

# 抗生物質ラクトナマイシン類の全合成

平成 25 年度

安達 智史

# 主 論 文 要 旨

報告番号	甲 乙 第 号	氏 名	安達 智史
主 論 文 題 目 :			
抗生物質ラクトナマイシン類の全合成			
(内容の要旨)			
<p>本研究は抗生物質ラクトナマイシン類の全合成に関するものである。ラクトナマイシンは、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌やバンコマイシン耐性腸球菌に対する強力な抗菌活性、および各種腫瘍細胞に対して細胞毒性を示す。またその構造は、A~Fの特異な6環性アグリコン部分の第3級水酸基にL-ロジノースが結合しており、非常にユニークな化合物である。一方、ラクトナマイシンZはジギトキソースが結合した糖類縁体であり、ラクトナマイシンに比べると微弱な抗菌活性しか示さないことが報告されている。</p> <p>ラクトナマイシン類の合成に先立ち、まず最も複雑で高度に酸素官能基化されたEF縮環部分の効率的な構築法の確立をめざし、ラセミ体のモデルBCDEFアグリコンの合成を行った。数工程で合成した(±)-3-ethynyl-2,3-dihydro-2,3,5-trihydroxy-2-(hydroxymethyl)-1,4-anthraquinoneから、オキシパラデーションに続くメトキシカルボニル化にてE環を構築した後、立体選択的なメタノールの付加とラクトン化でF環の構築を行うことで、モデルBCDEFアグリコンを合成することができた。なお、メタノールの付加は不可逆的であり、EF環は強酸性条件において安定であることが分かった。さらにモデルBCDEFアグリコンを、(2R,5S,6S)-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-6-methyl-tetrahydro-2H-pyran-2-yl acetateを用いて配糖化し、最後に保護基を除去することで、ラクトナマイシンモデル化合物へ誘導することができた。</p> <p>一般にイソインドリノンを含む化合物は、非常に空気酸化を受けやすいことと、溶解性が著しく低いことが知られていたため、ラクトナマイシン類に含まれるイソインドリノン部分の5員環ラクタム(A環)構築を合成終盤に行う経路での全合成を目指すことにした。そこで合成終盤でも用いることができるA環の構築法として、Bischler-Napieralski反応を5員環ラクタム合成に初めて応用した。この反応は、カルバメートのアルコキシ基をメチル基からイソプロピル基へと変更することで、温和な条件下、高収率でイソインドリノン合成できることが分かった。また、本反応機構について詳細に調査し、カルバモイルカチオンが中間体であることを明らかにした。</p> <p>これらの知見を踏まえてラクトナマイシンの全合成に着手した。まずA環構築のための足掛かりを有する8-(N-isopropoxycarbonyl-N-methyl)aminomethyl-5-methoxyhomophthalic anhydrideを数工程にて合成し、これより発生させたジエンと、tert-butyl diphenylsilyl基でアルキン末端を保護した3-((tert-butyl diphenylsilyl)ethynyl)-5-chloro-2-((methoxymethoxy)methyl)-1,4-benzoquinoneとの環化付加、続くジヒドロキシ化とパラジウム触媒を用いたオキシパラデーションなどにより5環性化合物を合成した。このイソプロピルカルバメートに対してBischler-Napieralski型環化反応を行ったところ、高収率でA環を構築することができ、ラセミ体でラクトナマイシノン合成することができた。得られたラクトナマイシノンに対して(2R,5S,6S)-6-methyl-5-((triethylsilyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl acetateを反応させることで配糖体を得ることができ、最後に全ての保護基を除去して、ラクトナマイシンの全合成を達成した。一方、ラクトナマイシンZの全合成に向けて、一旦立体障害の小さい(6S)-6-methyl-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl 2-methoxyacetateを配糖化した後、この二重結合部分をジヒドロキシ化することでラクトナマイシンZの全合成を達成することができた。またラクトナマイシン類を加水分解して、それぞれのアグリコンを比較することによって、不明であったラクトナマイシンZの絶対立体配置を決定することができた。</p>			

## SUMMARY OF Ph.D. DISSERTATION

School  Keio University	Student Identification Number	SURNAME, First name  ADACHI, Satoshi
Title  Total Syntheses of Antibiotic Lactonamycins		
<p><b>Abstract</b></p> <p>The total syntheses of lactonamycins are described. Lactonamycin shows potent antimicrobial activities against Gram-positive bacteria including MRSA and VRE, as well as cytotoxicity against various tumor cell lines. Lactonamycin consists of a unique hexacyclic core structure (A-F rings) whose tertiary alcohol is connected to L-rhodinose. Lactonamycin Z, which is less potent against Gram-positive bacteria, is a sugar analogue of lactonamycin; glycosylated by digitoxose instead of rhodinose.</p> <p>First, aiming at the construction of the densely oxygenated EF-ring system, the racemic model BCDEF aglycon was synthesized. Starting from a (<math>\pm</math>)-3-ethynyl-2,3-dihydro-2,3,5-trihydroxy-2-(hydroxymethyl)-1,4-anthraquinone, a palladium-catalyzed cyclization-methoxycarbonylation, a stereoselective methanol addition, and a lactonization realized the synthesis of the model BCDEF aglycon. It was found that the methanol addition was irreversible under the reaction conditions and the EF-ring was stable under the strong acidic conditions. The glycosylation of this model aglycon with (2<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>S</i>)-5-((<i>tert</i>-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-tetrahydro-2<i>H</i>-pyran-2-yl acetate afforded the lactonamycin model glycoside.</p> <p>Based on the above results, a synthetic route with a late-stage A-ring (5-membered lactam) formation for lactonamycins syntheses was adopted, because isoindolinones, in general, tend to be oxidized under basic conditions and have a solubility problem. As a method of A-ring formation, the Bischler–Napieralski–type reaction was selected. The dramatic improvement of this reaction was secured when an alkoxy moiety of carbamates was changed from the methyl to isopropyl group. Further investigation revealed a new reaction mechanism involving a carbamoyl cation intermediate.</p> <p>In a similar way to the synthesis of the model BCDEF aglycon, a new BCDEF intermediate, having an A-ring foothold, was synthesized via a cycloaddition reaction between the diene derived from 8-(<i>N</i>-isopropoxycarbonyl-<i>N</i>-methyl)aminomethyl-5-methoxyhomophthalic anhydride and 3-((<i>tert</i>-butyldiphenylsilyl)ethynyl)-5-chloro-2-((methoxymethoxy)methyl)-1,4-benzoquinone. The Bischler–Napieralski–type cyclization of this intermediate afforded lactonamycinone in high yield. The final glycosylation of lactonamycinone with (2<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>S</i>)-6-methyl-5-((triethylsilyloxy)tetrahydro-2<i>H</i>-pyran-2-yl acetate afforded lactonamycin after deprotection. Toward the total synthesis of lactonamycin Z, (6<i>S</i>)-6-methyl-3,6-dihydro-2<i>H</i>-pyran-2-yl 2-methoxyacetate was introduced into lactonamycinone and the resulting glycoside was subjected to dihydroxylation, giving lactonamycin Z. The absolute configuration of lactonamycin Z was also revealed by comparison of lactonamycinones obtained by hydrolysis of the lactonamycins.</p>		

学位論文 博士（工学）

抗生物質ラクトナマイシン類の全合成

平成 25 年度

慶應義塾大学大学院理工学研究科

安達 智史

## 略号一覽

Ac	acetyl
aq	aqueous
AIBN	2,2'-azo bisisobutyronitrile
Bn	benzyl
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl
BOM	benzyloxymethyl
BPO	benzoyl peroxide
Bt	benzotriazolyl
C6mim	1-hexyl-3-methylimidazolium
CA	chloroacetyl
CAN	ceric ammonium nitrate
CD	circular dichroism
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole
CoA	coenzyme A
COSY	correlated spectroscopy
CPME	cyclopentyl methyl ether
CSA	camphorsulfonic acid
dba	dibenzylideneacetone
DCE	1,1-dichloroethane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DIPEA	diisopropylethylamine
DMAP	<i>N,N</i> -4-dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess–Martin periodinane
DMSO	dimethylsulfoxide
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
DQF	double quantum filtered
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
Enz	enzyme
<i>ee</i>	enantiomeric excess
EI	electron ionization
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
FAB	fast atom bombardment
Fmoc	9-fluorenylmethoxycarbonyl
FT	Fourier transform

HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry
<i>i</i> Bu	isobutyl
IBX	<i>o</i> -iodoxybenzoic acid
IPA	isopropylalcohol
<i>i</i> Pr	isopropyl
IR	infrared spectroscopy
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide
LDA	lithium diisopropylamide
LRMS	low resolution mass spectrometry
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl
MIC	minimum inhibitory concentration
MOM	methoxymethyl
MPM	<i>p</i> -methoxybenzyl
MS	molecular sieves
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NBSH	2-nitrobenzenesulfonyl hydrazide
<i>n</i> Bu	Normal-butyl
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
ODS	octa decyl silyl
Ph	phenyl
Phth	phthaloyl
PPA	polyphosphoric acid
Py	pyridine
<i>R<sub>f</sub></i>	retention factor in chromatography
ROE	rotating frame nuclear Overhauser effect
rt	room temperature
<i>t</i> Bu	tertiary-butyl
TASF	tris(diethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBDPS	<i>t</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy free radical
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid

TFAA	trifluoroacetic anhydride
THF	tetrahydrofuran
THP	2-tetrahydropyranyl
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin layer chromatography
TMS	tetramethylsilane
TMS	trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
UV-Vis	ultraviolet-visible
Xphos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

# 目次

## 序論

第一節	抗菌性抗生物質と抗癌性抗生物質	2
第二節	抗生物質ラクトナマイシンの単離とその構造的相関関係がある ポリケチドについて	3
第三節	ラクトナマイシンの生物活性	5
第四節	ラクトナマイシンの生合成研究	10
第五節	ラクトナマイシンに関する過去の合成研究	11
第六節	ラクトナマイシンの合成戦略	14

## 本論

### 第一章 ラクトナマイシンモデル化合物の合成

第一節	モデル BCDEF アグリコンの逆合成解析	16
第二節	モデル BCDEF アグリコンの合成	16
第三節	モデル BCDEF アグリコンの配糖化	23

### 第二章 五員環ラクタム(A環)合成法の開発

第一節	イソインドリノン化合物の合成法	26
第二節	イソインドリノン部分を持つ基質が抱える問題点	29
第三節	Bischler–Napieralski 反応	32
第四節	Bischler–Napieralski 型環化反応の開発	35
第五節	汎用性の検討	39
第六節	反応機構の考察	41
第七節	新たな Bischler–Napieralski 型環化反応基質の提案	48

### 第三章 ラクトナマイシノンの合成

第一節	逆合成解析	50
第二節	各セグメントの合成と環化付加反応	51
第三節	ラクトナマイシノンの合成	53
第四節	ナフトキノンの選択的ジメチルケタール化	57

### 第四章 ラクトナマイシン類の全合成

第一節	第3級水酸基への配糖化	61
第二節	L-ロジノシルアセテートの合成	64
第三節	ラクトナマイシンの全合成	65
第四節	L-ジギトキソースアセテートの合成とその配糖化	67



第五節	3,4-不飽和糖の合成と配糖化	71
第六節	ラクトナマイシン Z の絶対立体配置の決定	75
第五章	ラクトナマイシン類の構造活性相関研究と糖アナログの合成	
第一節	構造活性相関研究	78
第二節	モデル BCDEF 配糖体ジアステレオマーの合成	78
第三節	生物活性評価	80
第四節	ラクトナマイシン糖アナログの合成	82
総括		84
実験項		88
第一章	ラクトナマイシンモデル化合物の合成	89
第二章	五員環ラクタム(A 環)合成法の開発	90
第三章	ラクトナマイシノンの合成	173
第四章	ラクトナマイシン類の全合成	220
第五章	ラクトナマイシン類の構造活性相関研究と糖アナログの合成	279
参考文献		288
謝辞		296

# 序論

## 第一節 抗菌性抗生物質と抗癌性抗生物質

微生物由来の抗菌性物質の研究は、Fleming が青かび培養液中にグラム陽性菌の増殖を阻害する物質が存在することを見出してペニシリンと名付けたことに端を発する<sup>1</sup>。Worksman はこのような抗菌性物質を抗生物質(antibiotics)と名付け、「属や種が異なる微生物の細胞増殖を阻害する微生物由来の化学物質」と定義した。その後、微生物の増殖だけではなく動物細胞の増殖も阻害する抗生物質が発見されて、抗生物質は「微生物や動植物の細胞増殖を阻害する微生物由来の化学物質」と再定義された。さらに現在では合成技術の発達により、抗菌力を持った化合物を人工的に合成することが可能になり、これらの物質までも抗生物質のカテゴリーに加える場合もある。

歴史上、抗生物質が最も威力を発揮したのは感染症治療においてである<sup>2</sup>。昔は赤痢、結核、コレラなどに代表される感染症は、科学的に未解明な部分が多い脅威であった。特に結核は日本においても猛威をふるい、20世紀前半では死因の大半を占めていたとされている。しかし、1944年、抗生物質ストレプトマイシンの登場によって、これまで不治の病とされてきた結核による死亡率は一気に激減した。その後もテトラサイクリンなどに代表される優れた抗生物質が発見・開発され、今日では感染症で死亡する人はかなり少なくなってきた。

しかし、抗生物質の使用が広まるに従い、抗生物質に耐性を持つ微生物が増加してきた。このような薬剤耐性菌の代表例がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)である。MRSA はメチシリンをはじめとする多くの抗生物質に対して耐性を持ち、院内感染菌として知られている<sup>3</sup>。MRSA 感染に対する治療の切り札として抗生物質バンコマイシンが存在し長く使われてきたが、近年ではバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)の急速な広がりによって耐性遺伝子の接触伝達が起こり<sup>4a</sup>、その結果バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌(VRSA)が発見されるようになった<sup>4b,c</sup>。現在、アメリカ、インド、イランで発見されており、ごく最近になりヨーロッパで初の感染者が報告された<sup>4d</sup>。日本においてもこれらの拡散には特別注意を払う必要が出てきている(Figure 1)。

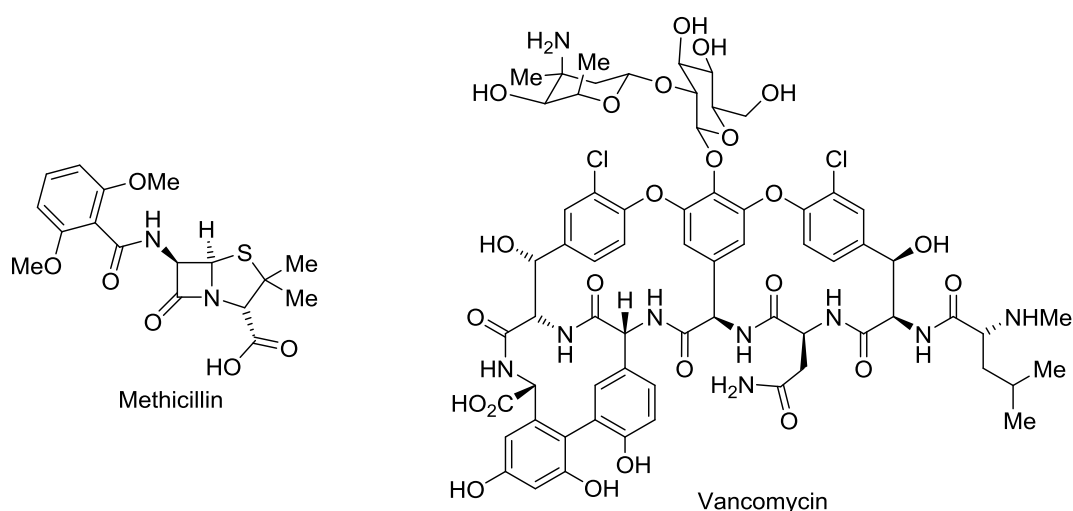


Figure 1 メチシリンとバンコマイシン

一方、抗生物質の中には抗癌活性を合わせ持つものも数多く存在する。抗癌性抗生物質の研究は1953年に梅澤らによって、放線菌の培養液を実験動物の腫瘍に直接投与する方法によって始められ、ザルコマイシンなどの新抗生物質が発見された<sup>5</sup>。その後、マイトマイシン<sup>6</sup>、ブレオマイシン<sup>7</sup>

などの有用な抗癌抗生物質が発見され使用された。その中でも、現在最もよく使用されているのがダウノマイシン<sup>8a</sup>に代表されるアントラサイクリン系抗生物質である。

アントラサイクリン系抗生物質の歴史は古く、1964年 Dimarco らによって発見された放線菌が生産するダウノマイシンを皮切りに、アドリアマイシン<sup>8b</sup>、アクラシノマイシン A<sup>8c</sup>などが次々と単離され、上市されていった。しかし、これらのアントラサイクリン系抗生物質は、投与量に依存した不可逆的な心毒性の副作用を持つことから、人の癌治療においては総投与量が制限されている。この問題点を解決するために、広く合成化学的手法による類縁体の探索が行われた。その結果、竜田らによって心毒性が大きく軽減されたピラルビシンが開発され、これは現在でも使用されている<sup>8d</sup>。しかしこのような開発努力にもかかわらず、未だに副作用は大きく、嘔吐、食欲不振、脱毛、全身倦怠感などの副作用が多くみられる(Figure 2)。

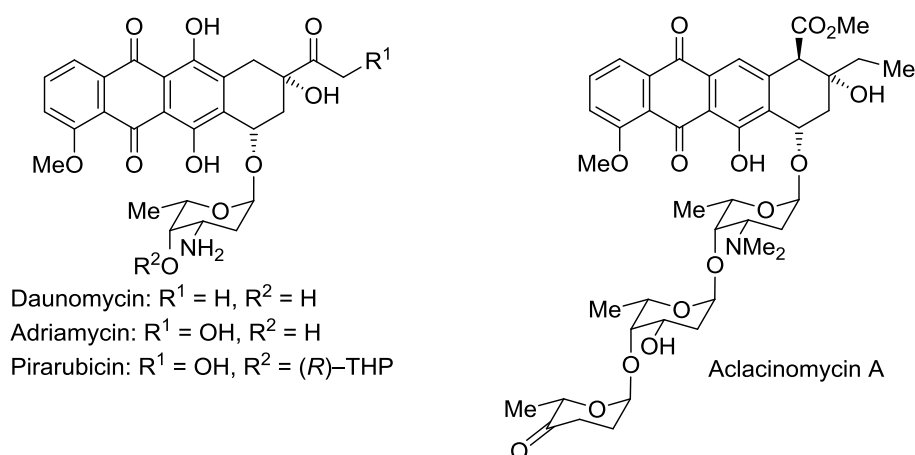
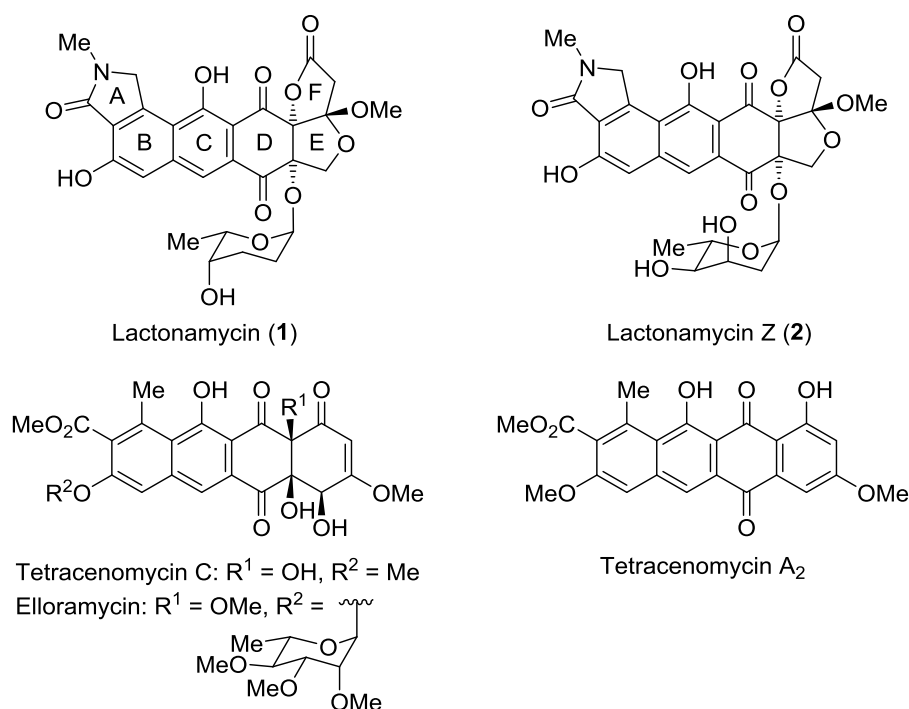


Figure 2 アントラサイクリン系抗生物質

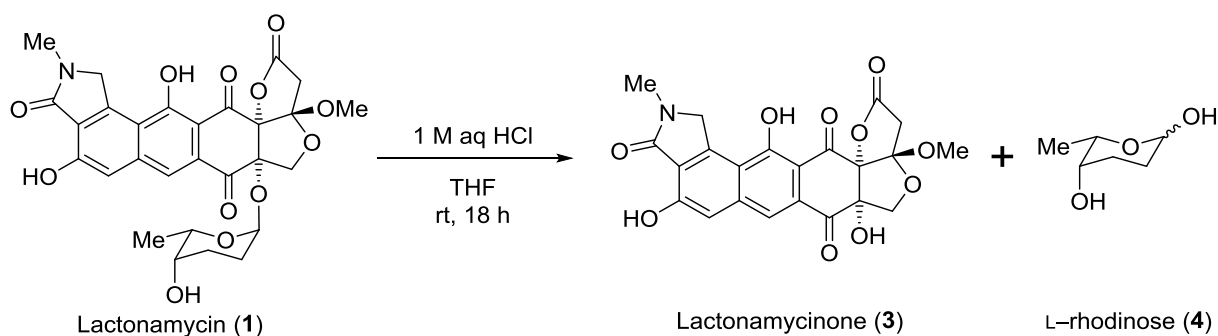
## 第二節 抗生物質ラクトナマイシンの単離とその構造的相関関係があるポリケチドについて

このような背景のもと、1996年に微生物化学研究所の松本らは *Streptomyces rishiriensis* MJ773-88K4 菌の培養液より、興味深いポリケチドを単離してラクトナマイシン(lactonamycin, **1**)と命名した<sup>9a-c</sup>。この新規抗生物質は、後年単離された糖類縁体ラクトナマイシン Z (**2**)に加えて<sup>10</sup>、テトラセノマイシン C<sup>11a, b</sup>、エロラマイシン<sup>12</sup>、テトラセノマイシン A<sub>2</sub><sup>11a</sup>と構造的相関関係を持っている (Figure 3)。



**Figure 3** ラクトナマイシン類とその構造的相関関係があるポリケチド

ラクトナマイシンは非常に興味深い構造的特徴を持つ。A から F までの 6 つの環が連なった特異なアグリコンは、イソインドリノン(AB 環)と高度に酸素官能基化されたヒドロフラン(E 環)—ヒドロフラン(F 環)が CD 環を介して連結した構造を有する。またアグリコンにはその第 3 級水酸基に L-ロジノースが結合している。この相対立体配置は X 線結晶構造解析により決定されている。また絶対立体配置については、ラクトナマイシンを酸性条件下で加水分解したところ、アグリコンであるラクトナマイシノン(lactonamycinone, **3**)と、糖部分であるロジノース(rhodinose, **4**)が得られ、このロジノースの旋光度が報告されている L-ロジノースの旋光度と符号が一致したことから決定された(Scheme 1)<sup>9c</sup>。



**Scheme 1** ラクトナマイシン(1)の酸加水分解

ラクトナマイシン Z (**2**, Figure 3)は 2003 年に Fiedler らのグループによって *Streptomyces sanglieri* AK623 の培養液より単離された<sup>10</sup>。その構造は DQF-COSY、HMBC や ROE 相関などの NMR による解析によって、ラクトナマイシンと同じアグリコンにジギトキソースが結合した構造を有するこ

とが分かった。しかし、アグリコンと糖の相対立体配置もそれぞれの絶対立体配置も未解明のままであった。

一方、Zeeck らは 1979 年、*Streptomyces glaucescens* の培養液からテトラセノマイシン C (Figure 3) を<sup>11a</sup>、1981 年には *Streptomyces olivaceus* の培養液からエロラマイシン(Figure 3)を<sup>12</sup>それぞれ単離した。その構造はラクトナマイシンと非常に類似しているが、テトラセノマイシン C とエロラマイシンは 4 環性化合物であり、ラクタム構造を持たない。またラクトナマイシンの EF 環の代わりに、酸素官能基化されたシクロヘキサノン環(D 環)を有する。最も特徴的なのは、ラクトナマイシンと共通する突き出した二つの 3 級水酸基が逆の絶対立体化学を有している点である<sup>11b</sup>。エロラマイシンの立体構造はラクトナマイシンと同様の手法にて決定された。即ち、相対立体配置は X 線結晶構造解析により、絶対立体配置は加水分解して得られた糖を解析することにより決定された。またテトラセノマイシン C は、その化学誘導体が、エロラマイシンから誘導した化合物と同じものになることが分かった。これらの化合物は各種スペクトルデータに加え、CD スペクトルに関しても一致したことから、両者は同じ絶対立体配置を有することが示された<sup>12</sup>。

また Zeeck らは 1979 年にテトラセノマイシン A<sub>2</sub> を単離しており<sup>11a</sup>、この化合物がテトラセノマイシン C の生合成の前駆体ではないかと推測がなされた。その構造はテトラセノマイシン C やエロラマイシンと同様の 4 環性化合物であるものの、不斉中心を持たない平面構造をとっている。

### 第三節 ラクトナマイシンの生物活性

ラクトナマイシンは抗菌活性および抗癌活性を有する<sup>9b</sup>。抗菌活性については、グラム陽性菌に対して、MIC 値にして 1 µg/mL を下回る強力な活性を示す(Table 1)。一方で、グラム陰性菌に対してはほとんど抗菌活性を示さない(Table 2)。

**Table 1** 1 のグラム陽性菌への抗菌活性

Test Organism (Gram-Positive Bacteria)	MIC (µg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA209P	0.39
<i>S. aureus</i> Smith	0.39
<i>S. aureus</i> MS9610	0.78
<i>Micrococcus luteus</i> FDA16	0.78
<i>Bacillus anthracis</i>	0.39
<i>B. subtilis</i> NRRL B-558	0.39
<i>B. cereus</i> ATCC10702	0.20
<i>Corynebacterium bovis</i> 1810	0.39

**Table 2** 1 のグラム陰性菌への抗菌活性

Test Organism (Gram-Negative Bacteria)	MIC (µg/mL)
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	>100
<i>Shigella dysenteriae</i> JS11910	>100
<i>Salmonella typhi</i> T-63	>100
<i>Proteus vulgaris</i> OX19	>100
<i>Providencia rettgeri</i> GN311	>100
<i>Serratia marcescens</i>	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> GN315	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI602	>100

中でも *Streptococcus* 属に対して非常に強い抗菌活性を示すことが発見され、ストレプトマイシン耐性菌やテトラサイクリン耐性菌にも効果を示すことが報告されている(Table 3)。

**Table 3** 1 の *Streptococcus* 属への抗菌活性

Test Organism	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )
<i>Streptococcus faecalis</i> 37787	0.39
<i>S. pyogenes</i> Cook	0.39
<i>S. pyogenes</i> group A St-92TC	0.78
<i>S. pyogenes</i> group A St-107TC	0.78
<i>S. pyogenes</i> group A St-108TC	0.39
<i>S. pyogenes</i> group A St-56 188SM	0.39
<i>S. pyogenes</i> TY-5727	0.20
<i>S. pyogenes</i> TY-5740	0.78
<i>S. pyogenes</i> TY-5914	0.39
<i>S. pyogenes</i> TY-5708	>100
<i>S. pyogenes</i> TY-5745	0.78
<i>S. pyogenes</i> TY-5834	0.78
<i>S. pyogenes</i> TY-5840	0.39

細胞毒性についても報告されている。様々な癌細胞株に対して細胞毒性を示すが、特に白血病細胞株(Leukemia)に対して強力な活性を示すことが報告されている(Table 4)。

**Table 4** 1 の癌細胞株への細胞毒性

Cell Line	Origin	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )
L1210	Leukemia	0.087
P388	Leukemia	0.123
EL-4	Leukemia	0.064
Ehrlich	Carcinoma	1.290
S180	Sarcoma	3.300
IMC carcinoma	Carcinoma	1.970
FS-3	Fibrosarcoma	0.150
B16-BL6	Melanoma	0.860

ラクタマイシンに関して、おそらく最も重要な活性は MRSA と VRE に対する抗菌活性である。まず MRSA に対する抗菌活性を Table 5 にまとめた。このように幅広い MRSA に対して、MIC 値にして  $1 \mu\text{g/mL}$  を下回る強力な活性を有するという事は、従来の抗菌剤が効果を示さなくなってきた今、大きく注目すべきことである。

Table 5 1 の MRSA への抗菌活性

Test Organism	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	Test Organism	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )
<i>Staphylococcus aureus</i> TY-00930	0.78	<i>S. aureus</i> TY-01847	0.78
<i>S. aureus</i> TY-00932	0.78	<i>S. aureus</i> TY-01852	0.78
<i>S. aureus</i> TY-00933	0.78	<i>S. aureus</i> TY-01856	0.78
<i>S. aureus</i> TY-00934	0.78	<i>S. aureus</i> TY-01857	0.78
<i>S. aureus</i> TY-00936	0.78	<i>S. aureus</i> TY-01859	0.78
<i>S. aureus</i> TY-01022	0.78	<i>S. aureus</i> TY-03450	0.78
<i>S. aureus</i> TY-01033	0.78	<i>S. aureus</i> TY-03454	0.39
<i>S. aureus</i> TY-01058	0.78	<i>S. aureus</i> TY-03456	0.78
<i>S. aureus</i> TY-01759	1.56	<i>S. aureus</i> TY-03460	0.78
<i>S. aureus</i> TY-01760	0.78	<i>S. aureus</i> TY-03463	0.78
<i>S. aureus</i> TY-01796	0.78	<i>S. aureus</i> TY-03466	0.78
<i>S. aureus</i> TY-01798	0.78	<i>S. aureus</i> TY-03467	0.78
<i>S. aureus</i> TY-01800	0.78	<i>S. aureus</i> TY-03468	0.78
<i>S. aureus</i> TY-01806	0.39	<i>S. aureus</i> TY-03470	0.39
<i>S. aureus</i> TY-01809	0.78		

MRSA はこれまでも述べたように医療関連感染を起こす代表的な菌であり、院内で分離される耐性菌として最も分離頻度が高い<sup>13</sup>。各医療機関によってその頻度は異なり、入院患者から分離されている黄色ブドウ球菌の 50~70%を MRSA が占めているとされてきたが、近年は院内感染対策の充実により減少傾向にある。MRSA が分離された症例の疾患別割合は、VAP（人工呼吸器関連肺炎）等を含む肺炎が 40%、菌血症が 20%、皮膚・軟部組織感染症が 10%、手術創感染症が 10%、尿路感染症が 5%であり、MRSA がいかに様々な疾患に結びついているかが分かる。

MRSA は従来から院内感染型として知られている hospital-associated methicillin-resistant *S. Aureus* (HA-MRSA) と別に、市中感染型として community-associated methicillin-resistant *S. Aureus* (CA-MRSA) が存在している<sup>13</sup>。CA-MRSA は主に小児や若年層の健常人が感染し、現在学校などでの流行が発生している。CA-MRSA による主な疾患として、皮膚・軟部組織感染症が挙げられ、その予後は良好であるが、肺炎を起こすと致死率が高い。米国では CA-MRSA の中でも USA300 株が流行し、これは白血球溶解毒素（Panton-Valentine leukocidin : PVL）を産生し、大変な脅威となっている。国内の CA-MRSA の PVL 産生株は 3~5%と米国に比べるとかなり低いが増加傾向にある。

このように MRSA の拡大は世界的にみても非常に大きな問題であり、MRSA に対して抗菌活性を示す化合物は今後大きな注目を集めていくと予想される。

次に VRE に対する抗菌活性を Table 6 にまとめた。VRE に対しても、MIC 値にして 1  $\mu\text{g/mL}$  を下回る強力な活性を有する。



**Table 6 1** の VRE への抗菌活性

Test Organism	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )
<i>Enterococcus faecalis</i> NCTC 12201 VCM R	0.20
<i>E. faecium</i> NCTC 12202 VCM R	0.39
<i>E. faecium</i> NCTC 12203 VCM R	0.78
<i>E. faecium</i> NCTC 12204 VCM R	0.20
<i>E. faecalis</i> 5803	0.39
<i>E. faecalis</i> 5804	0.78

VRE も医療関連感染を起こす菌であり、欧米などでは広く蔓延し大きな問題となっている<sup>14a-c</sup>。現在の日本では VRE の分離率は非常に低いですが、MRSA のように急速に全国に拡散する可能性は十分にある。VRE が特に問題となるのは、他の菌に容易に水平伝播することが分かっているからである<sup>4a</sup>。第一節でも述べたように、この懸念は現実のものとなり、2002 年アメリカで初めてバンコマイシン耐性を持つ VRSA が分離された<sup>4b</sup>。もし、日本で VRE が蔓延した場合、同じような VRSA が出現する可能性が十分に考えられる。一旦 VRSA が出現してしまえば、MRSA のような甚大な被害が出ることは明らかであるので、何としてでも原因菌である VRE の蔓延を防ぐ必要がある。

このような MRSA や VRE に抗菌活性を示すラクトナマイシンの重要性は、これからさらに増大していくことが予想される。さらに、ラクトナマイシンは正常細胞にはほぼ毒性を示さないことが分かっている。生後 4 週間のメスのマウスに対してその致死活性を調べたところ、100 mg/kg の濃度でラクトナマイシンを腹腔内投与しても、マウスが死亡することはなかった。このことから、ラクトナマイシンは副作用の少ない強力な抗菌剤として十分期待できる。

一方、ラクトナマイシンの糖類縁体であるラクトナマイシン Z は、ラクトナマイシンと異なり抗菌活性が弱いことが報告されている (Table 7)<sup>10</sup>。

**Table 7 2** のグラム陽性菌への抗菌活性(ディスク拡散法、濃度: 1 mg/mL)

Test Organism	Inhibition Diameter (mm)
<i>Arthrobacter aurescens</i> DSM 20116	10
<i>A. oxydans</i> DSM 6612	24
<i>A. pascens</i> DSM 20545	21
<i>Rhodococcus erythropolis</i> DSM 750	7
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 12600	9
<i>Streptomyces viridochromogenes</i> Tü 57	17

このように糖部分が違うだけで、抗菌活性がかなり弱くなるというのは非常に興味深い報告である。今後ラクトナマイシンの作用機序を考える上で重要な要素となるかもしれない。

また抗癌活性についても活性試験が行われている。ラクトナマイシン Z は胃腺癌細胞への非常に強力な増殖抑制活性を示した。一方で、乳癌細胞や肝細胞癌には顕著な活性は見られなかった。その結果を Table 8 にまとめた。

**Table 8** 2 の人癌細胞への抗癌活性

GI <sub>50</sub> (μg/mL)			TGI (μg/mL)			LC <sub>50</sub> (μg/mL)		
HMO2	MCF7	Hep G2	HMO2	MCF7	Hep G2	HMO2	MCF7	Hep G2
1.9	0.85	5.1	>10	9.5	>10	>10	>10	>10

HMO2: gastric adenocarcinoma (胃腺癌細胞); MCF7: breast carcinoma (乳癌細胞); Hep G2: hepatocellular carcinoma (肝細胞癌).

GI<sub>50</sub>: 50% growth inhibition; TGI: 100% growth inhibition; LC<sub>50</sub>: reduction of cell amount after 24 hours compared to time point zero.

構造的相関関係のあるテトラセノマイシン C とエルロマイシンも主にグラム陽性菌に対して抗菌活性を示すことが知られている (Table 9)<sup>12</sup>。一方でラクトナマイシンと同様に、グラム陰性菌に対しては抗菌活性をほぼ示さない。

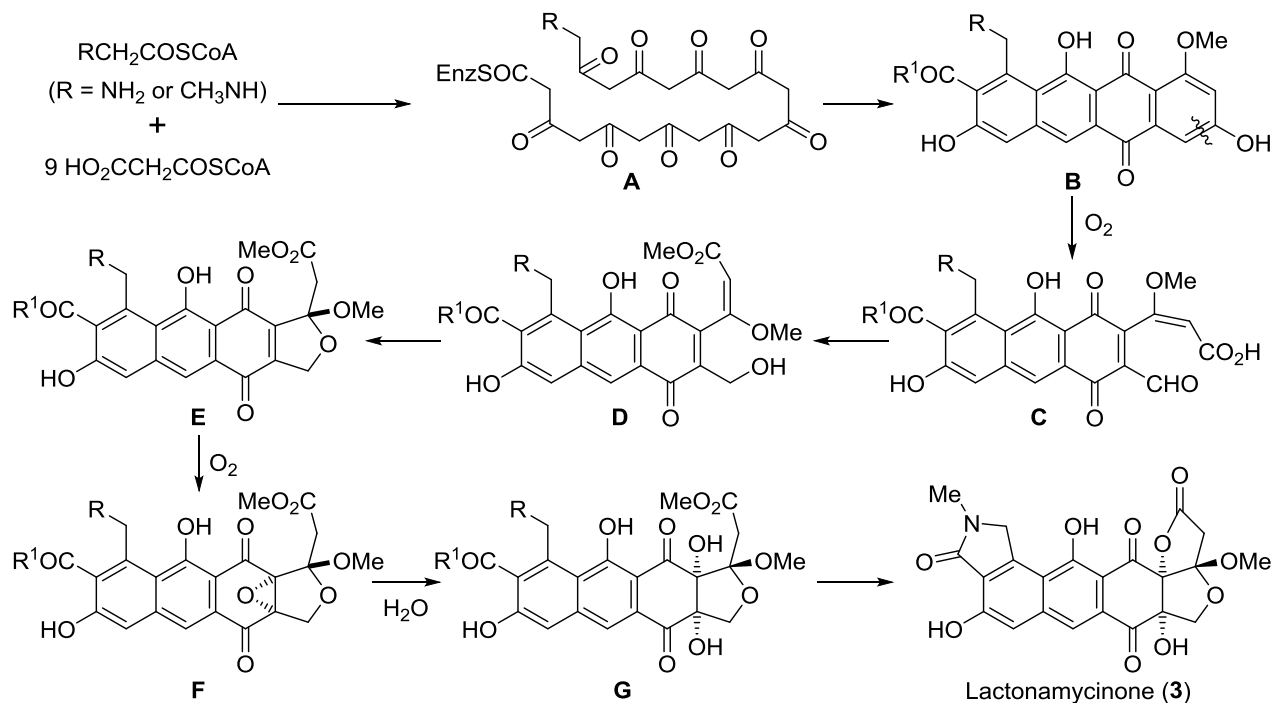
**Table 9** グラム陽性菌への抗菌活性(ディスク拡散法、濃度: 1 mg/mL)

Test Organism	Inhibitory Diameter (mm)	
	Elloramycin	Tetracenomycin C
<i>Bacillus brevis</i>	–	13
<i>B. subtilis</i>	–	–
<i>Micrococcus luteus</i>	14	15
<i>M. roseus</i>	–	–
<i>Arthrobacter aureescens</i>	11	18
<i>A. crystallopoietes</i>	15	18
<i>Brevibacterium flavum</i>	15	24
<i>Corynebacterium rathayl</i>	–	–
<i>Streptomyces diastatochromogenes</i>	21	30
<i>S. glaucescens</i>	10	trace
<i>S. lavendulae</i>	16	31
<i>S. phaeochromogenes</i>	22	22
<i>S. prasinus</i>	28	30
<i>S. violaceus-niger</i>	18	31
<i>S. violaceoruber</i>	22	14

細胞毒性については、白血病細胞株 L1210 に対してテトラセノマイシン C が IC<sub>50</sub> = 1.2 μg/mL、エルロマイシンが IC<sub>50</sub> = 3.3 μg/mL と強い活性を持っていることが報告されている。

## 第四節 ラクトナマイシンの生合成研究

ラクトナマイシンの生合成については、Parry らによって研究が進められている<sup>15</sup>。その結果、同位体の取り込み実験により、その生合成を以下のように推測した(Scheme 2)。

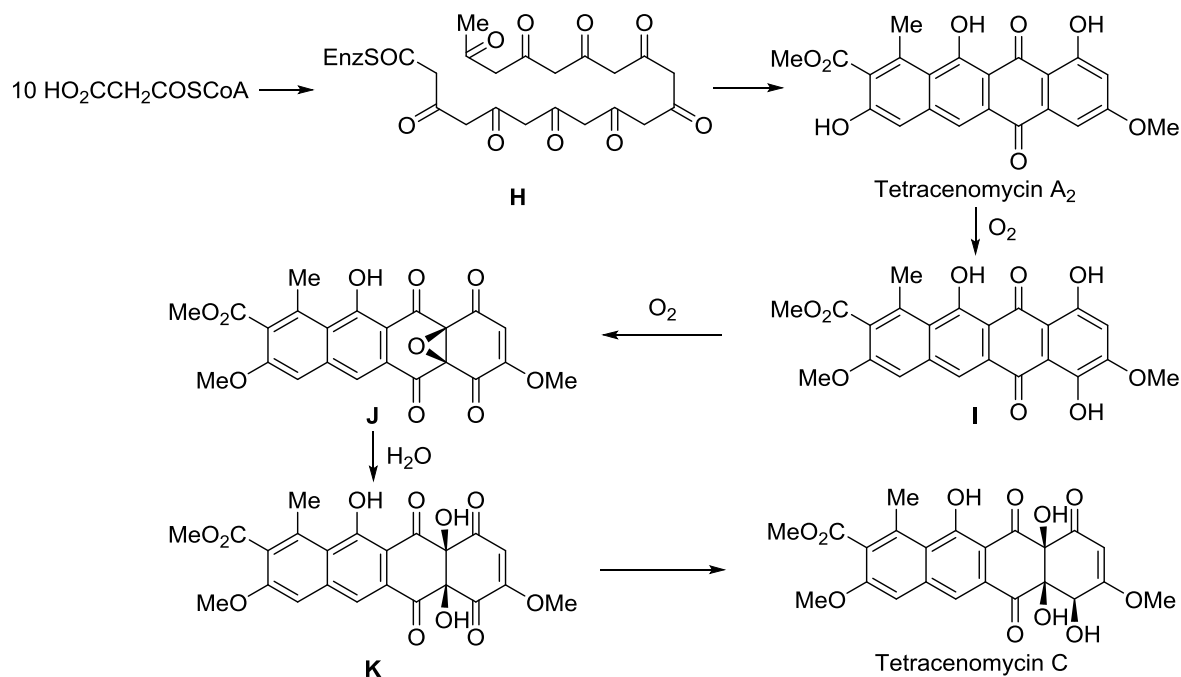


Scheme 2 ラクトナマイシン(1)の生合成仮説

グリシンもしくはグリシン誘導体をスターター基質として、これが9つのマロニル CoA によって伸長されポリケチド A となり、さらに分子内アルドール反応などの環化を経てナフトセンキノン B が合成される。これがオキシゲナーゼによってアルデヒド C となった後、アルコール D に還元され、オキシマイケル付加反応によりジヒドロフラン E が合成される。これはさらにオキシゲナーゼによって酸化を受けエポキシド F となった後、エポキシドのシス開環によりシスジオール G となる。最後にラクトン化によって F 環を構築してラクトナマイシノン(3)が生合成される。

このように、スターターとしてグリシンが用いられる例は極めて稀で、今後グリシンが取り込まれる詳細なメカニズムの解析の手がかりになると考えられている。

同様に、ラクトナマイシンと構造がよく似たテトラセノマイシン C やエルロマイシンも精力的に生合成研究が進められてきた(Scheme 3)<sup>16a-e</sup>。



Scheme 3 テトラセノマイシン C の生合成経路

テトラセノマイシン C は一般的なマロニル CoA をスターター基質として合成される。まず 10 個のマロニル CoA によってポリケチド **H** となり、さらに分子内アルドール反応などを経てテトラセノマイシン A<sub>2</sub> が合成される。このテトラセノマイシン A<sub>2</sub> はテトラセノマイシン C の生合成前駆体であり、ここから 3 つの水酸基が導入されるメカニズムは、生合成化学者の興味を引き付け、数多くの研究がなされてきた。現在の研究においては、まずモノオキシゲナーゼにより酸化された **I** に対して、さらにジオキシゲナーゼが作用することでエポキシド **J** が形成されると考えられている。この後、エポキシドがシス開環しシスジオール **K** となった後、最後にケトンの一つが還元されることでテトラセノマイシン C が生合成される。なお、エルロマイシンもほぼ同様の経路にて生合成されることが推測されている。

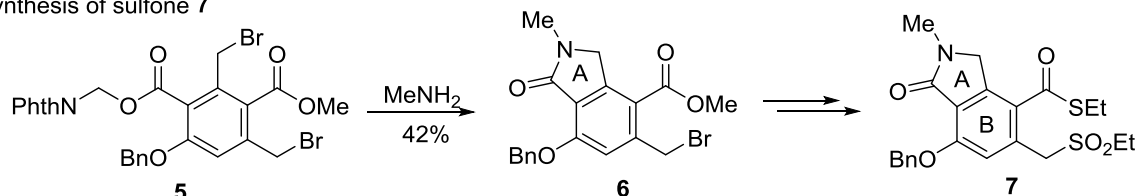
このようにラクトナマイシンとテトラセノマイシン C およびエルロマイシンは、生合成の観点からも非常に類似していることが分かる。しかし、前述のとおり、第 3 級水酸基は互いに反対の絶対立体配置を持つと報告がなされており、この立体化学の発現メカニズムの解明は、これらのポリケチドの生合成研究に大きな意味を持つと考えられる。

## 第五節 ラクトナマイシンに関する過去の合成研究

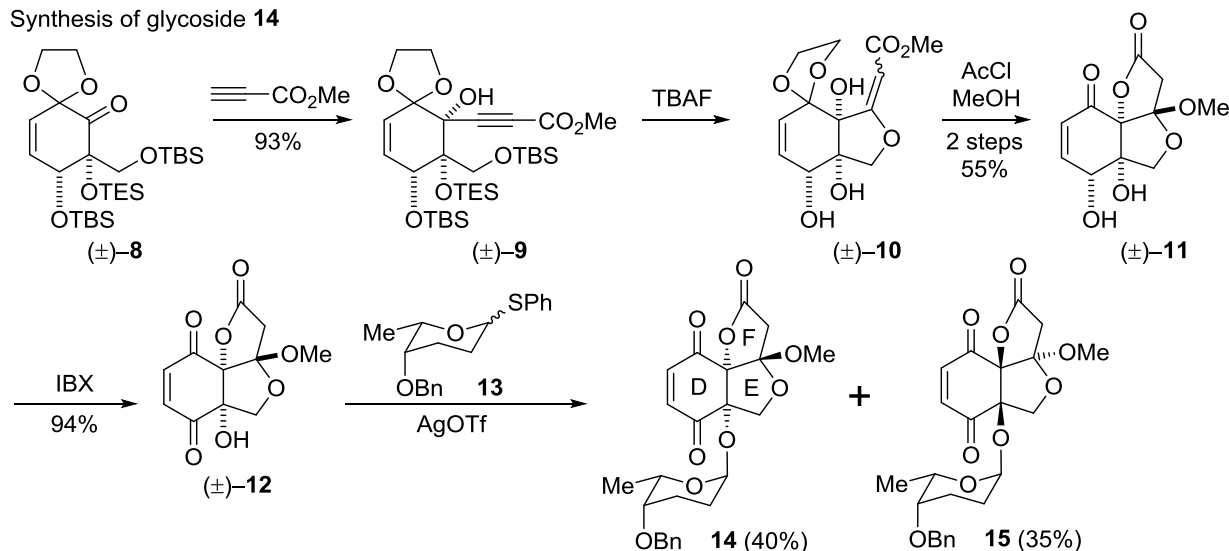
このように有機合成化学的に興味深い化合物であるラクトナマイシンは、多くの合成化学者から注目を集め、現在までに竜田らのグループによるラクトナマイシンの全合成<sup>17</sup>、Danishefsky らのグループによるラクトナマイシノンの合成<sup>18a-d</sup>に加え、Behar ら<sup>19a, b</sup>、Kelly ら<sup>20a, b</sup>、Barrett ら<sup>21a-e</sup>、Parsons ら<sup>22a-c</sup>、Commeiras-Parrain ら<sup>23</sup>によって合成研究が報告されている。

本節では竜田らによるラクトナマイシンの全合成、および Danishefsky らによるラクトナマイシンの合成の概略を示す。まずは竜田らの経路を示す(Scheme 1)<sup>17</sup>。

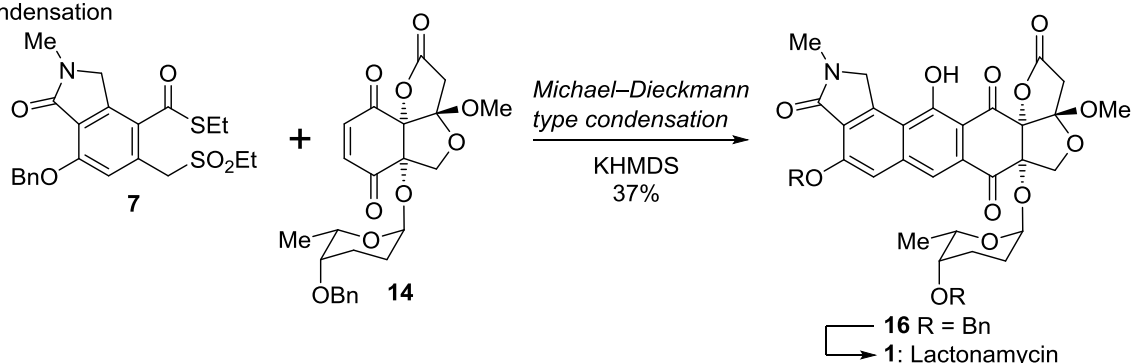
#### Synthesis of sulfone **7**



#### Synthesis of glycoside **14**



#### Condensation

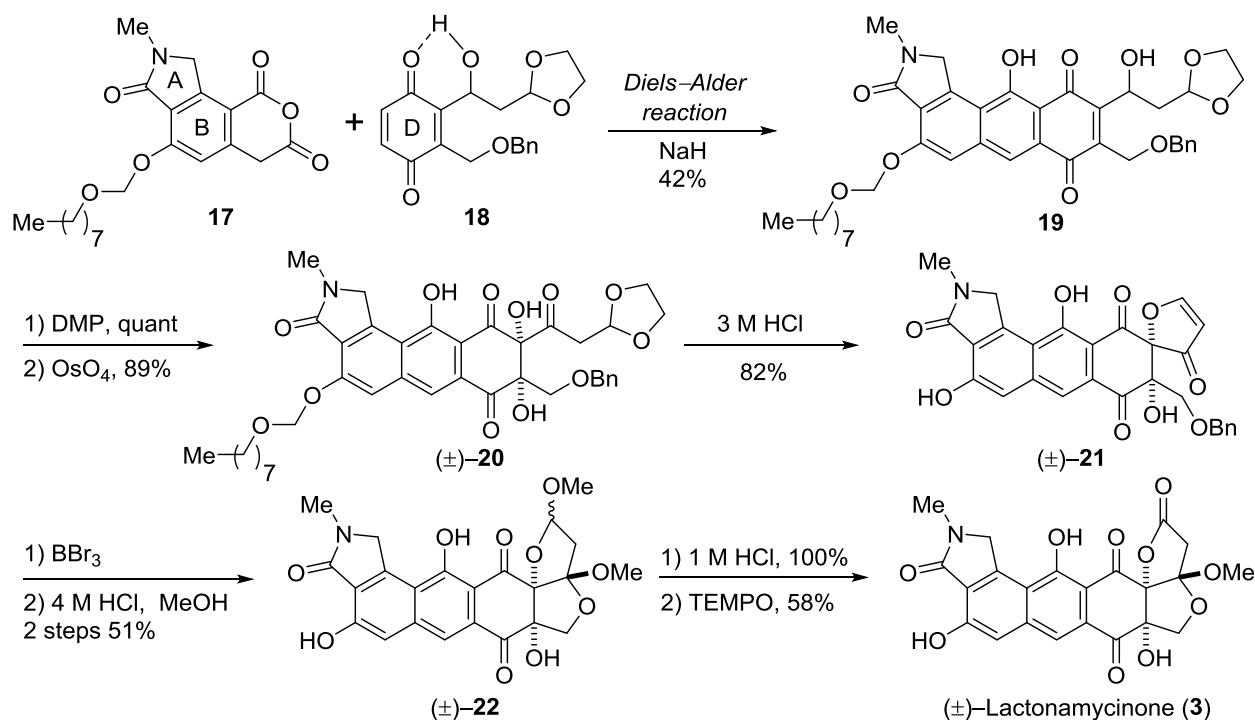


**Scheme 4** 竜田らのラクトナマイシン(**1**)の全合成経路

竜田らはまず、臭化ベンジル **5** に対してメチルアミンを作用させてラクタム **6** (A 環) を構築し、各置換基を順次官能基化していくことでスルホン **7** を合成した。次に、ラセミ体で合成したケトン **8** に対してプロピオール酸メチルを付加することで 3 級アルコール **9** を立体選択的に合成した。これに TBAF を作用させることで、TBS 基の除去とオキシマイケル付加反応を同時に起こし、不飽和エステル **10** を合成した。さらにこれを酸性メタノールで処理すると、メタノールの付加とラクトン化が進行した **11** が得られ、2 級水酸基を IBX で酸化することで DEF 環 **12** を合成した。続いて **12** を L-ロジノース誘導体 **13** にてグリコシル化し、望むグリコシド **14** とそのジアステレオマー **15** を合成した。これによりラセミ体であった **12** を光学分割しラクトナマイシンと同じ立体化学を有する **14** を得ている。最後に、スルホン **7** とグリコシド **14** を Michael-Dieckmann 型縮合させることにより位置選択的にラクトナマイシンのベンジル保護体である **16** を合成し、ラクトナマイシン(**1**)

へと導いた。このように収束的な経路での全合成を達成しているものの、各セグメントの合成は多段階を必要とし、また最後の環化付加反応も低収率であった。

次に Danishefsky らの経路を示す (Scheme 5)<sup>18c-d</sup>。



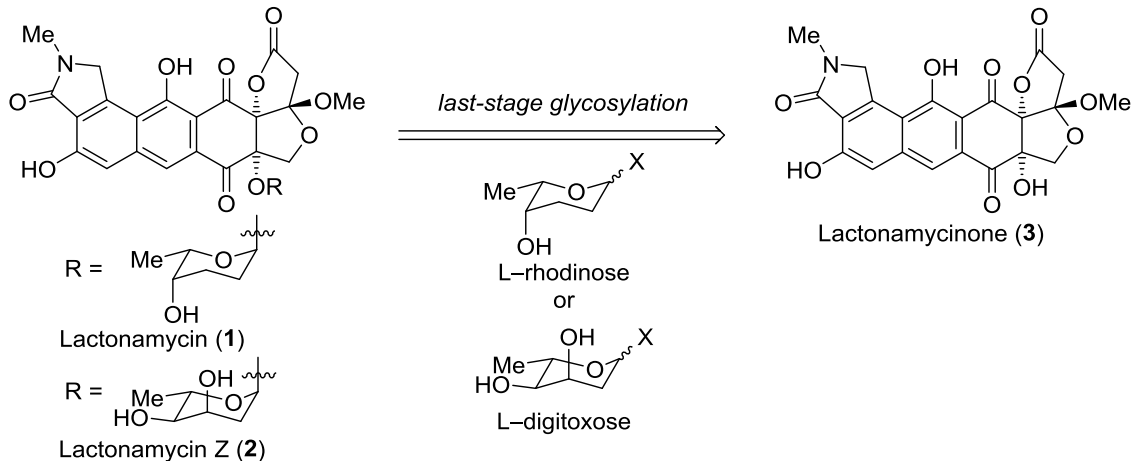
Scheme 5 Danishefsky らのラクトナマイシノン(3)の合成経路

まず AB 環セグメント **17** とキノン **18** をそれぞれ合成し、田村らの条件下 Diels-Alder 反応を行い<sup>26</sup>、付加体 **19** を合成した。この Diels-Alder 反応の位置選択性は、キノン **18** が有する水酸基がルイス酸の役割を果たすことにより発現すると述べている。しかし、この反応ではキノン **18** は 2 当量必要であった。これは、この環化付加で得られるのは酸化度の低いアントラセンであり、系内でキノン **18** がアントラセンを酸化することでアントラキノン **19** が得られるからである。このような問題はあつたものの、次にこの **19** の水酸基を酸化し、二重結合部分をジヒドロキシ化してラセミ体のトリオール **20** を合成した。**20** を酸性条件に付すと、アセタールの除去と同時に分子内環化が起こり、ブテノリド **21** が得られた。続いてベンジル基を脱保護することで再び分子内環化が起こりアセタール **22** を得て、最後にアセタール部分を酸化することによりラセミ体でラクトナマイシノン (**3**) を合成した。

## 第六節 ラクトナマイシンの合成戦略

当研究室では、強力な生理活性と、合成化学的にも興味深い構造を有するラクトナマイシンに興味を持ち、2005年より合成研究を行ってきた。

合成戦略としては、合成の最終段階でアグリコンであるラクトナマイシノンに対して配糖化する経路を採用している(Scheme 6)。このような経路を採用することで、糖類縁体天然物ラクトナマイシン Z を含めた広範な糖類縁体合成が容易になると考えられる。



Scheme 6 ラクトナマイシンの合成戦略

合成の最終段階で配糖化する経路は、類縁体合成を考えると効率的である一方で、合成的には非常にチャレンジングな経路である。なぜならばアクセプターである第3級水酸基は立体的に込み合っていることが予想され、また隣接するカルボニル基によって酸素原子の電子密度が低下していることが予想される。しかし立体障害に関していえば、ラクトナマイシンの X 線結晶構造から考察すると、この第3級水酸基は L 字に曲がったアグリコン部分から突き出た構造をしていて、通常の第3級水酸基ほどの立体的高さはないと推測できる(Figure 4)<sup>9c</sup>。従って、電子密度の低下は懸念されるものの、最終段階においても十分に配糖化は可能であると、まずはアグリコンの合成に焦点を当てた。

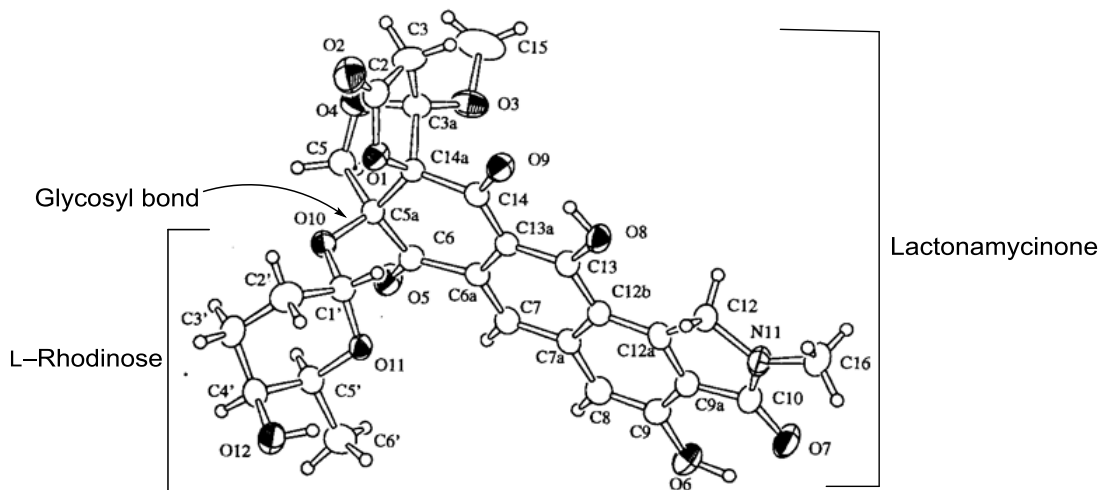


Figure 4 ラクトナマイシン(1)の X 線結晶構造<sup>9c</sup>

# 本論

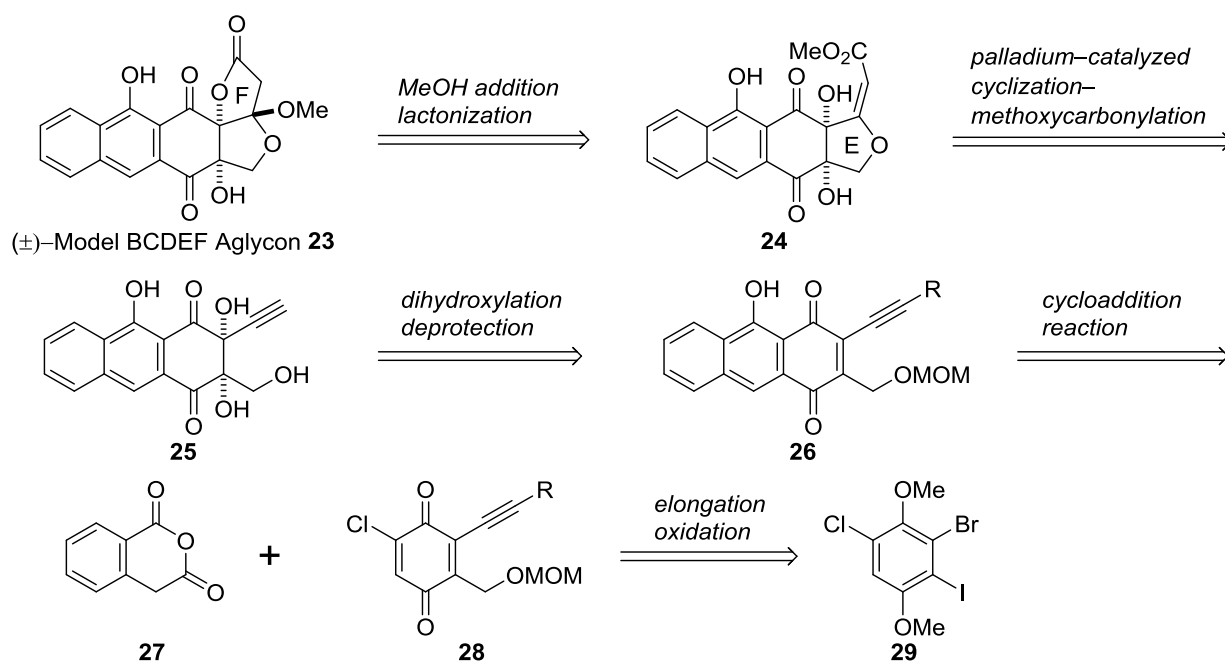


## 第一章 ラクトナマイシンモデル化合物の合成

### 第一節 モデル BCDEF アグリコンの逆合成解析

当研究室ではラクトナマイシンの合成に先立ち、まず最も複雑で高度に酸素官能基化された EF 縮環部分の効率的な構築法の確立を目指した。その結果、2010 年にモデル BCDEF アグリコン **23** の合成に成功し、*The Journal of Organic Chemistry* に報告している<sup>24</sup>。以下、その詳細について説明する。

まずモデル BCDEF アグリコン **23** の逆合成解析を示す(Scheme 7)。



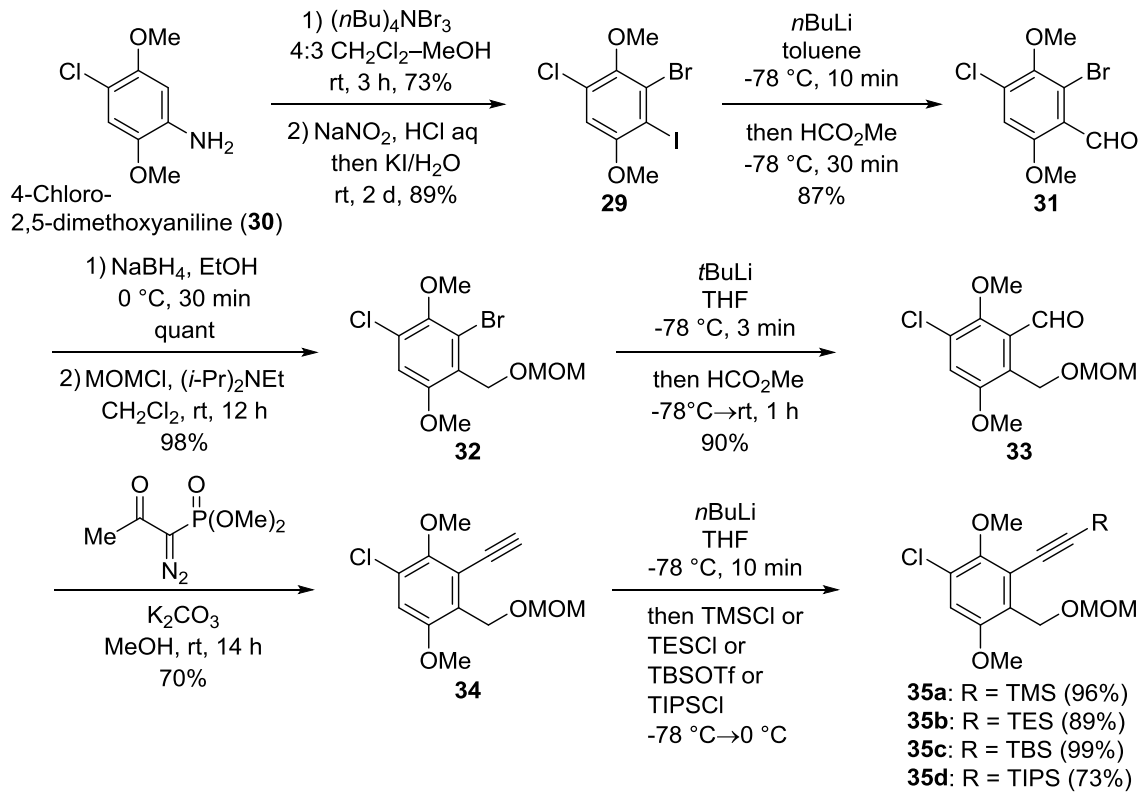
Scheme 7 **23** の逆合成解析

モデル BCDEF アグリコンの F 環は  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステル **24** へのメタノールの立体選択的な共役付加に続くラクトン化によって得られると考え、E 環は秋田らの手法を参考にして<sup>25a-c</sup>、アルキニルアルコール **25** のオキシパラデーシオンに続くメトキシカルボニル化によって合成できると考えた。このシンジオール **25** はアントラキノン **26** のジヒドロキシ化によって得ることとし、アントラキノン **26** は無水ホモフタル酸(**27**)から発生させたジエンと、クロロキノ **28** を用いた位置選択的な環化付加によって得られると考えた<sup>26</sup>。またクロロキノ **28** はトリハロベンゼン **29** より増炭および酸化を経て合成できると考えた。

### 第二節 モデル BCDEF アグリコンの合成

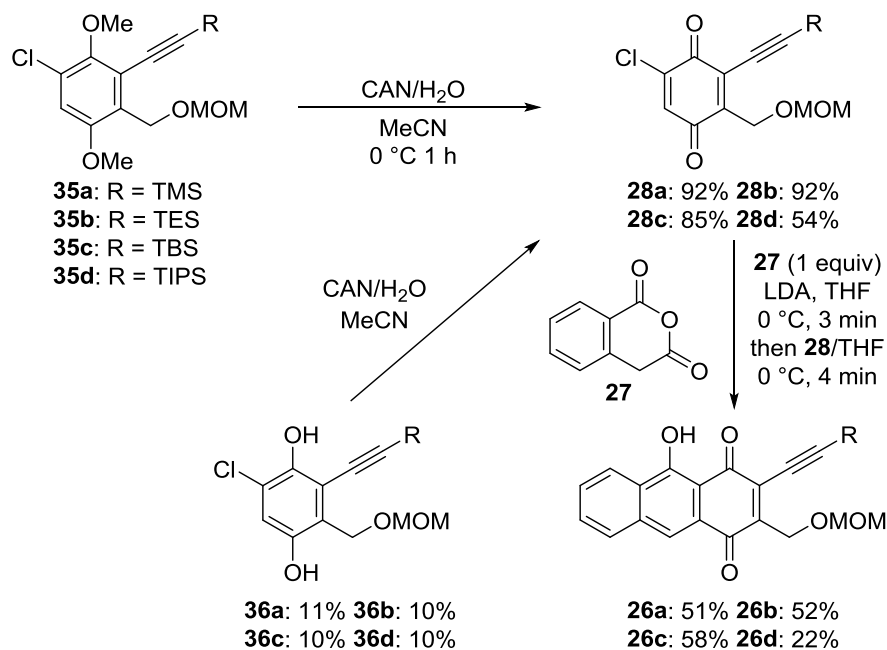
まずクロロキノ **28** の前駆体となるシリルエチニルベンゼン **35** の合成を行った(Scheme 8)。市販の 4-クロロ-2,5-ジメトキシアニリン(**30**)より、位置選択的なブロモ化と Sandmeyer 反応によるヨ

ウ素化でトリハロベンゼン **29** を合成した<sup>27</sup>。このヨウ素をトルエン溶媒下でリチオ化して、その後ホルミル化することでベンズアルデヒド **31** とし<sup>28</sup>、ヒドリド還元と生じた水酸基を保護することでメトキシメチルエーテル **32** とした。次に臭素をリチオ化し、続くホルミル化でアルデヒド **33** とした後、大平試薬を用いて増炭しアルキニルベンゼン **34** を合成した<sup>29a-c</sup>。このアルキン末端を各種シリル基で保護することによってシリルエチニルベンゼン **35a-d** を合成した。



Scheme 8 シリルエチニルベンゼン **35a-d** の合成

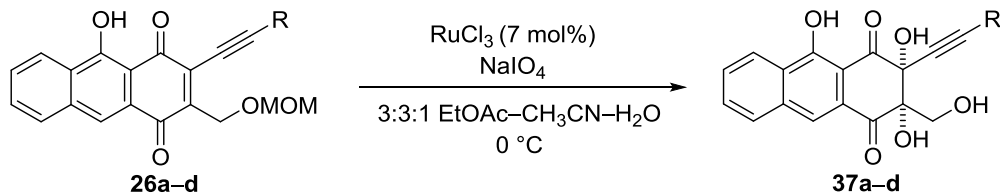
シリルエチニルベンゼン **35** が合成できたので、次にクロロキノン **28** への酸化と、無水ホモフタル酸(**27**)から発生させたジエンとの位置選択的な環化付加について検討を行った(Scheme 9)。まず TMS 基で保護したシリルエチニルベンゼン **35a** に対して CAN を作用させたところ、収率よくクロロキノン **28a** に変換できた。そこで、得られたクロロキノン **28a** を無水ホモフタル酸(**27**)より発生させたジエンと反応させたところ<sup>26</sup>、クロロ基の電子的効果によって、位置選択的に望むアントラキノンを 51%の収率で得ることが出来た。なおこの環化付加は、無水ホモフタル酸に対してクロロキノンを 1 当量用いた時、最も収率よく進行することが分かった。また副生成物として、クロロキノンが還元されたヒドロキノン **36a** も得られてきたが、これは CAN で酸化することで再利用できることが分かった。次に残る全てのシリルエチニルベンゼン **35b-d** に対しても、同様の手法にて CAN による酸化と環化付加反応を行った。その結果、TES エチニルベンゼン **28b** は TMS エチニルベンゼンと同様の結果であったが、TBS エチニルベンゼン **28c** は環化付加の収率がわずかに向上した。一方 TIPS エチニルベンゼン **28d** では、その立体障害のためか、クロロキノンへの酸化も環化付加も低収率であった。



Scheme 9 クロロキノン **28** の環化付加反応

次にアントラキノン **26a-d** に対するジヒドロキシ化について検討した(Table 10)。

Table 10 アントラキノン **26a-d** のジヒドロキシ化

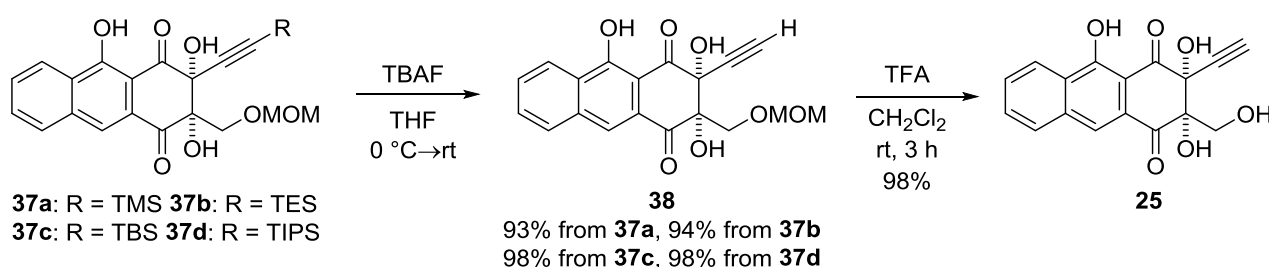


Entry	Substrate	NaIO <sub>4</sub> (equiv)	Time (min)	Yield (%)	Recovery (%)
1	<b>26a</b> R = TMS	1.5	30	13 ( <b>37a</b> )	64 ( <b>26a</b> )
2	<b>26a</b> R = TMS	3	15	18 ( <b>37a</b> )	20 ( <b>26a</b> )
3	<b>26b</b> R = TES	1.5	30	11 ( <b>37b</b> )	58 ( <b>26b</b> )
4	<b>26b</b> R = TES	3	15	16 ( <b>37b</b> )	22 ( <b>26b</b> )
5	<b>26c</b> R = TBS	1.5	30	17 ( <b>37c</b> )	54 ( <b>26c</b> )
6	<b>26c</b> R = TBS	3	15	33 ( <b>37c</b> )	22 ( <b>26c</b> )
7	<b>26d</b> R = TIPS	3	30	35 ( <b>37d</b> )	29 ( <b>26d</b> )

まず **26a** に対して四酸化オスミウムを用いたジヒドロキシ化を検討したが、3 当量加えても目的の **37a** はほとんど得られず、系内にピリジンを加えると基質が分解してしまった。そこで、塩化ルテニウムと過ヨウ素酸ナトリウムによる組み合わせによる酸化を試みた<sup>30a, b</sup>。最初に、TMS エチニルベンゼン **26a** に対して 1.5 当量の過ヨウ素酸ナトリウムを用いて反応を行ったところ、13%という低収率であったが望む **37a** が得られた(entry 1)。この反応では 64%もの原料回収があったことから、反応促進剤として硫酸<sup>31a, b</sup>や塩化セリウム<sup>31c</sup>を添加してみたが、収率に改善は見られなかった。

次に過ヨウ素酸ナトリウムの当量を倍にしたところ、わずかに収率が向上したが原料回収は20%にまで低下した(entry 2)。続いて TES エチニルベンゼン **26b** を用いたが、結果は TMS 基の場合とほぼ変わらなかった(entries 3 and 4)。しかし TBS エチニルベンゼン **26c** に対して反応を行ったところ、過ヨウ素酸ナトリウムを1.5当量から3当量に増加することで収率が33%まで向上した(entries 5 and 6)。最後に TIPS エチニルベンゼン **26d** に対して反応を行ったところ、TBS エチニルベンゼンと比較して若干ながら原料回収量が増加した(entry 7)。この結果から、シリル基のかさ高さがアルキンの副反応を抑制して、目的のシンジオールを得るために重要な要素となっていることが分かった。

このようにして低収率ながらもジヒドロキシ化に成功したので、得られた **37a-d** の各種保護基を除去した(Scheme 10)。

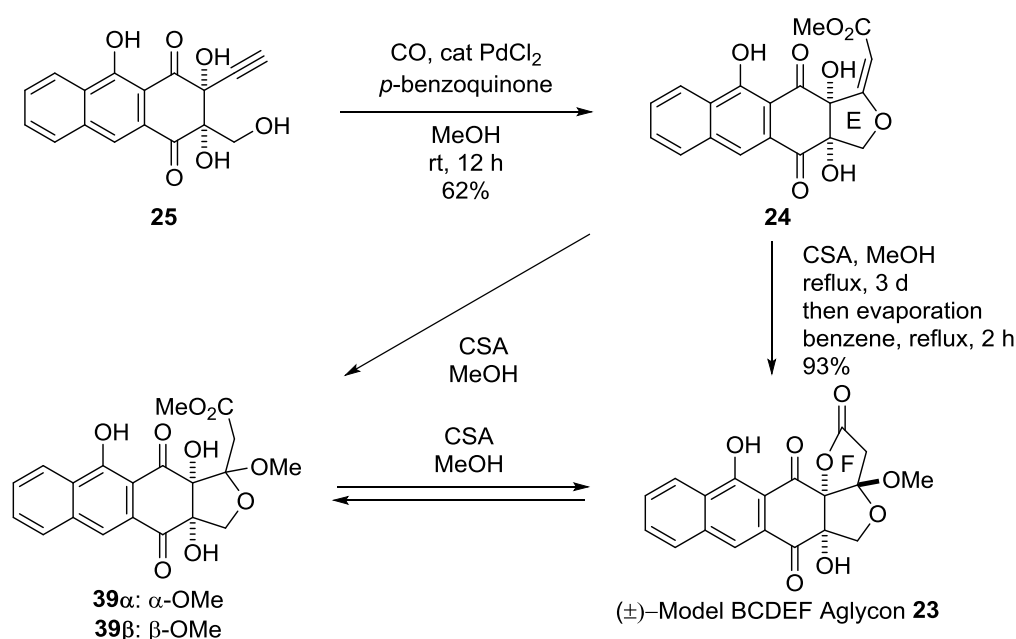


Scheme 10 シンジオール **37** の各種保護基の除去

アルキン末端のシリル基は、TBAF を作用させることで収率よく脱保護することができ末端アルキン **38** が得られた。またメトキシメチル基も、トリフルオロ酢酸を作用させることで容易に除去することが可能で、望むアルキニルアルコール **25** を高収率で合成できた。

ここまでをまとめると、環化付加とその後のジヒドロキシ化は、ともに TBS 基でアルキン末端を保護した **26c** が最も収率が良く、またその除去も容易であった。この結果より、アルキニルアルコール **25** はシリルエチニルベンゼン **35c** より合成を行うのが効率的であることが分かった。

このようにして得られたアルキニルアルコール **25** を用いて EF 環の構築を行った(Scheme 11)。



Scheme 11 モデル BCDEF アグリコン **23** の合成

秋田らが報告した手法を参考にして<sup>24a-c</sup>、一酸化炭素雰囲気下で塩化パラジウムを作用させたところ、望むE環構築とメトキシカルボニル化が進行し $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステル **24** が得られた。この単一で得られた **24** の二重結合の幾何異性については厳密に構造決定していないが、秋田らが報告した反応機構に従うとその幾何異性は表記ようになる。これは環化の際、遊離の水酸基が、三重結合に配位したパラジウムとアンチの関係をとるからである。このようにしてE環が構築できたので、最後にメタノールの共役付加とF環の構築を行った。得られた $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステル **24** を酸性メタノール中加熱したところ、メタノールの付加が進行した **39** と、その後ラクトン化した **23** との平衡混合物となることが分かった。そこで、この混合物を濃縮したのちベンゼンに再溶解させ加熱することにより、高収率で目的とするモデルアグリコン **23** の合成を達成することができた。なお、得られたモデルアグリコンの構造はX線結晶構造解析によって確認している。これによって、複雑なEF環部分を立体選択的に構築できたことが分かり、またラクトナマイシンと同様に、第3級水酸基はL字に曲がったアグリコン部分から突き出した構造をしていることが分かった(Figure 5, O5)。

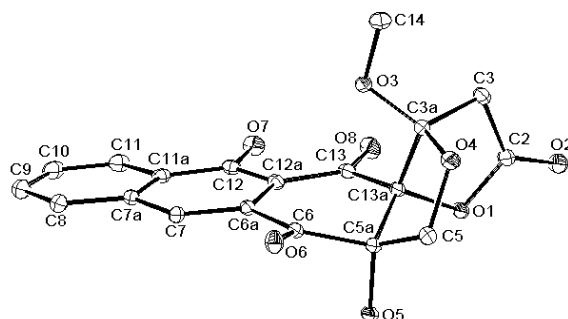
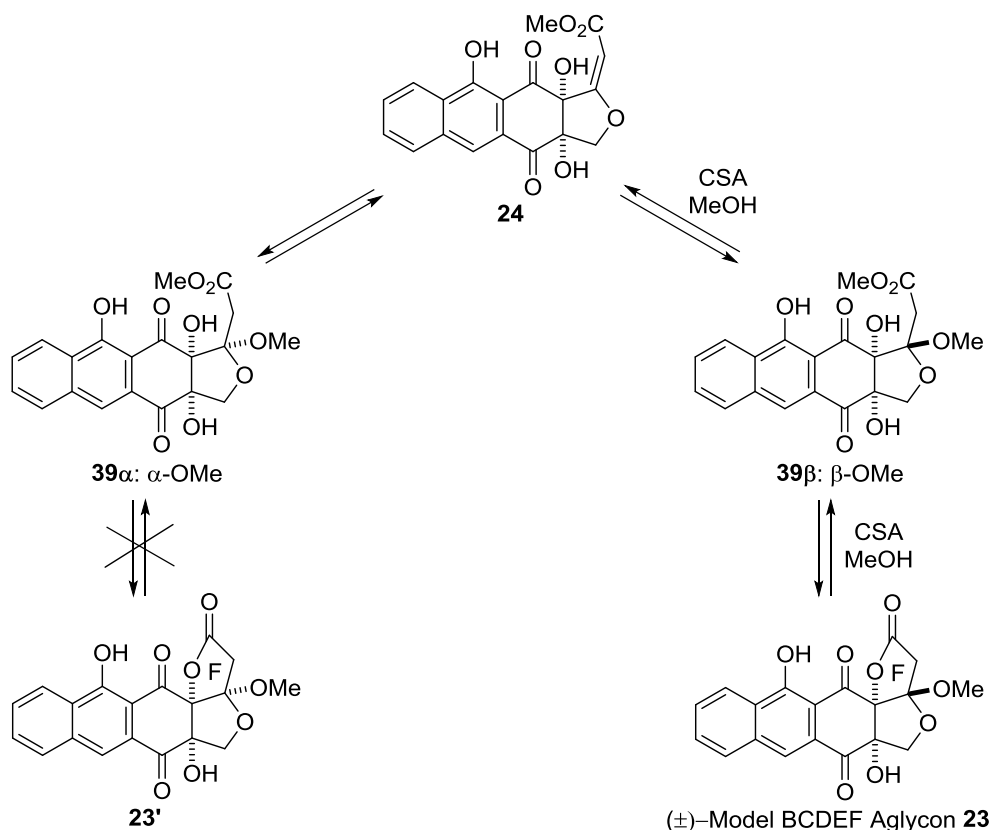
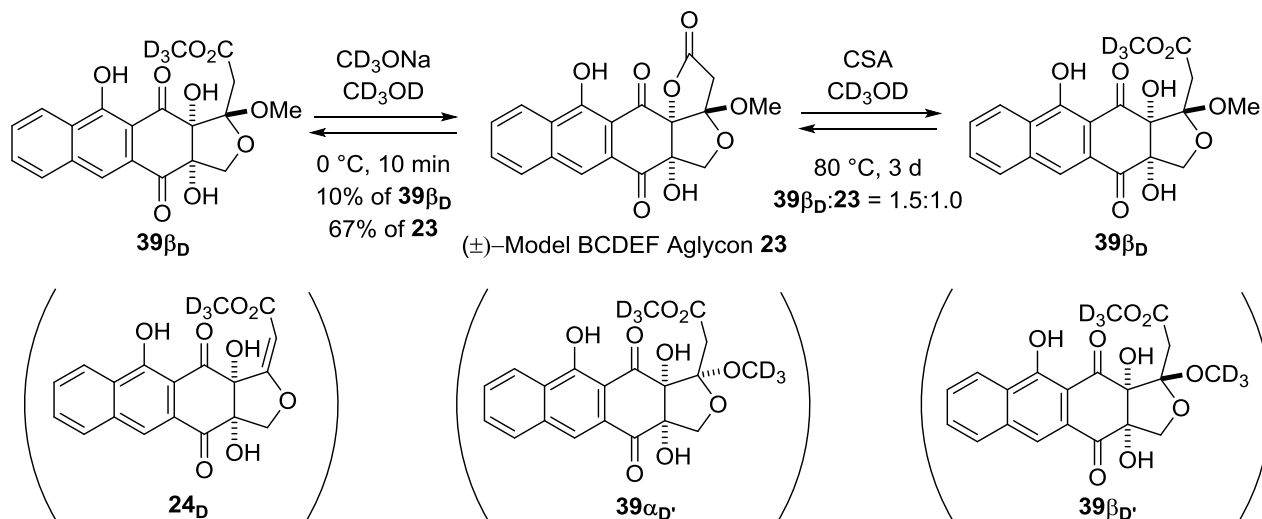


Figure 5 モデル BCDEF アグリコン **23** の X 線結晶構造

次に単一の成分として得られたメチルエステル **39** の立体構造について考察した(Scheme 12)。当初 **39** は、そのメチルアセタール部分の立体化学がモデル BCDEF アグリコン **23** とは逆の立体化学を有している **39a** であるため、その後のラクトン化が進行しなかったと考えていた。即ち、 $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステル **24** を酸性メタノール中加熱すると **39a** と **39b** が生じるが、**39b** がその後ラクトン化できるのに対して、**39a** はラクトン化できないので、結果として **39a** と **23** の混合物が生じたと推測した。



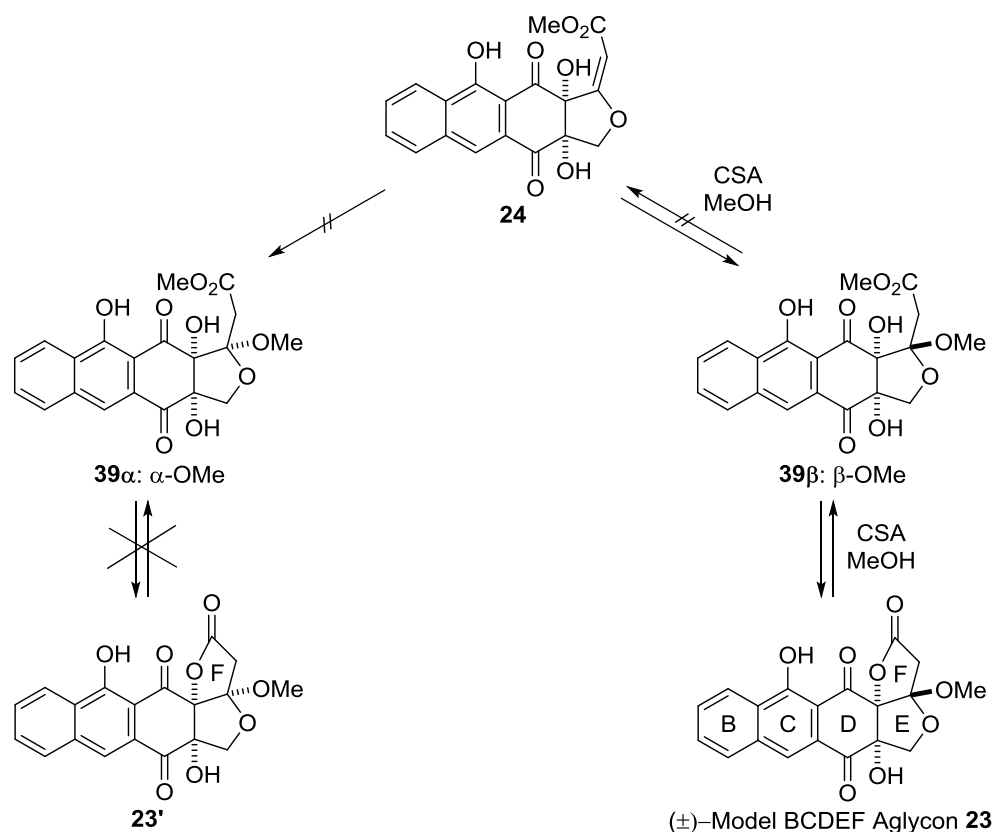
この仮説を確かめるために、塩基性条件下と酸性条件下での重メタノールの取り込み実験を行った(Scheme 13)。



まずモデルBCDEFアグリコン**23**に対して重メタノールより調製したナトリウムメトキドを作用させたところ、ラクトンが開環した**39β<sub>D</sub>**は得られたが、メタノールが脱離した**24<sub>D</sub>**や、その後重メタノールが付加した**39α<sub>D</sub>**や**39β<sub>D</sub>**は観測できなかった。次に**23**に対して重メタノール中でカンファースルホン酸を作用させたところ、**39β<sub>D</sub>**は得られるもののα、β-不飽和エステル**24<sub>D</sub>**や、重メ

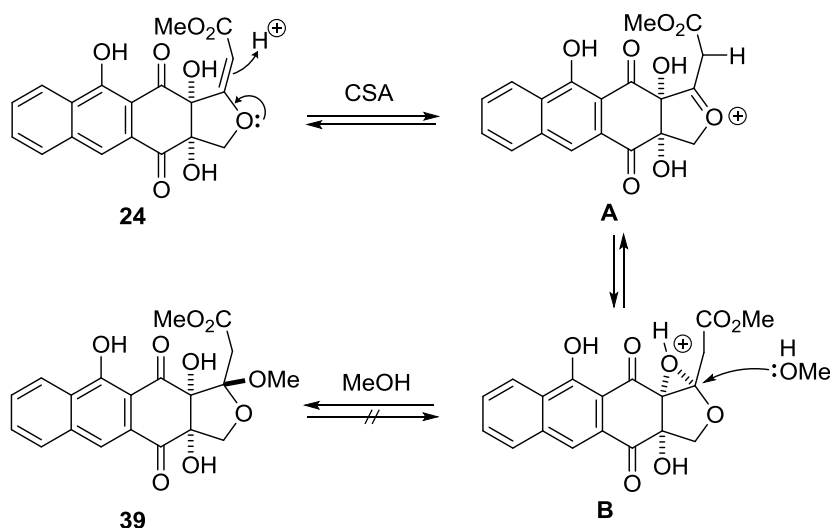
メタノールとのアセタール交換が進行した **39 $\alpha$ <sub>D</sub>** や **39 $\beta$ <sub>D</sub>** は得られなかった。このことから **39 $\beta$ <sub>D</sub>** と **24<sub>D</sub>**、**39 $\alpha$ <sub>D</sub>**、**39 $\beta$ <sub>D</sub>** 間には平衡が存在しないことが分かった。

以上の結果を Scheme 14 にまとめた。 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和エステル **24** を酸性メタノール中加熱すると、メタノールが立体選択的に付加して、**23** と同じ立体化学を持つ付加体 **39 $\beta$**  が生じる。この時、メタノールの付加は完全な立体選択性で進行し、逆から付加した **39 $\alpha$**  は全く得られない。また、このメタノールの付加は不可逆的な反応であり、**24** と **39 $\beta$**  との間には平衡は存在しない。そして得られた **39 $\beta$**  は、その後ラクトン化して **23** との平衡混合物になる。



Scheme 14 メタノールの付加とラクトン化の反応機構

以上のようにメタノールの付加とラクトン化の反応機構を明らかにすることができ、当初の仮説は誤りであることが分かった。そこで次に、メタノールの付加の立体選択性について考察した。これについては二つの可能性を考えた。一つ目は、メタノールが E 環の下側に存在する水酸基の立体障害を避けて、上側から付加したという考察である。しかし、E 環の上側には平面性は高いものの BCD 環が存在するため、水酸基の立体障害だけで完全な立体選択性が発現する根拠となり得るかどうかは不明である。そこで二つ目の可能性として以下のようにも考察した(Scheme 15)。



Scheme 15 メタノールの付加の立体選択性に関する考察

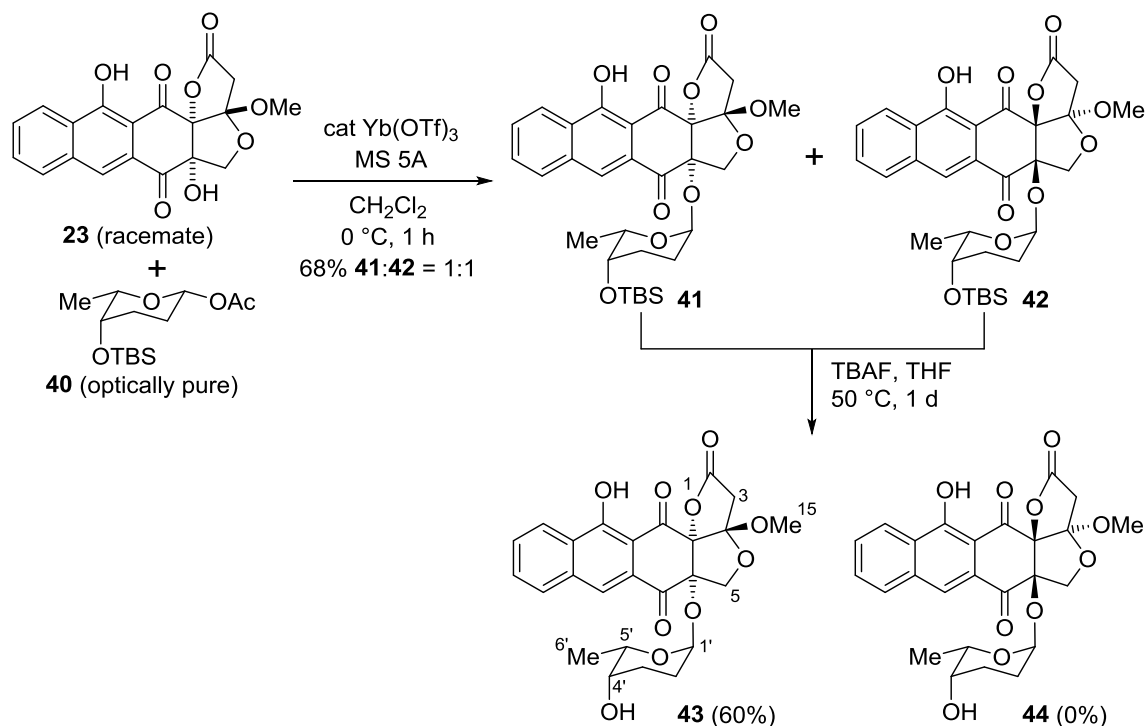
まず、 $\alpha, \beta$ -不飽和エステル **24** からカンファースルホン酸によってオキソニウムイオン **A** が生じる。このオキソニウムイオンは隣接位に遊離の水酸基があるため、エポキシドを形成し **B** となる。これに対してメタノールが  $S_N2$  タイプの付加を起こすことにより、立体選択的にメタノール付加体 **39** が得られたと考えた。この反応はエポキシド **B** までは平衡反応だと考えられるが、Scheme 13 で証明したように最後のメタノールの付加は不可逆的な反応である。この反応機構を裏付ける実験は行っていないが、メタノールが完全な立体選択性で付加する説明としては納得できる機構であると考えている。

以上のように、天然物と同じ立体化学を持つモデル BCDEF アグリコンの合成に成功し、複雑な EF 環部分はアルキンを足掛かりとするのが良いことが分かった。また予想に反して EF 環部分のアセタール構造が強酸性条件にも安定であるということが分かった。

### 第三節 モデル BCDEF アグリコンの配糖化

前節において合成したモデル BCDEF アグリコン **23** は、ラクトナマイシンと同様に第 3 級水酸基がアグリコンから突き出した構造を有していることが分かった。そこで、**23** への配糖化を検討することにした(Scheme 16)<sup>32</sup>。配糖化法としては、小林らによって報告された  $Yb(OTf)_3$  を触媒とした温和な条件下での配糖化法を用いることにして<sup>33</sup>、糖供与体には L-ロジノシルアセテート **40**<sup>34</sup> を用いることにした。なお、配糖化に関しては第四章にて詳しく説明する。




 Scheme 16 モデル BCDEF アグリコン **23** への配糖化

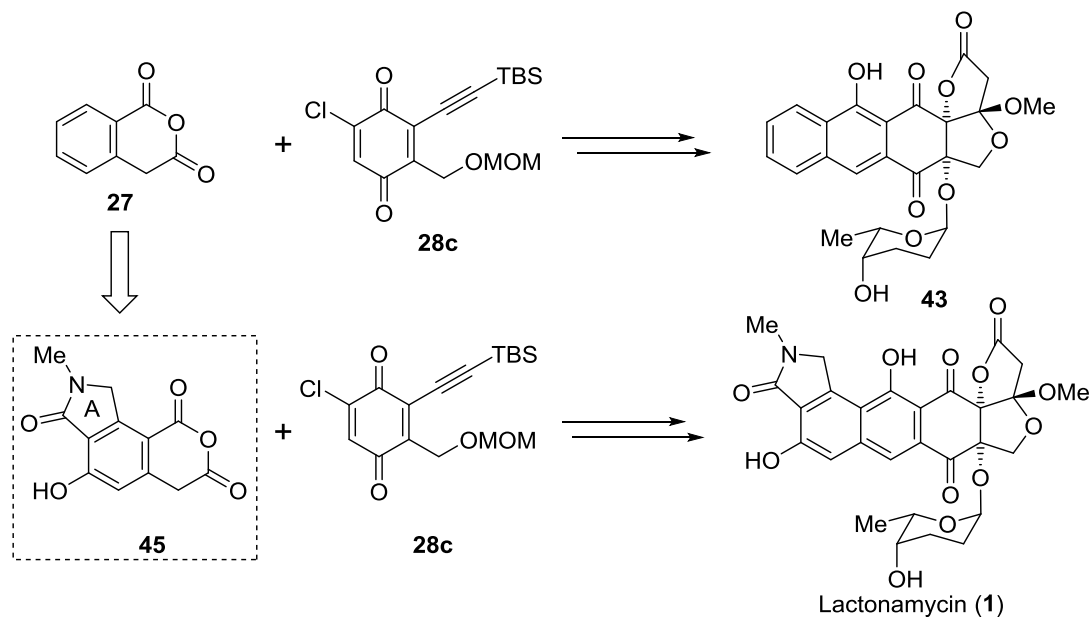
ラセミ体のモデル BCDEF アグリコン **23** と光学活性な L-ロジノシルアセテート **40** の混合溶液に、 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  を加えることによりグリコシル化が進行し、配糖体 **41** およびそのジアステレオマー **42** を 1:1 の比で得た。このジアステレオマー混合物に対して TBS 基の脱保護を行うことにより、ラクトナマイシンと同じ立体化学を持つと予想される **43** を得ることに成功した。得られた **43** は単一であったことから、非天然型ジアステレオマー **44** は脱保護条件において分解したものと考えられた。**43** の立体化学については、ラクトナマイシン(**1**)と  $^1\text{H}$  NMR スペクトルを比較することによって推測している(Table 11)。

 Table 11 ラクトナマイシンモデル化合物とラクトナマイシンの  $^1\text{H}$  NMR データの比較

position	<b>41</b>		<b>42</b>		<b>43</b>		<b>1</b>	
	H	<i>J</i> (Hz)	H	<i>J</i> (Hz)	H	<i>J</i> (Hz)	H	<i>J</i> (Hz)
3	2.92 (d)	16.0	2.85 (d)	16.0	2.92 (d)	16.5	2.91 (d)	17.1
	3.02 (d)	16.0	3.01 (d)	16.0	3.03 (d)	16.5	3.04 (d)	17.1
5	4.30 (d)	9.0	4.16 (d)	9.0	4.31 (d)	9.0	4.32 (d)	9.5
	4.91 (d)	9.0	5.11 (d)	9.0	4.89 (d)	9.0	4.87 (d)	9.5
15	3.15 (s)		3.12 (s)		3.16 (s)		3.17 (s)	
1'	4.88 (br)		4.88 (br)		4.88 (br)		4.87 (br)	
4'	3.50 (br s)		3.42 (br s)		3.53 (br s)		3.53 (br s)	
5'	3.79 (q)	6.0	3.73 (q)	6.0	3.91 (q)	6.5	3.86 (q)	6.8
6'	0.86 (d)	6.0	0.78 (d)	6.0	0.95 (d)	6.5	0.93 (d)	6.8

Table 11 より TBS-配糖体 **41** および脱保護体 **43** はともにラクトナマイシン(**1**)の  $^1\text{H NMR}$  とよい一致を示している。一方でジアステレオマー**42** は、特に 5 位のプロトンの化学シフトが天然物とは大きく異なっていることが分かる。この結果より、**41** および **43** がラクトナマイシン(**1**)と同じ立体化学を持つ配糖体であると推定した。

このようにして高度に酸素官能基化された EF 環部分の効率的な構築法を確立し、立体的に込み合った第 3 級水酸基への L-ロジノースの配糖化に成功して、ラクトナマイシンモデル化合物 **43** を合成できた。従って、ラクトナマイシン(**1**)を全合成するためには A 環を有するホモフタル酸物 **45** を合成すればよい(Scheme 17)。そこでラクタム環の合成法の開発に取り組んだ。



Scheme 17 ラクトナマイシン(**1**)の全合成に向けて

## 第二章 五員環ラクタム(A環)合成法の開発

## 第一節 イソインドリノン化合物の合成法

イソインドリノン骨格を持つ化合物は天然物に限らず、医薬品候補化合物などに数多くみられ、非常に重要な骨格の一つである。天然物としてはアリストヤゴニン<sup>35</sup>、ヌエバミン<sup>36</sup>、ヘリセノン B<sup>37</sup>、医薬品候補化合物としては、インドプロフェン(消炎剤)<sup>38</sup>、(S)-PD172938(ドーパミン D4 受容体アンタゴニスト)<sup>39</sup>や(R)-パジナクロン(抗不安剤)<sup>40</sup>などが代表的な化合物である(Figure 6)。

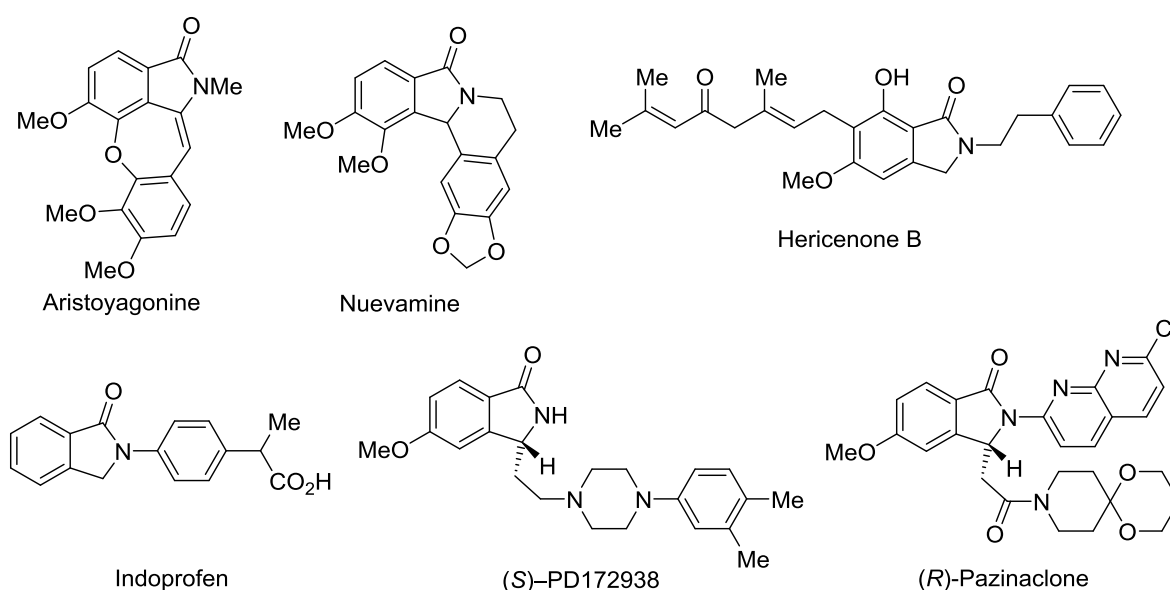


Figure 6 イソインドリノン骨格を持つ天然物および医薬品候補化合物

そのため、これまでに数多くのイソインドリノン骨格構築法の開発がなされてきた<sup>41</sup>。最も一般的な手法であるベンゼン環から 5 員環ラクタムを形成する場合、4 つの切断位置が考えられる(Figure 7)。

その中でも頻繁に用いられるのは Group a のアミド環化である。この場合、臭化ベンジル A、ベンズニトリル B、臭化アリール C などが前駆体として使用できる。臭化ベンジル A の場合はアミンによるベンジル位での求核置換反応<sup>42</sup>、またベンズニトリル B の場合は水素添加によってアミンに誘導することでアミド化が進行する<sup>43</sup>。一方、臭化アリール C は C-Br 結合へのカルボニル化反応を経てアミド化が起こる<sup>44</sup>。

Group b の C-N 結合での環化反応も比較的よくみられる。この場合は、ハロゲン化ベンジル D や、ベンジルアルコール E などを環化前駆体として、アミドの求核置換反応によってラクタムが合成される<sup>45</sup>。

反応例は限られるものの C-C 結合形成による環化反応の例も幾つか存在する。Group c における C-C 結合形成は、主に 2 例が報告されている。N-メチルアミド F からは、窒素に結合したメチル基の C-H 結合へパラジウムが挿入反応を起こすことで環化が進行する<sup>46</sup>。ホスフィンオキシド G からは、窒素隣接位アニオンの芳香環へのイプソ置換によってラクタムが得られる<sup>47</sup>。

## 第二章 五員環ラクタム(A環)合成法の開発

一方 Group **d** における C-C 結合形成の場合は、イソシアネート **H** からルイス酸を用いた環化反応と<sup>47</sup>、ベンジルアミン **I** からパラジウムを用いたアミンのカルボニル化を経由する環化反応が主な手段である<sup>48</sup>。近年では、ウレア **J** に対する強酸性条件下 Friedel-Crafts 型の環化反応や<sup>49</sup>、カルバモイルキサンテート **K** に対するラジカル環化反応が開発されイソインドリノン合成に用いられている<sup>50</sup>。

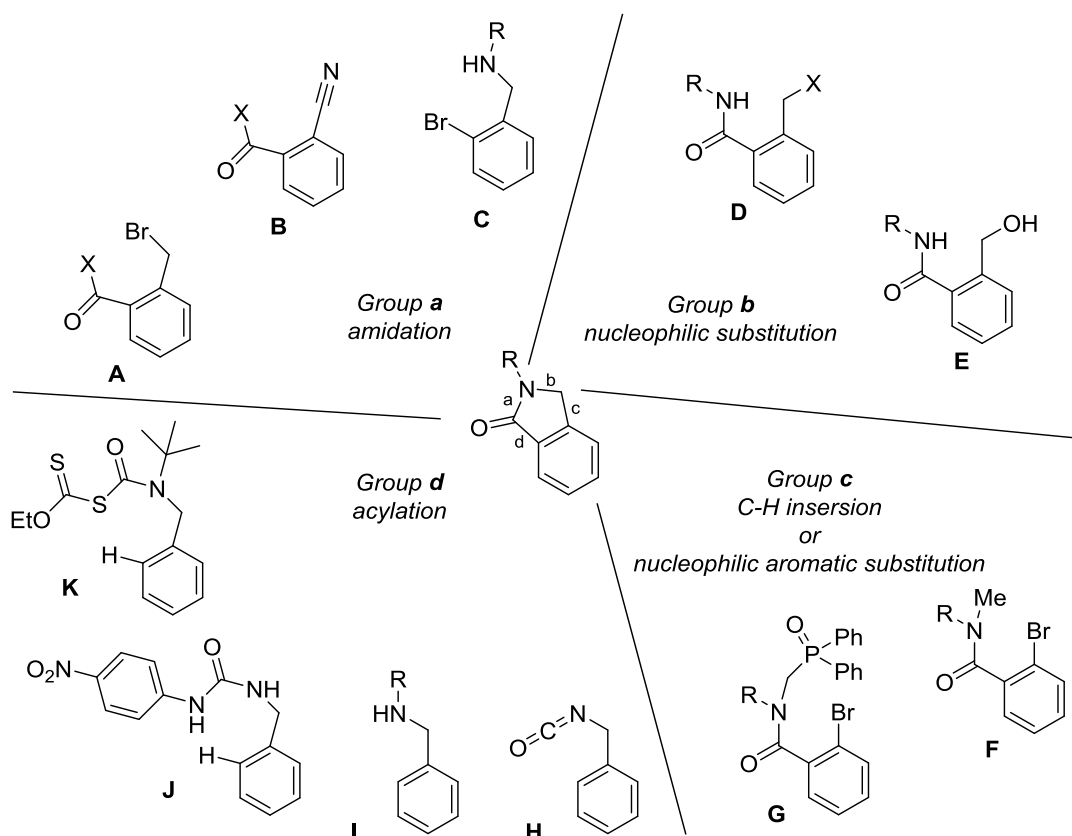
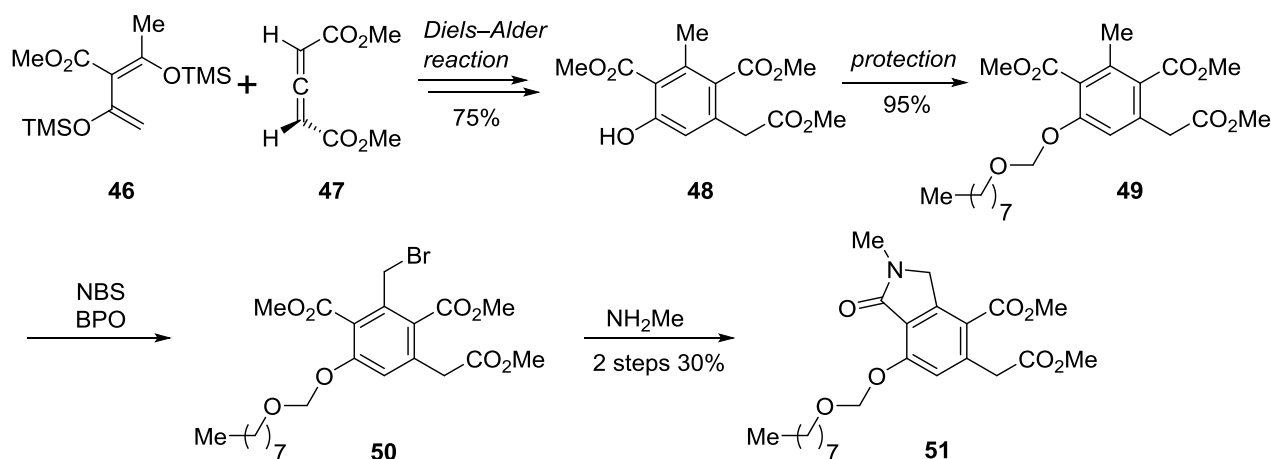


Figure 7 イソインドリノン骨格の構築法

このように様々な位置での環化反応が報告されてはいるものの、実際に天然物や医薬品合成に用いられる環化反応のほとんどがアミド環化である。ラクトナマイシンの過去の合成研究においても、多くのグループがこの手法を用いている。

序章で説明した竜田らの合成もアミド環化反応を用いて A 環を構築している(Scheme 4 参照)<sup>17</sup>。竜田らは臭化ベンジル **5** に対してメチルアミンを作用させることでアミド環化を行い、イソインドリノン **6** を得ている。隣接するエステルを区別するためにフタルイミドメチルエステルにするなど工夫しているものの、環化反応は低収率に留まっている。

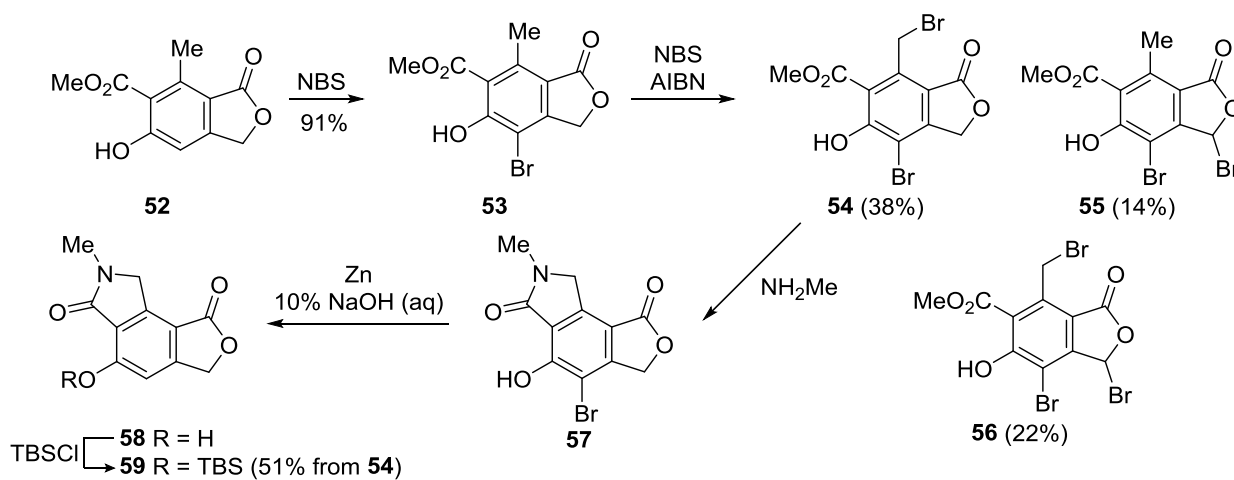
また Danishefsky らもアミド環化法を用いている(Scheme 18)<sup>18c</sup>。



Scheme 18 Danishefsky らによるイソインドリノンの合成

Danishefsky らはまず、ビスシリルエノールエーテル **46** とアレン **47** を用いた環化付加反応によってフェノール **48** を合成した。これを保護してオクチルオキシメチルエーテル **49** にした後、ベンジル位を臭素化して臭化ベンジル **50** を合成した。これにメチルアミンを作用させてアミド環化を行い、イソインドリノン **51** を合成した。しかし環化の際、隣接する 2 つのメチルエステルを区別することができないのか反応は低収率であった。また中盤にフェノール性水酸基をオクチルオキシ基で保護しているが、そうしなければ基質の溶解性が悪くなり、後の反応が進行しないことも報告している。この問題点については後に説明する。

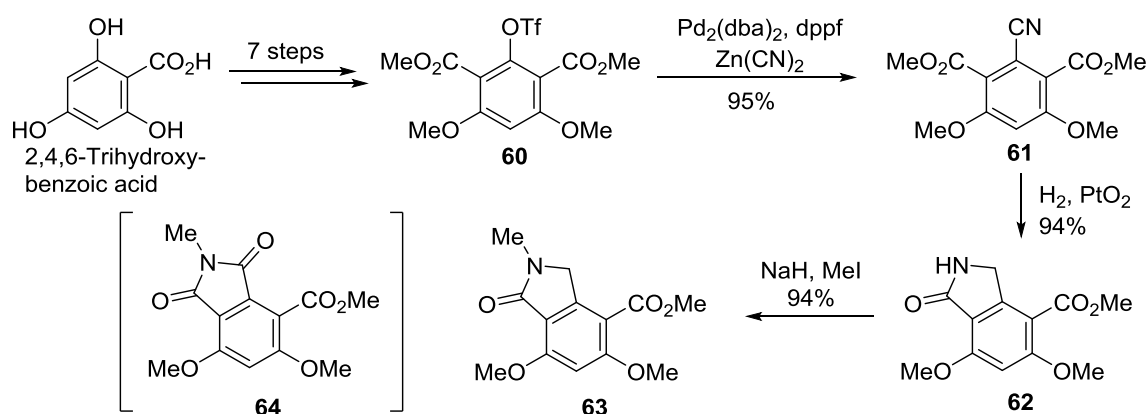
また Kelly らも同様にアミド環化を用いている(Scheme 19)<sup>20a</sup>。



Scheme 19 Kelly らによるイソインドリノンの合成

Kelly らはベンゾフラノン **52** を出発原料にして芳香環を臭素化してオルトブロモフェノール **53** を合成した。これに対してメチル基の臭素化を試みたが、望む臭化ベンジル **54** の他に、フラノン部分が臭素化された **55** や二箇所臭素化された **56** も得られた。選択性に問題があるものの、得られた **54** に対してメチルアミンを作用させたところ、アミド環化が進行しラクタム **57** が得られた。最後にこれを脱臭素化して **58** とした後、フェノール性水酸基を TBS エーテルとすることで目的のイソインドリノン **59** を合成している。

最後に Barrett らの合成経路を示す(Scheme 20)<sup>21b</sup>。



Scheme 20 Barrett らによるイソインドリノンの合成

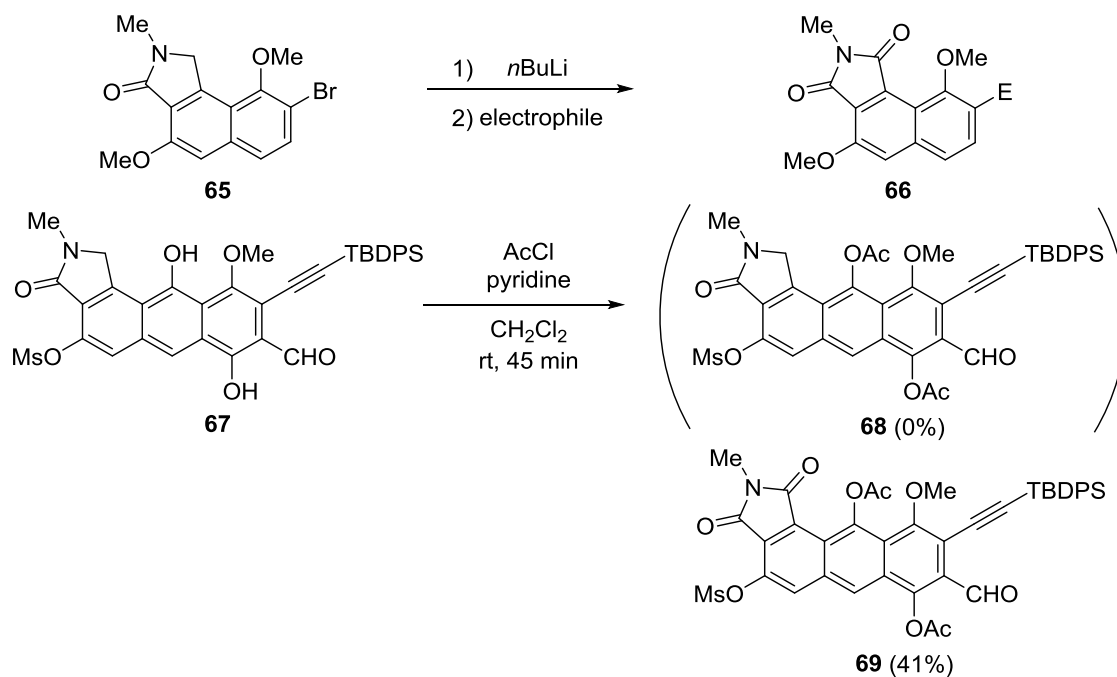
Barrett らは 2,4,6-トリヒドロキシ安息香酸から 7 工程で合成したトリフレート **60** に対してシアノ化し、ベンズニトリル **61** を合成した。このシアノ基を Adams 触媒にて還元することで、アミド環化が進行しイソインドリノン **62** を合成している。最後に *N*-メチル化し **63** を得ているが、溶存酸素や、反応時間などに注意を払わないと、ベンジル位が酸化されたフタルイミド **64** が得られてしまうと報告している。

このようにアミド環化はイソインドリノン骨格を構築する有用な方法であるが、どのグループも芳香環上に置換基を選択的に導入することに多くの工程数を費やしている。単純な基質であれば置換基導入は容易であるが、ラクトナマイシンのような多置換イソインドリノンを合成する場合は大きな問題となる。

## 第二節 イソインドリノン部分を持つ基質が抱える問題点

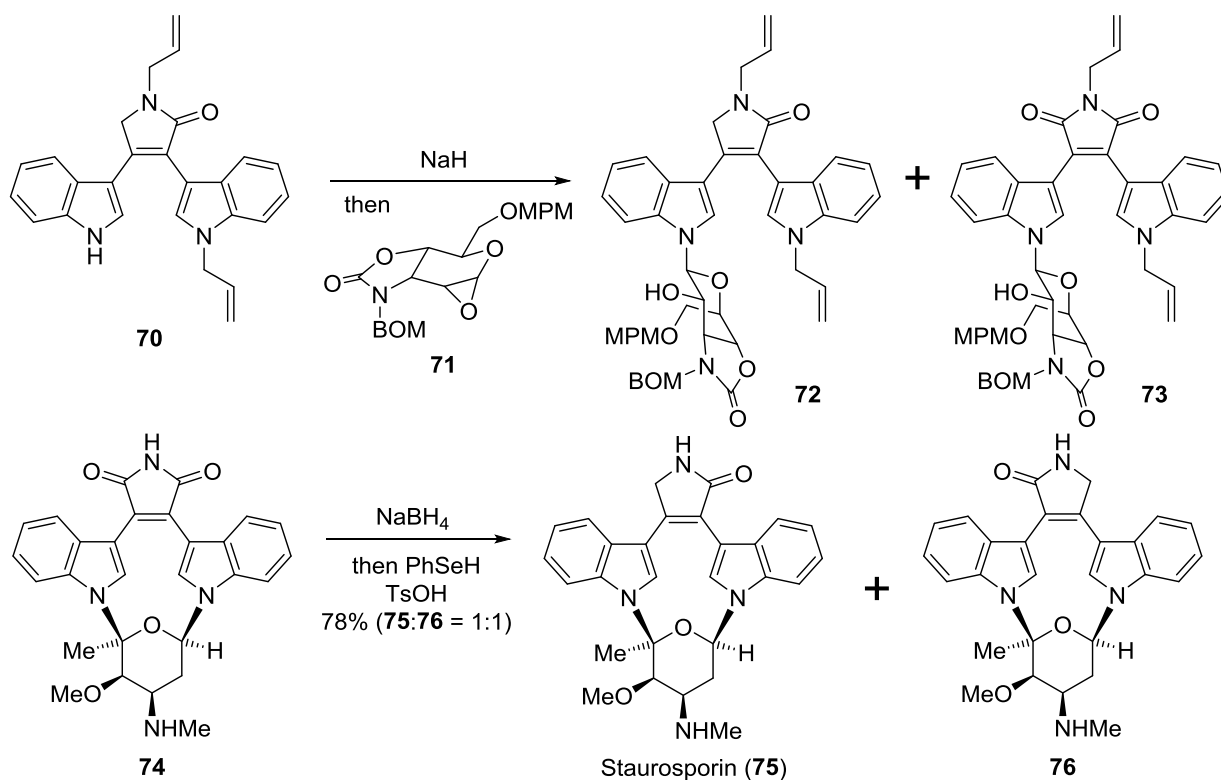
ここまでイソインドリノンの合成法について述べてきたが、本節ではイソインドリノンを部分構造とする化合物の化学的性質について説明する。著者はこれまでのラクトナマイシンの合成研究を通して、イソインドリノン部分が化合物全体の性質に大きく影響を与えている場面を何度も経験してきた。そして、このイソインドリノン部分の性質こそが、様々な変換反応を非常に困難なものにしている。このことは他のグループの研究報告と一致していて、ラクトナマイシンを全合成するためには、この性質を理解して対策を講じる必要がある。

イソインドリノン部分が抱える二つの問題点について説明する。一つ目の問題点はベンジル位の酸化である。これまでに合成したベンゾインドリノン **65** は強塩基性条件においてフタルイミド **66** に、またナフトインドリノン **67** においては弱い塩基性条件下でさえ、副反応としてベンジル位が酸化された **69** が生じ、目的の **68** は全く得られなかった(Scheme 21)<sup>51</sup>。Barrett らも第一節で説明したとおり *N*-メチル化反応において、ベンジル位が空気酸化されると報告している(Scheme 20)<sup>21b</sup>。



Scheme 21 イソインドリノンのベンジル位の酸化

このようなイソインドリノン部分の酸化はよく知られた副反応であり、ラクトナマイシン以外の天然物合成でも報告がある。例えば、Danishefsky らによるスタウロスポリン (Staurosporin, **75**) の合成においてもこの酸化は問題となった (Scheme 22)<sup>52</sup>。

Scheme 22 Danishefsky によるスタウロスポリン (**75**) の全合成

インドール **70** に対するエポキシド **71** の *N*-グリコシル化反応は、強塩基性条件下で行うと目的化合物 **72** の他にイミド **73** が得られてしまうことが分かった。この副反応は、反応溶媒中の溶存酸素などに注意すると防ぐことができたが、酸化されやすいラクタムを損なうことなく合成を進めていくことは困難であった。そこでイミド **74** を最終段階で還元するという合成法を用いてスタウロスポリン(**75**)の全合成を達成している。当然イミドの還元を選択性はなく、位置異性体 **76** も生じてしまうことが分かった。

二つ目の問題は溶解性である。これまでに当研究室で合成した中間体のうち、イソインドリノン部分を含む基質 **65**<sup>51</sup>、**77**<sup>53</sup>、**78**<sup>51</sup> の溶媒に対する溶解性が総じて悪く、扱いづらい傾向が見られた (Figure 8)。具体的には、テトラヒドロフランやジエチルエーテル、メタノールなどにはほぼ溶解せず、またクロロホルム、酢酸エチルにも非常に溶解しづらい。

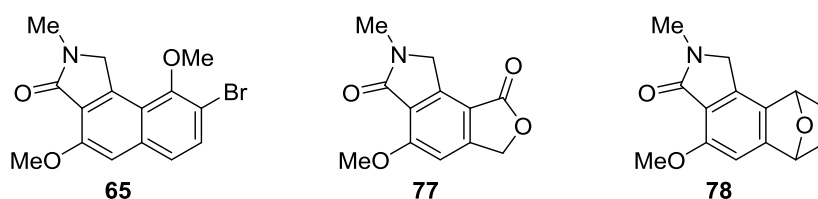
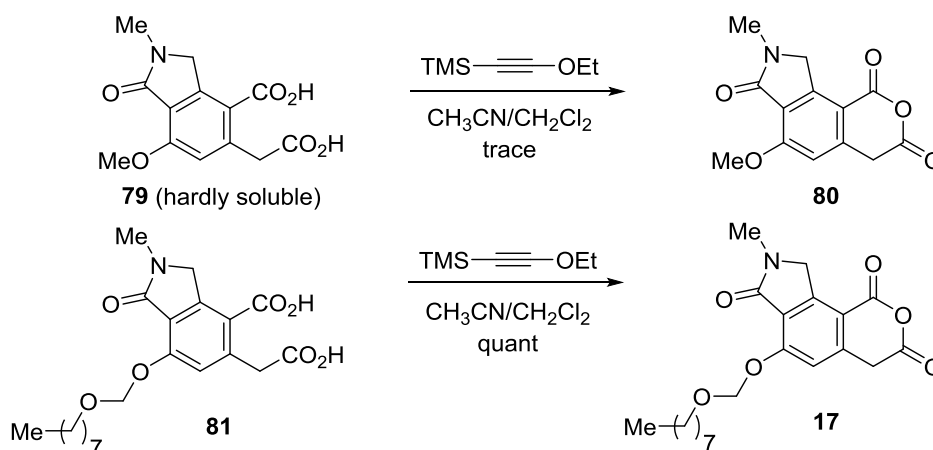


Figure 8 イソインドリノン部分を含む基質

Danishefsky らも同様のことを報告している (Scheme 23)<sup>18b</sup>。Danishefsky らはイソインドリノンメチルエーテル **79** の溶解性の悪さが原因で、無水ホモフタル酸 **80** を合成することができなかった。そこで溶解性を改善するために、フェノール性水酸基にオクチルオキシメチルを導入した **81** にして溶解性を改善したところ、脱水環化反応は良好に進行し、望む無水ホモフタル酸 **17** を合成することができた。



Scheme 23 Danishefsky らによる無水ホモフタル酸の合成

以上をまとめると、イソインドリノン部分を持つ化合物は、塩基性条件下で容易にベンジル位が酸化されてしまい、また基質の溶解性も悪く取扱いづらい。従って、効率的なアグリコン合成を行うには、イソインドリノン部分の構築を出来る限り合成終盤で行う必要がある。

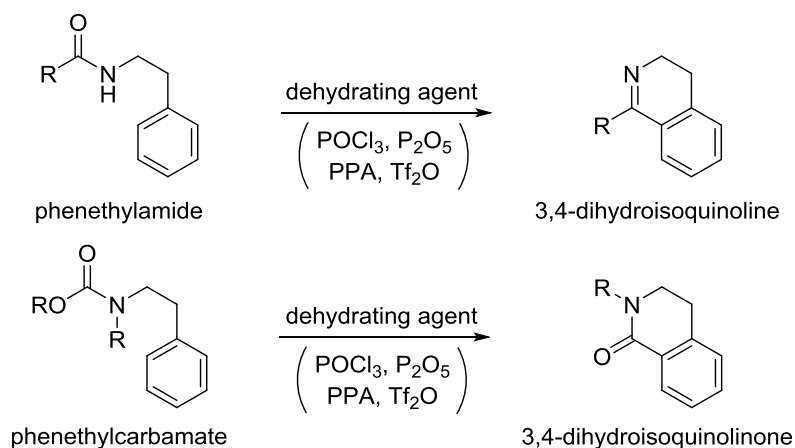
そこで、合成終盤でも用いることが可能な既存のラクタム環構築法を思案してみた。常法であるアミド環化は、合成終盤の様々な官能基が密集する中で、芳香環の2箇所を選択的に官能基化しな



ければならず困難である。また合成序盤で官能基化してしまうと、それらの官能基を合成終盤まで維持することは非常に難しい。その他の環化法も官能基化が困難であることや、合成終盤で用いる条件にしては過酷すぎるなど適当でないと判断した。このことから合成終盤でも用いることができる新たな環化反応の開発を行うことにした。

### 第三節 Bischler–Napieralski 反応

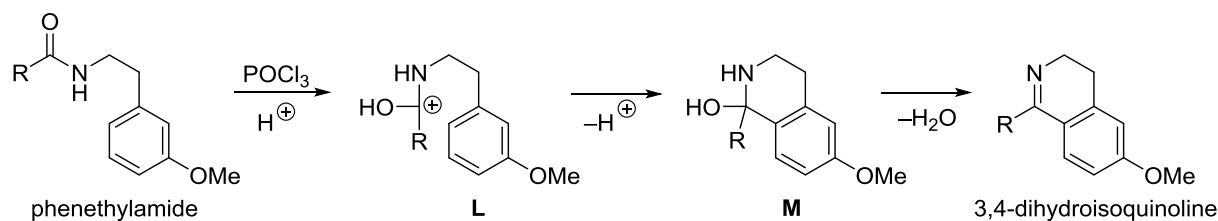
このような経緯を経て、Bischler–Napieralski 反応<sup>54,55</sup>に注目した(Scheme 24)。この反応はフェネチルアミドあるいはフェネチルカルバメートを脱水剤と反応させると脱水環化反応が進行し、3,4-ジヒドロイソキノリンあるいは3,4-ジヒドロイソキノリノン合成できるという反応である。そして、芳香環上のたった一つの置換基からラクタム環が構築できるところが大きな特徴である。また環化に必要な官能基もアミドやカルバメートだけなので、様々な化学変換に耐え、その合成も容易である。



Scheme 24 Bischler–Napieralski 反応

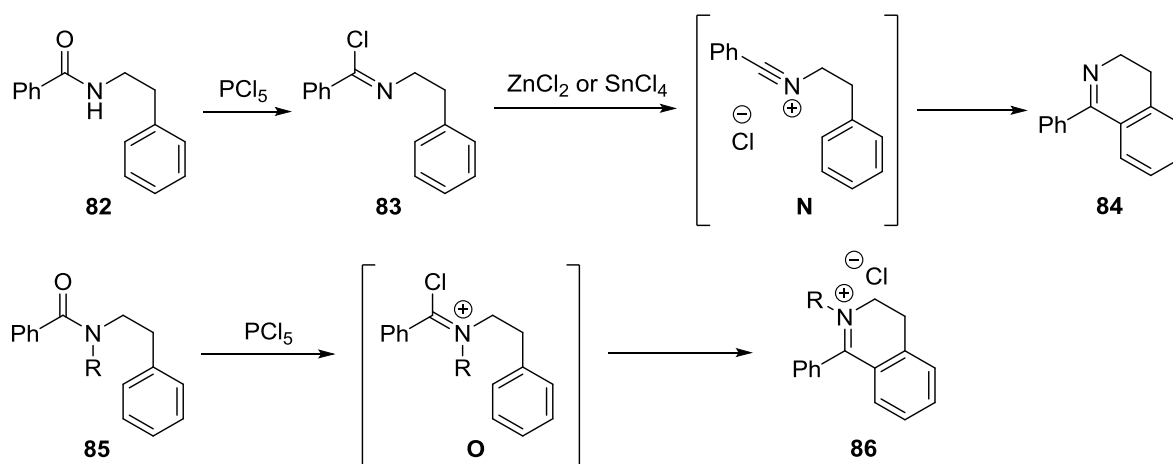
反応条件についてもこれまでに様々な開発がなされてきた。発見当初は、塩化亜鉛もしくは五酸化二リンが用いられたが<sup>54,55</sup>、その後、POCl<sub>3</sub>/P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>、POCl<sub>3</sub>、PPA、およびTFAAなどが次々と発見されてきた<sup>56a-c</sup>。そして現在、天然物合成において最も重要なのは、Banwellらによって報告されたTf<sub>2</sub>O/DMAPの組み合わせである<sup>57</sup>。この反応条件では、比較的温和な条件で環化反応が進行することから多くのアルカロイドの合成で利用されている<sup>58a-c</sup>。この他にも、固相合成法、イオン液体、酸化ゼオライトを用いた手法も開発されており<sup>59a-c</sup>、目的化合物に応じて反応条件を選択できるまでに発展を遂げている。

Bischler–Napieralski 反応の機構は、1945年Ritchieらによって初めて提唱された<sup>60</sup>。Ritchieらは、フェネチルアミドが塩化ホスホリルに含まれる微量の塩酸によって活性化されてLになると考えた。これにベンゼン環からの求核攻撃が起こり、生じたMから脱水を経てジヒドロイソキノリンが生じると考えた(Scheme 25)。しかしこの解釈は、生成物であるジヒドロイソキノリンが出発物質であるアミドよりも塩基性が強く、塩酸を補足してしまうことからすぐに否定されている。



Scheme 25 Ritchie らによって提唱された反応機構

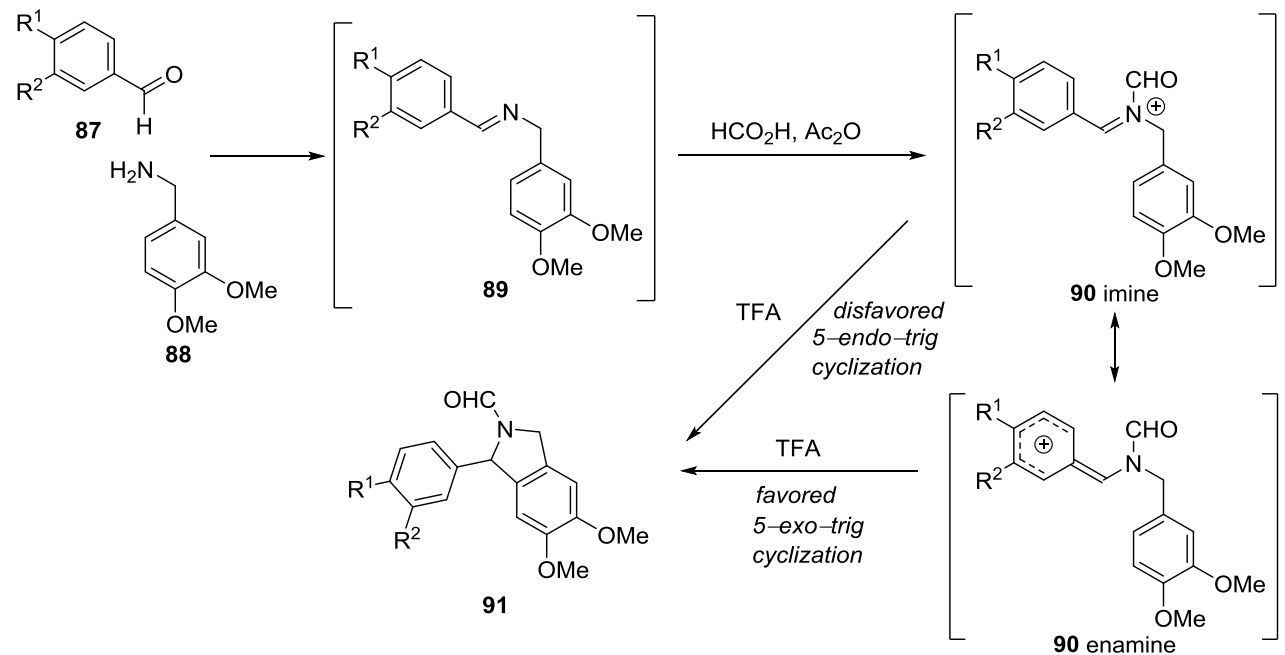
その後、Fodor らによって精力的に反応機構に関する研究がなされた(Scheme 26)<sup>61</sup>。Fodor らは <sup>1</sup>H NMR による反応の観察から、フェネチルベンズアミド **82** とルイス酸より得られるイミドイルクロリド **83** がルイス酸によってさらに活性化されて、ニトリリウムイオン **N** を経由して環化体 **84** が生じていることを発見した。さらにヘキサフルオロアンチモン塩にすることでニトリリウムイオン中間体の単離にも成功している。一方で、*N*-アルキルフェネチルベンズアミド **85** の場合にはニトリリウムイオンを形成することができない。そのため活性化されたアンモニウム塩 **O** への付加脱離反応によって、環化体 **86** が得られているのではないかと推測している。またカルバメートを用いた場合も同様の機構で反応が進行することが示唆されてはいるが、実験によって確かめられた報告はない。



Scheme 26 Fodor らによる反応機構の調査

ベンゼン環のニトリリウムイオンへの求核攻撃は、芳香環上の電子密度が高いほど起こりやすい。そのためカルバメート側鎖のメタ位に電子供与性置換基を持つ基質の場合や、インドールのような求核性の高い基質の場合には比較的低温で反応が進行し、高収率で環化体が得られる。

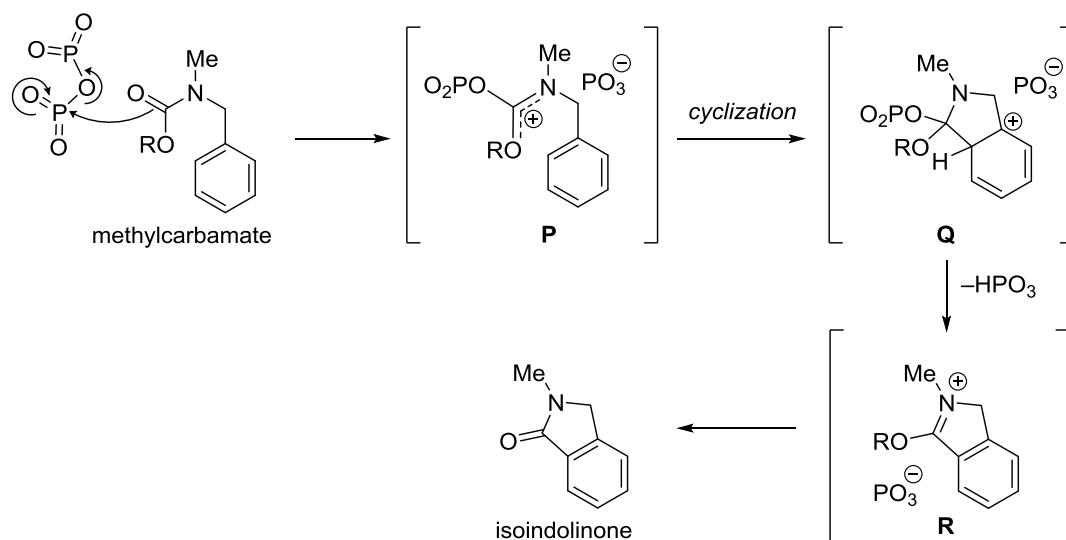
このように 100 年以上に渡る歴史を持つ Bischler–Napieralski 反応であるが、これまで 5 員環ラクタムの合成に用いられた報告はない。なぜ 5 員環合成に使われてこなかったのか、その理由は定かでないが、これを考える上で堀口らの研究が参考になる<sup>62</sup>。堀口らは、ベンズアルデヒド **87** とベンジルアミン **88** から生じるイミン **89** をギ酸で処理して得られる中間体(**90 imine and 90 enamine**)の Pictet–Spengler 型反応について、そのベンズアルデヒド上の置換基を検討した(Table 12)。

Table 12 *N*-ホルミルイミニウムイオンの環化反応

Entry	Substrate	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield (%)
1	<b>87a</b>	H	H	65 ( <b>91a</b> )
2	<b>87b</b>	OMe	OMe	80 ( <b>91b</b> )
3	<b>87c</b>	OMe	H	83 ( <b>91c</b> )
4	<b>87d</b>	H	OMe	38 ( <b>91d</b> )

その結果、ベンゼン環上に電子供与基を持たない場合に比べて(entry 1)、R<sup>1</sup>が電子供与基であるとき反応は非常に良い収率で進行し、環化体 **91** が得られることが分かった(entries 2 and 3)。一方で R<sup>2</sup>のみが電子供与基である場合、収率は低くなることが分かった(entry 4)。堀口らはこの結果を M 効果で説明できると述べている。つまり 5-endo trig 型環化である **90 imine** は、幾何学的には環化が進行しにくい、R<sup>1</sup>に電子供与基を持つ場合には、その共鳴構造体である **90 enamine** の寄与が大きくなることによって 5-exo trig 型の環化が進行していると考察した。このように 5員環合成においては、その幾何異性から生じる軌道の重なりが環化の際に非常に重要になってくると言える。Bischler-Napieralski 反応が 5員環ラクタムの合成に用いられなかったのは、この例にみられるような潜在的な環化の起こりにくさが原因であると推測できる。

これらを踏まえると 5員環ラクタムを構築することは困難が予想されたが、この新しい手法を確立できればラクトナマイシンを効率的に全合成することが可能になる。そこでまず Bischler-Napieralski 反応を 5員環ラクタム合成に適応した場合の反応機構を考察した(Scheme 27)。なお、出発物質にはラクトナマイシンへの展開を考慮して、*N*-メチルカルバメートを選択した。まずカルバメートと五酸化二リンが反応し **P** になる。**P** は Scheme 26 で示したようなニトリリウムイオン中間体をとることができないので、この中間体に対して環化が進行すると考えられる。環化後は、**Q** が芳香族化し **R** となり、これが加水分解されることでイソインドリノンが形成される。

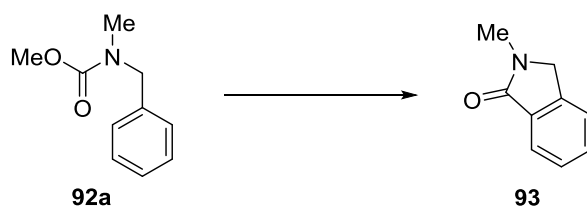


Scheme 27 Bischler–Napieralski 型 5 員環形成反応の推定反応機構

## 第四節 Bischler–Napieralski 型環化反応の開発

本節では実際に Bischler–Napieralski 型の 5 員環形成反応の開発を行った。検討に用いる基質には、ラクトナマイシンを指向して *N*-メチル-メチルカルバメートを選択した。まず、このカルバメートに対して一般的な Bischler–Napieralski 反応で用いられる試薬の検討を行った(Table 13)。なお溶媒の濃度は、分子内反応であることを考慮して、カルバメートに対して 0.06 M とした。

Table 13 反応条件の検討



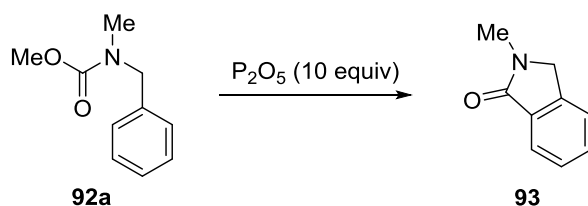
Entry	Reagents (equiv)	Solvent (0.06 M)	Temperature	Time/d	Yield (%)	Recovery (%)
1	Tf <sub>2</sub> O (5.0) / DMAP (3.0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C→rt	1	15	18
2	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (10)	toluene	110 °C	3	42	48
3	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40 °C	3	63	22
4	POCl <sub>3</sub> (5.0) / P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (5.0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40 °C	3	29	53
5	POCl <sub>3</sub> (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40 °C	3	0	95
6	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40 °C	2	59	28
7	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40 °C	1	53	37
8	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (5.0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40 °C	3	33	52
9	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (20)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40 °C	3	59	26

まず、Banwellらによって報告されたTf<sub>2</sub>O/DMAPを用いたところ<sup>57</sup>、望むイソインドリノン**93**を得ることはできたが低収率に留まり、基質の分解が見られた(entry 1)。次に強力な脱水剤である五酸化二リンを用いてトルエン溶媒中で3日間加熱したところ<sup>56b</sup>、中程度の収率でイソインドリノン**93**が得られた(entry 2)。そこで溶媒を塩化メチレンに変更したところ、より低い温度にしたにも関わらず63%の収率で環化体を得ることに成功した(entry 3)。続いて、Bischler–Napieralski反応で良く用いられる塩化ホスホリルと五酸化二リンの組み合わせによる環化を試みたが低収率だった(entry 4)<sup>56a, c</sup>。また、塩化ホスホリルのみで反応を行ったところ環化は全く進行しなかった(entry 5)。この結果から試薬を組み合わせる効果はないと判断し、この後は五酸化二リンのみを用いて検討を行った。反応時間は、2日から1日へと短くするとわずかに収率が減少した(entries 6 and 7)。五酸化二リンの当量に関しては、半分の5当量にすると収率が低下するが、2倍の20当量にしても収率は変化しないことがわかった(entries 8 and 9)。

以上の試薬の検討結果から、Bischler–Napieralski 型環化反応の試薬としては五酸化二リンのみを10当量用いる条件が最適であると判断した。

次に、*N*-メチル-メチルカルバメート **92a** を用いて溶媒検討を行った (Table 14)。試薬は Table 13の結果より五酸化二リンを10当量用いて、3日間還流して反応させることにした。

Table 14 反応溶媒の検討



Entry	Solvent (0.06 M)	Temperature	Time/d	Yield (%)	Recovery (%)
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40 °C	3	63	22
2	CHCl <sub>3</sub>	61 °C	3	trace	85
3	CCl <sub>4</sub>	77 °C	3	42	43
4	1,2-dichloroethane	84 °C	3	81	trace
5	Benzene	80 °C	3	18	63
6	Toluene	110 °C	3	42	48
7	MeCN	rt	1	decomposition	
8	THF	66 °C	3	0	97

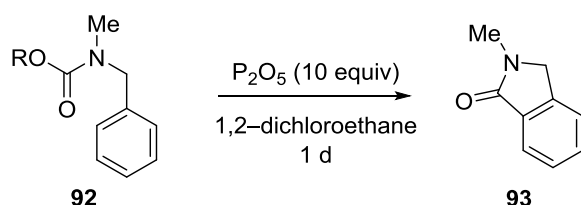
まず、試薬検討の際に用いたジクロロメタン(entry 1)と同じハロゲン系溶媒であり、より高温にて反応を行えるクロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンを溶媒として用いた。クロロホルムを用いた場合には、五酸化二リンが凝集してしまい、その結果反応はほとんど進行しなかった(entry 2)。次に四塩化炭素を用いたが、イソインドリノン**93**は得られるものの大きく収率が低下した(entry 3)。一方、1,2-ジクロロエタンを用いた場合にはほぼ原料が消失し、高収率にてイソインドリノン**93**が得られた(entry 4)。続いてベンゼン系溶媒として、ベンゼンおよびトルエンを用いたがいずれも低収率であった(entries 5 and 6)。また、アセトニトリルを用いた場合には室温にて1日間で

基質が分解し、THFを用いた場合には全く反応は進行せず原料回収であった (entries 7 and 8)。

以上の検討結果から、溶媒としては塩化メチレンまたは 1,2-ジクロロエタンを用いた場合に収率が良く、より高温にて反応を行える 1,2-ジクロロエタンを用いた条件が最も高収率であった。よって、溶媒としては 1,2-ジクロロエタンが最適であると判断した。

次に、試薬および溶媒検討で得られた最適条件を用いてアルコキシ置換基の検討を行った(Table 15)。カルバメートのアルコキシ部分を変えることで、Scheme 25 で示した活性種 **P** の電子分布を変化させ、環化が進行しやすくなることを期待した。反応は全て、カルバメートに対して 1,2-ジクロロエタンを溶媒とし、五酸化二リン 10 当量を 1 日間作用させた。検討に用いる基質の合成は実験項に示した。

Table 15 アルコキシ置換基の検討



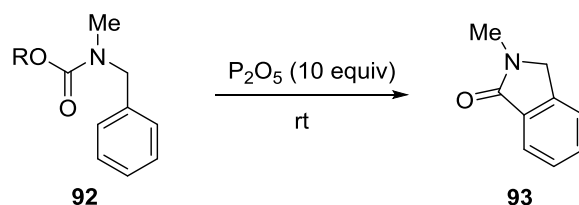
Entry	Substrate	R	Temperature	Yield (%)	Recovery (%)
1	<b>92a</b>	Me	84 °C	57	31
2	<b>92b</b>	Et	84 °C	81	6
3	<b>92c</b>	<i>n</i> Pr	84 °C	86	0
4	<b>92d</b>	<i>i</i> Pr	84 °C	86	0
5	<b>92e</b>	<i>t</i> Bu	84 °C	85	0
6	<b>92f</b>	<i>t</i> Bu	84 °C	30	0
7	<b>92g</b>	neopentyl	84 °C	73	0
8	<b>92h</b>	Ph	84 °C	51	30
9	<b>92i</b>	2,2,2-trichloroethyl	84 °C	decomposition	
10	<b>92i</b>	2,2,2-trichloroethyl	rt	0	98

まずカルバメートのアルコキシ置換基をメチルカルバメート **92a** から、エチルカルバメート **92b**、ノルマルプロピルカルバメート **92c** へとアルキル側鎖の炭素を伸長させたところ、イソインドリノン **93** の収率が大幅に改善した(entries 1-3)。さらにイソプロピルカルバメート **92d** やイソブチルカルバメート **92e** を用いた場合にも、ノルマルプロピルカルバメート **91c** とほぼ同様の収率でイソインドリノン **93** が得られたが、*tert*-ブチルカルバメート **92f** を用いた場合には反応は進行するものの低収率にとどまった(entries 4-6)。これは酸性条件下において、安定な *tert*-ブチルカチオンの生成を伴う脱炭酸が起きるためであると考えられる<sup>63</sup>。またネオペンチルカルバメート **92g** を用いた場合には、原料は消失したものの中程度の収率であった(entry 7)。フェニルカルバメート **92h** についても検討したが中程度の収率であった(entry 8)。さらにトリクロロエチルカルバメート **92i** に対して同条件にて反応を行ったところ基質が分解したため、室温にて反応を行ったが原料回収という結果となった(entries 9 and 10)。

## 第二章 五員環ラクタム(A 環)合成法の開発

以上のアルコキシ置換基の検討結果から、カルバメート**92c-e**を基質として用いた場合に最も高収率でイソインドリノン**93**が得られることがわかった。そこでさらに反応条件を温和なものにすべく、反応温度を室温として、カルバメートのアルコキシ置換基について再検討を行った(Table 16)。

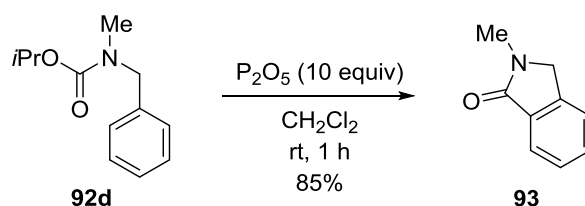
**Table 16** 室温下におけるカルバメート **92** の反応性



Entry	Substrate	R	Solvent (0.06 M)	Time	Yield (%)	Recovery (%)
1	<b>92a</b>	Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1 h	3	85
2	<b>92c</b>	<i>n</i> Pr	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1 h	58	22
3	<b>92d</b>	<i>i</i> Pr	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1 h	85	0
4	<b>92e</b>	<i>t</i> Bu	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1 h	58	25
5	<b>92d</b>	<i>i</i> Pr	1,2-dichloroethane	1 h	85	0
6	<b>92d</b>	<i>i</i> Pr	toluene	2 d	78	0

まず、反応時間を1時間として、溶媒には、反応系を加熱しないためTable 14で良い結果が得られた塩化メチレンを用いた。最初にメチルカルバメート**92a**を用いたところ、イソインドリノン**93**は微量しか得られず、ほとんどが原料回収であった(entry 1)。次にノルマルプロピルカルバメート**92c**を用いたところ、収率は58%まで向上した(entry 2)。続いてイソプロピルカルバメート**92d**に対して反応を行ったところ、原料が消失し収率85%でイソインドリノン**93**を得ることができた(entry 3)。また、イソブチルカルバメート**92e**を用いた場合には中程度の収率であった(entry 4)。イソプロピルカルバメートの場合は、メチルカルバメートと比較すると、反応速度が特に大きく変化していることが分かる。そこで最も良好な結果が得られた**92d**について溶媒の検討を行った。1,2-ジクロロエタンを用いたときは、塩化メチレンの時と同じ収率でイソインドリノン**93**が得られた(entry 5)。また環境低負荷なトルエンを用いた場合には、1時間では反応が終了しなかったが、室温で2日間反応させることで78%の収率でイソインドリノン**93**を合成することができた(entry 6)。

以上の検討結果から、Scheme 28 に示す反応条件を最適条件として次に基質の汎用性の検討を行った。

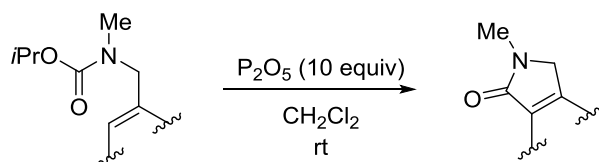


**Scheme 28** 5員環ラクタム合成の最適条件

## 第五節 汎用性の検討

次に、これまでの最適条件を用いて様々な基質に対する反応性を検討した(Table 17)。記載した反応時間は、各基質における最適条件である。なお検討に用いたイソプロピルカルバメートの合成方法は実験項に示した。

Table 17 汎用性の検討

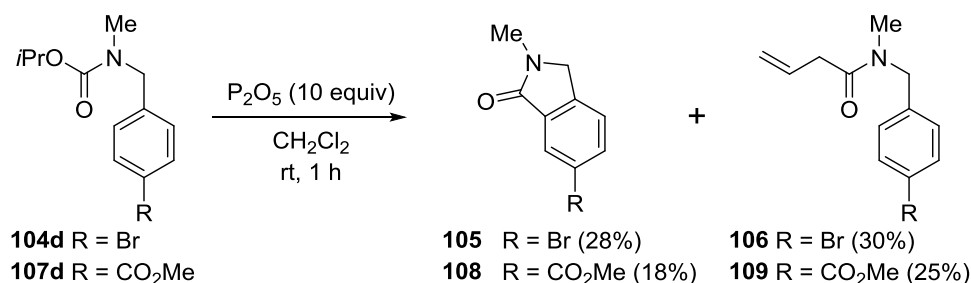


Entry	Product	Time /h	Yield (%)	Entry	Product	Time /h	Yield (%)
1	 94a      94b	1	19 (94a) 67 (94b)	6	 99	1	78
2	 95	1	86	7	 100	4	85
3	 96	1	0	8	 101	5	82
4	 97	2	83	9	 102	24	71
5	 98	2	87	10	 103	1	96



芳香環のメタ位に電子供与性置換基であるメトキシ基を有するラクタムは高収率で合成することができ、臭素が置換されても副反応などは確認されなかった(entries 1 and 2)。しかし、芳香環のパラ位にメトキシ基を有するイソインドリノン $\mathbf{105}$ は合成できず、基質が分解してしまった(entry 3)。これは五酸化二リンによって活性化したカルバメート部分が、パラ位に結合するメトキシ基からの電子の押し出しによって、パラキノンメチドの生成を伴って分解することが原因であると考えられる。そこで電子供与性が比較的低いベンゾジオキソールを用いたところ、良い収率で環化体を得ることができた(entry 4)。パラ位にメチル基が置換された基質については問題なく反応が進行した(entry 5)。さらに複雑に多官能基化された基質においても反応が進行することが分かった(entry 6)。なお  $\mathbf{99}$  の合成では、対応するメチルカルバメートでの環化反応も試みたが、この場合は  $40\text{ }^\circ\text{C}$  で3日間反応を行っても  $40\%$  と低収率であった。また、ナフタレン環や芳香環を持たない単純なオレフィンにも適用できた(entries 7-9)。さらに、本反応は6員環ラクタムの合成にも応用でき、これまで報告された手法と比較しても室温、短時間で反応を完結させることができる非常に有効な手法であるといえる(entry 10)。

次に芳香環のパラ位に電子求引性置換基を有する基質に対して反応性の検討を行った(Scheme 29)。パラ位に臭素を持つカルバメート  $\mathbf{104d}$  に対して環化反応を行ったところ、望むイソインドリノン  $\mathbf{105}$  は低収率であり、副反応によって望まないアミド  $\mathbf{106}$  が同程度の収率で得られた。またメトキシカルボニル基を持つカルバメート  $\mathbf{107d}$  を用いても同じ結果であり、イソインドリノン  $\mathbf{108}$  の他にアミド  $\mathbf{109}$  が得られた。この副反応が起こる機構は、本反応の詳細な反応機構を知る足掛かりになることが期待できる。次節では、このアミドがどのようにして生成したのかを軸にして反応機構の調査を行ったことについて述べる。

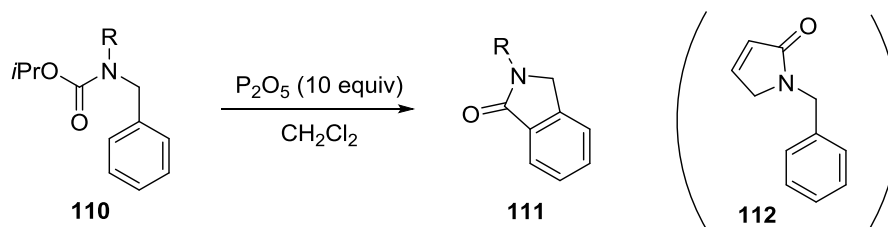


Scheme 29 電子求引性置換基を有する基質への Bischler–Napieralski 型環化反応

次にカルバメートのアミノ置換基を変化させた基質に対して反応性の検討を行った(Table 18)。まず、*N*-ヒドロカルバメート  $\mathbf{110a}$  を基質として用いたが、室温1時間で基質が分解してしまい望むイソインドリノン  $\mathbf{111a}$  を得ることはできなかった(entry 1)。そこで、環化後に *N*-H-イソインドリノン  $\mathbf{111a}$  に導くことも考慮して、*N*-アセチルカルバメート  $\mathbf{110b}$  を基質として反応を行ったが、室温では反応が進行せず、 $40\text{ }^\circ\text{C}$  に昇温したところ基質が分解してしまった(entries 2 and 3)。これはアセチル基が窒素原子の電子密度を低下させたため、カルバメートに対して五酸化二リンが作用できず、加熱によって基質が分解したものと推測した。続いて *N*-フェニルカルバメート  $\mathbf{110c}$  を用いたところ、これは比較的良好な収率で環化体  $\mathbf{111c}$  が得られることが分かった(entry 4)。さらに *N*-アリルカルバメート  $\mathbf{110d}$  に対しても反応を行ったが、望むイソインドリノン  $\mathbf{111d}$  の他に、アリル部分が巻き込んだエナミド  $\mathbf{112}$  も同程度の収率で得られた(entry 5)。また *N*-メトキシカルバメート  $\mathbf{110e}$  の場合ではイソインドリノン  $\mathbf{111e}$  は低収率であり、基質の分解が見られた(entry 6)。

このように窒素置換基には多くの制限があることが分かった。特に*N*-*H*-イソインドリノン**111a**については、様々な天然物および医薬品を合成していく上で重要な基質であるので、今後の検討課題である。

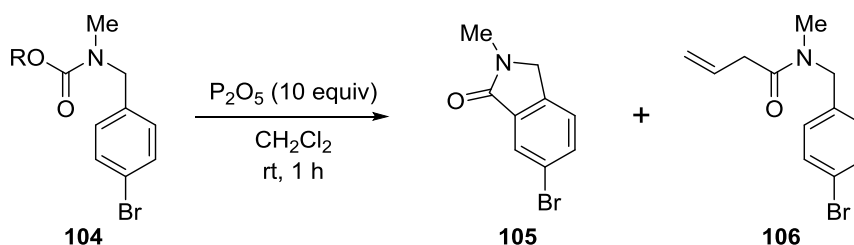
Table 18 アミノ置換基の検討



Entry	Substrate	R	Temperature	Time	Results
1	<b>110a</b>	H	rt	1 h	decomposition
2	<b>110b</b>	Ac	rt	1 d	no reaction
3	<b>110b</b>	Ac	40 °C	1 d	decomposition
4	<b>110c</b>	Ph	rt	1 h	67% ( <b>111c</b> )
5	<b>110d</b>	Allyl	rt	1 h	23% ( <b>111d</b> ), 21% ( <b>112</b> )
6	<b>110e</b>	OMe	rt	1 h	12% ( <b>111e</b> )

## 第六節 反応機構の考察

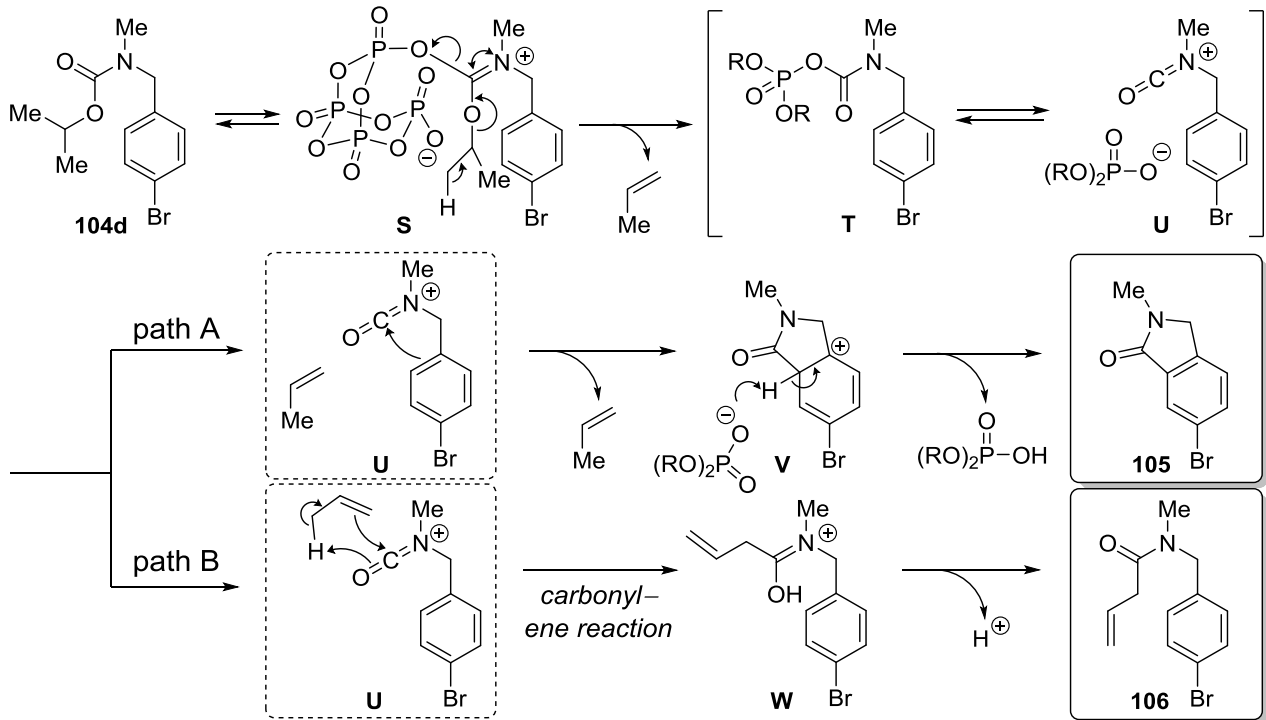
前節、電子密度の低いベンゼン環を持つ基質の Bischler–Napieralski 型環化反応において、イソインドリノンの他にアミド **106**、**109** が副生成物として得られた(Scheme 29 参照)。これらの末端オレフィン部分はイソプロピルカルバメート **104d** および **107d** のイソプロピル基由来であることが予想された。そこで、この副反応を調査すべく、臭化アリアル **104** のカルバメートのアルコキシ基を変化させて生成物の違いを調べた(Table 19)。

Table 19 臭化アリアル **104** を用いたアルコキシ置換基の検討

Entry	Substrate	R	Time	Yield (%)	Recovery (%)
1	<b>104a</b>	Me	3 d	43 ( <b>105</b> )	40 ( <b>104a</b> )
2	<b>104b</b>	Et	2 d	71 ( <b>105</b> )	Trace ( <b>104b</b> )
3	<b>104c</b>	<i>n</i> Pr	1 d	41 ( <b>105</b> )	30 ( <b>106</b> ) 0 ( <b>104c</b> )
4	<b>104d</b>	<i>i</i> Pr	1 h	28 ( <b>105</b> )	30 ( <b>106</b> ) 0 ( <b>104d</b> )

その結果、メチルカルバメート **104a** およびエチルカルバメート **104b** を用いた場合には副生成物は得られなかった(entries 1 and 2)。一方ノルマルプロピルカルバメート **104c** を用いた場合には、イソプロピルカルバメート **104d** と同一のアミド **106** が得られた(entries 3 and 4)。

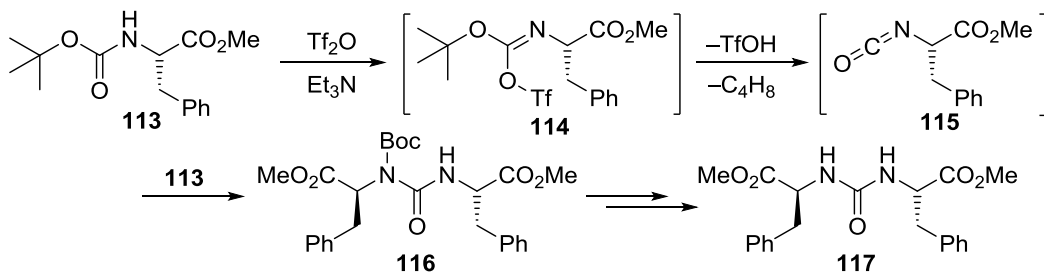
以上の検討結果を踏まえて、イソプロピルカルバメート **104d** を用いた時の新たな推定反応機構を考案した(Scheme 30)。



**Scheme 30** イソプロピルカルバメート **104d** を用いた時の新たな推定反応機構

まず、カルバメート **104d** に五酸化ニリンが作用し中間体 **S** となる。次に五酸化ニリンの強い脱水作用により、中間体 **S** からプロペンが脱離することにより活性中間体 **T**、もしくはその等価体である **U** が生成する。これらの中間体は、ベンゼン環の電子密度が十分高い場合、path A のルートが優先して起こり、中間体 **V** を経由してイソインドリノン **105** が得られる。一方ベンゼン環の電子密度が不足している場合には、ベンゼン環からの求核攻撃よりも先に、脱離したプロペンがカルボニル-エン反応(Prins反応)で再度結合する path B のルートが起こって、中間体 **W** を経由してアミド **106** が生成する。この反応機構に従うと、ノルマルプロピルカルバメート **104c** を用いた場合においても脱離する化合物はプロペンであるため、同じ副生成物が得られる事を説明することができる。

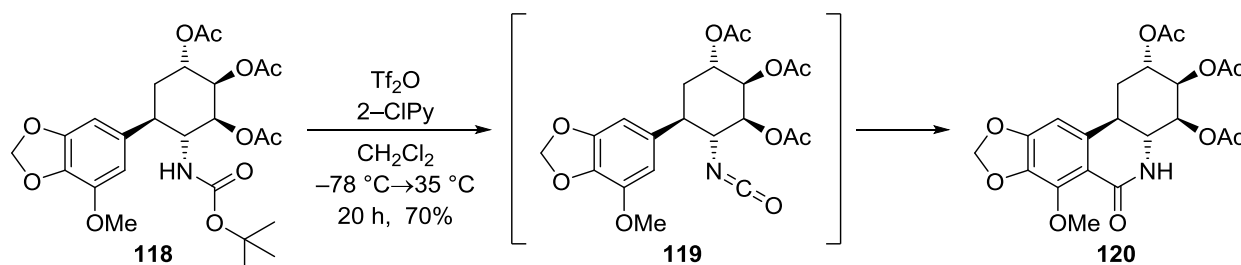
Schofieldの報告は、著者らの新たな反応機構を支持するものである(Scheme 31)<sup>64</sup>。



**Scheme 31** Schofieldらによる報告

Schofieldらは*tert*-ブチルカルバメート**113**に対して $\text{Tf}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}$ を作用させたところ、二量化が進行したウレア**117**が得られたと報告している。これはまず、トリフルオロメタンスルホニル化された**114**が生じ、その後*tert*-ブチル基がイソブテンとなって放出されてイソシアネート**115**となる。これにもう一分子のカルバメートが反応して**116**となり、最後に脱Boc化が進行した化合物だと推測した。

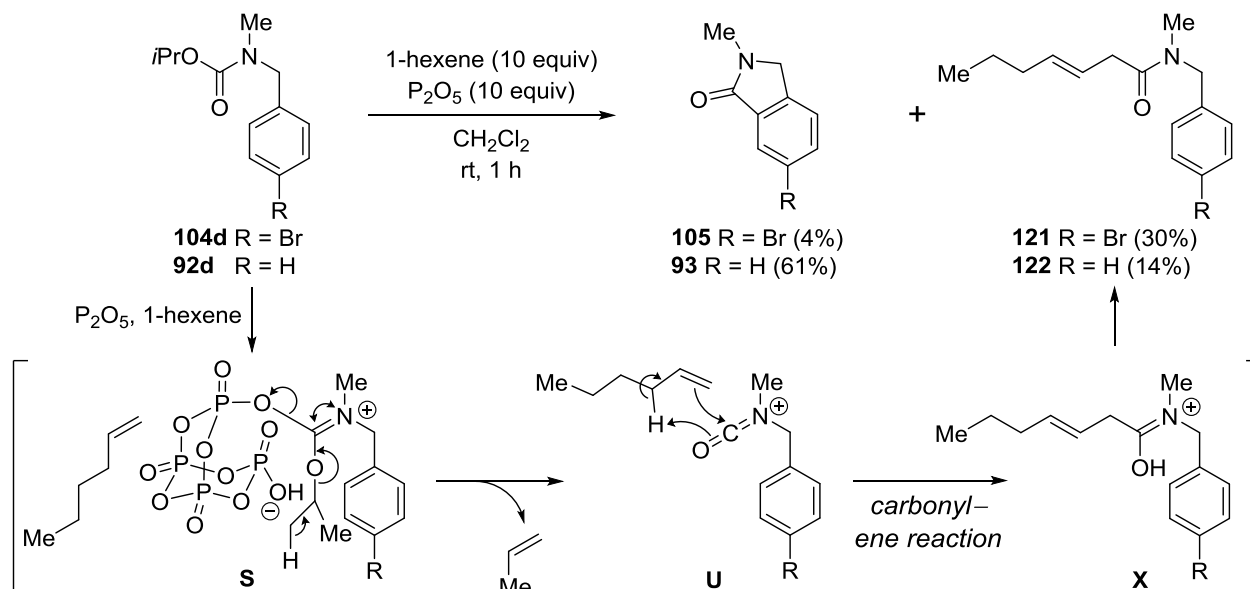
KimらはSchofieldらの報告を参考にして*tert*-ブチルカルバメート**118**に対してイソシアネートを經由した環化反応を試みた(Scheme 32)<sup>65</sup>。



Scheme 32 Kimらによるイソシアネート経由の環化反応

*tert*-ブチルカルバメート**118**に対して、 $\text{Tf}_2\text{O}/2$ -chloropyridineを作用させたところ、環化は良好な収率で進行してラクタム**120**が得られ、さらに中間体であるイソシアネート**119**の単離にも成功した。

これらの知見からも、今回の場合はプロペンの放出を伴って中間体が生成していることが示唆された。そこで次に、この推定反応機構の正当性を調べる実験を行った。方法としては、イソプロピルカルバメートに対してBischler-Napieralski型環化反応を行う際、反応系内にあらかじめ過剰量の1-ヘキセンを添加することにした(Scheme 33)。



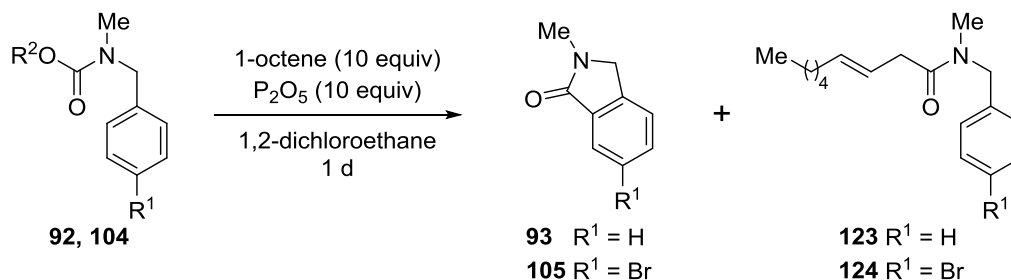
Scheme 33 1-ヘキセンを用いた競争実験

まず、臭化アリール**104d**に対して過剰量の1-ヘキセンを加えてBischler-Napieralski型環化反応を行ったところ、イソインドリノン**105**と共に1-ヘキセンが付加したアミド**121**が得られた。これは**S**からプロペンが脱離して生じた活性中間体**U**に対して、系内に過剰に含まれる1-ヘキセンがプロペンに代わってカルボニル-エン反応を起こし、**X**を經由して生じたと考えられる。またイソプロピル

カルバメート**92d**に対しても、イソインドリノン**93**の他に同様のアミド**122**を得ることができたことから、どちらの基質も共通の活性中間体**U**を経由していることが示唆された。

次に、イソプロピルカルバメート以外のアルコキシ置換基を持つカルバメートに対して同様の実験を行った(Table 20)。なお、この検討で用いるカルバメートはイソプロピルカルバメート**92d**よりも反応性が低いため、1,2-ジクロロエタン溶媒中、84 °Cにて1日間反応を行った。また、高温条件下で反応を行うため、直鎖アルケンとして沸点の高い1-オクテンを選択した。

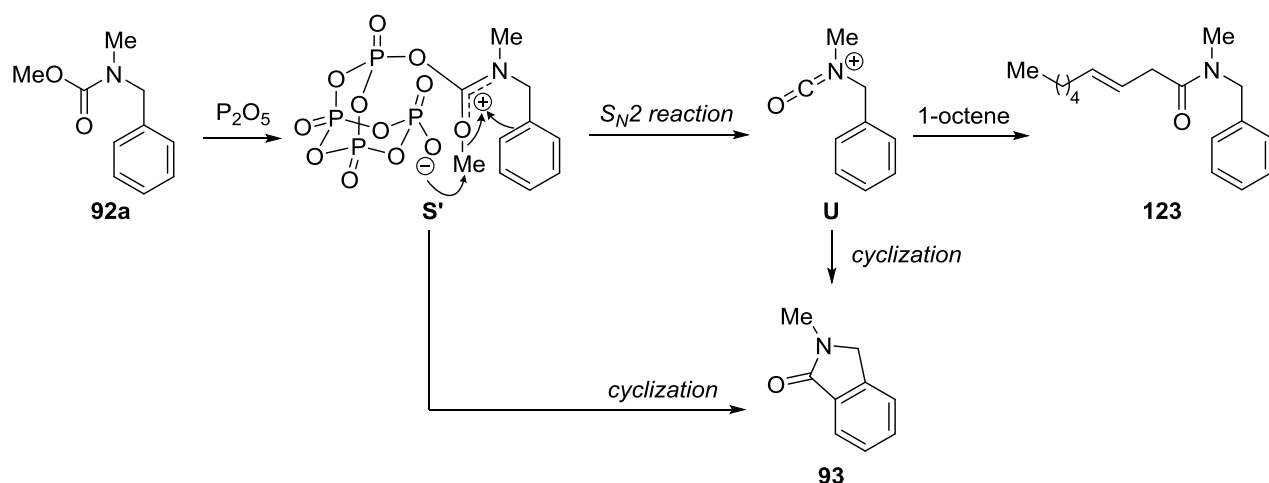
**Table 20** 様々なカルバメートでの競争実験



Entry	Substrate	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield (%)	Recovery (%)
1	<b>92a</b>	H	Me	53 ( <b>93</b> )	2 ( <b>123</b> )
2	<b>92b</b>	H	Et	81 ( <b>93</b> )	3 ( <b>123</b> )
3	<b>92c</b>	H	<i>n</i> Pr	76 ( <b>93</b> )	1 ( <b>123</b> )
4	<b>92d</b>	H	<i>i</i> Pr	75 ( <b>93</b> )	1 ( <b>123</b> )
5	<b>92h</b>	H	Ph	46 ( <b>93</b> )	0 ( <b>123</b> )
6	<b>104h</b>	Br	Ph	11 ( <b>105</b> )	0 ( <b>124</b> )

