Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The crude product (11.2 g) was used for the next reaction without purification.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (3H, s, acetoide), 1.48 (3H, s, acetonide), 1.53 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CHCH₃), 3.07 (3H, s, Ms), 3.19 (3H, s, Ms), 3.81 (3H, s, OCH₃), 4.11 (1H, d, *J* = 16.5 Hz, NCH_AH_BAr), 4.26 (1H, d, *J* = 3.5 Hz, OCH(O)CHC), 4.43 (1H, d, *J* = 9 Hz, HOCH₂CHCH), 4.45 (1H, dd, *J* = 12, 3 Hz, HOCH_AH_BCHCH), 4.55 (1H, q, *J* = 6.5 Hz, CHCH₃), 4.66 (1H, dd, *J* = 12, 2.5 Hz, HOCH_AH_BCHCH), 4.73 (1H, ddd, *J* = 12, 3, 2.5 Hz, HOCH₂CHCH), 4.90 (1H, d, *J* = 16.5 Hz, NCH_AH_BAr), 5.81 (1H, d, *J* = 3.5 Hz, OCH(O)CHC), 6.90 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.24 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar).



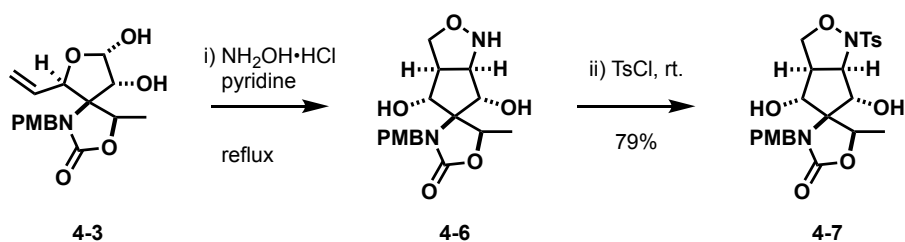
To a solution of the crude product (11.2 g) in DMF (180 mL) were added Zn dust (3.68 g, 56.3 mmol) and NaI (8.44 g, 56.3 mmol), and stirring was continued for 18 h at 120 °C under nitrogen. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a pad of Super-Cel, and the precipitate was rinsed with Et₂O (200 mL). The filtrate was washed with saturated aqueous NaHCO₃ (100 mL) and saturated aqueous NH₄Cl (100 mL). The combined aqueous layers were extracted with Et₂O (100 mL x 2). The combined organic layers were washed with H₂O (100 mL) and brine (100 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 100 g) eluted with hexane/AcOEt (2/1) to give **4-2** (6.28 g, 89% in 3 steps) as a white solid.

[α]_D²⁷ +57 (*c* 1.01, CHCl₃). mp: 87-95 °C. IR ν_{max} 2987, 1755, 1514, 1389, 1248, 1171, 1083, 1032, 873. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.14 (3H, s, acetonide), 1.48 (1H, s, acetonide), 1.51 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CHCH₃), 3.82 (3H, s, OCH₃), 4.08 (1H, d, *J* = 16.5 Hz, NCH_AH_BAr), 4.20 (1H, d, *J* = 3.5 Hz, OCH(O)CHC), 4.43 (1H, q, *J* = 6.5 Hz, CHCH₃), 4.60 (1H, brd, *J* = 6 Hz, CH₂=CHCH), 4.96 (1H, d, *J* = 16.5 Hz, NCH_AH_BAr), 5.45 (1H, dt, *J* = 10.5, 1.5 Hz, CH_AH_B=CHCH), 5.60 (1H, dt, *J* = 17, 1.5 Hz, CH_AH_B=CHCH), 5.79 (1H, d, *J* = 3.5 Hz, OCH(O)CHC), 5.81 (1H, ddd, *J* = 17, 10.5, 6 Hz, CH₂=CHCH), 6.90 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.22 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 17.4, 26.0, 26.6, 45.8, 55.3, 73.9, 74.8, 81.6, 85.4, 104.2, 112.5, 114.3, 121.4, 128.1, 129.2, 130.0, 158.2, 159.2. HRMS (ESI) for C₂₀H₂₅NO₆Na (M+Na⁺), calcd 398.1574, found 398.1587.



