

博士学位論文

氏名(本籍)	室川 俊介 (長野県)
学位の種類	博士 (工学)
学位記番号	甲 第 177 号
学位授与年月日	令和 5 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項
学位論文題目	エポキシ不飽和エステルの還元的 S _N 2' 反応の開発および本反応を基盤とした torrubiellutin 類縁体の合成研究

論文審査委員	主査 南雲 紳史
	副査 今村 保忠
	” 小林 元康
	” 及川 雅人 (横浜市立大学)
	” 早川 一郎 (日本大学)
	”
	”

工学院大学大学院

目次

序論	1
第一節 光学活性エポキシ不飽和エステルの合成	1
第二節 エポキシ不飽和エステルの反応	2
第一章 還元的 S_N2' 反応の開発	10
第一節 従来の <i>Z</i> アルケン合成法	10
第二節 当研究室における <i>Z</i> アルケン合成法発見の経緯	13
第三節 反応条件の最適化	15
第四節 基質一般性とその見解	16
第五節 ジオールの生成機構	17
第六節 生成物におけるメチル基とヒドロキシ基の相対配置の決定	18
第七節 反応機構の考察	20
第八節 エポキシジエノエートでの還元的 S_N2' 反応の検討	22
第二章 5- <i>epi</i> -torrubiellutin C の合成研究	25
第一節 背景	25
第二節 逆合成解析	26
第三節 還元的 S_N2' 反応による三置換 <i>Z</i> アルケンの合成	27
第四節 共通中間体の合成	28
第五節 <i>trans</i> -5- <i>epi</i> -torrubiellutin C の合成	30
第六節 <i>cis</i> -5- <i>epi</i> -torrubiellutin C の合成	36
第七節 活性評価	40

第三章	Torrubiellutin C の合成研究	42
第一節	背景	42
第二節	逆合成解析	44
第三節	隣接する不斉中心の相対配置が <i>syn</i> 配置である <i>Z</i> アルケンの合成	45
第四節	ポリケチド部の合成	46
第五節	Torrubiellutin C の提唱構造体の合成	48
第六節	Torrubiellutin C の構造に関する考察と計算化学による構造の推定	53
結論		59
参考文献		62

略語表

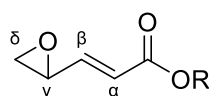
Ac	acetyl
Alloc	allyloxycarbonyl
ATP	adenosine triphosphate
Bn	benzyl
BOP-Cl	bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride
Bu	butyl
CD	circular dichroism
dba	bis(dibenzylideneacetone)
DCC	N,N-dicyclohexylcarbodiimide
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
DET	diethyl tartrate
DIBAH	diisobutylaluminium hydride
DIPEA	N,N-diisopropylethylamine
DIPT	diisopropyl tartrate
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	N,N-dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	dimethyl sulfoxide
dr	diastereomeric ratio
EDC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
Et	ethyl
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation

HPLC	high performance liquid chromatography
<i>i</i>	iso
IBX	2-iodoxybenzoic acid
IR	infrared absorption spectrometry
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide
L	ligand
LHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
<i>m</i>	meta
MCPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
Mes	mesityl
MP	<i>p</i> -methoxyphenyl
MS	molecular sieve
MS	mass spectrometry
MTT	3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide
<i>n</i>	normal
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
<i>p</i>	para
Ph	phenyl
Piv	pivaloyl

PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Pr	propyl
<i>t</i>	tertiary
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBAI	tetrabutylammonium iodide
TBHP	<i>tert</i> butyl hydroperoxide
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TES	triethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
UV	ultraviolet

序論

本稿では、エポキシ不飽和エステルおよびエポキシ共役ジエンエステルを基質とした *Z*-アルケン選択的 S_N2' 反応の開発とそれを利用した Torrbiellutin C の類縁体合成を論じる。この新たに開発した反応の新規性について論じるために、まずはその背景として、これまでに蓄積されてきたエポキシ不飽和エステル(Figure 1)の化学を概観する。



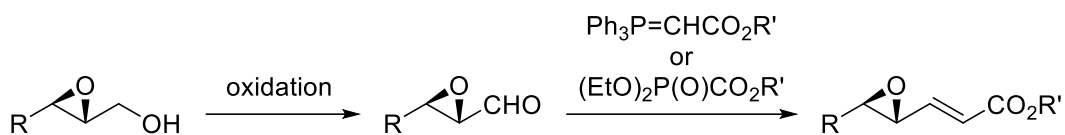
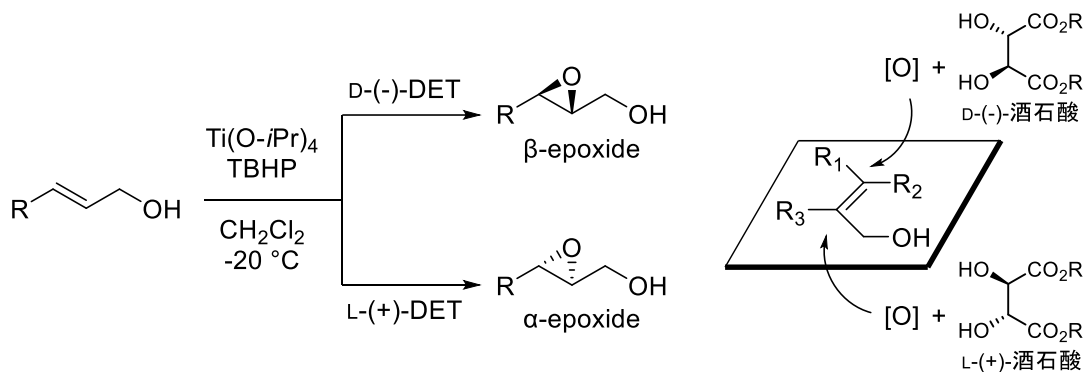
γ,δ -epoxy- α,β -unsaturated ester

Figure 1

第一節 光学活性エポキシ不飽和エステルの合成

エポキシ不飽和エステルは汎用性が高いビルディングブロックとして有機合成に広く利用されてきた。¹⁾ その主な理由は本構造の不斉合成の容易さと多様な反応性にある。1980年に香月、Sharplessらは、 $Ti(OR)_4$ /酒石酸エステル/*t*-ブチルヒドロペルオキシド(TBHP)の系によるアリルアルコールの不斉エポキシ化反応を開発した(Scheme 1)。²⁾ この反応は酒石酸の鏡像異性体を使い分けることにより両方の絶対配置を構築し分けることができる。アリルアルコール周辺に不斉中心がある基質においても、エポキシ化の面選択性は酒石酸の絶対配置だけに依存する。この例外はないため、生成したエポキシドの絶対配置を改めて決定する必要がない。また、官能基選択性が高く天然物合成の中盤以降においても活用できる。

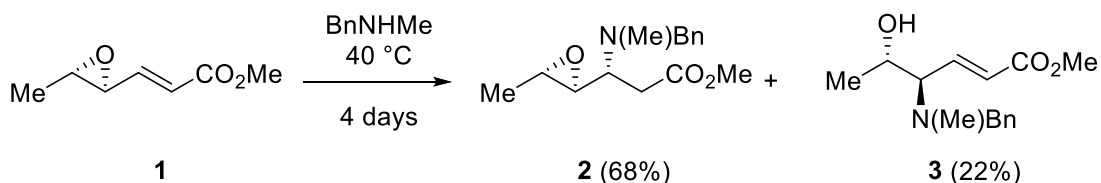
エポキシ不飽和エステルの光学活性体も香月-Sharpless エポキシ化を利用すれば簡単に合成できる。本反応によって得られたエポキシアルコールを酸化し、生じたアルデヒドを Horner-Wadsworth-Emmons 反応や Wittig 反応に付すだけである。また、二つの工程はワン・ポット反応として行うこともできる。



Scheme 1

第二節 エポキシ不飽和エステルの反応

次に、エポキシ不飽和エステルの多様な反応性について、過去の事例をまとめた。エポキシ不飽和エステルは、共役エステルとビニルエポキシドのハイブリッド基質ととらえることができる。秋田らによる以下の報告は、それら二つの特性が競合した反応例である (Scheme 2)。³⁾ エポキシ不飽和エステル **1** を *N*-methylbenzylamine と反応させると、共役付加反応により **2** が生成し、エポキシドの S_N2 反応により **3** が生成する。

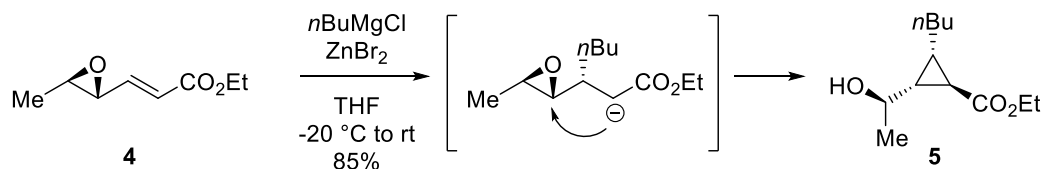


Scheme 2

Dieter らは臭化亜鉛の共存下メチルグリニャル試薬を **4** に反応させると、シクロプロパン体 **5** が生成することを報告している (Scheme 3)。⁴⁾ これは最初に共役付加反応が進み、生じたエノラートイオンが分子内のエポキシドに攻撃したことによる。

エポキシ不飽和エステルが有する全ての官能基が活かされた興味深い反応である。

反応の出発点において基質は共役エステルとして作用している。



Scheme 3

上記2つの反応において、基質は共役エステルとして作用しているが、これは稀なタイプである。多くの場合、エポキシ不飽和エステルはビニルエポキシドとして作用し、エポキシド炭素において様々な求核剤の攻撃を受ける ($\text{S}_{\text{N}}2$ 反応)。

Pelegalli らは、 $\text{TMSN}_3/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ の系による **6** のアジド化反応を報告している

(Scheme 4)。位置及び立体選択的に $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応が進行し、ヒドロキシ基とアジドが *anti*

配置をとった **7** が生成する。⁵⁾ これに対して宮下らは $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{TMSN}_3$ の系による

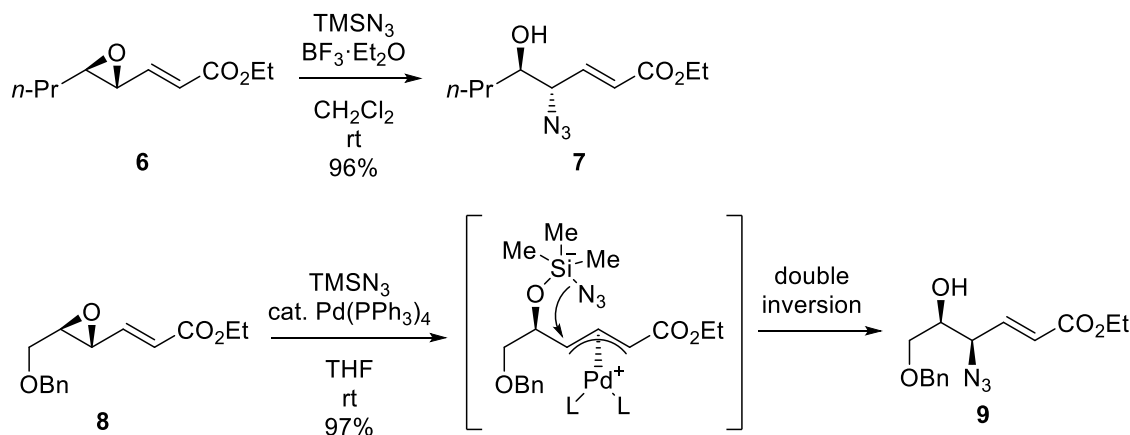
syn 選択的なアジド化反応を報告している (Scheme 5)。⁶⁾ π -アリルパラジウム錯体を経

由するこの反応は二重立体反転を伴って進行する。そのため *trans*-エポキシド **8** から

syn 配置のアジド化体 **9** が得られる。これらの例からもわかるように、 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応の反

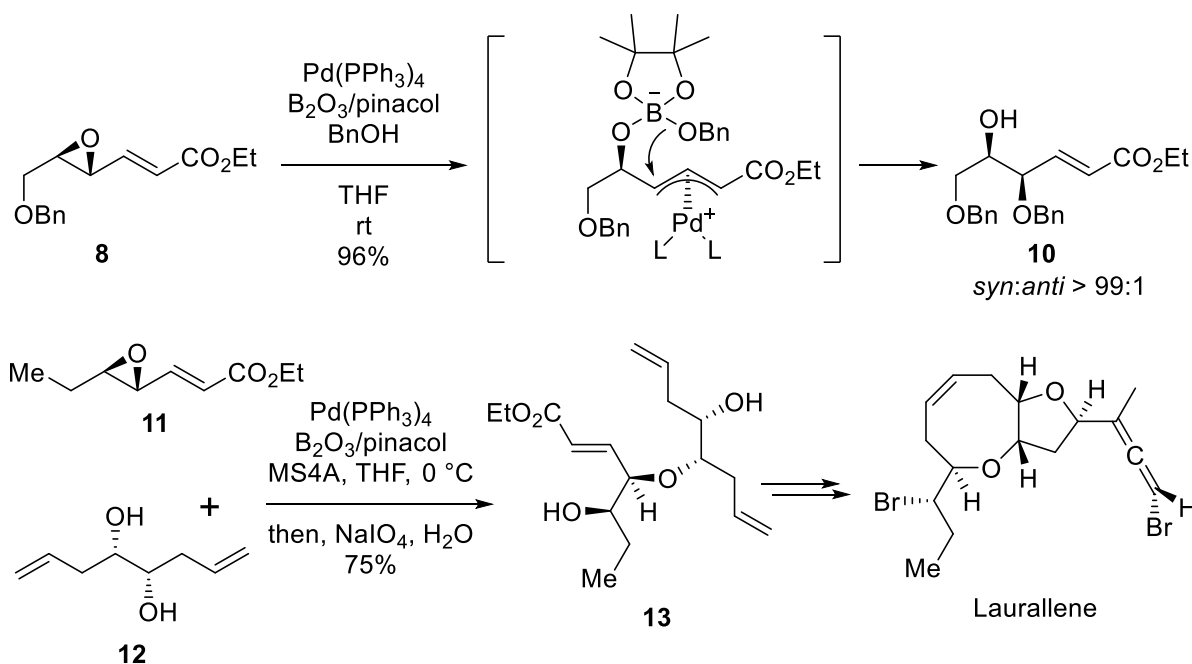
応条件を工夫することで2つの相対配置を作り分けることはこの分野において重要

なテーマである。



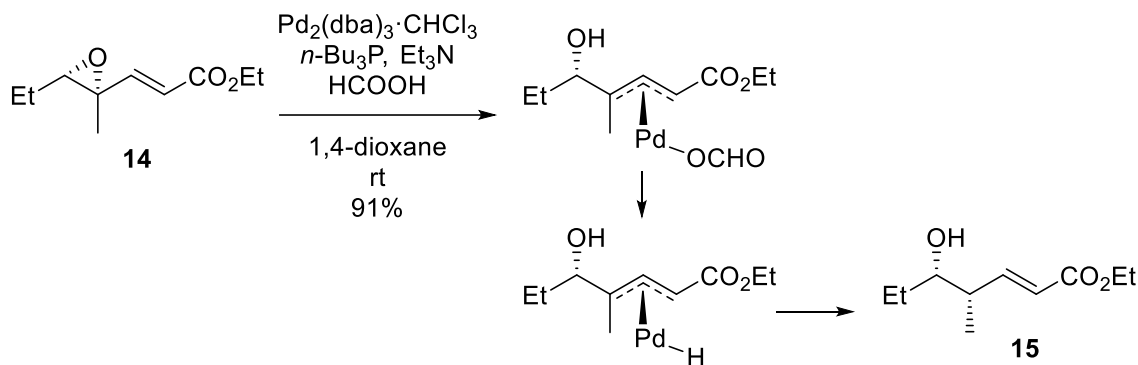
Scheme 4

また宮下らは、パラジウム触媒とアルキルボレーートの組み合わせによる立体特異的アルコキシ置換反応を開発した(Scheme 5)。⁷⁾ 先のアジド化反応と同様に、 π -アリルパラジウム錯体を経由し、二重立体反転を伴いながら進行する。これにより **8** から *syn* 配置のアルコキシ化体 **10** が得られる。谷野らは本反応を Laurallene の不斉全合成に利用している。⁸⁾



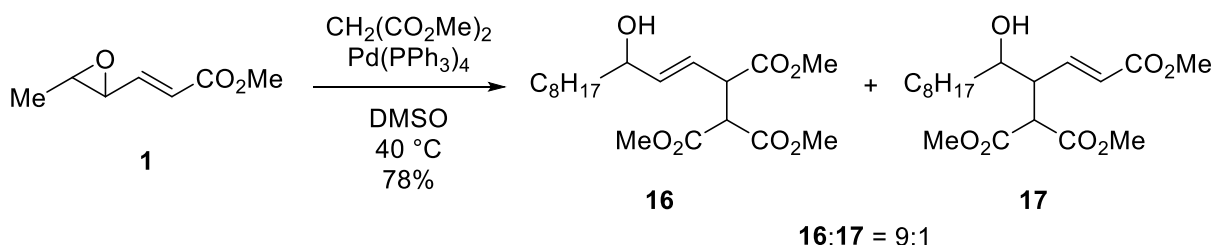
Scheme 5

清水・辻らはエポキシ不飽和エステルのギ酸/Pd 触媒による加水素分解反応を報告している(Scheme 6)。⁹⁾ エポキシ不飽和エステル **14** にパラジウム触媒が攻撃し π -アリルパラジウム錯体が形成する。そこに配位したギ酸が脱炭酸することでパラジウムヒドリドとなる。最後に還元的脱離がおこり立体選択的に **15** が生成する。温和で条件で行える本反応は、ポリケチド天然物などの合成で積極的に利用されている。



Scheme 6

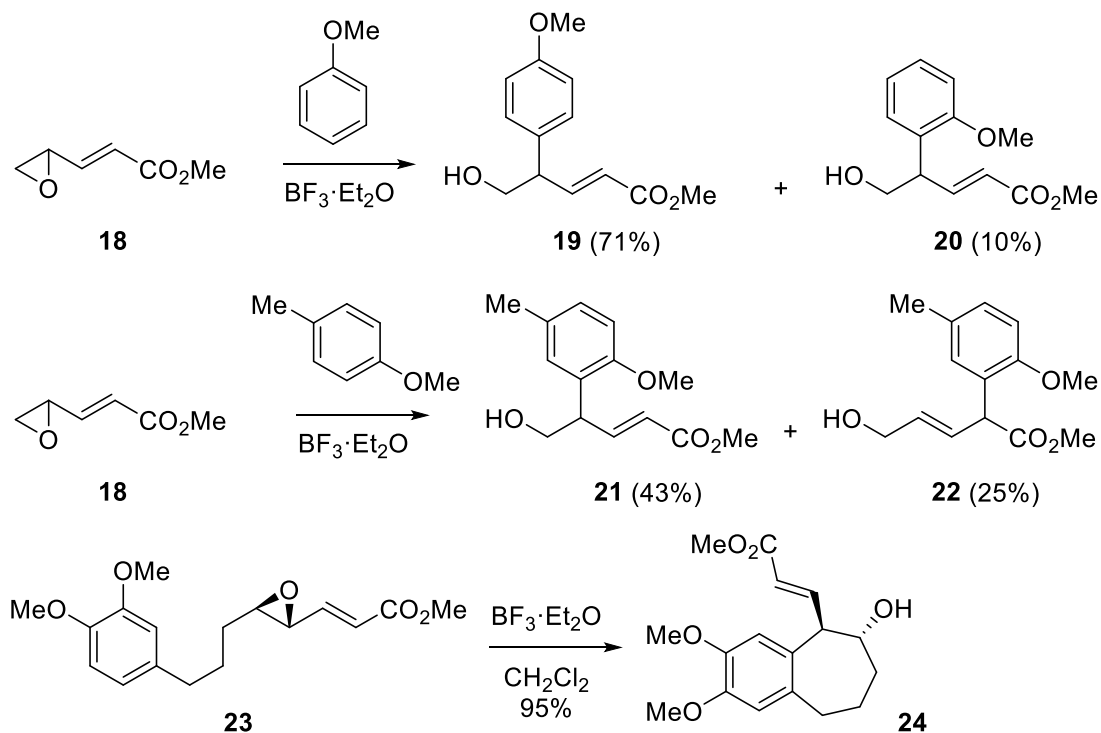
炭素求核剤による反応例も報告されているが、これまで述べたヘテロ原子の求核剤と異なり、 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応が競争的に進むようになる。特に π -アリルパラジウム錯体を經由するエポキシ不飽和エステル **1** とマロン酸エステルの反応では、 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 成績体 **16** が主生成物となる (Scheme 7)。¹⁰⁾ $\text{S}_{\text{N}}2$ 成績体 **17** と合わせた収率が 78%、生成比は 9 : 1 である。



Scheme 7

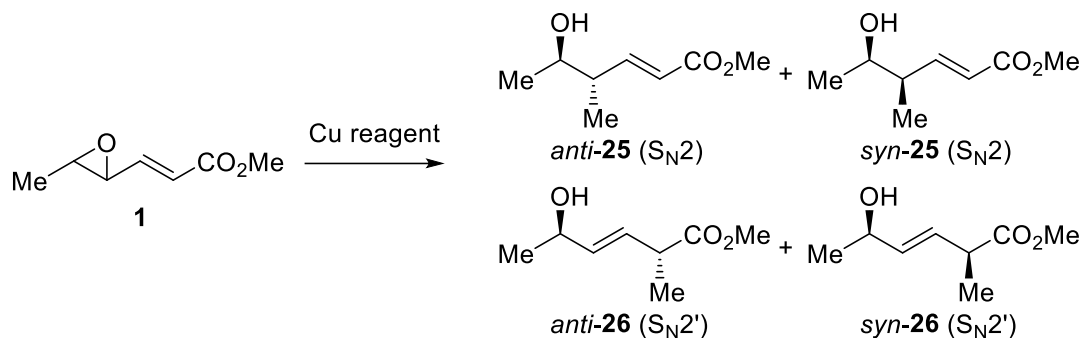
また秋田らは、エポキシ不飽和エステルと各種ベンゼン誘導体との Friedel-Crafts 反応を報告している (Scheme 8)。¹¹⁾ $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応と $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応の選択性はベンゼン環の置換様式に大きく依存する。アニソールの場合は、オルト、パラ 2 種の置換体 **19**, **20** が生成しているが、いずれも $\text{S}_{\text{N}}2$ 成績体である。一方、4-メトキシトルエンの場合は、 $\text{S}_{\text{N}}2$ 成績体と $\text{S}_{\text{N}}2'$ 成績体が生成する。このようにエポキシ不飽和エステルの Friedel-Crafts 反応では、 $\text{S}_{\text{N}}2$ と $\text{S}_{\text{N}}2'$ の制御が難しい場合もある。南雲らはこの反応を分子内 Friedel-Crafts 反応に応用し、エンド環化選択的な 7 員環形成を実現している。¹²⁾ 同一

分子内に芳香環をもつエポキシ不飽和エステル **23** に $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を作用させると高収率かつ立体選択的に **24** が生成する。分子内反応にした場合には $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応の進行は抑えられるので合成化学的に有効な展開である。



Scheme 8

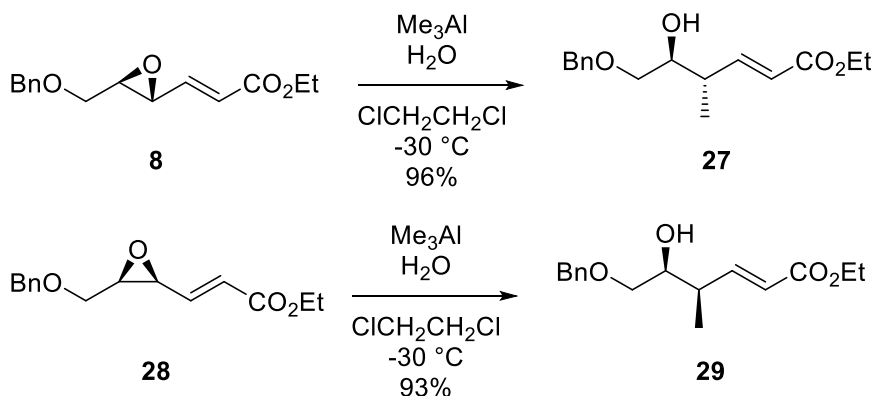
炭素求核剤の中でも各種有機金属試薬を用いたエポキシ不飽和エステルの反応は数多く報告されておりこの分野を発展させてきた。初期の報告としては、山本らによる有機銅試薬とエポキシ不飽和エステルの反応を挙げられる (Scheme 9)。¹³⁾ 化合物 **1** に対して様々な有機銅試薬を用いて検討しているが、いずれの場合も $\text{S}_{\text{N}}2$ 成績体 **25** と $\text{S}_{\text{N}}2'$ 成績体 **26** が生成する。興味あることに、 MeCu の場合は **25** が多く生成するのに対し、Lipshutz 試薬を用いると **26** の生成が多くなる。原報では HSAB 則によりその傾向が説明されている。立体化学はほぼアンチ選択的に進むが、 MeCu を用いたときに生成した **26** ではその選択性が 71:29 まで落ちている。



	25+26 (%)	25:26	25 (<i>anti</i> : <i>syn</i>)	26 (<i>anti</i> : <i>syn</i>)
MeCu	65	75:25	97: 3	71:29
Me ₂ CuCNLi ₂	59	32:68	97: 3	99: 1

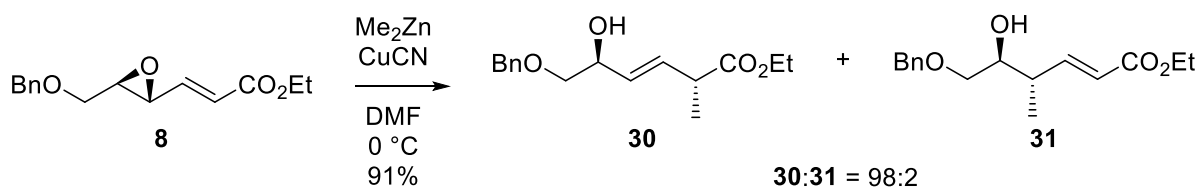
Scheme 9

アルキル金属試薬の選択によって、エポキシ不飽和エステルから S_N2 反応と S_N2' 反応を自在に切り替えることができれば、自然界に存在する多様なポリケチド天然物の実践的に合成できる手段となる。この課題に対して宮下らは二つの反応を開発した。一つは Me₃Al/H₂O 系による位置および立体選択的な S_N2 反応である (Scheme10)。¹⁴⁾ この反応は立体特異的に進行するため、*trans*-エポキシド **8** からは *anti*-メチル化体 **27**、*cis*-エポキシド **28** からは *syn*-メチル化体 **29** がそれぞれ生成する。

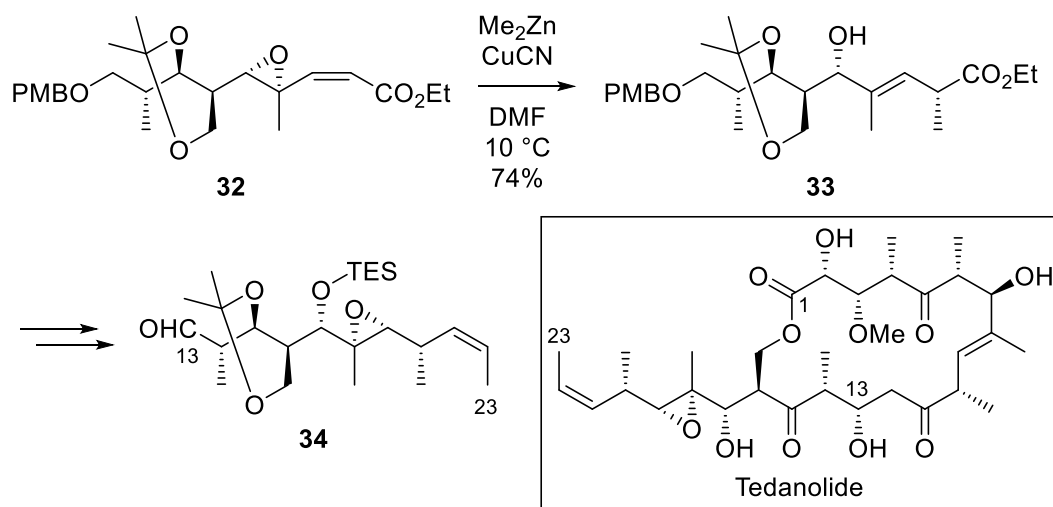


Scheme 10

もう一つは、 $\text{Me}_2\text{Zn}/\text{CuCN}$ の系による位置および立体選択的 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応である (Scheme 11)。¹⁵⁾ アンチ選択的に反応は進み、ほぼ **30** だけが生成する。さらに海産マクロライド Tedanolide の全合成を検討する中で、三置換エポキシド **32** に対して本反応を行い、それにより両側を不斉中心に囲まれた三置換 *E* アルケン **33** を得ている (Scheme 12)。¹⁶⁾ 収率、選択性が優れているだけでなく、基質のアルケンをシスにすることで、生成物中のヒドロキシ基とメチル基がシン配置となることも注目すべき点である。



Scheme 11

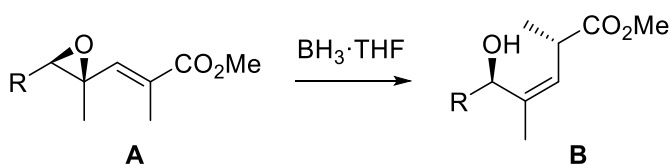


Scheme 12

以上をまとめると、エポキシ不飽和エステルの反応には以下の3つがある。

- ① 共役付加反応 (共役エステルとしての反応)
- ② $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応 (ビニルエポキシドとしての反応)
- ③ $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応 (ビニルエポキシドとしての反応)

この中で最も報告例が多いものは S_N2 反応である。このタイプの反応にはアンチ置換体を与えるものとシン置換体を与えるものがある。 S_N2' 選択的に進行する反応は比較的報告が少なかったが、宮下らにより開発された $Me_2Zn/CuCN$ によるアルキル化反応がその突破口を切り開いた。基質のアルケン部のトランス/シスを選ぶことで、生成物中のアルケンを含む2つの置換基の立体化学も作り分けることができる。こうして見ると、エポキシ不飽和エステルでの S_N2' 反応も大きな進展を遂げたといえるだろう。しかし著者は、まだ積み残された大きな課題があると考えます。宮下らの反応では、どのように基質をデザインしても生成物におけるアルケンには *E* (トランス) 配置にしかならない。他方、有用な生理活性を有する天然物の中には、次章に示すような2つの不斉中心に囲まれた三置換 *Z* アルケンを含むものが存在する。こうした背景のもとで、著者はエポキシ不飽和エステルでの S_N2' 反応による三置換 *Z* アルケンの構築法を見出した (Scheme 13)。ただ、それには様々な問題点があった。本稿の第一章では、本反応の開発の経緯とそこで明らかになった問題点をいかに克服したかについて述べる。第二章では、開発した *Z* 選択的 S_N2' 反応を鍵工程として、昆虫病原菌が産生する Torrubiellutin C をモチーフとした抗腫瘍活性類縁体の合成について述べる。第三章では、さらに Torrubiellutin C の全合成に取り組み、発見者らによって提唱された構造の合成を完成したことについて述べる。



Scheme 13

第一章 還元的 S_N2' 反応の開発

第一節 従来の Z アルケン合成法

天然物の中には、Corallopyronin A、¹⁷⁾ Peloruside A、¹⁸⁾ Venturicidin X、¹⁹⁾ Migrastatin、²⁰⁾ Pipestelide B、²¹⁾ Torrubellutin C²²⁾ といった三置換 Z アルケンを有する化合物が存在する (Figure 2)。いずれも複雑な構造をとっており挑戦的な合成ターゲットであるが、顕著な生物活性を示すものもある。例えば、Venturicidin X は強力な ATP 合成酵素阻害活性を示し、Migrastatin は腫瘍細胞の転移阻害活性を示す。こうした天然物が有する三置換アルケンはその片側あるいは両側に不斉中心が隣接している。したがって合成研究では、三置換 Z アルケンの幾何選択性だけでなく、隣接する不斉中心の立体化学も念頭に進めなければならない。

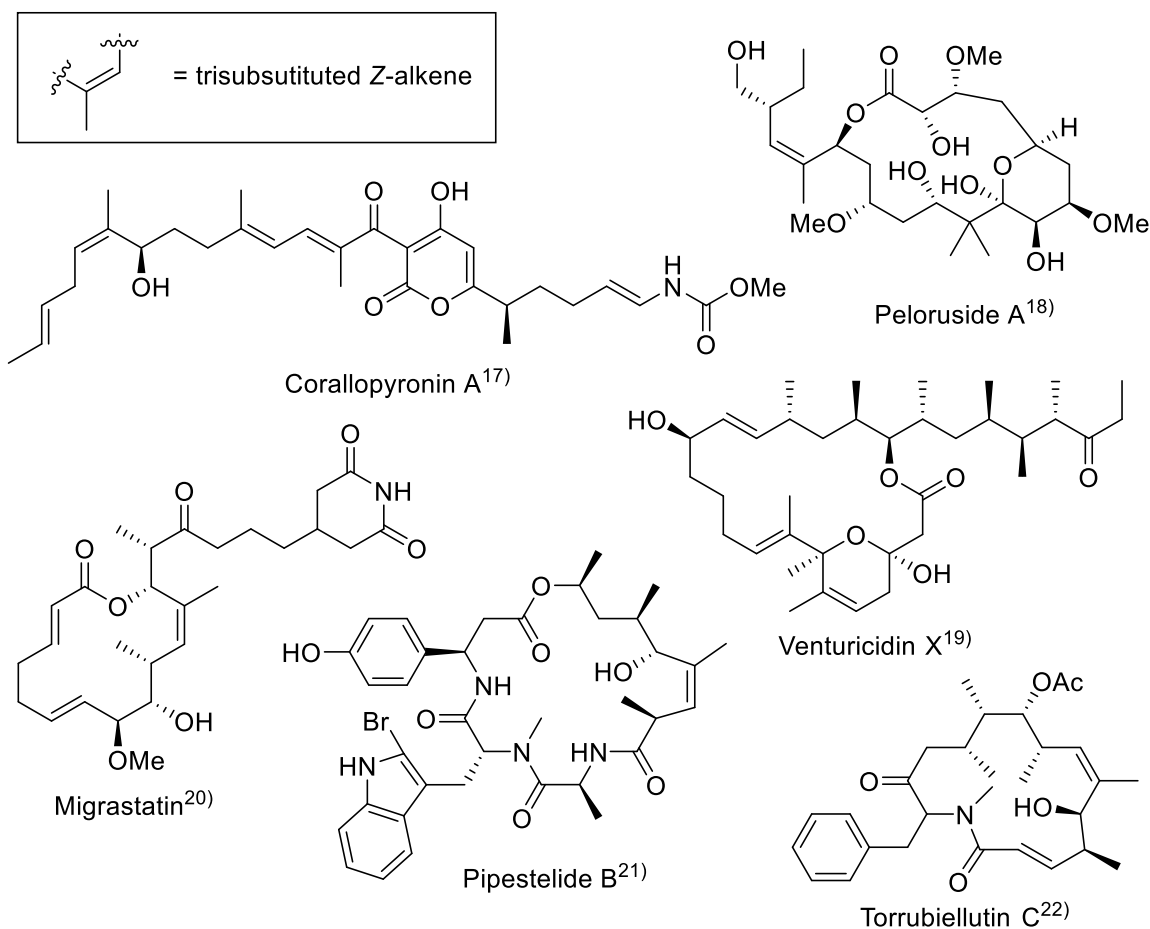
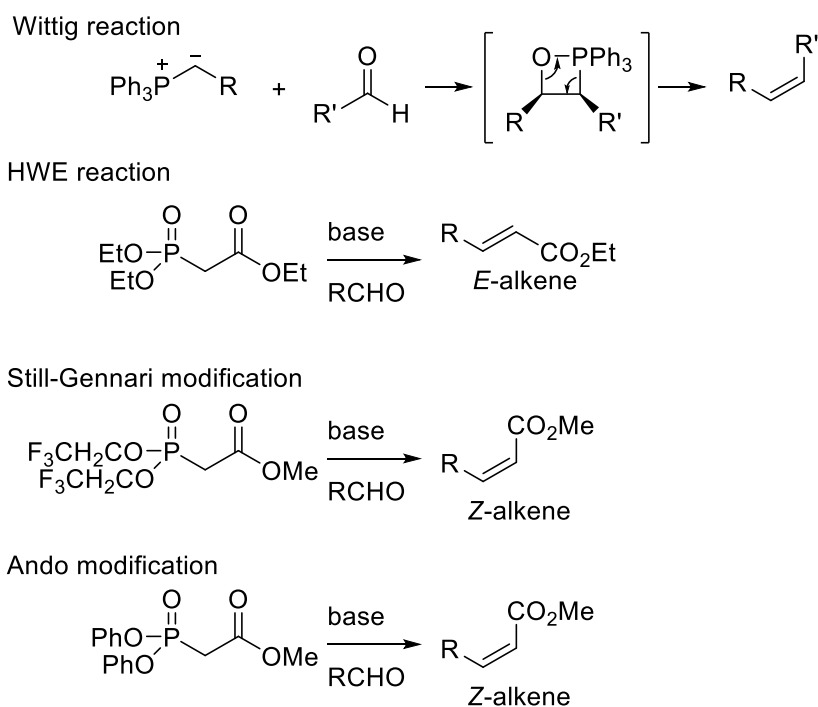


Figure 2

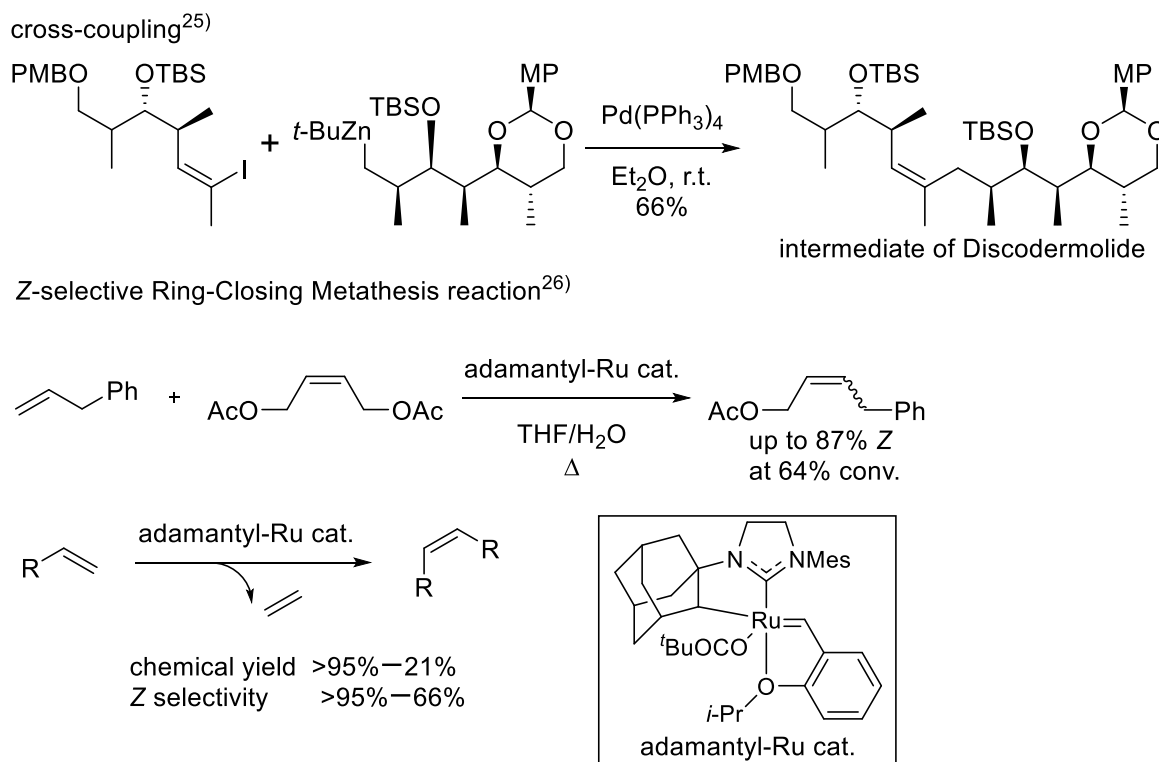
一般に *Z* アルケン は *E* アルケン に比べて熱力学的に不安定であり、合成するにも工夫が必要となる。最も古くより知られている *Z* アルケンの合成反応は、不安定イリドを用いた Wittig 反応であろう (Scheme 14)。リンイリドをアルデヒドやケトンに作用させることでオキサホスフェタン環が形成し、そこからシン脱離が進むことで *cis* あるいは *Z* アルケンを選択的に与える。しかし、三置換アルケン合成の場合は幾何選択性が高くない場合がある。その後、幾つかの *Z* アルケン合成反応が開発されている。Horner-Wadsworth-Emmons 反応の変法で、特殊なリン試薬を用いる Still-Gennari 反応²³⁾ や安藤反応²⁴⁾ は、Wittig 反応と同様、カルボニル変換から *Z* アルケン合成法である。高い幾何選択性を期待できるが、共役エステルの合成に限定される。また、Wittig 反応や Still-Gennari 反応、安藤反応にはリンと酸素の親和性を駆動力とするため、リン含有の共生成物が生じる。このことはアトムエコノミーの観点から好ましくないことはもちろんであるが、Wittig 反応の場合は共生成物のホスフィンオキシドを除去するのに非常に手間がかかる。



Scheme 14

抗腫瘍活性を有する Discodermolide の全合成において、三置換 *Z* アルケンの合成にクロスカップリングを利用した報告がある (Scheme 15)。²⁵⁾ しかし、こうした手法は高価な金属触媒を使うだけでなく、活性種を発生させることが煩雑であったり熟練を要したりする。また、Peloruside A、Migrastatin、Torrubiellutin C に見られるような酸素置換基に隣接した三置換アルケンには適用できない。

オレフィンメタセシス反応²⁶⁾を利用して *Z* アルケンを合成する例もある。この反応では *E/Z* 選択性が絶えず問題になる。近年では *Z* 選択性をもたらす触媒も開発されているが高価である。



Scheme 15

ここまで従来の *Z* アルケン合成法を述べてきたが、全てに共通して言えることは、本節の冒頭でもその必要性を説いた、三置換アルケンの片側または両側に隣接する不斉中心も同時に立体制御するという点においては十分な方法でないということ

ある。これに対して著者はエポキシ不飽和エステルから、一段階で三置換 *Z* アルケンを合成できる方法を見出した。ここで強調したいことは、生成物中のアルケンに隣接するヒドロキシ基とアルキル基の相対配置は完全に制御されるということである。次節においてこの反応開発のきっかけとなった研究について触れる。

第二節 当研究室における *Z* アルケン合成法発見の経緯

当研究室では、海洋放線菌が産生する Aarenicolide A²⁷⁾ の全合成研究を行っている。この天然物の発見者は二次元構造とほとんどの立体配置を決めていたが、12 位のメチル基と側鎖部のエポキシドの立体化学に関しては未決定であった。南雲、中野らは最初にエポキシドの立体配置を決めておくことが大切であると考え、側鎖部に相当する二種のセグメント **35A**、**35B** を合成した (Figure 3)。²⁸⁾ **35A**、**35B** はお互いにエポキシドの立体配置が逆の立体異性体である。合成したこれらの ¹H NMR スペクトルを天然物のスペクトルと比較したところ、**35A** の 30 位、31 位周辺のプロトンシグナルが、化学シフト、分裂様式において天然物と類似していた。これにより Aarenicolide A のエポキシドは 30*R*,31*R* と推定し本格的に全合成を開始した。