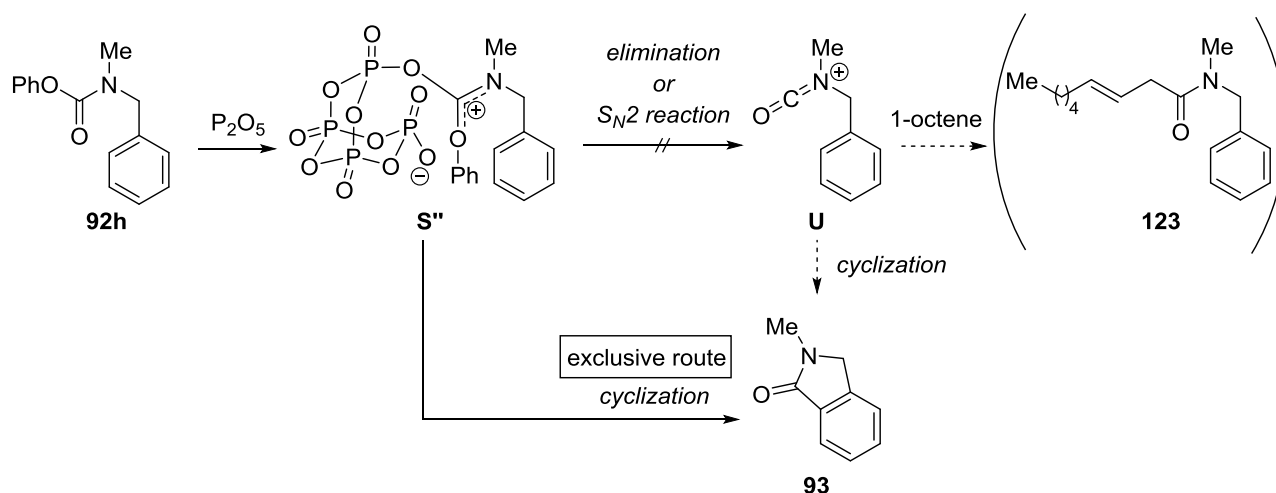
メチルカルバメート**92a**、エチルカルバメート**92b**およびノルマルプロピルカルバメート**92c**を用いた場合には、イソインドリノン**93**の他に1-オクテンが結合したアミド**123**がわずかに得られた(entries 1–3)。またイソプロピルカルバメート**92d**に対しても同様の条件にて競争実験を行ったが、Scheme 31と比較して、得られたアミド**123**は非常に微量であった。このことから、高温条件下では1-オクテンのカルボニル-エン反応よりも、芳香環からの求核攻撃の方がずっと速く反応が進行していることが分かった。次にフェニルカルバメート**92h**に対して反応を行ったが、アミド**123**は全く得られなかった(entry 4)。そこで芳香環の電子密度が低い臭化アリール**104h**に対しても同様の競争実験を行ったが、この場合もアミド**124**が得られることは無かった(entry 4)。

この実験結果から、アルコキシ置換基の変化による反応機構の違いについて考察した。まずはメチルカルバメートの場合について考察する(Scheme 34)。メチルカルバメート**92a**を用いた時もアミド**123**が得られたことから、部分的には活性中間体**U**を経由して環化が進行していることが示唆された。活性中間体**U**はイソプロピルカルバメートの場合の脱離反応ではなく、中間体**S'**において、リン酸基がメチル基へS<sub>N</sub>2反応を起こすことで生じたと考えられる。しかしメチルカルバメート**92a**の場合には、中間体**S'**からの直接的な環化でイソインドリノン**93**が得られる機構も十分に考えられる。

Scheme 34 メチルカルバメート**92a**を用いた場合の反応機構の考察

エチルカルバメート**92b**やノルマルプロピルカルバメート**92c**を用いた場合には、イソプロピルカルバメート**92d**同様に、アルコキシ部分の脱離反応によって中間体**U**を経由して反応が進行していることが示唆された。これはTable 19において、ノルマルプロピルカルバメート**92c**からプロペンが脱離していること、またTable 20においてエチルカルバメート**92b**からもアミド**123**が得られたことから理解できる。カルバメートによる反応速度の違いは、アルコキシ部分の脱離のしやすさだと考えられる。

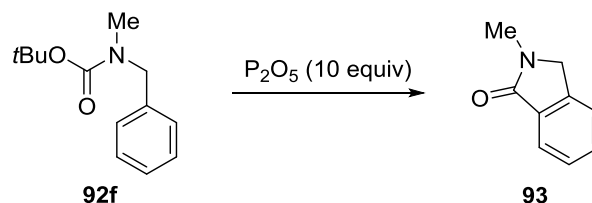
一方で、フェニルカルバメート**92h**、**104h**を用いた場合にはアミド**123**、**124**は得られていない。この結果は、フェニル基では $S_N2$ 反応も脱離反応も起きないことと一致する。従って、得られた生成物の全てが**S''**からの環化反応であると考えられる(Scheme 35)。このように、中間体**U**を経由しない場合にアミドが得られないという事実は、メチルカルバメート**92a**において $S_N2$ 型の反応により**U**が生じていることを支持する結果である。

Scheme 35 フェニルカルバメート**92h**を用いた場合の反応機構の考察

以上の結果から、カルバメートのアルコキシ部分の脱離のしやすさが反応速度に関与していることが分かった。これを踏まえると、今回の反応において最も反応速度が早く進行しやすいのは、脱

離の際にイソブテンを放出させる *tert*-ブチルカルバメート **92f** であることが予測できる。この基質に関しては、Table 15 で一度検討を行っているが、脱炭酸反応が先に起こり環化体は低収率であった。しかし高温下の過酷な反応条件であったことから、再度検討を行うことにした (Table 21)。

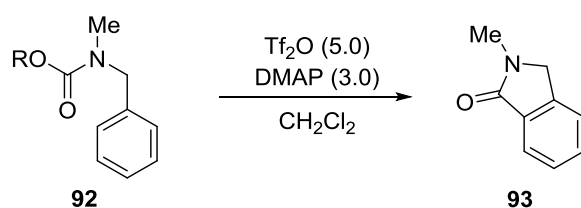
Table 21 *tert*-ブチルカルバメート **92f** を用いた環化の検討



Entry	Solvent	Temperature	Time	Yield (%)	Recovery (%)
1	1,2-dichloroethane	84 °C	3 d	30	0
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40 °C	3 d	39	0
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	1 h	63	0
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C	1 h	53	0
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-40 °C	1 h	20	0
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C	1 h	0	50

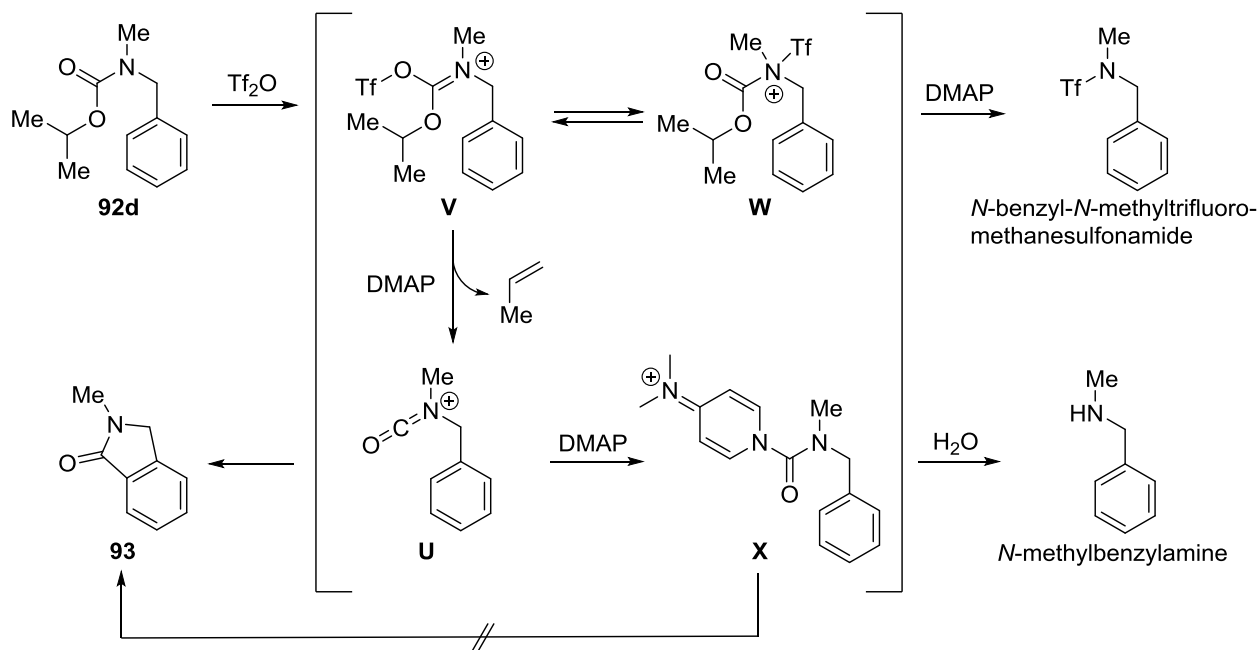
まず Table 15 の条件 (entry 1) から、溶媒を塩化メチレンに変えて、40 °C で 3 日間反応を行ったところ、若干だが収率の向上が見られた (entry 2)。次にイソプロピルカルバメート **92d** の最適条件と同じく、室温 1 時間で反応させたところ、63% まで収率を向上させることができた (entry 3)。しかし原料を回収することができず、まだ脱炭酸が先に進行している可能性があったことから、反応温度を 0 °C (entry 4)、-40 °C (entry 5) と変化させたが、温度の低下と共に収率は減少し、また原料を回収することもできなかった。最後に -78 °C で反応させたが、この場合はイソインドリノンを得ることができず、50% の原料を回収する結果になった。この結果から、反応温度を下げることによって、脱炭酸を抑制できるという傾向は見られたものの、-40 °C 付近ではベンゼン環からの求核攻撃が起こりにくく、生じた活性中間体が分解していることが考えられた。以上のことから、本反応条件における基質には、*tert*-ブチルカルバメートは適当でないと判断した。

ところで、これまで考察してきた環化の機構を踏まえると、Table 13 において低収率ながら環化が進行した Tf<sub>2</sub>O/DMAP を用いた系においても、同様にアルコキシ基の効果を期待できるのではないかと考えた。そこで実際にアルコキシ置換基を変えて、Tf<sub>2</sub>O/DMAP による環化の再検討を行った (Table 22)。その結果、メチルカルバメート **92a** からイソプロピルカルバメート **92d** に変えることで、収率がおよそ倍になった (entries 1 and 2)。さらにイソプロピルカルバメート **92d** は反応時間を短くしても収率は変わらず、30 分という短い時間で反応が完結していることが分かった (entries 3 and 4)。これは五酸化二リンを用いた時と同じ現象であり、Tf<sub>2</sub>O/DMAP の場合も同一の活性中間体 **U** を経由してイソインドリノン **93** が得られたと考えられる。最後に *tert*-ブチルカルバメート **92f** を用いて反応を行ったが、イソインドリノン **93** を得ることはできず、基質が分解してしまった (entry 5)。

Table 22 Tf<sub>2</sub>O/DMAP を用いた環化の検討

Entry	Substrate	R	Temperature	Time	Yield (%)	Recovery (%)
1	<b>92a</b>	Me	0 °C→rt	1 d	15	18
2	<b>92d</b>	<i>i</i> Pr	0 °C→rt	12 h	28	0
3	<b>92d</b>	<i>i</i> Pr	0 °C→rt	2 h	27	0
4	<b>92d</b>	<i>i</i> Pr	0 °C→rt	0.5 h	27	0
5	<b>92f</b>	<i>t</i> Bu	0 °C→rt	12 h	decomposition	

なお **92d** を用いた時、反応の粗生成物中には *N*-ベンジル-*N*-メチルトリフルオロメタンスルホンアミドと、*N*-メチルベンジルアミンが含まれていることが分かった<sup>66</sup>。この結果から Tf<sub>2</sub>O/DMAP を用いた場合の反応機構について考察した(Scheme 36)。



Scheme 36 反応機構に関する考察

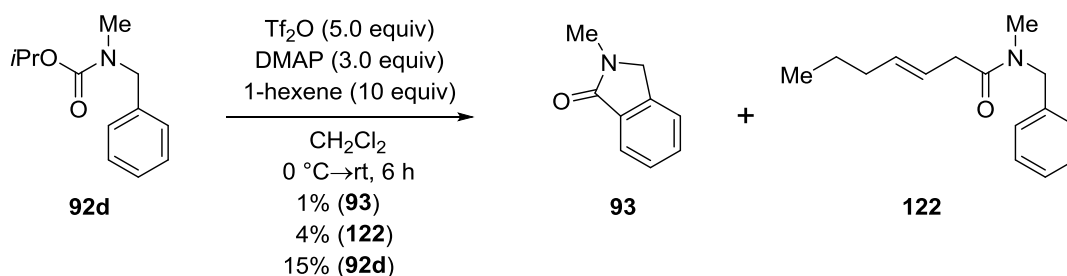
まず、カルバメート **92d** に Tf<sub>2</sub>O が作用し中間体 **V** となる。中間体 **V** は窒素原子が活性化された **W** との平衡状態にあり<sup>67</sup>、**W** へ DMAP が求核付加することで、*N*-ベンジル-*N*-メチルトリフルオロメタンスルホンアミドが得られたと考えられる。一方、中間体 **V** に対して DMAP が塩基として作用すると、プロペンの放出を伴いながら活性中間体 **U** が生じる。通常、この中間体はベンゼン環からすみやかに求核付加反応を受けイソインドリノン **93** となるが、今回は過剰量加えている DMAP が求核付加した中間体 **X** の生成と競合したことが考えられる。この中間体 **X** は、**U** に比べて求電子性が低いためベンゼン環からの求核攻撃を受けづらく、反応処理の際に脱炭酸を起こして *N*-メ



## 第二章 五員環ラクタム(A環)合成法の開発

チルベンジルアミンが得られたと考察した。一方五酸化二リンの場合は、その高い酸素親和性によってカルボニルを選択的に活性化でき、生じた活性中間体 **U** のカルボニル中心に対して求核付加するものがベンゼン環しか無かったことが、高い収率で反応が進行した理由であると結論づけた。

また最後に、 $\text{ Tf}_2\text{O}$ /DMAPを用いた場合、活性中間体 **U** を経由しているのかを競争実験によって確認した(Scheme 37)。

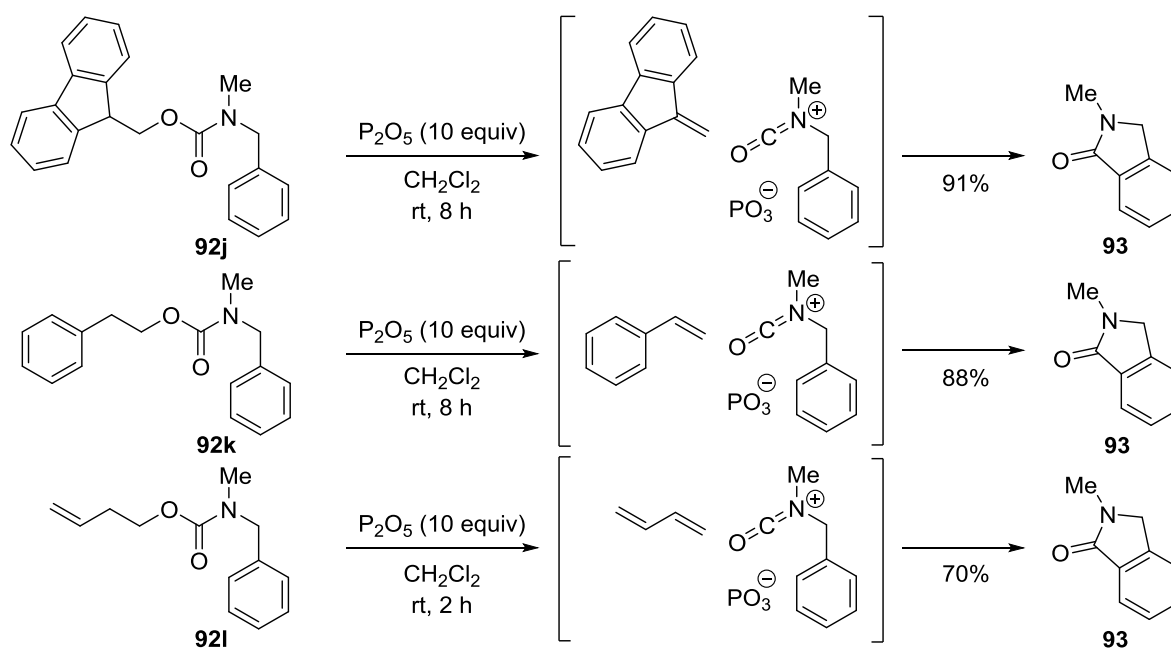


Scheme 37 フェニルカルバメート**92d**を用いた競争実験

反応系に過剰量の1-ヘキセンを加えたところ、イソインドリノン**93**に加えて、1-ヘキセンが付加したアミド**122**が微量ながら得られた。この結果から、 $\text{ Tf}_2\text{O}$ /DMAPを用いた場合も五酸化二リンと同様の活性中間体 **U** が生じていることが確認できた。

### 第七節 新たなBischler–Napieralski型環化反応基質の提案

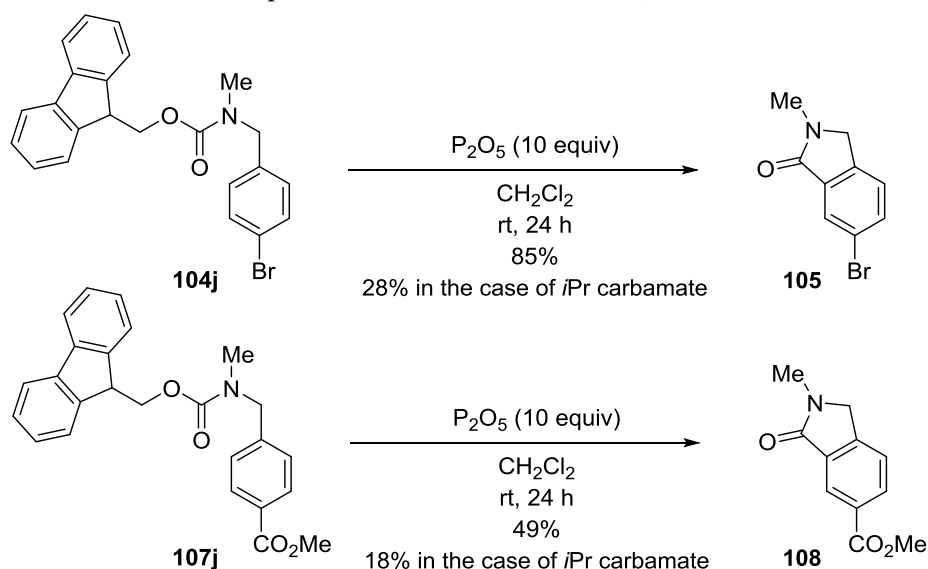
次に反応機構に関する考察を踏まえて、3つの新たなBischler–Napieralski型環化反応基質を設定した(Scheme 38)。カルバメート**92j**、**92k**、**92l**から脱離して生じるジベンゾフルベン、スチレンおよびブタジエンは、カルボニルエン反応に必要なアリル位のプロトンを持たないため、副反応を起こすことなく環化反応が進行すると考えた。まずそれぞれのカルバメートの反応性について調べた。



Scheme 38 カルバメート**92j**、**92k**、**92l**を用いたBischler–Napieralski型環化反応

その結果、9-フルオレニルメチルカルバメート(Fmoc) **92j**とフェネチルカルバメート**92k**を用いた場合に、やや反応時間は長いものの高収率で環化体を得ることができた。この反応では、生じたジベンゾフルベンやスチレンの単離を試みたが、これらのオレフィンが反応条件下で不安定であり、そのものを単離することはできなかった。ジベンゾフルベンに関しては多量体様の化合物が得られている。一方でホモアリルカルバメート**92i**を用いた場合では、短時間で反応が完結するものの、中程度の収率であった。

この結果から調製が容易な9-フルオレニルメチルカルバメート**92j**が有用な基質であると判断した。そこでこのカルバメートを用いて、イソプロピルカルバメートで問題となったベンゼン環上の電子密度が低い基質のBischler–Napieralski型環化反応を試みた(Scheme 39)。



Scheme 39 9-フルオレニルメチルカルバメートを用いた検討

まず、パラ位に臭素を持つ**104j**に対して反応を行ったところ、85%の高収率で目的の環化体**105**を得ることができた。イソプロピルカルバメートの時と比較すると、およそ3倍も収率を向上させることが出来た。またメトキシカルボニル基を持つ**107j**に対しても反応を行ったが、環化体**108**は中程度の収率に留まった。しかしこの場合も、イソプロピルカルバメートと比較すれば収率は大きく改善されている。低収率の原因はベンゼン環の電子密度が低すぎるために、環化が進行する前に活性中間体が分解していることが考えられる。

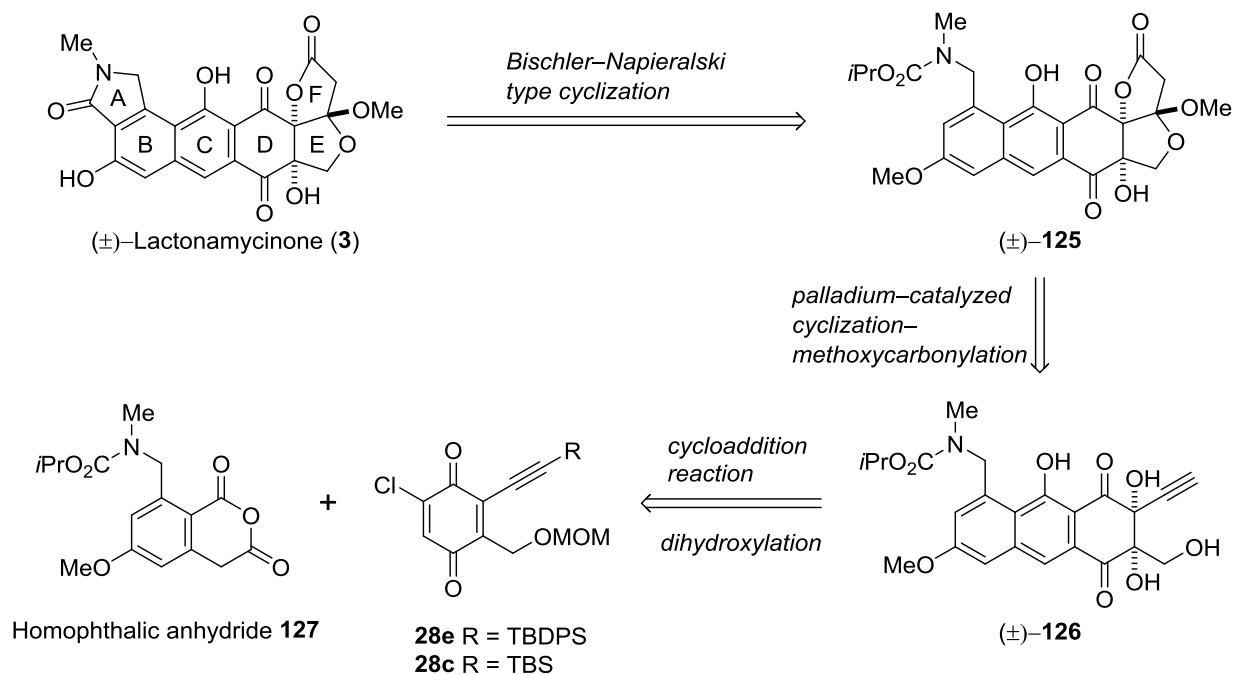
このように電子密度が低い基質の場合には9-フルオレニルメチルカルバメートを用いることが有効であることを見出すことができた。

以上、著者は Bischler–Napieralski 型反応による 5 員環ラクタムの合成に初めて成功した<sup>68</sup>。通常用いられるメチルカルバメートの代わりに、イソプロピルカルバメートに対して五酸化二リンを作用させることで、温和な条件下で速やかに環化に適した中間体を発生させることに成功し、高収率で目的の 5 員環ラクタムを得ることができた。本手法は、芳香環上にたった一つ置換基を導入するだけで 5 員環ラクタムを構築できる点で効率的であり、またイソプロピルカルバメートは様々な官能基変換に十分に耐えることができる官能基である。このことからラクトナマイシン合成の最終段階で用いることができる手法であると考えられる。

第三章 ラクトナマイシノンの合成

第一節 逆合成解析

第一章における BCDEF モデルアグリコンの合成および第二章の Bischler–Napieralski 型環化反応の結果を踏まえてラクトナマイシノンの逆合成解析を行った(Scheme 40)。

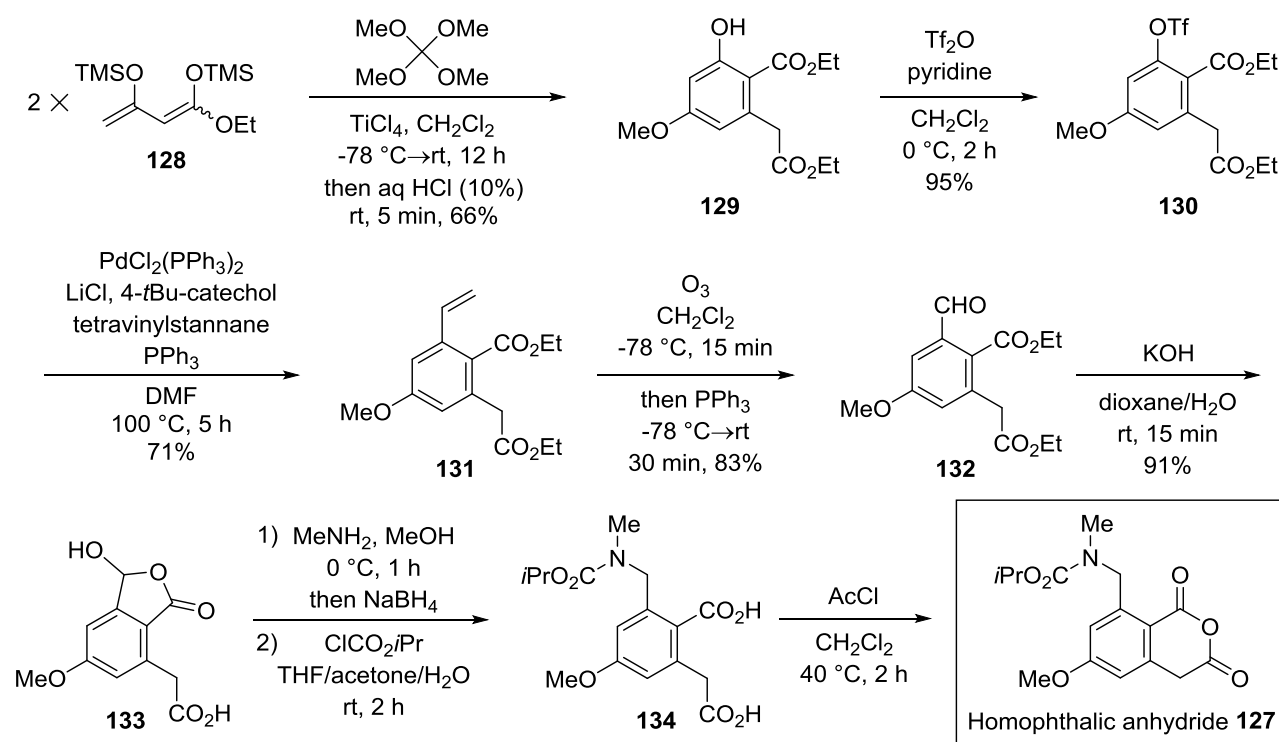


Scheme 40 ラクトナマイシノンの逆合成解析

第二章で説明したとおり、A 環(ラクタム)はその不安定性や溶解性の悪さという問題を持っていることから、終盤で Bischler–Napieralski 型環化反応を用いる経路をとることにした。具体的には、第一章において EF 環部分は強酸性条件下においても安定であることが分かっているので、EF 環を構築した後が最も適切なタイミングであると考えられる。即ち、ラクトナマイシノン(**3**)はイソプロピルカルバメート **125** に対して、Bischler–Napieralski 型環化反応を行い、終盤で A 環を構築することで合成できると考えた。このイソプロピルカルバメート **125** はモデル実験を参考にしてアルキニルアルコール **126** から EF 環を構築して得ることにした。さらにこのアルキニルアルコール **126** は A 環の足掛かりを持つ無水ホモフタル酸 **127** とクロロキノン **28e** との位置選択的な環化付加に続くキノン部分のジヒドロキシ化によって合成できるとした。なおモデル実験においてはアルキン末端を TBS 基にて保護した **28c** を用いていたが、ジヒドロキシ化の際、アルキン部分が副反応を起こし低収率であったことから、今回よりかさ高い TBDPS 基で保護することにした。

## 第二節 各セグメントの合成と環化付加反応

ラクトナマイシンの左側セグメントに当たる無水ホモフタル酸の合成を行った(Scheme 41)<sup>69</sup>。

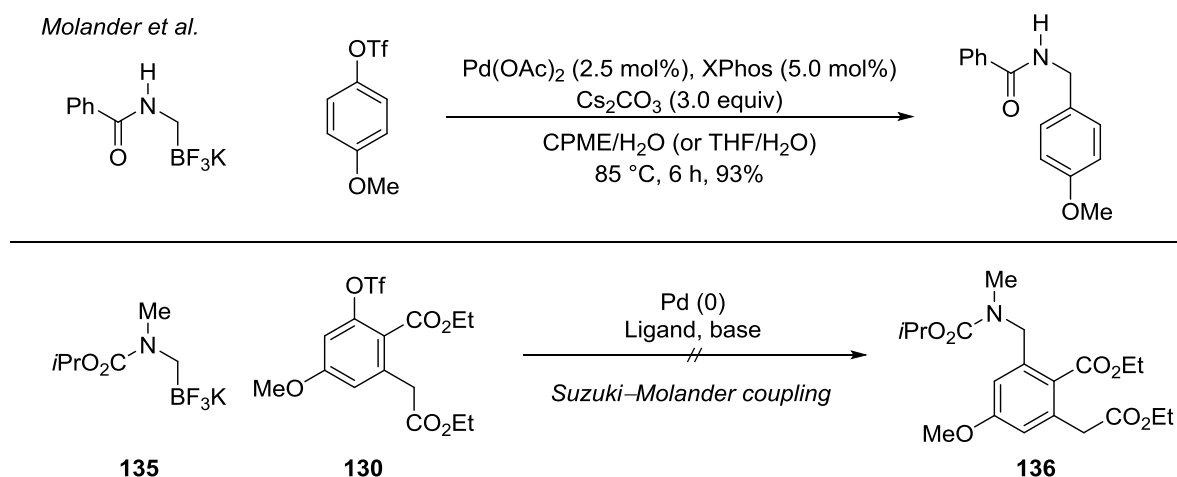


Scheme 41 無水ホモフタル酸 **127** の合成

まず既知のビスシリルエノールエーテル **128**<sup>70</sup>を用いて、Langer らが開発した手法によりフェノール **129**を合成した<sup>71</sup>。このフェノール性水酸基をトリフルオロメタンスルホン化してアリアルトリフレート **130**とした後、テトラビニルすずとの Stille クロスカップリングによりスチレン **131**を合成した<sup>72a, b</sup>。次にこの二重結合部分をオゾン分解することでベンズアルデヒド **132**を得た<sup>73</sup>。このアルデヒドに対して直接窒素官能基を導入すると、隣接するエステルへの巻き込みが起りラクタムとなってしまったため、エステルを先に加水分解してヒドロキシラクトン **133**を合成した<sup>74</sup>。これに対してメチルアミンを用いた還元的アミノ化、続くイソプロピルカルバメート化によってジカルボン酸 **134**を得た。最後に塩化アセチルを用いて脱水環化することにより無水ホモフタル酸 **127**を合成した。得られた無水ホモフタル酸 **127**は加水分解を受けやすいため、精製することなく先の工程に進めることにした。

このようにして目的の無水ホモフタル酸 **127**は得られたものの、工程数が長いという問題点があったので経路の短縮を試みた。そこで参考にしたのが、Molander らによるアリアルトリフレートと N-H-アミドメチルトリフルオロボレートとのクロスカップリングである(Scheme 42 上段)<sup>75a, b</sup>。この手法を用いれば、合成中間体であるアリアルトリフレート **130**から一段階でカルバメート側鎖を導入できると考えた。

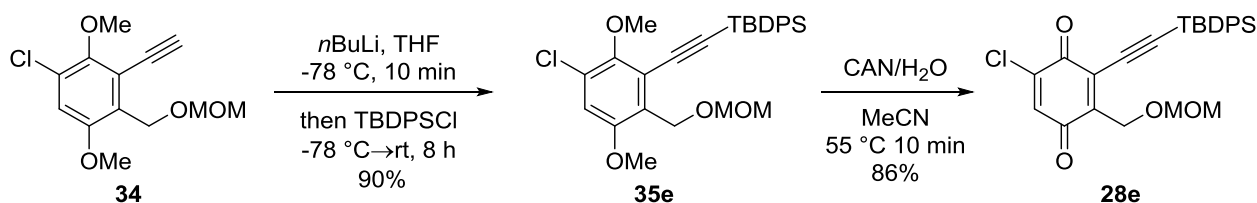
そこで実際に合成したトリフルオロボレート塩 **135**とのクロスカップリングを試みた(Scheme 42 下段)<sup>76</sup>。



Scheme 42 鈴木-Molander クロスカップリング

しかしパラジウム触媒、リガンド、塩基などを検討したものの、ベンジルカルバメート **136** は全く得られず、アリールトリフレート **130** を回収するのみだった。Molander らの報告と異なるのは、トリフルオロボレート塩にアミドメチル基でなくカルバメートメチル基を用いている点、また窒素原子上に酸性度の高いプロトンが存在しないという点である。この基質の微妙な違いが反応にどのような影響を与えているのかについて興味はあるが、**135** 以外の基質でクロスカップリングしても合成経路上の大きなアドバンテージにはならないと判断し、これまでの手法を用いて先の工程に進めることにした。

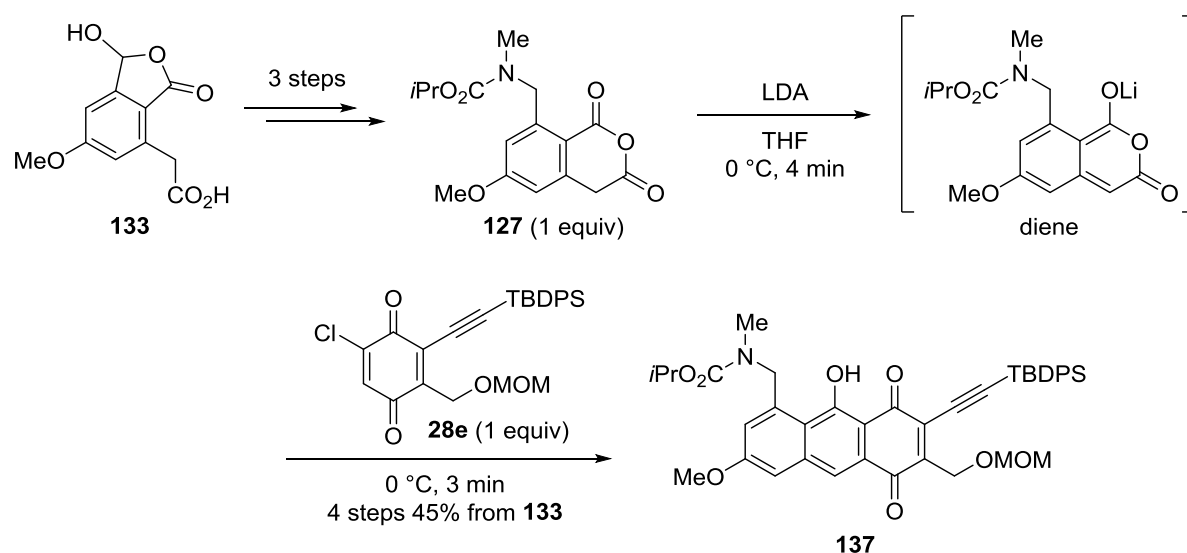
次にラクトナマイシノンの右側セグメントに当たるアルキン末端を TBDPS 基で保護したクロロキノン **28e** を合成した(Scheme 43)。



Scheme 43 クロロキノン **28e** の合成

エチニルベンゼン **34** より末端アルキンを TBDPS 化してシリルエチニルベンゼン **35e** を合成した。続く CAN によるキノンへの酸化は、第一章 Scheme 9 で用いた条件では反応がほとんど進行しなかったが、高温条件で反応させることで、CAN の当量を最小限に抑えながら、収率良くクロロキノン **28e** を合成することができた。

両セグメントが合成できたのでモデル実験と同様の手順にて環化付加反応を行った(Scheme 44)<sup>26</sup>。粗生成物である無水ホモフタル酸 **127** に対して LDA を作用させてジエンとし、クロロキノン **28e** を素早く加えることでアントラキノン **137** をヒドロキシラクトン **133** からの 4 工程収率 45% で合成することができた。なお環化付加は位置選択的に進行しており、位置異性体は見られなかった。

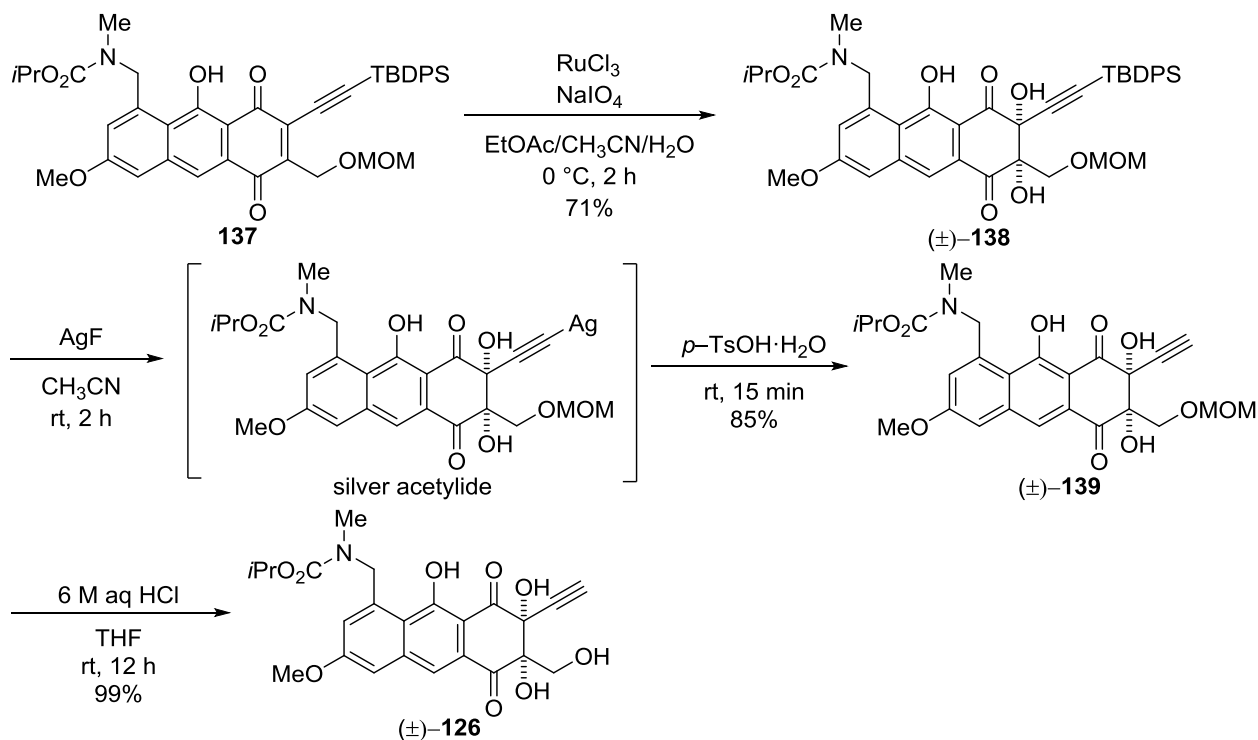


Scheme 44 環化付加反応

## 第三節 ラクトナマイシノンの合成

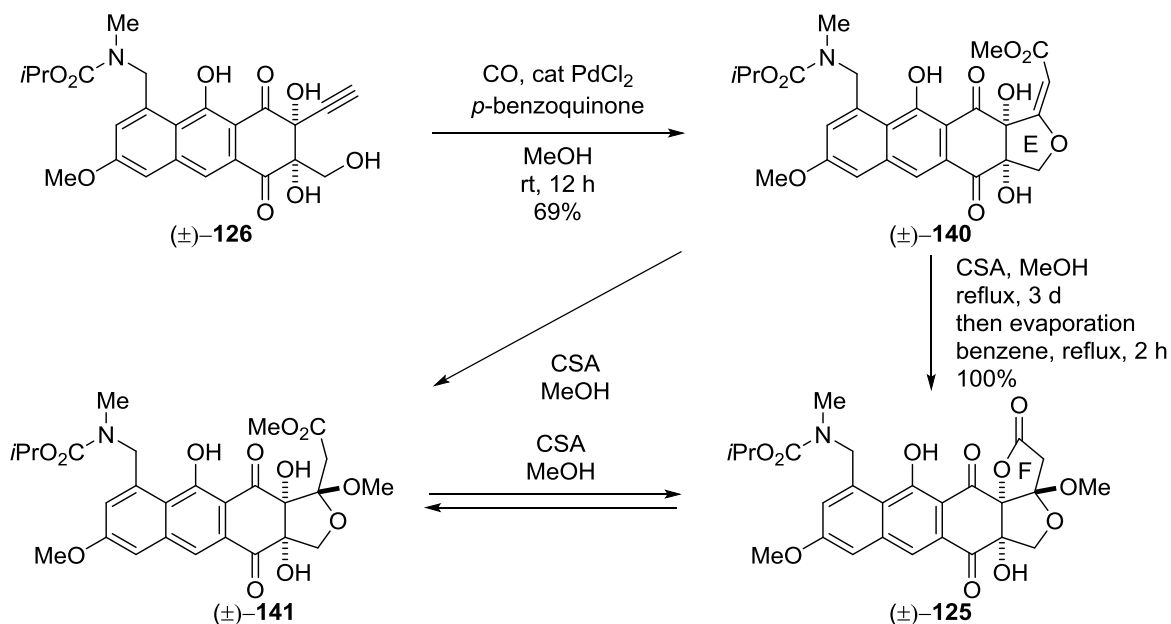
前節で得られたアントラキノンから、最終段階でA環を構築する経路にてラクトナマイシノン(**3**)の合成を目指した。

まずはEF環構築の前駆体であるアルキニルアルコール**126**の合成を行った(Scheme 45)。最初にアントラキノン**137**に対するジヒドロキシ化を行ったところ、アルキン末端をTBDPS基としたことで、第一章のモデル実験と比較して飛躍的に収率が向上し、71%でトリオール**138**が得られた。保護基をかさ高いTBDPS基にすることにより、狙い通りアルキンの副反応を防ぐことができた。次に得られたトリオール**138**に対してTBDPS基の脱保護を試みた。しかし、常法であるTBAFでは、基質が塩基性条件に不安定であり分解が起こった。これ以外にもTBAF/AcOH<sup>77</sup>、HF・Pyなどを用いた脱保護も試みたが、反応はほとんど進行しなかった。そこでKimらの報告を参考にして銀アセチリド経由での脱保護を試みた<sup>78</sup>。Kimらは末端アルキンをTIPS基で保護した基質に対してフッ化銀を作用させ、銀アセチリドを発生させている。この銀アセチリドは弱いプロトン酸によってプロトン化されて末端アルキンを生じる。この反応を今回TBDPS基で保護したアルキン**138**に応用したところ、速やかに茶褐色の銀アセチリドが生じ、これを*p*-トルエンスルホン酸でプロトン化することにより、望む末端アルキン**139**を高収率で得ることに成功した。最後に塩酸によってメトキシメチル基を脱保護し、目的のアルキニルアルコール**126**を得た。また、**138**よりワンポットでのTBDPS基とメトキシメチル基の除去を狙って、生じた銀アセチリドに6 M塩酸を加えてみたが、銀アセチリドのプロトン化がうまく進行せず、**126**は低収率であった。プロトン化剤について検討したが、塩化アンモニウム水溶液や1 M塩酸ではいずれも低収率であり、*p*-トルエンスルホン酸が最も良い収率でプロトン化を与えることが分かった。



Scheme 45 アルキニルアルコール **126** の合成

次にモデルアグリコンの合成と同様の手法にて EF 環の構築を行った(Scheme 46)。

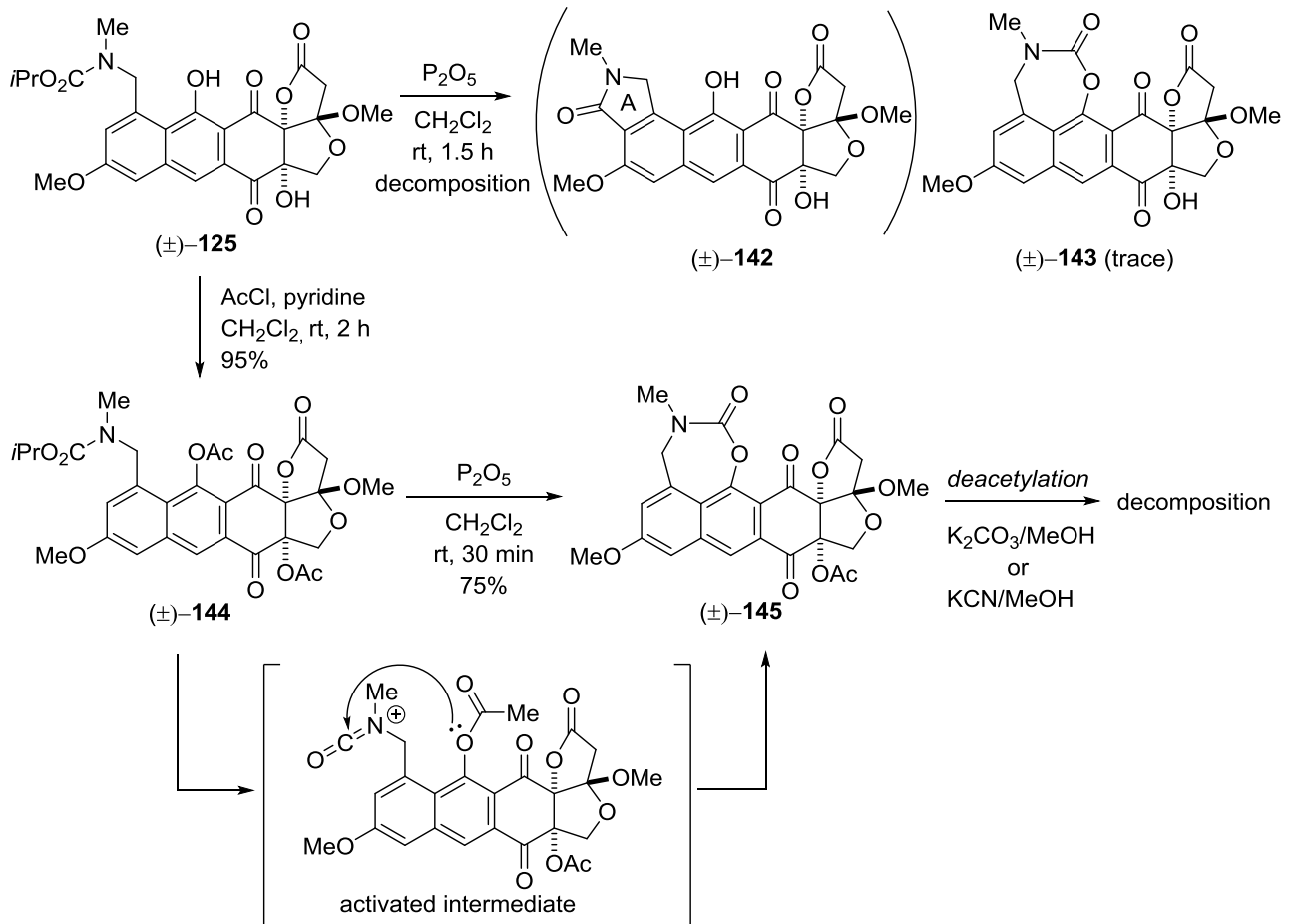


Scheme 46 EF 環の構築

合成したアルキニルアルコール **126** に対して、一酸化炭素雰囲気下、メタノール溶媒中、塩化パラジウムを作用させることでオキシパラデーショとメトキシカルボニル化が一挙に起こり  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステル **140** を得ることができた<sup>25a-c</sup>。なお得られた  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステル **140** は、第一章のモデル実験と同様に単一の幾何異性体として得られた。さらにこの  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステルを酸性メ

タノール中で加熱することで、立体選択的なメタノールの共役付加が進行し、メチルエステル **141** と、その後ラクトン化した **125** の平衡混合物が得られた。そこで、溶媒をベンゼンにして加熱することによりラクトン化させ、BCDEF 環化合物 **125** を合成した。

BCDEF 環を持つ化合物が合成できたので、最後に Bischler-Napieralski 型環化反応を用いた A 環の構築を行った(Scheme 47)。



Scheme 47 Bischler-Napieralski 型環化反応による A 環の構築の検討

得られたイソプロピルカルバメート **125** に対して五酸化二リンを作用させたが、望む **142** は得られず、痕跡量の環状カルバメート **143** が得られたのみで基質が分解してしまった。この分解は2つの遊離の水酸基の影響であると考え、これらを保護したビスアセテート **144** に対して五酸化二リンを作用させたところ、同様の環状カルバメート **145** がほぼ単一の成分で得られた。これらの環状カルバメートは五酸化二リンによって生じた活性中間体に対して、アセテートの酸素が巻き込んだ生成物だと考えた。しかし、いずれにせよ **145** の第3級水酸基のアセチル基の脱保護は困難であり、塩基性条件でも中性条件でも基質が分解してしまった。

この結果から、フェノール性的水酸基の巻き込みを抑えるためには、酸素原子上の電子密度を低下させる必要があり、アセチル基よりもさらに強力な電子求引基で保護する必要があると考えた。一方で第3級水酸基に関しては、より温和な条件下で除去可能な保護基を選択する必要がある。

そこでこれらの問題点を一挙に解決する保護基としてクロロアセチル基に着目した(Figure 9)。クロロアセチル基は塩素が強い電子求引性置換基であるため、フェノール性水酸基に関しては活性中



間体への巻き込みを抑制でき、さらに第3級水酸基であっても弱い塩基性条件下で容易に脱保護できると考えた。

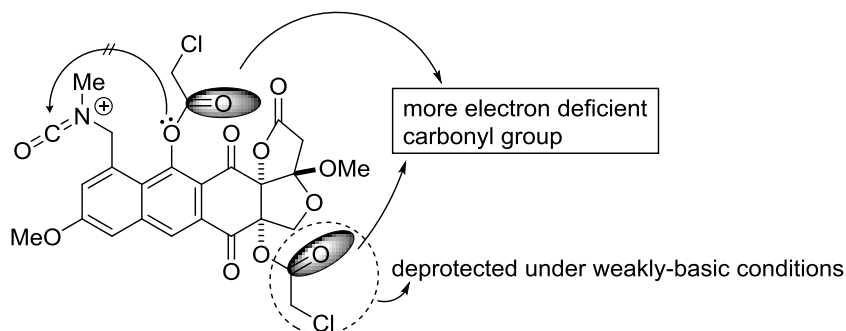
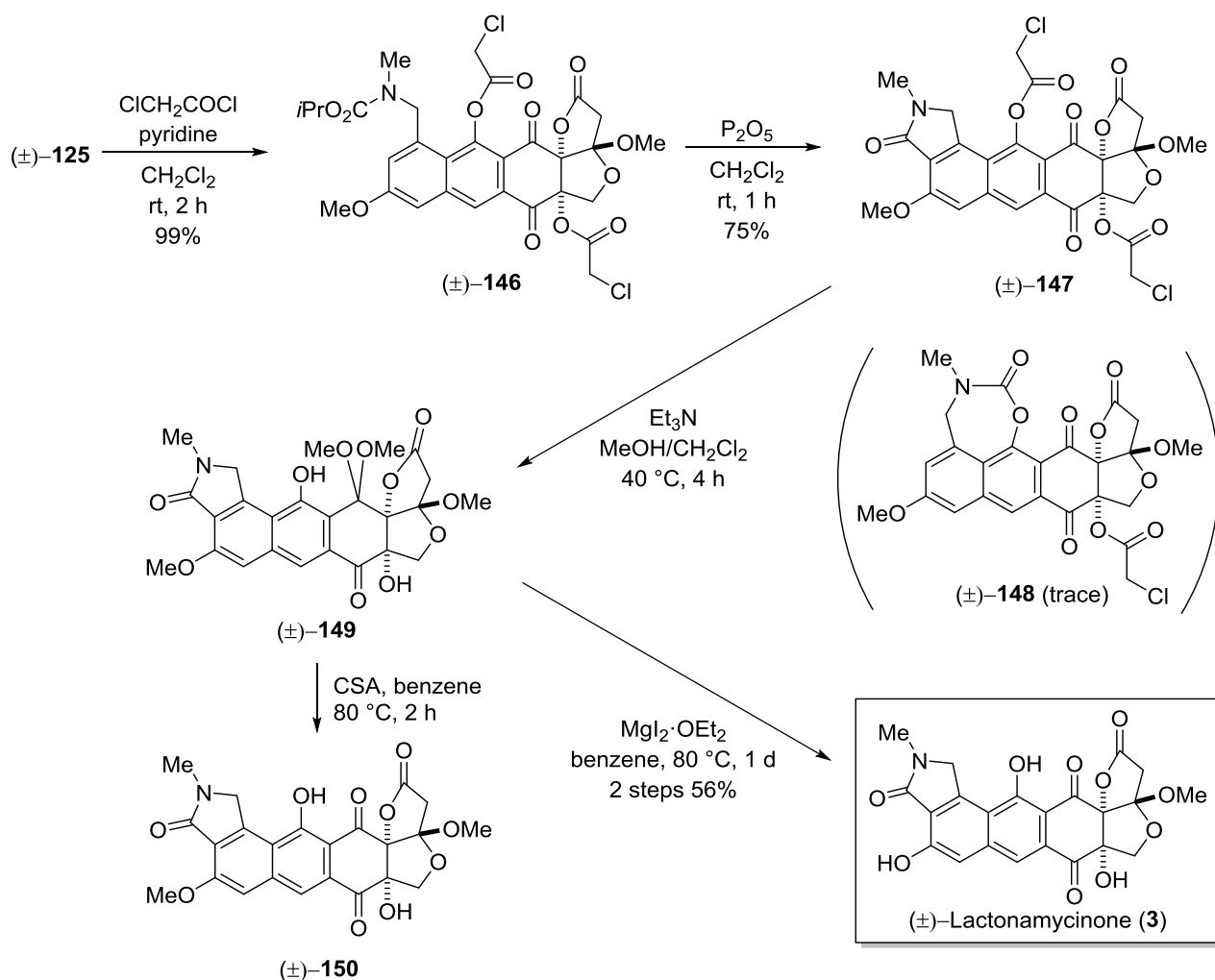


Figure 9 クロロアセテートの性質

実際にクロロアセチル基で保護した基質に対して Bischler-Napieralski 型環化反応を行った (Scheme 48)。



Scheme 48 ラクトナマイシノンの合成

125 の 2 つの水酸基を保護したビスクロロアセテート 146 に対して、五酸化二リンを作用させたところ、狙い通り環化体 147 を 75% という高収率で合成することができた。なおこの基質において

は、Scheme 47 で得られたような環状カルバメート **148** は痕跡量しか得られなかった。続いて2つのクロロアセチル基の脱保護を行った。得られた環化体 **147** を弱塩基性条件(メタノール/トリエチルアミン)に付したところ<sup>79</sup>、2つのクロロアセチル基の除去と同時に、D環の一方のカルボニル基がジメチルケタールとなった**149**が得られた。これを酸性条件で処理すると望むケトン**150**が得られることが分かったが、このケトンは溶解性が非常に悪く扱いにくいことが分かった。そこで取扱い易いジメチルケタール**149**を利用することにし、このケタールにヨウ化マグネシウムを作用させたところ<sup>80</sup>、メチル基の脱保護とジメチルケタールの除去が同時に起こり、ラクトナマイシノン(**3**)の合成を達成することができた。

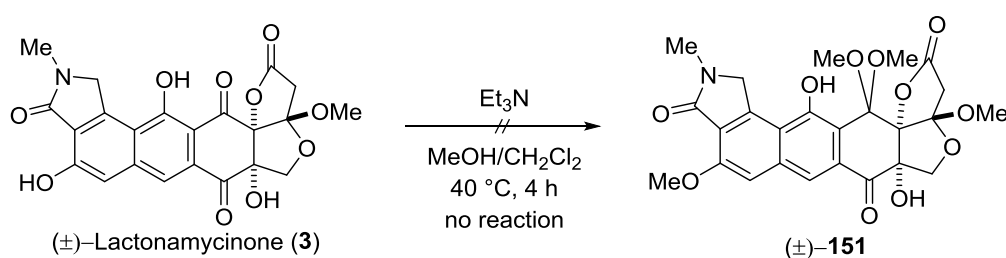
以上、A環を合成の終盤にて構築する経路を採用することで、イソインドリノンの酸化や、溶解性の問題を避けつつ、効率的に、さらに再現よくアグリコン部分を合成することができた。実際に本経路では250 mgのラクトナマイシノンを合成することができた。

ところで、Scheme 48 においてクロロアセチル基の脱保護の際に、D環の一方のカルボニル基が選択的にジメチルケタールに変換されるという反応が起こった。この反応について次節で検討を行い、反応機構について考察した。

#### 第四節 ナフトキノンの選択的ジメチルケタール化

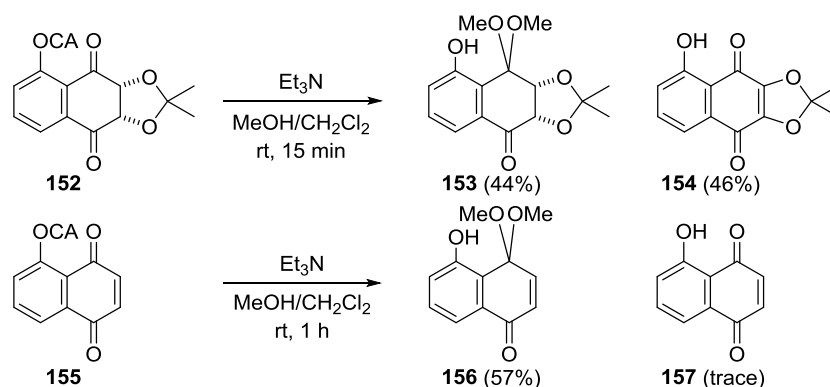
本反応の基質一般性について検討を行った。この反応がラクトナマイシノンの骨格によるものならば、それはラクトナマイシノンが持つ生物活性に大きく関係することが予想される。一方で、基質汎用性があれば、酸化度の高いポリケチド類の合成に用いることができる優れた手法になり得ると考えた。

合成したラクトナマイシノン(**3**)をジメチルケタール化の条件にふした。しかし、対応するジメチルケタールは全く得られず、基質はこの条件に安定であった(Scheme 49)。



Scheme 49 ラクトナマイシノン(**3**)のジメチルケタール化

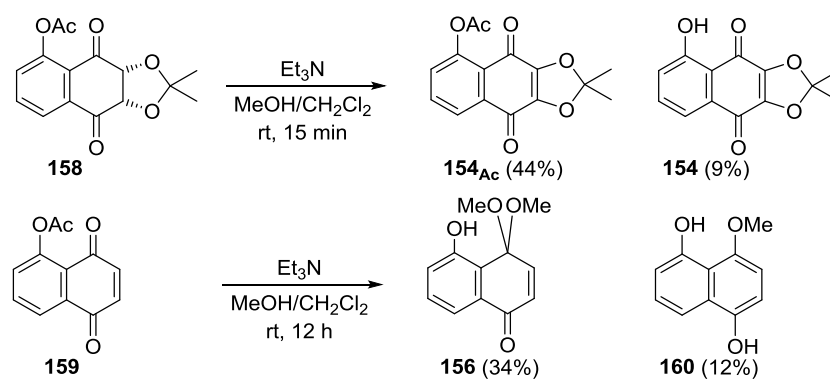
この結果から、ジメチルケタール化が進行するためには、フェノール性水酸基のエステル化が必須だと考えられた。そこで次に、フェノール性水酸基をクロロアセチル基で保護した以下の単純な基質に対してジメチルケタール化を試みた(Scheme 50)。



Scheme 50 ナフトキノン類に対するジメチルケタール化

するとアセトニド **152** を基質に用いた時、ジメチルケタール化が進行した **153** が得られた。しかしクロロアセチル基の脱保護と、ハイドロキノンへの芳香化の後に空気酸化が進行した **154** も同程度得られた。この結果から、本反応はラクトナマイシンに起こる特有の反応ではなく、クロロアセチル基で保護されたフェノール性水酸基の隣接位に、ケトンが配置されていることが必要条件であることが分かった。続いて、ナフトキノン **155** についても反応を試みたところ、57%の収率でジメチルケタール **156** が得られた。なおクロロアセチル基が脱保護された **157** はほとんど得られなかった。

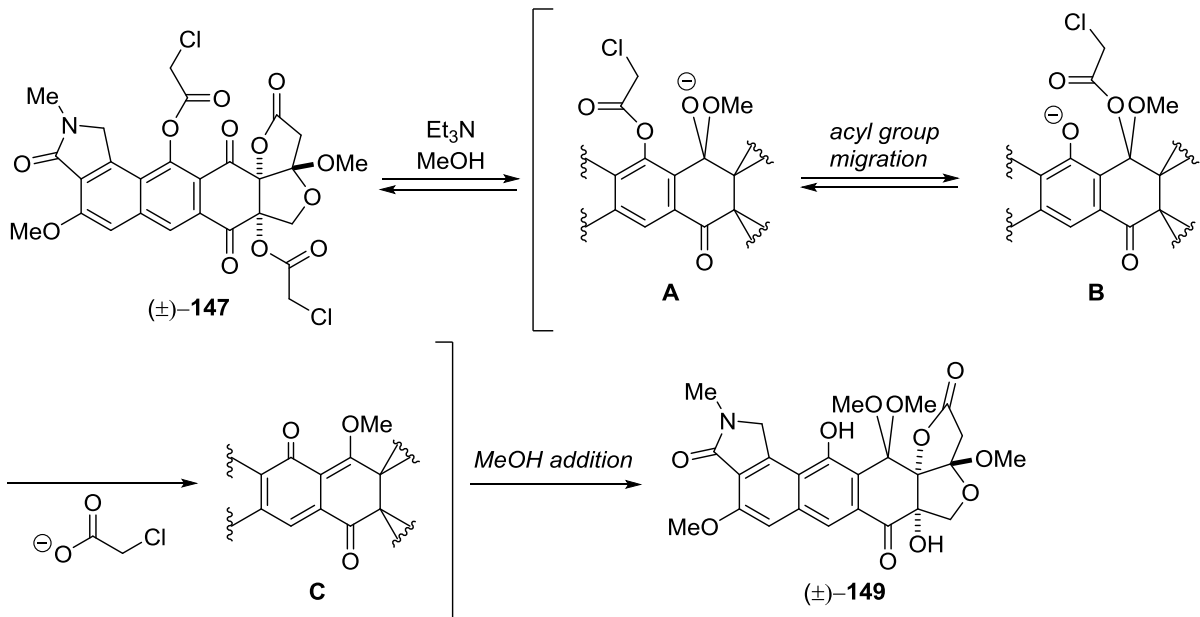
次にフェノール性水酸基の保護基をアセチル基とした基質について同様の反応を試みた(Scheme 51)。



Scheme 51 アセチル体に対するジメチルケタール化

アセトニド **158** を基質として用いた場合は、芳香化と空気酸化が即座に進行して **154<sub>Ac</sub>** が得られ、またアセチル基の脱保護も進行した **154** も得られたが、ジメチルケタールを得ることはできなかった。一方でナフトキノン **159** を用いたときは、目的化合物 **156** が得られるもののクロロアセチル基を用いた時より低収率となり、副生成物としてキノンが還元された **160** が得られた。おそらくトリエチルアミンからの電子移動によって、キノンが還元を受けた化合物だと考えている<sup>81</sup>。

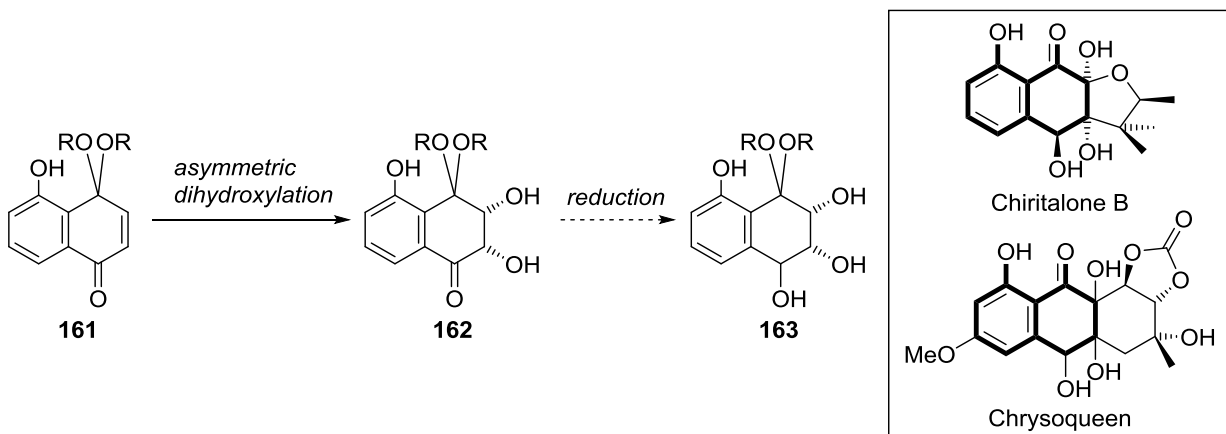
以上の結果を踏まえて、ジメチルケタール化の反応機構について考察した(Scheme 52)。



Scheme 52 ナフトキノン類に対するジメチルケタール化

まず **147** のケトン部分に、弱塩基性条件下でメタノールが作用して **A** となり、生じた酸素アニオンに即座にクロロアセチル基が転位することにより **B** となる。これは、一旦フェノールからの電子の押し出しによってクロロ酢酸が脱離して **C** となるが、最後にメタノールが共役付加してジメチルケタール **149** へと収束すると考えられる。クロロアセテートの場合と比較して、アセテートを基質として用いたとき低収率となったのは、アセチル基の求電子性が弱く、アシル基の転位(A→B)が進行しづらいためであると考えられる。

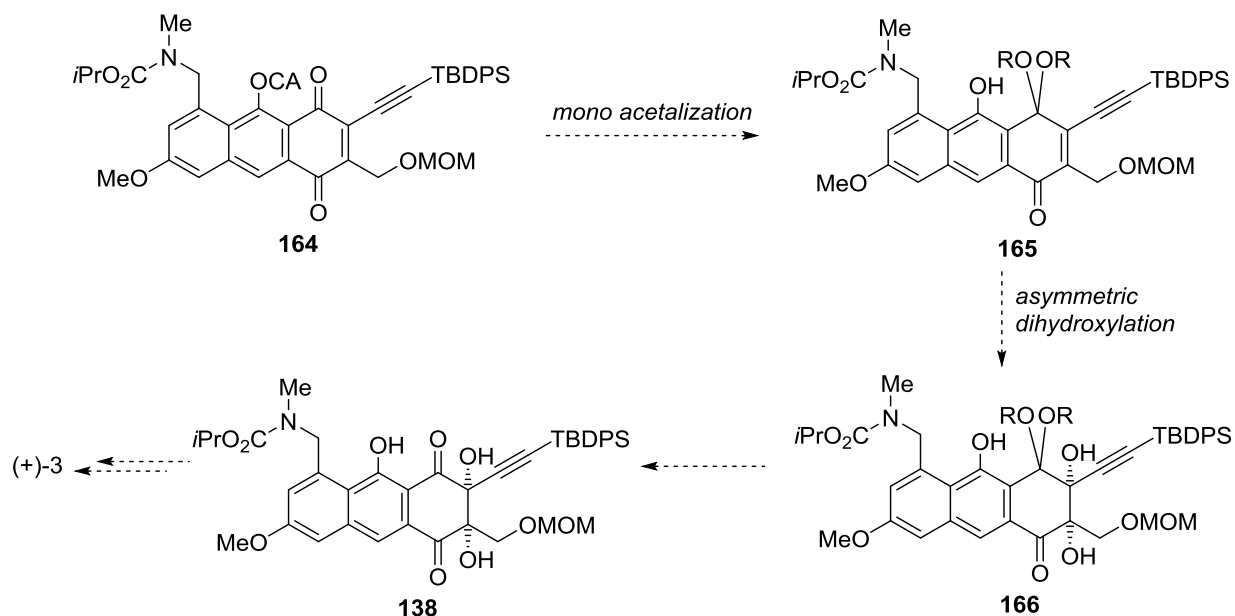
まだ検討の余地はあるが、ひとまずナフトキノン類の二つのカルボニルを、隣接するアシル基を利用してケタールへと変換し、それぞれ区別することができた。このようにして得られるキノンモノケタールには様々な利用価値があると考えている。例えば、当研究室で行っているキノンモノケタールへの不斉ジヒドロキシ化反応を組み合わせれば<sup>82</sup>、得られたケトン **162** を還元することでトリオール **163** を不斉合成できる。最後にこのモノケタール部分を除去すれば、チリタロン<sup>83</sup>やチリソクィーン<sup>84</sup>などの高度に酸素官能基化されたシクロヘキサノン部分の、効率的合成に応用できる可能性がある(Scheme 53)。



Scheme 53 トリオール **163** の合成計画とその関連天然物

### 第三章 ラクトナマイシノンの合成

またラクトナマイシノンの合成に適用し、クロロアセテート **164** をモノケタール化した **165** に対して不斉ジヒドロキシ化すれば、**166** を経由して、ラクトナマイシノン(**3**)へ誘導可能なトリオール **138** を不斉に合成することができると考えられる(Scheme 54)。キノンモノアセタール **165** に対するジヒドロキシ化は、電子が欠乏した二重結合を持つキノン **137** へのジヒドロキシ化(Scheme 45 参照)に比べて有利であり、かつ不斉リガンドの基質の認識も生じ易くなると考えられる。



Scheme 54 ラクトナマイシノン(**3**)の不斉合成案

第四章 ラクトナマイシン類の全合成

第一節 第3級水酸基への配糖化

ラクトナマイシンの全合成に向けて、残る課題は第3級水酸基への配糖化である。このようにかさ高いアルコールと高度にデオキシ化された糖とが連結した構造は、いくつかの重要な生理活性天然物の構造中にもみられる。中でもロマイビチシン A<sup>85a, b</sup>、ビネオマイシン B<sub>2</sub><sup>86a, b</sup>は代表的な化合物であり、多くの研究者によって合成研究がなされてきたものの、その合成例は戸嶋らによるビネオマイシン B<sub>2</sub>の全合成のみである(Figure 10)<sup>86c</sup>。

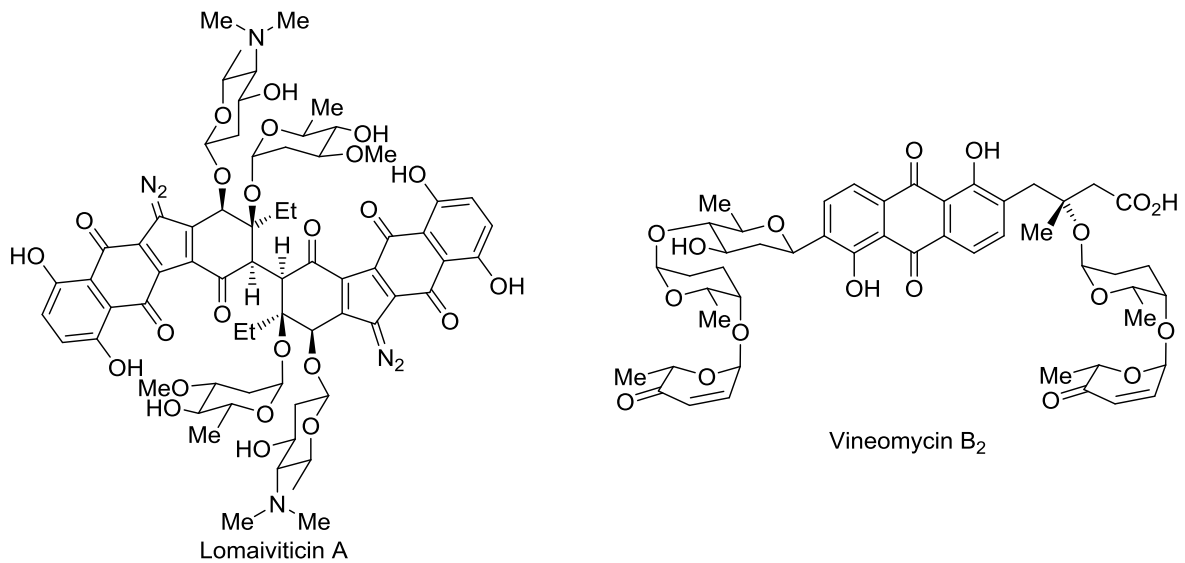
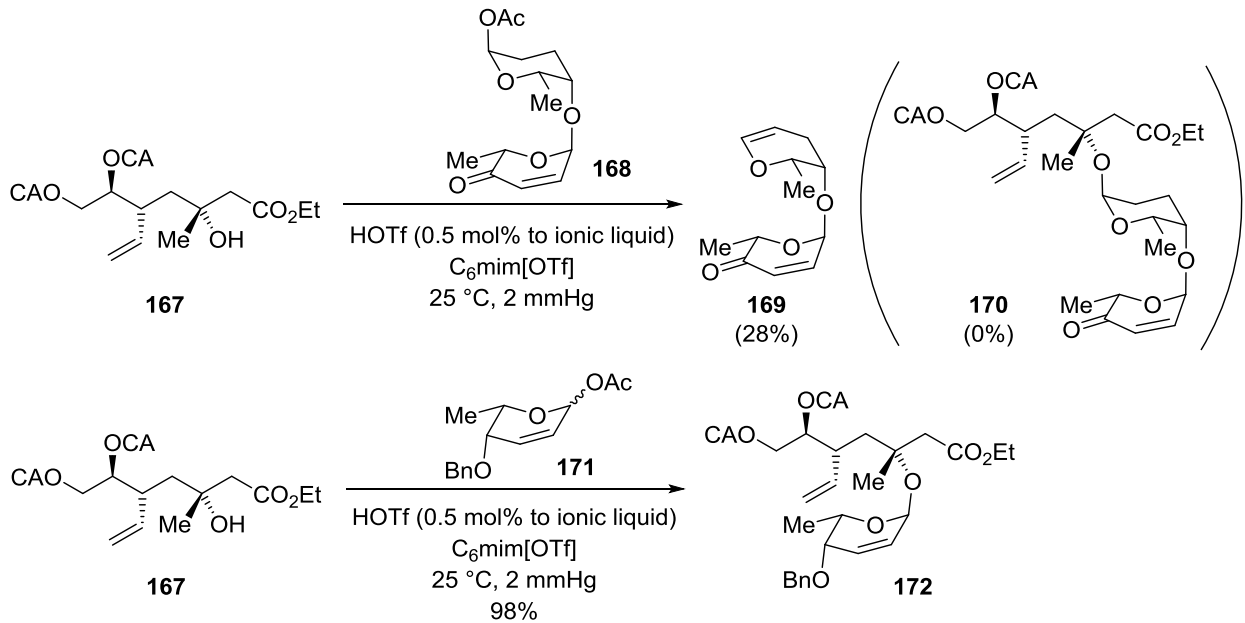


Figure 10 第3級水酸基に糖が結合した天然物

一般的に、2-デオキシ糖などの高度にデオキシ化された糖を用いた配糖化は、例えかさ高いアルコールとの配糖化でなくとも、以下の点で難しいとされている。一つ目は2位の水酸基による電子求引効果が得られないため、酸性条件下でグリコシル結合の異性化や、開裂が起こりやすいことである。そのためグリコシル化の条件は限定され、比較的温和な条件でも反応が進行するものを選ばなければならない。二つ目は配糖化で活性化された際のオキソカルベニウムイオンの2位での脱プロトン化によってグリカルになりやすい点である<sup>87a-c</sup>。これは基質によっては無視できない程の副反応となり得るが、溶媒効果によって抑制できる場合もある<sup>87b</sup>。そして三つ目は、これが場合によっては最大の問題となるが、配糖化の立体選択性が発現しづらいという問題である。つまり、隣接基からの関与が受けられないのでアノマー効果が支配的となり、基本的には $\alpha$ 配糖体が優先して得られる<sup>88</sup>。この三つ目の問題点はラクトナマイシンの合成においてはむしろ好都合であり、反応基質や条件に特別な変化をつけなくとも $\alpha$ 配糖体を優先的に合成できる可能性が高い。

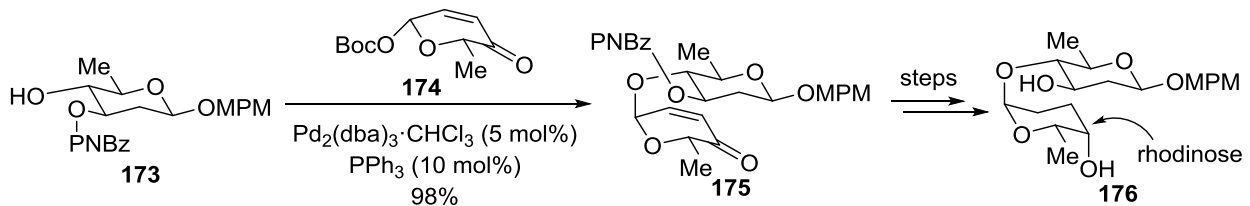
このような2-デオキシ糖の潜在的問題を克服するために様々な配糖化法が開発されてきた。戸嶋らはビネオマイシン B<sub>2</sub>の合成において、かさ高い第3級アルコール **167** とロジノシルアセテート **168** の配糖化を行った(Scheme 55)<sup>87d</sup>。しかしながら、望む配糖体 **170** は得られず、活性化された際のオキソカルベニウムイオンから脱プロトン化が起こったグリカル **169** が得られた。そこで、戸

嶋らは独自に開発した 2,3-不飽和糖 **171** を用いた配糖化を試み、温和な条件で高収率かつ高立体選択的に配糖体 **172** を得ることに成功している。**172** は環内二重結合部分を還元すればロジノースユニットとなる。



Scheme 55 戸嶋らによる 2,3-不飽和糖 **171** を用いた配糖化

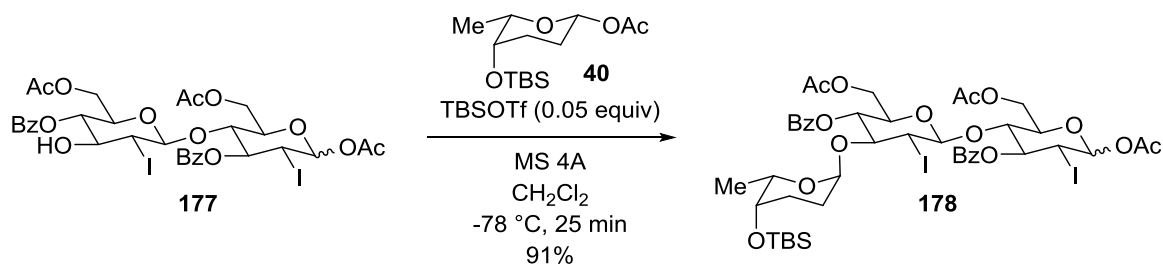
また O'Doherty らもビネオマイシン B<sub>2</sub> の合成において、ユニークな手法でロジノースユニットの導入に成功している(Scheme 56)<sup>89</sup>。彼らはパラジウム触媒によるグリコシル化を鍵反応として、2級アルコール **173** に対して一旦ロジノース前駆体となる不飽和ケトン **174** を導入して **175** を合成した後、各種官能基を変換することによりロジノースを含む二糖 **176** を合成している。



Scheme 56 O'Doherty らによる不飽和ケトン **174** を用いた配糖化

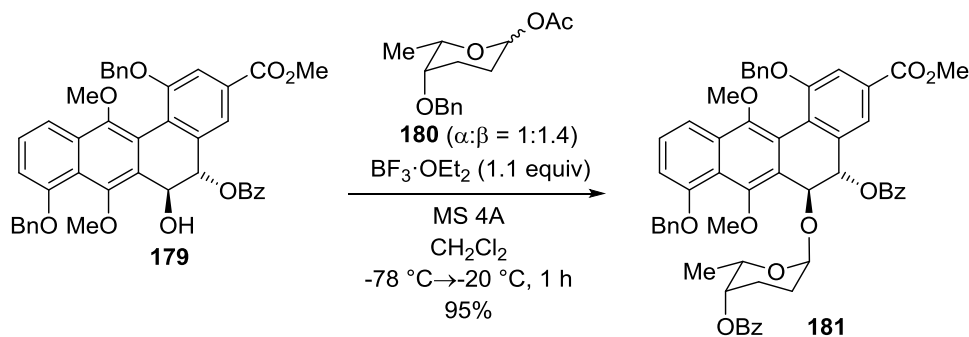
これ以外にも 2-デオキシ糖の問題点を回避しながら配糖化させる手法はいくつか存在する<sup>88, 90</sup>。これらの手法では、温和な条件下で反応が進行する一方で、配糖化させるのは 2-デオキシ糖前駆体であるため、配糖化後に官能基を変換して目的の 2-デオキシ糖へと誘導しなければならない。

これとは対照的に、直接的に 2-デオキシ糖を配糖化させる手法も数例報告されている。先述したが、この場合は 2 位からの隣接基関与がないのでアノマー効果が支配的となり、 $\alpha$  配糖体が優先して得られる。Roush らはランドマイシンの糖鎖合成において、二糖 **177** への L-ロジノース **40** の配糖化の際、低温下で触媒量の TBSOTf を作用させると高収率で配糖体 **178** が得られることを報告している(Scheme 57)<sup>91</sup>。得られた配糖体は  $\alpha$  体のみであり、熱力学的支配による生成物だと考えられる。



**Scheme 57** Roush らによる L-ロジノースアセテート **40** を用いた配糖化

また鈴木らも TAN-1085 の全合成においてアグリコン **179** の 2 級水酸基への L-ロジノースアセテート **180** の配糖化を報告している(Scheme 58)<sup>92</sup>。当量の三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を活性化剤として配糖化を行い、**181** を高収率で得ることに成功しており、この場合も  $\alpha$  配糖体のみが選択的に得られている。



**Scheme 58** 鈴木らによる L-ロジノースアセテート **180** を用いた配糖化

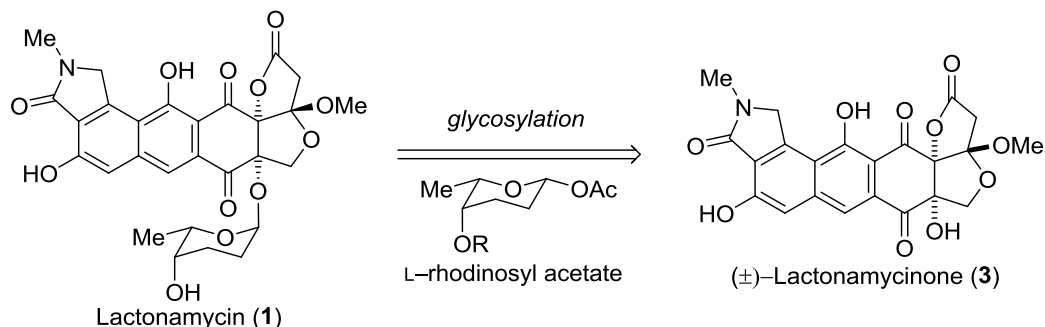
直接的な配糖化の場合、これまでにも示したように糖供与体としてはアセチル化糖が用いられることが多い。この理由は定かではない、というのも現代の一般的な配糖化では、アセチル化糖などの代替法としてイミデート法やチオエーテルを用いた手法が主流となってきているからである<sup>93</sup>。Schmidt らによって開発されたイミデート法は、非常に高い糖供与体としての能力を有しており、触媒量の活性化剤で配糖化が進行するところに大きな利点がある<sup>94a-c</sup>。一方、Ferrier らによって初めて用いられたチオエーテルの配糖化は、当量以上の活性化剤を用いなければならないのが難点だが、ソフトな求電子剤を活性化剤とすることで選択的に反応させることが可能である<sup>95a-c</sup>。またチオエーテル部分は他の活性化剤には反応しないため、アノマー位の保護基としての利用価値も高い。竜田らは Scheme 4 で説明した通り、チオエーテルを用いることでラクトナマイシンの DEF 環部分への配糖化に成功している。

これら様々な選択肢がある中で、当研究室ではアセチル化糖によるグリコシル化を選択した。これはアセチル化糖が非常に容易に合成できること、また化学的安定性も高く取扱い易いことが期待できるからである。第一章では、実際にこの手法を用いてモデルアグリコンの込み合った第 3 級水酸基への配糖化に成功した(Scheme 14 参照)。従って、ラクトナマイシンもモデル実験と同様の手法を用いて、ラセミ体のラクトナマイシノン(**3**)に対して、光学活性なロジノシルアセテートを配糖化させた後、ジアステレオマーを分離して得られると考えた(Scheme 59)。しかし、Figure 10 (P. 61) に示した天然物のように、多官能基化されたアグリコンへの配糖化になると、様々な官能基が密集



## 第四章 ラクトナマイシン類の全合成

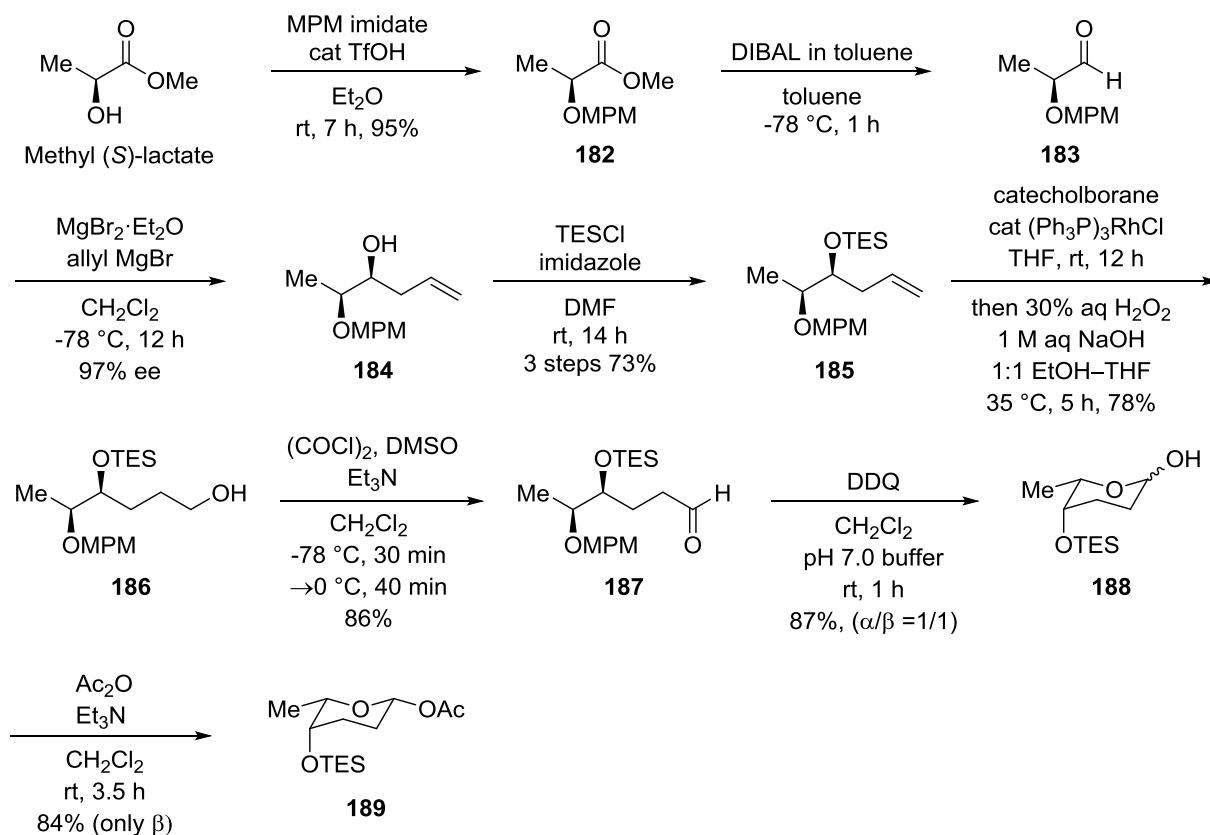
する中で選択的に目的部分を活性化させなければならないことや、反応基質や生成物の安定性を考慮しなければならないことなど多くの課題が残されている。



**Scheme 59** ラクトナマイシン(1)の合成計画

### 第二節 L-ロジノシルアセテートの合成

ラクトナマイシンの全合成に向けて、その糖部分の合成を行った。第一章で説明したモデルアグリコンへの配糖化では TBS 基で保護された糖を用いていたが、この脱保護は塩基性条件下において加熱が必要であり、その過酷な条件により配糖体の一方は分解してしまった(Scheme 14 参照)。そこで今回は、塩基性条件に不安定な A 環部分を含むことも考慮して、より脱保護が容易な TES 基で保護した L-ロジノシルアセテート **189** を合成することにした(Scheme 60)。なお **189** の合成は、Roush らによって確立された手法に従って合成を進めたが<sup>34</sup>、一部改良を加えた。



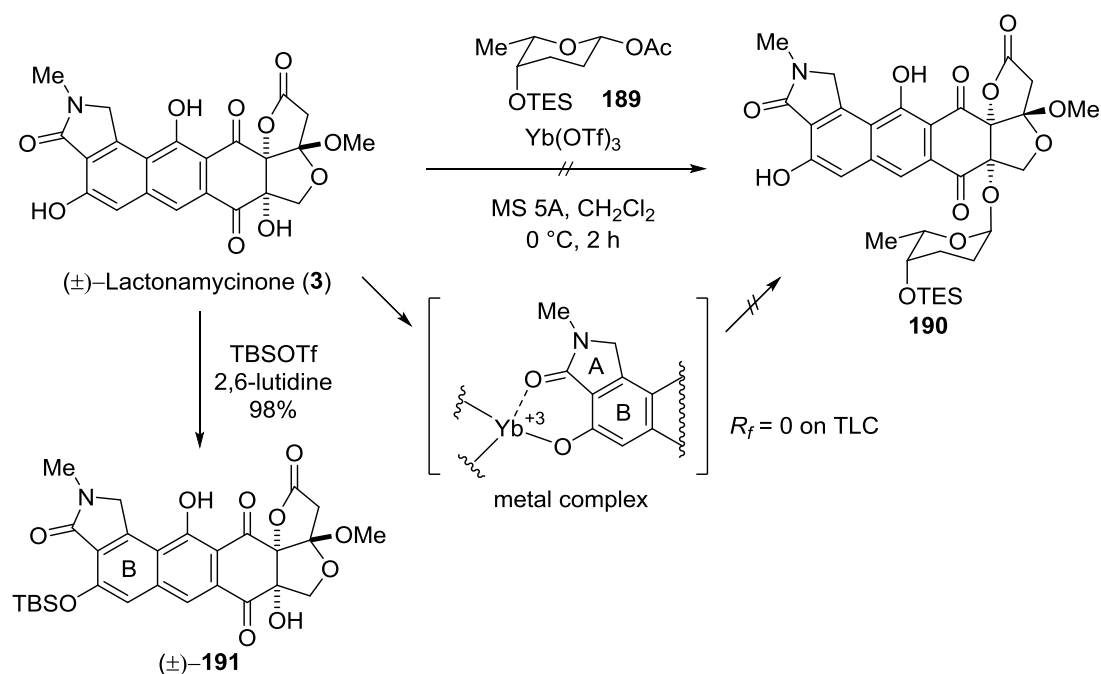
**Scheme 60** L-ロジノシルアセテート **189** の合成

## 第四章 ラクトナマイシン類の全合成

市販の(*S*)-乳酸メチルを出発原料として、水酸基を保護してMPM エーテル **182** とした後、DIBAL還元によってアルデヒド **183** を合成した。Roush らはこのアルデヒドに対して、アリルトリブチルすずを用いたアリル化反応を行いアリルアルコール **184** を合成しているが、すず試薬の毒性の高さから、大量合成には適していないと考えた。そこで Mulzer らの条件を参考に<sup>96</sup>、臭化マグネシウム存在下で臭化アリルマグネシウムを付加したところ、反応はキレーションコントロールで進行し、望む立体化学のアリルアルコール **184** を 9:1 のジアステレオ選択性で合成できた。なお、この一連の過程において光学純度が損なわれていないことをキラル HPLC によって確認している<sup>97</sup>。この段階ではジアステレオマーの分離は困難であったが、アルコール **184** の水酸基を保護して TES エーテル **185** にすることでシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離することができた。続いて、得られた TES エーテルのヒドロホウ素化を行った。Roush らが報告した 9-BBN を用いた手法では望むアルコール **186** は低収率であったが、Wilkinson 触媒とカテコールボランを組み合わせたヒドロホウ素化を行うことで一級アルコール **186** を良い収率で合成することができた<sup>98</sup>。これを Swern 酸化によってアルデヒド **187** にした後、DDQ を用いて MPM 基の除去を行うことでヘミアセタール **188** とした。最後にヘミアセタールをアセチル化することで L-ロジノシルアセテート **189** を合成した。

### 第三節 ラクトナマイシンの全合成

合成したラクトナマイシノン(**3**)と L-ロジノシルアセテート **189** との配糖化を行った(Scheme 61)。

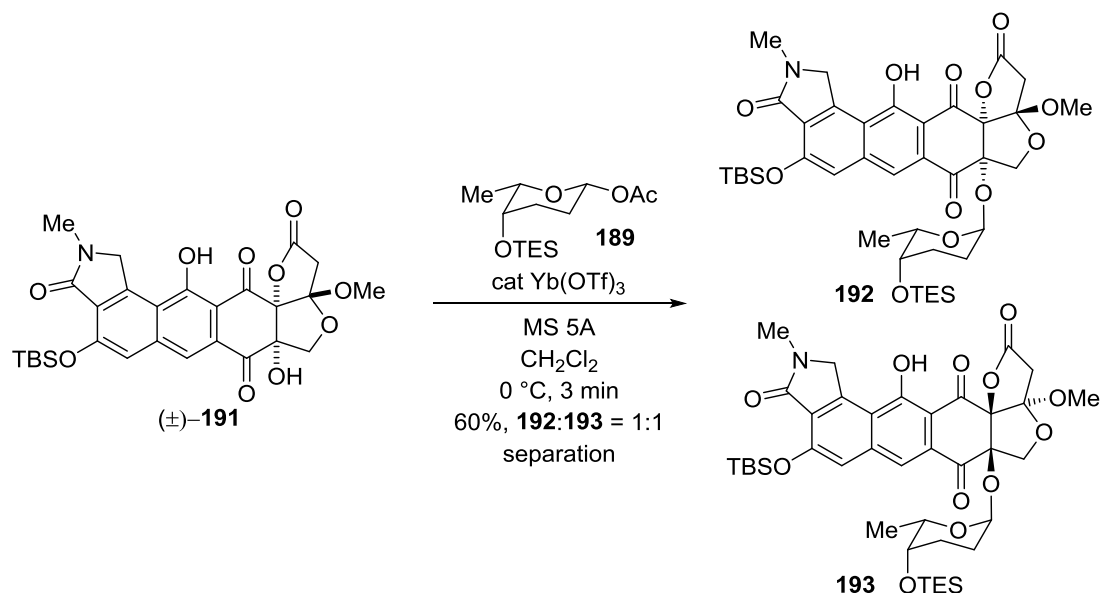


Scheme 61 ラクトナマイシノン(**3**)への配糖化

まず第一章で示したモデル実験を参考にして、ラセミのラクトナマイシノン(**3**)とロジノシルアセテート **189** の混合溶液中に Yb(OTf)<sub>3</sub> を加えてみたが、TLC 上原点の難溶性の黄色い固体が析出し

てくるのみであった。この黄色い固体は単離後に、酸性条件で処理すると **3** が得られたことから、上図のように AB 環部分にイッテルビウムが錯体を形成したと考えている<sup>99</sup>。またルイス酸を Sc(OTf)<sub>3</sub> に変えても同様の傾向が見られた。そこで B 環水酸基の保護を検討したが、C 環のフェノール性水酸基と三級水酸基が共存する中で選択的に保護しなければならないこと、また **3** の持つ溶解性の悪さがこの反応を一層困難にしていた。実際 Danishefsky らは、**3** に対してアセチル化を行っているが、全ての水酸基が区別なくアセチル化されたトリアセテートが得られている<sup>18d</sup>。著者は、選択的な保護と、糖部分の TES 基と同時に脱保護可能な保護基として TBS 基を選択した。しかし反応を行ってみると、その溶解性の悪さからか、通常反応条件 (TBSOTf; 2 当量、2,6-ルチジン; 4 当量) においてはほとんど望む保護体を得ることはできなかった。そこで TBSOTf および 2,6-ルチジンを大過剰量 (各 10 当量) 加えてみたところ、高収率で望む TBS ラクトナマイシノン **191** を合成することができた。これは過剰に加えた試薬が **3** の溶媒への溶解性を向上させた結果だと考えている。なおこの反応条件では、C 環のフェノール性水酸基や、第 3 級水酸基が保護された生成物は得られていない。

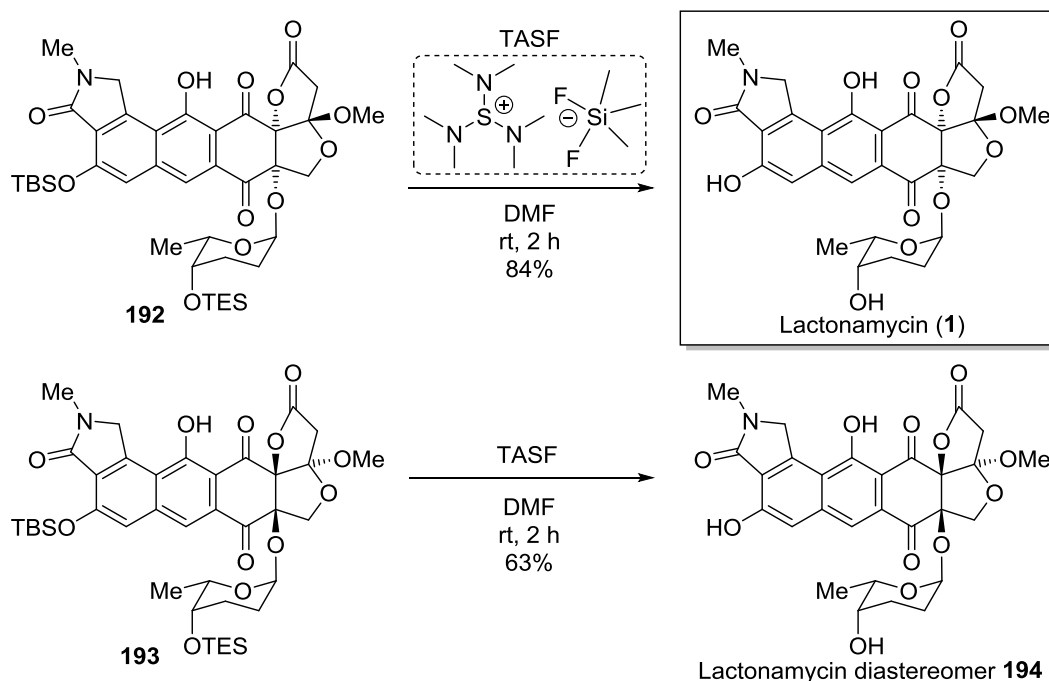
続いて得られた TBS ラクトナマイシノン **191** に対して配糖化を行った。(Scheme 62)。



Scheme 62 TBS-ラクトナマイシノン **191** への配糖化

最初はモデル実験を参考にして、**189** を 2 当量用いて反応を行ったが、ほとんど反応は進行せず、Yb(OTf)<sub>3</sub> による **189** の分解が見られるのみであった。そこで次に、10 当量の **189** を用いて反応を行った。その結果、TLC 上で新たな生成物を確認することはできるものの、時間経過と共に生成物が消失していくことが観測された。そこで反応時間を検討したところ、3 分という短時間で反応を終了させることで、生成物の分解なく粗生成物を得ることができた。得られた配糖体の精製は、過剰に用いた糖および糖由来の分解物のためにシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離は非常に困難であったが、合成吸着剤 HP-20 にラクトナマイシノン由来の物質を吸着させる手法にて糖由来成分と分離することができた。最後にシリカゲルカラムクロマトグラフィーによってジアステレオマーを分離して、α-配糖体 **192** および **193** を得ることに成功した。

最後にこれらの配糖体の脱保護を行った (Scheme 63)。



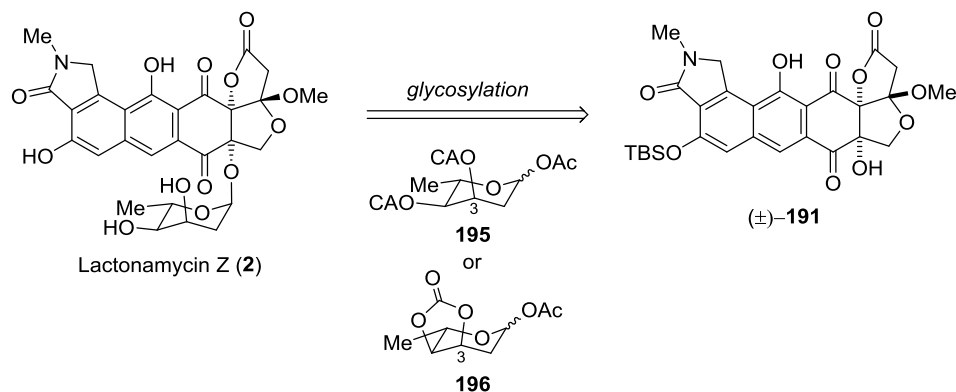
まず配糖体 **192** に対して、室温下 TBAF を用いて反応を行ったが、やはり塩基性条件に弱い A 環部分の影響で相当量の分解が見られた。そこで弱酸性条件である HF·Py を用いて脱保護を試みたが、今度はグリコシル結合が開裂してラクトナマイシノン(3)が得られてしまった。そこで中性に近い条件で脱保護可能な TASF を用いて反応を行ったところ<sup>100</sup>、高収率で脱保護でき、得られた化合物の各種スペクトルデータは天然由来のラクトナマイシン(1)と非常によい一致を示した。一方、配糖体ジアステレオマー**193** に対しても同様の条件を用いることで脱保護体 **194** を得ることはできたが、これはラクトナマイシンとはスペクトルデータが一致しなかった。この結果から、**192** は天然型アグリコンを持つ配糖体で、**193** は非天然型アグリコンを持つ配糖体であることが分かり、ラクトナマイシン(1)と同時に、ラクトナマイシンジアステレオマー**194** も合成することができた。

このように、一般的に困難とされる第 3 級水酸基への配糖化を、最終工程で行うことに成功し、ラクトナマイシン Z (2)を含めた幅広い糖類縁体合成への道を切り開くことができた。

#### 第四節 L-ジギトキソースアセテートの合成とその配糖化

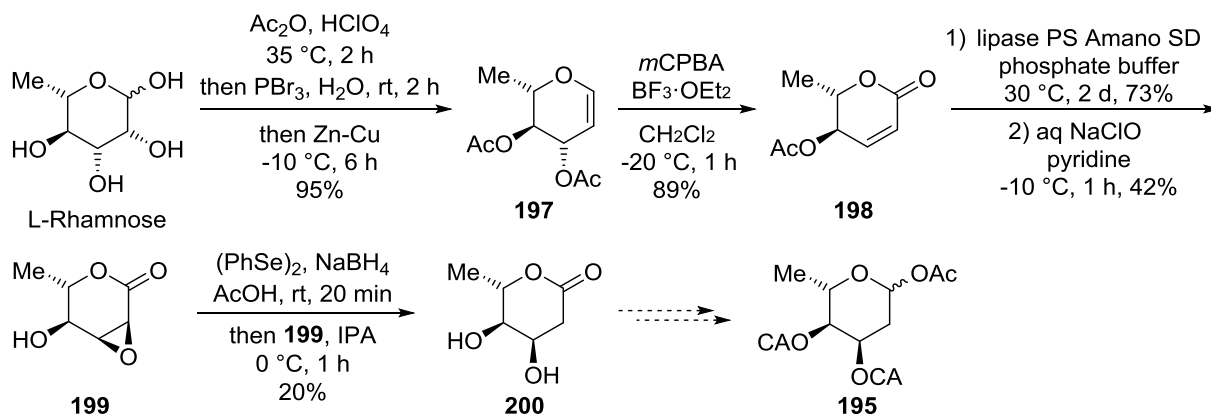
第三節の結果を受けて、同様の手法にてラクトナマイシン Z (2)の全合成を目指した(Scheme 64)。前節のラクトナマイシンの配糖化に倣って、糖供与体はアセチル化糖にした。一方で、二つの水酸基はこれまで用いていた TES エーテルではなく、より立体障害が少ないクロロアセテートにした **195** や、環状カーボネートにした **196** を視野に入れて合成を進めることにした。これは 3 位アキシシャル配置の水酸基が、配糖化の際に立体障害となることを懸念したからである。そこで糖部分であるジギトキソースアセテートの合成に着手したが、第一章で述べたようにラクトナマイシン Z は、糖部分の相対立体配置が明らかにされているのみで、糖の絶対立体配置も、さらにはラクトナマイ

シノンとの相対立体配置すら分かっていなかった。そこでひとまず、ラクトナマイシンの糖部分はL-ロジノースであることを参考にして、L-ジギトキソース誘導体を合成することにした。



Scheme 64 ラクトナマイシン Z (2)の合成計画

L-ジギトキソース誘導体の合成は Zhang ら手法を参考にした(Scheme 65)<sup>101</sup>。



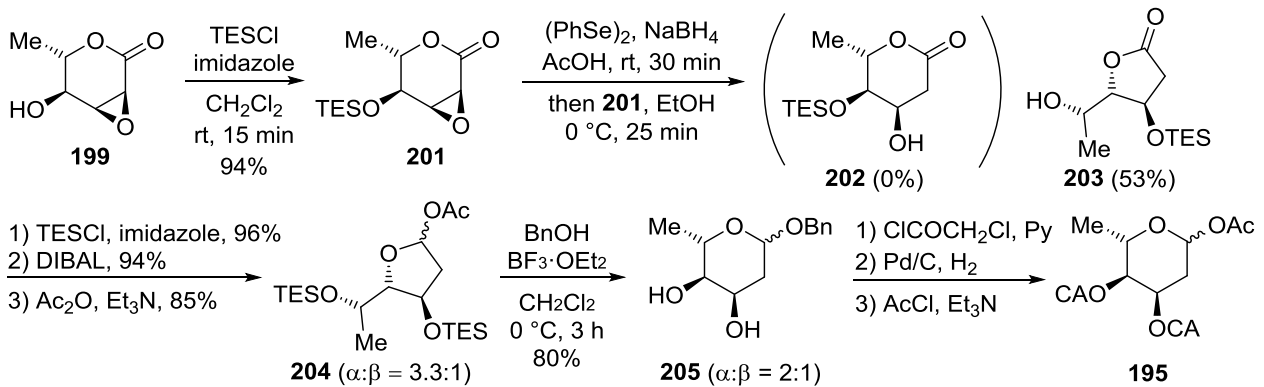
Scheme 65 L-ジギトキソースアセテート 195 の合成①

Zhang らが出発原料としたグリカール 197 は、市販されているが高価であったので、安価な L-ラムノースを既知の手法にてデオキシ化して合成した<sup>102</sup>。これを mCPBA で酸化してエノン 198 としたが、続くアセチル基の除去は、文献に記載された炭酸カリウム/メタノール条件ではラクトン環の開環などの副反応が起こってしまった。そこで秋田らの条件を参考にして<sup>103</sup>、酵素を用いて脱アセチル化し、続いて塩素酸ナトリウムによって立体選択的にエポキシ化することでエポキシアルコール 199 を合成した。さらに Zhang らに従って、このエポキシ部分をナトリウムセレノキッドにより還元的に開裂させたが、得られたジオール 200 は極性が高く扱いづらい上、低収率であった。

そこで 199 の水酸基を保護して先の工程へと進めた(Scheme 66)。199 より誘導した TES エーテル 201 に対して、先と同様にナトリウムセレノキッドによりエポキシ部分を開環させたが、得られたのは望む 6 員環ラクトン 202 ではなく、遊離の水酸基に TES 基が転位した後、新たに遊離となった水酸基が環を巻きなおした 5 員環ラクトン 203 であった。望みの生成物は得られなかったものの、この 5 員環ラクトンは 3 工程の変換でフラノシルアセテート 204 にした後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル存在下、ベンジルアルコールを作用させるとベンジルピラノシド 205 へ誘導できること

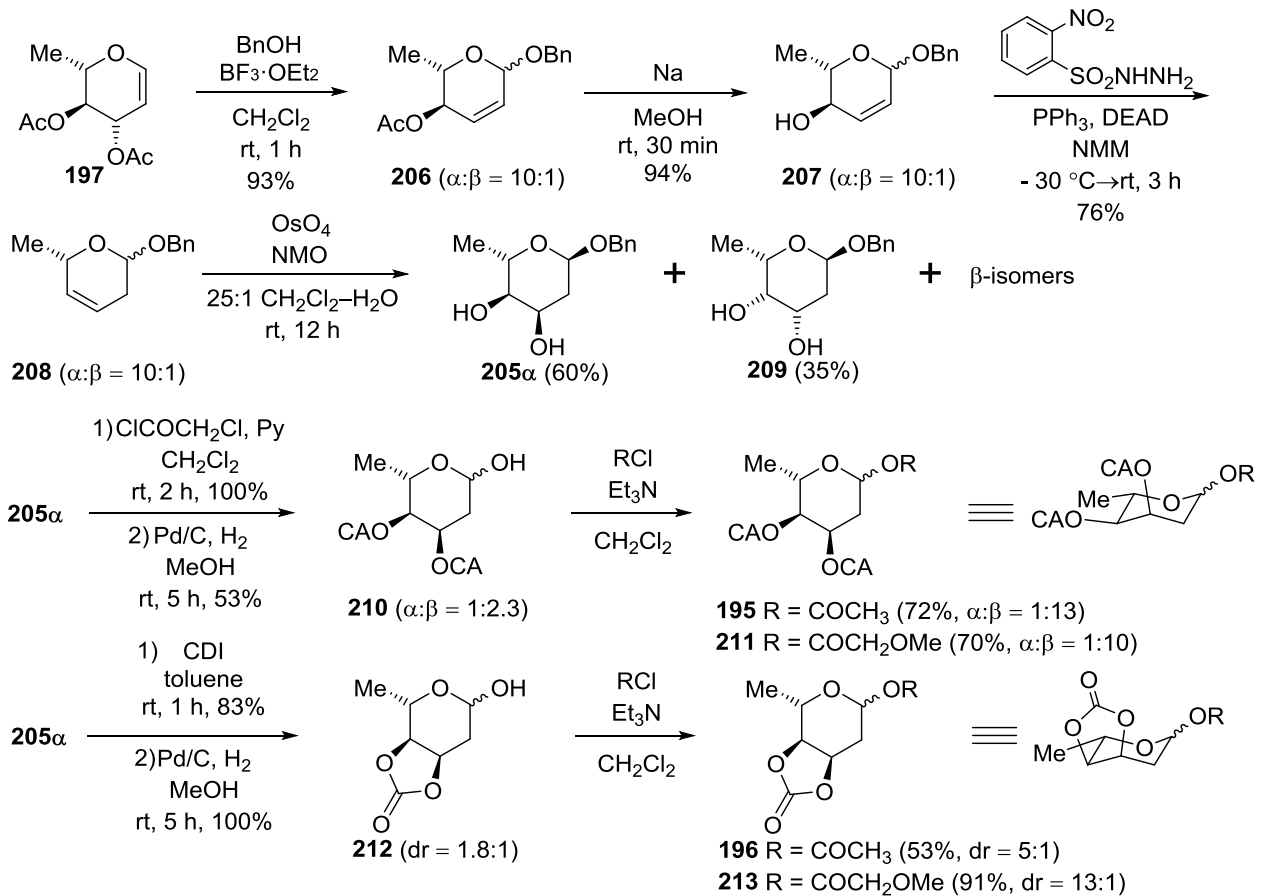
#### 第四章 ラクトナマイシン類の全合成

が分かった。さらに **205** は、この後の3工程で目的の L-ジギトキソースアセテート **195** へ誘導できたが、工程数が長く、非効率的であったことから経路の見直しを図ることにした。



Scheme 66 L-ジギトキソースアセテート **195** の合成②

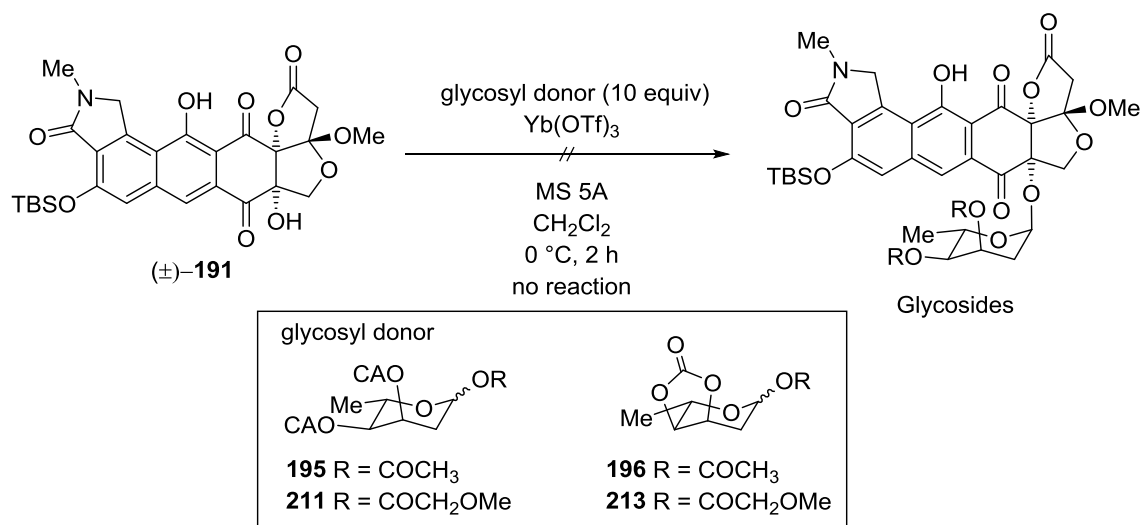
新たな合成計画として、ジギトキソースのシスジオール部分をジヒドロキシ化で導入しようと考え、その前駆体としてベンジルアセタール **208** を設定した(Scheme 67)。**208** はラセミ体での合成手法が確立されているが<sup>104</sup>、その光学活性体については報告がない。そこでグリカル **197** から合成を始めることで、その光学活性体を合成できると考えた。



Scheme 67 L-ジギトキソース誘導体の合成

グリカール **197** より Thiem らの手法を用いて<sup>105</sup>、ベンジルアセタール **206** を経由してアリールアルコール **207** を合成した。これに対して Myers らが報告した NBSH を用いた二重結合の移動を伴う脱酸素化により<sup>106a, b</sup>、3,4-不飽和糖 **208** を合成した。この二重結合部分を四酸化オスmiumでジヒドロキシ化して、望むジオール **205a**、そのジアステレオマー**209**、およびそれぞれのβ-異性体の混合物となったが、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって容易に分離することができた。Scheme 65, 66 の合成と比べると、短工程で収率よく望むジオール **205a** が得られるようになった。続いてこのジオール **205a** から、それぞれビスクロロアセテートと環状カーボネートへ導き、水素添加によってベンジル基を除去することでヘミアセタール **210**、**212** を合成した。これをアセチル化することにより目的のクロロアセチル基で保護されたジギトキソースアセテート **195** および環状カーボネートで保護されたジギトキソースアセテート **196** を合成することができた。また、これら通常のアセテートに加えて、稲永らによって報告されたメトキシアセテート **211**、**213** も合成した<sup>107</sup>。メトキシアセテートは、その活性化剤に Yb(OTf)<sub>3</sub> を用いた場合、エステルのカルボニル部分のみでなくメチルエーテルの酸素原子とも配位することが知られており、通常よりも活性化が容易であると報告されている。

このようにして糖供与体が合成できたので、TBS-ラクトナマイシノンとの配糖化を試みた (Scheme 68)。

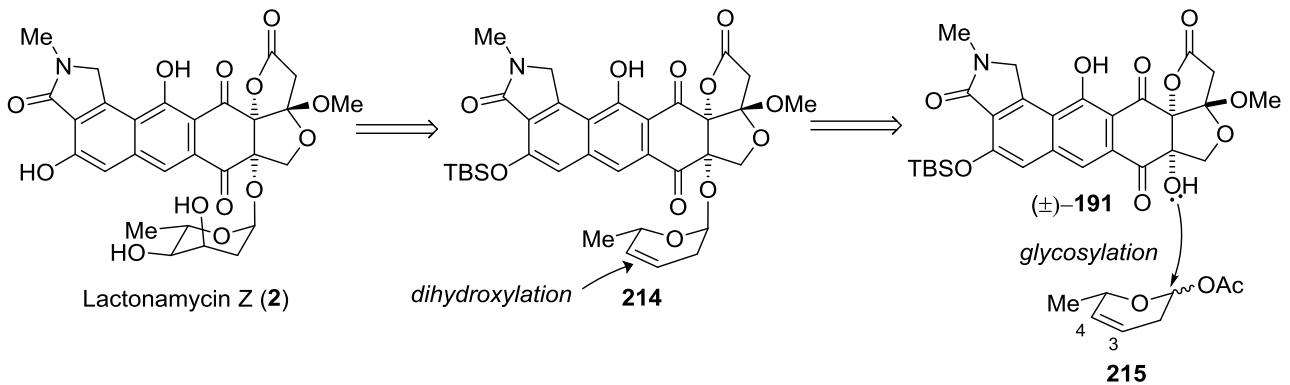


Scheme 68 L-ジギトキソースアセテートを用いた配糖化

合成した4種類の糖供与体に対して、ロジノースの配糖化と同様の条件にて反応を行ったが、いずれの場合にも配糖体を得ることはできなかった。反応温度を40 °Cまで上昇させても、また触媒量であった Yb(OTf)<sub>3</sub> を過剰量用いても配糖体は得られず、このような強い条件に付すとアグリコン部分の TBS 基が脱保護され、Scheme 61 で示した黄色い固体が析出するのみであった。これらの糖供与体は立体障害が小さいベンジルアルコールとは反応することが分かったため、立体障害の大きいアグリコンとの組み合わせが良くないのではないかと考えた。そこで次節では、より立体障害が小さい糖供与体を設定して、アグリコンとの配糖化を検討した。

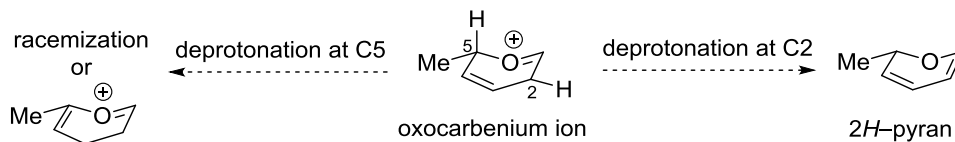
第五節 3,4-不飽和糖の合成と配糖化

前節において配糖化が進行しなかったのは、第三節でロジノースが配糖化できたことを踏まえると、ジギトキソースの3位アキシャル配置の水酸基が主な原因として考えられた。この水酸基を配糖化後に導入できれば、配糖化が容易になり、ラクトナマイシン Z (2)へ導くことができると考えた。そこで、2は配糖体 214 の二重結合部分をジヒドロキシ化して合成することにして、この配糖体 214 を TBS-ラクトナマイシノン 191 と立体障害の小さな 3,4-不飽和糖 215 とのグリコシル化によって得ようと計画した(Scheme 69)。



Scheme 69 ラクトナマイシン Z (2)の新たな合成計画

このような 2-デオキシ-3,4-不飽和糖の合成例はこれまでに幾例か存在するものの<sup>108a-c</sup>、これを糖供与体として用いた例はこれまでに報告されていない。糖供与体とした場合に問題となるのは、C5位のラセミ化やC2位の脱プロトン化である(Scheme 70)。配糖化の際生じるオキソカルベニウムイオンは、その不斉炭素(C5位)がアリル位、かつオキソニウムイオン隣接位となるため、C5位のプロトンが引き抜かれれば容易にラセミ化を引き起こす可能性がある。またそれに伴って二重結合のC4-C5間への異性化なども考えられる。さらにC2位のプロトンが引き抜かれれば、2H-ピランになり不活性化する可能性もある。しかしこのような3,4-不飽和糖への配糖化が可能になれば、この二重結合を変換していくことで、様々な2-デオキシ糖の有用な合成法になるのではないかと考えた。

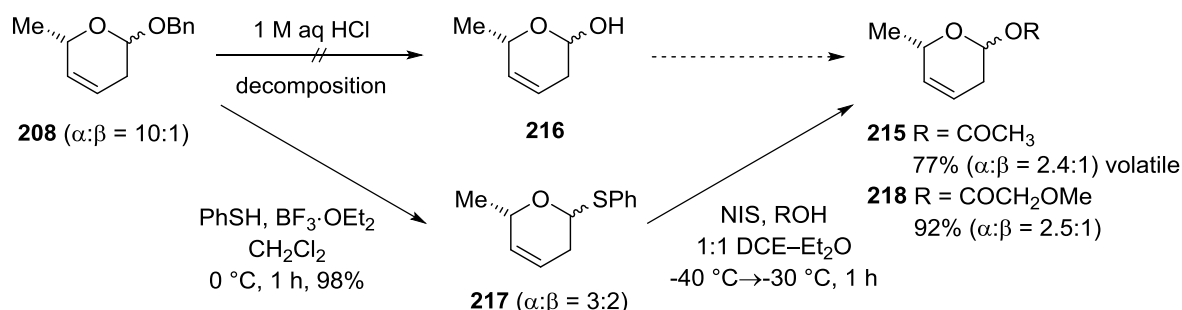


Scheme 70 2-デオキシ-3,4-不飽和糖から生じるオキソカルベニウムイオン中間体

そこで3,4-不飽和糖 215 の合成に着手した(Scheme 71)。最初にベンジルアセタール 208 を酸加水分解して、生じた水酸基をアセチル化しようと試みたが、ヘミアセタール 216 を合成することはできなかった。塩酸で処理すると粗生成物の<sup>1</sup>H NMR スペクトルにてアルデヒドピークが存在することから、ヘミアセタールの開環や、それに伴い二重結合の異性化などが進行してしまったと考えられた。そこで、ヘミアセタールを経由しない経路にて合成を進めることにした。まずベンジルア

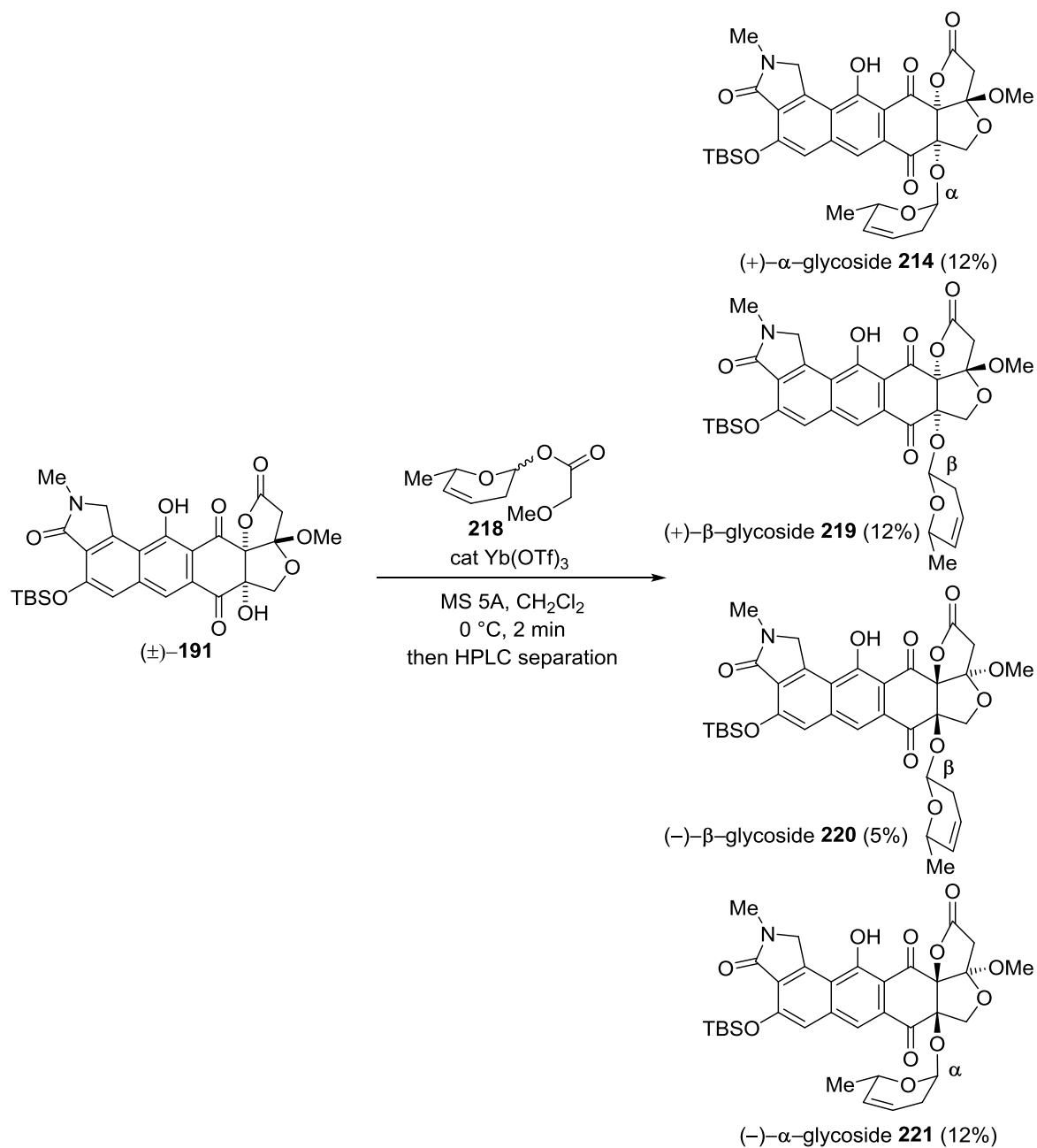


セタールより、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体によって発生させたオキソカルベニウムイオンに、チオフェノールを付加させることでチオエーテル **217** とした。次に、このチオエーテルに NIS を作用させてオキソカルベニウムイオンとし、酢酸を付加させることで望む 3,4-不飽和糖 **215** を合成することができた<sup>109</sup>。しかしこの糖は揮発性が高く、取り扱いにくい化合物であったので、活性化のしやすさも考慮に入れて、メトキシアセテート **218** を新しい糖供与体として設定した。



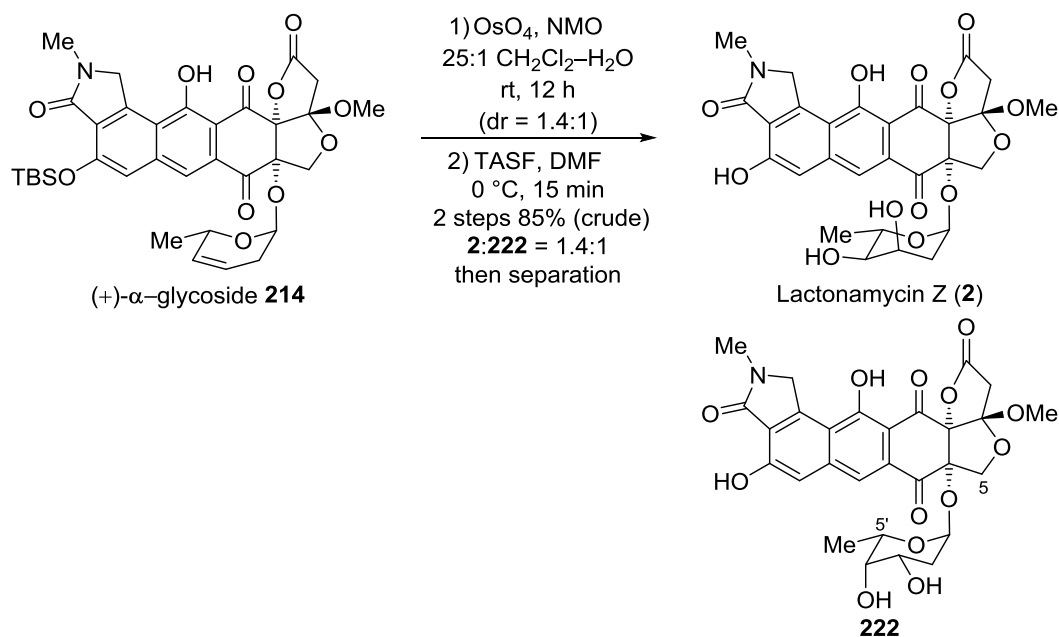
Scheme 71 3,4-不飽和糖の合成

このようにして目的の 3,4-不飽和糖を合成することができたので、TBS-ラクトナマイシノンの配糖化を行った(Scheme 72)。その結果、生成物の安定性が異なるためか Scheme 62 で示した配糖化よりもさらに短い 2 分間で反応を終了させる必要があったが、中程度の収率で配糖体を得ることに成功した。しかし、得られた配糖体は 4 種類の混合物であり、選択性なく (+)- $\alpha$ -グリコシド **214**、(+)- $\beta$ -グリコシド **219**、(-)- $\beta$ -グリコシド **220** および (-)- $\alpha$ -グリコシド **221** が得られた。これらの配糖体は通常のシリカゲルカラムクロマトグラフィーに不安定であり、容易にグリコシル結合が開裂してしまうことが分かったので、ODS カラムによる HPLC によってこれらを分離、精製した。これらのアグリコンの立体化学は、<sup>1</sup>H NMR スペクトルのカップリング定数からアノマー位の立体化学を決定したのみで、この段階では不明であったが便宜上構造を示している。



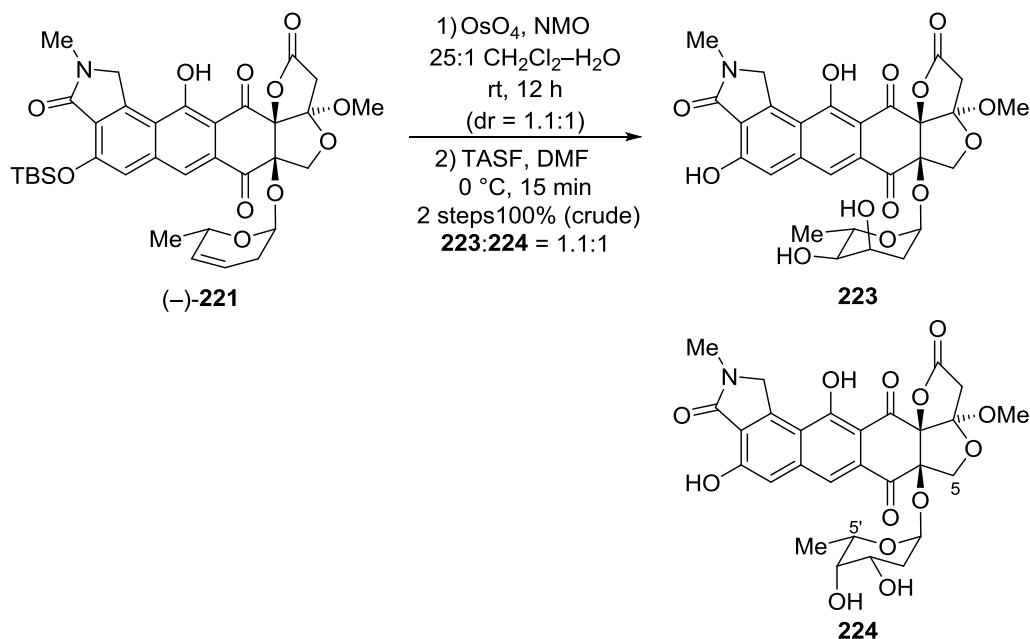
Scheme 72 3,4-不飽和糖 **218** の配糖化

得られたグリコシドの内、必要な2つの $\alpha$ -グリコシドを次の工程に進めた。まず(+)- $\alpha$ -グリコシド **214** について反応を行った(Scheme 73)。その結果、(+)- $\alpha$ -グリコシド **214** を四酸化オスミウムにてジヒドロキシ化した後、TASFを用いてTBS基を除去したところ、主生成物が天然物と $^1\text{H NMR}$ スペクトルデータがよい一致を示すことが分かった。副生成物はその $^1\text{H NMR}$ スペクトルから、ジヒドロキシ化が望まない側から進行した生成物であった。そこでこれらをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離してラクトナマイシン **Z** (**2**) およびジアステレオマー **222** を得たが、その際シリカゲルによる基質の分解が見られたため、正確な収率を算出することはできていない。しかし、得られたラクトナマイシン **Z** (**2**) の各種スペクトルデータは天然物と完全に一致した。



**Scheme 73** (+)-α-グリコシド **214** のジヒドロキシ化と脱シリル化反応

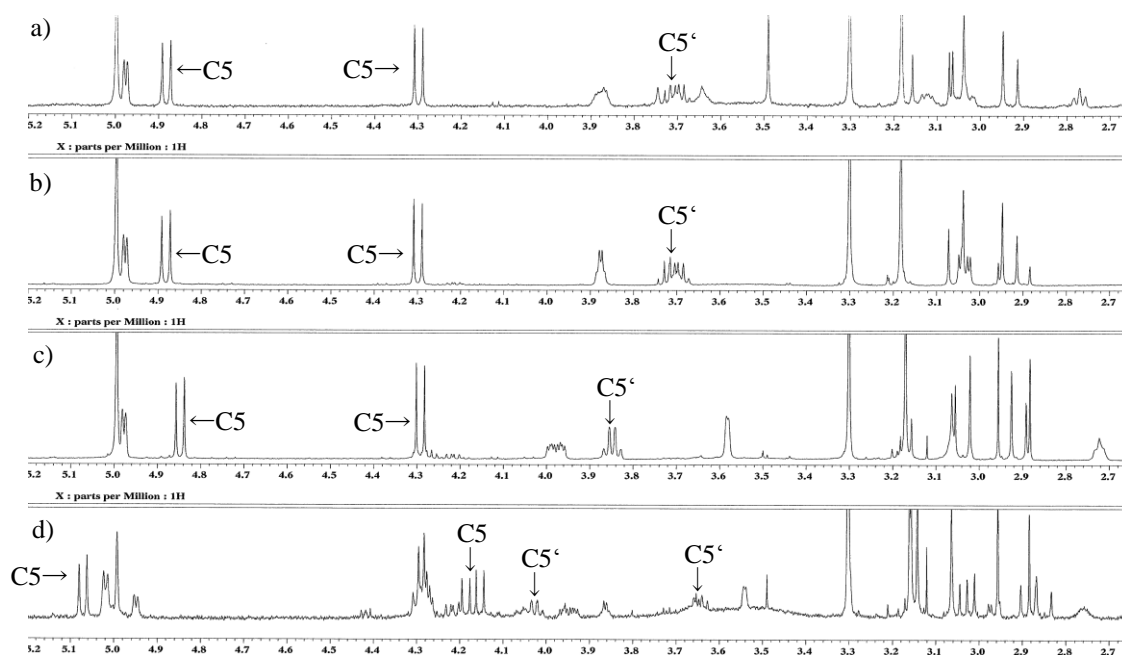
このようにして天然物と一致する化合物を合成することはできたが、(-)-α-グリコシド **221** に対しても同様の操作を行い、他に天然物と一致するものがないかを確認した(Scheme 74)。



**Scheme 74** (-)-α-グリコシド **221** のジヒドロキシ化と脱シリル化反応

**221** に対して **214** と同様にジヒドロキシ化と脱シリル化を行ったところ、Scheme 73 と同様に 2 種類のジアステレオマー **223**、**224** が得られた。これらは <sup>1</sup>H NMR スペクトルから、ジヒドロキシ化の際のジアステレオマーであると判断できる。そしてこれらの <sup>1</sup>H NMR スペクトルは、どちらも天然由来のラクトナマイシン Z と一致しなかった。

これまでに合成した4種類の配糖体と天然由来のラクトナマイシン Z (**2**)の<sup>1</sup>H NMR スペクトルを比較した(Figure 11)。



**Figure 11** 配糖体の<sup>1</sup>H NMR スペクトルの比較 (500 MHz) a) natural lactonamycin Z (**2**), b) synthetic **2**, c) **222**, d) a mixture of **223** and **224**.

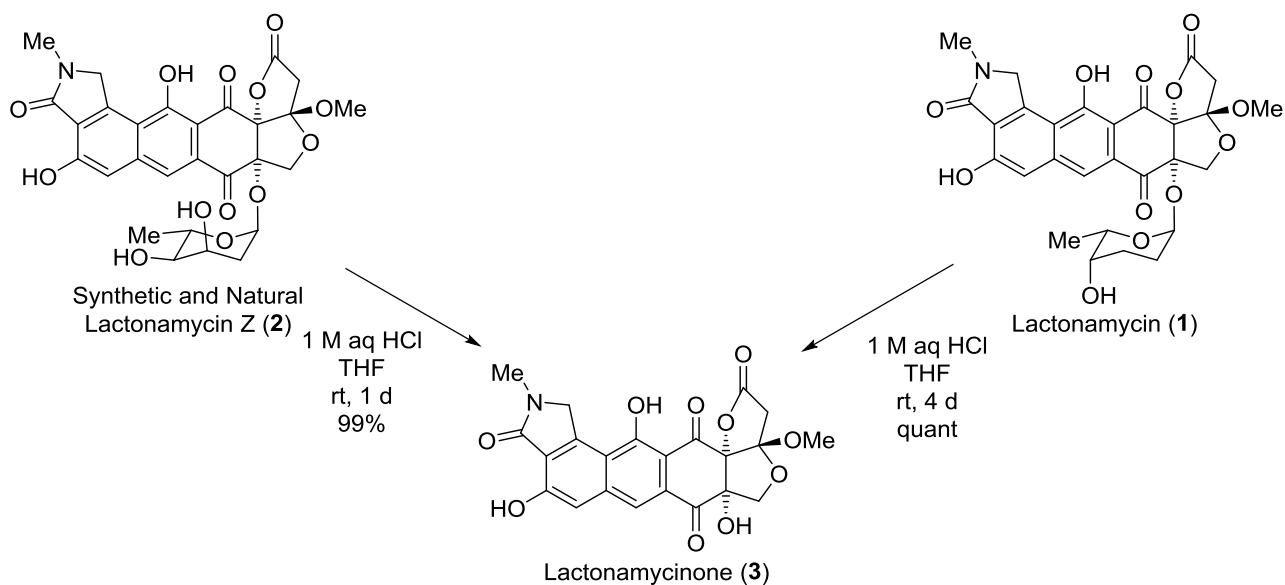
まず(b)と(c)を比較すると、同じ立体化学のアグリコンを持つ**2**と**222**は、5位プロトンの化学シフトは似通った値を示しているが、糖部分に由来する5'位プロトンは、化学シフト、カップリング定数、共に大きく異なることが分かる。このことから**222**がジヒドロキシ化の際のジアステレオマーであることが分かる。一方で(d)に注目すると、アグリコンの5位プロトンの化学シフトが(b)や(c)と大きく異なっているのが分かる。これは**223**および**224**のアグリコンが**2**や**222**とは逆の立体化学であることを示唆している。また糖部分に関しては(b)や(c)の糖部分と比較しても大きな違いは見られなかった。

以上の結果から、天然物と良い一致を示したのは(+)- $\alpha$ -グリコシド由来の配糖体だけであり、これをもってラクトナマイシン Z (**2**)の全合成を達成することができた。

## 第六節 ラクトナマイシン Z の絶対立体配置の決定

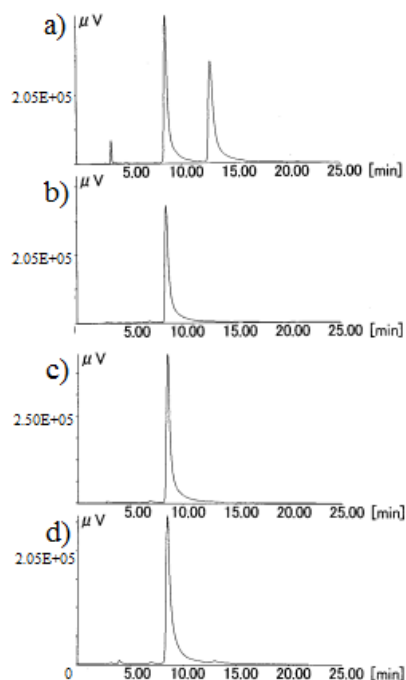
最後に合成したラクトナマイシン Z (**2**)の絶対立体配置の決定を行った。決定法としては、合成したラクトナマイシン Z (**2**<sub>synth</sub>)、天然由来のラクトナマイシン Z (**2**<sub>natural</sub>)およびラクトナマイシン(**1**)を加水分解し、それぞれのアグリコンをキラル HPLC にて比較する方法を選択した。このような方法を選択したのは**2**<sub>synth</sub>の光学純度についても調べる必要があったからである。前節で説明したとおり、配糖化の際に3,4-不飽和糖**218**のラセミ化が進行していた場合、**2**<sub>synth</sub>の光学純度が低下している可能性がある。光学純度に関しては旋光度を用いて比較する手法もあったが、**2**<sub>natural</sub>の量が非常に微量であり、またその純度も低かったことから HPLC を用いることにした。

そこでまず配糖体の加水分解を行った(Scheme 75)。



**Scheme 75** ラクトナマイシン Z (2)およびラクトナマイシン(1)の加水分解

ラクトナマイシン Z ( $2_{\text{synth}}$  and  $2_{\text{natural}}$ )、ラクトナマイシン(1)のどれからでも、酸加水分解によって容易にラクトナマイシノン(3)を得ることができた。そこで次に、得られたラクトナマイシノン(3)をキラル HPLC によって比較した(Figure 12)。



**Figure 12** ラクトナマイシン Z およびラクトナマイシンの加水分解 a) (±)-3, b) 3 from natural lactonamycin (1), c) 3 from natural lactonamycin Z (2), d) 3 from synthetic lactonamycin Z (2). HPLC: column: Daicel CHIRALPAK IA-3, 4.6 × 250 mm, flow-rate: 1.0 mL/min, UV: 296 nm, solvent: 99.3:0.7 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-0.1% TFA/IPA, retention time:  $t_{(+)-3}$ : 8.4 min,  $t_{(-)-3}$ : 12.7 min.

その結果、得られた全てのラクトナマイシノン(**3**)が同一のエナンチオマーであることが分かった。従って、絶対立体配置が決定しているラクトナマイシン(**1**)の構造から、ラクトナマイシン Z (**2**)の絶対立体配置は Scheme 75 の表記であると決定した。また合成したラクトナマイシン Z (**2**<sub>synth</sub>)の光学純度についても、懸念されていたラセミ化は進行していないことが分かった。

以上、立体障害の小さい3,4-不飽和糖 **218** を糖供与体とすることで、ラクトナマイシノンとの配糖化に成功し、これをジヒドロキシ化することでラクトナマイシン Z (**2**)の全合成を達成した<sup>110</sup>。またその絶対立体配置を明らかにした。

## 第五章 ラクトナマイシン類の構造活性相関研究と糖アナログの合成

### 第一節 構造活性相関研究

序論で説明したように、ラクトナマイシンは強力な抗菌活性を持つとともに、各種腫瘍細胞に対して細胞毒性を持つことから、抗菌剤もしくは抗癌剤のリード化合物として期待が持てる。その構造と活性の相関を明らかにすることは、天然物を上回る有用な活性を持つ化合物の創出に繋がると考えた。その取り掛かりとして、これまでに合成したラクトナマイシン(1)、ラクトナマイシンジアステレオマー**194**、ラセミのラクトナマイシノン(3)、モデル BCDEF 配糖体 **43**、モデル BCDEF 配糖体ジアステレオマー**44**、そしてラセミのモデル BCDEF アグリコン **23** の生物活性を評価し、AB 環部分の官能基が与える影響、および糖部分の活性への関与について調べることにした(Figure 13)。

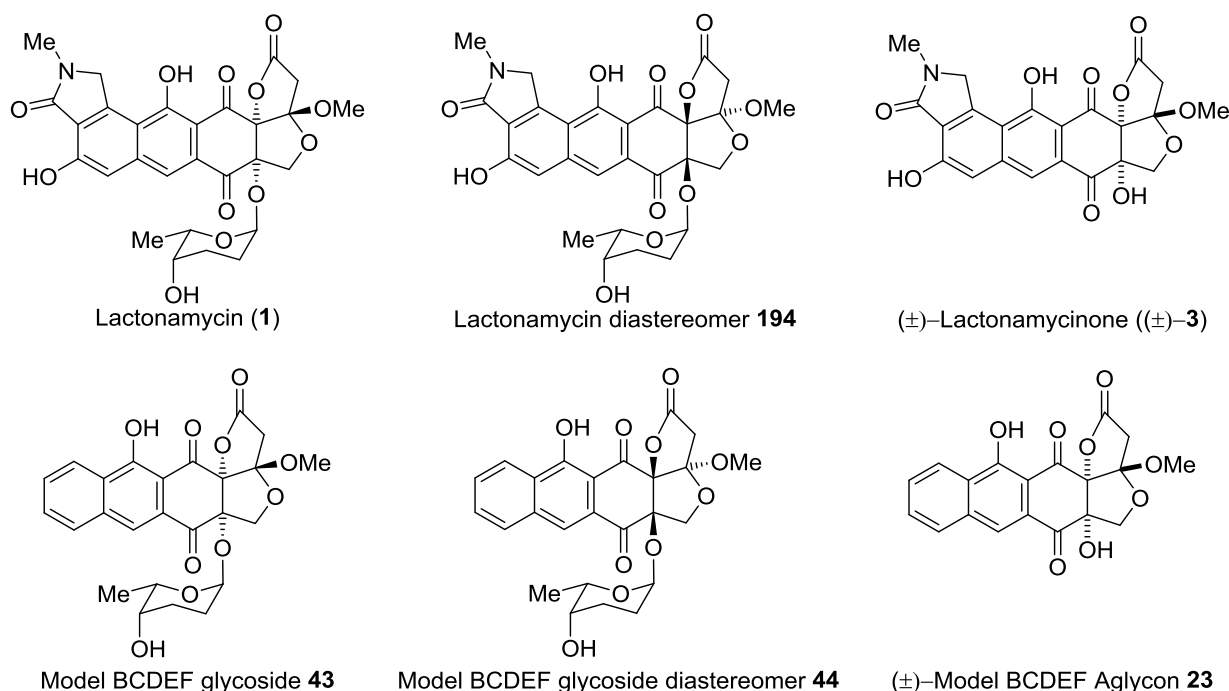


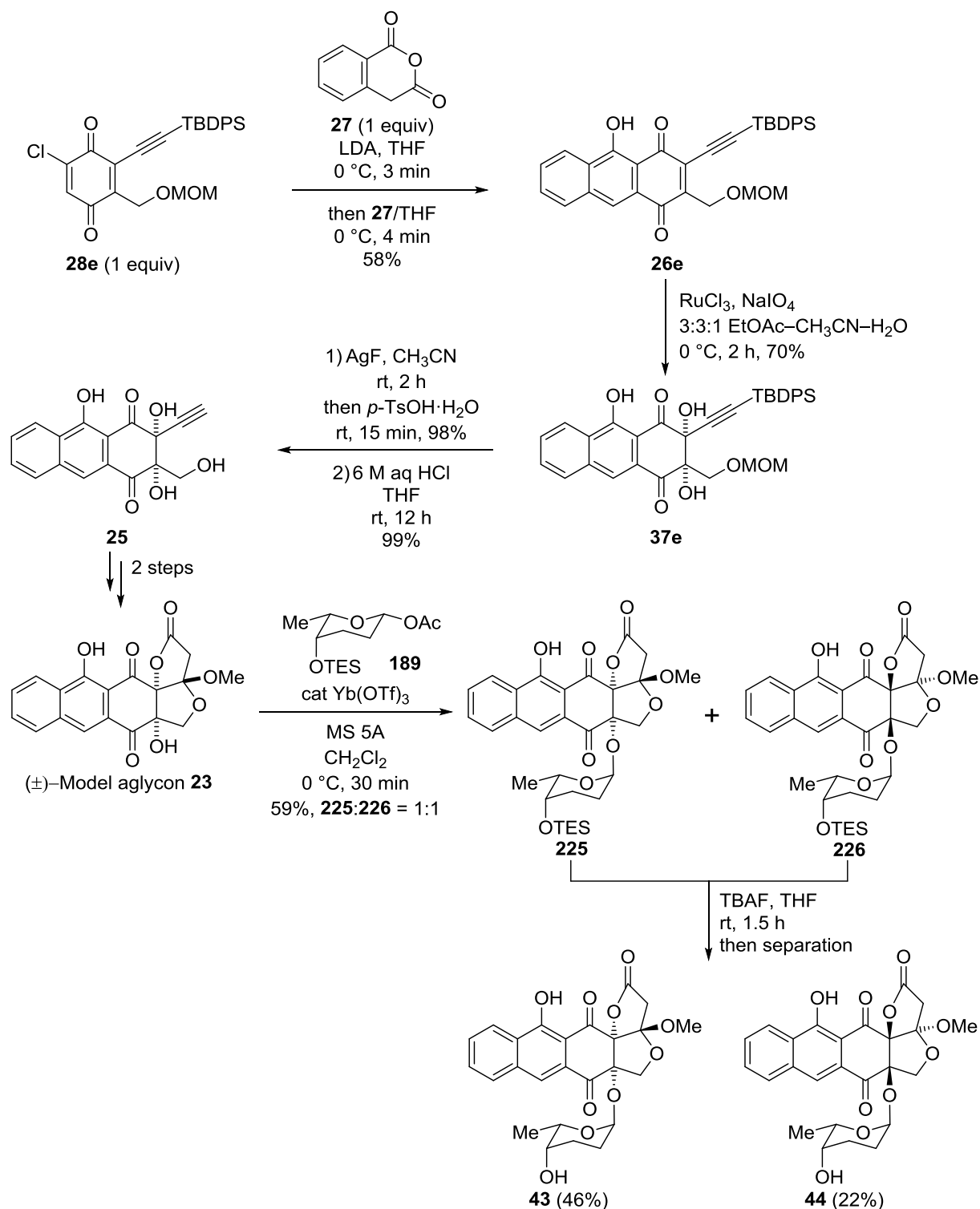
Figure 13 合成したラクトナマイシン関連化合物

ところで、モデル BCDEF 配糖体ジアステレオマー**43**については、第一章において合成を達成することができていない。これは最終段階において、糖部分の TBS 基が脱保護される前に、過酷な反応条件によって基質が分解したことが原因である。従って、ラクトナマイシンジアステレオマー**194**の合成を参考にして、保護基を TES 基に変更してこの化合物の合成を行うことから始めることにした。

### 第二節 モデル BCDEF 配糖体ジアステレオマーの合成

ラクトナマイシンジアステレオマー**194**の合成を参考にして、モデル BCDEF 配糖体ジアステレオマー**44**の合成を行った(Scheme 76)。前節で述べた糖部分の保護基の他にも、アグリコン合成で

は、**1** の合成の際の知見を基にクロロキノンのアルキン末端の保護基を TBDPS 基にすることで収率の向上を図った。



Scheme 76 モデル BCDEF 配糖体ジアステレオマー**44** の合成

アルキン末端を TBDPS 基で保護したクロロキノンの **28e** と、無水ホモフタル酸 **27** より発生させたジェンとの環化付加反応によりアントラキノンの **26e** を得た。これをルテニウム触媒と過ヨウ素酸ナトリウムの組み合わせにてジヒドロキシ化してジオールの **37e** をよい収率で合成した。この各種保護



基を脱保護し、アルキニルアルコール **25** を経由してモデルアグリコン **23** を得た。続く配糖化は、TES 基で保護した L-ロジノシルアセテート **189** を用いて、配糖体 **225** とそのジアステレオマー **226** を得たが、これらは分離困難であったため、混合物のまま次の工程へ進めた。問題の脱保護は、TES 基にしたこと、また塩基性に弱い A 環がないことから TBAF であっても容易に脱保護することが可能であり、最後に HPLC によってジアステレオマーを分離して、モデル BCDEF 配糖体 **43** およびモデル BCDEF 配糖体ジアステレオマー **44** を合成できた。

### 第三節 生物活性評価

Figure 13 で示した化合物群に対して、生物活性試験を行った<sup>111</sup>。まず抗菌活性試験の結果について示す(Table 23)。

**Table 23** ラクトナマイシン関連化合物の抗菌活性

Test organisms	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )					
	<b>1</b>	<b>194</b>	( $\pm$ )- <b>3</b>	<b>43</b>	<b>44</b>	( $\pm$ )- <b>23</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	0.25	2	8	128	>128	>128
<i>S.aureus</i> Smith	0.25	4	8	>128	>128	>128
<i>S.aureus</i> MS9610	0.25	2	16	>128	>128	>128
<i>S.aureus</i> MRSA No.5	0.25	2	8	>128	>128	>128
<i>S.aureus</i> MRSA No.17	0.25	2	16	>128	>128	>128
<i>S.aureus</i> MS16526(MRSA)	0.25	2	8	>128	>128	>128
<i>S.aureus</i> TY-04282(MRSA)	0.25	4	8	>128	>128	>128
<i>S.aureus</i> Mu50	0.5	4	8	>128	>128	>128
<i>Micrococcus luteus</i> FDA 16	1	4	8	>128	>128	>128
<i>M.luteus</i> IFO 3333	0.5	4	4	128	128	64
<i>M.luteus</i> PCI 1001	1	4	8	>128	>128	>128
<i>Bacillus subtilis</i> NRRL B-558	0.25	2	16	>128	>128	>128
<i>B.subtilis</i> PCI 219	0.25	1	8	>128	>128	>128
<i>B.cereus</i> ATCC 10702	0.25	1	16	128	>128	128
<i>Corynebacterium bovis</i> 1810	0.5	4	8	128	128	128
<i>Enterococcus faecalis</i> JCM 5803	0.25	4	8	>128	>128	>128
<i>Ent. faecalis</i> NCTC12201	0.5	4	8	128	128	128
<i>Ent. faecalis</i> NCTC12203	0.5	4	8	>64	>64	>64
<i>Ent. faecium</i> JCM5804	0.5	4	8	>128	>128	128
<i>Ent. faecium</i> NCTC12202	0.5	4	8	>128	>128	128
<i>Ent. faecium</i> NCTC12204	0.5	8	8	>128	128	128

現在臨床で用いられているバンコマイシンは、多くのグラム陽性菌に対して 1~4  $\mu\text{g/mL}$  の濃度で抗菌活性を示す<sup>112</sup>。これを基準として今回の活性試験の結果をみると、ラクトナマイシン(**1**)は既に報告されたように MRSA や VRE に対して強い抗菌活性を示している。一方で、ラクトナマイシンジアステレオマー**194**やラクトナマイシノン(( $\pm$ )-**3**)は 10 倍程度弱い活性を示すことが分かったが、それでも依然として強い活性を保持していた。またモデル BCDEF 配糖体 **43**、そのジアステレオマー**44** および( $\pm$ )-モデルアグリコン **23** は全く活性がみられなかった。

次に細胞毒性の結果について示す(Table 24)。

**Table 24** ラクトナマイシン関連化合物の細胞毒性

Cell Line	Origin	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )					
		<b>1</b>	<b>194</b>	(( $\pm$ )- <b>3</b> )	<b>43</b>	<b>44</b>	(( $\pm$ )- <b>23</b> )
STC 1	肺小細胞	1.28	12.8	12.8	25.6	>12.8	>12.8
SBC-5	肺小細胞	1.28	12.8	12.8	25.6	>12.8	>12.8
MA Paca 2	膵臓	1.28	12.8	12.8	>25.6	>12.8	>12.8
AZ521	胃	1.28	12.8	12.8	>25.6	>12.8	>12.8
HGC-27	胃	1.28	12.8	12.8	25.6	>12.8	>12.8
Li-7	肝臓癌	1.28	>12.8	>12.8	>25.6	>12.8	>12.8
HS-PSS	悪性神経鞘腫	1.28	12.8	12.8	>25.6	>12.8	>12.8
HS-Sch-2	悪性末端神経鞘腫	1.28	12.8	12.8	25.6	>12.8	>12.8
HCC827	膵管癌	1.28	12.8	12.8	>25.6	>12.8	>12.8
KP4	口腔扁平上皮癌	1.28	12.8	>12.8	>25.6	>12.8	>12.8
OVK18	卵巣癌	1.28	12.8	12.8	25.6	>12.8	>12.8
GAK	メラノーマ	1.28	12.8	12.8	25.6	>12.8	>12.8
VMRC-ME	メラノーマ	1.28	12.8	12.8	25.6	>12.8	>12.8
NUGC-4	胃	1.28	12.8	12.8	>25.6	>12.8	>12.8
JMSU1	膀胱	1.28	12.8	12.8	25.6	>12.8	>12.8
LoVo	大腸癌鎖骨転移	1.28	1.28	12.8	25.6	>12.8	>12.8
GSS	胃癌肝臓転移	1.28	1.28	12.8	25.6	>12.8	>12.8
5637	膀胱	1.28	1.28	12.8	25.6	>12.8	>12.8
ME-180	子宮頸癌	1.28	12.8	12.8	25.6	>12.8	>12.8
Lu99B	肺大細胞癌	1.28	1.28	12.8	25.6	>12.8	>12.8
CW-2	大腸	1.28	12.8	12.8	25.6	>12.8	>12.8

臨床で用いられるアドリアマイシンは白血病細胞化株の成長阻害活性として IC<sub>50</sub> = 0.015  $\mu\text{g/mL}$  の強力な活性を持つ<sup>8b</sup>。これを基準として今回の結果について考察すると、ラクトナマイシン(**1**)そのものも、アドリアマイシンと比較すると活性は弱いことが分かるが、抗菌活性と同様に、ラクトナマイシンジアステレオマー**194**やラクトナマイシノン(( $\pm$ )-**3**)ではさらに 10 倍程度の活性の低下がみられた。またここでも、モデル化合物 **43**、**44**、( $\pm$ )-**23** はほとんど活性がみられなかった。

以上の結果を Figure 14 にまとめた。強力な生理活性の発現には、ラクタム部分および B 環に存在するフェノール性水酸基の少なくともいずれか一方は必要であることが分かった。また抗菌活性や細胞毒性にはほぼ同様の傾向があり、アグリコンの立体化学、また糖部分の有無が活性の強弱に大きな影響を与えていることが分かった。

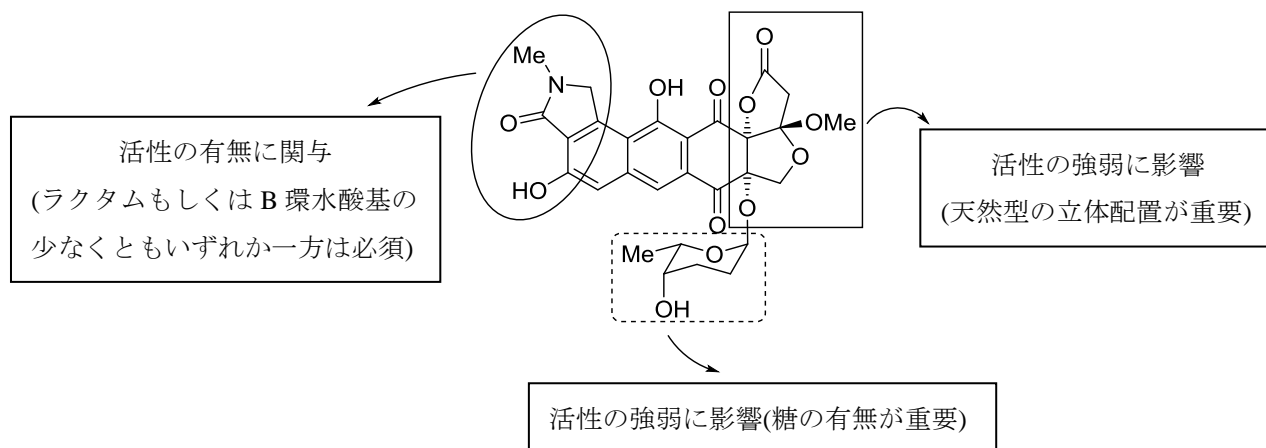


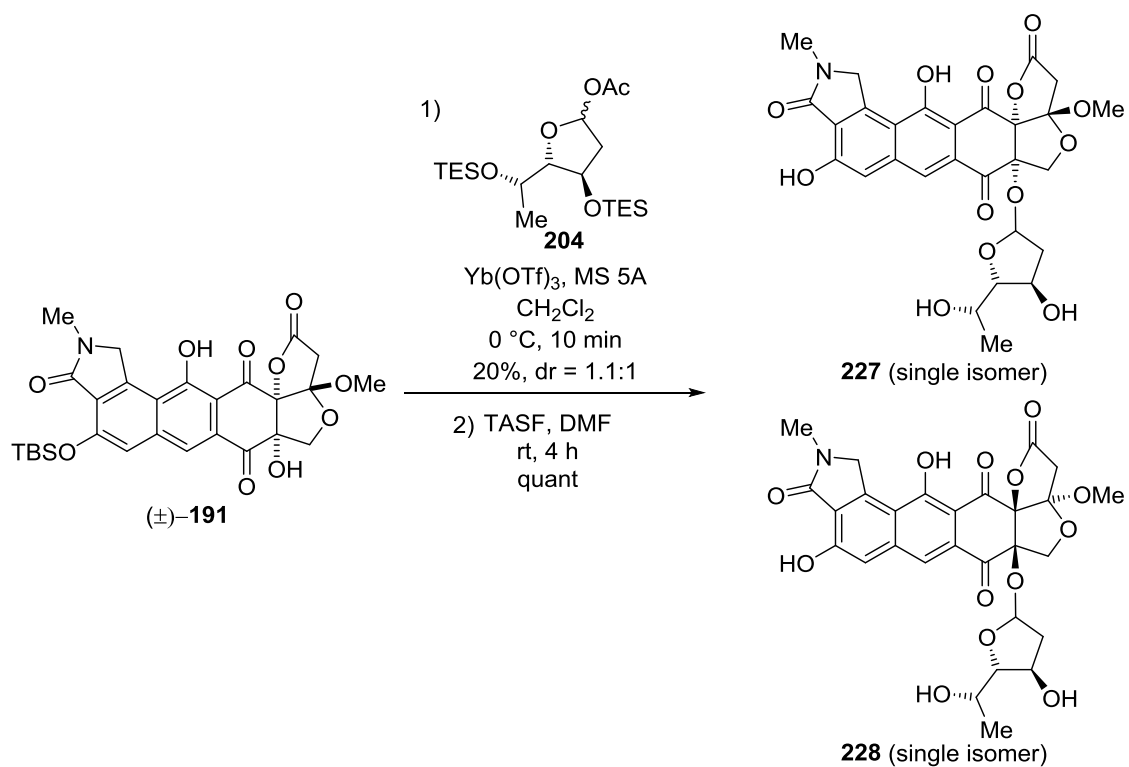
Figure 14 ラクトナマイシンの構造化活性相関

#### 第四節 ラクトナマイシン糖アナログの合成

前節の構造活性相関研究の一方で、ラクトナマイシンの糖アナログ合成にも着手した。これは、ラクトナマイシン(1)と糖類縁体であるラクトナマイシン Z (2)は共通の母核を持つ化合物であるにも関わらず、結合する糖によって活性は大きく異なるという報告に基づくものである。実際、前節の活性試験においては、糖部分の有無が活性に重要であることが分かった。この知見から、糖を変化させることによってさらに強力な生理活性を持つ化合物が合成できるのではないかと考えた。

具体的には、糖部分の水酸基の立体化学が異なるものや、酸化度の異なるものを合成し、活性評価することを計画した。また 1 や 2 は、合成してみるとグリコシル結合が非常に不安定で、加水分解を受けやすいことが分かっている。このことからグリコシル結合の開裂しにくいアナログの合成も目指すことにした。これらの化合物については、1 や 2 を合成した配糖化法を用いることにより、様々な糖を自在に結合させることができると期待した。

1 や 2 以外の糖類縁体合成のデモンストレーションとして、第四章 Scheme 66 で合成したフラノシルアセテート 204 の配糖化を試みることにした。このようにフラノースタイプについても配糖化が進行すれば、さらに糖類縁体の幅が広がる。そこで実際にラクトナマイシンへの配糖化を試みた(Scheme 77)。



Scheme 77 フラノシルアセテート **204** の配糖化

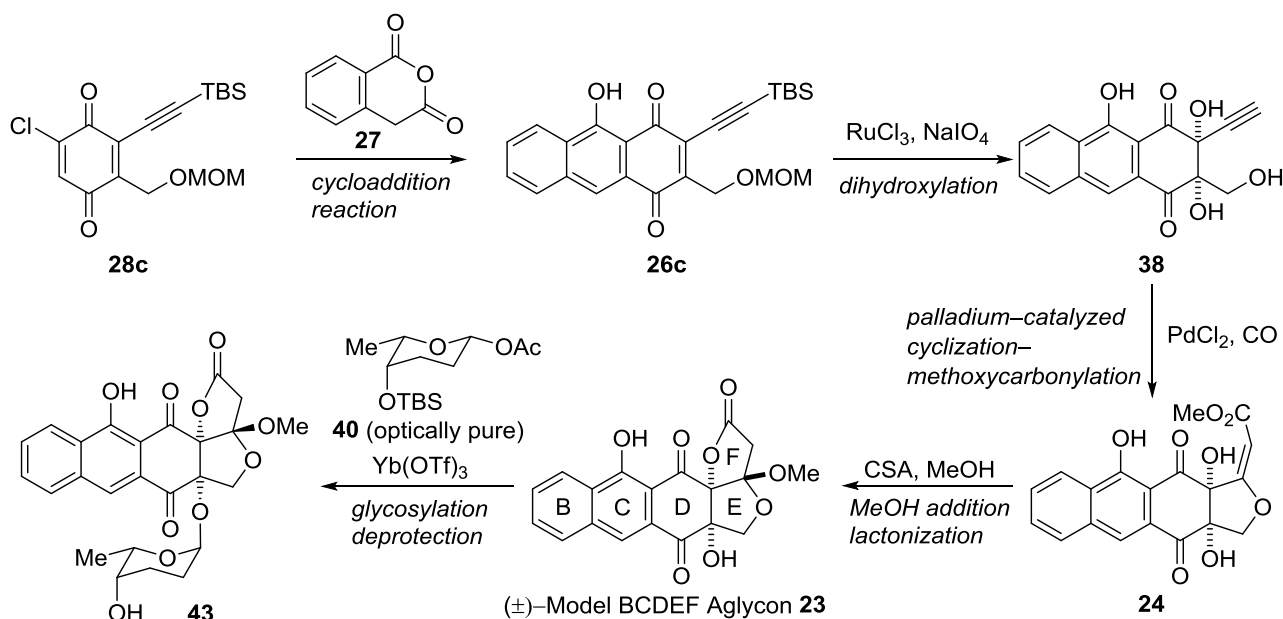
ラクトナマイシンと同様の手法にて、TBS-ラクトナマイシノン **191** に対してフラノシルアセテート **204** を配糖化させ、全ての保護基を除去したところ、二つの配糖体 **227** と **228** が得られた。これらの立体化学は決定できていないが、配糖化は高い立体選択性で進行したことが分かった。

このようにラクトナマイシノンへの配糖化を基盤として、様々な糖類縁体を合成することが可能であることを示すことができた。この手法によって得られる化合物ライブラリーからは、有用な生理活性を持つ化合物が生まれるのではないかと期待している。

## 総括

## 第一章 ラクトナマイシンモデル化合物の合成

ラクトナマイシンの合成に先立ち、まず最も複雑で高度に酸素官能基化された EF 縮環部分の効率的な構築法の確立をめざし、ラセミ体のモデル BCDEF アグリコン **23** の合成を行った (Scheme 78)。数工程で合成したクロロキノン **28c** と、無水ホモフタル酸 (**27**) より発生させたジエンの環化付加により、位置選択的にアントラキノン **26c** を得た。これを塩化ルテニウムと過ヨウ素酸ナトリウムの組み合わせによってジヒドロキシ化し、アルキニルアルコール **38** を合成した。このアルキニルアルコールをオキシパラデーションに続くメトキシカルボニル化にて不飽和エステル **24** とした後、立体選択的なメタノールの共役付加とラクトン化を行うことでモデル BCDEF アグリコン **23** を合成することができた。なお、メタノールの付加は不可逆的であり、EF 環は強酸性条件において安定であることが分かった。さらにモデル BCDEF アグリコン **23** を、光学活性な L-ロジノシルアセテート **40** を用いて配糖化し、最後に保護基を除去することで、ラクトナマイシンモデル化合物 **43** へ誘導することができた。

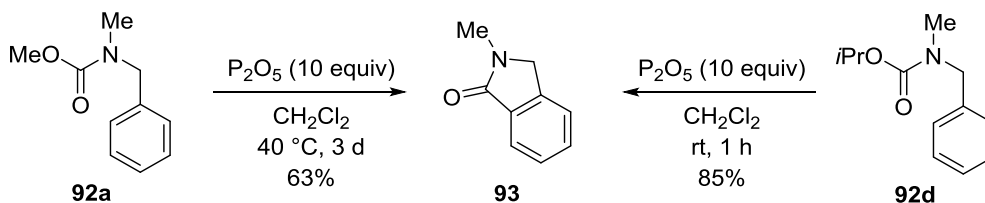


Scheme 78 ラクトナマイシンモデル化合物の合成

## 第二章 五員環ラクタム(A環)合成法の開発

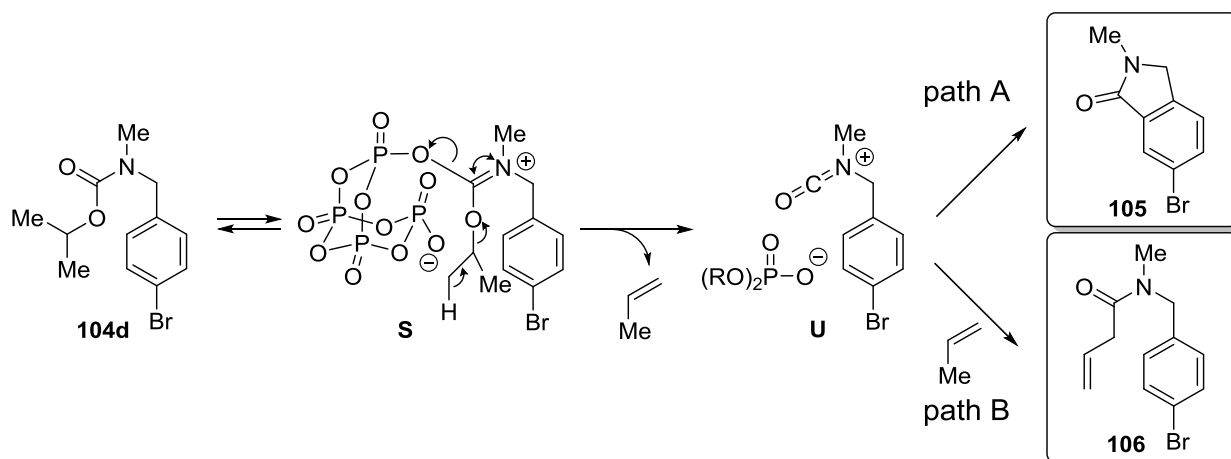
一般にイソインドリノンを含む化合物は、非常に空気酸化を受けやすいことと、溶解性が著しく低いことが知られていたため、ラクトナマイシン類に含まれるイソインドリノン部分の5員環ラクタム(A環)構築を合成終盤に行う経路での全合成を目指すことにした。そこで合成終盤でも用いることができるA環の構築法として、Bischler-Napieralski反応を5員環ラクタム合成に初めて応用し

た。本反応は基質をメチルカルバメート **92a** からイソプロピルカルバメート **92d** へと変更することで、温和な条件下、高収率でイソインドリノン **93** を合成できることが分かった(Scheme 79)。



Scheme 79 Bischler–Napieralski 型環化反応

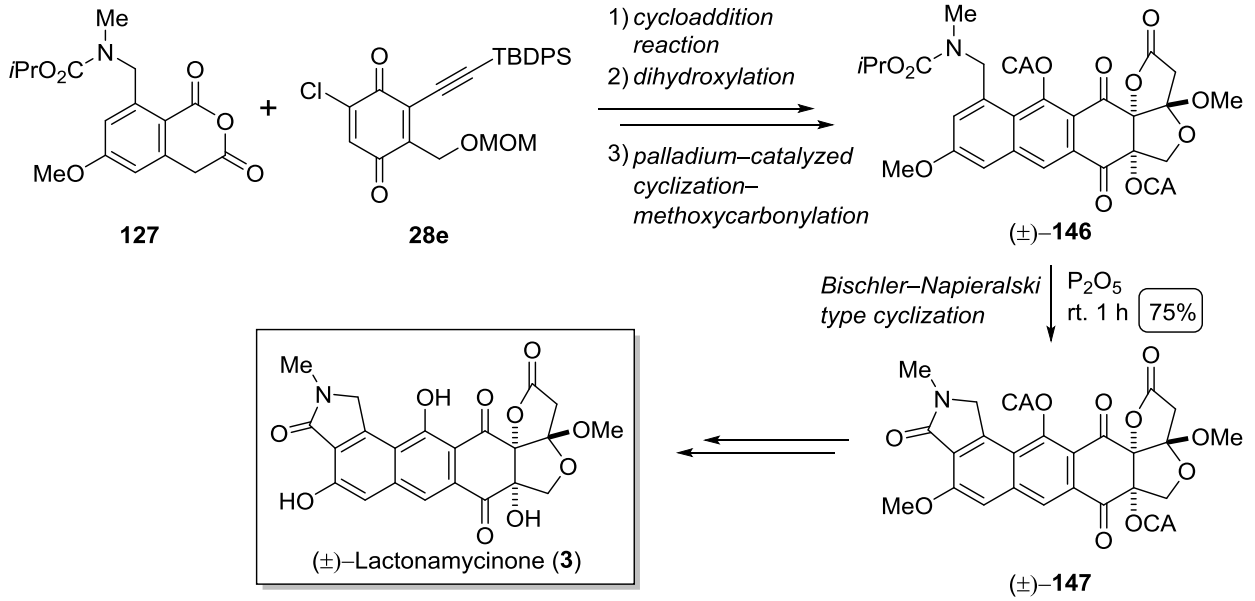
また、臭化アリール **104d** の環化反応から生じた副生成物の生成機構をもとにして、反応機構を明らかにした(Scheme 80)。まずカルバメートと五酸化二リンが反応した中間体 **S** から、五酸化二リンの強力な脱水作用によってプロペンが脱離し活性中間体 **U** となる。これは芳香環から求核攻撃を受けた場合、望むイソインドリノン **105** となるが、芳香環の電子密度が低い場合にはプロペンがカルボニル-エン反応により再結合してアミド **106** が得られる。活性中間体 **U** は非常に強力な求電子剤であるため、環化反応は室温かつ短時間で進行したと考えられる。



Scheme 80 反応機構の考察

### 第三章 ラクトナマイシノンの合成

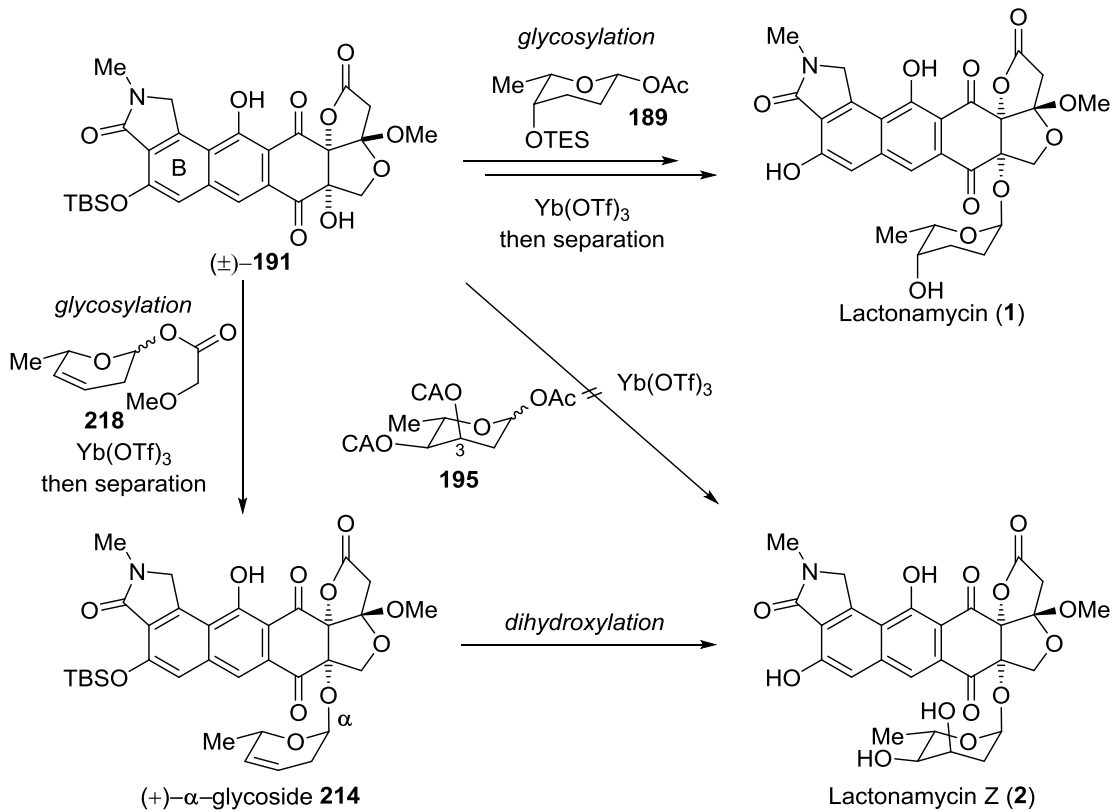
これらの知見を踏まえてラクトナマイシノンの合成を行った(Scheme 81)。まず A 環構築のための足掛かりを有する無水ホモフタル酸 **127** を数工程にて合成し、これより発生させたジエンと、TBDS 基でアルキン末端を保護したクロロキノン **28e** との環化付加、ジヒドロキシ化、そしてパラジウム触媒を用いたオキシパラデーションなどにより 5 環性化合物 **146** を合成した。このイソプロピルカルバメートに対して Bischler–Napieralski 型環化反応を行ったところ、75% という高収率で A 環を構築することができた。最後に得られた **147** の各種保護基を除去することによりラセミ体でラクトナマイシノン(**3**)を合成することができた。



Scheme 81 ラクトナマイシノン(3)の合成

#### 第四章 ラクトナマイシン類の全合成

合成したラクトナマイシノン(3)に対して配糖化を行った(Scheme 82)。



Scheme 82 ラクトナマイシン類の全合成

B 環のフェノール性水酸基を保護した TBS-ラクトナマイシノン **191** に対して、TES 基で保護した L-ロジノースアセテート **189** を過剰量反応させることで配糖体を得ることができ、最後に全ての保護基を脱保護してラクトナマイシン(**1**)の全合成を達成することができた。一方、ラクトナマイシン Z (**2**)の全合成に向けて、一旦立体障害の小さい 3,4-不飽和糖 **218** を導入して **214** とした後、この二重結合部分をジヒドロキシ化することでラクトナマイシン Z (**2**)の全合成を達成することができた。またラクトナマイシン類を加水分解して、それぞれのアグリコンを比較することによって、不明であった **2** の絶対立体配置を決定することができた。

## 第五章 ラクトナマイシン類の構造活性相関研究と糖アナログの合成

Figure 15 に示す化合物群に対して抗菌活性および細胞毒性試験を行った。その結果、強力な活性を持つラクトナマイシン(**1**)と比較して、ラクトナマイシンジアステロマー**194** やラクトナマイシノン((±)-**3**)は 10 倍程度弱い活性を示すことが分かった。一方でモデル化合物 **43**、**44**、**23** はほとんど活性がみられなかった。このことから、強力な生理活性の発現には、ラクタム部分および B 環に存在するフェノール性水酸基の少なくともいずれか一方は必要であることが分かった。また構造と抗菌活性や細胞毒性の相関にはほぼ同様の傾向がみられ、アグリコンの立体化学、また糖部分の有無が活性の強弱に大きな影響を与えていることが分かった。

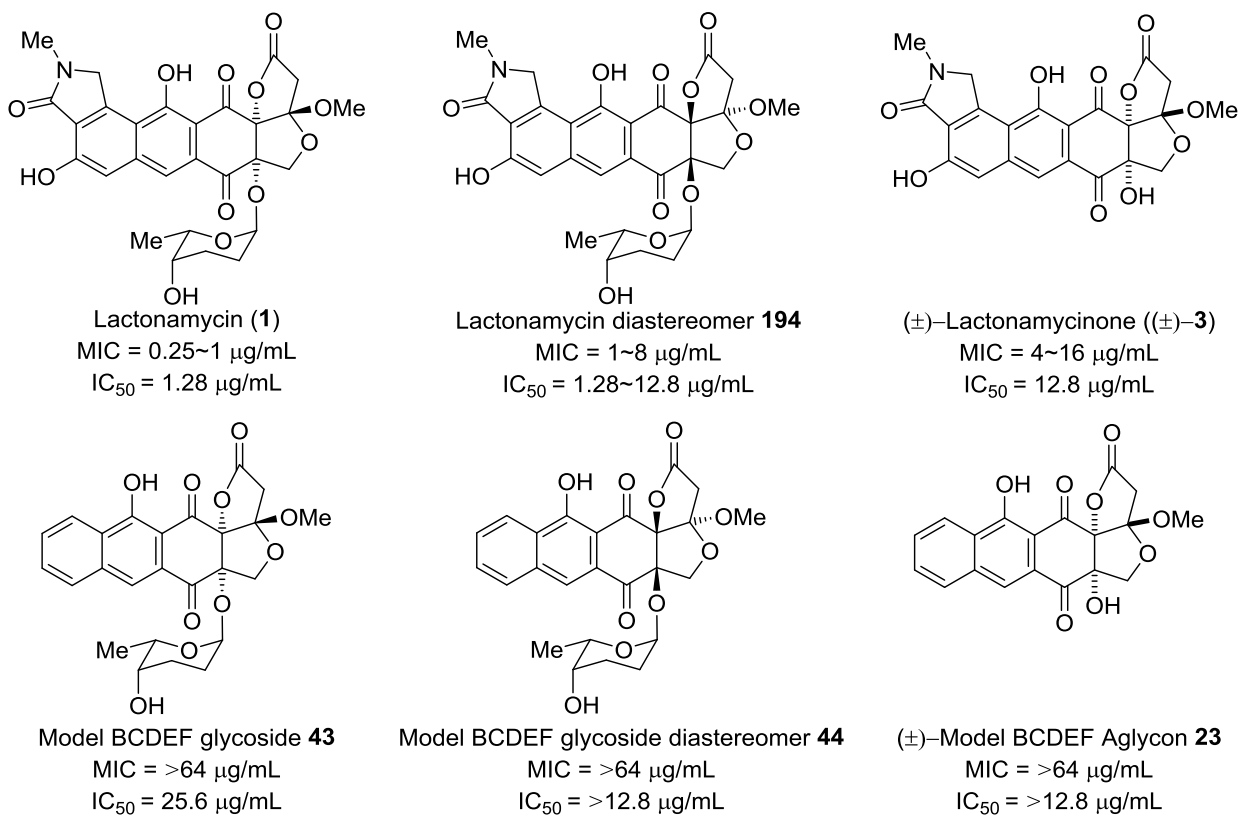


Figure 15 生物活性評価

(MIC; 21 種類のグラム陽性菌に対する最少阻止濃度、IC<sub>50</sub>; 21 種類の細胞への 50% 成長阻害濃度)



## 実験項

### General Information

The melting points were determined on a micro hot-stage Yanaco MP-S3 and were uncorrected. Optical rotations were measured on a JASCO P-2100 polarimeter. UV-Vis spectra were recorded on a HITACHI U-2001. IR spectra were recorded on a Bruker ALPHA FT-IR spectrometer.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded on a Varian MERCURY plus 300, a JEOL Lambda 300, or a JEOL ECA-500. Chemical shifts of  $^1\text{H}$  NMR spectra were expressed in ppm relative to tetramethylsilane = 0.00 in  $\text{CDCl}_3$  unless noted. Chemical shifts of  $^{13}\text{C}$  NMR spectra are expressed in ppm relative to the solvent signal in  $\text{CDCl}_3$  (77.00 ppm),  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  (29.85 ppm),  $\text{CD}_3\text{OD}$  (49.00 ppm),  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  (39.50 ppm), or  $[\text{D}_8]\text{THF}$  (67.57 ppm). High- and low-resolution mass spectra were recorded on a JEOL GC mate (EI and FAB) or JEOL the Accu TOF JMS-T100LCS (ESI). Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed using Merck TLC 60F-254 plates (0.25 mm), and visualization was accomplished with ethanolic phosphomolybdic acid. Column chromatography was performed on Fuji silysia PSQ 100B silica gel. Experiments requiring anhydrous conditions were performed under an argon atmosphere. Organic solvents were distilled by appropriate procedure and stored under argon atmosphere.