A solution of vinyl compound **4-2** (6.06 g, 16.1 mmol) in TFA (160 mL) and H₂O (40 mL) was stirred for 4 days at room temperature. The mixture was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was dissolved in MeOH (100 mL), H₂O (50 mL) and Et₃N (50 mL), and stirring was continued for 1 h at room temperature. The mixture was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 200 g) eluted with hexane/AcOEt (2/1 → 1/2) to give hemiacetal **4-3** (4.21 g, 77%) as an amorphous solid and recovered vinyl compound XX (1.34 g, 22%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{28} +64$ (c 0.90, CHCl₃). IR ν_{\max} 3404, 2937, 1719, 1514, 1407, 1248, 1175, 1116, 1092, 1035, 972. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.55 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CHCH₃), 3.78 (3H, s, OCH₃), 3.91, (1H, d, $J = 4$ Hz, OCH(O)CHC), 4.09 (1H, d, $J = 16.5$ Hz, NCH_aH_bAr), 4.43 (1H, q, $J = 6.5$ Hz, CHCH₃), 4.67 (1H, brd, $J = 6$ Hz, CHH=CHCH), 4.95 (1H, d, $J = 16.5$ Hz, NCH_aH_bAr), 5.40 (1H, brd, $J = 10.5$ Hz, CHH=CHCH), 5.52 (1H, d, $J = 4$ Hz, OCH(O)CHC), 5.55 (1H, brd, $J = 17$ Hz, CHH=CHCH), 5.75 (1H, ddd, $J = 17, 10.5, 6$ Hz, CHH=CHCH), 6.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, Ar), 7.15 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 17.1, 45.9, 55.3, 72.6, 74.7, 76.1, 85.0, 95.7, 114.3, 121.1, 127.8, 129.9, 130.0, 158.9, 159.1. HRMS (ESI) for C₁₇H₂₁NO₆Na (M+Na⁺), calcd 358.1261, found 358.1268.



To a solution of hemiacetal **4-3** (4.57 g, 13.6 mmol) in pyridine (140 mL) was added NHOH·HCl (1.14 g, 16.4 mmol). The mixture was heated at reflux temperature for 24 h under nitrogen. A part of the reaction mixture was purified by preparative thin-layer chromatography for analytical purpose to give isoxazolidine **4-6** as a colorless oil. To the mixture was added TsCl (4.42 g, 23.2 mmol) at room temperature, and stirring was continued for 1.5 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. After AcOEt (150 mL) was added, the mixture was washed with H₂O (50 mL) and brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated to dryness

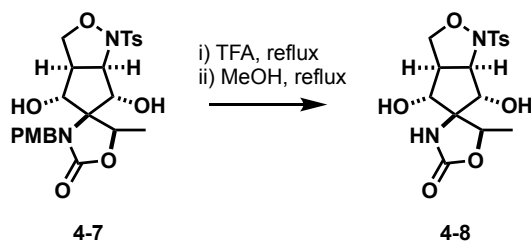
in vacuo. The residue was purified by column chromatography (silica gel 200 g) eluted with hexane/AcOEt (2/3 → 1/2) to give *N*-toshylisoxazolidine **4-7** (5.40 g, 79%) as an amorphous solid.

NH (**4-6**)

$[\alpha]_D^{27} +3.0$ (*c* 0.56, CHCl₃). IR (film) ν_{\max} 3334, 2937, 1724, 1514, 1417, 1247, 1061. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.67 (3H, d, *J* = 7 Hz, CHCH₃), 2.68-2.76 (1H, m, OCHHCHCHC), 3.40 (1H, dd, *J* = 9, 6 Hz, HNCHCHC), 3.54 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, OCHHCHCHC), 3.72 (1H, d, *J* = 8 Hz, OCHHCHCHC), 3.77 (1H, dd, *J* = 8, 4.5 Hz, OCHHCHCHC), 3.77 (3H, s, OCH₃), (4H, m), 3.85 (1H, d, *J* = 9 Hz, HNCHCHC), 4.27 (1H, d, *J* = 16 Hz, NCH_aH_bAr), 4.49 (1H, d, *J* = 16 Hz, NCH_aH_bAr), 4.96 (1H, q, *J* = 6.5 Hz, CHCH₃), 6.87 (2H, d, *J* = 9 Hz, Ar), 7.31 (2H, d, *J* = 9 Hz, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 17.0, 44.1, 52.4, 55.7, 67.2, 72.8, 74.6, 75.0, 75.8×2, 115.0, 129.8, 131.0, 160.5, 160.8. HRMS (ESI) for C₁₇H₂₂N₂O₆Na (M+Na⁺), calcd 373.1370, found 373.1377.

