

学位論文 博士 (工学)

2,4,6-トリイソプロピルフェニルリチウムを用いた **Barbier**
型反応によるアリール- β -C-グリコシド合成法の開発と
パエシロマイシン **B** の全合成

平成 27 年度

慶應義塾大学大学院理工学研究科

大場 清美

目次

序論.....	1
第一節 生理活性物質としてのアリール-C-グリコシド.....	2
第二節 アリール-C-グリコシドの合成法.....	4
第三節 電子求引性置換基を持つアリール-C-グリコシドの合成法.....	8
第四節 パエシロマイシン B の単離とレゾルシノールマクロライドについて.....	10
第五節 レゾルシン酸ラクトンに関する過去の合成研究.....	13
第六節 パエシロマイシン B の合成戦略.....	15
本論.....	16
第一章 芳香環部位に電子求引性官能基を有するアリール- β -C-グリコシド の新規合成法の開発.....	17
第一節 ハロゲン-メタル交換金属試薬の検討.....	17
第二節 ベンジル保護アルドノ- δ -ラクトンへの求核付加反応における基質適応性の 検討.....	23
第三節 トリメチルシリル保護グルコノ- δ -ラクトンへの求核付加反応における基質適 応性の検討.....	26
第四節 グルコノ- δ -ラクトンへの求核付加反応における立体選択性.....	28
第五節 δ -ラクトンへの求核付加反応における反応温度の検討.....	32
第六節 ラクトールの還元.....	38
第七節 メチルグリコシド及びスピロケタールの還元.....	42
第二章 パエシロマイシン B の全合成:閉環メタセシスルート.....	48
第一節 逆合成解析.....	48

第二節 トリメチルシリル保護グルコノ- δ -ラク톤を用いた求核的カップリング反応の 初期検討	50
第三節 3-デオキシ-グルコノ- δ -ラク톤を用いた求核的カップリング反応	55
第四節 パエシロマイシン B の全合成	61
第五節 6'-エピ-パエシロマイシン B の合成	70
第三章 パエシロマイシン B の全合成:分子内 NHK カップリングルート	72
第一節 逆合成解析	72
第二節 分子内 NHK カップリング反応によるパエシロマイシン B 及び 6'-エピ-パエ シロマイシン B の全合成	73
第四章 パエシロマイシン B の全合成:分子内求核付加反応ルート.....	77
第一節 逆合成解析	77
第二節 分子内求核付加反応ルートによるパエシロマイシン B 及び 6'-エピ-パエシロ マイシン B の全合成	79
第三節 分子内求核付加反応における立体選択性.....	87
結論.....	89
実験の部.....	95
第一章に関する実験.....	95
第二章に関する実験.....	188
第三章に関する実験.....	280
第四章に関する実験.....	309
参考文献.....	365
謝辞.....	370

略語表

Ac	acetyl
APCI-MS	atmospheric-pressure chemical ionization mass spectrometry
ATR-IR	attenuated total reflection infrared spectroscopy
Bn	benzyl
CAN	ceric ammonium nitrate
COSY	correlated spectroscopy
CSA	camphorsulfonic acid
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess–Martin periodinane
ESI-MS	electrospray ionization mass spectrometry
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
HRMS	high resolution mass spectrometry
LRMS	low resolution mass spectrometry
MesLi	mesityllithium
MOM	methoxymethyl
NHK coupling	Nozaki–Hiyama–Kishi coupling
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
PMP	<i>para</i> -methoxyphenyl
RCM	ring closing metathesis
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TIPPBr	2,4,6-triisopropylphenyl bromide (1-bromo-2,4,6-triisopropylbenzene)
TIPPLi	2,4,6-triisopropylphenyllithium
TMS	trimethylsilyl

序論

第一節 生理活性物質としてのアリール-C-グリコシド

アリール-C-グリコシドは、天然から産生される重要な化合物群で、様々な生理活性を示す (Figure 1)¹。一例として、ベルゲニン (bergenin)²は 4-O-メチル没食子酸の C-グルコシドで抗炎症作用や免疫調節作用を示し、パピュラカンジン D (papulacandin D)³は特徴的なスピロケタール構造を有するグルコシドで、抗真菌作用を示す。また、マンギフェリン(mangiferin)⁴はキサントンの C-グルコシドであり、抗菌作用や抗糖尿病作用を有し、サルモケリン S4 (salmochelin S4)⁵は C-グルコシル化されたエンテロバクチンの誘導体で、3 価の鉄イオンに対して非常に高い親和性を示す。

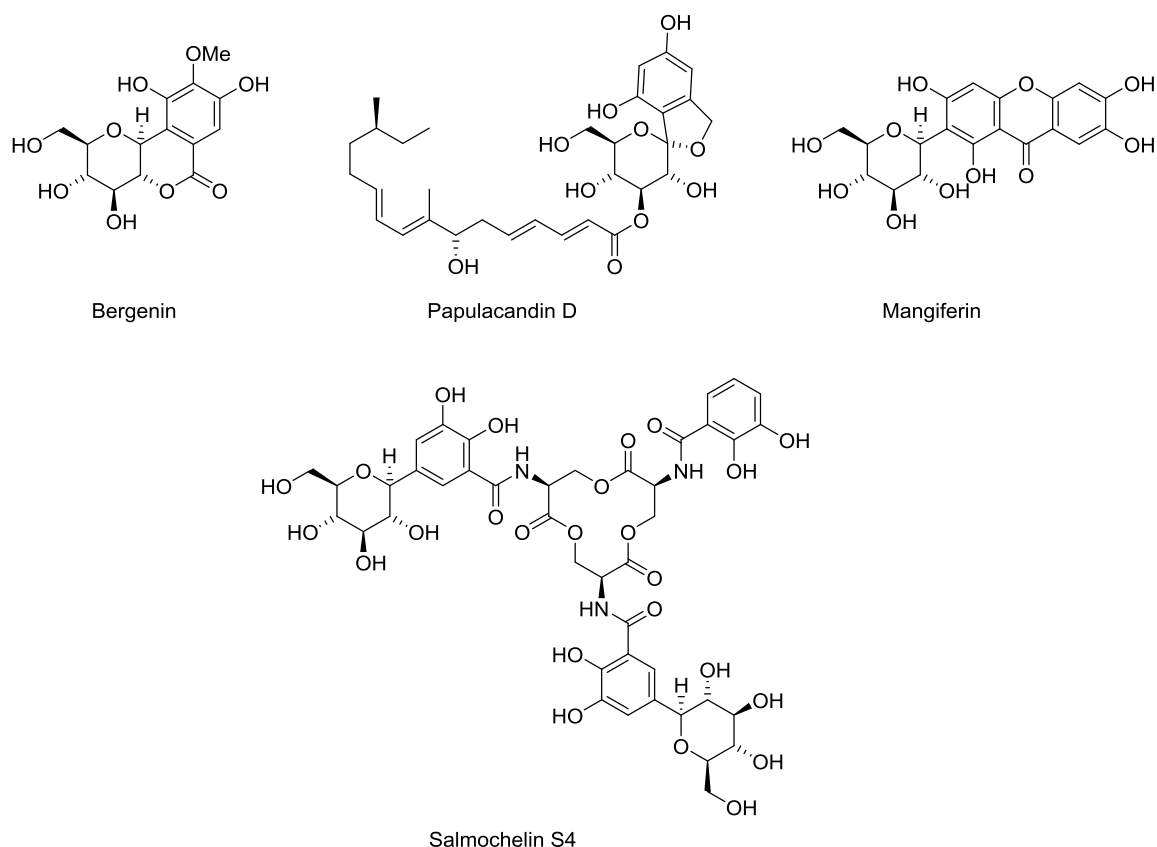


Figure 1 生理活性を示すアリール-C-グリコシド

さらに、近年、アリールグリコシド誘導体に抗糖尿病としての薬理活性が見い出され、活発な創薬研究が行われている⁶。その過程で、アリール-*O*-グリコシドと比較し、生体内の加水分解酵素に対して安定で、代謝を受けにくいアリール-*C*-グリコシド誘導体が合成、開発されてきた。カナグリフロジン (canagliflozin) やダパグリフロジン (dapagliflozin) など、そのいくつかは2型糖尿病治療薬として、既に臨床応用されている(Figure 2)。

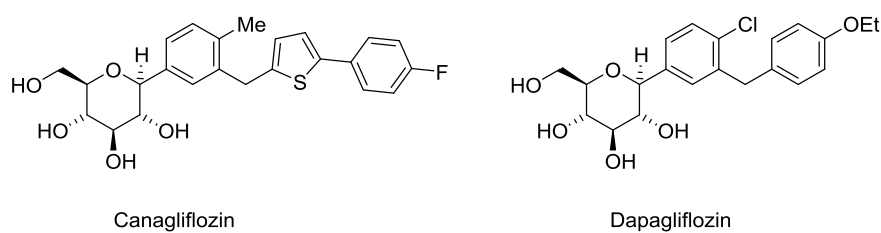


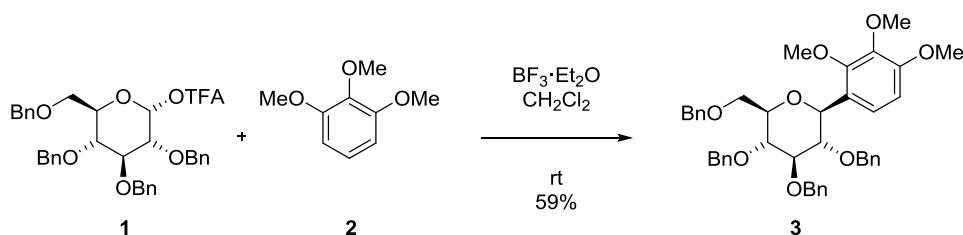
Figure 2 2型糖尿病治療薬

第二節 アリール-C-グリコシドの合成法

第一節で述べた理由により、アリール-C-グリコシドはますます注目を集めており、結果としてこれまで多くの合成法が開発されてきている⁷。これらの中で汎用されているものとしては以下の合成法が挙げられる。

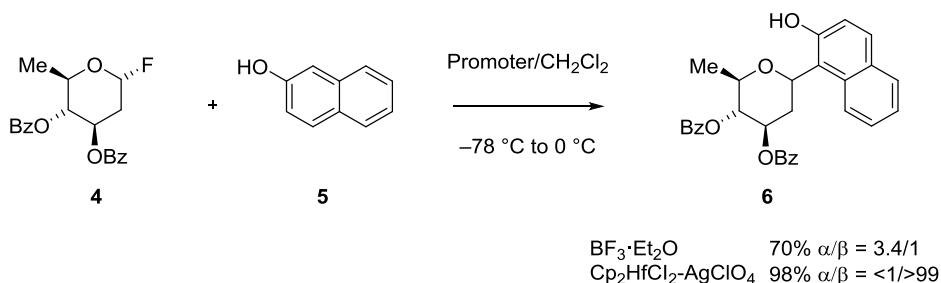
- (1) ルイス酸触媒を用いたグリコシルドナーの求電子反応による合成
- (2) フェノールの Fries 型転位反応 (*O-C migration*) による合成
- (3) グリコシルドナー(ハライド、ラクトン等)へのアリールメタルの求核反応による合成
- (4) 遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応による合成

ルイス酸触媒を用いた求電子反応による合成は C-グリコシドの代表的な合成法であり、1940年代から現在まで実に広範に研究がなされている。グリコシルドナー側の脱離基としてはハライド(F, Cl, Br)、アシル基(OAc, COCF₃, OCO(C₆H₄)NO₂)、トリクロロアセトイミデート基(OC(=NH)CCl₃)、ピリジルチオ基(S-(2-pyridyl))、アルコキシ基(OMe 等)、シロキシ基(OTMS 等)などが用いられるが、特にトリクロロアセトイミデート基は温和な条件で反応が進行しやすく汎用されている。ルイス酸も様々なもの (AlCl₃, BCl₃, SnCl₄, BF₃·Et₂O, TMSOTf, AgOTf, ZnCl₂, ZnO, Cp₂HfCl₂, AgClO₄, etc.) が用いられている。ただし、グリコシルアクセプターとしてはアルコキシ基を含むような電子豊富な芳香環を用いる必要があり、電子求引性の置換基があると反応が進行しなくなるという欠点がある。また、アノマー位の立体選択性はピラノース環(6員環)の場合は比較的高く、2位の置換基にはあまり左右されず、より熱力学的に安定なβアノマーが優先する。一方、フラノース環(5員環)の場合、選択性は高くなく、2位の置換基に影響を受けやすい。一例として、Schmidt らは三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体存在下、α-D-グルコピラノシルトリフルオロアセテート **1** と1,2,3-トリメトキシベンゼン (**2**) の反応により、59%の収率でアリール-β-C-グルコシド **3** を得ている (Scheme 1)⁸。



Scheme 1 ルイス酸触媒を用いた求電子反応による合成

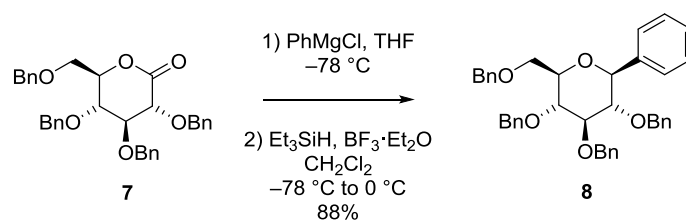
無保護の水酸基をもつグリコシルアクセプターを用いる場合、初めに *O*-グリコシドが生成した後、オルト位に転位する(Scheme 2)⁹。鈴木らは、フッ化糖 **4** と 2-ナフトール (**5**) との反応により、水酸基のオルト位が *C*-グリコシル化された **6** を高収率で得ている。電子豊富な芳香環にしか適応はできないものの、この方法を用いると糖の導入位置を制御することができる。水酸基はその後、除去あるいは他の官能基に変換できる。また、立体選択性に関しては反応の温度、用いるルイス酸触媒等に大きな影響を受ける。



Scheme 2 Fries 型転位反応による合成

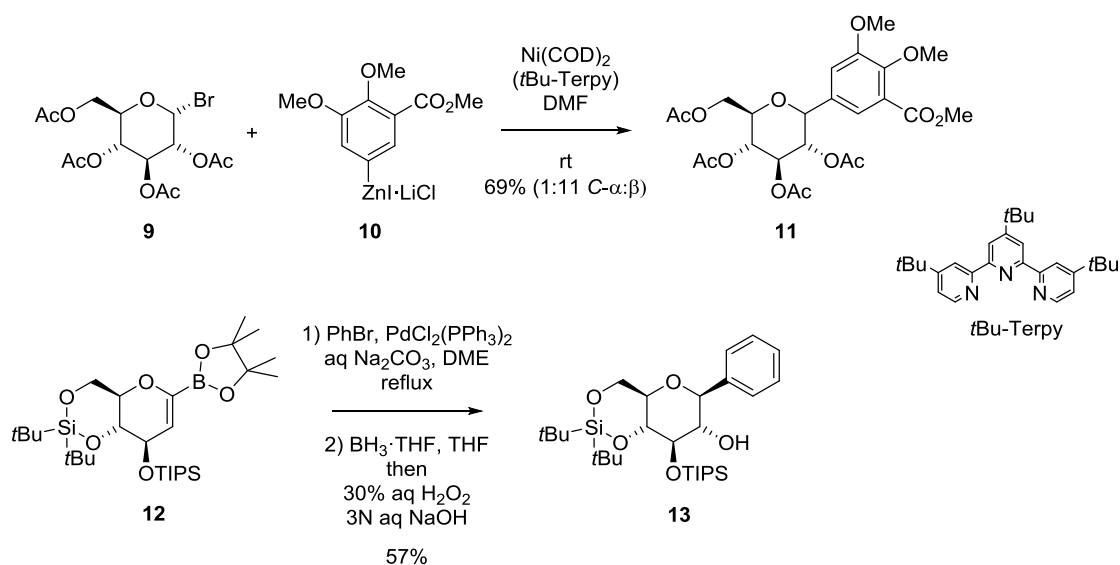
グリコシルドナーへのアリアルメタルの求核反応による合成では、グリコシルドナーとしては主にハライド、ラクトンなどが用いられる。ハライドを用いた場合は収率、立体選択性ともにあまり良い結果が得られていない。また、反応性を上げるため水酸基の保護基としてアシル基を導入する必要があることもあり、過剰の金属試薬が必要となる。一方、ラクトンをグリコシルドナーとして用いる反応(Scheme 3)¹⁰ は、生じた水酸基を還元(トリエチルシラン-三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、シアノ水素化ホウ素ナトリウム-パラ-トルエンスルホン酸 等)する

工程を要するが、 β 立体選択的に還元することも可能で、非常に有用な方法である。Kraus^{10b} は、ベンジル保護されたグルコノ- δ -ラクトン **7** とフェニルマグネシウムクロリドとの求核付加反応、続くシラン還元により、フェニル- β -C-グルコシド **8** が、88%の収率で得られることを報告している。ただし、アリールメタルの金属種としては主にリチウムやマグネシウム等の反応性の高いものが用いられるため、これらと反応してしまう官能基は共存できない。



Scheme 3 グルコノ- δ -ラクトンへのアリールメタルの求核付加反応-デオキシ化による合成

遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応による合成¹¹の代表的な例として、ニッケル触媒を用いた sp^3 -グリコシルハライドとアリール亜鉛化合物とのカップリング反応、及びグリカールボロン酸エステルとアリールハライドのパラジウム触媒を用いたカップリング反応-ヒドロボレーション反応の例を示した(Scheme 4)。



Scheme 4 遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応による合成

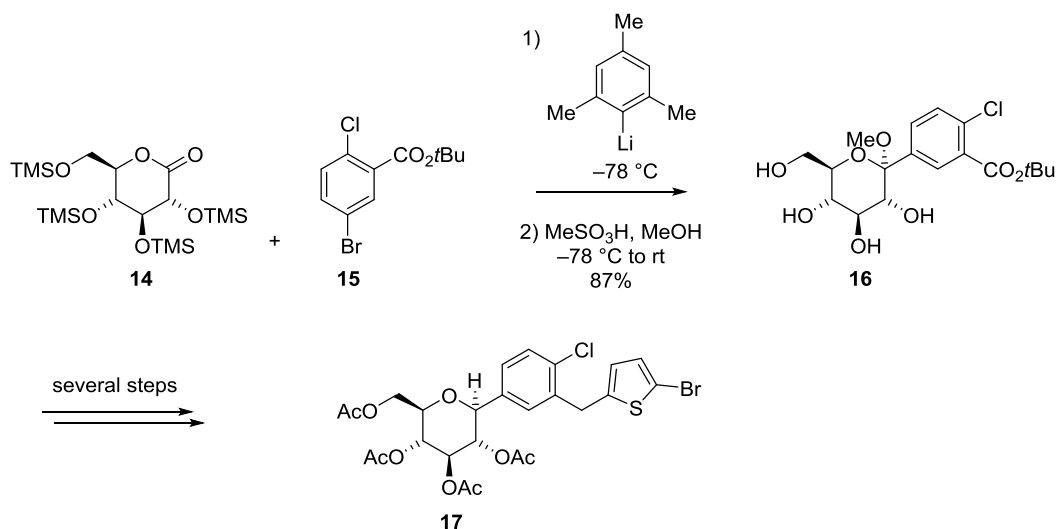
Gagné ら^{11c} は、グリコシルブロミド **9** と、アリール亜鉛 **10** をニッケル触媒存在下反応させ、カップリング成績体 **11** を 69%の収率で得た。基質適応性という面ではオルト位への置換は許容しないなど、やや制限はあるものの、室温という温和な条件で、C-グリコシドを1工程で得ることができ効率的な反応であると考えられる。一方、パラジウム触媒を用いたカップリング反応-ヒドロボレーション反応による合成法は、2工程を要するものの、比較的温和な条件で、幅広くアリール部位を変換できる有用な方法である。坂槇ら^{11d}は、グルカールボロン酸エステル **12** とブロモベンゼンとのパラジウム触媒を用いた鈴木-宮浦クロスカップリング反応、続くヒドロボレーション反応により、57%の収率でフェニル-β-C-グリコシド **13** が得られることを報告している。この合成法は、入手しやすい様々なアリールブロミドを原料として用いることができる点で、非常に有用な反応である。問題となる点としては、グリカールボロン酸エステルの合成時に *tert*-ブチルリチウムを使用しており大量合成が難しい点、また、2工程目のヒドロボレーションの収率がそれほど高くない点がある。

第三節 電子求引性置換基を持つアリール-C-グリコシドの合成法

アリール-C-グリコシドの合成法には、これまで述べてきたように多くの有用な方法があるものの、基質適応性、立体選択性、大量合成への適応性などに一長一短があり、高効率な補完的合成法は、今なお求められている。特に芳香環部位に電子求引性置換基を持つようなアリール-C-グリコシドの場合には、遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応以外の直接的な合成法は限られてしまう。

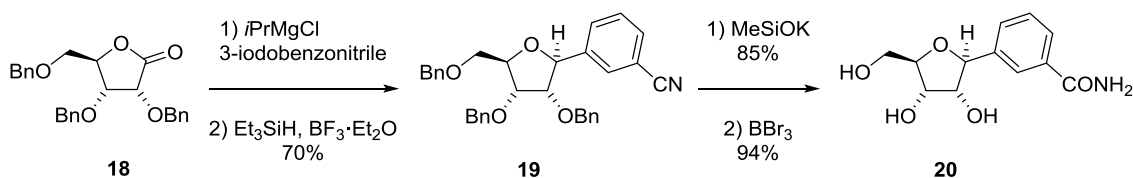
一方、アリールリチウムやアリールマグネシウム等をアルドノラクトンへ求核付加させ、生じたラクトールをデオキシ化し、アリール-β-C-グリコシドを合成する方法は、その汎用性や高い立体選択性、さらに簡便な調製手順により大量合成にも向いていることなどから、有機合成化学の分野において広く用いられている^{10,12}。ただし、有機金属種の反応性が高いことから、これらと反応するエステルやシアノ基などの置換基を有する基質に適用した例はこれまでほとんどなく、これまで、保護されたアルコール体やアセタール体で反応を行い、脱保護、酸化するなどの間接的な方法が取られてきた¹³。そこで、この求核付加-デオキシ化反応によるアリール-C-グリコシド合成を、エステルやシアノ基などの置換基を有する基質に適用することができるようになれば、非常に有用な合成法になるものと考えられる。

近年、様々な官能基選択的ハロゲン-メタル交換試薬が研究され、実用されている¹⁴。これらを用いて生じさせたアリール金属とアルドノラクトンとの反応例として、野村ら^{6d}のグループは、メシチルリチウムを用いたアリール-β-C-グルコシド **17** の合成を報告している。すなわち、トリメチルシリル保護したグルコノ-δ-ラクトン **14** と、芳香環部位に *tert*-ブチルエステル基を有するアリールブロミド **15** からメシチルリチウム (MesLi) を用いたハロゲン-メタル交換反応により生じさせたアリールリチウムとの求核的カップリング反応により付加体を得た後、メタンスルホン酸-メタノール処理することにより、メチルグリコシド **16** を合成した。その後、数工程をかけてアリール-β-C-グルコシド **17** へと誘導した(Scheme 5)。



Scheme 5 メシチルリチウムを用いた合成例

また、Pankiewicz ら¹⁵のグループは、イソプロピルマグネシウムクロリドを用いた C-ヌクレオシドの合成を報告している。すなわち、3-ヨードベンズニトリルからハロゲン-メタル交換により生じさせた Grignard 試薬を、ベンジル保護されたリボノ- γ -ラクトン **18** と反応させ、生じた水酸基をシラン還元により除去し **19** を得た。その後、芳香環上のシアノ基のアミド基への変換、ベンジル基の脱保護により C-ヌクレオシド **20** へと導いた(Scheme 6)。



Scheme 6 イソプロピルマグネシウムクロリドを用いた合成例

このように限られた報告例はあるものの、体系立てた研究の報告はこれまでなされていない。今回、著者は、エステルやシアノ基などの電子求引性置換基を芳香環部位に有するアリールハライドから、官能基選択的なハロゲン-メタル交換試薬を用いて生じさせたアリール金属と、アルドノラクトンとの求核付加反応、続くデオキシ化反応による新規アリール- β -C-グリコシド合成法を開発すべく研究を開始した。

第四節 パエシロマイシン B の単離とレゾルシノールマクロライドについて

レゾルシニン酸ラクトン類(RALs) とジヒドロキシフェニル酢酸ラクトン類 (DALs) は、ポリケチド合成酵素により産生されるマクロライドの一群であり、レゾルシノール芳香環がマクロライド核に結合した構造を有することよりレゾルシノールマクロライドと呼ばれ、これまで両者合わせて 60 以上の天然物が報告されている(Figure 3)。レゾルシノールマクロライドは興味深い構造を有し、また、抗癌作用や、抗菌作用、抗マalaria作用など多様な生理活性を示すため、近年、ますます注目を集めており、多くの薬理学的研究や、合成化学的研究がなされている¹⁶。代表的な化合物の例として、熱ショックタンパク 90 (HSP90) 阻害作用を有するラディシコール (radicicol)¹⁷ や、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ(mitogen-activated protein kinases) を不可逆的に阻害するハイポセマイシン (hypothemycin)¹⁸、抗炎症作用を有するクルブラリン (curvularin)¹⁹ などが挙げられる。ラディシコールは 1953 年に初めて発見されたレゾルシニン酸ラクトンでもある。

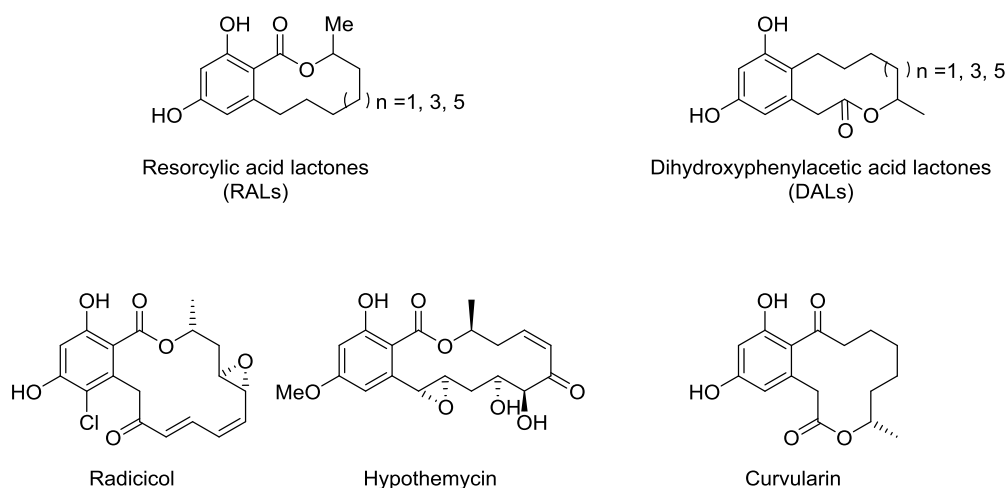


Figure 3 レゾルシニン酸ラクトンとジヒドロキシフェニル酢酸ラクトン

このような背景のもと、2010年に Chen と Weiは、*Paecilomyces* sp. SC0924 菌株の培養物から抽出した新規な RALs を、パエシロマイシン A-F (paecilomycins A-F, **21–26**)²⁰ として報告した(Figure 4)。また、続いて、2012 年にパエシロマイシン G-I (paecilomycins G-I, **27–29**)²¹ を、2013 年にパエシロマイシン J-M (paecilomycins J-M, **30–33**)²² を単離、報告した。

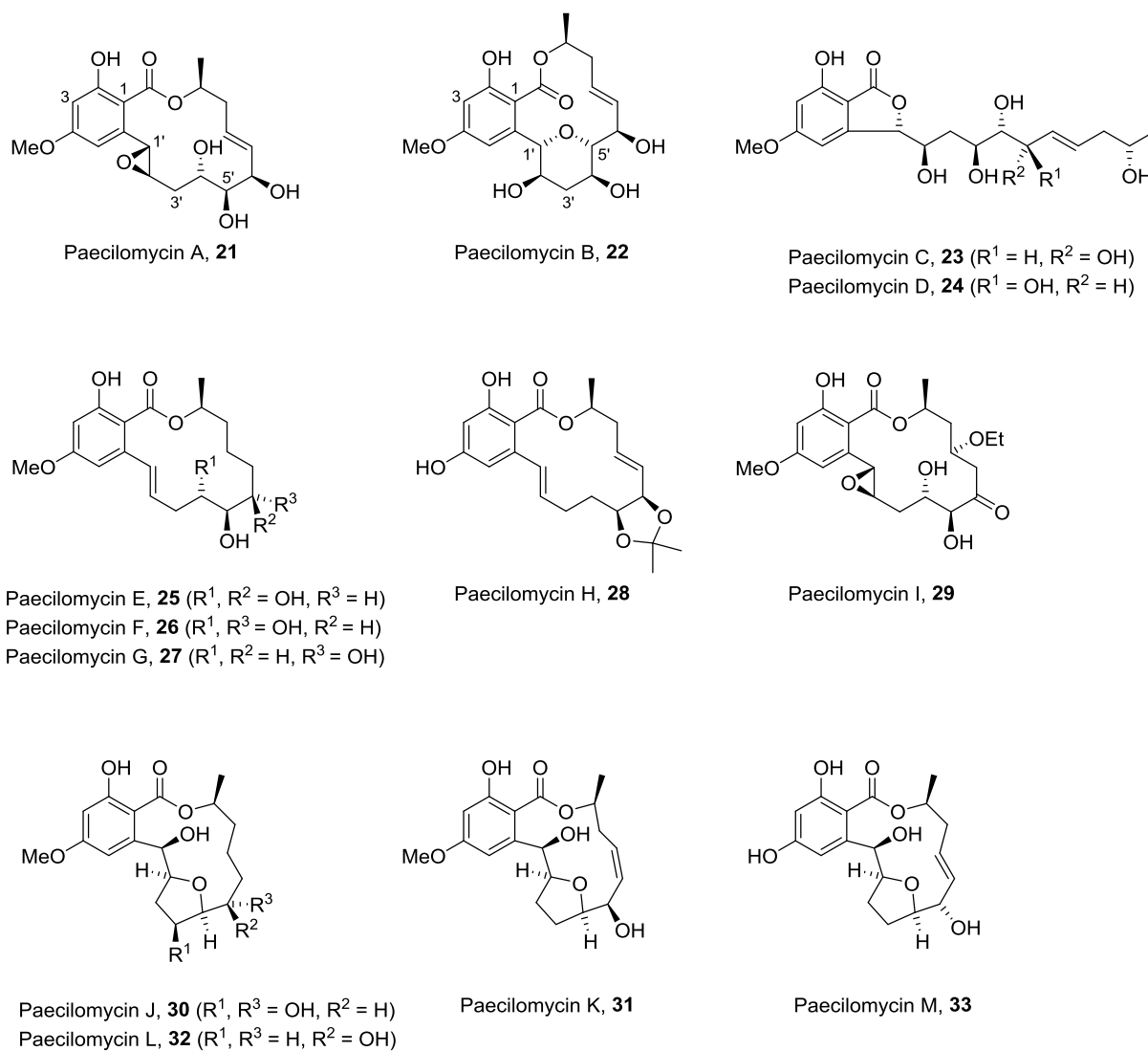


Figure 4 パエシロマイシン A–M, **21–33**

パエシロマイシン A-F の抗マラリア活性が試験され、中程度から高い抗マラリア活性を示すことが明らかとなった(Table 1)²⁰。すなわち、クロロキン感受性株 3D7 に対し、パエシロマイシン E (25) は、20.0 nM と、対照化合物であるクロロキン(chloroquine)やアーテミスニン(artemisinin)と同じような高活性を示し、パエシロマイシン A (21)、B (22)、F (26)は中程度の活性を示した。一方、クロロキン耐性株 Dd2 に対しては、パエシロマイシン E (25)、F (26)が中程度の活性を示すに止まった。

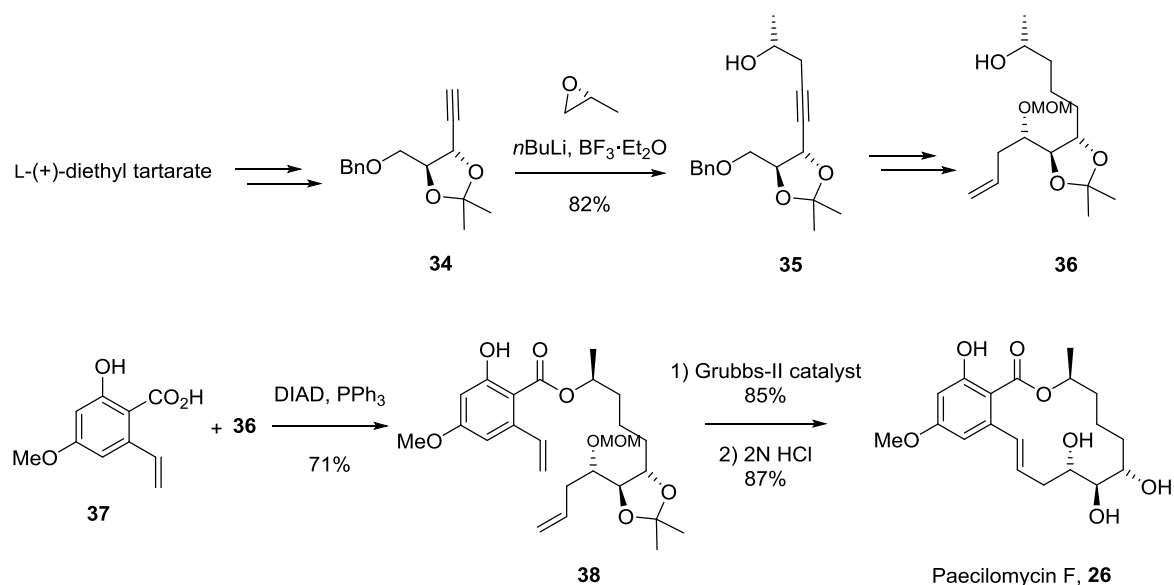
Table 1 21–26 の抗マラリア活性

Compound	IC ₅₀ (μM)	
	<i>Plasmodium falciparum</i> lines 3D7	<i>Plasmodium falciparum</i> lines Dd2
21	0.78	> 50
22	3.8	> 50
23	> 50	> 50
24	> 50	> 50
25	0.020	8.8
26	1.1	1.7
Chloroquine	0.0235	0.1126
Artemisinin	0.0125	0.0135

これらパエシロマイシン類の中でも、パエシロマイシン B (22) は 14 員環ラク톤の中にテトラヒドロピラン環を有する。すなわちアリール-C-グリコシド構造をもつ。このような特徴的な構造を持つものは RALs の中でもパエシロマイシン B だけであり、特に興味を持たれる。このテトラヒドロピラン環は、パエシロマイシン A のエポキシドと 5'-水酸基との分子内 S_N2 反応により形成されたものと考えられる²⁰。このような構造的な新規性と、生理活性等からパエシロマイシン類は魅力的な全合成の標的となっている。ただし、これまでパエシロマイシン E (25) 及びパエシロマイシン F (26) の全合成²³が報告されたものの、パエシロマイシン B (22) の全合成の報告例はない。筆者はパエシロマイシン B がエステルを有するアリール-β-C-グリコシド構造を有することから、新規合成法を活用できる良い標的化合物であると考え、その合成研究を開始することとした。

第五節 レゾルシン酸ラクトンに関する過去の合成研究

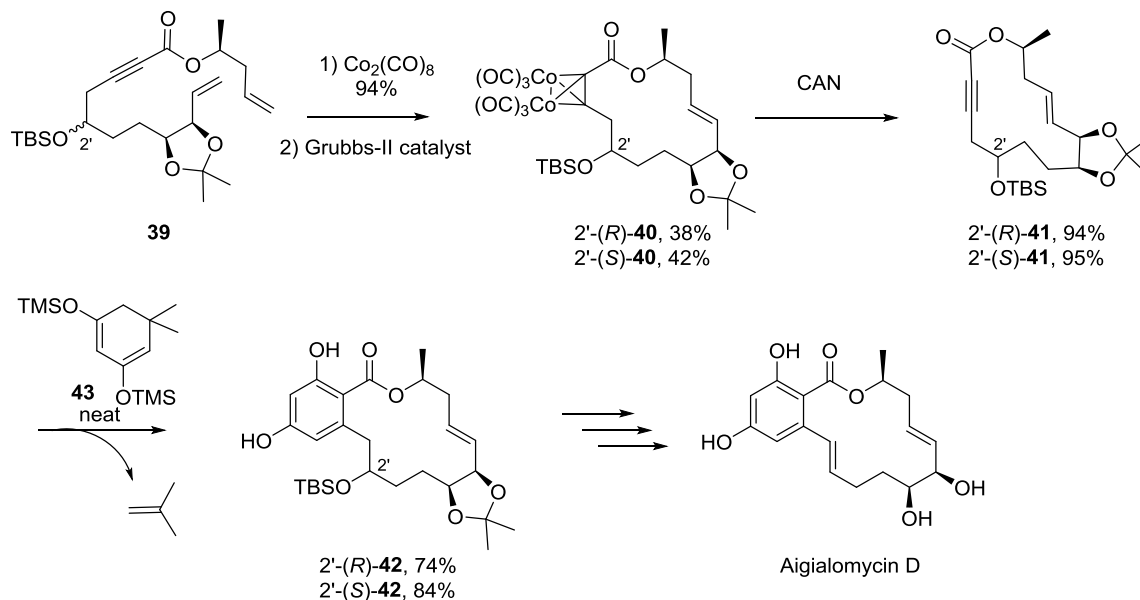
レゾルシン酸ラクトンに関する合成研究は幅広く行われており、マクロ環化の方法としては山口法や光延法等によるマクロラクトン化反応、閉環メタセシス反応、分子内野崎-檜山-岸カップリング反応など多岐に渡るものの、その立体選択性の良さ、収率の良さなどから第二世代 Grubbs 触媒等を用いた閉環メタセシス反応が多用されている。一例として Srihari ら^{23a}によるパエシロマイシン F (**26**) の全合成の概略を示す(Scheme 7)。



Scheme 7 Srihari らによるパエシロマイシン F (**26**) の全合成経路

Srihari らは酒石酸ジエチルより誘導した末端アセチレン体 **34** と光学活性なプロピレンオキシドとの反応によりホモプロパギルアルコール **35** とした後、亜鉛を用いた立体選択的なアリル化反応等を経てオレフィン体 **36** を得た。**36** の 2 級アルコール部位とカルボン酸 **37** との光延反応により、末端オレフィンを二つ有するエステル体 **38** とした後、第二世代 Grubbs 触媒を用いた閉環メタセシス反応によりマクロ環化を行い、高収率で環化体を得た。最後に脱保護を行い、パエシロマイシン F (**26**) の全合成を達成した。

また、Danishefskyら^{16d}は最後に芳香環を構築するというユニークな方法により、アイギアロマイシン D の全合成を達成している(Scheme 8)。



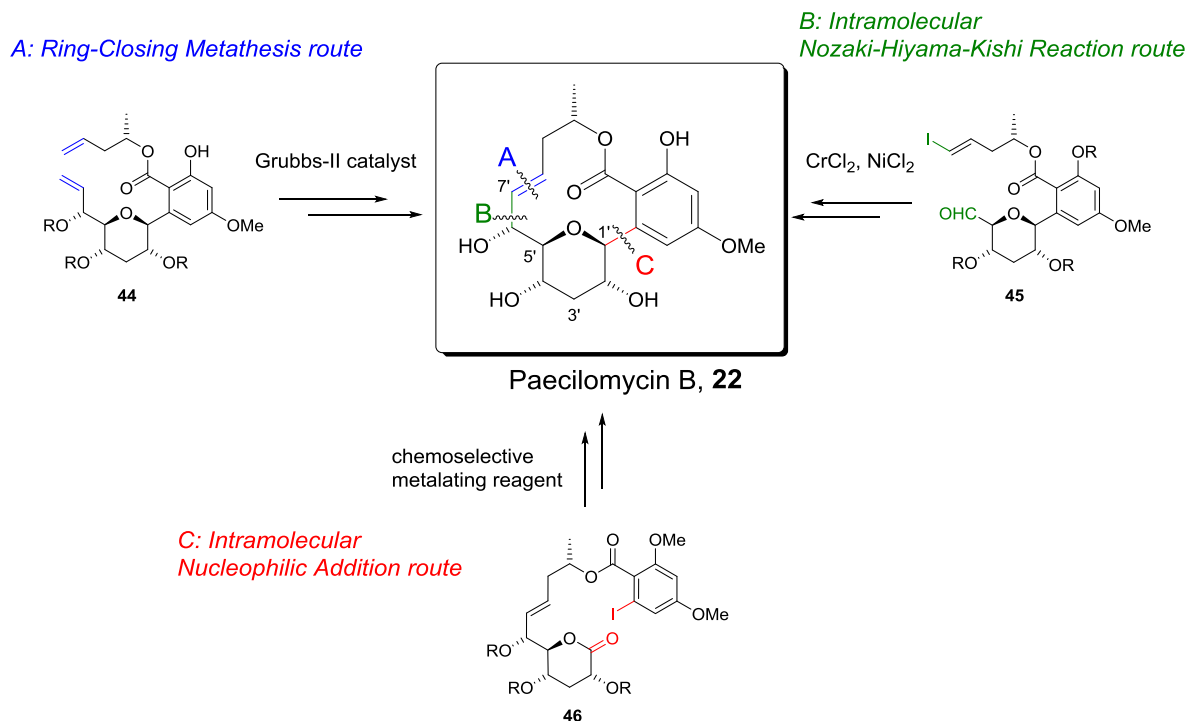
Scheme 8 Danishefskyらによるアイギアロマイシン D の全合成経路

すなわち、**39** のアルキン部位を、ジコバルトヘキサカルボニル錯体としてマスクした後、第二世代 Grubbs 触媒を用いた閉環メタセシス反応によりマクロ環化を行い、環化体 **40** を高収率で得た。コバルト錯体部位を、硝酸アンモニウムセリウム(IV)を用いてアセチレンへと戻し **41** を得た後、ジシロキシジエン **43** とのディールスアルダー反応を行った。イソブテンの脱離を伴いながら反応は進行し、レゾルシン酸マクロライド **42** が生成した。最後に脱水、及び水酸基の脱保護を行い、アイギアロマイシン D の全合成を達成している。

第六節 パエシロマイシン B の合成戦略

レゾルシン酸ラクトンに関する過去の合成研究例を分析した結果、マクロラクトン環の構築には閉環メタセシス反応を採用することが、成功確度が高いと判断した。特に、テトラヒドロピラン環を先に構築しておけば、反応点が近接しやすく、より反応性は高まるものと考えた。そこで、C-グリコシド骨格を構築した後、増炭反応によりジエン **44** を構築し、閉環メタセシス反応で環化を行うルートを第一優先とし、検討を開始した(Scheme 9)。

一方、全合成の確度を上げるため、また、合成法の多様性を広げ、今後の誘導体合成につなげるべく、他のルートも検討した。すなわち、アルデヒド基を有するビニルヨード **45** の NHK 反応によりマクロ環化を行うルートや、よりチャレンジングではあるが、アリールヨード **46** に対し、官能基選択的なハロゲン-メタル交換試薬を用いてアリールメタルを生じさせ、分子内のラクトンと求核的に反応させ、マクロ環を構築する方法の可能性も視野に入れ、研究を進めた。



Scheme 9 パエシロマイシン B の合成戦略

本論

第一章 芳香環部位に電子求引性官能基を有するアリール-β-C-グリコシドの新規合成法の開発

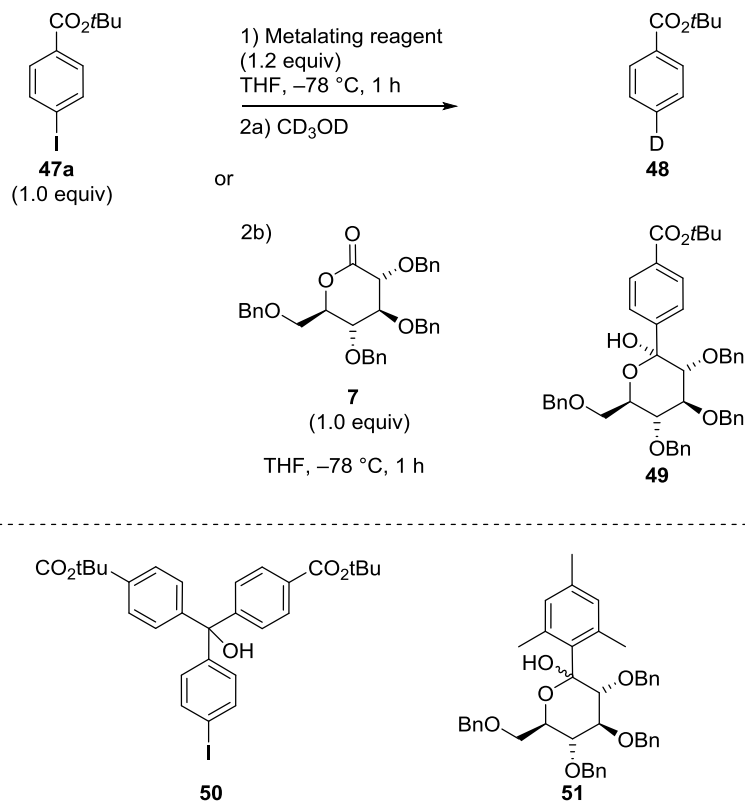
第一節 ハロゲン-メタル交換金属試薬の検討

始めに、様々な金属化試薬を用い、パラ位に *tert*-ブチルエステル基を持つアリールヨージド **47a** のハロゲン-メタル交換反応を検討した(Table 2)。反応条件としては THF 中、-78 °C にて **47a** と金属化試薬とを 1 時間反応させた後、重メタノールでクエンチした。*n*-ブチルリチウムや *tert*-ブチルリチウムではエステル部位が求核攻撃を受けたり、生成したアリールリチウムが **47a** のエステル部位と反応して生じた 3 級アルコール体 **50** が副生したりするなどが原因となり、低収率でしか重水素化体 **48** を得ることができなかった(entries 1 and 2)。一方、マグネシウムアート錯体(*n*Bu₃MgLi)²⁴ や Grignard 試薬(*i*PrMgCl·LiCl)²⁵ 及びメシチルリチウム(MesLi)²⁶ を用いた場合はそれぞれ 92%, 92%及び 76%と良好な収率で **48** を得ることができた(entries 3-5)。

次に、これらハロゲン-メタル交換反応で生じさせたアリール金属種と、ベンジル保護グルコノ-δ-ラクトン **7** との反応を検討した(entries 1-5)。生じたラクトールは熱力学的に安定な C-β 体 **49** のみであった。概ね、重水素化の収率と同様な結果が得られたものの、*n*Bu₃MgLi 及び *i*PrMgCl·LiCl を用いた場合は、生じた金属種がアリールリチウムに比べてその求核力が弱いためか、比較的高い温度が必要で、その収率はそれぞれ 49%, 55%とやや低いものであった(entries 3 and 4)。これら通常の Grignard 型の反応条件に対し、金属試薬中にアリールヨージド **47a** とベンジル保護グルコノ-δ-ラクトン **7** を加え、*in situ* にアリール金属種を発生させトラップさせる手法(Barbier 型の反応条件)で反応を試みたところ、10%から 20%程度の収率の向上が見られた(entries 1, 4 and 5)。

最も良い収率が得られた MesLi を用いた反応での副生成物を精査したところ、少量の MesLi とδ-ラクトン **7** との付加体 **51** の生成が確認されたため、ハロゲン-メタル交換試薬として、より嵩高い 2,4,6-トリイソプロピルフェニルリチウム(TIPPLi)^{26b} の使用を考えた。TIPPLi は市販されている 1-ブロモ-2,4,6-トリイソプロピルベンゼン(TIPBr)と等モル当量の *n*-ブチル

Table 2 電子求引性置換基を有するアリールヨージド **47a** のハロゲン-メタル交換反応及びベンジル保護グルコノ- δ -ラクトン **7** とのカップリング反応



Entry	Reagent	48 (yield, %) ^a	49 (yield, %) ^a	
			Grignard-type addition	Barbier-type addition
1	<i>n</i> BuLi	26	28	38
2	<i>t</i> BuLi	16	12	N.T. ^b
3	<i>n</i> Bu ₃ MgLi	92	49 ^c	N.T.
4	<i>i</i> PrMgCl·LiCl ^d	92	55	71
5	MesLi ^e	76 [71] ^f	68	76
6	TIPPLi ^g	70 [87] ^f	62	90

^a Isolated yield.

^b Not tested.

^c The reaction was performed at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, then allowed to warm to $0\text{ }^\circ\text{C}$.

^d Performed at $-60\text{ }^\circ\text{C}$.

^e Prepared from mesityl bromide and *n*BuLi at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h.

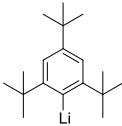
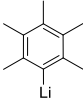
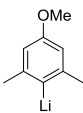
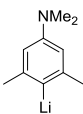
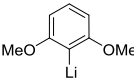
^f Performed at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 10 min.

^g Prepared from 2,4,6-triisopropyl bromide and *n*BuLi at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h.

リチウムをTHF中、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて反応させることにより容易に調製することができる。重水素化反応とラクトンとのGrignard型の反応の収率はMesLiとそれほど大きな違いはなかったものの、Barbier型反応条件で大きく収率が向上し、90%の高収率でカップリング成績体であるラクトール **49** を得ることができた(entry 6)。

TIPPLiがハロゲン-メタル交換試薬として高い有効性を示すことが判明したため、種々の置換フェニルリチウム試薬を用い、電子求引性置換基を有するアリアルヨージド **47a** のハロゲン-メタル交換反応、及びベンジル保護グルコノ- δ -ラクトン **7** とのカップリング反応を検討した(Table 3)。

Table 3 置換フェニルリチウムを用いたハロゲン-メタル交換反応

Entry	Reagent	48 (yield, %) ^a	49 (yield, %) ^a	
			Grignard-type addition	Barbier-type addition
1		16	N.T. ^b	N.T.
2		86	76	83
3		90	76	91
4		73	N.T.	N.T.
5		0	N.T.	N.T.

^a Isolated yield.

^b Not tested.

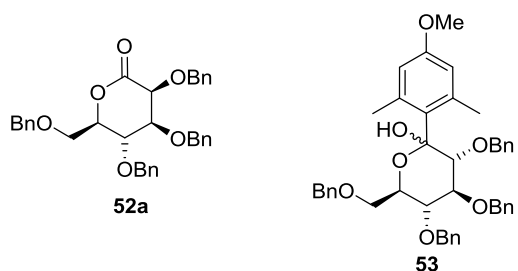
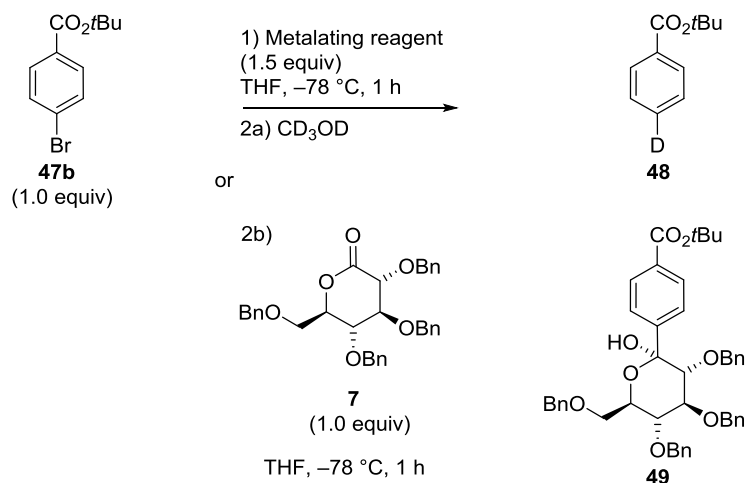
嵩高い2,4,6-トリ-*tert*-ブチルフェニルリチウムはハロゲン-メタル交換試薬としてよりは、嵩高い強塩基として働き、**48**の収率は16%と低いものに止まった(entry 1)。2,3,4,5,6-ペンタメチルフェニルリチウムは良い反応性を示したものの、MesLiと同様にTHF、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ の条件で

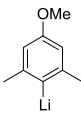
2,3,4,5,6-ペンタメチルフェニルリチウムが一部結晶として析出してしまうために攪拌に困難が伴い、使用しにくいことが分かった(entry 2)。4位に電子供与性の置換基を持つことにより、よりハロゲン-メタル交換能が高まることを期待し、4-メキシ-2,6-ジメチルフェニルリチウムの検討を行った(entry 3)。その結果、期待通り4-メキシ-2,6-ジメチルフェニルリチウムは、MesLiよりも高い反応性を示し、TIPPLiと同様な反応性を示した。4-ジメチルアミノ-2,6-ジメチルフェニルリチウムはやや有効性が低く、2,6-ジメキシフェニルリチウムはハロゲン-メタル交換能を示さなかった(entries 4 and 5)。

上述のようにMesLi, TIPPLi及び4-メキシ-2,6-ジメチルフェニルリチウムがハロゲン-メタル交換試薬として高い有効性を示したため、これらを用い、電子求引性置換基を有するアリーールブロミド **47b** のハロゲン-メタル交換反応、及びベンジル保護グルコノ- δ -ラクトン **7** とのカップリング反応を検討した(Table 4)。なお、ハロゲン-メタル交換金属試薬は1.5当量使用した。

全体的にアリーールヨードを使用した場合と比較して重水素化反応及びBarbier型でのカップリング反応の収率は低下した(entries 1-4)。MesLiは他のアリーールリチウム試薬と比較してややカップリング成績体の収率が低かった(entry 1)。TIPPLiは有効でカップリング体を60%と中程度の収率で与えたものの、ラクトンの α 位のラセミ化が一部進行し、マンノノ- δ -ラクトン **52a** が10%収率で得られた(entry 2)。4-メキシ-2,6-ジメチルフェニルリチウムは、TIPPLiと同様に有効でカップリング体を59%の収率で与えたが、ラクトンへの求核付加反応が一部進行し、目的物との分離がやや困難な付加体 **53** が20%収率で得られた(entry 3)。一方、アリーールヨードの反応では良い成績を与えた*i*PrMgCl·LiClであるが、THF中ではアリーールブロミドのハロゲン-マグネシウム交換反応を起こすことは困難であることが分かった(entry 4)。

Table 4 電子求引性置換基を有するアールブロミド **47b** のハロゲン-メタル交換反応及びベンジル保護グルコノ- δ -ラクトン **7** とのカップリング反応



Entry	Reagent	48 (yield, %) ^a	49 (yield, %) ^a	
			Grignard-type addition	Barbier-type addition
1	MesLi	22 [49] ^b	N.T. ^c	53
2	TIPPLi	57 [72] ^b	N.T.	60
3		37 [52] ^b	N.T.	59
4	<i>i</i> PrMgCl·LiCl	5 ^d	N.T.	N.T.

^a Isolated yield.

^b The metalation was conducted at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 10 min.

^c Not tested.

^d The metalation was conducted at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 3 h.

以上の検討結果より、TIPPLi と 4-メキシ-2,6-ジメチルフェニルリチウムが、芳香環部位に電子求引性置換基 (*tert*-ブチルエステル基) を持つアールハライドのハロゲン-メタル交換反応、及びベンジル保護グルコノ- δ -ラクトン **7** とのカップリング反応において、エステル基を損なわず高い収率で目的物を得ることができ、高い有効性を示すことが明らかとなった。また、カップリング反応においては Barbier 型の反応条件が、Grignard 型の反応条件よりも高い収率を与えることを見出した。これは、Grignard 型での反応条件では、ハロゲン-メタル交換によるアールリチウム調製時に生じたアールリチウムと、原料のアールハライドの芳香環上のエステルとが反応し、試薬を消費してしまうために収率が低下したものと思われる。一方、Barbier 型の反応条件では、生じたアールリチウムがすぐに δ -ラクトンと反応するために、試薬を浪費することなく、良好な収率を与えたものと考察した。

以上、TIPPLi と 4-メキシ-2,6-ジメチルフェニルリチウムの両方とも同様に高い有効性を示したが、TIPPLi のほうが嵩高くラクトンとの求核反応が起きにくいこと、また、原料の 1-ブロモ-2,4,6-トリイソプロピルベンゼンの入手容易性の観点から、以後の検討を TIPPLi で進めた。

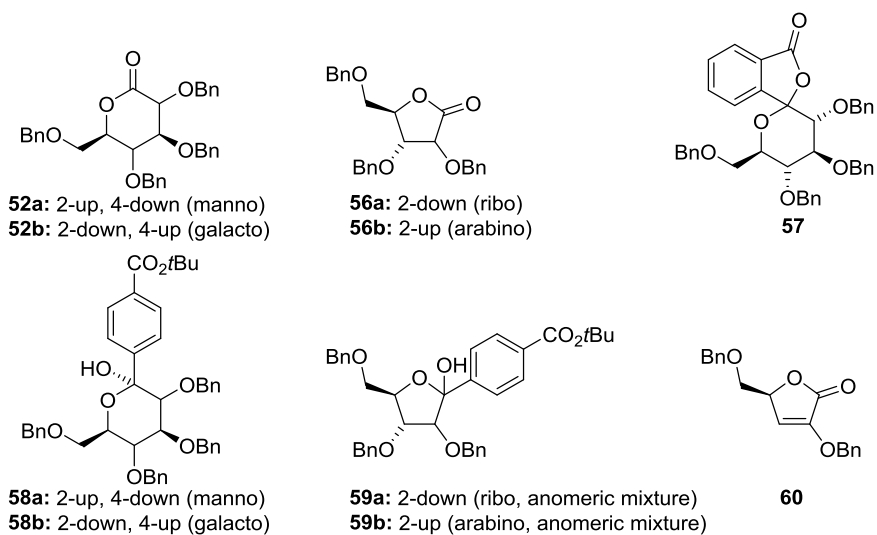
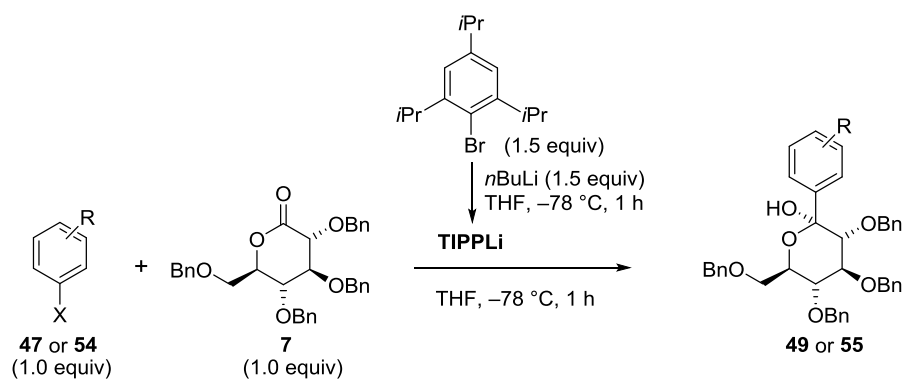
第二節 ベンジル保護アルドノ- δ -ラクトンへの求核付加反応における基質適応性の検討

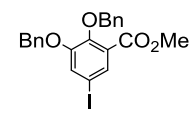
TIPPLi をハロゲン-メタル交換反応試薬として用い、Barbier 型の反応条件でのアリアルハライド **47** あるいは **54** とベンジル保護グルコノ- δ -ラクトン **7** とのカップリング反応を検討した(Table 5)。用いた TIPPLi は予備検討において、やや過剰量用いると収量が若干向上することが分かったため、1.5 当量用いて検討した。芳香環上にエステル、シアノ、カルボニル基を持つアリアルヨードと、 δ -ラクトン **7** とのカップリング反応は円滑に進行し、対応するラクトール体を与えた(entries 1,3,5, and 7-9)。特筆すべきことに、エステル体としては嵩高い *tert*-ブチル 4-ヨードベンゾエート (**47a**)だけではなく、メチル 4-ヨードベンゾエート (**54a**)でも反応は円滑に進行し、自己縮合することなく対応するラクトール体 **49** 及び **55a** を高収率で与えた(entries 1 and 3)。オルト置換のメチル 2-ヨードベンゾエート (**54e**) は円滑に反応が進行し、スピロケタール **57** を 69%の収率でアノマー混合物として与えた($C-\alpha:\beta = 7:1$, entry 7)。一方で、メチル 2-ヨード-3,4,5-トリメトキシベンゾエート (**54h**) は全く反応が進行しなかった(entry 10)。立体的に込み合っている基質に対しては、反応性が下がる傾向が見て取れた。

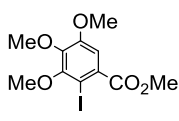
次に、*tert*-ブチル 4-ヨードベンゾエート (**47a**) と種々のアルドノラクトンとのカップリング反応を検討した(entries 11-14)。ベンジル保護マンノノ- δ -ラクトン **52a** 及びガラクトノ- δ -ラクトン **52b** とのカップリング反応は円滑に進行し、それぞれ 90%、89%の高収率で対応するラクトール体を $C-\beta$ 選択的に与えた(entries 11 and 12)。一方、ベンジル保護リボノ- γ -ラクトン **56a** 及びアラビノノ- γ -ラクトン **56b** とのカップリング反応は、それぞれ 63%、64%と中程度の収率で、対応するラクトール体をアノマー混合物として与えた(entries 13 and 14、それぞれ $C-\alpha:\beta = 1:2.7$ 、 $C-\alpha:\beta = 1:1$)。これらの反応では、おそらくラクトンの α 位プロトンの引き抜き、続いてベンジロキシ基の脱離が起こったものと考えられるが、副生成物の **60** をそれぞれ 21%、22%の収率で与えた。

加えて、アリアルブロミドを用いたカップリング反応を検討し、中程度から高収率で目的とするカップリング成績体を与えた(entries 2, 4, and 6)。この時、約 10%程度のベンジル保護マ

Table 5 ベンジル保護 δ -ラクトンとの Barbier 型反応条件でのカップリング反応



Entry	R	X	Product	Yield (%) ^a
1	<i>p</i> -CO ₂ <i>t</i> Bu (47a)	I	49	93
2	<i>p</i> -CO ₂ <i>t</i> Bu (47b)	Br	49	60 [72] ^b [82] ^c
3	<i>p</i> -CO ₂ Me (54a)	I	55a	81
4	<i>p</i> -CO ₂ Me (54b)	Br	55a	19 [0] ^c
5	<i>p</i> -CN (54c)	I	55b	80 ^d
6	<i>p</i> -CN (54d)	Br	55b	75 ^d
7	<i>o</i> -CO ₂ Me (54e)	I	57	69 ^e
8	<i>p</i> -C(=O)Ph (54f)	I	55c	52
9		I	55d	79

10	 (54h)		55e	0
11	<i>p</i> -CO ₂ <i>t</i> Bu (47a)	I	58a	90 ^f
12	<i>p</i> -CO ₂ <i>t</i> Bu (47a)	I	58b	89 ^g
13	<i>p</i> -CO ₂ <i>t</i> Bu (47a)	I	59a	63 ^h
14	<i>p</i> -CO ₂ <i>t</i> Bu (47a)	I	59b	64 ⁱ

^a Isolated yield.

^b 1.5 equiv of aryl bromide and 1.5 equiv of TIPPLi was used (Barbier-type addition).

^c 1.5 equiv of aryl bromide and 2.25 equiv of TIPPLi was used (Grignard-type addition, metalation time was 10 min).

^d 1.2 equiv of TIPPLi was used.

^e An anomeric mixture of spiroketal **57** (*C*- α : β = 7:1).

^f Tetra-*O*-benzyl-D-mannono-1,5-lactone (**52a**) was used instead of **7**. The product was *C*- β only.

^g Tetra-*O*-benzyl-D-galactono-1,5-lactone (**52b**) was used instead of **7**. The product was *C*- β only.

^h Tri-*O*-benzyl-D-ribo-1,4-lactone (**56a**) was used and an anomeric mixture (*C*- α : β = 1:2.7) was obtained.

ⁱ Tri-*O*-benzyl-D-arabino-1,4-lactone (**56b**) was used and an anomeric mixture (*C*- α : β = 1:1) was obtained.

ンノノ- δ -ラクトン **52a** の副生が認められた。これは、おそらくラクトンの α 位プロトンの引き抜きが起こっているものと思われた(entry 2)。そこで、収率の向上を目指し、*tert*-ブチル 4-ブロモベンゾエート (**47b**) の使用量を 1.5 当量に増やしてみたが、収率は 72%に止まった(entry 2)。同様に **47b** を 1.5 当量用いて Grignard 型の添加方法で検討したところ、82%と収率の向上が見られた(entry 2)。ただし、メチルエステル体に関しては効果がなかった(entry 4)。

以上、TIPPLi を用い、Barbier 型反応条件下での電子求引性置換基を芳香環上に有するアリアルヨージドあるいはアリアルブロミドとベンジル保護アルドノラクトンとのカップリング反応は多くの基質で円滑に進行し、その有用性が示された。

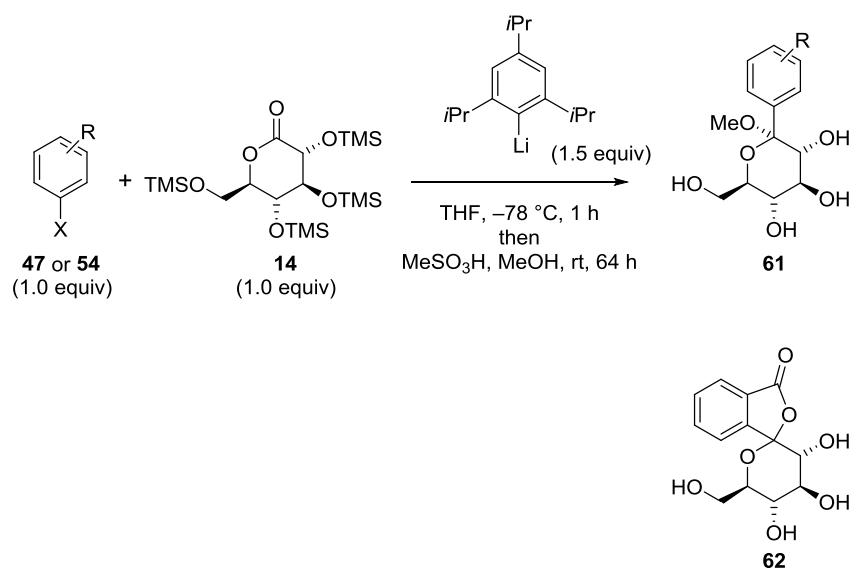
第三節 トリメチルシリル保護グルコノ- δ -ラクトンへの求核付加反応における基質適応性の検討

前節において、アリアルブロミドを基質として用いた場合は、アリアルヨージドを用いた場合に比べてハロゲン-メタル交換反応が遅いため、アルドノラクトンの α 位プロトンの引き抜きが起きやすく、収率が低下してしまうことが明らかとなった。そこでより嵩高い置換基であるトリメチルシリルで水酸基を保護したグルコノ- δ -ラクトン **14**^{6a} を基質に用いたカップリング反応の検討を行った(Table 6)。カップリング反応後、メタンスルホン酸-メタノール処理し、トリメチルシリル基を除去し、安定なメチルグリコシド体 **61** として単離した。

当初の目的通り、反応は概ね良好に進行し、アリアルヨージドを基質として用いた場合(entry 1)のみならず、アリアルブロミドを基質として用いた場合でも、高収率で目的物を得ることができた(entries 2-8)。tert-ブチルエステル体は、メタンスルホン酸処理時にエステル交換が若干の割合で起きてしまうために、イソプロピルエステル体に比べて収率がやや低下した(entries 2 and 3)。シアノ置換体はメタンスルホン酸-メタノール処理に対しやや不安定なためか、ベンジル保護グルコノ- δ -ラクトン **7** を用いた反応 (entry 6, Table 5) と比較して収率が低下した(entry 9)。

特筆すべきことに、ベンジル保護グルコノ- δ -ラクトン **7** との反応では19%と低収率(entry 4, Table 5)であったメチル 4-ブロモベンゾエート (**54b**) との反応も円滑に進行し、81%の高収率で目的とするメチルグリコシド体 **61c** を得た(entry 4)。さらに、メチル 2-ブロモベンゾエート (**54j**) との反応は、スピロケタール **62** を91%の収率でアノマー混合物として与えた(C- α : β = 9:1, entry 5)。この C- α 立体選択性はベンジル保護グルコノ- δ -ラクトン **7** との反応でも観測されている(C- α : β = 7:1, entry 7, Table 5)。一方で、パラあるいはメタ置換のアリアルハライドを用いた場合は、熱力学的に安定な C- β 立体選択的に目的物が得られている。

Table 6 トリメチルシリル保護グルコノ- δ -ラクトンとの Barbier 型反応条件でのカップリング反応



Entry	R	X	Product	Yield (%) ^a
1	<i>p</i> -CO ₂ <i>t</i> Bu (47a)	I	61a	78
2	<i>p</i> -CO ₂ <i>t</i> Bu (47b)	Br	61a	72
3	<i>p</i> -CO ₂ <i>i</i> Pr (54i)	Br	61b	76
4	<i>p</i> -CO ₂ Me (54b)	Br	61c	81
5	<i>o</i> -CO ₂ Me (54j)	Br	62	91 ^b
6	<i>p</i> -Cl, <i>m</i> -CO ₂ <i>i</i> Pr (54k)	Br	61d	76
7	<i>p</i> -Me, <i>m</i> -CO ₂ <i>i</i> Pr (54l)	Br	61e	74 ^c
8	<i>p</i> -OMe, <i>m</i> -CO ₂ <i>i</i> Pr (54m)	Br	61f	69
9	<i>p</i> -CN (54d)	Br	61g	34

^a Isolated yield.

^b Treated with 2M HCl–MeOH for 30 min to afford an anomeric mixture of spiroketal **62** (*C*- α : β = 9:1).

^c 2.0 equiv of TIPPLi was used.

第四節 グルコノ- δ -ラクトンへの求核付加反応における立体選択性

メチル 2-ブロモベンゾエート (**54j**) と水酸基が保護されたグルコノ- δ -ラクトンとの TIPPLi を用いた求核的カップリング反応により、スピロケタール **57** ($C\text{-}\alpha:\beta = 7:1$, entry 7, Table 5)、あるいは **62** ($C\text{-}\alpha:\beta = 9:1$, entry 5, Table 6)が $C\text{-}\alpha$ 優先的に得られた(Figure 5)。このことより、速度論的支配条件下においては、水酸基が保護されたグルコノ- δ -ラクトンへのアリールリチウム化合物の攻撃は、 α 面からの攻撃が優先するよう見受けられた。

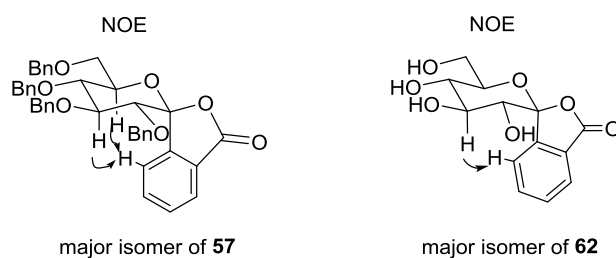


Figure 5 スピロケタール **57** 及び **62** の NOE 測定

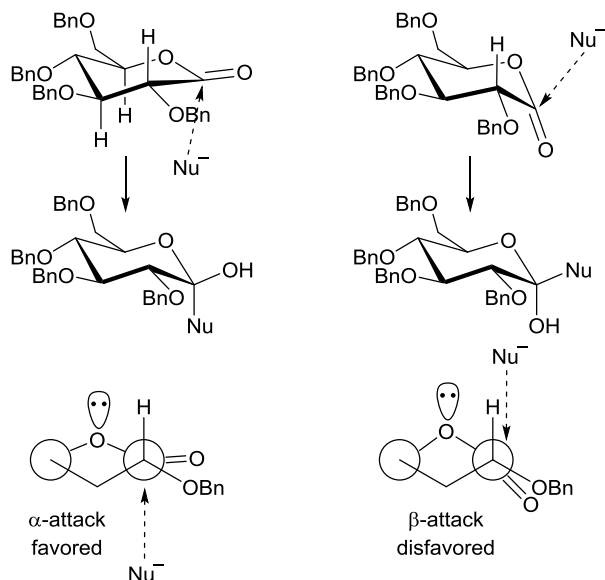
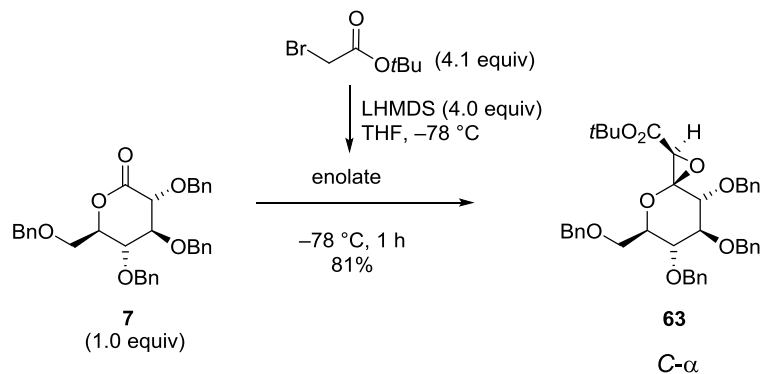


Figure 6 グルコノ- δ -ラクトンへの求核攻撃における立体選択性

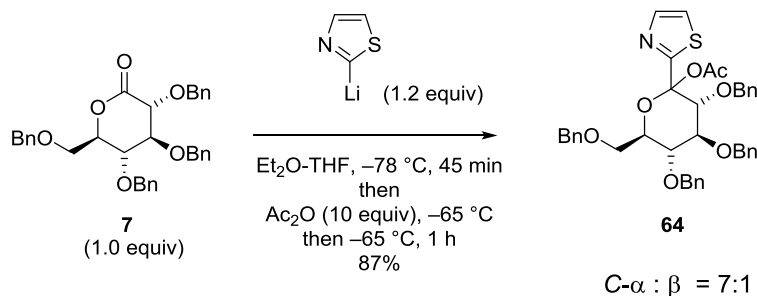
この観察された C- α 立体選択性について、Felkin のねじれ歪み(torsional strain)理論^{27a-c}、及び、シクロヘキサノン等への求核付加反応の計算化学研究^{27d-h}に基づいて考察した。すなわち Felkin ら^{27b} は、非環状ケトンへの求核攻撃の場合はねじれ歪みと立体的歪みの両方が最小化される遷移状態を取り得るが、立体的に制約のあるシクロヘキサノンへの求核攻撃の場合、遷移状態におけるねじれ歪みと立体的歪みの相対的な寄与度でカルボニル炭素への求核攻撃の面選択性が決定されると述べており、実験事実のみならず、Houk らによる計算化学研究もこの理論を裏付けている。今回の場合シクロヘキサノンではなく δ -ラクトンであるが、同様にカルボニル炭素に Burgi–Dunitz 角をもって求核剤が近づく遷移状態を考えた(Figure 6)。求核剤がアキシアル攻撃(ラクトンの α 面からの攻撃、Figure 6 左)する場合、求核剤と C-3, 5 位の置換基との立体反発が起こる。今回の基質である水酸基が保護されたグルコノ- δ -ラクトンでは、C-3, 5 アキシアル位の置換基が共に立体的に小さな水素であり、この立体的歪みは比較的小さく、遷移状態のねじれ歪みがより重要となる。このねじれ歪みを考えると、求核剤によるエクアトリアル攻撃時(ラクトンの β 面からの攻撃、Figure 6 右)の遷移状態のねじれ歪みよりも、アキシアル攻撃時のねじれ歪みの方がより少ないために、求核剤のアキシアル攻撃(ラクトンの α 面からの攻撃)が優先して起こり易く、C- α 立体選択性が発現したと推察した。加えて、電気的に陰性な求核剤と、ピラン環上の酸素の孤立電子対との静電的な反発(Figure 6 右)も、求核剤の α 攻撃が優先的に起こることに対して寄与している可能性があると考えた。

このような α 攻撃が認められる同様な例は、生じたラクトールが異性化する前にすぐに捕捉されるような条件である、以下の文献においても観測されている^{27i,j}。すなわち、Schweizer らはリチウムヘキサメチルジシラジドにより THF 中、 -78 °Cにて生じさせた *tert*-ブチルブロモアセテートのエノレートとベンジル保護グルコノ- δ -ラクトン **7** との反応により C- α のエキソサイクリックエポキシド **63** を 81%の収率で得ている。また、Dondoni らはリチオチアゾールと δ -ラクトン **7** とを反応させた後、生じたラクトールをアセチル化することにより C- α : β = 7:1 の選択性でカップリング成績体 **64** を得ている(Scheme 10)。

ref) Schweizer, F.; Inazu, T. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4115.

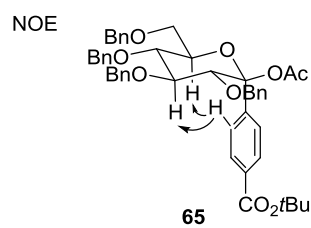
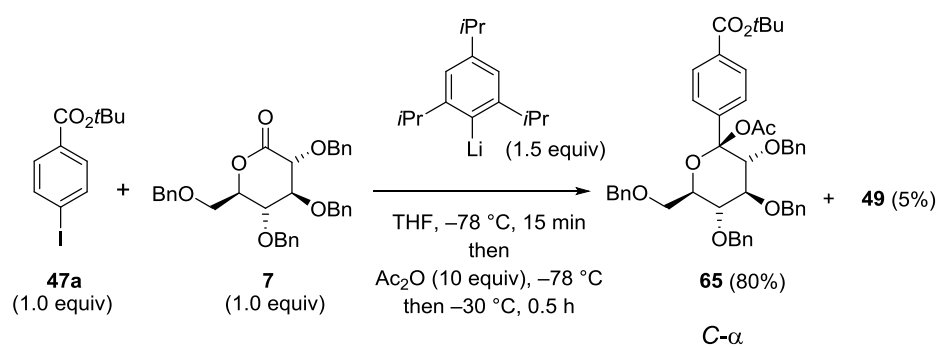


ref) Dondoni, A.; Scherrmann, M.-C. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6404.



Scheme 10 グルコノ- δ -ラクトンへの α 攻撃の文献例

一方で、生じたラクトールをすぐに捕捉することができない、パラあるいはメタエステル置換のアリールハライドを用いた場合は、 $\text{C-}\beta$ 立体選択的に目的物が得られている (entry 1, Table 5)。これは酸性の後処理条件下で、付加体であるラクトールが異性化を起こし、熱力学的に安定な $\text{C-}\beta$ 体が得られたためであると考えている。実際に、Dondoni らと同様に、*tert*-ブチル 4-ヨードベンゾエート (**47a**) とベンジル保護グルコノ- δ -ラクトン **7** とを TIPPLi 存在下に反応させた後、無水酢酸で生じたラクトールを補足することにより $\text{C-}\alpha$ のグリコシド **65** を得ることができた (Scheme 11)。これらのことから、速度論的支配下の条件においては、グルコノ- δ -ラクトンへの求核剤の攻撃は α 面側からの攻撃が優先するものと考えた。

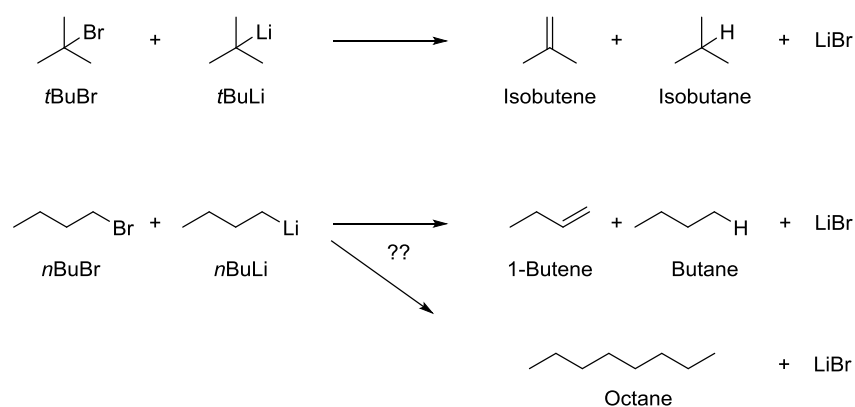


Scheme 11 グルコノ- δ -ラクトンへの α 攻撃:無水酢酸による $\text{C-}\alpha$ 体の捕捉

第五節 δ-ラクトンへの求核付加反応における反応温度の検討

これまで述べてきたように、TIPPLiを用いたBarbier型条件下でのアルドノ-δ-ラクトンと電子求引性置換基を有するアリールハライドの求核的カップリング反応は、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ の低温下でも円滑に進行し、対応するラクトール体を良好な収率で与えた。本反応はハロゲン-メタル交換の反応性の高いアリールヨードのみならず、アリールブロミドにおいても基質によって反応条件を変えることなく、同条件で反応を行えるという点で非常に有力な反応であると考えている。ただし、スケールアップを考えた場合には、極低温反応はエネルギー消費的、コスト的にマイナスとなり得るため、反応温度をどの程度まで上げる事ができるかについて検討した。

反応温度を上げる時に障壁となるのは、TIPPLiを調製する時に副生する*tert*-ブチルブロミドである。TIPPLiの調製温度を上げるとTIPPLiと*n*-ブチルブロミドが反応してしまい、TIPPLiが消費されてしまう。アルキルハライドを副生させない調製方法としては、*tert*-ブチルリチウムを2当量用いて*tert*-ブチルブロミドを分解させる方法が知られているが、スケールアップ時には反応性が高く、発火の危険性の高い*tert*-ブチルリチウムを使用することには難がある。実際には1-ブロモ-2,4,6-トリイソプロピルベンゼンと *tert*-ブチルリチウムを用いてTIPPLiを調製することは両試薬の高高さから困難であった。また、リチウム金属を用いた方法では調製に時間がかかるため実験室レベルでは実用性に欠けてしまう。そこで取扱い容易な*n*-ブチルリチウムを2当量用いて*n*-ブチルブロミドを分解させることができるかどうかを検討した(Scheme 12)。

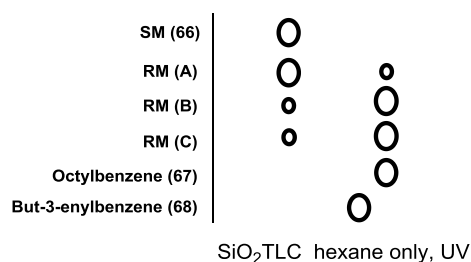


Scheme 12 アルキルハライドの分解

まず、4-ブロモブチルベンゼン (**66**) を用いて、1 級アルキルブロミドが *n*-ブチルリチウムとどの位の温度で反応するのかを調べるためのモデル実験を行った(Table 7)。反応後、分液、ジエチルエーテル抽出、溶媒留去 (30 °C, 150 mmHg) し、NMR にて解析することにより、収率を NMR の積分値比率から算出した。その結果、3 級ハライドの *tert*-ブチルブロミドとは異なり、脱離反応ではなく置換反応が主に起こっていることが分かった。 -78 °C においてもある程度の求核置換反応は起こり、オクチルベンゼン (**67**) を 22%の収率で与えた(entry A)。 -40 °C 以上の温度では原料のブロミド **66** はほぼ消費され、置換体 **67**、あるいは脱離体 **68** が得られた(entries B and C)。また、臭素-リチウム交換で生じたアルキルリチウムと原料のブロミド **66** が反応したものと考えられる、8-フェニルオクチルベンゼン(**69**) も得られた。

Table 7 4-ブロモブチルベンゼンと*n*-ブチルリチウムとの反応

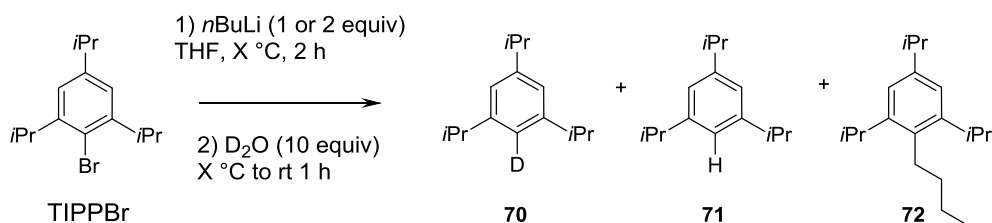
Entry Conditions	Products(yield)				total
	66	67	69	68	
(A) -78 °C 2 h	68%	22%	8%		98%
(B) -40 °C 2 h	4%	62%	25%	3%	93%
(C) 0 °C 2 h	3%	57%	27%	4%	87%



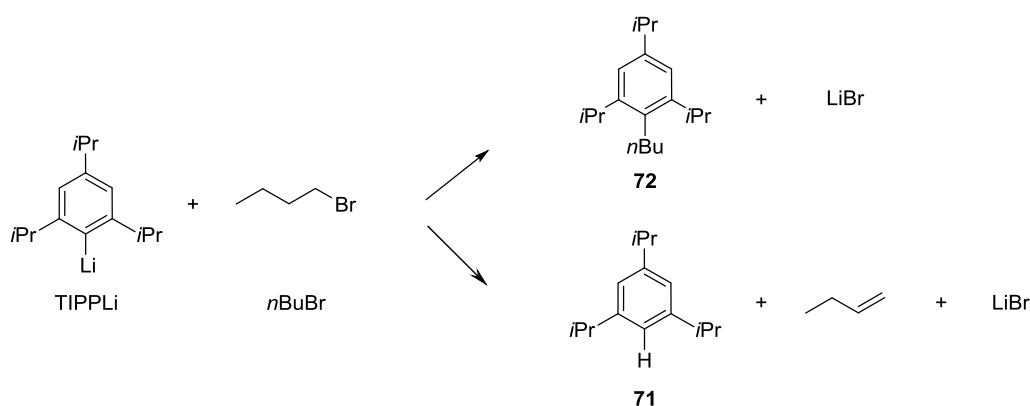
これらの検討結果から、*n*-ブチルリチウムを2当量用い *n*-ブチルブロミドフリーの TIPPLi を調製し、カップリング反応の反応温度を上げる事ができるのではないかと考えた。

そこで次に、1-ブロモ-2,4,6-トリイソプロピルベンゼン (TIPPPBr) と *n*-ブチルリチウムとの反応を検討した(Table 8)。*n*-ブチルリチウムを1当量のみ使用した場合、生成した TIPPLi は、-78 °Cでは *n*-ブチルブロミドと反応しないものの(entry 1)、-40 °C以上で一部反応が起こり(entry 2)、0 °Cではほとんど重水素化体 **70** は得られなかった(entry 3)。ブチル付加体 **72** の生成は比較的少ないものの、脱ブロモ体(H 体) **71** の生成が顕著に観察された。これは TIPPLi の嵩高さのためにブチル付加体が生成する代わりに、*n*-ブチルブロミドからの水素の引き抜きが優先して起こったものと推察した(Scheme 13)。一方、*n*-ブチルリチウムを2当量用いることで、TIPPLi が消費されてしまうのをある程度防ぐことができた (entries 5 and 6)。-40 °Cで重水素化体 **70** を82%収率にまで高めることができた(entry 5)。0 °Cでは重水素化体 **70** の収率が5%から65%まで向上することが確認できた(entry 6)。

Table 8 1-ブロモ-2,4,6-トリイソプロピルベンゼンと*n*-ブチルリチウムとの反応



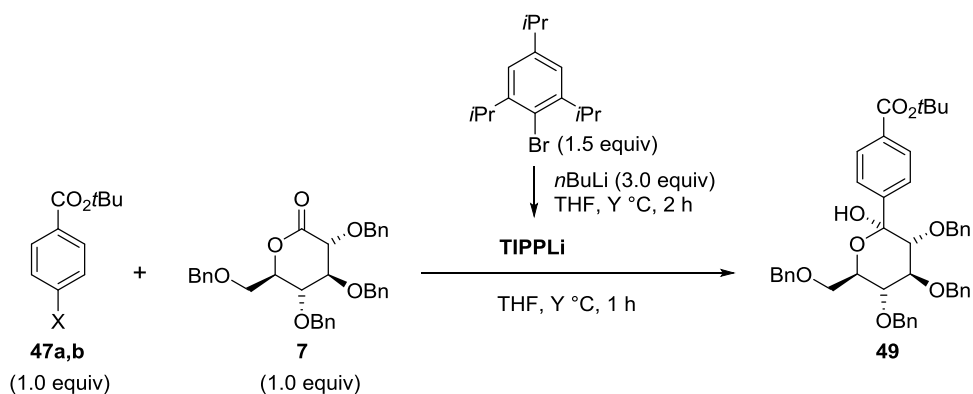
Entry	Conditions (X °C, <i>n</i> BuLi equiv)	Products (yield, %)		
		70	71	72
1	-78 °C, 1 equiv	97	0	0
2	-40 °C, 1 equiv	68	12	17
3	0 °C, 1 equiv	5	38	54
4	-78 °C, 2 equiv	87	0	0
5	-40 °C, 2 equiv	82	7	5
6	0 °C, 2 equiv	65	18	5



Scheme 13 TIPPLi と *n*-ブチルブロミドとの反応

以上の検討結果より、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以上で *n*-ブチルリチウムを 2 当量用いることにより、ほぼ *n*-ブチルブロミドフリーの TIPPLi を調製できることが分かった。実際に上記の方法で調製した TIPPLi を用い、Barbier 型の反応条件でのアリアルヨージド **47a** とベンジル保護グルコノ- δ -ラクトン **7** とのカップリング反応を検討した(Table 9)。

Table 9 カップリング反応における反応温度の検討



Entry	X	Temperature Y ($^{\circ}\text{C}$)	Yield (%) ^a
1	I	-40	81 [92] ^b
2	I	-20	N.T. [83] ^b
3	I	0	55 [64] ^c [61] ^{b,c}
4	Br	-40	5 ^d

^a Isolated yield.

^b TIPPLi was prepared by adding TIPPPBr to a THF solution of *n*BuLi.

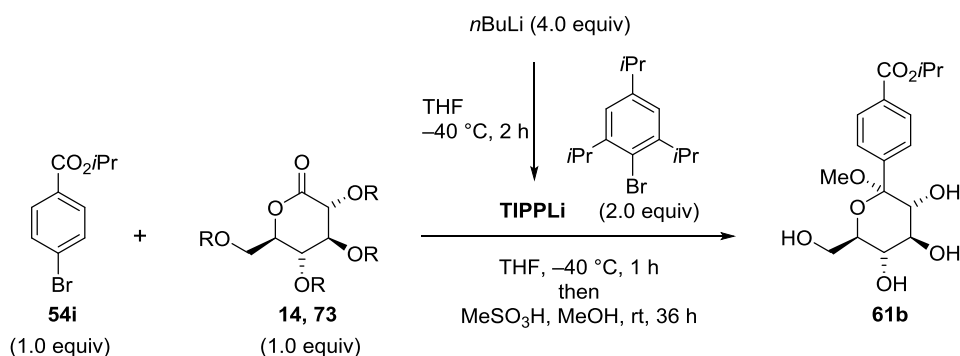
^c Using 2.0 equiv of TIPPPBr and 4.0 equiv of *n*BuLi.

^d Using 1.2 equiv of TIPPPBr and 2.4 equiv of *n*BuLi.

-40 °Cにおいては期待通り81%の高収率で目的物を得ることができた(entry 1)。TIPPLiの調製法を、2当量の*n*-ブチルリチウム中にTIPBrを滴下する方法へ変更したところ、さらに収率の向上が認められ、92%の収率で目的とするカップリング成績体 **49** を得ることができた。同様の調製法で-20 °Cにて反応させたところ 83%収率で目的物を得た(entry 2)。しかし、0 °Cにおいては収率がかなり低下してしまい、55%の収率であった(entry 3)。そこで、TIPBrと*n*-ブチルリチウムの使用量をそれぞれ、2当量及び4当量に増やすと、64%まで収率を向上させることができた(entry 3)。この時、2当量の*n*-ブチルリチウム中にTIPBrを滴下する方法でも試したが、収率を向上させることはできなかった(entry 3)。また、アリールヨード **47a** に換え、アリールブロミド **47b** を原料として用いた場合は、-40 °Cでも反応はうまく進行せず、5%の低収率となった(entry 4)。

上記 entry 4 でアリールブロミドを原料とした場合は収率が非常に低下した。これはハロゲン-メタル交換が遅いため、ラク톤の α 位プロトンの引き抜きが優先して起こってしまったことが原因と考えた。そこで、アルドノラク톤の水酸基をより高いトリメチルシリル基あるいはトリエチルシリル基で保護した基質を用いてカップリング反応を検討した(Table 10)。

Table 10 アリールブロミドを基質としたカップリング反応における反応温度の検討



Entry	R	Yield (%) ^a
1	TMS (14)	37
2	TES (73)	58

^a Isolated yield.

その結果、トリメチルシリル保護グルコノ- δ -ラクトン **14** を基質とした場合は 37%の収率で目的とする付加体 **61b** を得ることができた(entry 1)。一方、より嵩高い保護基を持つトリエチルシリル保護グルコノ- δ -ラクトンを基質とした場合は 58%の収率で付加体 **61b** を得ることができた(entry 2)。

以上、検討結果をまとめると、アリールヨージドを原料とした場合は、 -20 °C程度の温度までは、2 当量の *n*-ブチルリチウムを用い、ほぼ *n*-ブチルブロミドフリーの TIPPLi を調製することにより、収率良くカップリング反応を進行させることができることを明らかにした。一方、アリールブロミドを原料とした場合は、 -40 °Cにおいて、嵩高い保護基を用いることで中程度の収率でカップリング成績体を得ることができることを明らかにした。

第六節 ラクトールの還元

次にカップリング反応にて得られたラクトールの還元反応を検討した。シラン還元においては生じたオキソカルベニウム中間体が、立体電子効果あるいは速度論的アノマー効果により α 面からのヒドリドの攻撃が優先することが知られている(Figure 7)^{10,28}。周東らは糖のコンフォメーションを固定し、アノマー効果を制御することにより、非常に高い立体選択性で β -C-グリコシドを合成できることを報告している^{28d-g}。また、Ellsworthらはシラン還元における立体選択性にはシランの嵩高さが非常に大きい影響を及ぼすことを報告している^{10c}。

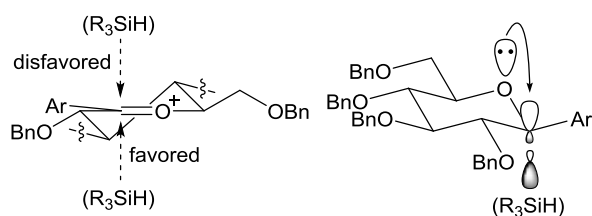
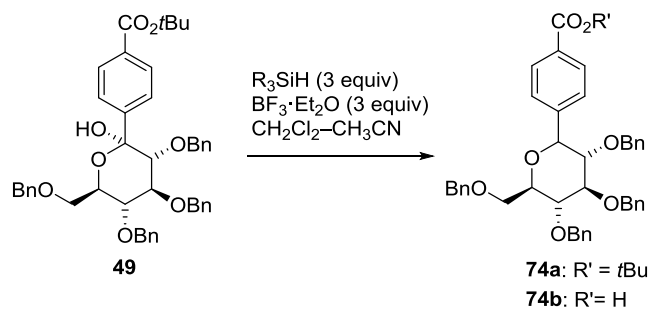


Figure 7 シラン還元における立体選択性

まず、パラ位に*tert*-ブチルエステルが置換した基質 **49** を用いて、シラン還元の状態検討を行った(Table 11)。還元剤としてトリエチルシランを用いた場合は、還元体 **74a** はC- β : α の比率が約2:1で得られ、高い立体選択性は得られなかった(entries 1-3)。-20 °Cの低温条件でも、一部*tert*-ブチルエステルが酸性条件により外れていることが確認されたことから(entry 1)、低温で還元後、室温へ昇温し、*tert*-ブチルエステルの脱保護まで行い **74b** を得た。これにより収率が向上した(entry 3)。トリエチルシランを用いては選択性が向上しないことが分かったため、高い立体選択性を目指し、Ellsworthら^{10c}が報告している、より嵩高いトリスプロピルシランを用いる還元条件を検討した(entries 4-6)。-40 °Cの低温条件で反応を行うと、74%の収率で*tert*-ブチルエステル体が、高い立体選択性を持って得られることが分かった(entry 4)。この時、トリスプロピルシランと三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体は3当量程度使用しないと反応は完結しなかった。また、一部*tert*-ブチルエステルの脱保護も起こったため、低温で反応後、室温まで昇温した結果、収率の向上が認められた(entry 5)。今後の検討はこの条件

で行うこととした。さらに、トリイソプロピルシランを用いて最初から室温で還元反応を行った場合も、収率は若干低下したものの、高い立体選択性で目的のβ体のみを与えた(entry 6)。

Table 11 ラクトールの還元条件検討



Entry	R	Conditions	R'	Yield (%) ^a
1	Et	-20 °C, 6 h	<i>t</i> Bu (74a)	65 ^b (C-β:α = 1 : 0.6)
2	Et	0 °C to rt, 15 h	H (74b)	92 ^{b,c} (C-β:α = 1 : 0.45)
3	Et	-40 °C, 1 h then rt, 2 h	H (74b)	quant (C-β:α = 1 : 0.4)
4	<i>i</i> Pr	-40 °C, 2 h	<i>t</i> Bu (74a)	74 (C-β only)
5	<i>i</i> Pr	-40 °C, 1 h then rt, 1 h	H (74b)	81 (C-β only)
6	<i>i</i> Pr	rt, 1 h	H (74b)	72 (C-β only)

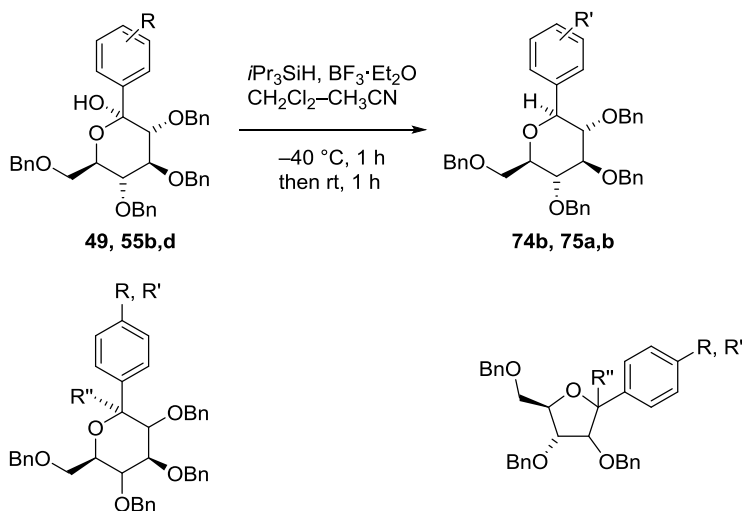
^a Isolated yield.

^b CH₂Cl₂ was used.

^c 2 equiv of Et₃SiH and 2 equiv of BF₃·Et₂O was used.

このように決定した還元条件を代表的なラクトールに適用し、立体選択的にC-β体が得られるかどうかを検討した(Table 12)。その結果、立体選択的にC-β体が得られることがわかった(entries 1–6)。ただし、アラビノ型のみ還元体が3:2のアノマー混合物として得られた(entry 7)。

Table 12 ラクトールのシラン還元の見質適応性検討



58a: 2-up, 4-down (manno, R = CO₂tBu, R'' = OH)

76a: 2-up, 4-down (manno, R' = CO₂H, R'' = H)

58b: 2-down, 4-up (galacto, R = CO₂tBu, R'' = OH)

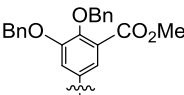
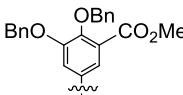
76b: 2-down, 4-up (galacto, R' = CO₂H, R'' = H)

59a: 2-down (ribo, anomeric mixture, R = CO₂tBu, R'' = OH)

77a: 2-down (ribo, C-β only, R' = CO₂H, R'' = H)

59b: 2-up (arabino, anomeric mixture, R = CO₂tBu, R'' = OH)

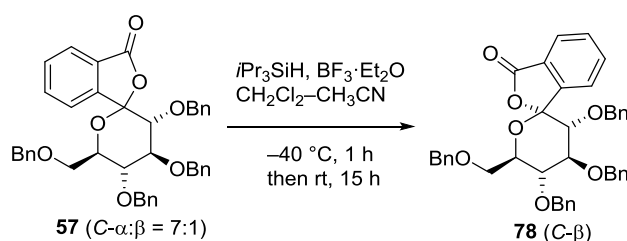
77b: 2-up (arabino, 3:2 anomeric mixture, R' = CO₂H, R'' = H)

Entry	R	R' (Product)	Sugar part	Yield (%) ^a
1	<i>p</i> -CO ₂ tBu (49)	<i>p</i> -CO ₂ H (74b)	gluco	81
2	<i>p</i> -CN (55b)	<i>p</i> -CN (75a)	gluco	63
3	 (55d)	 (75b)	gluco	83
4	<i>p</i> -CO ₂ tBu (58a)	<i>p</i> -CO ₂ H (76a)	manno	90
5	<i>p</i> -CO ₂ tBu (58b)	<i>p</i> -CO ₂ H (76b)	galacto	71
6	<i>p</i> -CO ₂ tBu (59a)	<i>p</i> -CO ₂ H (77a)	ribo	67
7	<i>p</i> -CO ₂ tBu (59b)	<i>p</i> -CO ₂ H (77b)	arabino	80 ^b

^a Isolated yield.

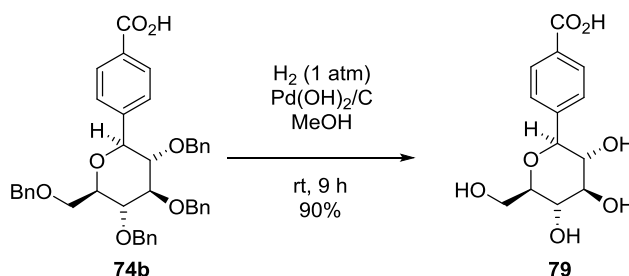
^b An anomeric mixture (3 : 2) was obtained.

一方で、スピロケタール **57** の還元反応は進行せず、C-β体 **78** への異性化のみが進行した(Scheme 14)。三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体に加え、トリフルオロ酢酸を添加し、より強い還元条件にしても薄層クロマトグラフィー上多点を生じるのみで目的とする還元体は得られなかった。また、**57**のC-β体 **78** への異性化は酸性条件(メタンスルホン酸-メタノール)、塩基性条件(水素化ナトリウム-メタノール)のどちらにおいても進行した。



Scheme 14 スピロケタール **57** の異性化

なお、上記の還元反応で得られたベンジル保護C-グリコシド体 **74b** (entry 1, Table 12)の接触水素還元による脱保護反応は問題なく進行し、90%の収率でC-グリコシド **79** を得ることができた(Scheme 15)。

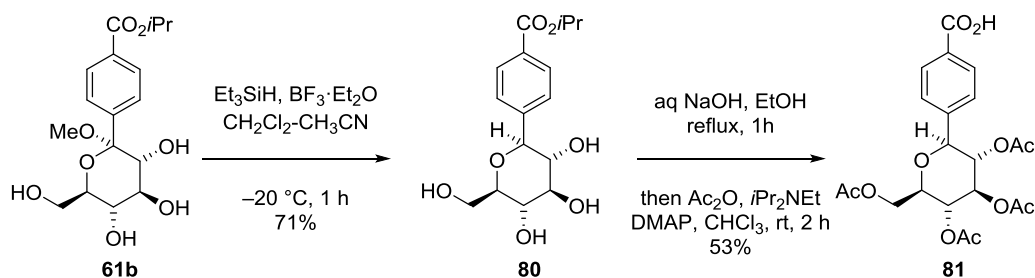


Scheme 15 **74b** の脱ベンジル化

第七節 メチルグリコシド及びスピロケタールの還元

続いて、第一章第三節 (Table 6) で得られたカップリング成績体であるメチルグリコシド体の、アノマー位のデオキシ化反応を検討した。まず、パラ及びメタ置換体の基質を代表して、メチルグリコシド体 **61b** のデオキシ化を検討した。その結果、前節で検討したベンジル保護体のラクトールのデオキシ化反応 (Table 12) に比べ、反応速度が遅く、やや高めの反応温度を必要としたものの、反応は円滑に進行した。立体選択性に関しては、通常用いられるトリエチルシランを還元剤として用いることで、立体選択的に反応は進行し、71%の収率で C-β 体 **80** を与えた (Scheme 16)²⁹。前節で検討した様に、選択性を向上させるために嵩高いトリイソプロピルシランを使用する必要はなかった。

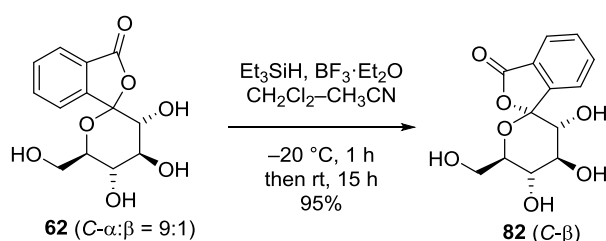
得られた C-グリコシド **80** のイソプロピルエステルの加水分解反応は円滑に進行し、カルボン酸体を与えた。ただし、このものは極性が高く単離が困難であったため、クルードにて無水酢酸処理をし、アセチル保護体 **81** として単離した。



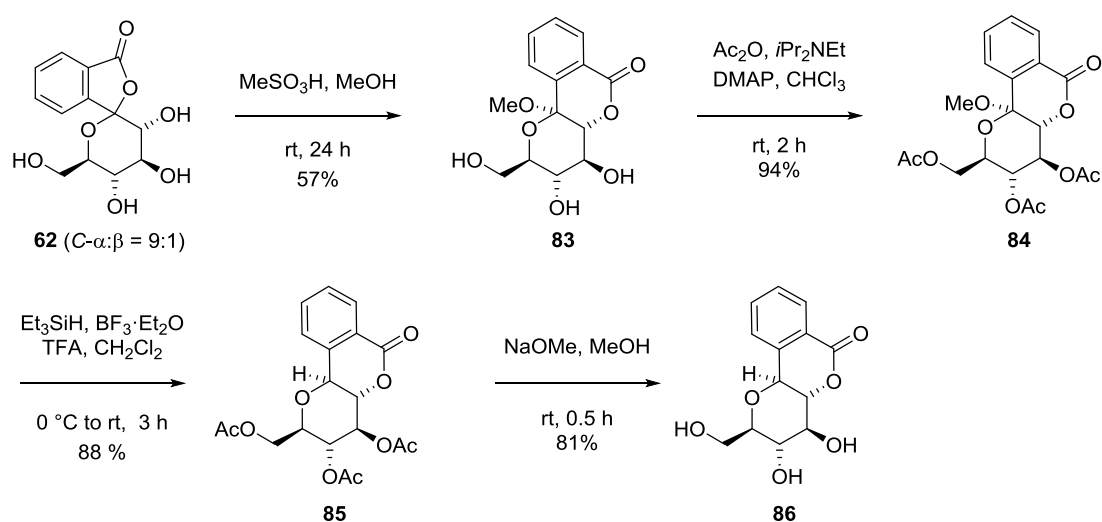
Scheme 16 メチルグリコシド **61b** のデオキシ化

次に、オルト置換体の基質を代表して、スピロケタール体 **62** のデオキシ化を検討した。**62** のデオキシ化はやや困難を伴った。すなわち、ベンジル保護のスピロケタール **57** の還元 (Scheme 14) と同様に、**62** の直接的なシラン還元は進行せず、C-β 体 **82** への異性化が起こるのみであった (Scheme 17)。また、活性化剤として三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体に加え、トリフルオロ酢酸を添加し、反応系の酸性を強くしても還元体は得られず、分解が見られるのみであった。このように、デオキシ化が進行しないのは、オキソニウムカチオンは生じるものの、すぐ近傍に脱離して生じるカルボン酸があるために、すぐに閉環しスピロケタール体

へ戻ってしまうためと考えた。そこで、Scheme 18 に示すように、一度酸性条件下(メタンスルホン酸-メタノール)にメチルグリコシド体 **83** へと誘導することにより、カルボン酸の酸素原子によるオキソニウムカチオンのトラップが無くなるためアノマー位のデオキシ化が進行するものと考えた。**83** の直接的なシラン還元は、後述(Scheme 19) するように、一級水酸基の巻き込みが起こるために成功しなかったが、**83** の水酸基をアセチル基で保護した **84** は狙い通りアノマー位のデオキシ化が進行し、88%収率で望みのβ-C-グリコシド **85** を与えた。還元条件の検討結果(Table 13)は後述する。最後にアセチル基を塩基性条件下に脱保護することにより、ベルゲニン型のβ-C-グリコシド **86** を得ることができた。

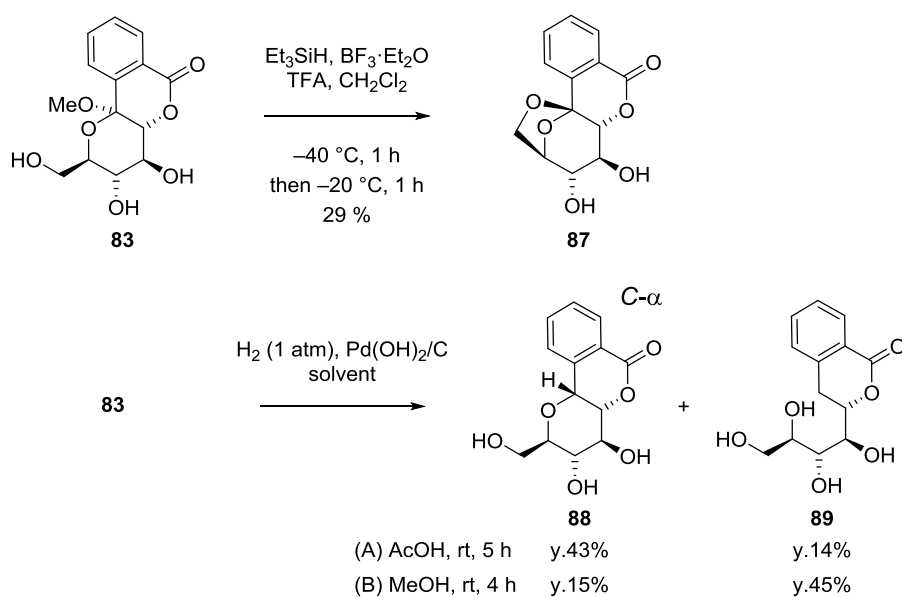


Scheme 17 スピロケタール **62** の異性化



Scheme 18 スピロケタール **62** のデオキシ化

なお、上述のように、グリコシド体 **83** の直接的なシラン還元は進行せず、生じたオキソニウムカチオンへの一級水酸基の巻き込みが起こるために、1,6-アンヒドロ体 **87** を与えるのみであった(Scheme 19)。そこで、**83** の接触水素還元反応により、アノマー酸素のデオキシ化を試みた。反応は進行したものの、目的とする還元体(C-β体)は得られず、還元体(C-α体) **88** 及び開環体 **89** 得た。なお、**88** の立体構造はNOESY解析により決定した(Figure 8)。



Scheme19 メチルグリコシド **83** の還元を検討

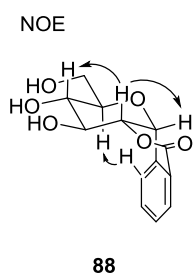
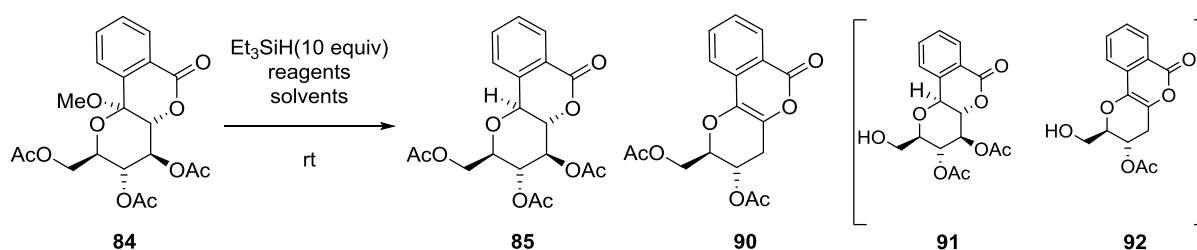


Figure 8 α-C-グリコシド **88** の NOE 測定

最後に、アセチル保護メチルグリコシド体 **84** のデオキシ化の条件検討結果を示す(Table 13)。

シラン還元を精査した結果、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (entries 1-2) あるいはトリフルオロ酢酸のみ (entry 3) では反応が遅いが、組み合わせて用いた場合 (entries 4-6) には反応が加速されることが分かった。なお、接触水素還元(水酸化パラジウム-炭素、酢酸、室温)によるデオキシ化は全く進行しなかった。

Table 13 メチルグリコシド **84** のシラン還元条件検討



Entry	Reagents (equiv)	Solvents	Conditions	Yield (%) ^a (Ratio 84:85:90) ^b
1	BF ₃ ·Et ₂ O (10)	CH ₂ Cl ₂	rt, 24 h	81 (1.0:0.82:0.18)
2	BF ₃ ·Et ₂ O (3 + 3)	CH ₂ Cl ₂ - CH ₃ CN	rt, 3 h then rt, 21 h	— ^{b,c}
3	TFA (excess)	none	rt, 24 h	73 (1.0:0.44:0.48)
4	TFA (10) + BF ₃ ·Et ₂ O (10)	none	rt, 1 h	— ^{b,c}
5	BF ₃ ·Et ₂ O (10) then TFA (10)	CH ₂ Cl ₂	rt, 1+1 h	75
6	BF ₃ ·Et ₂ O (3+3+3) TFA (3+3+3)	CH ₂ Cl ₂	rt, 2+2+2 h	— ^{b,c}

^a Isolated yield.

^b Detected by LC-MS.

^c Not isolated.

まず、塩化メチレン中、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$)を用いた場合、室温 24 時間でも反応はほとんど進行しなかった (entry 1)。反応を加速化させる効果のあるアセトニトリルとの混合溶媒に換えたところ、3 当量の三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を用いた時点で一部デオキシ化が進行し、目的物 **85**、及び 3-デオキシグリカール体 **90** が生成した。**90** は酸性条件下 **84** の脱メタノールによりグリカール体が生成した後、そのアリル位 (3 位) のアセトキシ基が脱離することによりアリルカチオンが生じ、これがトリエチルシランにより還元され生成したものと推定した(第二章第二節 Scheme 24 を参照のこと)。

さらに 3 当量の三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を追加したところ、原料は消失しないにもかかわらず脱アセチル体 **91**、**92** が増えてきた(entry 2)。一方、トリフルオロ酢酸(TFA)のみでは反応が遅く、グリカール体 **90** の生成が三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体と比較して増加した(entry 3)。トリフルオロ酢酸(10 当量)に加え、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(10 当量)を加えたところ、反応は加速され室温 1 時間で原料は消失した。ただし、目的とする **85** に加え、グリカール体 **90** も多く生成した(entry 4)。同様に、塩化メチレン中、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(10 当量)を加え、室温 1 時間攪拌では原料が 2 割程度しか消失しなかったが、そこにトリフルオロ酢酸を加えたところ、室温 1 時間で反応が終了した(entry 5)。

そこで、entry 5 の条件で試薬量を減らせるかの検討を行った(entry 6)。三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 とトリフルオロ酢酸をそれぞれ 6 当量使用しても原料が少し残り、9 当量添加で原料は消失した。しかし、entry 5 と比較してグリカール体 **90** が多く生成したことから、過剰の試薬を用いて反応を短時間で終了させないと、オキソニウムカチオンができた後に脱プロトン化が起きることにより副生するグリカール体 **90** が増えてくる傾向が見て取れた。

このように、トリフルオロ酢酸と三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を混合することで反応が加速されることが分かった³⁰。これは、ルイス酸とブレンステッド酸が混合されることにより、より強く、適度な酸性になっているものと思われる。最終的には、塩化メチレンを溶媒として用い、氷冷にてトリエチルシラン、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体およびトリフルオロ酢酸を添加し、室温に昇温し 3 時間攪拌することで、収率 88%で還元体 **85** を得ることができた

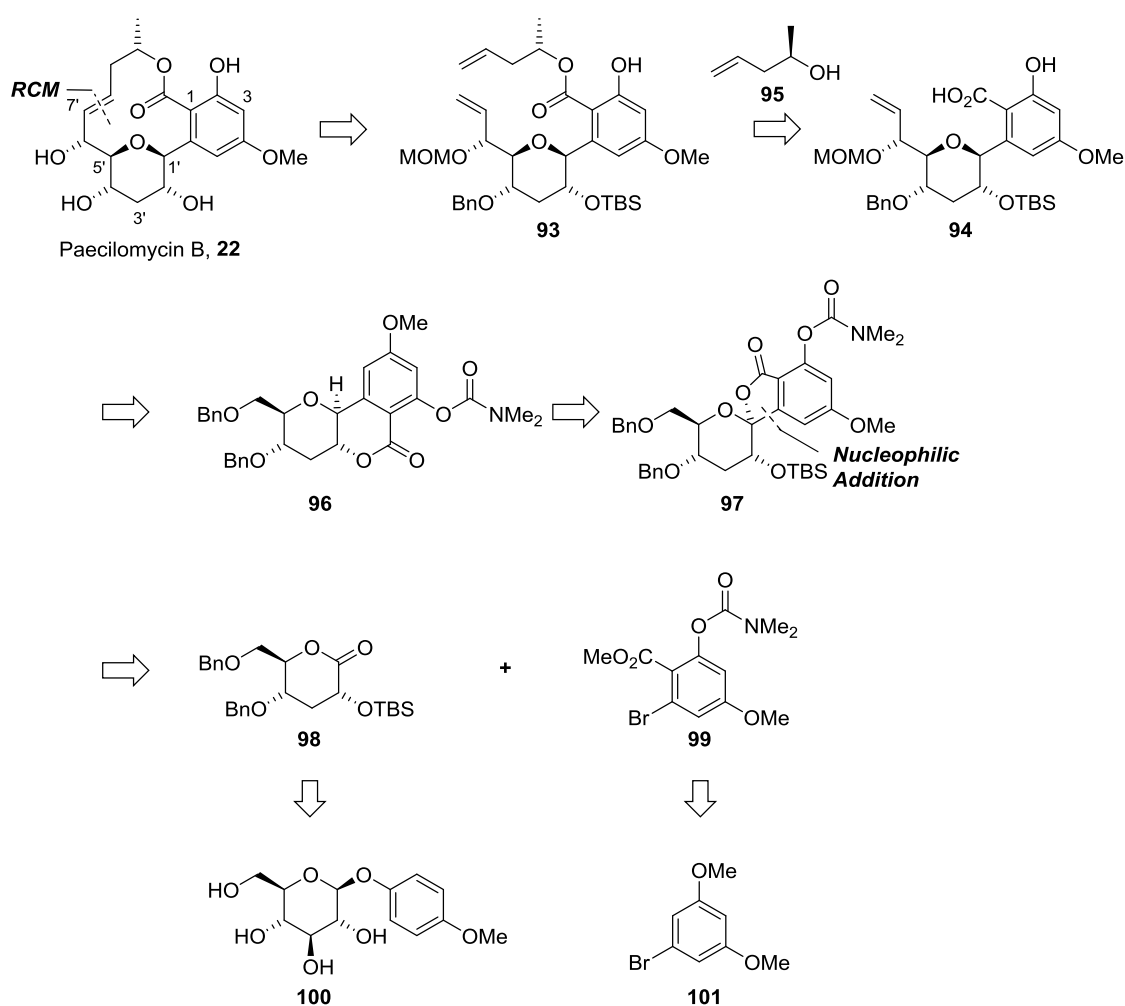
(Scheme 18)。

以上、第一章では、2,4,6-トリイソプロピルフェニルリチウム(TIPPLi)を用いた、エステルやシアノ基等の電子求引性置換基を有するアリールハライドとアルドノラクトンとの Barbier 型カップリング反応、続くデオキシ化によるアリール- β -C-グリコシドの新規合成法開発の検討結果について述べた。次章では、本合成法を応用した、アリール- β -C-グリコシドを有する天然物であるパエシロマイシン B の合成検討結果について述べる。

第二章 パエシロマイシン B の全合成:閉環メタセシスルート

第一節 逆合成解析

第一章で確立したTIPPLiを用いた、Barbier型条件下での新規アリール-β-C-グリコシドの合成法、及び閉環メタセシス反応³¹を鍵反応としたパエシロマイシンBの逆合成解析を以下に示す(Scheme 20)。



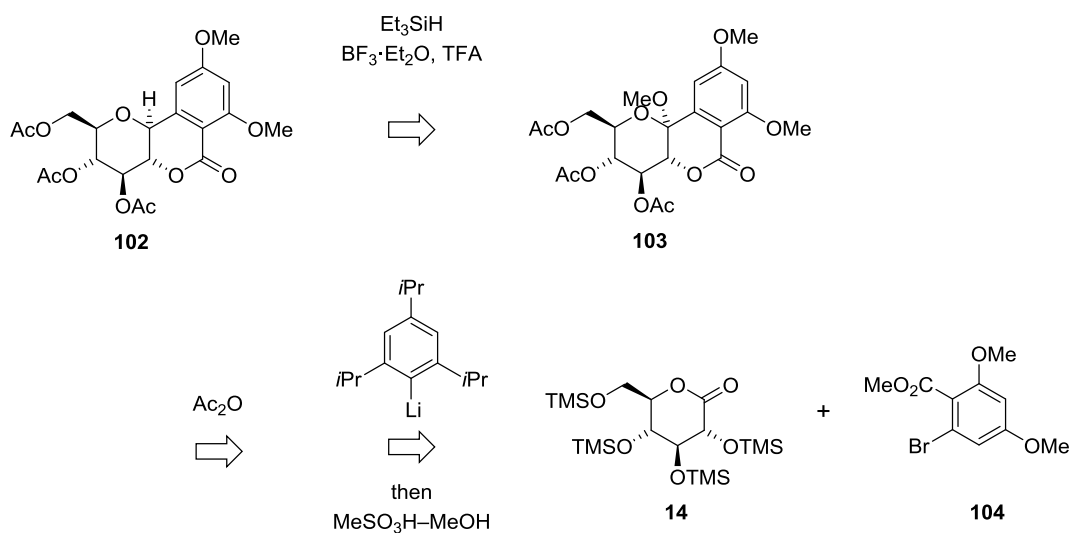
Scheme 20 パエシロマイシン B の逆合成解析:閉環メタセシスルート

鍵となる閉環メタセシス反応の前駆体 **93** は、カルボン酸 **94** と市販の光学活性アルコール **95** との光延エステル化反応³²により合成できるものと考えた。カルボン酸 **94** はラクトン **96** より、ビニル基の増炭反応を通して得られるものと考えた。スピロケタール **97** の酸性条

件下におけるメチルグリコシドへの異性化、続くアノマー位のデオキシ化により、アリール- β -C-グリコシド **96** は導かれるものと考えた。スピロケタール **97** は δ -ラクトン **98** とアリールブロミド **99** 間での鍵反応となるTIPPLiを用いたBarbier型条件下での求核付加反応により構築できるものと考えた。 δ -ラクトン **98** とアリールブロミド **99** はそれぞれ、市販のパラメトキシフェニル β -D-グルコピラノシド (**100**) 及び1-ブロモ-3,5-ジメトキシベンゼン (**101**) より合成することとした。

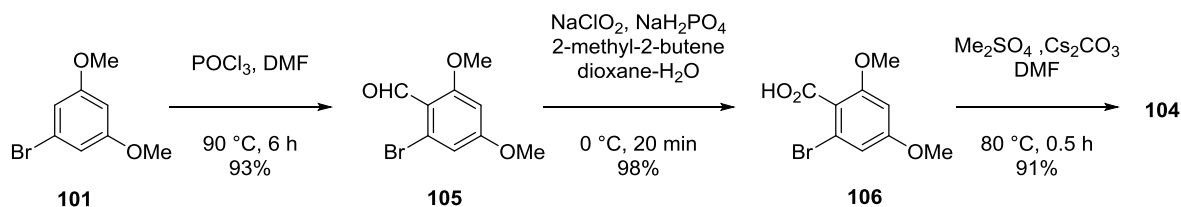
第二節 トリメチルシリル保護グルコノ- δ -ラクトンを用いた求核的カップリング反応の初期検討

第一章の第七節で検討したベルゲニン型 *C*-グリコシド合成法に基づき、まずは入手容易なトリメチルシリル保護グルコノ- δ -ラクトン **14** とアリールブロミド **104** のカップリング反応の検討に着手した。カップリング反応及びメチルグリコシドへの異性化により *C*-グリコシド **103** を得ることができれば、シラン還元により鍵中間体である **102** を得ることができると考えた (Scheme 21)。



Scheme 21 モデル基質での検討ルート

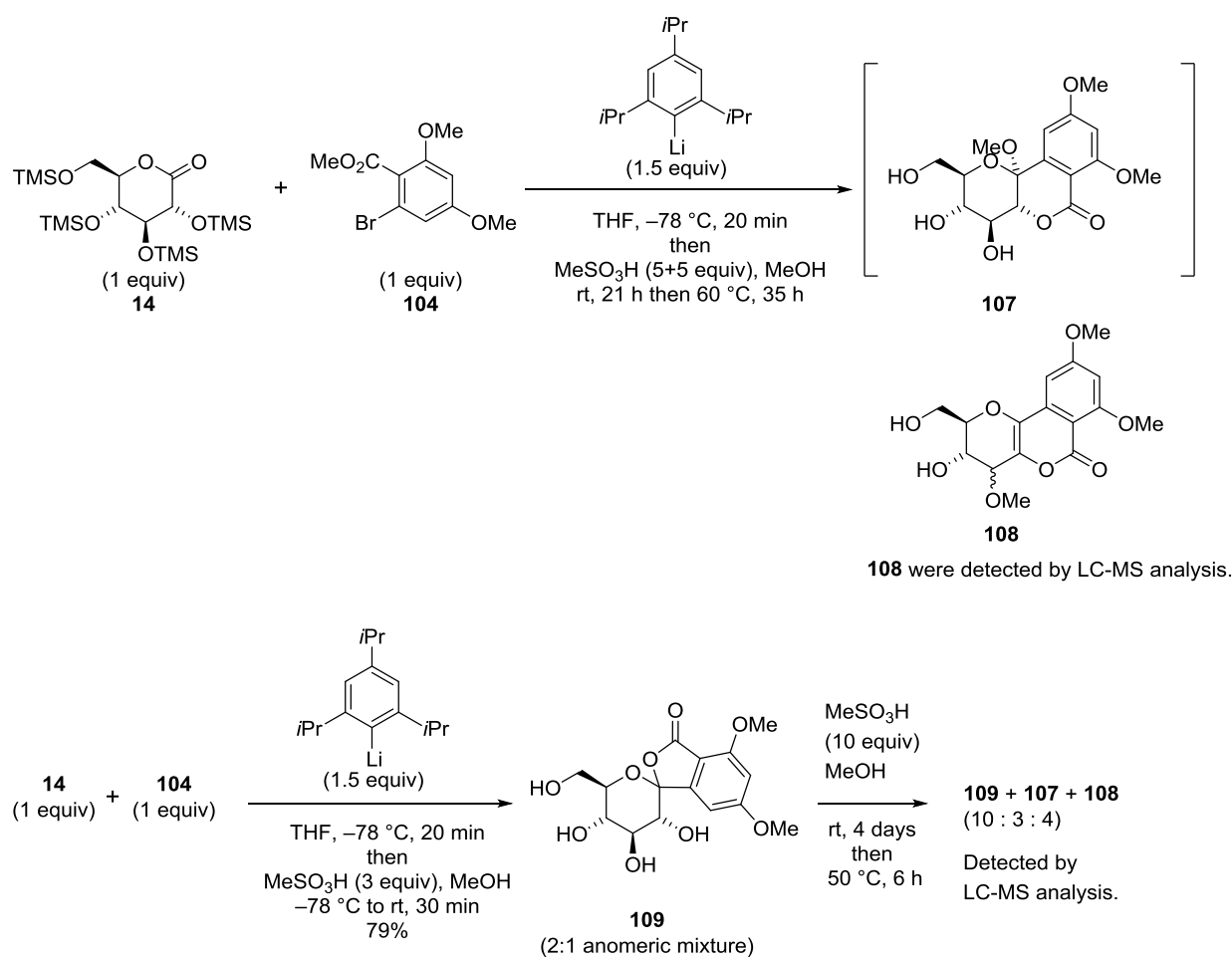
原料となるアリールブロミド **104** の合成は次のように行った(Scheme 22)³³。



Scheme 22 アリールブロミド **104** の合成

すなわち、市販の 1-ブロモ-3,5-ジメキシベンゼン (**101**) を、Vilsmeier 反応によりホルミル化し **105** を得た後、Kraus–Pinnick 酸化によりカルボン酸 **106** を得た。塩基性条件下、ジメチル硫酸によりメチルエステル化し、アリールブロミド **104** を 79% の総収率で得た。

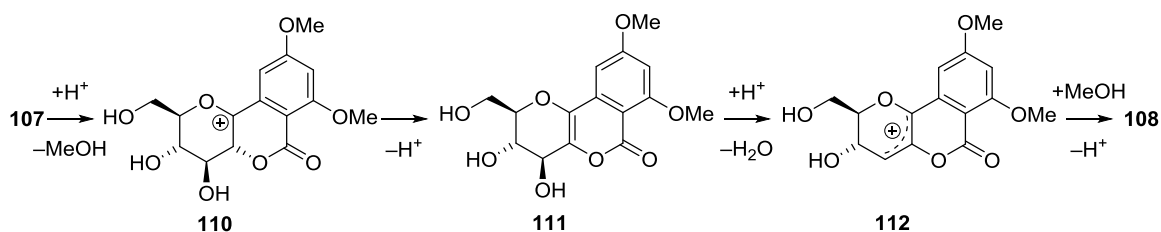
このようにアリールブロミド **104** が入手できたので、トリメチルシリル保護 δ -ラクトン **14** とのカップリング反応を試みた (Scheme 23)。



Scheme 23 アリールブロミド **104** を用いたカップリング反応及び異性化反応

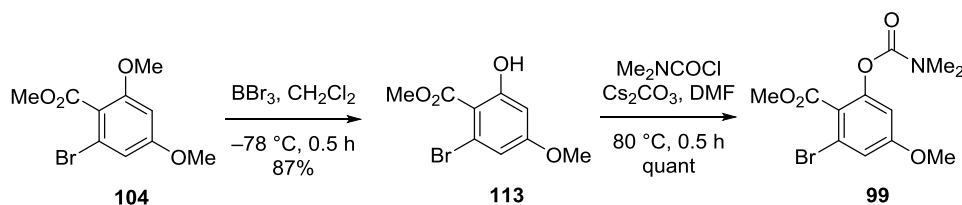
薄層クロマトグラフィー分析にて、TIPPLi を用いたカップリング反応が円滑に進行したことを確認した。続き、反応をメタンスルホン酸–メタノールでクエンチし、トリメチルシリル基を除去しつつ、メチルグリコシド **107** への異性化を試みた。異性化の反応速度は、第一章の第七節で検討した芳香環 3,4,5,6-無置換体 **62** と比較して遅かったため、室温で 21 時間攪拌後、

60 °Cにて 35 時間攪拌した。質量分析(LC-MS) の結果、得られたものはメチルグリコシド体 **107** ではなくグリカル体 **108** であると推定された。そこで、カップリング反応の後、クルードで異性化まで行うのではなく、一度スピロケタール体 **109** を単離した後に、メタンスルホン酸による異性化反応を行った。カップリング反応は良好に進行し、メタンスルホン酸-メタノールでシリル基を脱保護し、スピロケタール **109** を 2:1 のアノマー混合物として 79%の高収率で与えた。異性化反応の進行速度は遅く、クルードでの試験と同様にグリカル体 **108** の生成が多く見られた(室温 24 時間で原料 **109** のβ体:目的物 **107** =10:2、その後 50 °C、6 時間で **109**:**107**:**108**=10:3:4)。また、グリカル体 **108** は、メチルグリコシド **107** から生じたカチオン **110** の脱プロトン化によりグリカル **111** が生じ、さらに酸性条件下、脱水して生じたアリルカチオン **112** にメタノールが付加して生成したものと推定した(Scheme 24)。



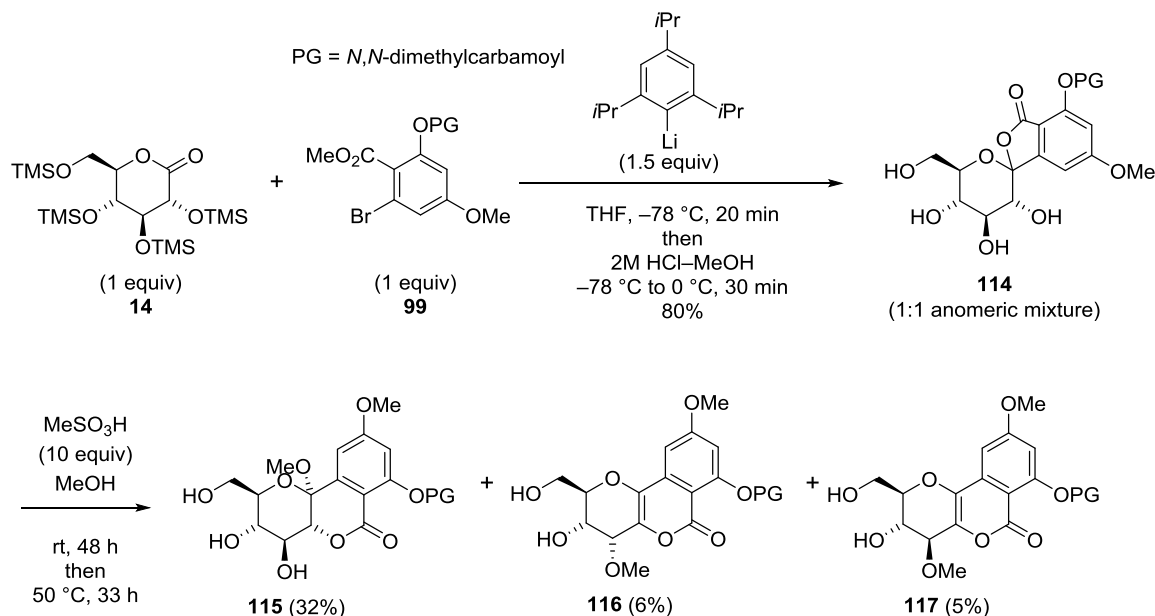
Scheme 24 グリカル体 **108** の推定生成機構

次に、パエシロマイシン B の合成により近い基質としてアリアルブロミド **99** を用いて同様にカップリング反応、及び異性化反応を試みた(Scheme 26)。用いたアリアルブロミド **99** は、**104** のメチル基を三臭化ホウ素により低温条件にて選択的に脱保護することによりフェノール **113** を得た後、塩基性条件下カルバモイル化することにより収率良く得ることができた(Scheme 25)。



Scheme 25 アリアルブロミド **99** の合成

フェノール性水酸基の保護基としては、求核攻撃に比較的強く、かつ脱保護も容易な *N,N*-ジメチルカルバモイル基を選択した。カップリング反応は良好に進行し、塩酸-メタノールでシリル基を脱保護し、スピロケタール **114** を 1:1 のアノマー混合物として 80% の高収率で得た。

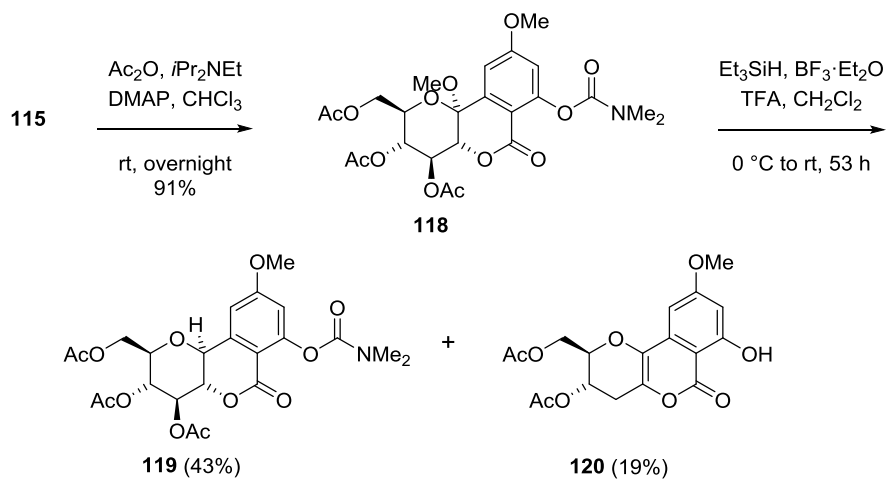


Scheme 26 アリールブロミド **99** を用いたカップリング反応及び異性化反応

続く、メタンスルホン酸-メタノール条件下での異性化反応の反応速度は、ジメキシ体 **109** と同様に遅かったものの、比較的グリカール体 (**116** 及び **117**) の生成が起きにくく、目的とするメチルグリコシド体 **115** を 32% の収率で得ることができた (LC-MS 分析: 室温 2 時間で原料 **114** : 目的物 **115** = 10:2、ジメキシ体とそれほど変化なし。50 °C、33 時間加熱で **114** : **115** : **116** : **117** = 2:10:3:3)。副生した **116** 及び **117** の構造は ¹³C-NMR 及び NOESY 解析により決定した。

以上のように、異性化の工程においては、ジメキシ体 **109** の場合は、脱プロトン化によるグリカール体の生成が起きやすい。一方、一つのメキシ基が *N,N*-ジメチルカルバモイル化された **114** の場合は、ややグリカール体の生成が抑えられることが分かった。これは、芳香環上の電子密度が低下したことにより、メチルグリコシド **115** のピラン環上にオキソニウムカチオンが生成しにくくなり、副反応が比較的起きにくくなったためと考えた。

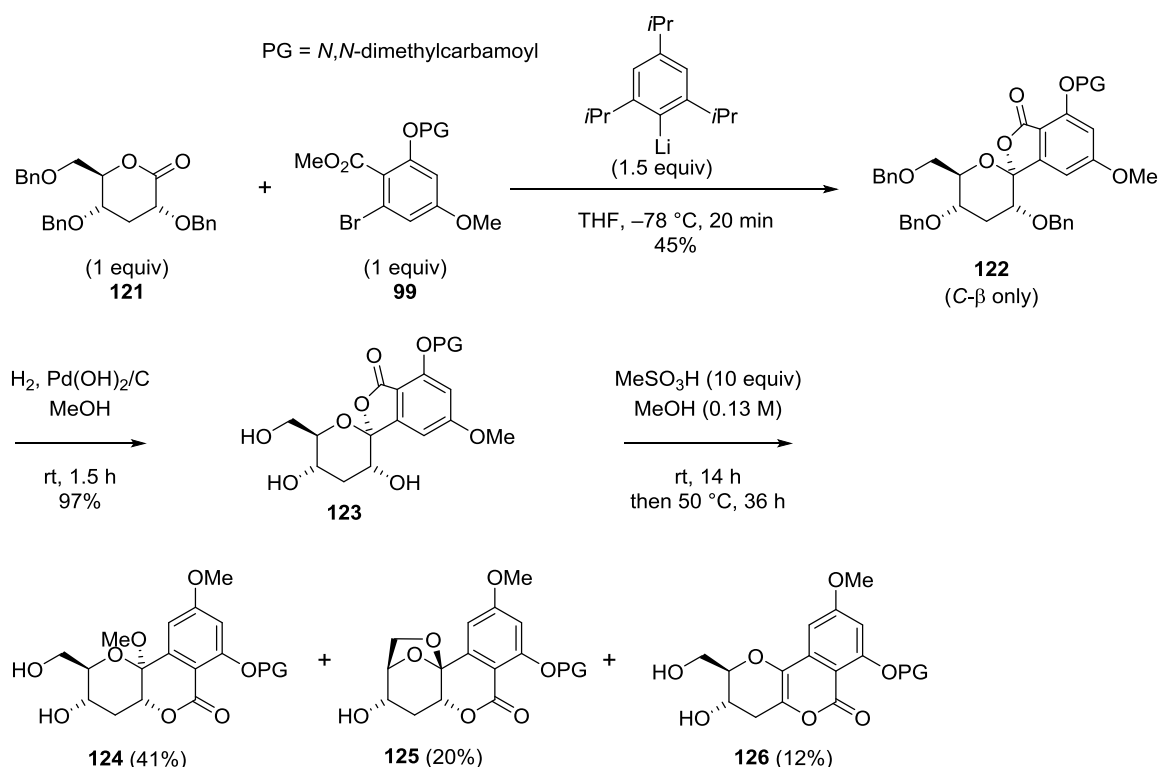
次いで、得られたメチルグリコシド体 **115** をアセチル保護体 **118** とした後、シラン還元を行った(Scheme 27)。反応は比較的ゆっくり進行し、目的物の *C*-グリコシド **119** を43%の収率で与えた。しかし、脱カルバモイル化したグリカル体 **120** も19%の収率で副生した。**119** 及び **120** の構造は ^{13}C -NMR 及び NOESY 解析により決定した。



Scheme 27 シラン還元による *C*-グリコシド **119** の合成

第三節 3-デオキシ-グルコノ- δ -ラクトンを用いた求核的カップリング反応

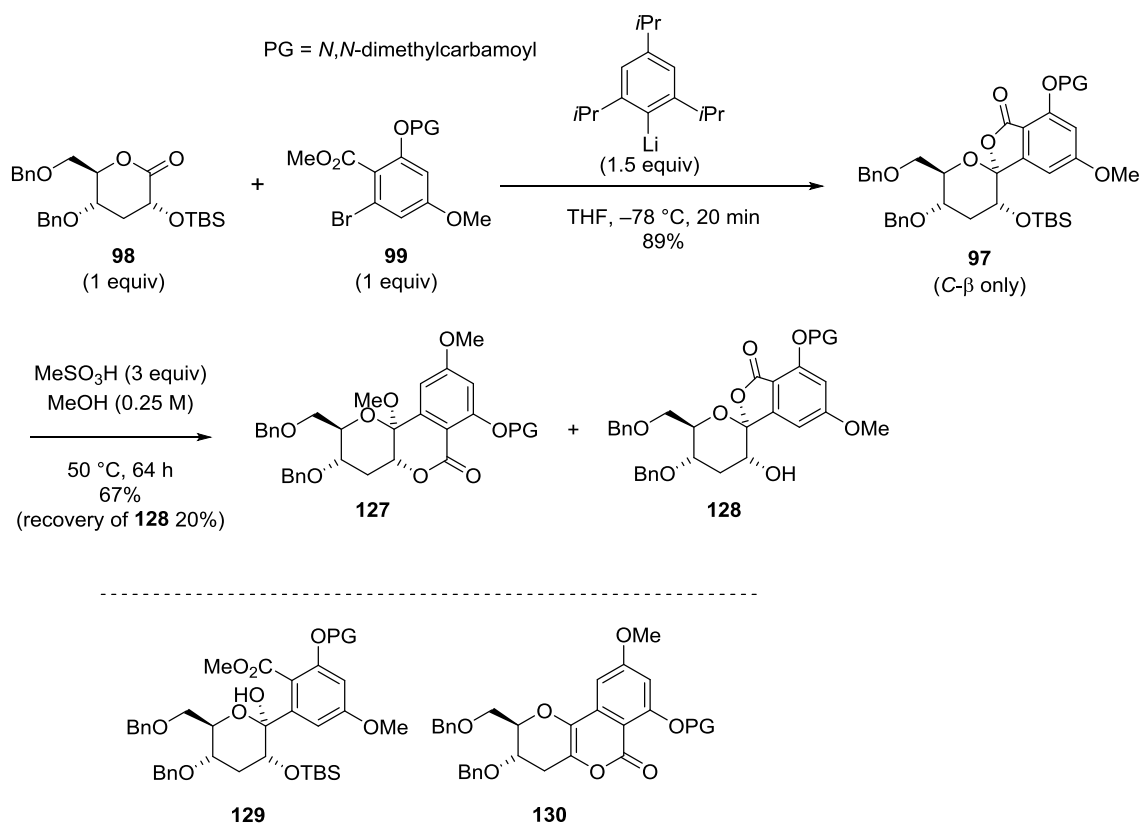
次に、実際の基質である 3-デオキシ-グルコノ- δ -ラクトン **121** を用いたカップリング反応を検討した(Scheme 28)。前節で検討した結果より *N,N*-ジメチルカルバモイルで水酸基が保護されたアールブロミド **99** を用いた方が、グリカル体の生成が抑えられる傾向があるため、**99** とのカップリングを行うこととした。



Scheme 28 3-デオキシ-グルコノ- δ -ラクトン **121** を用いたカップリング反応及び異性化反応

TIPPLi を用いたアルドノ- δ -ラクトン **121** とアールブロミド **99** とのカップリング反応は、45%と中程度の収率で進行し、スピロケタール体 **122** を C- β 選択的に与えた。ベンジル基を接触水素還元により脱保護しトリオール体 **123** を得た後、メタンスルホン酸-メタノールの酸性条件下に、メチルグリコシド **124** への異性化を試みた。反応は室温ではほとんど進行せず、加熱が必要であったが、目的の **124** を 41%の収率で得ることができた。ただし、1,6-アンヒドロ体 **125** 及びグリカル体 **126** がそれぞれ、20%、12%の収率で副生した。そこで、1,6-

アンヒドロ体の生成を抑えるために、異性化の反応時には 6 位水酸基の保護が必要であると判断し、2 位水酸基を TBS 基で保護し、6 位水酸基をベンジル基で保護した 3-デオキシ-グルコノ- δ -ラクトン **98** を用いてカップリング反応、及び異性化反応の検討を行った(Scheme 29)。



Scheme 29 3-デオキシ-グルコノ- δ -ラクトン **98** を用いたカップリング反応及び異性化反応

TIPPLiを用いたアルドノ- δ -ラクトン **98**とアリアルブromid **99** とのカップリング反応は、反応終了後メタノールでクエンチし塩基性条件下で後処理することにより、89%と高収率で目的とするスピロケタール体 **97** を C- β 選択的に与えた。2 位の保護基として嵩高い TBS 基を用いることにより、2 位ベンジル保護体 (Scheme 28) を基質として用いた場合よりも、副反応であるラクトンの α 位プロトンの引き抜きが抑えられたために収率が向上したものと考えられる。一方、通常の塩化アンモニウム水溶液による酸性条件下での後処理では、スピロケタール体 **97** と併せて、C- β のメチルエステル体 **129** も様々な比で与えた 3–20:1 (**97/129**)。なお、スピロケ

タール体 **97** と、メチルエステル体 **129** の立体構造は NOE 測定により決定した(Figure 9)。

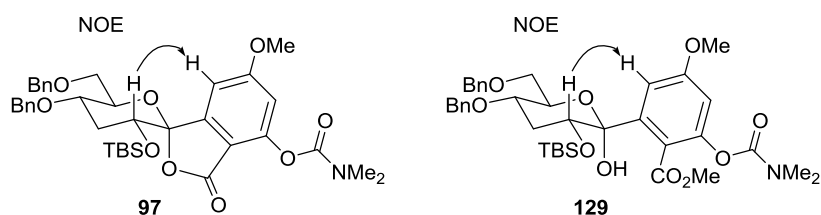


Figure 9 スピロケタール体 **97** 及びメチルエステル体 **129** の NOE 測定

第一章第四節での検討で、グルコノ- δ -ラクトンへの求核攻撃は α 面から起き易く、オルトエステル置換体の基質に関しては、生じた水酸基と芳香環上のエステルが反応、環化し $C-\alpha$ のラクトン体を優位に与えることを明らかにしたが、今回の場合は逆になっている。この原因は芳香環上のエステルの反応性に起因していると考えている。すなわち、ラクトンへの求核攻撃は α 面から起きているものの、続くラクトン化の反応速度が比較的遅く、反応系中あるいは後処理中に、ヘミケタールの $C-\beta$ 体への異性化及びラクトン化が起こるため、結果として $C-\beta$ のスピロケタール体 **97** を与えたものと考えた。今回の基質の場合には、メチルエステル体 **129** が単離されており、このこともエステルの反応性の低さを示している。また、実際に Figure 10 に示す **104** や **131** のような安息香酸メチルエステルの加水分解反応は、エステルのパラ位、オルト位にある酸素原子の電子供与能によるものと考えられるが、室温では反応がほとんど進行せず、加熱するなどのかなり強い条件が必要であり、その求核攻撃に対する反応性はかなり低いものであった。

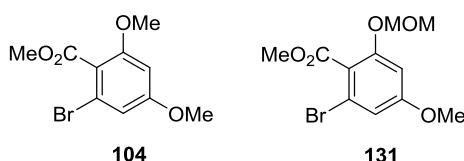
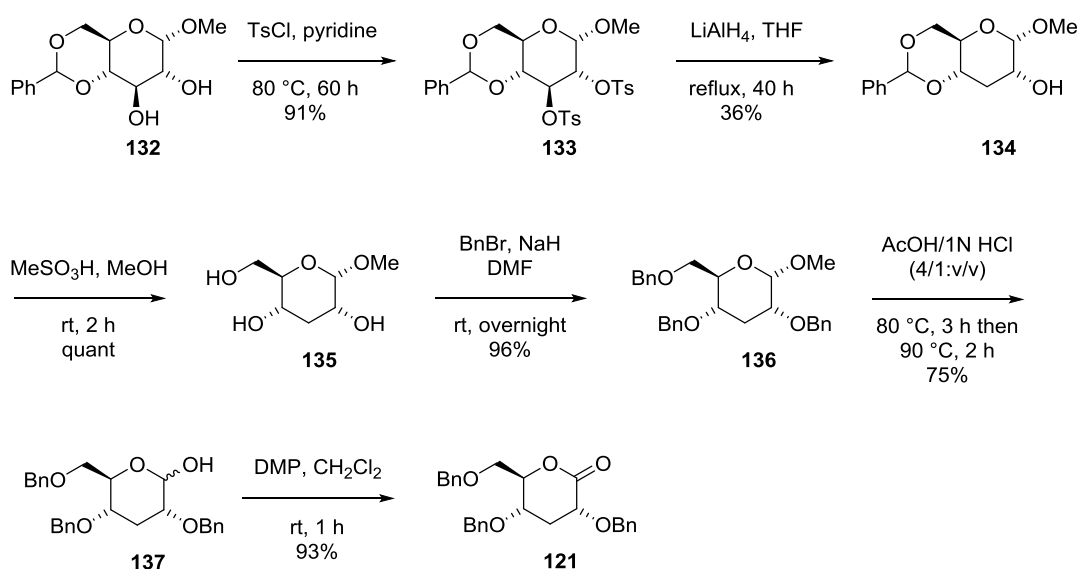


Figure 10 レゾルシン酸エステル

続いて、**97** のメタンスルホン酸-メタノールの酸性条件下での、メチルグリコシド **127** への異性化を試みた。反応には加熱が必要であり、50 °Cの条件で、原料の脱 TBS 体 **128** の回

収 (20%) を伴いながらも、67%収率で目的とする **127** を得ることができた。この時、メタンスルホン酸の使用量を減らすために、反応液の濃度を 0.25 M と、これまで検討してきた濃度よりも少し高めにした。また、グリカル体 **130** の生成は、薄層クロマトグラフィー上若干認められた程度であった。一方、60 °C では反応速度は速くなり、目的物 **127** が 60%収率で得られたものの、副生成物であるグリカル体 **130** も 20% ほど生成した。

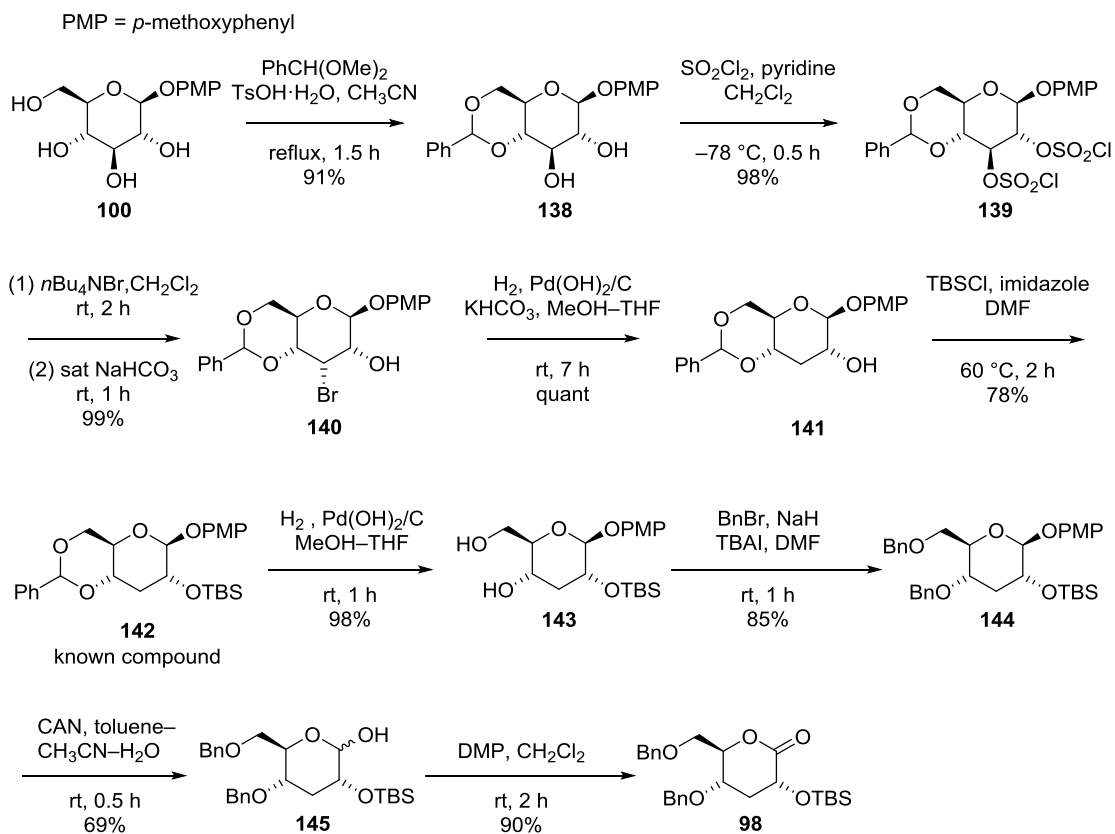
なお、Scheme 28 で用いたベンジル保護 3-デオキシ-グルコノ- δ -ラクトン **121** の合成は以下のように行った (Scheme 30)。



Scheme 30 ベンジル保護3-デオキシ-グルコノ- δ -ラクトン **121** の合成

すなわち、文献³⁴に従い市販のメチル 4,6-*O*-ベンジリデン- α -D-グルコピラノシド (**132**) のフリーの水酸基をジトシル化し **133** を得た後、リチウムアルミニウムヒドリドを用いて 3 位をデオキシ化し、2 工程 33%と低収率ながら文献既知化合物 **134** を得た。続き、メタノール中、メタンスルホン酸によりベンジリデン基を除去し、トリオール体 **135** とした。水酸基を全てベンジル基で保護し、**136** を得た後、酸性条件下でメチルグリコシドを外し、3-デオキシ-グルコピラノース **137** を得た。生じたアノマー位の水酸基を Dess–Martin 酸化³⁵することにより、2,4,6 位の水酸基が全てベンジル保護された 3-デオキシ-グルコノ- δ -ラクトン **121** を得た。

さらに、Scheme 29 で用いた 2 位水酸基を TBS 基で保護した 3-デオキシ-グルコノ- δ -ラクトン **98** の合成は以下のように行った (Scheme 31)。



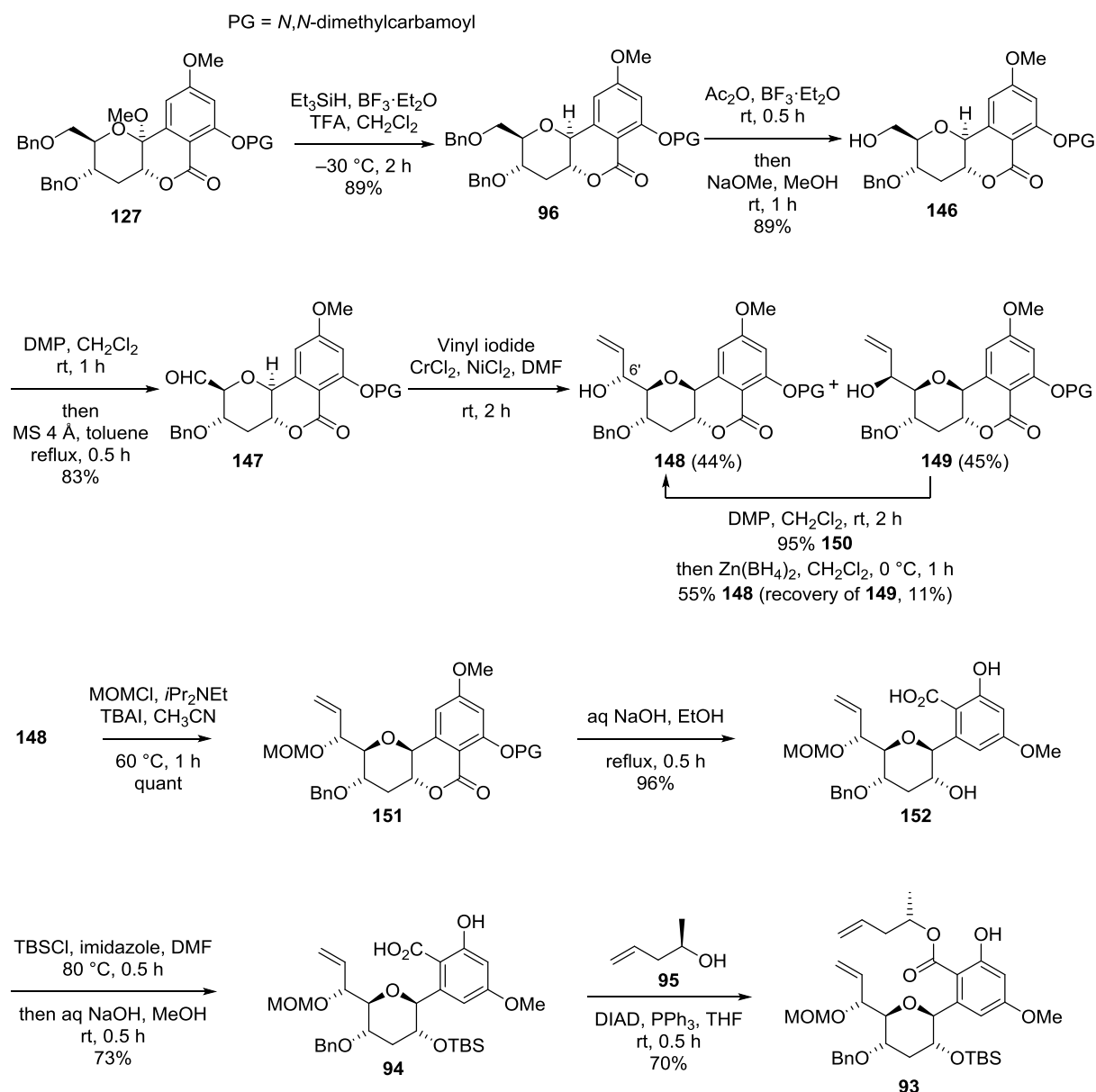
Scheme 31 2位TBS保護3-デオキシグルコノ- δ -ラクトン **98** の合成

まず、Bundle ら³⁶の報告に従い既知化合物である 3-デオキシグルコピラノシド **142** を、若干の合成方法の改善を行いながら合成した。すなわち、市販のパラメトキシフェニル β -D-グルコピラノシド (**100**) の 4 位、及び 6 位水酸基にベンジリデン基を導入しジオール体 **138** を得た。**138** の 2 位、及び 3 位の水酸基をスルフリルクロリドによりクロロスルホニル化して脱離基へと変換しクロロ硫酸エステル体 **139** を得た後、これにテトラ-*n*-ブチルアンモニウムブロミドを作用させ、求核置換反応により 3 位をブロモ化した。クルードのまま飽和重曹水を作用させ、2 位水酸基の脱クロロスルホニル化を行うことにより 3-ブロモ体 **140** を得た。続き、塩基性条件下、接触水素還元による脱ブロモ化を行い 3-デオキシ体 **141** を得た後、2 位の水酸基を *tert*-ブチルジメチルクロロシラン(TBSCl)により *tert*-ブチルジメチルシリル(TBS)化するこ

とにより既知化合物 **142** を得た。このようにして得られた **142** のベンジリデン基を接触水素還元により除去し、ジオール体 **143** を得た。生じた水酸基を全てベンジル基で保護し **144** を得た後、硝酸アンモニウムセリウム酸化³⁷によりパラメキシフェニル基を除去し、3-デオキシ-グルコピラノース **145** をアノマー混合物として得た。この時、トルエンを加えて 2 層系にしない場合は 2 位の TBS 保護が外れてしまい収率が低下した。最後に、生じた水酸基を Dess–Martin 酸化することにより、目的とする 3-デオキシ-グルコノ- δ -ラクトン **98** を得た。

第四節 パエシロマイシン B の全合成

前節で述べたように、求核攻撃によるカップリング反応、続く異性化反応が収率良く進行し、メチルグリコシド体 **127** を得ることができるようになったので、次の鍵反応である閉環メタセシス反応の前駆体ジエン **93** の合成に向けて検討を開始した(Scheme 32)。



Scheme 32 閉環メタセシス前駆体ジエン **93** の合成

まず、第一章第七節で検討した条件に基づき、メチルグリコシド **127** をシラン還元(トリエチルシラン-三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体-トリフルオロ酢酸)によりデオキシ化し、鍵中間体である C-グリコシド **96** を 89%の収率で得た。この時、トリフルオロ酢酸を加えずに氷冷から室温で反応を行うとグリカル化が進行してしまい、目的物を得ることはできなかった。やや低温 (-10 °C) にすると目的物は得られるが、反応が遅く、グリカル体 **130** も副生してきた。トリフルオロ酢酸を添加することで、より低温 (-30 °C) で還元反応を進行させることができたため、副反応である脱プロトン化を起こさずに、高収率で目的の還元体 **96** を得ることができたものと推察した。なお、C-グリコシド **96** の立体構造は NOE 測定により決定した (Figure 11)。

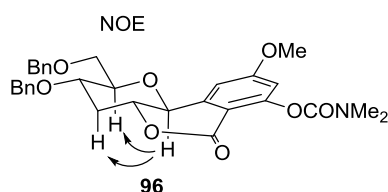
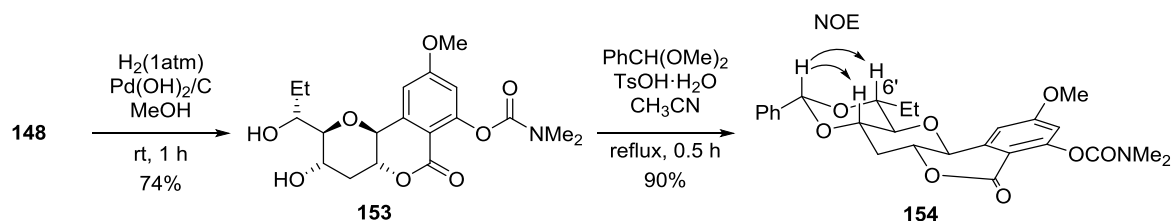


Figure 11 C-グリコシド **96** の NOE 測定

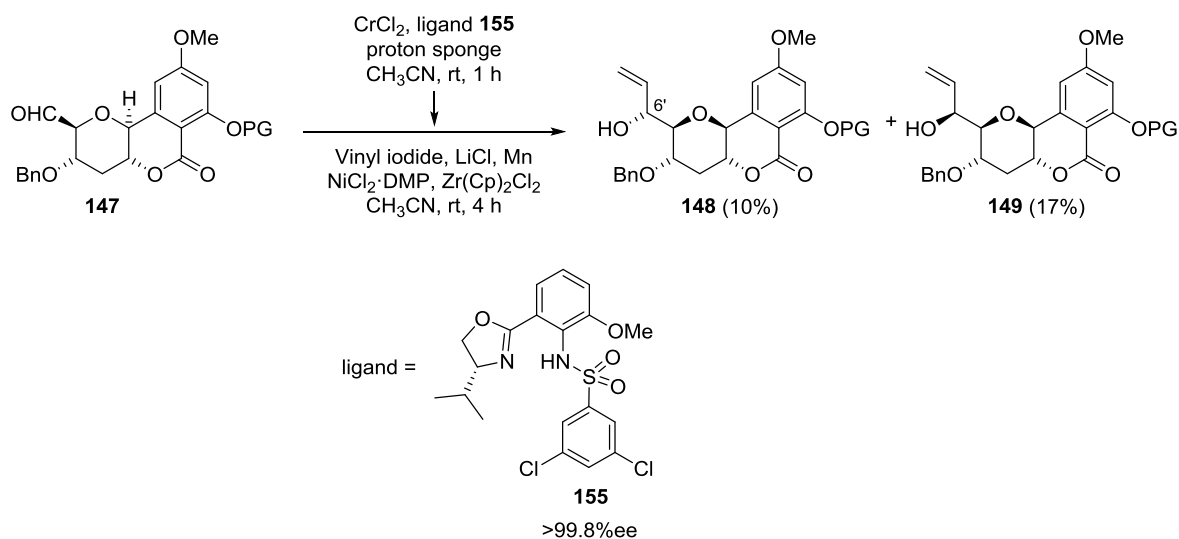
次に、C-グリコシド **96** の一級のベンジルエーテルを選択的に加酢酸分解し、酢酸エステルとした後、ナトリウムメキシドにより脱アセチル化し、一級アルコール体 **146** を 89%の収率で得た。生じたアルコールを Dess-Martin 酸化し、アルデヒド **147** を得た。この時、酸化後に飽和重曹水による後処理を行うと、アルデヒドとその水和物の混合物として得られたため、トルエンに溶解後モレキュラーシーブ 4 Å を加え加熱、脱水することにより純粋なアルデヒド体を得た³⁸。アルデヒド **147** をビニルヨードと共に野崎-檜山-岸カップリング反応 (NHK coupling)³⁹ に付したところ、望みの立体配置を有するカップリング成績体のアリルアルコール **148** が 44%収率で、その C6'-エピマー **149** が 45%収率で得られた。アリルアルコール **148** の C6'位の立体配置を決定するために、よりコンフォメーションが固定化されたベンジリデンアセタール **154** へ変換し、NOE 測定を行った (Scheme 33)。すなわち、接触水素還元によりベンジル基を外し **153** を得た後、酸触媒存在化ベンジリデン化し **154** を得た。**154** の C5'と C6'間のカップリング定数は 9.3 Hz であり、また NOE 測定の結果からも、立体配置を C6'R と決定

した。



Scheme 33 アリルアルコール **148** の C6'位の立体配置決定

一方、アルデヒド **147** とビニルマグネシウムブロミドとの Grignard 反応は低収率であった。また、残念ながら不斉リガンド **155** を用いた NHK 反応の触媒的不斉合成^{39d,e}の手法は、選択性もそれほど向上せず、かつ低収率となり不成功に終わった(Scheme 34)。



Scheme 34 触媒的不斉 NHK 反応

そこで、6'-エピマー **149** の水酸基を Dess–Martin 酸化して α,β -不飽和ケトン **150** とした後、立体選択的に還元を行い、望みの立体配置を有するアリルアルコール **148** へと誘導することとした。検討の結果、塩化メチレン中、水素化ホウ素亜鉛⁴⁰を用いて高希釈条件下、55%の収率で目的のアルコール体 **148** を得ることができた。この時6'-エピマー **149** が11%回収され、また、1,4-還元体も17%副生した。この立体選択性は、亜鉛の酸素原子へのキレ

ート効果により説明される (Figure 12)。すなわち、キレートにより α,β -不飽和ケトン体 **150** のコンフォメーションが固定され、より立体的に空いている α 面からのヒドリドの攻撃が起こったものと考えられる。他の還元剤の検討も行ったが、Luche 還元($\text{NaBH}_4\text{-CeCl}_3$)は望まない 6'-エピマー **149** のみを与え、Corey-Bakshi-Shibata 還元(ボランテトラヒドロフラン錯体-キラルオキサザボロリジン触媒)は反応系が複雑になり、目的物の **148** を与えなかった。なお、6'-エピマー **149** の水酸基の光延反転も試みたが低収率に終わった。

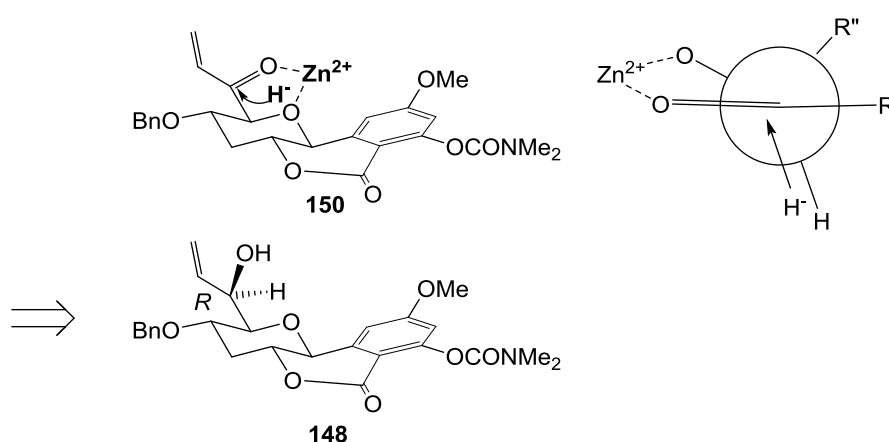
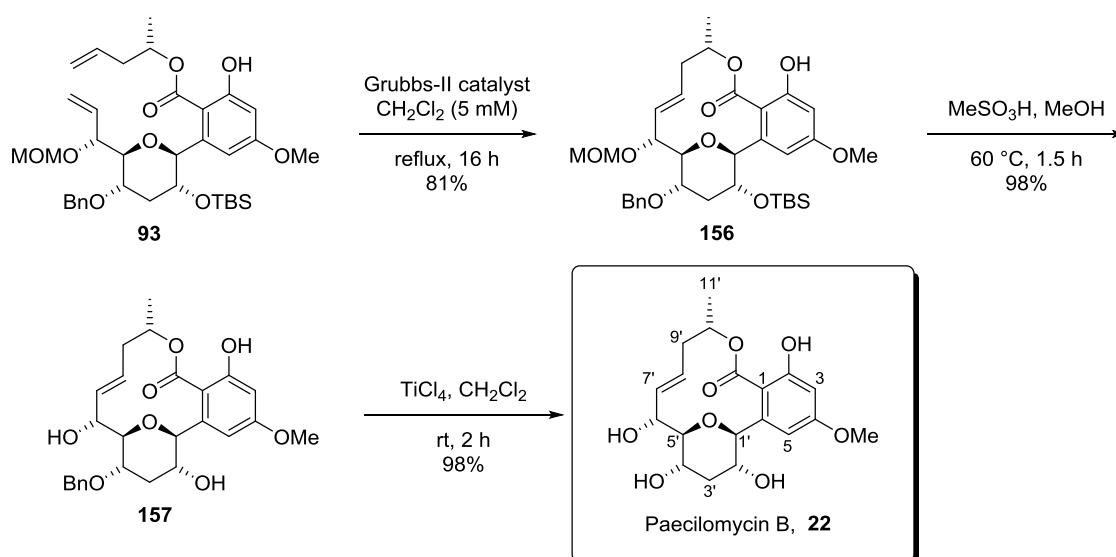


Figure 12 水素化ホウ素亜鉛還元における立体選択性

続いて、アリルアルコール **148** をメキシメチル(MOM)エーテルとして保護し **151** を得た後、水酸化ナトリウム水溶液により *N,N*-ジメチルカルバモイル基を除去しつつ、ラク톤を加水分解し、カルボン酸 **152** を **148** から通して 96%の収率で得た。生じた 2 位の水酸基を保護するために TBSCl で処理したところ、カルボン酸とフェノールも TBS 化されたトリ TBS 体を得られた。このものは不安定であったため水酸化ナトリウム水溶液で処理することにより、2 位の水酸基のみが保護されたモノ TBS 体 **94** を 73%の収率で得ることができた。2 位水酸基の保護をする目的でアセチル化や MOM 化も試みたが、このような保護基では 2 位の水酸基と、保護のかかった芳香環上のカルボン酸との間でラクトン化が起きてしまい、目的物を得ることはできなかった。また、2 位の水酸基を保護することなく、カルボン酸とアルコール **95** との縮合(光延反応、水素化ナトリウム- *N,N*-ジメチルホルムアミド)を試みたが、目的物を得ることは

できなかった。これまでの検討で非常にラクトン化しやすい基質であることが分かったので、最終的には上述のように、環化しにくいように嵩高い TBS 基で保護することとした。続いて閉環メタセシス反応の前駆体であるジエン **93** を、カルボン酸 **94** と市販の光学活性アルコール **95** との光延反応により 70%の収率で得た。

このように前駆体のジエン **93** が得られたので、2 番目の鍵反応となる閉環メタセシスによるマクロ環化反応を、第二世代 Grubbs 触媒を用いて行ったところ、*E*-オレフィン **156** を 81%の収率で唯一の環化体として得ることができた(Scheme 35)。続いて、メタンスルホン酸により TBS 基と MOM 基を同時に除去しベンジルエーテル体 **157** を 98%収率で得、最後に四塩化チタンを作用させることにより、パエシロマイシン B の全合成を達成した。



Scheme 35 パエシロマイシン B の合成

合成したパエシロマイシン B の分析データ (MS, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$) は報告されているデータ²⁰と一致した(Table 14, Table 15)。ただし、測定した比旋光度のデータは $[\alpha]_D^{25} +85.5$ (c 0.32, メタノール)であったのに対し、報告値は $[\alpha]_D^{24} +40.4$ (c 0.27, メタノール)である。この相違は、報告されている $^1\text{H-NMR}$ と $^{13}\text{C-NMR}$ の分析データから判断するに、天然のパエシロマイシン B に含まれている少量の不純物に基づくものではないかと推察している(Figure 13-16)。

Table 14 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, pyridine- d_5) Data (δ)の比較

position	natural paecilomycin B ²⁰	synthetic paecilomycin B
3	6.67 d ($J = 2.3$ Hz)	6.66 d ($J = 2.6$ Hz)
5	6.68 d ($J = 2.3$ Hz)	6.71 d ($J = 2.1$ Hz)
1'	4.44 d ($J = 9.0$ Hz)	4.47 d ($J = 8.7$ Hz)
2'	5.11 ddd ($J = 11.2, 9.0, 4.4$ Hz)	5.10–5.23 m
3'	3.03 dt ($J = 11.5, 4.4$ Hz)	3.06 dt ($J = 11.8, 4.6$ Hz)
	2.24 dt ($J = 11.5, 11.2$ Hz)	2.24 q ($J = 11.3$ Hz)
4'	4.16 ddd ($J = 11.2, 10.8, 4.4$ Hz)	4.16–4.27 m
5'	4.08 br d ($J = 10.8$ Hz)	4.13 d ($J = 9.7$ Hz)
6'	5.50 br d ($J = 4.4$ Hz)	5.54 br d ($J = 3.6$ Hz)
7'	6.28 dd ($J = 16.0, 4.4$ Hz)	6.33 dd ($J = 15.4, 5.6$ Hz)
8'	6.14 ddd ($J = 15.4, 7.1, 4.6$ Hz)	6.17 ddd ($J = 15.9, 7.2, 4.6$ Hz)
9'	2.38 m	2.37–2.45 m
	2.36 m	2.28–2.35 m
10'	5.77 m	5.73–5.88 m
11'	1.42 d ($J = 6.1$ Hz)	1.45 d ($J = 6.1$ Hz)
4-OMe	3.56 s	3.57 s
2-OH	-	11.87 s
2',4',6'-OH	-	6.79 br s, 6.87 br s, 6.97 br d ($J = 5.6$ Hz)

Table 15 ^{13}C -NMR (100MHz, pyridine- d_5) Data (δ)の比較

position	natural paecilomycin B ²⁰	synthetic paecilomycin B
1	116.5	116.6
2	157.9	157.9
3	101.6	101.7
4	160.3	160.3
5	107.6	107.6
6	141.5	141.6
7	169.6	169.5
1'	87.1	87.2
2'	68.9	68.9
3'	44.7	44.7
4'	66.6	66.7
5'	89.2	89.2
6'	71.3	71.3
7'	134.8	134.8
8'	123.5	123.4
9'	37.8	37.8
10'	70.0	69.9
11'	21.0	21.0
4-OMe	55.1	55.1

Figure 13 $^1\text{H-NMR}$ spectrum of synthetic paecilomycin B (400MHz, pyridine- d_5)

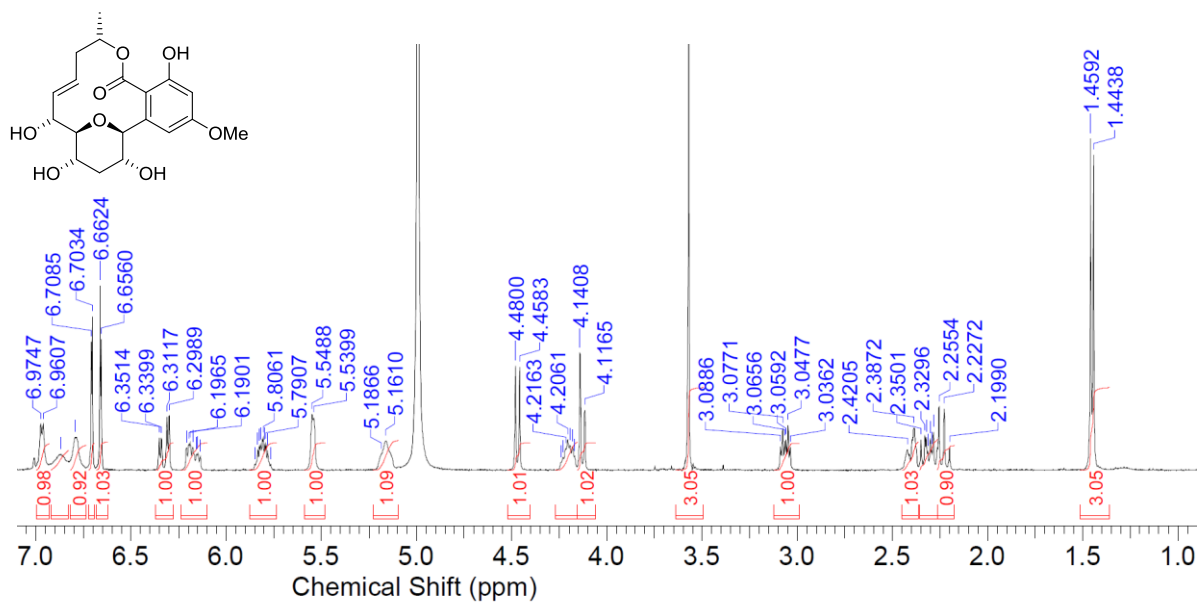


Figure 14 $^1\text{H-NMR}$ spectrum of natural paecilomycin B (400MHz, pyridine- d_5)