## 第一章 ラクトナマイシンモデル化合物の合成

### Base treatment of **23** (Scheme 13).

To a suspension of **23** (1.5 mg, 0.0040 mmol) in MeOH-*d*<sub>4</sub> (0.20 mL) was added at 0 °C a 1.0 M MeOH-*d*<sub>4</sub> solution of NaOMe-*d*<sub>3</sub> (ca. 0.004 mL, ca. 0.004 mmol). After 10 min at 0 °C, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, 1:2 hexane–EtOAc) to afford **23** (1.0 mg, 67%) and **39<sub>D</sub>** (ca. 0.2 mg, ca. 10 %).

### Equilibration between **23** and **39<sub>D</sub>** (Scheme 13).

A mixture of **23** (1.3 mg, 0.0035 mmol) and CSA (2.4 mg, 0.011 mmol) in MeOH-*d*<sub>4</sub> (0.24 mL) was stirred at 80 °C for 3 d. D<sub>2</sub>O was added and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, 2:1 hexane–EtOAc) to afford **23** (ca. 0.5 mg, ca. 38%) and **39<sub>D</sub>** (ca. 0.8 mg, ca. 57%).

第二章 五員環ラクタム(A環)合成法の開発

General procedures for synthesis of carbamates

Method A

Preparation of carbamates **92a–e**, **92h–j**, **110a**, **110c**, **110d**, and **245**.

To a stirred solution of amine (2.10 mmol) in a mixture of 1:1:1 THF–acetone–H<sub>2</sub>O (10.0 mL) was added at 0 °C ClCO<sub>2</sub>R (3.78 mmol). After 2 h at rt, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel to afford carbamates **92a–e**, **92h–j**, **110a**, **110c**, **110d**, and **245**.

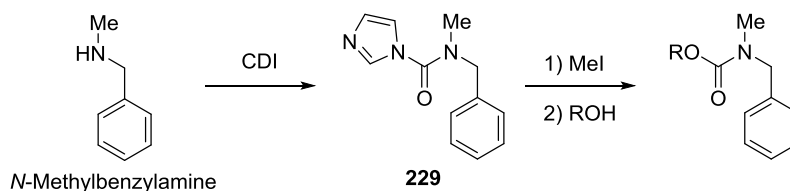
Method B

Preparation of carbamates **104a–d**, **104h**, **104j**, **107d**, **107j**, **230–234**, **236**, **239**, **242**, **243**, and **244**.

To a stirred solution of aldehyde (2.10 mmol) in MeOH (10.5 mL) was added at rt a 40% MeOH solution of MeNH<sub>2</sub> (0.429 mL, 4.20 mmol). After 1 h at rt, NaBH<sub>4</sub> (159 mg, 4.20 mmol) was added at 0 °C and the mixture was stirred at rt for 30 min. The reaction mixture was quenched with acetone at 0 °C and the new mixture was concentrated under reduced pressure. The residual solids were used for the next step without purification. To a stirred solution of the residue in a mixture of 1:1:1 THF–acetone–H<sub>2</sub>O (10.0 mL) was added at 0 °C ClCO<sub>2</sub>R (3.78 mmol) or FmocOSu (1.28 g, 3.78 mmol, for **104j** and **107j**). After 2 h at rt, saturated aqueous was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel to afford carbamates **104a–d**, **104h**, **104j**, **107d**, **107j**, **230–234**, **236**, **239**, **242**, **243**, and **244**.

Method C<sup>113</sup>

The preparation of carbamates **92g**, **92k** and **92l**.

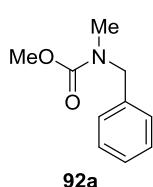


To a stirred solution of *N*-methylbenzylamine (1.21 g, 10.0 mmol) in dry THF (20.0 mL) was added at 0 °C 1,1'-carbonyldiimidazole (2.43 g, 15.0 mmol). After 30 min at rt, H<sub>2</sub>O was added slowly at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (40 g, 1:3 hexane–EtOAc) to afford **229** (1.98 g, 92%).

To a stirred solution of **229** (2.00 g, 9.30 mmol) in MeCN (19.0 mL) was added at rt MeI (2.32 g, 37.2 mmol). After 1 d at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residual yellow

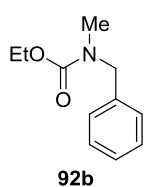
solids were used for the next step without purification. To a stirred solution of the residue in MeCN (47.0 mL) was added at 0 °C ROH (9.30 mmol) and Et<sub>3</sub>N (11.2 mmol). After 8 h at 80 °C, H<sub>2</sub>O was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel to afford carbamates **92g**, **92k** and **92l**.

**Methyl benzyl(methyl)carbamate (92a)** (known)<sup>114</sup>.



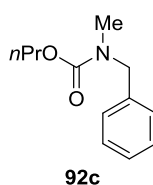
**92a** was prepared from *N*-methylbenzylamine in 90% yield (Method A): colorless syrup;  $R_f$  = 0.44 (2:1 hexane–EtOAc); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3030, 2955, 1705, 1484, 1454, 1394, 1222, 1146, 771, 701; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C, solvent residual peak = 2.50) δ 2.81 (3H, s), 3.65 (3H, s), 4.43 (2H, s), 7.21–7.29 (3H, m), 7.32–7.37 (2H, m); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C) δ 33.44, 51.39, 51.90, 126.69, 126.87, 128.05, 137.38, 155.99.

**Ethyl benzyl(methyl)carbamate (92b)** (known)<sup>115</sup>.



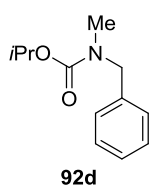
**92b** was prepared from *N*-methylbenzylamine in 98% yield (Method A): colorless syrup;  $R_f$  = 0.40 (3:1 hexane–EtOAc); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 2981, 2933, 1701, 1487, 1453, 1405, 1237, 1219, 1144, 771, 701; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C, solvent residual peak = 2.50) δ 1.21 (3H, t,  $J$  = 7.2 Hz), 2.81 (3H, s), 4.10 (2H, q,  $J$  = 7.2 Hz), 4.42 (2H, s), 7.21–7.29 (3H, m), 7.32–7.37 (2H, m); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C) δ 14.12, 33.37, 51.30, 60.33, 126.67, 126.89, 128.03, 137.47, 155.51; LRMS (EI)  $m/z$  (M)<sup>+</sup> 193.1; HRMS (EI)  $m/z$  (M)<sup>+</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> 193.1103, found 193.1115.

***n*-Propyl benzyl(methyl)carbamate (92c)** (known)<sup>116</sup>.

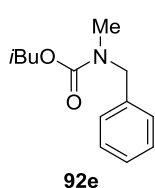


**92c** was prepared from *N*-methylbenzylamine in 99% yield (Method A): colorless syrup;  $R_f$  = 0.41 (4:1 hexane–EtOAc); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 2968, 1702, 1454, 1405, 1235, 1219, 1143, 700; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C, solvent residual peak = 2.50) δ 0.89 (3H, t,  $J$  = 7.4 Hz), 1.61 (2H, tq,  $J$  = 7.4, 6.6 Hz), 2.82 (3H, s), 4.02 (2H, t,  $J$  = 6.6 Hz), 4.43 (2H, s), 7.22–7.29 (3H, m), 7.32–7.37 (2H, m); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C) δ 9.62, 21.55, 33.35, 51.32, 65.97, 126.62, 126.82, 127.98, 137.49, 155.57.

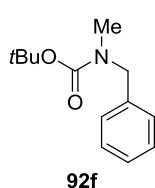
**Isopropyl benzyl(methyl)carbamate (92d)** (known)<sup>114</sup>.



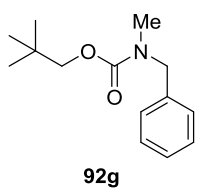
**92d** was prepared from *N*-methylbenzylamine in 99% yield (Method A): colorless syrup;  $R_f$  = 0.43 (4:1 hexane–EtOAc); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 2980, 2934, 1696, 1471, 1454, 1401, 1237, 1145, 1120, 926, 701; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C, solvent residual peak = 2.50) δ 1.21 (6H, d,  $J$  = 6.3 Hz), 2.80 (3H, s), 4.41 (2H, s), 4.84 (1H, sept,  $J$  = 6.3 Hz), 7.21–7.29 (3H, m), 7.32–7.37 (2H, m); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C) δ 21.52, 33.31, 51.23, 67.57, 126.64, 126.89, 128.00, 137.57, 155.11.

**Isobutyl benzyl(methyl)carbamate (92e)** (known)<sup>117</sup>.

**92e**

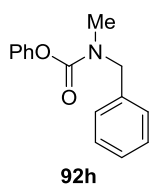
**92e** was prepared from *N*-methylbenzylamine in 95% yield (Method A): colorless syrup;  $R_f = 0.41$  (4:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2962, 1703, 1454, 1405, 1387, 1234, 1219, 1144, 701;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  0.89 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.89 (1H, t-sept,  $J = 6.6, 6.6$  Hz), 2.83 (3H, s), 3.85 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 4.44 (2H, s), 7.21–7.29 (3H, m), 7.32–7.37 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$  18.39, 27.19, 33.43, 51.33, 70.50, 126.66, 126.79, 128.03, 137.51, 155.57; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 221.0; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  221.1416, found 221.1411.

**tert-Butyl benzyl(methyl)carbamate (92f)** (known)<sup>118</sup>.

**92f**

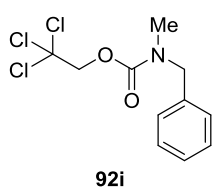
To a stirred solution of *N*-methylbenzylamine (250 mg, 2.06 mmol) in THF (10.0 mL) were added at 0 °C 4-(dimethylamino)pyridine (252 mg, 2.06 mmol) and  $\text{Boc}_2\text{O}$  (0.567 mL, 2.47 mmol). After 1 h at rt,  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (25 g, 4:1 hexane–EtOAc) to afford **92f** (397 mg, 87%) as a colorless syrup;  $R_f = 0.46$  (4:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2977, 2930, 1698, 1453, 1393, 1244, 1175, 1145, 878, 700;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  1.43 (9H, s), 2.77 (3H, s), 4.38 (2H, s), 7.21–7.28 (3H, m), 7.32–7.37 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$  27.72, 33.43, 51.28, 78.37, 126.56, 126.79, 127.97, 137.85, 154.69; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 221.1; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  221.1416, found 221.1419.

**Neopentyl benzyl(methyl)carbamate (92g)**.

**92g**

**92g** was prepared from **229** in 8% yield (Method C): colorless syrup;  $R_f = 0.54$  (4:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2959, 1703, 1480, 1453, 1392, 1237, 1145, 700;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  0.90 (9H, s), 2.85 (3H, s), 3.76 (2H, s), 4.45 (2H, s), 7.22–7.29 (3H, m), 7.32–7.37 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$  25.80, 30.81, 33.47, 51.34, 73.79, 126.65, 126.73, 128.02, 137.54, 155.60; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 234.9; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  235.1572, found 235.1589.

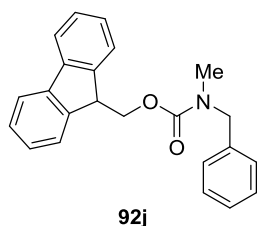
**Phenyl benzyl(methyl)carbamate (92h)**.

**92h**

**92h** was prepared from *N*-methylbenzylamine in 98% yield (Method A): colorless syrup;  $R_f = 0.52$  (2:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3032, 1722, 1474, 1454, 1399, 1206, 1129, 754, 692;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  2.98 (3H, s), 4.58 (2H, s), 7.11–7.24 (3H, m), 7.29–7.43 (7H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$  33.99, 51.83, 121.20, 124.60, 126.88, 126.96, 128.16, 128.73, 137.03, 151.08, 153.79; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 240.9; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  241.1103, found 241.1102.

**2,2,2-Trichloroethyl benzyl(methyl)carbamate (92i)** (known)<sup>119</sup>.


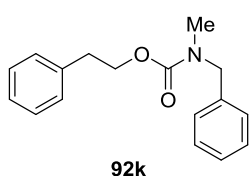
**92i** was prepared from *N*-methylbenzylamine in 98% yield (Method A): colorless syrup;  $R_f = 0.39$  (4:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2952, 1720, 1480, 1454, 1405, 1217, 1140, 718, 701;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  2.91 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.88 (2H, s), 7.27–7.38 (5H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$  33.50 (br), 51.60, 74.17, 95.74, 126.93, 127.04, 128.11, 136.70,

153.67 (br); LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 294.8; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{Cl}_3$  294.9934, found 294.9950.

**(9H-Fluoren-9-yl)methyl benzyl(methyl)carbamate (92j).**


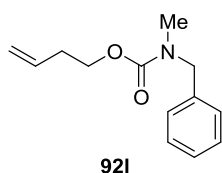
**92j** was prepared from *N*-methylbenzylamine in 82% yield (Method A): white solids;  $R_f = 0.58$  (3:1 hexane–EtOAc); mp 87–89 °C (not recrystallized); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2924, 1691, 1452, 1426, 1230, 1136, 742, 704;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , solvent residual peak = 7.16, 1:1 mixture of rotamers)  $\delta$  2.42 (1.5H, br s), 2.63 (1.5H, br s), 3.95 (1H, br s), 4.05 (1H, br t,  $J = 6.3$  Hz), 4.29 (1H, br s), 4.51 (2H, br d,  $J = 6.3$  Hz), 6.80 (1H, br), 7.02–7.25 (8H, m), 7.31 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.50–7.60 (2H,

m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , 1:1 mixture of rotamers)  $\delta$  33.77, 34.52, 48.18, 48.27, 52.52, 52.81, 67.61, 67.69, 120.81, 125.78, 125.93, 127.95, 128.03, 128.28, 128.49, 129.37, 138.76, 138.86, 142.22, 145.20, 156.44, 157.07, 206.13; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 343.2; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  343.1572, found 343.1598.

**Phenethyl benzyl(methyl)carbamate (92k).**


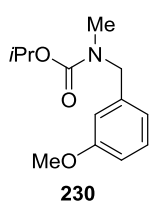
**92k** was prepared from **229** in 77% yield (Method C): colorless syrup;  $R_f = 0.43$  (3:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3029, 2955, 1702, 1454, 1404, 1234, 1144, 700;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  2.76 (3H, s), 2.92 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.28 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.38 (2H, s), 7.13–7.35 (10H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$  33.30, 34.55, 51.26, 65.02, 125.78, 126.66,

126.91, 127.82, 128.00, 128.34, 137.32, 137.89, 155.36; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 269.1; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  269.1416, found 269.1414.

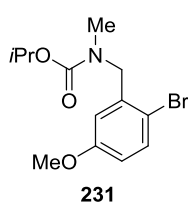
**But-3-en-1-yl benzyl(methyl)carbamate (92l).**


**92l** was prepared from **229** in 12% yield (Method C):  $R_f = 0.46$  (3:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2956, 1703, 1484, 1454, 1404, 1234, 1143, 701;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  2.35 (2H, dt,  $J = 6.6, 6.6$  Hz), 2.80 (3H, s), 4.11 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.42 (2H, s), 5.05 (1H, d,  $J = 10.3$  Hz), 5.10 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz), 5.80 (1H, m), 7.22–7.37 (5H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$

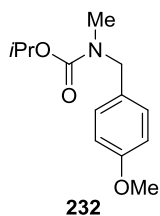
32.67, 33.35, 51.30, 63.54, 116.33, 126.68, 126.91, 128.01, 134.29, 137.41, 155.42; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 219.0; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  219.1259, found 219.1254.

**Isopropyl 3-methoxybenzyl(methyl)carbamate (230).**

**230**

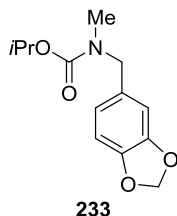
**230** was prepared from 3-methoxybenzaldehyde in 92% yield (Method B): colorless syrup;  $R_f$  = 0.34 (3:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2980, 1698, 1602, 1490, 1457, 1400, 1262, 1234, 1151, 1113;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  1.21 (6H, d,  $J$  = 6.3 Hz), 2.80 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.38 (2H, s), 4.84 (1H, sept,  $J$  = 6.3 Hz), 6.77–6.86 (3H, m), 7.26 (1H, dd,  $J$  = 7.8, 7.8 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$  21.54, 33.35, 51.18, 54.67, 67.58, 112.27, 112.76, 119.10, 129.10, 139.19, 155.11, 159.24; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 237.1; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  237.1365, found 237.1361.

**Isopropyl 2-bromo-5-methoxybenzyl(methyl)carbamate (231).**

**231**

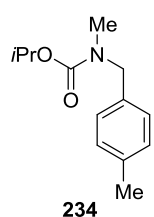
**231** was prepared from 2-bromo-5-methoxybenzaldehyde<sup>120</sup> in 92% yield (Method B): colorless syrup;  $R_f$  = 0.36 (3:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2980, 1700, 1470, 1399, 1296, 1238, 1159, 1112, 1019;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  1.20 (6H, d,  $J$  = 6.3 Hz), 2.85 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.44 (2H, s), 4.83 (1H, sept,  $J$  = 6.3 Hz), 6.73 (1H, d,  $J$  = 2.9 Hz), 6.84 (1H, dd,  $J$  = 8.9, 2.9 Hz), 7.50 (1H, d,  $J$  = 8.9 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$  21.48, 33.76, 51.57, 55.03, 67.81, 112.20, 114.11, 114.19, 133.00, 137.32, 155.10, 158.75; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 315.1; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{Br}$  315.0470, found 315.0493.

**Isopropyl 4-methoxybenzyl(methyl)carbamate (232).**

**232**

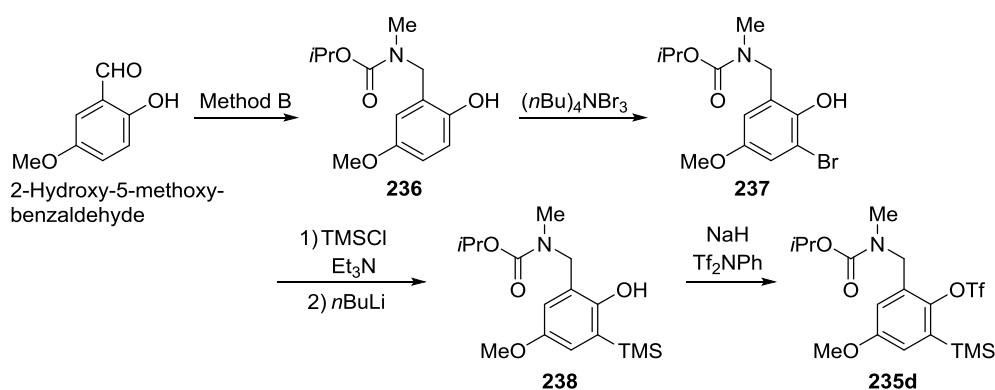
**232** was prepared from 4-methoxybenzaldehyde in 82% yield (Method B): colorless syrup;  $R_f$  = 0.28 (4:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2980, 1695, 1514, 1449, 1400, 1248, 1177, 1146, 1109, 1036;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  1.21 (6H, d,  $J$  = 6.3 Hz), 2.76 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.83 (1H, sept,  $J$  = 6.3 Hz), 6.90 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.16 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$  21.57, 33.04, 50.60, 54.76, 67.50, 113.66, 128.33, 129.51, 155.06, 158.28; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 236.9; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  237.1365, found 237.1359.

**Isopropyl (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)(methyl)carbamate (233).**

**233**

**233** was prepared from heliotropine in 88% yield (Method B): colorless syrup;  $R_f$  = 0.48 (2:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2980, 1696, 1491, 1445, 1401, 1248, 1146, 1113, 1040, 929;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  1.21 (6H, d,  $J$  = 6.3 Hz), 2.77 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.83 (1H, sept,  $J$  = 6.3 Hz), 5.98 (2H, s), 6.72 (1H, br d,  $J$  = 8.0 Hz), 6.76 (1H, br s), 6.85 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$  21.55, 33.09, 50.96, 67.58, 100.47, 107.45, 107.70, 120.37, 131.40, 146.08, 147.11, 155.03; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 251.0; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  251.1158, found 251.1160.

**Isopropyl 4-methylbenzyl(methyl)carbamate (234).**


**234** was prepared in 93% yield: colorless syrup (Method B):  $R_f = 0.43$  (4:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2980, 1698, 1471, 1401, 1233, 1145, 1113;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  1.21 (6H, d,  $J = 6.3$  Hz), 2.29 (3H, s), 2.77 (3H, s), 4.36 (2H, s), 4.83 (1H, sept,  $J = 6.3$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$  20.14, 21.54, 33.17, 50.93, 67.52, 126.93, 128.58, 134.48, 135.83, 155.09; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 221.2; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  221.1416, found 221.1432.

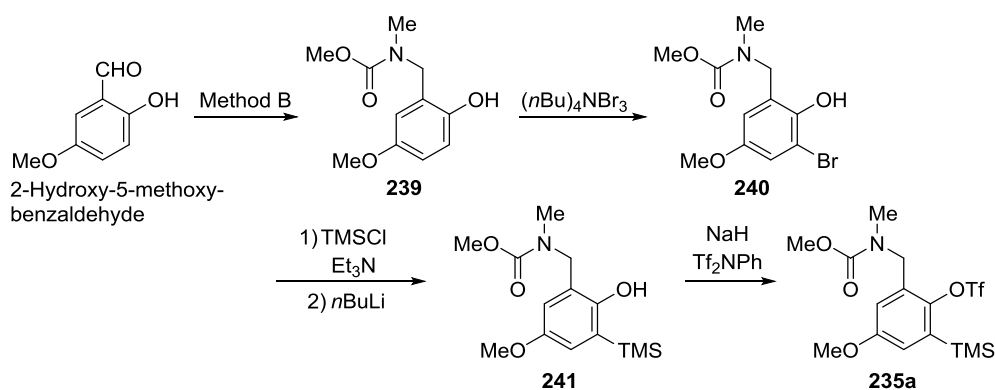
**Synthesis of 2-(((isopropoxycarbonyl)(methyl)amino)methyl)-4-methoxy-6-(trimethylsilyl)-phenyl trifluoromethanesulfonate (235d).**


Isopropyl 2-hydroxy-5-methoxybenzyl(methyl)carbamate (**236**) was prepared from 2-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde in 99% yield (Method B): colorless syrup;  $R_f = 0.45$  (2:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3277, 2982, 1661, 1500, 1405, 1211, 1153, 1110, 1044;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (6H, d,  $J = 6.3$  Hz), 2.92 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.95 (1H, sept,  $J = 6.3$  Hz), 6.67 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz), 6.80 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.9$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 8.83 (1H, br s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.13, 33.77, 49.72, 55.80, 70.23, 114.70, 116.78, 118.02, 123.06, 149.88, 152.45, 158.15; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 252.8; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  253.1314, found 253.1314. To a stirred solution of **236** (253 mg, 1.00 mmol) in MeOH (5.00 mL) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.50 mL) was added at 0 °C  $(n\text{Bu})_4\text{NBr}_3$  (579 mg, 1.20 mmol). After 1 h at rt, saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  was added at 0 °C and the mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The extracts were washed with saturated aqueous NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (60 g, 3:1 hexane–EtOAc) to afford isopropyl 3-bromo-2-hydroxy-5-methoxybenzyl(methyl)carbamate (**237**) (176 mg, 53%) as a brown syrup;  $R_f = 0.50$  (2:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3130, 2982, 1652, 1483, 1404, 1294, 1220, 1109, 1050, 773;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (6H, d,  $J = 6.3$  Hz), 2.91 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.97 (1H, sept,  $J = 6.3$  Hz), 6.65 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 9.25 (1H, br s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.15, 33.84, 50.00, 55.94, 70.40, 111.40, 116.75, 117.72, 124.13, 146.96, 152.42, 158.22; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 330.7; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{Br}$  331.0419, found 331.0431. To a stirred solution of **237** (346 mg, 1.04 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.20 mL) were slowly added at 0 °C  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.217 mL, 1.56 mmol) and TMSCl (0.157 mL, 1.25 mmol). After 1 h at rt, the reaction mixture was filtrated



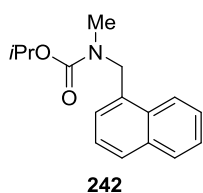
through celite and the filter cake was washed with  $\text{CHCl}_3$ . The filtrate and washings were concentrated under reduced pressure. The residue was used for the next step without purification. To a stirred solution of the residue in dry THF (6.90 mL) was added at  $-78^\circ\text{C}$  1.65 M *n*BuLi (0.691 mL, 1.14 mmol). After the solution was slowly warm to rt over 2.5 h, saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added at  $0^\circ\text{C}$  and the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (20 g, 5:1 hexane–EtOAc) to afford isopropyl 2-hydroxy-5-methoxy-3-(trimethylsilyl)benzyl(methyl)carbamate (**238**) (257 mg, 74%) as a colorless syrup;  $R_f = 0.63$  (3:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3203, 2952, 1657, 1467, 1406, 1231, 1215, 1110, 881, 840;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , solvent residual peak = 7.26)  $\delta$  0.30 (9H, s), 1.25 (6H, d,  $J = 6.0$  Hz), 2.94 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.94 (1H, sept,  $J = 6.0$  Hz), 6.68 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz), 8.90 (1H, br s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   $-1.05$ , 22.09, 33.89, 49.91, 55.88, 70.18, 117.83, 120.34, 122.12, 128.82, 152.07, 154.83, 158.12; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}$ ) $^+$  325.1; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}$ ) $^+$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Si}$  325.1709, found 325.1709. To a stirred solution of **238** (2.61 g, 8.02 mmol) in dry THF (40.1 mL) were added at  $0^\circ\text{C}$  NaH (525 mg, 12.0 mmol, 55% oil dispersion) and PhNTf<sub>2</sub> (3.44 g, 9.62 mmol). After 30 min at rt, saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added at  $0^\circ\text{C}$  and the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (500 g, 6:1 hexane–EtOAc) to afford **235d** (3.67 g, 100%) as a colorless syrup;  $R_f = 0.42$  (3:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2981, 1705, 1400, 1252, 1216, 1157, 1142, 881, 846;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  0.37 (9H, s), 1.16 (6H, d,  $J = 6.3$  Hz), 2.87 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.48 (2H, s), 4.81 (1H, sept,  $J = 6.3$  Hz), 6.78 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $80^\circ\text{C}$ )  $\delta$   $-0.50$ , 21.35, 34.17, 46.47, 55.25, 67.92, 114.36, 117.79 (q,  $J_{\text{C,F}} = 318$  Hz), 120.07, 132.73, 135.60, 141.77, 155.09, 158.33; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}$ ) $^+$  457.2; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}$ ) $^+$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{F}_3\text{Si}$  457.1202, found 457.1180.

### Synthesis of 4-methoxy-2-(((methoxycarbonyl)(methyl)amino)methyl)-6-(trimethylsilyl)-phenyl trifluoromethanesulfonate (**235a**).

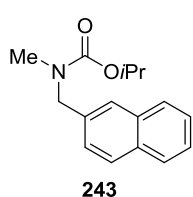


Methyl 2-hydroxy-5-methoxybenzyl(methyl)carbamate (**239**) was prepared from 2-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde (322 mg, 2.12 mmol) (Method B). To a stirred solution of the crude **239** (478 mg) in MeOH (5.30 mL) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10.6 mL) was added at  $0^\circ\text{C}$   $(n\text{Bu})_4\text{NBr}_3$  (1.23 g, 2.55 mmol). After 1 h at rt,

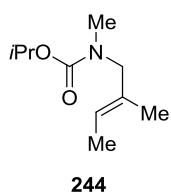
saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  was added at 0 °C and the mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The extracts were washed with saturated aqueous  $\text{NaCl}$ , dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (20 g, 3:1 hexane–EtOAc) to afford methyl 3-bromo-2-hydroxy-5-methoxybenzyl(methyl)carbamate (**240**) (397 mg, 62%) as a brown syrup;  $R_f = 0.47$  (2:1 hexane–EtOAc); mp 73–77 °C (not recrystallized); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2960, 1652, 1489, 1451, 1436, 1392, 1259, 1224, 1102, 1047, 776;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , solvent residual peak = 7.26)  $\delta$  2.91 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.34 (2H, s), 6.64 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 7.02 (1H, br), 8.96 (1H, br s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  33.87, 49.98, 53.53, 55.85, 111.33, 116.57, 117.68, 123.97, 146.53, 152.44, 158.85; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 303.3; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{Br}$  303.0106, found 303.0114. To a stirred solution of **240** (188 mg, 0.617 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.10 mL) were slowly added at 0 °C  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.128 mL, 0.925 mmol) and  $\text{TMSCl}$  (0.0935 mL, 0.740 mmol). After 1 h at rt, the reaction mixture was filtrated through celite and the filter cake was washed with  $\text{CHCl}_3$ . The filtrate and washings were concentrated under reduced pressure. The residue was used for the next step without purification. To a stirred solution of the residue in dry THF (4.10 mL) was added at –78 °C 1.65 M  $n\text{BuLi}$  (0.432 mL, 0.679 mmol). After the solution was slowly warm to rt over 2.5 h, saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous  $\text{NaCl}$ , dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (10 g, 5:1 hexane–EtOAc) to afford methyl 2-hydroxy-5-methoxy-3-(trimethylsilyl)benzyl(methyl)carbamate (**241**) (176 mg, 96%) as a colorless syrup;  $R_f = 0.65$  (3:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3217, 2953, 1669, 1496, 1466, 1416, 1396, 1218, 1131, 879, 840;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , solvent residual peak = 7.26)  $\delta$  0.30 (9H, s), 2.97 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.31 (2H, s), 6.68 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 8.71 (1H, br s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  –1.02, 34.03, 50.07, 53.46, 55.84, 117.71, 120.42, 121.98, 128.91, 152.14, 154.65, 158.75; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 297.0; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Si}$  297.1396, found 297.1398. To a stirred solution of **241** (185 g, 0.620 mmol) in dry THF (3.10 mL) were added at 0 °C  $\text{NaH}$  (40.6 mg, 0.931 mmol, 55% oil dispersion) and  $\text{PhNTf}_2$  (333 g, 0.931 mmol). After 30 min at rt, saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous  $\text{NaCl}$ , dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (45 g, 6:1 hexane–EtOAc) to afford **235a** (257 g, 96%) as a colorless syrup;  $R_f = 0.58$  (3:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2958, 1713, 1582, 1400, 1253, 1216, 1157, 1141, 1042, 879, 846;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  0.37 (9H, s), 2.95 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.51 (2H, s), 6.79 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$  –0.52, 33.99, 46.67, 52.16, 55.28, 114.59, 117.78 (q,  $J_{\text{C,F}} = 318$  Hz), 120.01, 132.30, 135.74, 141.82, 156.06, 158.38; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M-Me}^+$ ) 414.1; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M-Me}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{F}_3\text{SiS}$  414.0654, found 414.0655.

**Isopropyl methyl(naphthalen-1-ylmethyl)carbamate (242).**


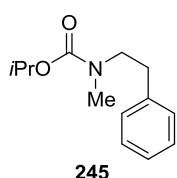
**242** was prepared from 1-naphthaldehyde in 82% yield (Method B): colorless syrup;  $R_f = 0.40$  (4:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2979, 1696, 1471, 1399, 1250, 1147, 1112, 773;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  1.23 (6H, d,  $J = 6.3$  Hz), 2.79 (3H, s), 4.89 (1H, sept,  $J = 6.3$  Hz), 4.91 (2H, s), 7.35 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.49 (1H, dd,  $J = 8.1, 7.2$  Hz), 7.51–7.58 (2H, m), 7.86 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.95 (1H, m), 8.13 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$  21.56, 33.04, 49.00, 67.73, 122.83, 124.93, 125.00, 125.37, 125.76, 127.38, 128.17, 130.76, 132.70, 133.15, 155.06; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 257.1; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  257.1416, found 257.1414.

**Isopropyl methyl(naphthalen-2-ylmethyl)carbamate (243).**


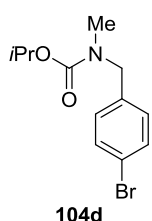
**243** was prepared in 86% yield (Method B): colorless syrup;  $R_f = 0.52$  (2:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2979, 1696, 1472, 1406, 1238, 1145, 1112, 924, 817, 753;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  1.23 (6H, d,  $J = 6.3$  Hz), 2.85 (3H, s), 4.58 (2H, s), 4.87 (1H, sept,  $J = 6.3$  Hz), 7.39 (1H, dd,  $J = 1.7$  Hz, 8.3 Hz), 7.46–7.53 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.85–7.91 (3H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$  21.56, 33.43, 51.42, 67.66, 125.22, 125.32, 125.42, 125.76, 127.09, 127.14, 127.73, 131.97, 132.63, 135.18, 155.20; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 257.1; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  257.1416, found 257.1417.

**(E)-Isopropyl methyl(2-methylbut-2-en-1-yl)carbamate (244).**


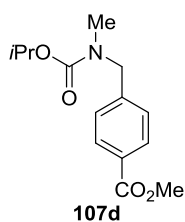
**244** was prepared from tiglic aldehyde in 62% yield (Method B): colorless syrup;  $R_f = 0.39$  (5:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2980, 2923, 1701, 1401, 1385, 1240, 1155, 1114, 923, 771;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  1.19 (6H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.51 (3H, s), 1.59 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.71 (3H, s), 3.73 (2H, s), 4.79 (1H, sept,  $J = 6.3$  Hz), 5.31 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$  12.40, 12.90, 21.53, 32.50, 54.79, 67.23, 120.17, 131.19, 155.06; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 185.2; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  185.1416, found 185.1393.

**Isopropyl methyl(phenethyl)carbamate (245).**


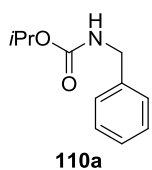
**245** was prepared from *N*-methylphenethylamine in 87% yield (Method A): colorless syrup;  $R_f = 0.36$  (4:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2979, 2933, 1697, 1455, 1401, 1203, 1114, 700;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  1.15 (6H, d,  $J = 6.3$  Hz), 2.78 (3H, s), 2.78 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.43 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 4.73 (1H, sept,  $J = 6.3$  Hz), 7.18–7.22 (3H, m), 7.26–7.31 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$  21.49, 33.25, 33.57, 49.31, 67.12, 125.61, 127.83, 128.22, 138.79, 154.74; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 221.2; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  221.1416, found 221.1419.

**Isopropyl 4-bromobenzyl(methyl)carbamate (104d).**


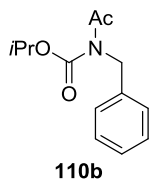
**104d** was prepared from 4-bromobenzaldehyde in 87% yield (Method B): colorless syrup;  $R_f$  = 0.42 (4:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2980, 1697, 1488, 1399, 1228, 1146, 1112, 1012;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  1.20 (6H, d,  $J$  = 6.3 Hz), 2.80 (3H, s), 4.38 (2H, s), 4.82 (1H, sept,  $J$  = 6.3 Hz), 7.19 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.52 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$  21.51, 33.41, 50.67, 67.70, 119.77, 129.11, 130.94, 137.08, 155.06; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 285.0; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Br}$  285.0364, found 285.0356.

**Methyl 4-(((isopropoxycarbonyl)methyl)amino)methyl)benzoate (107d).**


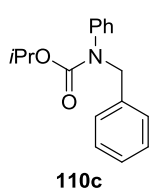
**107d** was prepared from methyl 4-formylbenzoate in 96% yield (Method B): colorless syrup;  $R_f$  = 0.39 (2:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2981, 1724, 1697, 1436, 1397, 1280, 1242, 1179, 1147, 1109;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  1.20 (6H, d,  $J$  = 6.3 Hz), 2.83 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.49 (2H, s), 4.83 (1H, sept,  $J$  = 6.3 Hz), 7.36 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.94 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$  21.49, 33.64, 51.11, 51.46, 67.76, 126.99, 128.37, 128.96, 143.22, 155.12, 165.66; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 265.2; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  265.1314, found 265.1332.

**Isopropyl benzylcarbamate (110a) (known)<sup>121</sup>.**


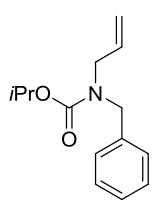
**110a** was prepared from benzylamine in 99% yield (Method A): white solids;  $R_f$  = 0.43 (3:1 hexane–EtOAc); mp 33–34 °C (not recrystallized); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3320, 2978, 1682, 1528, 1257, 1131, 1047, 749, 697;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  1.19 (6H, d,  $J$  = 6.3 Hz), 4.19 (2H, d,  $J$  = 5.9 Hz), 4.80 (1H, sept,  $J$  = 6.3 Hz), 7.20–7.33 (5H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$  21.61, 43.58, 66.45, 126.22, 126.63, 127.73, 139.63, 155.70; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 193.1; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  193.1103, found 193.1129.

**Isopropyl acetyl(benzyl)carbamate (110b).**


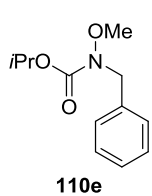
To a stirred solution of **110a** (249 mg, 1.29 mmol) in  $\text{Ac}_2\text{O}$  (1.60 mL) was added at 0 °C  $\text{ZnCl}_2$  (5.3 mg, 0.039 mmol). After 6 h at rt,  $\text{H}_2\text{O}$  was added at 0 °C and the mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The extracts were washed with saturated aqueous NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (20 g, 4:1 hexane–EtOAc) to afford **110b** (269 mg, 89%) as a colorless syrup;  $R_f$  = 0.57 (3:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2984, 1736, 1701, 1373, 1215, 1106, 979, 702;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (6H, d,  $J$  = 6.3 Hz), 2.56 (3H, s), 4.92 (2H, s), 4.98 (1H, sept,  $J$  = 6.3 Hz), 7.21–7.31 (5H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.63, 26.76, 46.83, 71.07, 127.15, 127.79, 128.24, 137.93, 153.95, 173.02; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 234.9; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  235.1208, found 235.1202.

**Isopropyl benzyl(phenyl)carbamate (110c).**

**110c**

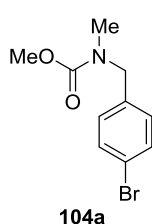
**110c** was prepared from *N*-phenylbenzylamine in 85% yield (Method A): colorless syrup;  $R_f$  = 0.67 (2:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3440, 2981, 1695, 1497, 1398, 1276, 1231, 1112, 1056, 1028, 1010, 761, 701;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  1.16 (6H, d,  $J$  = 6.3 Hz), 4.86 (2H, s), 4.88 (1H, sept,  $J$  = 6.3 Hz), 7.14–7.33 (10H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$  21.35, 52.81, 68.38, 125.46, 126.10, 126.61, 126.92, 127.90, 128.20, 137.84, 141.77, 154.28; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 269.1; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  269.1416, found 269.1429.

**Isopropyl allyl(phenyl)carbamate (110d).**

**110d**

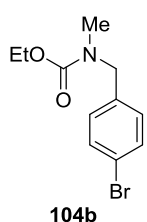
**110d** was prepared from *N*-allylbenzylamine in 52% yield (Method A): colorless syrup;  $R_f$  = 0.67 (2:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2980, 2933, 1697, 1454, 1414, 1241, 1143, 1113, 927, 700;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  1.20 (6H, d,  $J$  = 6.3 Hz), 3.81 (2H, d,  $J$  = 5.4 Hz), 4.41 (2H, s), 4.87 (1H, sept,  $J$  = 6.3 Hz), 5.17–5.14 (2H, m), 5.77 (1H, m), 7.23–7.28 (3H, m), 7.30–7.36 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$  21.43, 48.31, 49.07, 67.71, 116.11, 126.60, 127.05, 127.90, 133.46, 137.80, 154.94; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 233.1; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  233.1416, found 233.1408.

**Isopropyl methyl(phenyl)carbamate (110e).**

**110e**

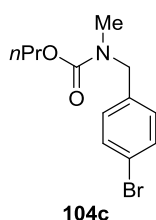
To a stirred solution of *N*-methoxybenzylamine<sup>122</sup> (200 mg, 1.46 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10.0 mL) were added at 0 °C  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.808 mL, 5.68 mmol) and  $\text{ClCO}_2i\text{Pr}$  (0.498 mL, 4.38 mmol). After 20 h at rt,  $\text{H}_2\text{O}$  was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (10 g, 6:1 hexane–EtOAc) to afford **110e** (244 mg, 75%) as a colorless syrup;  $R_f$  = 0.69 (2:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2981, 2937, 1730, 1704, 1383, 1228, 1109, 1093, 756, 701;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29 (6H, d,  $J$  = 6.3 Hz), 3.59 (3H, s), 4.63 (2H, s), 5.01 (1H, sept,  $J$  = 6.3 Hz), 7.25–7.37 (5H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.04, 53.00, 62.57, 69.86, 127.51, 128.37, 136.69, 156.73; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 223.1; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  223.1208, found 223.1213.

**Methyl 4-bromobenzyl(methyl)carbamate (104a).**

**104a**

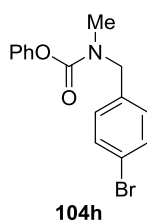
**104a** was prepared from 4-bromobenzaldehyde in 86% yield (Method B): colorless syrup;  $R_f$  = 0.43 (2:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2954, 1704, 1488, 1393, 1223, 1147, 794;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  2.81 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.39 (2H, s), 7.19 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.53 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$  33.53, 50.82, 51.97, 119.83, 129.11, 130.98, 136.90, 155.95; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 257.0; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{Br}$  257.0051, found 257.0038.

**Ethyl 4-bromobenzyl(methyl)carbamate (104b).**


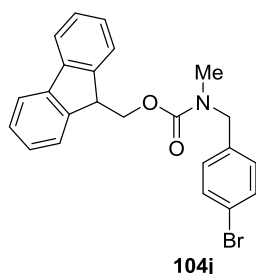
**104b** was prepared from 4-bromobenzaldehyde in 90% yield (Method B): colorless syrup;  $R_f = 0.49$  (2:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2981, 1697, 1488, 1403, 1384, 1221, 1146, 1011, 795;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  1.20 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.81 (3H, s), 4.09 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.39 (2H, s), 7.19 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.53 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$  14.11, 33.47, 50.73, 60.43, 119.80, 129.13, 130.97, 137.00, 155.48; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 271.0; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{Br}$  271.0208, found 271.0195.

***n*-Propyl 4-bromobenzyl(methyl)carbamate (104c).**


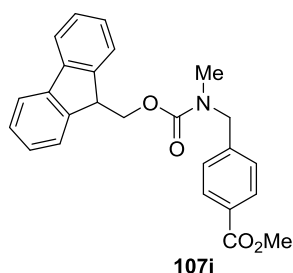
**104c** was prepared from 4-bromobenzaldehyde in 92% yield (Method B): colorless syrup;  $R_f = 0.34$  (4:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2968, 1701, 1488, 1403, 1380, 1221, 1146, 1071, 794;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  0.88 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.59 (2H, td,  $J = 7.5, 6.6$  Hz), 2.82 (3H, s), 4.00 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.40 (2H, s), 7.19 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$  9.67, 21.54, 33.50, 50.76, 66.07, 119.79, 129.07, 130.96, 137.03, 155.53; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 285.0; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Br}$  285.0364, found 285.0345.

**Phenyl 4-bromobenzyl(methyl)carbamate (104h).**


**104h** was prepared from 4-bromobenzaldehyde in 90% yield (Method B): colorless syrup;  $R_f = 0.34$  (5:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3044, 2933, 1721, 1594, 1488, 1474, 1397, 1205, 1130, 753;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C, solvent residual peak = 2.50)  $\delta$  2.98 (3H, s), 4.55 (2H, s), 7.14 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.21 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.39 (2H, dd,  $J = 7.8, 7.2$  Hz), 7.57 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)  $\delta$  34.06, 51.24, 120.04, 121.19, 124.63, 128.72, 129.19, 131.09, 136.51, 151.01, 153.72; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 319.0; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{Br}$  319.0208, found 319.0194.

**(9H-Fluoren-9-yl)methyl 4-bromobenzyl(methyl)carbamate (104j).**


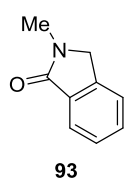
**104j** was prepared from 4-bromobenzaldehyde in 88% yield (Method B): white solids;  $R_f = 0.45$  (2:1 hexane–EtOAc); mp 90–91 °C (not recrystallized); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2925, 1696, 1485, 1451, 1430, 1404, 1228, 1141, 742;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , solvent residual peak = 7.16, 1:1 mixture of rotamers)  $\delta$  2.29 (1.5H, br s), 2.50 (1.5H, br s), 3.61 (1H, br s), 3.85 (0.5H, br), 3.99 (0.5H, br), 4.05 (1H, br s), 4.52 (2H, br), 6.32 (1H, br), 6.68 (1H, br), 7.04–7.30 (7H, m), 7.38–7.60 (3H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , 1:1 mixture of rotamers)  $\delta$  33.85, 34.62, 48.16, 48.29, 51.92, 52.23, 67.46, 67.68, 120.81, 121.38, 121.41, 125.66, 125.91, 127.95, 128.49, 130.31, 130.57, 132.36, 138.20, 138.33, 142.23, 145.16, 156.28, 157.05; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 421.2; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Br}$  421.0677, found 421.0704.

**Methyl 4-((((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)(methyl)amino)methyl)benzoate (107j).**


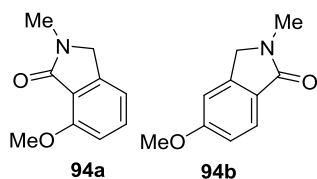
**107j** was prepared methyl 4-formylbenzoate in 85% yield (Method B): white solids;  $R_f = 0.45$  (2:1 hexane–EtOAc); mp 78–81 °C (not recrystallized); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2953, 1712, 1693, 1437, 1407, 1291, 1234, 1140, 1113, 739;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , solvent residual peak = 7.16, 1:1 mixture of rotamers)  $\delta$  2.33 (1.5H, br s), 2.55 (1.5H, br s), 3.51 (1.5H, s), 3.54 (1.5H, s), 3.78 (1H, br s), 3.88 (0.5H, br), 4.00 (0.5H, br), 4.18 (1H, br s), 4.52 (2H d,  $J = 5.8$  Hz), 6.66 (1H, br), 6.97 (1H, br), 7.05–7.32 (5H, m), 7.38–7.62 (3H, m), 7.96–8.09 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , 1:1 mixture of rotamers)  $\delta$  34.04, 34.84, 48.13, 48.27, 52.30, 52.64, 67.58, 67.73, 120.79, 125.67, 125.91, 127.91, 128.12, 128.44, 130.08, 130.45, 142.20, 144.23, 144.30, 145.13, 156.37, 157.08, 167.01; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 401.2; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  401.1627, found 401.1634.

**General procedure for Bischler-Napieralski-type cyclization of carbamates.**

To a stirred solution of carbamate (0.100 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.67 mL) was added at 0 °C phosphorus pentoxide (142 mg, 1.00 mmol). After the reaction time at the reaction temperature indicated in tables and schemes, 1 M aqueous NaOH was added at 0 °C and the mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The extracts were washed with saturated aqueous NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel to afford the corresponding isoindolinone, 3,4-dihydroisoquinolinone, or pyrrolinone.

**2-Methylisoindolin-1-one (93) (known)<sup>123</sup>.**


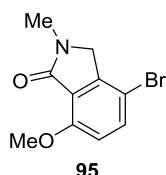
**93**: white solids;  $R_f = 0.40$  (5:1  $\text{CHCl}_3$ –acetone); mp 113–114 °C (not recrystallized); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2919, 1673, 1483, 1445, 1422, 1398, 1277, 1208, 1054, 743;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.20 (3H, s), 4.37 (2H, s), 7.42–7.48 (2H, m), 7.52 (1H, m), 7.84 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29.38, 51.93, 122.51, 123.48, 127.91, 131.06, 132.84, 140.91, 168.56; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 147.0; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$  147.0684, found 147.0680.

**7-Methoxy-2-methylisoindolin-1-one (94a) (known)<sup>124</sup>**
**and 5-methoxy-2-methylisoindolin-1-one (94b) (known)<sup>125</sup>.**


**94a**: 19% yield from **230**; white solids;  $R_f = 0.29$  (5:1  $\text{CHCl}_3$ –acetone); mp 96–97 °C (not recrystallized); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2921, 1672, 1613, 1490, 1266, 1066, 778;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.14 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.31 (2H, s), 6.88 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.44 (1H, dd,  $J = 8.3, 7.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29.26, 51.48, 55.82, 110.14, 114.71, 120.18, 132.71, 143.79, 157.27, 167.45; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 177.1; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$  177.0790, found 177.0790. **94b**: 67% yield from **230**; white solids;  $R_f = 0.35$  (5:1  $\text{CHCl}_3$ –acetone); mp 135–137 °C (not recrystallized); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2912, 1674, 1612, 1487, 1450, 1400, 1260, 1056, 867, 772;  $^1\text{H}$  NMR (500

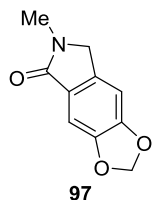
MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.16 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.30 (2H, s), 6.91 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 6.96 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz), 7.73 (1H, d, *J* = 8.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29.30, 51.70, 55.52, 107.52, 114.33, 124.67, 125.47, 143.13, 162.40, 168.42; LRMS (EI) *m/z* (M)<sup>+</sup> 177.1; HRMS (EI) *m/z* (M)<sup>+</sup> calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> 177.0790, found 177.0762.

#### 4-Bromo-7-methoxy-2-methylisoindolin-1-one (95).



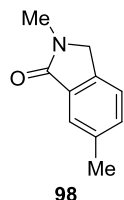
**95:** 86% yield from **231**; white solids; *R<sub>f</sub>* = 0.50 (5:1 CHCl<sub>3</sub>–acetone); mp 72–73 °C (not recrystallized); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2924, 1682, 1652, 1482, 1453, 1282, 1260, 1052, 959, 805; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.16 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.81 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.52 (1H, d, *J* = 8.9 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29.28, 52.19, 56.12, 107.43, 112.50, 121.99, 135.15, 143.46, 156.57, 166.65; LRMS (EI) *m/z* (M)<sup>+</sup> 254.8; HRMS (EI) *m/z* (M)<sup>+</sup> calcd for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>Br 254.9895, found 254.9894.

#### 2-Methyl-5,6-(methylenedioxy)-2,3-dihydroisoindoline-1-one (97) (known)<sup>126</sup>.



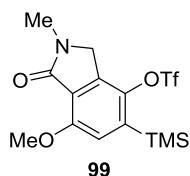
**97:** 83% yield from **233**; white solids; *R<sub>f</sub>* = 0.40 (5:1 CHCl<sub>3</sub>–acetone); mp 180–181 °C (not recrystallized); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2920, 1677, 1476, 1464, 1395, 1300, 1242, 1021, 936, 927; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.15 (3H, s), 4.25 (2H, s), 6.05 (2H, s), 6.83 (1H, s), 7.22 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29.52, 51.71, 101.80, 102.94, 103.45, 126.87, 136.25, 148.15, 151.01, 168.33; LRMS (EI) *m/z* (M)<sup>+</sup> 191.1; HRMS (EI) *m/z* (M)<sup>+</sup> calcd for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> 191.0582, found 191.0584.

#### 2,6-Dimethylisoindolin-1-one (98) (known)<sup>127</sup>.



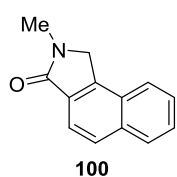
**98:** 87% yield from **234**; white solids; *R<sub>f</sub>* = 0.52 (5:1 CHCl<sub>3</sub>–acetone); mp 82–84 °C (not recrystallized); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2918, 1679, 1493, 1450, 1399, 769; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.43 (3H, s), 3.18 (3H, s), 4.31 (2H, s), 7.28–7.33 (2H, m), 7.63 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.24, 29.37, 51.75, 122.18, 123.70, 132.03, 132.94, 137.86, 138.10, 168.69; LRMS (EI) *m/z* (M)<sup>+</sup> 161.1; HRMS (EI) *m/z* (M)<sup>+</sup> calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO 161.0841, found 161.0825.

#### 7-Methoxy-2-methyl-1-oxo-5-(trimethylsilyl)isoindolin-4-yl trifluoromethanesulfonate (99).

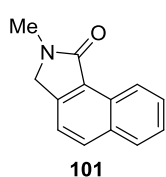


**99:** 78% yield from **235d**; 40% yield from **235a**; white solids; *R<sub>f</sub>* = 0.18 (9:1 CHCl<sub>3</sub>–acetone); mp 133–134 °C (not recrystallized); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2961, 1690, 1404, 1252, 1214, 1141, 997, 901, 867, 843; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> solvent residual peak = 7.26) δ 0.41 (9H, s), 3.15 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.42 (2H, s), 7.01 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.39, 29.32, 49.52, 56.31, 117.99, 118.51 (q, *J*<sub>C,F</sub> = 318 Hz), 123.59, 135.72, 140.02, 140.06, 155.94, 165.65; LRMS (EI) *m/z* (M)<sup>+</sup> 397.0; HRMS (EI) *m/z* (M)<sup>+</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>Si 397.0627, found 397.0616.

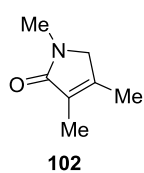


**2-Methyl-1,2,3-trihydro-1H-benzo[e]isoindol-3-one (100)** (known)<sup>128</sup>.


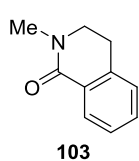
**100**: 85% yield from **242**; white solids;  $R_f = 0.42$  (5:1  $\text{CHCl}_3$ -acetone); mp 137–140 °C (not recrystallized); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2914, 1674, 1484, 1444, 1420, 1393, 816, 780, 753;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.28 (3H, s), 4.69 (2H, s), 7.57–7.62 (2H, m), 7.81–7.87 (2H, m), 7.90 (1H, m), 7.96 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29.56, 51.16, 120.06, 122.95, 127.09, 127.52, 127.84, 128.86, 129.12, 130.42, 134.83, 139.96, 169.28; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 197.1; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}$  197.0841, found 197.0841.

**2-Methyl-1,2,3-trihydro-3H-benzo[e]isoindol-1-one (101)** (known)<sup>129</sup>.


**101**: 82% yield from **243**; white solids;  $R_f = 0.54$  (5:1  $\text{CHCl}_3$ -acetone); mp 129–131 °C (not recrystallized); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2920, 1678, 1434, 1399, 819, 793;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.25 (3H, s), 4.41 (2H, s), 7.47 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.56 (1H, dd,  $J = 7.2, 6.9$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J = 7.2, 6.9$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 9.24 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29.30, 51.82, 119.87, 123.75, 126.39, 126.78, 127.70, 127.98, 129.38, 131.90, 133.05, 141.36, 169.65; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 197.1; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}$  197.0841, found 197.0867.

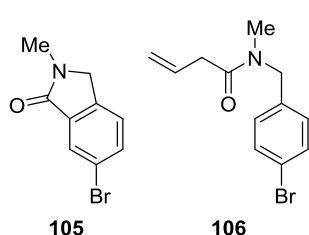
**1,3,4-Trimethyl-3-pyrrolin-2-one (102)** (known)<sup>130</sup>.


**102**: 71% yield from **244**; colorless syrup;  $R_f = 0.38$  (5:1  $\text{CHCl}_3$ -acetone); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2920, 1676, 1481, 1452, 1427, 1403, 1225, 755;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.79 (3H, s), 1.95 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.72 (2H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.52, 12.69, 28.84, 56.01, 128.68, 144.92, 172.68; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 125.1; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}$  125.0841, found 125.0824.

**2-Methyl-3,4-dihydroisoquinolin-1-one (103)** (known)<sup>131</sup>.


**103**: 96% yield from **245**; colorless syrup;  $R_f = 0.46$  (9:1  $\text{CHCl}_3$ -acetone); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2943, 1647, 1605, 1579, 1496, 1439, 1399, 1337, 1265, 746;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.99 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 3.16 (3H, s), 3.57 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.29–7.44 (2H, m), 8.08 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27.74, 35.00, 47.97, 126.74, 126.82, 127.93, 129.22, 131.36, 137.84, 164.64; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 161.0; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$  161.0841, found 161.0854.

**6-Bromo-2-methylisoindolin-1-one (105)** (known)<sup>132</sup> and

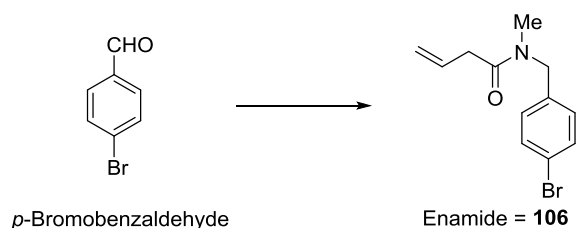
**N-(4-bromobenzyl)-N-methylbut-3-enamide (106)**.


**105**: 28% yield from **104d**; white solids;  $R_f = 0.44$  (9:1  $\text{CHCl}_3$ -acetone); mp 119–121 °C (not recrystallized); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2923, 1677, 1460, 1398, 824, 763;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.20 (3H, s), 4.33 (2H, s), 7.31 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29.54, 51.69, 122.11, 124.14, 126.80, 134.11, 134.95, 139.52,

167.14; LRMS (EI)  $m/z$  (M)<sup>+</sup> 225.0; HRMS (EI)  $m/z$  (M)<sup>+</sup> calcd for C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>NOBr 224.9789, found 224.9798.

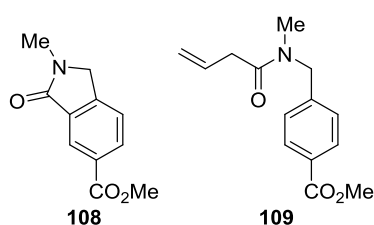
**106**: 30% yield from **104d**; colorless syrup;  $R_f$  = 0.34 (1:1 hexane–EtOAc); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 2930, 1649, 1488, 1401, 1071, 1011, 921, 793, 754; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> 2:1 mixture of rotamers) δ 2.92 (2H, s), 2.93 (1H, s), 3.17 (0.7H, br d,  $J$  = 6.6 Hz), 3.20 (1.3H, dt,  $J$  = 6.6, 1.5 Hz), 4.49 (0.7H, s), 4.53 (1.3H, s), 5.07–5.18 (0.7H, m), 5.13–5.22 (1.3H, m), 7.05 (0.7H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.13 (1.3H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.44 (1.3H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.49 (0.7H, d,  $J$  = 8.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub> 2:1 mixture of rotamers) δ 33.82, 34.88, 38.54, 38.81, 50.27, 52.86, 117.90, 117.95, 121.23, 121.46, 128.00, 129.77, 131.21, 131.46, 131.64, 132.02, 135.51, 136.33, 171.02, 171.22; LRMS (EI)  $m/z$  (M)<sup>+</sup> 267.1; HRMS (EI)  $m/z$  (M)<sup>+</sup> calcd for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NOBr 267.0259, found 267.0279.

#### Determination of the structure of amide **106**.



To a stirred solution of *p*-bromobenzaldehyde (500 mg, 2.70 mmol) in MeOH (14.0 mL) was added at rt a 40% MeOH solution of MeNH<sub>2</sub> (0.418 mL, 4.05 mmol). After 1 h at rt, NaBH<sub>4</sub> (155 mg, 4.05 mmol) was added at 0 °C and the mixture was stirred at rt for 30 min. The reaction mixture was quenched with acetone at 0 °C and the new mixture was concentrated under reduced pressure. The residual white solids were used for the next step without purification. To a stirred solution of the residue in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50.0 mL) were added at 0 °C 3-butenic acid (0.251 mL, 2.97 mmol), EDCI (1.55 g, 8.10 mmol), and HOBT (36.5 mg, 0.27 mmol). After 30 min at rt, H<sub>2</sub>O was added at 0 °C and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (20 g, 1:1 hexane–EtOAc) to afford *N*-(4-bromobenzyl)-*N*-methylbut-3-enamide (594 mg, 82%). The spectral data of this enamide were identical with those of **106**.

#### Methyl 6-(2-methyl-1-oxoisindoline)carboxylate (**108**) and methyl 4-((*N*-methylbut-3-enamido)methyl)benzoate (**109**).

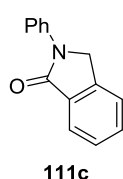


**108**: 18% yield from **107d**; white solids;  $R_f$  = 0.22 (9:1 CHCl<sub>3</sub>–acetone); mp 134–136 °C (not recrystallized); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2953, 1723, 1672, 1482, 1300, 1265, 1200, 1114, 749; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.22 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.44 (2H, s), 7.51 (1H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 8.23 (1H, dd,  $J$  = 8.6, 1.5 Hz), 8.49 (1H, d,  $J$  = 1.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29.50, 52.00, 52.33, 122.72, 124.96, 130.48, 132.39, 133.33, 145.35,

166.36, 167.64; LRMS (EI)  $m/z$  (M)<sup>+</sup> 205.1; HRMS (EI)  $m/z$  (M)<sup>+</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> 205.0739, found 205.0751.

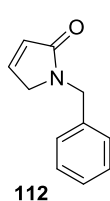
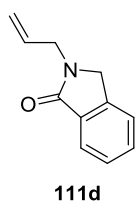
**109**: 25% yield from **107d**; colorless syrup;  $R_f = 0.44$  (9:1  $\text{CHCl}_3$ -acetone); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2953, 1721, 1648, 1614, 1436, 1402, 1280, 1179, 1110, 755;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 2:1 mixture of rotamers)  $\delta$  2.95 (2H, s), 2.96 (1H, s), 3.17 (1.3H, br d,  $J = 6.6$  Hz), 3.23 (0.7H, dt,  $J = 6.6, 1.7$  Hz), 3.91 (2H, s), 3.92 (1H, s), 4.60 (0.7H, s), 4.65 (1.3H, s), 5.07–5.23 (2H, m), 6.00 (1H, m), 7.25 (0.7H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.31 (1.3H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.00 (1.3H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.04 (0.7H, d,  $J = 8.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 2:1 mixture of rotamers)  $\delta$  33.99, 35.02, 38.51, 38.75, 50.60, 52.00, 52.09, 53.20, 117.89, 117.97, 126.18, 127.78, 129.21, 129.60, 129.83, 130.17, 131.16, 131.39, 141.73, 142.51, 166.51, 166.73, 171.08, 171.27; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 247.1; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  247.1208, found 247.1201.

**2-Phenylisoindolin-1-one (111c)** (known)<sup>133</sup>.



**111c**: 67% yield from **110c**; white solids;  $R_f = 0.60$  (2:1 hexane-EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.87 (2H, s), 7.19 (1H, ddd,  $J = 7.5, 7.5, 1.2$  Hz), 7.43 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.2$  Hz), 7.49–7.54 (2H, m), 7.60 (1H, ddd,  $J = 7.5, 7.5, 1.2$  Hz), 7.86–7.90 (2H, m), 7.93 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  50.71, 119.45, 122.60, 124.16, 124.46, 128.37, 129.15, 132.06, 133.23, 139.49, 140.09, 167.49.

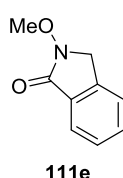
**2-Allylisoindolin-1-one (111d)** (known)<sup>134</sup> and **1-benzyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (112)** (known)<sup>135</sup>.



**111d**: 23% yield from **110d**; white solids;  $R_f = 0.69$  (5:1  $\text{CHCl}_3$ -acetone);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.25 (2H, dt,  $J = 6.1, 0.8$  Hz), 4.36 (2H, s), 5.87 (1H, m), 7.42–7.49 (2H, m), 7.53 (1H, ddd,  $J = 8.6, 7.5, 1.2$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz).

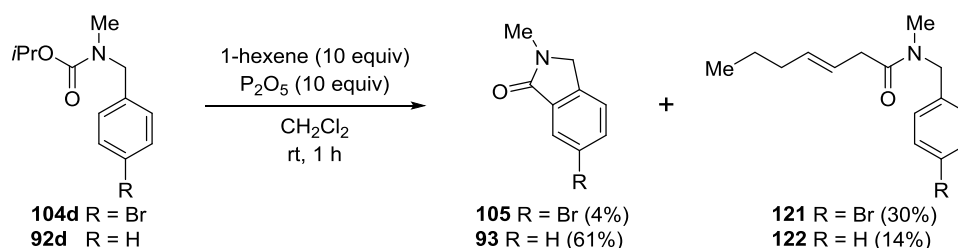
**112**: 21% yield from **110d**; colorless syrup;  $R_f = 0.50$  (5:1  $\text{CHCl}_3$ -acetone);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.88 (2H, dd,  $J = 1.7, 1.7$  Hz), 4.64 (2H, s), 6.23 (1H, dt,  $J = 6.0, 1.7$  Hz), 7.05 (1H, dt,  $J = 6.0, 1.7$  Hz), 7.21–7.29 (3H, m), 7.30–7.36 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  46.06, 52.35, 127.67, 128.03, 128.10, 128.85, 137.38, 142.88, 171.45.

**2-Methoxyisoindolin-1-one (111e)** (known)<sup>136</sup>.



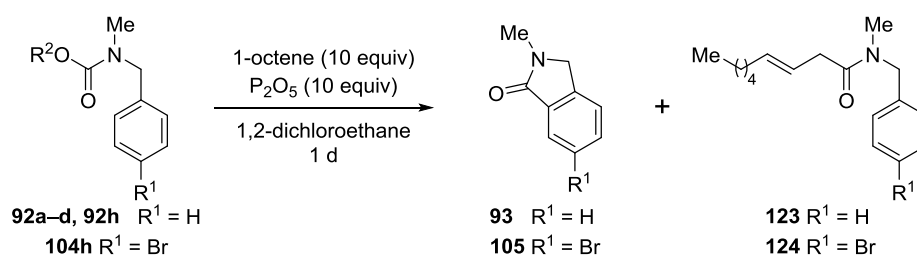
**111e**: 12% yield from **110e**; white solids;  $R_f = 0.67$  (5:1  $\text{CHCl}_3$ -acetone); mp 59–61 °C (not recrystallized); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3445, 2927, 2361, 1698, 1471, 1441, 1033, 986, 742;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.98 (3H, s), 4.60 (2H, s), 7.42 (1H, br d,  $J = 7.7$  Hz), 7.48 (1H, dd,  $J = 7.5, 6.9$  Hz), 7.58 (1H, ddd,  $J = 7.7, 6.9, 1.2$  Hz), 7.87 (1H, br d,  $J = 7.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  49.00, 63.48, 122.95, 123.98, 128.42, 130.57, 132.04, 137.97, 165.18; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 163.0; HRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2$  163.0633, found 163.0635.

## Competition experiment 1 (Scheme 33).



To a stirred solution of carbamate **104d** or **92d** (0.100 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.67 mL) were successively added at 0 °C 1-hexene (0.125 mL, 1.00 mmol) and phosphorus pentoxide (142 mg, 1.00 mmol). After 1 h at rt, 1 M aqueous NaOH was added at 0 °C and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel to afford isoindolinone **105** or **93**, and enamide **121** or **122**. (*E*)-*N*-benzyl-*N*-methyl-hept-3-enamide (**121**): colorless syrup; *R<sub>f</sub>* = 0.32 (2:1 hexane–EtOAc); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 2959, 2929, 1647, 1453, 1401, 1111, 970, 733, 699; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> 2:1 mixture of rotamers) δ 0.88 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 0.89 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.32–1.44 (2H, m), 1.96–2.08 (2H, m), 2.92 (2H, s), 2.93 (1H, s), 3.12–3.17 (2H, m), 4.54 (0.7H, s), 4.59 (1.3H, s), 5.45–5.64 (2H, m), 7.13–7.38 (5H, m); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub> 2:1 mixture of rotamers) δ 13.59, 22.25, 22.33, 33.78, 34.54, 34.57, 34.90, 37.70, 37.86, 50.25, 52.87, 121.18, 121.40, 122.49, 122.78, 128.05, 129.75, 131.61, 131.97, 134.06, 134.12, 135.67, 136.44, 171.72, 171.92; LRMS (EI) *m/z* (M)<sup>+</sup> 231.0; HRMS (EI) *m/z* (M)<sup>+</sup> calcd for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO 231.1623, found 231.1629. (*E*)-*N*-(4-Bromobenzyl)-*N*-methylhept-3-enamide (**122**): colorless syrup; *R<sub>f</sub>* = 0.25 (2:1 hexane–EtOAc); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 2958, 2928, 1647, 1488, 1400, 1071, 1011, 969, 794; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> 2:1 mixture of rotamers) δ 0.88 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), δ 0.89 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.33–1.45 (2H, m), 1.96–2.06 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.09–3.16 (2H, m), 4.49 (0.7H, s), 4.53 (1.3H, s), 5.45–5.62 (2H, m), 7.05 (0.7H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.12 (1.3H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.43 (1.3H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.49 (0.7H, d, *J* = 8.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub> 2:1 mixture of rotamers) δ 13.58, 22.25, 22.32, 33.79, 34.54, 34.57, 34.82, 37.66, 37.90, 50.71, 53.38, 122.68, 122.96, 126.31, 127.23, 127.51, 127.99, 128.48, 128.82, 133.86, 133.92, 136.60, 137.35, 171.62, 171.99; LRMS (EI) *m/z* (M)<sup>+</sup> 308.9; HRMS (EI) *m/z* (M)<sup>+</sup> calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NOBr 309.0728, found 309.0729.

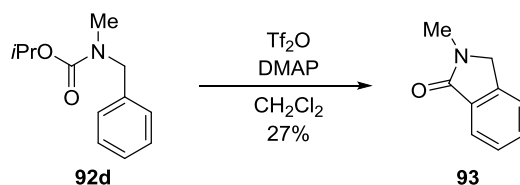
## Competition experiment 2 (Table 20).



To a stirred solution of carbamate **92a–d**, **92h**, or **104h** (0.100 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.67 mL) were successively added at 0 °C 1-octene (0.157 mL, 1.00 mmol) and phosphorus pentoxide (142 mg, 1.00 mmol). After 1 d at 84 °C, 1 M aqueous NaOH was added at 0 °C and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The

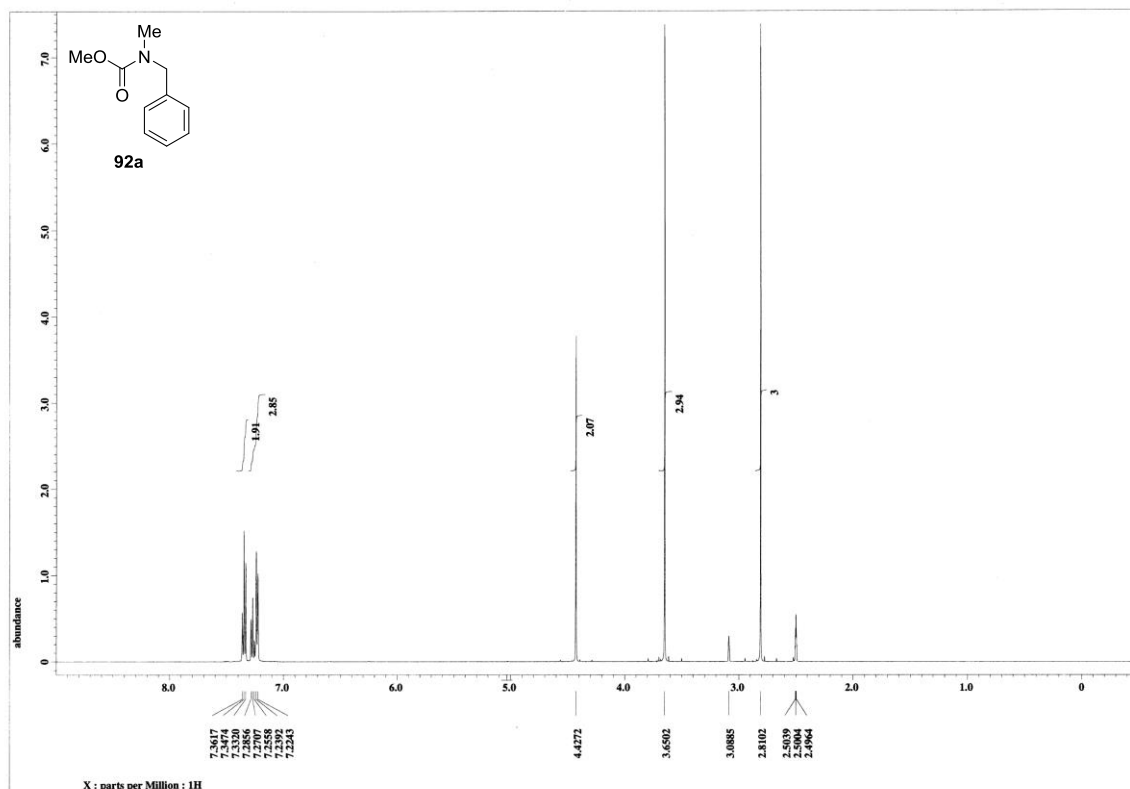
extracts were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel to afford isoindolinone **93** or **105**, and 3-enamide **123**. (*E*)-*N*-benzyl-*N*-methyl-non-3-enamide (**123**): colorless syrup; *R<sub>f</sub>* = 0.69 (2:1 hexane–EtOAc); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 2956, 2927, 1644, 1453, 1403, 1262, 1114, 732, 699; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> 2:1 mixture of rotamers) δ 0.87 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 0.88 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.21–1.41 (6H, m), 1.97–2.10 (2H, m), 2.92 (2H, s), 2.93 (1H, s), 3.12–3.17 (2H, m), 4.54 (0.7H, s), 4.59 (1.3H, s), 5.45–5.64 (2H, m), 7.14–7.39 (5H, m); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub> 2:1 mixture of rotamers) δ 14.14, 22.60, 28.95, 29.03, 31.46, 31.48, 32.59, 32.63, 33.97, 34.99, 37.85, 38.06, 50.90, 53.55, 122.55, 122.85, 126.48, 127.40, 127.68, 128.15, 128.64, 128.98, 134.34, 134.40, 136.73, 137.49, 171.84, 172.21; LRMS (EI) *m/z* (M)<sup>+</sup> 259.2; HRMS (EI) *m/z* (M)<sup>+</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO 259.1936, found 259.1938.

### Cyclization of isopropyl carbamate **92d** using Tf<sub>2</sub>O/DMAP.

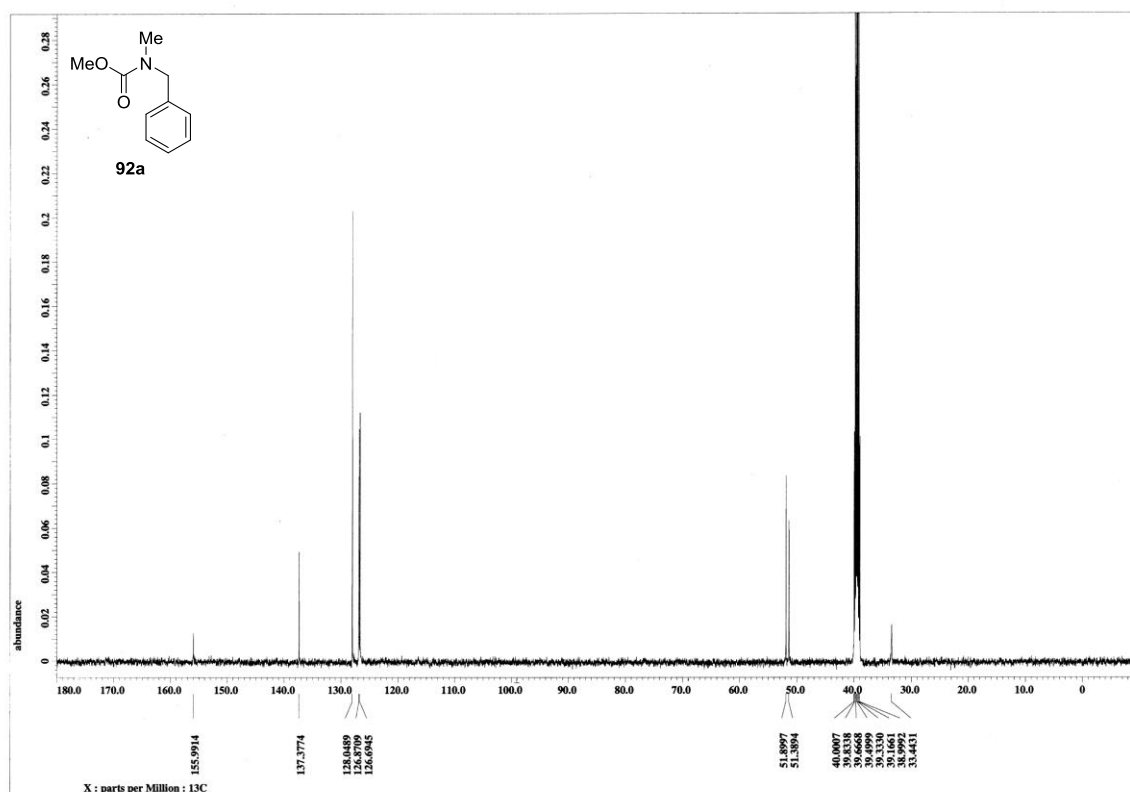


To a mixture of **92d** (20.7 mg, 0.100 mmol) and DMAP (36.7 mg, 0.300 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.67 mL) was added dropwise triflic anhydride (0.084 mL, 0.500 mmol) over 5 min at 0 °C. The mixture was warmed to rt in 30 min. Saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> was added at 0 °C and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. <sup>1</sup>H NMR spectrum of the residue included detectable amounts of *N*-benzyl-*N*-methylamine (>29%). The crude product was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, 10:1 CHCl<sub>3</sub>–EtOAc) to afford **93** (4.0 mg, 27%) and *N*-benzyl-*N*-methyltrifluoromethanesulfonamide<sup>137</sup> (0.4 mg, 2%).

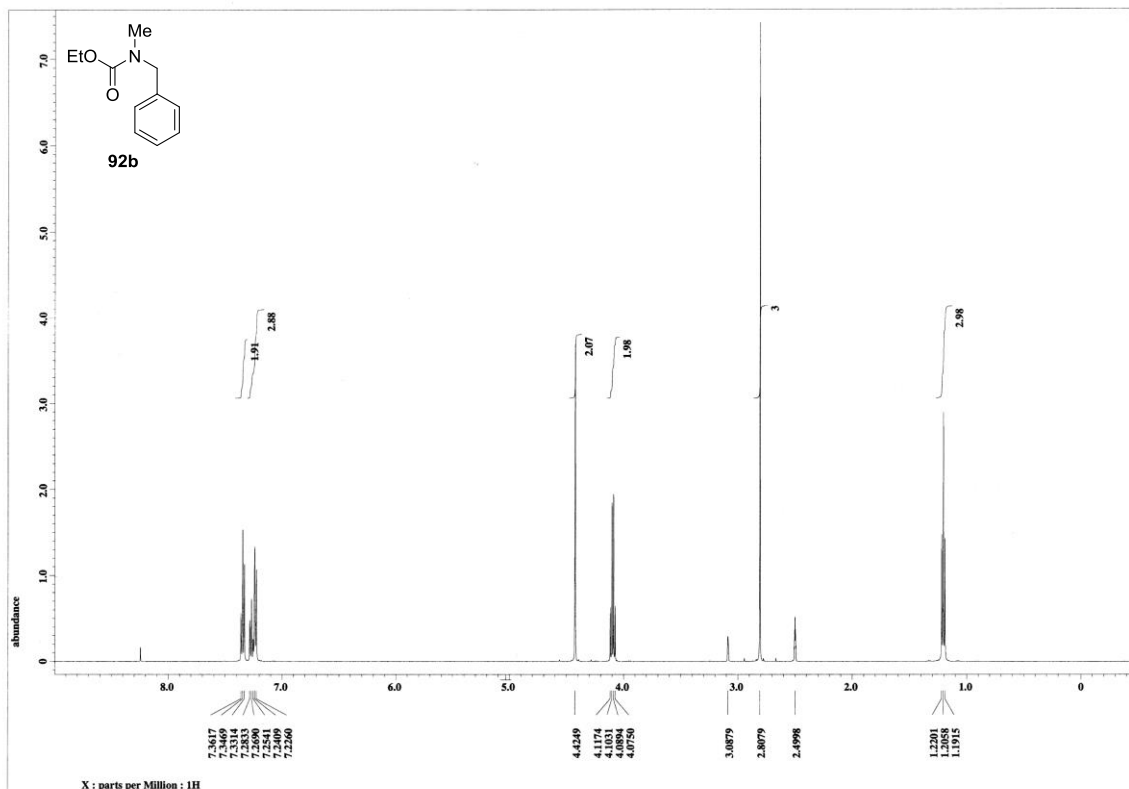
*N*-benzyl-*N*-methyltrifluoromethanesulfonamide: yellow syrup; *R<sub>f</sub>* = 0.77 (5:1 hexane–EtOAc); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3036, 1457, 1388, 1228, 1187, 1149, 1117, 992, 944, 783, 725, 698; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> 1:1 mixture of rotamers) δ 2.901 (1.5H, s), 2.903 (1.5H, s), 4.57 (2H, br s), 7.32–7.42 (5H, m); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub> 1:1 mixture of rotamers) δ 34.62, 54.45, 120.31 (q, *J*<sub>C,F</sub> = 322 Hz), 128.34, 128.62, 128.98, 133.98; LRMS (FAB) *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 252.8; HRMS (FAB) *m/z* (M+H)<sup>+</sup> calcd for C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>F<sub>3</sub>S 253.0384, found 253.0362.



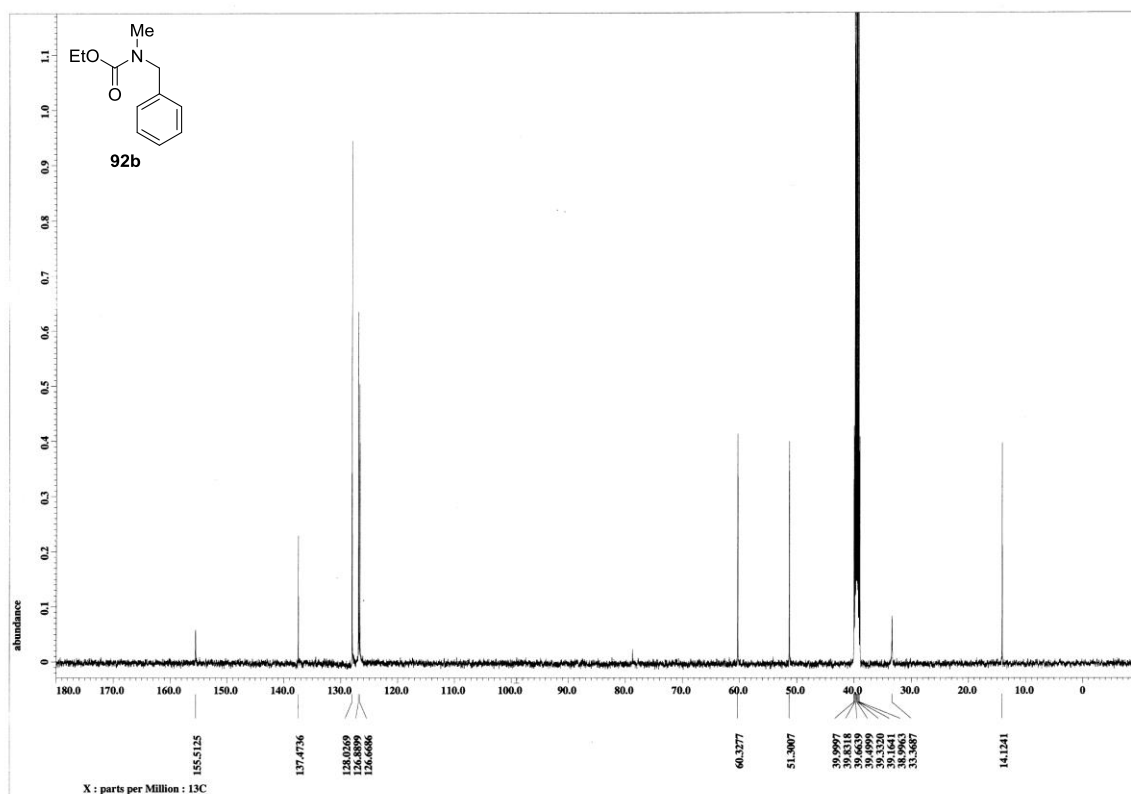
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **92a** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



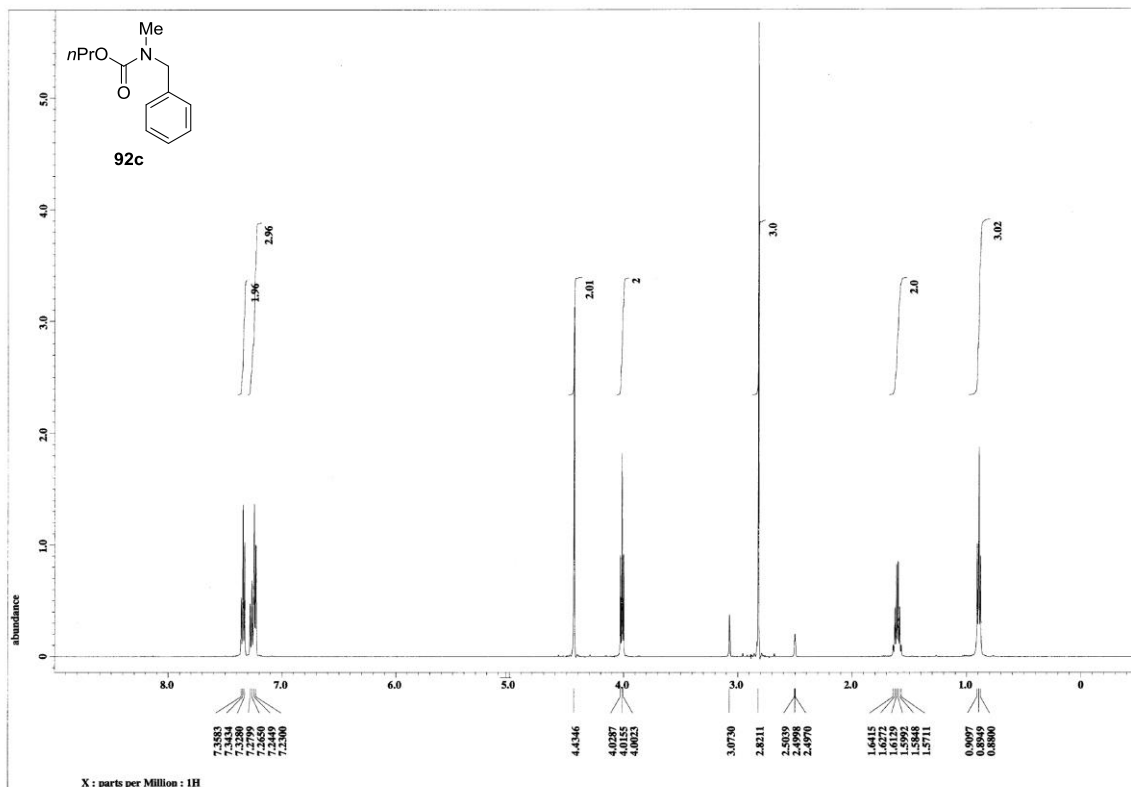
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **92a** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



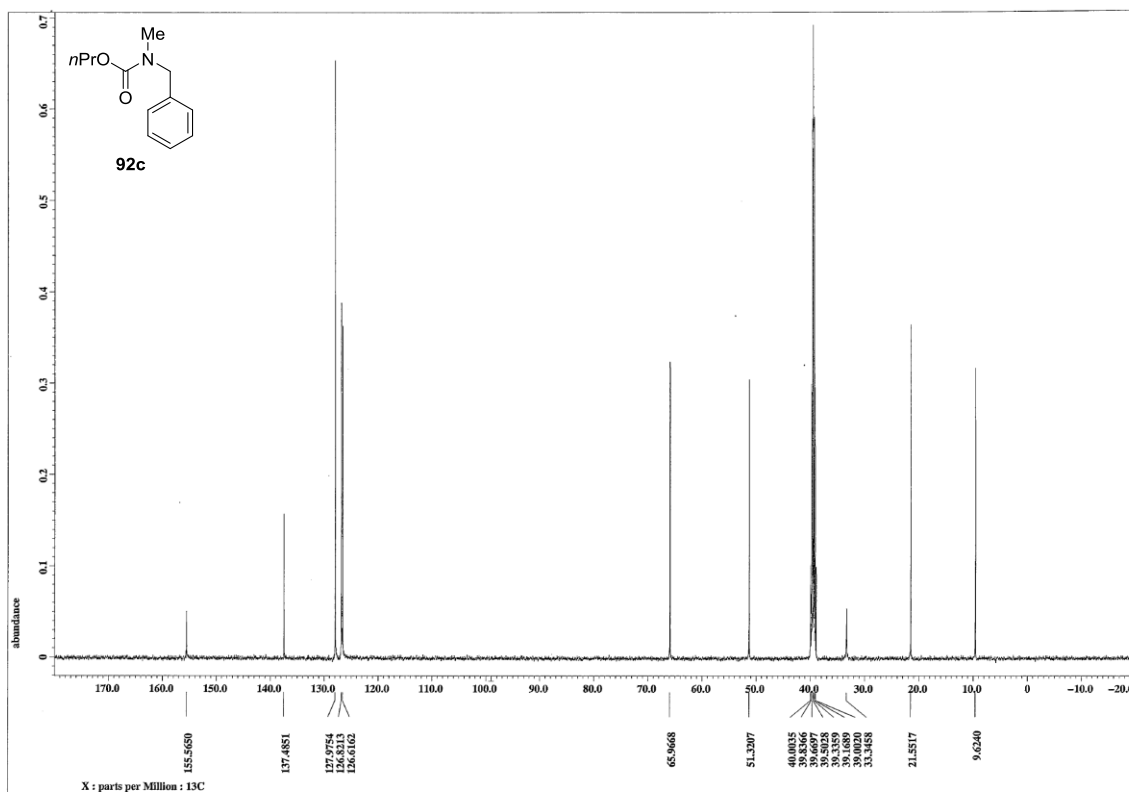
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **92b** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



<sup>13</sup>C NMR spectrum of **92b** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)

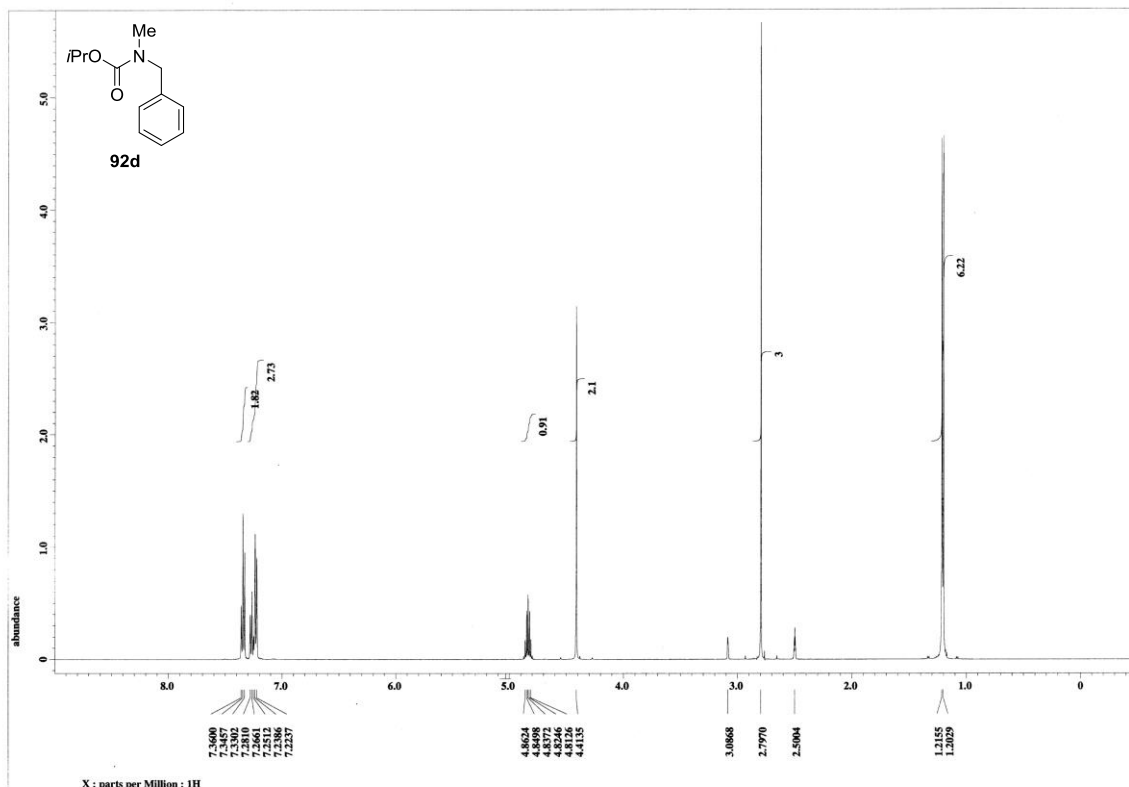


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **92c** (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)

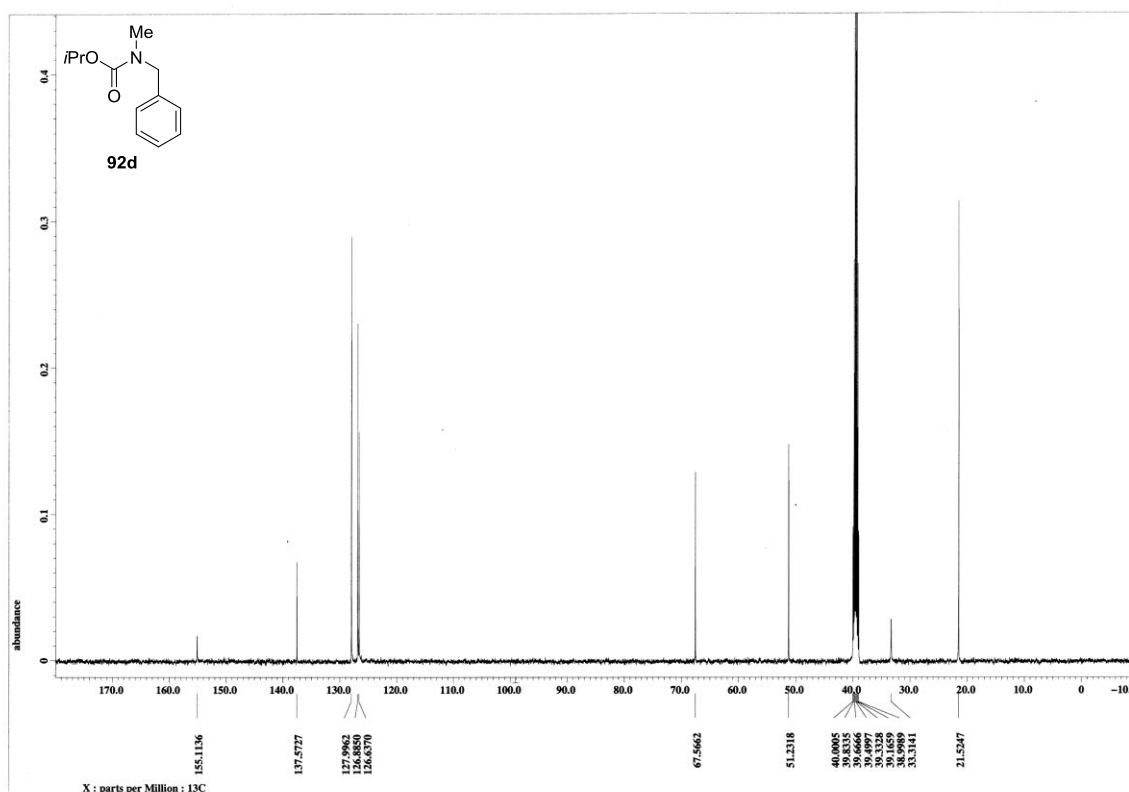


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **92c** (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)

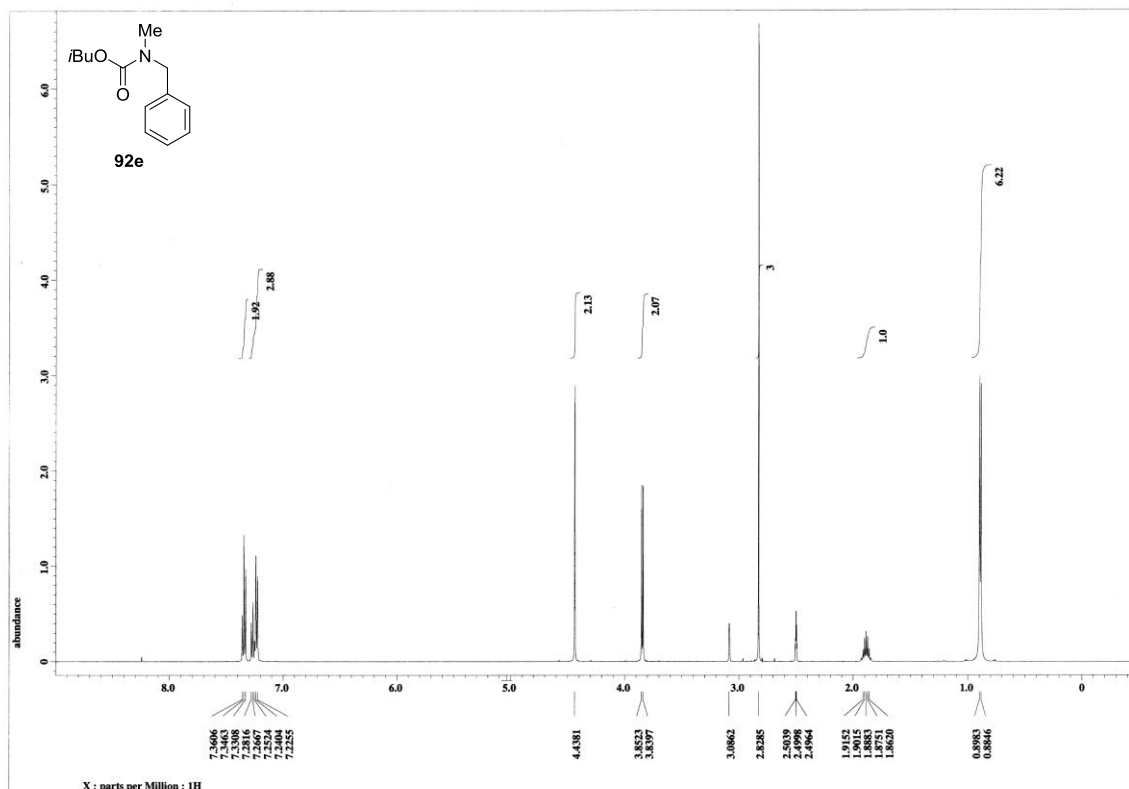




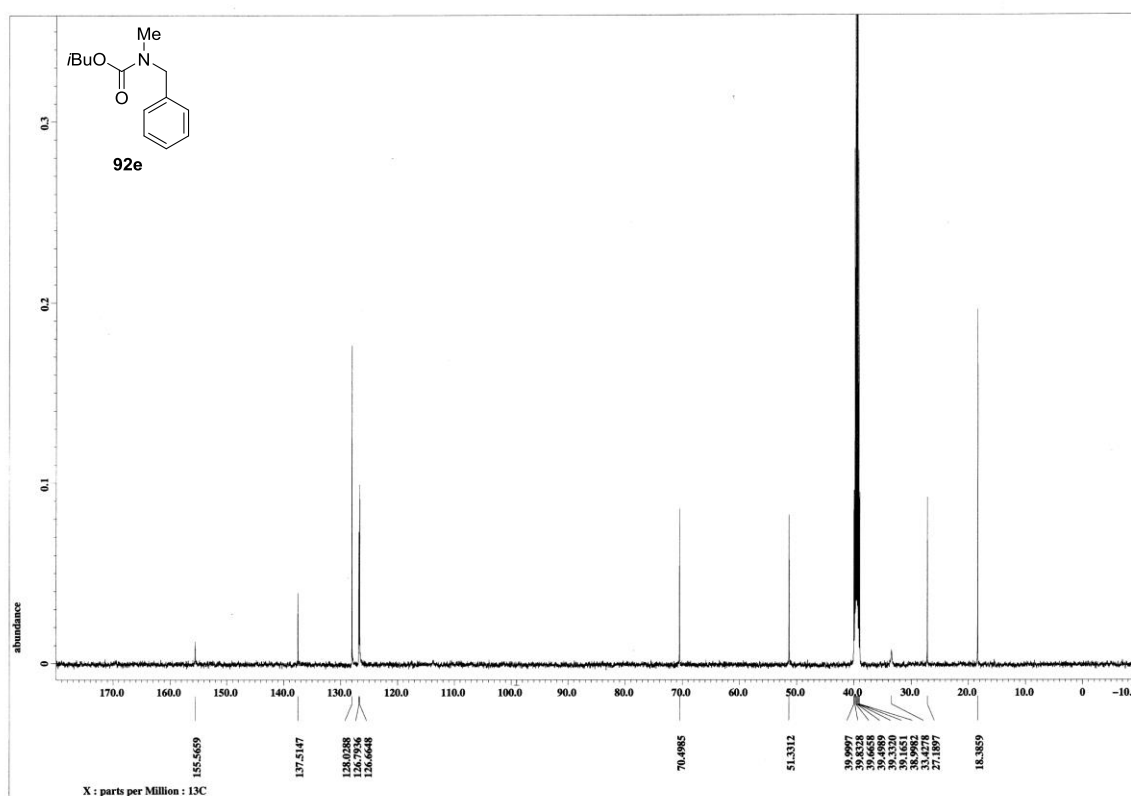
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **92d** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



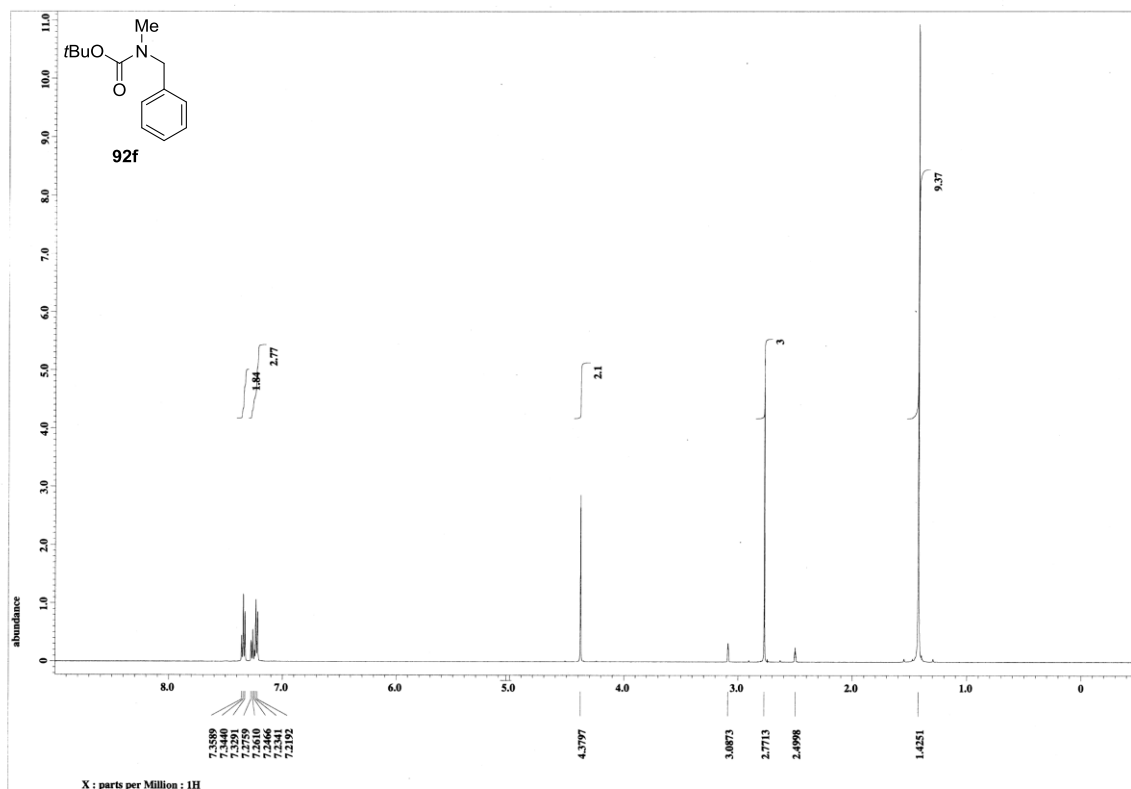
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **92d** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



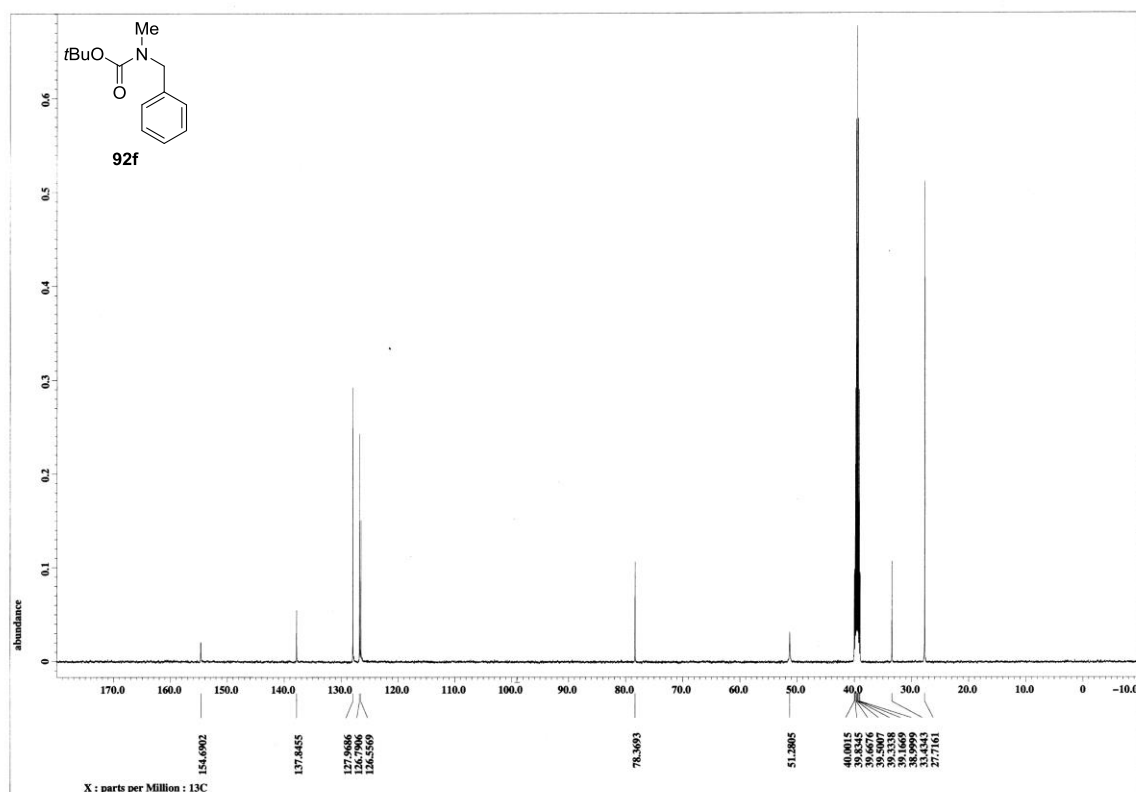
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **92e** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



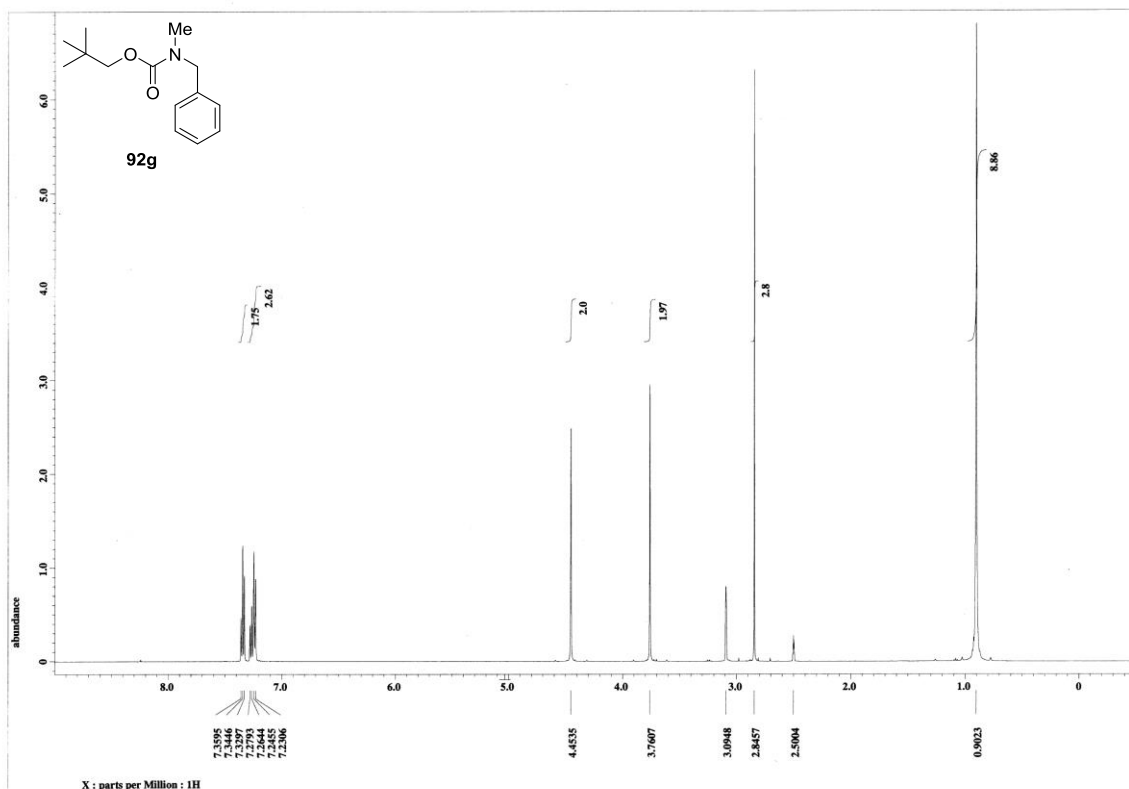
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **92e** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



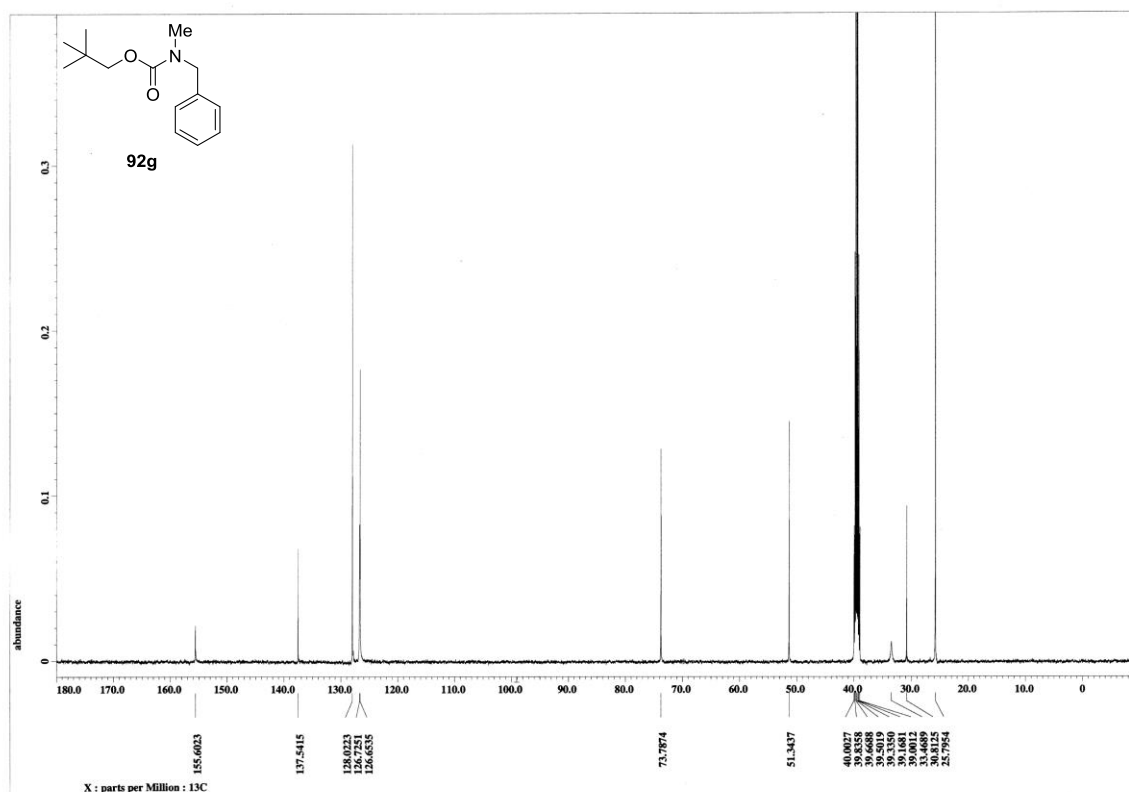
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **92f** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



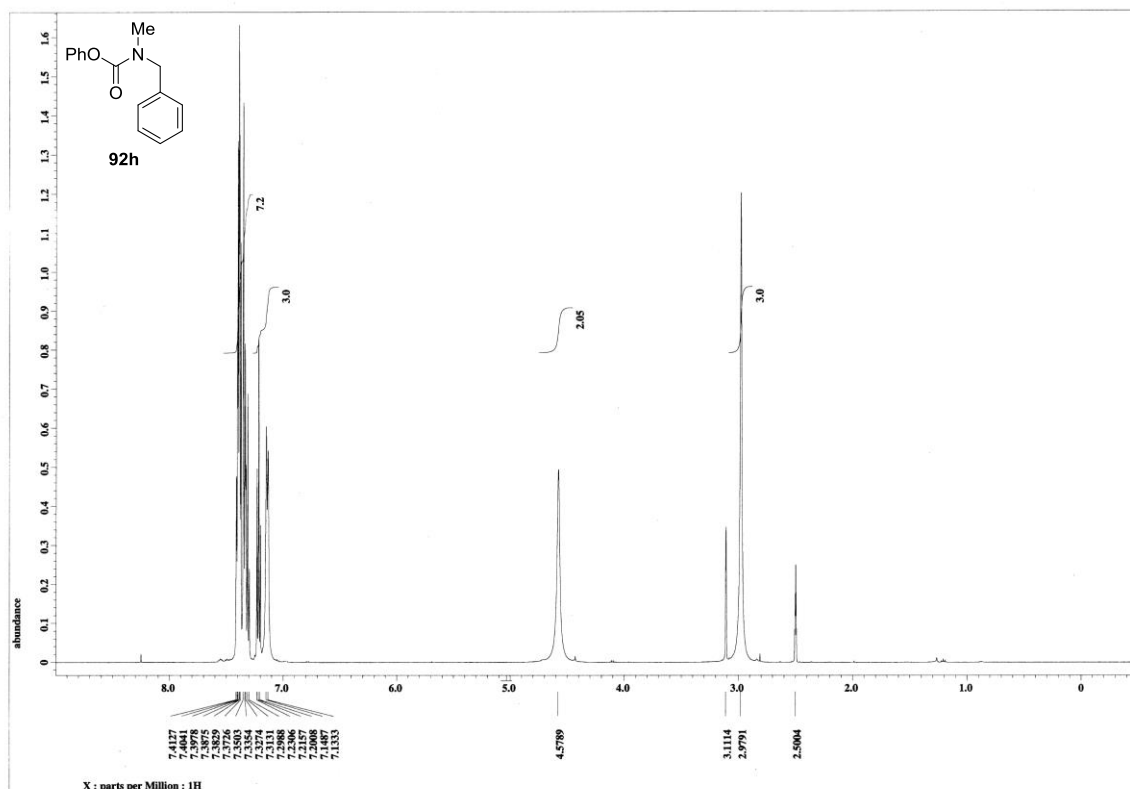
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **92f** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



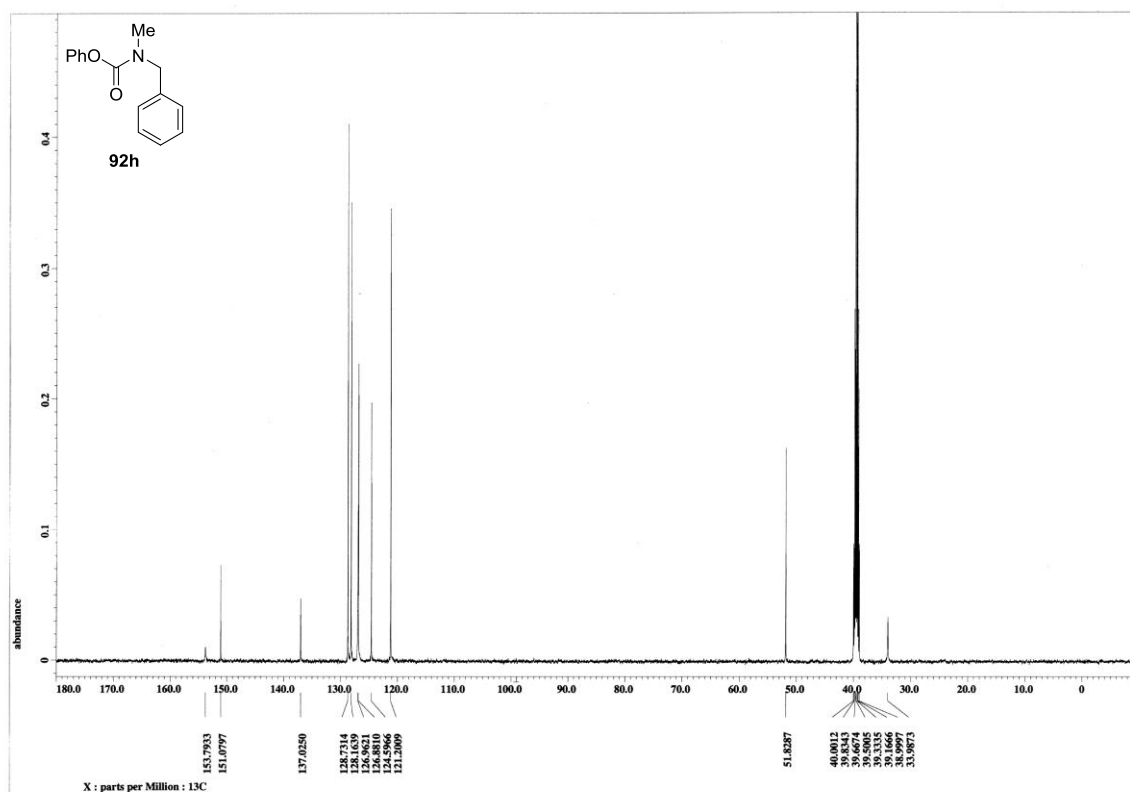
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **92g** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



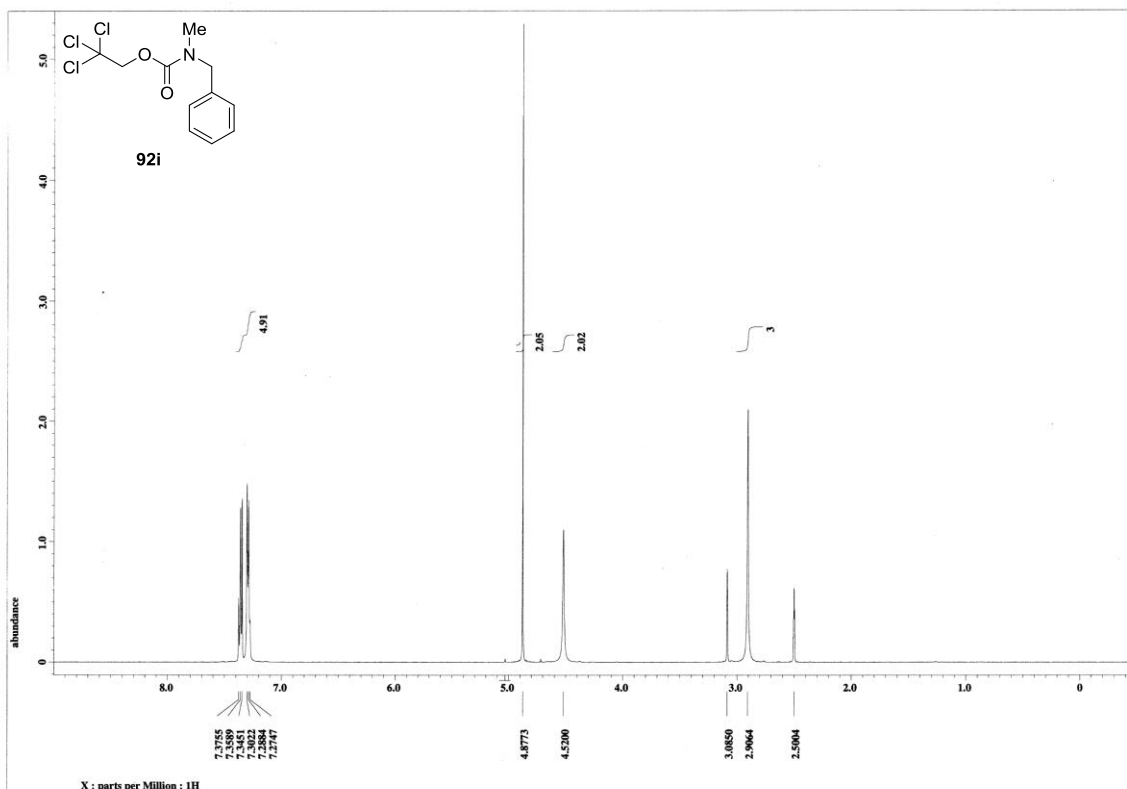
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **92g** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



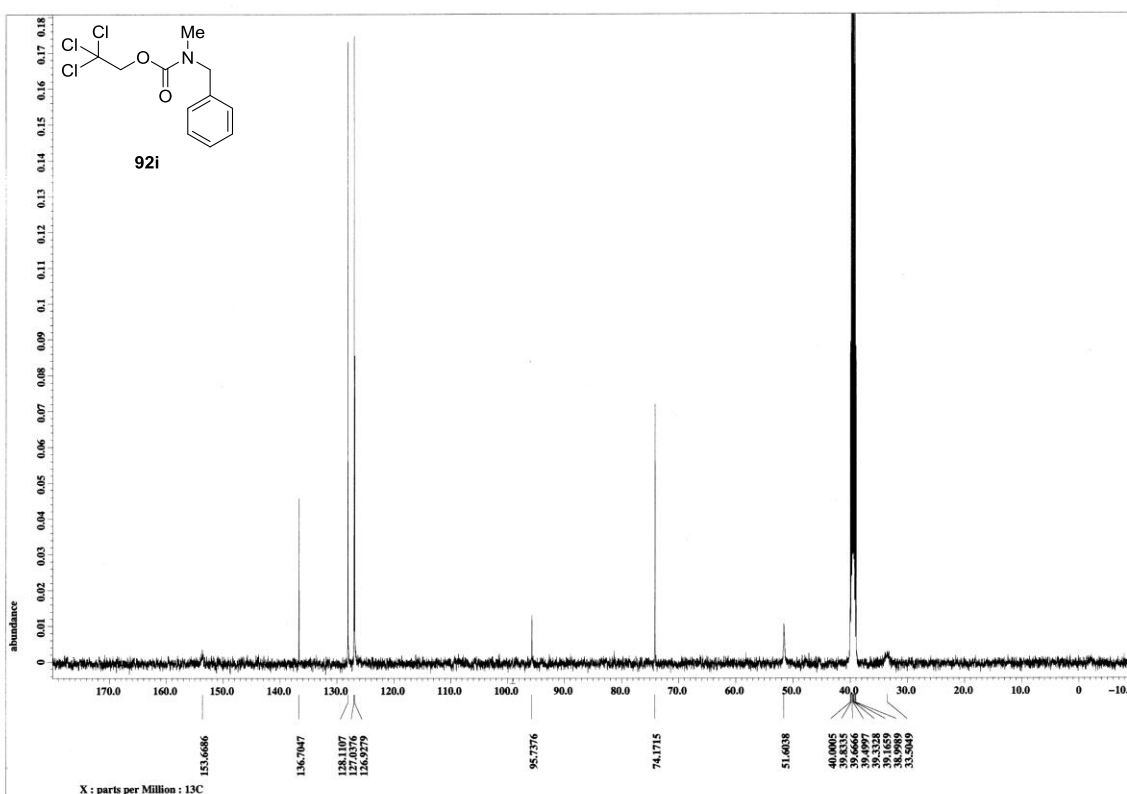
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **92h** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



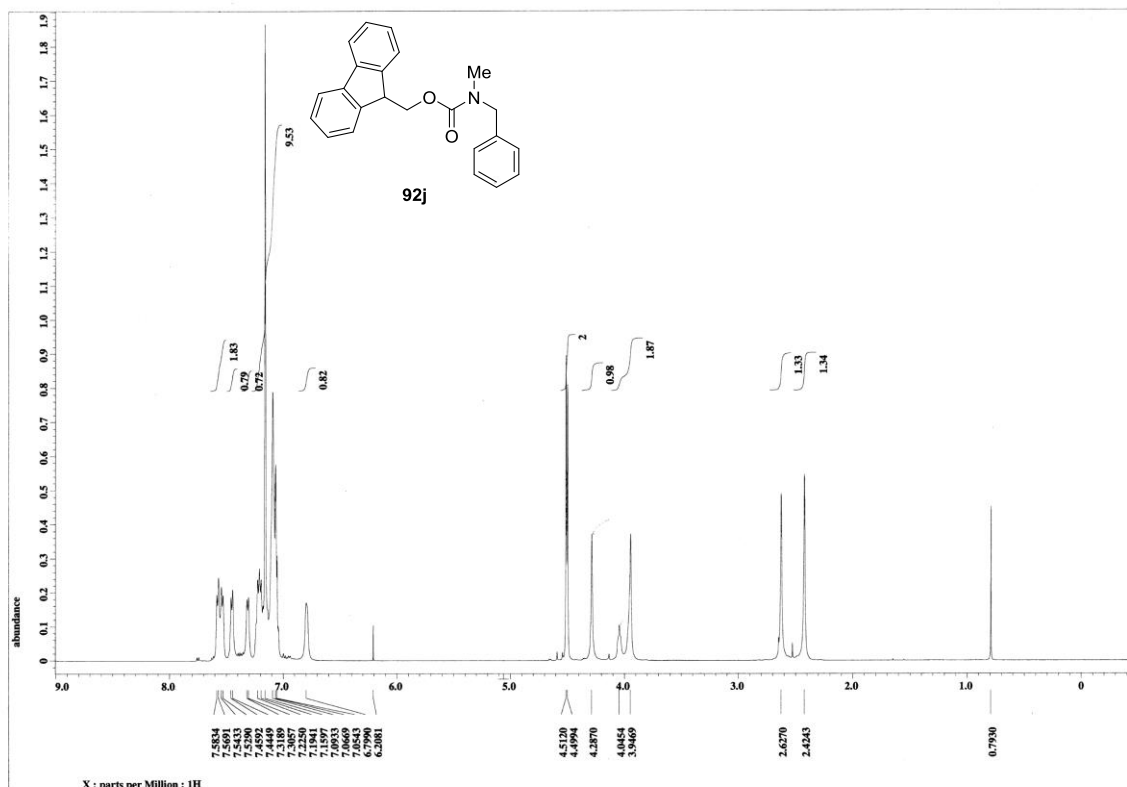
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **92h** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



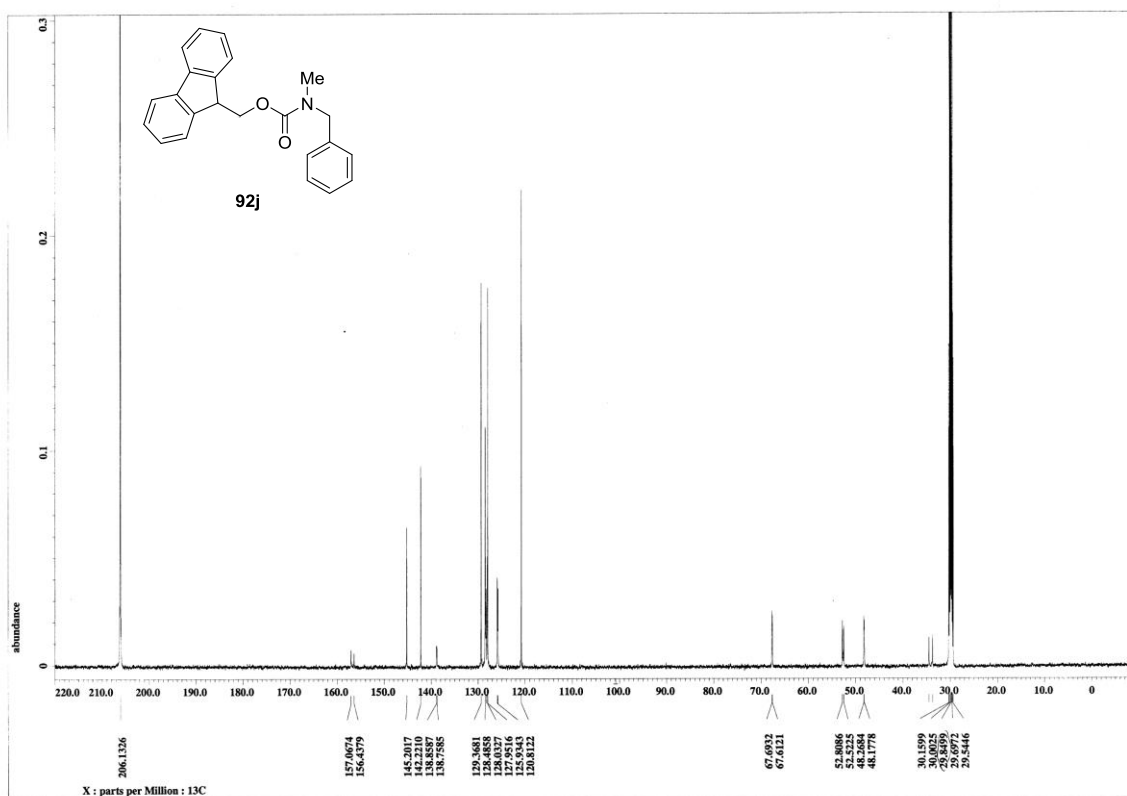
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **92i** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



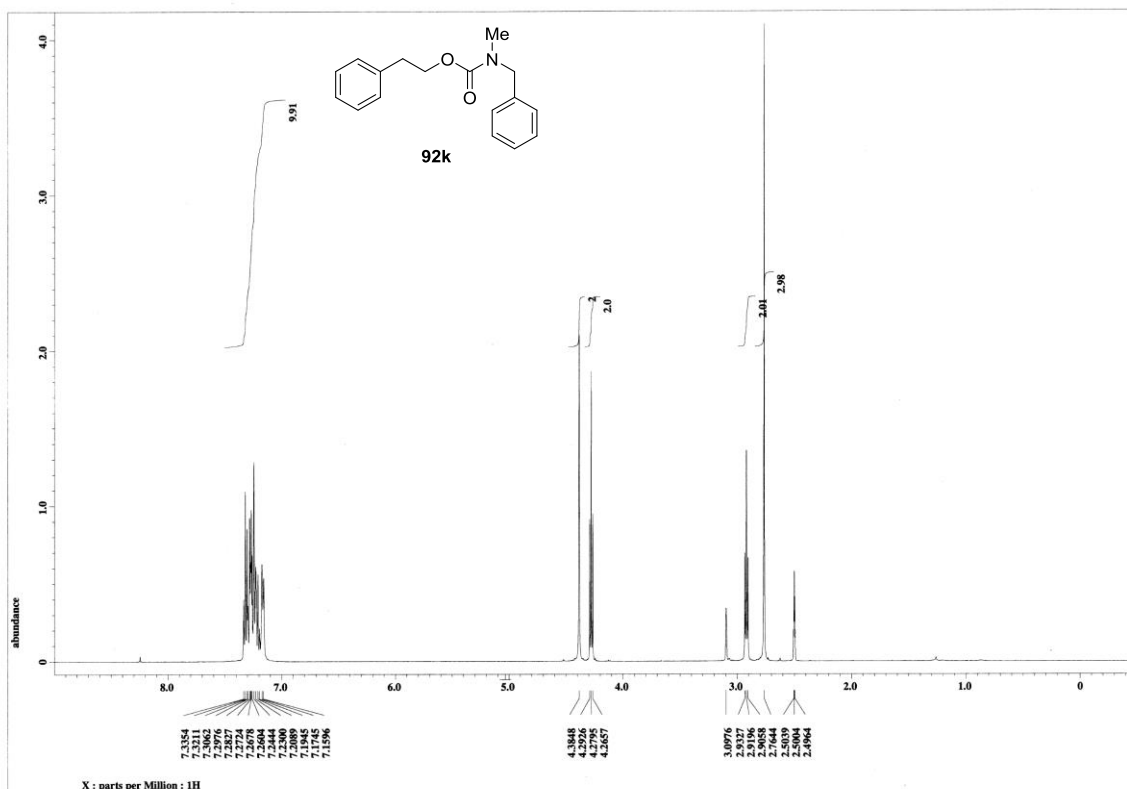
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **92i** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



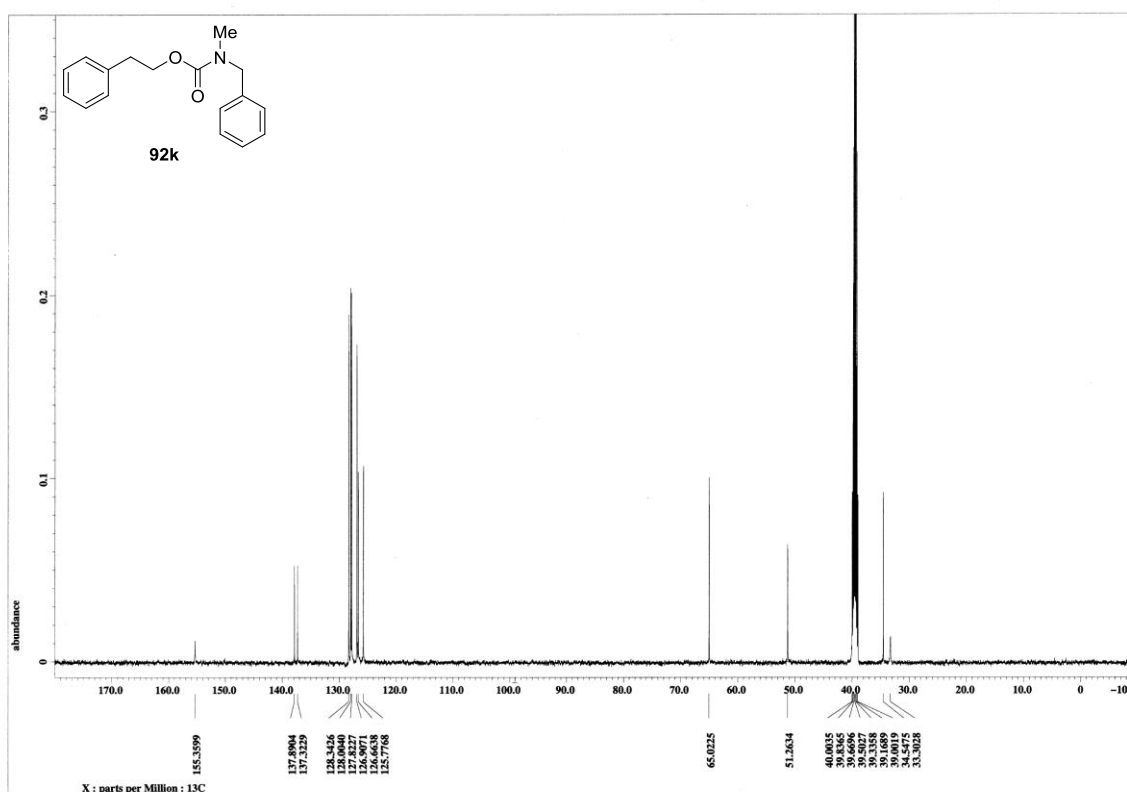
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **92j** (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)



<sup>13</sup>C NMR spectrum of **92j** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)

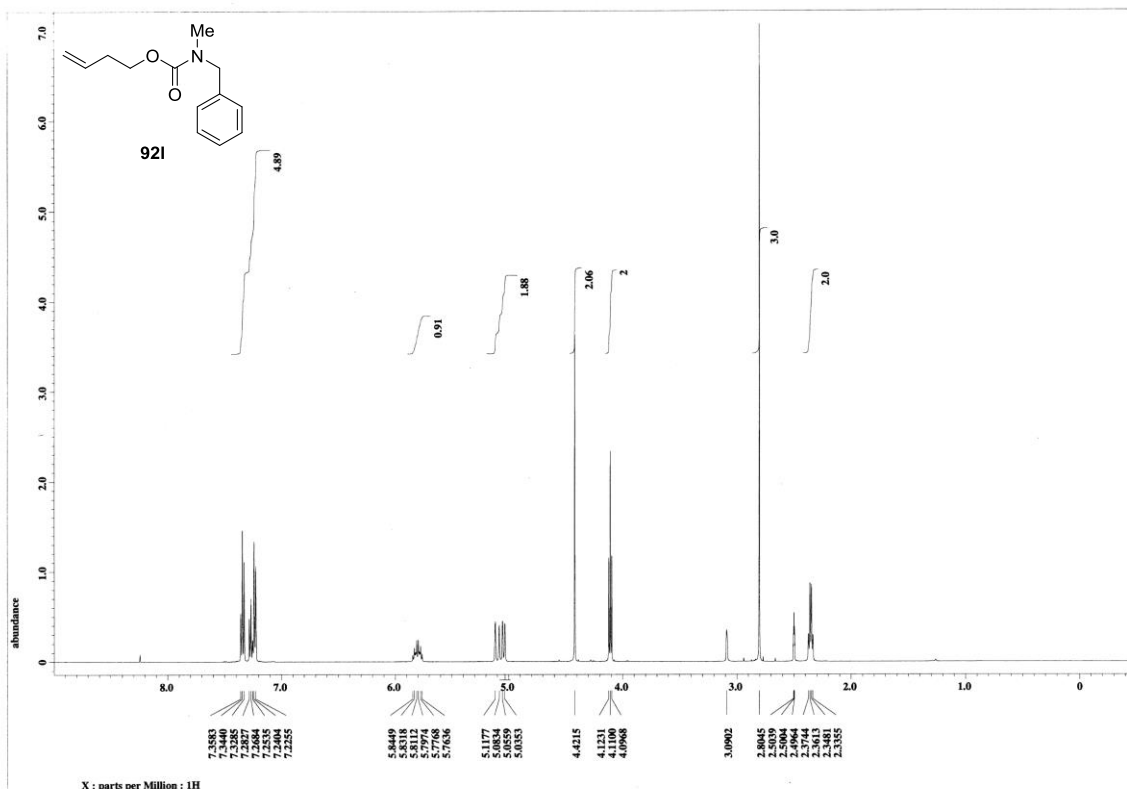


<sup>1</sup>H NMR spectrum of **92k** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)

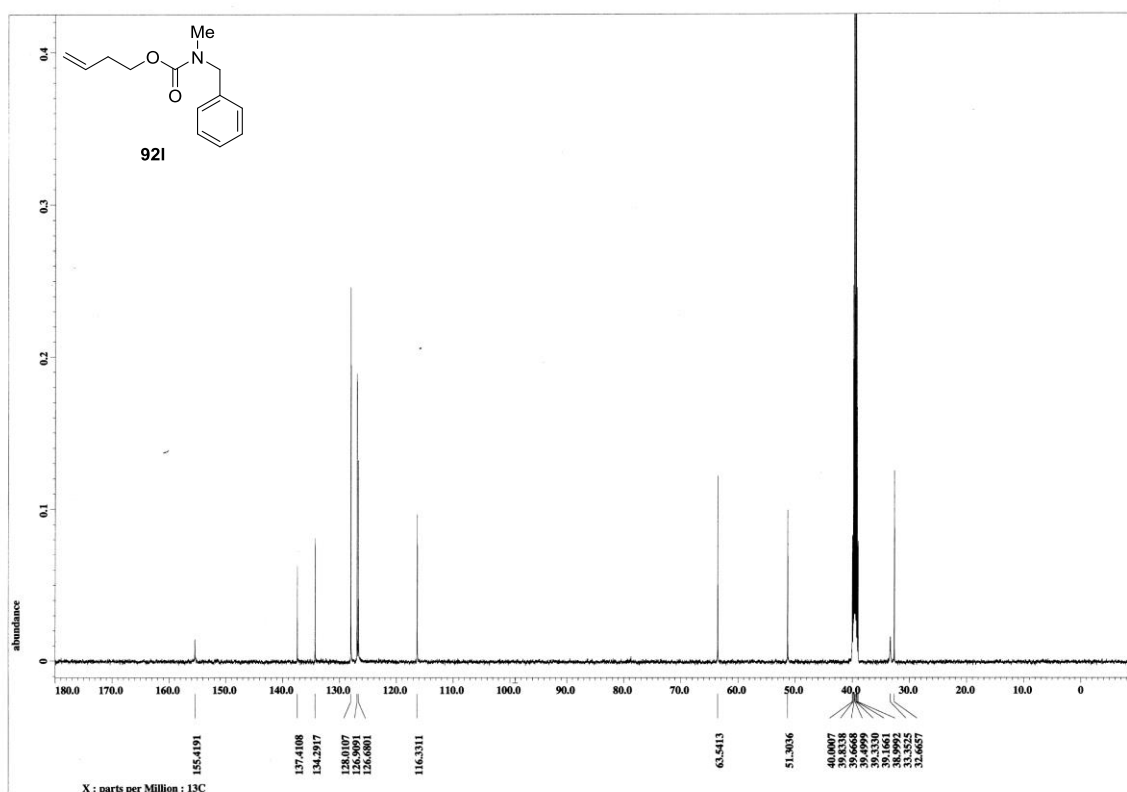


<sup>13</sup>C NMR spectrum of **92k** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)

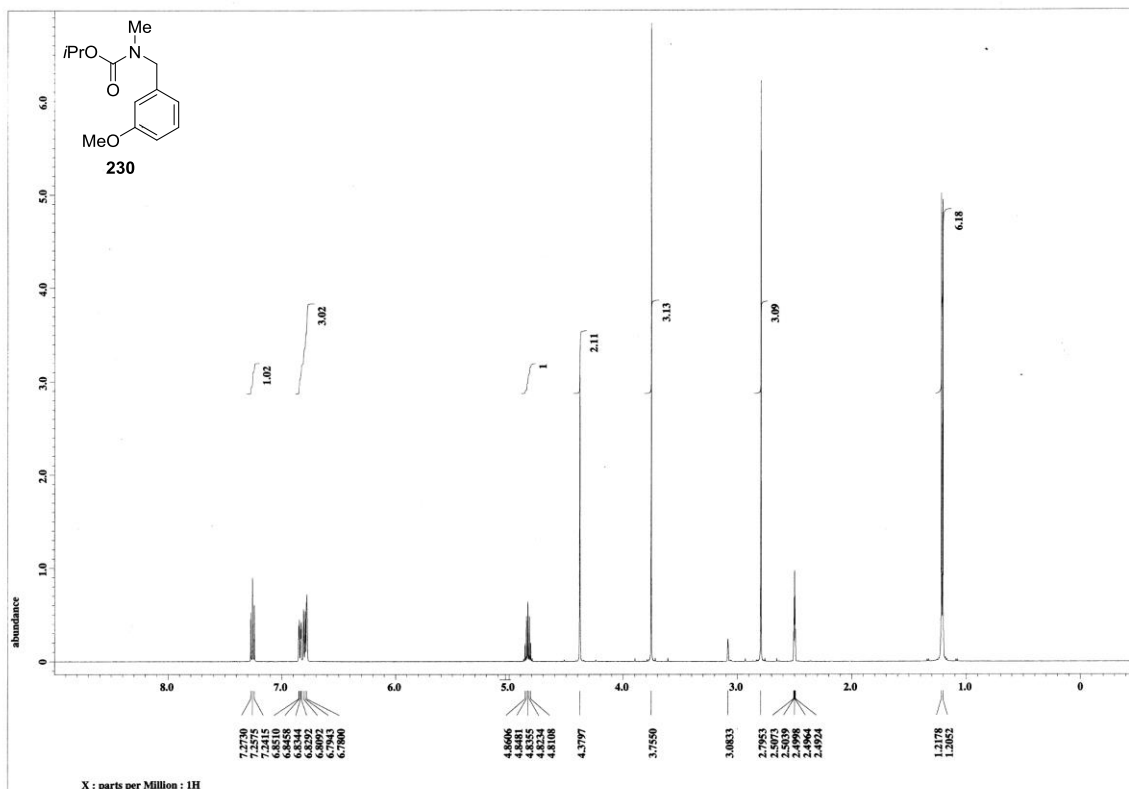




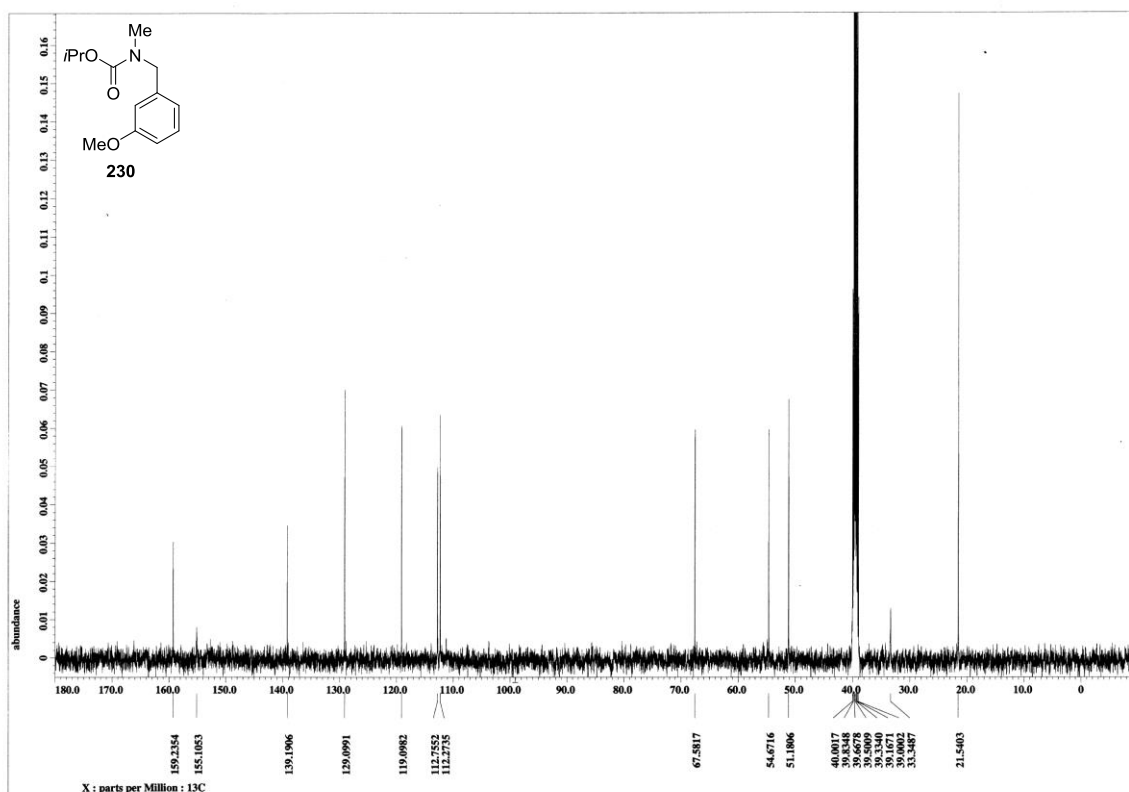
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **921** (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $80^\circ\text{C}$ )



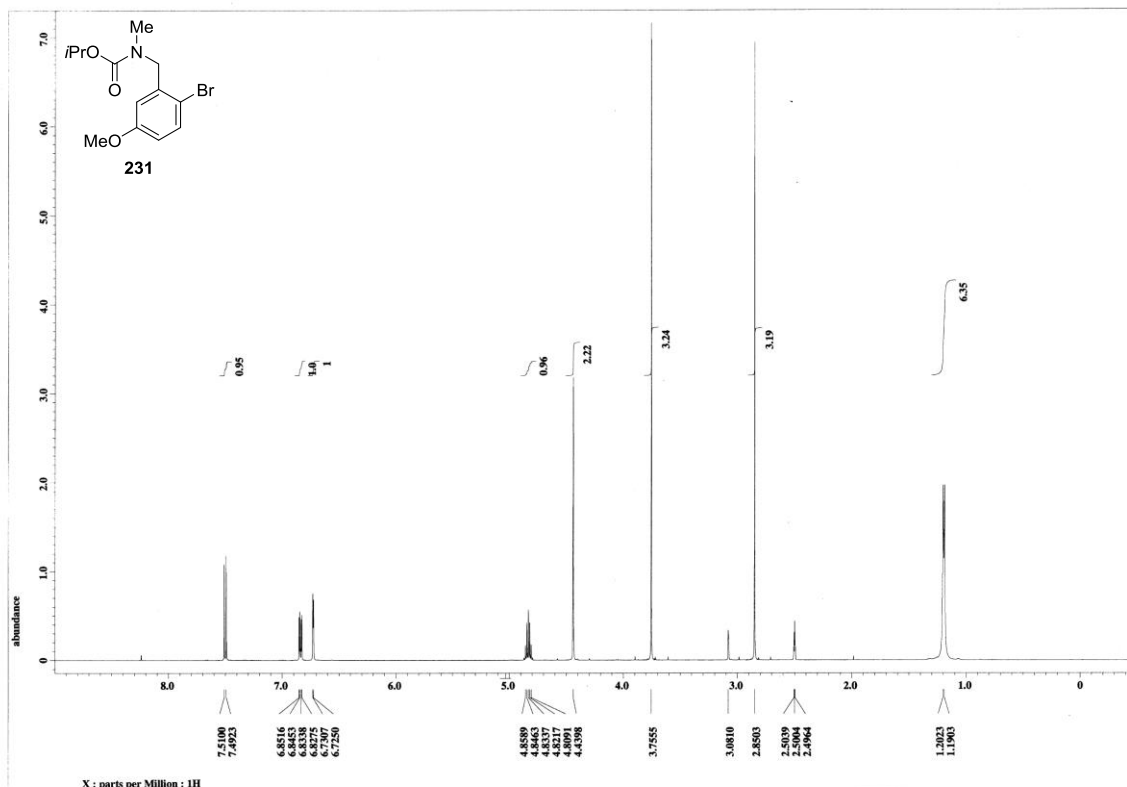
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **921** (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $80^\circ\text{C}$ )



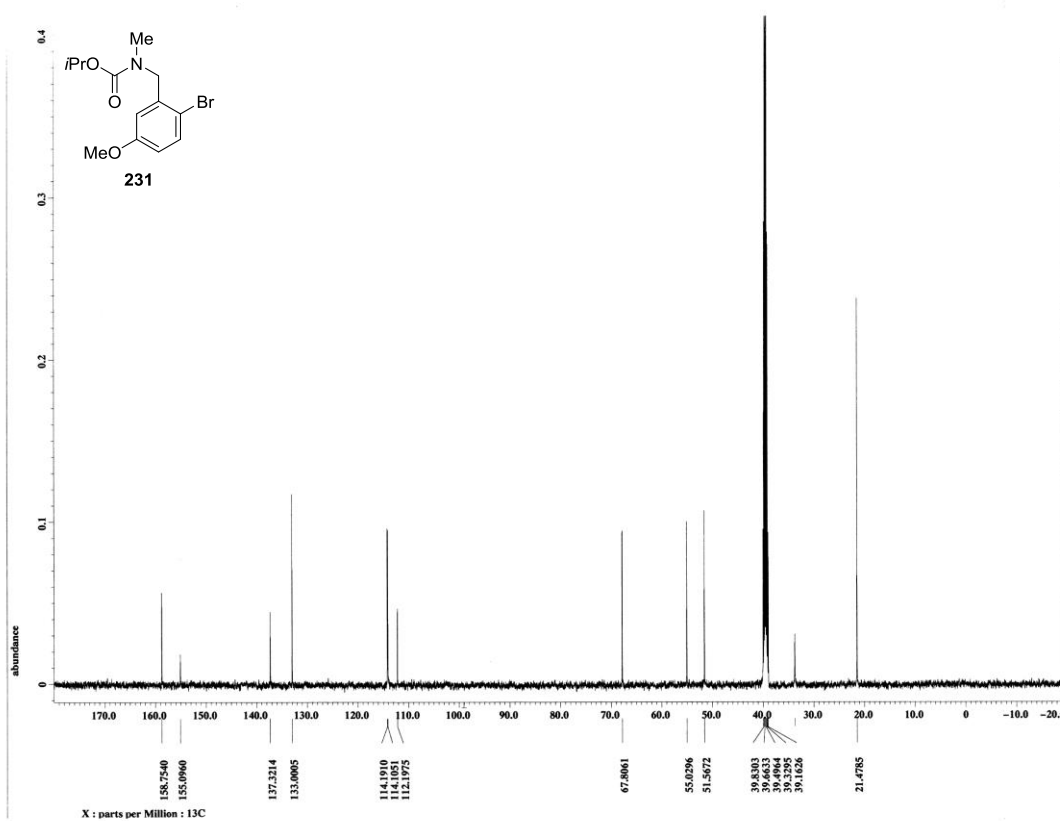
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **230** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



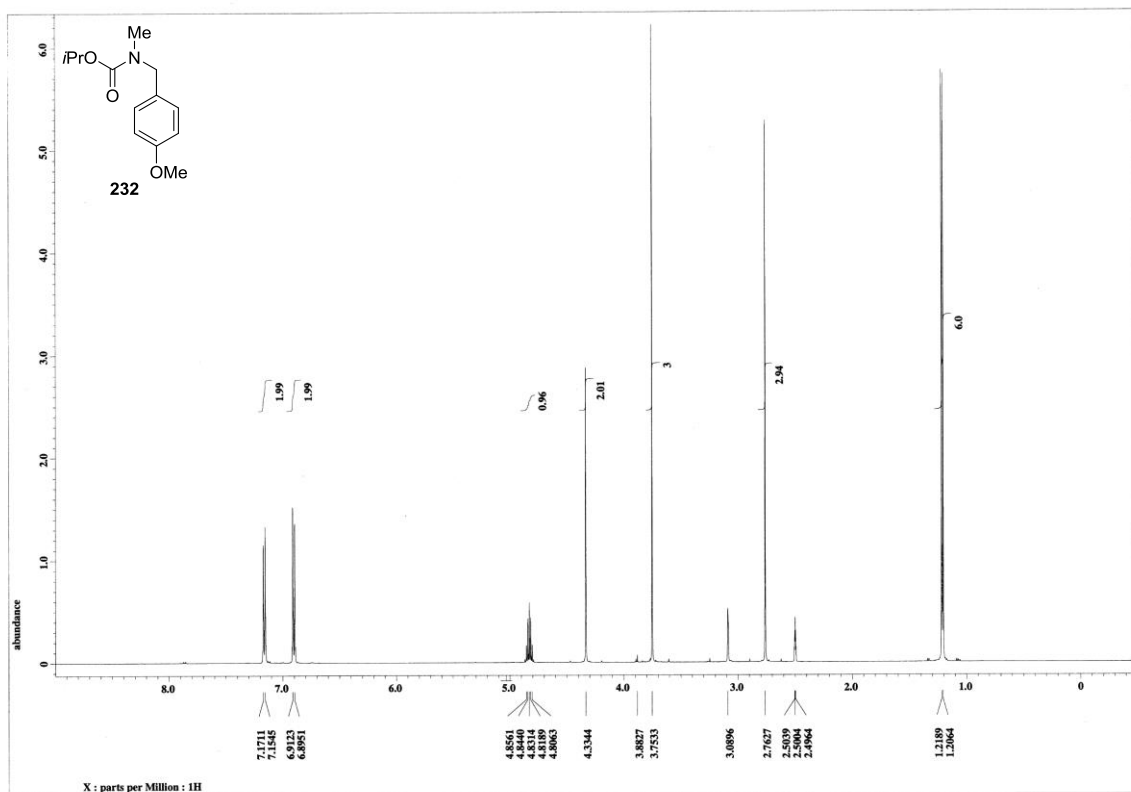
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **230** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



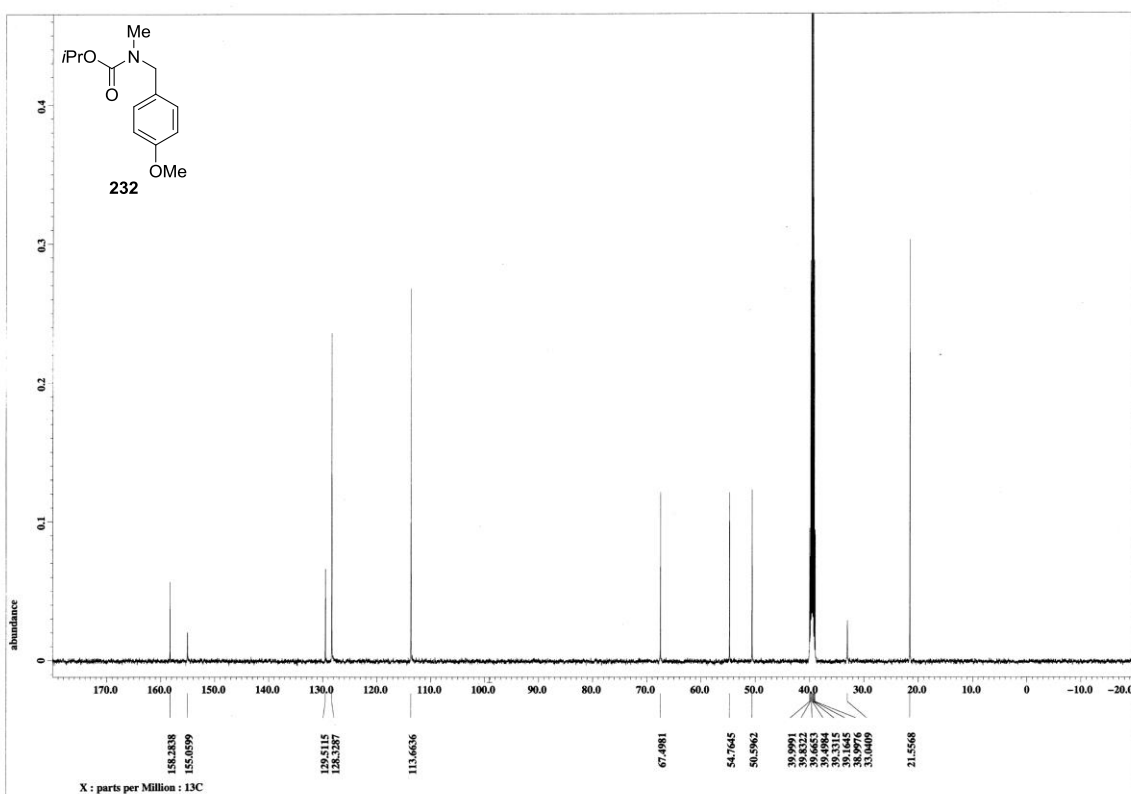
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **231** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



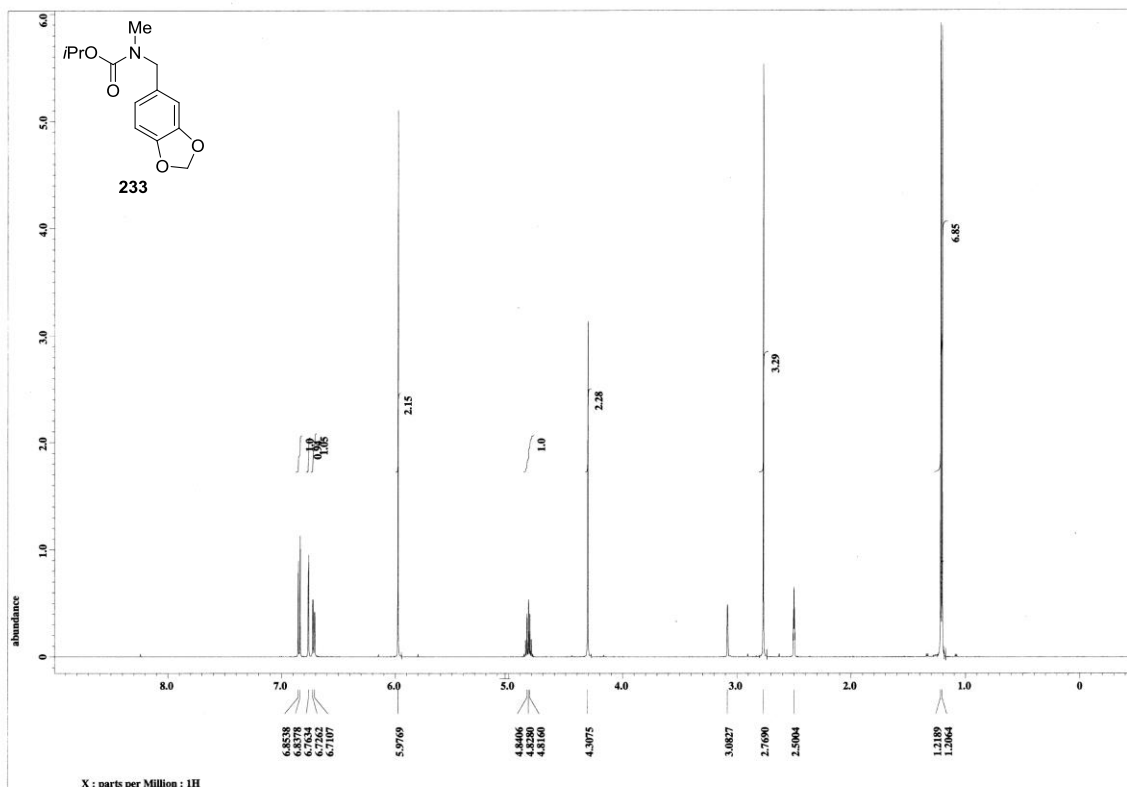
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **231** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



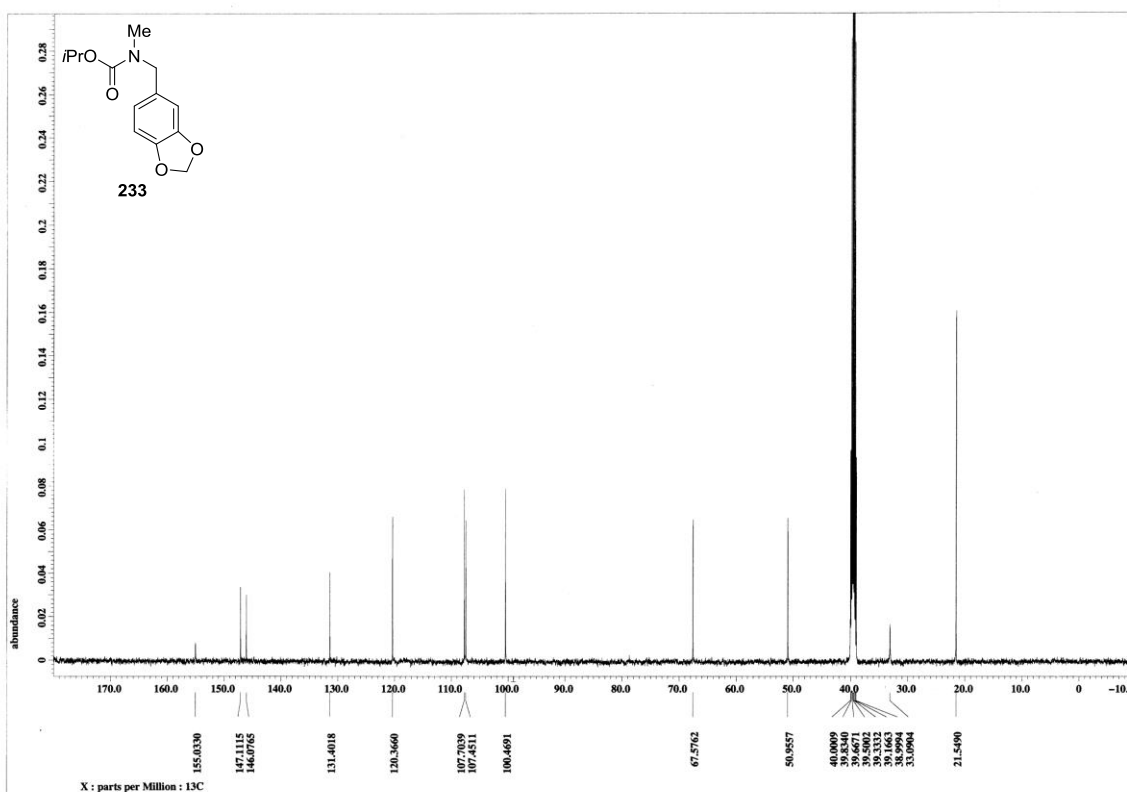
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **232** (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $80^\circ\text{C}$ )



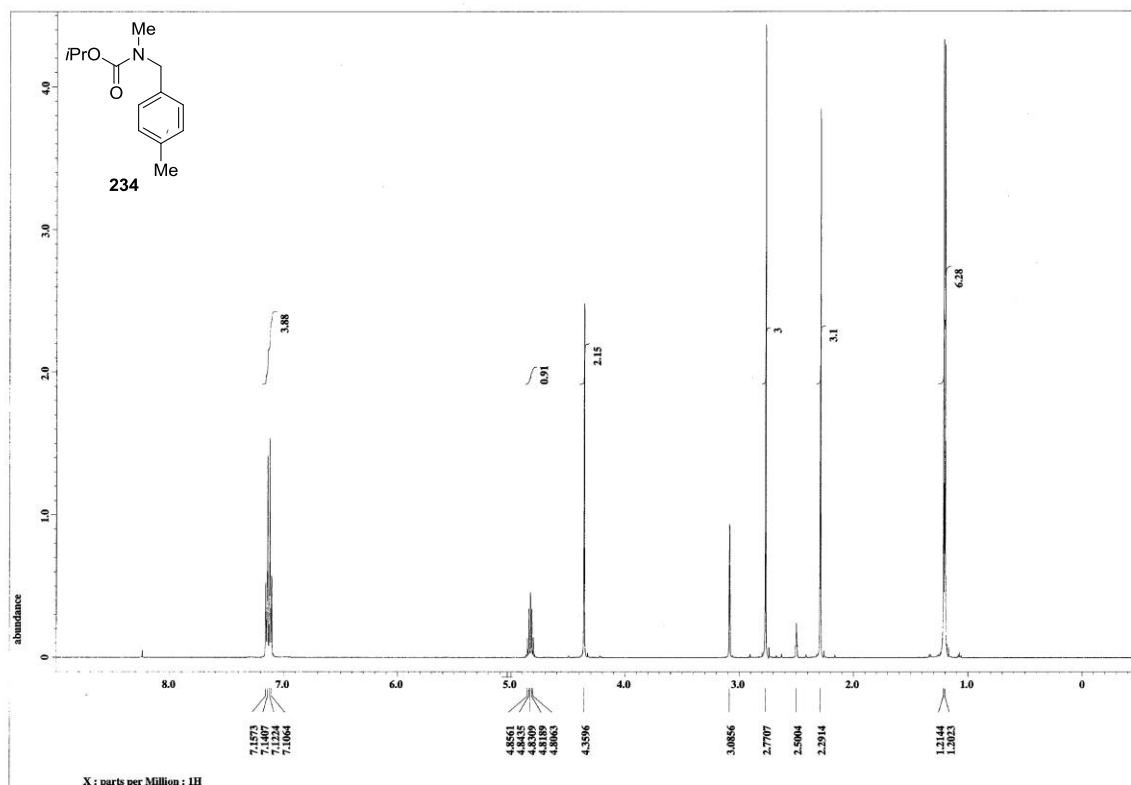
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **232** (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $80^\circ\text{C}$ )



