

学位論文 博士（工学）

デオキシ糖の新規化学選択的グリコシル化反応の開発と
抗生物質ビネオマイシン類の全合成研究

2016 年度

慶應義塾大学大学院理工学研究科

久住 俊一

目次

目次.....	i
略語表.....	iii
序論.....	1
緒言.....	2
第1章 デオキシ糖鎖を有する抗生物質.....	4
1.1 デオキシ糖鎖を有する抗生物質.....	4
1.2 アングサイクリン系抗生物質.....	5
第2章 ビネオマイシン類.....	9
2.1 単離・構造決定.....	9
2.2 生物活性.....	11
2.3 生合成研究.....	14
2.4 ビネオマイシン B ₂ のアグリコン部分の合成研究例.....	15
2.5 ビネオマイシン A ₁ のアグリコン部分の合成研究例.....	20
2.6 構造活性相関研究.....	25
第3章 デオキシ糖鎖の合成及びアグリコンに対する配糖化.....	30
3.1 デオキシ糖鎖の合成及びアグリコンに対する配糖化における問題点.....	30
3.2 デオキシ糖鎖の合成法及び三級アルコールに対する配糖化.....	31
3.3 デオキシ糖鎖部分を含めたアングサイクリン系抗生物質の全合成例.....	38
第4章 本論文の概要.....	42
本論.....	45
第1章 デオキシ糖の新規化学選択的グリコシル化反応の開発と糖鎖合成への応用.....	46
1.1 リゾチームの加水分解反応に着目した 2,3-不飽和グリコシルドナーのデザイン.....	46
1.2 2,3-不飽和-4-ケトグリコシルドナーのデザイン.....	48
1.3 2,3-不飽和糖と 2,3-不飽和-4-ケト糖の反応性の比較.....	49
1.4 2,3-ジデオキシ糖と 2,3-不飽和-4-ケト糖の反応性の比較.....	50
1.5 新規化学選択的グリコシル化反応を用いたデオキシ三糖鎖の合成.....	52
1.6 結論.....	54
第2章 ビネオマイシン B ₂ の全合成.....	55
2.1 合成上の課題と合成戦略.....	55
2.2 各セグメントの合成.....	58
2.3 ビネオマイシノン B ₂ メチルエステルの合成.....	60

2.4	三級アクロシルロジノシドの構築	63
2.5	化学選択的グリコシル化反応によるアクロシルロジノース部分の合成とアグリコン部分 に対する配糖化	69
2.6	ビネオマイシン B ₂ の全合成	74
2.7	結論	77
第3章	ビネオマイシン A ₁ の全合成研究	79
3.1	合成上の課題と合成戦略	79
3.2	アクアヤマシンの合成戦略 (第1世代)	81
3.3	CD環部に相当するブロモナフタレンの合成	82
3.4	A環部に相当するシクロヘキサノンの合成	84
3.5	付加反応によるA環部とCD環部の連結	85
3.6	RCMによるB環部の構築	90
3.7	アクアヤマシンの合成戦略 (第2世代)	96
3.8	ケトアルデヒドの合成	98
3.9	ピナコールカップリングによるB環部の構築	102
3.10	アクアヤマシンの全合成	103
3.11	結論	106
結論		108
実験の部		111
参考文献		290
謝辞		298

略語表

Ac	acetyl
Acu	aculose
Ar	aryl
AZADO	2-azaadamantane- <i>N</i> -oxyl
AZADOL	2-hydroxy-2-azaadamantane
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
brsm	based on recovered starting material
BSA	bovine serum albumin
Bu	butyl
Bz	benzoyl
C ₆ mim	1-hexyl-3-methylimidazolium
CAN	cerium(IV) ammonium nitrate
CBS	Corey-Bakshi-Shibata catalyst
Cin	cinerulose
ClAc	chloroacetyl
CoA	coenzyme A
Cp	cyclopentadienyl
Cy	cyclohexyl
dba	dibenzylideneacetone
DBDMH	1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene
DCB	dichlorobenzene
DCE	1,2-dichloroethane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
Dig	digitoxose
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DNA	deoxyribonucleic acid
DNP	2,4-dinitrophenyl

DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMBA	1,3-dimethylbarbituric acid
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
D.M.P.	Dess-Martin periodinane
DMSO	dimethylsulfoxide
Dod	dodecyl
dr	diastereomeric ratio
ee	enantiomeric excess
Enz	enzyme
Et	ethyl
fod	6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-dimethyl-3,5-octanedionate
Fuc	fucose
GI ₅₀	growth inhibition of 50%
hν	irradiation with light
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high-resolution mass spectrometry
IBX	2-iodoxybenzoic acid
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration
IgG	immunoglobulin G
IL	ionic liquid
imid.	imidazole
IR	infrared spectroscopy
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide
LA	Lewis acid
LDA	lithium diisopropylamide
LHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
<i>m</i>	<i>meta</i>
MALDI-TOF MS	matrix assisted laser desorption/ionization - time of flight mass spectrometry
Me	methyl
MIC	minimum inhibitory concentration
MOM	methoxymethyl
mp	melting point

Ms	methanesulfonyl
MS	molecular sieves
MTT	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide
<i>n</i>	<i>normal</i>
Nap	2-naphthylmethyl
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
<i>o</i>	<i>ortho</i>
Oliv	olivose
<i>p</i>	<i>para</i>
PD-1	programmed cell death 1
PDC	pyridinium dichromate
Ph	phenyl
PKS	polyketide synthase
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
PMP	<i>p</i> -methoxyphenyl
PNBz	<i>p</i> -nitrobenzoyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Py	pyridine
RCM	ring-closing metathesis
Rho	rhodnose
RNA	ribonucleic acid
<i>s</i>	<i>secondary</i>
SEM	2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl
<i>t</i>	<i>tertiary</i>
TASF	tris(diethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TES	triethylsilyl
Tet	1- <i>H</i> -tetrazolyl

TGI	total growth inhibition
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropyran
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TMS	trimethylsilyl; tetramethylsilane
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
WST	water soluble tetrazolium salts

序論

緒言

今日において、がんは日本人の三大疾病の一つであり、心筋梗塞及び脳卒中を上回る第一の死亡原因となっている。高齢化に伴い、がんの患者数は年々増加しており、国立がん研究センターによると、2016年には年間の新規患者数が初めて100万人を突破し、死亡者数は37万4000人に達すると予測されている^[1]。また、2030年頃まではさらに増加する見通しであり、早急な対策が求められている^[2]。

一方、近年では、がんの新たな治療法や診断法が確立され、大きな治療効果を上げている。特に最近注目されているのが、がん免疫療法である^[3]。この治療法は、ヒトが本来有する免疫を高めることでがん細胞を排除するものであり、従来の外科手術、放射線治療、化学療法に加えて、第四の治療法として期待されている。日本で話題となったのは、2014年に小野薬品工業より発売されたニボルマブ（商品名:オプジーボ[®]）である^[4]。ニボルマブはヒトPD-1に対するヒト型IgG4モノクローナル抗体であり、免疫チェックポイント阻害という全く新しい作用機序の抗がん剤である。当初、悪性黒色腫を適応症として日本、米国、欧州にて発売されたが、その後、2015年には非小細胞肺癌（日本及び米国）、及び腎細胞がん（米国）への適用拡大が承認されるなど、臨床において広く用いられるようになってきている。このように、新たに有望な治療法が見出されてはいるが、適用できるがん種が未だ不明瞭であることや、治療効果に個人差があること、重篤な副作用が見られること、治療費が高額であることといった課題が残されている。

一方で、古くからがんの治療方法として用いられ、現在でも広く実施されているのが化学療法である。化学療法で用いられる抗がん剤は、これまでに数多くの種類が上市されており、その作用機序によって大別すると、抗腫瘍性抗生物質やアルキル化剤、微小管阻害剤、代謝拮抗剤などが挙げられる。このうち、特に活性が強く、最も古くから用いられているものの一つが抗腫瘍性抗生物質である。抗腫瘍性抗生物質とは、微生物が産生する二次代謝物のうち、がんに対して活性を示す物質であり、一般に、がん細胞の細胞膜を破壊したり、DNAやRNAの複製を阻害することで増殖を抑制する（なお、現在では抗生物質の定義が拡大しており、天然の抗生物質をリードとして、半合成的あるいは全合成的に得られた化合物についても含めることが多い）^[5]。また、これらの抗生物質は、適用できるがん種が多く、抗腫瘍活性が高い一方で、副作用が強く、吐き気や骨髄抑制といった症状が高頻度で見られることが問題となっている。さらに、心毒性などの重篤な副作用を有するものもあり、投与量が制限されることもある。

そこで、より活性が高く、副作用の少ない抗腫瘍性抗生物質を開発するため、合成化学的手法による創薬研究がなされてきた（Figure 1）。例えば、竜田らにより開発されたピラルビシン^[6]は、すでに臨床で広く用いられていたドキソルビシン^[7]のアミノ糖部分の水酸基をTHP基により保護することで、心毒性が大きく軽減されている。また、2002年に住友製薬（現 大日本住友製薬）より発売されたアムルビシン（商品名：カルセド[®]）^[8]は、初めて全合成により創製されたアントラサイクリン系抗生物質であり、ドキソルビシンのアミノ糖部分及びアントラキノ骨格と側鎖部分の官能基

が変換されている。これにより、他の発酵または発酵品からの半合成により製造されている同系の薬剤を上回る抗腫瘍活性を示している。このように、抗腫瘍性抗生物質の機能を調整する上で、化学合成を利用した構造変換は重要な手法であると言える。また、抗腫瘍性抗生物質は、天然から単離される量が微量であることも多く、その機能改善や構造活性相関の解明を目的とした研究のために、化学合成による大量かつ安定的な供給が求められている。

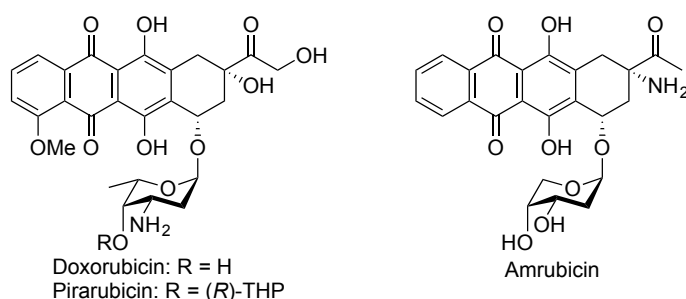


Figure 1 ドキソルビシン、ピラルビシン及びアムルビシンの化学構造

このような背景の中、著者は、抗腫瘍活性を有する抗生物質であるビネオマイシン類に着目した (Figure 2) [9]。ビネオマイシン類をはじめとするアングサイクリン系抗生物質は、顕著な生物活性を有するにも関わらず、臨床で用いられた例は未だない。その主な原因としては、毒性の高さと溶解性の低さが挙げられる [10]。また、これらの誘導化研究においては、デオキシ糖鎖部分の合成及びアグリコン部分への配糖化が大きな障壁となっている。そこで著者は、化学合成により、最も代表的な骨格を有する類縁体の一つであるビネオマイシン類を供給する手法を確立することで、構造活性相関研究や、機能を改善した医薬品候補化合物の創製研究に貢献できると考え、ビネオマイシン類合成のための新規デオキシ糖鎖合成法の開発と本手法を鍵反応として用いた全合成研究を行った。

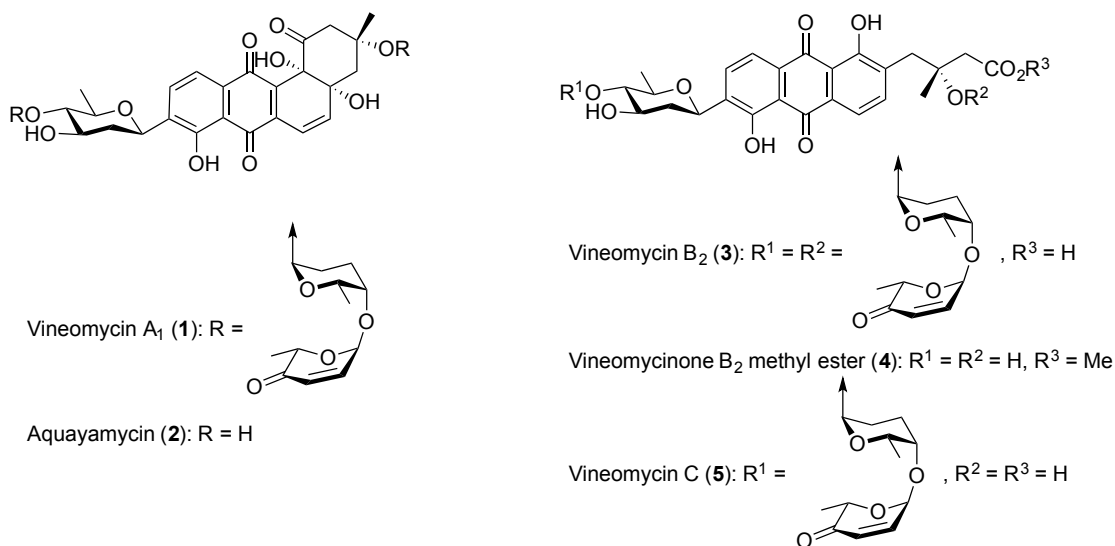


Figure 2 ビネオマイシン類の化学構造

第1章 デオキシ糖鎖を有する抗生物質

1.1 デオキシ糖鎖を有する抗生物質

デオキシ糖が複数連結したデオキシ糖鎖は、抗腫瘍活性や酵素阻害活性などの顕著な生物活性を有するランドマイシン A^[11]、アクラシノマイシン A^[12]、及び PI-080^[13]といった抗生物質の構造中に見られ、その機能発現において重要な役割を果たしていることが明らかにされている (Figure 1.1)。これらの抗生物質において、一般にアグリコン部分は DNA インターカレーターとして作用し、デオキシ糖鎖は主に水溶性の調節及び標的 DNA との特異的な相互作用といった役割を担っている^[14]。また、近年では、これらの抗生物質のデオキシ糖鎖部分のみで顕著な生物活性を示す例が報告されるなど、デオキシ糖鎖そのものの活性にも注目が集められている^[15]。

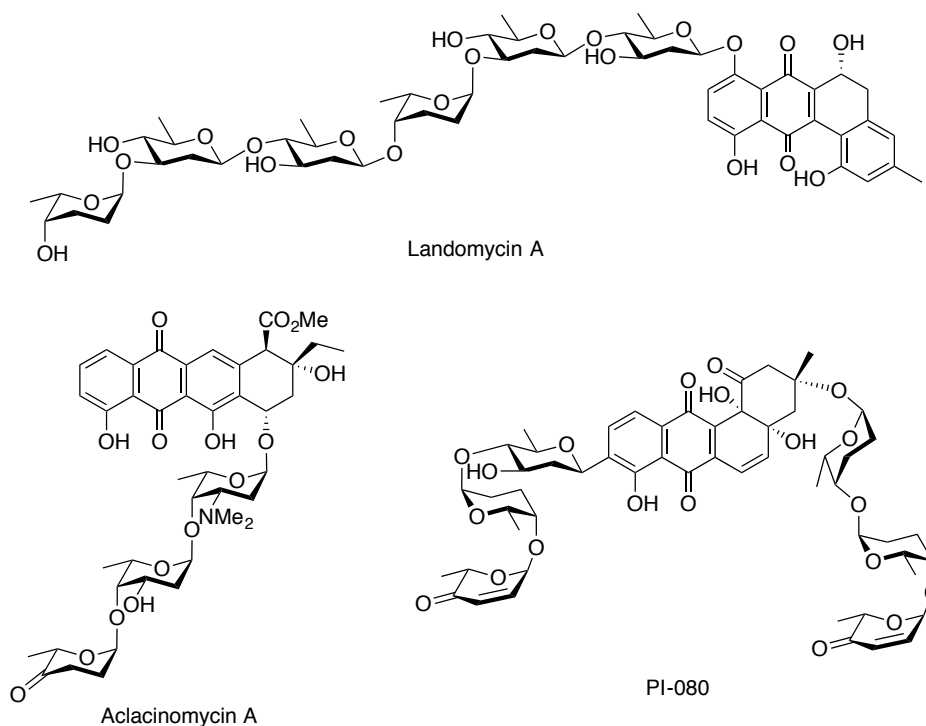


Figure 1.1 デオキシ糖鎖を有する抗生物質

このように、デオキシ糖鎖を有する抗生物質は、生物学的にも、構造的にも非常に興味深い化合物群であるが、天然から得られる量が限られていることが多く、それらの活性評価や構造活性相関研究には、合成的な供給が求められている。

1.2 アングサイクリン系抗生物質

デオキシ糖鎖を有する抗生物質の中で、重要な化合物群を形成しているものとしてアングサイクリン系抗生物質が挙げられる^[10]。これらは、抗菌活性、抗腫瘍活性、抗ウイルス活性、酵素阻害活性、及び血小板凝集阻害活性といった幅広い生物活性を有している。構造的には、酸素官能基の置換形式、C-グリコシドの有無、及び糖鎖の種類と結合位置によって、様々なバリエーションが存在し、今日までに200種類を超える類縁体が見出されている。Rohrらは、生合成経路に基づいたアングサイクリン系抗生物質の分類を提唱しており、骨格転位の有無、C-グリコシドの有無、及び縮環部の酸素官能基の有無により、以下のように分類している (Figure 1.2)^[10]。

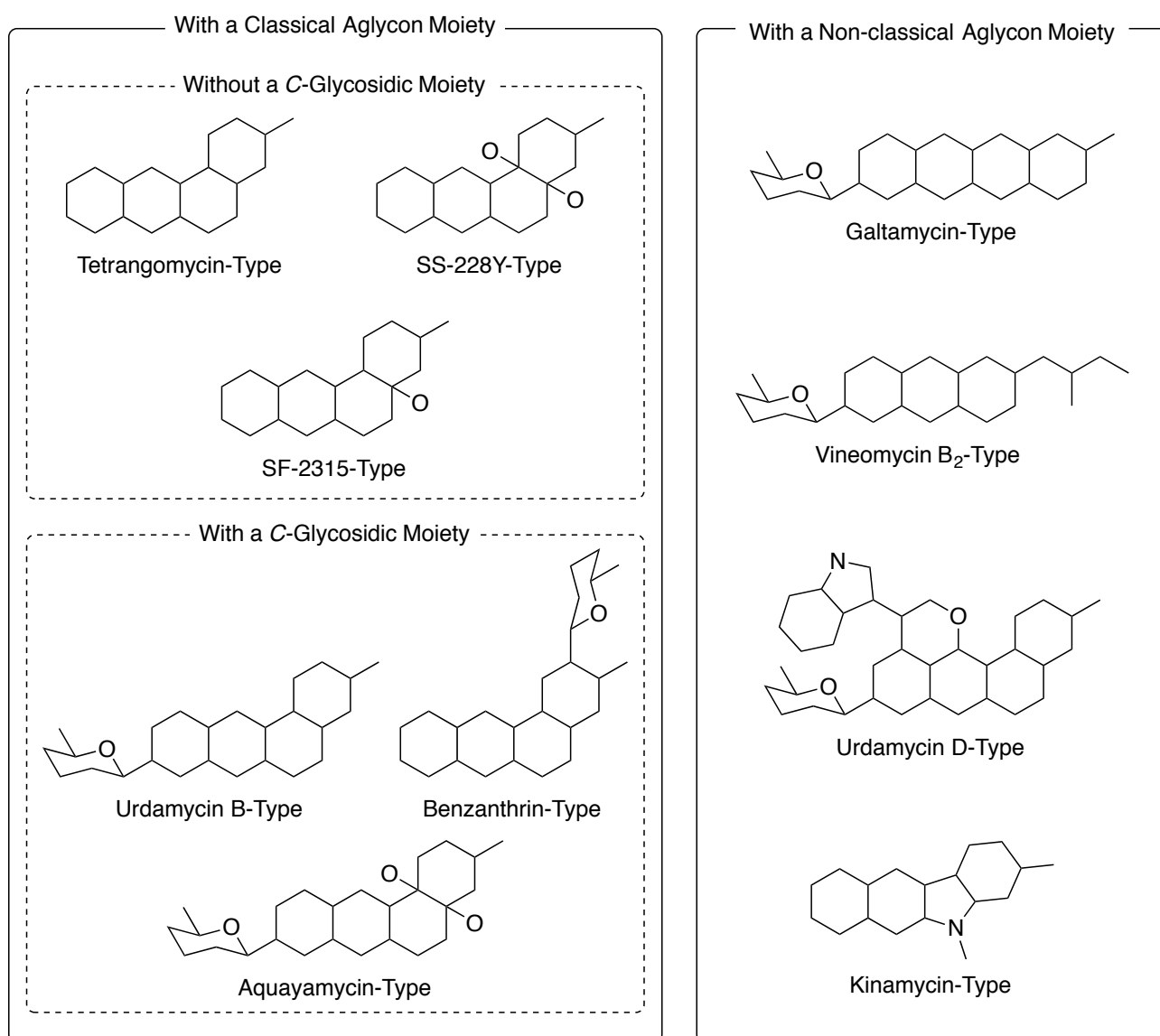


Figure 1.2 Rohrらによるアングサイクリン系抗生物質の分類

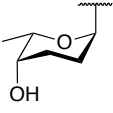
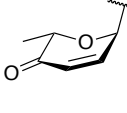
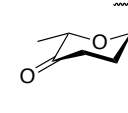


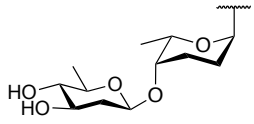
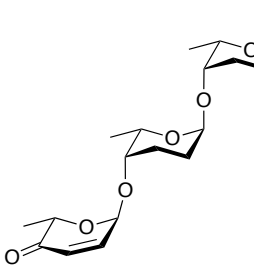
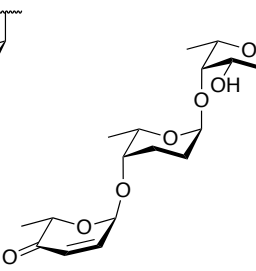
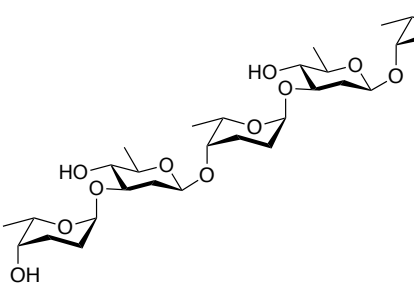
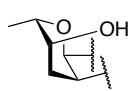

アングサイクリン系抗生物質の中で最も多くの種類が見出されているのが「古典的アグリコン」を有する化合物群であり、テトランゴマイシン型、SS-228Y 型、SF-2315 型、ウルダマイシン B 型、ベンズアンスリン型、及びアクアヤママイシン型に分類される。これらは、特徴的な曲がった四環性骨格（ベンズ[a]アントラセン骨格）を有し、その構造は「アングサイクリン」の命名の由来となっている（ラテン語で *angus* は「曲がった」を意味する）。一方、ベンズ[a]アントラセン骨格が骨格転位を起こすことにより生合成された骨格は「非古典的アグリコン」と呼ばれ、ギャルタマイシン型、ビネオマイシン B₂ 型、ウルダマイシン D 型、及びキナマイシン型に分類される。

このように、アングサイクリン系抗生物質は、生物学的及び構造的に非常に興味深い化合物群であり、これまでに数多くの合成化学者により、その合成研究がなされてきた^[10,16]。しかし、アグリコン部分の合成については比較的多数報告されているのに対し、デオキシ糖鎖部分までを含めた全合成の報告例は極めて少ない。特に、ビネオマイシン類をはじめとする、三級アルコールに対してデオキシ糖鎖が連結した化合物の全合成は未だに達成されていない。この詳細については、第 3 章にて述べる。また、縮環部に三級 *cis*-ジオールを有するアクアヤママイシン型骨格の構築は非常に困難な課題であり、これまでに報告された全合成は 2 例のみである。本研究ではこれらの課題に焦点を当て、ビネオマイシン類に着目した。以下に、ビネオマイシン類の類縁体について述べる。

ビネオマイシン A₁ はアクアヤママイシン型に属し、ベンズ[a]アントラセン骨格の 9 位に C-グリコシドを有し、AB 環の縮環部（4a 位及び 12b 位）にジオールを有する（Table 1.1）。アクアヤママイシン型の骨格を有するものは特に多くの種類が見出されており、この 50 年間で 30 種類以上の類縁体が単離されている。これらは、アグリコン部分に相当するアクアヤママイシンに対して種々のデオキシ糖鎖が O-グリコシド結合を介して連結した構造を有しており、ビネオマイシン A₁ に加えて、PI 類^[13]、サクアヤママイシン類^[17]、及びウルダマイシン類^[18]などが挙げられる。

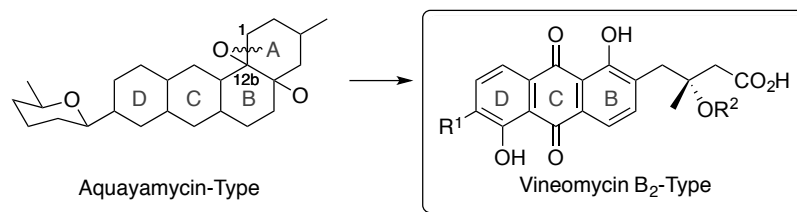
Table 1.1 アクアマイシン型アングサイクリン系抗生物質の例

Compounds	Sugars			
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
Aquayamycin	H	H	H	H
Vineomycin A ₁	S₄	H	H	S₄
PI-080	S₇	H	H	S₄
PI-083	S₄	H	S₁₀	S₁₀
PI-085	S₇	H	S₁₁	S₁₁
PI-087	S₇	H	H	S₂
Saquayamycin A	S₄	H	H	S₂
Saquayamycin B	S₄	H	S₁₁	S₁₁
Saquayamycin C	S₅	H	H	S₃
Saquayamycin D	S₅	H	S₁₁	S₁₁
Saquayamycin Z	S₈	H	H	S₉
Urdamycin A	H	S₁	S₆	H
Urdamycin G	H	S₁	S₁	H

			
S₁: L-Rho	S₂: L-Acu	S₃: L-CinA	
			
S₄: L-Acu-L-Rho	S₅: L-CinA-L-Rho		
			
S₆: D-Oliv-L-Rho			
			
S₇: L-Acu-L-Rho-L-Rho	S₈: L-Acu-L-Rho-2-deoxy-L-Fuc	S₉: L-Rho-D-Oliv-L-Rho-D-Oliv-L-Rho	S₁₀: 4-Dihydro-L-CinB
			
			S₁₁: L-CinB

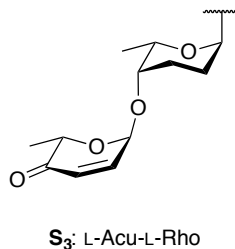
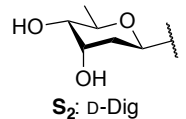
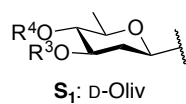
骨格転位により三環性骨格となったものはビネオマイシン **B₂** 型と呼ばれる。これらは、生合成経路の過程で、アクアマイシンの C1-C12b 結合が開裂し、B 環部が芳香族化した構造を有している。アントラキノンに連結した C-グリコシドの種類や、側鎖部分の三級アルコールやオリボース部分に連結したデオキシ糖鎖の種類により、数種類の類縁体が見出されており、ビネオマイシン **B₂**、ビネオマイシン C、及びフリダマイシン類^[19]が挙げられる (Table 1.2)。

Table 1.2 ビネオマイシン B₂型アングサイクリン系抗生物質の例



Compounds	Sugars ^a			
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
Vineomycin B ₂	S₁	S₃	H	S₃
Vineomycin C	S₁	H	H	S₃
Fridamycin A	S₁	H	H	H
Fridamycin B	S₂	H	---	---
Fridamycin D	S₁	H	S₄	S₄
Fridamycin E	H	H	---	---

^a R³ and R⁴ are located at the C-glycosidic moiety **S₁**.



第2章 ビネオマイシン類

2.1 単離・構造決定

ビネオマイシン類は、1977年に大村らによって放線菌 *Streptomyces matensis* の亜種 *vineus* (OS-4742) より単離されたアングサイクリン系抗生物質である (Figure 2.1) [9]。同じ培養液から抽出された類縁体としてビネオマイシン A₁ (1)、A₂、B₁、及び B₂ (3) がある。また、後に 1981年に武田薬品工業の太田らによって放線菌 *Streptomyces albogriseolus* の亜種 No. 1894 より単離された P-1894B は、1 と同一化合物であることが判明した [20]。さらに、2000年には、Alvi らによってビネオマイシン C (5) が放線菌 *Streptomyces* の亜種 No. AM1699 より単離されている [21]。

1 の相対立体配置は、1981年に X 線結晶構造解析により決定された [22a]。さらに、1 の絶対立体配置は、1982年に 1 を酸性条件下にて加水分解することで得られたデオキシ糖部分 (L-アクロース及び L-ロジノース) の絶対立体配置より決定された [22b,c]。また、3 は、1981年に 1 との比較によりその構造が決定された [23]。ビネオマイシン A₂ 及び B₁ は、未だ構造決定がなされていない。さらに、5 は、3 及びサクアヤママイシン A [17] との比較により、その絶対立体配置が決定されている。

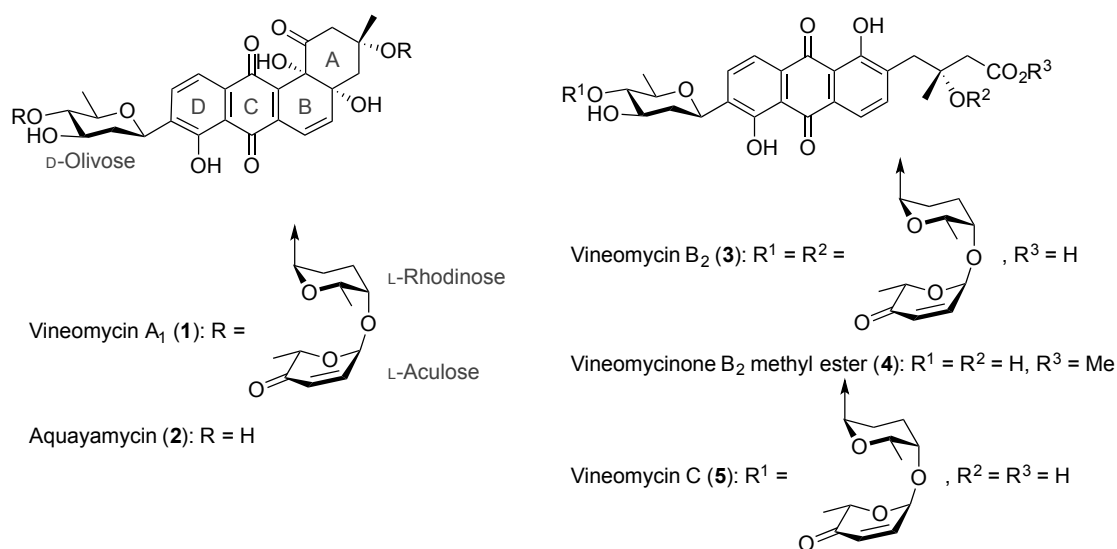


Figure 2.1 ビネオマイシン類の化学構造

1 及び 3 に共通する構造的特徴として、1) 母核のアントラキノン骨格に D-オリボースがアリアル C-グリコシド結合を介して直接配糖化していること、及び 2) 2つの高度にデオキシ化された糖鎖部分 (アクロシルロジノース部分) が O-グリコシド結合を介して配糖化されており、そのうちのひとつが三級水酸基に結合していることの2点が挙げられる。また、1 については、ABCD 環からなる曲がった四環性の母核 (ベンズ[a]アントラセン骨格) を有し、さらに、AB 環の縮環部には *cis*-ジオール

が存在し、AB環部は非芳香族化している。

また、**1**のアグリコン部分に相当するアクアヤマイシン (**2**) は、**1** よりも早く、1967年に梅澤らによって放線菌 *Streptomyces misawanensis* の亜種 MA944-A5 より単離され^[24]、1970年に構造決定された^[25]。また、1981年には大村らにより、**1**の酸性加メタノール分解により得られるアグリコン部分が**2**に相当することが報告された^[20b]。なお、梅澤らは、**2**の四環性骨格が酸や塩基、光による処理によって骨格転位を起こすことを報告している (Figure 2.2)^[25]。すなわち、**2**を塩酸/メタノールで処理すると、1位のカルボニル基に対するメタノールの付加と、続く4a位での脱水を伴う開環により、**3**のアグリコン部分に相当するビネオマイシノン B₂メチルエステル (**4**) を与える。また、**2**を水酸化バリウム水溶液で処理すると、4a-12b位でのレトロアルドール反応と、続く6員環の再形成が起こり、ギャルタマイシノンが生成する。さらに、**2**に対して40 Wの光を2日間照射すると、2回の6π電子系同旋的電子環状反応と脱水により、直線型の四環性骨格**6**を与える。このように、アクアヤマイシン骨格は種々の条件に対して不安定であり、その合成においては温和な条件の選択が求められる。

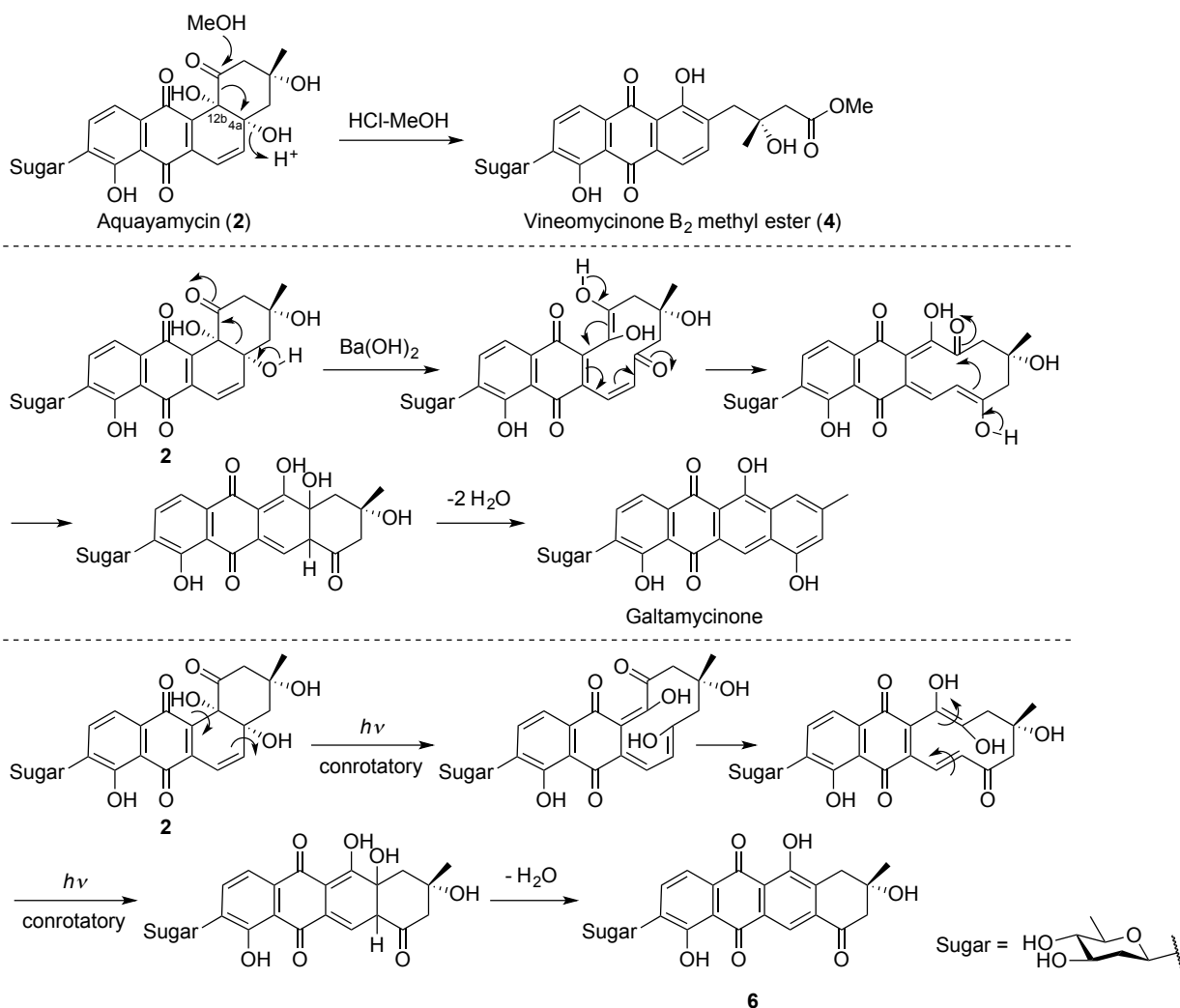


Figure 2.2 アクアヤマイシン骨格の酸、塩基、及び光による分解機構

2.2 生物活性

ビネオマイシン類は主にグラム陽性菌に対して抗菌活性を示し、特にビネオマイシン A₁ (**1**) の活性が高いことが報告されている (Table 2.1) ^[9]。また、**1** は、抗腫瘍活性を有することが報告されており、肉腫 Sarcoma-180 を移植したマウスへの腹腔内投与により、顕著な腫瘍サイズの減少が認められている (Table 2.2) ^[9]。なお、抗腫瘍活性試験の結果より、ビネオマイシン類のマウスに対する急性毒性 (LD₅₀, ip) は 100~150 mg/kg であると推定されている。

Table 2.1 ビネオマイシン類の抗菌活性

Test organism	MIC (μg/mL)*			
	A ₁	A ₂	B ₁	B ₂
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	0.78	12.5	1.56	1.56
<i>S. aureus</i> FS-1227 (Penicillin resistant)	0.39	3.12	6.25	3.12
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	3.12	12.5	6.25	12.5
<i>B. cereus</i> T	12.5	50	6.25	25
<i>Sarcina lutea</i> PCI 1001	0.78	12.5	12.5	50
<i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC 607	> 100	100	> 100	> 100
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	> 100	> 100	> 100	> 100
<i>Salmonella typhimurium</i>	> 100	> 100	> 100	> 100
<i>Shigella sonnei</i> E-33	> 100	> 100	> 100	> 100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> P-3	> 100	> 100	> 100	> 100
<i>Candida albicans</i>	> 100		> 100	> 100
<i>Saccharomyces sake</i>	> 100		> 100	> 100
<i>Piricularia oryzae</i>	12.5		100	> 100
<i>Aspergillus niger</i>	> 100		> 100	> 100
<i>Microsporium gypseum</i>	25		> 100	> 100
<i>Trichophyton interdigitale</i>	100		> 100	> 100
<i>T. mentagrophytes</i>	100		> 100	> 100

* Agar dilution method using nutrient agar for bacteria (37 °C, 24 h) and glucose-potato agar for fungi (27 °C, 72 h).