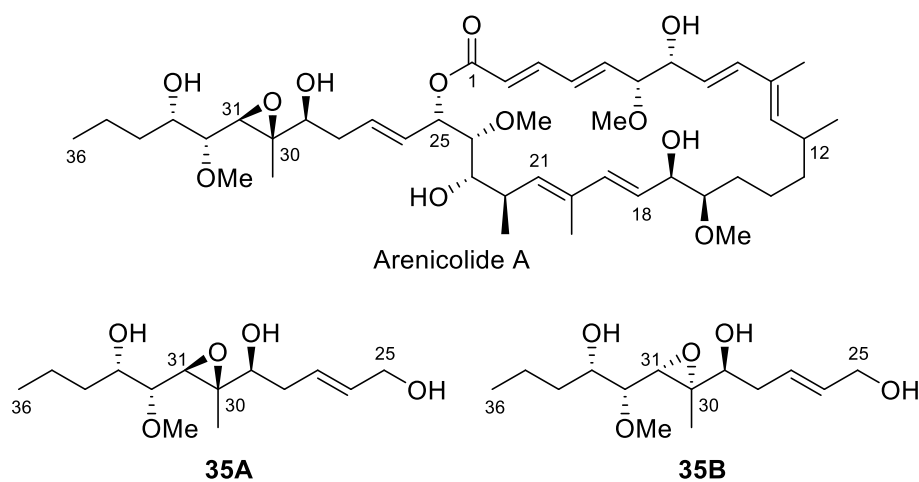
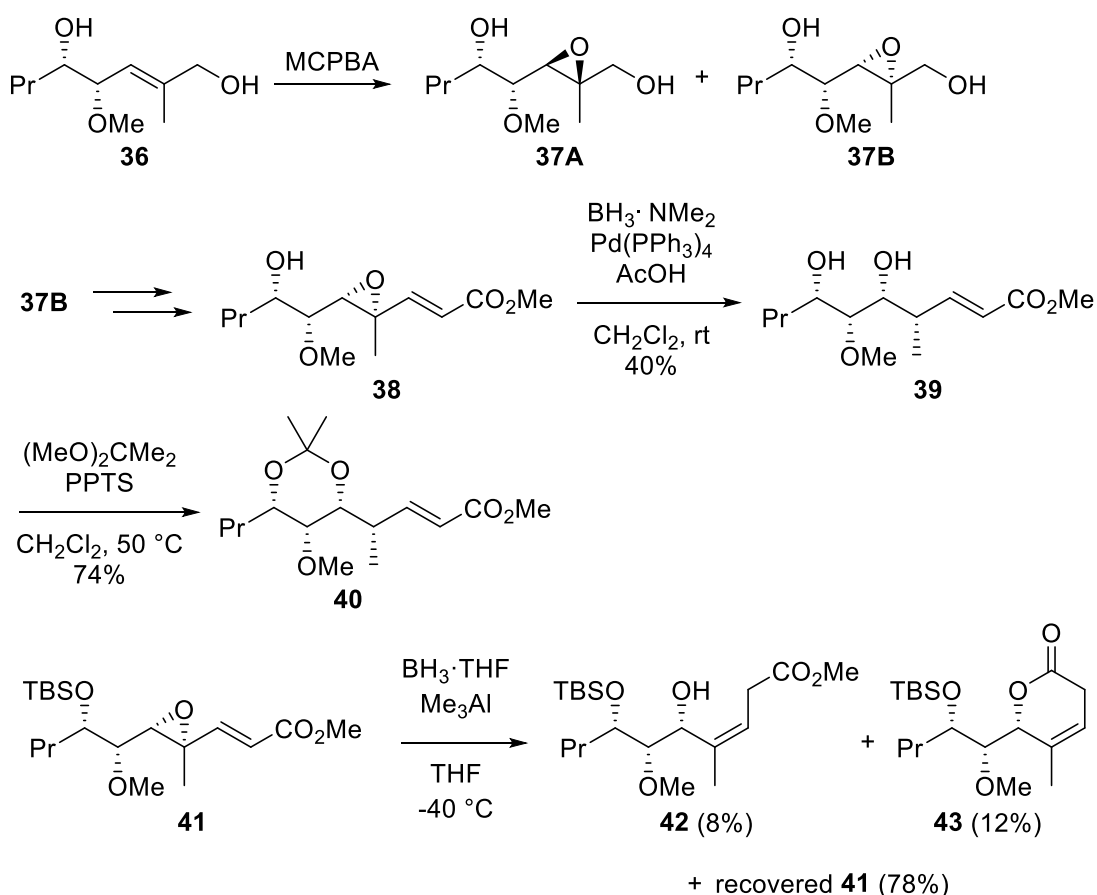


Figure 3

本稿に論じる新規反応のきっかけは、**35A**、**35B** の合成において起こった。アリルアルコール **36** の香月-Sharpless エポキシ化が進行しなかったため MCPBA を作用させた (Scheme 16)。その結果、2 種のエポキシド **37A**、**37B** が得られた。これらの立体配置を決めなければならないため **37B** をアセトナイド **40** に導き、¹³C NMR スペクトルを利用した Rychnovsky の方法を利用することでエポキシドに由来する部位の立体化学を決定した。²⁹⁾ この合成変換において、**38** から **39** への反応が低収率だったため、当時の実験担当者が種々条件検討を行った。その中で Me₃Al をエポキシド活性化剤として加え、BH₃·THF による還元的なエポキシドの開環反応を試みたところ、ほとんどが原料回収であったが、予期に反して S_N2' 反応が進行し三置換 *Z* アリルアルコール **42** とそこからラクトン化した **43** が生成した。



Scheme 16

これらの生成物は当初の目的とするものではなかったが、不斉中心に隣接した *Z*-アルケン構造を有しているだけでなく、エステルのような様々な合成変換を受容する官能基を併せ持っている。簡便に合成できるエポキシ不飽和エステルから、ただ一つの反応でこのような生成物を高収率で得られるのであれば、有機合成に新たな可能性をもたらすものと期待できる。著者は本反応の可能性に興味を持ち、本反応の収率改善を目指すところから研究を開始した。

第三節 反応条件の最適化

初めに、容易に合成できるエポキシ不飽和エステル **44** を用いて検討を行うことにした。**44** の THF 溶液に 3 当量の Me_3Al と 3 当量の $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ を加え、 -40°C で 1 日反応させたところ、エステル **45**、ラクトール **46**、そしてジオール **47** を得た (Table 1, Entry 1)。次に $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ のみを加え反応を行ったところ、エステル **45** のみが得られた (Entry 2)。還元的 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応は Me_3Al を用いなくても進行することが分かった。また $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ のみの場合、ジオール **47** の収率が減少していることから、 Me_3Al はエステル基の還元を促進すると考えられる。 -15°C で反応を行ったところ、30 分の反応時間で同程度の収率のエステル **45** を得た (Entry 3)。さらに CH_2Cl_2 を溶媒に用いると 30 分で原料が消失し、*Z*-アリルアルコール化合物 **46**、**47** を合計 86% の収率で得ることができた (Entry 4)。

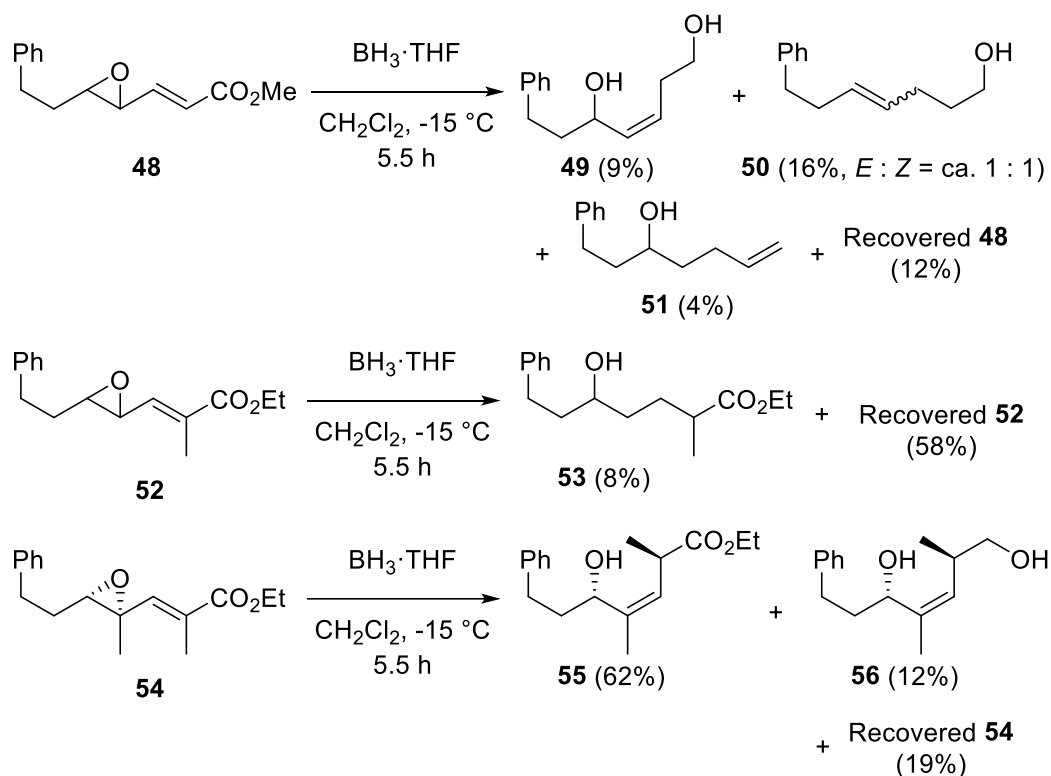
Table 1 還元的 S_N2'反応における条件最適化の検討

Entry	Conditions*	Time	Yield (%)			Recovered 44 (%)
			45	46	47	
1	BH ₃ ·THF, Me ₃ Al, THF, -40 °C	1 day	37	5	34	18
2	BH ₃ ·THF, THF, -40 °C	1 day	50	0	0	34
3	BH ₃ ·THF, THF, -15 °C	30 min	42	0	3	31
4	BH ₃ ·THF, CH ₂ Cl ₂ , -15 °C	30 min	71	0	15	0

* 3 equiv. of BH₃·THF, Me₃Al were used

第四節 基質一般性とその見解

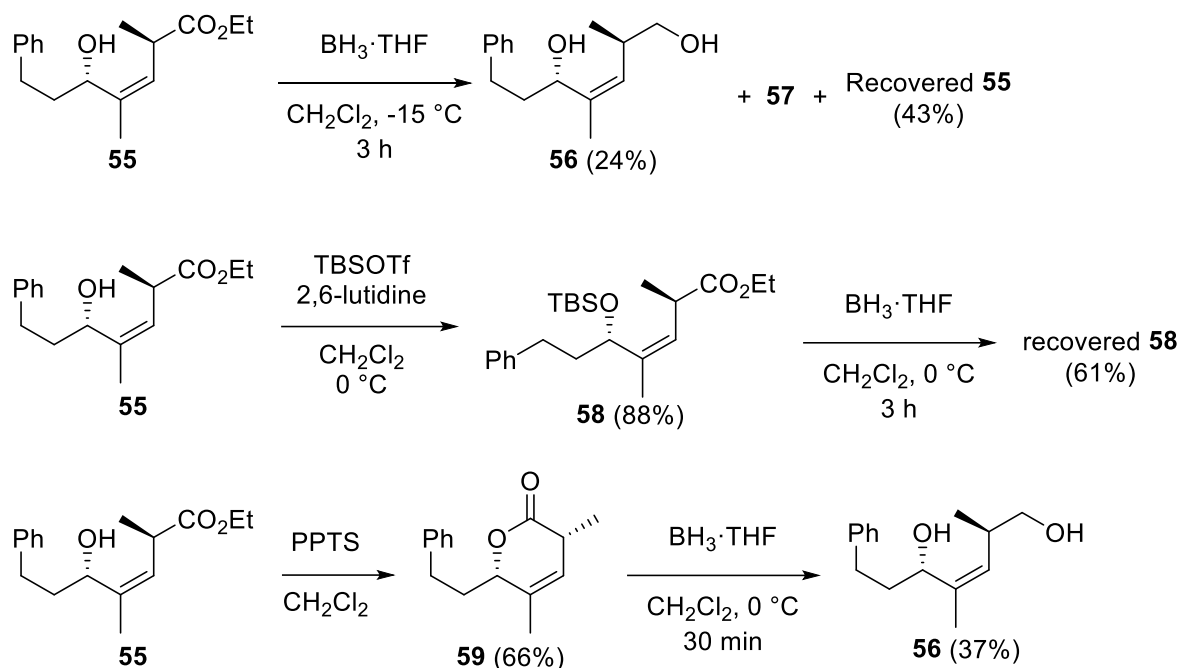
最適な条件を決定したため、エポキシド、アルケンの置換数が異なるエポキシ不飽和エステルを用いて本反応を検討した(Scheme 17)。二置換エポキシド、二置換 *E* アルケンを持つ化合物 **48** では *Z*-アリルアルコール **49** の生成は少量であり、副生成物としてアルコールの脱離を伴うアルケンの異性化が進行した化合物 **50**、**51** が得られた。二置換エポキシド、三置換 *E* アルケンを持つ化合物 **52** では、過剰反応が進行し *Z* アルケンが消失した化合物 **53** が得られた。よって、二置換エポキシドを持つ基質は *Z* アリルアルコール構造を構築するには適していないことが分かった。一方で、三置換のエポキシド、三置換の *E* アルケンを持つ化合物 **54** では、CH₂Cl₂ 中 BH₃·THF を -15°C で加えると、*Z* アルケンが構築されたことに加え、立体選択的に反応が進行し、単一の立体異性体であるエステル **55** とジオール **56** が得られた。また、二置換アルケンと比較して収率は中程度となり、反応時間が長くなった。これにより、本反応は不斉中心に囲まれた三置換 *Z* アルケンを構築できることが分かった。



Scheme 17

第五節 ジオールの生成機構

エステルは通常ボランによる還元を受けにくいとされているが、本反応ではジオールが生成している。このジオール生成の要因を調査するため、以下の実験を行った(Scheme 18)。還元的 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応で生成したエステル **55** に対し、さらに $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ を加え反応を行ったところ、ジオール **56** と過剰反応が進行したとみられる構造未決定の生成物 **57** が得られた。**55** の2級アルコールを TBS 基で保護した化合物 **58** に対し、同様の実験を行ったところ、原料回収のみとなった。次に、エステル **55** を PPTS で処理したところ、速やかに反応は進行しラクトン **59** が得られた。このラクトンに対し $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ を加えると、還元が進行し低収率ではあるがジオール **56** が生成した。これらの実験結果より、本反応で生成されるジオールは、始めに生成されるエステルが系内でラクトンに変換し、その後ボランにより還元されたために得られたことが示唆された。

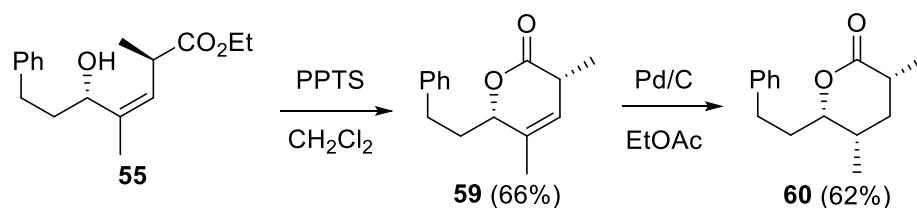


Scheme 18

第六節 生成物におけるメチル基とヒドロキシ基の相対配置の決定

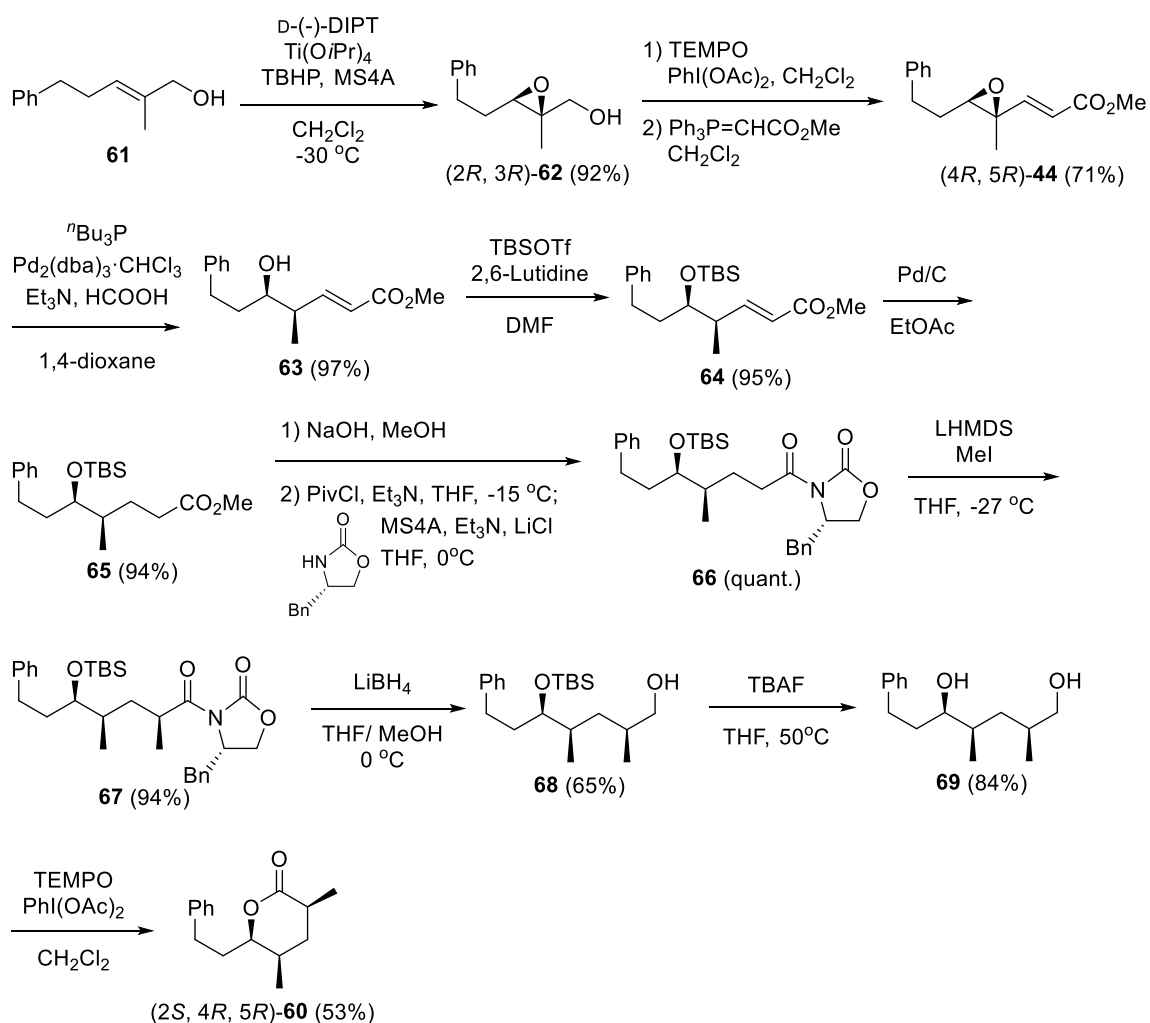
本反応では三置換エポキシド、三置換アルケンを有する化合物 **54** を用いた場合、立体選択的に反応が進行し、単一の立体異性体のエステル **55** およびジオール **56** が生成する。これらの化合物におけるメチル基とヒドロキシ基の相対配置を決定するため、以下の実験と別途合成を行った。

エステル **55** を酸処理して得られた不飽和ラクトン **59** に対し接触水素化を行ったところ、立体選択的に反応が進行し、単一の立体異性体であるラクトン **60** を得た (Scheme 19)。この **60** を別途合成し立体化学を確認することで、本反応で得られる生成物のメチル基とヒドロキシ基の相対配置を決定することとした。



Scheme 19

別途合成は次のようにして行った(Scheme 20)。既知の化合物であるアリルアルコール **61** に対し香月シャープレス不斉エポキシ化を行うことで、立体選択的にエポキシドを導入した。さらに TEMPO 酸化、Wittig 反応を順次行い、エポキシ不飽和エステル(4*R*,5*R*)-**44** を生成した。エポキシドをギ酸による加水素分解反応に付し、立体選択的にエポキシドを開環した。得られたアルコール **63** の保護、接触水素化を順次行い、さらにエステルをエヴァンスアミドに変換し **66** とした。次にエヴァンスらの方法に従い、立体選択的にメチル基を導入した。³⁰⁾ LiBH₄ を用いてエヴァンスアミドをアルコールに還元し、TBS 基を除去した。最後に TEMPO 酸化を行うことでラクトン(2*S*,4*R*,5*R*)-**60** を導いた。³¹⁾



Scheme 20

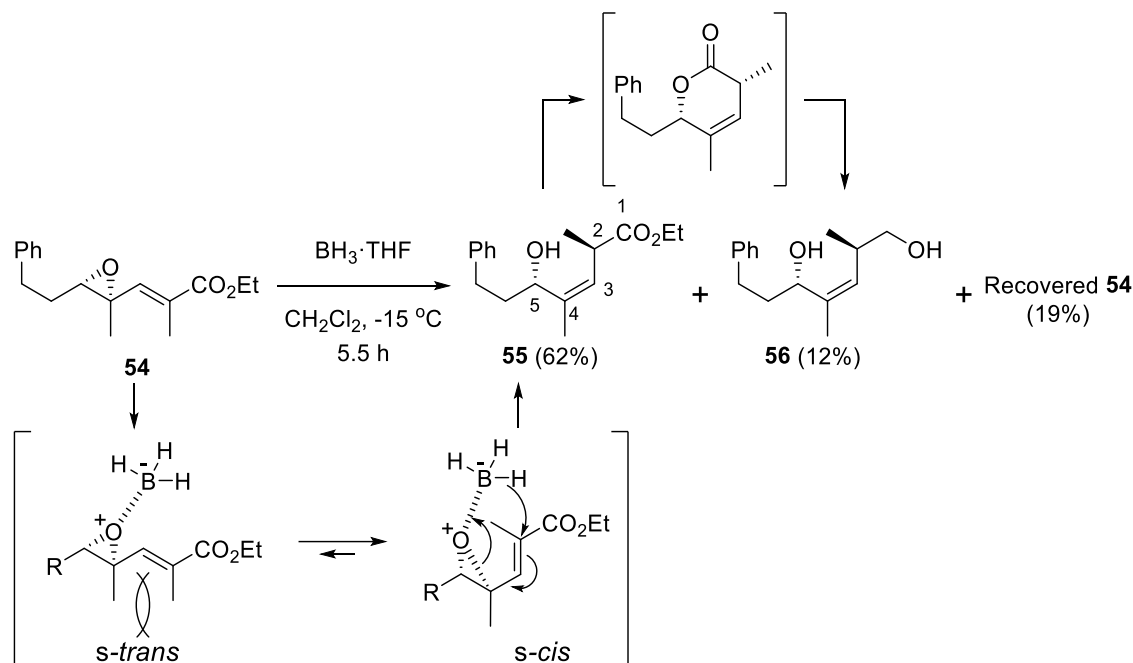
このラク톤を還元的 S_N2' 反応から導いたラク톤と比較したところ、 1H NMR スペクトルは良い一致を示した。したがって、還元的 S_N2' 反応で得られるエステルの相対配置は $2R^*$ 、 $5S^*$ であることが分かった。すなわち、本反応の反応機構において、ボランのヒドリドはエポキシドと同じ側から反応点に攻撃することが明らかとなった。

第七節 反応機構の考察

以上の実験事実をまとめると、完全な立体選択性、および Z アルケン選択性は協奏的なメカニズムにより発現する (Scheme 21)。ボランは通常原子に配位することによって還元性が向上するが、本反応では基質を構成するエポキシドの酸素が配位原子の役割を果たしている。また、 S -*trans* 構造のビニルエポキシドは S -*cis* のものよりもかなり安定である。しかし、これらのエネルギー差は、 S -*trans* 配置でのエポキシド及び E アルケンのメチル基に由来する大きなアリル反発によって小さくなる。³²⁾ さらに、 S -*cis* 構造の時のみ六員環遷移状態によるボランのヒドリド転位が可能となり、 S_N2' 反応が進行する。その結果、生成物に三置換 Z アルケンが構築される。一方で、メチル基のないエポキシドでは S -*trans* 構造が圧倒的に存在しているため、 S_N2' 反応の進行が阻害されている。またヒドリドの転移はエポキシドと同じ側から進行するため、生成する Z アルケンに隣接した不斉炭素原子の相対配置は *syn* 配置となる。ジオールは、エステル化合物がボランにより直接還元を受けるのではなく、反応系内でラク톤に変換し還元が進行することで生成する。

三置換アルケンを基質として用いた場合には、二置換アルケンと比較して反応時間の増加や収率の低下が見られるが、これは三置換アルケンのメチル基の立体障害により六員環遷移状態の形成が阻害されること、またメチルは電子供与基であるた

め反応点であるカルボニルの α 炭素の電子密度が上昇し、ヒドリドの攻撃を受けにくくなったと考えている。



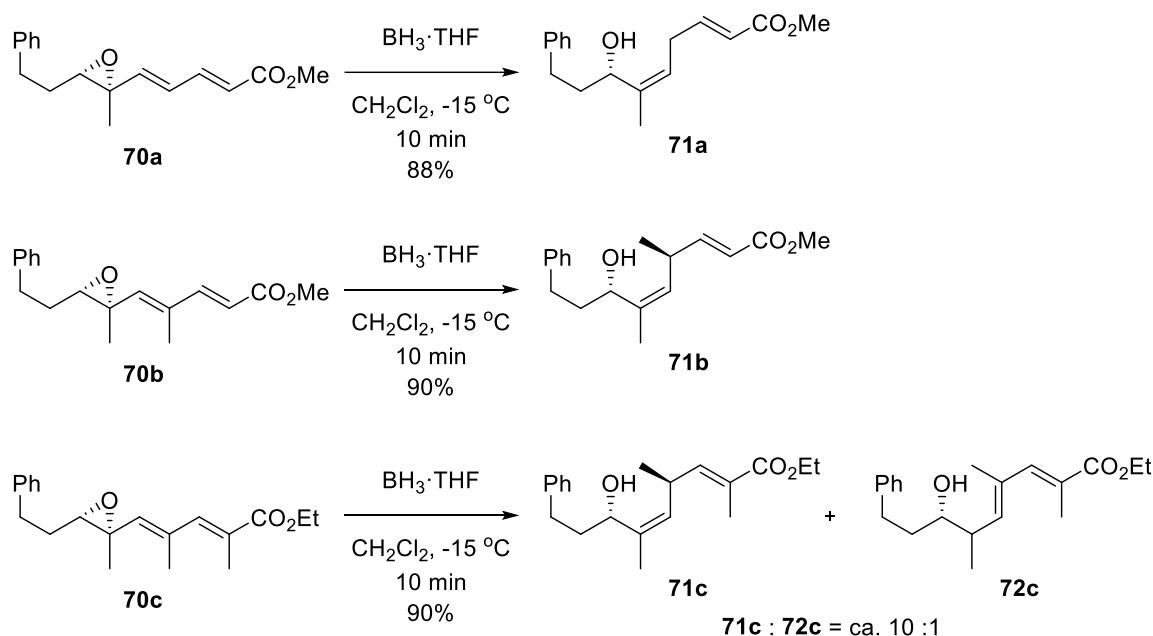
Scheme 21

第八節 エポキシジエノエートでの還元的 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応の検討

本反応では原料が回収されることから、改善の余地がある。反応の途中で反応速度が遅くなる場合がしばしば見受けられるのである。反応を完結させるために、長時間の反応、試薬の当量の増加、反応温度の上昇などを行うと、大抵の場合で過剰反応が進行し、構造未確定の化合物がいくつか生成する。過剰反応生成物の ^1H NMR スペクトルを確認すると、ほとんどの場合で *Z* アルケンのシグナルが消失していることが分かった。また、三置換エポキシドを持つ基質の場合、過剰反応生成物の ^1H NMR スペクトルにおいてエステルのシグナルが確認できないことから、エステルよりもジオールの方が過剰反応を受けやすいと予測した。したがって、*Z* アルケンの生成量を増加させるためには、ジオールの過剰反応による *Z* アルケンの消費を抑える必要がある。すなわち、生成したエステルからのラクトン化を抑制すること

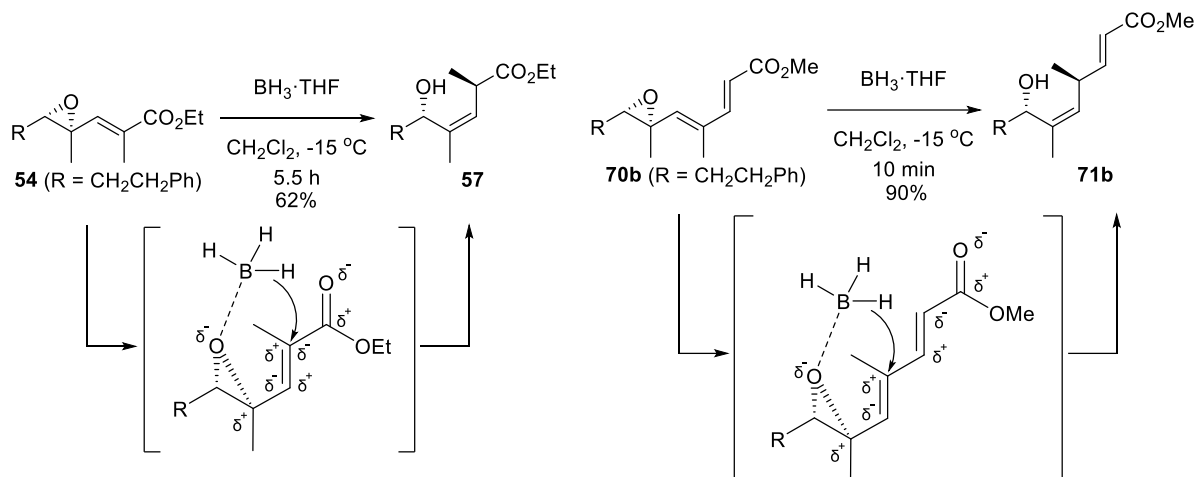
でこの問題は解決できると考えた。

今回はエポキシジエノエート **70** を基質として選び、本反応の検討を行った (Scheme 22)。すると予想通りジオールの生成が抑えられただけでなく、反応速度が劇的に早くなり、わずか 10 分で反応が完結すると共に、88-90%の収率でスキップジエン **71** が生成した。また **70c** を用いた場合では、副反応として S_N2 反応が進行し少量の共役ジエノエート **72c** との混合物が得られた。この S_N2 成績体は単一の立体異性体として生成するが、その立体化学は現在確認できていない。



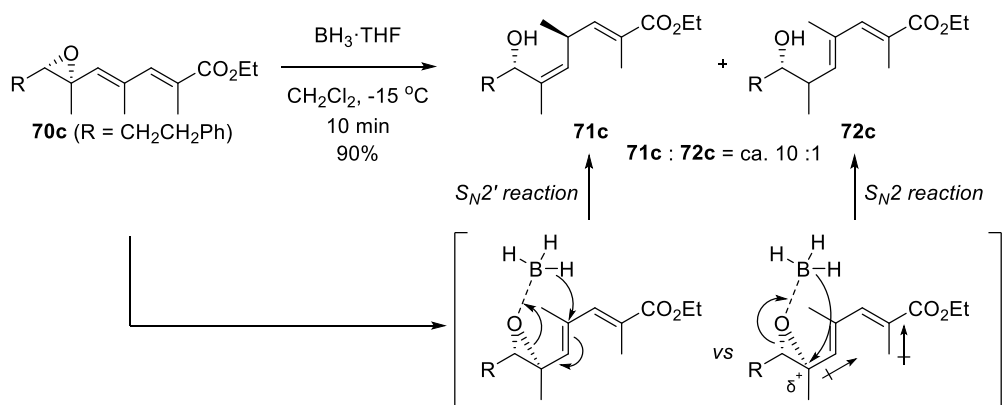
Scheme 22

エポキシジエノエートの反応性の向上は次のように考察した (Scheme 23)。それぞれの基質は、エポキシド酸素の誘起効果により反応点の電子密度が低下している。**54** ではカルボニル基の共役により反応点の電子密度が上昇しているが、**70** ではカルボニル基が離れているためその誘起効果の影響はなく、反応点の電子密度は低いままである。結果としてヒドリドの攻撃が進行しやすく、反応時間が短くなったと考えられる。



Scheme 23

また **70c** における S_N2 反応との競合は次のように考えた(Scheme 24)。電子供与基であるメチル基が増えたことで共役ジエンの電子密度が増加する。そのためエポキシドのビニル基側炭素のカチオン性が上昇したことで S_N2 反応が進行すると推測した。



Scheme 24

以上の実験により、エポキシジエノエステルを基質とした還元的 S_N2' 反応が実用的であることが分かったので、これを鍵工程とした天然物の全合成を行うことにした。

第二章 5-*epi*-torrubiellutin C の合成研究

第一節 背景

Torrubiellutin A-C は Pittayakhajonwut らによって、昆虫菌類 *torrubiella luteorostrata* BCC 12904 から抽出、単離された 15 員環化合物である (Figure 4)。²²⁾ それらの中で C9 位のみアセチル化された TorrubiellutinC は KB、MCF-7、NCI-H187、Vero 細胞株 に対する細胞毒性を示す。これらの化合物は *N*-Me-L-phenyl alanine と 6 つの不斉中心およびトランス-2,3-不飽和アミド、三置換 *Z* アルケンを有している。Torrubiellutin C の全合成は未だ達成されていないが、Chandrasekhar らによって類縁体である 5-*epi*体 **73** の合成が報告されている。³³⁾ 特筆すべきは、合成類縁体は DU145 と MCF-7 に対して Doxorubicin と同等の抗腫瘍活性があるということである。³⁴⁾ しかし、彼らによるこの化合物には構造の同定において曖昧さがある。この化合物のアミドと共役したアルケンはトランス体であると決定されている。通常 α, β -不飽和カルボニル構造における幾何異性はカップリング定数で決定するが、この化合物の ¹H NMR スペクトルを確認すると C2-H と C3-H のシグナルが 5.8 ppm 付近で重なっているため、カップリング定数を確認することはできない (Figure 5)。さらに、C2-C3 二重結合は閉環メタセシス反応によって構築されている。閉環メタセシス反応におけるアルケンの幾何異性の選択性は、環のサイズや置換基による影響が大きく、得られた化合物の幾何異性は慎重に決定する必要がある。これらの要因から、この化合物に含まれる共役アルケンの幾何異性の決定を困難にしている。そこで、抗腫瘍活性化合物 5-*epi*-torrubiellutin C の真の構造を決定するために、幾何異性における 2 種類の異性体、すなわち共役アルケンの *trans*体 **73**、および *cis*体 **74** を合成することにした。

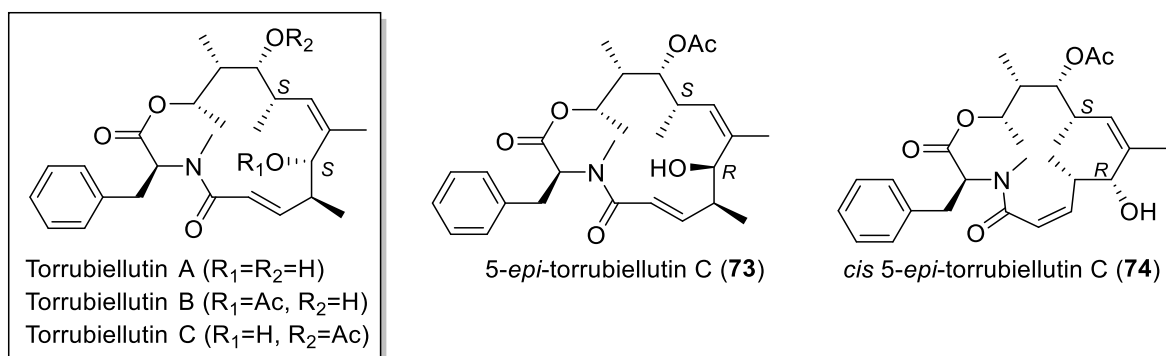


Figure 4

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) of 5-*epi*-torrubellutin C (**73**)

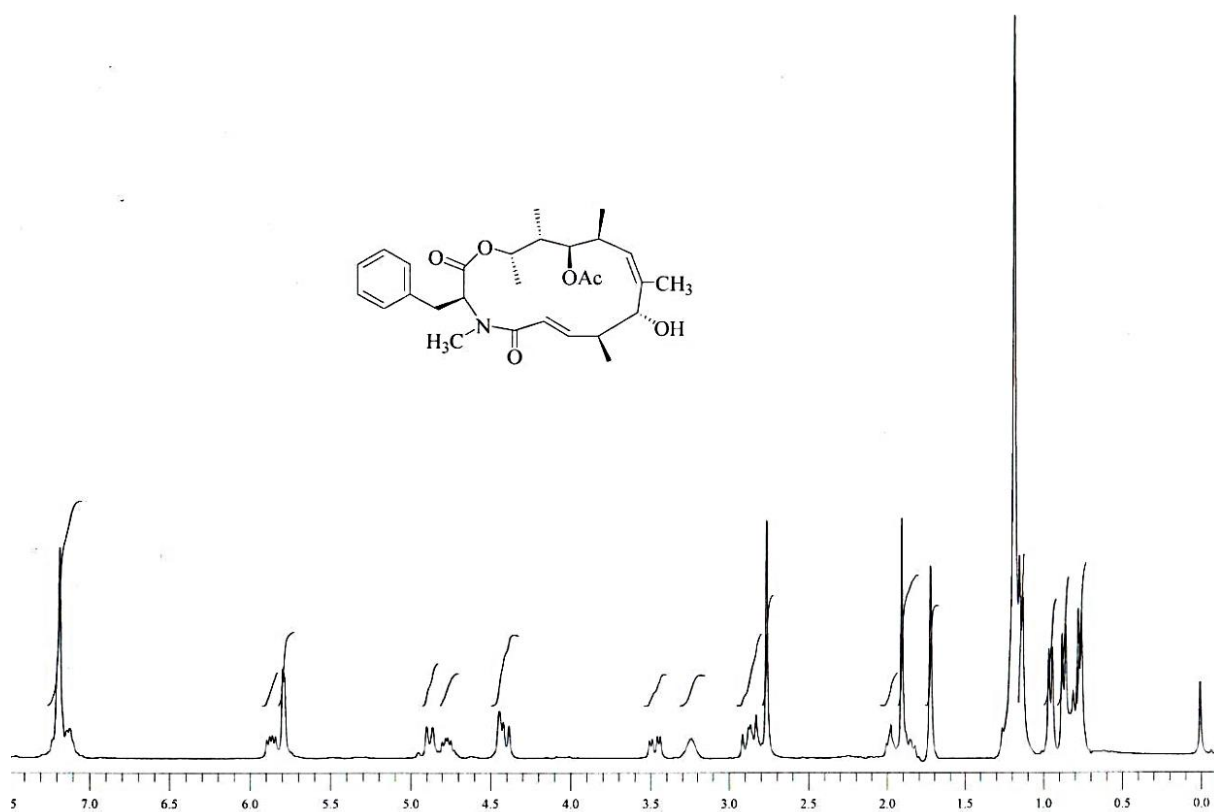
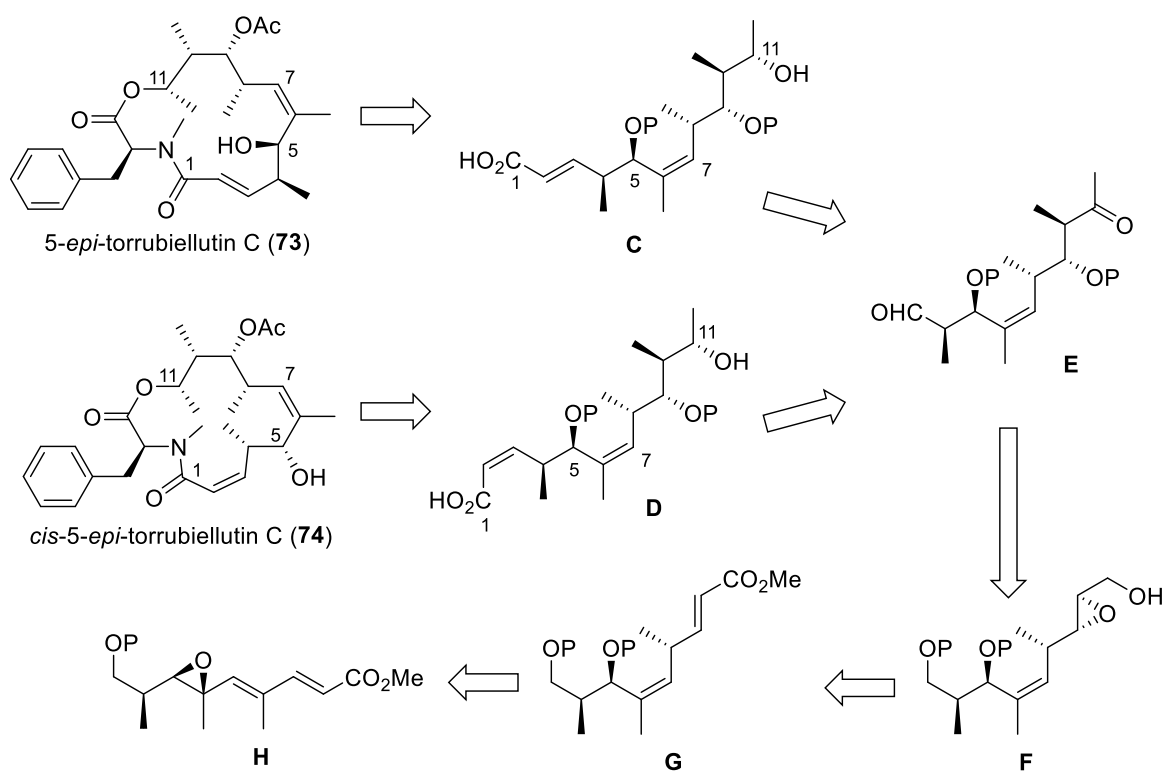


Figure 5 ³³⁾

第二節 逆合成解析

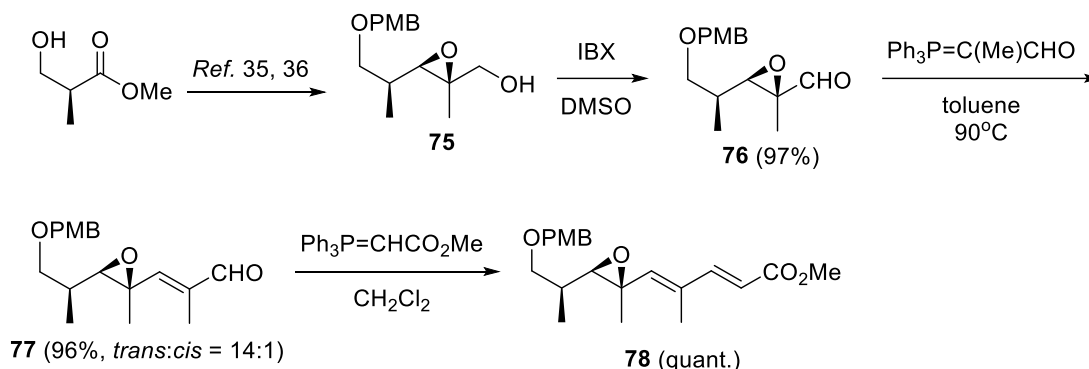
Torrubiellutin C 類縁体の合成において、上記の理由により環化する前に幾何選択的にアルケンを導入する必要がある。従って 2 種類の異性体の合成計画を次のように立案した(Scheme 25)。両類縁体は *N*-Me-L-phenylalanine とポリケチド C および D に分けられる。C および D は、共通のケトアルデヒド E からの部位選択的な Wittig 型増炭反応とそれに続くケトンの立体選択的還元によって合成するとした。共通中間体 E は化合物 G から立体選択的にヒドロキシ基とメチル基により導くものとした。化合物 G の三置換 *Z* アルケン構造は、エポキシジエノエート H に対して鍵工程である還元的 S_N2' 反応を行い構築することにした。