NTs (**4-7**)

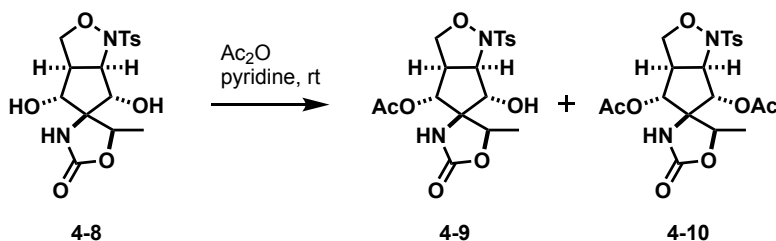
$[\alpha]_D^{26} +104$ (*c* 0.56, CHCl₃). IR (film) ν_{\max} 3392, 2958, 1724, 1514, 1417, 1248, 1162, 1091, 755. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.72 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CHCH₃), 2.46 (3H, s, Ts), 2.75-2.85 (1H, m, OCHHCHCHC), 3.62 (1H, d, *J* = 9 Hz, OCHHCHCHC), 3.70 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, OCHHCHCHC), 3.75 (3H, s, OCH₃), 3.89 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, TsNCHCHC), 3.91 (1H, dd, *J* = 8.5, 6.5 Hz, OCHHCHCHC), 4.27 (1H, d, *J* = 16 Hz, NCH_aH_bAr), 4.47 (1H, d, *J* = 16 Hz, NCH_aH_bAr), 4.53 (1H, dd, *J* = 10, 7.5 Hz, TsNCHCHC), 4.96 (1H, q, *J* = 6.5 Hz, CHCH₃), 6.85 (2H, d, *J* = 9 Hz, Ar), 7.27 (2H, d, *J* = 9 Hz, Ar), 7.43 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ts), 7.82 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ts). ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 17.1, 21.6, 44.2, 51.6, 55.7, 66.6, 72.5, 74.7, 75.2, 75.3, 76.2, 115.0, 129.8, 130.2, 130.8, 131.0, 134.8, 147.0, 160.6, 160.7. HRMS (ESI) for C₂₄H₂₈N₂O₈NaS (M+Na⁺), calcd 527.1459, found 527.1476.



A solution of isoxazolidine **4-7** (503 mg, 0.996 mmol) in TFA (20 mL) was heated at reflux temperature for 12 h under nitrogen. The mixture was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was dissolved in MeOH (20 mL), and the solution was heated at reflux temperature for 6 h under nitrogen. The mixture was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 25 g) eluted with

CH₂Cl₂/MeOH (20/1 → 10/1) to give diol **4-8** (233 mg, 61%) as a white solid and recovered isoxazolidine **4-7** (118 mg, 23%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} +111$ (*c* 0.27, CH₃OH). mp: 288-290 °C. IR (ATR) ν_{max} 3534, 3384, 1751, 1353, 1162, 1085, 1047, 814. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.70 (3H, d, *J* = 7 Hz, CHCH₃), 2.47 (3H, s, Ts), 2.76-2.88 (1H, m, OCHHCHCHC), 3.67 (1H, d, *J* = 9 Hz, OCHHCHCHC), 3.80 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, OCHHCHCHC), 3.82 (1H, d, *J* = 7 Hz, TsNCHCHC), 3.94 (1H, dd, *J* = 8.5, 6.5 Hz, OCHHCHCHC), 4.52 (1H, dd, *J* = 10, 7 Hz, TsNCHCHC), 4.99 (1H, q, *J* = 7 Hz, CHCH₃), 7.45 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.85 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 16.8, 21.6, 51.7, 66.8, 72.3, 75.4, 75.9×2, 80.6, 130.2, 131.0, 134.8, 147.0, 161.2. HRMS (ESI) for C₁₆H₂₀N₂O₇NaS (M+Na⁺), calcd 407.0883, found 407.0867.



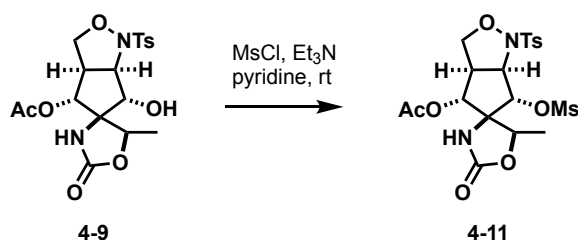
To a solution of diol **4-8** (259 mg, 0.672 mmol) in pyridine (20 mL) was added Ac₂O (0.10 mL, 1.01 mmol), and stirring was continued for 20 h at room temperature under nitrogen. The mixture was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃ and stirred for 30 min at room temperature. After H₂O (50 mL) was added, the mixture was extracted with AcOEt (20 mL × 3). The combined organic layers were washed with H₂O (20 mL) and brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 15 g) eluted with hexane/AcOEt (1/1 → 2/3) to give monoacetate **4-9** (230 mg, 80%) as colorless oil and diacetate **4-10** (65.0 mg, 20%) as an amorphous solid.