Table 2.2 ビネオマイシン類の抗腫瘍活性

Tumor : Sarcoma-180 solid (ddy mouse)
 Treatment : Suspension of an antibiotic in 0.3% carboxymethyl cellulose was administered intraperitoneally.
 Single shot : 1 day after transplantation of tumor
 Multiple shot : 1, 2, 4, 5 and 6 day
 Judgement : A tumor size ($ab^2/2$) at 7th day after transplantation of tumor was compared with that of control: a, length; b, width.

Antibiotic	Dose (mg/kg)	Tumor size (T/C*)	Number of death	Body weight change (g)
Vineomycin A ₁	50	0.13	0/7	-3.0
	100	0.31	3/7	-0.6
	4.4 × 5	0.72	0/7	-0.7
	6.7 × 5	0.38	0/7	-2.0
Vineomycin B**	50	0.32	0/7	-0.3
	100	0.22	3/7	-0.8
	11.1 × 5	0.37	0/7	-2.0
	16.7 × 5	0.40	0/7	-2.1
Adriamycin	7.0	0.34	0/7	-1.9
	2.3 × 5	0.68	0/7	-2.4

* Treated/Control

** Fraction B (mixture of vineomycins B₁ and B₂) was used.

また、**1** に関しては、プロリルヒドロキシラーゼに対する阻害活性が報告されている^[20a]。プロリルヒドロキシラーゼは複合型のオキシゲナーゼであり、コラーゲン前駆体ペプチド中の特定のプロリン残基をヒドロキシル化し、4-ヒドロキシプロリンに変換する酵素である。この酵素の活性化はコラーゲンの生合成を増進し、種々の線維症疾患を引き起こすことが知られている。そのため、この酵素の阻害剤は、線維症疾患の治療薬として期待されている。実際、酵素活性阻害試験の結果、**1** はプロリルヒドロキシラーゼの活性を濃度依存的に阻害することが明らかとなった。また、プロリルヒドロキシラーゼのコファクターである鉄イオンやアスコルビン酸を過剰量添加すると、**1** による酵素阻害活性の減少が認められた。以上のことから、**1** は、鉄イオンのキレートやアスコルビン酸の抗酸化作用を介してではなく、プロリルヒドロキシラーゼを直接的に阻害することが示唆された。

さらに、*in vivo* におけるプロリルヒドロキシラーゼの阻害活性も確認されている。17β-エストラジオールの投与により子宮におけるプロリルヒドロキシラーゼの活性が亢進したラットや肝線維症ラットに対して **1** を投与すると、顕著な酵素阻害活性やコラーゲタンパク選択的な増加抑制作用が認められている^[26,27]。

アクアヤママイシン (**2**) についても顕著な抗菌及び抗腫瘍活性を示すことが報告されている。抗菌

活性に関しては、*mycobacterium* 属を除くグラム陽性菌に対して活性を示す (Table 2.3) [24]。また、抗腫瘍活性に関しては、Ehrlich 腹水腫を移植したマウス (12.5 $\mu\text{g/day}$ 以上 \times 10 日間投与で生存期間の延長) と吉田肉腫 (100, 10, 1 $\mu\text{g/mL}$ 投与時にそれぞれ 85.2, 85.2, 51.9%の増殖阻害) に対して効果を示すことが明らかにされている。マウスに対する静脈注射における急性毒性 (LD_{50} , ip) は 12.5 ~ 25 mg/kg 投与時に観察され、昏睡状態となった後、翌日に死亡した [24]。

また、**2** は、ノルエピネフリン等の神経伝達物質の生合成に関連する酵素である、チロシンヒドロキシラーゼやドーパミン β -ヒドロキシラーゼの活性を強力に阻害することが報告されている [28,29]。

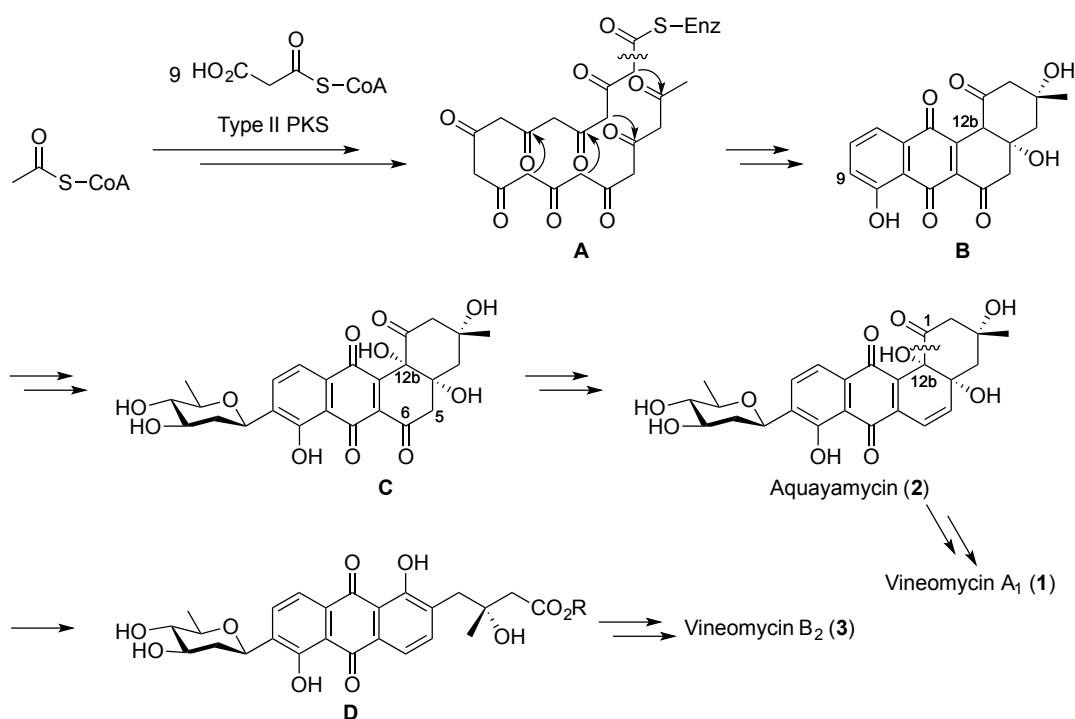
Table 2.3 アクアヤマイシンの抗菌活性

Test organism	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Sarcina lutea</i> PCI 1001	3.12
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209-P	12.5
<i>S. aureus</i> TERAJIMA	6.25
<i>S. aureus</i> 193	12.5
<i>S. aureus</i> 52-34	12.5
<i>S. aureus</i> actinomycin resistant	12.5
<i>Bacillus subtilis</i> NRRL B-558	25.0
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	25.0
<i>Bacillus anthracis</i>	12.5
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	50
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	100
<i>Shigella flexneri</i> 1 a, Ew 8	50
<i>Salmonella enteritidis</i>	50
<i>Mycobacterium</i> 607	100
<i>Candida albicans</i> 3147	100
<i>Micrococcus flavus</i> M-16	6.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A 3	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	25

2.3 生合成研究

ビネオマイシン類の生合成については、池川・大村ら及び Rohr らにより、以下のように提唱されている^[30,31]。まず、タイプ II ポリケチド合成酵素 (PKS) により、スターターとなるアセチル CoA が 9 個のマロニル CoA をエクステンダーユニットとして伸長されることによりデカケチド鎖 **A** となり、これが環化芳香化することによりベンズ[*a*]アントラセン骨格 **B** が形成される。さらに、**B** の 12b 位が酸化された後、*C*-グリコシルトランスフェラーゼによって 9 位が *C*-グリコシル化され、*C*-グリコシド **C** が構築される。続いて、6 位の還元、及び 5,6 位の脱水により、アクアヤマイシン (**2**) の骨格が形成された後、*O*-グリコシル化によりデオキシ糖鎖が配糖化されることで、ビネオマイシン A₁ (**1**) などの種々のアクアヤマイシン型の類縁体が合成されると考えられている。

また、ビネオマイシン B₂ (**3**) については、**2** の C1-C12b 結合が開裂することによってそのアグリコン部分の骨格 **D** が形成されると考えられており^[30]、このことから、Rohr らは、**3** を非古典的なアグリコンを有するアングサイクリン系抗生物質として分類している (Scheme 2.1)^[10a]。

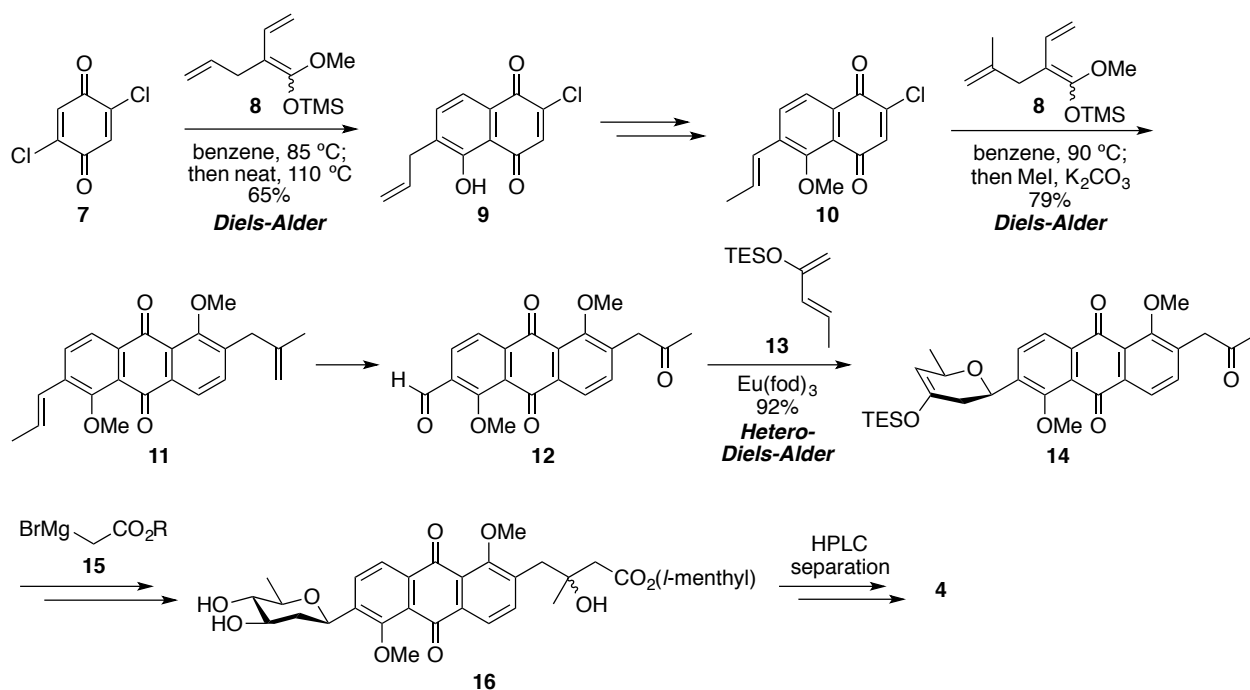


Scheme 2.1 ビネオマイシン類の生合成経路

2.4 ビネオマイシン B₂ のアグリコン部分の合成研究例

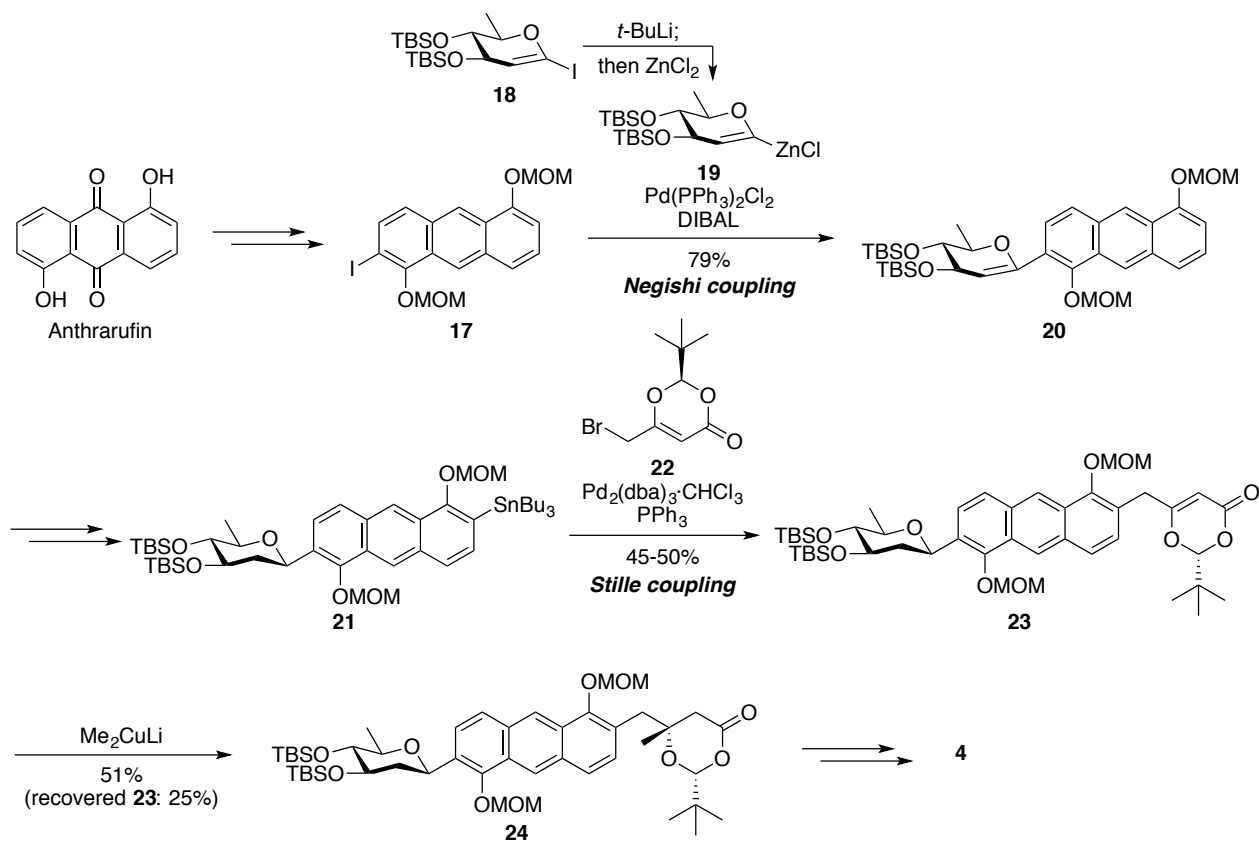
ビネオマイシン B₂ (**3**) は、未だにその全合成が達成されていない。一方、ビネオマイシン B₂ (**3**) の酸性加メタノール分解生成物であり、アグリコン部分に相当するビネオマイシノン B₂ メチルエステル (**4**) は、これまでに 6 例の全合成が報告されている。以下にその概略を示す。

Danishefsky らは、1985 年に Diels-Alder 反応を鍵反応とした **4** 及びそのエピマーの初の全合成を報告している (Scheme 2.2) [32]。ジクロロベンゾキノン **7** に対し、2 回の Diels-Alder 反応を行うことで、アントラキノン骨格 **11** を構築した後、オレフィンの酸化開裂によりケトアルデヒド **12** へと誘導している。**12** とジエン **13** とのヘテロ Diels-Alder 反応は、ルイス酸として Eu(fod)₃ を用いた条件にて *endo* 型で進行し、β-C-グリコシド **14** を与えた。さらに、**14** のケトンに対し Grignard 反応剤 **15** を付加させることで側鎖部分を導入し、得られたジアステレオマー混合物を *l*-メンチルエステル **16** へと誘導することで、HPLC により分離し、**4** 及びそのエピマーの全合成を達成している。



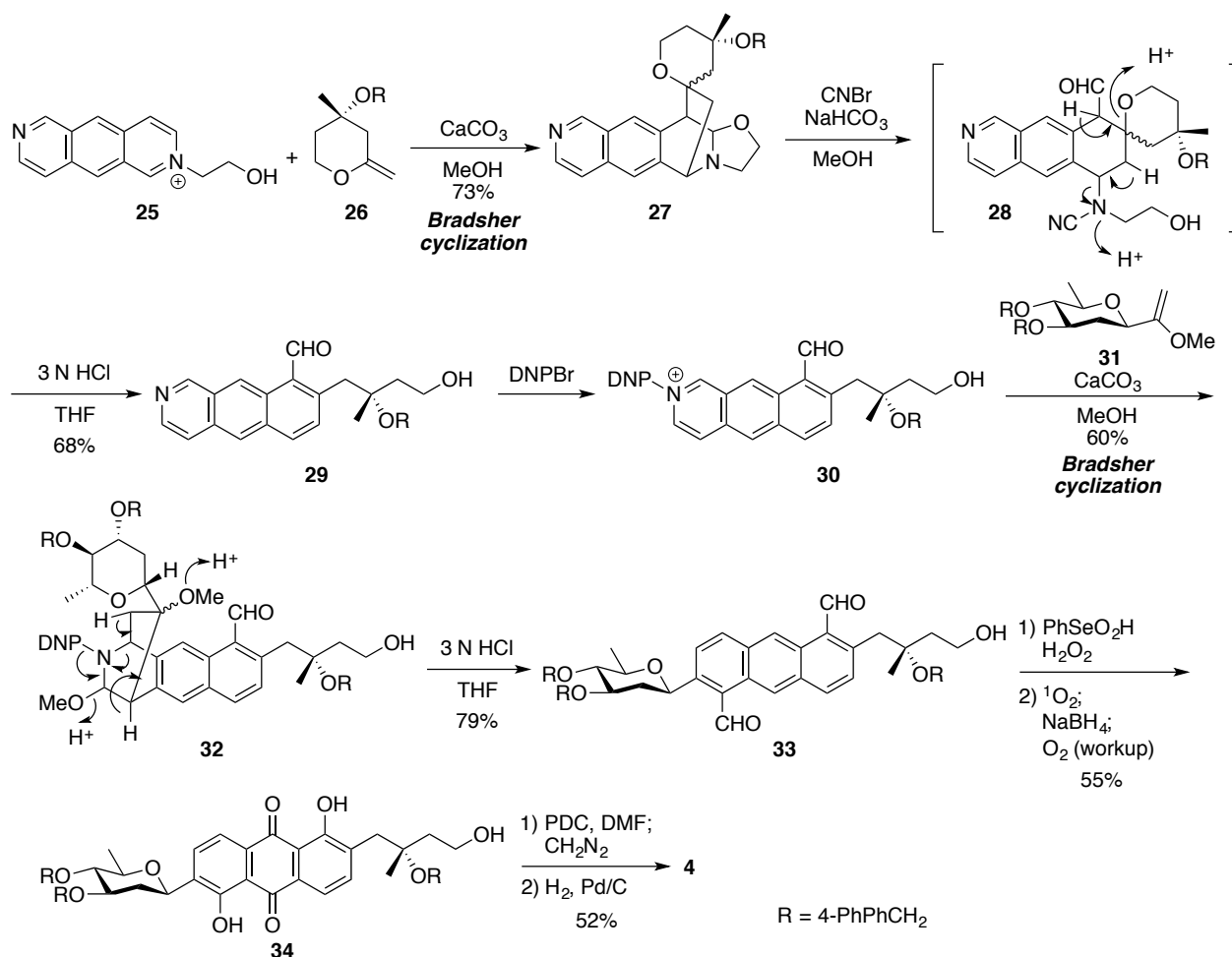
Scheme 2.2 Danishefsky らによる **4** の合成

Tius らは、1991 年にカップリング反応を利用した **4** の全合成を報告している (Scheme 2.3) [33]。まず、アントラルフィン (1,5-ジヒドロキシアントラキノン) から誘導したアリールヨード **17** とヨードグリカール **18** から調製した有機亜鉛試薬 **19** との根岸カップリングにより、C-グリコシド **20** を得ている。その後、アリールスズ **21** へと誘導した後、光学活性な **22** との Stille カップリングにより、側鎖部分を導入している。さらに、得られた **23** の環状アセタール部分の不斉を利用することで、1,4-付加反応によりメチル基を立体選択的に導入し、**4** の全合成を達成している。



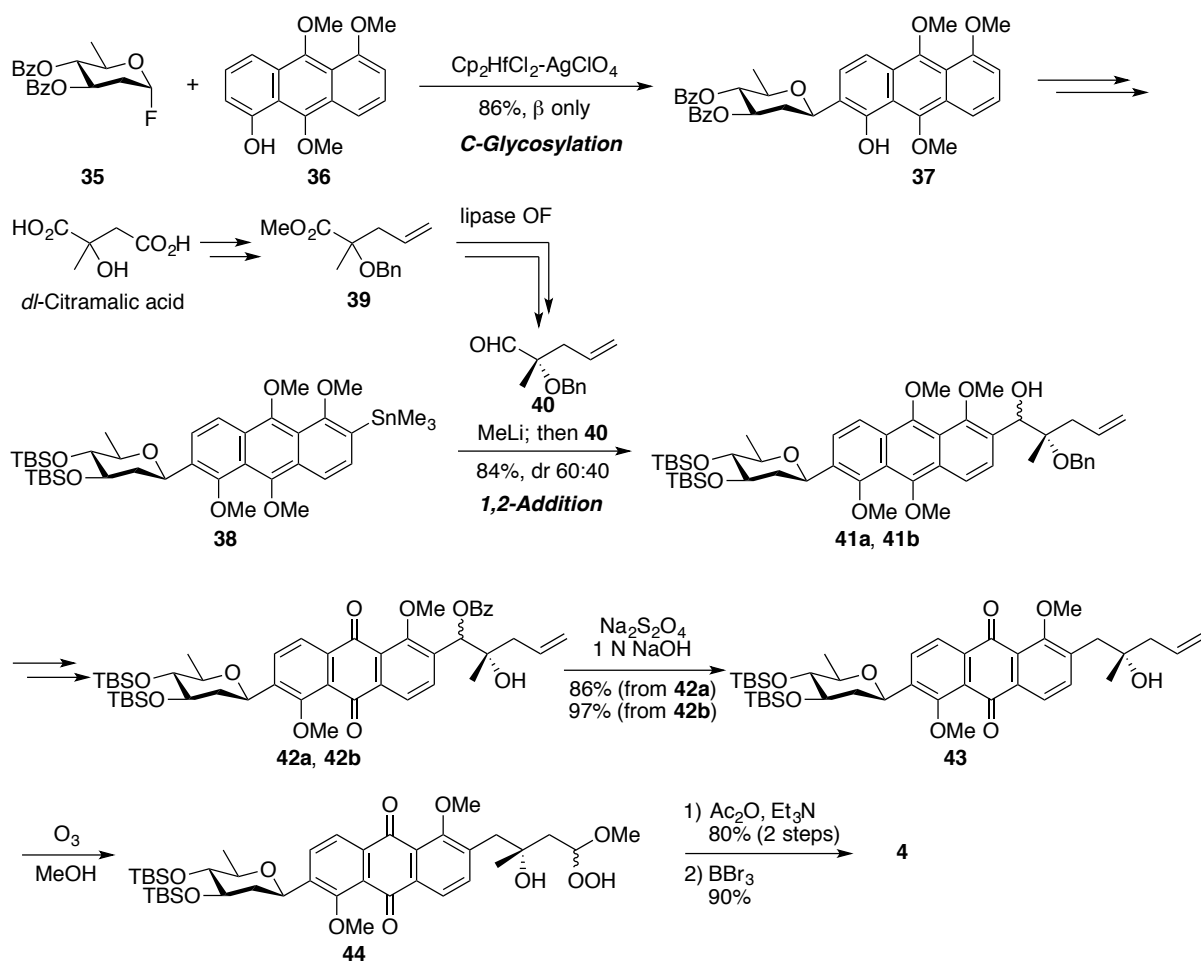
Scheme 2.3 Tius らによる 4 の合成

Mioskowski らは、1991 年に Bradsher 環化反応（ヘテロ Diels-Alder 反応）を活用した 4 の全合成を報告している (Scheme 2.4) ^[34]。まず、イソキノリニウム塩 25 とジエノフィル 26 に対してメタノール中で CaCO_3 を作用させると Bradsher 環化反応が進行し、環化体 27 が得られた。続いて、27 のアミナル部位を von Braun 条件 (CNBr , NaHCO_3) にて開裂した後、酸性条件下で加水分解及び芳香族化することで、29 へと導いている。次に、29 のイソキノリン部位をジニトロフェニル化することでイソキノリニウム塩 30 とした後、ジエノフィル 31 との Bradsher 環化反応と続く酸性条件下での加水分解及び芳香族化により C-グリコシド 33 を得ている。この際、30 と 31 の Bradsher 環化反応は *endo* 型で進行し、 β -C-グリコシド 33 を与えた。さらに、33 を改良型の Dakin 酸化条件に附すことでアントロールへと変換した後、一重項酸素の中央のベンゼン環への環化付加と還元及び空気酸化により、アントラキノン 34 へと誘導している。最後に、側鎖の水酸基を酸化し、4-フェニルベンジル基を脱保護することで、4 の全合成を達成している。



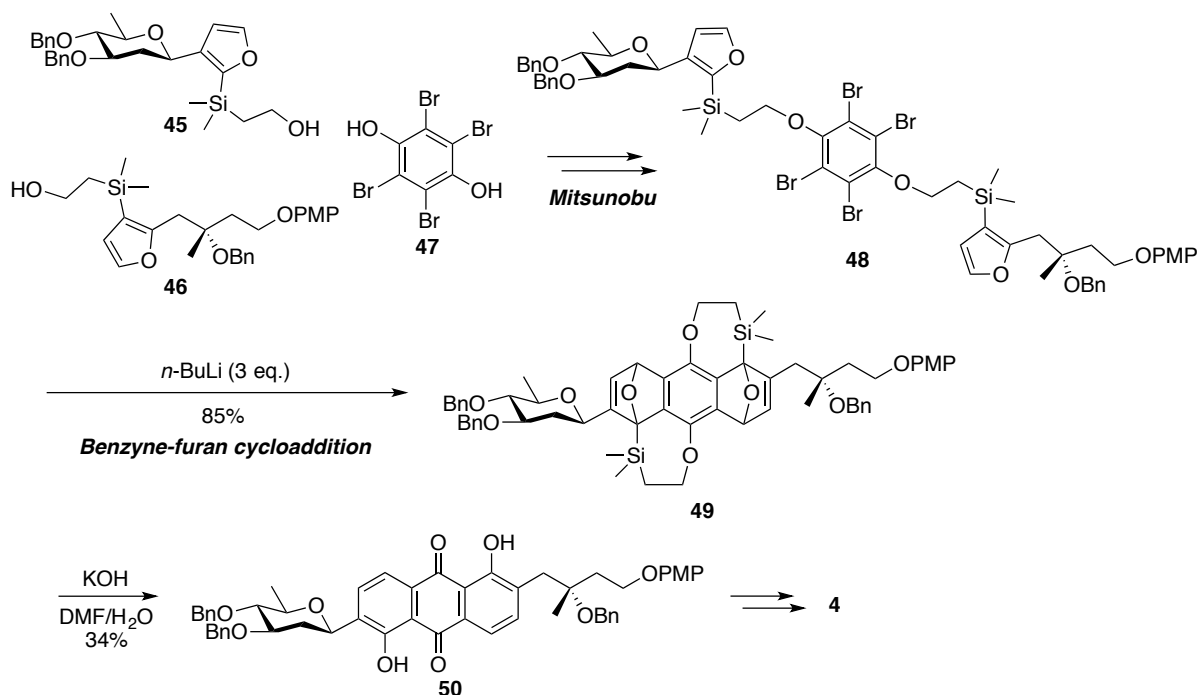
Scheme 2.4 Mioskowski らによる 4 の合成

鈴木らは、1991年にフッ化糖を用いた C-グリコシル化反応、及び *dl*-シトラマル酸誘導体の酵素による光学分割を利用した 4 の全合成を報告している (Scheme 2.5) [35]。フッ化糖 35 とアントロール 36 との C-グリコシル化反応は、Cp₂HfCl₂ と AgClO₄ の複合酸塩を活性化剤とする条件下でβ-選択的に進行し、C-グリコシド 37 を高収率で与えた。次に、アールスズ 38 へと誘導した後、*dl*-シトラマル酸誘導体 39 の酵素による光学分割を利用して調製した光学活性なアルデヒド 40 に対して 1,2-付加させることで、側鎖部分を導入し、2 種のジアステレオマー 41a 及び 41b を得ている。続いて、それぞれをアントラキノン 42a 及び 42b へと誘導した後、アルカリ性条件下でヒドロサルファイトナトリウムを作用させると、還元的なベンゾアートの脱離が進行し、43 が得られた。最後に、側鎖のオレフィンをメタノール中でオゾン分解し、生じたヒドロペルオキシド 44 を無水酢酸とトリエチルアミンにより処理することで 4 へと導いている。



Scheme 2.5 鈴木らによる 4 の合成

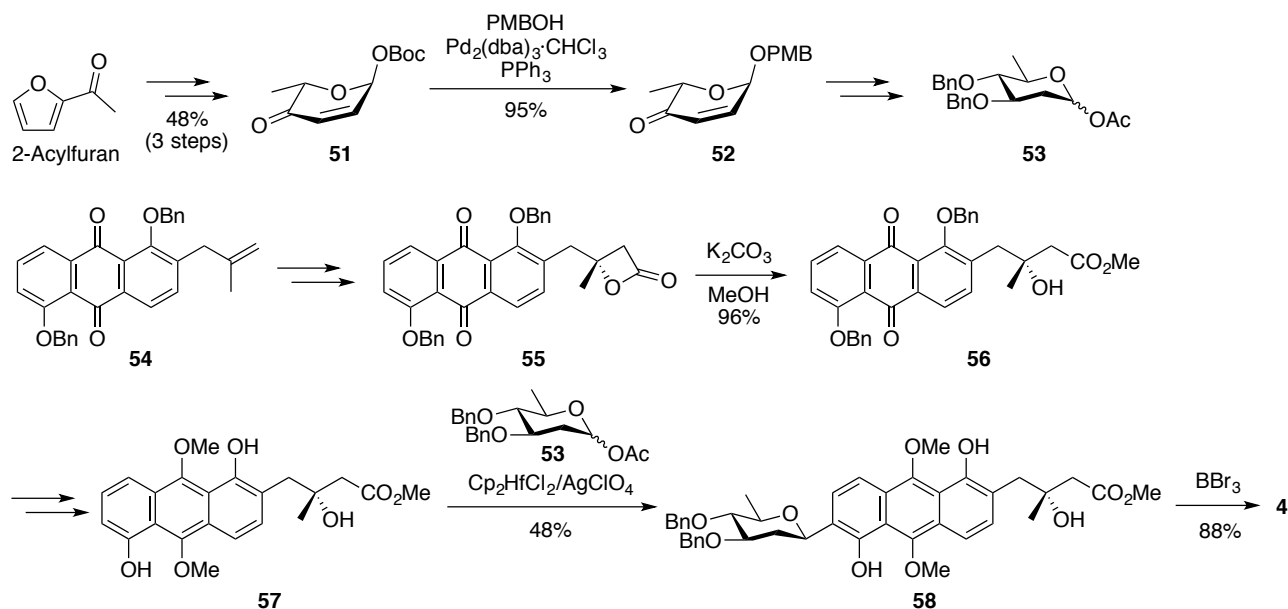
Martin らは、2006 年にベンザインとフランの分子内環化付加反応を利用した 4 の全合成を報告している (Scheme 2.6) ^[36]。45 及び 46 とテトラブロモヒドロキノン 47 との光延反応により、シリコンテザーを有する 48 を合成している。続いて、48 に対して 3 当量の *n*-BuLi を作用させると、連続的なベンザイン-フラン環化反応が分子内で進行し、環化体 49 が高収率で得られた。続いて、含水 DMF 中、49 を KOH で処理すると、橋頭位の炭素-ケイ素結合の開裂が起こり、アントラキノン 50 が得られた。最後に、50 の側鎖部分の酸化度の調整と脱保護を行うことで、4 の全合成を達成している。



Scheme 2.6 Martin らによる **4** の合成

O'Doherty らは、2013 年に 2-アセチルフランと既知のアントラキノン誘導体を出発原料とする短工程での全合成を報告している (Scheme 2.7) ^[37]。独自に開発した Pd 触媒による辻-Trost 型のグリコシル化反応を鍵反応とし、2-アセチルフランよりオリボシルアセタート **53** を合成している。一方、アグリコン部分については、Sharpless 不斉ジヒドロキシル化を利用して不斉点を導入した既知のβ-ラクトン **55** を開環することで光学活性なメチルエステル **56** を得ている。その後、アントロール **57** へと導いた後、鈴木らの条件 ($\text{Cp}_2\text{HfCl}_2/\text{AgClO}_4$) で C-グリコシル化することで C-グリコシド **58** をβ選択的に得た。最後に、 BBr_3 により全ての保護基を除去することで、**4** の全合成を達成している。

以上のように、いずれの合成も独自に開発された反応を有効に活用した効率的な合成であるが、デオキシ糖鎖部分の導入には至っておらず、デオキシ糖鎖部分を含めたビネオマイシン **B₂** (**3**) の全合成は残された課題である。



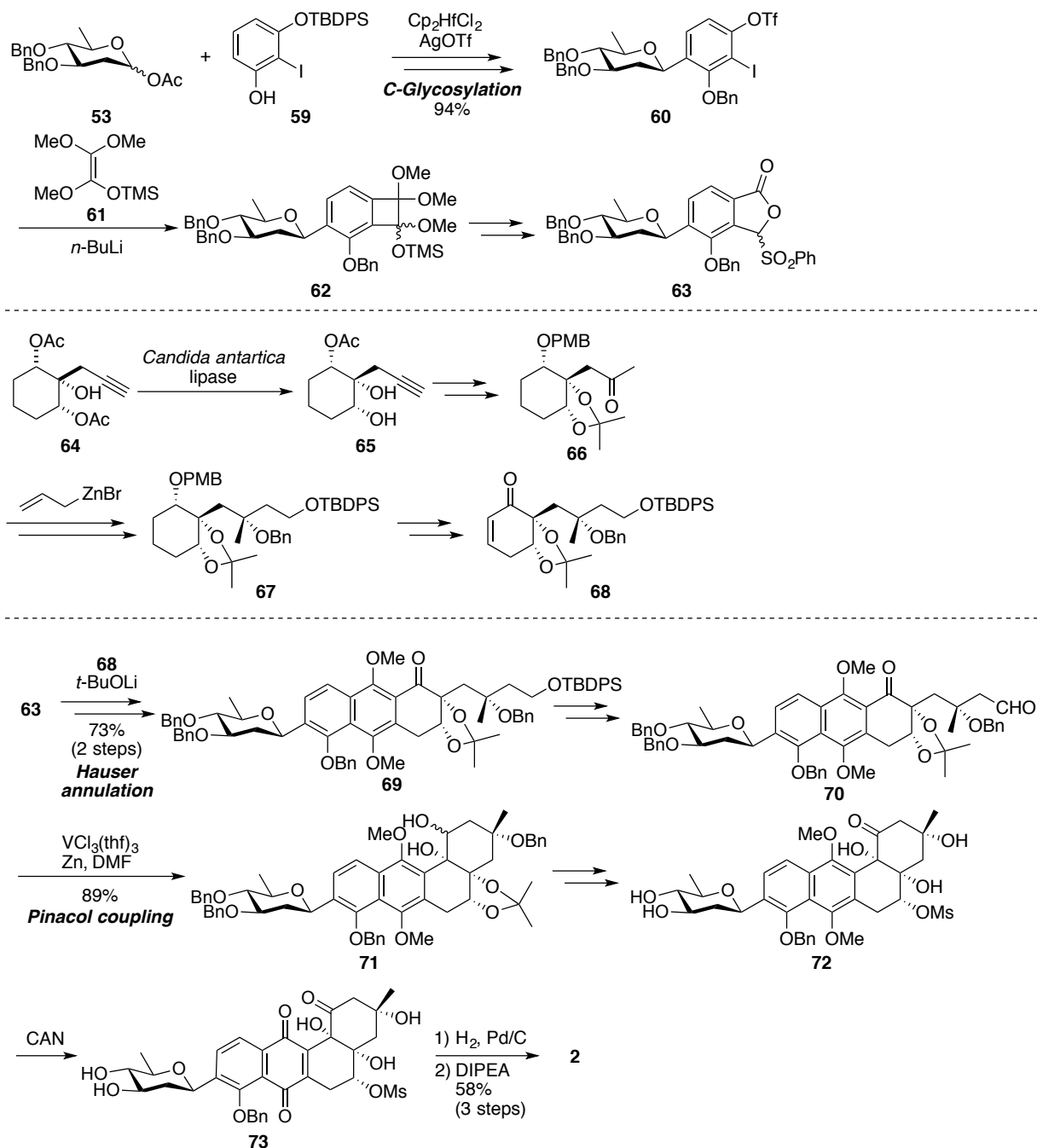
Scheme 2.7 O'Doherty らによる 4 の合成

2.5 ビネオマイシン A₁ のアグリコン部分の合成研究例

ビネオマイシン A₁ (**1**) についても、その全合成は未だに達成されていないが、アグリコン部分に相当するアクアヤマイシン (**2**) については、1 例の全合成が報告されている。なお、**1** の類縁体であるデロジノシルウルダマイシン A についても、1 例の全合成が報告されている（詳細は第 3 章 3.3 にて述べる）。また、アクアヤマイシン型の骨格を有するアングサイクリン系抗生物質の合成研究として、4 例の合成研究が報告されている。以下にその概略を示す。