Scheme 25

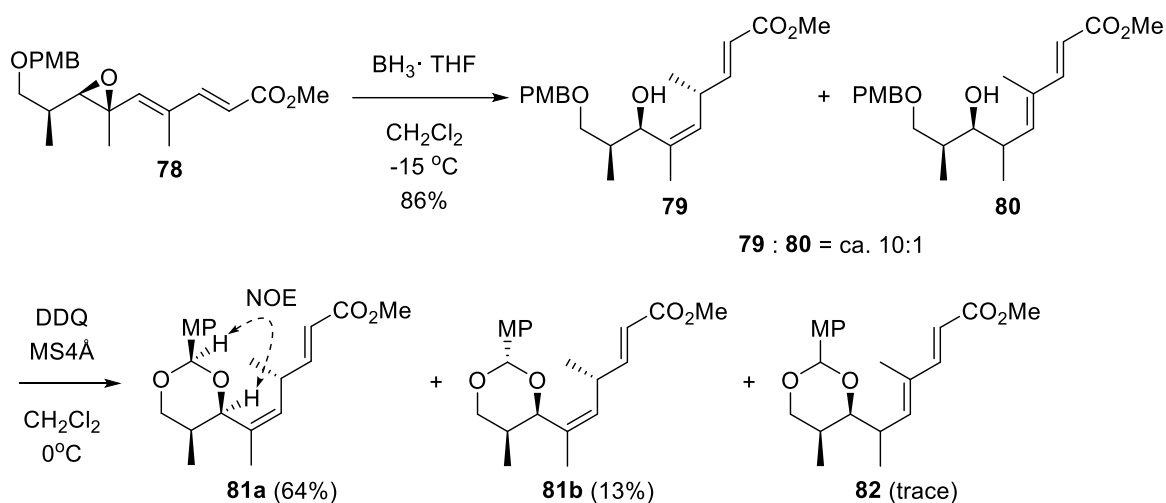
第三節 還元的 S_N2' 反応による三置換 Z アルケンの合成

まず始めに三置換 Z アルケンを導くことから合成研究を始めた。(S)-Roche ester から既知の手法^{35,36)}を用いてエポキシアルコール **75** を導いた。これを IBX 酸化し、2 段階の Wittig 反応によってエポキシジエノエート **78** に変換した(Scheme 26)。

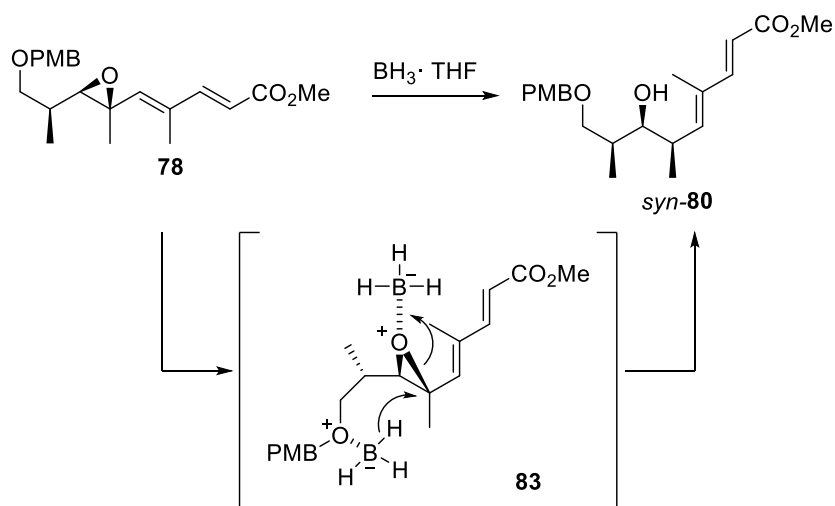


Scheme 26

続いて、鍵工程である還元的 S_N2' 反応を行った (Scheme 27)。**77** を CH₂Cl₂ 中、-15°Cにて BH₃·THF で処理すると、選択的に S_N2' 反応が進行し三置換 Z アルケンを含むスキップジエン **79** を生成した。しかし予期せず少量の共役ジエン **80** も生成しており、それらは 10:1 の混合物として得られた。また、共役ジエンは単一の立体異性体であったが、現在その立体化学は決定できていない。S_N2 反応の進行について次のように考えた(Scheme 28)。ボランがエポキシドに配位することでエポキシド炭素が活性化される。その上で、PMB エーテルに配位したボランのヒドリドが、エポキシドのビニル基側炭素に攻撃することで S_N2 反応が進行する。今後、**80** の立体化学を決定することで、この仮説が妥当であるかどうか明らかにする。ここでは共役ジエンとの分離が問題となったが、次のようにして解決した。**79** と **80** を DDQ で処理しシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離を試みたところ、環状アセタール **81a**、**81b** が得られた。³⁷⁾ 生成物 **81a** は、アセタールのプロトンとアリルプロトンに NOE 相関を示したため、図に示した立体化学を有すると推定した。



Scheme 25

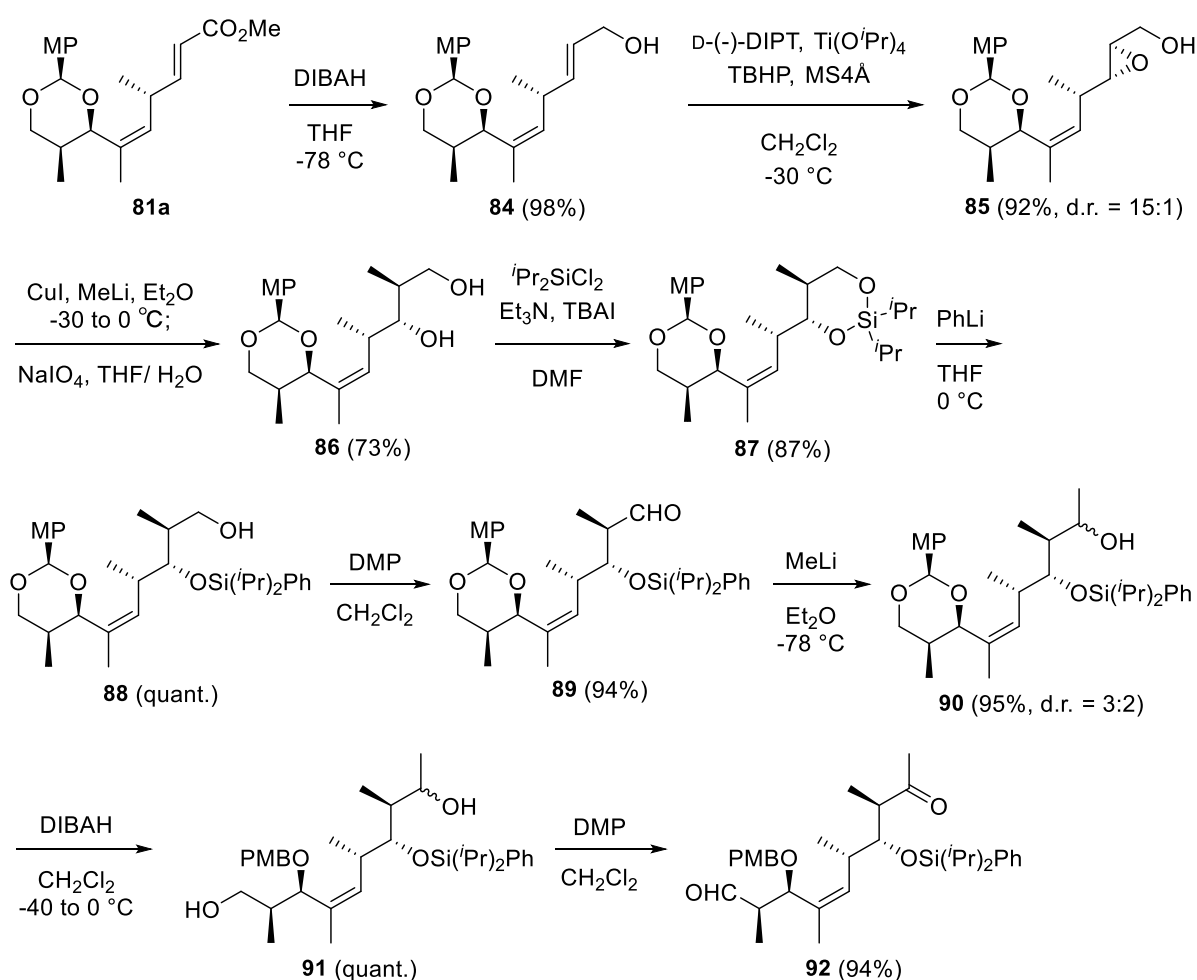


Scheme 26

第四節 共通中間体の合成

アセタール **81a** を DIBAH で処理した後、香月-シャープレス不斉エポキシ化によって立体選択的にエポキシドを導入した (Scheme 27)。²⁾ 続くギルマン試薬による **85** の位置及び立体選択的開環は、 -30°C のままでは反応が進行しなかったが、 0°C までは昇温することにより反応が進行した。³⁷⁾ 得られた 1,3-ジオール **86** と少量の 1,2-ジオールの混合物は、 NaIO_4 による 1,2-ジオールの酸化的開裂の後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離した。単離した **86** に対しジクロロジイソプロピル

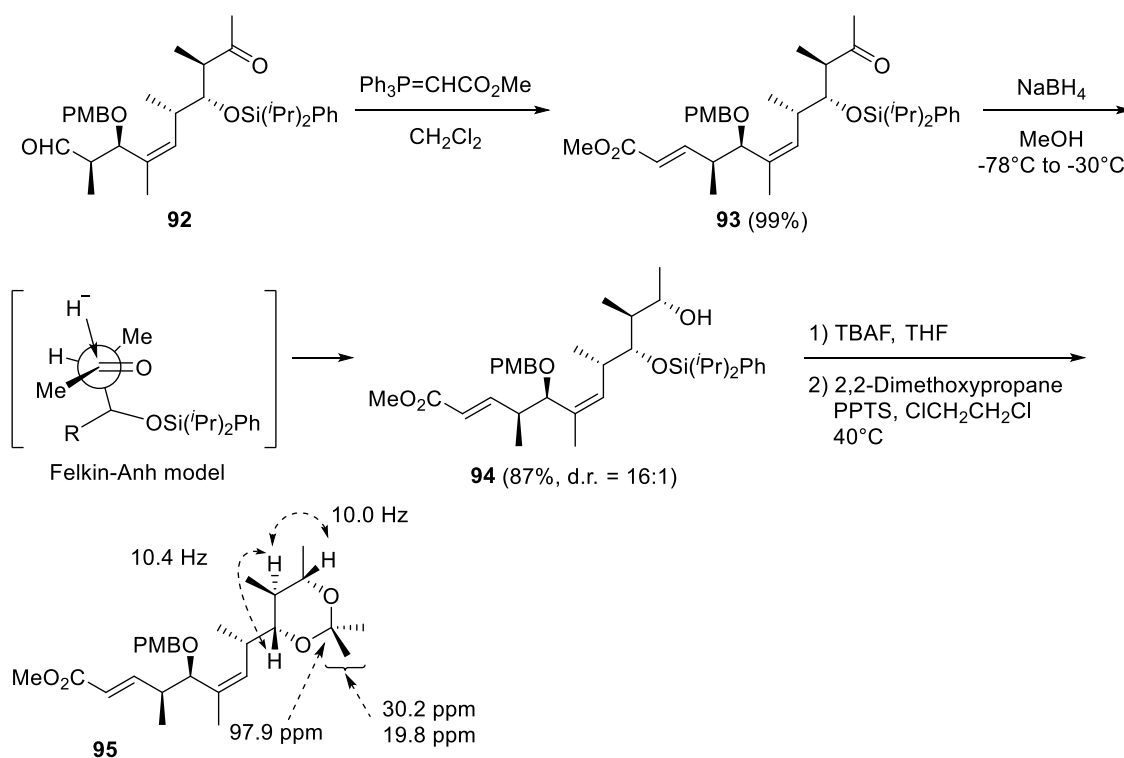
シランによる保護を行い環状シラケタールとし、PhLi を用いた位置選択的な開環によってアルコール **88** に変換した。³⁸⁾ **88** を Dess-Martin 酸化した後、MeLi とのカップリングを行い、3:2 の比率で C-11 位を導入したエピマー混合物としてアルコール **90** を得た。**90** を DIBAH で処理し、位置選択的 C-O 結合の開裂することでジオール混合物 **91** を導いた。³⁹⁾ **91** に対し Dess-Martin 試薬により 2 か所の酸化を行い、共通中間体であるケトアルデヒド **92** を得た。



Scheme 27

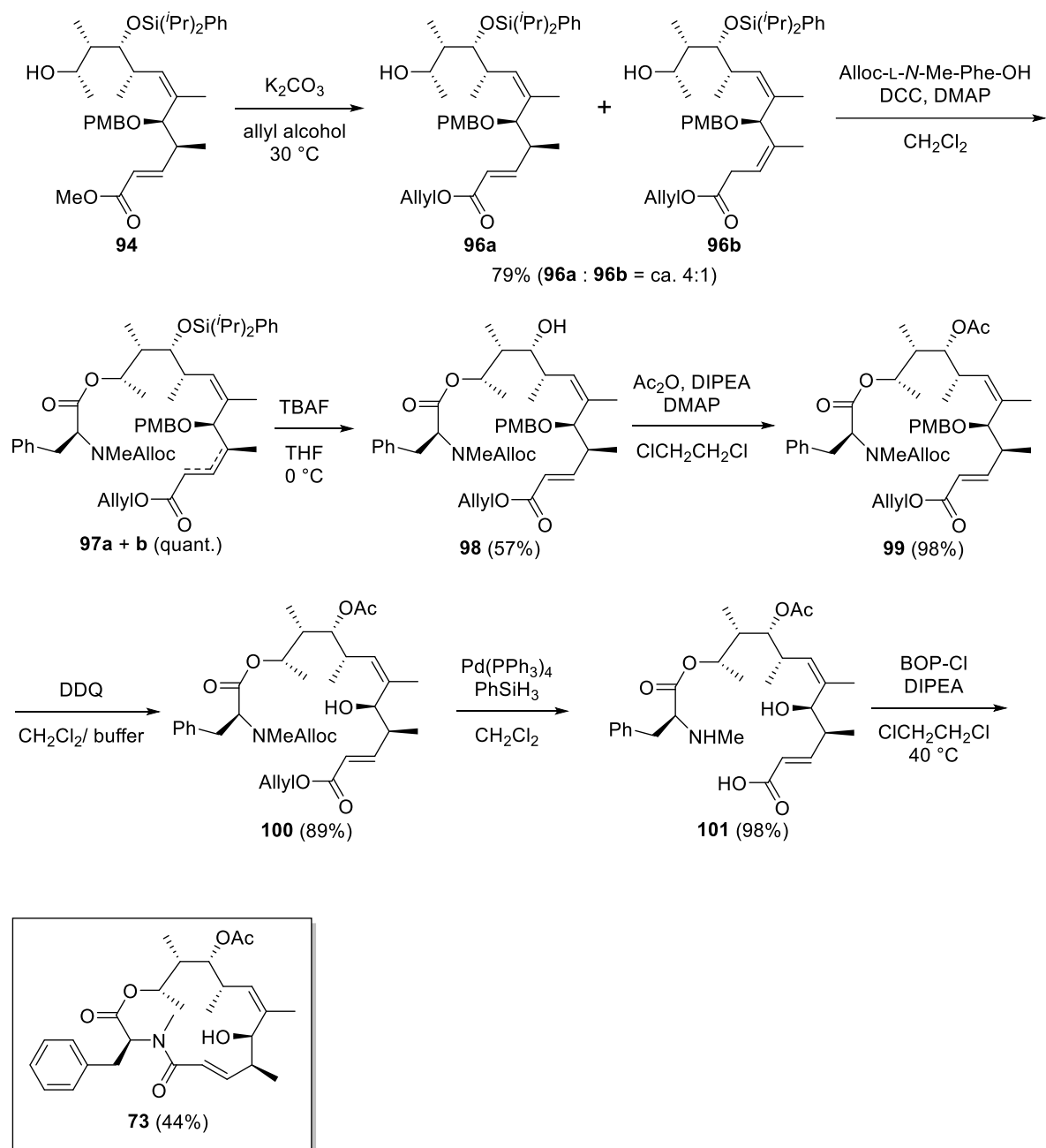
第五節 *trans*-5-*epi*-torrubiellutin C の合成

共通中間体を合成できたため、続いてトランスアルケンを導入することにした。**92** に対する Wittig 反応は位置選択的に進行し、*trans*-共役不飽和エステル **93** を得た (Scheme 28)。続く NaBH₄ 還元は立体選択的に進行し、2 級アルコール **94** を得た。少量のジアステレオマーはシリカゲルクロマトグラフィーにて分離した。この立体選択性は Felkin-Anh モデル⁴⁰⁾ により説明できる。新たに生成した不斉中心の立体配置については、以下の方法で決定した。すなわち、少量の **94** を TBAF で処理した後、アセトナイド **95** に変換し、¹H NMR および ¹³C NMR スペクトルを測定した。¹H NMR では、C-10 位プロトンと C-11 位プロトンに大きなカップリング定数 (10.0 Hz) が観測された。¹³C NMR では、97.9 ppm にアセタール炭素由来のシグナルが、30.2 ppm と 19.8 ppm にアセトナイド上のメチル基由来のシグナルが観測された。これらのシグナルは、**95** のアセトナイドの立体配置がシン配置であることを示している。²⁹⁾



Scheme 28

94 に対しアリルアルコールによるエステル交換反応を行ったところ、アリルエステル 96a とアルケンが移動した 96b が、4:1 の割合の混合物として得られ、これらは分離できなかった(Scheme 29)。この要因については、C-4 位プロトンが脱離しやすい角度をとっていることが原因であると推測した。アリルエステル 96a の ^1H NMR スペクトルは、メチルエステル 94 の C4-C12 位プロトンのシグナルと同様の化学シフト値およびカップリングパターンを示していた。そのため、94 のエステル交換では C4 位のエピメリ化は起きていないと推測した。96b を分離することなく、混合物を Alloc 基で保護した *N*-Me-L-phenylalanine⁴¹⁾ と DCC によってエステル化し、97a を 97b との混合物として得た。混合物に対し TBAF を用いて脱シリル化したところ、幸いなことに単一化合物として 98 を得ることができた。98 のアセチル化の後、*p*-メトキシベンジル基を除去し 99 とした。また、Pd(PPh₃)₄ および PhSiH₃⁴²⁾ を用いて Alloc と Allyl 基を同時に除去し、鎖状セコアミノ酸 101 を得た。BOP-Cl⁴³⁾ を縮合剤として 101 のマクロラクタム化を行ったところ、環化は進行し *trans*-5-epi-torrubiellutin C 73 を合成することができた。73 の ^1H NMR スペクトルでは、C2-H および C3-H のシフト値が 6.2、7.2-7.3 ppm であり、それらの間には 16 Hz の大きいカップリング定数があることから、*trans* 共役不飽和エステルであることを示している(Figure 6)。また ^1H NMR スペクトルにおいてマイナーピークが見られるが、測定溶媒を変更するとメジャーピークとマイナーピークの積分値の割合が変わるため、立体配座由来のものであると考えられる。予想通り、合成した化合物の ^1H および ^{13}C NMR スペクトルは Chandrasekhar らのグループが合成した類縁体と一致しないことが分かった(Figure 6, Figure 7, Table 2, Table 3)。



Scheme 29

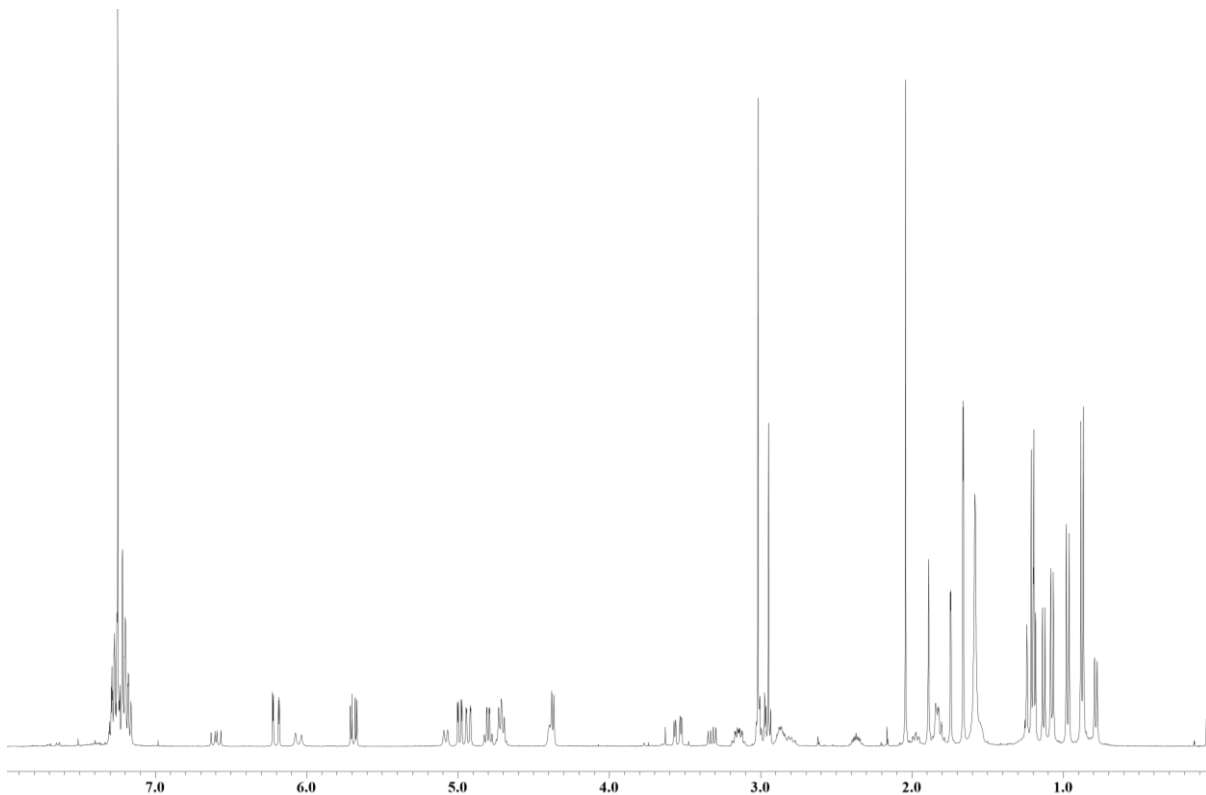


Figure 6 73 の ^1H NMR スペクトル(400 MHz, CDCl_3)

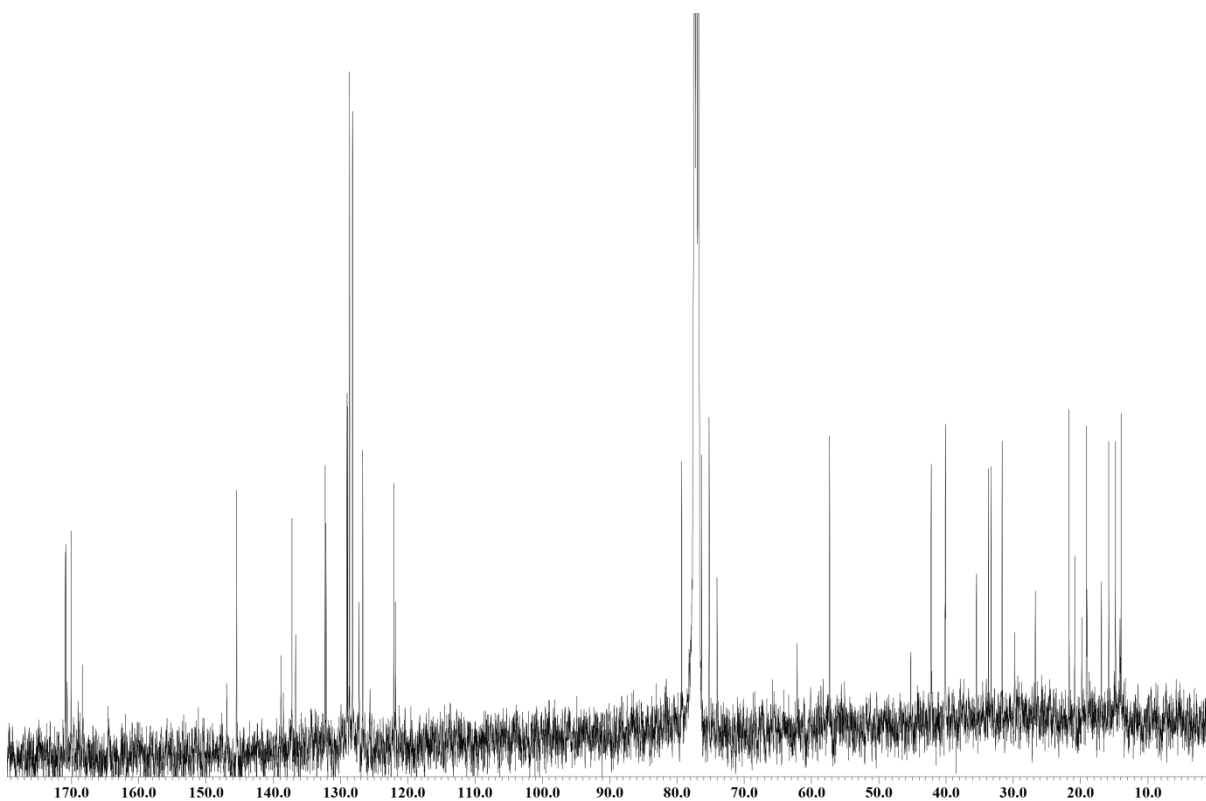
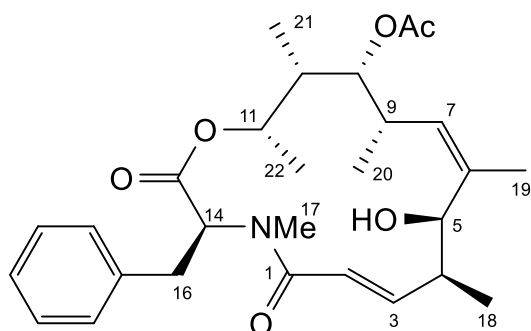


Figure 7 73 の ^{13}C NMR スペクトル(100 MHz, CDCl_3)

Table 2 73 のシフト値

proposed structure of
5-*epi*-torrubiellutin C (73)

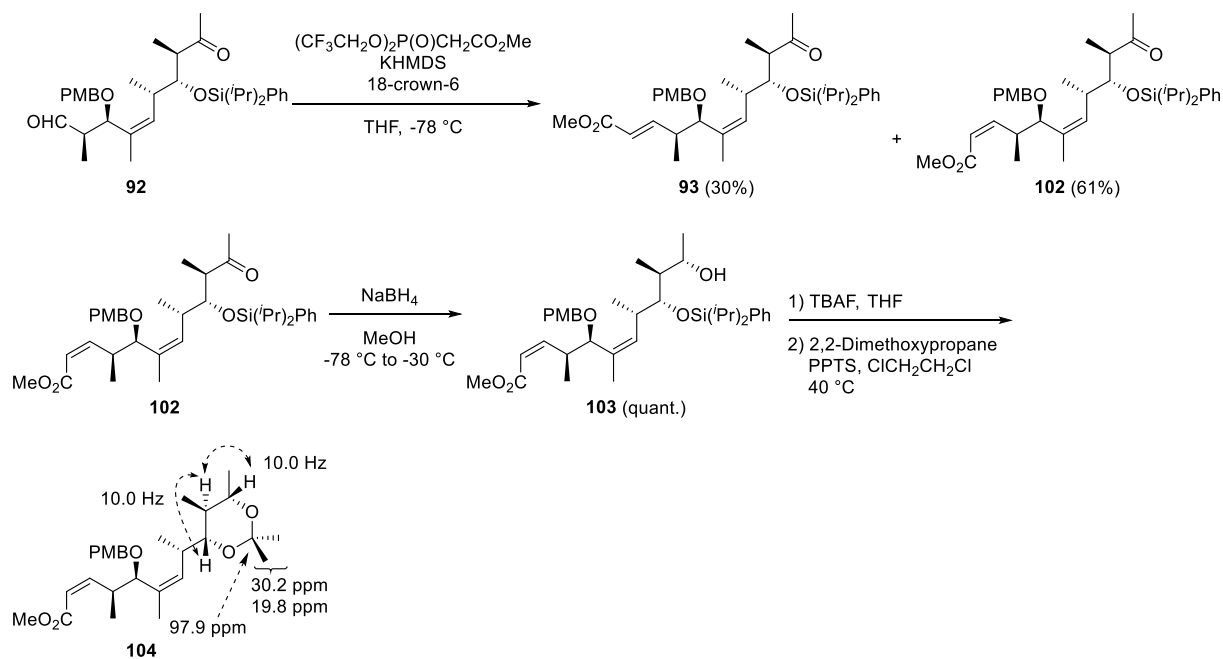
No.	δ_{H} (int., mult., J in Hz) (400 MHz, CDCl_3)	δ_{C} (100 MHz, CDCl_3)
1	-	170.1
2	6.22 (1H, dd, 15.9, 1.8)	122.1
3	7.33-7.17 (1H, m)	145.5
4	2.94-2.76 (1H, m)	42.3
5	4.39 (1H, d, 5.9)	79.4
6	-	132.2
7	4.95 (1H, dd, 10.9, 1.4)	132.4
8	3.21-3.11 (1H, m)	33.3
9	5.00 (1H, dd, 9.3, 2.3)	75.3
10	1.89-1.79 (1H, m)	40.1
11	4.82 (1H, qd, 6.8, 1.4)	76.4
12 (O)	-	-
13	-	171.0
14	5.70 (1H, dd, 13.1, 5.0)	57.4
15 (N)	-	-
16	3.56 (1H, dd, 15.9, 4.8) 3.06-2.94 (1H, m)	33.7
17	3.03 (1H, s)	31.7
18	1.09 (1H, d, 7.3)	14.9
19	1.68 (3H, d, 1.4)	26.8
20	0.89 (1H, d, 6.8)	14.0
21	0.99 (1H, d, 7.3)	15.9
22	1.22 (1H, d, 6.8)	19.2
1'	-	137.3
2'/6'	7.33-7.17 (2H, m)	128.7
3'/5'	7.33-7.17 (2H, m)	128.3
4'	7.33-7.17 (1H, m)	126.8
9-OAc	2.06 (3H, s)	21.8 / 170.9

Table 3 73 と Chandrasekhar らの合成品のシフト値との比較

δ_{H} (int., mult., J in Hz), (400 MHz, CDCl_3)		δ_{C} (100 MHz, CDCl_3)	
Compound 72	Compound of Chandrasekhar 's group	Compound 72	Compound of Chandrasekhar 's group
7.33-7.17 (6H, m)	7.25-7.07 (5H, m)	171.0	171.2
6.22 (1H, dd, 15.9, 1.8)	5.87 (1H, dd, 10.3, 5.4)	170.9	170.1
5.70 (1H, dd, 13.1, 5.0)	5.81-5.76 (2H, m)	170.1	168.0
5.00 (1H, dd, 9.3, 2.3)	4.88 (1H, d, 10.9)	145.5	144.4
4.95 (1H, dd, 10.9, 1.4)	4.82-4.71 (1H, m)	137.3	137.6
4.82 (1H, qd, 6.8, 1.4)	4.47-4.35 (2H, m)	132.4	136.8
4.39 (1H, d, 5.9)	3.47 (1H, dd, 14.9, 5.2)	132.2	128.8
3.56 (1H, dd, 15.9, 4.8)	3.30-3.17 (1H, m)	128.7	128.6
3.21-3.11 (1H, m)	2.94-2.80 (2H, m)	128.3	128.3
3.06-2.94 (1H, m)	2.77 (3H, s)	126.8	126.5
3.03 (1H, s)	2.02-1.93 (1H, m)	122.1	123.1
2.94-2.76 (1H, m)	1.92-1.79 (4H, m)	79.4	80.3
2.06 (3H, s)	1.72 (3H, s)	76.4	76.5
1.89-1.79 (1H, m)	1.14 (3H, d, 6.0)	75.3	73.5
1.68 (3H, d, 1.4)	0.95 (3H, d, 6.8)	57.4	55.4
1.09 (1H, d, 7.6)	0.87 (3H, d, 6.9)	42.3	39.4
1.22 (1H, d, 6.8)	0.77 (3H, d, 6.4)	40.1	38.1
0.99 (1H, d, 7.3)		33.7	36.3
0.89 (1H, d, 6.8)		33.3	34.4
		31.7	31.6
		26.8	29.6
		21.8	20.6
		19.2	19.5
		15.9	18.1
		14.9	16.8
		14.0	11.9

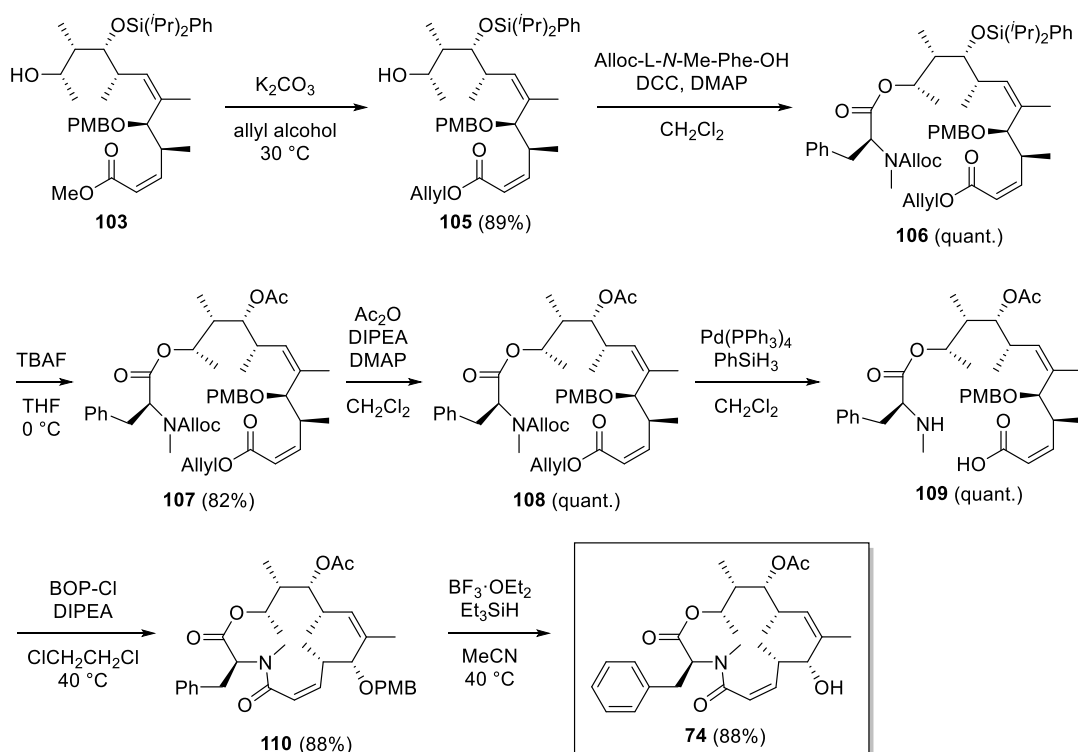
第六節 *cis*-5-*epi*-torrubiellutin C の合成

5-*epi*-torrubiellutin C³³⁾ はトランス共役アルケンを含んでいないことが分かったため、2,3-*cis*-5-*epi*-torrubiellutin C (74) の合成を行うことにした。共通中間体であるケトアルデヒド **92** に対する $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ を用いた Still-Gennari オレフィン化²³⁾ は部位選択的に進行し、*cis*-共役不飽和エステル **102** と *trans* 体 **93** を得た (Scheme 30)。続く NaBH_4 を用いた **102** の還元は立体選択的に進行し、定量的に得られた。新たに生成した不斉中心の立体配置については、**94** と同様の手法にて決定した。すなわち、少量の **103** をアセトナイド **104** に変換した後、¹H NMR および ¹³C NMR スペクトルを測定した。¹H NMR では、C-10 位プロトンと C-11 位プロトンに大きなカップリング定数 (10.0 Hz) が観測された。¹³C NMR では、97.9 ppm にアセタール炭素由来のシグナルが、30.2 ppm と 19.8 ppm にアセトナイド上のメチル基由来のシグナルが観測された。これらのシグナルは、**104** のアセトナイドの立体配置がシン配置であることを示している。²⁹⁾



Scheme 30

アリルアルコールを用いた **103** のエステル交換反応は、**94** の反応で観測された C2-C3 二重結合の異性化が起こることなく進行し、**105** を単一化合物として得た (Scheme 31)。DCC を縮合剤として用いた **105** と *N*-Me-L-phenylalanine のエステル化は定量的に **106** を生成した。TBAF による脱シリル化と続くアセチル化によって、**108** に変換し、Pd(PPh₃)₄ と PhSiH₃ による脱保護を行い、鎖状セコアミノ酸 **109** を生成した。BOP-Cl を用いた **109** のマクロラクタム化を 40°C で行うと、反応は速やかに進行し、**110** を 88% の収率で得た。最後に PMB 基の脱保護を試みた。**110** を DDQ で処理したところ、反応は進行しなかった。しかし、CH₃CN 中、40°C にて BF₃·Et₂O と Et₃SiH⁴⁴⁾ を用いると、PMB 基は除去され 2,3-*cis*-5-*epi*-torrubiellutin C **74** を合成することができた。**74** の ¹H および ¹³C NMR は Chandrasekhar らのグループが合成したものと良い一致を示した (Figure 8, Figure 9, Table 4, Table 5)。そのため、抗腫瘍活性類縁体は提唱構造体 **73** ではなく、幾何異性体の **74** であることがわかった。



Scheme 31

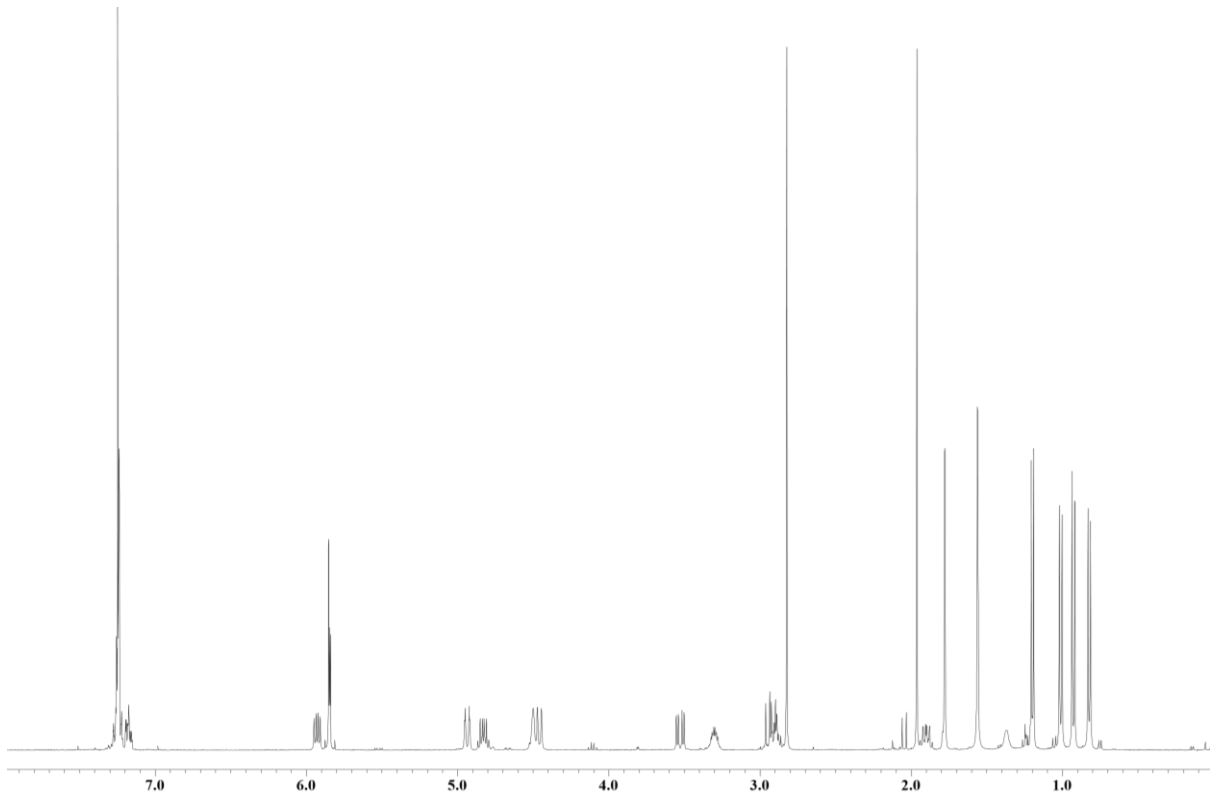


Figure 8 74 の ^1H NMR スペクトル(400 MHz, CDCl_3)

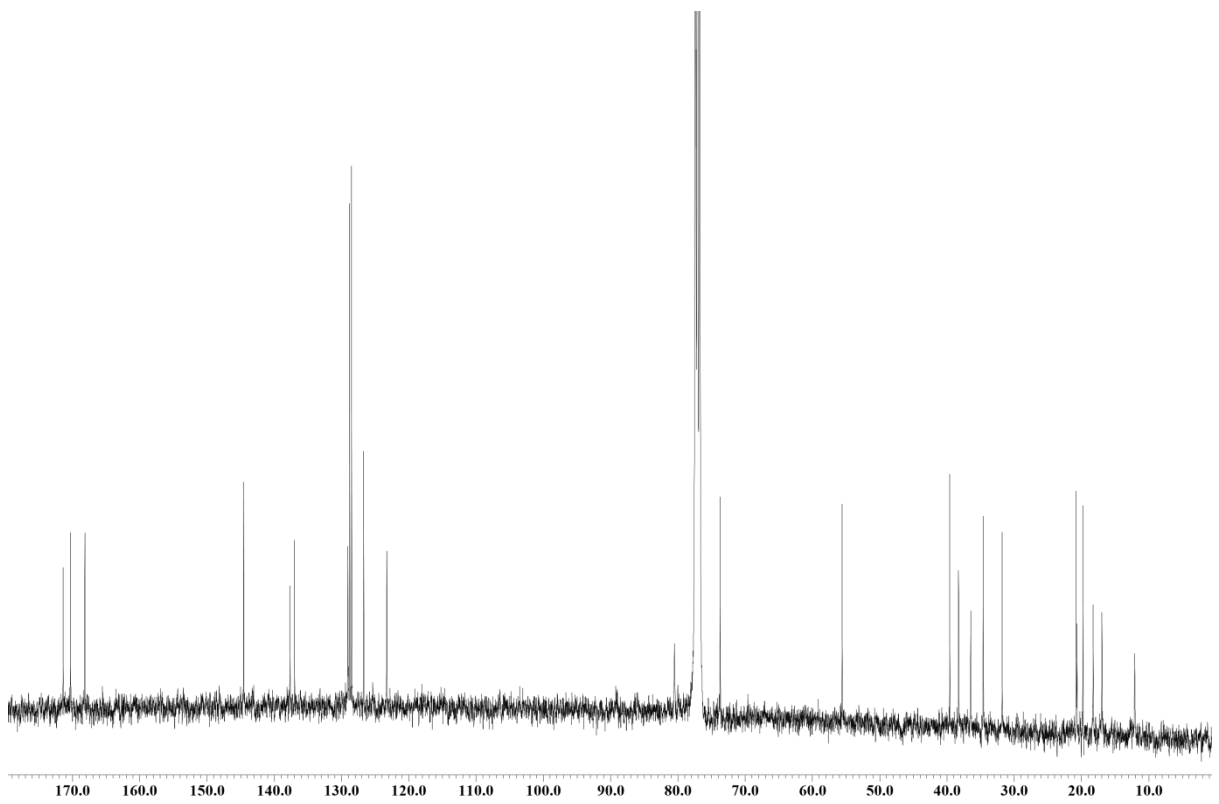
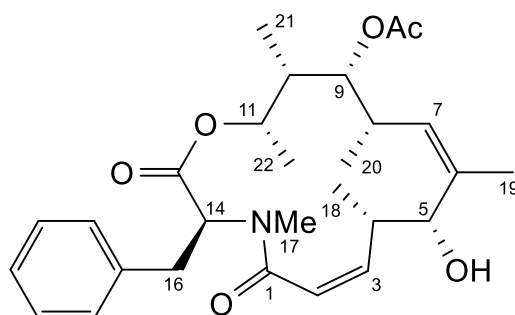