monoacetate **4-9**

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} +117$ (*c* 1.04, CH₃OH). IR (film) ν_{max} 3364, 2946, 1748, 1364, 1328, 1235, 1162, 1056. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.72 (3H, d, *J* = 7 Hz, CHCH₃), 2.10 (3H, s, Ac), 2.46 (3H, s, Ts), 3.00-3.10 (1H, m, OCHHCHCHC), 3.89 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, TsNCHCHC), 3.97 (1H, dd, *J* = 9, 6.5 Hz, OCHHCHCHC), 4.04 (1H, dd, *J* = 9, 1.5 Hz, OCHHCHCHC), 4.62 (1H, dd, *J* = 10, 7.5 Hz, TsNCHCHC), 4.85 (1H, d, *J* = 8 Hz, OCHHCHCHC), 4.98 (1H, q, *J* = 7 Hz, CHCH₃), 7.45 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.85 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 16.9, 20.6, 21.6, 50.0, 66.9, 71.2, 75.7, 76.8, 77.7, 79.3, 130.2, 131.0, 134.6, 147.1, 160.7, 171.9. HRMS (ESI) for C₁₈H₂₂N₂O₈NaS (M+Na⁺), calcd 449.0989, found 449.0993.

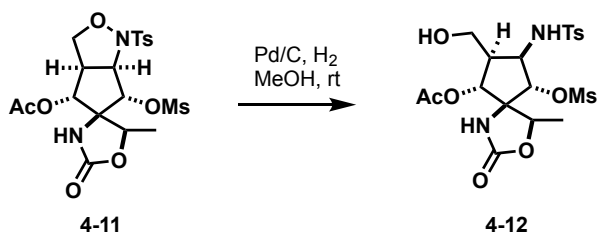
diacetate **4-10**

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1.72 (3H, d, $J = 7$ Hz, CHCH_3), 2.11 (3H, s, Ac), 2.15 (3H, s, Ac), 2.47 (3H, s, Ts), 3.19-3.34 (1H, m, OCHHCHCHC), 4.05 (1H, dd, $J = 9, 6.5$ Hz, OCHHCHCHC), 4.12 (1H, dd, $J = 9, 1.5$ Hz, OCHHCHCHC), 4.75 (1H, dd, $J = 10.5, 8$ Hz, TsNCHCHC), 5.02 (1H, q, $J = 7$ Hz, CHCH_3), 5.04 (1H, d, $J = 9$ Hz, OCHHCHCHC), 5.29 (1H, d, $J = 8$ Hz, TsNCHCHC), 7.44 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, Ar), 7.81 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, Ar).

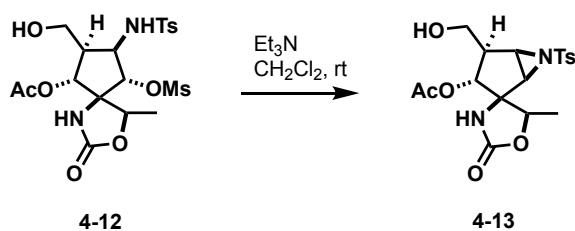


To a solution of monoacetate **4-9** (222 mg, 0.519 mmol) in pyridine (10 mL) were added Et_3N (0.15 mL, 1.08 mmol) and MsCl (0.35 mL, 4.52 mmol), and stirring was continued for 34 h at room temperature under nitrogen. The mixture was quenched by saturated aqueous NaHCO_3 (10 mL) and stirred for 30 min at room temperature. After H_2O (10 mL) was added, the mixture was extracted with AcOEt (10 mL \times 3). The combined organic layers were washed with H_2O (10 mL) and brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 15 g) eluted with hexane/ AcOEt (1/2 \rightarrow 1/4) to give mesylate **4-11** (242 mg, 92%) as an amorphous solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 74$ (c 0.53, CHCl_3). IR (film) ν_{max} 3366, 3025, 1758, 1365, 1228, 1163, 1041, 968, 851, 754. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.66 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 2.13 (3H, s, Ac), 2.47 (3H, s, Ts), 3.09-3.20 (1H, m, OCHHCHCHC), 3.17 (3H, s, Ms), 4.18 (1H, brd, $J = 9$ Hz, OCHHCHCHC), 4.32 (1H, dd, $J = 9, 6.5$ Hz, OCHHCHCHC), 4.88-4.99 (4H, m), 5.80 (1H, brs, NH), 7.37 (2H, brd, $J = 8.5$ Hz, Ar), 7.82 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 16.7, 20.8, 21.8, 39.1, 50.2, 63.2, 69.7, 74.3, 74.4, 83.7, 129.2, 130.0, 131.9, 146.1, 156.7, 170.0. HRMS (ESI) for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{NaS}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$), calcd 527.0765, found 527.0752.