鈴木らは、2000 年に独自に開発したベンザイン-ケテンシリルアセタールの[2+2]環化付加反応及び Hauser 反応による C 環の構築を鍵段階とした、**2** の初の全合成を報告している (Scheme 2.8) ^[38]。Cp₂HfCl₂ と AgClO₄ の複合酸塩によるオリボシルアセタート **53** とフェノール誘導体 **59** との C-グリコシル化反応により、C-グリコシド **60** を合成した後、ケテンシリルアセタール **61** との[2+2]環化付加反応を経て、左側セグメントであるフェニルスルホニルフタリド **63** を合成している。一方、酵素反応によりジアセタート **64** を非対称化することでジオール **65** を調製し、アルキン部分をケトンへと変換し、**66** を得ている。続いて、ケトン **66** に対してアリル亜鉛試薬を付加させることで側鎖部分の伸長を行い、**67** とした後、伊藤-三枝酸化を利用して右側セグメントであるシクロヘキセノン **68** を合成している。次に、フェニルスルホニルフタリド **63** とシクロヘキセノン **68** との Hauser 環化反応により C 環を構築し、**69** へと変換した後、側鎖末端の一級水酸基を酸化することでケトアルデヒド **70** を得ている。さらに、**70** の分子内ピナコールカップリング反応により A 環部を構築し、四環性骨格 **71** を得ている。**71** より、ペンタオール **72** へと誘導した後、CAN により酸化することで、ナフトキノン **73** へと導き、最後に、ベンジル基を加水素分解条件で除去した後、DIPEA で処理することでメシラートの脱離が進行し、**2** の初の全合成を達成している。収束的、かつ高収率の工程が多く、

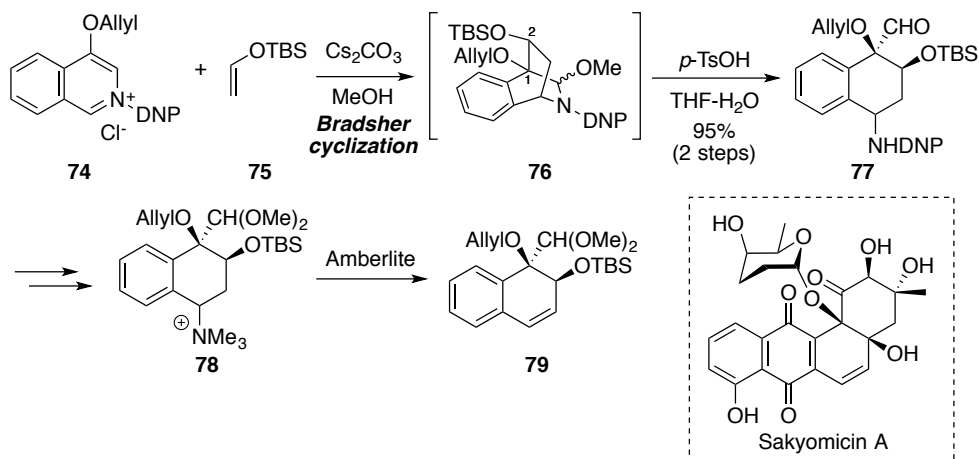
非常に効率的な合成ではあるものの、市販原料から数えると全 60 工程を要することから、**2** に対するデオキシ糖鎖の配糖化や構造活性相関を目的とした類縁体の合成研究においては、より短工程の合成法が望まれる。



Scheme 2.8 鈴木らによるアクアヤマインシンの全合成

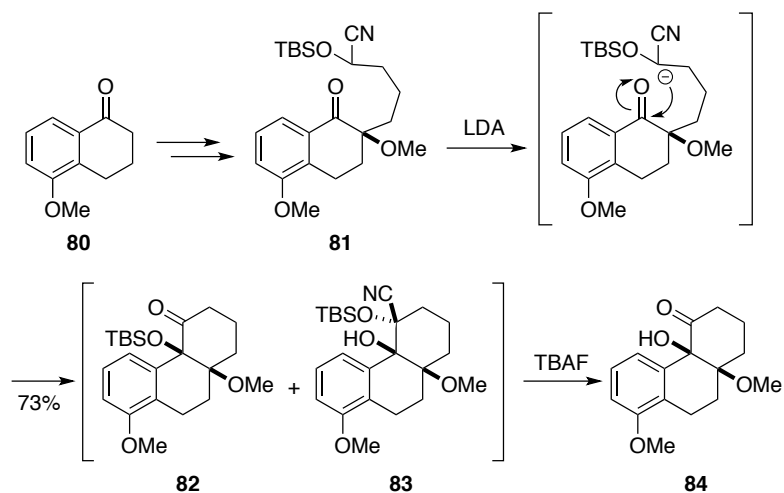
Franck らは、1995 年に Bradsher 付加環化反応による、アクアヤマインシン型骨格を有するサキヨマイシン A のモデル化合物の合成を報告している (Scheme 2.9) ^[39]。4-アルコキシイソキノリニウム塩 **74** とジエノフィル **75** との Bradsher 付加環化反応は *endo* 型で進行し、1,2 位のアルコキシ基がシス

型に配向した環化体 **76** を与えた。続いて、得られた環化体 **76** に対し、含水 THF 中で *p*-トルエン硫酸を作用させると 1,2-ジヒドロナフタレン誘導体 **77** が高収率で得られた。その後、**77** のアミノ基を Hofmann 脱離により除去することで二重結合を導入し、サキヨマイシン A の BC 環部に相当するモデル化合物 **79** を得ている。



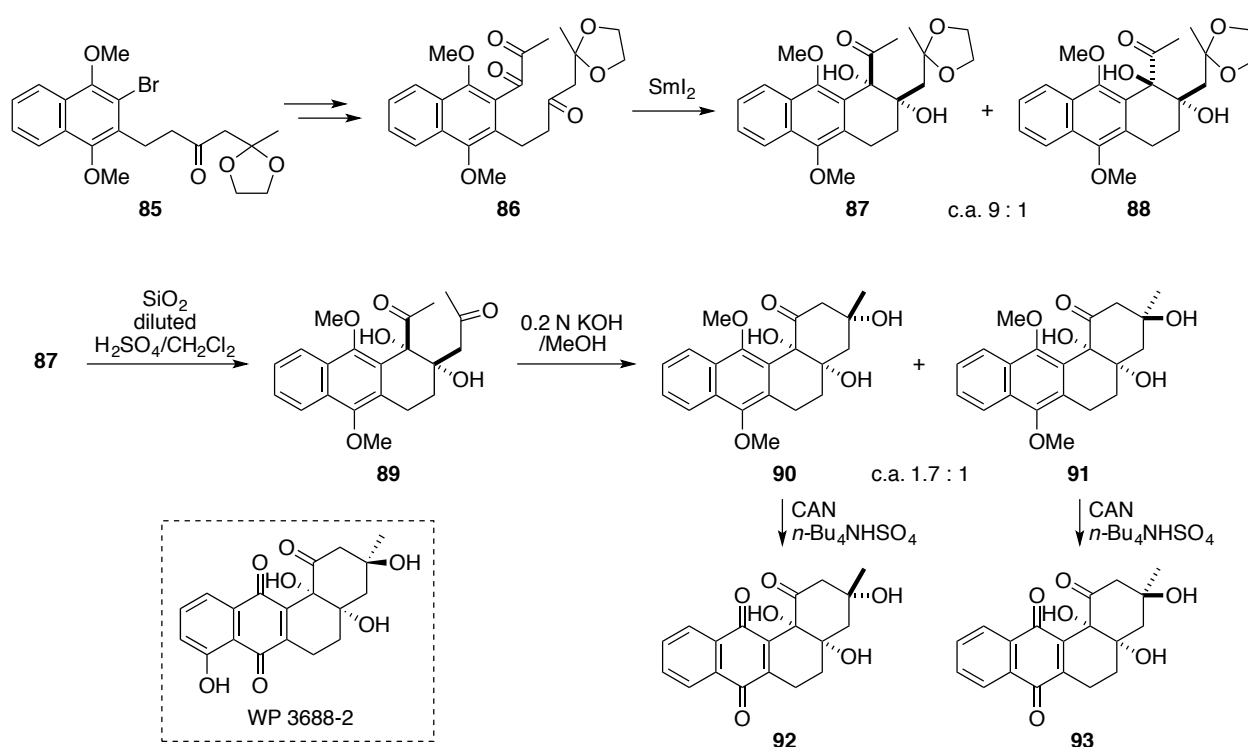
Scheme 2.9 Franck らによる BC 環モデル化合物の合成

Kraus らは、1997 年にシリル化されたシアノヒドリンから発生させたアニオン種のケトンへの分子内付加反応による、アクアヤマイシン型の三環性モデル化合物の合成を報告している (Scheme 2.10)^[40]。市販のテトラロン **80** から合成したシアノヒドリン **81** に対して LDA を作用させると、生じたアニオン種が分子内のケトンに対して立体選択的に求核付加することで、三環性化合物 **82** 及び **83** の混合物が得られた。これらを TBAF で処理することで、**84** を単一のジアステレオマーとして得ている。**84** の縮環部のヒドロキシ基とメトキシ基の立体配置は、X 線結晶構造解析によりシス配向であることが確認されている。



Scheme 2.10 Kraus らによる三環性モデル化合物の合成

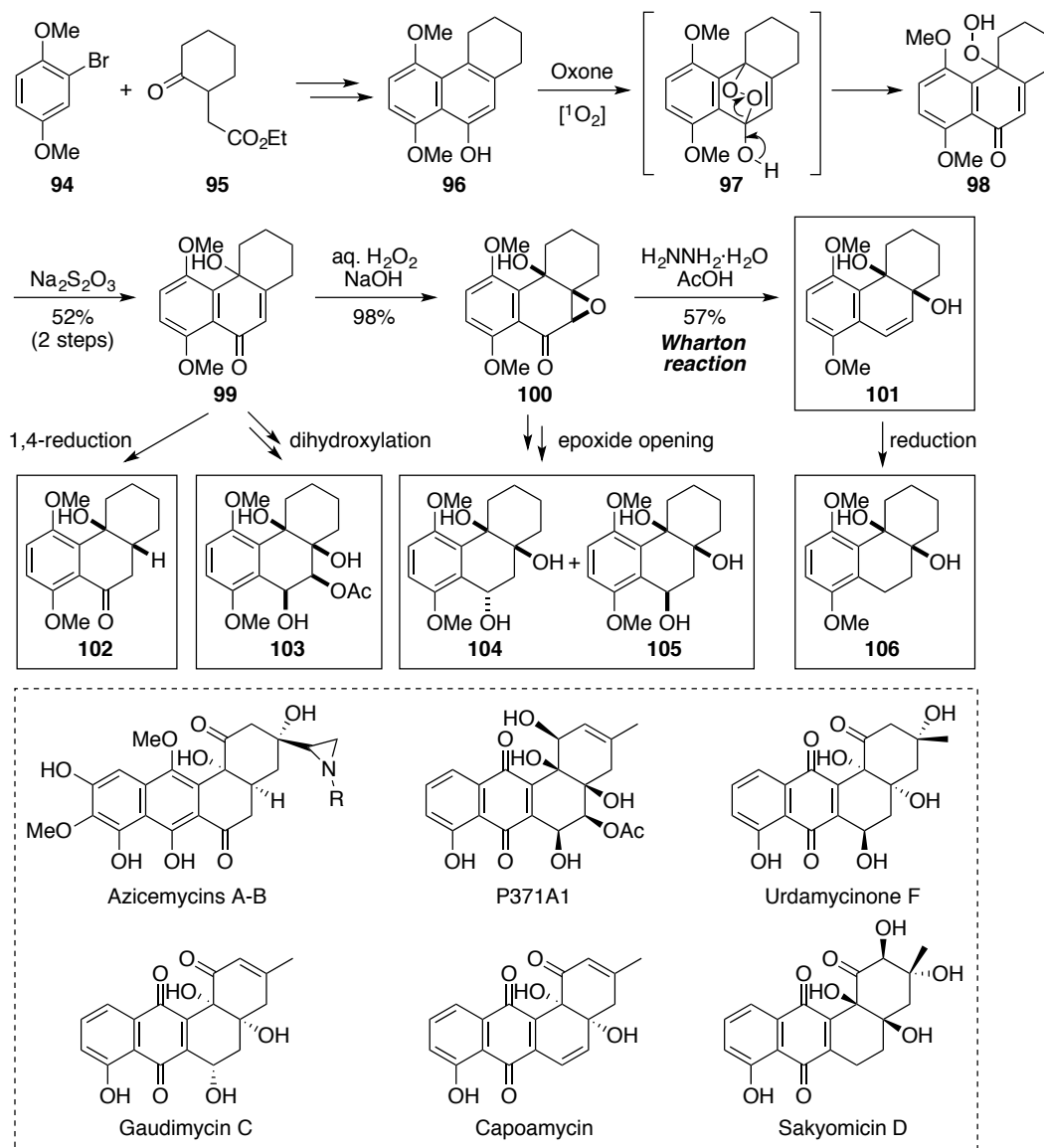
Krohn らは、2000 年にヨウ化サマリウムによるピナコールカップリングと生体模倣型アルドール環化反応を鍵反応としたアクアヤマイシン型四環性化合物の合成を報告している (Scheme 2.11)^[41]。プロモナフタレン誘導体 **85** から調製したトリケトン **86** に対し、ヨウ化サマリウムを作用させると分子内ピナコールカップリングが進行し、ジオール **87** 及び **88** が約 9:1 の比で得られた。続いて、望むシス型に配向した **87** をシリカゲル上で酸で処理することで、分解を伴うことなくケタールの脱保護が進行している。その後、得られたジケトン **89** をメタノール中、薄いアルカリで処理すると環化体 **90** 及び **91** が約 1.7:1 の比で得られた。得られた環化体 **90** 及び **91** を分取 TLC により分離した後、それぞれに対して CAN と弱酸を作用させることで、キノン **92** 及び **93** を得ている。これにより、アクアヤマイシン及び WP 3688-2 の基本骨格の構築に成功している。



Scheme 2.11 Krohn らによる四環性モデル化合物の合成

Carreño らは、2013 年に酸化的脱芳香族化反応を鍵段階とした、縮環部にヒドロキシ基を有する種々のアングサイクリン系抗生物質の基本骨格の合成を報告している (Scheme 2.12)^[42]。市販のプロモベンゼン誘導体 **94** とシクロヘキサノン誘導体 **95** から合成した三環性フェノール **96** に対してオキソンを作用させると、系中で発生する一重項酸素の[4+2]環化付加反応により酸化的脱芳香族化が進行し、過氧化物 **98** が得られた。続いて、得られた **98** をチオ硫酸ナトリウムで処理することで *p*-キノール **99** を得ている。次に、**99** に対して過酸化水素と水酸化ナトリウムを作用させることでエポキシケトン **100** へと変換した後、Wharton 反応条件で処理することでアクアヤマイシン型骨格 **101** の合成を達成している。また、Carreño らは、*p*-キノール **99** を起点として、エノンの 1,4-還元やジオール化、エポキシ化により、種々のアングサイクリン系抗生物質の骨格モデル化合物 **102-106** の合

成にも成功している。



Scheme 2.12 Carreño による三環性モデル化合物の合成

2.6 構造活性相関研究

ビネオマイシン類の構造活性相関研究は、これまでにほとんど報告例がなく、3例の報告があるのみである。ここでは、それらの概略を示す。

O'Dohertyらは、2008年にPI-080及びビネオマイシンB₂のデオキシ三糖鎖部分の合成及び活性評価結果を報告している^[15]。デオキシ三糖鎖部分**107**の合成に関しては、第3章3.2にて述べる。まず、**107**の種々の組織のがん細胞に対する細胞毒性を評価した結果、いずれのがん細胞に対しても、強力な活性を示すことが明らかとなった (Table 2.4)。また、ヒト肺がん細胞株H460に対する細胞毒性を評価した結果、**107**は50 µM濃度において、シスプラチンの300 µM濃度よりも高い細胞毒性を示した (Figure 2.3)。

Table 2.4 **107**の種々のがん細胞に対する細胞毒性の評価

Cell type	Panel/cell line	107 (µM)		
		GI ₅₀ ^a	TGI ^b	LC ₅₀ ^c
leukemia	RPMI-8226	0.12	2.80	> 100
	SR	0.60	19.0	> 100
non-small cell lung	NCI-H23	1.98	4.59	12.0
	NCI-H460	11.0	23.7	51.0
colon	COLO-205	1.66	3.02	5.50
	SW-620	1.35	2.64	5.13
CNS	SF-268	3.09	9.54	31.5
	U251	1.82	4.10	9.26
melanoma	LOX IMVI	1.53	2.87	5.40
	SK-MEL-28	1.82	3.22	5.71
ovarian	IGROV1	1.62	3.32	6.81
	OVCAR-3	1.60	2.95	5.43
renal	TK-10	2.32	6.46	23.1
	UO-31	1.49	2.81	5.30
prostate	PC-3	1.74	3.99	9.16
	DU-145	1.81	3.20	5.66
breast	MCF7	1.63	3.38	7.04
	T-47D	1.42	2.77	54.1

^a GI₅₀: the drug concentration resulting in a 50% reduction in the net protein increase in control cells. ^b TGI: the drug concentration resulting in no increase in the measured protein as compared to control cells. ^c LC₅₀: the drug concentration resulting in a 50% reduction in the measured protein as compared to control cells.

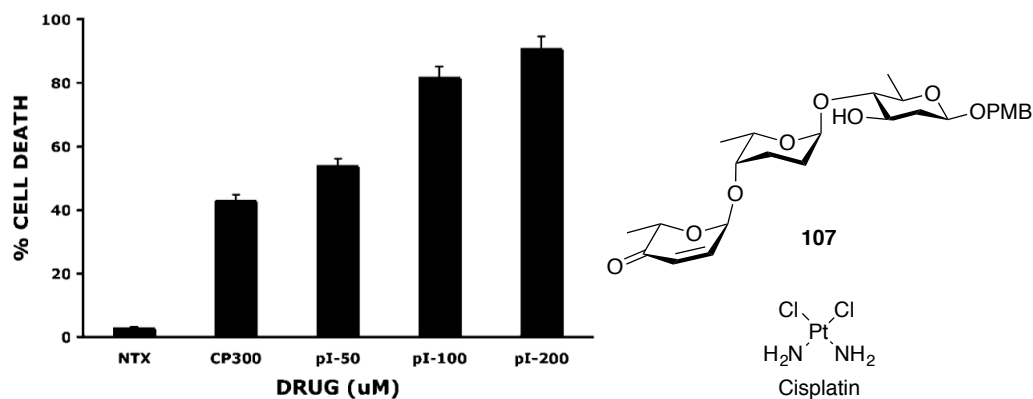


Figure 2.3 **107** 及びシスプラチンの H460 に対する細胞毒性

Graph donates total cell death (apoptosis + necrosis) observed upon treatment of H460 cells with either no drug (NTX), 300 μM cisplatin (CP300), 50 μM of **107** (PI-50), 100 μM of **107** (PI-100), 200 μM of **107** (PI-200). (Adapted with permission from (Yu, X.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4529.). Copyright (2017) American Chemical Society.)

さらに、O'Doherty らは、**107** による細胞死のメカニズム研究を行っている (Figure 2.4) [15]。H460 に対し、**107** (50, 100 及び 200 μM) 及びシスプラチン (300 μM) をそれぞれ投与した後、HT (Hoechst) と PI (propidium iodide) により死細胞を染色した。HT は生細胞の膜透過性があり、アポトーシスにより核の収縮を起こした細胞を染色するのに対し、PI は生細胞の膜透過性がなく、アポトーシスまたはネクローシスを起こした死細胞を染色する。評価の結果、**107** を 50 μM の低濃度で投与した細胞は主に HT により染色されたのに対し、PI では染色されなかったことから、主にアポトーシスにより細胞死が誘導されたことが示唆された。一方、**107** を 200 μM の高濃度で投与した細胞は PI により染色されたことから、主にネクローシスによって細胞死が誘導されたことが示された。

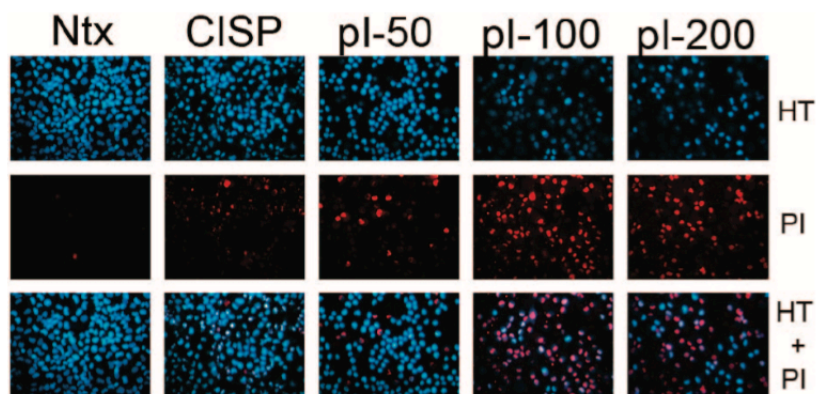


Figure 2.4 細胞死のメカニズム研究

H460 lung epithelial cancer cells were treated with either cisplatin (300 μM) or **107** (50, 100, and 200 μM) for 8 h in serum-free medium, following which each well was incubated in 30 μg/mL propidium iodide (PI) and 1 μg/mL Hoechst (HT) for 30 min. Images show cells stained for Hoechst alone (top panel, blue), PI alone (middle panel, red), or both.

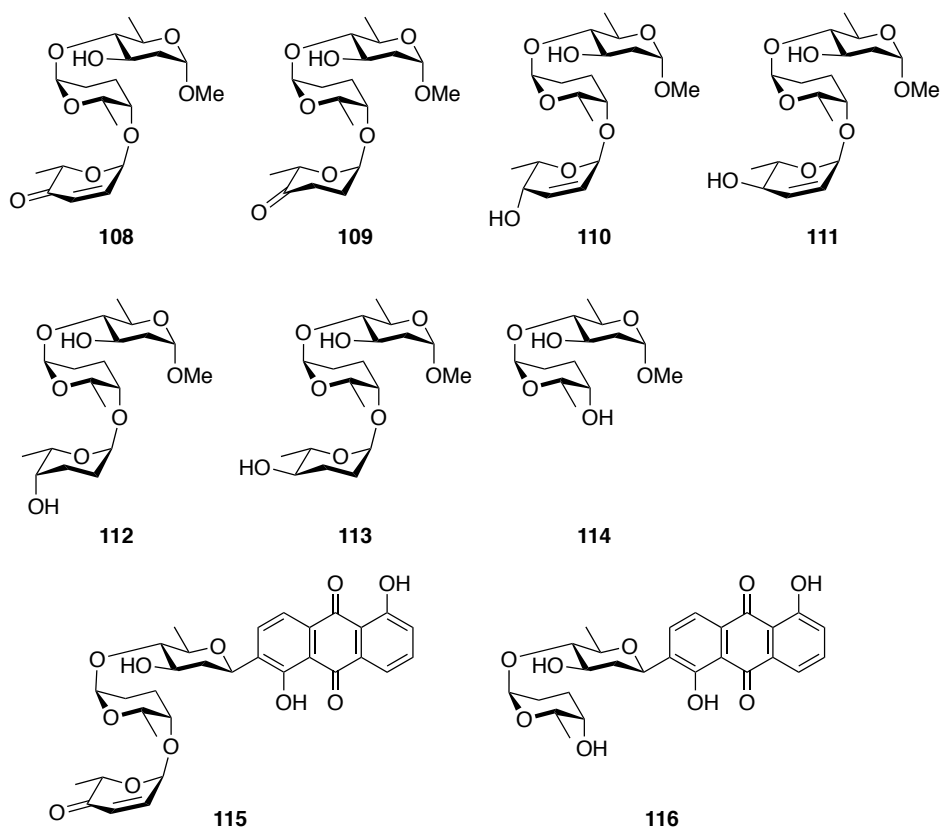
(Adapted with permission from (Yu, X.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4529.). Copyright (2017) American Chemical Society.)

当研究室では、ビネオマイシン B₂ (**3**) のデオキシ三糖鎖部分及びアグリコン部分の構造活性相関研究を行っている (Table 2.5)。まず、デオキシ糖鎖部分の非還元末端に位置するアクロシド部位のカルボニル基やオレフィン還元した 7 種の糖類縁体 **108-114** を合成し、ヒト乳がん細胞株 MCF-7 及びマウス肉腫 Sarcoma-180 に対する細胞毒性を、それぞれ MTT 及び WST アッセイにより評価した。その結果、非還元末端にアクロシド部位を有する **108** のみが両細胞に対して顕著な細胞毒性を発現することを見出した。さらに、アントラキノン部位とデオキシ糖鎖部分の両方を有する類縁体 **115** 及び **116** を合成し、活性を評価した結果、いずれも両細胞に対して細胞毒性を発現し、特にアントラキノン部位とアクロシド部位の両方を有する **115** が高い細胞毒性を発現した。以上の結果より、**3** の細胞毒性の発現には、アントラキノン部位に加え、アクロシド部位に起因する経路が存在することが示唆された。

また、当研究室では、2014 年にアクロシド部位のマイケルアクセプターとしての反応性に着目し、そのケミカルバイオロジー研究を報告している^[43]。アクロシド **117** と、チオール **118**、アミン **119**、及びアルコール **120** といった、生体内に存在する種々のアミノ酸残基誘導体とを pH 7.4 のバッファ一中、37 °C で反応させた結果、チオール **118** とのみ反応することを見出した (Figure 2.5)。そこで、アクロシド **124** と蛍光色素であるクマリン誘導体 **125** とのハイブリッド分子 **126** を合成し、ウシ血清アルブミン (BSA) と反応させた結果、MALDI-TOF MS による解析により、**126** と BSA とが 1:1 で反応した生成物が確認された (Figure 2.6)。BSA は、1 個の遊離のシステイン残基のチオールと 59 個のリシン残基のアミノ基、及び 20 個のチロシン残基のヒドロキシ基を有していることから、**126** は BSA が有する 1 個のチオールとのみ反応したことが強く示唆された。さらに、ハイブリッド分子 **126** とクマリン誘導体 **125** をそれぞれ乳がん細胞 MCF-7 に投与した結果、ハイブリッド分子 **126** を投与した場合にのみ、蛍光が検出された。さらに、**126** とチオールの捕捉剤である 2-ヨードアセトアミドを同時に投与すると、蛍光強度の低下が認められた (Figure 2.7)。以上の結果より、ハイブリッド分子 **126** は細胞中のチオールと選択的に結合し、蛍光標識するケミカルプローブとして利用出来ることが示された。

このように、数少ない研究例ではあるが、ビネオマイシン類の主にデオキシ糖鎖部分の活性に関して興味深い知見が報告されている。ビネオマイシン類の全合成を達成できれば、アグリコン部分も含めた、より詳細な構造活性相関研究及びケミカルバイオロジー研究への展開が大いに期待される。

Table 2.5 ビネオマイシン B₂の糖類縁体のがん細胞に対する細胞毒性



Compounds	IC ₅₀ (μM)	
	MCF-7	S-180
108	16.0	6.3
109	> 100	> 100
110	> 100	> 100
111	> 100	> 100
112	> 100	> 100
113	> 100	> 100
114	> 100	> 100
115	1.0	1.4
116	34.0	23.0

Cytotoxicity assay in MCF-7: Cells were seeded at 5000 per well in RPMI 1640 (supplemented with 5% fetal bovine serum) in a 96-well plate. After 24 h, the indicated concentrations of compounds were added to the samples. Cells were then kept for 24 h at 37 °C and in 5% CO₂ in air, and then MTT reagent was added to each well and cells were incubated for up to 3 additional hours. The absorbance at a wavelength of 540 nm was read on a plate reader. Cytotoxicity assay in S-180: Cells were seeded at 5000 per well in RPMI 1640 (supplemented with 5% fetal bovine serum) in a 96-well plate. After 24 h, the indicated concentrations of compounds were added to the samples. Cells were then kept for 24 h at 37 °C and in 5% CO₂ in air, and then WST reagent was added to each well and cells were incubated for up to 3 additional hours. The absorbance at a wavelength of 450 nm was read on a plate reader.

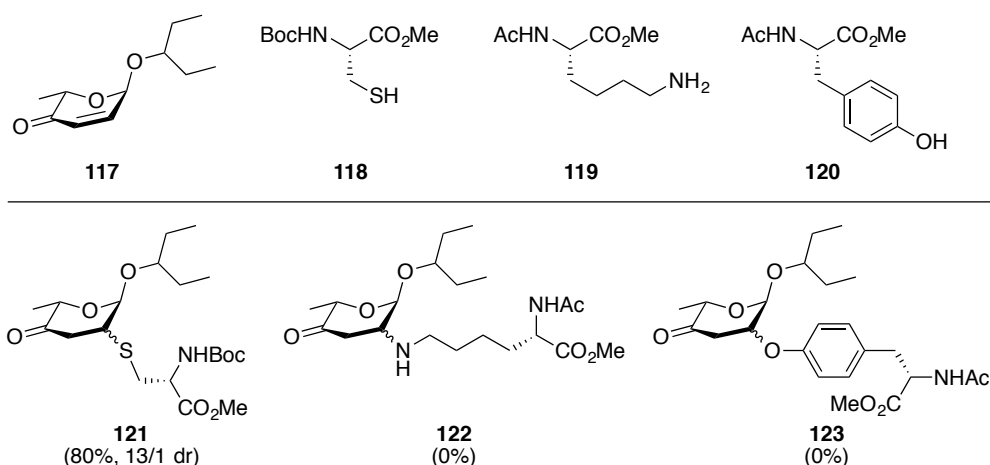


Figure 2.5 アクロシドと種々の求核剤との反応

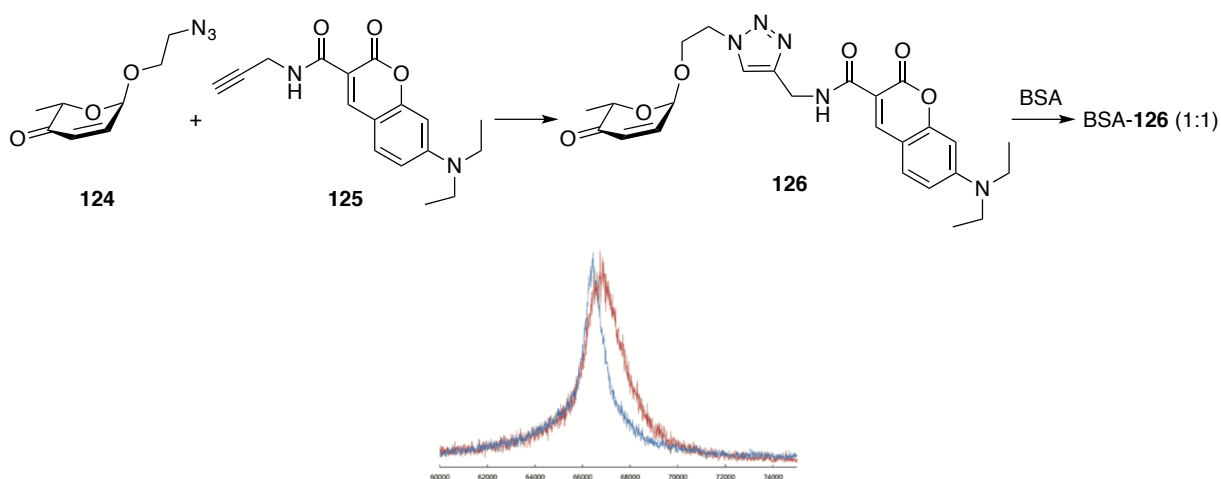


Figure 2.6 ハイブリッド分子と BSA との反応

MALDI-TOF MS profiles of BSA (blue line) and BSA-126 adduct (red line).
 (Adapted from {Ikeda, H.; Kaneko, E.; Okuzawa, S.; Takahashi, D.; Toshima, K. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8832.} with permission of The Royal Society of Chemistry.)

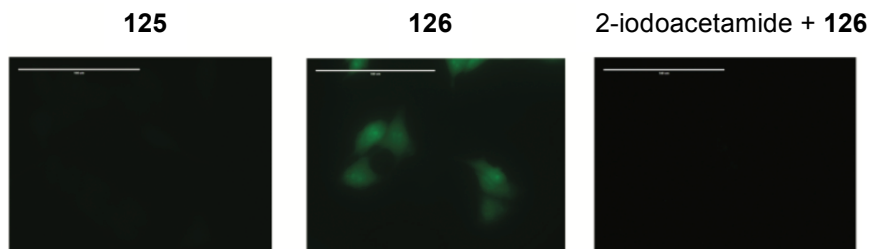


Figure 2.7 125 及び 126 を投与した MCF-7 の蛍光解析

The images of the cells were obtained using excitation at 470 nm and filters for emission at 525 nm. For 2-iodo-aetamide-treated sample, before the media were finally replaced with PBS containing 126, the cells were incubated with media containing 2-iodoacetamide (10 mM).

(Adapted from {Ikeda, H.; Kaneko, E.; Okuzawa, S.; Takahashi, D.; Toshima, K. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8832.} with permission of The Royal Society of Chemistry.)