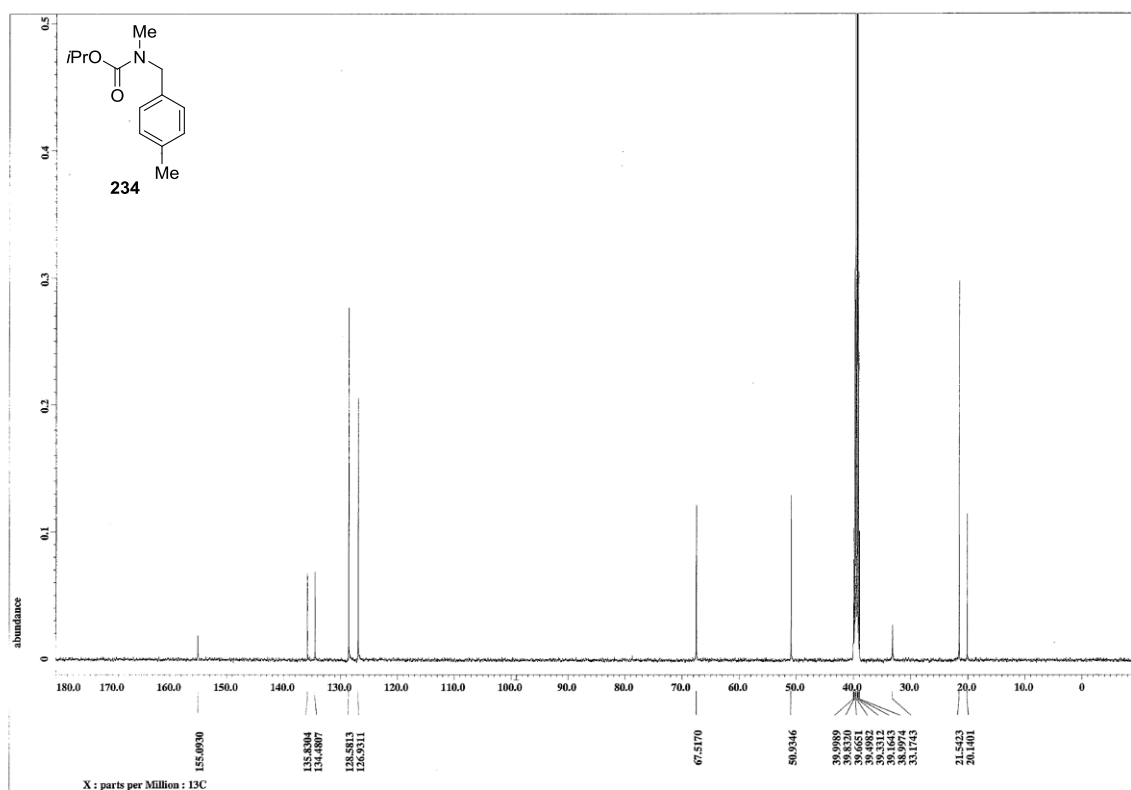
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **233** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



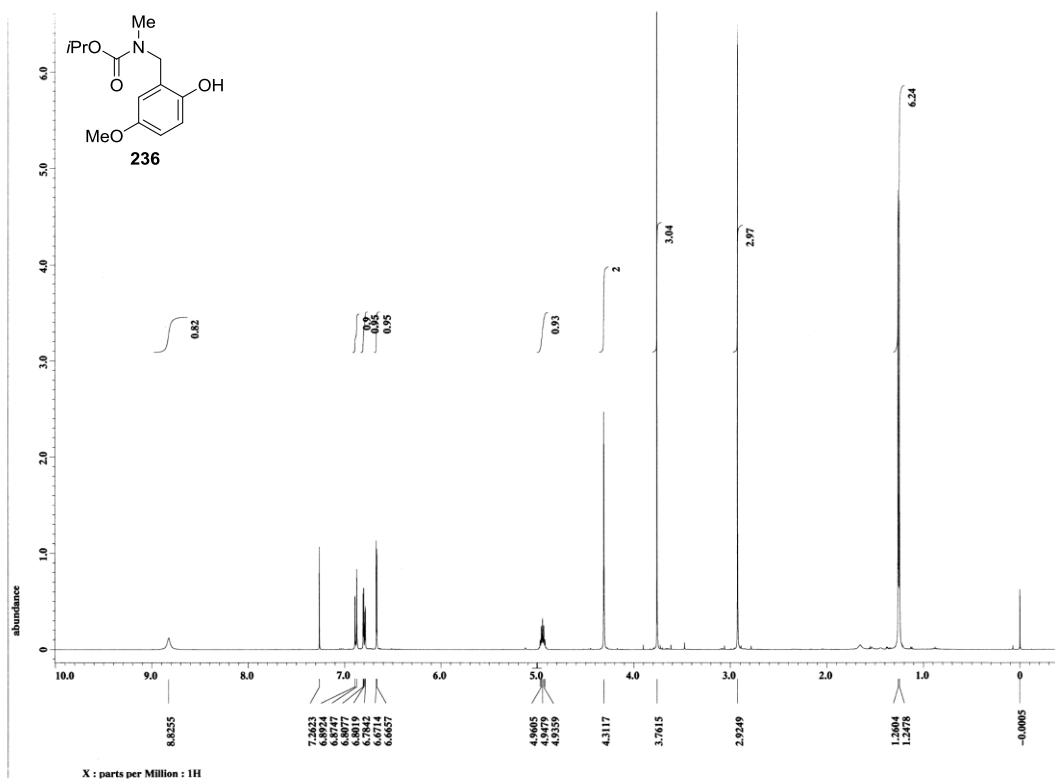
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **233** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



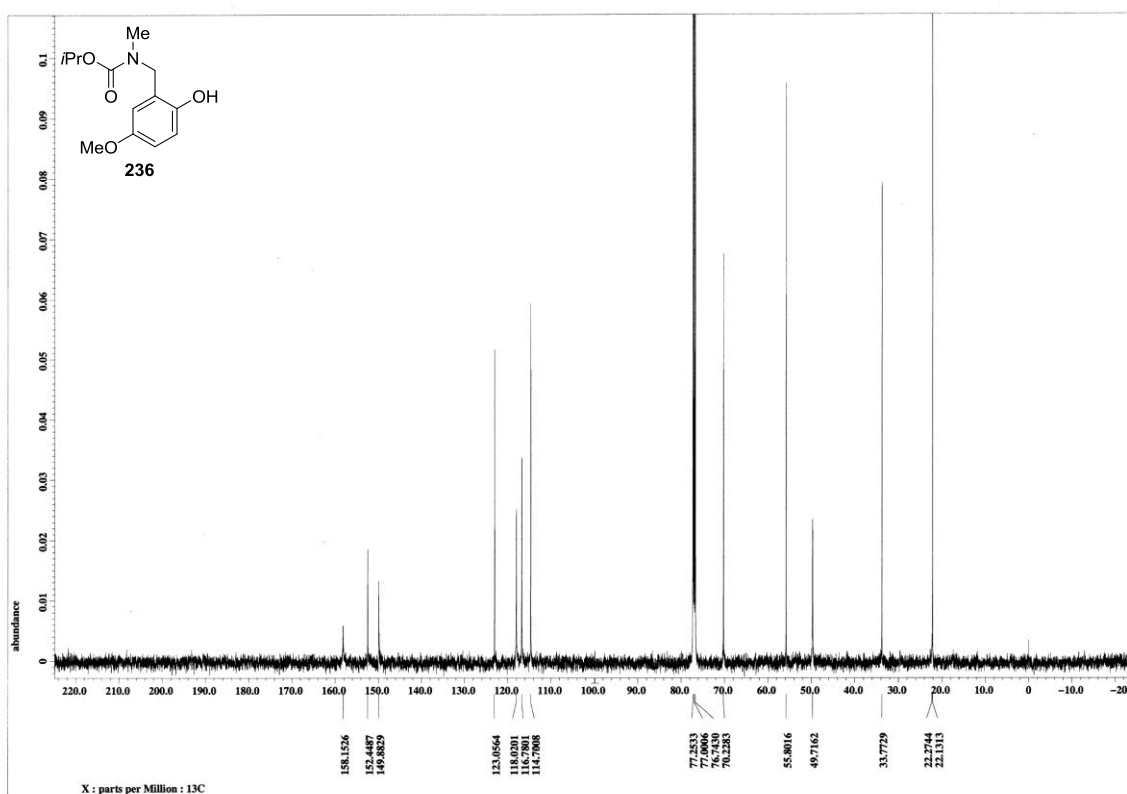
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **234** (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $80^\circ\text{C}$ )



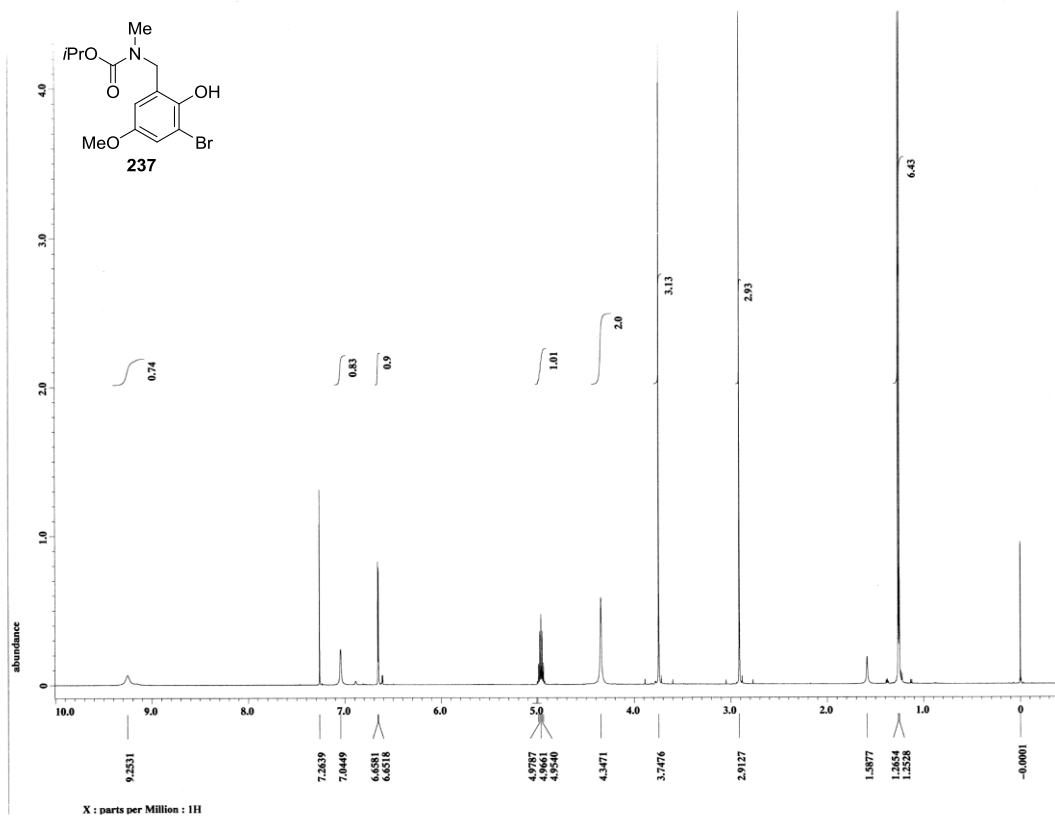
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **234** (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $80^\circ\text{C}$ )



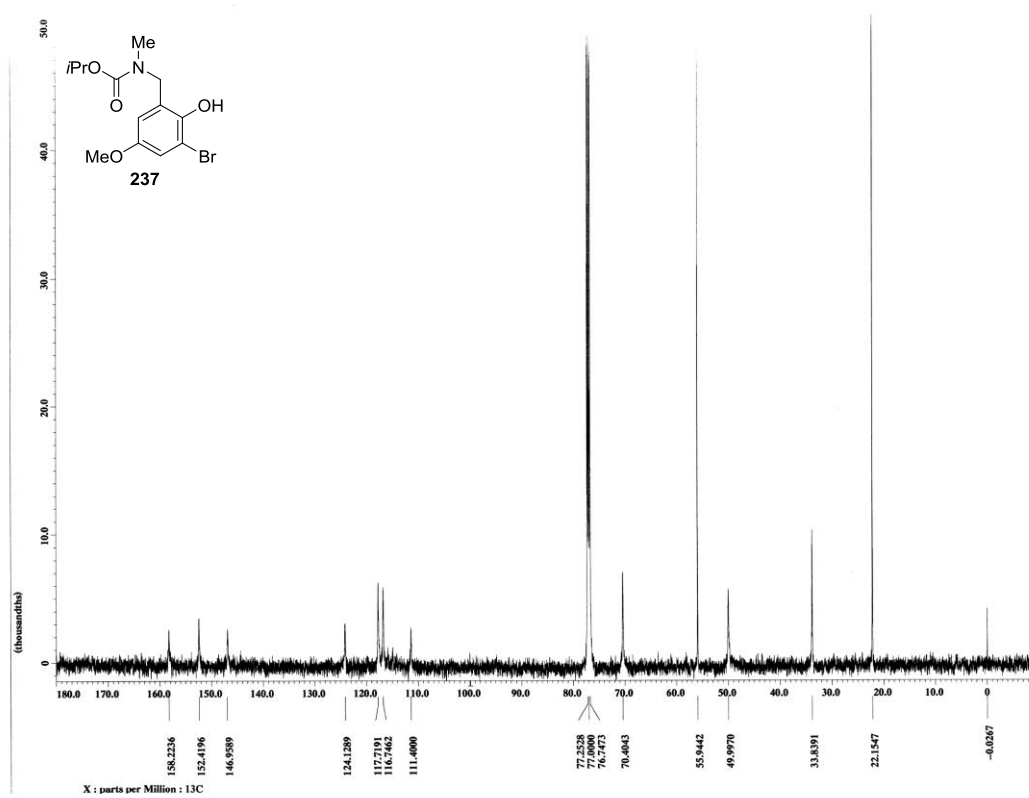
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **236** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>13</sup>C NMR spectrum of **236** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

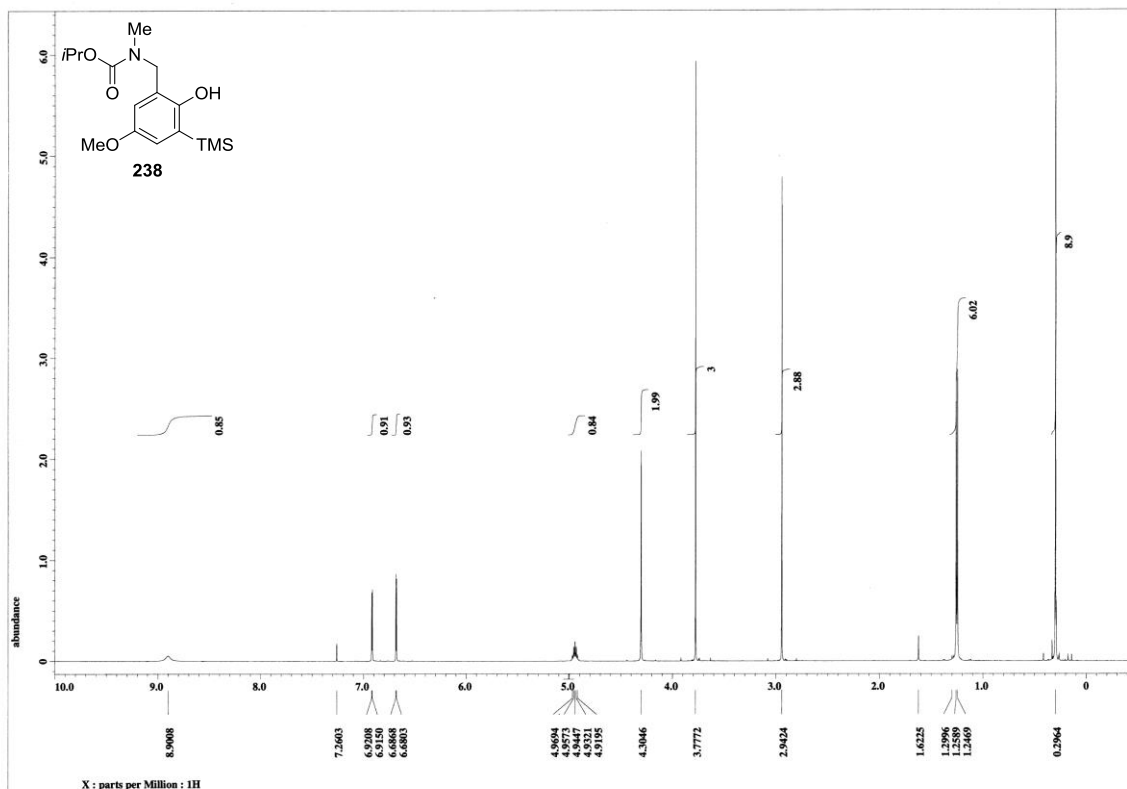


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **237** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

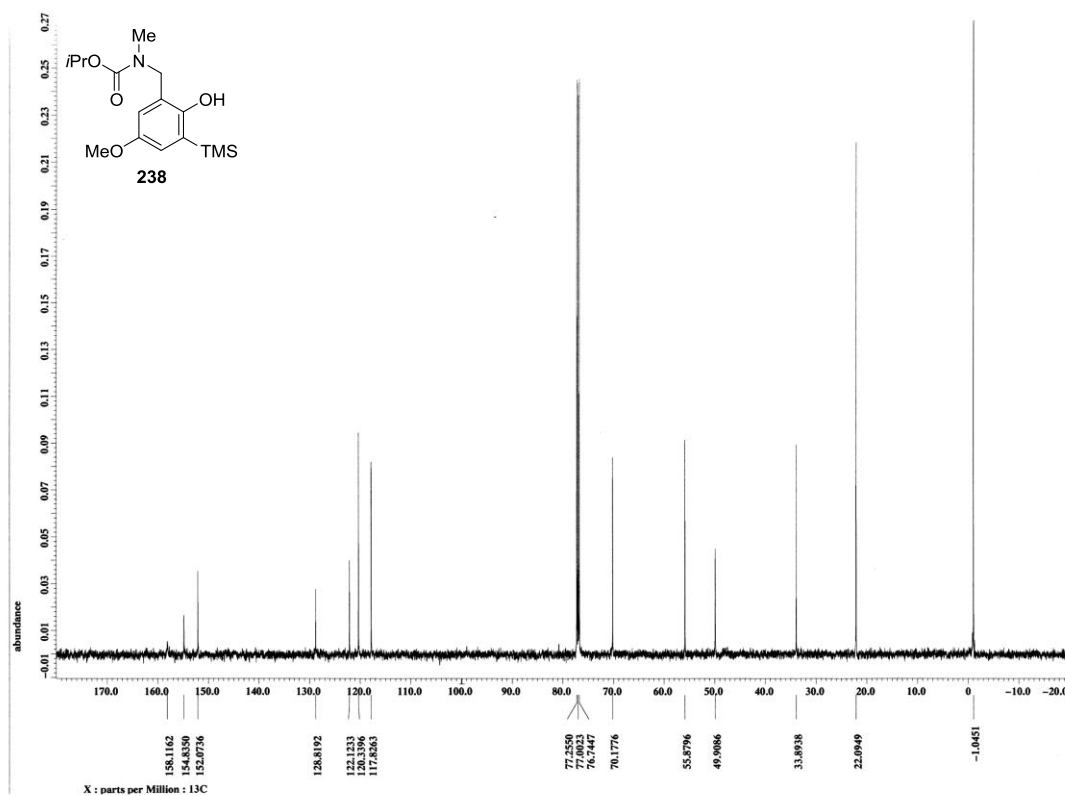


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **237** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

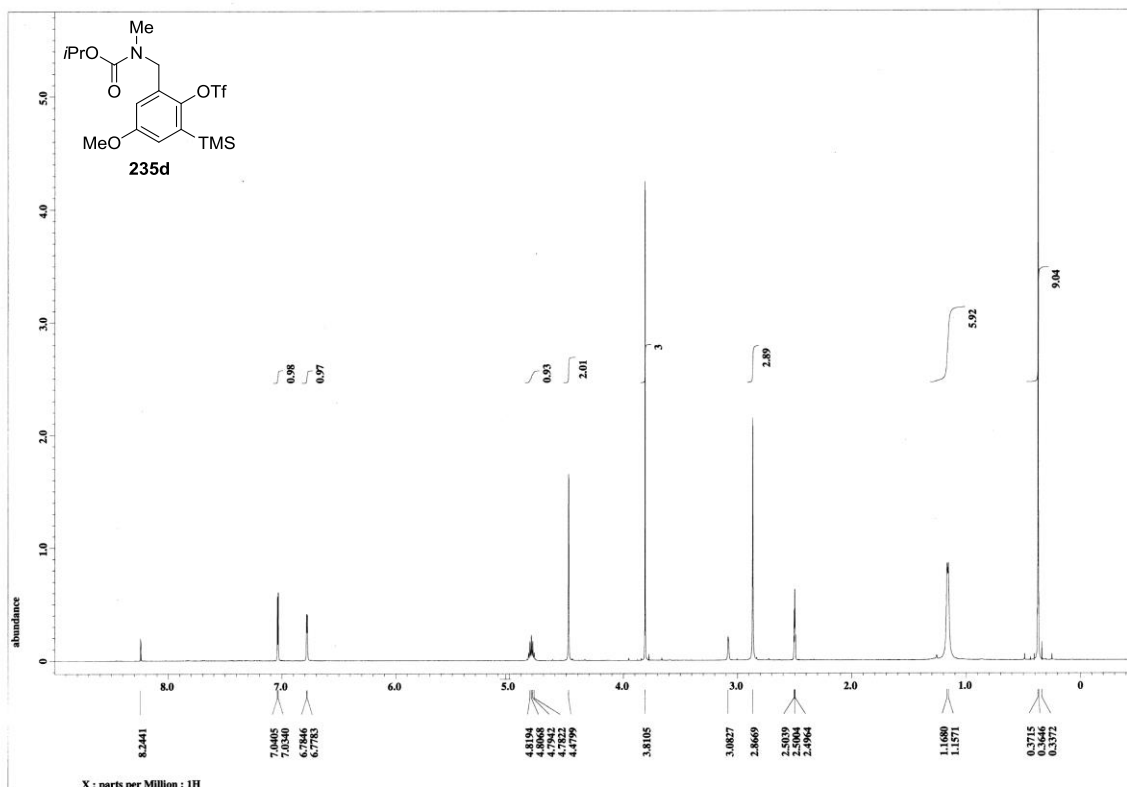




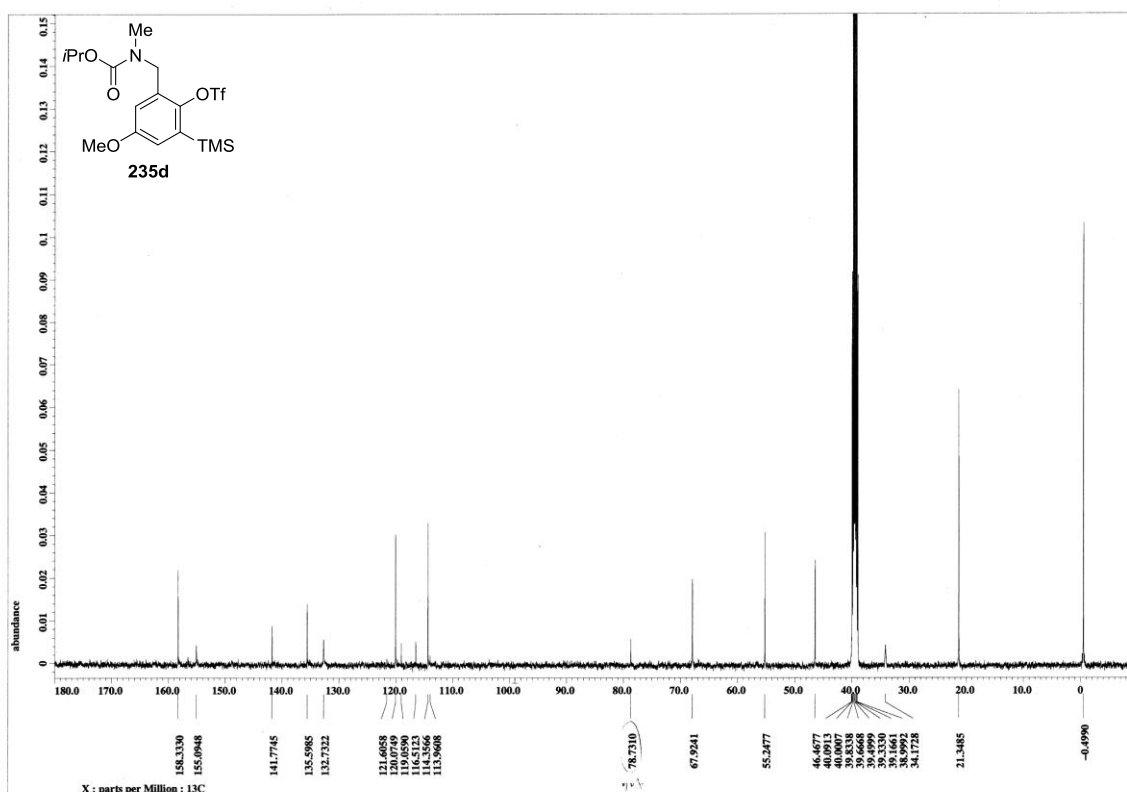
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **238** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



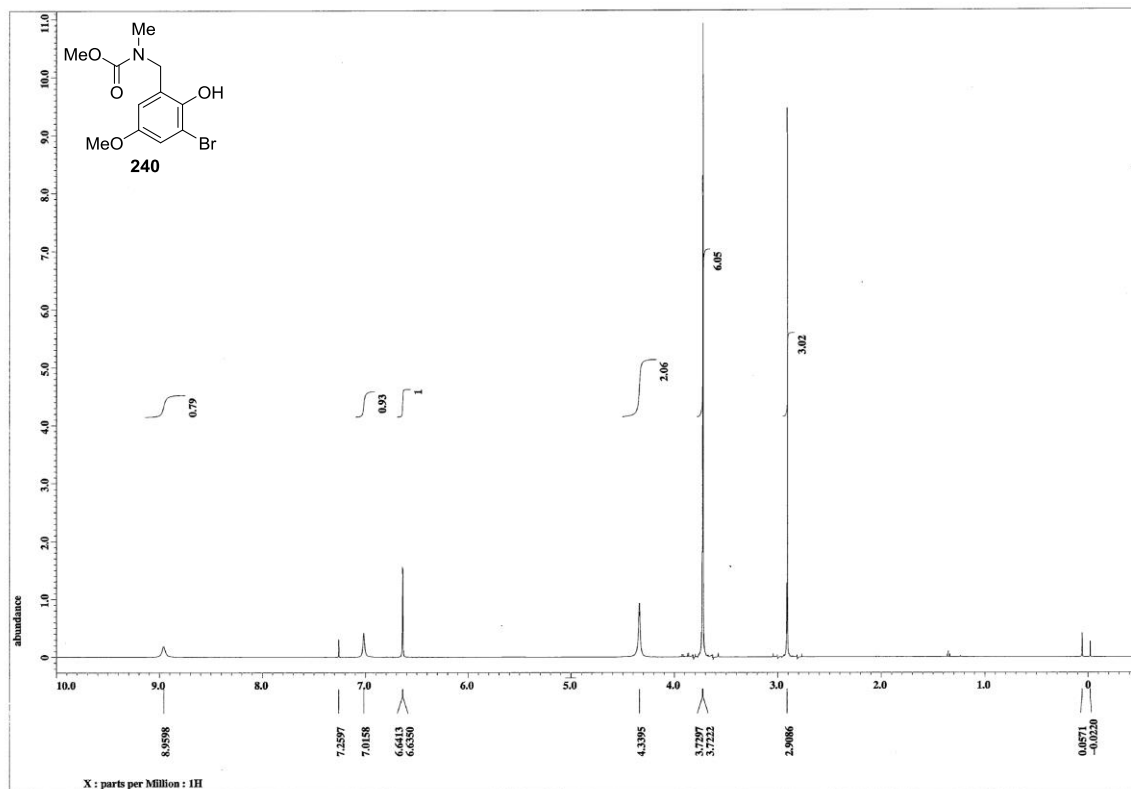
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **238** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



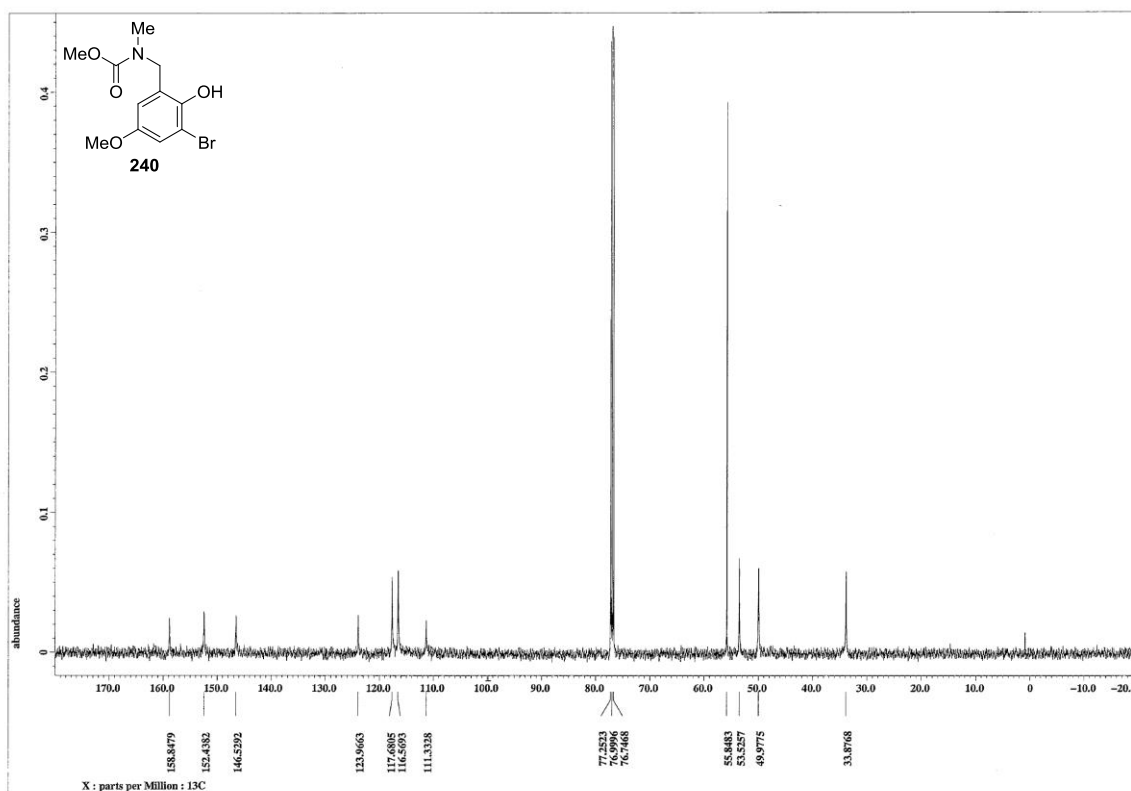
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **235d** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



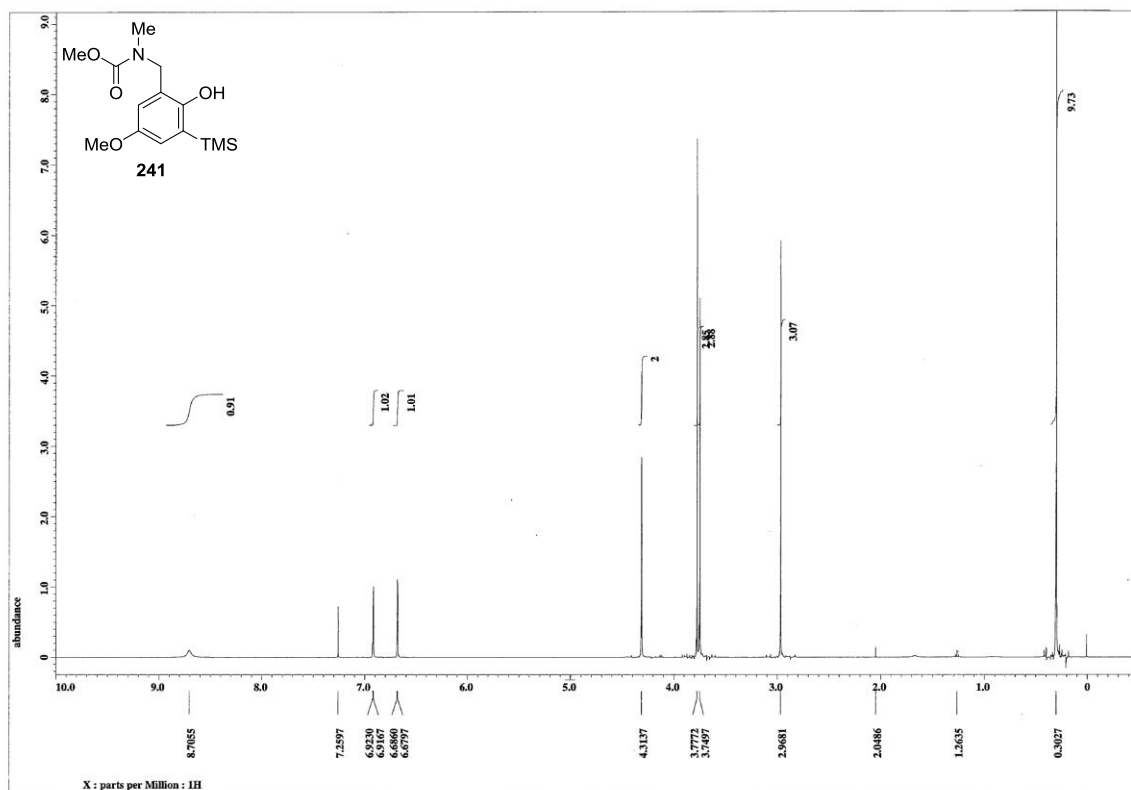
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **235d** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



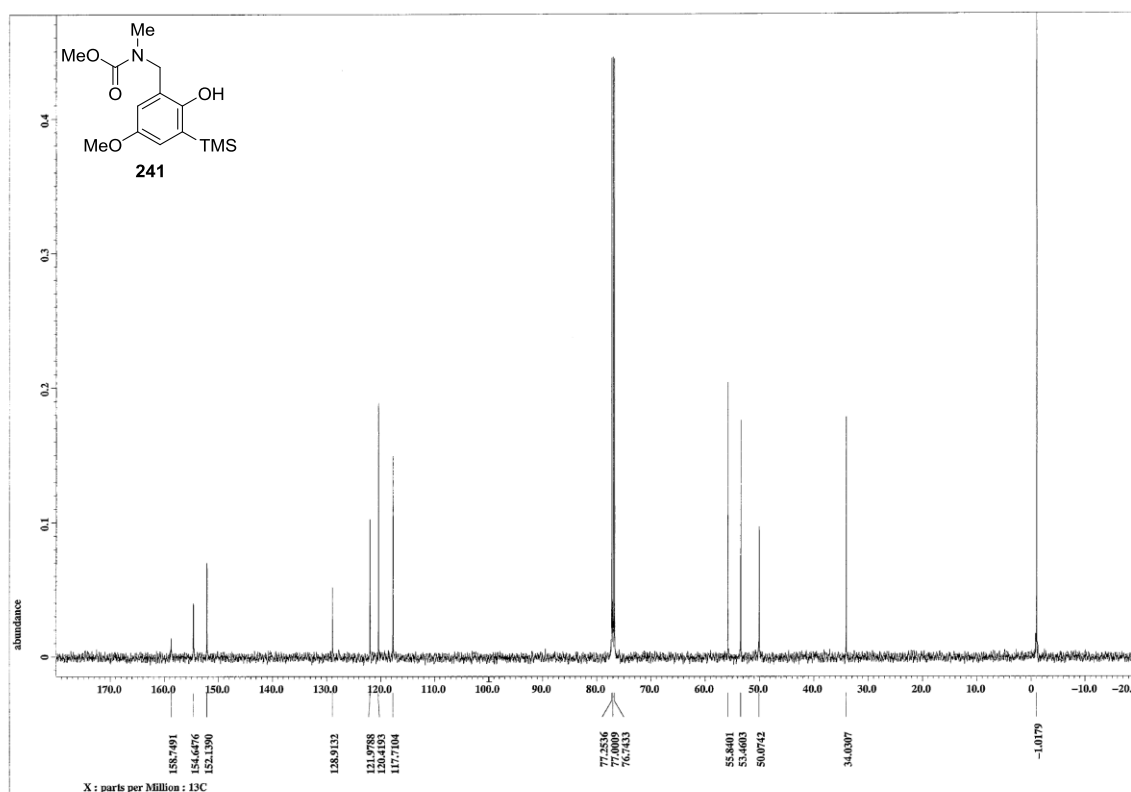
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **240** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



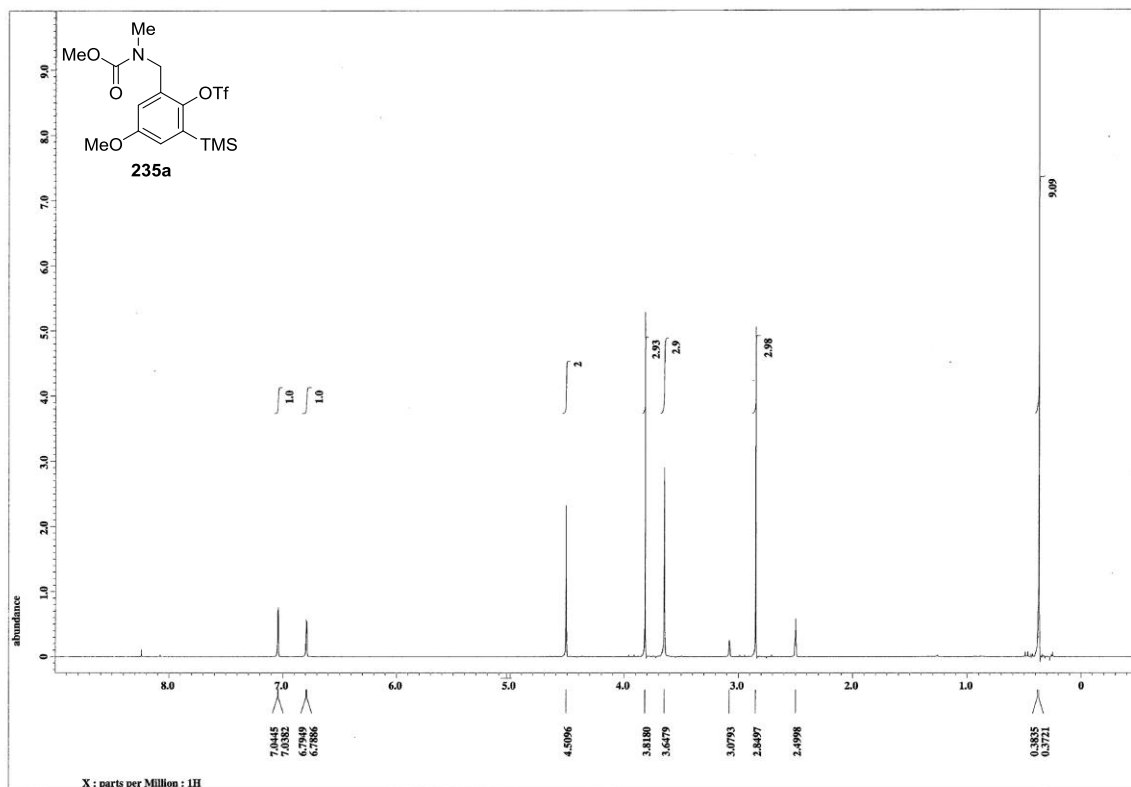
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **240** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



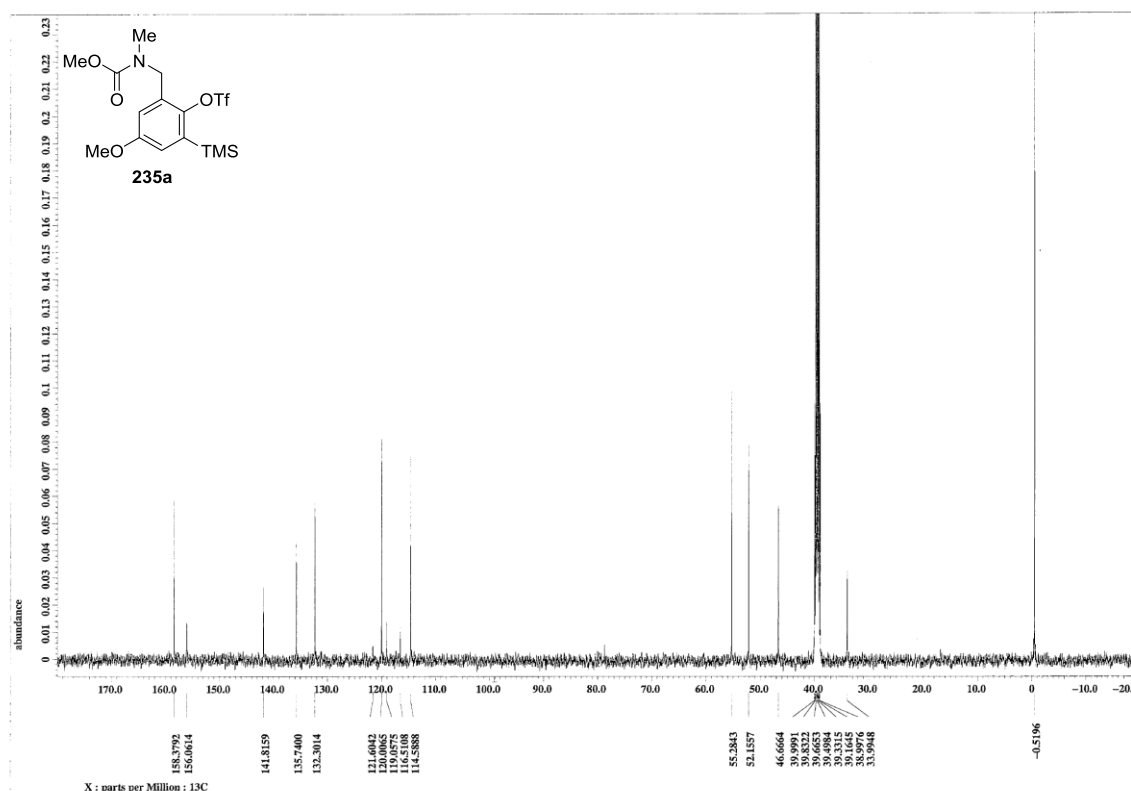
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **241** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



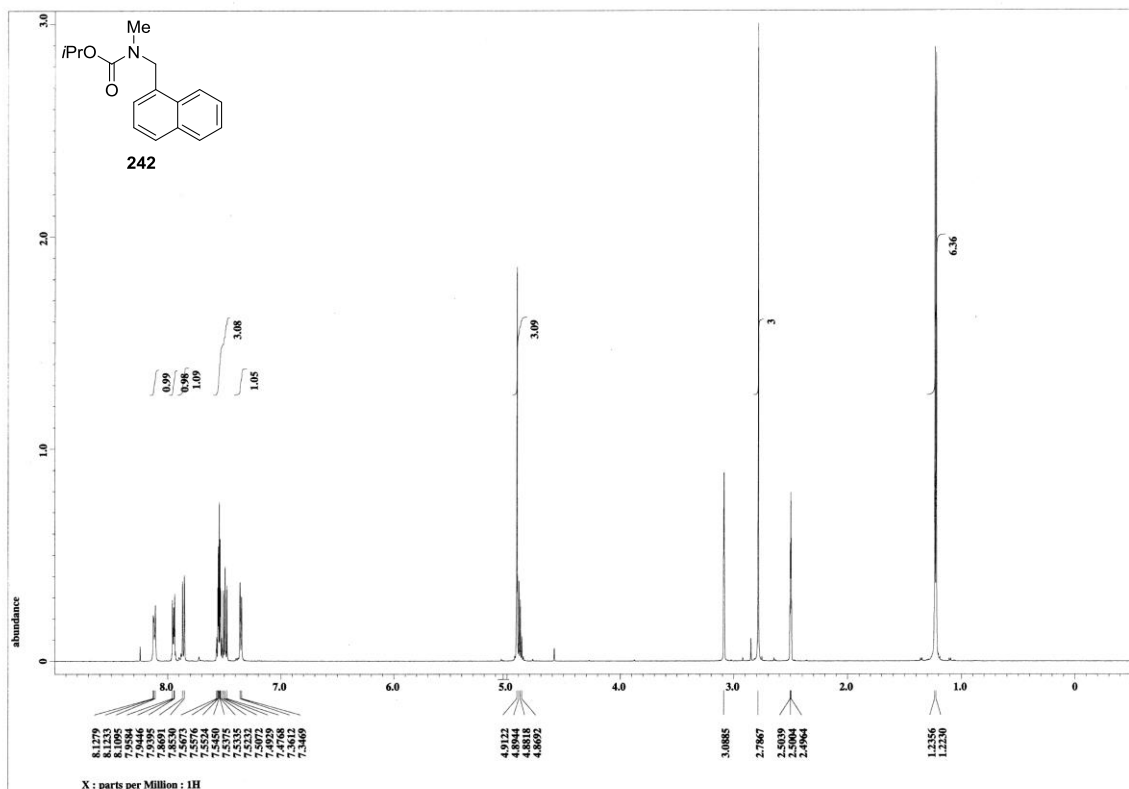
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **241** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



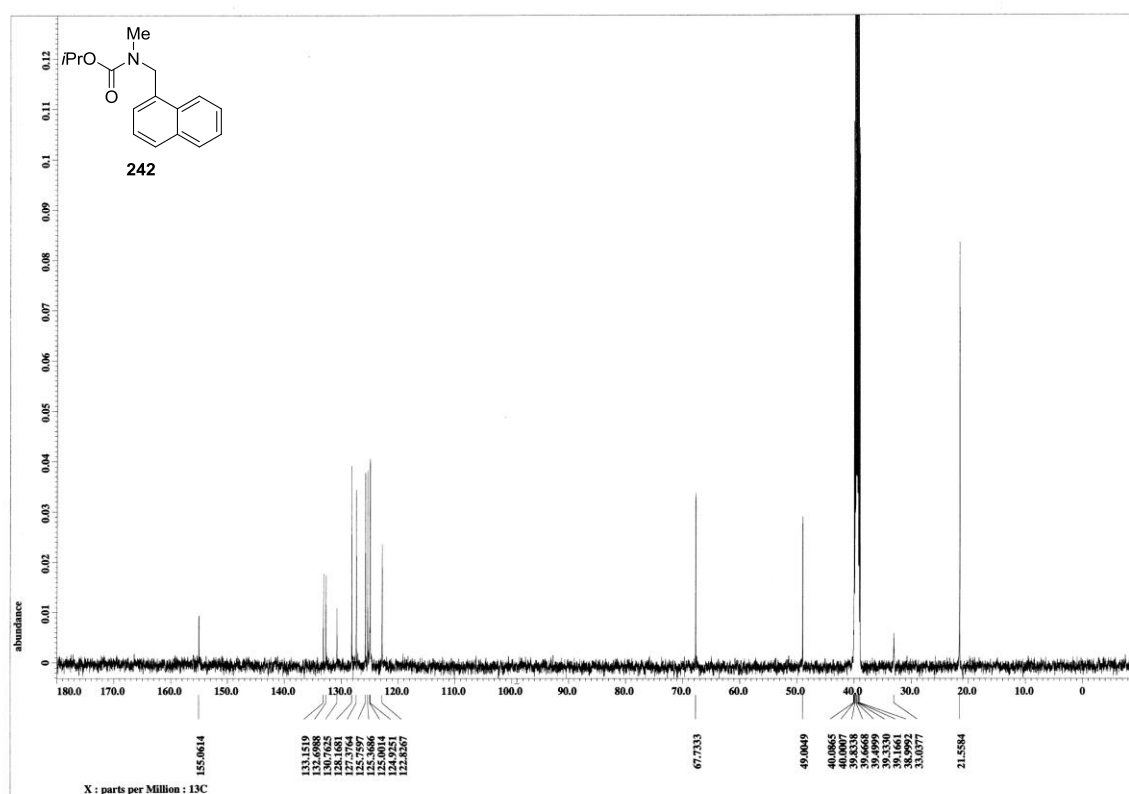
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **235a** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



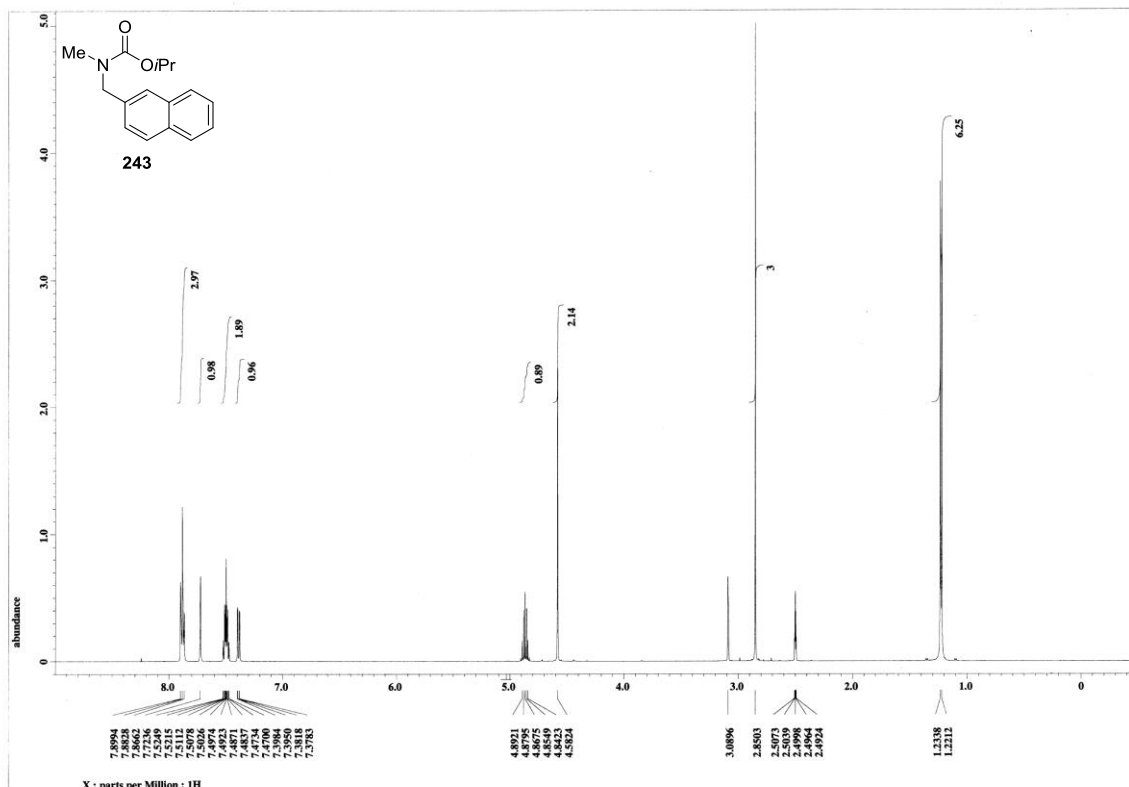
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **235a** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



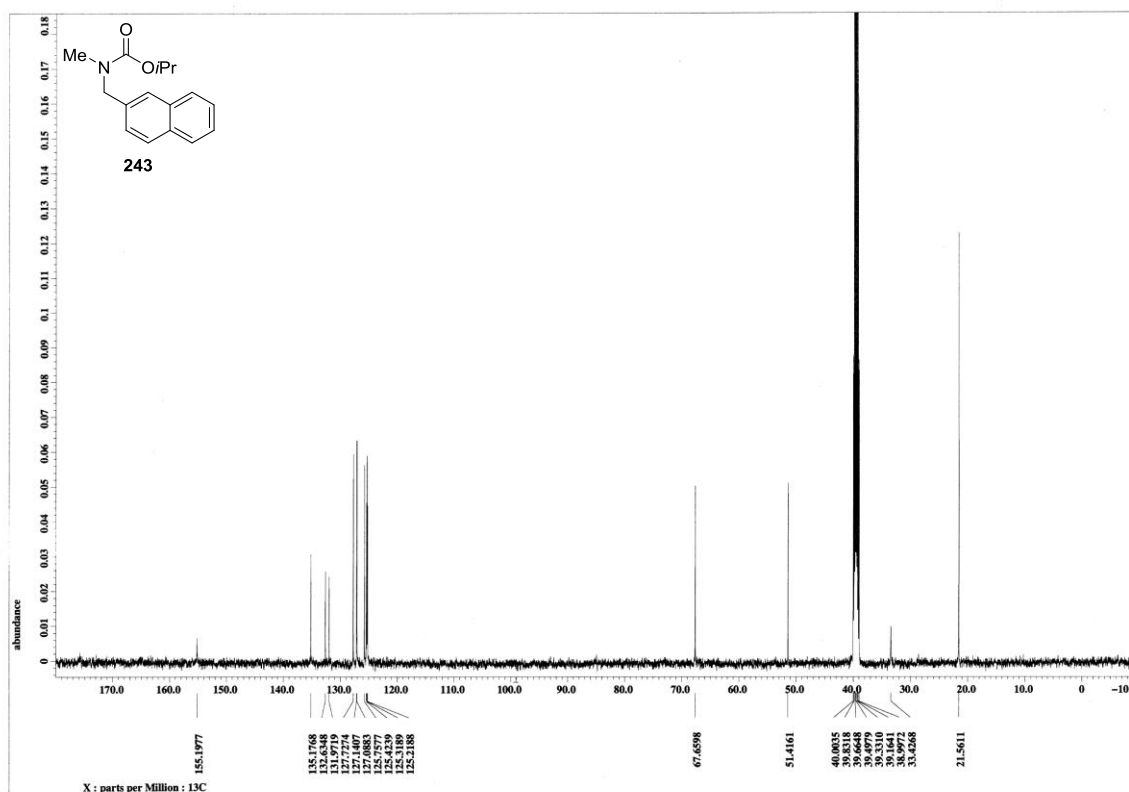
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **242** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



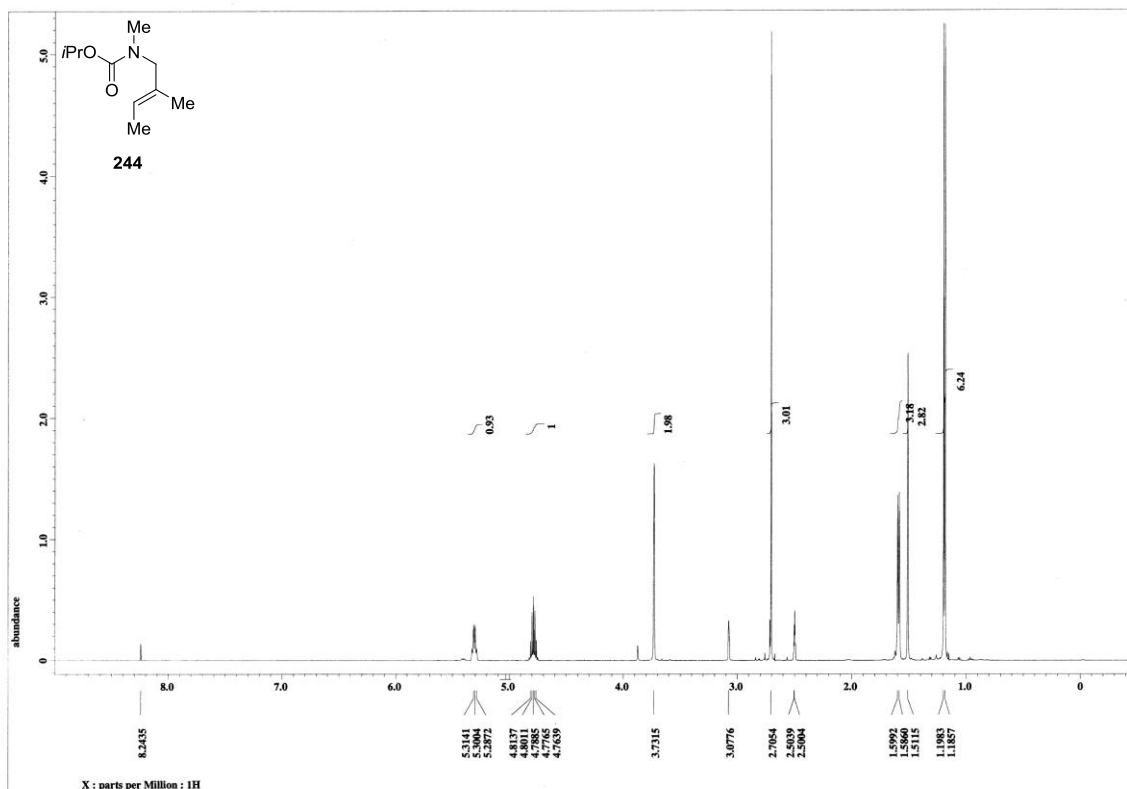
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **242** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



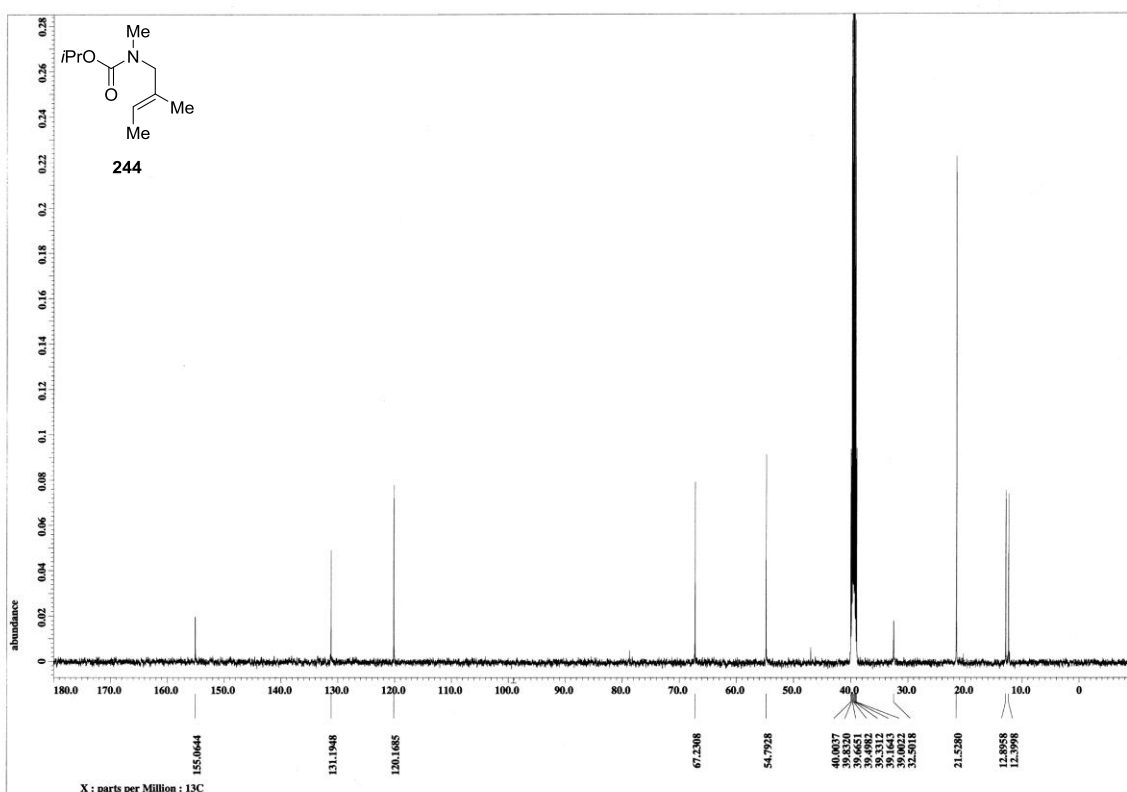
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **243** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



<sup>13</sup>C NMR spectrum of **243** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)

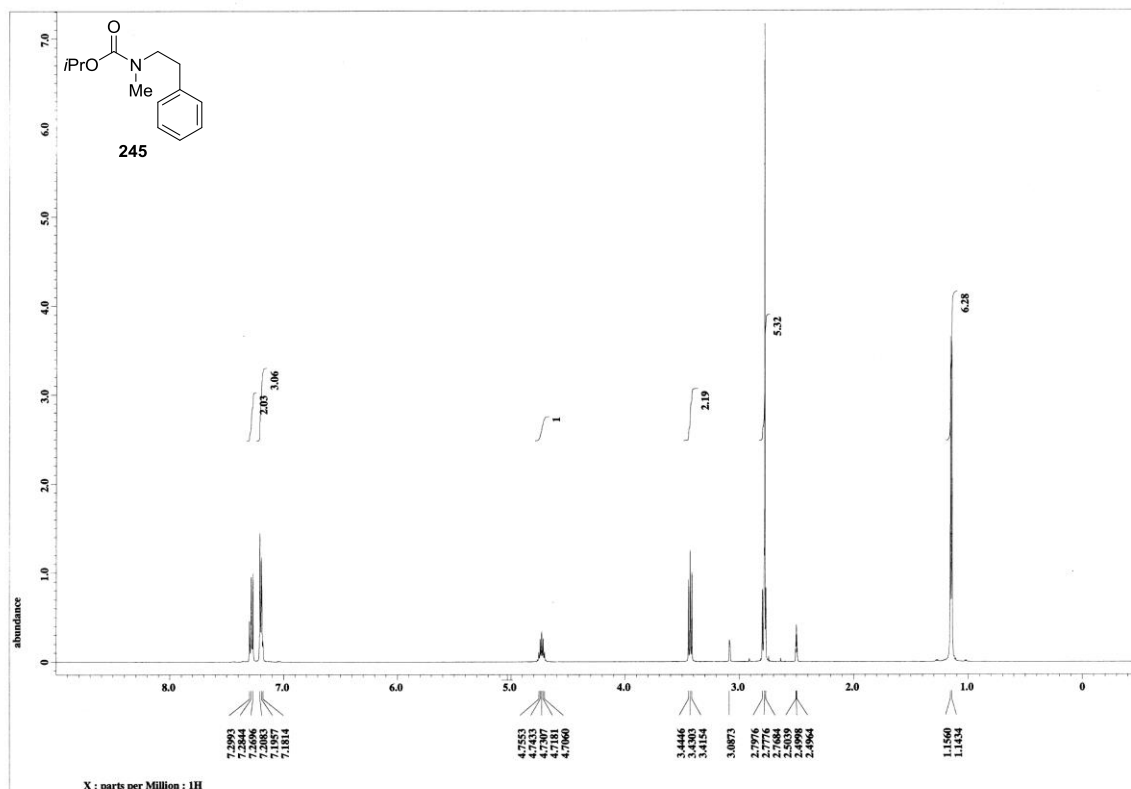


<sup>1</sup>H NMR spectrum of **244** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)

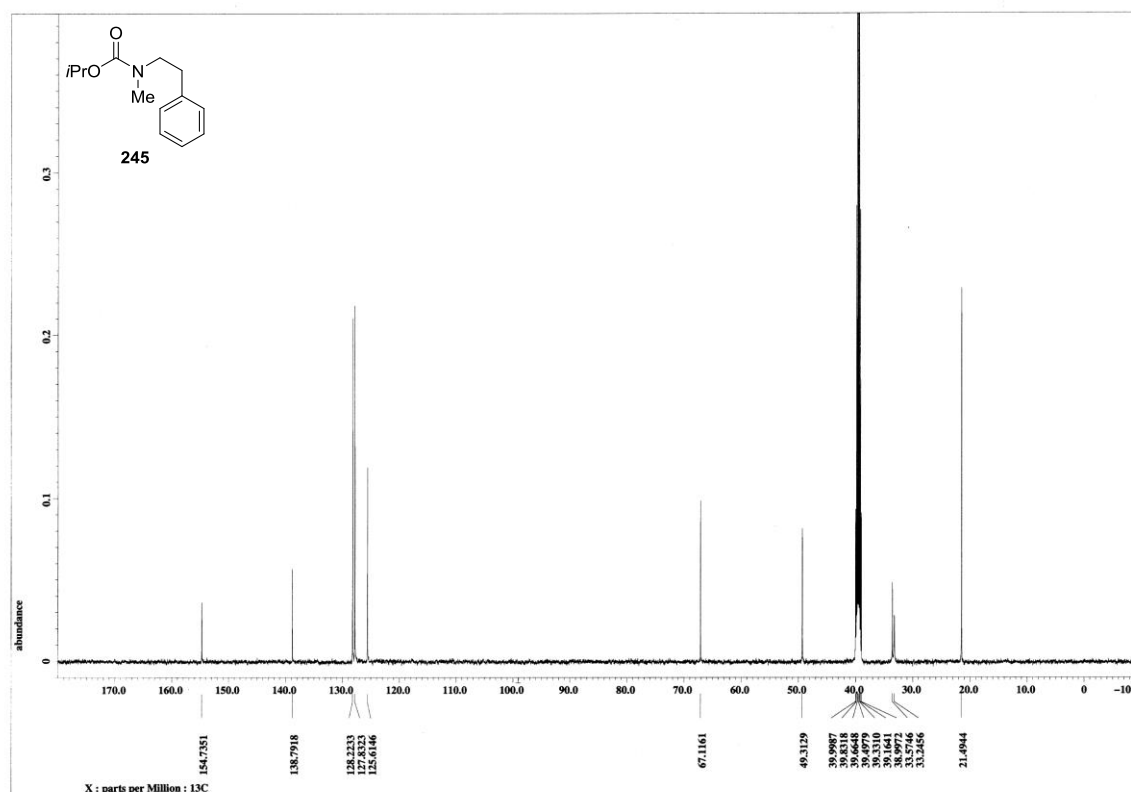


<sup>13</sup>C NMR spectrum of **244** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)

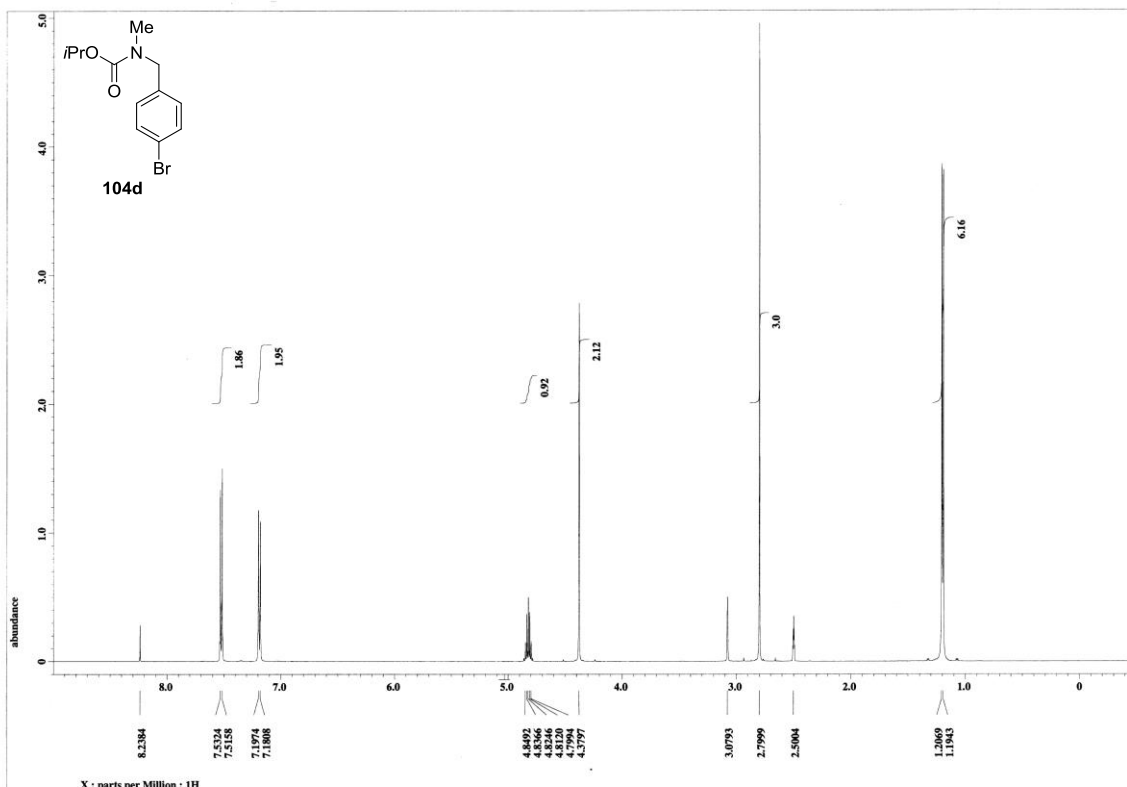




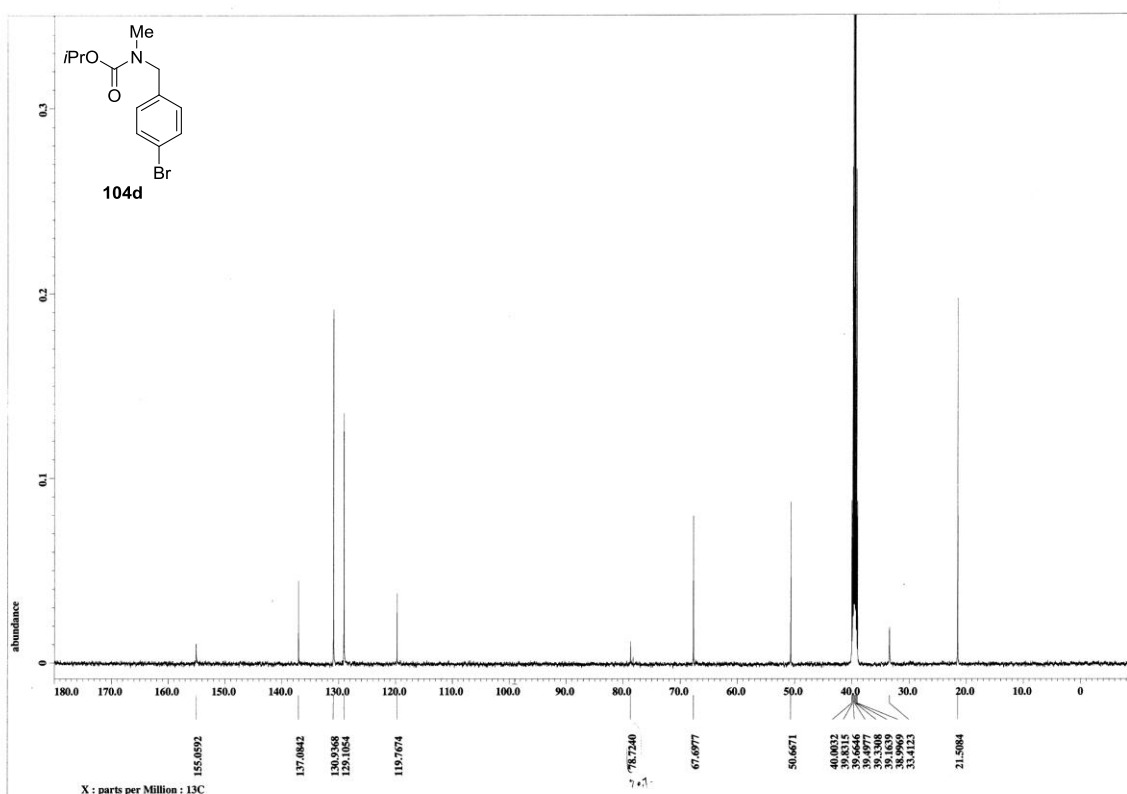
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **245** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



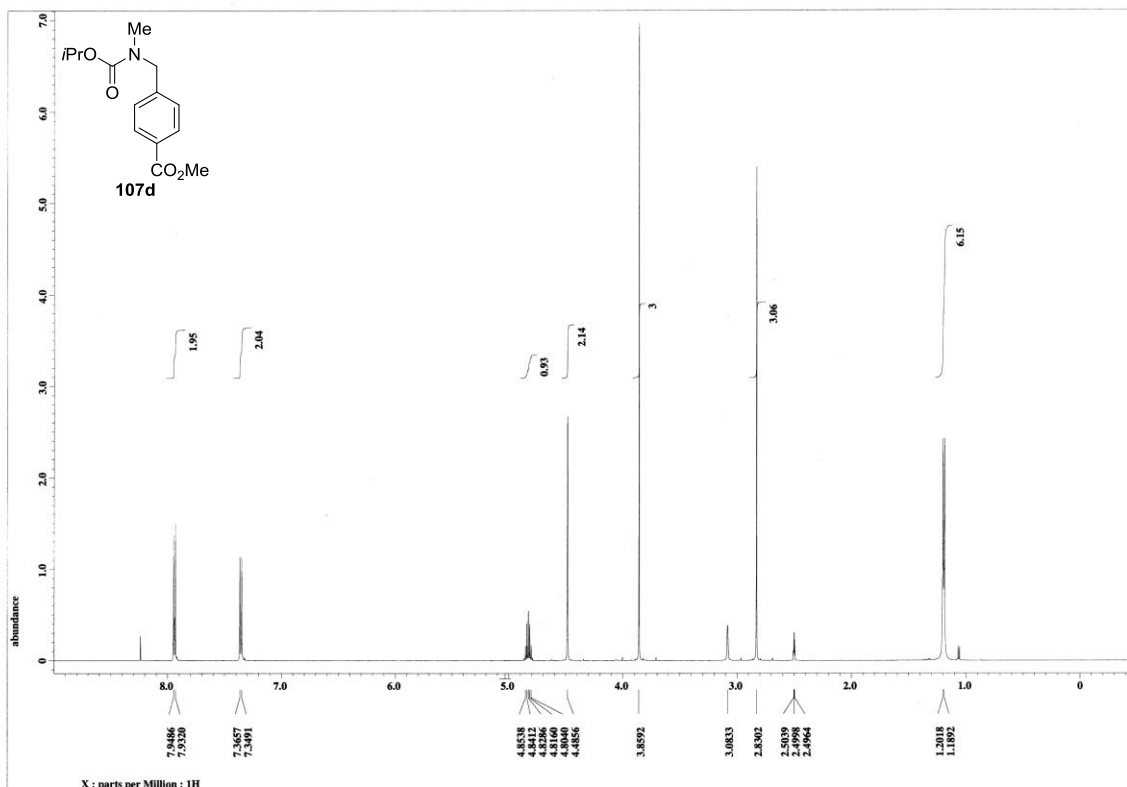
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **245** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



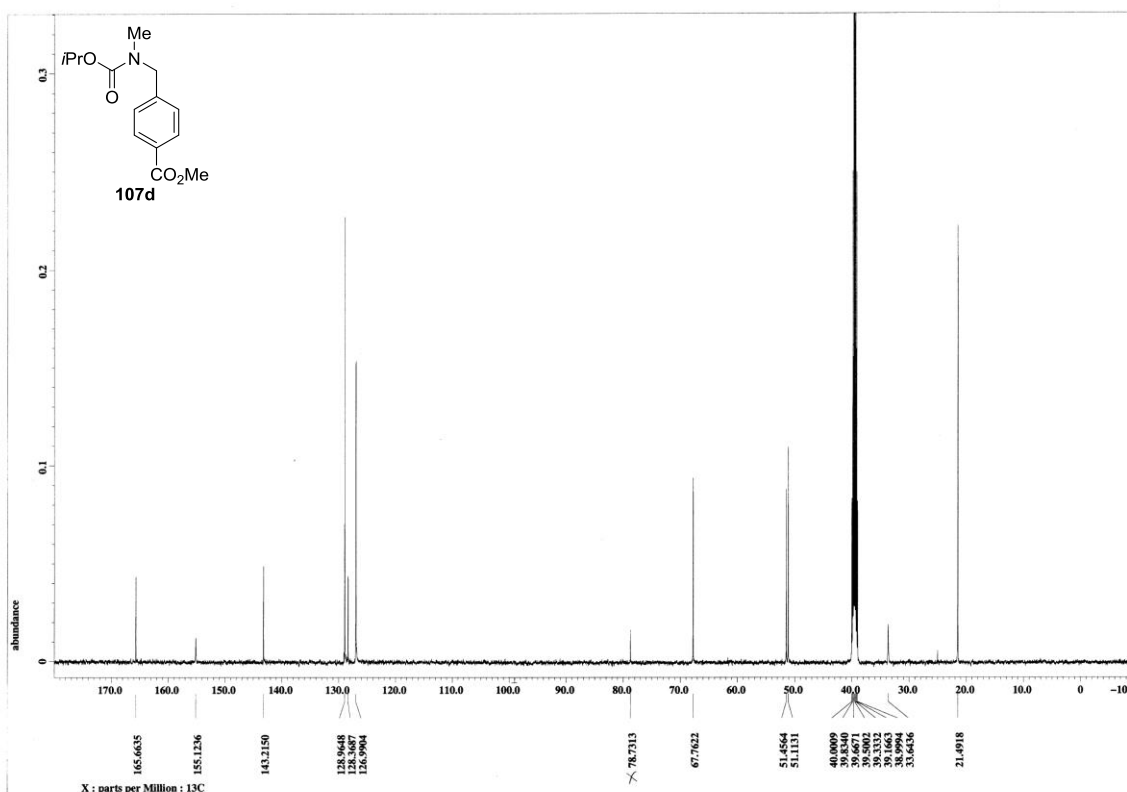
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **104d** (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)



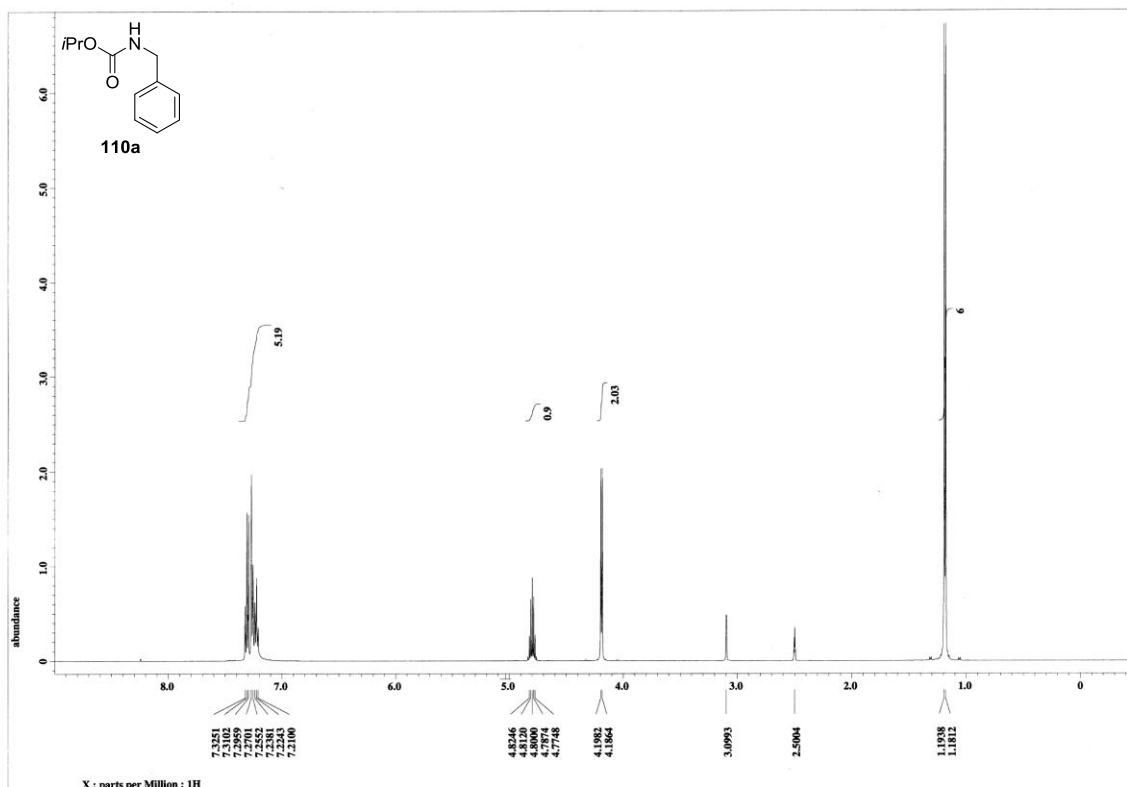
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **104d** (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)



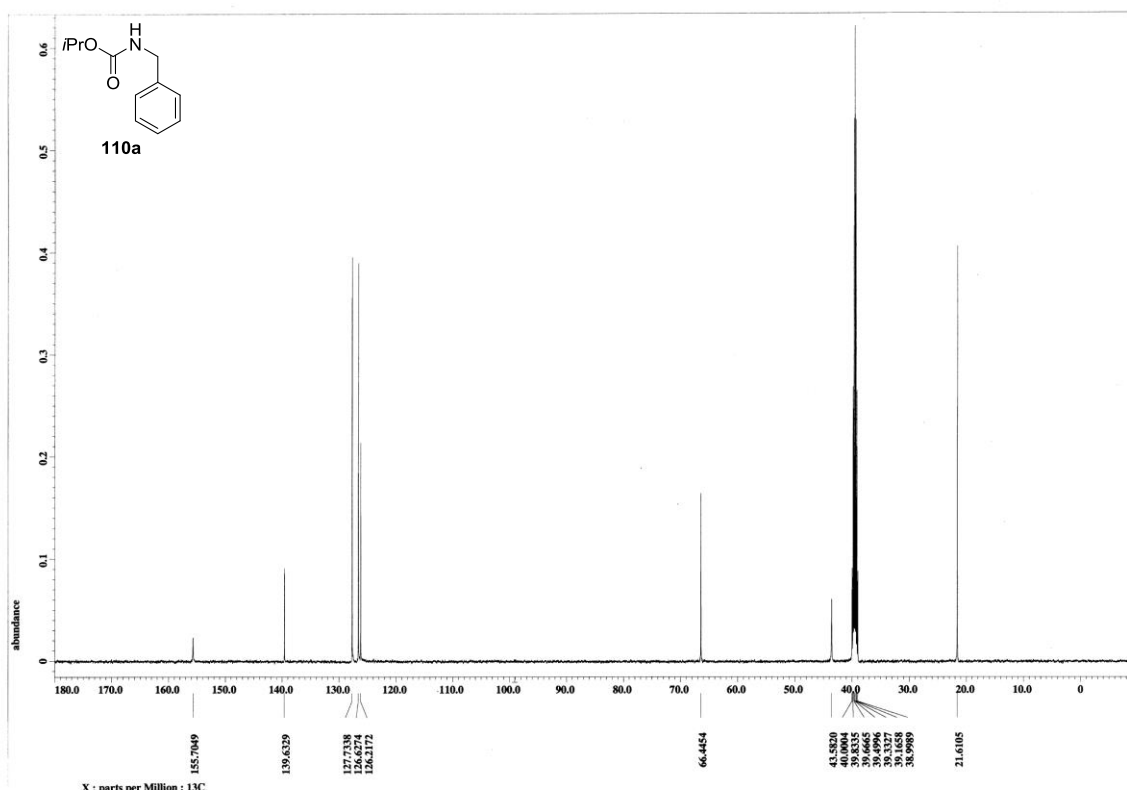
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **107d** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



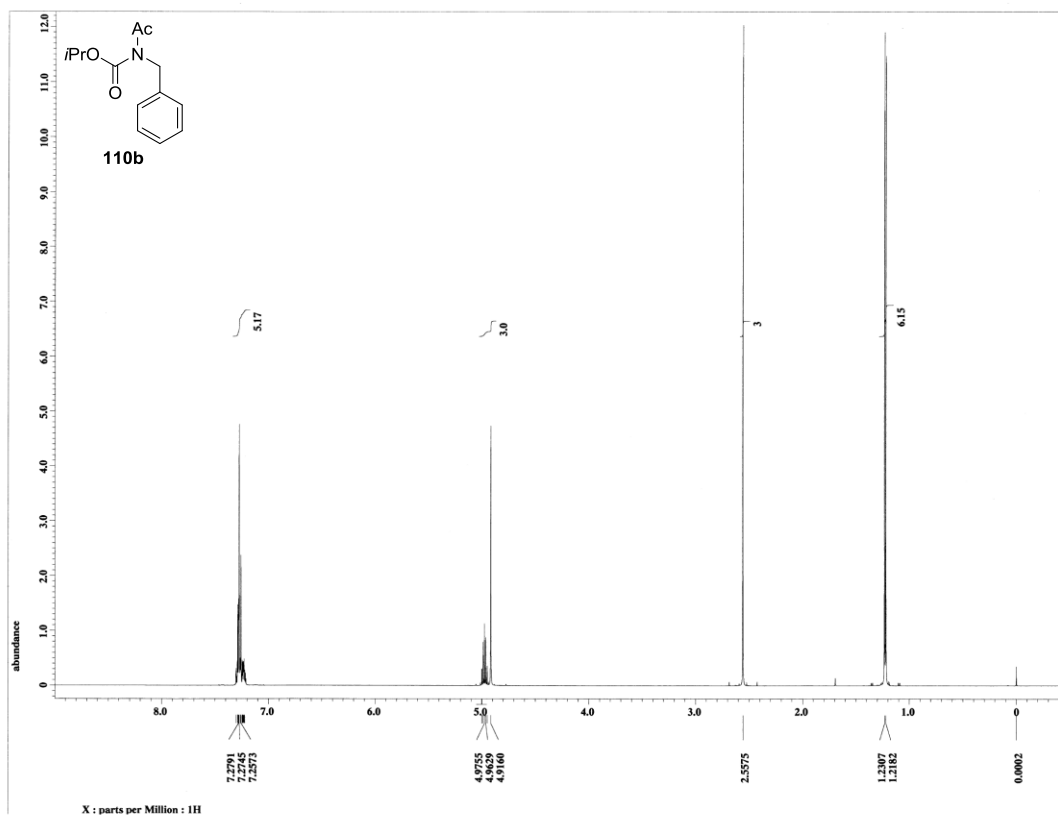
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **107d** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



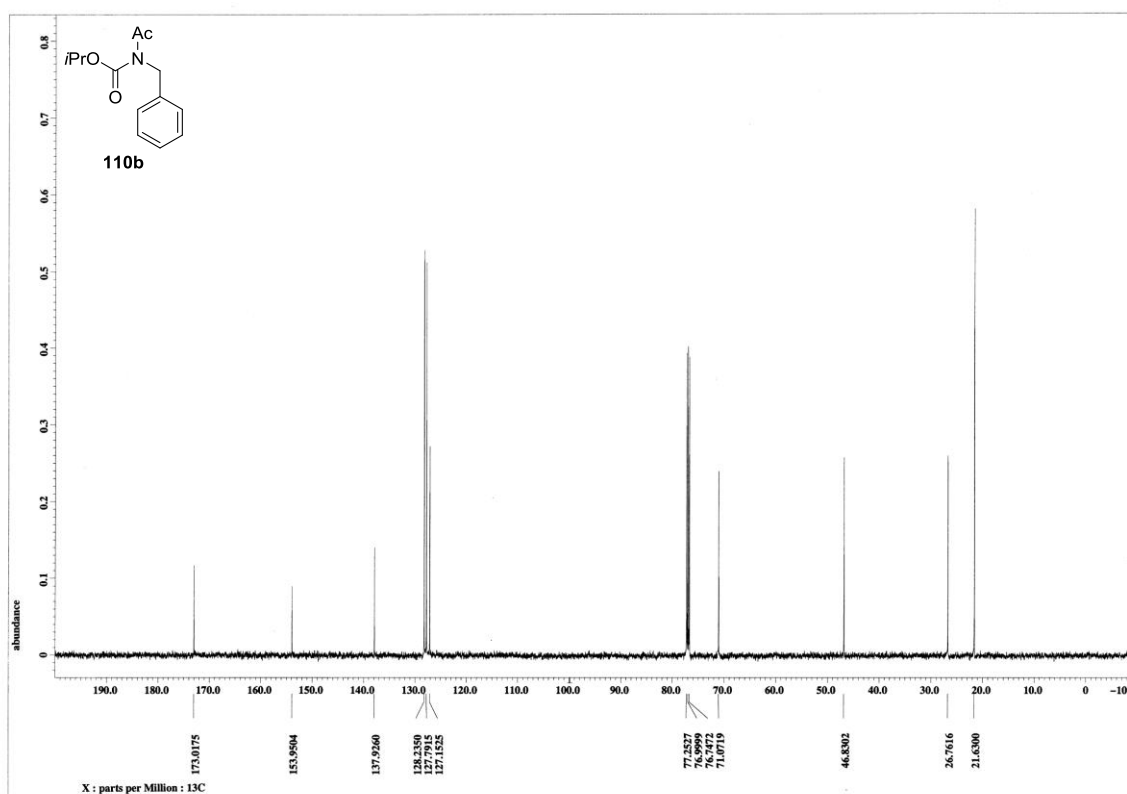
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **110a** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



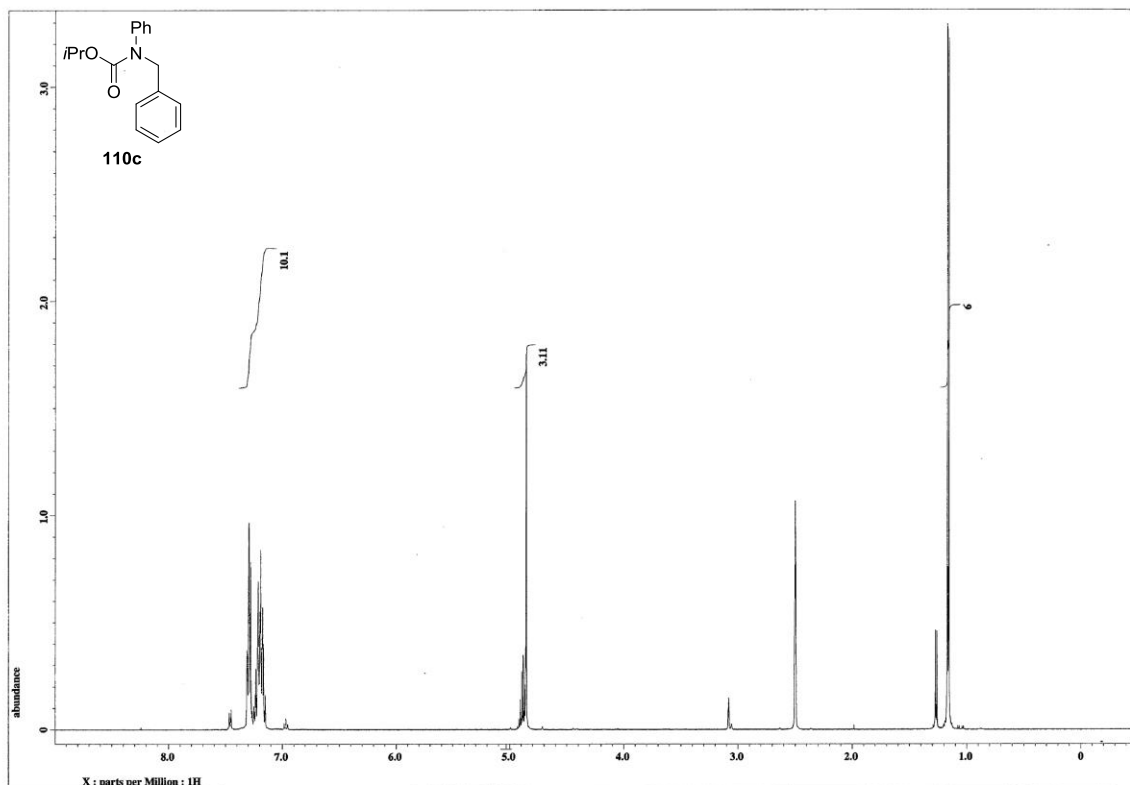
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **110a** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



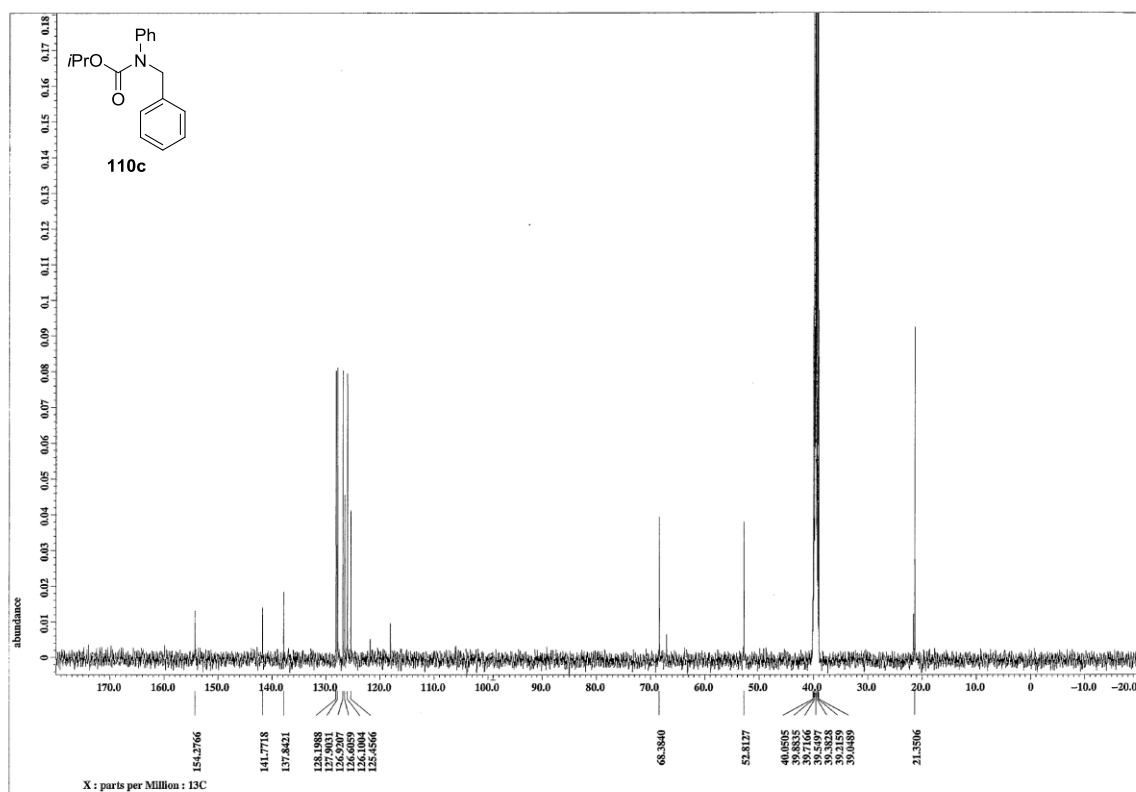
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **110b** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



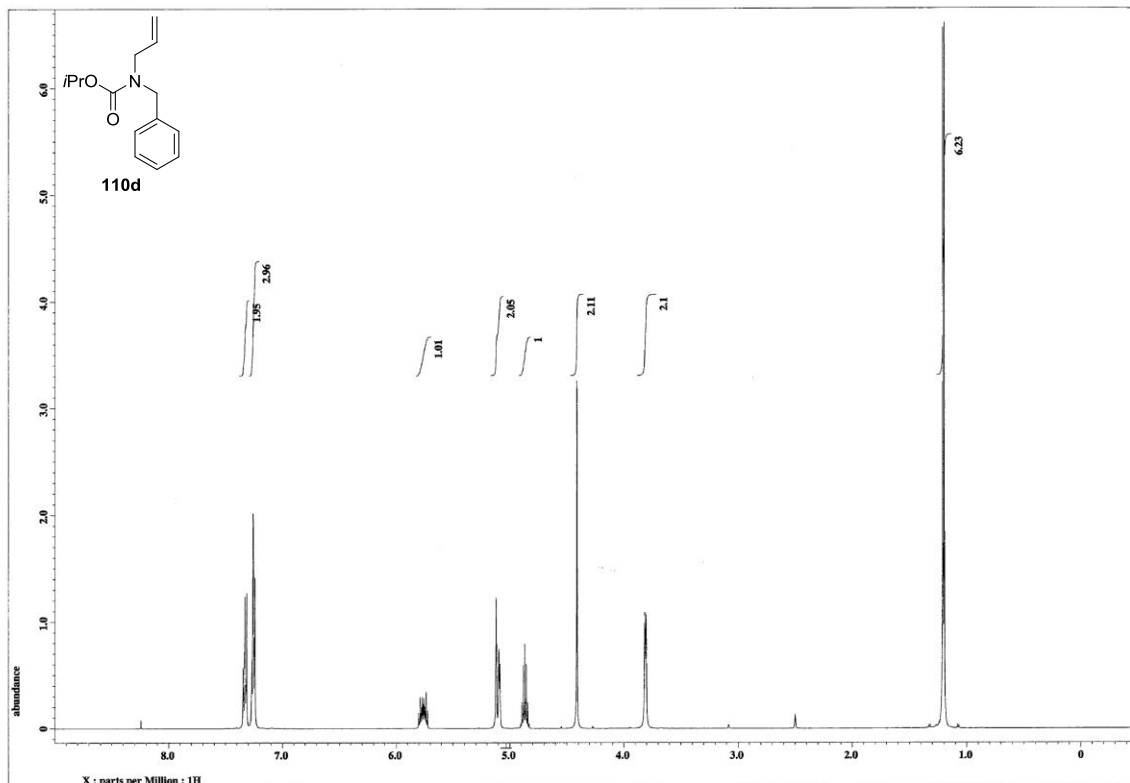
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **110b** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



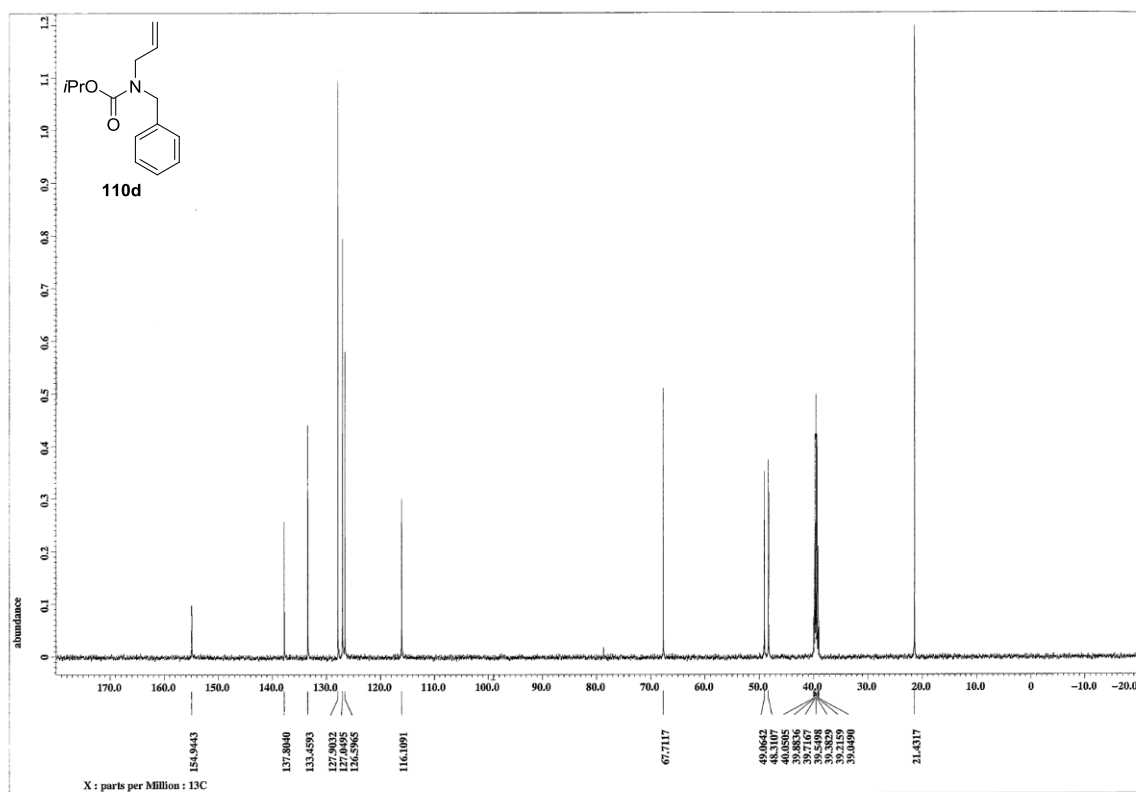
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **110c** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



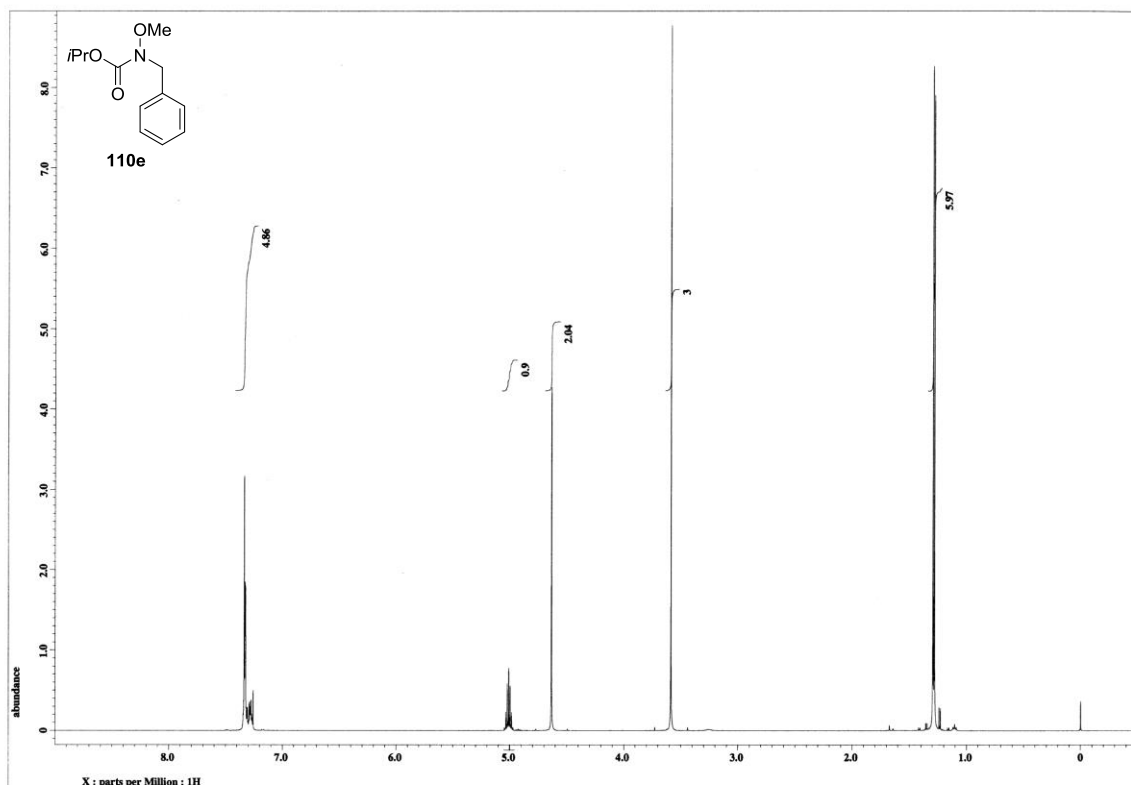
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **110c** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



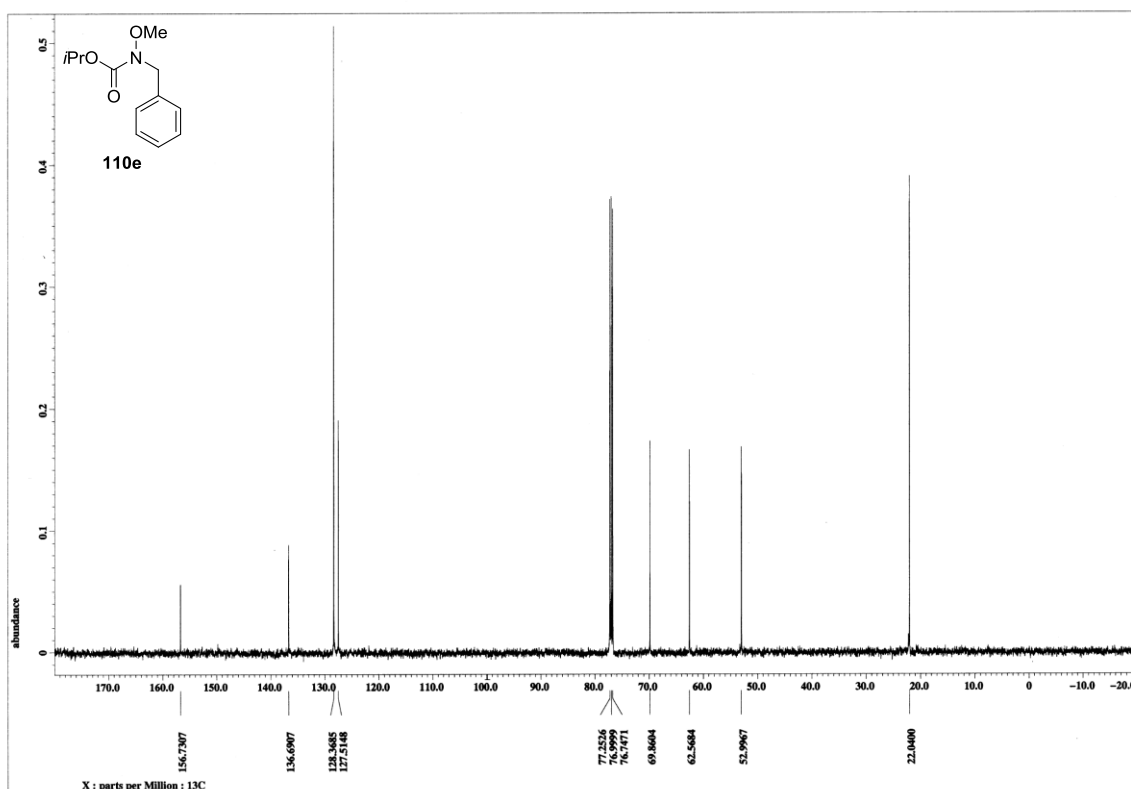
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **110d** (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)



$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **110d** (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)

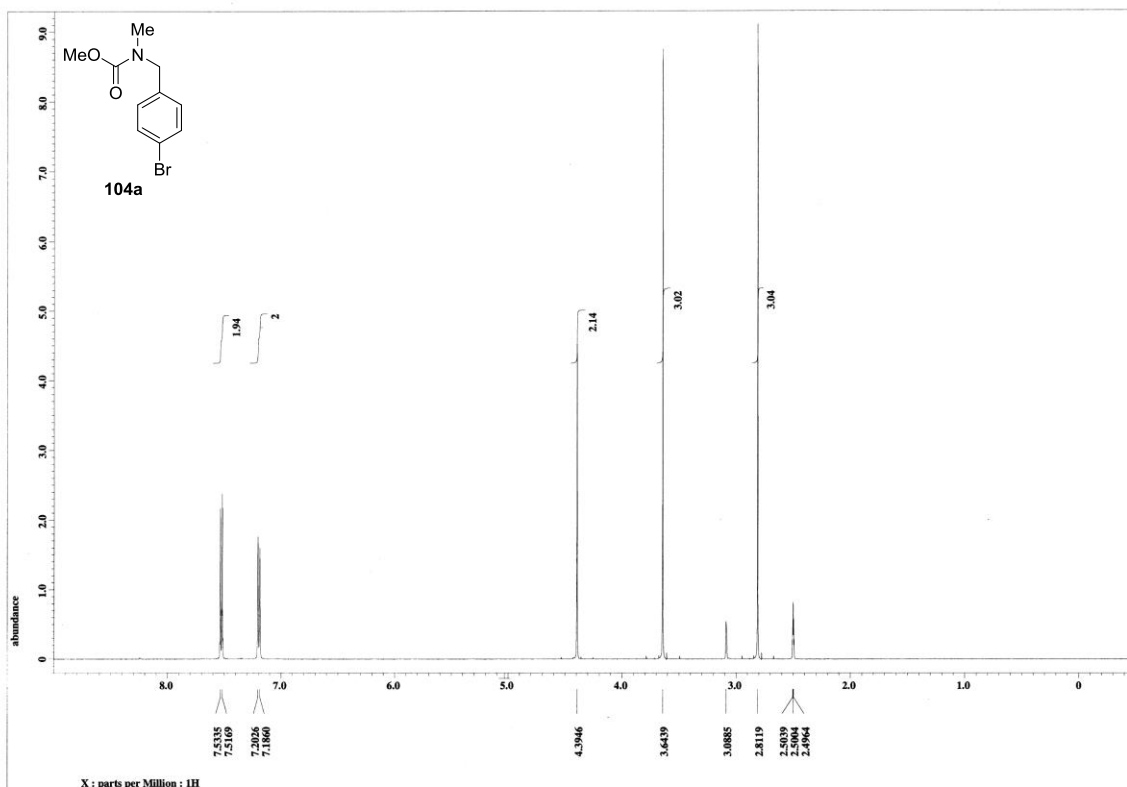


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **110e** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

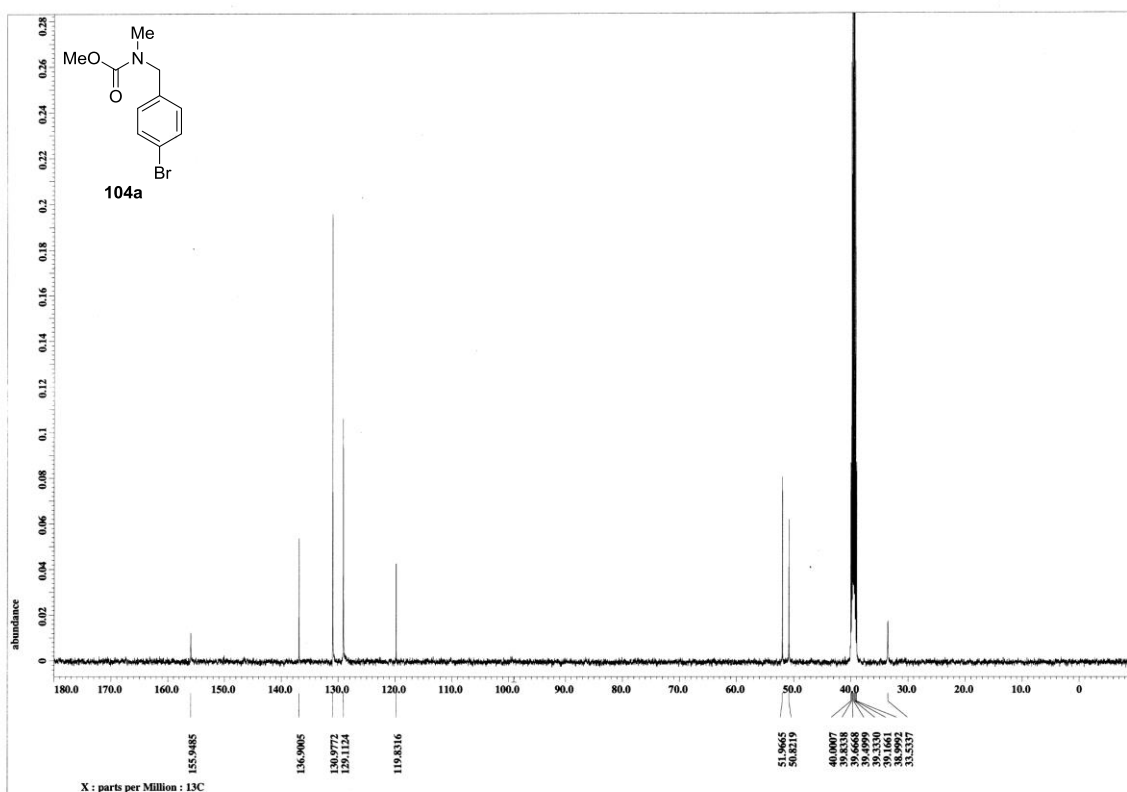


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **110e** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

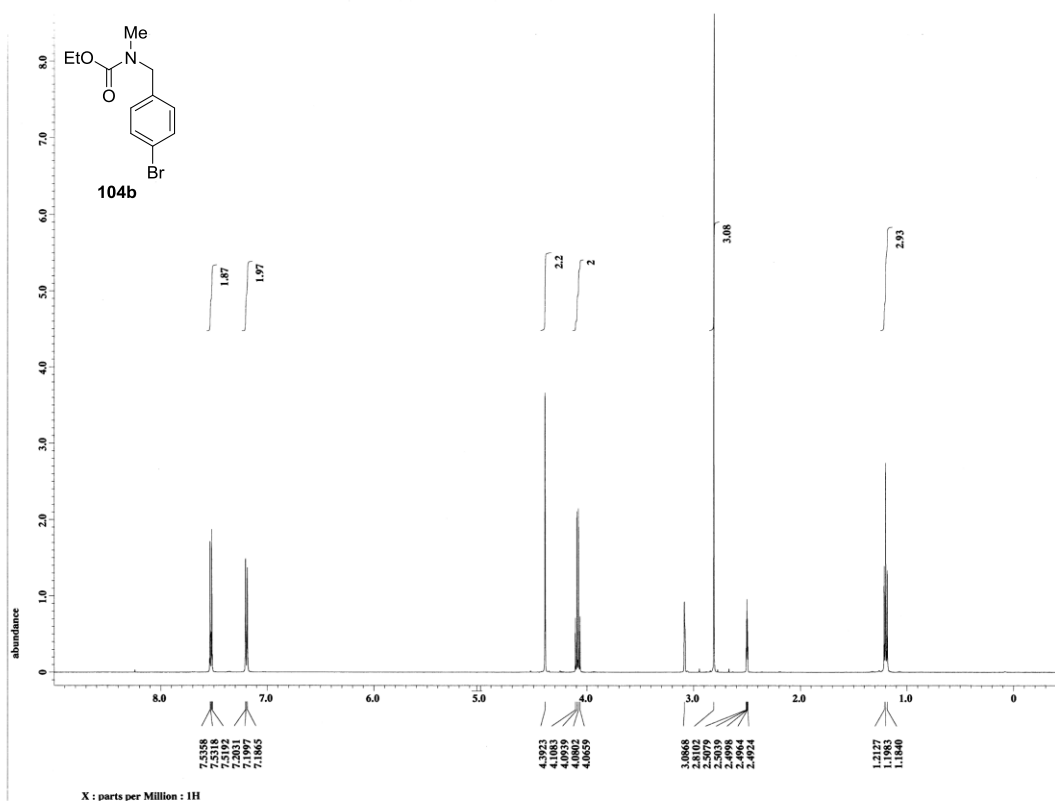




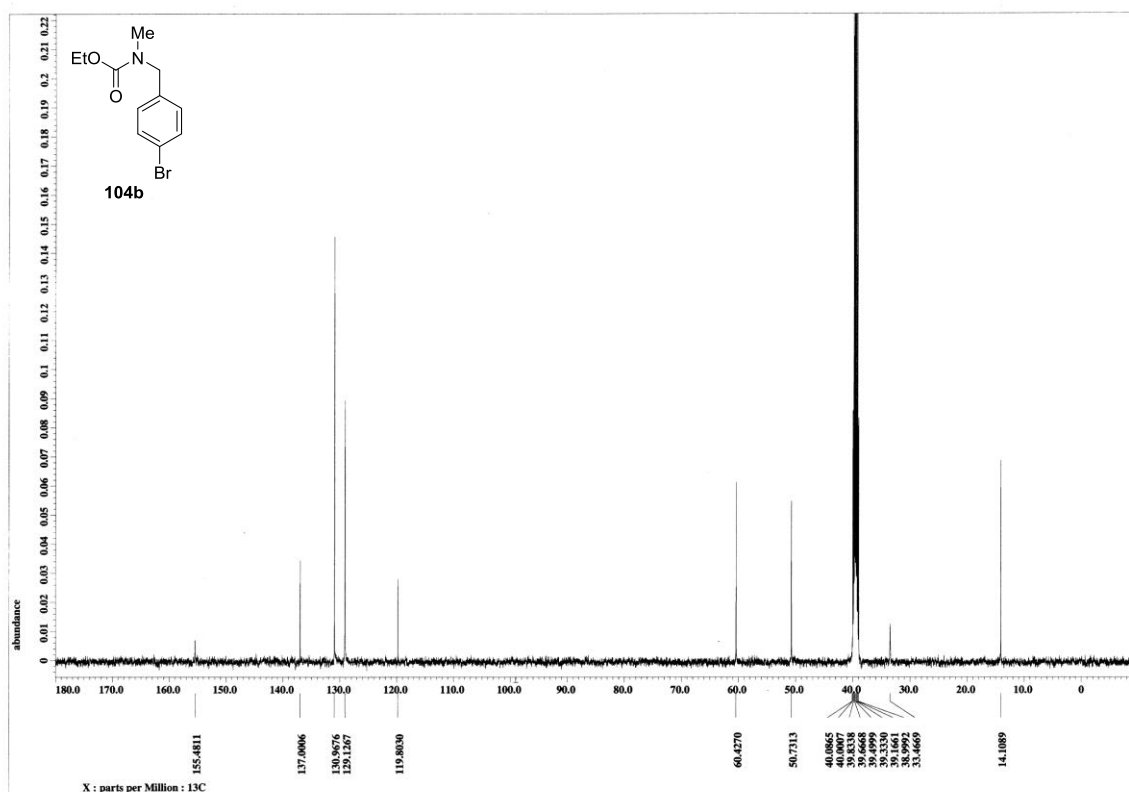
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **104a** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



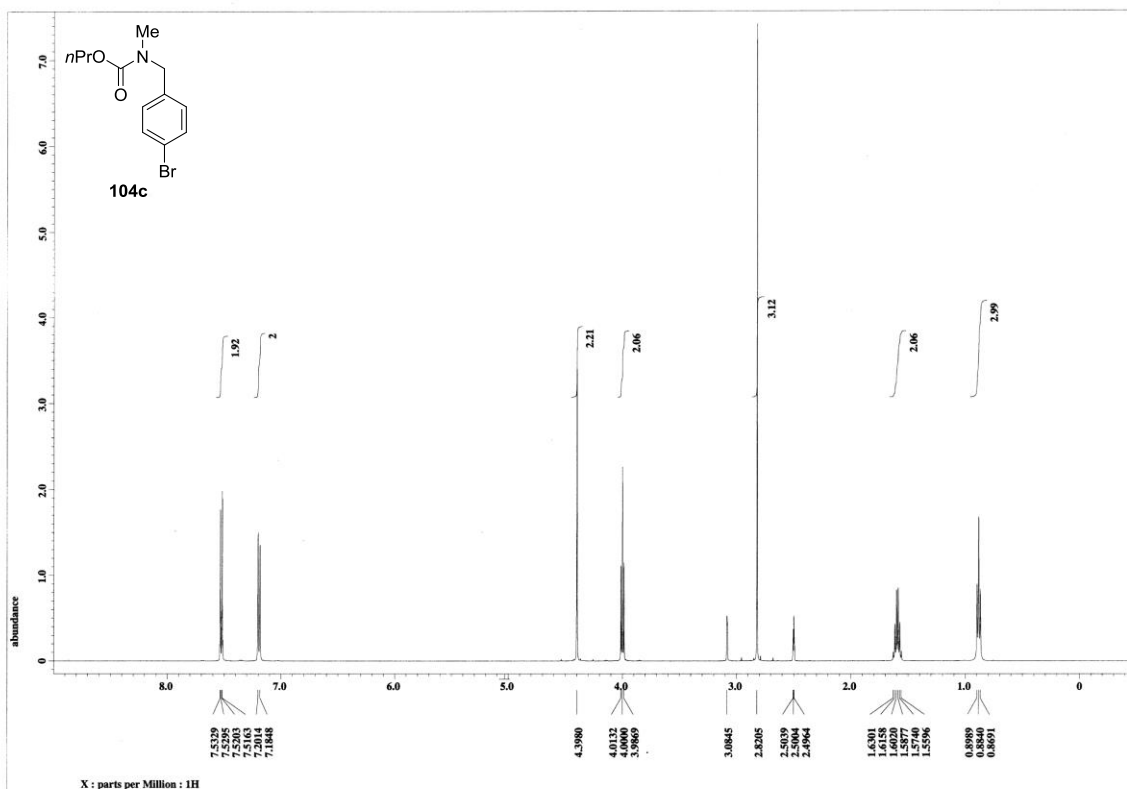
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **104a** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



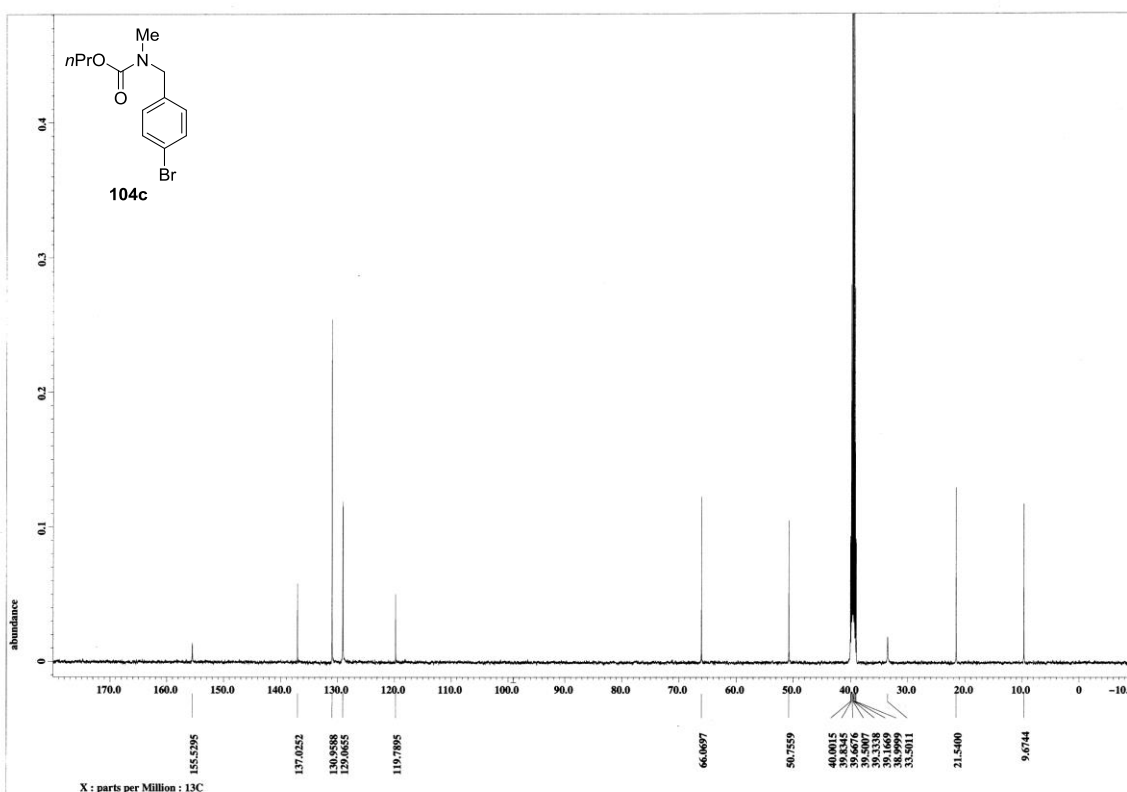
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **104b** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



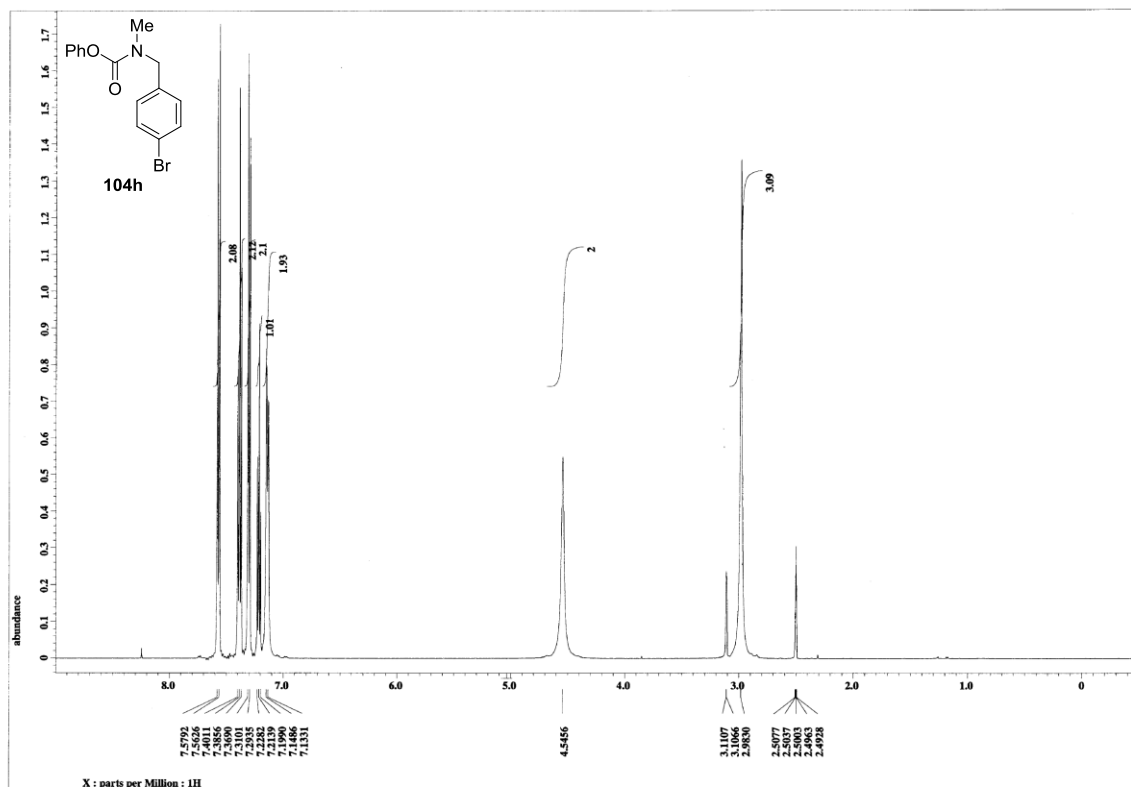
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **104b** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



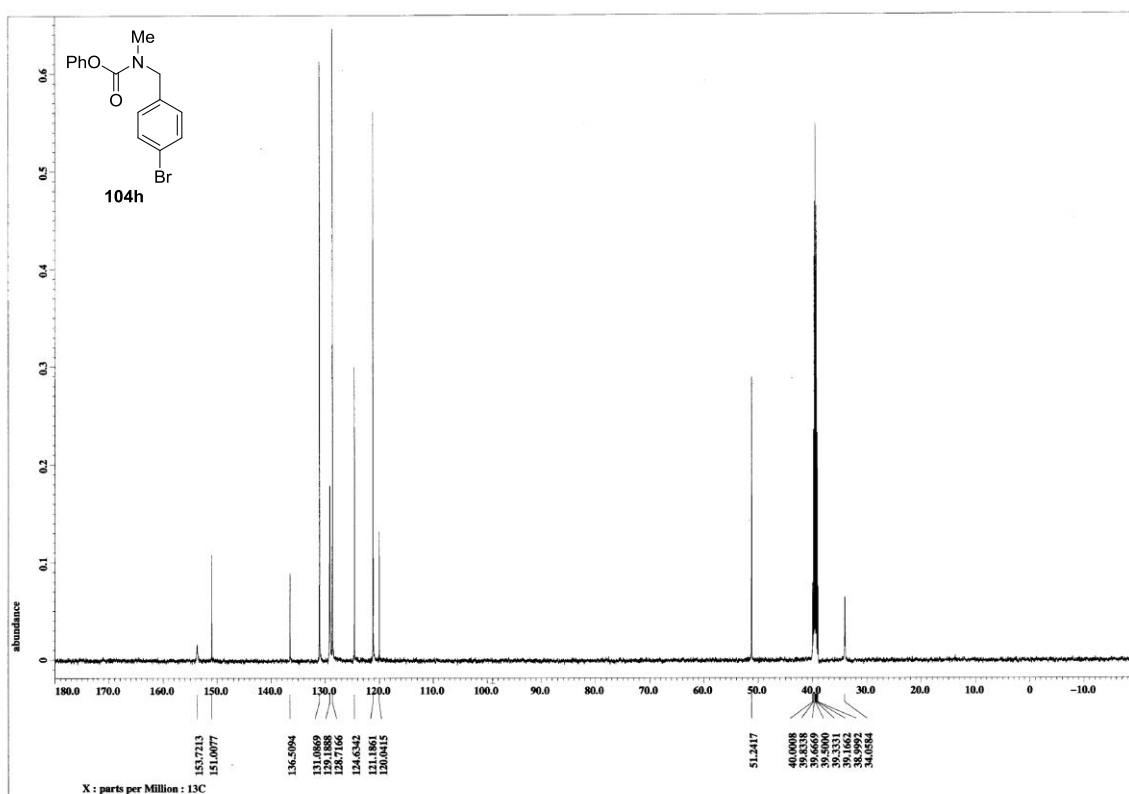
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **104c** (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)



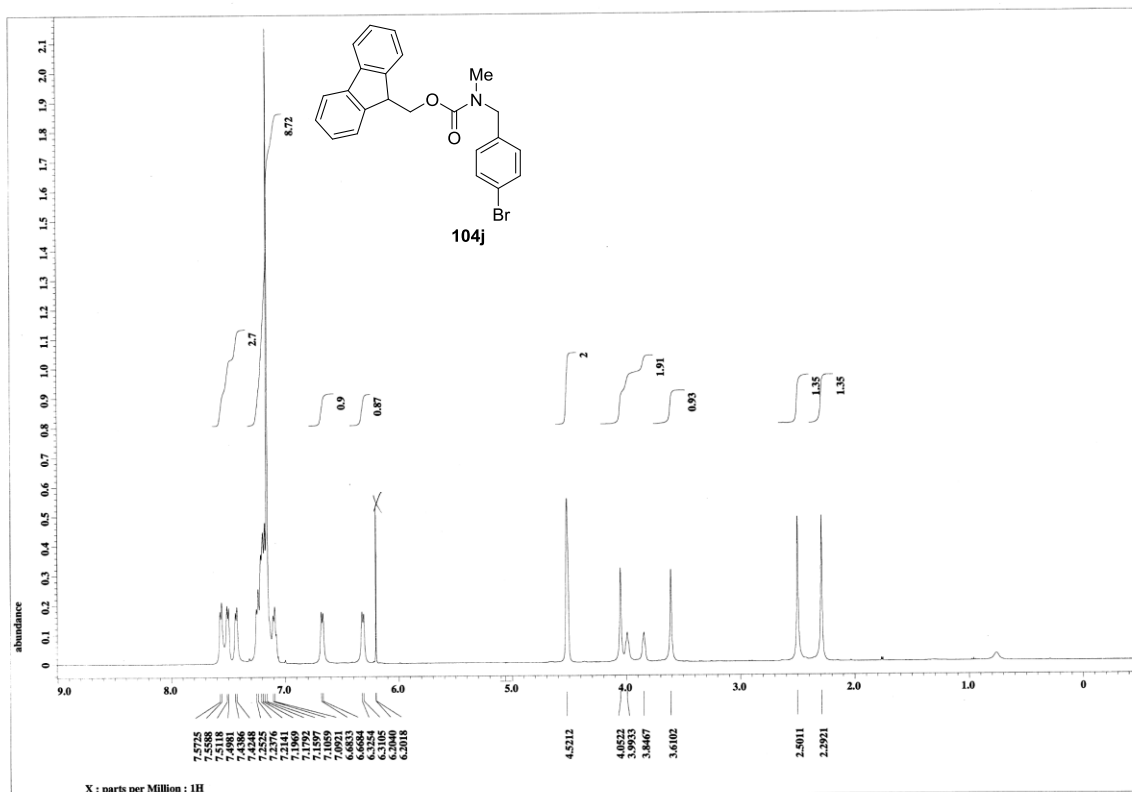
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **104c** (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)



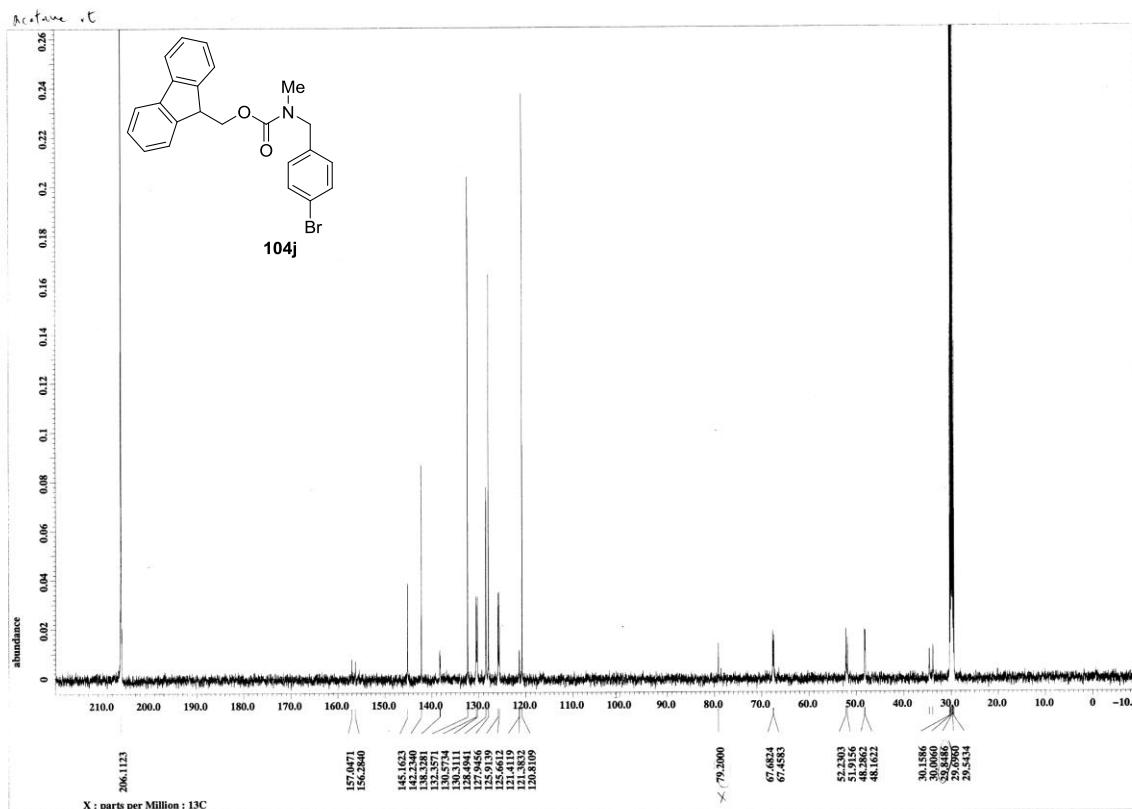
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **104h** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



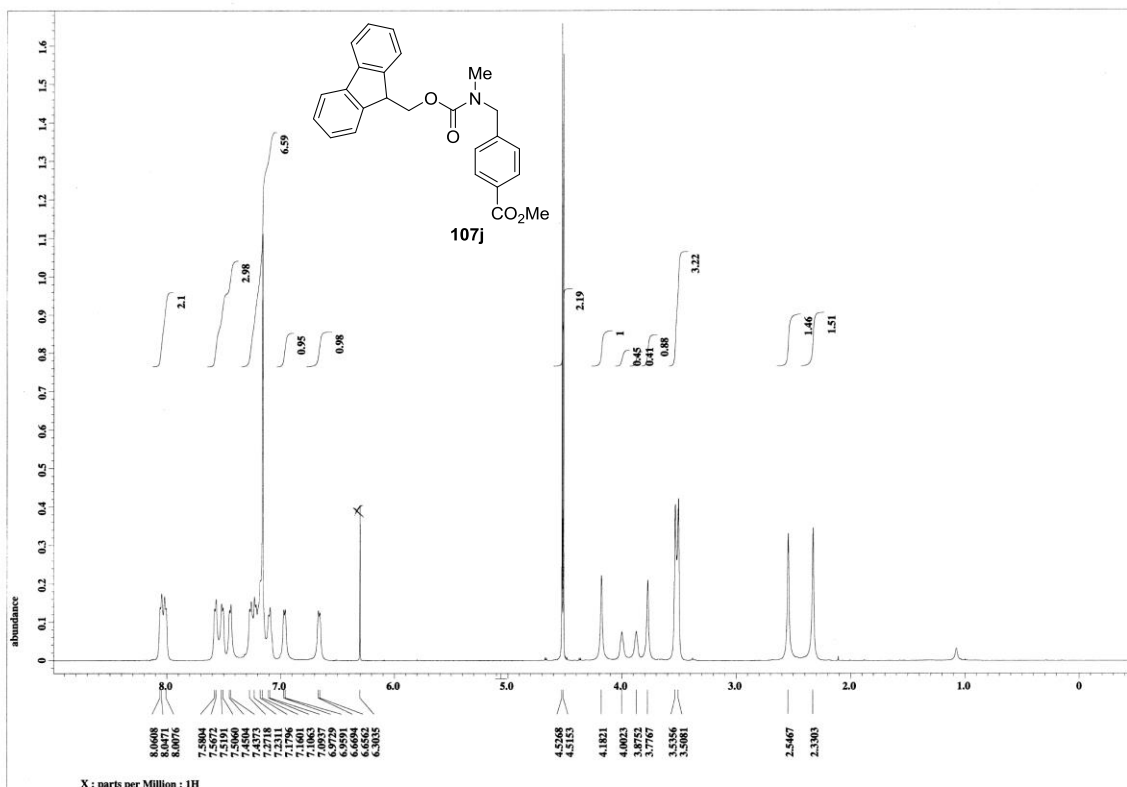
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **104h** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



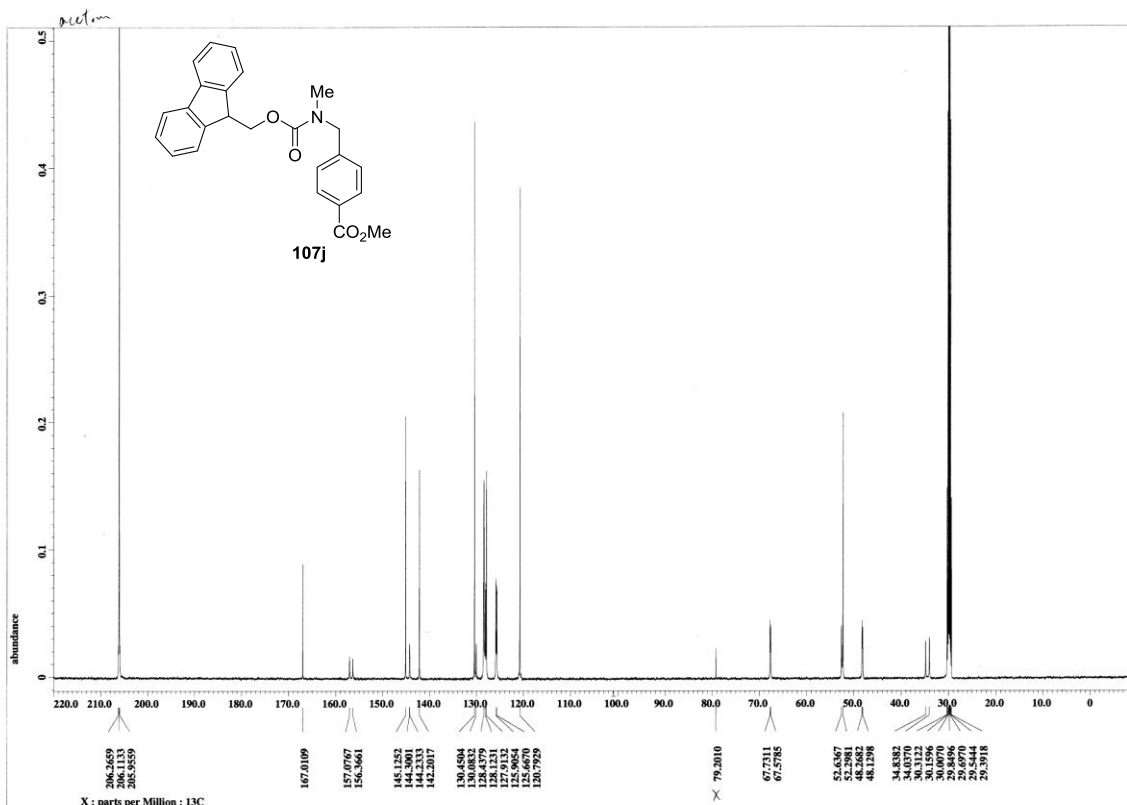
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **104j** (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)



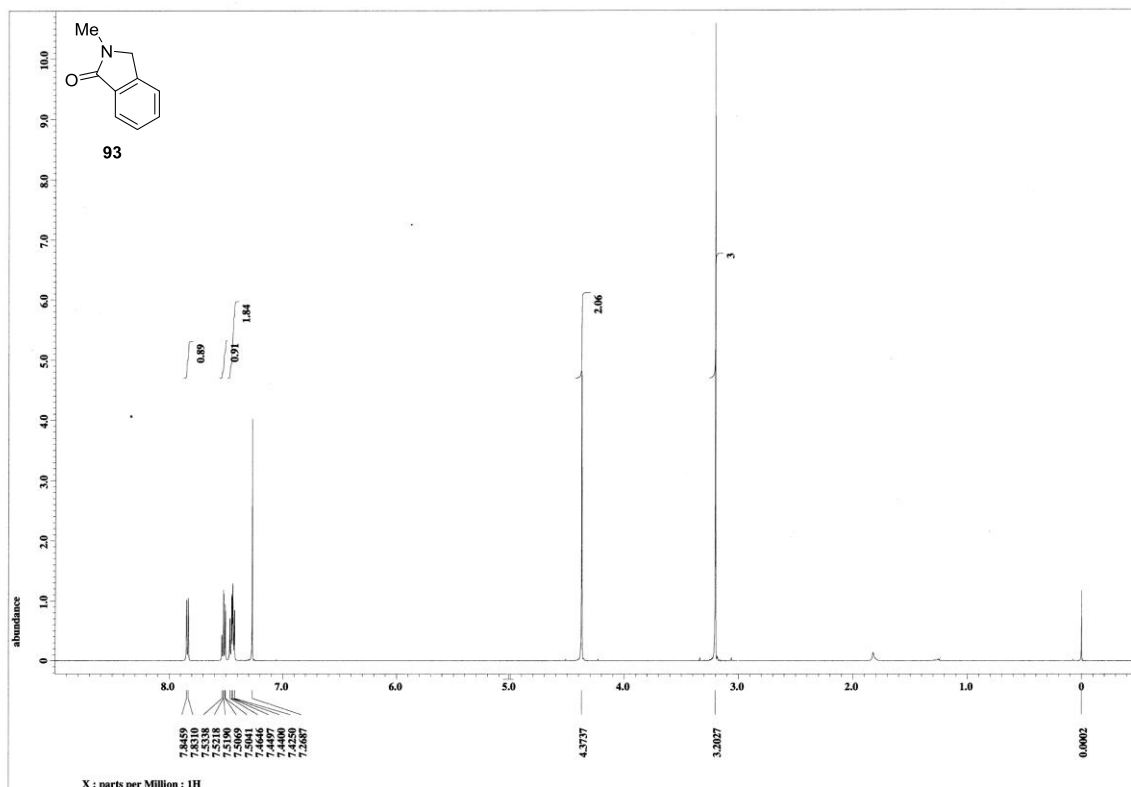
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **104j** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)



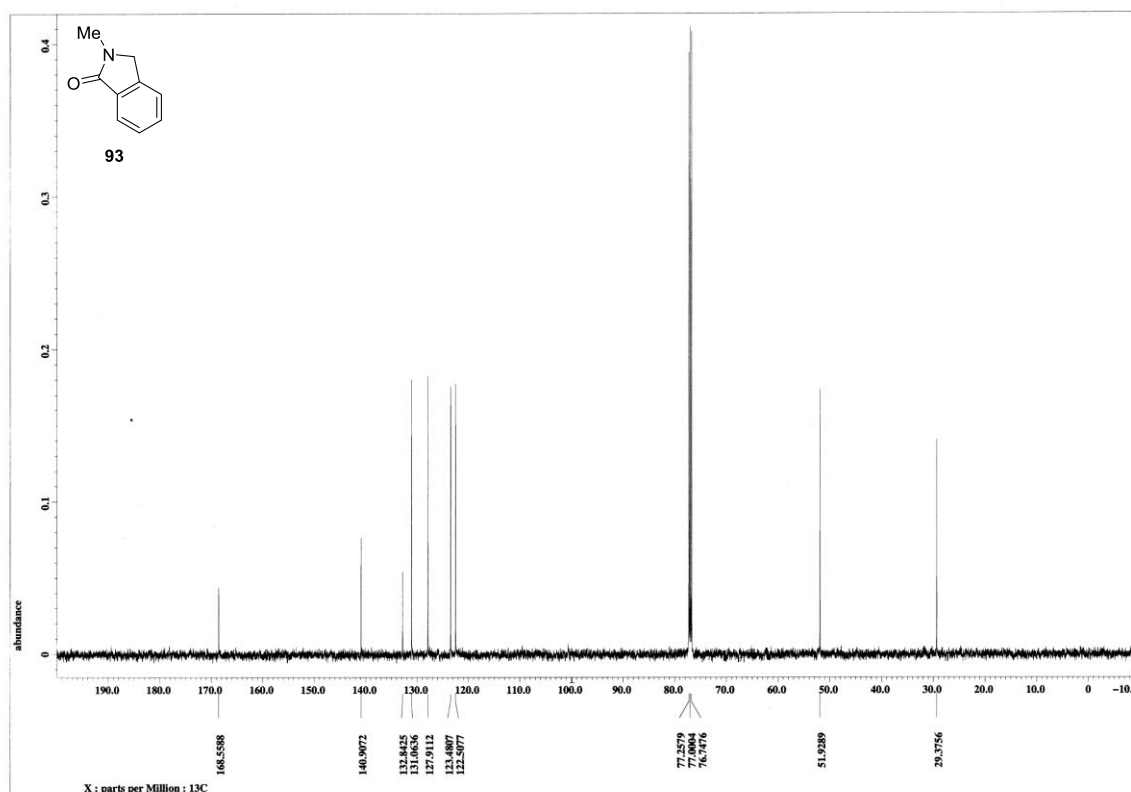
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **107j** (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)



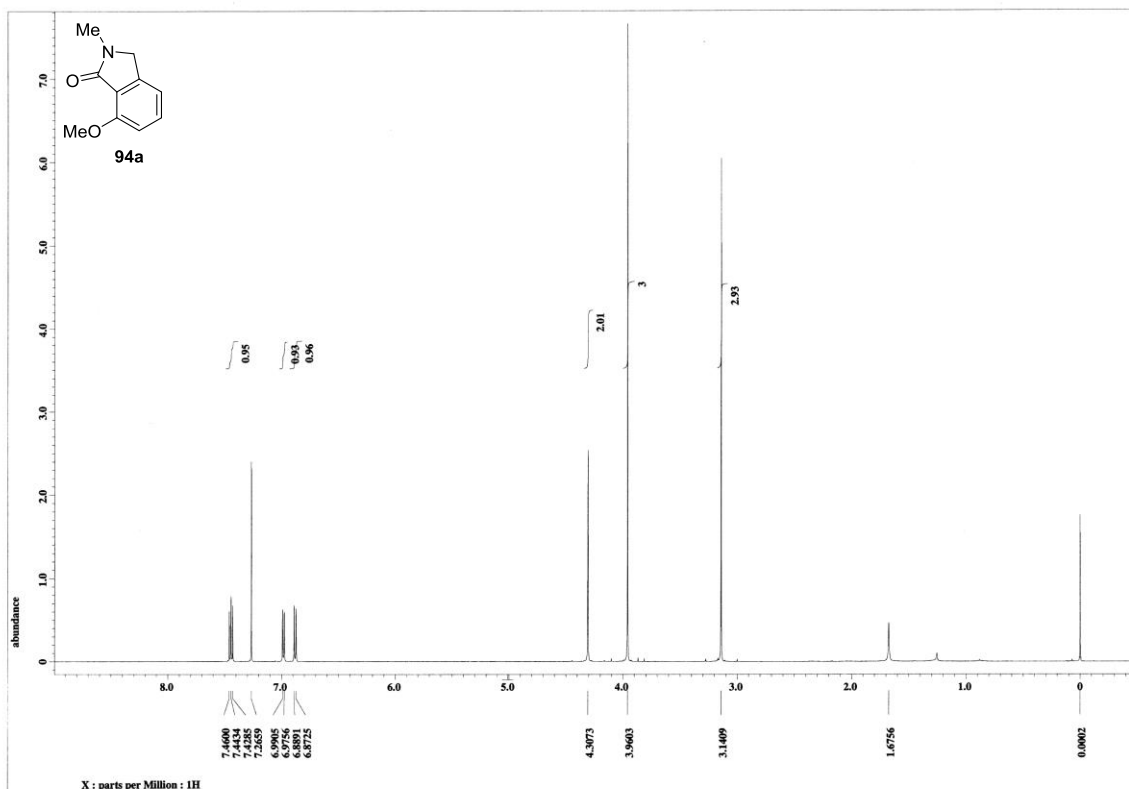
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **107j** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)



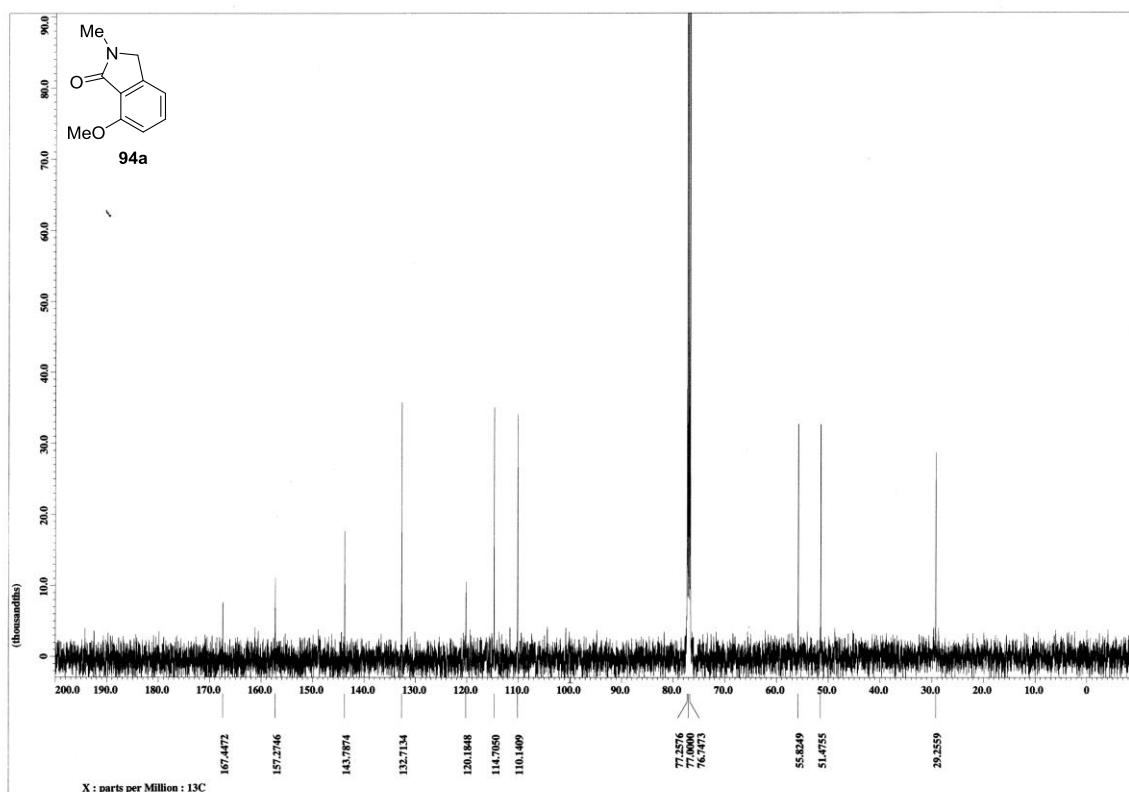
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **93** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **93** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

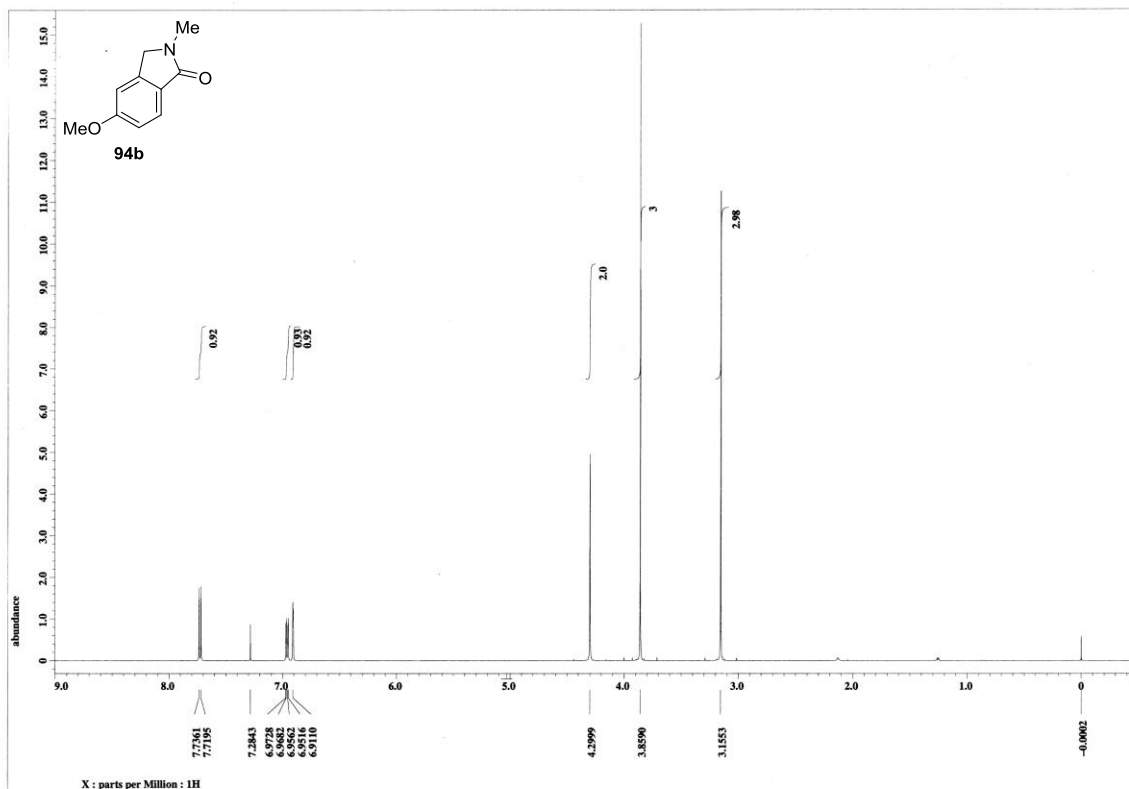


<sup>1</sup>H NMR spectrum of **94a** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

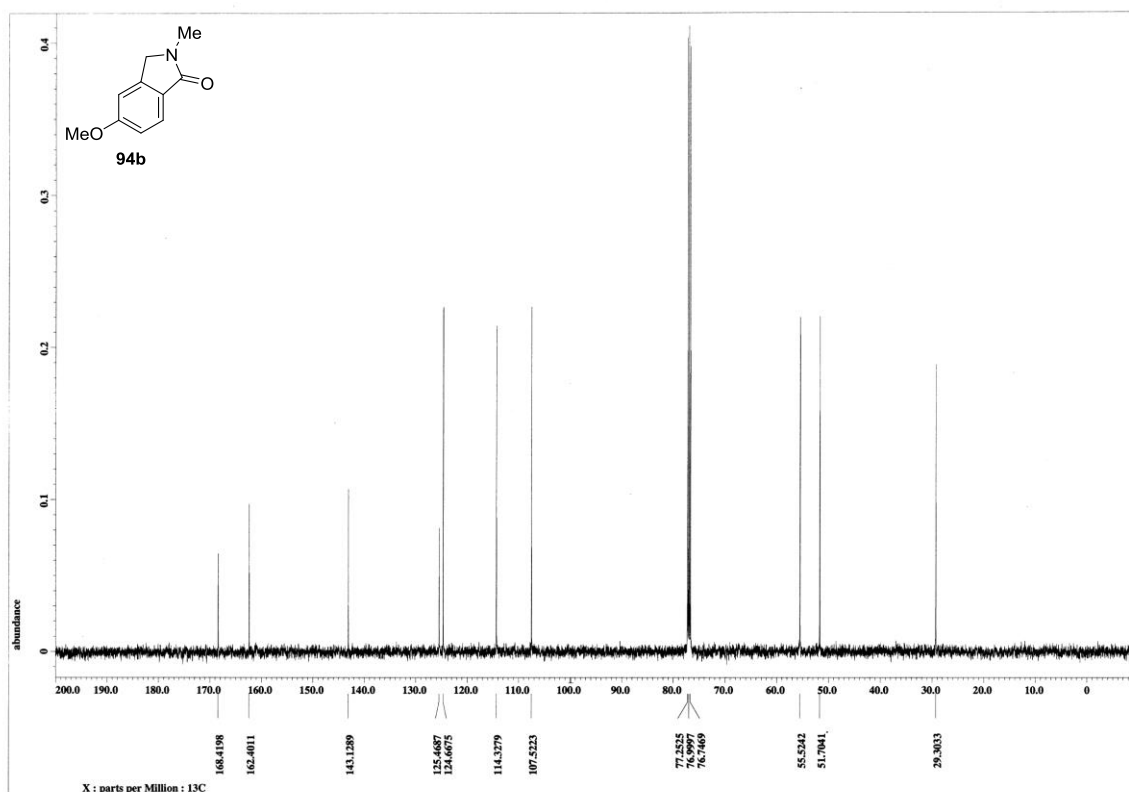


<sup>13</sup>C NMR spectrum of **94a** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

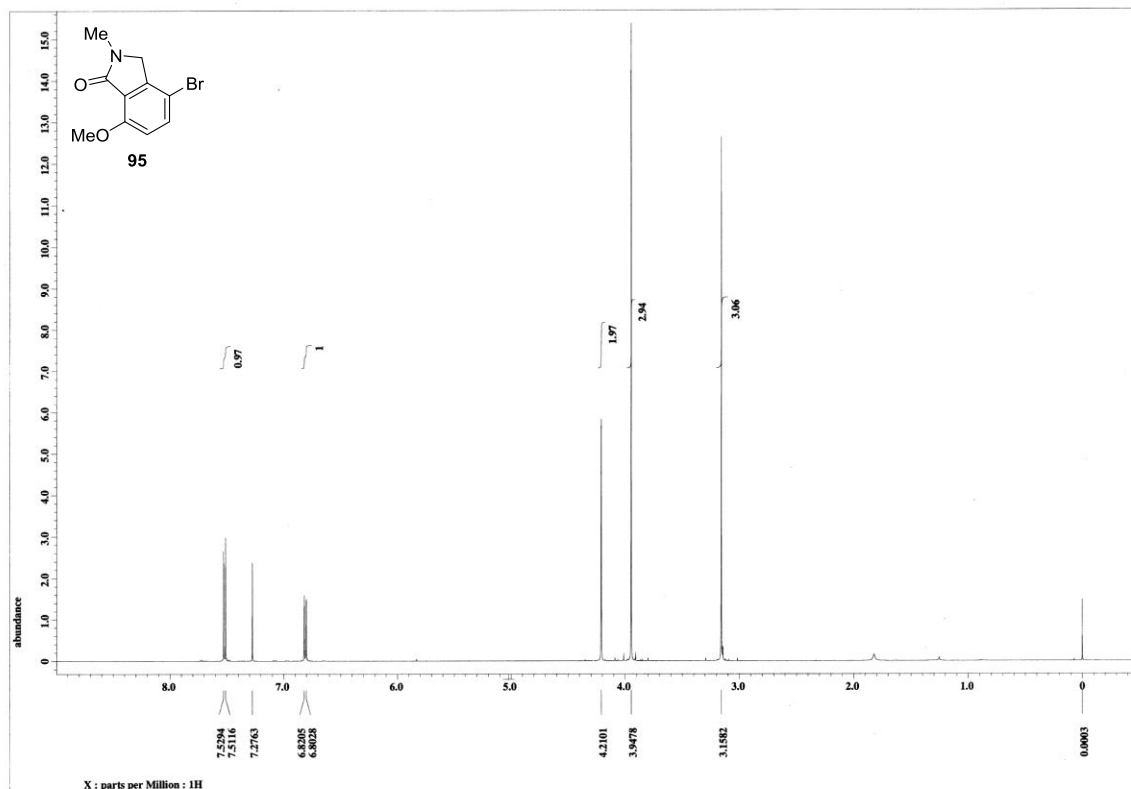




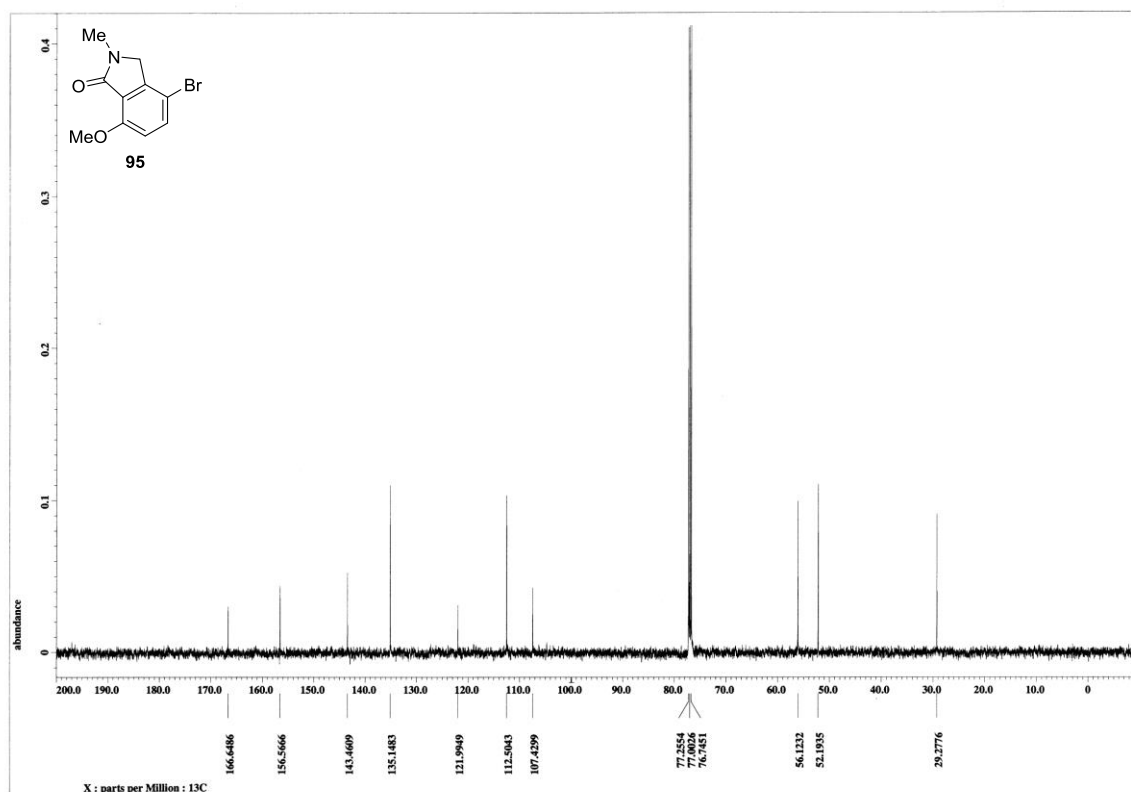
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **94b** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



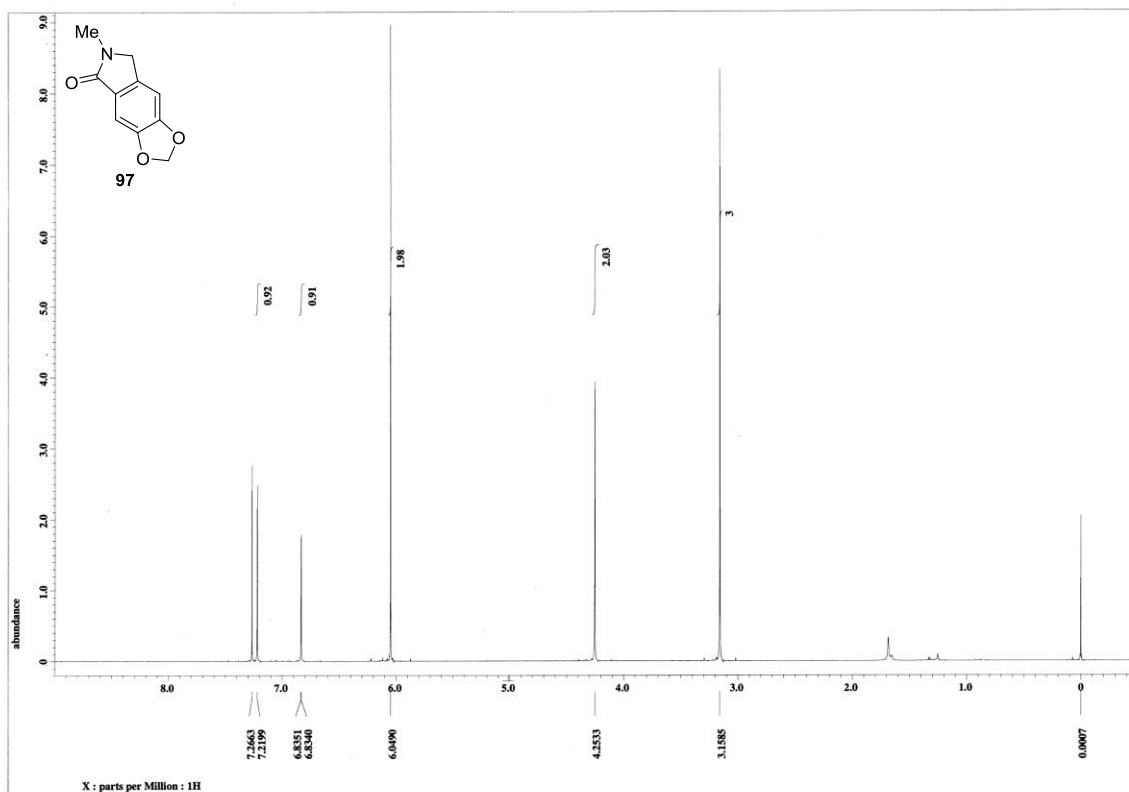
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **94b** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



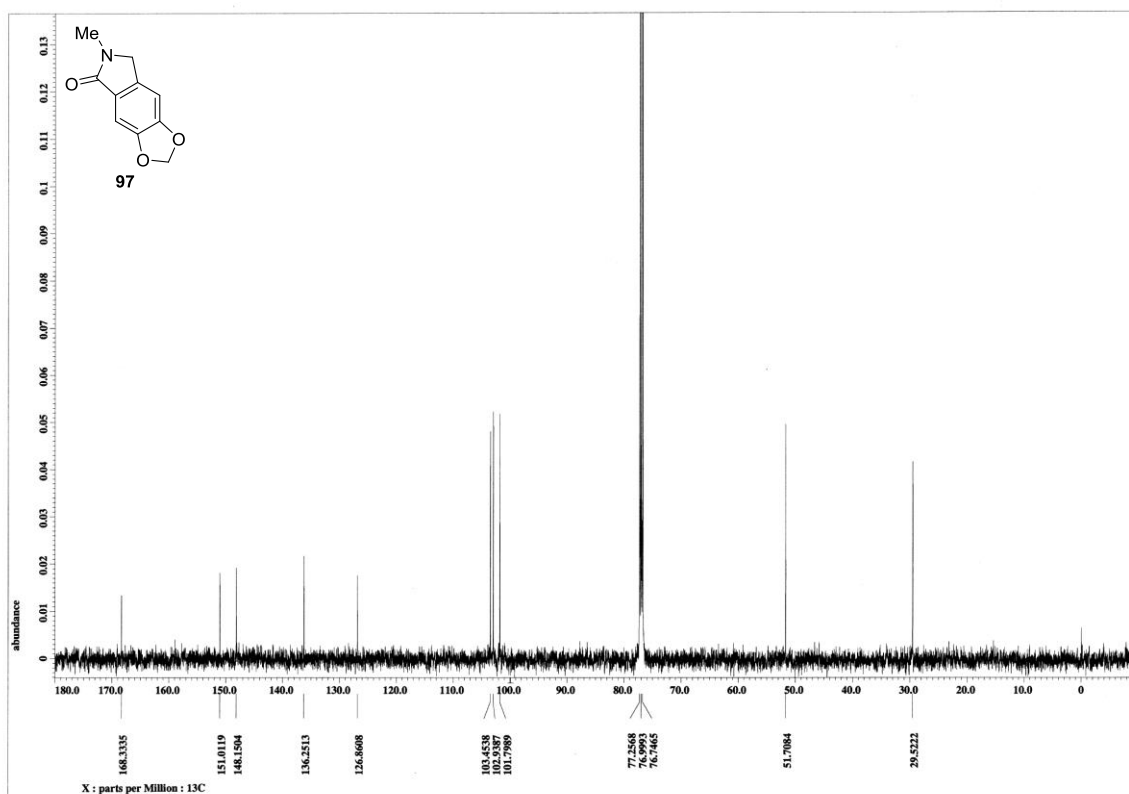
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **95** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



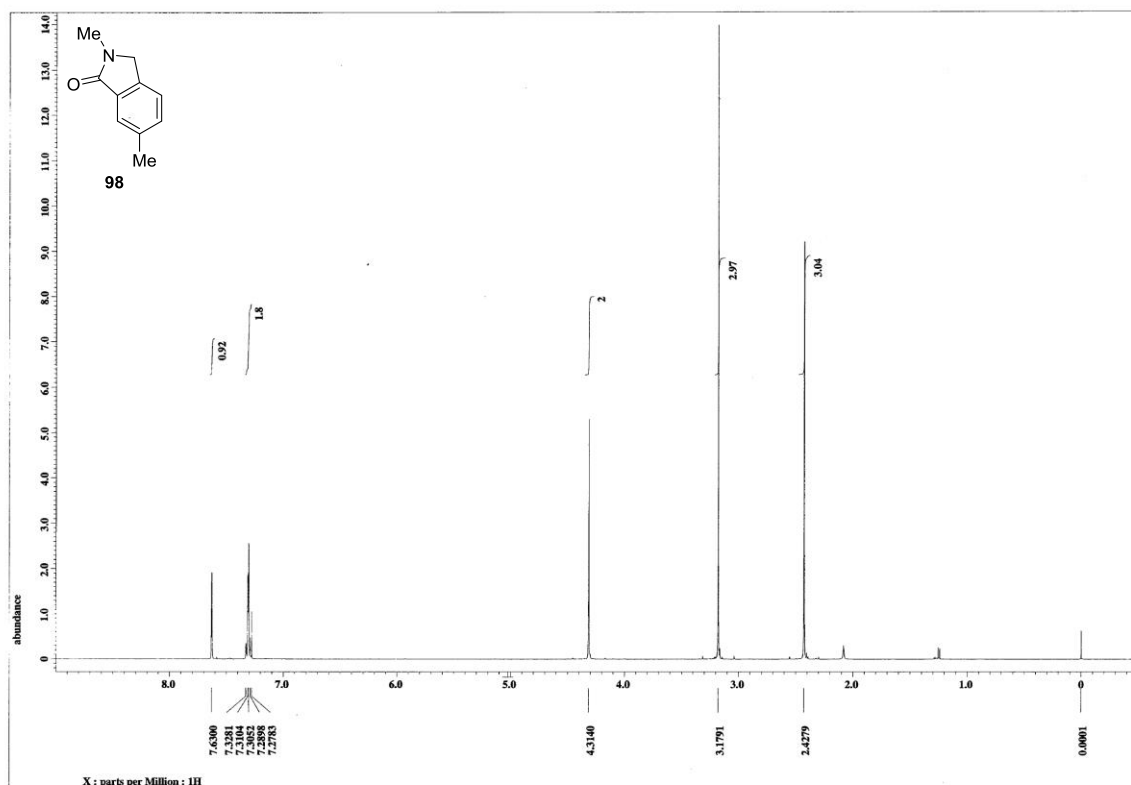
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **95** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



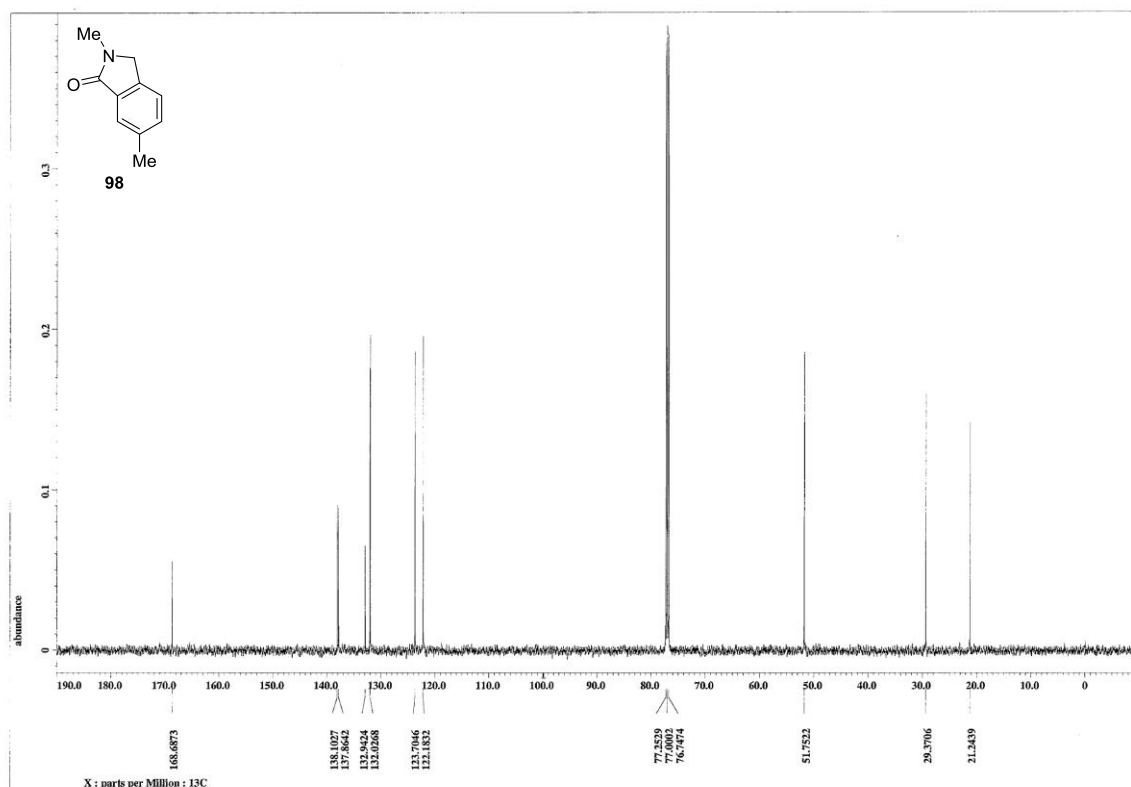
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **97** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



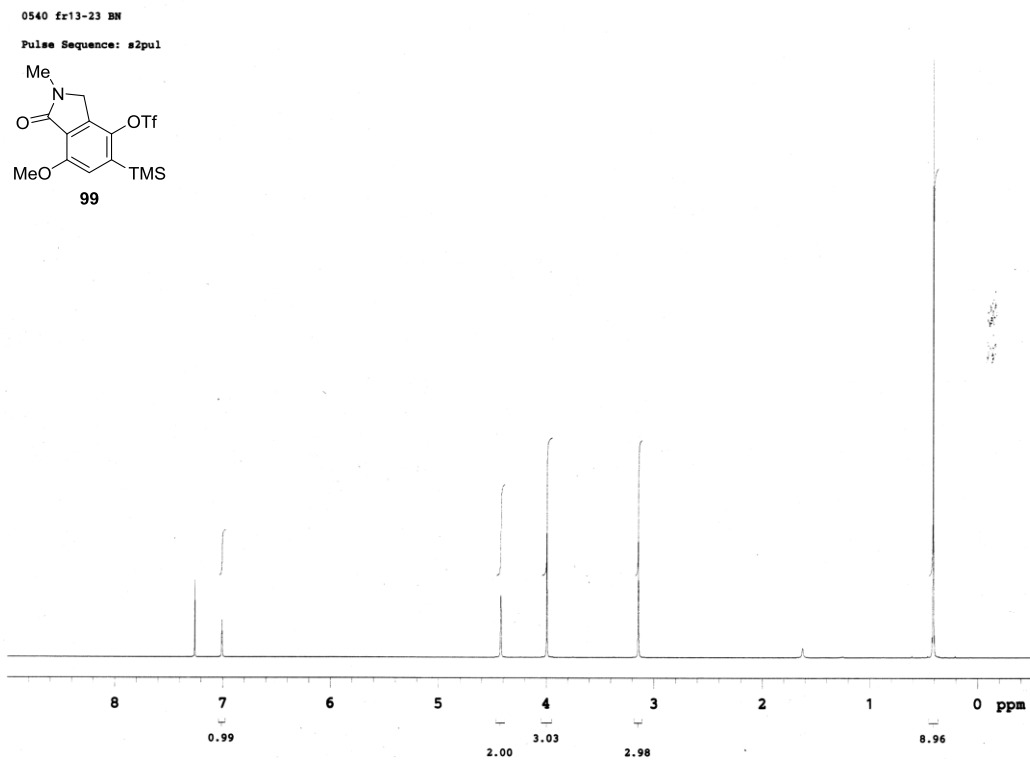
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **97** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