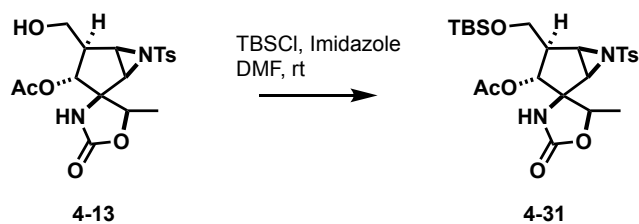


A round-bottomed flask was charged with mesylate **4-11** (239 mg, 0.474 mmol), MeOH (20 mL) and 10% Pd/C (503 mg), and connected to a vacuum/teflon filled with hydrogen. The flask was evacuated and then filled with hydrogen. This evacuation/filling cycle was repeated three times. The solution was stirred for 48 h at room temperature under atmospheric pressure of hydrogen. The mixture was filtered through a pad of Super-Cel, and the precipitate was rinsed with MeOH (10 mL). The filtrate was concentrated to dryness *in vacuo*. The crude product **4-12** (223 mg) was used for the next reaction without purification.



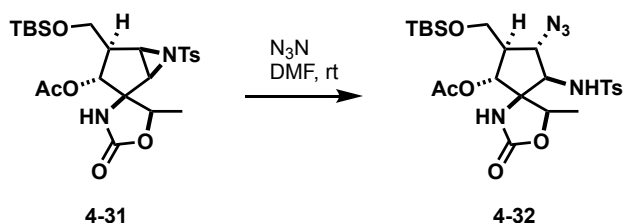
To a solution of the crude product **4-12** (223 mg) in dry CH_2Cl_2 (20 mL) was added Et_3N (0.15 mL, 1.08 mmol) and stirring was continued for 12 h at room temperature under nitrogen. The mixture was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 15 g) eluted with hexane/AcOEt (1/4) to give aziridine **4-13** (157 mg, 81% in 2 steps) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +8.9$ (*c* 1.10, CHCl_3). IR (film) ν_{max} 3335, 1751, 1326, 1228, 1160, 1072, 959, 755. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1.50 (3H, d, $J = 7$ Hz, CHCH_3), 2.05 (3H, s, Ac), 2.26 (1H, m, OCHHCHCHC), 2.47 (3H, s, Ts), 3.29 (1H, dd, $J = 10.5, 9$ Hz, OCHHCHCHC), 3.43 (1H, dd, $J = 10.5, 4.5$ Hz, OCHHCHCHC), 3.55 (1H, dd, $J = 5.5, 2.5$ Hz, TsNCHCHC), 3.65 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, TsNCHCHC), 4.70 (1H, d, $J = 9$ Hz, OCHHCHCHC), 4.85 (1H, q, $J = 7$ Hz, CHCH_3), 7.46 (1H, d, $J = 8$ Hz, Ar), 7.88 (1H, d, $J = 8$ Hz, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ 16.5, 20.6, 45.6, 45.8, 46.0, 61.6, 68.9, 75.4, 75.8, 129.2, 131.0, 135.8, 146.7, 160.2, 171.4. HRMS (ESI) for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7\text{NaS}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$), calcd 433.1040, found 433.1057.