第3章 デオキシ糖鎖の合成及びアグリコンに対する配糖化

3.1 デオキシ糖鎖の合成及びアグリコンに対する配糖化における問題点

先に述べた通り、デオキシ糖鎖を有するアングサイクリン系抗生物質の全合成の報告例は極めて少なく、ビネオマイシン類のように三級アルコールに対してデオキシ糖鎖が連結した化合物の全合成は未だに達成されていない。これらの合成を困難なものとしている原因として、以下の3点が挙げられる。

1) 酸性条件下における化学的不安定性

電子求引性の酸素官能基の幾つかが失われているデオキシ糖鎖は、オキソニウムカチオン中間体の正電荷が通常の糖に比べて中和され、安定化されるため、オキソニウムカチオン中間体を生じやすい。また、通常の糖に比べて立体的に柔軟であるため、半椅子型のオキソニウムカチオン中間体への配座変化が起こりやすい。結果として、デオキシ糖鎖のグリコシド結合は、酸性条件下において、容易に異性化、もしくは開裂する傾向がある。特に、2位の酸素原子が失われている場合には、不安定化の効果が大きいことが知られている^[44]。

一方、糖鎖を連結するために用いられるグリコシル化反応は、通常、酸性条件下で行われる。よって、糖鎖を伸長する度にそれまでに構築したグリコシド結合を酸性条件下に晒すことになるため、アノマー化や開裂を伴う。そのため、なるべく温和な反応条件を選択しなければならない。

2) グリコシド結合構築の際の立体制御

一般的に、グリコシル化反応におけるアノマー位の立体配置の制御は、アノマー効果や2位の隣接基効果を利用して行われる。グルコまたはガラクト型の糖の場合、アノマー効果を利用すると熱力学的に安定な α -グリコシドが得られ、アセチル基等による隣接基関与を利用すると β -グリコシドが得られることが知られている^[45]。一方、デオキシ糖鎖では、配座の柔軟性や2位の置換基の欠損により、グリコシド結合構築の際のアノマー位の立体制御が困難であるとされている。特に、隣接基関与を利用できない2-デオキシ糖の β -グリコシド結合の構築は困難であるとされている。このため、2-デオキシ糖の β -グリコシド結合を構築する方法論の開発が盛んに行なわれている。ここでは代表的な例を列挙するに留めるが、デオキシ糖の前駆体として2-ヨウ化糖^[46]、2,3-O-チオカルボニル-1-チオグリコシド^[47]、2,6-アンヒドロ-2-チオ糖^[48]を用いる方法や、系中で発生させた適切な脱離基を有する α -グリコシルドナーに対して、求核種を S_N2 的に反応させる方法^[49]、ラクトールを求核種として用い、より求核力の高いエクアトリアルアルコキシドを優先的に反応させる方法^[50]、及びグリコシルドナーの3位または4位の置換基による遠隔基関与を用いる方法などが挙げられる^[51]。

3) 三級アルコールに対する配糖化

ビネオマイシン類等のアングサイクリン系抗生物質においては、三級アルコールにデオキシ糖鎖が連結した構造がしばしば見られ、合成上の課題となっている。アグリコン部分に対する配糖化では、酸性条件下において不安定なデオキシ糖鎖のグリコシド結合をいかに損なうことなく配糖化できるかが鍵となるが、三級アルコールに対する配糖化に関しては、さらに、1) 三級アルコールが酸性条件下において脱水し、カルボカチオンを生じやすいこと、及び2) 三級アルコールの求核力が小さいため、オキソニウムカチオン中間体から2位の脱プロトン化によってグリカルを生じやすいことの2点を考慮しなければならない (Figure 3.1)。

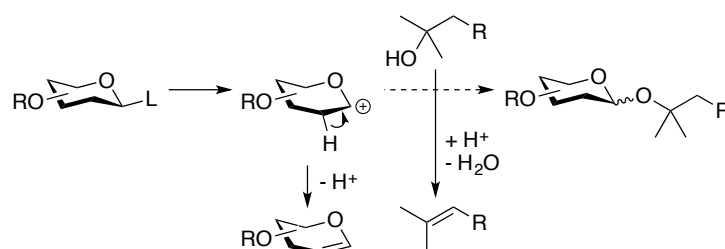
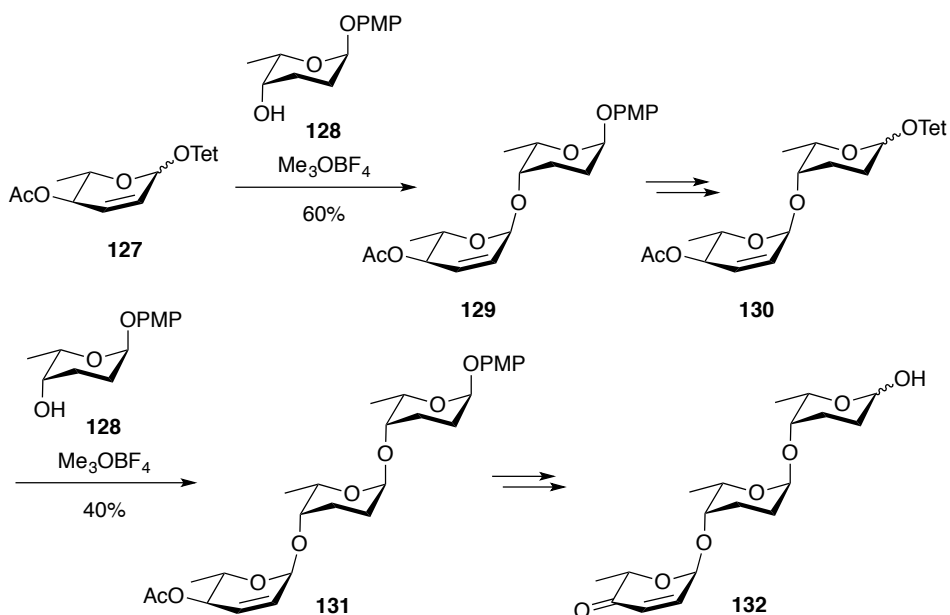


Figure 3.1 三級アルコールに対する配糖化における問題点

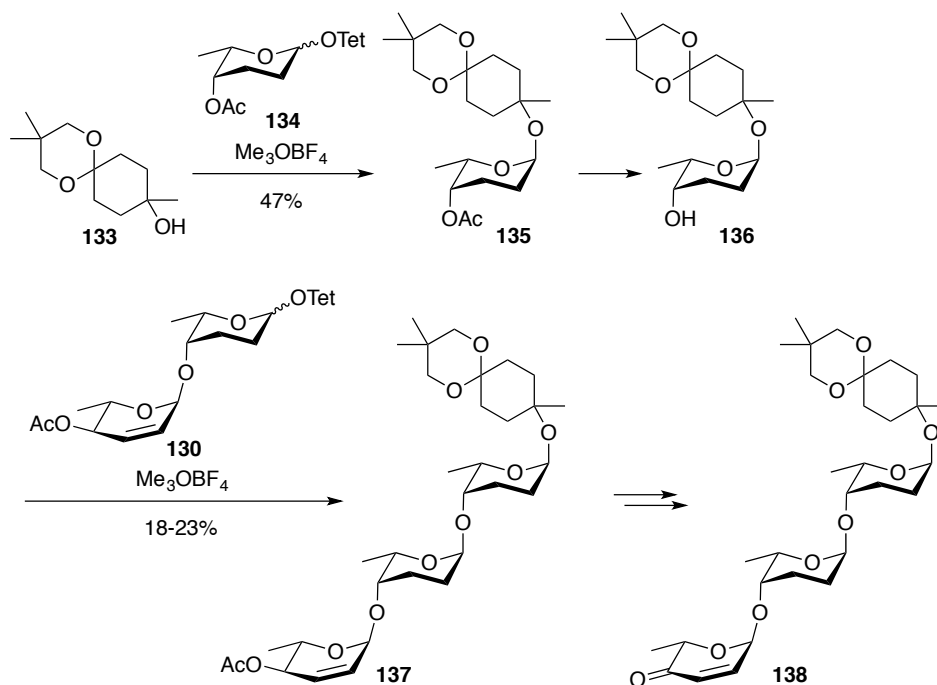
3.2 デオキシ糖鎖の合成法及び三級アルコールに対する配糖化

ここでは、前節で述べた課題を解決するために開発された方法論のうち、天然物合成に応用された例について概説する。

Sulikowski らは、1996年にグリコシルテトラゾールを用いた温和な条件下でのグリコシル化反応による PI-080 のデオキシ三糖鎖部分の合成を報告している (Scheme 3.1) ^[52]。グリコシルテトラゾール **127** とロジノース誘導体 **128** とのグリコシル化反応は、活性化剤として Meerwein 試薬 (Me₃OBF₄) を用いることにより温和な条件下で進行し、目的のグリコシド **129** を 60%の収率かつ完全なα選択性で得ている。続いて、**129** のアノマー位をテトラゾールへと変換した後、再度ロジノース誘導体 **128** とのグリコシル化反応を行うことで、デオキシ三糖鎖 **131** を 40%の収率かつ単一異性体として得ている。また、Sulikowski らは、モデルアグリコンの三級アルコールに対する配糖化を行っている (Scheme 3.2) ^[52]。モデルアグリコン **133** とグリコシルテトラゾール **134** とのグリコシル化反応は、Meerwein 試薬を活性化剤とする条件により、中程度の収率で進行し、目的の三級グリコシド **135** を与えた。続いて、アセチル基を脱保護した後、デオキシ二糖鎖のグリコシルテトラゾール **130** とのグリコシル化反応を行うことで、低収率ながら、デオキシ三糖鎖 **137** を得ることに成功している。比較的温和な条件下でデオキシ糖鎖及び三級グリコシドを完全な立体選択性で構築しているが、いずれも低収率に留まっている。



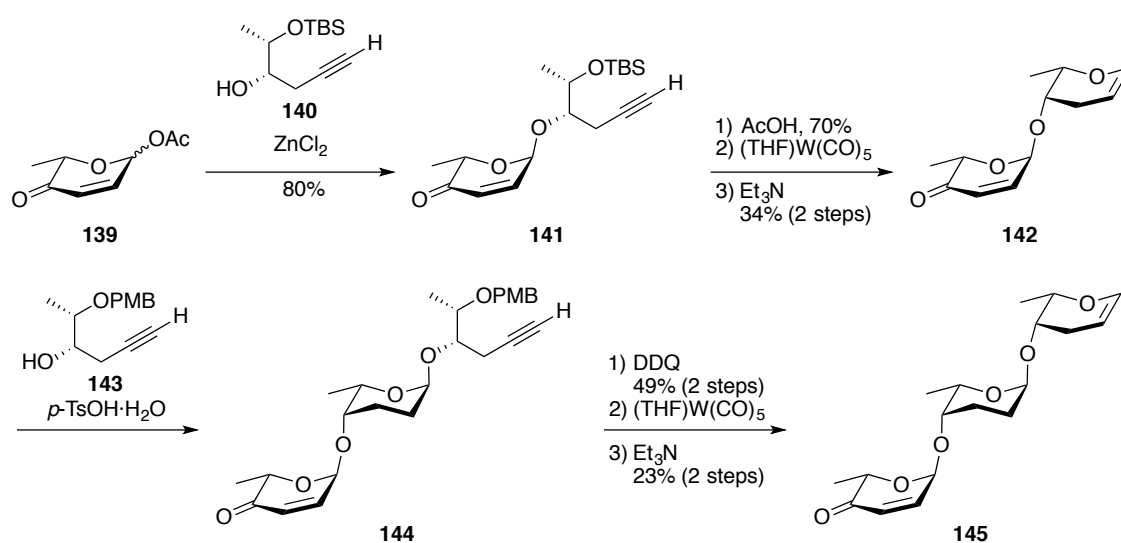
Scheme 3.1 Sulikowski らによる PI-080 のデオキシ糖鎖部分の合成



Scheme 3.2 Sulikowski らによる PI-080 のモデルアグリコンに対する配糖化

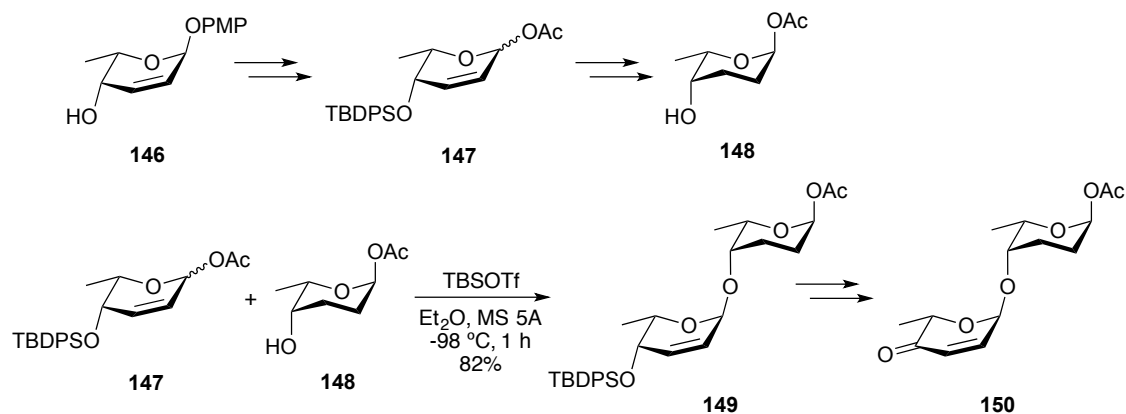
McDonald らは、1998 年に反復型のアルキノールの環化異性化反応を利用した PI-080 のデオキシ三糖鎖部分の合成を報告している (Scheme 3.3) ^[53]。塩化亜鉛によるアクロシルアセタート **139** とアルキノール **140** とのグリコシル化により α -グリコシド **141** を得ている。**141** の TBS 基を除去した後、タングステン錯体によるアルキノールの環化異性化と続くトリエチルアミンでの処理によって、温和な条件下でジヒドロピラン環を構築し、二糖鎖グリカール **142** へと誘導している。その後、再び、アルキノール **143** とのグリコシル化反応により α -グリコシド **144** を得た後、環化異性化を行うこと

で、PI-080 のデオキシ三糖鎖部分に相当するグリカール **145** へと導いている。このように、比較的温和な条件下において、短工程でデオキシ糖鎖が合成できる手法ではあるものの、環化異性化の収率は低収率に留まっている。



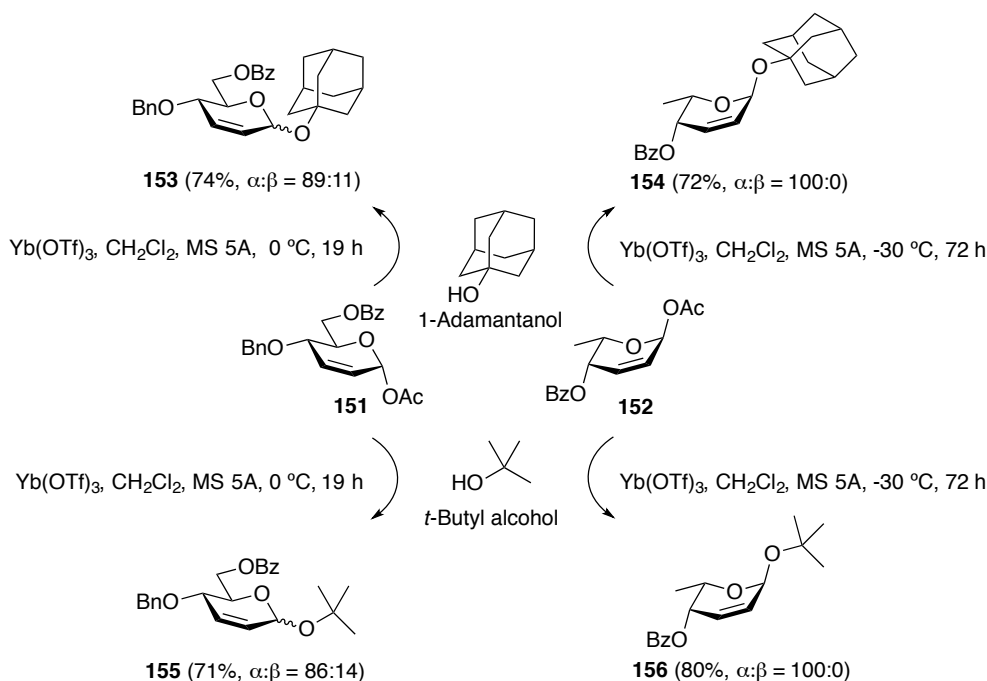
Scheme 3.3 McDonald らによる PI-080 のデオキシ糖鎖部分の合成

当研究室では、2007 年に独自に開発した 2,3-不飽和糖を用いた化学選択的グリコシル化反応を鍵反応としたビネオマイシン B₂ のデオキシ糖鎖部分の合成を報告している (Scheme 3.4) ^[54]。まず、既知のグリコシド **146** ^[55] より、2,3-不飽和糖 **147** と 2,3-ジデオキシ糖 **148** をそれぞれ合成している。2,3 位に二重結合を有する 2,3-不飽和糖は、対応する 2,3-ジデオキシ糖と比べて、グリコシルドナーとしての反応性が高いことを明らかにしている (詳細は本論・第 1 章 1.1 にて述べる)。この反応性の差を利用することで、同じアセタートを脱離基として有する 2,3-不飽和糖 **147** と 2,3-ジデオキシ糖 **148** に対して TBSOTf を作用させることにより、温和な条件下において、**147** のみが選択的に活性化され、デオキシ二糖鎖 **149** を高収率かつ完全な α 選択性で得ることに成功している。さらに、TBDPS 基の脱保護と酸化を行うことで、アノマー位にアセタートを有するデオキシ二糖鎖 **150** を得ている。これにより、他の方法では糖鎖伸長の度に必要であったアノマー位の保護・脱保護を省略し、短工程でのデオキシ糖鎖の構築を達成している。デオキシ糖鎖のさらなる伸長やアグリコンに対する配糖化においては、**150** をグリコシルドナーとした反応の検討が必要である。



Scheme 3.4 当研究室によるビネオマイシン B₂ のデオキシ糖鎖部分の合成

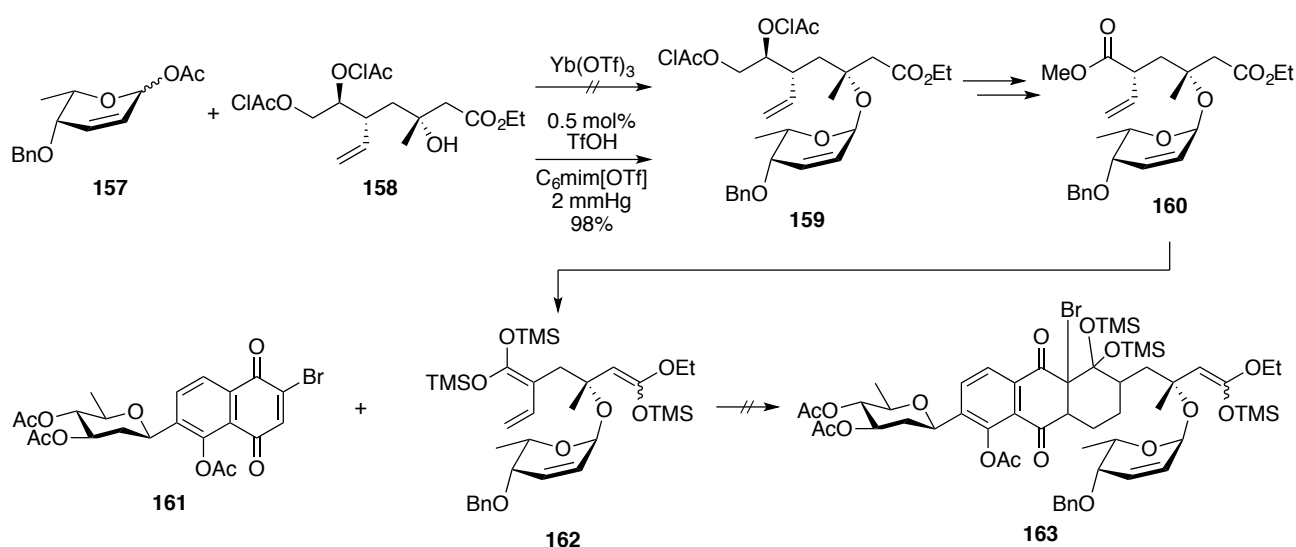
また、当研究室では、2006 年に 2,3-不飽和糖を用いた嵩高い三級アルコールに対するグリコシル化反応を報告している (Scheme 3.5) ^[56]。先に述べた通り、2,3-不飽和糖は高い反応性を有するため、温和な条件下で嵩高い三級アルコールとのグリコシル化反応が可能になると考えられる。実際、親カルボニル酸素性を有する Yb(OTf)₃ ^[57]を活性化剤とすることで、2,3-不飽和グリコシルアセタート **151** 及び **152** と 1-アダマンタノール及び *t*-ブチルアルコールとのグリコシル化反応が高収率で進行することを明らかにしている。



Scheme 3.5 2,3-不飽和糖を用いた三級アルコールに対するグリコシル化反応

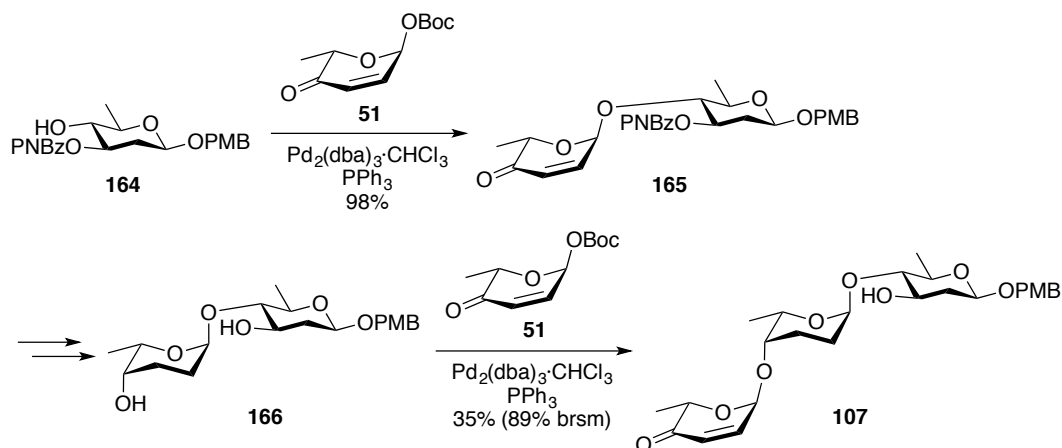
さらに、当研究室では、2007 年に上記の高活性な 2,3-不飽和糖を用いることにより、ビネオマイシン B₂ の側鎖部分の三級グリコシド結合の構築を報告している (Scheme 3.6) ^[54]。ビネオマイシン B₂ の三級グリコシド結合の構築は、三級アルコールのβ位にカルボニル基が存在するため、分子内水

素結合により三級アルコールの反応性が著しく低下し、特に困難な課題であると考えられる^[58]。実際に、2,3-不飽和糖グリコシルアセタート **157** と側鎖部分の三級アルコール **158** とのグリコシル化反応は、ルイス酸である $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ を用いる条件では進行せず、脱離したアセタートがオキソニウムカチオン中間体に求核付加する逆反応が示唆された。そこで、活性化剤をプロトン酸である TfOH とし、揮発性のないイオン液体中で、減圧下、酢酸を留去しながら反応を行った結果、副反応が抑制され、望むグリコシド **159** を高収率で得ることに成功している。なお、得られた **159** をジエン前駆体 **160** へと誘導した後、ケテンシリルアセタール **162** を調製し、既知のプロモナフトキノン **161** との Diels-Alder 反応を検討しているが、種々の条件を検討した結果、目的の環化体 **163** は得られず、三級グリコシド導入後の Diels-Alder 反応によるアントラキノン骨格の構築は未だ達成されていない。



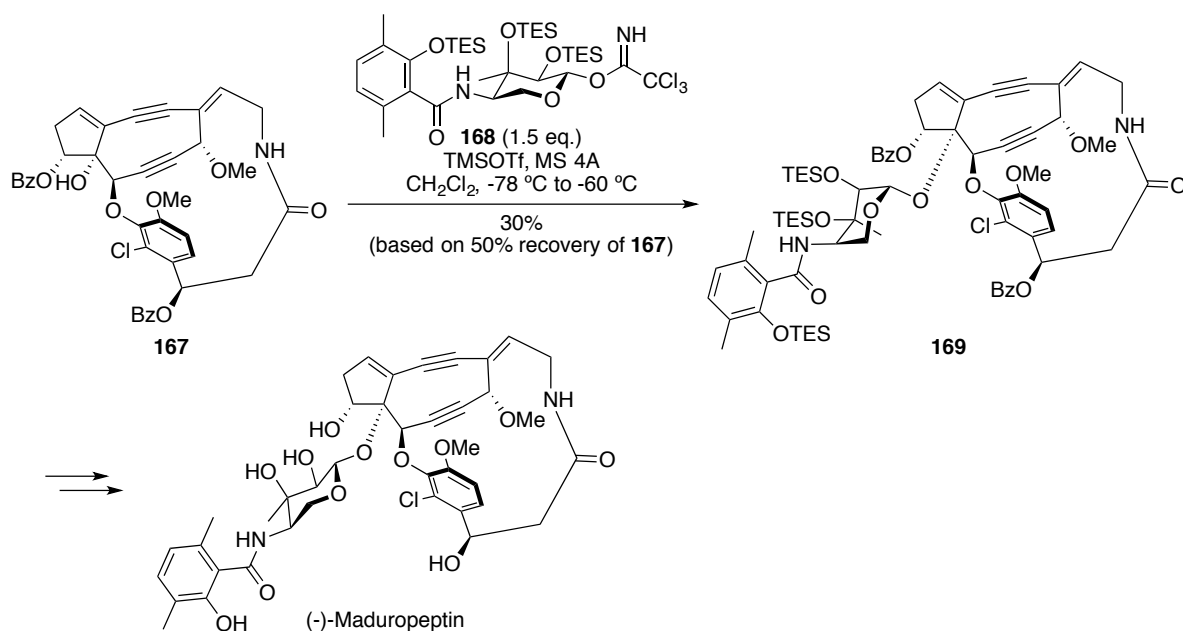
Scheme 3.6 ビネオマイシン B₂ の合成研究における三級グリコシド結合の構築

O'Doherty らは、2008 年に 0 価のパラジウム触媒を用いた辻-Trost 型のグリコシル化反応による、PI-080 及びビネオマイシン B₂ のデオキシ糖鎖部分の合成を報告している (Scheme 3.7)^[15]。Pd₂(dba)₃・CHCl₃ 及び PPh₃ の存在下、アクロシド **51** をグリコシルドナーとして、グリコシルアクセプター **164** 及び **166** と順次反応させることで、立体保持で α -グリコシド結合を構築し、デオキシ三糖鎖 **107** を合成している。中性付近の温和な条件下で反応を行えるため、グリコシド結合の開裂を伴うことなく、糖鎖を伸長することに成功している。しかし、グリコシルドナーとして使用されたのは **51** のみであり、基質一般性は未だ明らかにされていない。また、糖鎖の伸長に伴い収率が低下していることも課題として挙げられる。



Scheme 3.7 O'Doherty らによる PI-080 及びビネオマイシン B₂ のデオキシ糖鎖部分の合成

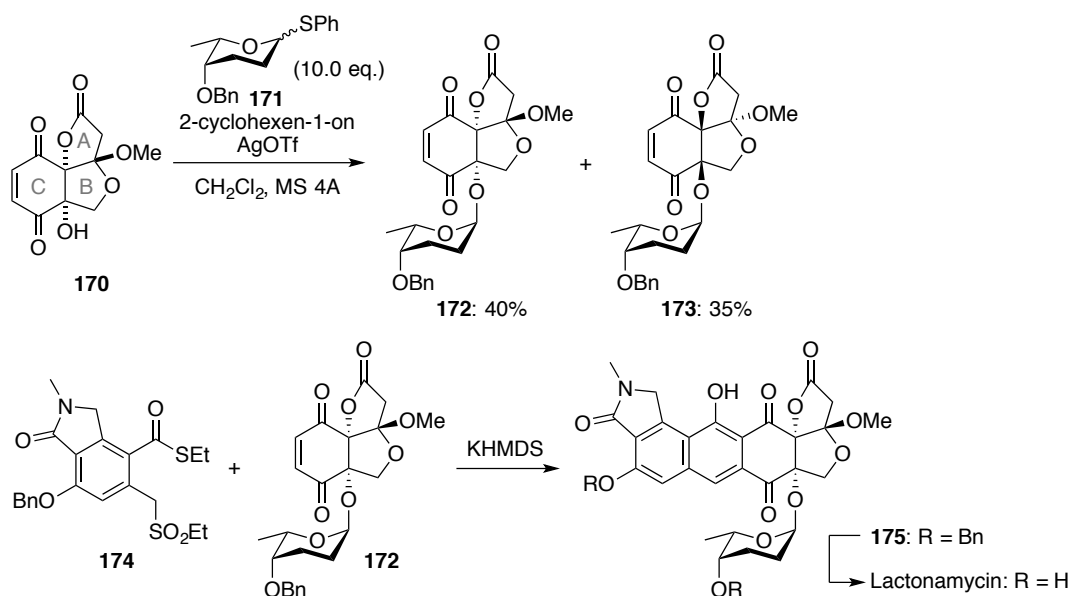
平間らは、2009 年に報告した(-)-マヂュロペプチンの全合成において、アグリコン部分の三級アルコールに対するデオキシ糖の配糖化に成功している (Scheme 3.8) [59]。アグリコン部分 **167** とトリクロロアセトイミデート糖 **168** とのグリコシル化反応は、TMSOTf を活性化剤として低温下で反応を行うことで進行し、三級グリコシド **169** を得ている。糖部分は 2 位に酸素官能基を有し、酸性条件に対しても比較的安定と思われるものであるが、グリコシル化反応は低収率に留まっている。



Scheme 3.8 平間らによる(-)-マヂュロペプチンの全合成

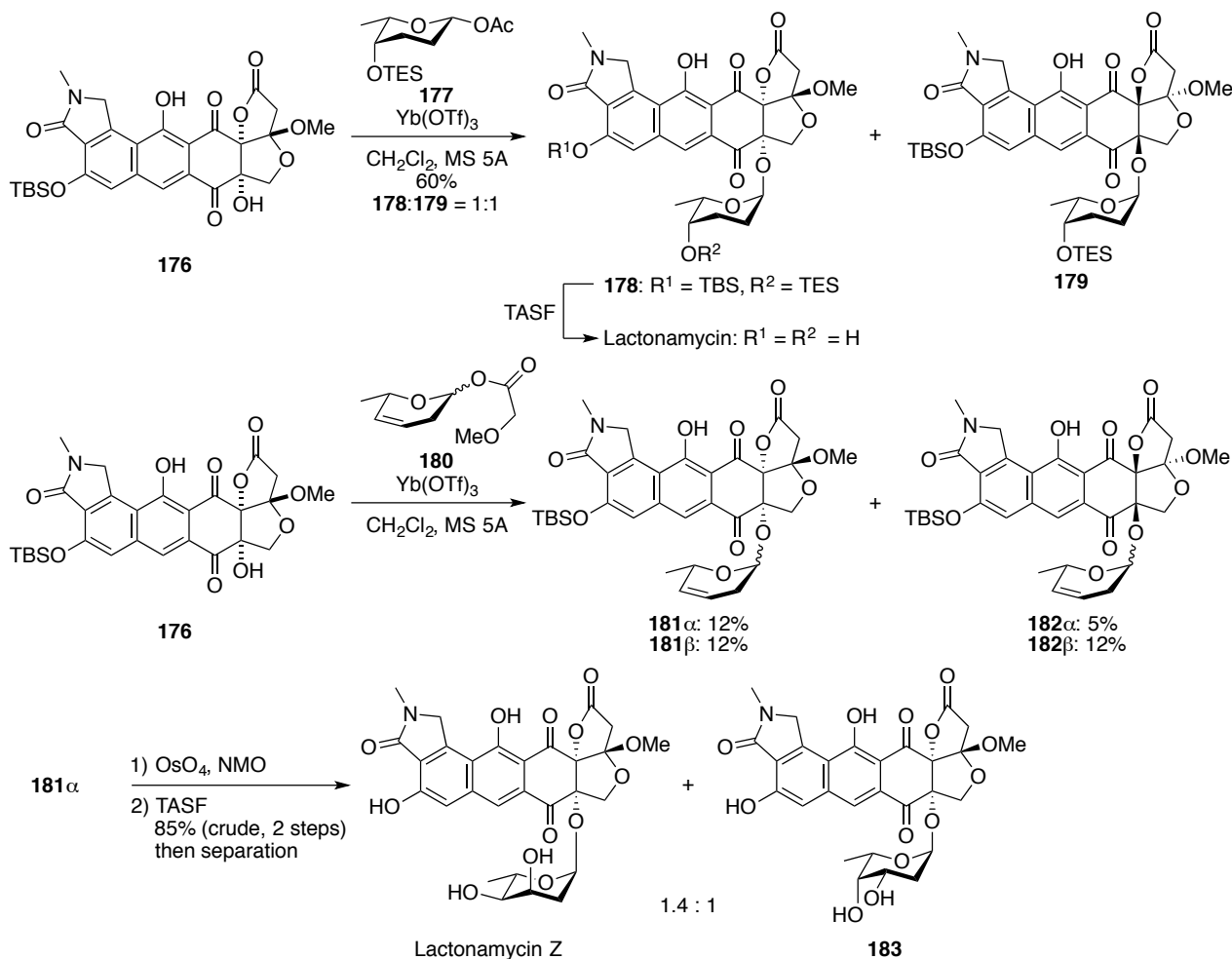
竜田らは、2010 年に報告したラクトナマイシンの全合成において、アグリコン部分の三級アルコールに対して、ロジノースを配糖化することに成功している (Scheme 3.9) [60]。ラセミ体の ABC 環セグメント **170** とチオ糖 **171** とのグリコシル化反応は、過剰量のチオ糖 **171** を AgOTf で活性化することにより進行し、望む三級グリコシド **172** 及び **173** をジアステレオマー混合物として得ている。

比較的温和な条件下で、良好な収率にて三級グリコシドを得ており、非常に興味深い知見であると言える。その後、両ジアステレオマーを分割し、別途調製したチオエステル **174** との Michael-Dieckmann 縮合によりラクトナマイシンの全骨格を構築し、初の全合成を達成している。収束的な合成ではあるが、**170** の三級アルコールに対するグリコシル化において、10 当量のグリコシルドナー**171** を要することが課題の一つとして挙げられる。



Scheme 3.9 竜田らによるラクトナマイシンの全合成

中田らは、2014年に報告したラクトナマイシンの全合成において、アグリコン部分の三級アルコールに対して、ロジノースを配糖化することに成功している (Scheme 3.10)^[61]。ラセミ体のアグリコン部分 **176** の三級アルコールに対するグリコシル化反応は、グリコシルドナーとしてアセタート糖 **177**、活性化剤として Yb(OTf)₃ を用いることで、中程度の収率で進行し、ラクトナマイシンの全合成を達成している。また、同様に、**176** と 3,4-不飽和糖 **180** とのグリコシル化反応も低収率ながら進行し、類縁体であるラクトナマイシン Z の全合成を達成している。これらの例では、比較的単純なエステル系の脱離基を有するグリコシルドナーを用いてデオキシ糖の三級グリコシドの構築に成功しているが、やはり酸性条件下で不安定な糖ほど収率が低下する傾向が認められる。



Scheme 3.10 中田らによるラクトナマイシンの全合成

以上のように、デオキシ糖鎖の合成とアグリコンに対する配糖化における問題点を解決するため、数多くの手法が開発され、実際の天然物合成に応用されてきた。しかし、デオキシ糖鎖の伸長に伴って収率の低下が認められる例が多く、課題を残している。また、デオキシ糖の三級グリコシドの構築に成功した例は数例あるものの、いずれも単糖の配糖化であり、デオキシ糖鎖を配糖化した例は未だない。複数のデオキシ糖からなるデオキシ糖鎖の三級グリコシドの構築においては、そのグリコシド結合の不安定性により、さらなる困難が予想される。

3.3 デオキシ糖鎖部分を含めたアングサイクリン系抗生物質の全合成例

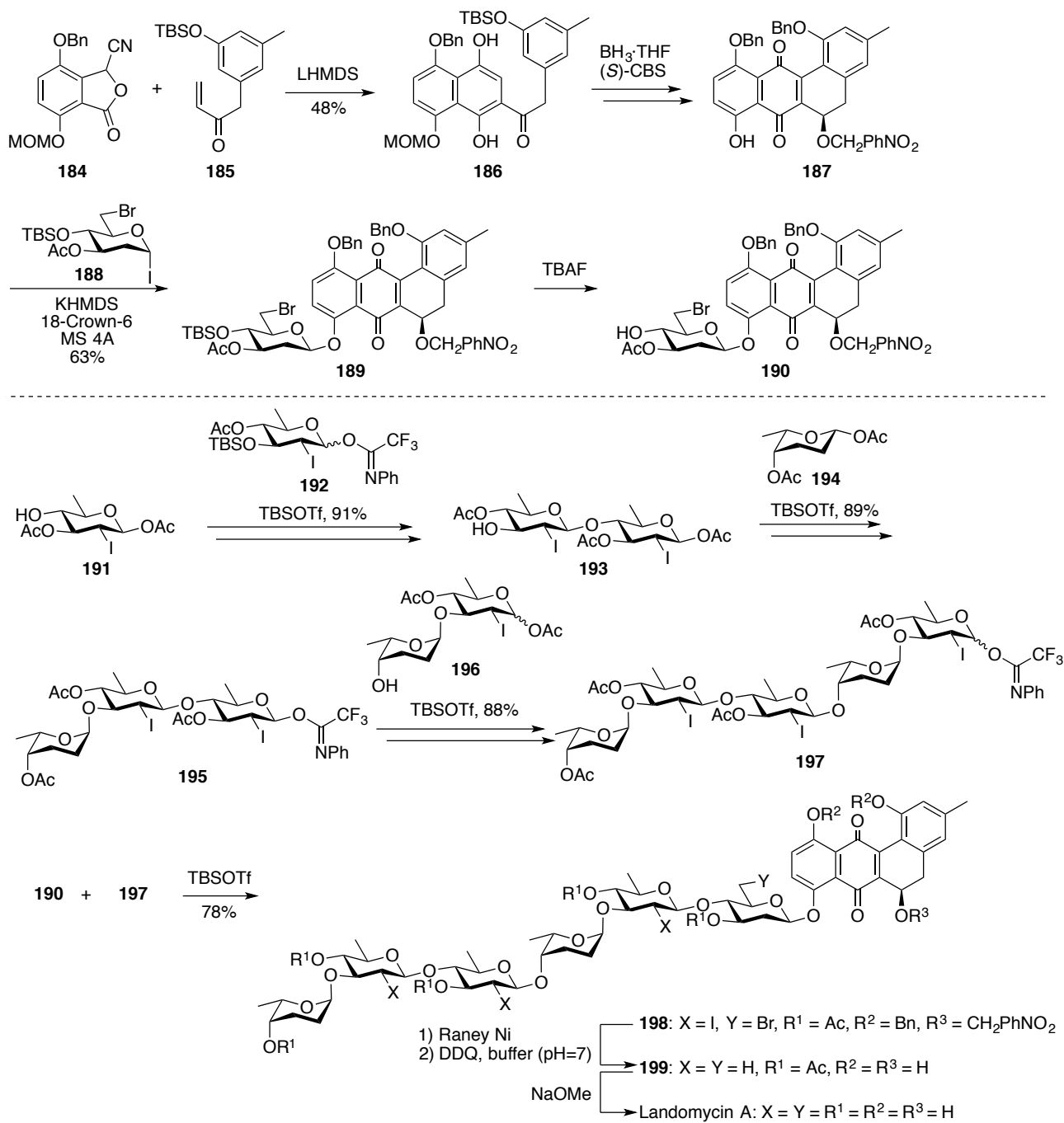
先に述べたように、デオキシ糖鎖部分を含めたアングサイクリン系抗生物質の全合成例は極めて少ない。ここでは、これまでに達成された2例の全合成について概説する。