Data from Supporting Information of ref 20

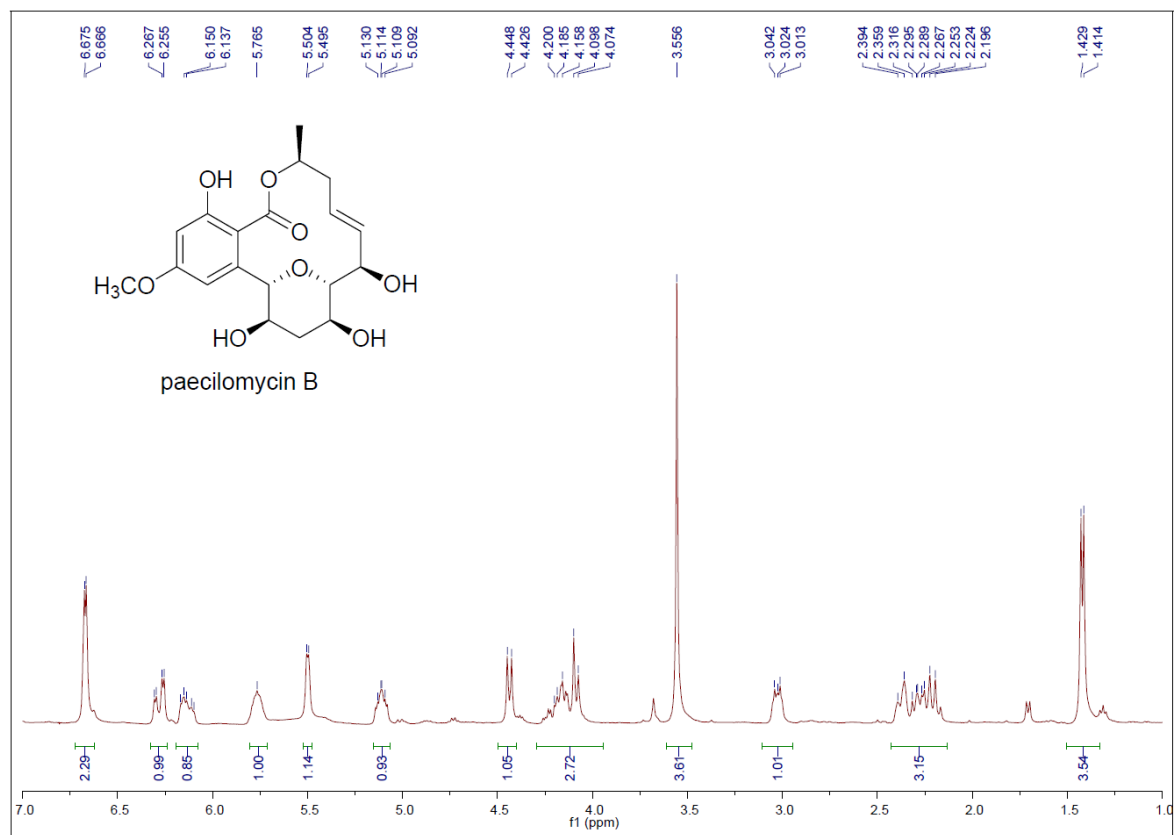


Figure 15 ^{13}C -NMR spectrum of synthetic paecilomycin B (400MHz, pyridine- d_5)

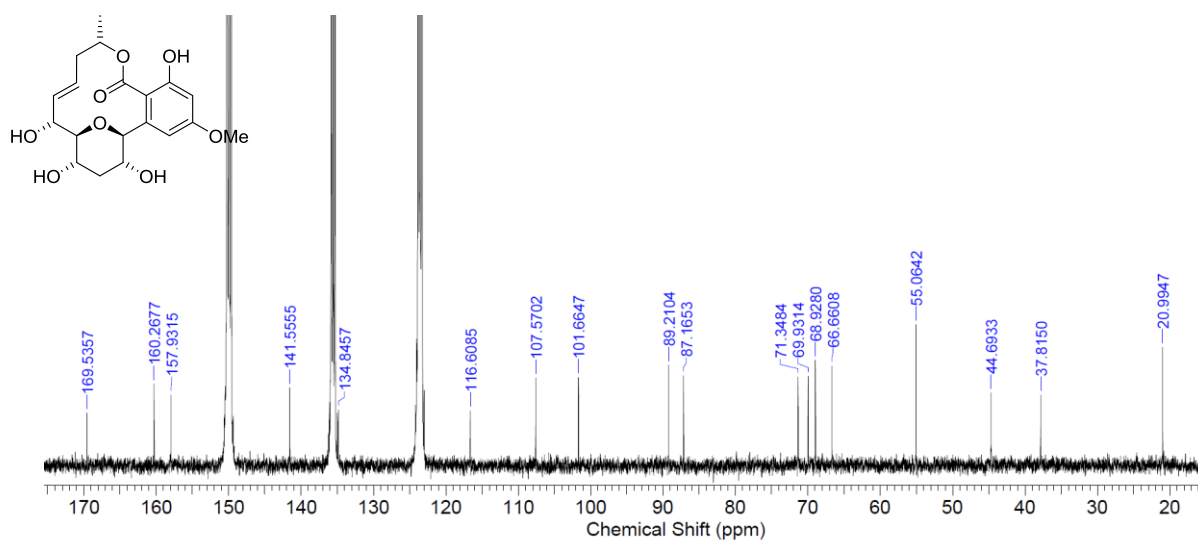
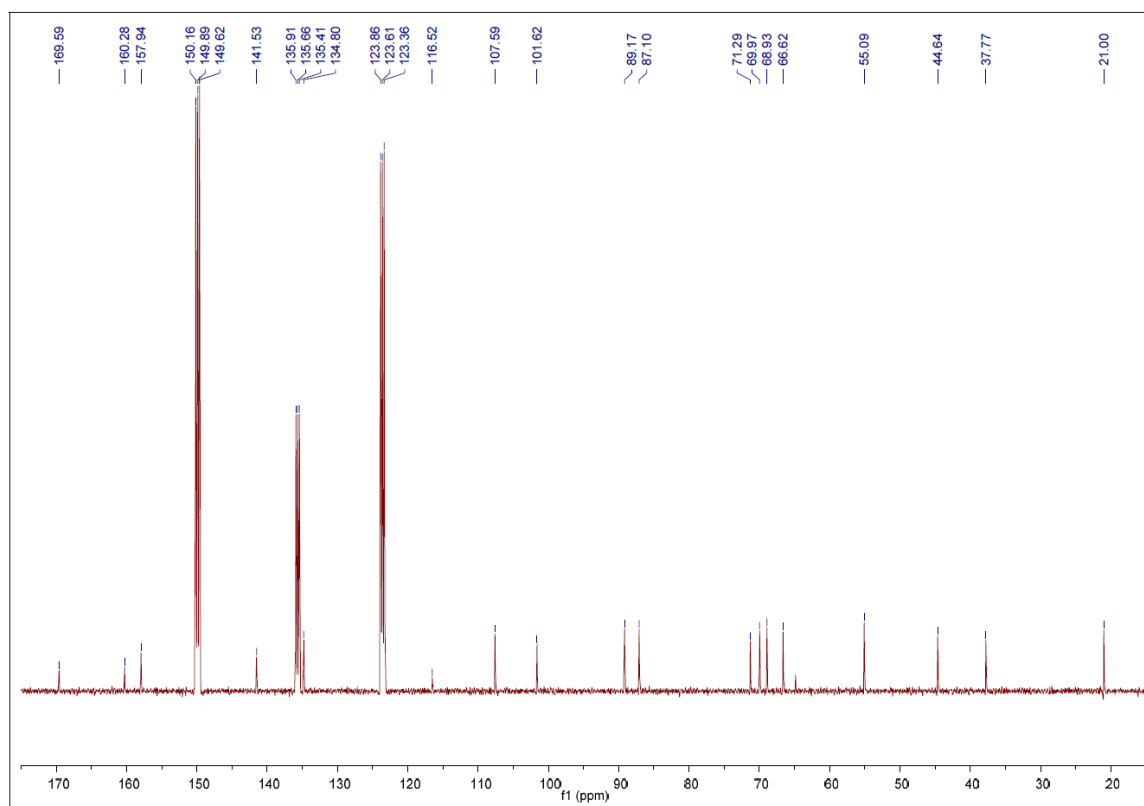


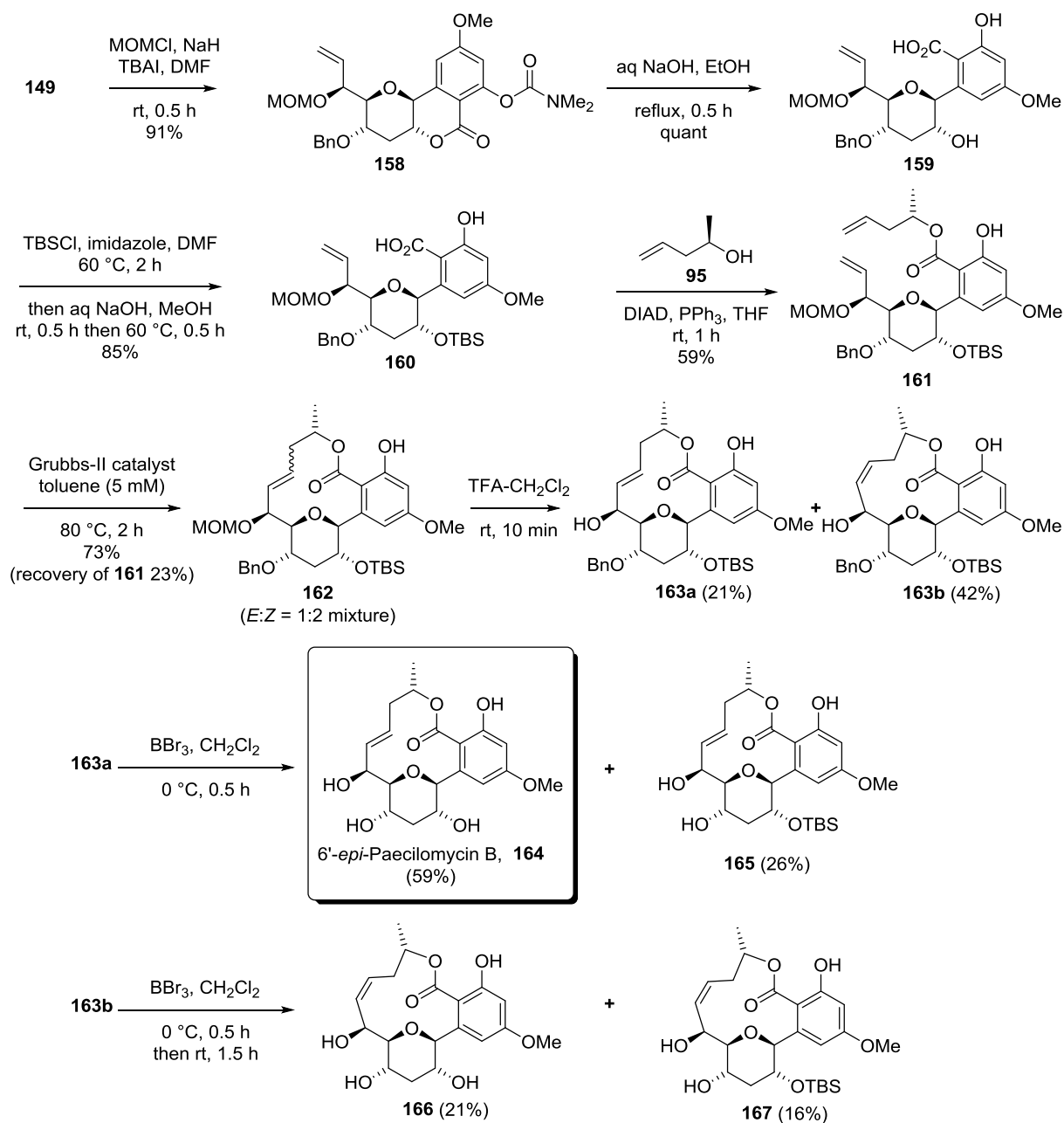
Figure 16 ^{13}C -NMR spectrum of natural paecilomycin B (400MHz, pyridine- d_5)

Data from Supporting Information of ref 20



第五節 6'-エピ-パエシロマイシン B の合成

前節(Scheme 32)におけるNHK反応で2種類の異性体のアリルアルコールが得られたことから、6'-エピマー **149** を原料に6'-エピ-パエシロマイシン B の合成を検討した(Scheme 36)。



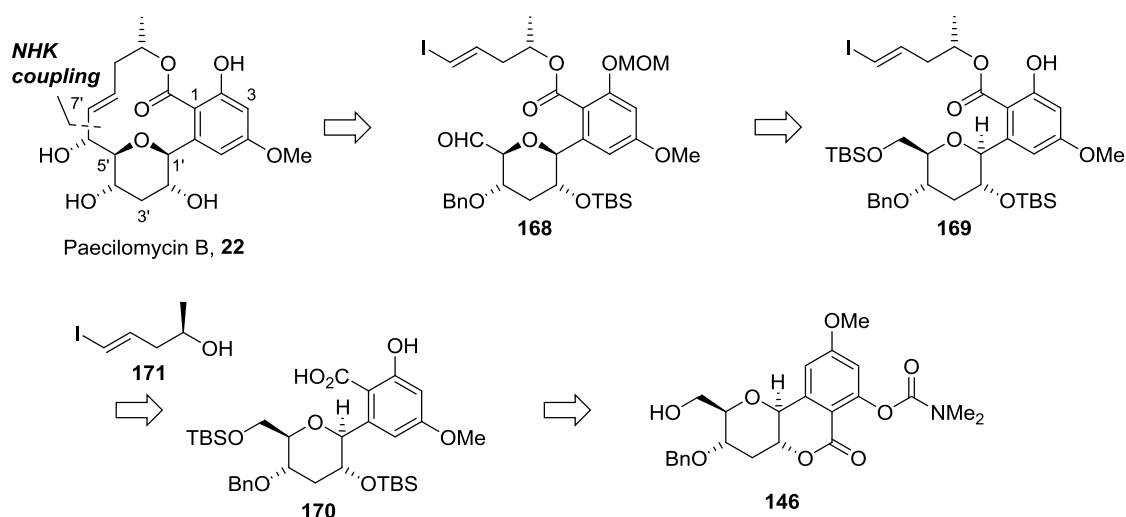
Scheme 36 6'-エピ-パエシロマイシン B の合成

合成は前節におけるパエシロマイシン B の合成と同様に行った。すなわち、アリルアルコール **149** を MOM エーテルとして保護し **158** を得た後、水酸化ナトリウム水溶液により *N,N*-ジメチルカルバモイル基を除去しつつ、ラク톤を加水分解し、カルボン酸 **159** を得た。MOM 基の導入は少し抵抗し、水素化ナトリウムを使用する必要があった。生じた 2 位の水酸基を TBS 基で保護し **160** を得た。続いてジエン **161** を、カルボン酸 **160** と市販の光学活性アルコール **95** との光延反応により 59% の収率で得た。このように前駆体のジエン **161** が得られたので、閉環メタセシスによるマクロ環化反応を、第二世代 Grubbs 触媒を用いて行ったところ、パエシロマイシン B の合成の時とは異なり、*E*、*Z*-オレフィンの混合物 (*E/Z* 比 1:2) として環化体 **162** を得た。反応時間を延ばして *E* 体の生成比を上げようと考え、終夜 80 °C にて攪拌してみたが、比率は全く変わらず、収率が低下するのみであった。続いて、トリフルオロ酢酸により MOM 基を除去したところ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離可能となり、*E*-オレフィン **163a** を 21% 収率で、*Z*-オレフィン **163b** を 42% の収率で得ることができた。得られた *E*-オレフィン **163a** に三臭化ホウ素を作用させ、TBS 基とベンジル基の脱保護を同時に行い 6'-エピ-パエシロマイシン B, **164** を合成した。この時、時間を延ばすと反応系が汚くなってきたため、反応を止め後処理し、TBS 基が残っている **165** を 26% 収率で回収した。同様に *Z*-オレフィン **163b** に三臭化ホウ素を作用させ、TBS 基とベンジル基の脱保護を同時に行い 21% の低収率ながら *Z*-オレフィン **166** を得た。同時に 2 位に TBS 基が残っている **167** を 16% 回収した。

第三章 パエシロマイシン B の全合成: 分子内 NHK カップリングルート

第一節 逆合成解析

第二の合成ルートとして、第二章で取得した C-グリコシド **146** を鍵中間体として用いた、分子内 野崎-檜山-岸カップリング反応 (NHK カップリング反応)³⁹ を鍵反応としたパエシロマイシン B の逆合成解析を以下に示す (Scheme 37)。

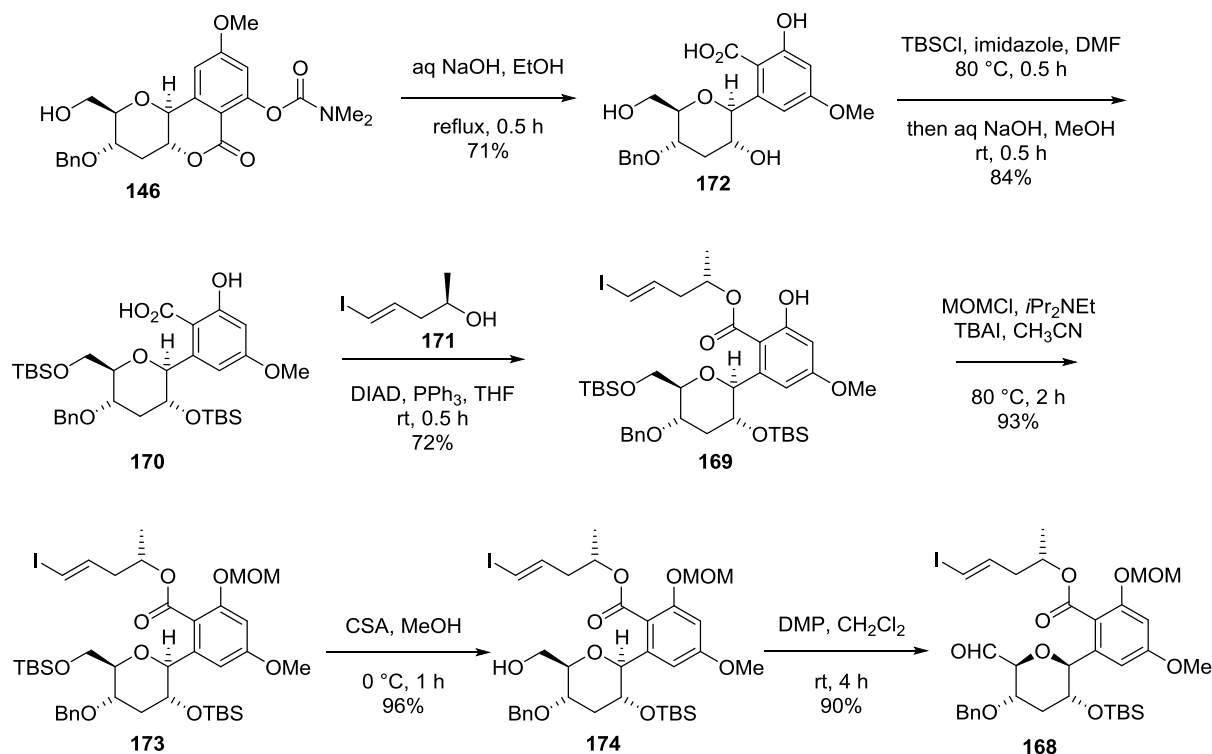


Scheme 37 パエシロマイシン B の逆合成解析: 分子内 NHK カップリングルート

鍵となる分子内 NHK カップリングの前駆体 **168** は、フェノール **169** のメキシメチルエーテル化、及び、一級保護アルコールの選択的脱シリル化、続くアルコールの酸化により得られるものと考えた。エステル **169** はカルボン酸 **170** と光学活性アルコール **171** との光延エステル化反応により合成できるものと考えた。カルボン酸 **170** は鍵中間体である C-グリコシド **146** のラクトン部位の加水分解、及び生じたアルコールのシリル化により得られるものと考えた。

第二節 分子内 NHK カップリング反応によるパエシロマイシン B 及び 6'-エピ-パエシロマイシン B の全合成

第二章(Scheme 32)で取得した C-グリコシド **146** から出発し、鍵反応である分子内 NHK カップリング反応の前駆体アルデヒド **168** の合成に向けて検討を開始した(Scheme 38)。

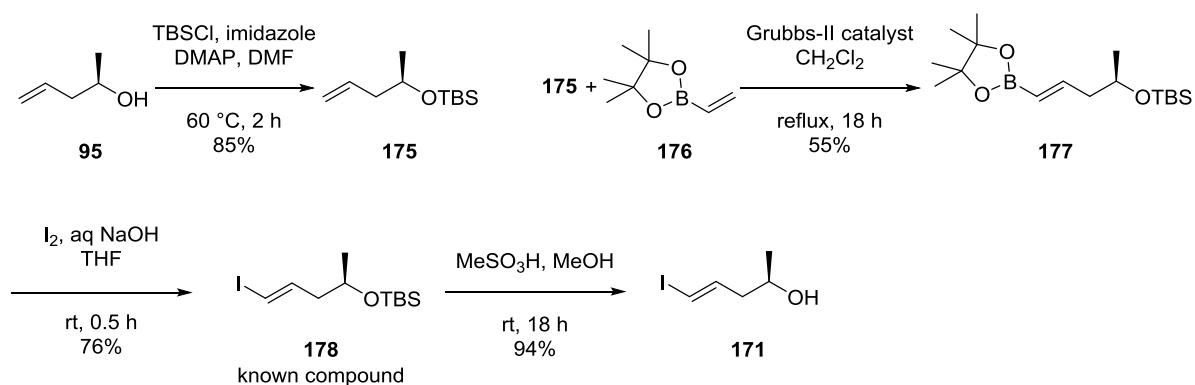


Scheme 38 分子内 NHK カップリング前駆体アルデヒド **168** の合成

鍵中間体のラクトン **146** を水酸化ナトリウム水溶液にて *N,N*-ジメチルカルバモイル基を除去しつつラクトンを加水分解し、トリオールカルボン酸 **172** を 71% の収率で得た。生じた 2 位、及び 6 位の水酸基を保護するために TBSCl で処理しテトラシリル化体とした後、カルボン酸及びフェノール部位のシリルエーテルを水酸化ナトリウム水溶液により除去し、目的とするカルボン酸 **170** を収率 84% で得た。カルボン酸 **170** はやや不安定であった。続いて、カルボン酸 **170** と光学活性アルコール **171** との光延反応により、エステル体 **169** を 72% の収率で得た。**169** のフェノールを MOM エーテルとして保護し、**173** を 93% の収率で得た後、カンファースルホン酸を用いて、一級のシリルエーテルを選択的に除去し⁴¹、一級アルコール体

174 を収率 96%で得た。生じたアルコールを Dess–Martin 酸化により 90%収率でアルデヒド **168** とし、NHK カップリング反応の前駆体を得た。なお、当初 **169** のフェノールを保護せずに検討を進めたが、Dess–Martin 酸化でベンジル基の脱離が起こるなどで目的物を得ることができなかつたため MOM エーテルとして以後の検討を進めた。また、**169** の MOM エーテル化は、分子内水素結合のためか反応の進行は遅く、加熱が必要であった。

また、光延反応で用いた光学活性アルコール **171** は既知化合物 **178**⁴² の脱シリル化により合成した(Scheme 39)。すなわち、市販の光学活性アルコール **95** を TBS 化しシリルエーテル体 **175** を 85%収率で得た。オレフィン **175** と市販のビニルボロン酸エステル **176** とのクロスマセシス反応により **177** を 55%の収率で得た。得られたビニルボロン酸エステル **177** に塩基存在下、ヨウ素を作用させることにより、ビニルヨード **178** を *E* 選択的に 76%の収率で得た^{42b}。続いてメタンスルホン酸を用いて TBS 基を除去し、光学活性アルコール **171** を 94%の収率で得た。

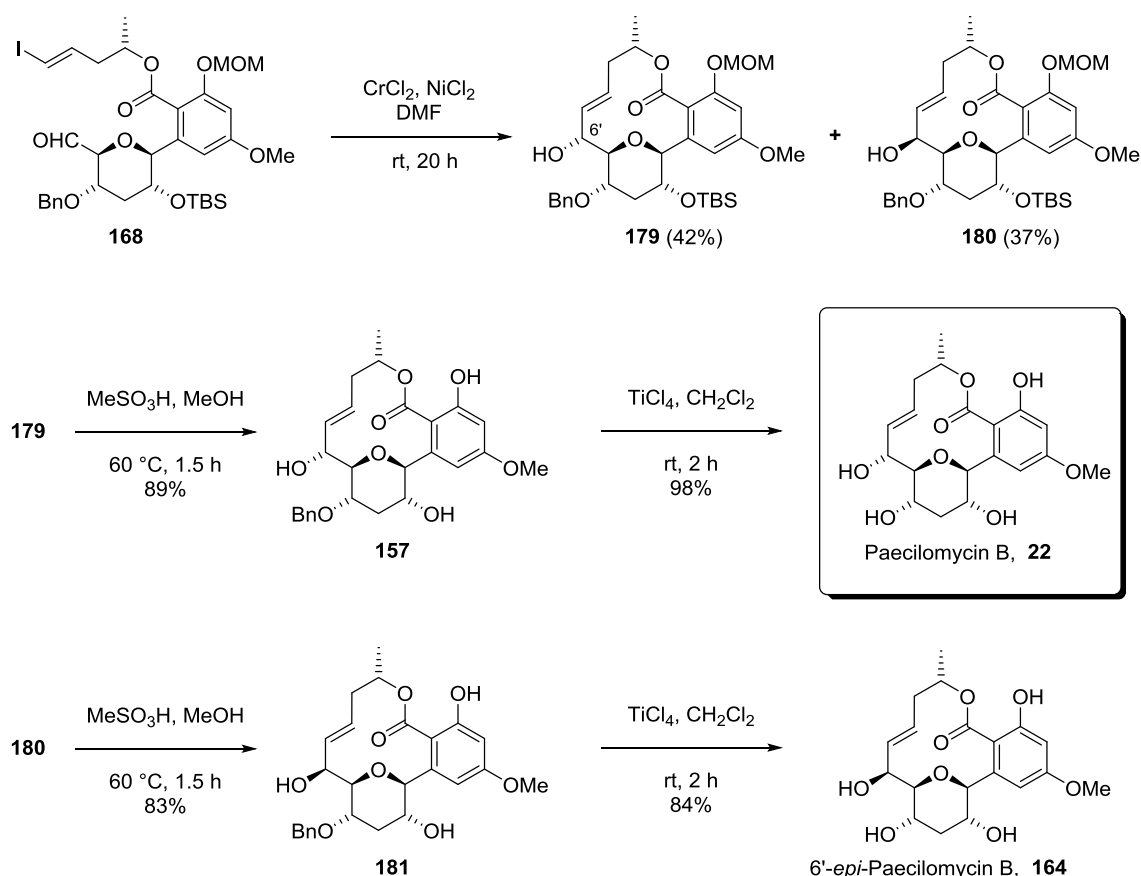


Scheme 39 光学活性アルコール **171** の合成

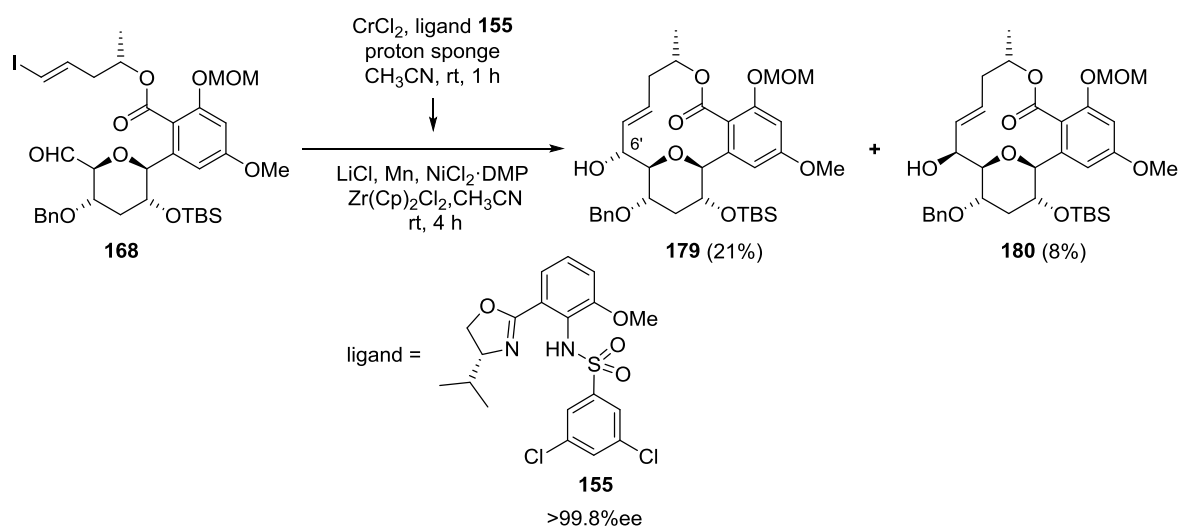
このようにして、NHK カップリング反応の前駆体アルデヒド **168** が得られたので、塩化クロム(II)と触媒量の塩化ニッケル(II)を用いてカップリング反応を行った(Scheme 40)。反応は円滑に進行し、目的の立体配置を有する環化体のアリルアルコール **179** を 42%の収率で得ることができた。また、同時に 6'-エピマー **180** も 37%収率で得られ、これらはシリカゲルクロマトグラフィーで分離可能であった。6'-エピマー **180** の水酸基を光延反応により反転させ、**179** へ誘導しようと考えたが、ベンジロキシ基の脱離などが起き、目的物を得ることはできなかつた。

った。また、アリルアルコールを酸化して、Luche 還元や水素化ホウ素珪鉛などを用いた還元反応を試みたが、いずれも目的としない **180** のみが優先的に得られる結果となった。第二章の時には有効であった水素化ホウ素珪鉛であるが、今回は環状でコンフォメーションがある程度固定されており、アルコールとピラン環状の酸素と珪鉛とのキレートが起きずに、単純に立体的に空いている方向からヒドリドの攻撃が起きた可能性がある。また、不斉リガンド **155** を用いた触媒的な不斉 NHK 反応も試みたが、立体選択性はやや向上したものものの、収率が大幅に低下し不成功に終わった(Scheme 41)。

このようにして得られた環化体 **179** の TBS 基と MOM 基を、メタンスルホン酸を用いて除去し、ベンジルエーテル体 **157** を得た。これは第二章第四節の閉環メタセシスルートで得たベンジルエーテル体 **157** と MS 及び NMR データが一致した。



Scheme 40 パエシロマイシン B の及び 6'-エピ-パエシロマイシン B の合成：
分子内 NHK カップリングルート



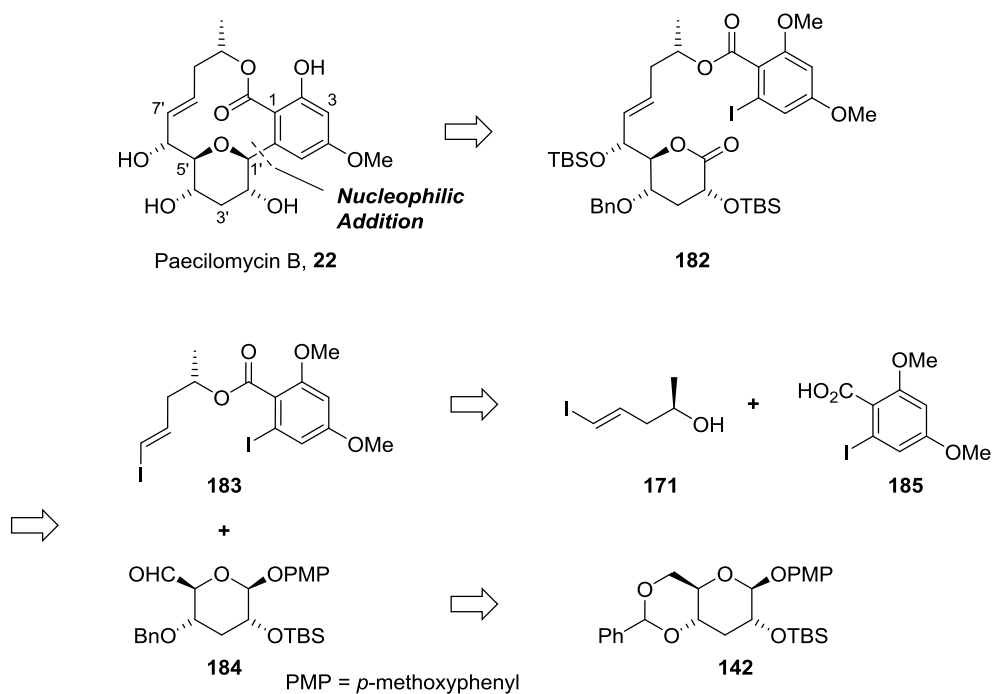
Scheme 41 触媒的不斉 NHK 反応

さらに、6'-エピマー **180** のメタンスルホン酸による TBS 基と MOM 基の除去によりベンジルエーテル体 **181** を得、続く四塩化チタンによるベンジル基の除去により、6'-エピ-パエシロマイシン B, **164** を得た。これは第二章第五節の閉環メタセシスルートで得たものと MS 及び NMR データが一致した。

第四章 パエシロマイシン B の全合成:分子内求核付加反応ルート

第一節 逆合成解析

第三の合成ルートとして、第一章で確立した、TIPPLiを用いたBarbier型条件下での新規アリール- β -C-グリコシドの合成法を、マクロ環化反応に適用することを計画した。第二章で検討した閉環メタセシスルートによるパエシロマイシンBの合成においては、生じたアルコールと芳香環上のメチルエステルが反応しラクトン環を形成する(Scheme 29)が、この中間体の直接的なデオキシ化は困難であり、一度メチルグリコシド体へと誘導する必要があった。本ルートによる合成においては、立体的に規制されることによりラクトン環を形成しにくいことが予想され、直接的にデオキシ化を行うことができ、また収束型合成でもあるのでより効率的な合成法となるのではないかと考えた。以下に分子内求核付加反応を鍵反応としたパエシロマイシンBの逆合成解析を示す(Scheme 42)。

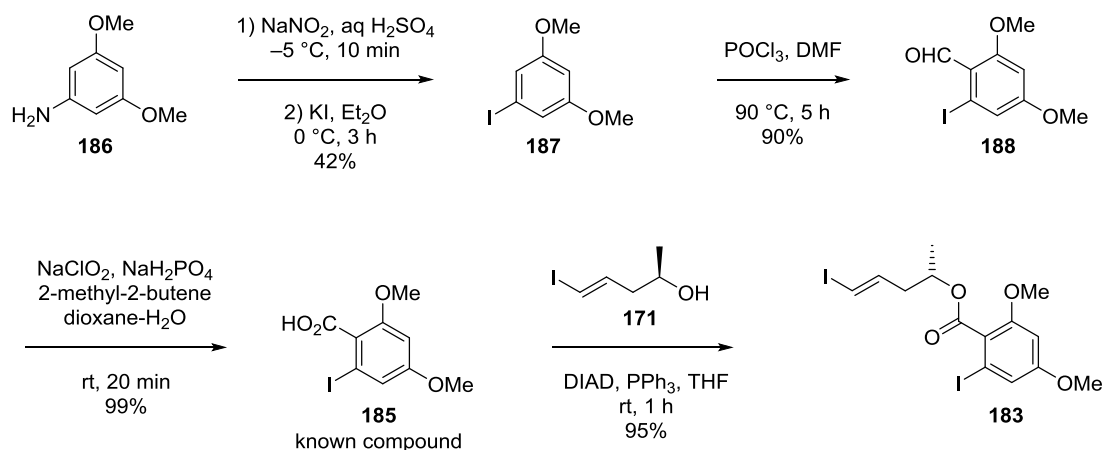


Scheme 42 パエシロマイシン B の逆合成解析:分子内求核付加反応ルート

鍵となる分子内求核付加反応の前駆体として δ -ラクトン **182** を設定した。 δ -ラクトン **182** はビニルヨージド **183** 及びアルデヒド **184** の NHK カップリング反応により得られるものと考えた。ビニルヨージド **183** は第三章第二節(Scheme 39)で合成した光学活性アルコール **171** と既知カルボン酸⁴³ **185** の光延エステル化反応により合成できるものと考えた。一方、アルデヒド **184** は第二章第三節(Scheme 31)で合成した 3-デオキシ-グルコピラノシド **142** のベンジリデン基の位置選択的還元により保護基の架け替えを行い、生じた一級水酸基を Dess-Martin 酸化することにより合成できるものと考えた。

第二節 分子内求核付加反応ルートによるパエシロマイシン B 及び 6'-エピ-パエシロマイシン B の全合成

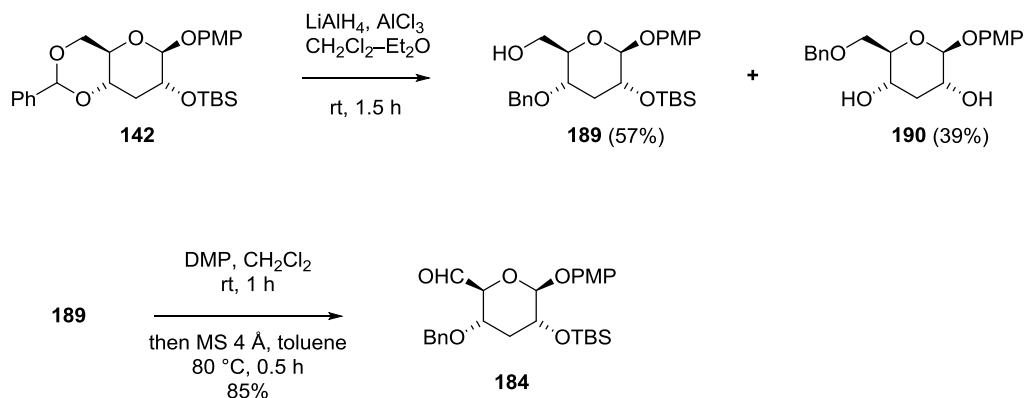
まず、NHK カップリング反応の前駆体の一つであるビニルヨージド **183** の合成を行った (Scheme 43)。すなわち、市販の 3,5-ジメトキシアニリン (**186**) の Sandmeyer 反応により 1-ヨード-3,5-ジメトキシベンゼン (**187**) を 42% の収率で得た。**187** を Vilsmeier 反応によりホルミル化し **188** を 90% の収率で得た後、Kraus-Pinnick 酸化により既知カルボン酸⁴³ **185** を 99% 収率で得た。続いて、第三章第二節 (Scheme 39) で合成した光学活性アルコール **171** と得られたカルボン酸 **185** との光延エステル化反応により、95% の収率でビニルヨージド **183** を得た。



Scheme 43 ビニルヨージド **183** の合成

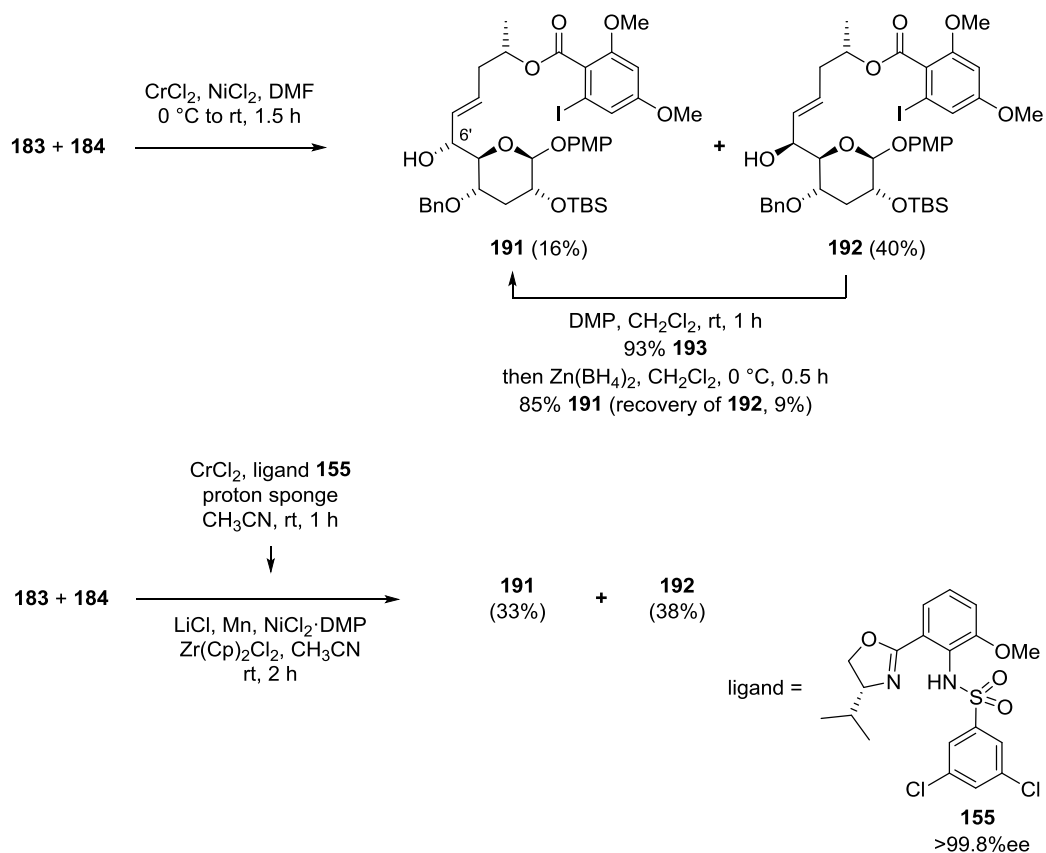
次に、NHKカップリング反応のもう一つの前駆体であるアルデヒド **184** の合成を行った (Scheme 44)。すなわち、第二章第三節で合成した 3-デオキシ-グルコピラノース **142** のベンジリデン基の位置選択的還元を、アラン ($\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$)⁴⁴ を用いて行い、57% の収率で二級のベンジルエーテル体 **189** を得た。この際、一級のベンジルエーテル体も副生したが、理由は不明であるが同時に 2位の TBS 基も外れ、ジオール体 **190** として 39% 収率で得られた。生じた **189** の一級水酸基を Dess-Martin 酸化することにより、目的とするアルデヒド **184** を 85% の収率で得た。この時、第二章第四節 (Scheme 32) で得たアルデヒド **147** と同様に、酸化後、飽和重曹水による後処理を行ったところ、アルデヒドとその水和物の混合物として得ら

れたため、トルエンに溶解後、モレキュラーシーブ 4 Å を加え加熱、脱水することにより純粋なアルデヒド体を得た³⁸。



Scheme 44 アルデヒド **184** の合成

このように、ビニルヨージド **183** とアルデヒド **184** が得られたので NHK カップリング反応を行った(Scheme 45)。

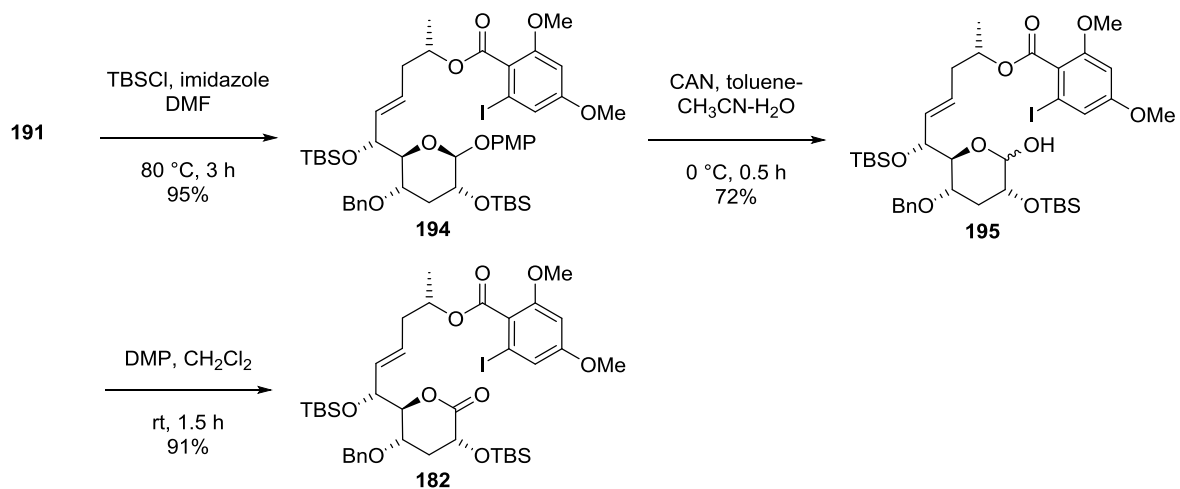


Scheme 45 NHK カップリングによるアリルアルコール **191** の合成

NHK 反応の結果、望みの立体配置を持つアリルアルコール体 **191** が 16%収率で、その 6'-エピマー **192** が 40%収率で得られた。生じたアルコール部位の立体配置(C6')は最終的にパエシロマイシン B まで誘導して決定した。残念なことに立体選択性は満足のものではなかったが、これは第二章第四節(Figure 12)で論じた α,β -不飽和ケトン **150** の水素化ホウ素亜鉛による還元と同様に、アルコールとピラン環状の酸素とクロムとのキレートが起き、立体的に空いている *Re* 面からの攻撃がある程度優位に起きた結果ではないかと考察している。そこで立体選択性の向上を目指し、触媒的不斉 NHK 反応を試みたところ望みの立体配置を持つアリルアルコール体 **191** が 33%収率で、その 6'-エピマー **192** が 38%収率で得られた。収率、立体選択性共に向上したものの、大幅な立体選択性の向上は認められなかった (Scheme 45)。

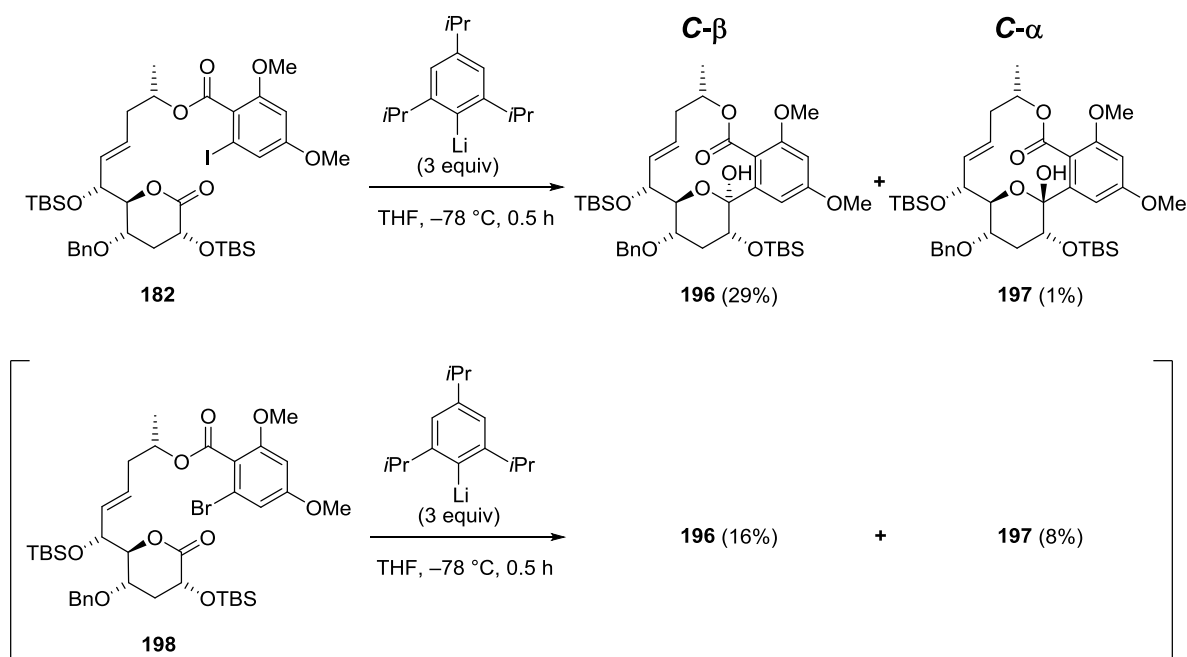
また、得られた 6'-エピマー **192** のアルコールの立体反転は、第二章第四節で報告したケトンの還元により行った。すなわちアリルアルコール **192** を Dess–Martin 酸化により α,β -不飽和ケトン **193** とした後、水素化ホウ素亜鉛を用いて立体選択的に還元し、望みのアリルアルコール体 **191** を 85%の収率で、6'-エピマー **192** を 9%収率で得た。一方、4-ニトロ安息香酸を用いた光延反転によるアルコールの立体反転は、アリルアルコールの脱離(質量分析により推定)が競合し、通算 31%と低収率に終わった。

続いて、得られたアリルアルコール **191** を TBS 保護し、シリルエーテル体 **194** を 95%の収率で得た後、硝酸アンモニウムセリウム酸化によりパラメキシフェニル基を除去し、3-デオキシ-グルコピラノース誘導体 **195** を 72%の収率でアノマー混合物として得た。続いて、生じたアノマー位の水酸基を Dess–Martin 酸化することにより、分子内求核付加反応前駆体 δ -ラク톤 **182** を 91%の収率で得ることができた(Scheme 46)。



Scheme 46 分子内求核付加反応前駆体 δ -ラクトン **182** の合成

このように前駆体の δ -ラクトン **182** が得られたので、鍵反応となる TIPPLi を用いた分子内求核付加反応を行った(Scheme 47)。



Scheme 47 分子内求核付加反応

3 当量の TIPPLi を $-78\text{ }^\circ\text{C}$ にて作用させたところ、当初予想していたように、生じたアルコールと芳香環上のエステルが反応しラクトン環を形成することなく、目的とする環化付加体の

C-β体 **196** が29%、C-α体 **197** が1%の収率で得られた。反応チェック時にはC-α体のみが薄層クロマトグラフィー上で認められていたが、分液後にはC-β体へほとんどが異性化しており、シリカゲルカラムクロマトグラフィー時にも異性化が進行しているようであった(Figure 17)。なお、環化体 **196** 及び **197** の立体構造はNOE測定により決定した(Figure 18)。

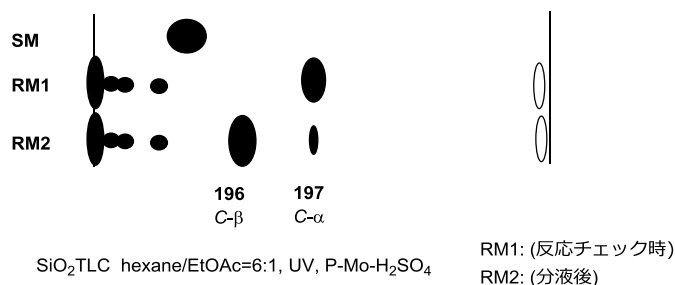


Figure 17 分子内求核反応時の薄層クロマトグラフィー分析

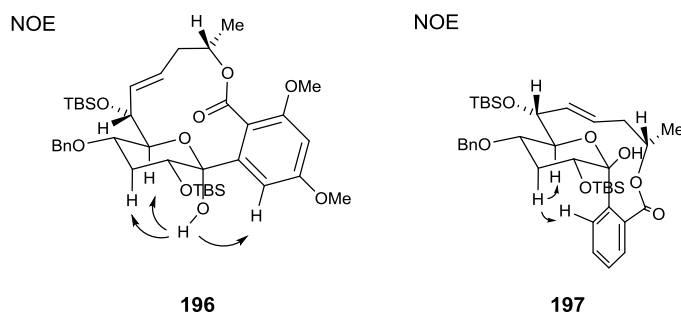
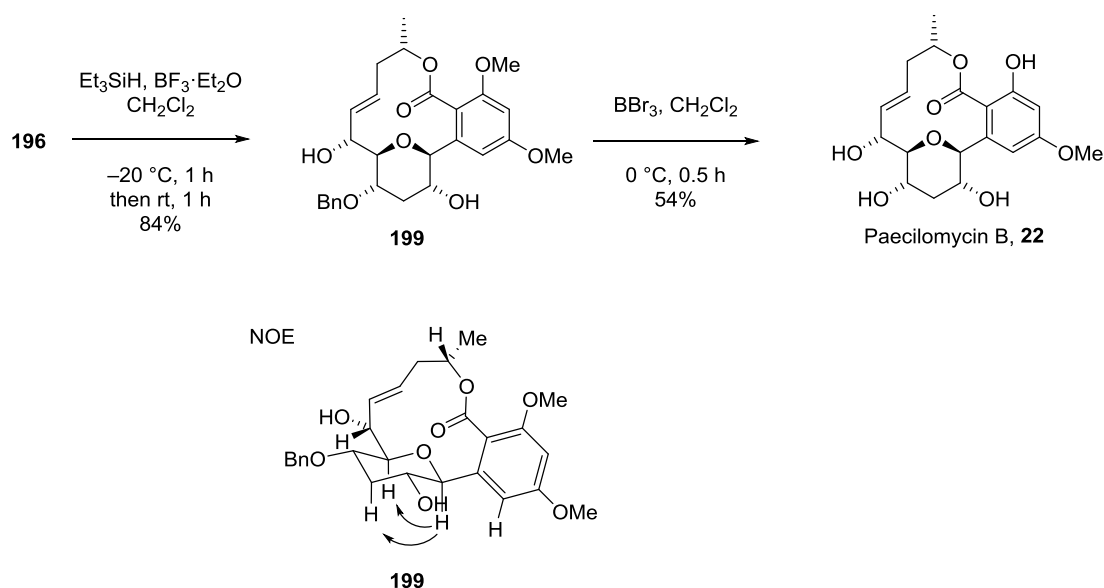


Figure 18 環化体 **196** 及び **197** の NOE 測定

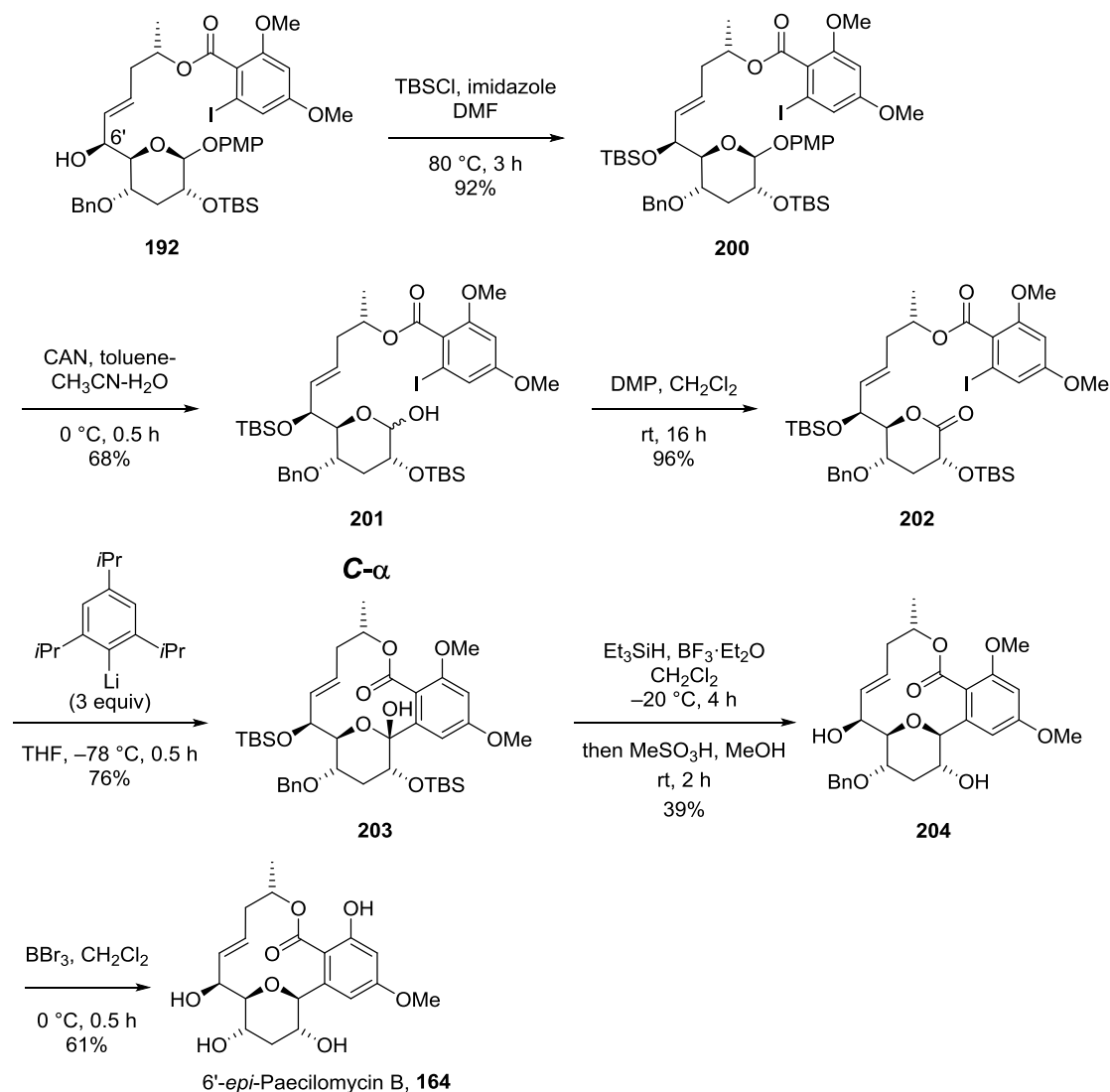
また、アリールヨージド **182** のアリールブロミドアナログ **198** を同様な反応スキームに従って合成し、TIPPLi を用いた分子内求核付加反応を行ったところ、アリールヨージド **182** の場合と比較してやや収率は低下したものの、C-β体 **196** が 16%、C-α体 **197** が 8%の収率で得られた(Scheme 47)。

続いて、得られた環化体 **196** のデオキシ化を、トリエチルシランを用いたシラン還元により行った(Scheme 48)。反応は立体選択的に進行し、望みのアリアル- β -C-グリコシド **199** を84%の収率で与えた。この時 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ で反応を行ったが、一部 TBS 基が外れているようであったので、TBS 基を完全に外すために、最終的には室温まで昇温した。**199** の立体構造は NOE 測定により決定した。最後に C-グリコシド体 **199** に三臭化ホウ素を作用させ、脱メチル化とベンジル保護基の除去を同時に行い、TIPPLi を用いた分子内求核付加反応を鍵反応としたパエシロマイシン B の全合成を達成した。これは第二章第四節の閉環メタセシスルートで得たパエシロマイシン B と質量分析及び NMR データが一致した。



Scheme 48 パエシロマイシン B の合成:分子内求核付加反応ルート

引き続き、NHK カップリング反応(Scheme 45)で得られたアリルアルコール **192** を原料に、6'-エピ-パエシロマイシン B の合成を検討した(Scheme 49)。



Scheme 49 6'-エピ-パエシロマイシン B の合成: 分子内求核付加反応ルート

合成はパエシロマイシン B の合成と同様に行った。すなわち、アリルアルコール **192** を TBS 保護し、シリルエーテル体 **200** を 92%の収率で得た後、硝酸アンモニウムセリウム酸化によりパラメキシフェニル基を除去し、3-デオキシ-グルコピラノース誘導体 **201** を 68%の収率でアノマー混合物として得た。続いて、生じた水酸基を Dess–Martin 酸化することにより、分子内求核付加反応の前駆体である δ -ラクトン **202** を 96%の収率で得ることができた。

前駆体の δ -ラクトン **202** が得られたので、鍵反応となる TIPPLi を用いた分子内求核付加反応を行った。3 当量の TIPPLi を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて作用させたところ、目的とする環化付加体の C - α 体 **203** が 76%の高収率で、かつ立体選択的に得られた。続いて得られた環化体 **203** のデオキシ化を、トリエチルシランを用いたシラン還元により行った。今回は室温まで昇温しても TBS 基を外しきれなかったため、低温にてシラン還元を実施後、一度分液処理した後、クルードにてメタンスルホン酸-メタノールの条件で TBS 基を除去し、収率 39%で目的とする C -グリコシド **204** を得た。反応は立体選択的に進行し C - β 体のみを与えた。環化体 **203** 及び **204** の立体構造は NOE 測定により決定した(Figure 19)。

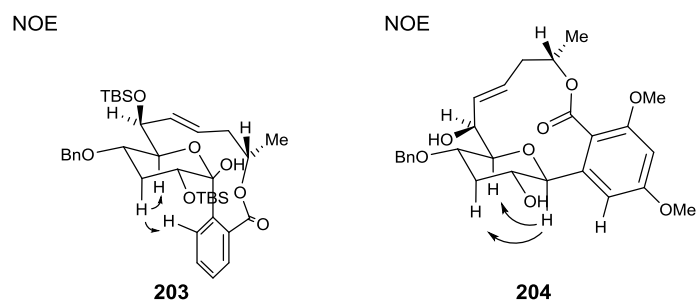
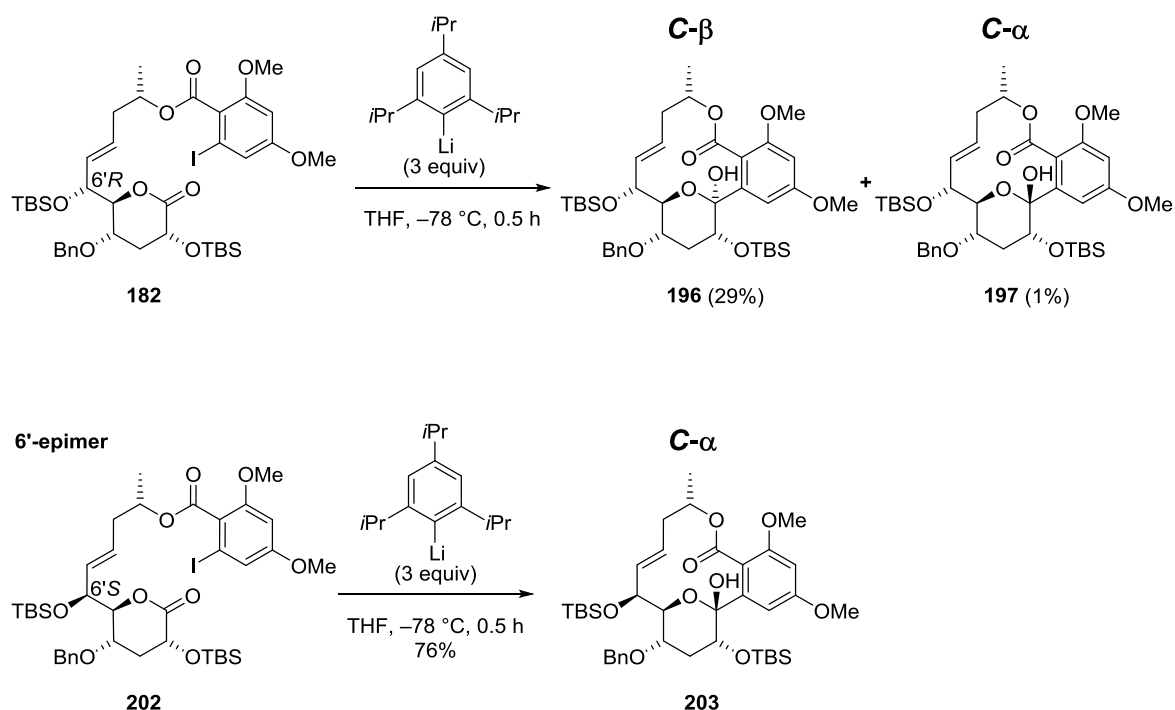


Figure 19 203 及び 204 の NOE 測定

最後に C -グリコシド **204** に三臭化ホウ素を作用させ、脱メチル化とベンジル保護基の除去を同時に行い、61%の収率で 6'-エピ-パエシロマイシン B (**164**)を合成することができた。これは第二章第五節の閉環メタセシスルートで得た 6'-エピ-パエシロマイシン B と質量分析及び NMR データが一致した。

第三節 分子内求核付加反応における立体選択性

ここで分子内求核付加反応時における立体選択性について考察する。第一章第四節で論じたように、速度論的支配の条件下では、グルコノ- δ -ラクトンへのアリールリチウム等の求核剤の攻撃は、遷移状態のひずみがより少なくなるように、ラクトン環の α 面からの攻撃が優先した。今回の分子内にラクトン環を有するアリールヨージド **182** の TIPPLi を用いた分子内求核付加反応においても、後処理中に熱力学的に安定な C- β 体 **196** への異性化が起こったものの、当初はアリールリチウムのラクトン環への α 面からの攻撃が優先し、C- α 環化体 **197** が生成している。ただし、その収率はトータル 30% でありそれほど高くはなかった。一方、アリールヨージド **182** の 6' -エピマーであるアリールヨージド **202** の TIPPLi を用いた分子内求核付加反応は円滑に進行し、76%の高収率で C- α 環化体 **203** を与えた(Scheme 50)。



Scheme 50 TIPPLi を用いた分子内求核付加反応

共に求核剤の α 面からの攻撃が起こり、C- α 環化体が得られていることより、第一章で得られた結果と同様な立体選択性が見られたが、その収率には大きな差があった。これは、アリールヨード **182** を基質とした場合、ラクトンへのアリールリチウムの攻撃が起こる際に 4'-OBn 基と 6'-OTBS 基の立体反発により α 攻撃が阻害されたため収率が低下したのではないかと考えた。一方の 6'-エピマーであるアリールヨード **202** を基質とした場合は 4'-OBn 基と 6'-OTBS 基の立体反発がないことにより、ラクトンへのアリールリチウムの α 攻撃が円滑に進行し、高収率で環化付加体を与えたものと考察した (Figure 20)。

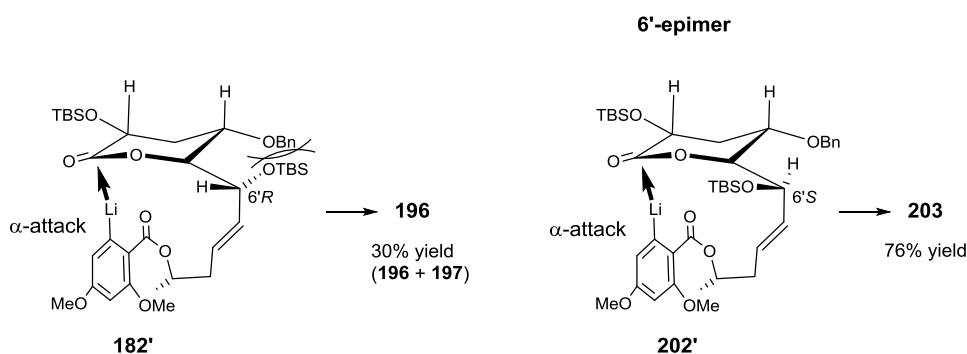


Figure 20 分子内求核付加反応時における α -攻撃時の保護された水酸基間の立体反発

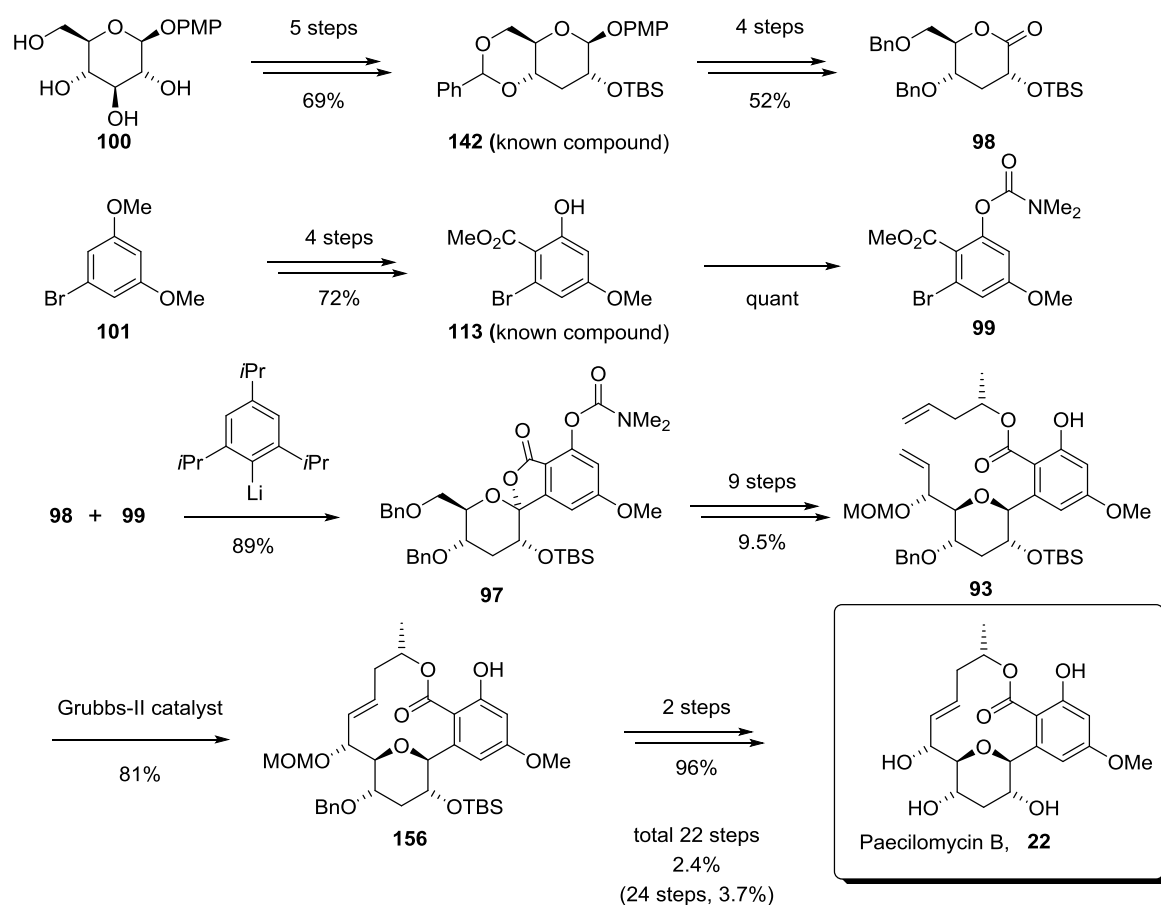
結論

本研究にて著者は、2,4,6-トリイソプロピルフェニルリチウム(TIPPLi)を用いた、エステルやシアノ基等の電子求引性置換基を有するアリールハライドとアルドノラクトンとの Barbier 型カップリング反応、続くデオキシ化によるアリール- β -C-グリコシドの新規合成法の開発に成功した。また、本合成法を応用し、アリール- β -C-グリコシドを有する天然物であるパエシロマイシン B の全合成を達成した。

第一章ではアリール- β -C-グリコシドの新規合成法を確立すべく、まず、官能基選択的なハロゲン-メタル交換試薬の検討を行い、嵩高い TIPPLi が有効であることを見出した。また、ハロゲン-メタル交換で生じたアリールメタルとアルドノラクトンとのカップリング反応では、従来の Grignard 型の反応条件よりも、アリールハライドとアルドノラクトン中にハロゲン-メタル交換試薬を加える、いわゆる Barbier 型の反応条件が収率を向上させることを見出した。TIPPLi を用いた、本カップリング反応の基質適応性を検討したところ、エステルやシアノ、カルボニル基などを芳香環上に有するアリールヨードに対し幅広く有効であった。エステル基に関しては、嵩高いことにより有機金属種と比較的反応しにくい *tert*-ブチルエステルのみならず、メチルエステルを有する基質でも収率良くカップリング成績体を与えた。続く、ラクトールのデオキシ化は、トリイソプロピルシランと三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を用いることにより、C- β 立体選択的に進行した。一方、アリールブロミドとベンジル保護 δ -ラクトンのカップリングに関しては、収率の低下が認められた。そこで、副反応を起こしにくい、より嵩高い保護基であるトリメチルシリル保護 δ -ラクトンを用いたカップリング反応を検討した結果、収率良くカップリング成績体を得ることができた。カップリング反応後、メタンスルホン酸-メタノールを作用させ、トリメチルシリル基を外すと同時にメチルグリコシドへと変換した。得られたメチルグリコシドのデオキシ化も、トリエチルシランと三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を用いることにより、C- β 立体選択的に進行した。オルト置換エステル基を有する基質の場合は、求核付加反応により生じた水酸基とエステル基が反応し、ラクトン環(スピロケタール)を形成することが分かった。このスピロケタールの直接的なデオキシ化反応を行うことは困難で、一度 2 位の水酸基と

ラクトン環を巻き直させる異性化反応を起こさせ、メチルグリコシド体に変換したのちにデオキシ化する必要があった。また、本研究の過程で、速度論的支配条件下において、グルコノ- δ -ラクトンへのアールリチウム等の求核剤の攻撃は α -面からの攻撃が優先することを見出した。この立体選択性は、求核攻撃時の遷移状態のひずみが α -面からの攻撃の方が小さいことで生じたものと考えた。また、ピラン環上の酸素原子の孤立電子対とアールリチウムとの静電的反発も一部立体選択性に寄与しているものと考えた。

第二章では、このようにして確立した TIPPLi を用いたアール- β -C-グリコシドの新規合成法と閉環メタセシス反応を鍵反応として用いることにより、パエシロマイシン B の全合成を最長工程数 22、総収率 2.4% で達成した (NHK 反応後の 6'-エピマーを酸化、立体選択的に還元した工程を含めると工程数 24、総収率 3.7%) (Scheme 51)。

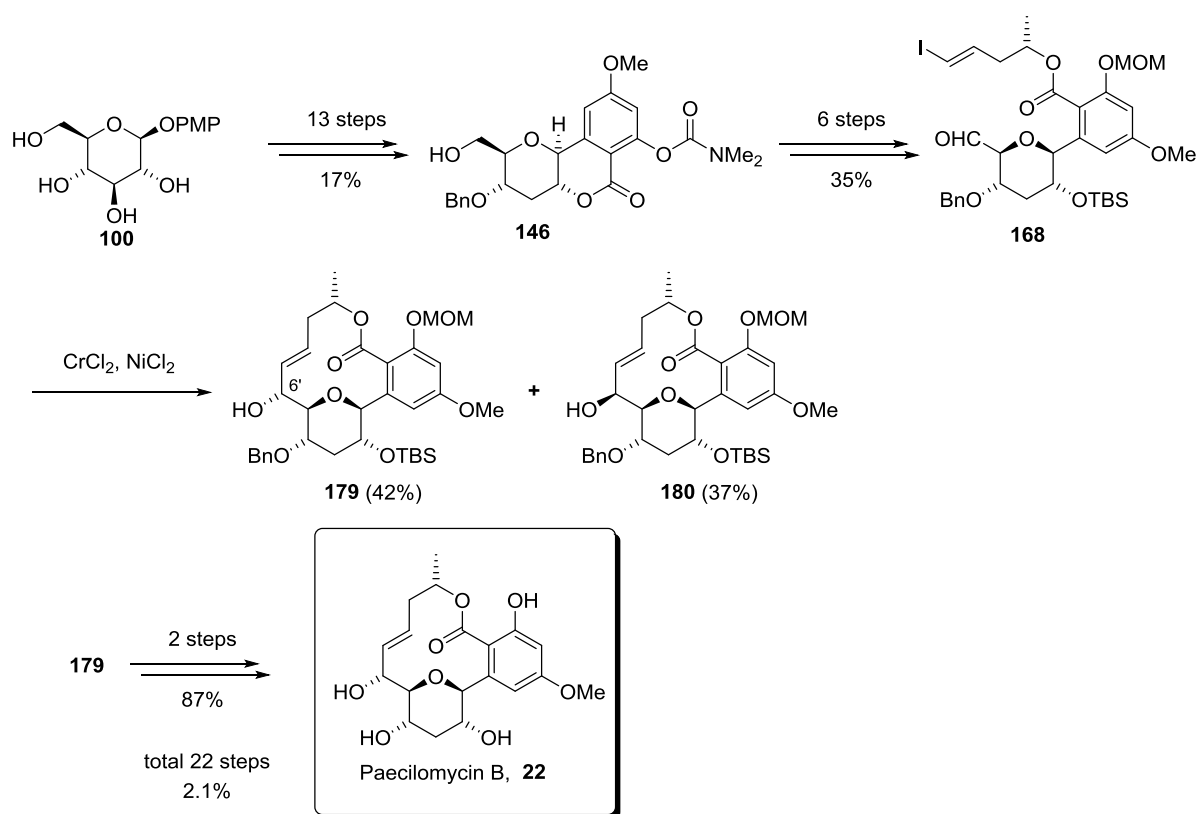


Scheme 51 閉環メタセシスルートにおける総収率

すなわち、市販のパラメキシフェニル β -D-グルコピラノシド (**100**) から5工程69%収率で文献既知の3-デオキシ-グルコピラノシド **142** へと誘導し、その後4工程52%収率で3-デオキシ-グルコノ- δ -ラクトン **98** へと変換した。一方、市販の1-ブロモ-3,5-ジメトキシベンゼン (**101**) より4工程72%収率で既知物質であるフェノール **113** へと誘導し、カルバモイル化することによりアリアルブロミド **99** を得た。このようにして得られたラクトン **98** とアリアルブロミド **99** の TIPPLi を用いた Barbier 型カップリング反応は円滑に進行し、生じた水酸基とエステルが環化したスピロケタール **97** を 89%の高収率で与えた。その後、アノマー位のデオキシ化、6'位の増炭反応など 9 工程 (9.5%) を経て、閉環メタセシス反応の前駆体であるジエン **93** を得た。2 番目の鍵反応となる Grubbs-II 触媒を用いた閉環メタセシスによるマクロ環化反応は円滑に進行し、81%の収率で *E*-オレフィン **156** を唯一の環化体として得ることができた。最後に、水酸基の脱保護を 2 工程 96%収率で行い、パエシロマイシン B の初の全合成を達成した。

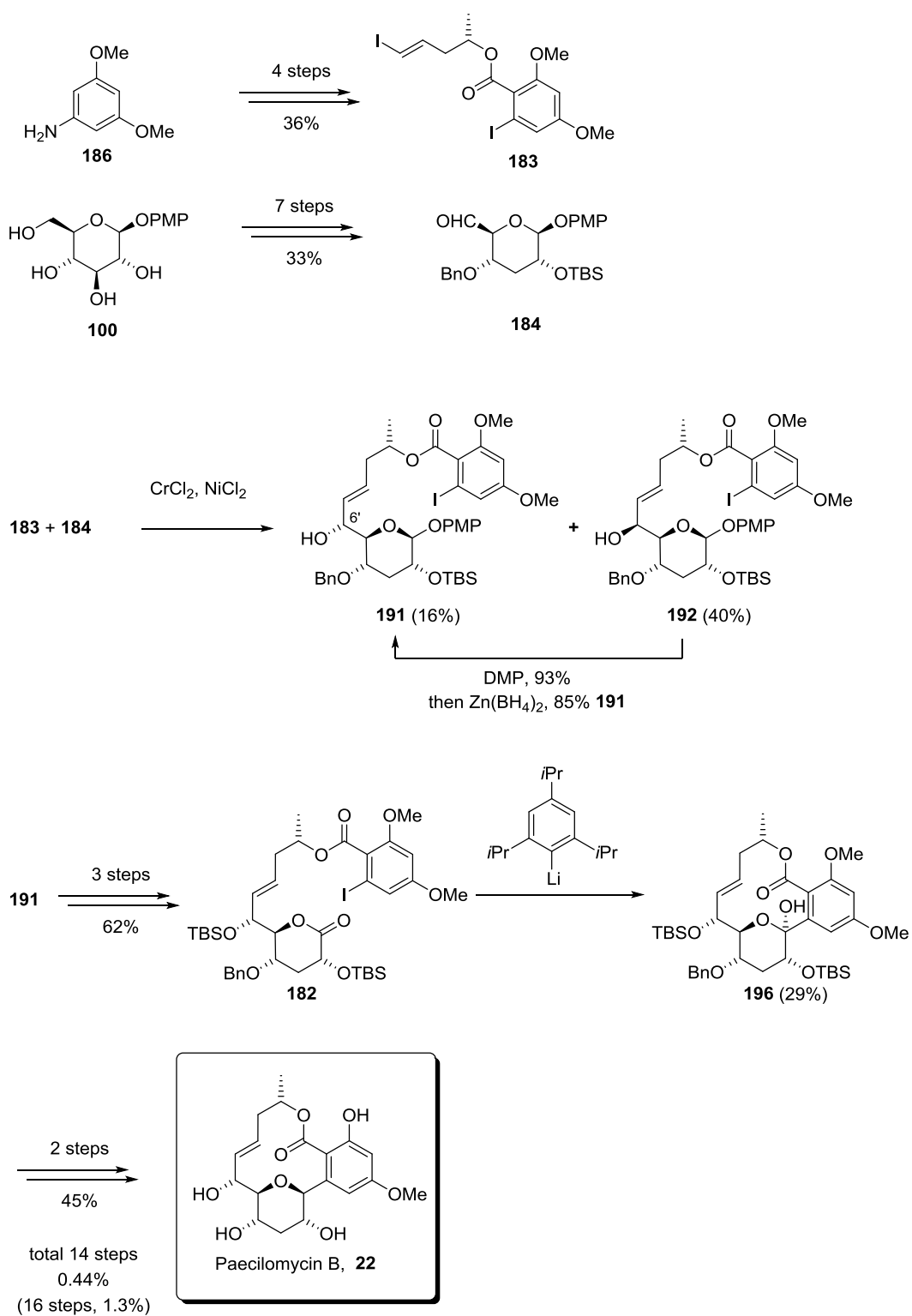
第三章では、誘導体合成における多様性なども考え、閉環メタセシスルートとは異なる、分子内 NHK 反応ルートの検討を行った(Scheme 52)。その結果、最長工程数 22、総収率 2.1%でパエシロマイシン B を合成することができた。

すなわち、閉環メタセシスルートにて得られたアリアル- β -C-グリコシド **146** より、置換基変換、酸化等により6工程35%収率で、アルデヒド基を有するビニルヨージド **168** を得た。塩化クロム(II)と塩化ニッケル(II)を用いて分子内 NHK 反応を行ったところ、マクロ環化は円滑に進行し目的とする立体配置を有する環化体 **179** を 42%の収率で、6'-エピマー体 **180** を 37%の収率で得ることができた。反応の立体選択性を向上させるべく、触媒的不斉 NHK 反応を試みたが、高立体選択的に目的物を得ることはできなかった。最後に、2 工程 87%収率で水酸基の脱保護を行いパエシロマイシン B の合成を完了した。



Scheme 52 分子内 NHC ルートにおける総収率

第四章では、よりチャレンジングな合成ルートを検討した(Scheme 53)。すなわち、官能基選択的なハロゲン-メタル交換剤である TIPPLi で生じさせたアリールリチウムと、分子内にある δ -ラクトンとの求核付加反応により、マクロラクトン環を構築する方法である。まず、3,5-ジメトキシアニリン (**186**) より 4 工程 36%で合成したビニルヨージド **183** と、市販のパラメキシフェニル β -D-グルコピラノシド (**100**) から 7 工程 33%収率で合成したアルデヒド **184** の NHC 反応により、望みの立体配置を有するカップリング成績体のアリルアルコール **191** を 16%収率で、その 6'-エピマー **192** を 40%の収率で得た。エピマー**192** はアルコールの Dess-Martin 酸化、続く水素化ホウ素亜鉛を用いた立体選択的還元反応により立体を反転させ、2 工程 79%収率で **191** へと変換した。続いて、パラメキシフェニル グリコシド **191** を 3 工程 62%で δ -ラクトン **182** へと変換した。このようにして得られた分子内求核付加反応の



Scheme 53 分子内求核付加ルートにおける総収率

前駆体 **182** に TIPPLi を低温下に作用させたところ、マクロ環化反応が進行し、付加体であるラクトール **196** を 29%の収率で得ることに成功した。最後に脱保護を 2 工程 45%で行い、パエシロマイシン B の全合成を最長工程数 14、総収率 0.44%で達成した(NHK 反応後の 6'-エピマーを酸化、立体選択的に還元した工程を含めると工程数 16、総収率 1.3%)。

アリール金属種を用いた分子内求核付加反応によるマクロラクトン環の構築例はこれまでほとんどなく、合成の多様性という面で、合成化学的に非常に価値があるものと思われる。もっとも、これまで検討した 3 ルートを比較すると、閉環メタセシスルートが最も総収率が高く、有用なルートであった。

以上、著者は 2,4,6-トリイソプロピルフェニルリチウム(TIPPLi)を用いた Barbier 型カップリング反応、続くデオキシ化による新規なアリール- β -C-グリコシドの新規合成法の開発に成功した。また、本合成法を鍵反応として用い、天然物であるパエシロマイシン B の初の全合成を達成し、本反応が良好な官能基許容性を示し、天然物全合成への応用も可能であることを示すことができた。今後、本アリール-C-グリコシド合成法の有機合成化学分野、創薬化学分野での応用が期待される。

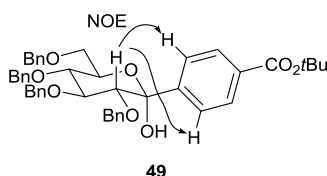
実験の部

General Information

The melting points were determined on a BÜCHI model B-565 and were uncorrected. Optical rotations were measured on a JASCO P-1020 polarimeter. IR spectra were recorded on a PerkinElmer Spectrum One (ATR-IR: Attenuated total reflection infrared spectroscopy). ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE 400M. Chemical shifts of ^1H and ^{13}C NMR spectra were expressed in ppm relative to tetramethylsilane = 0.00 in CDCl_3 , CD_3OD , or pyridine-*d*5 unless noted. Low-resolution mass spectra were recorded on a Thermo Fisher LXQ eluting with 10mM $\text{AcONH}_4/\text{MeOH}$ (APCI-MS: Atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry, or ESI-MS: Electrospray ionization mass spectrometry). High-resolution mass spectra were recorded on a Thermo Fisher LTQ Orbitrap Velos Pro eluting with 10mM $\text{HCOONH}_4/\text{CH}_3\text{CN}$ (APCI-MS). Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed using Merck TLC 60F-254 plates (0.25 mm), and visualization was accomplished with UV light or ethanolic phosphomolybdic acid. All reagents and solvents were purchased from commercial suppliers and used without further purification unless otherwise noted. Experiments requiring anhydrous conditions were performed under nitrogen atmosphere.

Structure Determination

COSY, NOESY, HSQC, and HMBC of all new compounds were measured in addition to ^1H and ^{13}C NMR spectra. The α - or β -configuration of the products was determined by NOE measurement in ^1H NMR experiments. For example, in the case of **49**, the *C*- β configuration was confirmed by NOE measurement as shown below.



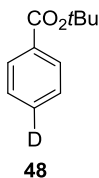
第一章に関する実験

General Procedures for Halogen–Metal Exchange Reactions and Coupling Reactions of Resulting Functionalized Arylmetals

Preparation of *tert*-butyl 4-deuteriobenzoate **48** and lactol **49**.

Under nitrogen atmosphere, to a stirred solution of *tert*-butyl 4-iodobenzoate (**47a**) (508 mg, 1.67 mmol) in THF (8 mL, dehydrated, stabilizer free, Wako) was added metalating reagent (2.0 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dropwise over a period of 2 min and then stirred at the same temperature for 1 h. To the mixture was added (A) methanol-*d*4 (0.7 mL, 17.2 mmol) in one portion and stirred for 10 min or (B) tetra-*O*-benzyl-D-glucono-1,5-lactone (**7**) (900 mg, 1.67 mmol) in THF (4 mL) over a period of 10 min and stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (20 mL) and extracted with Et_2O (20 mL \times 2). The extracts were washed with saturated aqueous NaCl (20 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel to afford (A) *tert*-butyl 4-deuteriobenzoate (**48**) or (B) lactol **49**.

tert-Butyl 4-deuteriobenzoate (**48**)



Colorless oil; $R_f = 0.74$ (6:1 hexane–EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.60 (9 H, s), 7.41 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.99 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz).

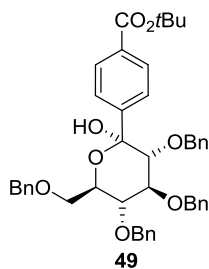
General Procedures for Barbier-type Reactions with Perbenzylated Lactone **7**

Preparation of lactols **49**, **55a**, **55b**, **55c**, **55d**, **55e**, **57**, **58a**, **58b**, **59a**, and **59b**.

In a flame-dried 50 mL round-bottom flask equipped with a nitrogen balloon, 1-bromo-2,4,6-triisopropylbenzene (710 mg, 2.51 mmol, Wako) was placed and the flask was evacuated and backfilled with nitrogen twice. 10.0 mL of THF was charged into the flask and cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. To the solution was added 1.67 M *n*BuLi (1.50 mL, 2.51 mmol, Kanto) and

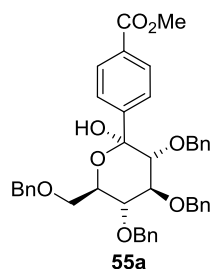
the mixture was stirred at the same temperature for 1 h. To the mixture was added dropwise over a period of 10 min a solution of aromatic halide **47** or **54** (1.67 mmol) and tetra-*O*-benzyl-D-glucono-1,5-lactone (**7**) (900 mg, 1.67 mmol), which were beforehand combined and dried azeotropically with toluene, in THF (4 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After being stirred at the same temperature for 1 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (20 mL) and extracted with Et_2O (20 mL \times 2). The extracts were washed with saturated aqueous NaCl (20 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel to afford lactols **49**, **55a**, **55b**, **55c**, **55d**, **55e**, **57**, **58a**, **58b**, **59a**, and **59b**.

1-*C*-(4-*tert*-Butoxycarbonylphenyl)-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-glucopyranose (**49**)



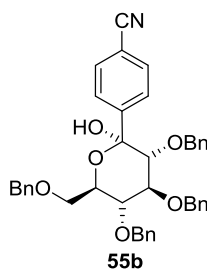
49 was prepared from *tert*-butyl 4-iodobenzoate (**47a**) in 93% yield: colorless syrup; $R_f = 0.22$ (4:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 3410, 2929, 2866, 1710, 1291, 1161, 1089, 1060, 1020, 733, 695; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.62 (9 H, s), 3.11 (1 H, d, $J = 1.0$ Hz), 3.55 (1 H, d, $J = 9.2$ Hz), 3.7, 3.81–3.91 (3 H, m), 4.07 (1 H, t, $J = 9.2$ Hz), 4.14–4.23 (1 H, m), 4.42 (1 H, d, $J = 10.2$ Hz), 4.55 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.61–4.72 (2 H, m), 4.82–4.95 (3 H, m), 6.97 (2 H, dd, $J = 7.7, 2.1$ Hz), 7.12–7.42 (18 H, m), 7.66 (2 H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.97 (2 H, d, $J = 8.7$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.2, 68.9, 72.3, 73.4, 75.1, 75.5, 75.8, 78.3, 81.2, 83.5, 84.7, 97.8, 126.2, 127.5, 127.58, 127.62, 127.7, 127.8, 128.0, 128.2, 128.3, 128.37, 128.43, 129.3, 132.2, 137.2, 138.2, 138.5, 138.6, 146.5, 165.5; LRMS (APCI, m/z) 734 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{48}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 734.3687, found 734.3688; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -0.21$ (c 0.5, CHCl_3).

1-*C*-(4-Methoxycarbonylphenyl)-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-glucopyranose (**55a**)



55a was prepared from methyl 4-iodobenzoate (**54a**) in 81% yield: colorless solid; $R_f = 0.26$ (3:1 hexane–EtOAc); mp 131–132.5 °C (not recrystallized); IR (ATR, cm^{-1}) 3364, 2871, 1697, 1294, 1138, 1088, 1065, 1037, 1015, 731, 694; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.15 (1 H, s), 3.55 (1 H, d, $J = 9.2$ Hz), 3.73 (1 H, dd, $J = 11.0, 1.3$ Hz), 3.81–3.88 (3 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.07 (1 H, t, $J = 9.2$ Hz), 4.17 (1 H, dd, $J = 10.0, 2.3$ Hz), 4.43 (1 H, d, $J = 10.2$ Hz), 4.55 (1 H, d, $J = 12.3$ Hz), 4.60–4.69 (2 H, m), 4.83–4.95 (3 H, m), 6.94 (2 H, dd, $J = 7.4, 1.3$ Hz), 7.09–7.40 (18 H, m), 7.69 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.03 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 52.2, 68.9, 72.3, 73.3, 75.1, 75.5, 75.7, 78.2, 83.5, 84.6, 97.8, 126.4, 127.59, 127.62, 127.7, 127.78, 127.81, 128.0, 128.25, 128.33, 128.37, 128.43, 129.5, 130.3, 137.1, 138.2, 138.4, 138.6, 147.1, 166.9; LRMS (APCI, m/z) 692 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; Anal. Calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{O}_8$: C, 74.76; H, 6.27; Found: C, 74.58; H, 6.41; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +3.41$ (c 0.5, CHCl_3).

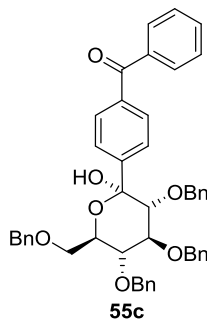
1-C-(4-Cyanophenyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranose (**55b**)



55b was prepared from 4-iodobenzonitrile (**54c**) using 1.2 equiv of TIPPLi in 80% yield: colorless syrup; $R_f = 0.28$ (3:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 3400, 3030, 2929, 2865, 2228 (CN), 1453, 1361, 1135, 1058, 733, 695; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.15 (1 H, s), 3.50 (1 H, d, $J = 9.3$ Hz), 3.70 (1 H, dd, $J = 11.1, 1.8$ Hz), 3.79–3.88 (2 H, m), 3.93 (1 H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.07 (1 H, t, $J = 9.3$ Hz), 4.15 (1 H, ddd, $J = 10.3, 4.1, 2.1$ Hz), 4.53 (2 H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.60 (1 H, d, $J = 12.3$ Hz), 4.65 (1 H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.81–4.96 (3 H, m), 6.87–6.95 (2 H, m), 7.12–7.39 (18 H, m), 7.59 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.66 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 68.9, 72.4, 73.4, 75.1, 75.5, 75.8, 78.2, 83.6, 84.1, 97.6, 112.5, 118.6, 127.2, 127.6,

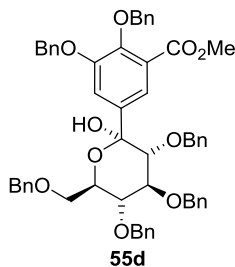
127.65, 127.68, 127.70, 127.8, 127.9, 128.28, 128.32, 128.4, 128.5, 131.9, 136.9, 138.1, 138.3, 138.5, 147.2; LRMS (APCI, m/z) 659 $[M+NH_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $C_{41}H_{39}NO_6$ $[M+NH_4]^+$ 659.3116, found 659.3125; $[\alpha]_D^{25}$ -7.01 (c 0.5, $CHCl_3$).

1-C-(4-Benzoylphenyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranose (55c)



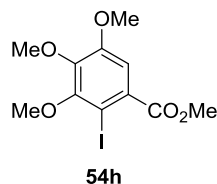
55c was prepared from 4'-iodobenzophenone (**54f**) in 52% yield: colorless syrup; R_f = 0.22 (3:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 2864, 1658, 1453, 1276, 1135, 1088, 1060, 1027, 732, 695; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.19 (1 H, s), 3.59 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 3.75 (1 H, dd, J = 10.8, 2.1 Hz), 3.81–3.89 (2 H, m), 3.92 (1 H, d, J = 10.3 Hz), 4.10 (1 H, t, J = 8.7 Hz), 4.17–4.24 (1 H, m), 4.49 (1 H, d, J = 10.3 Hz), 4.56 (1 H, d, J = 10.3 Hz), 4.61–4.70 (2 H, m), 4.88 (1 H, d, J = 10.8 Hz), 4.92 (2 H, s), 6.97 (2 H, m, J = 7.4, 2.3 Hz), 7.14–7.38 (18 H, m), 7.49 (2 H, t, J = 8.2 Hz), 7.60 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 7.74 (2 H, d, J = 8.7 Hz), 7.77–7.84 (4 H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 69.0, 72.4, 73.4, 75.1, 75.6, 75.7, 78.3, 83.6, 84.7, 97.8, 126.3, 127.58, 127.61, 127.7, 127.77, 127.83, 127.9, 128.27, 128.33, 128.38, 128.43, 129.9, 130.1, 132.5, 137.2, 137.6, 137.7, 138.3, 138.5, 138.6, 146.6, 196.3; LRMS (APCI, m/z) 738 $[M+NH_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $C_{47}H_{44}O_7$ $[M+NH_4]^+$ 738.3425, found 738.3431; $[\alpha]_D^{25}$ -14.1 (c 0.5, $CHCl_3$).

1-C-[2,3-Bis(benzyloxy)-5-methoxycarbonylphenyl]-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranose (55d)



55d was prepared from methyl 2,3-bis(benzyloxy)-5-iodobenzoate^{11c} (**54g**) in 79% yield: colorless syrup; $R_f = 0.31$ (3:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 2867, 1728, 1453, 1340, 1264, 1217, 1048, 1027, 733, 695; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.00 (1 H, s), 3.49 (1 H, d, $J = 8.7$ Hz), 3.73 (1 H, dd, $J = 11.1, 1.8$ Hz), 3.79–3.91 (3 H, m), 3.83 (3H, s), 4.07 (1 H, t, $J = 9.3$ Hz), 4.13–4.19 (1 H), 4.50 (1 H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.56 (1 H, d, $J = 12.3$ Hz), 4.62–4.70 (2 H, m), 4.82–5.00 (5 H, m), 5.11 (2 H, s), 6.90–7.02 (2 H, m), 7.11–7.49 (29 H, m), 7.65 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 52.1, 68.9, 71.1, 72.4, 73.4, 75.1, 75.6, 78.3, 83.5, 84.7, 97.6, 115.9, 120.7, 126.3, 127.5, 127.56, 127.60, 127.64, 127.76, 127.82, 127.97, 127.99, 128.1, 128.2, 128.3, 128.38, 128.43, 128.5, 128.7, 136.4, 137.2, 137.3, 138.2, 138.3, 138.5, 138.7, 148.3, 152.4, 166.4; LRMS (APCI, m/z) 904 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{56}\text{H}_{54}\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 904.4055, found 904.4063; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +3.64$ (c 0.5, CHCl_3).

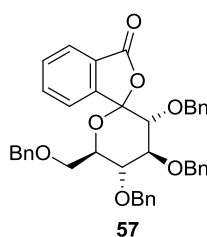
Methyl 2-iodo-3,4,5-trimethoxybenzoate (54h) (known)⁴⁵



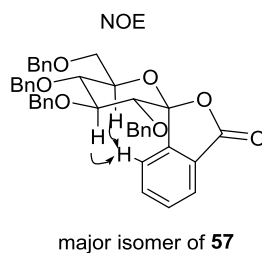
To a solution of methyl 3,4,5-trimethoxybenzoate (3.00 g, 13.3 mmol) in CHCl_3 (30 mL, stabilized with amylene) were added AgOCOCF_3 (3.08 g, 13.9 mmol) and iodine (3.53 g, 13.9 mmol) at rt. The mixture was stirred at rt for 2 h (purple suspension). Then the mixture was sonicated for 2 min and stirred for another 1 h (purple color disappeared, but small amount of starting material remained). To the mixture were added additional AgOCOCF_3 (0.15 g, 0.66 mmol) and iodine (0.17 g, 0.66 mmol). The mixture was sonicated for 2 min and stirred at rt for 1 h (yellow suspension). The reaction mixture was poured into saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 mL), filtered through a pad of Celite and washed with CHCl_3 (100 mL). The filtrate was separated and the aqueous layer was extracted with CHCl_3 (30 mL \times 3). The extracts were washed with saturated aqueous NaCl (100 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel to afford methyl 2-iodo-3,4,5-trimethoxybenzoate (**54h**) (3.92 g, 84%) as a colorless oil: $R_f = 0.19$ (9:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 2939, 2846, 1727 (CO), 1577, 1558, 1478, 1424, 1374, 1329, 1253, 1213, 1170, 1100, 1030, 999, 931, 899, 776, 731, 560; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.87 (3 H, s), 3.89 (3 H, s), 3.92 (3 H, s), 3.93 (3 H, s), 7.18 (1 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz,

CDCl₃) δ 52.5, 56.3, 60.9, 61.1, 83.9, 110.5, 131.1, 144.9, 153.4, 153.9, 167.0; LRMS (APCI, m/z) 352 [M+H]⁺; Anal. Calcd for C₁₁H₁₃IO₅: C, 37.52; H, 3.72; I, 36.04; Found: C, 37.66; H, 3.76; I, 35.80. The Barbier-type coupling reaction using TIPPLi between methyl 2-iodo-3,4,5-trimethoxybenzoate (**54h**) and tetra-*O*-benzyl-D-glucono-1,5-lactone (**7**) did not afford the desired product **55e**.

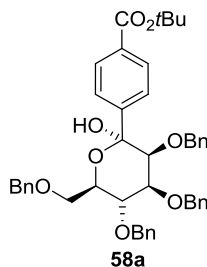
(3'R,4'S,5'R,6'R)-3',4',5'-Tris(benzyloxy)-6'-(benzyloxymethyl)spiro[isobenzofuran-3,2'-tetrahydropyran]-1-one (57)



57 was prepared from methyl 2-iodobenzoate (**54e**) in 69% yield as an anomeric mixture (*C*- α : β = 7:1): colorless syrup; *R_f* = 0.17 (4:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm⁻¹) 2866, 1776, 1453, 1362, 1283, 1209, 1157, 1071, 1027, 988, 909, 734, 695; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, major diastereomer *C*- α) δ 3.66 (1 H, dd, *J* = 10.8, 1.5 Hz), 3.77 (1 H, dd, *J* = 10.8, 3.6 Hz), 4.01 (1 H, d, *J* = 6.9 Hz), 4.07–4.16 (3 H, m), 4.46–4.67 (5 H, m), 4.78 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.82 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.87 (1 H, d, *J* = 10.8 Hz), 6.99–7.43 (20 H, m), 7.60 (1 H, td, *J* = 7.2, 1.0 Hz), 7.66 (1 H, td, *J* = 7.2, 1.0 Hz), 7.70 (1 H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 7.7 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, major diastereomer *C*- α) δ 68.9, 73.6, 74.6, 74.7, 74.9, 75.1, 77.2, 82.0, 83.0, 106.8, 124.5, 126.0, 127.6, 127.7, 127.76, 127.82, 127.84, 127.88, 127.91, 128.1, 128.3, 128.36, 128.44, 128.5, 130.7, 134.0, 137.2, 137.9, 138.0, 138.1, 145.8, 167.6; LRMS (APCI, m/z) 660 [M+NH₄]⁺; HRMS (APCI, m/z) calcd for C₄₁H₃₈O₇ [M+NH₄]⁺ 660.2956, found 660.2960. The *C*- α configuration of the major isomer of **57** was confirmed by NOE measurement between H-3, H-5 and the aromatic proton.

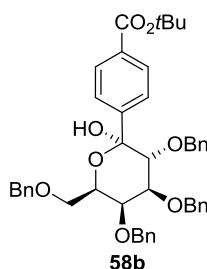


1-C-(4-*tert*-Butoxycarbonylphenyl)-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranose (**58a**)



58a was prepared from *tert*-butyl 4-iodobenzoate (**47a**) using tetra-*O*-benzyl-D-mannono-1,5-lactone (**52a**)⁴⁶ instead of tetra-*O*-benzyl-D-glucono-1,5-lactone (**7**) in 90% yield: colorless syrup; R_f = 0.43 (3:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 3260, 2881, 1704, 1453, 1367, 1291, 1164, 1101, 1066, 1017, 847, 736, 714, 695; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.62 (9 H, s), 2.54 (1 H, s), 3.77–3.87 (2 H, m), 3.88 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 3.94 (1 H, d, J = 11.3 Hz), 3.98 (1H, t, 9.8Hz), 4.15 (1 H, ddd, J = 9.8, 5.1, 2.6 Hz), 4.26 (1 H, dd, J = 9.5, 2.8 Hz), 4.38 (1 H, d, J = 11.3 Hz), 4.59 (2 H, d, J = 12.3 Hz), 4.66–4.77 (3 H, m), 4.90 (1 H, d, J = 10.8 Hz), 6.77–6.85 (2 H, m), 7.05–7.40 (18 H, m), 7.62 (2 H, d, J = 8.7 Hz), 7.92 (2 H, d, J = 9.8 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.3, 70.0, 72.6, 73.3, 73.5, 74.6, 74.9, 75.1, 78.9, 81.1, 81.5, 98.5, 126.5, 127.2, 127.5, 127.56, 127.60, 127.7, 127.9, 128.0, 128.1, 128.33, 128.38, 129.0, 132.0, 138.0, 138.5, 138.6, 146.6, 165.6; LRMS (APCI, m/z) 734 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{48}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 734.3687, found 734.3693; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +18.4 (c 0.5, CHCl_3).

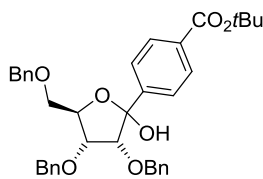
1-C-(4-*tert*-Butoxycarbonylphenyl)-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-galactopyranose (**58b**)



58b was prepared from *tert*-butyl 4-iodobenzoate (**47a**) using tetra-*O*-benzyl-D-galactono-1,5-lactone (**52b**) instead of tetra-*O*-benzyl-D-glucono-1,5-lactone (**7**) in 89% yield: colorless syrup; R_f = 0.32 (3:1 hexane–EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.60 (9 H, s), 3.26 (1 H, s), 3.60 (1 H, dd, J = 9.2, 5.7 Hz), 3.70 (1 H, dd, J = 9.2, 8.2 Hz), 3.93 (1 H, d, J = 10.8 Hz), 3.98 (1 H, dd, J = 10.3, 3.1 Hz), 4.04 (1 H, d, J = 9.8 Hz), 4.10 (1 H, d, J = 1.5 Hz), 4.28 (1 H, t, J = 6.7 Hz), 4.40–4.52 (3 H, m), 4.65 (1 H, d, J = 11.3 Hz),

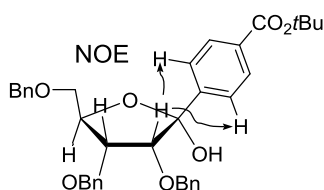
4.70–4.81 (2 H, m), 5.02 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 6.97 (2 H, dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz), 7.09–7.42 (18 H, m), 7.65 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.94 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.2, 68.8, 71.0, 72.7, 73.5, 74.5, 74.8, 75.6, 80.9, 80.99, 81.03, 98.3, 126.2, 127.43, 127.49, 127.6, 127.65, 127.73, 127.9, 128.2, 128.3, 128.39, 128.43, 129.2, 132.0, 137.5, 138.0, 138.5, 139.1, 147.0, 165.6; LRMS (ESI, m/z) 762 $[\text{M}+\text{HCO}_2\text{H}]^+$, 699 $[\text{M}-\text{OH}]^+$.

1-*C*-(4-*tert*-Butoxycarbonylphenyl)-2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-ribose (**59a**)



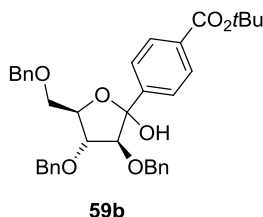
59a

59a was prepared from *tert*-butyl 4-iodobenzoate using tri-*O*-benzyl-D-ribo-1,4-lactone (**56a**) instead of tetra-*O*-benzyl-D-gluco-1,5-lactone (**7**) in 63% yield as an anomeric mixture ($C\text{-}\alpha:\beta = 1:2.7$): colorless syrup; $R_f = 0.40$ (3:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 2930, 1709, 1454, 1367, 1289, 1253, 1162, 1115, 1041, 1018, 734, 696, 462; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , major diastereomer $C\text{-}\beta$) δ 1.60 (9 H, s), 3.61 (1 H, dd, $J = 10.3, 3.1$ Hz), 3.67 (1 H, dd, $J = 10.3, 4.1$ Hz), 3.97 (1 H, d, $J = 4.6$ Hz), 4.07 (1 H, dd, $J = 5.1, 2.6$ Hz), 4.36 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.42 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.44–4.49 (1 H, m), 4.51 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.57 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.61 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.68 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.92 (1 H, s), 6.90–7.43 (15 H, m), 7.69 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.91 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , major diastereomer $C\text{-}\beta$) δ 28.2, 70.2, 72.8, 72.9, 73.6, 77.2, 78.1, 80.93, 80.94, 83.1, 103.0, 126.2, 127.7, 127.79, 127.81, 127.9, 127.98, 128.02, 128.4, 128.48, 128.50, 129.1, 131.8, 137.2, 137.3, 137.8, 145.6, 165.7; LRMS (APCI, m/z) 614 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 579.2741, found 579.2752; found 579.2743 (2 peaks). The $C\text{-}\beta$ configuration of the major isomer of **59a** was confirmed by NOE measurement between H-2 and the aromatic protons.



major isomer of **59a**

1-*C*-(4-*tert*-Butoxycarbonylphenyl)-2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-arabinose (**59b**)



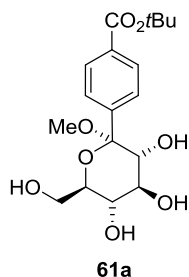
59b was prepared from *tert*-butyl 4-iodobenzoate using tri-*O*-benzyl-D-arabinono-1,4-lactone (**56b**) instead of tetra-*O*-benzyl-D-glucono-1,5-lactone (**7**) in 64% yield as an anomeric mixture (*C*- α : β = 1:1): colorless syrup; *R*_f = 0.25 (4:1 hexane–EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.57–1.61 (9 H, m), 3.45–4.75 (12 H, m), 6.77–7.44 (15 H, m), 7.65–7.70 (2 H, m), 7.90–8.00 (2 H, m); LRMS (APCI, *m/z*) 311 [M+H]⁺.

General Procedures for Barbier-type Reactions with Persilylated δ -Lactone **14**

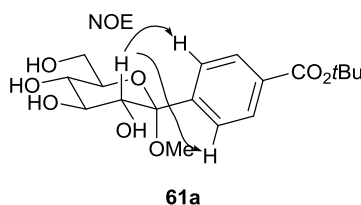
Preparation of methyl glycosides **61a**, **61b**, **61c**, **61d**, **61e**, **61f**, **61g**, and spiroketal **62**.

In a flame-dried 50 mL round-bottom flask equipped with a nitrogen balloon, 1-bromo-2,4,6-triisopropylbenzene (688 mg, 2.43 mmol, Wako) was placed and the flask was evacuated and backfilled with nitrogen twice. 10.0 mL of THF (dehydrated, stabilizer free, Wako) was charged into the flask and cooled to -78 °C. 1.62 M *n*BuLi (1.50 mL, 2.43 mmol, Kanto) was added and the mixture was stirred at the same temperature for 1 h. To the mixture was added dropwise over a period of 10 min a solution of aryl bromide **47** or **54** (1.62 mmol) and tetra-*O*-trimethylsilyl-D-glucono-1,5-lactone (**14**) (756 mg, 1.62 mmol), which were beforehand combined and dried azeotropically with toluene, in THF (4.0 mL) at -78 °C. After being stirred at -78 °C for 1 h, the mixture was treated with a solution of methanesulfonic acid (0.53 mL, 8.10 mmol) in MeOH (10.0 mL). After addition, the dry ice–acetone bath was removed and the mixture was stirred at ambient temperature for 64 h. The mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (4 mL) and the volatile was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc (100 mL), dried over MgSO₄ and filtered. The filtrate was concentrated in vacuo and purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃ only to 9:1 CHCl₃–MeOH) to afford methyl glycosides **61a**, **61b**, **61c**, **61d**, **61e**, **61f**, **61g**, and spiroketal **62**.

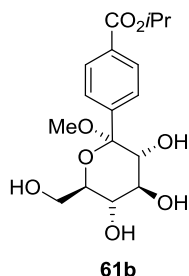
tert-Butyl 4-(1-methoxy- β -D-glucopyranosyl)benzoate (**61a**)



61a was prepared from *tert*-butyl 4-bromobenzoate (**47b**) in 72% yield: colorless amorphous powder; R_f = 0.28 (6:1 CHCl_3 -MeOH); IR (ATR, cm^{-1}) 3359, 2976, 2934, 1711, 1290, 1161, 1110, 1067, 1018, 954; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.59 (9 H, s), 3.04–3.15 (4 H, m), 3.45 (1 H, t, J = 8.7 Hz), 3.58–3.65 (1 H, m), 3.79 (1 H, t, J = 9.0 Hz), 3.84 (1 H, dd, J = 11.8, 5.7 Hz), 3.95 (1 H, dd, J = 12.3, 2.6 Hz), 7.70 (2 H, d, J = 8.7 Hz), 7.94 (2 H, d, J = 8.2 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 28.5, 49.7, 62.9, 71.8, 75.2, 76.1, 78.6, 82.4, 102.6, 128.9, 129.8, 132.9, 144.9, 167.4; LRMS (APCI, m/z) 388 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 339.1438, found 339.1444; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +37.0$ (c 0.5, MeOH). The C- β configurations of the compounds **61a** were confirmed by NOE measurement between the protons of H-2 and the aromatic protons.



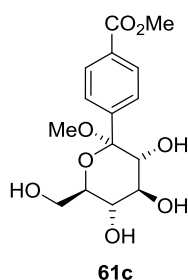
Isopropyl 4-(1-methoxy- β -D-glucopyranosyl)benzoate (**61b**)



61b was prepared from isopropyl 4-bromobenzoate (**54i**) in 76% yield: colorless amorphous powder; R_f = 0.19 (6:1 CHCl_3 -MeOH); IR (ATR, cm^{-1}) 3347, 2980, 2936, 1713, 1275, 1099, 1068, 1018, 955, 736, 723; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.37 (6 H, d, J = 6.2 Hz), 3.10 (3H, s), 3.12 (1H, d, 9.3Hz), 3.45 (1 H, dd, J = 10.8, 9.2 Hz), 3.62 (1 H, m, J = 5.4, 2.3 Hz), 3.79 (1

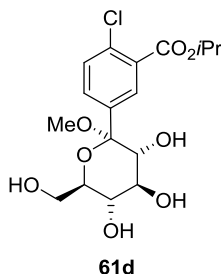
H, t, $J = 9.2$ Hz), 3.84 (1 H, dd, $J = 11.3, 5.7$ Hz), 3.95 (1 H, dd, $J = 12.3, 2.1$ Hz), 5.21 (1 H, spt, $J = 6.3$ Hz), 7.73 (2 H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.99 (2 H, d, $J = 10.3$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 22.1, 49.7, 62.8, 69.8, 71.8, 75.2, 76.0, 78.5, 102.6, 129.0, 129.8, 131.7, 145.2, 167.6; LRMS (APCI, m/z) 374 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 325.1282, found 325.1288; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +38.4$ (c 0.5, MeOH).

Methyl 4-(1-methoxy- β -D-glucopyranosyl)benzoate (**61c**)



61c was prepared from methyl 4-bromobenzoate (**54b**) in 81% yield: colorless amorphous solid; $R_f = 0.19$ (6:1 CHCl_3 -MeOH); IR (ATR, cm^{-1}) 3447, 3381, 1701, 1290, 1111, 1068, 1034, 1016, 992, 952, 734; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.10 (3H, s), 3.11 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 3.45 (1 H, dd, $J = 10.3, 8.7$ Hz), 3.62 (1 H, ddd, $J = 9.9, 5.5, 2.1$ Hz), 3.79 (1 H, t, $J = 9.2$ Hz), 3.84 (1 H, dd, $J = 12.3, 5.7$ Hz), 3.90 (3 H, s), 3.95 (1 H, dd, $J = 12.3, 3.1$ Hz), 7.73 (2 H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.01 (2 H, d, $J = 8.7$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 49.7, 52.6, 62.8, 71.8, 75.2, 76.0, 78.5, 102.6, 129.1, 129.9, 131.0, 145.4, 168.5; LRMS (APCI, m/z) 346 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 297.0969, found 297.0975; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +41.1$ (c 0.5, MeOH).

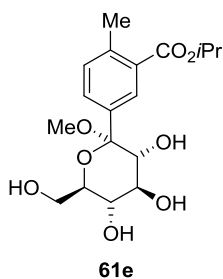
Isopropyl 2-chloro-5-(1-methoxy- β -D-glucopyranosyl)benzoate (**61d**)



61d was prepared from isopropyl 5-bromo-2-chlorobenzoate (**54k**) in 76% yield: colorless amorphous powder; $R_f = 0.24$ (6:1 CHCl_3 -MeOH); IR (ATR, cm^{-1}) 3357, 2981, 1935, 1708, 1298, 1255, 1225, 1103, 1072, 1028, 976; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.37, 1.38 (each 3 H,

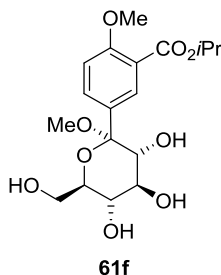
d, $J = 6.2$ Hz), 3.09 (3H, s), 3.09 (1 H, d, $J = 9.2$ Hz), 3.43 (1 H, dd, $J = 10.0, 9.0$ Hz), 3.61 (1 H, ddd, $J = 9.8, 5.1, 2.1$ Hz), 3.77 (1 H, t, $J = 9.2$ Hz), 3.83 (1 H, dd, $J = 11.8, 5.7$ Hz), 3.95 (1 H, dd, $J = 12.3, 2.6$ Hz), 5.23 (1 H, quin, $J = 6.2$ Hz), 7.48 (1 H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.73 (1 H, dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz), 7.96 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 22.1, 49.6, 62.7, 70.9, 71.7, 75.3, 75.9, 78.4, 102.1, 131.2, 132.2, 133.0, 133.5, 139.4, 167.4; LRMS (APCI, m/z) 408 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClO}_8$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 408.1420, found 408.1428; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +41.0$ (c 0.5, MeOH).

Isopropyl 5-(1-methoxy- β -D-glucopyranosyl)-2-methylbenzoate (**61e**)



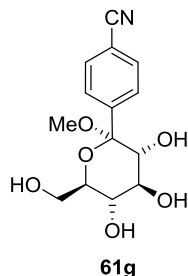
61e was prepared from isopropyl 5-bromo-2-methylbenzoate (**54i**) using 2.0 equiv of TIPPLi in 74% yield: colorless amorphous powder; $R_f = 0.24$ (6:1 CHCl_3 -MeOH); IR (ATR, cm^{-1}) 3358, 2979, 1933, 1708, 1264, 1221, 1106, 1071, 1026, 974, 917; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.36 (3 H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.37 (3 H, d, $J = 6.2$ Hz), 2.54 (3 H, s), 3.10 (3 H, s), 3.10 (1 H, d, $J = 9.2$ Hz), 3.42 (1 H, dd, $J = 10.3, 9.2$ Hz), 3.61 (1 H, m, $J = 6.2, 4.1$ Hz), 3.77 (1 H, t, $J = 9.2$ Hz), 3.82 (1 H, dd, $J = 12.1, 5.9$ Hz), 3.95 (1 H, dd, $J = 12.3, 2.6$ Hz), 4.88 (3H, s), 5.21 (1 H, m), 7.27 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.66 (1 H, dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz), 8.05 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 21.5, 22.2, 49.5, 62.9, 69.8, 71.9, 75.2, 76.0, 78.6, 102.4, 130.6, 131.3, 132.2, 132.3, 137.9, 140.2, 169.3; LRMS (APCI, m/z) 388 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 388.1966, found 388.1973; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +41.2$ (c 0.5, MeOH).

Isopropyl 5-(1-methoxy- β -D-glucopyranosyl)-2-methoxybenzoate (**61f**)



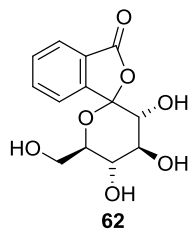
61f was prepared from isopropyl 5-bromo-2-methoxybenzoate (**54m**) in 69% yield: colorless amorphous powder; $R_f = 0.25$ (6:1 CHCl_3 -MeOH); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1.34 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.35 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.09 (3H, s), 3.10 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 3.41 (1 H, t, $J = 9.2$ Hz), 3.60 (1 H, m), 3.76 (1 H, t, $J = 9.0$ Hz), 3.82 (1 H, dd, $J = 11.8, 5.7$ Hz), 3.87 (3 H, s), 3.95 (1 H, dd, $J = 12.3, 2.6$ Hz), 5.18 (1 H, spt, $J = 6.3$ Hz), 7.09 (1 H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.75 (1 H, dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz), 7.92 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ 22.1, 49.4, 56.5, 62.9, 69.8, 71.9, 75.1, 76.0, 78.7, 102.2, 112.6, 121.4, 131.4, 132.1, 134.0, 160.1, 168.2; LRMS (ESI, m/z) 355 $[\text{M}-\text{OMe}]^+$.

4-(1-Methoxy- β -D-glucopyranosyl)-benzonitrile (**61g**)

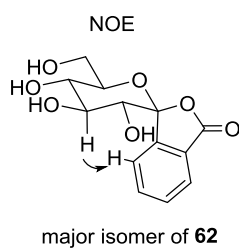


61g was prepared from isopropyl 4-bromobenzonitrile (**54d**) in 34% yield: colorless amorphous powder; $R_f = 0.14$ (9:1 CHCl_3 -MeOH); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 3.08 (1 H, d, $J = 9.3\text{Hz}$), 3.09 (3 H, s), 3.45 (1 H, dd, $J = 9.8, 8.7$ Hz), 3.61 (1 H, m, $J = 3.1$ Hz), 3.78 (1 H, t, $J = 9.8$ Hz), 3.84 (1 H, dd, $J = 12.3, 5.7$ Hz), 3.94 (1 H, dd, $J = 12.3, 3.1$ Hz), 7.73 (2 H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.80 (2 H, d, $J = 9.2$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ 49.8, 62.7, 71.6, 75.3, 75.9, 78.4, 102.3, 113.0, 119.8, 130.0, 132.7, 145.6; LRMS (ESI, m/z) 264 $[\text{M}-\text{OMe}]^+$.

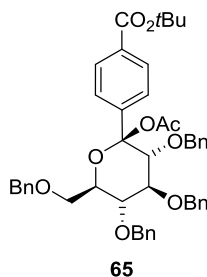
(3'R,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-Trihydroxy-6'-(hydroxymethyl)spiro[isobenzofuran-3,2'-tetrahydropyran]-1-one (62)



62 was prepared from methyl 2-bromobenzoate (**54j**) in 91% yield as a 9:1 anomeric mixture (the desilylation reaction was conducted with 2M HCl–MeOH at -78 °C to rt for 30 min): colorless amorphous powder; $R_f = 0.28$ (5:1 CHCl₃–MeOH); IR (ATR, cm⁻¹) 3285, 2935, 2493, 1761, 1288, 1100, 1060, 985, 925, 906; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, major diastereomer *C*-α) δ 3.59 (1 H, t, $J = 9.8$ Hz), 3.71 (1 H, dd, $J = 11.8, 5.7$ Hz), 3.81 (1 H, dd, $J = 11.8, 2.1$ Hz), 3.86 (1 H, d, $J = 9.8$ Hz), 3.88–3.95 (1 H, m), 3.99 (1 H, t, $J = 9.2$ Hz), 7.65–7.71 (1 H, m), 7.78 (1 H, td, $J = 7.4, 1.0$ Hz), 7.84 (1 H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.89 (1 H, d, $J = 7.2$ Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, major diastereomer *C*-α) δ 62.9, 71.4, 75.5, 76.2, 77.8, 108.9, 125.8, 126.8, 129.3, 131.9, 135.4, 147.0, 169.9; LRMS (APCI, m/z) 300 [M+NH₄]⁺; HRMS (APCI, m/z) calcd for C₁₃H₁₄O₇ [M+NH₄]⁺ 300.1078, found 300.1083. The *C*-α configuration of the major isomer of **62** was confirmed by NOE measurement between H-3 and the aromatic proton.

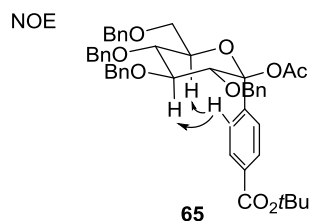


***tert*-Butyl 4-(1-acetoxy-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-α-D-glucopyranosyl)benzoate (65)**



In a flame-dried 50 mL round-bottom flask equipped with a nitrogen balloon,

1-bromo-2,4,6-triisopropylbenzene (710 mg, 2.51 mmol, Wako) was placed and the flask was evacuated and backfilled with nitrogen twice. 10.0 mL of THF was charged into the flask and cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. To the solution was added 1.67 M *n*BuLi (1.50 mL, 2.51 mmol, Kanto) and the mixture was stirred at the same temperature for 1 h. To the mixture was added dropwise over a period of 10 min a solution of *tert*-butyl 4-iodobenzoate (**47a**) (508 mg, 1.67 mmol) and tetra-*O*-benzyl-D-glucono-1,5-lactone (**7**) (900 mg, 1.67 mmol), which were beforehand combined and dried azeotropically with toluene, in THF (4 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After being stirred at the same temperature for 5 min, to the reaction mixture was added acetic anhydride (1.54 mL, 16.3 mmol), and the mixture was allowed to warm to $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. After being stirred at the same temperature for 0.5 h, the mixture was allowed to warm to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and quenched with saturated aqueous NaHCO_3 (30 mL), and the mixture was extracted with EtOAc (20 mL \times 2). The extracts were washed with saturated aqueous NaCl (20 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (20:1 to 6:1 to 4:1 hexane–EtOAc) to afford **65** (990 mg, 80%) as a colorless syrup; $R_f = 0.28$ (6:1 hexan–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 2867, 1757, 1710, 1454, 1367, 1290, 1213, 1165, 1089, 1074, 1016, 951, 747, 735, 696, 601; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.60 (9 H, s), 1.81 (3 H, s), 3.82 (1 H, dd, $J = 10.8, 1.5$ Hz), 3.84–3.91 (2 H, m), 3.98 (1 H, d, $J = 1.5$ Hz), 4.06 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.11 (1 H, dt, $J = 10.8, 2.3$ Hz), 4.16 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.36 (1 H, dd, $J = 11.0, 6.9$ Hz), 4.51 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.55 (1 H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.60 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.64 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.69 (1 H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.81 (1 H, d, $J = 10.8$ Hz), 6.82–6.91 (2 H, m), 7.11–7.39 (18 H, m), 7.59 (2 H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.94 (2 H, d, $J = 8.7$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 22.3, 28.2, 68.8, 72.0, 72.6, 73.5, 74.3, 74.4, 76.8, 80.9, 81.0, 83.7, 102.3, 126.2, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 127.88, 127.93, 128.0, 128.2, 128.3, 128.38, 128.41, 129.2, 131.5, 136.9, 138.25, 138.28, 138.5, 144.1, 165.6, 167.6; LRMS (APCI, m/z) 699 $[\text{M}+\text{OAc}]^+$; $[\alpha]_D^{25} -16.4$ (c 1.01, CHCl_3). The *C*- α configuration of **65** was confirmed by NOE measurement between H-3, 5 and the aromatic proton.

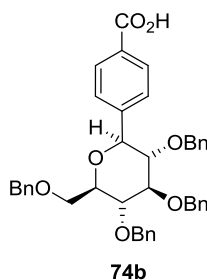


General Procedures for Reduction of Lactols

Preparation of *C*-glycosides **74b**, **75a**, **75b**, **76a**, **76b**, **77a**, and **77b**.

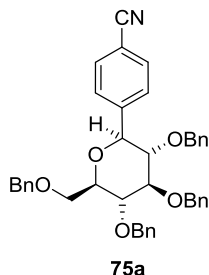
To a cooled solution of lactol **49**, **55b**, **55d**, **58a**, **58b**, **59a**, or **59b** (1.00 mmol) and $i\text{Pr}_3\text{SiH}$ (0.61 mL, 3.00 mmol) in 3:1 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (12.0 mL) was added $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.38 mL, 3.00 mmol) at -40°C . After being stirred for 1 h at the same temperature, the reaction was allowed to warm to rt and stirred for 1 h. The mixture was treated with water (30 mL) and extracted with EtOAc (30 mL \times 2). The extracts were washed with saturated aqueous NaCl (30 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel to afford aryl- β -*C*-glycosides **74b**, **75a**, **75b**, **76a**, **76b**, **77a**, and **77b**.

4-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyl)benzoic acid (**74b**)



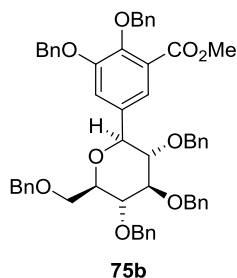
74b was prepared from **49** in 81% yield: colorless amorphous solid (tritured with Et_2O -hexane); $R_f = 0.43$ (1:2 hexane-EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 2865, 1680, 1453, 1426, 1360, 1283, 1089, 1063, 1023, 734, 695; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.48 (1 H, t, $J = 9.2$ Hz), 3.63 (1 H, td, $J = 9.2, 3.6$ Hz), 3.73–3.87 (5 H, m), 4.31 (1 H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.43 (1 H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.55–4.68 (3 H, m), 4.85–4.95 (3 H, m), 6.86–6.96 (2 H, m), 7.07–7.40 (18 H, m), 7.54 (2 H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.06 (2 H, d, $J = 9.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 69.2, 73.5, 75.0, 75.1, 75.7, 78.4, 79.3, 81.1, 84.0, 86.9, 127.6, 127.68, 127.73, 127.8, 128.0, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 129.0, 130.1, 137.4, 138.2, 138.3, 138.6, 145.3, 170.6; LRMS (APCI, m/z) 662 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; Anal. Calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{40}\text{O}_7$: C, 76.38; H, 6.25; Found: C, 76.15; H, 6.21; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -7.05$ (c 0.5, CHCl_3). The *C*- β configuration of the compound **74b** was confirmed by the $^1\text{H}-^1\text{H}$ coupling constant between H-1 and H-2 ($J_{1,2} = 9.2$ Hz).

4-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyl)benzonitrile (**75a**)



75a was prepared from **55b** in 63% yield: colorless amorphous solid; $R_f = 0.33$ (4:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 2864, 2229 (CN), 1453, 1359, 1153, 1088, 1061, 840, 748, 732, 699, 578; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.41 (1 H, t, $J = 9.0$ Hz), 3.60 (1 H, ddd, $J = 9.5, 3.3, 3.1$ Hz), 3.69–3.89 (5 H, m), 4.27 (1 H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.50 (1 H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.53–4.65 (3 H, m), 4.86 (1 H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.93 (2 H, s), 6.90 (2 H, dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz), 7.13–7.39 (18 H, m), 7.51 (2 H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.61 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 69.1, 73.5, 75.1, 75.2, 75.7, 78.3, 79.4, 80.7, 83.7, 86.9, 111.9, 118.8, 127.68, 127.70, 127.9, 128.0, 128.1, 128.28, 128.34, 128.4, 128.5, 131.9, 137.3, 138.1, 138.2, 138.5, 144.6; LRMS (APCI, m/z) 643 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; Anal. Calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{39}\text{NO}_5$: C, 78.70; H, 6.28; N, 2.24; Found: C, 78.58; H, 6.25; N, 2.22; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -18.1$ (c 0.5, CHCl_3).

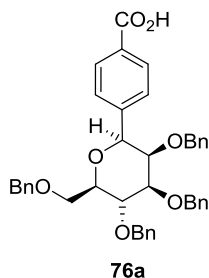
Methyl 2,3-bis(benzyloxy)-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyl)benzoate (**75b**) (known)^{11c}



75b was prepared from **55d** in 83% yield: colorless amorphous solid; $R_f = 0.45$ (4:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 2867, 1731, 1453, 1343, 1268, 1254, 1198, 1151, 1090, 1052, 733, 694; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.42 (1 H, t, $J = 9.0$ Hz), 3.55–3.63 (1 H, m), 3.73–3.83 (5 H, m), 3.84 (3 H, s), 4.20 (1 H, d, $J = 9.3$ Hz), 4.44 (1 H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.57 (1 H, d, $J = 12.3$ Hz), 4.61–4.67 (2 H, m), 4.87 (1 H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.89–5.01 (4 H, m), 5.11 (2 H, m, $J = 1.5$ Hz), 6.88–6.97 (2 H, m), 7.13–7.23 (6 H, m), 7.25–7.45 (23 H, m), 7.49 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 52.1, 69.1, 71.2, 73.5, 75.0, 75.1, 75.6, 75.7, 78.3,

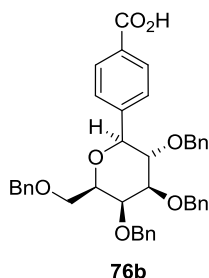
79.4, 80.9, 84.1, 86.7, 116.9, 122.0, 126.5, 127.6, 127.66, 127.68, 127.8, 127.9, 127.98, 128.01, 128.1, 128.27, 128.30, 128.4, 128.6, 128.7, 135.2, 136.5, 137.4, 137.5, 138.2, 138.4, 138.7, 148.1, 152.6, 166.4; LRMS (APCI, m/z) 888 $[M+NH_4]^+$; Anal. Calcd for $C_{56}H_{54}O_9$: C, 77.22; H, 6.25; Found: C, 77.18; H, 6.29; $[\alpha]_D^{25} -1.87$ (c 0.5, $CHCl_3$).

4-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- β -D-mannopyranosyl)benzoic acid (76a)



76a was prepared from **58a** in 90% yield: colorless amorphous solid (trituated with Et_2O -hexane); $R_f = 0.43$ (1:2 hexane- $EtOAc$); IR (ATR, cm^{-1}) 3064, 3029, 2872, 1714, 1453, 1374, 1209, 1112, 1072, 1039, 1028, 1000, 748, 732, 694; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.65 (1 H, dt, $J = 9.8, 3.9$ Hz), 3.78–3.88 (3 H, m), 3.96 (1 H, d, $J = 1.5$ Hz), 4.02 (1 H, dd, $J = 10.8, 9.3$ Hz), 4.18 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.51 (1 H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.52 (1H, s), 4.61–4.64 (2 H, m), 4.68–4.79 (3 H, m), 4.93 (1 H, d, $J = 10.8$ Hz), 6.82–6.92 (2 H, m), 7.05–7.39 (18 H, m), 7.44 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.01 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 69.7, 72.4, 73.5, 74.4, 75.0, 75.3, 77.1, 79.5, 79.9, 84.9, 126.6, 127.4, 127.6, 127.71, 127.74, 127.9, 128.00, 128.03, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 129.9, 137.9, 138.26, 138.29, 138.4, 145.1, 171.2; LRMS (APCI, m/z) 662 $[M+NH_4]^+$; Anal. Calcd for $C_{41}H_{40}O_7$: C, 76.38; H, 6.25; Found: C, 76.38; H, 6.23; $[\alpha]_D^{25} +16.4$ (c 0.5, $CHCl_3$).

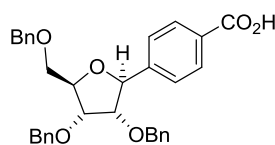
4-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl)benzoic acid (76b)



76b was prepared from **58b** in 71% yield: colorless syrup; $R_f = 0.42$ (1:2 hexane- $EtOAc$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.59–3.68 (2 H, m), 3.70–3.77 (2 H, m), 3.86–3.94 (2 H, m),

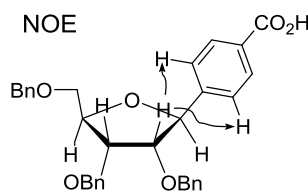
4.07 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 4.28 (1 H, d, $J = 9.3$ Hz), 4.39–4.54 (3 H, m), 4.66 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.75 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.79 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 5.02 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 6.93 (2 H, dd, $J = 7.2, 2.6$ Hz), 7.13–7.21 (3 H, m), 7.23–7.43 (15 H, m), 7.55 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.06 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 68.9, 72.6, 73.5, 74.3, 74.6, 75.2, 77.3, 80.3, 81.5, 84.3, 127.5, 127.6, 127.8, 127.97, 128.02, 128.2, 128.3, 128.41, 128.44, 128.9, 130.0, 137.7, 137.9, 138.4, 139.0, 145.7, 171.3; LRMS (ESI, m/z) 645 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-(2,3,5-Tri-*O*-benzyl- β -D-ribofuranose)benzoic acid (**77a**)



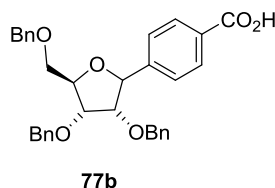
77a

77a was prepared from **59a** in 67% yield: colorless amorphous solid (trituated with Et_2O -hexane); $R_f = 0.43$ (1:2 hexane- EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 2873, 1693, 1660, 1453, 1390, 1362, 1240, 1210, 1151, 1081, 1056, 1022, 750, 728, 695; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.63 (1 H, dd, $J = 10.3, 4.1$ Hz), 3.69 (1 H, dd, $J = 10.3, 4.6$ Hz), 3.79 (1 H, dd, $J = 6.7, 5.1$ Hz), 4.02 (1 H, dd, $J = 4.9, 3.9$ Hz), 4.37 (1 H, q, $J = 4.1$ Hz), 4.43 (1 H, d, $J = 12.3$ Hz), 4.51 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.55–4.65 (4 H, m), 5.07 (1 H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.11–7.40 (15 H, m), 7.50 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.03 (2 H, d, $J = 8.7$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 70.3, 72.0, 72.4, 73.5, 77.3, 82.0, 82.1, 83.9, 126.2, 127.7, 127.75, 127.84, 127.9, 128.1, 128.36, 128.42, 128.44, 128.5, 130.2, 137.5, 137.8, 138.0, 146.8, 171.3; LRMS (APCI, m/z) 542 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; Anal. Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{O}_6$: C, 75.55; H, 6.15; Found: C, 75.28; H, 6.24; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -37.2$ (c 0.5, CHCl_3). The C - β configuration of the compound **77a** was confirmed by NOE measurement between H-2 and the aromatic protons.



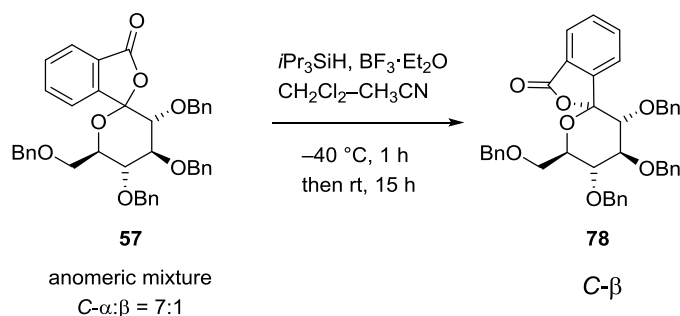
77a

4-(2,3,5-Tri-*O*-benzyl- β -D- arabinosyl)benzoic acid (**77b**)

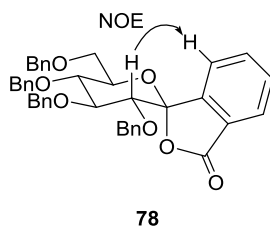


77b was prepared from **59b** in 80% yield as an anomeric mixture (3:2): colorless syrup; R_f = 0.42 (1:2 hexane–EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.05–4.15 (12 H, m), 7.65–7.85 (4H m); LRMS (ESI, m/z) 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

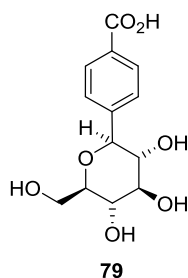
Isomerization of **57**



The reduction of spiroketal **57** did not yield the desired deoxygenated product; it caused only an isomerization at the anomeric position to afford (3*R*,3'*R*,4'*S*,5'*R*,6'*R*)-3',4',5'-tris(benzyloxy)-6'-(benzyloxymethyl)spiro[isobenzofuran-3,2'-tetrahydropyran]-1-one (**78**) (96 %) as a colorless syrup; R_f = 0.17 (4:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 2865, 1775, 1453, 1349, 1209, 1155, 1110, 1069, 922, 735, 695; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.65 (1 H, dd, J = 11.1, 1.8 Hz), 3.82 (1 H, dd, J = 11.3, 3.1 Hz), 3.90 (1 H, d, J = 9.8 Hz), 3.96 (1 H, d, J = 11.3 Hz), 3.97 (1 H, t, J = 9.3 Hz), 4.17 (1 H, m), 4.19 (1 H, J = 9.3 Hz), 4.43–4.51 (2 H, m), 4.54–4.59 (1 H, m), 4.66 (1 H, d, J = 10.8 Hz), 4.84–4.95 (3 H, m), 6.65–6.74 (2 H, m), 7.04–7.35 (18 H, m), 7.41 (1 H, dd, J = 5.1, 1.5 Hz), 7.52–7.62 (2 H, m), 7.87 (1 H, dd, J = 5.7, 2.1 Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 68.2, 73.4, 75.0, 75.2, 75.82, 75.84, 80.9, 83.5, 106.4, 122.2, 125.4, 127.6, 127.65, 127.71, 127.78, 127.84, 128.2, 128.36, 128.40, 128.42, 130.7, 134.3, 137.0, 138.1, 138.2, 138.4, 146.0, 167.9; LRMS (APCI, m/z) 660 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{38}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 660.2956, found 660.2958; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +31.6$ (c 0.5, CHCl_3). The $C\text{-}\beta$ configuration of the compound **78** was confirmed by NOE measurement between H-2 and the aromatic proton.

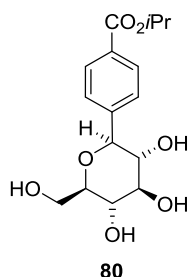


4-(β-D-Glucopyranosyl)benzoic acid (**79**)



Under hydrogen atmosphere, a mixture of **74b** (412 mg, 0.639 mmol), Pd(OH)₂/C (90 mg, 0.128 mmol, Aldrich), and MeOH (10 mL) was shaken at rt for 9 h. After removal of the catalyst by filtration, the filtrate was evaporated in vacuo. The obtained solid was triturated with EtOAc (5 mL) and filtered to afford **79** (164 mg, 90%) as a colorless amorphous solid: *R_f* = 0.36 (1:1 CHCl₃-MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.32–3.36 (1 H, m), 3.38–3.57 (3 H, m), 3.72 (1 H, dd, *J* = 13.4, 5.7 Hz), 3.90 (1 H, dd, *J* = 11.8, 2.6 Hz), 4.22 (1 H, d, *J* = 9.3 Hz), 7.54 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.99 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 63.1, 71.9, 76.5, 79.8, 82.2, 83.0, 128.9, 130.4, 131.4, 146.2, 169.9; LRMS (ESI, *m/z*) 283 [M-H]⁻.

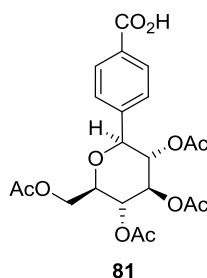
Isopropyl 4-(β-D-glucopyranosyl)benzoate (**80**)



To a cooled solution of **61b** (357 mg, 1.00 mmol) and 0.480 mL (3.00 mmol) of Et₃SiH in 3:1 CH₃CN-CH₂Cl₂ (12 mL) was added BF₃·Et₂O (0.380 mL, 3.00 mmol) at -20 °C. After being stirred for 1 h at the same temperature, the mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL) and extracted with EtOAc (20 mL × 4). The extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on

silica gel (CHCl₃ only to 9:1 CHCl₃–MeOH) to afford **80** (232 mg, 71%) as a colorless amorphous solid: *R_f* = 0.19 (9:1 CHCl₃–MeOH); IR (ATR, cm⁻¹) 3441, 3211, 1698, 1282, 1266, 1087, 1061, 1015, 774, 710; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.36 (6 H, d, *J* = 6.1 Hz), 3.31 (1 H, t, *J* = 9.2 Hz), 3.37–3.53 (3 H, m), 3.72 (1 H, dd, *J* = 12.8, 5.6 Hz), 3.89 (1 H, dd, *J* = 12.0, 1.8 Hz), 4.21 (1 H, d, *J* = 9.7 Hz), 5.20 (1 H, spt, *J* = 6.2 Hz), 7.54 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.97 (2 H, d, *J* = 9.2 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 22.2, 63.1, 69.8, 71.9, 76.6, 79.8, 82.3, 83.0, 129.0, 130.1, 131.4, 146.4, 167.6; LRMS (APCI, *m/z*) 327 [M+H]⁺; HRMS (APCI, *m/z*) calcd for C₁₆H₂₂O₇ [M+H]⁺ 327.1438, found 327.1448; [α]_D²⁵ +23.0 (*c* 0.5, MeOH). The *C*-β configuration of the compound **80** was confirmed by the ¹H–¹H coupling constant between H-1 and H-2 (*J*_{1,2} = 9.7 Hz).

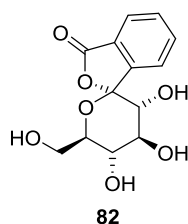
4-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)benzoic acid (**81**)



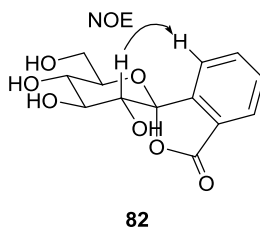
To a solution of **80** (164 mg, 0.503 mmol) in EtOH (5 mL) was added 2 M aqueous NaOH (2.51 mL, 5.03 mmol), and the mixture was refluxed for 1 h. After cooling, the mixture was neutralized with 2 M aqueous HCl (2.5 mL), concentrated in vacuo, and dried azeotropically with EtOH. The residue was dissolved in pyridine (10 mL), and then treated with Ac₂O (0.379 mL, 4.02 mmol), *i*Pr₂NEt (0.700 mL, 4.02 mmol), and DMAP (12.0 mg, 0.0982 mmol). After being stirred at rt for 2 h, the mixture was concentrated in vacuo. To the residue was added 1 M aqueous HCl (20 mL) and extracted with EtOAc (30 mL × 2). The combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (4:1 hexane–EtOAc to EtOAc only) to afford **81** (121 mg, 53%) as a colorless solid: *R_f* = 0.26 (EtOAc only); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.84, 2.01, 2.07, 2.10 (each 3H, s), 3.87 (1 H, ddd, *J* = 10.2, 4.6, 2.1 Hz), 4.19 (1 H, dd, *J* = 12.3, 2.1 Hz), 4.31 (1 H, dd, *J* = 14.3, 5.1 Hz), 4.49 (1 H, d, *J* = 9.7 Hz), 5.11 (1 H, t, *J* = 9.7 Hz), 5.25 (1 H, t, *J* = 9.7 Hz), 5.36 (1 H, t, *J* = 10.8 Hz), 7.46 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.09 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 20.4, 20.7, 20.8, 62.3,

68.5, 72.6, 74.1, 76.3, 79.6, 127.2, 129.8, 130.3, 142.1, 168.8, 169.5, 170.4, 170.8; LRMS (ESI, m/z) 451 $[M-H]^-$.

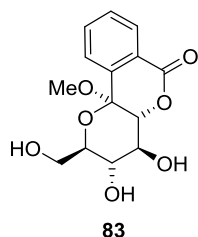
(3*R*,3'*R*,4'*S*,5'*S*,6'*R*)-3',4',5'-Trihydroxy-6'-(hydroxymethyl)spiro[isobenzofuran-3,2'-tetrahydropyran]-1-one (82)



To a cooled solution of **62** (100 mg, 0.354 mmol) and 0.170 mL (1.06 mmol) of Et_3SiH in 3:1 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2.00 mL) was added $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.135 mL, 1.06 mmol) at -20°C . After being stirred for 1 h at the same temperature, the mixture was allowed to warm to rt and stirred at rt 15 h. The mixture was directly purified by column chromatography on silica gel (9:1 to 4:1 $\text{CHCl}_3-\text{MeOH}$) to afford **82** (95.0 mg, 95%) as a colorless amorphous powder: $R_f = 0.28$ (5:1 $\text{CHCl}_3-\text{MeOH}$); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.62 (1 H, dd, $J = 10.0, 9.0$ Hz), 3.76 (1 H, dd, $J = 12.3, 5.1$ Hz), 3.80 (1 H, d, $J = 9.8$ Hz), 3.84 (1 H, dd, $J = 11.8, 2.1$ Hz), 3.86 (1 H, d, $J = 9.3$ Hz), 3.71–3.93 (1 H, m), 7.64 (1 H, td, $J = 7.2, 1.0$ Hz), 7.68 (1 H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.78 (1 H, td, $J = 7.2, 1.0$ Hz), 7.83 (1 H, d, $J = 7.7$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 62.3, 71.0, 74.4, 76.0, 79.2, 109.0, 123.9, 125.9, 128.7, 131.9, 135.8, 148.1, 170.2; LRMS (ESI, m/z) 283 $[M+H]^+$. The C- β configuration of the compound **82** was confirmed by NOE measurement between H-2 and the aromatic proton.

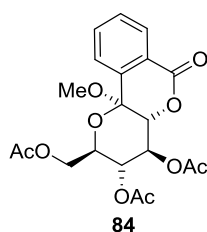


(2*R*,3*S*,4*S*,4*aR*,10*bS*)-3,4-Dihydroxy-2-(hydroxymethyl)-10*b*-methoxy-2,3,4,4*a*-tetrahydropyrano[3,2-*c*]isochromen-6-one (83)



To a solution of **62** (300 mg, 1.06 mmol) in MeOH (4.3 mL, 0.25 M) was added methanesulfonic acid (0.21 mL, 3.18 mmol) at rt and stirred at the same temperature for 24 h. To the mixture was added Et₃N (0.59 mL, 4.24 mmol) and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (20:1 to 9:1 CHCl₃–MeOH) to afford (**83**) (178 mg, 57%) as a colorless amorphous powder: *R*_f = 0.32 (9:1 CHCl₃–MeOH); IR (ATR, cm⁻¹) 2938, 1713, 1264, 1088, 1030, 9589, 755, 727, 706; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.00 (3 H, s), 3.44 (1 H, ddd, *J* = 10.1, 6.6, 1.8 Hz), 3.68–3.76 (1 H, m), 3.80 (1 H, dd, *J* = 11.8, 6.2 Hz), 3.99 (1 H, dd, *J* = 11.8, 2.1 Hz), 4.06–4.18 (2 H, m), 7.60 (1 H, td, *J* = 7.6, 1.3 Hz), 7.73 (1 H, td, *J* = 7.6, 1.3 Hz), 7.85 (1 H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.03 (1 H, d, *J* = 7.7 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 49.1, 62.7, 71.8, 72.1, 76.3, 82.7, 94.9, 125.9, 126.0, 130.9, 131.4, 134.3, 139.5, 166.2; LRMS (APCI, *m/z*) 297 [M+H]⁺; HRMS (APCI, *m/z*) calcd for C₁₄H₁₆O₇ [M+H]⁺ 297.0969, found 297.0974; [α]_D²⁵ +41.7 (*c* 0.5, MeOH).

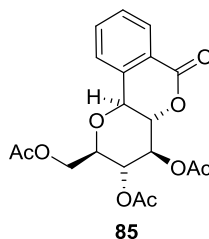
[(2*R*,3*R*,4*S*,4*aR*,10*bS*)-3,4-Diacetoxy-10*b*-methoxy-6-oxo-2,3,4,4*a*-tetrahydropyrano[3,2-*c*]isochromen-2-yl]methyl acetate (84**)**



To a stirred solution of **83** (170 mg, 0.574 mmol) in CH₂Cl₂ (3.4 mL) were added Ac₂O (0.25 mL, 2.6 mmol), *i*Pr₂NEt (0.45 mL, 2.6 mmol) and DMAP (7.0 mg, 0.057 mmol) at rt. After being stirred at rt for 2 h, the mixture was diluted with EtOAc (30 mL) then washed with saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) and saturated aqueous NaCl (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2:1 to 3:2 hexane–EtOAc) to afford **84** (227 mg, 94%) as a colorless amorphous powder: *R*_f = 0.29 (3:2 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm⁻¹) 1739, 1368, 1213, 1180, 1100, 1034,

962, 751, 706, 602; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.07, 2.09, 2.11 (each 3 H, s), 3.02 (3 H, s), 4.15 (1 H, ddd, $J = 10.3, 4.1, 3.1$ Hz), 4.31 (1 H, dd, $J = 12.3, 2.6$ Hz), 4.35 (1 H, dd, $J = 12.3, 4.6$ Hz), 4.41 (1 H, d, $J = 10.3$ Hz), 5.15 (1 H, dd, $J = 10.3, 9.3$ Hz), 5.82 (1 H, dd, $J = 10.0, 9.0$ Hz), 7.59 (1 H, td, $J = 7.2, 1.5$ Hz), 7.64 (1 H, dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz), 7.69 (1 H, td, $J = 7.2, 1.0$ Hz), 8.12 (1 H, dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 20.6, 20.7, 20.8, 49.2, 62.0, 68.9, 69.7, 69.8, 78.2, 93.7, 124.3, 124.7, 130.2, 131.1, 133.2, 136.6, 163.1, 169.7, 170.0, 170.6; LRMS (APCI, m/z) 440 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 440.1551, found 440.1551; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +47.8 (c 0.5, CHCl_3).

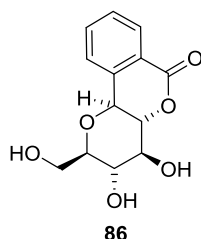
[(2*R*,3*R*,4*R*,4*aS*,10*bS*)-3,4-Diacetoxy-6-oxo-3,4,4*a*,10*b*-tetrahydro-2H-pyrano[3,2-*c*]isochromen-2-yl]methyl acetate (85**)**



To a cooled solution of **84** (200 mg, 0.474 mmol) in CH_2Cl_2 (4.0 mL) were added Et_3SiH (0.76 mL, 4.7 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.60 mL, 4.7 mmol) and trifluoroacetic acid (0.35 mL, 4.7 mmol) at 0 °C. After being stirred for 20 min, the ice bath was removed and the reaction was stirred at rt for another 3 h. The mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 (20 mL) and extracted with EtOAc (20 mL \times 2). The extracts were washed with saturated aqueous NaCl (20 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2:1 to 3:2 hexane– EtOAc) to afford **85** (164 mg, 88%) as a colorless solid: mp 136–138 °C (tritured with Et_2O –hexane, not recrystallized); R_f = 0.38 (3:2 hexane– EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 1737, 1373, 1217, 1096, 1060, 1032, 751, 697, 535, 452; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.07 (3 H, s), 2.11 (6 H, s), 3.99 (1 H, ddd, $J = 10.3, 4.6, 3.1$ Hz), 4.25–4.32 (2 H, m), 4.36 (1 H, dd, $J = 12.8, 5.1$ Hz), 4.73 (1 H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.14 (1 H, t, $J = 9.5$ Hz), 5.54 (1 H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.50 (1 H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.60 (1 H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.69 (1 H, t, $J = 7.7$ Hz), 8.08 (1 H, d, $J = 7.7$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 20.6, 20.77, 20.79, 62.0, 68.7, 72.2, 72.6, 76.5, 77.2, 122.8, 123.5, 129.0, 130.7, 134.5, 138.4, 163.0, 170.0, 170.1, 170.6; LRMS (APCI, m/z) 410 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_9$: C,

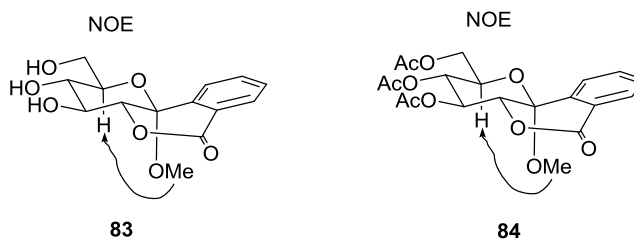
58.16; H, 5.14; Found: C, 58.18; H, 5.36; $[\alpha]_D^{25}$ -27.0 (c 0.5, CHCl_3).

(2*R*,3*S*,4*S*,4*aR*,10*bS*)-3,4-Dihydroxy-2-(hydroxymethyl)-3,4,4*a*,10*b*-tetrahydro-2H-pyrano[3,2-*c*]isochromen-6-one (86**)**



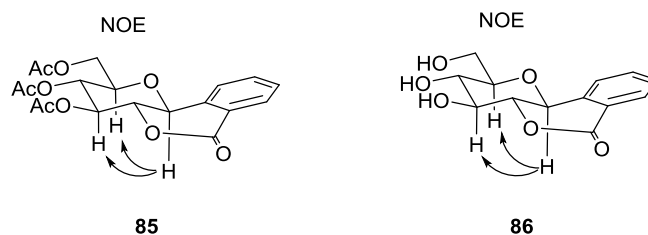
To a solution of **85** (58.0 mg, 0.148 mmol) in MeOH (1.2 mL) was added NaOMe (4.0 mg, 0.074 mmol) at rt and stirred for 30 min. To the mixture was added AcOH (0.010 mL) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (9:1 to 4:1 CHCl_3 -MeOH) to afford **86** (32.0 mg, 81%) as a colorless solid: mp 203–204 °C (not recrystallized); R_f = 0.28 (6:1 CHCl_3 -MeOH); IR (ATR, cm^{-1}) 3336, 1722, 1604, 1202, 1089, 1032, 1009, 980, 880, 743, 696, 617, 539, 447; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.43 (1 H, dd, J = 9.8, 8.7 Hz), 3.60 (1 H, ddd, J = 9.9, 6.0, 2.1 Hz), 3.77 (1 H, dd, J = 11.8, 6.2 Hz), 3.85 (1 H, t, J = 9.0 Hz), 3.98 (1H, J = 10.3, 9.3 Hz), 4.01 (dd, J = 12.3, 2.1 Hz), 4.72 (1 H, d, J = 10.8 Hz), 7.49 (1 H, td, J = 7.7, 1.0 Hz), 7.70 (1 H, td, J = 7.7, 1.5 Hz), 7.76 (1 H, d, J = 7.7 Hz), 7.99 (1 H, d, J = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 63.0, 71.8, 72.7, 76.2, 82.2, 82.6, 124.3, 124.9, 129.4, 131.0, 135.4, 141.8, 166.1; LRMS (APCI, m/z) 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267.0863, found 267.0868; $[\alpha]_D^{25}$ -23.6 (c 0.5, MeOH).

The C - β configurations of the compounds **83** and **84** were confirmed by NOE measurement between the protons of the 1-methoxy group and H-5.

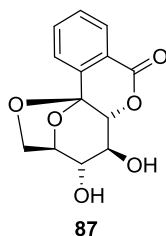


The C - β configurations of the compounds **85** and **86** were confirmed by NOE measurement

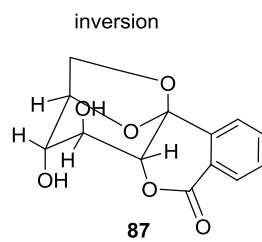
between H-1 and H-3, 5.



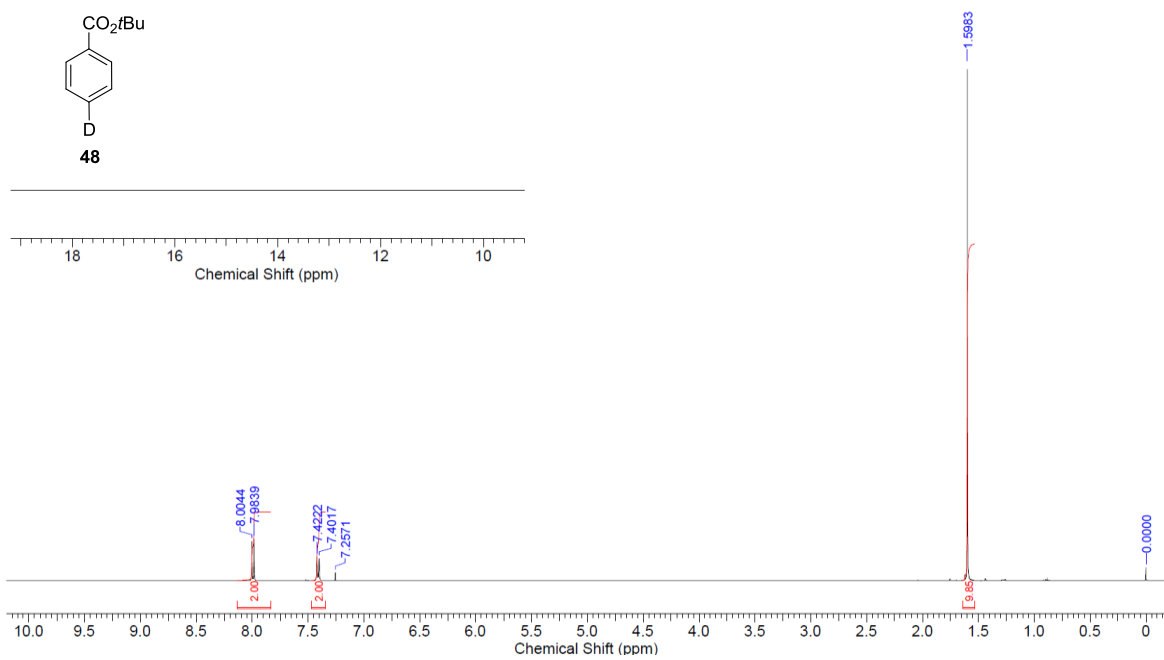
(6a*R*,7*S*,8*R*,9*R*,11a*S*)-9,11a-Anhydro-7,8-dihydroxy-6a,7,8,9,10,11a-hexahydro-6,11-dioxacyclohepta[*a*]naphthalen-5-one (87)



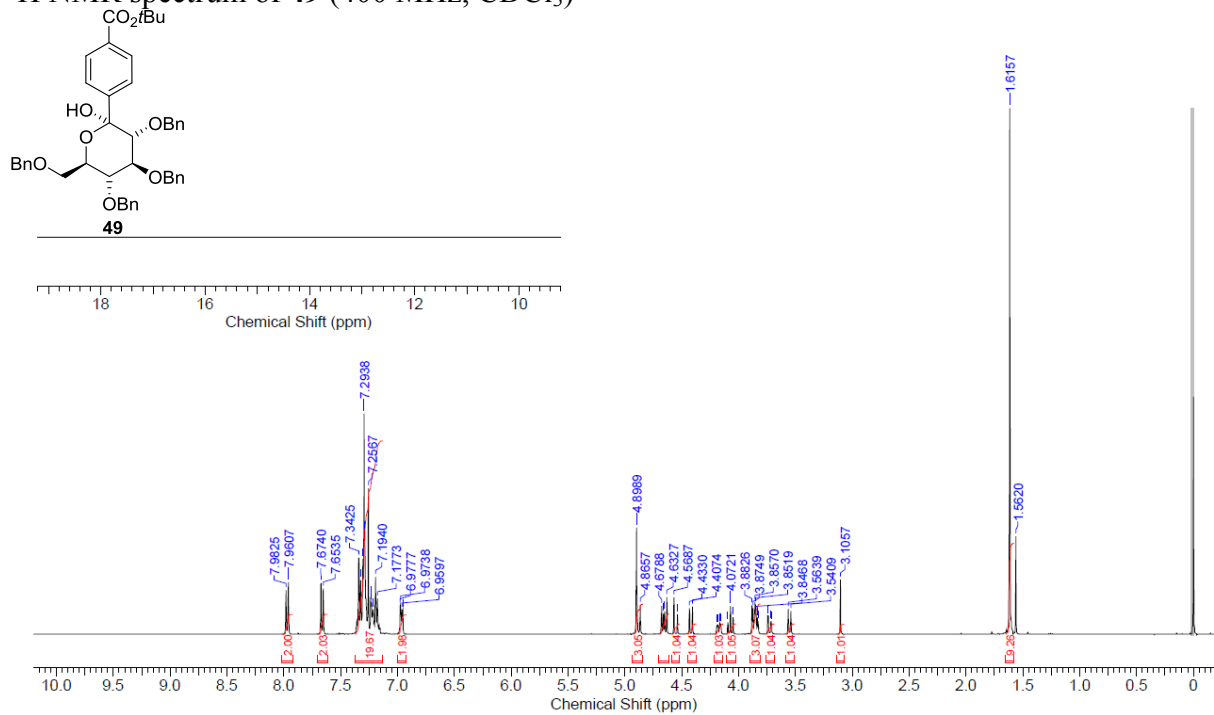
To a cooled solution of **83** (200 mg, 0.675 mmol) and Et₃SiH (0.32 mL, 2.0 mmol) in 3:1 CH₃CN–CH₂Cl₂ (12 mL) was added BF₃·Et₂O (0.26 mL, 2.0 mmol) at –40 °C and stirred for 1 h (no reaction was observed to occur). The reaction mixture was allowed to warm to –20 °C and stirred for another 2 h. The mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (30 mL) and extracted with 9:1 EtOAc–MeOH (30 mL × 3). The extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (20:1 to 9:1 CHCl₃–MeOH) to afford **87** (51.7 mg, 29%) as a colorless amorphous solid: *R_f* = 0.46 (9:1 CHCl₃–MeOH); IR (ATR, cm⁻¹) 3398, 1709, 1606, 1337, 1275, 1254, 1104, 1053, 994, 980, 758, 732, 695; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.68–3.72 (1 H, m), 4.02–4.05 (1 H, m), 4.10 (1 H, dd, *J* = 7.7, 6.7 Hz), 4.31 (1 H, s), 4.42 (1 H, dd, *J* = 7.2, 1.0 Hz), 4.73 (1 H, d, *J* = 6.1 Hz), 7.63 (1 H, ddd, *J* = 8.7, 7.7, 2.1 Hz), 7.76 (1 H, td, *J* = 7.7, 1.5 Hz), 7.80 (1 H, dd, *J* = 7.7, 2.1 Hz), 8.05 (1 H, d, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 67.8, 71.3, 73.0, 79.6, 79.9, 100.8, 125.6, 126.6, 130.8, 131.6, 135.6, 138.5, 165.5; LRMS (APCI, *m/z*) 265 [M+H]⁺; HRMS (APCI, *m/z*) calcd for C₁₃H₁₂O₆ [M+H]⁺ 265.0707, found 265.0709; [α]_D²⁵ –102.1 (*c* 0.5, MeOH). The *C*-α configuration of the compound **87** was confirmed by the ¹H–¹H coupling constants among H-2, H-3, and H-4 (~ 1 Hz, equatorial–equatorial).