To a solution of aziridine **4-13** (21.0 mg, 51.2 μmol) in dry DMF (1 mL) were added imidazole (13.9 mg, 0.204 mmol) and TBSCl (15.4 mg, 0.102 mmol), and stirring was continued for 3 h at room temperature under nitrogen. The mixture was quenched by saturated aqueous NH_4Cl (2 mL) and stirred for 10 min at room temperature. After H_2O (1 mL) was added, the mixture was extracted with Et_2O (3 mL \times 3). The combined organic layers were washed with H_2O (3 mL \times 2) and brine (3 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by preparative thin-layer chromatography (hexane-AcOEt 3/2) to give aziridine **4-31** (22.2 mg, 83%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} + 22$ (*c* 0.30, CHCl_3). IR (film) ν_{max} 2929, 2857, 1768, 1330, 1227, 1161, 1091, 838. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ -0.04 (3H, s, TBS), -0.02 (3H, s, TBS), 0.85 (9H, s, TBS), 1.50 (3H, d, $J = 7$ Hz, CHCH_3), 2.07 (3H, s, Ac), 2.14-2.22 (1H, m, $\text{TBSOCH}_2\text{CHCHC}$), 2.47 (3H, s, Ts), 3.40-3.56 (4H, m), 4.70 (1H, d, $J = 9$ Hz, $\text{TBSOCH}_2\text{CHCHC}$), 4.77 (1H, q, $J = 7$ Hz, CHCH_3), 4.87 (1H, brs, NH), 7.37 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, Ar), 7.81 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ -5.7 \times 2, 16.4, 18.1, 20.7, 21.7, 25.8, 43.9, 44.8, 45.5, 61.4, 67.4, 73.6, 74.0, 127.8, 130.1, 134.3, 145.4, 156.6, 169.6. HRMS (ESI) for $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7\text{NaSiS}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$), calcd 547.1905, found 547.1922.



To the solution of aziridine **4-31** (22.2 mg, 42.3 μmol) in dry DMF (1 mL) was added NaN_3 (5.5 mg, 85 μmol), and stirring was continued for 36 h at room temperature under nitrogen. After H_2O (4 mL) was added, the mixture was extracted with Et_2O (2 mL \times 2). The combined organic layers were washed with H_2O (3 mL) and brine (3 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by preparative thin-layer chromatography (hexane-AcOEt 2/1) to give azide **4-32** (21.2 mg, 88%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ -61 (c 1.06, CHCl_3). IR (film) ν_{max} 3284, 2929, 2858, 2111, 1753, 1376, 1226, 1163, 1092, 837. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.11 (3H, s, TBS), 0.12 (3H, s, TBS), 0.91 (9H, s, TBS), 1.61 (3H, d, $J = 7$ Hz, CHCH_3), 1.85-1.92 (1H, m, TBSOCHHCHCHC), 2.09 (3H, s, Ac), 2.39 (3H, s, Ts), 3.45 (1H, dd, $J = 9, 7.5$ Hz, $\text{N}_3\text{CHCHNHTs}$), 3.71 (1H, dd, $J = 10.5, 3.5$ Hz, TBSOCHHCHCHC), 3.89 (1H, dd, $J = 10.5, 4.5$ Hz, TBSOCHHCHCHC), 4.07 (1H, dd, $J = 9.5, 9$ Hz, $\text{N}_3\text{CHCHNHTs}$), 4.64 (1H, q, $J = 7$ Hz, CHCH_3), 4.78 (1H, d, $J = 3$ Hz, TBSOCHHCHCHC), 6.01 (1H, brd, $J = 9.5$ Hz, $\text{N}_3\text{CHCHNHTs}$), 6.32 (1H, s, NH), 7.30 (2H, d, $J = 8$ Hz, Ar), 7.83 (2H, d, $J = 8$ Hz, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ -5.5 \times 2, 15.2, 18.5, 20.8, 21.5, 26.0, 51.2, 60.0, 62.0, 65.7, 67.2, 77.6, 79.1, 126.8, 129.6, 138.8, 143.5, 157.9, 169.5. HRMS (ESI) for $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_7\text{NaSiS}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$), calcd 590.2075, found 590.2085.

謝辞

本研究を遂行するにあたり、終始御指導御鞭撻いただきました西川俊夫教授に厚く御礼申し上げます。また、研究室に加入した当初より、日々の研究やセミナーなどで、有用なご助言をいただきました中崎敦夫准教授および安立昌篤助教に感謝申し上げます。

NMR 測定について御指導いただきました古賀和司技術職員、元素分析や質量分析についてご助言いただきました北村繁幸技術職員、高間瑠佳技術職員に感謝申し上げます。

在学中、日々、研究に関して議論や助言をしていただきました同期の山田ひと美博士に深く感謝申し上げます。

また、研究室で多くの良き先輩、後輩達に恵まれましたことに感謝いたします。

最後になりましたが、在学中に他界した父を始め、家族の支えのおかげでここまで来ることができました。今後、どうなるか定かではありませんが、なるべく前向きに生きていこうかなと思います。

2017年8月

松本 信之