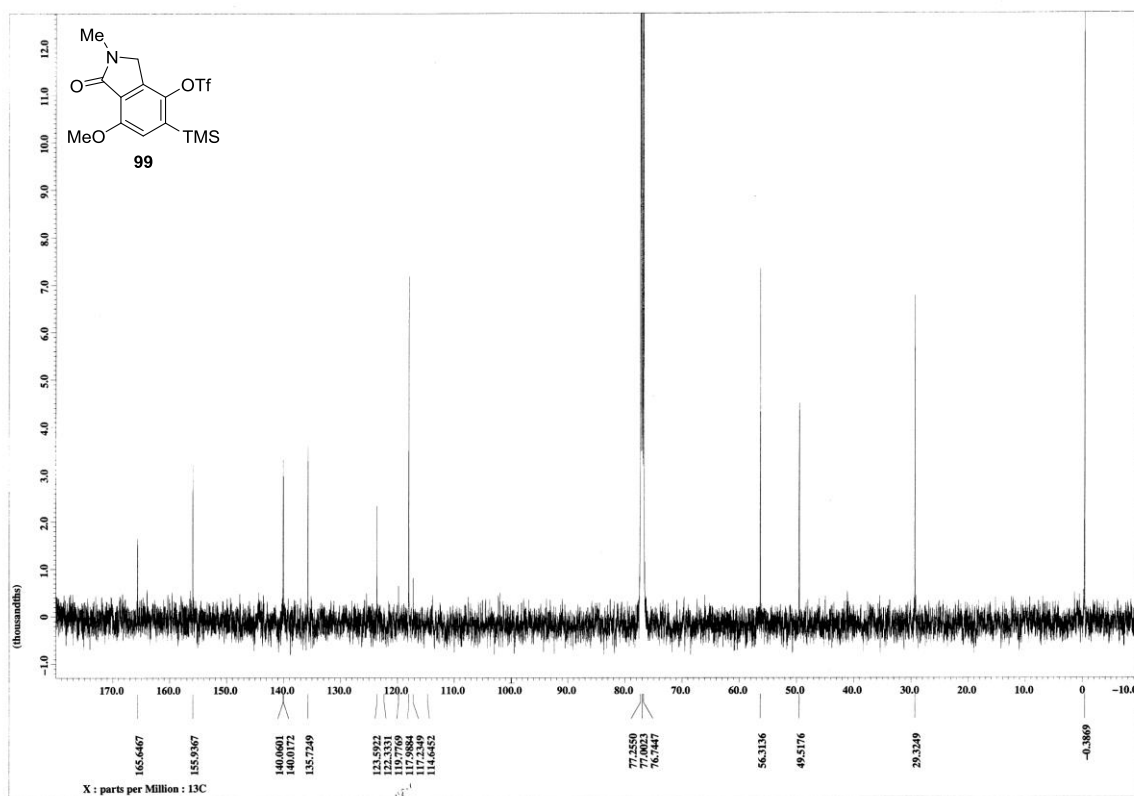
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **98** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



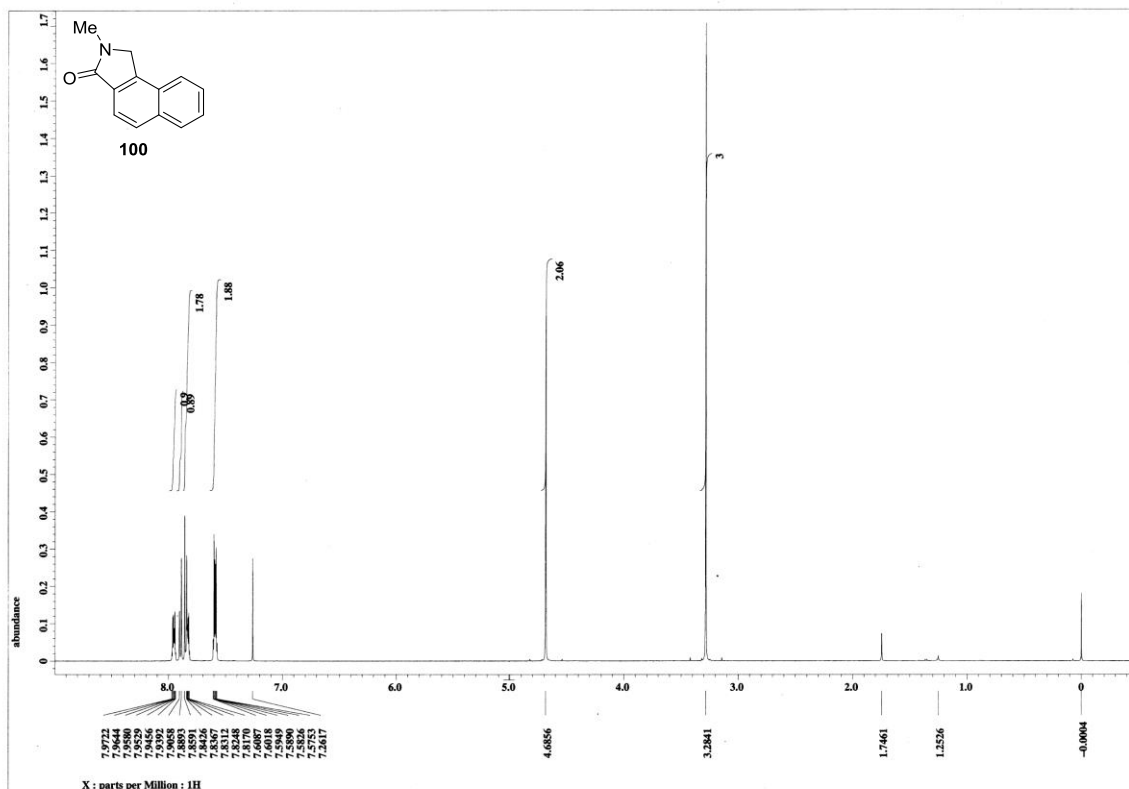
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **98** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



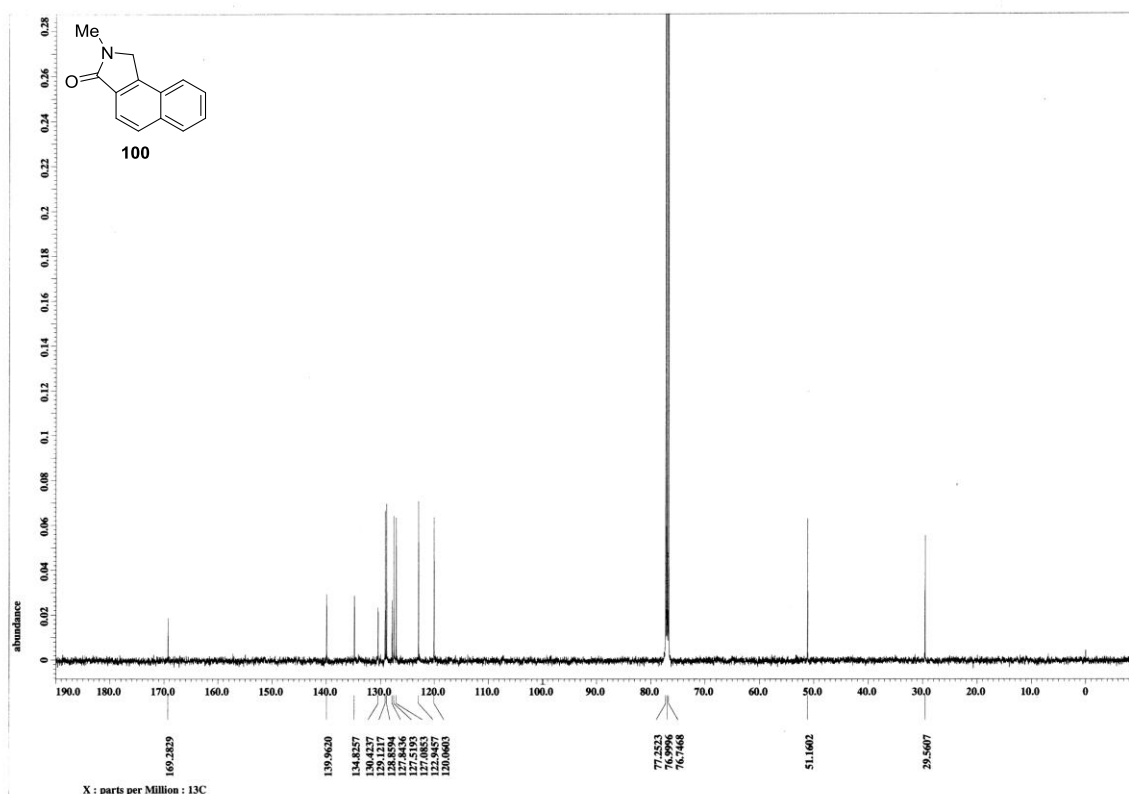
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **99** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



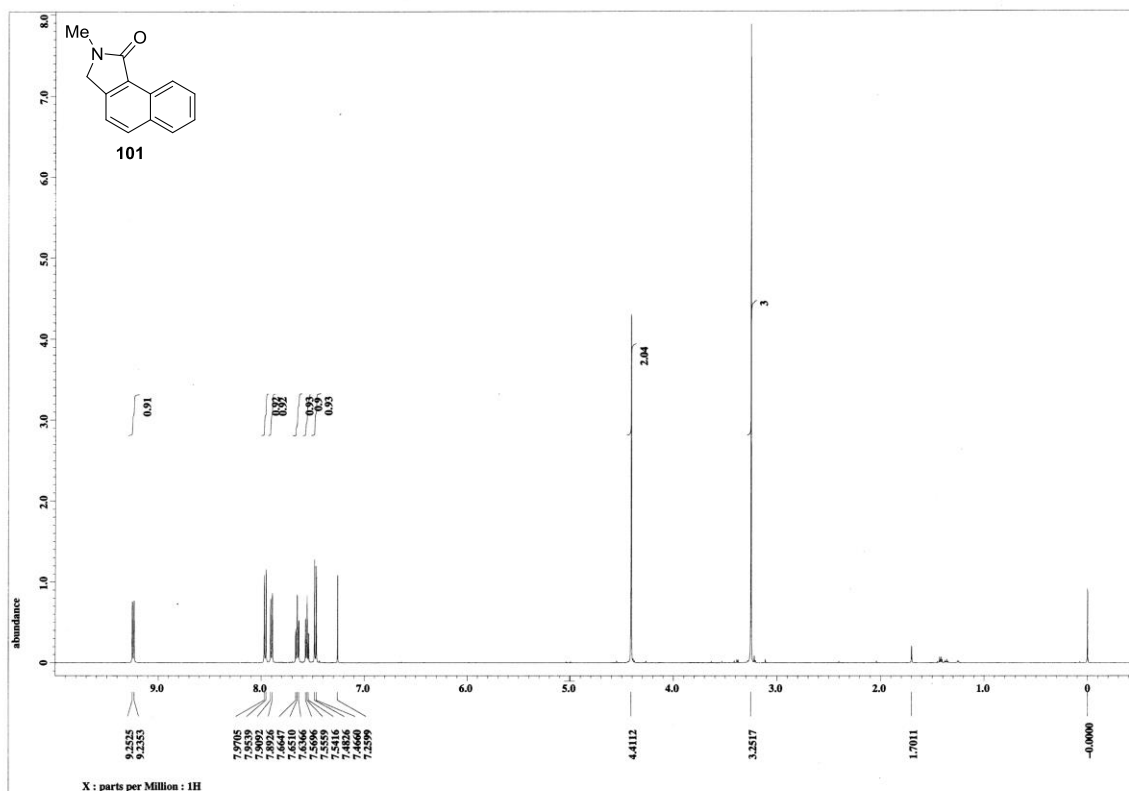
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **99** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



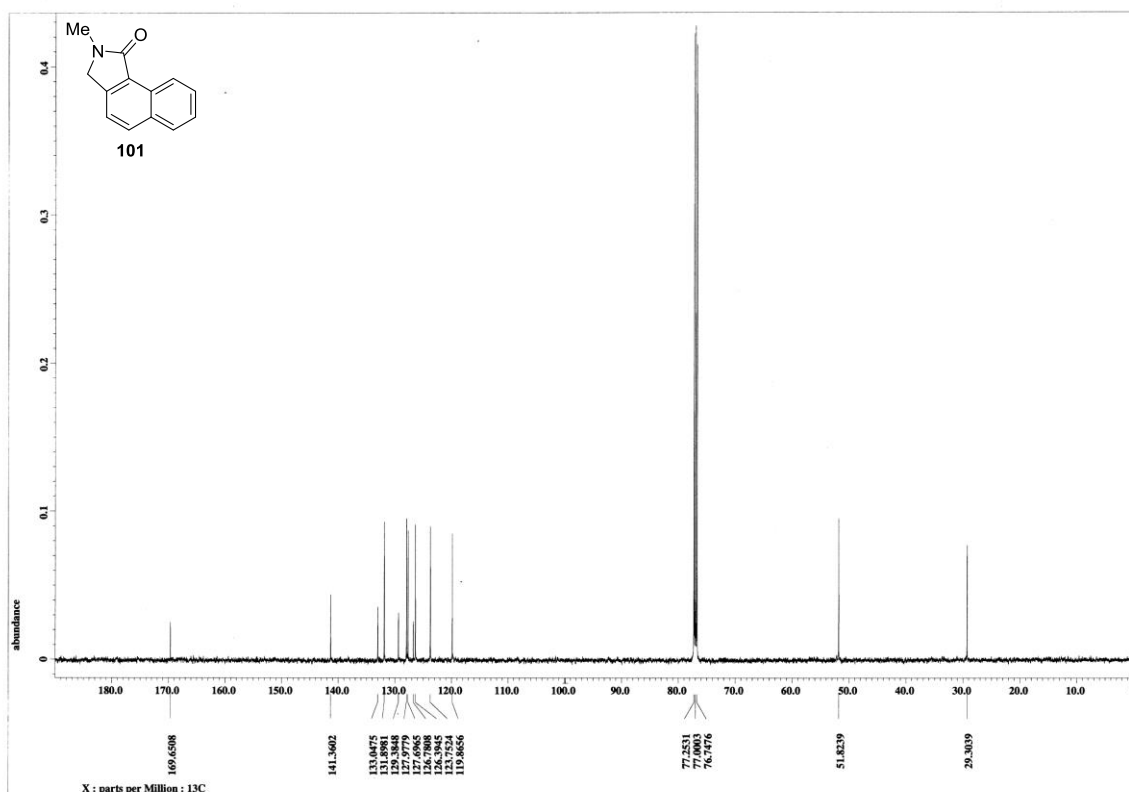
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **100** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



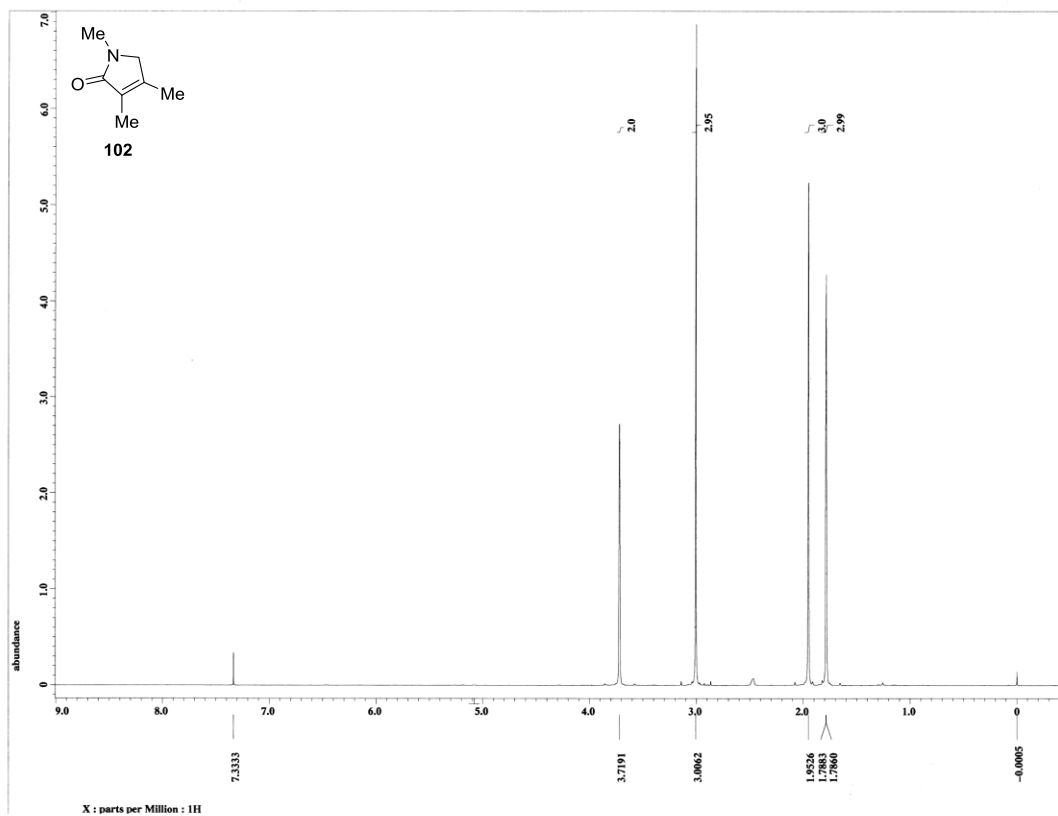
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **100** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



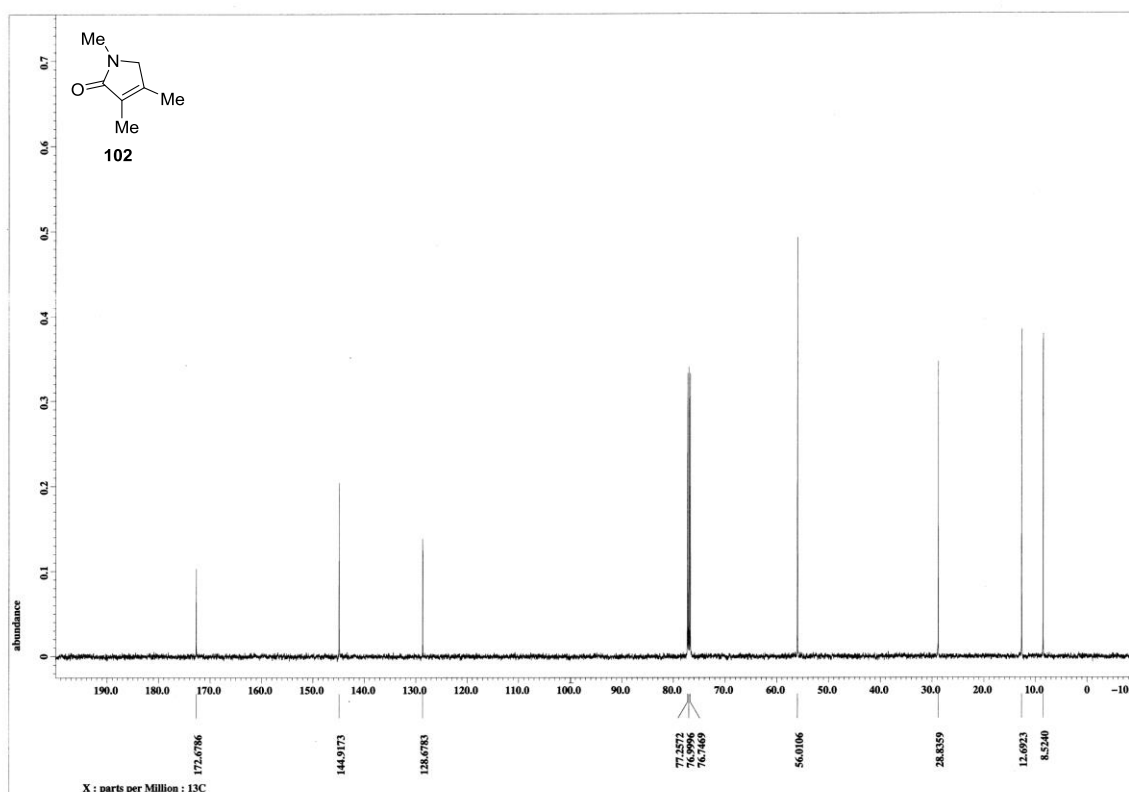
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **101** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>13</sup>C NMR spectrum of **101** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

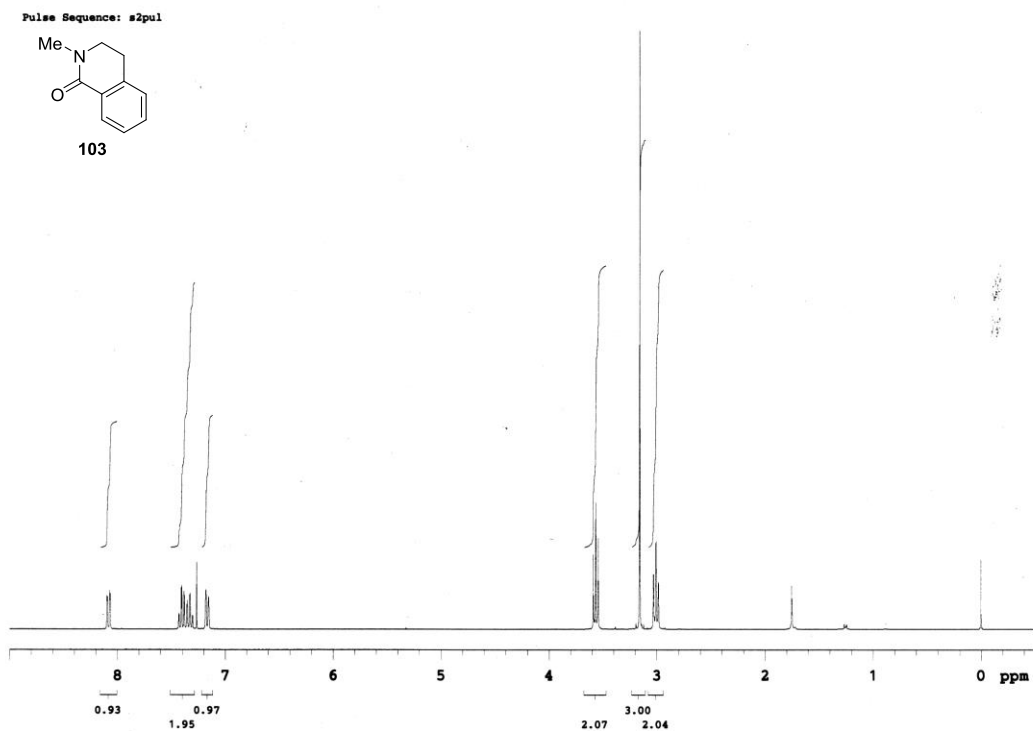


<sup>1</sup>H NMR spectrum of **102** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

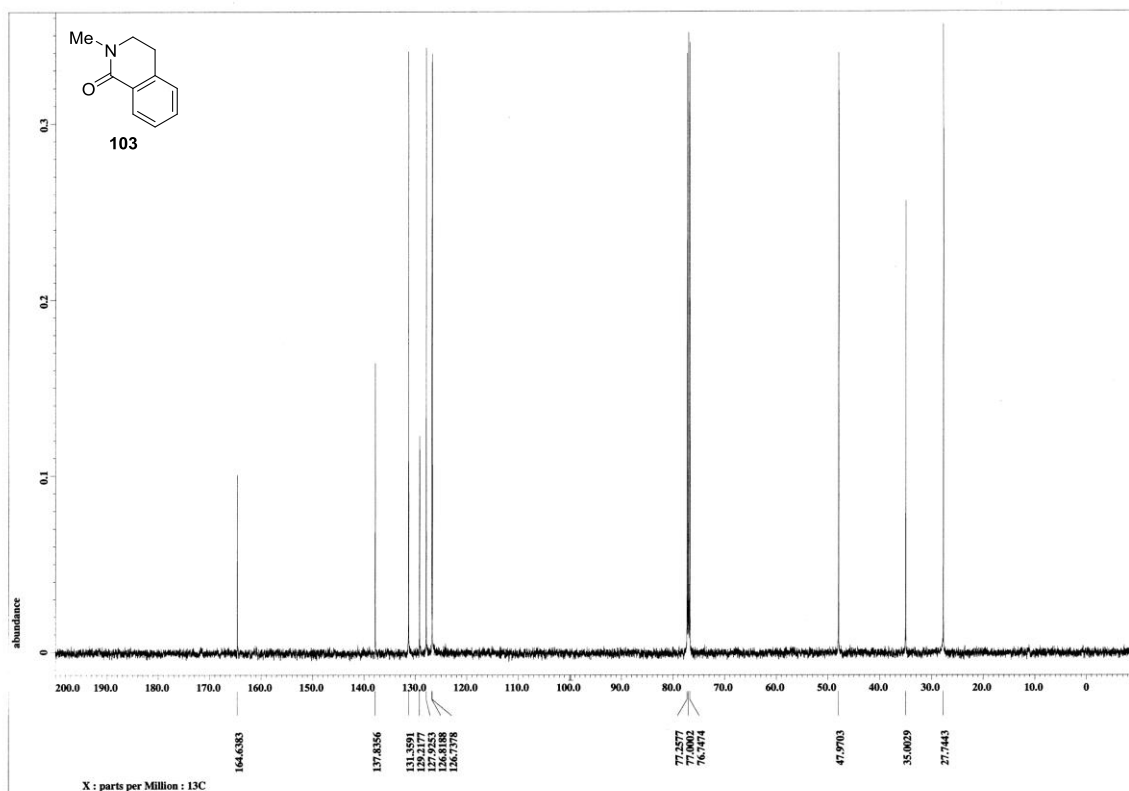


<sup>13</sup>C NMR spectrum of **102** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

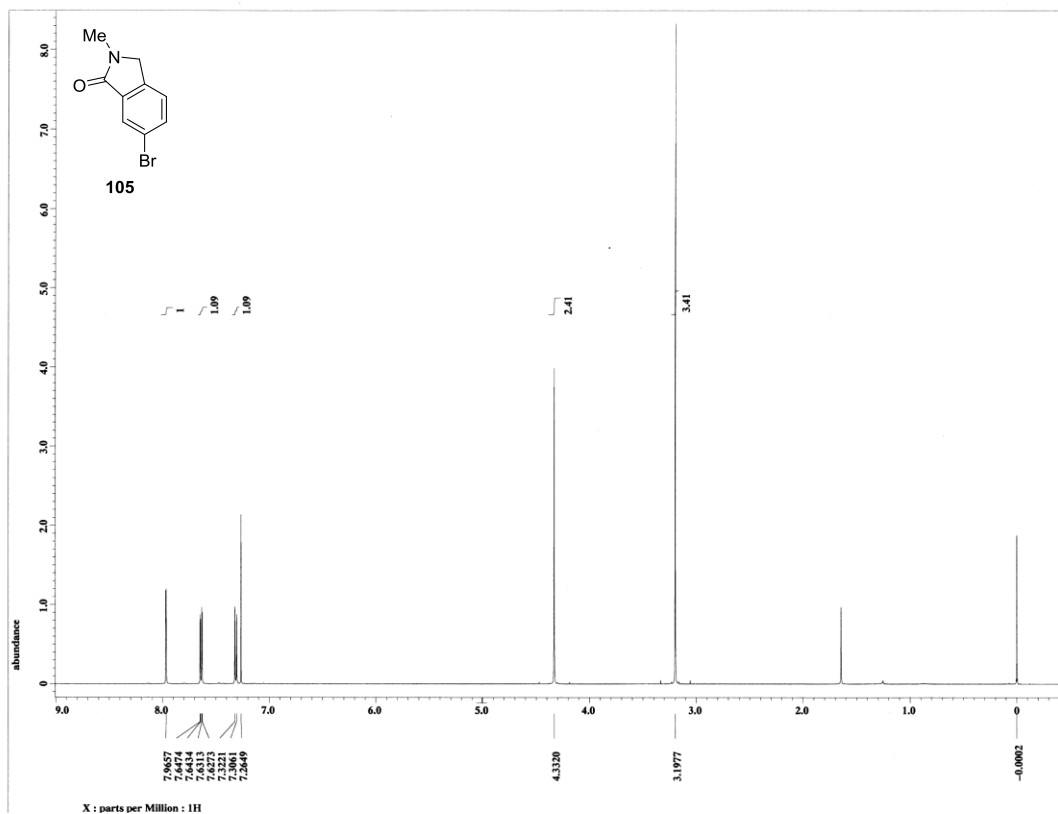




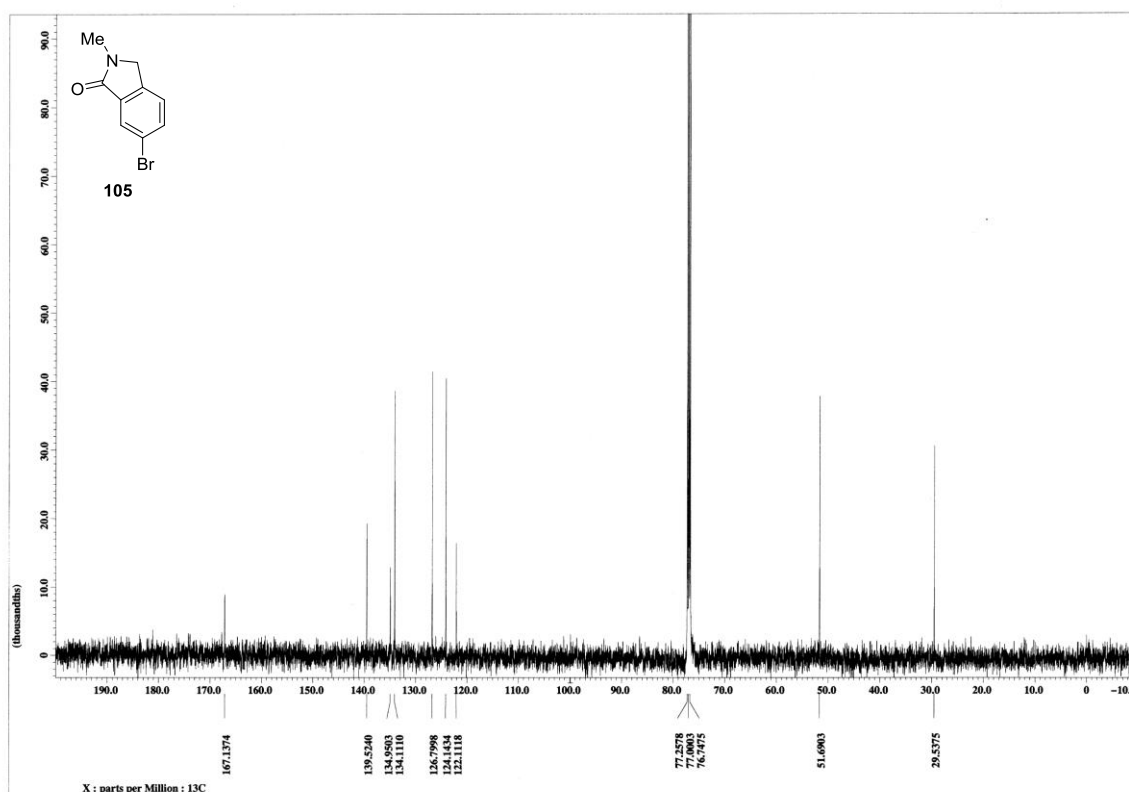
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **103** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



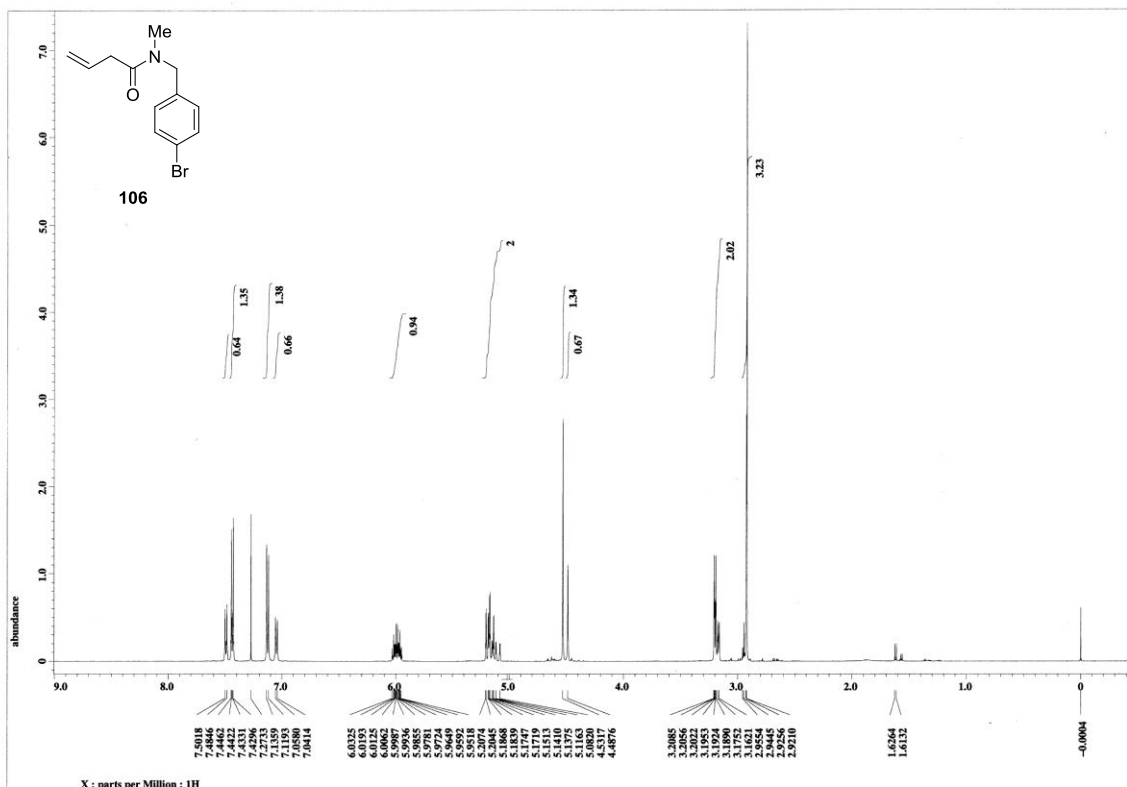
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **103** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



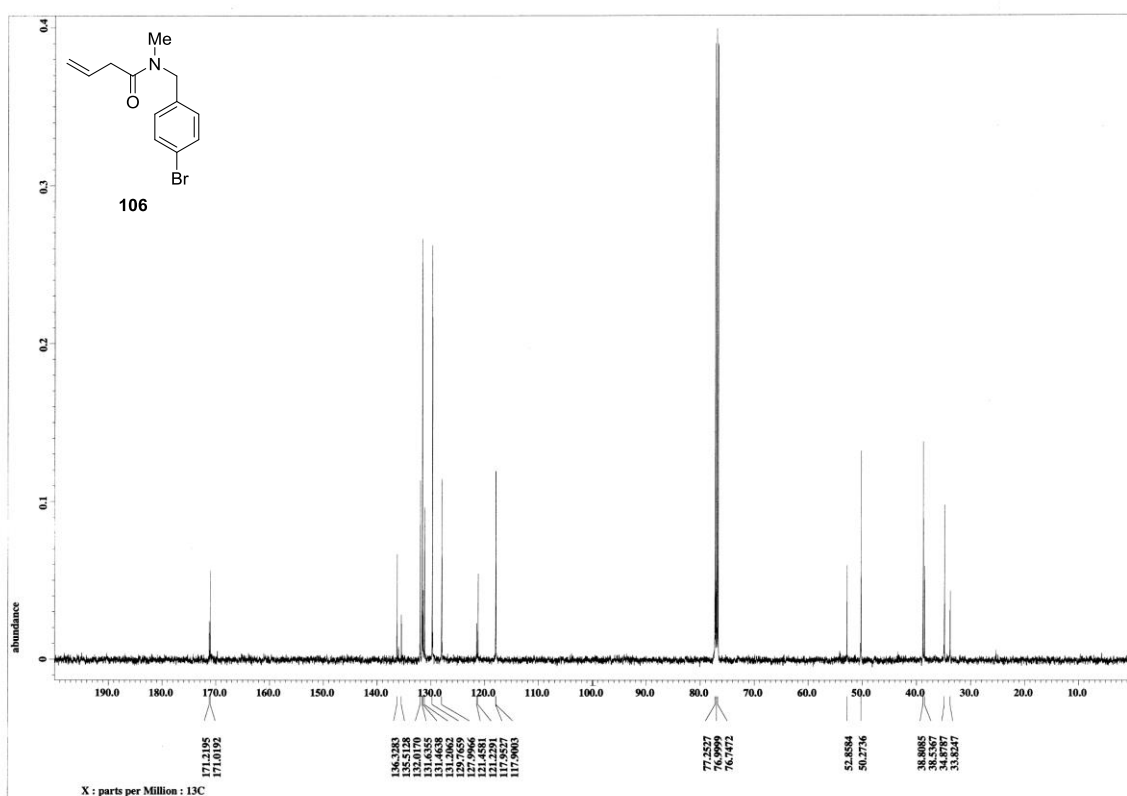
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **105** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



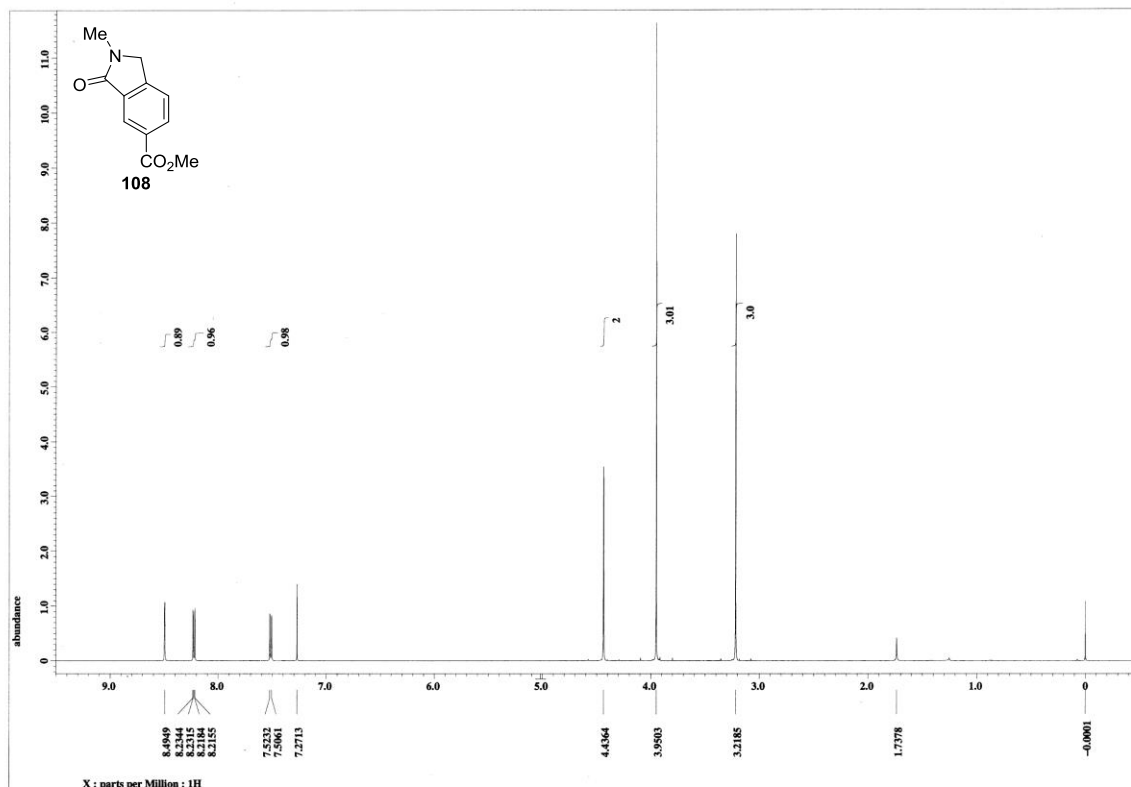
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **105** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



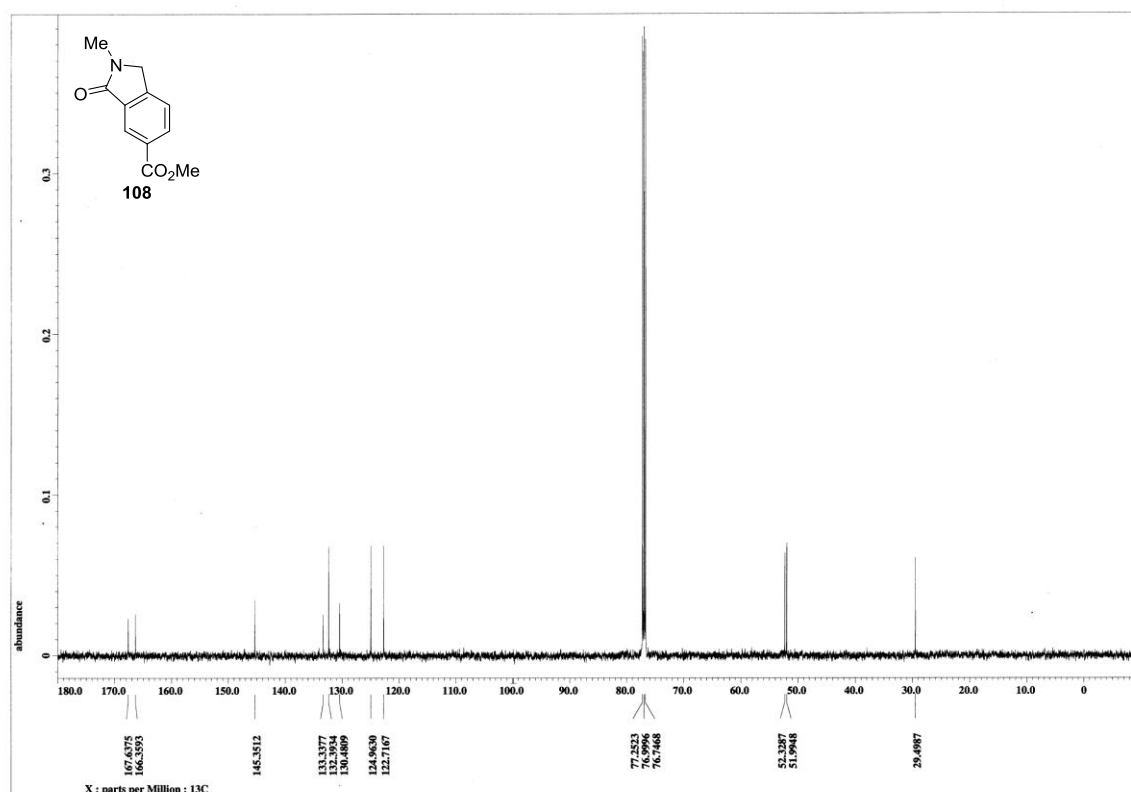
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **106** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



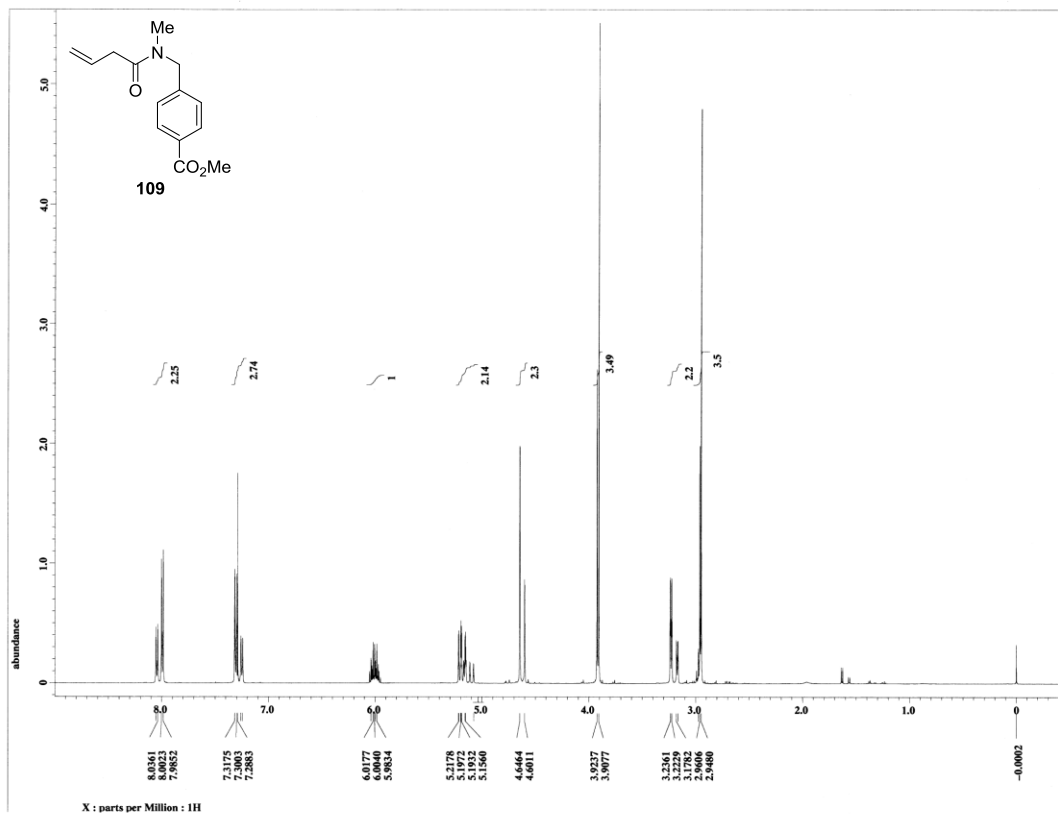
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **106** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



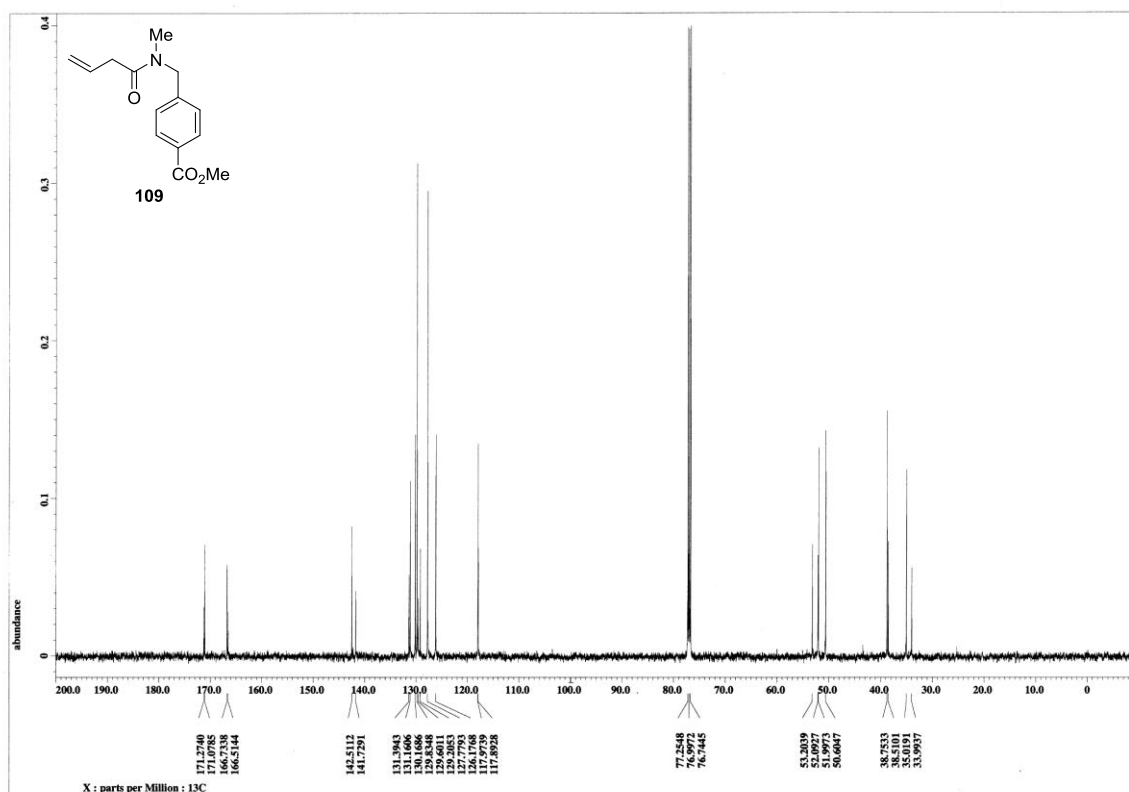
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **108** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



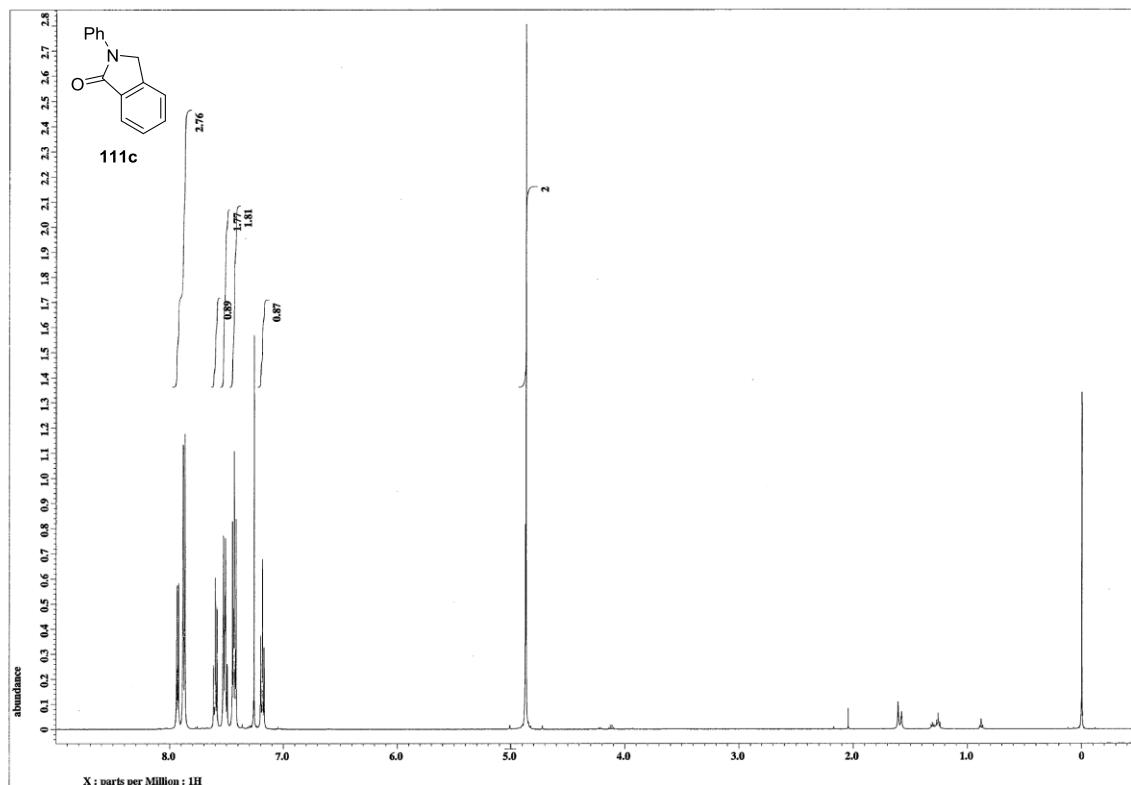
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **108** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



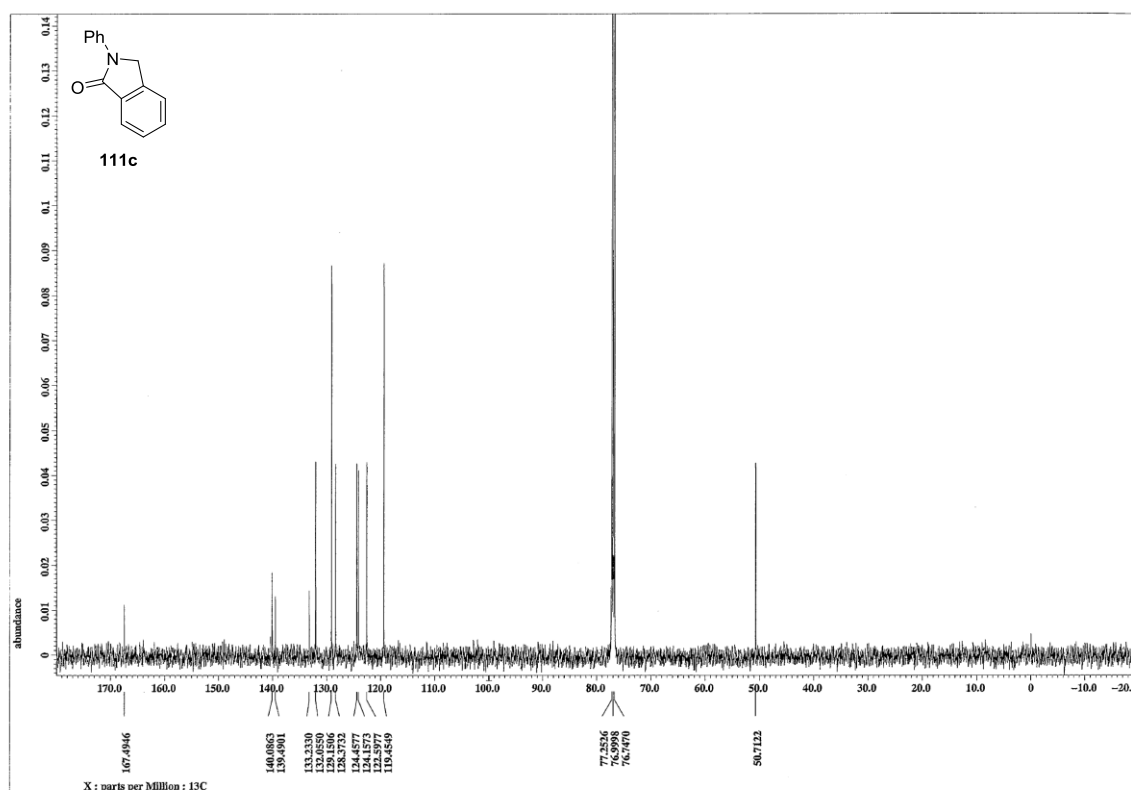
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **109** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



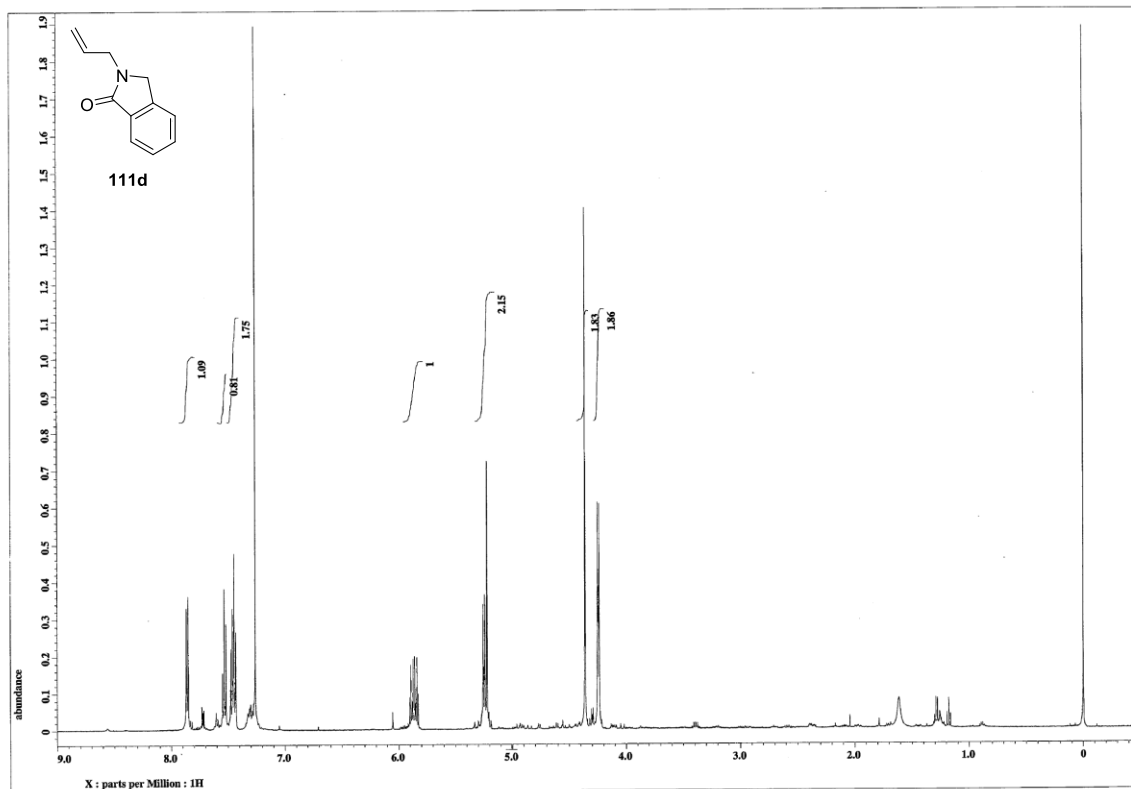
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **109** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



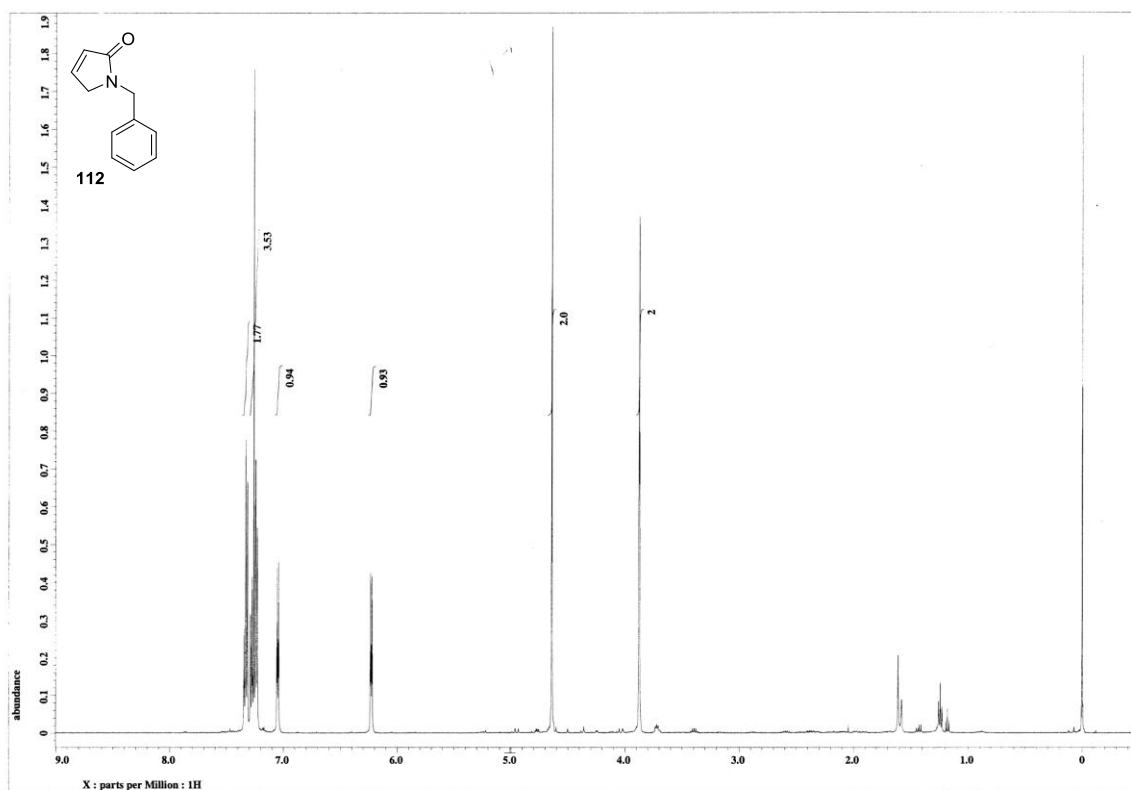
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **111c** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



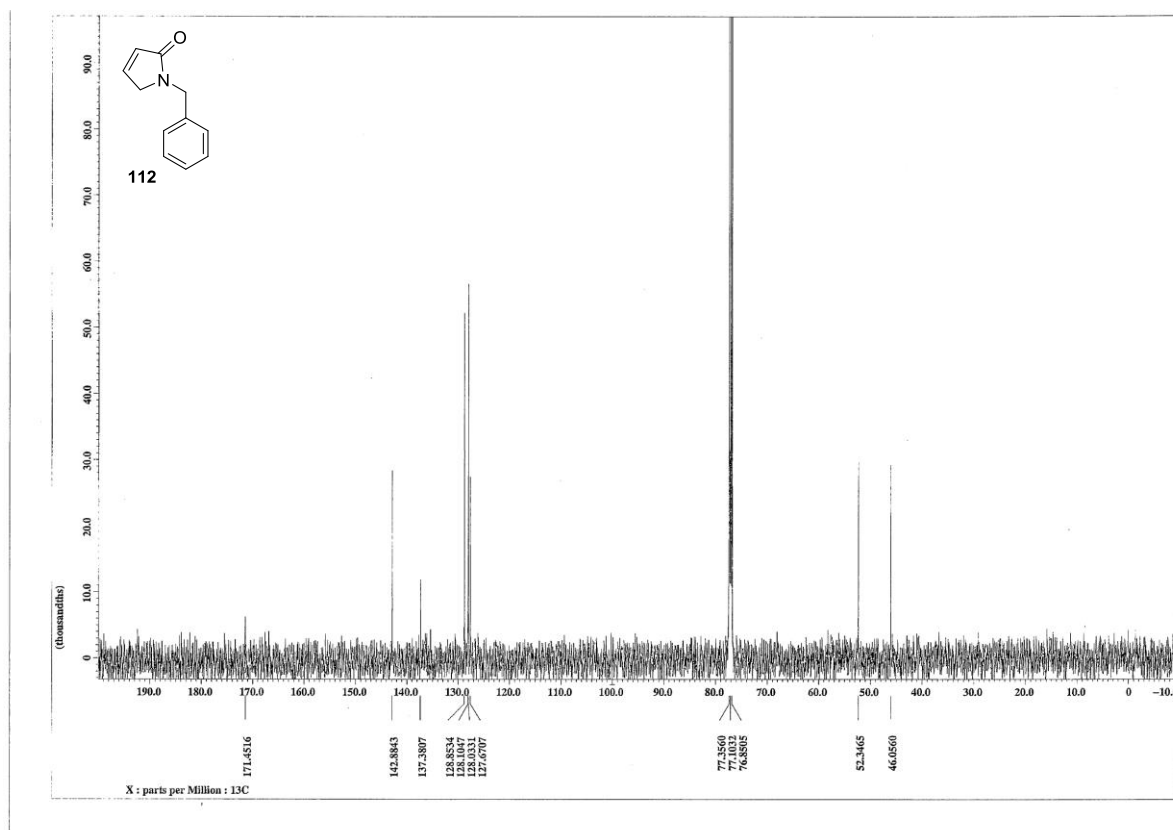
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **111c** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



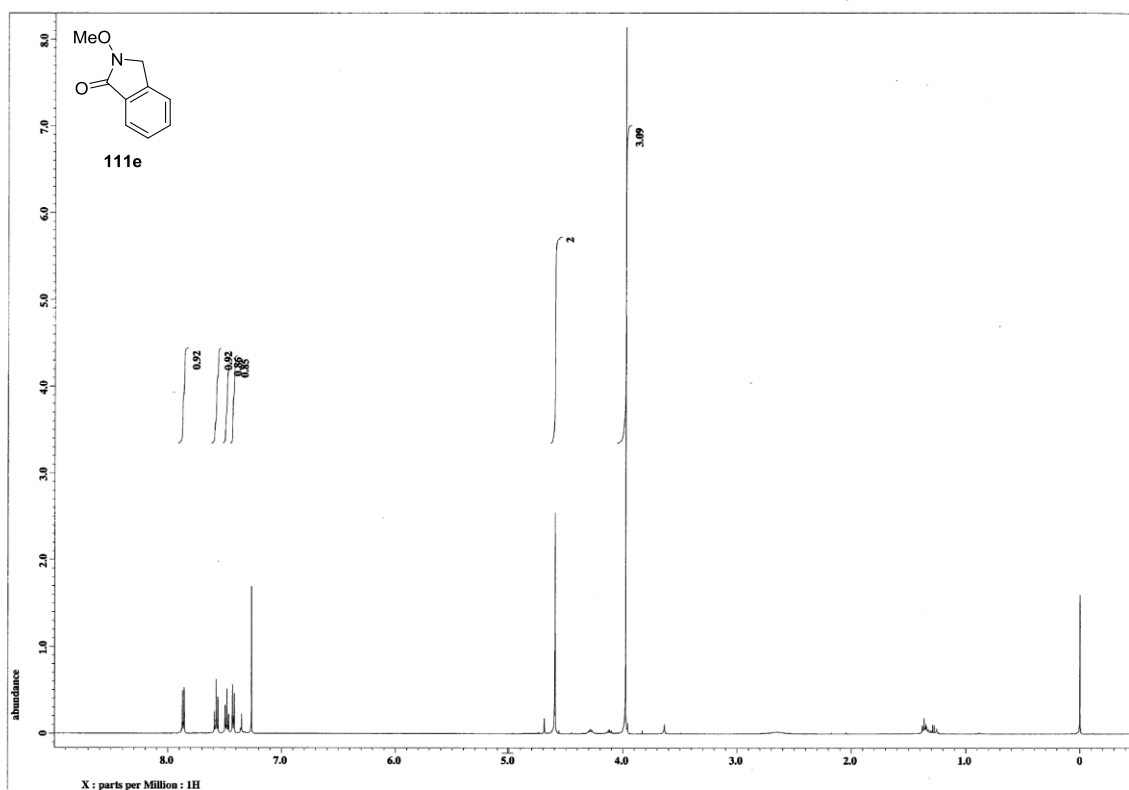
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **111d** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>1</sup>H NMR spectrum of **112** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

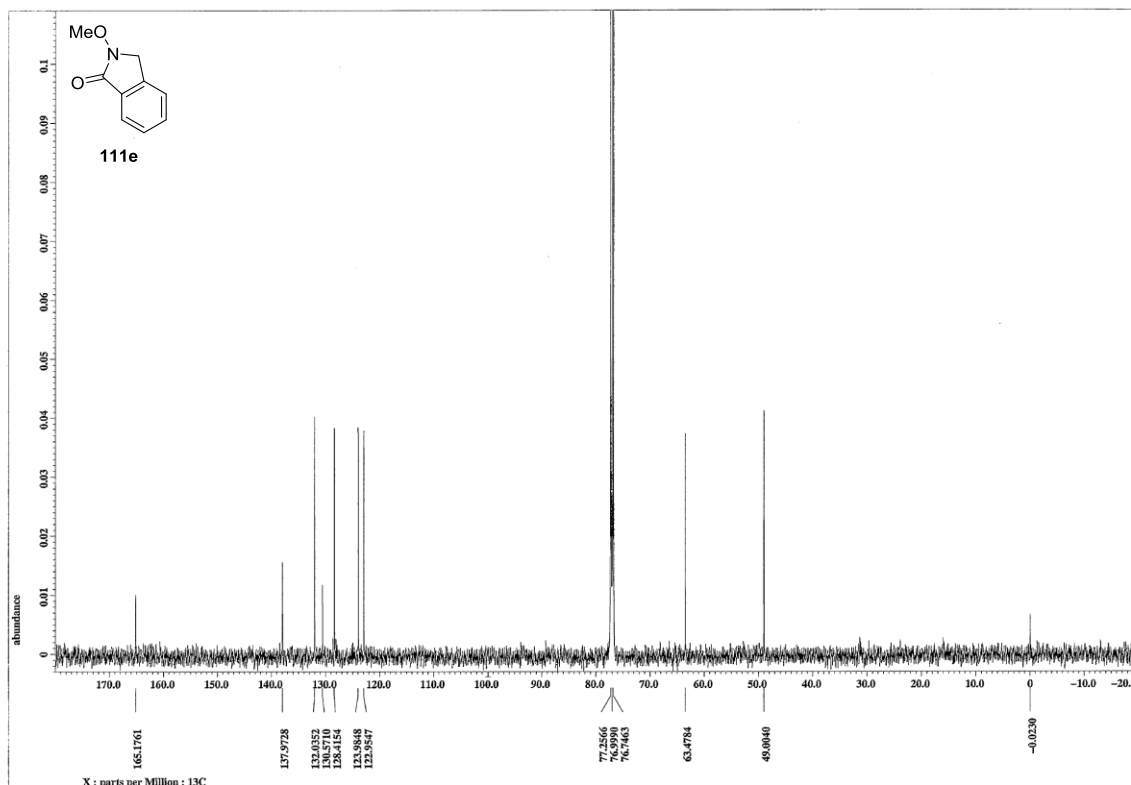


<sup>13</sup>C NMR spectrum of **112** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

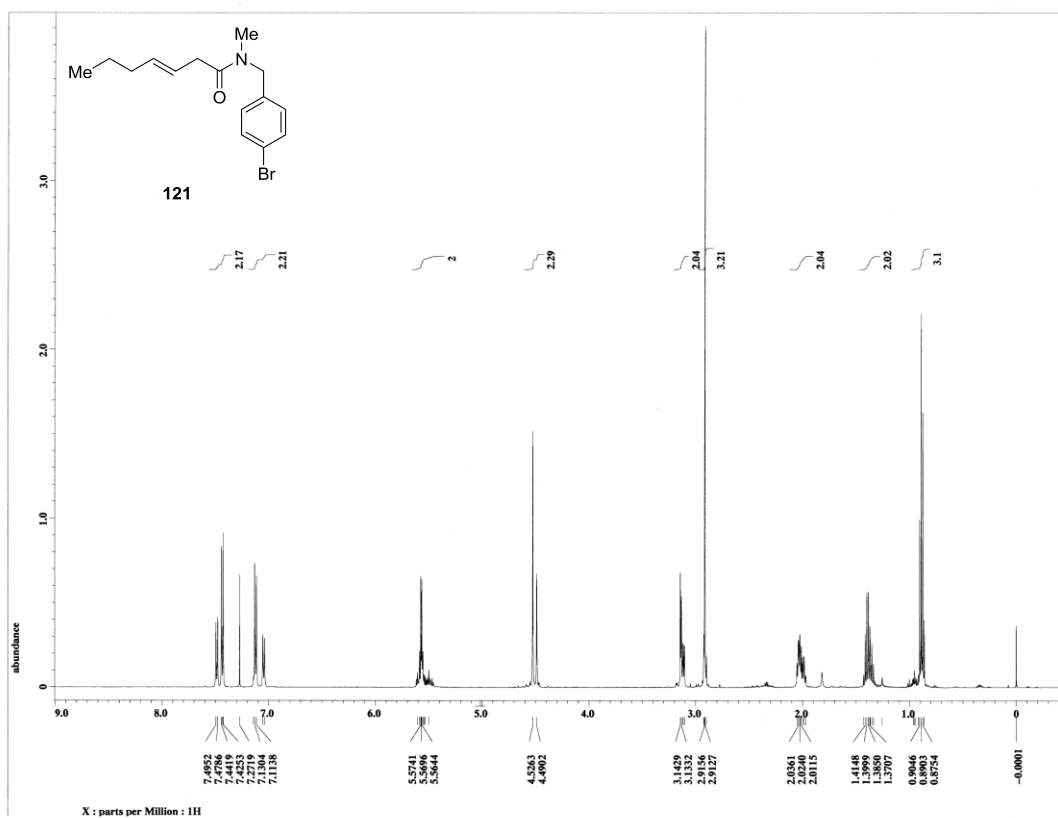


<sup>1</sup>H NMR spectrum of **111e** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

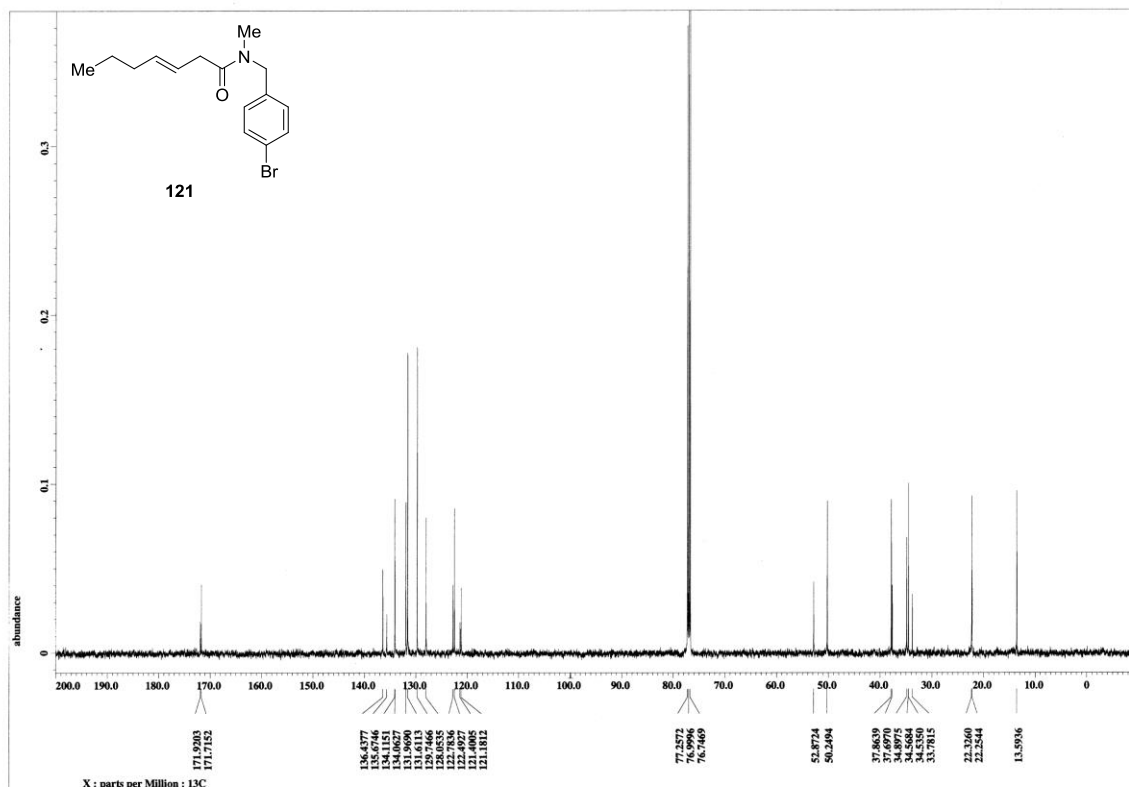




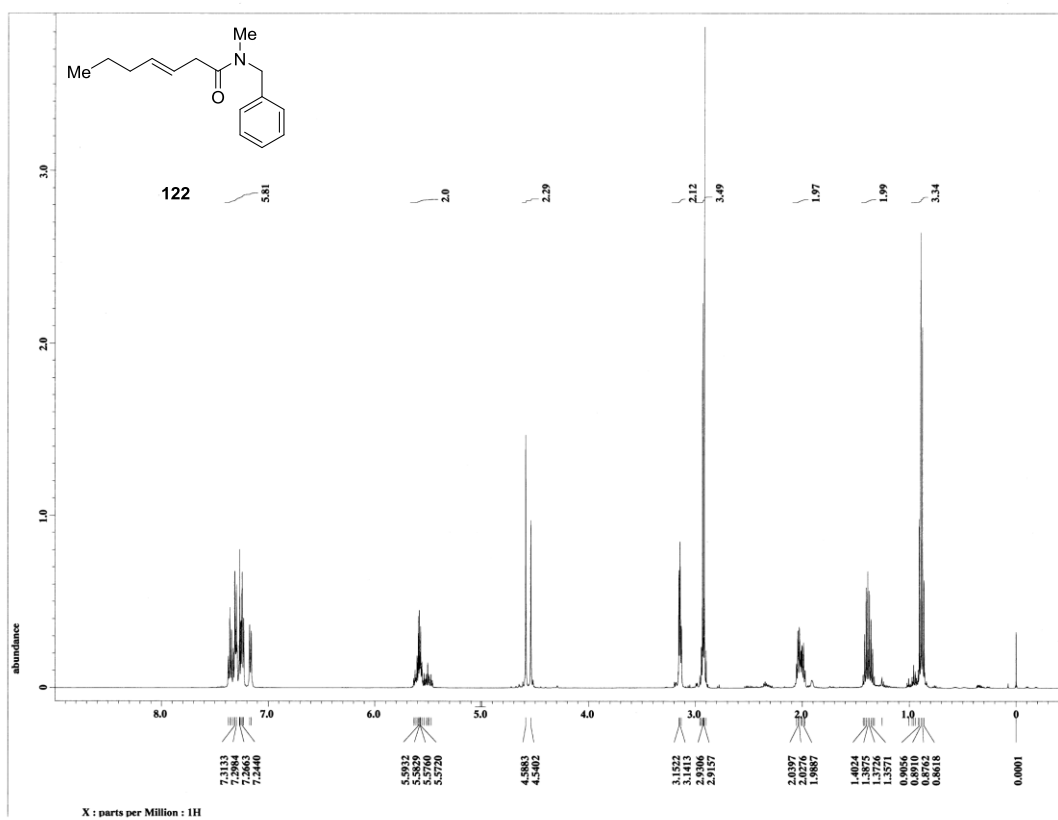
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **111e** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



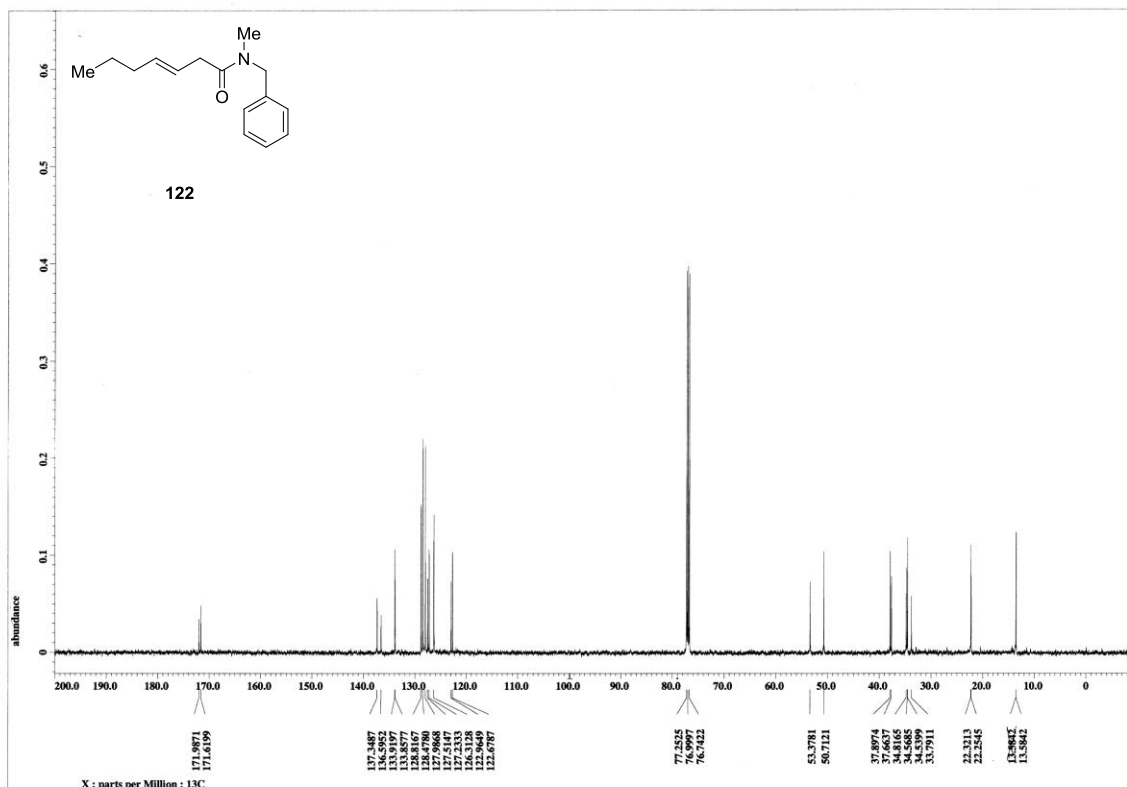
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **121** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



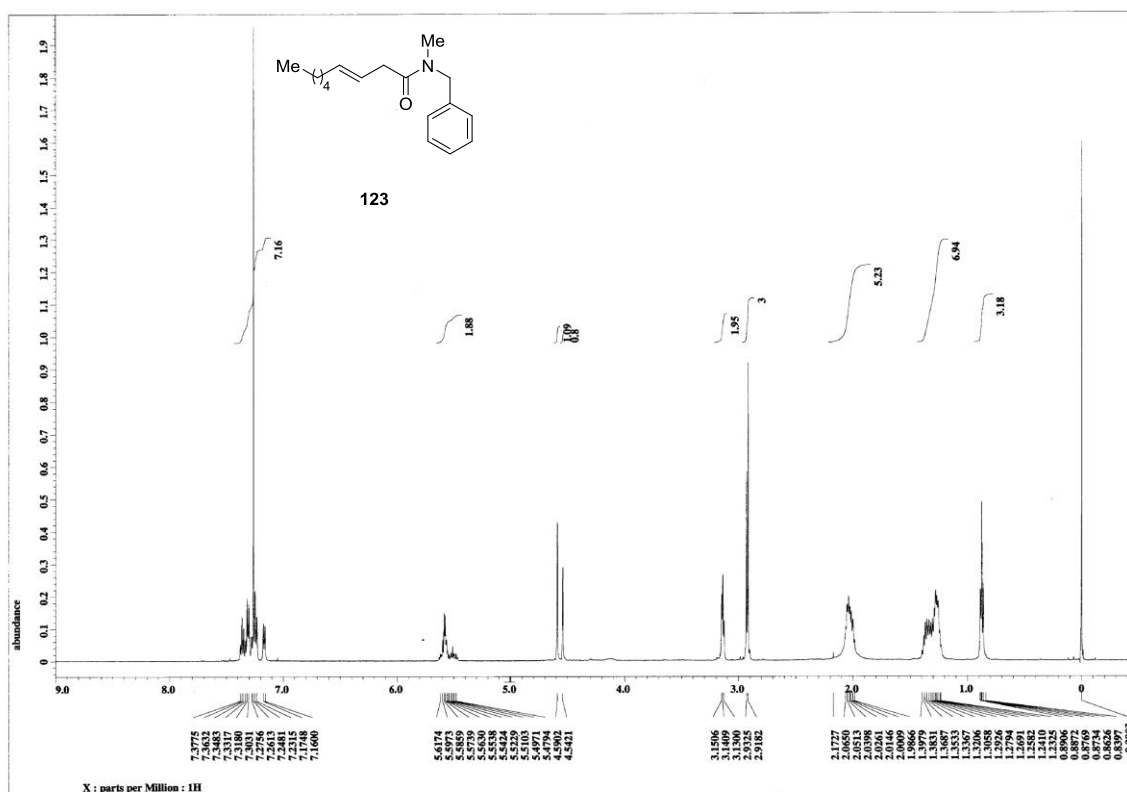
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **121**(125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



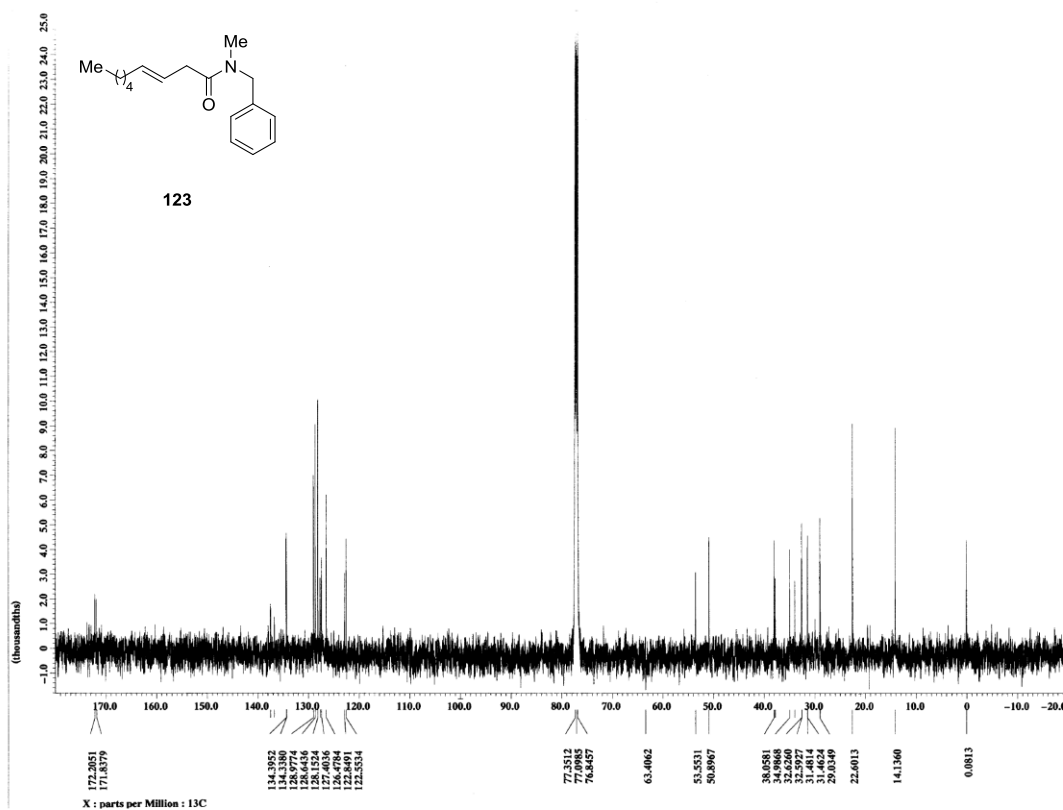
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **122** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



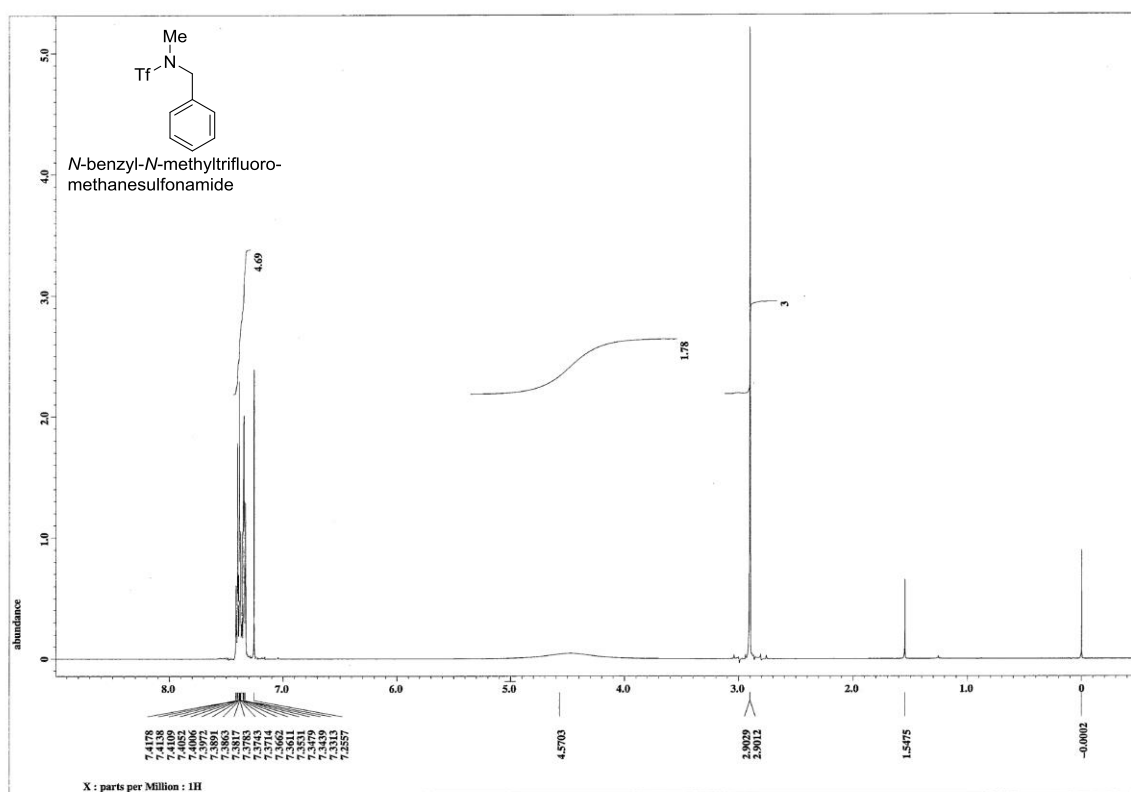
<sup>13</sup>C NMR spectrum of 122 (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



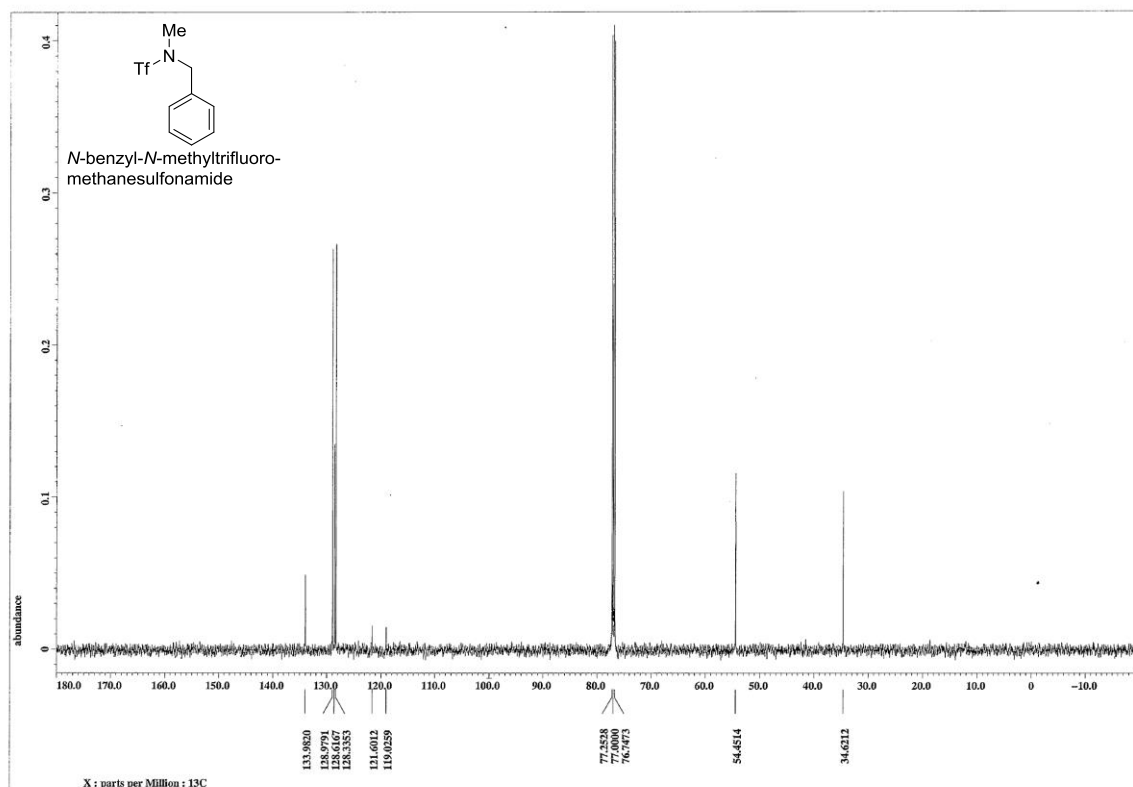
<sup>1</sup>H NMR spectrum of 123 (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>13</sup>C NMR spectrum of **123** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

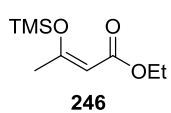


<sup>1</sup>H NMR spectrum of *N*-benzyl-*N*-methyltrifluoromethanesulfonamide (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

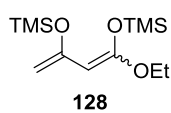


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of *N*-benzyl-*N*-methyltrifluoromethanesulfonamide (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

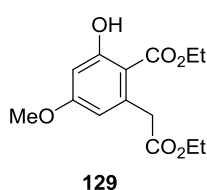
## 第三章 ラクトナマイシノンの合成

**Ethyl (Z)-3-((trimethylsilyl)oxy)but-2-enoate (246)** (known)<sup>70</sup>.


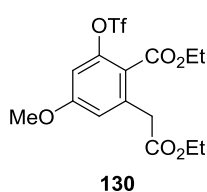
To a stirred solution of ethyl acetoacetate (9.70 mL, 76.8 mmol) in hexane (154 mL) was added at 0 °C Et<sub>3</sub>N (12.8 mL, 92.2 mmol) and TMSCl (10.7 mL, 84.4 mmol). After 18 h at rt, the mixture was filtrated through celite for hexane. The filtrate was evaporated and the residue was subjected to distillation at 14 mmHg (over temp: 110 °C) to afford **246** (13.5 mL, 87%) as a colorless syrup; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, solvent residual peak = 7.26) δ 0.27 (9H, s), 1.26 (3H, t, *J* = 6.9 Hz), 2.26 (3H, s), 4.13 (2H, q, *J* = 6.7 Hz), 5.11 (1H, s).

**4-Ethoxy-2,2,8,8-tetramethyl-6-methylene-3,7-dioxo-2,8-disilanon-4-ene (128)** (known)<sup>70</sup>.


To a stirred solution of (*i*Pr)<sub>2</sub>NH (0.167 mL, 1.19 mmol) in dry THF (2.25 mL) was added at 0 °C a 1.63 M hexane solution of *n*BuLi (0.670 mL, 1.09 mmol). After 25 min at -78 °C, **246** (0.213 mL, 0.990 mmol) was added and the mixture was stirred at -78 °C. After 30 min, to this was added at -78 °C TMSCl (0.168 g, 1.34 mmol). After 1 h at 0 °C, concentrated under reduced pressure. The mixture was filterated through celite with hexane and concentrated under reduced pressure. The residual yellow syrup was used for the next step without purification. **Major isomer of 128:** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, solvent residual peak = 7.26) δ 0.21 (9H, s), 0.26 (9H, s), 1.30 (3H, t, *J* = 8.0 Hz), 3.77 (2H, q, *J* = 8.0 Hz), 3.90 (1H, d, *J* = 1.4 Hz), 4.13 (1H, d, *J* = 1.4 Hz), 4.47 (1H, s).

**Diethyl 3-hydroxy-5-methoxyhomophthalate (129)** (known)<sup>71</sup>.


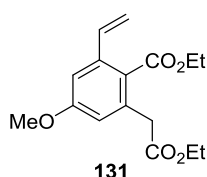
To a mixture of **128** (808 mg, 2.94 mmol) and tetramethoxymethane (0.196 mL, 1.47 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.94 mL) was added at -78 °C TiCl<sub>4</sub> (0.177 mL, 2.22 mmol). The reaction mixture was gradually warmed to rt over 12 h. After the addition of 10% aqueous HCl solution at rt, the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (50 g, 5:1 hexane–EtOAc) to afford **129** (274 mg, 66%) as white solids; *R*<sub>f</sub> = 0.53 (4:1 hexane–EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.37 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.81 (3H, s), 3.86 (2H, s), 4.14 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.35 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 6.28 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 6.42 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 11.78 (1H, s).

**Diethyl 5-methoxy-3-trifluoromethanesulfonyloxyhomophthalate (130)**.


To a stirred solution of **129** (250 mg, 0.887 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.50 mL) were added at 0 °C pyridine (0.177 mL, 2.22 mmol) and trifluoromethanesulfonyl anhydride (0.175 mL, 1.06 mmol). After 1 h at 0 °C, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (50 g, 5:1 hexane–EtOAc) to afford **130** (349 mg,

95%) as white solids;  $R_f = 0.37$  (4:1 hexane–EtOAc); mp 59–61 °C (not recrystallized); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2986, 1731, 1621, 1564, 1420, 1283, 1222, 1164, 991, 845;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , solvent residual peak = 7.26)  $\delta$  1.24 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.38 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.85 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.14 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.37 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 6.74 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 6.82 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.85, 14.07, 40.12, 55.86, 61.16, 62.01, 107.09, 116.99, 118.57 (q,  $J_{\text{C,F}} = 319$  Hz), 118.94, 138.14, 148.74, 161.47, 164.38, 170.19; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 413.8; HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_8\text{S}$  414.0596 ( $\text{M}^+$ ), found 414.0608.

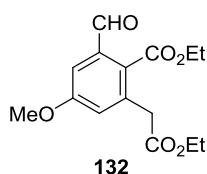
### Diethyl 5-methoxy-3-vinylhomophthalate (131).



A mixture of **130** (77.8 mg, 0.188 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (13.2 mg, 0.0188 mmol), LiCl (23.9 mg, 0.564 mmol), 4-*tert*-butylcatechol (3.1 mg, 0.0188 mmol),  $\text{PPh}_3$  (19.7 mg, 0.0752 mmol) and tetravinyltin (0.0423 mL, 0.266 mmol) in DMF (3.50 mL) was stirred at 100 °C. After 5 h, 5% aqueous KF solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with 1:1 hexane–EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous

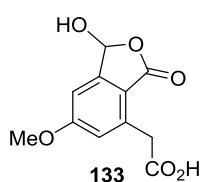
NaCl solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (4.0 g, 6:1 hexane–EtOAc) to afford **131** (39.0 mg, 71%) as a colorless syrup;  $R_f = 0.37$  (5:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2983, 1736, 1599, 1467, 1274, 1158, 1102, 1032;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.36 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.72 (2H, s), 3.84 (3H, s), 4.14 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.35 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 5.31 (1H, dd,  $J = 10.9, 1.2$  Hz), 5.65 (1H, dd,  $J = 17.2, 1.2$  Hz), 6.74 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.92 (1H, dd,  $J = 17.2, 10.9$  Hz), 6.99 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.09, 14.13, 39.95, 55.31, 60.91, 61.14, 110.22, 116.23, 116.64, 124.84, 134.56, 134.98, 139.11, 160.34, 168.44, 170.86; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 292.1; HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$  292.1311 ( $\text{M}^+$ ), found 292.1296.

### Diethyl 3-formyl-5-methoxyhomophthalate (132).



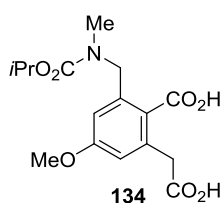
A solution of **131** (38.8 mg, 0.133 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.70 mL) was cooled to –78 °C and ozone was bubbled through the solution until blue color was observed. After 15 min at –78 °C, nitrogen was bubbled through the solution until no blue color remained. After addition of  $\text{PPh}_3$  (87.0 mg, 0.332 mmol), the reaction mixture was warmed to rt and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column

chromatography on silica gel (2.0 g, 5:1 hexane–EtOAc) to afford **132** (32.6 mg, 83%) as a white foam;  $R_f = 0.26$  (5:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2983, 1735, 1702, 1601, 1275, 1154, 1102, 1045;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.38 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.82 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.16 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.41 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 10.15 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.05, 14.09, 39.39, 55.66, 61.11, 61.90, 111.90, 122.58, 126.97, 135.88, 137.53, 160.78, 166.93, 170.45, 190.62; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 294.1; HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_6$  294.1103 ( $\text{M}^+$ ), found 294.1123.

**2-(1,3-Dihydro-3-hydroxy-5-methoxy-1-oxoisobenzofuran-7-yl)acetic acid (133).**


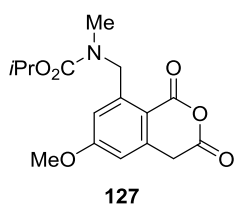
To a stirred solution of **132** (32.6 mg, 0.111 mmol) in a mixture of 1,4-dioxane (0.154 mL) and water (0.308 mL) was added at 0 °C KOH (62.3 mg, 1.11 mmol). After 15 min at rt, 3 M aqueous HCl solution (0.924 mL) was added at 0 °C and the mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residual white solids

**133** (24.0 mg, 91%) were of high purity without any additional purification;  $R_f$  = 0.14 (1:1 hexane–EtOAc); mp 206–209 °C (not recrystallized); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3231, 2927, 1743, 1702, 1612, 1361, 1310, 1246, 1133, 1030; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, solvent residual peak = 3.31) δ 3.92 (3H, s), 4.04 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.02 (1H, d,  $J$  = 2.6 Hz), 7.07 (1H, d,  $J$  = 2.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 36.92, 56.55, 98.49, 107.48, 118.35, 120.62, 137.90, 152.18, 166.47, 170.65, 174.23; LRMS (EI)  $m/z$  (M)<sup>+</sup> 238.1; HRMS (EI)  $m/z$  calcd for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>6</sub> 238.0477 (M)<sup>+</sup>, found 238.0479.

**3-(*N*-Isopropoxycarbonyl-*N*-methyl)aminomethyl-5-methoxyhomophthalic acid (134).**


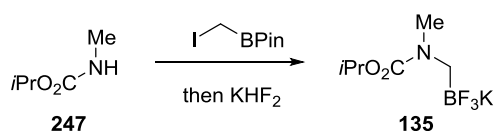
To a stirred solution of **133** (24.0 mg, 0.101 mmol) in MeOH (0.252 mL) was added at rt a 40% MeOH solution of MeNH<sub>2</sub> (0.0206 mL, 0.202 mmol). After 1 h at rt, NaBH<sub>4</sub> (2.30 mg, 0.0606 mmol) was added and the mixture was stirred at rt for 30 min. The reaction mixture was quenched with acetone and the new mixture was concentrated under reduced pressure. The residual white solids were used for the next step without

purification. To a stirred solution of the residue in a mixture of 1:1:1 THF–acetone–water (0.504 mL) was added at rt isopropyl chloroformate (0.0172 mL, 0.152 mmol). After 2 h at rt, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residual white solids **134** (34.2 mg) were used for the next step without purification;  $R_f$  = 0.38 (10:10:1 CHCl<sub>3</sub>–MeOH–AcOH); mp 130–132 °C (not recrystallized); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3412, 2979, 1721, 1605, 1322, 1236, 1162, 1106, 1048, 861; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C, solvent residual peak = 2.50) δ 1.19 (6H, d,  $J$  = 6.1 Hz), 2.80 (3H, s), 3.71 (2H, s), 3.77 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.82 (1H, sept,  $J$  = 6.1 Hz), 6.60 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 6.82 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 7.72–8.21 (2H, br); <sup>13</sup>C NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C) δ 21.53, 23.80, 33.76, 49.71, 54.84, 67.74, 110.61, 114.87, 125.73, 135.16, 137.72, 155.29, 159.48, 168.59, 171.22; LRMS (EI)  $m/z$  (M)<sup>+</sup> 339.1; HRMS (EI)  $m/z$  calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub> 339.1318 (M)<sup>+</sup>, found 339.1320.

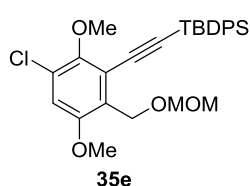
**8-(*N*-Isopropoxycarbonyl-*N*-methyl)aminomethyl-5-methoxyhomophthalic anhydride (127).**


A solution of the crude **134** (34.2 mg) obtained above and AcCl (0.0360 mL, 0.505 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.01 mL) was stirred at 40 °C. After 2 h, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residual white solids, **127** [ $R_f$  = 0.60 (tailing) (2:1 CHCl<sub>3</sub>–EtOAc)] were used for the next step without purification.



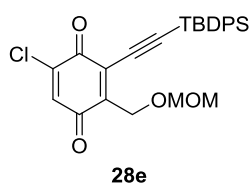
**Potassium trifluoro(((isopropoxycarbonyl)(methyl)amino)methyl)borate (135).**


To a stirred solution of isopropyl methylcarbamate **247**<sup>138</sup> (0.0800 mL, 0.314 mmol) in THF (0.160 mL) was added at 0 °C NaH (13.4 mg, 0.314 mmol, 55% oil dispersion). After 15 min at 0 °C, to this solution was added at 0 °C a 1.10 M THF solution of pinacol iodomethylboronate<sup>139</sup> (0.143 mL, 0.314 mmol). After 12 h at rt, to this solution were added at rt MeOH (0.314 mL) and 4.5 M aqueous KHF<sub>2</sub> solution (0.143 mL, 0.640 mmol). After 30 min at rt, the mixture was dried under vacuum. The residue was triturated with hot acetone and filtered. The filtrate was concentrated under vacuum until the appearance of the first crystals, then Et<sub>2</sub>O was added to make the desired product **135** (6.9 mg, 19%) as white solids; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, solvent residual peak = 2.50) δ 3.92 (3H, s), 4.04 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.02 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.07 (1H, d, *J* = 2.6 Hz).

**3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)ethynyl)-1-chloro-2,5-dimethoxy-4-((methoxymethoxy)methyl)benzene (35e).**


To a stirred solution of **34** (186 mg, 0.688 mmol) in dry THF (11.4 mL) was added at -78 °C a 1.65 M hexane solution of *n*BuLi (0.458 mL, 0.756 mmol). After 10 min at -78 °C, to this solution was added TBDPSCl (0.197 mL, 0.756 mmol). After 10 min at -78 °C, the reaction mixture was warmed to rt. After 8 h at rt, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with EtOAc. The extracts

were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (10 g, 6:1 hexane–EtOAc) to afford **35e** (314 mg, 90%) as a colorless syrup; *R*<sub>f</sub> = 0.67 (5:1 hexane–EtOAc); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 2940, 2160, 1570, 1480, 1410, 1250, 1120, 1040, 700; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.16 (9H, s), 3.29 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.67 (2H, s), 4.81 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.38–7.43 (6H, m), 7.87–7.91 (4H, m); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 18.77, 27.07, 55.08, 56.34, 61.27, 62.27, 96.49, 99.30, 101.76, 113.57, 120.99, 127.75, 128.12, 128.38, 129.59, 133.00, 135.61, 151.54, 154.67; LRMS (EI) *m/z* (M)<sup>+</sup> 508.2; HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>SiCl 508.1837 (M)<sup>+</sup>, found 508.1815.

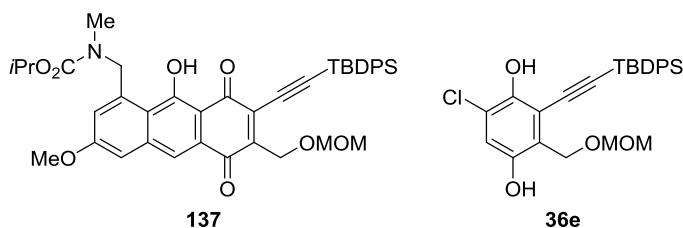
**3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)ethynyl)-5-chloro-2-((methoxymethoxy)methyl)-1,4-benzoquinone (28e).**


To a stirred solution of **35e** (10.8 mg, 0.0212 mmol) in MeCN (0.303 mL) was added at 55 °C a solution of CAN (34.9 mg, 0.0636 mmol) in water (0.127 mL). After 10 min at 55 °C, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue

was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, 6:1 hexane–EtOAc) to afford **28e** (8.8 mg, 86%) as a yellow syrup; *R*<sub>f</sub> = 0.70 (5:1 hexane–EtOAc); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 2940, 2160, 1690, 1660, 1590, 1420, 1240, 1150, 1110, 1040, 890, 700; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.17 (9H, s), 3.29 (3H, s), 4.65 (2H, s),

4.68 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.38–7.46 (6H, m), 7.81–7.86 (4H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.89, 26.98, 55.44, 61.92, 96.95, 98.74, 112.29, 127.94, 129.92, 130.23, 131.85, 134.18, 135.57, 143.47, 144.88, 176.18, 183.40; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}-t\text{Bu}$ ) $^+$  421.1; HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{SiCl}$  421.0663 ( $\text{M}-t\text{Bu}$ ) $^+$ , found 421.0682.

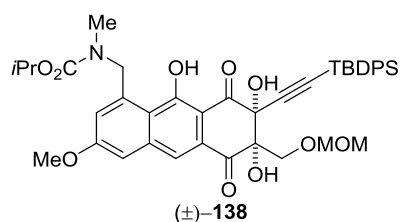
**3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)ethynyl)-5-hydroxy-6-(*N*-isopropoxycarbonyl-*N*-methyl)aminomethyl-8-methoxy-((methoxymethoxy)methyl)-1,4-anthraquinone (137) and 3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)-ethynyl)-1-chloro-2,5-dihydroxy-4-((methoxymethoxy)methyl)benzene (36e).**



To a stirred solution of  $(i\text{Pr})_2\text{NH}$  (0.0283 mL, 0.202 mmol) in dry THF (0.253 mL) was added at 0 °C a 1.63 M hexane solution of  $n\text{BuLi}$  (0.124 mL, 0.202 mmol). After 0.5 h at 0 °C, homophthalic anhydride **127** in dry THF (0.253 mL) was added and the mixture was stirred at

0 °C. After 3 min, to this was added at 0 °C chloroquinone **28e** (48.4 mg, 0.101 mmol) in dry THF (2.02 mL). After 4 min at 0 °C, saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (9.0 g, 3:1 hexane–EtOAc) to afford **137** (32.5 mg, 45% from **133**) as red-brown solids (not recrystallized) and **36e** (12.1 mg, 25%) as a red-brown foam. **137**:  $R_f$  = 0.36 (3:1 hexane–EtOAc); mp 130–133 °C (decomp.); UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  nm (log  $\epsilon$ ) 205 (4.55), 221 (4.50), 266 (4.71), 317 (4.10), 497 (3.79); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2932, 1700, 1606, 1583, 1461, 1303, 1256, 1157, 1111;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , solvent residual peak = 7.26, 1:1 mixture of rotamers)  $\delta$  1.17 (3H, br d,  $J$  = 6.2 Hz), 1.20 (9H, s), 1.33 (3H, br d,  $J$  = 6.2 Hz), 3.02 (1.5H, br s) 3.04 (1.5H, br s), 3.33 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.75 (2H, s), 4.82 (2H, s), 4.98 (1H, br sept,  $J$  = 6.2 Hz), 5.25 (1H, br s), 5.29 (1H, br s), 7.02 (1H, br s), 7.14 (1H, br s), 7.38–7.47 (6H, m), 7.86–7.94 (4H, m), 7.98 (0.5H, br s), 7.99 (0.5H, br s), 14.90 (0.5H, br s) 14.96 (0.5H, br s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 mixture of rotamers)  $\delta$  18.94, 22.14, 22.32, 27.04, 34.94, 35.19, 52.72, 53.03, 55.41, 55.56, 62.59, 68.87, 97.01, 100.00, 108.11, 108.79, 111.47, 111.61, 117.95, 118.06, 120.00, 120.24, 122.25, 127.71, 127.91, 129.85, 132.17, 133.99, 135.65, 140.81, 141.80, 142.01, 148.25, 156.56, 161.78, 161.90, 166.03, 182.47, 184.60; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}$ ) $^+$  719.1; HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{45}\text{NO}_8\text{Si}$  719.2914 ( $\text{M}$ ) $^+$ , found 719.2934. **36e**:  $R_f$  = 0.43 (3:1 hexane–EtOAc); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3421, 2931, 2857, 2153, 1590, 1453, 1429, 1251, 1109, 990;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , solvent residual peak = 7.26)  $\delta$  1.18 (9H, s), 3.41 (3H, s), 4.76 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.83 (1H, br s), 7.00 (1H, s), 7.37–7.50 (6H, m), 7.80–7.92 (4H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.66, 27.06, 55.89, 66.03, 95.91, 100.30, 102.42, 109.92, 119.31, 120.12, 122.69, 127.90, 129.80, 132.46, 135.50, 147.41, 149.54; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}$ ) $^+$  480.2; HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{SiCl}$  480.1524 ( $\text{M}$ ) $^+$ , found 480.1515.

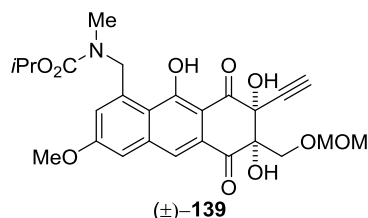
**(±)-3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)ethynyl)-2,3-dihydro-2,3,5-trihydroxy-6-(*N*-isopropoxycarbonyl-*N*-methyl)-aminomethyl-8-methoxy-2-((methoxymethoxy)methyl)-1,4-anthraquinone (138).**



To a stirred solution of **137** (32.5 mg, 0.0451 mmol) in a mixture of 20:20:1 MeCN–EtOAc–water (4.61 mL) were added at 0 °C a 0.1 M aqueous solution of RuCl<sub>3</sub> (0.0902 mL, 0.00902 mmol) and NaIO<sub>4</sub> (28.8 mg, 0.135 mmol). After 2 h at 0 °C, saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution was added and the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were

washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2.0 g, 2:1 hexane–EtOAc) to afford **138** (24.1 mg, 71%) as a pale yellow foam; *R*<sub>f</sub> = 0.38 (2:1 hexane–EtOAc); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3380, 2932, 2178, 1698, 1610, 1462, 1254, 1162, 1111, 1039; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C, solvent residual peak = 2.50) δ 0.96 (9H, s), 1.18 (6H, br), 2.95 (3H, s), 3.15 (3H, br s), 3.92 (1H, d, *J* = 10.2 Hz), 3.95 (3H, s), 4.02 (1H, d, *J* = 10.1 Hz), 4.49 (2H, br s), 4.85 (1H, sept, *J* = 6.1 Hz), 5.18 (1H, d, *J* = 17.7 Hz), 5.23 (1H, d, *J* = 17.7 Hz), 6.14 (1H, br s), 6.93 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.15 (1H, br s), 7.24–7.44 (6H, m), 7.58 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.60–7.77 (4H, m), 8.03 (1H, s), 13.58 (1H, br s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C) δ 17.67, 21.50, 26.25, 34.22, 51.87, 54.39, 55.34, 67.72, 67.84, 77.23, 81.62, 89.46, 96.05, 105.24, 107.70, 108.31, 117.25, 118.96, 119.09, 127.31, 127.36, 129.30, 134.70, 134.74, 140.00, 140.19, 155.31, 160.57, 163.05, 193.26, 196.16; LRMS (FAB) *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 753.8; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>42</sub>H<sub>48</sub>NO<sub>10</sub>Si 754.3047 (M+H)<sup>+</sup>, found 754.3050.

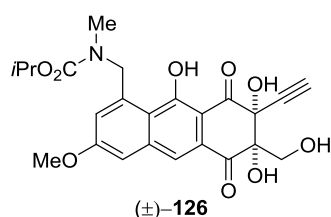
**(±)-3-Ethynyl-2,3-dihydro-2,3,5-trihydroxy-6-(*N*-isopropoxycarbonyl-*N*-methyl)aminomethyl-8-methoxy-2-((methoxymethoxy)methyl)-1,4-anthraquinone (139).**



To a stirred solution of **138** (201 mg, 0.262 mmol) in MeCN (3.28 mL) were added at rt AgF (49.9 mg, 0.393 mmol) in the dark. The reaction mixture was stirred at rt for 2 h and then *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (99.7 mg, 0.524 mmol) was added. After 15 min, H<sub>2</sub>O was added and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed

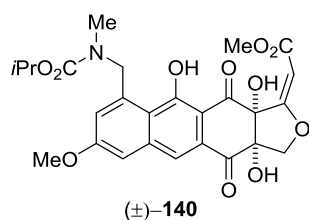
with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (10 g, 1:1 hexane–EtOAc) to afford **139** (118 mg, 85%) as a pale yellow foam; *R*<sub>f</sub> = 0.26 (1:1 hexane–EtOAc); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3285, 2935, 2120, 1696, 1610, 1460, 1254, 1161, 1111, 1036; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C, solvent residual peak = 2.50) δ 1.19 (6H, br), 2.95 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.61 (1H, s), 3.73 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 3.89 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 3.94 (3H, s), 4.40 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 4.42 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 4.85 (1H, sept, *J* = 6.1 Hz), 5.20 (2H, s), 5.83 (1H, br s), 6.91 (1H, br), 7.10 (1H, br s), 7.56 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.98 (1H, s), 13.71 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C) δ 21.51, 34.24, 51.90, 54.43, 55.32, 67.75, 68.53, 77.10, 78.74 (overlapping with CHCl<sub>3</sub>), 79.66, 81.85, 95.91, 107.70, 108.26, 117.17, 118.73, 118.96, 128.91, 140.02, 140.09, 155.34, 160.60, 163.38, 194.31, 195.64; LRMS (FAB) *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 516.1; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>10</sub> 516.1869 (M+H)<sup>+</sup>, found 516.1865.

**(±)-3-Ethynyl-2,3-dihydro-2,3,5-trihydroxy-2-hydroxymethyl-6-(*N*-isopropoxycarbonyl-*N*-methyl)-amino-methyl-8-methoxy-1,4-anthraquinone (126).**



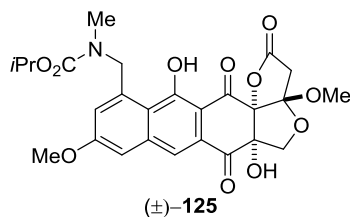
To a stirred solution of **139** (55.4 mg, 0.107 mmol) in THF (2.40 mL) were added at 0 °C 6 M aqueous HCl solution (1.20 mL). After 12 h at rt, H<sub>2</sub>O was added and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2.5 g, 1:1 hexane–EtOAc) to afford **126** (50.0 mg, 99%) as a pale yellow foam; *R<sub>f</sub>* = 0.27 (1:2 hexane–EtOAc); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3432, 3297, 2981, 2938, 2120, 1677, 1610, 1459, 1255, 1160, 1110; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C, solvent residual peak = 2.50) δ 1.19 (6H, br), 2.94 (3H, s), 3.58 (1H, s), 3.70 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 3.84 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 3.94 (3H, s), 4.85 (1H, sept, *J* = 6.1 Hz), 5.20 (2H, s), 5.53 (1H, br s), 6.91 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.02 (1H, br s), 7.55 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.97 (1H, s), 13.74 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C) δ 21.52, 34.23, 51.88, 55.31, 63.62, 67.74, 77.35, 79.01, 79.44, 82.79, 108.17, 108.20, 117.07, 118.57, 119.00, 129.11, 139.90, 139.98, 155.34, 160.48, 163.17, 195.52, 195.69; LRMS (FAB) *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 472.1; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>9</sub> 472.1607 (M+H)<sup>+</sup>, found 472.1594.

**(±)-Methyl (*E*)-2-(3a,10,11a-trihydroxy-9-(((isopropoxycarbonyl)(methyl)amino)methyl)-7-methoxy-4,11-dioxo-3a,4,11,11a-tetrahydroanthra[2,3-*c*]furan-1(3*H*)-ylidene)acetate (140).**



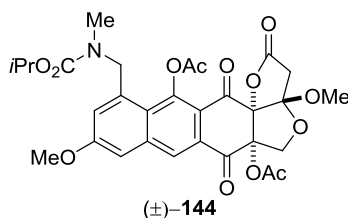
To a mixture of 1,4-benzoquinone (111 mg, 1.03 mmol), PdCl<sub>2</sub> (9.1 mg, 0.0514 mmol) in dry MeOH (2.90 mL) was added at 0 °C **126** (242 mg, 0.514 mmol) in dry MeOH (25.7 mL) under CO atmosphere (balloon). After 12 h at rt, CO was replaced with Ar and saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added. The mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub> and the extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (25 g, 20:1 CHCl<sub>3</sub>–EtOAc) to afford **140** (188 mg, 69%) as pale yellow solids; *R<sub>f</sub>* = 0.71 (10:1 CHCl<sub>3</sub>–acetone); mp 235–241 °C (not recrystallized); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 2925, 1686, 1647, 1607, 1458, 1375, 1254, 1158, 1115; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C, solvent residual peak = 2.50) δ 1.18 (6H, br), 2.95 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.31 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 4.67 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 4.85 (1H, sept, *J* = 6.1 Hz), 5.18 (2H, s), 5.66 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.94 (1H, br), 7.62 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 8.06 (1H, s), 8.65 (1H, s), 14.10 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C) δ 21.51, 34.26, 51.45, 51.92, 55.45, 67.78, 75.87, 83.22, 86.53, 95.21, 107.29, 108.66, 117.58, 119.23, 120.03, 127.13, 140.64, 140.70, 155.31, 161.17, 165.15, 169.46, 172.04, 191.43, 195.02; LRMS (FAB) *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 529.9; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>11</sub> 530.1663 (M+H)<sup>+</sup>, found 530.1670.

**(±)-Isopropyl (((3a*S*,5a*S*,13a*R*)-5a,12-dihydroxy-3a,9-dimethoxy-2,6,13-trioxo-3,3a,5,5a,6,13-hexahydro-2*H*-anthra[2,3-*c*]furo[3,2-*b*]furan-11-yl)methyl)(methyl)carbamate (**125**).**



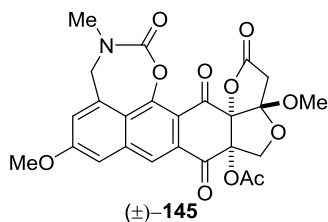
A mixture of **140** (1.01 g, 1.91 mmol) and CSA (2.22 g, 9.55 mmol) in MeOH (127 mL) was refluxed for 3 d. The reaction mixture was concentrated and to the residue was added dry benzene (127 mL). After 80 °C for 2 h, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (70 g, 10:1 CHCl<sub>3</sub>-acetone) to afford **125** (1.01 g, 100%) as pale yellow solids; *R<sub>f</sub>* = 0.43 (10:1 CHCl<sub>3</sub>-acetone); mp 238–250 °C (not recrystallized); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3337, 2939, 1810, 1700, 1670, 1608, 1459, 1379, 1257, 1162, 1055; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C, solvent residual peak = 2.50) δ 1.19 (6H, br), 2.95 (3H, s), 3.06 (1H, d, *J* = 17.5 Hz), 3.13 (3H, s), 3.16 (1H, d, *J* = 17.5 Hz), 3.95 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 3.97 (3H, s), 4.81 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 4.85 (1H, sept, *J* = 6.1 Hz), 5.19 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.14 (1H, br), 7.62 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 8.10 (1H, s), 14.24 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C) δ 21.50, 34.27, 37.06, 51.96, 52.10, 55.48, 67.79, 70.92, 81.57, 90.57, 108.57, 109.20, 111.49, 117.61, 118.67, 120.62, 129.02, 140.87, 140.96, 155.32, 161.38, 164.43, 171.09, 189.58, 192.41; LRMS (FAB) *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 529.7; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>11</sub> 530.1663 (M+H)<sup>+</sup>, found 530.1662.

**(±)-(3a*S*,5a*S*,13a*R*)-11-(((Isopropoxycarbonyl)(methyl)amino)methyl)-3a,9-dimethoxy-2,6,13-trioxo-3,3a,5,5a,6,13-hexahydro-2*H*-anthra[2,3-*c*]furo[3,2-*b*]furan-5a,12-diyl diacetate (**144**).**



To a stirred solution of **125** (40.5 mg, 0.0765 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.50 mL) were added at 0 °C pyridine (0.0617 mL, 0.756 mmol) and AcCl (0.0437 mL, 0.612 mmol). After 2 h at rt, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2.0 g, 20:1 CHCl<sub>3</sub>-EtOAc) to afford **144** (44.6 mg, 95%) as pale yellow solids; *R<sub>f</sub>* = 0.35 (10:1 CHCl<sub>3</sub>-EtOAc); mp 114–118 °C (decomp.); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3441, 2939, 1812, 1781, 1749, 1698, 1615, 1422, 1245, 1166, 1055; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C, solvent residual peak = 2.50) δ 1.18 (6H, br), 2.15 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.01 (1H, d, *J* = 17.8 Hz), 3.10 (3H, s), 3.20 (1H, d, *J* = 17.8 Hz), 3.98 (3H, s), 4.28 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.60 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.83 (1H, sept, *J* = 6.1 Hz), 4.90 (1H, br d, *J* = 17.5 Hz), 5.04 (1H, br d, *J* = 17.5 Hz), 7.04 (1H, br), 7.74 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 8.58 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C) δ 18.78, 20.97, 21.45, 34.27, 35.79, 51.10, 52.18, 55.53, 67.95, 73.02, 84.98, 90.26, 107.90, 114.51, 118.06, 120.21, 123.46, 127.00, 128.20, 137.63, 139.51, 147.83, 155.26, 159.85, 168.38, 170.13, 170.27, 185.02, 188.60; LRMS (EI) *m/z* (M)<sup>+</sup> 613.1; HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>13</sub> 613.1795 (M)<sup>+</sup>, found 613.1803.

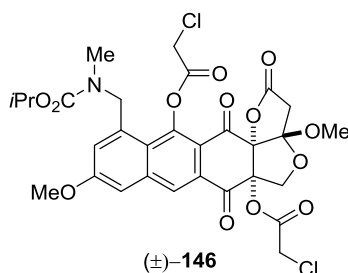
**(±)-(9a*S*,11a*S*,14a*R*)-6,11a-Dimethoxy-3-methyl-2,9,13,15-tetraoxo-3,4,9,9a,10,11a,12,15-octahydro-2*H*,13*H*-furo[2',3'-4',5']furo[3',4'-6,7]anthra[1,9-ef][1,3]oxazepin-9a-yl acetate (145).**



To a stirred solution of **144** (42.2 mg, 0.0688 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.30 mL) were added at 0 °C P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (97.6 mg, 0.688 mmol). After 1 h at rt, the mixture was diluted with CHCl<sub>3</sub> and filtered through celite. After concentration, the crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (2.0 g, 5:1 CHCl<sub>3</sub>–acetone) to afford **145** (25.0 mg, 71%) as pale yellow solids; *R<sub>f</sub>* = 0.58 (2:1 CHCl<sub>3</sub>–acetone); mp 291–295 °C (decomp.); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3570, 2918,

1807, 1731, 1709, 1617, 1424, 1245, 1171, 1046; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C, solvent residual peak = 2.50) δ 2.16 (3H, s), 2.98 (1H, d, *J* = 17.7 Hz), 3.04 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.21 (1H, d, *J* = 17.7 Hz), 3.97 (3H, s), 4.21 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 4.57 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 4.61 (1H, br d, *J* = 15.6 Hz), 5.04 (1H, br d, *J* = 15.6 Hz), 7.43 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.69 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 8.38 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C) δ 18.87, 35.23, 35.89, 51.68, 52.28, 55.60, 73.03, 85.70, 90.49, 108.25, 114.37, 118.74, 121.19, 122.90, 124.20, 128.73, 135.34, 138.33, 148.81, 152.09, 159.27, 170.04, 170.16, 183.54, 188.58; LRMS (EI) *m/z* (M)<sup>+</sup> 511.1; HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>11</sub> 511.1115 (M)<sup>+</sup>, found 511.1119.

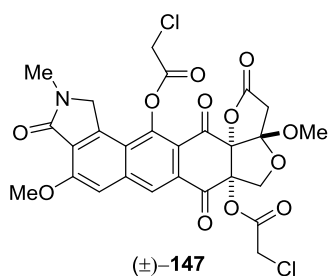
**(±)-(3a*S*,5a*S*,13a*R*)-11-(((Isopropoxycarbonyl)(methyl)amino)methyl)-3a,9-dimethoxy-2,6,13-trioxo-3,3a,5,5a,6,13-hexahydro-2*H*-anthra[2,3-*c*]furo[3,2-*b*]furan-5a,12-diyl bis(2-chloroacetate) (146).**



To a stirred solution of **125** (1.01 g, 1.91 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (69.0 mL) were added at 0 °C pyridine (1.54 mL, 19.1 mmol) and ClCH<sub>2</sub>COCl (1.22 mL, 15.3 mmol). After 2 h at rt, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (50 g, 20:1 CHCl<sub>3</sub>–EtOAc) to afford **146** (1.29 g, 99%) as pale

yellow solids; *R<sub>f</sub>* = 0.35 (10:1 CHCl<sub>3</sub>–EtOAc); mp 125–132 °C (decomp.); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 2944, 1813, 1697, 1614, 1422, 1246, 1167, 1111, 1055; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C, solvent residual peak = 2.50) δ 1.17 (6H, br), 2.95 (3H, s), 3.06 (1H, d, *J* = 17.8 Hz), 3.11 (3H, s), 3.24 (1H, d, *J* = 17.8 Hz), 3.99 (3H, s), 4.36 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 4.54 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 4.59 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 4.65 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 4.83 (1H, sept, *J* = 6.1 Hz), 4.88 (1H, br d, *J* = 17.5 Hz), 4.89 (1H, d, *J* = 16.1 Hz), 4.99 (1H, d, *J* = 16.1 Hz), 5.02 (1H, br d, *J* = 17.5 Hz), 7.08 (1H, br), 7.80 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 8.65 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C) δ 21.45, 34.32, 35.63, 39.50 (overlapping with (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO), 41.18, 51.29, 52.33, 55.61, 67.95, 73.10, 86.02, 90.03, 108.07, 114.68, 117.53, 120.64, 123.07, 127.79, 127.86, 137.74, 139.74, 147.16, 155.25, 160.13, 165.64, 167.39, 169.84, 185.15, 187.74; LRMS (EI) *m/z* (M)<sup>+</sup> 681.1; HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub> 681.1016 (M)<sup>+</sup>, found 681.0999.

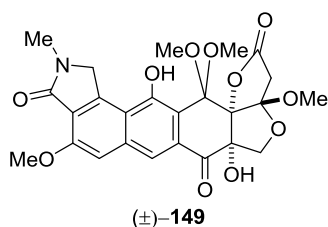
**(±)-(3a*S*,5a*S*,14a*R*)-3a,9-Dimethoxy-11-methyl-2,6,10,14-tetraoxo-3,3a,5,5a,6,10,11,12,14-nonahydro-2*H*,10*H*-furo[2'',3''-4',5']furo[3',4'-6,7]naphtho[2,3-*e*]isoindole-5a,13-diyl bis(2-chloroacetate) (**147**).**



To a stirred solution of **146** (83.4 mg, 0.122 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.07 mL) was added at 0 °C P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (173 mg, 1.22 mmol). After 2 h at rt, the mixture was diluted with CHCl<sub>3</sub> and filtered through celite. After concentration, the crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (4.0 g, 5:1 CHCl<sub>3</sub>-acetone) to afford **147** (57.0 mg, 75%) as pale yellow solids; *R<sub>f</sub>* = 0.58 (2:1 CHCl<sub>3</sub>-acetone); mp 250–258 °C (decomp.); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 2948, 1814, 1699, 1607, 1428, 1250, 1173, 1102, 1056; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO,

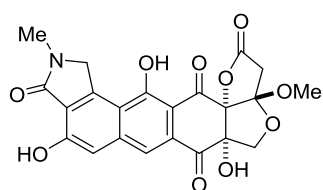
0.707 mM, 80 °C, solvent residual peak = 2.50) δ 3.04 (1H, d, *J* = 17.8 Hz), 3.11 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.26 (1H, d, *J* = 17.8 Hz), 4.06 (3H, s), 4.40 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 4.56 (1H, d, *J* = 15.5 Hz), 4.60 (1H, d, *J* = 15.5 Hz), 4.66 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 4.79 (1H, br d, *J* = 18.7 Hz), 4.93 (1H, br d, *J* = 18.7 Hz), 4.95 (1H, d, *J* = 16.3 Hz), 5.04 (1H, br d, *J* = 16.3 Hz), 7.94 (1H, s), 8.73 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 14.5 mM) δ 29.17, 36.18, 39.56, 41.25, 52.55, 52.95, 56.38, 74.06, 86.35, 89.78, 108.20, 115.30, 117.55, 120.07, 126.16, 127.61, 129.49, 139.49, 142.22, 147.75, 157.95, 164.92, 165.11, 168.60, 169.69, 186.66, 188.47; LRMS (FAB) *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 621.7; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub> 622.0519 (M+H)<sup>+</sup>, found 622.0548.

**(±)-(3a*S*,5a*S*,14a*S*)-5a,13-Dihydroxy-3a,9,14,14-tetramethoxy-11-methyl-3,3a,5,5a,6,10,11,12,14-nonahydro-2*H*,10*H*-furo[2'',3''-4',5']furo[3',4'-6,7]naphtho[2,3-*e*]isoindole-2,6,10-trione (**149**).**



To a stirred solution of **147** (46.4 mg, 0.0746 mmol) in a mixture of 3:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (4.97 mL) was added at 0 °C Et<sub>3</sub>N (41.4 mL, 0.298 mmol). After 4 h at 40 °C, CSA (69.2 mg, 0.298 mmol) was added at rt and the mixture was stirred at rt. After 15 min, H<sub>2</sub>O was added and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The

residual yellow solids **149** were used for the next step without purification. For analytical sample, the residue was purified by column chromatography on silica gel (2.5 g, 5:1 CHCl<sub>3</sub>-2,2,2-trifluoroethanol); pale yellow solids; *R<sub>f</sub>* = 0.45 (5:1 CHCl<sub>3</sub>-2,2,2-trifluoroethanol); mp 235–239 °C (decomp.); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3277, 2925, 1801, 1687, 1588, 1401, 1255, 1236, 1170, 1068; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.93 (3H, s), 2.95 (1H, d, *J* = 17.7 Hz), 3.09 (1H, d, *J* = 17.7 Hz), 3.11 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.71 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 3.74 (1H, br s), 3.81 (3H, s), 3.93 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 4.06 (3H, s), 4.90 (1H, d, *J* = 20.2 Hz), 4.93 (1H, d, *J* = 20.2 Hz), 7.18 (1H, s), 7.74 (1H, s), 10.11 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29.26, 37.90, 50.58, 51.97, 52.46, 54.00, 55.96, 76.92, 84.69, 95.82, 103.00, 106.93, 110.90, 112.06, 117.58, 118.46, 123.48, 130.50, 137.58, 143.06, 154.47, 156.36, 166.51, 170.22, 195.93; LRMS (FAB) *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 515.9; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>11</sub> 516.1506 (M+H)<sup>+</sup>, found 516.1506.

**(±)-Lactonamycinone (3).**


(±)-Lactonamycinone (3)

A freshly prepared 0.4 M Et<sub>2</sub>O solution of MgI<sub>2</sub> (1.87 mL, 0.746 mmol), [a supernatant generated by adding magnesium turnings (0.0480 g, 1.97 mmol) to a solution of I<sub>2</sub> (0.254g, 1.00 mmol) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (5 mL) at rt and stirring until colorless (~2 h)], was added to a solution of the crude **149** in benzene (7.46 mL), and the resulting mixture was stirred at 80 °C. After 1 d, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure.

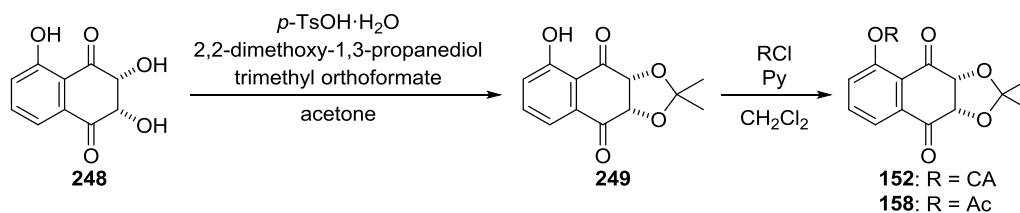
The residue was purified by column chromatography on silica gel (2.0 g, 5:1 CHCl<sub>3</sub>-2,2,2-trifluoroethanol) to afford (±)-**3** (18.9 mg, 56%) as pale yellow solids; *R<sub>f</sub>* = 0.22 (tailing) (10:1 CHCl<sub>3</sub>-2,2,2-trifluoroethanol); mp > 300 °C; UV (THF) λ<sub>max</sub> nm (log ε) 211 (3.89, sh), 227 (4.01), 241 (4.04, sh), 256 (4.07), 295 (4.31), 387 (3.83), 406 (3.88); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3448, 2925, 1800, 1666, 1636, 1448, 1429, 1353, 1247, 1184, 1049; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, [D<sub>8</sub>]THF, solvent residual peak = 3.58) δ 2.97 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 3.05 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 3.15 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.93 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.94 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.99 (1H, d, *J* = 20.2 Hz), 5.04 (1H, d, *J* = 20.2 Hz), 6.31 (1H, s), 7.40 (1H, s), 8.08 (1H, s), 9.74 (1H, br s), 13.82 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, [D<sub>8</sub>]THF, solvent residual peak = 67.57) δ 28.89, 38.36, 52.85, 55.61, 72.68, 83.79, 91.86, 110.79, 113.00, 113.21, 117.41, 121.65, 122.10, 132.21, 142.99, 144.42, 158.81, 164.85, 169.41, 171.48, 190.37, 194.65; LRMS (FAB) *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 456.0; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>10</sub> 456.0930 (M+H)<sup>+</sup>, found 456.0904.

**Lactonamycinone (3) from Natural Lactonamycin (1).**

To a stirred solution of natural lactonamycin (**1**, 3.3 mg, 0.00579 mmol) in THF (0.482 mL) was added at 0 °C 1.0 M aqueous HCl solution (0.193 mL). After 4 d at rt, the reaction mixture was concentrated. To the residue was added water and this was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residual pale yellow solids, lactonamycinone (**3**), were of high purity without involving any additional purification; *R<sub>f</sub>* = 0.22 (tailing) (10:1 CHCl<sub>3</sub>-2,2,2-trifluoroethanol); mp > 300 °C; [α]<sub>D</sub><sup>28.0</sup> 145 (*c* 0.20, THF); UV (THF) λ<sub>max</sub> nm (log ε) 212 (3.93, sh), 228 (4.01), 241 (4.00, sh), 256 (4.03), 296 (4.29), 387 (3.78), 406 (3.83); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3444, 2925, 1808, 1673, 1632, 1452, 1426, 1357, 1253, 1185, 1052; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, [D<sub>8</sub>]THF, solvent residual peak = 3.58) δ 2.97 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 3.05 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 3.15 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.93 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.94 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.99 (1H, d, *J* = 20.2 Hz), 5.04 (1H, d, *J* = 20.2 Hz), 6.31 (1H, s), 7.40 (1H, s), 8.08 (1H, s), 9.74 (1H, s), 13.82 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, [D<sub>8</sub>]THF, solvent residual peak = 67.57) δ 28.89, 38.37, 52.85, 55.61, 72.68, 83.79, 91.87, 110.79, 113.01, 113.20, 117.41, 121.65, 122.10, 132.20, 142.99, 144.41, 158.81, 164.84, 169.41, 171.49, 190.36, 194.66; LRMS (FAB) *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 456.0; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>10</sub> 456.0930 (M+H)<sup>+</sup>, found 456.0915.



**Synthesis of (±)-(3*aR*,9*aS*)-2,2-dimethyl-4,9-dioxo-3*a*,4,9,9*a*-tetrahydronaphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl 2-chloroacetate (**152**) and (±)-(3*aR*,9*aS*)-2,2-dimethyl-4,9-dioxo-3*a*,4,9,9*a*-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]-[1,3]dioxol-5-yl acetate (**158**).**



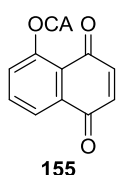
To a mixture of (±)-(2*S*,3*R*)-2,3,5-trihydroxy-2,3-dihydronaphthalene-1,4-dione (**248**)<sup>82</sup> (37.0 mg, 0.178 mmol), 2,2-dimethoxy-1,3-propanediol (0.872 mL, 7.12 mmol), and trimethyl orthoformate (0.389 mL, 3.56 mmol) in acetone (11.8 mL) was added at rt *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (20.4 mg, 0.107 mmol). After 16 h at rt, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (4.4 g, 10:1 benzene–EtOAc) to afford (±)-9(3*aR*,9*aS*)-5-hydroxy-2,2-dimethyl-3*a*,9*a*-dihydronaphtho[2,3-*d*]-[1,3]dioxole-4,9-dione (**249**) (15.4 mg, 35%) as a yellow syrup; *R*<sub>f</sub> = 0.57 (10:1 benzene–EtOAc); mp 94–106 °C (not recrystallized); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2993, 2935, 1697, 1651, 1453, 1366, 1255, 1228, 1074, 1026, 867, 790, 743; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (3H, s), 1.51 (3H, s), 4.84 (1H, d, *J* = 5.8 Hz), 4.87 (1H, d, *J* = 5.8 Hz), 7.34 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz), 7.66 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz), 7.74 (1H, dd, *J* = 8.3, 7.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.87, 27.26, 77.11, 77.35, 112.65, 116.19, 119.58, 124.69, 133.70, 138.13, 162.64, 191.36, 197.57; LRMS (EI) *m/z* (M)<sup>+</sup> 248.0; HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> 248.0685 (M)<sup>+</sup>, found 248.0688.

To a stirred solution of **249** (8.6 mg, 0.0346 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.15 mL) were added at 0 °C pyridine (0.0279 mL, 0.346 mmol) and ClCH<sub>2</sub>COCl (0.0220 mL, 0.277 mmol). After 20 min at rt, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, 4:1 hexane–EtOAc) to afford **152** (6.1 mg, 54%) as yellow solids; *R*<sub>f</sub> = 0.20 (3:1 hexane–EtOAc); mp 130 °C (decomp.); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1785, 1725, 1702, 1598, 1295, 1254, 1238, 1220, 1145, 1097; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (3H, s), 1.49 (3H, s), 4.45 (2H, s), 4.90 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 4.92 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 7.51 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz), 7.85 (1H, dd, *J* = 8.1, 8.0 Hz), 8.07 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.71, 26.93, 40.78, 77.00 (overlapping with CDCl<sub>3</sub>), 78.14, 112.76, 125.92, 126.32, 129.87, 135.76, 135.81, 148.88, 165.99, 190.60, 191.17; LRMS (EI) *m/z* (M)<sup>+</sup> 324.1; HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>6</sub> 324.0401 (M)<sup>+</sup>, found 324.0397.

To a stirred solution of **249** (8.7 mg, 0.0351 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.17 mL) were added at 0 °C pyridine (0.0279 mL, 0.351 mmol) and AcCl (0.0200 mL, 0.280 mmol). After 20 min at rt, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, 4:1 hexane–EtOAc) to afford **158** (6.1 mg, 60 %) as yellow solids; *R*<sub>f</sub> = 0.47 (1:1 hexane–EtOAc); mp 150 °C (decomp.); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1772, 1727, 1702, 1371, 1202,

1094, 1080, 882;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (3H, s), 1.50 (3H, s), 2.38 (3H, s), 4.92 (2H, s), 7.46 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz), 7.80 (1H, dd,  $J = 8.1, 8.0$  Hz), 8.02 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.91, 25.71, 26.89, 77.33, 78.17, 112.68, 125.62, 126.74, 130.03, 135.42, 135.66, 149.32, 169.39, 190.81, 191.33; LRMS (FAB)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  291.1; HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_6$  291.0869 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , found 291.0873.

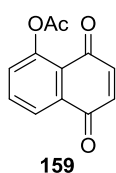
#### 5,8-Dioxo-5,8-dihydronaphthalen-1-yl 2-chloroacetate (**155**).



To a stirred solution of 5-hydroxynaphthalene-1,4-dione (70.0 mg, 0.402 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (13.4 mL) were added at 0 °C pyridine (0.323 mL, 4.02 mmol) and  $\text{ClCH}_2\text{COCl}$  (0.256 mL, 3.22 mmol). After 3 h at rt, saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added and the mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The extracts were washed with saturated aqueous  $\text{NaCl}$  solution, dried

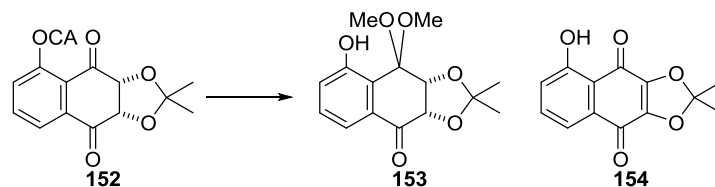
over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (5.0 g, 3:1 hexane–EtOAc) to afford **155** (82.0 mg, 81%) as brown solids;  $R_f = 0.40$  (3:1 hexane–EtOAc); mp 84 °C (decomp.); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2960, 1781, 1658, 1595, 1406, 1329, 1296, 1235, 1182, 1145, 864, 781;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.54 (2H, s), 6.87 (1H, d,  $J = 10.3$  Hz), 6.97 (1H, d,  $J = 10.3$  Hz), 7.45 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz), 7.81 (1H, dd,  $J = 8.1, 8.0$  Hz), 8.10 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  41.05, 122.77, 125.52, 129.30, 133.56, 135.10, 137.55, 139.75, 148.81, 165.94, 183.61, 183.87; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}$ ) $^+$  250.0; HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClO}_4$  250.0033 ( $\text{M}$ ) $^+$ , found 250.0033.

#### 5,8-Dioxo-5,8-dihydronaphthalen-1-yl acetate (**159**) (known)<sup>82</sup>.



**159** was prepared by known procedure: brown solids;  $R_f = 0.90$  (5:1 toluene–EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.43 (3H, s) 6.86 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz), 7.78 (1H, dd,  $J = 8.2, 8.0$  Hz), 8.06 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz).

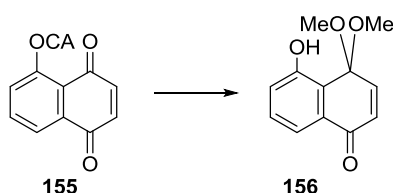
#### (±)-(3a*S*,9a*R*)-8-Hydroxy-9,9-dimethoxy-2,2-dimethyl-3a,4,9,9a-tetrahydronaphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-4-one (**153**) and 5-hydroxy-2,2-dimethylnaphtho[2,3-*d*][1,3]dioxole-4,9-dione (**154**) from **152**.



To a stirred solution of **152** (7.9 mg, 0.0243 mmol) in a mixture of 3:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –MeOH (1.62 mL) was added at 0 °C  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.0135 mL, 0.0972 mmol). After 15 min at rt, saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added and the mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The extracts were washed with saturated aqueous  $\text{NaCl}$  solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, 5:1 hexane–EtOAc) to afford **153** (2.4 mg, 44%) and **154** (2.1 mg, 46%). **153**: yellow solids;  $R_f = 0.41$  (3:1 hexane–EtOAc); mp 105 °C (decomp.); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3335, 1711, 1585, 1463, 1378, 1299, 1213, 1156, 1094, 1050, 1035;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.16 (3H, s), 1.40 (3H, s),

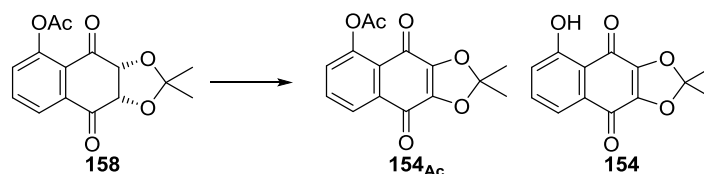
3.05 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.59 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz), 4.92 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz), 7.11 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz), 7.37 (1H, dd,  $J = 8.1, 7.5$  Hz), 7.41 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz), 9.26 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.54, 26.81, 48.86, 49.63, 74.52, 77.00 (overlapping with  $\text{CDCl}_3$ ), 103.22, 112.44, 119.81, 122.87, 130.91, 132.91, 157.67, 193.15; LRMS (FAB)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  295.0; HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_6$  295.1182 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , found 295.1185. **154**: red solids;  $R_f = 0.54$  (3:1 hexane–EtOAc); mp 116 °C (decomp.); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3446, 1668, 1645, 1614, 1457, 1305, 1283, 1220, 1191, 1071, 1035, 747;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.81 (6H, s), 7.22 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.2$  Hz), 7.54 (1H, dd,  $J = 8.6, 7.2$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J = 7.2, 1.2$  Hz), 11.73 (1H, s); LRMS (FAB)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  247.0; HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_5$  247.0606 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , found 247.0620.

### 5-Hydroxy-4,4-dimethoxynaphthalen-1-one (**156**) from **155**.



To a stirred solution of **155** (20.0 mg, 0.0798 mmol) in a mixture of 3:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –MeOH (5.33 mL) was added at 0 °C  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.0442 mL, 0.319 mmol). After 1.5 h at rt, saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added and the mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2.0 g, 10:1 toluene–EtOAc) to afford **156** (10.7 mg, 61%) as black solids;  $R_f = 0.47$  (5:1 toluene–EtOAc); mp 130 °C (decomp.); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3356, 1602, 1584, 1400, 1259, 1203, 1125, 1097, 922, 753;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.27 (6H, s), 6.64 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 6.78 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz), 7.42 (1H, dd,  $J = 8.4, 8.0$  Hz), 7.61 (1H, s), 7.67 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  51.81, 97.89, 118.75, 121.89, 122.00, 131.01, 132.57, 133.73, 142.54, 155.51, 183.46; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}$ ) $^+$  220.1; HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$  220.0736 ( $\text{M}$ ) $^+$ , found 220.0762.

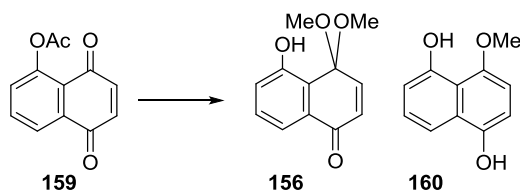
### 2,2-Dimethyl-4,9-dioxo-4,9-dihydronaphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl acetate (**154<sub>Ac</sub>**) and 5-hydroxy-2,2-dimethylnaphtho[2,3-d][1,3]dioxole-4,9-dione (**154**) from **158**.



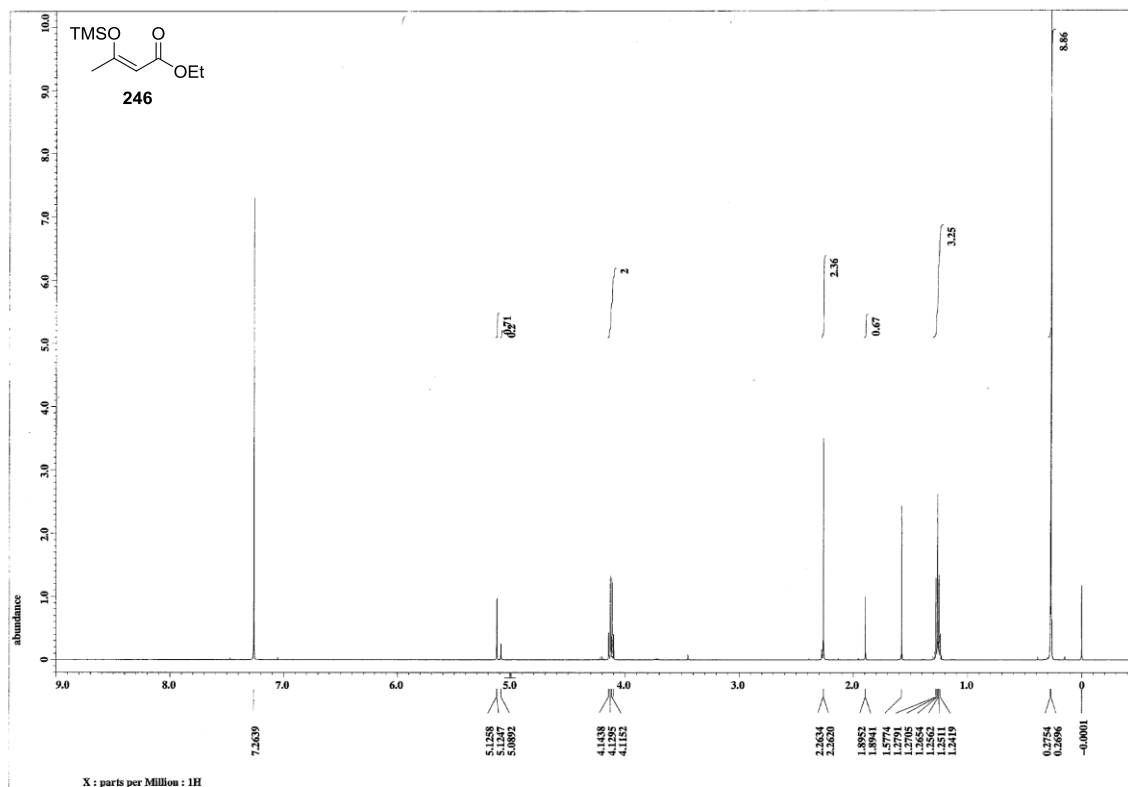
To a stirred solution of **158** (6.8 mg, 0.0276 mmol) in a mixture of 3:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –MeOH (1.84 mL) was added at 0 °C  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.0130 mg, 0.110 mmol). After 15 min at rt, saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added and the mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, 4:1 hexane–EtOAc) to afford **154<sub>Ac</sub>** (3.5 mg, 44%) and **154** (0.6 mg,

9%). **154<sub>Ac</sub>**: red solids;  $R_f = 0.36$  (3:1 hexane–EtOAc); mp 100 °C (decomp.); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1766, 1662, 1641, 1590, 1359, 1204, 1188, 1036;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.78 (6H, s), 2.43 (3H, s), 7.32 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.3$  Hz), 7.69 (1H, dd,  $J = 8.3, 7.7$  Hz), 8.02 (1H, dd,  $J = 7.7, 1.3$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.00, 25.77, 121.76, 123.80, 124.68, 130.11, 132.86, 134.72, 142.75, 144.18, 149.77, 169.50, 174.88; LRMS (FAB)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  289.0; HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_6$  289.0712 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , found 289.0721.

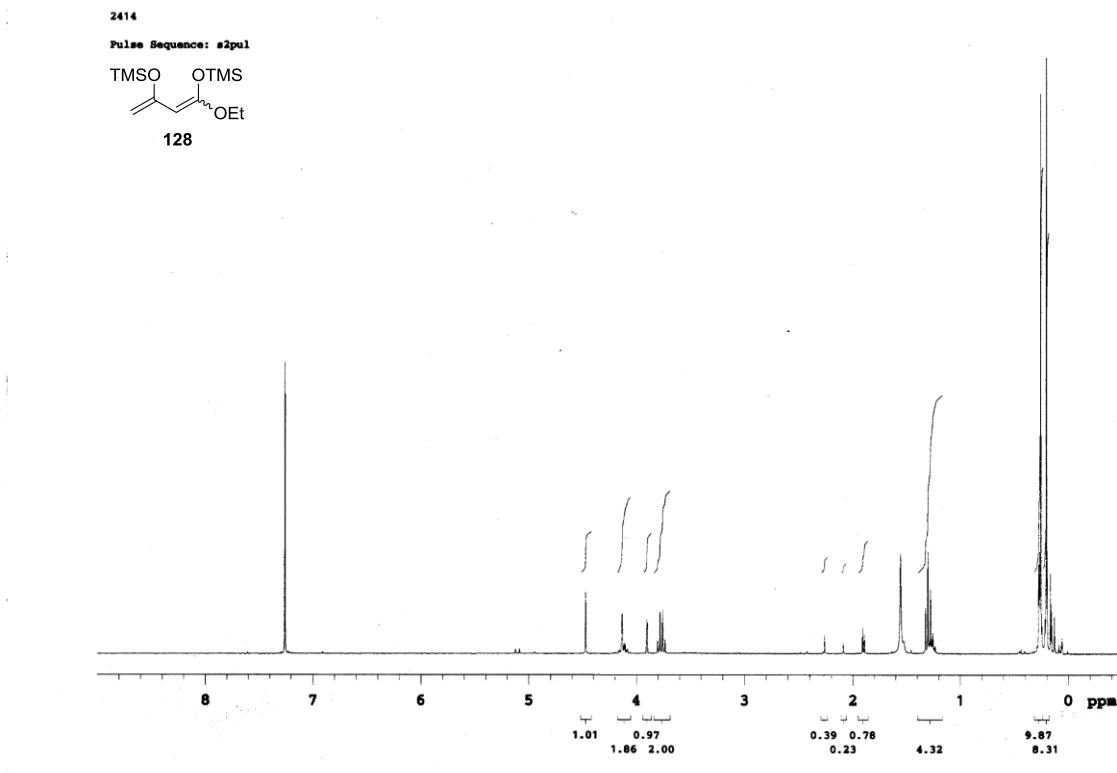
**5-Hydroxy-4,4-dimethoxynaphthalen-1-one (156) and 4-methoxynaphthalene-1,5-diol (160)** (known)<sup>140</sup> from **159**.



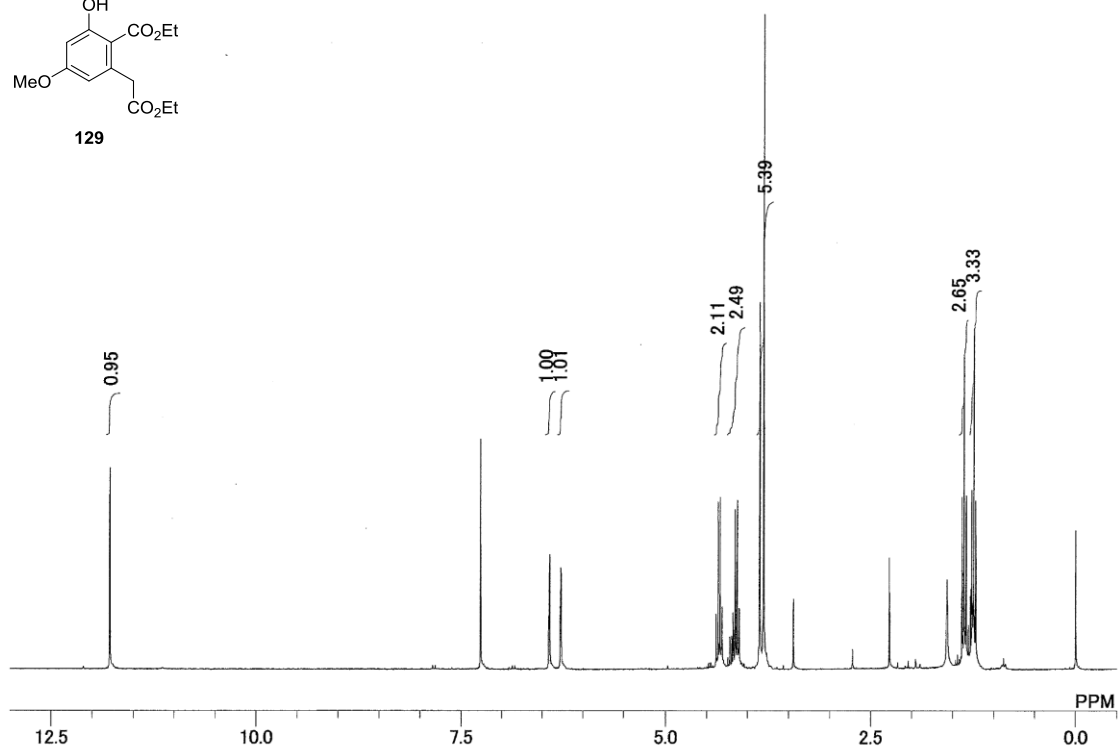
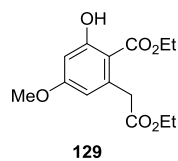
To a stirred solution of **159** (15.0 mg, 0.0694 mmol) in a mixture of 3:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –MeOH (4.63 mL) was added at 0 °C  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.0385 mL, 0.278 mmol). After 12 h at rt, saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added and the mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.5 g, 10:1 toluene–EtOAc) to afford **156** (5.2 mg, 34%) and **160** (2.0 mg, 12%). **160**: dark blue solids;  $R_f = 0.43$  (10:1 toluene–EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.02 (3H, s), 5.00 (1H, br s), 6.62 (1H, d  $J = 8.8$  Hz), 6.70 (1H, d  $J = 8.8$  Hz), 6.93 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.2$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $J = 8.8, 8.2$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.2$  Hz), 9.49 (1H, s).