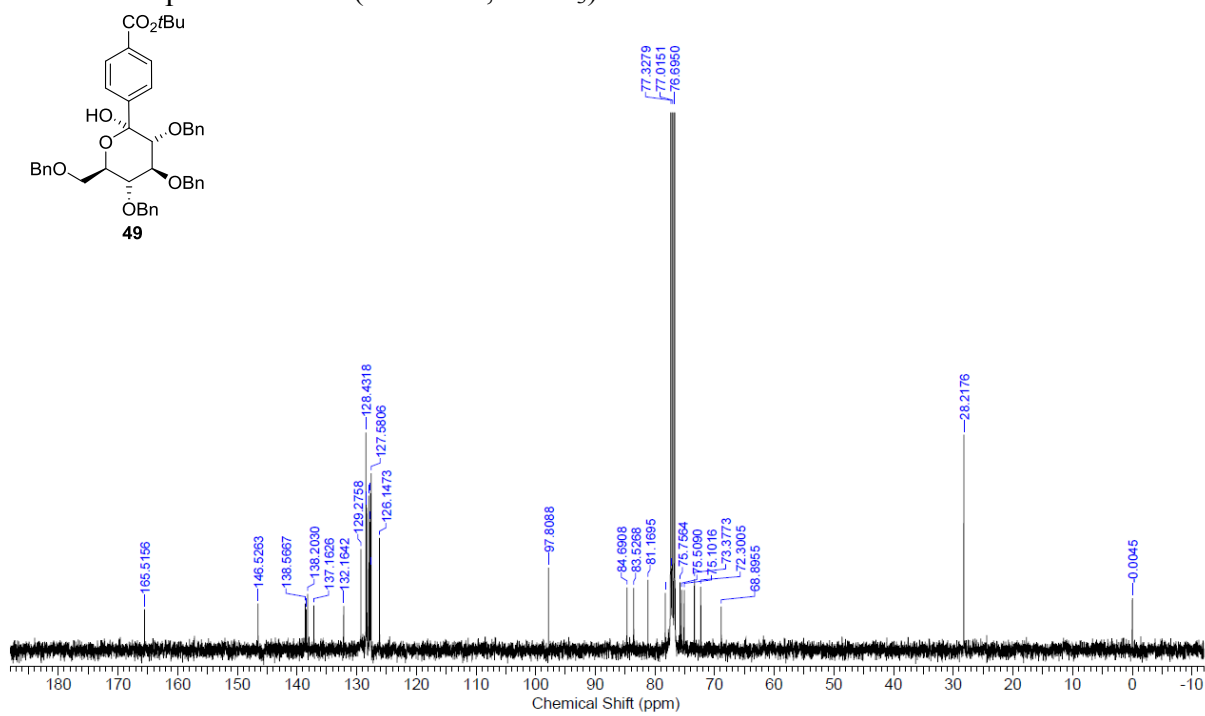
^1H NMR spectrum of **48** (400 MHz, CDCl_3)



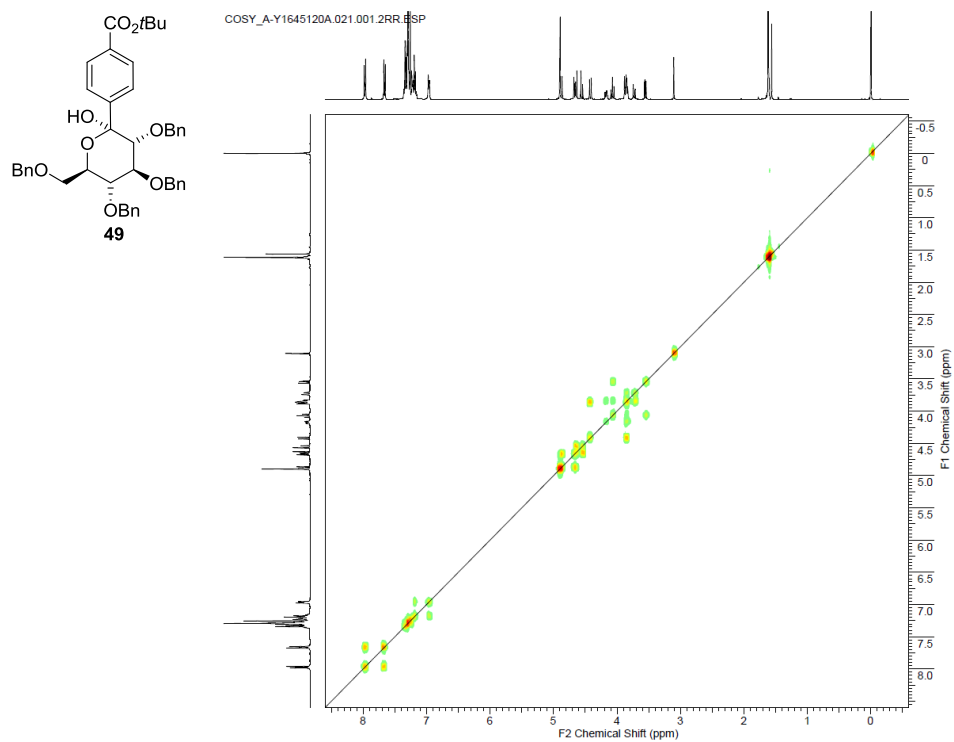
¹H NMR spectrum of **49** (400 MHz, CDCl₃)



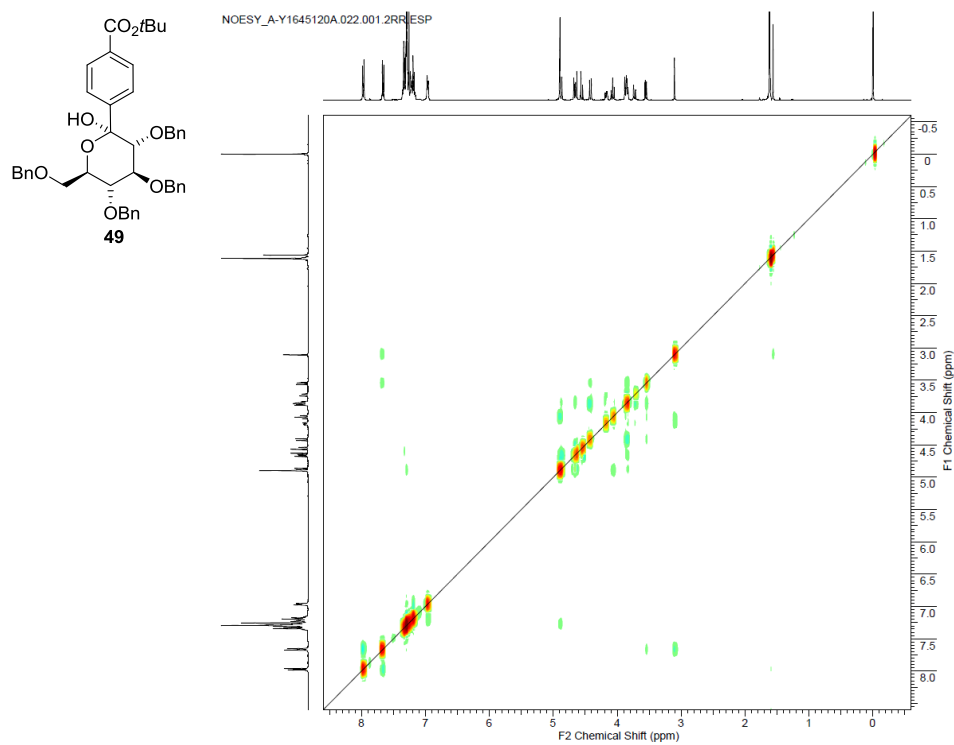
¹³C NMR spectrum of **49** (100 MHz, CDCl₃)



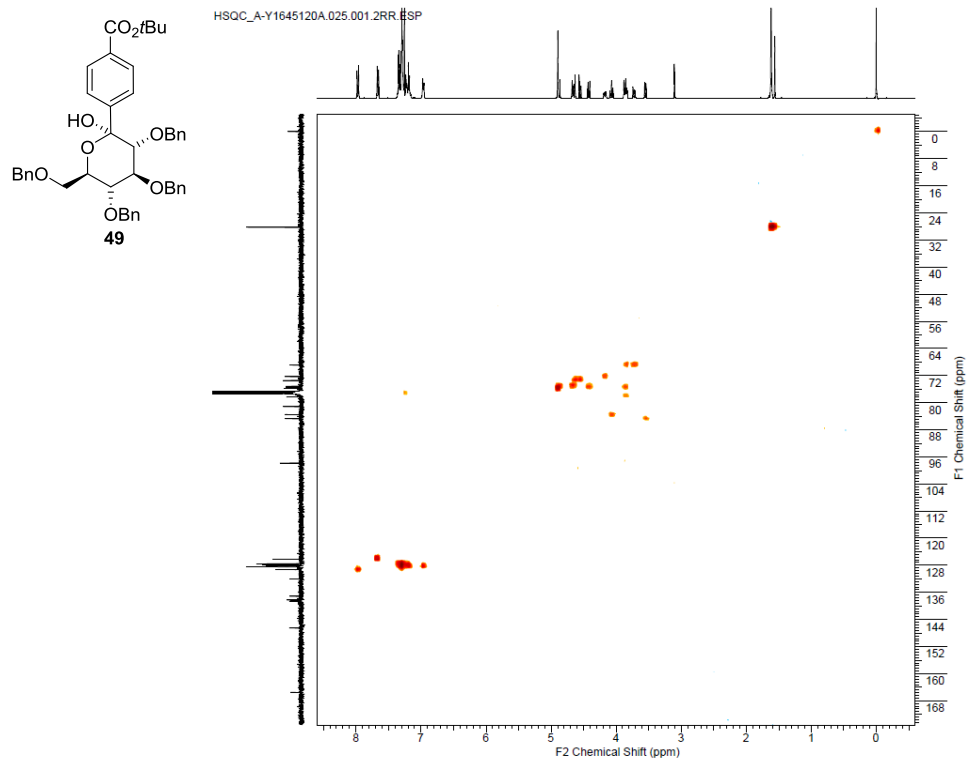
^1H - ^1H COSY spectrum of **49** (400 MHz, CDCl_3)



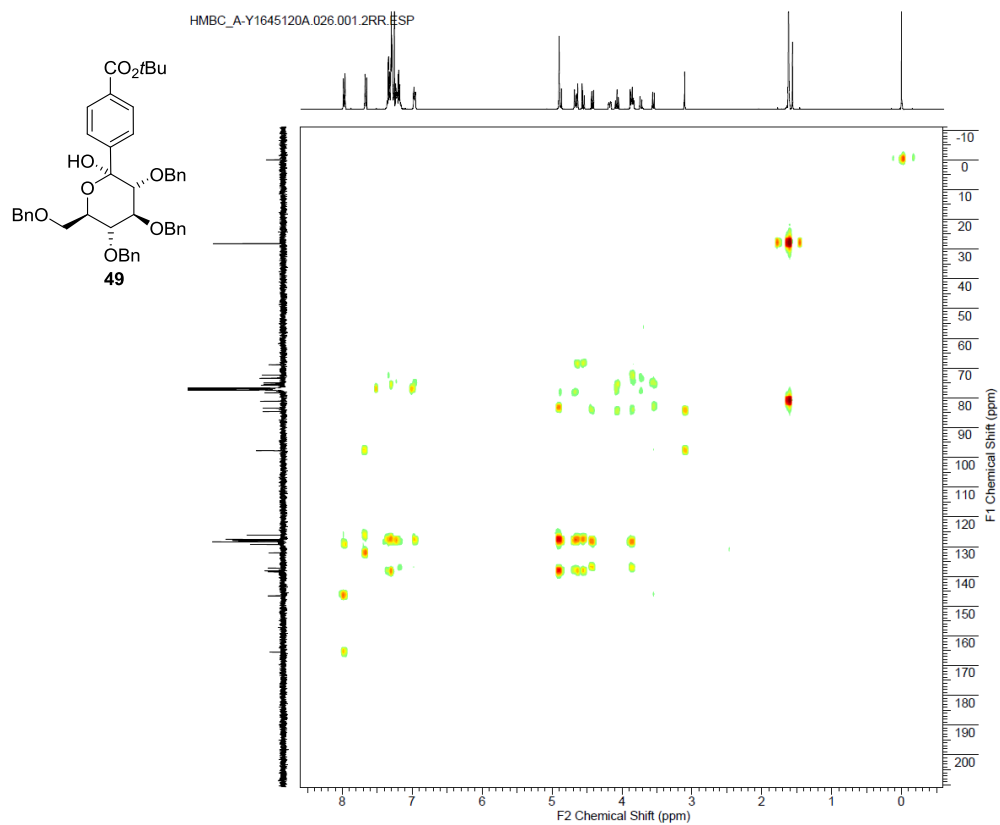
NOESY spectrum of **49** (400 MHz, CDCl_3)



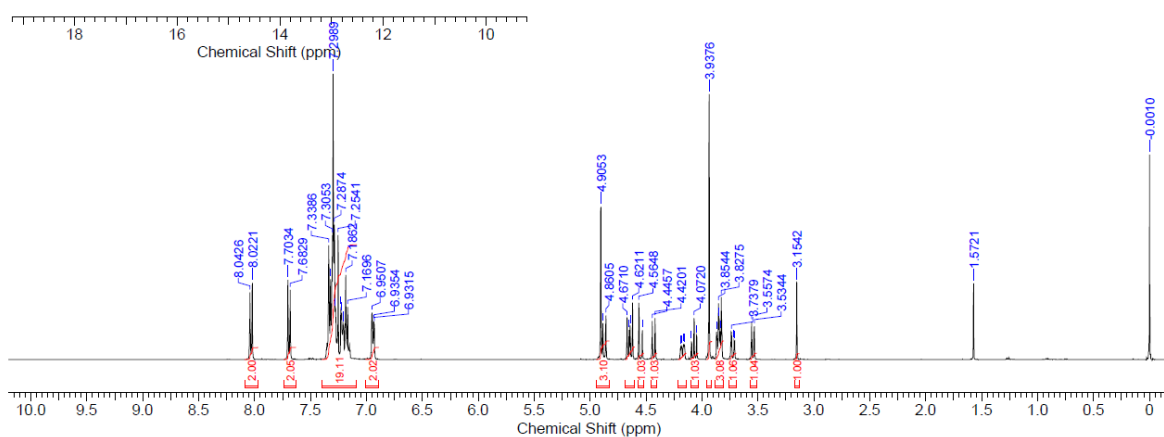
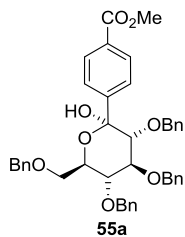
HSQC spectrum of **49** (400 MHz, CDCl₃)



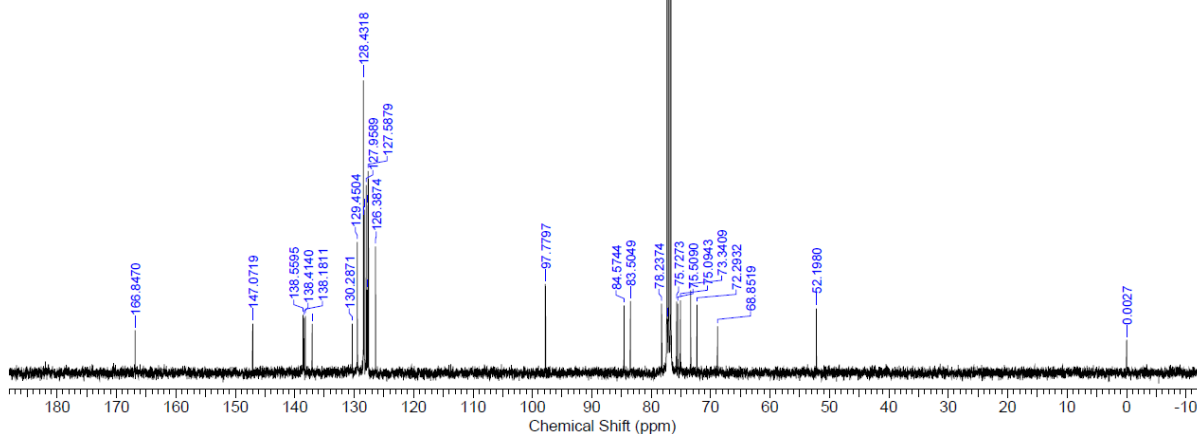
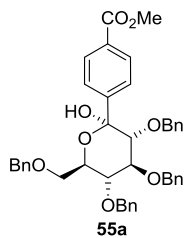
HMBC spectrum of **49** (400 MHz, CDCl₃)



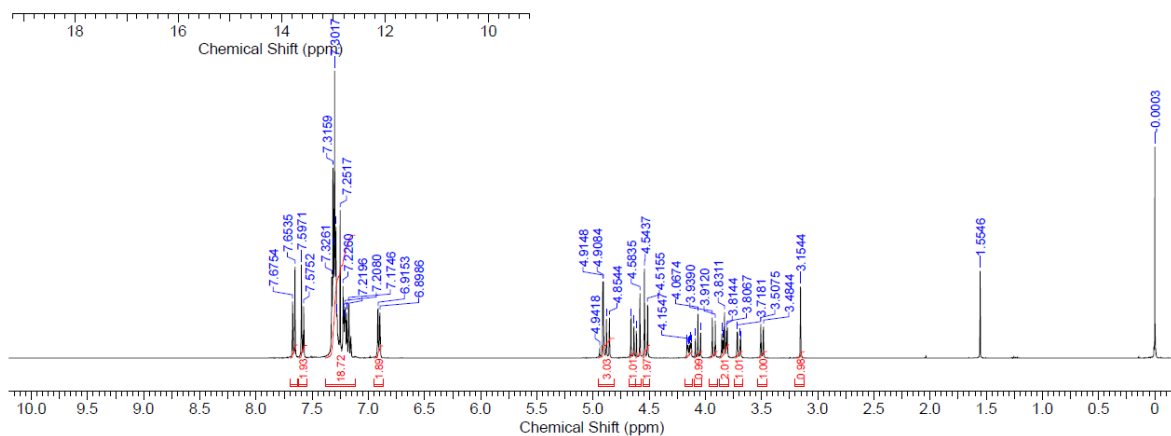
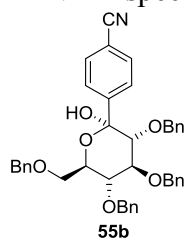
¹H NMR spectrum of **55a** (400 MHz, CDCl₃)



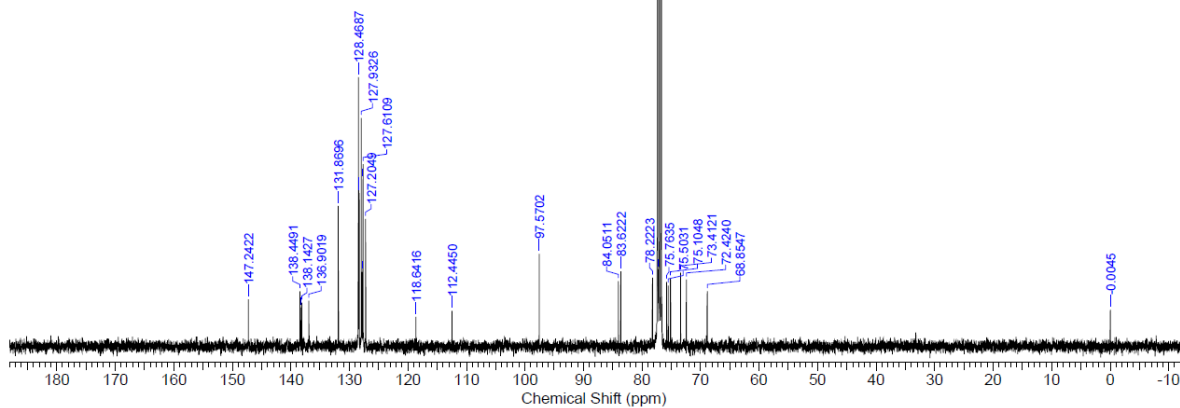
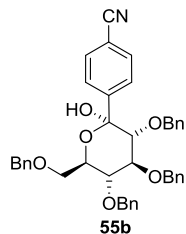
¹³C NMR spectrum of **55a** (100 MHz, CDCl₃)



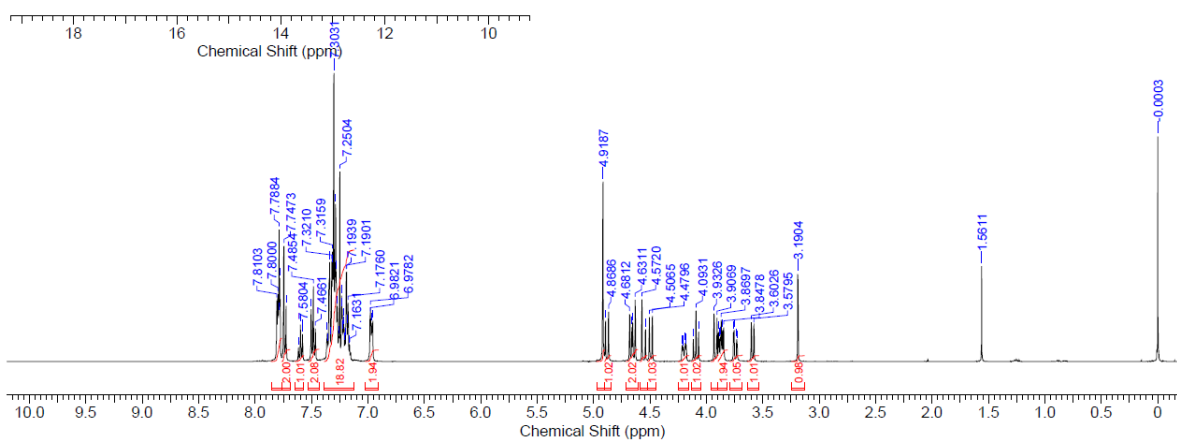
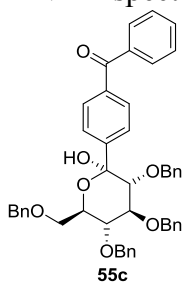
¹H NMR spectrum of **55b** (400 MHz, CDCl₃)



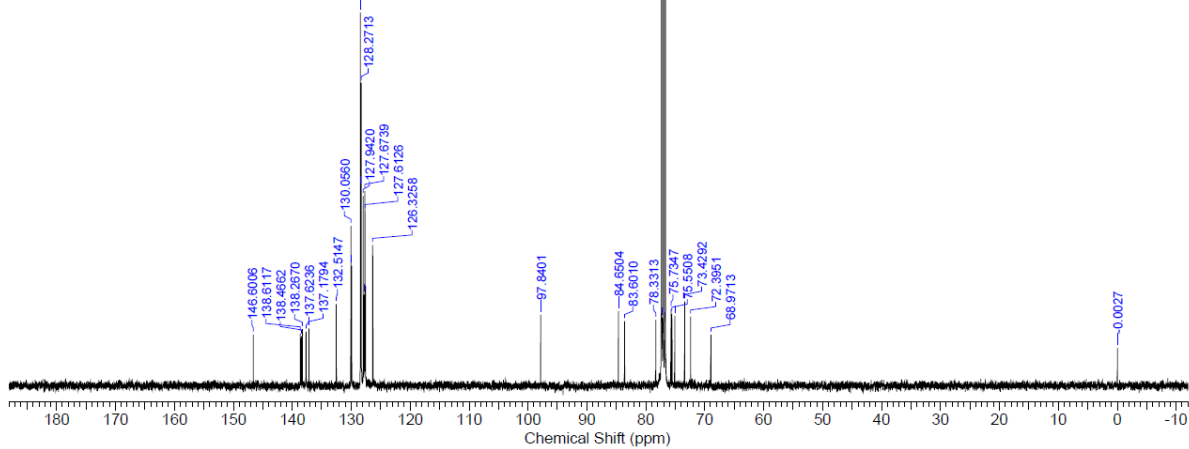
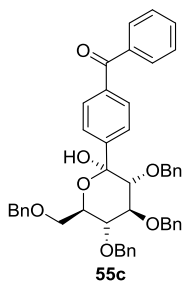
¹³C NMR spectrum of **55b** (100 MHz, CDCl₃)



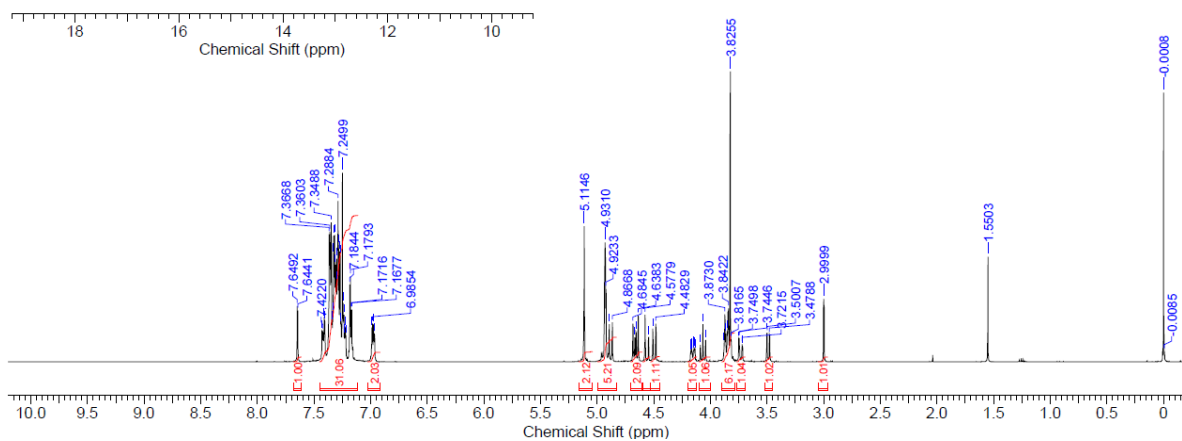
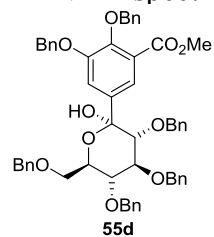
¹H NMR spectrum of **55c** (400 MHz, CDCl₃)



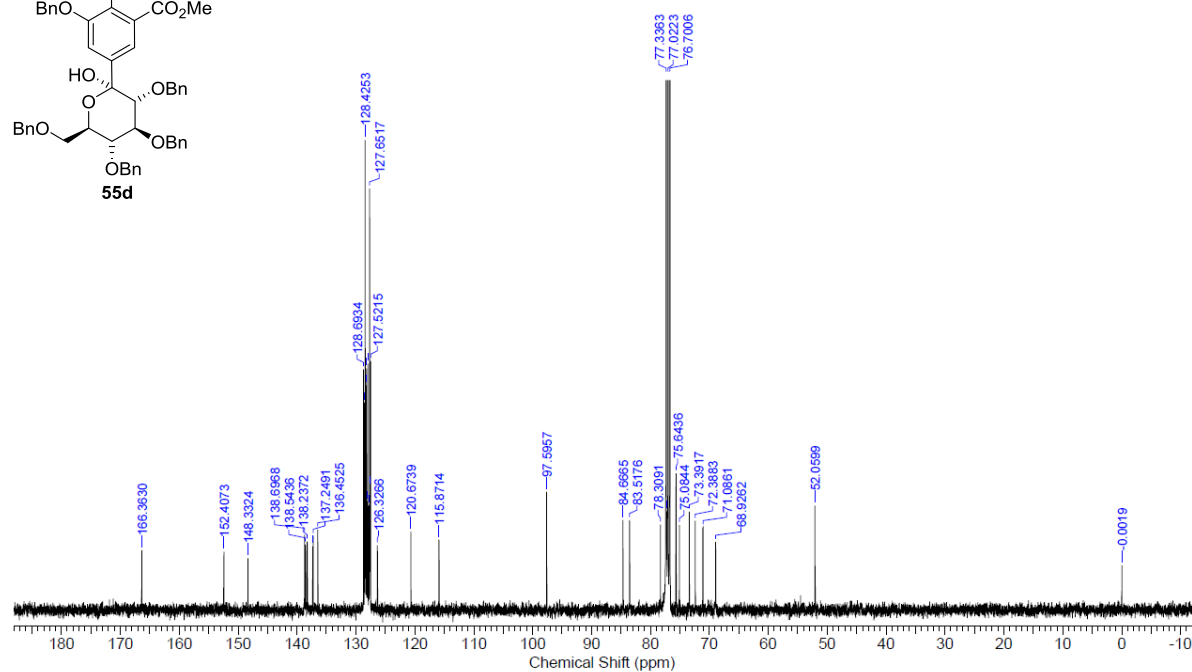
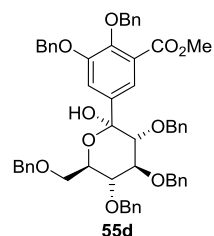
¹³C NMR spectrum of **55c** (100 MHz, CDCl₃)



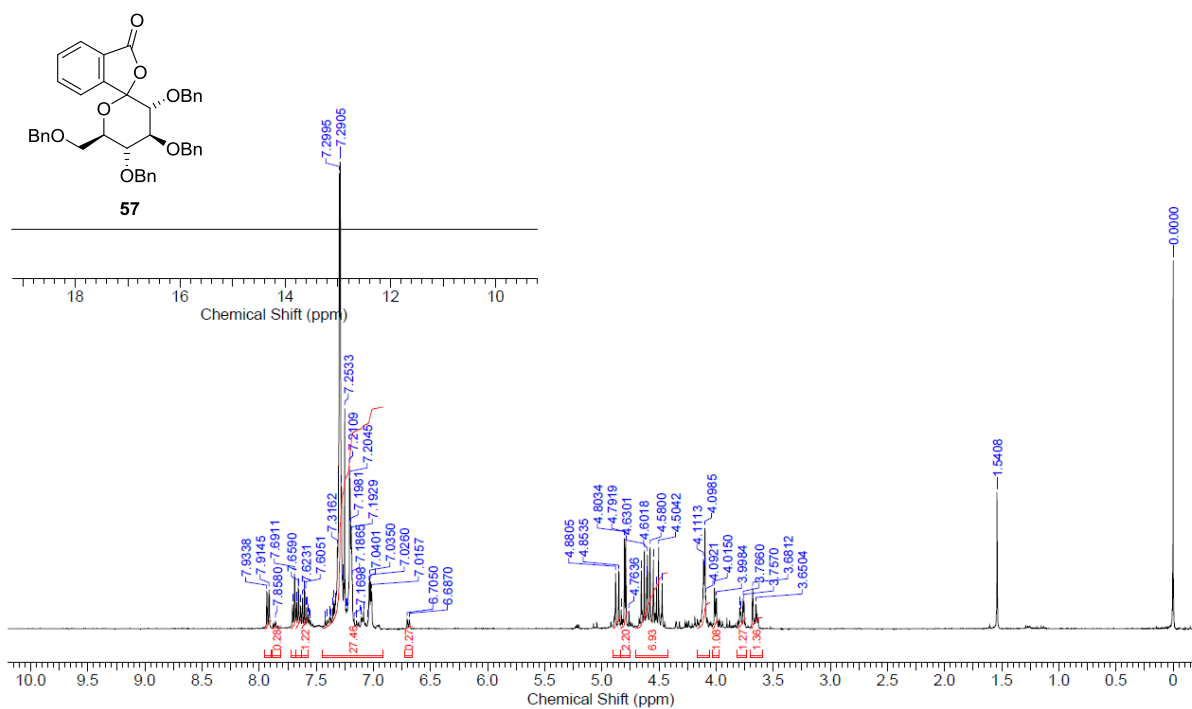
^1H NMR spectrum of **55d** (400 MHz, CDCl_3)



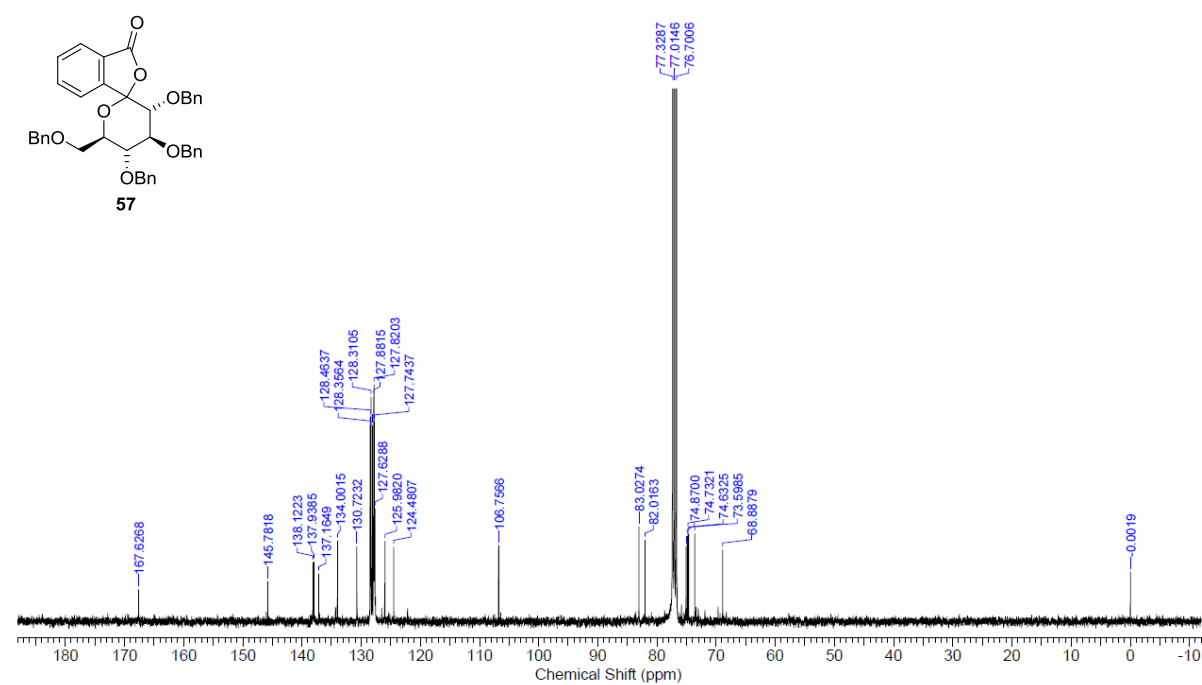
^{13}C NMR spectrum of **55d** (100 MHz, CDCl_3)



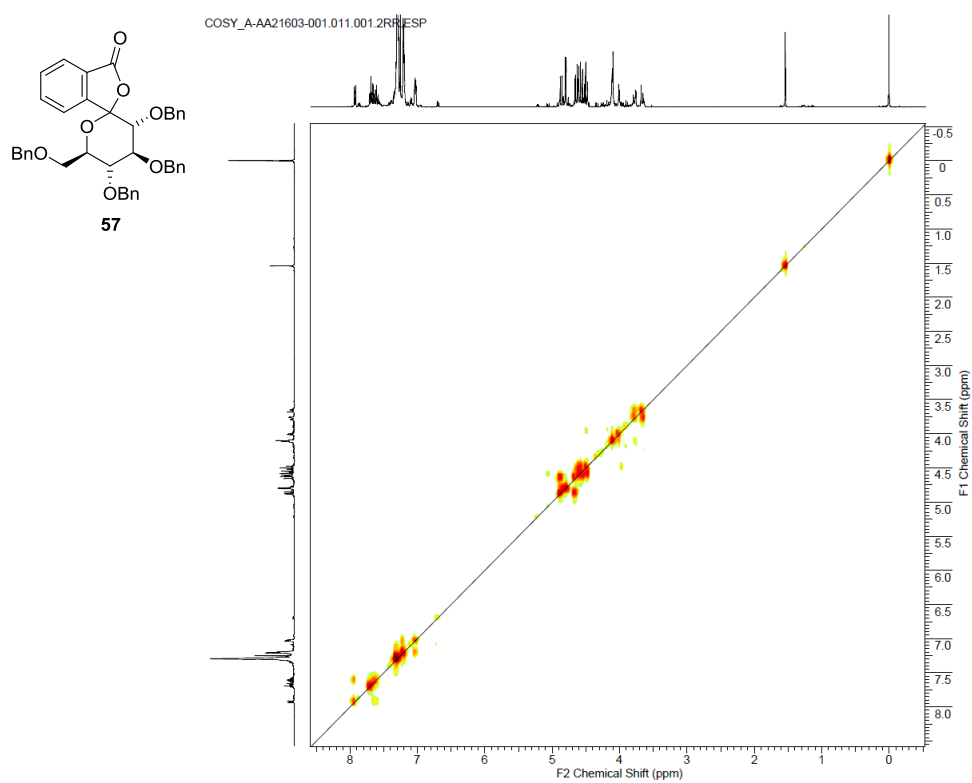
^1H NMR spectrum of **57** (400 MHz, CDCl_3)



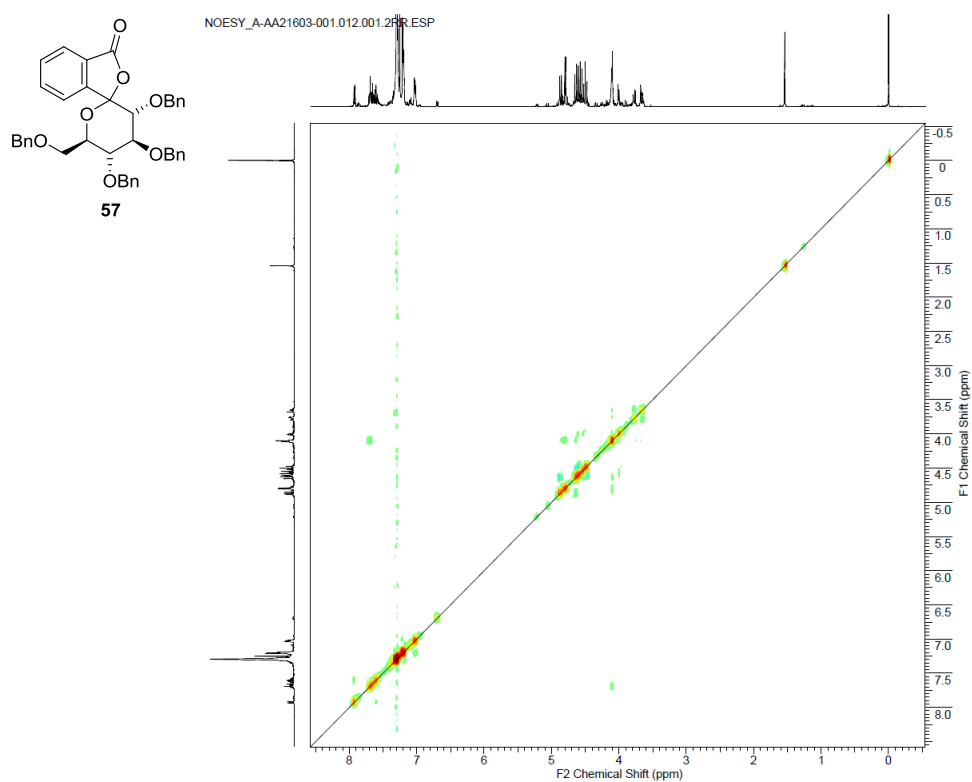
^{13}C NMR spectrum of **57** (100 MHz, CDCl_3)



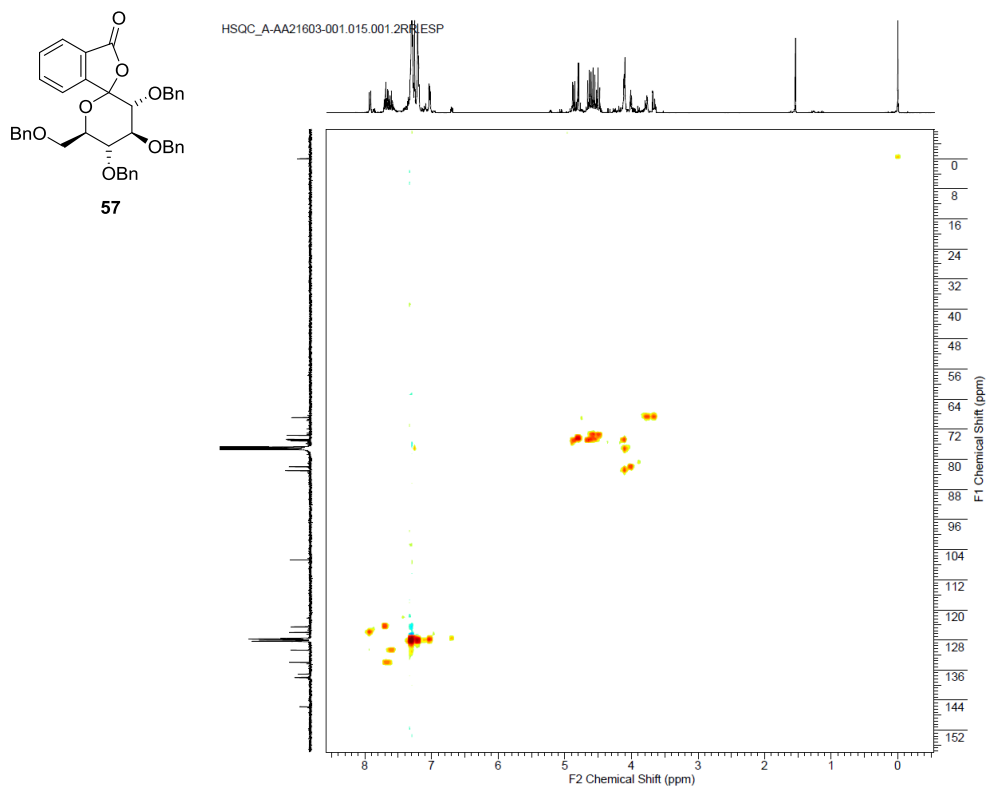
^1H - ^1H COSY spectrum of **57** (400 MHz, CDCl_3)



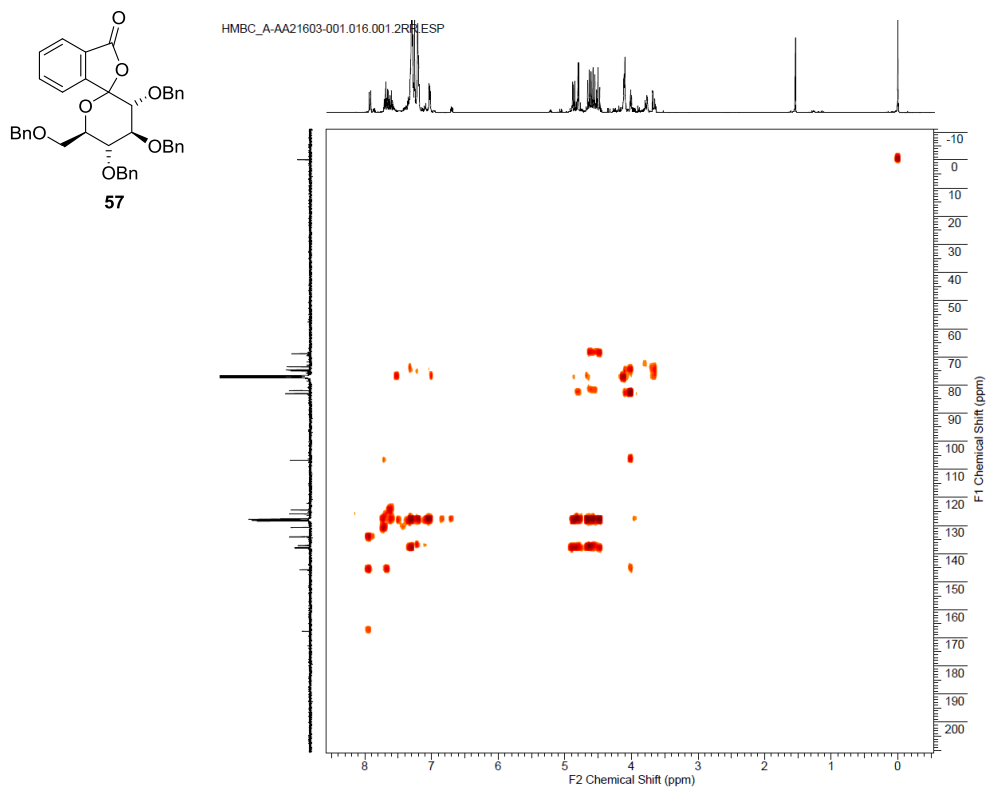
NOESY NMR spectrum of **57** (400 MHz, CDCl_3)



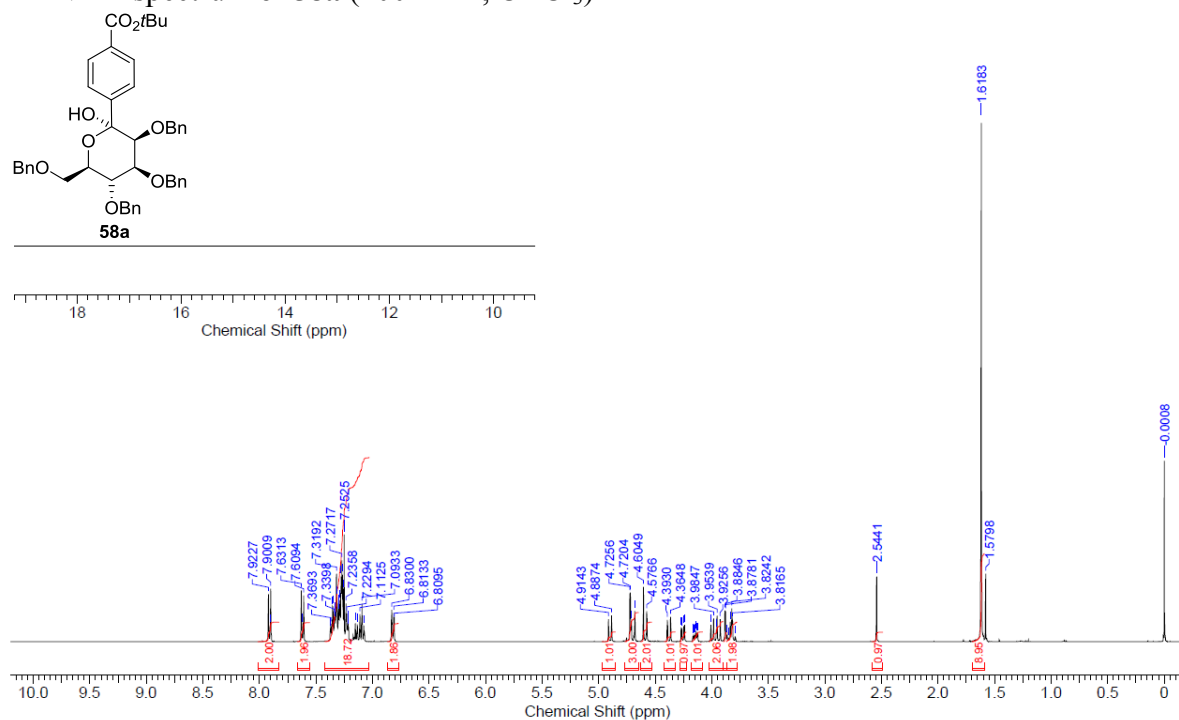
HSQC NMR spectrum of **57** (400 MHz, CDCl₃)



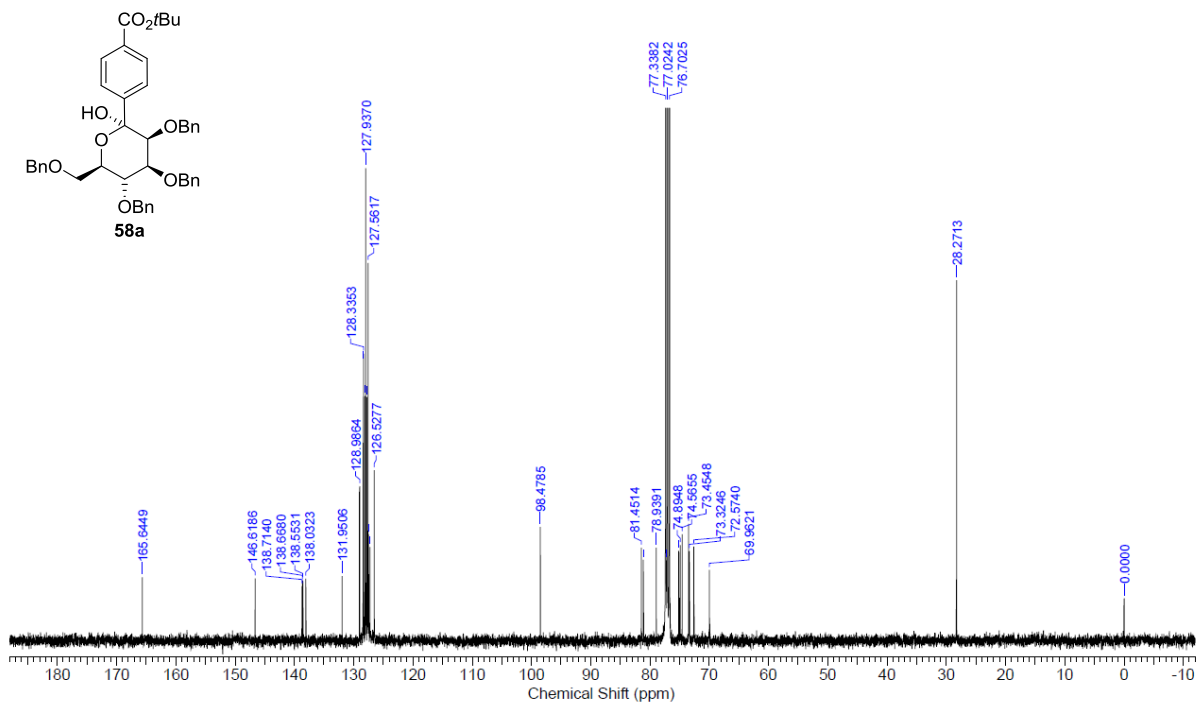
HMBC NMR spectrum of **57** (400 MHz, CDCl₃)



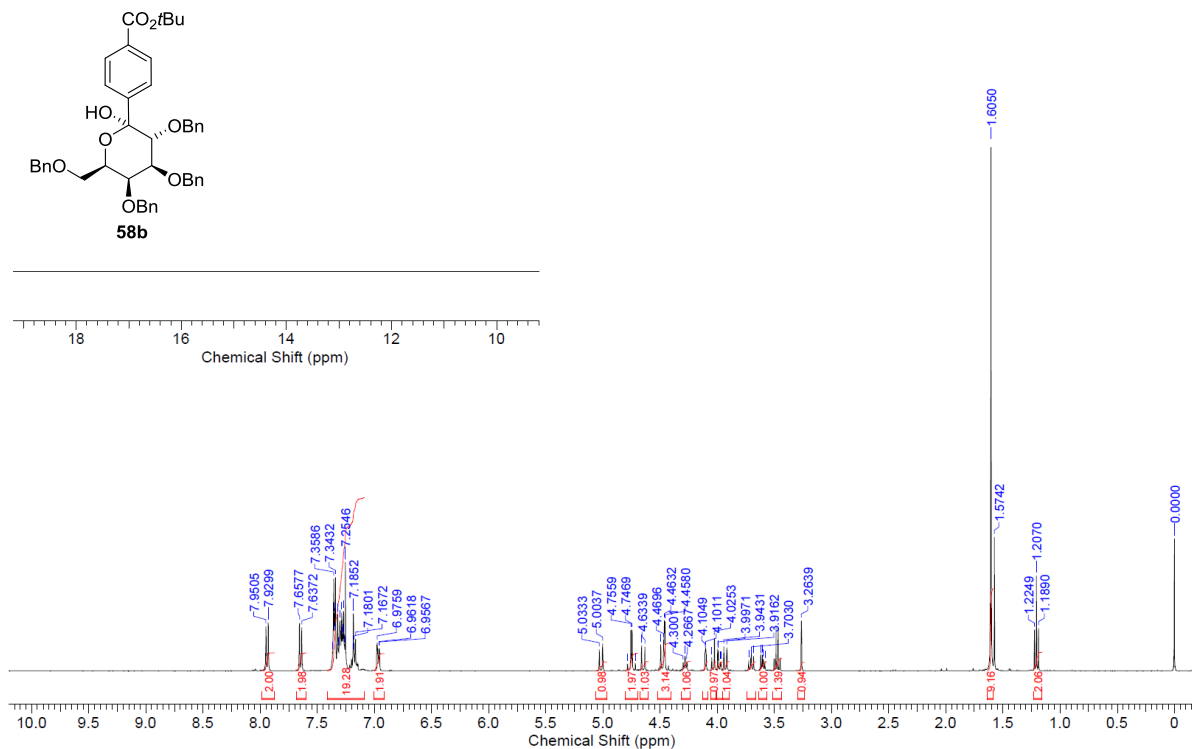
¹H NMR spectrum of **58a** (400 MHz, CDCl₃)



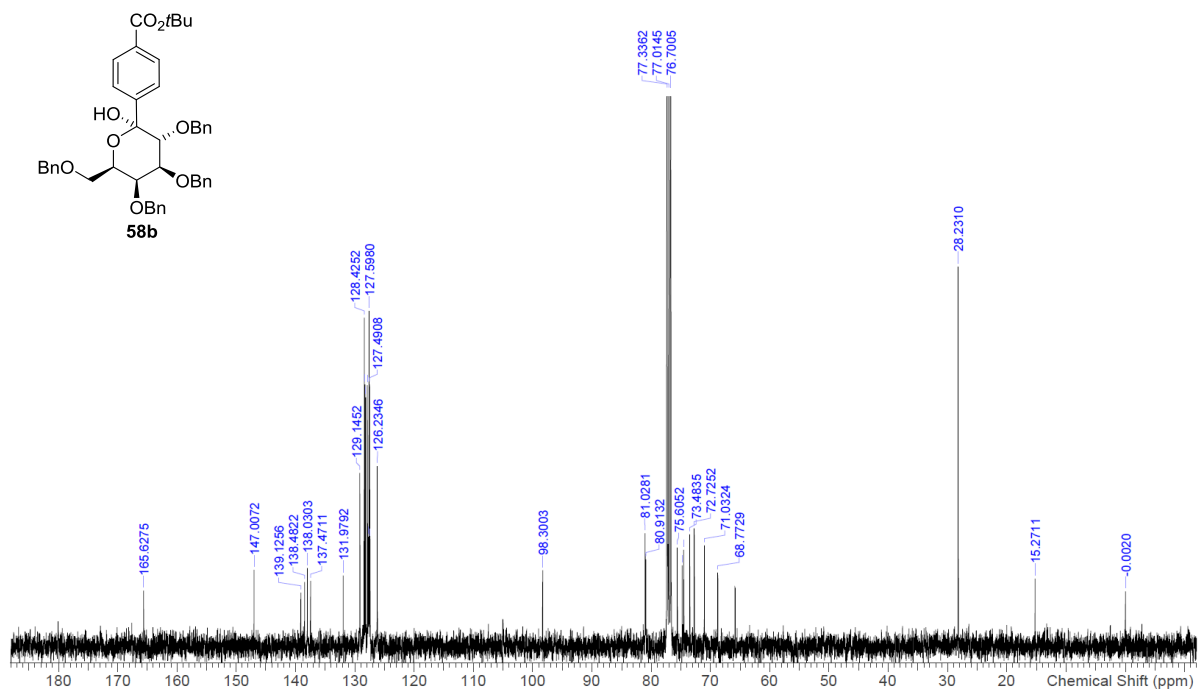
¹³C NMR spectrum of **58a** (100 MHz, CDCl₃)



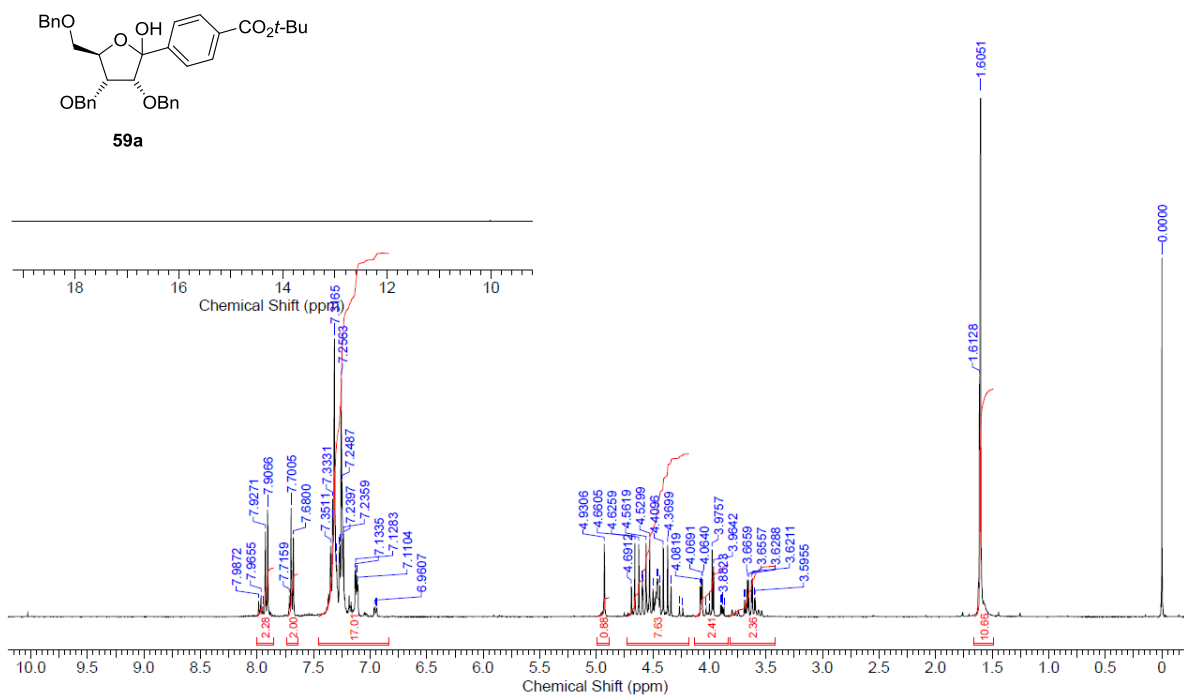
¹H NMR spectrum of **58b** (400 MHz, CDCl₃)



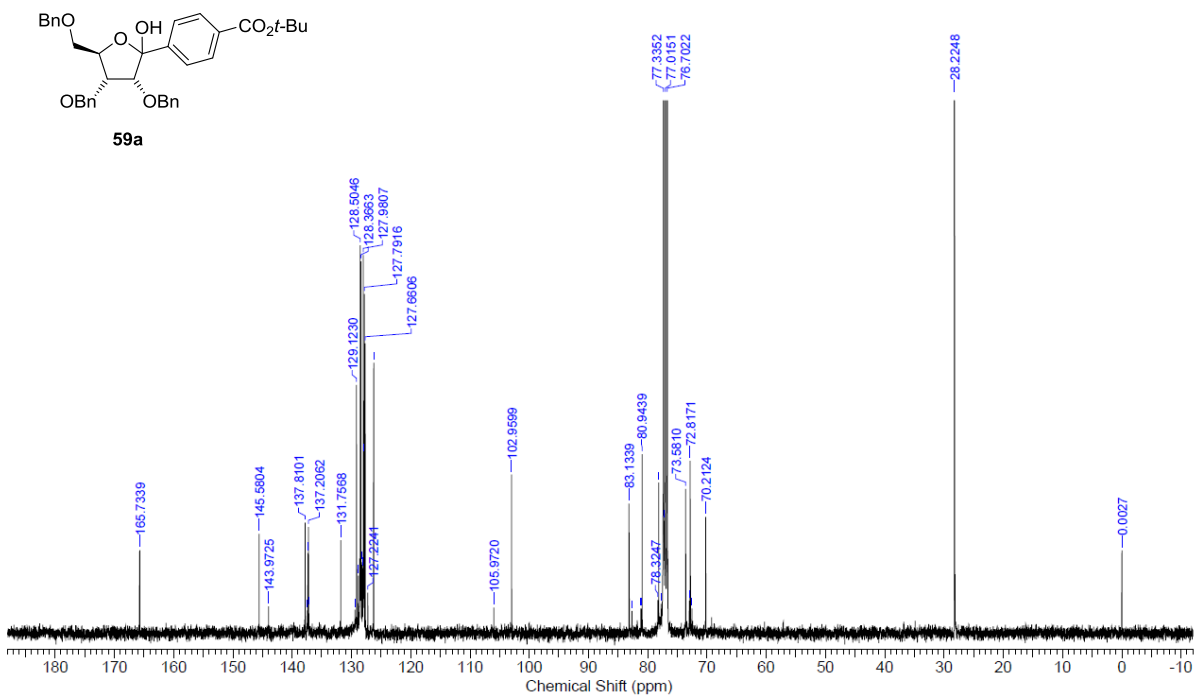
¹³C NMR spectrum of **58b** (100 MHz, CDCl₃)



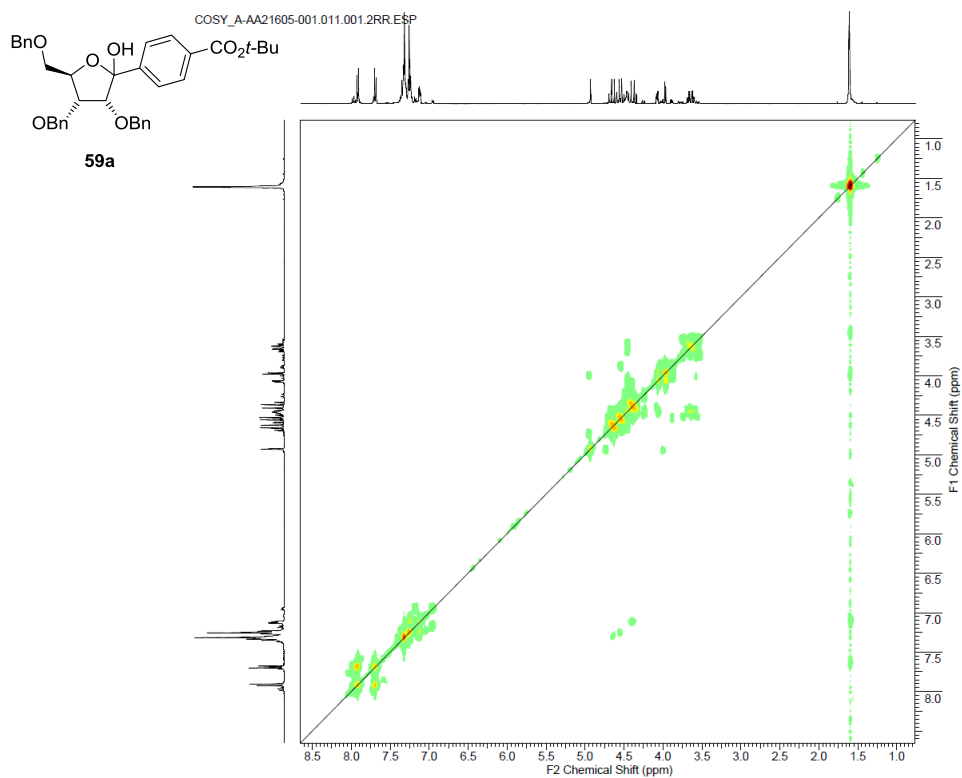
¹H NMR spectrum of **59a** (400 MHz, CDCl₃)



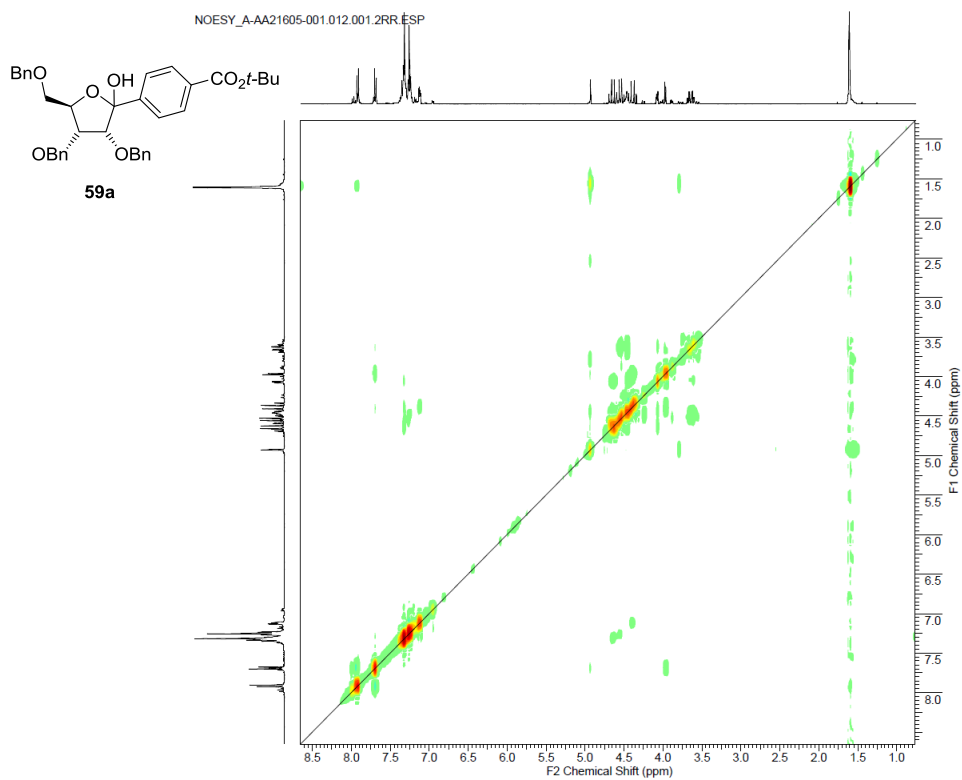
¹³C NMR spectrum of **59a** (100 MHz, CDCl₃)



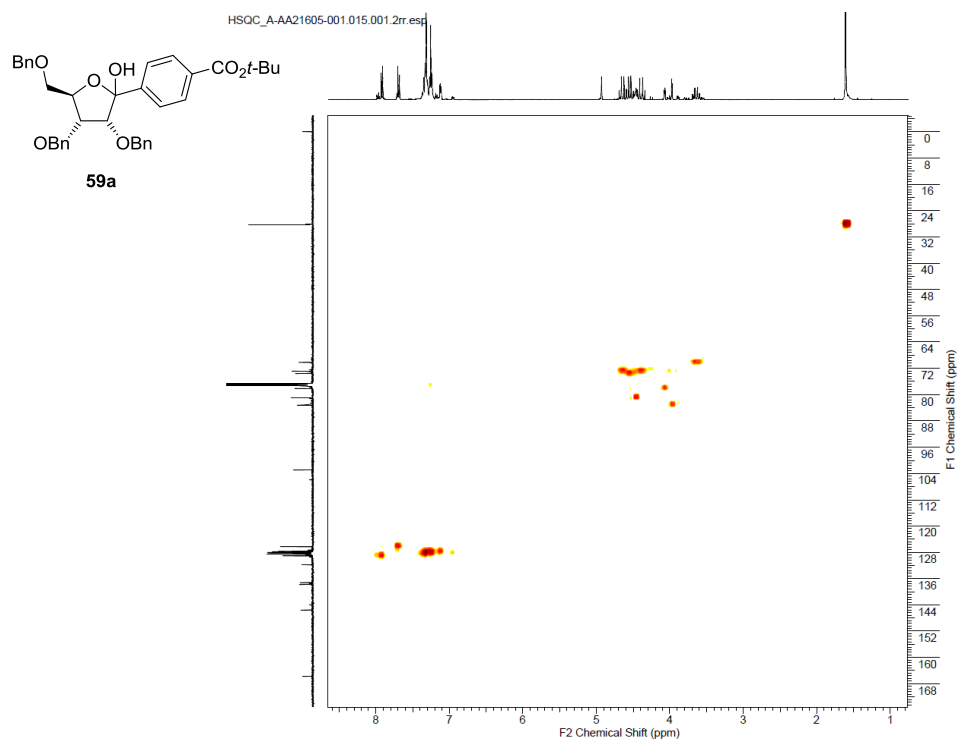
^1H - ^1H COSY spectrum of **59a** (400 MHz, CDCl_3)



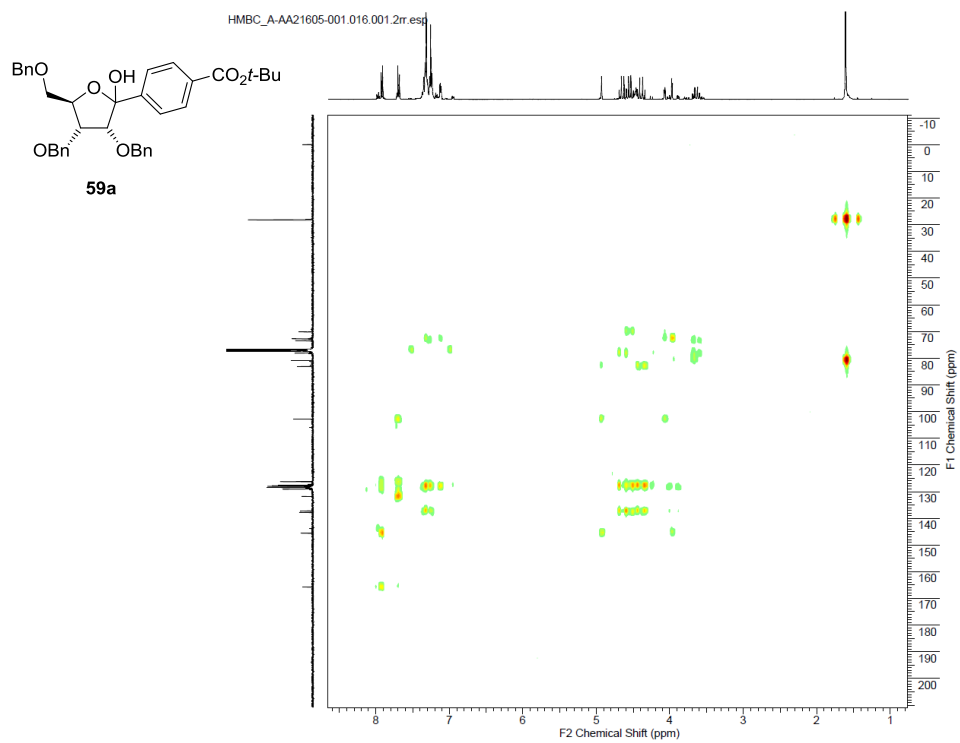
NOESY spectrum of **59a** (400 MHz, CDCl_3)



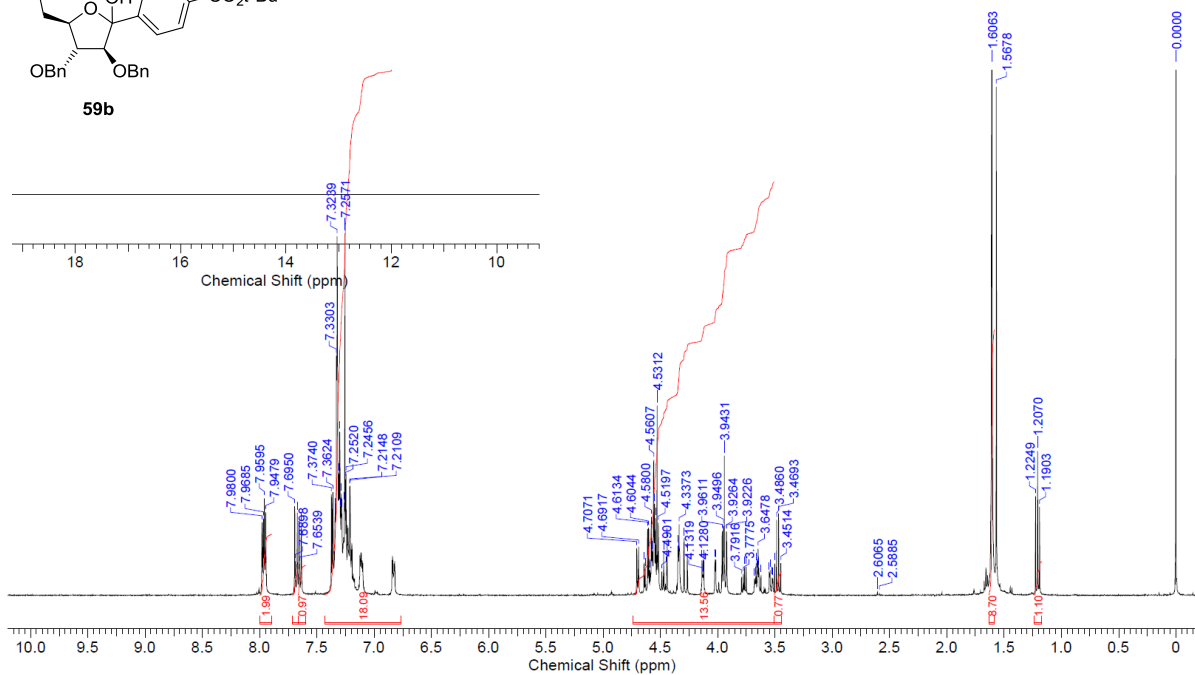
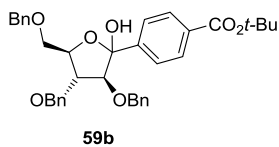
HSQC spectrum of **59a** (400 MHz, CDCl₃)



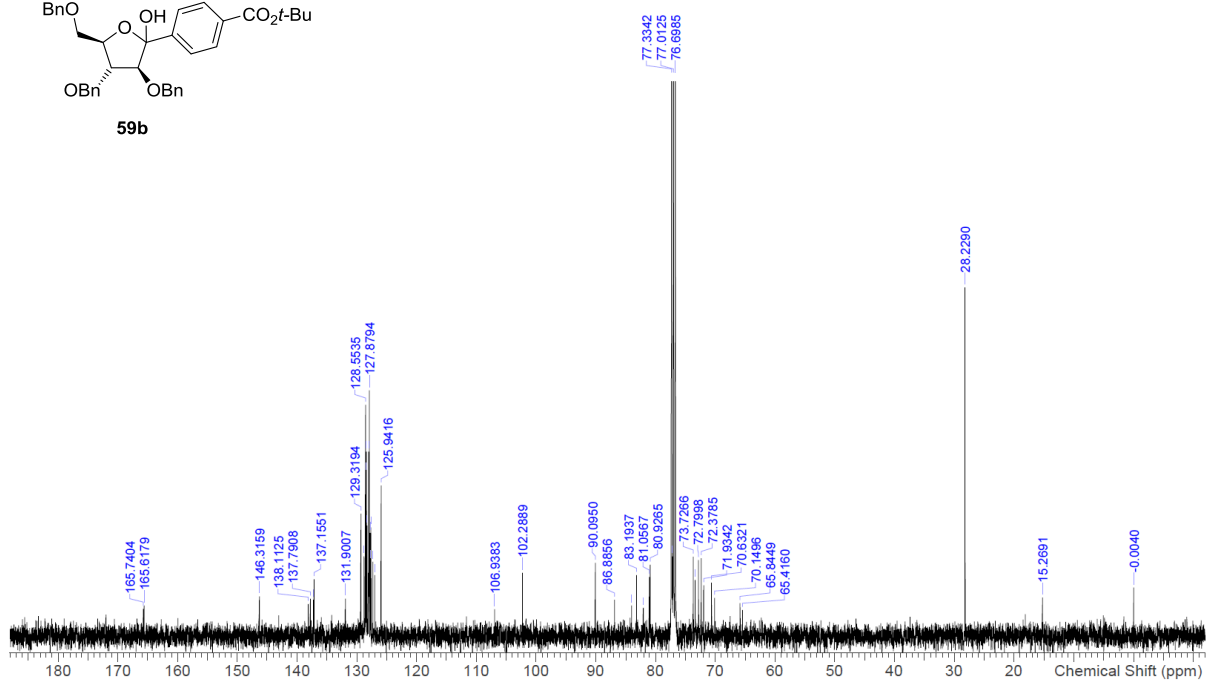
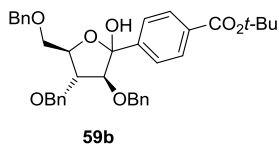
HMBC spectrum of **59a** (400 MHz, CDCl₃)



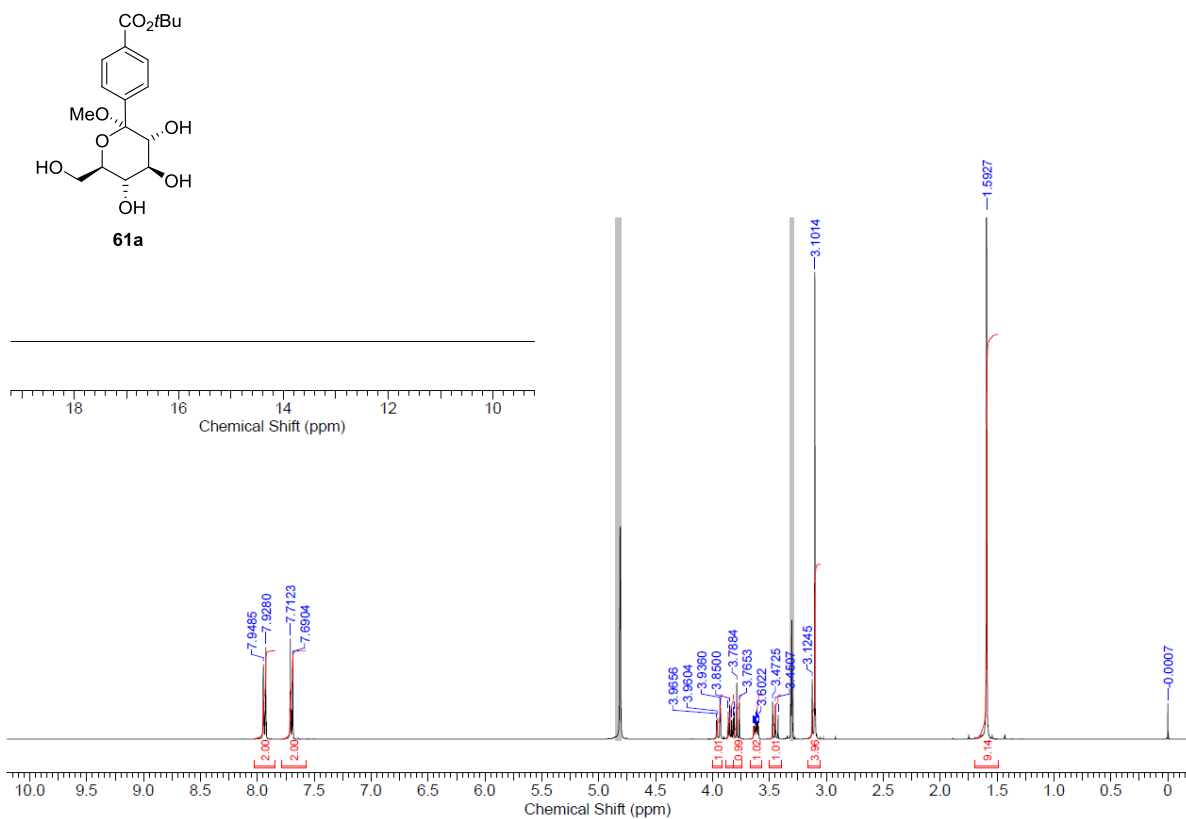
¹H NMR spectrum of **59b** (400 MHz, CDCl₃)



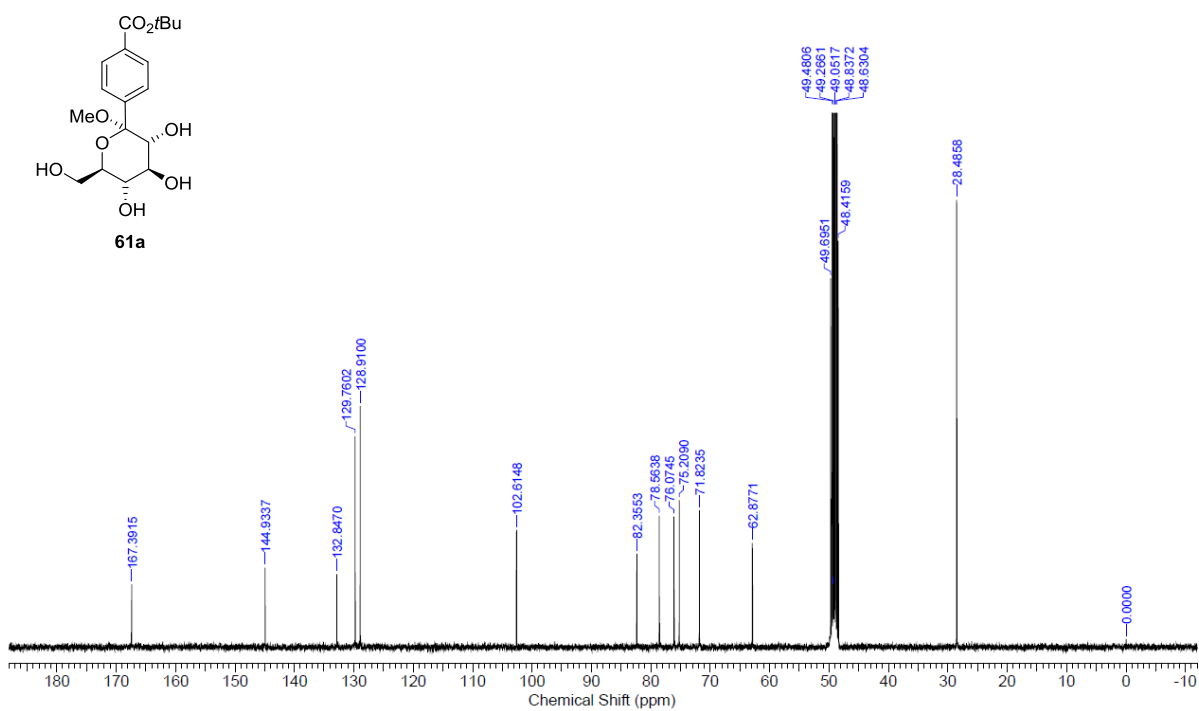
¹³C NMR spectrum of **59b** (100 MHz, CDCl₃)



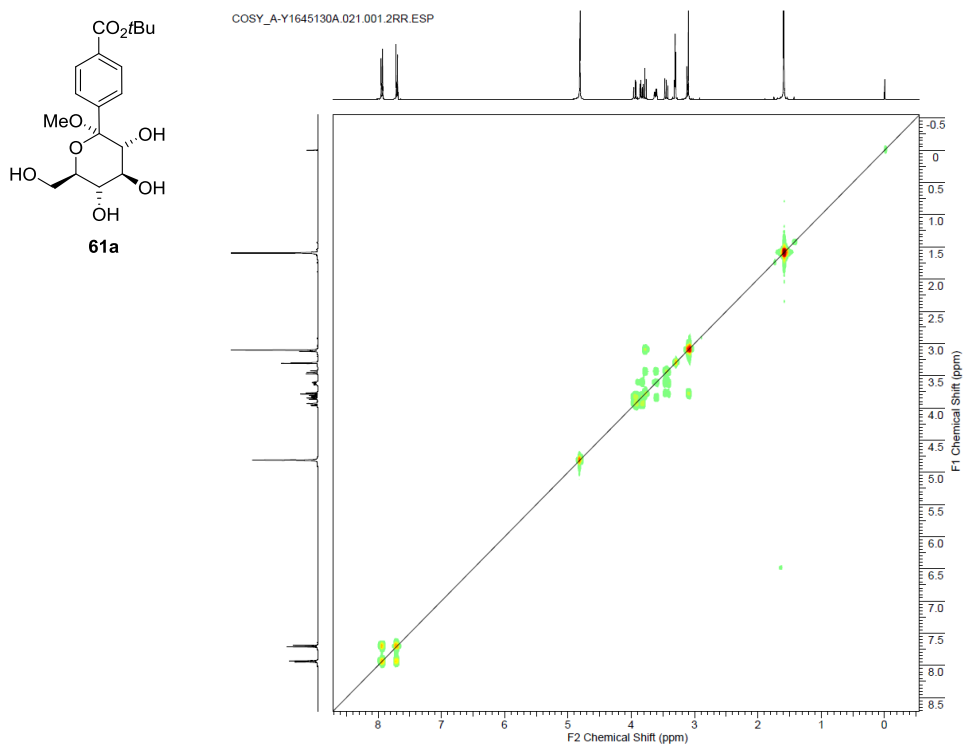
¹H NMR spectrum of **61a** (400 MHz, CD₃OD)



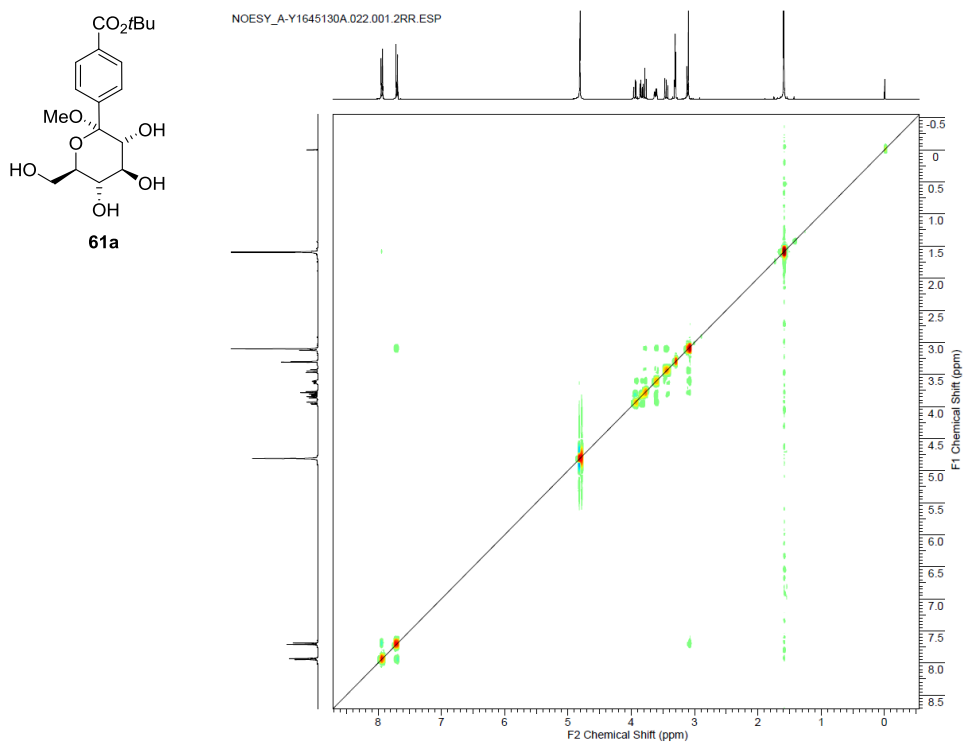
¹³C NMR spectrum of **61a** (100 MHz, CD₃OD)



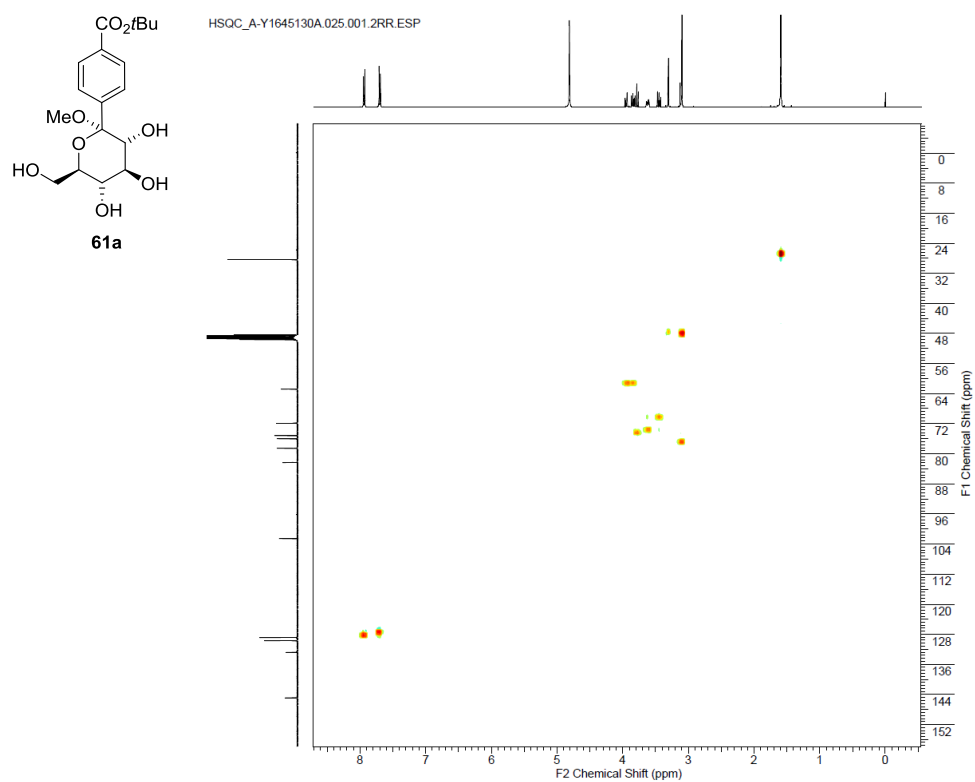
^1H - ^1H COSY spectrum of **61a** (400 MHz, CD_3OD)



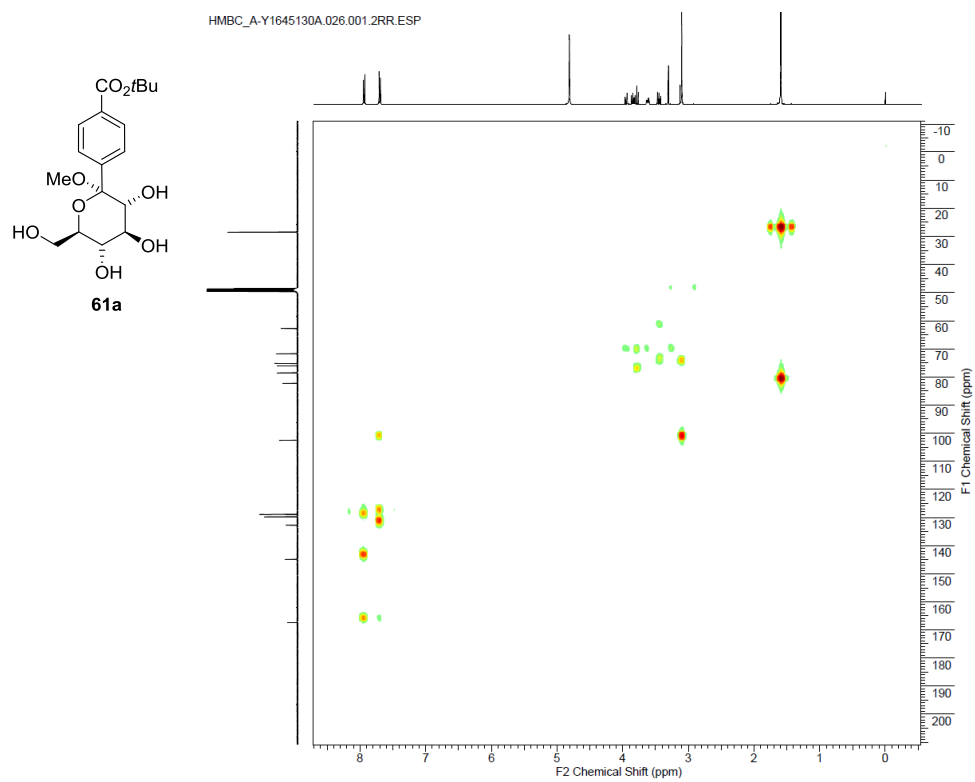
NOESY spectrum of **61a** (400 MHz, CD_3OD)



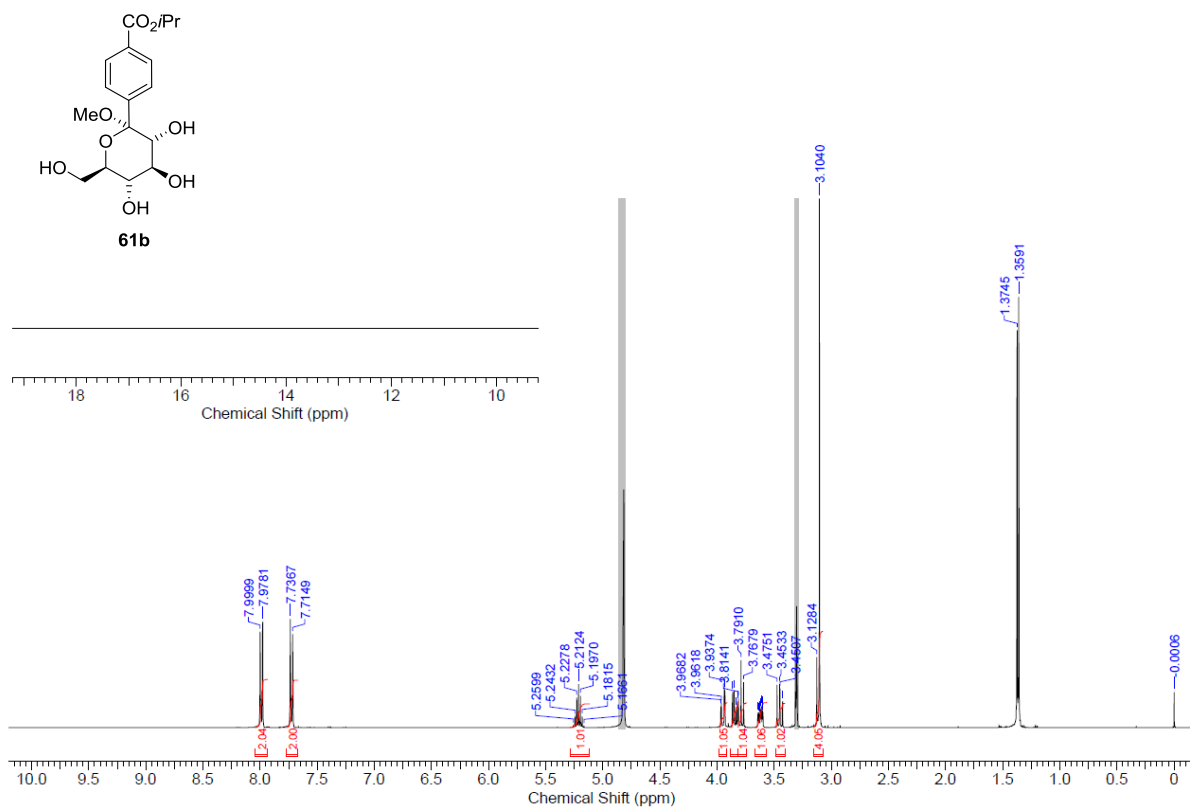
HSQC spectrum of **61a** (400 MHz, CD₃OD)



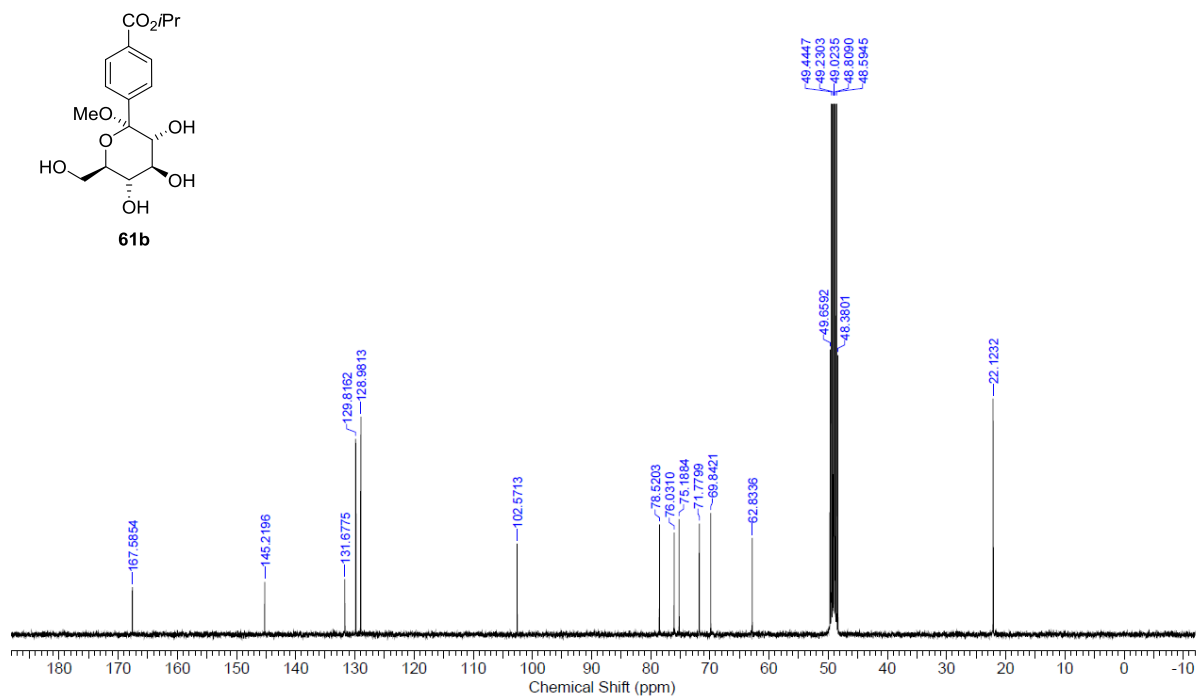
HMBC spectrum of **61a** (400 MHz, CD₃OD)



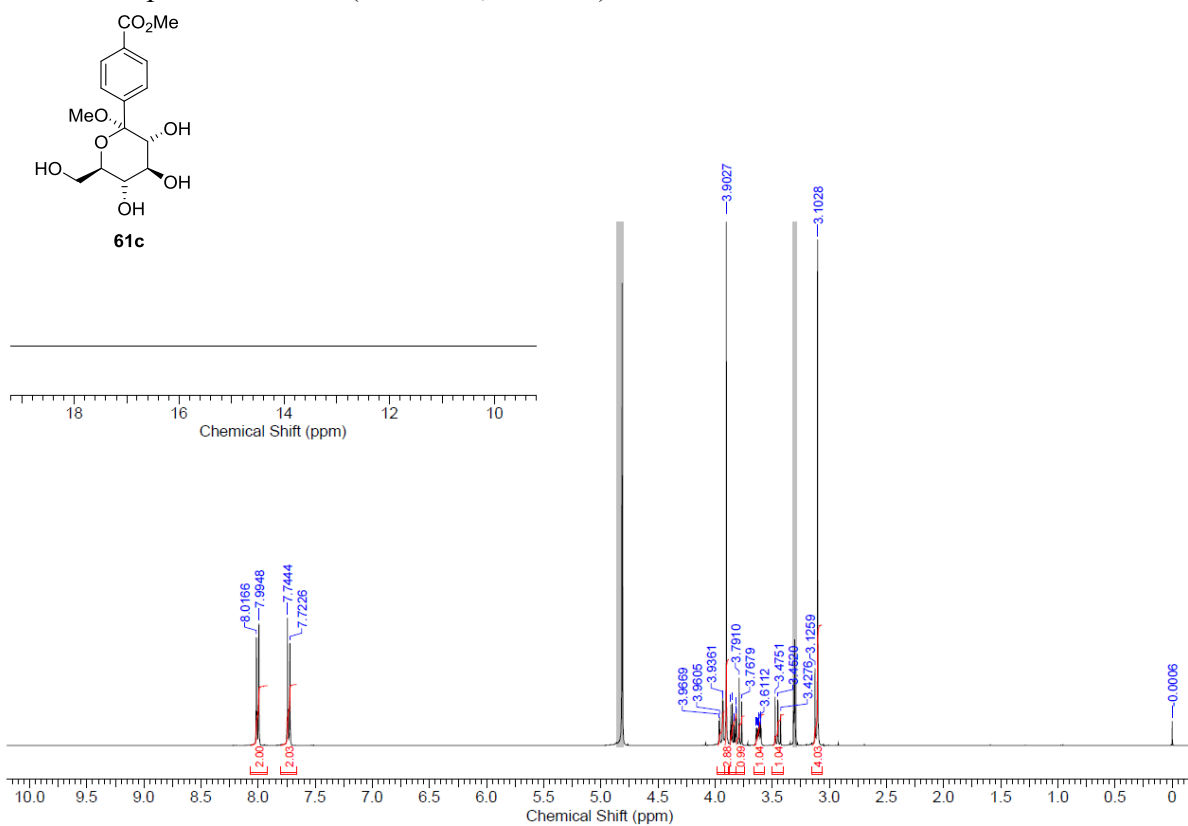
^1H NMR spectrum of **61b** (400 MHz, CD_3OD)



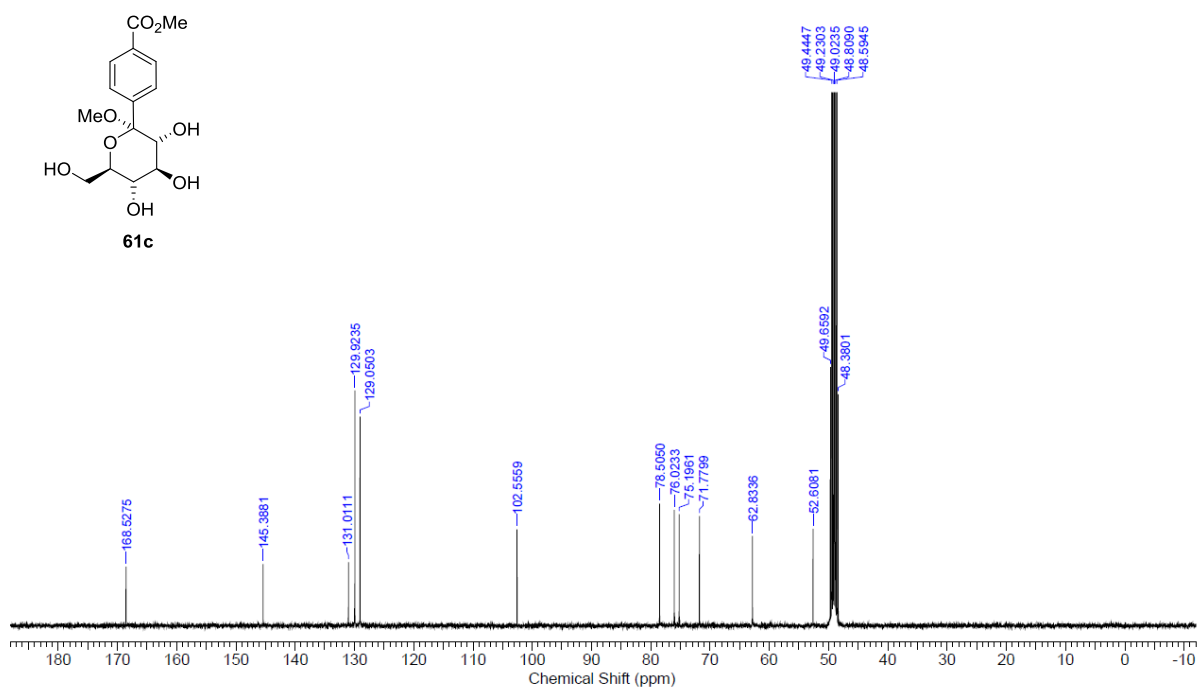
^{13}C NMR spectrum of **61b** (100 MHz, CD_3OD)



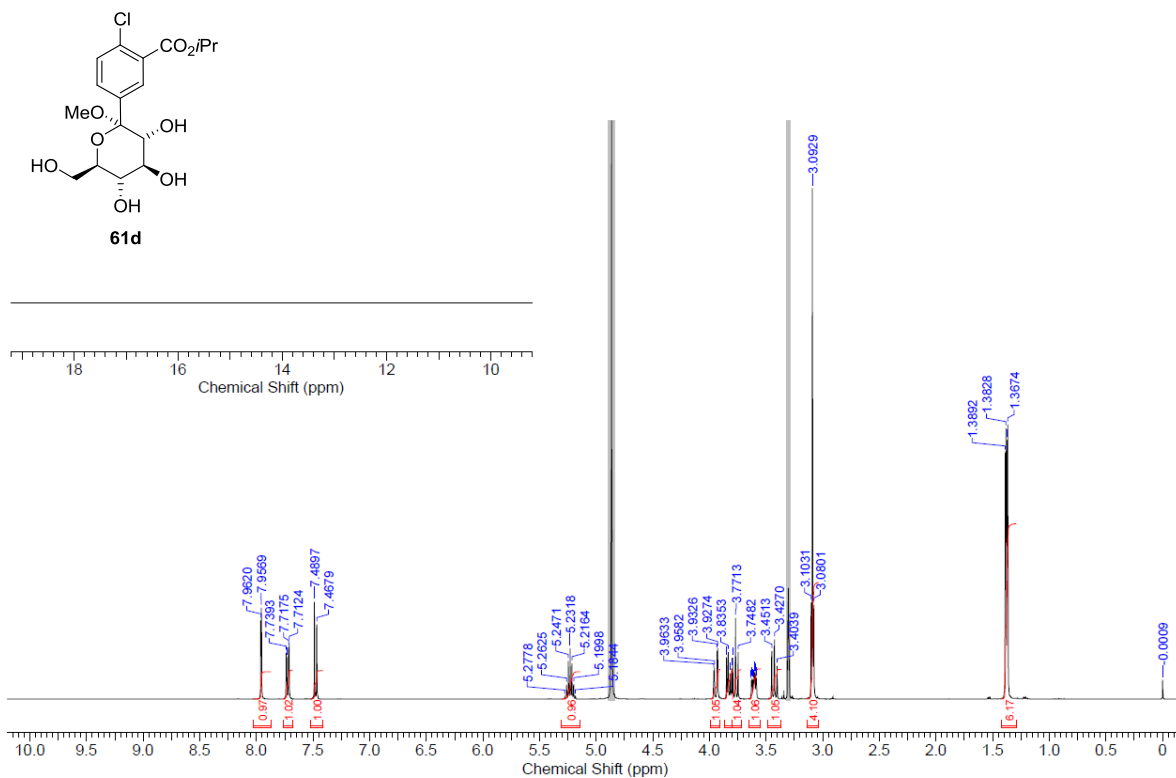
^1H NMR spectrum of **61c** (400 MHz, CD_3OD)



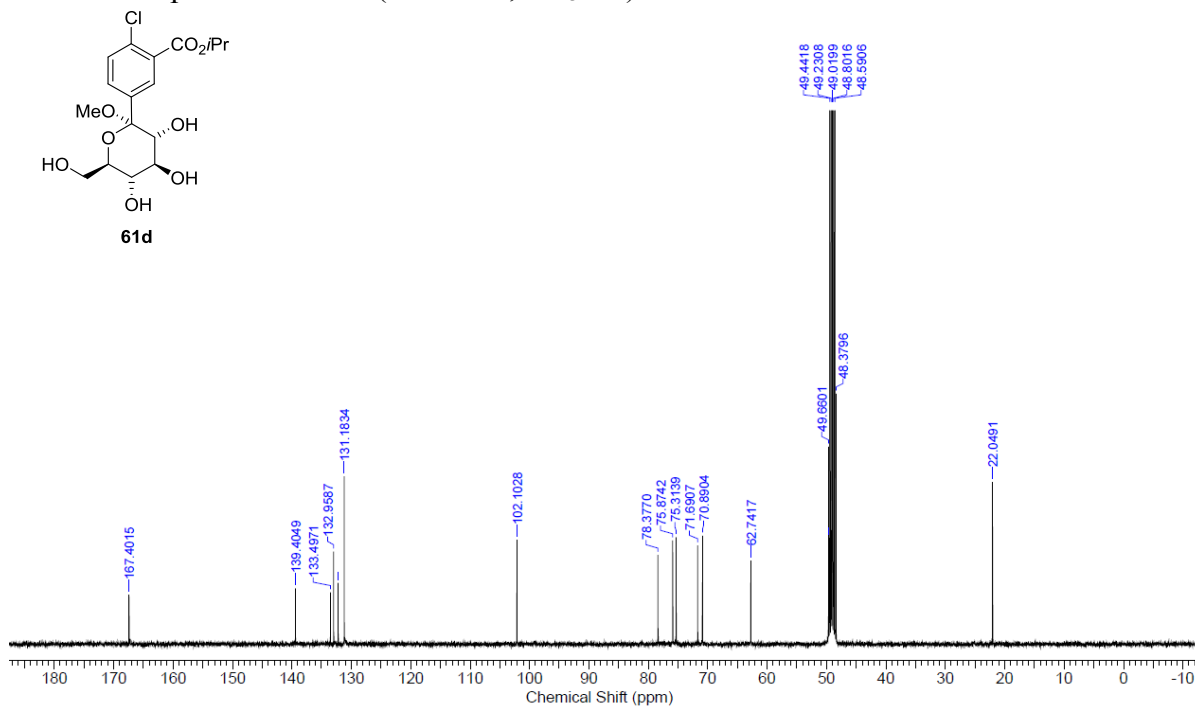
^{13}C NMR spectrum of **61c** (100 MHz, CD_3OD)



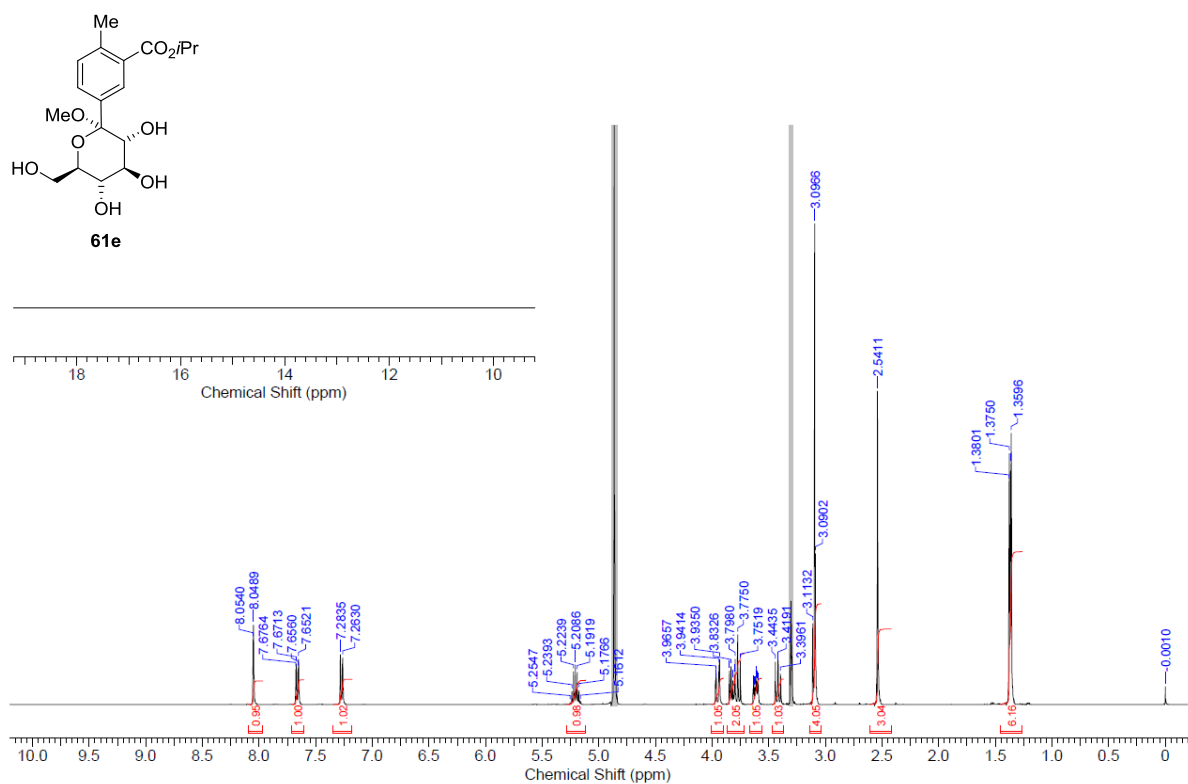
¹H NMR spectrum of **61d** (400 MHz, CD₃OD)



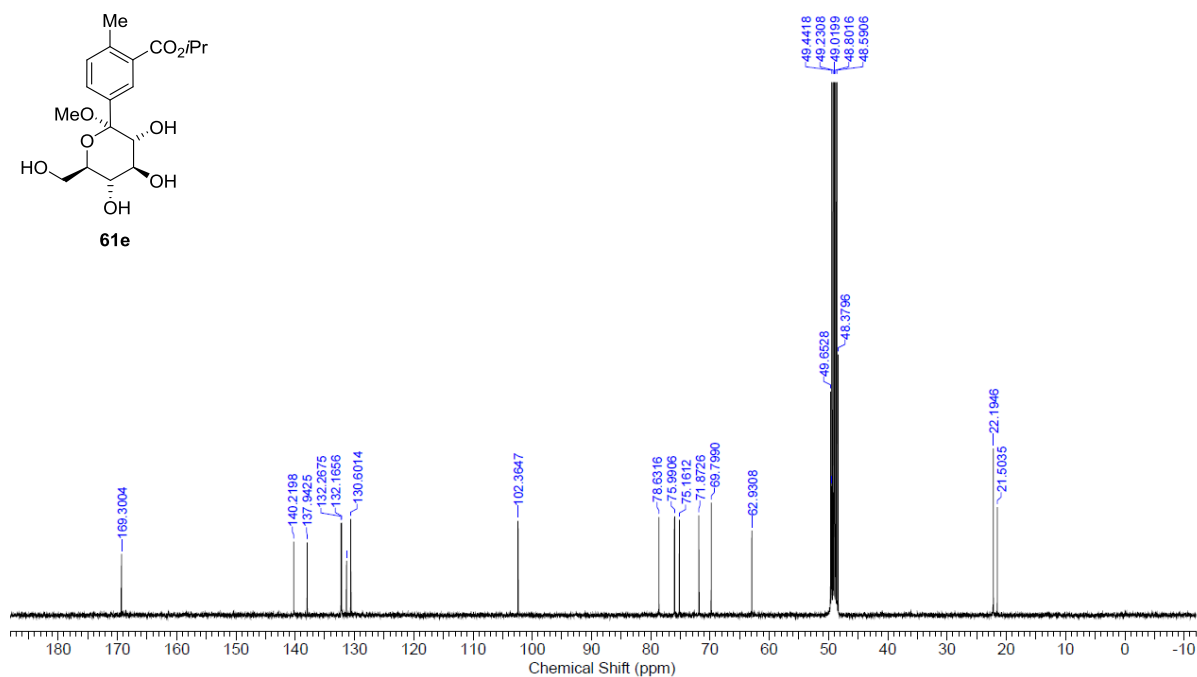
¹³C NMR spectrum of **61d** (100 MHz, CD₃OD)



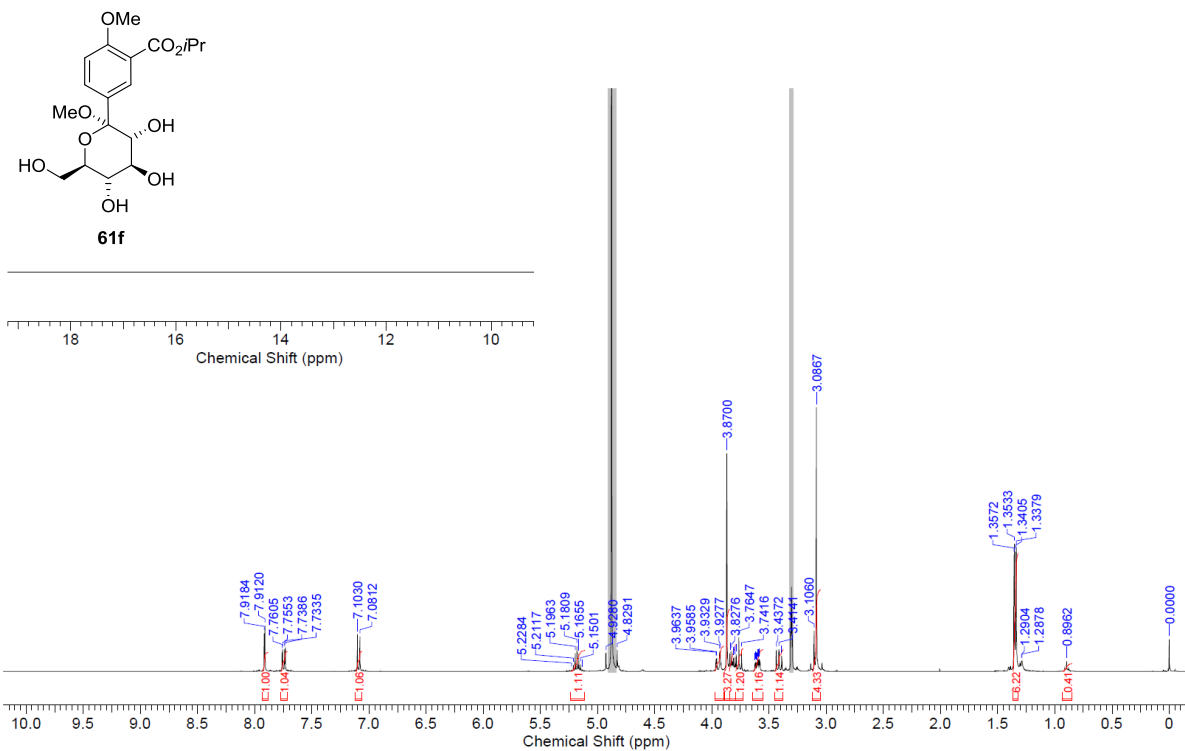
^1H NMR spectrum of **61e** (400 MHz, CD_3OD)



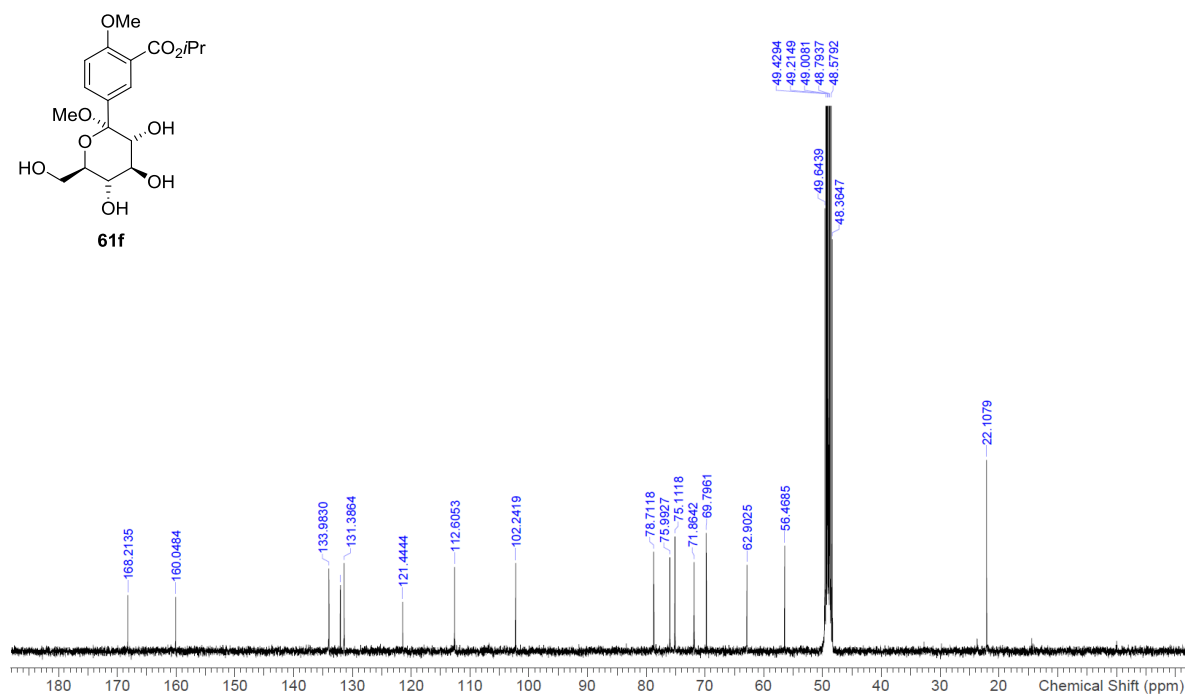
^{13}C NMR spectrum of **61e** (100 MHz, CD_3OD)



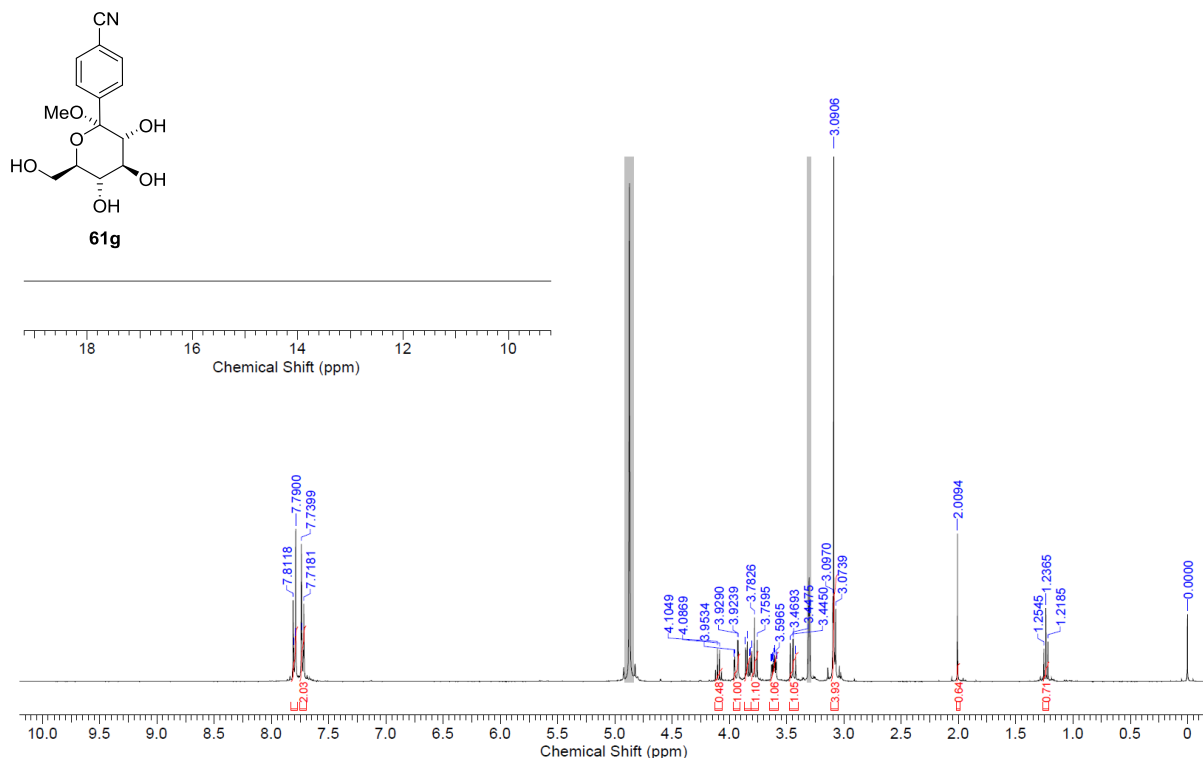
¹H NMR spectrum of **61f** (400 MHz, CD₃OD)



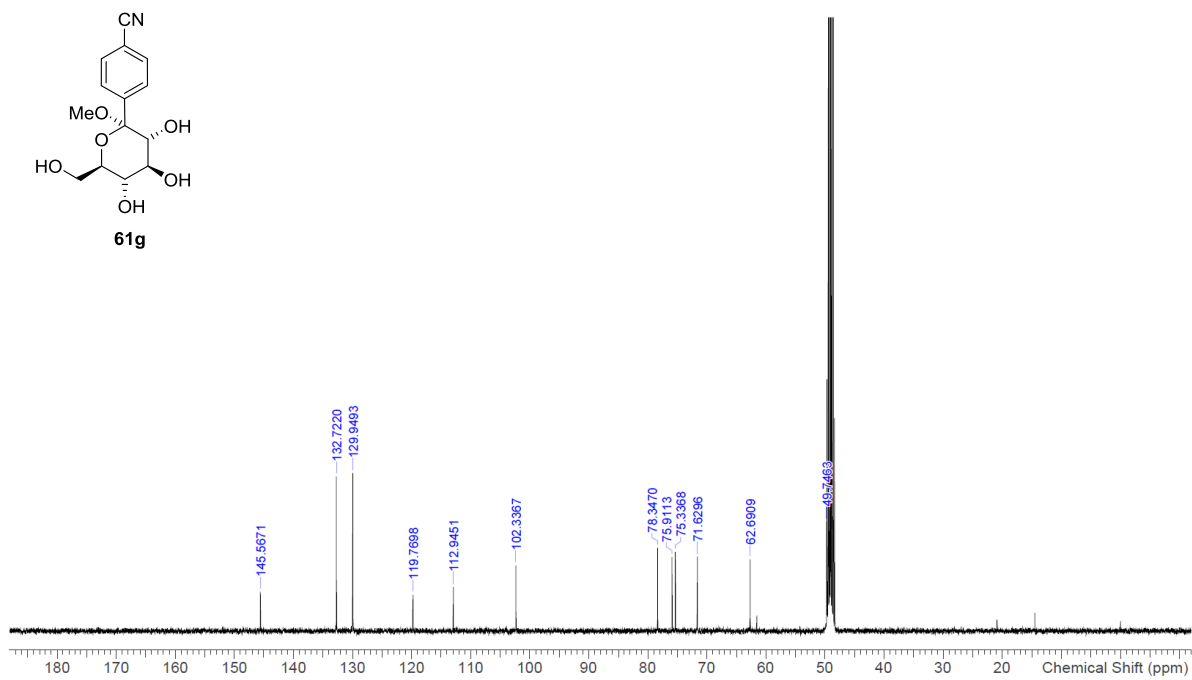
¹³C NMR spectrum of **61f** (100 MHz, CD₃OD)



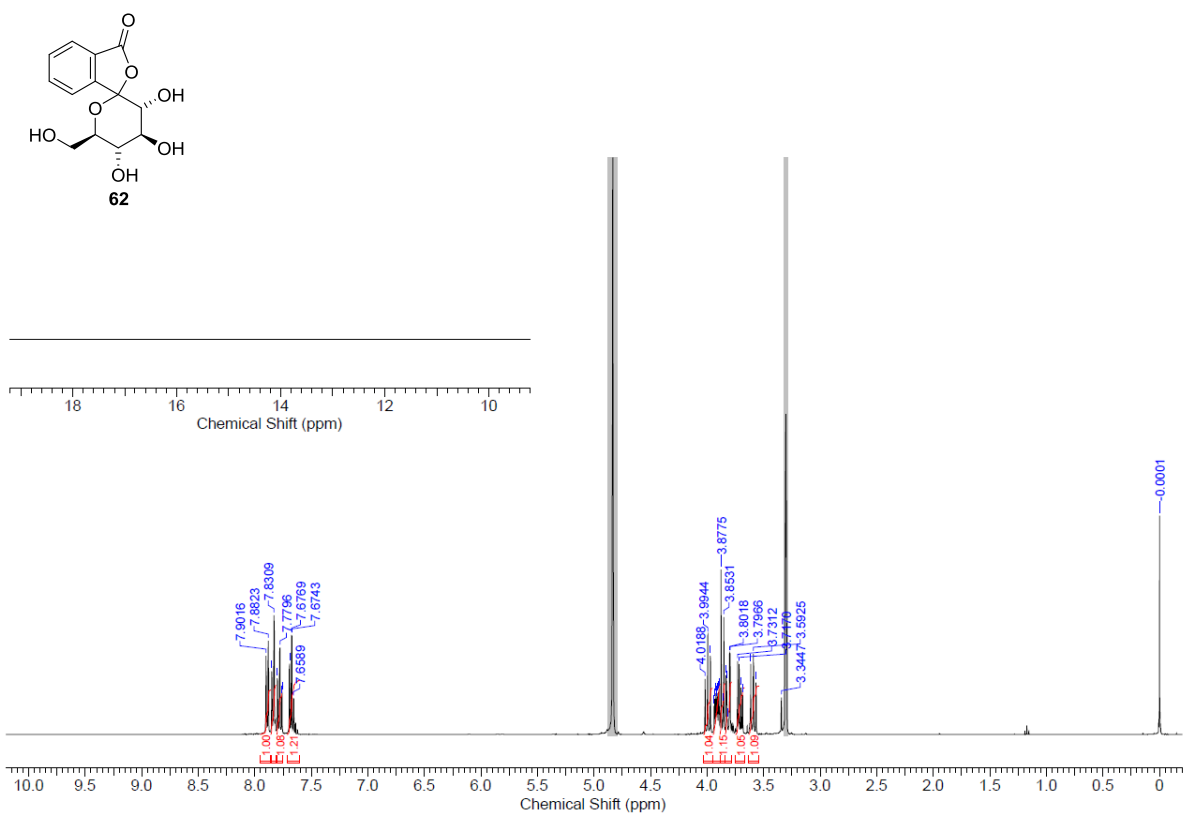
¹H NMR spectrum of **61g** (400 MHz, CD₃OD)



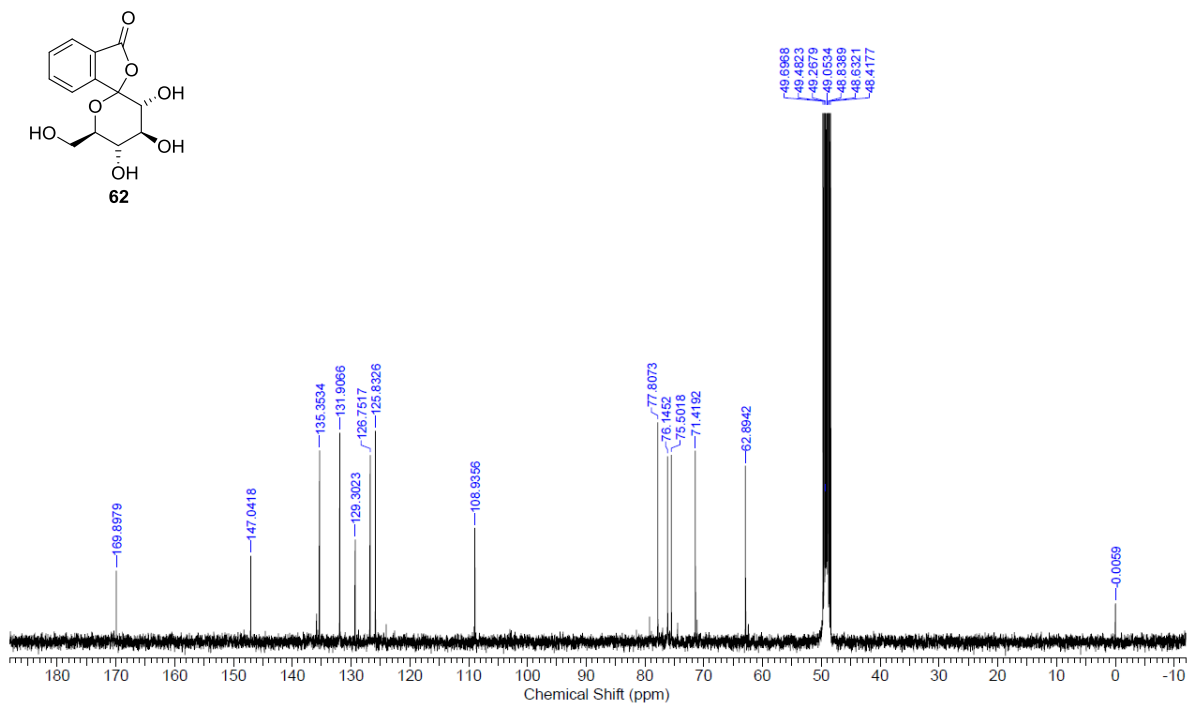
¹³C NMR spectrum of **61g** (100 MHz, CD₃OD)



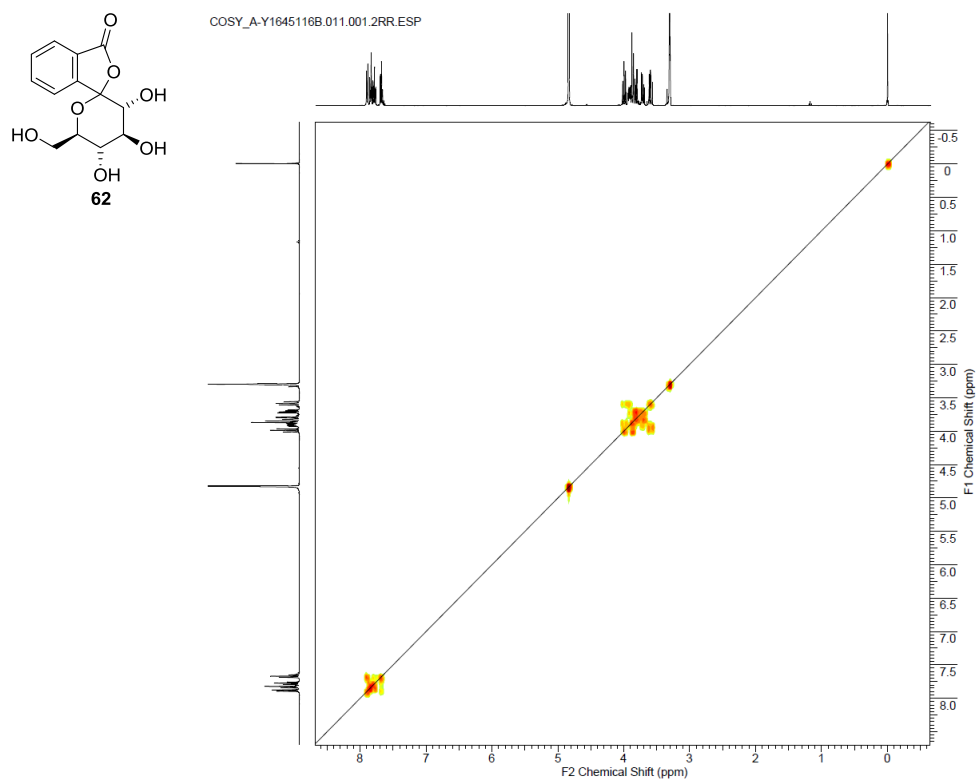
^1H NMR spectrum of **62** (400 MHz, CD_3OD)



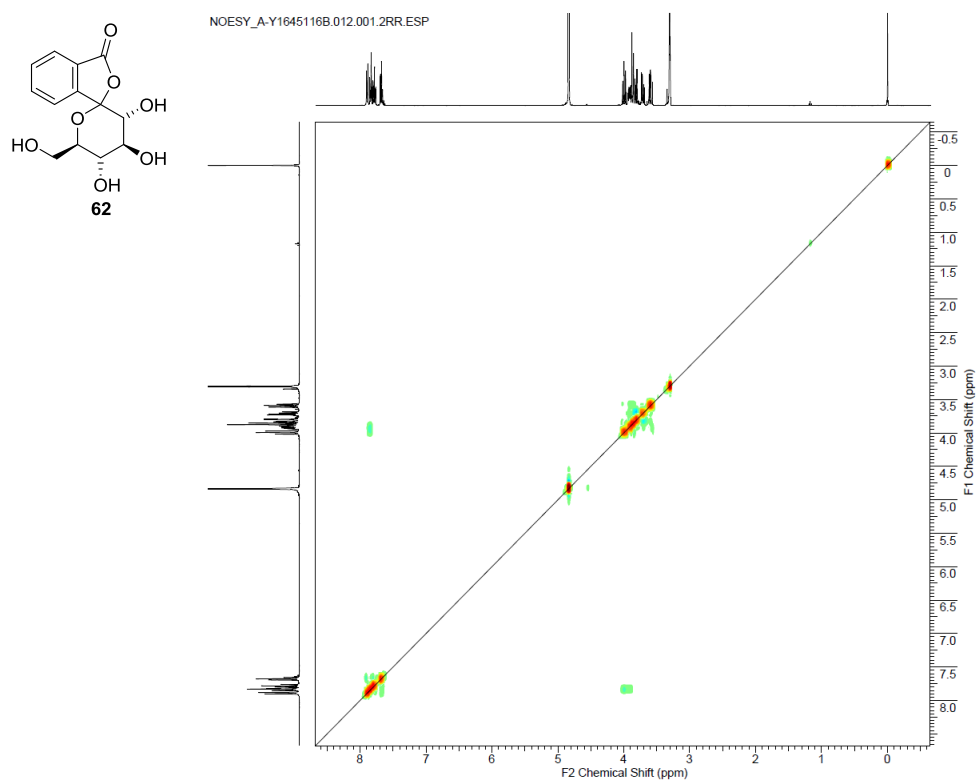
^{13}C NMR spectrum of **62** (100 MHz, CD_3OD)



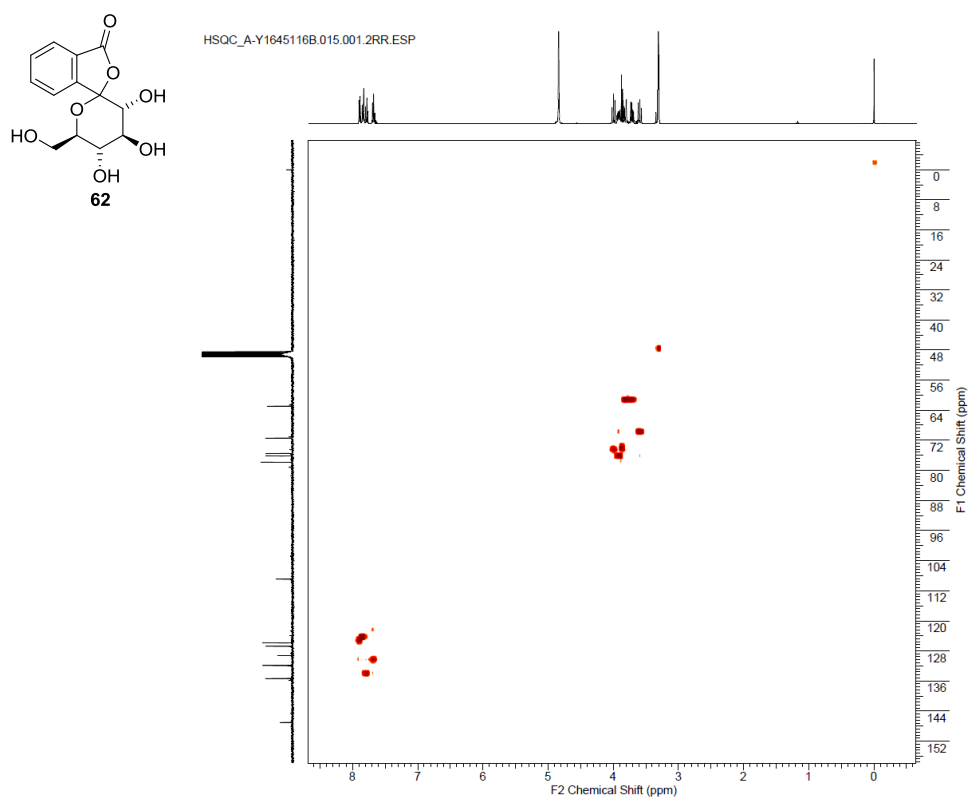
^1H - ^1H COSY spectrum of **62** (400 MHz, CD_3OD)



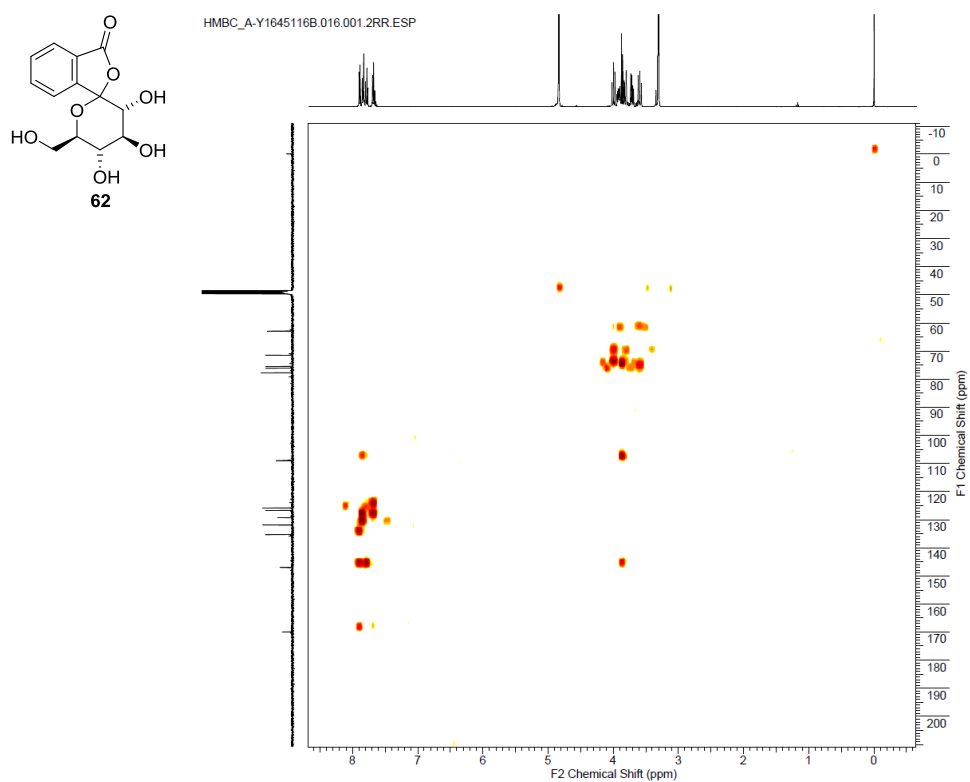
NOESY spectrum of **62** (400 MHz, CD_3OD)



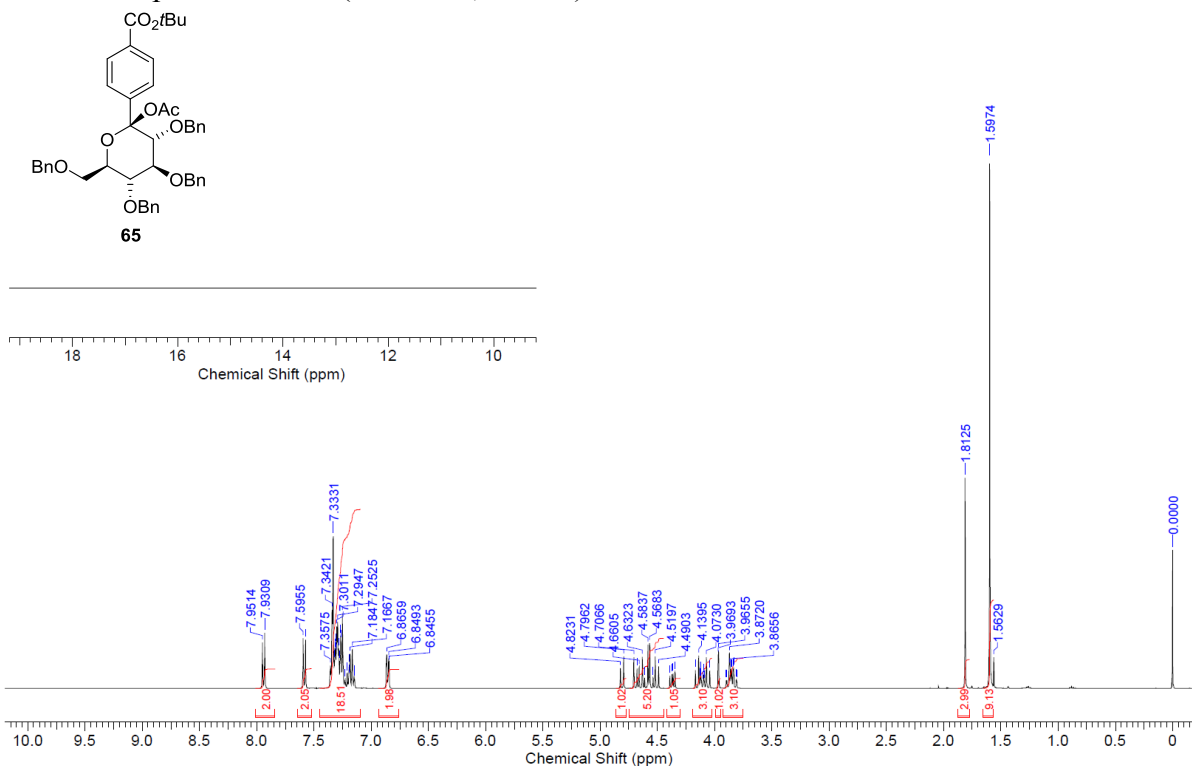
HSQC spectrum of **62** (400 MHz, CD₃OD)



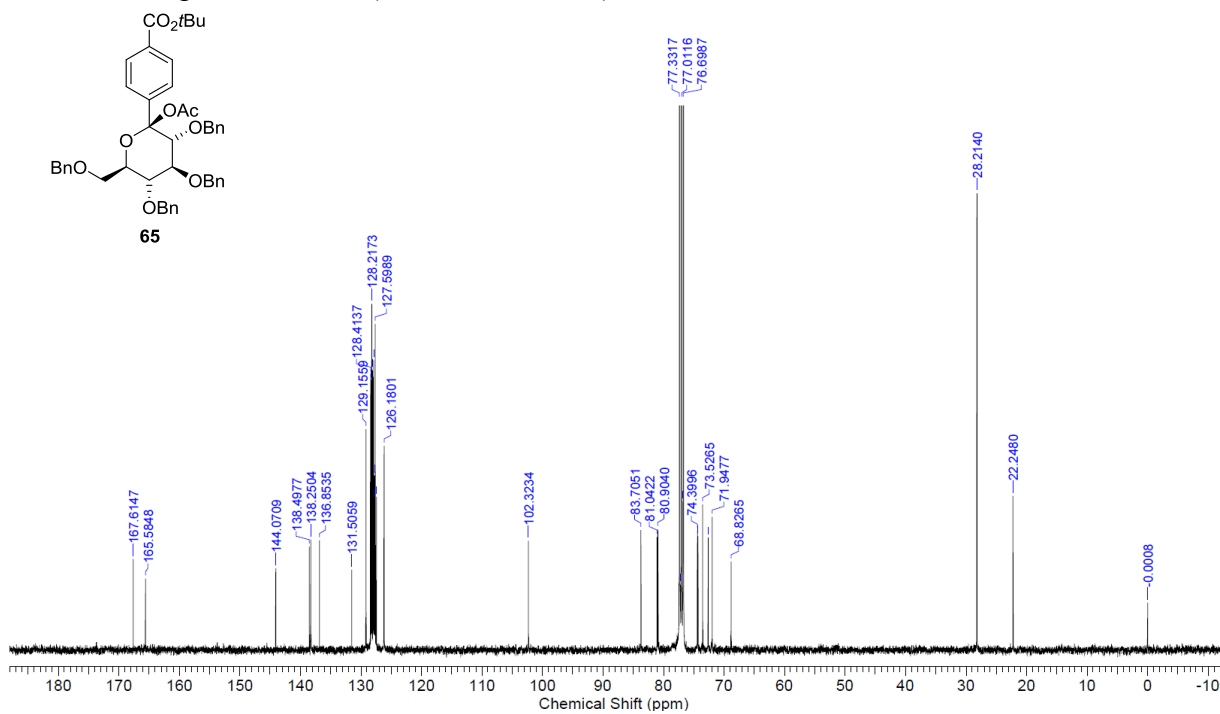
HMBC spectrum of **62** (400 MHz, CD₃OD)



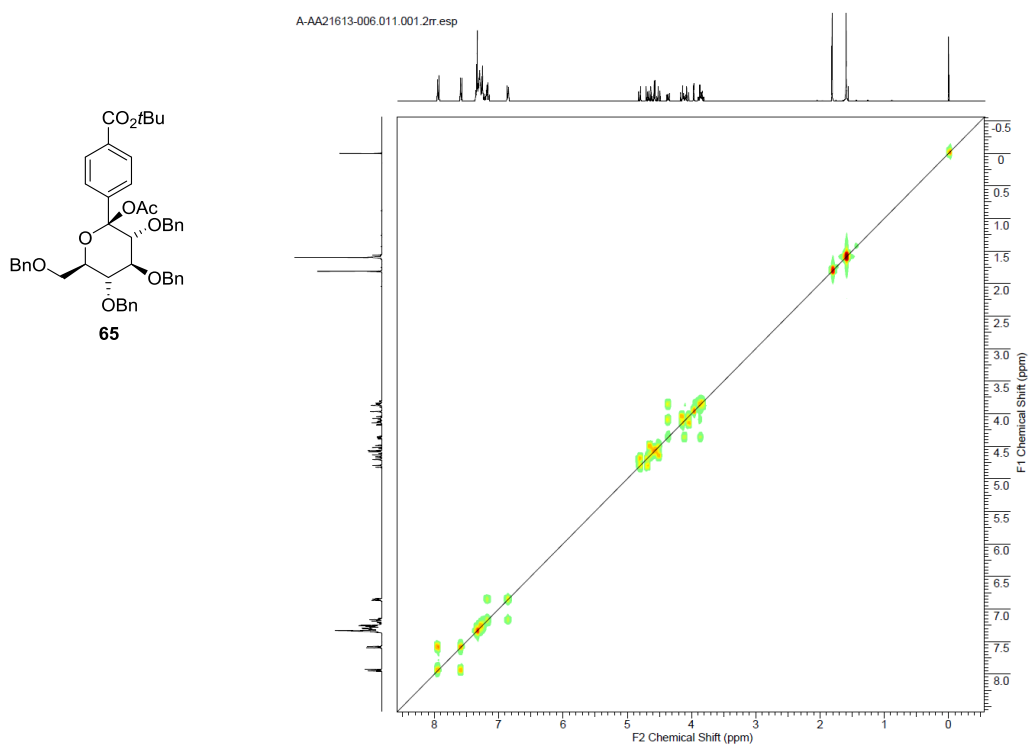
¹H NMR spectrum of **65** (400 MHz, CDCl₃)



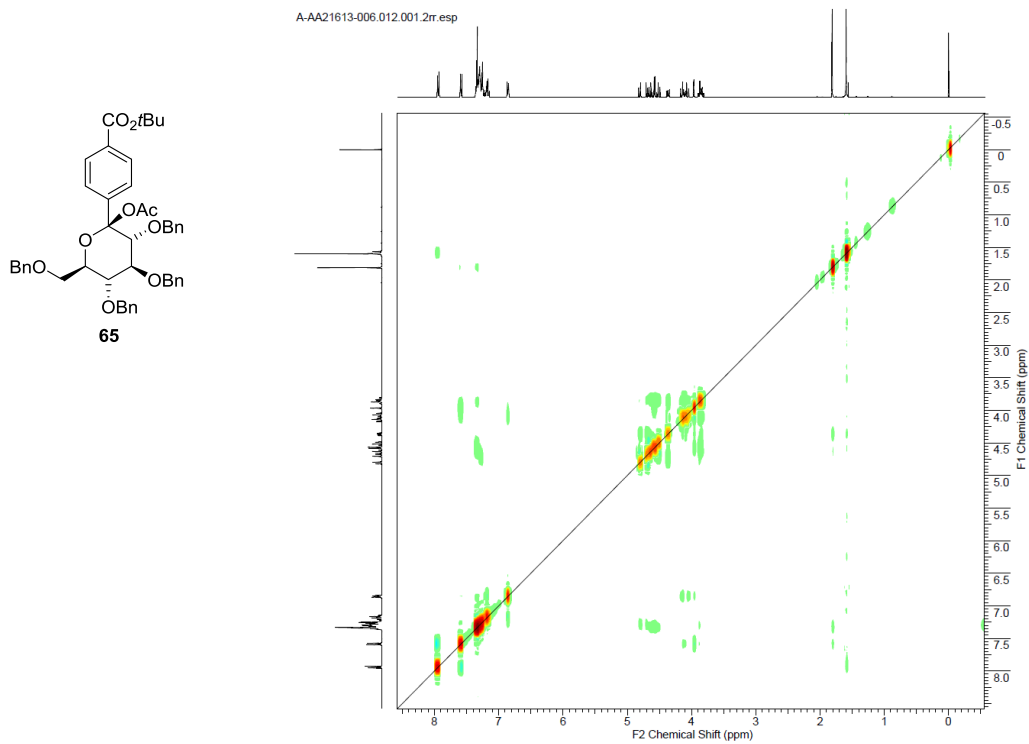
¹³C NMR spectrum of **65** (100 MHz, CDCl₃)



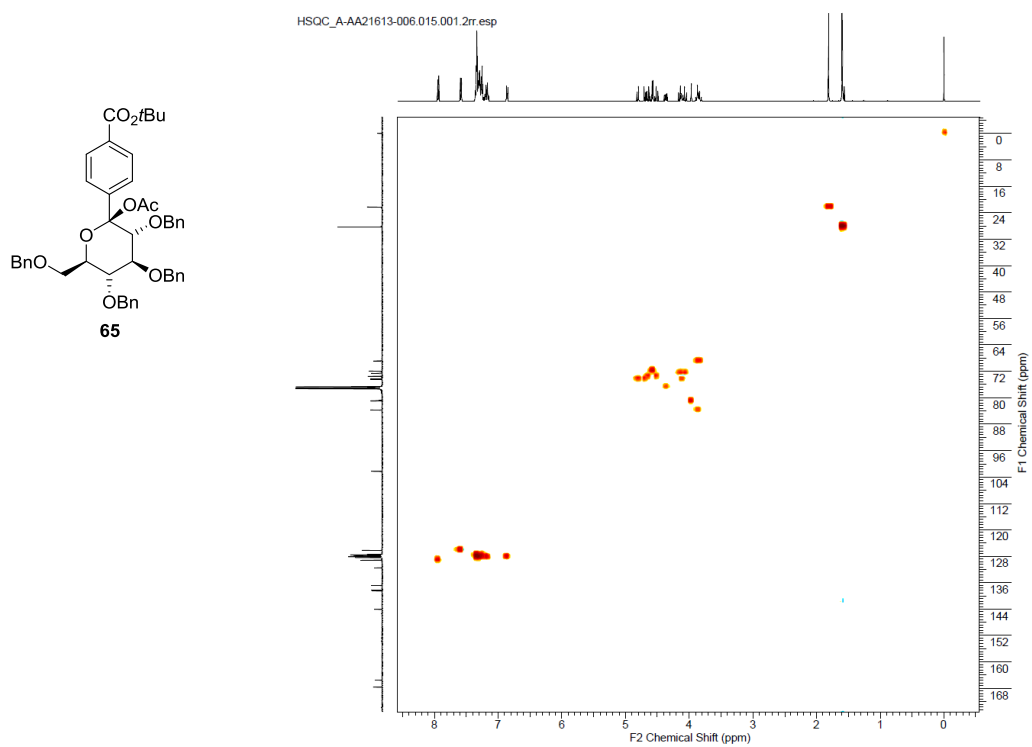
^1H - ^1H COSY spectrum of **65** (400 MHz, CDCl_3)



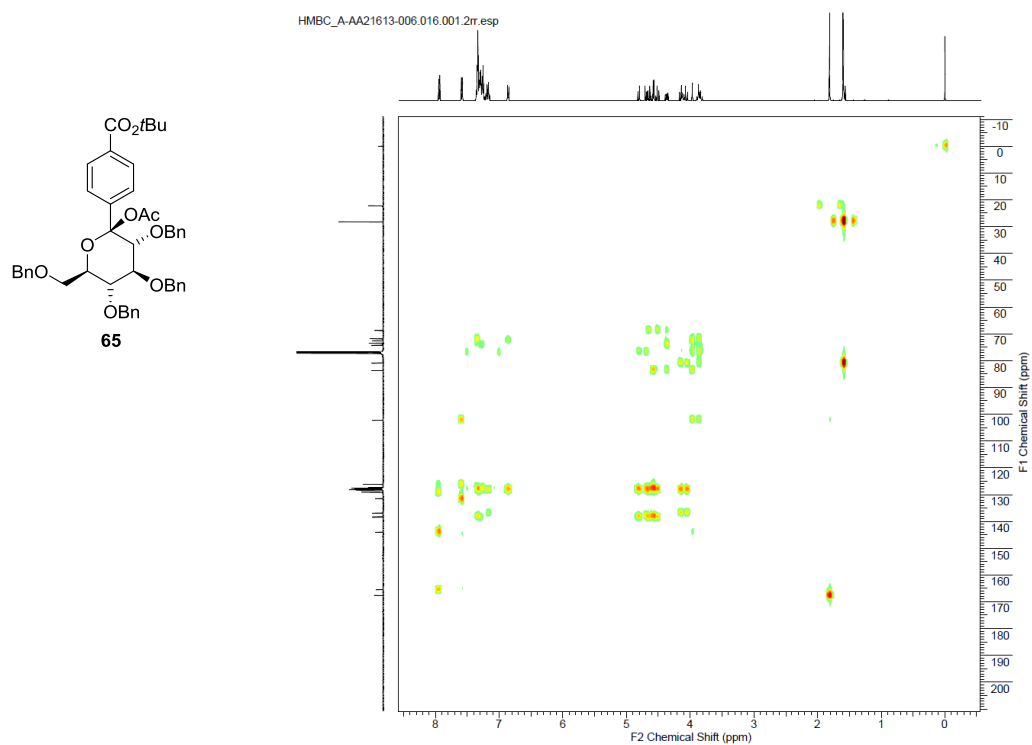
NOESY spectrum of **65** (400 MHz, CDCl_3)



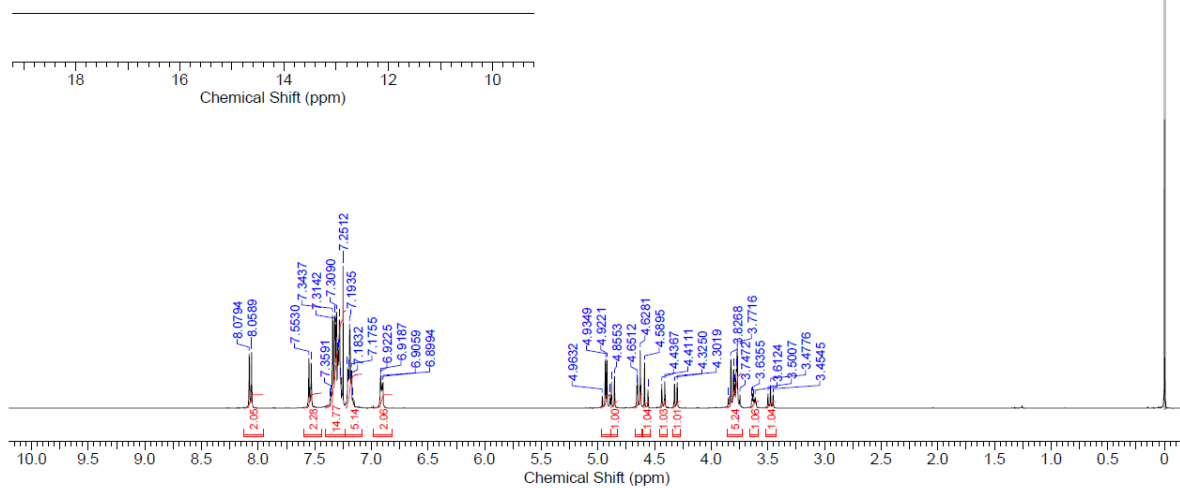
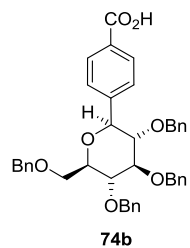
HSQC spectrum of **65** (400 MHz, CDCl₃)



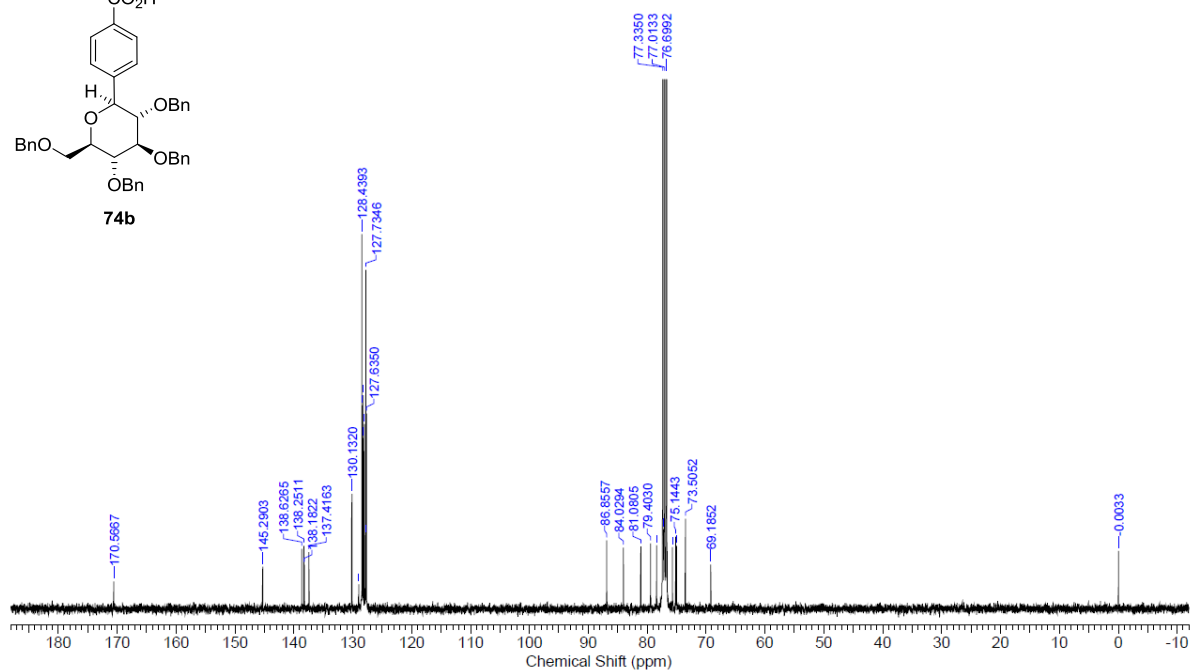
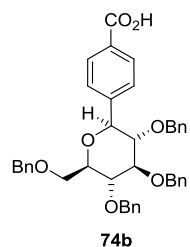
HMBC spectrum of **65** (400 MHz, CDCl₃)



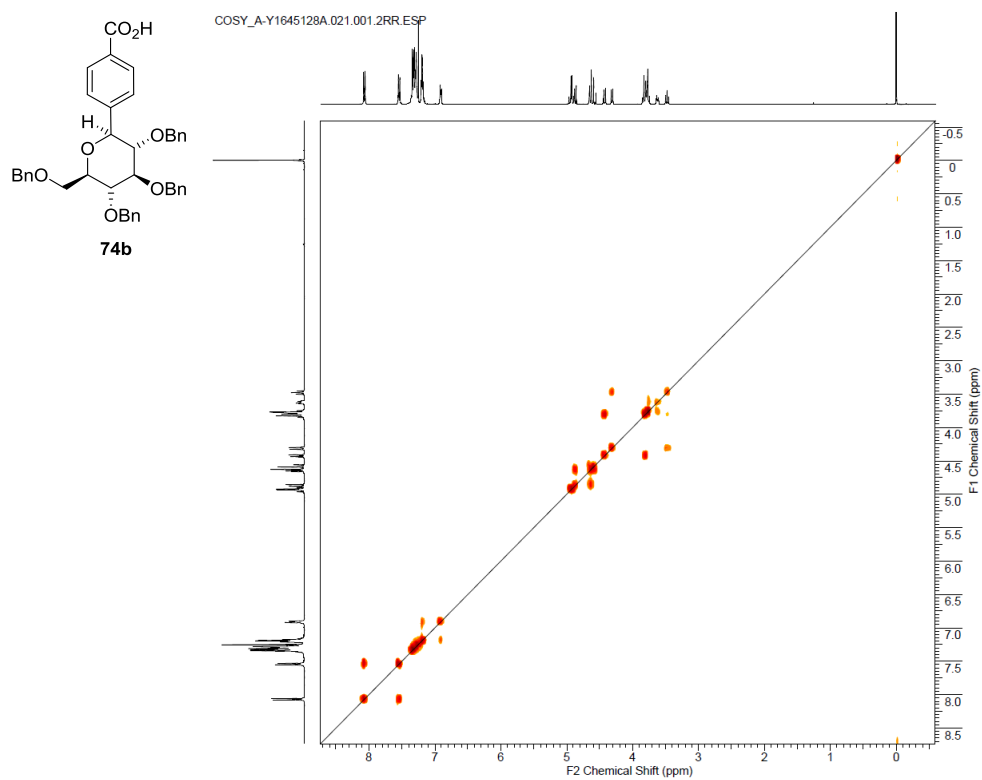
¹H NMR spectrum of **74b** (400 MHz, CDCl₃)



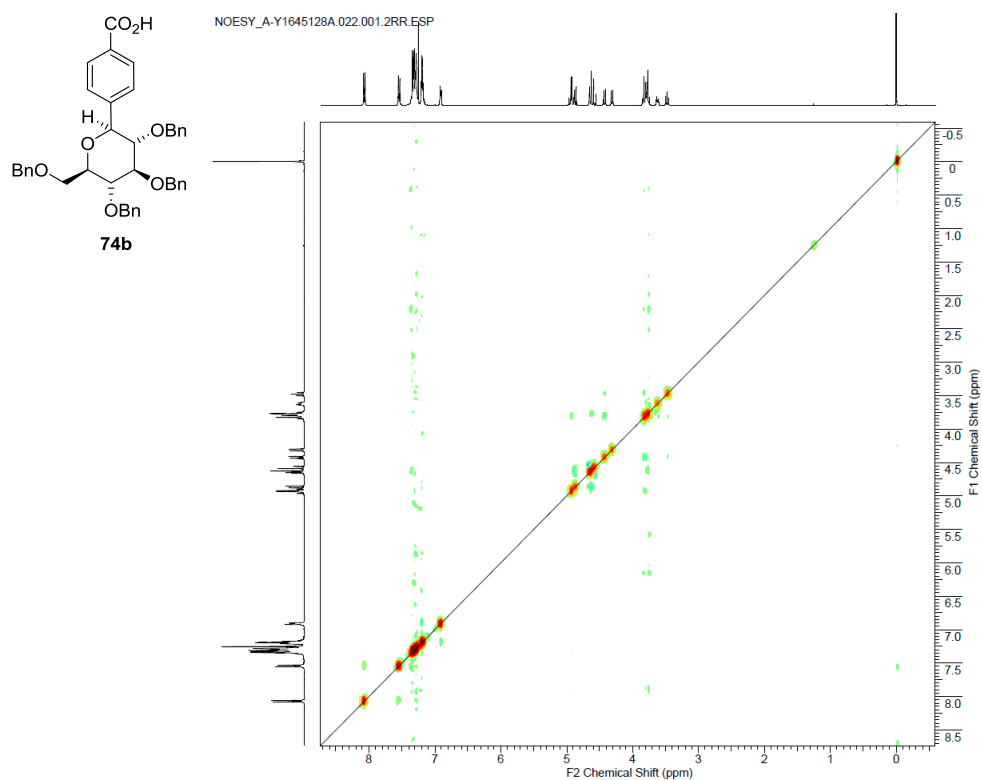
¹³C NMR spectrum of **74b** (100 MHz, CDCl₃)



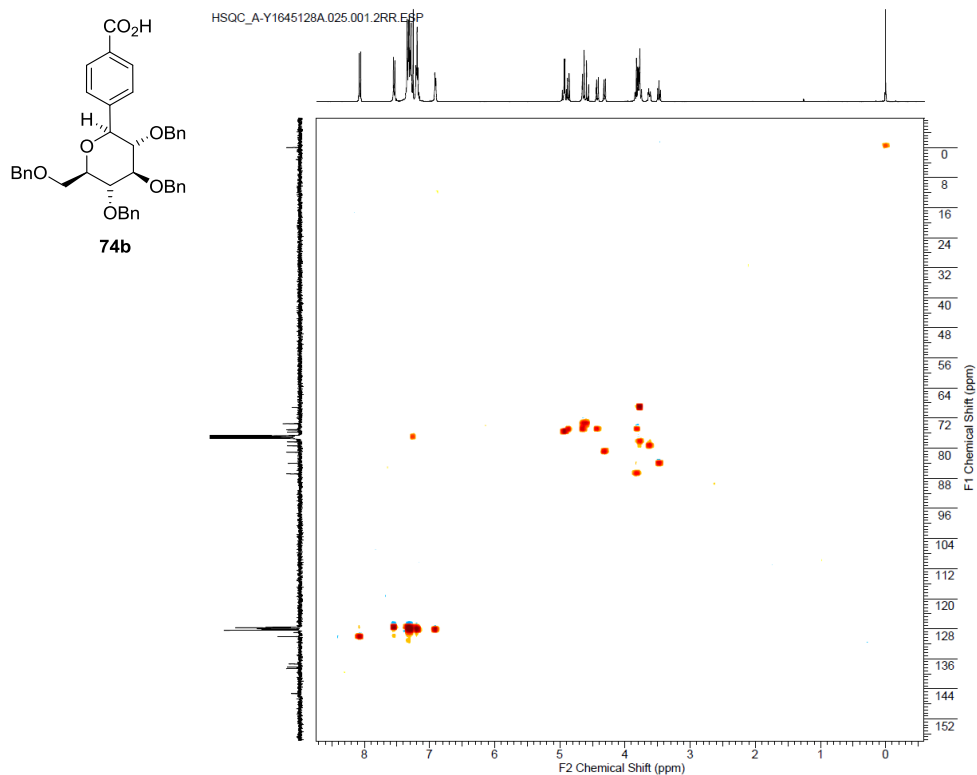
^1H - ^1H COSY spectrum of **74b** (400 MHz, CDCl_3)



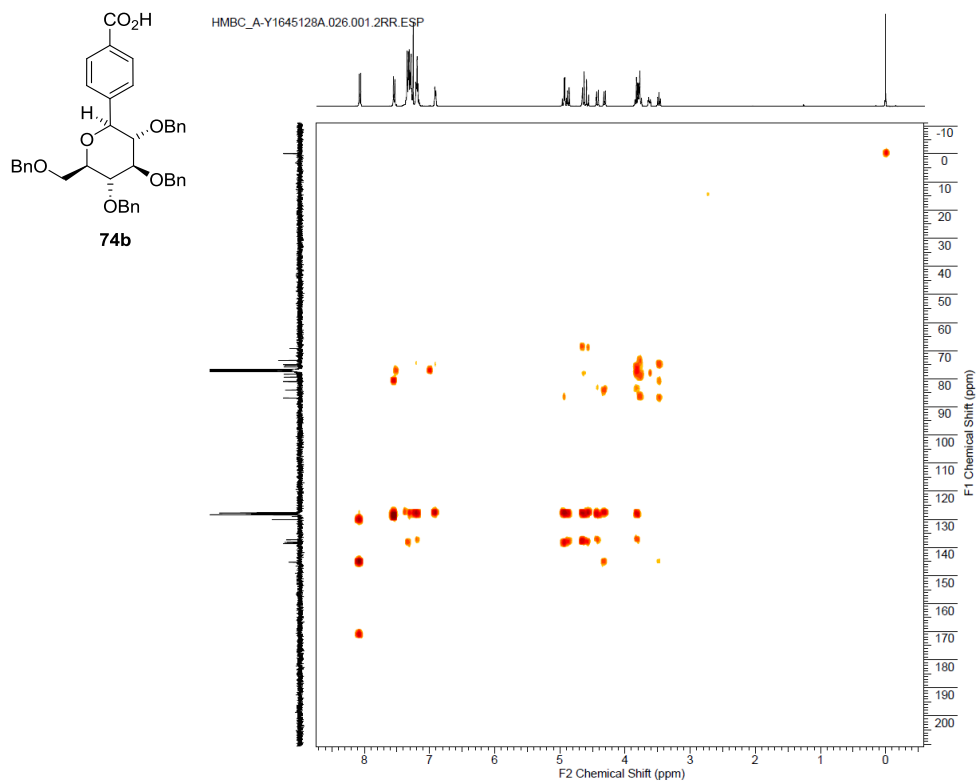
NOESY spectrum of **74b** (400 MHz, CDCl_3)



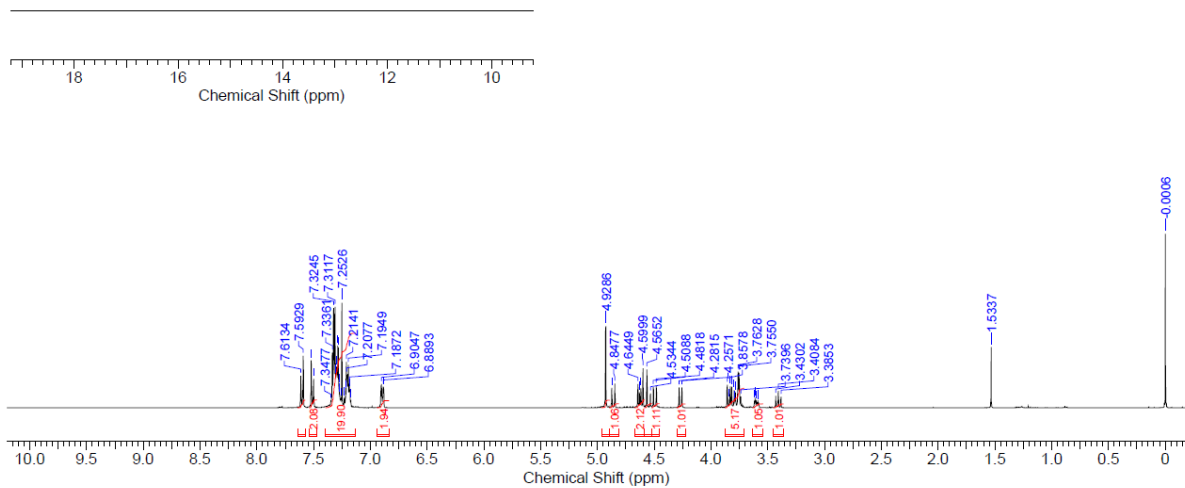
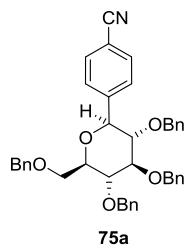
HSQC spectrum of **74b** (400 MHz, CDCl₃)



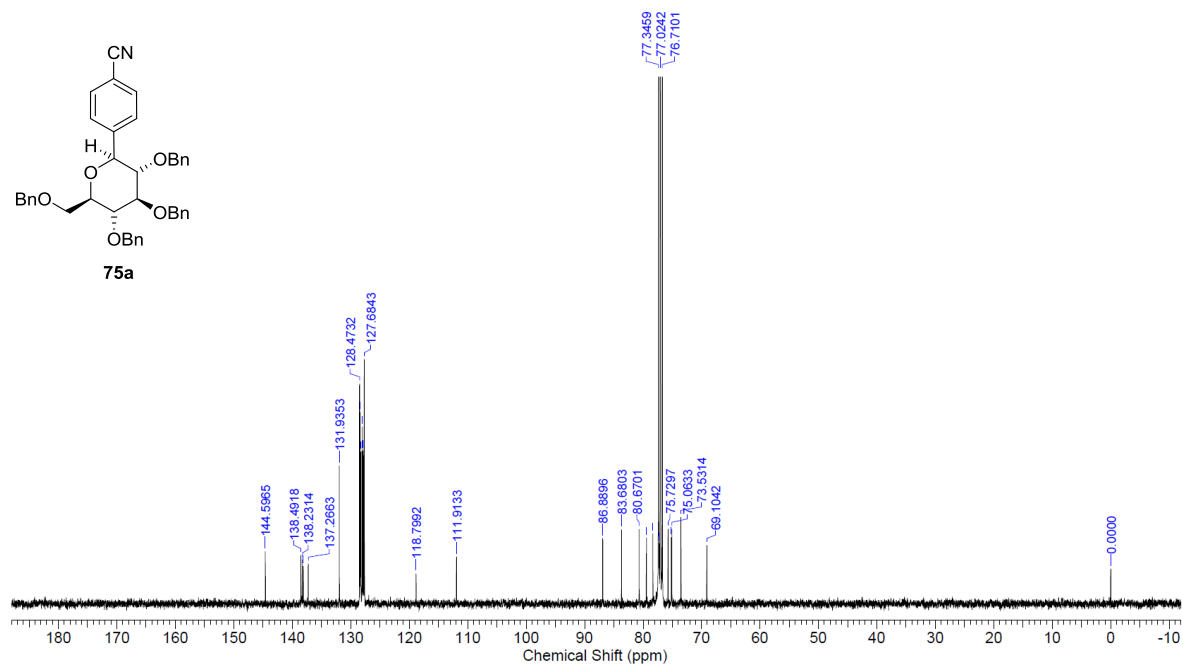
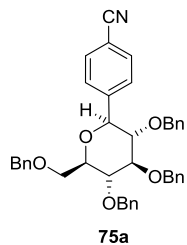
HMBC spectrum of **74b** (400 MHz, CDCl₃)



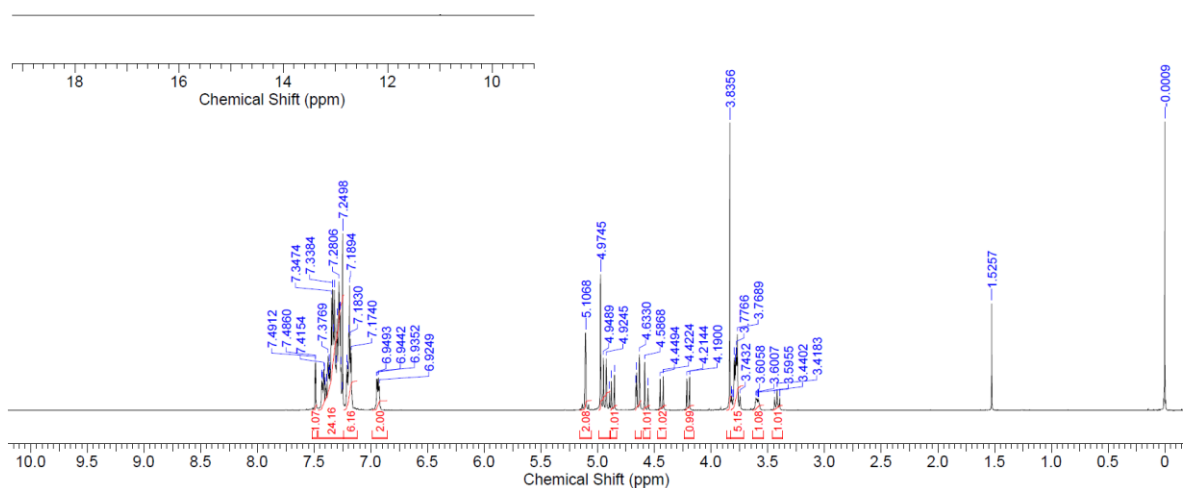
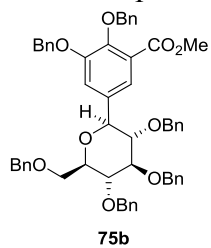
^1H NMR spectrum of **75a** (400 MHz, CDCl_3)



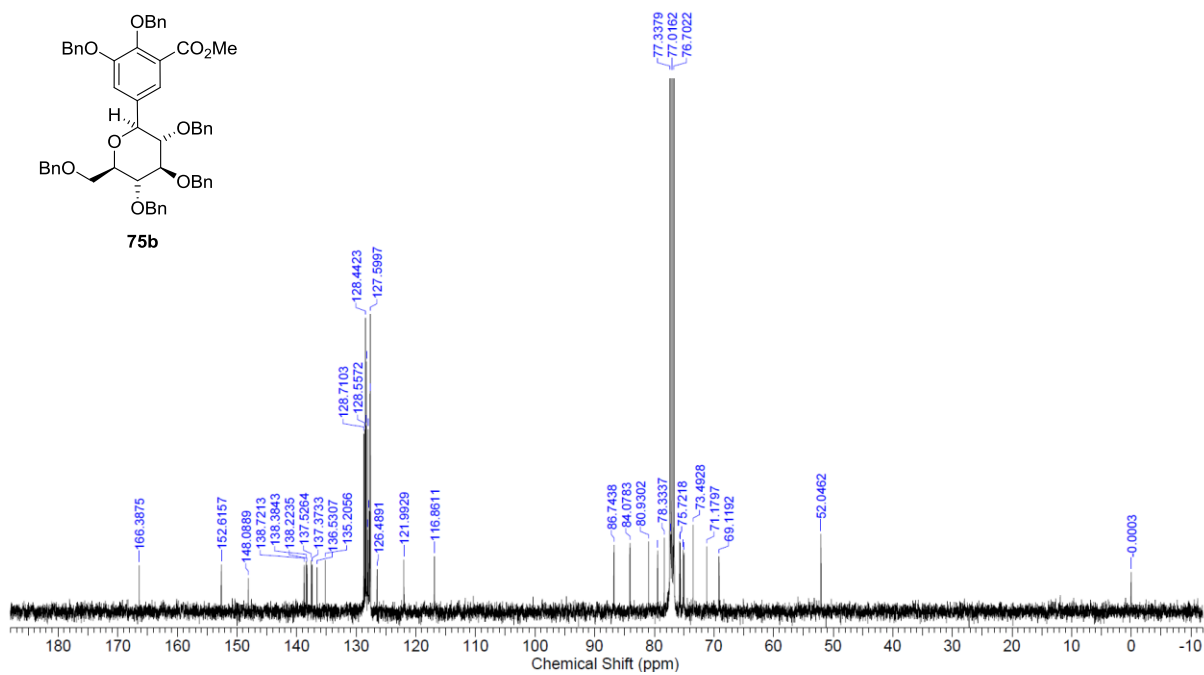
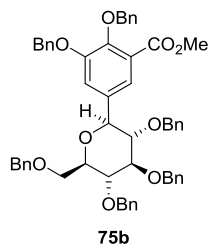
^{13}C NMR spectrum of **75a** (100 MHz, CDCl_3)



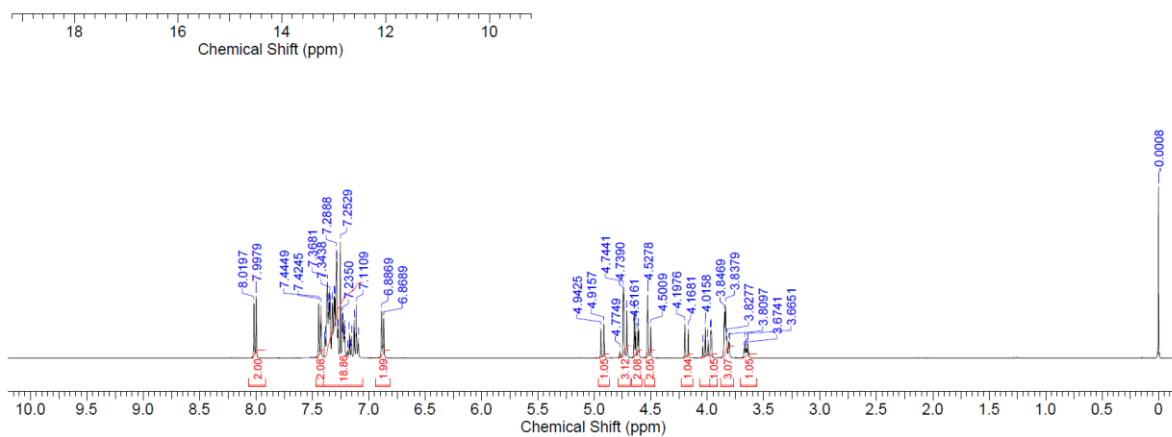
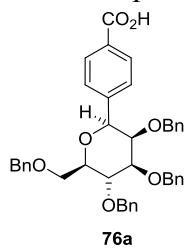
¹H NMR spectrum of **75b** (400 MHz, CDCl₃)



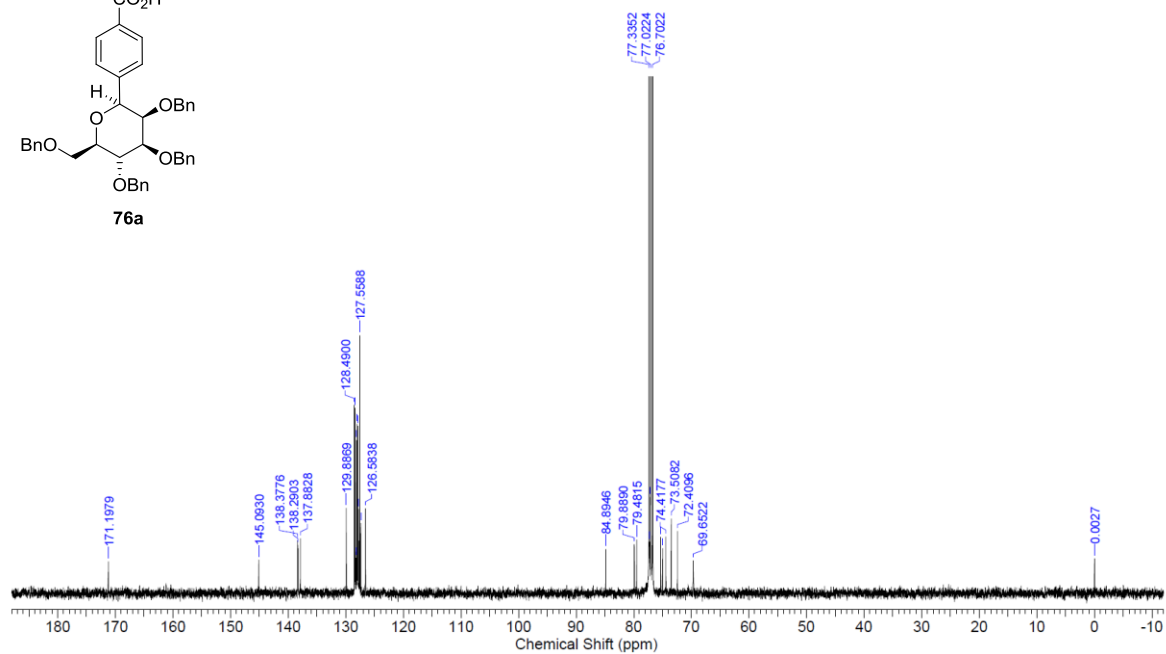
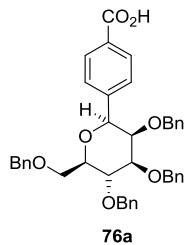
¹³C NMR spectrum of **75b** (100 MHz, CDCl₃)



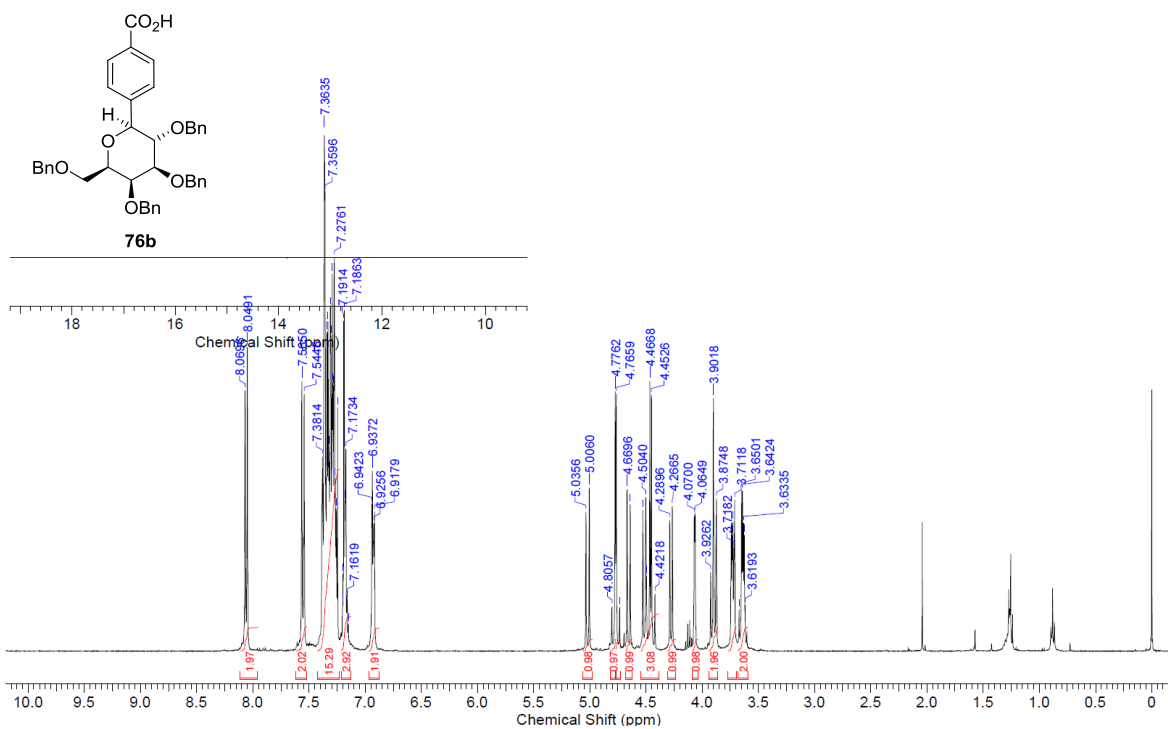
¹H NMR spectrum of **76a** (400 MHz, CDCl₃)



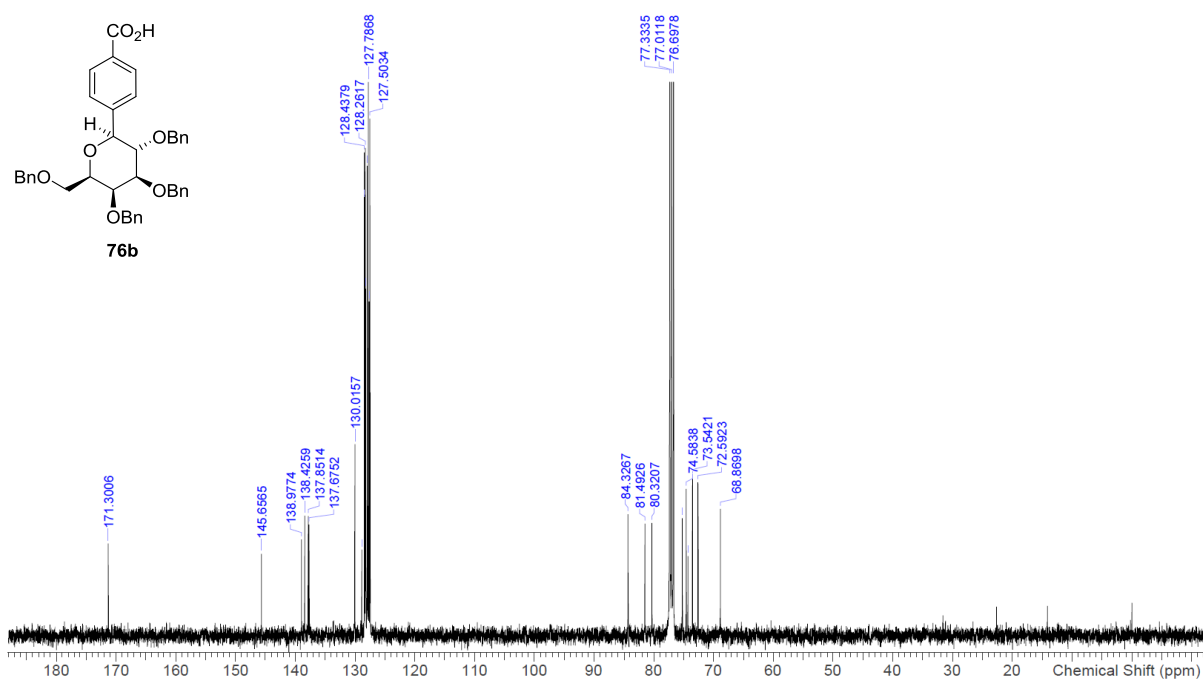
¹³C NMR spectrum of **76a** (100 MHz, CDCl₃)



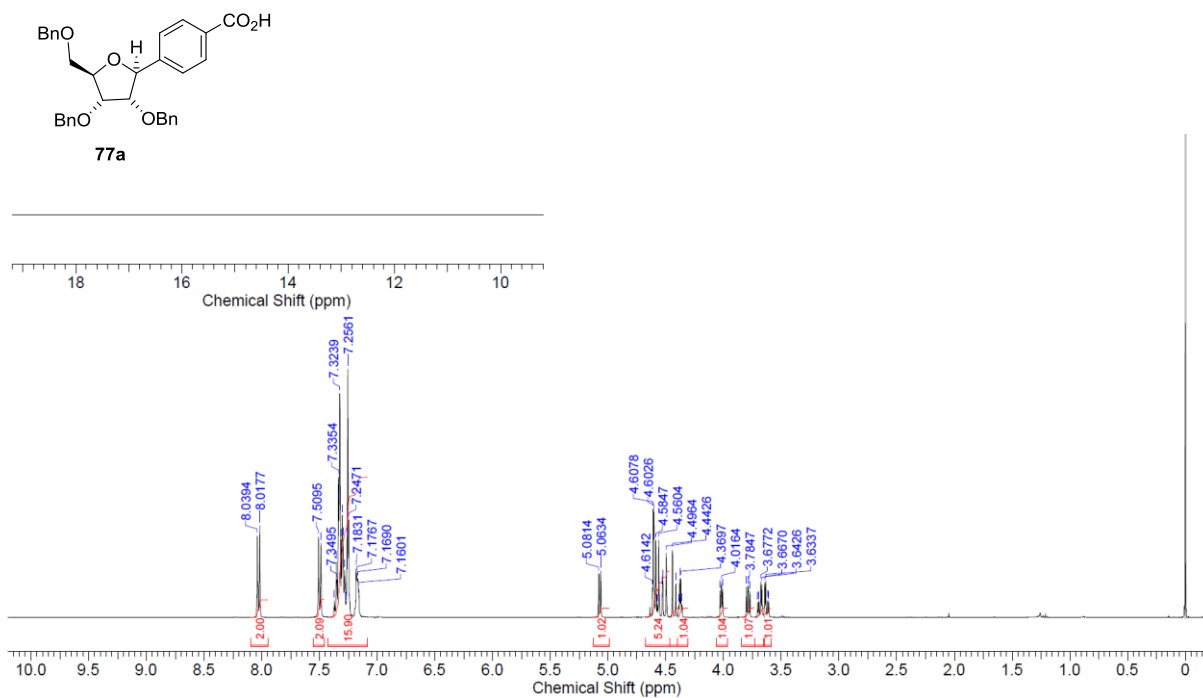
¹H NMR spectrum of **76b** (400 MHz, CDCl₃)



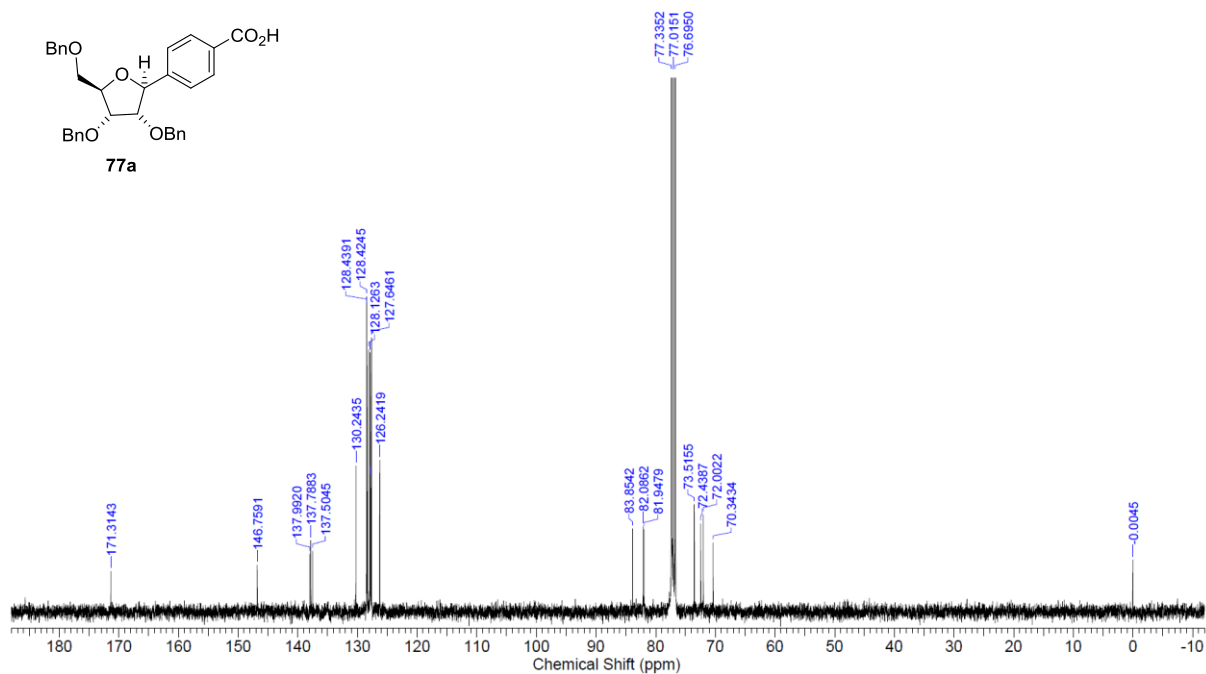
¹³C NMR spectrum of **76b** (100 MHz, CDCl₃)