Yuらは、2011年にランドマイシンAの全合成を報告している (Scheme 3.11) [62]。シアノフタリド **184** とエノン **185** との Hauser 環化反応によりナフタレン **186** を構築した後、CBS還元を経て光学活性なナフトキノ **187** へと導いている。次に、**187** より発生させたフェノキシドと α -ヨウ化糖 **188**

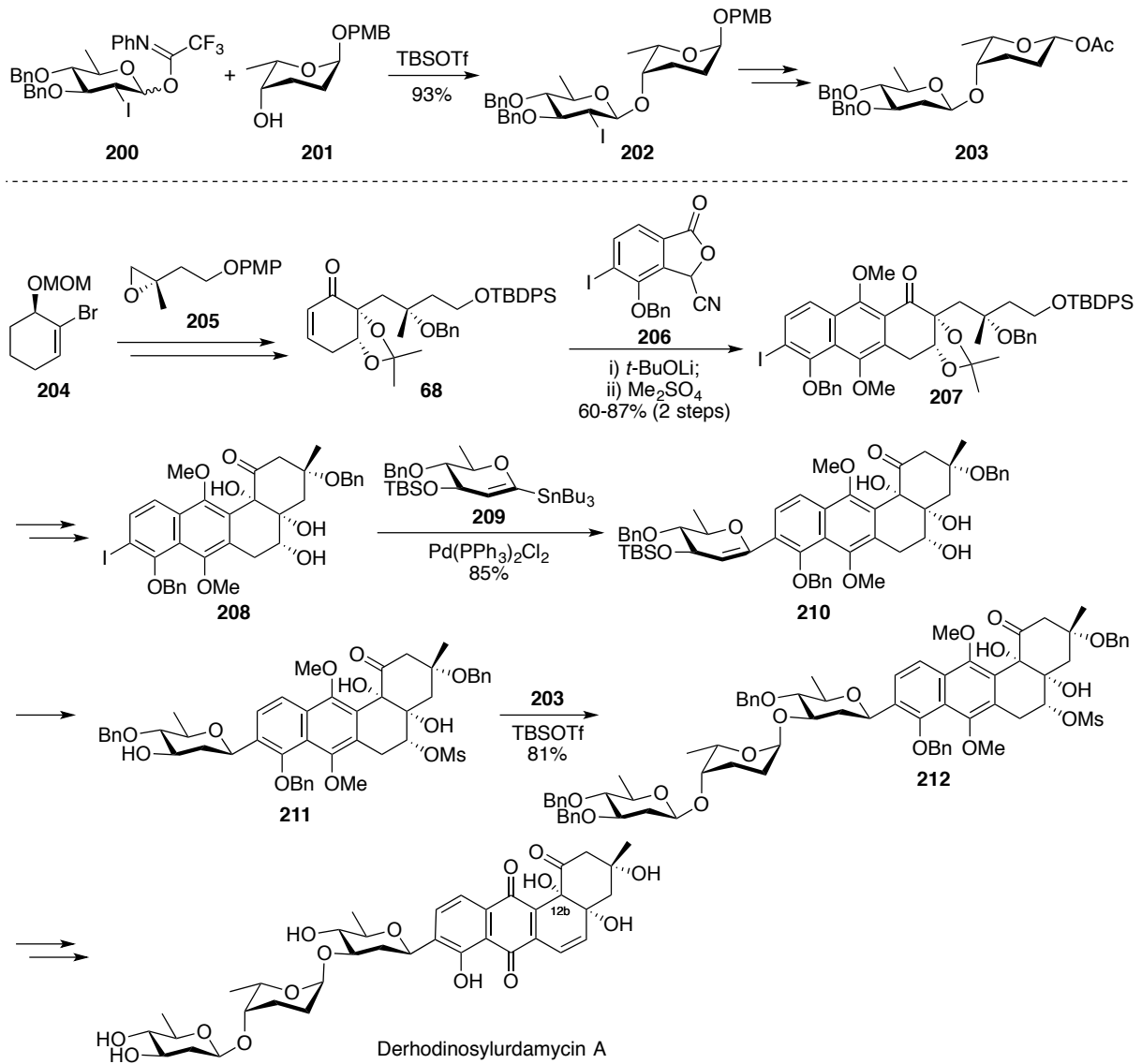
との S_N2 型のグリコシル化反応により、 β -グリコシド **189** を中程度の収率で得た後、TBS 基を脱保護することで、アグリコン部分 **190** へと変換している。デオキシ糖鎖部分に関しては、Roush らの 2-ヨウ化糖を用いた β -選択的なグリコシル化反応^[46]を活用し、2-ヨウ化糖 **191** より順次糖鎖を伸長することで合成している。アグリコン部分 **190** に対する配糖化は、グリコシルドナーとしてイミデート糖 **197** を用いることで、温和な条件下で進行し、良好な収率で目的の **198** を得ている。最後に、Raney Ni により **198** のハロゲン還元した後、全ての保護基を脱保護することでランドマイシン A の全合成を達成している。

Zhu らは、2015 年にデロジノシルウルダマイシン A の全合成を報告している (Scheme 3.12)^[63]。2-ヨウ化糖を用いた β -選択的なグリコシル化反応^[46]により、2-ヨウ化糖 **200** と **201** とのグリコシル化により β -グリコシド **202** を得た後、ヨウ素の還元と還元末端のアノマー位置換基の変換により、二糖鎖アセタート **203** を調製している。一方、光学活性なアルケニルブロミド **204** のエポキシド **205** に対する付加反応によりシクロヘキセノン誘導体 **68** を合成し、別途調製したシアノフタリド **206** との Hauser 環化反応、及びピナコールカップリングを経て四環性のヨウ化アリール **208** へと誘導している。その後、スズ体 **209** との Stille カップリングにより、C-グリコシド **210** へと誘導し、TBS 基を脱保護することで **211** としている。アグリコン部分 **211** に対する配糖化は、活性化剤として TBSOTf を用いることにより温和な条件下で進行し、良好な収率で **212** を得ている。なお、本反応は二級水酸基選択的に進行しており、通常の反応条件では三級アルコールに対するグリコシル化が進行しないことが示されている。最後に、保護・脱保護、キノンへの酸化、及びメシル酸の脱離を施すことでデロジノシルウルダマイシン A の全合成を達成している。このように、Zhu らは、鈴木らの手法^[38] を利用することでアグリコン部分を合成し、デオキシ三糖鎖を有するデロジノシルウルダマイシン A の全合成を達成している。しかし、12b 位の三級アルコールにロジノースが配糖化したウルダマイシン A の全合成には至っていない。

以上のように、これまでに達成されたデオキシ糖鎖部分を含めたアングサイクリン系抗生物質の全合成では、いずれも最終段階でデオキシ糖鎖部分を導入し、導入後は加水素分解や温和な酸・塩基条件の反応を選択しており、選択できる反応条件は厳しく制限されていることが窺える。また、三級アルコールに対するデオキシ糖鎖の配糖化には至っておらず、デオキシ糖鎖部分の三級グリコシドを含めたアングサイクリン系抗生物質の全合成研究は残された大きな課題であると言える。



Scheme 3.11 Yu らによるランドマイシン A の全合成



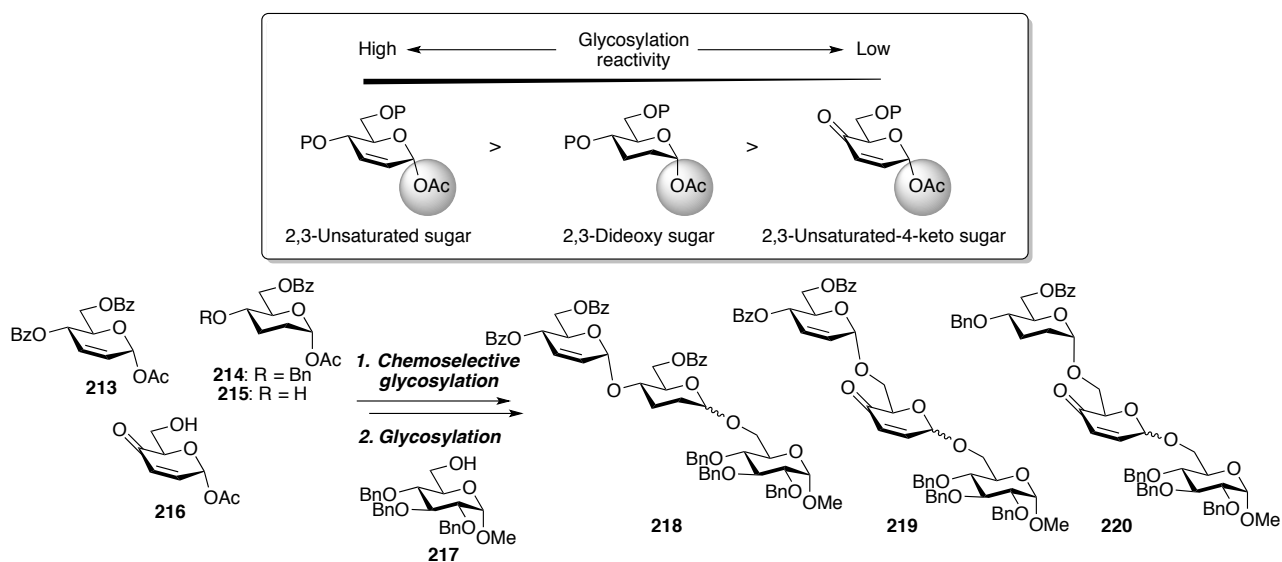
Scheme 3.12 Zhu によるデロジノシルウルダマイシン A の全合成

第4章 本論文の概要

本論文では、デオキシ糖の新規化学選択的グリコシル化反応の開発と抗生物質ビネオマイシン類の全合成研究について記述した。

本論第1章 デオキシ糖の新規化学選択的グリコシル化反応の開発と糖鎖合成への応用^[64,65]

本論第1章においては、3種のデオキシ糖を用いた新規の化学選択的グリコシル化反応の開発、及び本手法を用いた効率的なデオキシ三糖鎖合成法について述べた。当研究室における過去の検討結果に基づき、2-4位にエノン構造を有する2,3-不飽和-4-ケト糖をデザインし、同じ脱離基を有する2,3-不飽和糖及び2,3-ジデオキシ糖との反応性の比較を行った。その結果、これらのデオキシ糖の間に有意な反応性の差があることを見出し、その序列は、2,3-不飽和糖 > 2,3-ジデオキシ糖 > 2,3-不飽和-4-ケト糖の順であることを明らかにした。また、これらの反応性の差を利用した化学選択的グリコシル化反応が可能であり、アノマー位の保護・脱保護を省略した、効率的なデオキシ三糖鎖 **218**、**219**、及び **220** の合成に応用できることを示した (Scheme 4.1)。

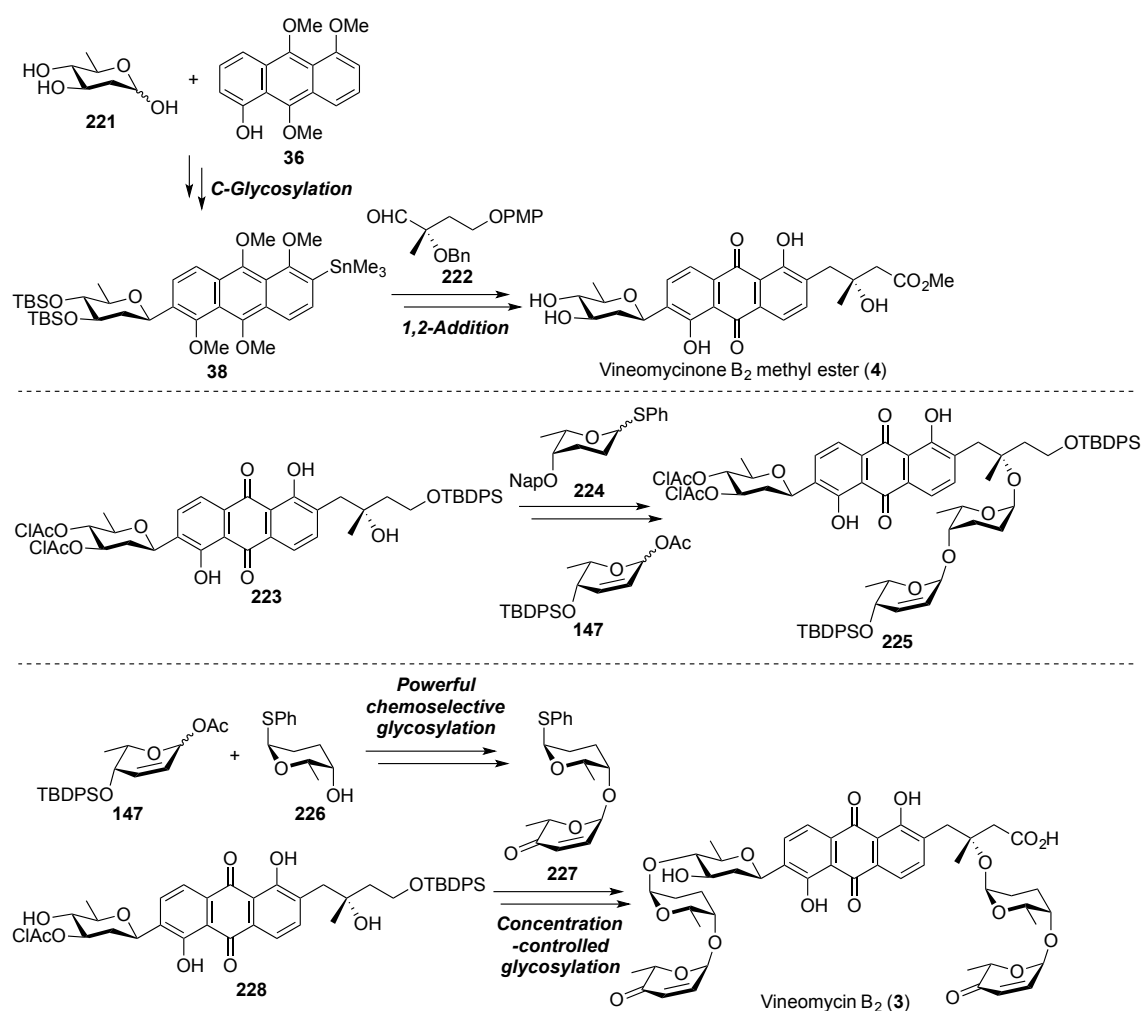


Scheme 4.1 本論第1章の概要

本論第2章 ビネオマイシン B₂ の全合成^[66]

本論第2章においては、ビネオマイシン B₂ (**3**) の初の全合成について述べた。無保護糖を用いたアリール C-グリコシル化反応及びアリールスズの光学活性なアルデヒドに対する 1,2-付加反応を鍵

反応とし、アグリコン部分に相当するビネオマイシノン B₂ メチルエステル (4) の合成を達成した。また、アグリコン部分に対する配糖化について検討した結果、側鎖のエステルをアルコール保護体としたアグリコン部分 223 とチオ糖 224 を用いることにより、三級アルコールに対するグリコシル化が進行することを見出し、三級アクロシルロジノシド 225 の合成を達成した。さらに、本論第 1 章にて開発した新規化学選択的グリコシル化反応を利用し、デオキシ糖鎖部分のチオ糖 227 を温和な条件下で効率的に構築した。得られたチオ糖 227 とアグリコン部分 228 とのグリコシル化反応においては、基質濃度が収率に大きく寄与することを明らかにした。これにより、アグリコン部分に対して 2 つのデオキシ糖鎖部分を一挙に導入することに成功し、3 の初の全合成を達成した (Scheme 4.2)。

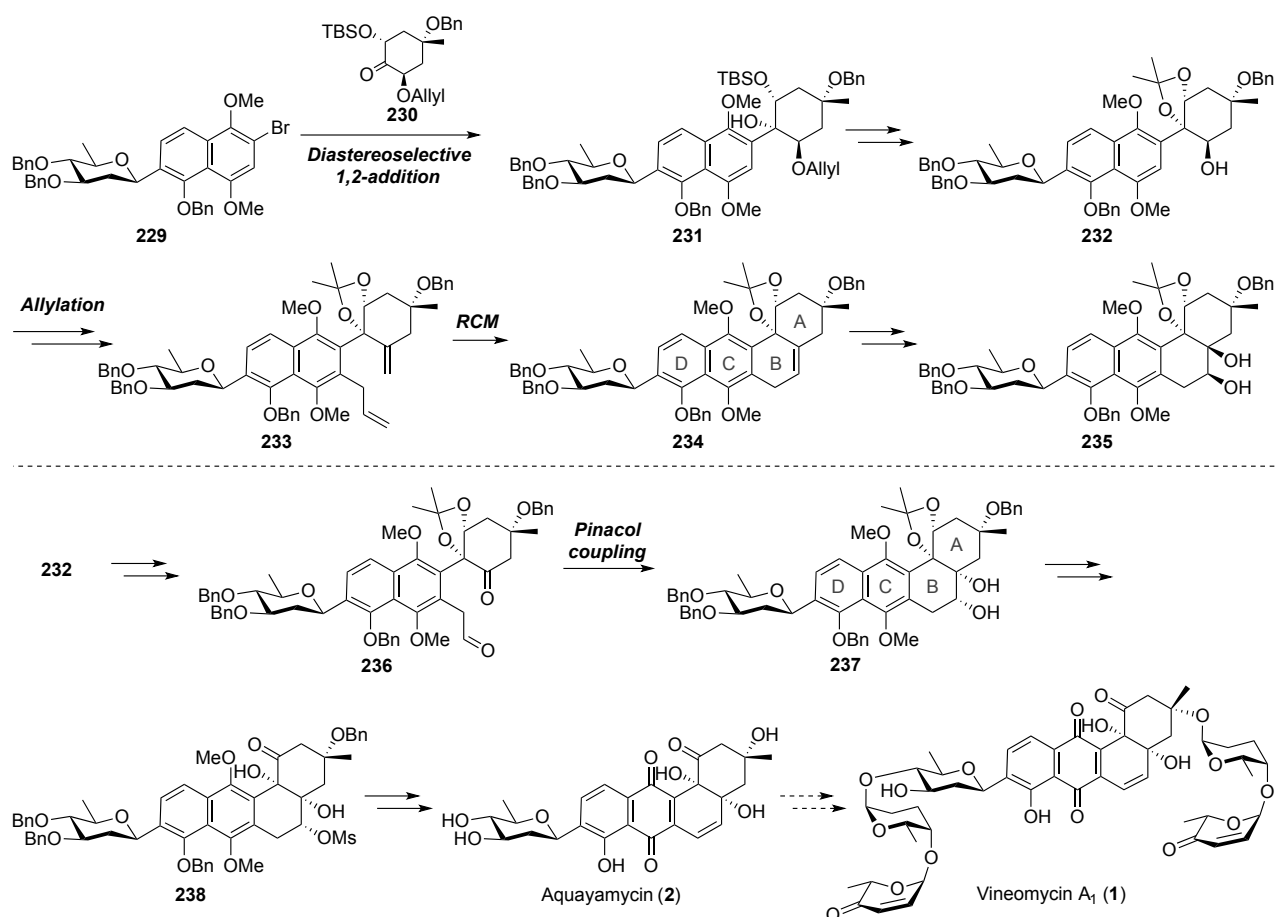


Scheme 4.2 本論第 2 章の概要

本論第 3 章 ビネオマイシン A₁ の全合成研究 [67]

本論第 3 章においては、ビネオマイシン A₁ (1) の全合成研究として、アグリコン部分であるアクアマイシン (2) の全合成について述べた。まず、RCM (閉環メタセシス) による B 環部の構築を

鍵段階とする合成ルートの検討について述べた。高ジアステレオ選択的な 1,2-付加反応、及びアリルインジウムを用いたアリル化反応により、ジエン **233** を合成した。このものを RCM 条件に附すことで B 環部を構築することに成功したが、続くジヒドロキシル化において望む立体選択性が得られず、本ルートは断念することとなった。そこで、ピナコールカップリングによる B 環部の構築を鍵段階とする合成ルートの検討を行った。先の検討で得た合成中間体 **232** よりケトアルデヒド **236** へと誘導した後、ピナコールカップリング反応を行うことで、望む立体配置を有するジオール **237** を得ることに成功した。さらに、数工程を経て鈴木らの中間体 **238** へと導き、**2** の全合成を達成した (Scheme 4.3)。



Scheme 4.3 本論第3章の概要

本論

第1章 デオキシ糖の新規化学選択的グリコシル化反応の開発と糖鎖合成への応用

1.1 リゾチームの加水分解反応に着目した 2,3-不飽和グリコシルドナーのデザイン

糖鎖合成において、複数のグリコシルドナーのうち、1つのみを選択的に活性化して化学選択的グリコシル化反応は有用な手法である^[68]。中でも、1988年に Fraser-Reid らによって提唱された“armed-disarmed”の概念は、この分野で最も重要な影響を与えた手法の一つである^[69]。この概念は、アノマー位に最も近く、誘起効果の大きい2位の置換基の電子求引性及び電子供与性の差により、グリコシルドナーとしての反応性を制御するというものである (Figure 1.1)。実際に、この概念により、同じ脱離基を有するグリコシルドナー**239**及び**240**の化学選択的グリコシル化反応が可能であることが示されている (Scheme 1.1)。しかし、2位の酸素官能基が欠損した2-デオキシ糖においては、この概念を直接用いることはできないため、代替となる手法の開発が求められている。

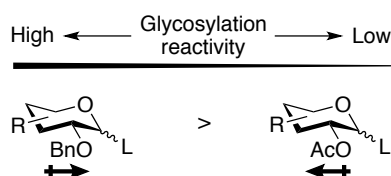
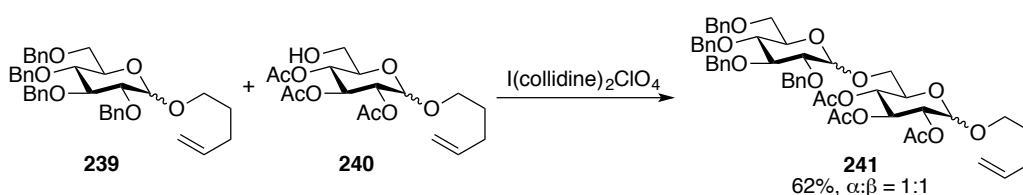


Figure 1.1 Fraser-Reid らによる “armed-disarmed” の概念



Scheme 1.1 “Armed-disarmed” の概念による化学選択的グリコシル化反応

このような背景の中、当研究室では、2006年に高活性な2,3-不飽和糖を用いた生体反応模倣型の化学選択的グリコシル化反応を報告している^[56]。以下に、その詳細について述べる。

まず、細胞壁分解酵素であるリゾチームにおける位置選択的加水分解反応に着目し、生体模倣型の高活性なグリコシルドナーとして、糖の2,3位に二重結合を導入した2,3-不飽和糖をデザインした。リゾチームは、*N*-アセチルグルコサミンと *N*-アセチルムラミン酸が交互に配列したムコ多糖の6糖鎖 (A-F糖) を認識し、D-E糖間のグリコシド結合を位置選択的に加水分解する酵素として知られている^[70]。この選択性は、1) リゾチームに認識されたD糖のみがオキソニウムカチオン中間体に類似した半椅子型 (4H_5) に歪められること^[71]、及び2) 加水分解反応により生じたオキソニウムカチ

オン中間体のカチオン中心がアスパラギン残基 (Asp 52) のカルボキシレートによって静電的安定化を受けること^[72]の2つの効果により説明されている (Figure 1.2 (a))。一方、2,3-不飽和糖は、導入した二重結合により、1) 基底状態においてオキソニウムカチオン中間体に類似した半椅子型配座を有すること、及び2) オキソニウムカチオン中間体のカチオン中心が共鳴安定化されることの2点により、対応する2,3-ジデオキシ糖に比べて、高い反応性を有すると考えられる (Figure 1.2 (b))。

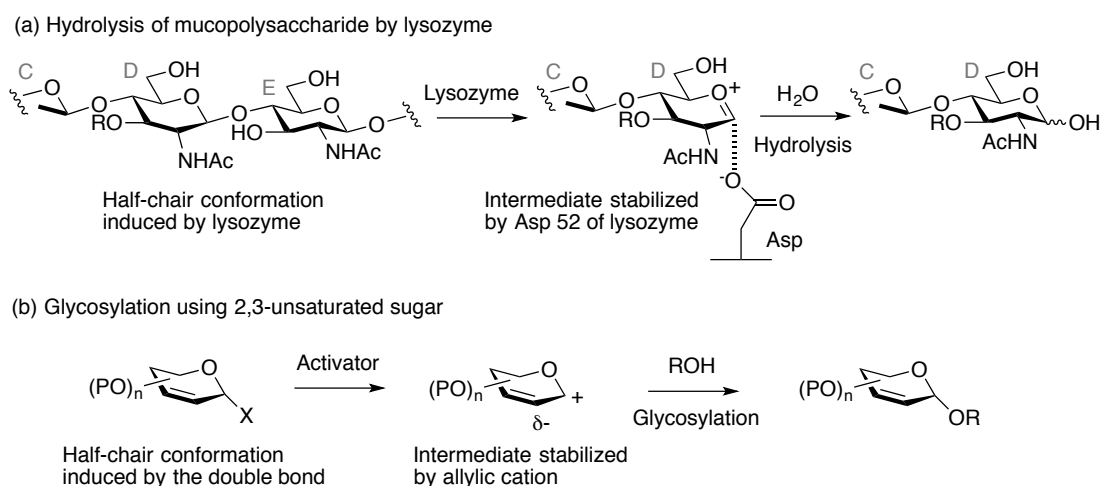
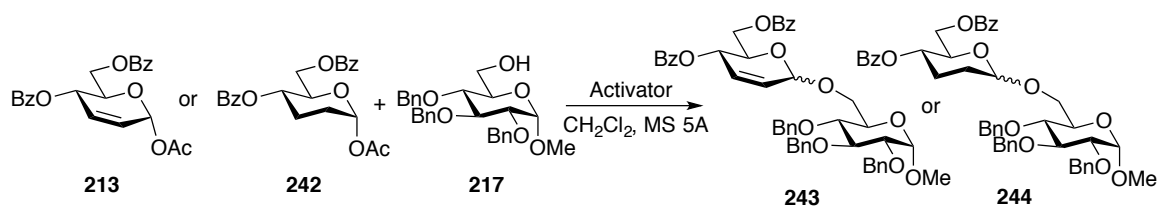


Figure 1.2 リゾチームにおける位置選択的加水分解反応を模倣した2,3-不飽和糖のデザイン

実際に、2,3-不飽和グリコシルアセタート **213** と 2,3-ジデオキシグリコシルアセタート **242** の反応性の比較を行った結果、種々の活性化剤を用いた同一の条件下において、2,3-不飽和グリコシルアセタート **213** が反応して生成したグリコシド **243** が高収率で得られるのに対し、2,3-ジデオキシグリコシルアセタート **242** が反応して生成したグリコシド **244** はほとんど得られないことを見出した。このことから、同じ脱離基を有するこれら2種類のデオキシ糖を比較すると、2,3-ジデオキシ糖 **242** に比べて2,3-不飽和糖 **213** の方が高い反応性を示すことが実証された (Table 1.1)^[65,73]。

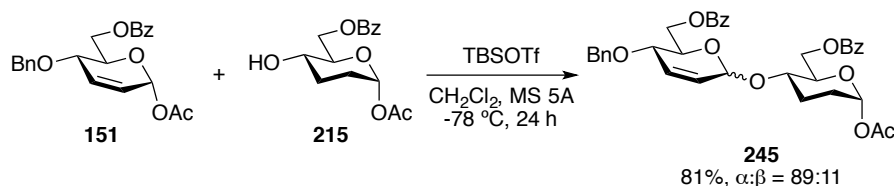
また、上記の反応性の差を利用することにより、2,3-不飽和グリコシルアセタート **151** と 2,3-ジデオキシグリコシルアセタート **215** とのグリコシル化反応が化学選択的に進行することを見出している (Scheme 1.2)。すなわち、同一の反応系において、**151** 及び **215** に対して、活性化剤として TBSOTf を作用させることにより、**151** のみが活性化されて生成したデオキシ二糖鎖 **245** が高収率で得られた。また、この際、**215** の自己縮合は認められなかった。これにより、2,3-不飽和糖と 2,3-ジデオキシ糖の組み合わせが、Fraser-Reid らの “armed-disarmed” の概念をデオキシ糖にまで拡張した、新たな “armed-disarmed” の組み合わせとなることを見出した^[56]。

Table 1.1 2,3-不飽和糖と 2,3-ジデオキシ糖の反応性の比較



Entry ^a	Donor	Activator (equiv.)	Temp./ °C	Time/ h	Glycoside yield/ % ^b (α : β ratio) ^b	Recovery yield of donor/ % ^b
1	213	TMSOTf (0.3)	-78	3	243 : 89 (69:31)	213 : 0
2	213	TBSOTf (0.3)	-70	3	243 : 91 (68:32)	213 : 0
3	213	BF ₃ ·OEt ₂ (1.0)	-60	24	243 : 72 (80:20)	213 : 13
4	213	TrOH (0.5)	-70	24	243 : 85 (80:20)	213 : 5
5	213	MK-10 ^c	0	96	243 : 80 (56:44)	213 : 9
6	242	TMSOTf (0.3)	-78	3	244 : 5 (60:40)	242 : 89
7	242	TBSOTf (0.3)	-70	3	244 : 4 (58:42)	242 : 91
8	242	BF ₃ ·OEt ₂ (1.0)	-60	24	244 : 3 (67:33)	242 : 90
9	242	TrOH (0.5)	-70	24	244 : 10 (60:40)	242 : 85
10	242	MK-10 ^c	0	96	244 : 4 (35:65)	242 : 87

^a The ratio between glycosyl donor and glycosyl acceptor was 1.0:0.9. ^b Yields and α : β ratios were determined by HPLC analysis. ^c 100 wt% of MK-10 to donors was used.



Scheme 1.2 2,3-不飽和糖を用いた化学選択的グリコシル化反応

このように、デオキシ糖鎖の合成において有用な新たな知見を得ることができたため、本研究では、この知見をさらに発展させ、新たなグリコシルドナーの開発、及びデオキシ三糖鎖の合成への応用を試みることにした。

1.2 2,3-不飽和-4-ケトグリコシルドナーのデザイン

上記の検討結果を踏まえ、新たなデオキシグリコシルドナーのデザインを行った。すなわち、2,3位に二重結合、及び4位にケトンを有する 2,3-不飽和-4-ケト糖は、そのエノン構造による γ 位の強力なカチオン不安定化効果により、オキソニウムカチオン中間体における 1 位のカチオン中心が不安定化されることで、グリコシルドナーとしての反応性が低下するのではないかと考えた (Figure 1.3)。このような反応性の低下が認められれば、対応する 2,3-不飽和糖や 2,3-ジデオキシ糖との化学選択的グリコシル化反応が可能となり、2,3-不飽和-4-ケト糖は新たな“disarmed”糖となることが期待される。

Glycosylation using 2,3-unsaturated-4-keto sugar

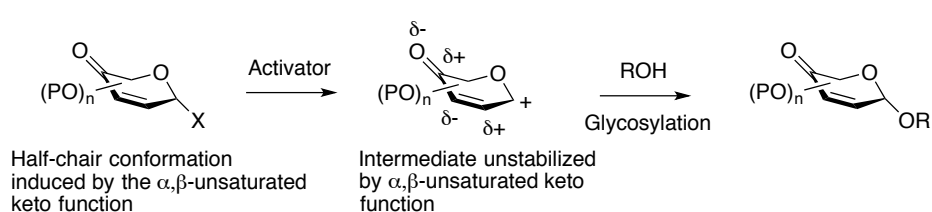


Figure 1.3 2,3-不飽和-4-ケトグリコシルドナーのデザイン

1.3 2,3-不飽和糖と 2,3-不飽和-4-ケト糖の反応性の比較

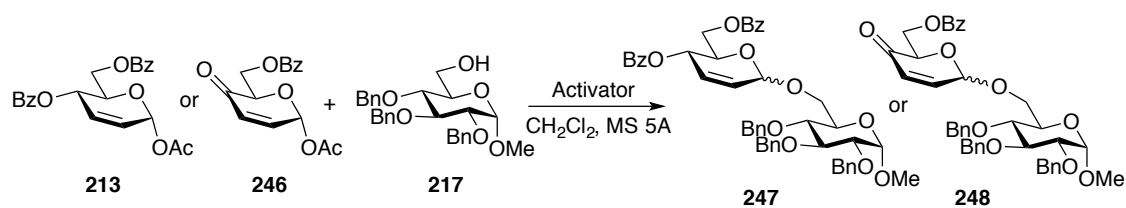
まず、反応性に最も差が生じると考えられる、2,3-不飽和グリコシルドナーと 2,3-不飽和-4-ケトグリコシルドナーの反応性の比較を行った^a。すなわち、脱離基としてアセタートを有する 2,3-不飽和グリコシルドナー**213** または 2,3-不飽和-4-ケトグリコシルドナー**246** とグリコシルアクセプター**217** に対して、種々の活性化剤を同一条件下で作用させ、得られたグリコシド **247** 及び **248** の収率により、それぞれのグリコシルドナーの反応性を比較した (Table 1.2)。その結果、活性化剤として、ルイス酸 (TMSOTf、TBSOTf、及び $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$)、プロトン酸 (TfOH)、及び固体酸 (モンモリロナイト K-10 (MK-10)) を用いたいずれの場合においても、2,3-不飽和グリコシルアセタート **213** が反応して生成したグリコシド **247** が高収率で得られるのに対し (entries 1-5)、2,3-不飽和-4-ケトグリコシルアセタート **246** が反応して生成したグリコシド **248** はほとんど生成せず、**246** が回収されることを見出した (entries 6-10)^b。これにより、2,3-不飽和糖 **213** と 2,3-不飽和-4-ケト糖 **246** の間には、活性化剤の種類に依存しない顕著な反応性の差があることを明らかにした。

さらに、2,3-不飽和グリコシルドナー**213**、2,3-不飽和-4-ケトグリコシルドナー**246**、及びグリコシルアクセプター**217** を各 1.0 当量ずつ同一フラスコ内に共存させ、活性化剤として TMSOTf を作用させることにより、競争的なグリコシル化反応を検討した。その結果、**213** の反応成績体である **247** が選択的に得られたことにより、同一反応系内においても、2,3-不飽和糖を選択的に活性化できることを見出した (Scheme 1.3)。

^a 本章の検討で用いた各基質の合成法については、実験の部に記載した。

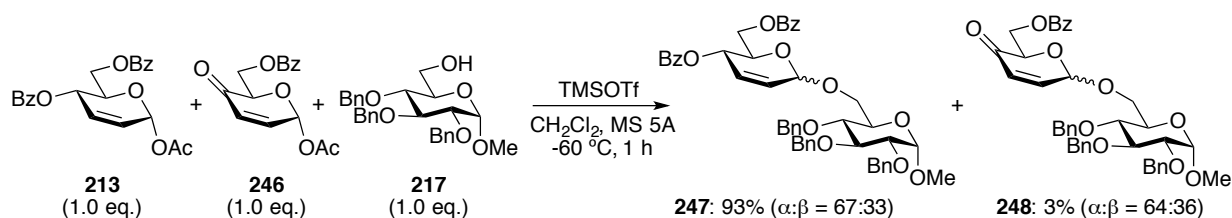
^b 2,3-不飽和糖のアノマー位の立体化学については、2,3 位の二重結合を還元することにより、得られた 2,3-ジデオキシ糖の 1 位のプロトンのカップリング定数より決定した。また、2,3-不飽和-4-ケト糖のアノマー位の立体化学については、2,3 位の二重結合と 4 位のケトン還元することにより、得られた 2,3-ジデオキシ糖の 1 位のプロトンのカップリング定数より決定した。

Table 1.2 2,3-不飽和糖と 2,3-不飽和-4-ケト糖の反応性の比較



Entry ^a	Donor	Activator (equiv.)	Temp./°C	Time/h	Glycoside yield/ % ^b (α : β ratio) ^c	Recovery yield of donor/ % ^b
1	213	TMSOTf (0.3)	-60	1	247 : 100 (66:34)	213 : 0
2	213	TBSOTf (0.3)	-50	1	247 : 92 (70:30)	213 : 0
3	213	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.0)	-60	48	247 : 83 (76:24)	213 : 8
4	213	TfOH (0.3)	-50	0.75	247 : 92 (69:31)	213 : 0
5	213	MK-10 ^d	0	8	247 : 95 (64:36)	213 : 0
6	246	TMSOTf (0.3)	-60	1	248 : 0	246 : 95
7	246	TBSOTf (0.3)	-50	1	248 : 8 (63:37)	246 : 83
8	246	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.0)	-60	48	248 : 2 (77:23)	246 : 95
9	246	TfOH (0.3)	-50	0.75	248 : 5 (76:24)	246 : 94
10	246	MK-10 ^d	0	8	248 : 8 (74:26)	246 : 87

^a The ratio between glycosyl donor and glycosyl acceptor was 1.0:1.0. ^b Isolated yields. ^c α : β Ratios were determined by ¹H NMR analysis. ^d 100 wt% of MK-10 (relative to donor) was used.