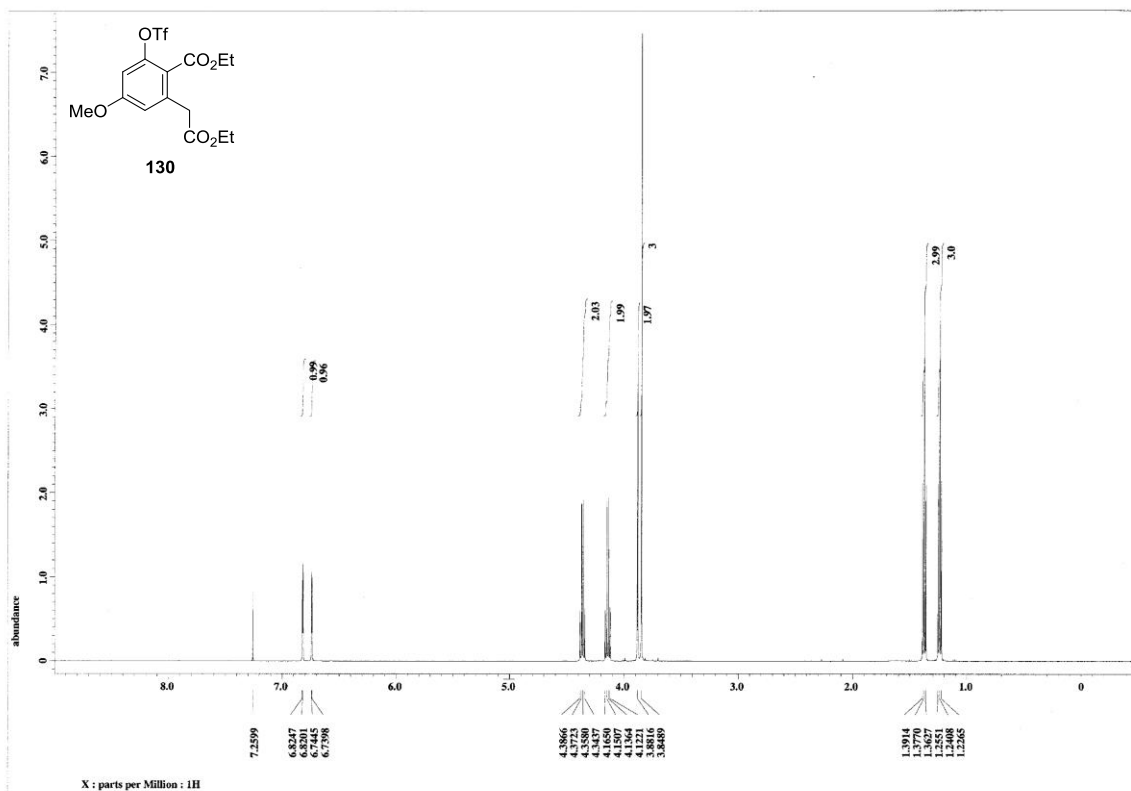
<sup>1</sup>H NMR spectrum of 246 (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



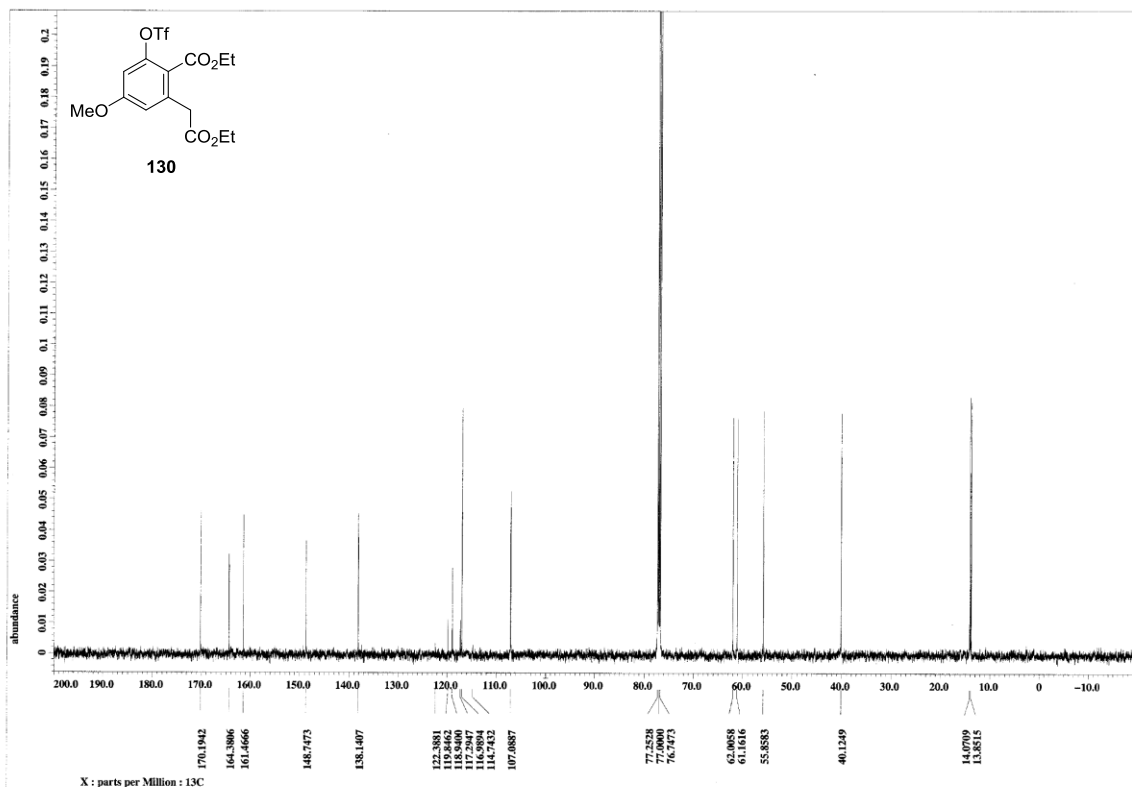
<sup>1</sup>H NMR spectrum of 128 (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



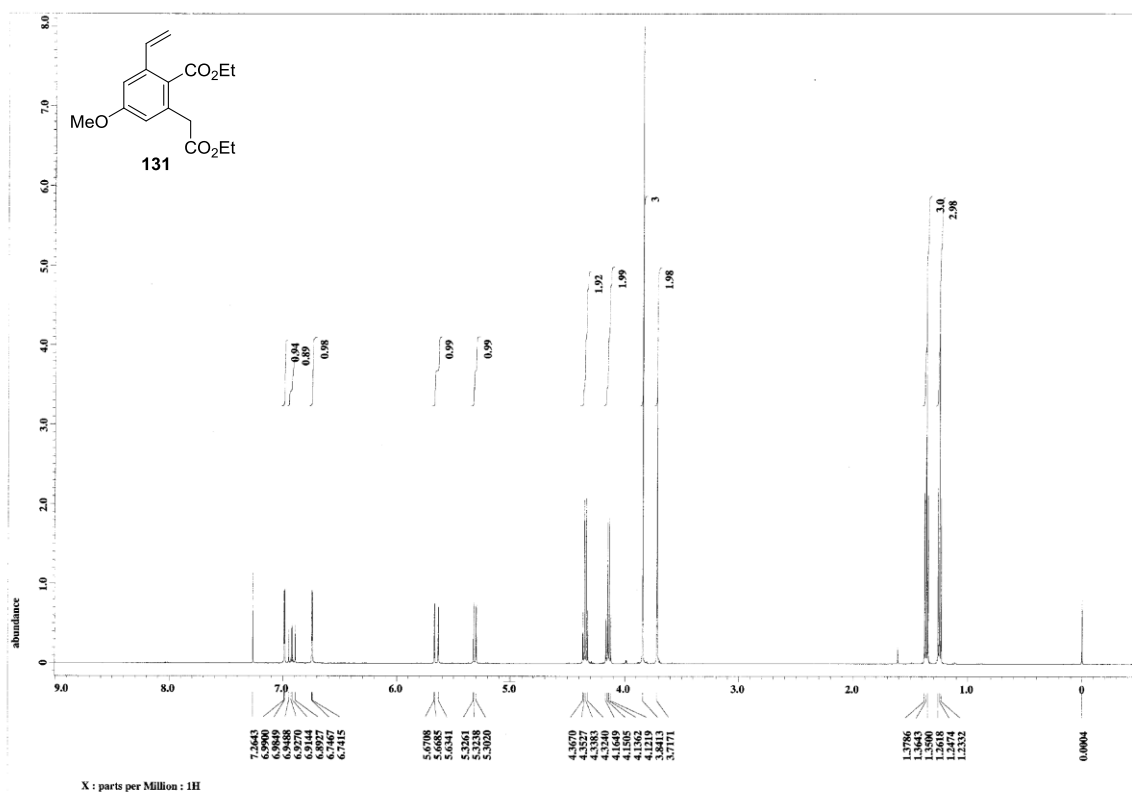
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **129** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



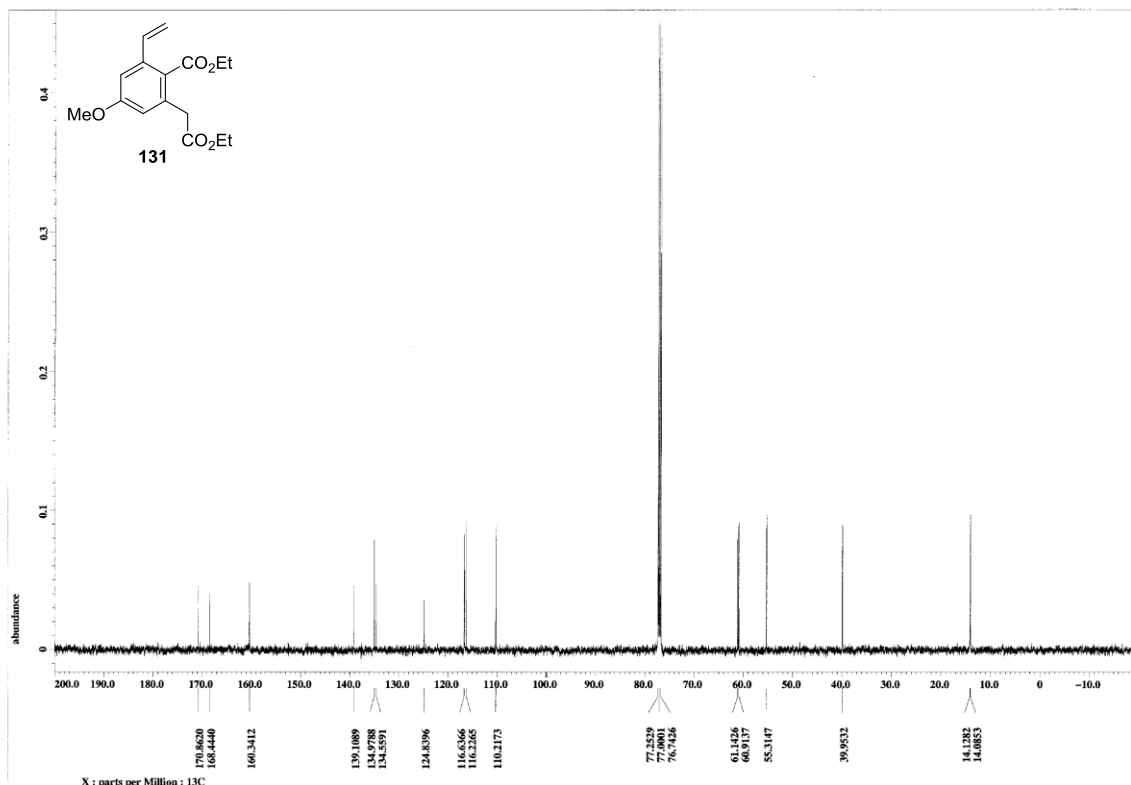
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **130** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



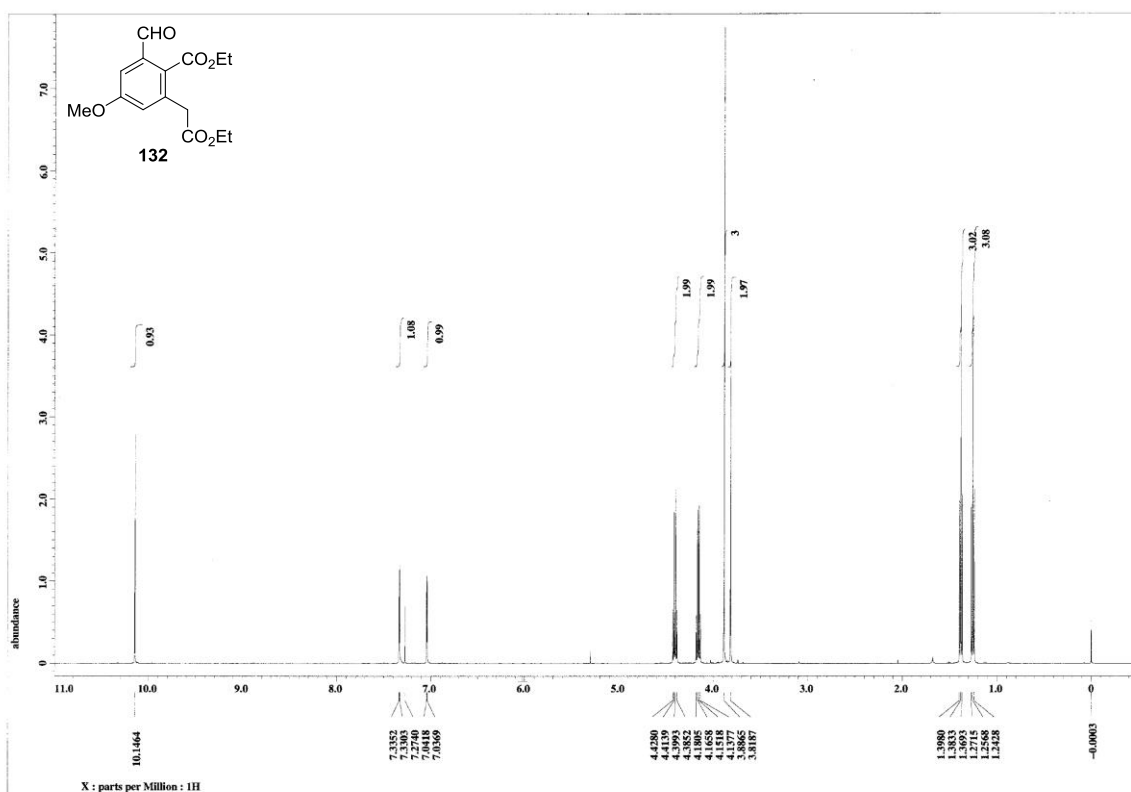
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **130** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^1\text{H}$  NMR spectrum of **131** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

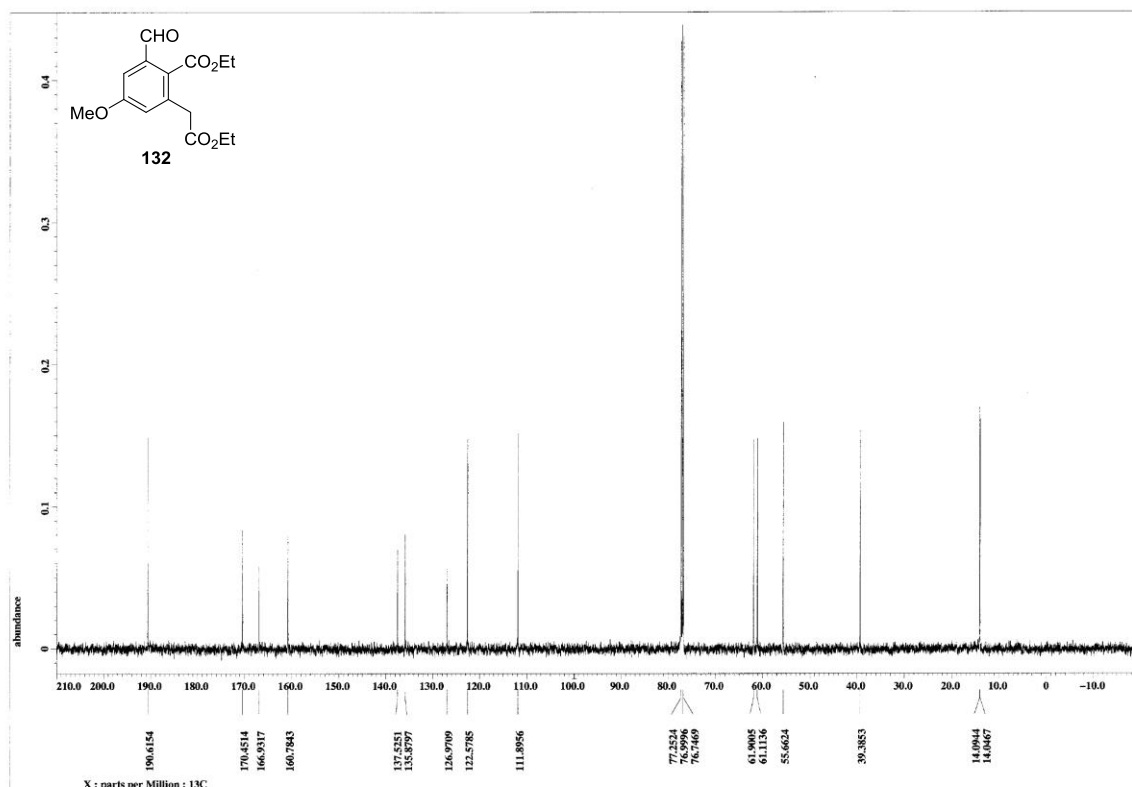


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **131** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

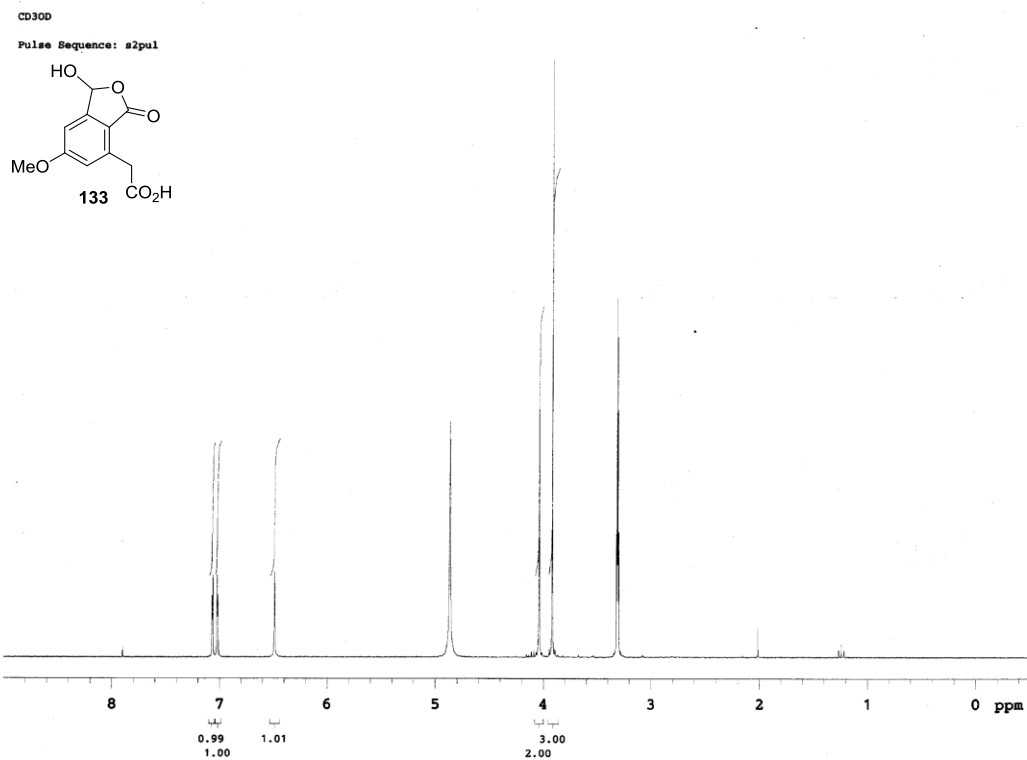


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **132** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

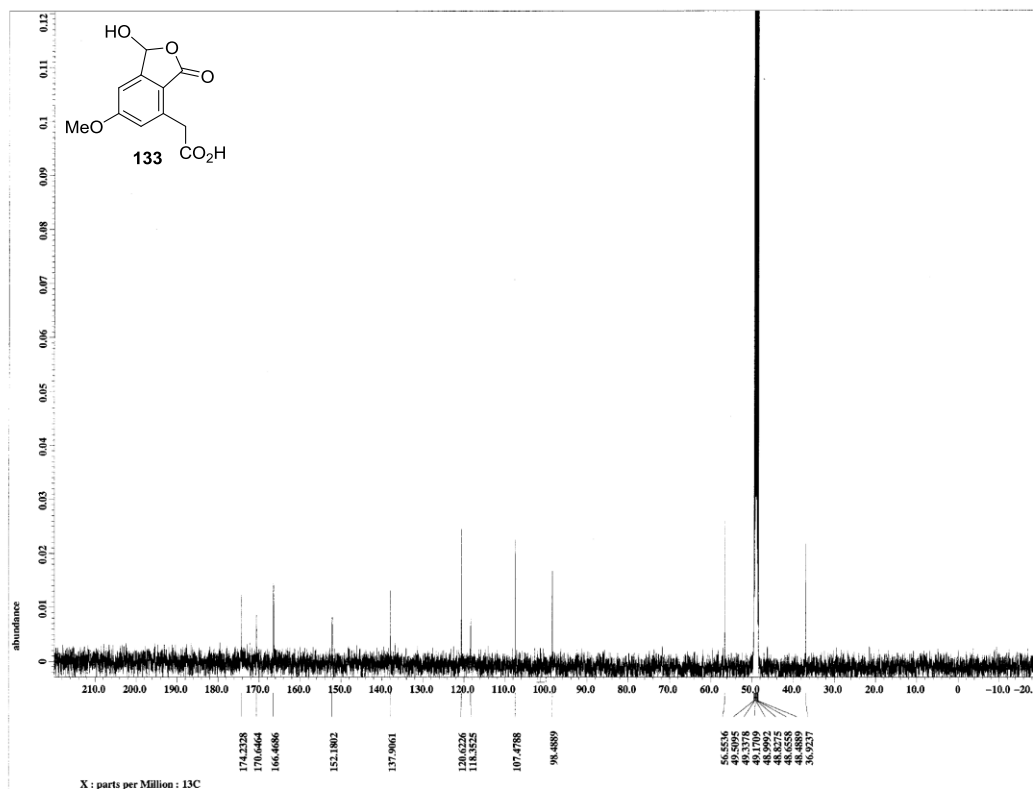




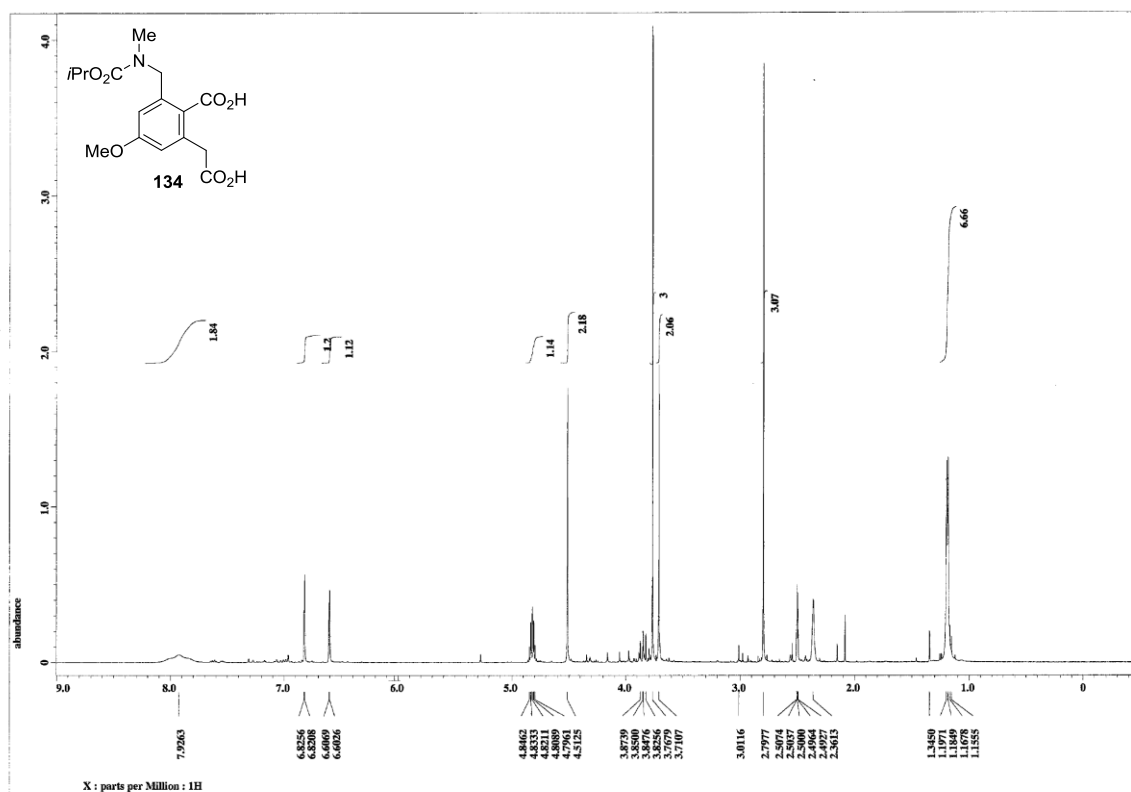
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **132** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



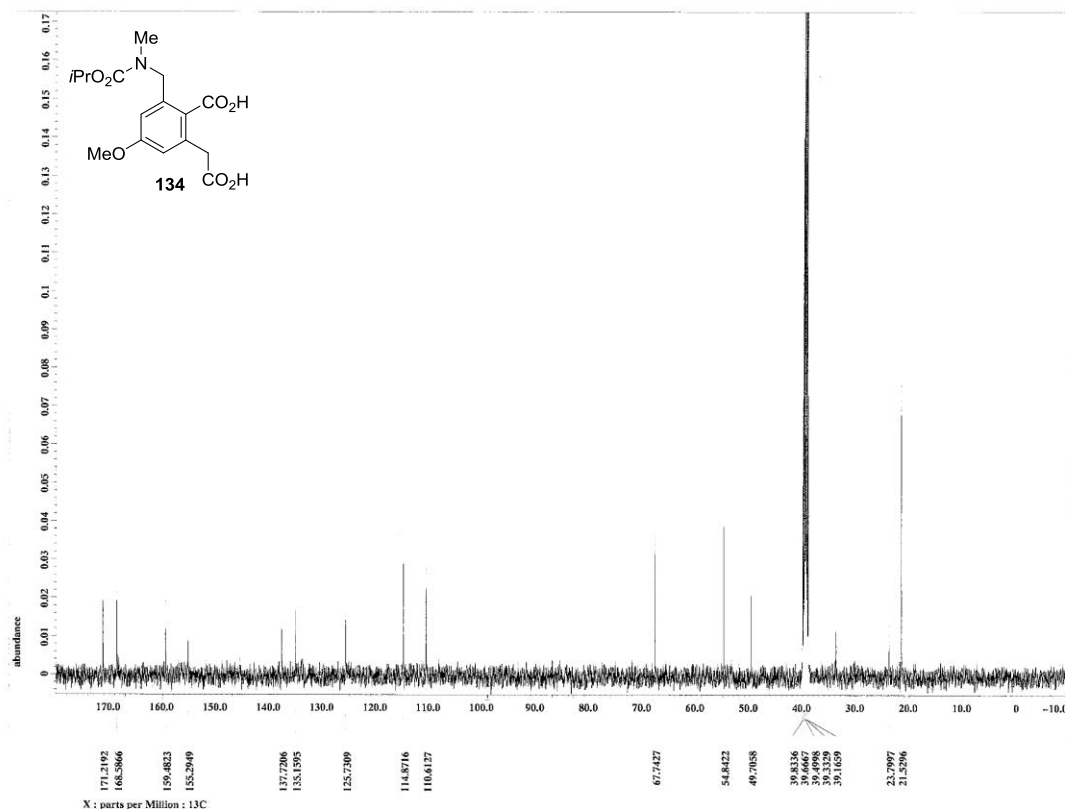
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **133** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)



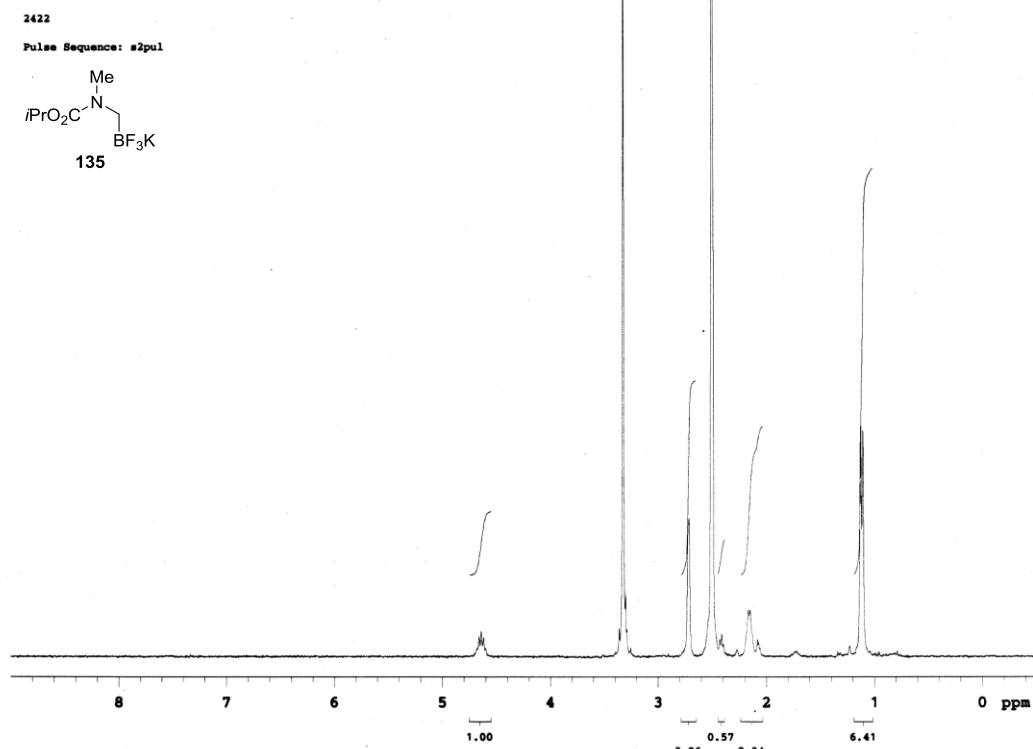
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **133** (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )



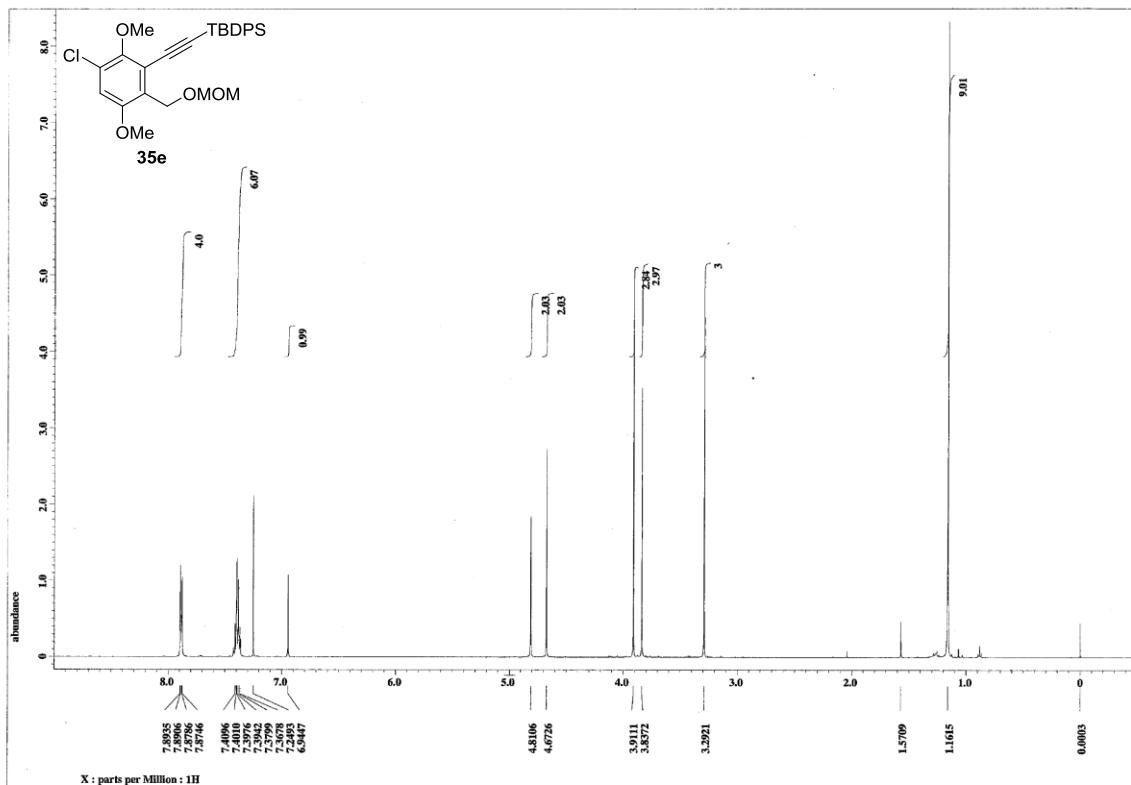
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **134** (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $80^\circ\text{C}$ )



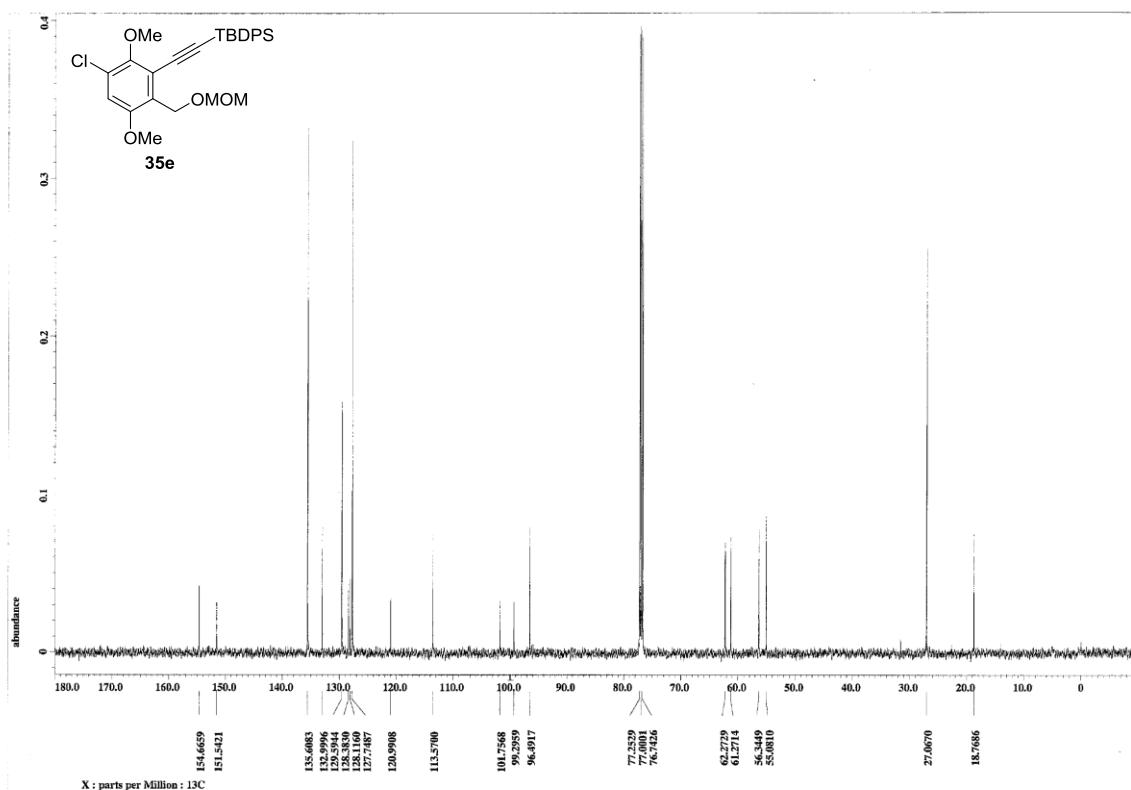
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **134** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



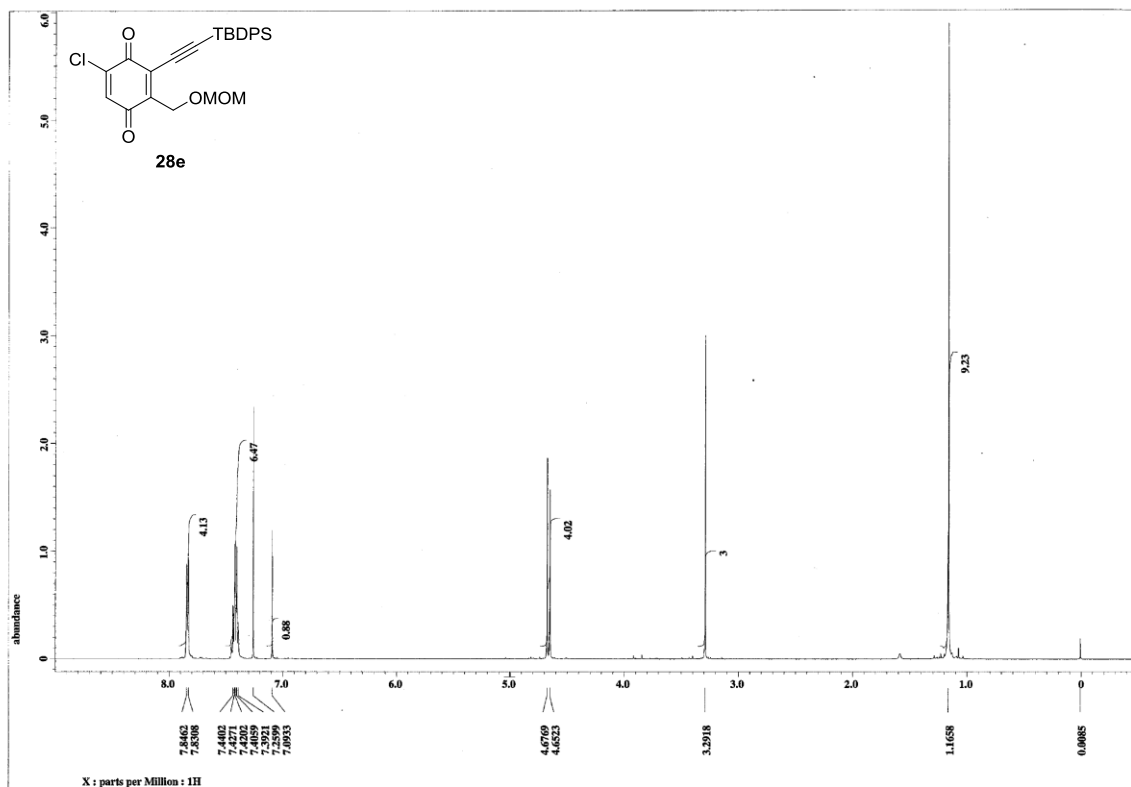
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **135** (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)



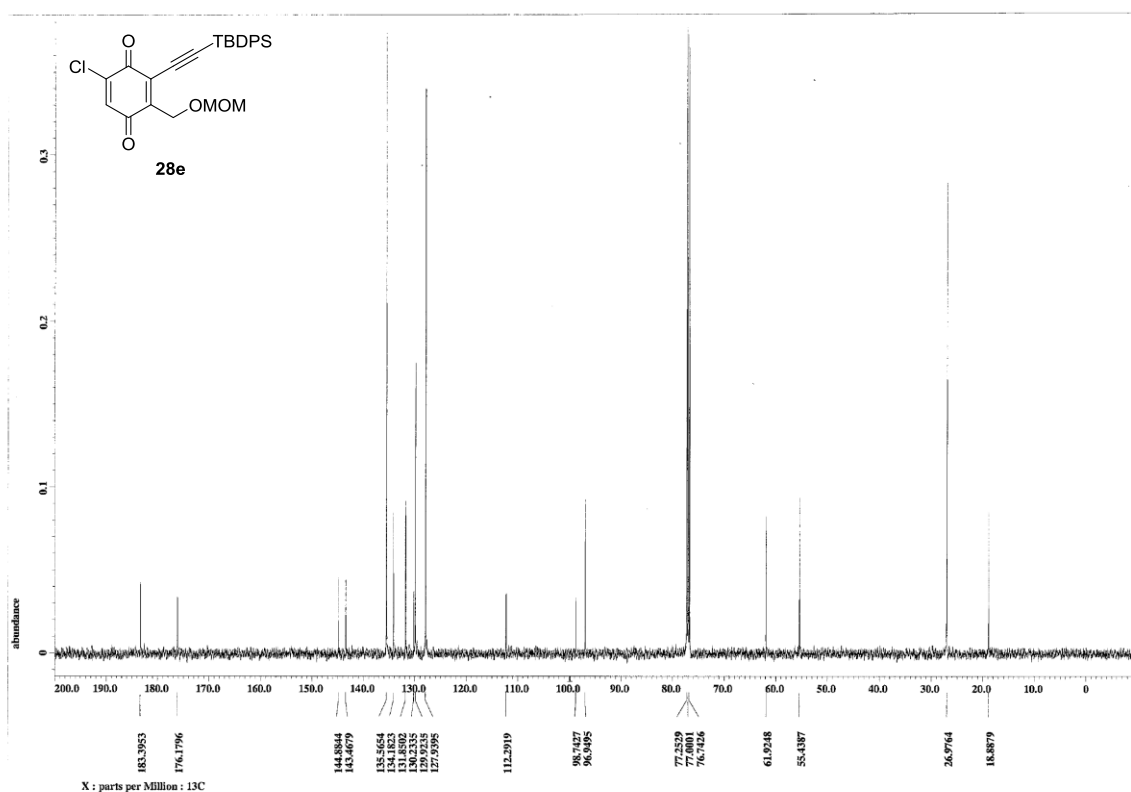
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **35e** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



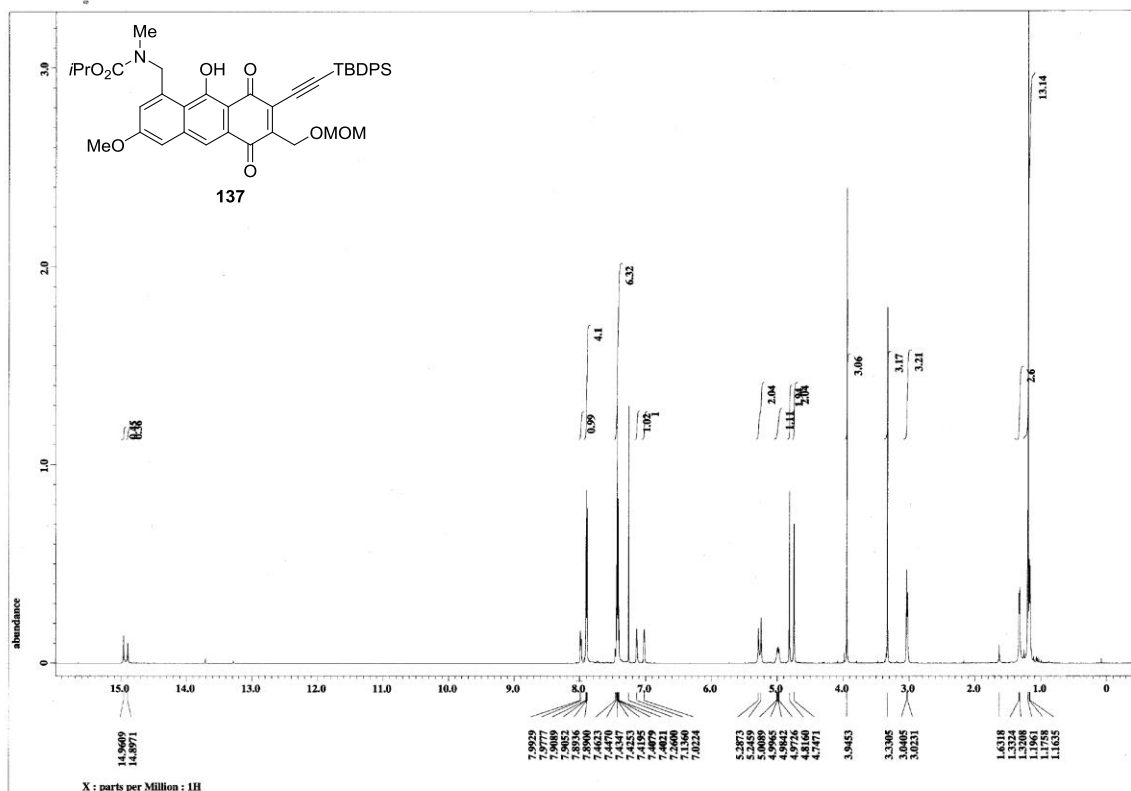
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **35e** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



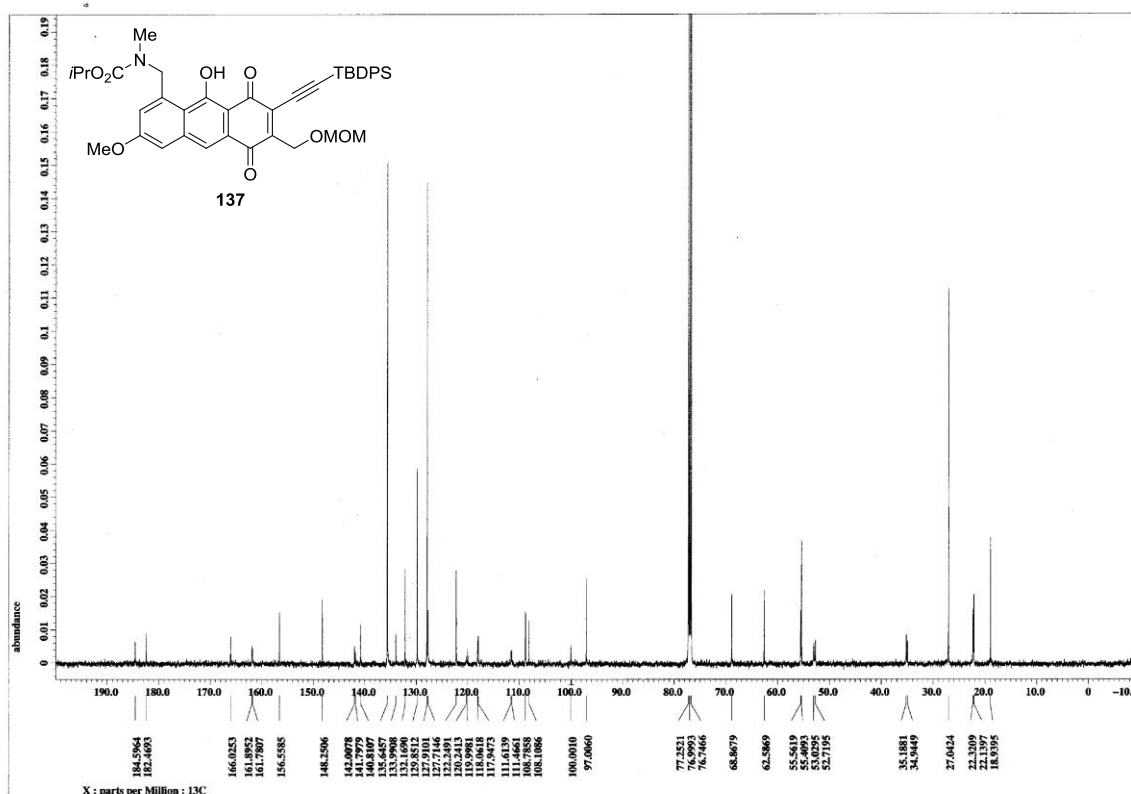
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **28e** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



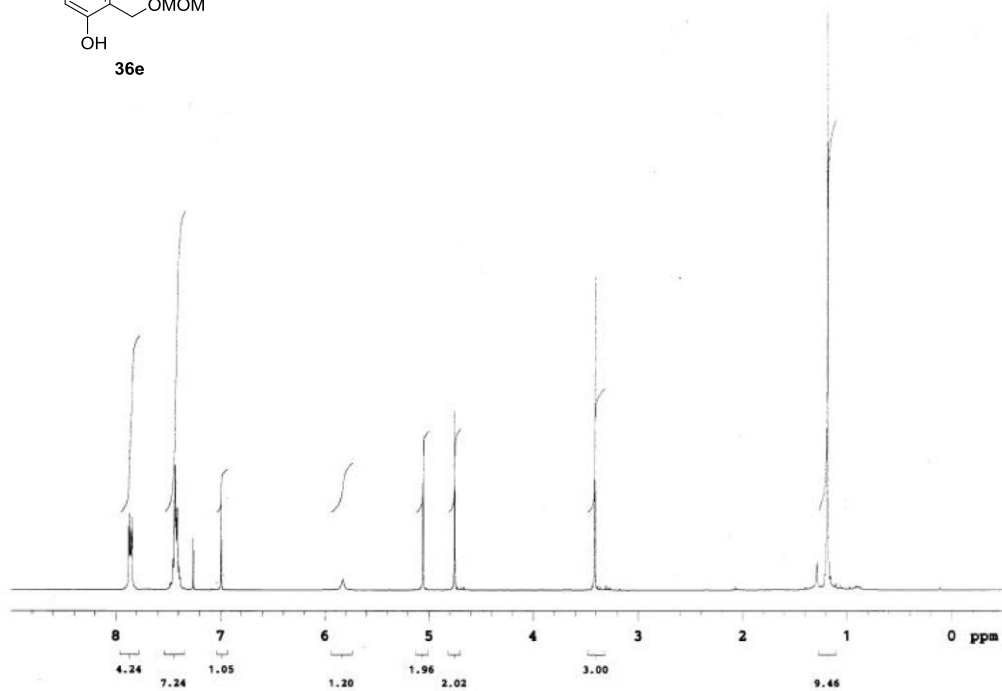
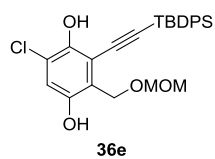
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **28e** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>1</sup>H NMR spectrum of **137** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

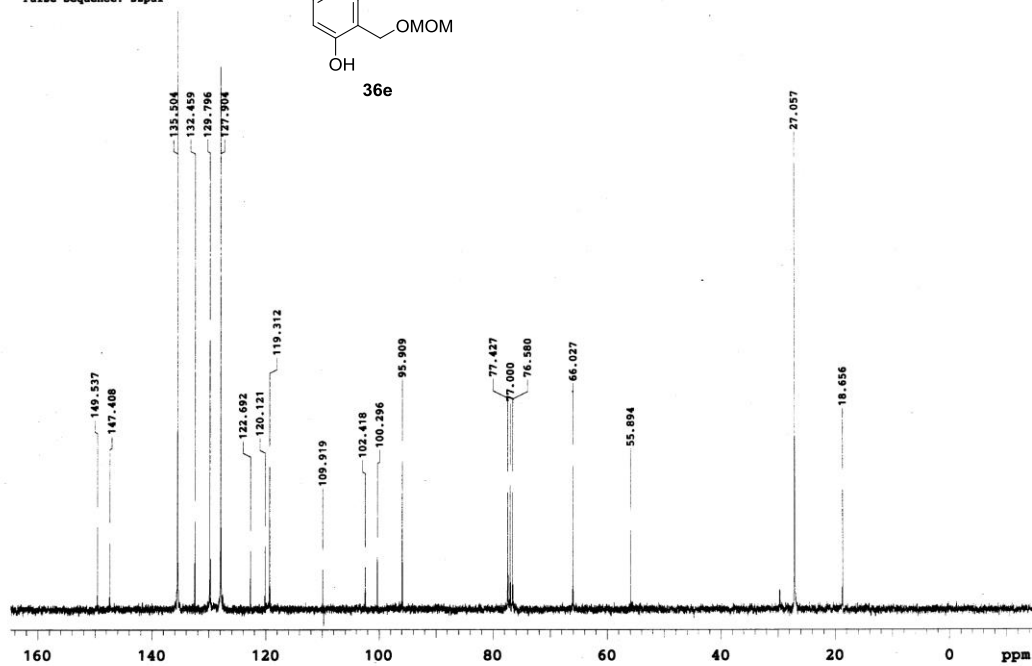
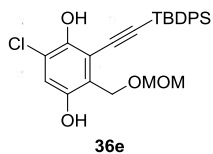


<sup>13</sup>C NMR spectrum of **137** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

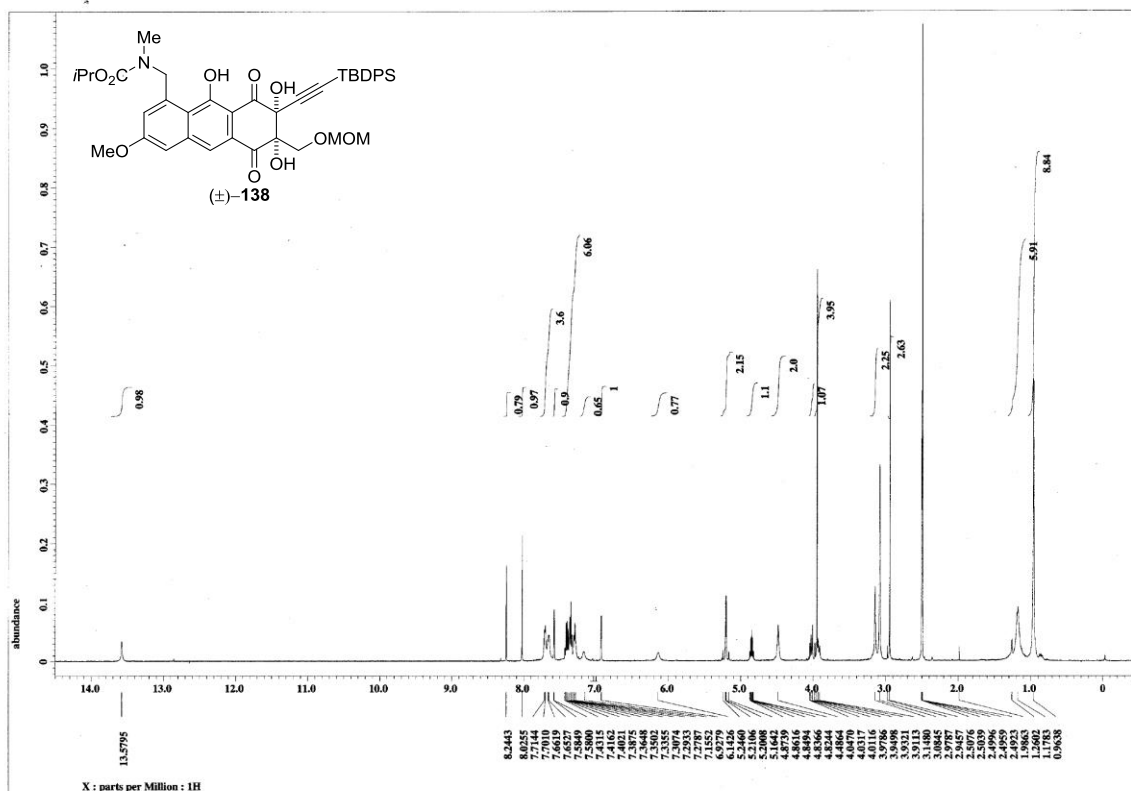


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **36e** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

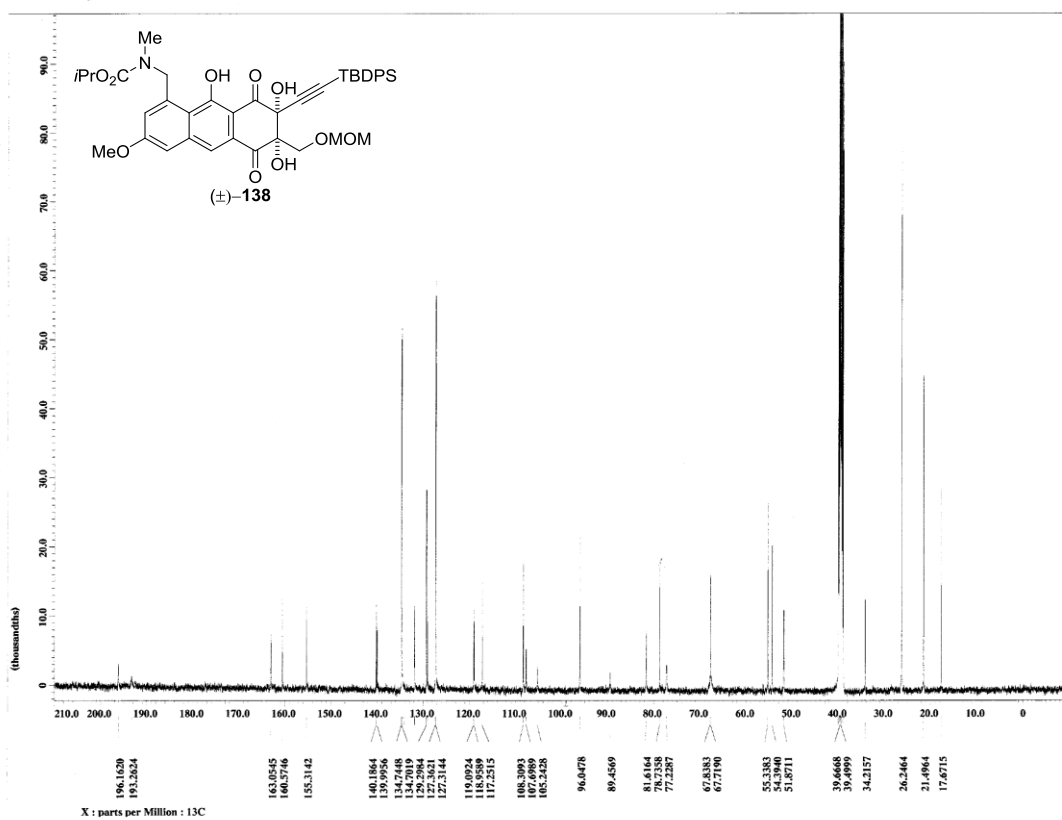
Hydroquinone  
Pulse Sequence: #2pul



$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **36e** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

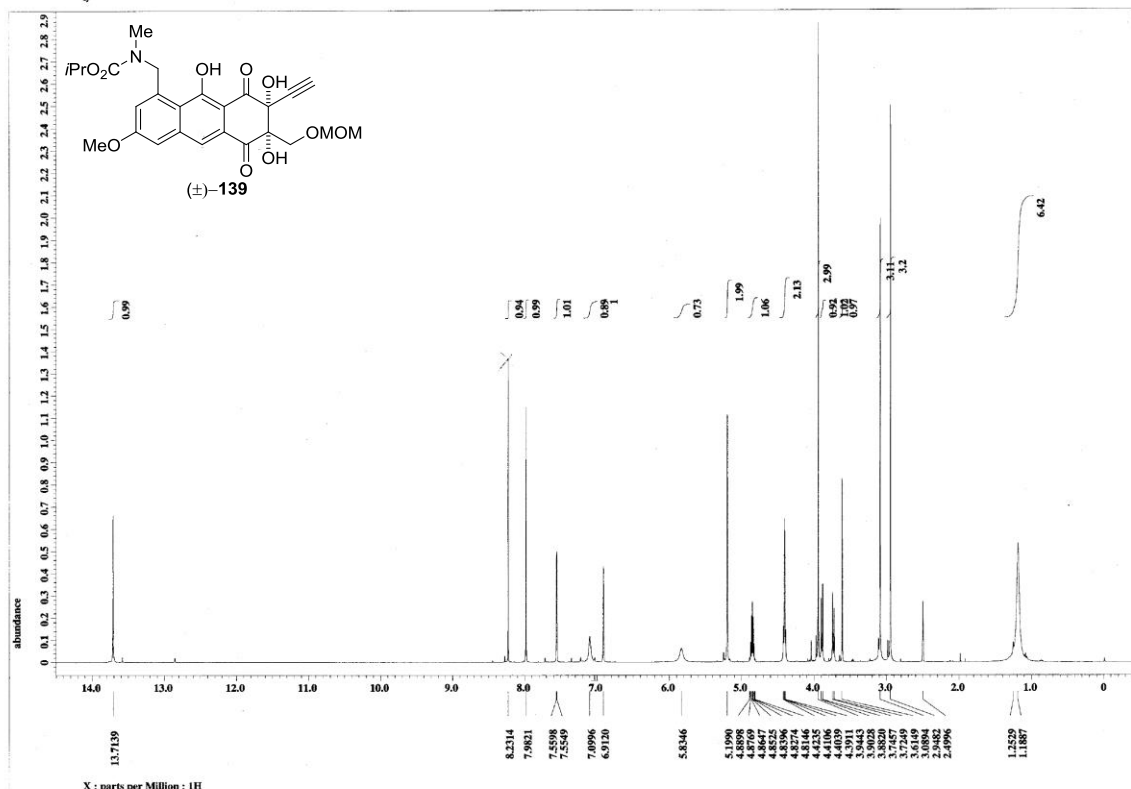


$^1H$  NMR spectrum of **138** (500 MHz,  $(CD_3)_2SO$ , 80 °C)

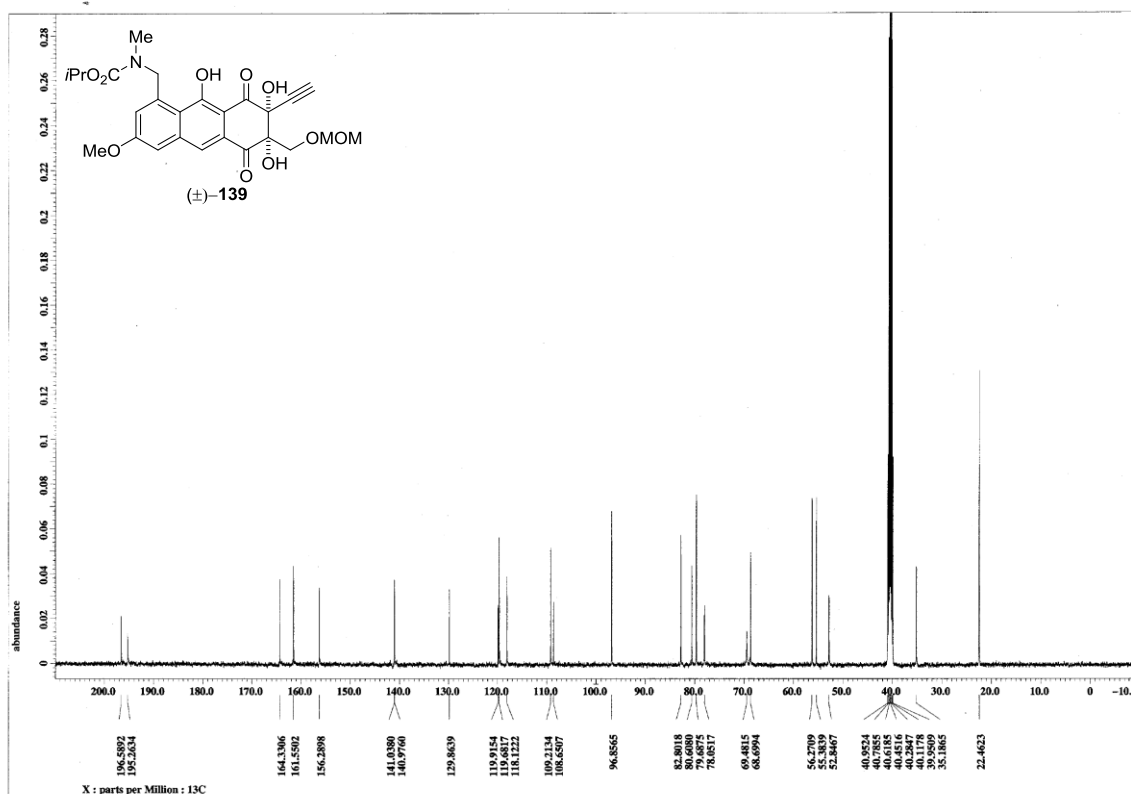


$^{13}C$  NMR spectrum of **138** (125 MHz,  $(CD_3)_2SO$ , 80 °C)

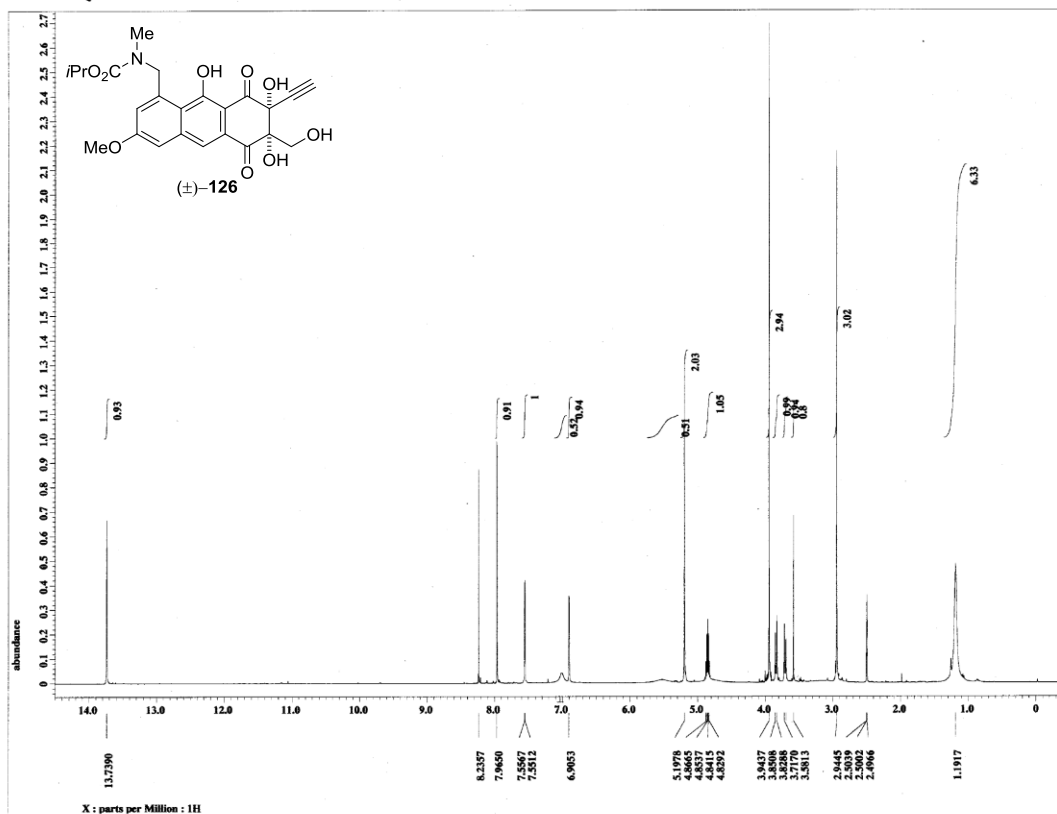




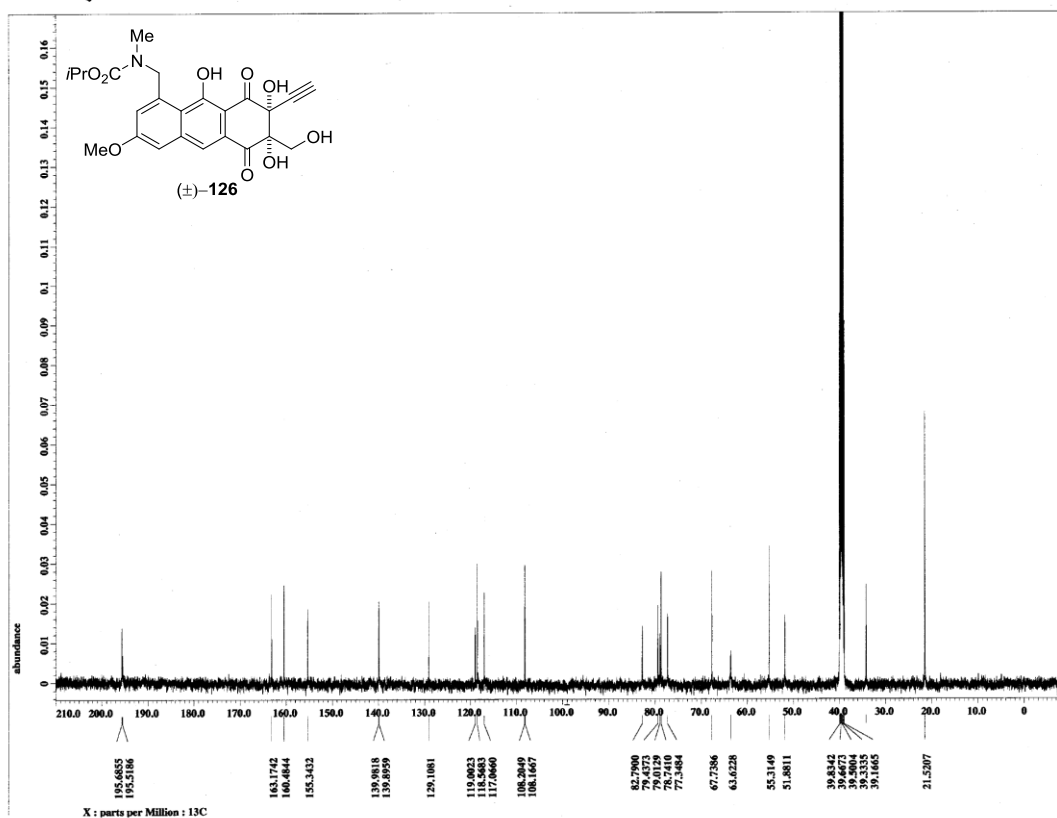
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **139** (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)



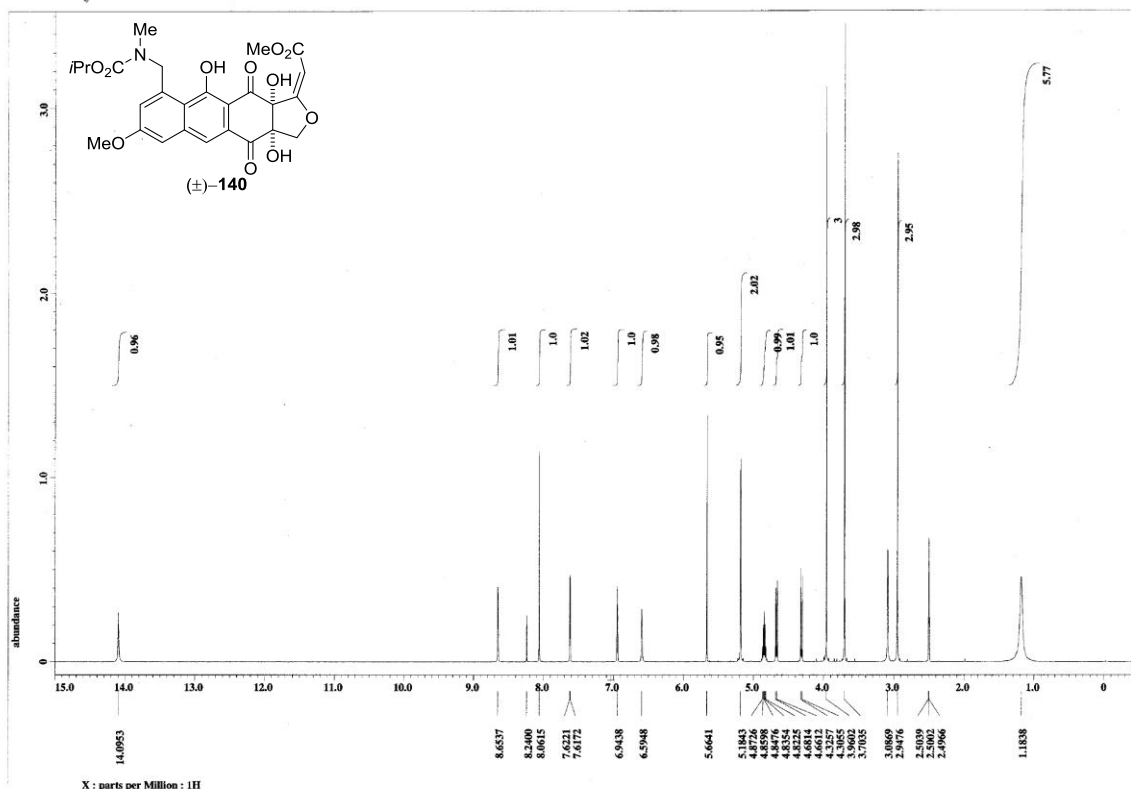
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **139** (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)



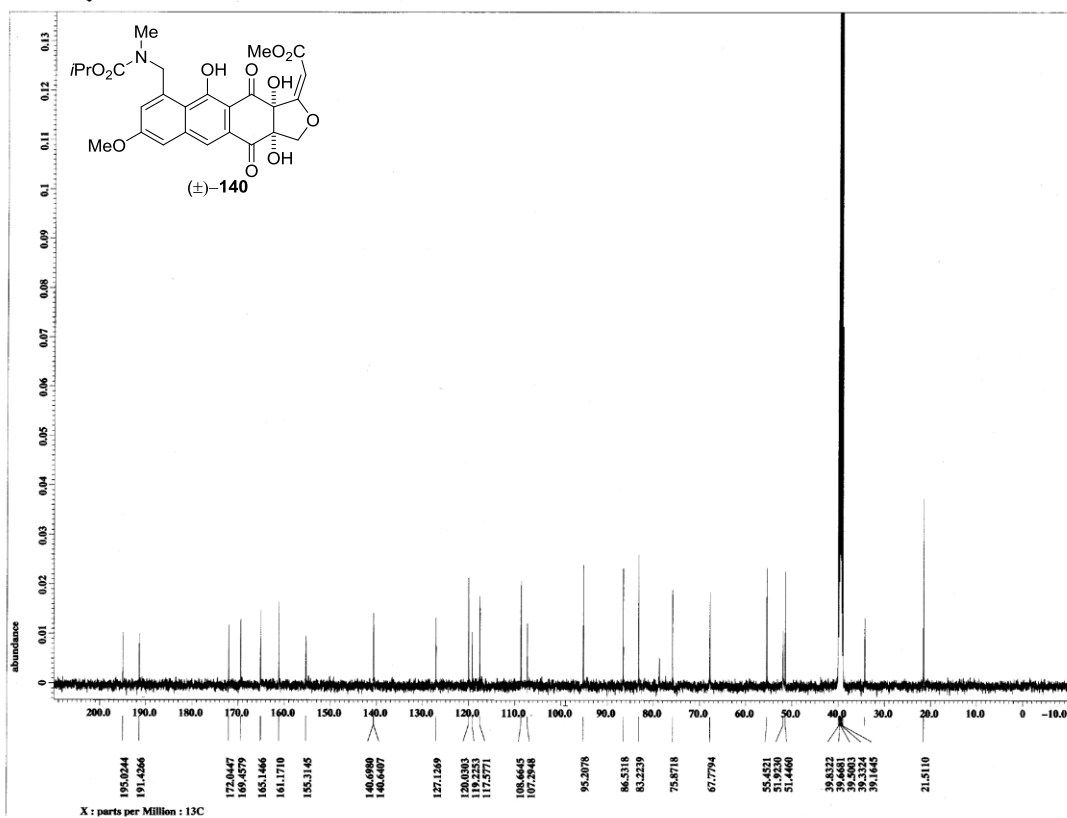
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **126** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



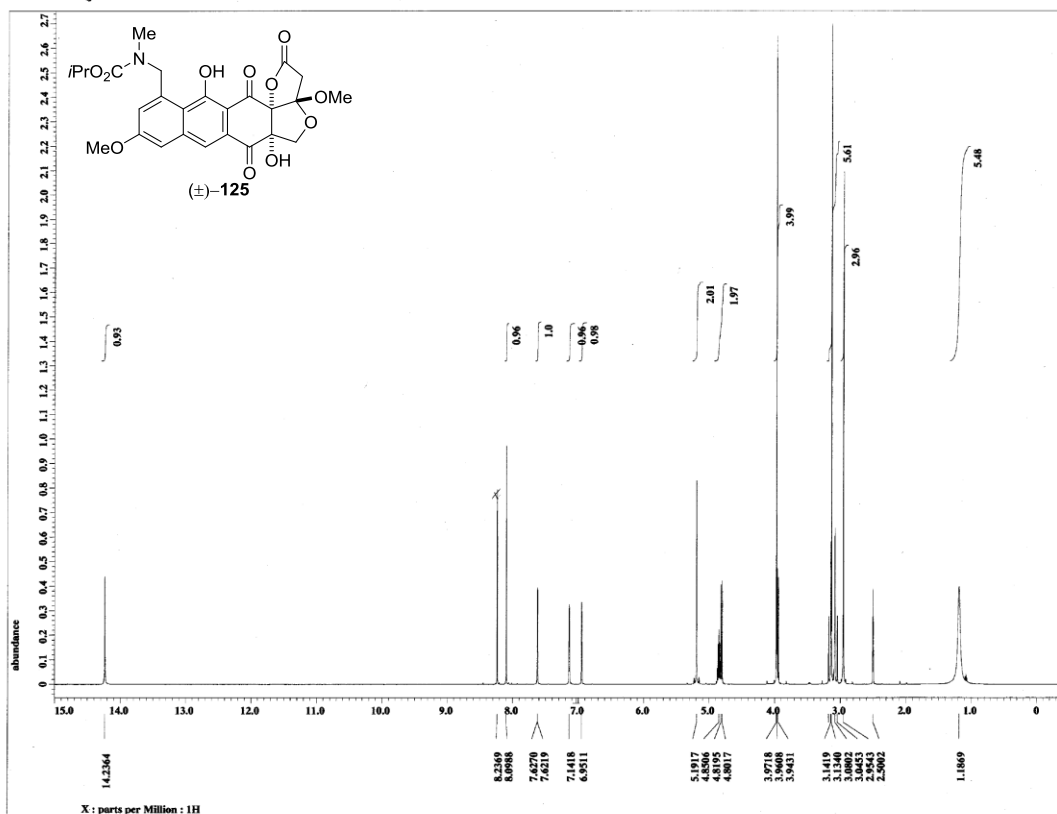
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **126** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



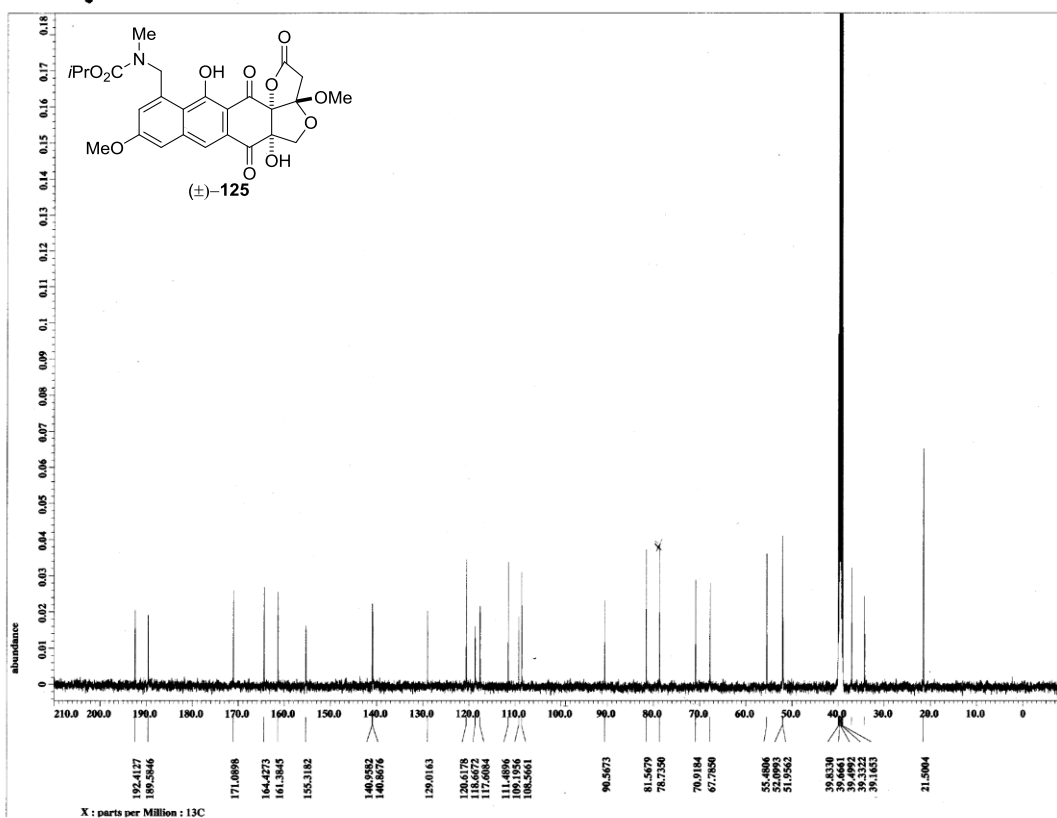
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **140** (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $80^\circ\text{C}$ )



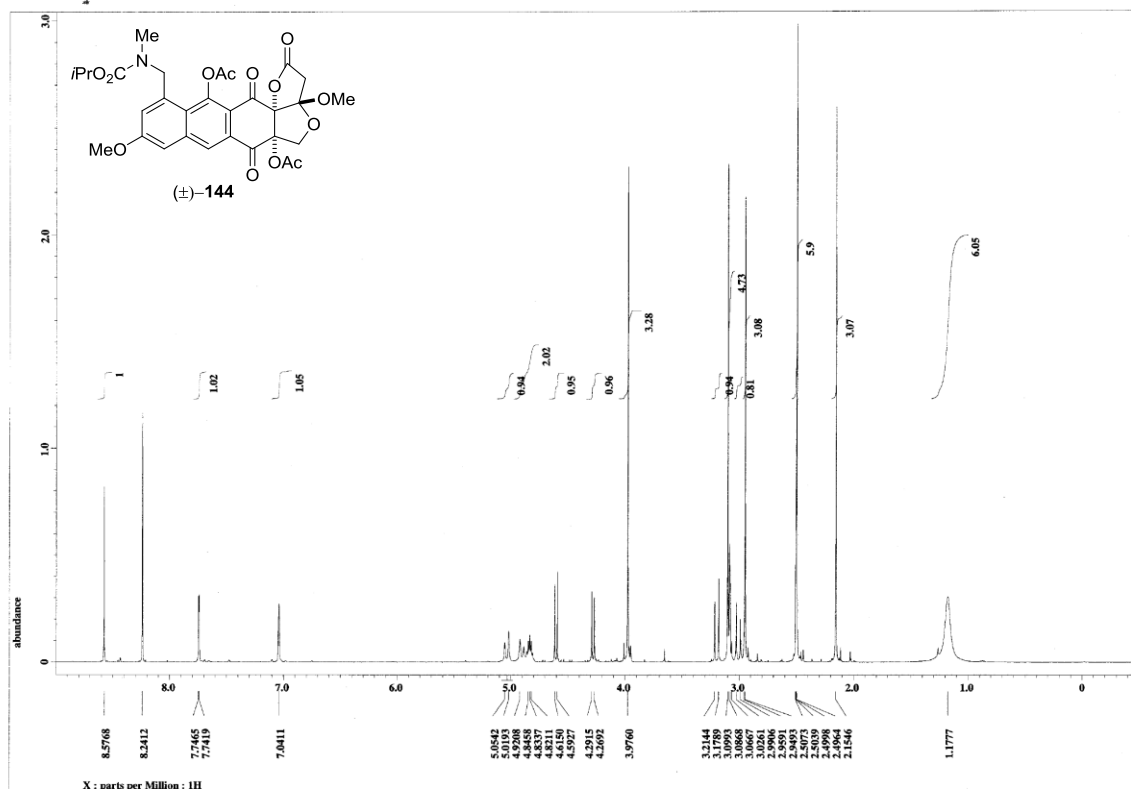
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **140** (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $80^\circ\text{C}$ )



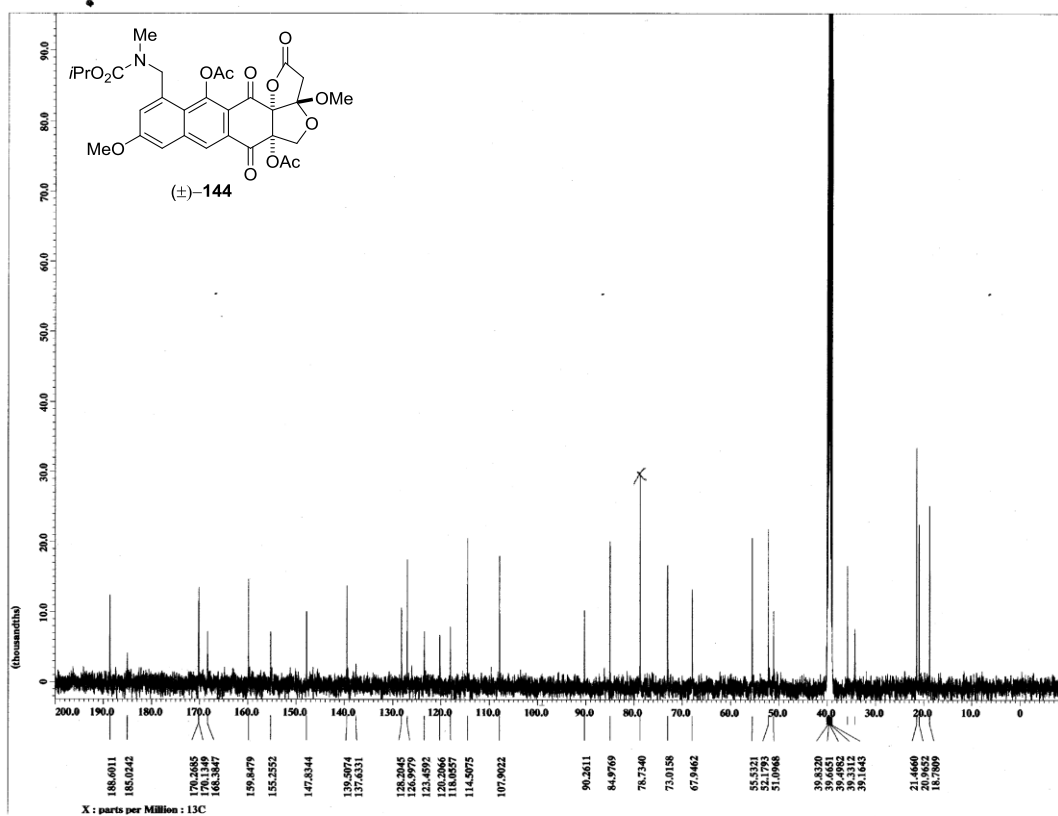
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **125** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



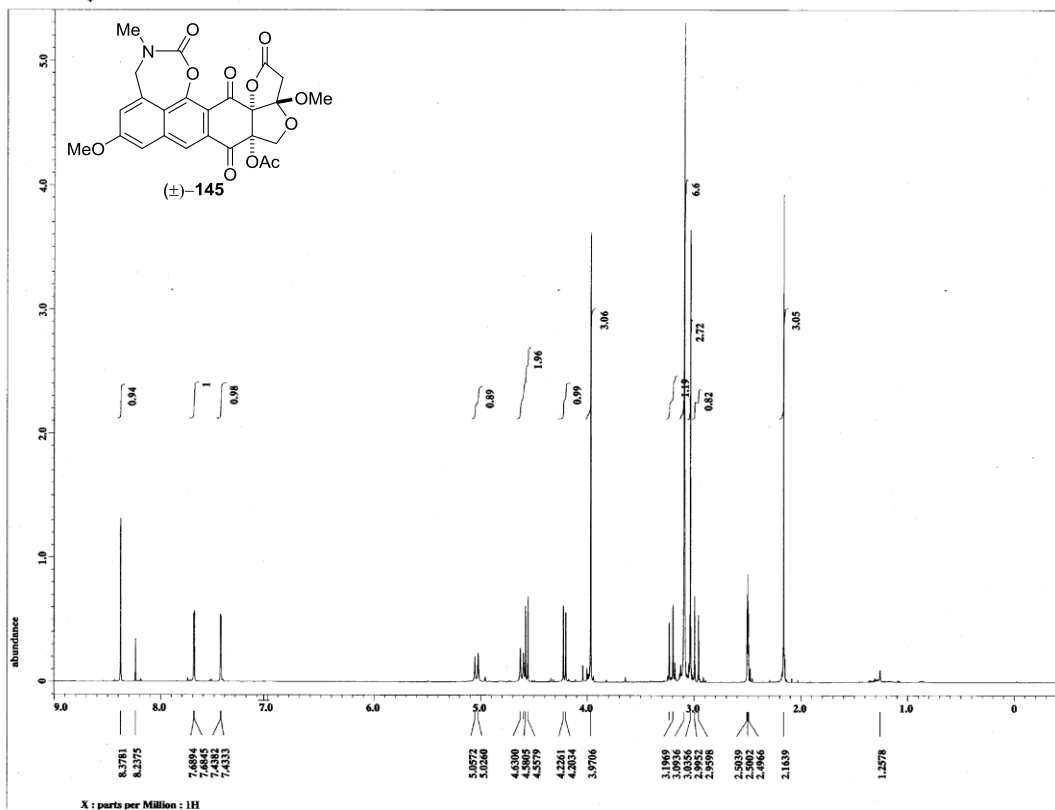
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **125** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 80 °C)



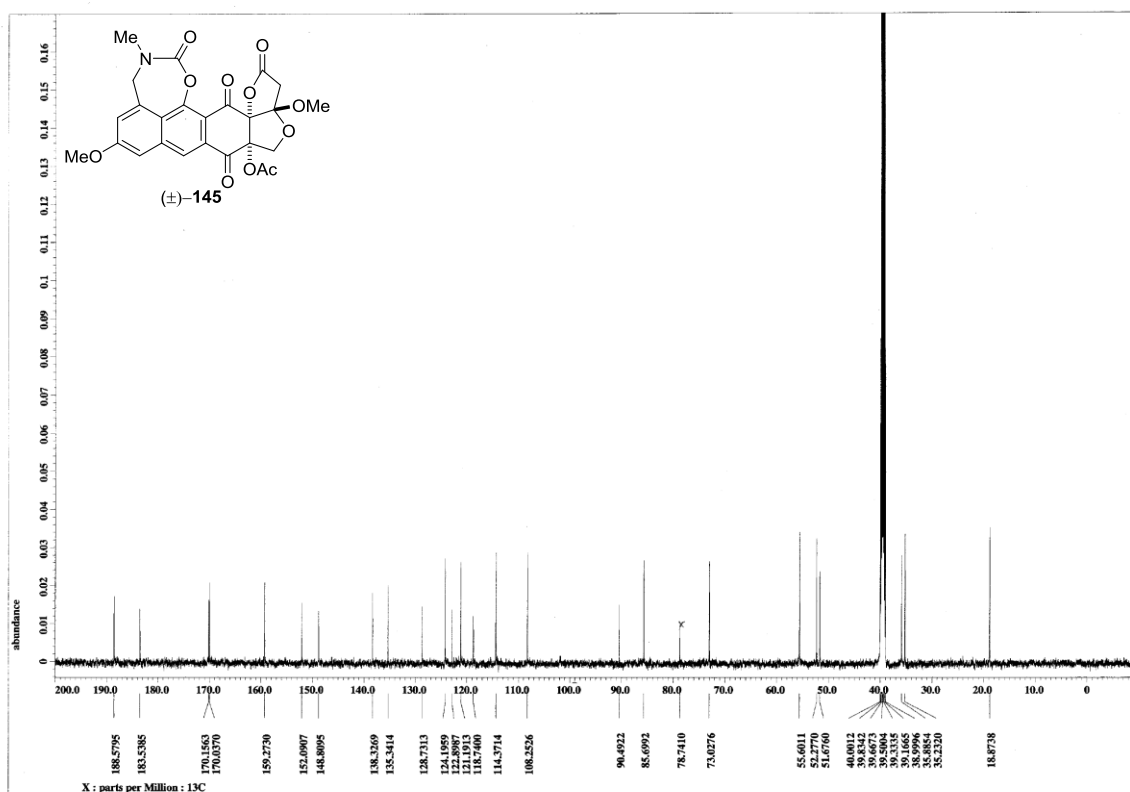
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **144** (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)



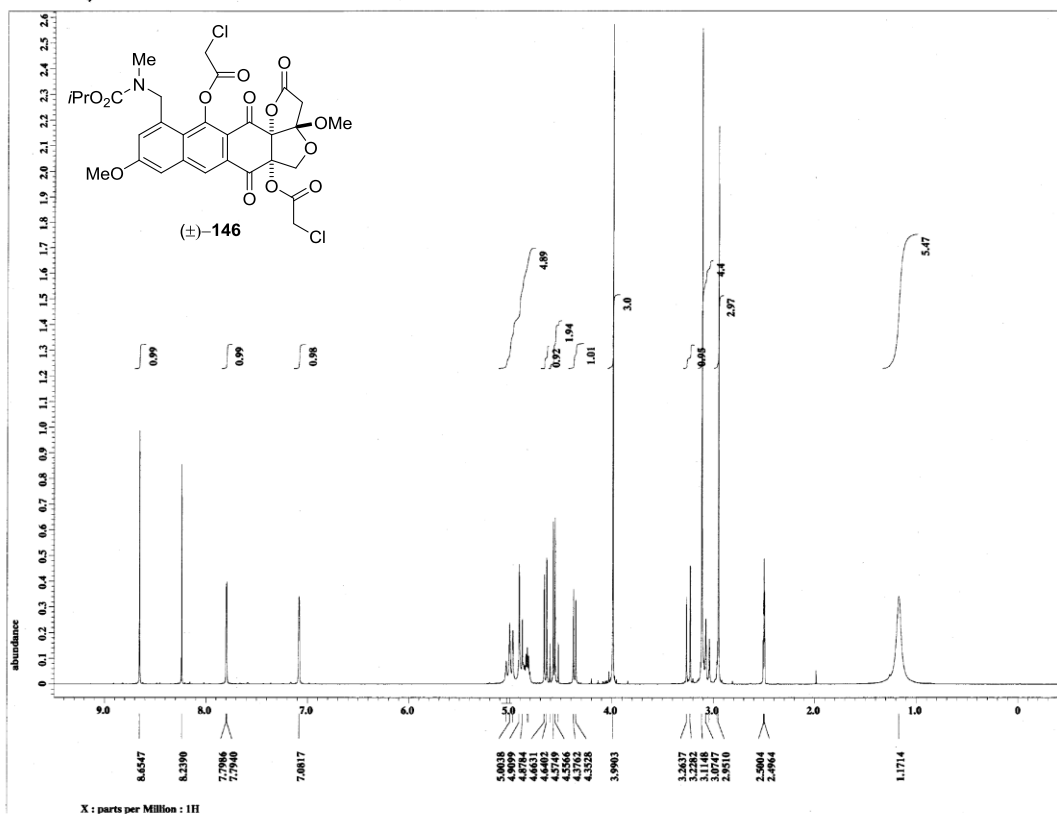
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **144** (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)



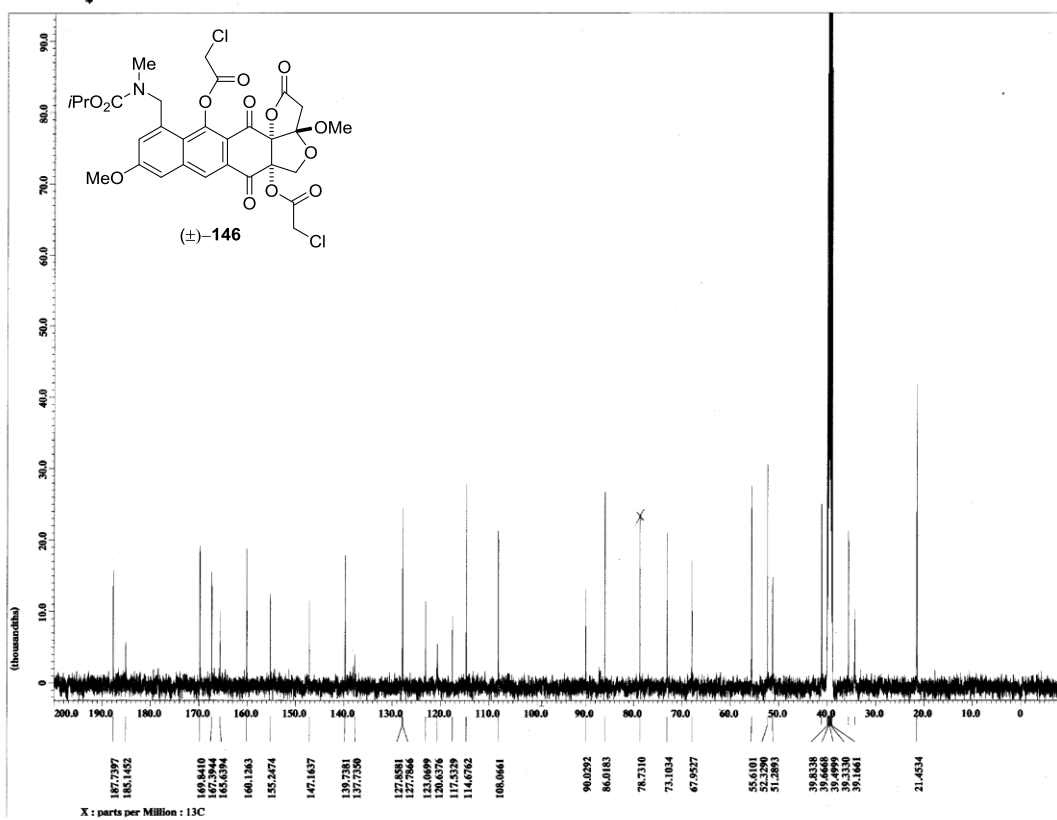
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **145** (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)



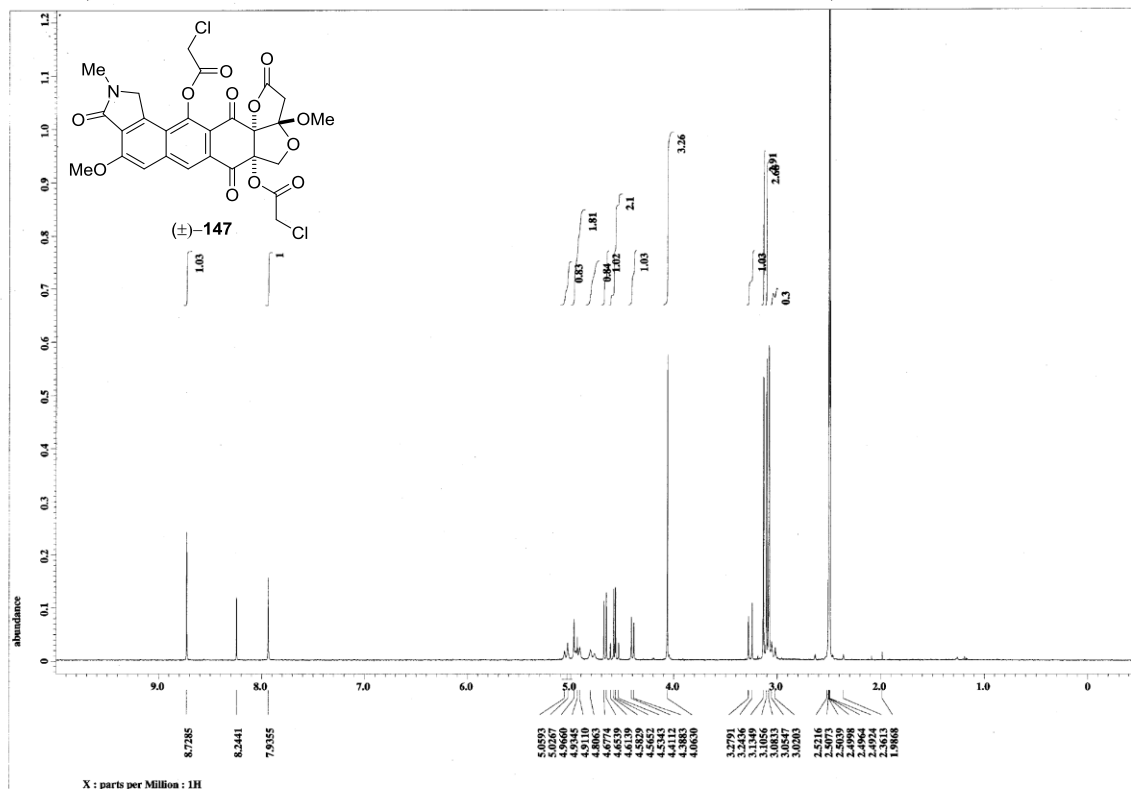
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **145** (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)



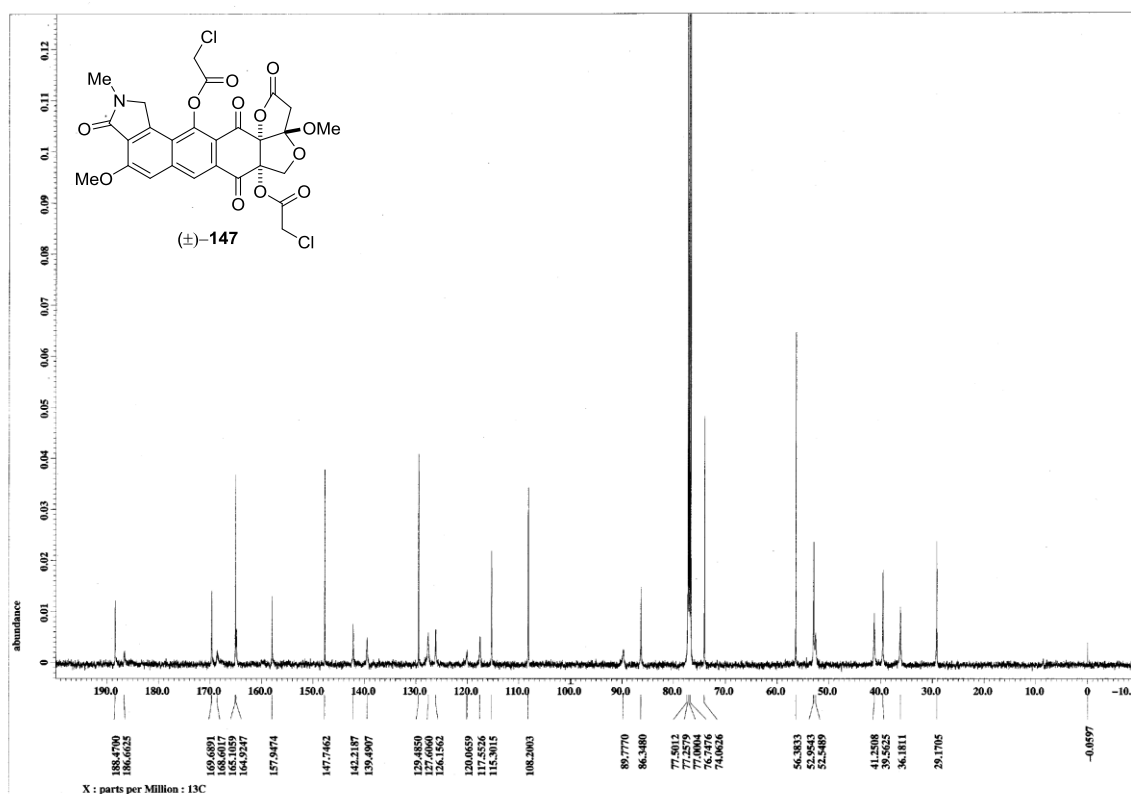
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **146** (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)



$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **146** (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 80 °C)

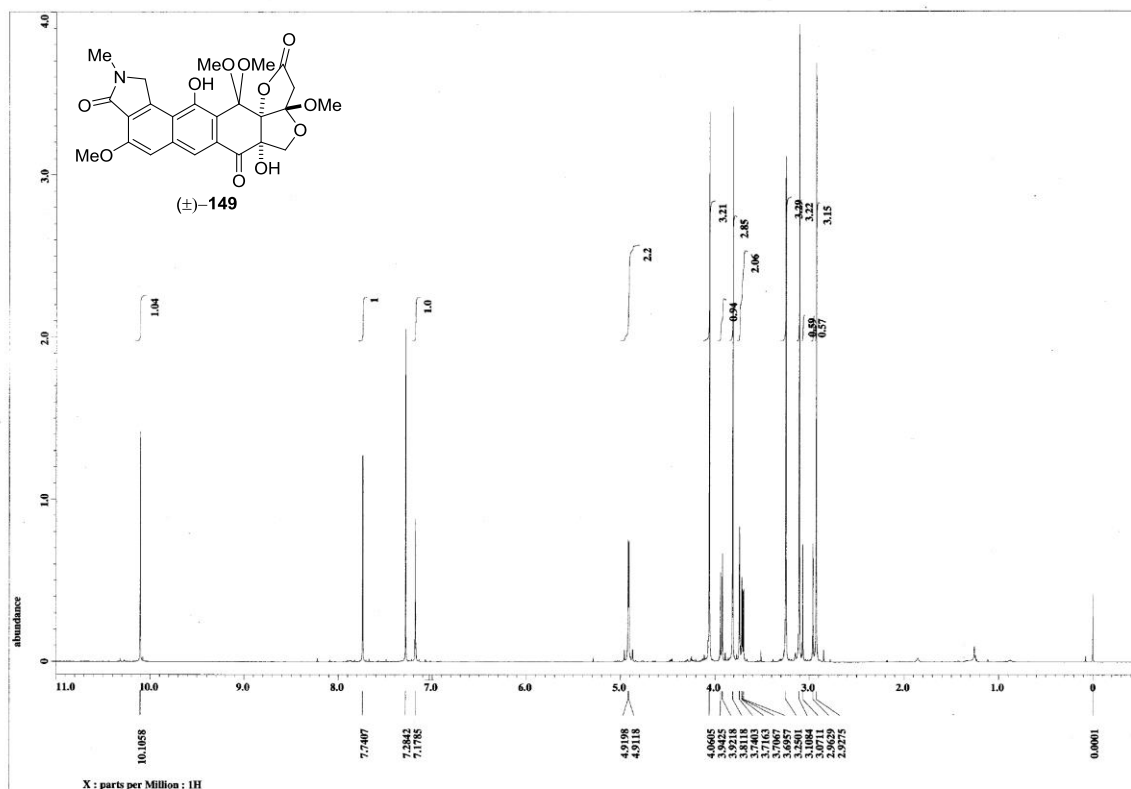


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **147** (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 0.707 mM, 80 °C)

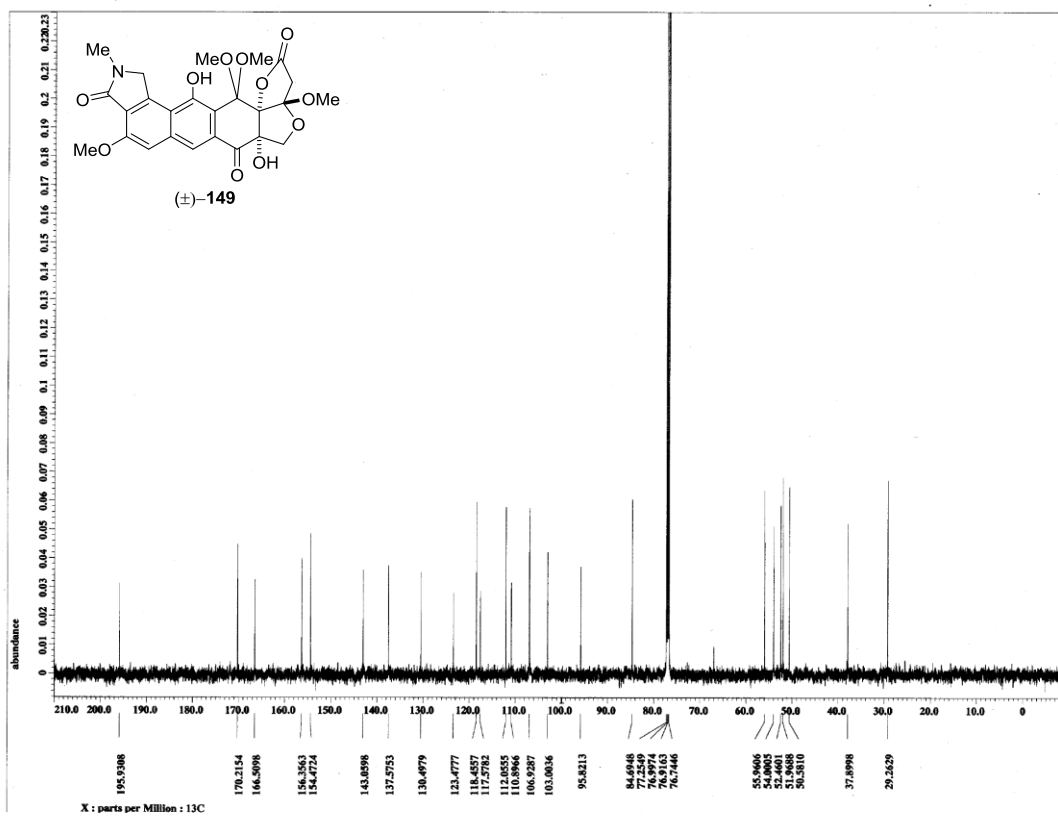


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **147** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 14.5 mM)

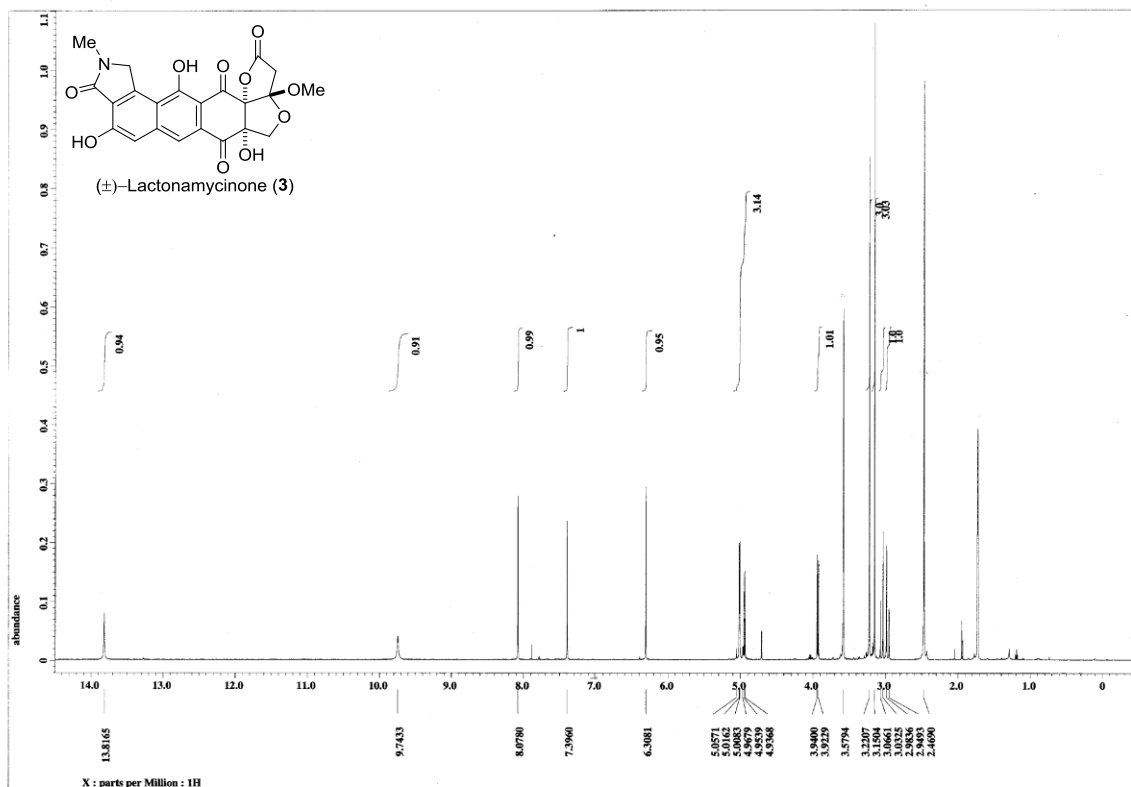




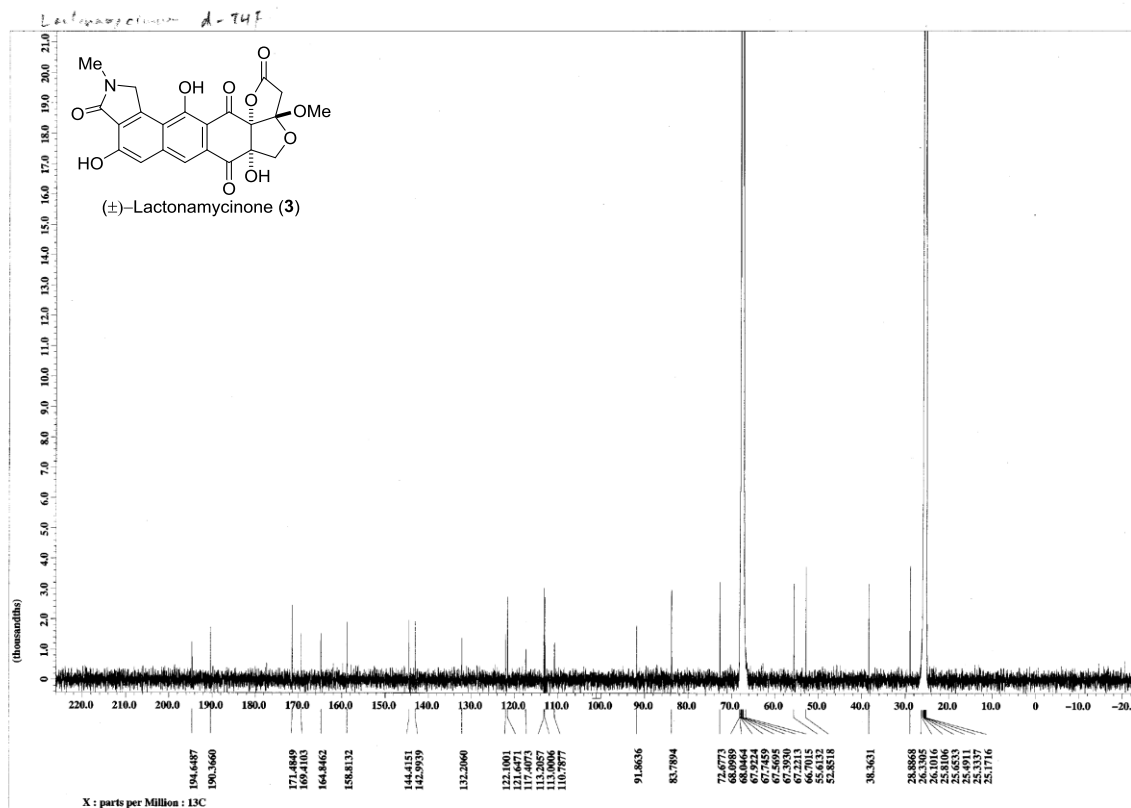
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **149** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



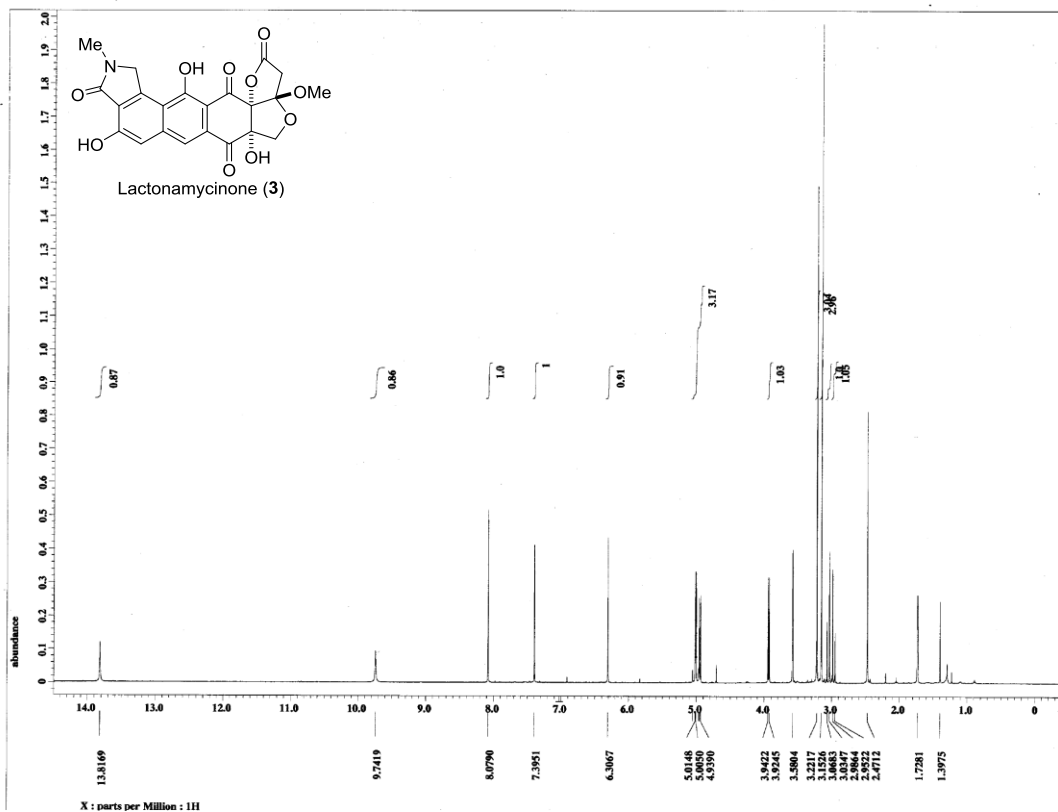
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **149** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



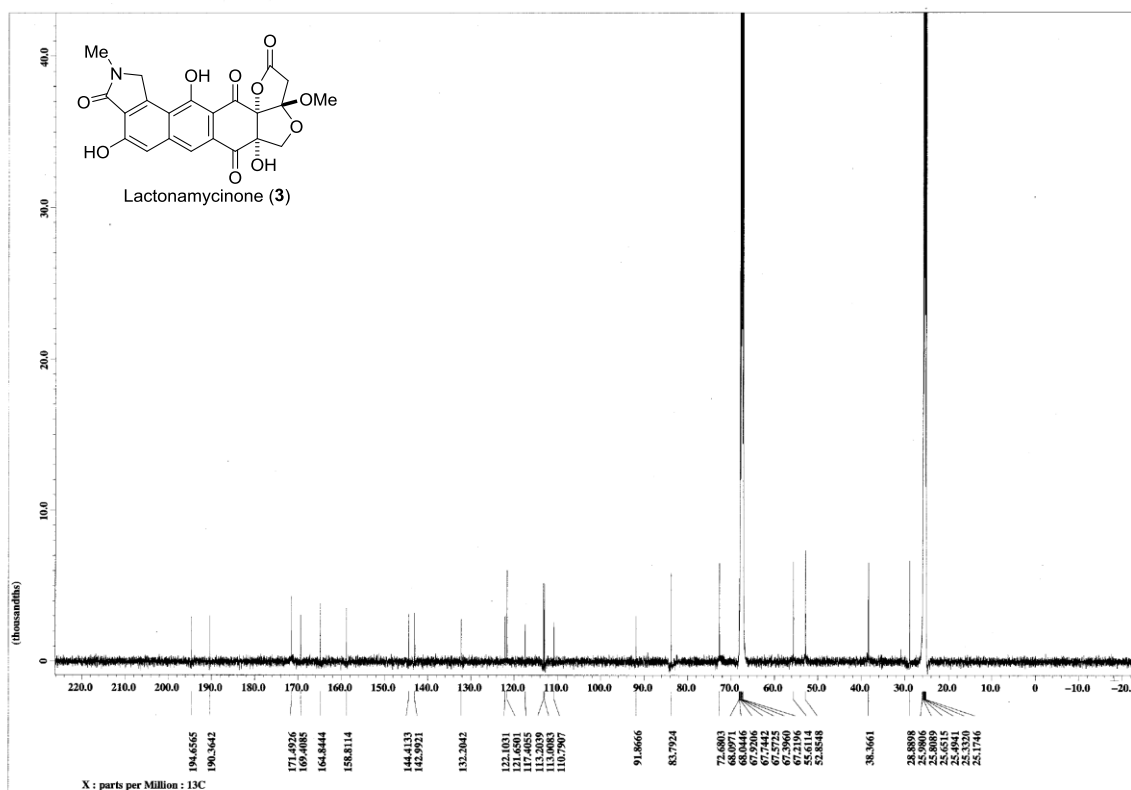
$^1\text{H}$  NMR spectrum of synthetic lactonamycinon (3) (500 MHz,  $[\text{D}_8]$ THF)



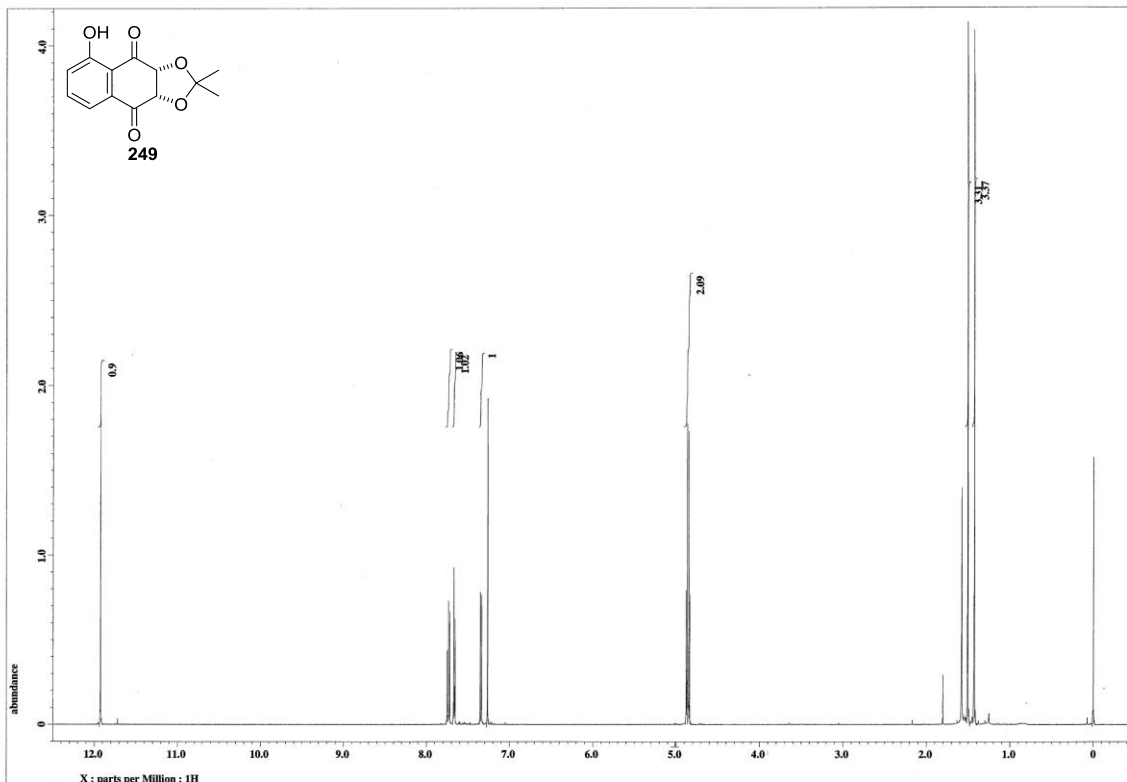
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of synthetic lactonamycinon (3) (125 MHz,  $[\text{D}_8]$ THF)



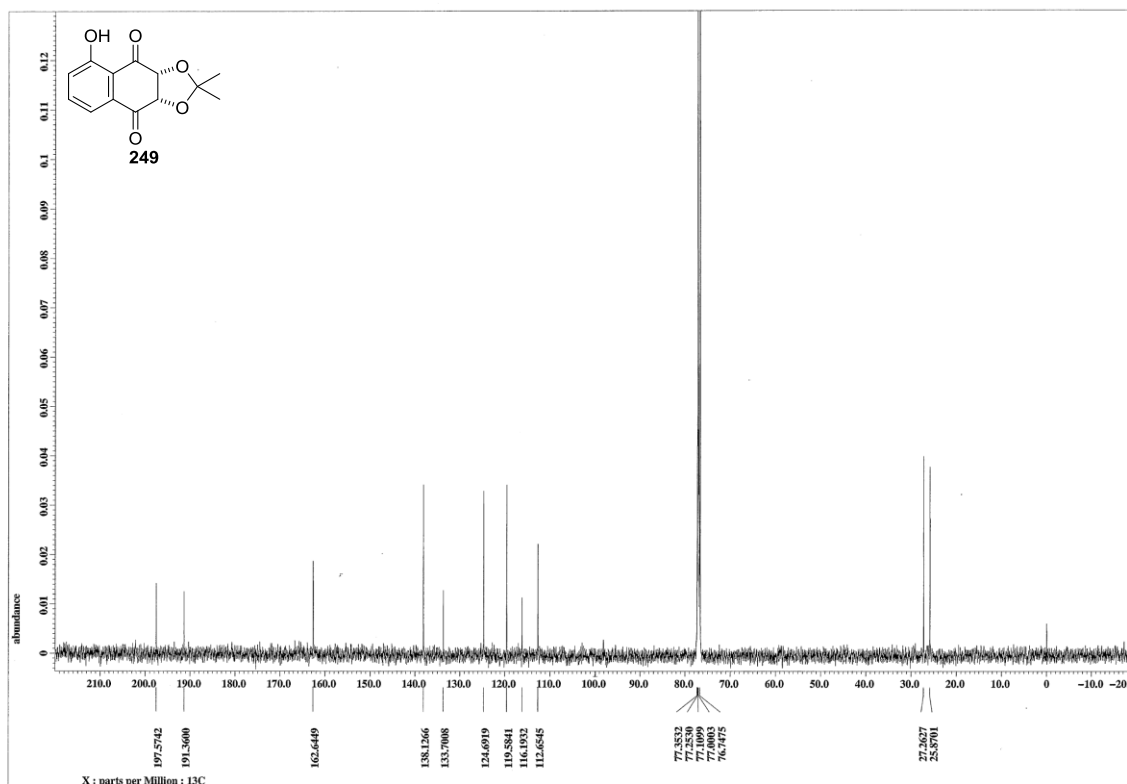
<sup>1</sup>H NMR spectrum of natural lactonamycin (3) (500 MHz, [D<sub>8</sub>]THF)



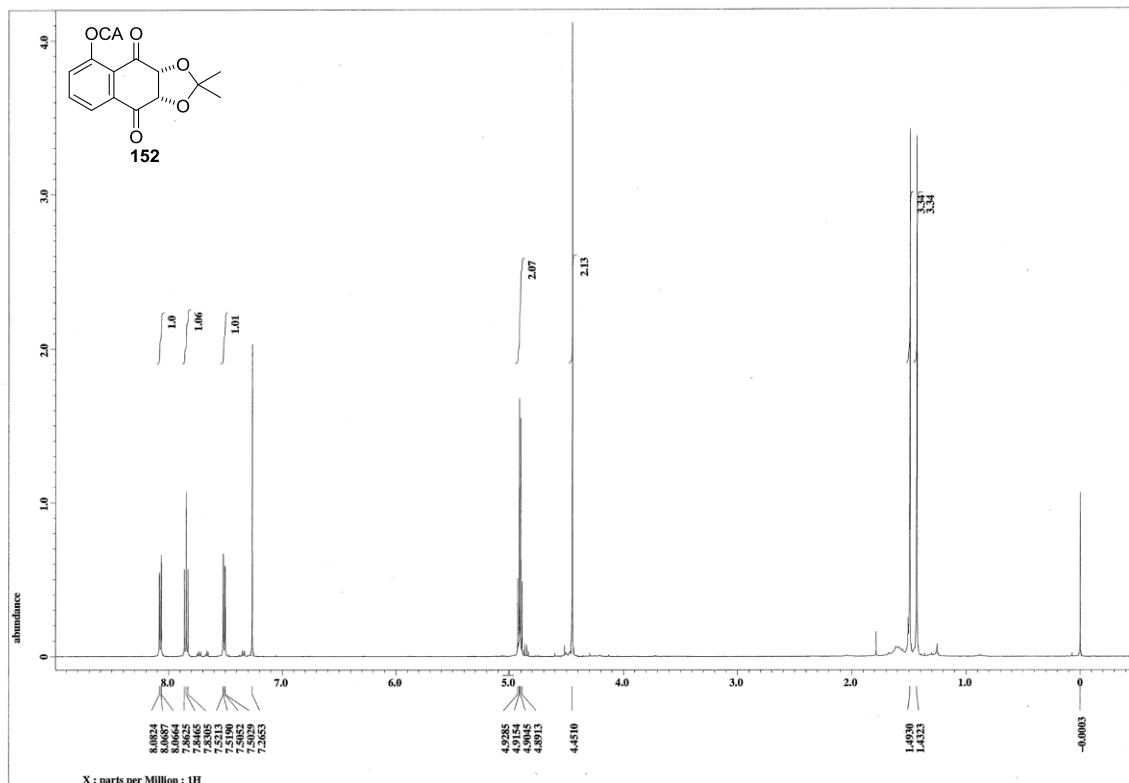
<sup>13</sup>C NMR spectrum of natural lactonamycin (3) (125 MHz, [D<sub>8</sub>]THF)



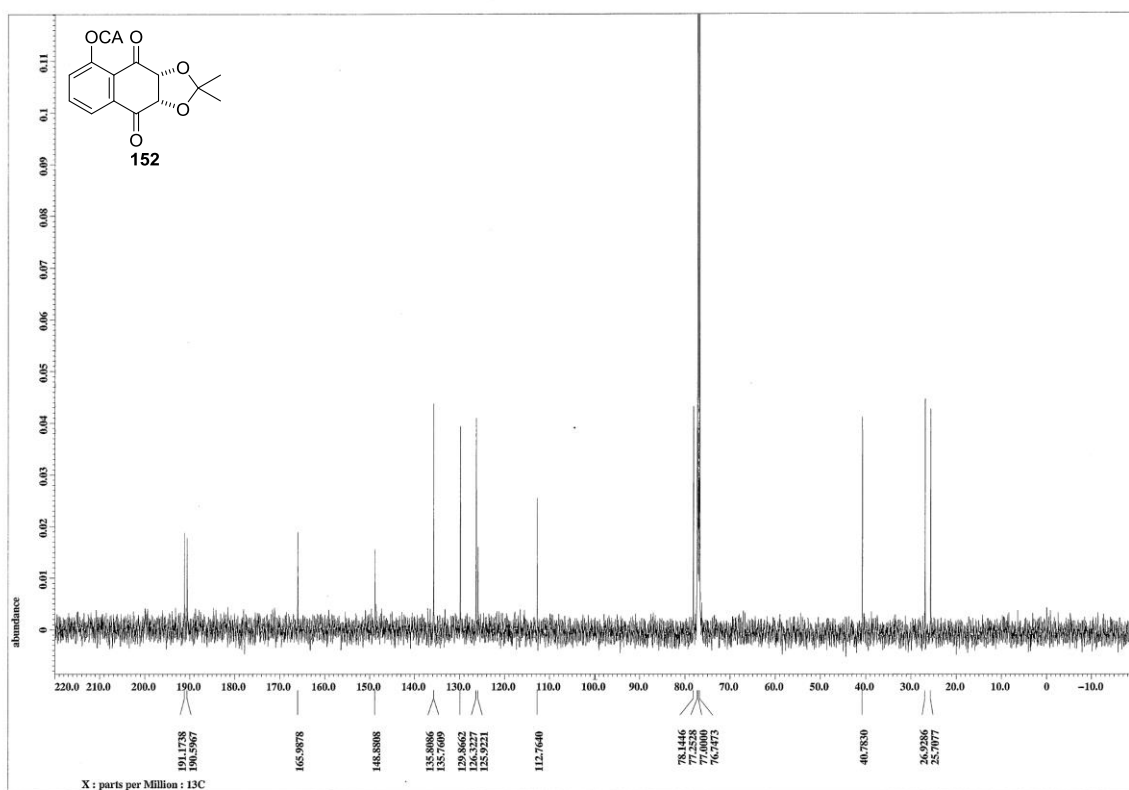
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **249** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



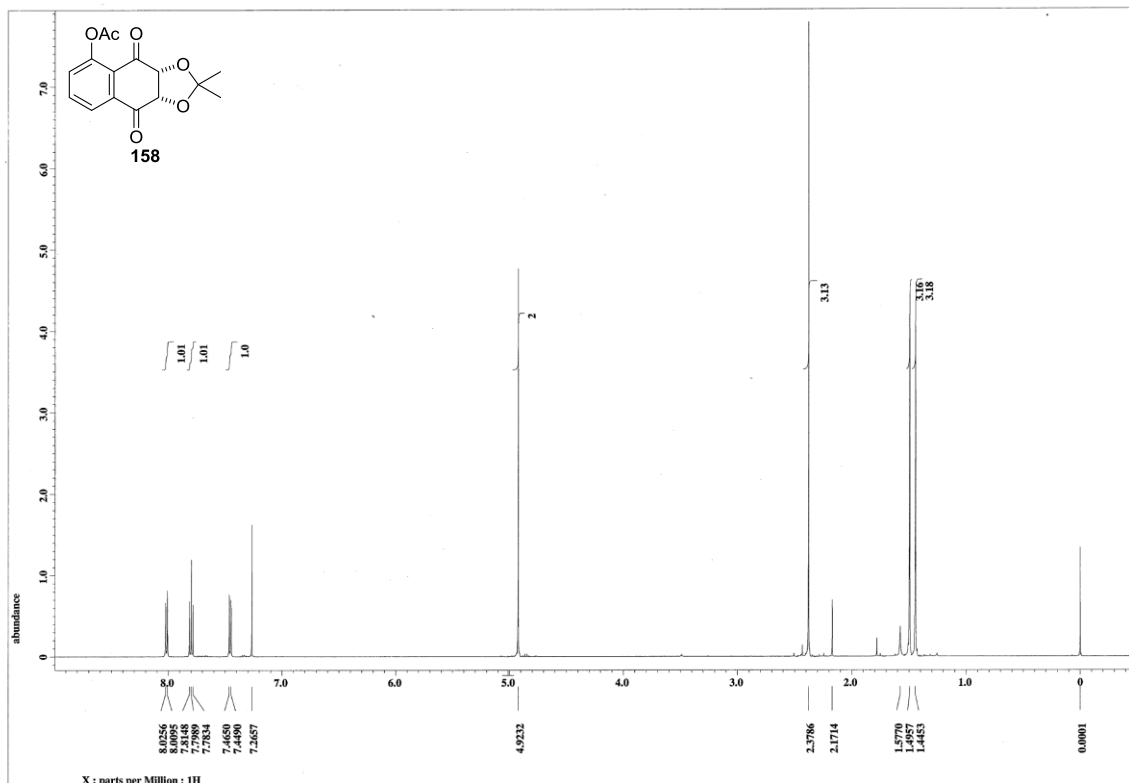
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **249** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



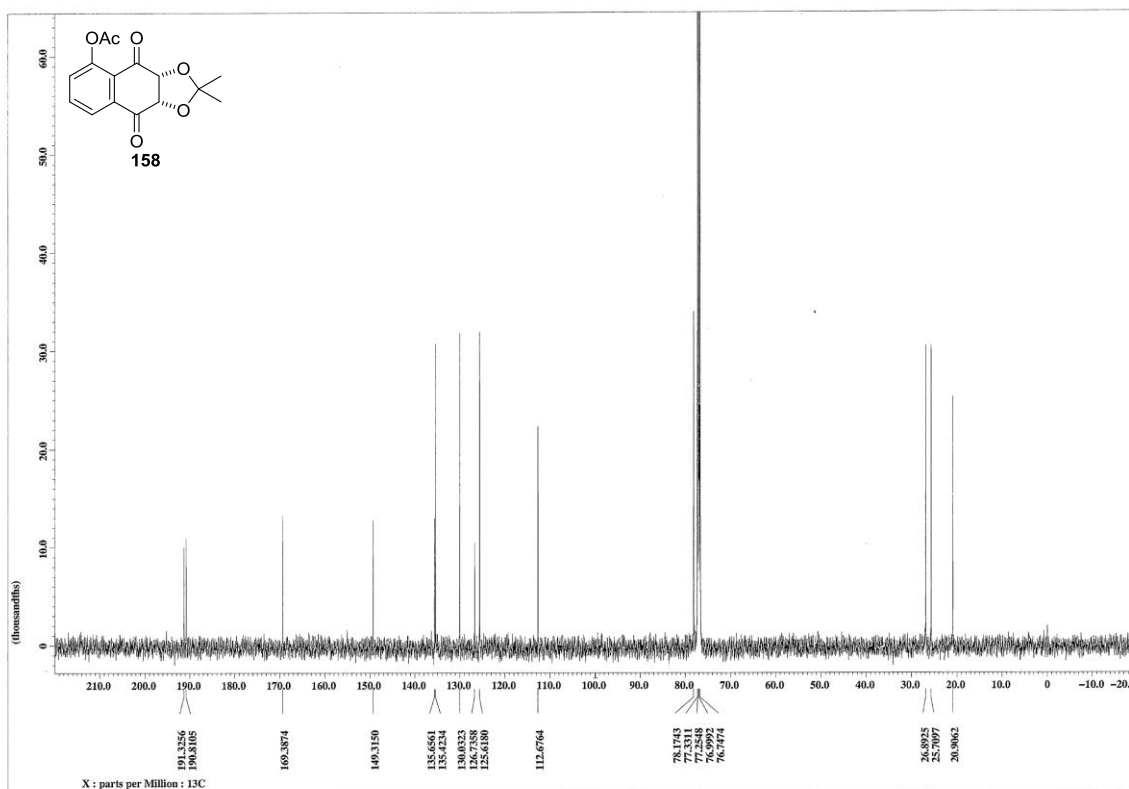
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **152** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



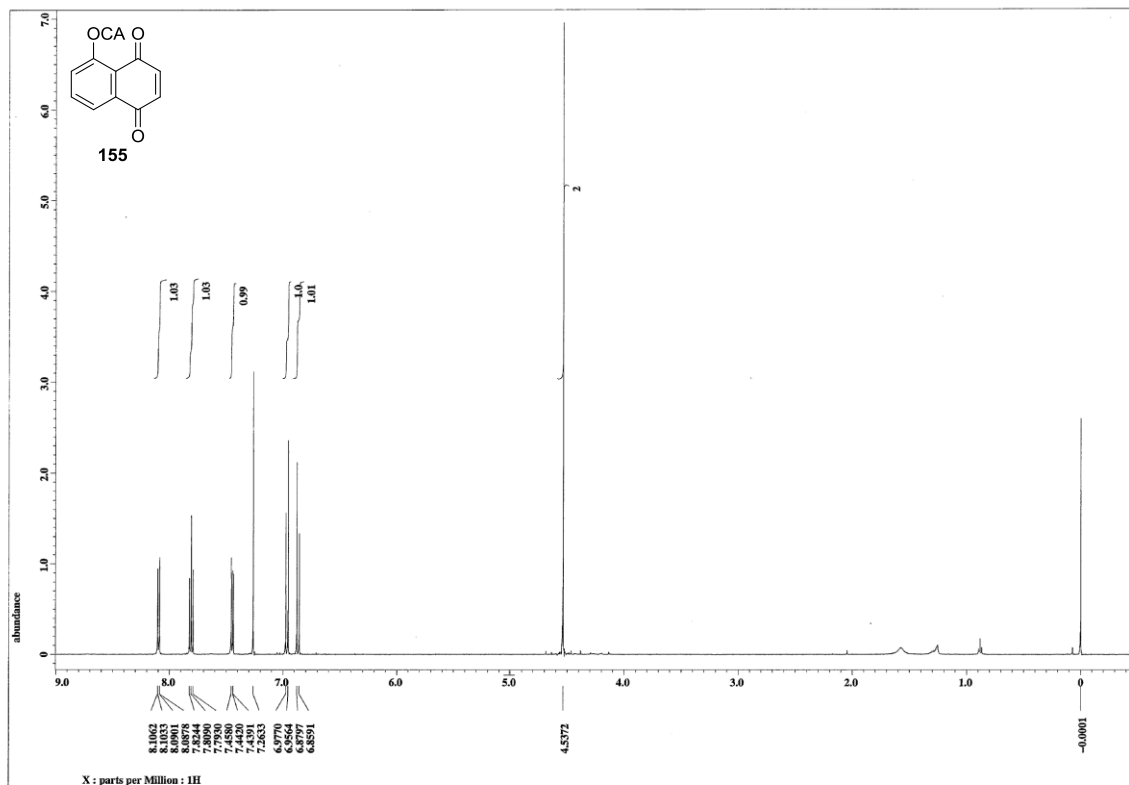
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **152** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



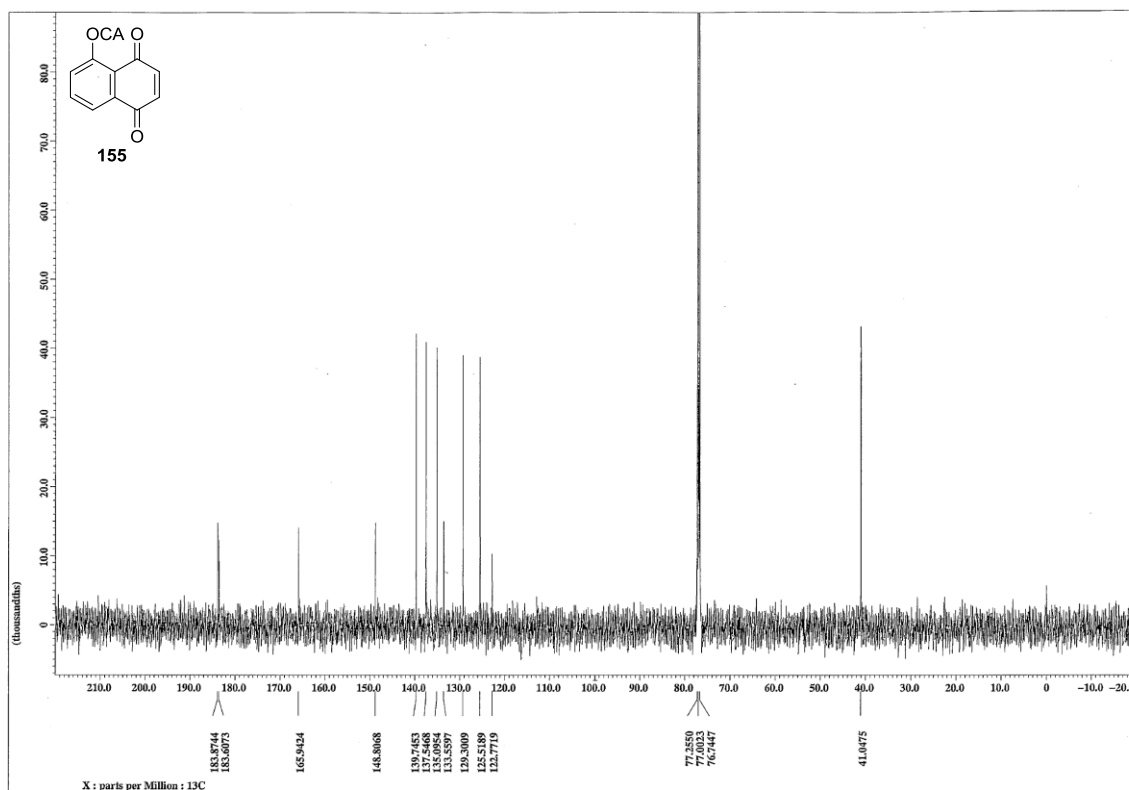
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **158** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



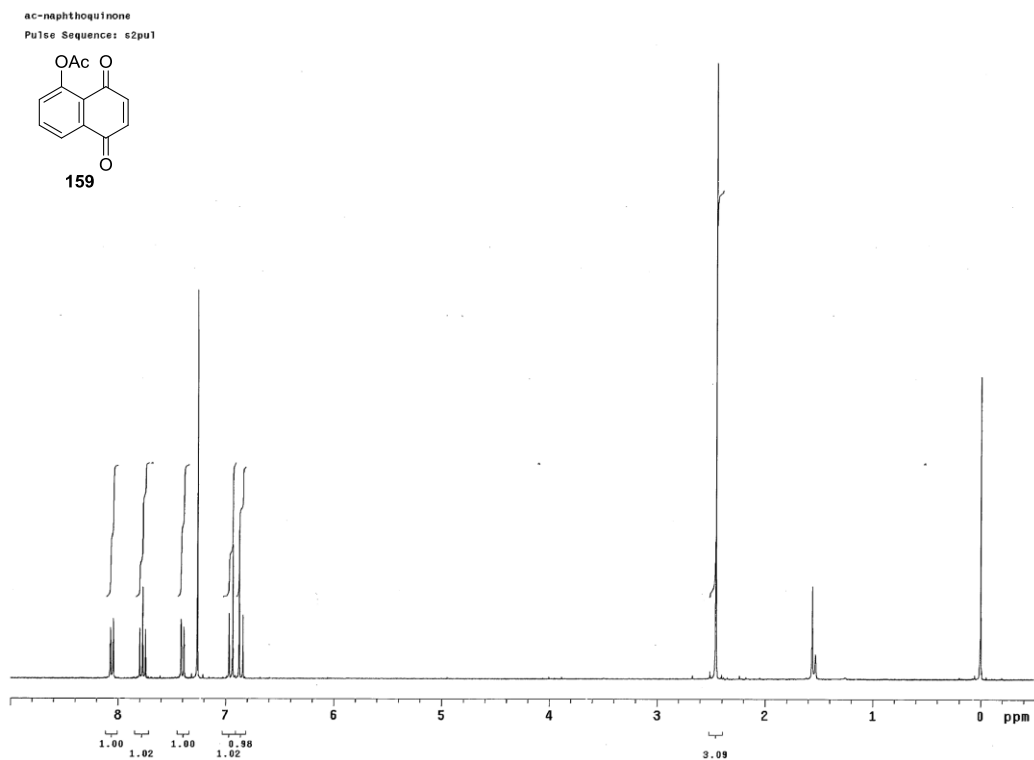
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **158** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



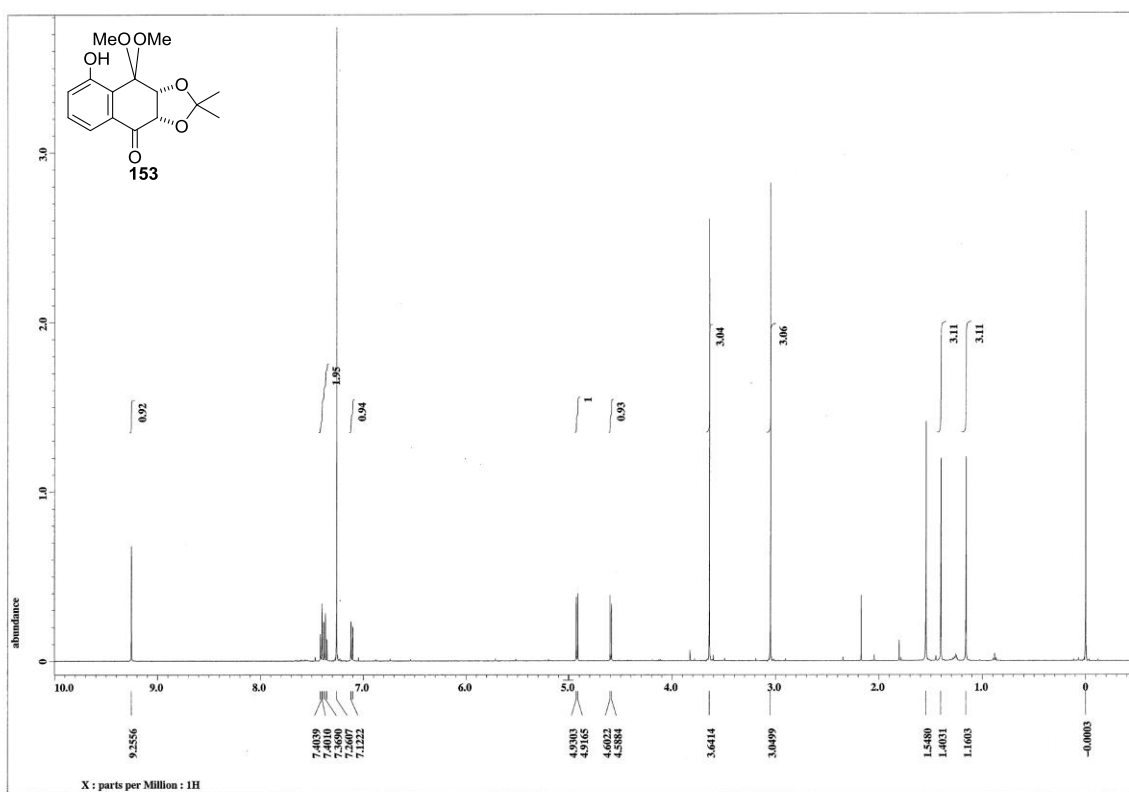
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **155** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>13</sup>C NMR spectrum of **155** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

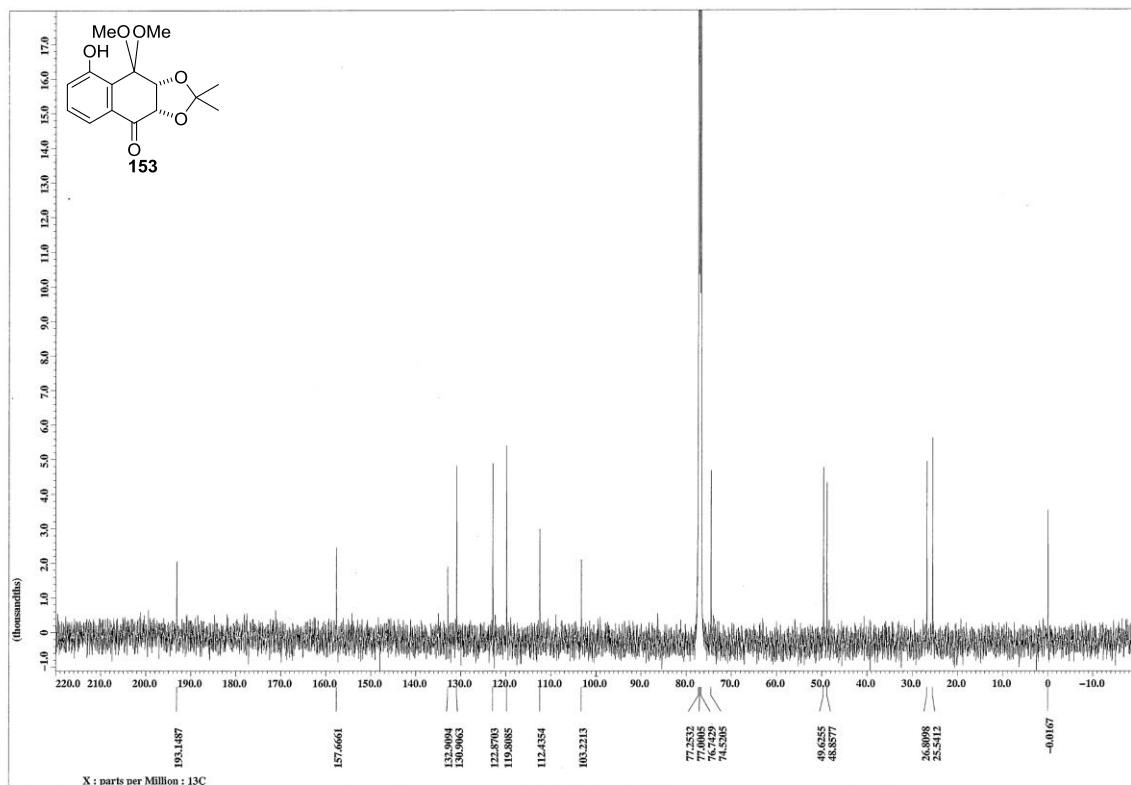


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **159** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

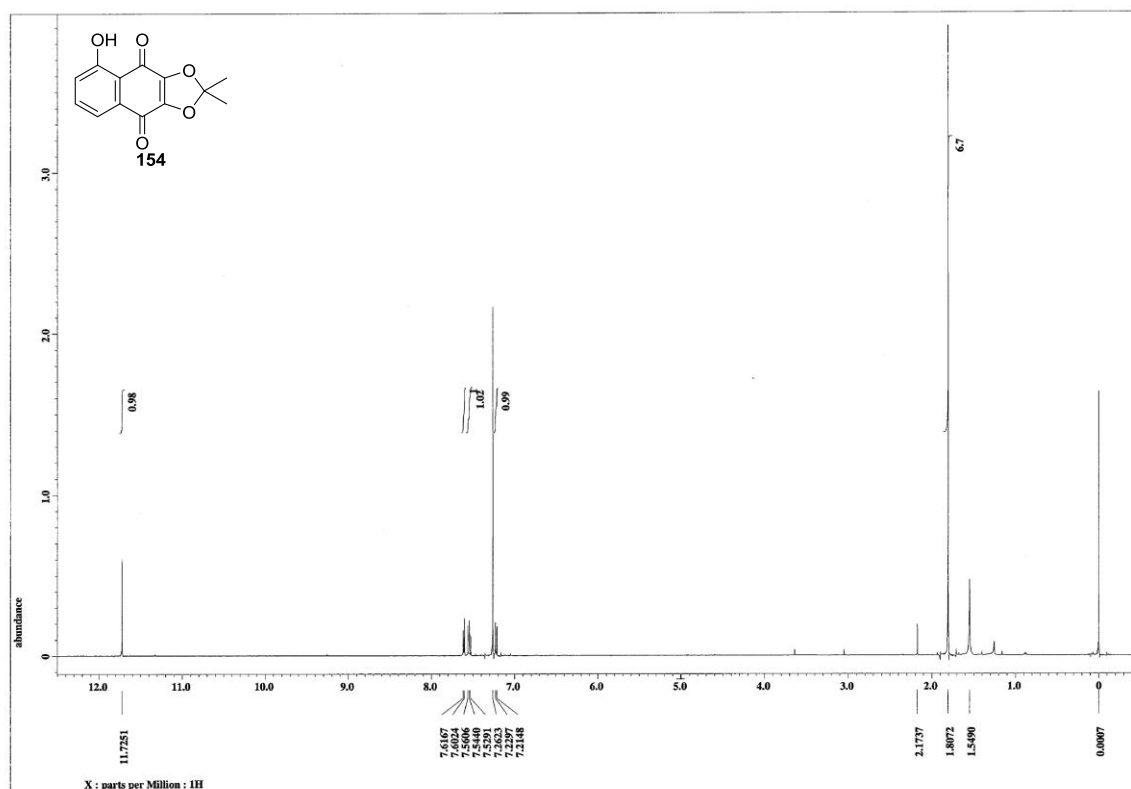


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **153** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

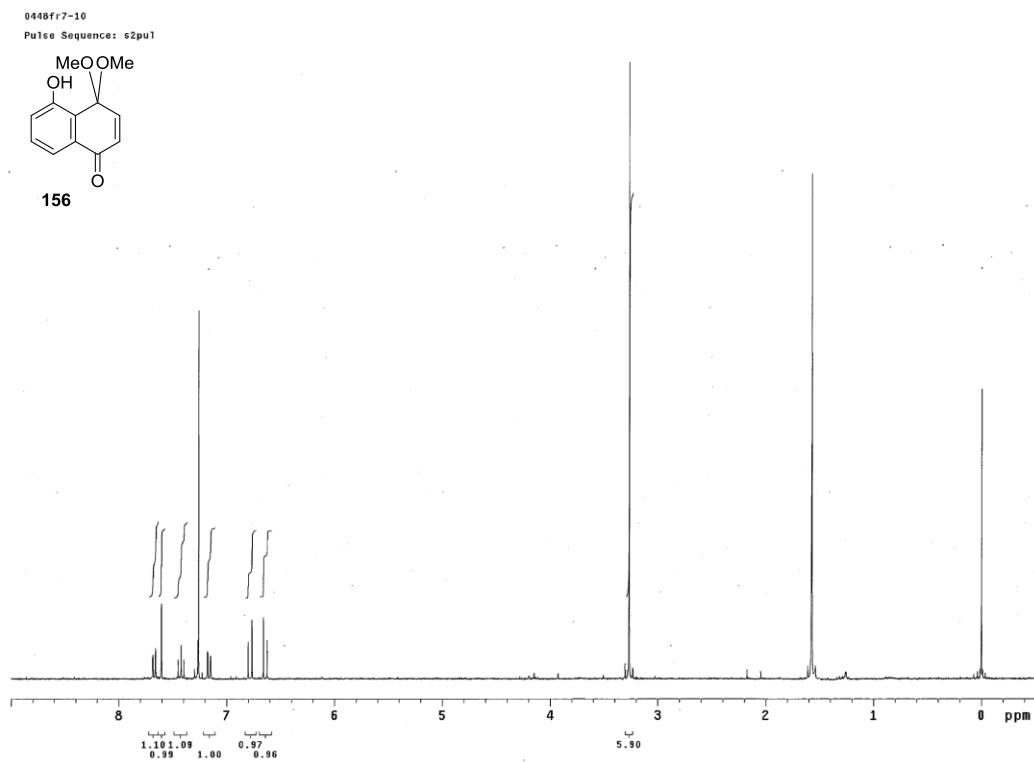




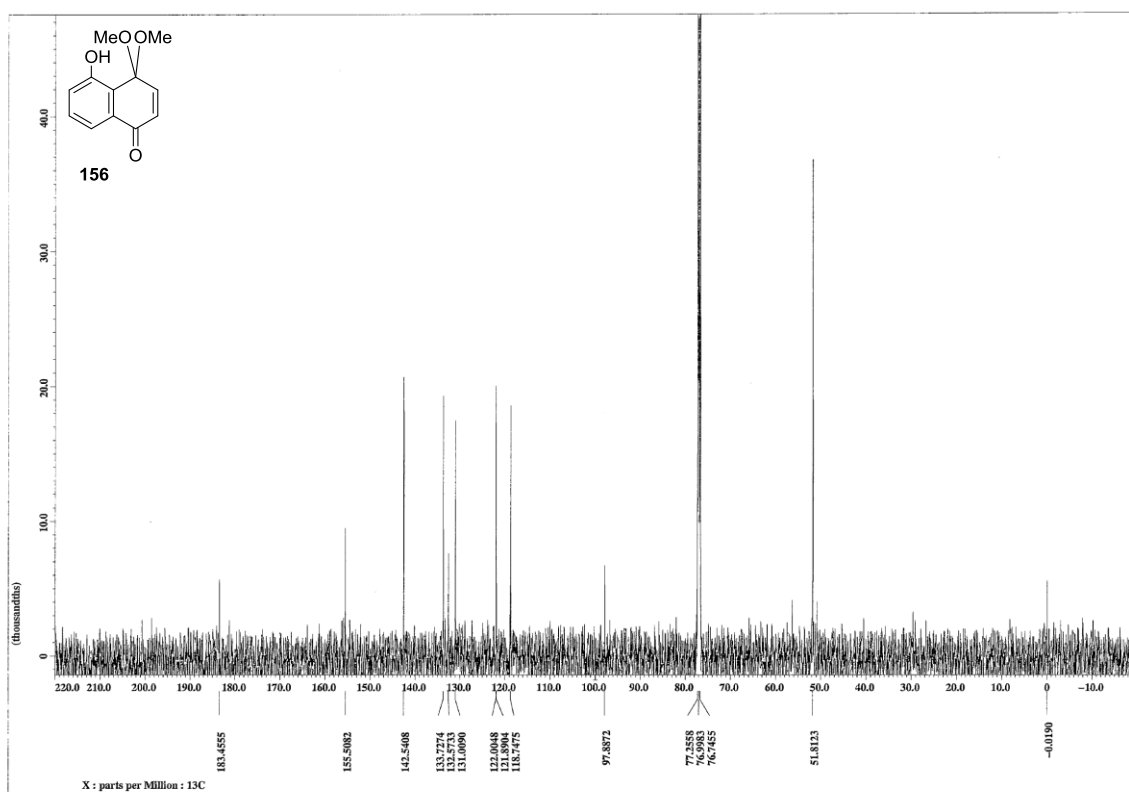
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **153** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



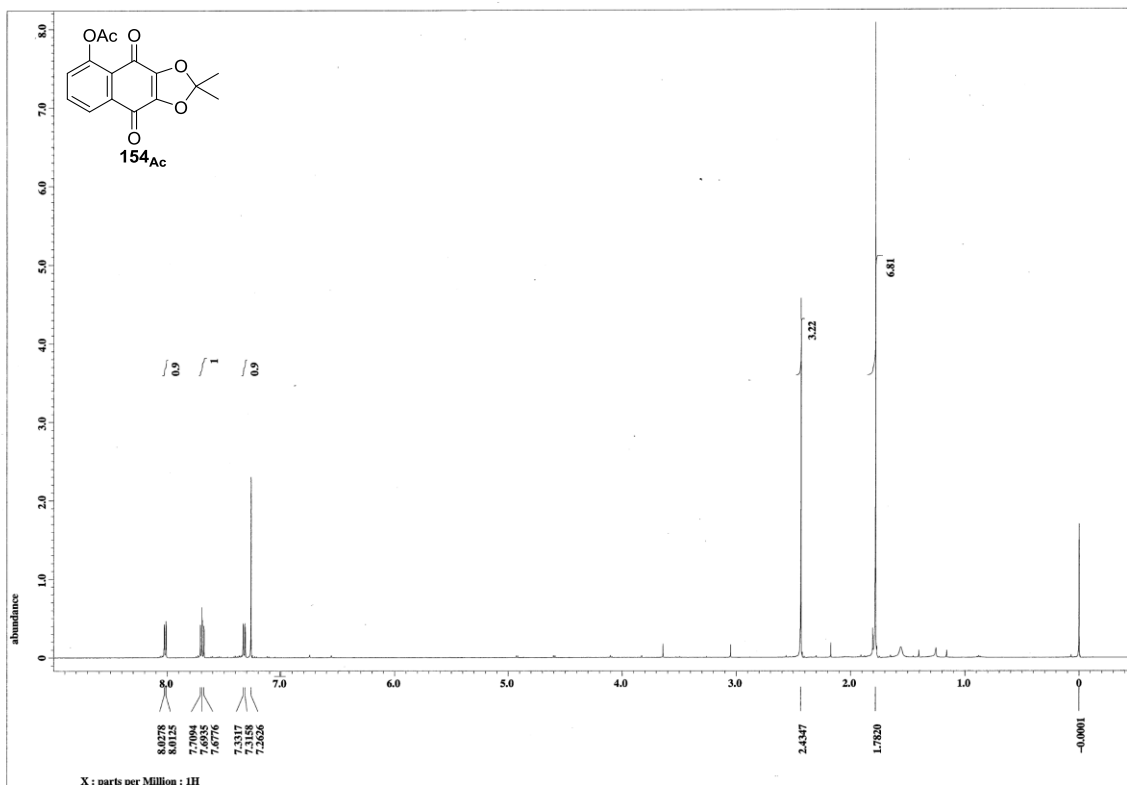
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **154** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



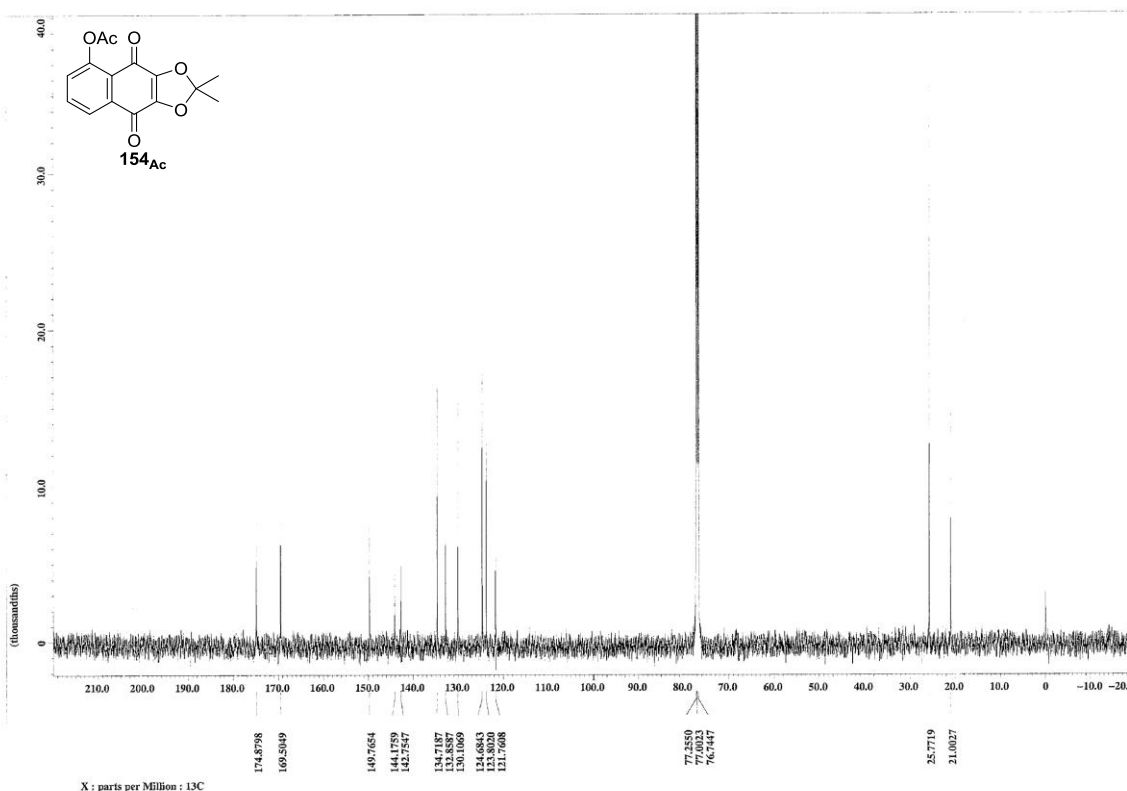
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **156** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



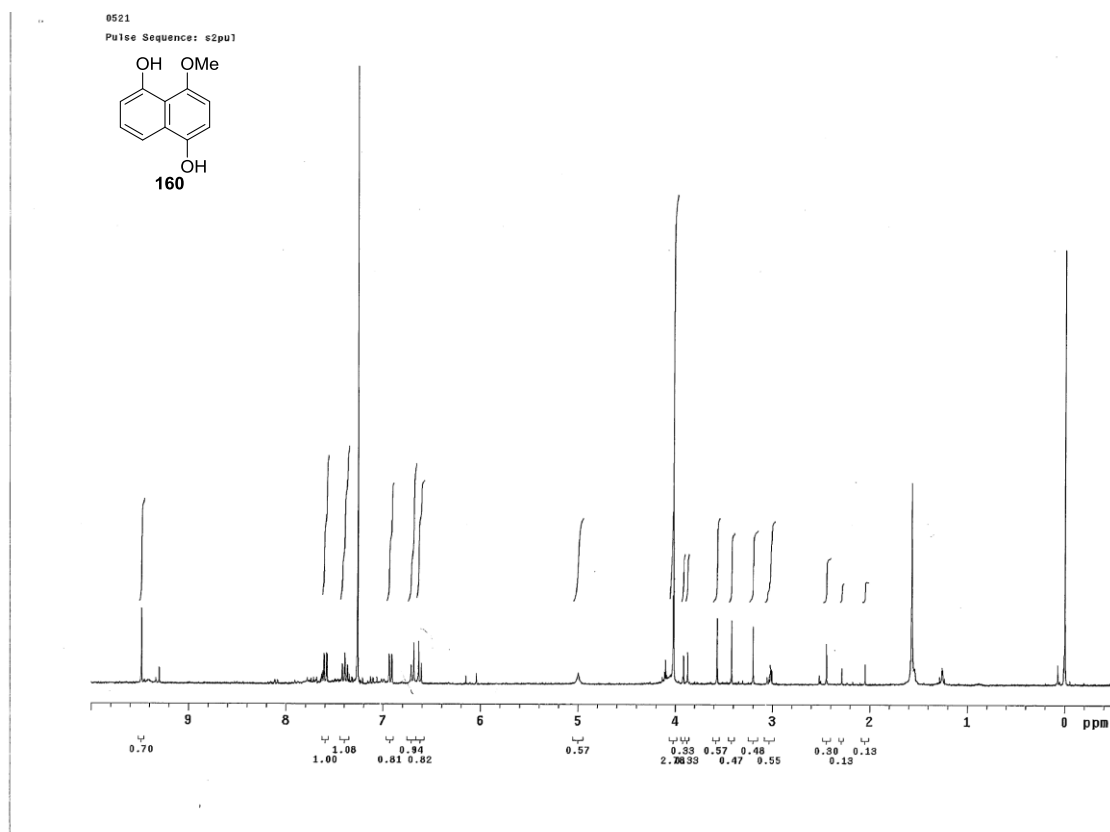
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **156** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^1\text{H}$  NMR spectrum of **154<sub>Ac</sub>** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

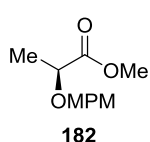


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **154<sub>Ac</sub>** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

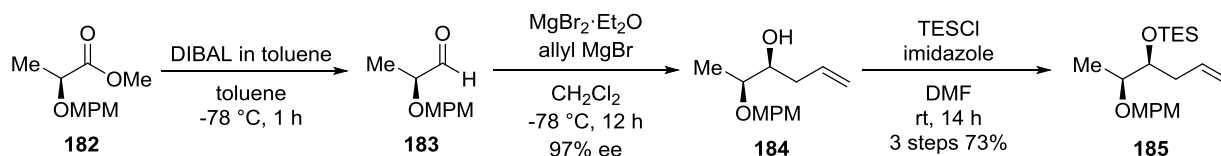


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **160** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

## 第四章 ラクトナマイシン類の全合成

**Methyl (*S*)-2-((4-methoxybenzyl)oxy)propanoate (**182**) (known)<sup>34</sup>.**


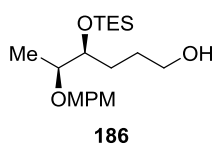
To a mixture of methyl (*S*)-lactate (0.727 mL, 7.68 mmol) and *p*-methoxybenzyl 2,2,2-trichloroacetimidate (11.5 mL, 11.5 mmol) in dry Et<sub>2</sub>O (76.8 mL) was added at 0 °C TfOH (2.30 mL, 0.115 mmol). After 7 h at rt, 1 M aqueous HCl solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (256 g, 4:1 hexane–EtOAc) to afford **182** (1.62 g, 95%) as a colorless syrup; *R*<sub>f</sub> = 0.54 (4:1 hexane–EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, solvent residual peak = 7.26) δ 1.41 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 3.74 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.04 (1H, q, *J* = 6.8 Hz), 4.38 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.61 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 6.83–6.90 (2H, m), 7.23–7.31 (2H, m).

**Synthesis of (4*S*,5*S*)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-((triethylsilyl)oxy)hex-1-ene (**185**) (known)<sup>34</sup>.**


To a stirred solution of **182** (1.24 g, 5.53 mmol) in toluene (13.8 mL) was added dropwise at –78 °C a 0.99 M toluene solution of DIBAL (8.36 mL, 8.26 mmol). After 75 min at –78 °C, MeOH and saturated aqueous potassium sodium tartrate solution were added at rt and the mixture was stirred at rt. After 6 h at rt, the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residual colorless syrup **183** was used for the next step without purification. To a mixture of the crude **183** obtained above and MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> (1.42 g, 5.52 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (27.6 mL) was added dropwise at –78 °C a 1.0 M Et<sub>2</sub>O solution of allylmagnesiumbromide (11.0 mL, 11.0 mmol). After 15 h at –78 °C, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residual colorless syrup **184** was used for the next step without purification. For analytical sample, the residue was purified by column chromatography on silica gel (2:1 hexane–EtOAc); colorless syrup; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>27.0</sup> 48.6 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); 96% *ee* [HPLC: column: Daicel CHIRALPAK IB, 4.6×250 mm, flow-rate: 1.0 mL/min, UV: 295 nm, solvent: 99.3:0.7 hexane–IPA, retention time: *t*<sub>(+)-184</sub>: 12.8 min, *t*<sub>(-)-184</sub>: 14.1 min]. To a stirred solution of the crude **184** obtained above in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (55.3 mL) were added at 0 °C imidazole (1.51 g, 22.1 mmol) and TESCl (1.85 mL, 11.1 mmol). After 20 min at rt, H<sub>2</sub>O was added at 0 °C and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (20 g, 10:1 hexane–EtOAc) to afford **185** (1.42 g, 73%) as a colorless syrup; *R*<sub>f</sub> = 0.76 (5:1 hexane–EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, solvent residual peak = 7.26) δ 0.56 (6H, q, *J* = 7.6 Hz), 0.93 (9H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.12 (3H, d, 6.3 Hz), 2.13 (1H, ddd,

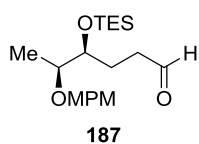
$J = 7.7, 7.7, 14.1$  Hz), 2.38 (1H, m), 3.46 (1H, dq,  $J = 4.6, 6.3$  Hz), 3.72 (1H, ddd,  $J = 4.0, 4.6, 7.8$  Hz), 3.78 (3H, s), 4.43 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 4.53 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 4.99 (1H, m), 5.04 (1H, m), 6.83–6.90 (2H, m), 7.23–7.31 (2H, m).

**(2S,3S)-2-((4-Methoxybenzyl)oxy)-3-((triethylsilyl)oxy)hexan-6-ol (186)** (known)<sup>34</sup>.



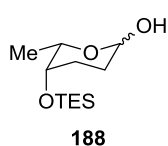
To a stirred **185** (350 mg, 1.10 mmol) were added at 0 °C a 1 M THF solution of catecholborane (2.00 mL, 2.20 mmol) and  $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$  (14 mg, 0.0165 mmol). After 10 min at 0 °C, the reaction mixture was warmed to rt. After 70 min at rt, to this mixture was added at 0 °C a mixture of 1:1 EtOH–THF (1.60 mL) and 1 M aqueous NaOH solution. After 10 min at 0 °C, to the reaction mixture was added at 0 °C 30% aqueous  $\text{H}_2\text{O}_2$  solution. After 10 min at 0 °C, the reaction mixture was warmed to rt. After 45 min at rt, the mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (20 g, 10:1 hexane–EtOAc) to afford **186** (389 mg, 100%) as a colorless syrup;  $R_f = 0.23$  (3:1 hexane–EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , solvent residual peak = 7.26)  $\delta$  0.56 (6H, q,  $J = 7.7$  Hz), 0.93 (9H, t,  $J = 7.7$  Hz), 1.11 (3H, d,  $J = 6.2$  Hz), 1.38–1.57 (2H, m), 1.60–1.78 (2H, m), 3.49 (1H, dq,  $J = 5.1, 6.2$  Hz), 3.57–3.67 (2H, br m), 3.71 (1H, br m), 3.80 (3H, s), 4.43 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz), 4.53 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz), 6.83–6.90 (2H, m), 7.22–7.26 (2H, m).

**(2S,3S)-2-((4-Methoxybenzyl)oxy)-3-((triethylsilyl)oxy)hexanal (187)** (known)<sup>34</sup>.



To a stirred solution of oxalyl dichloride (0.299 mL, 3.48 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (11.6 mL) was added at –78 °C DMSO (0.584 mL, 6.96 mmol). After 20 min at –78 °C, to this reaction mixture was added at –78 °C a solution of **186** (640 mg, 1.74 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.80 mL). After the addition of  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.21 mL, 8.70 mmol) at –78 °C, the reaction mixture was warmed to 0 °C. After 1 h at 0 °C, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution was added and the mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (35 g, 3:1 hexane–EtOAc) to afford **187** (549 mg, 86%) as a colorless syrup;  $R_f = 0.62$  (3:1 hexane–EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , solvent residual peak = 7.26)  $\delta$  0.54 (6H, q,  $J = 7.7$  Hz), 0.92 (9H, t,  $J = 7.7$  Hz), 1.13 (3H, d,  $J = 6.2$  Hz), 1.69 (1H, m), 1.94 (1H, m), 2.34–2.58 (2H, m), 3.48 (1H, dq,  $J = 4.7, 6.2$  Hz), 3.73 (1H, dt,  $J = 4.7, 4.4$  Hz), 3.80 (3H, s), 4.40 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz), 4.53 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz), 6.83–6.90 (2H, m), 7.22–7.26 (2H, m).

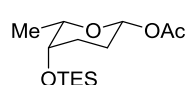
**(5S,6S)-5-((Triethylsilyl)oxy)-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-ol (188)** (known)<sup>34</sup>.



To a stirred solution of **187** (170 mg, 0.464 mmol) in a mixture of 20:1:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –1 M aqueous  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  solution–1 M aqueous  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  solution (5.10 mL) was added at 0 °C 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (148 mg, 0.650 mmol). After 1 h at rt, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under

reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (20 g, 5:1 hexane–EtOAc) to afford **188** (125 mg, 100%,  $\alpha/\beta = 1.3/1$ ) as a colorless syrup. The NMR chemical shifts of each **188a** and **188b** were determined using the spectra of a mixture of **188a** and **188b**. **188a**:  $R_f = 0.32$  (3:1 hexane–EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.63 (6H, q,  $J = 8.1$  Hz), 0.98 (9H, t,  $J = 8.1$  Hz), 1.15 (3H, d,  $J = 6.2$  Hz), 1.58–1.72 (2H, m), 2.00–2.10 (2H, m), 2.41 (1H, m), 3.62 (1H, br), 4.10 (1H, dq,  $J = 1.6, 6.2$  Hz), 5.30 (1H, br). **188b**:  $R_f = 0.32$  (3:1 hexane–EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.62 (6H, q,  $J = 8.1$  Hz), 0.88 (9H, t,  $J = 6.6$  Hz), 1.22 (3H, d,  $J = 6.2$  Hz), 1.45–1.91 (4H, m), 2.82 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 3.51 (1H, br), 3.59 (1H, dq,  $J = 1.6, 6.2$  Hz), 4.73 (1H, dt,  $J = 2.6, 7.3$  Hz).

**(2R,5S,6S)-6-Methyl-5-((triethylsilyloxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl acetate (189)** (known)<sup>34</sup>.

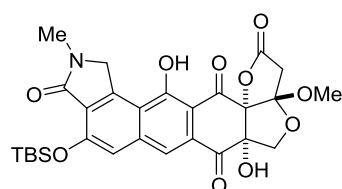


**189**

To a stirred solution of **188** (170 mg, 0.464 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.64 mL) were added at 0 °C  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.338 mL, 2.44 mmol) and  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.115 mL, 1.22 mmol). After 3 h at rt, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$ .

The extracts were washed with saturated aqueous  $\text{NaCl}$  solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (10 g, 5:1 hexane–EtOAc) to afford **189** (121 mg, 90%) as a colorless syrup;  $R_f = 0.52$  (3:1 hexane–EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , solvent residual peak = 7.26)  $\delta$  0.62 (6H, q,  $J = 8.0$  Hz), 0.98 (9H, t,  $J = 8.0$  Hz), 1.23 (3H, d,  $J = 6.2$  Hz), 1.56–1.77 (2H, m), 1.87–2.02 (2H, m), 2.09 (3H, s), 3.57 (1H, br), 3.70 (1H, dq,  $J = 1.6, 6.2$  Hz), 5.69 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz).

**(±)-(3a*S*,5a*S*,14a*R*)-9-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5a,13-dihydroxy-3a-methoxy-11-methyl-3,3a,5,5a,6,10,11,12,14-nonahydro-2*H*,10*H*-furo[2',3''-4',5']furo[3',4'-6,7]naphtho[2,3-*e*]isoindole-2,6,10,14-tetraone (191).**

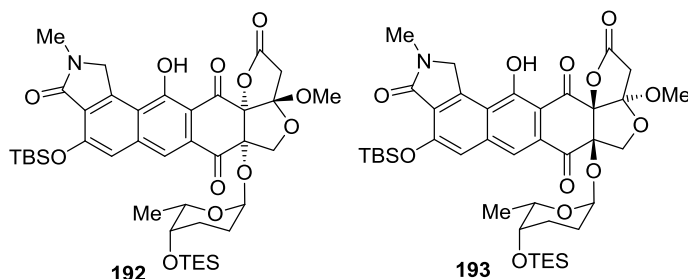


(±)-**191**

To a stirred solution of (±)-**3** (37.1 mg, 0.0815 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10.2 mL) were added at 0 °C 2,6-lutidine (0.0939 mL, 0.815 mmol) and TBSOTf (0.191 mL, 0.815 mmol). After 1 h at 0 °C, saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added and the mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The extracts were washed with saturated aqueous  $\text{NaCl}$  solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and

concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (4.0 g, 10:1  $\text{CHCl}_3$ –acetone) to afford **191** (45.5 mg, 98%) as yellow solids;  $R_f = 0.38$  (10:1  $\text{CHCl}_3$ –2,2,2-trifluoroethanol); mp > 300 °C; IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3208, 2925, 1796, 1676, 1389, 1253, 1181, 1147, 1056;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.27 (3H, s), 0.31 (3H, s), 1.04 (9H, s), 2.90 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz), 3.05 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz), 3.12 (3H, s), 3.13 (3H, s), 4.20 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.62 (1H, d,  $J = 20.5$  Hz), 4.66 (1H, d,  $J = 20.5$  Hz), 4.98 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.19 (1H, br), 6.97 (1H, s), 7.82 (1H, s), 13.88 (1H, s);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  –4.42, –4.26, 18.55, 25.70, 29.57, 37.77, 52.52, 53.74, 73.75, 82.50, 91.00, 109.85, 112.83, 116.02, 117.80, 120.04, 124.66, 130.64, 140.13, 144.28, 155.37, 163.17, 165.88, 171.01, 190.30, 193.38; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}-t\text{Bu}$ )<sup>+</sup> 512.0; HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_{10}\text{Si}$  512.1013 ( $\text{M}-t\text{Bu}$ )<sup>+</sup>, found 512.0995.

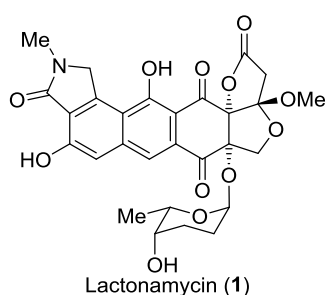
(3*aS*,5*aS*,14*aR*)-9-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-13-hydroxy-3*a*-methoxy-11-methyl-5*a*-(((2*S*,5*S*,6*S*)-6-methyl-5-((triethylsilyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-3,3*a*,5,5*a*,6,10,11,12,14-nonahydro-2*H*,10*H*-furo[2'',3''-4',5']furo[3',4'-6,7]naphtho[2,3-*e*]isoindole-2,6,10,14-tetraone (**192**) and (3*aR*,5*aR*,14*aS*)-9-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-13-hydroxy-3*a*-methoxy-11-methyl-5*a*-(((2*S*,5*S*,6*S*)-6-methyl-5-((triethylsilyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-3,3*a*,5,5*a*,6,10,11,12,14-nonahydro-2*H*,10*H*-furo[2'',3''-4',5']furo[3',4'-6,7]naphtho[2,3-*e*]isoindole-2,6,10,14-tetraone (**193**).



To a stirred suspension of **191** (71.7 mg, 0.126 mmol), L-rhodinose derivative **189** (363 mg, 1.26 mmol) and MS5A (179 mg) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.40 mL) was added at 0 °C Yb(OTf)<sub>3</sub> (33.8 mg, 0.0630 mmol). After 3 min at 0 °C, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The

extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was adsorbed with HP-20 and the column was washed with 3:1 water–MeOH, then eluted with acetone. The eluent was concentrated and the residue was purified by column chromatography on silica gel (8.6 g, 2:1 hexane–EtOAc) to afford **192** and **193** (61.2 mg, 61%, a 1:1 mixture of diastereomers). Further separation of the mixture by repeated column chromatography gave **192** (21.0 mg, 21 %) and **193** (19.5 mg, 19 %) together with the inseparable mixture of **192** and **193**. **192**: yellow solids; *R<sub>f</sub>* = 0.39 (2:1 hexane–EtOAc); mp 135–139 °C (not recrystallized); [*α*]<sub>D</sub><sup>20.4</sup> 8.0 (*c* 0.59, CHCl<sub>3</sub>); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3369, 2932, 1815, 1702, 1611, 1459, 1250, 1181, 1056, 1002; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, solvent residual peak = 7.26) δ 0.35 (6H, s), 0.53 (6H, q, *J* = 8.0 Hz), 0.88 (3H, d, *J* = 7.7 Hz), 0.89 (9H, t, *J* = 8.0 Hz), 1.10 (9H, s), 1.43 (1H, m), 1.51 (1H, m), 1.90 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 1.94 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 2.91 (1H, d, *J* = 17.1 Hz), 3.03 (1H, d, *J* = 17.1 Hz), 3.17 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.53 (1H, br), 3.76 (1H, dq, *J* = 1.3, 7.7 Hz), 4.30 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 4.87 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 4.88 (1H, br s), 4.92 (2H, s), 7.23 (1H, s), 7.98 (1H, s), 13.82 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -4.43, -4.38, 4.76, 6.82, 16.93, 18.51, 23.28, 25.62, 25.67, 29.35, 37.22, 52.62, 53.61, 67.48, 68.13, 74.20, 85.99, 90.46, 96.02, 109.69, 112.79, 117.13, 117.87, 119.96, 126.24, 130.72, 140.85, 145.26, 155.96, 164.21, 165.90, 171.19, 190.44, 192.65; LRMS (ESI) *m/z* (M+Na)<sup>+</sup> 820.2; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>40</sub>H<sub>55</sub>NNaO<sub>12</sub>Si<sub>2</sub> 820.3161 (M+Na)<sup>+</sup>, found 820.3165. **193**: yellow solids; *R<sub>f</sub>* = 0.45 (2:1 hexane–EtOAc); mp 135–138 °C (not recrystallized); [*α*]<sub>D</sub><sup>20.8</sup> -124 (*c* 0.74, CHCl<sub>3</sub>); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3386, 2934, 1815, 1702, 1612, 1459, 1250, 1183, 1060, 1006; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, solvent residual peak = 7.26) δ 0.35 (3H, s), 0.36 (3H, s), 0.52 (6H, q, *J* = 7.7 Hz), 0.85 (3H, d, *J* = 7.7 Hz), 0.87 (9H, t, *J* = 8.0 Hz), 1.11 (9H, s), 1.39 (1H, m), 1.47 (1H, m), 1.83–1.94 (2H, m), 2.85 (1H, d, *J* = 17.1 Hz), 3.02 (1H, d, *J* = 17.1 Hz), 3.14 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.48 (1H, br), 3.86 (1H, dq, *J* = 1.3, 7.7 Hz), 4.15 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 4.86 (1H, br s), 4.92 (2H, s), 5.07 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.25 (1H, s), 8.00 (1H, s), 13.73 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -4.40, 4.75, 6.81, 16.76, 18.51, 23.60, 25.51, 25.63, 29.35, 37.46, 52.61, 53.61, 67.39, 68.83, 72.58, 85.78, 90.88, 95.04, 109.90, 112.41, 117.33, 117.89, 119.77, 126.36, 131.78, 140.44, 145.09, 155.82, 163.70, 165.92, 171.23, 190.89, 192.46; LRMS (ESI) *m/z* (M+Na)<sup>+</sup> 820.2; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>40</sub>H<sub>55</sub>NNaO<sub>12</sub>Si<sub>2</sub> 820.3161 (M+Na)<sup>+</sup>, found 820.3165.



**Lactonamycin (1).**


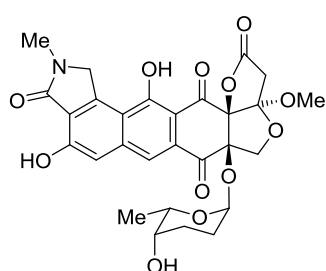
To a stirred solution of **192** (4.0 mg, 0.0050 mmol) in DMF (0.251 mL) was added at 0 °C TASF (11.0 mg, 0.0401 mmol). After 1 h at 0 °C, the reaction mixture was warmed to rt. After 5 h at rt, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, 10:1 CHCl<sub>3</sub>-2,2,2-trifluoroethanol) to

afford **1** (2.4 mg, 84%) as yellow solids;  $R_f = 0.38$  (tailing) (10:1 CHCl<sub>3</sub>-2,2,2-trifluoroethanol); mp 150 °C (decomp.);  $[\alpha]_D^{23.2} 42.2$  ( $c$  0.22, MeCN); UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  nm (log  $\epsilon$ ) 228 (4.13), 256 (4.22), 298 (4.44), 393 (3.94), 411 (3.98); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3442, 2926, 1807, 1685 sh, 1630, 1450, 1253, 1050; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, solvent residual peak = 7.26)  $\delta$  0.92 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 1.52 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.85 (1H, tt,  $J = 4.0, 14.1$  Hz), 1.95 (1H, ddt,  $J = 2.8, 4.0, 14.1$  Hz), 2.92 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 3.04 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 3.17 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.54 (1H, br s), 3.87 (1H, br q,  $J = 6.5$  Hz), 4.31 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.87 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.88 (1H, br), 4.99 (2H, s), 7.32 (1H, s), 8.03 (1H, s), 9.42 (1H, s), 13.71 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  16.47, 23.06, 25.03, 29.12, 37.20, 52.68, 54.99, 66.94, 67.49, 74.28, 86.12, 90.33, 96.04, 109.35, 112.77, 112.91, 116.65, 120.53, 120.86, 130.81, 141.81, 142.75, 157.40, 163.94, 168.96, 171.11, 190.37, 192.62; LRMS (ESI)  $m/z$  (M+Na)<sup>+</sup> 592.1; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NNaO<sub>12</sub> 592.1431 (M+Na)<sup>+</sup>, found 592.1414.

**Natural lactonamycin (1).**

Yellow solids;  $R_f = 0.38$  (tailing) (10:1 CHCl<sub>3</sub>-2,2,2-trifluoroethanol); mp 150 °C (decomp.);  $[\alpha]_D^{23.8} 44.8$  ( $c$  0.22, MeCN); UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  nm (log  $\epsilon$ ) 228 (3.99), 256 (4.08), 298 (4.29), 394 (3.80), 411 (3.84); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3444, 2926, 1810, 1687, 1631, 1449, 1252, 1050; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, solvent residual peak = 7.26)  $\delta$  0.93 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.51 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.85 (1H, tt,  $J = 4.3, 14.1$  Hz), 1.94 (1H, ddt,  $J = 3.4, 4.3, 14.1$  Hz), 2.91 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz), 3.04 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz), 3.17 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.53 (1H, br s), 3.86 (1H, br q,  $J = 6.8$  Hz), 4.32 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.87 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.88 (1H, br), 4.98 (2H, s), 7.31 (1H, s), 8.03 (1H, s), 9.42 (1H, s), 13.71 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  16.46, 23.04, 25.01, 29.11, 37.18, 52.68, 54.97, 66.91, 67.47, 74.32, 86.09, 90.29, 96.02, 109.31, 112.74, 112.92, 116.62, 120.51, 120.82, 130.77, 141.77, 142.72, 157.36, 163.92, 168.93, 171.12, 190.39, 192.59; LRMS (EI)  $m/z$  (M)<sup>+</sup> 569.1; HRMS (EI)  $m/z$  calcd for C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>12</sub> 569.1533 (M)<sup>+</sup>, found 569.1520.

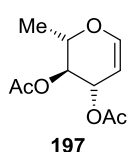
**(3a*R*,5a*R*,14a*S*)-9,13-Dihydroxy-5a-(((2*S*,5*S*,6*S*)-5-hydroxy-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-3a-methoxy-11-methyl-3,3a,5,5a,6,10,11,12,14-nonahydro-2*H*,10*H*-furo[2'',3''-4',5']furo[3',4'-6,7]-naphtho[2,3-*e*]isoindole-2,6,10,14-tetraone (194).**



Lactonamycin diastereomer **194**

To a stirred solution of **193** (14.8 mg, 0.0185 mmol) in DMF (0.927 mL) was added at 0 °C TASF (40.8 mg, 0.148 mmol). After 1 h at 0 °C, the reaction mixture was warmed to rt. After 5 h at rt, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, 10:1 CHCl<sub>3</sub>-2,2,2-trifluoroethanol) to afford **194** (6.7 mg, 63%) as yellow solids; *R<sub>f</sub>* = 0.38 (tailing) (10:1 CHCl<sub>3</sub>-2,2,2-trifluoroethanol); mp 150 °C (decomp.); [α]<sub>D</sub><sup>25.0</sup> -139 (*c* 0.22, MeCN); UV (MeOH) λ<sub>max</sub> nm (log ε) 227 (3.94, sh), 257 (4.05), 297 (4.26), 393 (3.74), 408 (3.78); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3451, 2926, 1811, 1680, 1634, 1452, 1255, 1015; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, solvent residual peak = 7.26) δ 0.94 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 1.48 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.83 (1H, tt, *J* = 4.0, 13.8 Hz), 1.90 (1H, ddt, *J* = 3.4, 4.0, 13.8 Hz), 2.86 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 3.03 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 3.15 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.49 (1H, br s), 3.97 (1H, br q, *J* = 6.5 Hz), 4.16 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.87 (1H, br d, *J* = 3.1 Hz), 4.99 (2H, s), 5.09 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.33 (1H, s), 8.05 (1H, s), 9.42 (1H, s), 13.64 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.42, 23.36, 24.95, 29.12, 37.45, 52.66, 54.99, 66.85, 68.17, 72.43, 85.87, 90.78, 94.94, 109.55, 112.41, 112.78, 116.87, 120.26, 120.99, 131.90, 141.40, 142.58, 157.26, 163.49, 168.96, 171.14, 190.57, 192.40; LRMS (ESI) *m/z* (M+Na)<sup>+</sup> 592.1; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NNaO<sub>12</sub> 592.1431 (M+Na)<sup>+</sup>, found 592.1414.

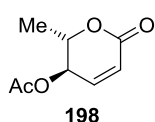
**(2*S*,3*S*,4*S*)-2-Methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-3,4-diyl diacetate (197)** (known)<sup>102</sup>.



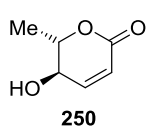
**197**

To a stirred solution of L-rhamnose (1.43 g, 7.85 mmol) in Ac<sub>2</sub>O (4.86 mL) was added dropwise 60 % perchloric acid (0.0286 mL) and the reaction temperature was maintained between 30 °C and 40 °C. After 2 h at rt, to this solution was added dropwise below 10 °C PBr<sub>3</sub> (1.00 mL, 10.5 mmol). Finally to this solution was added dropwise below 15 °C H<sub>2</sub>O (0.471 mL) and the reaction mixture was stirred for another 2 h at rt.

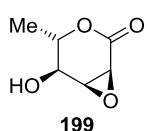
To a stirred solution of sodium acetate (3.23 g, 39.4 mmol) in a mixture of 2.4:1 water-AcOH (14.2 mL) were added at -10 °C Zn powder (2.86 g, 45.1 mmol) and aq CuSO<sub>4</sub> (151 mg CuSO<sub>4</sub> in 0.929 mL water). After disappearance of the blue color, to this solution was added dropwise the crude bromoaceto-rhamnose solution prepared above and the reaction temperature was maintained between -5 °C and -10 °C. After 6 h at -10 °C, to this solution was added ice-water (1.00 mL). After 5 min, the reaction mixture was filtrated off and the filtrate was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The extracts were washed with ice-water, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (15 g, 3:1 hexane-EtOAc) to afford **197** (1.60 g, 95%) as a colorless syrup; *R<sub>f</sub>* = 0.57 (3:1 hexane-EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, solvent residual peak = 7.26) 1.31 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 2.04 (3H, s), 2.09 (3H, s), 4.11 (1H, dq, *J* = 8.6, 7.2 Hz), 4.78 (1H, dd, *J* = 6.6, 4.0 Hz), 5.03 (1H, dd, *J* = 8.6, 6.6 Hz), 5.34 (1H, m), 6.43 (1H, dd, *J* = 7.0, 2.6 Hz).

**(5R,6S)-5-Acetoxy-5,6-dihydro-6-methylpyran-2-one (198)** (known)<sup>101</sup>.


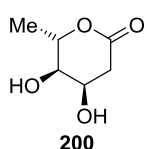
To a stirred solution of **197** (1.00 g, 4.67 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15.1 mL) was added dropwise at -20 °C *m*CPBA (1.36 g, 5.51 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14.9 mL) and BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0.252 mL, 2.01 mmol). After 1 h at -20 °C, the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (48 g, 2:1 hexane–EtOAc) to afford **198** (708 mg, 89%) as a colorless syrup; *R*<sub>f</sub> = 0.15 (3:1 hexane–EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, solvent residual peak = 7.26) δ 1.40 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 2.10 (3H, s), 4.56 (1H, dq, *J* = 6.6, 6.6 Hz), 5.24 (1H, ddd, *J* = 6.6, 3.5, 1.5 Hz), 6.07 (1H, dd, *J* = 10.1, 1.5 Hz), 6.74 (1H, dd, *J* = 10.1, 3.5 Hz).