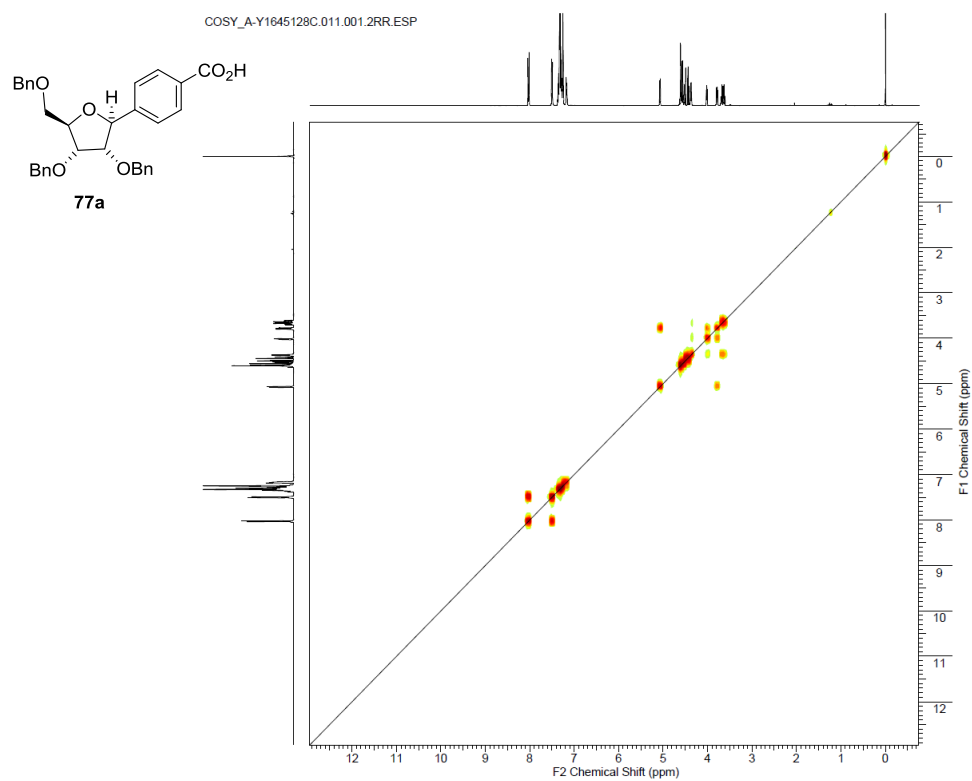
^1H NMR spectrum of **77a** (400 MHz, CDCl_3)



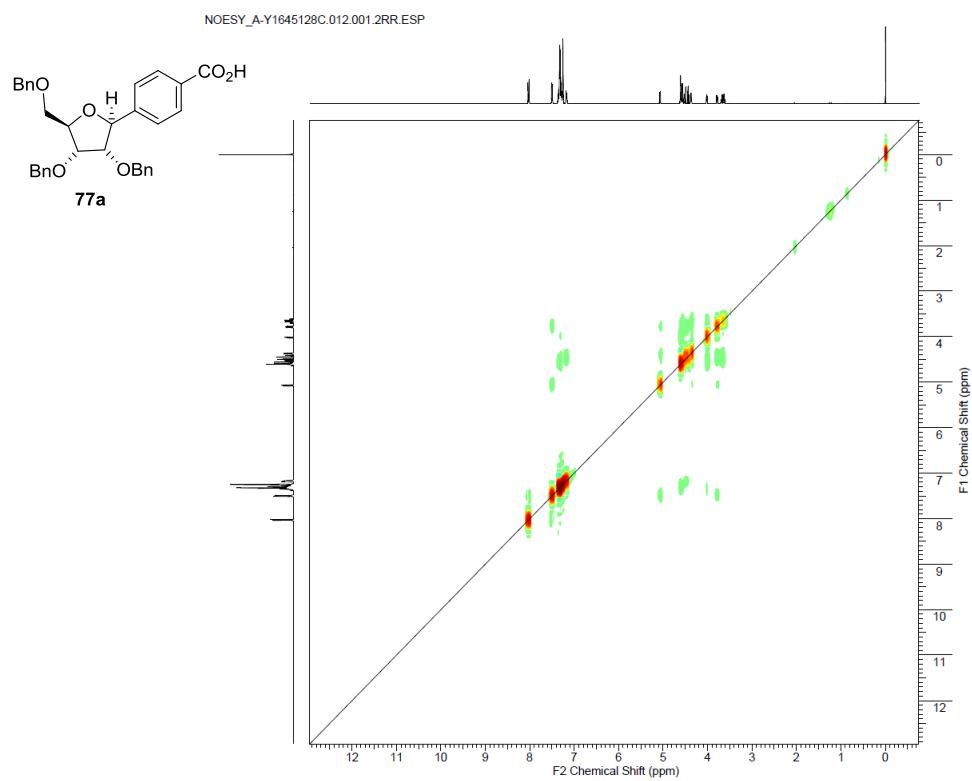
^{13}C NMR spectrum of **77a** (100 MHz, CDCl_3)



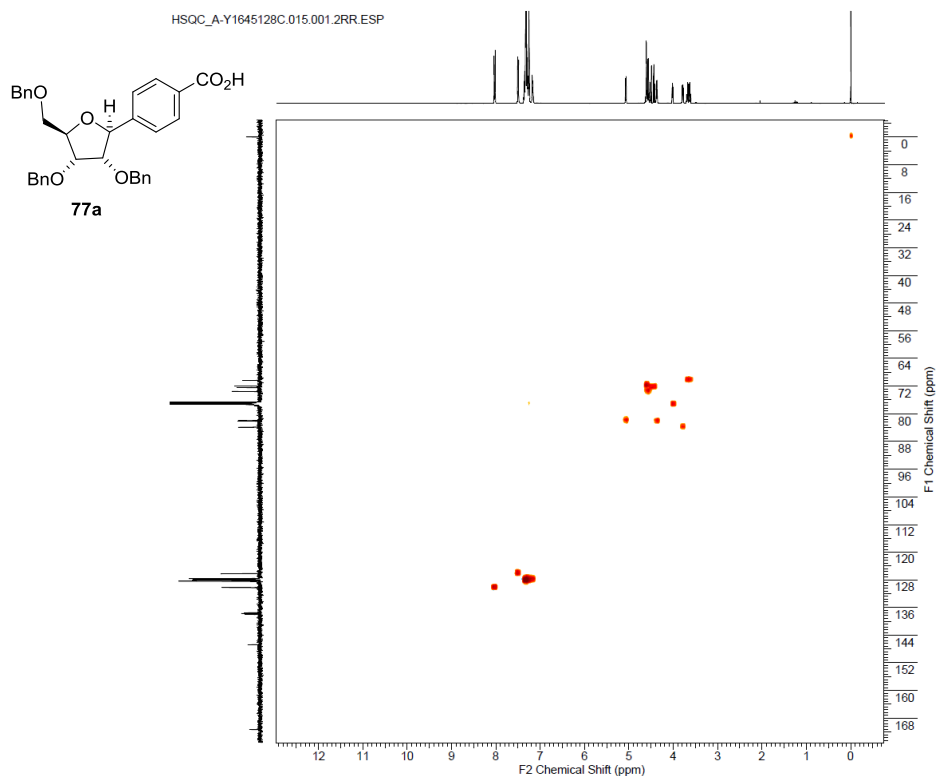
^1H - ^1H COSY spectrum of **77a** (400 MHz, CDCl_3)



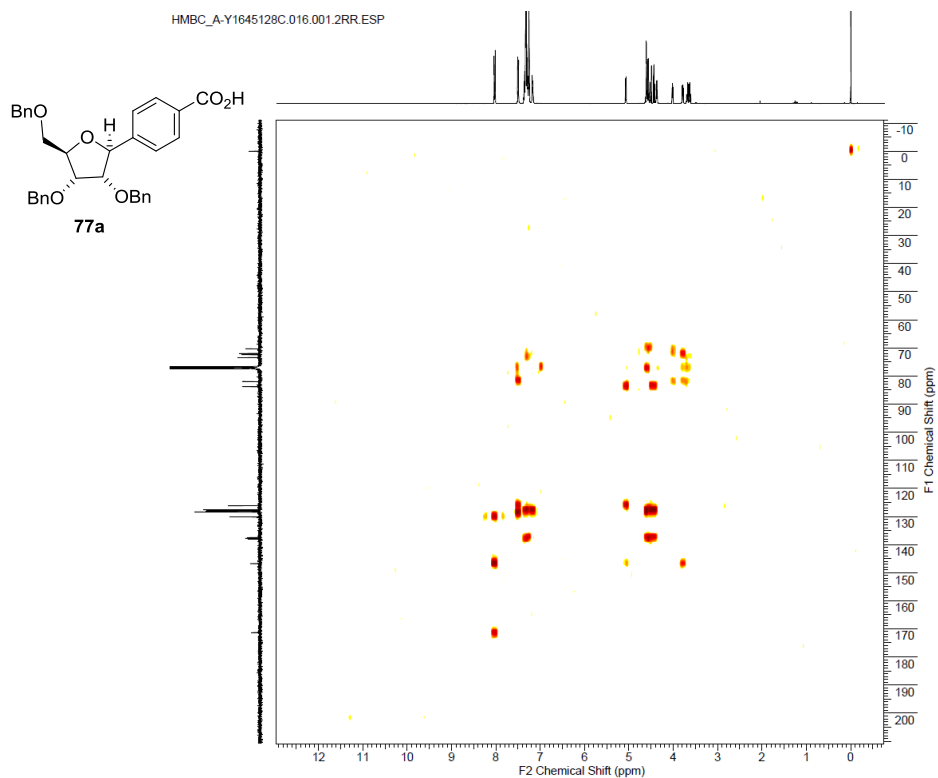
NOESY spectrum of **77a** (400 MHz, CDCl_3)



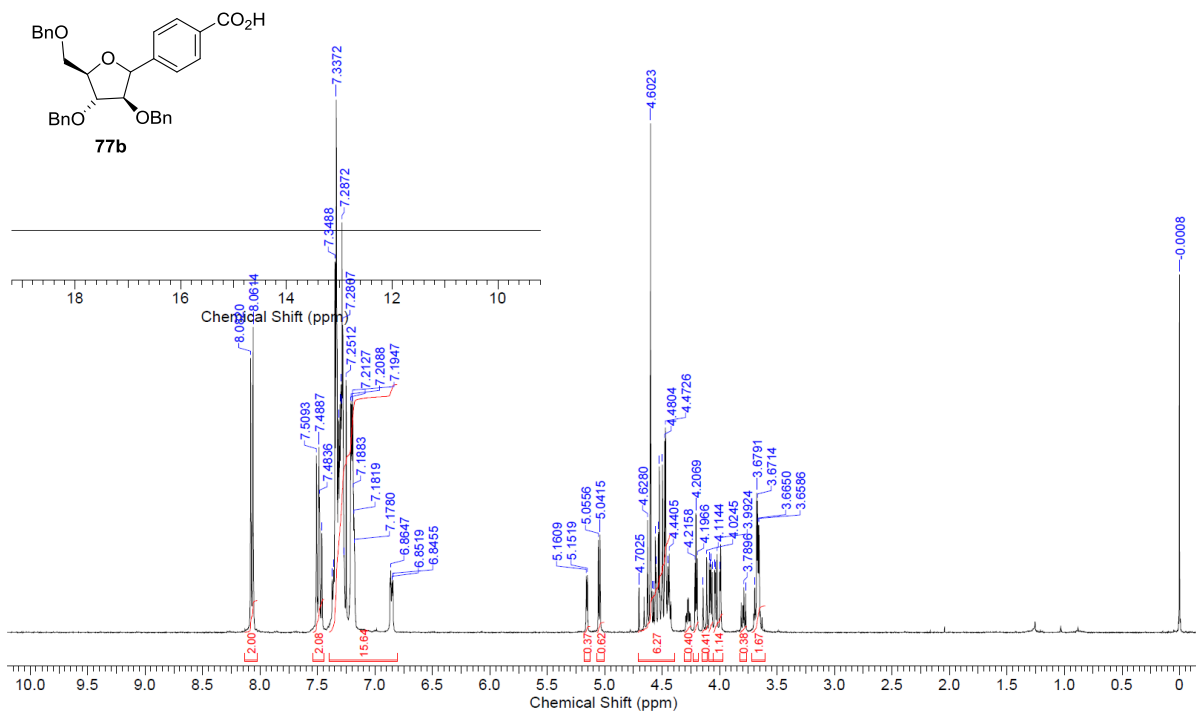
HSQC spectrum of **77a** (400 MHz, CDCl₃)



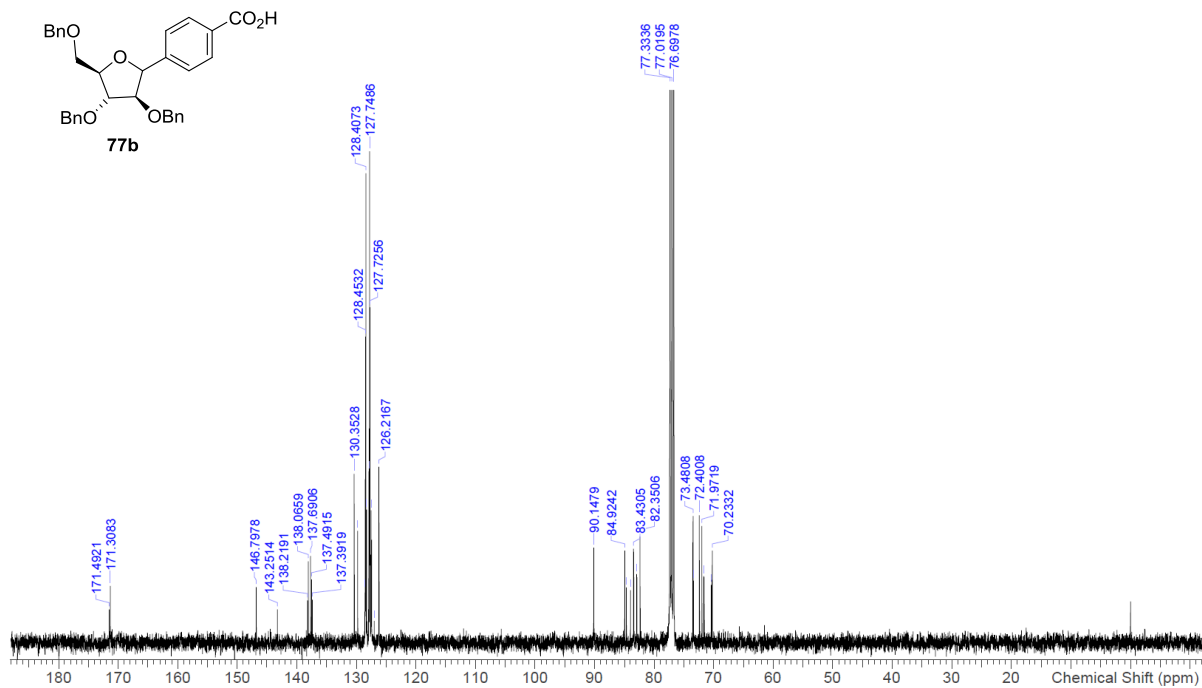
HMBC spectrum of **77a** (400 MHz, CDCl₃)



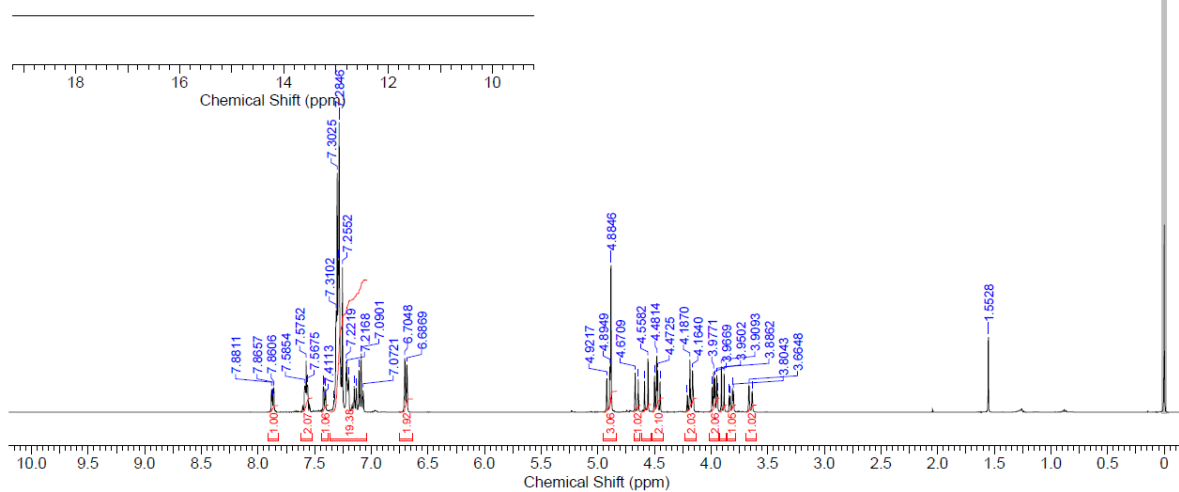
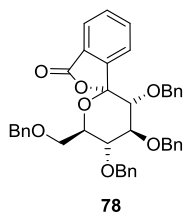
¹H NMR spectrum of **77b** (400 MHz, CDCl₃)



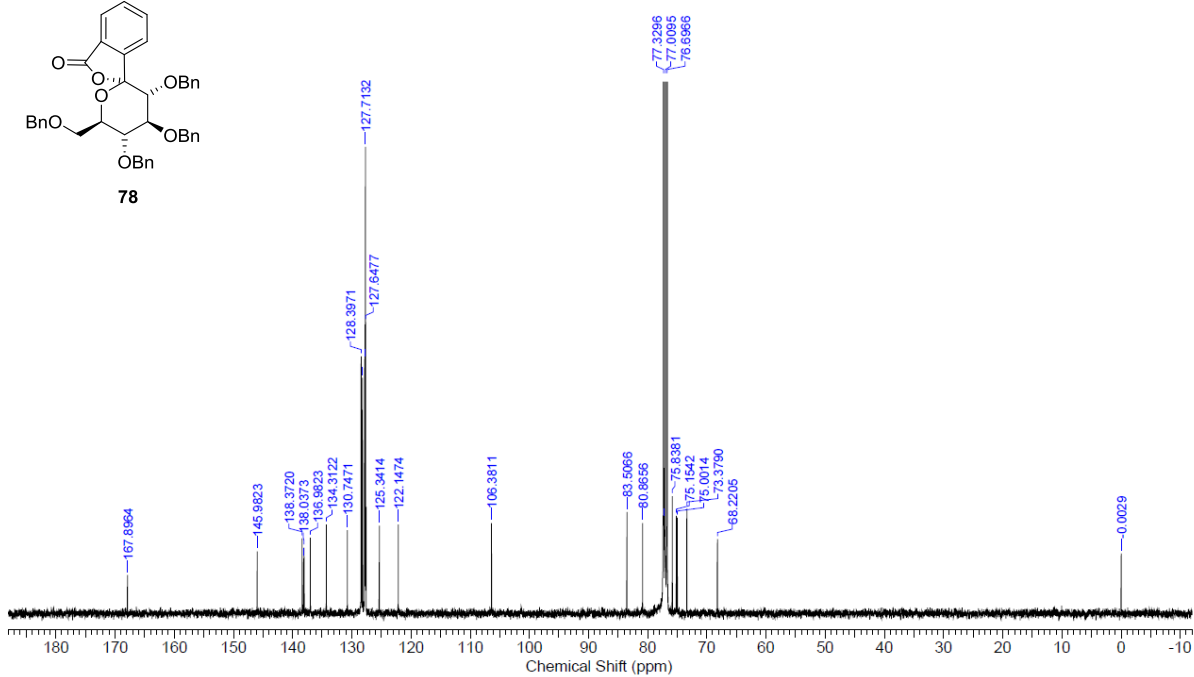
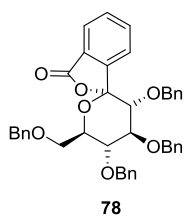
¹³C NMR spectrum of **77b** (100 MHz, CDCl₃)



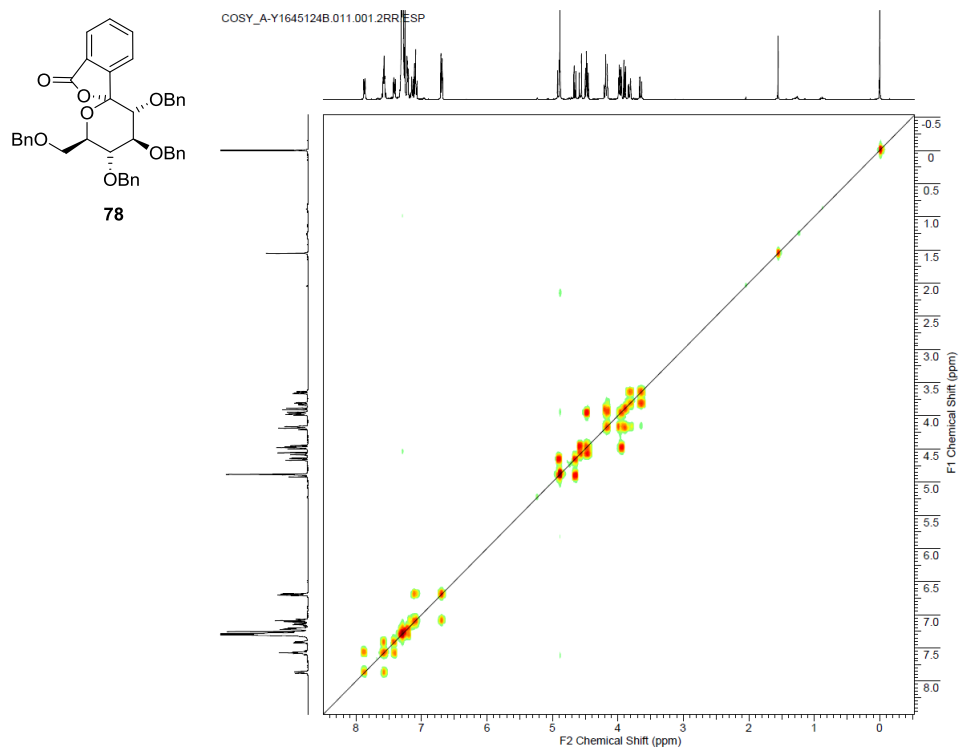
¹H NMR spectrum of **78** (400 MHz, CDCl₃)



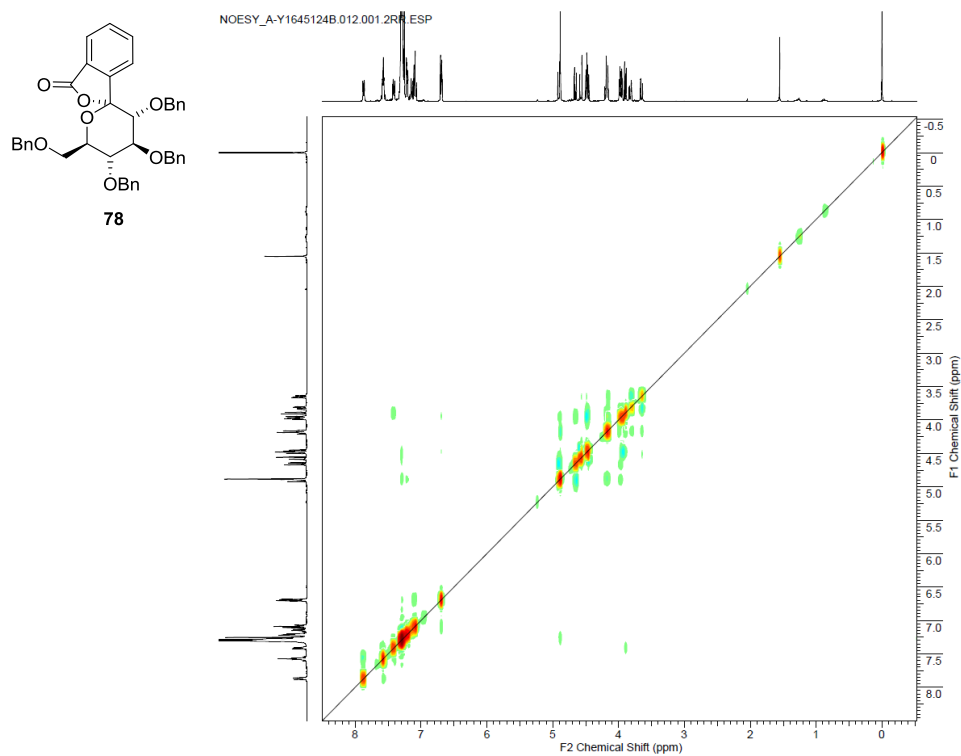
¹³C NMR spectrum of **78** (100 MHz, CDCl₃)



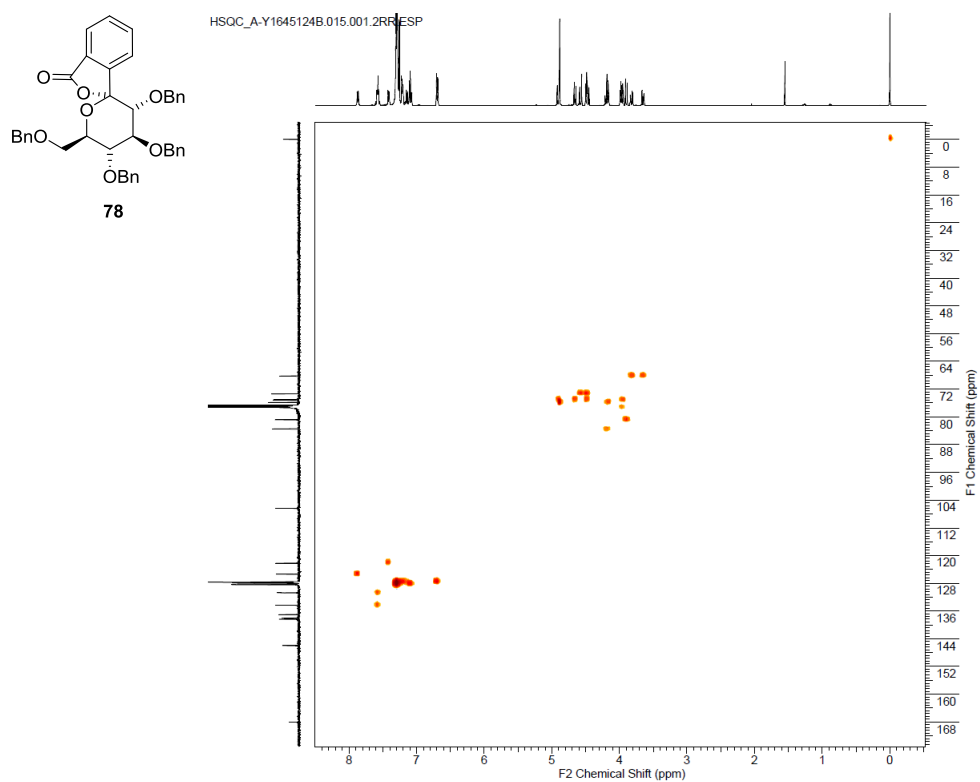
^1H - ^1H COSY spectrum of **78** (400 MHz, CDCl_3)



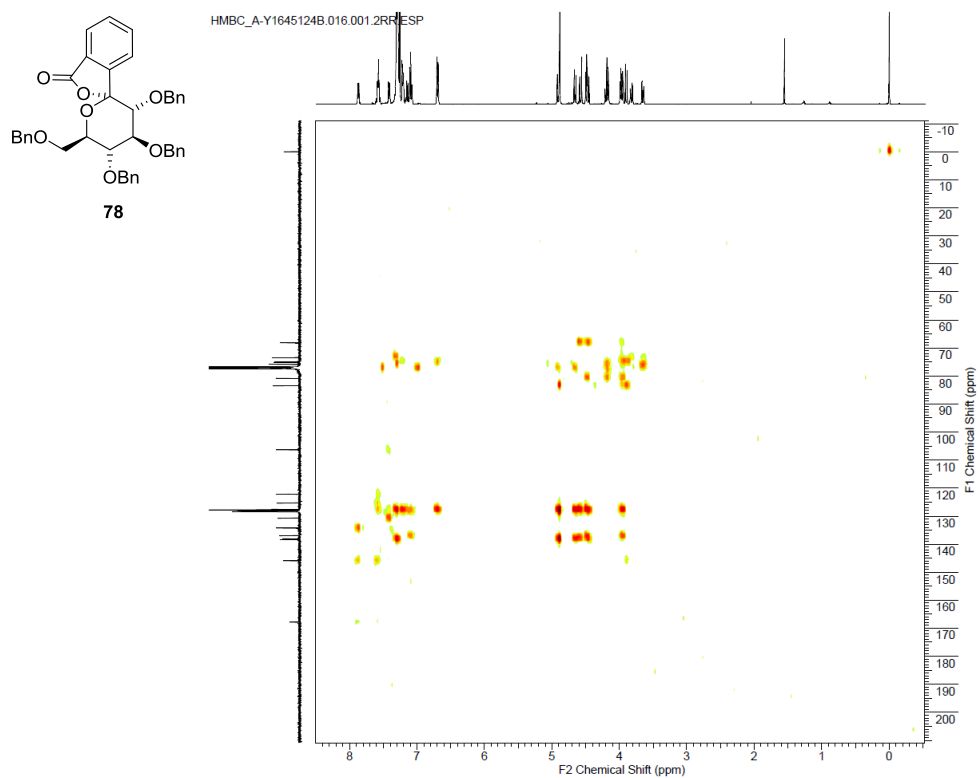
NOESY NMR spectrum of **78** (400 MHz, CDCl_3)



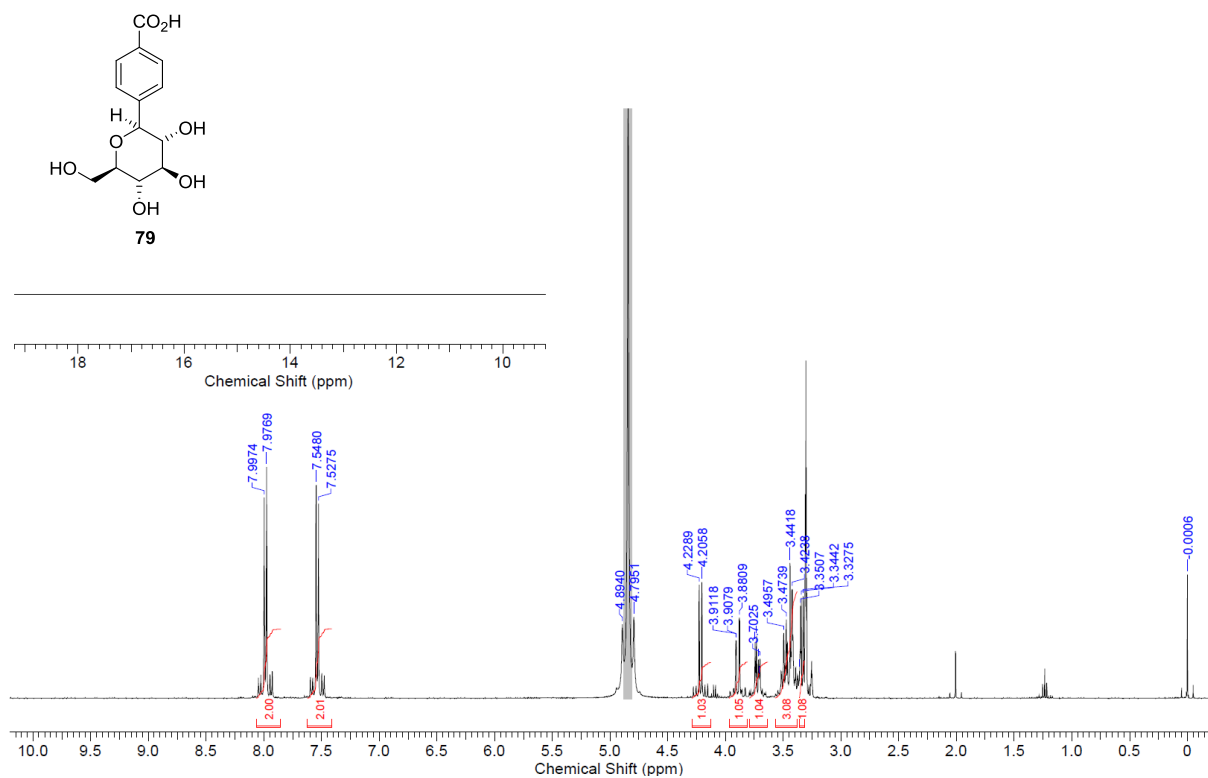
HSQC NMR spectrum of **78** (400 MHz, CDCl₃)



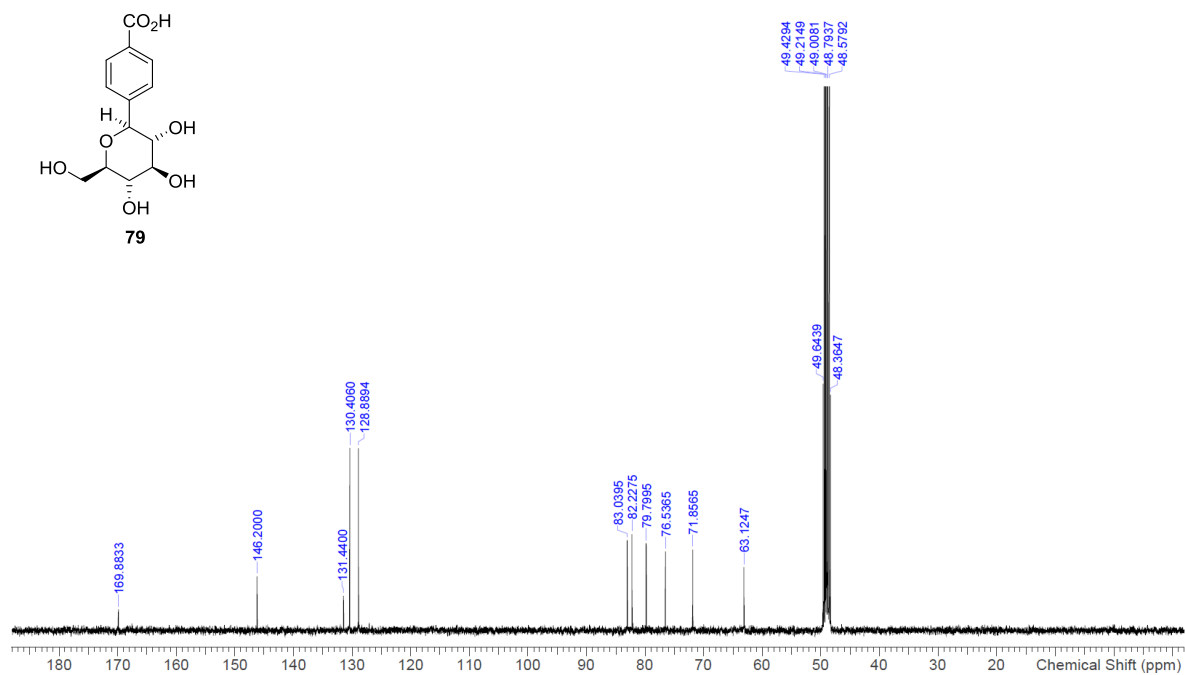
HMBC NMR spectrum of **78** (400 MHz, CDCl₃)



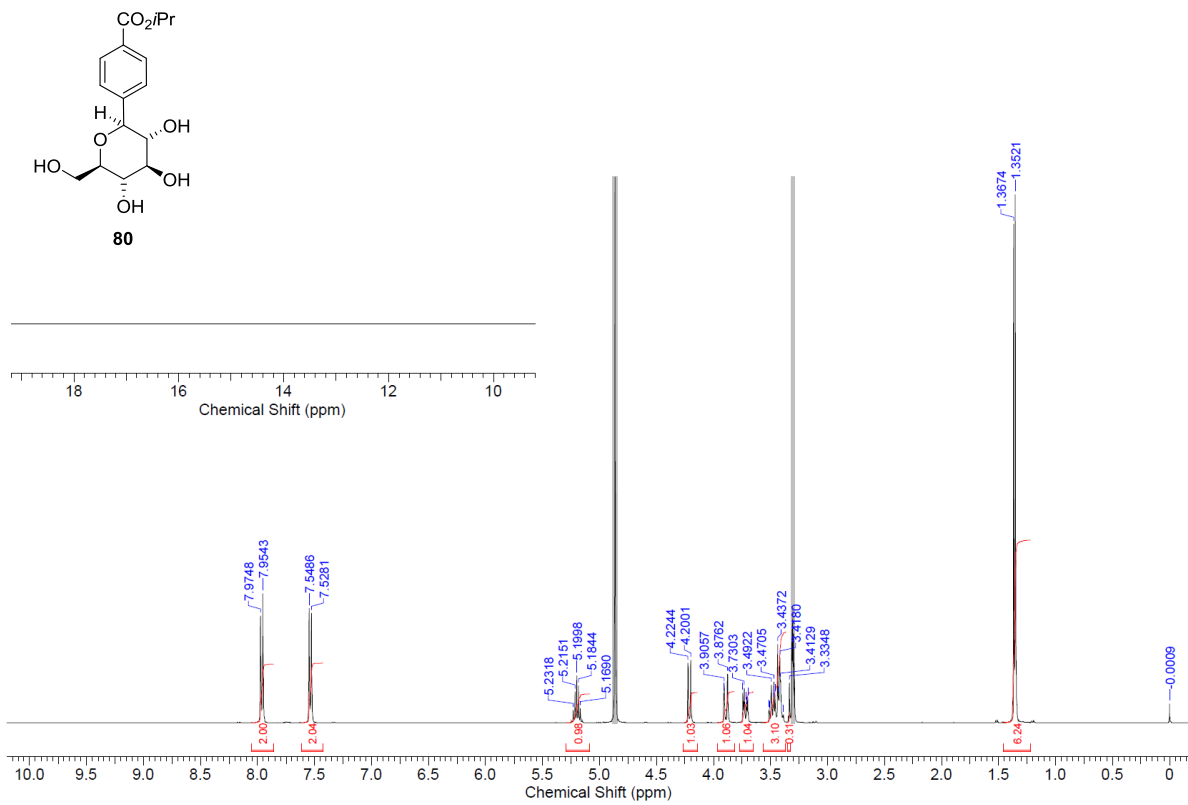
¹H NMR spectrum of **79** (400 MHz, CD₃OD)



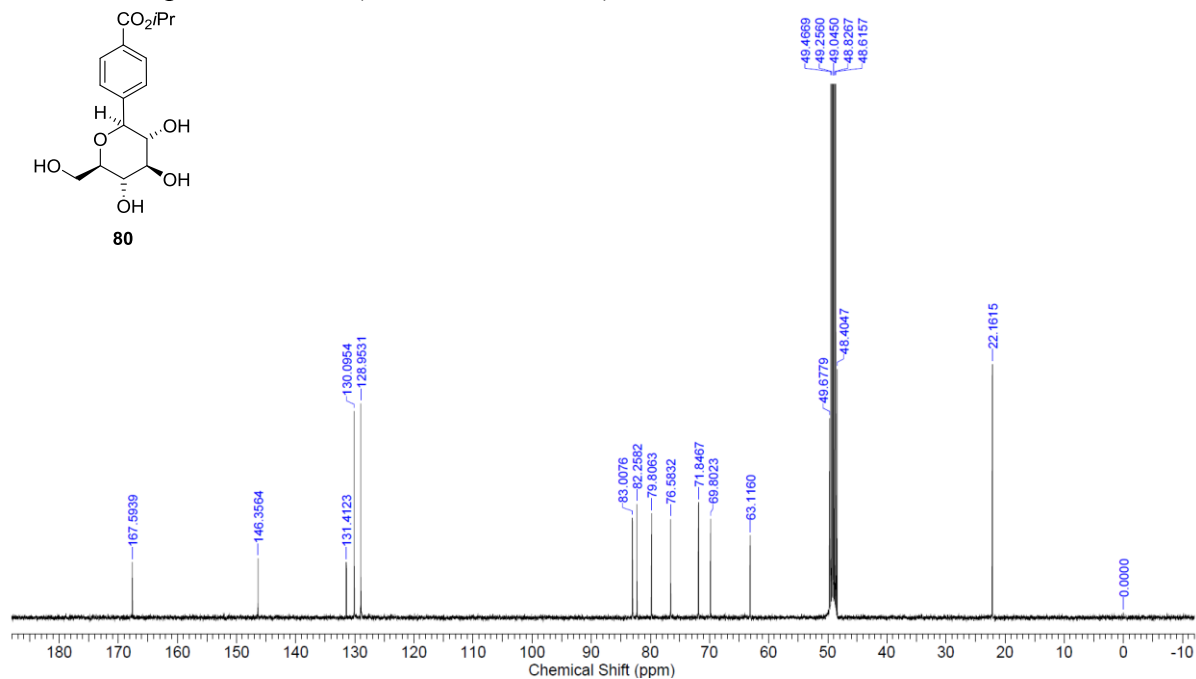
¹³C NMR spectrum of **79** (100 MHz, CD₃OD)



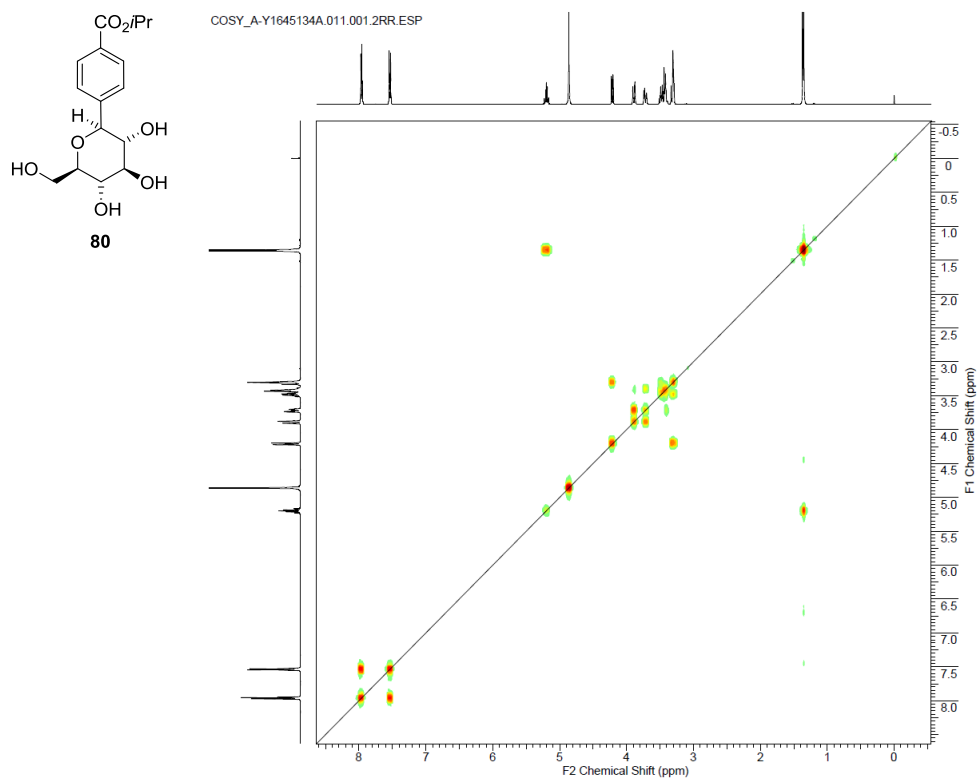
¹H NMR spectrum of **80** (400 MHz, CD₃OD)



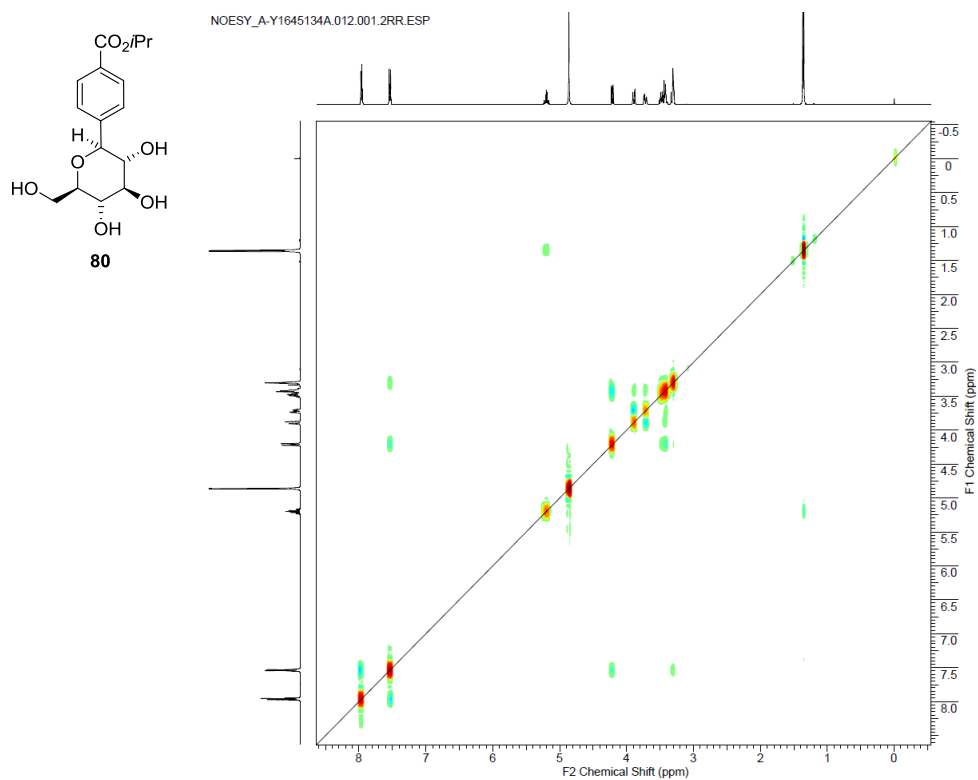
¹³C NMR spectrum of **80** (100 MHz, CD₃OD)



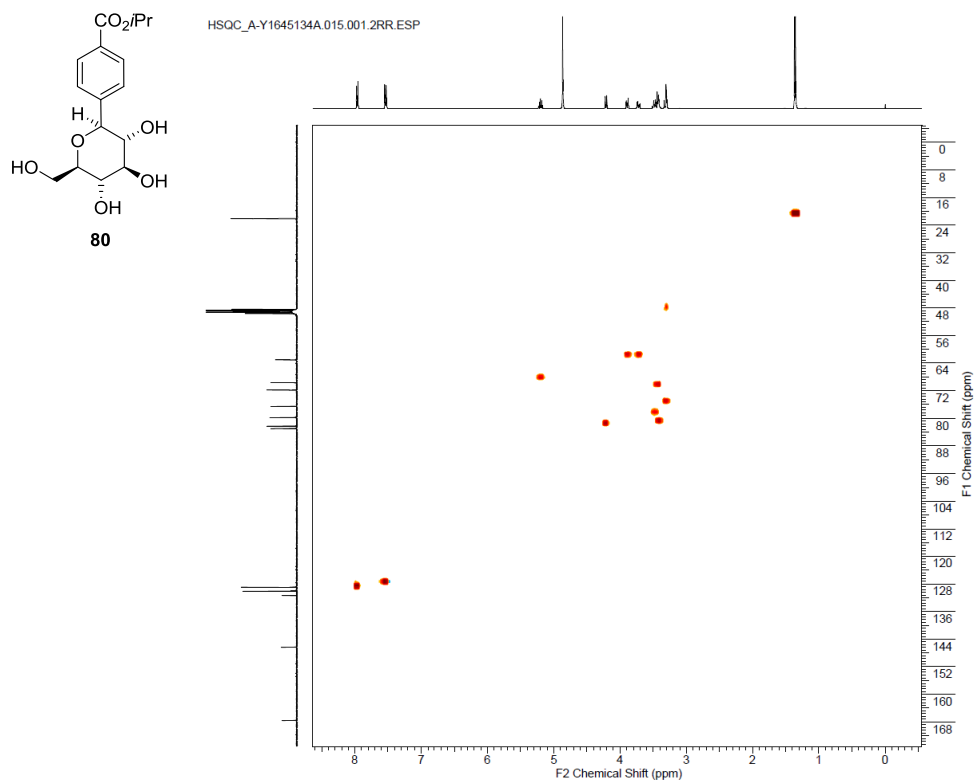
^1H - ^1H COSY spectrum of **80** (400 MHz, CD_3OD)



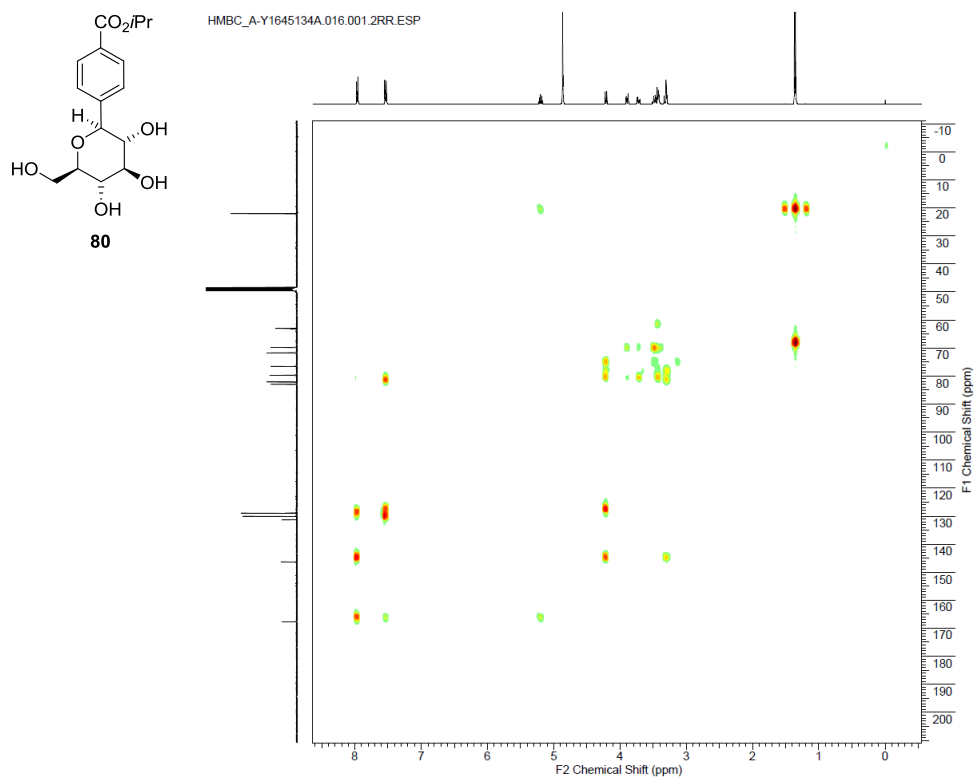
NOESY spectrum of **80** (400 MHz, CD_3OD)



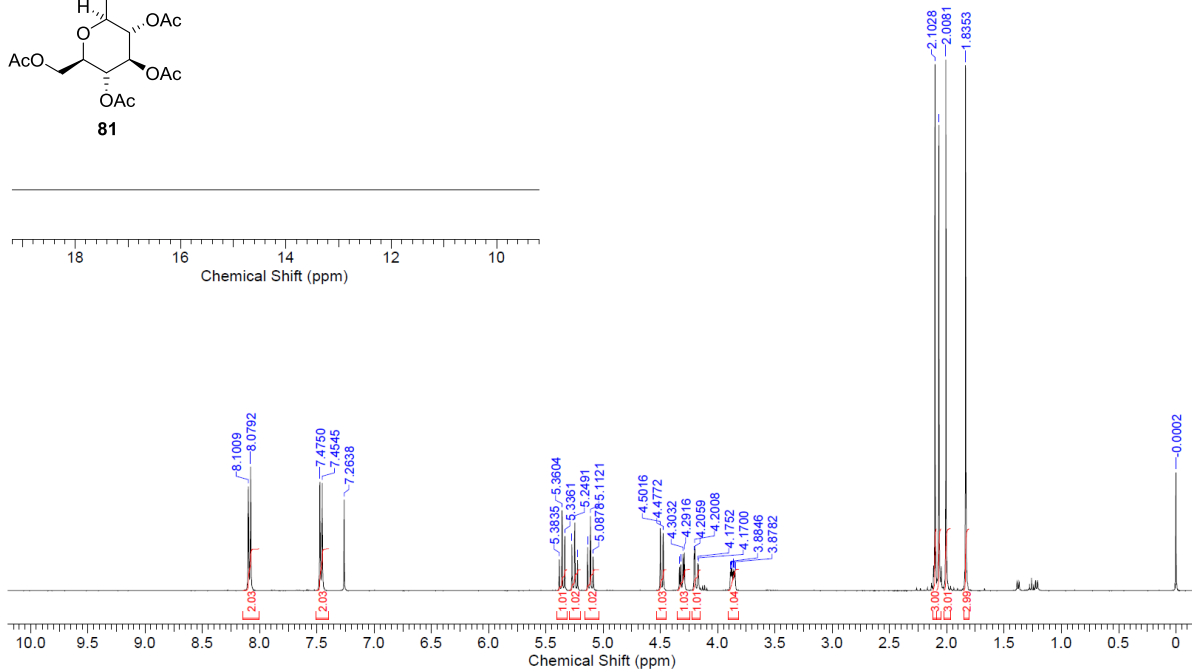
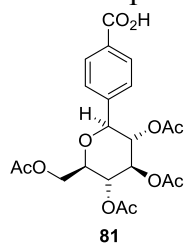
HSQC spectrum of **80** (400 MHz, CD₃OD)



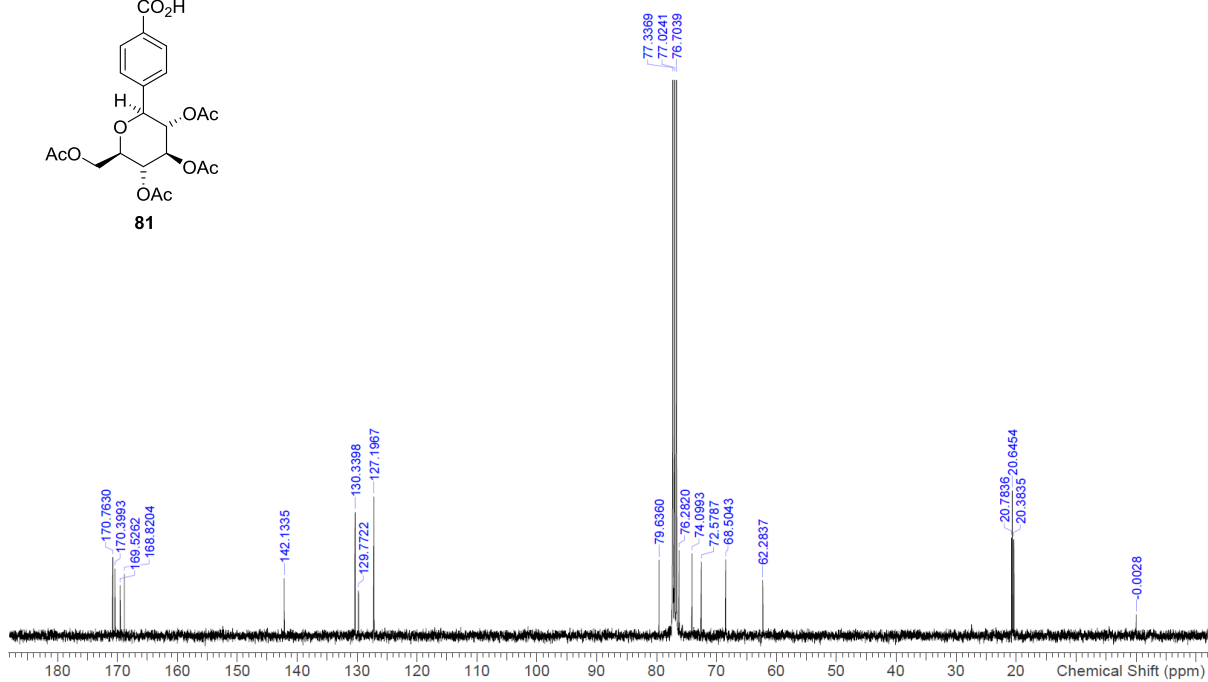
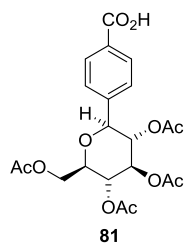
HMBC spectrum of **80** (400 MHz, CD₃OD)



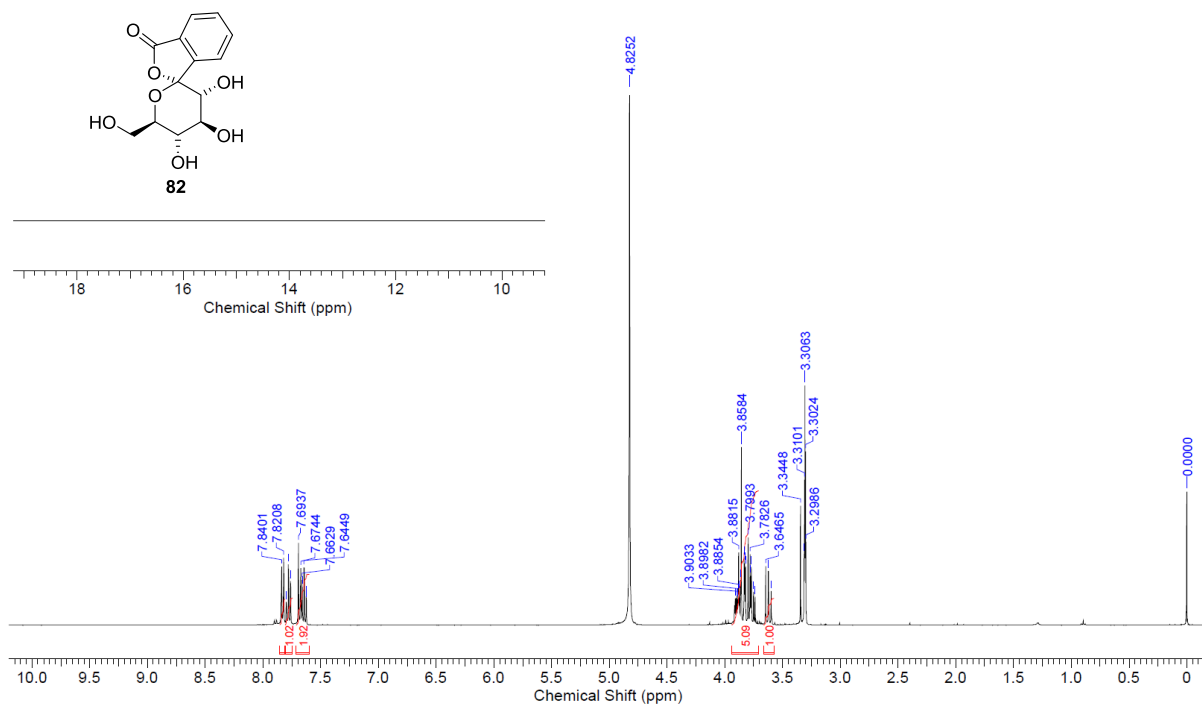
¹H NMR spectrum of **81** (400 MHz, CDCl₃)



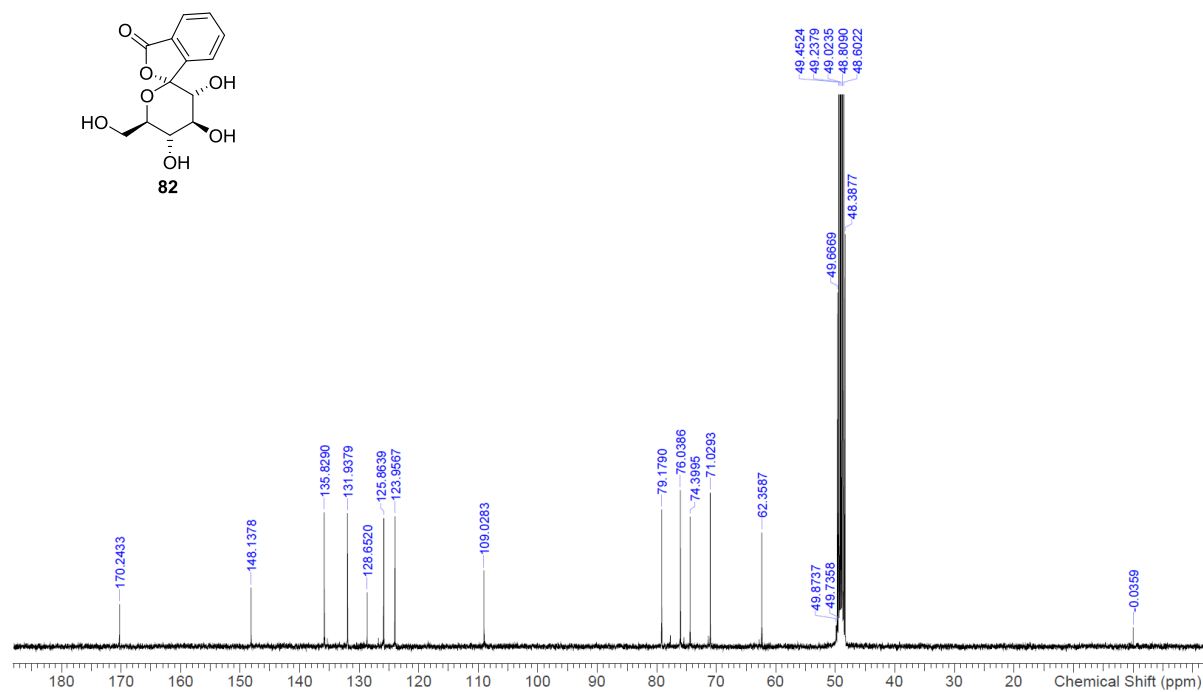
¹³C NMR spectrum of **81** (100 MHz, CDCl₃)



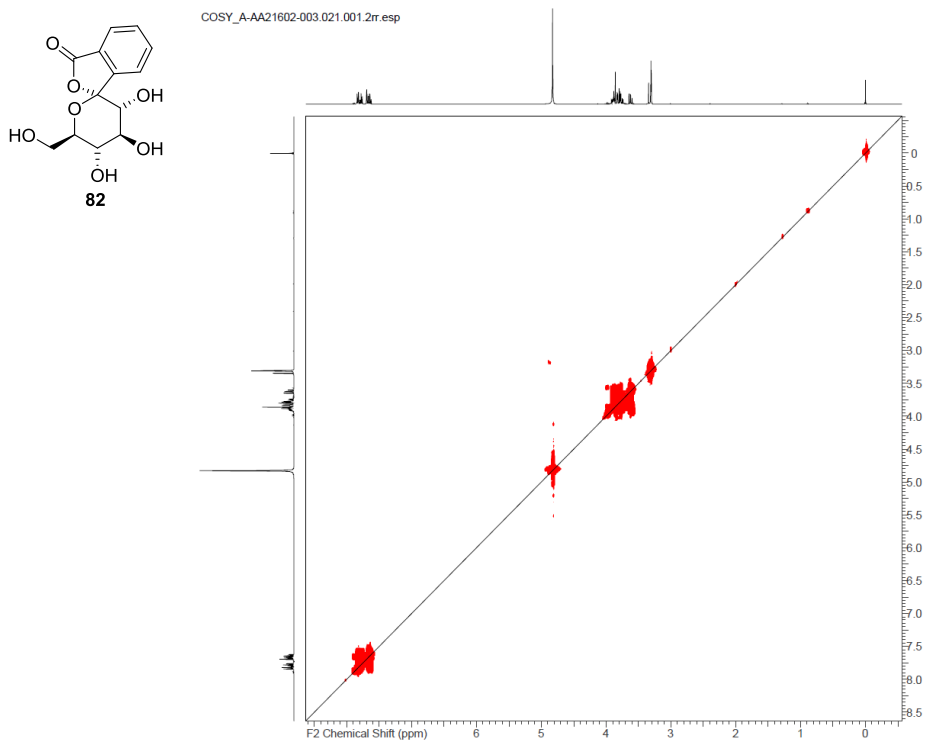
^1H NMR spectrum of **82** (400 MHz, CD_3OD)



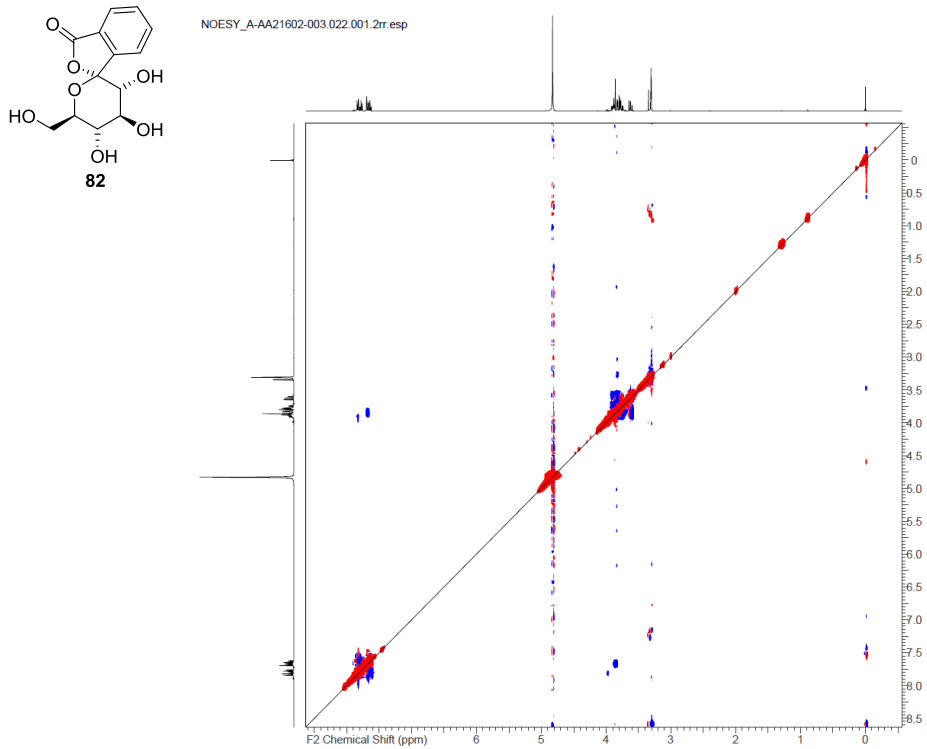
^{13}C NMR spectrum of **82** (100 MHz, CD_3OD)



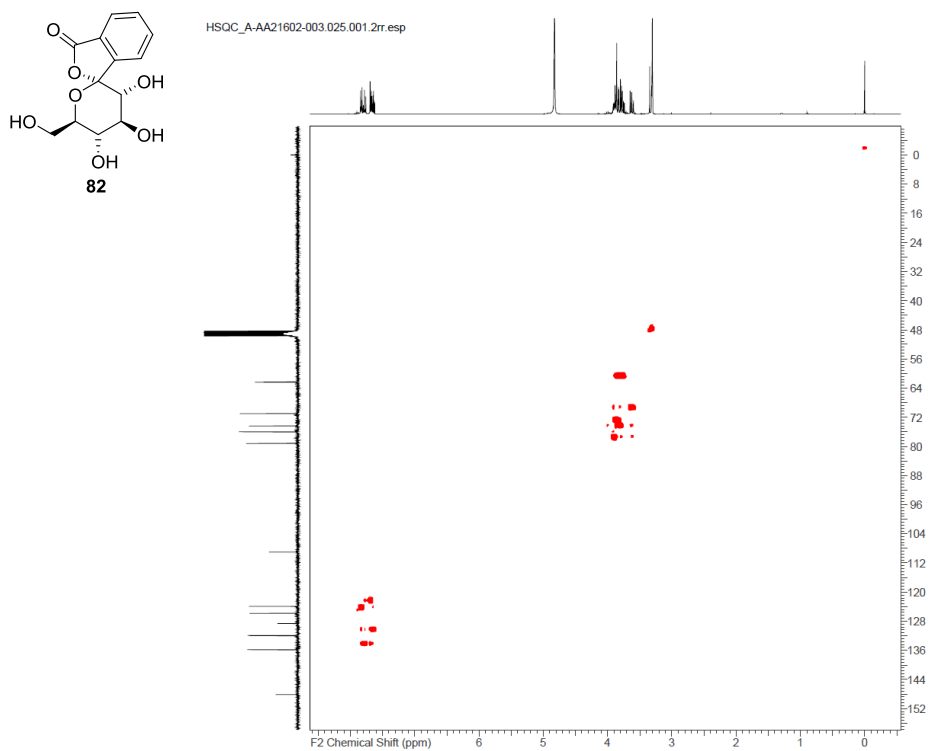
^1H - ^1H COSY spectrum of **82** (400 MHz, CD_3OD)



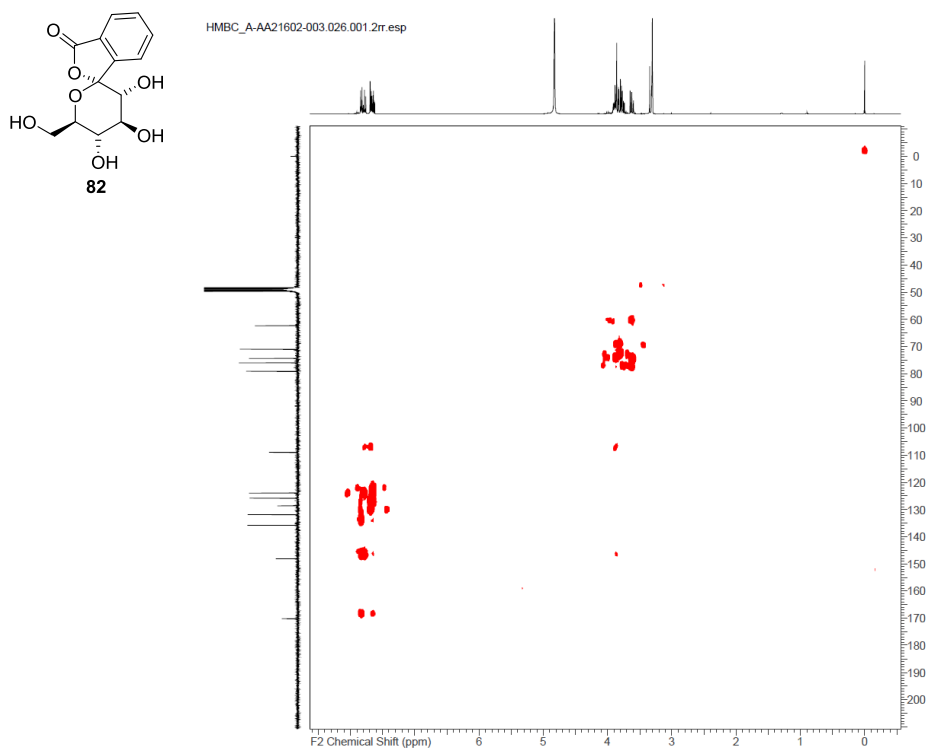
NOESY spectrum of **82** (400 MHz, CD_3OD)



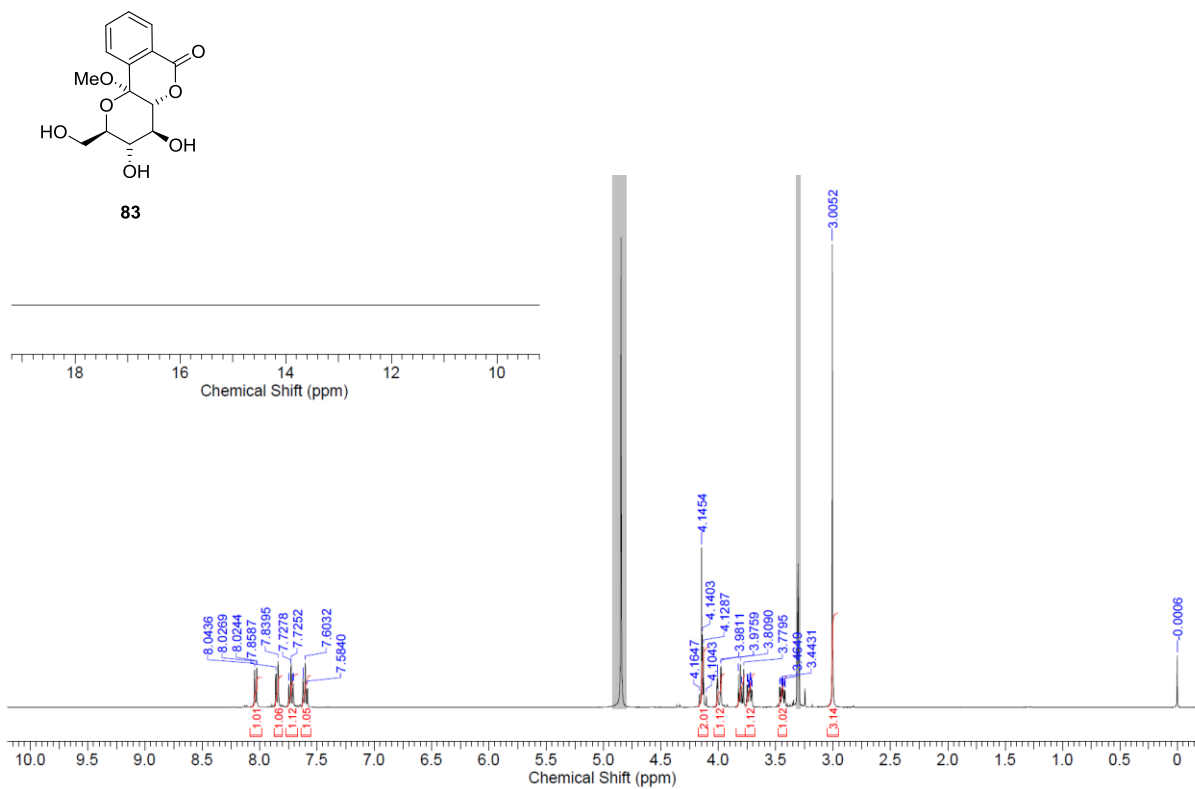
HSQC spectrum of **82** (400 MHz, CD₃OD)



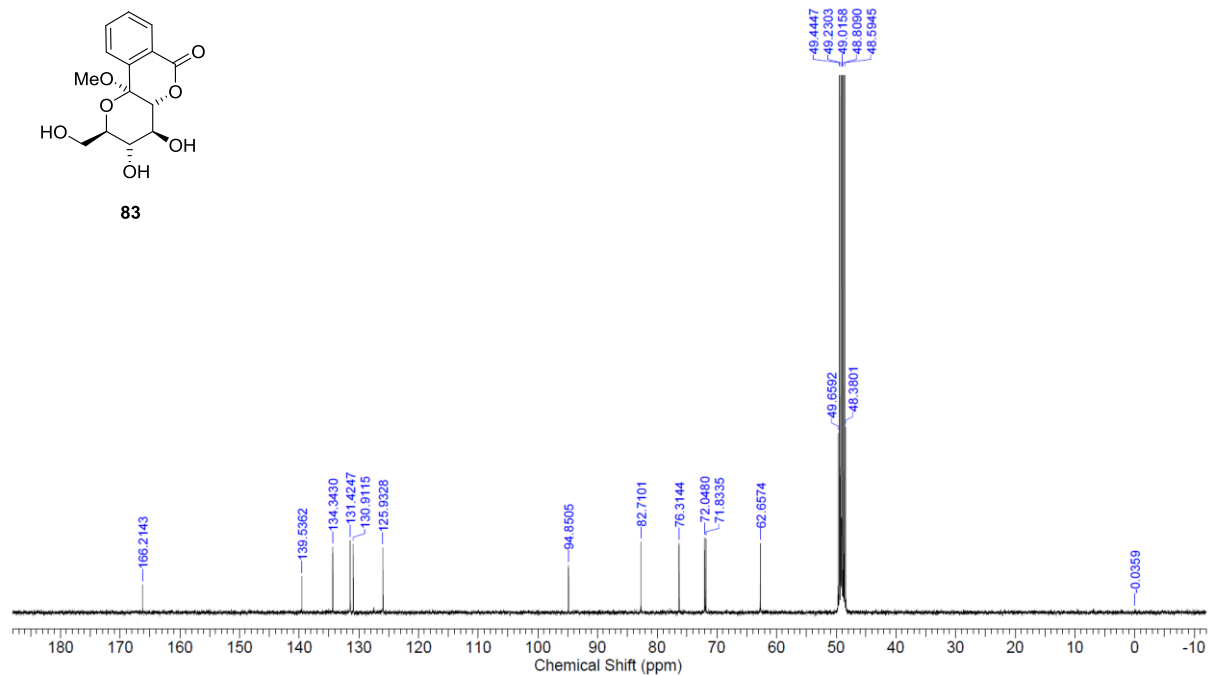
HMBC spectrum of **82** (400 MHz, CD₃OD)



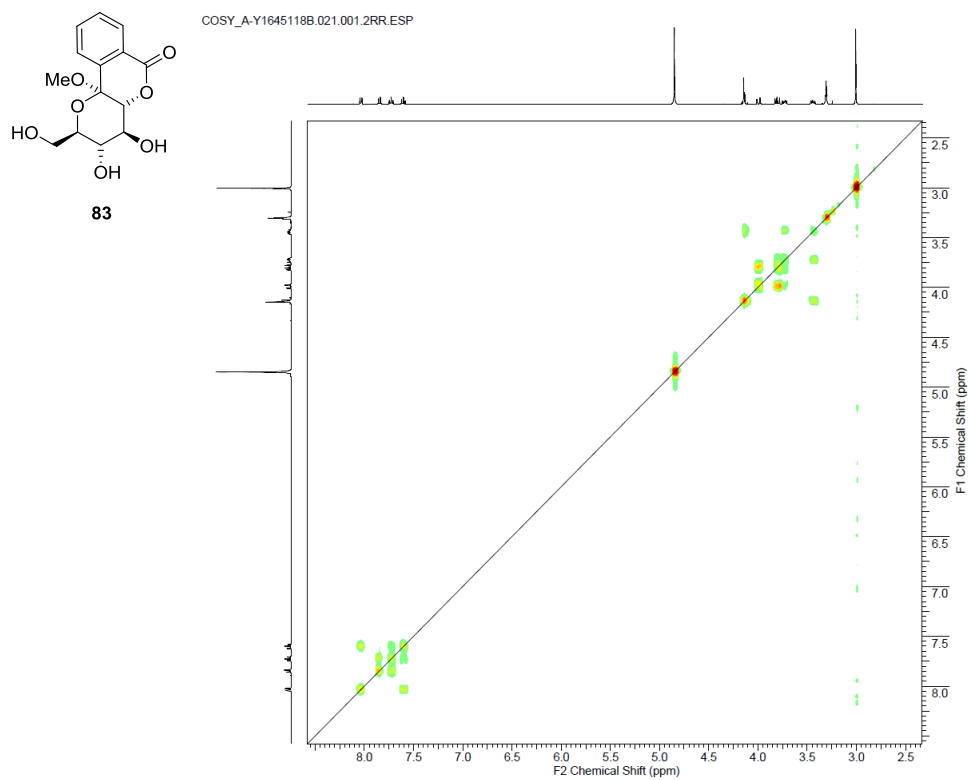
¹H NMR spectrum of **83** (400 MHz, CD₃OD)



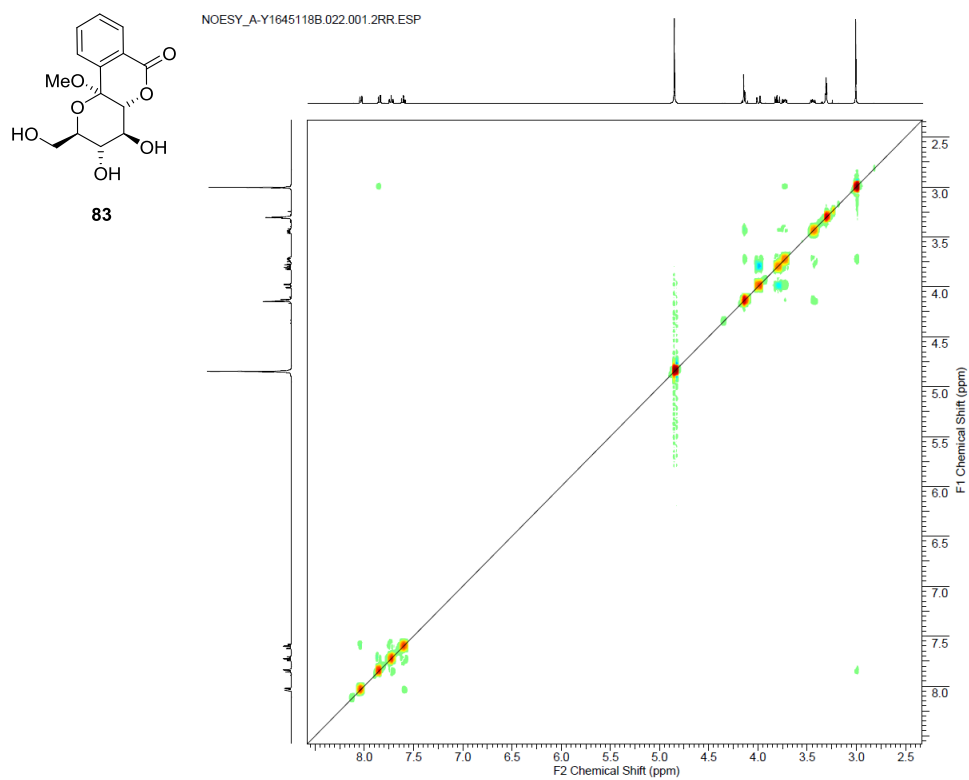
¹³C NMR spectrum of **83** (100 MHz, CD₃OD)



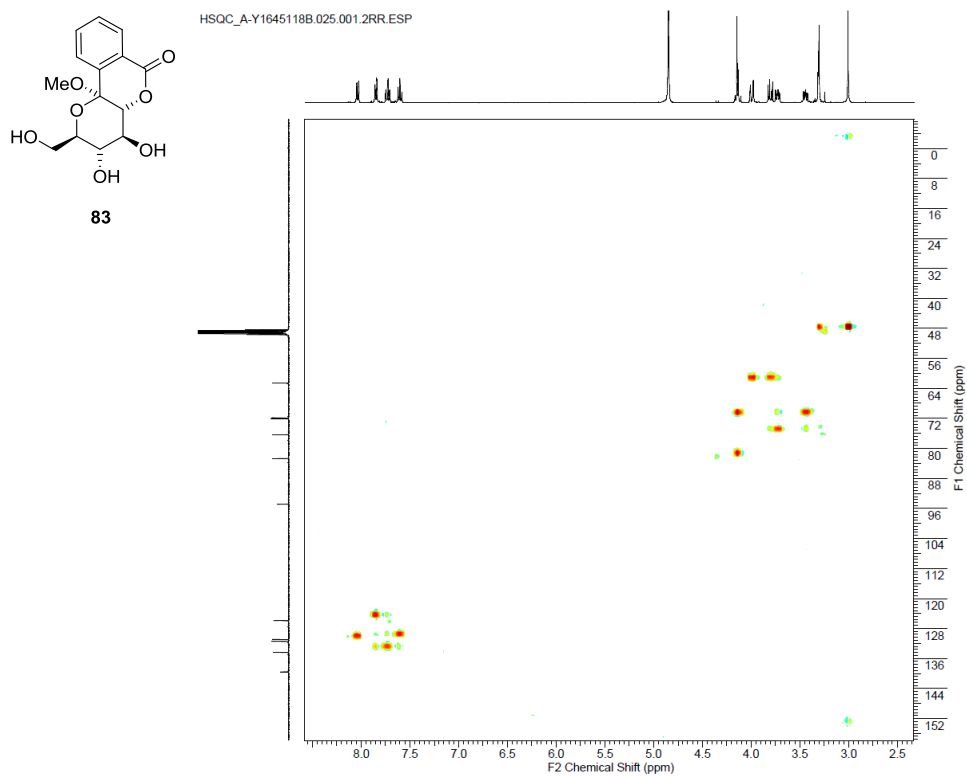
^1H - ^1H COSY spectrum of **83** (400 MHz, CD_3OD)



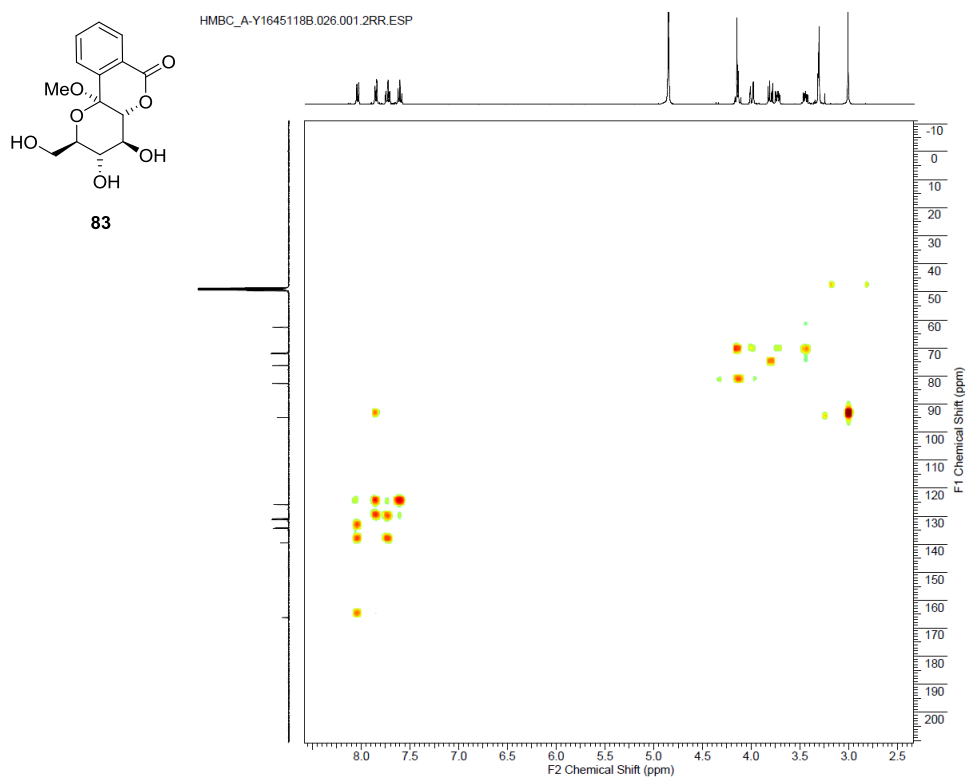
NOESY spectrum of **83** (400 MHz, CD_3OD)



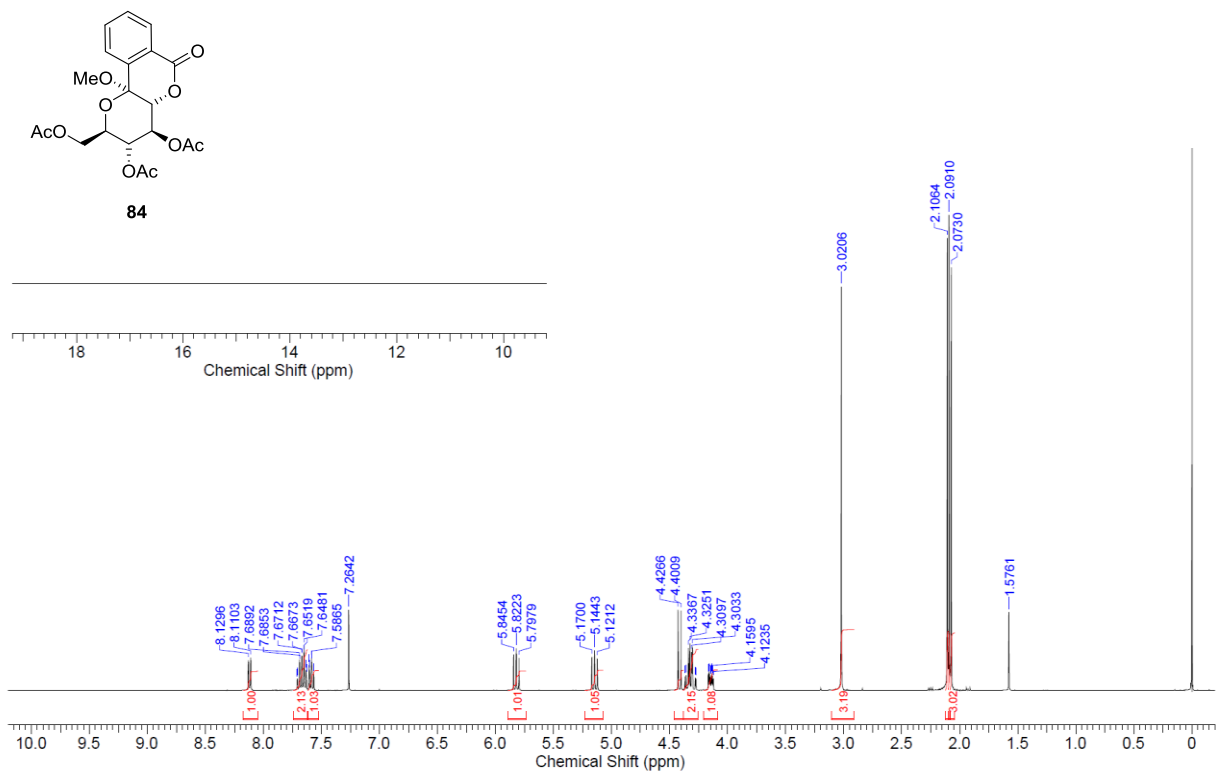
HSQC spectrum of **83** (400 MHz, CD₃OD)



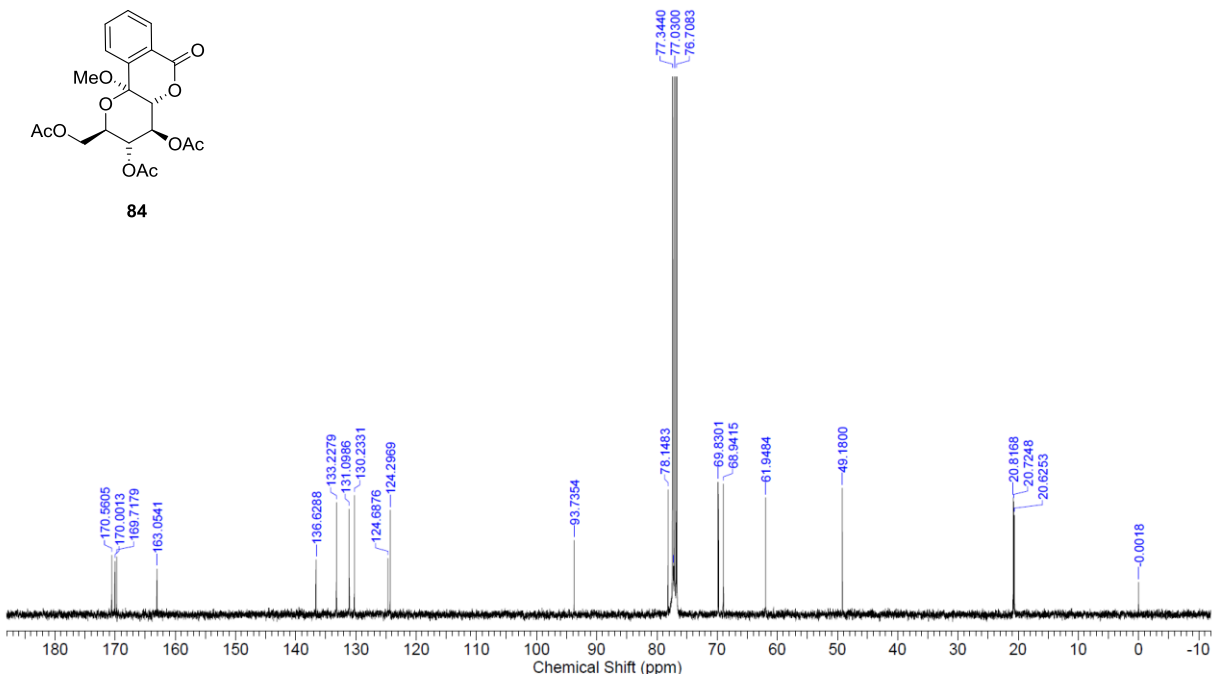
HMBC spectrum of **83** (400 MHz, CD₃OD)



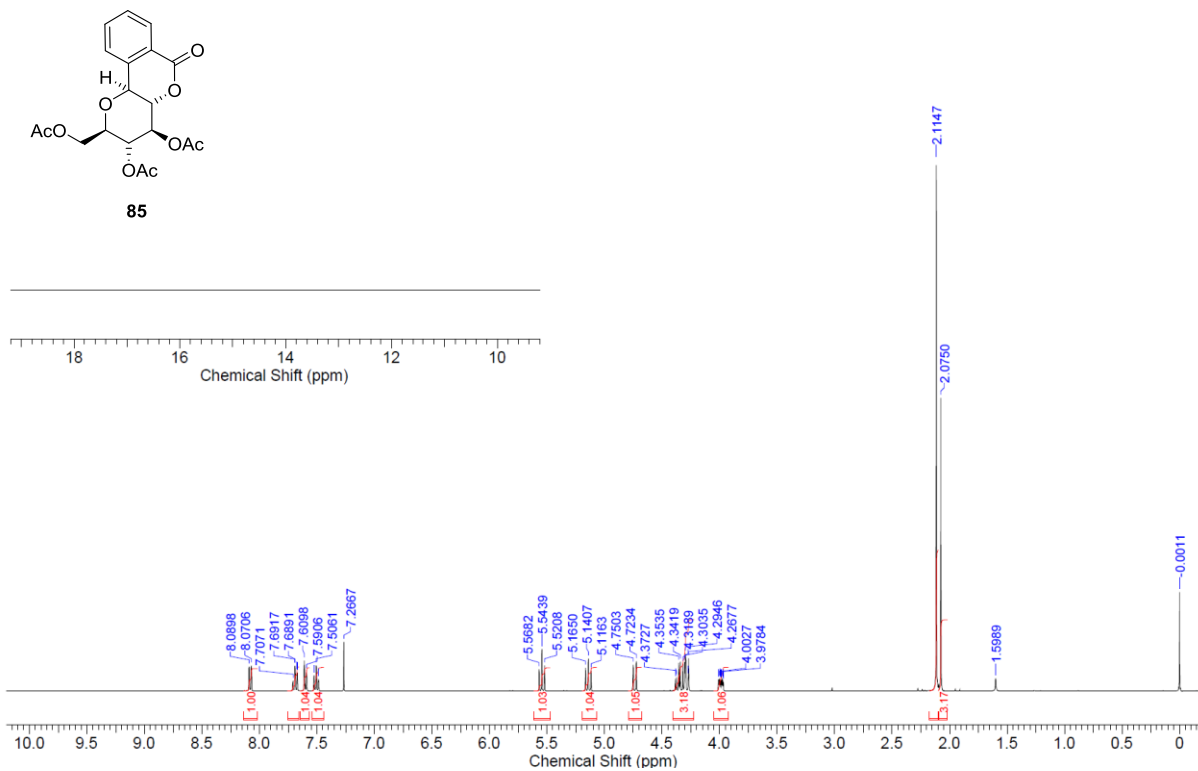
^1H NMR spectrum of **84** (400 MHz, CDCl_3)



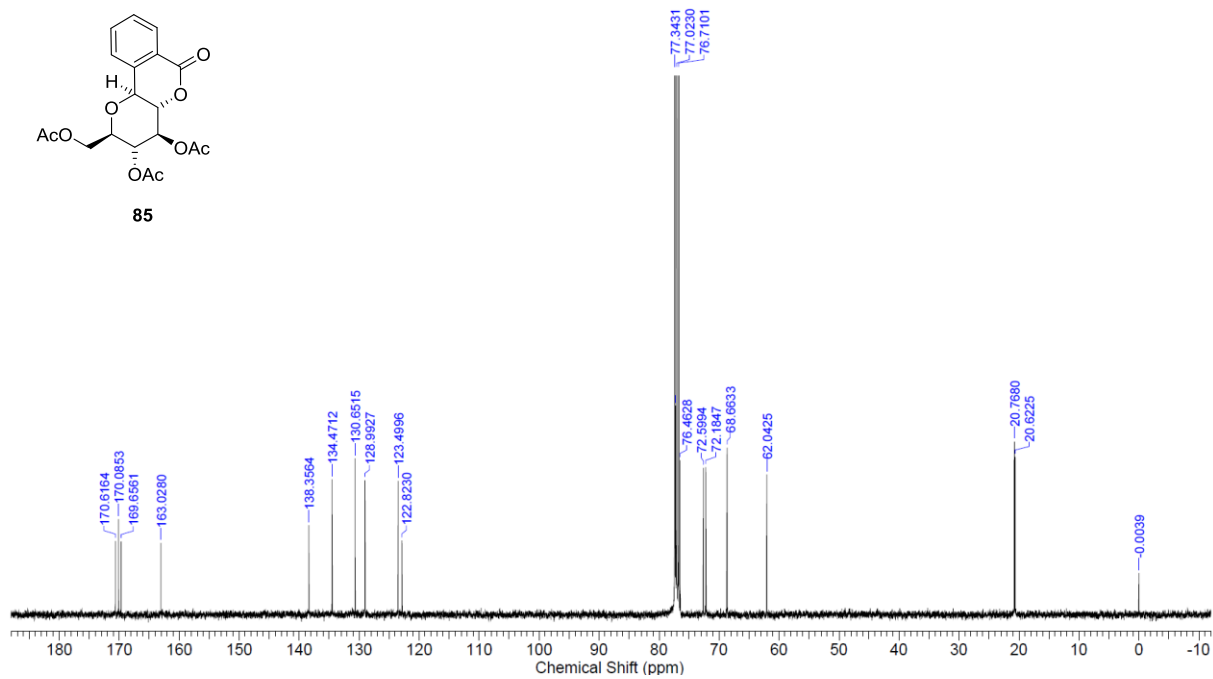
^{13}C NMR spectrum of **84** (100 MHz, CDCl_3)



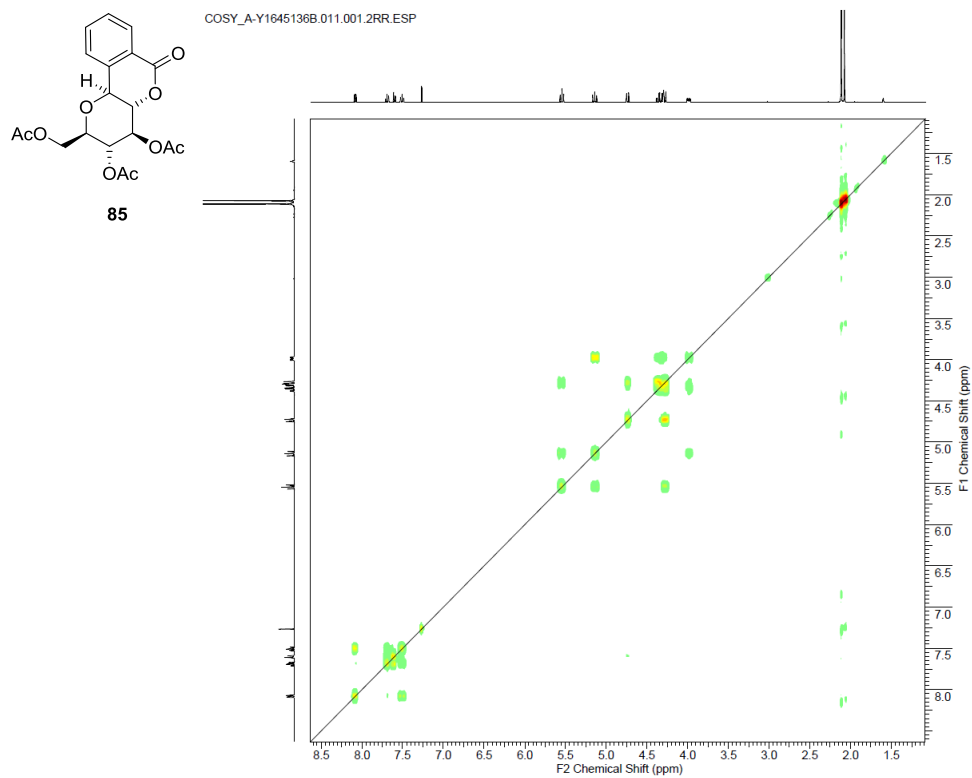
¹H NMR spectrum of **85** (400 MHz, CDCl₃)



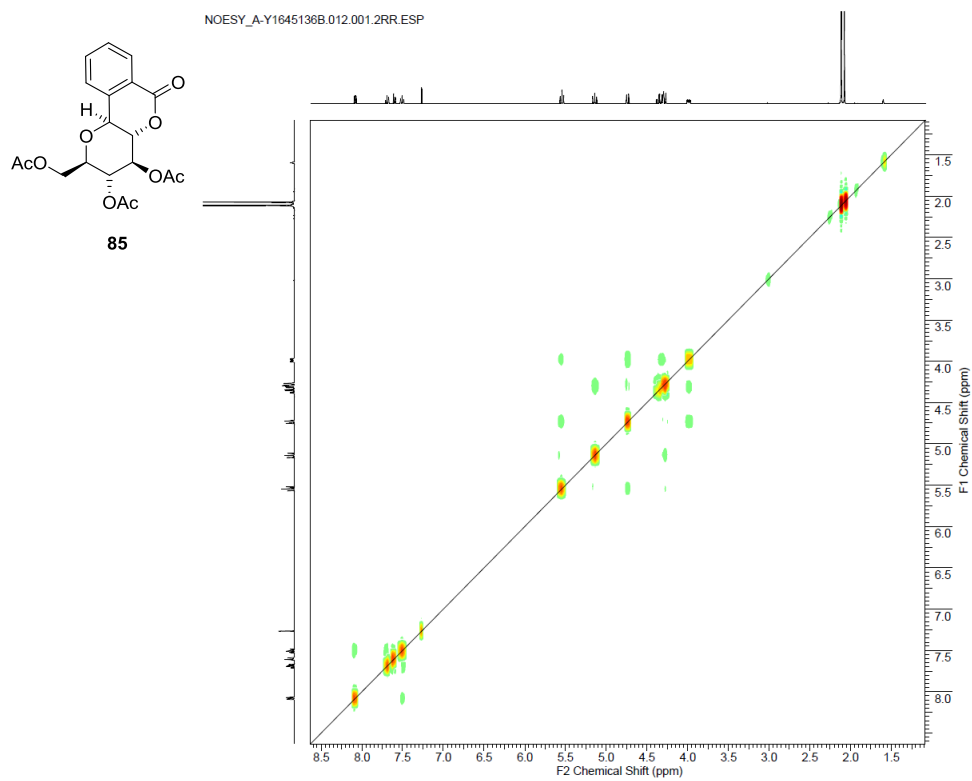
¹³C NMR spectrum of **85** (100 MHz, CDCl₃)



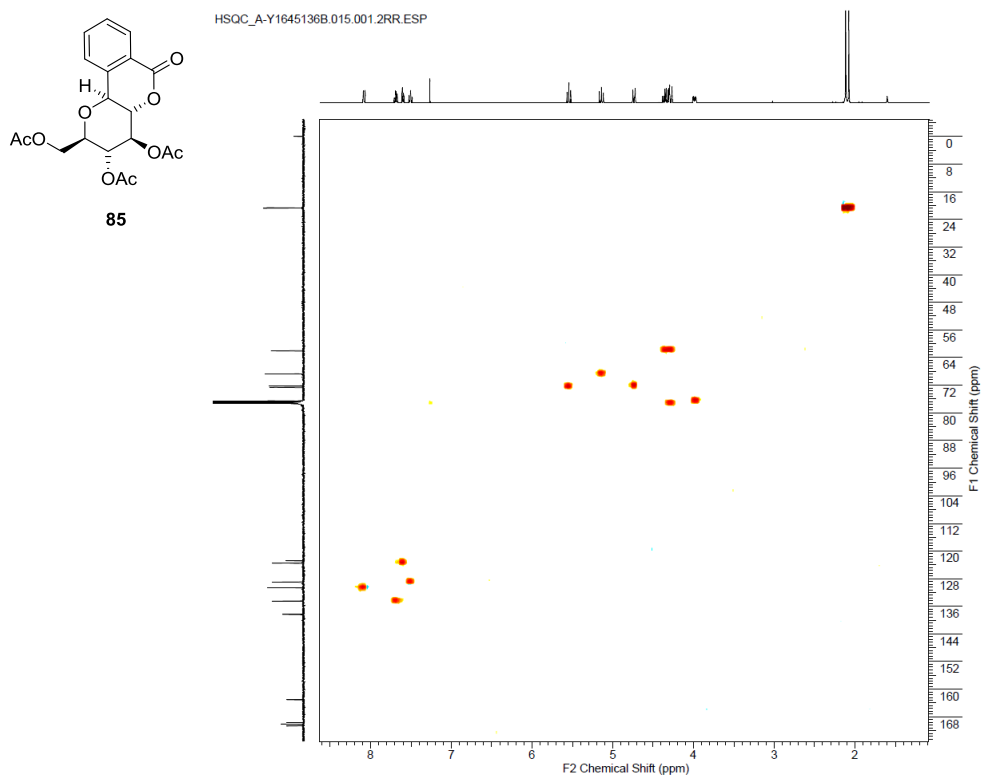
^1H - ^1H COSY spectrum of **85** (400 MHz, CDCl_3)



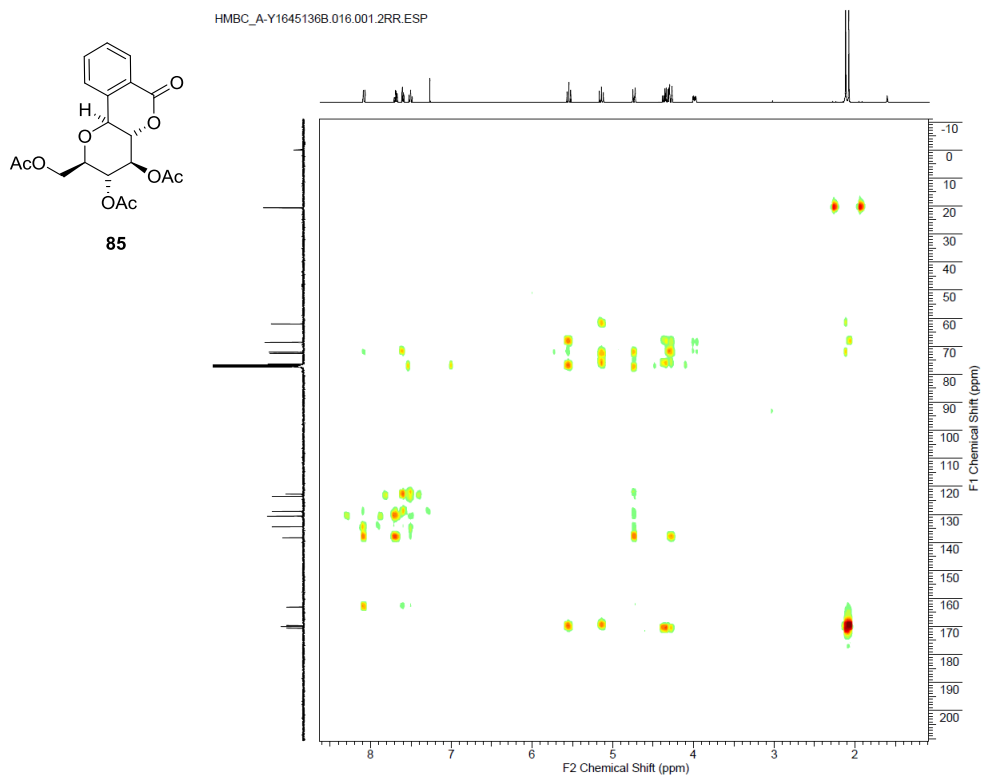
NOESY spectrum of **85** (400 MHz, CDCl_3)



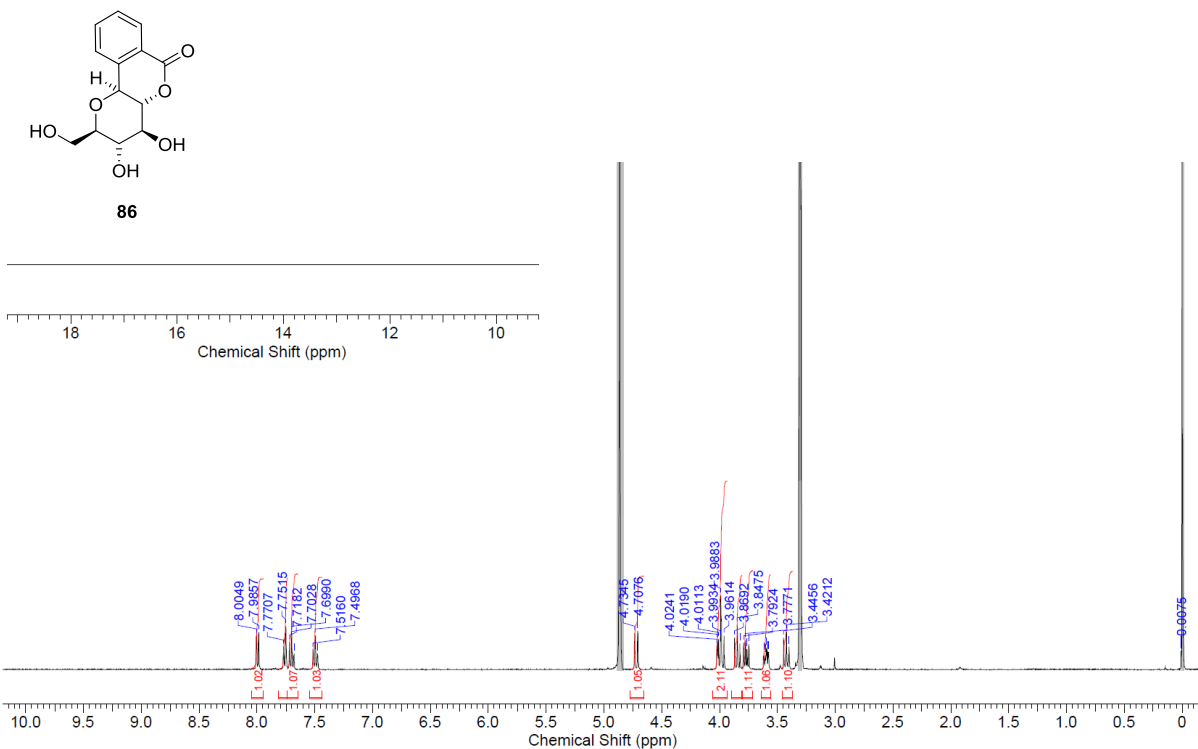
HSQC spectrum of **85** (400 MHz, CDCl₃)



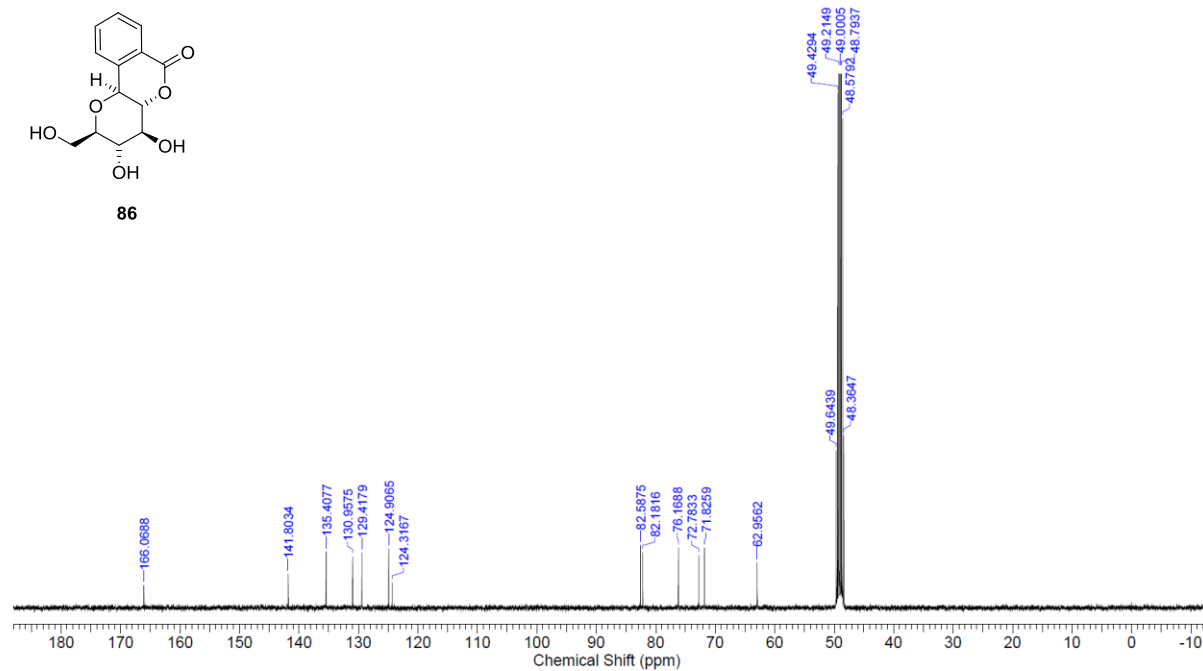
HMBC spectrum of **85** (400 MHz, CDCl₃)



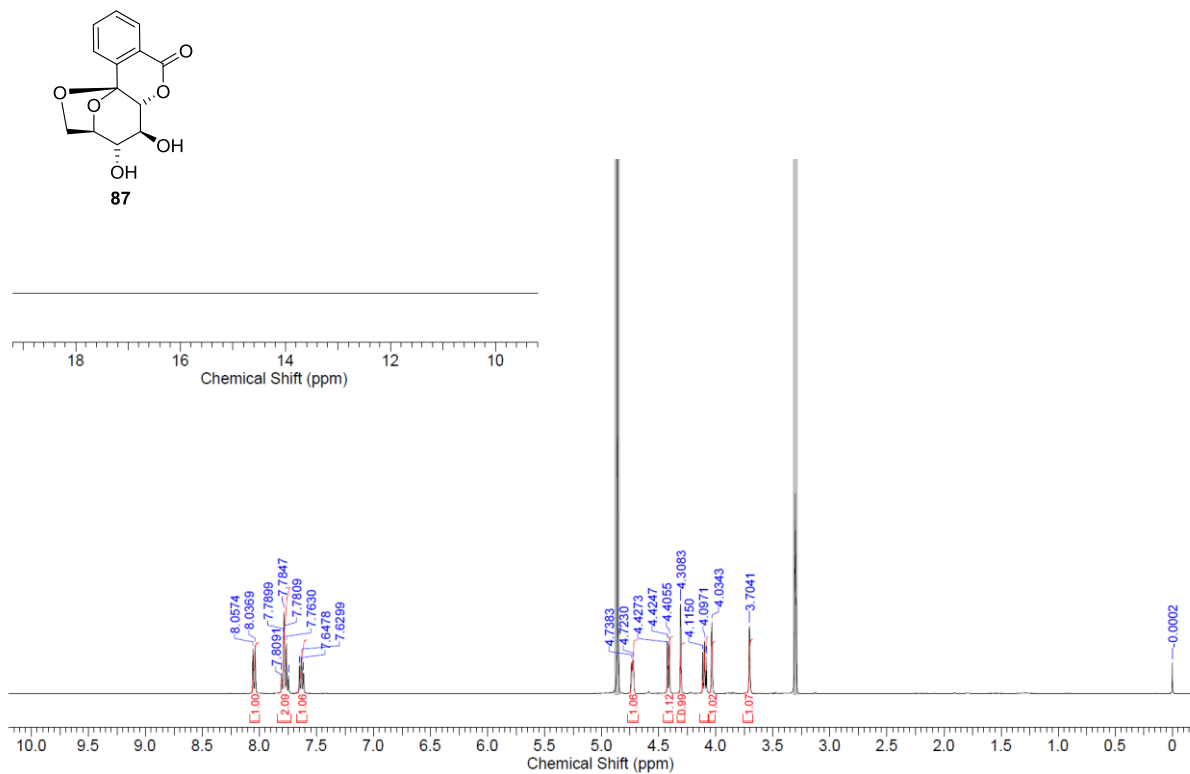
¹H NMR spectrum of **86** (400 MHz, CD₃OD)



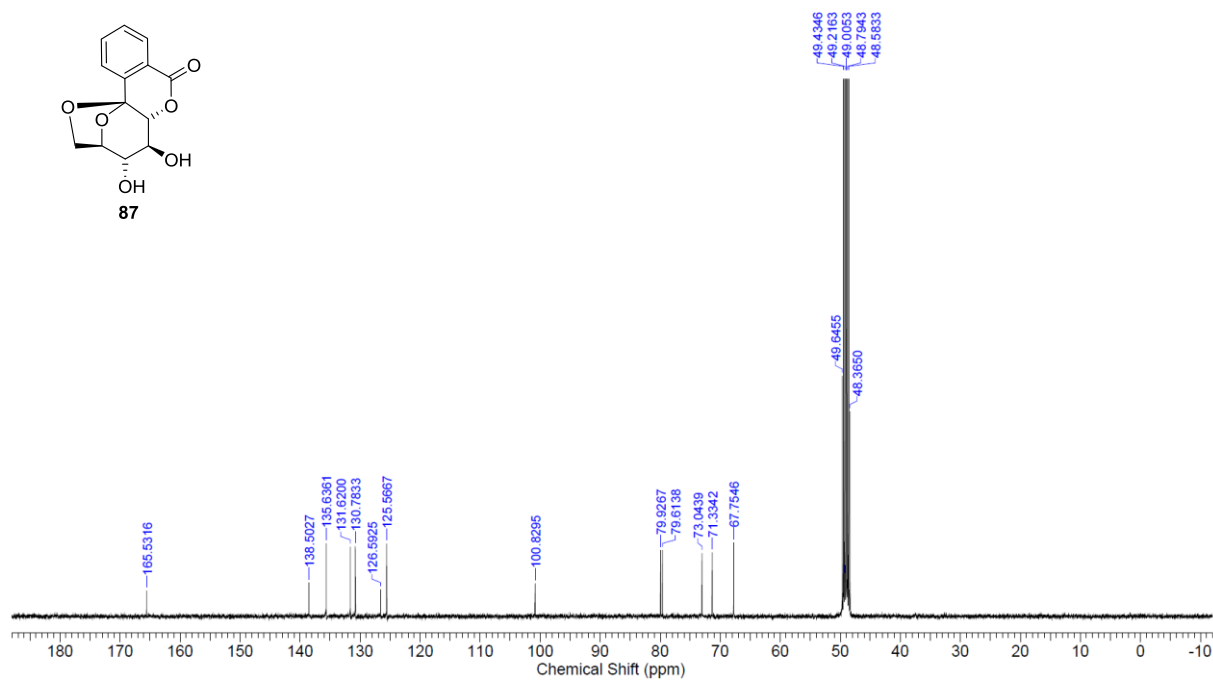
¹³C NMR spectrum of **86** (100 MHz, CD₃OD)



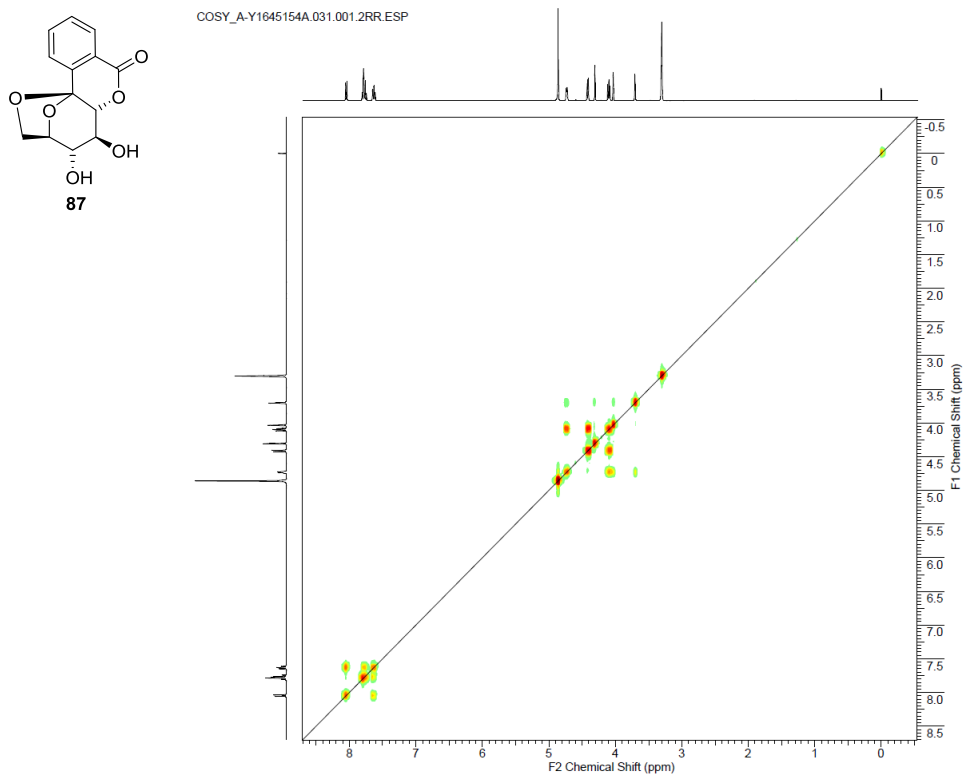
^1H NMR spectrum of **87** (400 MHz, CD_3OD)



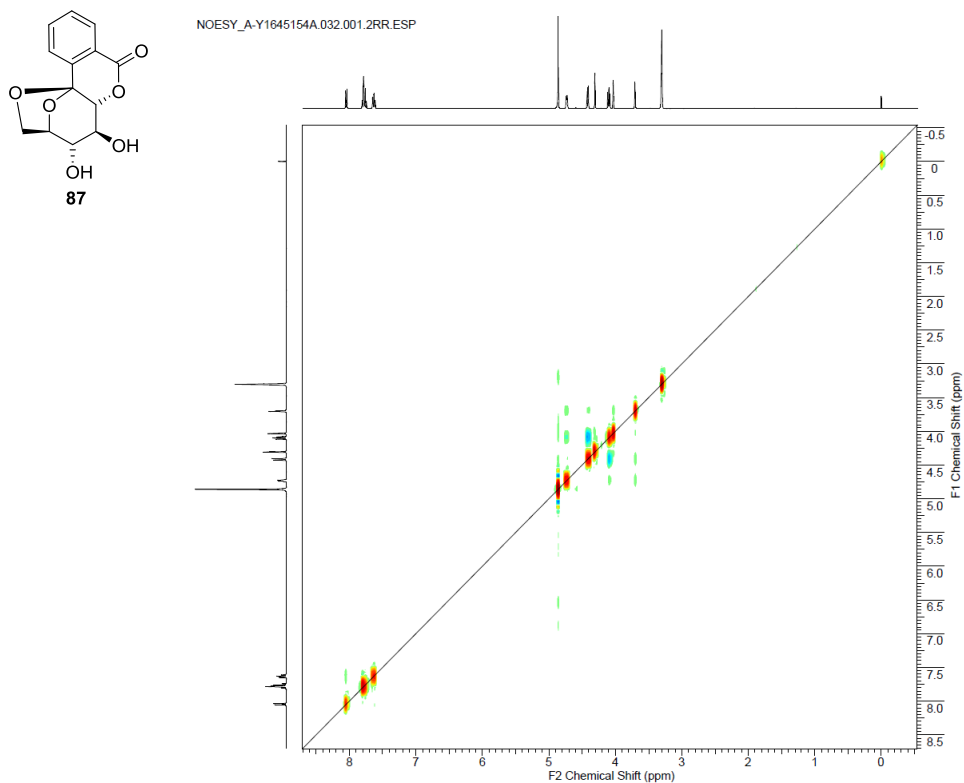
^{13}C NMR spectrum of **87** (100 MHz, CD_3OD)



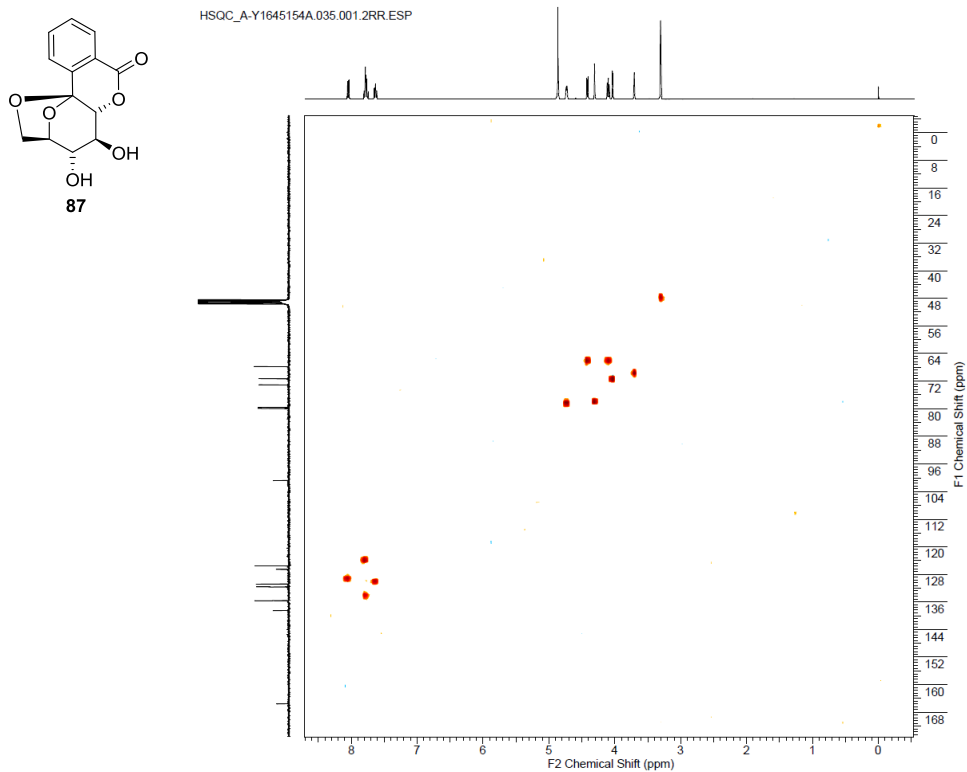
^1H - ^1H COSY spectrum of **87** (400 MHz, CD_3OD)



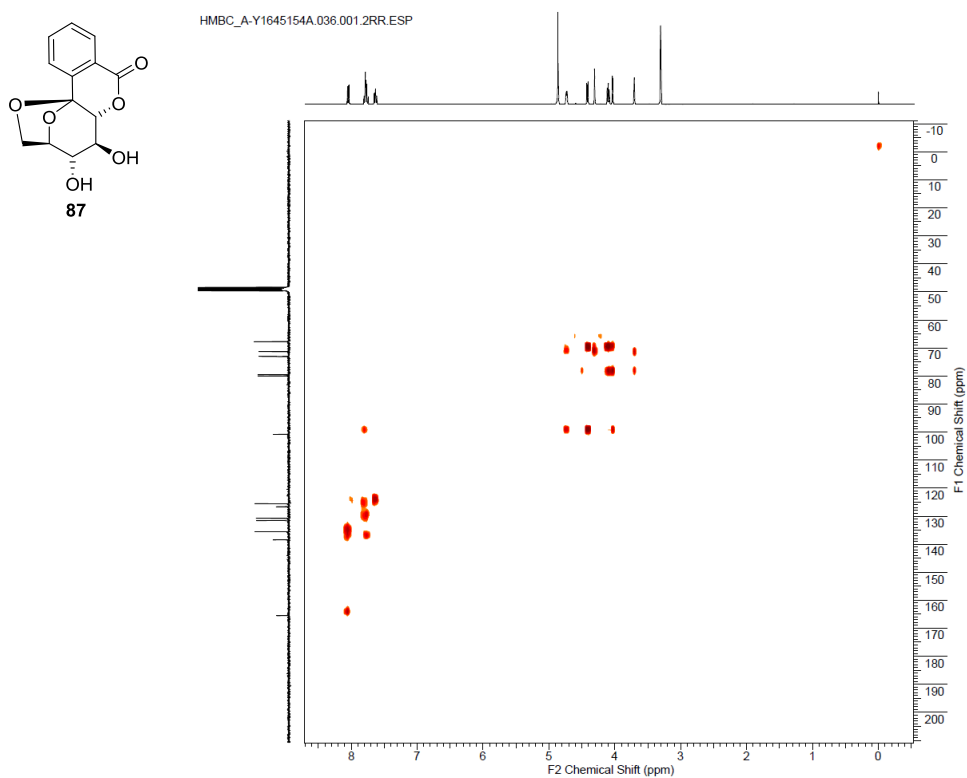
NOESY spectrum of **87** (400 MHz, CD_3OD)



HSQC spectrum of **87** (400 MHz, CD₃OD)

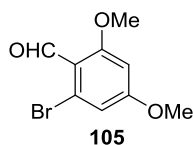


HMBC spectrum of **87** (400 MHz, CD₃OD)



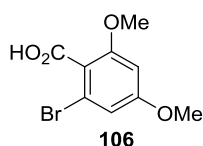
第二章に関する実験

2-Bromo-4,6-dimethoxybenzaldehyde (**105**) (known)³³



POCl_3 (32.2 mL, 366 mmol) was added dropwise at 0 °C to a stirred solution of 1-bromo-3,5-dimethoxybenzene (**101**) (26.5 g, 122 mmol) in DMF (56.7 mL, 733 mmol). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 min, and then the reaction mixture was allowed to warm to rt. After being stirred at rt for 0.5 h, the mixture was heated at 90 °C for 6 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, poured into ice-cold water (500 mL) and basified with 12 M aqueous NaOH and kept overnight at rt. A solid precipitated was filtered off, washed with water and then dissolved with AcOEt (400 mL), treated with MgSO_4 and activated charcoal. The mixture was filtered through a pad of Celite. The filtrate was evaporated in vacuo and dried under vacuum to afford **105** (27.9 g, 93%) as a pale yellow solid. $R_f = 0.39$ (4:1 hexane–EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.87, 3.89 (each 3 H, s), 6.44 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.79 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 10.31 (1 H, s); LRMS (ESI, m/z) 245.04/247.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

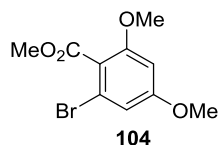
2-Bromo-4,6-dimethoxybenzoic acid (**106**) (known)³³



To a solution of **105** (17.6 g, 71.7 mmol) in dioxane (175 mL)– H_2O (35 mL) were added 2-methyl-2-butene (11.4 mL, 108 mmol), 4 M aqueous NaH_2PO_4 (17.9 mL, 71.7 mmol), and NaClO_2 (9.73 g, 86.1 mmol, purity ca.80 wt %) portionwise at 0 °C. Then the mixture was stirred at the same temperature for 20 min. The reaction mixture was concentrated to one-quarter volume under vacuum, and the mixture was treated with diluted aqueous Na_2SO_3 (100 mL). The mixture was acidified with conc. H_2SO_4 and extracted with EtOAc (100 \times 2 mL). The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaCl (50 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated in vacuo to afford **106** (18.7 g, 98%) as a pale yellow

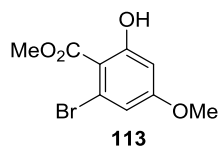
solid; $R_f = 0.36$ (EtOAc only); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.83, 3.86 (each 3 H, s), 6.44 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.74 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz); LRMS (ESI, m/z) 261.1/263.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Methyl 2-bromo-4,6-dimethoxybenzoate (104) (known)³³



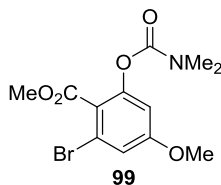
To a solution of **106** (11.0 g, 42.1 mmol) in DMF (44.0 mL) were added Cs_2CO_3 16.5 g (50.6 mmol) and Me_2SO_4 (4.78 mL, 50.6 mmol) at rt. The mixture was heated at 80 °C for 0.5 h. After cooling to rt, to the mixture was added EtOAc (100 mL) and washed with H_2O (100 mL \times 2) and with saturated aqueous NaCl (50 mL). The extract was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (20:1 to 9:1 hexane–EtOAc) to afford **104** (10.5 g, 91%) as a colorless solid; $R_f = 0.18$ (9:1 hexane–EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.80, 3.80, 3.91 (each 3 H, s), 6.41 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.68 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz); LRMS (ESI, m/z) 275.1/277.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Methyl 2-bromo-6-hydroxy-4-methoxybenzoate (113) (known)³³



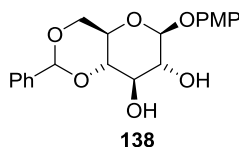
To a cooled solution of **104** (10.5 g, 38.2 mmol) in CH_2Cl_2 (210 mL) was added BBr_3 (38.2 mL, 38.2 mmol, 1 M in CH_2Cl_2) at -78 °C. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was quenched with MeOH (5 mL) and poured onto ice–water (200 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (50 mL \times 1). The extracts were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (20:1 to 9:1 hexane–EtOAc) to afford **113** (8.63 g, 87%) as a colorless solid; $R_f = 0.72$ (4:1 hexane–EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.81, 3.96 (each 3 H, s), 6.43 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.81 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 11.58 (1 H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 52.1, 55.7, 100.7, 106.5, 115.0, 123.5, 163.8, 165.3, 170.0; LRMS (ESI, m/z) 261.1/263.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Methyl 2-bromo-6-(dimethylcarbamoyloxy)-4-methoxybenzoate (**99**)



To a solution of **113** (8.62 g, 33.0 mmol) in DMF (86 mL) were added Cs_2CO_3 (14.0 g, 42.9 mmol) and dimethylcarbamoyl chloride (3.94 mL, 42.9 mmol) at rt. The mixture was stirred at 80 °C for 30 min. The reaction mixture was treated with 10% aqueous citric acid (300 mL) and extracted with EtOAc (150 mL \times 2). The combined organic layers were washed with H_2O (200 mL \times 2), dried over Na_2SO_4 , and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2:1 to 1:1 hexane–EtOAc) to afford **99** (11.0 g, quant) as a colorless solid; $R_f = 0.29$ (3:2 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 2912, 1730, 1715, 1605, 1380, 1302, 1266, 1144, 1098, 1031, 1011, 848, 835, 613; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.00 (3 H, s), 3.04 (3 H, s), 3.80 (3 H, s), 3.88 (3 H, s), 6.77 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.99 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 36.4, 36.8, 52.4, 55.8, 108.3, 116.1, 120.7, 121.4, 150.7, 153.5, 161.2, 165.6; LRMS (ESI, m/z) 332/334 $[\text{M}+\text{H}]^+$; mp 73–75 °C (not recrystallized); Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NBrO}_5$: C, 43.39; H, 4.25; N, 4.22; Br, 24.06; Found: C, 43.43; H, 4.12; N, 4.20; Br, 24.05.

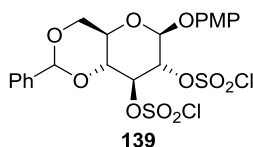
4-Methoxyphenyl 4,6-*O*-benzylidene- β -D-glucopyranoside (**138**)



To a suspension 4-methoxyphenyl β -D-glucopyranoside (**100**) (51.2 g, 179 mmol) in CH_3CN (1 L) were added benzaldehyde dimethyl acetal (40.2 mL, 268 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (1.74 g, 9.20 mmol) at rt, and the mixture was refluxed for 1.5 h. The mixture was cooled to 0 °C and stirred for 0.5 h. The resulting precipitate was collected by filtration, washed with CH_3CN (250 mL \times 2), and dried under vacuum at 60 °C to afford **138** (60.8 g, 91%) as a colorless solid; $R_f = 0.35$ (1:1 hexane–EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.46–3.61 (3 H, m), 3.68–3.83 (2 H, m), 3.75 (3H, s), 4.30 (1 H, dd, $J = 10.2, 5.1$

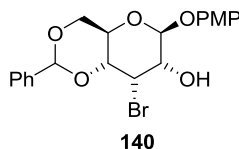
Hz), 4.91 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.60 (1 H, s), 6.84 (2 H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.03 (2 H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.24–7.39 (3 H, m), 7.43–7.54 (2 H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 56.1, 67.7, 69.7, 74.6, 75.8, 82.1, 103.0, 104.0, 115.5, 119.5, 127.5, 129.0, 129.9, 139.1, 152.9, 156.9; LRMS (ESI, m/z) 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-Methoxyphenyl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-bis(chlorosulfonyloxy)- β -D-glucopyranoside (139)



To a cooled solution of **138** (60.7 g, 162 mmol) in pyridine (300 mL)– CH_2Cl_2 (600 mL) was added sulfuryl chloride (33.4 mL, 357 mmol) over 5 min at -78 °C. After being stirred for 0.5 h, to the mixture was added 2 M aqueous H_2SO_4 at -78 °C. (The internal temperature was raised to ca. 10 °C.) The organic layer was separated, washed with 2 M aqueous H_2SO_4 (600 mL) and H_2O (600 mL), dried over MgSO_4 , and filtered to afford **139** (91.1 g, 98%) as a colorless solid; $R_f = 0.31$ (4:1 hexane–EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.63 (1 H, td, $J = 9.7, 5.1$ Hz), 3.79 (3 H, s), 3.88 (1 H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.99 (1 H, t, $J = 9.5$ Hz), 4.47 (1 H, dd, $J = 10.8, 5.1$ Hz), 5.07–5.18 (2 H, m), 5.25 (1 H, t, $J = 8.2$ Hz), 5.63 (1 H, s), 6.86 (2 H, d, $J = 10.8$ Hz), 7.02 (2 H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.33–7.41 (3 H, m), 7.48 (2 H, dd, $J = 6.7, 3.1$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 55.7, 66.0, 68.1, 77.5, 82.6, 83.1, 99.8, 101.7, 114.8, 119.1, 125.9, 128.4, 129.4, 135.8, 149.9, 156.5; LRMS (ESI, m/z) 571/573 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

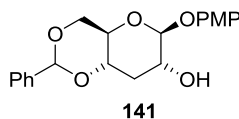
4-Methoxyphenyl 4,6-*O*-benzylidene-3-bromo-3-deoxy- β -D-allopyranoside (140)



To a suspension of **139** (91.0 g, 159 mmol) in CH_2Cl_2 (636 mL) was added tetrabutylammonium bromide (103 g, 319 mmol) at rt, and the mixture was stirred at rt for 2 h. To the mixture were added saturated aqueous NaHCO_3 (600 mL) and NaHCO_3 (30 g) at rt, and the mixture was stirred vigorously at rt for 1 h. The organic layer was separated and evaporated

in vacuo. To the residue were added EtOAc (400 mL), hexane (400 mL), and 1 M aqueous NaOH (400 mL). The organic layer was separated, washed with 1 M aqueous NaOH (400 mL \times 2), and saturated aqueous NaCl (400 mL), dried over MgSO₄, and treated with activated charcoal. The mixture was filtered through a pad of Celite. The filtrate was evaporated in vacuo. The residue was dissolved with Et₂O (500 mL) and evaporated to a half volume in vacuo. To the resultant suspension was added hexane (200 mL), and the mixture was evaporated in vacuo to afford **140** (69.5 g, 99%) as a colorless solid; *R*_f = 0.11 (4:1 hexane–EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.69 (1 H, d, *J* = 6.7 Hz), 3.75–3.79 (1 H, m), 3.78 (3 H, s), 3.83–3.88 (2 H, m), 4.19 (1 H, td, *J* = 9.7, 5.1 Hz), 4.41 (1 H, dd, *J* = 10.2, 5.1 Hz), 4.90 (1 H, t, *J* = 3.3 Hz), 5.23 (1 H, d, *J* = 7.7 Hz), 5.63 (1 H, s), 6.85 (2 H, d, *J* = 6.1 Hz), 7.03 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.33–7.44 (3 H, m), 7.46–7.56 (2 H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 55.7, 56.3, 65.2, 68.7, 69.5, 76.5, 101.0, 101.9, 114.7, 118.6, 126.4, 128.4, 129.4, 136.7, 150.8, 155.8; LRMS (ESI, *m/z*) 437/439 [M+H]⁺.

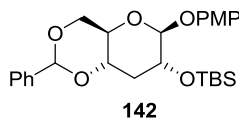
4-Methoxyphenyl 4,6-*O*-benzylidene-3-deoxy- β -D-glucopyranoside (**141**)



Under hydrogen atmosphere, a mixture of **140** (69.0 g, 158 mmol), KHCO₃ (47.4 g, 473 mmol) and Pd(OH)₂/C (11.1 g, 7.90 mmol, 10 wt%, Aldrich) in MeOH (690 mL)–THF (690 mL) was shaken at rt for 7 h (suspension). The reaction mixture was evacuated and backfilled with nitrogen twice, and then diluted with hot CHCl₃ (500 mL). The mixture was filtered and washed with hot CHCl₃. The filtrate was evaporated in vacuo. The residue was dissolved in CHCl₃ (500 mL) at 60 °C. To this almost solution were added H₂O (100 mL) and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with CHCl₃ (100 mL). The combined extract was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuo to afford **141** (59.2 g, quant) as a colorless solid; *R*_f = 0.31 (2:1 hexane–EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.85 (1 H, q, *J* = 11.8 Hz), 2.43 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 2.56 (1 H, dt, *J* = 12.0, 4.6 Hz), 3.50–3.59 (1 H, m), 3.69 (1 H, ddd, *J* = 11.6, 9.0, 4.1 Hz), 3.75–3.97 (5 H, m), 4.34 (1 H, dd, *J* = 10.5, 4.9 Hz), 4.85 (1 H, d, *J* = 7.2 Hz), 5.55 (1 H, s), 6.85 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.01 (2 H, d, *J* = 10.3 Hz), 7.33–7.42 (3 H, m), 7.49 (2 H, dd, *J* = 7.5, 2.3 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 35.1, 55.7, 69.0, 70.8, 75.9, 101.9, 104.4, 114.7, 118.4, 126.2, 128.4, 129.2, 137.2, 150.9, 155.6; LRMS

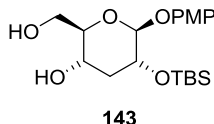
(APCI, m/z) 359 $[M+H]^+$.

4-Methoxyphenyl 2-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-3-deoxy- β -D-glucopyranoside (**142**)



To a suspension of **141** (54.9g, 153 mmol) in DMF (275 mL) were added imidazole (13.6 g, 199 mmol) and TBSCl (27.7 g, 184 mmol), and the mixture was stirred at 60 °C for 2 h. The volatile was evaporated under reduced pressure and the residue was treated with EtOAc (250 mL) and H₂O (100 mL). The organic layer was separated and washed with H₂O (100 mL \times 1) and saturated aqueous NaCl (100 mL \times 1), dried over MgSO₄, and treated activated charcoal. The mixture was filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated in vacuo and the residue was triturated with hot MeOH (150 mL). The mixture was cooled and stirred at rt for 2 h, and then filtered to afford **142** (56.7 g, 78%) as a colorless solid; R_f = 0.33 (9:1 hexane–EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.11, 0.15 (each 3 H, s), 0.89 (9 H, s), 1.86 (1 H, q, J = 11.8 Hz), 2.45 (1 H, dt, J = 12.2, 4.7 Hz), 3.52 (1 H, td, J = 10.8, 5.6 Hz), 3.65 (1 H, ddd, J = 11.8, 8.7, 4.1 Hz), 3.78 (1 H, t, J = 9.8 Hz), 3.78 (3 H, s), 3.87 (1 H, ddd, J = 11.3, 7.2, 5.1 Hz), 4.34 (1 H, dd, J = 10.5, 4.9 Hz), 4.85 (1 H, d, J = 7.2 Hz), 5.53 (1 H, s), 6.84 (2 H, d, J = 9.2 Hz), 6.98 (2 H, d, J = 9.8 Hz), 7.30–7.42 (3 H, m), 7.44–7.51 (2 H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.9, -4.4, 18.1, 25.7, 37.7, 55.7, 69.2, 69.7, 70.4, 75.7, 101.7, 104.3, 114.5, 118.1, 126.2, 128.4, 129.1, 137.3, 151.4, 155.2; LRMS (APCI, m/z) 473 $[M+H]^+$.

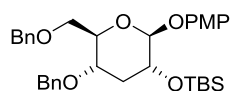
4-Methoxyphenyl 2-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-3-deoxy- β -D-glucopyranoside (**143**)



Under hydrogen atmosphere (1 atm), a mixture of 4-methoxyphenyl 4,6-*O*-benzylidene-2-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-3-deoxy- β -D-glucopyranoside (**142**) (58.0 g, 12.3 mmol) and Pd(OH)₂/C (3.45 g, 2.50 mmol, 10 wt%, Aldrich) in 1:1 MeOH–THF (580 mL) was shaken at rt for 1 h. After removal of the catalyst by filtration, the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1:1 hexane–EtOAc to EtOAc only) to afford **143** (46.4 g, 98%) as a colorless syrup; R_f = 0.34 (2:3

hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 2930, 2857, 1506, 1222, 1108, 1072, 1036, 834, 776, 753; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.11, 0.14 (each 3 H, s), 0.89 (9 H, s), 1.71 (1 H, dt, $J = 12.7, 10.3$ Hz), 2.09 (1 H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.36 (1 H, dt, $J = 12.5, 4.8$ Hz), 2.47 (1 H, d, $J = 5.7$ Hz), 3.49 (1 H, dt, $J = 8.7, 5.1$ Hz), 3.72–3.90 (4 H, m), 3.77 (3 H, s), 4.84 (1 H, d, $J = 6.7$ Hz), 6.83 (2 H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.95 (2 H, d, $J = 9.3$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -4.9, -4.5, 18.1, 25.7, 39.5, 55.7, 63.1, 65.9, 68.9, 79.2, 103.0, 114.6, 117.5, 151.2, 155.0; LRMS (APCI, m/z) 401.9 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.2041, found 385.2042; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -73.4 (c 0.5, CHCl_3).

4-Methoxyphenyl 4,6-di-*O*-benzyl-2-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-3-deoxy- β -D-glucopyranoside (**144**)

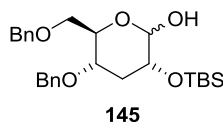


144

To a suspension of NaH (14.3 g, 358 mmol) in DMF (400 mL) were added a solution of **143** (45.9 g, 119 mmol), benzyl bromide (42.6 mL, 358 mmol), and tetrabutylammonium iodide (4.41 g, 11.9 mmol) in DMF (100 mL) at rt over a period of 30 min (~ 55 °C) and the mixture was stirred for another 30 min. To the mixture was added MeOH (30 mL) and the new mixture was stirred for 10 min, then the volatile was evaporated under reduced pressure. To the residue was added H_2O (250 mL) and this was extracted with 1:1 hexane–EtOAc (250 mL). The organic layer was washed with H_2O (100 mL) and saturated aqueous NaCl (100 mL). The aqueous layers were extracted with 1:1 hexane–EtOAc (100 mL). The extracts were combined, dried over MgSO_4 , and then treated with activated charcoal. The mixture was filtered through a pad of Celite and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (20:1 to 9:1 hexane–EtOAc) to afford **144** (57.2 g, 85%) as a colorless syrup; $R_f = 0.26$ (9:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 2929, 2856, 1506, 1248, 1224, 1182, 1062, 835, 777, 753, 734, 696, 670; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.11, 0.14 (each 3 H, s), 0.89 (9 H, s), 1.61 (1 H, q, $J = 11.8$ Hz), 2.44 (1 H, dt, $J = 12.6, 4.8$ Hz), 3.55 (1 H, td, $J = 11.3, 4.6$ Hz), 3.59–3.69 (2 H, m), 3.70–3.75 (1 H, m), 3.76 (3 H, s), 3.84 (1 H, d, $J = 9.3$ Hz), 4.44 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.54 (1 H, d, $J = 12.3$ Hz), 4.57–4.63 (2 H, m), 4.72 (1 H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.78 (2 H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.00 (2 H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.26–7.38 (10 H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -4.8, -4.4, 18.1, 25.8, 37.9, 55.6, 69.1, 69.3, 71.4, 72.1,

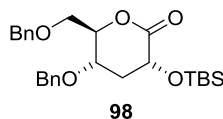
73.5, 78.4, 103.8, 114.4, 117.9, 127.5, 127.7, 127.76, 127.79, 128.3, 128.4, 138.0, 138.4, 151.7, 154.8; LRMS (APCI, m/z) 582 $[M+NH_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $C_{33}H_{44}O_6Si$ $[M+NH_4]^+$ 582.3245, found 582.3252; $[\alpha]_D^{25}$ -41.0 (c 0.5, $CHCl_3$).

4,6-Di-*O*-benzyl-2-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-3-deoxy-D-glucopyranose (145)



To a solution of **144** (19.1 g, 33.8 mmol) in 1:1 toluene– H_2O (382 mL) were added CAN (40.8 g, 74.4 mmol) and CH_3CN (191 mL) at rt. After being stirred for 30 min, the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (100 mL). The extracts were washed with 1:1 saturated aqueous $NaHCO_3$ –saturated aqueous $Na_2S_2O_3$ (400 mL), saturated aqueous $NaCl$ (200 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (9:1 to 4:1 hexane–EtOAc) to afford **145** (10.7 g, 69%) as a slightly yellow solid; R_f = 0.40 (4:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 3372, 2953, 2928, 2857, 1471, 1454, 1366, 1290, 1250, 1220, 1164, 1098, 1075, 1033, 1019, 982, 871, 834, 774, 747, 699, 682, 665, 622; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 3:1 anomeric mixture) δ 0.06–0.10 (6 H, m), 0.88 (9 H, s), 1.47–1.78 (1 H, m), 2.10–2.38 (1 H, m), 2.88–2.92 (1 H, m), 3.35–5.06 (10 H, m), 7.16–7.40 (10 H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ -4.8 , -4.7 , -4.4 , 18.0, 18.1, 25.76, 25.79, 32.9, 37.6, 68.3, 68.6, 69.2, 70.4, 70.8, 71.1, 71.3, 71.4, 72.1, 73.5, 73.6, 78.1, 92.2, 99.2, 127.60, 127.63, 127.68, 127.73, 127.9, 128.33, 128.36, 128.39, 138.0, 138.1, 138.22, 138.25; LRMS (APCI, m/z) 476 $[M+NH_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $C_{26}H_{38}O_5Si$ $[M+NH_4]^+$ 476.2827, found 476.2822.

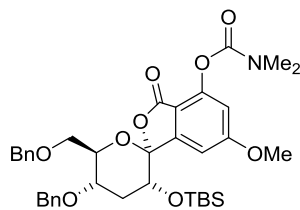
4,6-Di-*O*-benzyl-2-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-3-deoxy-D-glucono-1,5-lactone (98)



To a solution of **145** (20.5 g, 44.7 mmol) in CH_2Cl_2 (410 mL) was added Dess–Martin periodinane (22.8 g, 53.6 mmol) at rt and the mixture was stirred for 2 h. The reaction mixture was washed with 3:1 saturated aqueous $NaHCO_3$ –saturated aqueous $Na_2S_2O_3$ (400 mL), saturated aqueous $NaHCO_3$ (400 mL), and then saturated aqueous $NaCl$ (200 mL). The organic

layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane only to 6:1 hexane–EtOAc) to afford **98** (18.3g, 90%) as a colorless syrup; *R*_f = 0.36 (6:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm⁻¹) 2929, 2856, 1756, 1455, 1362, 1252, 1070, 836, 779, 734, 696; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.08, 0.14 (each 3 H, s), 0.89 (9 H, s), 2.00 (1 H, dt, *J* = 13.1, 9.6 Hz), 2.40 (1 H, dt, *J* = 13.0, 5.6 Hz), 3.73 (2 H, d like), 4.01 (1 H, td, *J* = 8.7, 5.7 Hz), 4.21 (1 H, dd, *J* = 9.5, 5.4 Hz), 4.42–4.52 (3 H, m), 4.55–4.64 (2 H, m), 7.21–7.40 (10 H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -5.6, -4.7, 18.3, 25.7, 35.2, 67.0, 68.7, 70.1, 71.6, 73.6, 81.4, 127.83, 127.84, 128.0, 128.46, 128.49, 137.6, 137.7, 171.0; LRMS (APCI, *m/z*) 457 [M+H]⁺; HRMS (APCI, *m/z*) calcd for C₂₆H₃₆O₅Si [M+H]⁺ 457.2405, found 457.2409; [α]_D²⁵ +62.5 (*c* 0.5, CHCl₃).

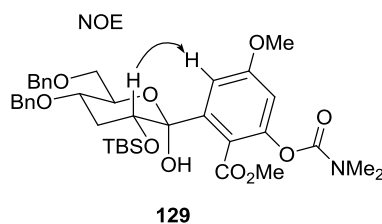
[(1*R*,3'*R*,5'*S*,6'*R*)-5'-Benzyloxy-6'-(benzyloxymethyl)-3'-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-6-methoxy-3-oxo-spiro[isobenzofuran-1,2'-tetrahydropyran]-4-yl] *N,N*-dimethylcarbamate (97**)**



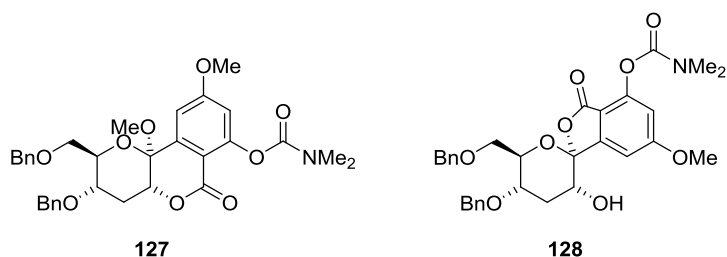
97

In a flame-dried 50 mL three-necked round bottom flask equipped with a nitrogen balloon, 1-bromo-2,4,6-triisopropylbenzene (640 mg, 2.26 mmol, Wako) was placed and the flask was evacuated and backfilled with nitrogen twice. 6.02 mL of THF was charged into the flask and this was cooled to -78 °C, *n*BuLi (1.41 mL, 2.26 mmol, 1.60 M in hexane, Kanto) was added dropwise over 1 min and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. To the colorless solution was added dropwise over a period of 10 min a solution of aryl bromide **99** (500 mg, 1.51 mmol) and δ-lactone **98** (684 mg, 1.51 mmol), which were beforehand combined and dried azeotropically with toluene, in THF (2.51 mL) at -78 °C and then stirred at the same temperature for 10 min. The reaction mixture was quenched with methanol (0.610 mL, 15.1 mmol) and to this was added saturated aqueous NaHCO₃ (30 mL), and then the mixture was extracted with EtOAc (30 mL × 2). The extracts were washed with saturated aqueous NaCl (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue

dropwise over 1 min and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. To the colorless solution was added dropwise over a period of 10 min a solution of aryl bromide **99** (500 mg, 1.51 mmol) and δ -lactone **98** (684 mg, 1.51 mmol), which were beforehand combined and dried azeotropically with toluene, in THF (2.51 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and then stirred at the same temperature for 10 min. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (30 mL) and extracted with EtOAc (30 mL \times 2). The extracts were washed with saturated aqueous NaCl (30 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (9:1 to 3:1 to 2:1 hexane–EtOAc) to afford **97** (860 mg, 84%) as a colorless syrup and **129** (53 mg, 5%) as a colorless syrup. **129**: $R_f = 0.20$ (2:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 3471, 2929, 2856, 1775, 1726, 1707, 1613, 1454, 1384, 1316, 1270, 1156, 1104, 1072, 1032, 866, 835, 776, 743, 696, 445; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0.40 , -0.17 (each 3 H, s), 0.00 (3 H, s), 0.79 (9 H, s), 1.77 (1 H, q, $J = 11.3$ Hz), 2.25 (1 H, dt, $J = 12.1$, 4.8 Hz), 2.99 , 3.02 (each 3 H, s), 3.50 (1 H, s), 3.57 – 3.68 (2 H, m), 3.66 (3 H, s), 3.72 (1 H, dd, $J = 10.8$, 3.1 Hz), 3.79 (3 H, s), 4.07 (1 H, ddd, $J = 10.3$, 4.6 , 2.6 Hz), 4.37 (1 H, dd, $J = 11.3$, 5.1 Hz), 4.46 – 4.54 (2 H, m), 4.58 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.62 (1 H, d, $J = 10.8$ Hz), 6.77 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.03 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.22 – 7.35 (10 H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -5.6 , -5.2 , 17.8 , 25.8 , 35.4 , 36.4 , 36.7 , 52.0 , 55.6 , 69.5 , 71.0 , 71.3 , 71.5 , 73.0 , 73.4 , 97.4 , 108.3 , 111.8 , 118.3 , 127.4 , 127.66 , 127.73 , 128.3 , 128.4 , 138.4 , 138.6 , 142.0 , 150.0 , 153.8 , 159.7 , 168.1 ; LRMS (APCI, m/z) 727 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{NO}_{10}\text{Si}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 727.3621 , found 727.3599 ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +52.7$ (c 0.33 , CHCl_3). The C- β configuration of **129** was confirmed by NOE measurement as shown below.

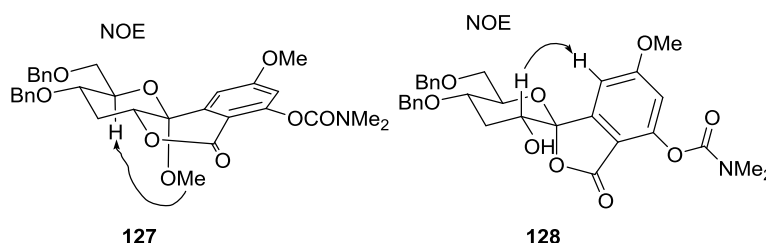


Synthesis of [(2*R*,3*S*,4*aR*,10*bS*)-3-benzyloxy-2-(benzyloxymethyl)-9,10*b*-dimethoxy-6-oxo-2,3,4,4*a*-tetrahydropyrano[3,2-*c*]isochromen-7-yl] *N,N*-dimethylcarbamate (127**) and [(1*R*,3'*R*,5'*S*,6'*R*)-5'-benzyloxy-6'-(benzyloxymethyl)-3'-hydroxy-6-methoxy-3-oxo-spiro[isobenzofuran-1,2'-tetrahydropyran]-4-yl] *N,N*-dimethylcarbamate (**128**)**

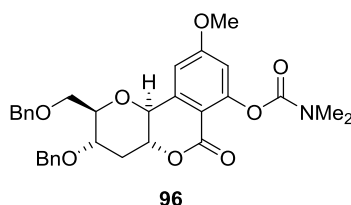


To a solution of **97** (820 mg, 1.21 mmol) in MeOH (4.84 mL) was added methanesulfonic acid (0.236 mL, 3.63 mmol) at rt and the mixture was stirred at 50 °C for 64 h. After cooling, the mixture was diluted with EtOAc (30 mL) and washed with saturated aqueous NaHCO₃ (30 mL) and saturated aqueous NaCl (30 mL). The aqueous layers were extracted with EtOAc (30 mL). The extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2:1 to 1:1 hexane–EtOAc) to afford **127** (465 mg, 67%) as a colorless syrup and recovered **128** (137 mg, 20%, the desilylated product of **97**) as a colorless amorphous powder. **127**: *R_f* = 0.38 (1:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm⁻¹) 2940, 1726, 1613, 1390, 1340, 1251, 1205, 1146, 1099, 1056, 739, 698; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.26 (1 H, q, *J* = 12.8 Hz), 2.45 (1 H, dt, *J* = 11.2, 4.7 Hz), 3.00 (3 H, s), 3.06 (3 H, s), 3.15 (3 H, s), 3.65 (1 H, ddd, *J* = 10.8, 9.8, 4.6 Hz), 3.74–3.83 (2 H, m), 3.84–3.92 (1 H, m), 3.88 (3 H, s), 4.29 (1 H, dd, *J* = 12.3, 4.6 Hz), 4.46 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.53–4.74 (3 H, m), 6.74 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.04 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.20–7.41 (10 H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 29.0, 36.75, 36.81, 48.9, 55.8, 68.7, 71.2, 71.5, 73.3, 73.5, 75.8, 91.9, 108.3, 109.8, 110.4, 127.55, 127.62, 127.9, 128.4, 128.5, 137.7, 138.4, 141.0, 154.2, 154.6, 161.0, 163.4; LRMS (APCI, *m/z*) 578 [M+H]⁺; HRMS (APCI, *m/z*) calcd for C₃₂H₃₅NO₉ [M+H]⁺ 578.2385, found 578.2372; [α]_D²⁵ +36.3 (*c* 0.5, CHCl₃). **128**: *R_f* = 0.16 (1:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm⁻¹) 2936, 1769, 1729, 1611, 1389, 1200, 1147, 1070, 1025, 954, 931, 734, 697; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.93 (1 H, q, *J* = 11.8 Hz), 2.33 (1 H, d, *J* = 8.7 Hz), 2.54 (1 H, dt, *J* = 11.8, 4.6 Hz), 3.00, 3.15 (each 3 H, s), 3.59 (1 H, dd, *J* = 11.3, 1.5 Hz), 3.76–3.85 (2 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.86–3.94 (1 H, m), 4.01 (1 H, ddd, *J* = 9.7, 3.1, 2.1 Hz), 4.45 (1 H, d, *J* = 12.8 Hz), 4.49 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.56 (1 H, d, *J* = 12.3 Hz), 4.63 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 6.80 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.91 (1 H, d, *J* = 1.5 Hz), 7.23–7.45 (10 H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 34.7, 36.77, 36.84, 56.2, 68.3, 68.9, 70.8, 71.1, 73.4, 76.3, 104.3, 105.2, 111.1, 111.7, 127.6, 127.7, 127.8, 128.35, 128.41, 138.0, 138.2, 149.7, 150.6, 153.5, 165.3, 166.3; LRMS (APCI, *m/z*) 564 [M+H]⁺; HRMS (APCI, *m/z*) calcd for C₃₁H₃₃NO₉ [M+NH₄]⁺ 581.2494, found 581.2483; [α]_D²⁵

+55.0 (c 0.5, CHCl_3). The C - β configuration of **127** was confirmed by NOE measurement as shown below. The C - β configuration of **128** was confirmed by NOE measurement as shown below.

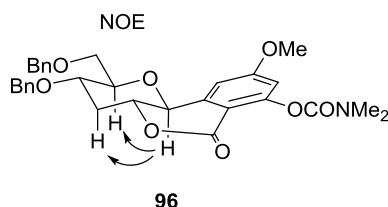


[(2*R*,3*S*,4*aR*,10*bS*)-3-Benzyl-oxy-2-(benzyloxymethyl)-9-methoxy-6-oxo-3,4,4*a*,10*b*-tetrahydro-2*H*-pyrano[3,2-*c*]isochromen-7-yl] *N,N*-dimethylcarbamate (96**)**

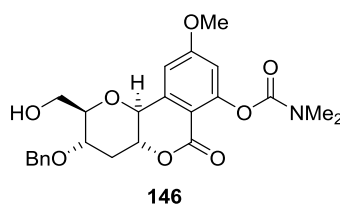


To a cooled solution of **127** (6.28 g, 10.9 mmol) and Et_3SiH (17.4 mL, 109 mmol) in CH_2Cl_2 (126 mL) were added $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (13.8 mL, 109 mmol) and then trifluoroacetic acid (8.08 mL, 109 mmol) at -40 °C. The mixture was allowed to warm to -30 °C and stirred for 2 h. The mixture was poured into saturated aqueous NaHCO_3 (300 mL) and stirred at rt for 10 min. The organic layer was separated and washed with saturated aqueous NaHCO_3 (200 mL). The aqueous layer was extracted with CHCl_3 (100 mL). The organic extracts were combined, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. To the residual syrup was added Et_2O (100 mL) and the resulting precipitate was triturated and filtered to afford **96** (5.30 g, 89%) as a colorless solid; $R_f = 0.26$ (3:2 hexane– EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 2874, 1724, 1618, 1341, 1246, 1156, 1098, 1052, 1027, 746, 700, 708; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.82 (1 H, q, $J = 10.8$ Hz), 2.71 (1 H, dt, $J = 11.8, 4.6$ Hz), 3.00, 3.14 (each 3 H, s), 3.58–3.71 (2 H, m), 3.78 (1 H, dd, $J = 10.3, 5.1$ Hz), 3.85–3.95 (1H, m), 3.87 (3 H, s), 4.08 (1 H, ddd, $J = 11.3, 10.3, 4.1$ Hz), 4.38 (1 H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.47 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.57–4.69 (3 H, m), 6.67 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.00 (1 H, dd, $J = 2.6, 1.0$ Hz), 7.21–7.42 (10 H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 34.8, 36.77, 36.80, 55.8, 69.0, 71.5, 71.6, 73.5, 73.9, 74.6, 80.7, 106.5, 108.8, 109.5, 127.70, 127.73, 127.88, 127.94, 128.4, 128.5, 137.6, 138.2, 143.2, 154.3, 154.6, 161.0, 164.5; LRMS

(APCI, m/z) 548 $[M+H]^+$; mp 130-131.5 °C (not recrystallized); Anal. Calcd for $C_{31}H_{33}NO_8$: C, 67.99; H, 6.07; N, 2.56; Found: C, 67.80; H, 6.09; N, 2.50; $[\alpha]_D^{25} +5.0$ (c 0.5, $CHCl_3$). The C - β configuration of **96** was confirmed by NOE measurement as shown below.



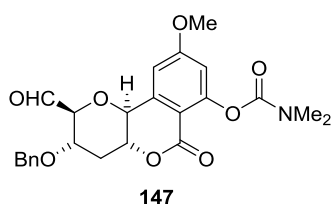
[(2*R*,3*S*,4*aR*,10*bS*)-3-Benzyloxy-2-(hydroxymethyl)-9-methoxy-6-oxo-3,4,4*a*,10*b*-tetrahydro-2*H*-pyrano[3,2-*c*]isochromen-7-yl] *N,N*-dimethylcarbamate (146**)**



To a suspension of **96** (2.50 g, 4.57 mmol) in Ac_2O (17.2 mL) was added $BF_3 \cdot Et_2O$ (0.058 mL, 0.458 mmol) at rt. After being stirred at the same temperature for 30 min, the mixture was concentrated under reduced pressure and the remaining Ac_2O was evaporated azeotropically with toluene. The residual syrup was dissolved in MeOH (25.0 mL) and was added 28 wt% NaOMe (0.183 mL, 0.915 mmol) at rt. After being stirred at the same temperature for 1 h, the reaction was quenched with AcOH (0.052 mL, 0.908 mmol) and then the volatile was evaporated in vacuo. To the residue was added H_2O (100 mL) and this was extracted with EtOAc (100 mL \times 2). The extracts were washed with saturated aqueous NaCl (100 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1:1 to 1:2 hexane–EtOAc) to afford **146** (1.86 g, 89%, 2 steps) as a colorless amorphous solid; $R_f = 0.29$ (1:2 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 2883, 1712, 1612, 1391, 1335, 1238, 1154, 1069, 1030, 740, 697; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.77–1.90 (1 H, m), 1.95 (1 H, dd, $J = 7.7, 5.1$ Hz), 2.73 (1 H, dt, $J = 11.8, 3.9$ Hz), 3.01 (3 H, s), 3.14 (3 H, s), 3.55–3.65 (2 H, m), 3.78–3.90 (1 H, m), 3.86 (3H, s), 3.96–4.10 (2 H, m), 4.41 (1 H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.52 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.68 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 6.67 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.91 (1 H, dd, $J = 2.6, 1.0$ Hz), 7.27–7.40 (5 H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 34.5, 36.76, 36.80, 55.9, 62.4, 71.4, 71.7, 73.8, 74.6, 80.8, 106.4, 108.8, 109.4, 128.0, 128.1,

128.6, 137.5, 142.9, 154.3, 154.8, 160.9, 164.5; LRMS (APCI, m/z) 458 $[M+H]^+$; Anal. Calcd for $C_{24}H_{27}NO_8$: C, 63.01; H, 5.95; N, 3.06; Found: C, 63.03; H, 5.88; N, 2.98; $[\alpha]_D^{25} +5.8$ (c 0.5, $CHCl_3$).

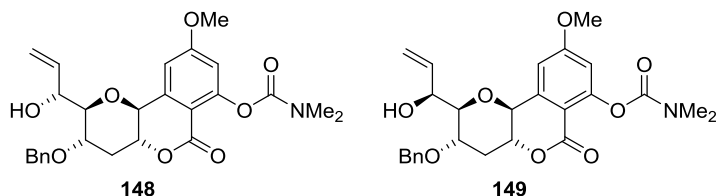
[(2*S*,3*S*,4*aR*,10*bS*)-3-Benzyloxy-2-formyl-9-methoxy-6-oxo-3,4,4*a*,10*b*-tetrahydro-2H-pyrano[3,2-*c*]isochromen-7-yl] *N,N*-dimethylcarbamate (147**)**



To a solution of **146** (1.03 g, 2.25 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) was added Dess–Martin periodinane (1.15 g, 2.70 mmol) at rt and the mixture was stirred for 1 h. The mixture was diluted with EtOAc (100 mL), washed with 1:1 saturated aqueous $NaHCO_3$ –saturated aqueous $Na_2S_2O_3$ (100 mL), saturated aqueous $NaHCO_3$ (50 mL \times 2), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1:2 hexane–EtOAc to EtOAc only). The obtained amorphous powder was dissolved in toluene (30 mL) and this was treated with molecular sieves 4 Å (1 g). The mixture was heated at reflux for 30 min. After cooling, the mixture was filtered through a pad of Celite and washed with toluene. The filtrate and washings were evaporated under reduced pressure to afford **147** (846 mg, 83%) as a colorless amorphous powder; R_f = 0.29 (1:3 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 2937, 1723, 1611, 1240, 1148, 1095, 1057, 1028, 740, 699; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.93 (1 H, q, J = 11.5 Hz), 2.78 (1 H, dt, J = 11.8, 4.6 Hz), 3.00, 3.13 (each 3 H, s), 3.72 (1 H, td, J = 10.5, 4.6 Hz), 3.87 (3 H, s), 4.03–4.12 (2 H, m), 4.44 (1 H, d, J = 10.8 Hz), 4.56 (1 H, d, J = 12.3 Hz), 4.68 (1 H, d, J = 13.9 Hz), 6.69 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.98 (1 H, d, J = 2.1 Hz), 7.27–7.43 (5 H, m), 9.79 (1 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 34.8, 36.75, 36.80, 55.9, 71.57, 71.59, 73.6, 73.7, 82.6, 106.2, 108.7, 110.0, 128.1, 128.3, 128.7, 136.9, 142.1, 154.3, 154.8, 160.6, 164.7, 196.5; LRMS (APCI, m/z) 456 $[M+H]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $C_{24}H_{25}O_8$ $[M+H]^+$ 456.1653, found 456.1657; $[\alpha]_D^{25} -10.1$ (c 0.5, $CHCl_3$).

Synthesis of [(2*R*,3*S*,4*aR*,10*bS*)-3-benzyloxy-2-[(1*R*)-1-hydroxyallyl]-9-methoxy-6-oxo-3,4,4*a*,10*b*-tetrahydro-2H-pyrano[3,2-*c*]isochromen-7-yl] *N,N*-dimethylcarbamate (148**)**

and [(2*R*,3*S*,4*aR*,10*bS*)-3-benzyloxy-2-[(1*S*)-1-hydroxyallyl]-9-methoxy-6-oxo-3,4,4*a*,10*b*-tetrahydro-2*H*-pyrano[3,2-*c*]isochromen-7-yl] *N,N*-dimethylcarbamate (**149**)

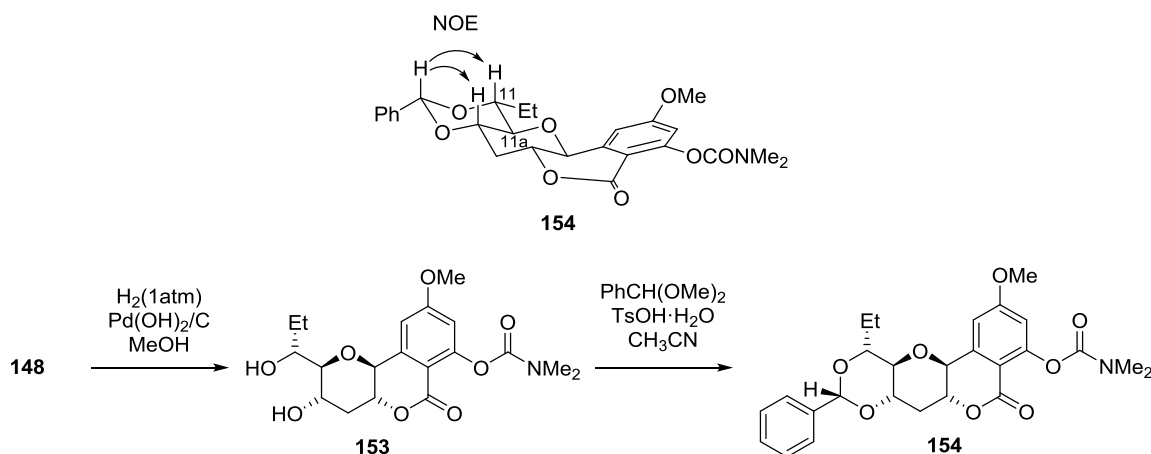


To a solution of **147** (210 mg, 0.461 mmol), vinyl iodide (167 mg, 0.922 mmol, purity 85%) and NiCl₂ (2.39 mg, 0.0184 mmol) in DMF (4.20 mL) was added CrCl₂ (227 mg, 1.84 mmol) at rt and the mixture was stirred at the same temperature for 2 h. The mixture was diluted with EtOAc (30 mL) and washed with saturated aqueous NH₄Cl (30 mL × 2) and saturated aqueous NaCl (30 mL). The aqueous layers were extracted with EtOAc (30 mL). The organic layers were combined, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2:3 hexane–EtOAc) to afford **148** (97.0 mg, 44%) as a colorless amorphous powder and **149** (101 mg, 45%) as a colorless amorphous powder. **148**: *R_f* = 0.47 (1:2 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm⁻¹) 3444, 2936, 1723, 1612, 1393, 1335, 1241, 1151, 1094, 1060, 993, 872, 744, 699; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.86 (1 H, q, *J* = 11.3 Hz), 2.76 (1 H, dt, *J* = 11.8, 4.6 Hz), 2.88 (1 H, s), 3.00, 3.14 (each 3 H, s), 3.55 (1 H, td, *J* = 9.8, 4.1 Hz), 3.65 (1 H, dd, *J* = 9.8, 4.6 Hz), 3.86 (3 H, s), 4.04 (1 H, ddd, *J* = 11.7, 10.4, 4.6 Hz), 4.39 (1 H, d, *J* = 10.3 Hz), 4.42–4.50 (2 H, m), 4.68 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 5.23 (1 H, d, *J* = 10.8 Hz), 5.32 (1 H, d, *J* = 17.4 Hz), 5.98 (1 H, ddd, *J* = 17.2, 10.5, 7.2 Hz), 6.67 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 6.89 (1 H, d, *J* = 1.5 Hz), 7.27–7.43 (5 H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 34.2, 36.76, 36.80, 55.8, 70.9, 73.67, 73.73, 73.8, 74.4, 82.2, 106.5, 108.8, 109.3, 117.5, 128.1, 128.2, 128.7, 136.1, 137.0, 142.8, 154.3, 154.8, 160.8, 164.5; LRMS (APCI, *m/z*) 484 [M+H]⁺; HRMS (APCI, *m/z*) calcd for C₂₆H₂₉NO₈ [M+H]⁺ 484.1966, found 484.1960; [α]_D²⁵ +18.6 (*c* 0.5, CHCl₃). **149**: *R_f* = 0.57 (1:2 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm⁻¹) 3451, 2937, 1725, 1613, 1394, 1335, 1241, 1152, 1093, 1066, 992, 743, 699; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.86 (1 H, q, *J* = 11.3 Hz), 2.15 (1 H, d, *J* = 9.8 Hz), 2.74 (1 H, dt, *J* = 11.8, 4.6 Hz), 3.00, 3.14 (each 3 H, s), 3.57 (1 H, dd, *J* = 9.5, 1.8 Hz), 3.80 (1 H, ddd, *J* = 11.1, 9.5, 4.6 Hz), 3.85 (3 H, s), 4.05 (1 H, ddd, *J* = 11.3, 10.3, 4.1 Hz), 4.39 (1 H, d, *J* = 10.3 Hz), 4.49–4.61 (1 H, m), 4.56 (1 H, d, *J* = 12.8 Hz), 4.68 (1 H, d, *J* = 12.8 Hz), 5.29 (1 H, dt, *J* = 10.8, 1.5 Hz), 5.43 (1 H, dt, *J* = 17.0, 1.5 Hz), 6.09 (1 H, ddd, *J* = 17.3, 10.7, 4.9 Hz), 6.67 (1 H, d, *J* = 2.6

Hz), 6.86 (1 H, dd, $J = 2.6, 1.0$ Hz), 7.28–7.43 (5 H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 34.5, 36.76, 36.80, 55.7, 70.6, 71.6, 71.7, 73.9, 74.5, 81.8, 106.5, 108.8, 109.3, 115.7, 128.1, 128.2, 128.6, 137.4, 138.0, 142.8, 154.3, 154.8, 160.8, 164.5; LRMS (APCI, m/z) 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 484.1966, found 484.1960; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -16.9 (c 0.5, CHCl_3).

Determination of C11 configuration of **148**

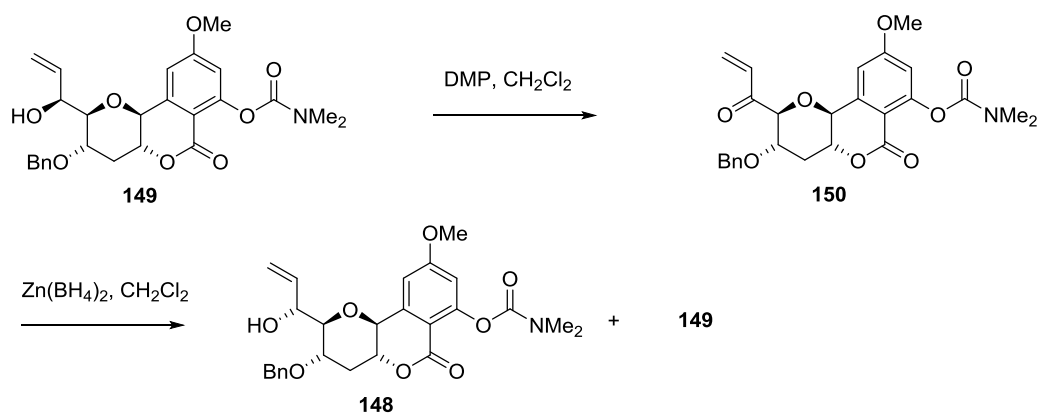
The stereochemistry of the new chiral center of **148** was confirmed by the two-step conversion into acetal **154**. The coupling constant ($J_{11,11a} = 9.3$ Hz) and NOE measurement supported the C11R configuration.