Scheme 1.3 2,3-不飽和糖と 2,3-不飽和-4-ケト糖との競争的グリコシル化反応

1.4 2,3-ジデオキシ糖と 2,3-不飽和-4-ケト糖の反応性の比較

次に、2,3-ジデオキシグリコシルドナーと 2,3-不飽和-4-ケトグリコシルドナーの反応性の比較を行った (Table 1.3)。まず、脱離基としてアセタートを有する 2,3-ジデオキシグリコシルドナー**242** または 2,3-不飽和-4-ケトグリコシルドナー**246** とグリコシルアクセプター**217** に対して、TMSOTfを同一条件下で作用させた結果、得られたグリコシド **244** 及び **248** の収率に顕著な差は認められなかった (entries 1 vs. 7)。ここで、生成したグリコシドの収率に 20%程度の差を生じたことから、僅かな差ではあるが、**242** の反応性が高いことが示唆された。そこで、この反応性の差を有意なものにするため、**242** の反応性を調節することとした。すなわち、**242** の反応性を向上させるため、4位の水酸基の保護基を電子求引性のベンゾイル基から電子供与性のベンジル基に置き換えた **214** に変更し、改めて **246** との反応性を比較した。その結果、予想通り、2,3-ジデオキシ糖の反応性は向上し、**214** と **246** との間に、活性化剤の種類に依存しない有意な反応性の差を見出すことができた (entries 2-11)。なお、この結果は、2,3-ジデオキシ糖において、アノマー位から離れた4位の保護基の違いにより反

応性を調節できること示しており、興味深い結果と言える^c。

Table 1.3 2,3-ジデオキシ糖と 2,3-不飽和-4-ケト糖の反応性の比較

Entry ^a	Donor	Activator (equiv.)	Temp./ °C	Time/ h	Glycoside yield/ % ^b (α : β ratio) ^c	Recovery yield of donor/ % ^b
1	242 (R = Bz) or 214 (R = Bn)	TMSOTf (0.3)	-50	1	244 : 19 (62:38)	242 : 64
2	214	TMSOTf (0.3)	-50	1	249 : 99 (68:32)	214 : 0
3	214	TBSOTf (0.3)	-45	1	249 : 98 (68:32)	214 : 0
4	214	BF ₃ ·OEt ₂ (2.0)	-50	36	249 : 94 (69:31)	214 : 0
5	214	TfOH (0.3)	-45	1	249 : 96 (73:27)	214 : 0
6	214	MK-10 ^d	25	25	249 : 84 (68:32)	214 : 9
7	246	TMSOTf (0.3)	-50	1	248 : 0	246 : 91
8	246	TBSOTf (0.3)	-45	1	248 : 4 (66:34)	246 : 96
9	246	BF ₃ ·OEt ₂ (2.0)	-50	36	248 : 6 (81:19)	246 : 93
10	246	TfOH (0.3)	-45	1	248 : 4 (84:16)	246 : 91
11	246	MK-10 ^d	25	25	248 : 0	246 : 91

^a The ratio between glycosyl donor and glycosyl acceptor was 1.0:1.0. ^b Isolated yields. ^c α : β Ratios were determined by ¹H NMR analysis. ^d 100 wt% of MK-10 (relative to donor) was used.

以上の検討結果により、これまでにデザインした 3 種のデオキシ糖の反応性の序列は、2,3-不飽和糖 > 2,3-ジデオキシ糖 > 2,3-不飽和-4-ケト糖の順であることを見出した (Figure 1.4)。

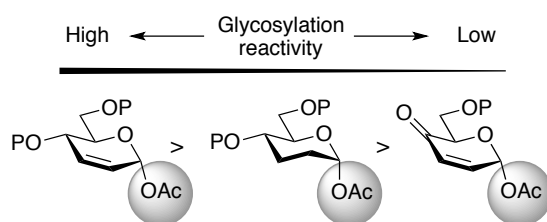
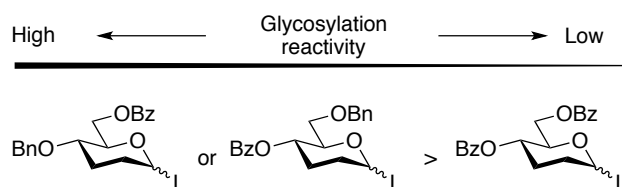


Figure 1.4 3 種のデオキシグリコシルドナーの反応性の序列

^c 当研究室では、本検討結果を発展させ、2,3-ジデオキシ糖における遠隔の 4 位及び 6 位の保護基による “armed-disarmed 効果” と、それを用いた 2,3-ジデオキシ糖同士の化学選択的グリコシル化反応を報告している [74]。



1.5 新規化学選択的グリコシル化反応を用いたデオキシ三糖鎖の合成

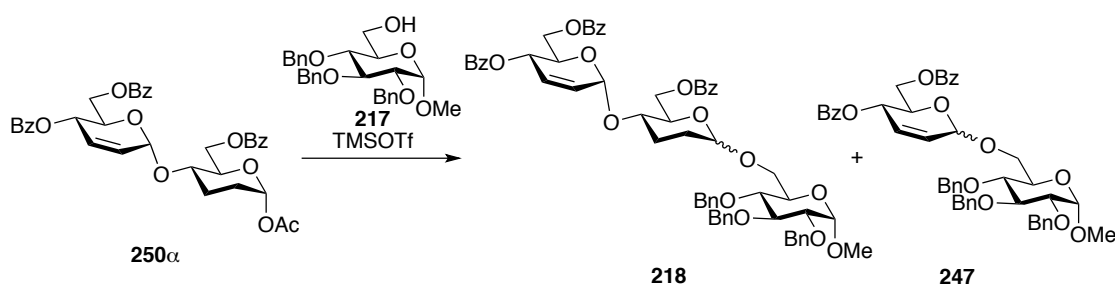
3種のデオキシ糖の反応性の序列が明らかとなったので、これらの反応性の差を利用した化学選択的グリコシル化反応によるデオキシ三糖鎖の合成への応用を検討した (Scheme 1.4)。

まず、2,3-不飽和グリコシルアセタート **213** をグリコシルドナー、2,3-ジデオキシグリコシルアセタート **215** をグリコシルアクセプターとする化学選択的グリコシル化反応を検討した結果、ジクロロメタン溶媒中、 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ で TMSOTf を作用させることにより、目的の二糖鎖 **250** を高収率かつ α 選択的に得ることができた。この際、望まない **215** の活性化による自己縮合は観測されなかった。次に、**250** の α/β 異性体を分離した後、**250 α** をグリコシルドナーとして、グリコシルアクセプター **217** とのグリコシル化反応を検討した。その結果、トルエン溶媒中、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ で TMSOTf を作用させることにより、反応は速やかに進行し、望むデオキシ三糖鎖 **218** を高収率かつ α 選択的に得ることに成功した (Scheme 1.4 (a))。なお、本反応においては、溶媒としてトルエンを用いることにより、他の溶媒を用いた場合に比べて、先に構築したグリコシド結合の開裂を抑制し、かつ α 選択性を向上させることができた^d。これにより、2,3-不飽和糖 **213** と 2,3-ジデオキシ糖 **215** は新たな“armed”糖と“disarmed”糖の組み合わせとなり、アノマー位の保護・脱保護を行うことなく、デオキシ三糖鎖を合成できることを明らかにした。

次に、他のデオキシ糖の組み合わせによる化学選択的グリコシル化反応を検討した。2,3-不飽和グリコシルアセタート **213** をグリコシルドナー、2,3-不飽和-4-ケトグリコシルアセタート **216** をグリコシルアクセプターとする化学選択的グリコシル化反応は、ジクロロメタン溶媒中、 $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ で TMSOTf を作用させることにより効果的に進行し、望む二糖鎖 **251** が高収率かつ α 選択的に得られることを見出した。得られた **251 α** をグリコシルドナーとし、グリコシルアクセプター **217** とのグリコシル化反応を行うことで、デオキシ三糖鎖 **219** を高収率かつ α 選択的に得ることができた (Scheme 1.4 (b))。これにより、2,3-不飽和糖 **213** と 2,3-不飽和-4-ケト糖 **216** が新たな“armed”糖と“disarmed”糖の組み合わせとなることを明らかにした

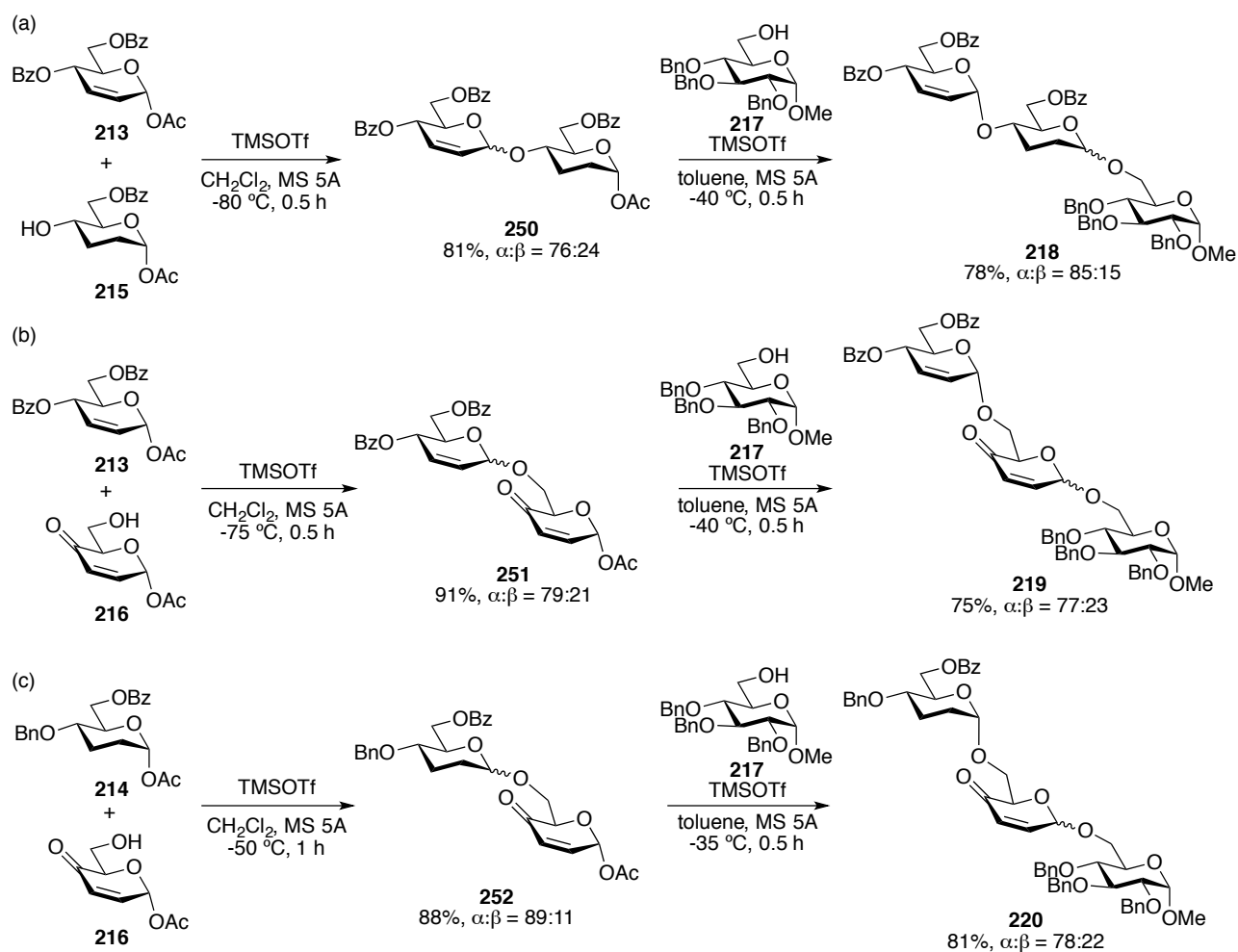
さらに、2,3-ジデオキシグリコシルアセタート **214** と 2,3-不飽和-4-ケトグリコシルアセタート **216** との化学選択的グリコシル化反応は、ジクロロメタン溶媒中、 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ で TMSOTf を作用させることにより進行し、目的の二糖鎖 **252** が高収率かつ α 選択的に得られることを見出した。次に、得られた

^d ジクロロメタン、THF、及びジエチルエーテルといった他の溶媒を用いた場合には、デオキシ二糖鎖 **250 α** のグリコシド結合の開裂に伴う **247** の副生及び立体選択性の低下が認められた。



252 α と **217** とのグリコシル化反応を行うことで、デオキシ三糖鎖 **220** が高収率かつ α 選択的に得られた (Scheme 1.4 (c))。これにより、2,3-ジデオキシ糖 **214** と 2,3-不飽和-4-ケト糖 **216** についても、新たな “armed-disarmed” の関係となることが示された。

以上の検討により、開発した 3 種のデオキシ糖を用いた化学選択的グリコシル化反応は、アノマー一位の保護・脱保護を省略した効率的なデオキシ糖鎖の合成に応用できることを明らかにした。



Scheme 1.4 新規化学選択的グリコシル化反応によるデオキシ三糖鎖の合成

1.6 結論

第1章では、3種のデオキシ糖を用いた新規の化学選択的グリコシル化反応の開発について述べた。当研究室における過去の検討結果に基づき、新規に2,3-不飽和-4-ケト糖をデザインし、対応する2,3-不飽和糖及び2,3-ジデオキシ糖との反応性の比較を行った結果、これら3種のデオキシ糖のグリコシルドナーとしての反応性の序列は、2,3-不飽和糖 > 2,3-ジデオキシ糖 > 2,3-不飽和-4-ケト糖の順であることを明らかにした (Figure 1.5)。

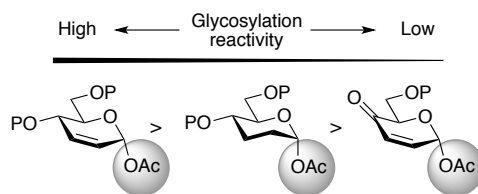
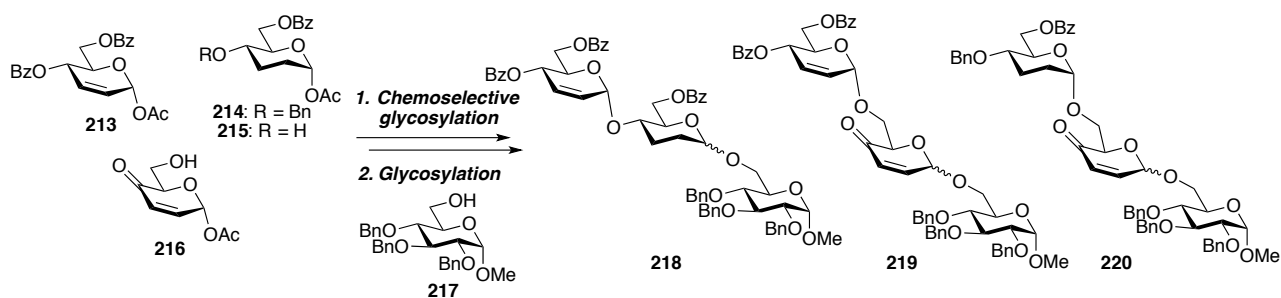


Figure 1.5 第1章まとめ-1

さらに、これらの3種のデオキシ糖の反応性の差を利用した化学選択的グリコシル化反応が可能であり、アノマー位の保護・脱保護を省略した、効率的なデオキシ三糖鎖 **218**、**219** 及び **220** の合成に応用できることを示した (Scheme 1.5)。本手法は、アングサイクリン系抗生物質などの、デオキシ糖鎖を有し、生物学的に重要な天然物の合成に応用されることが期待される。



Scheme 1.5 第1章まとめ-2

第2章 ビネオマイシン B₂ の全合成

2.1 合成上の課題と合成戦略

ビネオマイシン B₂ (**3**) は、1977 年に大村らにより放線菌 *Streptomyces matensis* の亜種 *vineus* (OS-4742) から単離された非古典的アグリコンを有するアングサイクリン系抗生物質であり、抗菌活性や抗腫瘍活性といった顕著な生物活性を示すことが報告されている^[9,10]。アグリコン部分に相当するビネオマイシノン B₂ メチルエステル (**4**) については、これまでに 6 例の合成が報告されているものの^[32-37]、デオキシ糖鎖部分を含めた **3** の全合成は未だに達成されていない (Figure 2.1)。本節では、**3** の合成上の課題と、それを踏まえて立案した合成戦略について述べる。

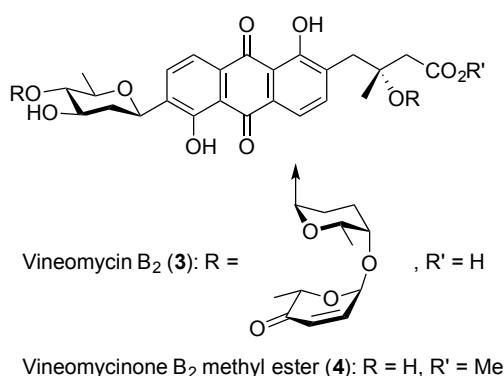


Figure 2.1 ビネオマイシン B₂ (**3**) 及びビネオマイシノン B₂ メチルエステル (**4**) の化学構造

ビネオマイシン B₂ (**3**) の構造的特徴として、以下の 3 点が挙げられる。

- 1) アントラキノン骨格にオリボースが C-グリコシド結合を介して配糖化していること
- 2) 2 つの高度にデオキシ化された糖鎖部分 (アクロシルロジノース) を有すること
- 3) 側鎖部分の三級アルコールにデオキシ糖鎖部分が連結していること

これらの構造的特徴により、**3** の合成においては、以下の 3 点の課題が挙げられる。

- 1) アリール C-グリコシド結合の位置及び立体選択的な構築
- 2) 酸性条件下において不安定なデオキシ糖鎖部分の効率的な合成
- 3) β位にカルボニル基を有する求核性の低い三級アルコールに対するデオキシ糖鎖部分の配糖化

特に、3) については合成上困難な課題であることが知られている。これは、水酸基とカルボニル

基との分子内水素結合により三級アルコールの求核性が低下していること、及びカルボニル基のβ位に存在する三級水酸基が脱離しやすいことの2点により説明されている^[58]。

一方、序論第3章3.2で述べた通り、当研究室では、酸性イオン液体を用いる条件が**3**の側鎖部分の三級アルコール**158**に対するグリコシル化反応に有効であることを報告している。すなわち、グリコシルドナーとして高活性な2,3-不飽和グリコシルアセタート**157**を用い、酸性イオン液体HOTf-C₆mim[OTf]中、減圧下で反応を行うことで、系中で生じる酢酸を留去することにより、酢酸が求核種として機能することを抑制し、望む側鎖部分の三級グリコシド**159**を高収率で得ることに成功している (Figure 2.2)^[54]。

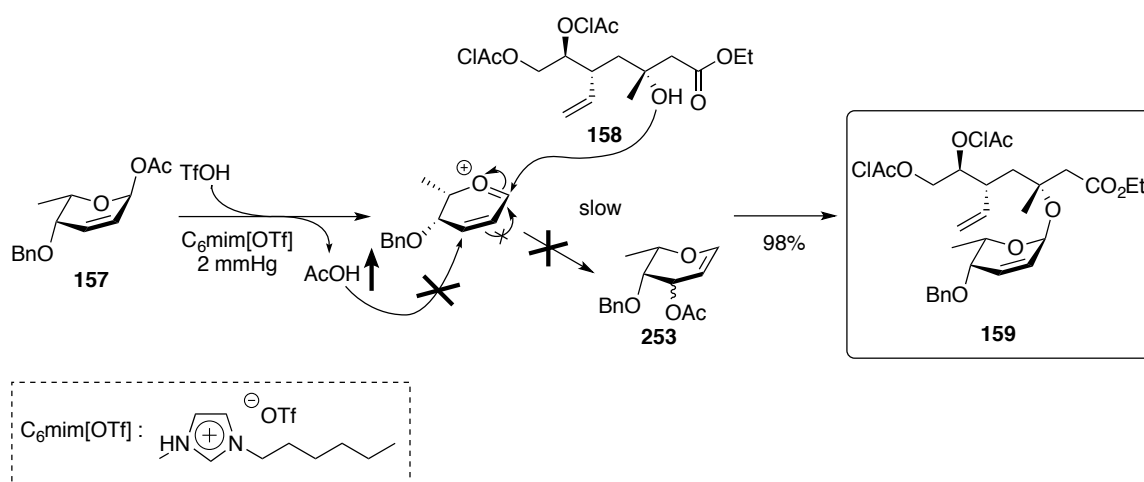
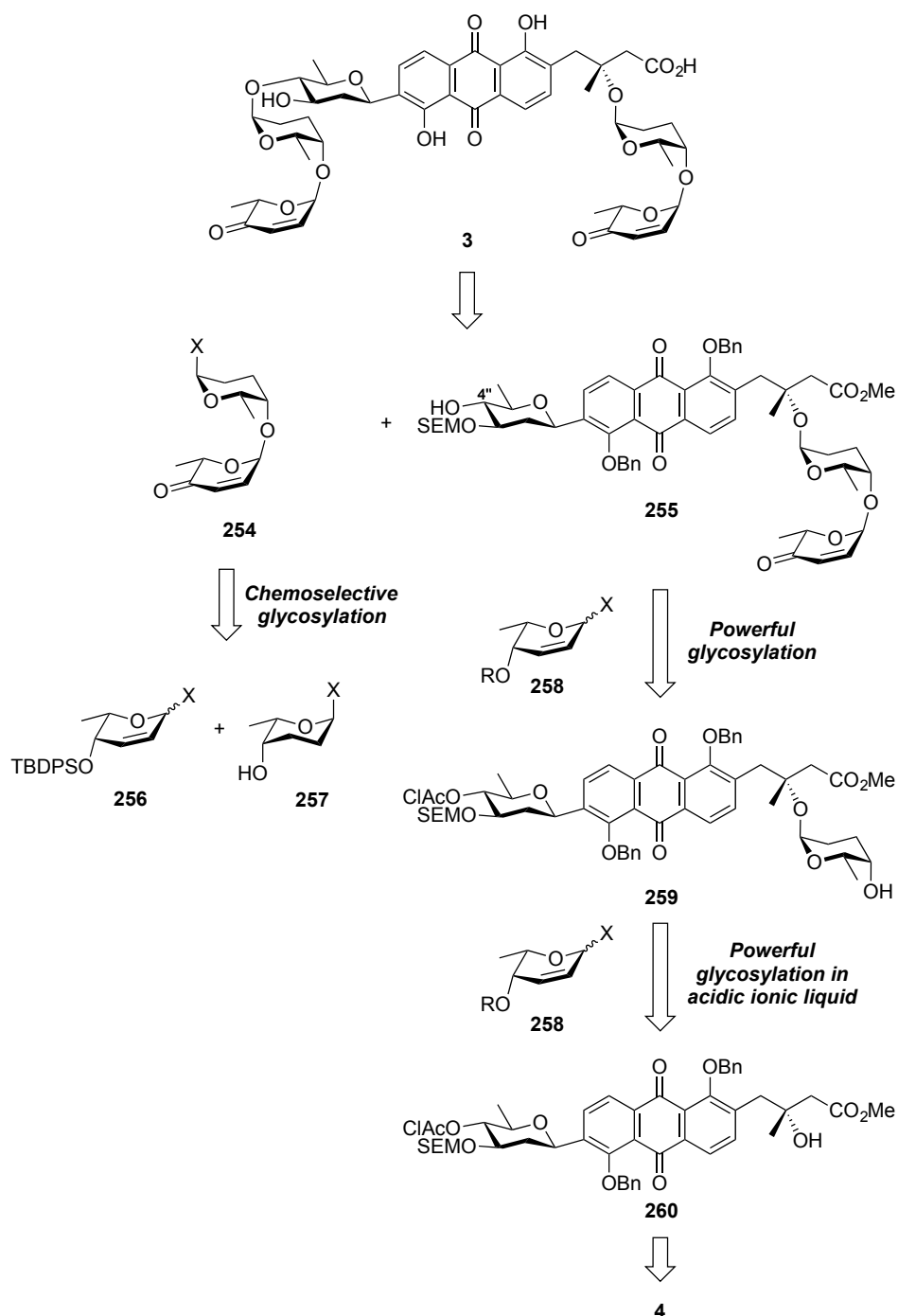


Figure 2.2 酸性イオン液体を用いた三級グリコシド結合の構築

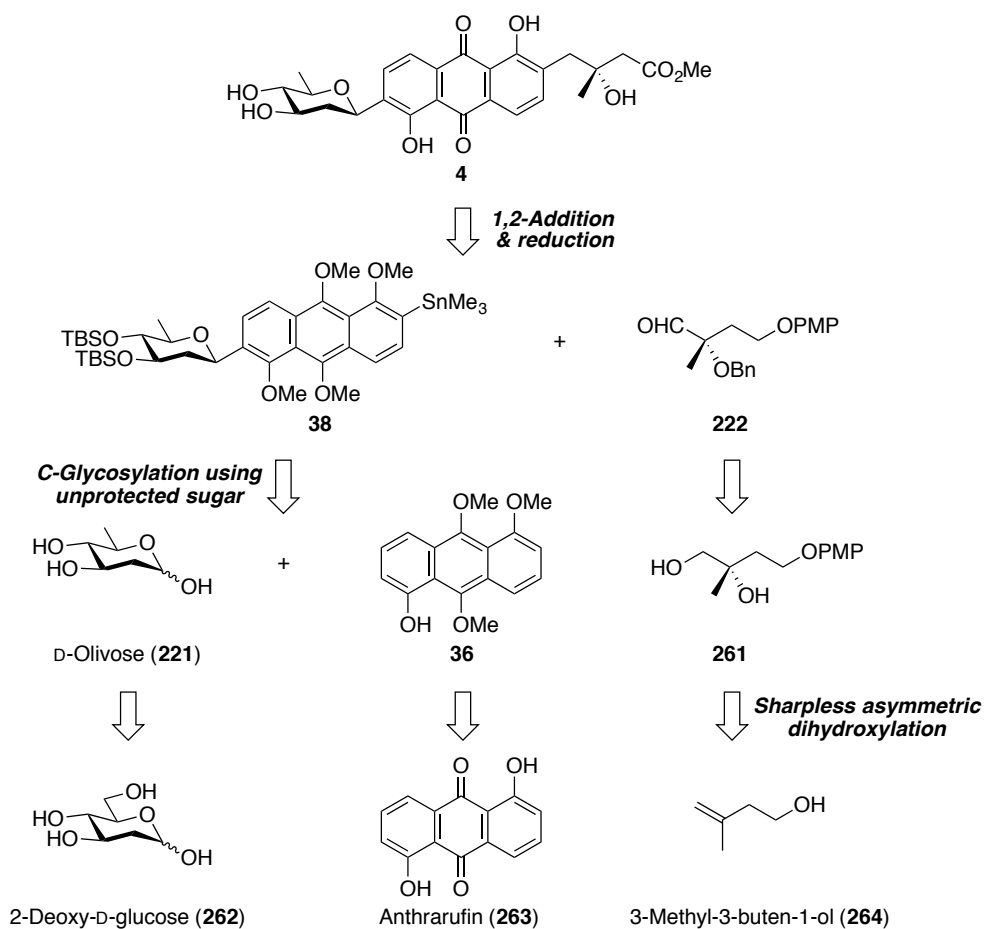
そこで、本合成研究においても本法を活用することにより、上記の課題を克服できると考え、以下に示す収束的な合成戦略を立案した (Scheme 2.1)。まず、酸性条件下で不安定なアクロシルロジノース部分は合成の最終段階でアグリコン部分に対して順次導入することとした。配糖化の順序に関しては、より強力な酸性条件を必要とする側鎖部分の三級グリコシドを先に構築した後、オリボース部分の二級グリコシドを構築することとした。すなわち、**3**は三級アクロシルロジノシド**255**のオリボースの4'位水酸基に対して、温和な条件下、アクロシルロジノース部分**254**を導入することにより得ることとした。アクロシルロジノース部分**254**については、前章で開発した化学選択的グリコシル化反応により、2,3-不飽和糖**256**と2,3-ジデオキシ糖**257**より効率的に合成することとした。また、**255**は、三級ロジノシド**259**に対する、高活性な2,3-不飽和糖**258**を用いた強力なグリコシル化反応により構築することとした^[56]。さらに、**259**は、前述の酸性イオン液体を用いたグリコシル化により、アグリコン保護体**260**と2,3-不飽和糖**258**より得ることとし、**260**はアグリコン部分であるピネオマイシノン B₂メチルエステル (**4**)より誘導することを計画した。



Scheme 2.1 ビネオマイシン B₂ (**3**) の逆合成解析

続いて、**4** の逆合成解析を示す (Scheme 2.2)。アグリコン部分 **4** については、鈴木らの合成を改良した手法により短工程で調製することとした^[35]。すなわち、側鎖部分は、鈴木らの合成中間体であるアリールスズ **38**^[35] をリチオ化した後、光学活性なアルデヒド **222** に対して 1,2-付加させることで導入することとした。**38** に存在するアリール C-グリコシド結合については、これまでに数多くの研究者によってその構築法の開発がなされてきた^[75]。そのうち、当研究室で開発された、無保護糖を用いたアリール C-グリコシル化反応を活用することで^[76]、オリボースの 3,4 位水酸基の保護や脱

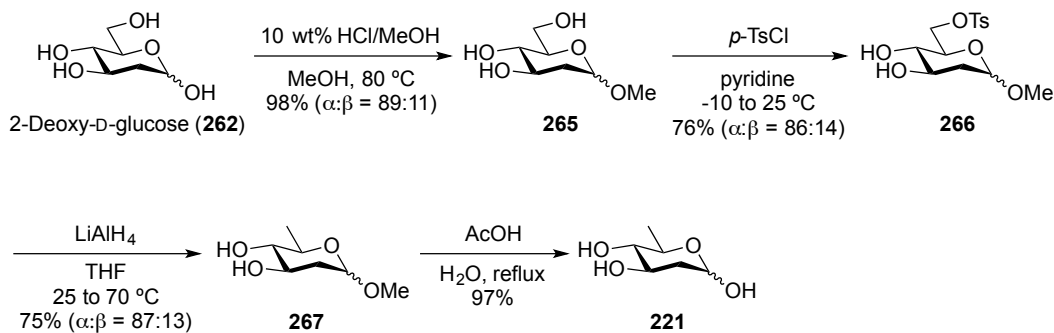
離基の導入といった工程を省略できると考え、D-オリボース (**221**) 及び既知のアントロール **36** [35] から合成することとした。また、側鎖部分 **222** の不斉点については、既知法に従って Sharpless 不斉ジヒドロキシル化反応により構築することで、鈴木らの方法における光学分割が不要となり、より安価な出発原料 **264** から合成できると考えた。すなわち、アルデヒド **222** は Martin らの合成中間体である光学活性なジオール **261** より合成することとした [36]。



Scheme 2.2 ビネオマイシノン B₂ メチルエステル (**4**) の逆合成解析

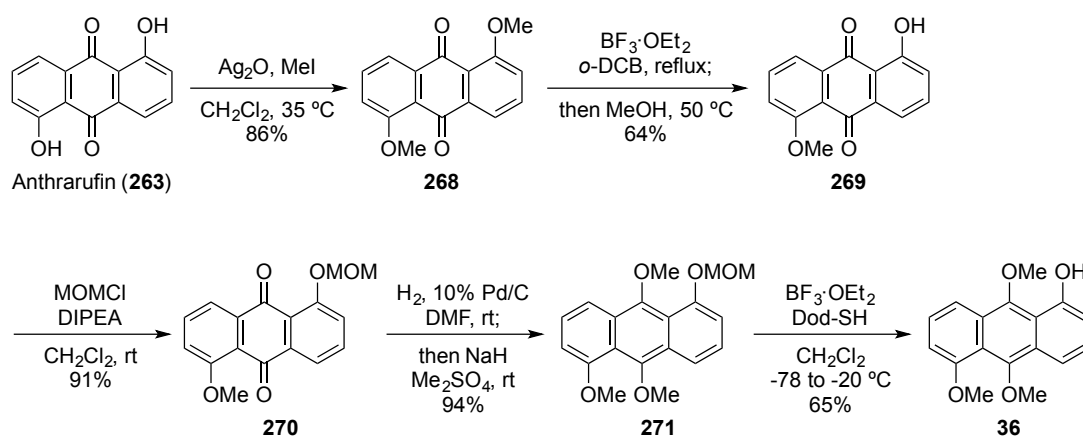
2.2 各セグメントの合成

まず、既知法に従い、D-オリボースの合成を行った (Scheme 2.3) [77]。市販の 2-デオキシ-D-グルコース (**262**) を出発原料とし、メタノールによるメチルグリコシド化と、続く一級水酸基選択的トシル化により、メチルグリコシド **266** へと導いた。次に、**266** を LiAlH₄ により還元することで、6位をデオキシ化し、**267** を得た。最後に、得られた **267** を含水酢酸中で加水分解することで無保護の D-オリボース (**221**) を得た。



Scheme 2.3 D-オリブース (221) の合成

続いて、鈴木らの方法を一部改良し、アントロール **36** を合成した (Scheme 2.4) ^[35]。市販のアントラルフィン (**263**) に対して Ag_2O と MeI を作用させ、メチル化した後 ^[78]、得られた **268** を *o*-ジクロロベンゼン中、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ で処理することによりホウ素錯体を得た。さらに、得られた錯体をメタノール中で加溶媒分解することにより、モノメチル体 **269** を 64% の収率で合成した ^[79]。次に、生じたフェノール性水酸基を MOM 基で保護し、水素添加条件に付すことでアントラセンへと還元した後、生じたヒドロキノンをもメチル基で保護することにより、**271** へと導いた。最後に、悪臭性の無い Dod-SH の存在下、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ で処理することで MOM 基を除去し、アントロール **36** を合成した。

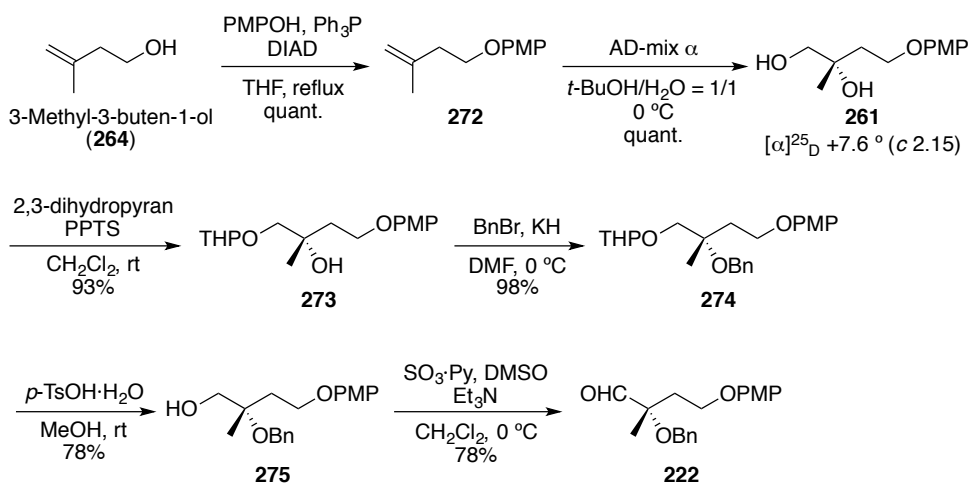


Scheme 2.4 アントロール **36** の合成

側鎖部分 **222** の合成は、以下のように行った (Scheme 2.5)。Martin らの報告に従い ^[36]、市販の 3-メチル-3-ブテン-1-オール (**264**) より、AD-mix α を用いた Sharpless 不斉ジヒドロキシル化反応を含む 2 工程により、光学活性なジオール **261** を合成した。得られた **261** の光学純度は、報告例のあるエナンチオマー *ent*-**261** との比旋光度の絶対値の比較により確認した (**261** の旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +7.6^\circ$ (*c* 2.15); 報告された *ent*-**261** の旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{18} -7.7^\circ$ (*c* 2.8)) ^{[80],e}。続いて、**261** の一級水酸基を THP 基で