Figure 9 74 の ^{13}C NMR スペクトル(400 MHz, CDCl_3)

Table 4 74 のシフト値

2,3-*cis*-5-*epi*-torrubiellutin C (74)

No.	δ_{H} (int., mult., J in Hz) (400 MHz, CDCl_3)	δ_{C} (100 MHz, CDCl_3)
1	-	168.2
2	5.90-5.82 (1H, m)	123.4
3	5.90-5.82 (1H, m)	144.6
4	3.36-3.27 (1H, m)	38.4
5	4.51 (1H, brs)	76.7
6	-	137.7
7	4.95 (1H, d, 11.3)	129.2
8	2.98-2.86 (1H, m)	36.5
9	4.47 (1H, d, 10.4)	80.6
10	1.96-1.87 (1H, m)	39.7
11	4.89-4.80 (1H, m)	73.8
12 (O)	-	-
13	-	170.4
14	5.94 (1H, dd, 10.4, 5.4)	55.7
15 (N)	-	-
16	3.54 (1H, dd, 15.0, 5.4)	34.7
17	2.84 (3H, s)	31.9
18	1.03 (3H, d, 6.8)	12.2
19	1.79 (3H, d, 0.9)	20.8
20	0.84 (3H, d, 6.3)	17.0
21	0.94 (3H, d, 6.8)	18.3
22	1.21 (3H, d, 6.3)	19.8
1'	-	137.1
2'/6'	7.33-7.16 (2H, m)	128.6
3'/5'	7.33-7.16 (2H, m)	128.9
4'	7.33-7.16 (1H, m)	126.8
9-OAc	1.98 (3H, s)	20.9 / 171.5

Table 5 74 と Chandrasekhar らの合成品のシフト値との比較

δ_{H} (int., mult., J in Hz), (400 MHz, CDCl_3)		δ_{C} (100 MHz, CDCl_3)	
Compound 73	Compound of Chandrasekhar 's group	Compound 73	Compound of Chandrasekhar 's group
7.33-7.16 (5H, m)	7.25-7.07 (5H, m)	171.5	171.2
5.94 (1H, dd, 10.4, 5.4)	5.87 (1H, dd, 10.3, 5.4)	170.4	170.1
5.90-5.82 (2H, m)	5.81-5.76 (2H, m)	168.2	168.0
4.95 (1H, d, 11.3)	4.88 (1H, d, 10.9)	144.6	144.4
4.89-4.80 (1H, m)	4.82-4.71 (1H, m)	137.7	137.6
4.51 (1H, brs)	4.47-4.35 (2H, m)	137.1	136.8
4.47 (1H, d, 10.4)		129.2	128.8
3.54 (1H, dd, 15.0, 5.4)	3.47 (1H, dd, 14.9, 5.2)	128.9	128.6
3.36-3.27 (1H, m)	3.30-3.17 (1H, m)	128.6	128.3
2.98-2.86 (2H, m)	2.94-2.80 (2H, m)	126.8	126.5
2.84 (3H, s)	2.77 (3H, s)	123.4	123.1
	2.02-1.93 (1H, m)	80.6	80.3
1.98 (3H, s)	1.92-1.79 (4H, m)	76.7	76.5
1.96-1.87 (1H, m)		73.8	73.5
1.79 (3H, d, 0.9)	1.72 (3H, s)	55.7	55.4
1.21 (3H, d, 6.3)	1.14 (3H, d, 6.0)	39.7	39.4
1.03 (3H, d, 6.8)	0.95 (3H, d, 6.8)	38.4	38.1
0.94 (3H, d, 6.8)	0.87 (3H, d, 6.9)	36.5	36.3
0.84 (3H, d, 6.3)	0.77 (3H, d, 6.4)	34.7	34.4
		31.9	31.6
		20.9	29.6
		20.8	20.6
		19.8	19.5
		18.3	18.1
		17.0	16.8
		12.2	11.9

第七節 活性評価

合成した *trans*-5-*epi*体 **73** と *cis*-5-*epi*体 **74** に対し、それぞれ MTT 法による細胞毒性試験を行い、MCF-7 に対する抗増殖活性を評価した。結果を以下に示す。

Table 6 **73** と **74** の MTT 法による活性評価結果

compounds	IC ₅₀ in MCF-7 cells (μM)
<i>trans</i> -5-epimer (73)	< 100
<i>cis</i> -5-epimer (74)	< 100
Doxorubicin	0.124-0.180

protocol : MTT assay

残念ながら、どちらも MCF-7 に対する抗増殖活性は見られず、Chandrasekhar らが報告した Doxorubicin 相当の抗腫瘍活性は確認できなかった。

第三章 Torrubellutin C の合成研究

第一節 背景

近年の分析技術の目覚ましい発展により、極めて複雑な構造を持った天然物においても微量ながらその構造を決定できるようになった。核磁気共鳴 (NMR)、質量分析 (MS)、赤外吸光 (IR)、紫外吸光 (UV)、円偏光二色性 (CD)、旋光度、クロマトグラフィー、X 線結晶構造解析など、様々な分析機器による測定を行うことで化合物のあらゆる物性を測定し、その構造を決定することができる。特に NMR による分析は、化合物の骨格や立体化学などに関して数多くの知見をもたらすツールであり、有機化学者が最も利用する測定技術であることは言うまでもない。これらの分析法により、一見天然物の構造のほとんどを決定できるようになったと思われるが、今日に至るまで依然としてその骨格や立体化学などに関して帰属の誤りが散見される。

McPhail らによると、2010 年までに報告された天然物の構造決定の誤りは、実に 369 件にのぼる。⁴⁵⁾ NMR により構造決定された例を見ると、環状構造や、置換基の位置異性体、置換基の立体異性体に関する間違いが見られる (Figure 10)。HMBC スペクトルの解析によって 5 員環および 6 員環を区別する場合は間違ふことがある。例えば、Chloraurone⁴⁶⁾ のような、5 員環上のエキソオレフィンと 6 員環のエンドオレフィンをもつ化合物の場合である。また、標準的な HMBC 測定における、2 または 3 結合を介した ^1H と ^{13}C の結合定数の設定 ($^3J_{\text{CH}} = 8 \text{ Hz}$) から大きく外れた結合定数を検出したために、HMBC 相関が表れなかった可能性がある。Subereaphenol B⁴⁸⁾ のような高度に置換された芳香環では、HMBC 相関を得るのに必要な ^1H が少ないことや、シグナルが重複する可能性があり、置換基の位置を決定することが困難で

ある。NOE 測定により置換基の相対配置を決定する場合、中員環を含む構造では立体配座の影響により間違いが起こりやすい。Dictyosphaeric Acid A⁵⁰⁾では、図に示した部分の立体配置は NOE 相関が一つしか出ておらず、立体配座が変化する系では決定的ではない。この化合物の絶対立体配置は全合成により決定された。

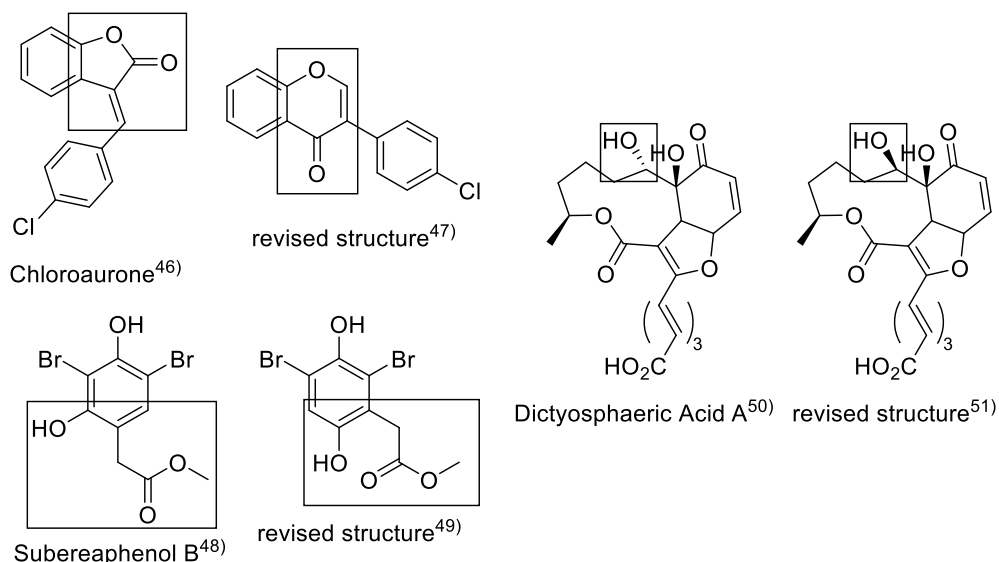


Figure 10

すなわち、NMR の測定法によっては本質的に苦手とする構造が存在しており、その構造に関するデータは特に慎重に議論しなければいけないことを表している。さらに、置換基の絶対立体配置を直接決定することは難しく、多くの場合で化合物の分解または誘導体に変換する必要がある、その後クロマトグラフィーや分光機器から得られたデータをモデル化合物や既知の似た構造を持つ化合物と比較することで決定していく。しかしこの方法による間違いは多く、構造の再確認を行うにしても生物から得られる天然物の単離量は極めて少ないことが多く、再度その化合物を得ることができることも限らない。

これに対し天然物の全合成は、その合成経路の中で立体化学を選択的に導入することができ、さらにその配置を確認する方法も存在している。したがって、上記の

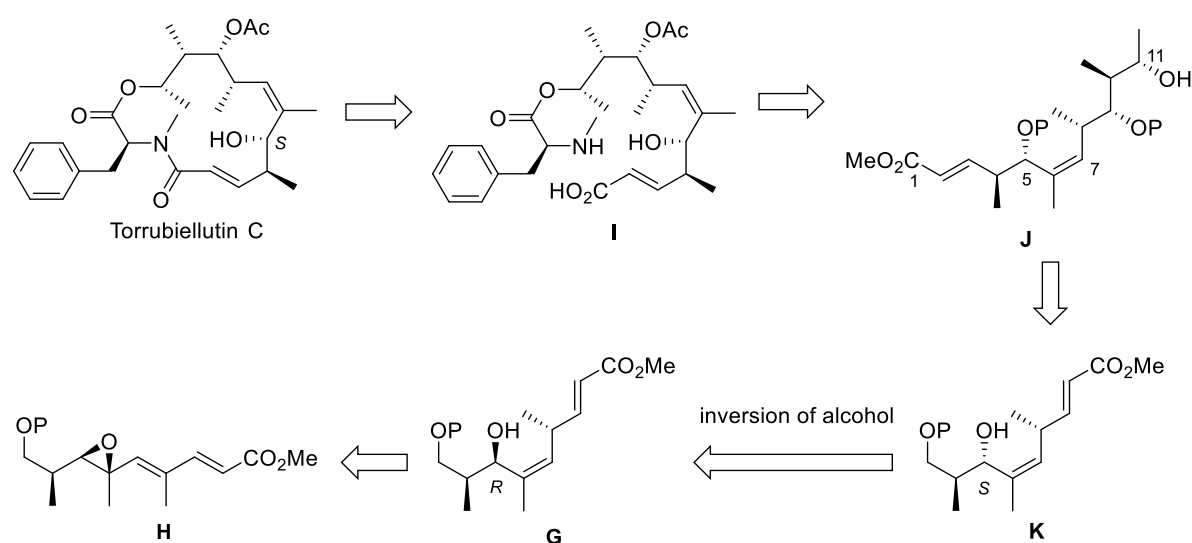
ような問題を抱えた天然物であったとしても、完全に構造決定を行うための最終手段であり最も確実な方法であると言える。

天然物の生理活性の発現やその強さは、化合物の立体配座による影響が極めて大きいいため、活性を持つ化合物の立体化学を決定することは特に重要である。本章では、生理活性天然物である Torrubiellutin C の合成を行い、その構造に誤りを見つけたため、以下に詳述する。

天然物である Torrubiellutin C の構造決定に関する各種 NMR スペクトルを確認すると、天然物に含まれる三置換 Z アルケンに対する根拠が不確かであることが分かった。²²⁾ NOESY スペクトルにおいて C7 位プロトンと C19 位プロトンに相関がないこと、NOE 相関の考察に使われている立体配座の計算が簡易的なものであることから、三置換アルケンの幾何異性の決定は困難である。よって本天然物を合成し、その構造の真偽について確認することにした。

第二節 逆合成解析

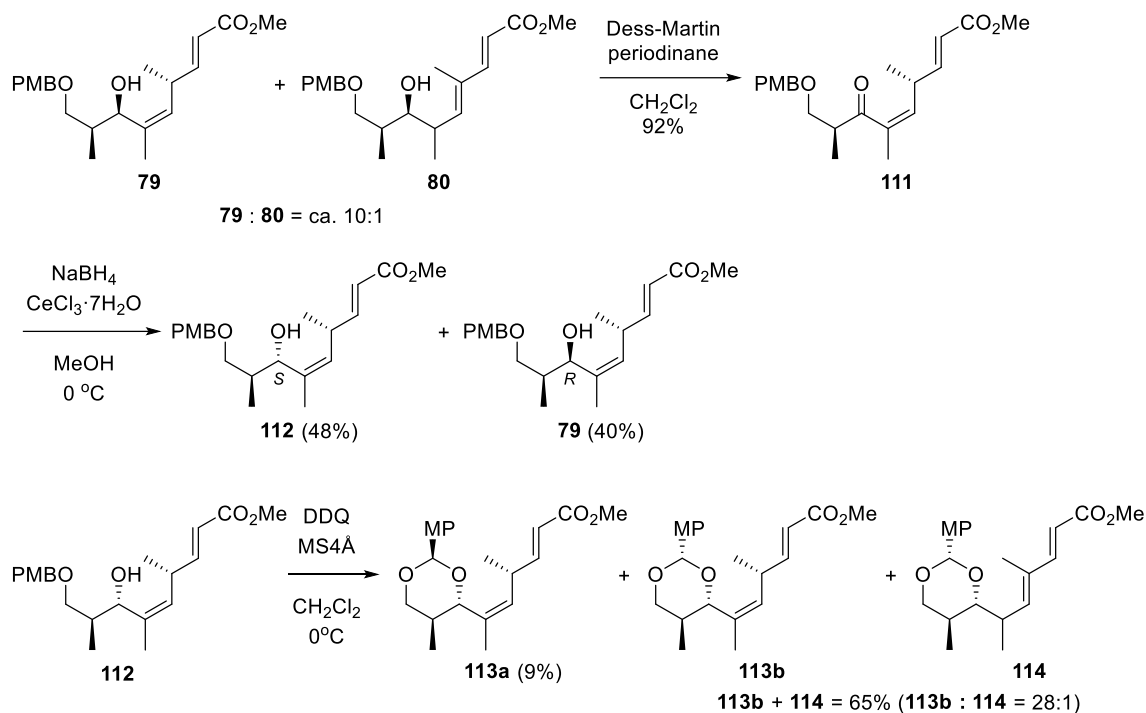
本反応で得られる Z アルケンに隣接した不斉炭素原子の相対配置は *anti* 配置である。これは推定した反応機構の中で、ヒドリドがエポキシドと同じ側から反応点に攻撃をすることが要因である。よって前章の、両側の不斉中心の相対配置が *anti* 配置である torrubiellutin 類縁体の合成では、本反応を鍵工程として直接適応することができた。しかし Torrubiellutin C に含まれる Z アルケンは、隣接した不斉炭素原子の相対配置が *syn* 配置であるため、直接本反応を用いることはできない。そこで、還元的 S_N2' 反応で得られた Z アルケンのヒドロキシ基の立体化学を反転することにより相対配置が *syn* 配置である Z アルケンを構築し、Torrubiellutin C の全合成を行うことにした (Scheme 33)。



Scheme 33

第三節 隣接する不斉中心の相対配置が *syn* 配置である *Z*アルケンの合成

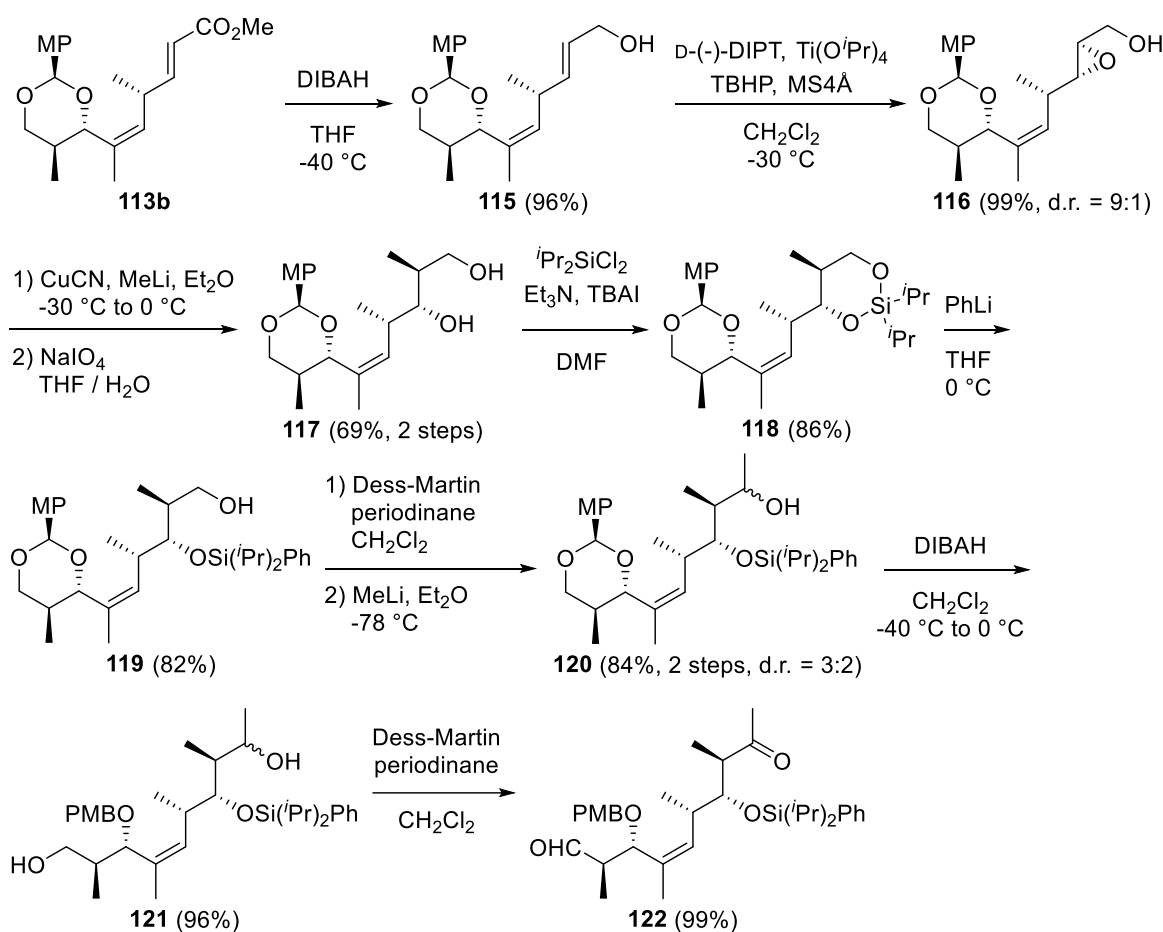
まず始めに三置換 *Z*アルケン構造を構築することにした。5-*epi*-torrubiellutin C の合成と同様の経路により、三置換 *Z*アルケンを共役ジエンとの混合物として得た (Scheme 34)。続いて、ヒドロキシ基の立体反転を行った。Dess-Martin 酸化によって共役ケトンに変換し、ルーシェ還元⁵²⁾の条件を用いて選択的還元を試みた。その結果、*R*体 **79** を 40%、*S*体 **112** を 48% の収率で得た。いくつか他の還元条件を試したが、これ以上の立体選択性を得ることはできなかった。*R*体については、再度酸化、還元を行うことにより *S*体に変換することができるため、その生成自体は問題ないものとした。この段階では共役ジエンとの分離が困難であったため、DDQ で処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて環状アセタール **113a**、**113b**、共役ジエン由来の化合物である **114** を得た。



Scheme 34

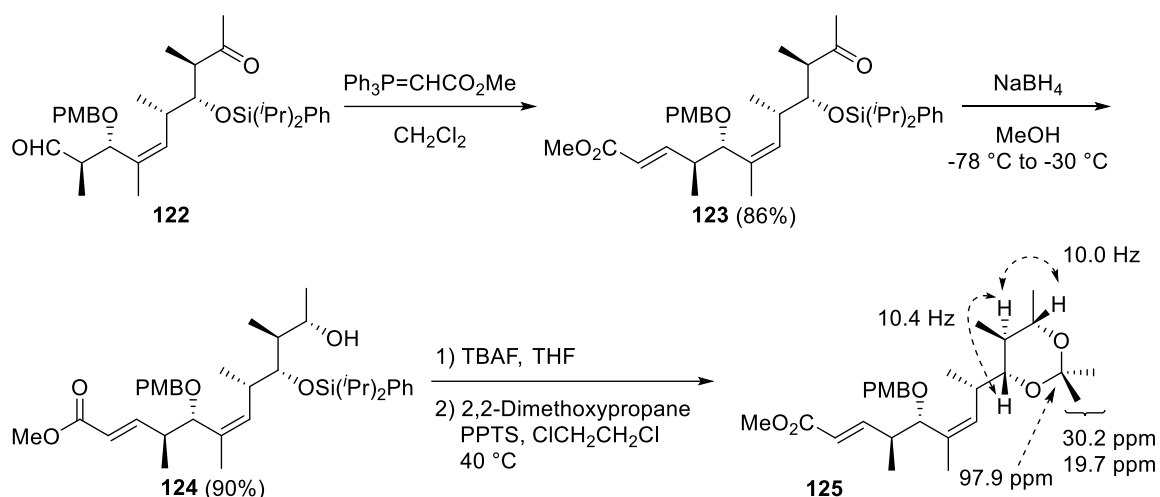
第四節 ポリケチド部の合成

アセタール **113a** から、5-*epi*-torrubiellutin C と同様の合成経路にてヒドロキシ基及びメチル基を立体選択的に導入した。**115** に対する香月-Sharpless 不斉エポキシ化はジアステレオ比が 9:1 の割合でエポキシドを与えた(Scheme 35)。このジアステレオマーは分離が困難であったため、数工程の官能基変換の後に分離することとした。有機銅試薬によるエポキシドの開環は 0°C で進行し、少量の 1,2-ジオールを NaIO_4 で処理することで、1,3-ジオール **117** を単一化合物として得た。シラケタール化と PhLi による位置選択的開環、Dess-Martin 酸化、続く MeLi とのカップリングにより、3:2 の比率で C-11 位のエピマー混合物としてアルコール **120** に変換した。**120** を DIBAH で処理すると、位置選択的 C-O 結合の開裂が進行し、ジオール **121** を生成した。この段階での HPLC による精製は、エポキシ化で生成された少量のジアステレオ混合物を完全に分離した。その後、Dess-Martin 酸化を行いケトアルデヒド **122** とした。



Scheme 35

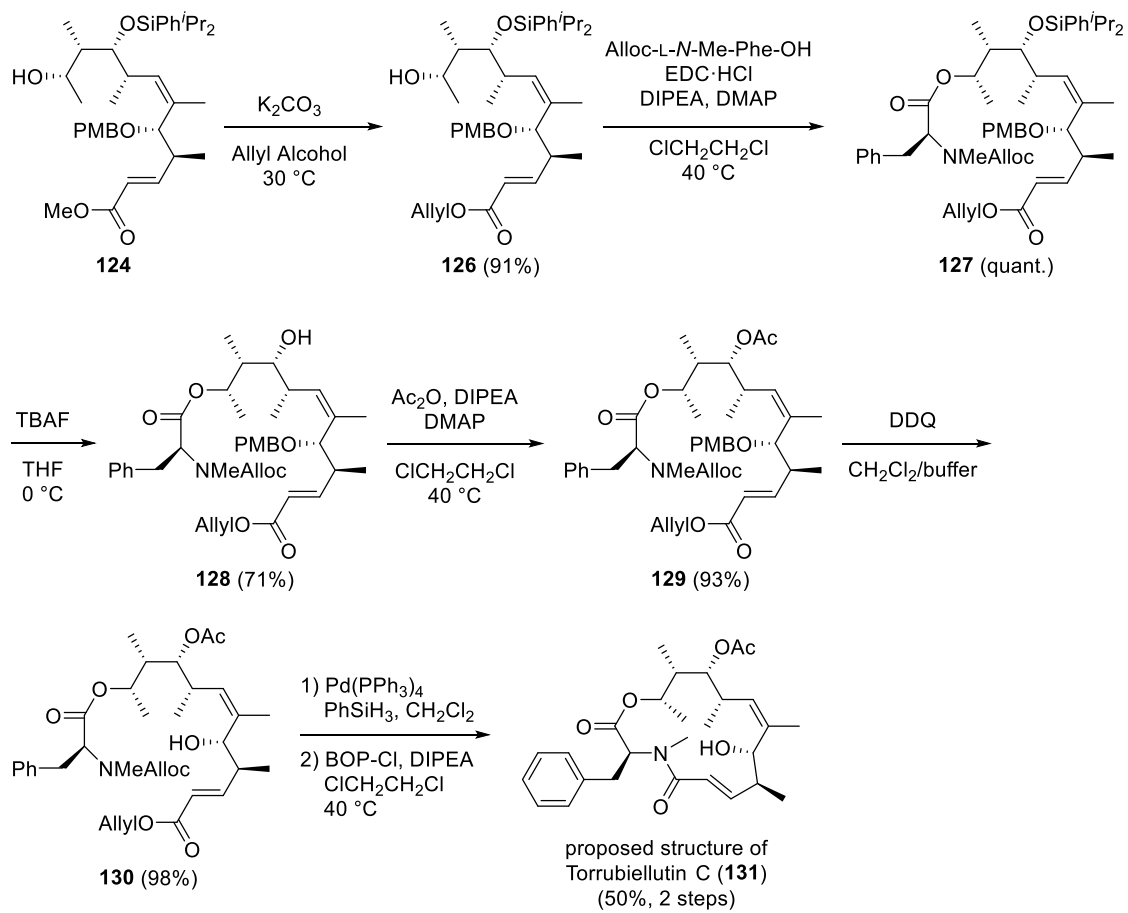
122 に対する Wittig 反応と NaBH_4 による立体選択的還元により、2 級アルコール **124** を得た (Scheme 36)。新たに生成した不斉中心の立体配置は、**92** の同様の方法で決定した。**124** をアセトナイド **125** に変換し、 ^1H NMR および ^{13}C NMR スペクトルを測定した。 ^1H NMR では、C-10 位プロトンと C-11 位プロトンに大きなカップリング定数 (10.0 Hz) が観測された。 ^{13}C NMR では、97.9 ppm にアセタール炭素由来のシグナルが、30.2 ppm と 19.7 ppm にアセトナイド上のメチル基由来のシグナルが観測された。これらのシグナルは、**125** のアセトナイドの立体配置がシン配置であることを示している。²⁹⁾



Scheme 36

第五節 Torribiellutin C の提唱構造体の合成

アリルアルコールを用いた **124** のエステル交換反応は、C2-C3 二重結合の異性化が起こることなく進行した(Scheme 37)。EDC を縮合剤として用いた **126** と *N*-Me-L-phenylalanine のエステル化は定量的に **127** を生成した。TBAF による脱シリル化と続くアセチル化によって **129** に変換した。p-メトキシベンジル基を除去し、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ および PhSiH_3 を用いた脱保護によって鎖状セコアミノ酸とした後、最後に BOP-Cl を縮合剤としてマクロラクタム化を行ったところ、Torribiellutin C の提唱構造体 **131** を合成することができた。 $^1\text{H NMR}$ のマイナーピークは、測定溶媒を変更することでメジャーピークとマイナーピークの積分値の割合が変わるため、立体配座由来である考えられる。予想通り、合成した化合物の ^1H および $^{13}\text{C NMR}$ スペクトルは単離文献のものと一致しないことが分かった(Figure 11, Figure 12, Table 6, Table 7)。



Scheme 37

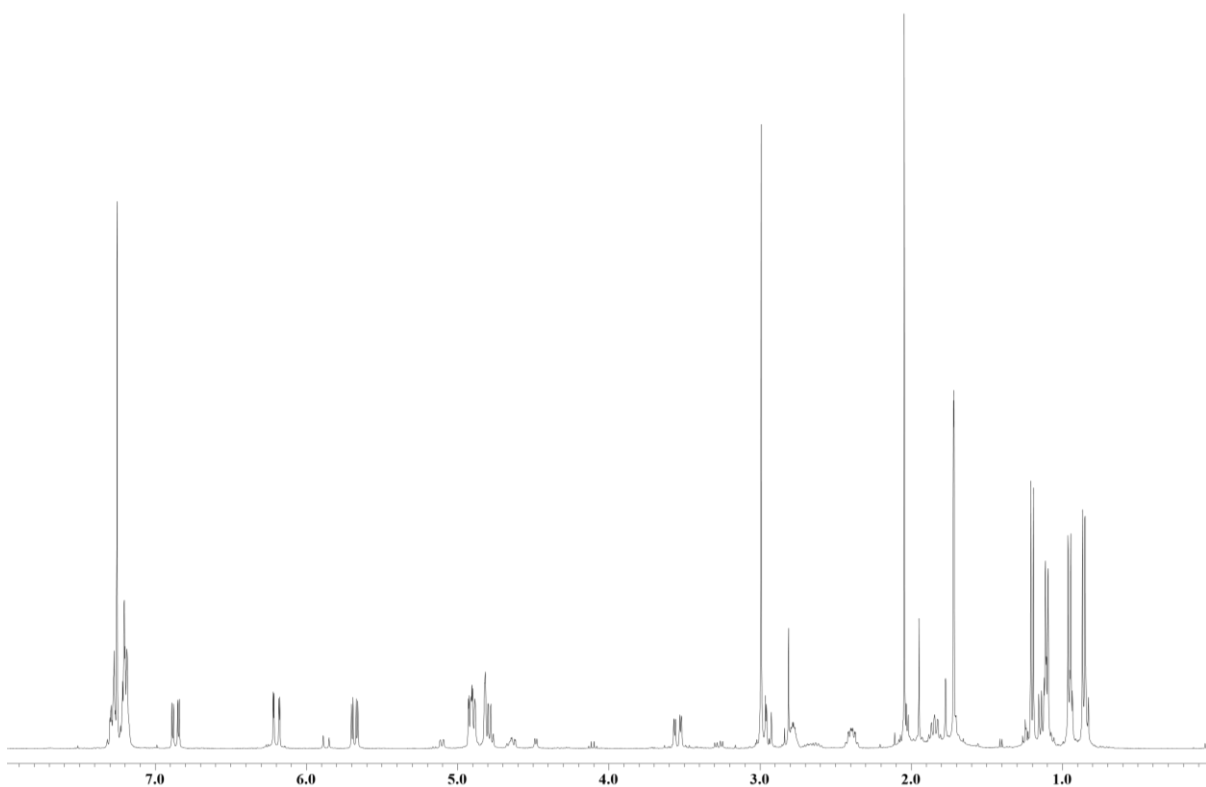


Figure 11 提唱構造体の ¹H NMR スペクトル(400 MHz, CDCl₃)

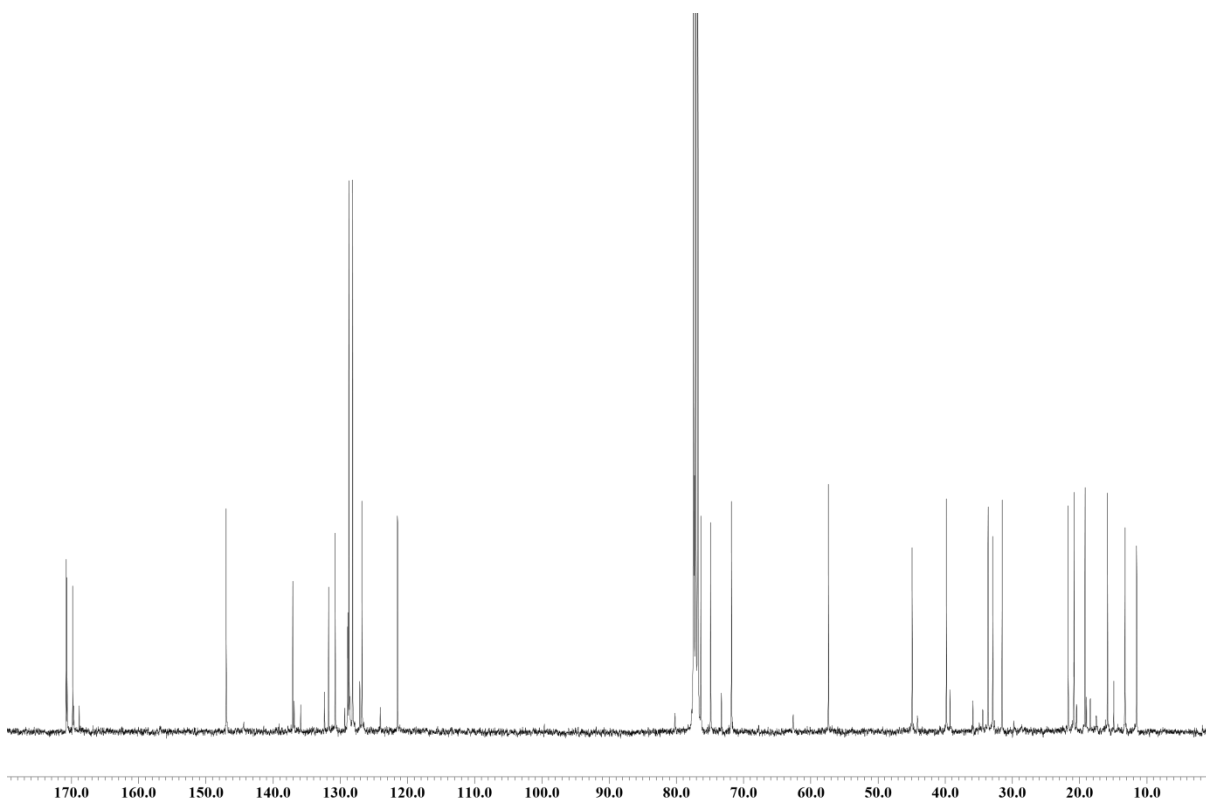
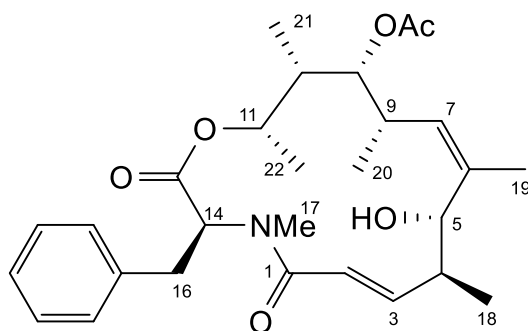


Figure 12 提唱構造体の ¹³C NMR スペクトル(100 MHz, CDCl₃)

Table 7 提唱構造体のシフト値

proposed structure of
Torrubiellutin C (**131**)

No.	δ_{H} (int., mult., J in Hz) (400 MHz, CDCl_3)	δ_{C} (100 MHz, CDCl_3)
1	-	169.9
2	6.22 (1H, dd, 15.2, 2.0)	121.5
3	6.89 (1H, dd, 15.6, 4.8)	147.0
4	2.84-2.77 (1H, m)	45.0
5	4.84 (1H, s)	71.8
6	-	131.8
7	4.92 (1H, d, 10.8)	130.8
8	2.41 (1H, m)	32.9
9	4.93 (1H, dd, 9.6, 1.6)	74.9
10	1.86 (1H, m)	39.9
11	4.81 (1H, qd, 6.8, 1.2)	76.4
12 (O)	-	-
13	-	170.8
14	5.70 (1H, dd, 12.8, 4.0)	57.4
15 (N)	-	-
16	3.56 (1H, dd, 16.0, 4.8) 2.98 (1H, dd, 16.0, 12.8)	33.7
17	3.00 (3H, s)	31.6
18	1.12 (3H, d, 6.8)	11.6
19	1.73 (3H, d, 0.8)	20.8
20	0.88 (3H, d, 6.8)	13.3
21	0.97 (3H, d, 7.2)	15.9
22	1.22 (3H, d, 7.2)	19.2
1'	-	137.1
2'/6'	7.33-7.21 (2H, m)	128.2
3'/5'	7.33-7.21 (2H, m)	128.8
4'	7.33-7.21 (1H, m)	126.8
9-OAc	2.06 (3H, s)	21.7 / 170.7

Table 8 提唱構造体と天然物の NMR シフト値の比較

No.	δ_{H} (int., mult., J in Hz), (400 MHz, CDCl_3)		δ_{C} (100 MHz, CDCl_3)	
	proposed structure of Torrubiellutin C (131)	Natural product	proposed structure of Torrubiellutin C (131)	natural product
1	-	-	169.9	166.6
2	6.22 (1H, dd, 15.2, 2.0)	6.08 (1H, d, 15.1)	121.5	119.1
3	6.89 (1H, dd, 15.6, 4.8)	7.17 (1H, dd, 15.1, 10.2)	147.0	149.0
4	2.84-2.77 (1H, m)	2.64-2.60 (1H, m)	45.0	39.8
5	4.84 (1H, s)	4.01 (1H, s)	71.8	78.3
6	-	-	131.8	136.9
7	4.92 (1H, d, 10.8)	5.47 (1H, d, 10.8)	130.8	122.6
8	2.41 (1H, m)	2.73-2.67 (1H, m)	32.9	33.7
9	4.93 (1H, dd, 9.6, 1.6)	4.77 (1H, dd, 11.5, 2.4)	74.9	77.0
10	1.86 (1H, m)	1.76-1.72 (1H, m)	39.9	39.8
11	4.81 (1H, qd, 6.8, 1.2)	4.70 (1H, qd, 6.5, 3.5)	76.4	72.1
12 (O)	-	-	-	-
13	-	-	170.8	170.2
14	5.70 (1H, dd, 12.8, 4.0)	3.54 (1H, dd, 9.5, 3.5)	57.4	67.9
15 (N)	-	-	-	-
16	3.56 (1H, dd, 16.0, 4.8) 2.98 (1H, dd, 16.0, 12.8)	3.40-3.36 (2H, m)	33.7	35.2
17	3.00 (3H, s)	2.74 (3H, s)	31.6	38.7
18	1.12 (3H, d, 6.8)	1.29 (3H, d, 7.0)	11.6	19.1
19	1.73 (3H, d, 0.8)	1.58 (3H, d, 0.8)	20.8	15.3
20	0.88 (3H, d, 6.8)	0.90 (3H, d, 6.8)	13.3	17.7
21	0.97 (3H, d, 7.2)	0.72 (3H, d, 6.9)	15.9	9.7
22	1.22 (3H, d, 7.2)	1.12 (3H, d, 6.5)	19.2	13.6
1'	-	-	137.1	139.2
2'/6'	7.33-7.21 (2H, m)	7.20-7.25 (2H, m)	128.2	128.4
3'/5'	7.33-7.21 (2H, m)	7.20-7.25 (2H, m)	128.8	128.5
4'	7.33-7.21 (1H, m)	7.20-7.25 (1H, m)	126.8	126.4
9-OAc	2.06 (3H, s)	2.17 (3H, s)	21.7 / 170.7	21.0 / 171.3

第六節 Torrubellutin C の構造に関する考察と計算化学による構造の推定

著者が合成した提唱構造体 **131**、および 2 種の 5-*epi*-torrubellutin **C73**、**74** の ^1H および ^{13}C NMR スペクトルにおいて、シフト値の違いが顕著に表れているものはいくつか見られる。 ^1H -NMR において、フェニルアラニン上にある C-14 位プロトンは、合成品 3 種類のシフト値(**73**: 5.70 ppm, **74**: 5.94 ppm, **131**: 5.70 ppm)と比較して天然物のシフト値(3.54 ppm)が明らかに高磁場側に存在している。すなわち、天然物の立体配座は合成品とは大幅に異なっている。 ^{13}C -NMR では、フェニルアラニン上にある C-14、C-17 位炭素と、ポリケチドの三置換 *Z* アルケンである C-7 位、アリルメチルの C-19 位、N-Me の C-17 位、またメチル基の C-18 位、C-21 位、C-22 位炭素のシフト値の差が大きい(Table 9)。Stothers の報告⁵³⁾によると、三置換アルケン上のメチル基の ^{13}C -NMR 化学シフト値は *E* 体の場合、周りの置換基による立体圧縮効果の影響で 11-18 ppm に高磁場シフトする。一方 *Z* 体の場合は 21-28 ppm である。天然物の C-19 位化学シフト値は 15.8 ppm であり、提唱構造体 **131** は 20.8 ppm である。また、**131** の NOESY スペクトルでは、H-7 と H-19 に相関があることが観測されたが、天然物の NOESY スペクトルでは H-7 と H-19 の相関は観測されていない(Figure 13、14)。これらの結果は、**131** の三置換アルケンは *Z* 体であることを証明し、天然物は *E* アルケンであることを示唆するものである。

Table 9 3種類の合成品と天然物の¹³Cのシフト値の比較

δ_C (100 MHz, CDCl ₃)				
No.	<i>trans</i> -5- <i>epi</i> - torrubiellutin C	<i>cis</i> -5- <i>epi</i> - torrubiellutin C	proposed structure of Torrubiellutin C	natural product
1	170.1	168.2	169.9	166.6
2	122.1	123.4	121.5	119.1
3	145.5	144.6	147.0	149.0
4	42.3	38.4	45.0	39.8
5	79.4	76.7	71.8	78.3
6	132.2	137.7	131.8	136.9
7	132.4	129.2	130.8	122.6
8	33.3	36.5	32.9	33.7
9	75.3	80.6	74.9	77.0
10	40.1	39.7	39.9	39.8
11	76.4	73.8	76.4	72.1
12 (O)	-	-	-	-
13	171.0	170.4	170.8	170.2
14	57.4	55.7	57.4	67.9
15 (N)	-	-	-	-
16	33.7	34.7	33.7	35.2
17	31.7	31.9	31.6	38.7
18	14.9	12.2	11.6	19.1
19	26.8	20.8	20.8	15.3
20	14.0	17.0	13.3	17.7
21	15.9	18.3	15.9	9.7
22	19.2	19.8	19.2	13.6
1'	137.3	137.1	137.1	139.2
2'/6'	128.7	128.6	128.2	128.4
3'/5'	128.3	128.9	128.8	128.5
4'	126.8	126.8	126.8	126.4
9-OAc	21.8 / 170.9	20.9 / 171.5	21.7 / 170.7	21.0 / 171.3