Under hydrogen atmosphere (1 atm), a mixture of **148** (40.0 mg, 0.0827 mmol), $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (11.6 mg, 0.00827 mmol, 10 wt%, wet-type, Aldrich) in MeOH (4.00 mL) was shaken at rt for 1 h. After removal of the catalyst by filtration, the filtrate was evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc to 20:1 EtOAc–MeOH) to afford [(2*R*,3*S*,4*aR*,10*bS*)-3-hydroxy-2-[(1*R*)-1-hydroxypropyl]-9-methoxy-6-oxo-3,4,4*a*,10*b*-tetrahydro-2*H*-pyrano[3,2-*c*]isochromen-7-yl] *N,N*-dimethylcarbamate (**153**) (24.3 mg, 74%) as a colorless solid; $R_f = 0.41$ (EtOAc only); IR (ATR, cm^{-1}) 3347, 2939, 1706, 1613, 1439, 1395, 1364, 1339, 1251, 1162, 1152, 1118, 1043, 1023, 971, 870, 744, 702, 666, 629, 597, 559; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.06 (3 H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.56–1.76 (2 H, m), 1.83 (1 H, q, $J = 11.6$ Hz), 2.52 (1 H, dt, $J = 11.8, 4.6$ Hz), 2.97, 3.12 (each 3 H, s), 3.47 (1 H, dd, $J = 9.5, 3.8$ Hz), 3.69 (1 H, ddd, $J = 10.8, 9.7, 4.6$ Hz), 3.83–3.94 (1 H, m), 3.90 (3H, s), 4.05–4.16 (1 H, m), 4.44 (1 H, d, $J = 10.2$ Hz), 6.73 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.15 (1 H, dd, $J = 2.6, 1.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 10.7, 25.3, 36.9, 37.0, 39.0, 56.7, 67.7, 74.4, 74.9, 76.4, 85.9,

107.6, 109.7, 110.6, 145.6, 155.7, 156.3, 163.2, 166.5; LRMS (APCI, m/z) 396 $[M+H]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $C_{19}H_{25}NO_8$ $[M+H]^+$ 396.1653, found 396.1637; $[\alpha]_D^{25}$ -14.5 (c 0.3, $CHCl_3$). To a solution of **153** (21.9 mg, 0.0554 mmol) in CH_3CN (3.00 mL) were added benzaldehyde dimethylacetal (0.042 mL, 0.280 mmol) and $TsOH \cdot H_2O$ (1.1 mg, 0.0055 mmol) at rt. The mixture was refluxed for 30 min. After cooling, the mixture was basified with Et_3N and then evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2:1 to 1:1 hexane– $EtOAc$) to afford (6*aR*,7*aS*,9*R*,11*R*,11*aR*,12*aS*)-11-ethyl-6*a*,7,7*a*,11,11*a*,12*a*-hexahydro-2-methoxy-4-(*N,N*-dimethylcarbamoyl)oxy-9-phenyl-5H-[1,3]dioxino[4',5':5,6]pyrano[3,2-*c*][2]benzopyran-5-one (**154**) (20.4 mg, 90%) as a colorless syrup; R_f = 0.41 (1:1 hexane– $EtOAc$); IR (ATR, cm^{-1}) 2936, 2863, 1733, 1614, 1457, 1390, 1361, 1332, 1239, 1166, 1149, 1098, 1060, 1030, 997, 959, 881, 868, 752, 742, 696, 660; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.12 (3 H, t, J = 7.5 Hz), 1.73 (1 H, dquin, J = 14.7, 7.4 Hz), 1.98–2.13 (1 H, m), 2.06 (1 H, q, J = 11.3 Hz), 2.66 (1 H, dt, J = 11.6, 4.2 Hz), 3.01, 3.15 (3 H, each s), 3.33 (1 H, t, J = 9.3 Hz), 3.68 (1 H, ddd, J = 11.3, 8.7, 4.1 Hz), 3.73 (1 H, td, J = 8.7, 3.6 Hz), 3.88 (3 H, s), 4.22 (1 H, td, J = 11.1, 4.6 Hz), 4.47 (1 H, d, J = 10.3 Hz), 5.64 (1 H, s), 6.70 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.90 (1 H, dd, J = 2.6, 1.0 Hz), 7.30–7.44 (3 H, m), 7.49–7.57 (2 H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 9.5, 25.0, 34.4, 36.77, 36.81, 55.8, 74.6, 75.0, 75.3, 78.1, 80.4, 101.5, 106.5, 108.8, 109.2, 126.2, 128.3, 129.0, 137.4, 142.8, 154.3, 154.8, 160.7, 164.5; LRMS (APCI, m/z) 484 $[M+H]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $C_{26}H_{29}NO_8$ $[M+H]^+$ 484.1966, found 484.1952; $[\alpha]_D^{25}$ $+12.8$ (c 0.16, $CHCl_3$).

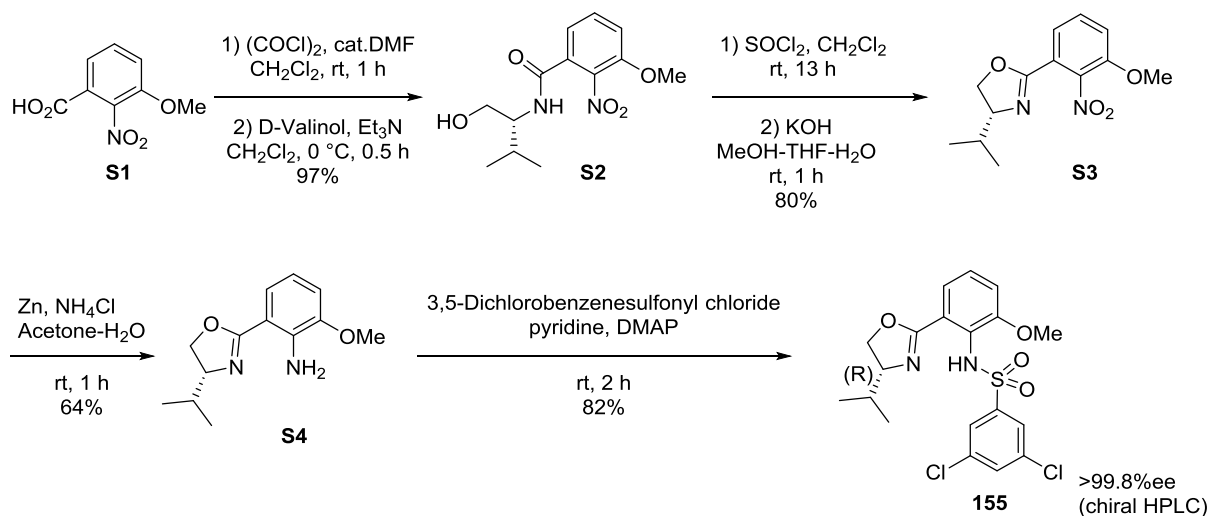
Inversion of the hydroxy group of **149**



To a solution of **149** (120 mg, 0.248 mmol) in CH_2Cl_2 (2.40 mL) was added Dess–Martin periodinane (126 mg, 0.298 mmol) at rt and the mixture was stirred at the same temperature for

2 h. The mixture was diluted with EtOAc (20 mL), washed with 1:1 saturated aqueous NaHCO₃–saturated aqueous Na₂S₂O₃ (20 mL), saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL × 2), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1:1 to 2:3 hexane–EtOAc) to afford [(2*S*,3*S*,4*aR*,10*bS*)-3-benzyloxy-9-methoxy-6-oxo-2-prop-2-enoyl-3,4,4*a*,10*b*-tetrahydro-2*H*-pyrano[3,2-*c*]isochromen-7-yl] *N,N*-dimethylcarbamate (**150**) (113 mg, 95%) as a colorless amorphous powder; *R*_f = 0.50 (2:3 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm⁻¹) 2938, 1725, 1612, 1393, 1337, 1241, 1148, 1095, 1055, 1026, 870, 740, 699; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.92 (1 H, q, *J* = 11.8 Hz), 2.72 (1 H, dt, *J* = 11.8, 4.6 Hz), 3.01, 3.13 (each 3 H, s), 3.73–3.93 (1 H, m), 3.85 (3 H, s), 4.12 (1 H, ddd, *J* = 11.8, 10.8, 4.1 Hz), 4.29 (1 H, d, *J* = 9.8 Hz), 4.45 (1 H, d, *J* = 10.3 Hz), 4.51 (1 H, d, *J* = 11.8 Hz), 4.58 (1 H, d, *J* = 11.8 Hz), 5.91 (1 H, dd, *J* = 10.3, 1.5 Hz), 6.47 (1 H, dd, *J* = 17.0, 1.5 Hz), 6.67 (1 H, dd, *J* = 17.5, 11.3 Hz), 6.68 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 6.88 (1 H, dd, *J* = 2.6, 1.0 Hz), 7.23–7.38 (5 H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 35.0, 36.76, 36.81, 55.9, 71.9, 72.8, 74.0, 82.0, 106.4, 108.7, 109.7, 128.1, 128.5, 130.4, 133.6, 137.2, 142.2, 154.3, 154.8, 160.7, 164.6, 194.7; LRMS (APCI, *m/z*) 482 [M+H]⁺; HRMS (APCI, *m/z*) calcd for C₂₆H₂₇NO₈ [M+H]⁺ 482.1809, found 482.1810; [α]_D²⁵ -14.9 (*c* 0.5, CHCl₃). To a cooled solution of **150** (40.0 mg, 0.0831 mmol) in CH₂Cl₂ (8.31 mL) was added Zn(BH₄)₂ (0.166 mL, 0.0831 mmol, 0.50 M THF solution) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 30 min, to the reaction mixture was added Zn(BH₄)₂ (0.033 mL, 0.01661 mmol, 0.50 M THF solution) and this was stirred at the same temperature for another 30 min. The reaction mixture was quenched with H₂O (10 mL) and to this was added 1.0 M aqueous HCl (10 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (20 mL). The extracts were washed with saturated aqueous NaCl (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (9:1 to 2:3 hexane–EtOAc) to afford **148** (22.1 mg, 55%) and **149** (4.6 mg, 11%) as colorless syrups.

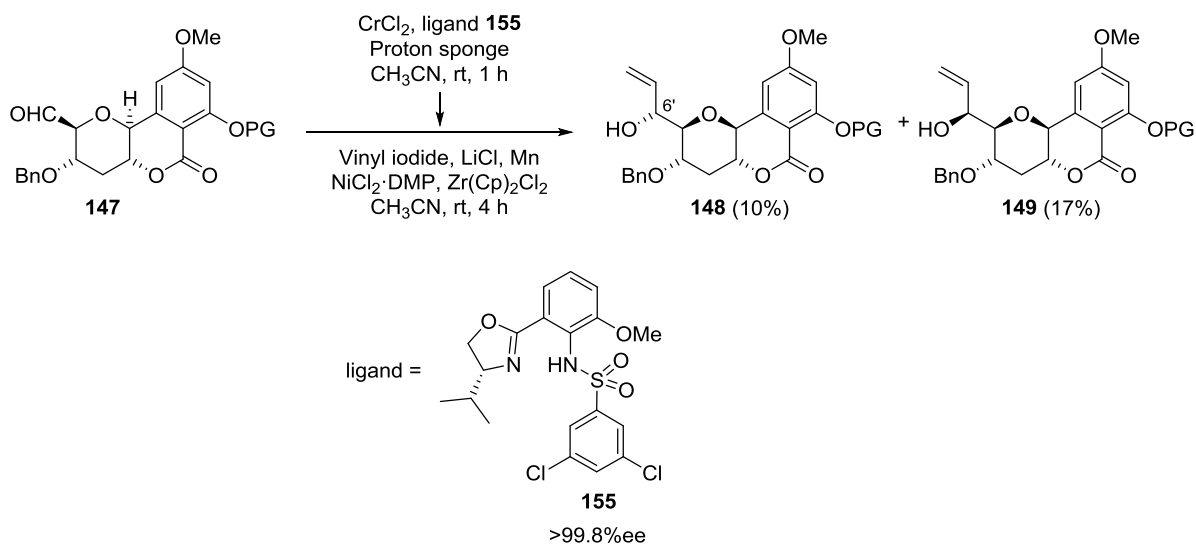
Synthesis of 3,5-dichloro-*N*-{2-[(4*R*)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl]-6-methoxyphenyl}benzenesulfonamide (155**) (known)^{39d,e}**



To a suspension of 3-methoxy-2-nitrobenzoic acid (**S1**) (3.94 g, 20.0 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) were added oxalyl chloride (2.62 mL, 30.0 mmol) and DMF (0.150 mL, 2.00 mmol) at rt. After being stirred at rt for 1 h, the resultant solution was concentrated in vacuo to afford crude colorless solid. To a solution of D-valinol (2.06 g, 20.0 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) were added all amount of acid chloride in CH_2Cl_2 (10 mL) and Et_3N (6.97 mL, 50.0 mmol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 0.5 h, saturated aqueous NH_4Cl (50 mL) was added to the mixture. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CHCl_3 (50 mL). The extracts were washed with saturated aqueous NaCl (50 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (20:1 to 9:1 CHCl_3 – MeOH) to afford *N*-[(1*R*)-1-hydroxymethyl-2-methyl-propyl]-3-methoxy-2-nitrobenzamide (**S2**) (5.48 g, 97%) as a colorless syrup; $R_f = 0.31$ (9:1 CHCl_3 – MeOH); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.94–1.02 (6 H, m), 1.95 (1 H, dq, $J = 13.8, 7.0$, Hz), 2.29 (1 H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.64–3.79 (2 H, m), 3.81–3.89 (1 H, m), 3.92 (3 H, s), 6.24 (1 H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.14 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.18 (1 H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.47 (1 H, t, $J = 7.9$ Hz); LRMS (ESI, m/z) 283 $[\text{M}+\text{H}]^+$. To a solution of **S2** (5.45 g, 19.3 mmol) in CH_2Cl_2 (38.6 mL) was added SOCl_2 (5.63 mL, 77.2 mmol) at 0 °C. After 10 min, the mixture was allowed to warm to rt and stirred for 13 h. The mixture was concentrated in vacuo to afford colorless crude solid, which was suspended in MeOH (19.3 mL)– THF (19.3 mL) and was added a solution of KOH (2.17 g, 38.6 mmol) in H_2O (19.3 mL) at rt. The mixture was stirred vigorously at rt for 1 h. The volatile was evaporated under reduced pressure. To the residue was added H_2O (50 mL) and extracted with CHCl_3 (50 mL \times 2). The extracts were washed with saturated aqueous NaCl (50 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The

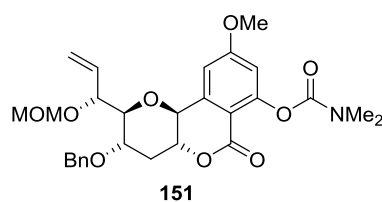
obtained solid was triturated with *i*Pr₂O (30 mL) and filtered to afford (4*R*)-4-isopropyl-2-(3-methoxy-2-nitrophenyl)-4,5-dihydrooxazole (**S3**) (4.09 g, 80%) as a colorless solid; *R*_f = 0.27 (2:1 hexane–EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (3 H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.98 (3 H, d, *J* = 6.7 Hz), 1.83 (1 H, dq, *J* = 13.1, 6.6 Hz), 3.91 (3 H, s), 4.03–4.15 (2 H, m), 4.30–4.43 (1 H, m), 7.15 (1 H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.45 (1 H, t, *J* = 8.2 Hz), 7.53 (1 H, dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz); LRMS (ESI, *m/z*) 265 [M+H]⁺. To a solution **S3** (3.50 mg, 13.2 mmol) were added Zinc powder (8.67 g, 132 mmol) and a solution of NH₄Cl (7.08 g, 132 mmol) in H₂O (26.5 mL) at rt. The mixture was stirred at rt for 1 h. The mixture was treated with 2 M aqueous NaOH (350 mL), filtered through a pad of Celite and washed with EtOAc (350 mL). The organic layer was separated, washed with saturated aqueous NaCl (350 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (20:1 to 9:1 hexane–EtOAc) to afford 2-[(4*R*)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl]-6-methoxyaniline (**S4**) (2.00 g, 64%) as a colorless solid; *R*_f = 0.31 (1:2 hexane–EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.97–1.08 (6 H, m), 2.00 (1 H, dq, *J* = 13.8, 7.2 Hz), 2.61 (1 H, t, *J* = 5.4 Hz), 3.66–3.84 (2 H, m), 3.87 (3 H, s), 3.88–3.97 (1 H, m), 5.75 (2 H, br. s.), 6.22 (1 H, d, *J* = 7.2 Hz), 6.61 (1 H, t, *J* = 10.2 Hz), 6.83 (1 H, d, *J* = 7.7 Hz), 6.94–7.04 (1 H, m); LRMS (ESI, *m/z*) 253 [M+H]⁺. To a solution of **S4** (500 mg, 2.13 mmol) in pyridine (4.30 mL) were added 3,5-dichlorobenzenesulfonyl chloride (1.05 g, 4.27 mmol) and DMAP (26.0 mg, 0.213 mmol) at rt. After being stirred at rt for 2 h, the mixture was diluted with EtOAc (40 mL) and washed with 1 M aqueous HCl (40 mL × 2) and saturated aqueous NaCl (40 mL × 1), dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated in vacuo. To the residue was added EtOAc (20 mL), and insoluble material was filtered off. The filtrate was concentrated in vacuo, and the residue was purified by column chromatography on silica gel (9:1 to 4:1 hexane–EtOAc) to afford **155** (774 mg, 82%) as a slightly yellow solid; *R*_f = 0.25 (4:1 hexane–EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (3 H, d, *J* = 6.7 Hz), 1.10 (3 H, d, *J* = 6.7 Hz), 1.76–1.94 (1 H, m), 3.47 (3 H, s), 4.05–4.22 (2 H, m), 4.42 (1 H, dd, *J* = 9.0, 7.9 Hz), 6.97 (1 H, dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz), 7.12 (1 H, t, *J* = 8.2 Hz), 7.44 (1 H, dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz), 7.52 (1 H, t, *J* = 1.8 Hz), 7.88 (2 H, d, *J* = 2.1 Hz), 12.45 (1 H, br. s.); LRMS (ESI, *m/z*) 443/445 [M+H]⁺.

Synthesis of **148** (catalytic asymmetric approach)



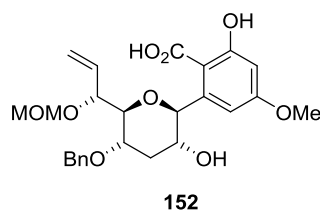
To a solution of **155** (29.3 mg, 0.0662 mmol) in CH₃CN (1.50 mL) were added proton sponge (14.2 mg, 0.0662 mmol) and CrCl₂ (7.40 mg, 0.0602 mmol) at rt, and the mixture was stirred at the same temperature for 1 h. To the mixture were added LiCl (51.0 mg, 1.20 mmol), Mn powder (66.1 mg, 1.20 mmol), NiCl₂·DMP (4.10 mg, 0.0120 mmol), Zr(Cp)₂Cl₂ (176 mg, 0.602 mmol), and a solution of **147** (274 mg, 0.602 mmol) and vinyl iodide (206 mg, 1.20 mmol, purity 90%) in CH₃CN (1.50 mL) at rt. After being stirred at the same temperature for 4 h, to the mixture was added Florisil and stirred for 10 min. The mixture was filtered and washed with EtOAc (30 mL). The filtrate was washed with saturated aqueous NH₄Cl (30 mL), and saturated aqueous NaCl (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2:1 to 1:1 to 1:2 hexane–EtOAc) to give **148** (30.2 mg, 10%) as a colorless foam and **149** (49.3 mg, 17%) as a colorless foam.

[(2*S*,3*S*,4*aR*,10*bS*)-3-Benzyloxy-9-methoxy-2-[(1*R*)-1-(methoxymethoxy)allyl]-6-oxo-3,4,4*a*,10*b*-tetrahydro-2*H*-pyrano[3,2-*c*]isochromen-7-yl] *N,N*-dimethylcarbamate (**151**)



To a solution of **148** (490 mg, 1.01 mmol) in CH₃CN (10.0 mL) were added tetrabutylammonium iodide (187 mg, 0.507 mmol), chloromethyl methyl ether (0.384 mL, 5.06 mmol) and *i*Pr₂NEt (0.883 mL, 5.07 mmol) at rt and the mixture was stirred at 60 °C for 1 h. To the mixture was added H₂O (30 mL) and extracted with EtOAc (30 mL × 2). The organic layers were washed with saturated aqueous NaCl (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1:1 to 2:3 hexane–EtOAc) to afford **151** (535 mg, quant) as a colorless syrup; *R*_f = 0.31 (2:3 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm⁻¹) 2938, 2888, 1726, 1613, 1336, 1240, 1147, 1092, 1024, 744, 699; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.83 (1 H, q, *J* = 11.7 Hz), 2.70 (1 H, dt, *J* = 11.4, 4.6 Hz), 3.00 (3 H, s), 3.14 (3 H, s), 3.39 (3 H, s), 3.46 (1 H, td, *J* = 10.3, 4.6 Hz), 3.80 (1 H, dd, *J* = 9.5, 1.3 Hz), 3.86 (3 H, s), 4.00 (1 H, ddd, *J* = 11.8, 10.8, 4.6 Hz), 4.38 (1 H, d, *J* = 10.3 Hz), 4.48 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.50 (1 H, *J* = 6.68 Hz), 4.62 (1 H, *J* = 11.3 Hz), 4.65 (1 H, d, 6.7 Hz), 4.77 (1 H, d, *J* = 6.7 Hz), 5.17 (1 H, dd, *J* = 17.0, 1.5 Hz), 5.26 (1 H, dd, *J* = 10.3, 1.5 Hz), 5.88 (1 H, ddd, *J* = 17.2, 10.0, 8.7 Hz), 6.66 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.01 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.28–7.41 (5 H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 34.5, 36.8, 55.4, 55.8, 71.1, 71.9, 73.6, 74.5, 76.7, 82.8, 93.9, 106.7, 108.9, 109.3, 120.2, 128.0, 128.5, 133.6, 137.6, 143.3, 154.3, 154.6, 161.0, 164.5; LRMS (APCI, *m/z*) 528 [M+H]⁺; HRMS (APCI, *m/z*) calcd for C₂₈H₃₃NO₉ [M+H]⁺ 528.2228, found 528.2224; [α]_D²⁵ -37.6 (*c* 0.5, CHCl₃).

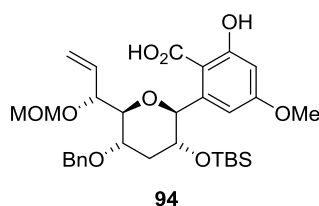
2-[(2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-5-Benzyloxy-3-hydroxy-6-[(1*R*)-1-(methoxymethoxy)allyl]-tetrahydropyran-2-yl]-6-hydroxy-4-methoxybenzoic acid (152**)**



To a solution of **151** (608 mg, 1.15 mmol) in EtOH (12.0 mL) was added 2 M aqueous NaOH (2.88 mL, 5.76 mmol) at rt and the mixture was refluxed for 30 min. After cooling, to the mixture was added H₂O (20 mL) and this was extracted with Et₂O (20 mL). The separated aqueous layer was acidified with 1 M aqueous HCl (7.0 mL) and then this was extracted with CHCl₃ (30 mL × 3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel

(20:1 to 2:1 CHCl₃–MeOH) to afford **152** (525 mg, 96%) as a colorless amorphous powder; *R_f* = 0.26 (4:1 CHCl₃–MeOH); IR (ATR, cm⁻¹) 2887, 1615, 1583, 1430, 1363, 1251, 1202, 1159, 1093, 1029, 929, 837, 736, 698, 628; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.59 (1 H, q, *J* = 11.3 Hz), 2.67 (1 H, dt, *J* = 11.8, 4.4 Hz), 3.32 (3 H, s), 3.33–3.40 (1 H, m), 3.49 (1 H, td, *J* = 10.2, 4.4 Hz), 3.61 (1 H, dd, *J* = 9.8, 1.5 Hz), 3.77 (3 H, s), 4.41 (1 H, d, *J* = 8.2 Hz), 4.46 (1 H, d, *J* = 11.8 Hz), 4.56 (1 H, d, *J* = 6.7 Hz), 4.61–4.68 (2 H, m), 5.11 (1 H, dd, *J* = 17.5, 1.0 Hz), 5.27 (1 H, dd, *J* = 10.3, 1.5 Hz), 5.31 (1 H, d, *J* = 9.3 Hz), 5.91 (1 H, ddd, *J* = 17.5, 10.3, 8.7 Hz), 6.36 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 6.64 (1 H, d, *J* = 3.1 Hz), 7.24–7.42 (5 H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 40.6, 55.7, 71.7, 73.2, 74.1, 78.5, 80.7, 84.0, 94.8, 101.1, 106.6, 110.6, 120.4, 128.9, 129.3, 129.5, 135.2, 139.7, 145.8, 164.2, 164.6; LRMS (APCI, *m/z*) 475 [M+H]⁺; HRMS (APCI, *m/z*) calcd for C₂₅H₃₀O₉ [M+H]⁺ 475.1963, found 475.1967; [α]_D²⁵ +5.57 (*c* 0.5, CHCl₃).

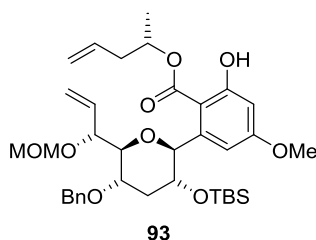
2-[(2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-5-Benzyloxy-3-*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy-6-[(1*R*)-1-(methoxymethoxy)allyl]tetrahydropyran-2-yl]-6-hydroxy-4-methoxybenzoic acid (94**)**



To a solution of **152** (490 mg, 1.03 mmol) in DMF (10.0 mL) were added imidazole (422 mg, 6.20 mmol) and TBSCl (934 mg, 6.20 mmol) at rt and the mixture was heated at 80 °C for 30 min. The mixture was diluted with EtOAc (30 mL) and then treated with H₂O (30 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (30 mL). The extracts were washed with H₂O (30 mL) and saturated aqueous NaCl (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo to afford a colorless syrup, which was dissolved in MeOH (15.0 mL) and treated with 2 M aqueous NaOH (3.10 mL, 6.20 mmol) at rt. After being stirred at rt for 30 min, the volatile was evaporated and the residue was treated with 10% aqueous citric acid (30 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL × 2). The extracts were washed with H₂O (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃ only to 20:1 CHCl₃–MeOH) to afford **94** (442 mg, 73%) as a colorless amorphous powder; *R_f* = 0.31 (15:1 CHCl₃–MeOH); IR (ATR,

cm⁻¹) 2930, 1658, 1615, 1580, 1370, 1248, 1204, 1158, 1075, 1027, 929, 834, 775, 698; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ -0.49, -0.19 (each 3 H, s), 0.71 (9 H, s), 1.53 (1 H, q, *J* = 11.3 Hz), 2.44 (1 H, dt, *J* = 11.8, 4.4 Hz), 3.35 (3 H, s), 3.36–3.42 (1 H, m), 3.48 (1 H, td, *J* = 11.3, 4.6 Hz), 3.62 (1 H, dd, *J* = 9.7, 2.1 Hz), 3.79 (3 H, s), 4.43 (1 H, d, *J* = 8.7 Hz), 4.50 (1 H, d, *J* = 11.8 Hz), 4.58 (1 H, d, *J* = 6.7 Hz), 4.61 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.69 (1 H, d, *J* = 6.7 Hz), 5.17 (1 H, dd, *J* = 17.4, 1.0 Hz), 5.32 (1 H, dd, *J* = 10.5, 1.8 Hz), 5.45 (1 H, d, *J* = 8.7 Hz), 5.95 (1 H, ddd, *J* = 17.4, 10.2, 8.7 Hz), 6.38 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 6.62 (1 H, d, *J* = 3.1 Hz), 7.23–7.44 (5 H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ -5.4, -5.0, 18.6, 26.2, 41.3, 55.7, 55.8, 72.0, 73.9, 74.4, 78.5, 81.2, 84.0, 94.8, 101.2, 107.8, 120.5, 128.9, 129.4, 129.5, 135.1, 139.7, 146.1, 165.1, 165.2; LRMS (APCI, *m/z*) 606 [M+NH₄]⁺; HRMS (APCI, *m/z*) calcd for C₃₁H₄₄O₉Si [M+NH₄]⁺ 606.3093, found 606.3093; [α]_D²⁵ -22.4 (*c* 0.5, CHCl₃).

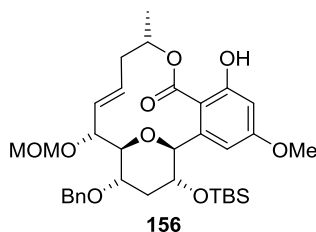
[(1*S*)-1-Methylbut-3-enyl] 2-[(2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-5-benzyloxy-3-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-[(1*R*)-1-(methoxymethoxy)allyl]tetrahydropyran-2-yl]-6-hydroxy-4-methoxybenzoate (93)



To a solution of **94** (415 mg, 0.705 mmol), (*R*)-(-)-4-penten-2-ol (**95**) (121 mg, 1.40 mmol, Aldrich), and PPh₃ (370 mg, 1.41 mmol) in THF (8.30 mL) was added DIAD (0.758 mL, 1.41 mmol, 40 wt% toluene solution) at rt. After being stirred at rt for 30 min, the reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel (9:1 to 5:1 hexane–EtOAc) to afford **93** (325 mg, 70%) as a colorless syrup; *R*_f = 0.31 (5:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm⁻¹) 2930, 1645, 1615, 1316, 1251, 1204, 1159, 1072, 1033, 995, 918, 834, 775, 698; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -0.49, -0.26 (each 3 H, s), 0.69 (9 H, s), 1.42 (3 H, d, *J* = 6.7 Hz), 1.58 (1 H, quin, *J* = 11.8 Hz), 2.34–2.45 (2 H, m), 2.46–2.56 (1 H, m), 3.20 (1 H, ddd, *J* = 11.3, 8.7, 4.1 Hz), 3.38 (3 H, s), 3.42 (1 H, td, *J* = 10.2, 5.1 Hz), 3.70 (1 H, dd, *J* = 9.5, 1.3 Hz), 3.80 (3 H, s), 4.47 (1 H, d, *J* = 10.8 Hz), 4.50 (1 H, d, *J* = 11.8 Hz), 4.61 (1 H, d, 11.3 Hz), 4.63 (1 H, d, 6.7 Hz), 4.74 (1 H, d, *J* = 7.2 Hz), 5.08–5.28 (4 H, m), 5.33 (1 H,

dd, $J = 10.2, 1.5$ Hz), 5.53 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.81 (1 H, ddt, $J = 17.1, 10.1, 7.2$ Hz), 5.98 (1 H, ddd, $J = 17.9, 9.7, 8.7$ Hz), 6.38 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.69 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.27–7.52 (5 H, m), 11.68 (1 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -5.6, -5.5, 17.8, 19.4, 25.6, 39.9, 40.4, 55.4, 71.1, 71.9, 72.7, 73.8, 76.8, 79.2, 82.9, 93.7, 100.0, 106.3, 107.0, 118.4, 120.2, 128.0, 128.1, 128.5, 133.2, 133.9, 137.9, 144.8, 164.1, 164.3, 171.0; LRMS (APCI, m/z) 674 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{O}_9\text{Si}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 674.3719, found 674.3718; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +26.5$ (c 0.5, CHCl_3).

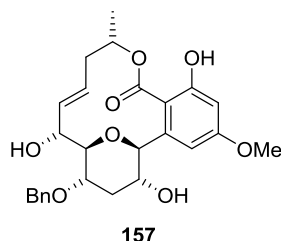
(4*S*,6*E*,8*R*,9*S*,10*S*,12*R*,13*S*)-10-Benzyloxy-12-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-9,13-epoxy-18-hydroxy-16-methoxy-8-(methoxymethoxy)-4-methyl-3-oxabicyclo[12.4.0]octadecane-1(14),6,15,17-tetraene-2-one (156)



Under nitrogen atmosphere, to a solution of **93** (280 mg, 0.426 mmol) in 85.3 mL of CH_2Cl_2 (5 mmol/L) was added Grubbs-II catalyst (72.0 mg, 0.0848 mmol) at rt. The mixture was refluxed for 16 h. The mixture was concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel (9:1 to 3:1 hexane–EtOAc) to afford **156** (218 mg, 81%) as a colorless amorphous powder; $R_f = 0.28$ (3:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 3286, 2929, 1705, 1610, 1282, 1267, 1164, 1080, 1034, 857, 832, 783, 696; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0.37, -0.17 (each 3 H, s), 0.81 (9 H, s), 1.44 (3 H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.51 (1 H, q, $J = 11.3$ Hz), 2.23 (1 H, ddd, $J = 14.3, 11.3, 8.2$ Hz), 2.35 (1 H, ddd, $J = 13.3, 5.1, 2.6$ Hz), 2.51 (1 H, dt, $J = 11.8, 4.4$ Hz), 3.28 (3 H, s), 3.32 (1 H, td, $J = 11.3, 4.1$ Hz), 3.48 (1 H, d, $J = 9.7$ Hz), 3.76 (3 H, s), 4.06 (1 H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.49 (1 H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.50 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.55 (1 H, d, $J = 6.7$ Hz), 4.62 (1 H, ddd, $J = 13.8, 9.2, 5.1$ Hz), 4.65 (1 H, d, $J = 6.7$ Hz), 4.70 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 5.41 (1 H, dd, $J = 16.9, 5.6$ Hz), 5.45–5.54 (2 H, m), 6.36 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.42 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.84 (1 H, s), 7.27–7.43 (5 H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -5.2, -5.1, 18.0, 21.1, 25.8, 38.9, 39.1, 55.3, 55.4, 68.7, 69.9, 70.8, 72.5, 74.9, 82.6, 84.8, 93.9, 101.3, 110.8, 111.0, 125.9, 127.8, 127.9, 128.4, 131.3, 138.2, 141.9, 156.4, 161.1, 166.0; LRMS (APCI, m/z) 646 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{O}_9\text{Si}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

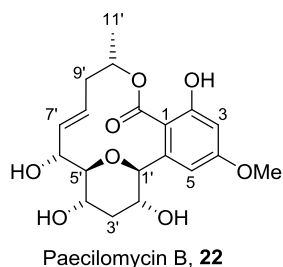
646.3406, found 646.3408; $[\alpha]_D^{25} +59.6$ (c 0.5, CHCl_3).

(4*S*,6*E*,8*R*,9*S*,10*S*,12*R*,13*S*)-10-Benzyloxy-9,13-epoxy-8,12,18-trihydroxy-16-methoxy-4-methyl-3-oxabicyclo[12.4.0]octadecane-1(14),6,15,17-tetraene-2-one (157)



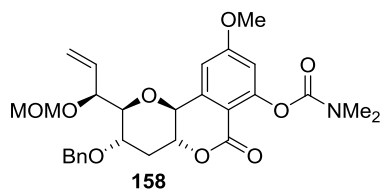
To a solution of **156** (185 mg, 0.294 mmol) in MeOH (6.00 mL) was added methanesulfonic acid (0.077 mL, 1.19 mmol), and the mixture was stirred at 60 °C for 1.5 h. After cooling, to the mixture was added saturated aqueous NaHCO_3 (20 mL) and this was extracted with EtOAc (30 mL \times 2). The extracts were washed with saturated aqueous NaCl (20 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1:1 to 1:3 hexane–EtOAc) to afford **157** (135 mg, 98%) as a colorless amorphous solid; $R_f = 0.38$ (1:2 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 3285, 1711, 1614, 1589, 1437, 1324, 1256, 1158, 1118, 1095, 1051, 1027, 971, 745, 698; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (3 H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.56 (1 H, q, $J = 10.2$ Hz), 1.82 (1 H, d, $J = 4.1$ Hz), 2.27 (1 H, ddd, $J = 14.3, 8.7, 7.7$ Hz), 2.47 (1 H, br. s.), 2.48–2.58 (1 H, m), 2.72 (1 H, dt, $J = 11.7, 4.4$ Hz), 3.35 (1 H, dd, $J = 9.5, 3.3$ Hz), 3.49 (1 H, td, $J = 10.8, 3.1$ Hz), 3.79 (3 H, s), 4.18 (1 H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.38–4.48 (2 H, m), 4.50 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.73 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 5.51 (1 H, ddd, $J = 9.3, 6.0, 3.6$ Hz), 5.60 (1 H, dd, $J = 15.9, 5.1$ Hz), 5.70 (1 H, dt, $J = 15.9, 8.7$ Hz), 6.41 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.51 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.29–7.42 (5 H, m), 8.06 (1 H, br. s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 20.5, 37.0, 37.6, 55.5, 67.9, 70.7, 70.8, 71.2, 73.4, 83.6, 85.2, 101.2, 109.4, 110.0, 124.4, 127.95, 128.00, 128.6, 133.3, 137.7, 140.6, 159.0, 162.0, 167.1; LRMS (APCI, m/z) 488 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 488.2279, found 488.2280; $[\alpha]_D^{25} +121.1$ (c 0.5, CHCl_3).

Paecilomycin B, **22**



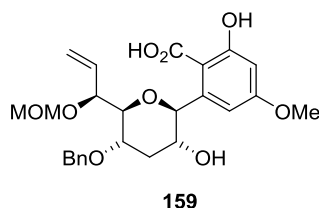
To a solution of **157** (83.0 mg, 0.176 mmol) in CH_2Cl_2 (16.6 mL) was added TiCl_4 (0.882 mL, 0.882 mmol, 1.0 M CH_2Cl_2 solution) at rt and the mixture was stirred for 2 h. The mixture was poured into saturated aqueous NaHCO_3 (20 mL)–EtOAc (30 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was saturated with NaCl. The aqueous layer was extracted with 1:1 EtOAc–THF (30 mL \times 3). The extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (20:1 to 4:1 CHCl_3 –MeOH) to afford **22** (65.9 mg, 98%) as a colorless amorphous solid; $R_f = 0.28$ (6:1 CHCl_3 –MeOH); IR (ATR, cm^{-1}) 3315, 1928, 1686, 1612, 1591, 1438, 1265, 1162, 1116, 1051, 1018, 969, 841, 780, 614; ^1H NMR (400 MHz, pyridine- d_5) δ 1.45 (3 H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.24 (1 H, q, $J = 11.3$ Hz), 2.28–2.35 (1 H, m), 2.37–2.45 (1 H, m), 3.06 (1 H, dt, $J = 11.8, 4.6$ Hz), 3.57 (3 H, s), 4.13 (1 H, d, $J = 9.7$ Hz), 4.16–4.27 (1 H, m), 4.47 (1 H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.10–5.23 (1 H, m), 5.54 (1 H, br. d, $J = 3.6$ Hz), 5.73–5.88 (1 H, m), 6.17 (1 H, ddd, $J = 15.9, 7.2, 4.6$ Hz), 6.33 (1 H, dd, $J = 15.4, 5.6$ Hz), 6.66 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.71 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.79 (1 H, br. s.), 6.87 (1 H, br. s.), 6.97 (1 H, d, $J = 5.6$ Hz), 11.87 (1 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, pyridine- d_5) δ 21.0, 37.8, 44.7, 55.1, 66.7, 68.9, 69.9, 71.3, 87.2, 89.2, 101.7, 107.6, 116.6, 123.4, 134.8, 141.6, 157.9, 160.3, 169.5; LRMS (APCI, m/z) 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 398.1809, found 398.1811; $[\alpha]_D^{25} +85.5$ (c 0.32, MeOH) (lit.²⁰ $+40.4$ (c 0.27, MeOH)).

[(2*S*,3*S*,4*aR*,10*bS*)-3-Benzoyloxy-9-methoxy-2-[(1*R*)-1-(methoxymethoxy)allyl]-6-oxo-3,4,4*a*,10*b*-tetrahydro-2*H*-pyrano[3,2-*c*]isochromen-7-yl] *N,N*-dimethylcarbamate (158**)**



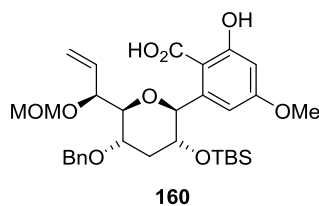
To a solution of **149** (228 mg, 0.472 mmol) in DMF (4.00 mL) were added tetrabutylammonium iodide (7.0 mg, 0.0460 mmol), chloromethyl methyl ether (0.108 mL, 1.42 mmol) and NaH (57.0 mg, 1.43 mmol) at rt, and the mixture was stirred at rt for 0.5 h. To the mixture was added 10% aqueous citric acid (30 mL) and extracted with EtOAc (30 mL \times 2). The organic layers were washed with saturated aqueous NaCl (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1:1 to 2:3 hexane–EtOAc) to afford **158** (227 mg, 91%) as a colorless foam; *R_f* = 0.32 (2:3 hexane–EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.84 (1 H, q, *J* = 11.6 Hz), 2.83 (1 H, dt, *J* = 11.8, 4.6 Hz), 3.0, 3.14, 3.38 (each 3 H, s), 3.58 (1 H, dd, *J* = 9.2 Hz, 2.1 Hz), 3.86 (3 H, s), 3.93 (1 H, ddd, *J* = 10.8, 9.2, 4.6 Hz), 4.16 (1 H, td, *J* = 12.8, 4.1 Hz), 4.35 (1 H, d, *J* = 10.8 Hz), 4.55 (1 H, d, *J* = 10.8 Hz), 4.57 (1 H, d, *J* = 8.2 Hz), 4.62 (1 H, d, *J* = 6.7 Hz), 4.69 (1 H, d, *J* = 10.8 Hz), 4.76 (1 H, d, *J* = 7.2 Hz), 5.37 (1 H, d, *J* = 10.8 Hz), 5.41 (1H, d, *J* = 17.4 Hz), 6.09 (1 H, ddd, *J* = 17.0, 10.3, 8.2 Hz), 6.66 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 6.95 (1 H, dd, *J* = 2.6, 1.0 Hz), 7.27–7.41 (5 H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 34.7, 36.77, 36.78, 55.7, 56.0, 71.1, 71.5, 74.3, 74.4, 75.0, 83.1, 94.5, 106.9, 108.8, 109.4, 118.9, 127.8, 128.0, 128.6, 135.3, 137.7, 142.9, 154.3, 154.8, 161.0, 164.5; LRMS (APCI, *m/z*) 528 [M+H]⁺.

2-[(2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-5-Benzoyloxy-3-hydroxy-6-[(1*S*)-1-(methoxymethoxy)allyl]-tetrahydropyran-2-yl]-6-hydroxy-4-methoxybenzoic acid (159**)**



To a solution of **158** (220 mg, 0.417 mmol) in EtOH (4.00 mL) was added 2 M aqueous NaOH (1.04 mL, 2.09 mmol) at rt, and the mixture was refluxed for 0.5 h. After cooling, to the mixture was added H₂O (20 mL) and this was extracted with Et₂O (20 mL). The separated aqueous layer was acidified with 1 M aqueous HCl (5.0 mL) and then this was extracted with CHCl₃ (20 mL × 3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (20:1 to 2:1 CHCl₃–MeOH) to afford **159** (198 mg, quant) as a pale yellow amorphous powder; *R*_f = 0.26 (4:1 CHCl₃–MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.60 (1 H, q, *J* = 11.3 Hz), 2.75 (1 H, dt, *J* = 11.7, 4.4 Hz), 3.33–3.38 (1 H, m), 3.34 (3 H, s), 3.40 (1 H, ddd, *J* = 12.8, 8.7, 4.1 Hz), 3.76 (3 H, s), 3.87 (1 H, ddd, *J* = 10.8, 9.8, 4.6 Hz), 4.38 (1 H, dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz), 4.51 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.57 (1 H, d, *J* = 6.7 Hz), 4.66–4.72 (2 H, m), 5.18 (1 H, dd, *J* = 10.3, 1.5 Hz), 5.24 (1 H, dd, *J* = 17.5, 1.0 Hz), 5.38 (1 H, d, *J* = 9.2 Hz), 5.92 (1 H, ddd, *J* = 17.5, 10.3, 8.2 Hz), 6.32 (1 H, d, *J* = 3.1 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.21–7.44 (5 H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 41.4, 55.7, 56.3, 71.6, 74.0, 74.1, 77.4, 80.8, 84.6, 95.4, 100.9, 106.0, 112.0, 118.7, 128.7, 128.9, 129.4, 137.3, 140.0, 146.2, 164.0, 164.4, 178.6; LRMS (ESI, *m/z*) 475 [M+H]⁺.

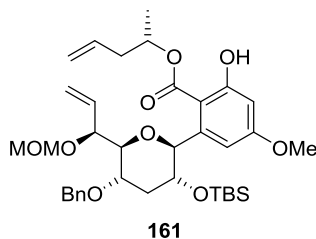
2-[(2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-5-Benzyloxy-3-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-6-[(1*S*)-1-(methoxymethoxy)allyl]tetrahydropyran-2-yl]-6-hydroxy-4-methoxybenzoic acid (160**)**



To a solution of **159** (185 mg, 0.390 mmol) in DMF (4.00 mL) were added imidazole (160 mg, 2.35 mmol) and TBSCl (353 mg, 2.34 mmol) at rt, and the mixture was heated at 60 °C for 2 h. The mixture was diluted with EtOAc (30 mL) and then treated with H₂O (30 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (20 mL). The extracts were washed with H₂O (30 mL) and saturated aqueous NaCl (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo to afford a colorless syrup, which was dissolved in MeOH (6.00 mL) and treated with 2 M aqueous NaOH (1.17 mL, 2.34 mmol) at rt. After being stirred at rt for 0.5 h and then at 60 °C for 0.5 h, the volatile was evaporated and the residue

was treated with 10% aqueous citric acid (30 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL × 2). The extracts were washed with H₂O (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃ only to 20:1 to 4:1 CHCl₃–MeOH) to afford **160** (196 mg, 85%) as a colorless caramel; *R_f* = 0.33 (20:1 CHCl₃–MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ –0.4, –0.15 (each 3 H, s), 0.71 (9 H, s), 1.53 (1 H, q, *J* = 11.3 Hz), 2.53 (1 H, dt, *J* = 11.8, 4.4 Hz), 3.37 (3 H, s), 3.39 (1 H, dd, *J* = 9.5, 2.3 Hz), 3.52 (1 H, ddd, *J* = 10.9, 8.8, 4.4 Hz), 3.81 (3 H, s), 3.85 (1 H, td, *J* = 10.2, 4.6 Hz), 4.41 (1 H, dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz), 4.56 (1 H, d, *J* = 12.3 Hz), 4.59 (1 H, *J* = 6.7 Hz), 4.66 (1 H, d, *J* = 10.8 Hz), 4.72 (1 H, d, *J* = 6.7 Hz), 5.20–5.31 (2 H, m), 5.35 (1 H, d, *J* = 8.7 Hz), 5.96 (1 H, ddd, *J* = 17.9, 10.8, 8.7 Hz), 6.40 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.24–7.44 (5 H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ –5.3, –4.8, 18.6, 26.2, 41.5, 55.9, 56.3, 72.0, 73.6, 74.0, 77.3, 81.8, 84.7, 95.4, 101.3, 107.9, 108.3, 118.9, 128.8, 129.1, 129.5, 137.2, 134.0, 145.8, 165.4, 165.5, 174.4; LRMS (ESI, *m/z*) 589 [M+H]⁺.

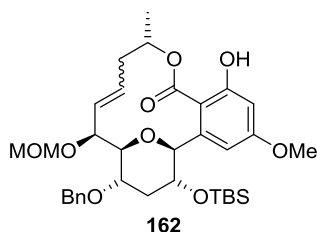
[(1*S*)-1-Methylbut-3-enyl] 2-[(2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-5-benzyloxy-3-*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy-6-[(1*S*)-1-(methoxymethoxy)allyl]tetrahydropyran-2-yl]-6-hydroxy-4-methoxybenzoate (161)



To a solution of **160** (186 mg, 0.316 mmol), (*R*)-(-)-4-penten-2-ol (**95**) (41 mg, 0.476 mmol, Aldrich), and PPh₃ (125 mg, 0.477 mmol) in THF (3.00 mL) was added DIAD (0.255 mL, 0.474 mmol, 40 wt% toluene solution) at rt. After being stirred at rt for 1 h, the reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel (9:1 to 4:1 hexane–EtOAc) to afford **161** (123 mg, 59%) as a colorless syrup; *R_f* = 0.32 (5:1 hexane–EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ –0.47, –0.23 (each 3 H, s), 0.70 (9 H, s), 1.40 (3 H, d, *J* = 6.1 Hz), 1.58 (1 H, q, *J* = 10.8 Hz), 2.31–2.56 (3 H, m), 3.30–3.40 (1 H, m), 3.39 (3H, s), 3.44 (1 H, dd, *J* = 9.5, 2.3 Hz), 3.76–3.90 (1 H, m), 3.81 (3 H, s), 4.43 (1 H, dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz), 4.55 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.61 (1 H, d, *J* = 6.7 Hz), 4.65 (1 H, d, *J* = 11.8 Hz),

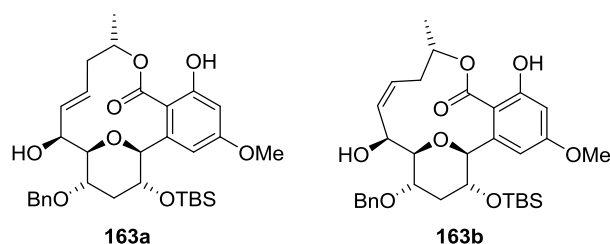
4.76 (1 H, d, $J = 6.7$ Hz), 5.04–5.13 (2 H, m), 5.19–5.27 (2 H, m), 5.30 (1 H, dd, $J = 17.4, 1.5$ Hz), 5.42 (1 H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.77 (1 H, ddt, $J = 17.2, 10.1, 7.1, 7.1$ Hz), 5.99 (1 H, ddd, $J = 17.5, 10.1, 8.7$ Hz), 6.40 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.82 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.27–7.44 (5 H, m), 11.66 (1 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -5.6, -5.4, 17.8, 19.4, 25.7, 40.2, 40.3, 55.4, 55.8, 71.0, 71.8, 72.5, 73.6, 75.9, 79.9, 83.4, 94.2, 100.0, 106.2, 107.2, 118.5, 127.81, 127.84, 128.5, 133.1, 135.9, 138.3, 144.6, 164.1, 164.2, 171.0; LRMS (ESI, m/z) 657 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(4*S*,8*S*,9*S*,10*S*,12*R*,13*S*)-10-Benzyloxy-12-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-9,13-epoxy-18-hydroxy-16-methoxy-8-(methoxymethoxy)-4-methyl-3-oxabicyclo[12.4.0]octadecane-1(14),6,15,17-tetraene-2-one (162)



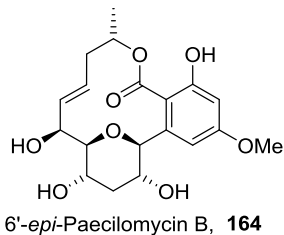
Under nitrogen atmosphere, to a solution of **161** (49.0 mg, 0.0746 mmol) in 14.9 mL of toluene (5 mmol/L) was added Grubbs-II catalyst (6.30 mg, 0.00750 mmol) at rt. The mixture was allowed to warm to 80 °C and stirred for 2 h. The mixture was concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel (9:1 to 4:1 hexane–EtOAc) to afford **162** (34.2 mg, 73%) as a slightly pink syrup and **161** (11.2 mg, 23%, recovery of starting material). **162**: $R_f = 0.25$ (4:1 hexane–EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) E/Z = 1:2 mixture.

Synthesis of (4*S*,6*E*,8*R*,9*S*,10*S*,12*R*,13*S*)-10-benzyloxy-12-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-9,13-epoxy-8,18-dihydroxy-16-methoxy-4-methyl-3-oxabicyclo[12.4.0]octadecane-1(14),6,15,17-tetraene-2-one (163a) and (4*S*,6*Z*,8*R*,9*S*,10*S*,12*R*,13*S*)-10-benzyloxy-12-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-9,13-epoxy-8,18-dihydroxy-16-methoxy-4-methyl-3-oxabicyclo[12.4.0]octadecane-1(14),6,15,17-tetraene-2-one (163b)



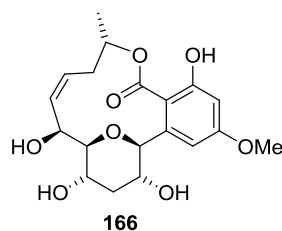
To a solution of **162** (32.0 mg, 0.0509 mmol) in CH₂Cl₂ (1.00 mL) was added trifluoroacetic acid (0.50 mL) at rt, and the mixture was stirred at rt for 10min. To the mixture was added saturated aqueous NaHCO₃ (30 mL) and this was extracted with EtOAc (30 mL × 2). The extracts were washed with saturated aqueous NaCl (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (4:1 to 3:1 hexane–EtOAc) to afford **163a** (6.1 mg, 21%) as a colorless syrup and **163b** (12.6 mg, 42%) as a colorless syrup. **163a**: *R_f* = 0.24 (3:1 hexane–EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -0.2, -0.09 (each 3 H, s), 0.80 (9 H, s), 1.42 (3 H, d, *J* = 6.7 Hz), 1.57 (1 H, q, *J* = 11.8 Hz), 2.23 (1 H, ddd, *J* = 14.4, 8.7, 6.2 Hz), 2.44–2.63 (2 H, m), 3.45 (1 H, dd, *J* = 9.2, 4.1 Hz), 3.70–3.80 (1 H, m), 3.78 (3 H, s), 4.20 (1 H, d, *J* = 8.7 Hz), 4.29 (1 H, td, *J* = 7.2, 4.1 Hz), 4.50–4.62 (1 H, m), 4.56 (1H, d, *J* = 11.30Hz), 4.71 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 5.48 (1 H, dd, *J* = 15.9, 7.7 Hz), 5.50–5.57 (1 H, m), 5.59 (1 H, ddd, *J* = 15.9, 8.2, 6.2 Hz), 6.40 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 6.49 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.29–7.42 (5 H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -5.0, -4.9, 17.9, 20.5, 25.8, 36.3, 39.4, 55.4, 68.6, 70.8, 72.2, 72.9, 74.6, 80.8, 83.9, 101.1, 109.4, 110.6, 128.18, 128.20, 128.7, 134.3, 137.4, 141.4, 158.8, 161.9; LRMS (ESI, *m/z*) 585 [M+H]⁺. **163b**: *R_f* = 0.39 (3:1 hexane–EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.07 (6 H, s), 0.77 (9 H, s), 1.44 (3 H, d, *J* = 6.1 Hz), 1.61–1.73 (1 H, m), 1.82 (1 H, d, *J* = 8.2 Hz), 2.22 (1 H, d, *J* = 14.3 Hz), 2.57–2.74 (2 H, m), 3.78 (3 H, s), 3.80–3.86 (2 H, m), 4.10 (1 H, td, *J* = 9.7, 5.1 Hz), 4.63 (1 H, d, *J* = 11.8 Hz), 4.65 (1 H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.68 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.75 (1 H, d, *J* = 9.2 Hz), 5.36 (1 H, m), 5.42 (1 H, dd, *J* = 12.3, 2.6 Hz), 5.43–5.51 (1 H, m), 6.40 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 6.51 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.28–7.46 (5 H, m), 12.13 (1 H, br.s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.4, -3.2, 17.9, 21.0, 25.7, 36.7, 40.7, 55.4, 67.5, 68.3, 71.0, 71.8, 72.0, 81.2, 83.7, 100.4, 106.0, 109.5, 125.0, 128.0, 128.1, 128.6, 134.9, 138.3, 139.9, 163.5, 165.8, 171.2; LRMS (ESI, *m/z*) 585 [M+H]⁺.

Synthesis of 6'-*epi*-paecilomycin B (**164**)



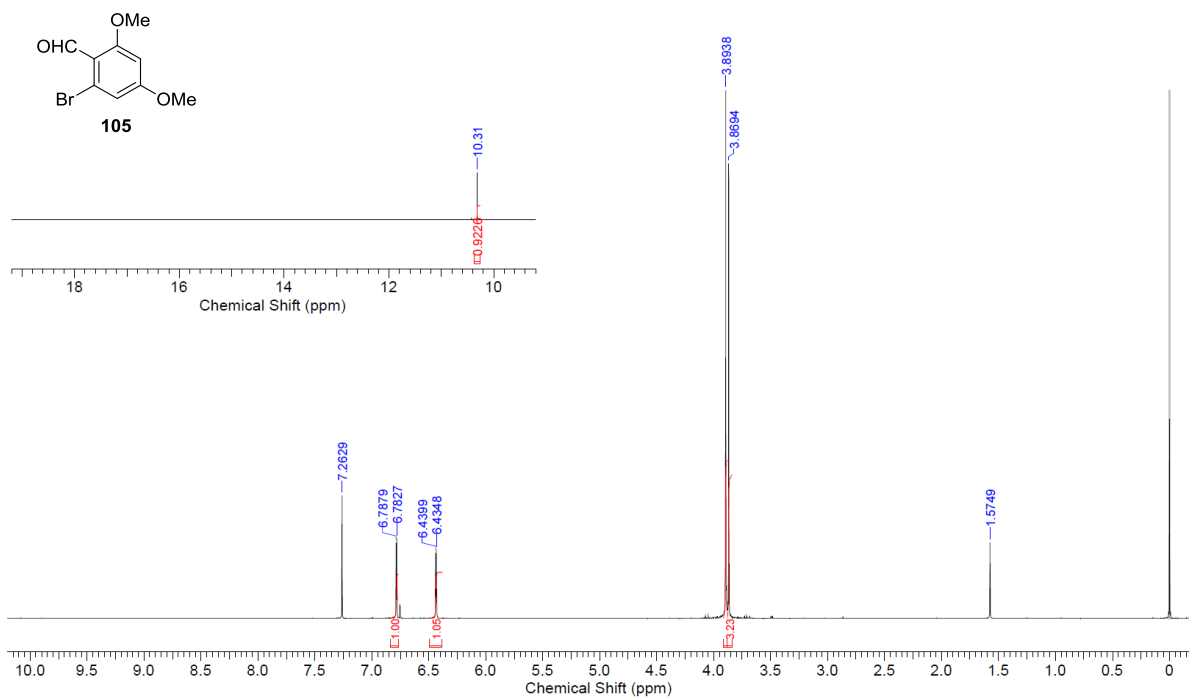
To a cooled solution of **163a** (6.00 mg, 0.0103 mmol) in CH₂Cl₂ (1.00 mL) was added BBr₃ (0.0210 mL, 0.0210 mmol, 1 M in CH₂Cl₂) at 0 °C. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) and extracted with EtOAc (20 mL × 2). The extracts were washed with saturated aqueous NaCl (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (20:1 to 4:1 CHCl₃–MeOH) to afford **164** (2.30 mg, 59%) as a colorless syrup and (4*S*,6*E*,8*R*,9*S*,10*S*,12*R*,13*S*) -12-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-9,13-epoxy-8,10,18-trihydroxy-16-methoxy-4-methyl-3-oxabicyclo[12.4.0]octadecane-1(14),6,15,17-tetraene-2-one (**165**) (1.30 mg, 26%) as a colorless syrup. **164**: *R*_f = 0.28 (9:1 CHCl₃–MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (3 H, d, *J* = 6.2 Hz), 1.60 (1 H, q, *J* = 11.3 Hz), 1.72 (1 H, d, *J* = 4.6 Hz), 2.19–2.37 (2 H, m), 2.49–2.68 (2 H, m), 3.06 (1 H, br. s.), 3.33 (1 H, dd, *J* = 9.5, 4.4 Hz), 3.80 (3 H, s), 3.91–4.00 (1 H, m), 4.22 (1 H, d, *J* = 8.7 Hz), 4.41–4.57 (2 H, m), 5.51–5.61 (1 H, m), 5.63–5.75 (1 H, m), 5.75 (1 H, dd, *J* = 15.9, 7.2 Hz), 6.43 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 6.57 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.67 (1 H, br. s.), identical with 6'-*epi*-paecilomycin B, **164** (intramolecular NHK route); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 20.3, 36.1, 41.1, 55.5, 65.3, 67.5, 72.0, 74.2, 83.4, 101.2, 109.5, 133.6, 134.5, 140.6, identical with 6'-*epi*-paecilomycin B, **164** (intramolecular NHK route); LRMS (ESI, *m/z*) 381 [M+H]⁺. **165**: *R*_f = 0.65 (9:1 CHCl₃–MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -0.32 (3 H, s), -0.14 (3 H, s), 0.80 (9 H, s), 1.44 (3 H, d, *J* = 6.1 Hz), 1.56–1.63 (1 H, m), 2.25 (1 H, ddd, *J* = 14.0, 10.6, 6.1 Hz), 2.36–2.57 (3 H, m), 3.34–3.49 (2 H, m), 3.78 (3 H, s), 3.87–4.00 (1 H, m), 4.09 (1 H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.40–4.52 (1 H, m), 4.66 (1 H, ddd, *J* = 10.9, 8.8, 4.9 Hz), 5.58–5.79 (3 H, m), 6.39 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 6.47 (1 H, d, *J* = 2.0 Hz); LRMS (ESI, *m/z*) 495 [M+H]⁺.

(4*S*,6*Z*,8*R*,9*S*,10*S*,12*R*,13*S*)-9,13-Epoxy-8,10,12,18-tetrahydroxy-16-methoxy-4-methyl-3-oxabicyclo[12.4.0]octadecane-1(14),6,15,17-tetraene-2-one (166)

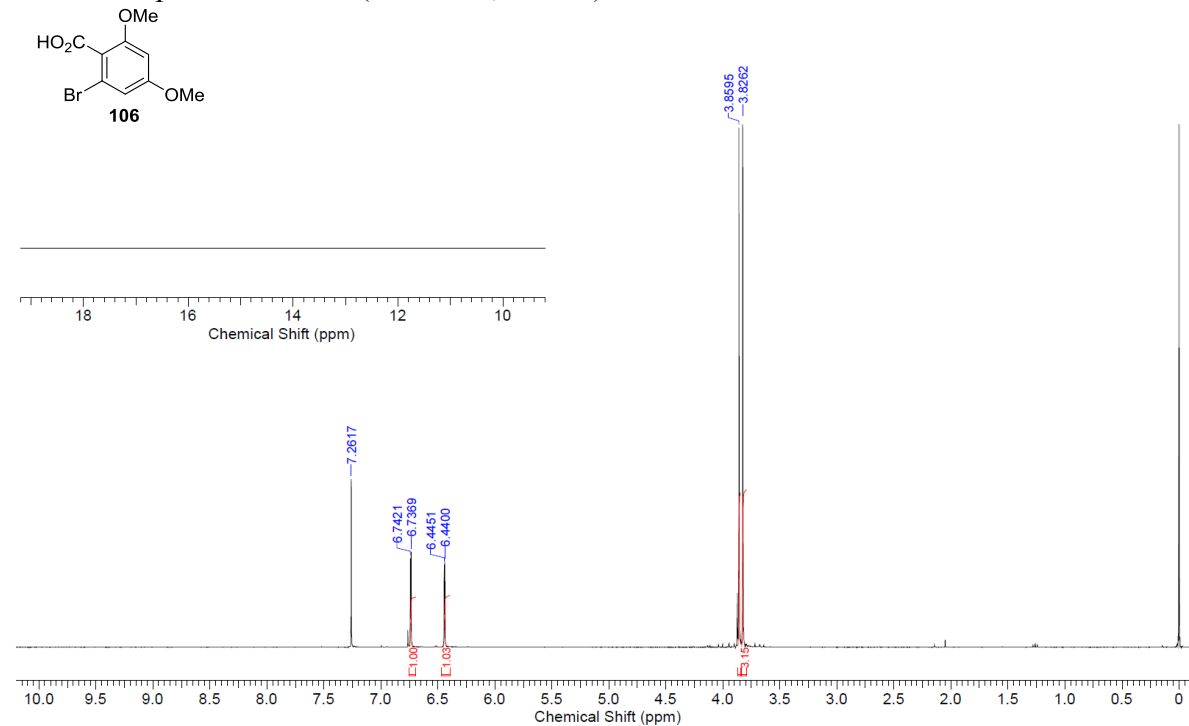


To a cooled solution of **163b** (12.0 mg, 0.0205 mmol) in CH₂Cl₂ (1.00 mL) was added BBr₃ (0.0620 mL, 0.0620 mmol, 1 M in CH₂Cl₂) at 0 °C. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was allowed to warm to rt, and the mixture was stirred at rt for 1 h. To the mixture was added another portion of BBr₃ (0.0620 mL, 0.0620 mmol, 1 M in CH₂Cl₂) at rt and stirred for 0.5 h. The mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) and extracted with EtOAc (20 mL × 2). The extracts were washed with saturated aqueous NaCl (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1:1 hexane–EtOAc to EtOAc only to 9:1 CHCl₃–MeOH) to afford **166** (1.60 mg, 21%) as a colorless syrup and (4*S*,6*Z*,8*R*,9*S*,10*S*,12*R*,13*S*)-12-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-9,13-epoxy-8,10,18-trihydroxy-16-methoxy-4-methyl-3-oxabicyclo[12.4.0]octadecane-1(14),6,15,17-tetraene-2-one (**167**) (1.60 mg, 16%) as a colorless syrup. **166**: *R*_f = 0.28 (9:1 CHCl₃–MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (3 H, d, *J* = 6.7 Hz), 1.68 (1 H, d, *J* = 3.6 Hz), 1.76 (1 H, q, *J* = 12.3 Hz), 1.91 (1 H, d, *J* = 8.7 Hz), 2.17 (1 H, br. s.), 2.24–2.32 (1 H, m), 2.56–2.74 (2 H, m), 3.73 (1 H, dd, *J* = 9.2, 3.1 Hz), 3.81 (3 H, s), 4.02–4.23 (2 H, m), 4.69 (1 H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.79 (1 H, br. s.), 5.35–5.43 (2 H, m), 5.50 (1 H, ddd, *J* = 11.8, 6.1, 3.1 Hz), 6.46 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 6.61 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 12.17 (1 H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.0, 36.8, 41.7, 55.5, 65.1, 66.3, 68.3, 71.1, 81.0, 85.2, 101.0, 106.0, 107.7, 125.2, 134.5, 139.3, 164.0, 166.8, 171.0; LRMS (ESI, *m/z*) 381 [M+H]⁺. **167**: *R*_f = 0.65 (9:1 CHCl₃–MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.10 (3 H, s), 0.12 (3 H, s), 0.78 (9 H, s), 1.47 (3 H, d, *J* = 6.7 Hz), 1.75 (1 H, q, *J* = 10.2 Hz), 1.92 (1 H, d, *J* = 7.2 Hz), 2.16 (1 H, br. s.), 2.27 (1 H, dd, *J* = 13.8, 2.6 Hz), 2.53–2.69 (2 H, m), 3.70 (1 H, dd, *J* = 9.2, 3.1 Hz), 3.79 (3 H, s), 3.99–4.08 (1 H, m), 4.15 (1 H, td, *J* = 10.2, 5.1 Hz), 4.63 (1 H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.75 (1 H, br. s.), 5.33–5.43 (2 H, m), 5.48 (1 H, ddd, *J* = 11.8, 6.1, 3.1 Hz), 6.41 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 6.52 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 11.86 (1 H, br. s.); LRMS (ESI, *m/z*) 495 [M+H]⁺.

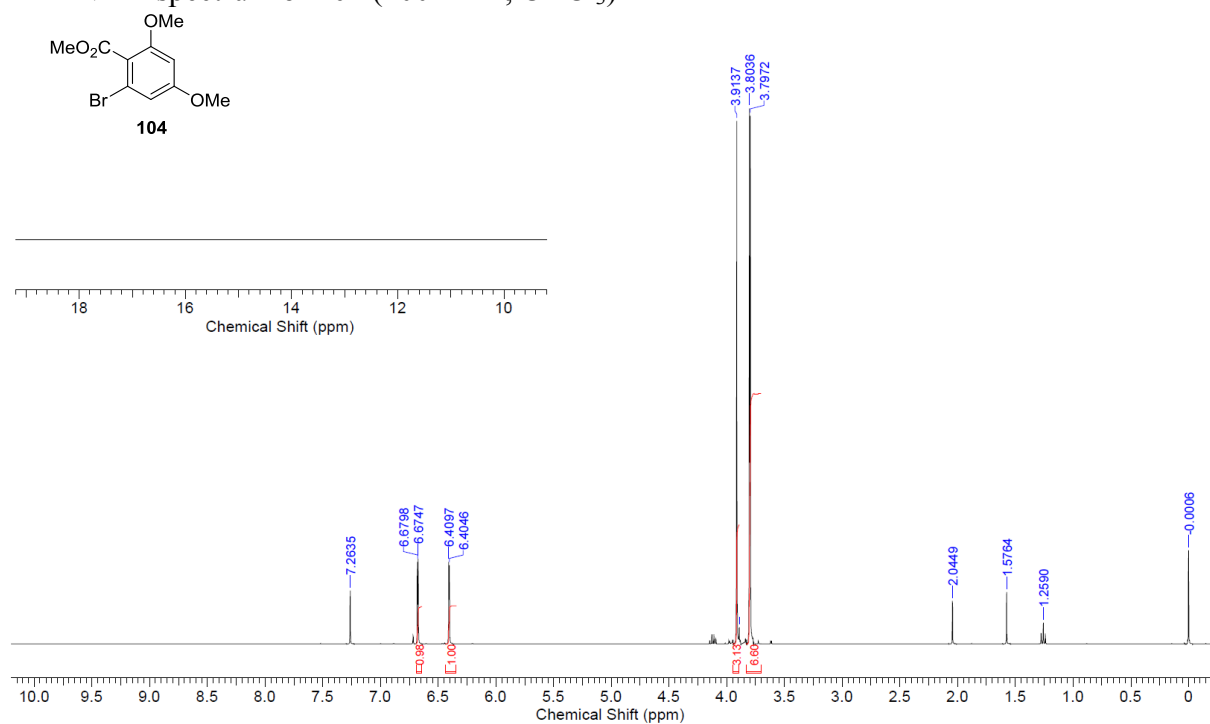
^1H NMR spectrum of **105** (400 MHz, CDCl_3)



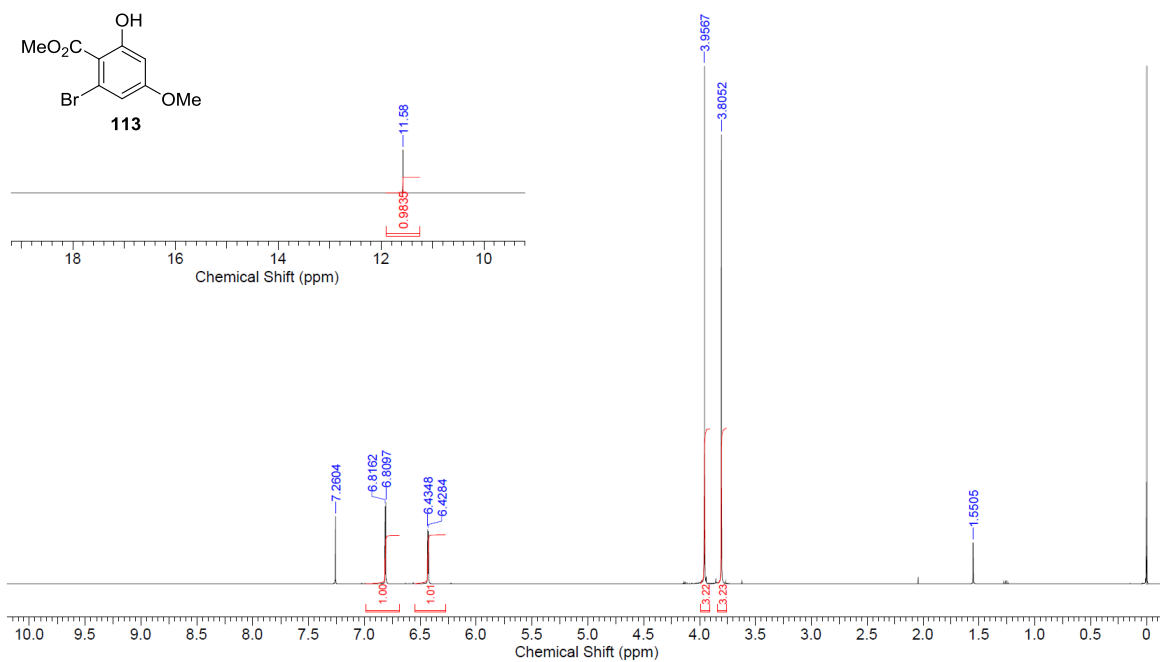
^1H NMR spectrum of **106** (400 MHz, CDCl_3)



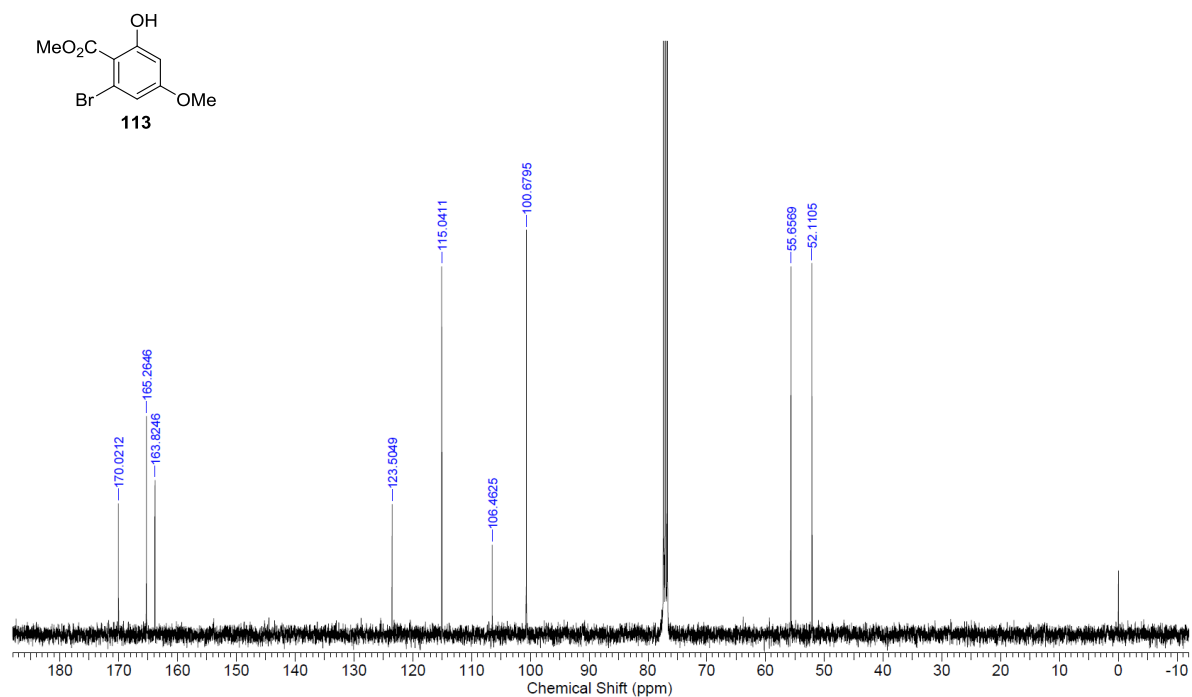
¹H NMR spectrum of **104** (400 MHz, CDCl₃)



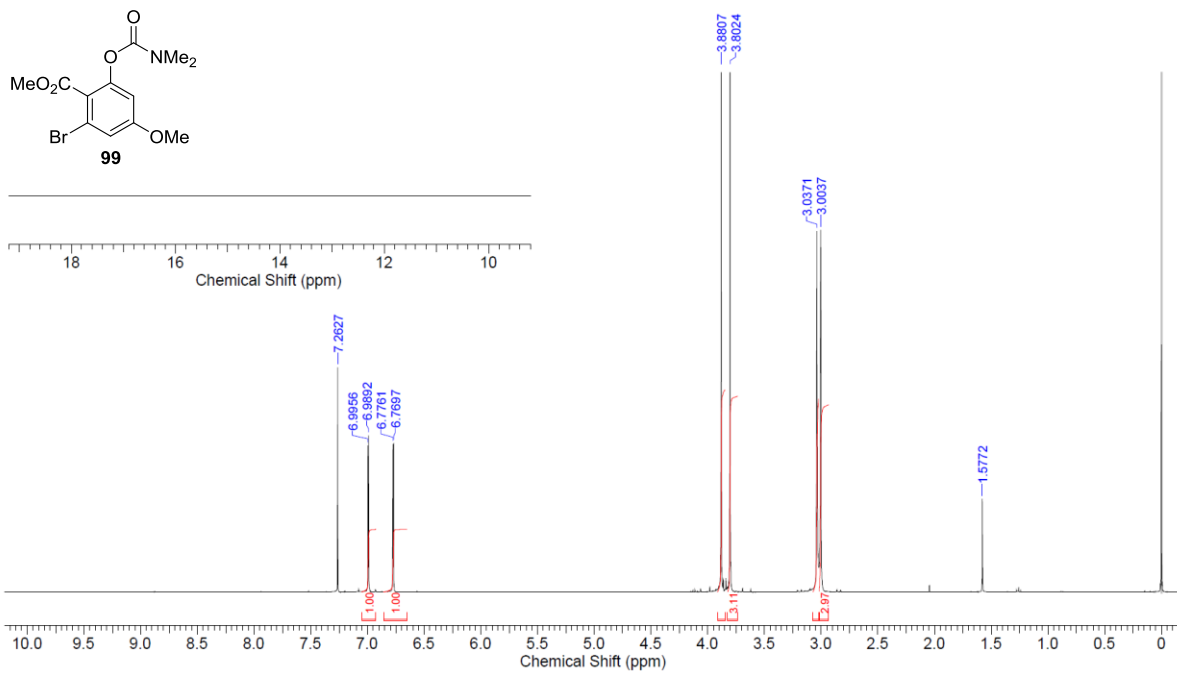
¹H NMR spectrum of **113** (400 MHz, CDCl₃)



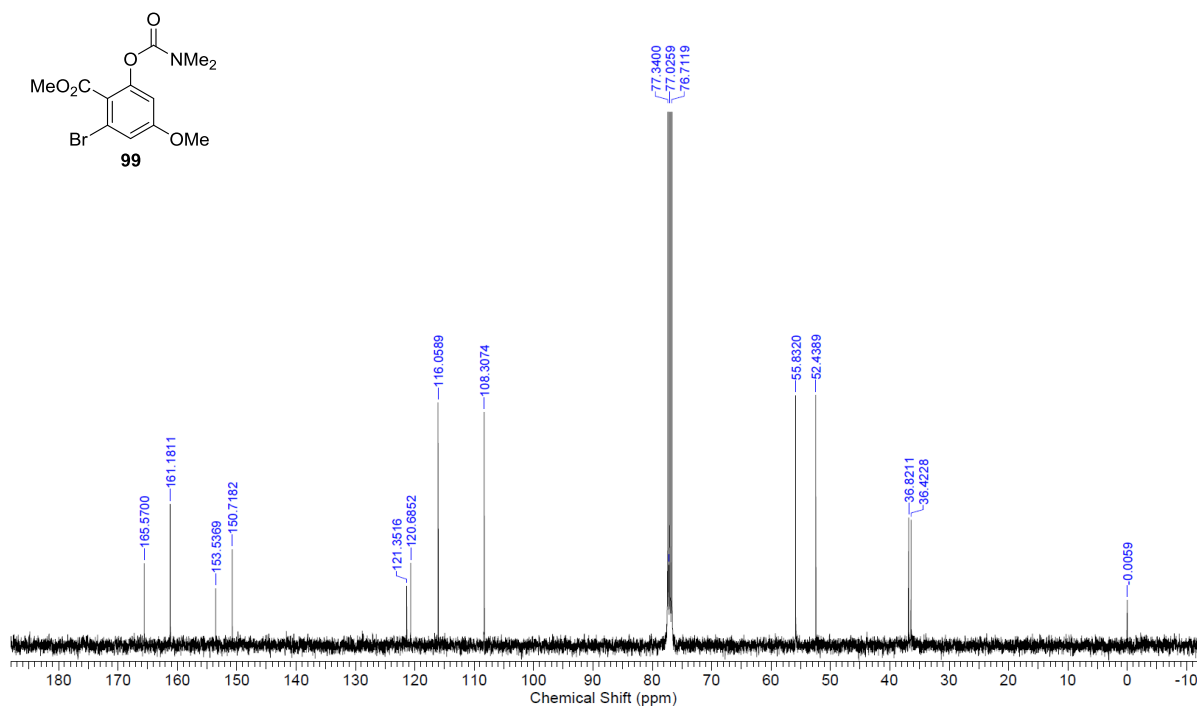
¹³C NMR spectrum of **113** (100 MHz, CDCl₃)



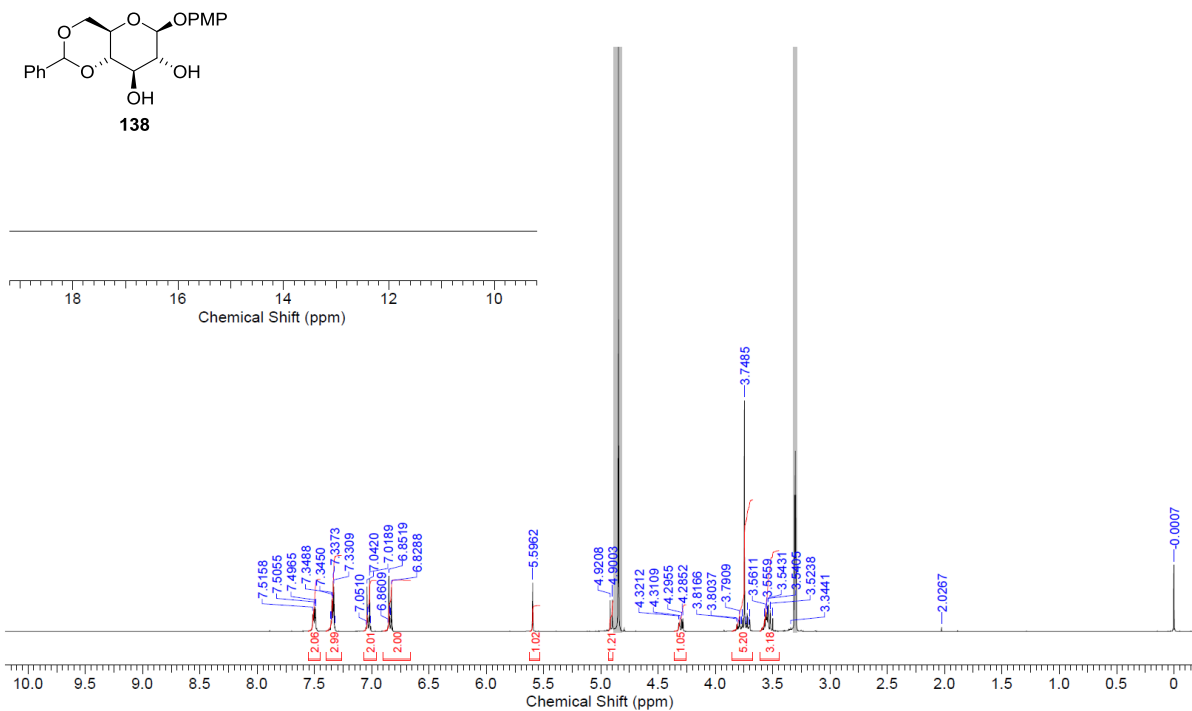
^1H NMR spectrum of **99** (400 MHz, CDCl_3)



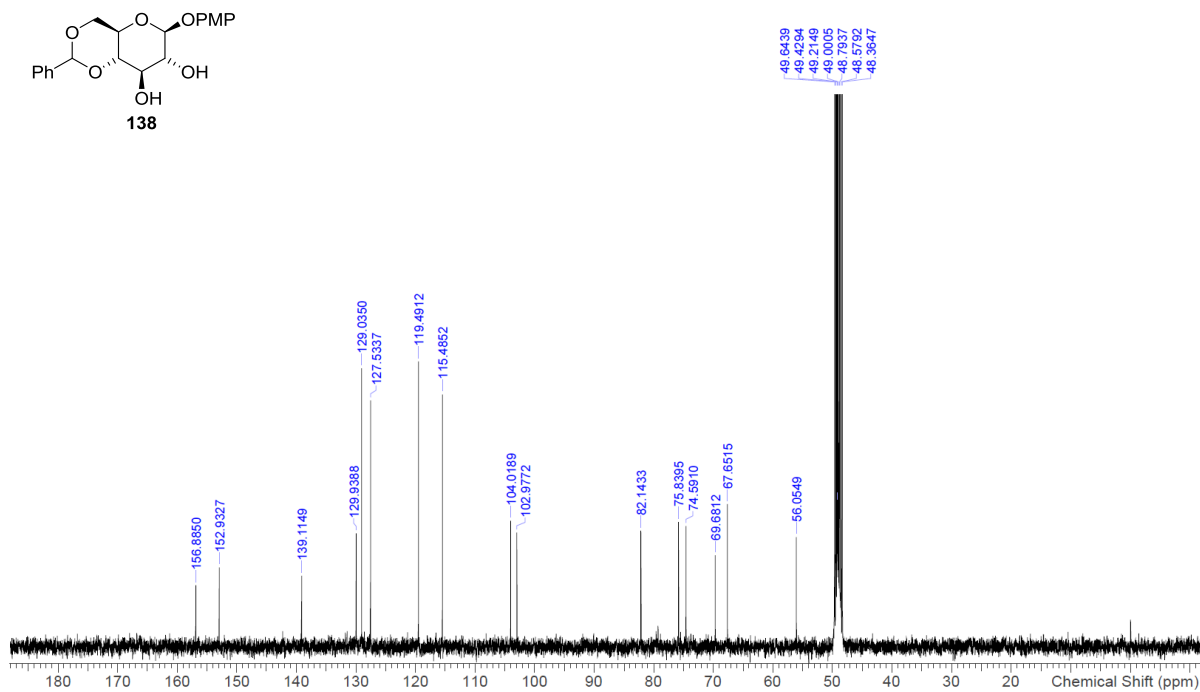
^{13}C NMR spectrum of **99** (100 MHz, CDCl_3)



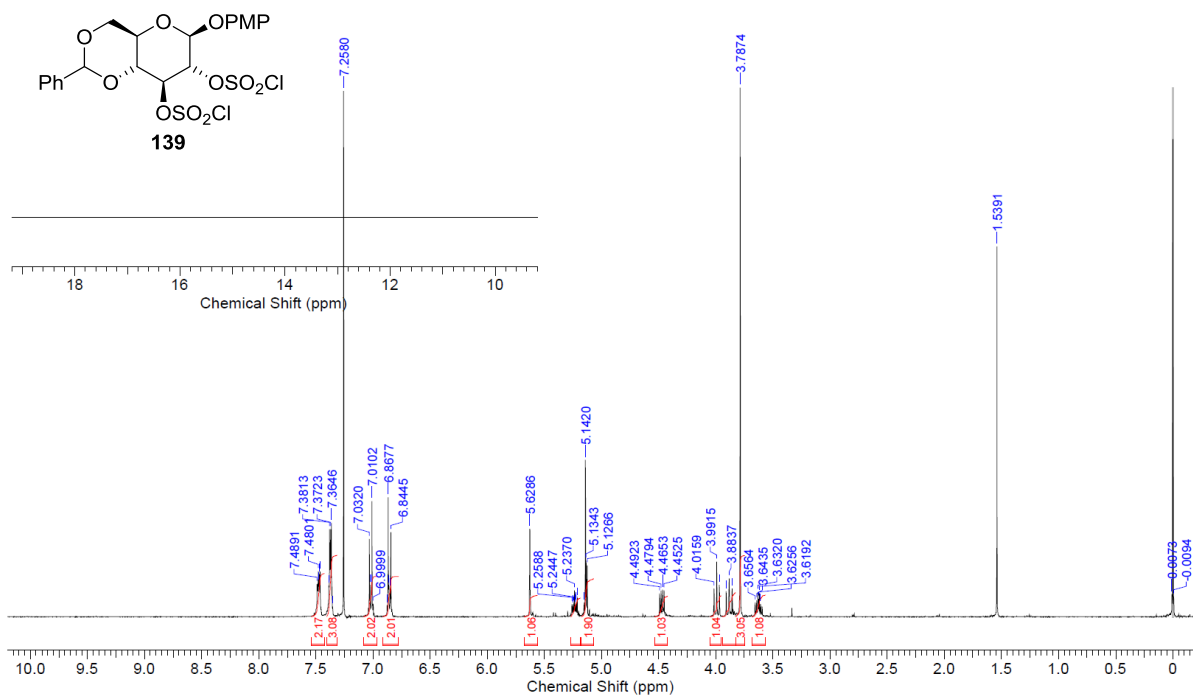
^1H NMR spectrum of **138** (400 MHz, CD_3OD)



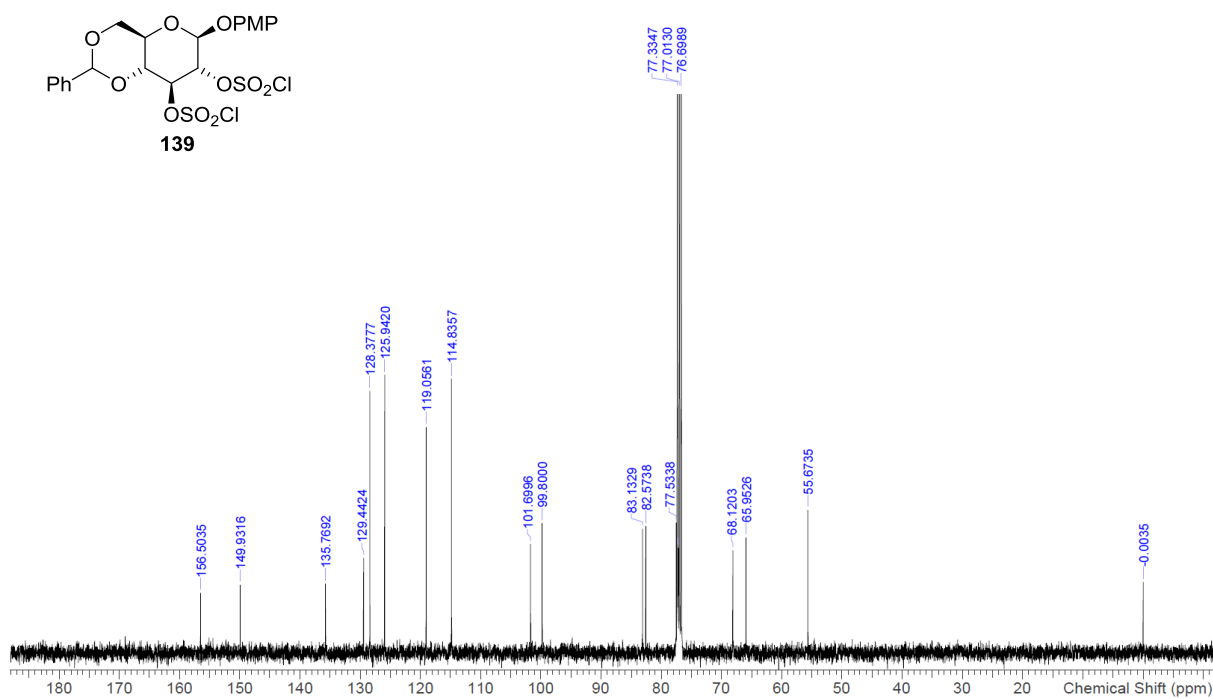
^{13}C NMR spectrum of **138** (100 MHz, CD_3OD)



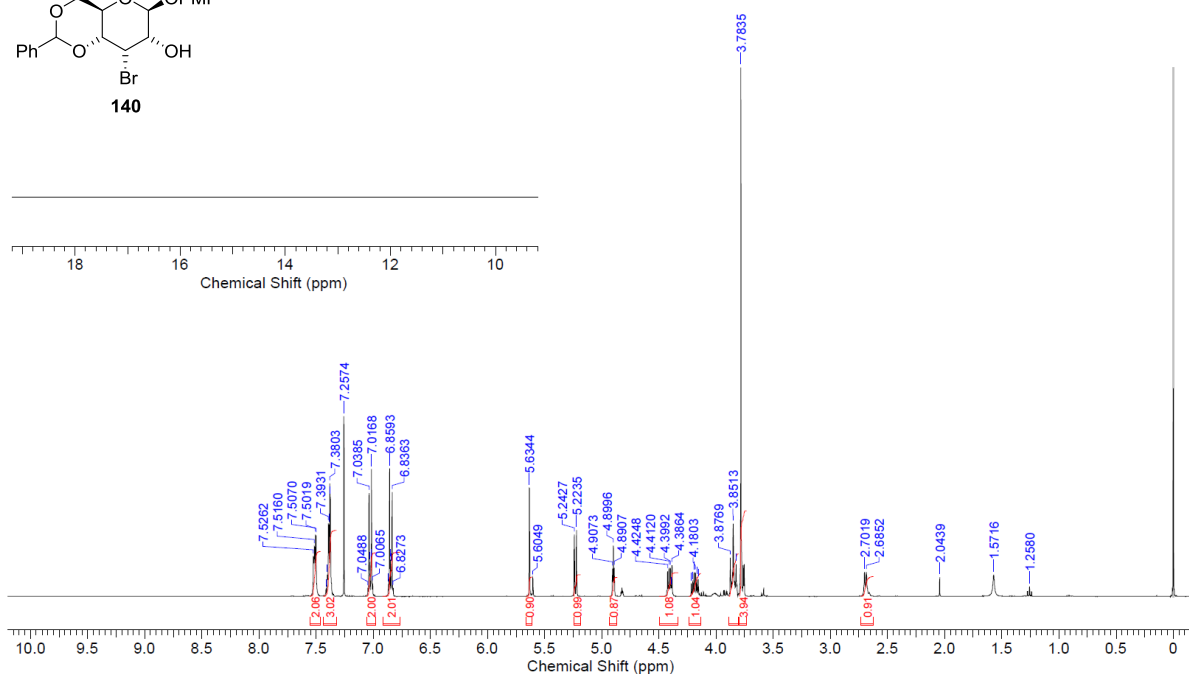
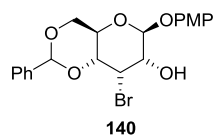
^1H NMR spectrum of **139** (400 MHz, CDCl_3)



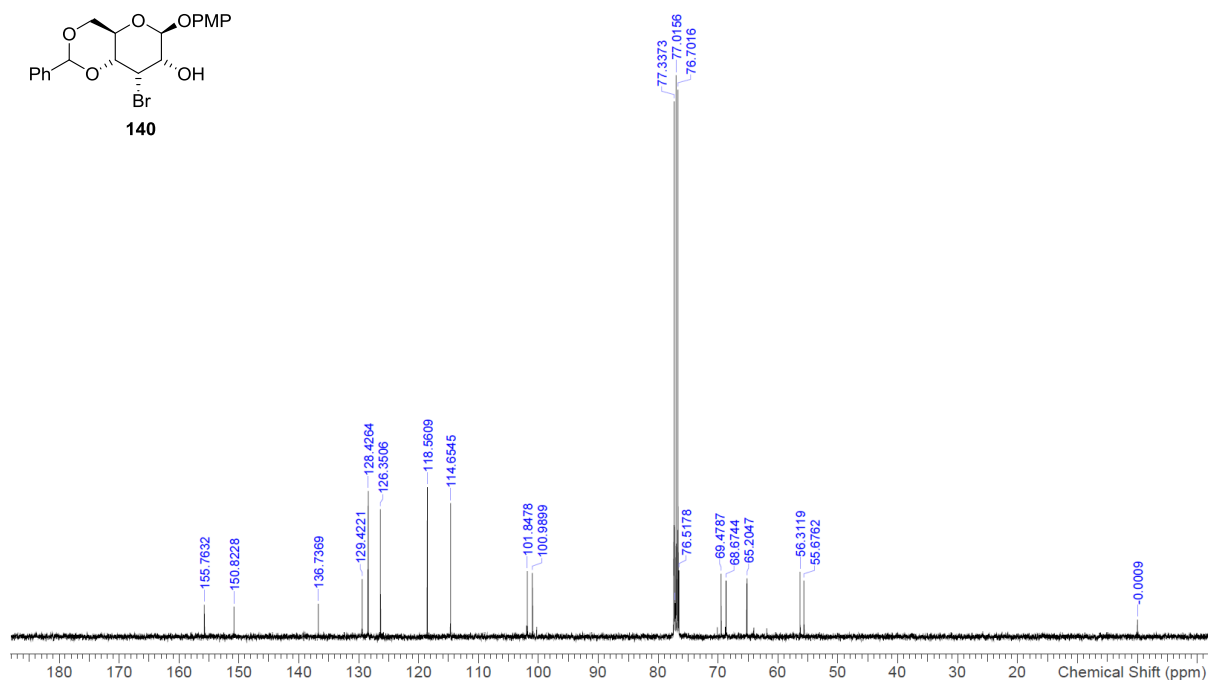
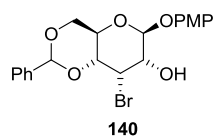
^{13}C NMR spectrum of **139** (100 MHz, CDCl_3)



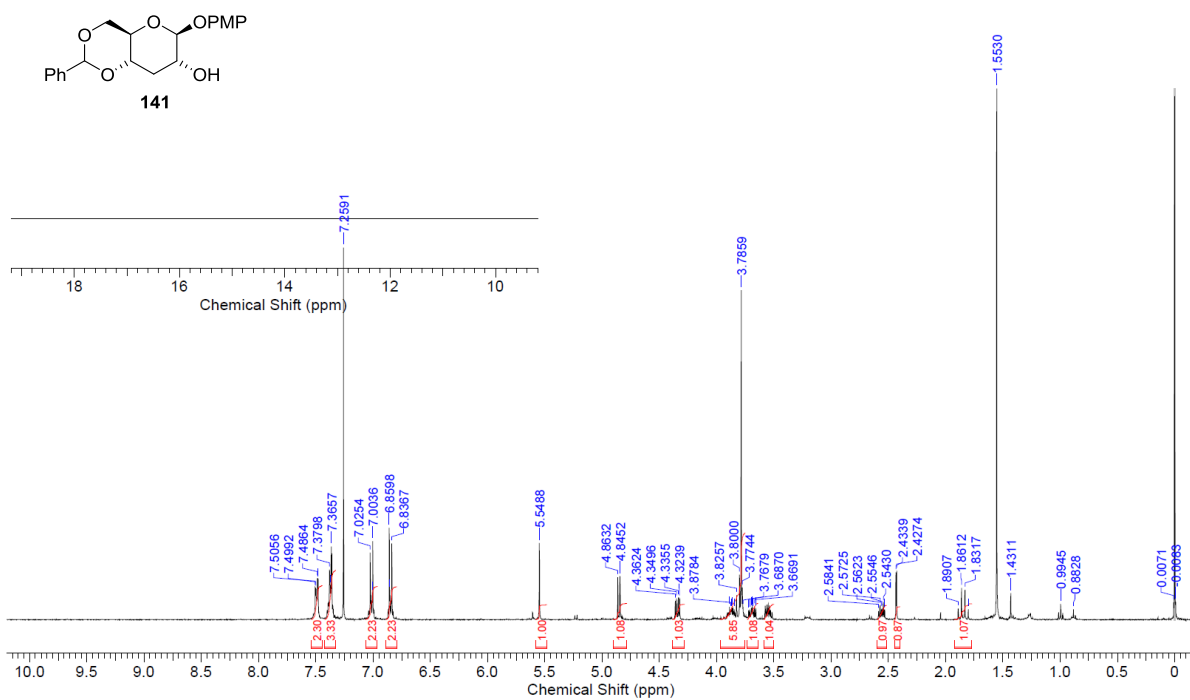
^1H NMR spectrum of **140** (400 MHz, CDCl_3)



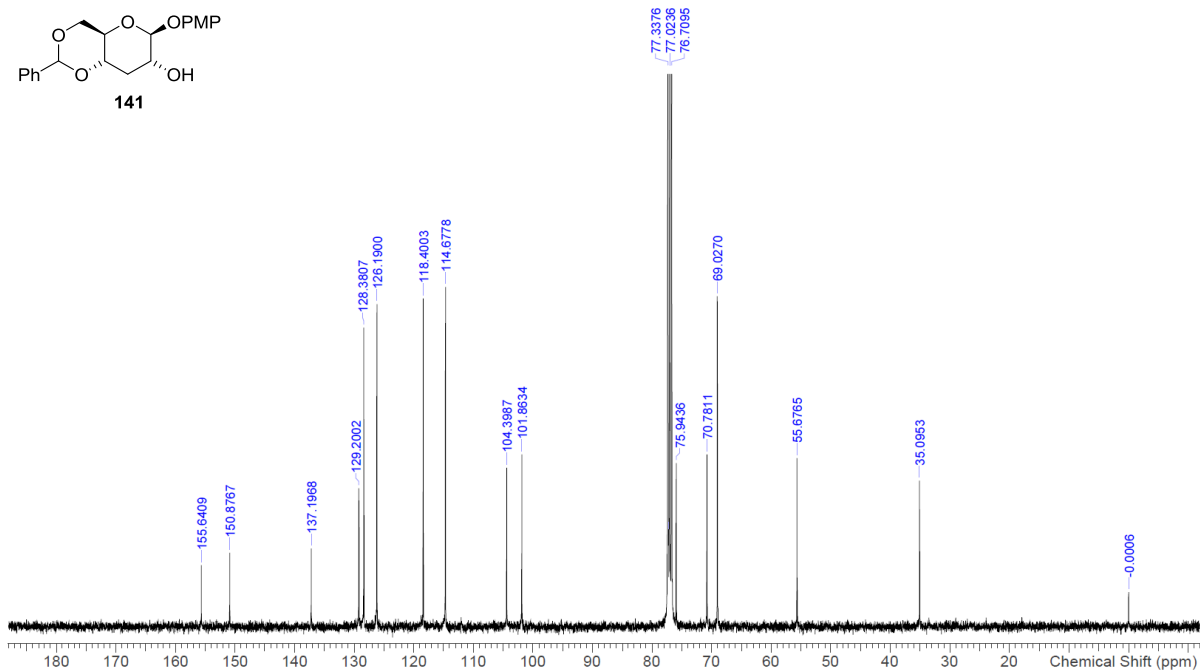
^{13}C NMR spectrum of **140** (100 MHz, CDCl_3)



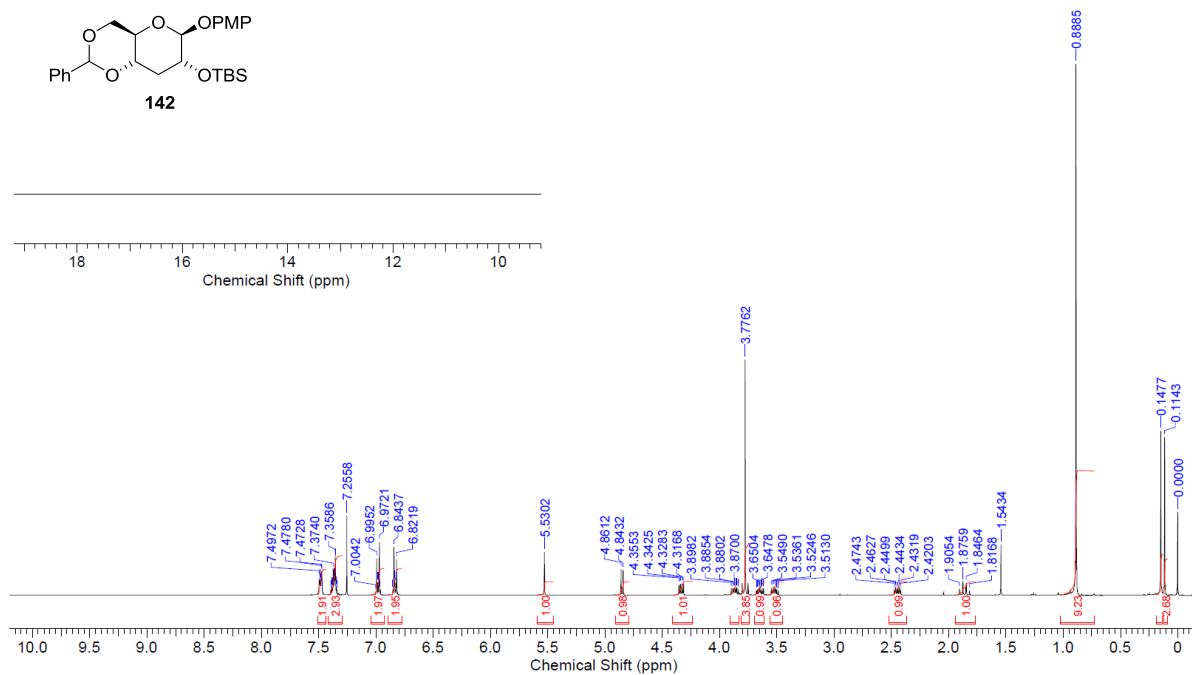
¹H NMR spectrum of **141** (400 MHz, CDCl₃)



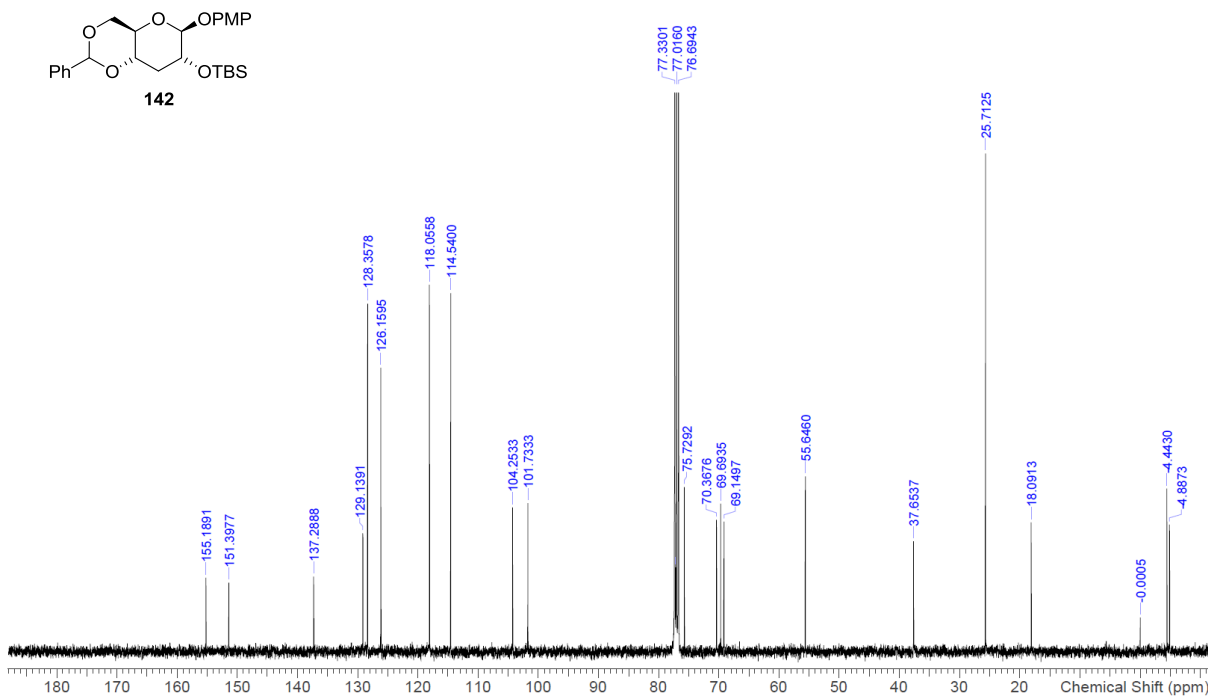
¹³C NMR spectrum of **141** (100 MHz, CDCl₃)



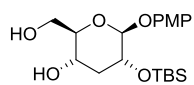
^1H NMR spectrum of **142** (400 MHz, CDCl_3)



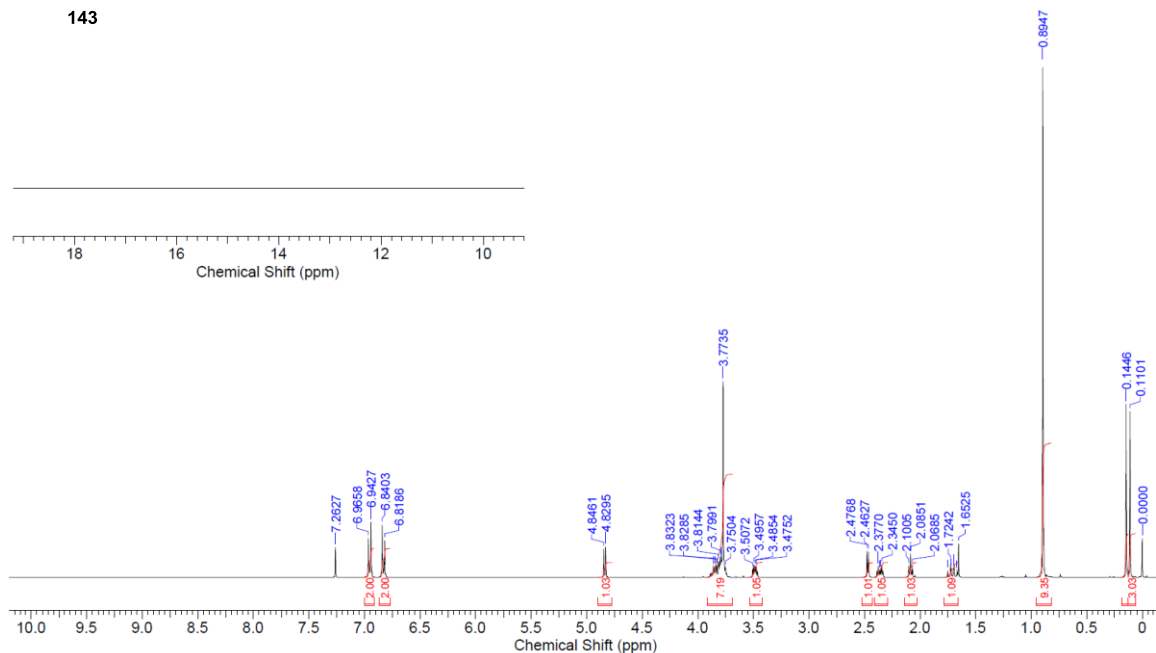
^{13}C NMR spectrum of **142** (100 MHz, CDCl_3)



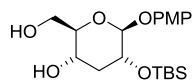
^1H NMR spectrum of **143** (400 MHz, CDCl_3)



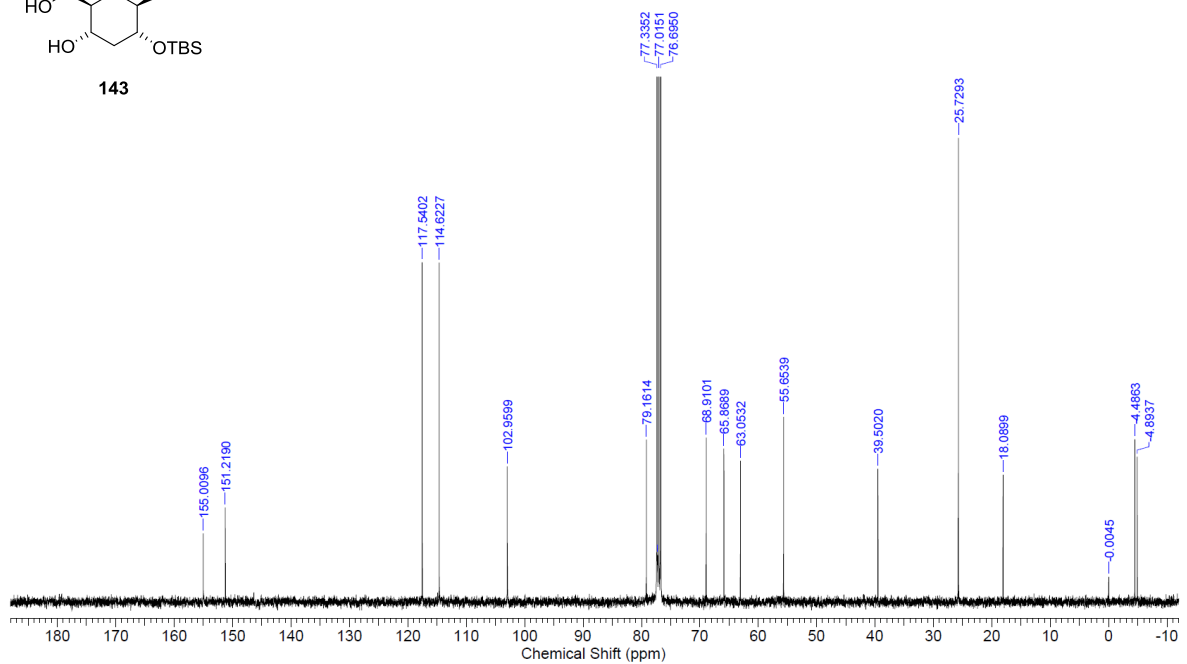
143



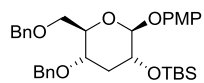
^{13}C NMR spectrum of **143** (100 MHz, CDCl_3)



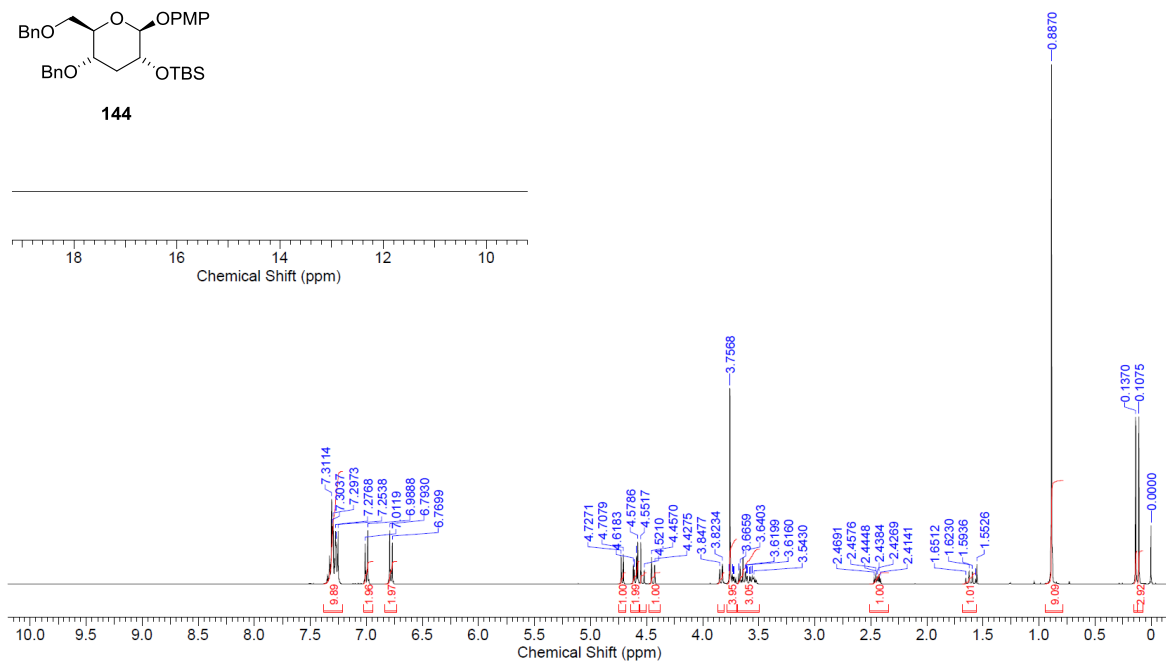
143



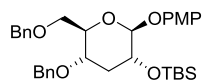
¹H NMR spectrum of **144** (400 MHz, CDCl₃)



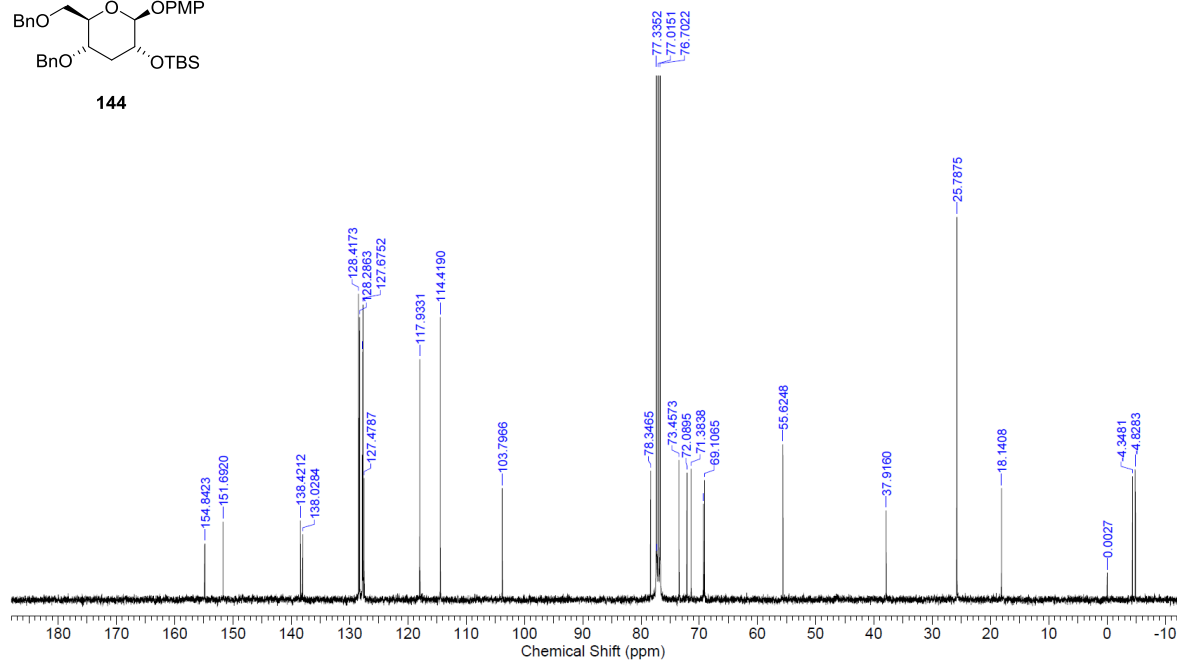
144



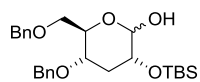
¹³C NMR spectrum of **144** (100 MHz, CDCl₃)



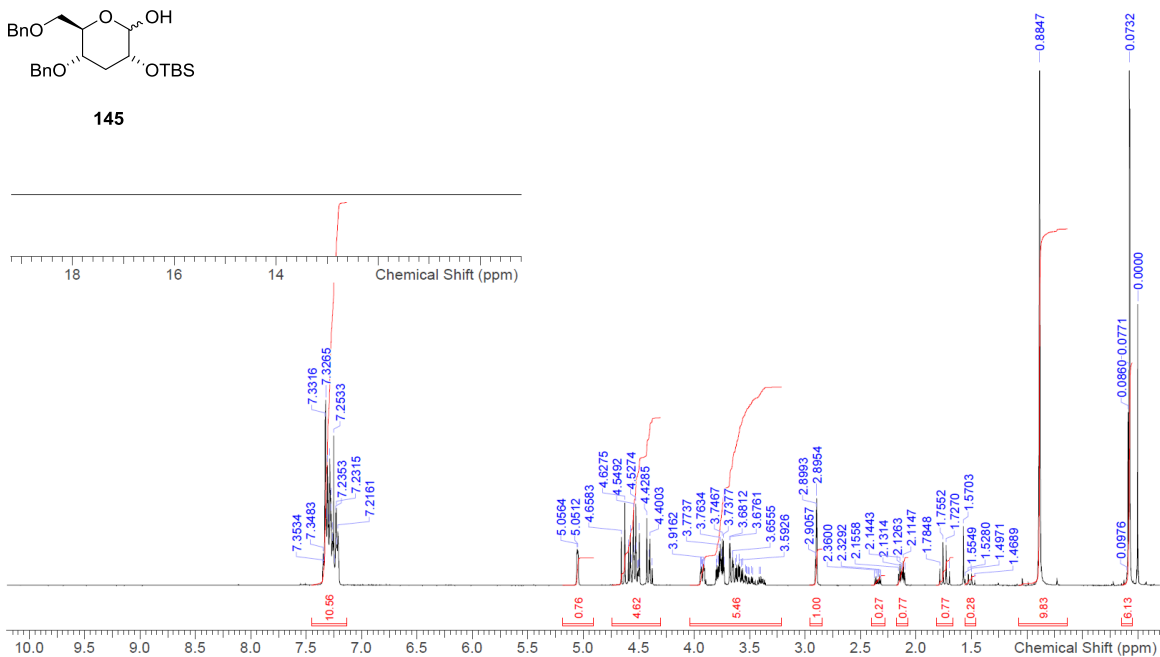
144



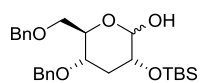
¹H NMR spectrum of **145** (400 MHz, CDCl₃)



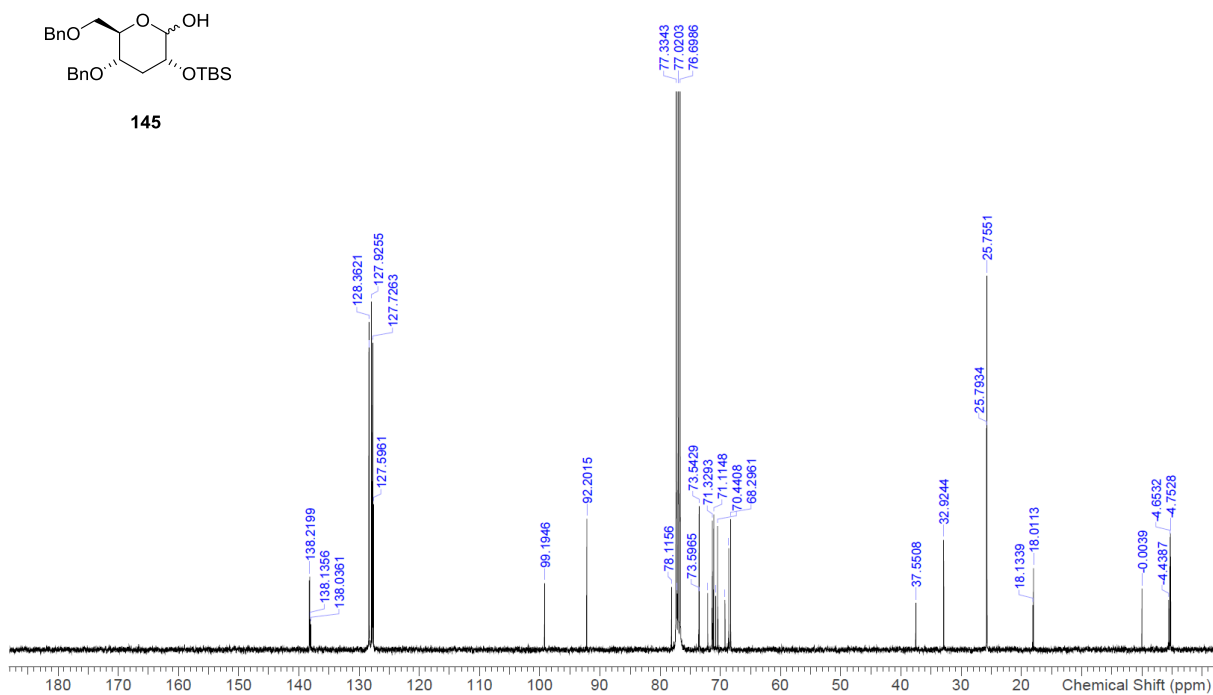
145



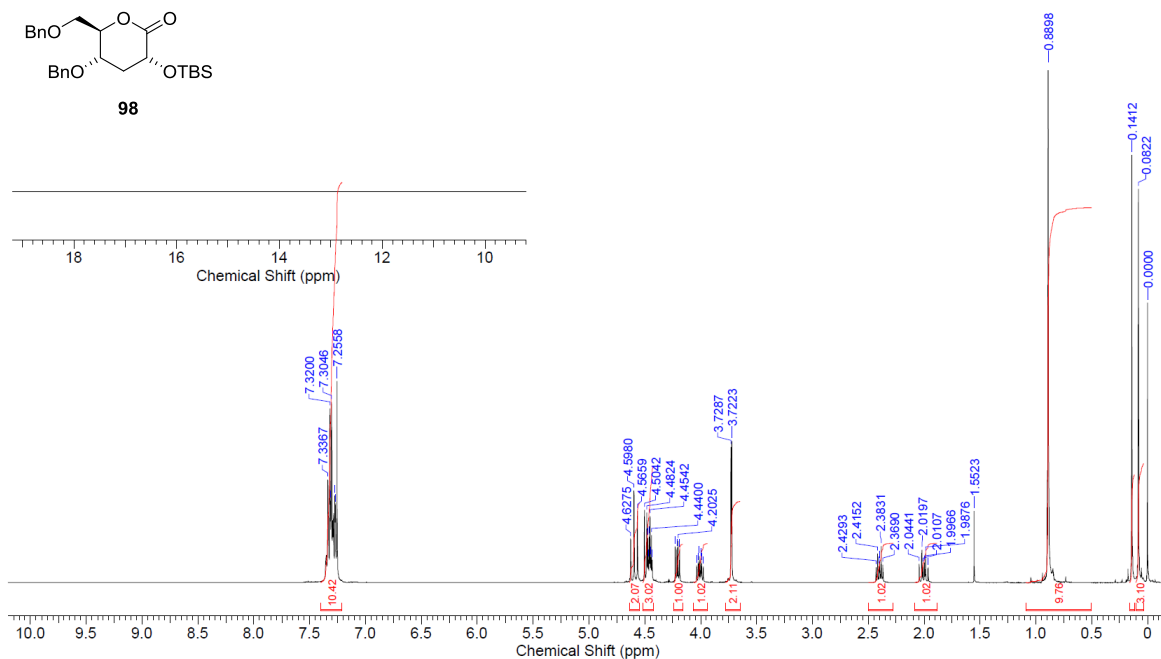
¹³C NMR spectrum of **145** (100 MHz, CDCl₃)



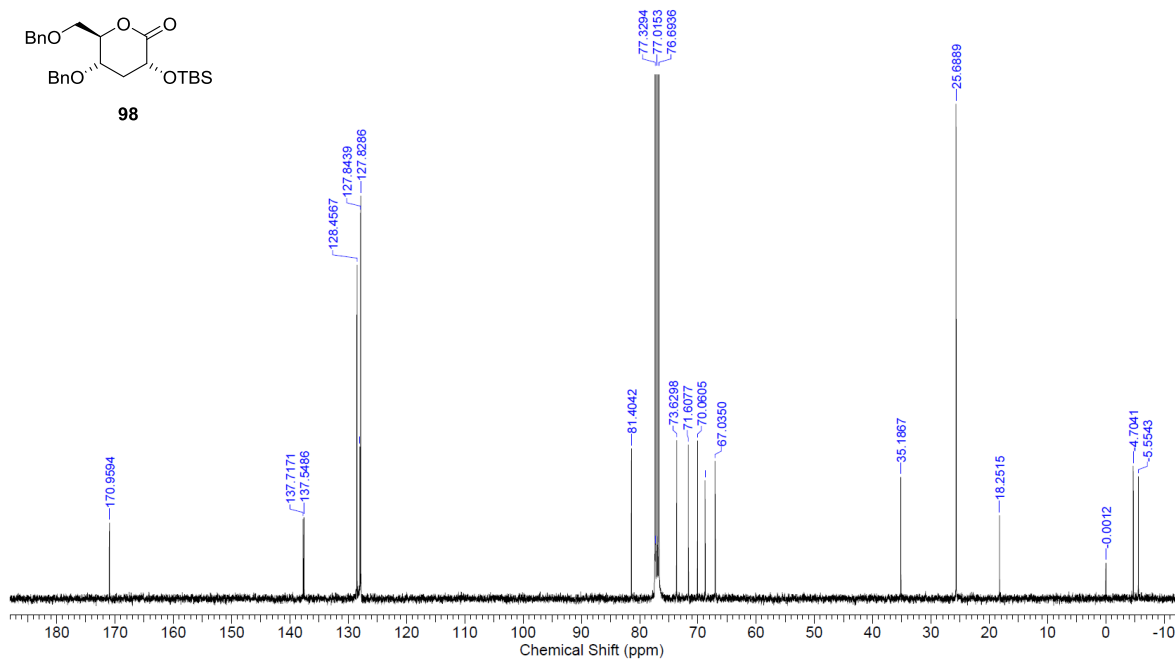
145



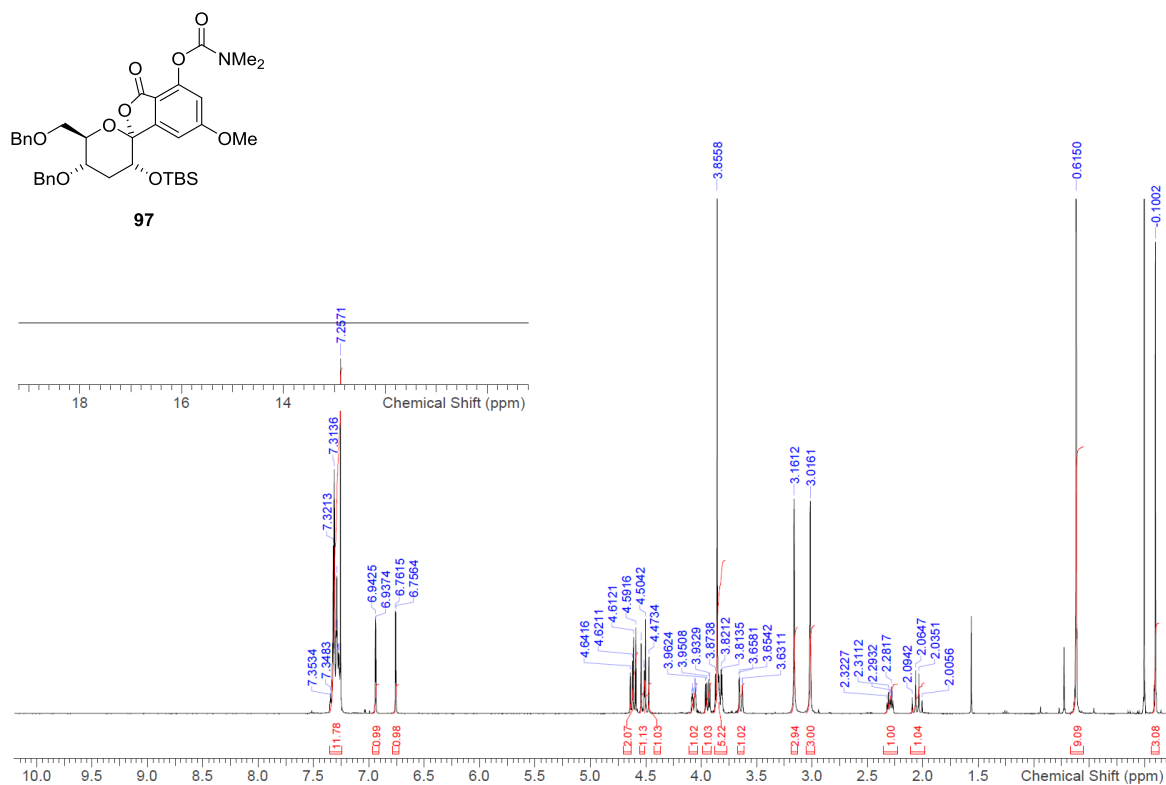
¹H NMR spectrum of **98** (400 MHz, CDCl₃)



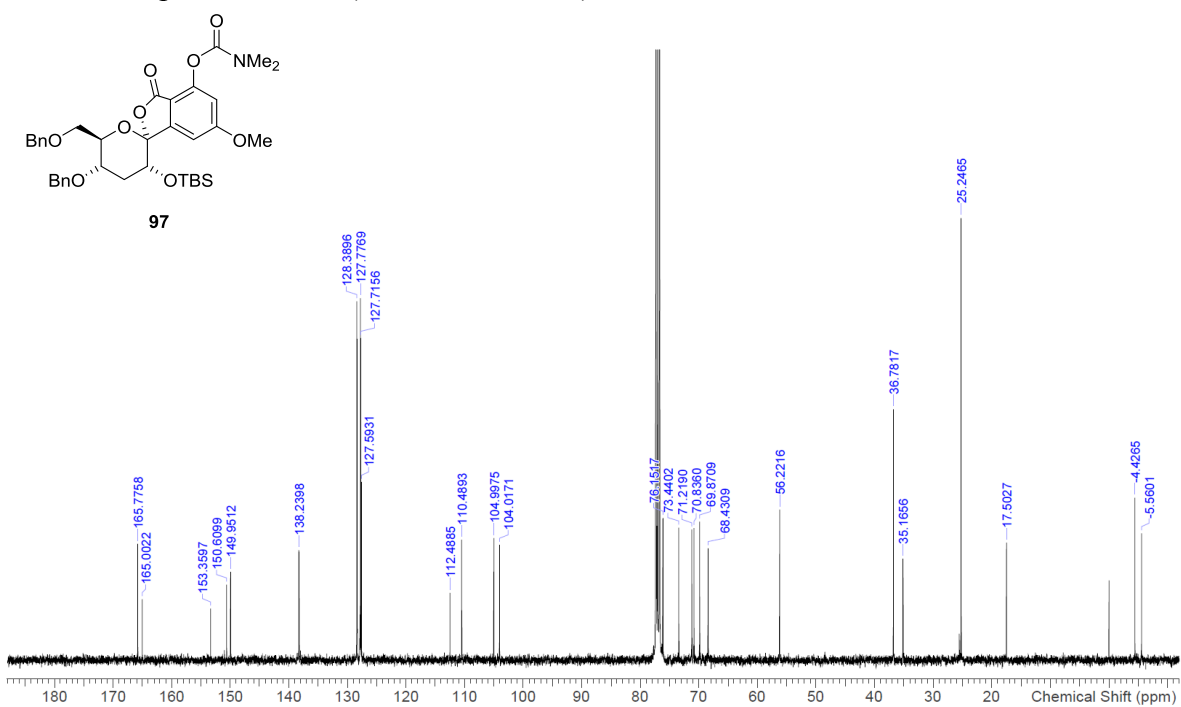
¹³C NMR spectrum of **98** (100 MHz, CDCl₃)



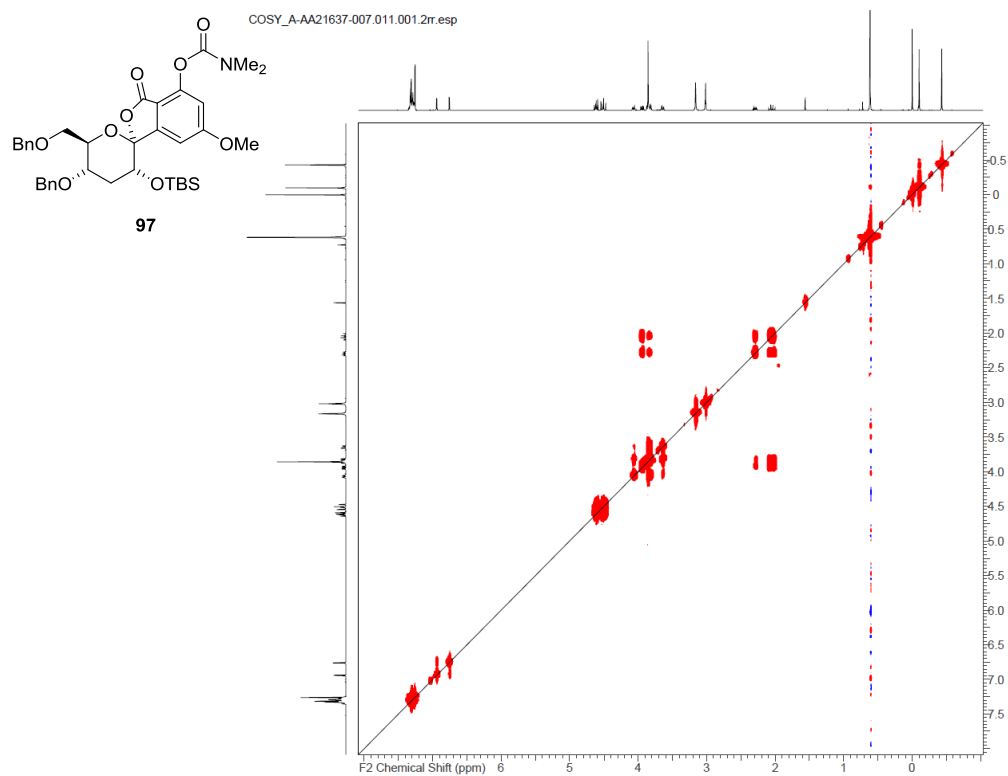
¹H NMR spectrum of **97** (400 MHz, CDCl₃)



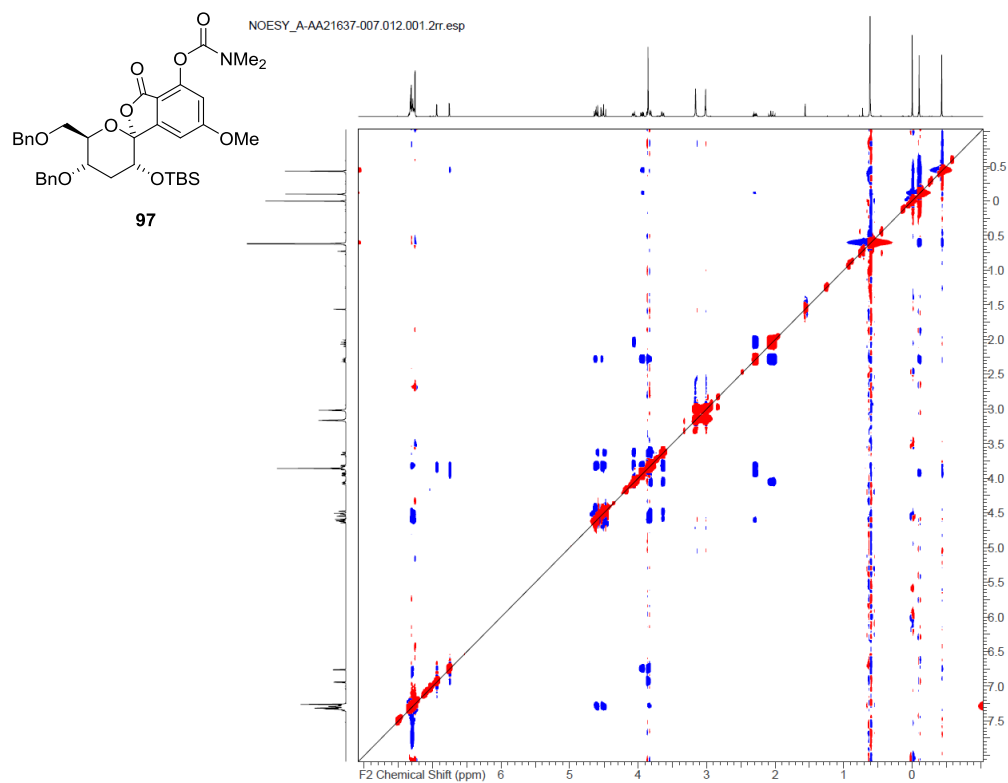
¹³C NMR spectrum of **97** (100 MHz, CDCl₃)



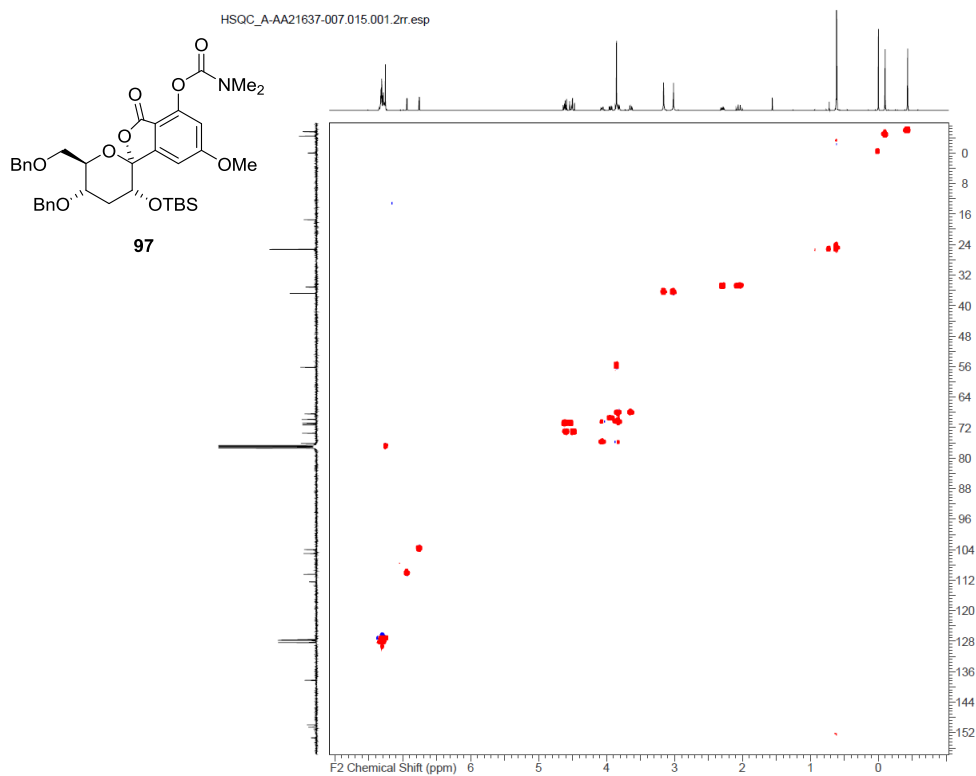
^1H - ^1H COSY spectrum of **97** (400 MHz, CDCl_3)



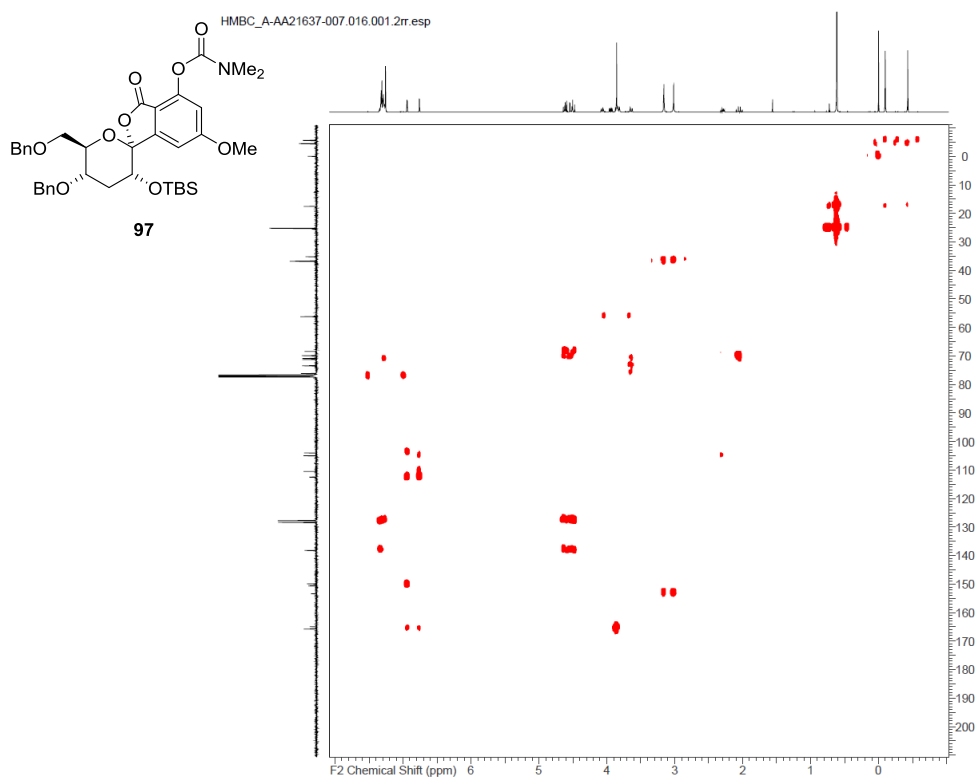
NOESY spectrum of **97** (400 MHz, CDCl_3)



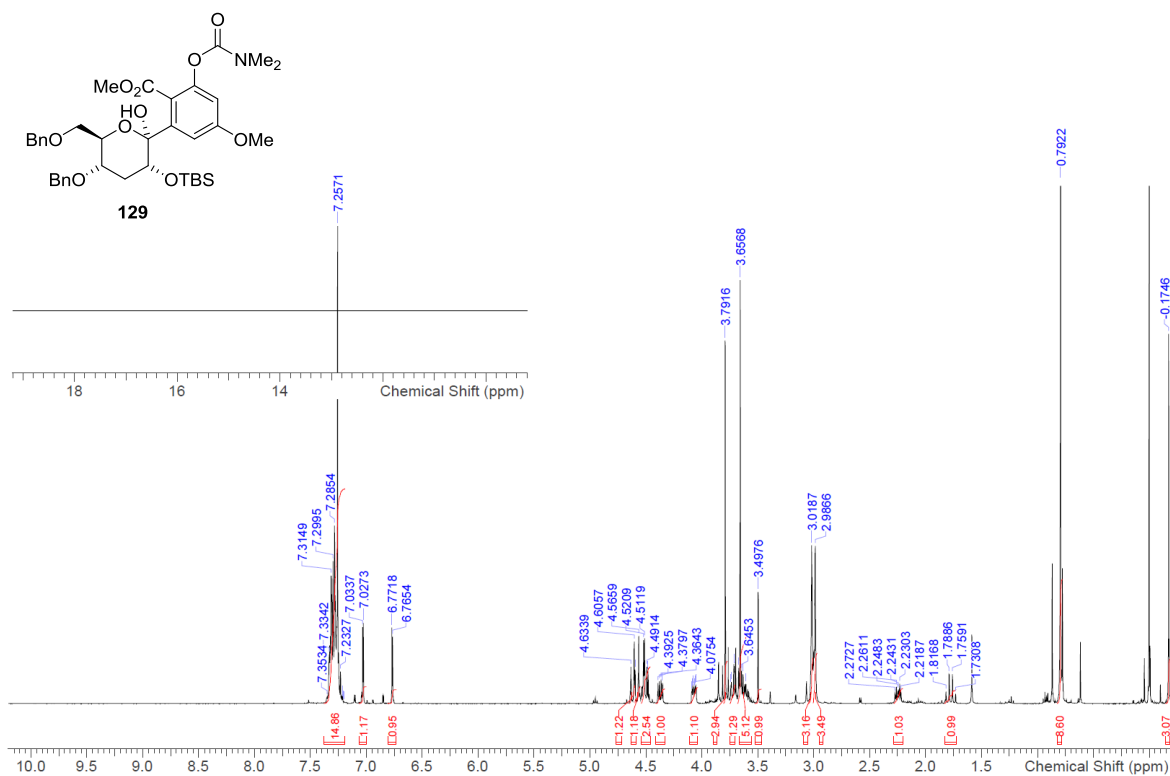
HSQC spectrum of **97** (400 MHz, CDCl₃)



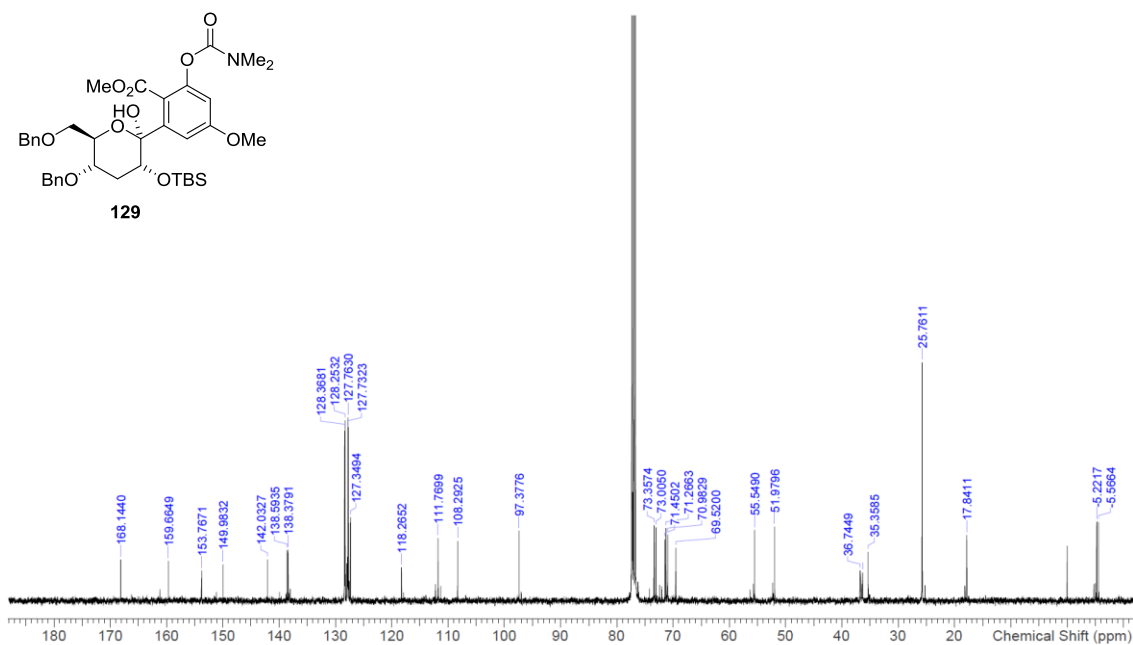
HMBC spectrum of **97** (400 MHz, CDCl₃)



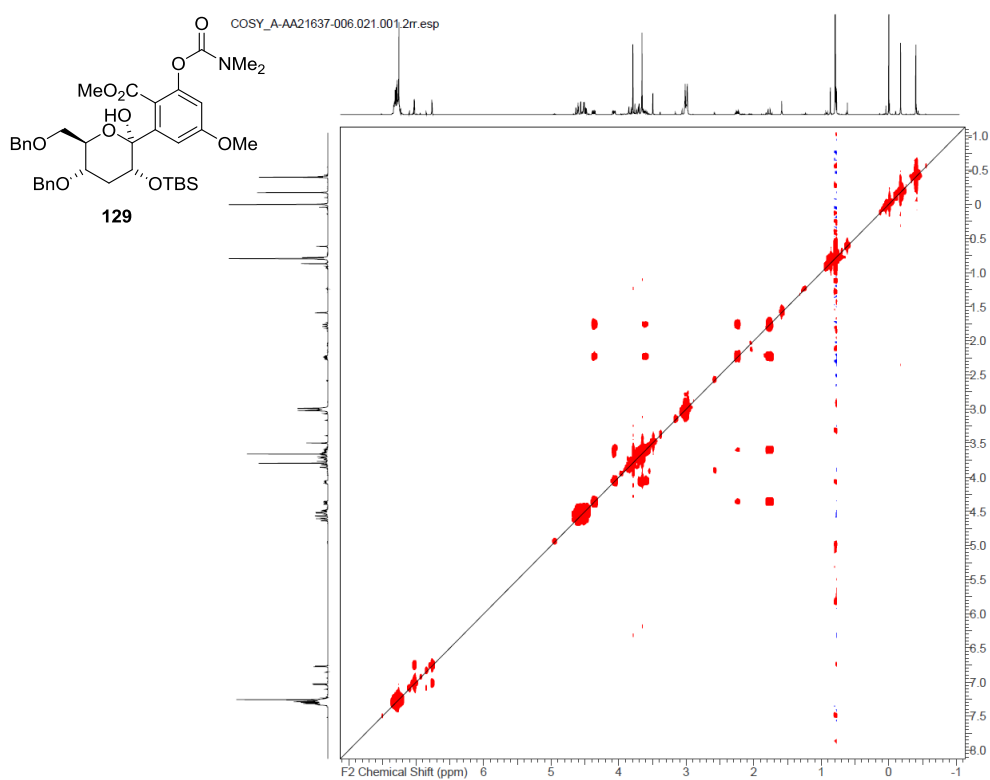
¹H NMR spectrum of **129** (400 MHz, CDCl₃)



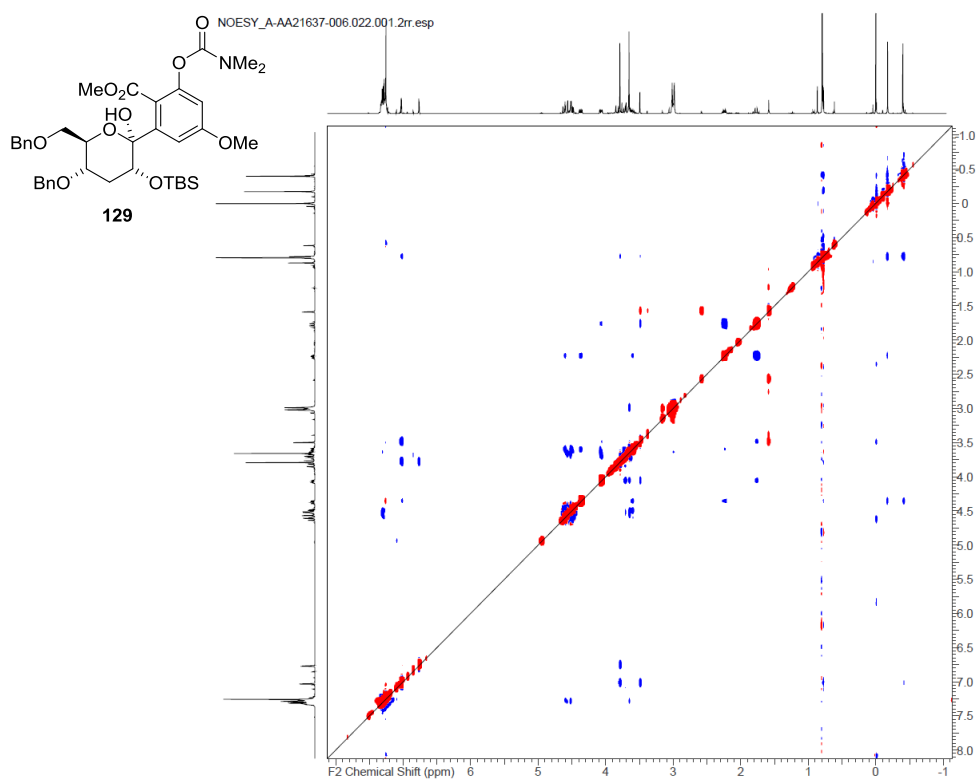
¹³C NMR spectrum of **129** (100 MHz, CDCl₃)



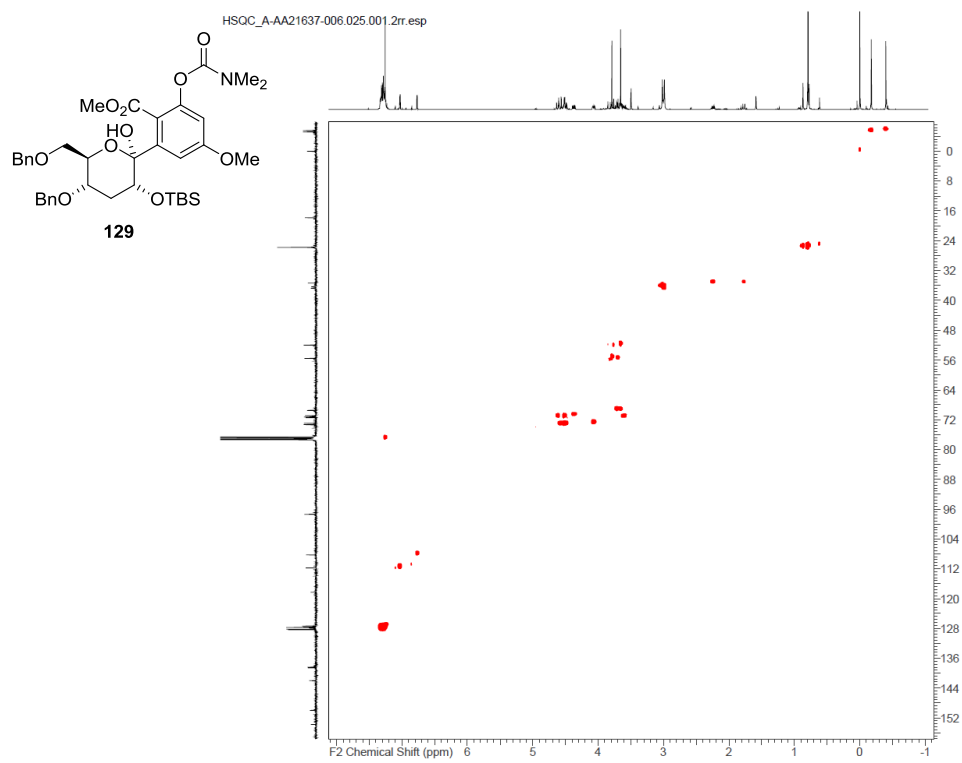
^1H - ^1H COSY spectrum of **129** (400 MHz, CDCl_3)



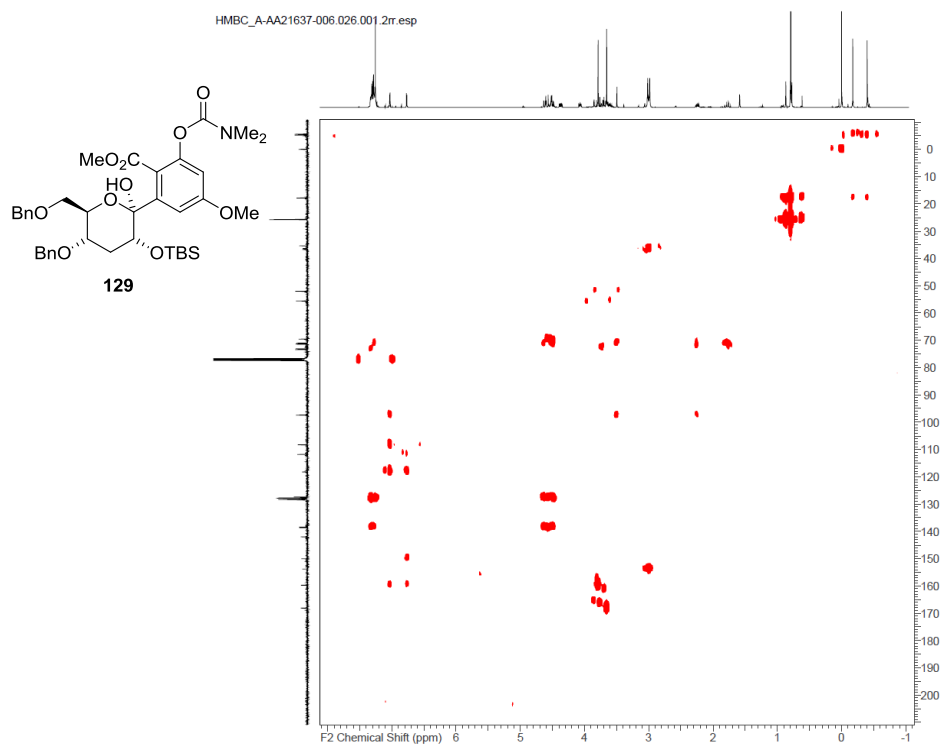
NOESY spectrum of **129** (400 MHz, CDCl_3)



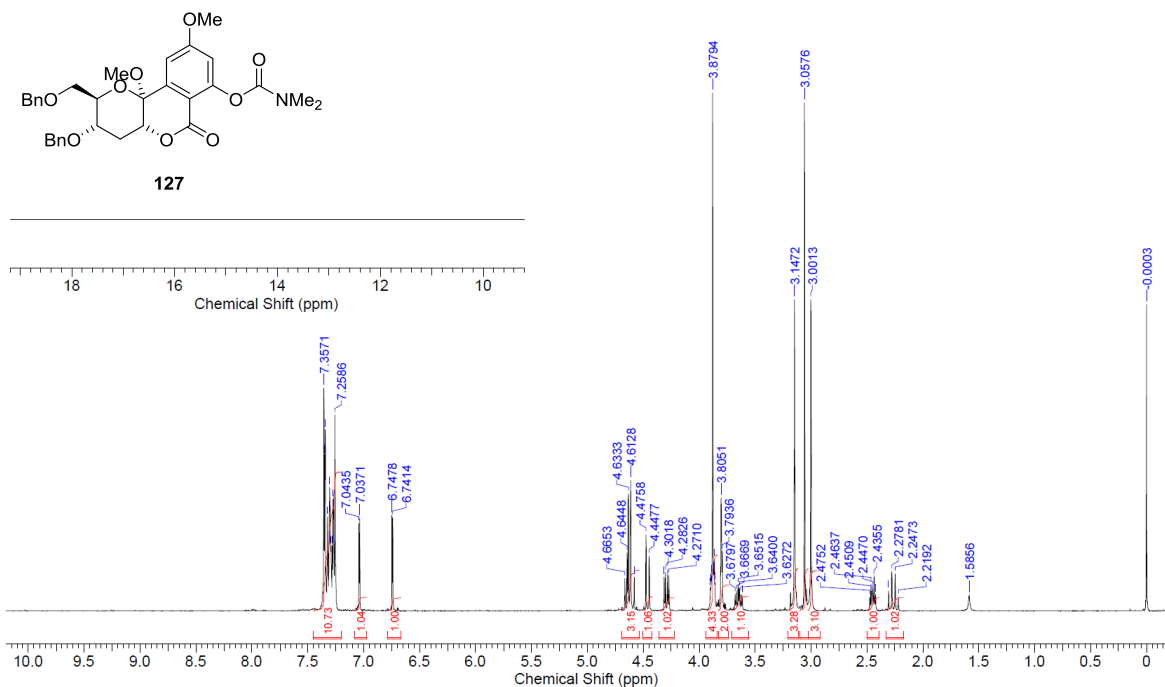
HSQC spectrum of **129** (400 MHz, CDCl₃)



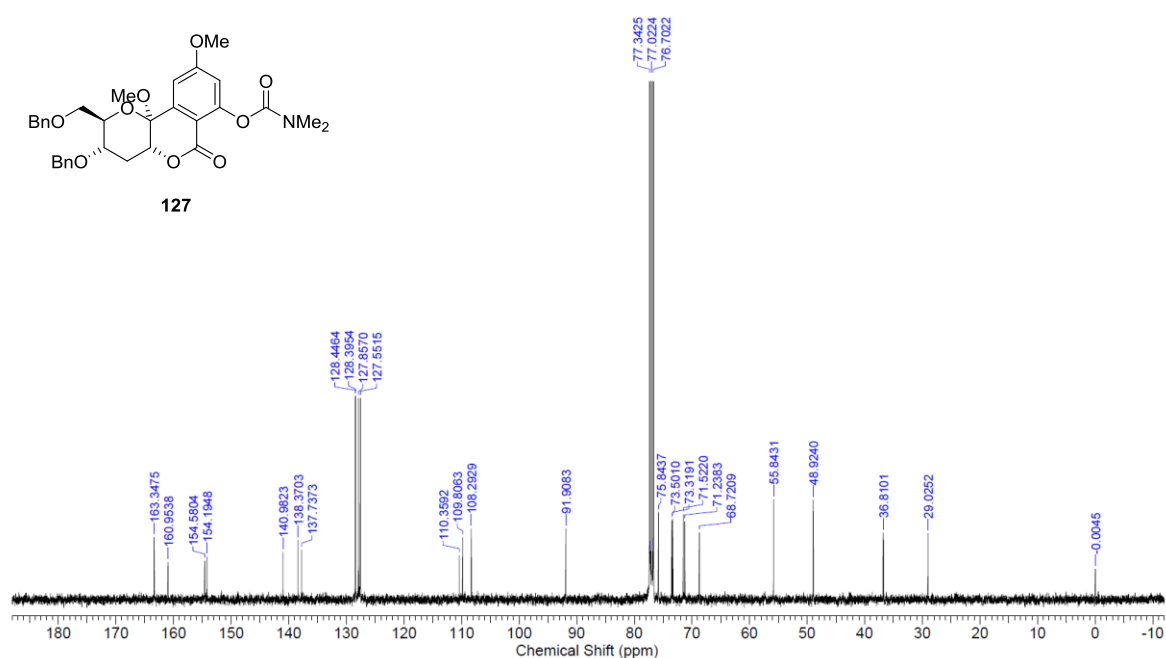
HMBC spectrum of **129** (400 MHz, CDCl₃)



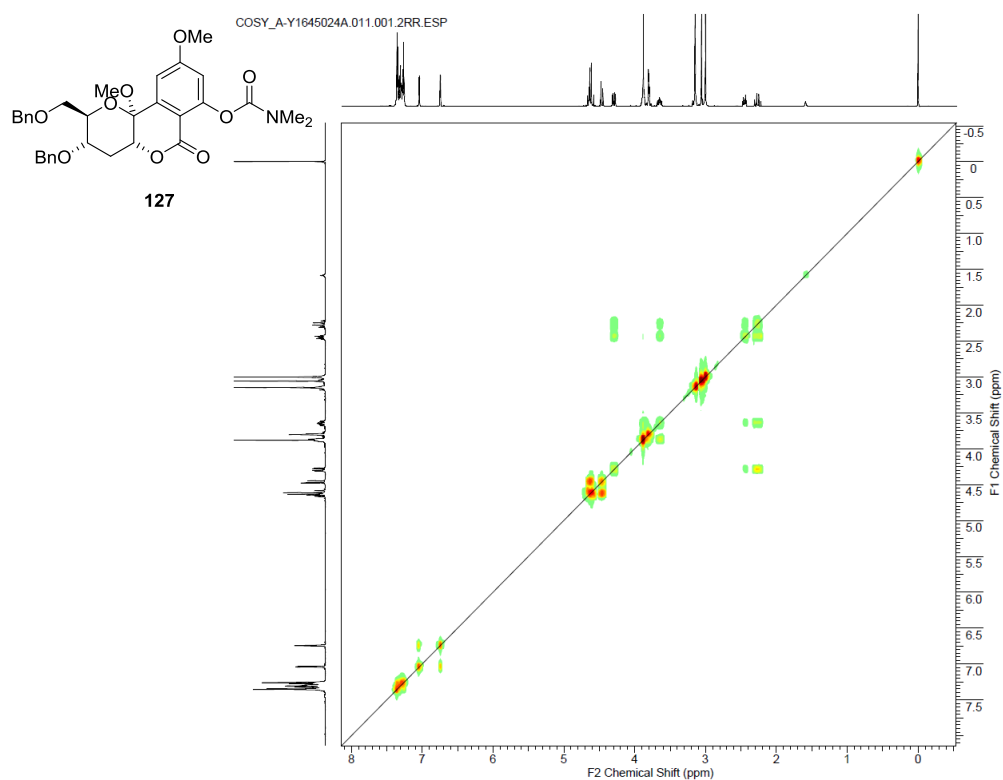
¹H NMR spectrum of **127** (400 MHz, CDCl₃)



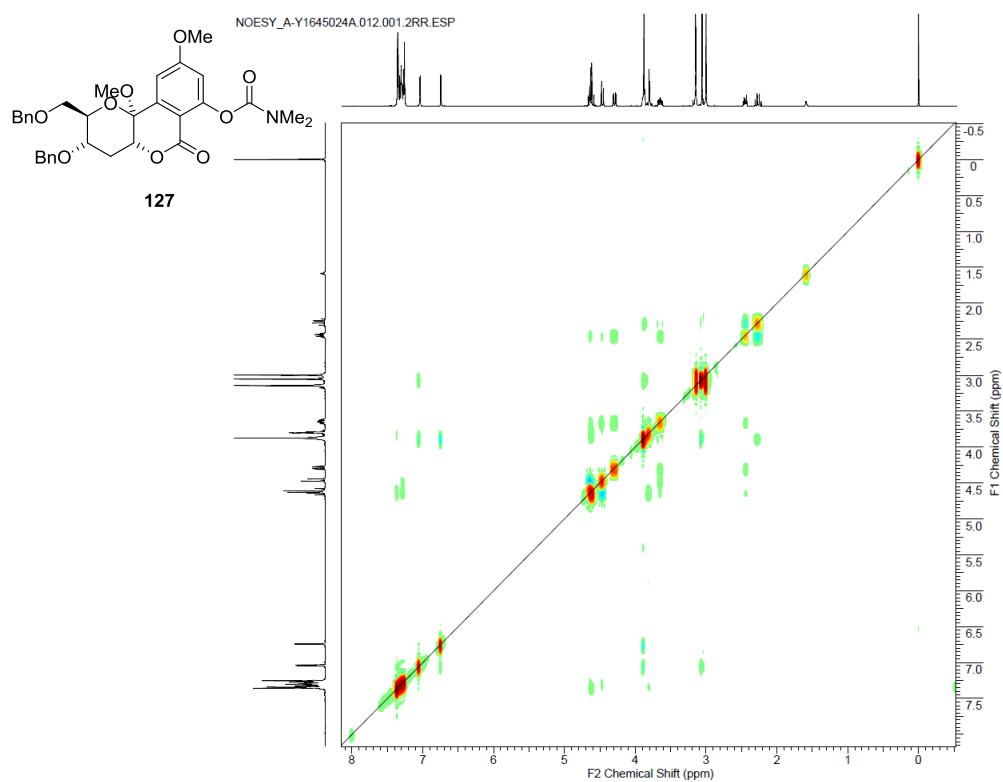
¹³C NMR spectrum of **127** (100 MHz, CDCl₃)



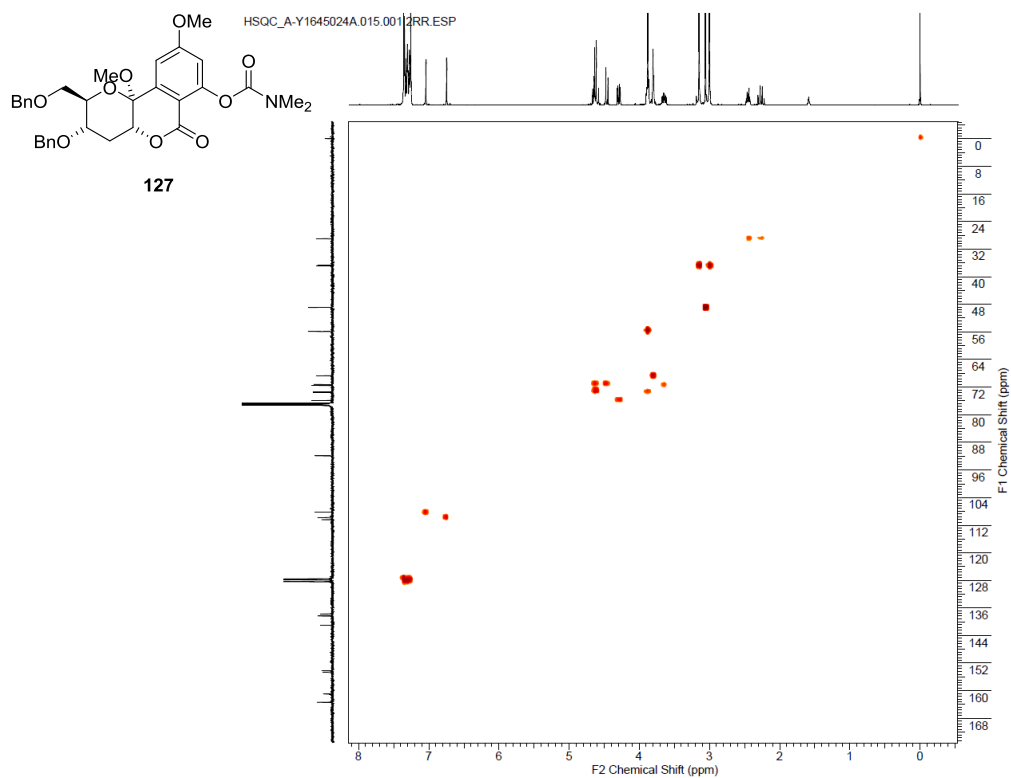
^1H - ^1H COSY spectrum of **127** (400 MHz, CDCl_3)



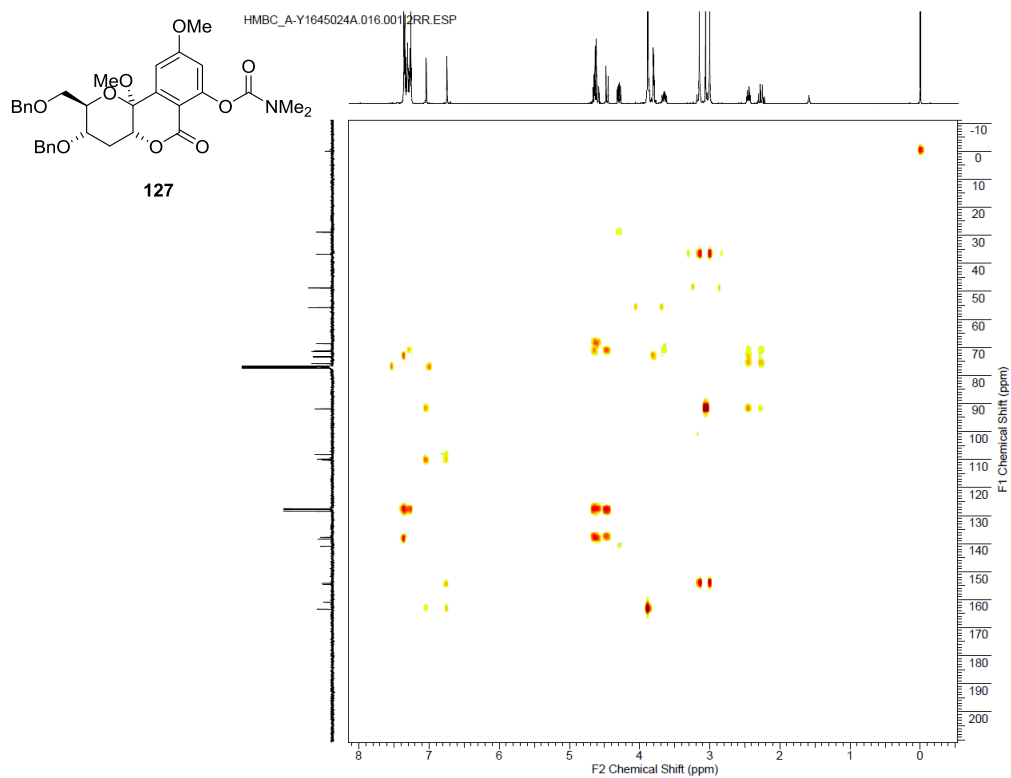
NOESY spectrum of **127** (400 MHz, CDCl_3)



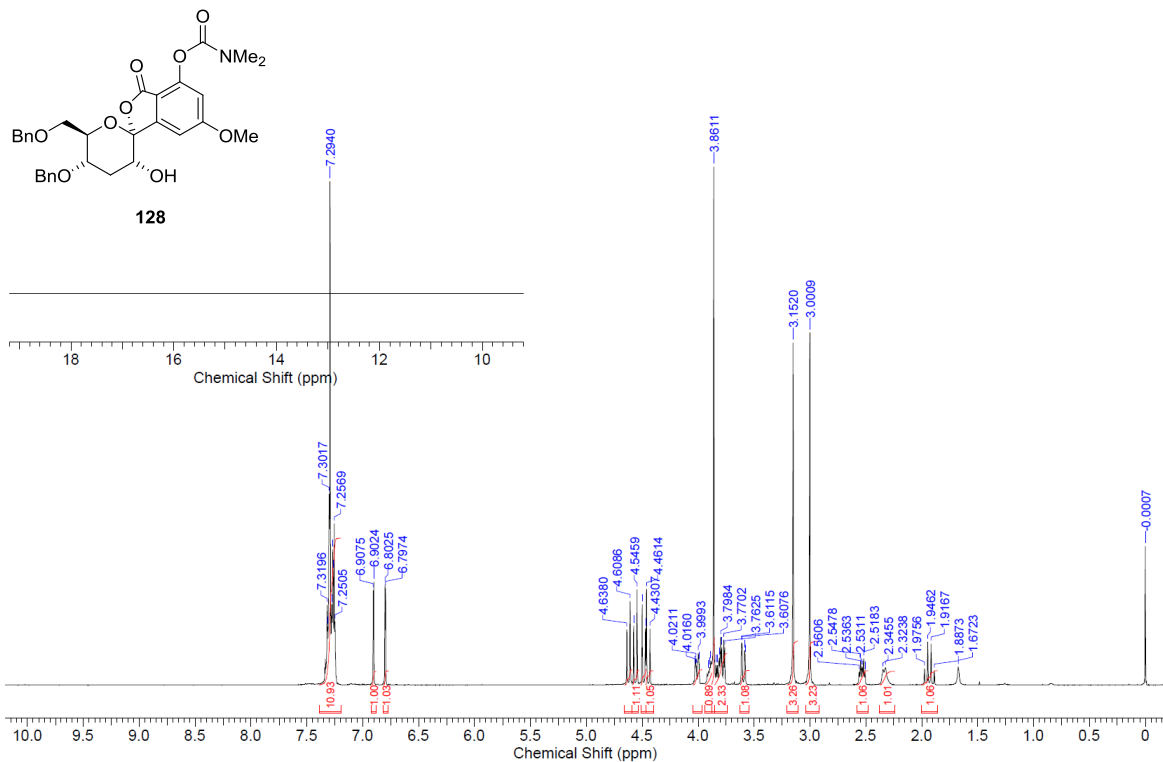
HSQC spectrum of **127** (400 MHz, CDCl₃)



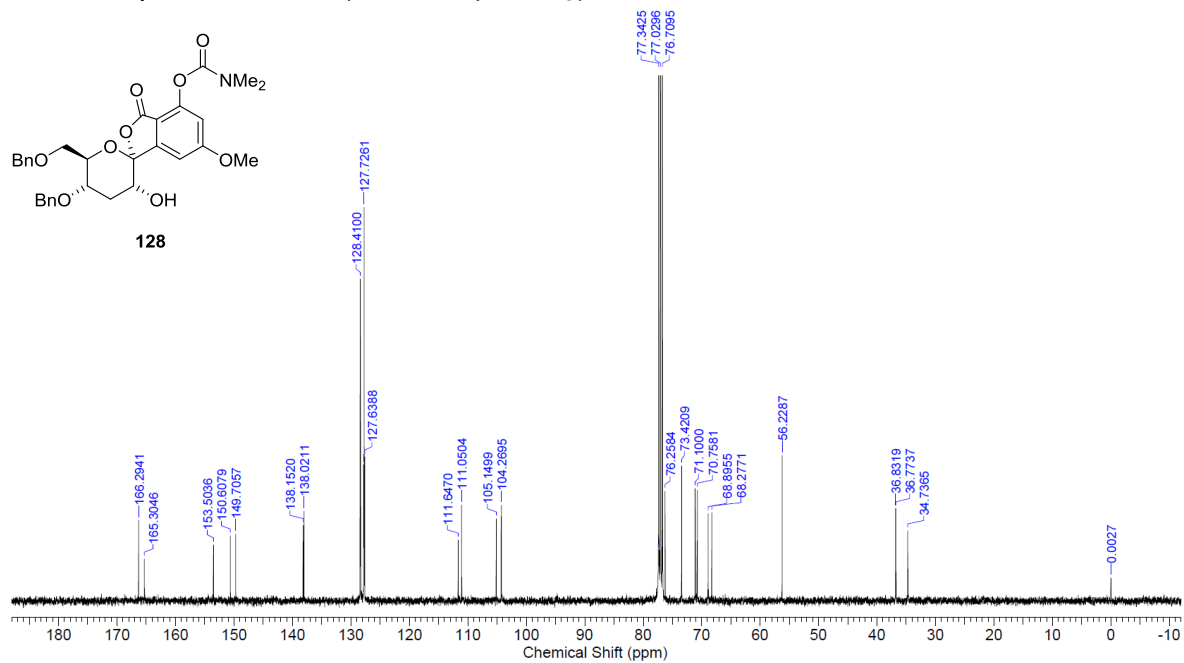
HMBC spectrum of **127** (400 MHz, CDCl₃)