^e Martin によると、本反応で得られる **261** のエナンチオマー過剰率は 96%ee と報告されている ^[36]。

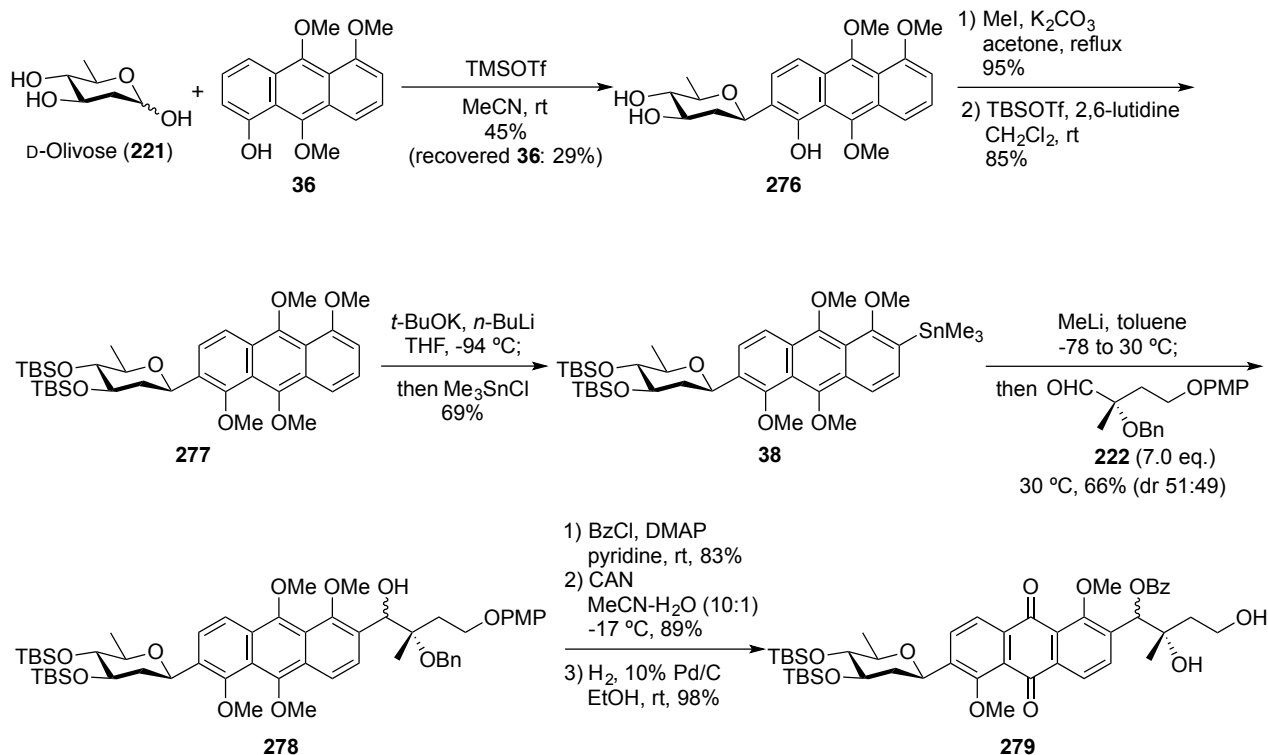
保護した後、三級水酸基をベンジル基で保護し、さらに、THP 基を脱保護することでアルコール **275** を得た。なお、Sharpless 不斉ジヒドロキシル化反応で生じたエナンチオマー *ent*-**261** は、**273** においてジアステレオマーとなり、分離可能であった。最後に、**275** を Parikh-Doering 条件で酸化することで、アルデヒド **222** を合成した。



Scheme 2.5 側鎖部分 **222** の合成

2.3 ビネオマイシノン B₂ メチルエステルの合成

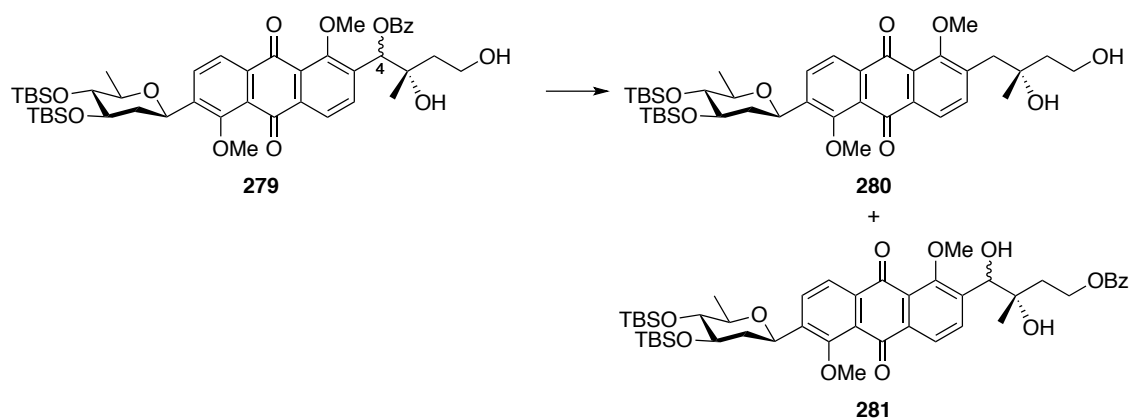
各セグメントの合成が完了したので、次に、アグリコン部分であるビネオマイシノン B₂ メチルエステル (**4**) の合成を検討した (Scheme 2.6)。まず、無保護の D-オリボース (**221**) とアントロール **36** とのグリコシル化反応を検討した結果、アセトニトリル溶媒中、活性化剤として TMSOTf を用いることにより、目的の C-グリコシド **276** を完全なβ選択性、かつ中程度の収率で得た。次に、得られた C-グリコシド **276** のフェノール性水酸基をメチル基で保護した後、既知の 2 工程を経てアリールスズ **38** へと誘導した^[35]。続いて、トルエン溶媒中、アリールスズ **38** に対して、-78 °C でメチルリチウムを作用させた後、30 °C まで徐々に昇温することでアリールリチウムを調製した。その後、反応系中に過剰量のアルデヒド **222** を添加することで、1,2-付加体 **278** をほぼ 1:1 のジアステレオマー混合物として得た。なお、この段階で各ジアステレオマーはシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離可能であったが、ジアステレオ混合物として合成を先に進めた。次に、**278** の水酸基をベンゾイル化した後、CAN で処理することで PMP 基の脱保護とアントラキノンへの酸化を同時に行った。続いて、ベンジル基を加水素分解条件にて脱保護することで、ジオール **279** へと誘導した。



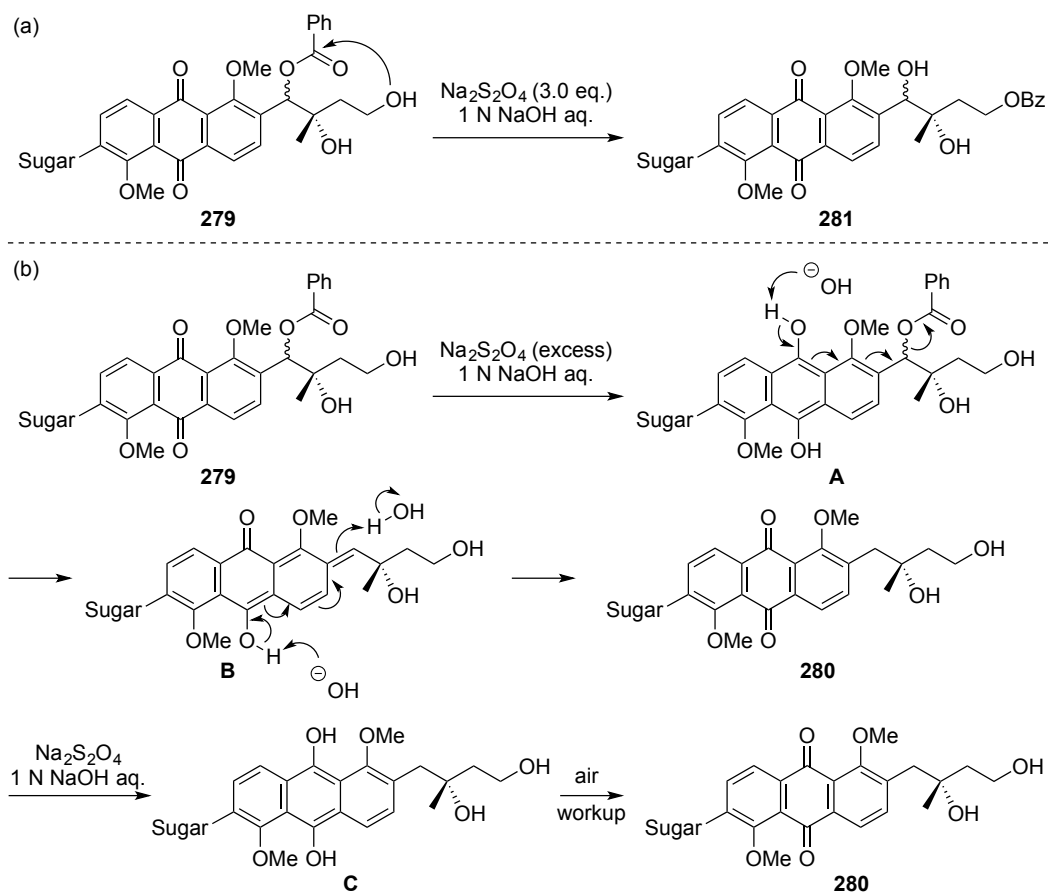
Scheme 2.6 アグリコン部分の合成

次に、**279**の側鎖部分4位のベンジル位のデオキシ化反応について検討した (Table 2.1)。まず、鈴木らの報告を参考に^[35]、pH 11付近のアルカリ性条件下において、**279**を3当量の亜ジチオン酸ナトリウムで処理した結果、還元体**280**の収率は中程度に留まり、副生成物としてベンゾアート**281**が29%の収率で得られた (entry 1)。この**281**は、ベンゾイル基のアシル転移反応による副生成物であると考えられる (Scheme 2.7 (a))。そこで、アシル転移を抑制するため、ジオキサンと塩基性を弱めた pH 8.0 のリン酸バッファー中で反応を行ったが、逆に望む還元反応が進行せず、**281**のみが得られることが分かった (Table 2.1, entry 2)。ここで、本反応の機構を以下のように考察した (Scheme 2.7 (b))。すなわち、本反応は Marschalk 反応の後半部分に相当し^[81]、まず、亜ジチオン酸ナトリウムにより**279**がアントラセン **A** へと還元された後、生じたフェノール性水酸基のプロトンが塩基が引き抜くことにより、ベンジル位への電子の押し出しが起こり、ベンゾアートが脱離する。続いて、**B**のキノンメチド部位がプロトン化されることでアントラキノン**280**を生じる。このものは系中に過剰量存在する亜ジチオン酸ナトリウムによりアントラセンへ**C**へと還元されるが、後処理時に空気に触れることにより、速やかにアントラキノン**280**へと再酸化されると考えられる。そこで、反応の初段階であるアントラセン **A** への還元を促進すれば、アシル転移を抑制できるのではないかと考えた。実際に、大過剰量の亜ジチオン酸ナトリウムを作用させた結果、想定通り、アシル転移を完全に抑制し、望む還元体**280**を高収率で得ることに成功した (Table 2.1, entry 3)。

Table 2.1 ベンジル位のデオキシ化反応の検討

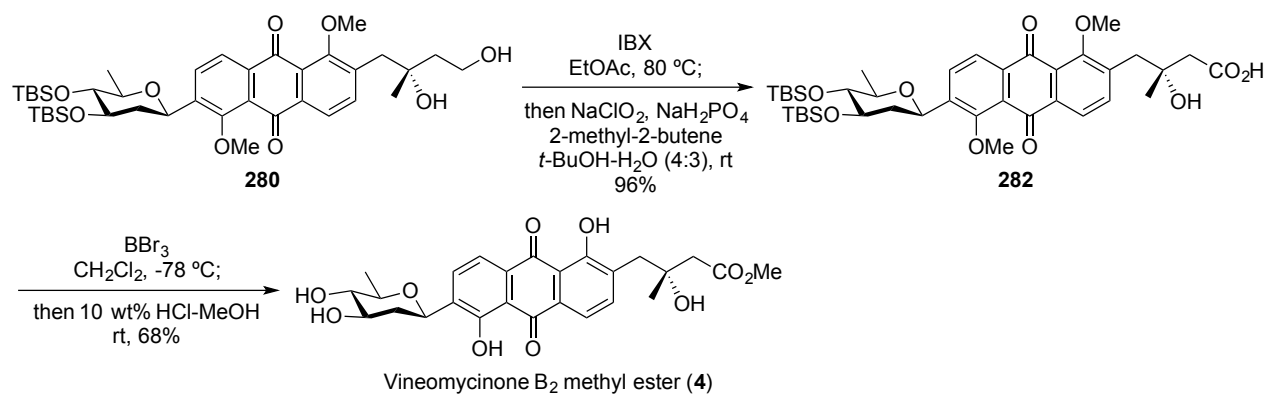


Entry	Conditions	Results
1	Na ₂ S ₂ O ₄ (3.0 eq.), 1 N NaOH aq. 1,4-dioxane-H ₂ O (4:1) pH ~11, rt, 25 min	280 : 41% 281 : 29%
2	Na ₂ S ₂ O ₄ (3.0 eq.) 1,4-dioxane-pH 8.0 phosphate buffer (4:1) pH ~8, rt, 45 min	280 : 0% 281 : 85%
3	Na ₂ S ₂ O ₄ (20.0 eq.), 1 N NaOH aq. 1,4-dioxane-H ₂ O (4:1) pH ~11, rt, 20 min	280 : 89% 281 : n.d.



Scheme 2.7 ベンジル位のデオキシ化反応の推定反応機構

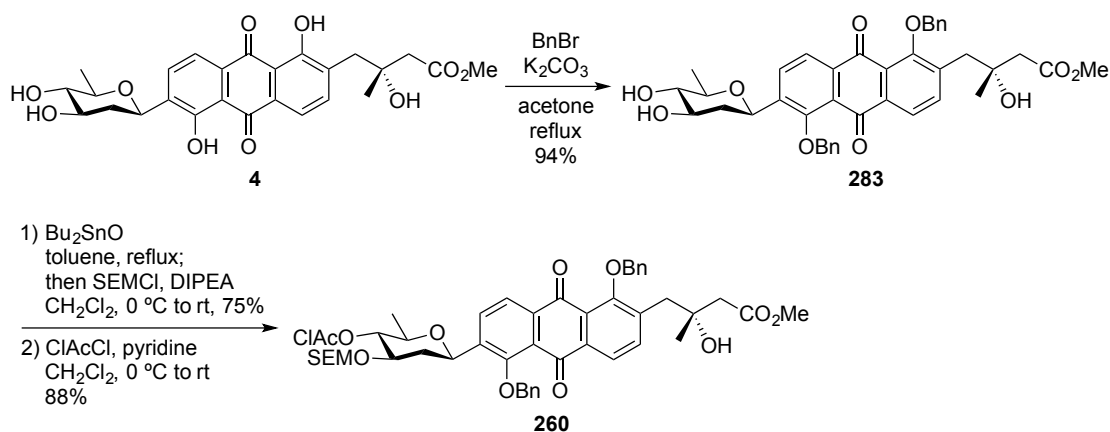
還元体 **280** が得られたので、最後にビネオマイシノン B₂ メチルエステル (**4**) の合成を検討した (Scheme 2.8)。 **280** の一級アルコールを IBX 酸化と続く Pinnick 酸化により、カルボン酸 **282** とした。続いて、BBr₃ によりシリル基及びメチル基を脱保護した後、塩化水素-メタノール中でメチルエステル化することで、アグリコン部分に相当するビネオマイシノン B₂ メチルエステル (**4**) の全合成を達成した。合成した **4** の各種スペクトルデータは、天然物及び過去に報告された合成品のものと良い一致を示した [25,35,82]。



Scheme 2.8 ビネオマイシノン B₂ メチルエステル (**4**) の全合成

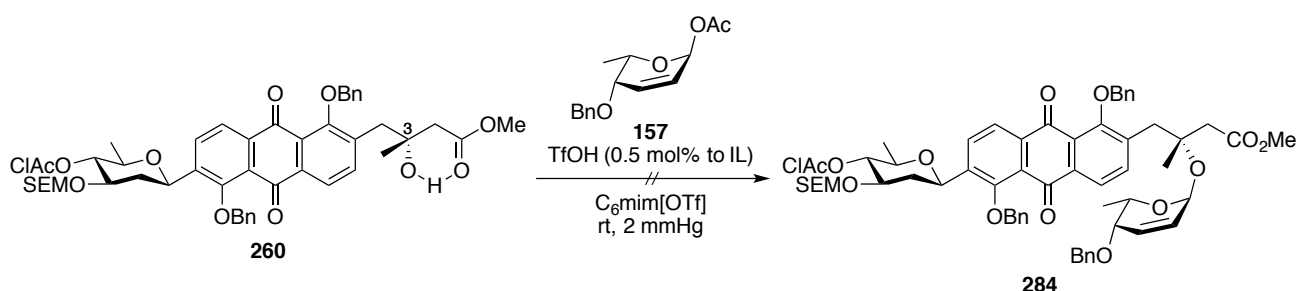
2.4 三級アクロシルロジノシドの構築

アグリコン部分の合成が完了したので、続いて、側鎖部分の三級アルコールに対する配糖化を検討するため、ビネオマイシノン B₂ メチルエステル (**4**) を原料とし、保護基の導入によるアクセプター **260** の合成を検討した (Scheme 2.9)。まず、**4** のフェノール性水酸基をベンジル基で保護することで **283** を得た。続いて、Bu₂SnO によるキレーションを利用してオリボースの 3 位水酸基を選択的に SEM 基で保護した後、4 位水酸基を ClAc 基で保護することで **260** を得た。



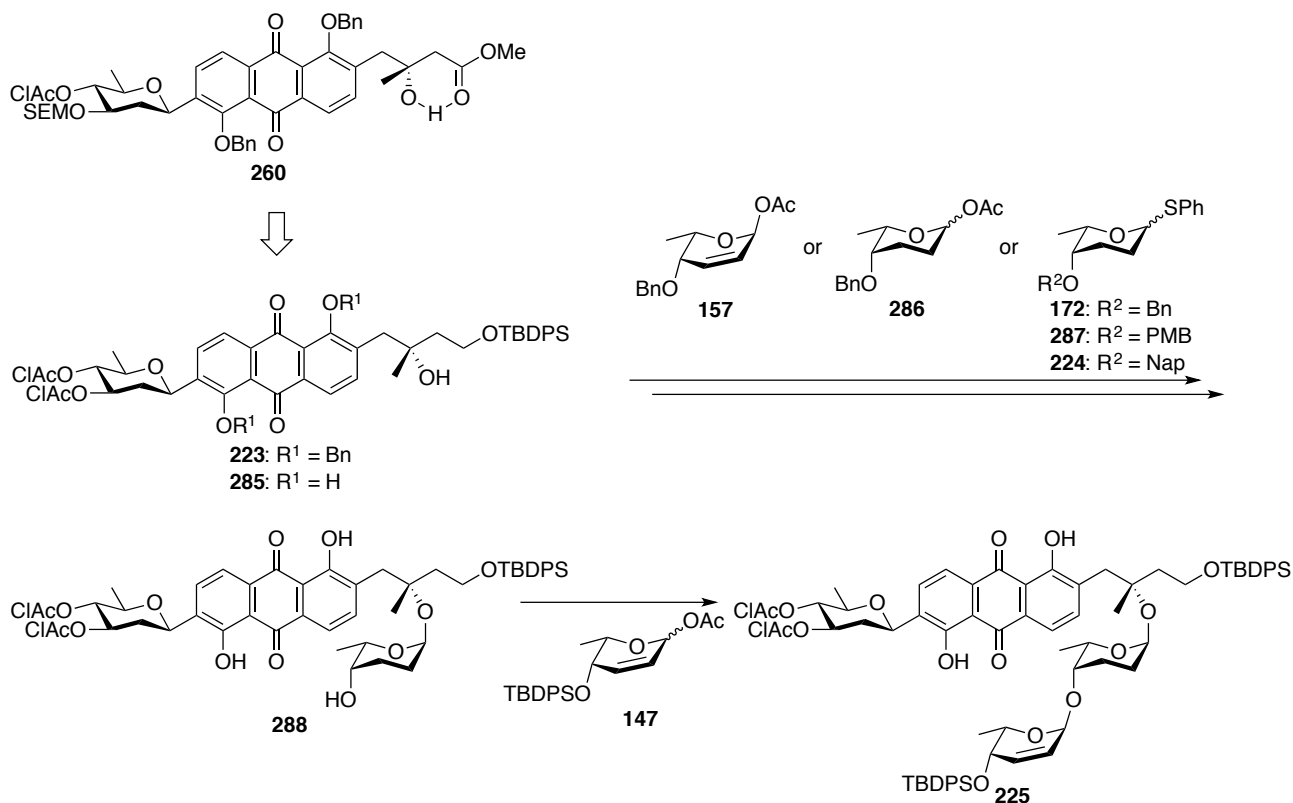
Scheme 2.9 アグリコン部分の保護

次に、**260** の側鎖部分 3 位の三級アルコールに対する配糖化について、先に述べた酸性イオン液体を用いる条件を検討した (Scheme 2.10)。すなわち、グリコシルドナーとして 2,3-不飽和グリコシルアセタート **157**、溶媒としてイオン液体 $C_6mim[OTf]$ を用い、触媒量のトリフルオロメタンスルホン酸の存在下、減圧下で反応を行う条件を検討したが、複雑な混合物を与え、目的物を得ることはできなかった。目的物が得られなかった原因として、**260** の三級アルコールの求核性が極めて低く、競合するグリコシルドナーの分解やアグリコン部分の脱保護などの副反応が優先したためであると考えた。過去の合成研究で用いられた基質に比べて、本基質においては、アントラキノン骨格を有することなどの構造的な影響により、三級アルコール周囲の配座が固定され、より強固な分子内水素結合を形成していることが推測された。実際に、**260** の 1H NMR において、側鎖部分の 3 位の水酸基は、 δ 4 ppm 付近にシャープなシングレットピークとして観測されたことから、分子内のエステルとの水素結合の存在が示唆された。



Scheme 2.10 三級アルコールに対する配糖化の検討

以上の結果より、グリコシルアクセプターとしてアグリコン保護体 **260** を用いた場合には、側鎖部分の三級アルコールに対する配糖化が困難であると判断した。そこで、新たな合成戦略を立案した (Scheme 2.11)。すなわち、側鎖部分の三級アルコールの β 位に存在するメチルエステルをアルコール保護体とした状態でグリコシル化反応を行えば、分子内水素結合の影響を排除でき、三級アルコールの求核性が向上するのではないかと考えた。そこで、まずは上記の合成戦略により三級アクロシルロジノシドを構築できることを確認するため、グリコシルアクセプターとしてシリルエーテル **223** または **285** を設定した。グリコシルドナーとしては、高活性な 2,3-不飽和グリコシルアセタート **157** に加え、三級アルコールに対する単糖のグリコシル化反応において報告例のある 2,3-ジデオキシグリコシルアセタート **286**、チオ糖 **172**、**287**、及び **224** を設定した^[60,61]。これらのグリコシル化により、三級グリコシド **288** を得ることを計画した。さらに、得られた三級グリコシド **288** と高活性な 2,3-不飽和糖 **147** とのグリコシル化反応を行うことで、三級アクロシルロジノシド **225** を構築することとした。

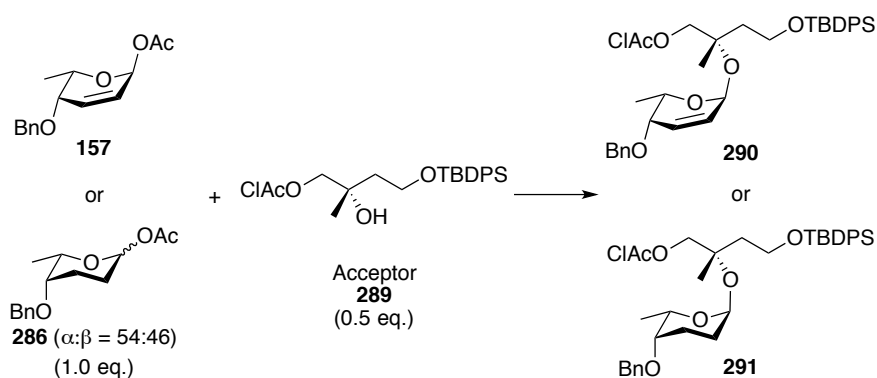


Scheme 2.11 三級アクリシルロジノシドの構築のための合成戦略

まず、側鎖部分の三級アルコールに対する配糖化条件を検討するため、モデル実験を行った。2,3-不飽和グリコシルアセタート **157** または 2,3-ジデオキシグリコシルアセタート **286** をグリコシルドナー、**289** をモデルアクセプターとし、活性化剤として Yb(OTf)₃、及び痕跡量の水分を除去するため乾燥剤として MS 5A を用いる条件を検討した (Table 2.2) ^{[56,57],f}。グリコシルドナーとして 2,3-不飽和グリコシルアセタート **157** を用いた場合には、目的物の三級グリコシド **290** は得られなかった (entry 1)。また、2,3-ジデオキシグリコシルアセタート **286** を用いた場合においては、目的の三級グリコシド **291** が得られたが低収率に留まった (entry 2)。なお、得られた **291** の立体配置はα体単一であった。いずれの条件においても反応系が複雑化したことから、酸によるグリコシルドナーの分解や **289** の三級水酸基の脱離が示唆された。

^f 乾燥剤として用いた MS 5A は酸性ゼオライトであり、プロトン酸やルイス酸を活性化剤とするグリコシル化反応において有効であるとされている ^[83,84]。

Table 2.2 側鎖部分のモデル化合物に対するグリコシル化反応-1

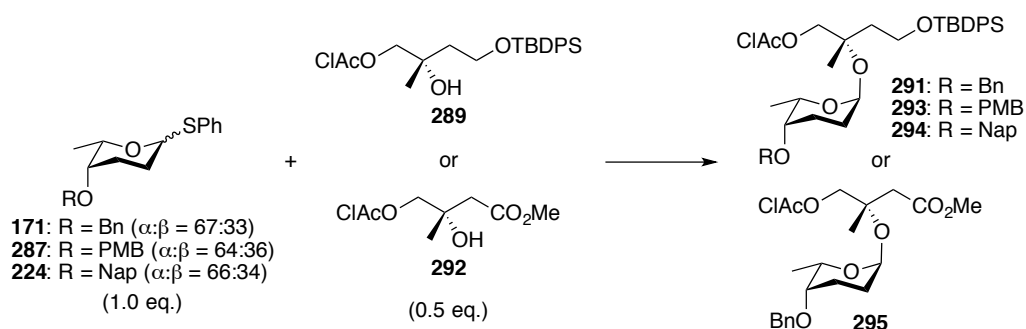


Entry	Donor	Conditions	Results
1	157	Yb(OTf) ₃ (1.1 eq.), CH ₂ Cl ₂ , MS 5A -30 °C, 72 h	290 : 0%
2	286	Yb(OTf) ₃ (1.1 eq.), CH ₂ Cl ₂ , MS 5A -10 °C, 24 h	291 : 11% (α only)

そこで、アセタート糖よりも中性付近で活性化可能なチオ糖をグリコシルドナーとした条件を検討した (Table 2.3)。グリコシルドナーとしてベンジル基で保護されたチオ糖 **171** を用い、種々の活性化条件について検討した^{[45,60]g}。MeOTf、または AgOTf とチオールの捕捉剤としてシクロヘキセンを添加する方法においては、目的物は得られなかった (entries 1 & 2)。一方、酸化剤と触媒量の酸で活性化する条件を検討した結果、NIS と触媒量のトリフルオロメタンスルホン酸を組み合わせた条件において、目的の三級グリコシドを高収率かつα選択的に得られることを見出した (entries 3 & 4)。また、ロジノースの4位水酸基の保護基に関しては、ベンジル基またはナフチル基の場合に高収率であった (entries 4-6)。なお、三級アルコールのβ位のカルボニル基の影響を確認するため、グリコシルアクセプターとしてエステル **292** を用いた条件を検討したが、反応系が複雑化し、目的物は得られなかった (entry 7)。以上の検討結果により、側鎖部分の三級アルコールのグリコシル化反応は、アグリコン部分のエステル基をアルコール保護体に変換し、グリコシルドナーとしてベンジル基またはナフチル基で保護したチオ糖を用いたときに最も効果的に進行することを明らかにした。

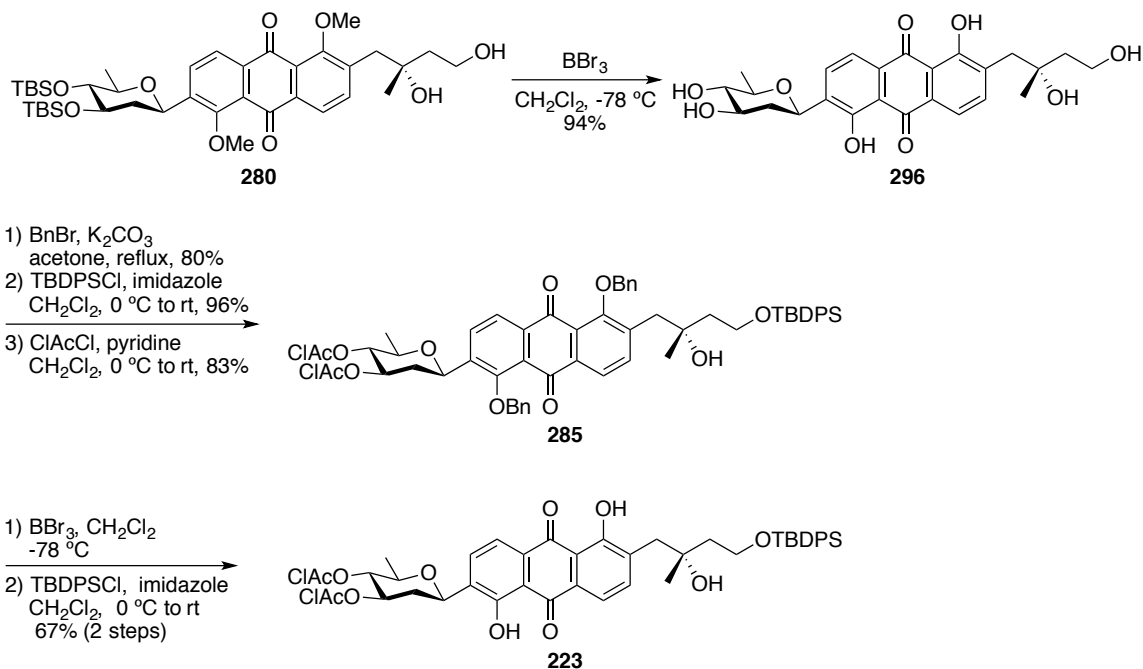
^g Table 2.3, entries 3-7 では、より温和な酸性条件とするため、乾燥剤として、一般に塩基性を示すとされている MS 4A を用いた^[83,84]。実際の反応例として、MS 5A は酸性条件下での脱水反応、アセタールの形成、及びオルトエステルの形成を促進するのに対し、MS 4A は塩基性条件下でのエステルの加溶媒分解を促進することが報告されている^[85]。

Table 2.3 側鎖部分のモデル化合物に対するグリコシル化反応-2



Entry	Donor	Acceptor	Conditions	Results
1	171	289	MeOTf (1.5 eq.), CH ₂ Cl ₂ , MS 5A -40 °C to rt, 24 h	291: 0%
2	171	289	AgOTf (1.0 eq.), 2-cyclohexene-1-one (11.0 eq.) CH ₂ Cl ₂ , MS 5A, -40 °C to rt, 14 h	291: 0%
3	171	289	NBS (2.0 eq.), TfOH (0.2 eq.) CH ₂ Cl ₂ , MS 4A, -78 to -40 °C, 24 h	291: 0%
4	171	289	NIS (2.0 eq.), TfOH (0.2 eq.) CH ₂ Cl ₂ , MS 4A, -78 to -40 °C, 24 h	291: 92% (α only)
5	287	289	NIS (2.0 eq.), TfOH (0.02 eq.) CH ₂ Cl ₂ , MS 4A, -78 to -40 °C, 24 h	293: 48% (α only)
6	224	289	NIS (2.0 eq.), TfOH (0.02 eq.) CH ₂ Cl ₂ , MS 4A, -78 to -40 °C, 24 h	294: 96% (α only)
7	171	292	NIS (2.0 eq.), TfOH (0.2 eq.) CH ₂ Cl ₂ , MS 4A, -78 to -40 °C, 24 h	295: 0%

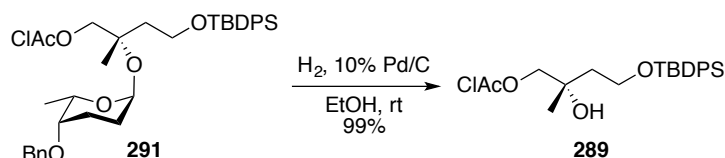
モデル実験により三級アルコールに対するグリコシル化条件を見出したので、側鎖部分のエステル基をアルコール保護体としたアグリコン保護体を合成した (Scheme 2.12)。280 を BBr₃ で処理して TBS 基と Me 基を除去した。続いて、得られたヘキサオール 296 のフェノール性水酸基をベンジル基、側鎖の一級水酸基を TBDPS 基、及びオリボースの 3,4 位水酸基を ClAc 基でそれぞれ保護することで 285 へと誘導した。また、285 のベンジル基を除去し、側鎖の一級水酸基を TBDPS 基で再度保護することで、フェノール性水酸基が無保護である 223 を調製した。



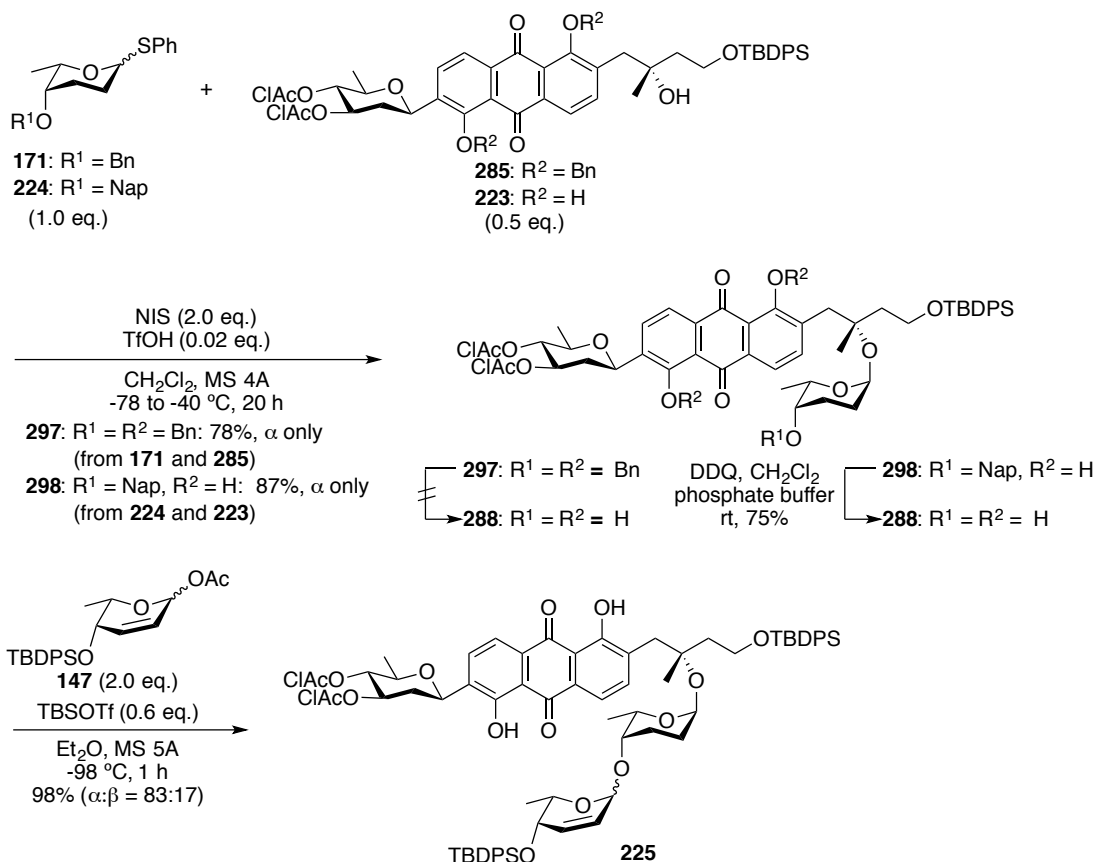
Scheme 2.12 アグリコン保護体 **285** 及び **223** の合成