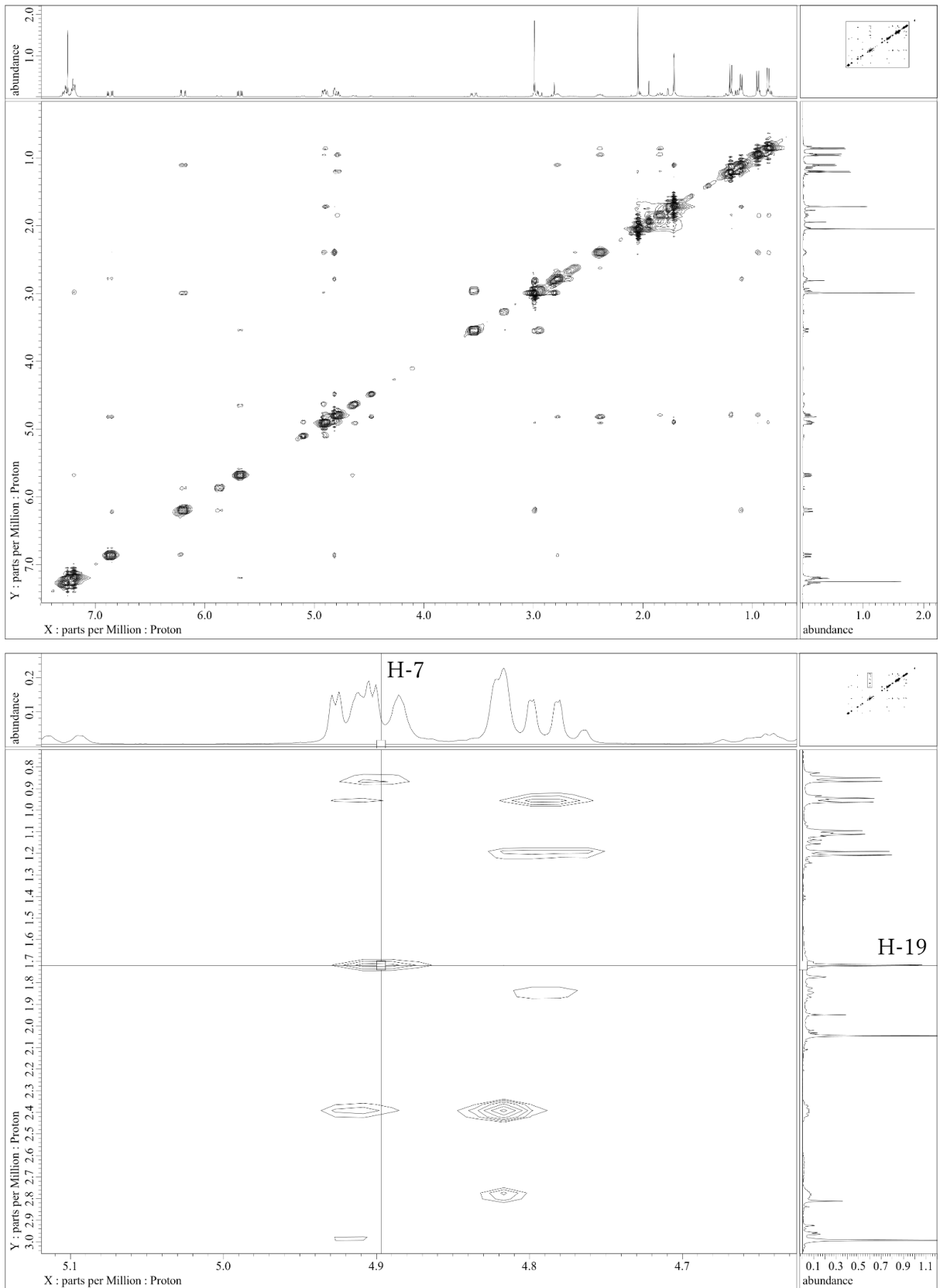


Figure 13 提唱構造体の NOESY スペクトル (in CDCl₃)

NOESY of Torrubiellutin C in CDCl₃

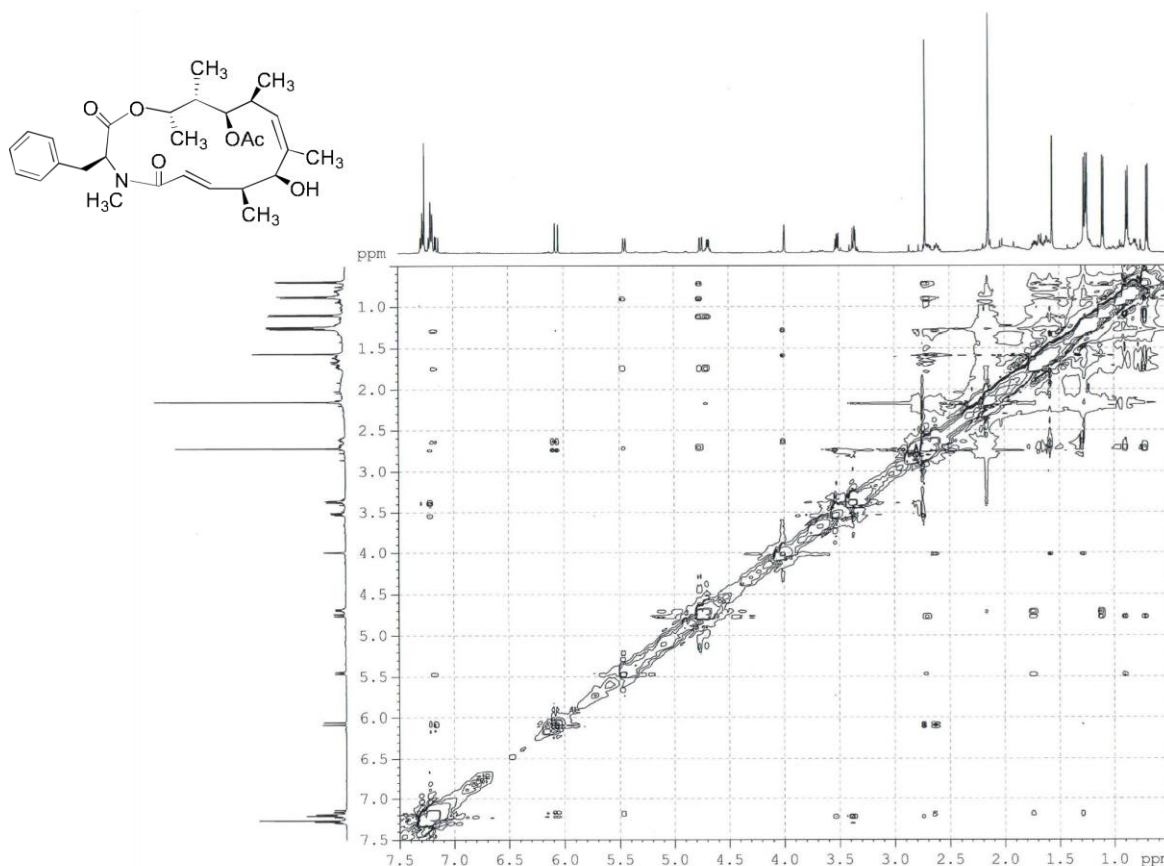


Figure 14 天然物の NOESY スペクトル

次に計算化学による提唱構造体 **131** の配座解析と、天然物の真の構造の予測について記述する。**131** の配座解析により導かれた最安定配座は次の図ようになる (Figure 15)。2種の配座異性体の存在比は 68.3%、31.7%となり、¹H-NMR で観測されたメジャーピークとマイナーピークの積分値の割合と近い値となる。また、フェニルアラニン上の C-14 位プロトンは *N*-Me に対してアンチペリプラナーの位置に存在している。

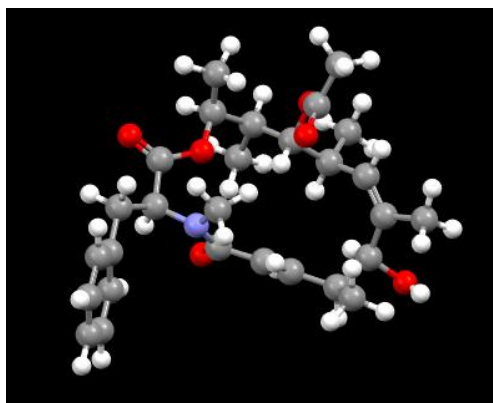
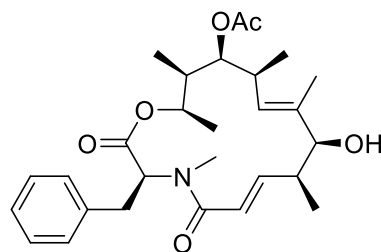


Figure 15

131 と天然物の各種 NMR スペクトルの比較により、天然物は三置換 *E* アルケンを含むことが示唆された。また、C-14 位プロトンが高磁場にシフトしている。これらを手掛かりにいくつかの立体異性体の配座解析の NMR の予測を行ったところ、三置換 *E* アルケンを含み、9 位、10 位、11 位の立体化学が異なる構造 **132** の予想 NMR が、天然物のものと近い値になることが分かった (Figure 16、Table 10)。この構造では、フェニルアラニンのベンジル基が *N*-Me に近づいた形をとっている。つまり C-14 位プロトンの高磁場シフトは、フェニル基に覆われていることが要因であると予想される。C-3 位、C-14 位、C-17 位プロトンのシフト値のずれは、ベンジル基が *N*-Me に近づいた配座が多く計算されていることが原因であると考えている。現在は **132** が天然物の真の構造と予想し、合成する予定である。



predicted structure of
Torrubiellutin C (**132**)

Figure 16

Table 10 天然物と予想した構造 **132** の NMR シフト値の比較

No.	δ_{H} (int., mult., J in Hz), (400 MHz, CDCl_3)		δ_{C} (100 MHz, CDCl_3)	
	predicted structure (132)	natural product	predicted structure (132)	natural product
1	-	-	167.4	166.6
2	5.78 (1H, d, 16.9)	6.08 (1H, d, 15.1)	119.1	119.1
3	7.83 (1H, dd, 16.9, 10.5)	7.17 (1H, dd, 15.1, 10.2)	151.5	149.0
4	2.51 (1H, ddq, 10.5, 6.5, 1.9)	2.64-2.60 (1H, m)	41.3	39.8
5	4.00 (1H, d, 1.9)	4.01 (1H, s)	78.5	78.3
6	-	-	137.9	136.9
7	5.93 (1H, d, 11.5)	5.47 (1H, d, 10.8)	125.7	122.6
8	2.48 (1H, ddq, 11.5, 6.5, 2.1)	2.73-2.67 (1H, m)	34.7	33.7
9	4.90 (1H, dd, 10.7, 2.1)	4.77 (1H, dd, 11.5, 2.4)	76.5	77.0
10	1.97 (1H, ddq, 10.7, 6.7, 3.7)	1.76-1.72 (1H, m)	39.7	39.8
11	4.81 (1H, qd, 5.9, 3.7)	4.70 (1H, qd, 6.5, 3.5)	72.9	72.1
12 (O)	-	-	-	-
13	-	-	172.9	170.2
14	3.05 (1H, dd, 12.0, 0.5)	3.54 (1H, dd, 9.5, 3.5)	68.8	67.9
15 (N)	-	-	-	-
16	3.55 (1H, d, 12.0)	3.40-3.36 (2H, m)	35.7	35.2
	3.08 (1H, d, 0.5)			
17	2.15 (3H, s)	2.74 (3H, s)	37.3	38.7
18	1.36 (3H, d, 6.5)	1.29 (3H, d, 7.0)	18.8	19.1
19	1.49 (3H, s)	1.58 (3H, d, 0.8)	16.3	15.3
20	0.92 (3H, d, 6.5)	0.90 (3H, d, 6.8)	18.2	17.7
21	0.74 (3H, d, 6.7)	0.72 (3H, d, 6.9)	10.7	9.7
22	1.11 (3H, d, 5.9)	1.12 (3H, d, 6.5)	14.1	13.6
1'	-	-	139.6	139.2
2'/6'	7.30 (2H)	7.20-7.25 (2H, m)	129.4	128.4
3'/5'	7.30 (2H)	7.20-7.25 (2H, m)	127.7	128.5
4'	7.21 (1H)	7.20-7.25 (1H, m)	125.5	126.4
9-OAc	2.00 (3H)	2.17 (3H, s)	20.4 / 172.3	21.0 / 171.3

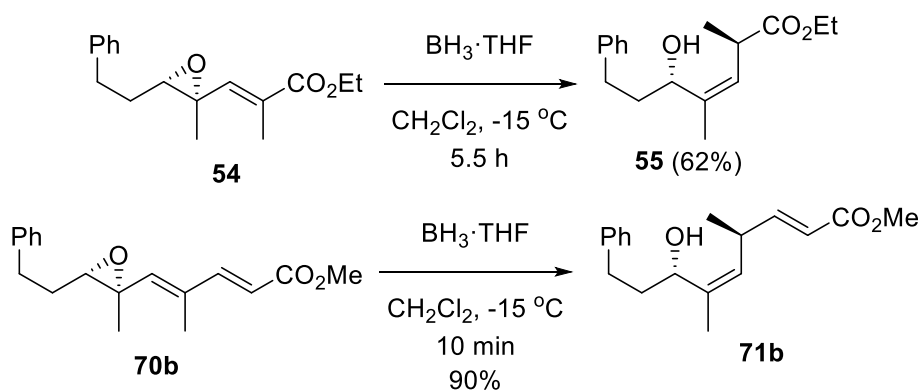
*遠隔カップリング、ジェミナルカップリングは計算されていない

B97X-D/6-31G(d)

結論

今回著者は、エポキシエノエート、エポキシジエノエートに対する $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ を用いた還元的 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応の検討を行った。また、これを鍵反応とした torrubiellutin 類縁体の合成を行った。

第一章では、三置換エポキシドを有する基質において良好に反応が進行し、さらに三置換アルケンを含む場合に両側が不斉中心に囲まれた三置換 Z アルケンを合成できることを見出した。エポキシジエノエートを基質に用いた場合、劇的に反応速度が速くなり、収率も改善された。



Scheme 38

第二章では、本反応を用いた tollubierrutin 類縁体の合成を行い、*trans* および *cis*-5-*epi* 体を生成した。類縁体に含まれる三置換 Z アルケンは、本反応により高収率で合成することができた。その後共役アルケンの両幾何異性体を合成し、提唱された *trans* 体は構造が間違っており、*cis* 体が真の構造であることを導いた。

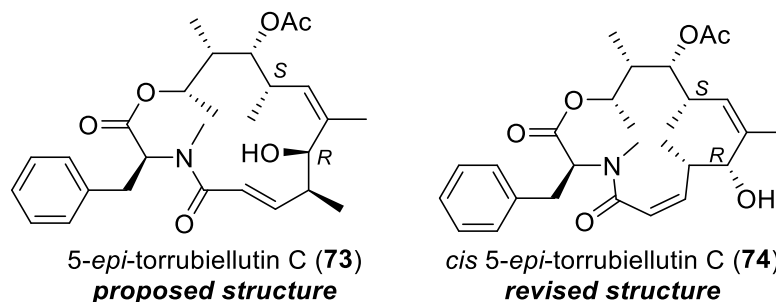


Figure 17

第三章では、Torrubiellutin C の提唱構造体の合成を行った。隣接した不斉中心の相対配置が *syn* 配置である三置換 *Z* アルケンは、本反応で得られたアルコールを立体反転することで構築することができた。その後提唱構造体に導き、構造に誤りがあることが分かった。また、計算化学を用い天然物の真の構造を予想した。

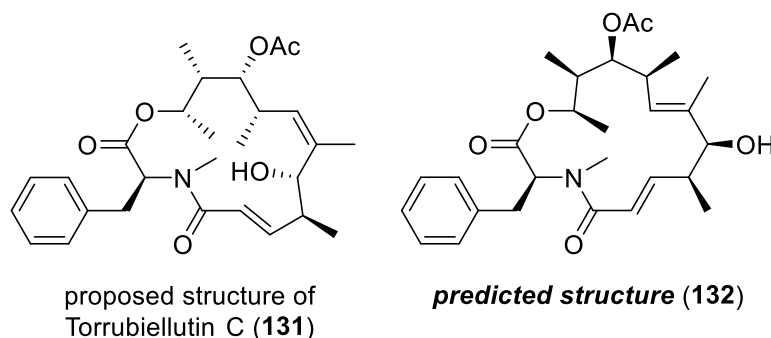


Figure 18

今回開発した還元的 S_N2' 反応は、エポキシ不飽和エステルでの S_N2' 反応における新たなアプローチであり、従来の反応では得ることができなかった *Z* アルケンを構築することができる。さらに三置換 *Z* アルケンの形成反応としても、これまでの反応の本質的な問題であった高価な試薬を用いる点や *E/Z* 選択性を解決できる、簡便で効率的な新規合成法として考えることができる。特に重要なのは、アルケンに不斉中心が隣接していること、さらにその不斉中心の構築は完全に立体が制御されていることであり、上記二つの三置換アルケン合成法では困難な構造を構築できる、

非常に画期的な反応であると言える。しかしながら、本反応は未だいくつかの問題が残されており、今後の研究によってそれらが解決することで、有機合成化学においてより重要な反応になるだろうと考えている。本反応の開発により、エポキシ不飽和エステルケミストリーがより一層発展するとともに、これまで合成が困難であった三置換 Z アルケンを含む天然物が合成されることを、著者は期待している。

参考文献

- 1) J. He, J. Ling, P. Chiu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8037-8128.
- 2) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.
- 3) C. Saotome, M. Ono, H. Akita, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 849-853.
- 4) R. C. Dhakal, R. K. Dieter, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12426-12439.
- 5) G. Righi, L. Salvati Manni, P. Bovicelli, R. Pelagalli, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3895-3896.
- 6) M. Miyashita, T. Mizutani, G. Tadano, Y. Iwata, M. Miyazawa, K. Tanino, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5094-5097.
- 7) X.-Q. Yu, F. Yoshimura, F. Ito, M. Sasaki, A. Hirai, K. Tanino, M. Miyashita, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 762-766.
- 8) F. Yoshimura, T. Okada, K. Tanino, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 559-562.
- 9) M. Oshima, H. Yamazaki, I. Shimizu, M. Misar, J. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6280-6287.
- 10) J. Tsuji, H. Kataoka, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2575-2578.
- 11) M. Ono, R. Todoriki, Y. Yamamoto, H. Akita, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1590-1595.
- 12) S. Nagumo, I. Miyoshi, H. Akita, N. Kawahara, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2223-2226.
- 13) T. Ibuka, M. Tanaka, H. Nemoto, Y. Yamamoto, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 435-442.
- 14) M. Miyashita, M. Hoshino, A. Yoshikoshi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6483-6485.
- 15) A. Hirai, A. Matsui, K. Komatsu, K. Tanino, M. Miyashita, *Chem. Commun.* **2002**, 1970-1971.

- 16) Y. Iwata, K. Tanino, M. Miyashita, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2341–2344.
- 17) H. Irschik, R. Jansen, G. Höfle, K. Gerth, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 145-152.
- 18) L. M. West, P. T. Northcote, C. N. Battershill, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 445-449.
- 19) H. Laatsch, M. Kellner, Y. S. Lee, G. Z. Wolf, *Naturforsch. B.* **1994**, *49b*, 977-980.
- 20) K. Nakae, Y. Yoshimoto, T. Sawa, Y. Homma, M. Hamada, T. Takeuchi, M. Imoto, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 1130-1136.
- 21) J. Sorres, M. T. Martin, S. Petek, H. Levaique, T. Cresteil, S. Ramos, O. Thoison, C. Debitus, A. Al-Mourabit, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 759-763.
- 22) P. Pittayakhajonwut, A. Usuwat, C. Intaraudom, P. Khoyaiklang, S. Supothina, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 6069-6073.
- 23) W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405-4408.
- 24) K. Ando, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934-1939.
- 25) A. B. Smith III, T. J. Beauchamp, M. J. LaMarche, M. D. Kaufman, Y. Qiu, H. Arimoto, D. R. Jones, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8654–8664.
- 26) K. Endo, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8525-8527.
- 27) P.G. Williams, E.D. Miller, R.N. Asolkar, P.R. Jensen, W. Fenical, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5025-5034.
- 28) S. Nagumo, T. Nakano, K. Hata, M. Mizukami, M. Miyashita, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 908-911.
- 29) a) S. D. Rychnovsky, D. J. Skalitzky, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945; b) S. D. Rychnovsky, B. Rogers, G. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511.
- 30) D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739.

- 31) T.M. Hansen, G.J. Florence, P. Lugo-Mas, J. Chen, J.N. Abrams, C.J. Forsyth, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 57-59.
- 32) a) R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841; b) J. A. Marshall, J. D. Trometer, B. E. Blough, T. C. Crute, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4274.
- 33) B. Mahipal, A. Singh, R. Ummanni, S. Chandrasekhar, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 15917-15927.
- 34) A. Singh, B. Mahipal, S. Chandrasekhar, R. Ummanni, *Anticancer Drugs.* **2014**, *25*, 385-392.
- 35) L. Bülow, A. Naini, J. Fohrer, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6038-6041.
- 36) J. R. Dunetz, L. D. Julian, J. S. Newcom, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16407-16416.
- 37) H. Gilman, R. G. Jones, L. A. Woods, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630-1634.
- 38) a) T. Mukaiyama, I. Shiina, K. Kimura, Y. Akiyama, H. Iwadare, *Chem. Lett.* **1995**, 229-230; b) K. Tanino, T. Shimizu, M. Kuwahara, I. Kuwajima, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2422-2423; c) N. Terayama, E. Yasui, M. Mizukami, M. Miyashita, S. Nagumo, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2794-2797; d) K. M. Chando, P. A. Bailey, J. A. Abramite, T. Sammakia, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5196-5199.
- 39) T. Hu, N. Takenaka, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12806-12815.
- 40) a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199-2204.
b) Nguyen Trong, A.; Eisenstein, O.; Lefour, J. M.; Tran Huu Dau, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6146-6147.
- 41) A. Shaginian, M.C. Rosen, B.F. Binkowski, P. J. Belshaw, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4334-4340.

- 42) M. Dessolin, M. G. Guillerez, N. Thieriet, F. Guibé, A. Loffet, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5741-5744.
- 43) a) J. M. Humphrey, A. R. Chamberlin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2243-2266; b) Diago-Mesehuer, J. A. L. Palomo-Col, J. R. Fernández-Lizarbe, A. Zugaza-Bilbao, *Synthesis*. **1980**, 547-551; c) Y. Hamada, Y. Kondo, M. Shibata, T. Shioiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 669-673.
- 44) Y. Morimoto, M. Iwahashi, T. Kinoshita, K. Nishida, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4107-4116.
- 45) T.L. Suyama, W.H. Gerwick, K.L. McPhail, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 6675-6701.
- 46) A.-U. Rahman, M. I. Choudhary, S. Hayat, A. M. Khan, A. Ahmed, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 105-107.
- 47) S. Venkateswarlu, G. K. Panchagnula, A. L. Gottumukkala, G. V. Subbaraju, *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 6909-6914.
- 48) M. I. Abou-Shoer, L. A. Shaala, D. T. A. Youssef, J. M. Badr, A.-A. M. Habib, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1464-1467.
- 49) K. H. Shaker, H. Zinecker, M. A. Ghani, J. F. Imhoff, B. Schneider, *Chem. Biodiversity*. **2010**, *7*, 2880-2887.
- 50) T. S. Bugni, J. E. Janso, R. T. Williamson, X. Feng, V. S. Bernan, M. Greenstein, G. T. Carter, W. M. Maiese, C. M. Ireland, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1396-1399.
- 51) A. R. Burns, G. D. McAllister, S. E. Shanahan, R. J. K. Taylor, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5574-5577.
- 52) J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227.

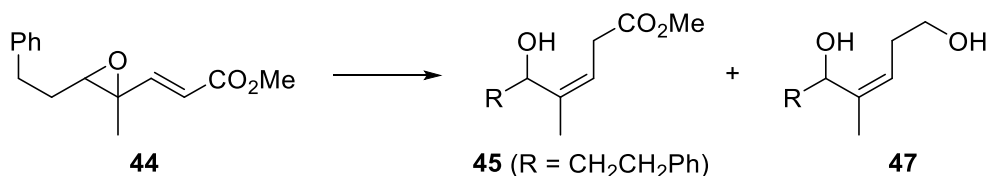
53) J. B. Stothers, Carbon-13 NMR Spectroscopy; Academic Press: New York, **1972**;
pp 389-506.

実験項

Melting points were determined on a Yanagimoto MP-S3 micro melting point apparatus and were uncorrected. IR spectra were recorded on a SHIMADZU IRPrestige-21. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a JEOL JNN-ECX-400 or JNM-ECZ400S/L1 spectrometer at 400 and 100 MHz, respectively. Chemical shifts were expressed in δ parts per million with tetramethylsilane as internal standard ($\delta = 0$ ppm) for ^1H NMR. Chemical shifts of carbon signals were referenced to CDCl_3 ($\delta \text{C} = 77.16$ ppm), The following abbreviations are used: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, and br = broad. MS spectra were recorded on a JEOL JMS-GCmate II or JEOL JMS-700. Column chromatography was carried out on Merck's Silica gel 60 (70–230 mesh ASTM). Optical rotations were measured on a Jasco P-2200 polarimeter at a ϕ 3.5 mm x 100 mm path-length cell at 589 nm. All concentrations are in g/100 mL.

第一章 還元的 S_N2' 反応の開発

Reaction of **44** with BH₃·THF



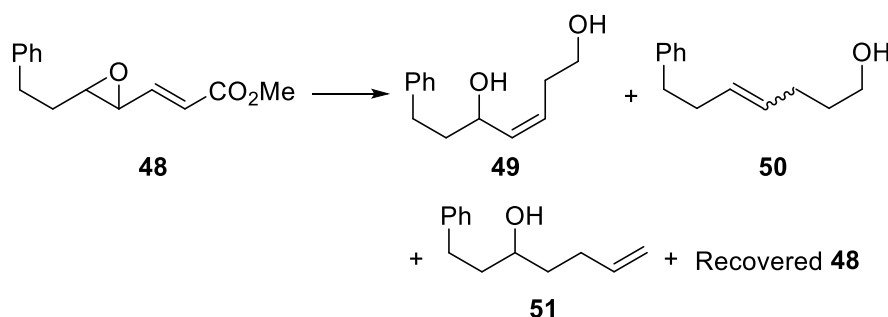
To a solution of epoxyenoate **44** (105 mg, 0.406 mmol) in CH₂Cl₂ (8 mL) was added BH₃·THF (0.92 M in THF, 1.3 mL, 1.22 mmol) at -15 °C under an argon atmosphere in well-dried 2-necked flask. After being stirred for 30 min, the reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl solution (10 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The organic phase was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (4/ 1) to give (*Z*)-alkene **45** (71.2 mg, 0.287 mmol, 71%) and diol **47** (13.7 mg, 0.0622 mmol, 15%) as colorless oil.

45: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31-7.25 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 3H), 5.42 (td, *J* = 7.8 Hz, 0.9 Hz, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.09 (dd, *J* = 16.5, 7.8 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 16.9, 7.3 Hz, 1H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.78 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 172.9, 141.9, 141.7, 128.55 (2C), 128.53 (2C), 126.1, 118.7, 69.3, 52.2, 36.1, 32.7, 32.2, 18.0; IR (film) 3447, 3063, 3026, 2949, 2860, 1739, 1603, 1497, 1454, 1437, 1317, 1263, 1204, 1169, 1018 cm⁻¹; HRMS (EI⁺) calcd for C₁₅H₂₀O₃ [M]⁺ 248.1413, found 248.1405.

47: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.35-7.25 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 3H), 5.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 7.3, 6.4 Hz, 1H), 3.66 (dt, *J* = 10.1, 5.5 Hz, 1H), 3.55 (ddd, *J* = 10.1, 8.7, 4.6 Hz, 1H), 2.71 (ddd, *J* = 13.7, 10.1, 6.0 Hz, 1H), 2.60 (ddd, *J* = 13.7,

9.6, 6.0 Hz, 1H), 2.43-2.32 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.76 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 142.1, 140.4, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 126.0, 124.4, 68.7, 62.0, 36.2, 32.3, 30.5, 18.2; IR (film) 3347, 3026, 2945, 2883, 1603, 1497, 1454, 1377, 1049, 1029, 1006 cm^{-1} ; HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 220.1463, found 220.1457.

Reaction of **48** with $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$



To a solution of epoxyenoate **48** (130 mg, 0.561 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) was added $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (0.94 M in THF, 1.8 mL, 1.69 mmol) at -15°C under an argon atmosphere in well-dried 2-necked flask. After being stirred for 5.5 h, the reaction mixture was quenched with H_2O (5 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The organic phase was dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (5/ 1) to give diol **49** (10.9 mg, 0.0528 mmol, 9%), alkenes **50** (16.8 mg, 0.0883 mmol, 16%), and alcohol **51** (4.1 mg, 0.0215 mmol, 4%) as colorless oil in addition to recovery of starting material **48** (12%).

49: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.31-7.25 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 3H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.61-5.53 (m, 1H), 4.43 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.73 (dt, $J = 10.5, 5.0$ Hz, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.00-1.90 (m,

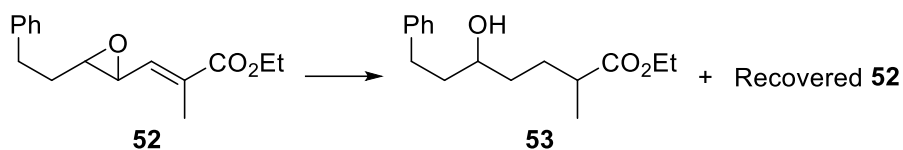
1H), 1.85-1.75 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 142.0, 135.9, 129.1, 128.6, (2C) 128.5 (2C), 126.0, 66.4, 61.4, 38.8, 31.9, 31.0; IR (film) 3265, 3024, 2926, 2882, 1603, 1497, 1454, 1047 cm⁻¹; HRMS (EI⁺) calcd for [M-H₂O]⁺ C₁₃H₁₈O₂ 188.1201, found 188.1222.

50: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31-7.24 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 5.53-5.34 (m, 2H), 3.58 (dt, *J* = 13.1, 6.3 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.41-2.27 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.65-1.49 (m, 2H), 1.31 (br, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 142.2 (2C), 130.4, 130.3, 129.9, 129.6, 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (4C), 125.92, 125.87, 62.63, 62.60, 36.1, 36.0, 34.5, 32.6, 32.5, 29.3, 29.0, 23.7.

51: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.32-7.25 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 3H), 5.90-5.75 (m, 1H), 5.05 (dq, *J* = 17.2, 1.8 Hz, 1H), 5.00-4.95 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.27-2.07 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 142.2, 138.6, 128.5 (4C), 126.0, 115.0, 71.1, 39.2, 36.7, 32.2, 30.2

Compounds **50** and **51** are known. For **50**, see (a) Grünanger, C. U.; Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 967. (b) Kang, S. H.; Lee, S. B.; Park, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15748-15749. For **51**, see Palmer, C.; Morra, N. A.; Stevens, A. C.; Bajtos, B.; Machin, B. P. Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5614.

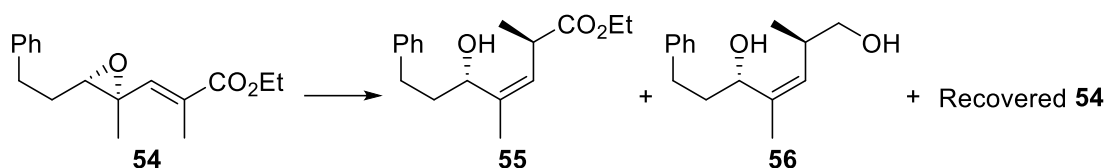
Reaction of **52** with BH₃·THF



To a solution of epoxyenoate **52** (108 mg, 0.416 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added BH₃·THF (0.94 M in THF, 1.4 mL, 1.32 mmol) at -15 °C under an argon atmosphere. After being stirring for 5.5 h, the reaction mixture was quenched with H₂O (10 mL) and extracted with CH₂Cl₂ for 3 times. The organic phase was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (9/ 1) to give alcohol **53** (9.1 mg, 0.0344 mmol, 8%, d.r. = ca. 1:1) as a colorless oil in addition to recovery of starting material **52** (58%).

53 (as diastereomer mixtures): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.30-7.26 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 3H), 4.12 (qd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 2H), 3.66-3.55 (m, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 1.85-1.40 (m, 6H), 1.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 177.0, 176.8, 142.2, 128.6 (4C), 126.0, 71.2, 71.1, 60.45, 60.40, 39.7, 39.6, 39.2, 35.4, 35.1, 32.2, 29.8, 29.7, 17.5, 17.3, 14.4; IR (film) 3439, 3026, 2978, 2936, 2826, 1732, 1715, 1603, 1497, 1454, 1377, 1260, 1163, 1096, 1045, 1030 cm⁻¹; HRMS (EI⁺) calcd for C₁₆H₂₄O₃ [M]⁺ 264.1726, found 264.1730.

Reaction of **54** with BH₃·THF



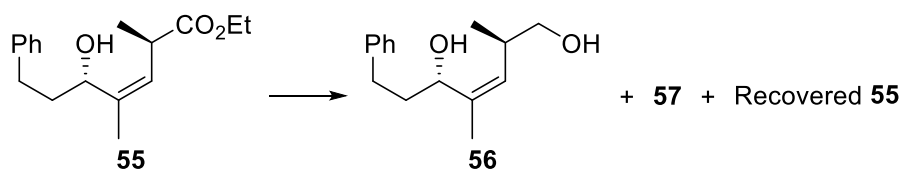
To a solution of epoxyenoate **54** (50.7 mg, 0.185 mmol) in CH₂Cl₂ (9 mL) was added BH₃·THF (0.94 M in THF, 0.58 mL, 0.545 mmol) at -15 °C under an argon atmosphere in well-dried 2-necked flask. After being stirred for 5.5 h, the reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl solution and extracted with CH₂Cl₂ for 3 times. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (5/ 1) to give (*Z*)-alkene **55** (31.9 mg, 0.115 mmol, 62%), diol **56** (5.2 mg, 0.0222 mmol, 12%) as colorless oil in addition to recovery of starting material **54** (19%).

55: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31-7.25 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 3H), 5.22 (dd, *J* = 9.6, 1.4 Hz, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 4.12 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.43-3.34 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.76 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 175.0, 141.9, 139.9, 128.5 (4C), 127.2, 126.0, 69.0, 61.0, 38.0, 35.9, 32.3, 17.8, 17.7, 14.2; IR (film) 3429, 3026, 2976, 2938, 2876, 1715, 1603, 1497, 1454, 1377, 1260, 1179, 1051, 1028 cm⁻¹; HRMS (EI⁺) calcd for C₁₇H₂₄O₃ [M]⁺ 276.1726, found 276.1747.

56: mp. 66.2-66.7 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31-7.25 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 3H), 5.03 (dd, *J* = 10.1, 0.9 Hz, 1H), 4.50 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 10.1, 4.6 Hz, 1H), 3.21 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.73-2.56 (m, 4H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.77 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 142.1, 138.7, 132.2, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 125.9, 68.5, 67.4, 35.7, 34.4, 32.3, 17.8,

17.3; IR (KBr) 3348, 3244, 3026, 2965, 2945, 2897, 2868, 1491, 1456, 1335, 1302, 1036, 1007, 997 cm^{-1} ; HRMS (EI⁺) calcd for C₁₅H₂₂O₂ [M]⁺ 234.1620, found 234.1639.

Reaction of **55** with BH₃·THF



To a solution of ester **55** (50.2 mg, 0.182 mmol) in CH₂Cl₂ (9 mL) was added BH₃·THF (0.92 M in THF, 0.6 mL, 0.546 mmol) at 0 °C under an argon atmosphere in well-dried 2-necked flask. After being stirred for 3 h, the reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl solution (5 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (2/ 1) to give diol **56** (10.3 mg, 0.0440 mmol, 24%), **57** (6.3 mg) as colorless oil in addition to recovery of starting material **55** (43%).

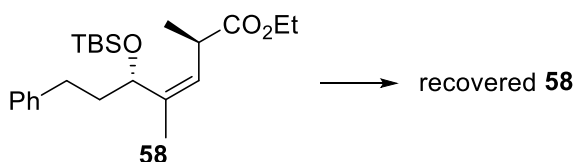
Synthesis of silylated compound **58**

To a solution of ester **55** (102 mg, 0.362 mmol) in CH₂Cl₂ (3.5 mL) was added 2,6-lutidine (90 μL , 0.773 mmol) and TBSOTf (0.13 mL, 0.555 mmol) at 0 °C under an argon atmosphere. After stirring for 30 min, the reaction was quenched with sat. NaHCO₃ solution (2 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column

chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (39/ 1) to give silylated compound **58** (123 mg, 0.314 mmol, 88%) as a colorless oil.

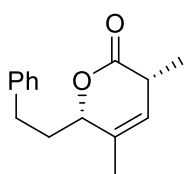
57: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.26 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 5.19 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 4.16-4.06 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.55-2.46 (1H, m), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.71(d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (9H, s), 0.07 (3H, s), 0.00 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ 175.1, 142.3, 139.9, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 125.9, 124.7, 70.3, 60.6, 38.7, 38.2, 32.5, 25.9 (3C), 18.7, 18.3, 18.2, 14.3, -4.8, -5.0; IR (film) 2953, 2931, 2857, 1738, 1497, 1454, 1378, 1252 cm^{-1} ; HRMS (ESI $^+$) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 413.2488, found 413.2464

Reaction of **55** with $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$



To a solution of ester **58** (123 mg, 0.314 mmol) in CH_2Cl_2 (16 mL) was added $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (0.92 M in THF, 1.0 mL, 0.942 mmol) at 0 °C under an argon atmosphere in well-dried 2-necked flask. After being stirred for 3 h, the reaction mixture was quenched with sat. NH_4Cl solution (5 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The organic phase was dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (39/ 1) to recovery of starting material **58** (61%).

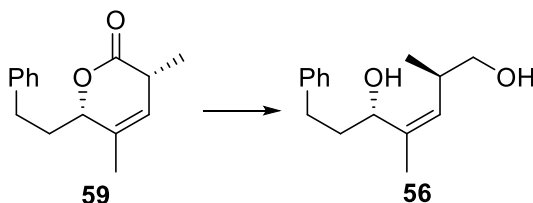
Synthesis of lactone **59**



To a solution of ester **55** (218 mg, 0.789 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added PPTS (624 mg, 2.43 mmol) at room temperature. After being stirred under an argon atmosphere for 17.5 h, the reaction mixture was quenched with sat. NaHCO_3 solution and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (3/ 1) to give lactone **59** (117 mg, 0.508 mmol, 66%) as a colorless oil.

59: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.25 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 3H), 5.50-5.46 (m, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.73 (brs, 3H), 1.38 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.1, 141.1, 132.0, 128.6 (4C), 126.2, 123.9, 81.4, 36.2, 34.9, 30.8, 19.0, 18.5; IR(film) 3456, 2932, 2870, 1736, 1605, 1450, 1373, 1350, 1188 cm^{-1} ; HR-MS (EI^+) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 230.1307, found 230.1307.

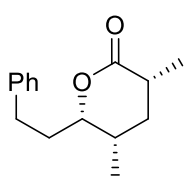
Reaction of **59** with $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$



To a solution of lactone **59** (17.6 mg, 0.0764 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) was added $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (0.92 M in THF, 0.25 mL, 0.235 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$ under an argon atmosphere in well-dried 2-necked flask. After being stirred for 30 min, the reaction mixture was

quenched with sat. NH_4Cl solution and extracted with CH_2Cl_2 for 3 times. The organic phase was dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (4/ 1) to give diol **56** (6,5 mg, 0.0280 mmol, 37%) as colorless oil.

Synthesis of lactone **60**

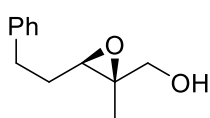


To a solution of lactone **59** (35.6 mg, 0.155 mmol) in EtOAc (1 mL) was added 10% Pd/C (3.6 mg) at room temperature. After being stirred under H_2 atmosphere for 3.5 h, the reaction mixture was filtered and the

filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (4/ 1) to give a single product of lactone **60** (22.2 mg, 0.0956 mmol, 62%) as a colorless oil.

60: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.27 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 4.27 (dt, $J=10.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.30 (dt, $J=14.0, 8.6$ Hz, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.20 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.15-1.07 (m, 1H), 0.94 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 176.5, 141.3, 128.57 (2C), 128.54 (2C), 126.1, 79.3, 35.1, 33.2, 32.9, 32.0, 30.4, 16.1, 15.6; IR(film) 3456, 2932, 2870, 1736, 1605, 1450, 1373, 1350, 1188 cm^{-1} ; HR-MS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ [M] $^+$ 232.1463, found 232.1440.

Synthesis of epoxy alcohol (2*R*, 3*R*)-**62**

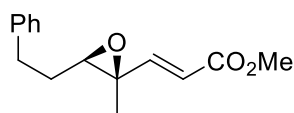


To a well-dried-2-necked flask, MS4Å powder (3.32 g) and CH_2Cl_2 (25 mL) were placed under an argon atmosphere and cooled to -30 °C.

Then D-(-)-DIPT (3.0 mL, 13.9 mmol), $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (2.9 mL, 11.1 mmol) and TBHP (2.61 M in CH_2Cl_2 , 7.1 mL, 18.6 mmol) were successively added. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was added alcohol **61** (1.65 g, 9.29 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL). After being stirred for further 1h, the reaction mixture was quenched with saturated Rochell salt solution and filtered through celite pad. The mixture was extracted with EtOAc for 3 times and dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (10/ 1) to give epoxy alcohol (2*R*, 3*R*)-**62** (1.65 g, 8.59 mmol, 92%) as a colorless oil.

(2*R*, 3*R*)-**62**: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.32-7.27 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 3H), 3.63 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.09 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.13 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 141.2, 128.5 (4C), 126.2, 65.5, 61.5, 59.8, 32.7, 30.1, 14.1; IR (film) 3428, 3026, 2999, 2928, 2862, 1720, 1603, 1495, 1454, 1385, 1072, 1039 cm^{-1} ; HRMS (EI⁺) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$ [M]⁺ 192.1150, found 192.1143; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +32.0$ ($c = 1.32$, CHCl_3)

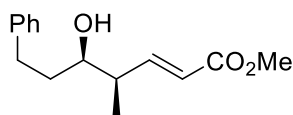
Synthesis of ester (4*R*, 5*R*)-**44**



To a solution of epoxy alcohol (2*R*, 3*R*)-**62** (1.65 g, 8.59 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added TEMPO (274 mg, 1.71 mmol) and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (3.38 g, 10.3 mmol) at room temperature. After being stirred under an argon atmosphere for 2 h, the reaction mixture was quenched with saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried

over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. To a solution of the resulting aldehyde in CH₂Cl₂ (25 mL) was added Ph₃P=CHCO₂Me (3.46 g, 10.3 mmol). The mixture was stirred for 1 h and then purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (10/1) to give ester (4*R*, 5*R*)-**44** (1.51 g, 6.14 mmol, 71%). (4*R*, 5*R*)-**44**: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.32-7.27 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 6.72 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.25 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 166.6, 150.1, 140.9, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 126.3, 121.1, 65.3, 58.8, 51.8, 32.6, 30.5, 15.1; IR (film) 3063, 3026, 2951, 2860, 1724, 1655, 1603, 1497, 1454, 1435, 1387, 1312, 1284, 1171 cm⁻¹; HRMS (EI⁺) calcd for C₁₅H₁₈O₃ [M]⁺ 246.1256, found 246.1256; [α]_D²⁴ = +32.025 (c = 1.266, CHCl₃)

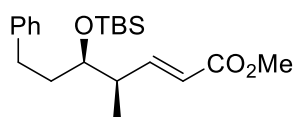
Synthesis of alcohol **63**



To a solution of Pd₂(dba)₃CHCl₃ (125 mg, 0.120 mmol) in 0.05 M 1,4-Dioxane (2.4 mL) was added ⁿBu₃P (23 μL, 0.0883 mmol) under an argon atmosphere at room temperature. After being stirred for 30 min, the reaction mixture was added Et₃N (0.8 mL, 5.75 mmol) in 0.5 M 1,4-Dioxane (12 mL) and HCOOH (92 μL, 2.38 mmol). After being stirred for 10 min, the reaction mixture was added ester (4*R*, 5*R*)-**44** (207 mg, 0.841 mmol) in 0.2 M 1,4-Dioxane (4.2 mL). After being stirred for further 3 h, the reaction mixture was filtered through celite pad with EtOAc. The filtrate was concentrated under reduce pressure, and then purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (3/ 1) to give alcohol **63** (203 mg, 0.817 mmol, 97%) as a paleyellow oil.