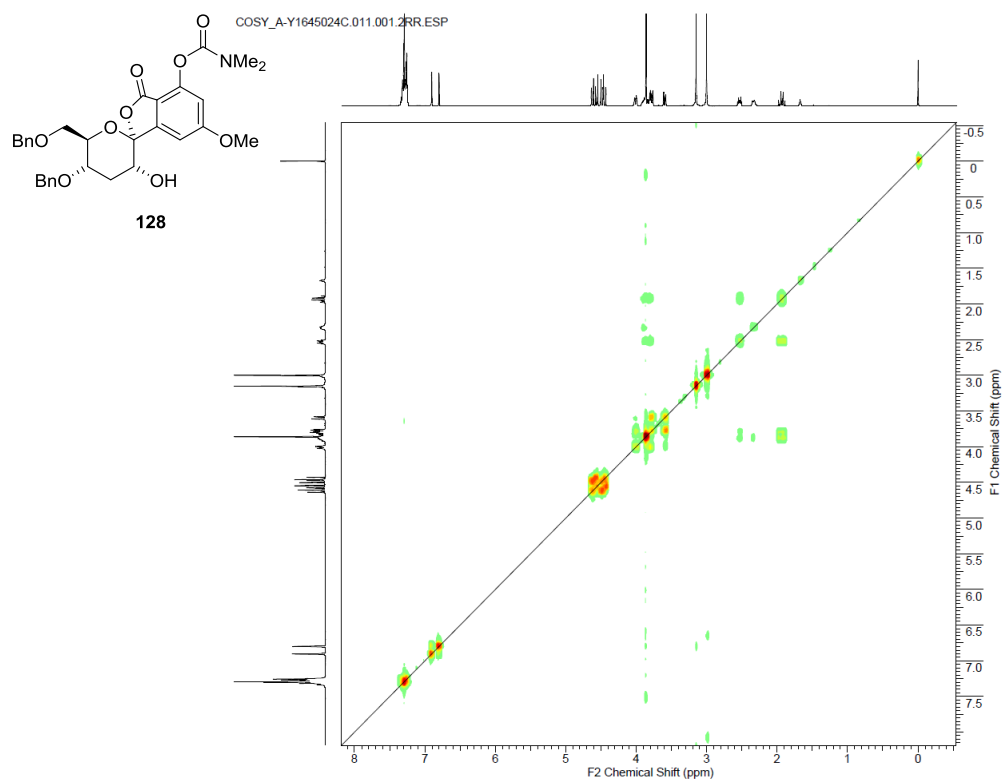
¹H NMR spectrum of **128** (400 MHz, CDCl₃)



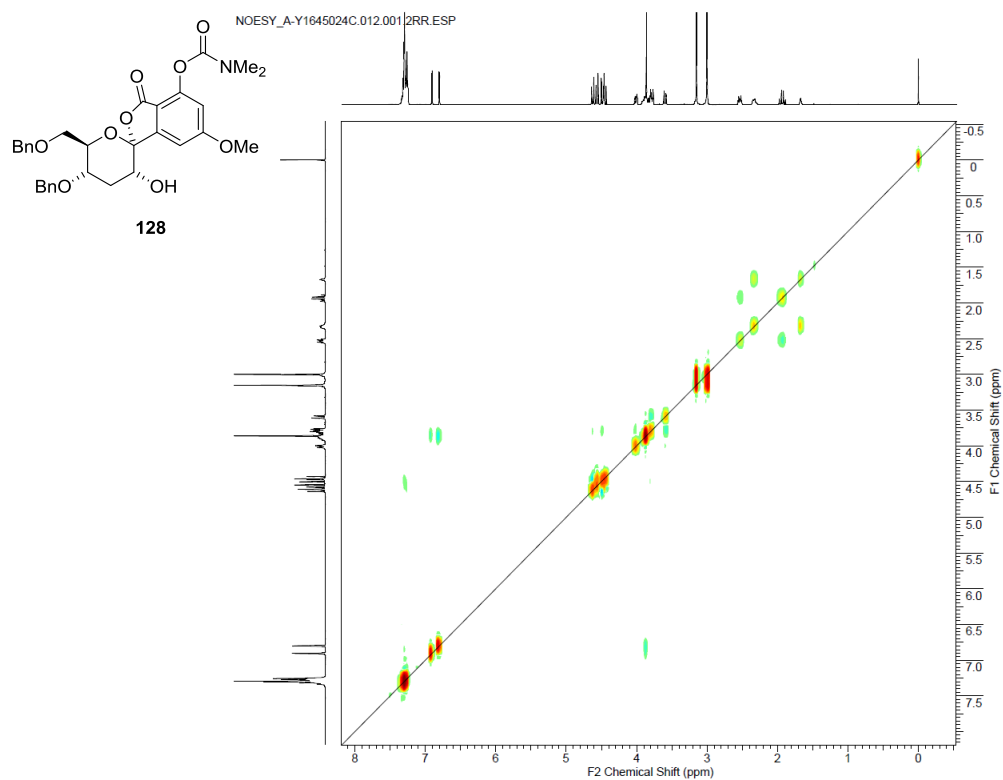
¹³C NMR spectrum of **128** (100 MHz, CDCl₃)



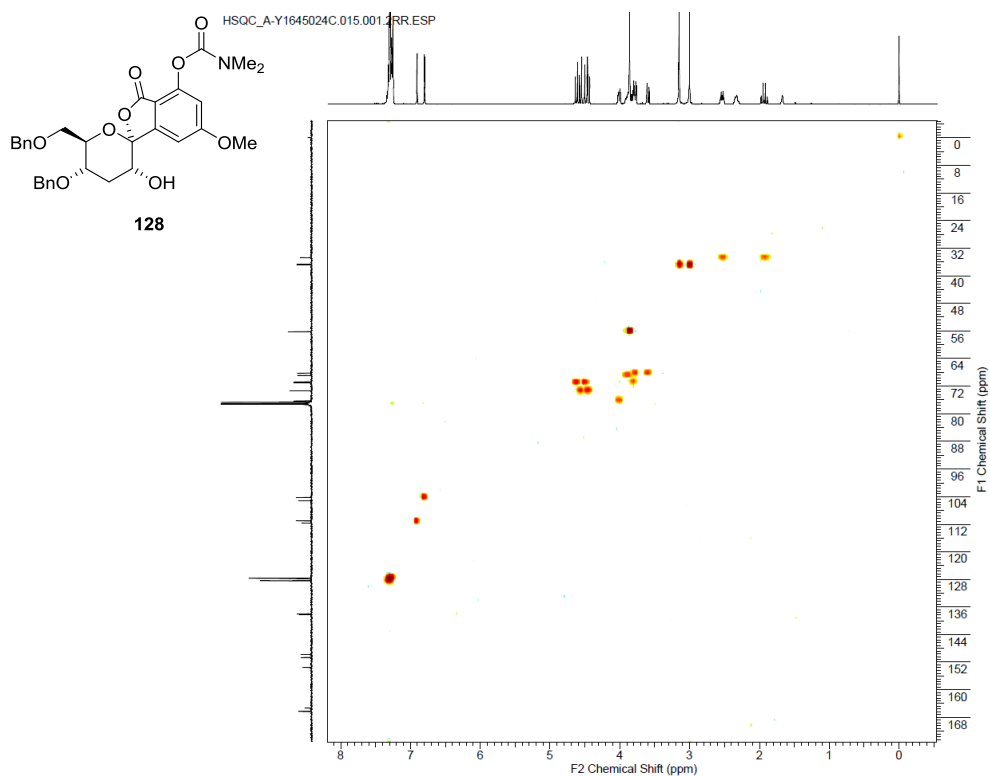
^1H - ^1H COSY spectrum of **128** (400 MHz, CDCl_3)



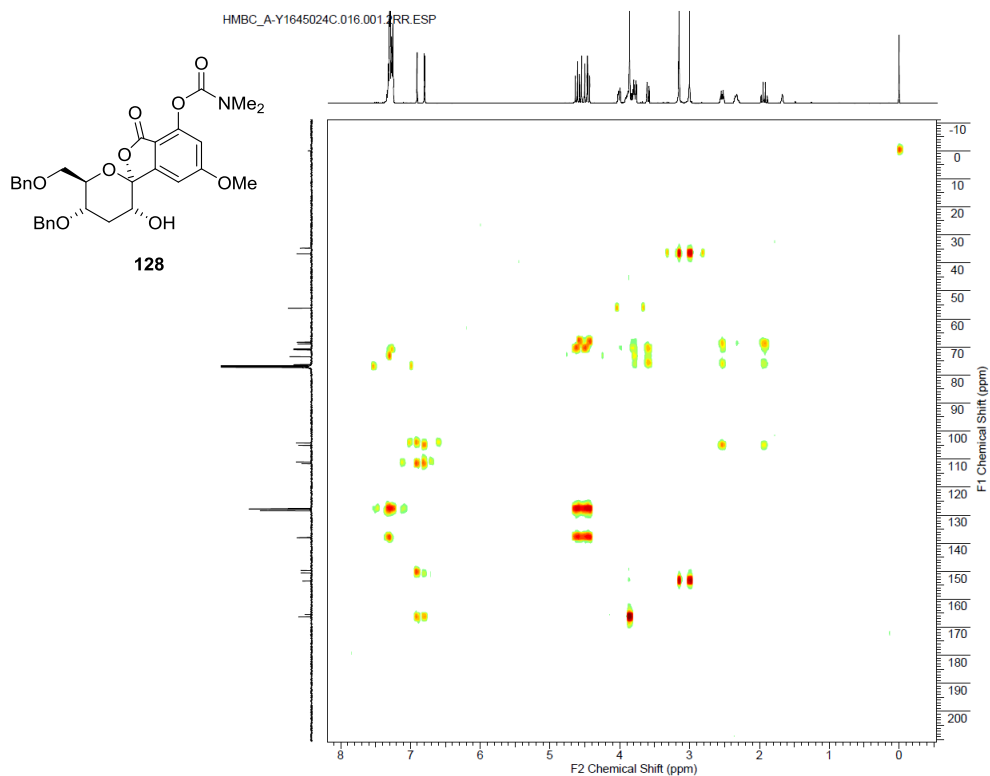
NOESY spectrum of **128** (400 MHz, CDCl_3)



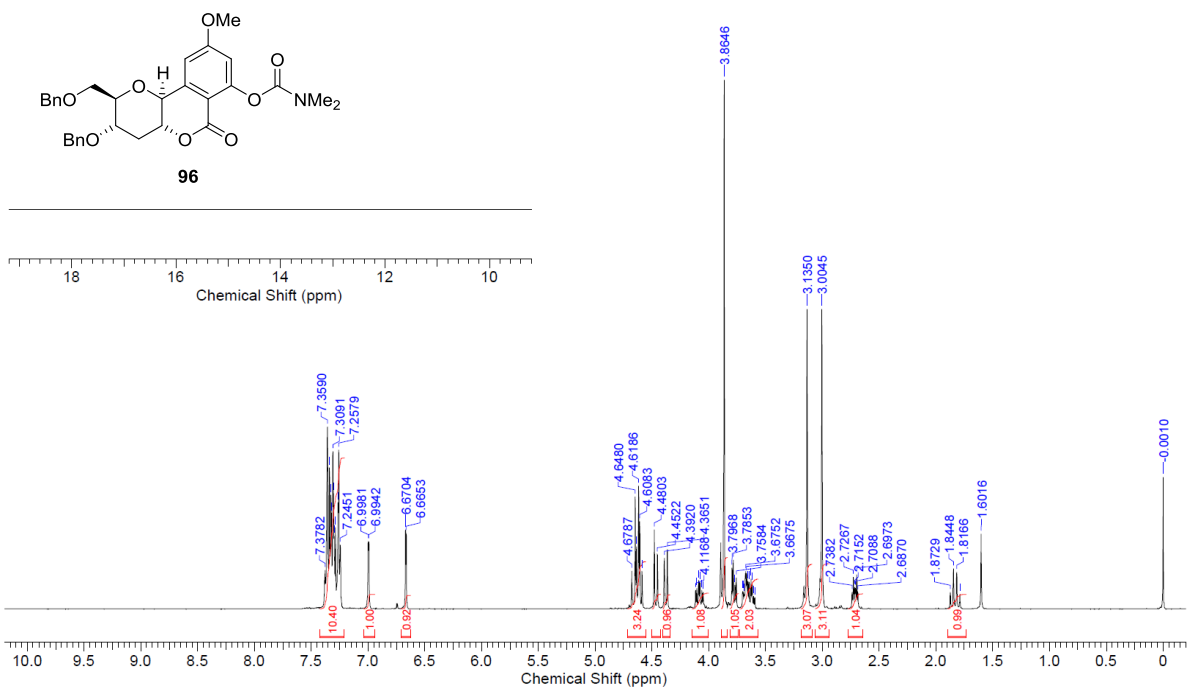
HSQC spectrum of **128** (400 MHz, CDCl₃)



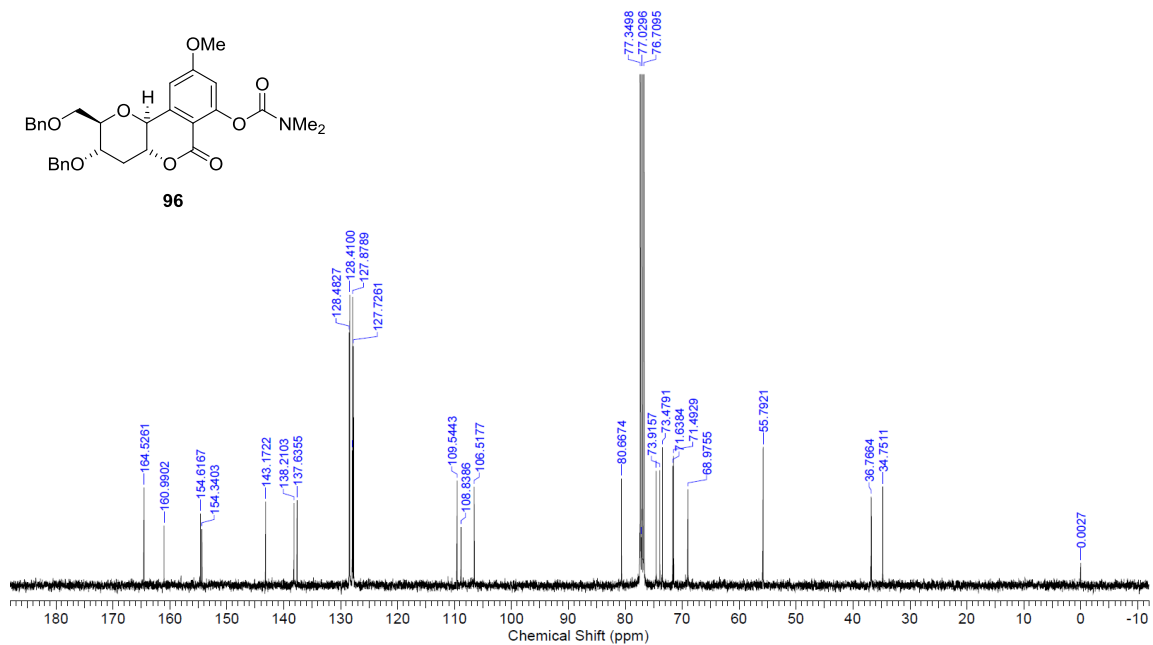
HMBC spectrum of **128** (400 MHz, CDCl₃)



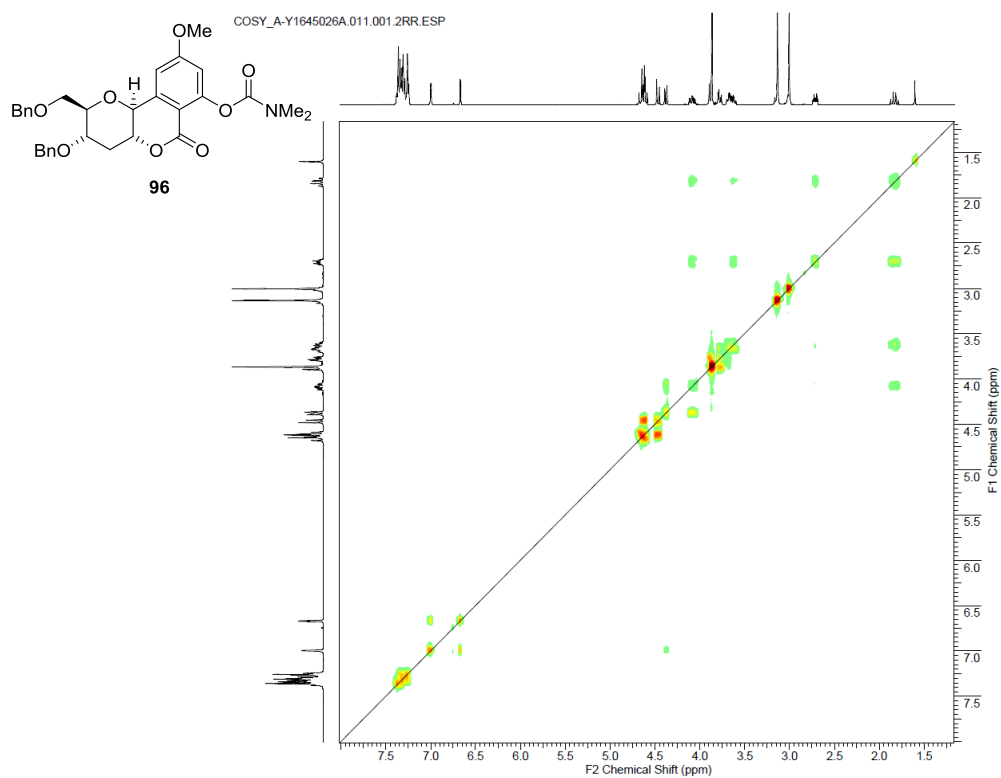
¹H NMR spectrum of **96** (400 MHz, CDCl₃)



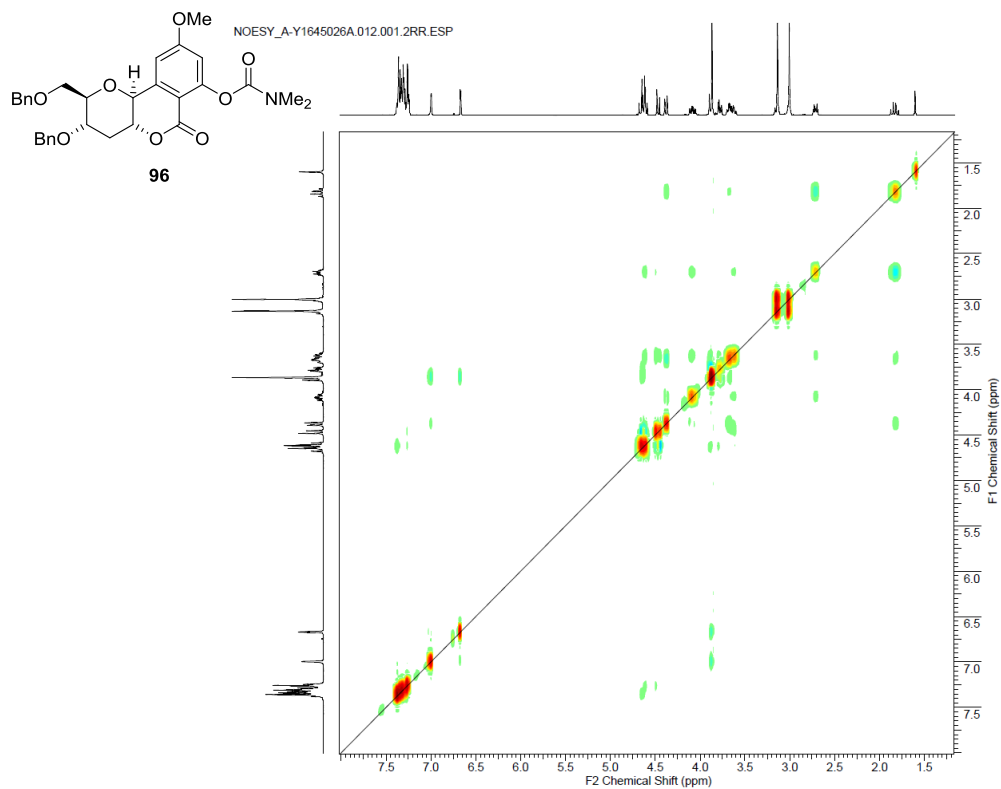
¹³C NMR spectrum of **96** (100 MHz, CDCl₃)



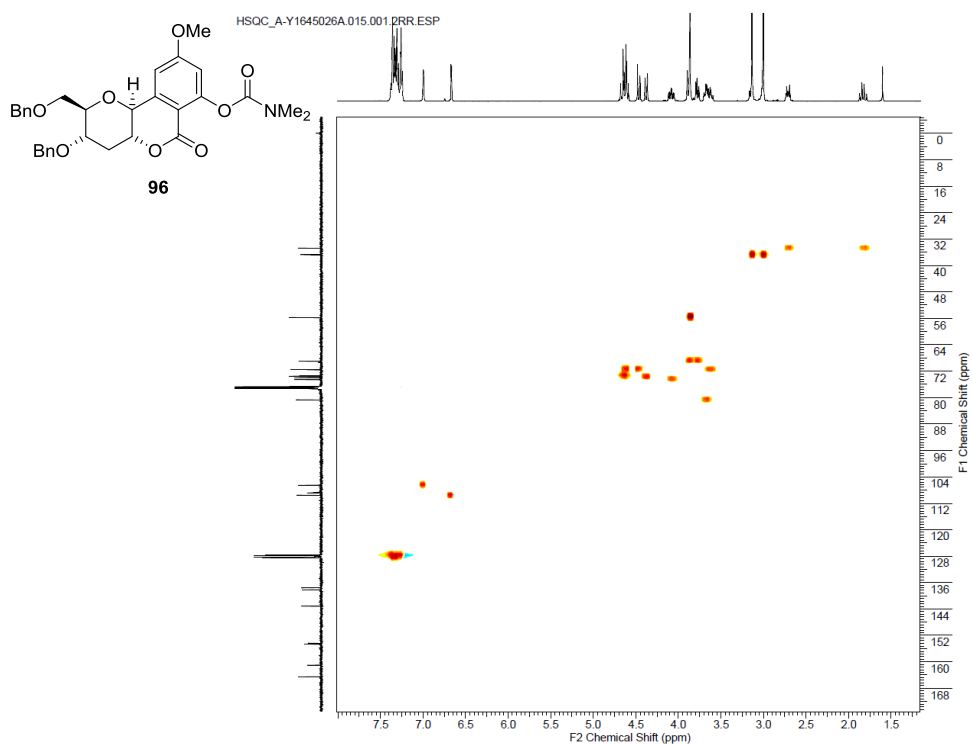
^1H - ^1H COSY spectrum of **96** (400 MHz, CDCl_3)



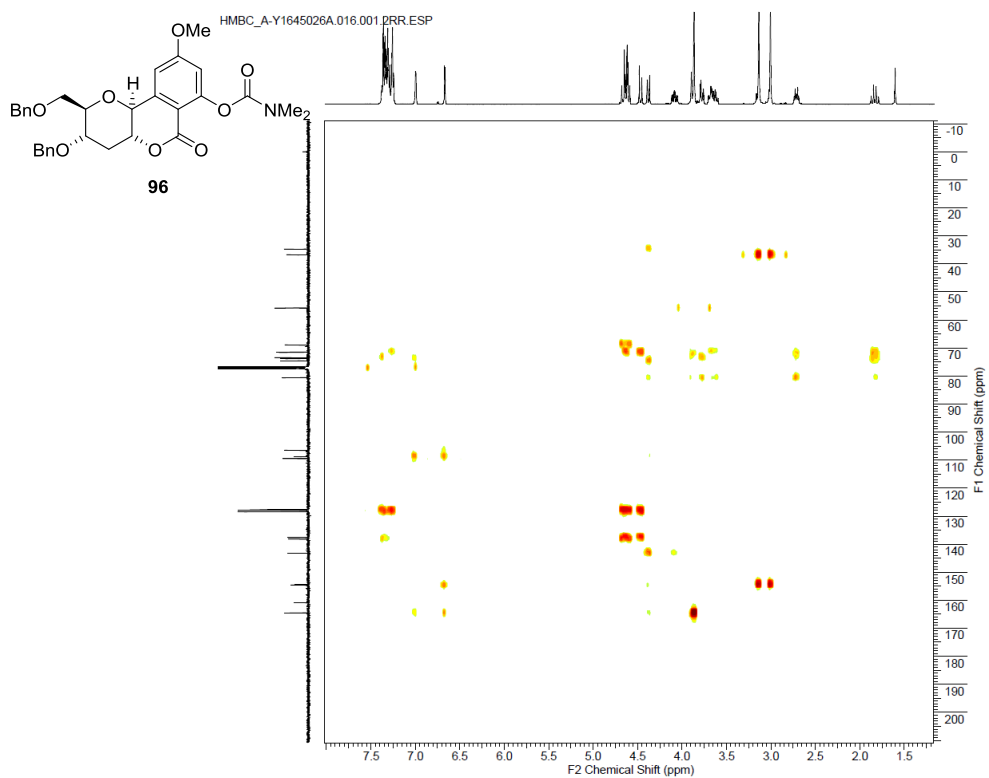
NOESY spectrum of **96** (400 MHz, CDCl_3)



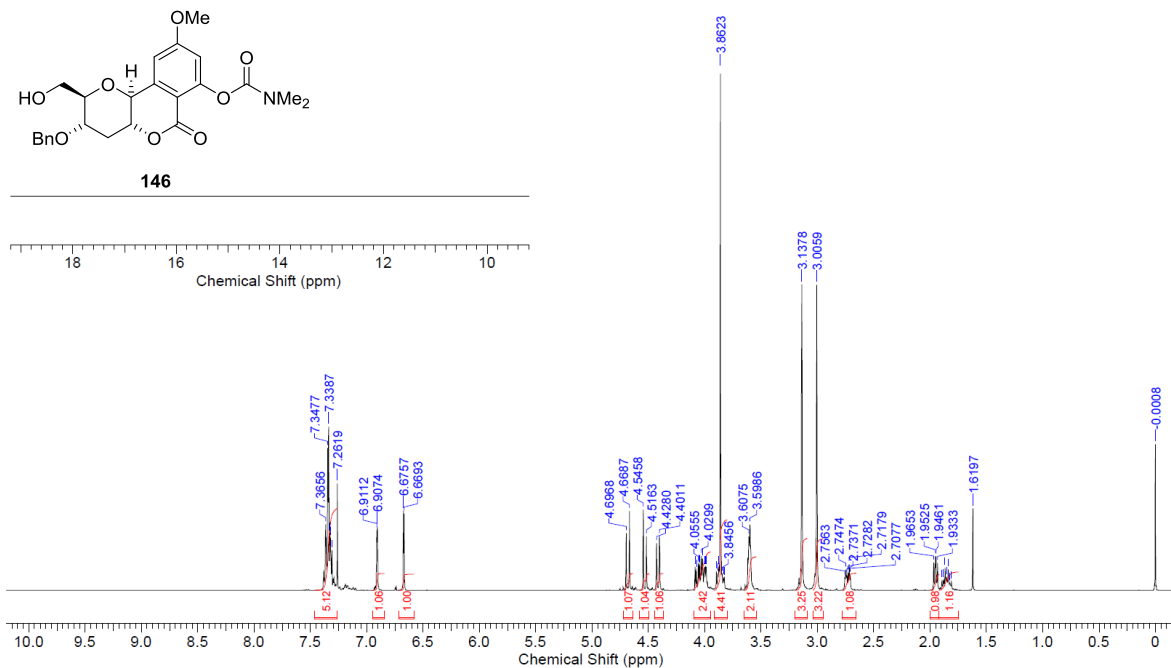
HSQC spectrum of **96** (400 MHz, CDCl₃)



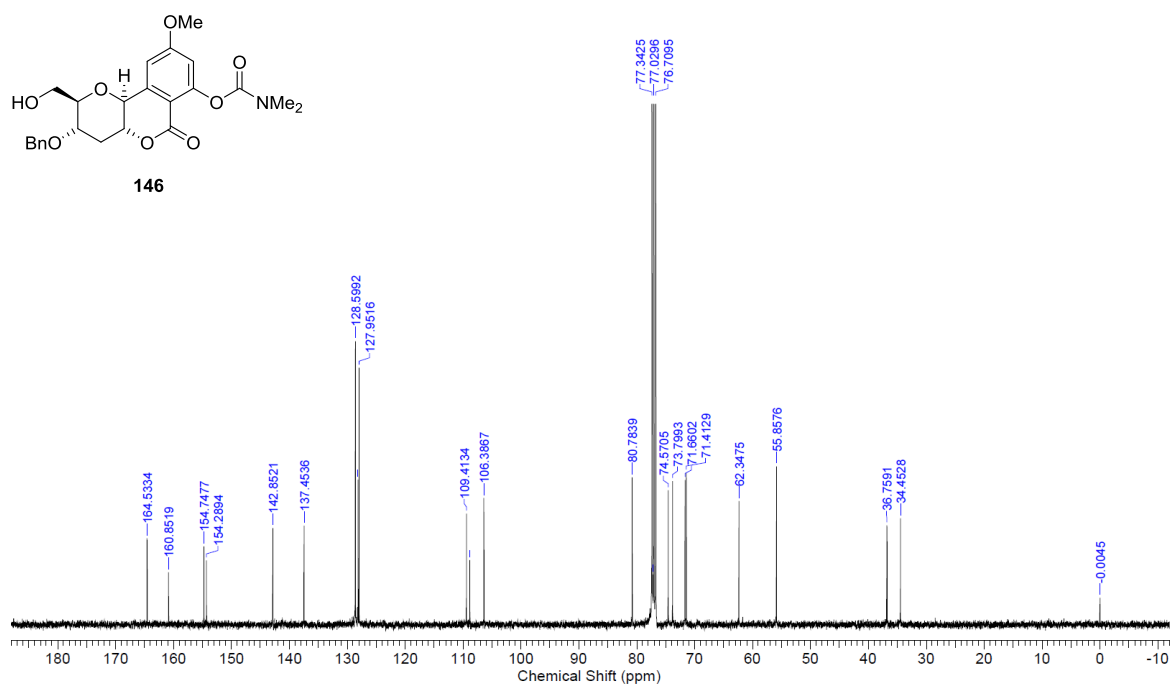
HMBC spectrum of **96** (400 MHz, CDCl₃)



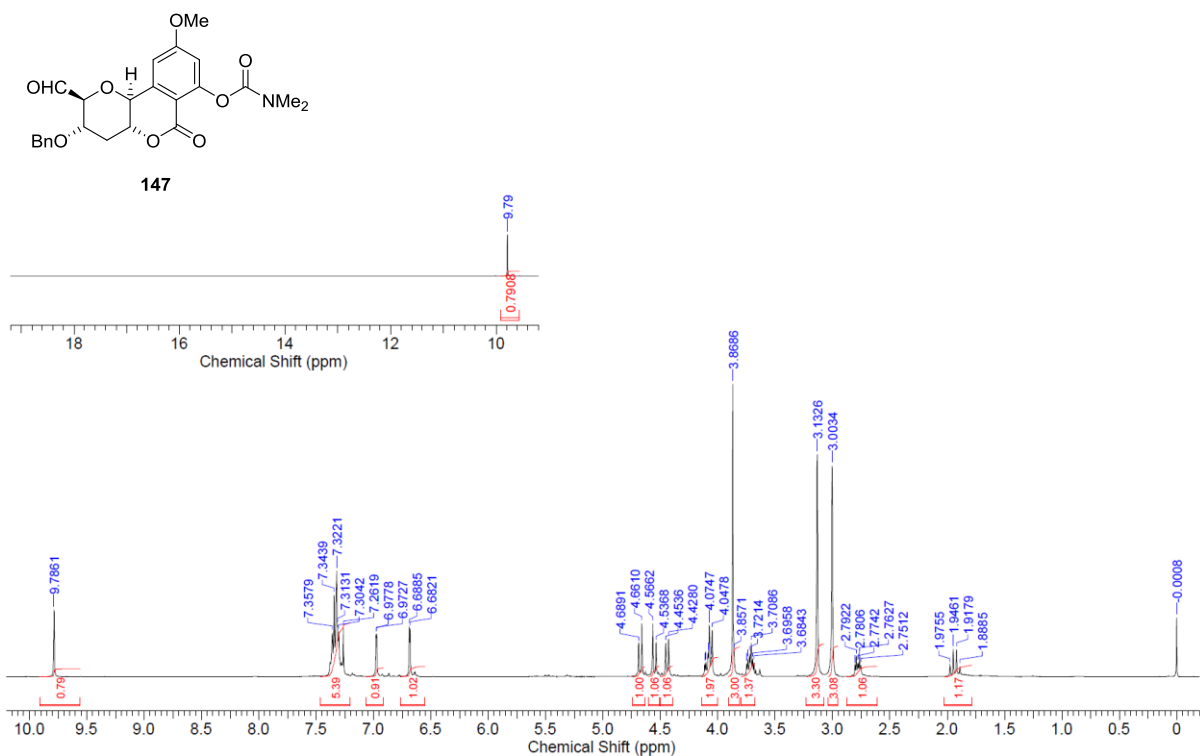
^1H NMR spectrum of **146** (400 MHz, CDCl_3)



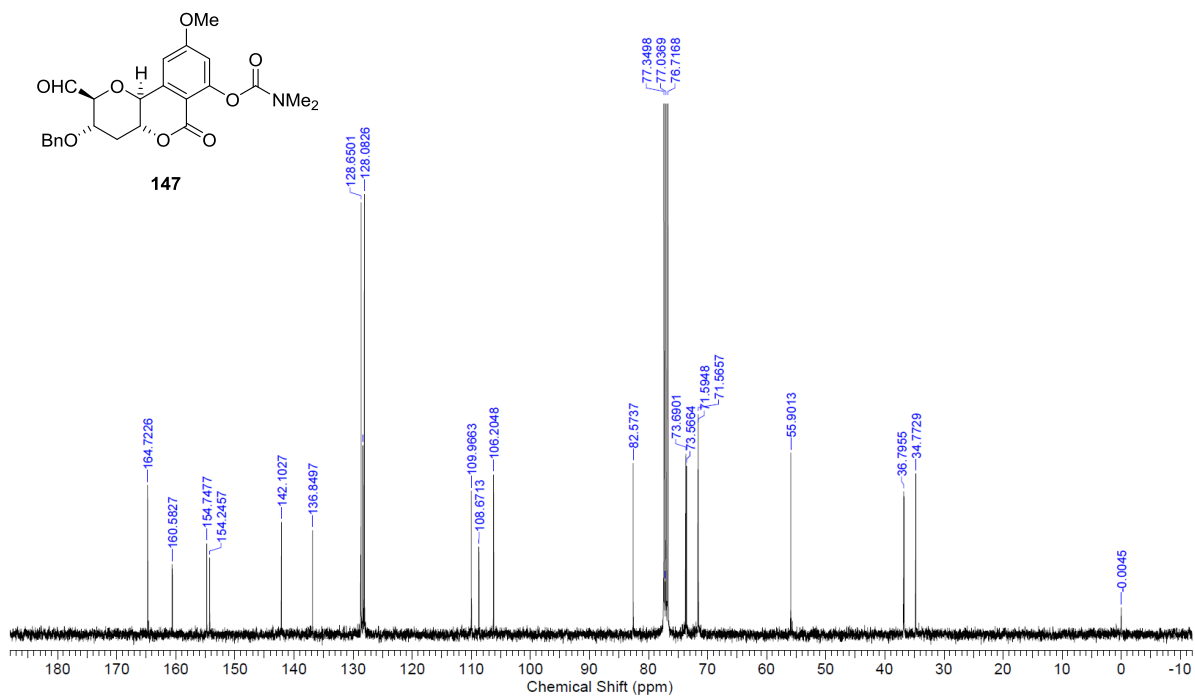
^{13}C NMR spectrum of **146** (100 MHz, CDCl_3)



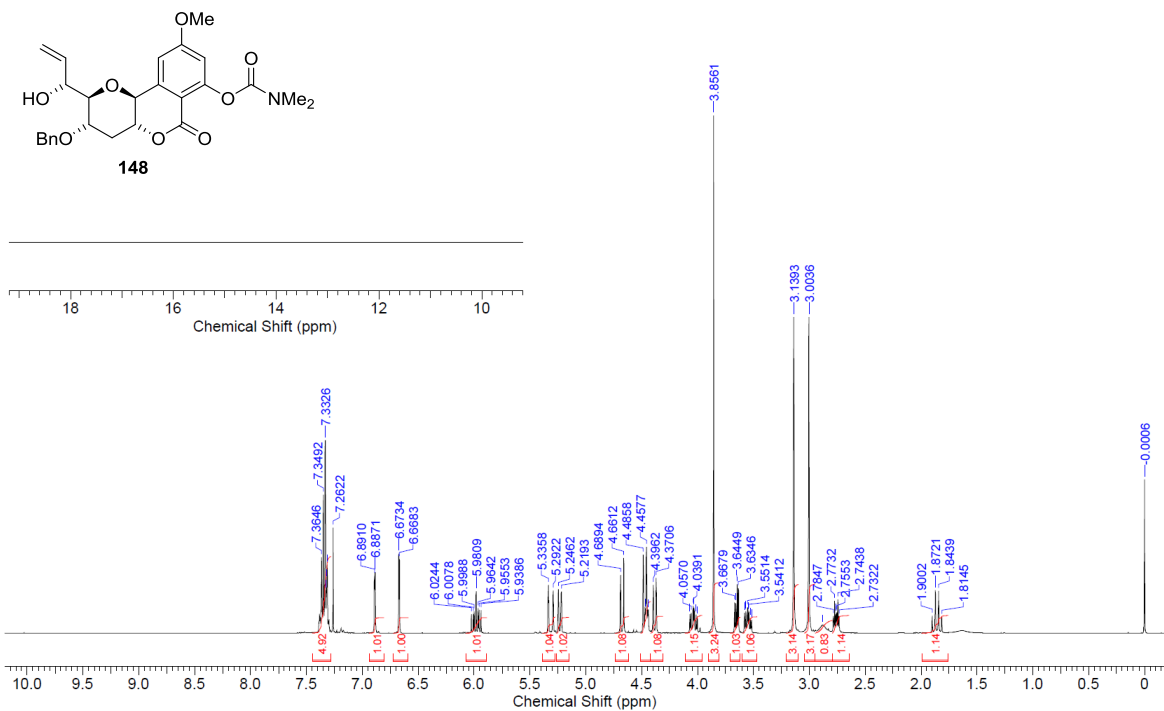
^1H NMR spectrum of **147** (400 MHz, CDCl_3)



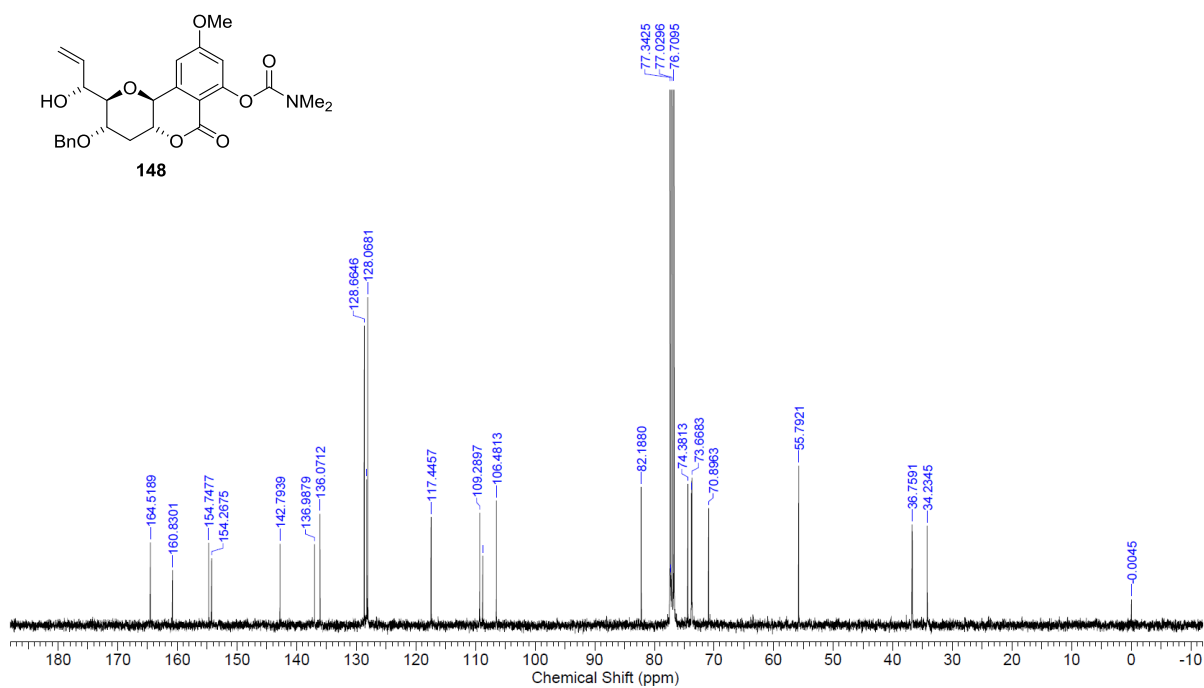
^{13}C NMR spectrum of **147** (100 MHz, CDCl_3)



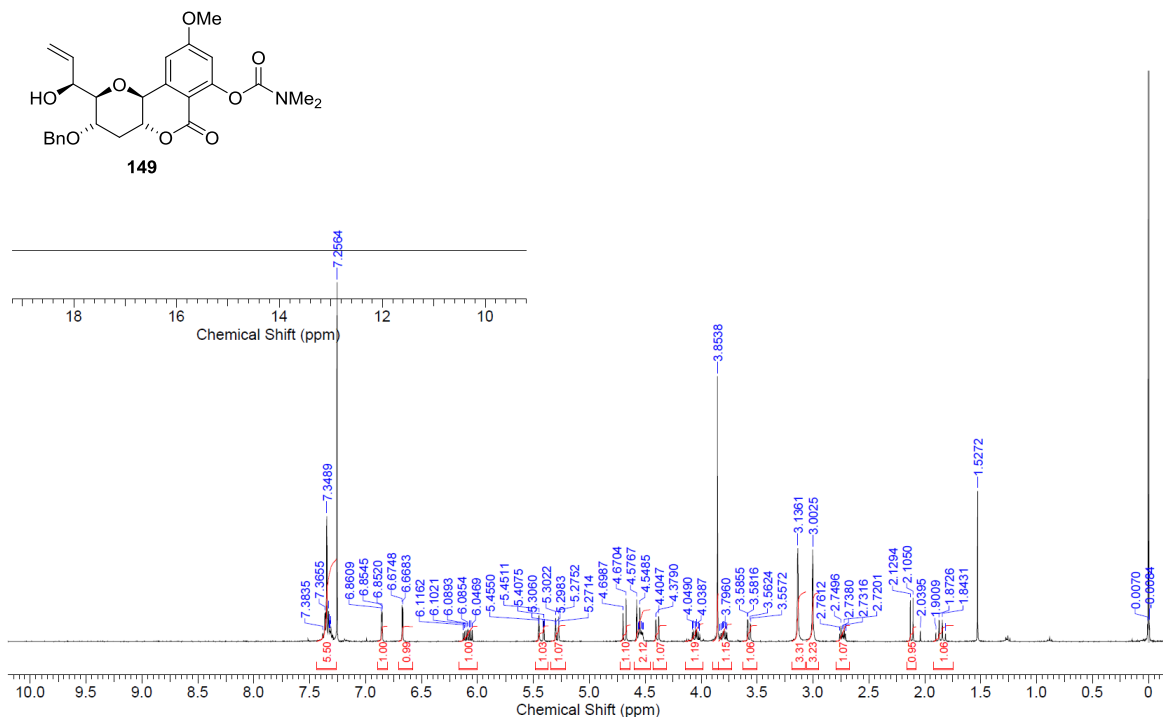
¹H NMR spectrum of **148** (400 MHz, CDCl₃)



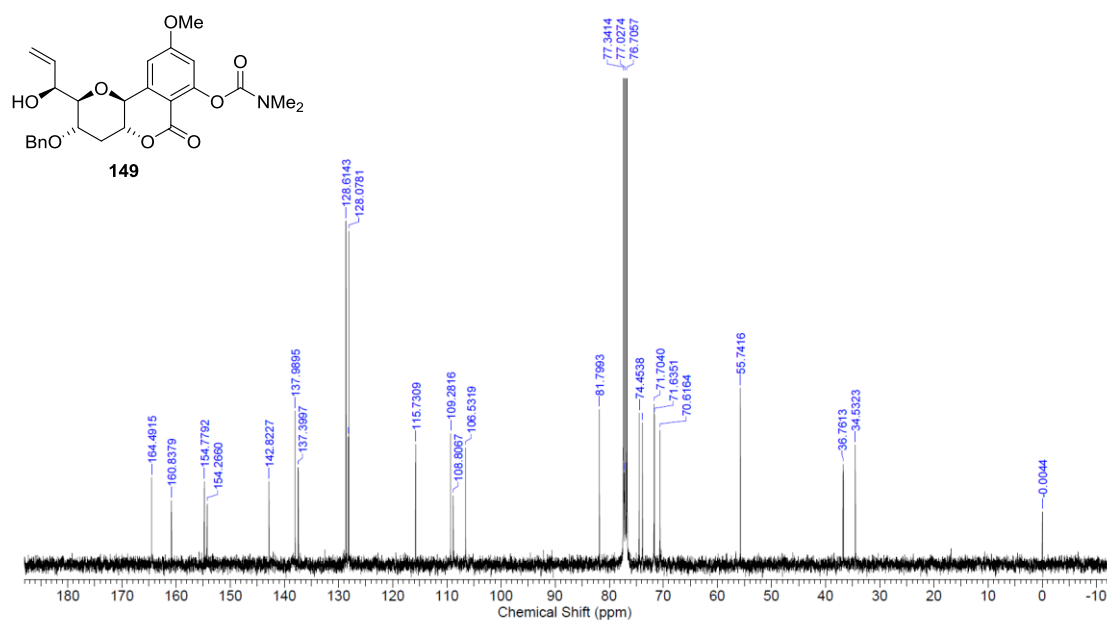
¹³C NMR spectrum of **148** (100 MHz, CDCl₃)



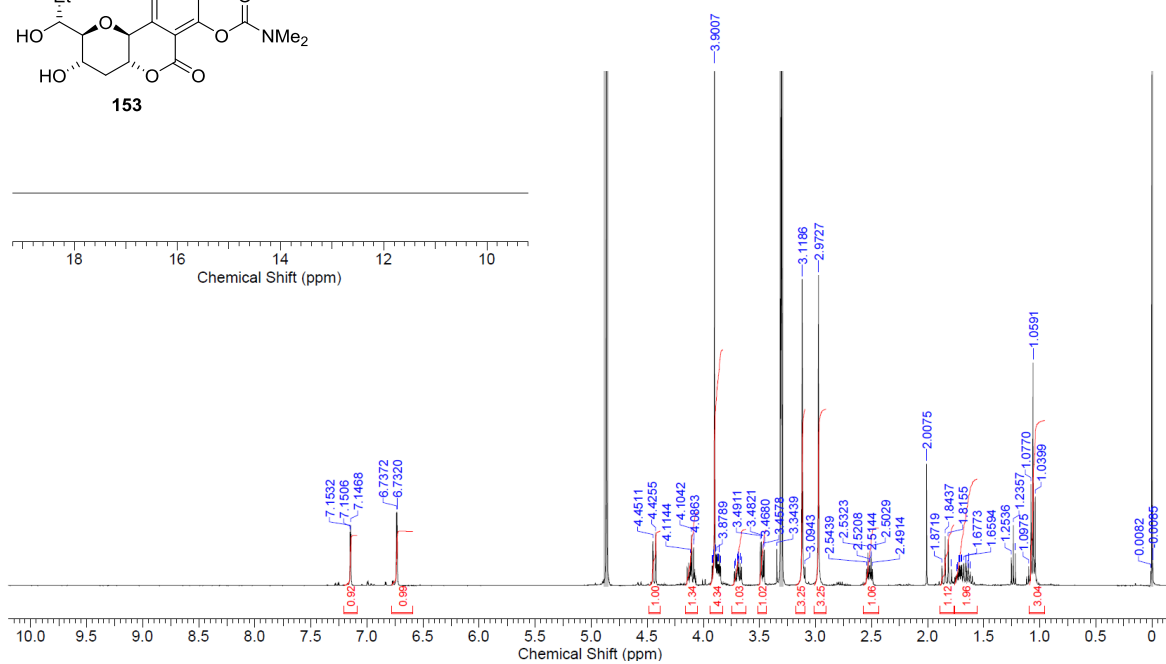
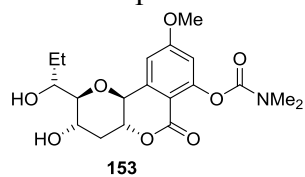
¹H NMR spectrum of **149** (400 MHz, CDCl₃)



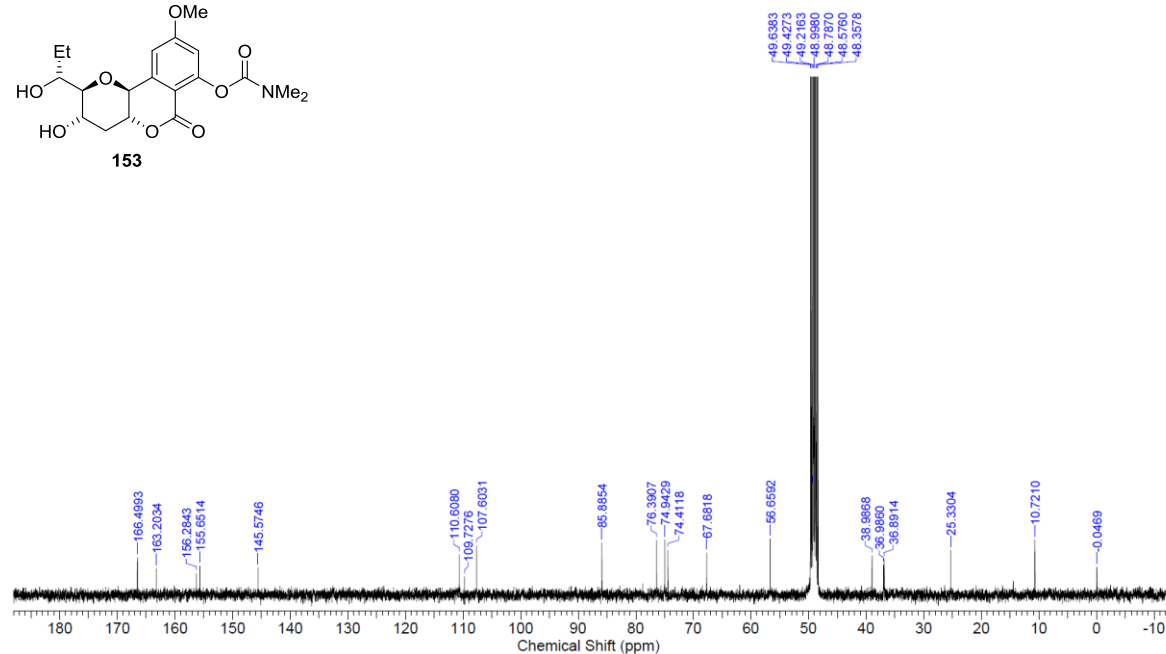
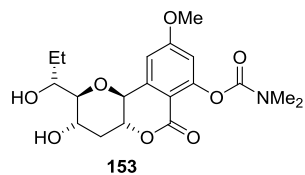
¹³C NMR spectrum of **149** (100 MHz, CDCl₃)



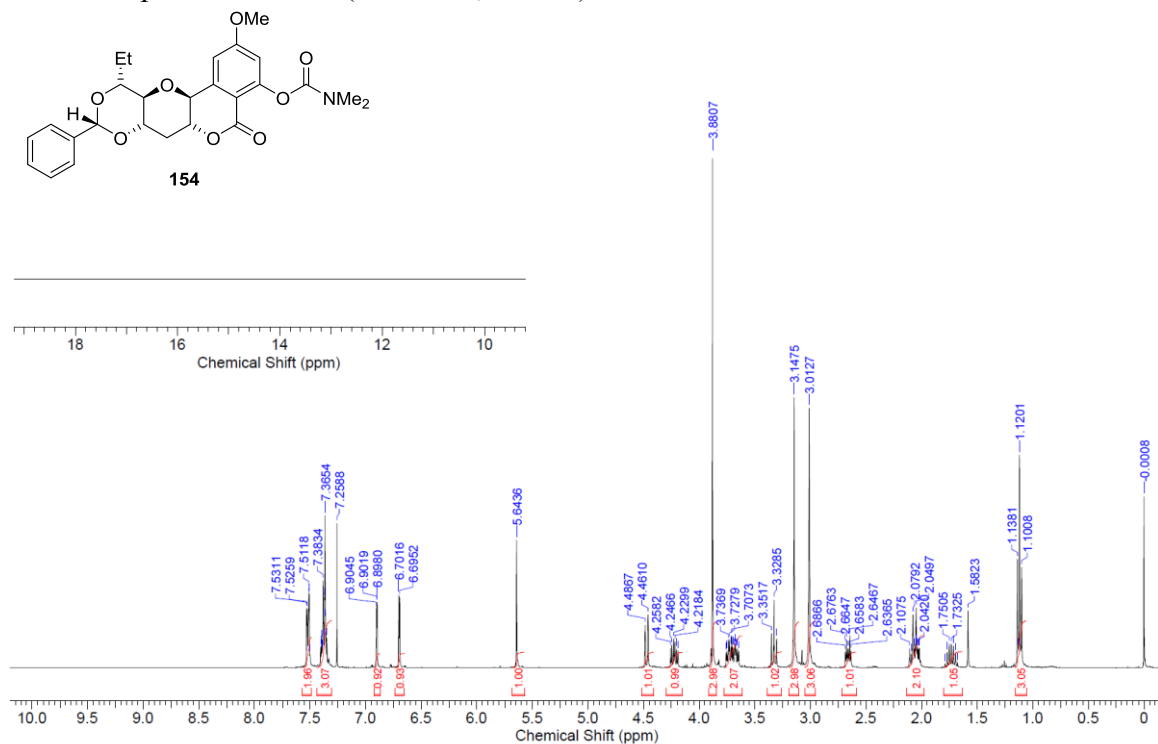
¹H NMR spectrum of **153** (400 MHz, CD₃OD)



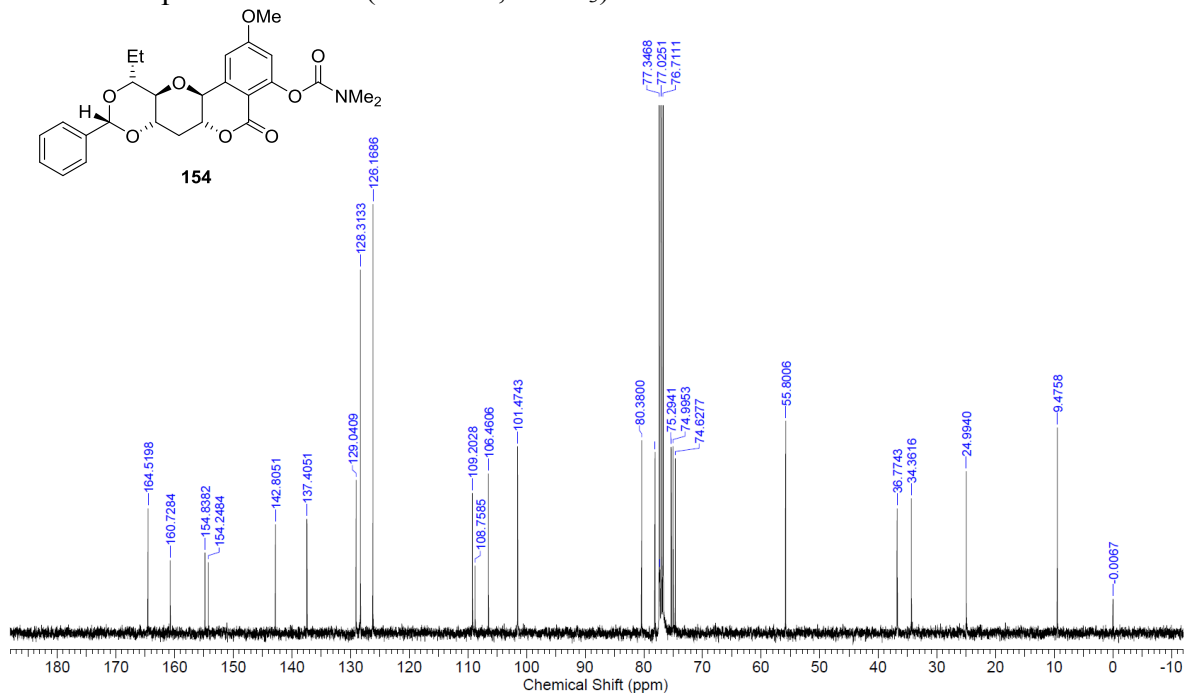
¹³C NMR spectrum of **153** (100 MHz, CD₃OD)



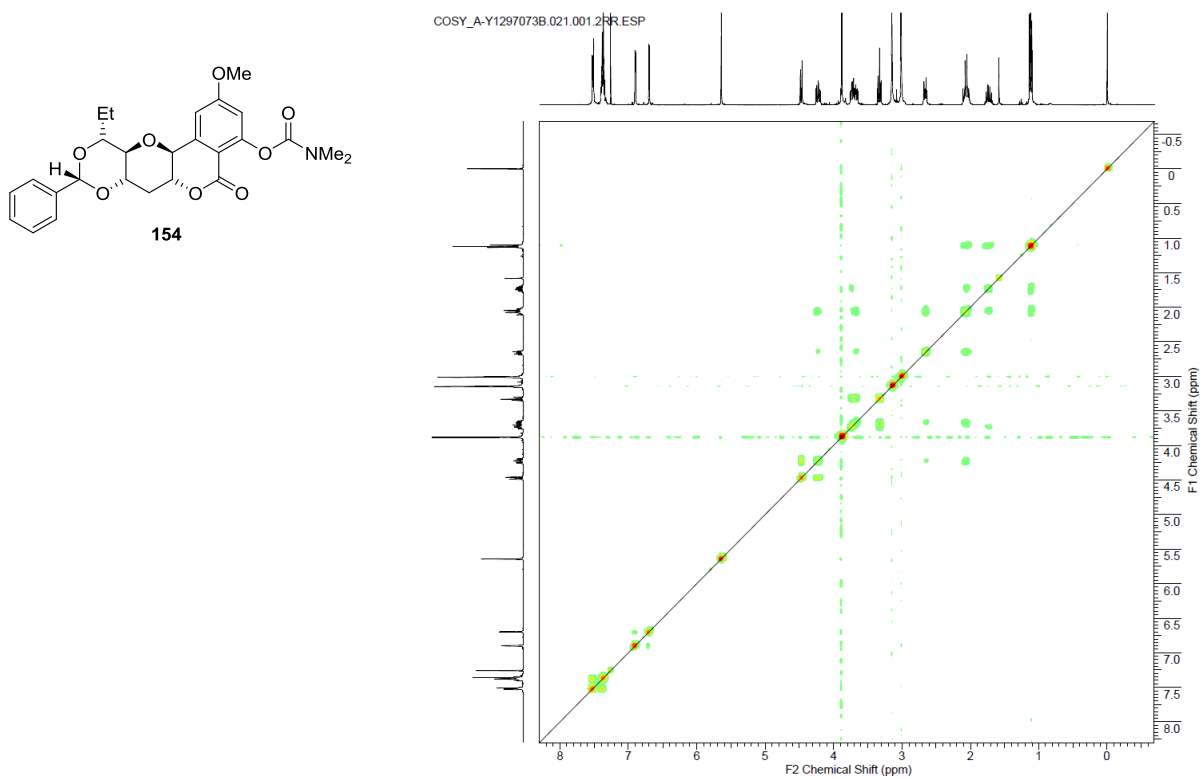
^1H NMR spectrum of **154** (400 MHz, CDCl_3)



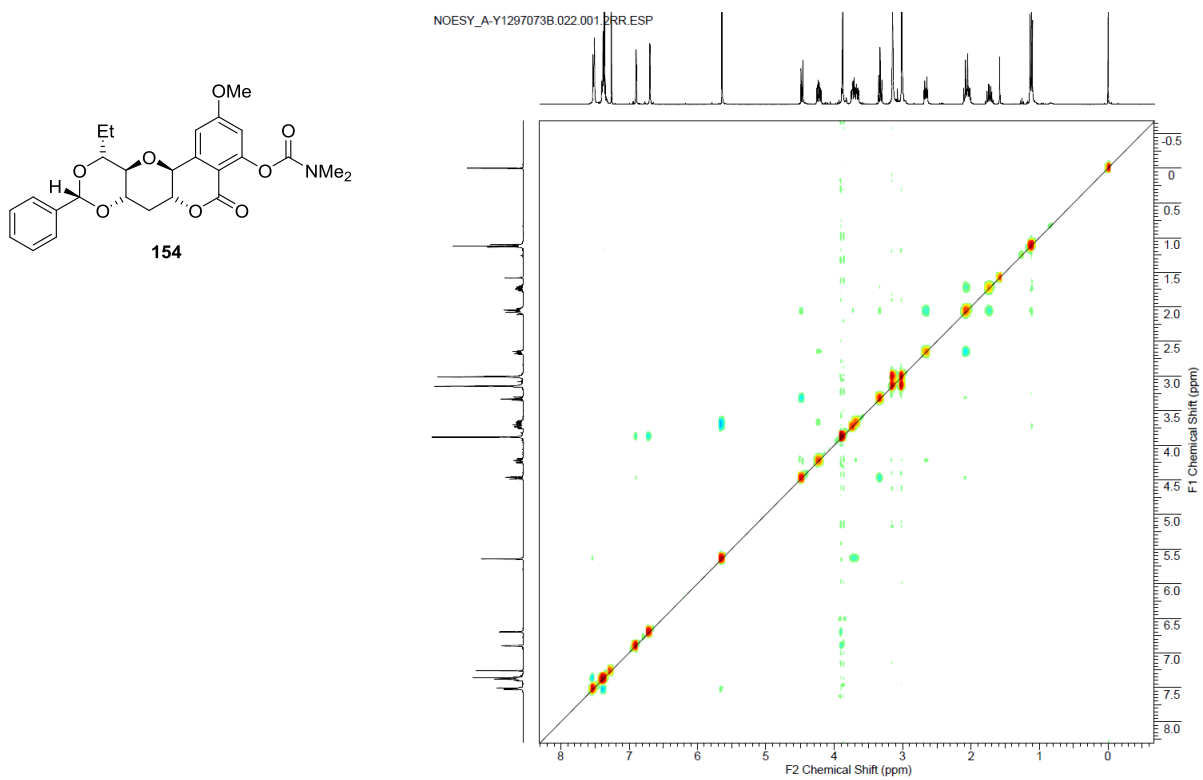
^{13}C NMR spectrum of **154** (100 MHz, CDCl_3)



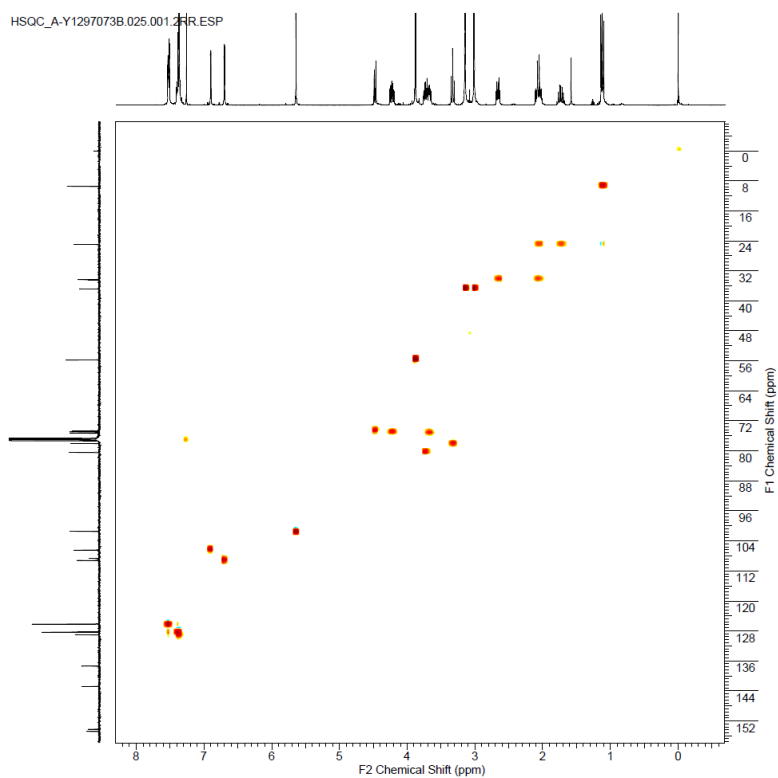
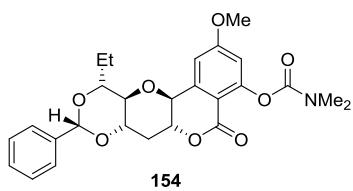
^1H - ^1H COSY spectrum of **154** (400 MHz, CDCl_3)



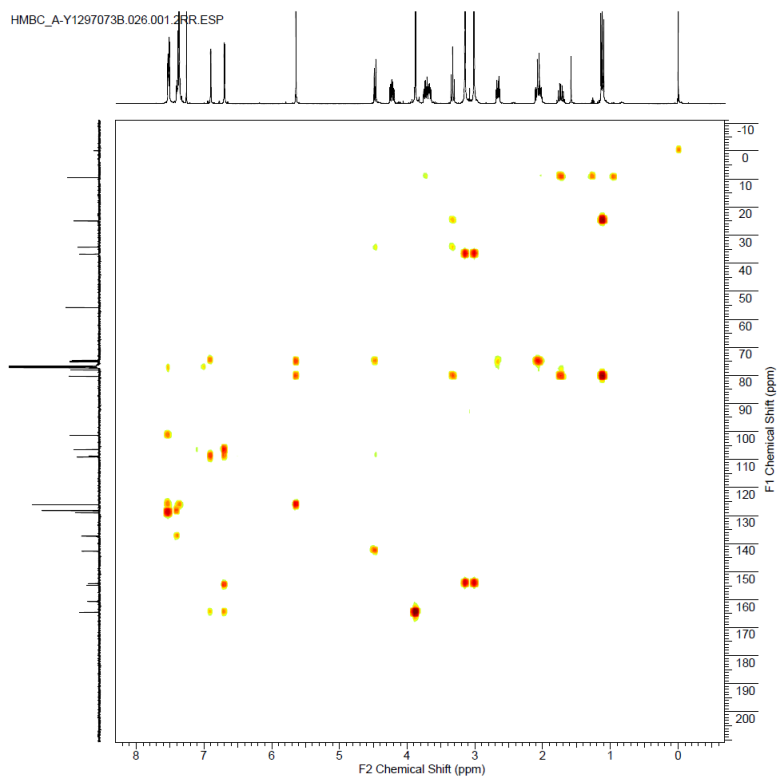
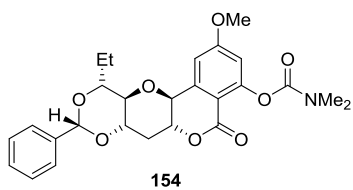
NOESY spectrum of **154** (400 MHz, CDCl_3)



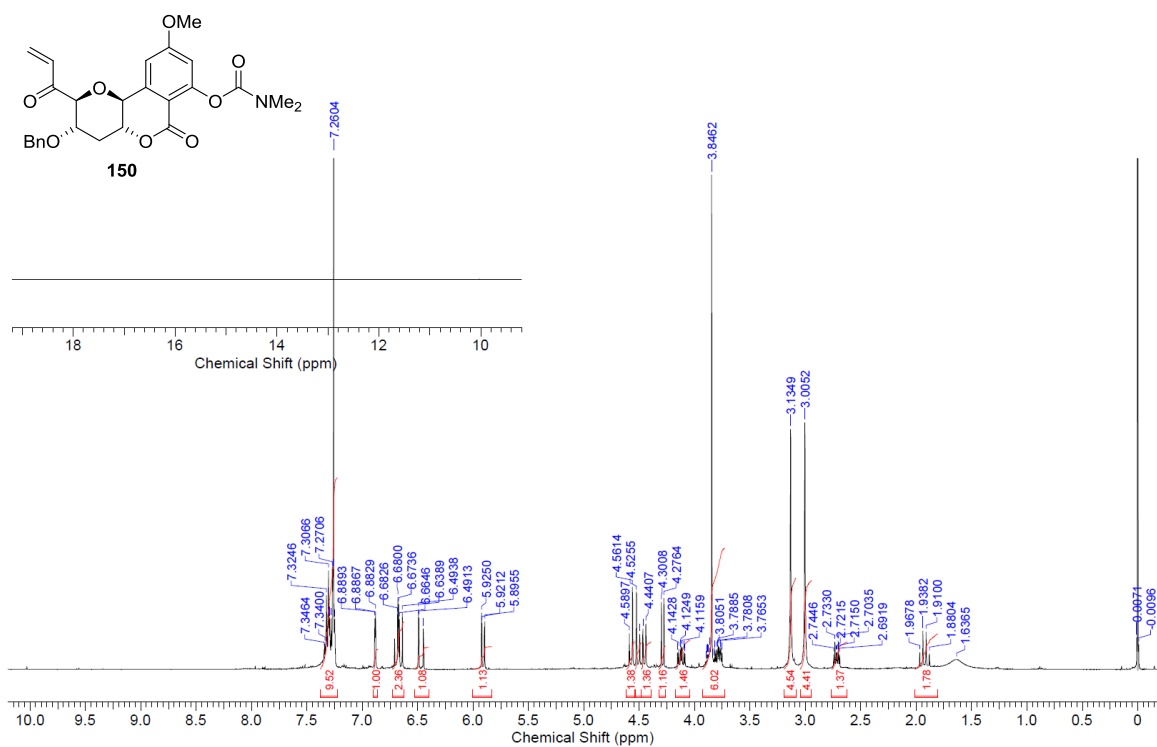
HSQC spectrum of **154** (400 MHz, CDCl₃)



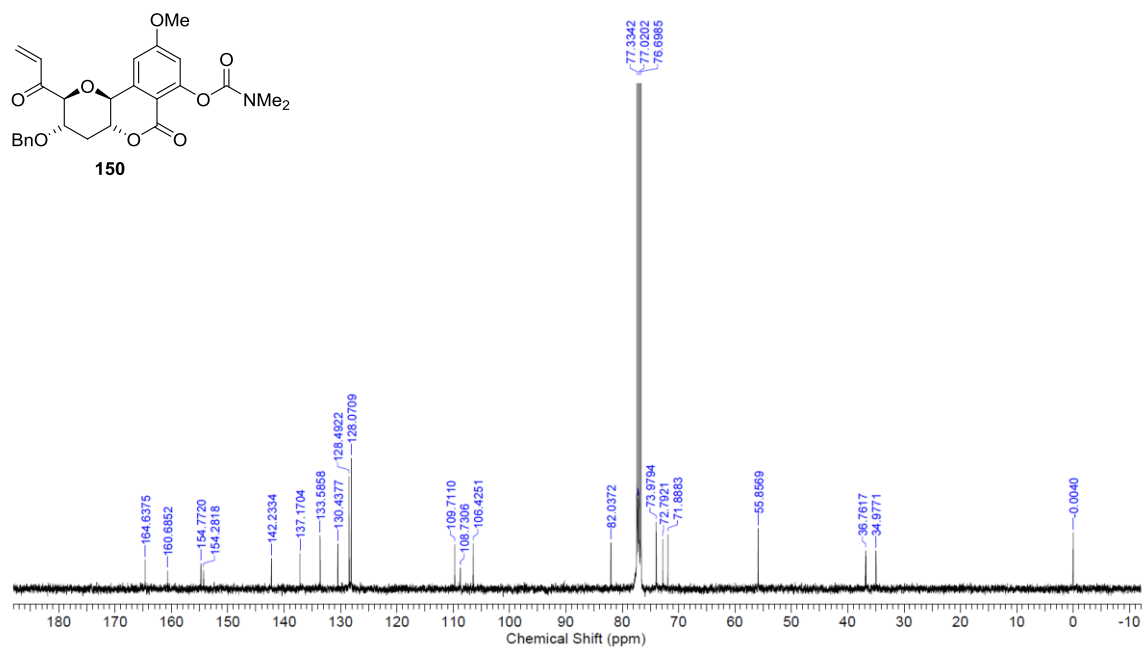
HMBC spectrum of **154** (400 MHz, CDCl₃)



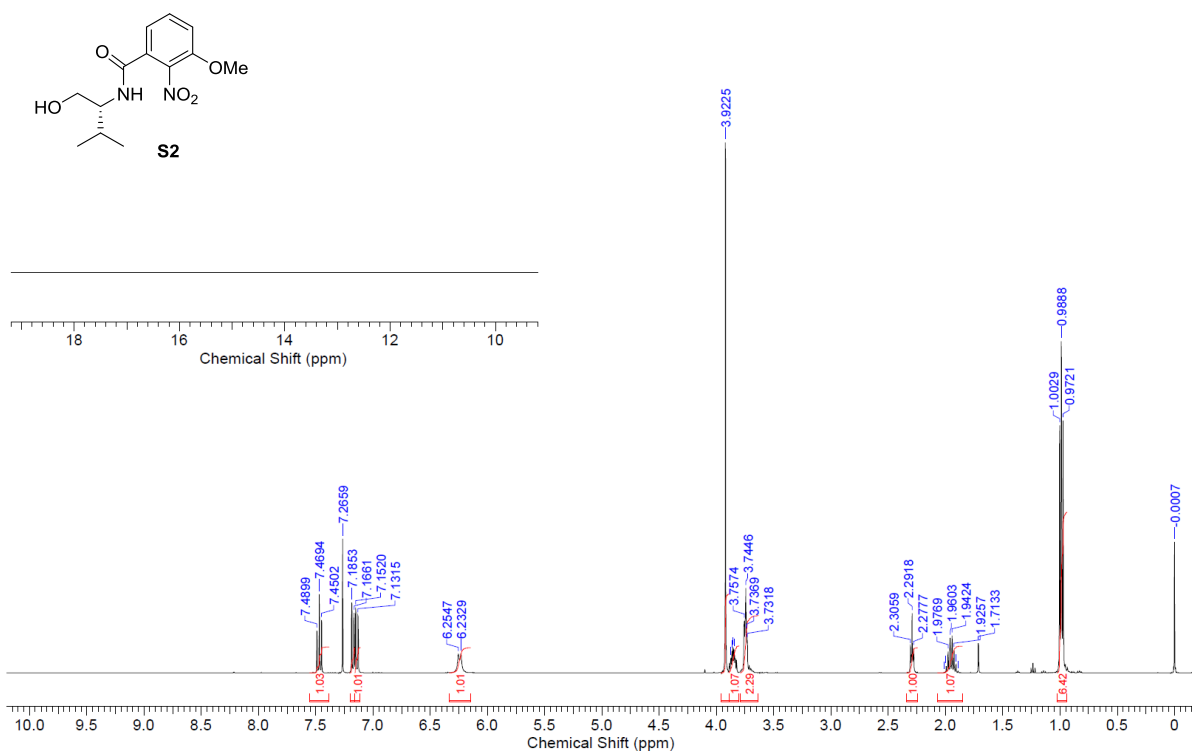
¹H NMR spectrum of **150** (400 MHz, CDCl₃)



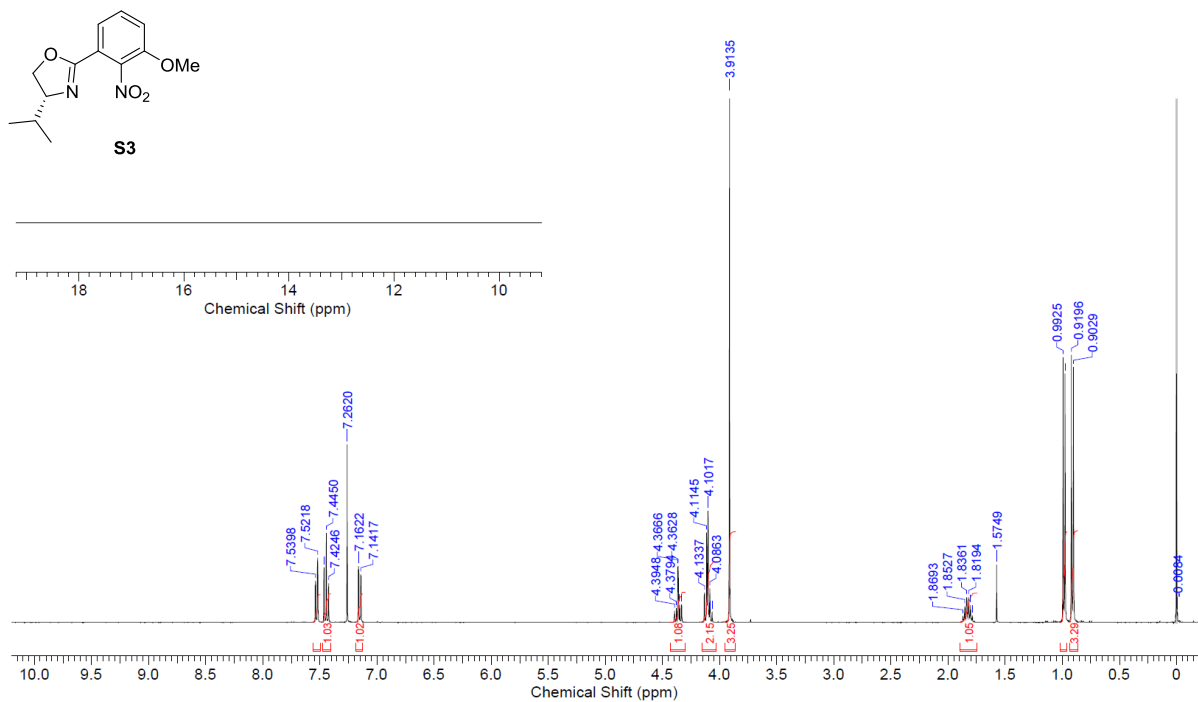
¹³C NMR spectrum of **150** (100 MHz, CDCl₃)



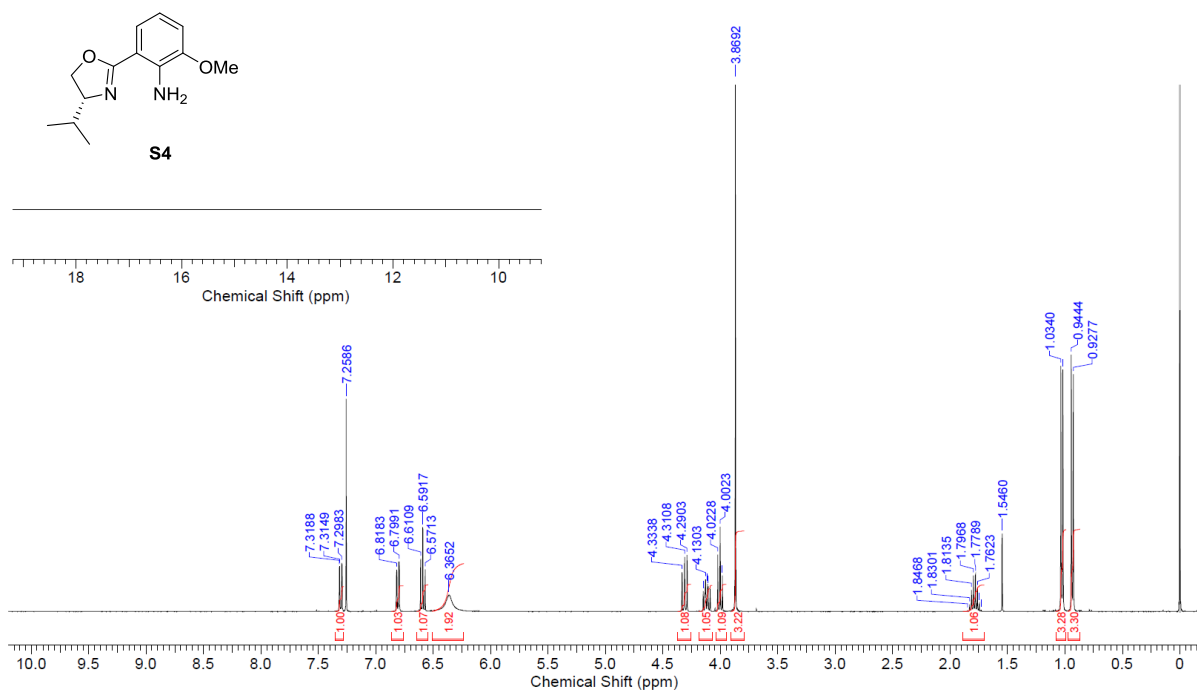
¹H NMR spectrum of **S2** (400 MHz, CDCl₃)



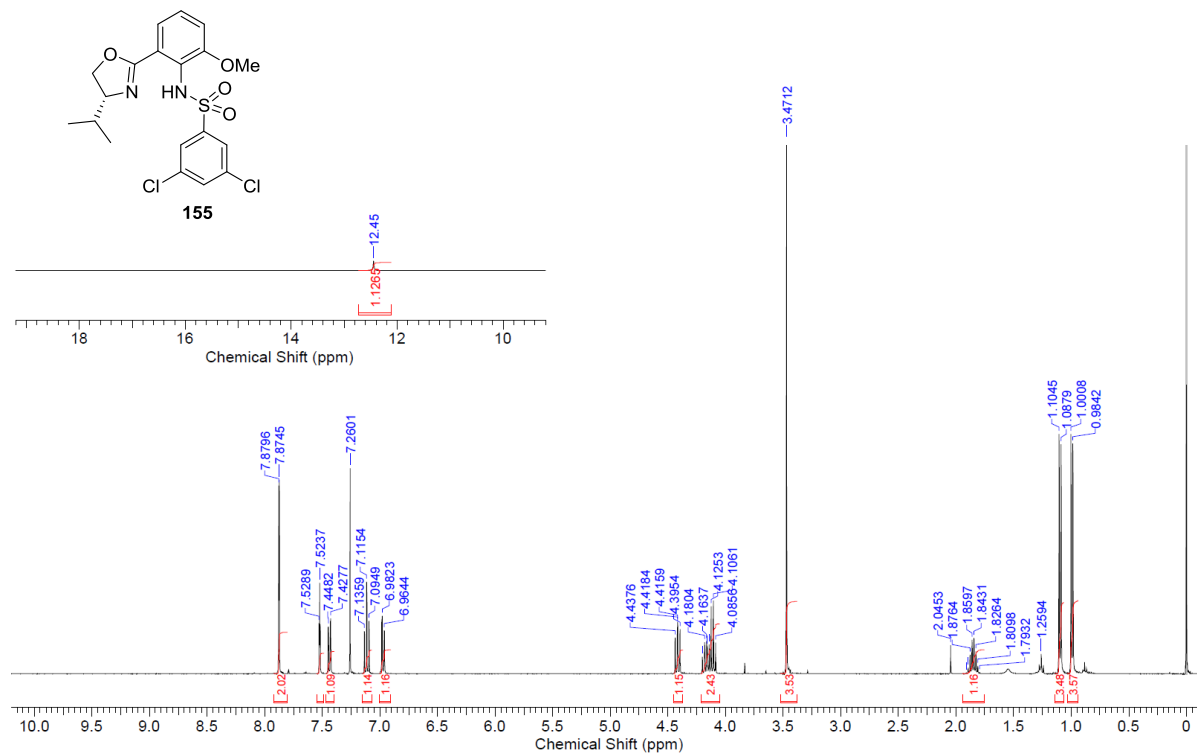
¹H NMR spectrum of **S3** (400 MHz, CDCl₃)



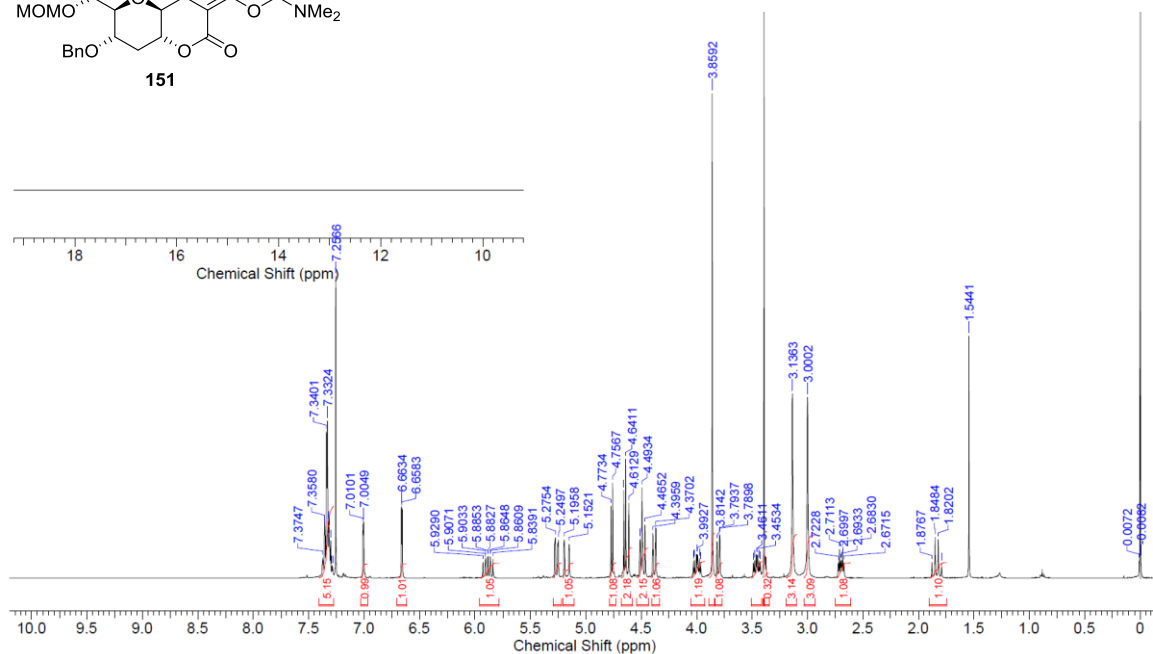
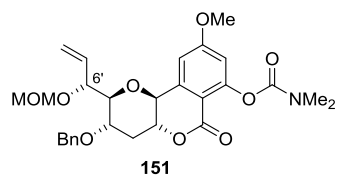
¹H NMR spectrum of **S4** (400 MHz, CDCl₃)



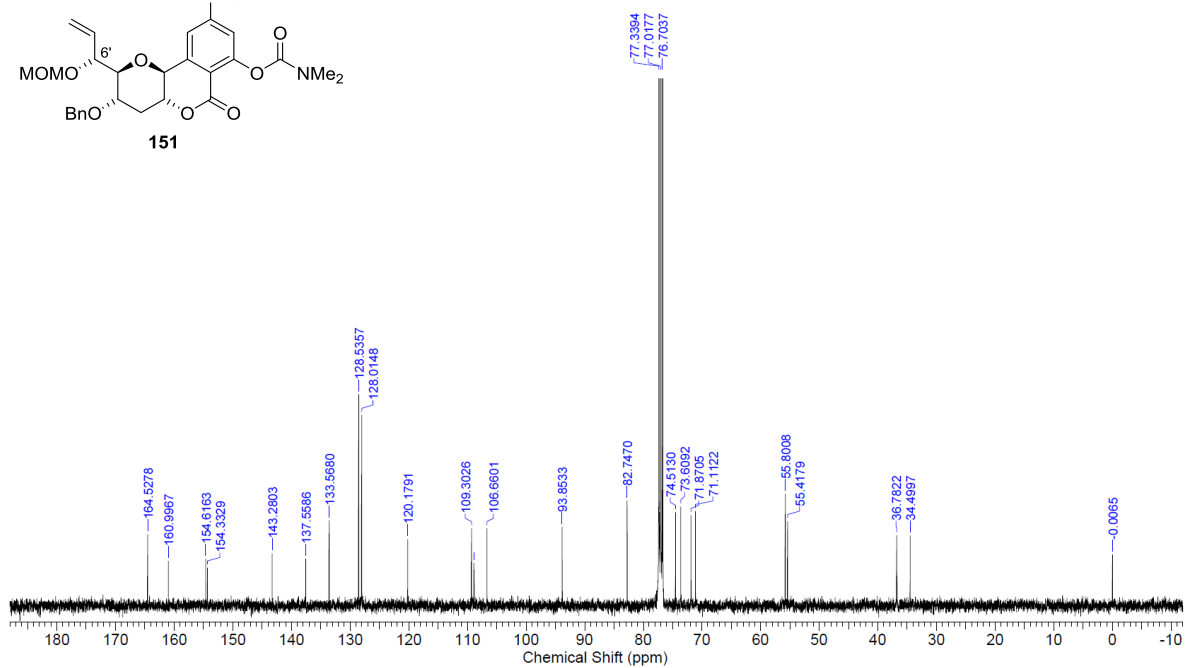
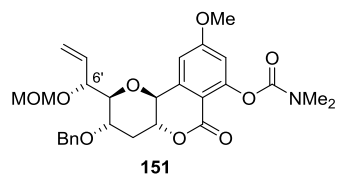
¹H NMR spectrum of **155** (400 MHz, CDCl₃)



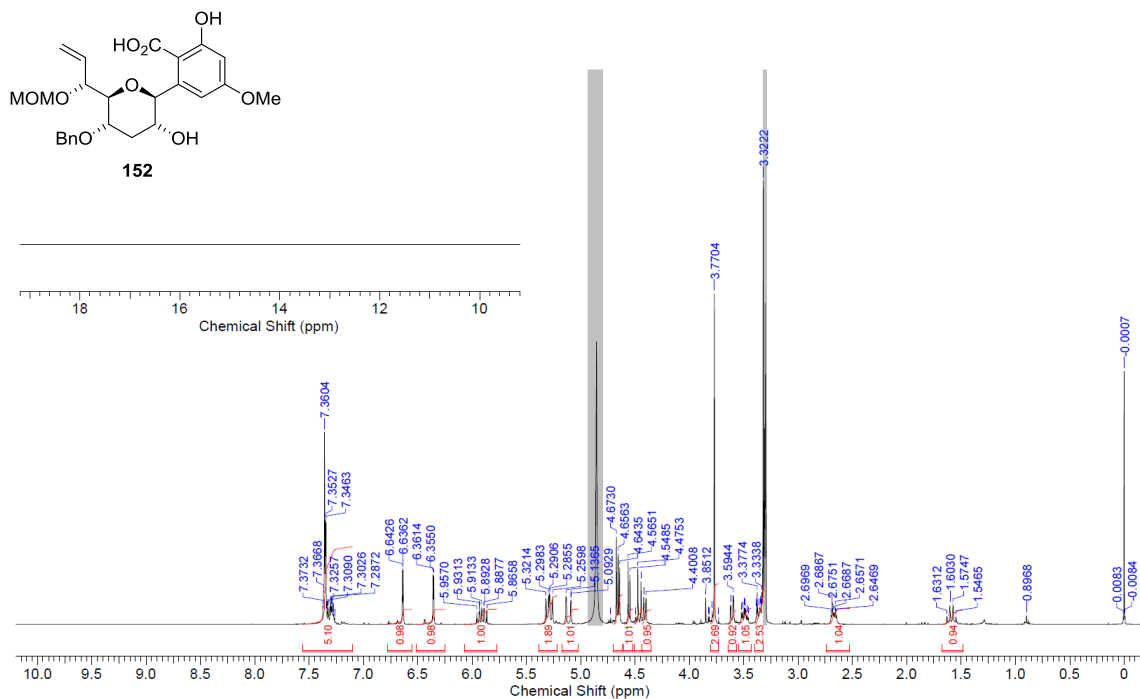
¹H NMR spectrum of **151** (400 MHz, CDCl₃)



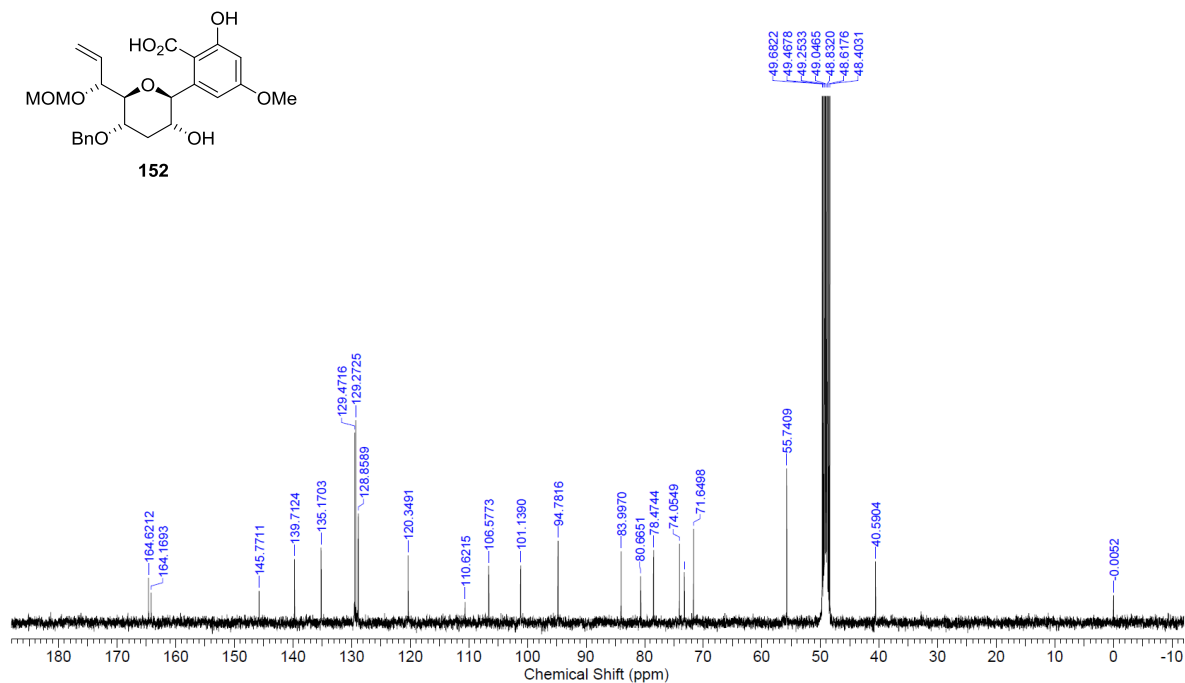
¹³C NMR spectrum of **151** (100 MHz, CDCl₃)



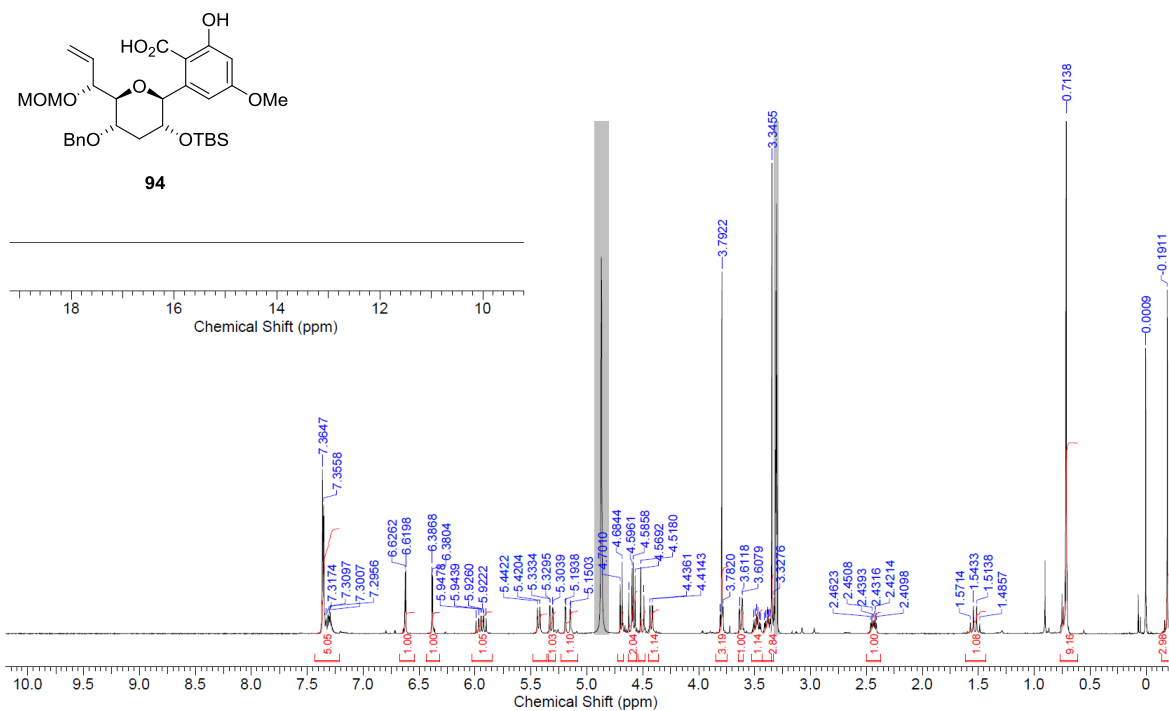
¹H NMR spectrum of **152** (400 MHz, CD₃OD)



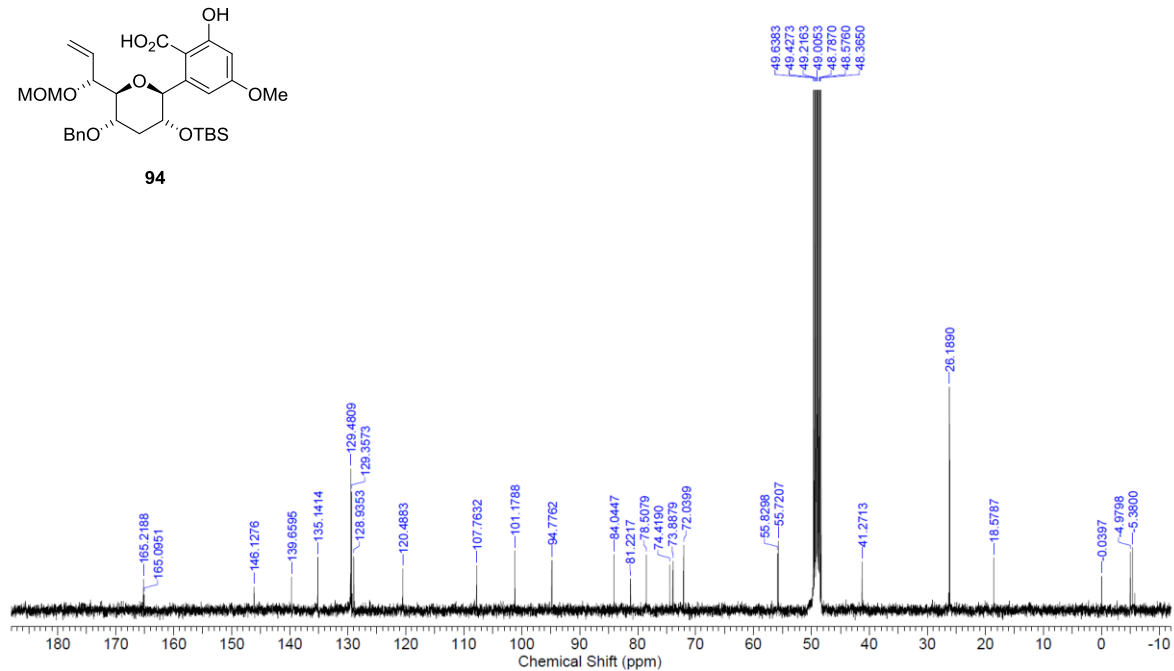
¹³C NMR spectrum of **152** (100 MHz, CD₃OD)



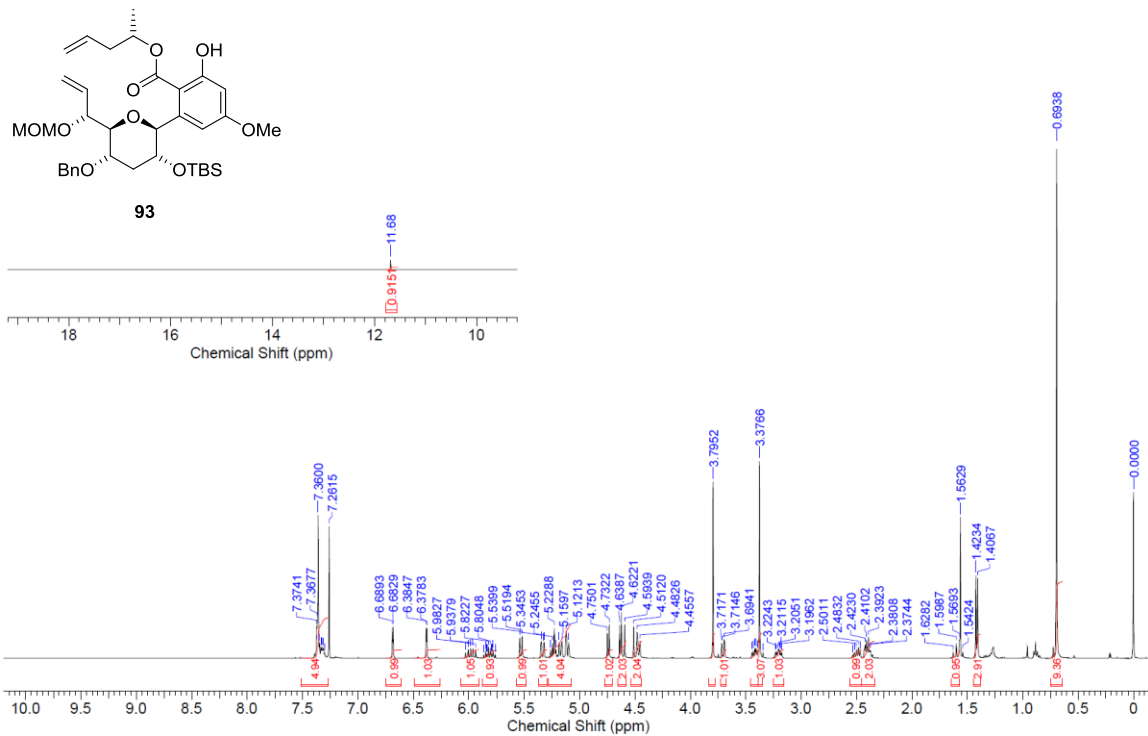
¹H NMR spectrum of **94** (400 MHz, CD₃OD)



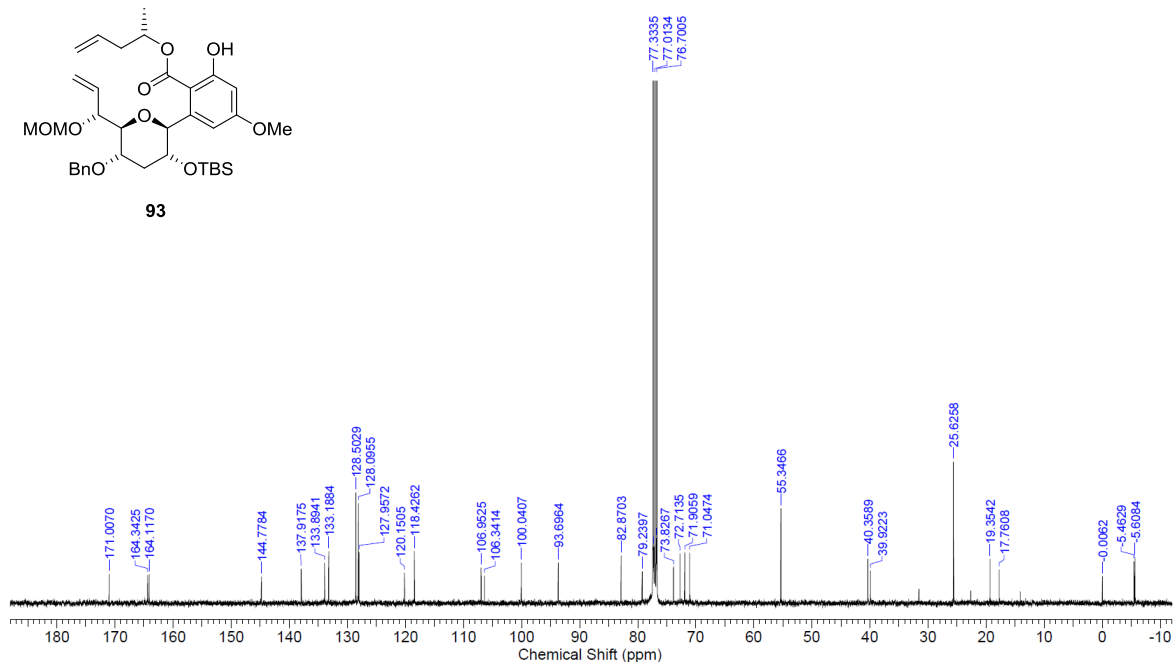
¹³C NMR spectrum of **94** (100 MHz, CD₃OD)



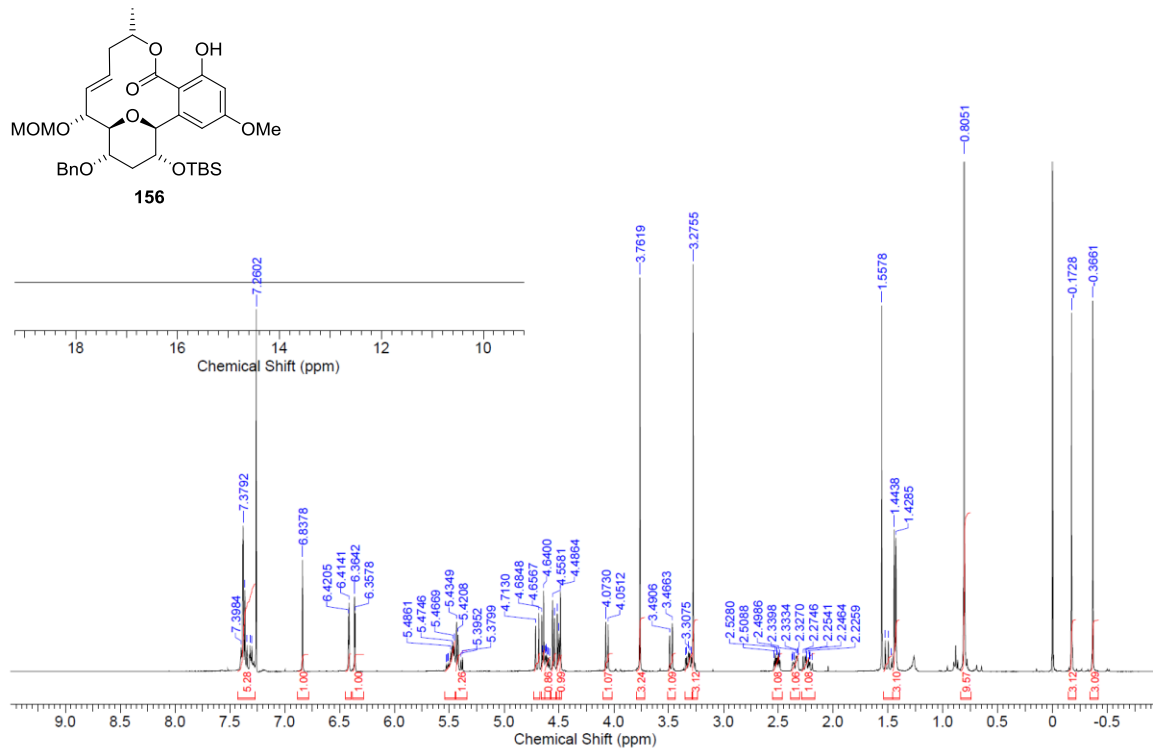
^1H NMR spectrum of **93** (400 MHz, CDCl_3)



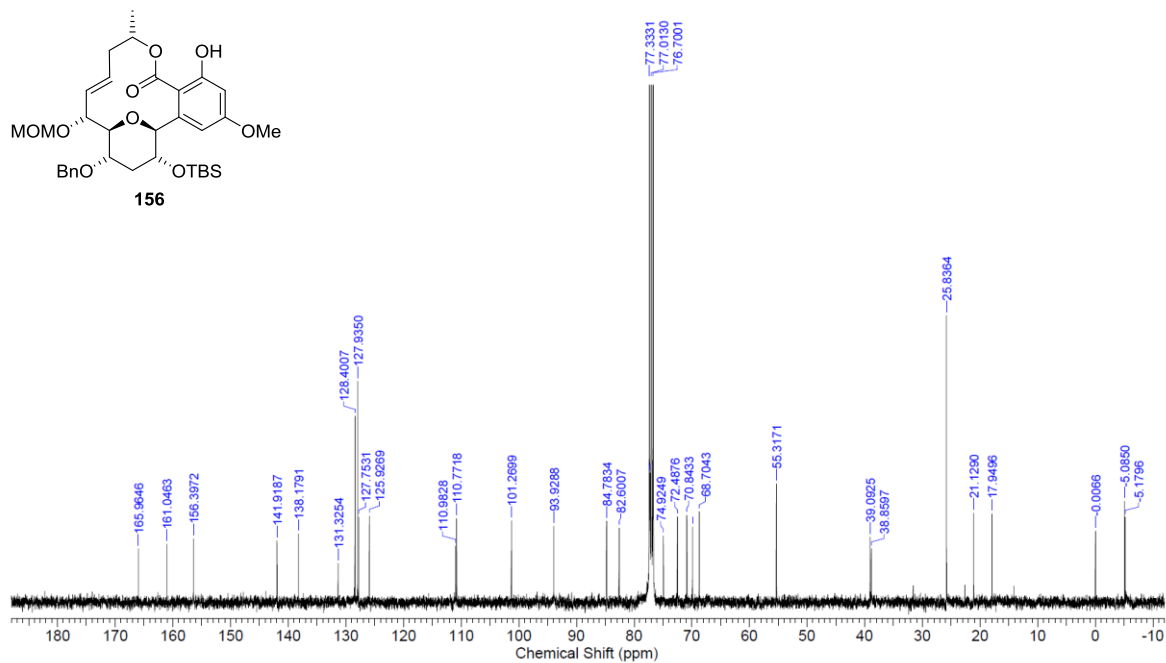
^{13}C NMR spectrum of **93** (100 MHz, CDCl_3)



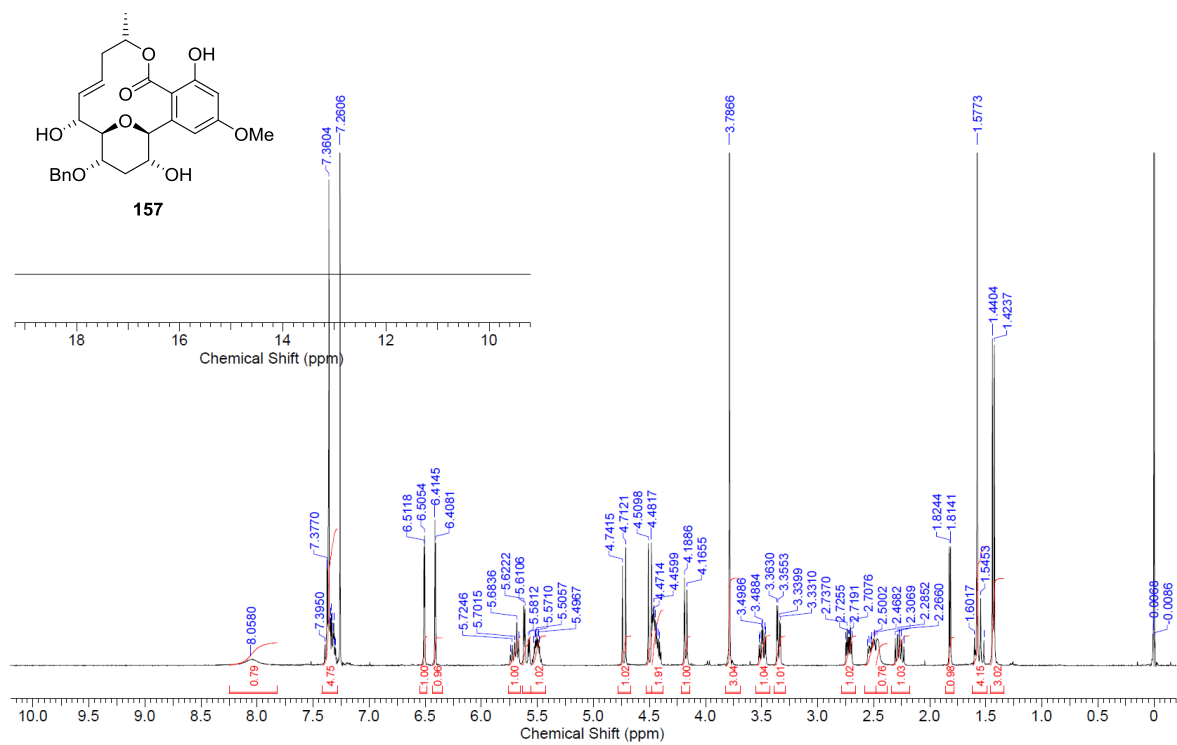
¹H NMR spectrum of **156** (400 MHz, CDCl₃)



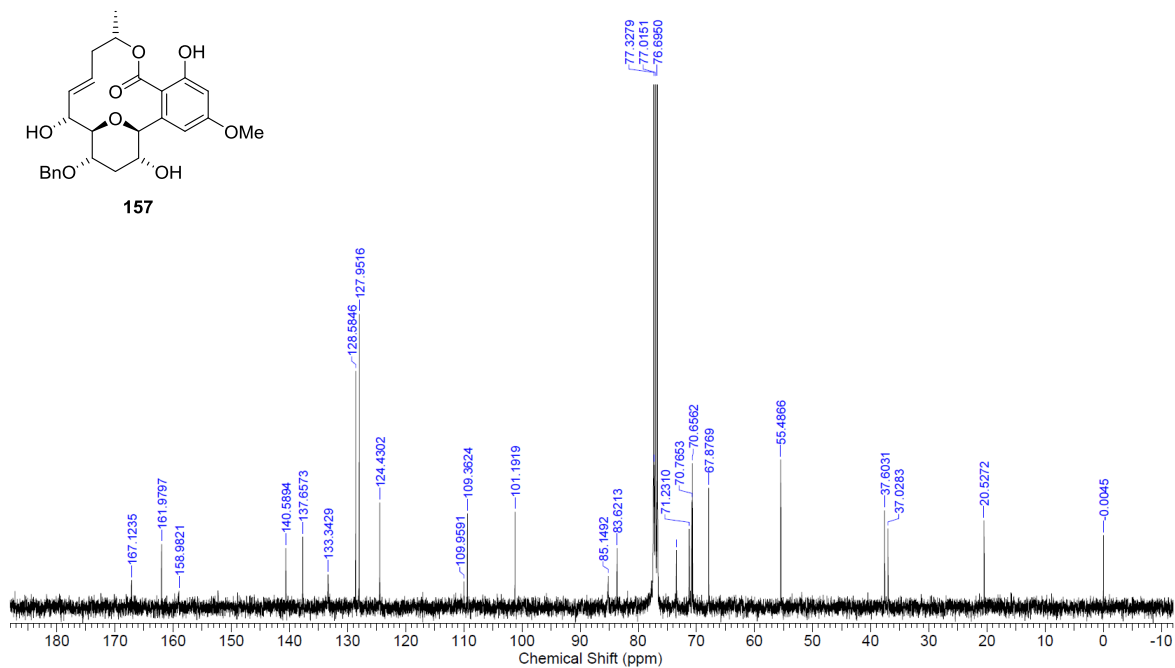
¹³C NMR spectrum of **156** (100 MHz, CDCl₃)



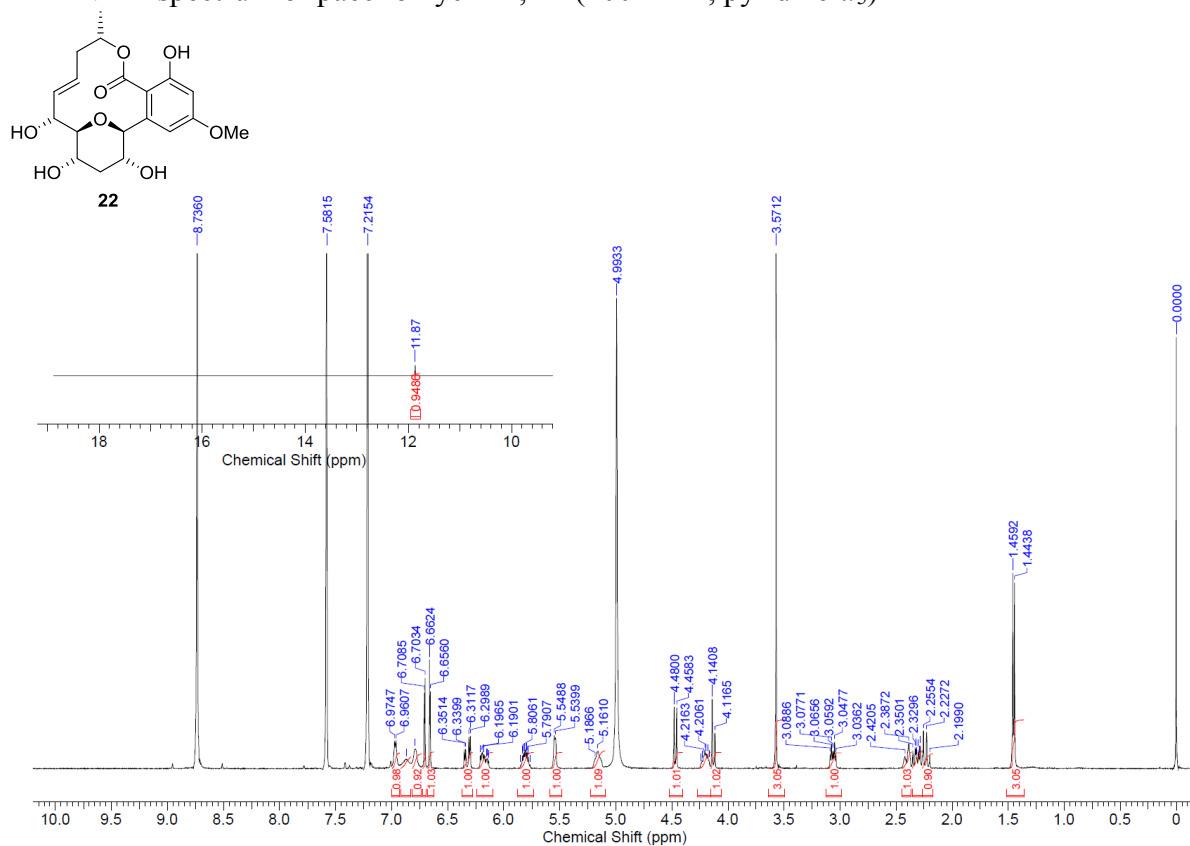
¹H NMR spectrum of **157** (400 MHz, CDCl₃)



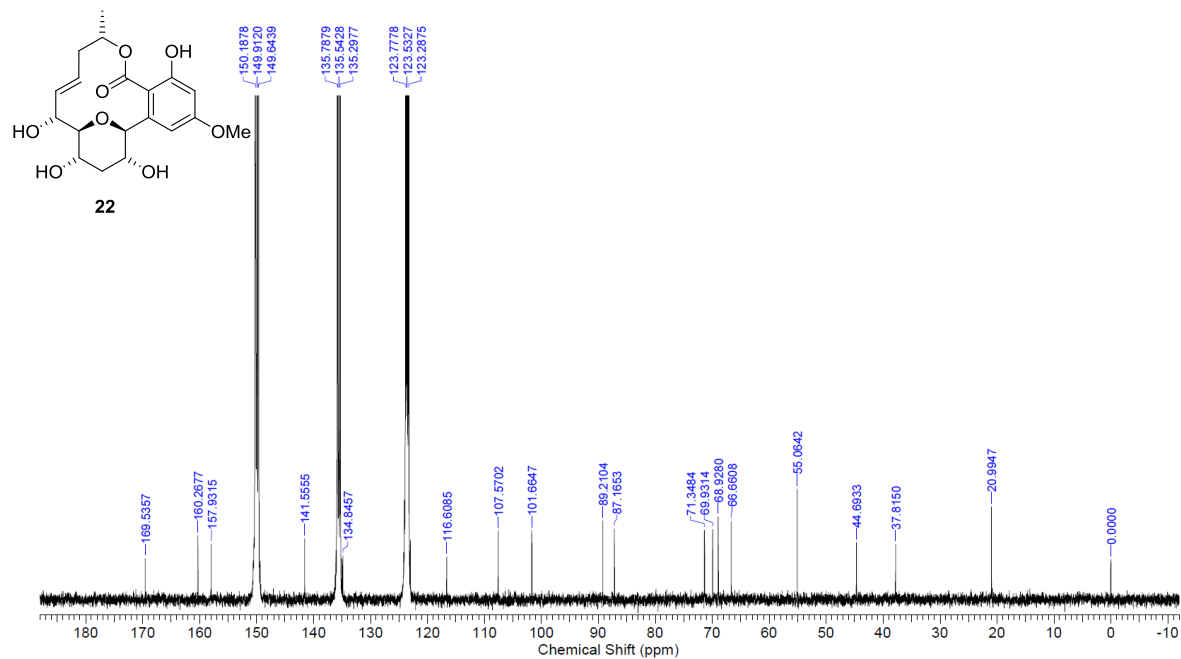
¹³C NMR spectrum of **157** (100 MHz, CDCl₃)



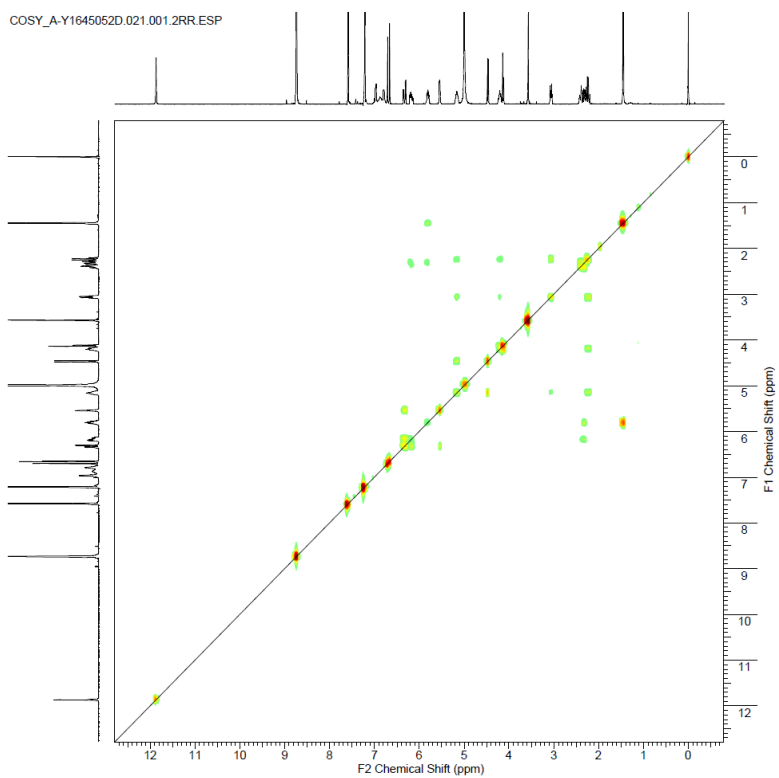
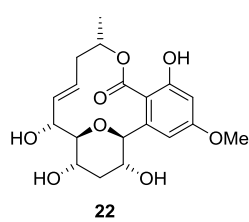
^1H NMR spectrum of paecilomycin B, **22** (400 MHz, pyridine- d_5)



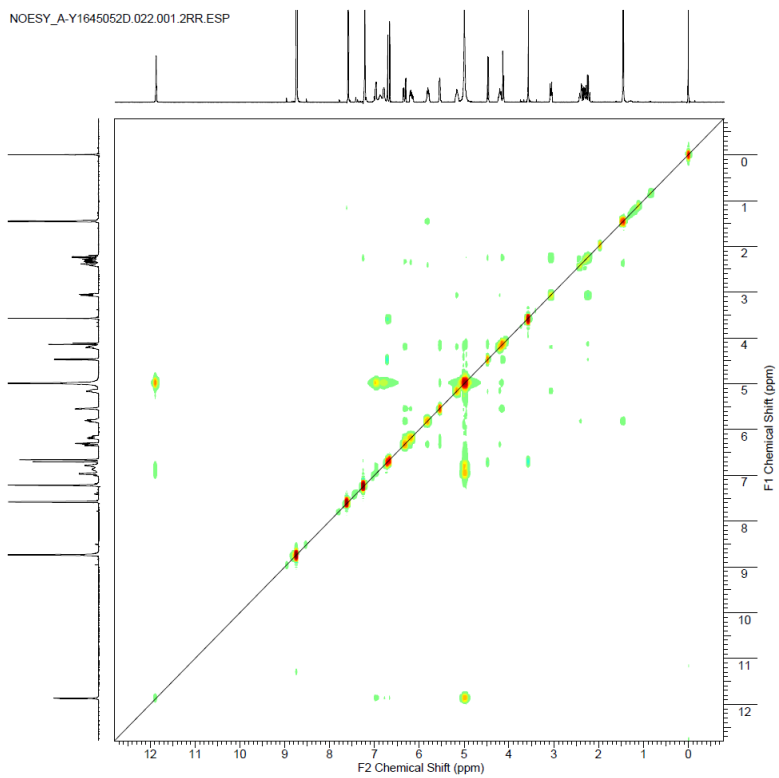
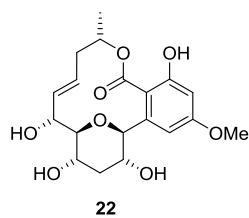
^{13}C NMR spectrum of paecilomycin B, **22** (100 MHz, pyridine- d_5)



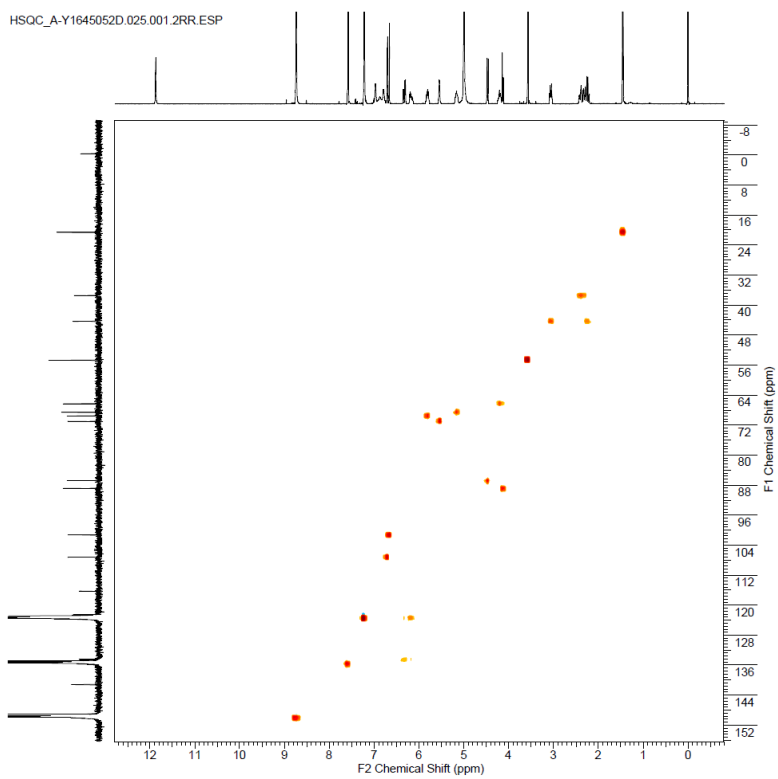
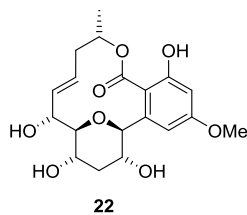
^1H - ^1H COSY spectrum of paecilomycin B, **22** (400 MHz, pyridine- d_5)



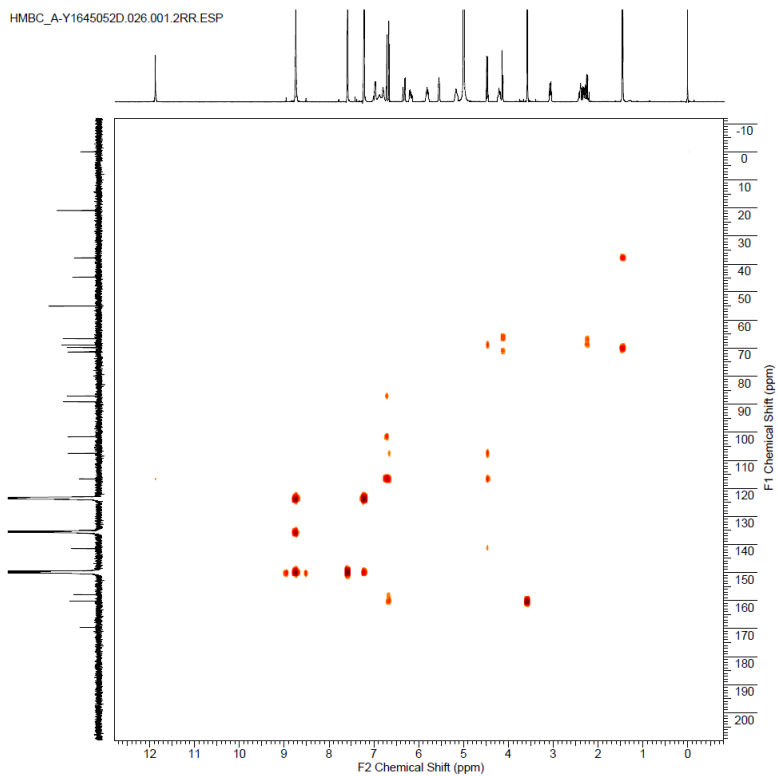
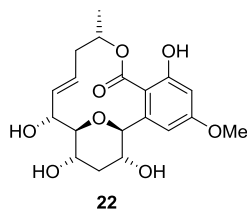
NOESY spectrum of paecilomycin B, **22** (400 MHz, pyridine- d_5)



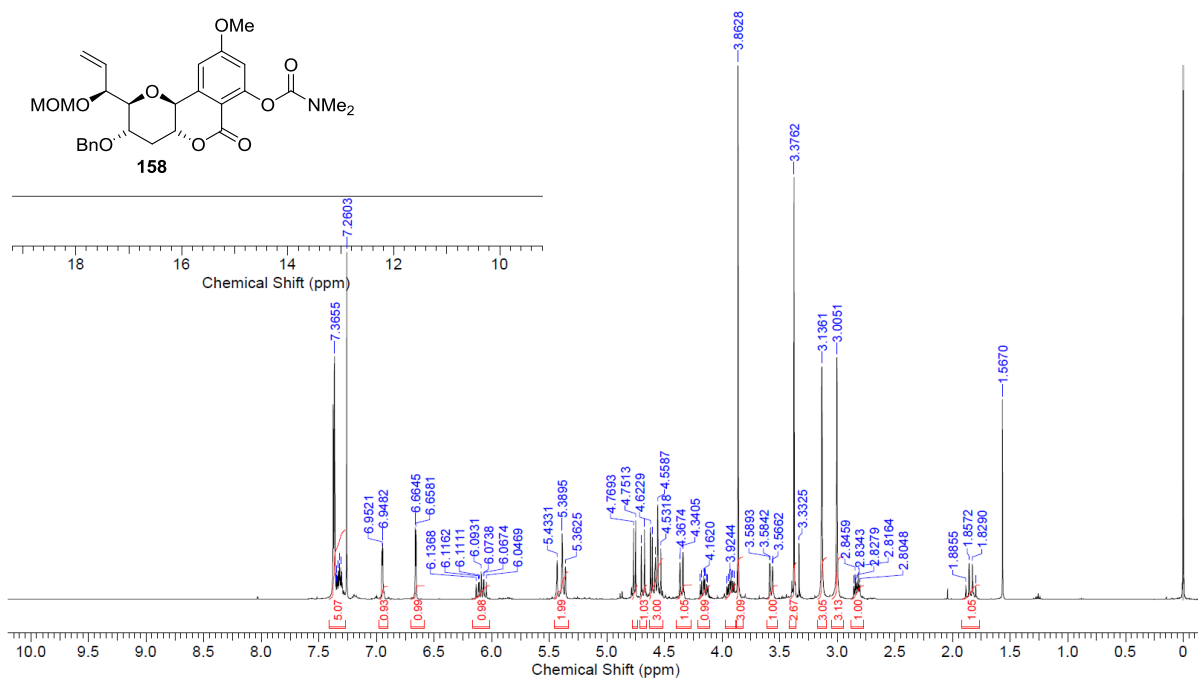
HSQC spectrum of paecilomycin B, **22** (400 MHz, pyridine-*d*₅)



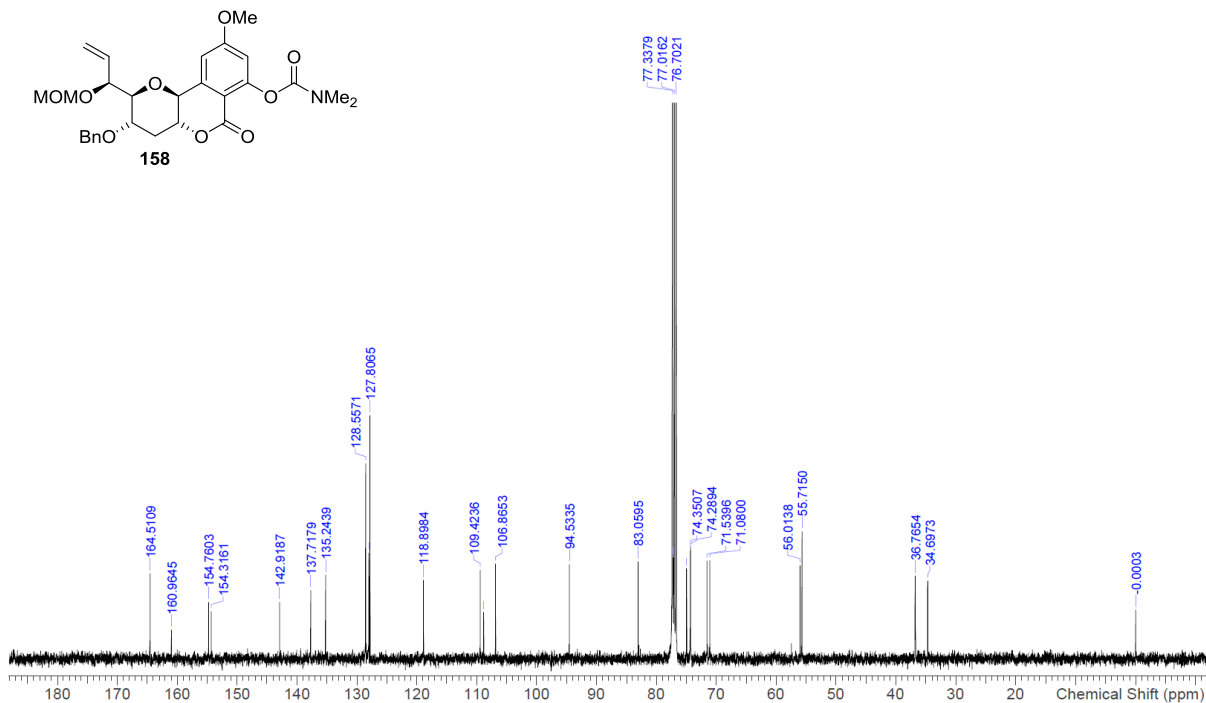
HMBC spectrum of paecilomycin B, **22** (400 MHz, pyridine-*d*₅)



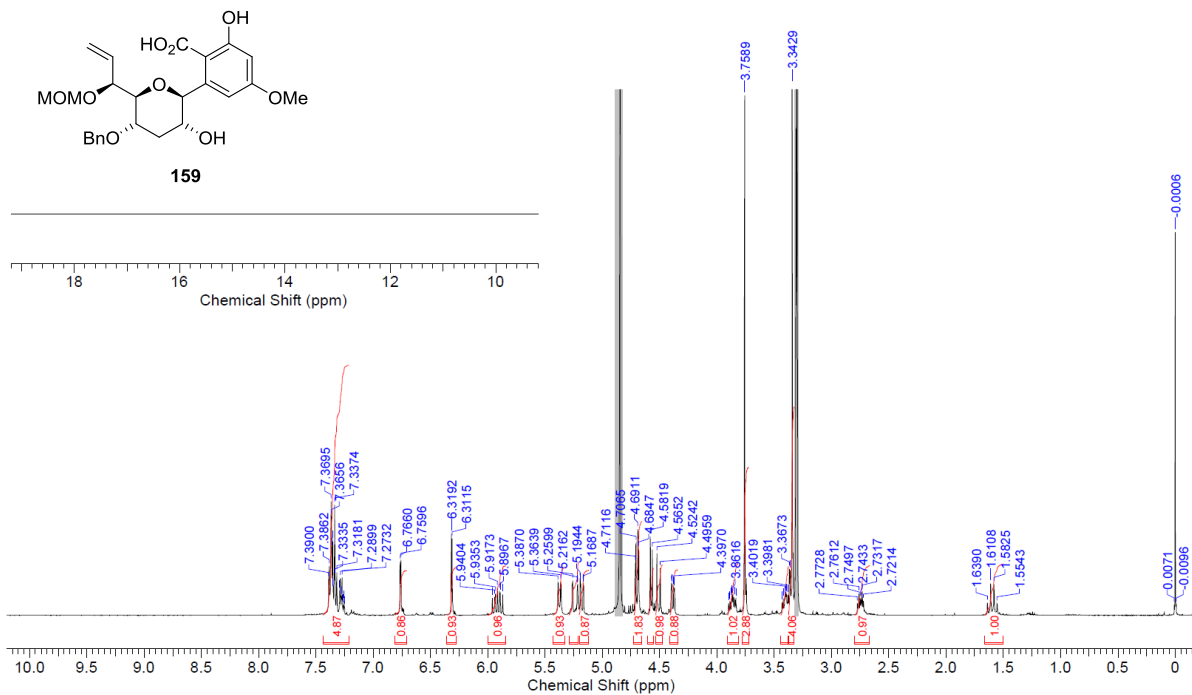
¹H NMR spectrum of **158** (400 MHz, CDCl₃)



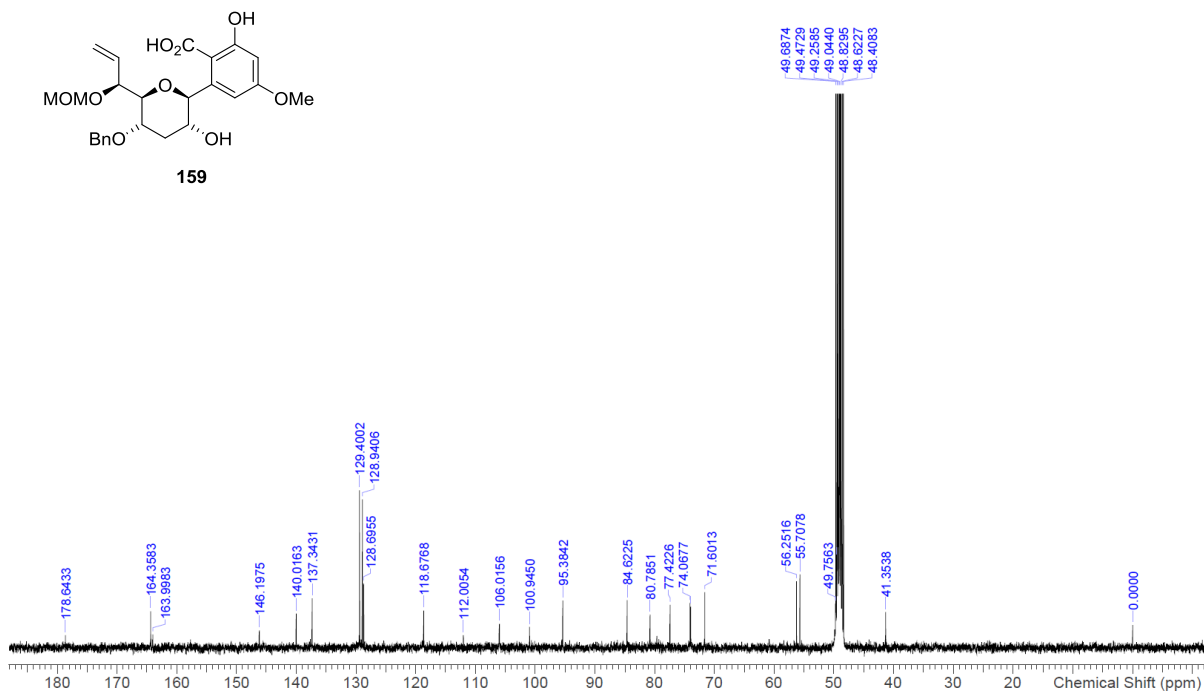
¹³C NMR spectrum of **158** (100 MHz, CDCl₃)



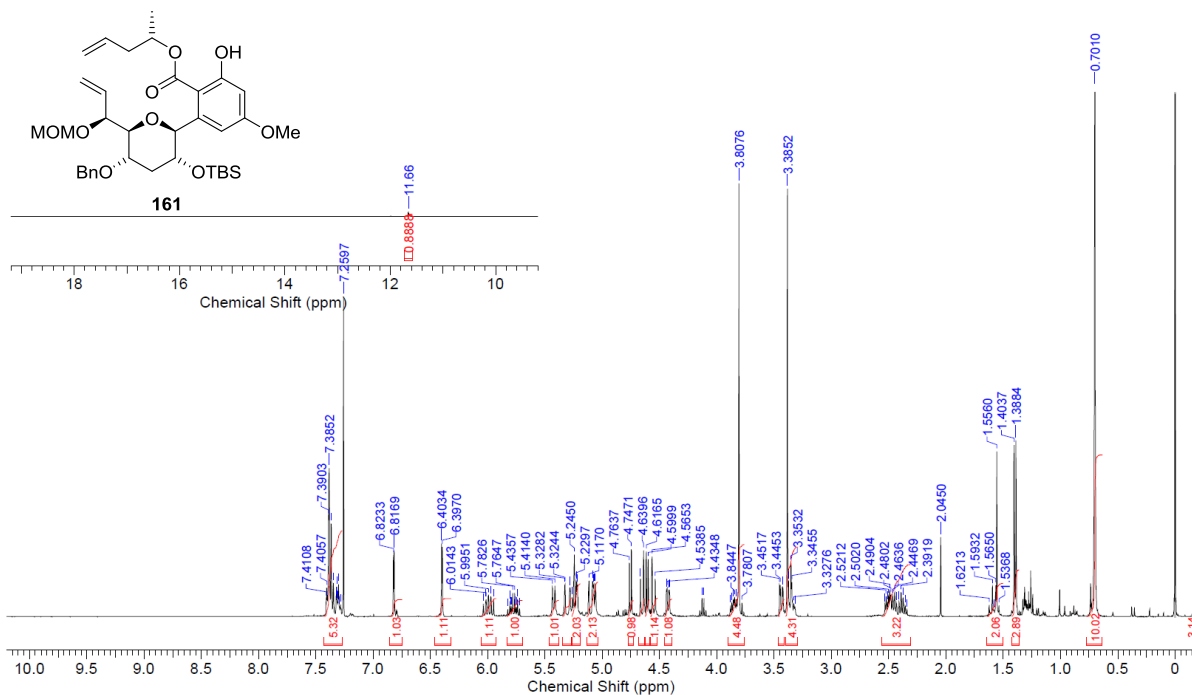
^1H NMR spectrum of **159** (400 MHz, CD_3OD)



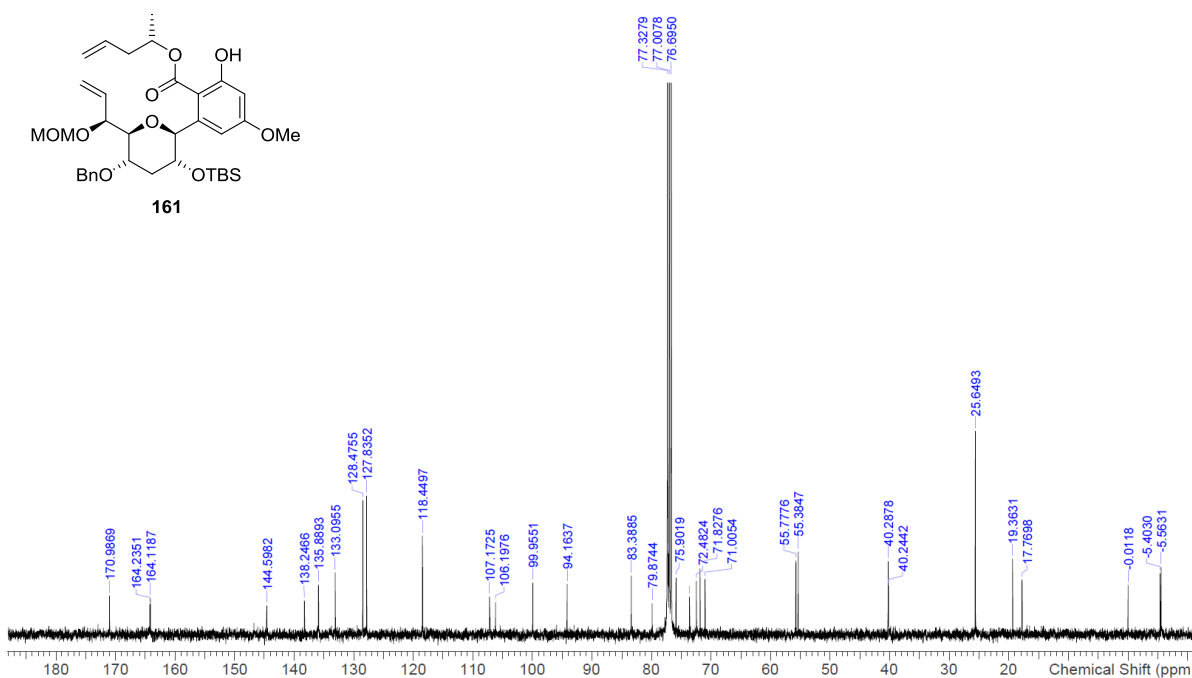
^{13}C NMR spectrum of **159** (100 MHz, CD_3OD)



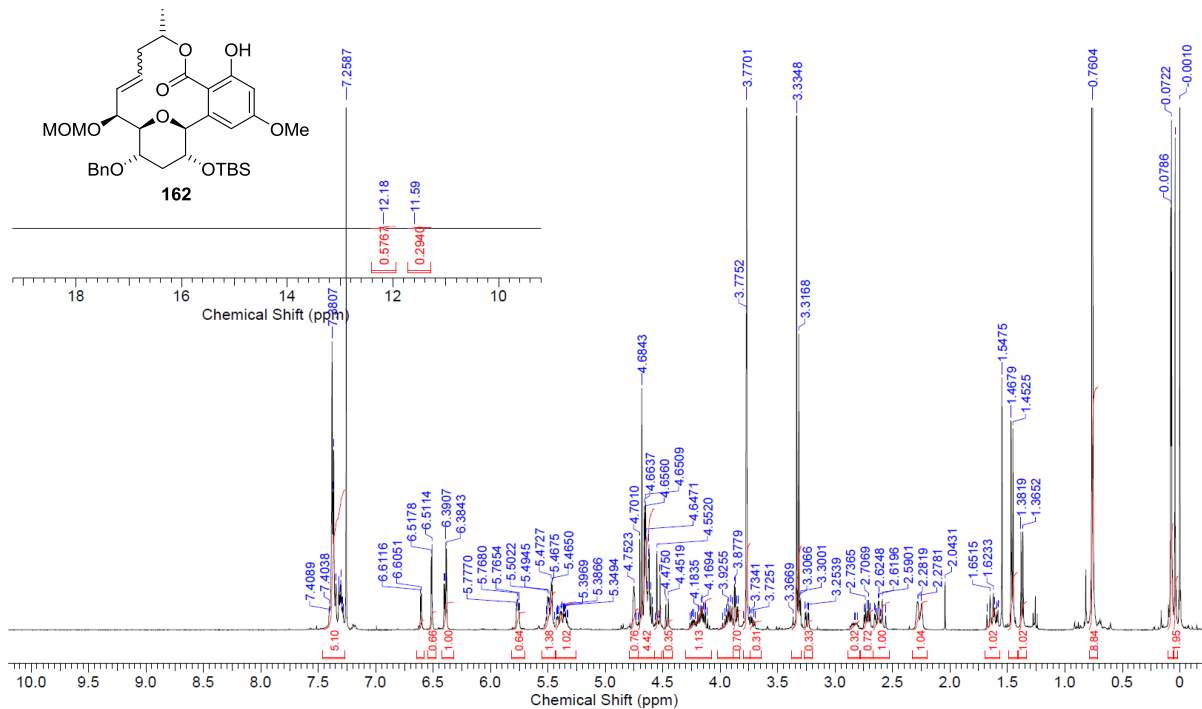
¹H NMR spectrum of **161** (400 MHz, CDCl₃)



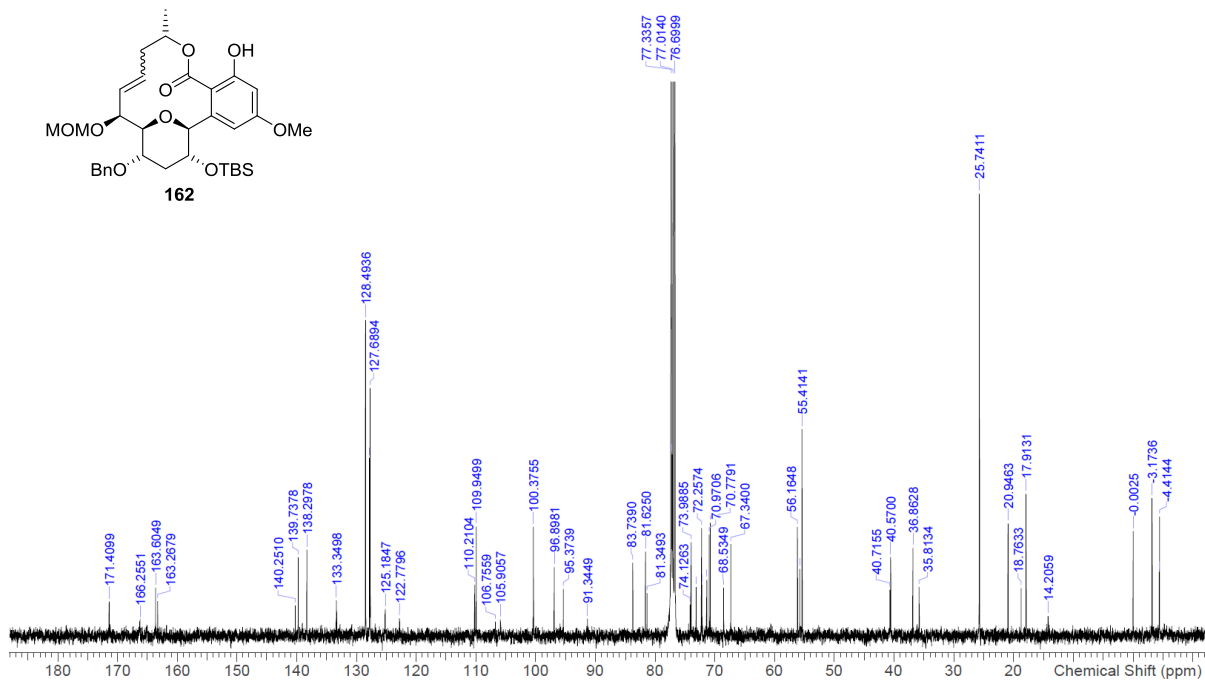
¹³C NMR spectrum of **161** (100 MHz, CDCl₃)



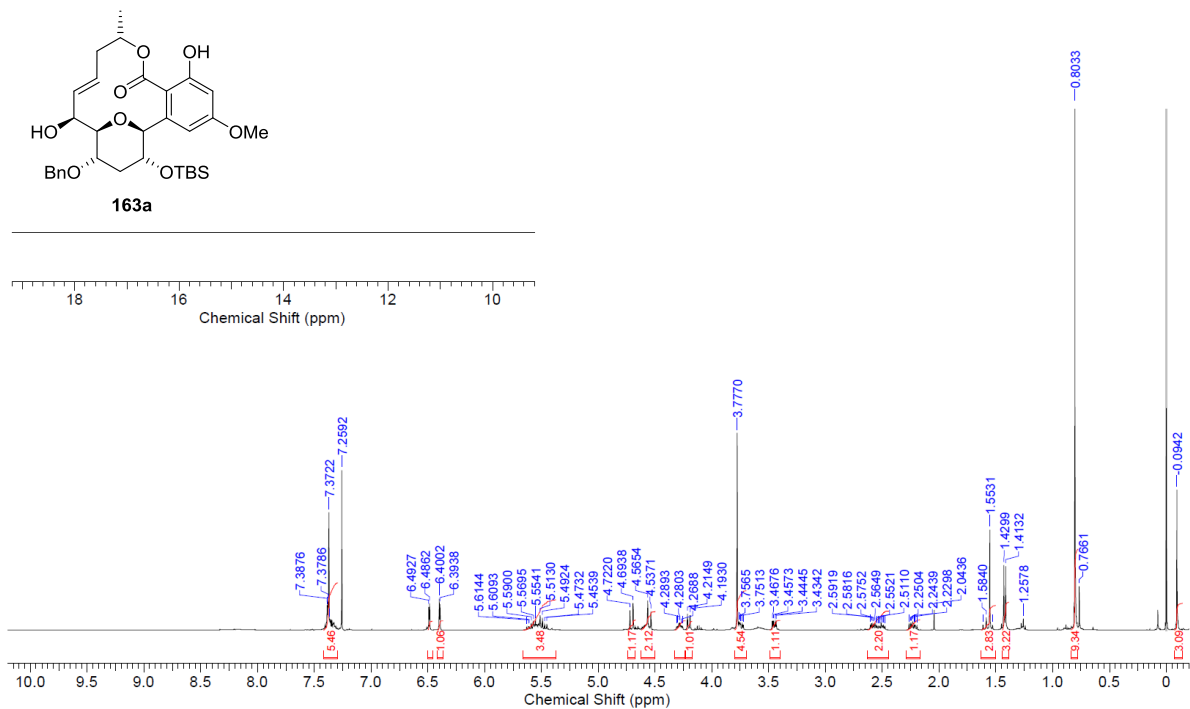
¹H NMR spectrum of **162** (400 MHz, CDCl₃)



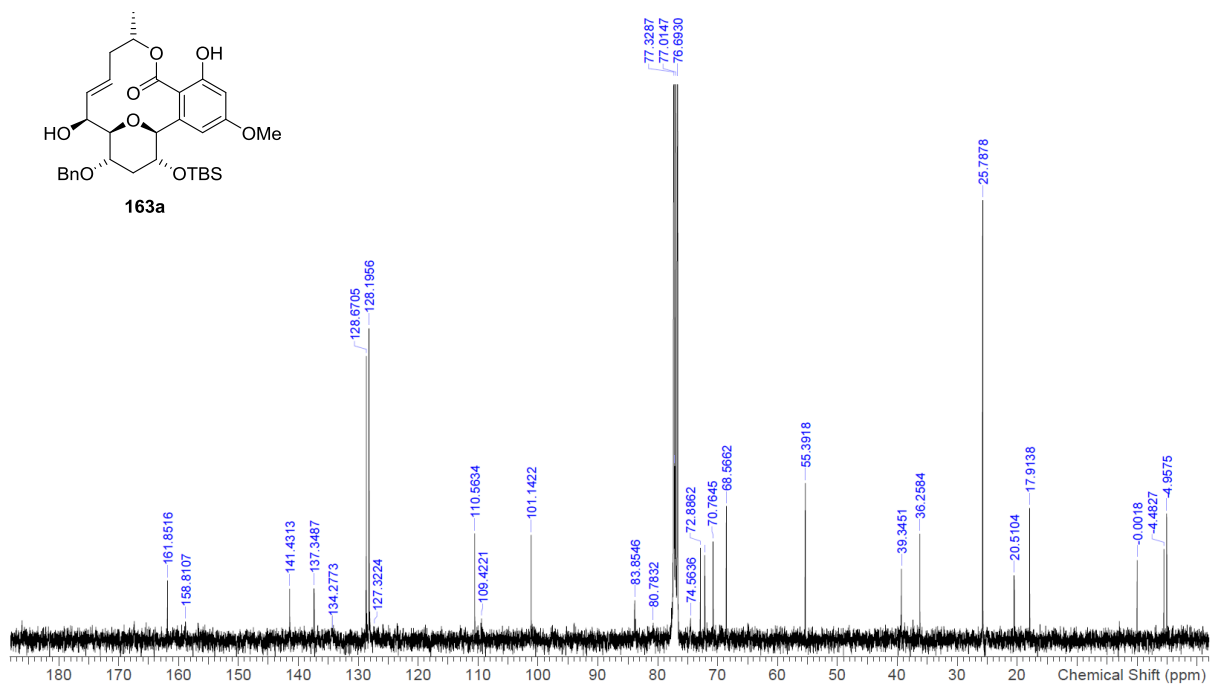
¹³C NMR spectrum of **162** (100 MHz, CDCl₃)



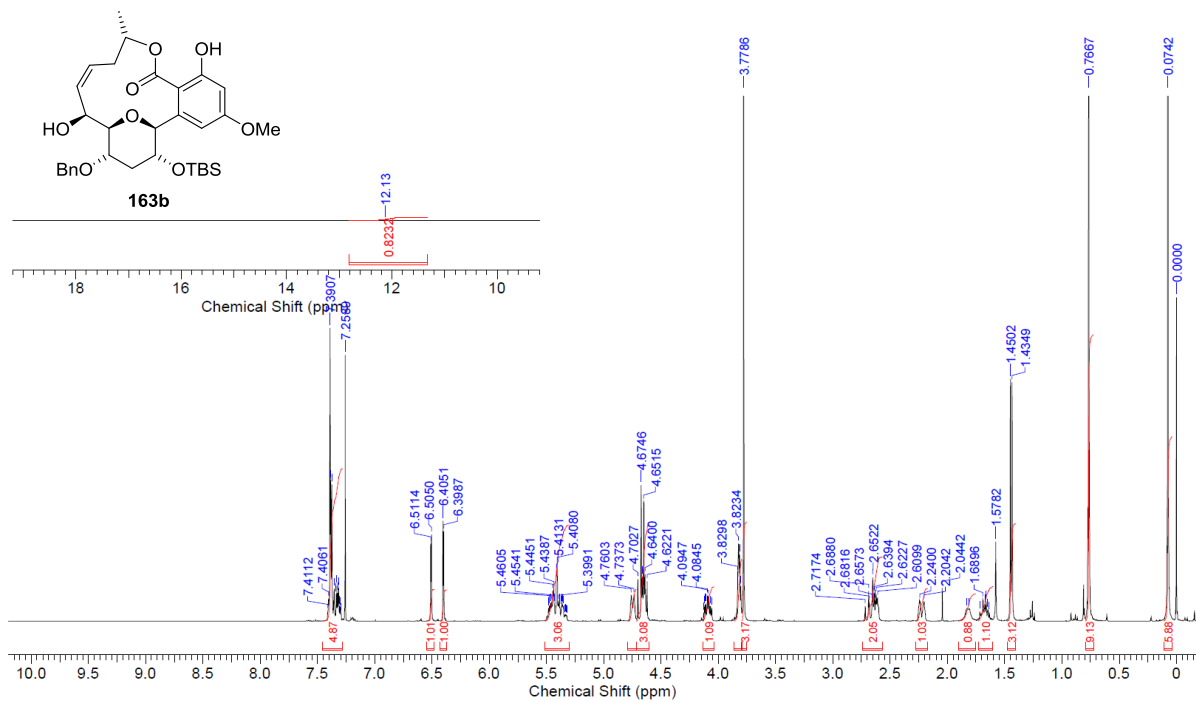
¹H NMR spectrum of **163a** (400 MHz, CDCl₃)



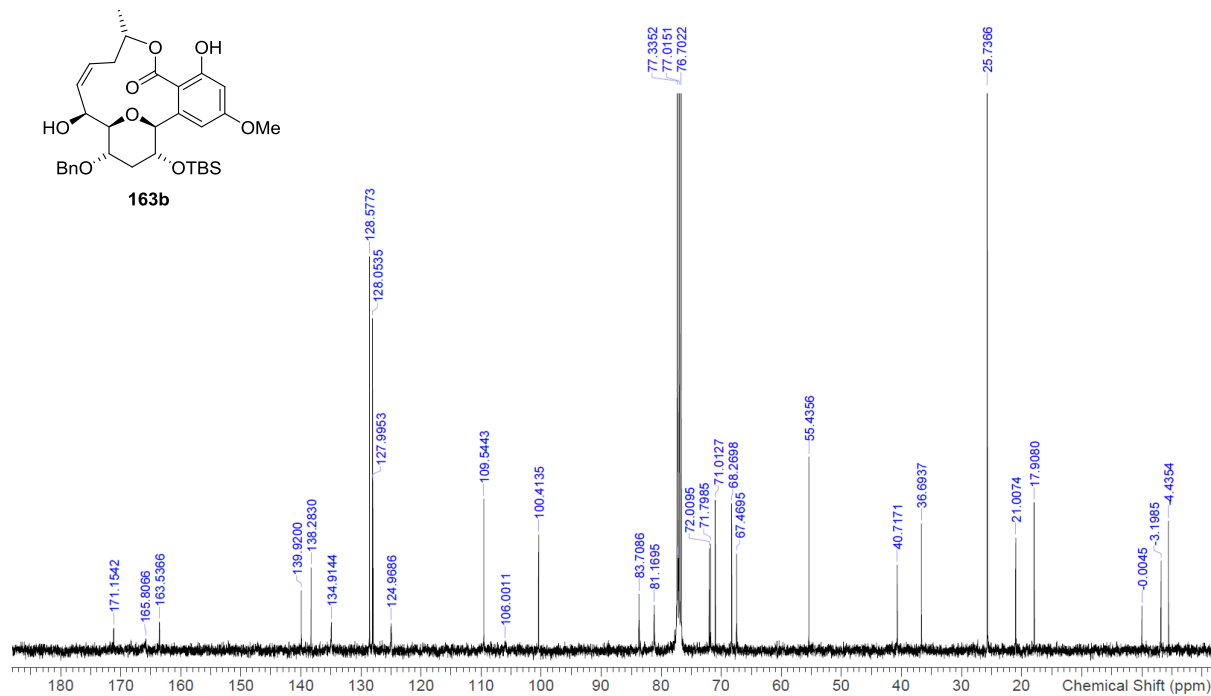
¹³C NMR spectrum of **163a** (100 MHz, CDCl₃)



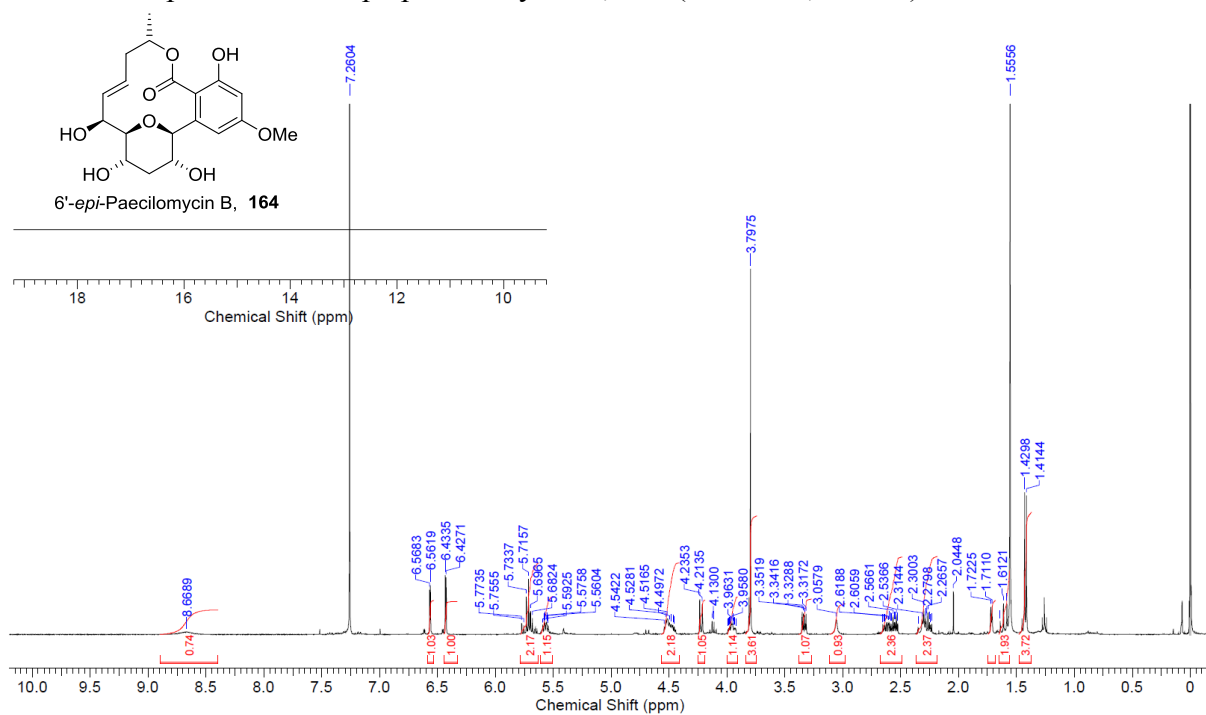
¹H NMR spectrum of **163b** (400 MHz, CDCl₃)



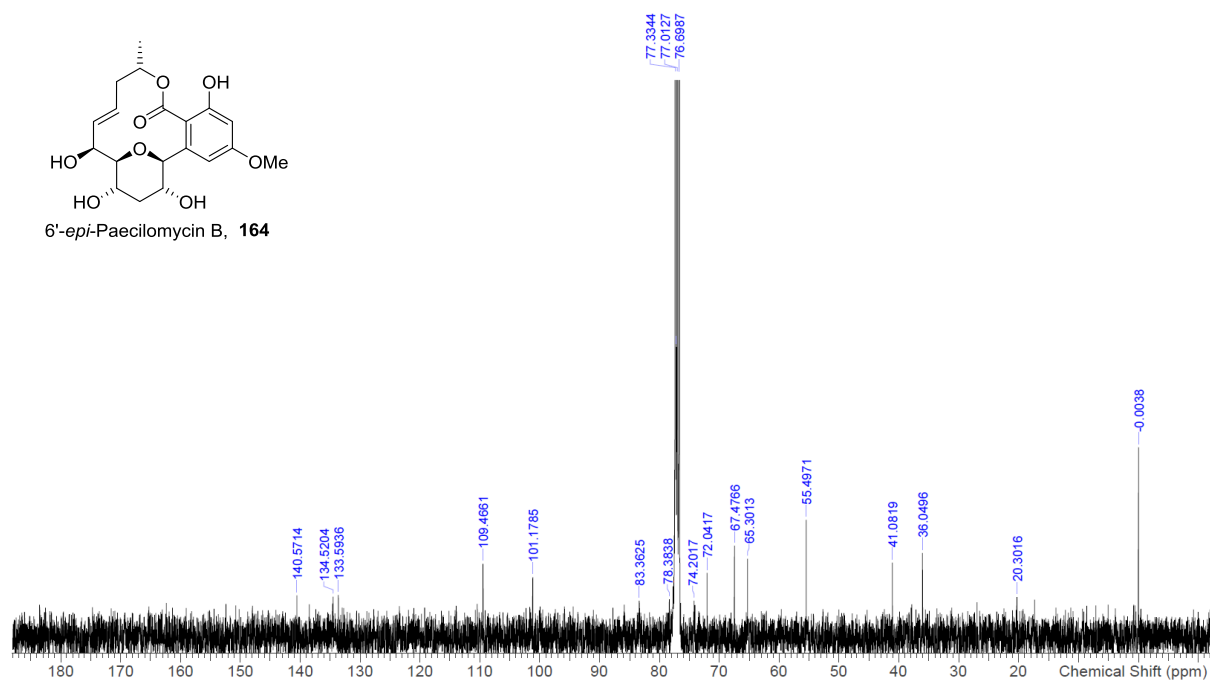
¹³C NMR spectrum of **163b** (100 MHz, CDCl₃)



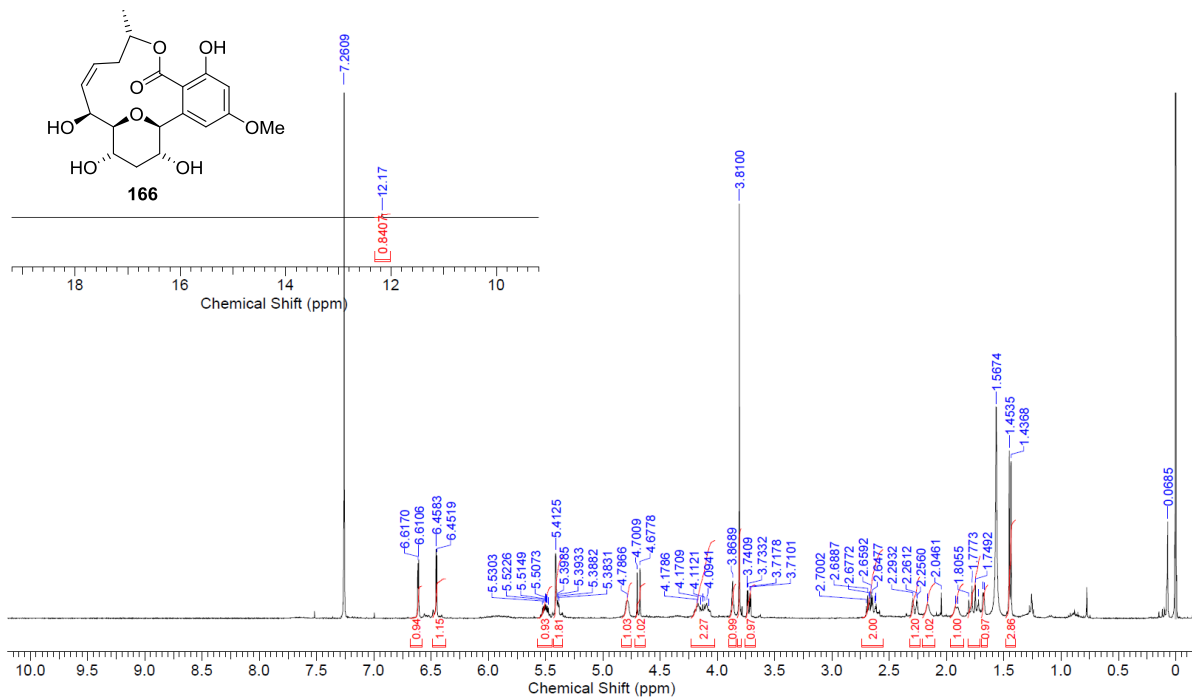
¹H NMR spectrum of 6'-*epi*-paecilomycin B, **164** (400 MHz, CDCl₃)



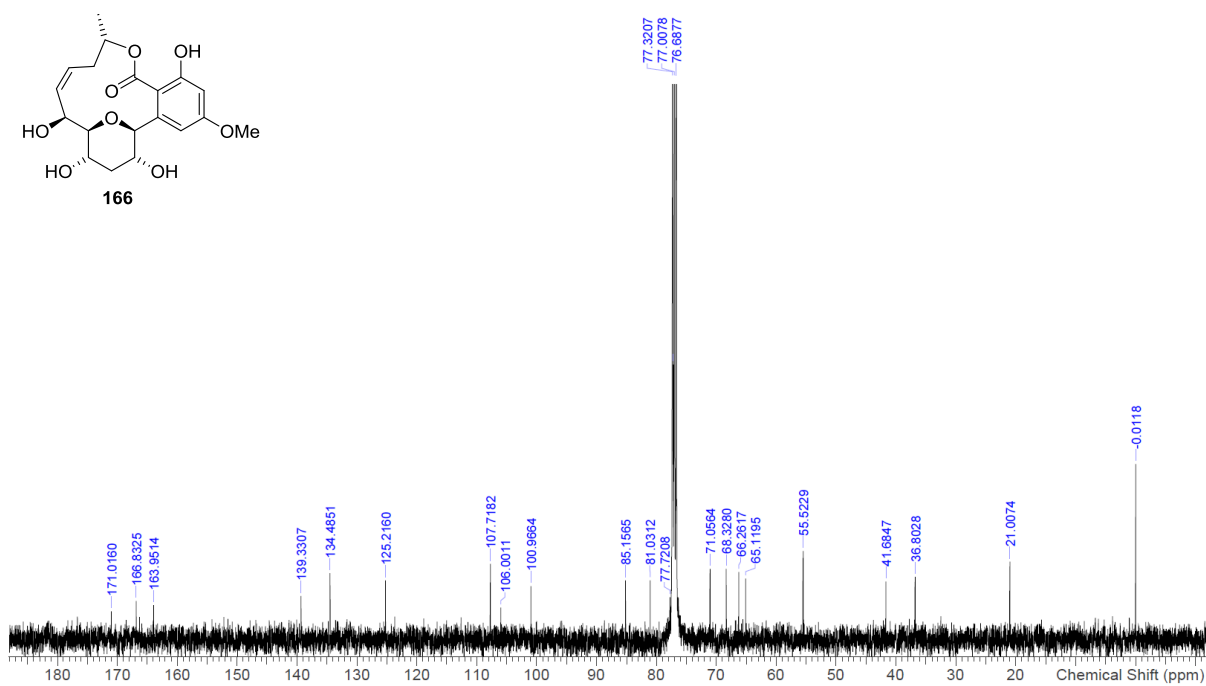
¹³C NMR spectrum of 6'-*epi*-paecilomycin B, **164** (100 MHz, CDCl₃)



¹H NMR spectrum of **166** (400 MHz, CDCl₃)

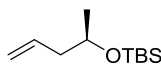


¹³C NMR spectrum of **166** (100 MHz, CDCl₃)



第三章に関する実験

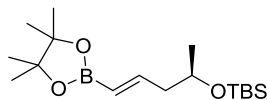
tert-Butyldimethyl-[(1*R*)-1-methylbut-3-enoxy]silane (**175**) (known)⁴²



175

To a solution of (*R*)-(-)-4-penten-2-ol (**95**) (10g, 116 mmol, Aldrich) in DMF (50 mL) were added imidazole (10.3 g, 151 mmol), DMAP (1.42 g, 11.6 mmol), and TBSCl (21.0 g, 139 mmol) at rt, and the mixture was stirred at 60 °C for 2 h. The reaction mixture was diluted with Et₂O (100 mL) and washed with H₂O (100 mL × 2), brine (100 mL × 1), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane only) to afford **175** (19.7 g, 85%) as a colorless oil; *R*_f = 0.33 (hexane only); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.05 (6 H, s), 0.89 (9 H, s), 1.13 (3 H, d, *J* = 5.6 Hz), 2.09–2.28 (2 H, m), 3.84 (1 H, sxt, *J* = 6.1 Hz), 4.96–5.09 (2 H, m), 5.81 (1 H, ddt, *J* = 17.0, 10.1, 7.2 Hz); LRMS (APCI, *m/z*) 201 [M+H]⁺.

tert-Butyldimethyl-[(*E*,1*R*)-1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-3-enoxy]silane (**177**) (known)⁴²

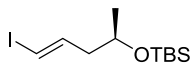


177

Under nitrogen atmosphere, to a stirred solution of **175** (19.7 g, 98.3 mmol) in CH₂Cl₂ (500 mL) was added 4,4,5,5-tetramethyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolane (**176**) (30.3 g, 197 mmol) at rt. After refluxing for 0.5 h, Grubbs catalyst 2nd generation (1.69 g, 2 mmol) was added, and the reaction mixture was refluxed for 18 h. The mixture was concentrated in vacuo. The residue was diluted with hexane (200 mL), and treated with activated charcoal. The mixture was filtered and rinsed with hexane. The filtrate was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane only to 20:1 hexane–EtOAc) to afford **177** (17.6 g, 55%) as a pale orange oil; *R*_f = 0.37 (20:1 hexane–EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.04 (6 H, s), 0.87 (9 H, s), 1.14 (3 H, d, *J* = 6.2 Hz), 1.26 (12 H, s), 2.19–2.28 (1 H, m), 2.29–2.38 (1 H, m), 3.88 (1 H, sxt, *J* = 6.1 Hz), 5.46 (1 H, dt, *J* = 18.0, 1.5 Hz), 6.59 (1 H, dt, *J* = 18.0, 7.2 Hz); LRMS (APCI, *m/z*) 327

[M+H]⁺.

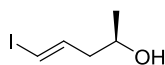
***tert*-Butyl-[(*E*,1*R*)-4-iodo-1-methyl-but-3-enoxy]-dimethylsilane (178)** (known)⁴²



178

To a solution of **177** (20.5 g, 62.8 mmol) in THF (62.8 mL) was added 1.0 M aqueous NaOH (314 mL, 314 mmol) at rt. To this mixture was added iodine (31.9 g, 126 mmol) in THF (126 mL) at rt, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. To the mixture was added hexane (200 mL) and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with hexane (100 mL). The extracts were washed with 10% aqueous Na₂S₂O₃ (200 mL) and saturated aqueous NaCl (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane only) to afford **178** (15.6 g, 76%) as a colorless oil; *R*_f = 0.33 (hexane only); IR (ATR, cm⁻¹) 2956, 2929, 2857, 1608, 1471, 1462, 1376, 1361, 1253, 1177, 1129, 1082, 997, 945, 833, 807, 773, 664; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.05 (6 H, s), 0.88 (9 H, s), 1.13 (3 H, d, *J* = 6.1 Hz), 2.10–2.20 (2 H, m), 3.84 (1 H, sxt, *J* = 5.9 Hz), 6.02 (1 H, dt, *J* = 14.3, 1.3 Hz), 6.52 (1 H, dt, *J* = 14.8, 7.2 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.7, -4.6, 18.1, 23.5, 25.8, 46.0, 67.5, 76.4, 143.6; LRMS (APCI, *m/z*) 327 [M+H]⁺, 195 [M-OTBS]⁺ base peak; HRMS (APCI, *m/z*) calcd for C₁₁H₂₃IOSi [M+H]⁺ 327.0636, found 327.0624; [α]_D²⁵ -10.7 (*c* 1.05, CHCl₃).

(*E*)-(*R*)-5-Iodo-pent-4-en-2-ol (171)

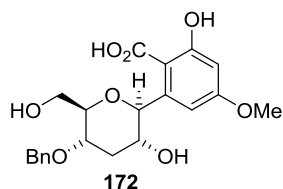


171

To a solution of **178** (11.1 g, 33.9 mmol) in MeOH (45.0 mL) was added methanesulfonic acid (0.22 mL, 3.4 mmol) at rt, and the mixture was stirred at the same temperature for 18 h. The mixture was treated with Et₃N (0.95 mL, 6.8 mmol) and concentrated in vacuo. The residue was diluted with CHCl₃ (30 mL), and then treated with saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CHCl₃ (20 mL). The extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (4:1 to 2:1 hexane–EtOAc) to afford **171**

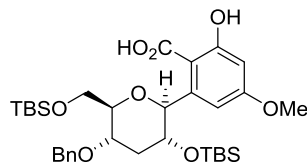
(6.75 g, 94%) as a colorless syrup; $R_f = 0.29$ (4:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 3337, 2967, 2928, 2902, 1607, 1453, 1423, 1374, 1270, 1225, 1119, 1071, 1018, 946, 842, 657; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (3 H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.49 (1 H, d, $J = 4.6$ Hz), 2.11–2.29 (2 H, m), 3.78–3.95 (1 H, m), 6.14 (1 H, dt, $J = 14.3, 1.5$ Hz), 6.56 (1 H, dt, $J = 14.6, 7.6$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 22.9, 45.5, 66.6, 77.5, 142.6; LRMS (APCI, m/z) 195 $[\text{M}-\text{OH}]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_5\text{H}_9\text{IO}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 194.9665, found 194.9660; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -15.4$ (c 1.06, CHCl_3).

2-[(2*S*,3*R*,5*S*,6*R*)-5-Benzyloxy-3-hydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-2-yl]-6-hydroxy-4-methoxybenzoic acid (172**)**



To a solution of **146** (1.50 g, 3.28 mmol) in EtOH (20.0 mL) was added 2 M aqueous NaOH (8.20 mL, 16.4 mmol) at rt, and then refluxed for 30 min. After cooling in the ice–bath, to the mixture was added H_2O (40 mL) and CHCl_3 (40 mL), and then acidified with 1 M aqueous HCl (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CHCl_3 (40 mL \times 2). The extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The residual solid was triturated with Et_2O (10 mL) and filtered to give **172** (935 mg, 71%) as a colorless amorphous solid; $R_f = 0.24$ (4:1 CHCl_3 –MeOH); IR (ATR, cm^{-1}) 2941, 2512, 1610, 1428, 1374, 1311, 1260, 1223, 1206, 1166, 1021, 1002, 844, 755, 699; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.57 (1 H, q, $J = 11.3$ Hz), 2.64 (1 H, dt, $J = 11.8, 4.6$ Hz), 3.39 (1 H, ddd, $J = 9.3, 5.1, 2.1$ Hz), 3.50–3.63 (2 H, m), 3.69 (1 H, dd, $J = 12.1, 5.4$ Hz), 3.80 (3 H, s), 3.86 (1 H, dd, $J = 12.1, 2.3$ Hz), 4.54 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.67 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 5.16 (1 H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.41 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.77 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.21–7.41 (5 H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 40.3, 55.9, 62.8, 71.8, 72.2, 73.8, 81.3, 83.2, 101.5, 107.9, 108.9, 128.8, 129.0, 129.4, 139.9, 144.8, 164.3, 165.2, 174.1; LRMS (APCI, m/z) 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_8$: C, 62.37; H, 5.98; Found: C, 62.45; H, 5.87; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +64.2$ (c 0.5, MeOH).