**(5R,6S)-5,6-Dihydro-5-hydroxy-6-methylpyran-2-one (250)** (known)<sup>101</sup>.


To a stirred solution of **198** (7.00 g, 41.2 mmol) in 0.1 M phosphate buffer solution (1.68 L) was added at rt lipase PS Amano SD (8.24 g). After 2 d at 30 °C, the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (300 g, 1:1 hexane–EtOAc) to afford **250** (3.83 g, 73%) as a colorless syrup; *R*<sub>f</sub> = 0.18 (1:1 hexane–EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, solvent residual peak = 7.26) δ 1.48 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 2.50 (1H, br d, *J* = 4.0 Hz), 4.24 (1H, m), 4.38 (1H, dq, *J* = 8.9, 6.5 Hz), 5.98 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz), 6.84 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.3 Hz).

**(3S,4S,5R,6S)-3,4-Epoxy-5-hydroxy-6-methylpyran-2-one (199)** (known)<sup>101</sup>.


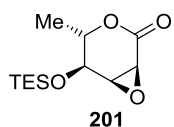
To a stirred solution of **250** (2.21 g, 17.3 mmol) in pyridine (333 mL) was added dropwise at -10 °C 5% NaClO aqueous solution (66.5 mL, 17.3 mmol). After 1 h at -10 °C, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (125 g, 1:2 hexane–EtOAc) to afford **199** (1.03 g, 42%) as a colorless syrup; *R*<sub>f</sub> = 0.23 (1:1 hexane–EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, solvent residual peak = 7.26) δ 1.35 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 3.62 (1H, d, *J* = 4.6 Hz), 3.68 (1H, d, *J* = 4.6 Hz), 3.87 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 4.35 (1H, dq, *J* = 9.6, 6.3 Hz).

**(4R,5S,6S)-4,5-Dihydroxy-6-methyl-tetra-hydropyran-2-one (200)** (known)<sup>101</sup>.


To a stirred solution of PhSeSePh (80.2 mg, 0.257 mmol) in isopropanol (1.44 mL) was added at rt NaBH<sub>4</sub> (19.1 mg, 0.505 mmol). After 8 min at rt, to this solution was added at rt AcOH (0.0051 mL). After 10 min at rt, to this solution was added at 0 °C a solution of **199** (12.0 mg, 0.0833 mmol) in IPA (0.801 mL). After 1 h at 0 °C, the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (4.0 g, 5:2 EtOAc–MeOH) to afford **200** (2.44 mg, ca. 20%, including impurities) as a yellow syrup; *R*<sub>f</sub> = 0.88 (5:2 EtOAc–MeOH); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, solvent residual peak = 7.26) δ 1.41 (3H, d, *J* = 6.6 Hz) 1.85–2.22 (2H,

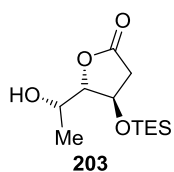
m), 2.55 (1H, dd,  $J = 17.8, 5.0$  Hz), 2.94 (1H, dd,  $J = 17.8, 7.2$  Hz), 3.94 (1H, m), 4.10 (1H, m), 4.42 (1H, dq,  $J = 9.0, 6.6$  Hz).

**(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4-Epoxy-5-((triethylsilyl)oxy)-6-methylpyran-2-one (201).**



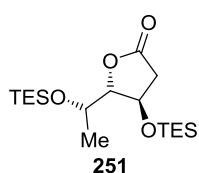
To a stirred solution of **200** (1.00 g, 6.94 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (69.4 mL) were added at 0 °C imidazole (1.25 g, 20.8 mmol) and TESCl (1.74 mL, 10.4 mmol). After 15 min at rt, saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (90 g, 10:1 hexane–EtOAc) to afford **201** (1.68 g, 94%) as a colorless syrup;  $R_f = 0.61$  (5:1 hexane–EtOAc);  $[\alpha]_D^{27.7} -125.2$  ( $c$  1.89,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2958, 2915, 2879, 1793, 1753, 1459, 1351, 1257, 1119, 1078, 1008, 857, 746;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , solvent residual peak = 7.26)  $\delta$  0.69 (6H, q,  $J = 8.0$  Hz), 1.00 (9H, t,  $J = 8.0$  Hz), 1.34 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 3.53 (1H, d,  $J = 4.2$  Hz), 3.62 (1H, d,  $J = 4.2$  Hz), 3.93 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 4.44 (1H, dq,  $J = 9.0, 6.3$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.92, 6.65, 17.99, 50.52, 55.66, 70.74, 73.09, 166.32; LRMS (EI)  $m/z$  (M–Et) $^+$  229.1; HRMS (EI)  $m/z$  (M–Et) $^+$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Si}$ , 229.0896, found, 229.0874.

**(4*R*,5*S*)-5-((*S*)-1-Hydroxyethyl)-4-((triethylsilyl)oxy)dihydrofuran-2(3*H*)-one (203).**



To a stirred solution of PhSeSePh (3.50 g, 11.2 mmol) EtOH (62.4 mL) was added at rt  $\text{NaBH}_4$  (830 mg, 21.9 mmol). After 30 min at rt, to this solution was added at rt AcOH (0.223 mL). After 10 min at rt, to this solution was added at 0 °C a solution of **201** (950 mg, 3.68 mmol) in EtOH (36.8 mL). After 25 min at 0 °C, the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (48 g, 3:1 hexane–EtOAc) to afford **203** (506 mg, 53%) as a colorless syrup;  $R_f = 0.19$  (5:1 hexane–EtOAc);  $[\alpha]_D^{27.3} -3.4$  ( $c$  1.09,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3444, 2957, 2878, 1785, 1753, 1460, 1379, 1241, 1187, 1093, 1007, 946, 913, 871, 766, 746;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , solvent residual peak = 7.26)  $\delta$  0.60 (6H, q,  $J = 7.8$  Hz), 0.94 (9H, t,  $J = 7.8$  Hz), 1.26 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.35 (1H, dd,  $J = 17.7, 2.4$  Hz), 2.60 (1H, br), 2.86 (1H, dd,  $J = 17.7, 6.9$  Hz), 4.04 (1H, dq,  $J = 6.6, 3.3$  Hz), 4.20 (1H, dd,  $J = 3.3, 2.4$  Hz), 4.57 (1H, ddd,  $J = 6.9, 2.4, 2.4$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.58, 6.58, 18.41, 39.31, 66.80, 67.44, 91.81, 176.26; LRMS (EI)  $m/z$  (M–Et) $^+$  231.1; HRMS (EI)  $m/z$  (M–Et) $^+$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Si}$ , 231.1053, found, 231.1046.

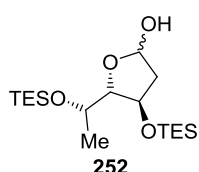
**(4*R*,5*S*)-4-((Triethylsilyl)oxy)-5-((*S*)-1-((triethylsilyl)oxy)ethyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (251).**



To a stirred solution of **203** (980 mg, 3.76 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (37.6 mL) were added at 0 °C imidazole (903 mg, 15.0 mmol) and TESCl (1.25 mL, 7.52 mmol). After 15 min at rt, saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (70 g, 15:1 hexane–EtOAc) to afford **251** (1.35 g, 96%) as a colorless syrup;  $R_f = 0.52$  (10:1

hexane–EtOAc);  $[\alpha]_D^{28.0}$  11.2 (*c* 1.09, CHCl<sub>3</sub>); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 2956, 2878, 1788, 1459, 1414, 1360, 1169, 1145, 1093, 1017, 743; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, solvent residual peak = 7.26) δ 0.59 (6H, q, *J* = 8.0 Hz), 0.61 (6H, q, *J* = 8.0 Hz), 0.94 (9H, t, *J* = 8.0 Hz), 0.96 (9H, t, *J* = 8.0 Hz), 1.22 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 2.32 (1H, dd, *J* = 17.0, 2.4 Hz), 2.78 (1H, dd, *J* = 17.0, 6.3 Hz), 4.03 (1H, dq, *J* = 3.3, 6.6 Hz), 4.17 (1H, dd, *J* = 3.3, 2.4 Hz), 4.55 (1H, dt, *J* = 6.3, 2.4, 2.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.61, 4.74, 6.62, 6.68, 19.60, 39.51, 67.47, 67.96, 92.11, 176.07; LRMS (EI) *m/z* (M–Et)<sup>+</sup> 345.2; HRMS (EI) *m/z* (M–Et)<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>, 345.1917, found, 345.1915.

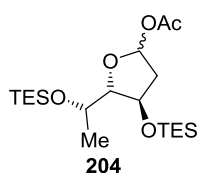
**(4*R*,5*S*)-4-((Triethylsilyl)oxy)-5-((*S*)-1-((triethylsilyl)oxy)ethyl)tetrahydrofuran-2-ol (252).**



To a stirred solution of **251** (552 mg, 1.47 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.90 mL) was added at –78 °C a 1.04 M hexane solution of DIBAL (1.56 mL, 1.62 mmol). After 30 min at –78 °C, saturated aqueous potassium sodium tartrate solution and CHCl<sub>3</sub> were added at rt and the mixture was stirred at rt. After 12 h, the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts

were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (28 g, 10:1 hexane–EtOAc) to afford **252** (518 mg, 94%, dr = 2.5/1) as a colorless syrup. The NMR chemical shifts of each diastereomer were determined using the spectra of a mixture of diastereomers. **Major diastereomer:** *R<sub>f</sub>* = 0.40 (10:1 hexane–EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.64 (12H, q, *J* = 7.8 Hz), 0.95 (18H, t, *J* = 7.8 Hz), 1.18 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.91 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 2.03 (1H, m), 3.59 (1H, dq, *J* = 4.6, 6.3 Hz), 3.95 (1H, m), 4.07 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 4.44 (1H, d, *J* = 4.6 Hz), 5.38 (1H, dd, *J* = 11.7, 4.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.53, 4.91, 6.65, 6.76, 20.76, 41.89, 68.82, 72.56, 91.87, 99.80. **Minor diastereomer:** *R<sub>f</sub>* = 0.40 (10:1 hexane–EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.58 (12H, q, *J* = 7.8 Hz), 0.97 (18H, t, *J* = 7.8 Hz), 1.22 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 2.00–2.12 (2H, m), 3.23 (1H, m), 3.74 (1H, t, *J* = 3.8 Hz), 3.95 (1H, overlapping with major diastereomer), 4.55 (1H, dt, *J* = 3.8, 6.0 Hz), 5.49 (1H, ddd, *J* = 7.2, 4.6, 2.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.74, 4.96, 6.71, 6.74, 19.36, 44.32, 68.77, 70.83, 90.89, 98.95. **Mixture of diastereomers:** IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3441, 2956, 2878, 1638, 1459, 1415, 1376, 1240, 1087, 1005, 974, 933, 856, 743, 728, 673; LRMS (EI) *m/z* (M–Et)<sup>+</sup> 347.2; HRMS (EI) *m/z* (M–Et)<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>, 347.2070, found, 347.2098.

**(4*R*,5*S*)-4-((Triethylsilyl)oxy)-5-((*S*)-1-((triethylsilyl)oxy)ethyl)tetrahydrofuran-2-yl acetate (204).**

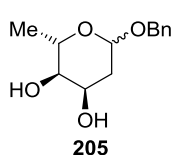


To a stirred solution of **252** (250 mg, 0.664 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.32 mL) were added at 0 °C Et<sub>3</sub>N (0.920 mL, 6.64 mmol) and Ac<sub>2</sub>O (0.314 mL, 3.32 mmol). After 1 d at rt, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (15 g, 20:1 hexane–EtOAc) to afford **204** (235 mg, 85%, dr = 3.3/1) as a colorless syrup. The NMR chemical shifts of each diastereomer were determined using the spectra of a mixture of diastereomers. **Major diastereomer:** *R<sub>f</sub>* = 0.54 (10:1 hexane–EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.61 (6H, q, *J* = 8.0 Hz), 0.97 (9H, t, *J* = 8.0 Hz), 1.17 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.95 (1H, br d, *J* = 14.0 Hz), 2.04 (3H, s), 2.25 (1H, ddd, *J* = 14.0, 6.9, 5.8 Hz), 3.88 (1H, dq, *J* = 3.0, 6.3 Hz), 4.00 (1H, dd, *J* = 3.0, 3.0 Hz), 4.44 (1H, ddd, *J* = 6.9, 3.0,

3.0 Hz), 6.27 (1H, br d,  $J = 6.3, 5.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.76, 4.88, 6.68, 6.77, 20.27, 21.36, 42.19, 68.11, 70.02, 93.14, 99.53, 170.70. **Minor diastereomer:**  $R_f = 0.54$  (10:1 hexane–EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.61 (6H, q,  $J = 8.0$  Hz), 0.97 (9H, t,  $J = 8.0$  Hz), 1.18 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 2.03 (3H, s), 2.13 (1H, ddd,  $J = 14.4, 6.0, 3.7$  Hz), 2.18 (1H, ddd,  $J = 14.4, 5.5, 4.9$  Hz), 3.73 (1H, dd,  $J = 5.8, 3.5$  Hz), 3.81 (1H, dq,  $J = 5.8, 6.3$  Hz), 4.48 (1H, m), 6.33 (1H, dd,  $J = 5.5, 3.7$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.70, 5.01, 6.82, 19.99, 21.36, 41.36, 68.20, 71.10, 92.15, 98.57, 170.20. **Mixture of diastereomers:** IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3450, 2956, 2878, 1748, 1639, 1460, 1415, 1377, 1238, 1103, 1007, 959, 847, 743, 728; LRMS (EI)  $m/z$  (M–Et) $^+$  389.3; HRMS (EI)  $m/z$  (M–Et) $^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}_2$ , 389.2180, found, 389.2187.

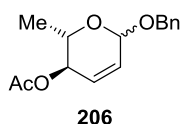
**(2S,3R,4R)-6-(Benzyloxy)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-3,4-diol (205)** (known)<sup>141</sup>.



To a mixture of **204** (200 mg, 0.478 mmol) and benzylalcohol (0.199 mL, 1.91 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.20 mL) was added at 0 °C  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.151 mL, 1.20 mmol). After 3 h at 0 °C, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution was added and the mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$ .

The extracts were washed with saturated aqueous  $\text{NaCl}$  solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (5.5 g, 1:1 hexane–EtOAc) to afford **205** (91.1 mg, 80%,  $\alpha/\beta = 2/1$ ) as a yellow syrup. The NMR chemical shifts of each **205a** and **205b** were determined using the spectra of a mixture of **205a** and **205b**. **205a:**  $R_f = 0.50$  (1:1 hexane–EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.34 (3H, d,  $J = 6.1$  Hz), 1.93 (1H, dt,  $J = 14.6, 3.5, 3.5$  Hz), 2.21 (1H, ddd,  $J = 14.6, 3.2, 1.2$  Hz), 2.55 (1H, d,  $J = 10.3$  Hz), 3.16 (1H, ddd,  $J = 10.1, 9.8, 3.2$  Hz), 3.48 (1H, d,  $J = 10.1$  Hz), 3.77 (1H, dq,  $J = 9.8, 6.1$  Hz), 3.95 (1H, ddd,  $J = 10.1, 3.5, 3.2$  Hz), 4.49 (1H, d,  $J = 12.1$  Hz), 4.71 (1H, d,  $J = 12.1$  Hz), 4.97 (1H, br d,  $J = 3.5$  Hz), 7.29–7.38 (5H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.80, 35.09, 64.65, 67.31, 69.43, 72.59, 96.39, 127.93, 128.06, 128.56, 136.84. **205b:**  $R_f = 0.40$  (1:1 hexane–EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.34 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz), 1.79 (1H, ddd,  $J = 14.0, 9.5, 2.9$  Hz), 2.13 (1H, ddd,  $J = 14.0, 3.8, 2.3$  Hz), 2.30 (1H, br), 2.47 (1H, s), 3.33 (1H, m), 3.74 (1H, dq,  $J = 9.5, 6.3$  Hz), 4.10 (1H, dd,  $J = 3.8, 3.2$  Hz), 4.57 (1H, d,  $J = 12.1$  Hz), 4.89 (1H, d,  $J = 12.1$  Hz), 4.90 (1H, dd,  $J = 9.5, 2.3$  Hz), 7.30–7.38 (5H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.11, 37.71, 67.94, 70.51, 73.02, 96.88, 127.65, 127.91, 128.34, 137.70. **Mixture of 205a and 205b:** IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3460, 3064, 3032, 2971, 2933, 1639, 1498, 1455, 1430, 1407, 1374, 1215, 1122, 1014, 914, 873, 854, 738, 699; LRMS (EI)  $m/z$  (M) $^+$  238.1; HRMS (EI)  $m/z$  (M) $^+$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$ , 238.1205, found, 238.1225.

**(2S,3R)-6-(Benzyloxy)-2-methyl-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl acetate (206)** (known)<sup>105</sup>.

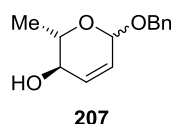


To a mixture of **197** (1.00 g, 4.67 mmol) and benzylalcohol (0.728 mL, 7.01 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.18 mL) was added at 0 °C  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.0293 mL, 0.234 mmol). After 1 h at 0 °C, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution was added and the mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$ .

The extracts were washed with saturated aqueous  $\text{NaCl}$  solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (60 g, 10:1 hexane–EtOAc) to afford **206** (1.13 g, 93%,  $\alpha/\beta = 10/1$ ) as a colorless syrup. The NMR chemical shifts of each **206a** and **206b** were determined using the spectra of a mixture of **206a** and **206b**. **206a:**  $R_f = 0.68$  (3:1 hexane–EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.19 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz), 2.08 (3H, s), 4.01 (1H, dq,  $J = 7.1, 9.7$  Hz),

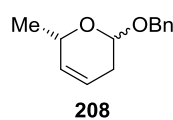
4.60 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 4.79 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 5.03–5.09 (2H, m), 5.78–5.89 (2H, m), 7.28–7.38 (5H, m). **206 $\beta$** :  $R_f = 0.68$  (3:1 hexane–EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz), 2.08 (3H, s), 3.92 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 4.87 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 5.06 (1H, m), 5.21 (1H, m), 5.78–5.95 (2H, m), 7.28–7.38 (5H, m).

**(2S,3R)-6-(Benzyloxy)-2-methyl-3,6-dihydro-2H-pyran-3-ol (207)** (known)<sup>105</sup>.



To a stirred solution of **206** (1.12 g, 4.27 mmol) in MeOH (53.4 mL) was added at 0 °C Na (294 mg, 12.8 mmol). After 30 min at rt, saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added and the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (50 g, 2:1 hexane–EtOAc) to afford **207** (886 mg, 94%,  $\alpha/\beta = 10/1$ ) as a colorless syrup. The NMR chemical shifts of each **207 $\alpha$**  and **207 $\beta$**  were determined using the spectra of a mixture of **207 $\alpha$**  and **207 $\beta$** . **207 $\alpha$** :  $R_f = 0.19$  (3:1 hexane–EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.37 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 3.76 (1H, dq,  $J = 8.9, 6.3$  Hz), 3.86 (1H, br ddd,  $J = 8.9, 8.3, 1.7$  Hz), 4.59 (1H, d,  $J = 12.1$  Hz), 4.78 (1H, d,  $J = 12.1$  Hz), 5.04 (1H, br), 5.78 (1H, ddd,  $J = 10.0, 2.9, 1.7$  Hz), 5.93 (1H, br d,  $J = 10.0$  Hz), 7.27–7.37 (5H, m). **207 $\beta$** :  $R_f = 0.15$  (3:1 hexane–EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.59 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 3.69 (1H, dq,  $J = 6.3, 6.3$  Hz), 3.93 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz), 4.87 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz), 5.19 (1H, m), 5.83 (1H, ddd,  $J = 10.1, 1.5, 1.5$  Hz), 5.98 (1H, ddd,  $J = 10.1, 4.6, 1.8$  Hz), 7.27–7.37 (5H, m).

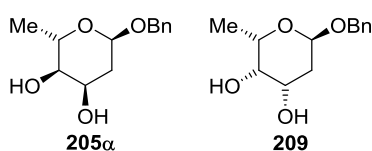
**(6S)-2-(Benzyloxy)-6-methyl-3,6-dihydro-2H-pyran (208)** (known)<sup>104</sup>.



A flask was charged with *N*-methyl morpholine (32.7 mL), and triphenylphosphine (15.8 g, 60.4 mmol), and was cooled to –30 °C. A 2.20 M toluene solution of diisopropyl azodicarboxylate (25.0 mL, 54.9 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 5 min. Allylic alcohol **207** (4.04 g, 18.3 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 10 min, followed by addition of NBSH<sup>106a, b</sup> (11.9 g, 54.9 mmol). The reaction was stirred at –30 °C for 2 h and was monitored by TLC, upon consumption of the starting material, warm up to room temperature and stirred for another 2 h. The reaction mixture was diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  and was quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution, extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ , dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (120 g, 20:1 hexane– $\text{Et}_2\text{O}$ ) to afford **208** (3.51 g, 94%,  $\alpha/\beta = 16/1$ ) as a yellow syrup. The NMR chemical shifts of each **208 $\alpha$**  and **208 $\beta$**  were determined using the spectra of a mixture of **208 $\alpha$**  and **208 $\beta$** . **208 $\alpha$** :  $R_f = 0.63$  (10:1 hexane–EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 2.08 (1H, m), 2.42 (1H, m), 4.36 (1H, m), 4.58 (1H, d,  $J = 12.1$  Hz), 4.81 (1H, d,  $J = 12.1$  Hz), 5.05 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz), 5.63–5.71 (2H, m), 7.23–7.39 (5H, m);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.7, 29.7, 63.5, 68.8, 94.9, 120.9, 127.5, 127.9, 128.3, 130.0, 138.1. **208 $\beta$** :  $R_f = 0.63$  (10:1 hexane–EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.31 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.17 (1H, m), 2.26 (1H, m), 3.91 (1H, ddq,  $J = 10.9, 6.6, 2.3$  Hz), 4.61 (1H, d,  $J = 12.3$  Hz), 4.73 (1H, dd,  $J = 8.0, 3.5$  Hz), 4.93 (1H, d,  $J = 12.3$  Hz), 5.58 (1H, m), 5.67 (1H, overlapping with **208 $\alpha$** ), 7.23–7.39 (5H, m);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.1, 30.9, 69.7, 70.6, 97.7, 122.4, 127.7, 128.3, 130.9, 137.9. **Mixture of 208 $\alpha$  and 208 $\beta$** : IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3446, 3034, 2975,

2931, 1661, 1455, 1372, 1343, 1212, 1189, 1115, 1046, 1009, 902, 885, 736, 699; LRMS (EI)  $m/z$  (M)<sup>+</sup> 204.1; HRMS (EI)  $m/z$  calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> 204.1150 (M)<sup>+</sup>, found 204.1159.

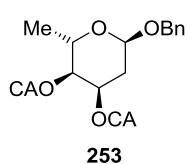
**(2S,3R,4R)-6-(Benzyloxy)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-3,4-diol (205 $\alpha$ )** (known)<sup>139</sup> and  
**(2S,3S,4S)-6-(benzyloxy)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-3,4-diol (209)** (known)<sup>104</sup>.



To a stirred solution of **208** (419 mg, 2.05 mmol,  $\alpha/\beta = 10/1$ ) in a mixture of 25:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O (15.8 mL) were added at rt NMO (1.04 g, 4.10 mmol) and OsO<sub>4</sub> (52.1 mg, 0.205 mmol). After 12 h at rt, saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with

CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (15 g, 1:1 hexane-EtOAc) to afford **205 $\alpha$**  (293 mg, 60%) as a colorless syrup, **209** (170 mg, 35%) as a colorless syrup, and  $\beta$ -isomers. **205 $\alpha$** :  $R_f = 0.31$  (1:1 hexane-EtOAc);  $[\alpha]_D^{26.3} -140.5$  ( $c$  2.2, CHCl<sub>3</sub>); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3490, 2933, 1455, 1430, 1123, 1103, 1062, 1017, 744, 699; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.34 (3H, d,  $J = 6.1$  Hz), 1.93 (1H, dt,  $J = 14.6, 3.5$  Hz), 2.20 (1H, ddd,  $J = 14.6, 3.2, 1.2$  Hz), 2.60 (1H, d,  $J = 10.1$  Hz), 3.15 (1H, ddd,  $J = 10.1, 9.8, 3.2$  Hz), 3.46 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 3.77 (1H, dq,  $J = 9.8, 6.1$  Hz), 3.95 (1H, ddd,  $J = 10.0, 3.2, 3.2$  Hz), 4.49 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 4.71 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 4.96 (1H, br d,  $J = 3.5$  Hz), 7.29–7.38 (5H, m); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  17.77, 35.08, 64.62, 67.28, 69.37, 72.57, 96.35, 127.89, 128.00, 128.51, 136.84; LRMS (EI)  $m/z$  (M)<sup>+</sup> 238.1; HRMS (EI)  $m/z$  calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> 238.1205 (M)<sup>+</sup>, found 238.1215. **209**:  $R_f = 0.20$  (1:1 hexane-EtOAc);  $[\alpha]_D^{25.1} -114.9$  ( $c$  0.10, CHCl<sub>3</sub>); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3308, 2912, 1454, 1363, 1164, 1127, 1098, 1024, 981, 755, 700; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.26 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.82 (1H, ddd,  $J = 12.9, 11.7, 3.4$  Hz), 1.93 (1H, dd,  $J = 12.9, 5.5$  Hz), 2.57 (1H, d,  $J = 5.7$  Hz), 2.73 (1H, d,  $J = 6.1$  Hz), 3.62 (1H, br s), 3.94 (1H, q,  $J = 6.7$  Hz), 4.04 (1H, br), 4.46 (1H, d,  $J = 12.1$  Hz), 4.64 (1H, d,  $J = 12.1$  Hz), 4.97 (1H, d,  $J = 3.4$  Hz), 7.26–7.37 (5H, m); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  16.70, 32.63, 65.79, 65.87, 69.02, 71.19, 96.86, 127.65, 127.72, 128.36, 137.71; LRMS (EI)  $m/z$  (M)<sup>+</sup> 238.1; HRMS (EI)  $m/z$  calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> 238.1205 (M)<sup>+</sup>, found 238.1202.

**(2S,3S,4R,6R)-6-(Benzyloxy)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-3,4-diyl bis(2-chloroacetate) (253).**



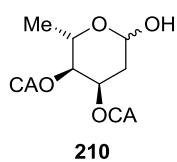
To a stirred solution of **205 $\alpha$**  (12.1 mg, 0.0508 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.254 mL) were added at 0 °C pyridine (0.0163 mL, 0.203 mmol) and ClCH<sub>2</sub>COCl (0.0121 mL, 0.152 mmol). After 2 h at rt, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution,

dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, 20:1 hexane-EtOAc) to afford **253** (19.9 mg, 100%) as a colorless syrup;  $R_f = 0.66$  (1:2 hexane-EtOAc); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 2979, 2938, 1763, 1410, 1312, 1170, 1145, 1128, 1097, 1033; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.19 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 2.07 (1H, ddd,  $J = 15.5, 3.2, 3.2$  Hz), 2.27 (1H, ddd,  $J = 15.5, 3.5, 1.2$  Hz), 3.97 (1H, d,  $J = 14.9$  Hz), 4.03 (2H, s), 4.04 (1H, d,  $J = 14.9$  Hz), 4.30 (1H, dq,  $J = 9.8, 6.3$  Hz), 4.46 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 4.73 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 4.73 (1H, d, 9.8 Hz), 4.93 (1H, d,  $J = 4.0$



Hz), 5.37 (1H, dt,  $J = 3.5, 3.2$  Hz), 7.27–7.39 (5H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.24, 32.98, 40.50, 40.86, 61.52, 68.24, 69.23, 73.85, 94.89, 127.46, 127.62, 128.31, 137.74, 166.36, 167.09.

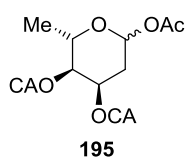
**(2S,3S,4R)-6-Hydroxy-2-methyltetrahydro-2H-pyran-3,4-diyl bis(2-chloroacetate) (210).**



To a stirred solution of **253** (19.9 mg, 0.0508 mmol) in MeOH (1.10 mL) were added at rt 10% Pd on carbon (10.9 mg). The reaction mixture was vacuum degassed three times and refilled with Ar. Finally degassed and filled with  $\text{H}_2$ . After 5 h at rt, the mixture was filtered through celite with EtOAc. After concentration, the crude mixture was purified by column

chromatography on silica gel (1.0 g, 1:1 hexane–EtOAc) to afford **210** (8.1 mg, 51%,  $\alpha/\beta = 1/2.3$ ) as a colorless syrup. The NMR chemical shifts of each **210 $\alpha$**  and **210 $\beta$**  were determined using the spectra of a mixture of **210 $\alpha$**  and **210 $\beta$** . **210 $\alpha$** :  $R_f = 0.40$  (1:1 hexane–EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 2.11–2.23 (2H, m), 3.58 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 4.04 (2H, s), 4.16 (2H, s), 4.39 (1H, dq,  $J = 9.8, 6.4$  Hz), 4.73 (1H, dd,  $J = 9.8, 2.9$  Hz), 5.26 (1H, br), 5.53 (1H, ddd,  $J = 3.5, 3.2, 3.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.38, 33.61, 40.49, 40.75, 61.41, 68.90, 73.72, 90.33, 166.41, 166.56. **210 $\beta$** :  $R_f = 0.40$  (1:1 hexane–EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.91 (1H, ddd,  $J = 12.3, 9.5, 2.9$  Hz), 2.20 (1H, ddd,  $J = 12.3, 4.0, 2.3$  Hz), 3.55 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 4.02 (2H, s), 4.06 (1H, dq,  $J = 9.7, 6.3$  Hz), 4.11 (2H, s), 4.69 (1H, dd,  $J = 9.7, 2.9$  Hz), 5.18 (1H, br d,  $J = 9.5$  Hz), 5.56 (1H, ddd,  $J = 4.0, 2.9, 2.9$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.78, 36.58, 40.45, 40.65, 67.80, 69.18, 73.79, 92.02, 166.41, 166.67. **Mixture of 210 $\alpha$  and 210 $\beta$** : IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3420, 1758, 1638, 1410, 1385, 1310, 1163, 1065, 1034.

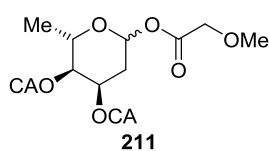
**(2S,3S,4R)-6-Acetoxy-2-methyltetrahydro-2H-pyran-3,4-diyl bis(2-chloroacetate) (195).**



To a stirred solution of **210** (20.8 mg, 0.0691 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.345 mL) were added at 0 °C  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.0479 mL, 0.345 mmol) and  $\text{AcCl}$  (0.0123 mL, 0.173 mmol). After 1 h at rt, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The extracts were washed with saturated aqueous  $\text{NaCl}$  solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,

and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2.0 g, 5:2 hexane–EtOAc) to afford **195** (17.0 mg, 72%,  $\alpha/\beta = 1/13$ ) as a colorless syrup. **195 $\beta$** :  $R_f = 0.66$  (1:1 hexane–EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , solvent residual peak = 7.26)  $\delta$  1.27 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 2.04 (1H, ddd,  $J = 14.4, 9.5, 3.2$  Hz), 2.11 (3H, s), 2.16 (1H, ddd,  $J = 14.4, 4.6, 2.6$  Hz), 4.02 (2H, s), 4.11 (2H, s), 4.13 (1H, dq,  $J = 9.2, 6.3$  Hz), 4.74 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.9$  Hz), 5.60 (1H, ddd,  $J = 4.6, 3.2, 2.9$  Hz), 6.04 (1H, dd,  $J = 9.5, 2.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.82, 21.03, 33.80, 40.44, 40.62, 68.51, 69.03, 73.32, 90.14, 166.41, 166.70, 169.07. **Mixture of 195 $\alpha$  and 195 $\beta$** : IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3424, 1758, 1639, 1320, 1220, 1166, 1145, 1070, 1035.

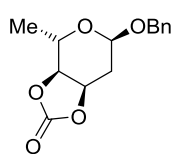
**(2S,3S,4R)-6-(2-Methoxyacetoxy)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-3,4-diyl bis(2-chloroacetate) (211).**



To a stirred solution of **210** (22.3 mg, 0.0741 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.370 mL) were added at 0 °C  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.0513 mL, 0.370 mmol) and  $\text{MeOCH}_2\text{COCl}$  (0.0169 mL, 0.185 mmol). After 1 h at rt, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The extracts were washed with saturated

aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (3.0 g, 5:2 hexane–EtOAc) to afford **211** (19.3 mg, 70%,  $\alpha/\beta = 1/10$ ) as a colorless syrup. **211 $\beta$** :  $R_f = 0.31$  (1:1 hexane–EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, solvent residual peak = 7.26)  $\delta$  1.27 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.06 (1H, ddd,  $J = 14.4, 9.2, 3.2$  Hz), 2.18 (1H, ddd,  $J = 14.4, 4.6, 2.6$  Hz), 3.46 (3H, s), 4.03 (2H, s), 4.08 (2H, s), 4.11 (2H, s), 4.15 (1H, dq,  $J = 9.2, 6.6$  Hz), 4.74 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.9$  Hz), 5.60 (1H, ddd,  $J = 4.6, 3.2, 2.9$  Hz), 6.14 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  17.85, 33.72, 40.43, 40.61, 59.48, 68.33, 69.25, 69.52, 73.19, 90.47, 166.42, 166.70, 168.53. **Mixture of 211 $\alpha$  and 211 $\beta$** : IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3435, 3022, 1767, 1285, 1217, 1168, 1130, 1099, 1037, 756.

**(3a*S*,4*S*,6*R*,7a*R*)-6-(Benzyloxy)-4-methyltetrahydro-4*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyran-2-on (254)** (known)<sup>139</sup>.

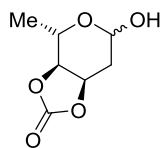


**254**

To a stirred solution of **205a** (15.6 mg, 0.0654 mmol) in toluene (0.654 mL) were added at rt 1,1'-carbonyldiimidazole (21.2 mg, 0.131 mmol). After 1 h at rt, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2.0 g, 2:1 hexane–EtOAc) to afford **254** (14.3 mg, 83%) as a colorless syrup;

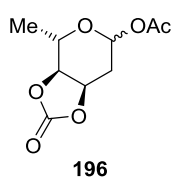
$R_f = 0.67$  (1:1 hexane–EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.34 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz), 2.19 (1H, ddd,  $J = 16.2, 8.0, 6.2$  Hz), 2.33 (1H, ddd,  $J = 16.2, 6.2, 6.2$  Hz), 4.02 (1H, dq,  $J = 10.0, 7.2$  Hz), 4.28 (1H, dd,  $J = 10.0, 8.4$  Hz), 4.54 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 4.72 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 4.79 (1H, ddd,  $J = 8.4, 8.0, 6.2$  Hz), 4.94 (1H, t,  $J = 6.2$  Hz), 7.26–7.39 (5H, m).

**(3a*S*,4*S*,7a*R*)-6-Hydroxy-4-methyltetrahydro-4*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyran-2-one (212)** (known)<sup>139</sup>.



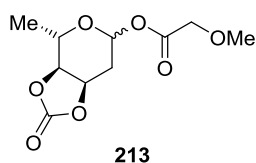
**212**

To a stirred solution of **254** (14.3 mg, 0.0541 mmol) in MeOH (0.902 mL) were added at rt 10% Pd on carbon (7.9 mg). The reaction mixture was vacuum degassed three times and refilled with Ar. Finally degassed and filled with H<sub>2</sub>. After 2 h at rt, the mixture was filtered through celite with CHCl<sub>3</sub>. After concentration, the crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, 1:2 hexane–EtOAc) to afford **212** (9.4 mg, 100%, dr = 1.8/1) as a colorless syrup. The NMR chemical shifts of each diastereomer were determined using the spectra of a mixture of diastereomers. **Major diastereomer**:  $R_f = 0.40$  (1:1 hexane–EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.40 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 2.01 (1H, ddd,  $J = 15.2, 8.1, 4.9$  Hz), 2.47 (1H, ddd,  $J = 15.2, 2.9, 2.9$  Hz), 3.14 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz), 3.69 (1H, dq,  $J = 8.9, 6.3$  Hz), 4.27 (1H, dd,  $J = 8.9, 6.9$  Hz), 4.97 (1H, ddd,  $J = 6.9, 4.9, 2.9$  Hz), 5.16 (1H, ddd,  $J = 8.1, 4.6, 2.9$  Hz). **Minor diastereomer**:  $R_f = 0.40$  (1:1 hexane–EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.38 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz), 2.15 (1H, ddd,  $J = 14.9, 7.7, 5.5$  Hz), 2.37 (1H, ddd,  $J = 14.9, 5.5, 3.7$  Hz), 2.85 (1H, d,  $J = 3.8$  Hz), 4.18 (1H, dq,  $J = 8.9, 6.3$  Hz), 4.29 (1H, dd,  $J = 8.9, 6.9$  Hz), 4.82 (1H, ddd,  $J = 7.7, 5.5, 3.8$  Hz), 5.30 (1H, ddd,  $J = 8.9, 5.5, 3.7$  Hz).

**(3a*S*,4*S*,7a*R*)-4-Methyl-2-oxotetrahydro-4*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyran-6-yl acetate (196).**


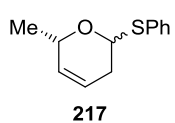
To a stirred solution of **212** (9.4 mg, 0.0540 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.270 mL) were added at 0 °C Et<sub>3</sub>N (0.0749 mL, 0.540 mmol) and AcCl (0.314 mL, 3.32 mmol). After 2 h at rt, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, 20:1 hexane–EtOAc) to afford **196** (6.2 mg, 53%, dr = 5/1) as a colorless syrup. The NMR chemical shifts of each diastereomer were determined using the spectra of a mixture of diastereomers. **Major diastereomer:** *R<sub>f</sub>* = 0.51 (1:1 hexane–EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 2.11 (3H, s), 2.22 (1H, ddd, *J* = 15.2, 7.2, 5.5 Hz), 2.43 (1H, ddd, *J* = 15.2, 4.3, 2.9 Hz), 3.83 (1H, dq, *J* = 8.9, 6.3 Hz), 4.33 (1H, dd, *J* = 8.9, 6.9 Hz), 5.01 (1H, ddd, *J* = 6.9, 5.5, 4.3 Hz), 6.06 (1H, dd, *J* = 7.2, 2.9 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 18.53, 21.02, 30.12, 70.25, 73.36, 75.91, 89.96, 153.68, 168.92. **Minor diastereomer:** *R<sub>f</sub>* = 0.54 (1:1 hexane–EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 2.11 (3H, s), 2.28 (1H, m), 2.38 (1H, m), 4.09 (1H, dq, *J* = 8.9, 6.3 Hz), 4.34 (1H, overlapping with major diastereomer), 4.87 (1H, ddd, *J* = 6.9, 5.8, 5.8 Hz), 6.14 (1H, t, *J* = 5.2 Hz). **Mixture of diastereomers:** IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 2985, 1807, 1752, 1371, 1223, 1177, 1158, 1074, 1047, 1016.

**(3a*S*,4*S*,7a*R*)-4-Methyl-2-oxotetrahydro-4*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyran-6-yl 2-methoxyacetate (213).**


To a stirred solution of **212** (10.4 mg, 0.0597 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.299 mL) were added at 0 °C Et<sub>3</sub>N (0.0414 mL, 0.299 mmol) and MeOCH<sub>2</sub>COCl (0.0136 mL, 0.149 mmol). After 1 h at rt, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous

NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, 2:3 hexane–EtOAc) to afford **213** (235 mg, 85%, dr = 13/1) as a colorless syrup. The NMR chemical shifts of each diastereomer were determined using the spectra of a mixture of diastereomers. **Major diastereomer:** *R<sub>f</sub>* = 0.47 (1:2 hexane–EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 2.26 (1H, ddd, *J* = 14.9, 6.9, 5.5 Hz), 2.46 (1H, ddd, *J* = 14.9, 4.6, 2.9 Hz), 3.47 (3H, s), 3.86 (1H, dq, *J* = 8.6, 6.3 Hz), 4.06 (2H, s), 4.35 (1H, dd, *J* = 8.6, 6.9 Hz), 5.02 (1H, ddd, *J* = 6.9, 5.5, 4.6 Hz), 6.18 (1H, dd, *J* = 6.9, 2.9 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 18.49, 30.00, 59.47, 69.53, 70.22, 73.00, 75.86, 90.32, 153.60, 168.44. **Mixture of diastereomers:** IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 2986, 2939, 1806, 1759, 1374, 1178, 1127, 1074, 1017.

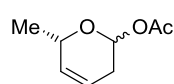
**(6*S*)-6-Methyl-2-(phenylthio)-3,6-dihydro-2*H*-pyran (217).**


To a mixture of **208** (990 mg, 4.85 mmol) and thiophenol (0.990 mL, 9.70 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (32.3 mL) was added at 0 °C BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0.609 mL, 4.85 mmol). After 1 h at 0 °C, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution was added and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The

extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (43 g, 10:1 hexane–CHCl<sub>3</sub>) to afford **217** (981 mg, 98%, α/β = 1.5/1) as a colorless syrup. The NMR chemical shifts of each

**217 $\alpha$**  and **217 $\beta$**  were determined using the spectra of a mixture of **217 $\alpha$**  and **217 $\beta$** . **217 $\alpha$** :  $R_f = 0.70$  (10:1 hexane–EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 2.23 (1H, m), 2.77 (1H, m), 4.65 (1H, m), 5.62 (1H, br d,  $J = 4.0$  Hz), 5.69 (1H, m), 5.77 (1H, m), 7.27–7.32 (3H, m), 7.47–7.52 (2H, m);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.20, 30.25, 64.71, 81.19, 121.41, 126.54, 128.80, 130.37, 130.51, 135.93. **217 $\beta$** :  $R_f = 0.70$  (10:1 hexane–EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 2.27 (1H, m), 2.37 (1H, m), 4.36 (1H, m), 5.01 (1H, dd,  $J = 10.6, 3.5$  Hz), 5.63 (1H, overlapping with **217 $\alpha$** ), 5.77 (1H, m), 7.19–7.26 (3H, m), 7.47–7.52 (2H, m);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.24, 30.87, 72.05, 81.38, 123.76, 126.85, 128.75, 130.54, 131.03, 134.93. **Mixture of 217 $\alpha$  and 217 $\beta$** : IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3035, 2976, 2930, 2835, 1584, 1479, 1439, 1387, 1372, 1323, 1302, 1243, 1191, 1066 1015, 998, 891, 799, 743, 692; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 206.1; HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$  206.0765 ( $\text{M}^+$ ), found 206.0780.

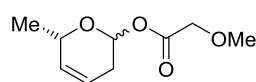
**(6S)-6-Methyl-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl 2-acetate (215).**



**215**

To a mixture of **217** (50.0 mg, 0.243 mmol) and AcOH (0.0208 mL, 0.364 mmol) in a mixture of 1:1  $\text{Et}_2\text{O}$ –1,2-dichloroethane (2.43 mL) were added at  $-40$  °C NIS (55.0 mg, 0.243 mmol). After 1 h at  $-40$  °C, a 1:1 mixture of saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution and saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  solution was added and the new mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (4.0 g, 90:19:1 hexane–EtOAc– $\text{Et}_3\text{N}$ ) to afford **215** (29.0 mg, 77%,  $\alpha/\beta = 2.4/1$ ) as a colorless syrup. The NMR chemical shifts of each **215 $\alpha$**  and **215 $\beta$**  were determined using the spectra of a mixture of **215 $\alpha$**  and **215 $\beta$** . **215 $\alpha$** :  $R_f = 0.45$  (5:1 hexane–EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 2.07 (1H, m), 2.52 (1H, m), 4.40 (1H, m), 5.67–5.75 (2H, m), 6.26 (1H, d,  $J = 4.3$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.68, 21.17, 28.43, 65.23, 90.65, 119.95, 129.97, 170.05. **215 $\beta$** :  $R_f = 0.45$  (5:1 hexane–EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 2.26 (2H, m), 4.49 (1H, m), 5.63–5.75 (2H, m), 5.95 (1H, dd,  $J = 4.6, 8.3$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.17, 21.28, 29.31, 71.06, 91.54, 121.34, 130.75, 170.05. **Mixture of 215 $\alpha$  and 215 $\beta$** : IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2980, 2934, 1746, 1372, 1241, 1192, 1126, 1101, 1040, 1004; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 156.1; HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$  156.0787 ( $\text{M}^+$ ), found 157.0790.

**(6S)-6-Methyl-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl 2-methoxyacetate (218).**

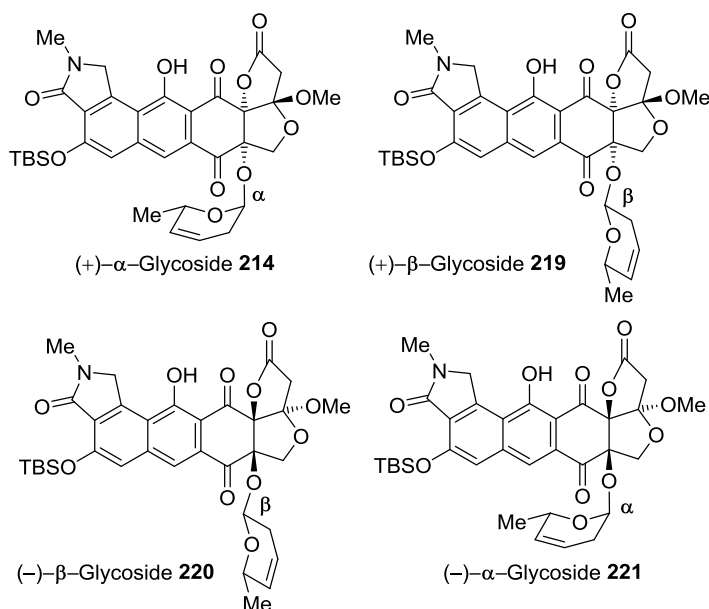


**218**

To a mixture of **217** (46.1 mg, 0.223 mmol) and 2-methoxyacetic acid (0.0343 mL, 0.446 mmol) in a mixture of 1:1  $\text{Et}_2\text{O}$ –1,2-dichloroethane (2.23 mL) were added at  $-40$  °C NIS (50.2 mg, 0.223 mmol). After 1 h at  $-40$  °C, a 1:1 mixture of saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  solution was added and the new mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (3.0 g, 83:16:1 hexane–EtOAc– $\text{Et}_3\text{N}$ ) to afford **218** (38.1 mg, 92%,  $\alpha/\beta = 2.9/1$ ) as a colorless syrup. The NMR chemical shifts of each **218 $\alpha$**  and **218 $\beta$**  were determined using the spectra of a mixture of **218 $\alpha$**  and **218 $\beta$** . **218 $\alpha$** :  $R_f = 0.46$  (5:1 hexane–EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 2.10 (1H, m), 2.54 (1H, ddd,  $J = 18.3, 4.6, 4.1$  Hz), 3.46 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.40 (1H, dq,  $J = 6.9, 3.8$  Hz),

5.65–5.76 (2H, m), 6.37 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.54, 28.30, 59.24, 65.25, 69.51, 91.20, 119.65, 129.74, 169.19. **218 $\beta$** :  $R_f = 0.46$  (5:1 hexane–EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 2.26–2.31 (2H, m), 3.46 (3H, s), 4.07 (1H, br s), 4.50 (1H, m), 5.65–5.76 (2H, m), 6.08 (1H, dd,  $J = 6.1, 4.3$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.17, 29.08, 59.24, 69.57, 70.83, 91.71, 120.88, 130.52, 168.88. **Mixture of 218 $\alpha$  and 218 $\beta$** : IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2978, 2935, 1757, 1428, 1374, 1198, 1126, 1022, 993, 937; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 186.0; HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4$  186.0892 ( $\text{M}^+$ ), found 186.0906.

**Glycosylation of (3a*S*,5a*S*,14a*R*)-9-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5a,13-dihydroxy-3a-methoxy-11-methyl-3,3a,5,5a,6,10,11,12,14-nonahydro-2*H*,10*H*-furo[2'',3''-4',5']furo[3',4'-6,7]naphtho[2,3-*e*]isoindole-2,6,10,14-tetraone (**191**) with (6*S*)-6-methyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl 2-methoxyacetate (**218**).**

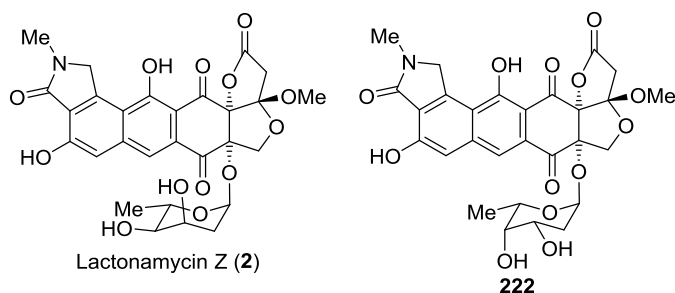


To a stirred suspension of **191** (31.5 mg, 0.0553 mmol), donor **218** (102.9 mg, 0.553 mmol) and MS5A (78.8 mg) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.84 mL) was added at 0 °C  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (14.8 mg, 0.0276 mmol). After 2 min at 0 °C, saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added and the mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The extracts were washed with saturated aqueous  $\text{NaCl}$  solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2.0 g, 5:1 benzene–EtOAc) to afford the mixture of  $\alpha$ -

and  $\beta$ -glycosides along with the recovered **191** (17.0 mg, 54%). Further separation of the glycosides by preparative HPLC (mobile phase: 80:20  $\text{CH}_3\text{CN}$ – $\text{H}_2\text{O}$  to 100:0  $\text{CH}_3\text{CN}$ – $\text{H}_2\text{O}$  within 30 min, flow rate: 5 mL/min) using an ODS column (Senshu Pak, PEGASIL ODS, 10 $\times$ 250 mm) gave (+)- $\alpha$ -glycoside **214** (4.4 mg, 12%, retention time = 12.8 min), (+)- $\beta$ -glycoside **219** (4.4 mg, 12%, retention time = 11.7 min), (-)- $\beta$ -glycoside **220** (1.3 mg, 5%, retention time = 12.3 min), and (-)- $\alpha$ -glycoside **221** (4.4 mg, 12%, retention time = 11.0 min). (3a*S*,5a*S*,14a*R*)-9-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-13-hydroxy-3a-methoxy-11-methyl-5a-(((2*S*,6*S*)-6-methyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-3,3a,5,5a,6,10,11,12,14-nonahydro-2*H*,10*H*-furo[2'',3''-4',5']furo[3',4'-6,7]naphtho[2,3-*e*]isoindole-2,6,10,14-tetraone (**214**): yellow solids;  $R_f = 0.57$  (10:1  $\text{CHCl}_3$ –2,2,2-trifluoroethanol); mp 94–96 °C (not recrystallized);  $[\alpha]_{\text{D}}^{26.6} 54.7$  ( $c$  0.20,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3431, 2927, 2853, 1814, 1700, 1618, 1459, 1386, 1251, 1182, 1059;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , solvent residual peak = 7.26)  $\delta$  0.36 (6H, s), 0.98 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.11 (9H, s), 1.97 (1H, m), 2.29 (1H, m), 2.92 (1H, d,  $J = 16.9$  Hz), 3.04 (1H, d,  $J = 16.9$  Hz), 3.18 (3H, s), 3.26 (3H, s), 4.18 (1H, m), 4.33 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.92 (2H, s), 4.93 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 5.04 (1H, br d,  $J = 4.6$  Hz), 5.51–5.59 (2H, m), 7.26 (1H, s, overlapping with  $\text{CHCl}_3$ ), 8.02 (1H, s), 13.82 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -4.41, -4.37, 18.52,

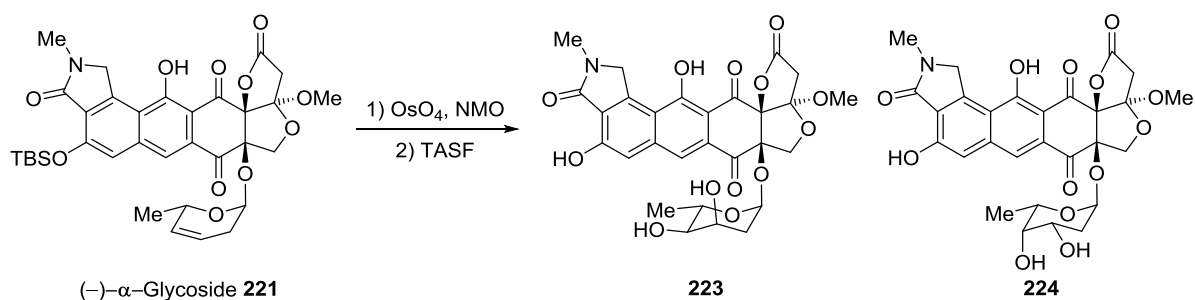
20.44, 25.63, 29.36, 29.37, 37.28, 52.65, 53.64, 64.28, 73.57, 86.21, 90.44, 94.71, 109.63, 112.57, 117.11, 117.89, 119.73, 119.86, 126.31, 129.46, 130.85, 140.88, 145.33, 156.06, 164.16, 165.90, 171.12, 190.44, 192.63; LRMS (FAB)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 666.1; HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>11</sub>Si 666.2371 (M+H)<sup>+</sup>, found 666.2371. (3a*S*,5a*S*,14a*R*)-9-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-13-hydroxy-3a-methoxy-11-methyl-5a-(((2*S*,6*R*)-6-methyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-3,3a,5,5a,6,10,11,12,14-nonahydro-2*H*,10*H*-furo[2'',3'':4',5']furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-*e*]isoindole-2,6,10,14-tetraone (**219**): yellow solids;  $R_f$  = 0.57 (10:1 CHCl<sub>3</sub>-2,2,2-trifluoroethanol); mp 94–97 °C (not recrystallized);  $[\alpha]_D^{27.0}$  33.8 (*c* 0.20, CHCl<sub>3</sub>); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3427, 2926, 2853, 1811, 1701, 1638, 1460, 1386, 1252, 1184, 1059; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, solvent residual peak = 7.26)  $\delta$  0.36 (6H, s), 0.88 (3H, d,  $J$  = 6.7 Hz), 1.11 (9H, s), 2.08 (1H, m), 2.24 (1H, m), 2.89 (1H, d,  $J$  = 16.8 Hz), 3.03 (1H, d,  $J$  = 16.8 Hz), 3.16 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.56 (1H, m), 4.21 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 4.57 (1H, dd,  $J$  = 8.6, 3.1 Hz), 4.93 (2H, s), 4.96 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 5.32 (1H, m), 5.54 (1H, m), 7.26 (1H, s), 8.03 (1H, s), 13.70 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -4.41, -4.39, 18.51, 20.08, 25.63, 29.36, 30.64, 37.46, 52.60, 53.62, 70.93, 73.21, 85.79, 91.04, 96.16, 109.84, 112.94, 117.21, 117.81, 120.02, 122.14, 126.38, 130.26, 131.36, 140.40, 145.07, 155.71, 163.17, 165.93, 171.20, 190.32, 193.04; LRMS (FAB)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 666.2; HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>11</sub>Si 666.2371 (M+H)<sup>+</sup>, found 666.2384. (3a*R*,5a*R*,14a*S*)-9-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-13-hydroxy-3a-methoxy-11-methyl-5a-(((2*S*,6*R*)-6-methyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-3,3a,5,5a,6,10,11,12,14-nonahydro-2*H*,10*H*-furo[2'',3'':4',5']furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-*e*]isoindole-2,6,10,14-tetraone (**220**): yellow solids;  $R_f$  = 0.57 (10:1 CHCl<sub>3</sub>-2,2,2-trifluoroethanol); mp 93–95 °C (not recrystallized);  $[\alpha]_D^{24.1}$  -70.4 (*c* 0.05, CHCl<sub>3</sub>); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3441, 2930, 2857, 1814, 1700, 1614, 1456, 1429, 1390, 1251, 1182, 1059, 1044; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, solvent residual peak = 7.26)  $\delta$  0.36 (6H, s), 0.83 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz), 1.11 (9H, s), 2.06 (1H, m), 2.14 (1H, m), 2.89 (1H, d,  $J$  = 16.8 Hz), 3.03 (1H, d,  $J$  = 16.8 Hz), 3.17 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.74 (1H, m), 4.33 (1H, d,  $J$  = 9.5 Hz), 4.72 (1H, dd,  $J$  = 8.3, 3.1 Hz), 4.91 (1H, d,  $J$  = 20.5 Hz), 4.95 (1H, d,  $J$  = 20.5 Hz), 4.96 (1H, d,  $J$  = 9.5 Hz), 5.35 (1H, m), 5.53 (1H, m), 7.26 (1H, s), 8.03 (1H, s), 13.77 (1H, s); LRMS (FAB)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 666.1; HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>11</sub>Si 666.2371 (M+H)<sup>+</sup>, found 666.2342. (3a*R*,5a*R*,14a*S*)-9-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-13-hydroxy-3a-methoxy-11-methyl-5a-(((2*S*,6*S*)-6-methyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-3,3a,5,5a,6,10,11,12,14-nonahydro-2*H*,10*H*-furo[2'',3'':4',5']furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-*e*]isoindole-2,6,10,14-tetraone (**221**): yellow solids;  $R_f$  = 0.57 (10:1 CHCl<sub>3</sub>-2,2,2-trifluoroethanol); mp 94–97 °C (not recrystallized);  $[\alpha]_D^{25.4}$  -200 (*c* 0.20, CHCl<sub>3</sub>); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3423, 2921, 2852, 1813, 1701, 1637, 1385, 1253, 1184, 1059; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, solvent residual peak = 7.26)  $\delta$  0.35 (6H, s), 0.89 (3H, d,  $J$  = 6.7 Hz), 1.11 (9H, s), 2.03 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.87 (1H, d,  $J$  = 16.9 Hz), 3.03 (1H, d,  $J$  = 16.9 Hz), 3.16 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.95 (1H, m), 4.20 (1H, d,  $J$  = 8.9 Hz), 4.93 (2H, s), 5.07 (1H, br d,  $J$  = 4.0 Hz), 5.13 (1H, d,  $J$  = 8.9 Hz), 5.44 (1H, br d,  $J$  = 10.4 Hz), 5.52 (1H, m), 7.26 (1H, s, overlapping with CHCl<sub>3</sub>), 8.03 (1H, s), 13.71 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -4.41, -4.37, 18.52, 20.44, 25.62, 29.36, 37.28, 52.65, 53.64, 64.28, 73.57, 86.21, 90.44, 94.71, 109.63, 112.57, 117.11, 117.89, 119.73, 119.86, 126.31, 129.46, 130.85, 140.88, 145.33, 156.06, 164.16, 165.90, 171.12, 190.44, 192.63; LRMS (FAB)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 666.2; HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>11</sub>Si 666.2371 (M+H)<sup>+</sup>, found 666.2395.

**Lactonamycin Z (2) and (3a*S*,5a*S*,14a*R*)-5a-(((2*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-4,5-dihydroxy-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-9,13-dihydroxy-3a-methoxy-11-methyl-3,3a,5,5a,6,10,11,12,14-nonahydro-2*H*,10*H*-furo[2'',3'':4',5']furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-*e*]isoindole-2,6,10,14-tetraone (222).**



To a stirred solution of (+)- $\alpha$ -glycoside **214** (3.7 mg, 0.0056 mmol) in a mixture of 25:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–H<sub>2</sub>O (0.556 mL) were added at rt NMO (4.2 mg, 0.0017 mmol) and OsO<sub>4</sub> (0.3 mg, 0.0012 mmol). After 12 h at rt, saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed

with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residual yellow solids (dr = 1.4/1), were used for the next step without purification. To a stirred solution of the residue in DMF (0.556 mL) were added at 0 °C TASF (3.1 mg, 0.011 mmol). After 15 min at 0 °C, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The crude <sup>1</sup>H NMR spectrum of the mixture (2.8 mg, 85 %, dr = 1.4/1) showed that the signals of major diastereomer were identical with those of lactonamycin Z. Further separation of the mixture by column chromatography on silica gel (1.0 g, 10:1 CHCl<sub>3</sub>–2,2,2-trifluoroethanol) caused considerable loss of the material to give **2** (0.6 mg) and **222** (0.4 mg). **2**: yellow solids; *R<sub>f</sub>* = 0.17 (5:1 CHCl<sub>3</sub>–2,2,2-trifluoroethanol); mp 150 °C (decomp.); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23.2</sup> 9.9 (*c* 0.10, MeCN); UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  nm (log  $\epsilon$ ) 255 (4.24), 298 (4.44), 395 (3.94, sh), 414 (4.01), 446 (3.68, sh); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3418, 2928, 1811, 1685, 1634, 1616, 1456, 1356, 1248, 1184, 1148, 1054, 999; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, solvent residual peak = 7.26)  $\delta$  1.08 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 1.81 (1H, dt, *J* = 15.3, 3.7 Hz), 2.13 (1H, ddd, *J* = 15.3, 3.4, 1.5 Hz), 2.93 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 3.04 (1H, dd, *J* = 10.1, 3.1 Hz), 3.06 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 3.18 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.71 (1H, dq, *J* = 10.1, 6.2 Hz), 3.88 (1H, br), 4.30 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 4.88 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 4.98 (1H, d, *J* = 3.7 Hz), 5.00 (2H, s), 7.34 (1H, s), 8.06 (1H, s), 9.46 (1H, s), 13.70 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  17.31, 29.14, 35.10, 37.11, 52.78, 55.00, 65.41, 66.61, 72.08, 73.80, 86.35, 90.00, 96.34, 109.13, 112.80, 112.91, 116.71, 120.94, 121.09, 130.29, 141.78, 142.83, 157.62, 164.09, 168.89, 170.63, 189.40, 192.06; LRMS (FAB) *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 586.0; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>13</sub> 586.1561 (M+H)<sup>+</sup>, found 586.1586. **222**: yellow solids; *R<sub>f</sub>* = 0.09 (5:1 CHCl<sub>3</sub>–2,2,2-trifluoroethanol); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, solvent residual peak = 7.26)  $\delta$  1.02 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.72 (1H, ddd, *J* = 13.1, 11.9, 3.7 Hz), 1.84 (1H, dd, *J* = 13.1, 5.2 Hz), 2.72 (1H, br), 2.93 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 3.04 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 3.06 (1H, s), 3.17 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.58 (1H, br d, *J* = 3.1 Hz), 3.85 (1H, br q, *J* = 6.4 Hz), 3.98 (1H, ddd, *J* = 11.9, 5.2, 3.1 Hz), 4.29 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 4.85 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 4.98 (1H, d, *J* = 3.7 Hz), 4.99 (2H, s), 7.32 (1H, s), 8.04 (1H, s), 9.44 (1H, s), 13.70 (1H, s); LRMS (FAB) *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 586.0; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>13</sub> 586.1561 (M+H)<sup>+</sup>, found 586.1565.

**Dihydroxylation and desilylation of (–)- $\alpha$ -glycoside **221**.**


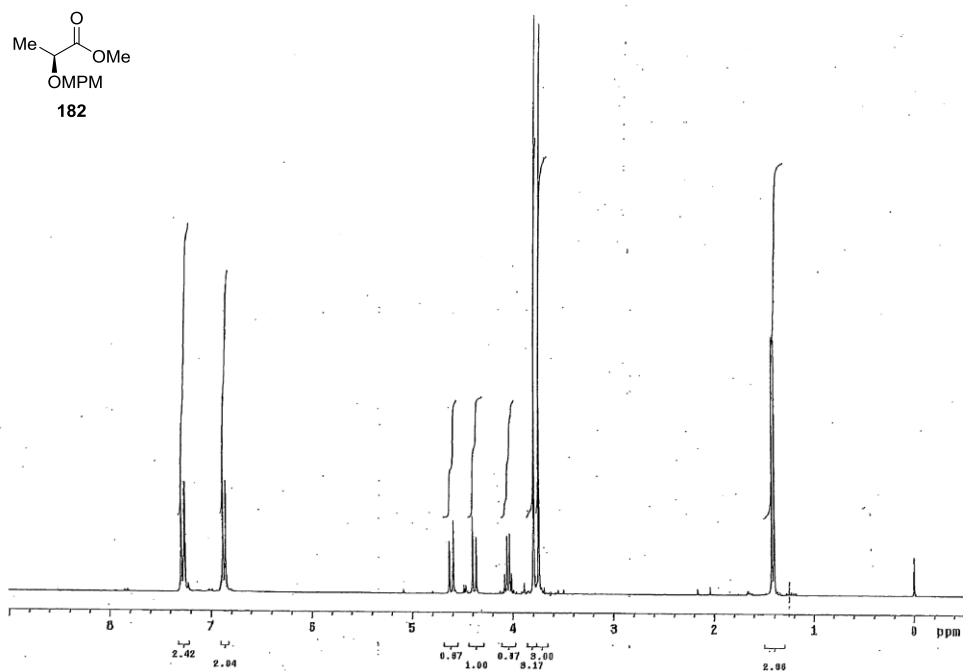
To a stirred solution of (–)- $\alpha$ -glycoside **221** (1.0 mg, 0.0015 mmol) in a mixture of 25:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–H<sub>2</sub>O (0.104 mL) were added at rt NMO (1.1 mg, 0.0045 mmol) and OsO<sub>4</sub> (ca. 0.1 mg). After 4 h at rt, saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residual yellow solids (dr = 1.1/1), were used for the next step without purification. To a stirred solution of the residue in DMF (0.150 mL) were added at 0 °C TASF (0.8 mg, 0.0030 mmol). After 15 min at 0 °C, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. Since the obtained glycosides **223** and **224** (0.8 mg, 100%, dr = 1.1/1) were unstable to silica gel, further purification was not conducted. The crude <sup>1</sup>H NMR spectrum of the mixture did not include signals corresponding to those of lactonamycin Z. The <sup>1</sup>H NMR chemical shifts of **223** and **224** were determined using the spectra of a mixture of **223** and **224**. (3*aR*,5*aR*,14*aS*)-5*a*-(((2*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-4,5-dihydroxy-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-9,13-dihydroxy-3*a*-methoxy-11-methyl-3,3*a*,5,5*a*,6,10,11,12,14-nonahydro-2*H*,10*H*-furo[2',3':4',5']furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-*e*]isoindole-2,6,10,14-tetraone (**223**): *R*<sub>f</sub> = 0.07 (10:1 CHCl<sub>3</sub>–2,2,2-trifluoroethanol); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, solvent residual peak = 7.26)  $\delta$  1.07 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.62 (1H, m), 2.15 (1H, m), 2.84 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 2.96 (1H, m), 3.03 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 3.14 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.65 (1H, dq, *J* = 3.7, 6.8 Hz), 3.87 (1H, m), 4.15 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.99 (2H, s), 5.02 (1H, d, *J* = 4.9 Hz), 5.07 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.33 (1H, s), 8.05 (1H, s), 9.43 (1H, s), 13.63 (1H, s). (3*aR*,5*aR*,14*aS*)-5*a*-(((2*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-4,5-dihydroxy-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-9,13-dihydroxy-3*a*-methoxy-11-methyl-3,3*a*,5,5*a*,6,10,11,12,14-nonahydro-2*H*,10*H*-furo[2',3':4',5']furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-*e*]isoindole-2,6,10,14-tetraone (**224**): *R*<sub>f</sub> = 0.07 (10:1 CHCl<sub>3</sub>–2,2,2-trifluoroethanol); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, solvent residual peak = 7.26)  $\delta$  0.93 (3H, d, *J* = 6.1 Hz), 1.40–1.85 (2H, m), 2.89 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 3.04 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 3.16 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.54 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 3.95 (1H, m), 4.03 (1H, br q, *J* = 6.1 Hz), 4.19 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.95 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 4.98–5.03 (2H, overlapping with **223**), 5.07 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.34 (1H, s), 8.08 (1H, s), 9.46 (1H, s), 13.64 (1H, s).

**Determination the absolute configuration of lactonamycin Z (2)**

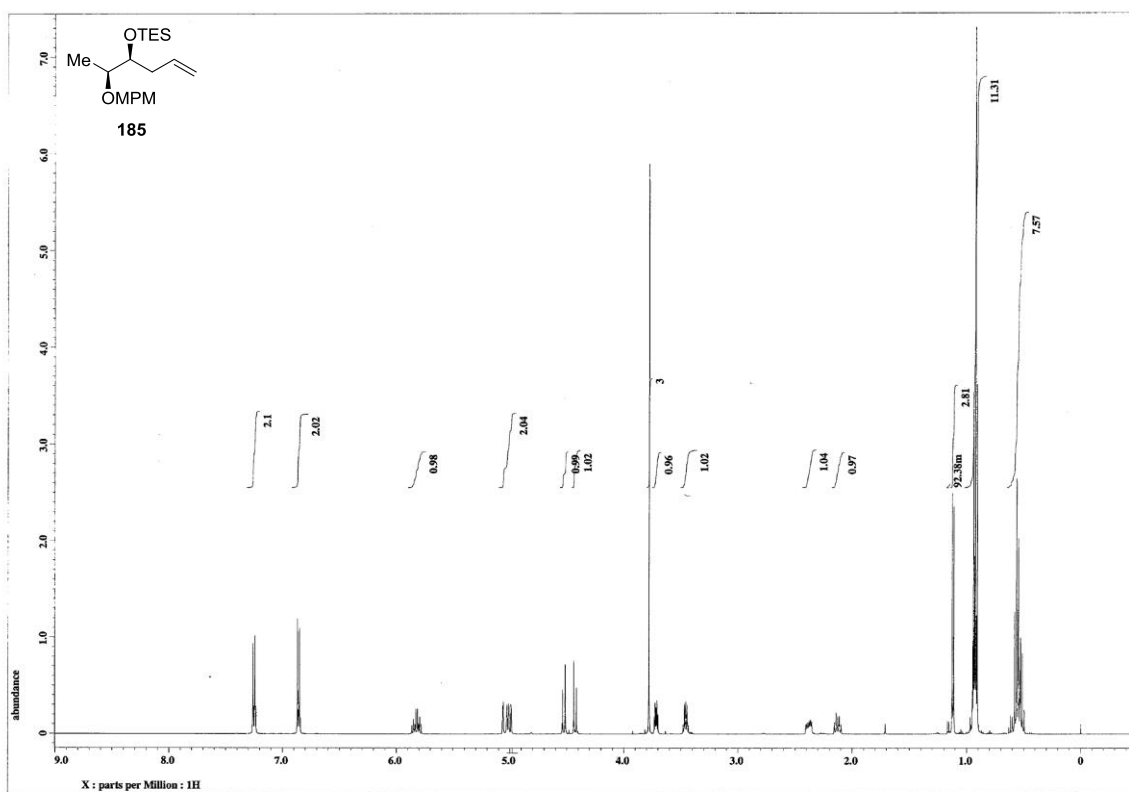
In the similar manner to the degradation of natural lactonamycin (**1**), natural and synthetic lactonamycin Z were subjected to an acidic hydrolysis with 1 M aqueous HCl solution and the corresponding aglycons were obtained. The chiral HPLC chromatograms of racemic lactonamycinone ((±)-**3**), lactonamycinone (**3**)



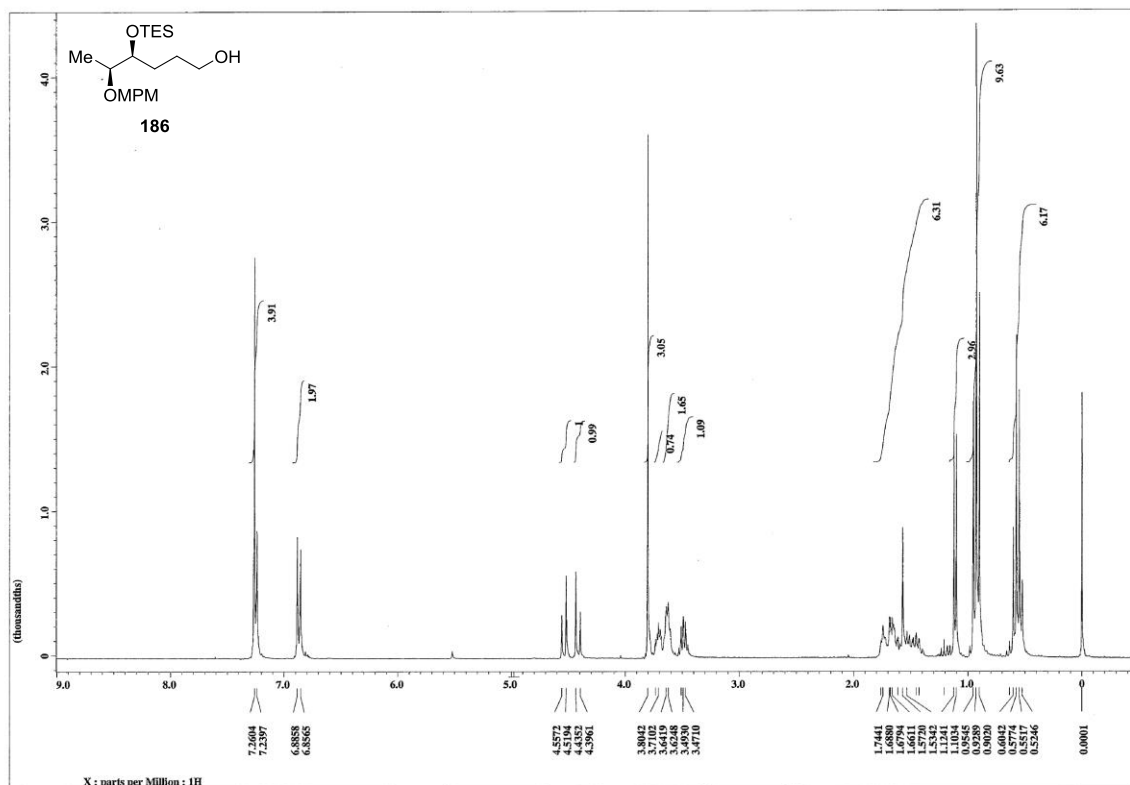
liberated from natural lactonamycin (**1**), and lactonamycinone (**3**) from natural and synthetic lactonamycin Z (**2**) were shown Figure 12 in the main issue.



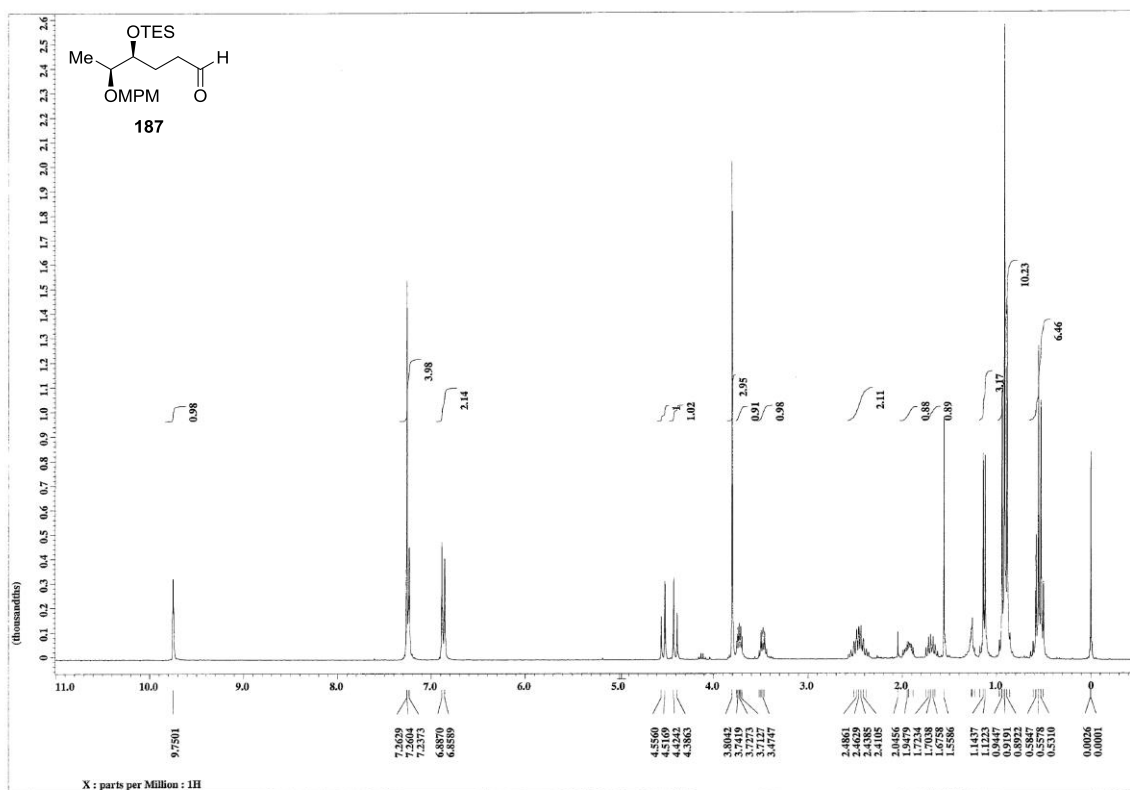
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **182** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



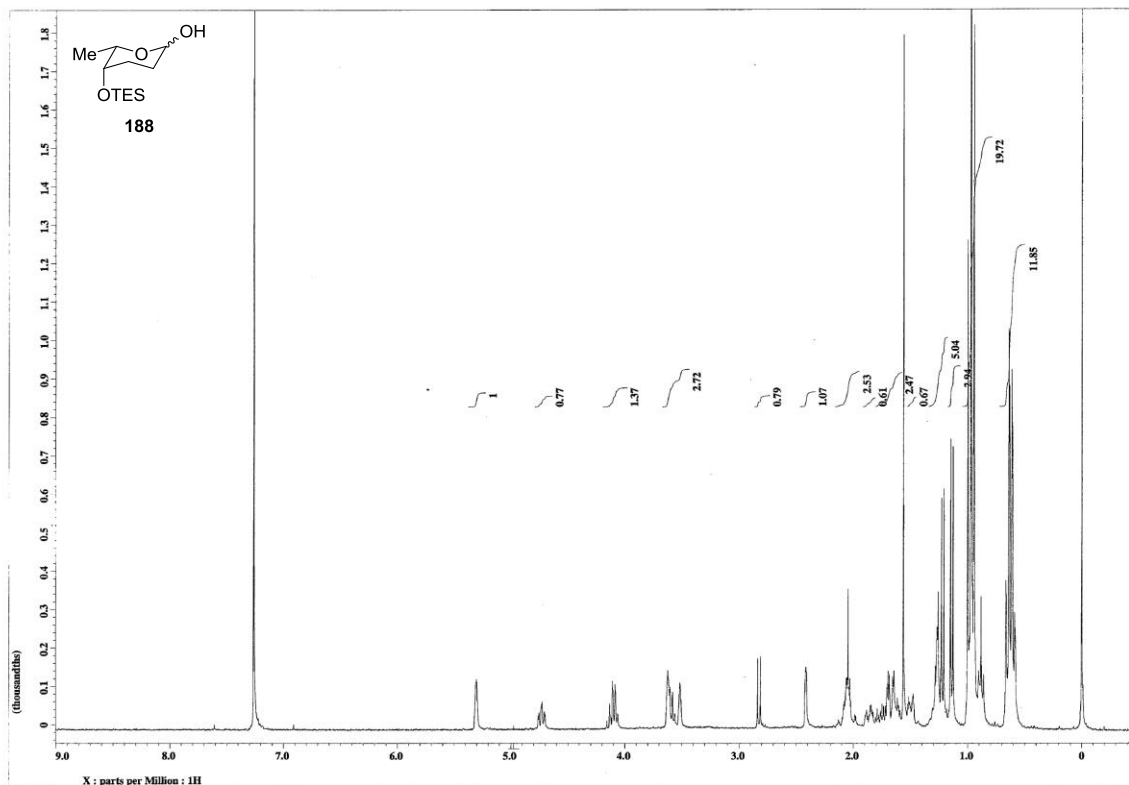
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **185** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



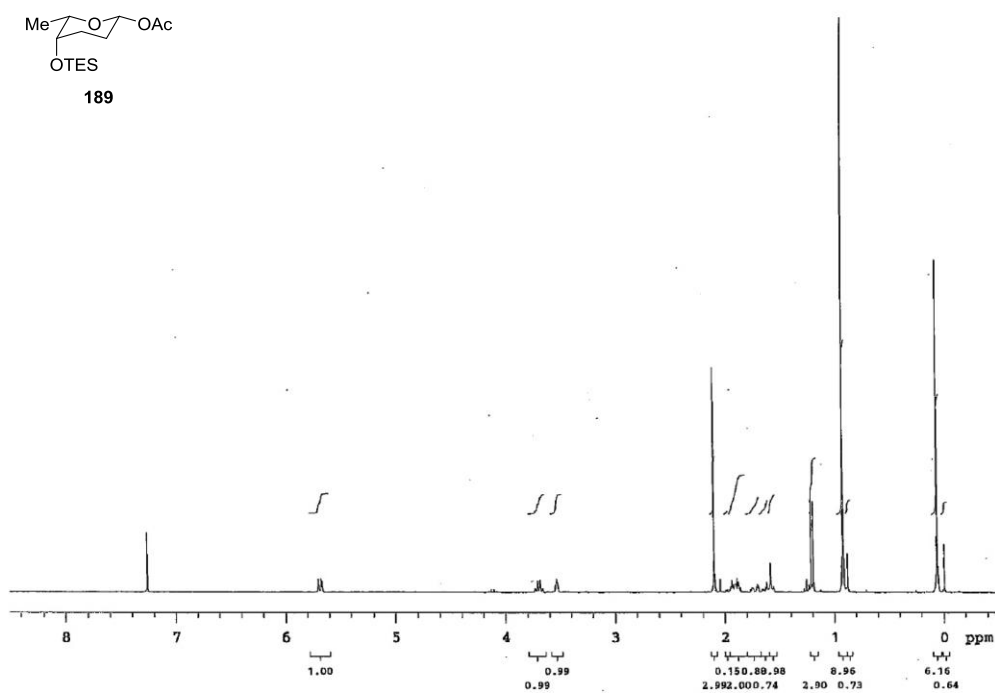
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **186** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



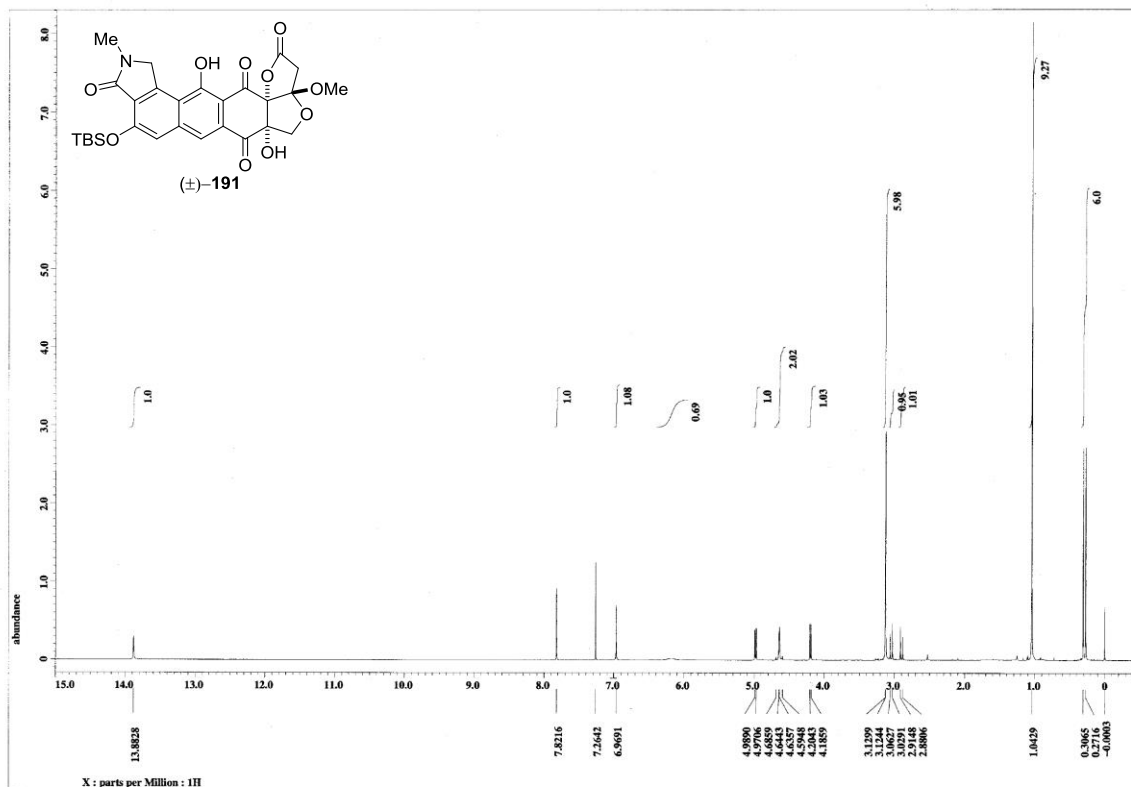
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **187** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



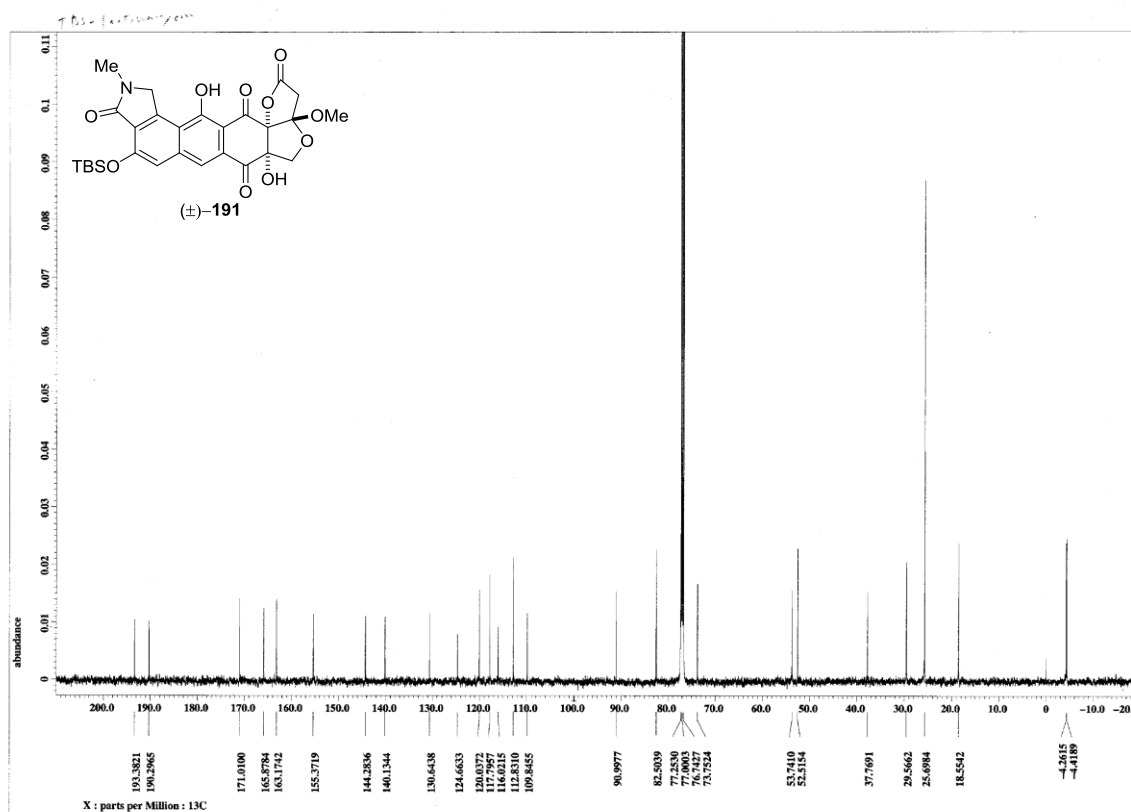
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **188** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



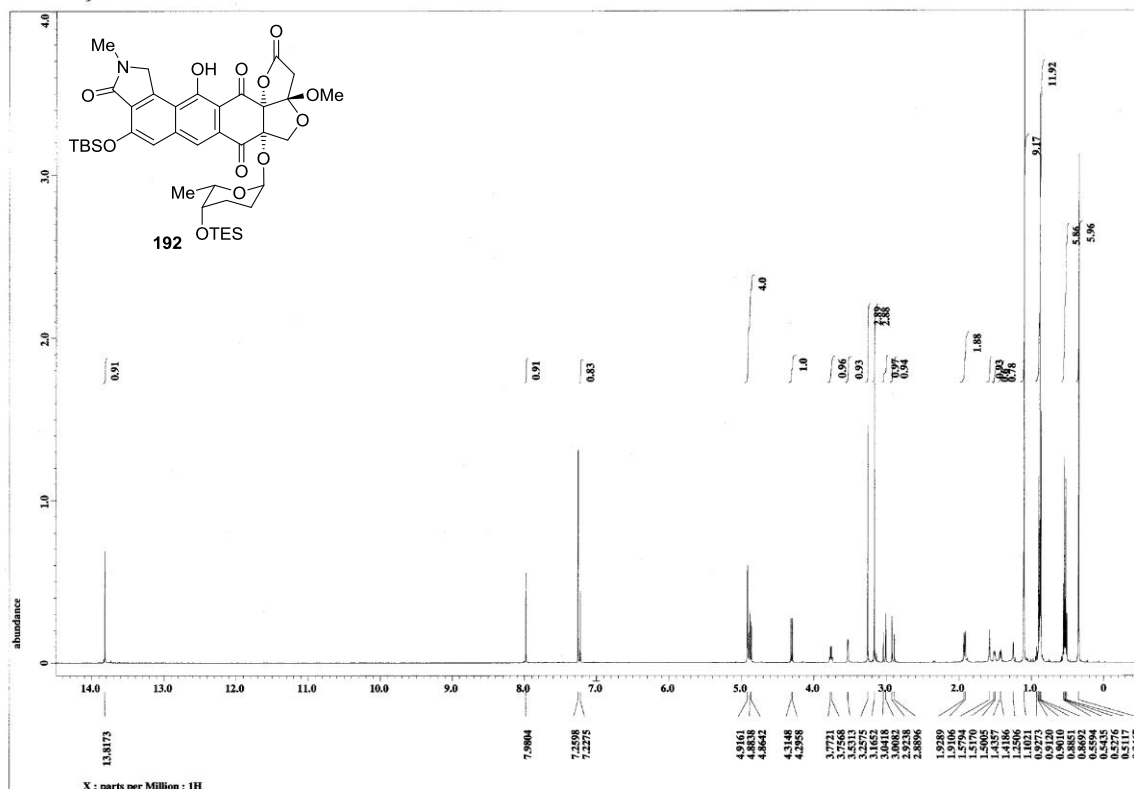
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **189** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



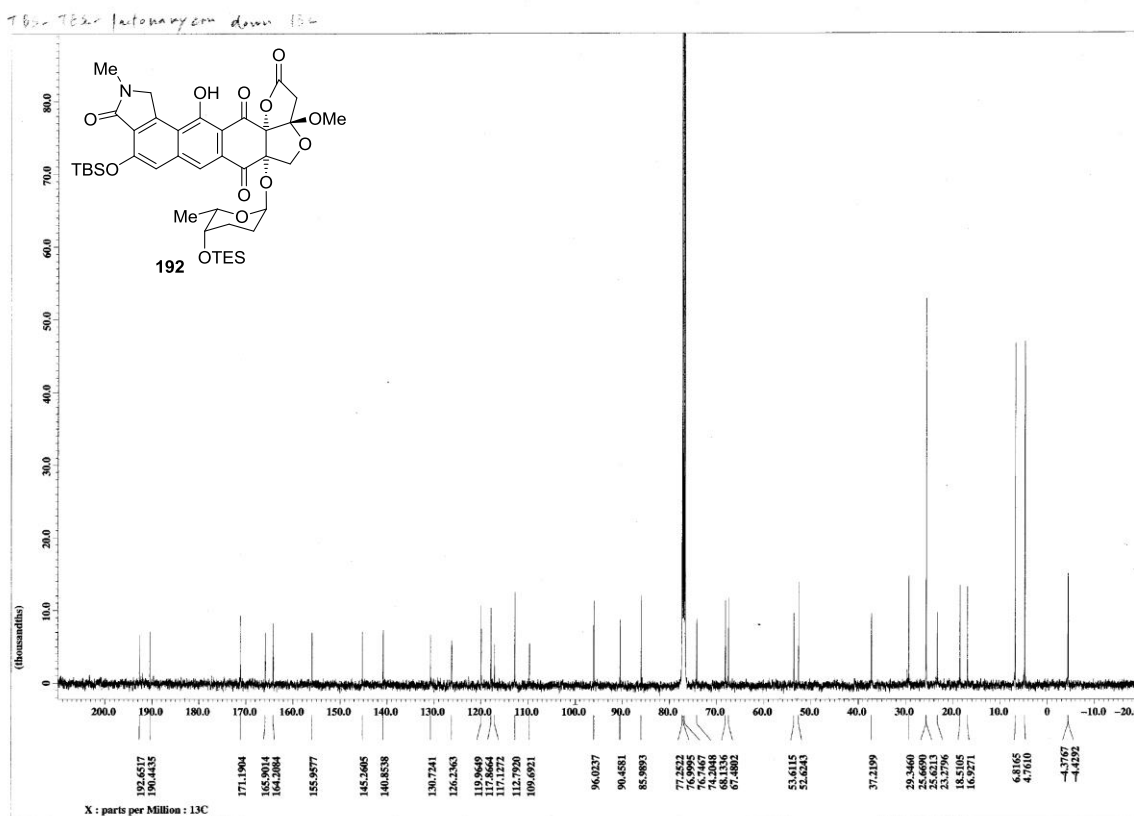
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **191** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



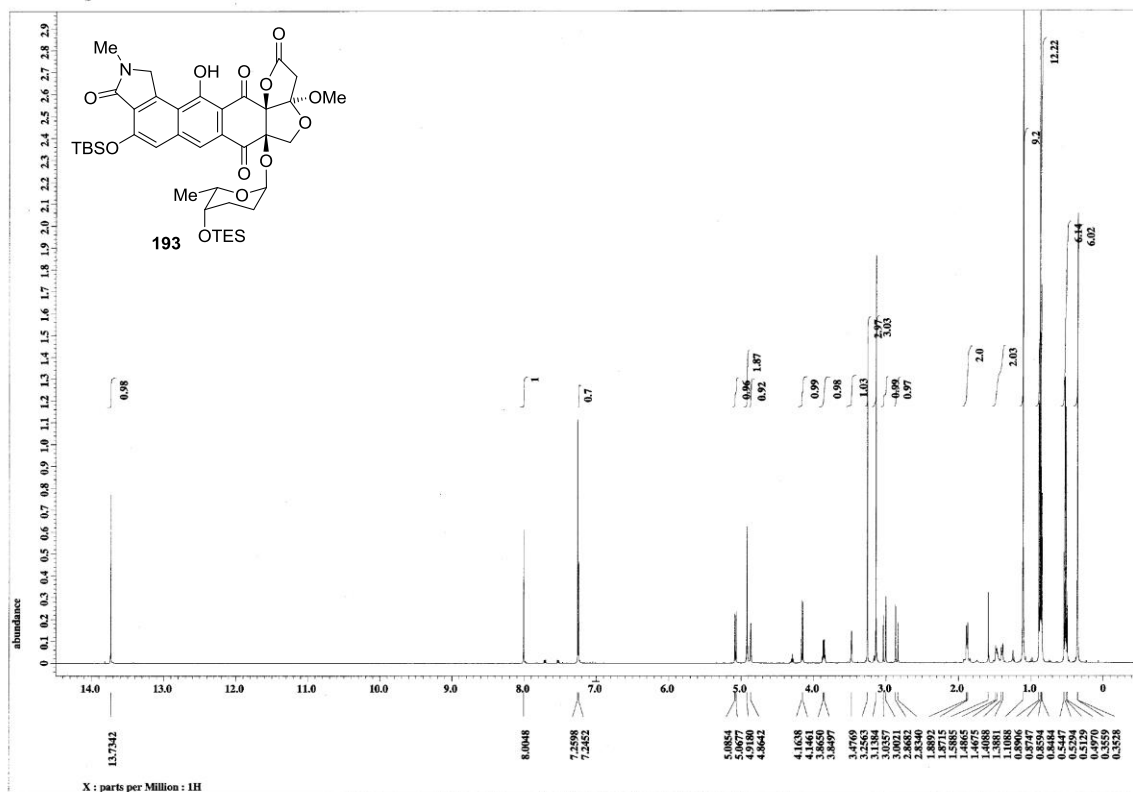
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **191** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



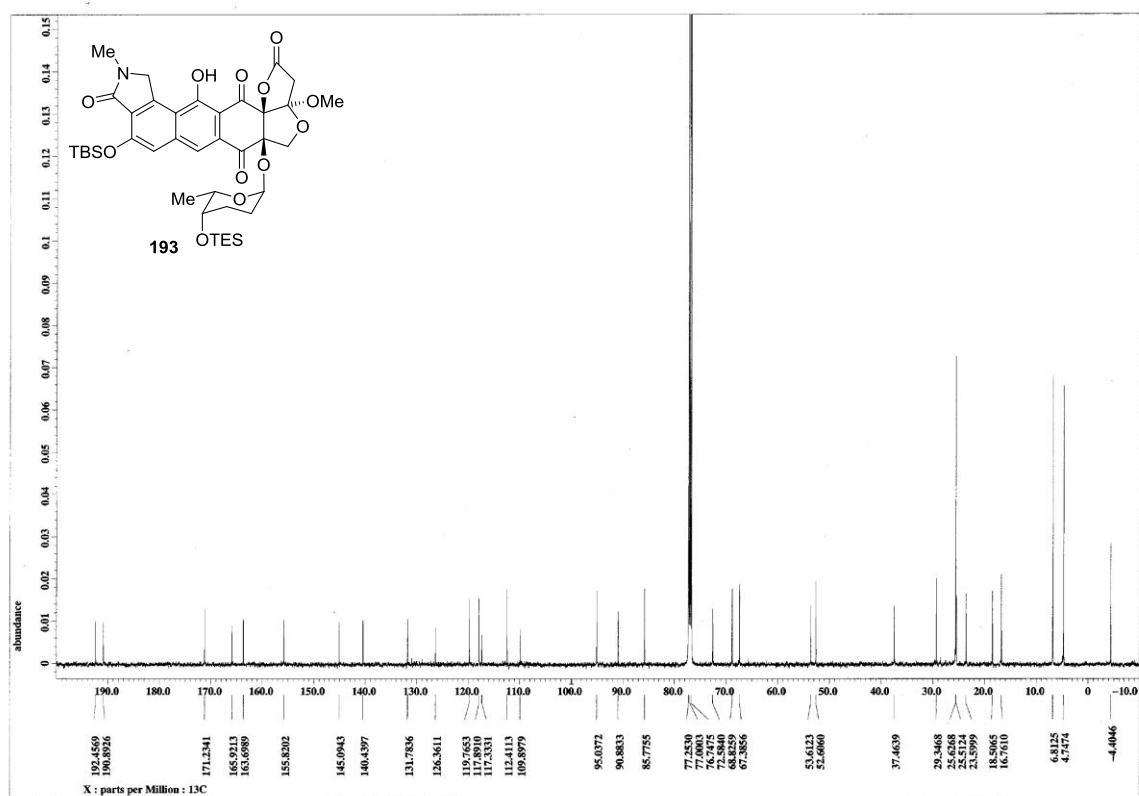
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **192** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



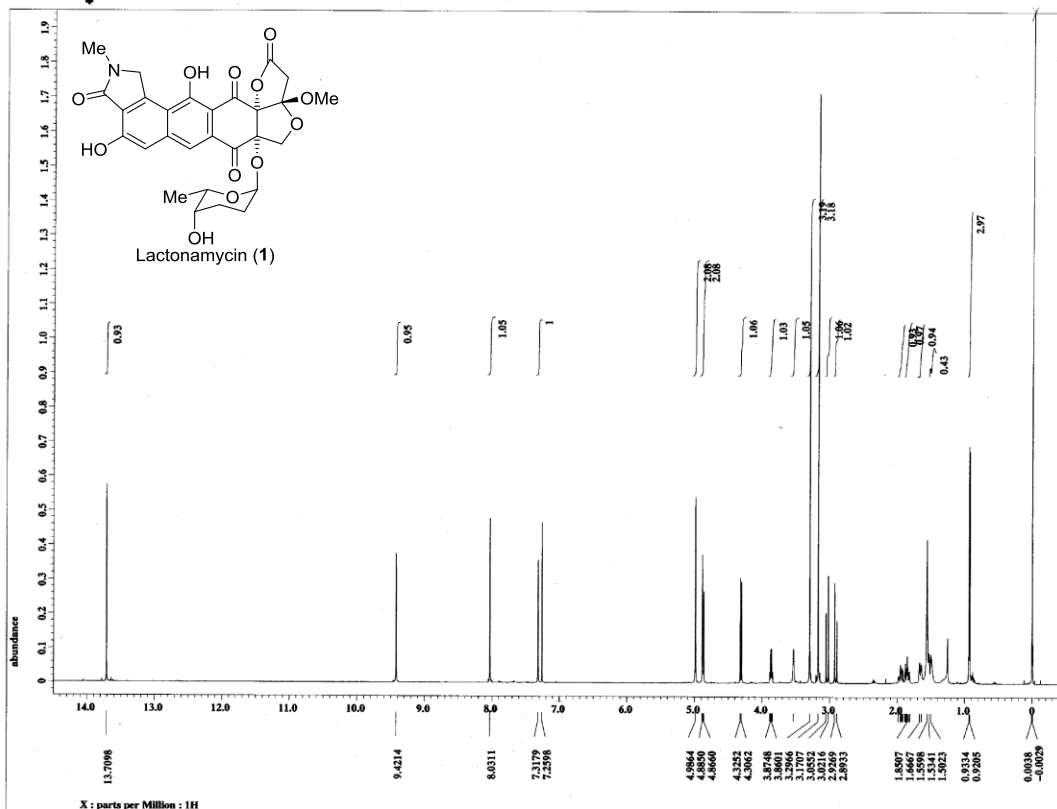
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **192** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



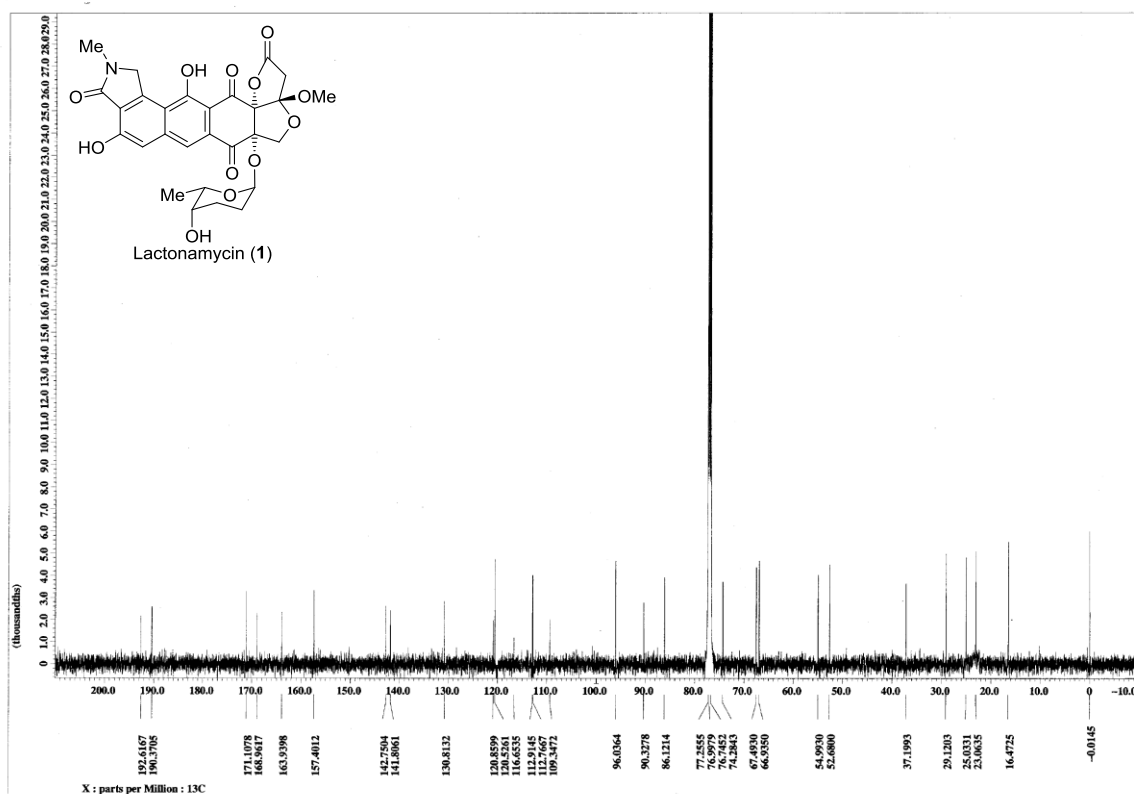
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **193** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **193** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

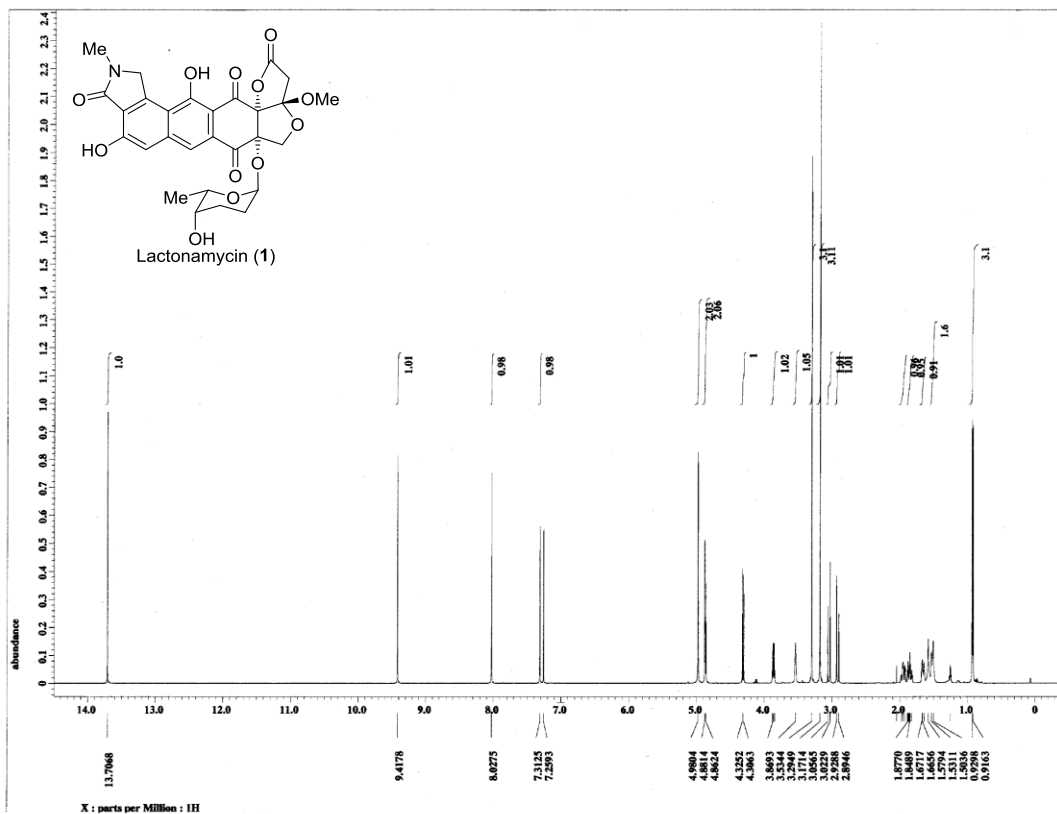


<sup>1</sup>H NMR spectrum of synthetic lactonamycin (1) (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

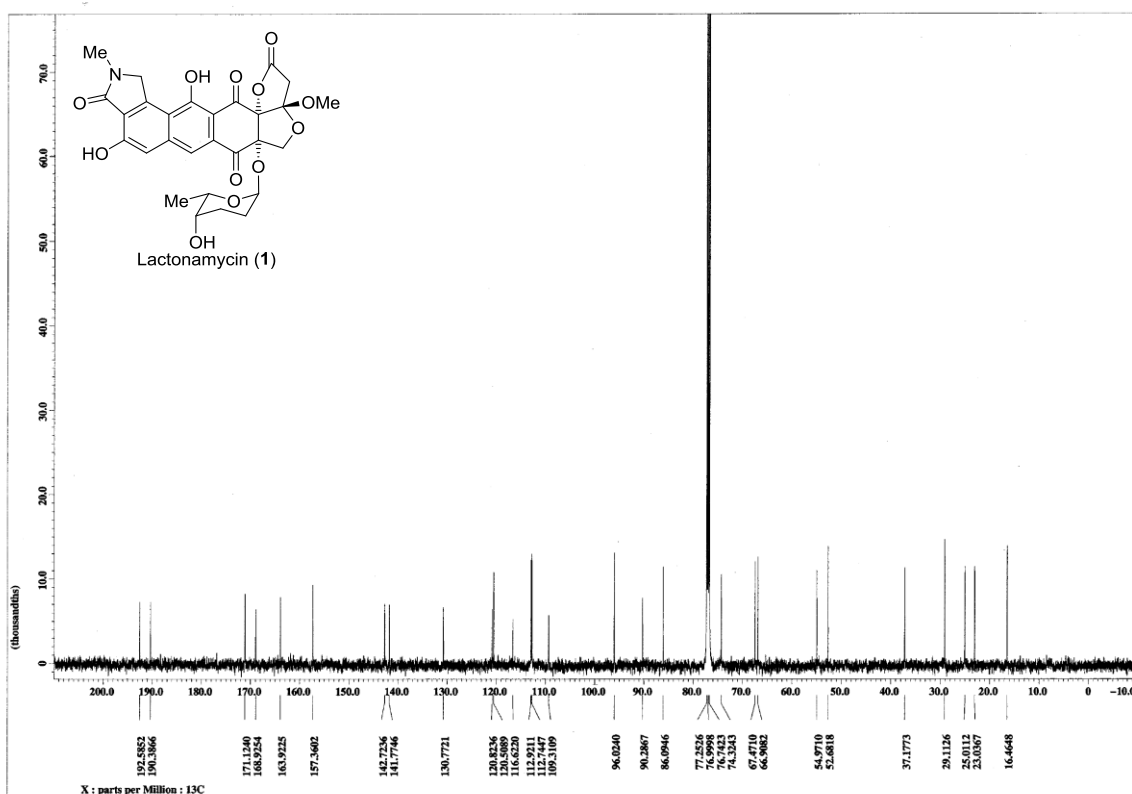


<sup>13</sup>C NMR spectrum of synthetic lactonamycin (1) (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

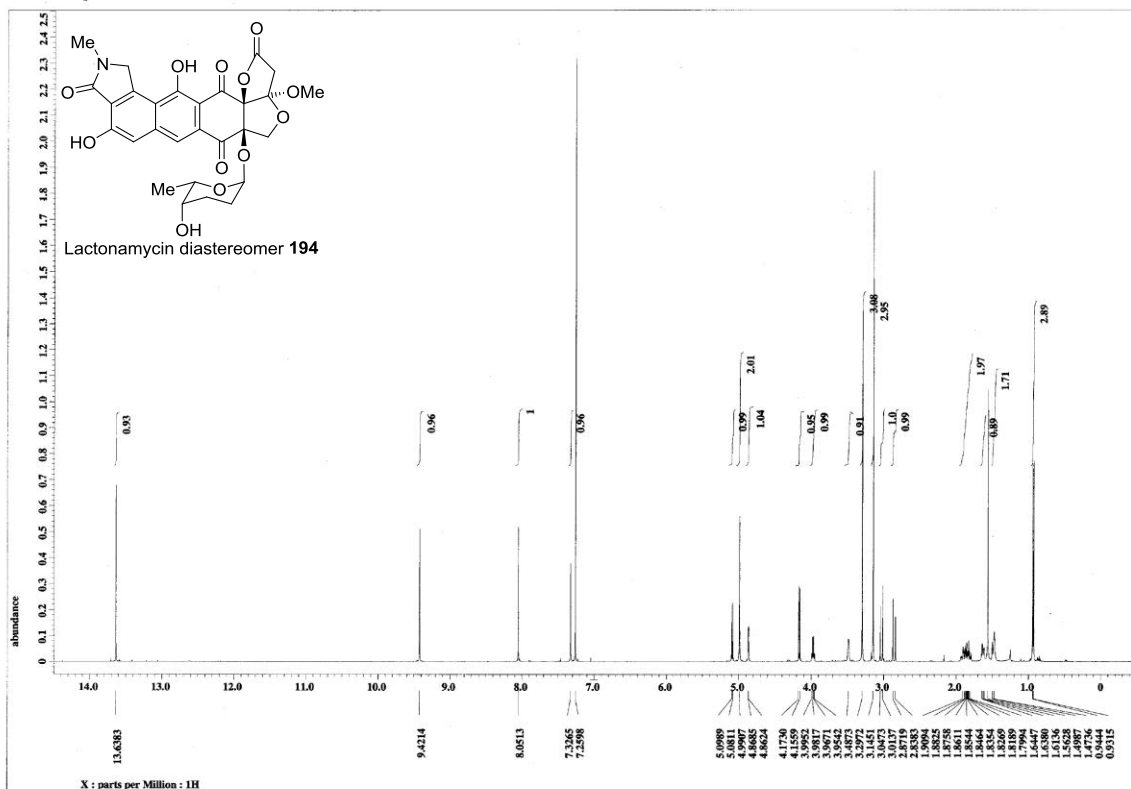




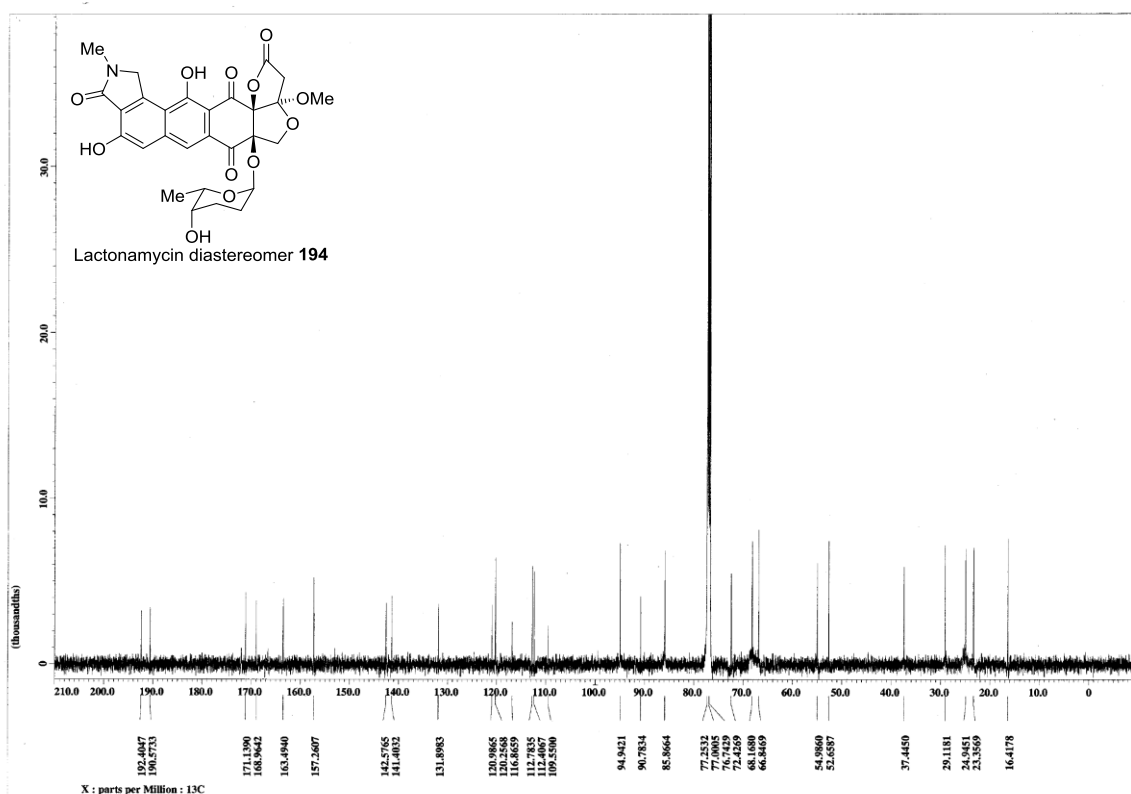
<sup>1</sup>H NMR spectrum of natural lactonamycin (1) (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



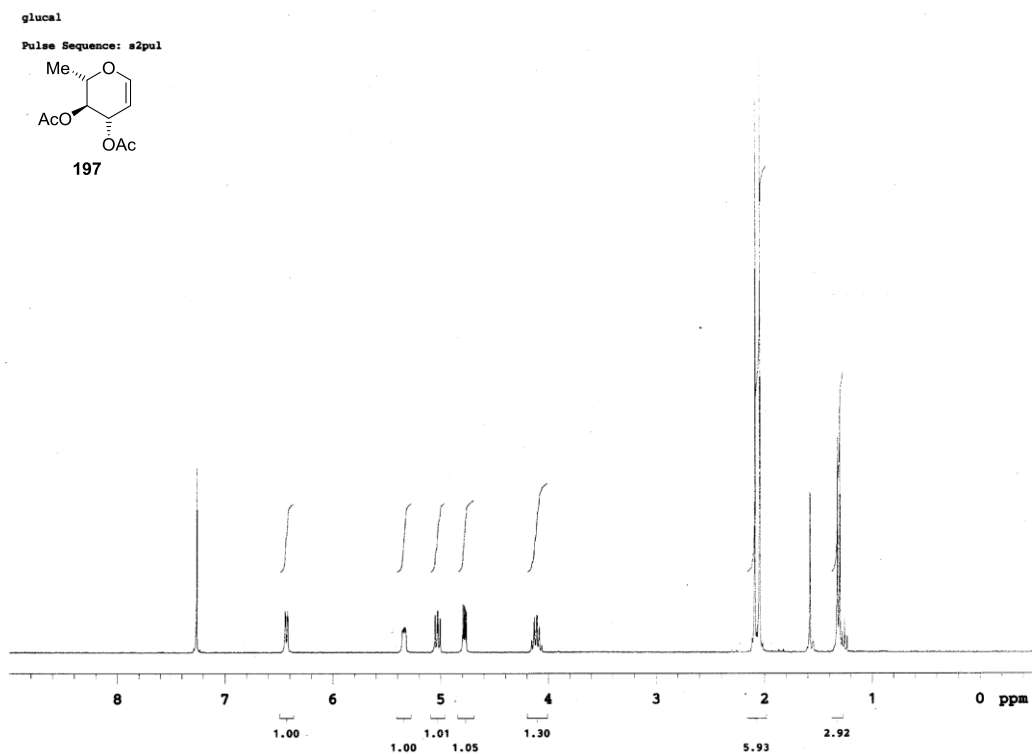
<sup>13</sup>C NMR spectrum of natural lactonamycin (1) (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



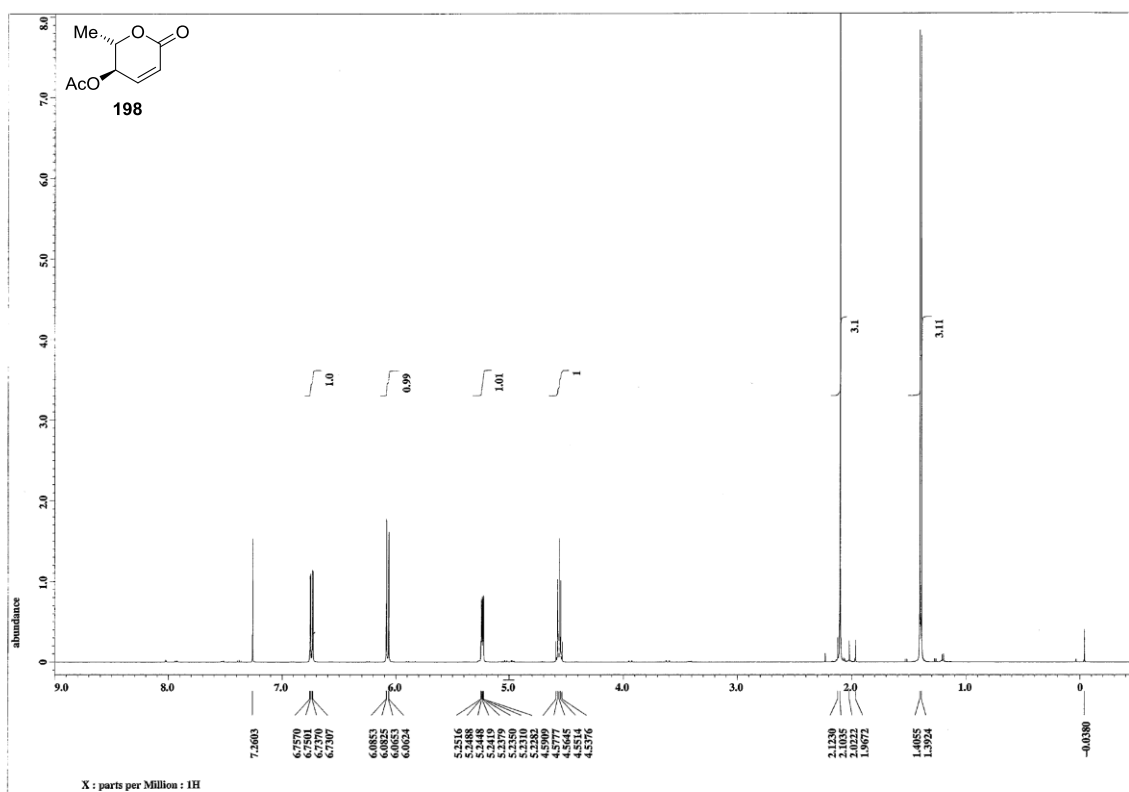
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **194** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



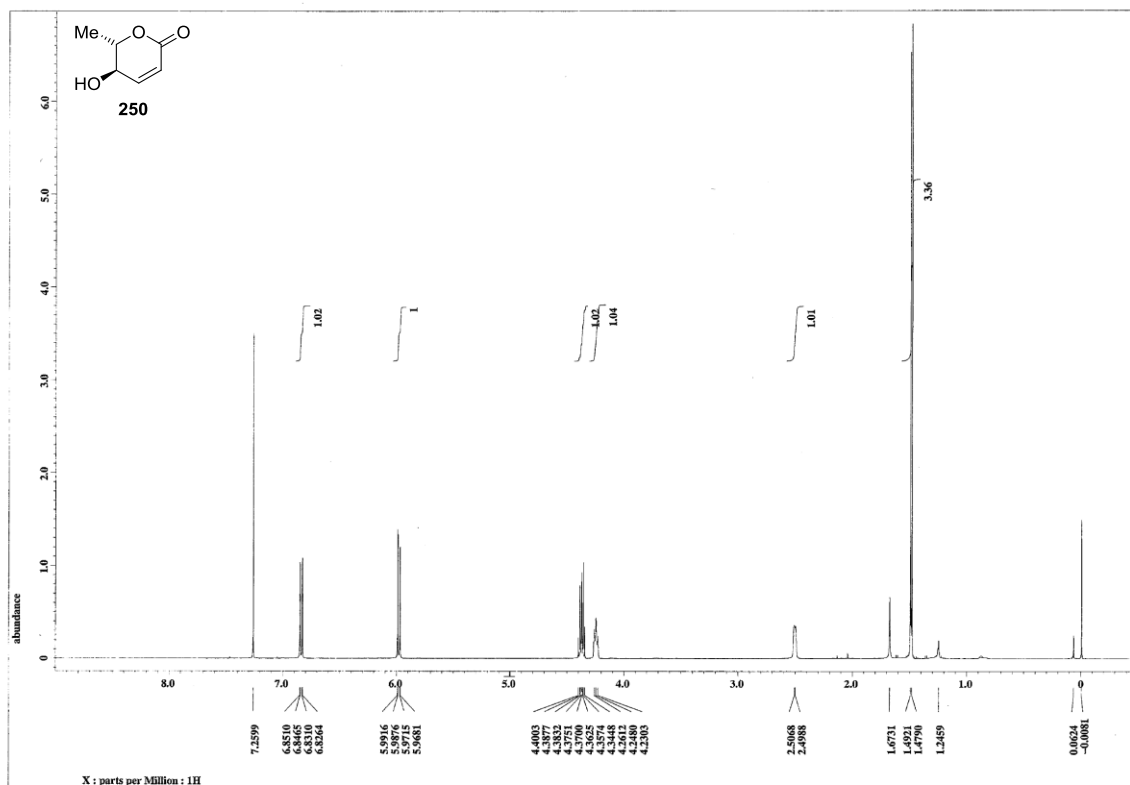
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **194** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



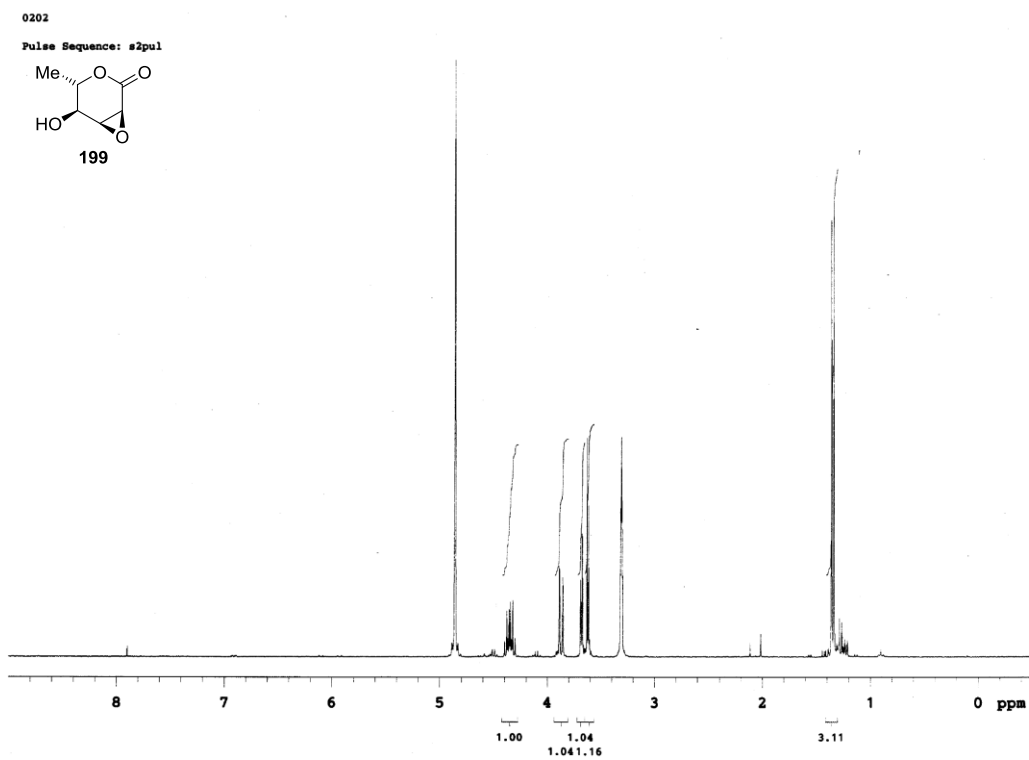
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **197** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



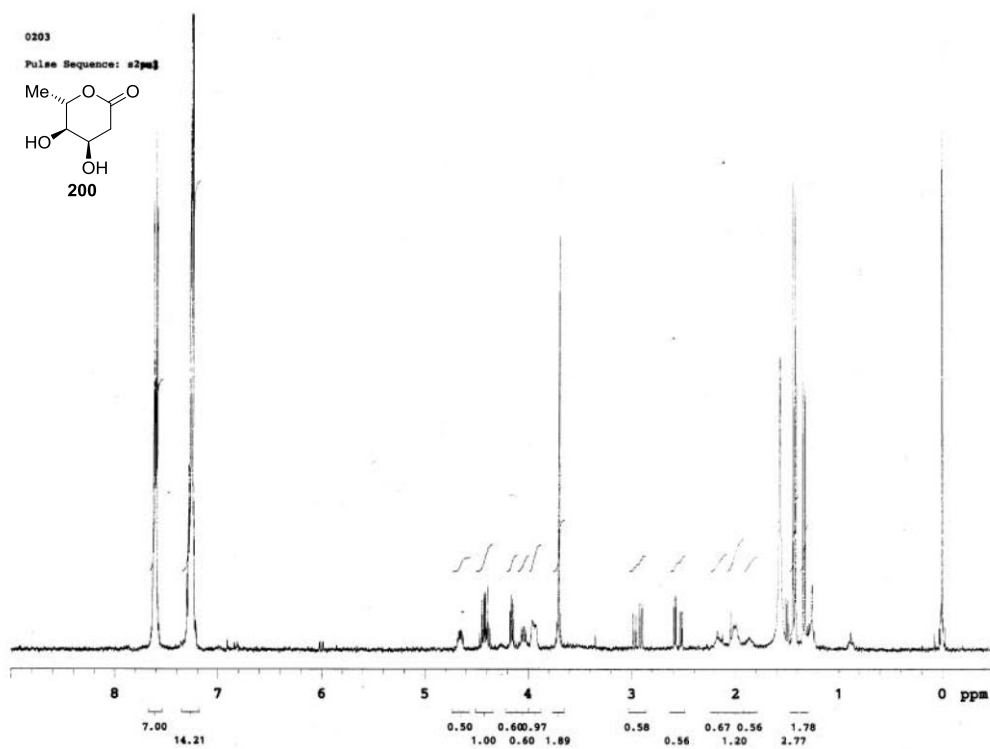
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **198** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



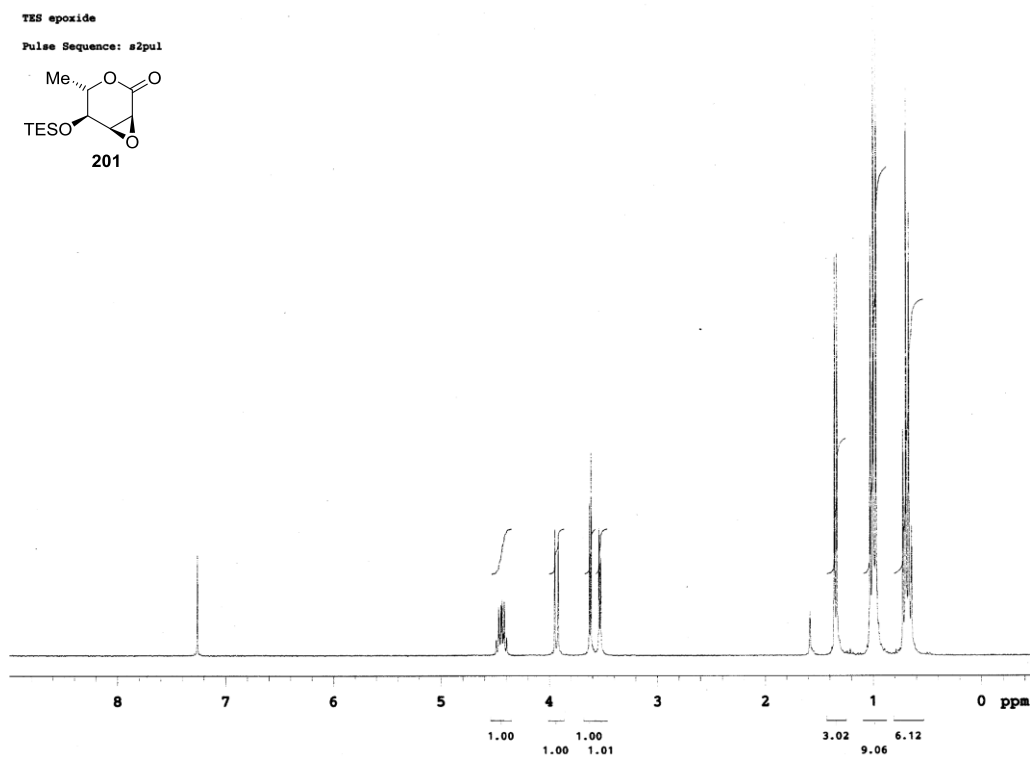
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **250** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



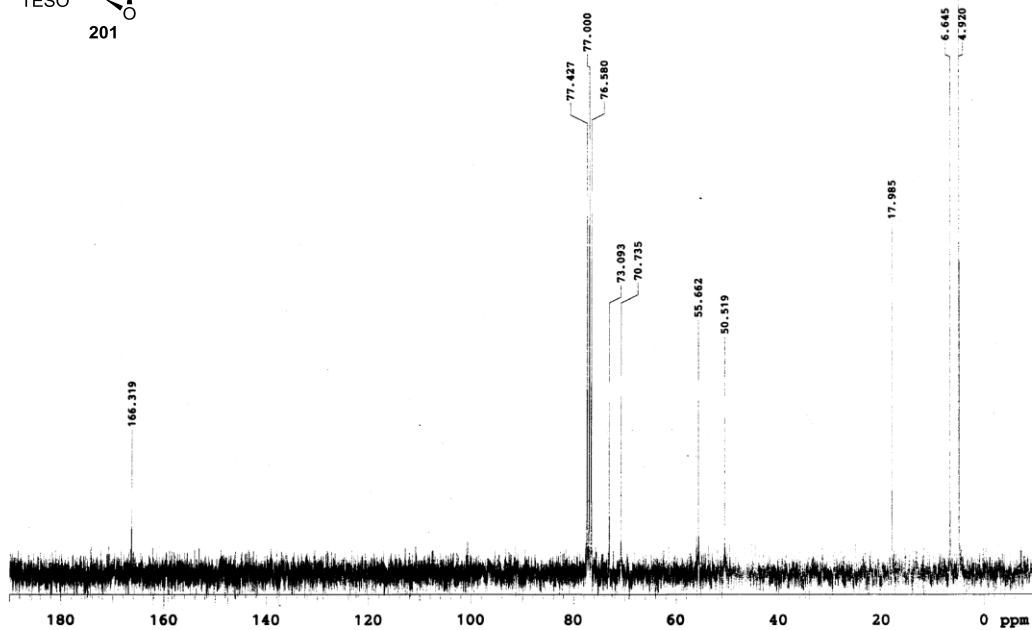
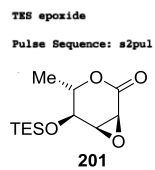
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **199** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



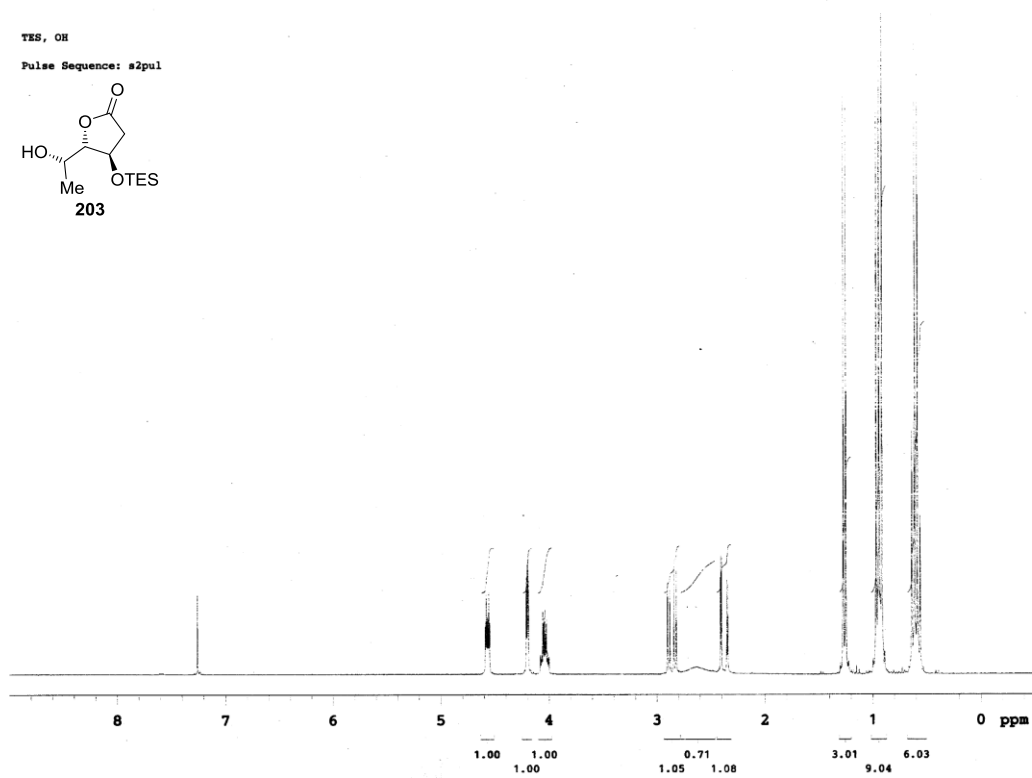
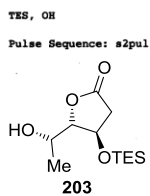
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **200** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



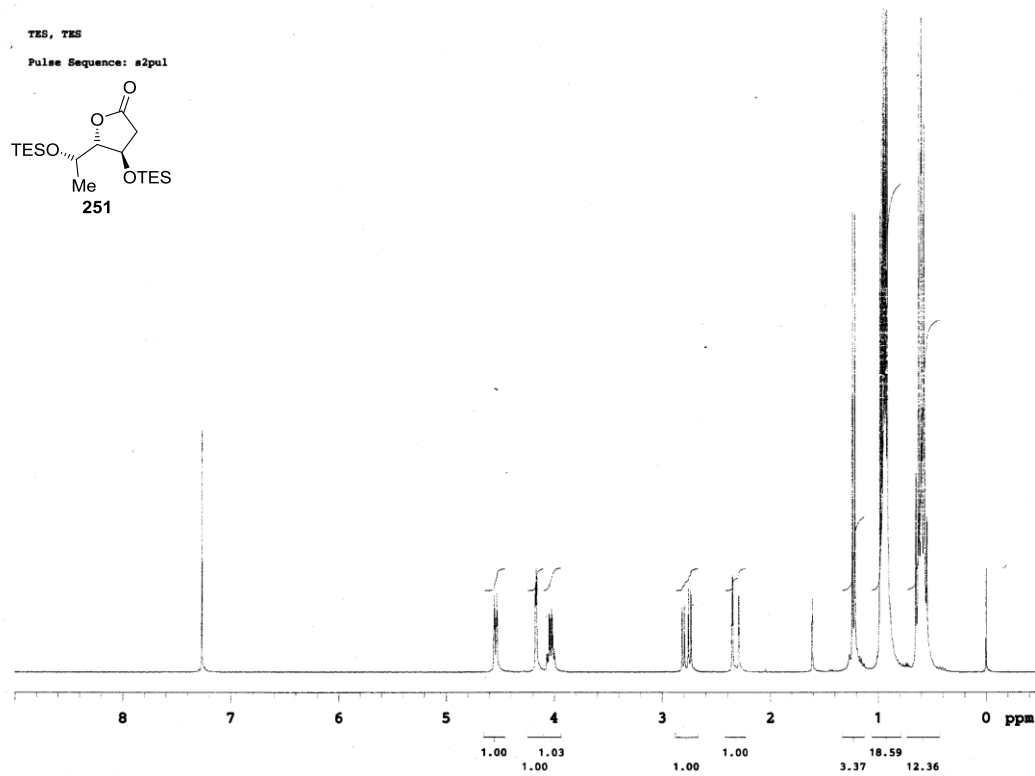
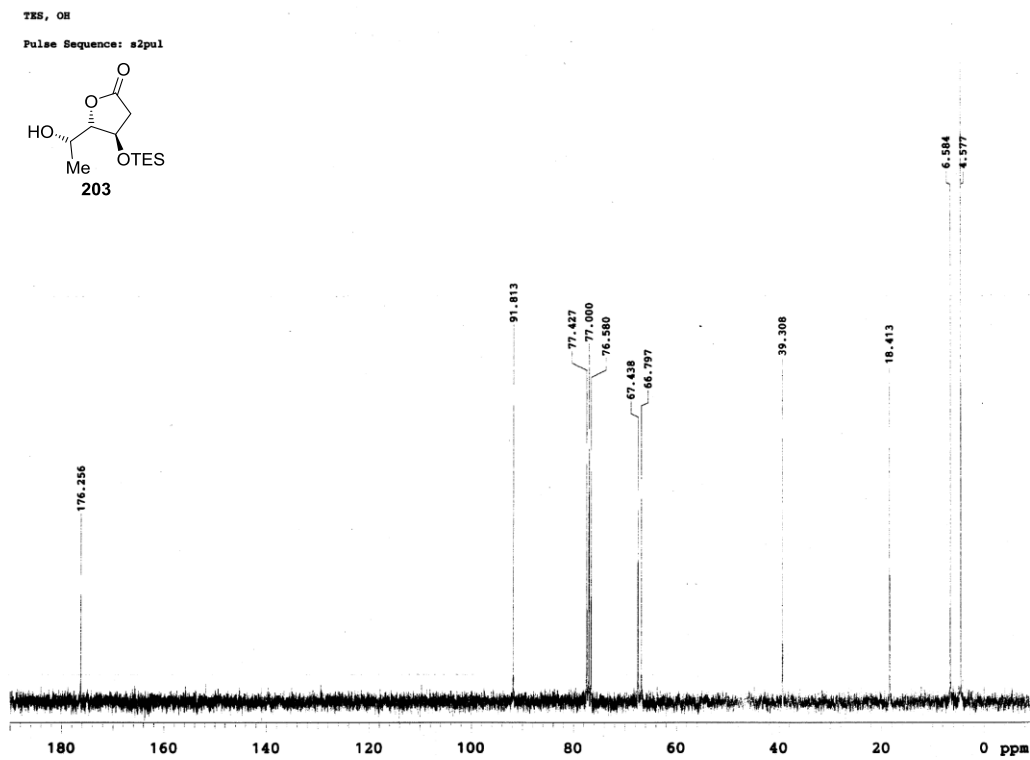
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **201** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



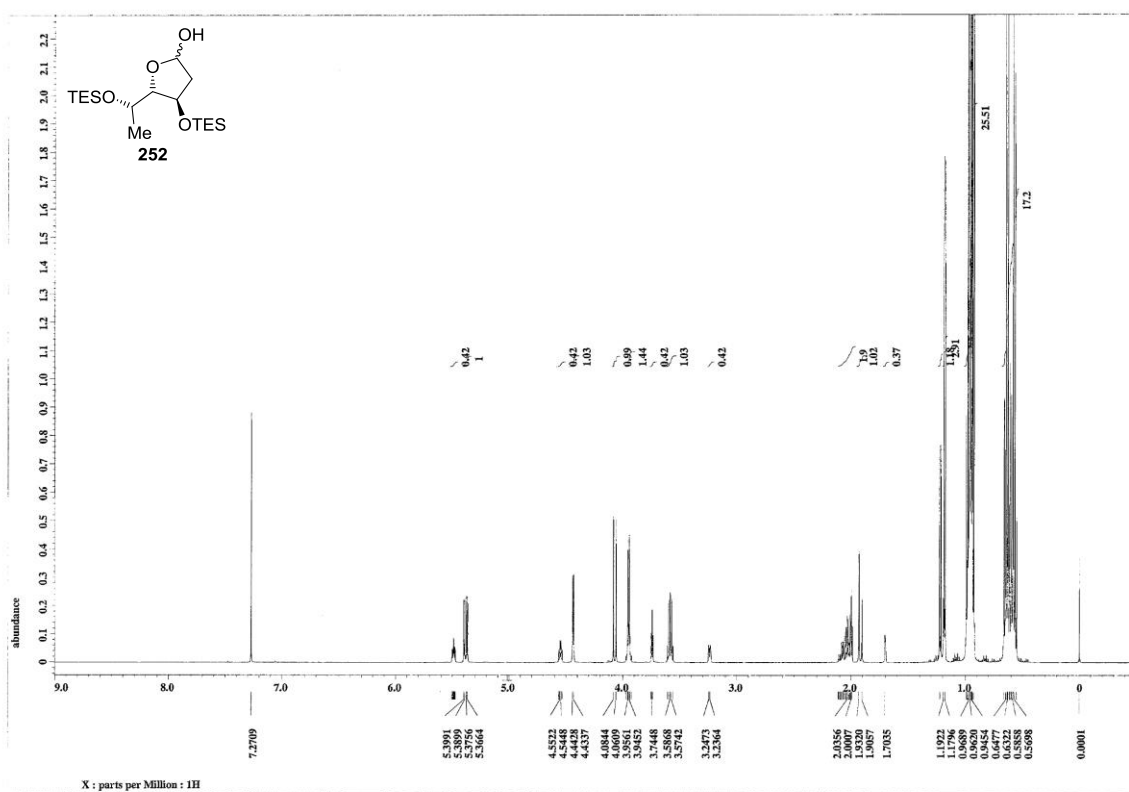
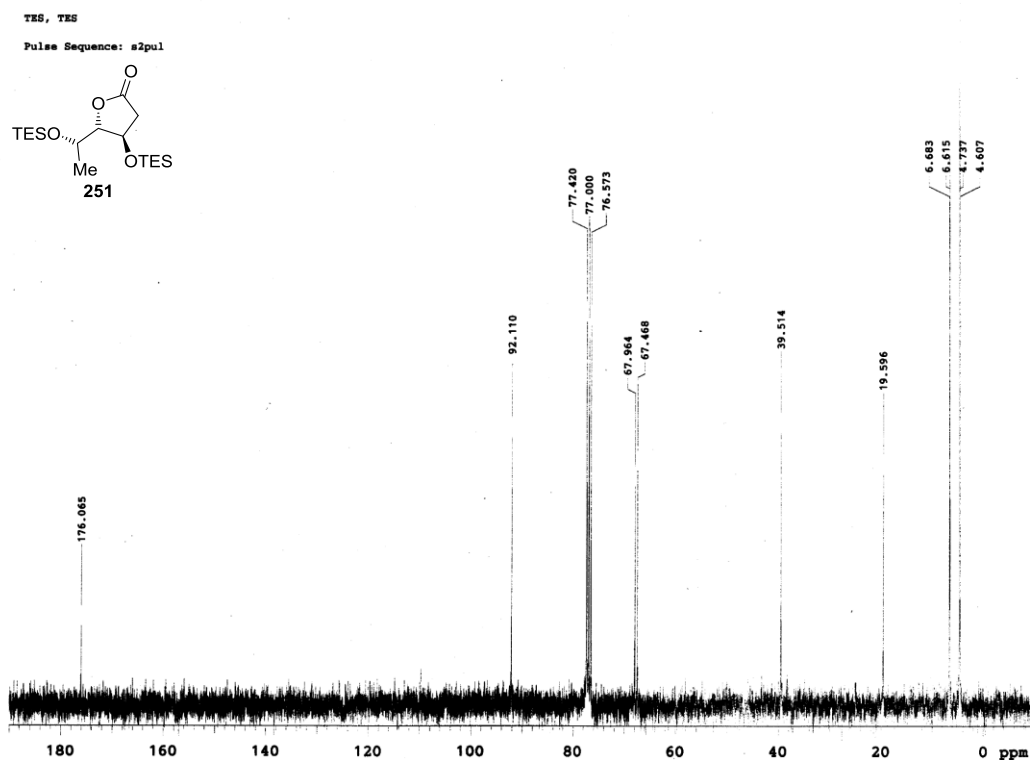
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **201** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^1\text{H}$  NMR spectrum of **203** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

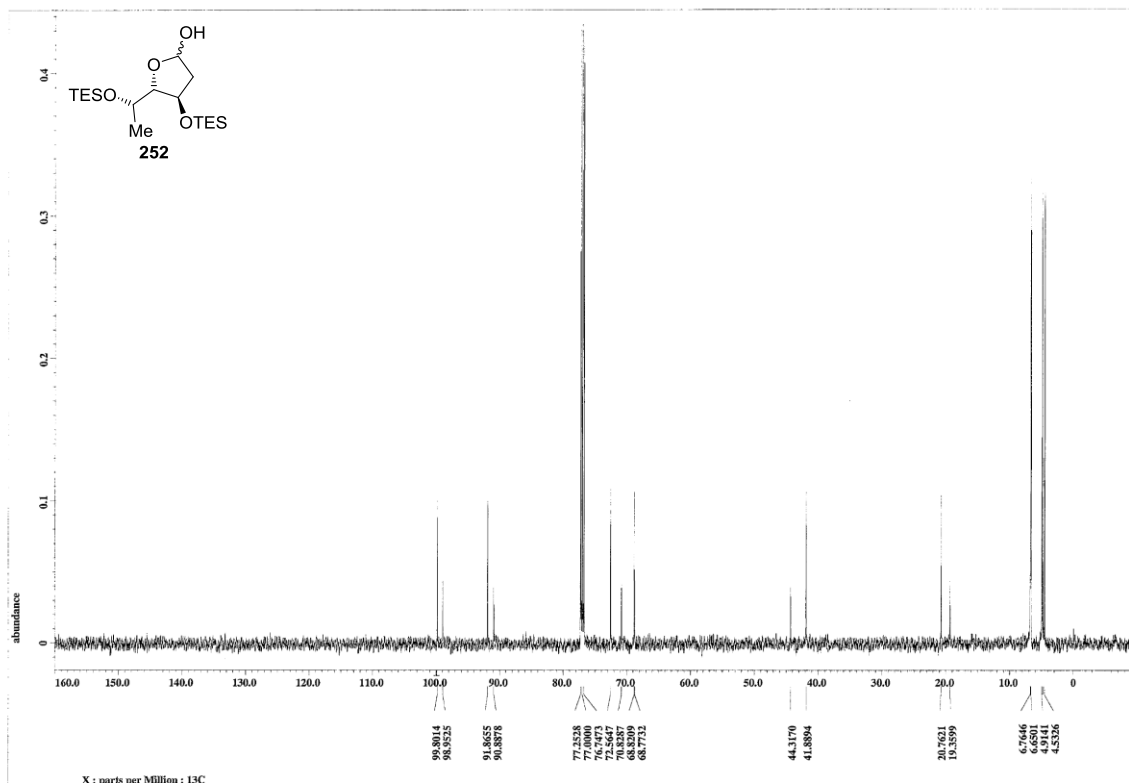


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **251** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

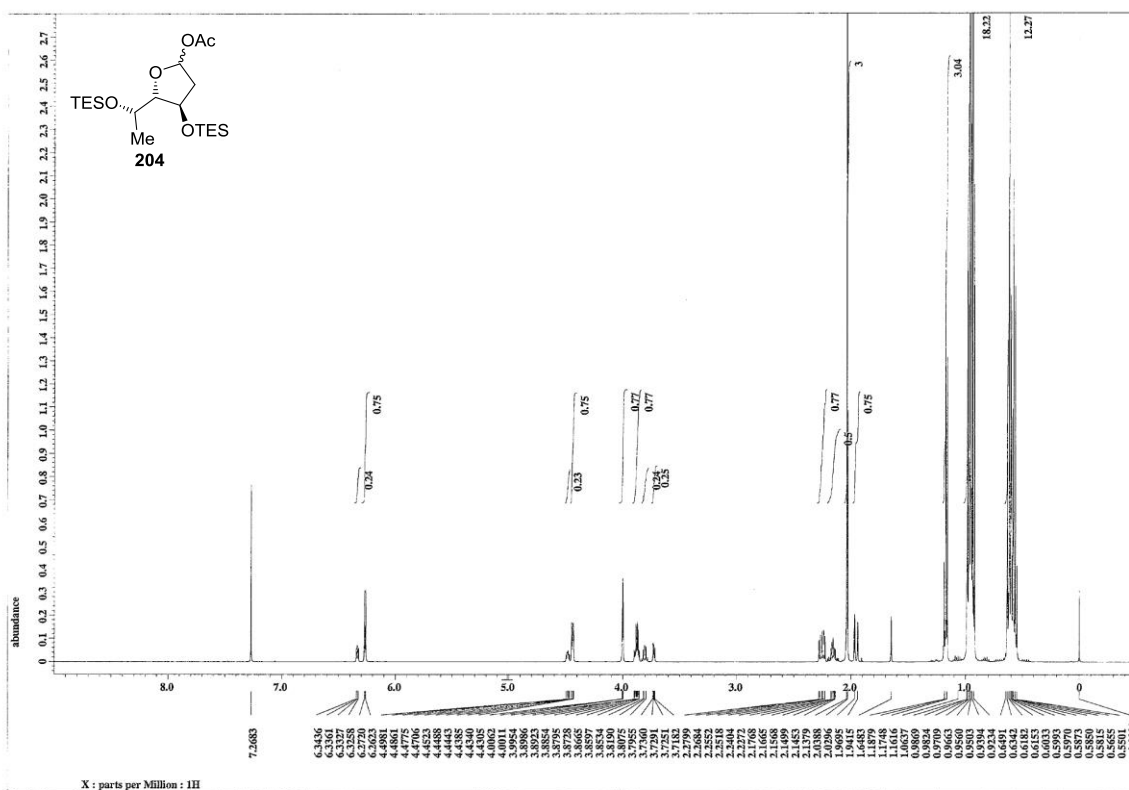


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **252** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

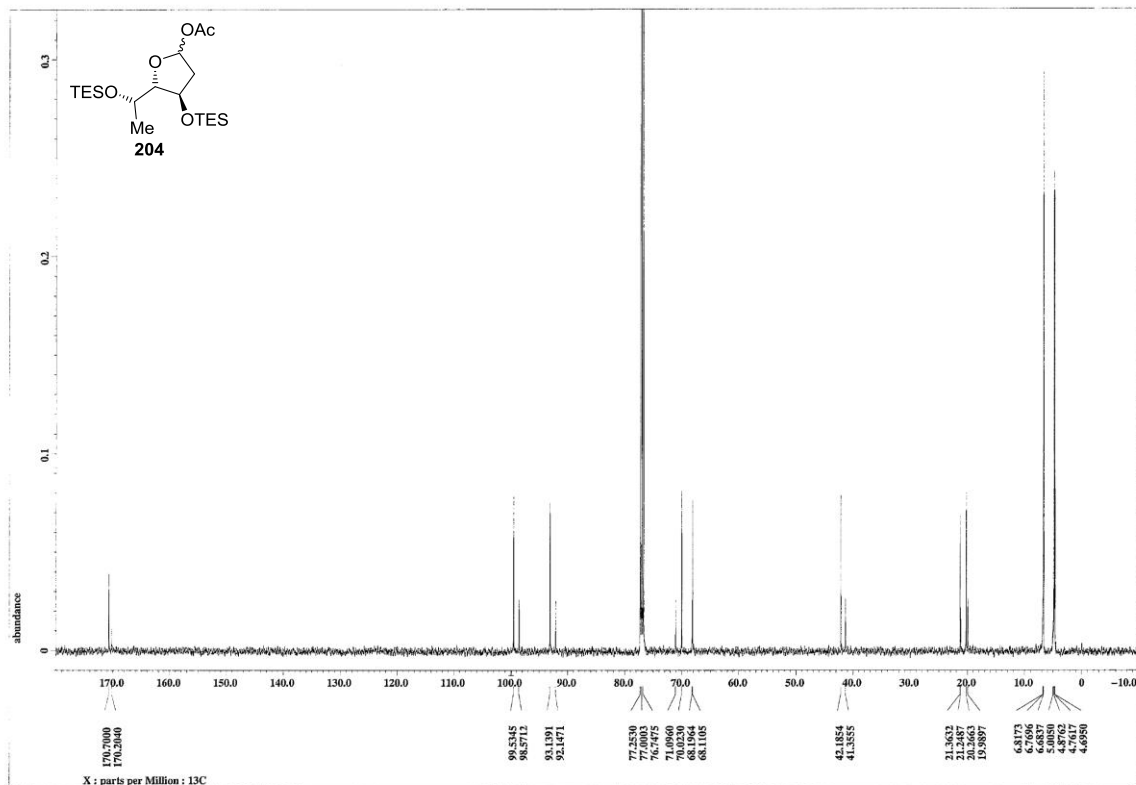




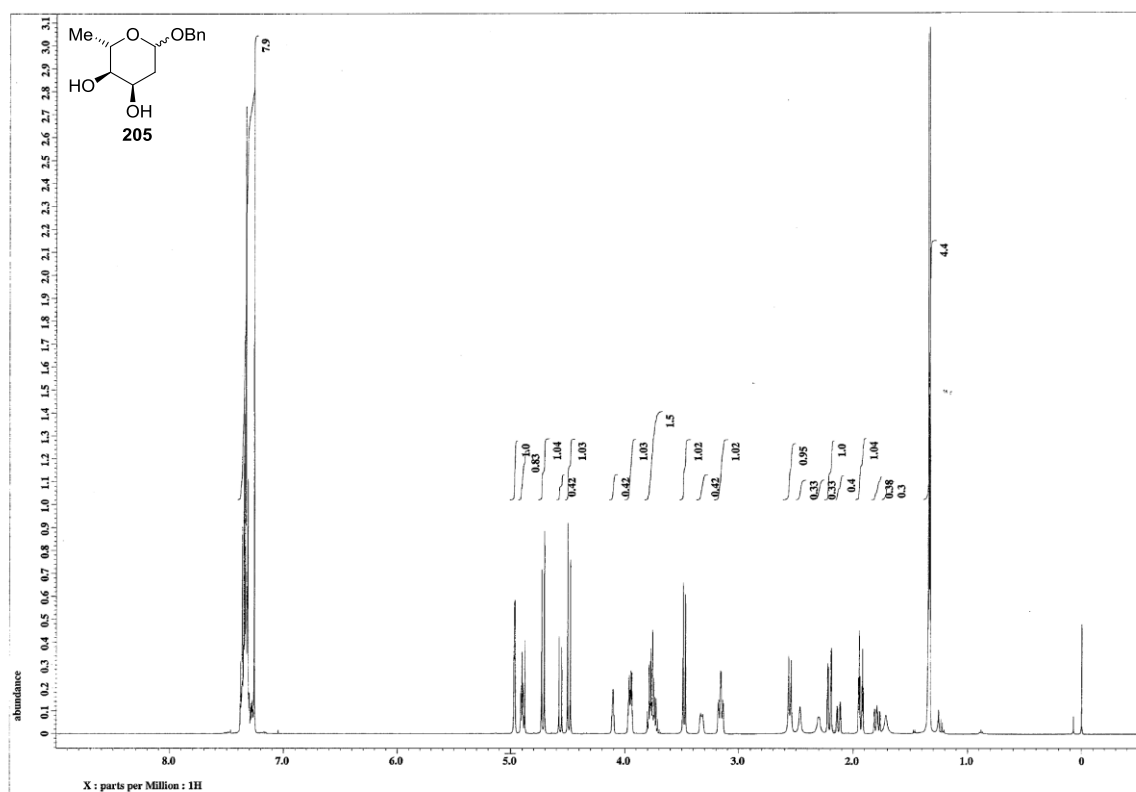
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **252** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



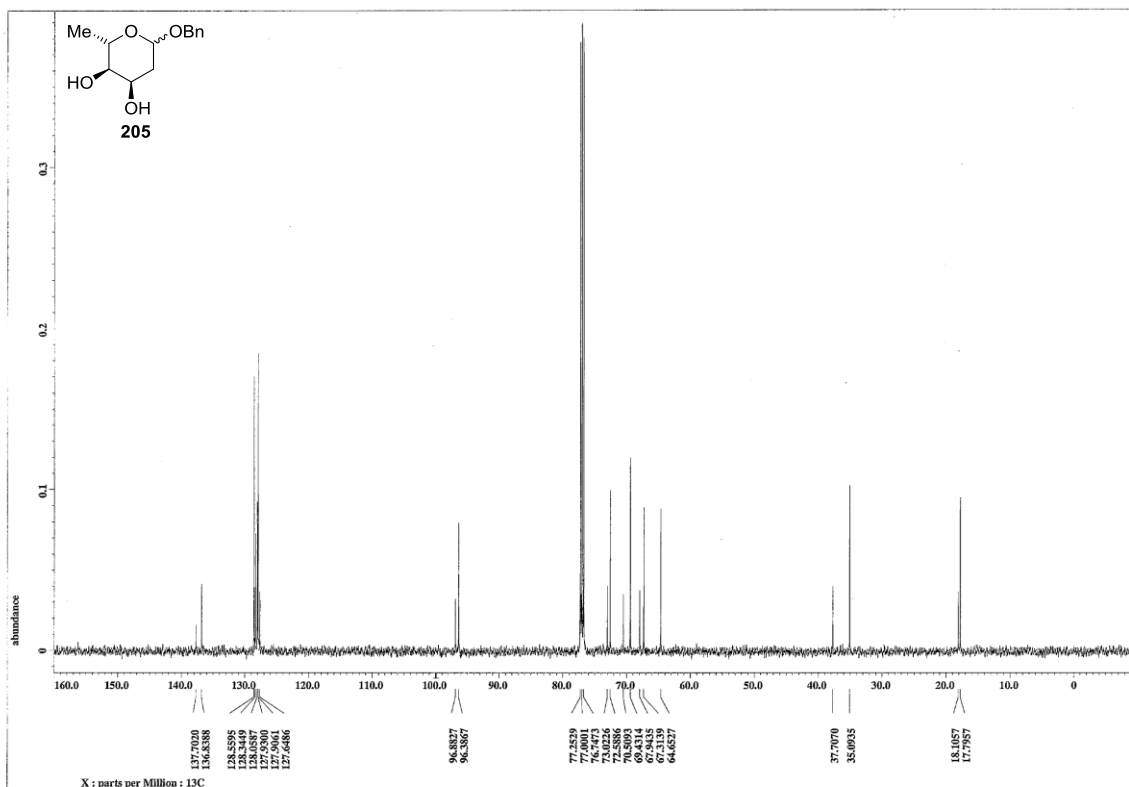
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **204** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



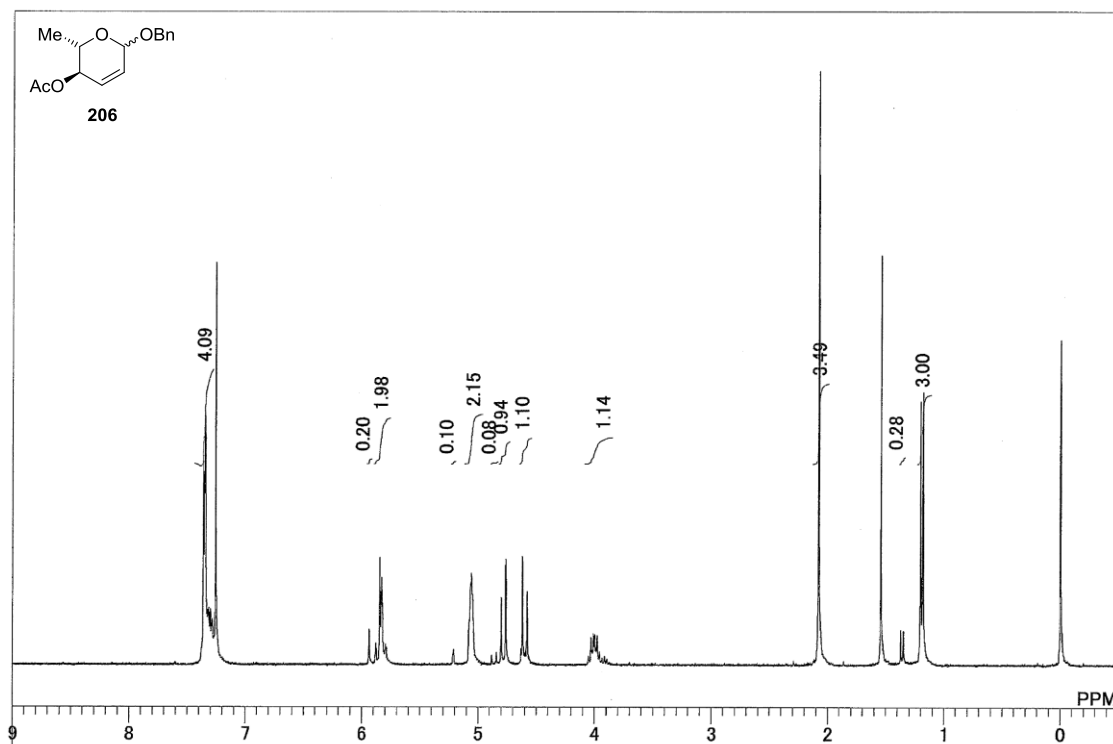
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **204** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



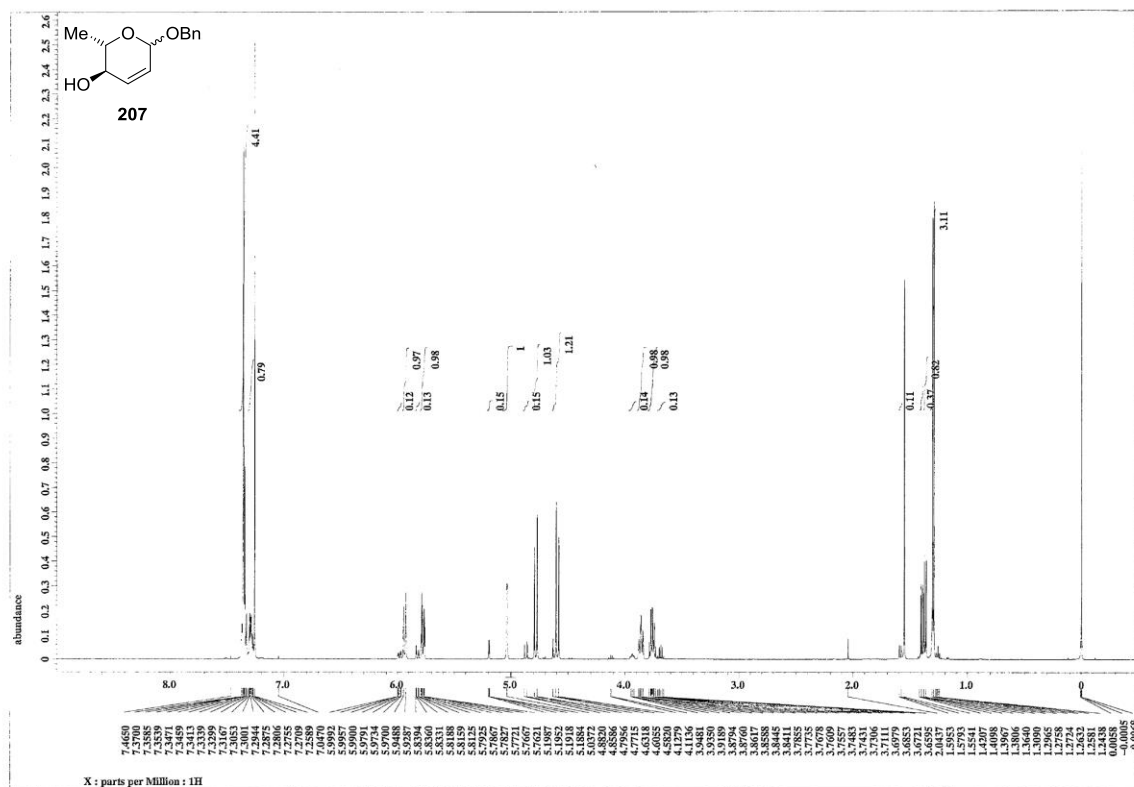
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **205** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



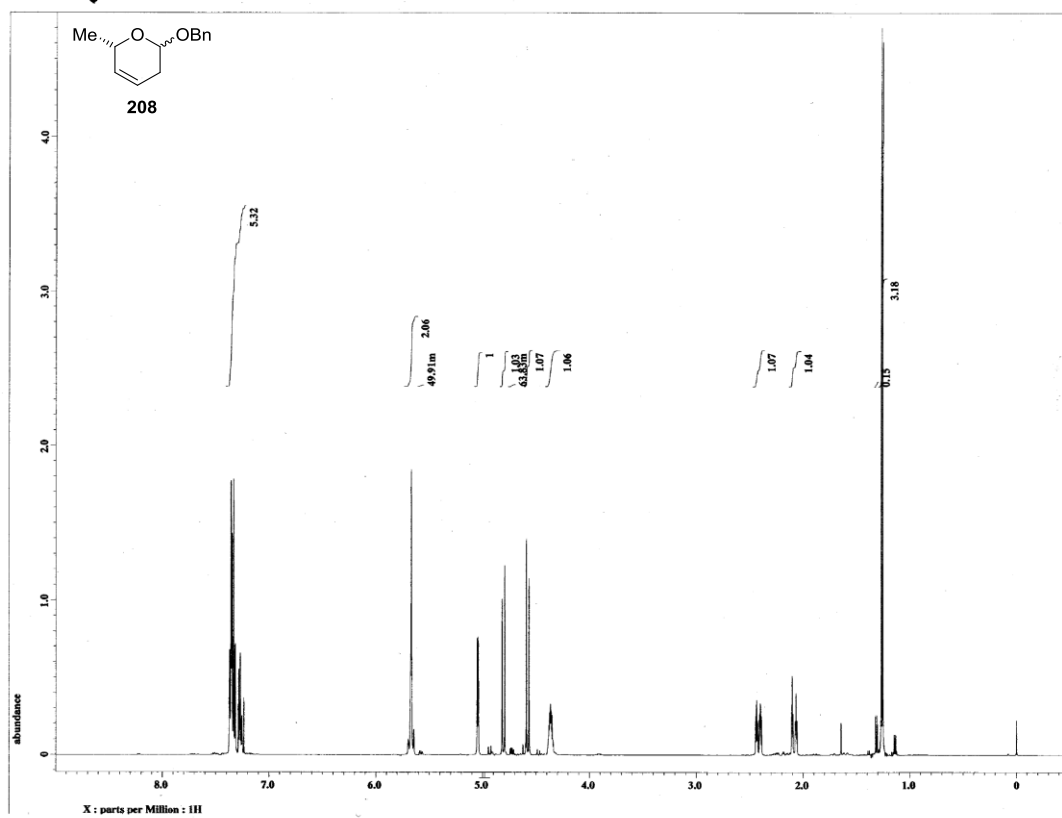
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **205** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



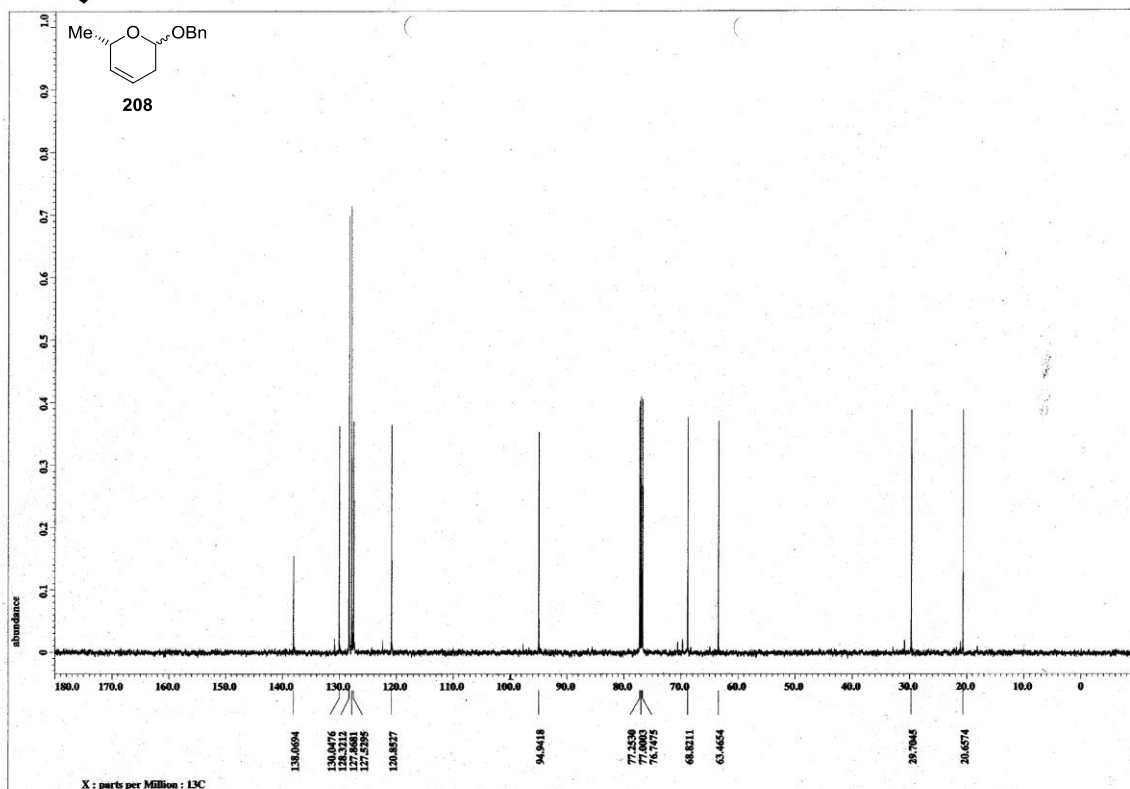
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **206** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



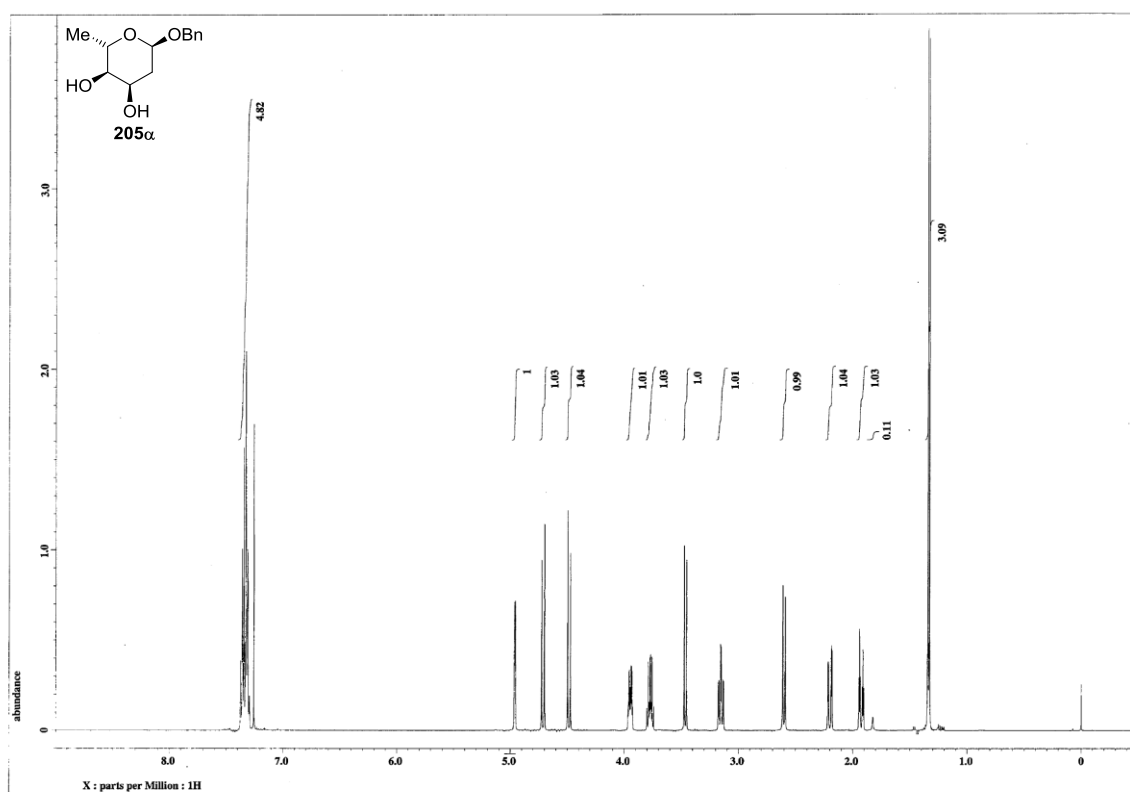
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **207** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



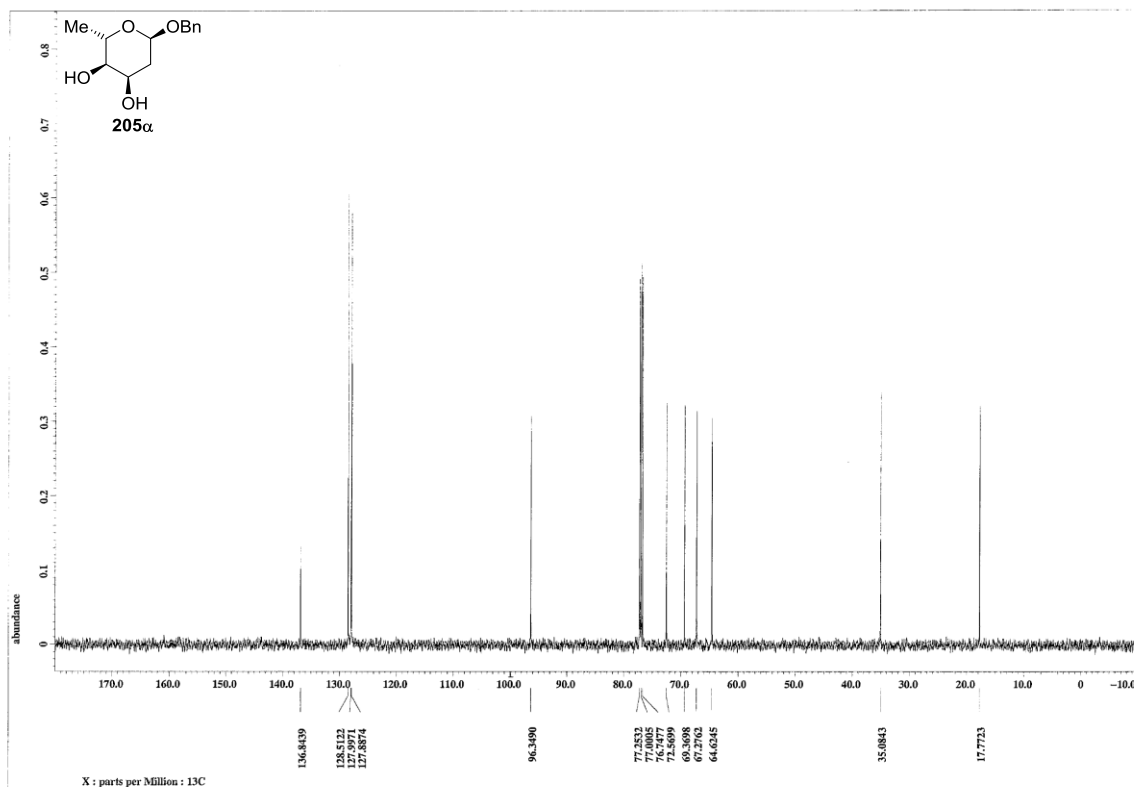
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **208** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