63: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.26 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 3H), 6.94 (dd, $J = 15.9, 7.7$ Hz, 1H), 5.86, (dd, $J = 15.9, 1.4$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64-3.56 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.1, 151.4, 141.8, 128.4 (4C), 125.9, 121.1, 73.7, 51.5, 42.8, 36.2, 32.3, 14.1; IR (film) 3445, 3026, 2924, 1717, 1653, 1605 cm^{-1} ; HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 248.1413, found 248.1434; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +38.6$ ($c = 1.04$, CHCl_3).

Synthesis of alcohol **64**

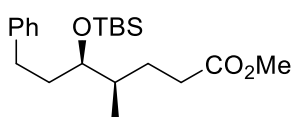


To a solution of alcohol **63** (493 mg, 1.98 mmol) in DMF (9 mL) was added 2,6-lutidine (0.9 mL, 7.94 mmol) and TBSOTf (1.4 mL, 5.95 mmol) under an argon atmosphere at 0 °C. After being stirred for 2 h, the reaction mixture was quenched with sat. NH_4Cl solution and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (19/ 1) to give alcohol **64** (686 mg, 1.89 mmol, 95%) as a colorless oil.

64: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.25 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 3H), 7.03 (dd, $J = 15.9, 7.7$ Hz, 1H), 5.82, (dd, $J = 15.9, 1.4$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71-3.65 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H), 1.81-1.62 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 151.9, 142.4, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 126.0, 120.7, 75.1, 51.6, 41.9, 36.1, 32.0, 26.0 (3C), 18.3, 14.5, -4.17, -4.23; IR (film) 3026, 2953, 2857, 1728, 1657 cm^{-1} ; HRMS (FAB $^+$)

calcd for $C_{21}H_{35}O_3Si$ $[M+H]^+$ 363.2355, found 363.2341; $[\alpha]_D^{24} = +16.3$ ($c = 1.07$, $CHCl_3$).

Synthesis of silyl ether **65**

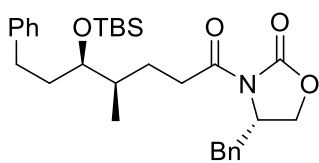


To a solution of alcohol **64** (686 mg, 1.89 mmol) in AcOEt (7 mL) was added 10% Pd/C (69.6 mg) at room temperature.

After being stirred under H_2 atmosphere for 1 h, the reaction mixture was filtered with EtOAc and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (4/ 1) to give silyl ether **65** (653 mg, 1.79 mmol, 95%) as a colorless oil.

65: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.26 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.62-3.56 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.42-2.23 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.47-1.36 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.4, 142.7, 128.48 (2C), 128.43 (2C), 125.8, 75.5, 51.6, 37.6, 35.4, 32.5 (2C), 27.7, 26.1 (3C), 18.3, 14.5, -4.1, -4.2; IR (film) 2953, 2930, 2886, 2857, 1742 cm^{-1} ; HRMS (FAB $^+$) calcd for $C_{21}H_{37}O_3Si$ $[M+H]^+$ 365.2521, found 365.2485; $[\alpha]_D^{25} = -1.23$ ($c = 1.14$, $CHCl_3$).

Synthesis of amide **66**



To a solution of silyl ether **65** (287 mg, 0.788 mmol) in MeOH (8 mL) was added 2N-NaOH (6 mL) under an argon atmosphere at room temperature. After being stirred for 17 h,

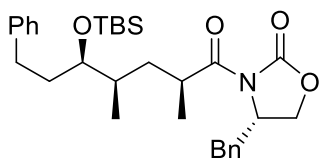
the reaction mixture was adjusted to pH 4 (2N-HCl) and extracted with Et₂O for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The carboxylic acid (285 mg, 0.813 mmol) was used in the next step without further purification.

To a solution of carboxylic acid (285 mg, 0.813 mmol) in THF (7 mL) was added Et₃N (0.26 mL, 1.86 mmol) and pivaloyl chloride (128 μ L, 1.03 mmol) at -15 °C under an argon atmosphere. After being stirred 40 min, the reaction mixture was added via cannula to a solution of (*S*)-(-)-4-benzyl-2-oxazolidinone (203 mg, 1.15 mmol), LiCl (103 mg, 2.43 mmol) and MS4Å powder (836 mg) in THF (3 mL) at 0 °C. Then the reaction mixture was added Et₃N (0.13 mL, 0.930 mmol) and stirred 18.5 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl solution (4mL) and filtered through celite pad to remove MS4Å. The mixture was extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (10/ 1) to give amide **66** (410 mg, 0.804 mmol, quant., 2 steps) as a colorless oil.

66: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.24 (m, 5H), 7.23-7.15 (m, 5H), 4.71-4.63 (m, 1H), 4.23-.4.14 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.31 (dd, *J*= 13.3, 3.2 Hz, 1H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.58-2.49 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 3H), 1.54-1.44 (m, 1H), 0.93-0.89 (m, 12H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.6, 153.6, 142.8, 135.5, 129.5 (2C), 129.1 (2C), 128.47 (2C), 128.45 (2C), 127.4, 125.8, 75.7, 66.3, 55.3, 38.0, 37.7, 35.4, 34.0, 32.6, 27.0, 26.1 (3C), 18.3, 14.7, -4.1 (2C); IR (film) 3028, 2955, 2857, 1771, 1694,

1605, 1497, 1454, 1385, 1254, 1211 cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 510.3040, found 510.3052; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +28.4$ ($c = 1.03$, CHCl_3).

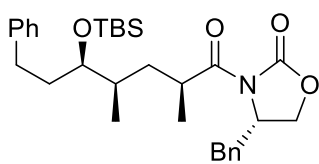
Synthesis of amide **67**



To a solution of amide **66** (124 mg, 0.243 mmol) in THF (2.5 mL) was added LHMDS (1.0 M in THF, 0.73 mL, 0.730 mmol) at -68 °C under an argon atmosphere. After being stirred for 20 min, the reaction mixture was stirred at -30 °C and added MeI (80 μL , 1.22 mmol). After being stirred for 1 h, the reaction mixture was quenched with saturated NH_4Cl solution and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (14/ 1) to give amide **67** (120 mg, 0.228 mmol, 94%) as a colorless oil.

67: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.26 (m, 5H), 7.24-7.16 (m, 5H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.23-4.14 (m, 2H), 3.94-3.83 (m, 1H), 3.58 (dd, $J = 9.6, 6.0$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 13.3, 3.2$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 13.3, 9.6$ Hz, 1H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.25-1.17 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.2, 153.1, 142.9, 135.4, 129.6 (2C), 129.1 (2C), 128.5 (4C), 127.5, 125.8, 75.9, 66.1, 55.4, 38.0, 37.1, 36.3, 35.6, 35.5, 32.2, 26.1 (3C), 19.2, 18.3, 14.5, -4.0, -4.2; IR (film) 3028, 2955, 2932, 2857, 1771, 1699, 1605, 1497, 1456, 1387, 1348, 1252, 1207, 1057, 1007 cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 524.3196, found 524.3195; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +34.6$ ($c = 0.99$, CHCl_3).

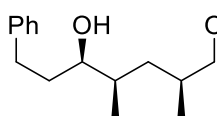
Synthesis of alcohol **68**



To a solution of amide **67** (32.4 mg, 0.0619 mmol) in THF (2 mL) and MeOH (1 mL) was added LiBH₄ (11.1 mg, 0.459 mmol) at 0 °C. After being stirred under an argon atmosphere for 1 h, the reaction mixture was quenched with saturated NH₄Cl solution and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (19/ 1) to give alcohol **68** (14.2 mg, 0.0405 mmol, 65%) as a colorless oil.

68: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.25 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 3.60-3.53 (m, 2H), 3.40-3.32 (m, 1H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.57-2.47 (m, 1H), 1.80-1.64 (m, 4H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94-0.90 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.6, 128.37 (2C), 128.31 (2C), 125.7, 75.3, 67.7, 36.2, 35.4, 35.1, 33.1, 32.6, 26.0 (3C), 18.19, 18.16, 15.3, -4.13, -4.19; IR (film) 3347, 3026, 2955, 2928, 2857, 1605, 1497, 1456, 1379, 1360, 1252, 1067, 1032 cm⁻¹; HRMS (FAB⁺) calcd for C₂₁H₃₉O₂Si [M+H]⁺ 351.2719, found 351.2699; [α]_D²⁷ = +3.85 (c = 1.36, CHCl₃).

Synthesis of diol **69**

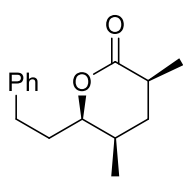


To a solution of alcohol **68** (233 mg, 0.666 mmol) in THF (6.7 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 1.66 mL, 1.66 mmol) under an argon atmosphere. After being stirred at 50 °C for 2 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column

chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (2/ 1) to give diol **69** (146 mg, 0.618 mmol, 93%) as a colorless oil.

69: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.26 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 3H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.53-3.41 (m, 2H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 1.84-1.60 (m, 4H), 1.60-1.50 (m, 3H), 0.99 (dt, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H), 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 142.4, 128.52 (2C), 128.49 (2C), 125.9, 73.2, 67.9, 36.6, 36.0, 35.5, 33.0, 32.8, 17.7, 14.7; IR (film) 3347, 3026, 2953, 2918, 2874, 1605, 1495, 1454, 1030 cm^{-1} ; HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 237.1855, found 237.1876; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +16.1$ ($c = 1.15$, CHCl_3).

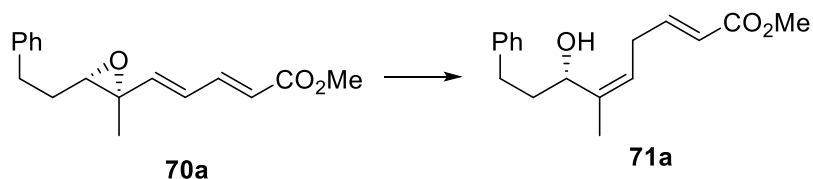
Synthesis of lactone (2*S*, 4*R*, 5*R*)-**60**



To a solution of diol **69** (134 mg, 0.567 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) was added TEMPO (27.2 mg, 0.170 mmol) and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.04 g, 3.17 mmol) at room temperature. After being stirred under an argon atmosphere for 4 h, the mixture was then quenched with saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (6/1) to give lactone (2*S*, 4*R*, 5*R*)-**60** (103 mg, 0.443 mmol, 78%) as a white solid.

(2*S*, 4*R*, 5*R*)-**60**: mp 64.8-65.7 $^\circ\text{C}$; IR (KBr) 3026, 2970, 2934, 2905, 2872, 1748, 1454, 1381, 1368, 1207, 1169, 1148, 1080, 1001 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +104.3$ ($c = 1.08$, CHCl_3), other data, see data for **60**

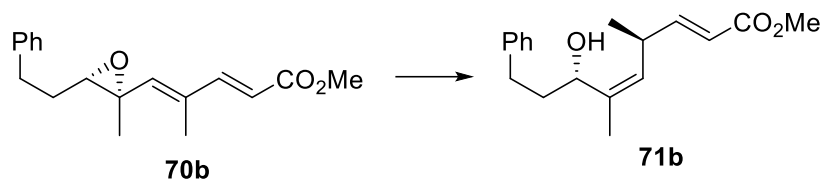
Reaction of **70a** with BH₃·THF



To a solution of epoxydienoate **70a** (127 mg, 0.466 mmol) in CH₂Cl₂ (9.5 mL) was added BH₃·THF (0.92 M in THF, 1.5 mL, 1.40 mmol) at -15 °C under an argon atmosphere. After being stirring for 10 min, the reaction mixture was quenched with brine (5 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (4/ 1) to give skipped dienol **71a** (113 mg, 0.410 mmol, 88%) as a colorless oil.

71a: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.25 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 6.88 (dt, *J* = 15.6, 6.4 Hz, 1H), 5.76 (dt, *J* = 15.6, 1.8 Hz, 1H), 5.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.91-2.77 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.75 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.1, 147.6, 141.7, 140.0, 128.5 (4C), 126.0, 121.9, 121.1, 68.9, 51.6, 36.6, 32.1, 30.0, 17.7; IR(neat) 3452, 3026, 2949, 2860, 1722, 1714, 1651, 1602, 1496, 1435, 1329, 1274, 1197, 1032 cm⁻¹; HRMS (FAB⁺) calcd for C₁₇H₂₃O₃ [M+H]⁺ 275.1647, found 275.1626

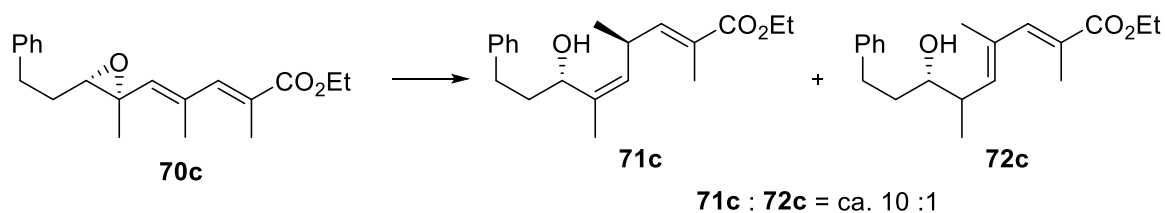
Reaction of **70b** with BH₃·THF



To a solution of epoxydienoate **70b** (150 mg, 0.524 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added BH₃·THF (0.92 M in THF, 1.7 mL, 1.57 mmol) at -15 °C under an argon atmosphere. After being stirring for 10 min, the reaction mixture was quenched with brine (10 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (4/ 1) to give skipped dienol **71b** (135 mg, 0.470 mmol, 90%) as a colorless oil.

71b: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.27 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 6.84 (dd, *J* = 15.4, 6.8 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 15.4, 1.4 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, This peak has also small coupling), 4.52-4.46 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.74 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.40 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.4, 152.9, 141.8, 138.3, 128.9, 128.47 (2C), 128.44 (2C), 126.0, 118.9, 69.1, 51.6, 36.6, 34.3, 32.1, 20.4, 17.7; IR(neat) 3458, 2949, 1714, 1645, 1496, 1435, 1276 cm⁻¹; HRMS (EI⁺) calcd for C₁₈H₂₄O₃ [M]⁺ 288.1726, found 288.1749.

Reaction of 70b with BH₃·THF

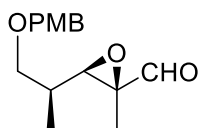


To a solution of epoxydienoate **70c** (40.6 mg, 0.129 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added BH₃·THF (0.92 M in THF, 0.4 mL, 0.387 mmol) at -15 °C under an argon atmosphere. After being stirring for 10 min, the reaction mixture was quenched with brine (5 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (4/ 1) to give skipped dienoate **71c** and conjugated dienoate **72c** (0.04 g, 0.12 mmol, 90%, **71c**:**72c** = ca. 10:1) as a colorless oil. A part of the mixture was separated by HPLC using PEGASIL Silica SP100 (Senshu chem) column.

71c: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.27 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 3H), 6.52 (dq, *J* = 10.1, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.16 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.35-3.24 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.49 (br, 1H), 1.28 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.5, 145.4, 141.8, 137.0, 130.5, 128.55 (2C), 128.53 (2C), 126.1, 125.7, 69.3, 60.7, 36.6, 32.2, 31.6, 21.1, 17.6, 14.4, 12.4; IR(neat) 3466, 2966, 2943, 2868, 1712, 1693, 1645, 1602, 1496, 1454, 1367, 1294, 1253, 1199, 1028 cm⁻¹; HRMS (FAB⁺) calcd for C₂₀H₂₉O₃ [M+H]⁺ 317.2117, found 317.2111

第二章 5-*epi*-torrubiellutin C の合成研究

Synthesis of aldehyde **76**

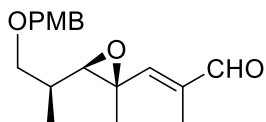


To a solution of epoxy alcohol **75** (202 mg, 0.760 mmol) in DMSO (2.5 mL) was added IBX (700 mg, 2.50 mmol) at room temperature. After

being stirred under an argon atmosphere for 1.5 h, the reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (3/ 1) to give aldehyde **76** (195 mg, 0.739 mmol, 97%) as a colorless oil.

76: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.41 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.41 (dd, $J = 9.1, 5.0$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 9.1, 7.7$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 200.2, 159.4, 130.2, 129.2 (2C), 113.9 (2C), 73.0, 71.9, 63.7, 63.4, 55.4, 33.5, 15.0, 11.0; IR(neat) 2938, 2857, 1728, 1612, 1514, 1248 cm^{-1} ; HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$ 264.1362, found 264.1337; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -73.3$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$).

Synthesis of conjugated aldehyde **77**

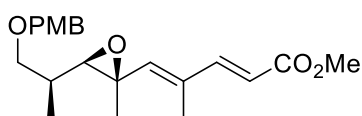


To a solution of aldehyde **76** (156 mg, 0.563 mmol) in toluene (3 mL) was added $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{Me})\text{CHO}$ (180 mg, 0.563 mmol) and

stirred under an argon atmosphere for 20 h at 90 °C. Then the reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (9/ 1) to give conjugated aldehyde **77** (0.160 g, 0.524 mmol, 96%, *trans:cis* = 14:1) as a colorless oil.

77: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.37 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.46 (q, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.48 (dd, $J = 9.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.38 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.78 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 195.4, 159.3, 152.6, 139.9, 130.2, 129.3 (2C), 113.9 (2C), 73.1, 72.7, 68.2, 60.4, 55.4, 33.9, 17.9, 14.5, 9.8; IR(neat) 2963, 2859, 1695, 1614, 1516, 1248 cm^{-1} ; HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$ 304.1675, found 304.1663; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -69.2$ ($c = 1.17$, CHCl_3).

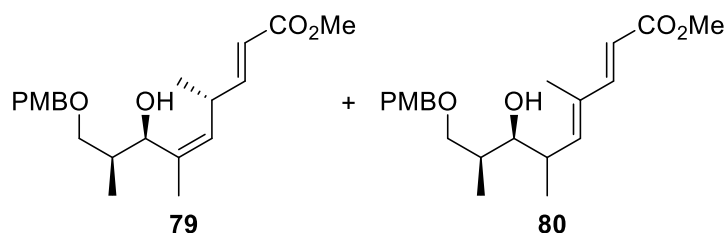
Synthesis of epoxy dienoate **78**



To a solution of aldehyde **77** (164 mg, 0.537 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ (384 mg, 1.07 mmol) and stirred for 20 h at room temperature under an argon atmosphere. Then the reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (4/ 1) to give epoxy dienoate **78** (194 mg, 0.537 mmol, quant.) as a colorless oil.

78: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.21 (m, 3H), 6.88 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.86 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.47 (dd, $J = 9.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.39 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.7, 159.3, 148.8, 140.6, 134.4, 130.3, 129.3 (2C), 117.5, 113.9 (2C), 73.1, 72.9, 68.4, 60.6, 55.4, 51.7, 34.0, 18.5, 14.6, 13.0; IR(neat) 2951, 2859, 1714, 1614, 1514, 1246 cm^{-1} ; HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$ 360.1937, found 360.1963; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +8.94$ ($c = 1.12$, CHCl_3).

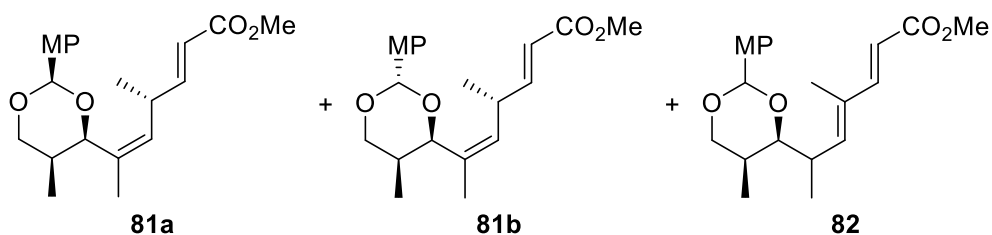
Synthesis of skipped dienoate **79** and conjugated dienoate **80**



To a solution of epoxy dienoester **78** (3.98 g, 11.0 mmol) in CH₂Cl₂ (220 mL) was added BH₃·THF (0.92 M in THF, 12 mL, 11.0 mmol) at -15 °C under an argon atmosphere. After being stirred for 1.5 h, the reaction mixture was quenched with brine (5 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (4/ 1) to give skipped dienoate **79** and conjugated dienoate **80** (3.48 g, 9.60 mmol, 87%, **79:80** = ca. 10:1) as a colorless oil. A part of the mixture was separated by HPLC using PEGASIL Silica SP100 (Senshu chem) column.

79: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.90-6.83 (m, 3H), 5.76 (dd, *J* = 15.9, 1.4 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.47-4.36 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.45-3.29 (m, 3H), 2.02 (brs, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.72 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.5, 159.3, 153.0, 137.4, 130.5, 129.5, 129.2 (2C), 119.0, 113.9 (2C), 73.3, 73.1, 72.8, 55.4, 51.6, 38.1, 34.4, 20.4, 19.2, 13.2; IR(neat) 3460, 2963, 2870, 1714, 1614, 1514, 1248 cm⁻¹; HRMS (EI⁺) calcd for C₂₁H₃₀O₅ [M]⁺ 362.2093, found 362.2079; [α]_D²⁴ = +105.9 (c = 1.62, CHCl₃).

Synthesis of benzylidene acetal **81a**, **81b** and conjugated dienoate **82**

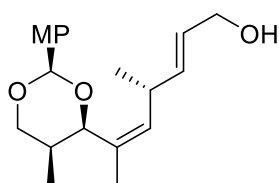


To a solution of a mixture of **79** and **80** (125 mg, 0.345 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added well-dried MS4Å (0.3 g) and DDQ (160 mg, 0.690 mmol) at 0 °C. After being stirred under an argon atmosphere for 1.5 h, the reaction mixture was quenched with aqueous NaHCO₃ solution (5 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-Et₂O (17/3) to give benzylidene acetal **81a** (80.0 mg, 0.222 mmol, 64%) and **81b** (15.6 mg, 0.0433 mmol, 13%, containing small amount of conjugated dienoate **82**) as a colorless oil. A part of the mixture was separated by HPLC using PEGASIL Silica SP100 (Senshu chem) column.

81a: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.93-6.87 (m, 3H), 5.80 (dd, *J* = 15.4, 1.4 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.08 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, This peak has also small coupling), 4.68 (s, 1H), 4.15 (dd, *J* = 11.3, 2.3 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 10.9, 0.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.57-3.47 (m, 1H), 1.76 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.5, 160.0, 153.0, 135.2, 131.5, 128.1, 127.5 (2C), 119.1, 113.7 (2C), 101.8, 80.8, 73.5, 55.4, 51.6, 34.9, 33.3, 21.4, 20.5, 12.2; IR(neat) 2965, 2841, 1722, 1616, 1520, 1250 cm⁻¹; HRMS (EI⁺) calcd for C₂₁H₂₈O₅ [M]⁺ 360.1937, found 360.1941; [α]_D²⁹ = +76.7 (c = 0.55, CHCl₃).

81b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.83 (dd, $J = 15.9, 6.3$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.71 (dd, $J = 15.9, 1.4$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, This peak has also small coupling), 4.67 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 10.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.59 (dd, $J = 11.3, 2.3$ Hz, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 1.78 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

Synthesis of alcohol **84**

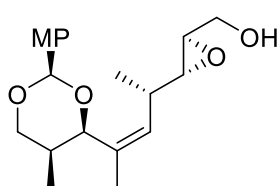


To a solution of benzylidene acetal **81a** (87.6 mg, 0.243 mmol) in THF (2.5 mL) was added DIBAL (1.0 M in hexane, 0.7 mL, 0.729 mmol) at -78 °C under an argon atmosphere. The mixture was stirred at -78 °C for 25 min and then quenched with H_2O (0.1 mL). After addition of hexane (10 mL) at 0 °C, the mixture was stirred vigorously for 30 min. The precipitate was filtered off through celite pad with EtOAc and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (3/1) to give alcohol **84** (78.9 mg, 0.237 mmol, 98%) as a colorless oil.

84: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.65-5.61 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.08 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, This peak has also small coupling), 4.76 (s, 1H), 4.16 (dd, $J = 11.0, 2.3$ Hz, 1H), 4.11 (brs, 2H), 4.00 (dd, $J = 11.0, 0.9$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.29-3.19 (m, 1H), 1.78 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.9, 137.0, 133.9, 131.6, 130.0, 127.5 (2C), 127.3, 113.6 (2C), 101.7, 80.1, 73.5,

63.8, 55.4, 34.6, 33.8, 21.2, 21.1, 12.3; IR(neat) 3370, 2963, 2864, 1616, 1518, 1250 cm^{-1} ; HRMS (EI⁺) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$ [M]⁺ 332.1988, found 332.1972; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +36.6$ ($c = 0.70$, CHCl_3).

Synthesis of epoxy alcohol **85**

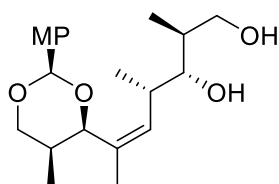


To a mixture of well-dried MS4Å (900 mg) and CH_2Cl_2 (7 ml) was added (-)-diisopropyl D-tartrate (80 μL , 0.360 mmol) and titanium (IV) isopropoxide (130 μL , 0.432 mmol) at $-30\text{ }^\circ\text{C}$ under an argon atmosphere. After being stirred for 30 min, a solution of alcohol **84** (598 mg, 1.80 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) was added to the reaction mixture at $-30\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred for 30 min, TBHP (3.75 M in decane/ CH_2Cl_2 , 1.0 mL, 3.60 mmol) was added to the reaction mixture. After being stirred for 14 h, the reaction was quenched with Na_2SO_3 solution (5 mL). The reaction mixture was filtered through celite pad to remove MS4Å and the pad was washed with Et_2O (50 mL). To the filtrate was added saturated aqueous Rochelle salt (50 mL) and the mixture was stirred for 2 h. The mixture was treated with 3M aqueous NaOH solution (0.5 mL), stirred for 30 min and extracted with Et_2O for 3 times. The combined organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (2/ 1) to give epoxy alcohol **85** (576 mg, 1.65 mmol, 92%) with a diastereomeric ratio of 15:1 as a colorless oil.

85: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.13 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, This peak has also small coupling), 4.71 (s, 1H), 4.13 (dd, $J = 11.5, 2.8$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 11.5, 1.4$ Hz, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H),

3.81 (s, 3H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.82 (dd, $J = 6.4, 2.3$ Hz, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 1.77 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.9, 135.8, 131.3, 127.4 (2C), 126.6, 113.6 (2C), 101.7, 80.5, 73.4, 61.7, 59.8, 58.1, 55.3, 34.2, 33.3, 21.3, 18.0, 12.1; IR(neat) 3441, 2967, 2870, 1614, 1520, 1250 cm^{-1} ; HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$ 348.1937, found 348.1936; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +20.7$ ($c = 2.20, \text{CHCl}_3$).

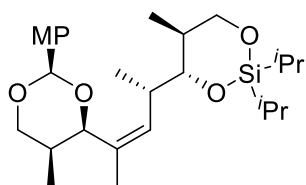
Synthesis of diol **86**



To a mixture of CuI (1.62 g, 8.51 mmol) and Et_2O (14 ml) was added MeLi (1.10 M in Et_2O , 15 mL, 16.5 mmol) at -30 °C under an argon atmosphere. After being stirred for 30 min, epoxy alcohol **35** (576 mg, 1.65 mmol) in Et_2O (1 mL x 2) was added to the mixture. After being stirred for 13 h at 0 °C, the reaction mixture was quenched with aqueous 12% NH_3 solution (100 mL) and extracted with Et_2O for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. To a solution of the residue in solvent ($\text{MeOH}/ \text{H}_2\text{O} = 3/ 1, 8$ mL) was added NaIO_4 (180 mg, 0.842 mmol) at room temperature. After being stirred under an argon atmosphere for 15 h, the reaction was quenched with brine (10 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane- EtOAc (1/ 1) to give diol **86** (441 mg, 1.21 mmol, 73%) as a colorless oil.

86: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.20 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.15 (dd, $J = 11.5, 2.8$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 11.5, 0.9$ Hz, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.41 (q, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.55 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.77 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.9, 134.0, 131.4, 129.4, 127.4 (2C), 113.6 (2C), 101.7, 80.9, 80.3, 73.4, 67.1, 55.3, 36.7, 35.2, 33.4, 21.2, 15.4, 14.5, 12.2; IR(neat) 3381, 2965, 2874, 1616, 1520, 1250 cm^{-1} ; HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$ 364.2250, found 364.2257; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -4.63$ ($c = 2.00$, CHCl_3).

Synthesis of silaketal **87**



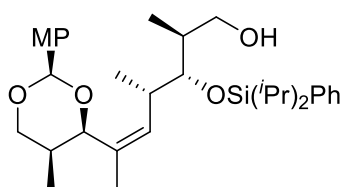
To a solution of diol **86** (441 mg, 1.21 mmol) in DMF (6 mL) was added Et_3N (0.7 mL, 4.84 mmol), TBAI (551 mg, 1.49 mmol), Pr_2SiCl_2 (0.28 mL, 1.56 mmol) at 0 °C under an argon

atmosphere. After being stirred for 50 min at room temperature, the reaction was quenched with aqueous NH_4Cl solution (5 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (19/ 1) to give silaketal **87** (503 mg, 1.05 mmol, 87%) as a colorless oil.

87: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.55 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, This peak has also small coupling), 5.50 (s, 1H), 4.69 (s, 1H),

4.14 (dd, $J = 11.5, 2.8$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 11.0, 0.9$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 11.0, 3.7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 9.2, 2.3$ Hz, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.76 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.06-0.99 (m, 14H), 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160.0, 132.1, 131.6, 130.7, 127.5 (2C), 113.6 (2C), 101.8, 82.0, 81.2, 73.5, 70.5, 55.4, 36.8, 34.2, 33.2, 21.5, 17.32, 17.29, 16.8 (2C), 13.5, 13.3, 13.0, 12.5, 12.2; IR(neat) 2959, 2864, 1616, 1518, 1250 cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477.3036, found 477.3022; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +33.8$ ($c = 3.10$, CHCl_3).

Synthesis of alcohol **88**

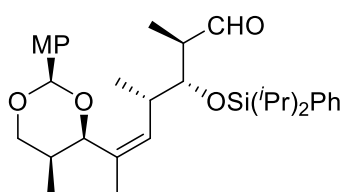


To a solution of Li (30% paraffin liquid, 265 mg, 11.4 mmol) in Et_2O (4 mL) was added PhI (0.66 mL, 5.72 mmol) at 0 °C under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature until the color turned into reddish brown. The prepared PhLi solution (0.1 M, 0.96 mL, 0.960 mmol) was added to a solution of silaketone **87** (0.17 g, 0.366 mmol) in Et_2O (4 mL) at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred for 15 min, the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (3 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (9/ 1) to give alcohol **88** (203 mg, 0.366 mmol, quant.) as a colorless oil.

88: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.55 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.39-7.33 (m, 3H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.05 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), This

peak has also small coupling), 4.74 (s, 1H), 4.12 (dd, $J = 11.3, 2.7$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 11.3, 0.9$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.64-3.57 (m, 3H), 2.73-2.62 (m, 1H), 1.90 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.72 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 2H), 1.19-1.06 (m, 15H), 0.96 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160.0, 135.0 (2C), 134.35, 134.32, 131.6, 129.6, 129.5, 127.8 (2C), 127.5 (2C), 113.6 (2C), 101.6, 81.0, 79.8, 73.5, 65.6, 55.4, 39.3, 36.2, 33.9, 21.0, 18.2, 18.05, 17.99 (2C), 17.3, 15.2, 13.5, 13.4, 12.3; IR(neat) 3462, 2963, 2866, 1616, 1520, 1250 cm^{-1} ; HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 555.3506, found 555.3481; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -24.8$ ($c = 2.00$, CHCl_3).

Synthesis of aldehyde **89**



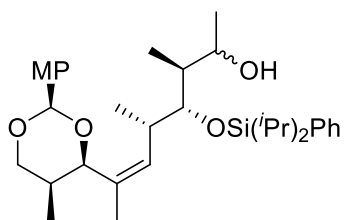
To a solution of alcohol **88** (153 mg, 0.277 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) was added Dess-Martin periodinane (256 mg, 0.604 mmol) at 0 °C. After being stirred under an argon

atmosphere at room temperature for 45 min, the reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (4/ 1) to give aldehyde **89** (144 mg, 0.261 mmol, 94%) as a colorless oil.

89: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.68 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.39-7.33 (m, 3H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.91 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, This peak has also small coupling), 4.74 (s, 1H), 4.14 (dd, $J = 11.3, 2.3$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 11.3, 1.4$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 7.3, 3.2$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 1.71 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.43-1.34 (m, 2H), 1.18-1.06 (m, 18H), 0.97 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz,

CDCl₃) δ 204.2, 159.9, 136.3, 134.8 (2C), 134.2, 131.5, 129.5, 128.1, 127.8 (2C), 127.5 (2C), 113.6 (2C), 101.6, 79.7, 79.4, 73.4, 55.3, 51.1, 36.6, 33.9, 21.1, 17.89 (2C), 17.83 (2C), 17.75, 13.22, 13.14, 12.2, 10.9; IR(neat) 2963, 2866, 1717, 1616, 1520, 1250 cm⁻¹; HRMS (FAB⁺) calcd for C₃₃H₄₉O₅Si [M+H]⁺ 553.3349, found 553.3333; $[\alpha]_D^{23} = -31.6$ (c = 1.58, CHCl₃).

Synthesis of alcohol **90**

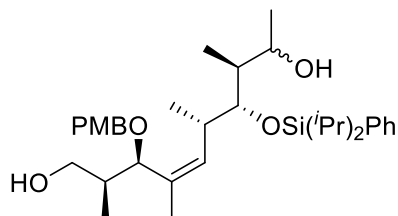


To a solution of aldehyde **89** (144 mg, 0.261 mmol) in Et₂O (2.5 mL) was added MeLi (1.10 M in Et₂O, 0.50 mL, 0.550 mmol) at -78 °C under an argon atmosphere. The reaction was stirred for 10 min, then quenched with saturated aqueous NH₄Cl (2 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-Et₂O (3/ 1) to give alcohol **90** (141 mg, 0.247 mmol, 95%) with a diastereomeric ratio of 3:2 as a colorless oil.

90 (Mixture of diastereomer): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59-7.56 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.40-7.34 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.47 (s, 1H : major), 5.45 (s, 1H : minor), 5.11 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H : minor, This peak has also small coupling), 4.90 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H : major, This peak has also small coupling), 4.77 (s, 1H : minor), 4.72 (s, 1H : major), 4.29-4.21 (m, 1H : major), 4.15 (dd, *J* = 11.3, 2.3 Hz, 1H : major), 4.10 (dd, *J* = 11.3, 2.7 Hz, 1H : minor), 3.96 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H : major), 3.94 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H : minor), 3.81 (s, 3H : minor), 3.80 (s, 3H : major), 3.71 (dd, *J* = 5.9, 4.1 Hz, 1H : minor), 3.70-3.63 (m, 1H : minor), 3.51 (dd, *J* = 7.3, 3.2 Hz, 1H : major), 2.89

(s, 1H : major), 2.79-2.64 (m, 1H), 2.38 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H : minor), 1.75-1.39 (m, 4H), 1.72 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H : minor), 1.70 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H : major), 1.23-1.04 (m, 18H), 0.97 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H : major), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H : minor), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H : major), 0.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H : minor); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.97, 159.94, 135.1, 135.0, 134.53, 134.46, 134.2, 133.7, 131.7, 131.6, 129.7, 129.6, 129.5, 127.9, 127.8, 127.5, 113.7, 101.7, 101.5, 83.3, 80.5, 79.8, 79.7, 73.48, 73.45, 70.0, 66.8, 55.4, 45.2, 41.3, 36.8, 36.1, 33.9, 21.4, 21.03, 20.99, 20.87, 18.4, 18.1, 18.05, 18.01, 17.95, 17.3, 14.8, 13.9, 13.5, 13.4, 13.3, 12.31, 12.27, 10.9; IR(neat) 3495, 2965, 2866, 1616, 1520, 1250 cm^{-1} ; HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{53}\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 569.3662, found 569.3654; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -19.4$ ($c = 2.39$, CHCl_3).

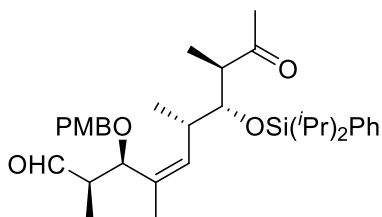
Synthesis of diol **91**



To a solution of alcohol **90** (diastereomixtures, 141 mg, 0.247 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added DIBAH (1.02 M in hexane, 2.0 mL, 2.04 mmol) at -40 $^\circ\text{C}$ under an argon atmosphere. The reaction temperature was gradually raised to 0 $^\circ\text{C}$. After being stirred for 30 min, the reaction mixture was quenched with H_2O (0.2 mL). After addition of hexane (20 mL) at 0 $^\circ\text{C}$, the mixture was stirred vigorously for 30 min. The precipitate was filtered off through celite pad with EtOAc and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (4/ 1) to give diol **91** (123 mg, 0.216 mmol, 87%) with a diastereomeric ratio of 3:2 as a colorless oil.

91 (Mixture of diastereomer): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63-7.57 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.42 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H : minor), 5.29 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H : major), 4.27 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H : minor), 4.25 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H : major), 4.24-4.16 (m, 1H : major), 4.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H : minor), 4.10 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H : major), 4.04 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H : minor), 4.02 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H : major), 3.80 (s, 3H : minor), 3.79 (s, 3H : major), 3.78-3.72 (m, 1H : minor), 3.69 (dd, $J = 5.4, 3.6$ Hz, 1H : minor), 3.57 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H : major), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.36 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H : major), 2.34 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H : minor), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 1H : minor), 1.68 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H : major), 1.66 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H : minor), 1.61-1.42 (m, 2H and m, 1H : major), 1.25-1.17 (m, 6H), 1.14-1.01 (m, 12H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H : minor), 0.89 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H : major), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H : major), 0.74 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H ; minor); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.24, 159.18, 135.3, 135.2, 135.1, 134.9, 134.4, 133.9, 133.3, 133.1, 130.9, 130.7, 129.7, 129.6, 129.2, 129.1, 127.9, 127.8, 113.94, 113.89, 82.2, 80.5, 79.56, 79.53, 70.4, 70.3, 69.8, 66.4, 66.04, 65.95, 55.4, 45.5, 42.1, 39.7, 39.6, 35.4, 34.9, 21.4, 20.8, 19.24, 19.19, 18.4, 18.3, 18.1, 18.0, 16.4, 15.5, 14.0, 13.96, 13.7, 13.6, 13.59, 13.52, 10.1; IR(neat) 3445, 2965, 2868, 1614, 1514, 1248 cm^{-1} ; HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{55}\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 571.3819, found 571.3798; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +6.73$ (c = 0.72, CHCl_3).

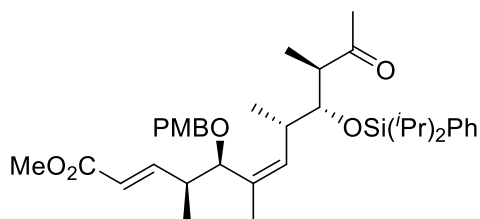
Synthesis of ketoaldehyde **92**



To a solution of diol **91** (173 mg, 0.303 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added Dess-Martin periodinane (515 mg, 1.21 mmol) at 0 °C. After being stirred under an argon atmosphere at room temperature for 2 h, the reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (4/ 1) to give ketoaldehyde **92** (162 mg, 0.286 mmol, 94%) as a colorless oil.

92: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.53 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.40-7.29 (m, 3H), 7.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.40 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 8.2, 2.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.76 (quint. *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.62 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.49 (quint., *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.34 (quint., *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.83 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 211.2, 203.4, 159.1, 135.3 (3C), 134.1, 131.3, 130.2, 129.5, 129.3 (2C), 127.7 (2C), 113.9 (2C), 76.9, 75.7, 69.3, 55.3, 51.6, 50.1, 33.3, 30.3, 19.0, 18.32, 18.26 (2C), 18.1, 13.8, 13.7, 13.6, 13.2, 10.6; IR(neat) 2943, 2866, 1722, 1717, 1514, 1248 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd for C₃₄H₅₀O₅SiNa [M+Na]⁺ 589.3325, found 589.3317; [α]_D²² = +32.5 (c = 1.13, CHCl₃).

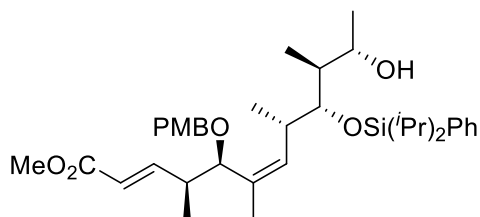
Synthesis of ester **93**



To a solution of ketoaldehyde **92** (162 mg, 0.286 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) was added $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ (210 mg, 0.590 mmol) at room temperature. After being stirred under an argon atmosphere for 14 h, the reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (9/ 1) to give ester **93** (177 mg, 0.284 mmol, 99%) as a colorless oil.

93: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67-7.62 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.66 (dd, J = 15.6, 8.2 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 16.0, 1.4 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.76 (quint, J = 7.8 Hz, 1H), 2.59-2.47 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.55 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.50 (quint, J = 7.3 Hz, 1H), 1.34 (quint, J = 7.8 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 7.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 211.3, 167.0, 159.0, 150.6, 135.5, 135.4 (2C), 134.1, 131.4, 130.5, 129.5, 129.2 (2C), 127.7 (2C), 120.4, 113.8 (2C), 78.9, 77.0, 69.2, 55.3, 51.4 (2C), 39.7, 33.1, 30.4, 18.34, 18.27 (2C), 18.24, 18.1, 16.6, 13.9, 13.6, 13.4, 13.1; IR(neat) 2945, 2866, 1726, 1713, 1612, 1514, 1248 cm^{-1} ; HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{54}\text{O}_6\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 645.3587, found 645.3585; $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +57.6$ ($c = 1.84$, CHCl_3).

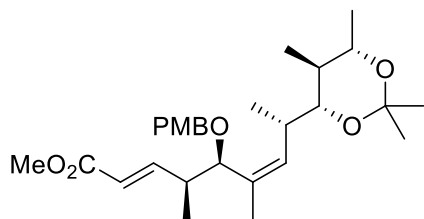
Synthesis of alcohol **94**



To a solution of ester **93** (156 mg, 0.250 mmol) in MeOH (5 mL) was added NaBH₄ (40.0 mg, 1.04 mmol) at -78 °C. The reaction temperature was gradually raised to -30 °C under an argon atmosphere. After being stirred for 3 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (5 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (4/ 1) to give alcohol **94** (136 mg, 0.217 mmol, 87%) with a diastereomeric ratio of 16:1 as a colorless oil.