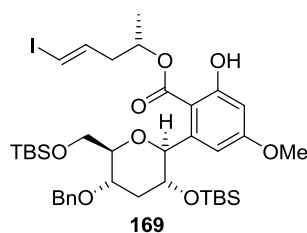
2-[(2*S*,3*R*,5*S*,6*R*)-5-Benzoyloxy-3-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-6-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxymethyl]tetrahydropyran-2-yl]-6-hydroxy-4-methoxybenzoic acid (170)



170

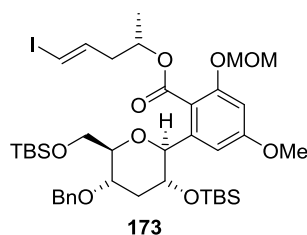
To a solution of **172** (891 mg, 2.20 mmol) in DMF (17.8 mL) were added imidazole (1.20 g, 17.6 mmol) and TBSCl (2.66 g, 17.6 mmol) at rt and heated at 80 °C for 30 min. After cooling, the mixture was diluted with EtOAc (80 mL), and then added H₂O (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (50 mL). The extracts were washed with H₂O (100 mL) and saturated aqueous NaCl (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo to afford crude colorless syrup, which was dissolved in MeOH (26.7 mL) and treated with 2 M aqueous NaOH (8.81 mL, 17.6 mmol) at rt and stirred at the same temperature for 30 min. The reaction mixture was treated with 10% aqueous citric acid (100 mL) and extracted with CHCl₃ (50 mL × 2). The extracts were washed with H₂O (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane only to 2:1 hexane–EtOAc to 4:1 CHCl₃–MeOH) to afford **170** (1.17 g, ca. 84%, unstable, impure) as a slightly yellow syrup; *R*_f = 0.29 (20:1 CHCl₃–MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ -0.54, -0.24, 0.00, 0.04 (each 3 H, s), 0.65, 0.86 (each 9 H, s), 1.49 (1 H, q, *J* = 11.3 Hz), 2.35 (1 H, dt, *J* = 11.8, 4.4 Hz), 3.28–3.39 (2 H, m), 3.55–3.65 (1 H, m), 3.74 (3 H, s), 3.84 (1 H, dd, *J* = 10.8, 4.1 Hz), 3.89 (1 H, dd, *J* = 10.8, 1.0 Hz), 4.52 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.59 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 5.40 (1 H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.33 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 6.66 (1 H, d, *J* = 3.1 Hz), 7.19–7.33 (5 H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 41.8, 56.0, 64.1, 72.8, 73.4, 74.8, 81.4, 83.4, 101.5, 107.9, 108.0, 129.0, 129.2, 129.5, 140.0, 146.4, 165.5, 173.1, 174.5; LRMS (APCI, *m/z*) 631 [M–H][–].

[(*E*,1*S*)-4-Iodo-1-methyl-but-3-enyl] 2-[(2*S*,3*R*,5*S*,6*R*)-5-benzyloxy-3-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-6-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxymethyl]tetrahydropyran-2-yl]-6-hydroxy-4-methoxybenzoate (169)



To a solution of **170** (1.13 g, 1.79 mmol, impure), (*E*)-(*R*)-5-iodo-pent-4-en-2-ol (**171**) (568 mg, 2.68 mmol) and PPh_3 (750 mg, 2.86 mmol) in THF (22.6 mL) was added DIAD (1.50 mL, 2.86 mmol, 40 wt% toluene solution) at rt. After being stirred at the same temperature for 30min, the reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel (wako NH-SiO₂, 20:1 to 1:1 hexane–EtOAc) and again purified by column chromatography on silica gel (SiO₂, hexane only to 20:1 hexane–EtOAc) to afford **169** (1030 mg, 72%) as a colorless syrup; $R_f = 0.29$ (20:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm⁻¹) 2928, 2856, 1648, 1615, 1314, 1250, 1204, 1159, 1071, 1027, 833, 775, 698; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -0.49, -0.24, 0.08, 0.11 (each 3 H, s), 0.69, 0.93 (each 9 H, s), 1.41 (3 H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.57 (1 H, q, $J = 12.3$ Hz), 2.31–2.51 (2 H, m), 3.24 (1 H, ddd, $J = 10.9, 8.6, 4.1$ Hz), 3.38 (1 H, dt, $J = 9.3, 2.6$ Hz), 3.61–3.73 (1 H, m), 3.80 (3 H, s), 3.89–4.01 (2 H, m), 4.60 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.65 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 5.22 (1 H, sxt, $J = 6.2$ Hz), 5.43 (1 H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.16 (1 H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.40 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.52 (1 H, dt, $J = 14.9, 7.2$ Hz), 6.76 (1 H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.27–7.42 (5 H, m), 11.50 (1 H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -5.6, -5.4, -5.1, -5.0, 17.7, 18.4, 19.3, 25.6, 26.0, 40.6, 42.2, 55.4, 62.6, 70.7, 71.8, 71.9, 74.0, 78.3, 79.6, 82.2, 100.7, 106.2, 106.4, 127.8, 127.9, 128.4, 138.4, 140.7, 145.0, 164.1, 164.3, 170.9; LRMS (APCI, m/z) 844 [M+NH₄]⁺; HRMS (APCI, m/z) calcd for C₃₈H₅₉IO₈Si₂ [M+H]⁺ 827.2866, found 827.2871; $[\alpha]_D^{25} +62.5$ (c 0.5, CHCl₃).

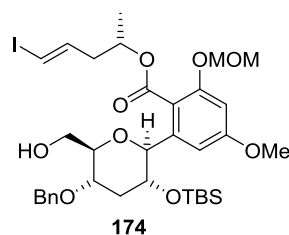
[(*E*,1*S*)-4-Iodo-1-methyl-but-3-enyl] 2-[(2*S*,3*R*,5*S*,6*R*)-5-benzyloxy-3-[*tert*-butyl-(dimethyl)silyl]oxy-6-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxymethyl]tetrahydropyran-2-yl]-4-methoxy-6-(methoxymethoxy)benzoate (173**)**



To a solution of **169** (967 mg, 1.17 mmol) in CH₃CN (20.0 mL) were added

tetrabutylammonium iodide (432 mg, 1.17 mmol), *i*Pr₂NEt (0.611 mL, 3.51 mmol) followed by chloromethyl methyl ether (0.266 mL, 3.51 mmol) at rt, and then heated at 80 °C for 30 min. To the mixture were added another portions of *i*Pr₂NEt (0.611 mL, 3.51 mmol) and chloromethyl methyl ether (0.266 mL, 3.51 mmol) and stirred at 80 °C for 30 min. To the mixture were added again *i*Pr₂NEt (0.611 mL, 3.51 mmol) and chloromethyl methyl ether (0.266 mL, 3.51 mmol) and stirred at 80 °C for another 1 h. After cooling, to the mixture was added saturated aqueous NaHCO₃ (30 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL × 2). The extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane only to 9:1 hexane–EtOAc) to afford **173** (950 mg, 93%) as a colorless syrup; *R*_f = 0.33 (9:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm⁻¹) 2928, 2855, 1731, 1607, 1463, 1319, 1252, 1153, 1091, 1038, 1005, 834, 775; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -0.39, -0.18, 0.03, 0.06 (each 3 H, s), 0.71, 0.90 (each 9 H, s), 1.31 (3 H, d, *J* = 6.2 Hz), 1.59 (1 H, q, *J* = 11.8 Hz), 2.29–2.49 (3 H, m), 3.32 (1 H, dt, *J* = 9.3, 2.6 Hz), 3.45 (3 H, s), 3.57–3.70 (2 H, m), 3.78 (3 H, s), 3.83–3.94 (2 H, m), 4.16 (1 H, d, *J* = 8.7 Hz), 4.57 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.64 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 5.12 (1 H, d, *J* = 6.7 Hz), 5.15–5.23 (2 H, m), 6.13 (1 H, dt, *J* = 14.4, 1.5 Hz), 6.57 (1 H, dt, *J* = 14.4, 7.2 Hz), 6.58 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.65 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.27–7.40 (5 H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -5.3, -5.2, -5.0, 17.9, 18.4, 19.5, 25.7, 26.0, 40.1, 42.0, 55.4, 56.0, 62.7, 70.0, 71.48, 71.51, 71.8, 77.5, 82.0, 82.1, 94.7, 101.8, 105.5, 118.5, 127.7, 127.8, 128.4, 138.6, 139.7, 141.5, 155.1, 160.9, 166.3; LRMS (APCI, *m/z*) 888 [M+NH₄]⁺; HRMS (APCI, *m/z*) calcd for C₄₀H₆₃IO₉Si₂ [M+H]⁺ 871.3128, found 871.3132; [α]_D²⁵ +26.8 (*c* 0.5, CHCl₃).

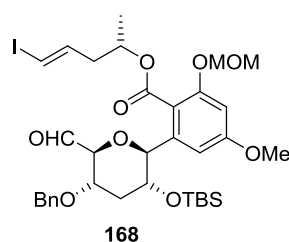
[(*E*,1*S*)-4-Iodo-1-methyl-but-3-enyl] 2-[(2*S*,3*R*,5*S*,6*R*)-5-benzyloxy-3-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-2-yl]-4-methoxy-6-(methoxymethoxy)benzoate (174**)**



To a solution of **173** (302 mg, 0.347 mmol) in MeOH (6.00 mL) was added *dl*-10-camphorsulfonic acid (40.3 mg, 0.173 mmol) at 0 °C. After being stirred at the same

temperature for 1 h, to the mixture was added saturated aqueous NaHCO₃ (30 mL), and extracted with CHCl₃ (30 mL × 3). The extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (4:1 to 2:1 hexane–EtOAc) to afford **174** (251 mg, 96%) as a colorless syrup; *R_f* = 0.30 (3:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm⁻¹) 2929, 1720, 1608, 1586, 1455, 1317, 1254, 1152, 1124, 1092, 1066, 979, 952, 931, 835, 776, 751, 698; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -0.40, -0.19 (each 3 H, s), 0.76 (9 H, s), 1.27 (3 H, d, *J* = 6.7 Hz), 1.58 (1 H, q, *J* = 11.3 Hz), 2.27 (1 H, dd, *J* = 8.7, 5.1 Hz), 2.36–2.47 (3 H, m), 3.36 (1 H, dt, *J* = 9.3, 3.3 Hz), 3.45 (3 H, s), 3.56 (1 H, ddd, *J* = 11.3, 9.5, 4.4 Hz), 3.73 (1 H, ddd, *J* = 12.3, 8.7, 3.6 Hz), 3.79 (3 H, s), 3.80–3.91 (2 H, m), 4.14 (1 H, d, *J* = 8.7 Hz), 4.55 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.64 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 5.07–5.20 (3 H, m), 6.15 (1 H, d, *J* = 14.3 Hz), 6.47 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 6.56 (1 H, dt, *J* = 14.9, 7.2 Hz), 6.67 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.28–7.40 (5 H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) -5.5, -5.1, 17.9, 19.2, 25.7, 39.5, 41.8, 55.4, 56.1, 61.8, 69.9, 70.2, 71.3, 71.5, 77.8, 80.4, 84.2, 94.7, 101.3, 107.8, 116.8, 127.9, 128.5, 138.0, 138.3, 141.1, 155.6, 160.3, 168.1; LRMS (APCI, *m/z*) 774 [M+NH₄]⁺; HRMS (APCI, *m/z*) calcd for C₃₄H₄₉IO₉Si [M+H]⁺ 757.2263, found 757.2262; [α]_D²⁵ +19.3 (*c* 0.5, CHCl₃).

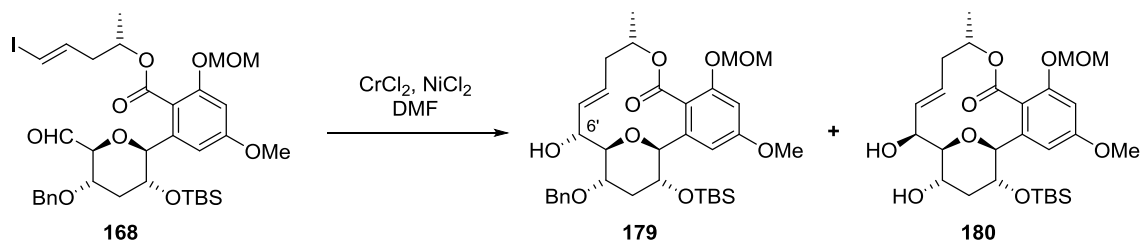
[(*E*,1*S*)-4-Iodo-1-methyl-but-3-enyl] 2-[(2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-5-benzyloxy-3-*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy-6-formyl-tetrahydropyran-2-yl]-4-methoxy-6-(methoxymethoxy)benzoate (168**)**



To a solution of **174** (240 mg, 0.317 mmol) in CH₂Cl₂ (4.80 mL) was added Dess–Martin periodinane (175 mg, 0.413 mmol) at rt, and the mixture was stirred at the same temperature for 4 h. The mixture was diluted with EtOAc (40 mL), washed with 1:1 saturated aqueous NaHCO₃–saturated aqueous Na₂S₂O₃ (40 mL), saturated aqueous NaHCO₃ (40 mL × 2) and saturated aqueous NaCl (40 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (4:1 to 2:1

hexane–EtOAc) to afford **168** (215mg, 90%) as a colorless syrup; $R_f = 0.24$ (2:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 2929, 1721, 1608, 1586, 1455, 1319, 1254, 1152, 1068, 984, 928, 835, 776, 751, 698; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0.40, -0.16 (each 3 H, s), 0.74 (9 H, s), 1.31 (3 H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.67 (1 H, q, $J = 11.3$ Hz), 2.31–2.57 (3 H, m), 3.45 (3 H, s), 3.69 (1 H, ddd, $J = 10.8, 9.3, 4.1$ Hz), 3.79 (3 H, s), 3.87 (1 H, dd, $J = 9.8, 1.0$ Hz), 3.93 (1 H, ddd, $J = 10.9, 9.1, 4.6$ Hz), 4.17 (1 H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.55 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.64 (1 H, d, $J = 12.3$ Hz), 5.06 (1 H, sxt, $J = 6.2$ Hz), 5.11 (1 H, d, $J = 6.7$ Hz), 5.17 (1 H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.16 (1 H, dt, $J = 14.9, 1.0$ Hz), 6.51 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.56 (1 H, dt, $J = 14.4, 7.2$ Hz), 6.66 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.28–7.42 (5 H, m), 9.70 (1 H, d, $J = 1.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -5.5, -5.0, 17.8, 19.2, 25.7, 40.0, 42.0, 55.5, 56.1, 69.6, 70.2, 71.5, 72.2, 77.8, 83.1, 83.5, 94.6, 101.7, 107.4, 117.5, 127.99, 128.03, 128.5, 137.6, 137.9, 141.4, 155.7, 160.6, 167.1, 197.4; LRMS (APCI, m/z) 772 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{IO}_9\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 755.2107, found 755.2113; $[\alpha]_D^{25} +18.5$ (c 0.5, CHCl_3).

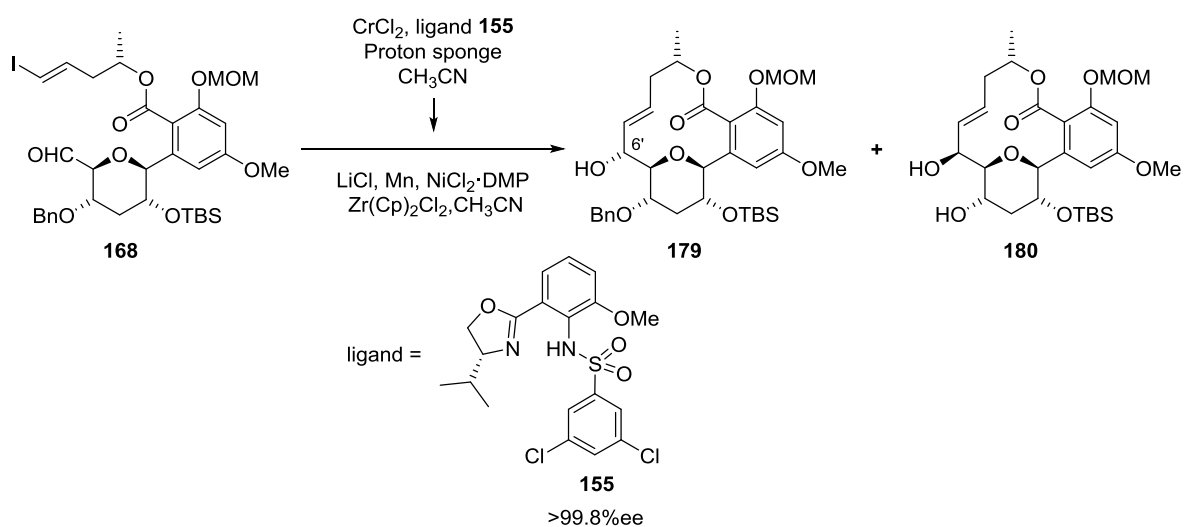
Synthesis of (4*S*,6*E*,8*R*,9*S*,10*S*,12*R*,13*S*)-10-benzyloxy-12-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-9,13-epoxy-8-hydroxy-16-methoxy-18-(methoxymethoxy)-4-methyl-3-oxabicyclo[12.4.0]octadecane-1(14),6,15,17-tetraene-2-one (179**)**



Under nitrogen atmosphere, to a solution of **168** (430 mg, 0.570 mmol) in DMF (57.0 mL) were added CrCl_2 (280 mg, 2.28 mmol) and NiCl_2 (3.0 mg, 0.023 mmol) at rt, and the mixture was stirred at rt for 20 h. To the mixture was added saturated aqueous NH_4Cl (150 mL) and EtOAc (100 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (50 mL \times 2). The extracts were washed with H_2O (100 mL) and saturated aqueous NaCl (100 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (4:1 to 2:1 hexane–EtOAc) to afford **179** (150 mg, 42%) as a colorless syrup and (4*S*,6*E*,8*S*,9*S*,10*S*,12*R*,13*S*)-10-benzyloxy-12-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-9,13-epoxy-8-hydroxy-16-methoxy-18-(methoxymethoxy)-4-

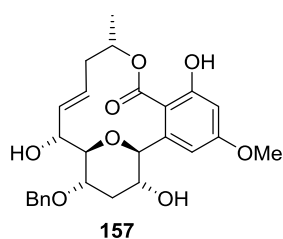
methyl-3-oxabicyclo[12.4.0]octadecane-1(14),6,15,17-tetraene-2-one (**180**) (132 mg, 37%) as a colorless syrup. **179**: $R_f = 0.34$ (2:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 2929, 2856, 1711, 1607, 1584, 1289, 1258, 1152, 1057, 986, 931, 835, 776, 751, 698; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0.45, -0.18 (each 3 H, s), 0.77 (9 H, s), 1.34 (3 H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.52 (1 H, q, $J = 11.3$ Hz), 2.02 (1 H, d, $J = 7.7$ Hz), 2.24 (1 H, ddd, $J = 14.4, 11.6, 7.5$ Hz), 2.39 (1 H, dt, $J = 14.4, 4.1$ Hz), 2.48 (1 H, dt, $J = 11.8, 4.4$ Hz), 3.35 (1 H, td, $J = 11.8, 3.6$ Hz), 3.41–3.48 (1 H, m), 3.44 (3 H, s), 3.77 (3 H, s), 4.03 (1 H, d, $J = 9.3$ Hz), 4.23 (1 H, ddd, $J = 10.9, 8.9, 4.9$ Hz), 4.48 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.56 (1 H, dd, $J = 6.2, 4.6$ Hz), 4.68 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 5.11 (2 H, s), 5.34–5.46 (1 H, m), 5.54 (1 H, dd, $J = 15.4, 4.1$ Hz), 5.58–5.68 (1 H, m), 6.44 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.63 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.27–7.43 (5 H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -5.7, -5.3, 17.9, 20.6, 25.8, 36.8, 39.5, 55.4, 56.0, 69.3, 70.3, 70.8, 71.3, 73.2, 84.6, 85.2, 94.7, 101.4, 109.3, 116.6, 125.2, 127.9, 128.5, 130.9, 138.0, 139.2, 156.0, 159.8, 168.3; LRMS (APCI, m/z) 646 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{O}_9\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 629.3140, found 629.3141; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +90.6$ (c 0.5, CHCl_3). **180**: $R_f = 0.55$ (2:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 2929, 2855, 1712, 1607, 1584, 1293, 1260, 1152, 1105, 1043, 982, 930, 861, 835, 776, 753, 699; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0.45, -0.16 (each 3 H, s), 0.78 (9 H, s), 1.35 (3 H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.55 (1 H, q, $J = 11.8$ Hz), 2.18 (1 H, ddd, $J = 13.7, 11.2, 6.9$ Hz), 2.30–2.43 (1 H, m), 2.54 (1 H, dt, $J = 11.4, 4.6$ Hz), 3.44 (3 H, s), 3.59 (1 H, dd, $J = 9.5, 4.4$ Hz), 3.69–3.83 (4 H, m), 4.09 (1 H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.18–4.30 (2 H, m), 4.40 (1 H, ddd, $J = 11.1, 9.0, 5.1$ Hz), 4.50 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.70 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 5.02–5.17 (2 H, m), 5.31 (1 H, sxt, $J = 5.1$ Hz), 5.40 (1 H, dd, $J = 15.7, 8.0$ Hz), 5.69 (1 H, dt, $J = 14.9, 8.2$ Hz), 6.46 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.63 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.29–7.43 (5 H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -5.7, -5.2, 17.8, 20.6, 25.8, 35.6, 39.2, 55.4, 56.1, 69.0, 70.4, 72.9, 73.7, 76.2, 77.8, 85.6, 94.8, 101.7, 109.5, 116.7, 128.3, 128.7, 130.0, 131.6, 137.0, 139.1, 155.9, 159.9, 168.4; LRMS (APCI, m/z) 646 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{O}_9\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 629.3140, found 629.3144; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +123.5$ (c 0.5, CHCl_3). The stereochemistry of the new chiral center of **179** was confirmed by conversion into 4'-*O*-Benzyl paecilomycin B (**157**).

Synthesis of **179** (catalytic asymmetric approach)



To a solution of **155** (13.2 mg, 0.0299 mmol) in CH_3CN (0.700 mL) were added proton sponge (6.40 mg, 0.0299 mmol) and CrCl_2 (3.30 mg, 0.0272 mmol) at rt, and the mixture was stirred at the same temperature for 1 h. To the mixture were added LiCl (23.0 mg, 0.543 mmol), Mn powder (29.8 mg, 0.543 mmol), $\text{NiCl}_2 \cdot \text{DMP}$ (1.80 mg, 0.00540 mmol), $\text{Zr}(\text{Cp})_2\text{Cl}_2$ (79.4 mg, 0.272 mmol), and a solution of **168** (205 mg, 0.272 mmol) in CH_3CN (0.70 mL) at rt. After being stirred at the same temperature for 4 h, to the mixture was added Florisil and stirred for 10 min. The mixture was filtered and washed with EtOAc (30 mL). The filtrate was washed with saturated aqueous NH_4Cl (30 mL), and saturated aqueous NaCl (30 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (9:1 to 4:1 to 3:1 hexane– EtOAc) to give **179** (35.1 mg, 21%) as a colorless syrup and **180** (12.9 mg, 8%) as a slightly yellow syrup.

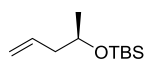
(4*S*,6*E*,8*R*,9*S*,10*S*,12*R*,13*S*)-10-Benzyloxy-9,13-epoxy-8,12,18-trihydroxy-16-methoxy-4-methyl-3-oxabicyclo[12.4.0]octadecane-1(14),6,15,17-tetraene-2-one (157**)**



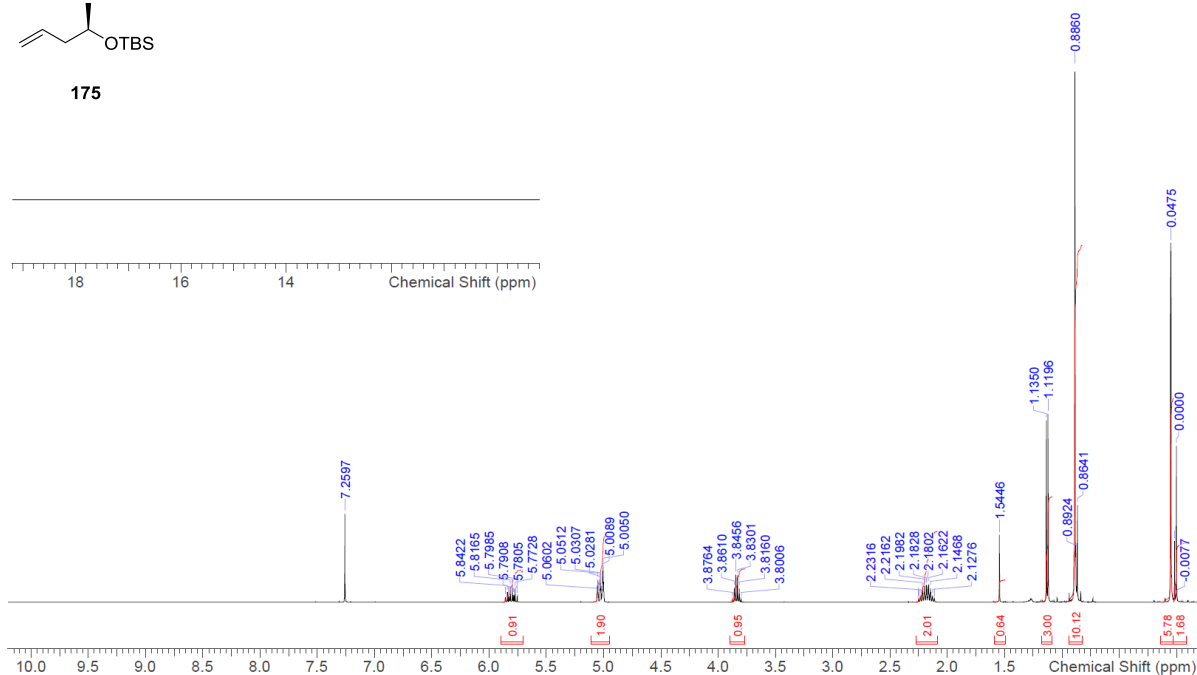
To a solution of **179** (100 mg, 0.159 mmol) in MeOH (3.20 mL) was added methanesulfonic acid (0.042 mL, 0.65 mmol), and the mixture was stirred at 60 °C for 1.5 h. After cooling, to the mixture was added saturated aqueous NaHCO_3 (20 mL), and extracted with EtOAc (30 mL

2.63–2.81 (2 H, m), 3.28 (1 H, dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz), 3.70 (1 H, td, $J = 10.8, 4.6$ Hz), 3.80 (3 H, s), 4.24–4.33 (1 H, m), 4.41 (1 H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.47–4.54 (1 H, m), 4.60 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.71 (1 H, d, $J = 12.3$ Hz), 5.28–5.48 (1 H, m), 5.52–5.71 (2 H, m), 6.44 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.62 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.28–7.55 (5 H, m), 10.43 (1 H, br. s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 19.4, 36.0, 38.9, 55.5, 67.4, 71.4, 71.5, 71.9, 73.1, 81.8, 88.0, 101.0, 107.8, 108.8, 123.4, 128.1, 128.6, 137.8, 138.5, 140.2, 163.0, 163.3, 169.6; LRMS (APCI, m/z) 488 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 488.2279, found 488.2283; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +19.8$ (c 0.2, CHCl_3). To a solution of **181** (38.0 mg, 0.0808 mmol) in CH_2Cl_2 (7.60 mL) was added TiCl_4 (404 μL , 0.404 mmol, 1.0 M CH_2Cl_2 solution) at rt, and the mixture was stirred at rt for 2 h. To the mixture was added saturated aqueous NaHCO_3 (10 mL), and extracted with EtOAc (30 mL \times 2). The extracts were washed with saturated aqueous NaCl (10 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (15:1 CHCl_3 –MeOH) to afford **164** (25.7 mg, 84%) as a colorless amorphous solid; $R_f = 0.28$ (9:1 CHCl_3 –MeOH); IR (ATR, cm^{-1}) 3330, 1695, 1613, 1591, 1438, 1316, 1256, 1163, 1116, 1084, 1019, 967, 842; ^1H NMR (400 MHz, pyridine- d_5) δ 1.44 (3 H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.16–2.23 (1 H, m), 2.23 (1 H, q, $J = 11.0$ Hz), 2.42–2.54 (1 H, m), 3.03 (1 H, dt, $J = 11.8, 4.6$ Hz), 3.57 (3 H, s), 3.93 (1 H, dd, $J = 9.5, 5.4$ Hz), 4.53 (1 H, td, $J = 10.8, 5.1$ Hz), 4.61 (1 H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.85–5.10 (1 H, m), 5.16 (1 H, ddd, $J = 11.1, 9.1, 4.9$ Hz), 5.67 (1 H, sxt, $J = 6.7$ Hz), 5.99 (1 H, dt, $J = 14.3, 7.2$ Hz), 6.18 (1 H, dd, $J = 15.9, 8.7$ Hz), 6.41 (1 H, br. s), 6.63 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.85 (1 H, br. s.), 6.89 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.63 (1 H, br. s.), 11.92 (1 H, br. s.); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (3 H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.59 (1 H, q, $J = 11.8$ Hz), 1.85 (1 H, br. s), 2.26 (1 H, ddd, $J = 13.4, 7.8, 5.4$ Hz), 2.49 (1 H, br. s), 2.54 (1 H, dt, $J = 11.6, 4.7$ Hz), 2.62 (1 H, ddd, $J = 13.7, 7.0, 4.9$ Hz), 3.23 (1 H, br. s.), 3.31 (1 H, dd, $J = 9.5, 4.4$ Hz), 3.79 (3 H, s), 3.87–3.99 (1 H, m), 4.23 (1 H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.39–4.49 (1 H, m), 4.49–4.54 (1 H, m), 5.49–5.60 (1 H, m), 5.62–5.73 (1 H, m), 5.73 (1 H, dd, $J = 16.4, 6.7$ Hz), 6.42 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.57 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.76 (1 H, br. s.); ^{13}C NMR (100 MHz, pyridine- d_5) δ 20.8, 36.0, 44.0, 55.1, 67.1, 68.2, 72.7, 76.3, 81.6, 87.1, 101.6, 108.1, 115.7, 130.1, 132.7, 141.3, 158.4, 160.6, 169.6; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 20.3, 36.0, 41.1, 55.5, 65.3, 67.5, 72.2, 74.0, 83.3, 83.8, 101.2, 109.1, 109.4, 127.0, 134.6, 140.5, 162.3, 167.8; LRMS (APCI, m/z) 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 398.1809, found 398.1812; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +122.7$ (c 0.3, MeOH).

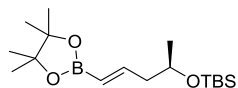
¹H NMR spectrum of **175** (400 MHz, CDCl₃)



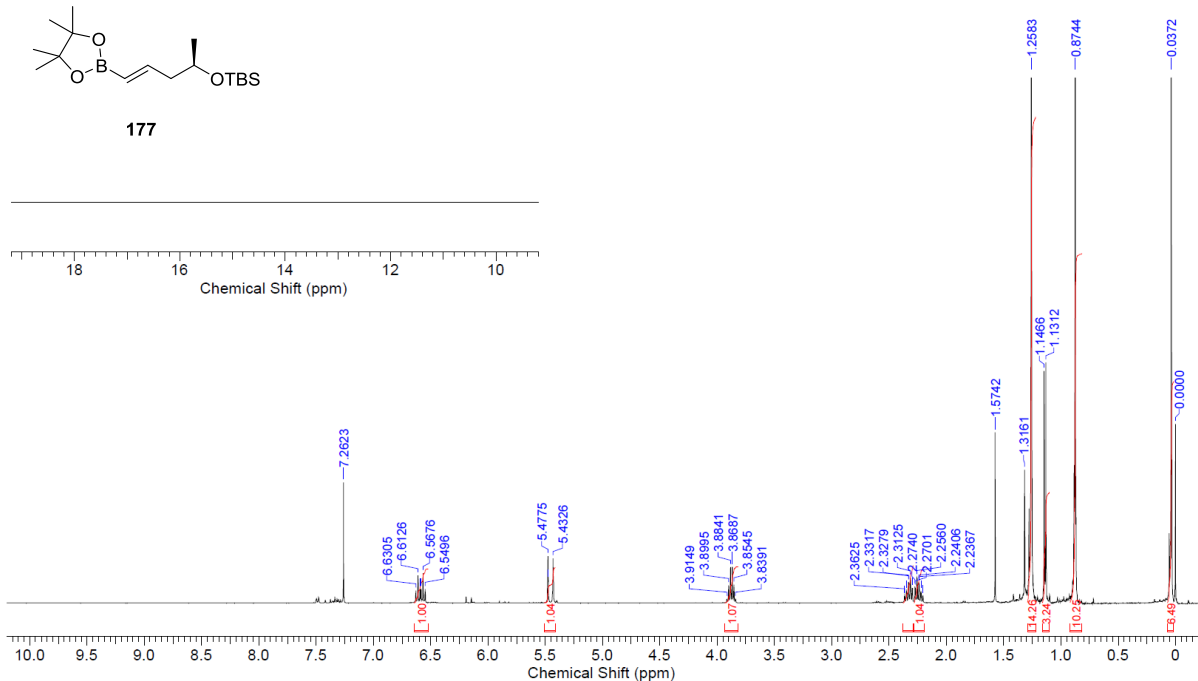
175



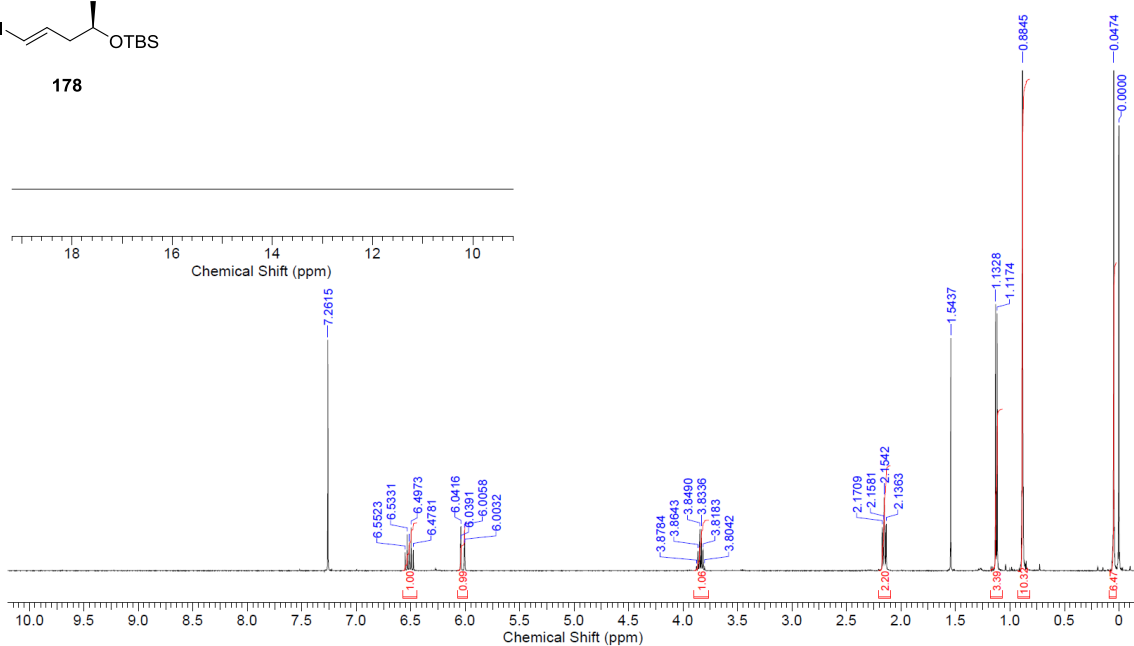
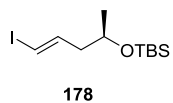
¹H NMR spectrum of **177** (400 MHz, CDCl₃)



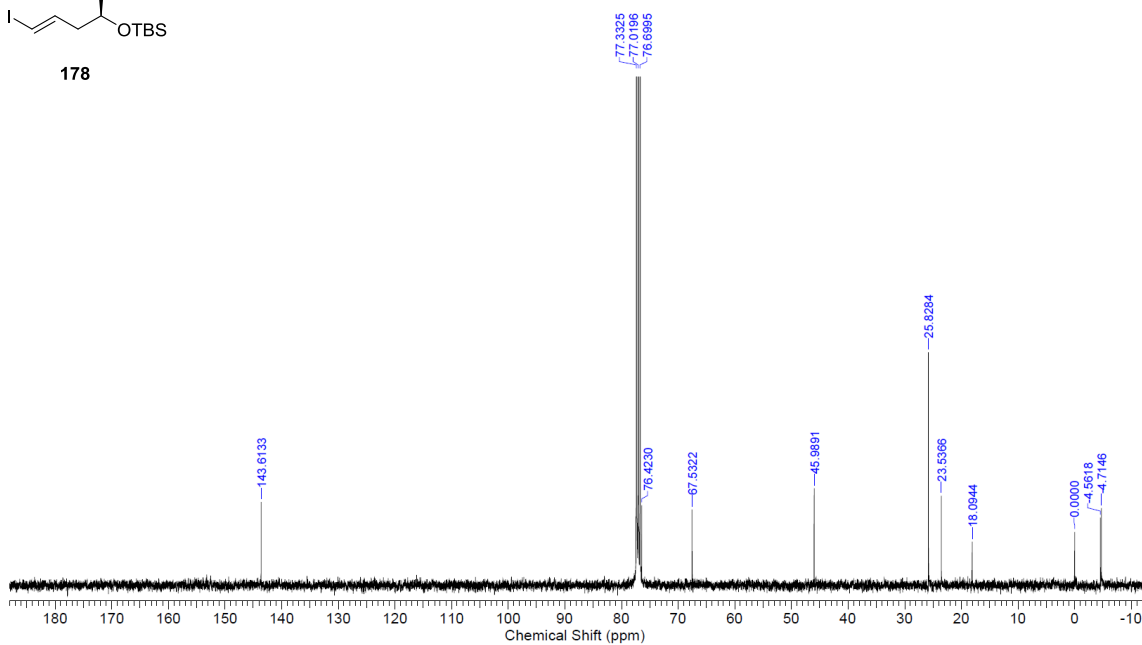
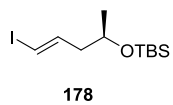
177



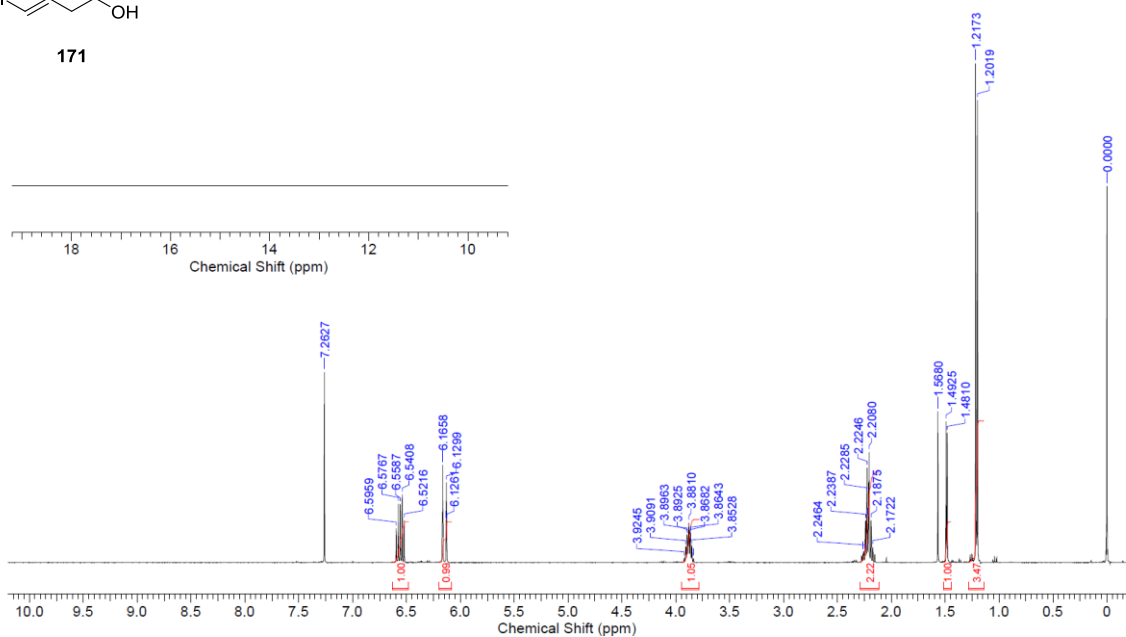
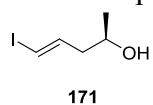
^1H NMR spectrum of **178** (400 MHz, CDCl_3)



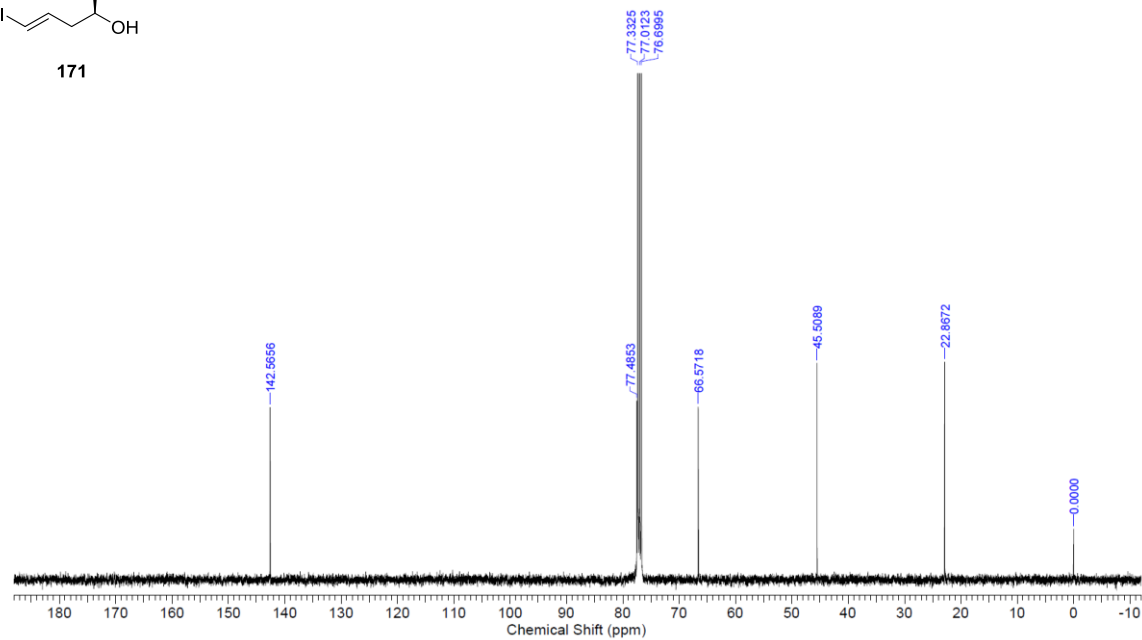
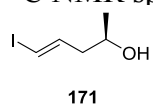
^{13}C NMR spectrum of **178** (100 MHz, CDCl_3)



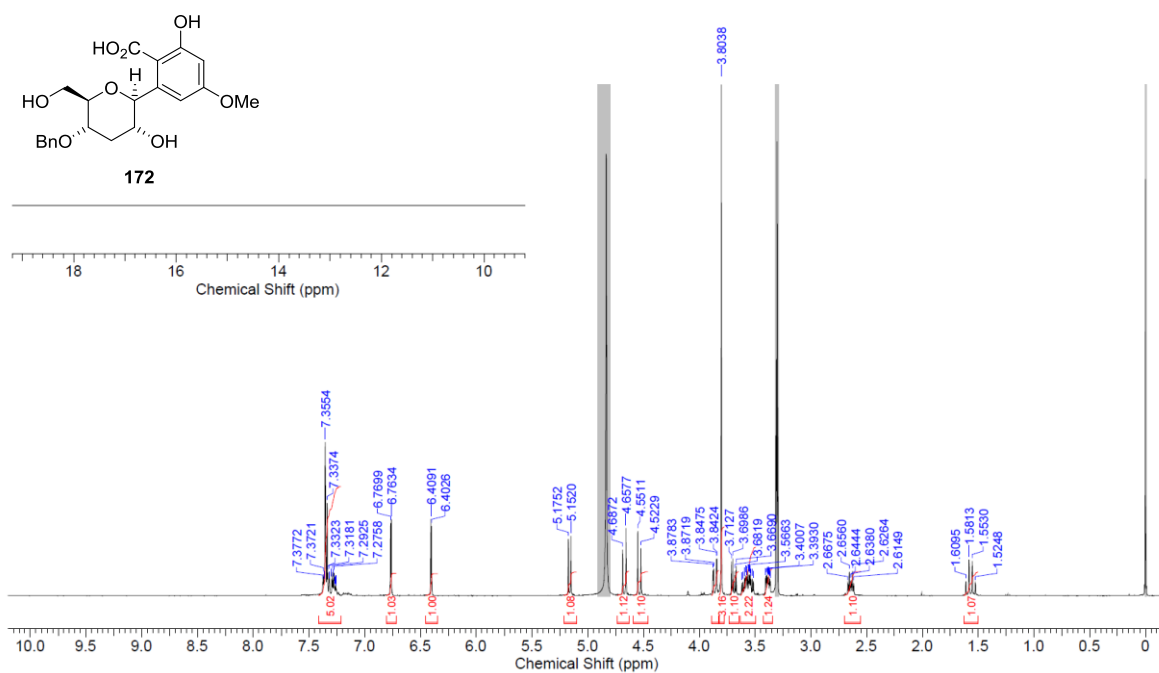
^1H NMR spectrum of **171** (400 MHz, CDCl_3)



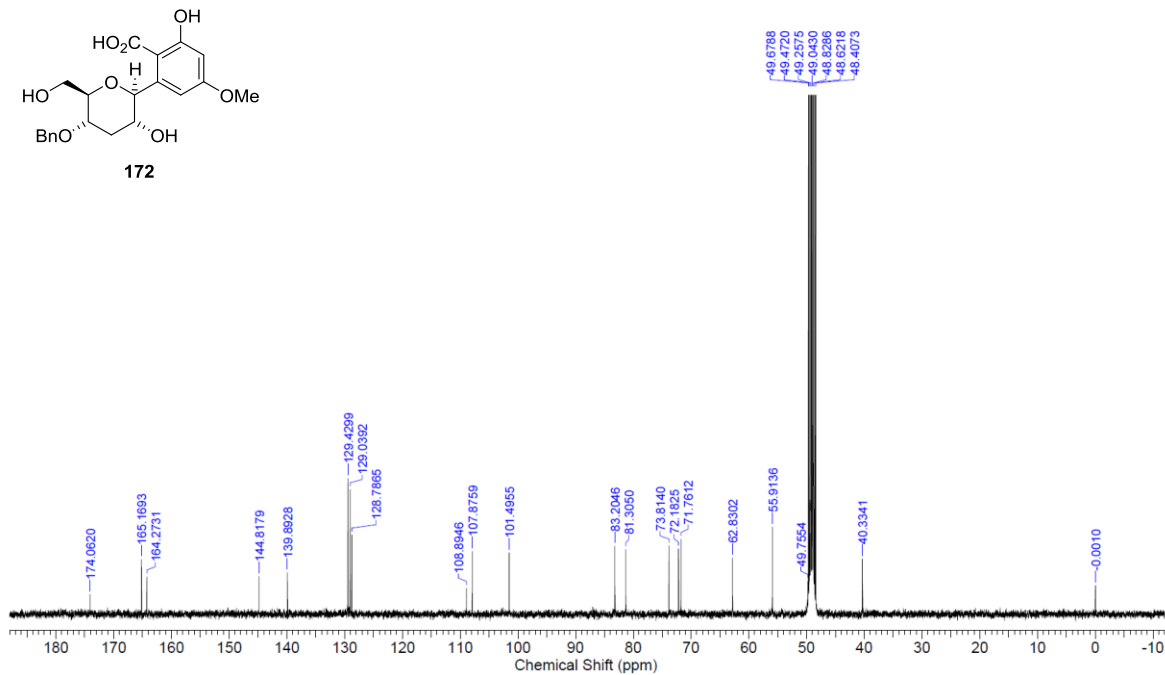
^{13}C NMR spectrum of **171** (100 MHz, CDCl_3)



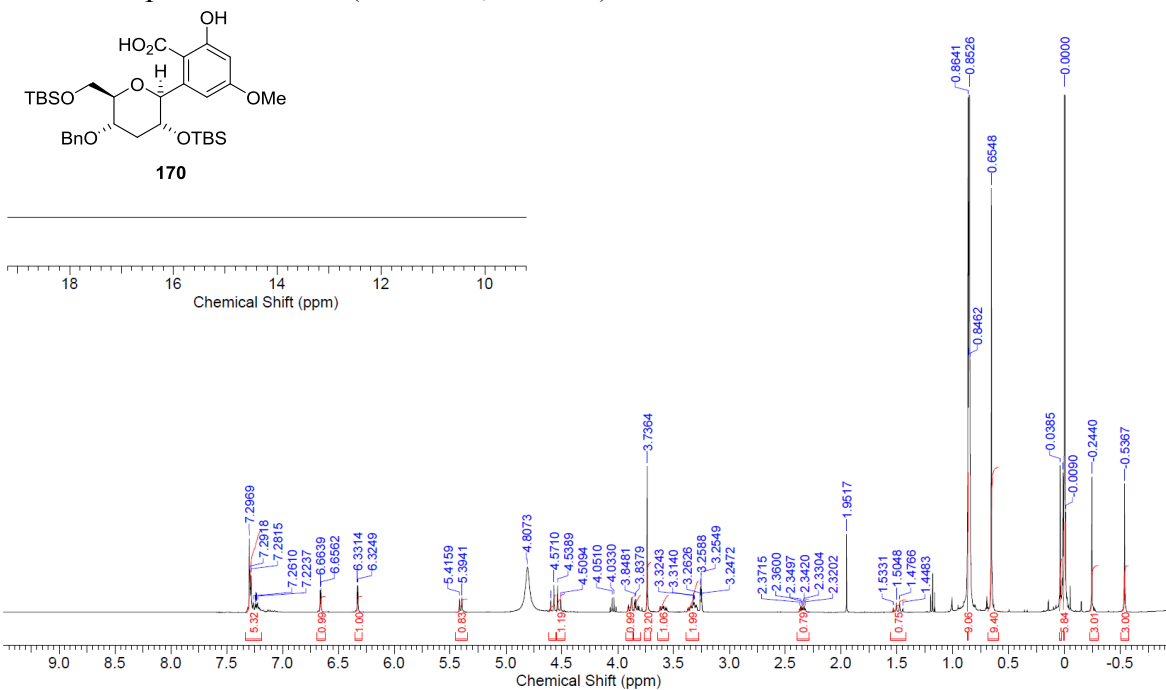
^1H NMR spectrum of **172** (400 MHz, CD_3OD)



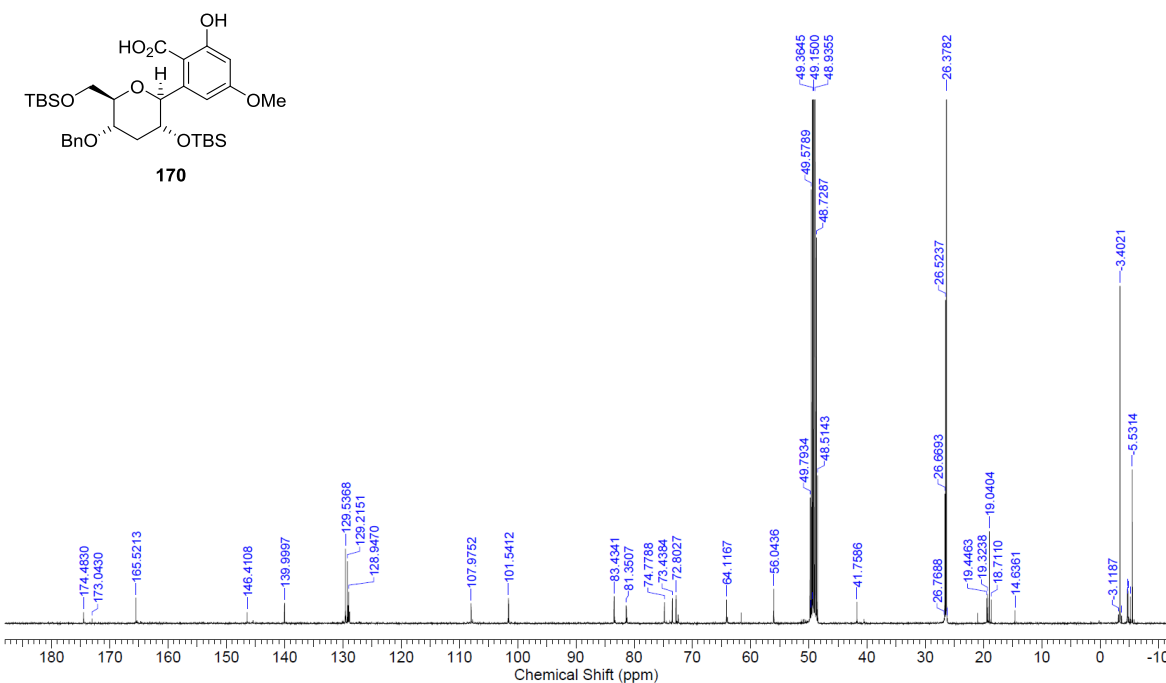
^{13}C NMR spectrum of **172** (100 MHz, CD_3OD)



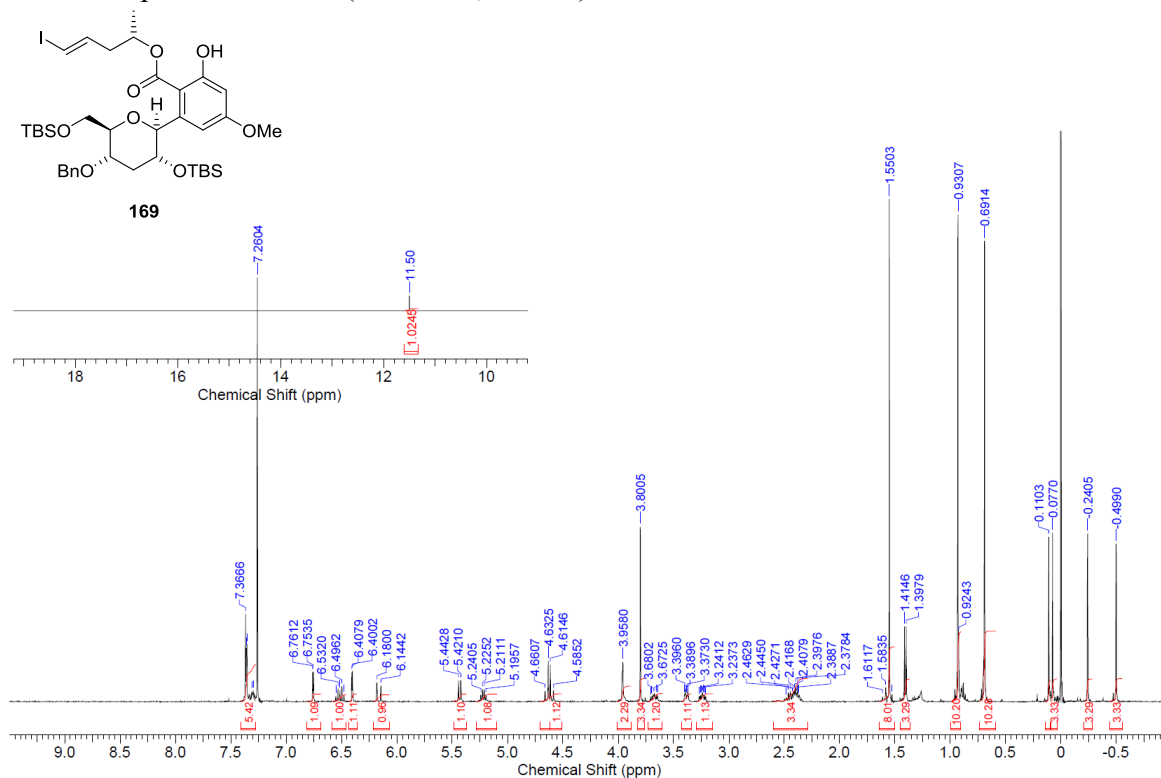
^1H NMR spectrum of **170** (400 MHz, CD_3OD)



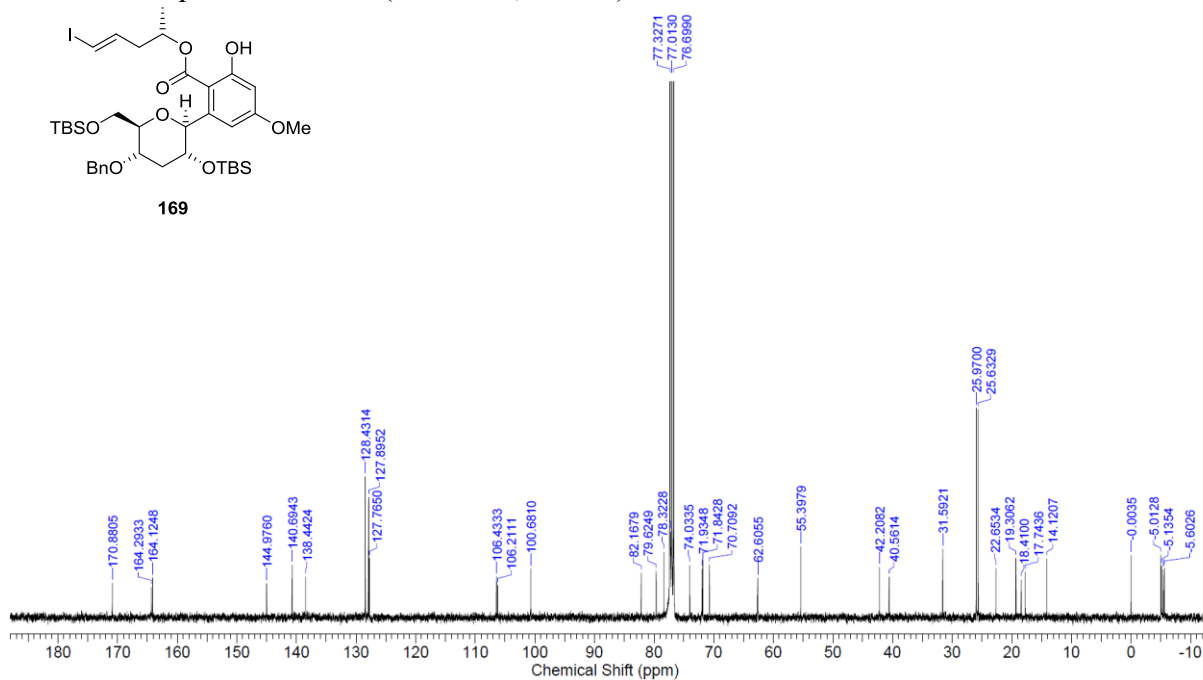
^{13}C NMR spectrum of **170** (100 MHz, CD_3OD)



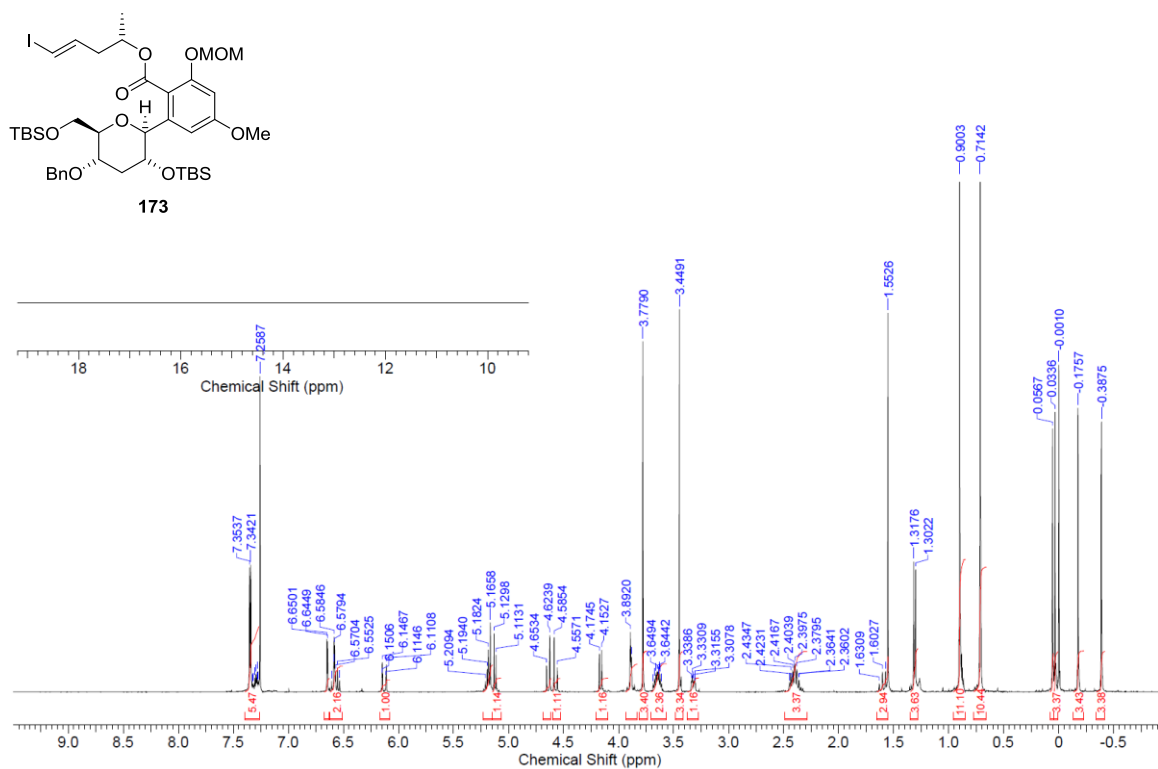
¹H NMR spectrum of **169** (400 MHz, CDCl₃)



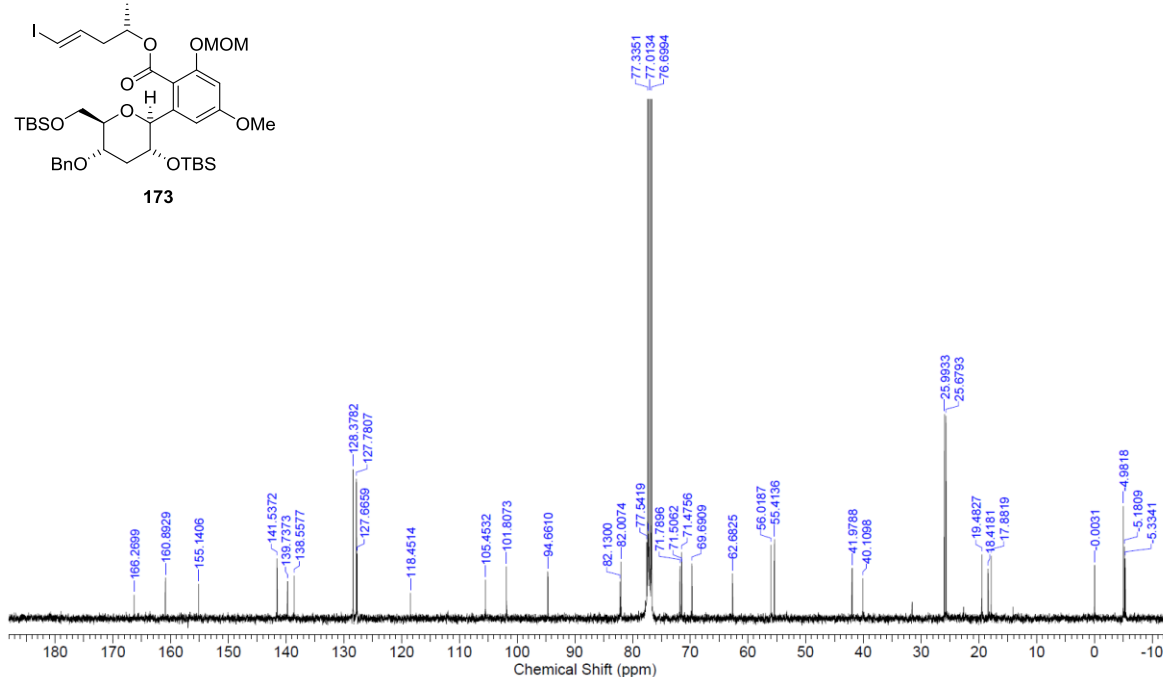
¹³C NMR spectrum of **169** (100 MHz, CDCl₃)



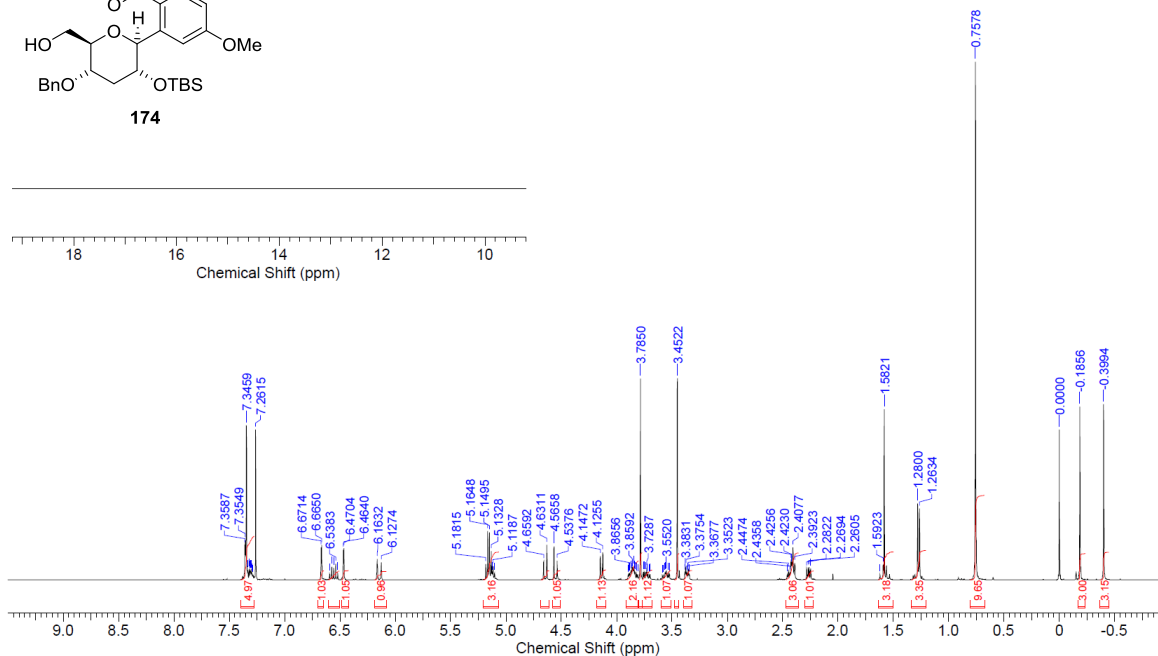
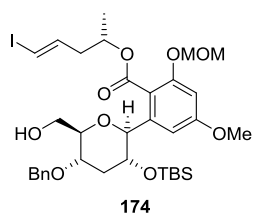
¹H NMR spectrum of **173** (400 MHz, CDCl₃)



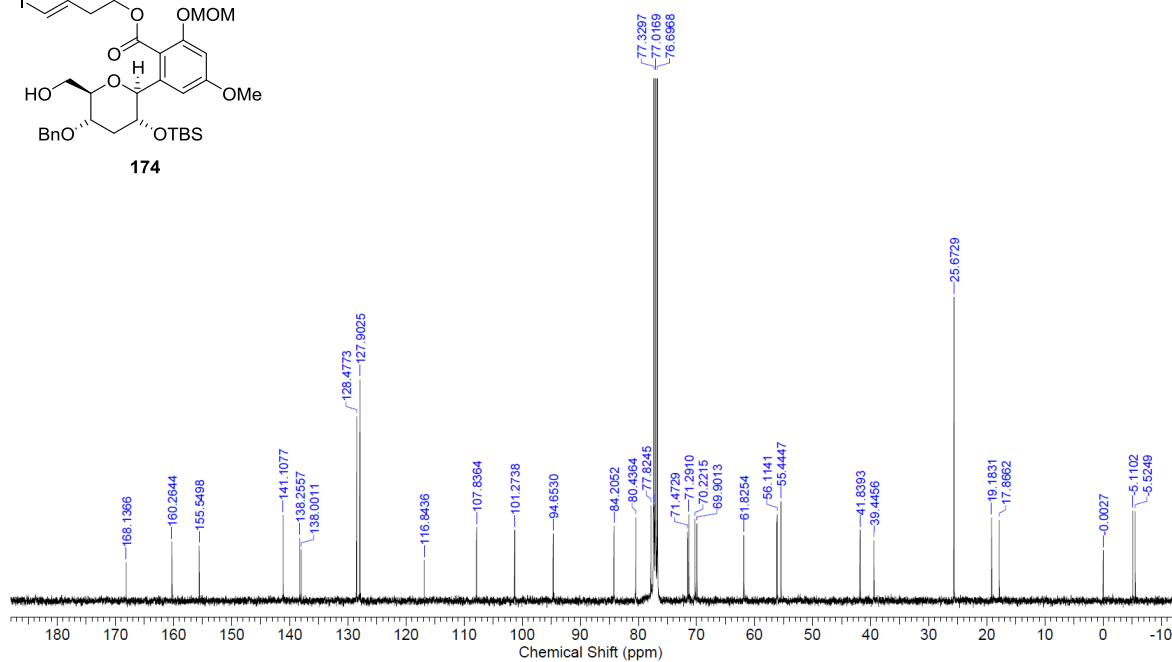
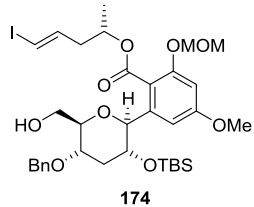
¹³C NMR spectrum of **173** (100 MHz, CDCl₃)



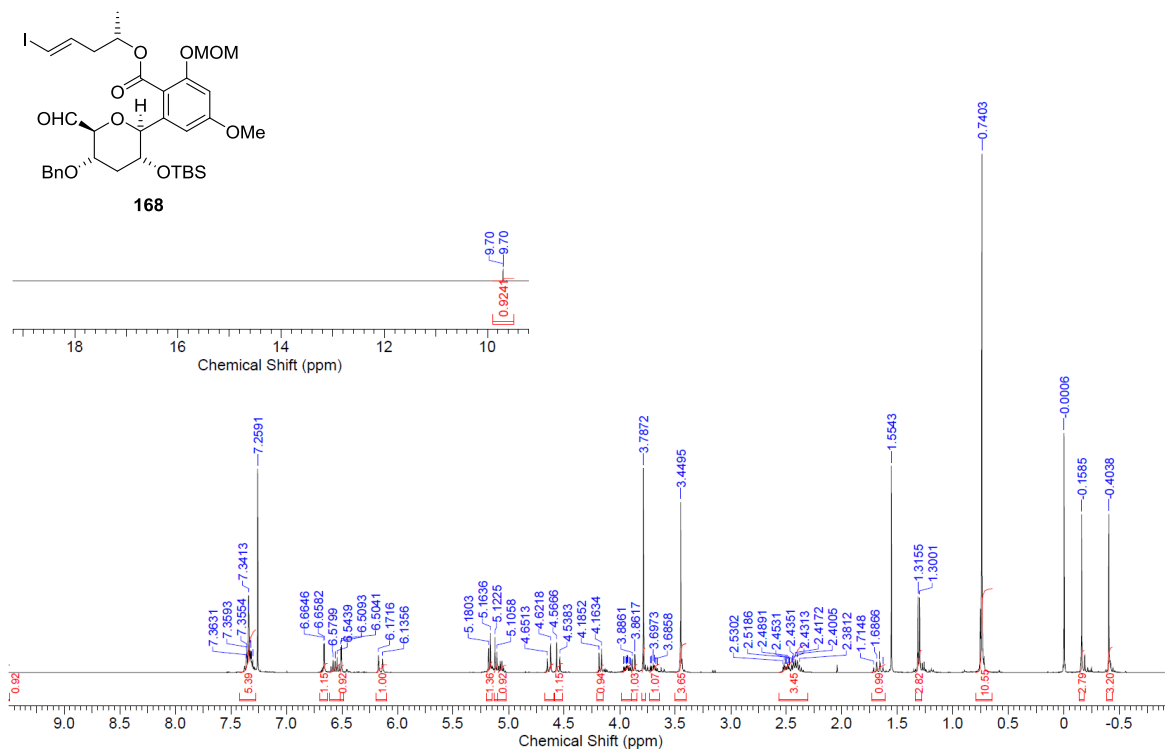
^1H NMR spectrum of **174** (400 MHz, CDCl_3)



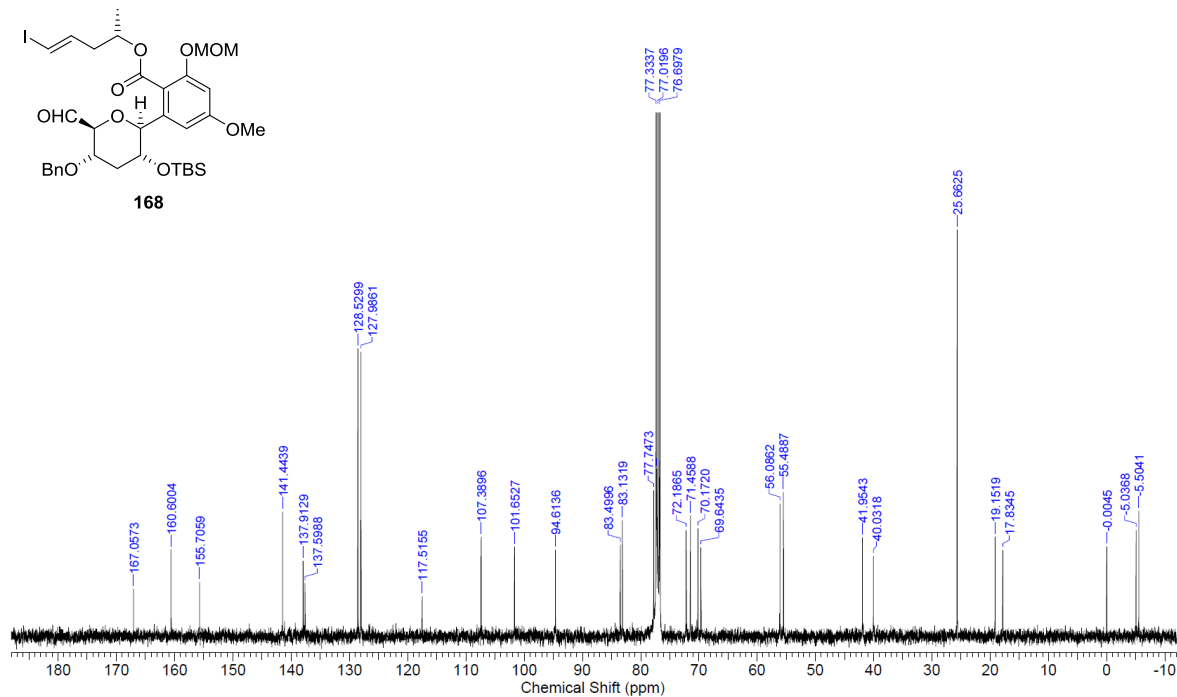
^{13}C NMR spectrum of **174** (100 MHz, CDCl_3)



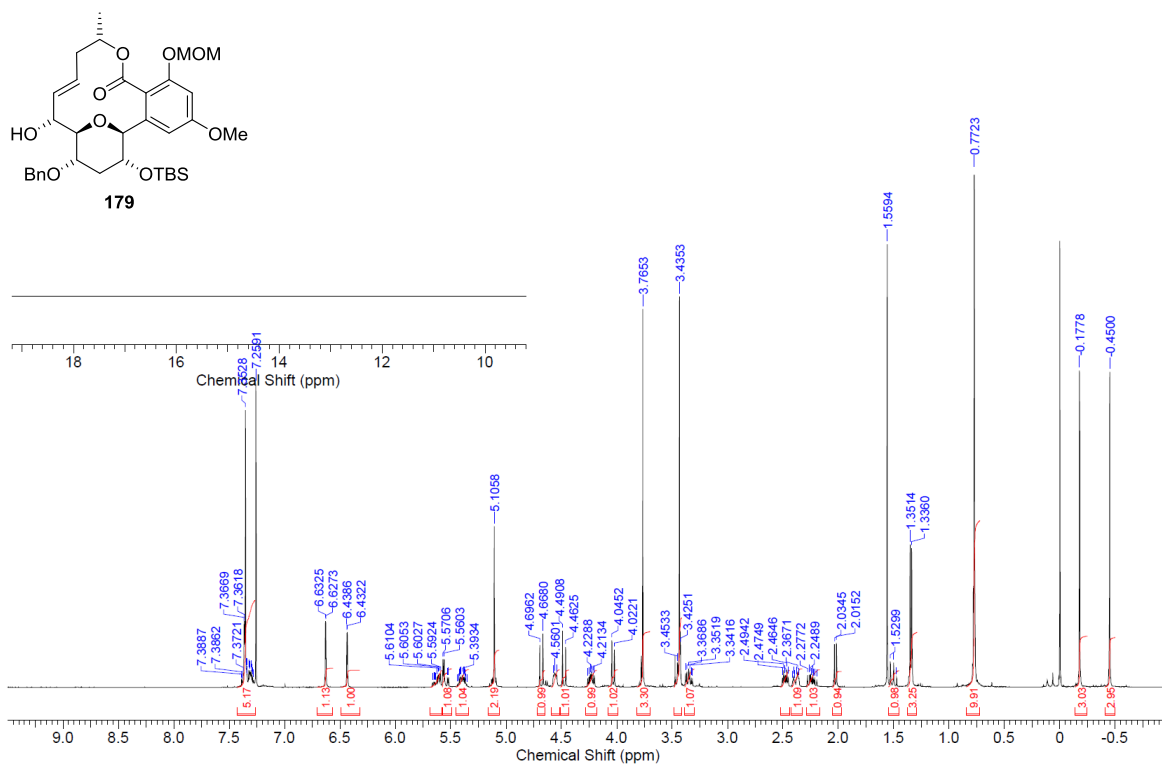
¹H NMR spectrum of **168** (400 MHz, CDCl₃)



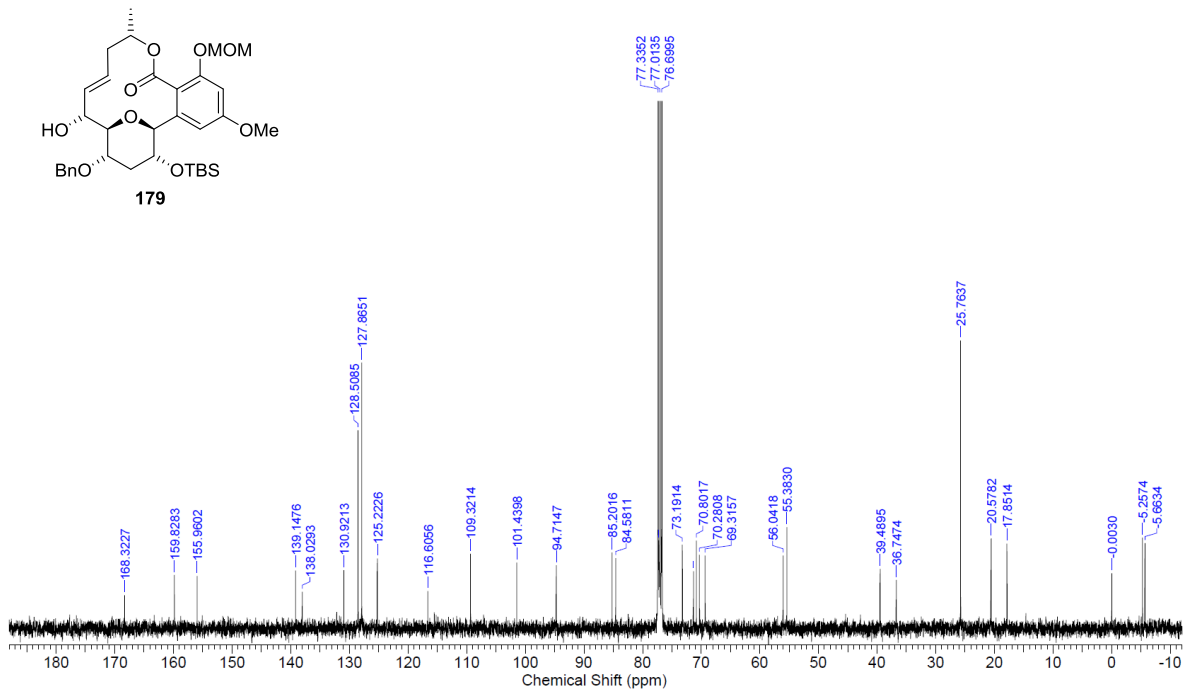
¹³C NMR spectrum of **168** (100 MHz, CDCl₃)



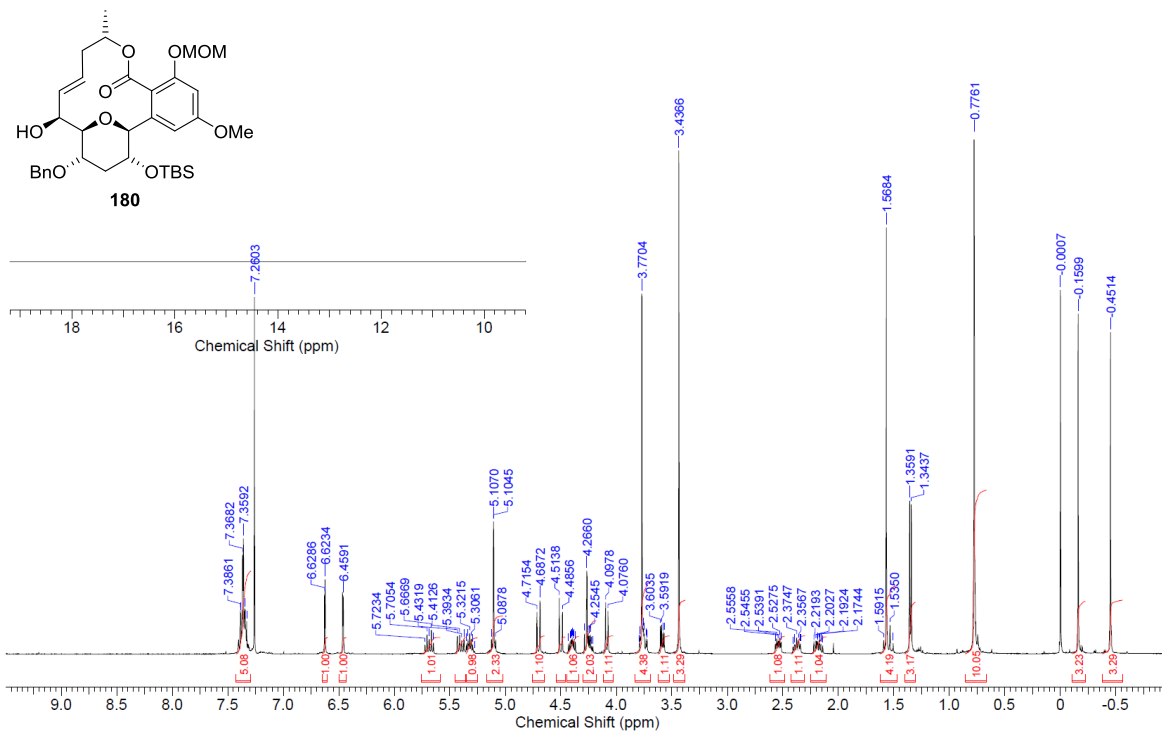
^1H NMR spectrum of **179** (400 MHz, CDCl_3)



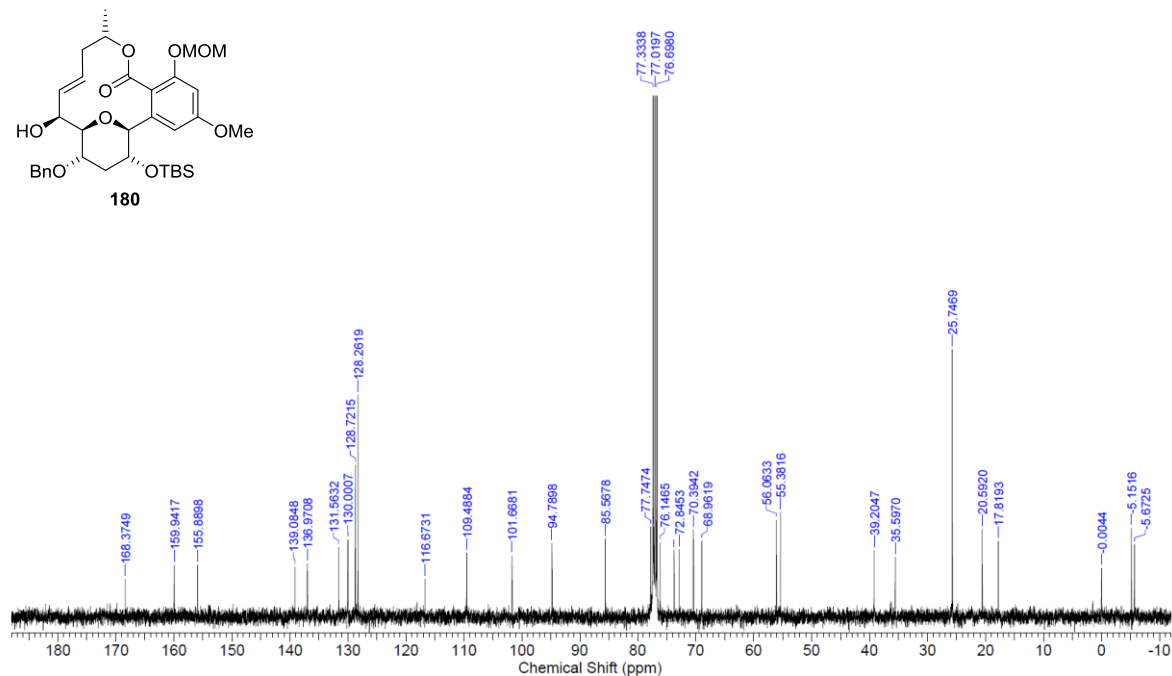
^{13}C NMR spectrum of **179** (100 MHz, CDCl_3)



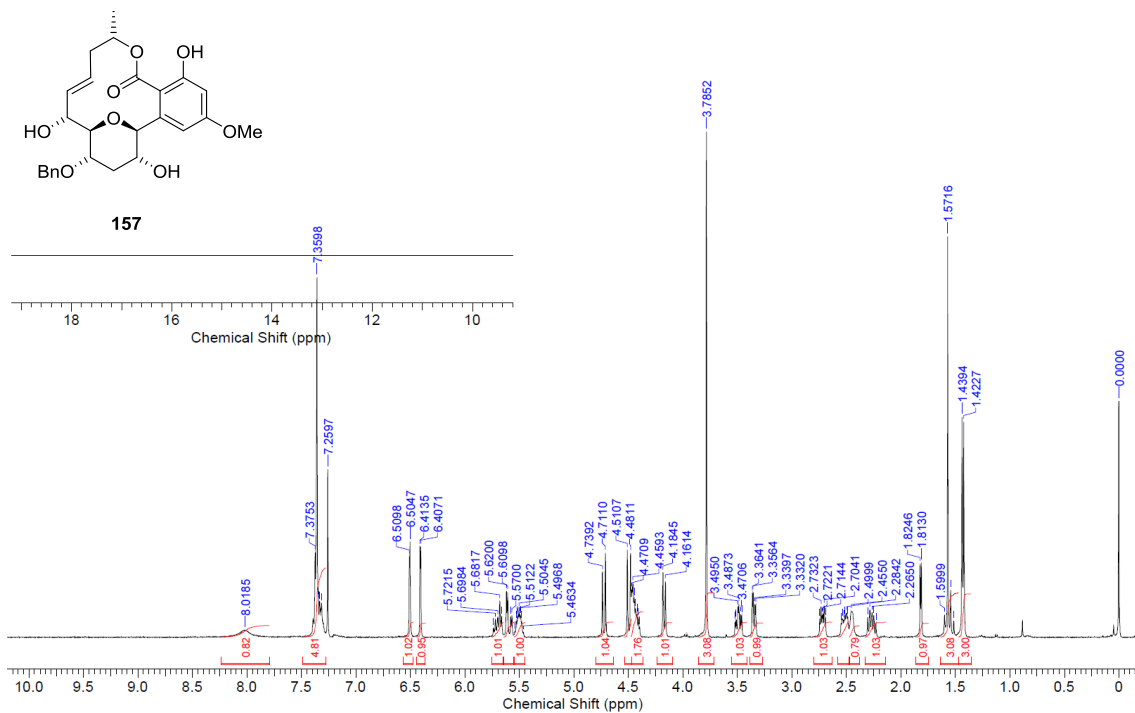
¹H NMR spectrum of **180** (400 MHz, CDCl₃)



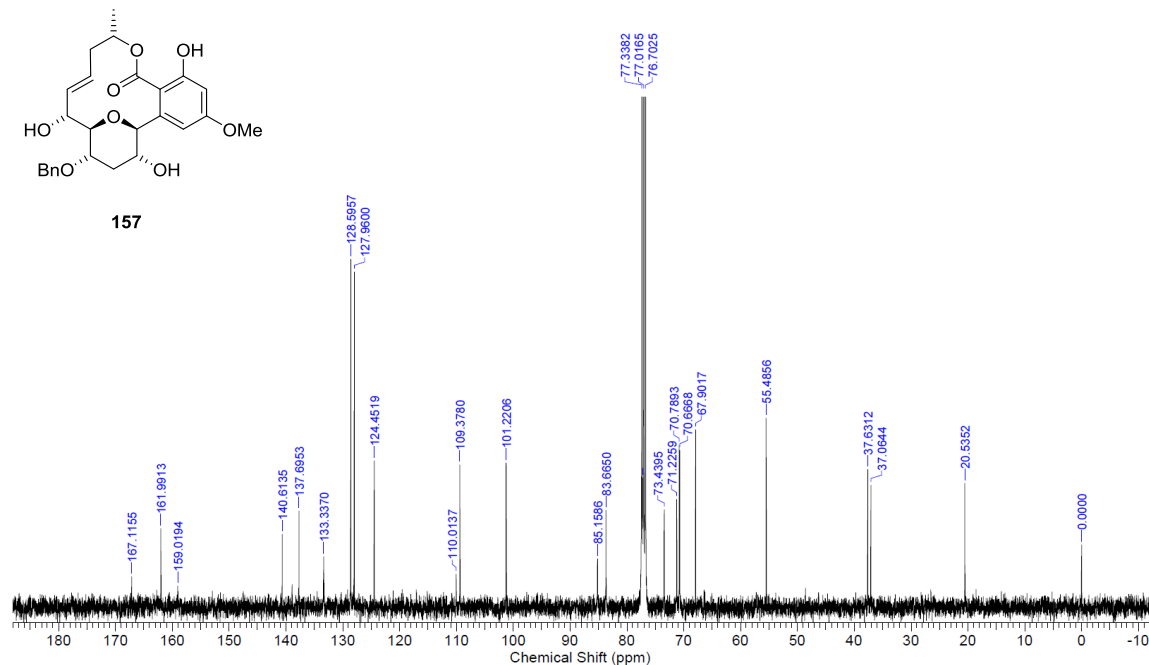
¹³C NMR spectrum of **180** (100 MHz, CDCl₃)



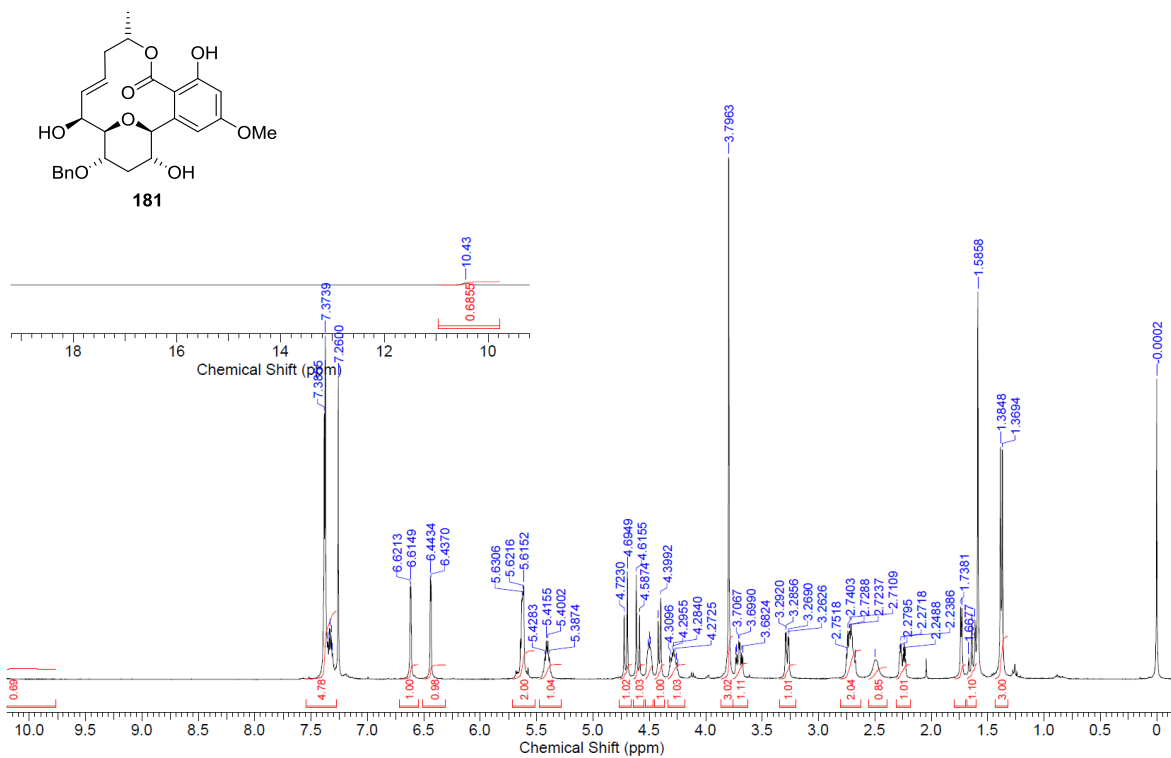
^1H NMR spectrum of **157** (intramolecular NHK route) (400 MHz, CDCl_3)



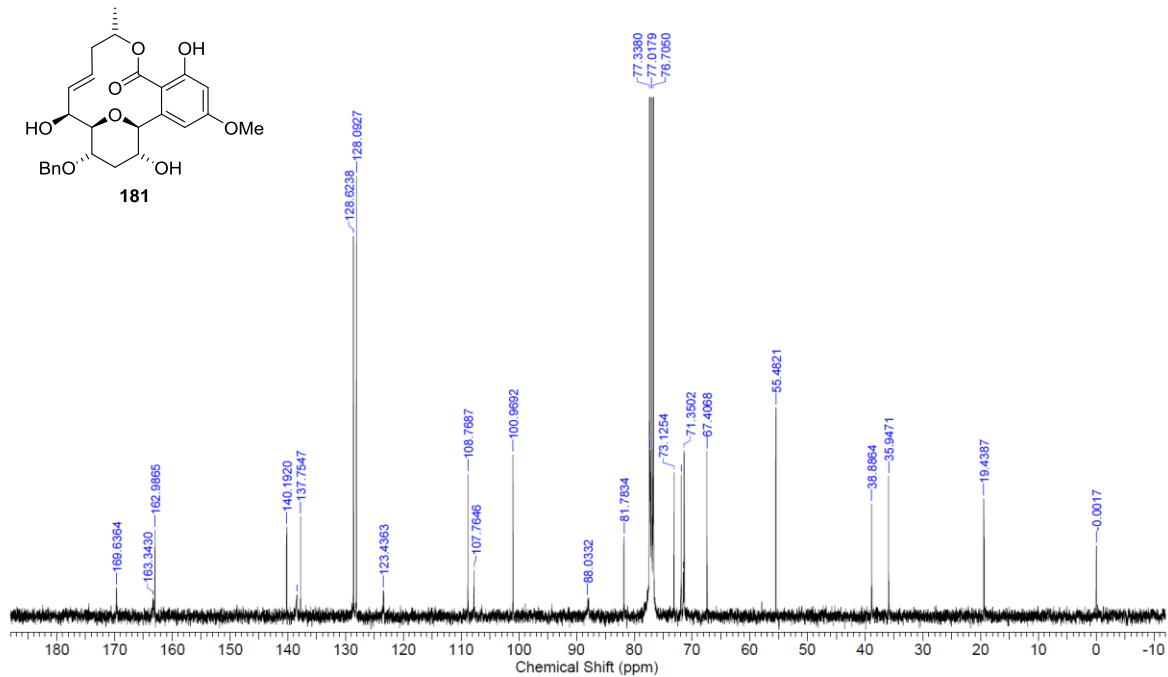
^{13}C NMR spectrum of **157** (intramolecular NHK route) (100 MHz, CDCl_3)



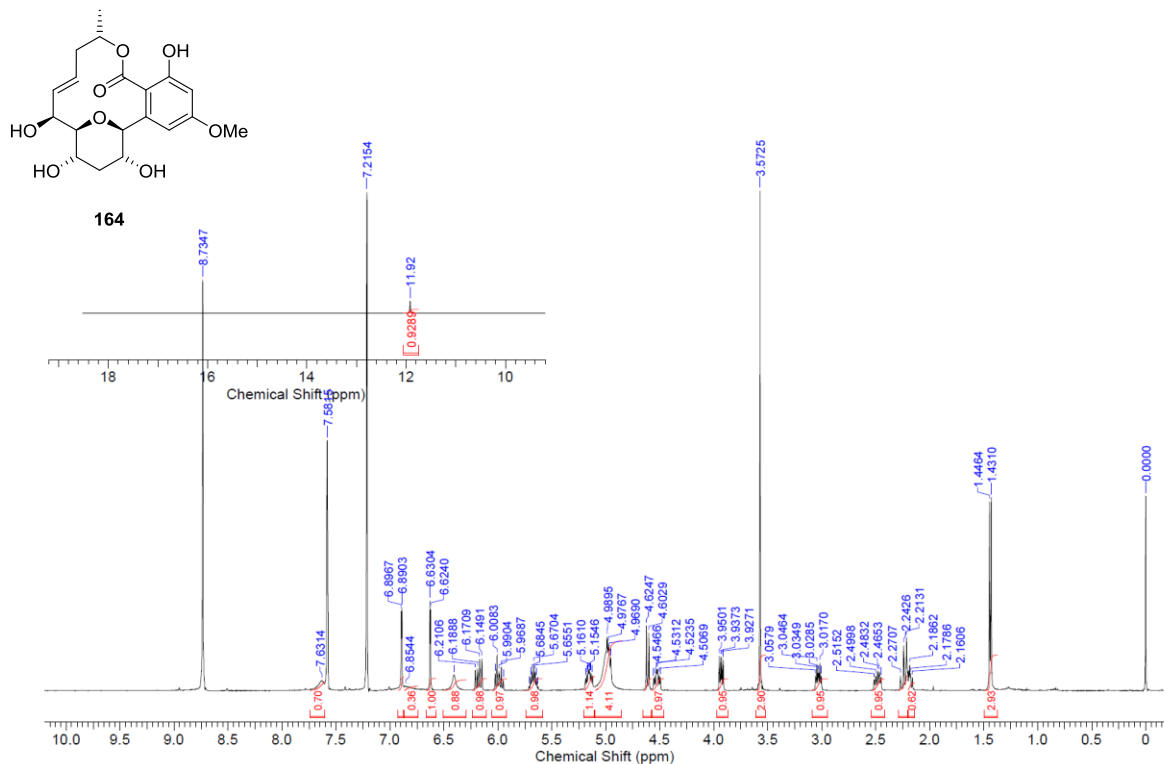
¹H NMR spectrum of **181** (400 MHz, CDCl₃)



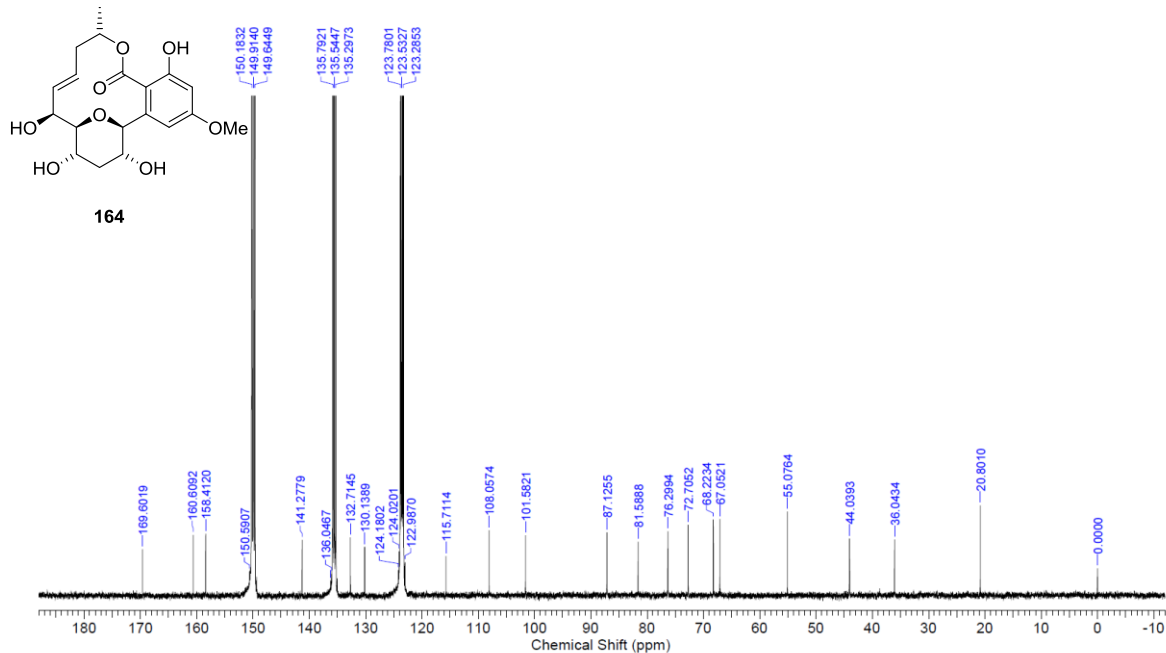
¹³C NMR spectrum of **181** (100 MHz, CDCl₃)



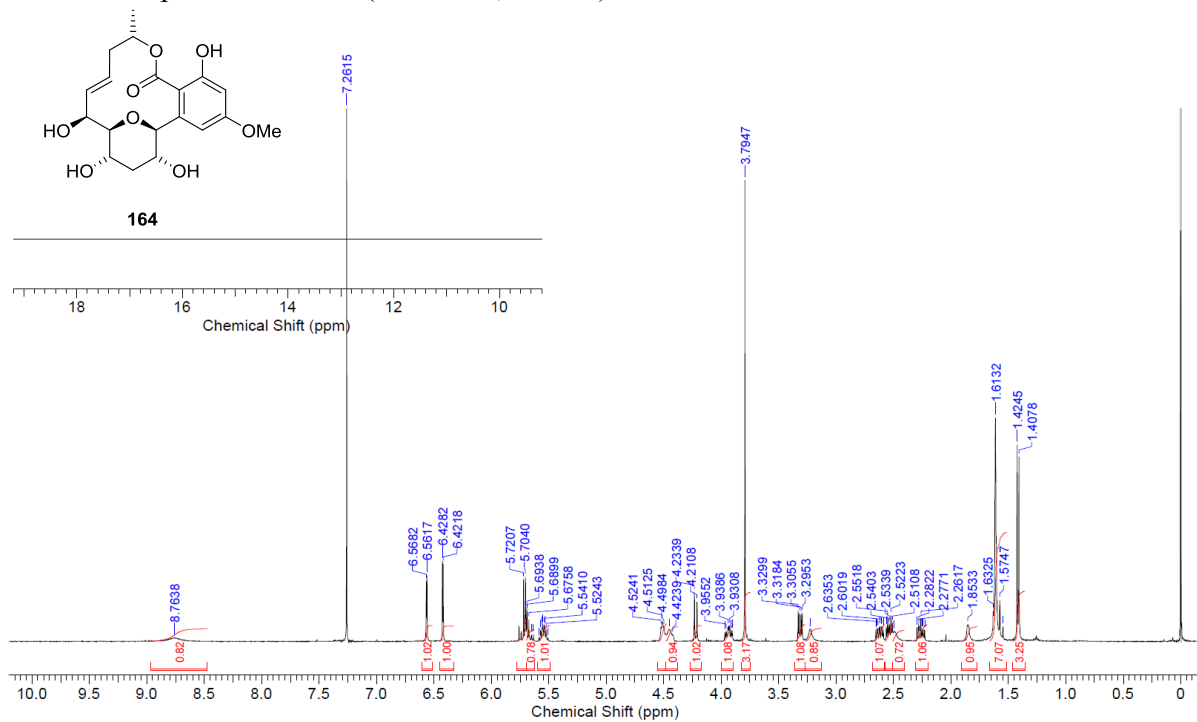
^1H NMR spectrum of 6'-*epi*-paecilomycin B, **164** (intramolecular NHK route) (400 MHz, pyridine- d_5)



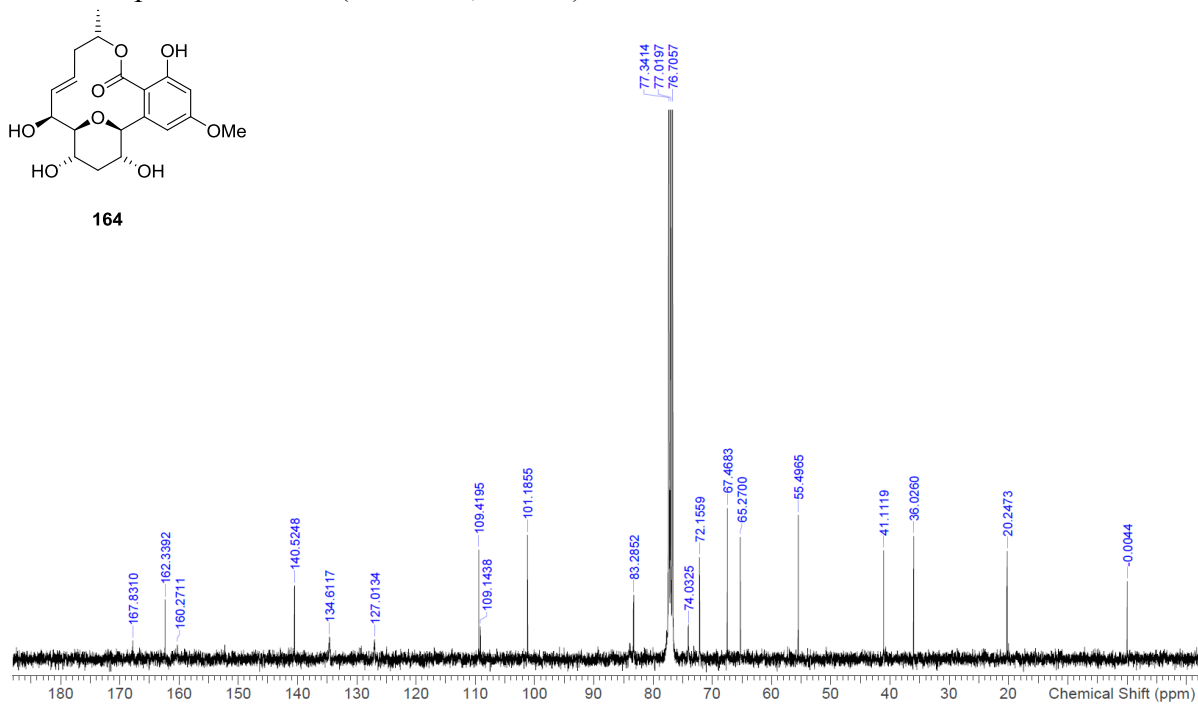
^{13}C NMR spectrum of 6'-*epi*-paecilomycin B, **164** (intramolecular NHK route) (100 MHz, pyridine- d_5)



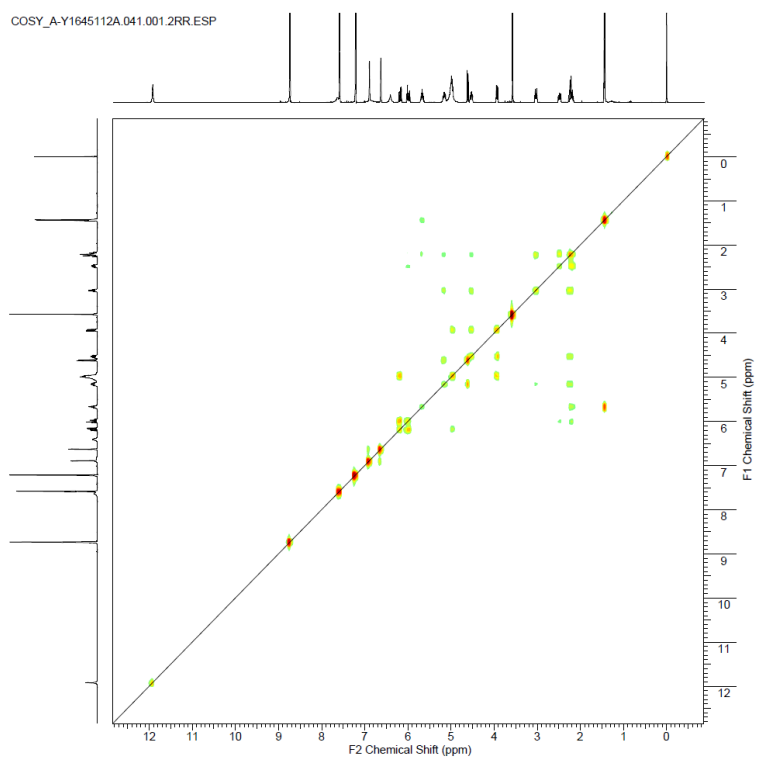
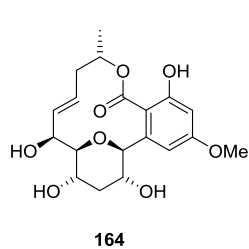
¹H NMR spectrum of **164** (400 MHz, CDCl₃)



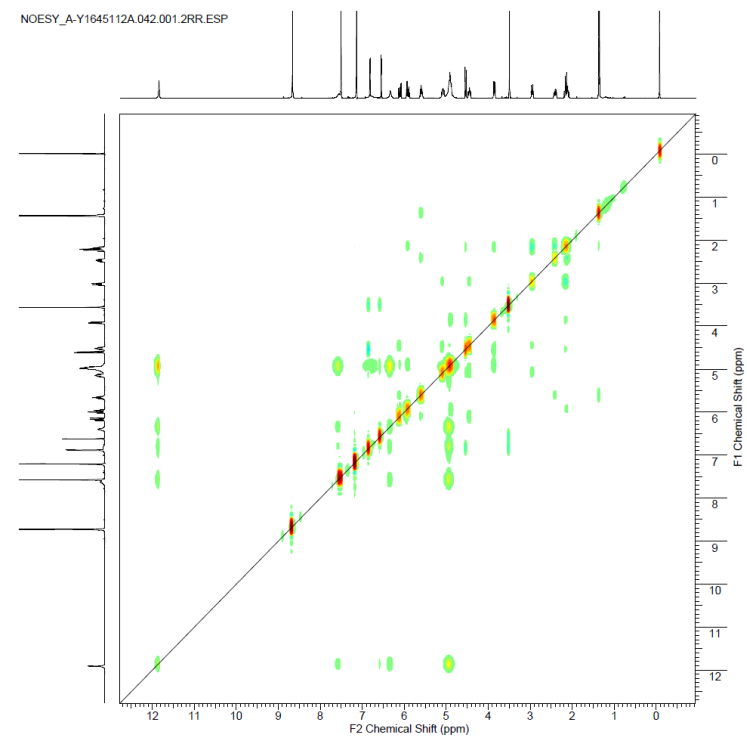
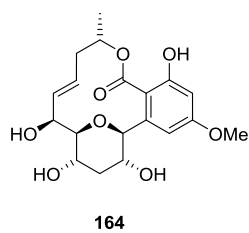
¹³C NMR spectrum of **164** (100 MHz, CDCl₃)



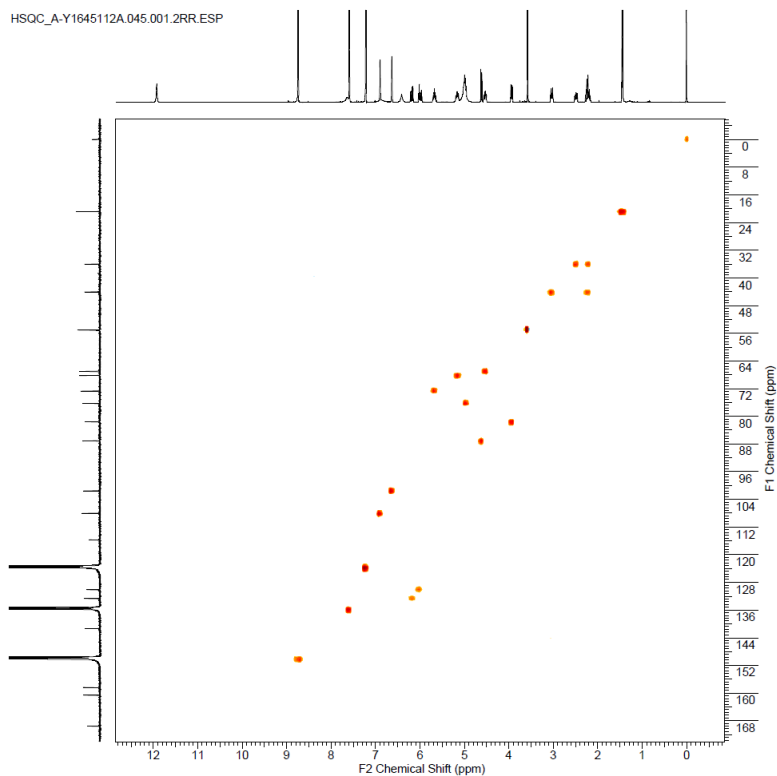
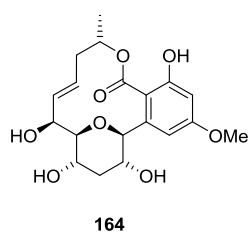
^1H - ^1H COSY spectrum of **164** (400 MHz, pyridine- d_5)



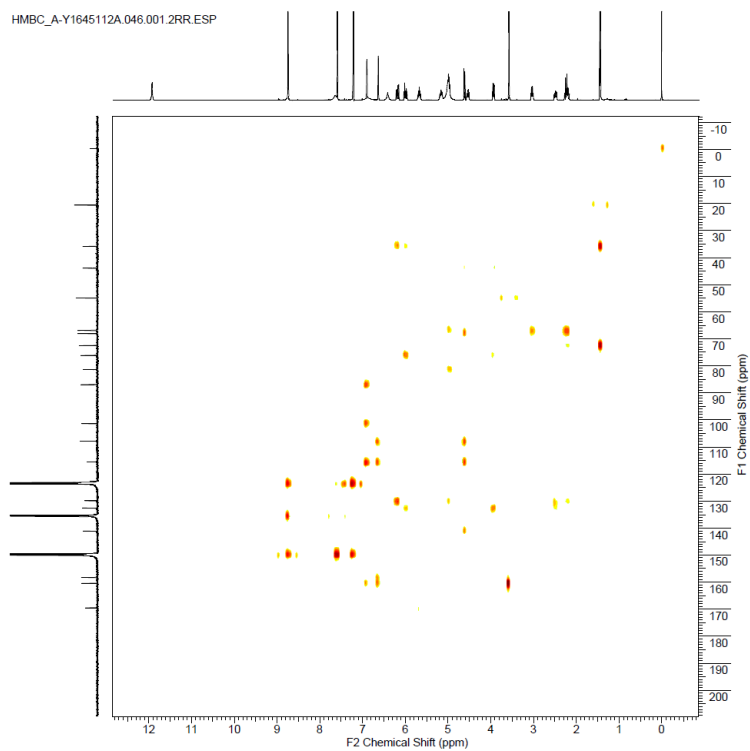
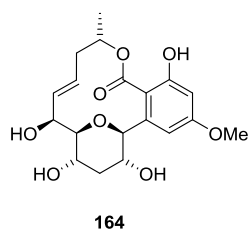
NOESY spectrum of **164** (400 MHz, pyridine- d_5)



HSQC spectrum of **164** (400 MHz, pyridine-*d*₅)

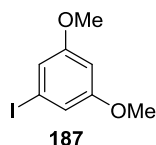


HMBC spectrum of **164** (400 MHz, pyridine-*d*₅)



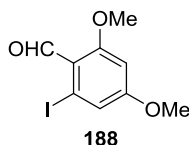
第四章に関する実験

1-Iodo-3,5-dimethoxybenzene (**187**) (commercially available)



To a suspension of 3,5-dimethoxyaniline (**186**) (3.00 g, 19.6 mmol) in H₂O (11.0 mL) was added concentrated H₂SO₄ (1.04 mL, 19.6 mmol) at -5 °C. To the mixture was added a solution of NaNO₂ (1.49 g, 21.5 mmol) in H₂O (3.00 mL) at the same temperature, and the mixture was stirred for 10 min. Then the mixture was treated with Et₂O (20 mL), and to this mixture was added a solution KI (3.58 g, 21.5 mmol) in H₂O (5 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 3 h (brown suspension). The mixture was filtered through a pad of Celite, and rinsed with Et₂O. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O. The combined extract was washed with diluted aqueous Na₂S₂O₃, H₂O and saturated aqueous NaCl, and treated with Na₂SO₄ and activated charcoal. The mixture was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (20:1 hexane–EtOAc) to afford **187** (2.17 g, 42%) as a light yellow solid; *R*_f = 0.68 (20:1 hexane–EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.76 (6 H, s), 6.40 (1 H, t, *J* = 2.6 Hz), 6.86 (2 H, d, *J* = 2.6 Hz).

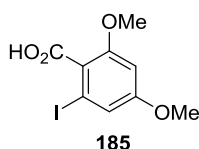
2-Iodo-4,6-dimethoxybenzaldehyde (**188**) (known)⁴³



POCl₃ (11.1 mL, 119 mmol) was added dropwise at 0 °C to a stirred solution of **187** (10.5 g, 39.6 mmol) in DMF (18.4 mL, 237 mmol). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 min, and then the reaction mixture was allowed to warm to rt. After being stirred at rt for 0.5 h, the mixture was heated at 90 °C for 5 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, poured into ice-cold water (250 mL) and basified with 12 M aqueous NaOH and kept overnight at rt. A solid precipitated was filtered off, washed with water and then dissolved with AcOEt

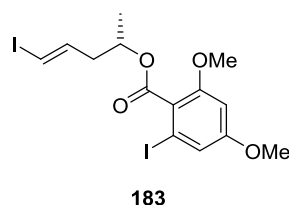
(200 mL), treated with MgSO₄ and activated charcoal. The mixture was filtered through a pad of Celite. The filtrate was evaporated in vacuo and dried under vacuum to afford **188** (10.5 g, 90%) as a pale yellow solid. *R*_f = 0.38 (3:1 hexane–EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.86 (3 H, s), 3.89 (3 H, s), 6.48 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.13 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 10.14 (1 H, s); LRMS (ESI, *m/z*) 293.1 [M+H]⁺.

2-Iodo-4,6-dimethoxybenzoic acid (**185**) (known)⁴³



To a solution of **188** (1.96 g, 6.70 mmol) 2-methyl-2-butene (1.07 mL, 10.1 mmol) in dioxane (20 mL) was added a solution of NaH₂PO₄ (0.97 g, 8.10 mmol), and NaClO₂ (0.91 g, 8.10 mmol, purity ca.80 wt %) in H₂O (4 mL) portionwise at rt. Then the mixture was stirred at the same temperature for 20 min. The mixture was treated with diluted aqueous Na₂SO₃ (5 mL) and then dioxane was evaporated in vacuo. The residue was treated with EtOAc (30 mL) and H₂O (30 mL) and then acidified with 1 M aqueous HCl. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (30 mL). The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaCl (30 mL), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuo to afford **185** (2.05 g, 99%) as a slightly yellow solid; *R*_f = 0.24 (9:1 CHCl₃–MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.82 (3 H, s), 3.86 (3 H, s), 6.48 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.02 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz); LRMS (ESI, *m/z*) 309 [M+H]⁺.

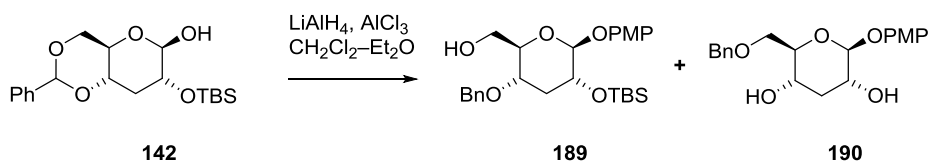
[(*E*,1*S*)-4-Iodo-1-methyl-but-3-enyl] 2-iodo-4,6-dimethoxybenzoate (**183**)



To a solution of 2-iodo-4,6-dimethoxybenzoic acid (**185**) (5.00 g, 16.2 mmol), (*E*)-(*R*)-5-iodo-pent-4-en-2-ol (**171**) (3.61 g, 17.0 mmol) and PPh₃ (6.39 g, 24.4 mmol) in THF (100 mL) was added DIAD (12.8 mL, 24.3 mmol, 40 wt% toluene solution) at rt. After being stirred at the same temperature for 1 h, the reaction mixture was concentrated in vacuo, and the

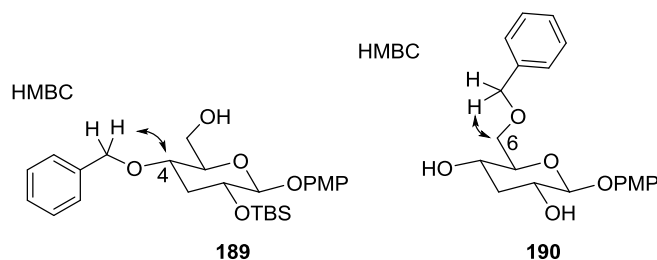
residue was purified by column chromatography on silica gel (9:1 to 6:1 hexane–EtOAc) to afford **183** (7.71 g, 95%) as a colorless syrup; $R_f = 0.28$ (6:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 2936, 1722, 1594, 1558, 1455, 1405, 1305, 1261, 1213, 1186, 1158, 1100, 1028, 946, 608; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (3 H, d, $J = 6.2$ Hz), 2.28–2.52 (2 H, m), 3.79 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 5.21 (1 H, sxt, $J = 6.2$ Hz), 6.17 (1 H, dt, $J = 14.4, 1.5$ Hz), 6.44 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.61 (1 H, dt, $J = 14.8, 7.3$ Hz), 6.90 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 19.5, 41.8, 55.7, 56.1, 70.8, 77.8, 92.5, 99.0, 115.1, 123.5, 141.5, 157.7, 161.5, 167.0; LRMS (APCI, m/z) 502.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{I}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 502.9211, found 502.9214; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +14.5$ (c 0.5, CHCl_3).

Synthesis of [(2*R*,3*S*,5*R*,6*S*)-3-benzyloxy-5-*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy-6-(4-methoxyphen-oxo)tetrahydropyran-2-yl]methanol (**189**)

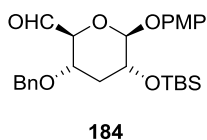


To a suspension of LiAlH_4 (400 mg, 10.6 mmol) in 2:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$ (75 mL) were added **142** (5.00 g, 10.6 mmol) followed by AlCl_3 (1.41 g, 10.6 mmol) at rt portionwise. After being stirred at the same temperature for 1.5 h, to the mixture was added EtOAc (10 mL) dropwise. After addition, the mixture was poured into 1 M aqueous HCl (250 mL) and added EtOAc (200 mL). The organic layer was separated and washed with 1 M aqueous HCl (100 mL), saturated aqueous NaHCO_3 (100 mL) and saturated aqueous NaCl (100 mL) successively. The aqueous layers were extracted with EtOAc (150 mL). The extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (9:1 to 3:1 hexane–EtOAc to EtOAc only) to afford **189** (2.87 g, 57%) as a colorless solid and (2*R*,3*S*,5*R*,6*S*)-2-(benzyloxymethyl)-6-(4-methoxy-phenoxy)tetrahydropyran-3,5-diol (**190**) (1.50 g, 39%) as a colorless solid. **189**: $R_f = 0.34$ (3:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 2953, 1505, 1221, 1078, 1049, 1029, 837, 822, 783, 753, 737, 697, 520, 507; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.10, 0.14 (each 3 H, s), 0.89 (9 H, s), 1.58–1.70 (1 H, m), 1.97 (1 H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.40–2.50 (1 H, m), 3.47–3.59 (2 H, m), 3.65–3.76 (2 H, m), 3.77 (3 H, s), 3.90 (1 H, ddd, $J = 11.8, 6.2, 2.6$ Hz), 4.50 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.65 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.79 (1 H, d, $J = 7.2$

Hz), 6.82 (2 H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.94 (2 H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.27–7.39 (5 H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -4.8, -4.4, 18.1, 25.8, 37.7, 55.7, 62.5, 69.1, 71.4, 72.2, 78.4, 103.5, 114.6, 117.6, 127.8, 128.0, 128.5, 137.9, 151.3, 155.0; LRMS (APCI, m/z) 492 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 492.2776, found 492.2780; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -38.4 (c 0.5, CHCl_3). **190**: $R_f = 0.36$ (1:3 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 3396, 1506, 1452, 1217, 1181, 1120, 1048, 916, 819, 752, 733, 696, 604; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.65 (1 H, dt, $J = 12.3, 11.3$ Hz), 2.46 (1 H, dt, $J = 12.5, 4.8$ Hz), 2.53 (1 H, d, $J = 3.1$ Hz), 2.91 (1 H, d, $J = 3.1$ Hz), 3.53–3.63 (1 H, m), 3.68–3.90 (4 H, m), 3.77 (3H, s), 4.54 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.58 (1 H, d, $J = 12.3$ Hz), 4.76 (1 H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.77–6.84 (2 H, m), 6.95–7.02 (2 H, m), 7.27–7.39 (5 H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 37.1, 55.7, 68.07, 68.10, 71.3, 73.8, 77.0, 103.6, 114.6, 118.2, 127.8, 128.0, 128.6, 137.4, 151.0, 155.4; LRMS (APCI, m/z) 378 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 378.1911, found 378.1911; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -90.7 (c 0.5, CHCl_3). The structures of **189** and **190** were confirmed by HMBC measurement between C-4 and benzylic protons (for **189**) or C-6 and benzylic protons (for **190**).



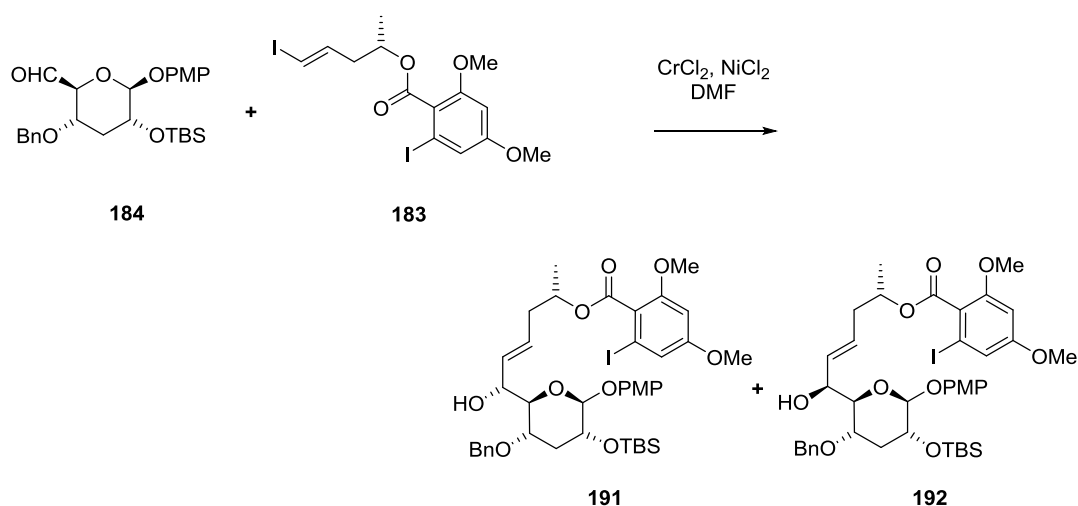
(2*S*,3*S*,5*R*,6*S*)-3-Benzoyloxy-5-*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy-6-(4-methoxyphenoxy)tetrahydropyran-2-carbaldehyde (184)



To a solution of **189** (4.00 g, 8.43 mmol) in CH_2Cl_2 (80.0 mL) was added Dess-Martin periodinane (4.29 g, 10.1 mmol) at rt, and the mixture was stirred at the same temperature for 1 h. The mixture was diluted with EtOAc (300 mL), washed successively with 2:1 saturated aqueous NaHCO_3 –saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (300 mL), saturated aqueous NaHCO_3 (200 mL) and saturated aqueous NaCl (200 mL). The aqueous layers were extracted with EtOAc (100 mL). The extracts were dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure.

The residue was purified by column chromatography on silica gel (9:1 to 3:1 hexane–EtOAc). The obtained crude syrup was dissolved in toluene (60.0 mL), and to the solution was added molecular sieves 4 Å (3.00 g). The mixture was heated at 80 °C for 30 min. After cooling, the mixture was filtered through a pad of Celite. The filtrate was evaporated under reduced pressure to afford **184** (3.37 g, 85%) as a colorless syrup; *R_f* = 0.24 (3:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm⁻¹) 2930, 1742, 1507, 1223, 1071, 835, 777, 754, 733, 698; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.10, 0.12 (each 3 H, s), 0.89 (9 H, s), 1.74 (1 H, dt, *J* = 12.8, 10.5 Hz), 2.42 (1 H, dt, *J* = 13.9, 4.6 Hz), 3.69–3.79 (2 H, m), 3.77 (3 H, s), 3.98 (1 H, dd, *J* = 8.7, 1.5 Hz), 4.53 (1 H, d, *J* = 11.8 Hz), 4.63 (1 H, d, *J* = 11.8 Hz), 4.85 (1 H, d, *J* = 7.2 Hz), 6.82 (2 H, d, *J* = 9.3 Hz), 6.97 (2 H, d, *J* = 9.3 Hz), 7.26–7.38 (5 H, m), 9.65 (1 H, d, *J* = 1.5 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.9, -4.5, 18.1, 25.8, 36.7, 55.6, 68.3, 71.4, 71.5, 80.9, 103.4, 114.6, 118.2, 127.9, 128.0, 128.5, 137.4, 151.1, 155.3, 197.5; LRMS (APCI, *m/z*) 490 [M+NH₄]⁺; HRMS (APCI, *m/z*) calcd for C₂₆H₃₆O₆Si [M+NH₄]⁺ 490.2619, found 490.2624; [α]_D²⁵ -53.1 (*c* 0.5, CHCl₃).

Synthesis of [(*E*,1*S*,5*R*)-5-[(2*R*,3*S*,5*R*,6*S*)-3-benzyloxy-5-*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-6-(4-methoxyphenoxy)tetrahydropyran-2-yl]-5-hydroxy-1-methyl-pent-3-enyl] 2-iodo-4,6-dimethoxybenzoate (191**) and [(*E*,1*S*,5*S*)-5-[(2*R*,3*S*,5*R*,6*S*)-3-benzyloxy-5-*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-6-(4-methoxyphenoxy)tetrahydropyran-2-yl]-5-hydroxy-1-methyl-pent-3-enyl] 2-iodo-4,6-dimethoxybenzoate (**192**)**

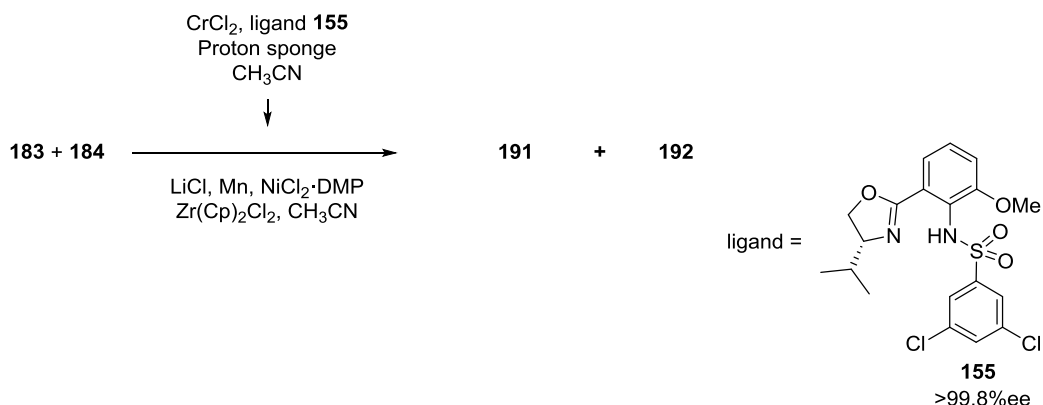


Under nitrogen atmosphere, to a solution of aldehyde **184** (1.60 g, 3.39 mmol) and vinyl iodide **183** (2.04 g, 4.06 mmol) in DMF (33.9 mL) were added CrCl₂ (1.50 g, 12.2 mmol) and

NiCl₂ (15.8 mg, 0.122 mmol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 10 min, the mixture was allowed to warm to rt, and the mixture was stirred at rt for 1.5 h. The mixture was diluted with EtOAc (150 mL) and washed with saturated aqueous NH₄Cl (200 mL × 2), and saturated aqueous NaCl (100 mL). The aqueous layers were extracted with EtOAc (100 mL). The organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (9:1 to 4:1 to 2:1 hexane–EtOAc) to afford **191** (467 mg, 16%) as a colorless syrup and **192** (1134 mg, 40%) as a colorless syrup. **191**: *R_f* = 0.12 (3:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm⁻¹) 2931, 1725, 1596, 1561, 1506, 1456, 1406, 1266, 1215, 1159, 1078, 1030, 833, 753, 698; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.11, 0.14 (each 3 H, s), 0.89 (9 H, s), 1.31 (3 H, d, *J* = 6.7 Hz), 1.62 (1 H, q, *J* = 11.3 Hz), 2.36 (1 H, dt, *J* = 14.4, 6.7 Hz), 2.43–2.53 (2 H, m), 2.77 (1 H, d, *J* = 6.2 Hz), 3.45–3.56 (2 H, m), 3.64–3.71 (1 H, m), 3.72 (3 H, s), 3.76 (3 H, s), 3.78 (3 H, s), 4.29–4.37 (1 H, m), 4.42 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.63 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.72 (1 H, d, *J* = 7.7 Hz), 5.16 (1 H, sxt, *J* = 6.3 Hz), 5.62–5.81 (2 H, m), 6.39 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.82 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.88 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 6.93 (2 H, d, *J* = 9.3 Hz), 7.27–7.37 (5 H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.8, -4.4, 18.1, 19.3, 25.8, 37.5, 38.6, 55.7, 56.0, 69.0, 70.9, 71.9, 73.1, 74.0, 79.9, 92.5, 99.1, 103.7, 114.6, 115.1, 117.6, 123.7, 127.9, 128.1, 128.6, 129.1, 131.2, 137.5, 151.3, 155.0, 157.7, 161.4, 167.0; LRMS (APCI, *m/z*) 866 [M+NH₄]⁺; HRMS (APCI, *m/z*) calcd for C₄₀H₅₃IO₁₀Si [M+NH₄]⁺ 866.2791, found 866.2800; [α]_D²⁵ -29.7 (*c* 0.5, CHCl₃). **192**: *R_f* = 0.25 (3:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm⁻¹) 2931, 1725, 1596, 1506, 1265, 1215, 1159, 1075, 1030, 833, 777, 753, 698; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.11, 0.14 (each 3 H, s), 0.89 (9 H, s), 1.33 (3 H, d, *J* = 6.1 Hz), 1.62 (1 H, q, *J* = 12.8 Hz), 2.16 (1 H, d, *J* = 9.7 Hz), 2.31–2.60 (3 H, m), 3.42 (1 H, dd, *J* = 9.2, 1.5 Hz), 3.61–3.85 (2 H, m), 3.72 (3 H, s), 3.77 (3 H, s), 3.78 (3 H, s), 4.42 (1 H, dd, *J* = 9.7, 5.6 Hz), 4.54 (1 H, d, *J* = 11.8 Hz), 4.65 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.72 (1 H, d, *J* = 7.7 Hz), 5.19 (1 H, sxt, *J* = 6.4 Hz), 5.73 (1 H, dd, *J* = 15.9, 4.6 Hz), 5.78–5.89 (1 H, m), 6.39 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.81 (2 H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.88 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.92 (2 H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.28–7.39 (5 H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.8, -4.4, 18.1, 19.4, 25.8, 37.7, 38.6, 55.7, 56.0, 69.0, 70.2, 71.6, 71.8, 72.1, 80.2, 92.5, 99.1, 103.8, 114.5, 115.1, 117.7, 123.7, 127.3, 127.9, 128.5, 133.1, 137.9, 151.4, 155.0, 157.7, 161.4, 167.0; LRMS (APCI, *m/z*) 866 [M+NH₄]⁺; HRMS (APCI, *m/z*) calcd for C₄₀H₅₃IO₁₀Si [M+NH₄]⁺ 866.2791, found 866.2793; [α]_D²⁵ -29.8 (*c* 0.5, CHCl₃). The stereochemistry of the new chiral center of **191** was confirmed

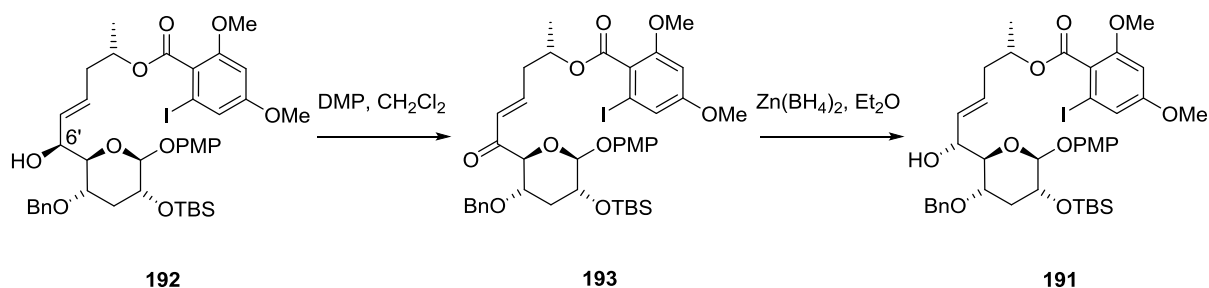
by conversion into paecilomycin B (**22**), whose NMR spectral data were identical with literature data.

Synthesis of **191** and **192** (catalytic asymmetric approach)



To a solution of **155** (20.6 mg, 0.0465 mmol) in CH₃CN (1.10 mL) were added proton sponge (10.0 mg, 0.0465 mmol) and CrCl₂ (5.2 mg, 0.042 mmol) at rt, and the mixture was stirred at the same temperature for 1 h. To the mixture were added LiCl (35.9 mg, 0.846 mmol), Mn powder (46.5 mg, 0.846 mmol), NiCl₂·DMP (2.9 mg, 0.0085 mmol), Zr(Cp)₂Cl₂ (124 mg, 0.423 mmol), and a solution of aldehyde **184** (200 mg, 0.423 mmol) and vinyl iodide **183** (255 mg, 0.508 mmol) in CH₃CN (1.10 mL) at rt. After being stirred at the same temperature for 2 h, to the mixture was added Florisil and stirred for 10 min. The mixture was filtered and washed with EtOAc (30 mL). The filtrate was washed with saturated aqueous NH₄Cl (30 mL), and saturated aqueous NaCl (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (9:1 to 4:1 to 2:1 hexane–EtOAc) to give **191** (117 mg, 33%) and **192** (138 mg, 38%) as colorless syrups.

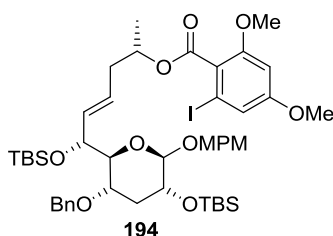
Inversion of 6'-hydroxy group in **192**



To a solution of **192** (1.70 g, 2.00 mmol) in CH_2Cl_2 (34.0 mL) was added Dess–Martin periodinane (1.02 g, 2.40 mmol) at rt, and the mixture was stirred at the same temperature for 1 h. The mixture was diluted with EtOAc (100 mL), washed with 4:1 saturated aqueous NaHCO_3 –saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 mL), and then saturated aqueous NaHCO_3 (100 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (9:1 to 3:1 hexane–EtOAc) to afford [(*E*,1*S*)-5-[(2*S*,3*S*,5*R*,6*S*)-3-benzyloxy-5-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-6-(4-methoxyphenoxy)tetrahydropyran-2-yl]-1-methyl-5-oxo-pent-3-enyl] 2-iodo-4,6-dimethoxybenzoate (**193**) (1.58 g, 93%) as a colorless syrup; $R_f = 0.37$ (3:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 2931, 1727, 1596, 1561, 1506, 1456, 1406, 1261, 1214, 1160, 1071, 1029, 832, 754, 698; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.10, 0.12 (each 3 H, s), 0.88 (9 H, s), 1.35 (3 H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.69 (1 H, q, $J = 12.3$ Hz), 2.41 (1 H, dt, $J = 12.6, 4.7$ Hz), 2.46–2.65 (2 H, m), 3.70–3.80 (2 H, m), 3.73, 3.76, 3.77 (each 3 H, s), 4.10 (1 H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.48 (1 H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.55 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.77 (1 H, d, $J = 7.2$ Hz), 5.23 (1 H, sxt, $J = 6.1$ Hz), 6.38 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.44 (1 H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.80 (1 H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.86 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.93 (1 H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.03 (1 H, dt, $J = 15.4, 7.2$ Hz), 7.22–7.36 (5 H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -4.9, -4.4, 18.1, 19.7, 25.8, 37.9, 38.7, 55.6, 55.7, 56.0, 68.6, 70.7, 71.7, 72.9, 80.6, 92.5, 98.9, 104.1, 114.5, 115.0, 118.4, 123.3, 127.8, 128.0, 128.4, 129.3, 137.7, 144.1, 151.3, 155.2, 157.8, 161.5, 167.0, 194.1; LRMS (APCI, m/z) 864 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{IO}_{10}\text{Si}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 864.2634, found 864.2646; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -45.1$ (c 0.5, CHCl_3). To a solution of **193** (1.58 g, 1.87 mmol) in Et_2O (93.3 mL) was added $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ (5.60 mL, 2.80 mmol, 0.50 M THF solution) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 30 min, the mixture was quenched with H_2O (50 mL) and was added 1 M aqueous HCl (50

mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (100 mL). The extracts were washed with saturated aqueous NaCl (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (4:1 to 2:1 hexane–EtOAc) to afford **191** (1.35 g, 85%) and **192** (138 mg, 9%) as colorless syrups.

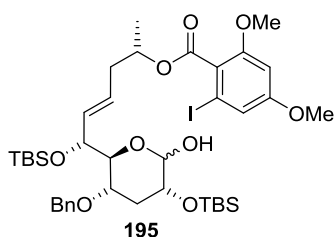
[(*E*,1*S*,5*R*)-5-[(2*S*,3*S*,5*R*,6*S*)-3-Benzoyloxy-5-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-6-(4-methoxyphenoxy)tetrahydropyran-2-yl]-5-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-1-methylpent-3-enyl] 2-iodo-4,6-dimethoxybenzoate (194**)**



To a suspension of **191** (1.15 g, 1.35 mmol) in DMF (11.5 mL) were added imidazole (278 mg, 4.08 mmol) and TBSCl (408 mg, 2.71 mmol), and the mixture was stirred at 80 °C for 2 h. After cooling, to the mixture were added additional TBSCl (204 mg, 1.35 mmol) and imidazole (138 mg, 2.03 mmol), and the mixture was heated at 80 °C for another 1 h. After cooling, to the mixture was added H₂O (100 mL), and extracted with EtOAc (100 mL × 2). The extracts were washed with H₂O (100 mL), and saturated aqueous NaCl (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (9:1 to 6:1, hexane–EtOAc) to afford **194** (1.24 g, 95%) as a colorless syrup; *R_f* = 0.28 (6:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm⁻¹) 2929, 1728, 1597, 1561, 1507, 1461, 1258, 1215, 1160, 1095, 1038, 833, 775, 753, 698; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.00, 0.07, 0.12, 0.13 (each 3 H, s), 0.88, 0.91 (each 9 H, s), 1.31 (3 H, d, *J* = 6.7 Hz), 1.56 (1 H, q, *J* = 11.3 Hz), 2.26–2.49 (3 H, m), 3.31–3.41 (1 H, m), 3.54 (1 H, dd, *J* = 9.3, 2.1 Hz), 3.59–3.68 (1 H, m), 3.69 (3 H, s), 3.76 (3 H, s), 3.77 (3 H, s), 4.40 (1 H, d, *J* = 11.8 Hz), 4.44 (1 H, dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz), 4.58 (1 H, d, *J* = 11.8 Hz), 4.63 (1 H, d, *J* = 7.7 Hz), 5.08–5.21 (1 H, m), 5.45 (1 H, dt, *J* = 14.4, 7.7 Hz), 5.69 (1 H, dd, *J* = 15.9, 8.2 Hz), 6.37 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.78 (2 H, d, *J* = 9.3 Hz), 6.87 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.06 (2 H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.27–7.37 (5 H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.8, -4.7, -4.3, -4.2, 18.1, 19.2, 25.8, 25.9, 37.8, 38.5, 55.6, 55.7, 55.9, 69.1, 70.8, 71.9, 72.2, 73.1,

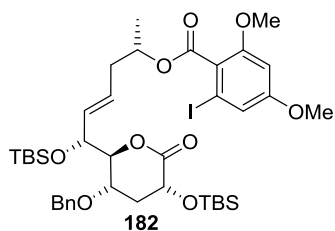
82.5, 92.5, 99.1, 104.4, 114.4, 115.1, 117.9, 123.7, 127.7, 127.8, 128.4, 132.4, 138.2, 152.2, 154.7, 157.7, 161.4, 166.9; LRMS (APCI, m/z) 980 $[M+NH_4]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $C_{46}H_{67}IO_{10}Si_2$ $[M+NH_4]^+$ 980.3656, found 980.3673; $[\alpha]_D^{25}$ -38.1 (c 0.5, $CHCl_3$).

[(*E*,1*S*,5*R*)-5-[(2*S*,3*S*,5*R*)-3-Benzoyloxy-5-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-6-hydroxy-tetrahydropyran-2-yl]-5-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-1-methyl-pent-3-enyl] 2-iodo-4,6-dimethoxybenzoate (195**)**



To a cooled solution of **194** (1.11 g, 1.16 mmol) in 2:3:2 toluene- CH_3CN - H_2O (39.0 mL) was added CAN (2.53 g, 4.62 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred vigorously at the same temperature for 30 min. The mixture was quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$ (100 mL), and extracted with EtOAc (100 mL \times 2). The extracts were washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (100 mL \times 2), and saturated aqueous $NaCl$ (100 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (9:1 to 5:1 hexane-EtOAc) to afford **195** (708 mg, 72%) as a slightly yellow syrup; R_f = 0.24 (4:1 hexane-EtOAc); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 3:2 anomeric mixture; LRMS (APCI, m/z) 874 $[M+NH_4]^+$.

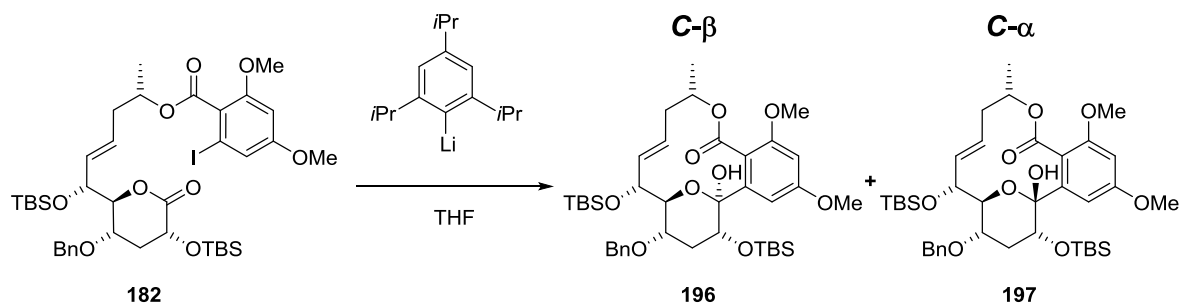
[(*E*,1*S*,5*R*)-5-[(2*S*,3*S*,5*R*)-3-Benzoyloxy-5-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-6-oxo-tetrahydropyran-2-yl]-5-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-1-methyl-pent-3-enyl] 2-iodo-4,6-dimethoxybenzoate (182**)**



To a solution of **195** (700 mg, 0.817 mmol) in CH_2Cl_2 (14.0 mL) was added Dess-Martin

periodinane (416 mg, 0.980 mmol) at rt, and the mixture was stirred at the same temperature for 1.5 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc (100 mL), and washed with 4:1 saturated aqueous NaHCO₃–saturated aqueous Na₂S₂O₃ (100 mL), and then saturated aqueous NaHCO₃ (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (9:1 to 5:1 hexane–EtOAc) to afford **182** (635 mg, 91%) as a colorless solid; *R_f* = 0.34 (4:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm⁻¹) 2930, 1748, 1716, 1597, 1460, 1271, 1257, 1186, 1160, 1133, 1096, 1030, 999, 978, 938, 833, 775, 738; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.02, 0.04, 0.10, 0.15 (each 3 H, s), 0.86, 0.89 (each 9 H, s), 1.30 (3 H, d, *J* = 6.2 Hz), 2.00 (1 H, dt, *J* = 12.8, 9.8 Hz), 2.25–2.37 (2 H, m), 2.38–2.50 (1 H, m), 3.76 (3 H, s), 3.78 (3 H, s), 3.96 (1 H, ddd, *J* = 9.3, 7.2, 5.7 Hz), 4.10 (1 H, dd, *J* = 10.3, 5.1 Hz), 4.38 (1 H, dd, *J* = 7.2, 2.1 Hz), 4.40–4.45 (2 H, m), 4.57 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 5.15 (1 H, sxt, *J* = 6.2 Hz), 5.53 (1 H, dd, *J* = 15.9, 6.2 Hz), 5.67 (1 H, dt, *J* = 14.9, 6.2 Hz), 6.41 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.89 (1 H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.26–7.38 (5 H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -5.4, -4.7, -4.6, -4.5, 18.1, 18.3, 19.2, 25.7, 25.9, 34.4, 38.4, 55.7, 56.0, 66.6, 69.5, 70.8, 71.7, 74.1, 85.3, 92.6, 99.1, 115.2, 123.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.5, 131.6, 137.6, 157.7, 161.4, 166.9, 170.9; LRMS (APCI, *m/z*) 872 [M+NH₄]⁺; HRMS (APCI, *m/z*) calcd for C₃₉H₅₉IO₉Si₂ [M+NH₄]⁺ 872.3081, found 872.3082; [α]_D²⁵ +21.4 (*c* 0.5, CHCl₃).

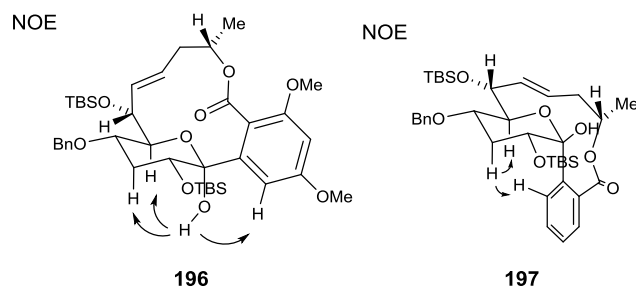
Synthesis of (4*S*,6*E*,8*R*,9*S*,10*S*,12*R*,13*S*)-10-benzyloxy-8,12-bis[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-9,13-epoxy-13-hydroxy-16,18-dimethoxy-4-methyl-3-oxabicyclo[12.4.0]octadecane-1(14),6,15,17-tetraene-2-one (196) and (4*S*,6*E*,8*S*,9*S*,10*S*,12*R*,13*S*)-10-benzyloxy-8,12-bis[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-9,13-epoxy-13-hydroxy-16,18-dimethoxy-4-methyl-3-oxabicyclo[12.4.0]octadecane-1(14),6,15,17-tetraene-2-one (197)



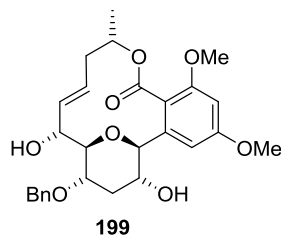
In a 50 mL round-bottom flask equipped with a nitrogen balloon,

1-bromo-2,4,6-triisopropylbenzene (720 mg, 2.54 mmol) was placed and the flask was evacuated and backfilled with nitrogen twice. THF (10.0 mL) was charged into the flask, and was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. 1.64 M *n*BuLi (1.55 mL, 2.55 mmol) was added into the flask, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. To the solution was added dropwise over 7 min a solution of **182** (724 mg, 0.846 mmol), which was beforehand dried azeotropically with toluene, in THF (5.00 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and then the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (30 mL) and extracted with EtOAc (30 mL \times 2). The extracts were washed with saturated aqueous NaCl (30 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane only to 9:1 hexane–EtOAc) to afford **196** (180 mg, 29%) as a colorless amorphous powder and **197** (8.5 mg, 1.4%, impure) as a colorless syrup. **196**: *Rf* = 0.33 (6:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 2929, 2856, 1709, 1606, 1462, 1324, 1258, 1204, 1160, 1043, 834, 776, 698; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0.49 , -0.16 , -0.02 , 0.00 (each 3 H, s), 0.77 , 0.83 (each 9 H, s), 1.32 (3 H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.70 (1 H, q, $J = 11.3$ Hz), 2.10 – 2.34 (3 H, m), 3.31 (1 H, td, $J = 10.7$, 4.4 Hz), 3.74 (1 H, s), 3.76 , 3.79 (each 3 H, s), 3.99 (1 H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.45 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.54 (1 H, d, $J = 6.2$ Hz), 4.64 (1 H, dd, $J = 10.8$, 5.7 Hz), 4.68 (1 H, d, $J = 12.8$ Hz), 5.18 – 5.38 (2 H, m), 5.51 (1 H, dd, $J = 16.4$, 6.2 Hz), 6.42 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.85 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.26 – 7.39 (5 H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -5.8 , -5.1 , -4.8 , -4.5 , 17.7 , 18.3 , 20.4 , 25.7 , 26.0 , 35.4 , 37.6 , 55.3 , 56.2 , 69.3 , 70.7 , 70.8 , 71.4 , 71.8 , 80.0 , 97.2 , 99.2 , 104.8 , 115.5 , 122.2 , 127.6 , 127.9 , 128.3 , 135.0 , 138.3 , 142.9 , 158.6 , 160.1 , 168.8 ; LRMS (APCI, *m/z*) 746 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; HRMS (APCI, *m/z*) calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{60}\text{O}_9\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 746.4114, found 746.4117; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +77.0$ (*c* 0.5, CHCl_3). **197**: *Rf* = 0.47 (6:1 hexane–EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0.03 , -0.01 , 0.02 , 0.10 (each 3 H, s), 0.81 , 0.85 (each 9 H, s), 1.37 (3 H, d, $J = 6.2$ Hz), 2.06 – 2.21 (2 H, m), 2.26 – 2.41 (2 H, m), 2.99 (1 H, t, $J = 8.7$ Hz), 3.61 – 3.70 (1 H, m), 3.77 , 3.78 (each 3 H, s), 3.89 (1 H, dd, $J = 13.1$, 4.9 Hz), 4.07 (1 H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.48 – 4.58 (2 H, m), 5.31 (1 H, dd, $J = 15.4$, 8.7 Hz), 5.39 (1 H, ddd, $J = 11.8$, 6.2 , 3.1 Hz), 5.53 (1 H, ddd, $J = 15.3$, 10.4 , 4.6 Hz), 6.42 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.16 – 7.38 (5 H, m), 7.45 (1 H, s), 7.48 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -5.4 , -4.4 , -4.0 , -3.4 , 18.0 , 18.4 , 20.2 , 25.8 , 26.2 , 37.3 , 39.7 , 55.4 , 56.4 , 68.7 , 70.3 , 74.4 , 76.3 , 76.7 , 77.5 , 98.6 , 99.3 , 107.2 , 113.9 , 125.8 , 127.3 , 127.5 , 128.1 , 138.8 , 139.2 , 141.7 , 160.1 , 161.0 , 170.7 ; LRMS (APCI, *m/z*) 746 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$. The

C- β configuration of **196** was confirmed by NOE measurement between 1-OH and H-3, 5. The *C*- α configuration of **197** was confirmed by NOE measurement between H-3 and aromatic proton.

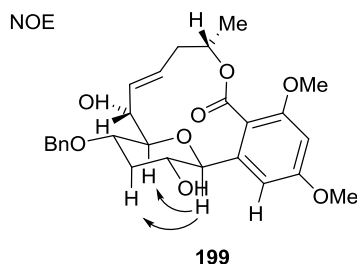


(4*S*,6*E*,8*R*,9*S*,10*S*,12*R*,13*S*)-10-Benzyloxy-9,13-epoxy-8,12-dihydroxy-16,18-dimethoxy-4-methyl-3-oxabicyclo[12.4.0]octadecane-1(14),6,15,17-tetraene-2-one (199**)**

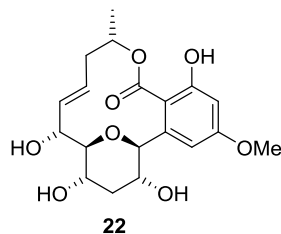


To a cooled solution of **196** (193 mg, 0.265 mmol) and Et₃SiH (0.212 mL, 1.33 mmol) in CH₂Cl₂ (6.00 mL) was added BF₃·Et₂O (0.168 mL, 1.33 mmol) at -20 °C, and the mixture was stirred at the same temperature for 1 h. Then the mixture was allowed to warm to rt, and stirred for another 1 h. To the mixture was added saturated aqueous NaHCO₃ (30 mL), and extracted with EtOAc (30 mL × 2). The extracts were washed with saturated aqueous NaCl (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2:1 hexane–EtOAc to EtOAc only) to afford **199** (108 mg, 84%) as a colorless amorphous powder; *R*_f = 0.38 (1:2 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm⁻¹) 3403, 1707, 1606, 1584, 1455, 1321, 1291, 1260, 1198, 1160, 1105, 1031, 967, 836, 748, 699; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (3 H, d, *J* = 6.7 Hz), 1.47–1.60 (1 H, m), 1.74 (1 H, d, *J* = 4.1 Hz), 2.10 (1 H, d, *J* = 6.7 Hz), 2.18–2.30 (1 H, m), 2.38 (1 H, dt, *J* = 13.8, 3.6 Hz), 2.59–2.70 (1 H, m), 3.34–3.50 (2 H, m), 3.78 (3 H, s), 3.80 (3 H, s), 4.02–4.17 (2 H, m), 4.43–4.48 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.50–4.54 (1 H, m), 4.70 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 5.27–5.41 (1 H, m), 5.53 (1 H, dd, *J* = 14.3, 7.7 Hz), 5.57–5.69 (1 H, m), 6.40 (1 H, d, *J* = 1.5 Hz), 6.42 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.28–7.43 (5 H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 20.5, 37.3, 37.4, 55.5, 56.0, 68.8, 70.3,

70.7, 72.3, 73.9, 84.3, 85.0, 98.5, 106.1, 115.8, 126.0, 127.87, 127.93, 128.6, 131.1, 137.8, 138.3, 159.0, 160.5, 168.2; LRMS (APCI, m/z) 485 $[M+H]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $C_{27}H_{32}O_8$ $[M+H]^+$ 485.2170, found 485.2172; $[\alpha]_D^{25} +153.1$ (c 0.5, $CHCl_3$). The C- β configuration of **199** was confirmed by NOE measurement between H-1 and H-3, 5.

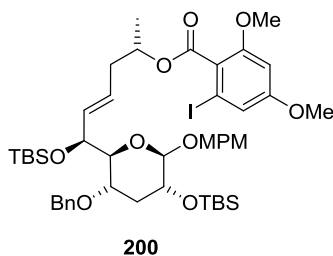


Synthesis of paecilomycin B, **22** (intramolecular nucleophilic addition route)



To a solution of **199** (10.0 mg, 0.0206 mmol) in CH_2Cl_2 (2.00 mL) was added BBr_3 (0.0410 mL, 0.0410 mmol, 1.0 M CH_2Cl_2 solution) at 0 °C, and the mixture was stirred at the same temperature for 15 min. To the mixture was added additional BBr_3 (0.0410 mL, 0.0410 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at the same temperature for another 15 min. To the mixture was added saturated aqueous $NaHCO_3$ (10 mL), and extracted with 1:1 EtOAc–THF (20 mL \times 2). The combined extract was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (9:1 to 6:1 $CHCl_3$ –MeOH) to afford paecilomycin B (**22**) (4.2 mg, 54%) as a colorless amorphous solid; $R_f = 0.28$ (6:1 $CHCl_3$ –MeOH); 1H NMR (400 MHz, pyridine- d_5) 1.45 (3 H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.15–2.46 (3 H, m), 3.06 (1 H, dt, $J = 11.6, 4.4$ Hz), 3.57 (3 H, s), 4.13 (1 H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.16–4.28 (1 H, m), 4.47 (1 H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.09–5.24 (1 H, m), 5.54 (1 H, d, $J = 4.6$ Hz), 5.73–5.90 (1 H, m), 6.08–6.22 (1 H, m), 6.33 (1 H, dd, $J = 16.4, 5.6$ Hz), 6.66 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.71 (1 H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.79 (1 H, br. s.), 6.97 (1 H, br. s.), 11.87 (1 H, s) identical with literature data²⁰; ^{13}C NMR (100 MHz, pyridine- d_5) δ 21.0, 37.8, 44.7, 55.1, 66.7, 68.9, 69.9, 71.4, 87.2, 89.2, 101.7, 107.6, 116.6, 134.9, 141.6, 157.9, 160.3, 169.5 identical with literature data²⁰; LRMS (APCI, m/z) 381 $[M+H]^+$.

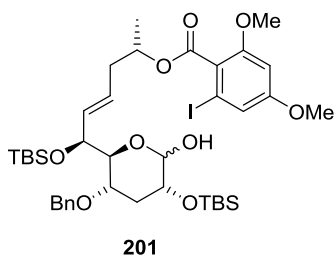
[(*E*,1*S*,5*S*)-5-[(2*S*,3*S*,5*R*,6*S*)-3-Benzoyloxy-5-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-6-(4-methoxyphenoxy)tetrahydropyran-2-yl]-5-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-1-methyl-pent-3-enyl] 2-iodo-4,6-dimethoxybenzoate (200**)**



To a suspension of **192** (2.13 g, 2.51 mmol) in DMF (21.0 mL) were added imidazole (513 mg, 7.54 mmol) and TBSCl (757 mg, 5.02 mmol), and the mixture was stirred at 80 °C for 2 h. After cooling, to the mixture were added additional imidazole (256 mg, 3.76 mmol) and TBSCl (379 mg, 2.51 mmol) and stirred at 80 °C for another 1 h. After cooling, to the mixture were added H₂O (100 mL), and extracted with EtOAc (100 mL × 2). The extracts were washed with H₂O (100 mL) and saturated aqueous NaCl (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane only to 6:1 hexane–EtOAc) to afford **200** (2.21 g, 92%) as a colorless syrup; *R*_f = 0.24 (6:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm⁻¹) 2929, 1728, 1597, 1561, 1507, 1461, 1258, 1215, 1159, 1085, 1039, 832, 775, 753, 697; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -0.01, 0.02, 0.11, 0.14 (each 3 H, s), 0.88 (18 H, s), 1.35 (3 H, d, *J* = 6.2 Hz), 1.57 (1 H, q, *J* = 11.8 Hz), 2.34 (1 H, dt, *J* = 14.3, 7.0 Hz), 2.44–2.57 (2 H, m), 3.34 (1 H, dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz), 3.65–3.84 (2 H, m), 3.71, 3.76, 3.78 (each 3 H, s), 4.42–4.52 (2 H, m), 4.58–4.69 (2 H, m), 5.17 (1 H, sxt, *J* = 6.4 Hz), 5.64–5.75 (1 H, m), 5.80 (1 H, dd, *J* = 18.0, 7.7 Hz), 6.39 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.79 (2 H, d, *J* = 9.3 Hz), 6.89 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.93 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.27–7.40 (5 H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.8, -4.5, -4.3, -3.5, 18.1, 18.3, 19.5, 25.8, 26.1, 37.8, 38.5, 55.68, 55.69, 55.9, 69.0, 70.7, 71.7, 72.2, 82.5, 92.6, 99.0, 104.0, 114.4, 115.1, 117.6, 123.7, 126.8, 127.5, 127.6, 128.3, 134.5, 138.5, 151.8, 154.7, 157.7, 161.4, 166.93; LRMS (APCI, *m/z*) 980 [M+NH₄]⁺; HRMS (APCI, *m/z*) calcd for C₄₆H₆₇IO₁₀Si₂ [M+NH₄]⁺ 980.3656, found 980.3668; [α]_D²⁵ -1.89 (*c* 0.5, CHCl₃).

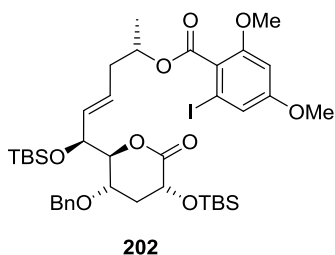
(*E*,1*S*,5*S*)-5-[(2*S*,3*S*,5*R*)-3-Benzoyloxy-5-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-6-hydroxy-tetrahydropyran-2-yl]-5-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-1-methyl-pent-3-

enyl] 2-iodo-4,6-dimethoxybenzoate (**201**)



To a cooled solution of **200** (2.01 g, 2.09 mmol) in 2:3:2 toluene–CH₃CN–H₂O (70.0 mL) was added CAN (4.58 g, 8.35 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred vigorously at the same temperature for 30 min. The mixture was quenched by saturated aqueous NaHCO₃ (200 mL), and extracted with EtOAc (100 mL × 2). The combined extract was washed with saturated aqueous NaHCO₃ (100 mL), and saturated aqueous NaCl (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (9:1 to 5:1 hexane–EtOAc) to afford **201** (1.22 g, 68%) as a slightly yellow syrup; *R_f* = 0.18 (5:1 hexane–EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3:2 anomeric mixture; LRMS (APCI, *m/z*) 874 [M+NH₄]⁺.

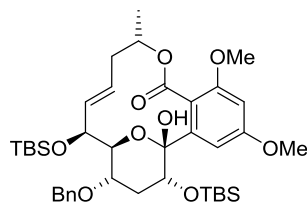
Synthesis of [(*E*,1*S*,5*S*)-5-[(2*S*,3*S*,5*R*)-3-benzyloxy-5-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-6-oxo-tetrahydropyran-2-yl]-5-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-1-methyl-pent-3-enyl]2-iodo-4,6-dimethoxybenzoate (**202**)



To a solution of **201** (1.16 g, 1.35 mmol) in CH₂Cl₂ (24.0 mL) was added Dess–Martin periodinane (689 mg, 1.62 mmol) at rt, and the mixture was stirred at the same temperature for 16 h. The reaction mixture was treated with 4:1 saturated aqueous NaHCO₃–saturated aqueous Na₂S₂O₃ (100 mL), and extracted with EtOAc (100 mL × 2). The organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO₃ (100 mL), and saturated aqueous NaCl (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (9:1 to 6:1 hexane–EtOAc) to afford **202** (1.11 g, 96%) as a

colorless syrup; $R_f = 0.24$ (5:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 2929, 1757, 1728, 1597, 1561, 1461, 1259, 1214, 1185, 1159, 1099, 1030, 834, 777, 753, 697; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ –0.01 (6 H, s), 0.10, 0.15 (each 3 H, s), 0.84, 0.90 (each 9 H, s), 1.34 (3 H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.90–2.07 (1 H, m), 2.27–2.46 (2 H, m), 2.47–2.57 (1 H, m), 3.72, 3.79 (each 3 H, s), 3.96 (1 H, ddd, $J = 9.9, 7.6, 5.6$ Hz), 4.11 (1 H, dd, $J = 10.8, 5.1$ Hz), 4.23 (1 H, dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz), 4.27 (1 H, dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz), 4.48 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.65 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 5.15 (1 H, sxt, $J = 6.3$ Hz), 5.64–5.88 (2 H, m), 6.41 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.89 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.28–7.40 (5 H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ –5.5, –4.67, –4.65, –3.7, 18.1, 18.3, 19.3, 25.7, 25.9, 34.3, 38.4, 55.7, 55.9, 66.6, 70.9, 71.2, 71.9, 73.2, 86.0, 92.5, 99.0, 115.1, 123.7, 127.8, 128.0, 128.5, 128.6, 132.8, 137.6, 157.7, 161.4, 166.9, 171.1; LRMS (APCI, m/z) 855 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{59}\text{IO}_9\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 855.2815, found 855.2826; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +45.1$ (c 0.5, CHCl_3).

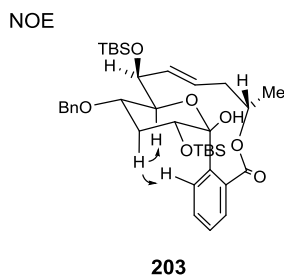
(4*S*,6*E*,8*S*,9*S*,10*S*,12*R*,13*R*)-10-Benzyloxy-8,12-bis[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-9,13-epoxy-13-hydroxy-16,18-dimethoxy-4-methyl-3-oxabicyclo[12.4.0]octadecane-1(14),6,15,17-tetraene-2-one (203)



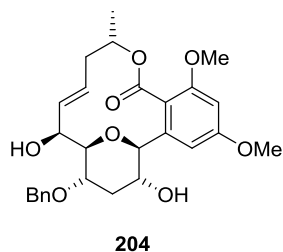
203

In a 50 mL round-bottom flask equipped with a nitrogen balloon, 1-bromo-2,4,6-triisopropylbenzene (200 mg, 0.706 mmol) was placed and the flask was evacuated and backfilled with nitrogen twice. THF (2.82 mL) was charged into the flask, and was cooled to -78 °C. 1.64 M *n*BuLi (0.431 mL, 0.706 mmol) was added into the flask, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. To the mixture was added dropwise over 5 min a solution of **202** (201 mg, 0.235 mmol), which was beforehand dried azeotropically with toluene, in THF (0.710 mL) at -78 °C, and then the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (20 mL), and extracted with EtOAc (20 mL $\times 2$). The combined extract was washed with saturated aqueous NaCl (20 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo.

The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane only to 9:1 hexane–EtOAc) to afford **203** (131 mg, 76%) as a colorless amorphous solid; $R_f = 0.42$ (6:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm^{-1}) 3265, 2928, 1680, 1601, 1460, 1300, 1163, 1090, 1061, 1010, 969, 835, 780, 697, 661; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.01, 0.03, 0.04, 0.17 (each 3 H, s), 0.90, 0.93 (each 9 H, s), 1.36 (3 H, d, $J = 6.2$ Hz), 2.00–2.21 (2 H, m), 2.29–2.41 (1 H, m), 2.54 (1 H, dt, $J = 12.0, 5.1$ Hz), 2.85 (1 H, dd, $J = 9.3, 1.0$ Hz), 3.76 (3 H, s), 3.78–3.85 (4 H, m), 3.90 (1 H, dd, $J = 13.4, 4.6$ Hz), 4.42 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.49–4.55 (1 H, m), 4.65 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 5.24–5.43 (2 H, m), 5.62–5.79 (1 H, m), 6.41 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.13 (1 H, s), 7.19–7.37 (5 H, m), 7.51 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -5.5, -4.9, -4.3, -3.7, 18.1, 18.5, 20.2, 25.9, 26.2, 36.1, 38.6, 55.4, 56.3, 68.7, 69.3, 69.6, 72.3, 74.8, 77.6, 99.0, 99.1, 107.1, 114.2, 124.4, 127.3, 127.5, 128.3, 135.8, 138.4, 142.2, 159.8, 160.7, 170.8; LRMS (APCI, m/z) 711 $[\text{M}-\text{OH}]^+$; HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{60}\text{O}_9\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 729.3849, found 729.3839; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +78.8$ (c 0.5, CHCl_3). The $C-\alpha$ configuration of **203** was confirmed by NOE measurement between H-3 and aromatic proton.

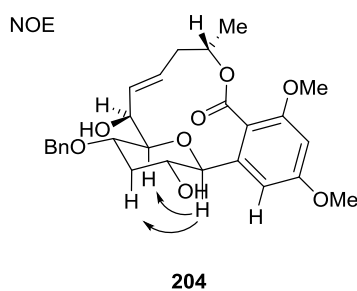


(4S,6E,8S,9S,10S,12R,13S)-10-Benzyloxy-9,13-epoxy-8,12-dihydroxy-16,18-dimethoxy-4-methyl-3-oxabicyclo[12.4.0]octadecane-1(14),6,15,17-tetraene-2-one (204)

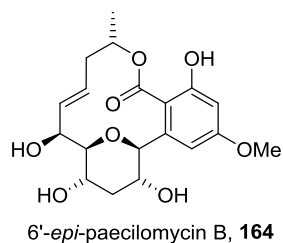


To a cooled solution of **203** (50.0 mg, 0.0686 mmol) and Et_3SiH (0.055 mL, 0.344 mmol) in CH_2Cl_2 (5.00 mL) was added $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.044 mL, 0.347 mmol) at -20 °C, and the mixture was stirred at the same temperature for 4 h. To the mixture was added saturated aqueous NaHCO_3 (20 mL), and extracted with EtOAc (20 mL \times 2). The combined extract was washed

with saturated aqueous NaCl (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The obtained syrup was dissolved with MeOH (3.00 mL), and to the mixture was added methanesulfonic acid (0.010 mL, 0.154 mmol) at rt, and the mixture was stirred at the same temperature for 2 h. To the mixture was added saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL), and extracted with EtOAc (20 mL × 2). The extracts were washed with saturated aqueous NaCl (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (4:1 to 1:1 hexane–EtOAc) to afford **204** (12.9 mg, 39%) as a colorless solid; *R*_f = 0.26 (1:1 hexane–EtOAc); IR (ATR, cm⁻¹) 3434, 2934, 1697, 1604, 1585, 1289, 1247, 1201, 1163, 1110, 1087, 1050, 1023, 984, 844, 833, 746, 699, 460; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (3 H, d, *J* = 6.2 Hz), 1.58 (1 H, q, *J* = 11.3 Hz), 1.84 (1 H, d, *J* = 4.6 Hz), 2.21 (1 H, ddd, *J* = 13.4, 11.1, 7.5 Hz), 2.33–2.43 (1 H, m), 2.71 (1 H, dt, *J* = 11.6, 4.5 Hz), 3.58 (1 H, dd, *J* = 9.3, 4.6 Hz), 3.76–3.85 (1 H, m), 3.78, 3.80 (each 3 H, s), 4.07 (1 H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.11 (1 H, d, *J* = 9.3 Hz), 4.22–4.36 (2 H, m), 4.50 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.71 (1 H, d, *J* = 10.8 Hz), 5.20–5.34 (1 H, m), 5.42 (1 H, dd, *J* = 15.9, 8.2 Hz), 5.70 (1 H, dt, *J* = 15.4, 7.2 Hz), 6.42 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.44 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.29–7.42 (5 H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 20.5, 36.0, 37.4, 55.5, 56.1, 68.5, 70.5, 72.9, 73.6, 75.6, 78.2, 85.3, 98.6, 106.5, 115.8, 128.2, 128.3, 128.7, 130.2, 131.1, 136.9, 138.4, 158.9, 160.6, 168.4; LRMS (APCI, *m/z*) 485 [M+H]⁺; HRMS (APCI, *m/z*) calcd for C₂₇H₃₂O₈ [M+H]⁺ 485.2170, found 485.2169; [α]_D²⁵ +215.1 (*c* 0.5, CHCl₃). The *C*-β configuration of **204** was confirmed by NOE measurement between H-1 and H-3, 5.