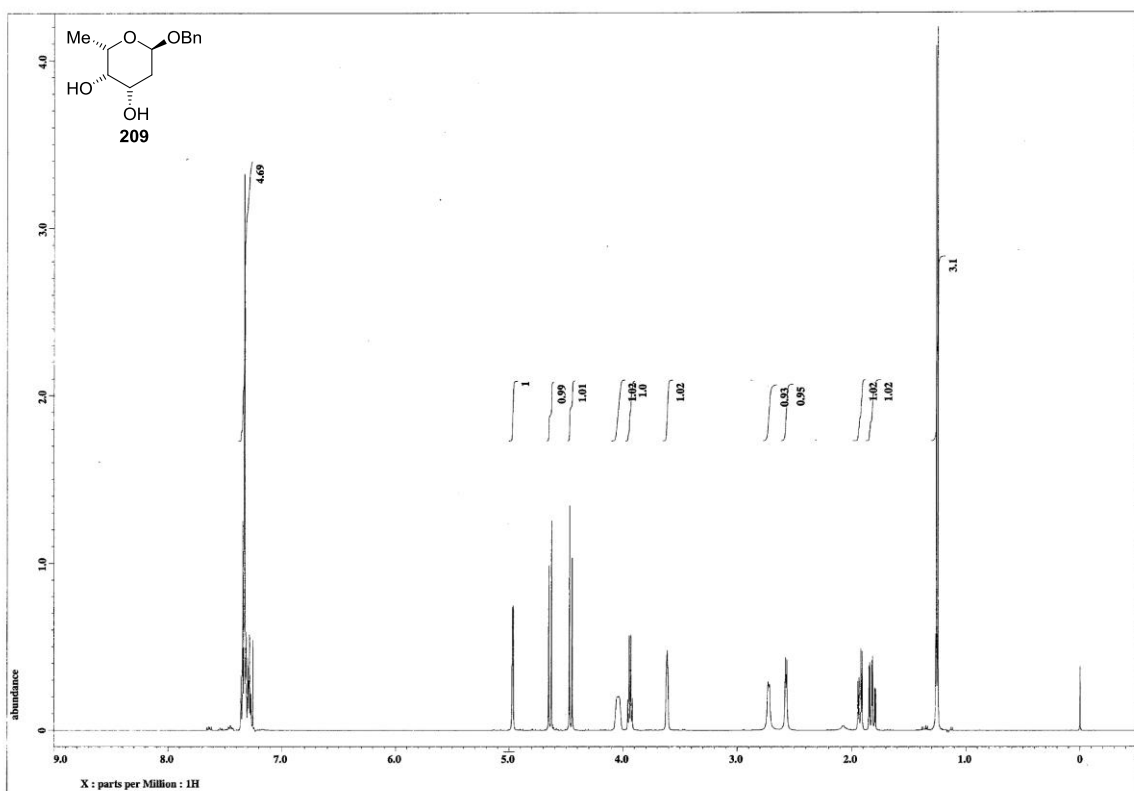
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **208** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



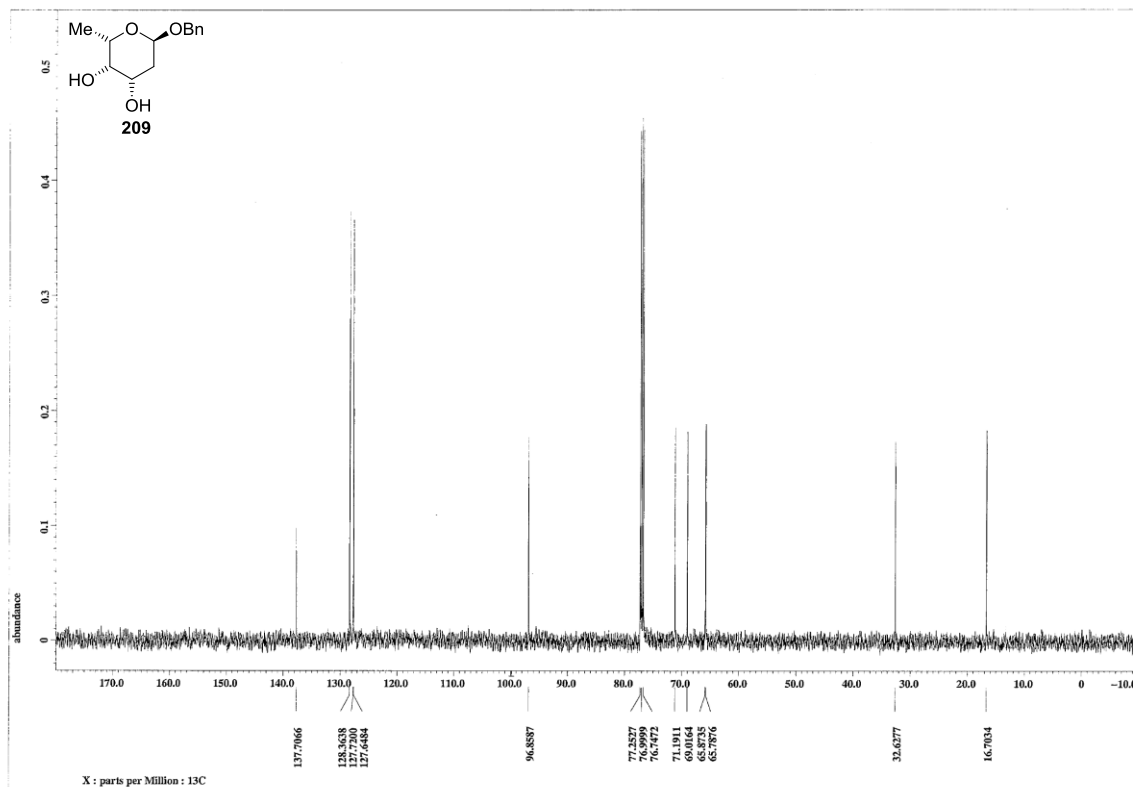
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **205α** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



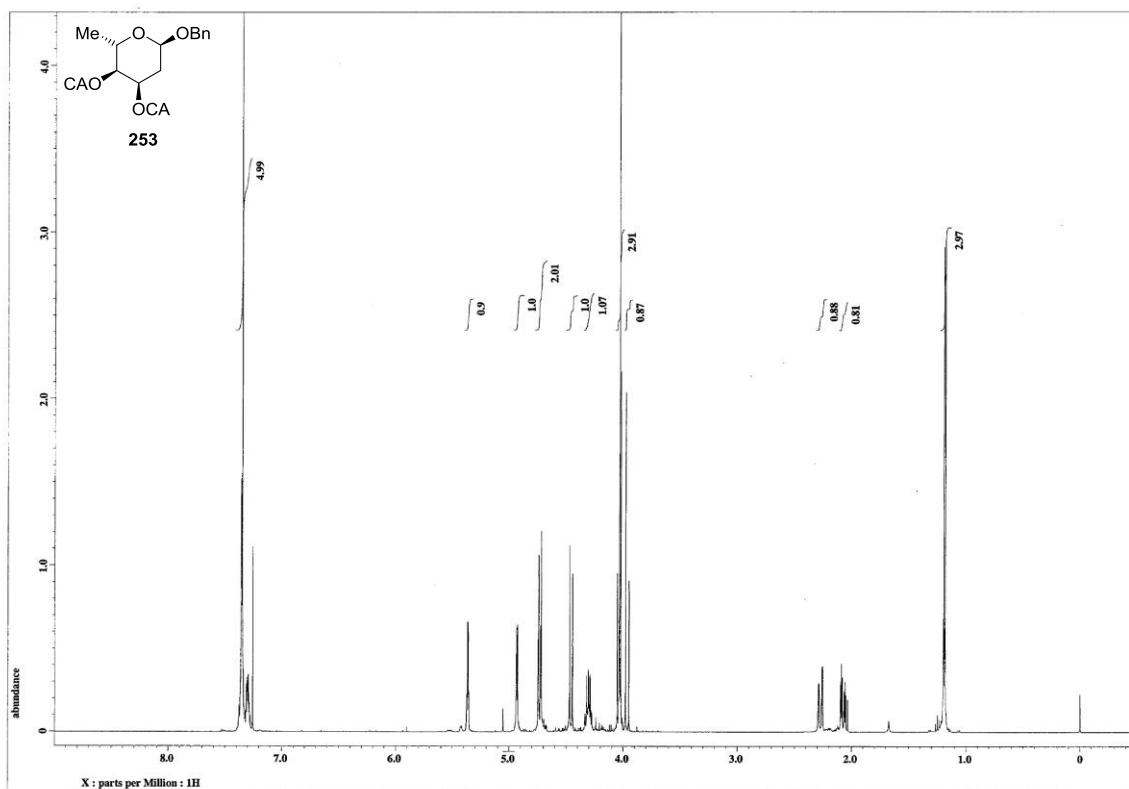
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **205 $\alpha$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



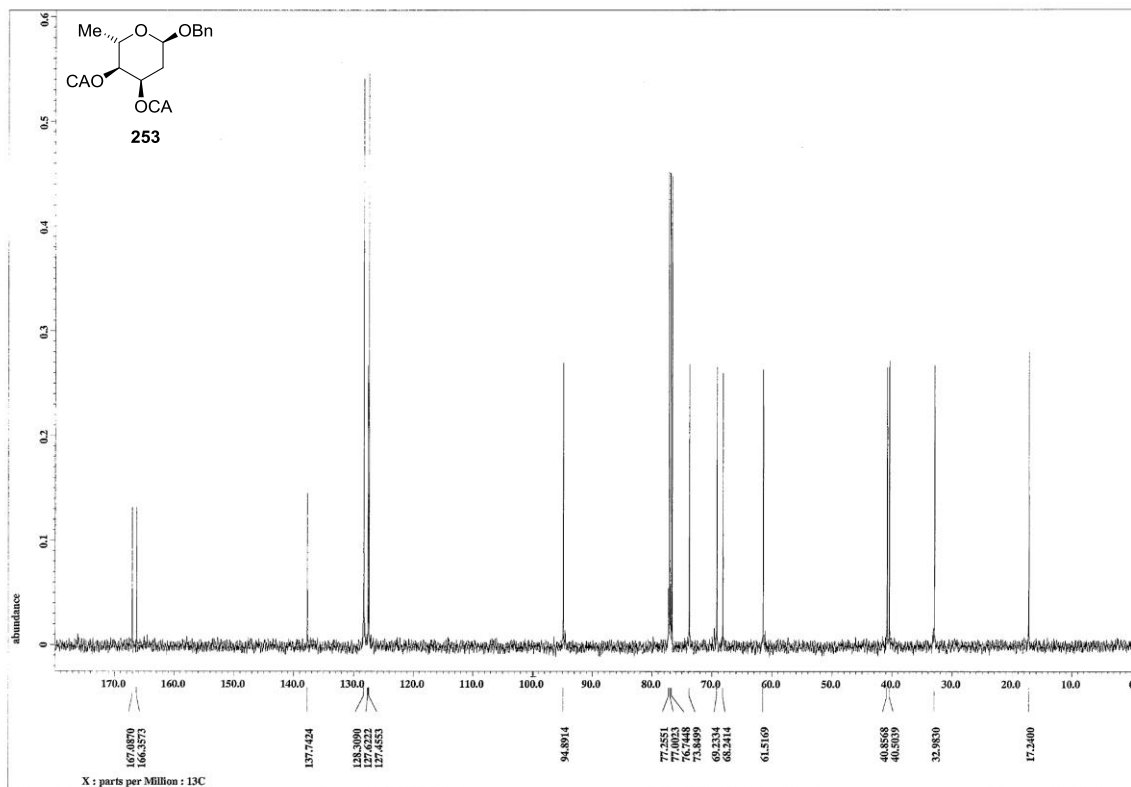
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **209** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



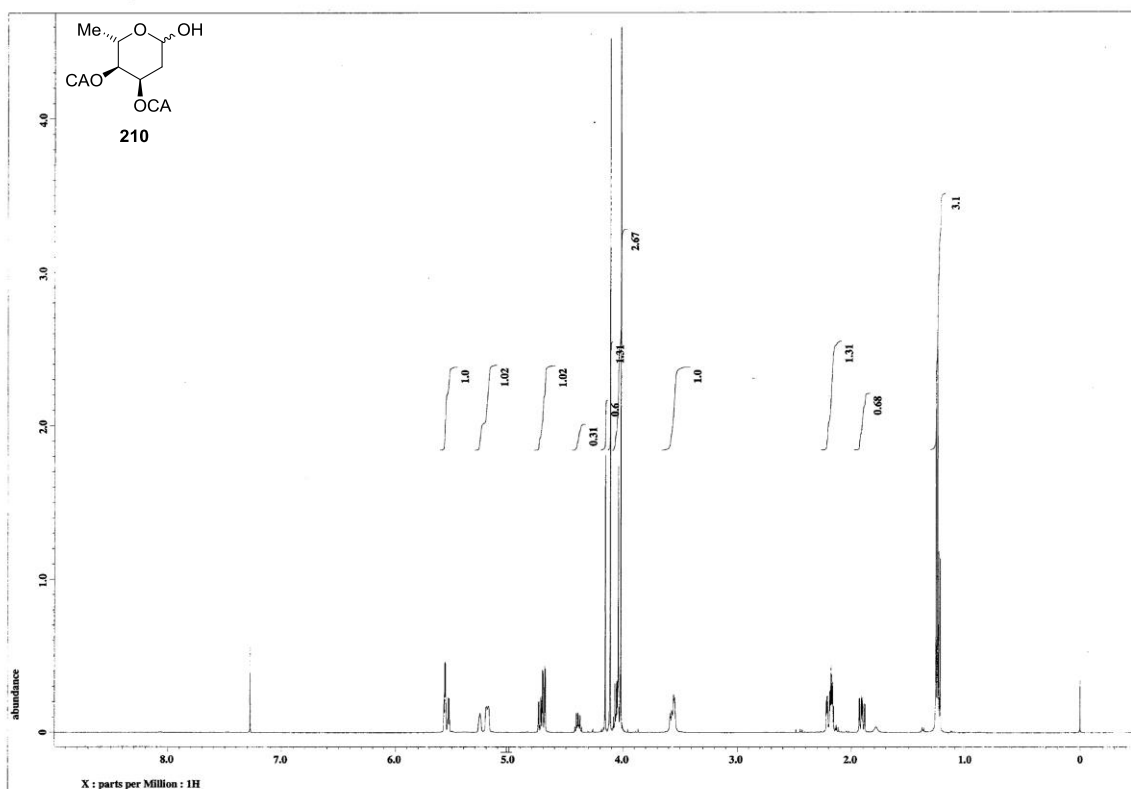
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **209** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^1\text{H}$  NMR spectrum of **253** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

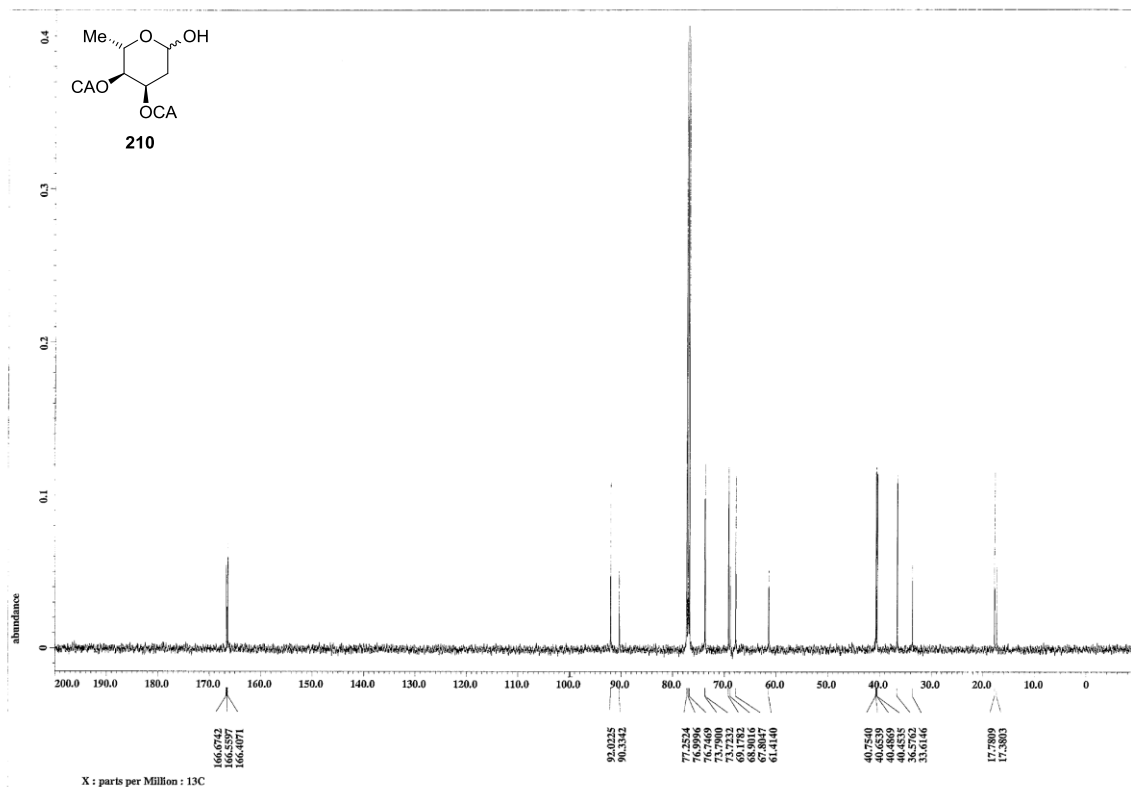


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **253** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

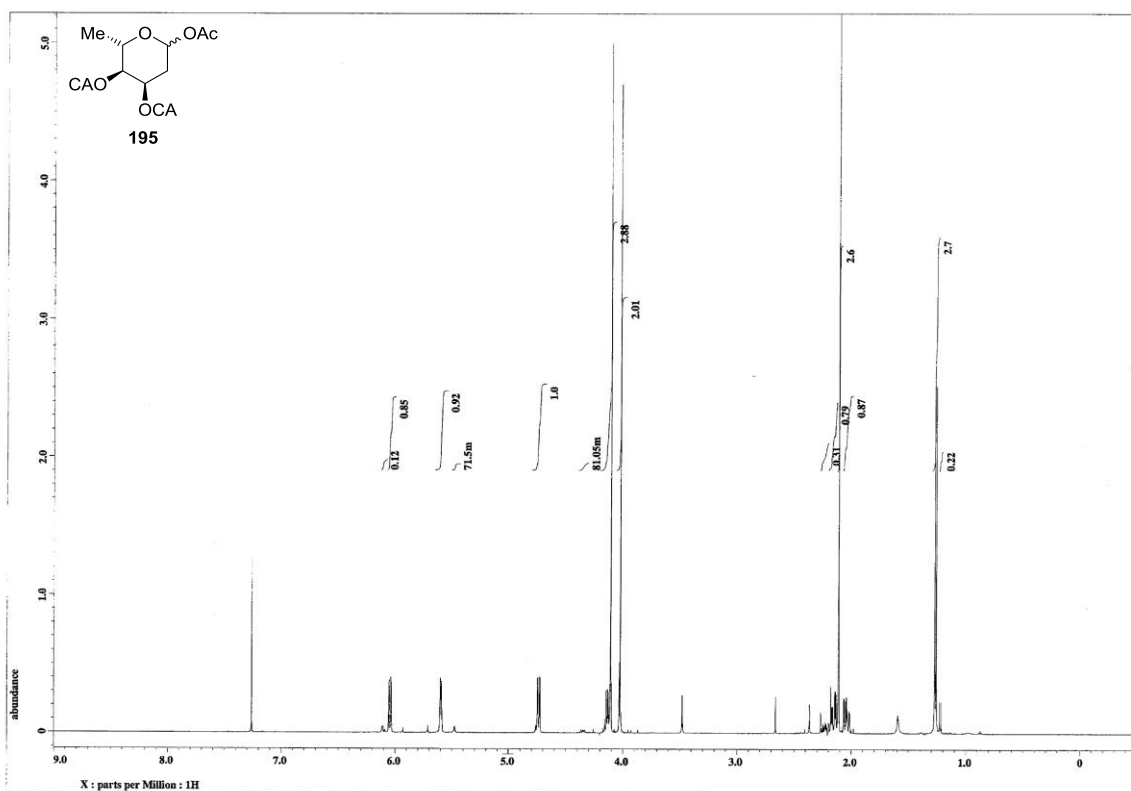


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **210** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

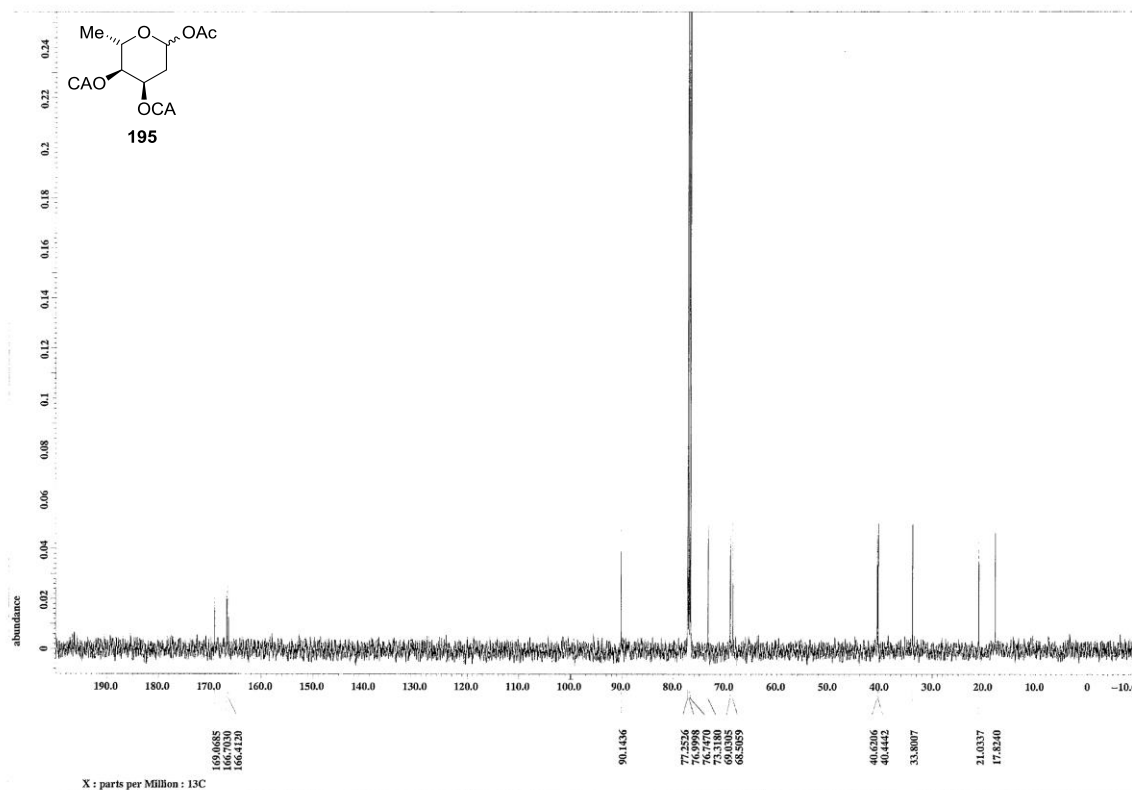




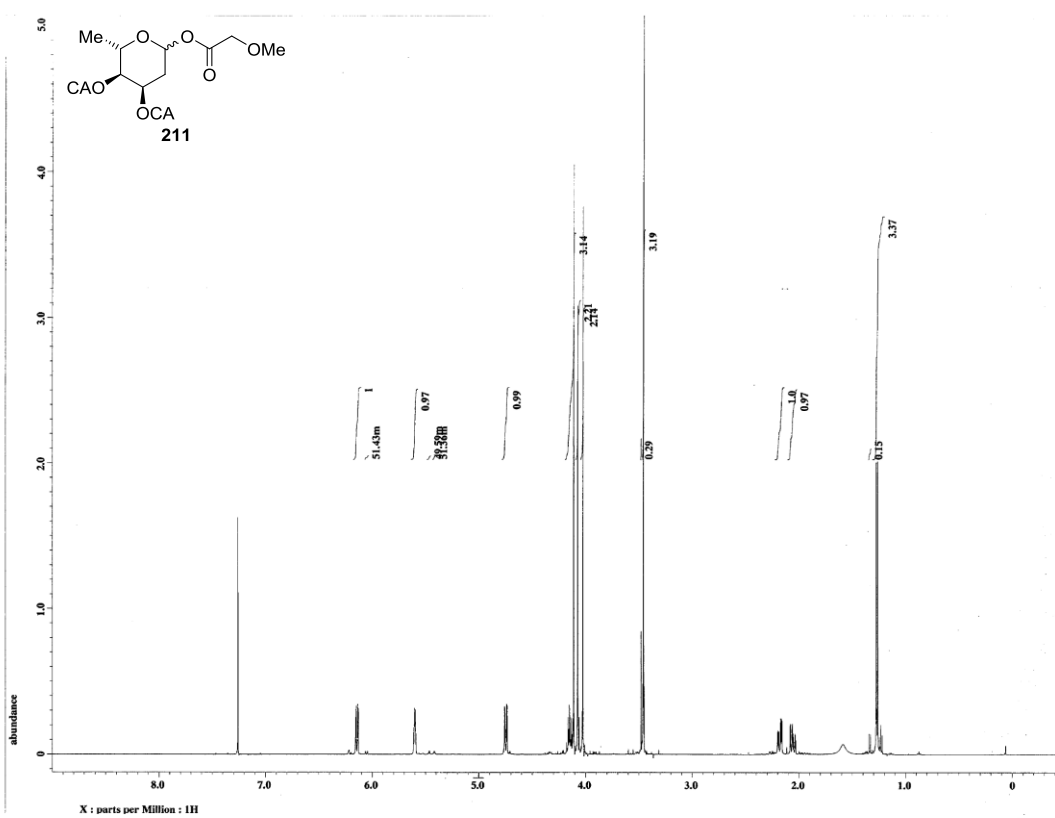
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **210** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



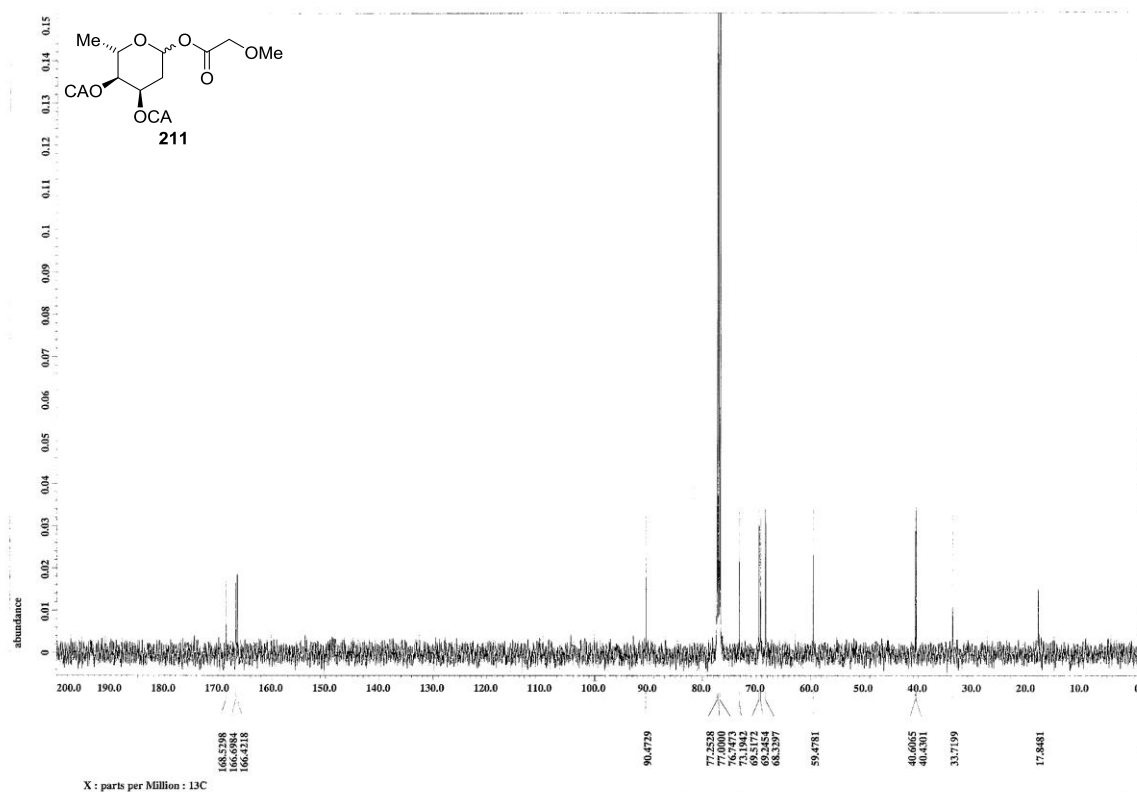
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **195** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



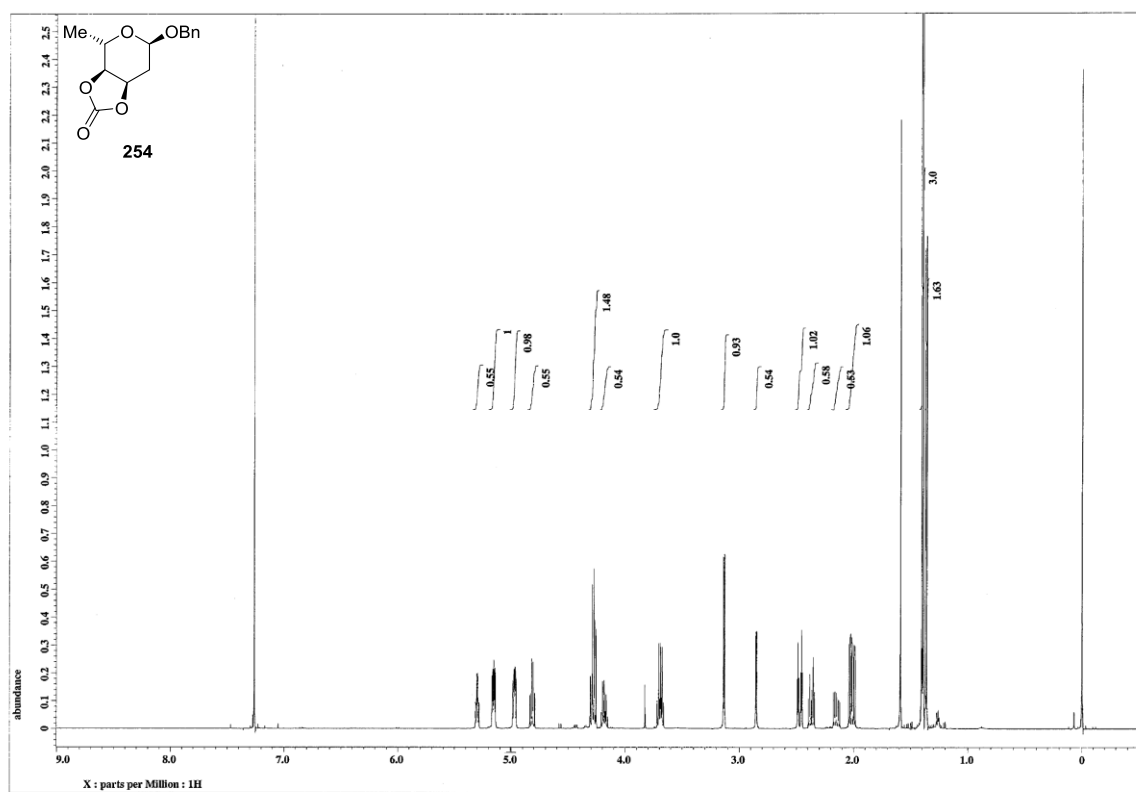
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **195** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



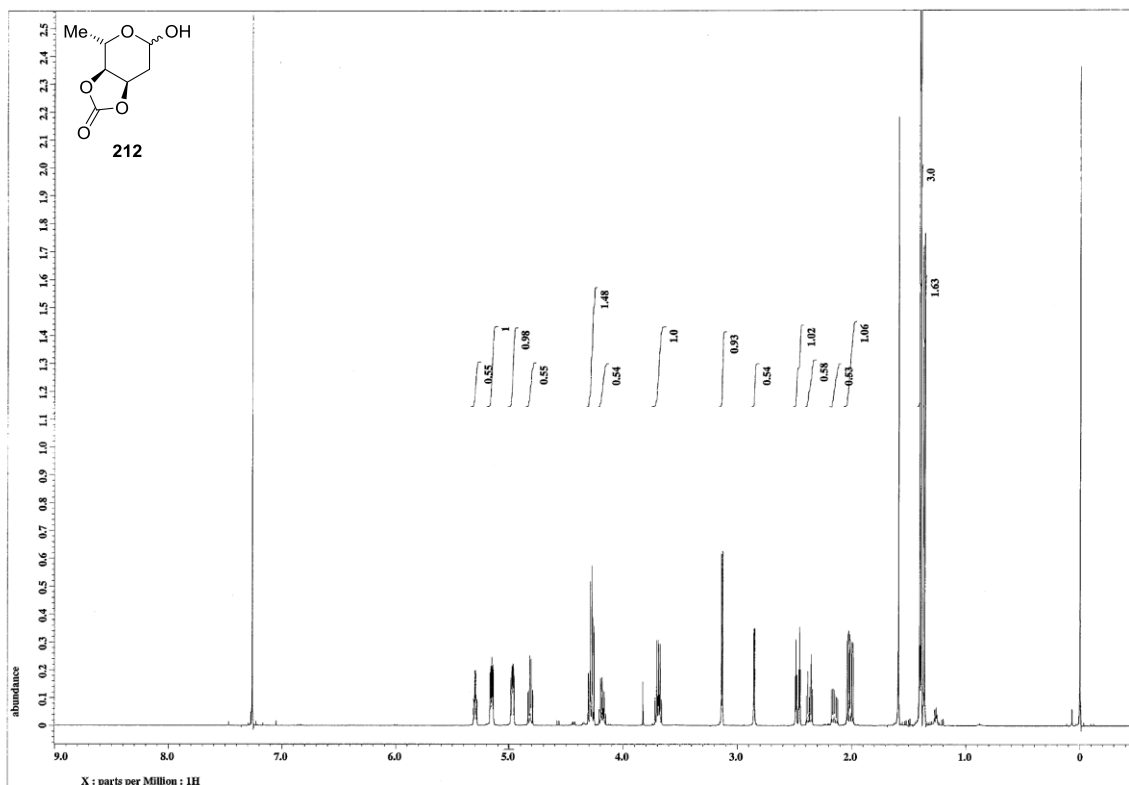
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **211** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



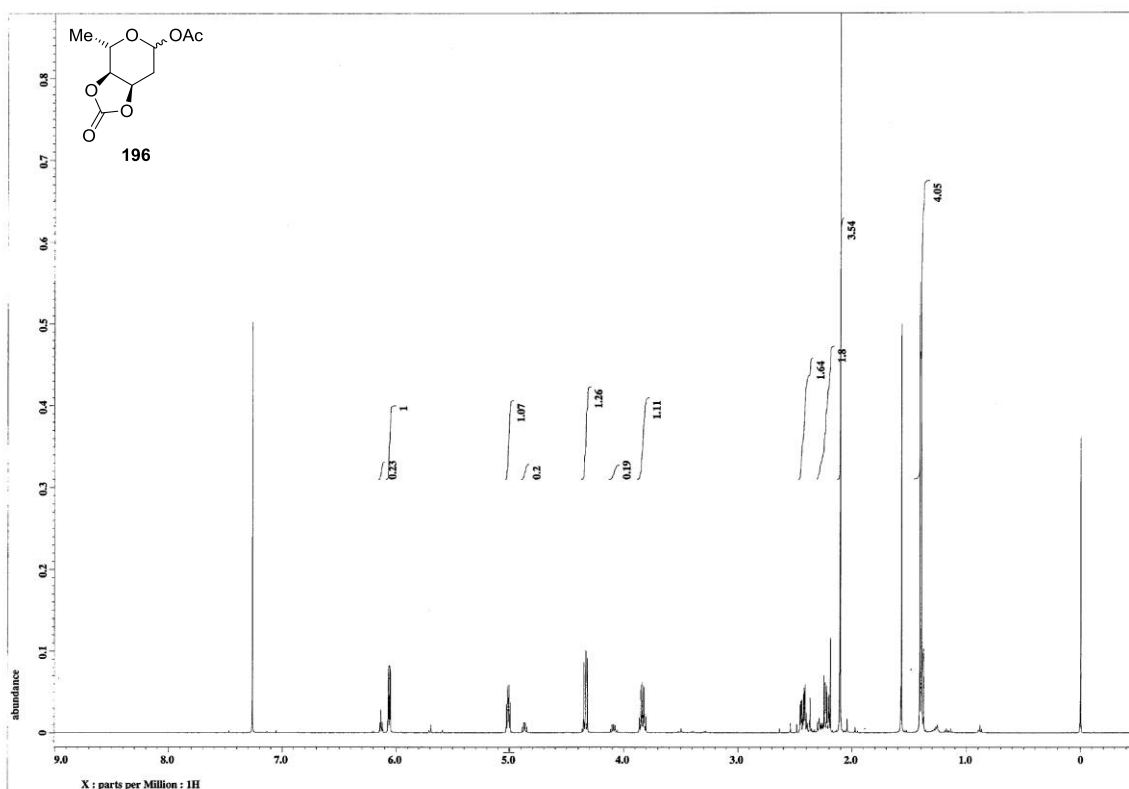
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **211** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



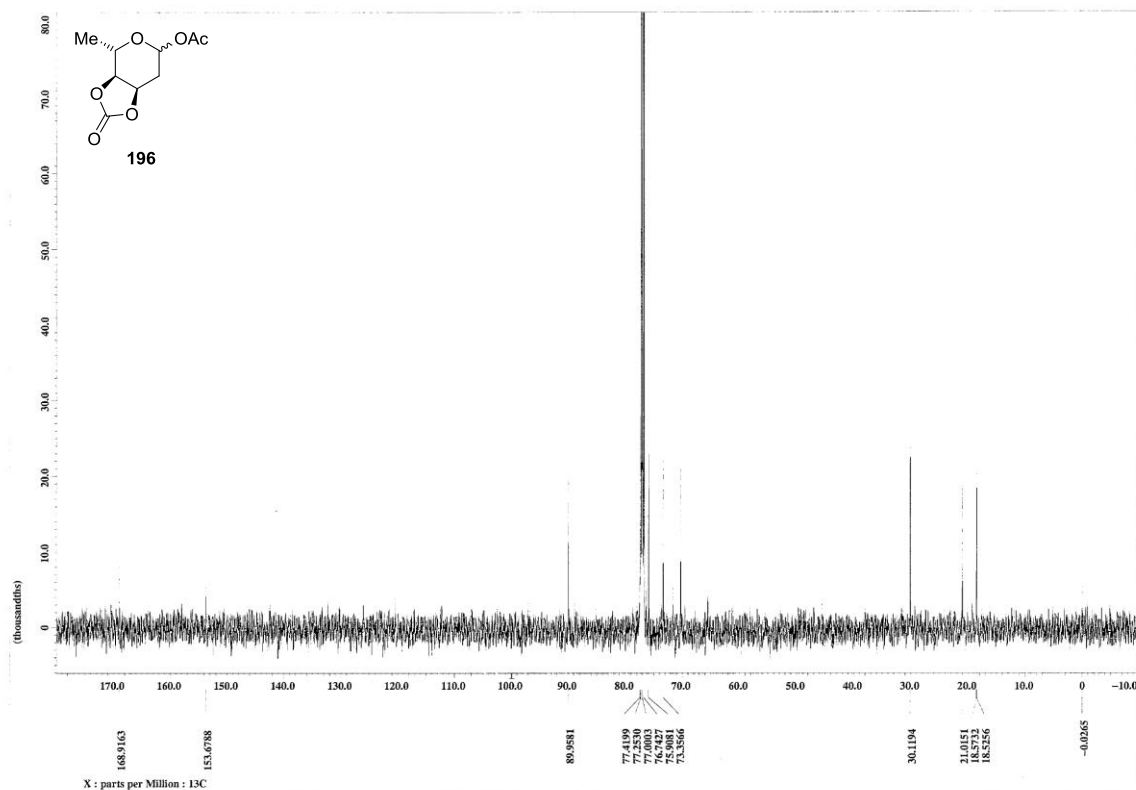
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **254** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



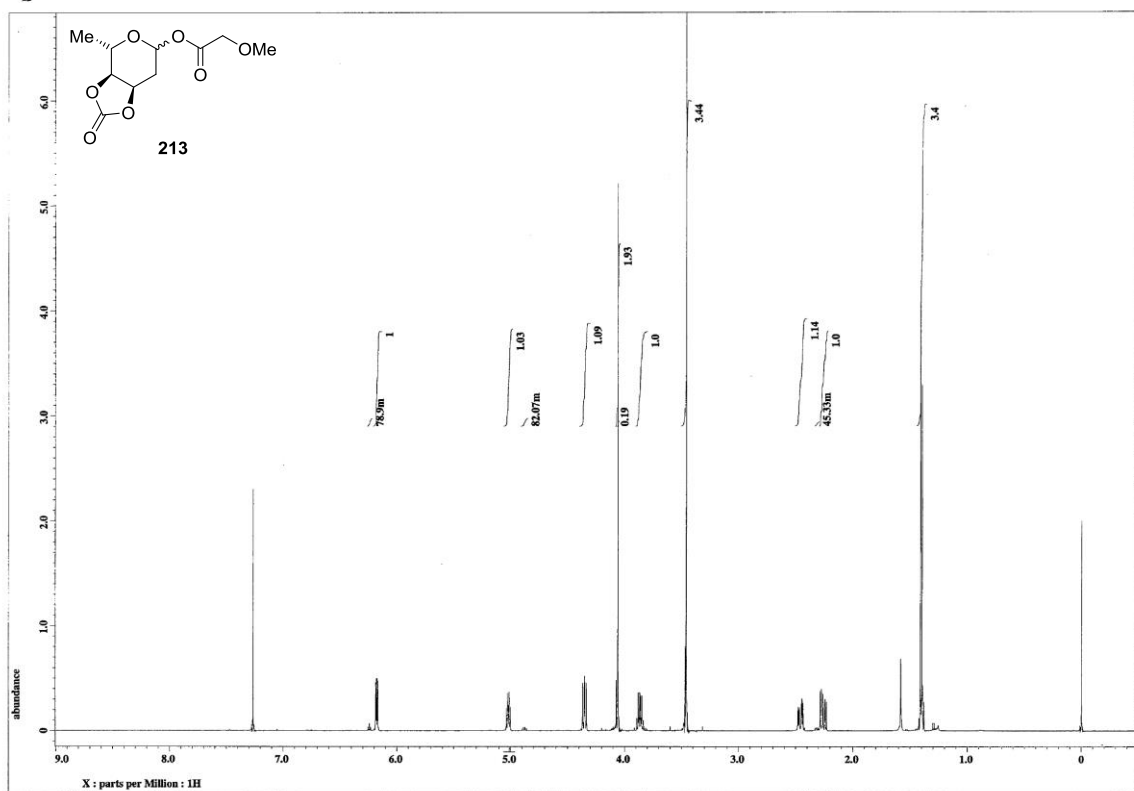
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **212** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



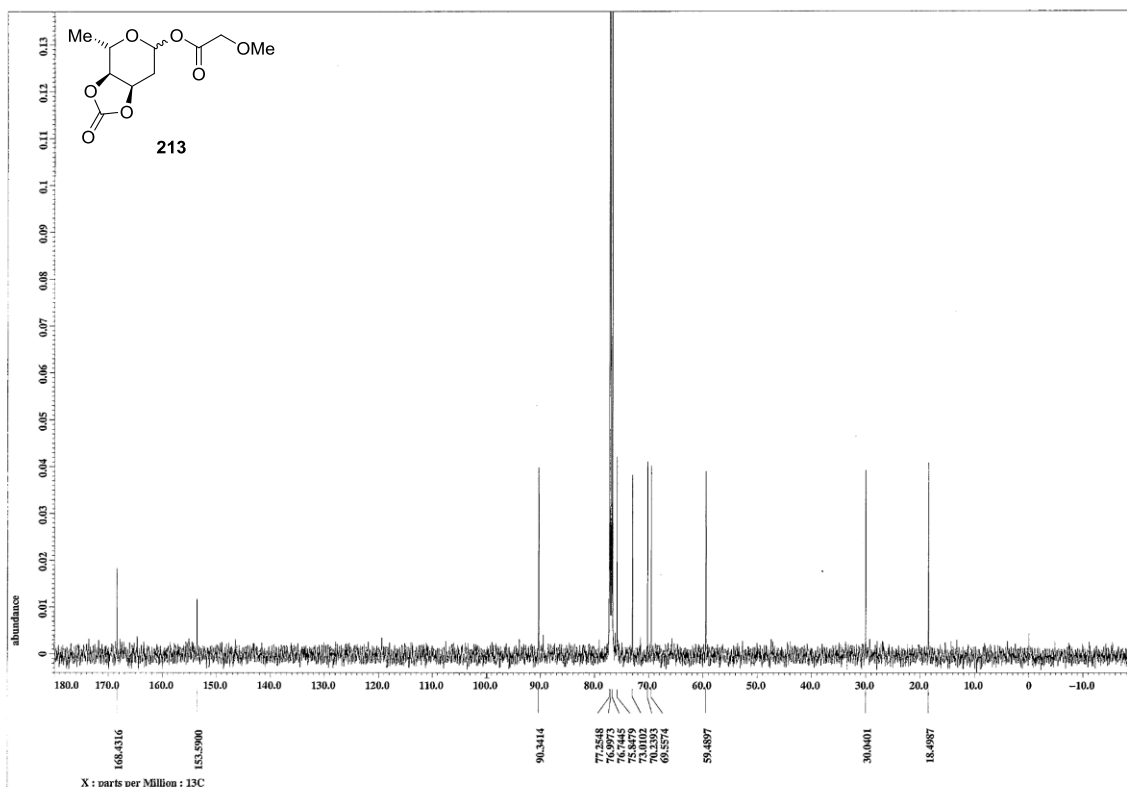
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **196** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



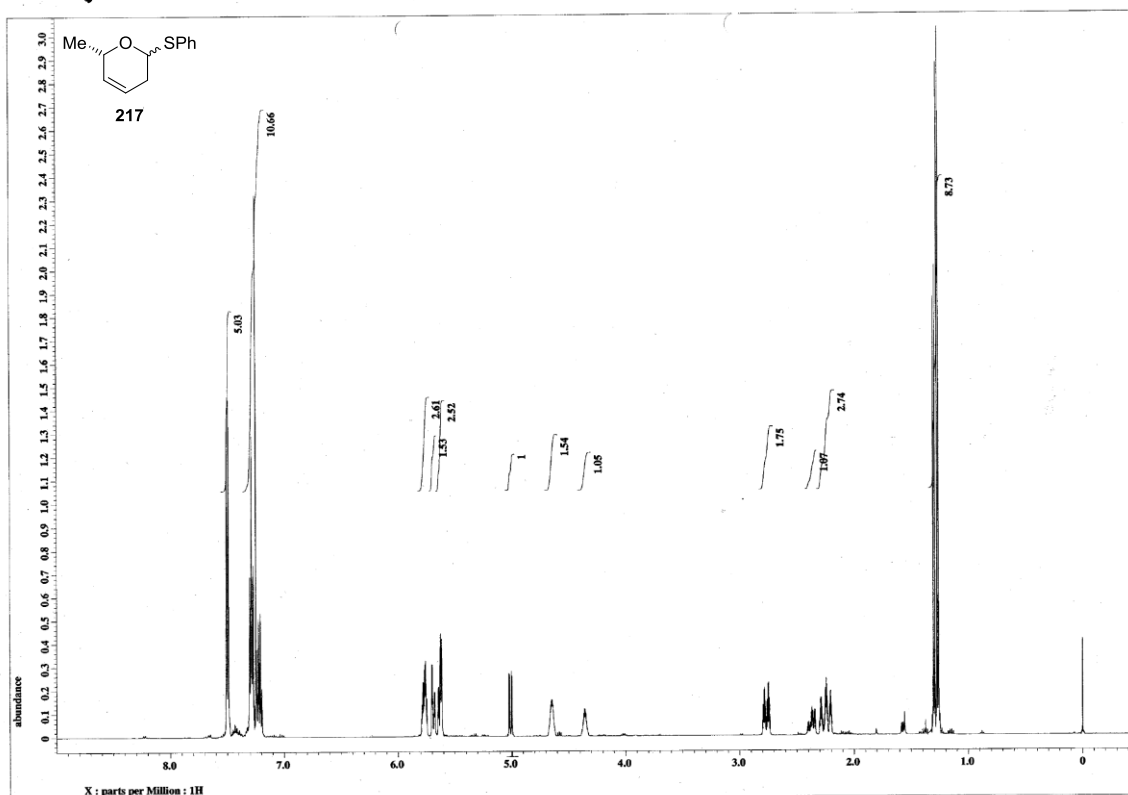
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **196** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



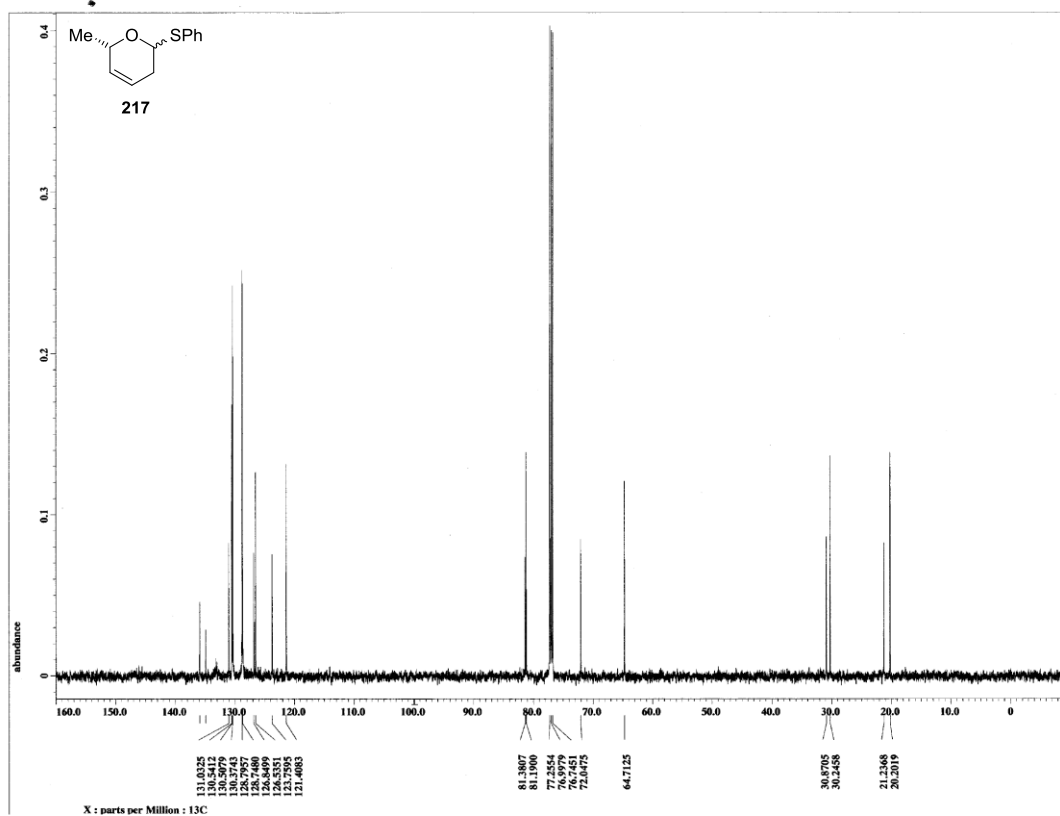
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **213** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



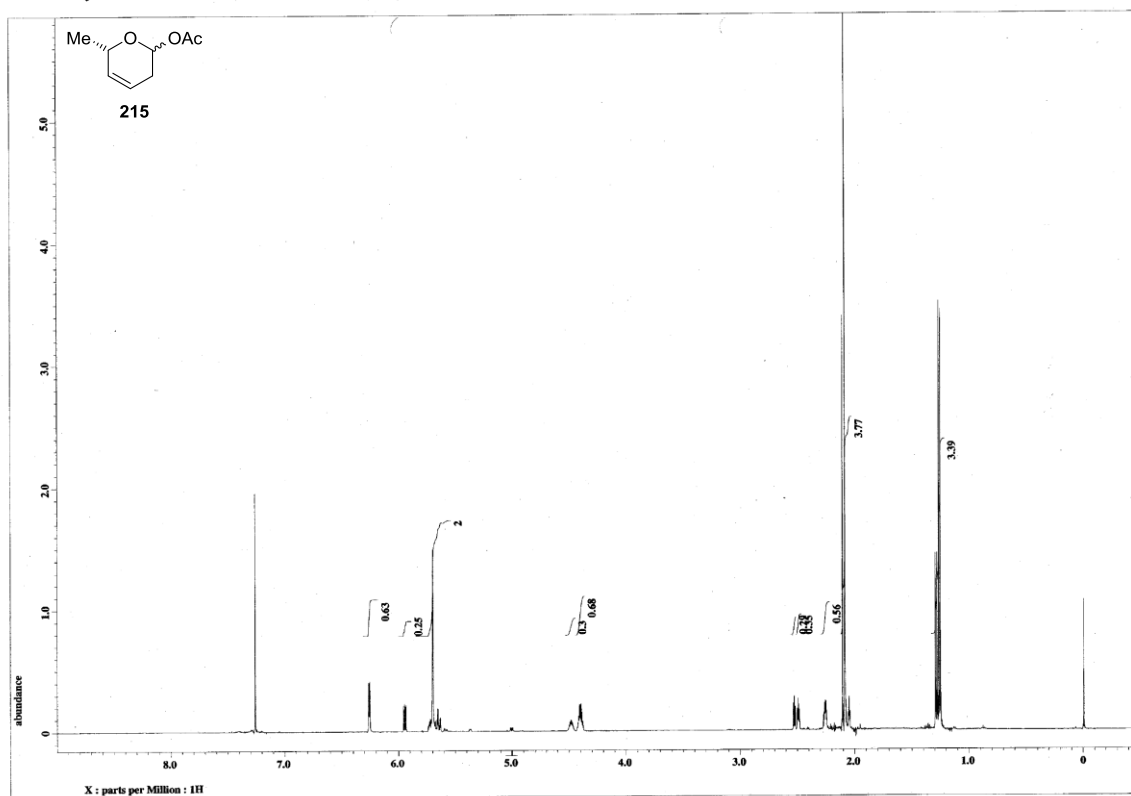
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **213** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



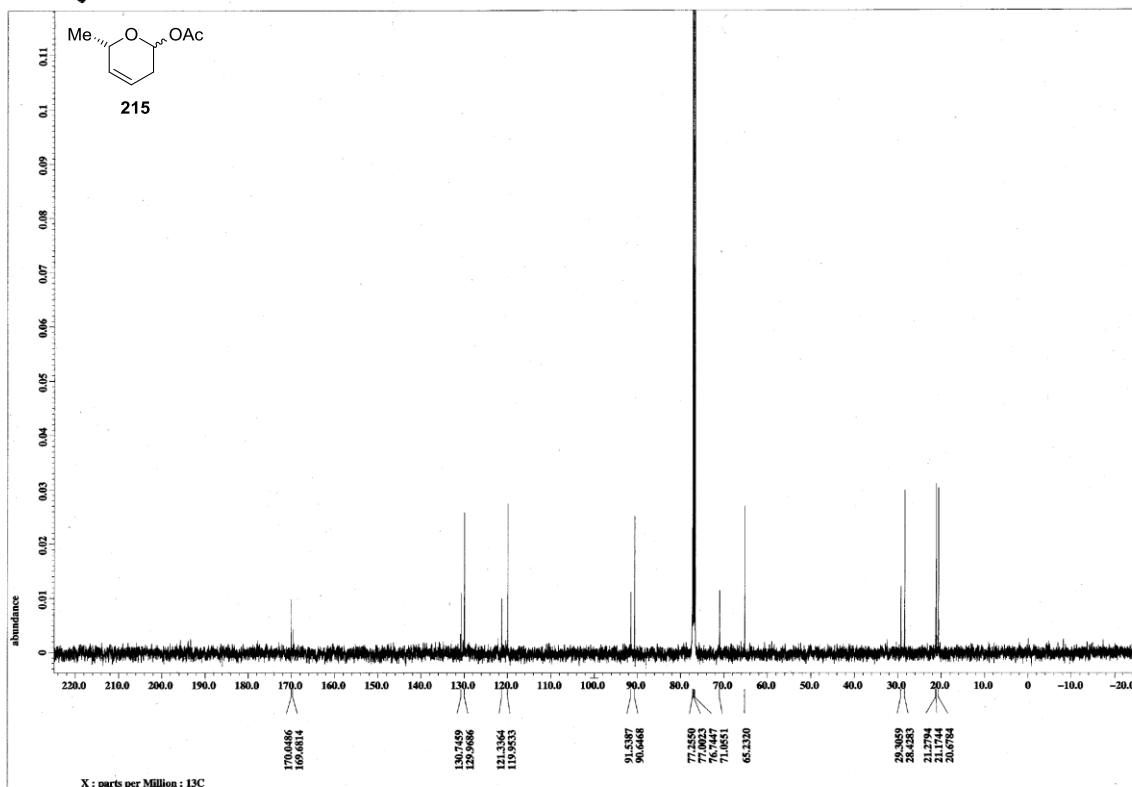
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **217** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



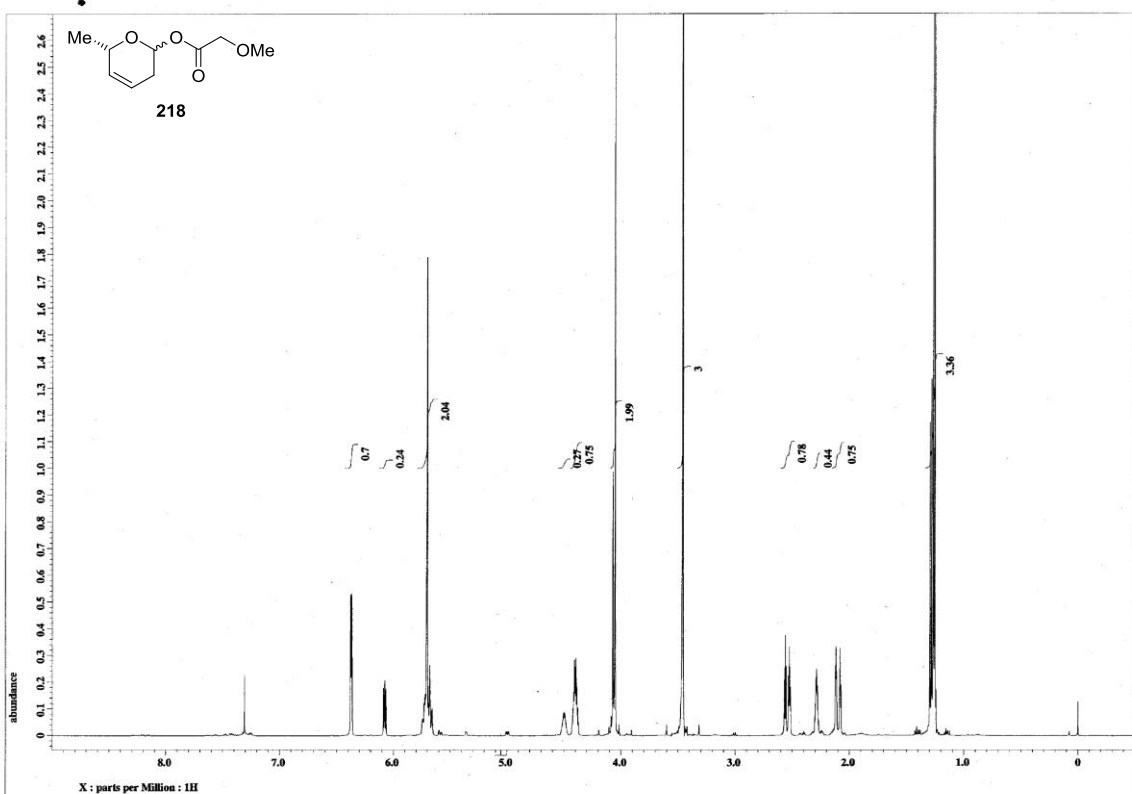
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **217** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^1\text{H}$  NMR spectrum of **215** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

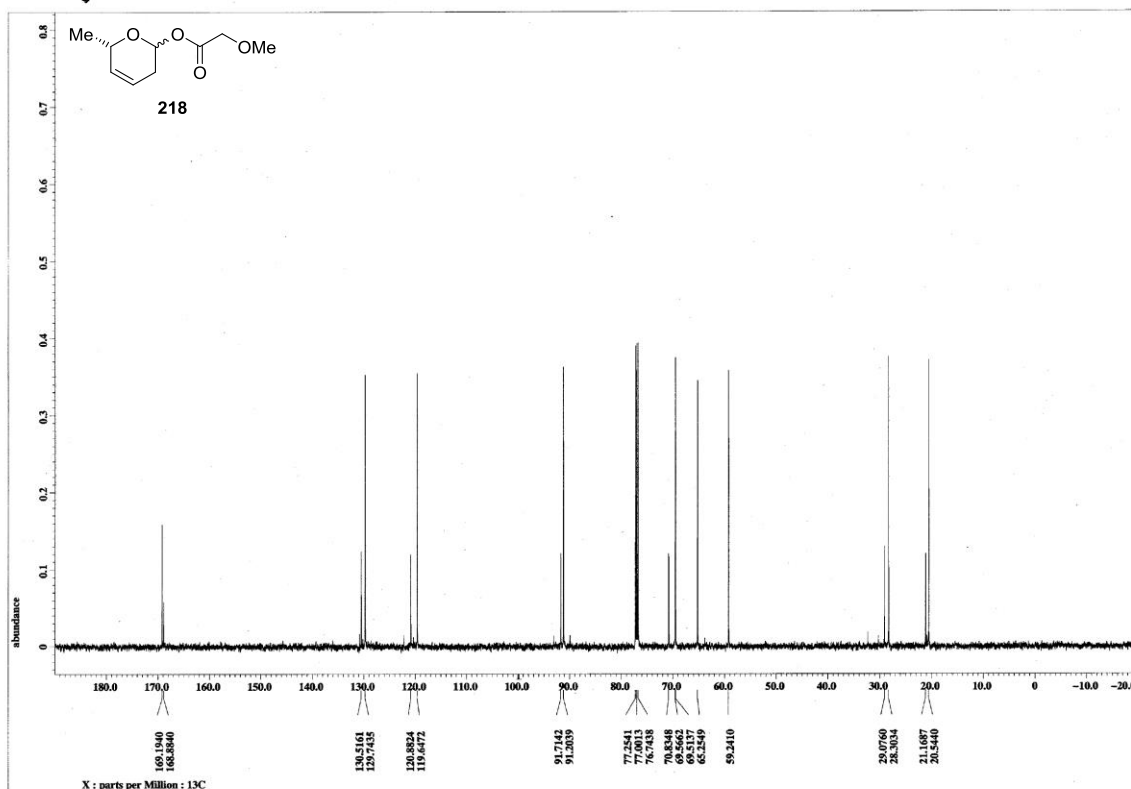


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **215** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

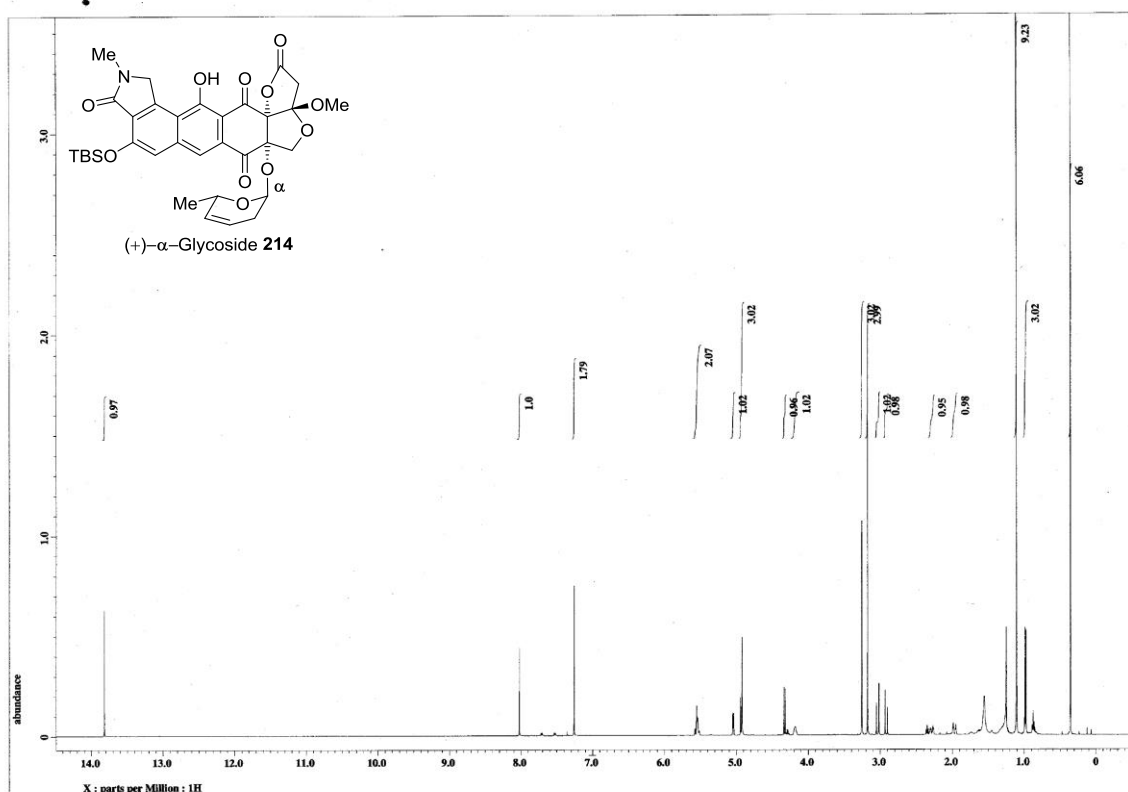


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **218** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

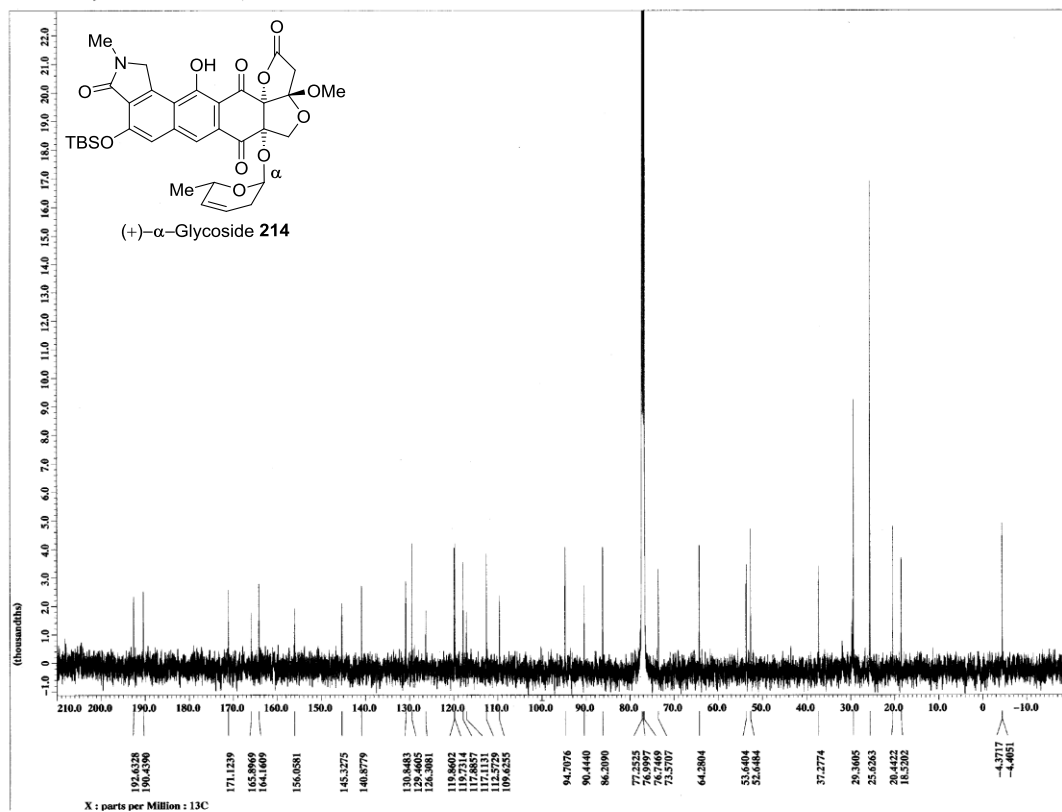




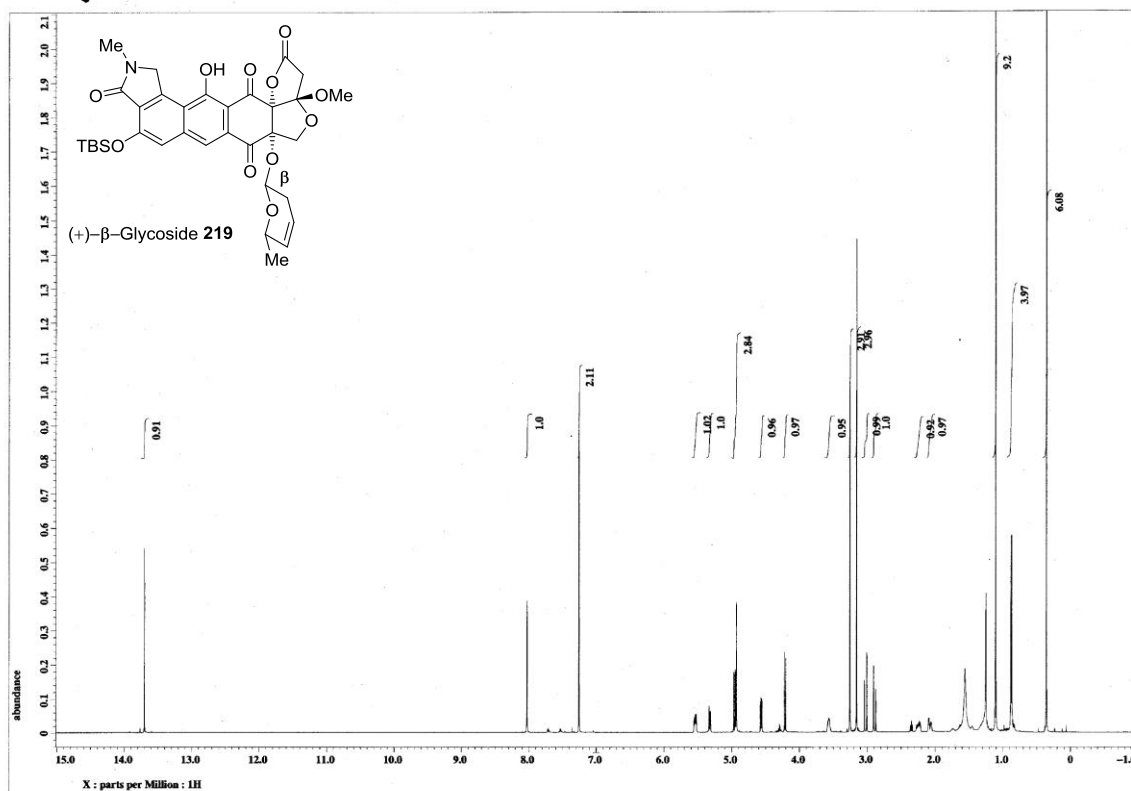
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **218** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



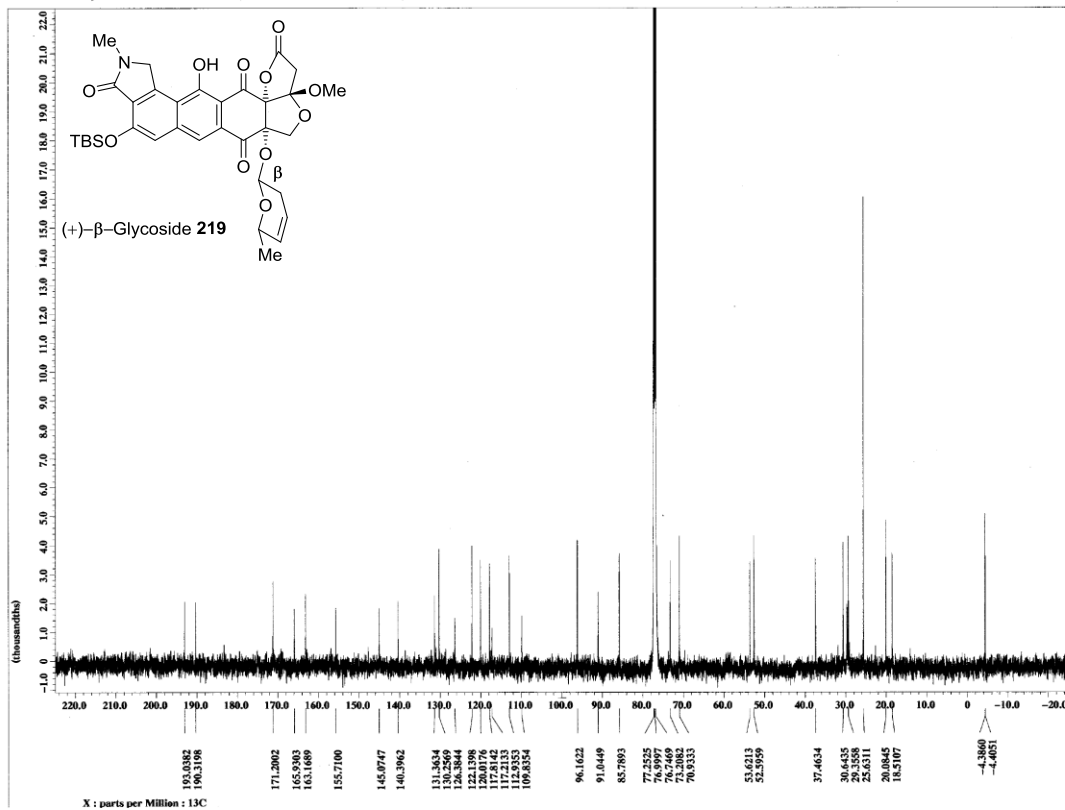
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **214** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



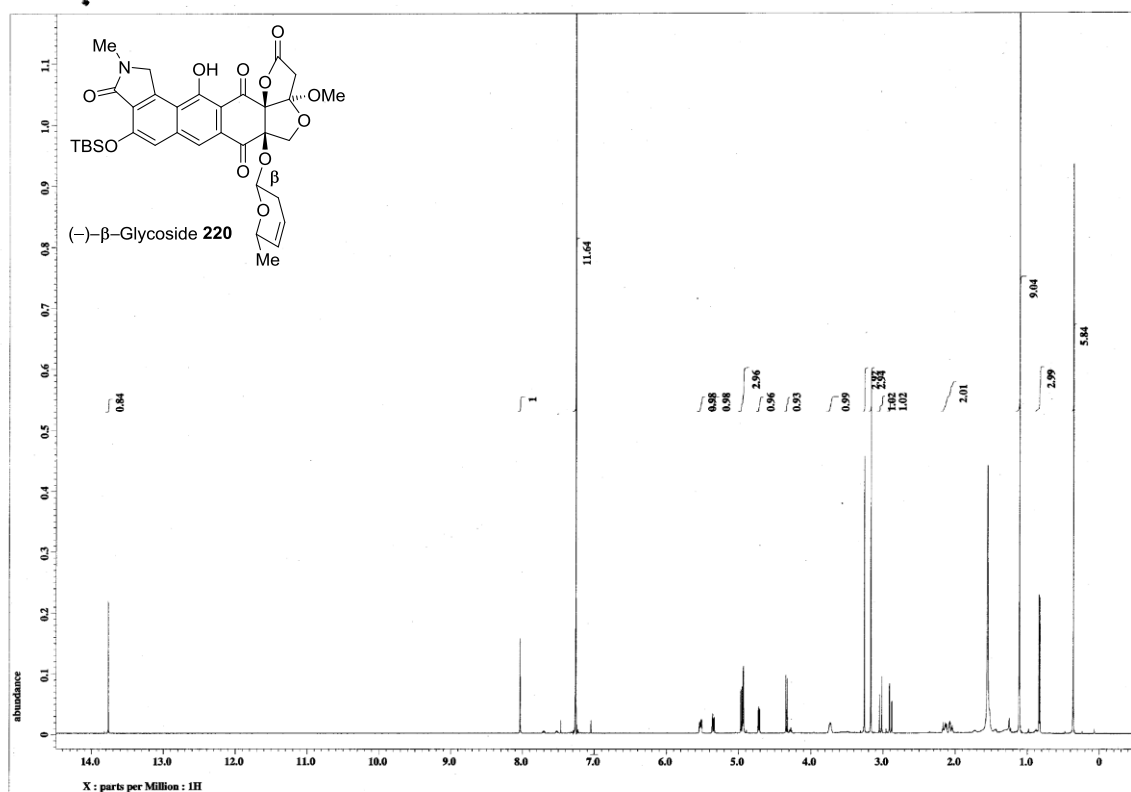
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **214** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



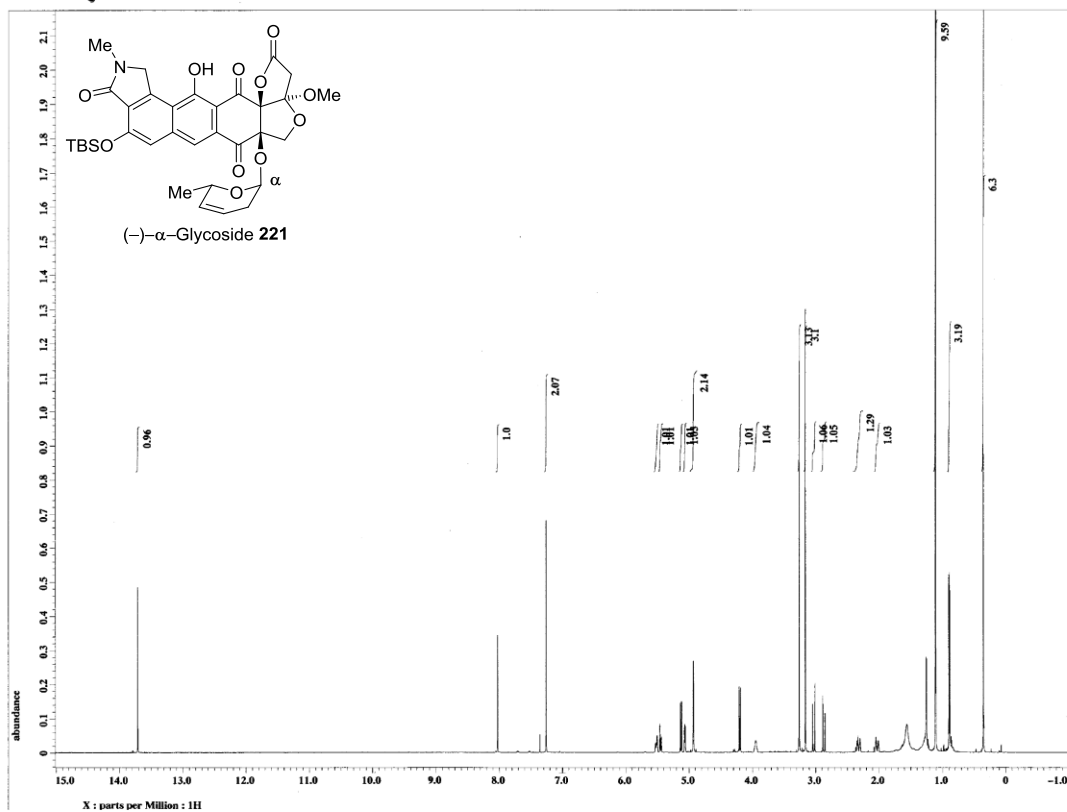
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **219** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



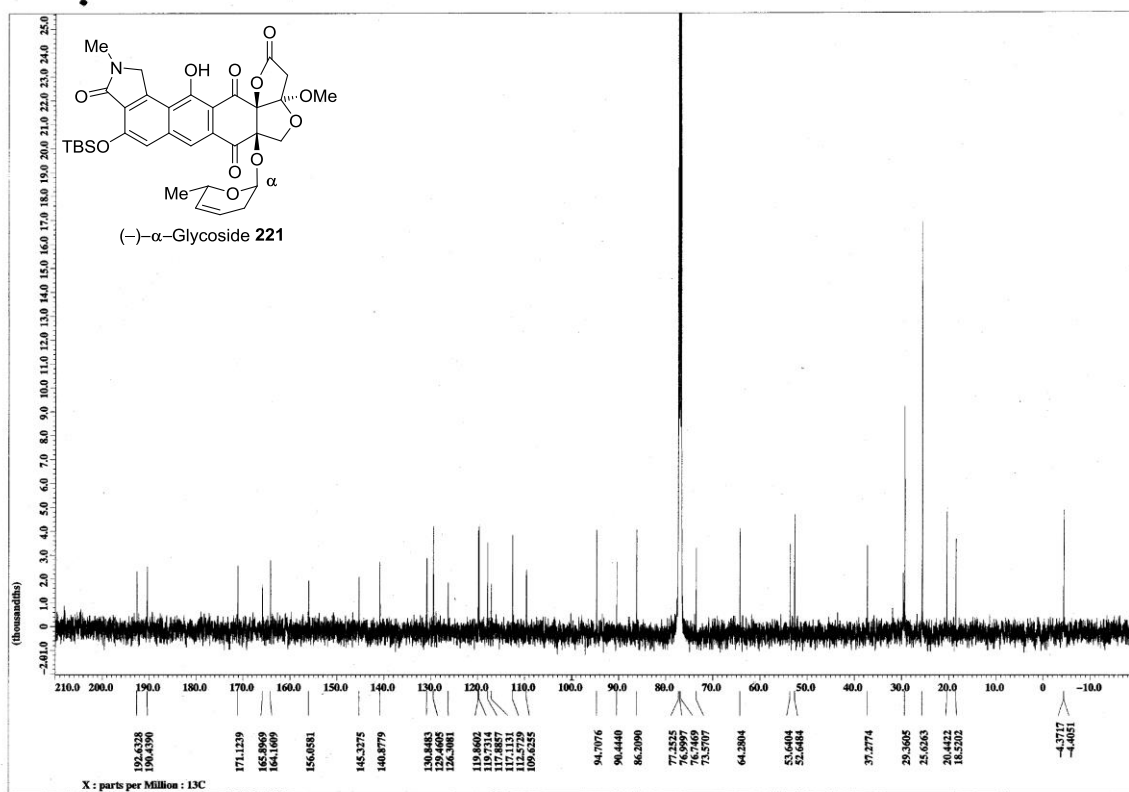
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **219** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



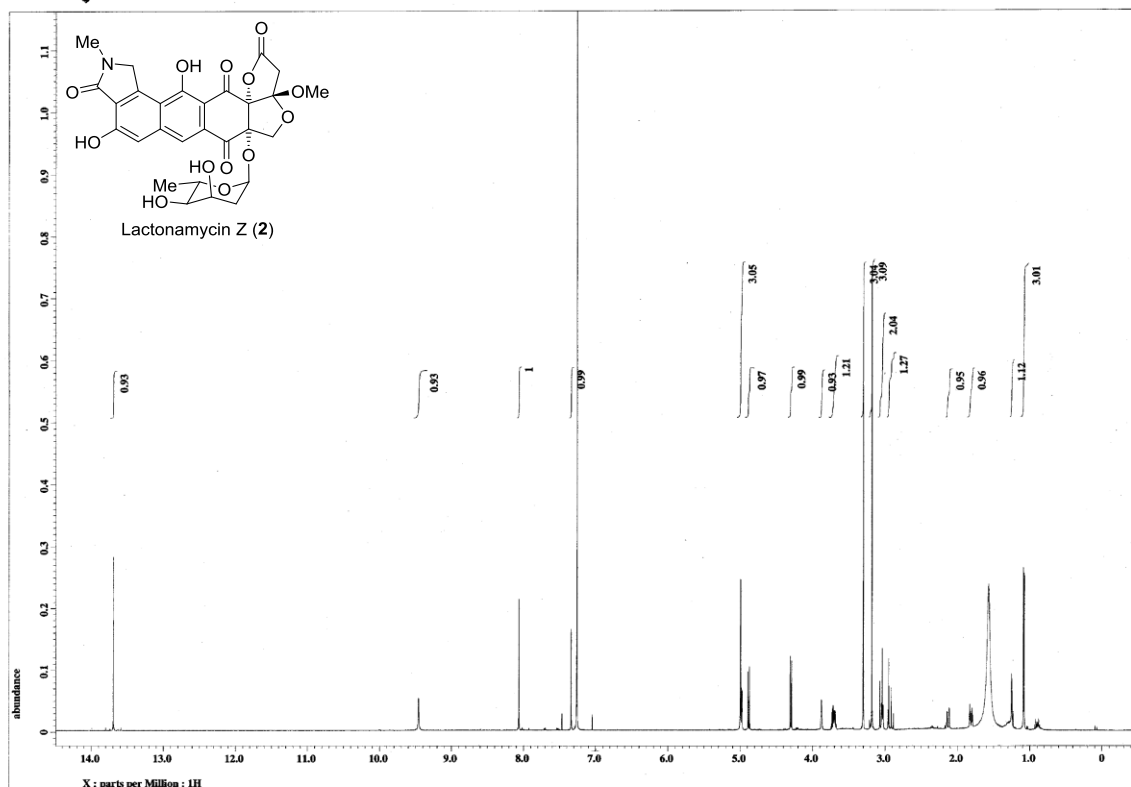
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **220** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



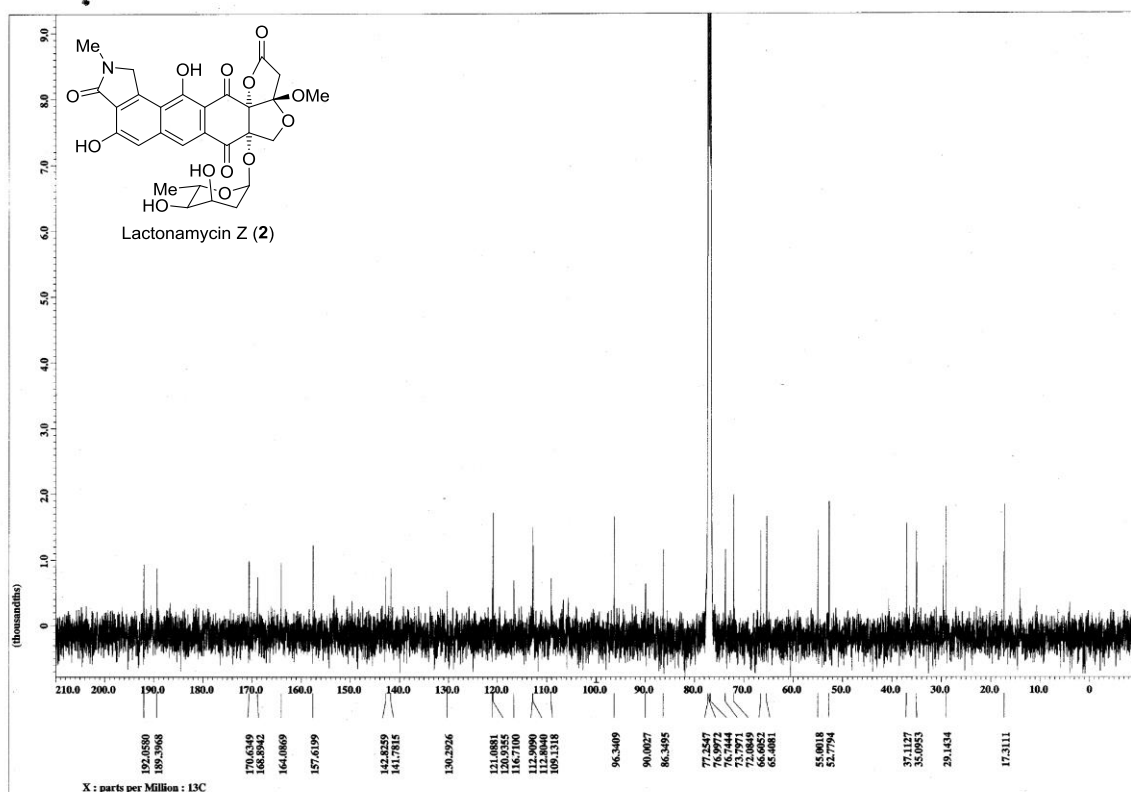
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **221** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



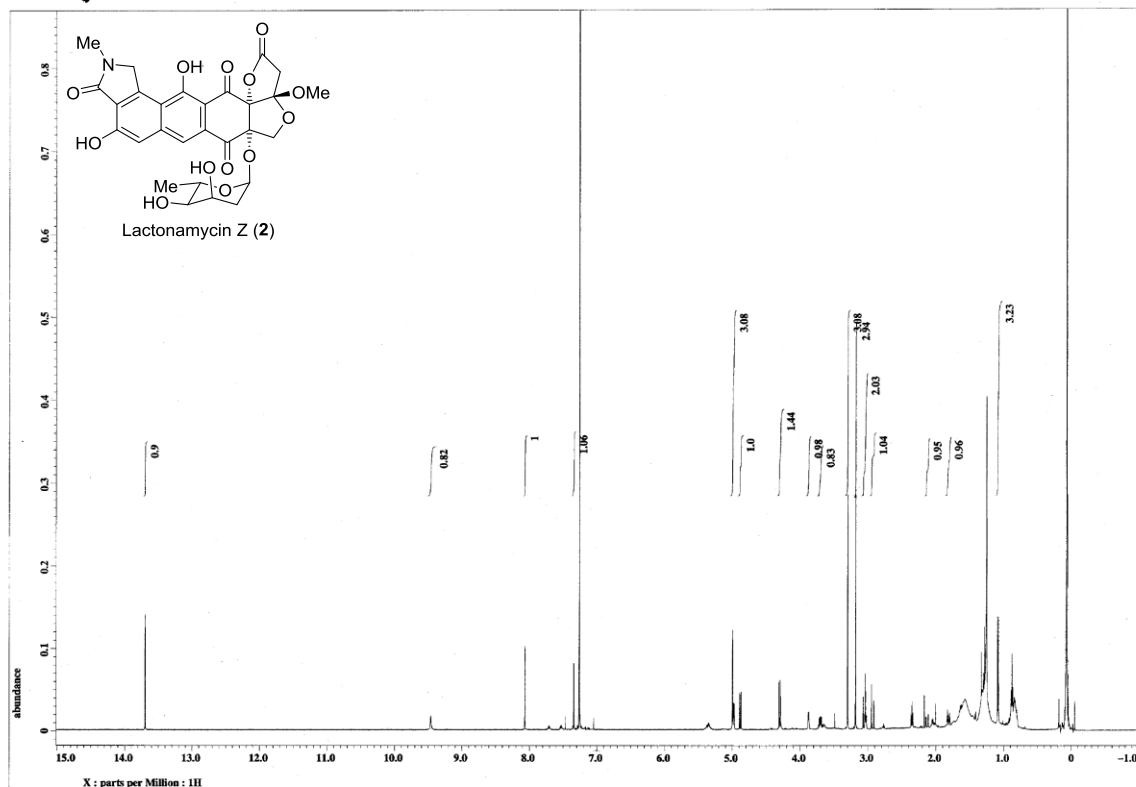
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **221** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



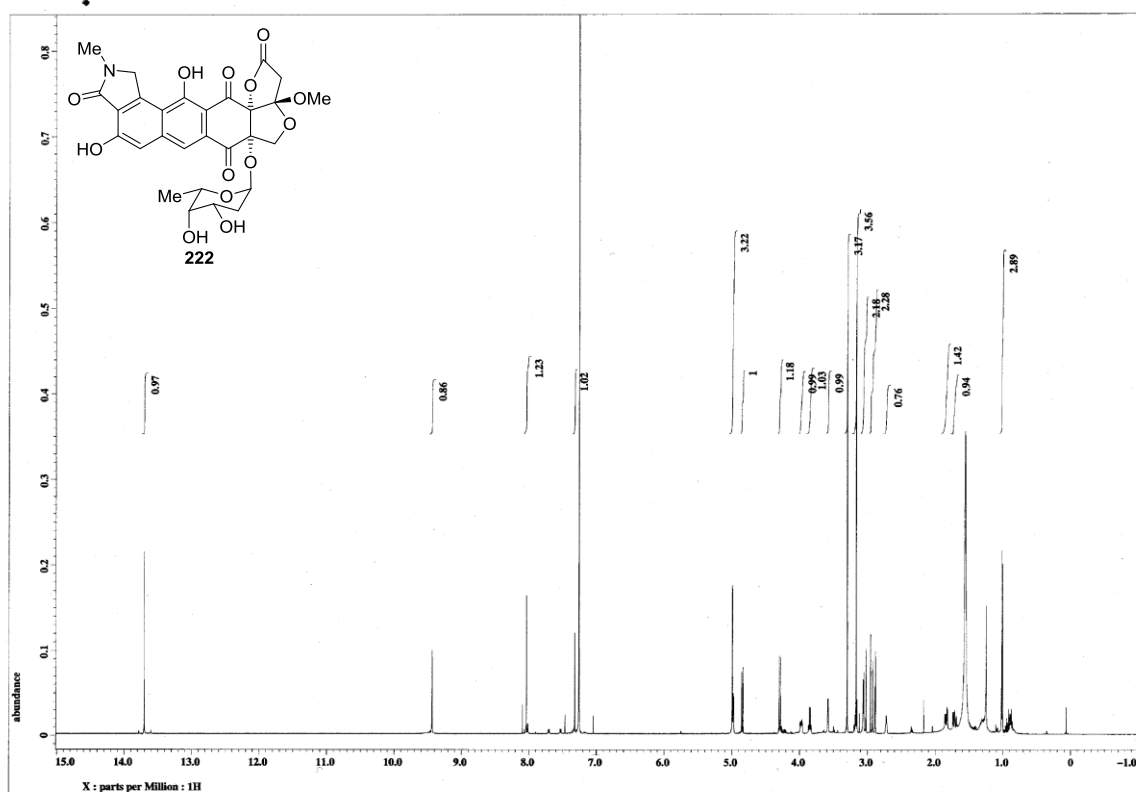
<sup>1</sup>H NMR spectrum of synthetic lactonamycin Z (2) (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



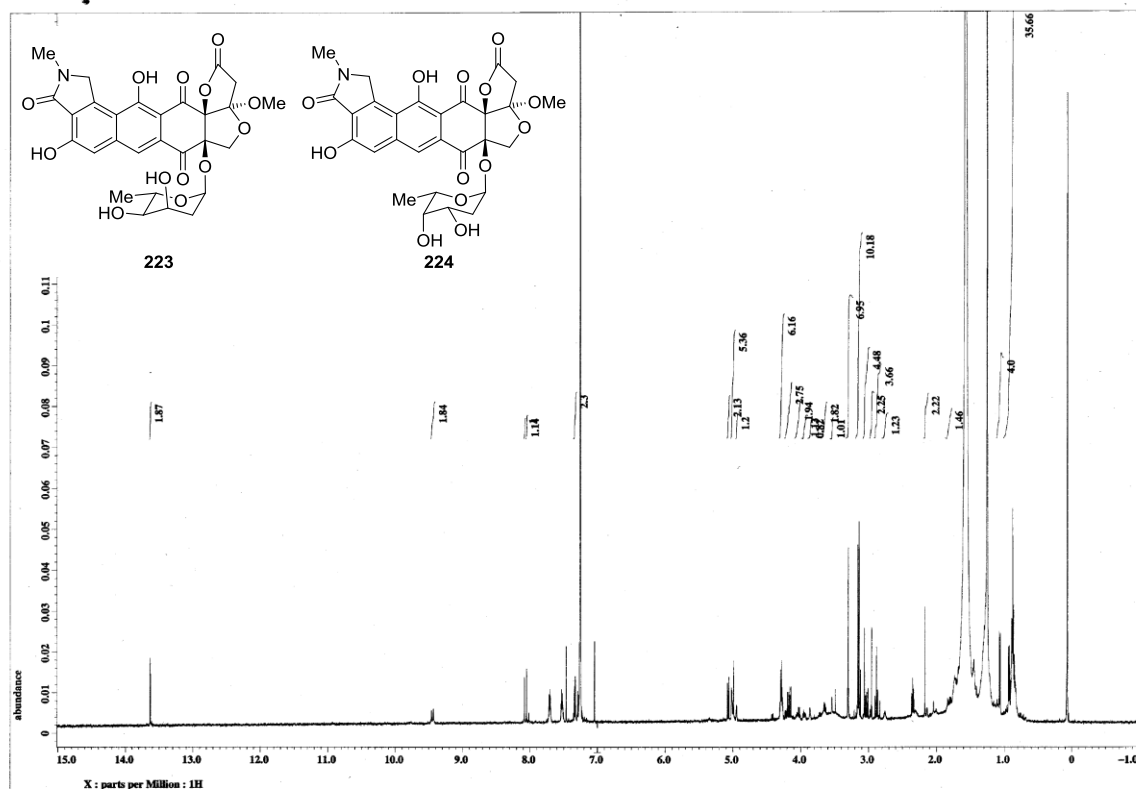
<sup>13</sup>C NMR spectrum of synthetic lactonamycin Z (2) (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



$^1\text{H}$  NMR spectrum of natural lactonamycin Z (2) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

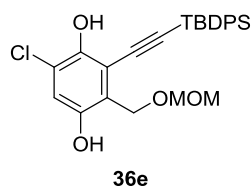
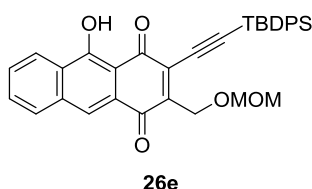


$^1\text{H}$  NMR spectrum of 222 (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



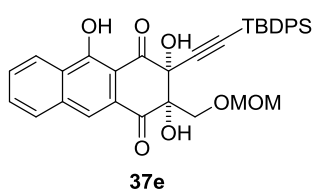
$^1\text{H}$  NMR spectrum of a mixture of **223** and **224** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

## 第五章 ラクトナマイシン類の構造活性相関研究と糖アナログの合成

**3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)ethynyl)-5-hydroxy-2-((methoxymethoxy)methyl)-1,4-anthraquinone (26e) and 3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)-ethynyl)-1-chloro-2,5-dihydroxy-4-((methoxymethoxy)methyl)benzene (36e).**


To a stirred solution of (*i*Pr)<sub>2</sub>NH (1.23 mL, 8.77 mmol) in dry THF (11.0 mL) was added at 0 °C a 2.69 M hexane solution of *n*BuLi (3.26 mL, 8.77 mmol). After 0.5 h at 0 °C, homophthalic anhydride (**27**) (1.35 g, 8.35 mmol) in dry THF (20.9 mL) was added and the mixture was

stirred at 0 °C. After 3 min, to this was added at 0 °C chloroquinone **28e** (4.00 g, 8.35 mmol) in dry THF (167 mL). After 4 min at 0 °C, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (450 g, 9:1 benzene–EtOAc) to afford **26e** (2.49 g, 53%) as red foam and **36e** (860 mg, 21%) as a red-brown foam. **26e**; *R*<sub>f</sub> = 0.57 (3:1 hexane–EtOAc); mp 75–76 °C (decomp.); UV (MeOH) λ<sub>max</sub> nm (log ε) 212 (4.94), 256 (4.81), 305 (4.34), 489 (3.92); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3425, 2929, 1660, 1586, 1458, 1306, 1241, 1150, 1039, 978; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 1.20 (9H, s), 3.33 (3H, s), 4.76 (2H, s), 4.83 (2H, s), 7.42–7.46 (6H, m), 7.71 (2H, m) 7.90–7.92 (4H, m), 7.95 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.49 (1H, m), 13.85 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 18.9, 27.1, 55.4, 62.7, 97.0, 99.9, 108.6, 111.6, 122.1, 124.9, 127.3, 127.5, 127.9, 129.2, 129.9, 130.5, 131.4, 132.2, 133.6, 135.7, 149.0, 162.8, 182.4, 185.4; LRMS (EI) *m/z* (M–*t*Bu)<sup>+</sup> 503.3; HRMS (EI) *m/z* (M–*t*Bu)<sup>+</sup> calcd for C<sub>31</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>Si, 503.1342; found, 503.1333.

**(±)-3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)ethynyl)-2,3-dihydro-2,3,5-trihydroxy-2-((methoxymethoxy)methyl)-1,4-anthraquinone (37e).**


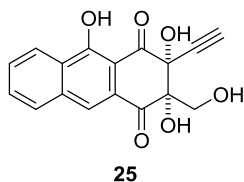
To a stirred solution of **26e** (190 mg, 0.339 mmol) in a mixture of 20:20:1 MeCN–EtOAc–water (34.7 mL) were added at 0 °C a 0.1 M aqueous solution of RuCl<sub>3</sub> (0.678 mL, 0.0678 mmol) and NaIO<sub>4</sub> (217 mg, 1.02 mmol). After 2 h at 0 °C, saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution was added and the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl

solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (10 g, 3:1 hexane–EtOAc) to afford **37e** (150 mg, 74%) as a pale yellow foam; *R*<sub>f</sub> = 0.22 (3:1 hexane–EtOAc); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3448, 2955, 2932, 1706, 1654, 1620, 1428, 1252, 1151, 1112, 1038, 759, 701; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 0.98 (9H, s); 3.28 (3H, br s), 4.18 (1H, br s), 4.48 (2H, s), 4.63 (2H, s), 7.20 (1H, br s), 7.28–7.37 (6H, m), 7.57–7.65 (4H, m), 7.65–7.78 (2H, m) 7.98 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.15 (1H, s), 8.52 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 12.58 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 18.59, 26.79, 55.65, 68.15, 81.04, 92.90, 97.26, 103.00, 108.08, 121.10, 124.68, 127.35, 127.67, 127.73,



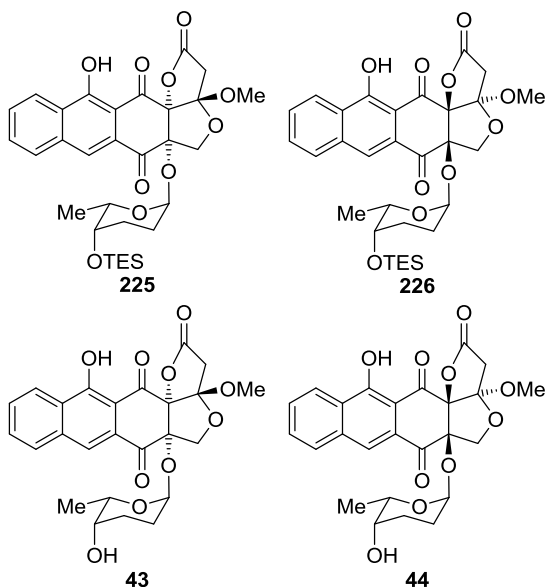
128.97, 129.62, 129.67, 129.97, 131.31, 131.96, 132.02, 135.34, 135.40, 136.26, 162.15, 194.46; LRMS (EI)  $m/z$  (M)<sup>+</sup> 537.2; HRMS (EI)  $m/z$  (M)<sup>+</sup> calcd for C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>Si, 537.1370; found, 537.1371.

**(±)-3-Ethynyl-2,3-dihydro-2,3,5-trihydroxy-2-hydroxymethyl-1,4-anthraquinone (25).**



To a stirred solution of **37e** (1.61 g, 2.71 mmol) in MeCN (33.9 mL) were added at rt AgF (516 mg, 4.07 mmol) in the dark. The reaction mixture was stirred at rt for 4 h and then *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (1.03 g, 5.42 mmol) was added. After 40 min, H<sub>2</sub>O was added and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residual yellow solids were used for the next step without purification. To a stirred solution of the residual solids obtained above in THF (60.2 mL) were added at 0 °C 6 M aqueous HCl solution (30.1 mL). After 12 h at rt, H<sub>2</sub>O was added and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (35 g, 1:1 hexane–EtOAc) to afford 3-ethynyl-2,3-dihydro-2,3,5-trihydroxy-2-hydroxymethyl-1,4-anthraquinone (673 mg, 80%). The spectral data of this tetraol were identical with those of **25** synthesized from **37a–37d**.

**(3a*S*,5a*S*,13a*R*)-12-Hydroxy-5a-(((2*S*,5*S*,6*S*)-5-hydroxy-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-3a-methoxy-3,3a,5,5a,6,13-hexahydro-2*H*-anthra[2,3-*c*]furo[3,2-*b*]furan-2,6,13-trione (43) and (3a*R*,5a*R*,13a*S*)-12-Hydroxy-5a-(((2*S*,5*S*,6*S*)-5-hydroxy-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-3a-methoxy-3,3a,5,5a,6,13-hexahydro-2*H*-anthra[2,3-*c*]furo[3,2-*b*]furan-2,6,13-trione (44).**



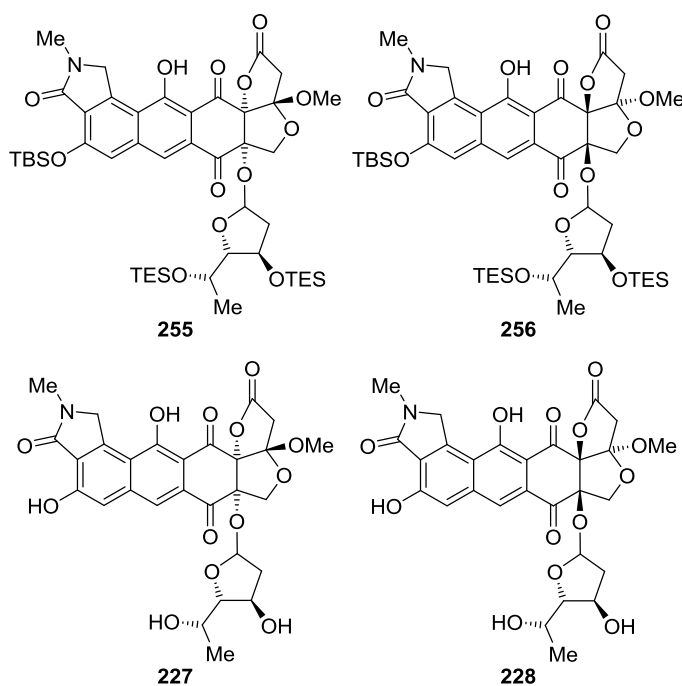
To a stirred suspension of **23** (15.0 mg, 0.0405 mmol), L-rhodinose derivative **189** (58.5 mg, 0.203 mmol) and MS 5A (37.5 mg) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.810 mL) was added at 0 °C Yb(OTf)<sub>3</sub> (4.35 mg, 0.00811 mmol). After 25 min at 0 °C, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was adsorbed with HP-20 and the column was washed with 3:1 water–MeOH, then eluted with acetone. The eluent was concentrated and the residue was purified by column chromatography on silica gel (8.6 g, 2:1 hexane–EtOAc) to afford **225** and **226** (12.4 mg, 52%, a 1:1 mixture

of diastereomers) as a yellow foam including some impurities. (3a*S*,5a*S*,13a*R*)-12-hydroxy-3a-methoxy-5a-(((2*S*,5*S*,6*S*)-6-methyl-5-((triethylsilyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-3,3a,5,5a,6,13-hexahydro-2*H*-anthra[2,3-*c*]furo[3,2-*b*]furan-2,6,13-trione (**225**): *R*<sub>f</sub> = 0.39 (2:1 hexane–EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 0.40–0.67 (6H, overlapping with L-rhodinose impurities), 0.82–1.01 (9H, overlapping with L-rhodinose impurities), 1.24–1.32 (3H, overlapping with L-rhodinose impurities), 1.37–

1.62 (2H, overlapping with L-rhodinose impurities), 1.84–1.96 (2H, overlapping with L-rhodinose impurities), 2.91 (1H, d,  $J = 16.5$  Hz), 3.03 (1H, d,  $J = 16.5$  Hz), 3.15 (3H, s), 3.34–3.58 (1H, overlapping with L-rhodinose impurities), 3.79 (1H, br q,  $J = 6.4$  Hz), 4.32 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 4.86–4.94 (1H, overlapping with L-rhodinose impurities), 4.89 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.68–7.83 (2H, m), 7.97 (1H, br d,  $J = 7.0$  Hz), 8.14 (1H, s), 8.54 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 13.42 (1H, s). (3a*R*,5a*R*,13a*S*)-12-hydroxy-3a-methoxy-5a-(((2*S*,5*S*,6*S*)-6-methyl-5-((triethylsilyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-3,3a,5,5a,6,13-hexahydro-2*H*-anthra[2,3-*c*]furo[3,2-*b*]furan-2,6,13-trione (**226**):  $R_f = 0.39$  (2:1 hexane–EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  0.40–0.67 (6H, overlapping with L-rhodinose impurities), 0.82–1.01 (9H, overlapping with L-rhodinose impurities), 1.24–1.32 (3H, overlapping with L-rhodinose impurities), 1.37–1.62 (2H, overlapping with L-rhodinose impurities), 1.84–1.96 (2H, overlapping with L-rhodinose impurities), 2.85 (1H, d,  $J = 16.5$  Hz), 3.02 (1H, d,  $J = 16.5$  Hz), 3.12 (3H, s), 3.34–3.58 (1H, overlapping with L-rhodinose impurities), 3.84 (1H, br q,  $J = 6.4$  Hz), 4.16 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 4.89 (1H, br s), 5.09 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.68–7.83 (2H, m), 7.99 (1H, br d,  $J = 7.0$  Hz), 8.16 (1H, s), 8.54 (1H, d, 8.0 Hz), 13.37 (1H, s). To a stirred solution of a mixture of **225** and **226** (12.4 mg) obtained above in dry THF (0.525 mL) was added at 0 °C a 1 M hexane solution of TBAF (0.105 mL, 0.105 mmol). After 1.5 h at rt, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution was added and the mixture was extracted with EtOAc. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. Separation of the residue by preparative HPLC (mobile phase: 50:50  $\text{CH}_3\text{CN}$ – $\text{H}_2\text{O}$  to 100:0  $\text{CH}_3\text{CN}$ – $\text{H}_2\text{O}$  within 50 min, flow rate: 5 mL/min) using an ODS column (Senshu Pak, PEGASIL ODS, 6×250 mm) gave model glycoside **43** (4.7 mg, 46%, retention time = 26.1 min), and model glycoside diastereomer **44** (2.2 mg, 22%, retention time = 22.6 min). **43**: yellow foam;  $R_f = 0.17$  (3:1 hexane–acetone); mp 100 °C (decomp.);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25.5} 27.3$  ( $c$  0.20, MeCN); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3441, 2927, 1810, 1693, 1638, 1632, 1619, 1460, 1292, 1260, 1150, 1010, 982;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , solvent residual peak = 7.26)  $\delta$  0.95 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 1.50 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.84 (1H, tt,  $J = 13.8, 4.2$  Hz), 1.95 (1H, ddt,  $J = 13.8, 4.0, 2.3$  Hz), 2.92 (1H, d,  $J = 16.5$  Hz), 3.03 (1H, d,  $J = 16.5$  Hz), 3.16 (3H, s), 3.53 (1H, br s), 3.91 (1H, br q,  $J = 6.5$  Hz), 4.31 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 4.89 (1H, br), 4.90 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.73 (1H, ddd,  $J = 8.0, 7.3, 1.2$  Hz), 7.78 (1H, ddd,  $J = 8.1, 7.3, 1.6$  Hz), 7.98 (1H, br d,  $J = 8.0$  Hz), 8.15 (1H, s), 8.53 (1H, br d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 13.4 (1H, s);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.49, 23.10, 25.03, 37.21, 52.64, 66.97, 67.44, 73.94, 86.05, 90.51, 95.86, 109.97, 112.76, 121.15, 125.02, 127.23, 129.16, 129.21, 130.05, 131.85, 136.69, 163.20, 171.21, 190.36, 193.10; LRMS (EI)  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 484.1; HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$  484.1369 ( $\text{M}^+$ ), found 484.1398. **44**: yellow foam;  $R_f = 0.17$  (3:1 hexane–acetone); mp 80 °C (decomp.);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25.8} -142.5$  ( $c$  0.11, MeCN); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ); 3425, 2927, 1810, 1697, 1459, 1293, 1262, 1148, 1009, 984;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , solvent residual peak = 7.26)  $\delta$  0.91 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 1.47 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.81 (1H, tt,  $J = 13.8, 4.2$  Hz), 1.90 (1H, ddt,  $J = 13.8, 4.2, 2.3$  Hz), 2.87 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz), 3.03 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz), 3.13 (3H, s), 3.47 (1H, br s), 3.98 (1H, br q,  $J = 6.5$  Hz), 4.17 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 4.88 (1H, br), 5.10 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.74 (1H, ddd,  $J = 8.1, 7.3, 1.6$  Hz), 7.79 (1H, ddd,  $J = 8.0, 7.3, 1.2$  Hz), 7.99 (1H, br d,  $J = 8.1$  Hz), 8.17 (1H, s), 8.53 (1H, br d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 13.38 (1H, s);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.36, 23.35, 24.91, 37.45, 52.63, 66.88, 68.12, 72.59, 85.81, 90.87, 94.85, 110.21, 112.52, 120.88, 124.92, 127.46, 129.29, 130.14, 130.36, 131.71, 136.34, 162.73,

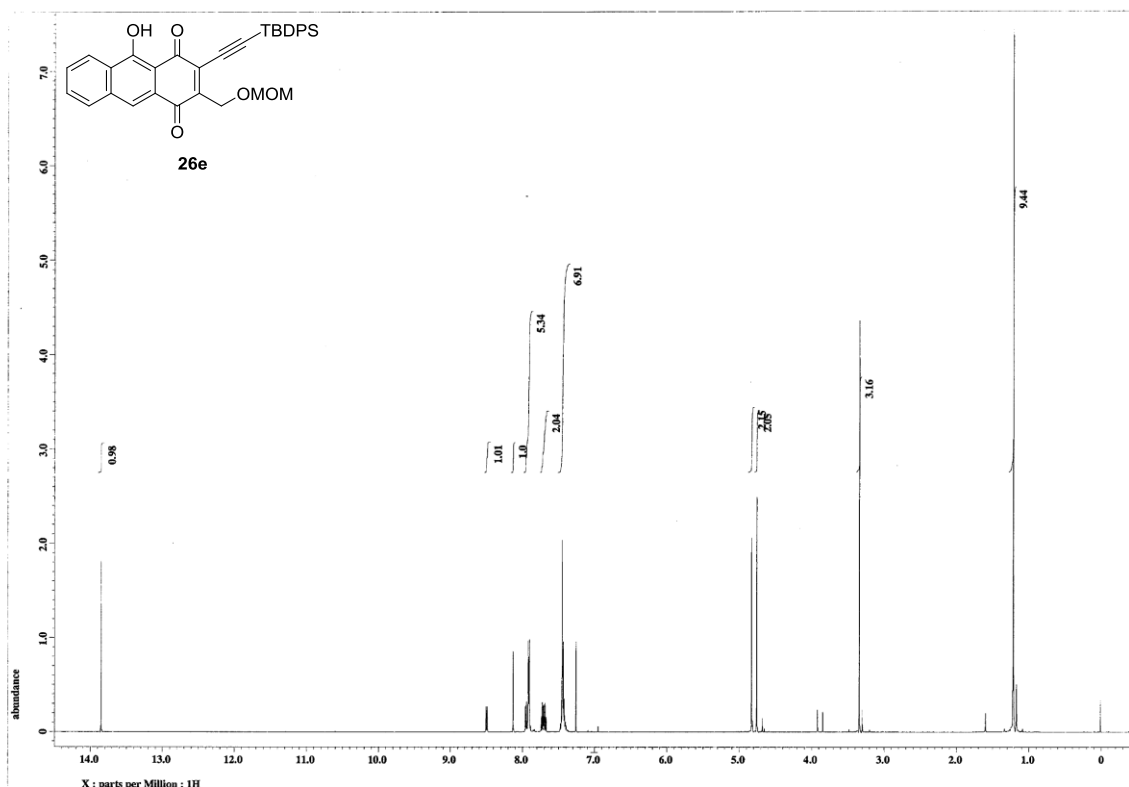
171.26, 190.80, 192.87; LRMS (EI)  $m/z$  (M)<sup>+</sup> 484.0; HRMS (EI)  $m/z$  calcd for C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>10</sub> 484.1369 (M)<sup>+</sup>, found 484.1384.

(3*aS*,5*aS*,14*aR*)-9,13-dihydroxy-5*a*-(((4*R*,5*S*)-4-hydroxy-5-((*S*)-1-hydroxyethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-oxy)-3*a*-methoxy-11-methyl-3,3*a*,5,5*a*,6,10,11,12,14-nonahydro-2*H*,10*H*-furo[2'',3''-4',5']furo[3',4'-6,7]-naphtho[2,3-*e*]isoindole-2,6,10,14-tetraone (**227**) and (3*aR*,5*aR*,14*aS*)-9,13-dihydroxy-5*a*-(((4*R*,5*S*)-4-hydroxy-5-((*S*)-1-hydroxyethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-oxy)-3*a*-methoxy-11-methyl-3,3*a*,5,5*a*,6,10,11,12,14-nonahydro-2*H*,10*H*-furo[2'',3''-4',5']furo[3',4'-6,7]-naphtho[2,3-*e*]isoindole-2,6,10,14-tetraone (**228**).

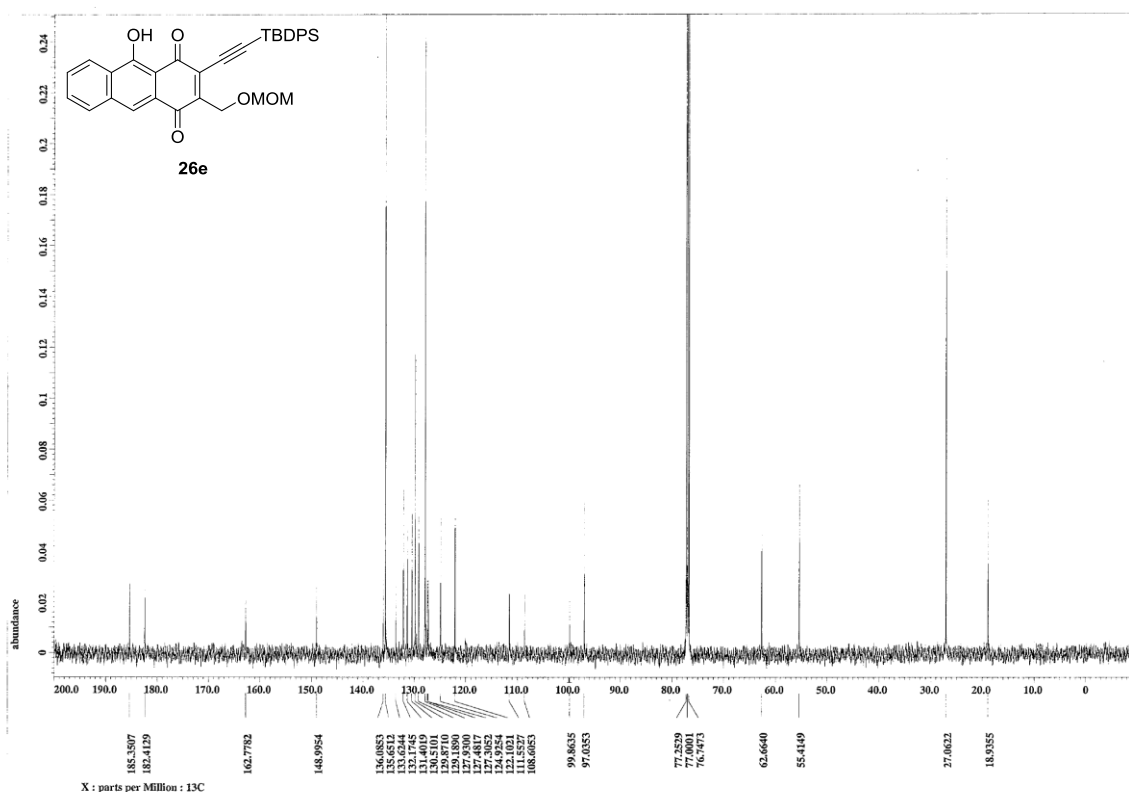


To a stirred suspension of **191** (2.0 mg, 0.00351 mmol), L-furanosyl acetate **204** (14.7 mg, 0.0351 mmol) and MS5A (5.0 mg) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.117 mL) was added at 0 °C Yb(OTf)<sub>3</sub> (0.94 mg, 0.00176 mmol). After 10 min at 0 °C, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2.0 g, 2:1 hexane–EtOAc) to afford **255** and **256** (0.7 mg, 20%, a 1.1:1 mixture of diastereomers). To a stirred solution of **255** and **256** (1.5 mg, 0.00162 mmol) in DMF (0.100

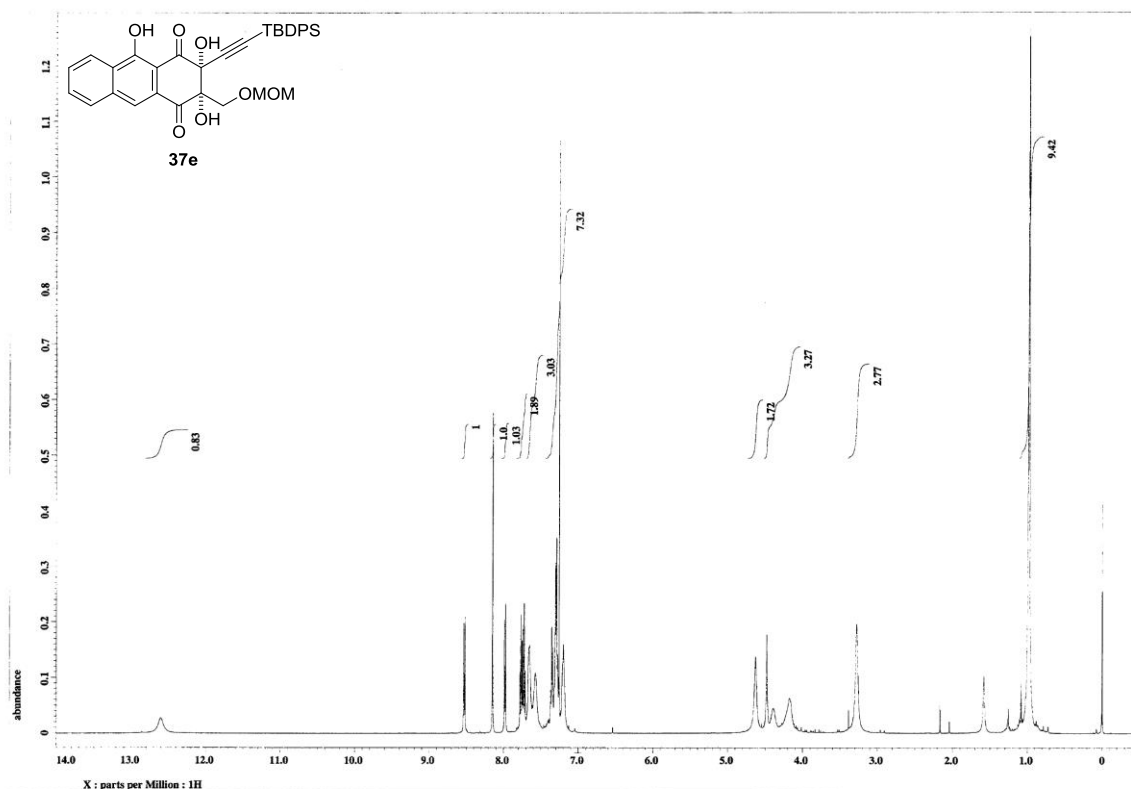
mL) was added at 0 °C TASF (3.6 mg, 0.0129 mmol). After 30 min at 0 °C, the reaction mixture was warmed to rt. After 3 h at rt, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added at 0 °C and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. Since the obtained glycosides **227** and **228** (0.9 mg, 95%, a 1.1:1 mixture of diastereomers) were unstable to silica gel, further purification was not conducted. The <sup>1</sup>H NMR chemical shifts of each diastereomer were determined using the spectra of a mixture of diastereomers. **Major glycoside:**  $R_f$  = 0.07 (10:1 CHCl<sub>3</sub>–2,2,2-trifluoroethanol); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, solvent residual peak = 7.26) δ 1.07 (3H, d,  $J$  = 6.5 Hz), 2.03–2.08 (2H, m), 2.88 (1H, d,  $J$  = 16.9 Hz), 3.04 (1H, d,  $J$  = 16.9 Hz), 3.15 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.72 (1H, q,  $J$  = 6.5 Hz), 4.03 (1H, dd,  $J$  = 4.9, 2.2 Hz), 4.21 (1H, m), 4.24 (1H, d,  $J$  = 9.5 Hz), 4.95 (1H, d,  $J$  = 9.5 Hz), 5.01 (2H, s), 5.16 (1H, dd,  $J$  = 3.7, 1.6 Hz), 7.35 (1H, s), 8.11 (1H, s), 9.42 (1H, s), 13.51 (1H, s). **Minor glycoside:**  $R_f$  = 0.07 (10:1 CHCl<sub>3</sub>–2,2,2-trifluoroethanol); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, solvent residual peak = 7.26) δ 0.99 (3H, d,  $J$  = 6.5 Hz), 2.03–2.08 (2H, m), 2.91 (1H, d,  $J$  = 16.9 Hz), 3.04 (1H, d,  $J$  = 16.9 Hz), 3.18 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.46 (1H, dq,  $J$  = 4.9, 6.5 Hz), 3.59 (1H, dd,  $J$  = 4.3, 2.2 Hz), 4.21 (1H, m), 4.35 (1H, d,  $J$  = 9.8 Hz), 4.76 (1H, d,  $J$  = 9.8 Hz), 5.01 (2H, s), 5.48 (1H, t,  $J$  = 2.8 Hz), 7.34 (1H, s), 8.06 (1H, s), 9.44 (1H, s), 13.67 (1H, s).



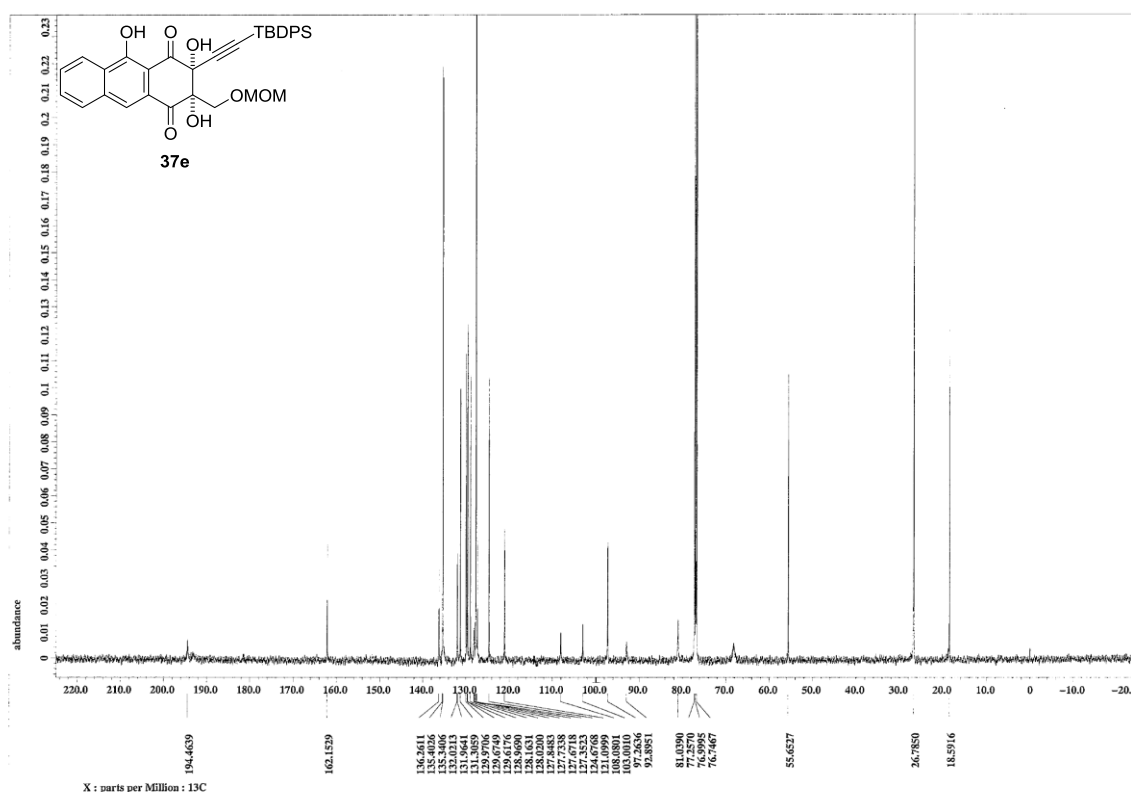
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **26e** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



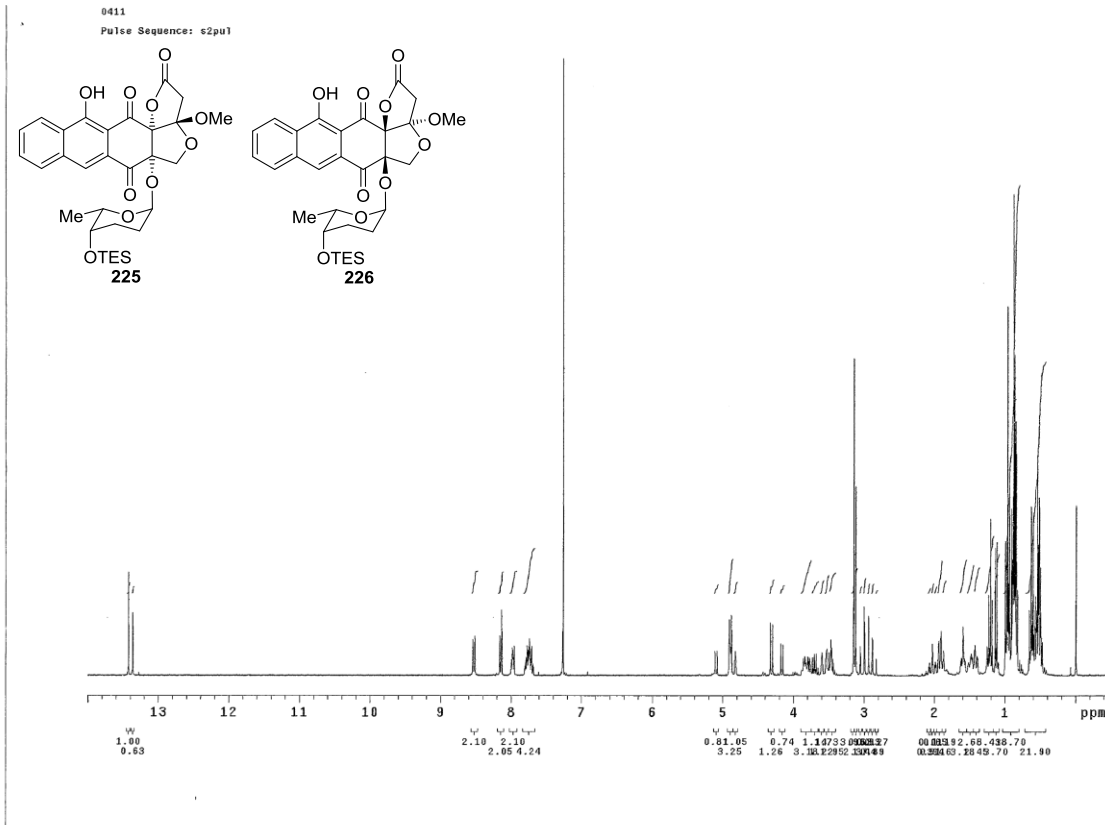
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **26e** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



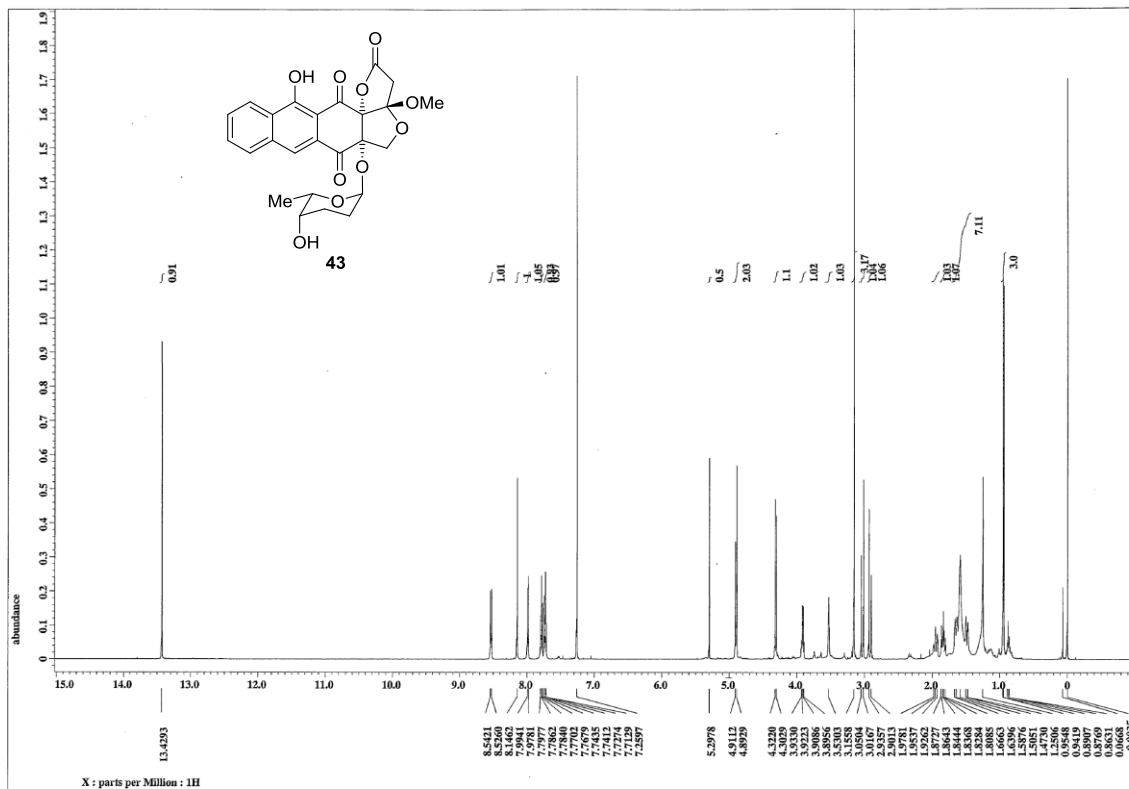
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **37e** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



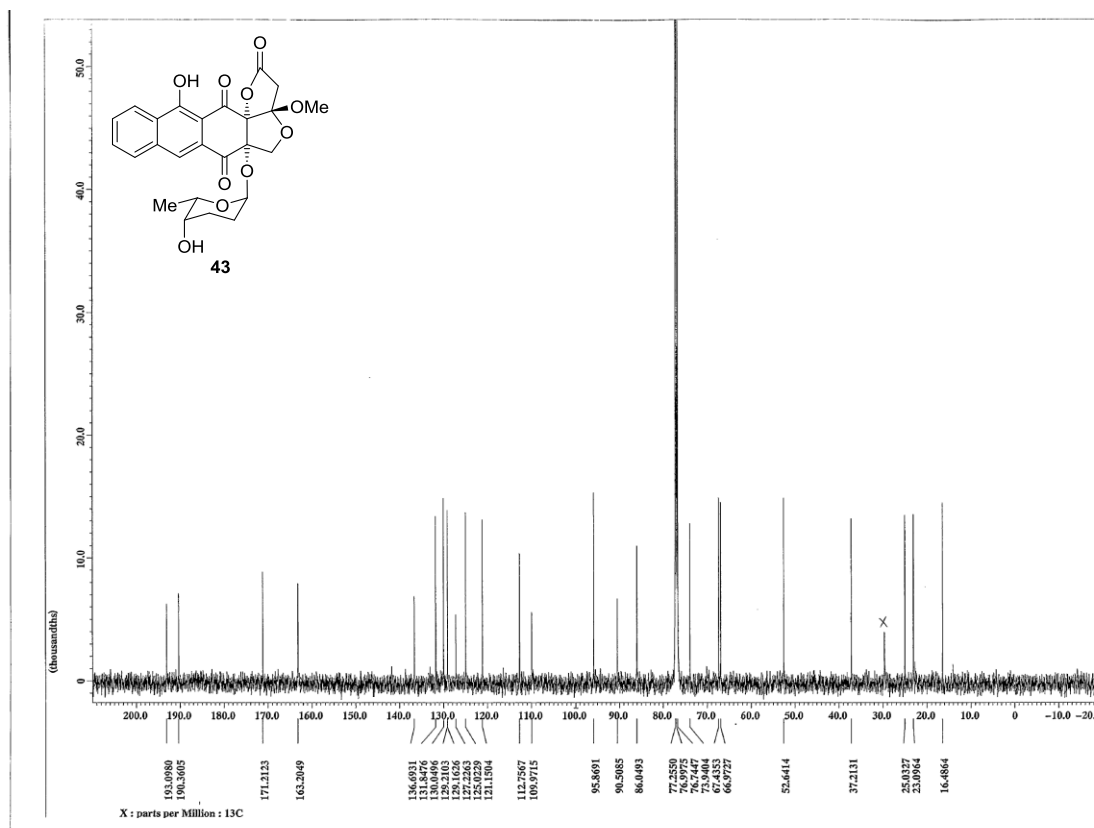
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **37e** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



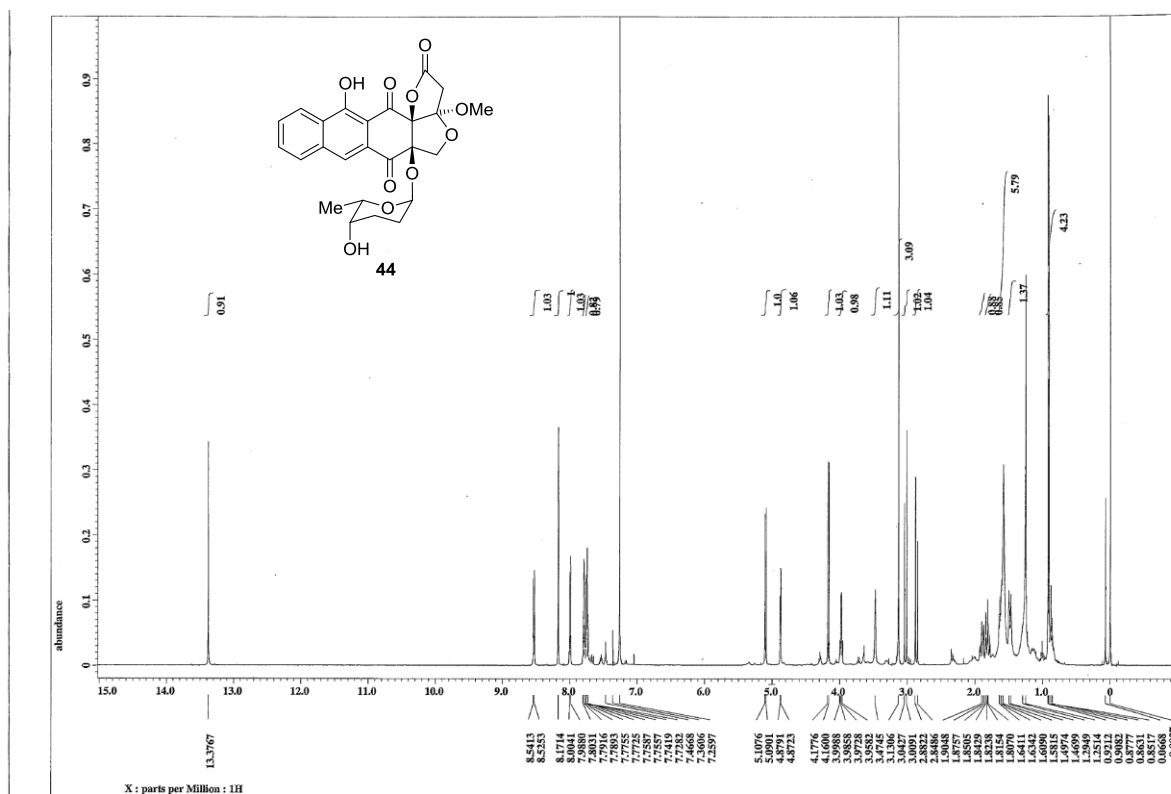
<sup>1</sup>H NMR spectrum of a mixture of **225** and **226** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



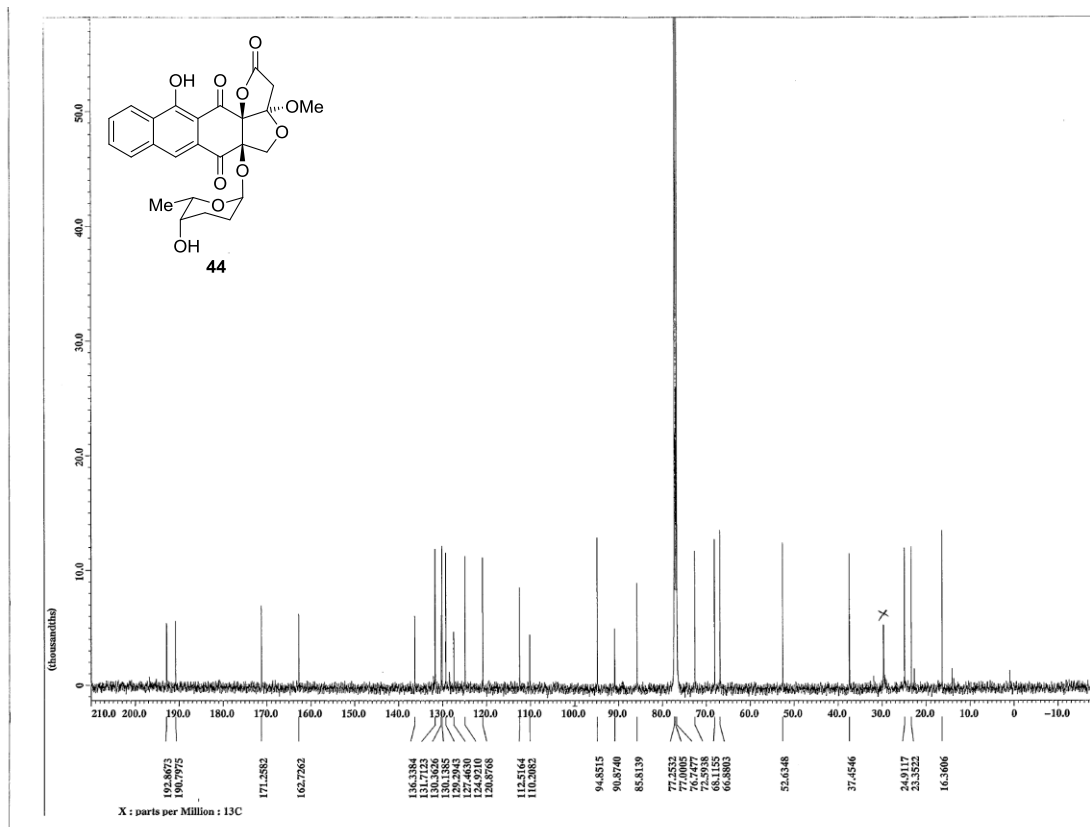
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **43** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



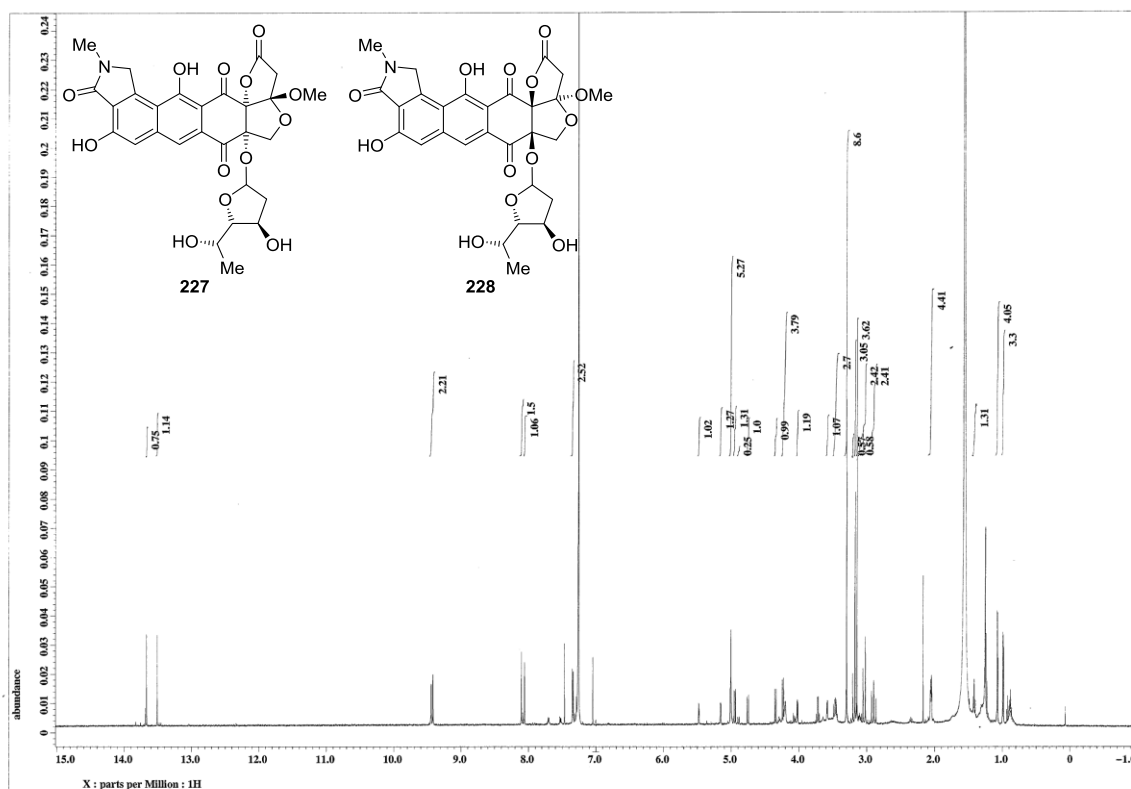
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **43** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^1\text{H}$  NMR spectrum of **44** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **44** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^1\text{H}$  NMR spectrum of a mixture of **227** and **228** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



## 参考文献

- (1) 田中信男、中村昭四郎、「抗生物質大要 化学と生物活性」、東京大学出版会、1992年
- (2) 石坂哲夫、「薬学の歴史」、南山堂、1981年
- (3) 杉山政則、「微生物その光と陰—抗生物質と病原菌—」、協立出版株式会社、1996年
- (4) (a) Noble, W. C.; Virani, Z.; Cree, R. G. A. *FEMS Microbiol. Lett.* **1992**, *93*, 195–198. (b) Chang, S.; Sievert, D. M.; Hageman, J. C.; Boulton, M. L.; Tenover, F. C. Downes, F. P.; Shah, S.; Rudrik, J. T.; Pupp, G. R.; Brown, W. J.; Cardo, D.; Fridkin, S. K. *N. Eng. J. Med.* **2003**, *348*, 1342–1347. (c) Gould, I. M. *Lancet Infect. Dis.* **2010**, *10*, 816–818. (d) Melo-Cristino, J.; Resina, C.; Manuel, V.; Ramirez, M. *Lancet* **2013**, *382*, 205.
- (5) Umezawa, H.; Takeuchi, T.; Nitta, K. *J. Antibiot. Ser. A* **1953**, *6*, 101.
- (6) Wakaki, S.; Marumo, H.; Tomioka, K.; Shimizu, G.; Kato, E.; Kamada, H.; Kudo, S.; Fujimoto, Y. *Antibiot. Chemother.* **1958**, *8*, 228–240.
- (7) Umezawa, H.; Maeda, K.; Takeuchi, T.; Okami, Y. *J. Antibiot. Ser. A* **1966**, *19*, 200–209.
- (8) (a) Di Marco, A.; Gaetani, M.; Orezzi, P.; Scarpinato, B. M.; Silvestrini, R.; Soldati, M.; Dasdia, T.; Valentini, L. *Nature* **1964**, *201*, 706–707. (b) Arcamone, F.; Cassinelli, G.; Fantini, G.; Grein, A.; Orezzi, P.; Pol, C.; Spalla, C. *Biotechnol. Bioeng.* **1969**, *11*, 1101–1110. (c) Soga, K.; Furusho, H.; Mori, S.; Oki, T. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 770–773. (d) Umezawa, H.; Takahashi, Y.; Kinoshita, M.; Naganawa, H.; Masuda, T.; Ishizuka, M.; Tatsuta, K.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 1082–1084.
- (9) (a) Matsumoto, N.; Tsuchida, T.; Maruyama, M.; Sawa, R.; Kinoshita, N.; Homma, Y.; Takahashi, Y.; Iinuma, H.; Naganawa, H.; Sawa, T.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 953–954. (b) Matsumoto, N.; Tsuchida, T.; Nakamura, H.; Sawa, R.; Takahashi, Y.; Naganawa, H.; Iinuma, H.; Sawa, T.; Takeuchi, T.; Shiro, M. *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 269–275. (c) Matsumoto, N.; Tsuchida, T.; Maruyama, M.; Kinoshita, N.; Homma, Y.; Iinuma, H.; Sawa, T.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Heida, N.; Yoshioka, T. *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 276–280.
- (10) Höltzel, A.; Dieter, A.; Schmid, D. G.; Brown, R.; Goodfellow, M.; Beil, W.; Jung, G.; Fiedler, H.-P. *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 1058–1061.
- (11) (a) Weber, W.; Zähler, H.; Seibers, J.; Schröder, K.; Zeeck, A. *Arch. Microbiol.* **1979**, *121*, 111–121. (b) Egert, E.; Noltemeyer, M.; Siebers, J.; Rohr, J.; Zeeck, A. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1190–1192.
- (12) Drautz, H.; Reuschenbach, P.; Zähler, H.; Rohr, J.; Zeeck, A. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1291–1301.
- (13) MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会、「MRSA 感染症の治療ガイドライン」、日本化学療法学会、日本感染症学会、2013年
- (14) (a) Leclercq, R.; Derlot, E.; Duval, J.; Courvalin, P. *N. Eng. J. Med.* **1988**, *319*, 157–161. (b) Frieden, T. R.; Munsiff, S. S.; Low, D. E.; Willey, B. M.; Williams, G.; Faur, Y.; Eisner, W.; Warren, S.; Kreiswirth, B. *Lancet* **1993**, *342*, 76–79. (c) Bell, J. M.; Paton, J. C.; Turnidge, J. *J. Clin. Microbiol.* **1998**, *36*, 2187–2190.

- (15) Zhang, X.; Alemany, L. B.; Fiedler, H.-P.; Goodfellow, M.; Parry, R. J. *J. Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52*, 574–585.
- (16) (a) Anderson, M. G.; Khoo, C. L.-Y.; Rickards, R. W. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 640–643. (b) Hutchinson, C. R. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2525–2535. (c) Rafanan, E. R., Jr.; Hutchinson, C. R.; Shen, B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3225–3227. (d) Rafanan, E. R., Jr.; Le, L.; Zhao, L.; Decker, H.; Shen, B. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 444–449. (e) Ames, B. D.; Korman, T. P.; Zhang, W.; Smith, P.; Vu, T.; Tang, Y.; Tsai, S.-C. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2008**, *105*, 9129–9130.
- (17) Tatsuta, K.; Tanaka, H.; Tsukagoshi, H.; Kashima, T.; Hosokawa, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5546–5549.
- (18) (a) Cox, C. D.; Danishefsky, S. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3493–3496. (b) Cox, C. D.; Danishefsky, S. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2899–2902. (c) Cox, C. D.; Siu, T.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5625–5629. (d) Siu, T.; Cox, C. D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5629–5634.
- (19) (a) Deville, J. P.; Behar, V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1403–1405. (b) Kozhinov, D. V.; Behar, V. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1378–1379.
- (20) (a) Ross Kelly, T.; Xu, D.; Martinez, G.; Wang, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1527–1529. (b) Ross Kelly, T.; Cai, X.; Tu, B.; Elliott, E. L.; Grossmann, G.; Laurent, P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4953–4956.
- (21) (a) Henderson, D. A.; Collier, P. N.; Pavé, G.; Rzepa, P.; White, A. J. P.; Burrows, J. N.; Barrett, A. G. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2434–2444. (b) Wehlan, H.; Jezek, E.; Lebrasseur, N.; Pavé, G.; Roulland, E.; White, A. J. P.; Burrows, J. N.; Barrett, A. G. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8151–8158. (c) Vézouët, R. L.; White, A. J. P.; Burrows, J. N.; Barrett, A. G. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12252–12263. (d) Jacques, S. A.; Pate, B. H.; Barrett, A. G. M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6072–6075. (e) Jacques, S. A.; Michaelis, S.; Gebharde, B.; Blum, A.; Lebrasseur, N.; Larrosa, I.; White, A. J. P.; Barrett, A. G. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 107–113.
- (22) (a) Parsons, P. J.; Board, J.; Waters, A. J.; Hitchcock, P. B.; Wakenhut, F.; Walter, D. S. *Synlett* **2006**, 3243–3246. (b) Parsons, P. J.; Waters, A. J.; Walter, D. S.; Board, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1395–1398. (c) Parsons, P. J.; Board, J.; Faggiani, P. B.; Hitchcock, P. B.; Preece, L.; Waters, A. J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6526–6533.
- (23) Dubois, S.; Rodier, F.; Blanc, R.; Rahmani, R.; Héran, V.; Thibonnet, J.; Commeiras, L.; Parrain, J.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4712–4719.
- (24) Watanabe, K.; Iwata, Y.; Adachi, S.; Nishikawa, T.; Yoshida, Y.; Kameda, S.; Ide, M.; Saikawa, Y.; Nakata, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5571–5579.
- (25) (a) Kato, K.; Nishimura, A.; Yamamoto, Y.; Akita, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4203–4205. (b) Kato, K.; Nishimura, A.; Yamamoto, Y.; Akita, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 643–645. (c) Kato, K.; Sasaki, T.; Takayama, H.; Akita, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2679–2685.
- (26) Tamura, Y.; Fukata, F.; Sasho, M.; Tsugoshi, T.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2273–2277 and references cited therein.
- (27) Takemura, S.; Hirayama, A.; Tokunaga, J.; Kawamura, F.; Inagaki, K.; Hashimoto, K.; Nakata, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7501–7505.

- (28) Yamada, K.; Kurokawa, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6630–6631.
- (29) (a) Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561–564. (b) Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 521–522. (c) Roth, G. J.; Liepold, B.; Müller, S. G.; Bestmann, H. J. *Synthesis* **2004**, 59–62.
- (30) (a) Shing, T. K. M.; Tai, V. W.-F.; Tam, E. K. W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2312–2313. (b) Shing, T. K. M.; Tam, E. K. W.; Tai, V. W.-F.; Chung, I. H. F.; Jiang, Q. *Chem.—Eur. J.* **1996**, *2*, 50–57.
- (31) (a) Plietker, B.; Niggemann, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3353–3356. (b) Plietker, B.; Niggemann, M.; Pollrich, A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1116–1124. (c) Plietker, B.; Niggemann, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2402–2405.
- (32) 慶應義塾大学大学院 理工学研究科 2008年度 岩田佑介 修士論文
- (33) Hashizumu, N.; Kobayashi, S. *Carbohydr. Lett.* **1996**, *2*, 157–163.
- (34) Roush, W. R.; Bennett, C. E.; Roberts, S. E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6389–6393.
- (35) (a) Campello, M. J.; Castedo, L.; Domínguez, D.; Rodríguez de Lera, A.; Saá, J. M.; Suau, R.; Tojo, E.; Vidal, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5933–5936. (b) Tojo, E.; Domínguez, D.; Castedo, L. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1005–1010.
- (36) Valencia, E.; Freyer, A. J.; Shamma, M.; Fajardo, V. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 599–602.
- (37) (a) Kawagishi, H.; Ando, M.; Mizuno, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 373–376. (b) Mori, K.; Kikuchi, H.; Obara, Y.; Iwashita, M.; Azumi, Y.; Kinugasa, S.; Inatomi, S.; Oshima, Y.; Nakahata, N. *Phytomed.* **2010**, *17*, 1082–1085.
- (38) (a) Giraldi, P. N.; Nannini, G.; Logemann, W.; Tommasini, R.; Buttinoni, A.; Biasoli, G. *Ger. Offen.* 2,154,525, June 15, 1972. (b) Buttinoni, A.; Ferrari, M.; Colombo, M.; Ceserani, R. *J. Pharm. Pharmacol.* **1983**, *35*, 603–604.
- (39) (a) Belliotti, T. R.; Brink, W. A.; Kesten, S. R.; Rubin, J. R.; Wustrow, D. J.; Zoski, K. T.; Whetzel, S. Z.; Corbin, A. E.; Pugsley, T. A.; Heffner, T. G.; Wise, L. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1499–1502. (b) Ferger, B.; Ceci, A. Boehringer Ingelheim, WO2007/093624A2, February, 15, 2007.
- (40) (a) Wada, T.; Nakajima, R.; Kurihara, E.; Narumi, S.; Masuoka, Y.; Goto, G.; Saji, Y.; Fukuda, N. *Jpn. J. Pharmacol.* **1989**, *49*, 337–349. (b) Wada, T.; Fukuda, N. *Psychopharmacol.* **1991**, *104*, 444–450. (c) Mumford, G. K.; Rush, C. R.; Griffiths, R. R. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* **1995**, *3*, 39–48.
- (41) Couture, A.; Grandclaudeon, P. *St. Cerc. St. CICBIA* **2010**, *11*, 11–44.
- (42) Kovtunencko, V. A.; Tyltin, A. K.; Dobrenko, T. T.; Babichev, F. S. *Ukr. Khim. Zh.* **1983**, *49*, 1099–1103.
- (43) (a) Rupe, H.; Bernstein, F. *Helv. Chem. Acta* **1930**, *13*, 457–473. (b) Kende, A. S.; Deng, W.-P.; Zhong, M.; Guo, X.-C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1785–1788.
- (44) Anderson, J. C.; Flaherty, A.; Swarbrick, M. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9152–9156.
- (45) (a) Anzini, M.; Cappelli, A.; Vomero, S. *Heterocycles* **1994**, *38*, 103–111. (b) Tsuritani, T.; Kii, S.;

- Akao, A.; Sato, K.; Nonoyama, N.; Mase, T.; Yasuda, N. *Synlett* **2006**, 801–803.
- (46) Rousseaux, S.; Gorelsky, S. I.; Chung, B. K. W.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10692–10705.
- (47) Fevig, T. L.; Bowen, S. M.; Janowick, D. A.; Jones, B. K.; Munson, H. R.; Ohlweiler, D. F.; Thomas, C. E. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4988–4996.
- (48) Orito, K.; Miyazawa, M.; Nakamura, T.; Horibata, A.; Ushito, H.; Nagasaki, H.; Yuguchi, M.; Yamashita, S.; Yamazaki, T.; Tokuda, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5951–5958.
- (49) Raja, E. K.; Nilsson Lill, S. O.; Klumpp, D. A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8141–8143.
- (50) López-Valdez, G.; Olguín-Urbe, S.; Millan-Ortíz, A.; Gamez-Montaña, R.; Miranda, L. D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2693–2701.
- (51) 慶應義塾大学大学院 理工学研究科 2010年度 安達智史 修士論文
- (52) (a) Link, J. T.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9135–9138. (b) Link, J. T.; Raghavan, S.; Gallant, M.; Danishefsky, S. J.; Chou, T. C.; Ballas, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2825–2842.
- (53) 慶應義塾大学大学院 理工学研究科 2011年度 宮岡良仁 修士論文
- (54) Bischler, A.; Napieralski, B. *Chem. Ber.* **1893**, *26*, 1903–1908.
- (55) Pictet, A.; Hubert, A. *Chem. Ber.* **1896**, *29*, 1182–1189.
- (56) (a) Späth, E.; Dobrowsky, A. *Chem. Ber.* **1925**, *58*, 1274–1284. (b) Späth, E.; Strauhal, F. *Chem. Ber.* **1928**, *61*, 2395–2402. (c) Stephenson, E. F. M. *J. Chem. Soc.* **1956**, 2557–2558. (d) Torrsell, K. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 623–626. (e) Wang, X.-j.; Tan, J.; Grozinger, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6609–6612.
- (57) Banwell, M. G.; Bissett, B. D.; Busato, S.; Cowden, C. J.; Hockless, D. C. R.; Holman, J.; Read, W. R. W.; Wu, A. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2551–2553.
- (58) (a) Pampín, M. C.; Estévez, J. C.; Castedo, L.; Estévez, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2307–2308. (b) Wang, Y.-C.; Georghiou, P. E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2675–2678. (c) Jung, Y.-G.; Kang, H.-U.; Cho, H.-K.; Cho, C.-G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5890–5892.
- (59) (a) Chern, M.-S.; Li, W.-R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8323–8326. (b) Judeh, Z. M.; Ching, C. B.; Bu, J.; McCluskey, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5089–5091. (c) Hegedüs, A.; Hell, Z.; Potor, A. *Catal. Commun.* **2006**, *7*, 1022–1024.
- (60) Ritchie, F. *Proc. Roy. Soc., N. S. Wales*, **1945**, *78*, 147.
- (61) (a) Fodor, G.; Gal, J.; Phillips, B. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1972**, *11*, 919–920. (b) Fodor, G.; Nagubandi, S. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1279–1300. (c) Nagubandi, S.; Fodor, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 1457–1463.
- (62) Kitabatake, M.; Saitoh, T.; Sano, T.; Horiguchi, Y. *Heterocycles* **2009**, *78*, 1177–1181.
- (63) Angle, S. R.; Boyce, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6185–6188.
- (64) Thalhammer, A.; Mecinović, J.; Schofield, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1045–1047.
- (65) Hwang, S.; Kim, D.; Kim, S. *Chem.—Eur. J.* **2012**, *18*, 9977–9982.
- (66) *N*-ベンジル-*N*-メチルトリフルオロメタンシルホンアミドは4%の収率で単離することができた。また*N*-メチルベンジルアミンについては、粗生成物の<sup>1</sup>H NMRスペクトルによっ

て、29%以上生じていることが確認できた。

- (67) Falmagne, J.-B.; Escudero, J.; Taleb-Sahraoui, S.; Ghosez, L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 879–880.
- (68) Adachi, S.; Onozuka, M.; Yoshida, Y.; Ide, M.; Saikawa, Y.; Nakata, M. *Org. Lett.* in press.
- (69) 慶應義塾大学大学院 理工学研究科 2006年度 亀田俊輔 修士論文
- (70) Tsuji, J.; Suzuki, S.; Yamamoto, K. *Chem. Lett.* **1978**, *6*, 649–652.
- (71) Lubbe, M.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 881–885.
- (72) (a) Echavarren, A. M.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478–5486. (b) Deng, B.-L.; Lepoivre, J. A.; Lemi re, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2683–2688.
- (73) ベンズアルデヒドへの変換は、他にもアリールトリフレートから一酸化炭素を用いたホルミル化反応などを検討した。しかし目的のベンズアルデヒドはごく微量しか得られていない。(Kotsuki, H.; Datta, P. K.; Suenaga, H. *Synthesis* **1996**, 470–472.)
- (74) Seio, K.; Utagawa, E.; Sekine, M. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 2318–2333.
- (75) (a) Molander, G. A.; Hiebel, M.-H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2031–2034. (b) Molander, G. A.; Ham, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4876–4879.
- (76) トリフルオロボレート塩**135**の合成法は実験項に記載した。
- (77) Higashibayashi, S.; Shinko, K.; Ishizu, T.; Hashimoto, K.; Shirahama, H.; Nakata, M. *Synlett* **2000**, 1306–1308.
- (78) Kim, S.; Kim, B.; In, J. *Synthesis* **2009**, 1963–1968.
- (79) (a) Reese, C. B.; Stewart, J. C. M.; van Boom, J. H.; de Leeuw, H. P. M.; Nagel, J.; de Rooy, J. F. *M. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 934–942. (b) Nicolaou, K. C.; Mitchell, H. J.; Fylaktakidou, K. C.; Rodr guez, R. M.; Suzuki, H. *Chem.—Eur. J.* **2000**, *6*, 3116–3148.
- (80) (a) Yamaguchi, S.; Yamamoto, S.; Abe, S.; Kawase, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 442–445. (b) Yamaguchi, S.; Sugiura, K.; Fukuoka, R.; Okazaki, K.; Takeuchi, M.; Kawase, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 3607–3608.
- (81) (a) 田村重夫、坪村宏、戸倉仁一郎、三川礼、「電荷移動錯体(下)—合成と重合—」、京都化学同人、1971年 (b) Kainer, H.;  berle, A. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1147. (c) Eastman, W.; Engelsman, G.; Carvin, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3803–3805.
- (82) 慶應義塾大学 理工学部 応用化学科 2012年度 齊藤広平 卒業論文
- (83) Feng, Y.; Wang, L.; Niu, S.; Li, L.; Si, Y.; Liu, X.; Che, Y. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1339–1345.
- (84) Su, Y.; Bi, J.-L.; Wang, Y.-H.; Tan, Y.; Yang, J.; Liu, H.-X.; Gu, W.; Yin, G.-F.; Long, C.-L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, *23*, 1925–1932.
- (85) (a) He, H.; Ding, W.-D.; Bernan, V. S.; Richardson, A. D.; Ireland, C. M.; Greenstein, M.; Ellestad, G. A.; Carter, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5362–5363. (b) Gholap, S. L.; Woo, C. M.; Ravikumar, P. C.; Herzon, S. B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4322–4325.
- (86) (a)  mura, S.; Tanaka, H.;  iwa, R.; Awaya, J.; Masuma, R.; Tanaka, K. *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 908–916. (b) Imamura, N.; Kakinuma, K.; Ikekawa, N.; Tanaka, H.;  mura, S. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1517–1518. (c) Kusumi, S.; Tomono, S.; Okuzawa, S.; Kaneko, E.; Ueda, T.; Sasaki, K.; Takahashi, D.; Toshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, ASAP. (d) Sasaki, K.; Matsumura, S.; Toshima, K.

- Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6982–6986.
- (87) (a) Mukaiyama, T.; Sasaki, T.; Iwashita, E.; Matsubara, K. *Chem. Lett.* **1995**, *24*, 455–456. (b) Gao, G.; Schwardt, O.; Ernst, B. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 2835–2840. (c) Lee, Y. J.; Kubota, A.; Ishiwata, A.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 418–421.
- (88) Marzabadi, C. H.; Franck, R. W. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8385–8417.
- (88) Yu, X.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4529–4532.
- (90) Toshima, K.; Tatsuta, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503–1531.
- (91) (a) Roush, W. R.; Narayan, S. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 899–902. (b) Roush, W. R.; Bennett, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6124–6125.
- (92) (a) Ohmori, K.; Mori, K.; Ishikawa, Y.; Tsuruta, H.; Kuwahara, S.; Harada, N.; Suzuki, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3167–3171. (b) Mori, K.; Ohmori, K.; Suzuki, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5633–5637.
- (93) Demchenko, A. V. *Handbook of Chemical Glycosylation*; Wiley-VCH: Weinheim.
- (94) (a) Schmidt, R. R.; Michel, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 731–732. (b) Schmidt, R. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 215–235. (c) Schmidt, R. R. *Pure & Appl. Chem.* **1986**, *61*, 1257–1270.
- (95) (a) Ferrier, R. F.; Hay, R. W.; Vethaviasar, N. *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 55–61. (b) Veeneman, G. H.; van Leeuwen, S. H.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331–1334. (c) Konradsson, P.; Udodong, U. E.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4313–4316.
- (96) Martin, H. J.; Drescher, M.; Mulzer, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 581–583.
- (97) 合成したアリルアルコール**184**の光学純度は96%*ee* ( $[\alpha]_D^{27.0}$  48.6 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>))であった。HPLC: column: Daicel CHIRALPAK IB, 4.6 × 250 mm, flow-rate: 1.0 mL/min, UV: 295 nm, solvent: 99.3:0.7 hexane–IPA, retention time:  $t_{(+)-182}$ : 12.8 min,  $t_{(-)-182}$ : 14.1 min.
- (98) Burgess, K.; van der Donk, W. A.; Westcott, S. A.; Marder, T. B.; Baker, R. T.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9350–9359.
- (99) (a) Pusz, J.; Woźnicka, E.; Wołowicz, S.; Umbreit, M. H. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2009**, *97*, 987–992. (b) Li, J.; Wang, L.; Bai, H.; Yang, B.; Yang, H. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 88–92.
- (100) (a) Saimoto, H.; Kusano, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1607–1610. (b) Scheidt, K. A.; Chen, H.; Follows, B. C.; Chemler, S. R.; Coffey, D. S.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6436–6437.
- (101) Zhang, G.; Shi, L.; Liu, Q.; Wang, J.; Li, L.; Liu, X. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9705–9711.
- (102) Renneberg, B.; Li, Y.-M.; Laatsch, H.; Fiebig, H.-H. *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 861–872.
- (103) Saotome, C.; Ono, M.; Akita, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 849–853; 文献中ではlipase Amano Pを用いているが、これは現在製造中止となっているため、代替品として用いられる lipase PS Amano SDを用いた。
- (104) Current, S.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 5075–5078.
- (105) Thiem, J.; Holst, M.; Schwentner, J. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 3488–3496.
- (106) (a) Myers, A. G.; Zheng, B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4841–4844. (b) Myers, A. G.; Zheng, B.; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7507.

- (107) Inanaga, J.; Yokoyama, Y.; Hanamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2791–2794.
- (108) (a) Greenspoon, N.; Keinan, E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3723–3731. (b) Haukaas, M. H.; O’Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1771–1774. (c) Zhou, M.; O’Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2283–2286.
- (109) ベンジルアセタール**206**から硫酸と無水酢酸を用いて直接酢酸を付加する手法も試みたが、目的のアセテート**213**を得ることはできなかった。
- (110) Adachi, S.; Watanabe, K.; Iwata, Y.; Kameda, S.; Miyaoka, Y.; Onozuka, M.; Mitsui, R.; Saikawa, Y.; Nakata, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2087–2091.
- (111) 生物活性試験については微生物化学研究会微生物化学研究所に依頼した。最少発育阻止濃度(MIC)の測定は、寒天平板希釈法を用いて、DMSOを薬剤溶媒とした。
- (112) Kahne, D.; Leimkuhler, C.; Lu, W.; Walsh, C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 425–448.
- (113) Batey, R. A.; Yoshina-Ishii, C.; Taylor, S. D.; Santhakumar, V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2669–2672.
- (114) Peterson, S. L.; Stucka, S. M.; Dinsmore, C. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1340–1343.
- (115) Inesi, A.; Mucciante, V.; Rossi, L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1337–1338.
- (116) Butcher, K. J. *Synlett* **1994**, 825–826.
- (117) Weli, A. M.; Ahnfelt, N.-O.; Lindeke, B. *J. Pharm. Pharmacol.* **1982**, *34*, 771–776.
- (118) Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14355–14368.
- (119) Ohta, A.; Inagawa, Y.; Mitsugi, C. *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, *22*, 1643–1646.
- (120) Barbasiewicz, M.; Błocki, K.; Malińska, M.; Pawłowski, R. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 355–358.
- (121) Kim, J. D.; Han, G.; Jeong, L. S.; Park, H.; Zee, O. P.; Jung, Y. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4395–4402.
- (122) Posner, T. B.; Couch, D. A.; Hall, C. D. *J. Chem. Soc., Trans. 2*, **1925**, *127*, 1698–1708.
- (123) Milewska, M. J.; Bytner, T.; Połowski, T. *Synthesis* **1996**, 1485–1488.
- (124) Christophe, H.; Axel, C.; Eric, D.; Pierre, G. *Synthesis* **2000**, 655–660.
- (125) Wyrick, S. D.; Smith, F. T.; Kemp, W. E.; Grippo, A. A. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1798–1806.
- (126) Barr, N.; Bartley, J. P.; Clark, P. W.; Dunstan, P.; Dyke, S. F. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *302*, 117–126.
- (127) Anderson, P. S.; Christy, M. E.; Colton, C. D.; Halczenko, W.; Ponticello, G. S.; Shepard, K. L. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1519–1533.
- (128) Brewster, J. H.; Fusco, A. M. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 501–503.
- (129) Wuonola, M. A.; Smallheer, J. M.; Read, J. M.; Calabrese, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5481–5484.
- (130) Schmitz, V. E.; Heuck, U.; Habisch, D. *J. Prakt. Chem.* **1976**, *318*, 471–478.
- (131) Ruchirawat, S.; Chuankamnerdkarn, M.; Thianpatanagul, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3479–3480.
- (132) Das, S.; Addis, D.; Knöpke, L. R.; Bentrup, U.; Junge, K.; Brückner, A.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9180–9184.
- (133) Delacroix, T.; Bérillon, L.; Cahiez, G.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8108–8110.

- (134) Benati, L.; Leardini, R.; Minozzi, M.; Nanni, D.; Spagnolo, P.; Strazzari, S.; Zanardi, G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3079–3081.
- (135) Maity, A. K.; Roy, S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2935–2941.
- (136) Griffiths, J. P.; Ingold, C. K. *J. Chem. Soc., Trans.* **1925**, *127*, 1698–1708.
- (137) Hendrickson, J. B.; Bergeron, R.; Sternbach, D. D. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2517–2521.
- (138) Deshpande, S. R.; Likhite, A. P.; Rajappa, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10367–10370.
- (139) Schnabel, C.; Sterz, K.; Müller, H.; Rehbein, J.; Wiese, M.; Hiersemann, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 512–522.
- (140) Laatsch, H. *Liebigs. Ann. Chem.* **1980**, 1321–1347.
- (141) Shan, M.; Sharif, E. U.; O’Doherty, G. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9492–9495.



## 謝辞

本研究を行うにあたり、終始御指導、御鞭撻を賜りました慶應義塾大学理工学部 中田雅也教授に深く感謝致します。

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、ならびに慶應義塾大学理工学部 高尾賢一准教授に深く感謝致します。

ラクトナマイシンのサンプルを御提供頂き、生物活性試験にもご協力頂きました微生物化学研究会微生物化学研究所 五十嵐雅之博士に深く感謝致します。

ラクトナマイシンZのサンプルを御提供頂きました Tübingen 大学 Hans-Peter Fiedler 名誉教授に深く感謝致します。

マスマスペクトルの測定にあたり、機材の提供を快諾して頂きました慶應義塾大学理工学部 垣内史敏教授に深く感謝致します。

X 線結晶構造解析を測定して頂きました慶應義塾大学理工学部 吉岡直樹教授に深く感謝致します。

本研究を行うにあたり、些細なことまでご指導くださり、また助言を与えて頂きました慶應義塾大学理工学部 犀川陽子専任講師に深く感謝致します。

本研究の成果は共同実験者である、井出光昭氏、西川知之氏、吉田優子氏、亀田俊輔氏、渡辺香菜氏、岩田佑介氏、宮岡良仁氏、小野塚正雄氏、三井亮氏の絶え間なき努力の賜物であり、ここに深く感謝申し上げます。またディオスコレアライドの共同研究者である、西本千晃氏、中村慈宏氏、ならびにアコニチンの共同研究者である佐藤友治、阿部雅義氏、佐藤亮氏の研究の知見が、本研究に大きな成果をもたらしたことは特筆すべきことであり、心から感謝致します。

本研究を行うにあたり、様々な御助言を頂いた、松浦正憲博士、田中教介博士、金泰亭氏、松田豊氏をはじめとする諸先輩方に深く感謝致します。

研究生活を共に過ごした同期の井上大樹氏、金田桂氏、川口朋賞氏、笹見強志氏、鈴木一弘氏、前田千裕氏、松山拓史氏、家形直和氏に深く感謝致します。

そして慶應義塾大学理工学部・天然物有機化学研究室にて共に過ごした後輩の皆様に深く感謝致します。

最後に、筆者をここまで支えてくれた家族に、心から感謝致します。