94: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.57 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.73 (dd, *J* = 15.6, 8.2 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 16.0, 0.9 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.62 (dd, *J* = 5.5, 3.7 Hz, 1H), 2.67-2.53 (m, 2H), 2.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.58 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.51-1.42 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 6H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.72 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 159.1, 150.7, 135.9, 135.0 (2C), 134.2, 131.6, 130.9, 129.6, 129.0 (2C), 127.8 (2C), 120.5, 113.8 (2C), 80.7, 80.4, 70.2, 69.7, 55.4, 51.5, 45.3, 39.8, 35.8, 20.6, 18.3, 18.1 (3C), 18.0, 16.6, 15.3, 14.2, 13.6, 13.5; IR(neat) 3522, 2965, 2868, 1732, 1614, 1514, 1248 cm⁻¹; HRMS (FAB⁺) calcd for C₃₇H₅₇O₆Si [M+H]⁺ 625.3924, found 625.3944; [α]_D²³ = +21.2 (c = 1.87, CHCl₃).

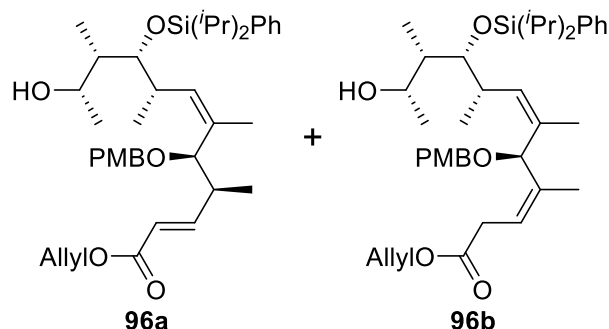
Synthesis of acetonide **95**



To a solution of alcohol **94** (2.0 mg) in THF (1 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 8 μ L) at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 5 min. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (1 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (1/ 9) to give diol (4.1 mg) as a colorless oil. To a solution of diol (4.1 mg) in ClCH₂CH₂Cl (1 ml) was added 2,2-dimethoxypropane (6 μ l) and PPTS (1.8 mg) at room temperature. After being stirred at 40 °C under an argon atmosphere for 1h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (2/ 1) to give acetonide **95** (4.4 mg) as a colorless oil. Chemical yield is not shown due to very small amount of experiment.

95: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.76 (dd, J = 15.9, 7.7 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 15.9, 1.4 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.33 (dd, J = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 2.69-2.54 (m, 2H), 1.67 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.37-1.29 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.1, 159.3, 150.6, 135.7, 130.8, 130.7, 129.1 (2C), 120.6, 114.0 (2C), 97.9, 80.0, 77.5, 70.8, 69.8, 55.5, 51.6, 39.6, 37.6, 32.1, 30.2, 20.1, 19.8, 18.2, 16.6, 13.5, 12.3.

Synthesis of allyl ester **96a** and **96b**

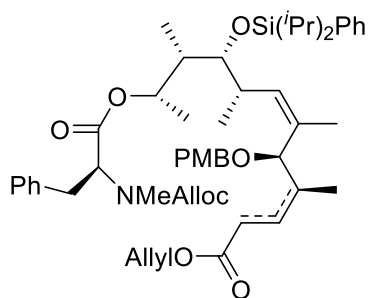


To a solution of alcohol **94** (122 mg, 0.195 mmol) in allyl alcohol (4 mL) was added K_2CO_3 (280 mg, 2.03 mmol) at room temperature. The reaction mixture was gently heated at 30 °C under an argon atmosphere for 16 h and then quenched with saturated aqueous NH_4Cl (5 mL). The reaction mixture was extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (2/ 1) to give allyl ester **96a** and **96b** (101 mg, 0.155 mmol, 79%, ca. = 4:1) as a colorless oil.

96a and **b**: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (“a” for **96a** peak, “b” for **96b** peak) δ 7.61-7.55 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H : b), 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H : a), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H : a), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H : b), 6.75 (dd, $J = 16.0, 7.8$ Hz, 1H : a), 5.98-5.84 (m, 1H), 5.80 (dd, $J = 15.6, 0.9$ Hz, 1H), 5.71 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H : b), 5.37 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H : a), 5.35-5.27 (m, 1H : a and m, 2H : b), 5.23 (dq, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 1H : a), 5.22 (dd, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 1H : b), 4.67-4.53 (m, 2H), 4.26 (s, 2H : b), 4.23 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H : a), 4.05 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H : a), 3.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H : a), 3.798 (s, 3H : a), 3.795 (s, 3H : b), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.69 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H : b), 3.62 (dd, $J = 5.5, 4.1$ Hz, 1H : a), 3.13 (dd, $J = 6.9, 2.3$ Hz, 2H : b), 2.77-2.6.7 (m, 1H : b), 2.66-2.54

(m, 2H : a), 2.35 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H : a), 2.24 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H : b), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.59 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H : a), 1.58 (s, 3H : b), 1.53-1.41 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 9H), 1.13-1.07 (m, 6H), 1.022 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H : a), 1.017 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H : b), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H : b), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H : a), 0.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 166.2, 159.2, 159.1, 150.9, 137.0, 135.9, 135.1, 134.5, 134.2, 134.1, 132.4, 132.3, 131.6, 131.0, 130.9, 129.7, 129.5, 129.0, 127.85, 127.78, 120.6, 118.3, 117.3, 113.9, 113.8, 80.8, 80.6, 80.5, 80.3, 70.2, 69.9, 69.8, 69.7, 65.4, 65.1, 55.4, 45.7, 45.3, 39.9, 36.0, 35.8, 33.6, 25.5, 21.0, 20.7, 18.7, 18.3, 18.2, 18.1, 18.0, 16.6, 16.0, 15.5, 14.2, 14.0, 13.8, 13.6, 13.5; IR(neat) 3522, 2965, 2866, 1722, 1614, 1514, 1248 cm^{-1} ; HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{59}\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 651.4081, found 651.4098; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +22.1$ ($c = 0.80$, CHCl_3).

Synthesis of ester **97a** and **b**

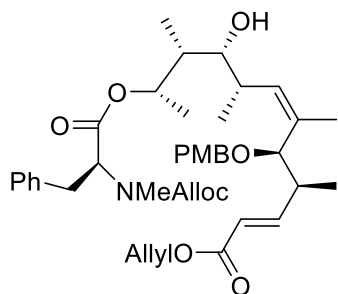


To a solution of allyl ester **96a** and **96b** (7.8 mg, 0.0120 mmol) and Alloc-L-N-Me-Phe-OH (10.5 mg, 0.0399 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added DCC (15.8 mg, 0.0750 mmol) and DMAP (1.8 mg, 0.0144 mmol) at room temperature. After being stirred under an argon atmosphere for 2 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with benzene-EtOAc (19/ 1) to give ester **97a** and **b** (10.8 mg, 0.0120 mmol, quant., mixture of rotamers) as a colorless oil.

97a and **b** (Mixture of rotamers): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.56 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 5H), 7.24-7.13 (m, 3H), 7.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz,

2H), 6.75 (dd, $J = 15.4, 8.2$ Hz, 1H), 5.99-5.68 (m, 3H), 5.40 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.32 (dq, $J = 17.2, 1.4$, 1H), 5.27-5.09 (m, 4H), 4.95 (dd, $J = 10.4, 5.9$ Hz) and 4.71 (dd, $J = 10.4, 5.0$ Hz, 1H, α -proton of amino acid rotamers), 4.67-4.57 (m, 2H), 4.57-4.36 (m, 2H), 4.24 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.36 (td, $J = 7.7, 2.7$ Hz, 1H), 3.33-3.22 (m, 1H), 3.14 (dd, $J = 7.3, 2.3$ Hz, 2H, This peak is α -position of non-conjugated ester compound), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.80 and 2.79 (s, 3H, NMe rotamers), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.51-2.41 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.64 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.63-1.43 (m, 2H), 1.24-1.16 (m, 9H), 1.10 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.91-0.80 (m, 6H), 0.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 170.2, 169.9, 166.2, 159.2, 159.1, 156.5, 155.9, 150.8, 137.33, 137.26, 137.01, 136.96, 135.93, 135.88, 135.18, 135.09, 134.09, 134.05, 133.0, 132.8, 132.4, 132.3, 131.7, 131.6, 130.90, 130.86, 130.63, 130.59, 129.6, 129.5, 129.0, 128.7, 128.6, 127.9, 127.8, 126.9, 126.8, 120.7, 118.4, 117.6, 117.1, 113.9, 113.8, 80.3, 80.0, 73.4, 73.0, 72.9, 69.9, 69.7, 66.4, 66.2, 65.4, 65.2, 60.9, 60.2, 55.44, 55.40, 42.5, 42.4, 40.0, 35.4, 35.1, 34.26, 34.23, 33.7, 33.6, 32.2, 32.1, 31.5, 29.8, 18.9, 18.33, 18.31, 18.22, 18.14, 18.08, 18.05, 17.99, 16.6, 16.2, 16.0, 15.5, 15.4, 15.2, 15.1, 14.6, 14.4, 14.1, 14.0, 13.9, 13.7, 13.5, 10.58, 10.53, 10.4; IR(neat) 2945, 2868, 1715, 1614, 1514, 1278 cm^{-1} ; HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{53}\text{H}_{73}\text{NO}_9\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 918.4952, found 918.4955; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +12.4$ ($c = 0.32$, CHCl_3).

Synthesis of alcohol **98**

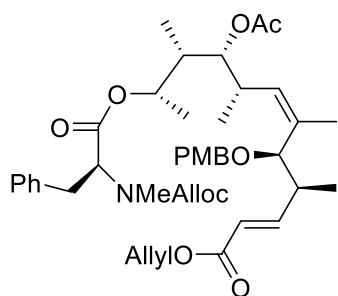


To a solution of **97a** and **b** (18.0 mg, 0.0201 mmol, mixture of rotamers) in THF (1 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 40 μ L, 0.0400 mmol) at 0 $^{\circ}$ C under an argon atmosphere. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (2 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (6/ 1) to give alcohol **98** (8.0 mg, 0.0113 mmol, 56%, mixture of rotamers) as a colorless oil.

98 (Mixture of rotamers): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.14 (m, 7H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.76 (dd, J = 15.4, 8.2 Hz, 1H), 5.99-5.73 (m, 3H), 5.57 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.38-5.12 (m, 5H), 4.91 (dd, J = 10.4, 5.6 Hz) and 4.72 (dd, J = 10.4, 5.2 Hz, 1H, α -proton of amino acid rotamers), 4.67-4.57 (m, 2H), 4.57-4.39 (m, 3H), 4.12 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.31 (td, J = 14.0, 5.4 Hz, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.82 and (s, 3H, NMe rotamers), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (d, J = 7.3 Hz) and 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 1H, OH rotamers), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 170.3, 166.2, 159.3, 156.6, 156.0, 150.6, 137.3, 134.8, 134.5, 133.0, 132.8, 132.7, 132.4, 132.3, 130.6, 130.5, 129.1, 129.0, 128.7, 128.6, 126.9, 126.8, 120.8, 118.4, 117.6, 117.2, 114.0, 80.1, 77.2, 77.0, 73.1, 73.0, 69.9, 66.4, 66.3, 65.2, 61.0, 60.6, 55.4, 40.1, 40.0, 39.7, 35.4, 35.1, 33.3, 33.2, 32.3, 31.8, 18.3, 16.6, 14.6, 14.2, 12.5, 12.4, 10.9, 10.5;

IR(neat) 3507, 2968, 2936, 1715, 1614, 1514, 1248 cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺) calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{NO}_9\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 706.3955, found 706.3940; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +27.5$ ($c = 0.40$, CHCl_3).

Synthesis of acetate **99**

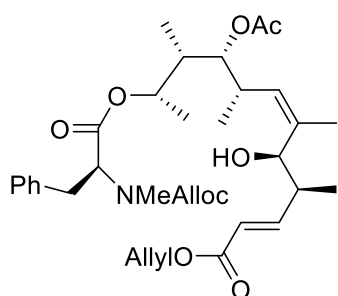


To a solution of alcohol **98** (15.9 mg, 0.0225 mmol) in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (2 mL) was added Ac_2O (12 μL , 0.127 mmol), DIPEA (40 μL , 0.235 mmol), and DMAP (2.7 mg, 0.0221 mmol) at room temperature. After being stirred under an argon atmosphere for 2.5 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 (1 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (3/ 1) to give acetate **99** (16.5 mg, 0.0221 mmol, 98%, mixture of rotamers) as a colorless oil.

99 (Mixture of rotamers): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.24 (m, 4H), 7.24-7.11 (m, 3H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.76 (dd, $J = 15.9, 7.7$ Hz, 1H), 5.98-5.71 (m, 3H), 5.32 (dq, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.26-5.12 (m, 4H), 5.00-4.92 (m, 1H), 4.89 and 4.67 (m, 1H, α -proton of amino acid rotamers), 4.72-4.56 (m, 3H), 4.56-4.38 (m, 3H), 4.17 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.28 (td, $J = 14.0, 5.9$ Hz, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.80 and 2.78 (s, 3H, NMe rotamers), 2.68-2.56 (m, 2H), 2.11 and 2.09 (s, 3H, OAc rotamers), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.65 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.76-0.73 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 170.3, 170.1, 166.2, 159.2, 156.5, 155.9, 150.6, 137.3, 133.4, 133.33, 133.27, 133.18, 133.0, 132.8, 132.4, 130.7, 130.6, 129.1, 129.0,

128.7, 128.6, 126.9, 126.8, 120.8, 118.4, 117.6, 117.2, 114.0, 79.8, 71.9, 71.8, 69.7, 66.4, 66.3, 65.2, 61.0, 60.5, 55.4, 39.7, 38.4, 38.3, 35.4, 35.1, 32.4, 31.7, 21.0, 18.3, 16.6, 14.4, 14.1, 10.7; IR(neat) 2970, 2938, 1738, 1732, 1715, 1612, 1514, 1238 cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{58}\text{NO}_{10}\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 748.4061, found 748.4061; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +30.6$ ($c = 0.83$, CHCl_3).

Synthesis of alcohol **100**



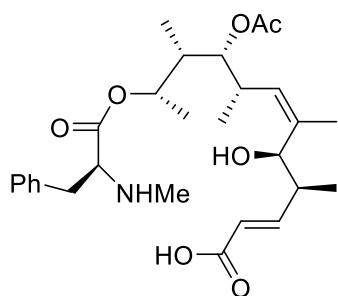
To a solution of acetate **99** (16.5 mg, 0.0221 mmol) in CH_2Cl_2 (1.9 mL) was added buffer (pH7, 0.1 mL), DDQ (16.4 mg, 0.0722 mmol) at 0 °C. After being stirring under an argon atmosphere for 2.5 h, the reaction mixture was quenched

with saturated aqueous NaHCO_3 (2 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane- Et_2O (3/ 1) to give alcohol **100** (12.4 mg, 0.0198 mmol, 90%, mixture of rotamers) as a colorless oil.

100 (Mixture of rotamers): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.12 (m, 5H), 6.76 (dd, $J = 15.6, 8.2$ Hz, 1H), 5.97-5.74 (m, 3H), 5.31 (dq, $J = 16.9, 1.8$ Hz, 1H), 5.25 (m, 4H), 4.99 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.89 and 4.78-4.74 (m, 1H, α -proton of amino acid rotamers), 4.79-4.68 (m, 1H), 4.66-4.55 (m, 2H), 4.56-4.40 (m, 2H), 4.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.76 and 3.59 (s, 1H, OH rotamers), 3.28 (dt, $J = 14.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.81 and 2.79 (s, 3H, NMe rotamers), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.74 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.21

(d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.85-0.81 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 170.8, 166.2, 156.5, 155.8, 150.9, 150.8, 137.2, 137.0, 132.9, 132.7, 132.4, 129.6, 129.0, 128.7, 127.0, 126.9, 120.82, 120.75, 118.4, 117.8, 117.3, 79.2, 78.9, 72.9, 71.6, 71.5, 66.5, 66.4, 65.1, 61.1, 60.7, 40.4, 40.3, 38.2, 35.5, 35.1, 34.0, 33.9, 32.3, 31.8, 21.0, 18.04, 17.95, 16.5, 16.0, 15.8, 11.1, 10.8; IR(neat) 3522, 2972, 2934, 1715, 1236 cm^{-1} ; HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{NO}_9\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 628.3486, found 628.3514; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +1.65$ ($c = 0.62$, CHCl_3).

Synthesis of *seco*-amino acid **101**

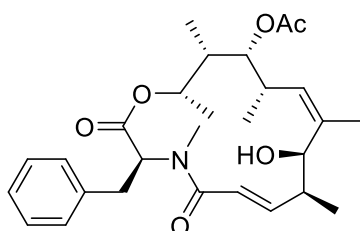


To a solution of alcohol **100** (12.4 mg, 0.0198 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added PhSiH_3 (12 μL , 0.0976 mmol) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.3 mg, 1.98 μmol) at room temperature. After stirring under an argon atmosphere for 10 min, silica gel (3 mg) was added the reaction mixture. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel eluted with CHCl_3 -MeOH (9/ 1) to give *seco*-amino acid **101** (9.8 mg, 0.0195 mmol, 98%) as a colorless oil.

101: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.18 (m, 3H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.78 (dd, $J = 15.6, 7.8$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.19-5.11 (m, 1H), 4.94 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J = 9.6, 3.7$ Hz, 1H), 4.32 (br, 1H), 4.27 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 8.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 13.3, 6.0$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 13.3, 9.2$ Hz, 1H), 2.73-2.58 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.77 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.91-0.75 (m, 1H), 0.81 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 137.1, 136.6,

132.9, 132.3, 132.2, 132.2, 132.1, 131.9, 129.6, 129.3, 128.7, 128.6, 127.1, 121.0, 79.2, 72.8, 70.6, 64.8, 40.3, 39.6, 38.2, 34.2, 33.9, 29.8, 20.9, 18.2, 18.1, 16.5, 16.1, 10.8; IR(neat) 3520, 2972, 2928, 1728, 1715, 1240 cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{NO}_7\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 504.2961, found 504.2934; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +23.1$ ($c = 0.49$, CHCl_3).

Synthesis of *trans*-torrubiellutin analogue **73**

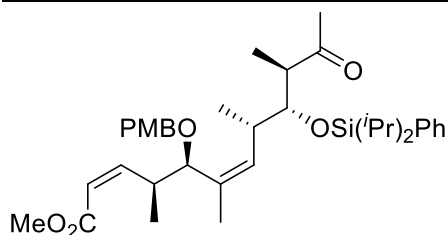


To a solution of *seco*-amino acid **101** (9.8 mg, 0.0194 mmol) in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (10 mL) was added DIPEA (34 μL , 0.200 mmol) and BOPCl (26.5 mg, 0.101 mmol) at room temperature. The reaction temperature was raised to 40 $^\circ\text{C}$ under an argon atmosphere and stirred for 2.5 h. Then the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-acetone (2/ 3) to give *trans*-torrubiellutin analogue **73** (4.2 mg, 8.65 μmol , 44%, mixture of rotamers) as a colorless oil.

73 (Mixture of rotamers): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.17 (m, 6H), 6.61 (dd, $J = 15.4, 10.0$ Hz, 1H : minor), 6.22 (dd, $J = 15.9, 1.8$ Hz, 1H : major), 6.07 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H : minor), 5.70 (dd, $J = 13.1, 5.0$ Hz, 1H : major), 5.10 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H : minor), 5.00 (dd, $J = 9.5, 2.3$ Hz, 1H : major), 4.95 (dd, $J = 10.9, 1.4$ Hz, 1H : major), 4.82 (qd, $J = 6.8, 1.4$ Hz, 1H : major), 4.77-4.68 (m, 3H : minor), 4.41 (br, 1H : minor), 4.39 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H : major), 3.56 (dd, $J = 15.9, 4.1$ Hz, 1H : major), 3.34 (dd, $J = 13.6, 7.3$ Hz, 1H : minor), 3.21-3.11 (m, 1H : major), 3.03 (s, 3H : major), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.96 (s, 3H : minor), 2.94-2.76 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H : minor), 2.06 (s, 3H : major), 2.04-1.94 (m, 1H : minor), 1.91 (s, 3H : minor), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.76

(d, $J = 0.9$ Hz, 3H : minor), 1.68 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H : major), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H : major), 1.21 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H : minor), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H : minor), 1.09 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H : major), 0.99 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H : major), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H : minor); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 170.9, 170.7, 170.1, 168.4, 147.0, 145.5, 139.0, 137.3, 136.8, 132.4, 132.2, 129.1, 129.0, 128.7, 128.3, 127.3, 126.8, 122.1, 121.9, 79.4, 76.4, 75.3, 74.1, 62.2, 57.4, 45.3, 42.3, 40.2, 40.1, 35.5, 33.7, 33.3, 31.7, 26.8, 21.8, 20.9, 19.9, 19.2, 19.1, 17.0, 15.9, 14.9, 14.2, 14.0; IR(neat) 3408, 2972, 2936, 1732, 1607, 1242 cm^{-1} ; HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_6$ $[\text{M}]^+$ 485.2777, found 485.2784; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -86.5$ ($c = 0.21$, CHCl_3).

Synthesis of *cis*-conjugated ester **102**



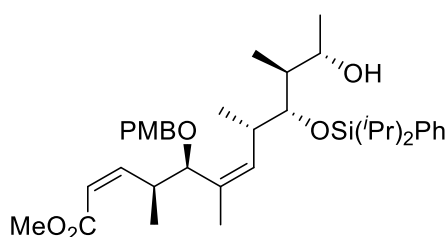
To a solution of 18-crown-6 (144 mg, 0.534 mmol) in THF (2 mL) was added

$(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (50 μL , 0.223 mmol)

and KHMDS (1.0 M in THF, 0.18 mL, 0.178 mmol) at -78 $^\circ\text{C}$ under an argon atmosphere. After being stirred for 20 min, a solution of ketoaldehyde **92** (25.2 mg, 0.0445 mmol) in THF (1 mL) was added to the reaction mixture. After being stirred for 3 h, the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (3 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane- Et_2O (2/ 1) to give *cis*-conjugated ester **102** (17.0 mg, 0.0273 mmol, 61%, colorless oil) and *trans*-isomer **93** (8.3 mg, 0.0133 mmol, 30%, colorless oil).

102: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67-7.62 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.79 (dd, J = 11.3, 10.4 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.76 (quint, J = 7.3 Hz, 1H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.56 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.50 (quint, J = 7.3 Hz, 1H), 1.34 (quint, J = 7.3 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 1.109 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 7.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 211.4, 166.6, 159.0, 151.3, 135.4 (2C), 134.4, 134.2, 132.8, 130.8, 129.5, 129.2 (2C), 127.7 (2C), 118.6, 113.8 (2C), 79.4, 77.1, 69.4, 55.4, 51.6, 51.2, 36.8, 33.1, 30.4, 18.7, 18.39, 18.34 (2C), 18.1, 17.3, 13.9, 13.8, 13.6, 13.3; IR (neat) 2947, 2866, 1722, 1717, 1612, 1514, 1248 cm^{-1} ; HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{55}\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 625.3924, found 625.3898; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +89.5$ ($c = 0.55$, CHCl_3).

Synthesis of alcohol **103**

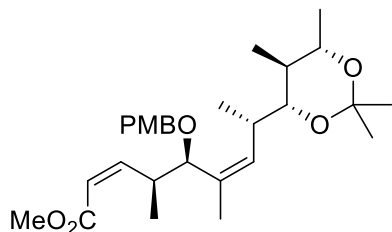


To a solution of *cis*-conjugated ester **102** (23.5 mg, 0.0377 mmol) in MeOH (2 mL) was added NaBH_4 (6.2 mg, 0.164 mmol) at -78 $^\circ\text{C}$. The reaction temperature was gradually raised to -30 $^\circ\text{C}$ under an argon atmosphere. After being stirred for 2 h, the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (2 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (9/ 1)

to give alcohol **103** (23.4 mg, 0.0374 mmol, 99%) with a diastereomeric ratio of 17:1 as a colorless oil.

103: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.55 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.86 (dd, J = 11.8, 10.4 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.83-3.72 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (dd, J = 5.9, 3.6 Hz, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.38 (brs, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.58 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.20 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 7.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.6, 159.1, 151.3, 135.1 (2C), 134.8, 134.2, 132.8, 131.0, 129.7, 128.9 (2C), 127.8 (2C), 118.6, 113.8 (2C), 80.8 (2C), 70.3, 69.7, 55.4, 51.2, 45.3, 36.8, 35.6, 20.6, 18.4, 18.3, 18.1 (2C), 18.0, 17.4, 15.7, 14.2, 13.7, 13.5; IR(neat) 3528, 2965, 2868, 1724, 1614, 1514, 1248 cm^{-1} ; HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{57}\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 625.3924, found 625.3898; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +58.8$ ($c = 0.36$, CHCl_3).

Synthesis of acetone **104**

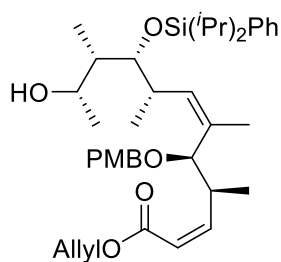


To a solution of alcohol **103** (4 mg) in THF (1 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 10 μL) at 0 $^\circ\text{C}$ under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 10 min., the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (1 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified

by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (1/ 4) to give diol as a colorless oil. To a solution of diol in ClCH₂CH₂Cl (1 ml) was added 2,2-dimethoxypropane (8 μ l) and PPTS (1 mg) at room temperature. After being stirred at 30 °C under an argon atmosphere for 1.5 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (4/ 1) to give acetone **104** (3 mg) as a colorless oil. Chemical yield is not shown due to very small amount of experiment.

104: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.87 (dd, J = 11.3, 10.9 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 11.8, 0.9 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (dq, J = 10.0, 5.9 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H), 1.64 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.37-1.29 (m, 1H), 1.178 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.175 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.6, 159.2, 151.0, 134.6, 131.8, 13.0, 129.0 (2C), 118.7, 113.9 (2C), 97.9, 80.4, 77.4, 70.8, 69.8, 55.5, 51.3, 37.6, 36.5, 31.9, 30.2, 20.1, 19.8, 18.4, 17.6, 13.9, 12.3.

Synthesis of allyl ester **105**

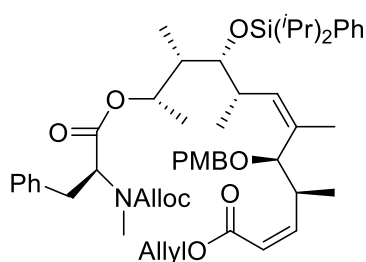


To a solution of alcohol **103** (31.5 mg, 0.0510 mmol) in allyl alcohol (2 mL) was added K₂CO₃ (72.1 mg, 0.522 mmol) at room temperature. After being stirred under an argon atmosphere for 14 h at 30 °C, the reaction was quenched with NH₄Cl (2 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO₄

and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (3/ 1) to give allyl ester **105** (29.4 mg, 0.0452 mmol, 89%) as a colorless oil.

105: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.55 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.17 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.98-5.85 (m, 2H), 5.69 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.35-5.27 (m, 2H), 5.22 (dq, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 4.59 (dq, J = 5.4, 1.4 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.86-3.73 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (dd, J = 5.4, 4.1 Hz, 1H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.38 (brs, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.58 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.55-1.41 (m, 2H), 1.20 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.43 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 6.8 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 165.7, 159.1, 151.6, 135.1 (2C), 134.8, 134.2, 132.8, 132.4, 131.1, 129.7, 128.9 (2C), 127.8 (2C), 118.7, 118.2, 113.8 (2C), 80.80, 80.75, 70.2, 69.7, 64.8, 55.4, 45.3, 36.7, 35.6, 20.6, 18.4, 18.3, 18.2 (2C), 18.0, 17.4, 15.7, 14.2, 13.7, 13.5; IR(neat) 3526, 2965, 2868, 1722, 1614, 1514, 1248 cm^{-1} ; HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{59}\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 651.4081, found 651.4096; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +51.8$ ($c = 1.47$, CHCl_3).

Synthesis of ester **106**

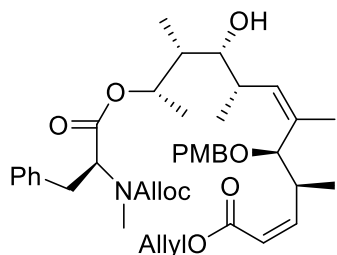


To a solution of **105** (13.0 mg, 0.0200 mmol) and Alloc-L-N-Me-Phe-OH (15.9 mg, 0.0604 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added DCC (26.0 mg, 0.126 mmol) and DMAP (3.1 mg, 0.0253 mmol) at room temperature. After being stirred

under an argon atmosphere for 2 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with benzene-EtOAc (99/ 1) to give ester **106** (18.3 mg, 0.0204 mmol, quant.) as a colorless oil.

106 (Mixture of rotamers): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62-7.56 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 5H), 7.24-7.13 (m, 3H), 7.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.98-5.72 (m, 3H), 5.69 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.32 (dq, $J = 17.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.23 (dq, $J = 10.0, 0.9$ Hz, 1H), 5.21-5.09 (m, 3H), 4.97 (dd, $J = 10.4, 5.4$ Hz) and 4.72 (dd, $J = 10.9, 5.0$ Hz, 1H, α -proton of amino acid rotamers), 4.65-4.55 (m, 2H), 4.54-4.37 (m, 2H), 4.26 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.93-3.76 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.98 (dd, $J = 14.5, 10.9$ Hz, 1H), 2.81 and 2.79 (s, 3H, NMe rotamers), 2.60-2.49 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.68 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 169.9, 165.7, 159.1, 156.5, 155.9, 151.6, 137.4, 137.3, 135.2, 134.9, 134.8, 134.0, 133.0, 132.8, 132.7, 132.4, 130.9, 130.8, 129.7, 129.03, 128.98, 128.8, 128.7, 128.6, 127.9, 126.9, 126.8, 118.7, 118.3, 117.6, 117.1, 113.8, 80.3, 77.5, 77.4, 73.0, 72.9, 69.9, 66.4, 66.2, 64.8, 60.9, 60.1, 55.4, 42.55, 42.46, 36.8, 35.4, 35.2, 33.5, 32.2, 31.4, 18.7, 18.3, 18.2, 18.1, 18.0, 17.3, 15.1, 15.0, 14.8, 14.7, 14.2, 13.7, 10.5; IR(neat) 2945, 2868, 1715, 1614, 1514, 1248 cm^{-1} ; HRMS (ESI $^+$) calcd for $\text{C}_{53}\text{H}_{73}\text{NO}_9\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 918.4952, found 918.4975; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +29.4$ ($c = 0.41, \text{CHCl}_3$).

Synthesis of alcohol **107**



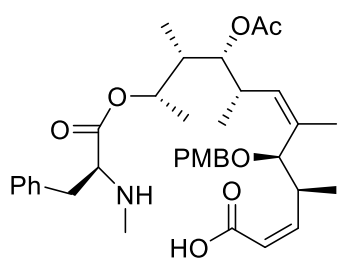
To a solution of **106** (18.3 mg, 0.0204 mmol) in THF (1 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 12 μ L, 0.0120 mmol) at 0 $^{\circ}$ C under an argon atmosphere. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous

NH_4Cl (2 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (2/ 1) to give alcohol **107** (11.8 mg, 0.0167 mmol, 82%) as a colorless oil.

107: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (Mixture of rotamers) δ 7.31-7.14 (m, 7H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.99-5.74 (m, 3H), 5.71 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.52-5.46 (m, 1H), 5.39-5.28 (m, 1H), 5.31 (dq, J = 17.2, 1.8 Hz, 1H), 5.23 (dq, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 5.23-5.11 (m, 2H), 4.97 (dd, J = 10.4, 5.9 Hz, 1H) and 4.73 (dd, J = 10.4, 5.4 Hz, 1H, α -proton of amino acid rotamers), 4.65-4.55 (m, 2H), 4.57-4.44 (m, 2H), 4.44 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.32 (td, J = 14.5, 5.4 Hz, 1H), 3.26-3.19 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.82 and 2.80 (s, 3H, NMe rotamers), 2.70-2.60 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.63 and 1.52 (d, J = 6.4 Hz, 1H, OH rotamers), 1.20-1.13 (m, 6H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 170.3, 165.7, 159.2, 156.6, 156.0, 151.3, 137.3, 134.0, 133.7, 133.6, 133.3, 133.0, 132.8, 132.4, 130.8, 130.7, 129.0, 129.0, 129.0, 128.7, 128.6, 126.9, 126.8, 118.9, 118.3, 117.6, 117.2, 113.9, 80.5, 77.9, 77.1, 73.1, 69.9, 66.4, 66.3, 64.8, 61.0, 60.6, 55.4, 40.1, 40.0, 36.7, 35.4, 35.1, 33.1, 33.0, 32.3, 31.8, 18.8, 18.7, 17.4, 14.5, 14.2, 12.8, 12.7, 10.8, 10.4;

IR(neat) 3509, 2968, 2876, 1715, 1614, 1514, 1248 cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺) calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{NO}_9\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 706.3955, found 706.3939; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +48.8$ ($c = 0.59$, CHCl_3).

Synthesis of acetate **108**

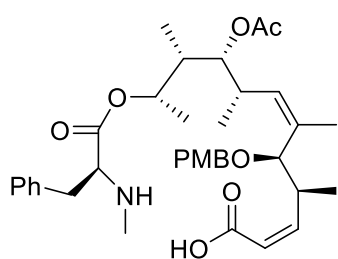


To a solution of alcohol **107** (11.2 mg, 0.0159 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) was added Ac_2O (10 μL , 0.106 mmol), DIPEA (30 μL , 0.176 mmol), and DMAP (2.4 mg, 0.0196 mmol) at room temperature. After being stirred under an argon atmosphere for 1 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 (1 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (3/ 1) to give acetate **108** (12.3 mg, 0.0164 mmol, quant., mixture of rotamers) as a colorless oil.

108 (Mixture of rotamers): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.12 (m, 7H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.98-5.73 (m, 3H), 5.70 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.31 (dq, $J = 17.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.23 (dq, $J = 10.4, 1.3$ Hz, 1H), 5.23-5.11 (m, 3H), 5.00-4.92 (m, 1H), 4.91 and 4.69 (m, 1H, α -proton of amino acid rotamers), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.65-4.54 (m, 2H), 4.54-4.38 (m, 3H), 4.16 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.29 (dt, $J = 14.5, 5.4$ Hz, 1H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.81 and 2.79 (s, 3H, NMe rotamers), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.11 and 2.10 (s, 3H, OAc rotamers), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.79-0.73 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 170.3, 170.1, 165.7, 159.1, 156.5, 155.9, 151.3, 137.3, 134.6, 134.5, 133.0, 132.7, 132.4, 132.1, 132.0,

130.92, 130.86, 129.0, 128.7, 128.6, 126.9, 126.8, 118.9, 118.3, 117.6, 117.2, 113.9, 80.1, 77.2, 77.1, 71.9, 71.8, 69.8, 66.4, 66.3, 64.8, 61.0, 60.5, 55.4, 38.45, 38.35, 36.7, 35.4, 35.1, 32.4, 32.25, 32.17, 31.7, 21.0, 18.8, 17.3, 14.44, 14.39, 10.6, 10.5; IR (neat) 2972, 2878, 1732, 1715, 1614, 1514, 1238 cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{58}\text{NO}_{10}\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 748.4061, found 748.4087; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +57.6$ ($c = 0.66$, CHCl_3).

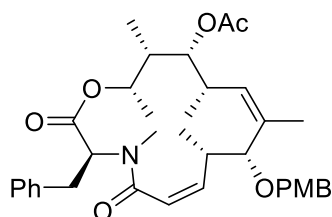
Synthesis of *seco*-amino acid **109**



To a solution of **108** (2.5 mg, 3.34 μmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added PhSiH_3 (4 μL , 0.0326 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.5 mg, 0.43 μmol) at room temperature. After being stirred under an argon atmosphere for 10 min, silica gel (1 mg) was added the reaction mixture. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel eluted with CHCl_3 -MeOH (19/ 1) to give *seco*-amino acid **109** (2.1 mg, 3.34 μmol , quant.) as a colorless oil. **109**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.14 (m, 7H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.92 (dd, $J = 11.8, 10.4$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.92-4.84 (m, 1H), 4.62 (dd, $J = 8.6, 4.1$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.43 (br, 1H), 4.18 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.49 (dd, $J = 7.7, 6.8$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 13.6, 6.3$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 13.6, 8.2$ Hz, 1H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.66 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173.1, 170.8, 169.8, 159.2, 151.2, 136.9, 134.3, 132.4, 130.7, 129.4 (2C), 129.0 (2C), 128.7 (2C), 127.0, 119.8, 113.9

(2C), 80.5, 77.4, 71.6, 70.1, 64.8, 55.4, 39.2, 38.7, 37.3, 34.1, 32.9, 21.1, 19.6, 17.1, 15.2, 14.6, 11.4; IR(neat) 2972, 2878, 1732, 1614, 1514, 1240 cm^{-1} ; HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{NO}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 646.3356, found 646.3339; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +84.8$ ($c = 0.39$, CHCl_3).

Synthesis of lactam **110**



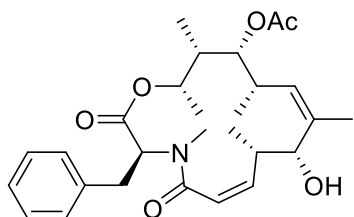
To a solution of *seco*-amino acid **109** (7.0 mg, 0.0112 mmol) in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (5.6 mL) was added DIPEA (20 μL , 0.118 mmol), BOPCl (16.0 mg, 0.0610 mmol) at room temperature.

The reaction temperature was raised to 40 °C under an argon atmosphere and stirred for 1h. Then the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (2/ 1) to give lactam **110** (6.0 mg, 9.90 μmol , 88%) as a colorless oil.

110: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.15 (m, 7H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.99-5.91 (m, 1H), 5.94 (dd, $J = 11.8, 8.6$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, This peak has also small coupling), 4.90-4.81 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.17 (br, 1H), 4.08 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.53 (dd, $J = 15.0, 5.4$ Hz, 1H), 3.33-3.23 (m, 1H), 3.05-2.90 (m, 1H), 2.92 (dd, $J = 15.0, 10.4$ Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.80 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.5, 170.5, 168.4, 159.3, 146.2, 137.1, 131.3, 130.8, 128.9, 128.7, 128.6, 126.8, 121.8, 113.9, 84.2, 80.7, 73.7, 72.0, 55.5, 55.5, 39.7, 37.8, 36.4, 34.7, 31.7, 20.9, 20.7, 19.8, 18.3, 17.3, 13.3; IR(neat)

2976, 2934, 1732, 1643, 1614, 1514, 1244 cm^{-1} ; HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{NO}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 628.3250, found 628.3269; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -11.9$ ($c = 0.30$, CHCl_3).

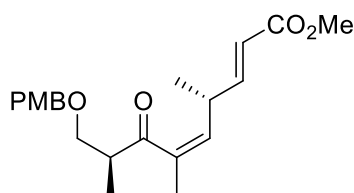
Synthesis of 2,3-*cis*-torrubiellutin analogue **74**



To a solution of **110** (5.0 mg, 8.25 μmol) in CH_3CN (1 mL) was added TESH (8 μL , 0.0491 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (4 μL , 0.0312 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$ under an argon atmosphere. The reaction temperature was raised to 40 $^\circ\text{C}$ and stirred for 1h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 (1 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (1/ 1) to give 2,3-*cis*-torrubiellutin analogue **74** (3.5 mg, 7.21 μmol , 88%) as a colorless oil. **74**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.16 (m, 5H), 5.94 (dd, $J = 10.4, 5.4$ Hz, 1H), 5.90-5.82 (m, 2H), 4.95 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, This peak has also small coupling), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.51 (brs, 1H), 4.47 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 15.0, 5.4$ Hz, 1H), 3.36-3.27 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.79 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.39 (br, 1H), 1.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.5, 170.4, 168.2, 144.6, 137.7, 137.1, 129.2, 128.9 (2C), 128.6 (2C), 126.8, 123.4, 80.6, 76.7, 73.8, 55.7, 39.7, 38.4, 36.5, 34.7, 31.9, 20.9, 20.8, 19.8, 18.3, 17.0, 12.2; IR(neat) 3480, 2976, 2933, 1732, 1622, 1240 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_6$ $[\text{M}]^+$ 485.2777, found 485.2788; $[\alpha]_{\text{D}}^{31} = -82.5$ ($c = 0.18$, CHCl_3).

第三章 Torrubiellutin C の合成研究

Synthesis of ketone **111**

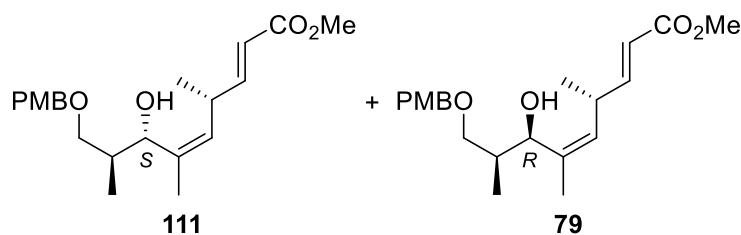


To a solution of skipped dienoate **79** (3.48 g, 9.60 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) was added Dess-Martin periodinane (6.11 g, 14.4 mmol) at room temperature. After being stirred

under an argon atmosphere for 45 min, the reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (3/ 1) to give ketone **111** (3.20 g, 8.87 mmol, 92%, containing small amount of conjugated diene) as a colorless oil.

111 (mixture of conjugated diene : minor): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.90-6.83 (m, 3H), 5.86 (d, J = 15.9 Hz, 1H : minor), 5.77 (dd, J = 15.9, 1.8 Hz, 1H), 5.36 (dq, J = 10.0, 1.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H : minor), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H : minor), 3.72 (s, 3H), 3.68 (dd, J = 9.1, 7.3 Hz, 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.42 (dd, J = 9.1, 5.4 Hz, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H : minor), 1.95 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.85 (d, J = 1.4 Hz, 3H : minor), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H : minor), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 7.3 Hz, 3H : minor); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 212.8 (minor), 208.4, 167.6 (minor), 167.2, 159.2, 152.0, 148.8 (minor), 139.2 (minor), 137.0, 136.7, 134.4 (minor), 130.6 (minor), 130.3, 130.1 (minor), 129.2 (2C), 121.9 (minor), 119.6, 117.0 (minor), 113.8 (2C), 73.0, 72.6 (minor), 72.0, 55.3, 51.6 (minor), 51.5, 47.3 (minor), 45.2 (minor), 44.2, 36.0, 34.4 (minor), 23.6 (minor), 21.2 (minor), 20.4, 19.9, 16.0 (minor), 13.7, 12.6 (minor); IR(neat) 2968, 2935, 2870, 1714, 1645, 1614, 1585, 1514, 1435, 1367, 1247, 1172, 1010 cm^{-1} ; HRMS (EI⁺) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$ [M]⁺ 360.1937, found 360.1944; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +129.3$ (c = 1.26, CHCl_3).

Synthesis of alcohol 112

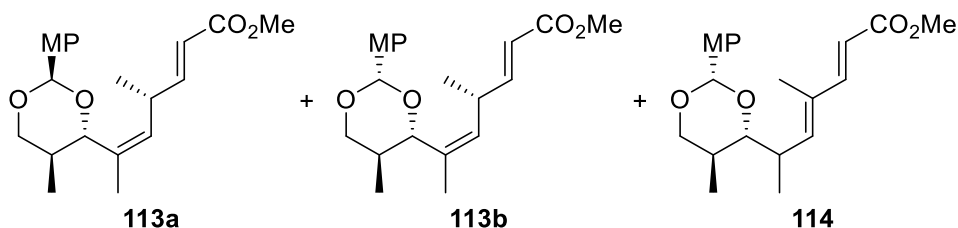


To a solution of ketone **111** (966 mg, 2.68 mmol) in MeOH (13 mL) was added NaBH₄ (214 mg, 5.64 mmol) and CeCl₃·7H₂O (1.52 g, 4.08 mmol) at 0 °C. After being stirred under an argon atmosphere for 30 min, the reaction mixture was quenched with saturated NH₄Cl solution (10 mL) and extracted EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Then the reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel eluted with benzene-Acetone (49/ 1) to give skipped dienoate **112** (468 mg, 1.29 mmol, 48%, containing trace amount of conjugated dienoate) and **79** (392 mg, 1.08 mmol, 40%, containing trace amount of conjugated dienoate) as a colorless oil.