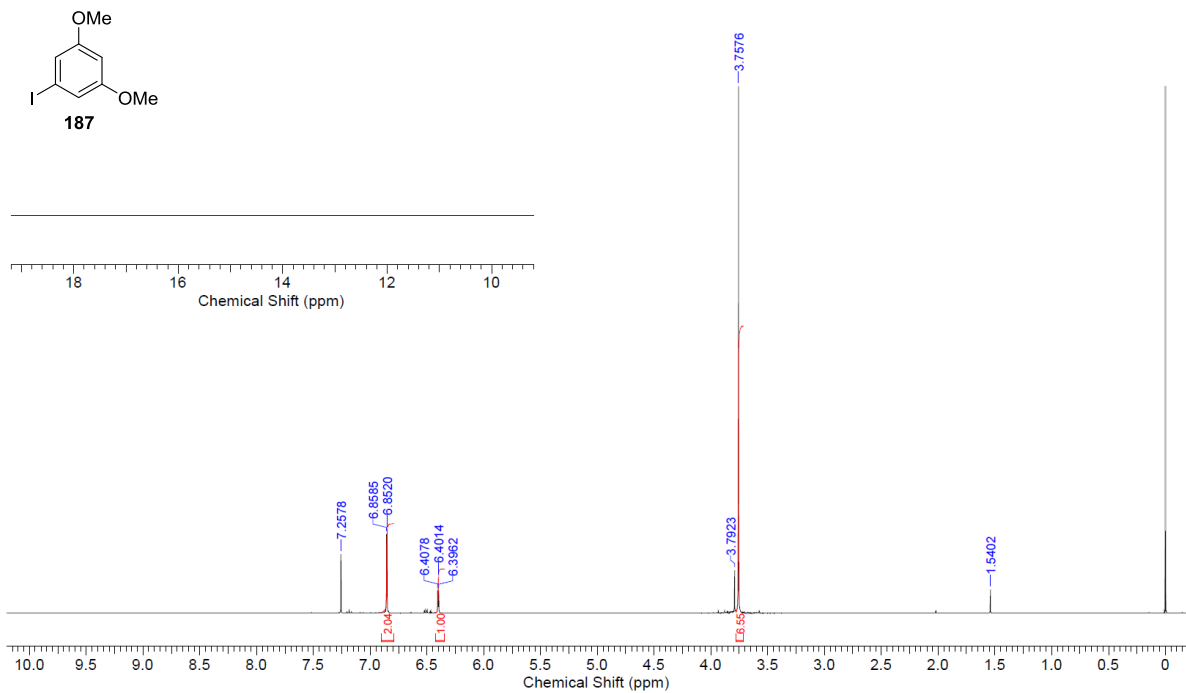


Synthesis of 6'-*epi*-paecilomycin B, **164** (intramolecular nucleophilic addition route)

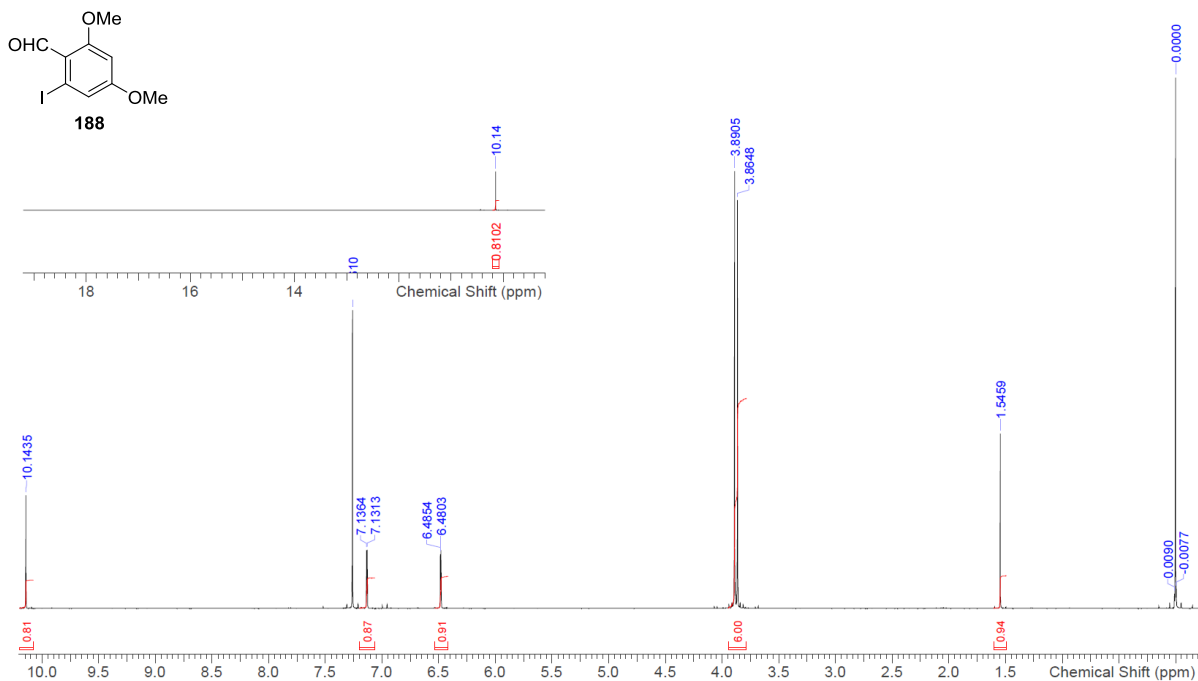


To a solution of **204** (10.0 mg, 0.0206 mmol) in CH₂Cl₂ (2.00 mL) was added BBr₃ (0.041 mL, 0.0410 mmol, 1.0 M CH₂Cl₂ solution) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 15 min, to the mixture was added additional BBr₃ (0.041 mL, 0.0410 mmol) and stirred at 0 °C for another 15 min. To the mixture was added saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL), and extracted with EtOAc (20 mL × 2). The extracts were washed with saturated aqueous NaCl (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (15:1 CHCl₃–MeOH) to afford 6'-*epi*-paecilomycin B (4.8 mg, 61%) as a colorless amorphous solid; ¹H NMR (400 MHz, pyridine-*d*₅) δ 1.44 (3 H, d, *J* = 6.2 Hz), 2.07–2.31 (2 H, m), 2.41–2.57 (1 H, m), 2.90–3.11 (1 H, m), 3.57 (3 H, s), 3.93 (1 H, dd, *J* = 9.2, 5.1 Hz), 4.43–4.57 (1 H, m), 4.61 (1 H, d, *J* = 8.7 Hz), 4.95–5.03 (1 H, m), 5.08–5.27 (1 H, m), 5.67 (1 H, dqin, *J* = 11.0, 5.6, 5.6, 5.6, 5.6 Hz), 5.88–6.08 (1 H, m), 6.18 (1 H, dd, *J* = 15.9, 8.7 Hz), 6.39 (1 H, s), 6.62 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.82 (1 H, d, *J* = 5.7 Hz), 6.89 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz), 11.89 (1 H, s) identical with 6'-*epi*-paecilomycin B, **164** (intramolecular NHK route); ¹³C NMR (100 MHz, pyridine-*d*₅) δ 20.8, 36.1, 44.1, 55.1, 67.1, 68.2, 72.7, 76.3, 81.6, 87.1, 101.6, 108.1, 115.7, 130.1, 132.8, 141.3, 158.4, 160.6, 169.6 identical with 6'-*epi*-paecilomycin B, **164** (intramolecular NHK route); LRMS (APCI, *m/z*) 381 [M+H]⁺.

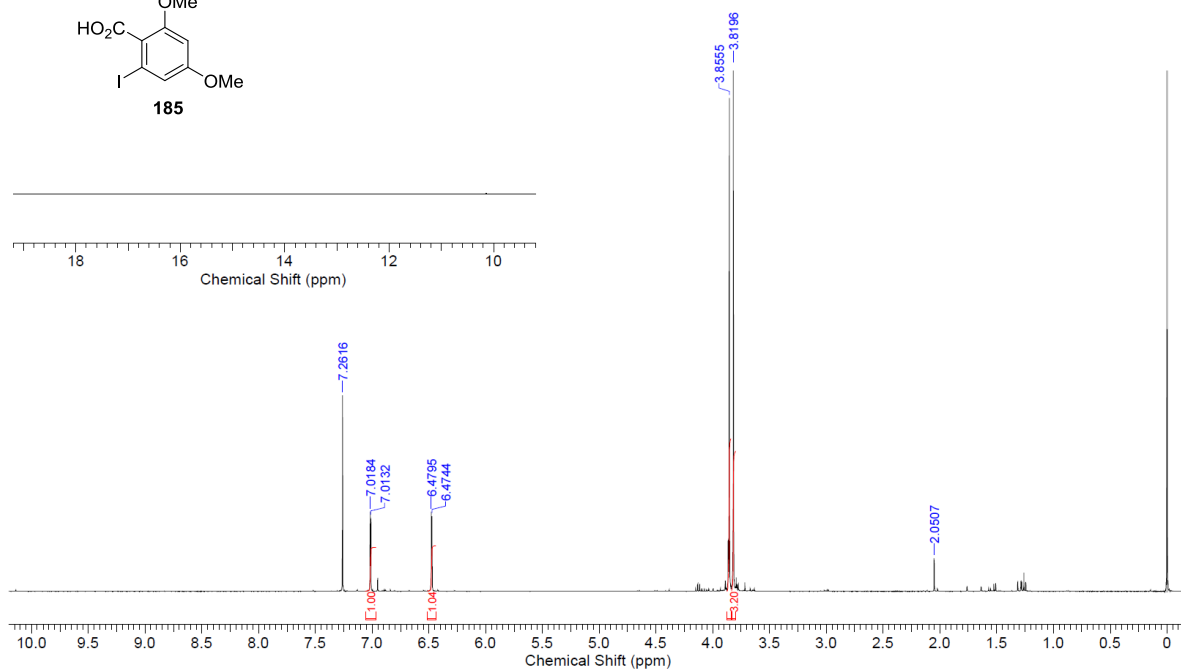
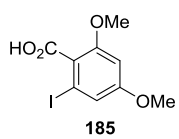
¹H NMR spectrum of **187** (400 MHz, CDCl₃)



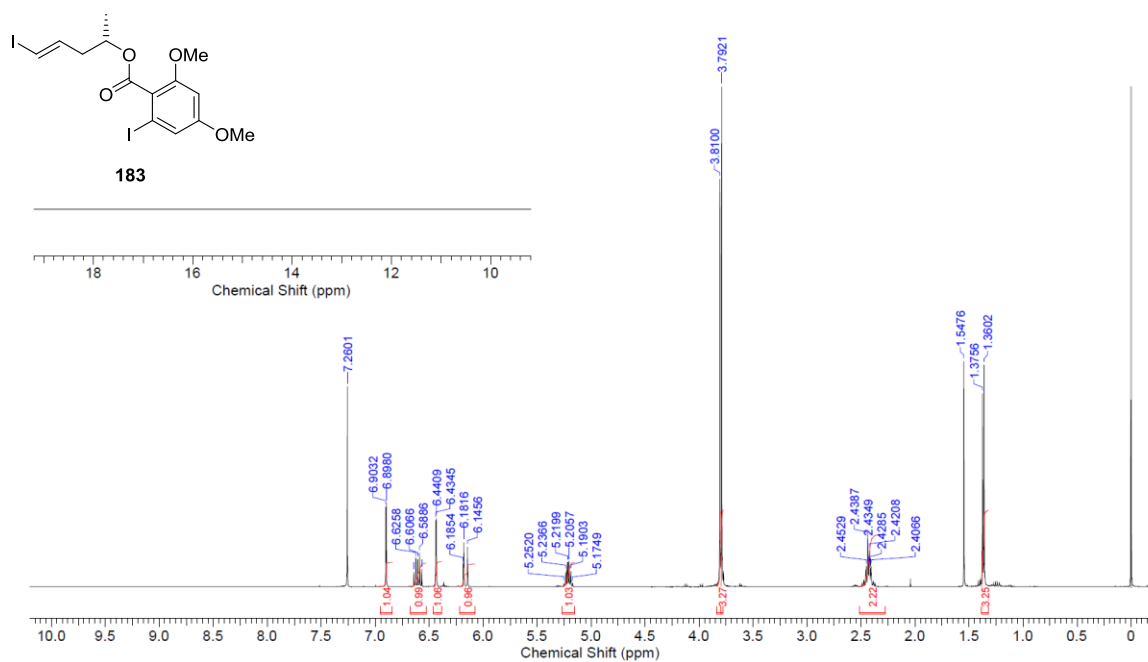
¹H NMR spectrum of **188** (400 MHz, CDCl₃)



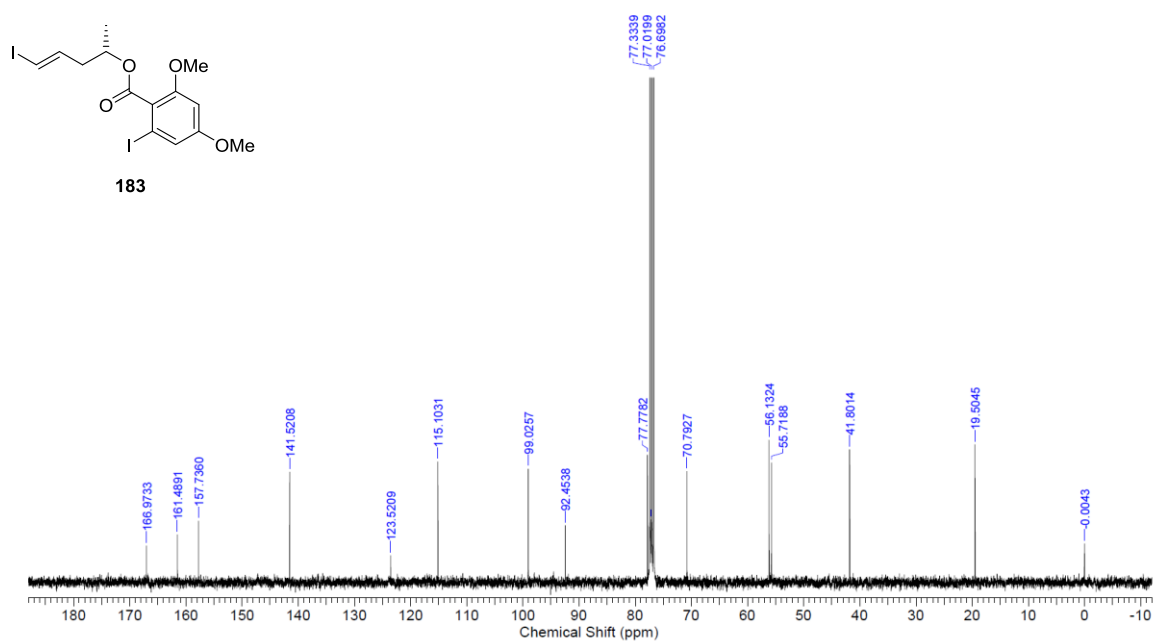
¹H NMR spectrum of **185** (400 MHz, CDCl₃)



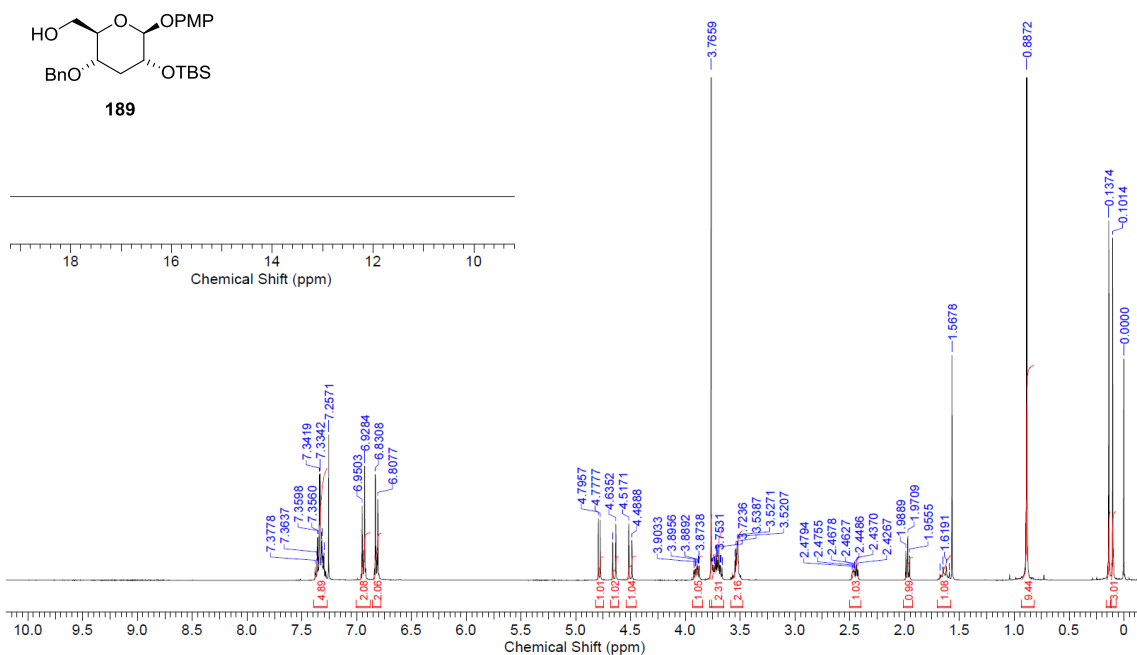
¹H NMR spectrum of **183** (400 MHz, CDCl₃)



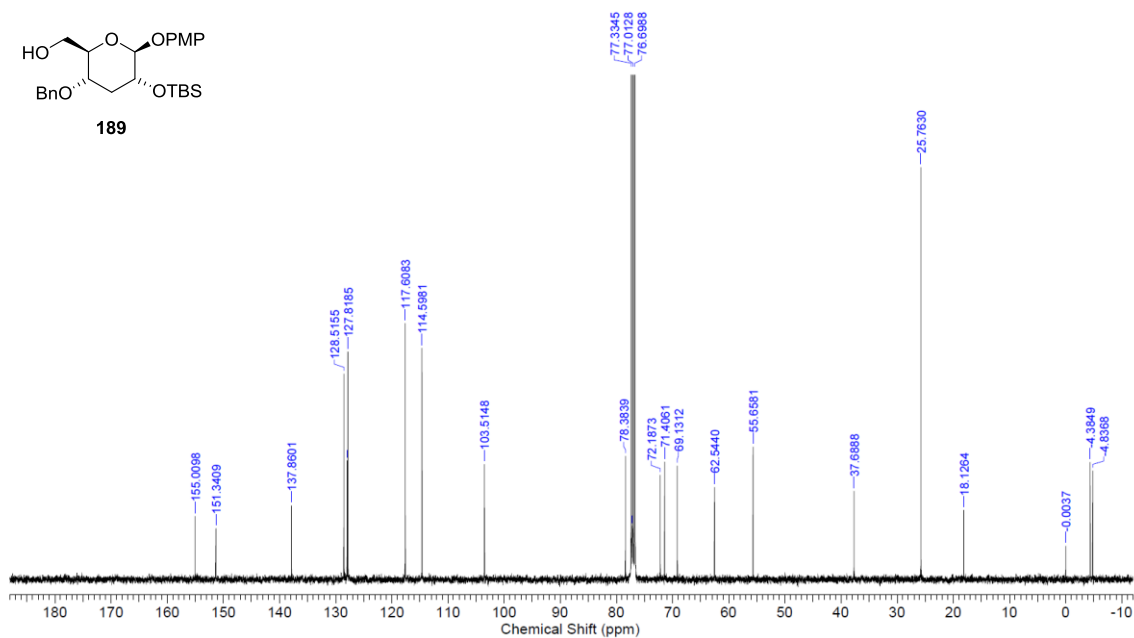
¹³C NMR spectrum of **183** (100 MHz, CDCl₃)



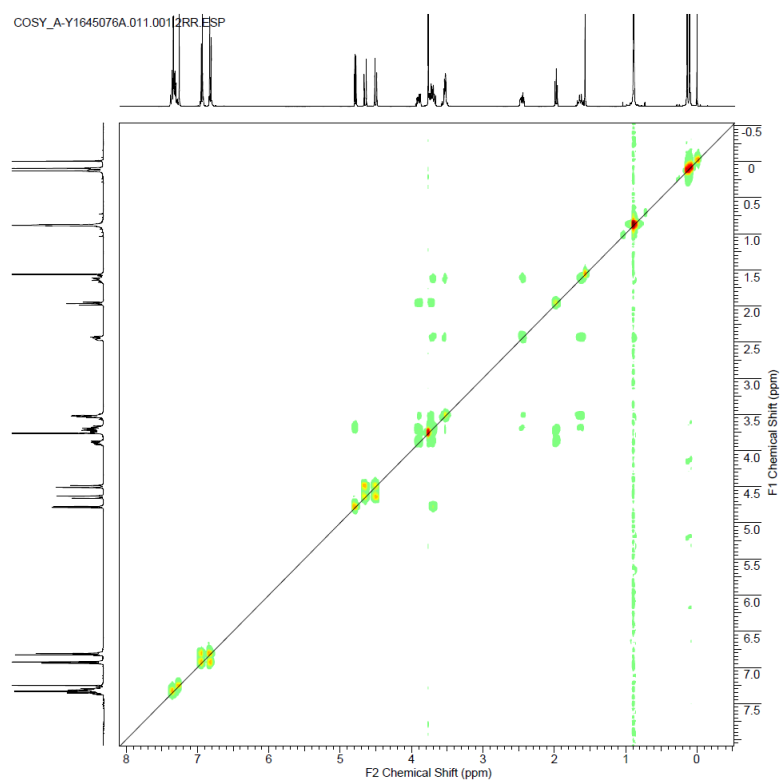
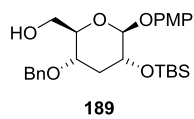
^1H NMR spectrum of **189** (400 MHz, CDCl_3)



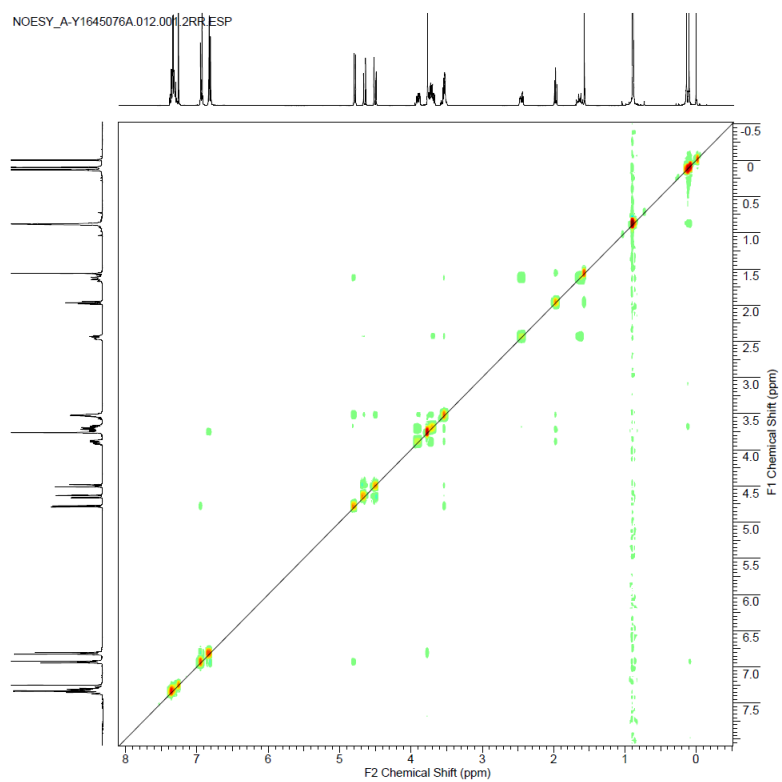
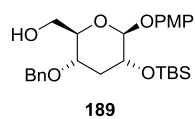
^{13}C NMR spectrum of **189** (100 MHz, CDCl_3)



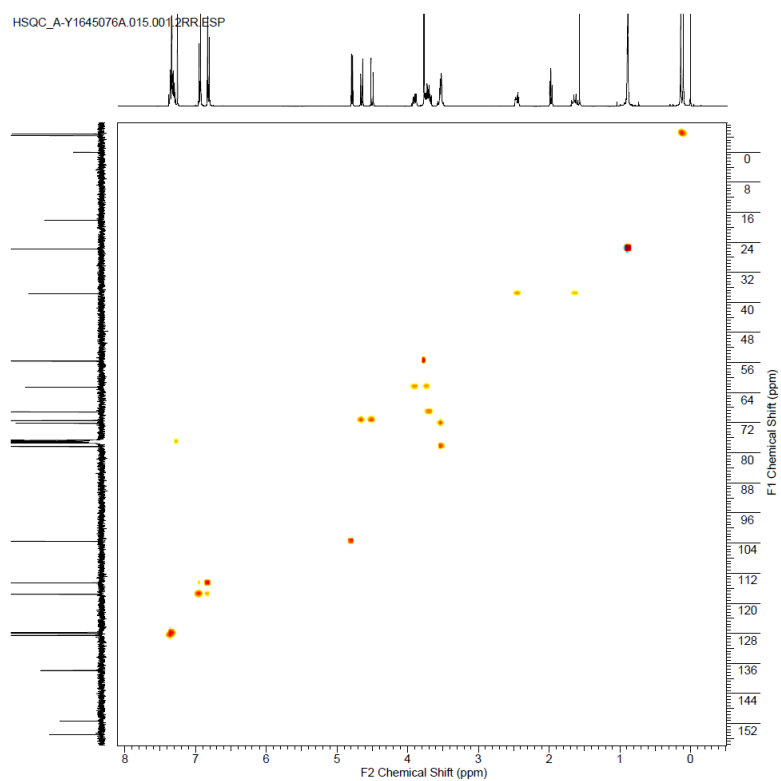
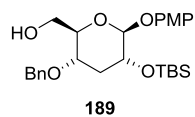
^1H - ^1H COSY spectrum of **189** (400 MHz, CDCl_3)



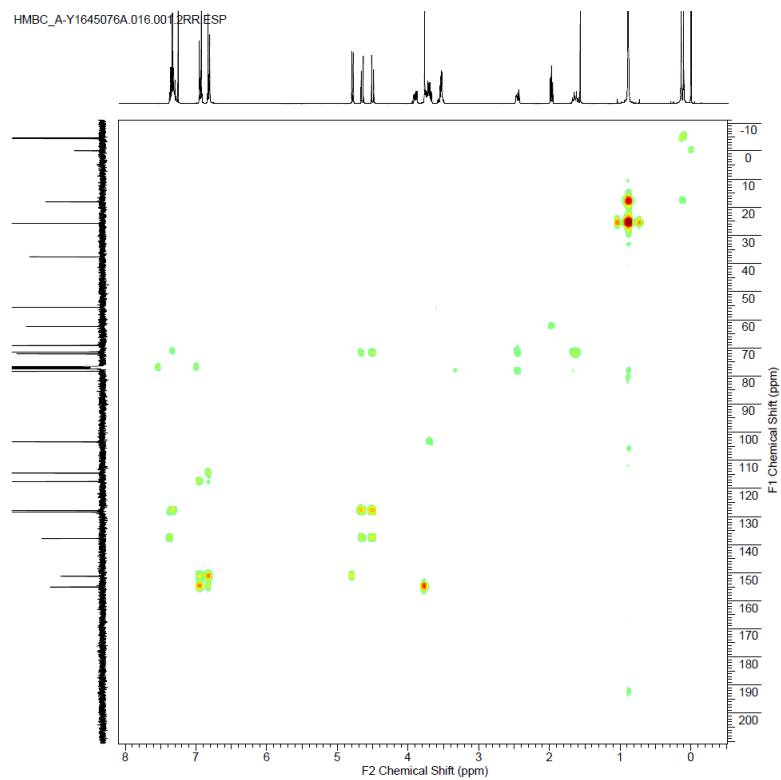
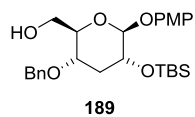
NOESY spectrum of **189** (400 MHz, CDCl_3)



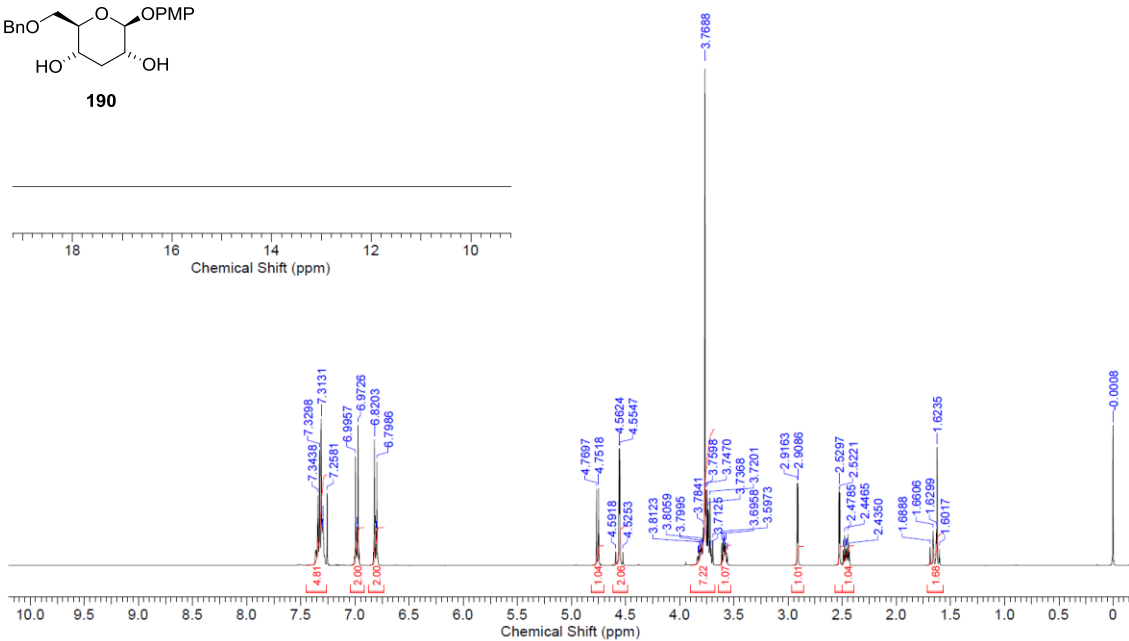
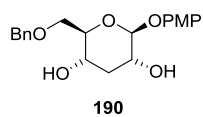
HSQC spectrum of **189** (400 MHz, CDCl₃)



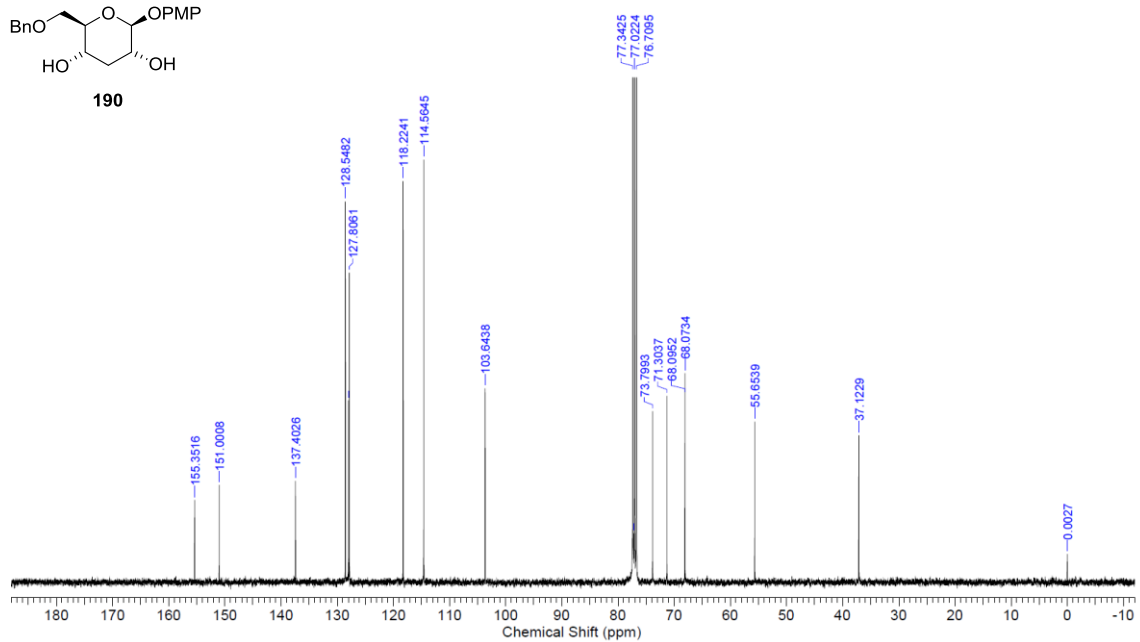
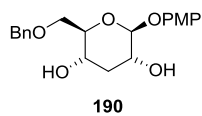
HMBC spectrum of **189** (400 MHz, CDCl₃)



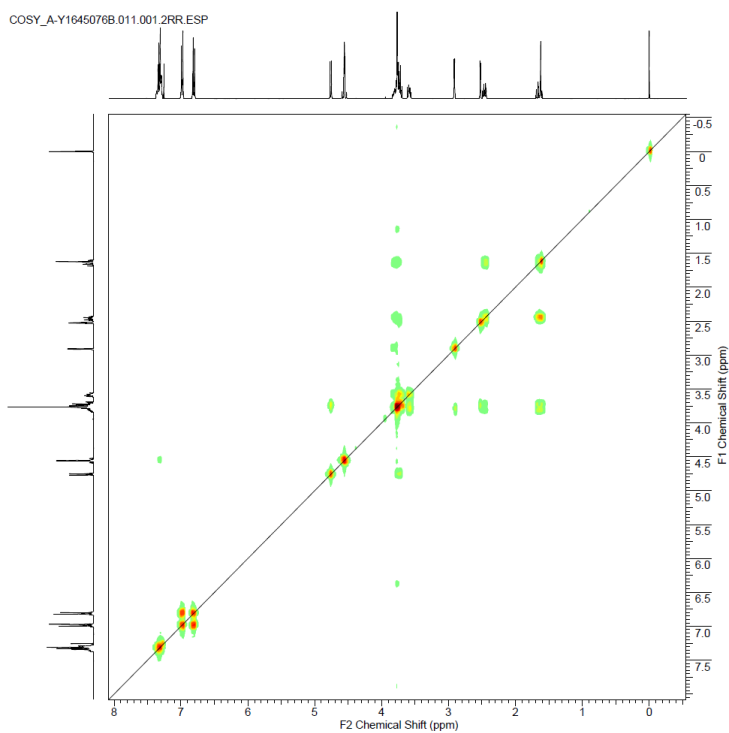
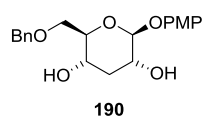
¹H NMR spectrum of **190** (400 MHz, CDCl₃)



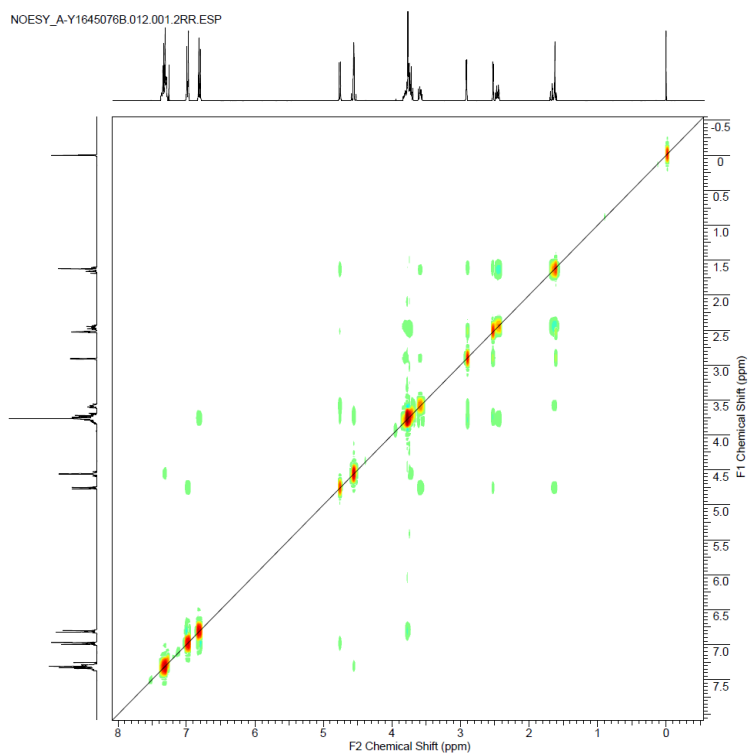
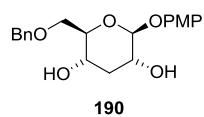
¹³C NMR spectrum of **190** (100 MHz, CDCl₃)



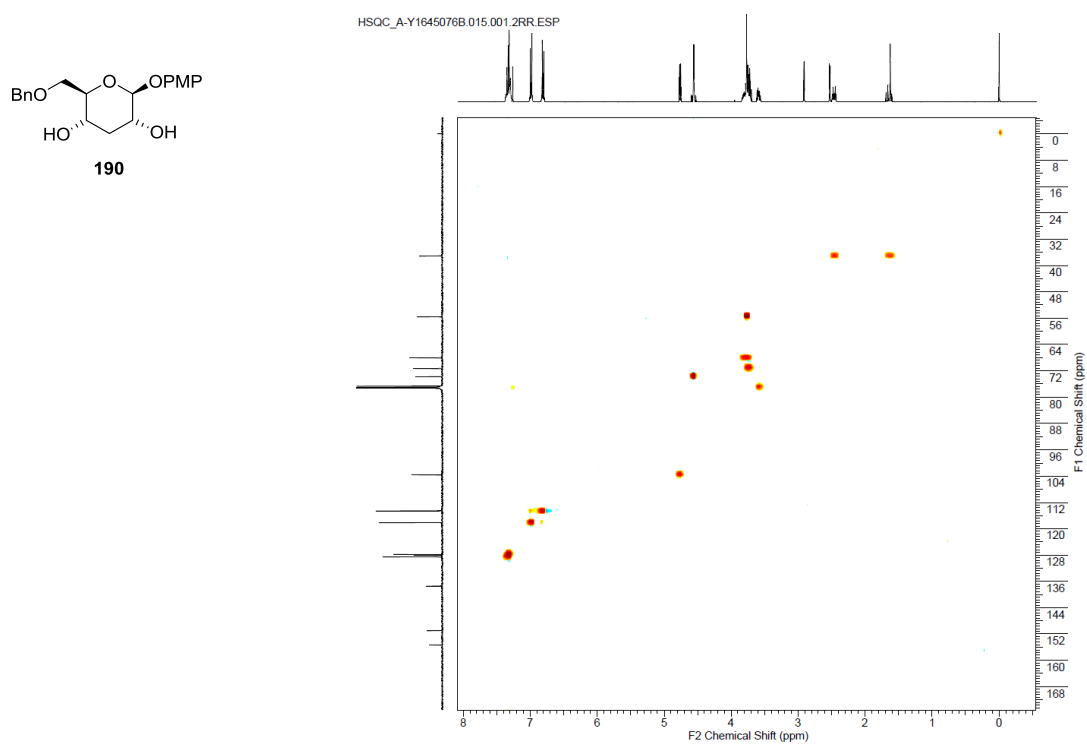
^1H - ^1H COSY spectrum of **190** (400 MHz, CDCl_3)



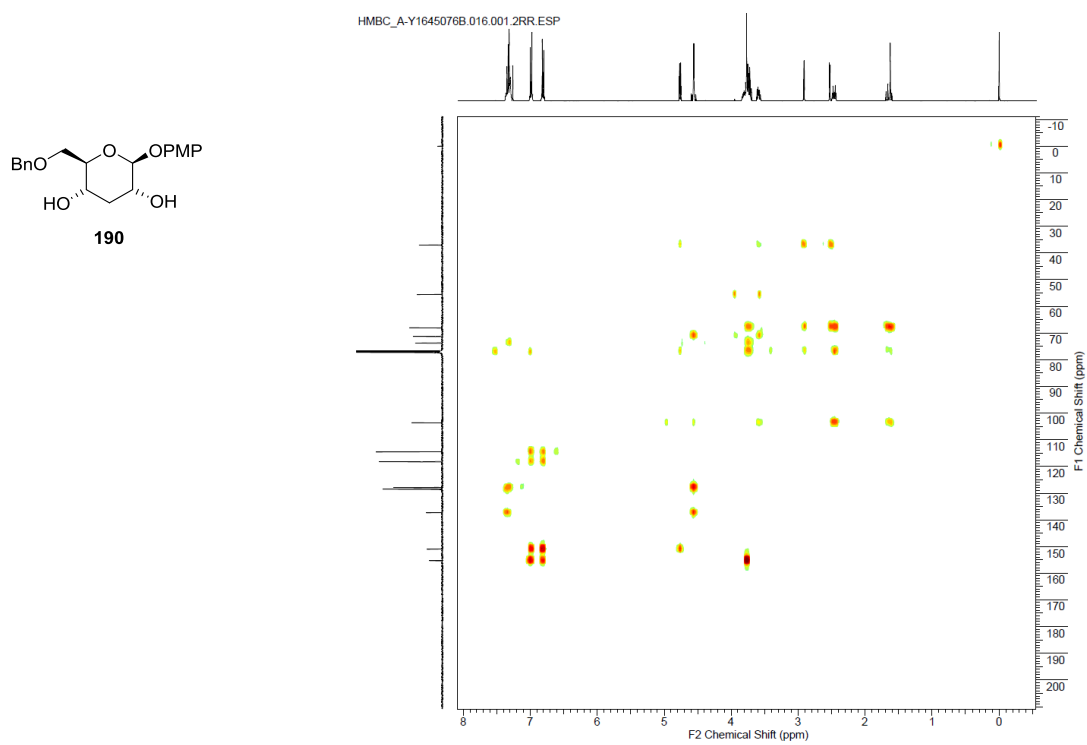
NOESY spectrum of **190** (400 MHz, CDCl_3)



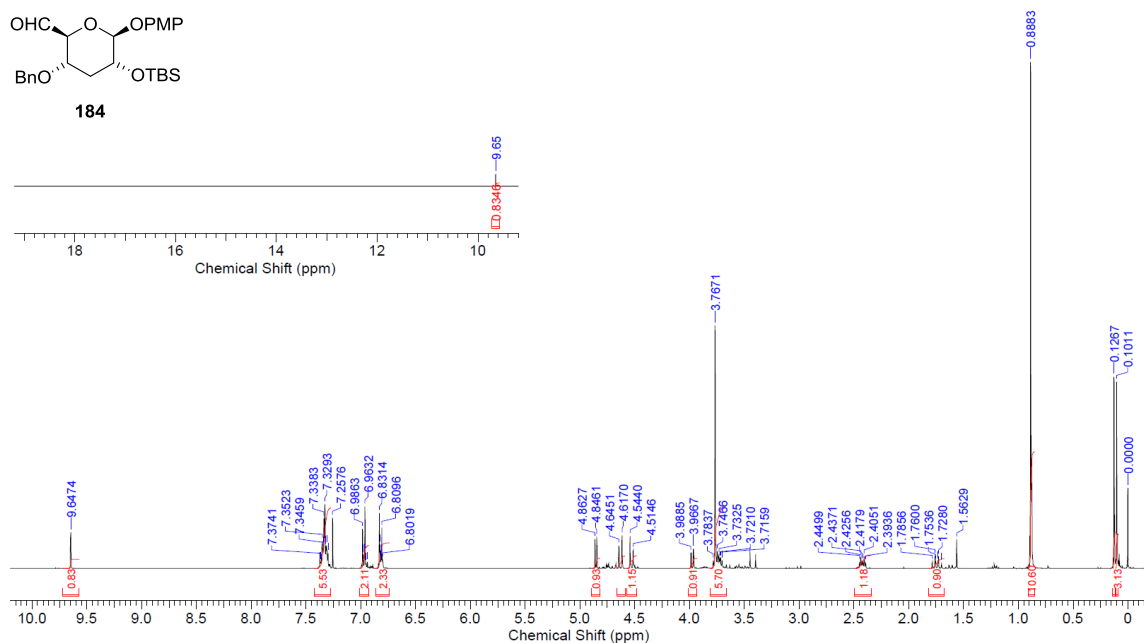
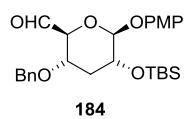
HSQC spectrum of **190** (400 MHz, CDCl₃)



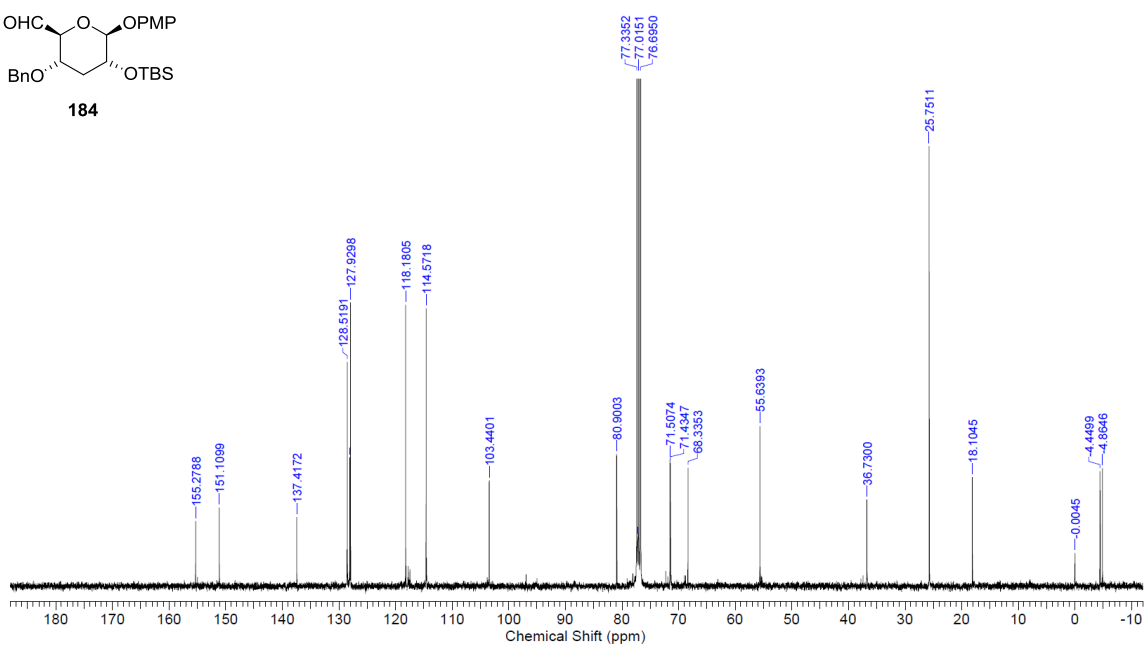
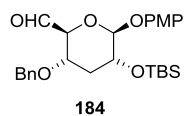
HMBC spectrum of **190** (400 MHz, CDCl₃)



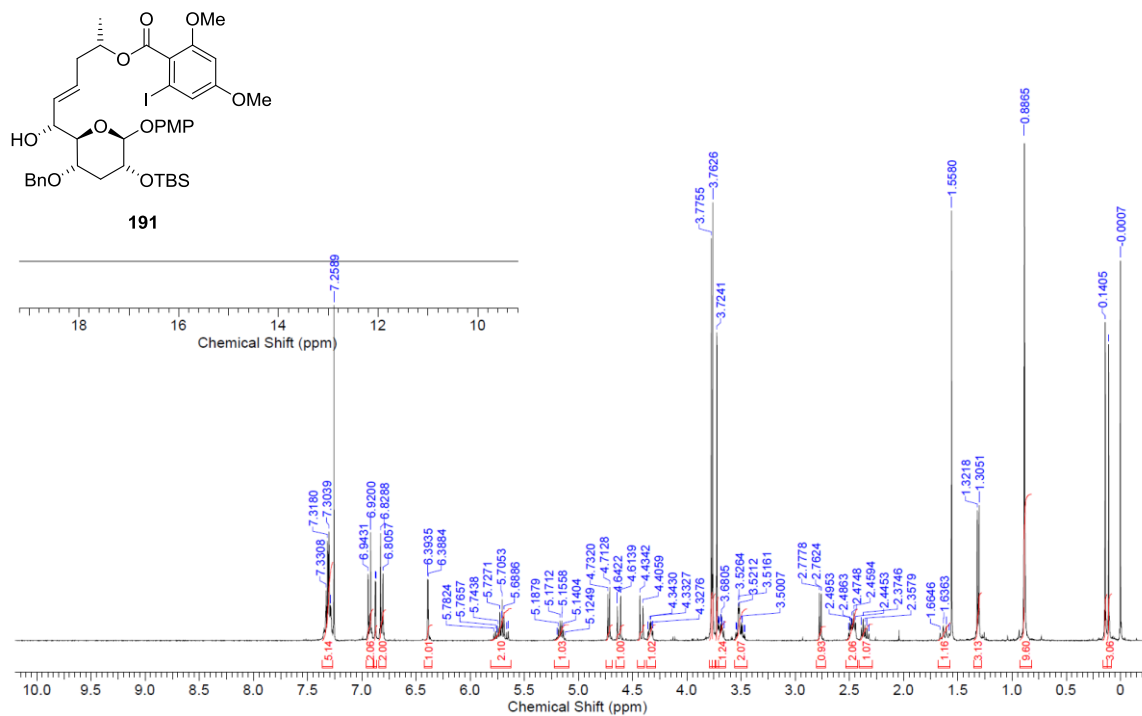
¹H NMR spectrum of **184** (400 MHz, CDCl₃)



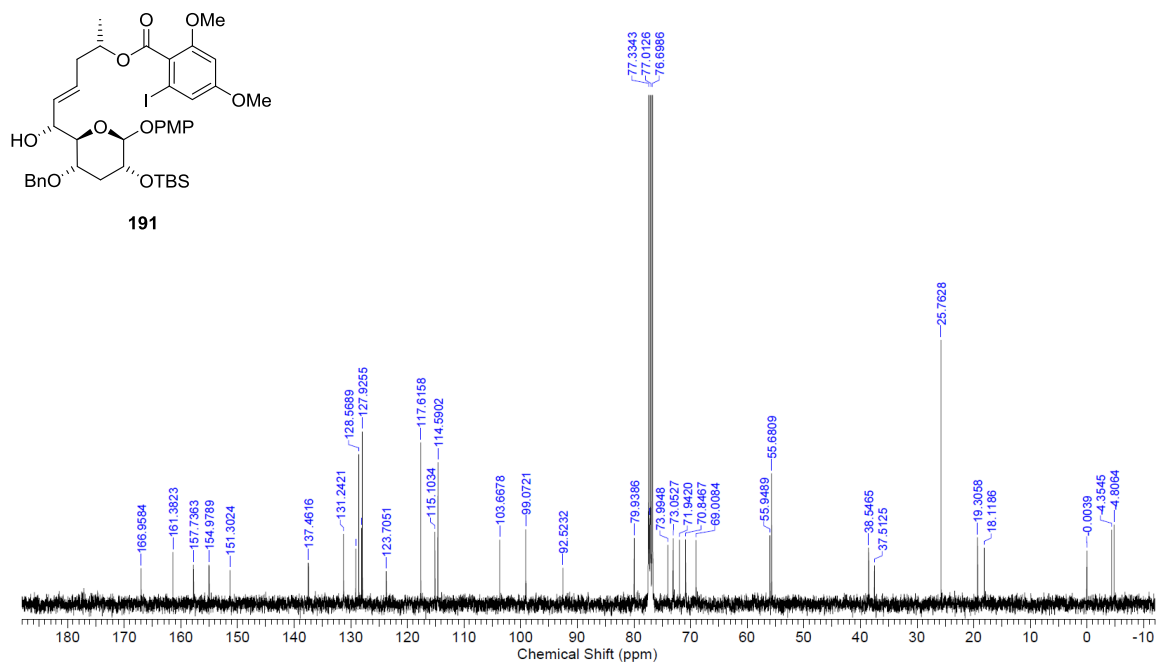
¹³C NMR spectrum of **184** (100 MHz, CDCl₃)



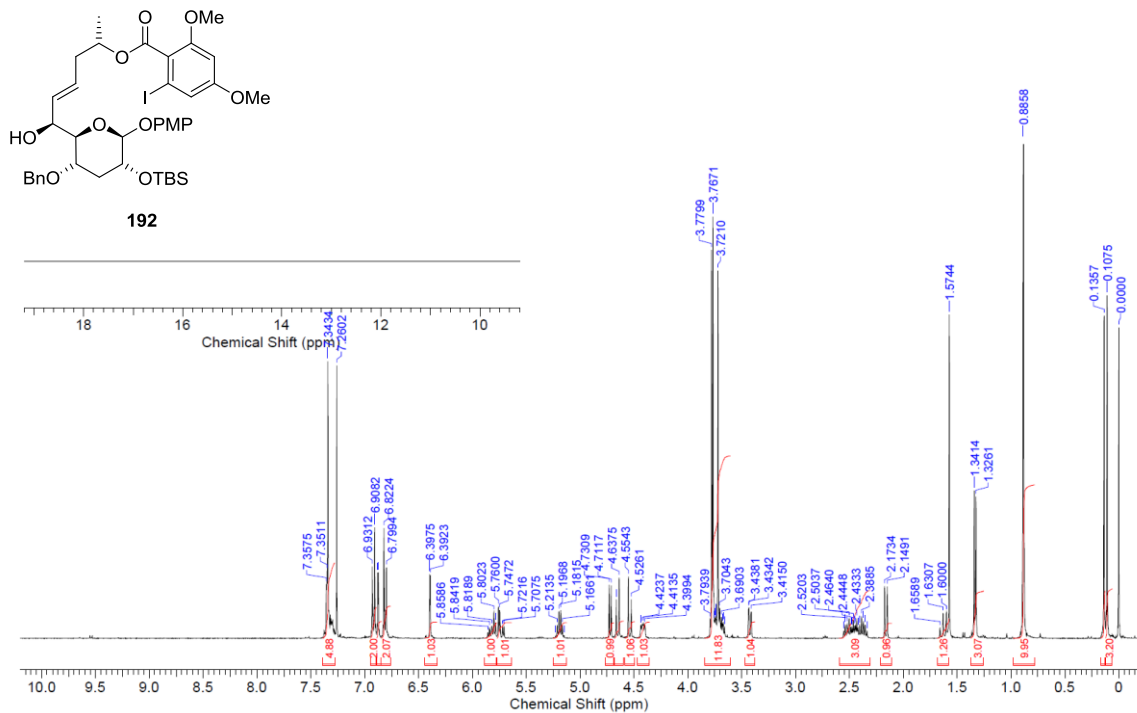
¹H NMR spectrum of **191** (400 MHz, CDCl₃)



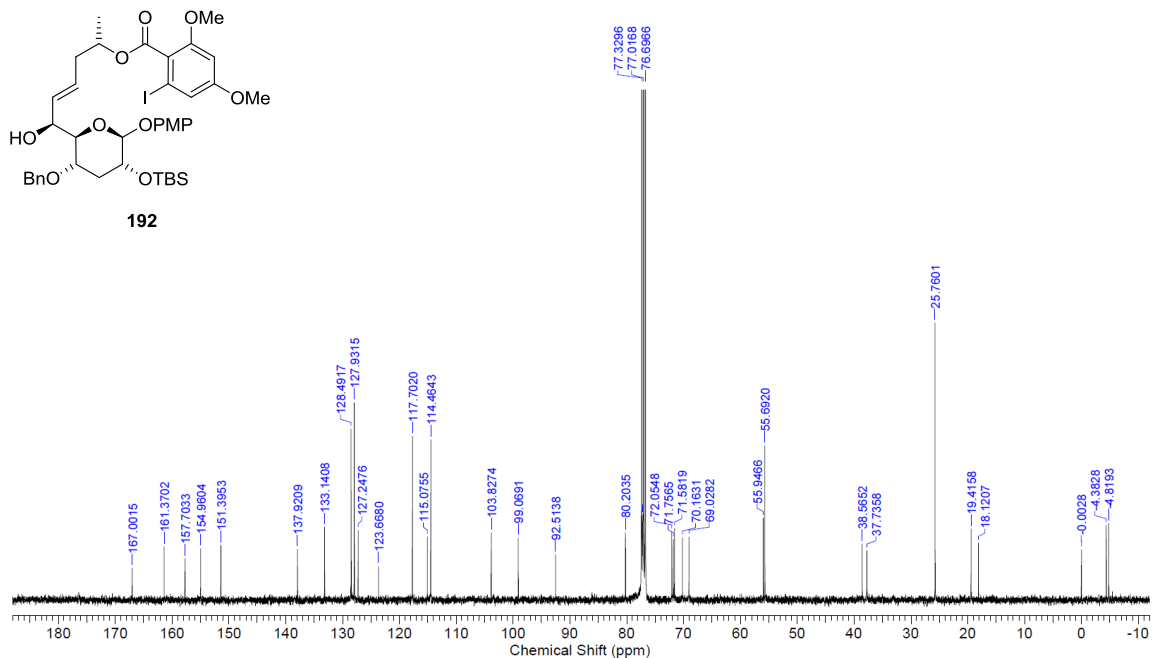
¹³C NMR spectrum of **191** (100 MHz, CDCl₃)



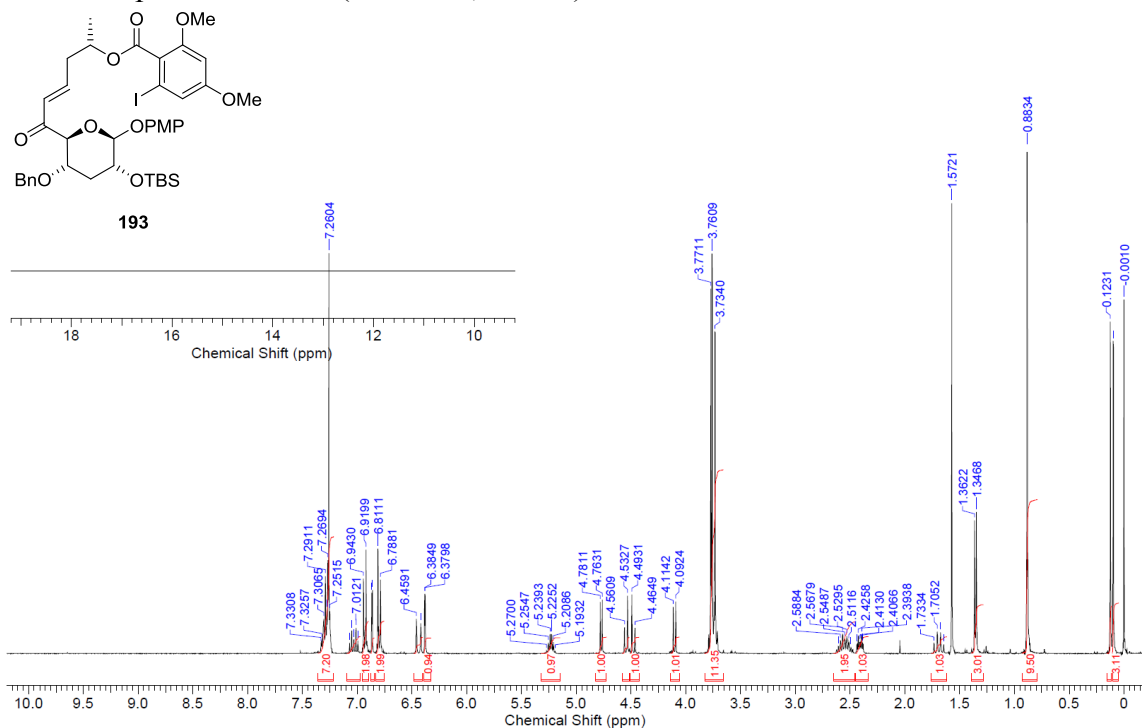
¹H NMR spectrum of **192** (400 MHz, CDCl₃)



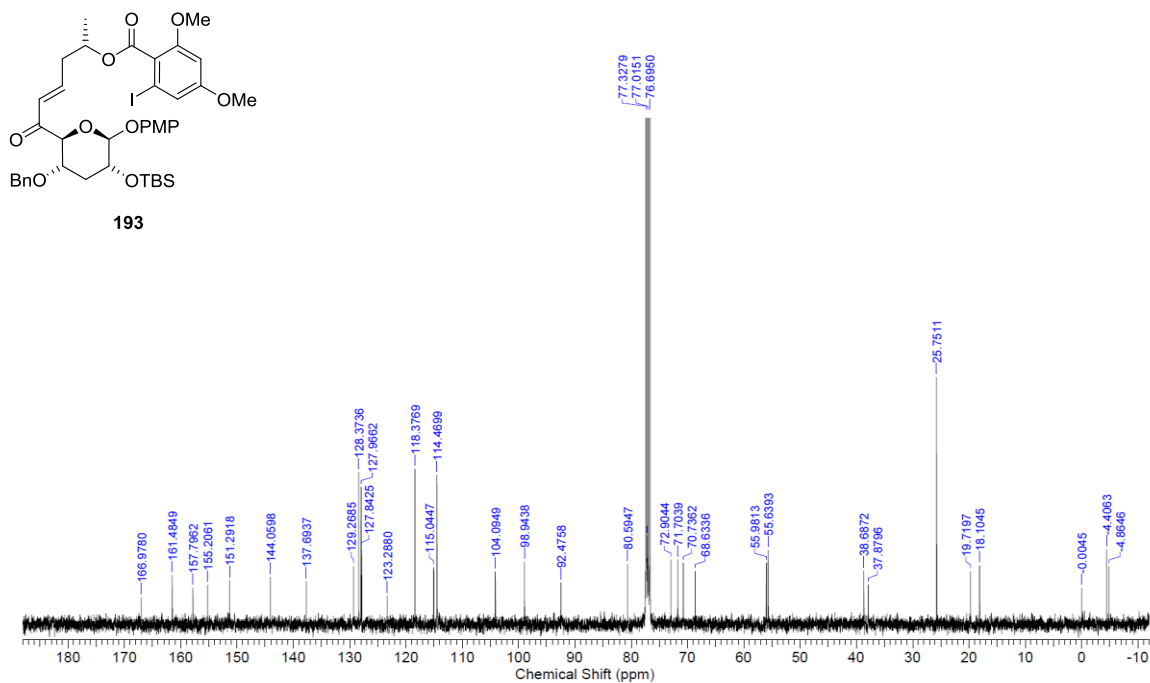
¹³C NMR spectrum of **192** (100 MHz, CDCl₃)



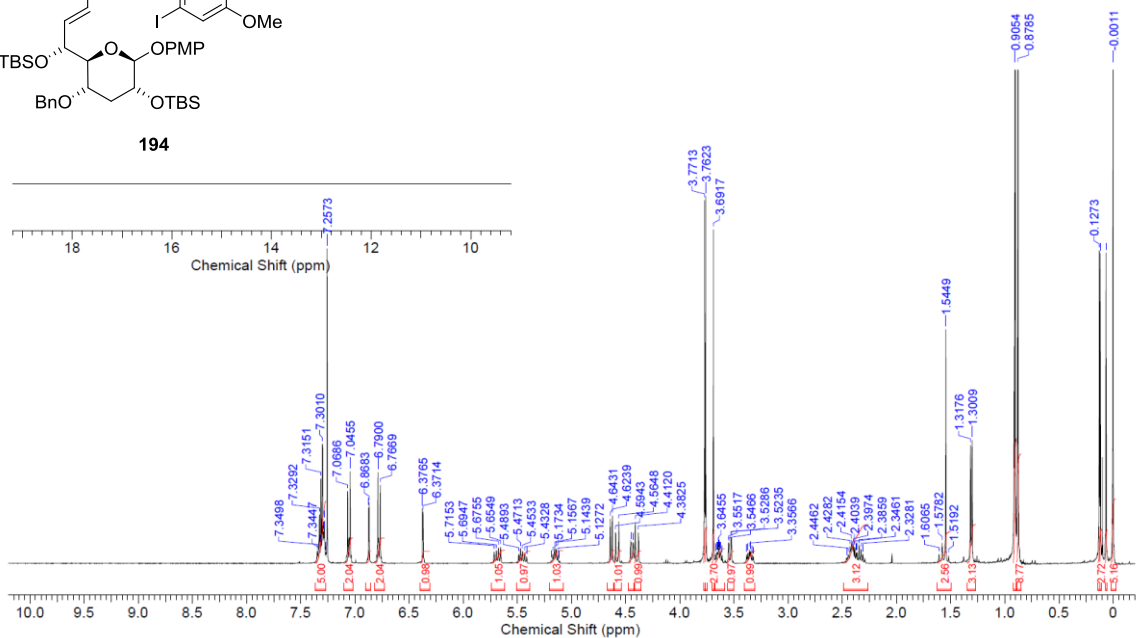
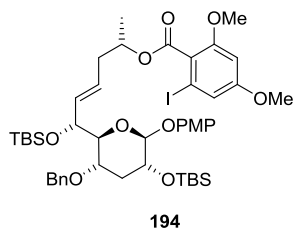
¹H NMR spectrum of **193** (400 MHz, CDCl₃)



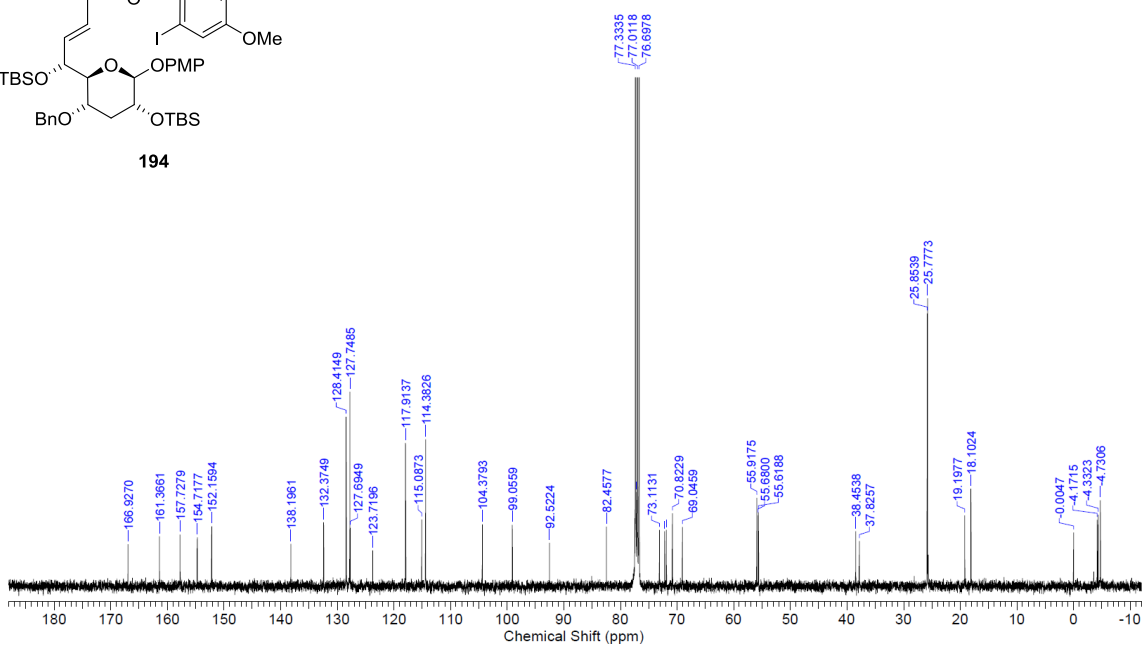
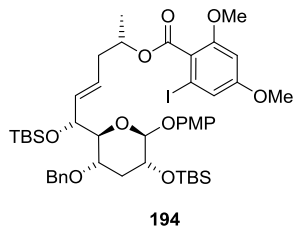
¹³C NMR spectrum of **193** (100 MHz, CDCl₃)



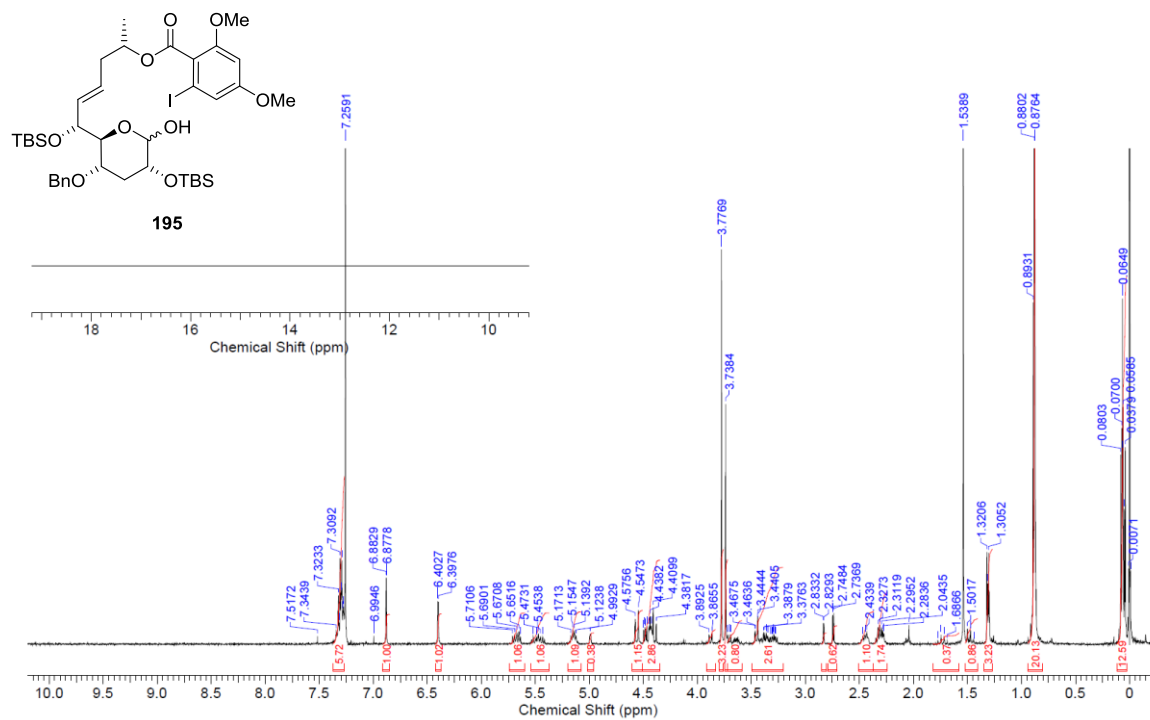
¹H NMR spectrum of **194** (400 MHz, CDCl₃)



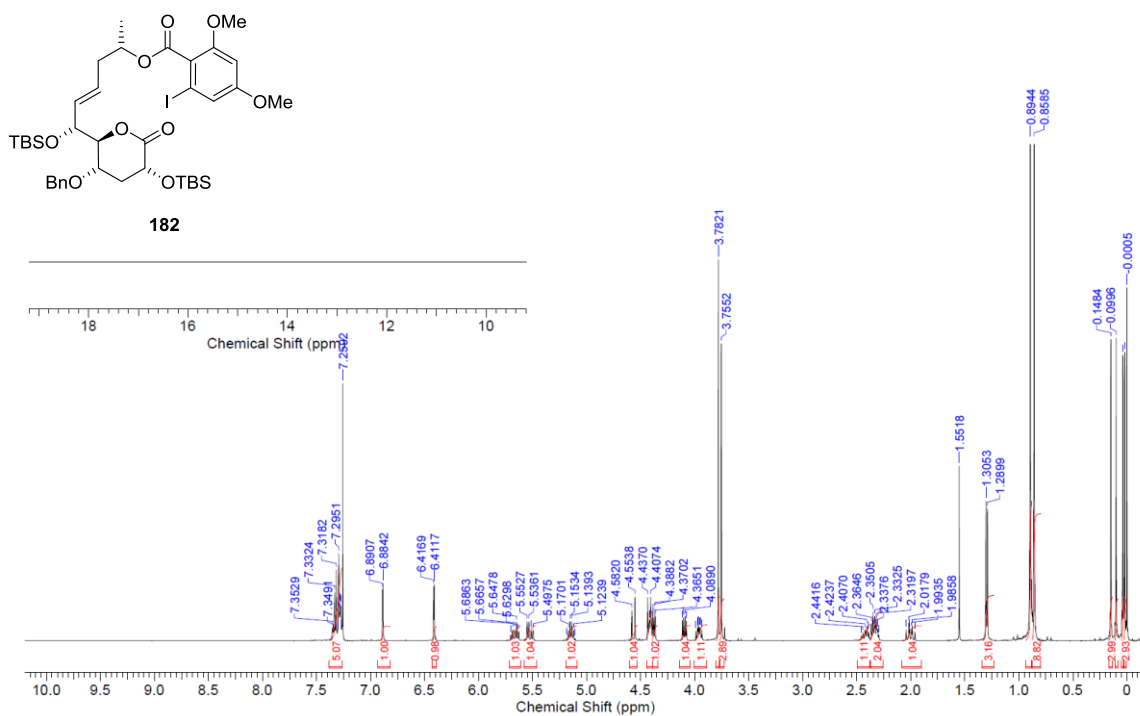
¹³C NMR spectrum of **194** (100 MHz, CDCl₃)



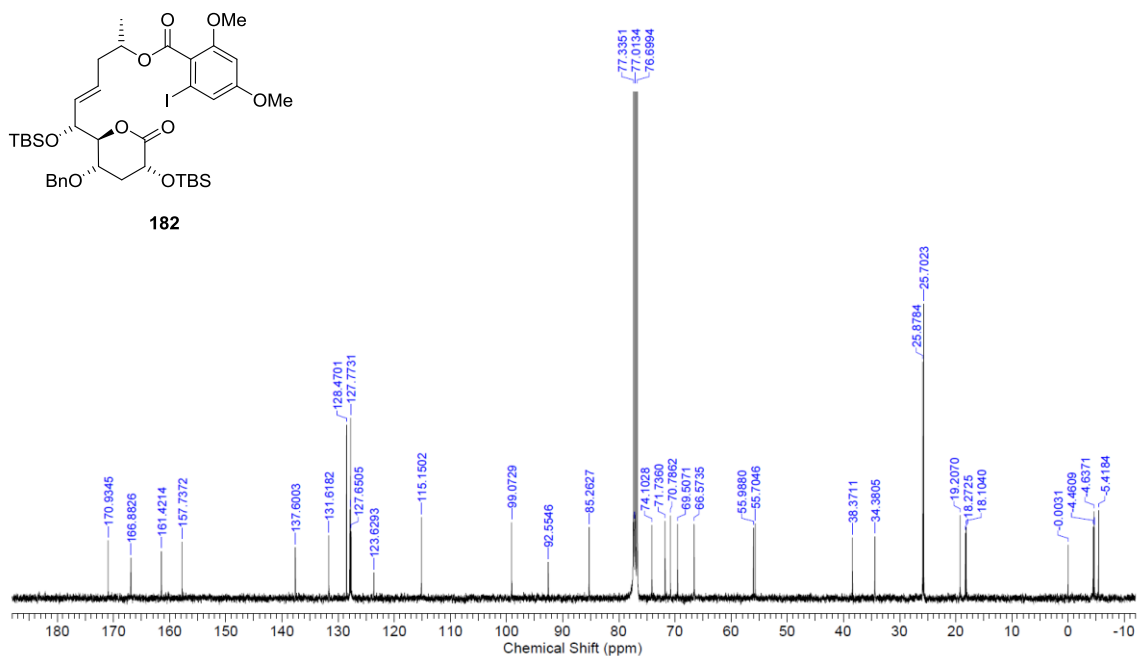
^1H NMR spectrum of **195** (400 MHz, CDCl_3)



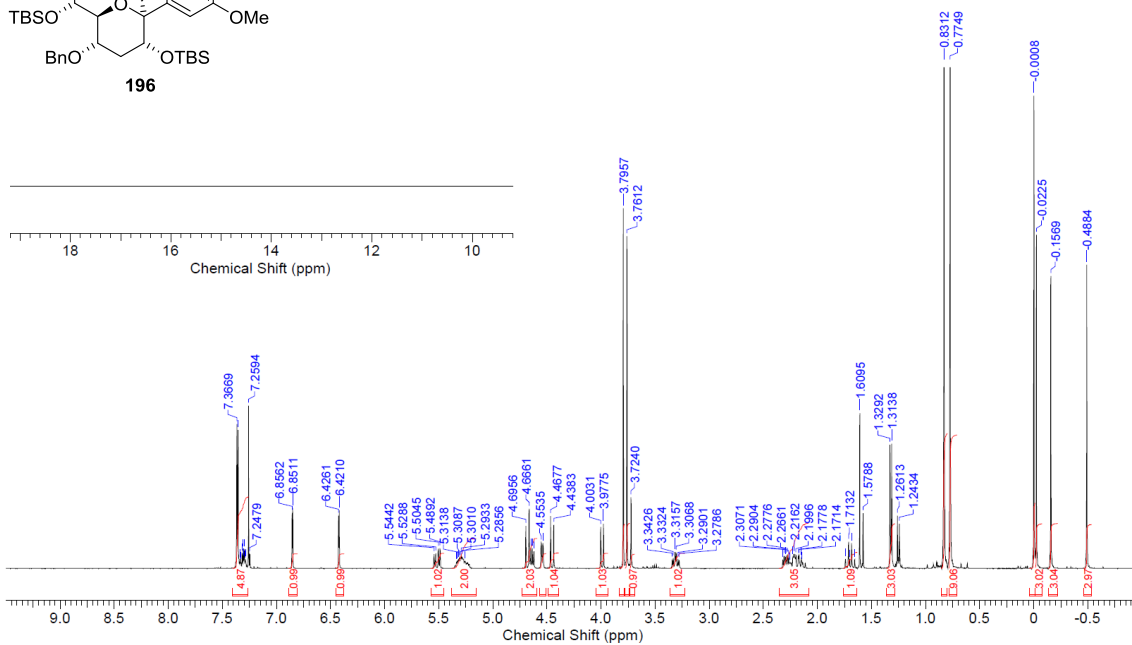
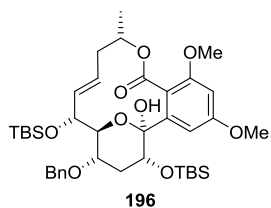
^1H NMR spectrum of **182** (400 MHz, CDCl_3)



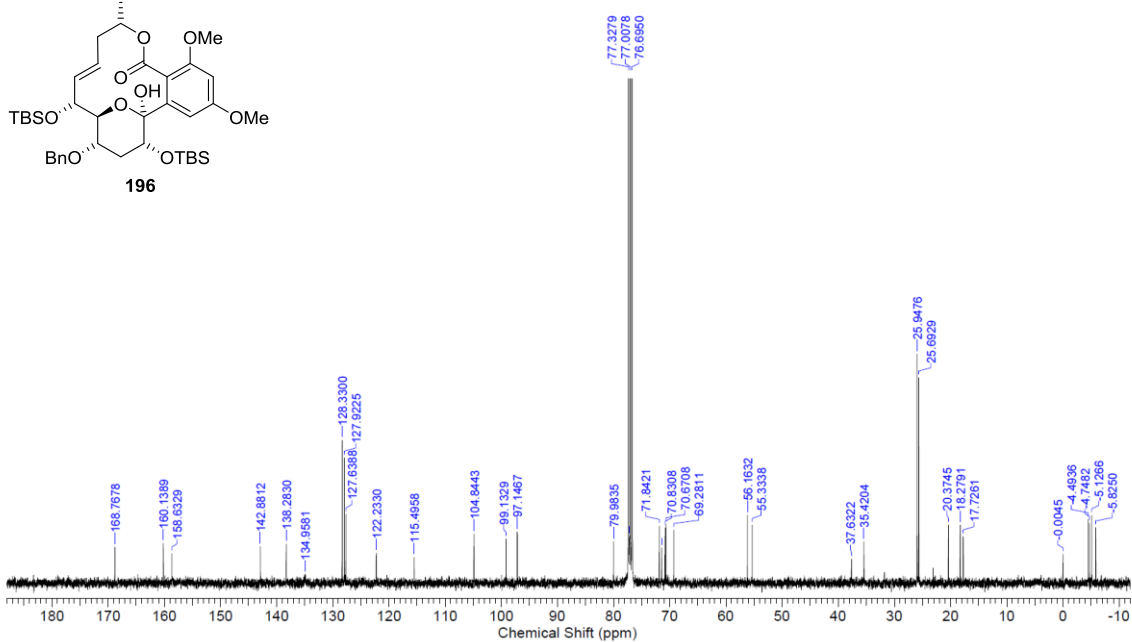
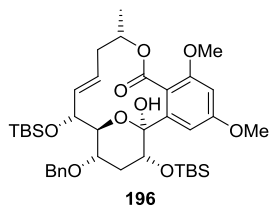
^{13}C NMR spectrum of **182** (100 MHz, CDCl_3)



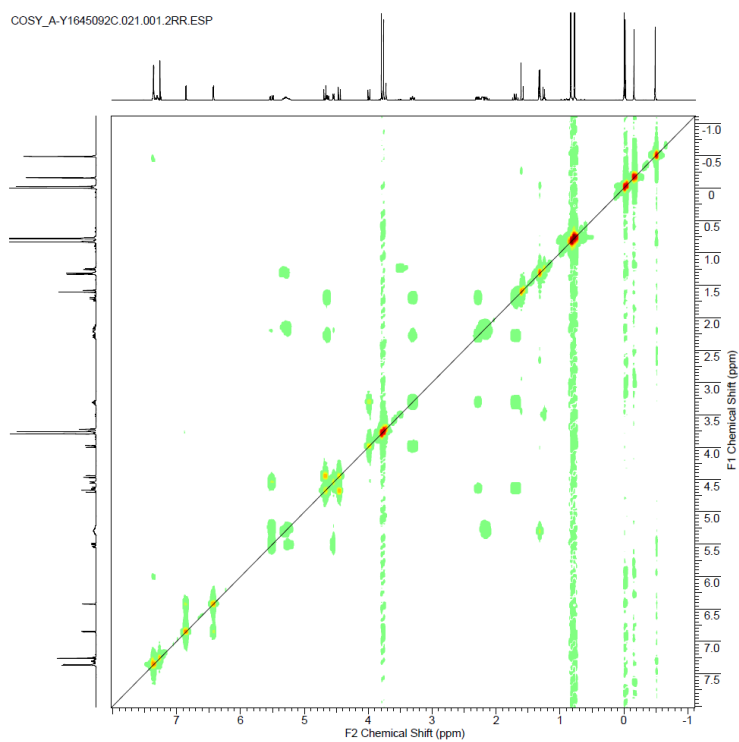
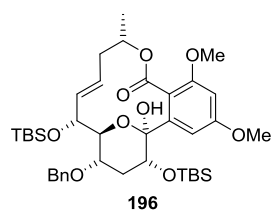
¹H NMR spectrum of **196** (400 MHz, CDCl₃)



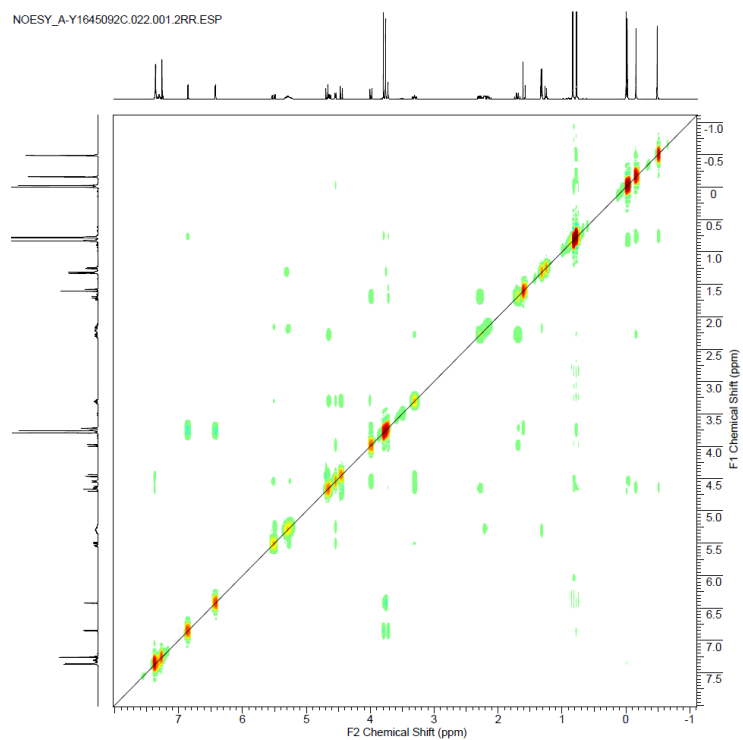
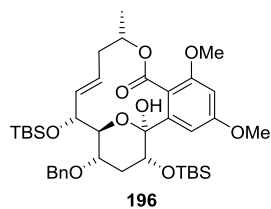
¹³C NMR spectrum of **196** (100 MHz, CDCl₃)



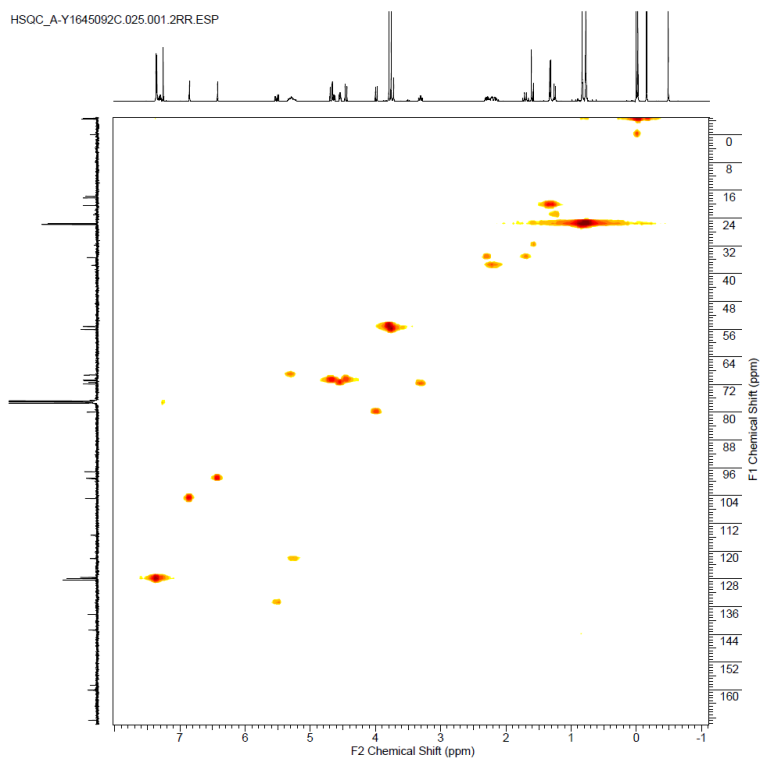
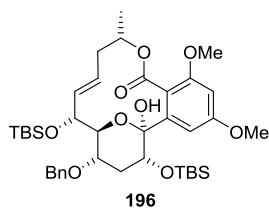
^1H - ^1H COSY spectrum of **196** (400 MHz, CDCl_3)



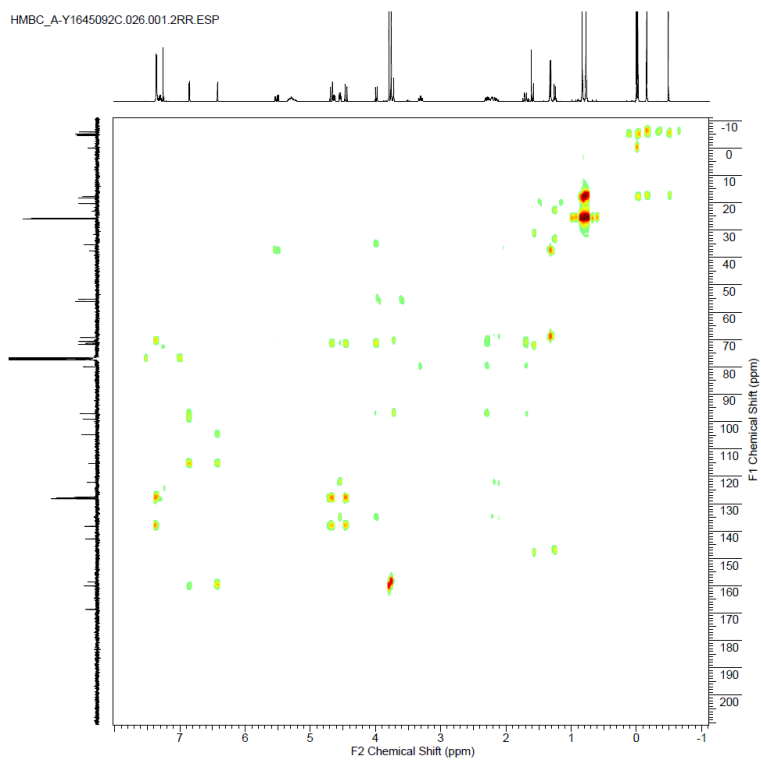
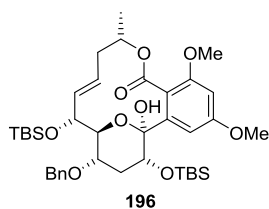
NOESY spectrum of **196** (400 MHz, CDCl_3)



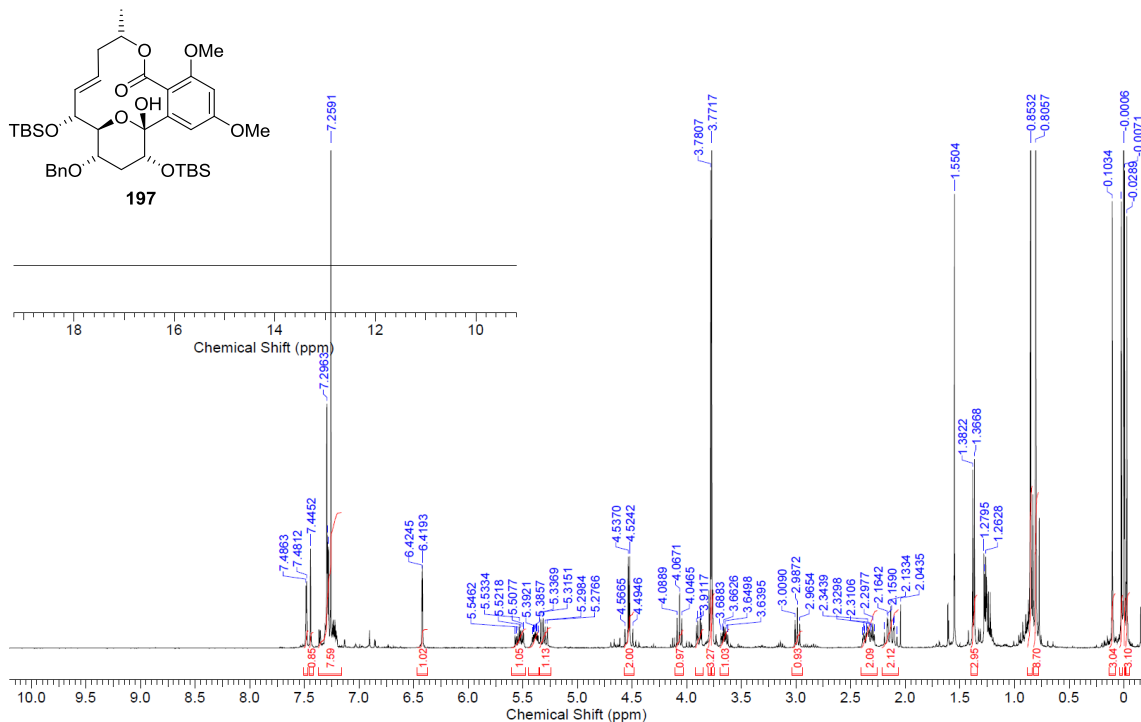
HSQC spectrum of **196** (400 MHz, CDCl₃)



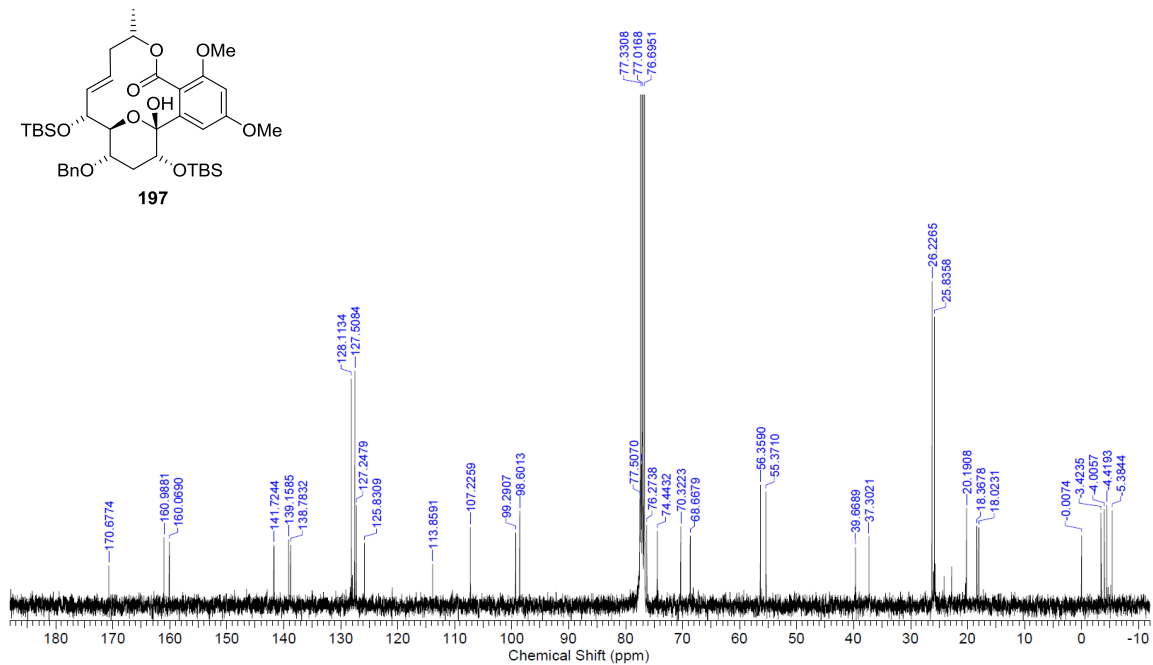
HMBC spectrum of **196** (400 MHz, CDCl₃)



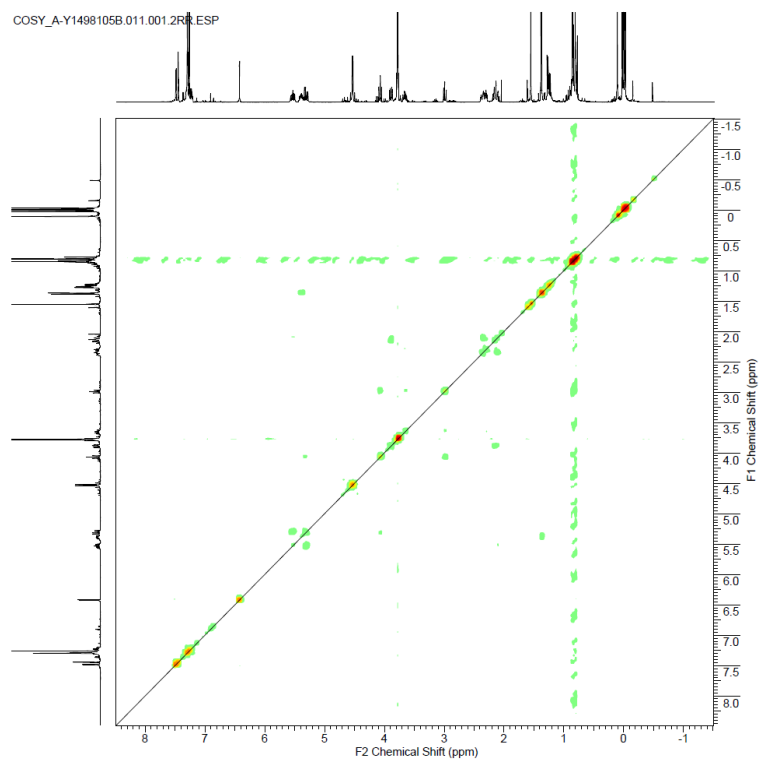
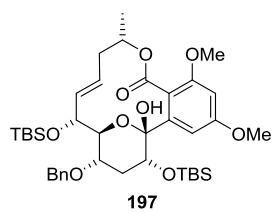
¹H NMR spectrum of **197** (400 MHz, CDCl₃)



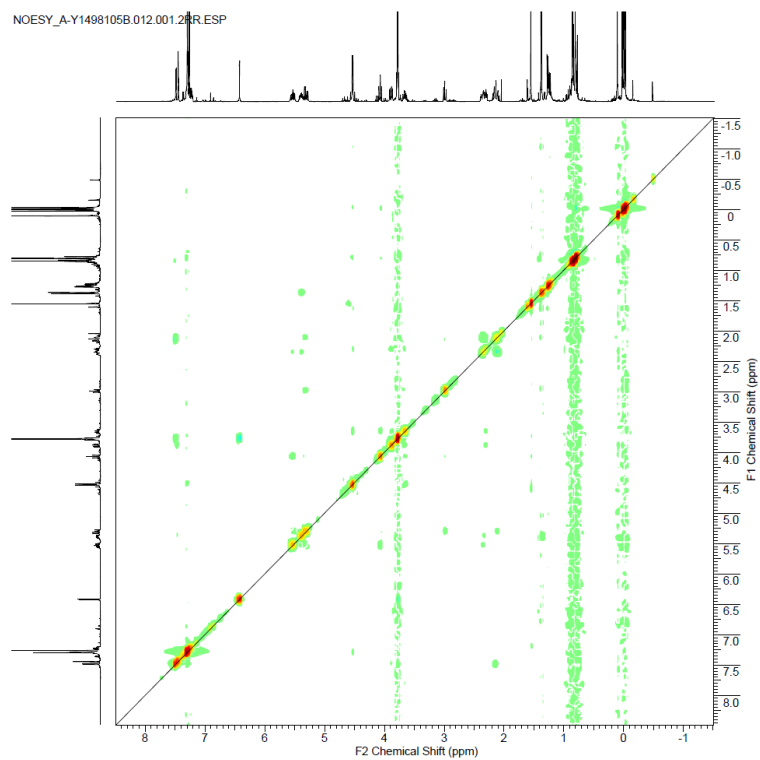
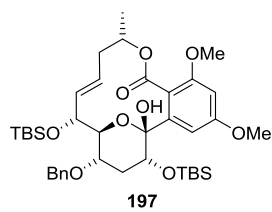
¹³C NMR spectrum of **197** (100 MHz, CDCl₃)



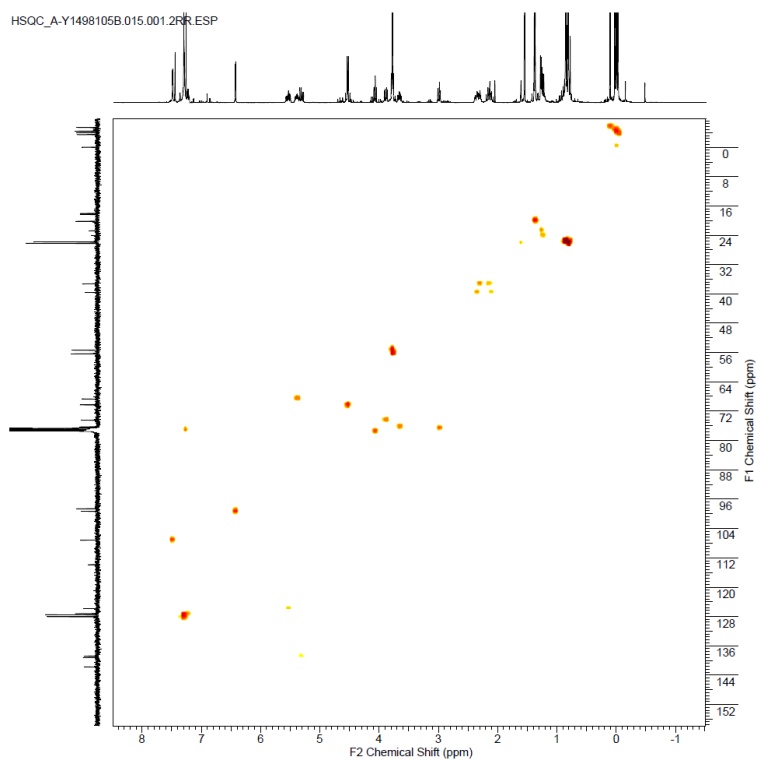
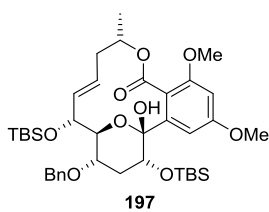
^1H - ^1H COSY spectrum of **197** (400 MHz, CDCl_3)



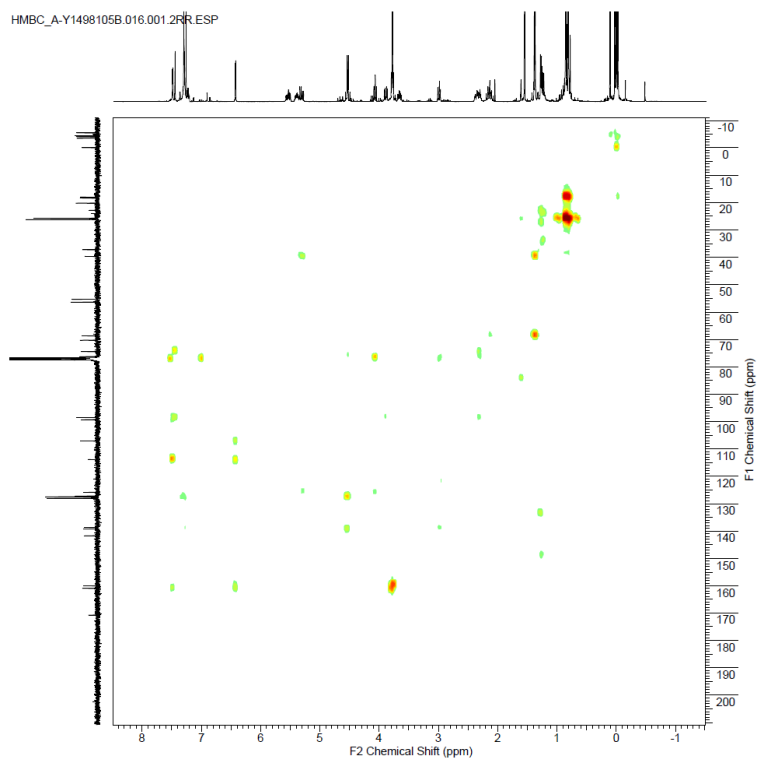
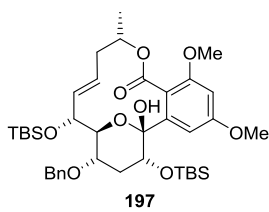
NOESY spectrum of **197** (400 MHz, CDCl_3)



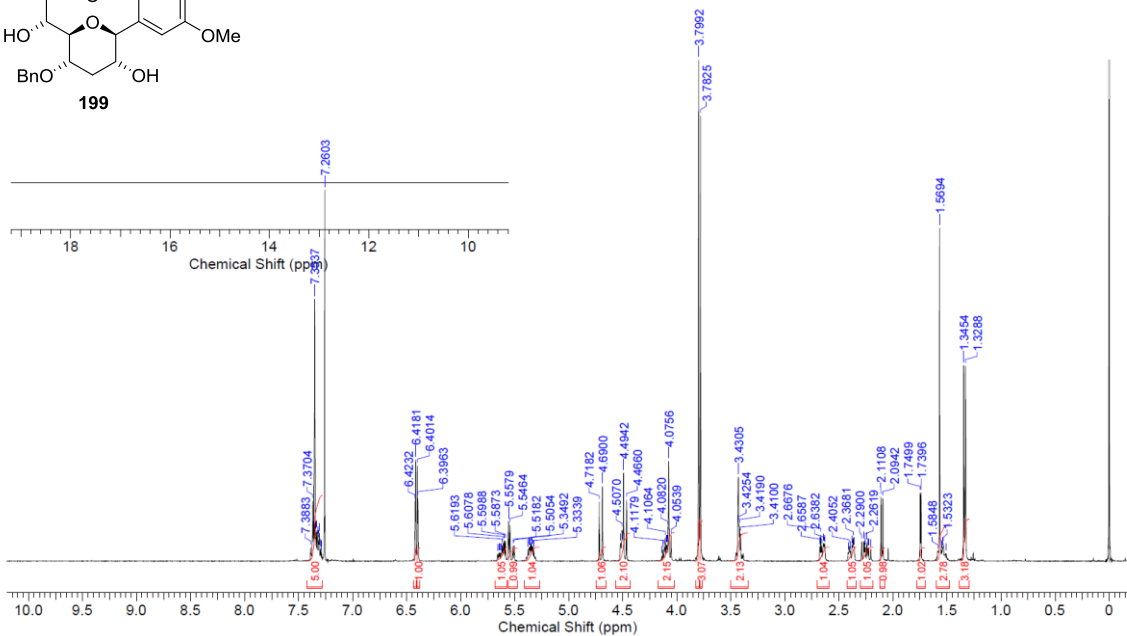
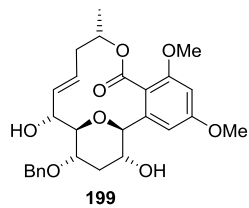
HSQC spectrum of **197** (400 MHz, CDCl₃)



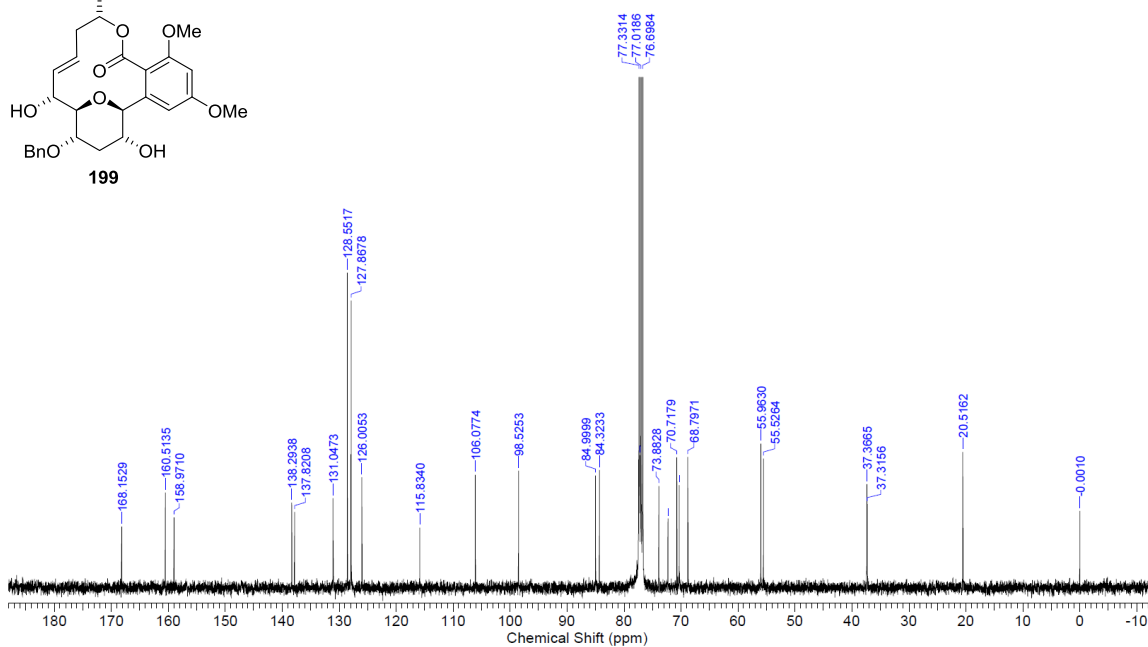
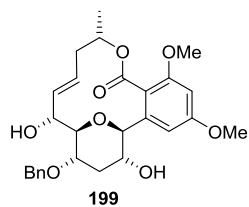
HMBC spectrum of **197** (400 MHz, CDCl₃)



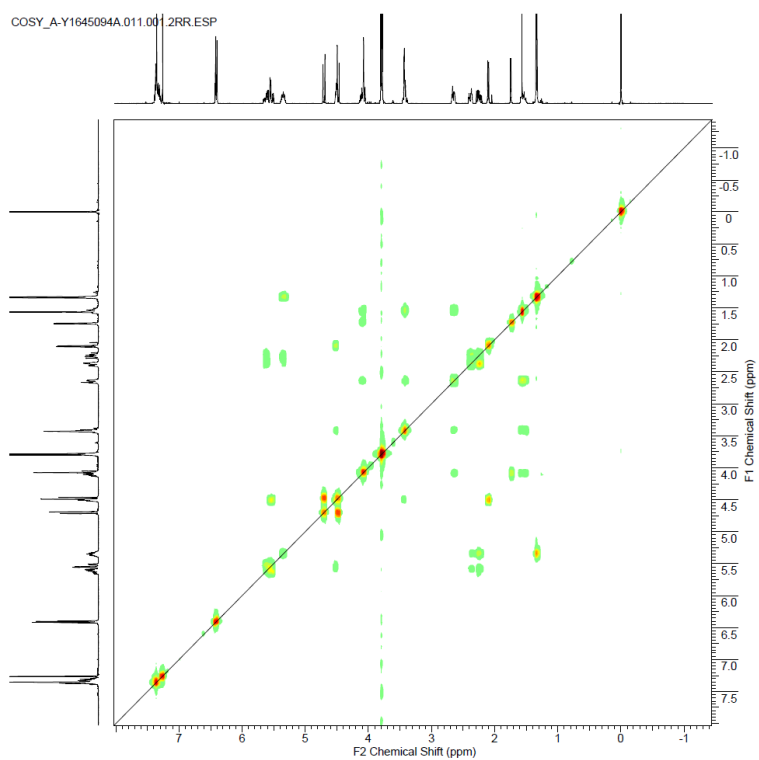
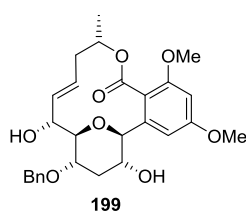
¹H NMR spectrum of **199** (400 MHz, CDCl₃)



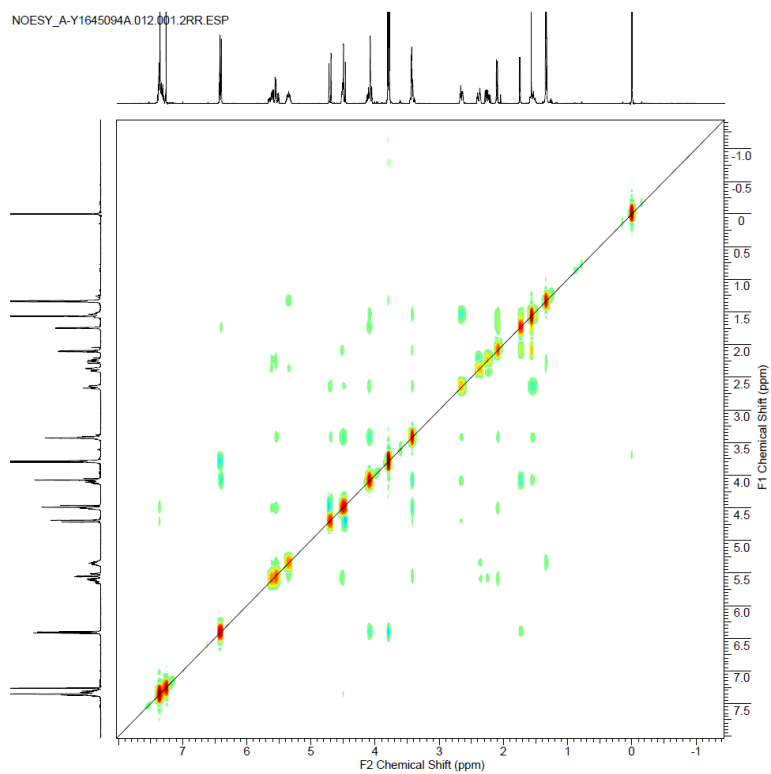
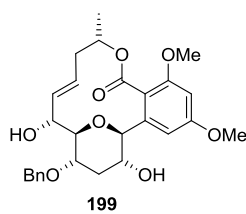
¹³C NMR spectrum of **199** (100 MHz, CDCl₃)



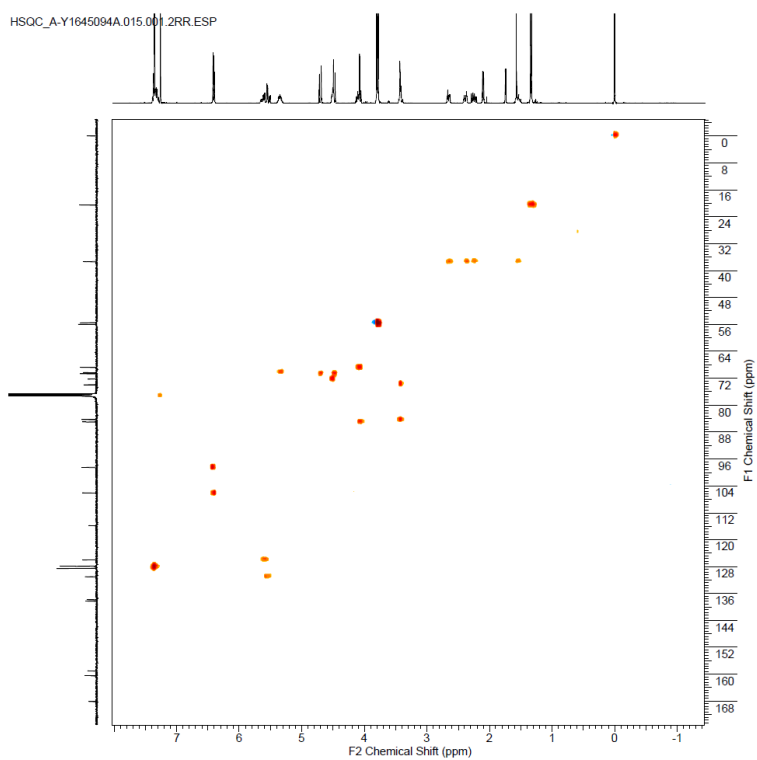
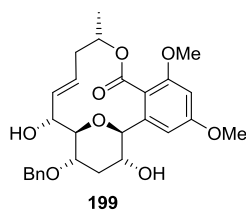
^1H - ^1H COSY spectrum of **199** (400 MHz, CDCl_3)



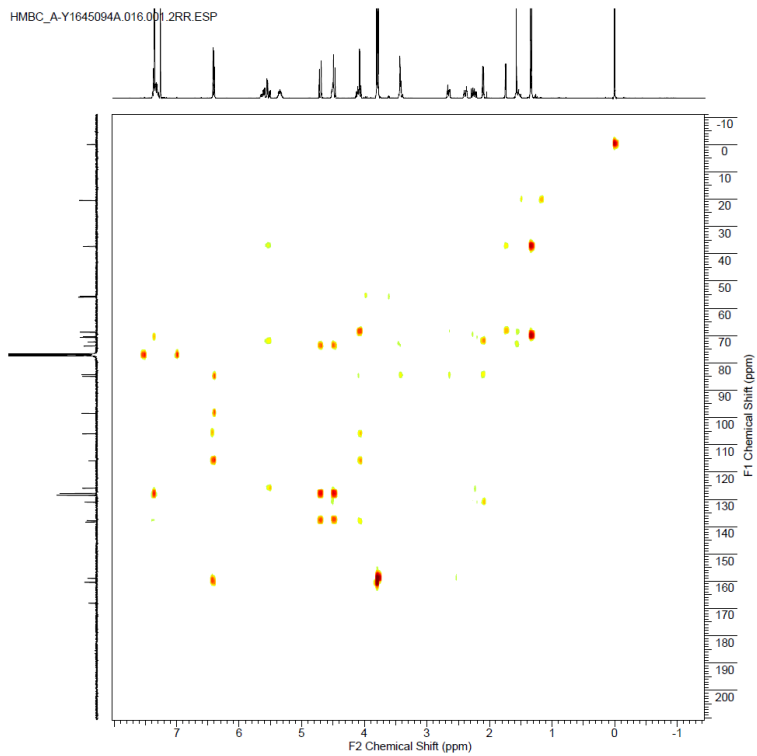
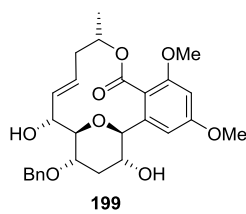
NOESY spectrum of **199** (400 MHz, CDCl_3)



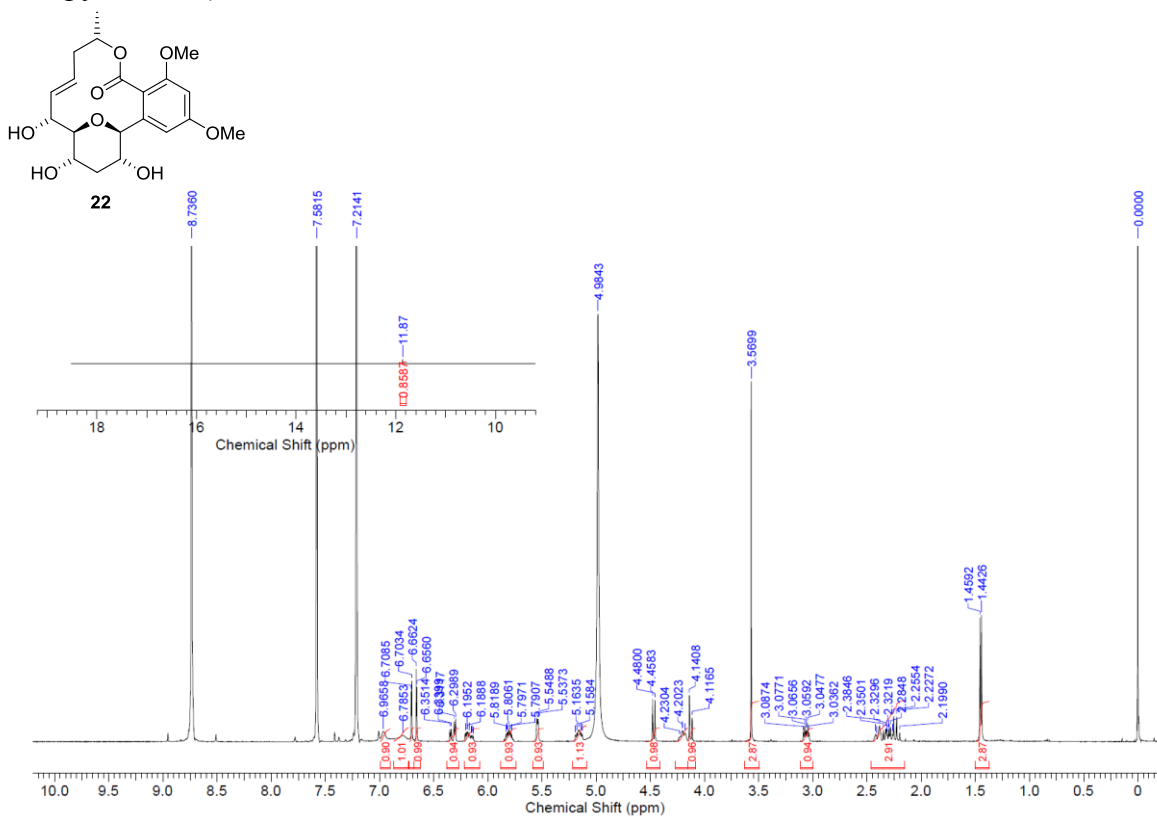
HSQC spectrum of **199** (400 MHz, CDCl₃)



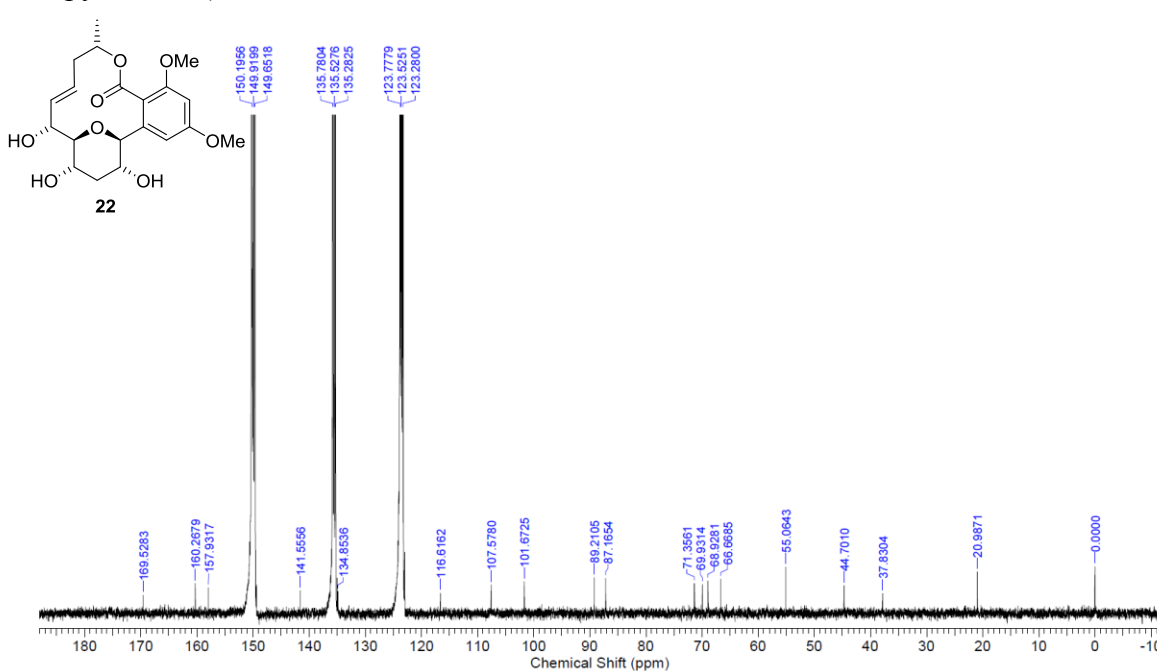
HMBC spectrum of **199** (400 MHz, CDCl₃)



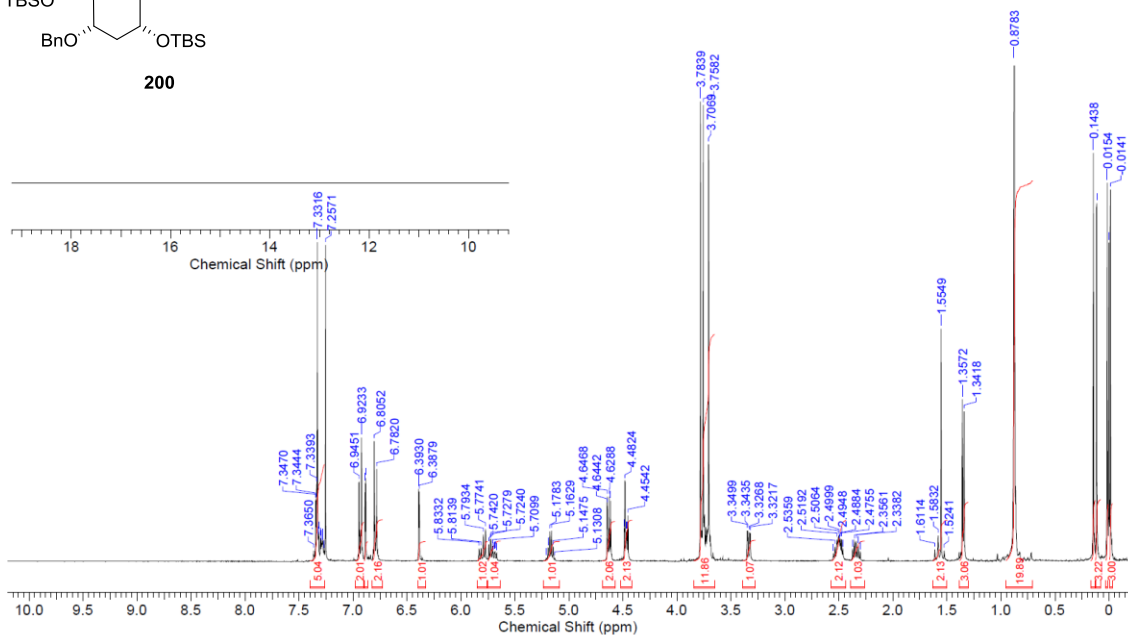
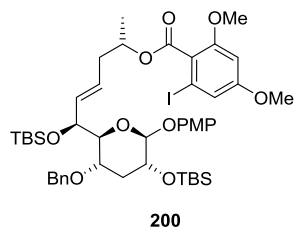
^1H NMR spectrum of paecilomycin B, **22** (intramolecular nucleophilic addition route) (400 MHz, pyridine- d_5)



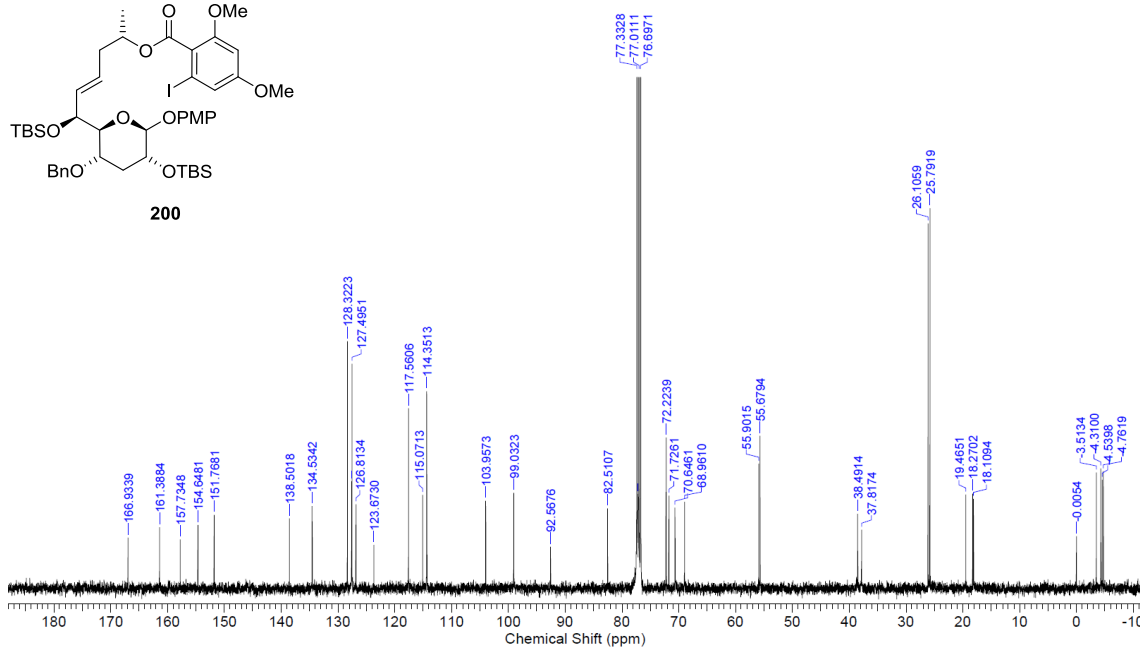
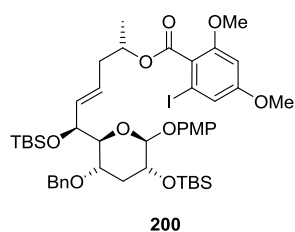
^{13}C NMR spectrum of paecilomycin B, **22** (intramolecular nucleophilic addition route) (100 MHz, pyridine- d_5)



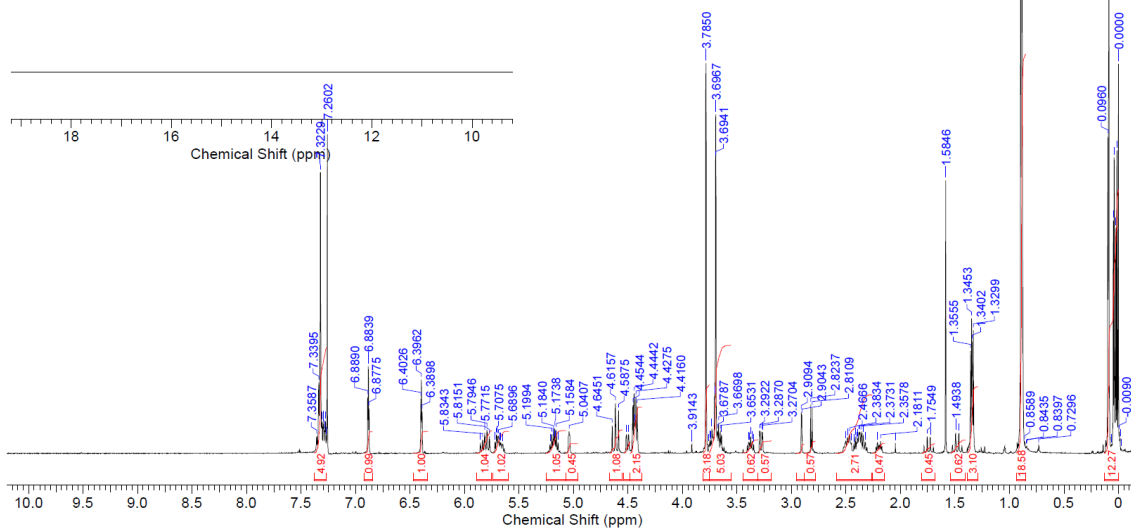
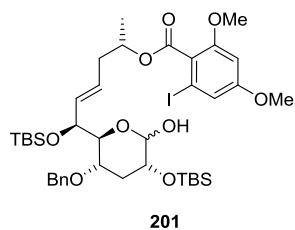
¹H NMR spectrum of **200** (400 MHz, CDCl₃)



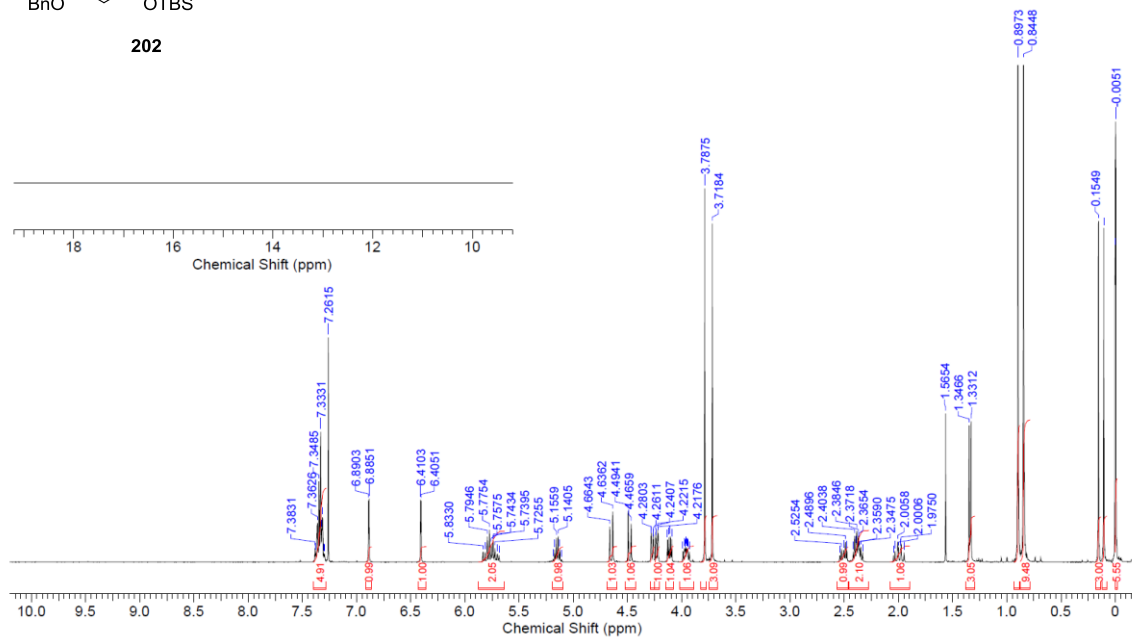
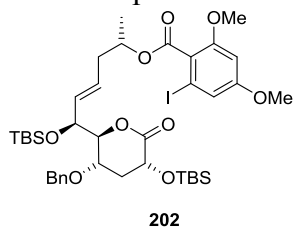
¹³C NMR spectrum of **200** (100 MHz, CDCl₃)



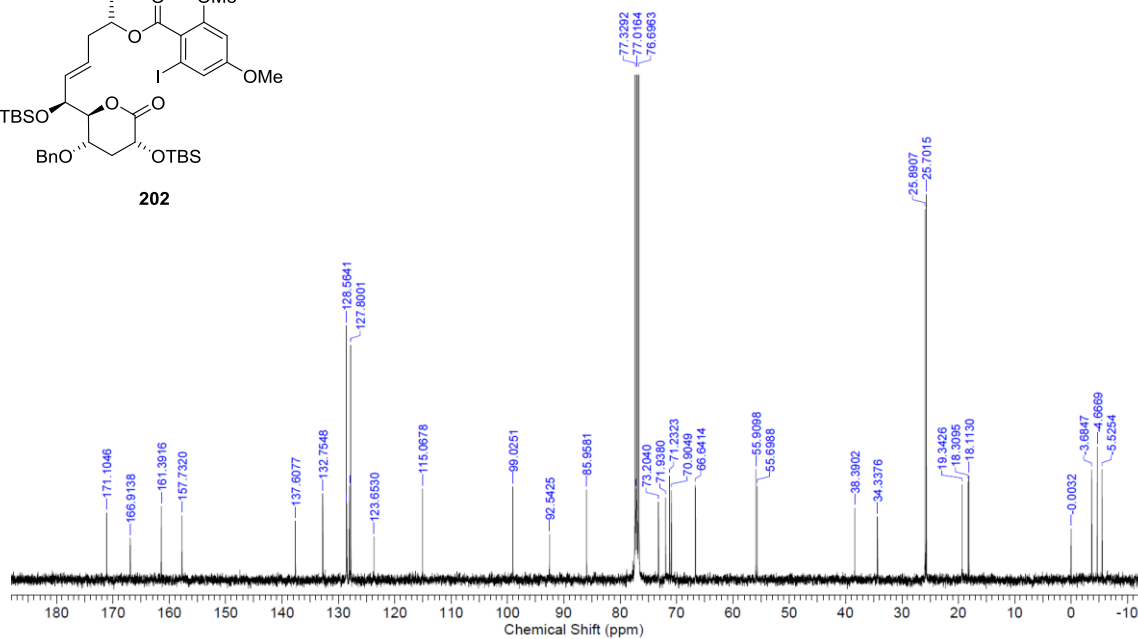
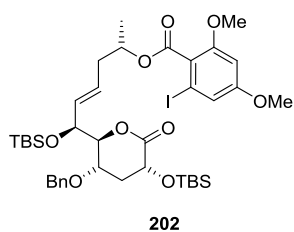
¹H NMR spectrum of **201** (400 MHz, CDCl₃)



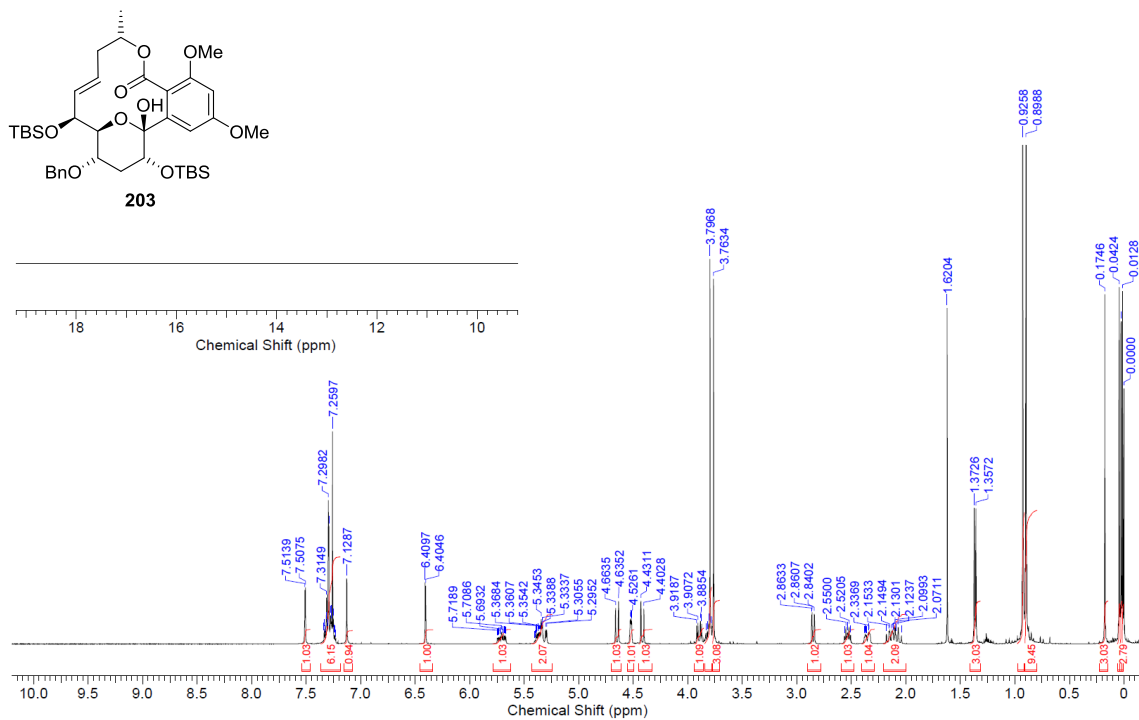
¹H NMR spectrum of **202** (400 MHz, CDCl₃)



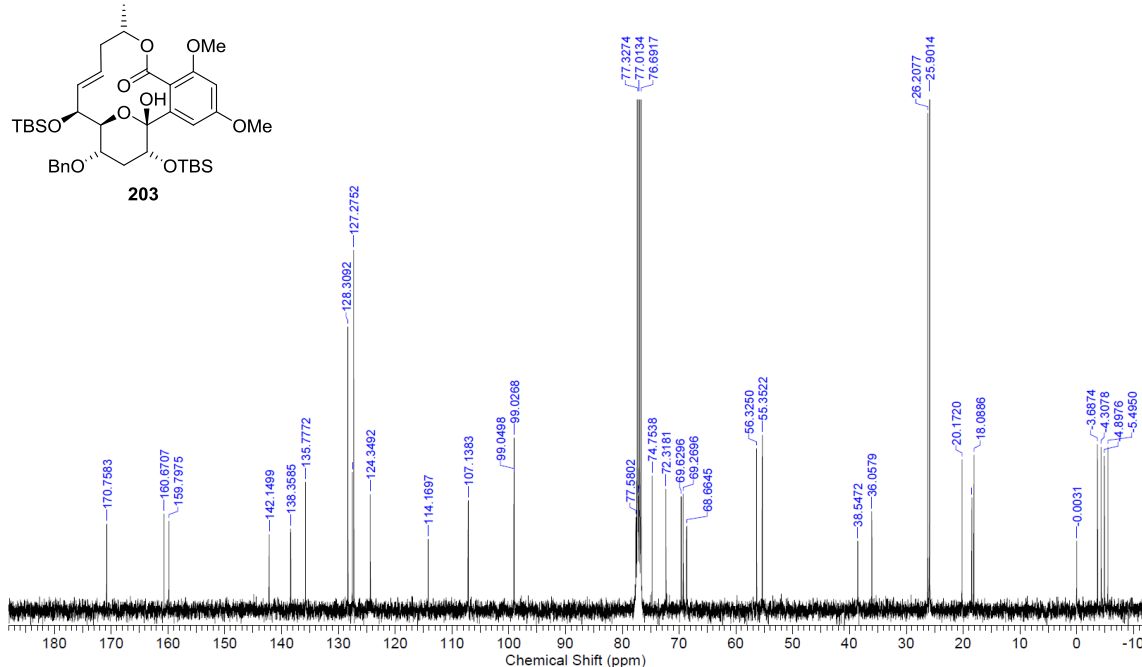
¹³C NMR spectrum of **202** (100 MHz, CDCl₃)



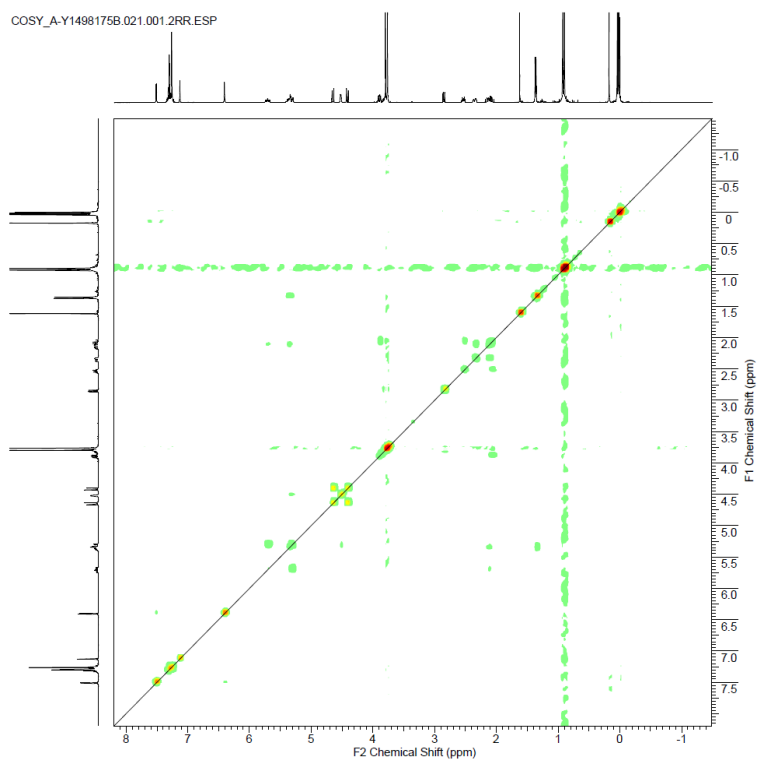
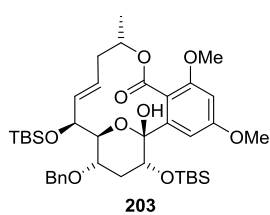
¹H NMR spectrum of **203** (400 MHz, CDCl₃)



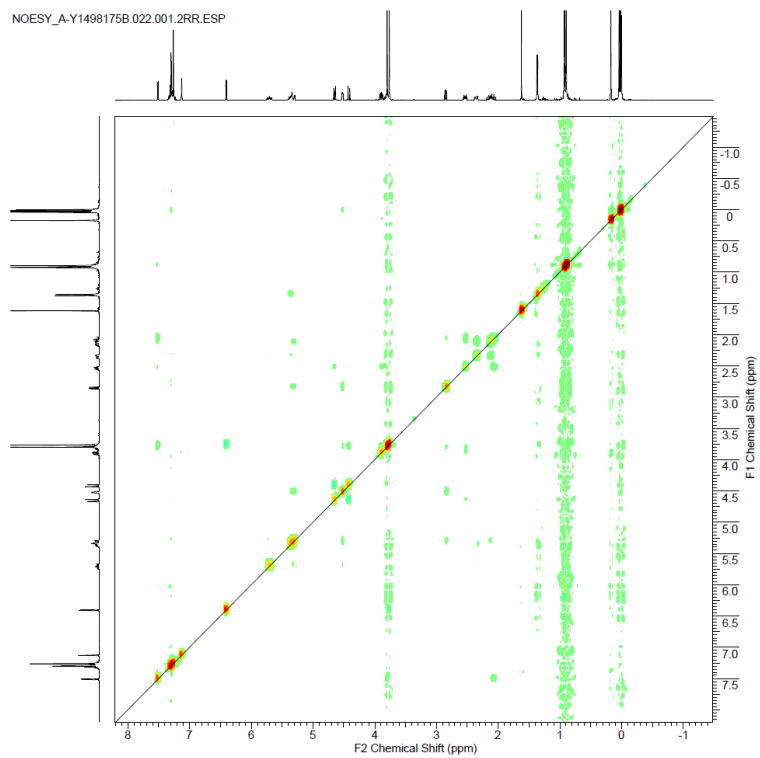
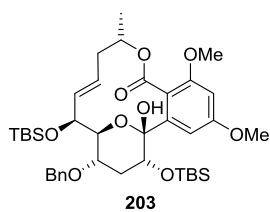
¹³C NMR spectrum of **203** (100 MHz, CDCl₃)



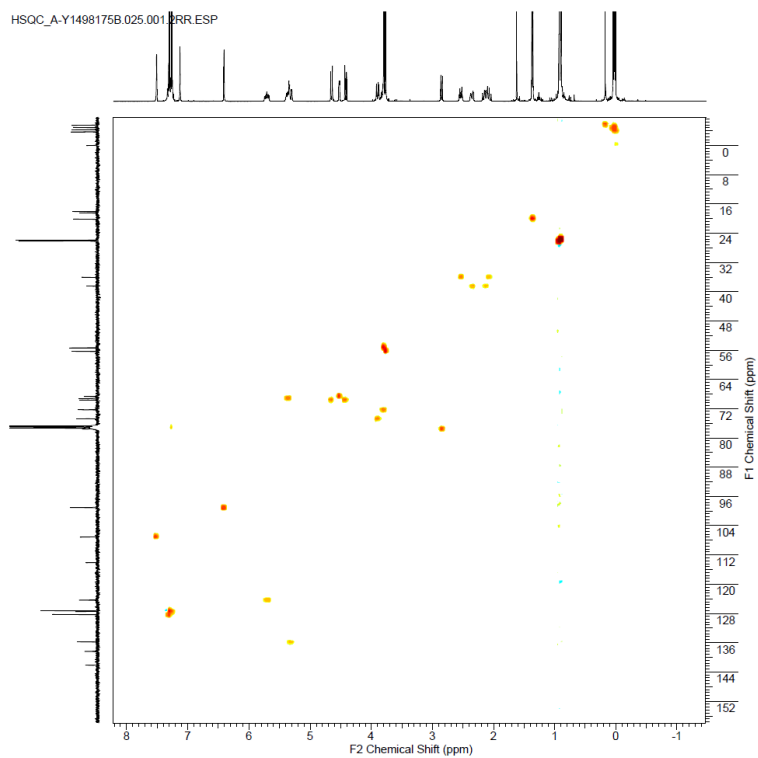
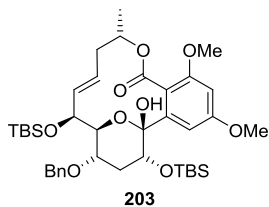
^1H - ^1H COSY spectrum of **203** (400 MHz, CDCl_3)



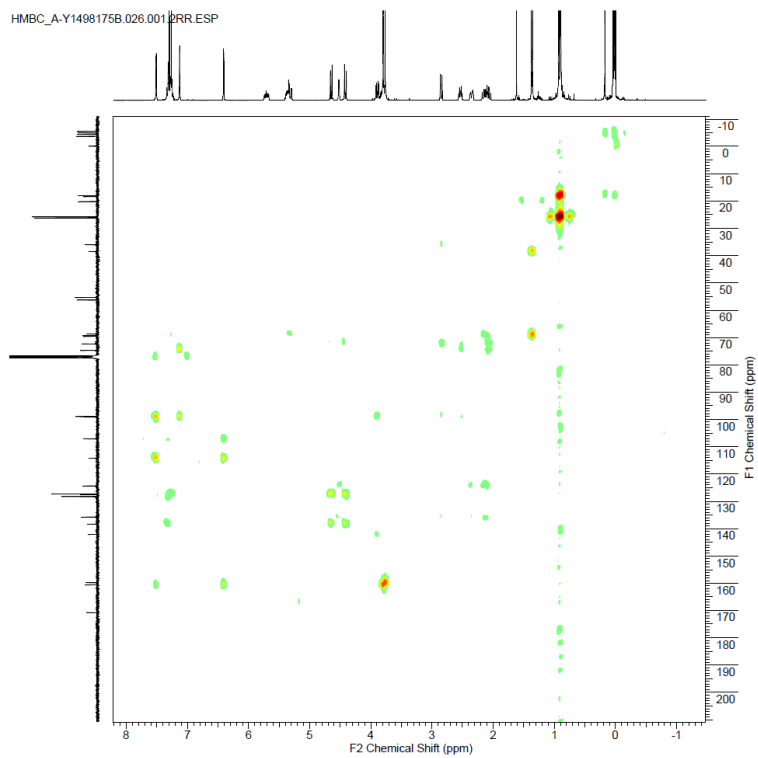
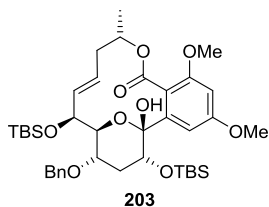
NOESY spectrum of **203** (400 MHz, CDCl_3)



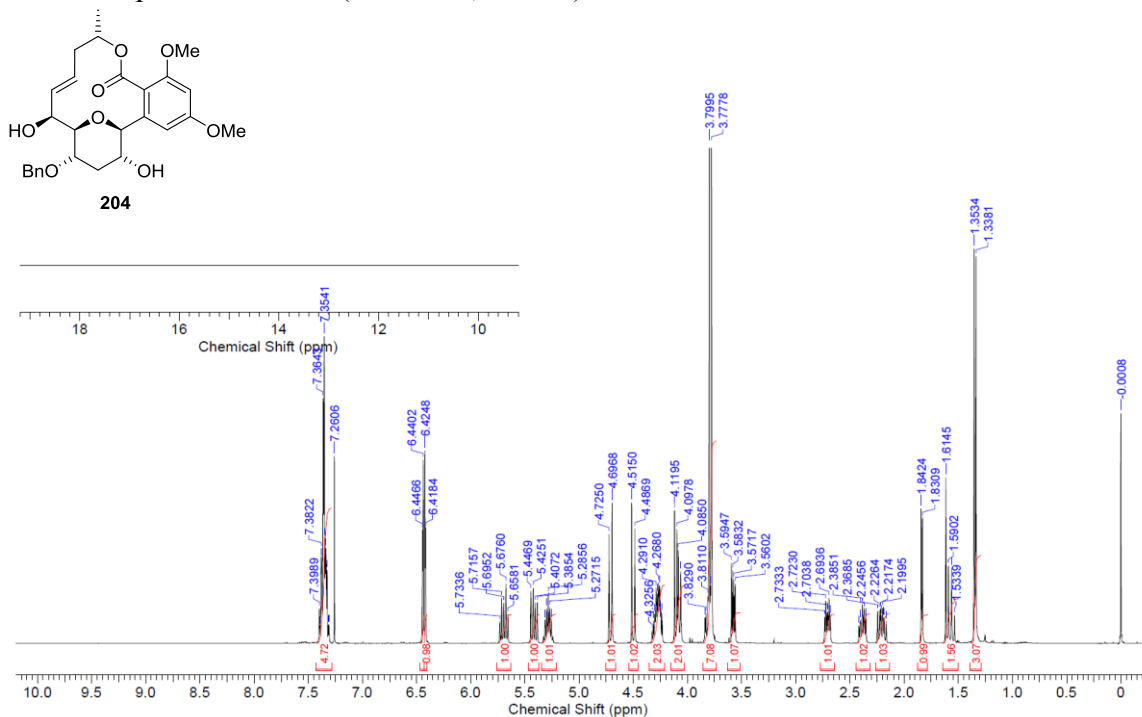
HSQC spectrum of **203** (400 MHz, CDCl₃)



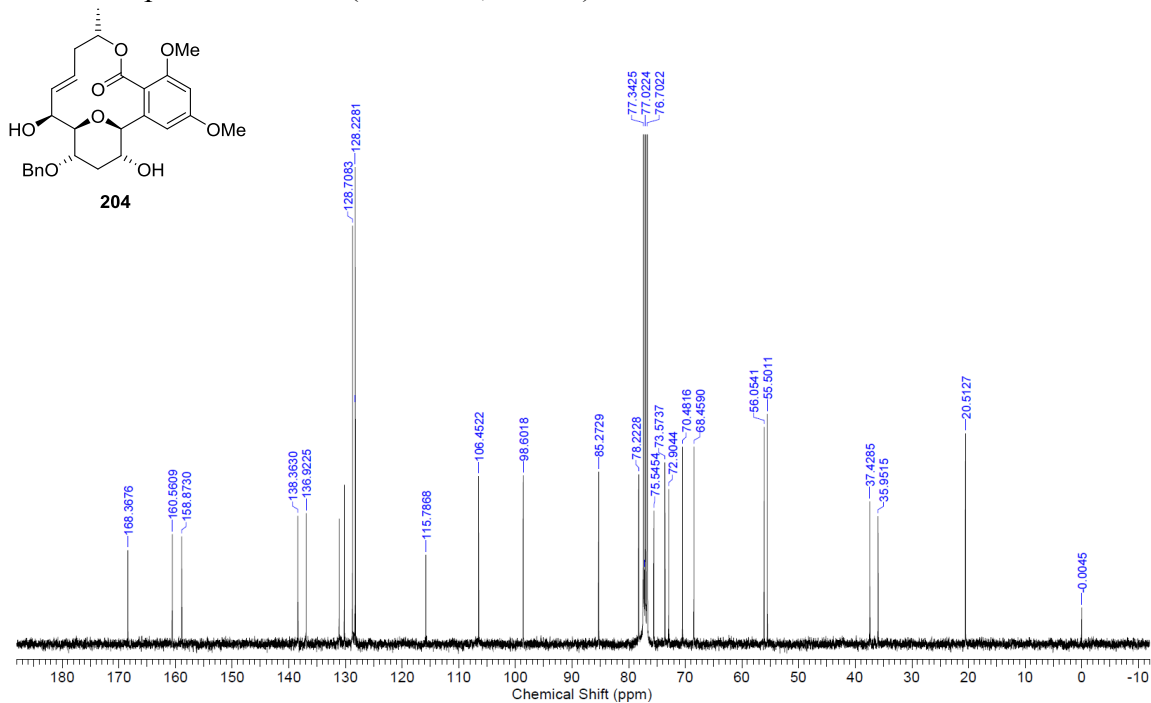
HMBC spectrum of **203** (400 MHz, CDCl₃)



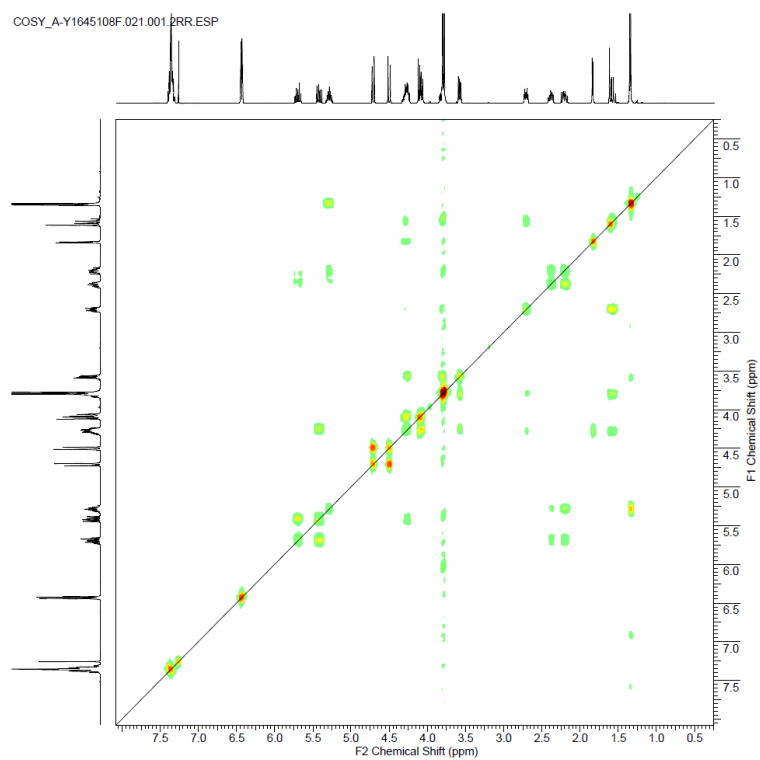
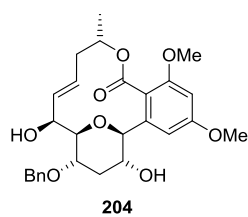
¹H NMR spectrum of **204** (400 MHz, CDCl₃)



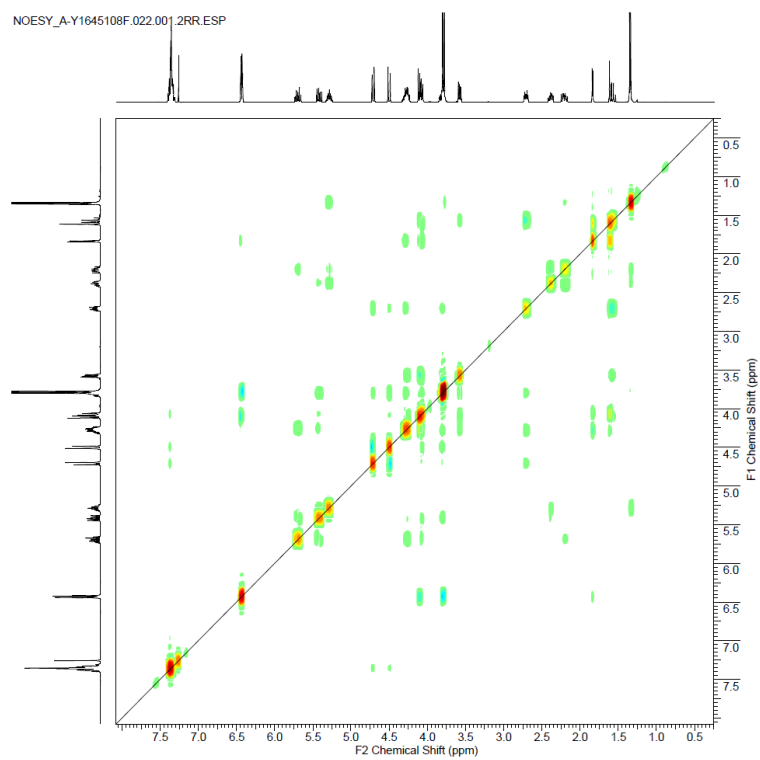
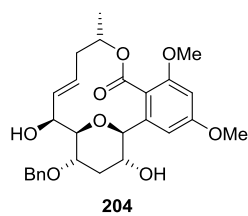
¹³C NMR spectrum of **204** (100 MHz, CDCl₃)



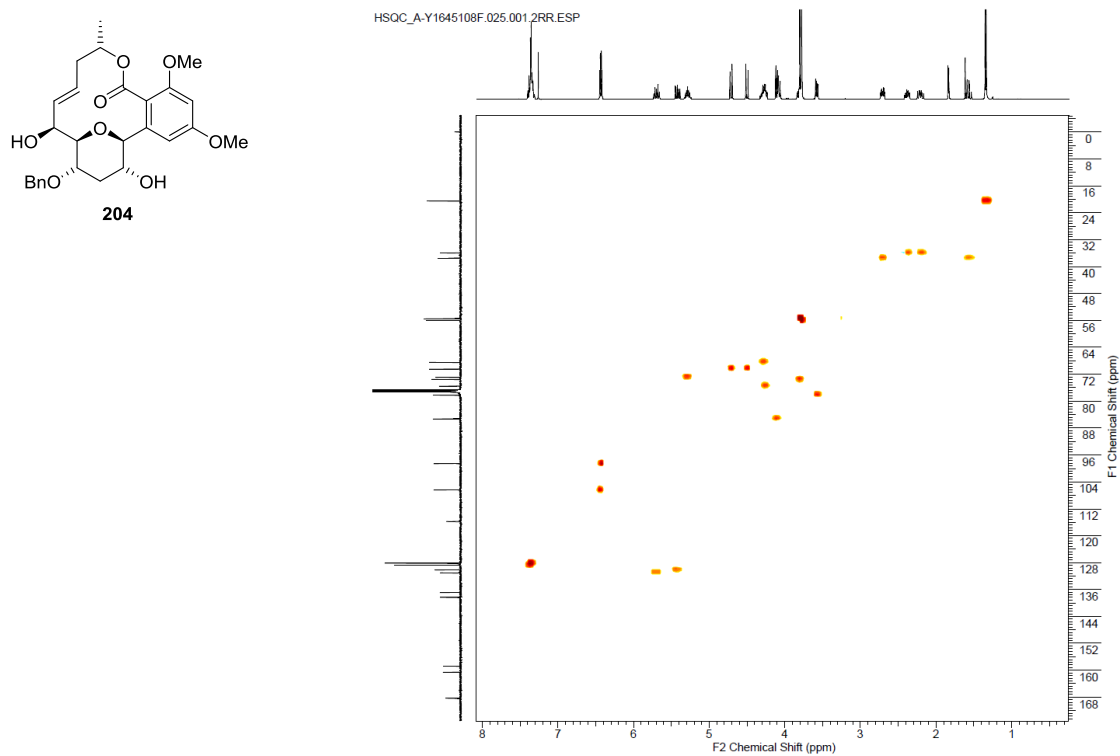
^1H - ^1H COSY spectrum of **204** (400 MHz, CDCl_3)



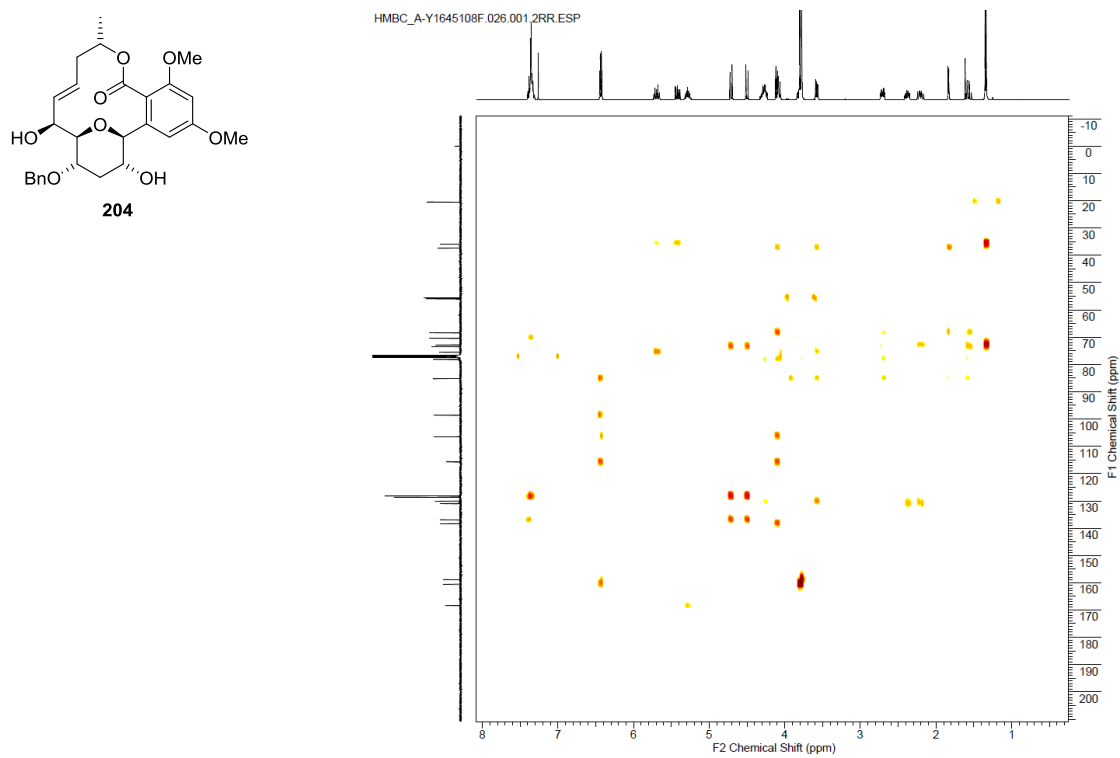
NOESY spectrum of **204** (400 MHz, CDCl_3)



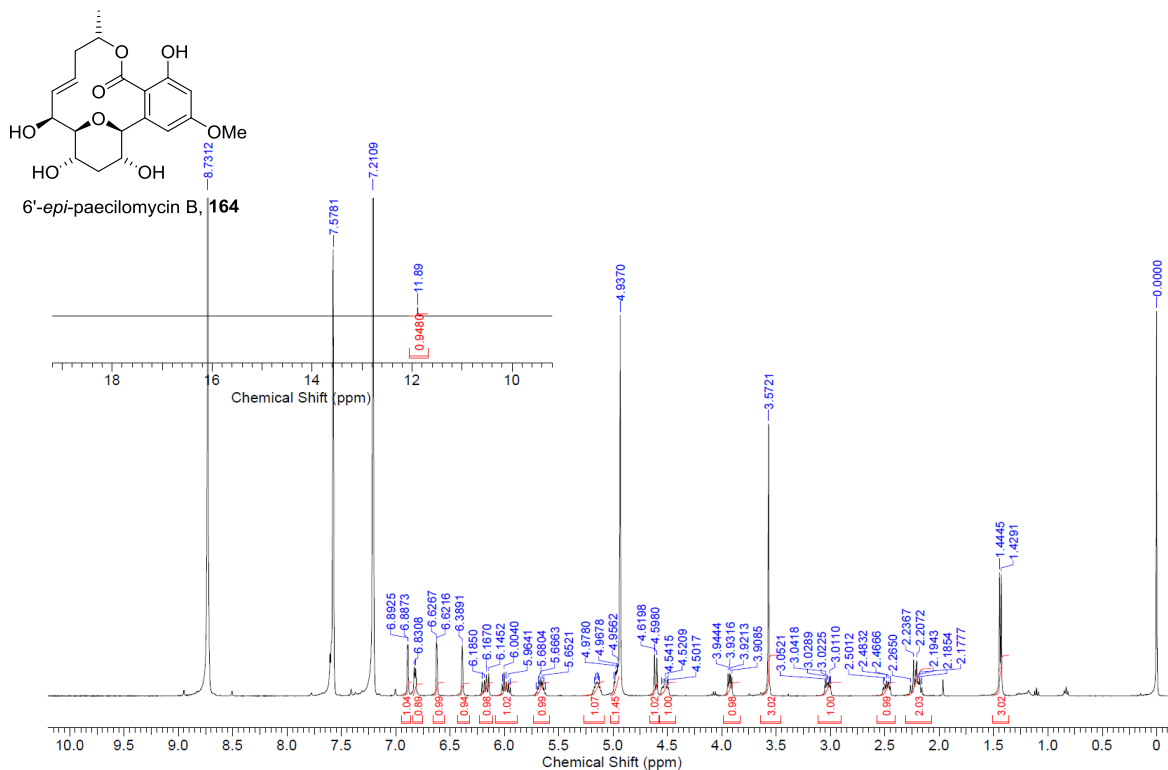
HSQC spectrum of **204** (400 MHz, CDCl₃)



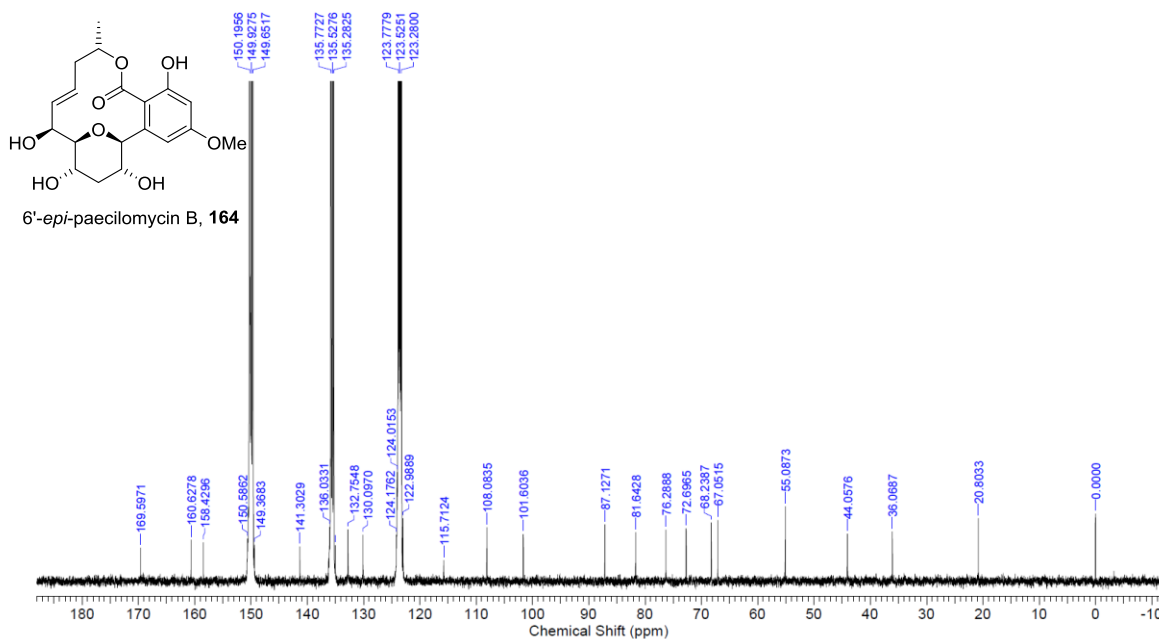
HMBC spectrum of **204** (400 MHz, CDCl₃)



^1H NMR spectrum of 6'-*epi*-paecilomycin B, **164** (intramolecular nucleophilic addition route) (400 MHz, pyridine- d_5)



^{13}C NMR spectrum of 6'-*epi*-paecilomycin B, **164** (100 MHz, pyridine- d_5)



参考文献

- (1) (a) Bililign, T.; Griffith, B. R.; Thorson, J. S. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 742. (b) Štambaský, J.; Hocek, M.; Kočovský, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6729.
- (2) Patel, D. K.; Patel, K.; Kumar, R.; Gadewar, M.; Tahilyani, V. *Asian Pac. J. Trop. Dis.* **2012**, *2*, 163.
- (3) (a) Traxler, P.; Gruner, J.; Auden, J. A. *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 289. (b) Denmark, S. E.; Regens, C. S.; Kobayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2774.
- (4) Miura, T.; Ichiki, H.; Hashimoto, I.; Iwamoto, N.; Kato, M.; Kubo, M.; Ishihara, E.; Komatsu, Y.; Okada, M.; Ishida, T.; Tanigawa, K. *Phytomedicine* **2001**, *8*, 85.
- (5) (a) Müller, S. I.; Valdebenito, M.; Hantke, K. *Biometals* **2009**, *22*, 691. (b) Yu, X.; Dai, Y.; Yang, T.; Gagné, M. R.; Gong, H. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 144.
- (6) (a) Meng, W.; Ellsworth, B. A.; Nirschl, A. A.; McCann, P. J.; Patel, M.; Girotra, R. N.; Wu, G.; Sher, P. M.; Morrison, E. P.; Biller, S. A.; Zahler, R.; Deshpande, P. P.; Pullockaran, A.; Hagan, D. L.; Morgan, N.; Taylor, J. R.; Obermeier, M. T.; Humphreys, W. G.; Khanna, A.; Discenza, L.; Robertson, J. G.; Wang, A.; Han, S.; Wetterau, J. R.; Janovitz, E. B.; Flint, O. P.; Whaley, J. M.; Washburn, W. N. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1145. (b) Nomura, S.; Sakamaki, S.; Hongu, M.; Kawanishi, E.; Koga, Y.; Sakamoto, T.; Yamamoto, Y.; Ueta, K.; Kimata, H.; Nakayama, K.; Tsuda-Tsukimoto, M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6355. (c) Lemaire, S.; Houppis, I. N.; Xiao, T.; Li, J.; Digard, E.; Gozlan, C.; Liu, R.; Gavryushin, A.; Diène, C.; Wang, Y.; Farina, V.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1480. (d) Koga, Y.; Sakamaki, S.; Hongu, M.; Kawanishi, E.; Sakamoto, T.; Yamamoto, Y.; Kimata, H.; Nakayama, K.; Kuriyama, C.; Matsushita, Y.; Ueta, K.; Tsuda-Tsukimoto, M.; Nomura, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5561. (e) Bernhardson, D.; Brandt, T. A.; Hulford, C. A.; Lehner, R. S.; Preston, B. R.; Price, K.; Sagal, J. F.; Pierre, M. J. S.; Thompson, P. H.; Thuma, B. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 57. (f) Bowles, P.; Brenek, S. J.; Caron, S.; Do, N. M.; Drexler, M. T.; Duan, S.; Dubé, P.; Hansen, E. C.; Jones, B. P.; Jones, K. N.; Ljubicic, T. A.; Makowski, T. W.; Mustakis, J.; Nelson, J. D.; Olivier, M.; Peng, Z.; Perfect, H. H.; Place, D. W.; Ragan, J. A.; Salisbury, J. J.; Stanchina, C. L.; Vanderplas, B. C.; Webster, M. E.; Weekly, R. M. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 66.
- (7) (a) Jaramillo, C.; Knapp, S. *Synthesis* **1994**, *1*. (b) Du, Y.; Linhardt, R. J. *Tetrahedron*

- 1998, 54, 9913. (c) Wu, Q.; Simons, C. *Synthesis* **2004**, 1533. (d) Lee, D. Y. W.; He, M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, 5, 1333.
- (8) Frick, W.; Schmidt, R. R. *Carbohydr. Res.* **1991**, 209, 101.
- (9) Suzuki, K. *Pure & Appl. Chem.* **1994**, 66, 2175.
- (10) (a) Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4976. (b) Kraus, G. A.; Molina, M. T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 752. (c) Ellsworth, B. A.; Doyle, A. G.; Patel, M.; Caceres-Cortes, J.; Meng, W.; Deshpande, P. P.; Pullockaran, A.; Washburn, W. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3243.
- (11) (a) Friesen, R. W.; Sturino, C. F. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2572. (b) Dubois, E.; Beau, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5165. (c) Gong, H.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12177. (d) Sakamaki, S.; Kawanishi, E.; Nomura, S.; Ishikawa, T.; *Tetrahedron* **2012**, 68, 5744. (e) Nicolas, L.; Angibaud, P.; Stansfield, I.; Bonnet, P.; Meerpoel, L.; Reymond, S.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11101. (f) Parkan, K.; Pohl, R.; Kitora, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 4414.
- (12) (a) Deshpande, P. P.; Singh, J.; Pullockaran, A.; Kissick, T.; Ellsworth, B. A.; Gougoutas, J. Z.; Dimarco, J.; Fakes, M.; Reyes, M.; Lai, C.; Lobinger, H.; Denzel, T.; Ermann, P.; Crispino, G.; Randazzo, M.; Gao, Z.; Randazzo, R.; Lindrud, M.; Rosso, V.; Buono, F.; Doubleday, W. W.; Leung, S.; Richberg, P.; Hughes, D.; Washburn, W. N.; Meng, W.; Volk, K. J.; Mueller, R. H. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, 16, 577. (b) Wang, X.-J.; Zhang, L.; Byrne, D.; Nummy, L.; Weber, D.; Krishnamurthy, D.; Yee, N.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4090.
- (13) (a) Tatsuta, K.; Ozeki, H.; Yamaguchi, M.; Tanaka, M.; Okui, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5495. (b) Krohn, K.; Heins, H.; Wielckens, K. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 511. (c) Herzner, H.; Palmacci, E. R.; Seeberger, P. H. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2965. (d) Suzuki, T.; Imamura, M.; Iwasaki, F.; Kurosaki, T.; Morimoto, A.; Moriguchi, H.; Yokono, M.; Tomiyama, H.; Noda, A. PCT Int. Appl. WO2010/074219, 2010. (e) Prous, J. R.; Serradell, N.; Muñoz, R.; Flores, R.; García-Delgado, N. PCT Int. Appl. WO2013/045495, 2013. (f) Mavlan, M.; Ng, K.; Panesar, H.; Yepremyan, A.; Minehan, T. G. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2212.
- (14) (a) Klatt, T.; Markiewicz, J. T.; Sämann, C.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4253. (b) Tilly, D.; Chevallier, F.; Mongin, F.; Gros, P. C. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 1207.

- (15) Bonnac, L.; Chen, L.; Pathak, R.; Gao, G.; Ming, Q.; Bennett, E.; Felczak, K.; Kullberg, M.; Patterson, S. E.; Mazzola, F.; Magni, G.; Pankiewicz, K. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1512.
- (16) For reviews, see: (a) Winssinger, N.; Barluenga, S. *Chem. Commun.* **2007**, 22. (b) Xu, J.; Jiang, C.-S.; Zhang, Z.-L.; Ma, W.-Q.; Guo, Y.-W. *Acta Pharmacol. Sin.* **2014**, *35*, 316. For synthetic studies of RALs, see: (c) Kalivretenos, A.; Stille, J. K.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2883. (d) Yang, Z.-Q.; Geng, X.; Solit, D.; Pratilas, C. A.; Rosen, N.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7881. (e) Chrovian, C. C.; Knapp-Reed, B.; Montgomery, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 811. (f) Napolitano, C.; McArdle, P.; Murphy, P. V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7404. (g) LeClair, C. A.; Boxer, M. B.; Thomas, C. J.; Maloney, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6852. (h) Wang, L.; Gao, Y.; Liu, J.; Cai, C.; Du, Y. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2616. (i) Bolte, B.; Basutto, J. A.; Bryan, C. S.; Garson, M. J.; Banwell, M. G.; Ward, J. S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 460.
- (17) Winssinger, N.; Fontaine, J.-G.; Barluenga, S. *Curr. Top. Med. Chem.* **2009**, *9*, 1419.
- (18) Hofmann, T.; Altmann, K.-H. *C. R. Chim.* **2008**, *11*, 1318.
- (19) Tauber, J.; Rudolph, K.; Rohr, M.; Erkel, G.; Opatz, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3587.
- (20) (a) Xu, L.; He, Z.; Xue, J.; Chen, X.; Wei, X. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 885. (b) Xu, L.; He, Z.; Xue, J.; Chen, X.; Wei, X. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1006.
- (21) Xu, L.; Xue, J.; Zou, Y.; He, S.; Wei, X. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 1273.
- (22) (a) Xu, L.-X.; Wu, P.; Wei, H.-H.; Xue, J.-H.; Hu, X.-P.; Wei, X.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2648. (b) Xu, L.-X.; Xue, J.-H.; Wu, P.; You, X.-Y.; Wei, X.-Y. *Chirality* **2014**, *26*, 44.
- (23) (a) Srihari, P.; Mahankali, B.; Rajendraprasad, K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 56. (b) Jana, N.; Nanda, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 802. (c) Pal, P.; Jana, N.; Nanda, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8257. (d) Mohapatra, D. K.; Reddy, D. S.; Mallampudi, N. A.; Yadav, J. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5023. (e) Bhunia, N.; Das, B. *Synthesis* **2015**, *47*, 1499. (f) Mahankali, B.; Srihari, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3983.
- (24) (a) Yasuda, M.; Ide, M.; Matsumoto, Y.; Nakata, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 1417. (b) Ide, M.; Nakata, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2491. (c) Inoue, A.; Kitagawa, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4333.

- (25) Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333.
- (26) (a) Kondo, Y.; Asai, M.; Miura, T.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 13. (b) Beck, A. K.; Dahinden, R.; Seebach, D.; Kondo, Y. *Mesityllithium*; e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, 2004.
- (27) (a) Cherést, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199. (b) Cherést, M.; Felkin, H. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2205. (c) Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145. (d) Wu, Y.-D.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 908. (e) Wu, Y.-D.; Tucker, J. A.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5018. (f) Wu, Y.-D.; Houk, K. N.; Paddon-Row, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1019. (g) Gung, B. W. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5263. (h) Ando, K.; Houk, K. N.; Busch, J.; Menassé, A.; Séquin, U. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1761. (i) Schweizer, F.; Inazu, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4115. (j) Dondoni, A.; Scherrmann, M.-C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6404.
- (28) (a) Babirad, S. A.; Wang, Y.; Kishi, Y.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1370. (b) Czernecki, S.; Ville, G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 610. (c) Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019. (d) Abe, H.; Shuto, S.; Matsuda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11870. (e) Tamura, S.; Abe, H.; Matsuda, A.; Shuto, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1021. (f) Abe, H.; Terauchi, M.; Matsuda, A.; Shuto, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7439. (g) Terauchi, M.; Abe, H.; Matsuda, A.; Shuto, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3751.
- (29) Deshpande, P. P.; Ellsworth, B. A.; Buono, F. G.; Pullockaran, A.; Singh, J.; Kissick, T. P.; Huang, M.-H.; Lobinger, H.; Denzel, T.; Mueller, R. H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9746.
- (30) Rolf, D.; Gray, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3539.
- (31) (a) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953. (b) Hoveyda, A. H.; Zhugralin, A. R. *Nature* **2007**, *450*, 243.
- (32) Mitsunobu, O.; Yamada, M.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 935.
- (33) (a) Sargent, M. V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1982**, 403. (b) Sellès, P.; Lett, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4621.
- (34) (a) Vis, E.; Karrer, P. *Helv. Chem. Acta* **1954**, *37*, 378. (b) Umezawa, S.; Tsuchiya, T.; Hineno, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 1212.

- (35) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
- (36) Nitz, M.; Bundle, D. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3064.
- (37) Kimura, A.; Imamura, A.; Ando, H.; Ishida, H.; Kiso, M. *Synlett* **2006**, 2379.
- (38) Dondoni, A.; Marra, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 13.
- (39) (a) Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179. (b) Jin, H.; Uenishi, J.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644. (c) Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048. (d) Hargaden, G. C.; Guiry, P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2407. (e) Liu, X.; Li, X.; Chen, Y.; Hu, Y.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6136.
- (40) (a) Jarosz, S. *Carbohydr. Res.* **1988**, *183*, 201. (b) Potopnyk, M. A.; Cmoch, P.; Cieplak, M.; Gajewska, A.; Jarosz, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 780.
- (41) Nicolaou, K. C.; Hwang, C.-K.; Duggan, M. E.; Nugiel, D. A.; Abe, Y.; Reddy, K. B.; DeFrees, S. A.; Reddy, D. R.; Awartani, R. A.; Conley, S. R.; Rutjes, F. P. J. T.; Theodorakis, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10227.
- (42) (a) LeClair, C. A.; Boxer, M. B.; Thomas, C. J.; Maloney, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6852. (b) Brown, H. C.; Hamaoka, T.; Ravindran, N.; Subrahmanyam, C; Somayaji, V.; Bhat, N. G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6075.
- (43) Abe, H.; Nishioka, K.; Takeda, S.; Arai, M.; Takeuchi, Y.; Harayama, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3197.
- (44) Borbás, A.; Szabó, Z. B.; Szilágyi, L.; Bényei, A.; Lipták, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5723.
- (45) (a) Mayer, W.; Fikentscher, R. *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 511. (b) Hua, X.-G.; Mague, J. T.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6837.
- (46) Mahmud, T.; Tornus, I.; Egelkrout, E.; Wolf, E.; Uy, C.; Floss, H. G.; Lee, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6973.

謝辞

本研究を推進するにあたり、終始、御指導御鞭撻を賜りました慶應義塾大学理工学部 中田雅也教授に心より厚く御礼申し上げます。

本研究に関して有益な御助言を賜りました慶應義塾大学理工学部 千田憲孝教授、慶應義塾大学理工学部 戸嶋一敦教授、慶應義塾大学理工学部 高尾賢一准教授、ならびに慶應義塾大学理工学部 犀川陽子准教授に深く感謝致します。

また、本研究の機会を与えて頂いた 田辺三菱製薬株式会社代表取締役社長 三津家正之博士、取締役研究本部長 子林孝司氏、創薬化学第一研究所長 安田公助博士、創薬化学第二研究所長 北嶋浩博士、探索研究所長 大菊鋼博士に深く感謝致します。

さらに、本研究の遂行に際して適切且つ有益なご助言を頂いた、創薬化学第二研究所主席研究員 野村純宏博士、古賀雄一氏をはじめとする合成部門の諸兄及び、各種機器分析を行って頂いた、創薬化学第一、第二研究所分析部門の諸兄に感謝致します。

最後に、会社と大学での研究生生活を陰ながら支え、筆者を常に応援してくれた妻 由美子、長女 詩紀、長男 礼一郎に心から感謝します。