112 (mixture of conjugated diene : minor): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (dd, *J* = 15.9, 6.8 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.62 (dd, *J* = 9.1, 3.6 Hz, 1H), 3.47 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.44-3.34 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H : minor), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H : minor), 0.66 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.4, 159.5, 153.3, 136.6, 130.3, 129.7, 129.6 (2C), 119.0, 114.0 (2C), 76.1, 75.2, 73.4, 55.4, 51.6, 36.4, 34.7, 20.7, 18.0, 13.7; IR(neat) 2962, 2929, 2872, 1716, 1651, 1612, 1585, 1514, 1456,

1435, 1359, 1247, 1172, 1091, 1014 cm^{-1} ; HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 385.1991, found 385.2006; $[\alpha]_{\text{D}}^{30} = +124.0$ ($c = 1.58$, CHCl_3).

Synthesis of benzylidene acetal **113a**, **113b** and **114**



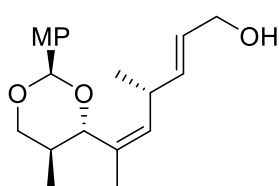
To a solution of skipped dienoate **112** (998 mg, 2.75 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added well-dried MS4\AA (1.00 g) at 0 °C. The reaction mixture was added DDQ (969 mg, 4.27 mmol) at 0 °C and stirred under an argon atmosphere for 2 h and then quenched with aqueous NaHCO_3 solution (20 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with benzene- Et_2O (99/1) to give benzylidene acetal **113a** (87.6 mg, 0.243 mmol, 9%), **113b** and **114** (642 mg, 1.78 mmol, 65%, **113b**:**114** = ca. 28:1) as a colorless oil.

113a: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.78 (dd, $J = 15.6, 6.4$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.63 (dd, $J = 16.0, 1.4$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H) This peak has also small coupling, 4.22 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (dd, $J = 11.0, 4.6$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.47 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.24-2.13 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.50 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

113b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.93-6.85 (m, 3H), 5.78 (dd, $J = 15.4, 1.8$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.25 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H) This peak has also

small coupling, 4.26 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 10.9, 5.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.54 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.50-3.38 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.81 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 160.1, 152.9, 133.7, 131.8, 131.2, 127.6 (2C), 119.3, 113.7 (2C), 101.4, 80.5, 73.2, 55.4, 51.6, 35.0, 31.3, 20.6, 19.1, 12.6; IR(neat) 2958, 2929, 2872, 1716, 1643, 1614, 1587, 1519, 1456, 1435, 1396, 1371, 1301, 1249, 1170, 1109, 1074, 1010 cm^{-1} ; HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$ 360.1937, found 360.1944; $[\alpha]_{\text{D}}^{32} = +170.6$ ($c = 1.14, \text{CHCl}_3$).

Synthesis of alcohol **115**

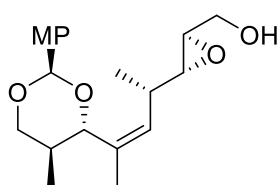


To a solution of benzylidene acetal **113b** (544 mg, 1.51 mmol) in THF (7 mL) was added DIBAL (1.0 M in hexane, 6 mL, 6.00 mmol) at -40 °C under an argon atmosphere. The mixture was stirred at -40 °C for 5 min, then quenched with H_2O (0.6 mL). The reaction mixture was added hexane (30 mL) at 0 °C and stirred vigorously for 30 min. The precipitate was filtered off through celite pad with EtOAc and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (2/1) to give alcohol **115** (483 mg, 1.45 mmol, 96%) as a colorless oil.

115: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 5.67-5.55 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 5.25 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H) This peak has also small coupling, 4.30 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 11.3, 4.5$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.55 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.33-3.23 (m, 1H), 2.19-2.06 (m, 1H), 1.79 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR

(100 MHz, CDCl₃) δ 160.0, 137.2, 134.2, 131.8, 131.3, 127.7 (2C), 127.4, 113.7 (2C), 101.4, 81.5, 73.3, 63.8, 55.4, 34.8, 31.3, 21.4, 19.0, 12.6; IR(neat) 3419, 2958, 2927, 2870, 2837, 1614, 1587, 1519, 1456, 1396, 1371, 1301, 1247, 1172, 1105 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₀H₂₈O₄Na [M+Na]⁺ 355.1885, found 355.1895; [α]_D²⁷ = +150.4 (c = 1.35, CHCl₃).

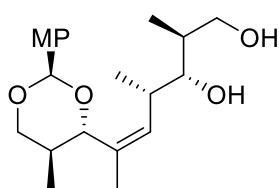
Synthesis of epoxy alcohol **116**



The mixture of well-dried MS4Å (700 mg) and CH₂Cl₂ (7 ml) was stirred at -30 °C under an argon atmosphere. The reaction mixture was added (-)-diisopropyl D-tartrate (70 μ L, 0.335 mmol), titanium (IV) isopropoxide (150 μ L, 0.512 mmol) and stirred for 30 min. Then the mixture was added a solution of alcohol **15** (483 mg, 1.45 mmol) in CH₂Cl₂ (1 ml x 2) at -30 °C and stirred for 30 min. The reaction mixture was further added TBHP (3.19 M in decane/ CH₂Cl₂, 1.0 mL, 3.19 mmol) and stirred for 15 h. The reaction was quenched with Na₂SO₃ solution (2 mL). The reaction mixture was filtered through celite pad to remove MS4Å and the pad was washed with EtOAc (50 mL). The filtrate was added saturated aqueous Rochelle salt (100 mL) and stirred for 2 h. The mixture was extracted with EtOAc for 3 times and the combined organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (2/ 1) to give epoxy alcohol **116** (499 mg, 1.65 mmol, 99%) with a diastereomeric ratio of 9:1 as a colorless oil.

116 (mixture of diastereomer: minor): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.50 (s, 1H : minor), 5.49 (s, 1H), 5.28 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H) This peak has also small coupling, 4.22-4.14 (m, 2H), 3.87 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.53 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H : minor), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.88 (dd, $J = 5.9, 2.3$ Hz, 1H : minor), 2.84 (dd, $J = 6.6, 2.3$ Hz, 1H), 2.74-2.65 (m, 1H : minor), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 1H), 1.90 (brs, 1H), 1.81 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H : minor), 0.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H : minor), 0.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160.1, 133.9, 131.2, 130.7, 127.6 (2C), 113.7 (2C), 101.4, 81.6, 73.2, 61.7, 59.6, 57.9, 55.4, 34.1, 31.2, 19.5, 18.2, 12.4; IR(neat) 3458, 2962, 2929, 2872, 2837, 1614, 1587, 1517, 1462, 1371, 1301, 1247, 1172 cm^{-1} ; HRMS (ESI $^+$) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 371.1834, found 371.1825; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +83.3$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

Synthesis of diol 117

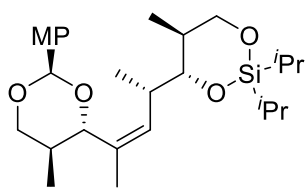


The mixture of CuI (1.06 g, 5.52 mmol) and Et_2O (10 ml) was stirred at -30 $^\circ\text{C}$ under an argon atmosphere. The reaction mixture was added MeLi (1.10 M in Et_2O , 10 mL, 11.0 mmol) and stirred for 30 min. Then the reaction mixture was added epoxy alcohol **16** (385 mg, 1.10 mmol) in Et_2O (1 mL x 2) and stirred for 16 h at 0 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was quenched with aqueous 12% NH_3 solution (80 mL) and extracted with Et_2O for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure.

To a solution of the residue in solvent (MeOH/ H₂O = 3/ 1, 10 mL) was added NaIO₄ (120 mg, 0.561 mmol) at room temperature. After being stirred under an argon atmosphere for 15 h, the reaction was quenched with brine (10 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (1/ 1) to give diol **117** (276 mg, 0.758 mmol, 69%) as a colorless oil.

117 (mixture of diastereomer: minor): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 5.52 (s, 1H : minor), 5.51 (s, 1H), 5.45 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H) This peak has also small coupling, 4.24 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 11.3, 4.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (dd, *J* = 10.9, 7.3 Hz, 1H), 3.54 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.59 (brs, 2H), 2.23-2.10 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.81 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.0, 133.7, 132.2 (minor), 131.1, 131.2, 127.6 (2C), 113.6 (2C), 101.3, 81.8 (minor), 81.7, 81.0, 73.2, 67.5, 66.9 (minor), 55.3, 36.9, 36.8 (minor), 35.6 (minor), 34.9, 31.4 (minor), 31.2, 19.9 (minor), 19.5, 18.7 (minor), 14.7, 14.5 (minor), 14.3, 12.5, 12.3 (minor); IR(neat) 3385, 2962, 2931, 2873, 1616, 1517, 1460, 1396, 1381, 1301, 1249, 1172, 1107, 1074, 1031 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₁H₃₂O₅Na [M+Na]⁺ 387.2147, found 364.2177; [α]_D²³ = +81.3 (c = 0.50, CHCl₃).

Synthesis of silaketal **118**



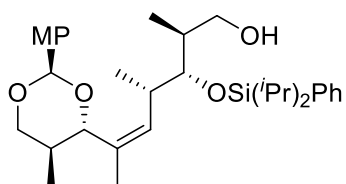
To a solution of diol **117** (257 g, 0.705 mmol) in DMF (4 mL) was added Et₃N (400 μL, 2.82 mmol), TBAI (351 mg, 0.918 mmol), and ⁱPr₂SiCl₂ (170 μL, 0.917 mmol) at 0 °C. After being

stirred under an argon atmosphere for 10 min at room temperature, the reaction was quenched with H₂O (5 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (19/ 1) to give silaketal **118** (288 mg, 0.604 mmol, 86%) as a colorless oil.

118 (mixture of diastereomer: minor): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H). This peak has also small coupling, 5.54 (s, 1H : minor), 5.52 (s, 1H), 4.26 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 11.0, 4.6 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 11.0, 4.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 3.54 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.81 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H : minor), 1.06-0.99 (m, 13H), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.96-0.88 (m, 1H), 0.73 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.66 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H : minor); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.0, 134.2, 132.6 (minor), 131.7 (minor), 131.4, 130.6, 127.6 (2C), 127.5 (minor), 113.7 (2C), 101.3, 82.9 (minor), 82.2, 81.7, 81.6 (minor), 73.3, 70.6, 70.4 (minor), 55.4, 37.4 (minor), 36.8, 34.9 (minor), 34.0, 31.2, 31.1 (minor), 19.5 (minor), 19.2 (minor), 19.1, 17.32 (minor), 17.28, 17.25, 16.8 (2C), 13.5, 13.0, 12.83 (minor), 12.78, 12.66, 12.4, 12.3 (minor); IR(neat) 2956, 2931, 2866,

1616, 1517, 1463, 1381, 1301, 1249, 1107, 1076, 1031, 1010 cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477.3036, found 477.3021; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +101.1$ ($c = 1.05$, CHCl_3).

Synthesis of alcohol **119**

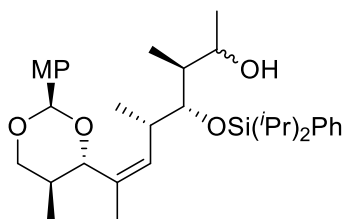


To a solution of silaketol **118** (356 mg, 0.746 mmol) in Et_2O (7.5 mL) was added PhLi solution (1.10 M in Cyclohexane/ Et_2O , 820 μL) at 0 $^\circ\text{C}$ under an argon atmosphere. After being stirred for 10 min, the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (5 mL). The reaction mixture was extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane- Et_2O (3/ 2) to give alcohol **119** (339 mg, 0.611 mmol, 82%) as a colorless oil.

119 (mixture of diastereomer: minor): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.55 (m, 2H), 7.43-7.33 (m, 5H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.31 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H) This peak has also small coupling, 4.21 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 11.5, 4.6$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (t, $J = 5.5$ Hz, 3H), 3.53 (t, $J = 11.5$ Hz, 3H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.70 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.17 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160.0, 135.1 (2C), 134.9, 134.3, 131.5, 131.3, 129.6, 127.8 (2C), 127.6 (2C), 113.7 (2C), 101.3, 81.5, 80.6, 73.3, 65.4, 55.4, 39.6, 35.8, 31.2, 19.3, 18.2, 18.1 (2C), 18.0, 16.7, 15.0, 13.6, 13.5, 12.4; IR(neat) 3442, 2960, 2931, 2866, 1616, 1517, 1462, 1427, 1381, 1301, 1249, 1170, 1109, 1076, 1033 cm^{-1} ;

HRMS (ESI⁺) calcd for C₃₃H₅₀O₅SiNa [M+Na]⁺ 577.3325, found 577.3327; [α]_D²³ = +41.6 (c = 0.88, CHCl₃).

Synthesis of alcohol **120**

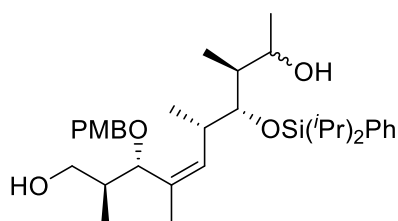


To a solution of alcohol **119** (339 mg, 0.611 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) was added Dess-Martin periodinane (388 mg, 0.917 mmol) at 0 °C. After being stirred under an argon atmosphere at room temperature for 20 min, the reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (4/ 1) to give aldehyde (339 mg, 0.611 mmol, quant.) as a colorless oil. To a solution of aldehyde (339 mg) in Et₂O (7 mL) was added MeLi (1.10 M in Et₂O, 700 μL, 0.770 mmol) at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred for 10 min and quenched with saturated aqueous NH₄Cl (5 mL). The reaction mixture was extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (3/ 1) to give alcohol **120** (292 mg, 0.514 mmol, 84%, 2 steps) with a diastereomeric ratio of 3:2 as a colorless oil.

120 (Mixture of diastereomer): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.55 (m, 2H), 7.45-7.34 (m, 5H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.51 (s, 1H : major), 5.50 (s, 1H : minor), 5.37 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H : minor) This peak has also small coupling, 5.15 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H : major) This peak has also small coupling, 4.22 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H : major), 4.20-4.11 (m, 2H : minor), 3.79 (s, 3H), 3.76-3.66 (m, 2H : minor), 3.58-3.48 (m, 2H : major), 3.58-3.48 (m, 1H : minor), 2.94 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H : major), 2.93-

2.85 (m, 1H : major), 2.85-2.74 (m, 1H : minor), 2.33 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H : minor), 2.19-2.04 (m, 1H), 1.70 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.71-1.63 (m, 1H : major), 1.57-1.40 (m, 1H : major), 1.57-1.40 (m, 2H : minor), 1.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H : major), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H : minor), 1.13-1.07 (m, 6H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H : major), 1.03 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H : minor), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H : minor), 0.98 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H : major), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H : major), 0.78 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H : minor), 0.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H : major), 0.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H : minor); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160.0, 135.2, 135.1, 134.7, 134.4, 133.6, 131.7, 131.37, 131.34, 131.31, 129.8, 129.6, 127.9, 127.8, 127.6, 127.5, 113.7, 101.3, 101.2, 83.2, 81.5, 81.3, 80.5, 73.3, 73.2, 69.9, 66.3, 55.4, 45.7, 41.1, 36.5, 36.1, 31.3, 31.1, 21.0, 20.9, 19.2, 18.4, 18.22, 18.16, 18.10, 18.03, 16.8, 14.2, 13.9, 13.6, 13.5, 13.4, 12.5, 12.3, 10.7; IR(neat) 3489, 2964, 2868, 1616, 1589, 1517, 1462, 1427, 1381, 1301, 1249, 1170, 1109, 1076, 1033 cm^{-1} ; HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{53}\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 569.3662, found 569.3655; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +36.0$ ($c = 0.40$, CHCl_3).

Synthesis of diol **121**



To a solution of alcohol **120** (diastereomixtures, 292 mg, 0.514 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL) was added DIBAH (1.0 M in hexane, 4.0 mL, 4.08 mmol) at -40 °C under an argon atmosphere. The reaction temperature was gradually raised to 0 °C. After stirring for 1 h, the reaction mixture was quenched with H_2O (400 μL). The reaction mixture was added hexane (10 mL) at 0 °C and stirred vigorously for 30 min. The precipitate was filtered off through celite pad with EtOAc and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with

hexane-EtOAc (2/ 1) to give diol **121** (281 mg, 0.493 mmol, 96%) with a diastereomeric ratio of 3:2 as a colorless oil. The mixture of diastereomer was separated by HPLC using PEGASIL Silica SP100 (Senshu chem. Co.) column.

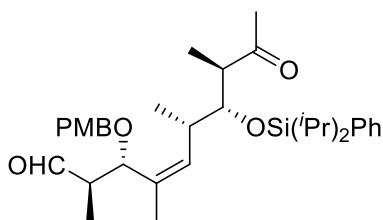
121 (Mixture of diastereomer): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.55 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 3H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 5.49 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H : minor) This peak has also small coupling, 5.40 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H : major) This peak has also small coupling, 4.36 (dd, $J = 10.9, 9.1$ Hz, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H : minor), 4.11 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 14.0, 10.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68-3.52 (m, 3H), 3.24 (dd, $J = 8.2, 3.2$ Hz, 1H : major), 3.21-3.13 (m, 1H : minor), 2.80-2.60 (m, 1H), 2.39 (brs, 1H : minor), 2.04-1.93 (m, 1H : major), 1.95 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H : minor), 1.69-1.62 (m, 1H : major), 1.62 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H : minor), 1.60 (s, 3H : major), 1.56-1.39 (m, 3H), 1.24-1.15 (m, 6H), 1.13-1.08 (m, 6H), 1.07-1.01 (m, 3H), 1.01-0.96 (m, 3H), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H : major), 0.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H ; minor), 0.60-0.56 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 136.9, 136.5, 135.13, 135.05, 134.4, 134.0, 130.9, 130.47, 130.45, 130.3, 129.7, 129.6, 129.44, 129.40, 127.9, 127.8, 114.04, 114.01, 82.9, 81.9, 81.0, 79.9, 69.9, 69.6, 68.7, 68.4, 66.2, 55.4, 45.7, 42.5, 37.5, 35.1, 34.6, 21.4, 20.5, 18.34, 18.26, 18.16, 18.14, 18.10, 18.03, 15.8, 15.3, 13.9, 13.8, 13.68, 13.64, 13.54, 13.48, 9.9; IR(neat) 3441, 2964, 2943, 2866, 1612, 1514, 1463, 1456, 1377, 1301, 1247, 1172, 1109, 1083, 1033 cm^{-1} ; HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{55}\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 571.3819, found 571.3846; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -14.7$ ($c = 0.38$, CHCl_3).

121 (major isomer): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.55 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 3H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.49 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H) This peak has also small coupling, 4.37 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 13.1, 10.0$ Hz,

1H), 3.80 (s, 3H), 3.68-3.55 (m, 4H), 3.16 (brs, 1H), 2.71-2.58 (m, 1H), 2.38 (brs, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.60 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.50-1.39 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 0.72 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.58 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)

121 (minor isomer): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.55 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 5.39 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H) This peak has also small coupling, 4.35 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 4.11 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.53 (dd, $J = 5.9, 4.1$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 8.2, 3.2$ Hz, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.95 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.56-1.42 (m, 3H), 1.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.57 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)

Synthesis of ketoaldehyde **122**

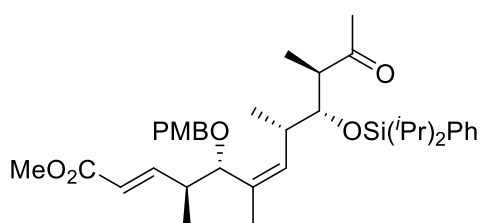


To a solution of diol **121** (147 mg, 0.257 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added Dess-Martin periodinane (335 mg, 0.790 mmol) at room temperature. After being stirred

under an argon atmosphere for 20 min, the reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (4/ 1) to give ketoaldehyde **22** (146 mg, 0.257 mmol, quant.) as a colorless oil.

122: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.64 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 5.55 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.80 (quint. $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.57-2.45 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.62 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.47 (quint., $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.32 (quint., $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.52 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 211.3, 204.7, 159.2, 136.8, 135.2 (2C), 134.1, 130.2, 129.45, 129.41, 129.3 (2C), 127.6 (2C), 113.8 (2C), 76.8 (2C), 69.5, 55.3, 51.4, 48.3, 33.3, 30.4, 18.3, 18.2 (2C), 18.0 (2C), 13.85, 13.79, 13.68, 13.5, 10.6; IR(neat) 2964, 2943, 2866, 1716, 1612, 1587, 1514, 1456, 1427, 1377, 1301, 1247, 1174, 1109, 1064, 1033 cm^{-1} ; HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{51}\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 567.3506, found 567.3517; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -5.11$ ($c = 2.14$, CHCl_3).

Synthesis of ester **123**

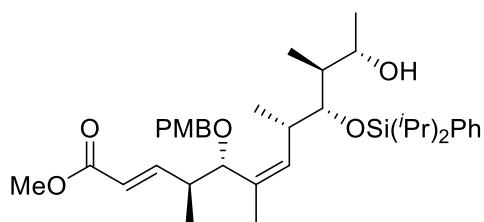


To a solution of ketoaldehyde **122** (253 mg, 0.446 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ (192 mg, 0.535 mmol) at room temperature. After being stirred under an argon atmosphere for 18 h, the reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (9/ 1) to give ester **123** (239 mg, 0.384 mmol, 86%) as a colorless oil.

123: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.58 (m, 2H), 7.39-7.23 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.99 (dd, $J = 15.9, 7.7$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.80 (dd, $J =$

15.9, 0.9 Hz, 1H), 5.49 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.79 (quint, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.46 (quint, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.32 (quint, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.19 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 211.4, 167.3, 159.1, 153.0, 136.0, 135.2 (2C), 134.2, 130.8, 130.6, 129.4, 129.2 (2C), 127.6 (2C), 120.4, 113.7 (2C), 79.5, 76.9, 69.5, 55.3, 51.5 (2C), 39.0, 33.3, 30.4, 18.3, 18.2 (3C), 18.0, 15.9, 13.9, 13.8, 13.7, 13.5; IR(neat) 2964, 2945, 2866, 1722, 1714, 1660, 1651, 1614, 1587, 1514, 1456, 1429, 1377, 1301, 1274, 1247, 1172, 1109, 1064, 1033 cm^{-1} ; HRMS (ESI $^+$) calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{54}\text{O}_6\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 645.3587, found 645.3558; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +10.4$ ($c = 0.53$, CHCl_3).

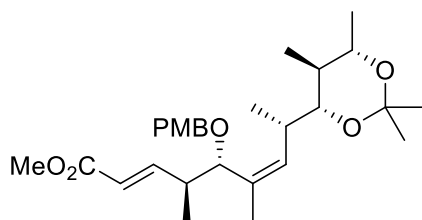
Synthesis of alcohol **124**



To a solution of ester **123** (96.1 mg, 0.154 mmol) in MeOH (3 mL) was added NaBH_4 (24.0 mg, 0.634 mmol) at -78 $^\circ\text{C}$. The reaction temperature was gradually raised to -30 $^\circ\text{C}$. After stirring under an argon atmosphere for 2 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (3 mL). The reaction mixture was extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (4/ 1) to give alcohol **124** (86.0 mg, 0.138 mmol, 90%) with a diastereomeric ratio of 16:1 as a colorless oil.

124: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59-7.54 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.83 (dd, J = 16.0, 0.9 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 2.64-2.48 (m, 2H), 2.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.56 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.19 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 7.3 Hz, 6H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 7.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.4, 159.1, 153.2, 137.0, 135.0 (2C), 134.4, 130.7, 130.5, 129.6, 129.2 (2C), 127.8 (2C), 120.5, 113.7 (2C), 79.9, 79.3, 69.6 (2C), 55.3, 51.5, 45.6, 39.2, 35.1, 20.5, 18.2, 18.1 (3C), 18.0, 15.9, 15.4, 13.7, 13.5, 13.4; IR(neat) 3500, 2964, 2945, 2866, 1724, 1651, 1612, 1587, 1514, 1456, 1429, 1377, 1301, 1276, 1247, 1172, 1109, 1066, 1033 cm^{-1} ; HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{57}\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 625.3924, found 625.3899; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ = +2.63 (c = 0.99, CHCl_3).

Synthesis of acetone **125**



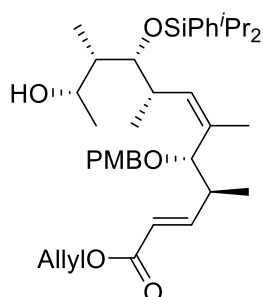
To a solution of alcohol **124** (9.4 mg, 0.0150 mmol) in THF (1.5 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 25 μL , 0.0250 mmol) at 0 $^{\circ}\text{C}$ under an argon atmosphere.

After being stirred at room temperature for 10 min. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (1 mL) and extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with

hexane-EtOAc (1/ 4) to give diol (6.5 mg, 0.0150 mmol, quant.) as a colorless oil. To a solution of diol (6.5 mg, 0.0150 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 ml) was added 2,2-dimethoxypropane (10 μ l, 0.0750 mmol) and PPTS (2.0 mg, 7.80 μ mol) at room temperature. After being stirred at 40 °C under an argon atmosphere for 30 min, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (9/ 1) to give acetone **125** (5.2 mg, 0.0110 mmol, 73%) as a colorless oil.

125: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 16.1, 7.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.88 (dd, J = 15.9, 1.4 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 10.4, 0.9 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.28 (dd, J = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 2.67-2.53 (m, 2H), 1.67 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.35-1.28 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.66 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.4, 159.2, 153.2, 136.4, 130.7, 130.2, 129.2 (2C), 120.6, 113.8 (2C), 97.9, 79.3, 77.4, 70.7, 69.5, 55.4, 51.6, 39.1, 37.7, 31.7, 30.2, 20.0, 19.7, 17.9, 16.2, 13.6, 12.2.

Synthesis of allyl ester **126**

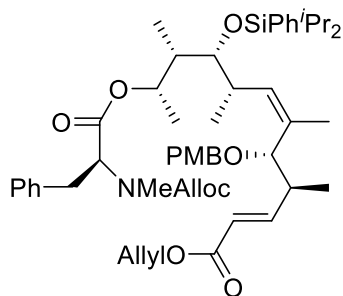


To a solution of alcohol **124** (87.3 mg, 0.140 mmol) in allyl alcohol (3 mL) was added K₂CO₃ (194 g, 1.41 mmol) at room temperature. The reaction mixture was gently heated at 30 °C for 14 h under an argon atmosphere and then quenched with saturated aqueous NH₄Cl (3 mL). The reaction mixture was extracted with EtOAc for

3 times. The combined organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (4/ 1) to give allyl ester **126** (82.7 g, 0.127 mmol, 91%) as a colorless oil.

126: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58-7.53 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 16.0, 7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.01-5.91 (m, 1H), 5.84 (dd, J = 16.0, 0.9 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.34 (dq, J = 17.4, 1.8 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.65 (dt, J = 5.5, 1.4 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 2.62-2.47 (m, 2H), 2.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.56 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.49-1.37 (m, 2H), 1.17 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 7.8 Hz, 6H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.69 (d, J = 7.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 159.2, 153.4, 137.0, 135.0 (2C), 134.4, 132.6, 130.7, 130.5, 129.6, 129.2 (2C), 127.8 (2C), 120.6, 118.0, 113.8 (2C), 80.0, 79.4, 69.6 (2C), 65.0, 55.4, 45.6, 39.2, 35.2, 20.5, 18.2, 18.09 (2C), 18.05, 18.01, 15.9, 15.4, 13.7, 13.51, 13.46; IR(neat) 3473, 2964, 2943, 2866, 1714, 1651, 1614, 1587, 1514, 1454, 1427, 1379, 1301, 1276, 1247, 1172, 1109, 1066, 1028 cm^{-1} ; HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{59}\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 651.4081, found 651.4092; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +3.53$ (c = 1.00, CHCl_3).

Synthesis of ester **127**

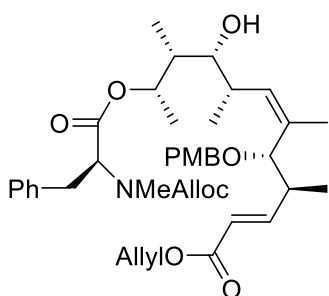


To a solution of allyl ester **126** (82.7 mg, 0.127 mmol), Alloc-L-*N*-Me-Phe-OH (125 mg, 0.474 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added EDC·HCl (78.0 mg, 0.407 mmol), DIPEA (200 μL, 1.14 mmol) and DMAP (17.8 mg, 0.146 mmol) at room temperature. After being stirred under an argon atmosphere for 30 min, the reaction mixture was quenched with H₂O (2 mL). The reaction mixture was extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-Acetone (9/ 1) to give ester **127** (114 mg, 0.127 mmol, quant., mixture of rotamers) as a colorless oil.

127 (Mixture of rotamers): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59-7.53 (m, 2H), 7.39-7.14 (m, 10H), 7.05 (dd, *J* = 16.0, 7.3 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.03-5.73 (m, 3H), 5.55 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 16.9, 1H) This peak has also small coupling, 5.25 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.23-5.05 (m, 3H), 4.98 (dd, *J* = 10.1, 6.0 Hz) and 4.73 (dd, *J* = 10.1, 5.5 Hz, 1H) α-proton of amino acid rotamers, 4.66 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.60-4.46 (m, 2H), 4.36 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.37-3.23 (m, 2H), 2.99 (dd, *J* = 14.7, 11.0 Hz, 1H), 2.82 and 2.80 (s, 3H, NMe rotamers), 2.58-2.44 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.63-1.43 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.20 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 7.3, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.82-0.73 (m, 3H), 0.68-0.61 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 169.9, 166.4, 159.2, 156.5, 155.9, 153.08, 153.03, 137.33, 137.28, 136.65, 136.59, 135.1, 133.91, 133.87, 133.0, 132.7, 132.5, 130.86, 130.79,

130.5, 129.6, 129.2, 128.99, 128.94, 128.66, 128.58, 127.8, 126.83, 126.73, 129.0, 120.6, 118.1, 117.5, 117.1, 113.8, 79.4, 77.4, 77.2, 72.72, 72.65, 69.6, 66.3, 66.2, 65.0, 60.8, 60.1, 55.4, 42.39, 42.35, 39.1, 35.4, 35.1, 33.5, 32.1, 31.4, 18.3, 18.2, 18.1, 18.0, 16.1, 14.45, 14.36, 14.27, 14.19, 13.7, 10.4 ; IR(neat) 2964, 2945, 2868, 1714, 1651, 1612, 1587, 1514, 1454, 1427, 1379, 1309, 1247, 1174, 1145, 1109, 1083, 1068, 1033 cm^{-1} ; HRMS (ESI⁺) calcd for C₅₃H₇₃NO₉SiNa [M+Na]⁺ 918.4952, found 918.4939; [α]_D²¹ = -9.65 (c = 2.00, CHCl₃).

Synthesis of alcohol **128**



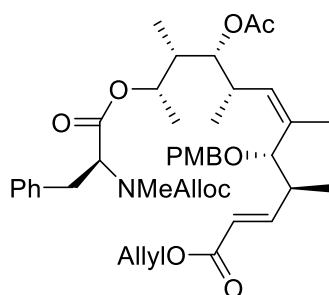
To a solution of ester **127** (114 mg, 0.127 mmol, mixture of rotamers) in THF (2 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 260 μL , 0.260 mmol) at 0 °C under an argon atmosphere.

After being stirred for 1 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (3 mL). The reaction mixture was extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (3/ 1) to give alcohol **128** (63.7 mg, 0.0902 mmol, 71%, mixture of rotamers) as a colorless oil.

128 (Mixture of rotamers): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.16 (m, 7H), 7.10 (dd, J = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.04-5.74 (m, 3H), 5.65 (dd, J = 10.1, 3.7 Hz, 1H), 5.39-5.13 (m, 5H), 4.95 (dd, J = 10.5, 6.0 Hz) and 4.75 (dd, J = 10.1, 5.5 Hz, 1H) α -proton of amino acid rotamers, 4.68 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.58-4.40 (m, 3H), 4.12 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.33 (td, J = 14.7, 5.5

Hz, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.83 and 2.81 (s, 3H, NMe rotamers), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 6.9$ Hz) and 1.44 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, OH rotamers), 1.13-1.07 (m, 3H), 0.92 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 170.3, 166.4, 159.2, 156.6, 155.9, 153.0, 152.9, 137.2, 135.6, 135.4, 132.9, 132.7, 132.5, 132.1, 131.8, 130.5, 129.2, 128.9, 128.7, 128.6, 126.9, 126.8, 120.8, 118.1, 117.5, 117.1, 113.8, 79.3, 76.8, 76.6, 72.8, 69.5, 66.4, 66.2, 65.0, 61.0, 60.5, 55.4, 40.0, 39.9, 39.0, 35.4, 35.0, 33.0, 32.9, 32.2, 31.7, 18.0, 16.1, 14.0, 13.7, 12.6, 12.5, 10.5, 10.2; IR(neat) 3479, 2964, 2931, 2875, 1714, 1699, 1651, 1614, 1585, 1514, 1454, 1398, 1379, 1301, 1274, 1247, 1174, 1068, 1035 cm^{-1} ; HRMS (ESI $^+$) calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{55}\text{NO}_9\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 706.3955, found 706.3797; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +4.23$ ($c = 0.53$, MeOH).

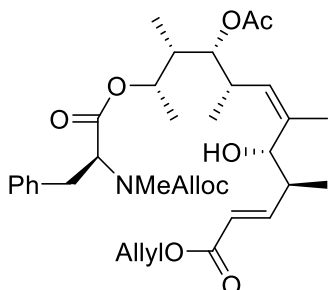
Synthesis of acetate **129**



To a solution of alcohol **128** (54.0 mg, 0.0765 mmol) in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (2 mL) was added Ac_2O (20 μL , 0.212 mmol), DIPEA (60 μL , 0.361 mmol), and DMAP (6.5 mg, 0.0532 mmol) at room temperature. After being stirred under an argon atmosphere for 1.5 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 (2 mL). The reaction mixture was extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (4/ 1) to give acetate **129** (53.2 mg, 0.0711 mmol, 93%, mixture of rotamers) as a colorless oil.

129 (Mixture of rotamers): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.25 (m, 7H), 7.11 (dd, $J = 16.0, 7.3$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.04-5.74 (m, 3H), 5.36 (dq, $J = 17.4, 1.4$ Hz, 1H), 5.30-5.33 (m, 2H), 5.23-5.13 (m, 2H), 4.97-4.86 (m, 1H), 4.91 and 4.73 (m, 1H, α -proton of amino acid rotamers), 4.68 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H) This peak has also small coupling, 4.60 (d, $J = 10.1, 1.8$ Hz, 1H), 4.57-4.40 (m, 3H), 4.11 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.32 (td, $J = 15.6, 5.0$ Hz, 1H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.83 and 2.80 (s, 3H, NMe rotamers), 2.68-2.56 (m, 2H), 2.113 and 2.105 (s, 3H, OAc rotamers), 2.04-1.90 (m, 1H), 1.65 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 170.3, 170.1, 166.5, 159.2, 156.5, 155.9, 153.06, 152.99, 133.9, 133.8, 132.9, 132.7, 132.58, 132.52, 130.4, 129.1, 129.0, 128.69, 128.61, 126.9, 126.8, 120.8, 118.1, 117.5, 117.2, 113.8, 79.4, 77.0, 76.9, 71.7, 71.6, 69.5, 66.4, 66.2, 65.0, 60.9, 60.5, 55.4, 39.2, 38.4, 38.3, 35.4, 35.1, 32.2, 31.7, 21.0, 18.3, 16.2, 14.0, 13.8, 10.3; IR(neat) 2972, 2937, 2879, 1714, 1695, 1651, 1614, 1585, 1514, 1454, 1373, 1311, 1238, 1174, 1060, 1033 cm^{-1} ; HRMS (ESI $^+$) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{57}\text{NO}_{10}\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 770.3880, found 770.3909; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +9.43$ ($c = 2.15$, MeOH).

Synthesis of alcohol **130**

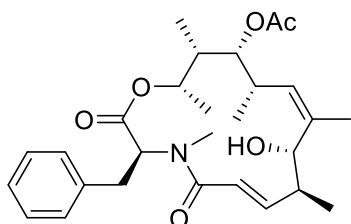


To a solution of acetate **129** (59.2 mg, 0.0792 mmol) in CH_2Cl_2 (1.9 mL) was added buffer (pH7, 0.1 mL) and DDQ (53.2 mg, 0.234 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. After being stirred under an argon atmosphere for 30 min at room temperature, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous

NaHCO₃ (2 mL). The reaction mixture was extracted with EtOAc for 3 times. The combined organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-Et₂O (4/ 1) to give alcohol **130** (48.4 mg, 0.0771 mmol, 98%, mixture of rotamers) as a colorless oil.

130 (Mixture of rotamers): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.15 (m, 5H), 7.04 (dd, *J* = 15.6, 8.2 Hz, 1H), 6.01-5.72 (m, 3H), 5.35 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H) This peak has also small coupling, 5.25 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H) This peak has also small coupling, 5.23-5.10 (m, 3H), 5.03-4.91 (m, 1H), 4.99 and 4.76 (m, 1H, α-proton of amino acid rotamers), 4.71-4.40 (m, 5H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.38-3.27 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.84 and 2.81 (s, 3H, NMe rotamers), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.10 and 2.09 (s, 3H, OAc rotamers), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.91 (dd, *J* = 10.1, 2.8 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.88-0.83 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 170.3, 170.2, 166.2, 156.5, 155.9, 152.0, 151.9, 137.2, 135.2, 135.1, 132.9, 132.7, 132.3, 131.9, 131.8, 129.0, 128.7, 128.6, 126.9, 126.8, 122.0, 121.9, 118.4, 117.6, 117.2, 77.6, 77.5, 77.4, 73.7, 73.5, 72.0, 71.8, 66.5, 66.3, 65.2, 61.0, 60.5, 40.9, 38.64, 38.55, 35.4, 35.1, 32.9, 32.2, 31.7, 21.0, 18.87, 18.78, 16.3, 15.3, 14.7, 11.1; IR(neat) 3469, 2972, 2935, 1714, 1695, 1651, 1454, 1373, 1311, 1236, 1176, 1143, 1018 cm⁻¹; HRMS (FAB⁺) calcd for C₃₅H₅₀NO₉ [M+H]⁺ 628.3486, found 628.3489; [α]_D²⁷ = -2.11 (c = 0.18, CHCl₃).

Synthesis of proposed structure of torrubiellutin C 131



To a solution of alcohol **130** (48.4 mg, 0.0771 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added PhSiH₃ (40 μL, 0.308 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (4.5 mg, 3.86 μmol) at room temperature. After being stirred under an argon atmosphere for 10 min, the reaction was quenched with silica gel (5 mg) and stirred for 1 h. The reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel eluted with CHCl₃-MeOH (39/ 1) to give *seco*-amino acid (32.0 mg, 0.0635 mmol, 82%) as a colorless oil. To a solution of *seco*-amino acid (28.1 mg, 0.0558 mmol) in ClCH₂CH₂Cl (30 mL) was added DIPEA (100 μL, 0.588 mmol) and BOP-Cl (75.1 mg, 0.295 mmol) at room temperature. The reaction temperature was raised to 40 °C and stirred for 1 h under an argon atmosphere. Then the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel eluted with hexane-EtOAc (7/ 3) to give proposed structure of torrubiellutin C **131** (16.5 mg, 0.0340 mmol, 61%, mixture of conformers) and as a colorless oil.

131 (Mixture of conformers): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.16 (m, 5H), 6.88 (dd, *J* = 15.1, 4.6 Hz, 1H : major), 6.21 (dd, *J* = 15.1, 2.3 Hz, 1H : major), 5.88 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H : minor), 5.70 (dd, *J* = 12.8, 4.2 Hz, 1H : major), 5.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H : minor), 4.93 (dd, *J* = 9.6, 1.8 Hz, 1H : major), 4.91 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H : major), 4.83 (s, 1H : major), 4.81 (qd, *J* = 6.9, 0.9 Hz, 1H : major), 4.70-4.62 (m, 2H : minor), 4.50 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H : minor), 3.56 (dd, *J* = 16.0, 4.1 Hz, 1H : major), 3.29 (dd, *J* = 14.2, 6.4 Hz, 1H : minor), 3.01 (s, 3H : major), 2.98 (dd, *J* = 15.6, 12.8 Hz, 1H : major), 2.84-2.75 (m, 1H : major), 2.82 (s, 3H : minor), 2.74-2.58 (m, 2H : minor), 2.46-2.35 (m,

1H : major), 2.06 (s, 3H : major), 1.96 (s, 3H : minor), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.76 (s, 3H : minor), 1.73 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H : major), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H : major), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H : minor), 1.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H : minor), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H : major), 0.97 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H : major), 0.96 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H : major), 0.85 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H : minor); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 170.7, 169.9, 169.7, 168.9, 147.0, 137.1, 136.9, 135.9, 132.4, 131.8, 130.8, 129.4, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 128.2, 127.1, 126.8, 124.1, 121.5, 80.2, 76.4, 74.9, 73.3, 71.8, 62.6, 57.4, 45.0, 44.1, 39.9, 39.3, 35.9, 34.4, 33.7, 32.9, 31.6, 21.7, 20.9, 20.8, 20.5, 19.2, 19.0, 18.4, 17.6, 15.9, 14.9, 13.3, 11.6; IR(neat) 3439, 2974, 2939, 1732, 1651, 1606, 1498, 1456, 1398, 1379, 1336, 1305, 1238, 1170, 1112, 1058, 1006 cm^{-1} ; HRMS (FAB $^+$) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 486.2856, found 486.2831; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -68.2$ ($c = 0.71$, CHCl_3).

謝辞

本研究において、その実施の機会を与えていただき、遂行にあたって終始、御指導、御鞭撻を賜りました、南雲紳史教授に心より感謝し、厚く御礼申し上げます。また、本研究を進めるにあたり、多岐に渡る御指導、御鞭撻を賜りました安井英子准教授に心より感謝し、厚く御礼申し上げます。

本論文作成の際、副査として様々な御助言、御助力を戴きました、横浜市立大学・及川雅人教授、日本大学・早川一郎教授、工学院大学・今村保忠教授、並びに、小林元康教授に厚く御礼申し上げます。

本研究の中で、計算化学による Torrubiellutin C 類縁体の配座解析並びに予測 NMR の計算、また本研究における様々な御助言を賜りました、明治薬科大学・高取和彦教授に厚く御礼申し上げます。

本研究の中で、シリル基を含む化合物の質量分析を行なっていただきました、北海道科学大学・鈴木裕治講師に厚く御礼申し上げます。また、5-*epi*-torrubiellutin C の生理活性評価を行なっていただきました、工学院大学・大野修准教授に厚く御礼申し上げます。

本研究の遂行と研究生生活における様々な場面で互いに協力し、支え、励まし合いながら共に過ごした工学院大学・有機合成化学研究室の皆様へ深く感謝致します。

最後に、私の博士課程進学を快く受け入れ、研究生生活を支援していただいた両親に心より感謝致します。