次に、得られたアグリコン部分に対するグリコシル化反応を検討した (Scheme 2.13)。チオ糖 **171** または **224**、及びアグリコン部分 **285** または **223** に対して、ジクロロメタン溶媒中、NIS と触媒量のトリフルオロメタンスルホン酸を作用させた結果、いずれの場合においても目的の三級グリコシド **297** または **298** を高収率かつ α 選択的に得ることができた。なお、**224** と **223** との反応において、フェノール性水酸基に配糖化した副生成物は観測されなかったことから、フェノール性水酸基はキノン部位のカルボニル基との強固な分子内水素結合により、その求核性が低下しているものと考えられる。続いて、**297** のロジノース部分のベンジル基の脱保護を検討した結果、加水素分解条件においては、複雑な混合物を与え、目的物を得ることはできなかった。得られた混合物を解析した結果、系中で生じたヒドロキノンが再酸化される際に生じた異性体や三級グリコシド結合が開裂したと思われる副生成物が確認された^{[35,86],h}。一方、**298** のナフチル基については、ジクロロメタンとリン酸バッファーの 2 層系の混媒中で DDQ を作用させることにより、温和な条件下で脱保護が進行し、良好な収率で **288** を与えた。続いて、得られた **288** と高活性な 2,3-不飽和グリコシルアセタート **147**

^h 当研究室では、ある種のグリコシド結合が触媒の Lewis 酸性等の要因により加水素分解条件において切断されることを報告しており、本反応においても同様の機構により切断されたことが示唆された^[86]。実際に、モデル基質 **291** を加水素分解条件に附すと、三級グリコシド結合が開裂した **289** がほぼ定量的に得られた。



とのグリコシル化反応を検討した結果、 $-98\text{ }^{\circ}\text{C}$ で TBSOTf を作用させることにより、目的のグリコシド **225** を高収率かつ α 選択的に得ることに成功した。この際、三級グリコシド結合が切断された化合物は全く生成せず、2,3-不飽和糖の高い反応性がデオキシ糖鎖合成に有用であることを明らかにした。



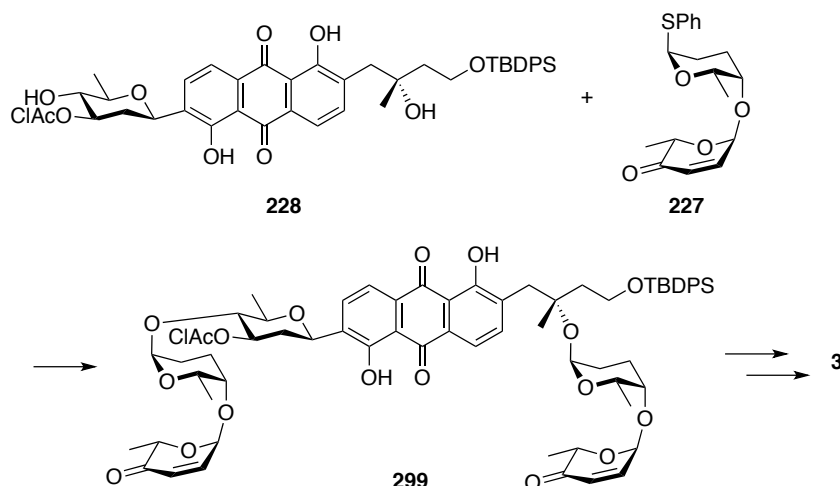
Scheme 2.13 ナフチル保護体を用いた側鎖部分の三級アルコールに対する配糖化

以上により、側鎖部分をアルコール保護体としたアグリコン部分とチオ糖を用いる戦略により、三級アクロシルロジノシドの構築に成功したので、次節においては、さらなる合成の効率化を検討することとした。

2.5 化学選択的グリコシル化反応によるアクロシルロジノース部分の合成とアグリコン部分に対する配糖化

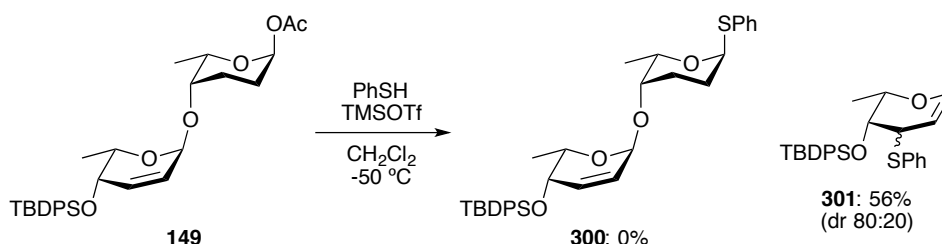
前節において、三級アクロシルロジノシドを順次構築することに成功したため、本節では、さらなる効率化を目指し、あらかじめ構築したアクロシルロジノース部分をアグリコン部分に対して一挙に導入することを検討することとした。すなわち、適切に保護されたアグリコン部分 **228** とアクロシルロジノース部分のチオ糖 **227** とのグリコシル化反応を行うことで、2箇所でのデオキシ糖鎖部分

を有する **299** が得られるのではないかと考えた (Scheme 2.14)。



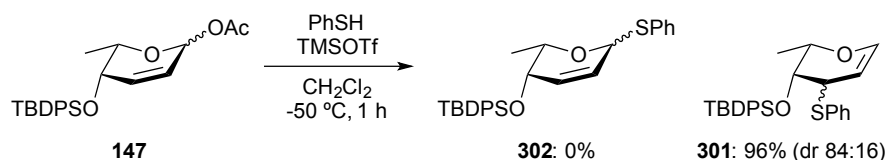
Scheme 2.14 アクロシルロジノース部分を一挙に導入する合成戦略

まず、アクロシルロジノース部分のチオ糖 **227** を合成するため、当研究室ですでに合成が達成されている二糖鎖アセタート **149** からチオ糖への変換を試みた (Scheme 2.15) ^[56]。しかし、目的のチオ糖 **300** は得られず、グリカール **301** が得られるのみであった。この原因として、酸性条件下でのグリコシド結合の開裂とチオールによる逆 Ferrier 転位型の反応が考えられる。これらの副反応を抑制した温和な条件下において、2,3-不飽和糖に比べて不活性な 2,3-ジデオキシ糖部分のアセタートを活性化することは困難であると考え、本法は断念することとした。



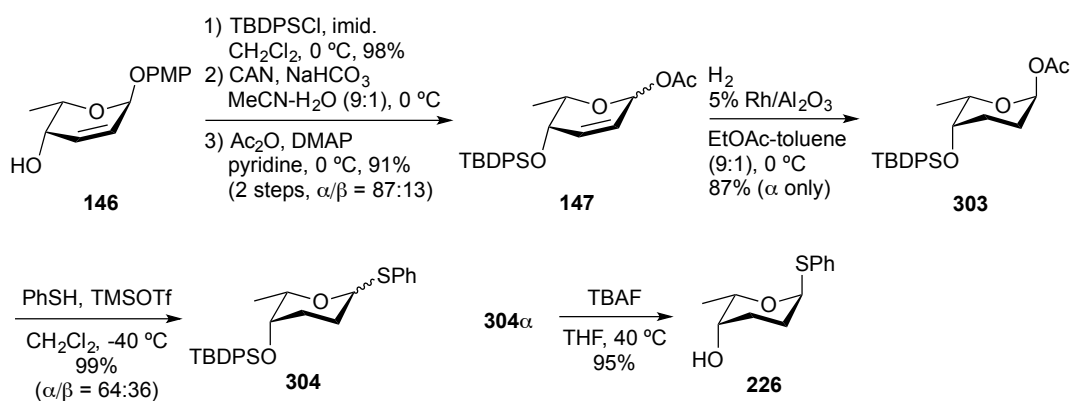
Scheme 2.15 アクロシルロジノース部分のチオ糖の合成

次に、チオ糖同士の化学選択的グリコシル化反応を検討するため、2,3-不飽和チオ糖の合成を試みた (Scheme 2.16)。PhSH の存在下、2,3-不飽和グリコシルアセタート **147** に対し、 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ で TMSOTf を作用させた結果、目的物 **302** は得られず、グリカール **301** がほぼ定量的に得られた。これは、**147** が活性化されて生じたアリルカチオンに対して、チオールの求核攻撃が 1 位よりも 3 位で起こりやすいためであると考えられる。



Scheme 2.16 2,3-不飽和チオ糖の合成

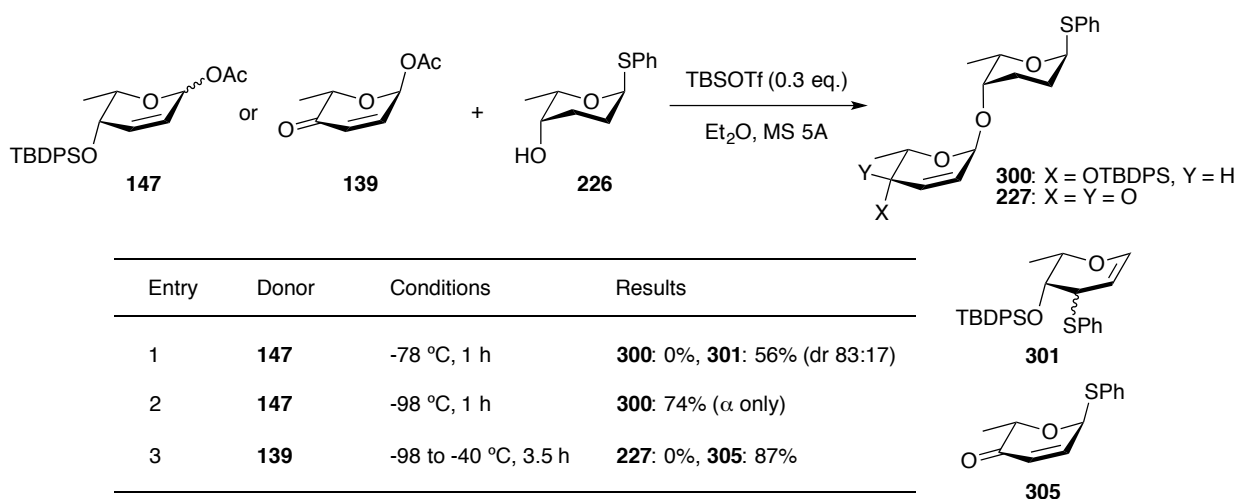
2,3-不飽和チオ糖の合成は困難であると考えられたため、2,3-不飽和グリコシルアセターと 2,3-ジデオキシチオ糖との化学選択的グリコシル化反応により、二糖鎖部分のチオ糖を合成することとした。まず、グリコシルアクセプターとなる 2,3-ジデオキシチオ糖の合成を行った (Scheme 2.17)。既知のグリコシド **146** より^[55]、当研究室ですでに確立されている合成法に従い、2,3-不飽和グリコシルアセター **147** 及び 2,3-ジデオキシグリコシルアセター **303** を調製した^[56]。続いて、**303** に対して、-40 °C で PhSH と TMSOTf を作用させることにより、チオ糖 **304** を高収率で得た。なお、この時点で α/β 異性体を分離し、**304 α** を用いて合成を進めた。すなわち、**304 α** の 4 位の TBDPS 基を脱保護することで、グリコシルアクセプターとなる 2,3-ジデオキシチオ糖 **226** を合成した。



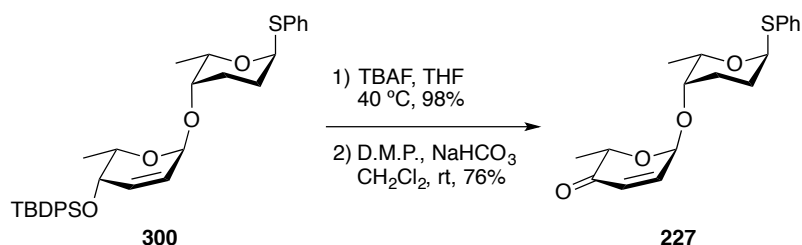
Scheme 2.17 2,3-ジデオキシチオ糖 **226** の合成

続いて、2,3-不飽和グリコシルアセター **147** と 2,3-ジデオキシチオ糖 **226** との化学選択的グリコシル化反応によるデオキシ二糖鎖 **300** の合成を検討した (Table 2.4)。まず、**147** と **226** に対して、Et₂O 中、-78 °C において TBSOTf を作用させた結果、目的の二糖鎖 **300** は得られず、グリカール **301** が得られるのみであった (entry 1)。このものは、**226** の分解もしくは活性化により生じた PhSH が **147** に対して逆 Ferrier 型の反応で付加した副生成物であると考えられる。そこで、副反応を抑制するため、-98 °C で反応を行った結果、望む二糖鎖 **300** を高収率かつ α 選択的に得ることができた (entry 2)。一方、グリコシルドナーとして 2,3-不飽和-4-ケト糖 **139** を用いた場合には、**227** は得られず、チオ糖 **305** が得られるのみであった (entry 3)。これにより、高活性なグリコシルドナーである 2,3-不飽和グリコシルアセター **147** は、チオ糖とのグリコシル化反応においても有用であることが示された。

Table 2.4 化学選択的グリコシル化反応の検討

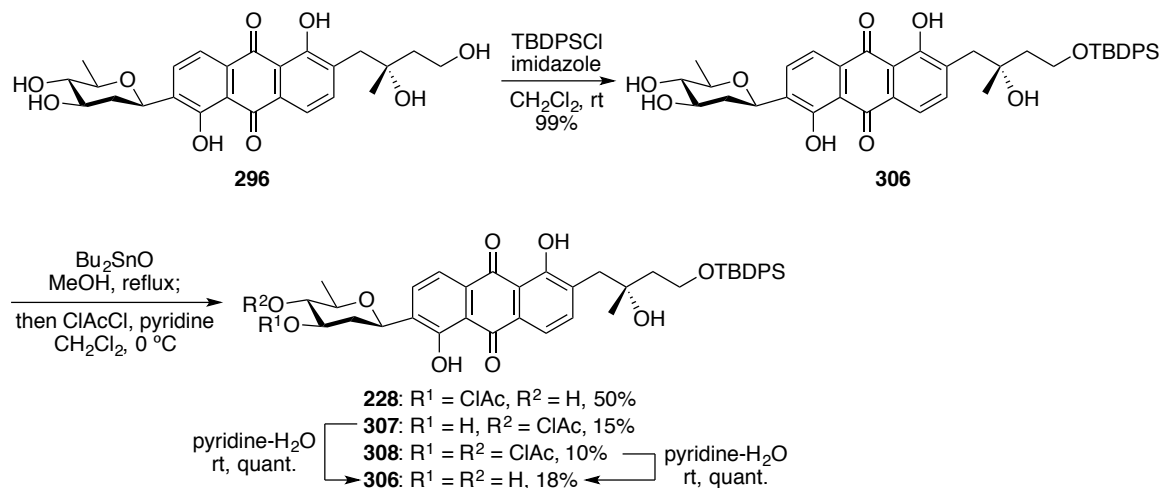


二糖鎖を合成できたので、続いてアクロシルロジノース部分の合成を行った (Scheme 2.18)。300 の TBDPS 基を脱保護した後、生じた 4 位の水酸基を Dess-Martin 酸化することで、アクロシルロジノース部分のチオ糖 227 の合成を達成した。



Scheme 2.18 アクロシルロジノース部分のチオ糖の合成

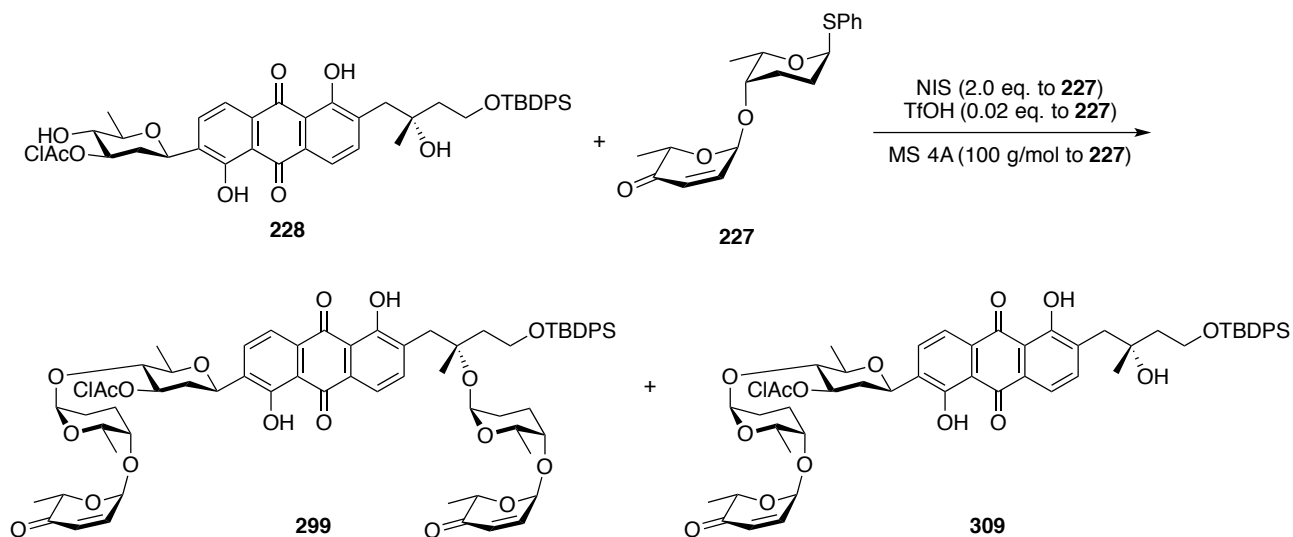
次に、アグリコン保護体の合成を行った (Scheme 2.19)。まず、ヘキサオール 296 の一級水酸基を TBDPS 化し、306 とした。次に、 Bu_2SnO によるキレーションを利用したオリボースの 3 位水酸基の選択的なクロロアセチル化を検討した結果、中程度の収率ながら、目的物 228 を得ることができた。なお、この際に生じた位置異性体 307 やビスクロロアセタート 308 は、ピリジン/水の混合溶媒中で定量的に脱保護され、306 として回収可能であった。



Scheme 2.19 アグリコン保護体の合成

アクロシルロジノース部分及びアグリコン保護体の合成が完了したので、最後に、アグリコン部分に対するアクロシルロジノース部分の導入を検討した (Table 2.5)。

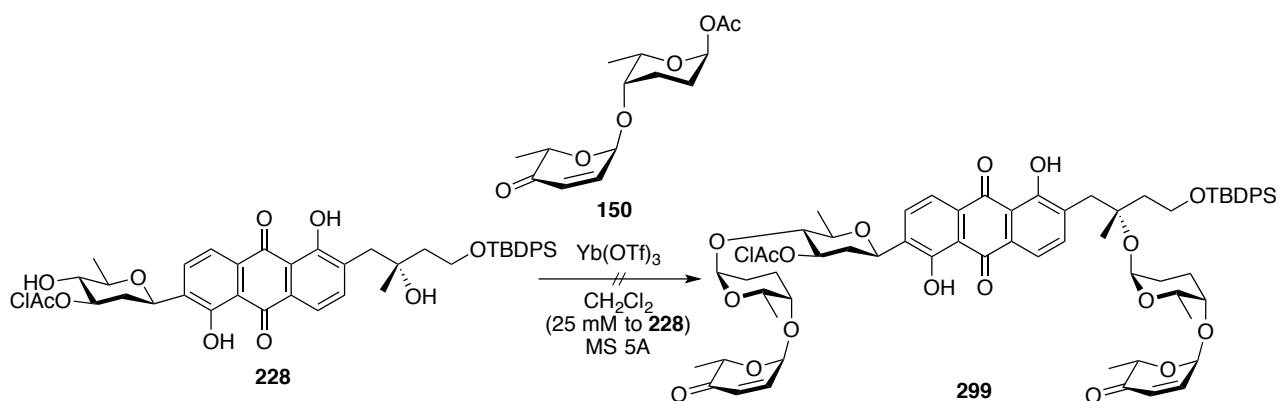
Table 2.5 アグリコン部分に対するアクロシルロジノース部分の導入



Entry	228	227	Conditions	Yield/%		
				299	309	228
1	1.0 eq.	3.0 eq.	CH_2Cl_2 (10 mM for 228) -78 to -40 °C, 24 h	trace	31	43
2	1.0 eq.	3.0 eq.	CH_2Cl_2 (25 mM for 228) -78 to -40 °C, 16 h	88	8	0
3	1.0 eq.	1.5 eq.	CH_2Cl_2 (50 mM for 228) -78 to -40 °C, 12 h	25	62	trace

まず、アグリコン保護体 **228** に対して 3 当量のチオ糖 **227** を用い、ジクロロメタン溶媒中、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で NIS と触媒量のトリフルオロメタンスルホン酸を作用させた後、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで徐々に昇温させた結果、目的のジグリコシド **299** は得られず、二級水酸基のみに配糖化したモノグリコシド **309** と未反応のアグリコン保護体 **228** が得られるのみであった (entry 1)。反応条件を検討した結果、本反応においては基質濃度が重要であることを見出した。すなわち、**228** に対して 3 当量の **227** を用い、**228** に対して 25 mM の高濃度条件下で反応を行った結果、目的のジグリコシド **299** を高収率で得ることに成功した (entry 2)。グリコシル化反応における濃度効果については、これまでに数多くの報告がなされているものの、高濃度とすることで収率を向上させた例は非常に珍しく、大変興味深い結果であると言える^[87]。また、高濃度条件において **228** に対して 1.5 当量の **227** を用いた場合には、モノグリコシド **309** が良好な収率で得られた (entry 3)。本条件は、ビネオマイシン C (**5**) を合成する際に有用であると考えられる。

なお、グリコシルドナーとしてアセタート **150** を用い、活性化剤として $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ を用いる場合においては、目的のジグリコシド **299** は得られず、側鎖部分の三級水酸基が脱離したと思われる副生成物が得られるのみであった (Scheme 2.20)。



Scheme 2.20 二糖鎖アセタートを用いた配糖化検討

以上の結果により、基質濃度を適切に調整することにより、アグリコン部分に対して 2 つのアクロシルロジノース部分を一挙に導入できることが示され、すべてのデオキシ糖鎖部分が導入されたジグリコシド **299** を得ることに成功した。

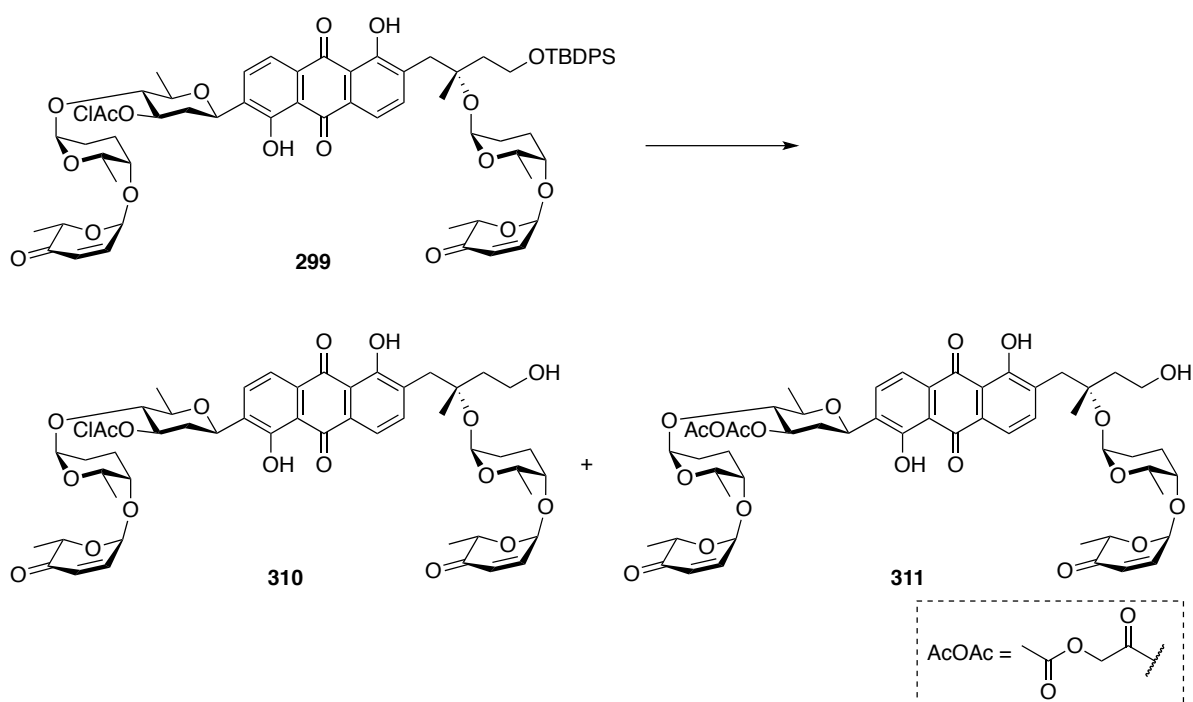
2.6 ビネオマイシン B₂ の全合成

前節において、ビネオマイシン B₂ (**3**) の全骨格を有するジグリコシド **299** の合成が完了したので、残る課題は保護基の脱保護と酸化度の調整のみである。ここでは、不安定なデオキシ糖鎖部分をいかに損なうことなく構造変換を行えるかが鍵となる。

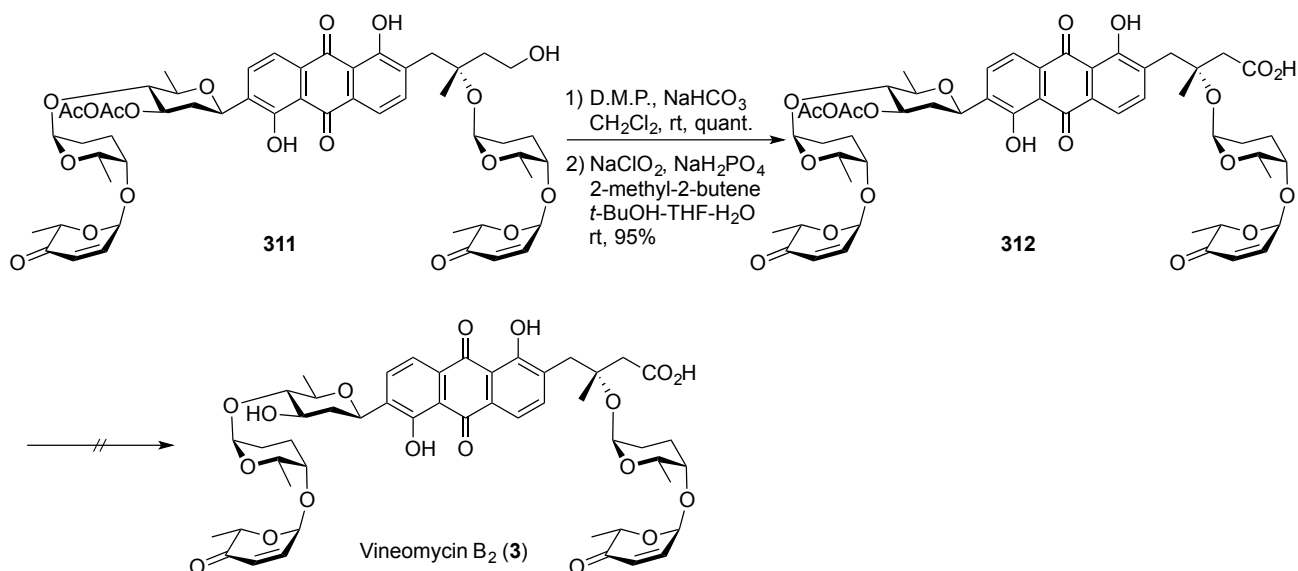
まず、側鎖部分の TBDPS 基の脱保護について検討した (Table 2.6)。HF·Py を用いた条件では基

質が分解し、望む **310** は得られなかった (entry 1)。次に、TBAF による脱保護を検討した。TBAF の塩基性によるアントラキノン部位やアクロース部位の分解を抑制するため、酢酸を添加する条件を検討したが、望む脱保護体 **310** の収率は低く、ClAc 基部位が酢酸により AcOAc 基へと置換された **311** が中程度の収率で得られた (entry 2)。このものは、Dess-Martin 酸化と続く Pinnick 酸化により、カルボン酸へと誘導できたが、塩基性条件下での AcOAc 基の脱保護において基質が損壊し、ピネオマイシン B₂ (**3**) へと導くことはできなかった (Scheme 2.21)。一方、求核性の低いフッ化物イオン源である TASF を使用した結果^[88]、TBDPS 基の脱保護は、ClAc 基部位での置換を伴うことなく速やかに進行し、脱保護体 **310** を高収率で得ることができた (entry 3)。

Table 2.6 TBDPS 基の脱保護検討

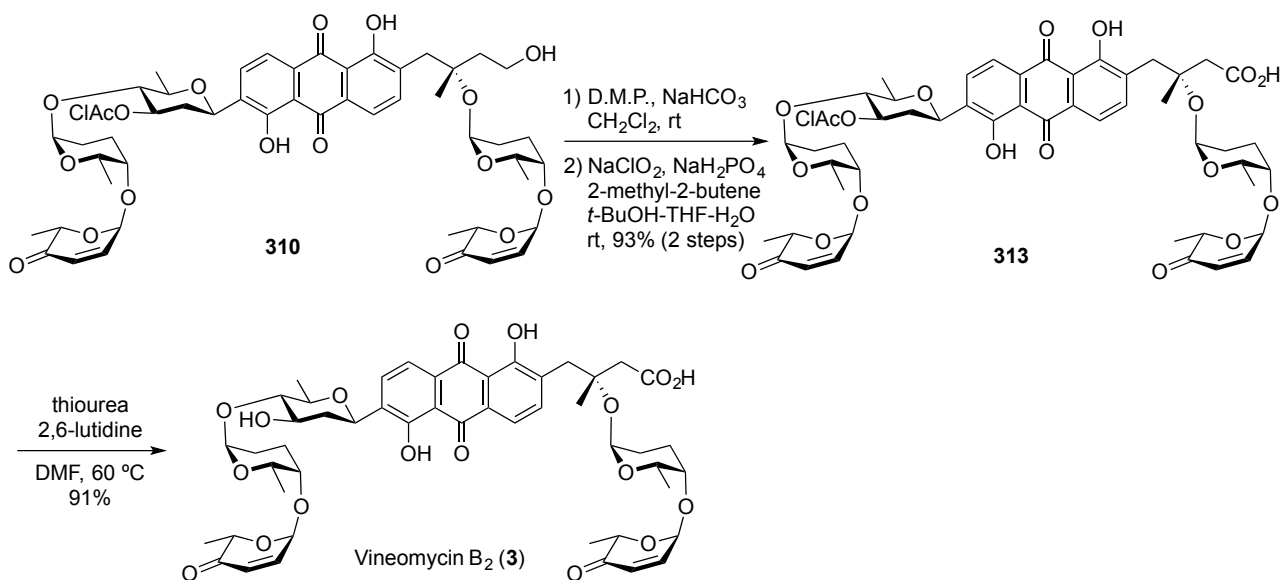


Entry	Conditions	Results
1	HF·Py (2.0 eq.), pyridine, rt, 21 h	decomp.
2	TBAF (2.0 eq.), AcOH (3.0 eq.), THF, rt to 50 °C, 24 h	310 : 21%, 311 : 62%
3	TASF (1.5 eq.), DMF, 0 °C to rt, 5 h	310 : 80%



Scheme 2.21 AcOAc 保護体を用いたビネオマイシン B₂ の合成検討

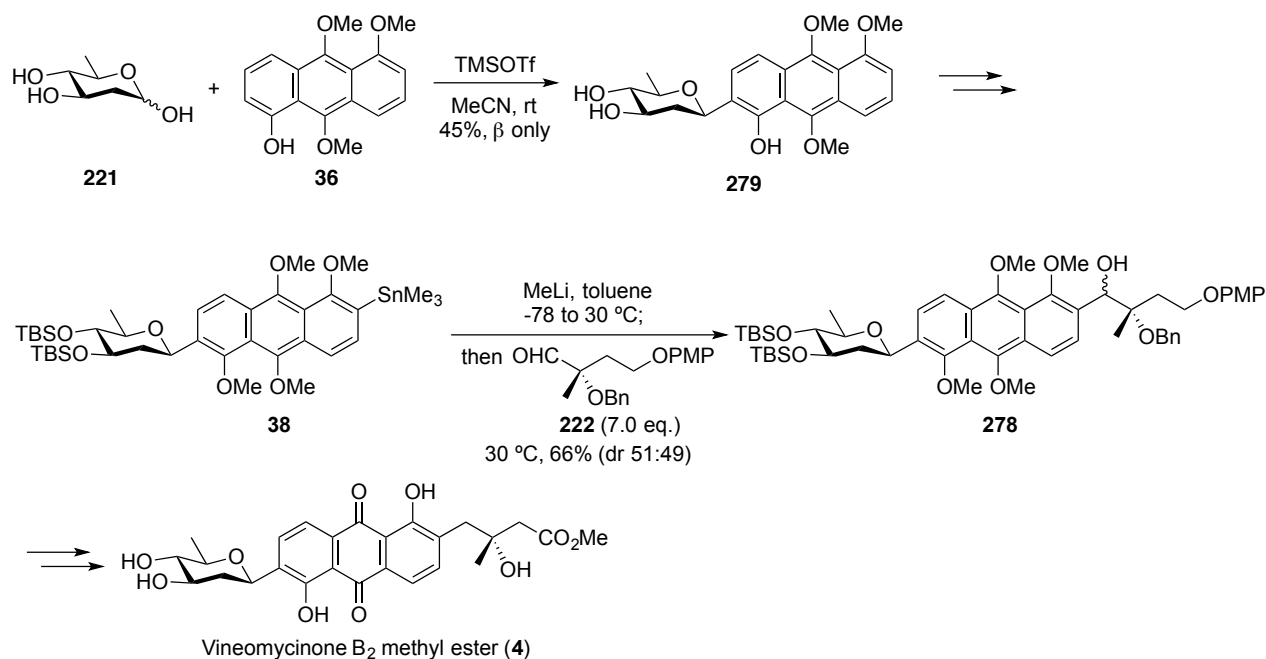
ClAc 基を有するアルコール **310** を合成できたので、続いて、ビネオマイシン B₂ (**3**) の全合成を行った (Scheme 2.22)。**310** の一級アルコールを Dess-Martin 酸化し、得られたアルデヒドを Pinnick 酸化することでカルボン酸 **313** へと変換した。最後に、**313** の ClAc 基をチオウレアを用いて脱保護することにより^[89]、**3** の全合成を達成した。合成した **3** の各種スペクトルデータは、天然物のものと良い一致を示した^[23,90,91]。



Scheme 2.22 ビネオマイシン B₂ (**3**) の全合成

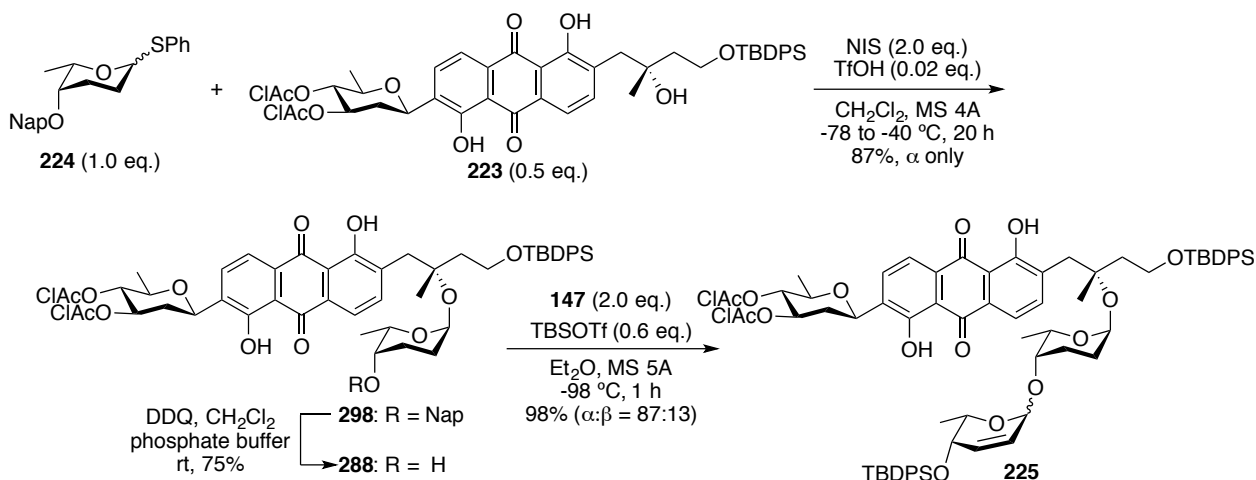
2.7 結論

第2章では、ビネオマイシン B₂ (3) の初の全合成について述べた。無保護糖 221 とアントロール 36 とのアリール C-グリコシル化反応、及びアリールスズ 38 の光学活性なアルデヒド 222 に対する 1,2-付加反応を鍵反応として、アグリコン部分に相当するビネオマイシノン B₂ メチルエステル (4) を収束的に合成することができた (Scheme 2.23)。



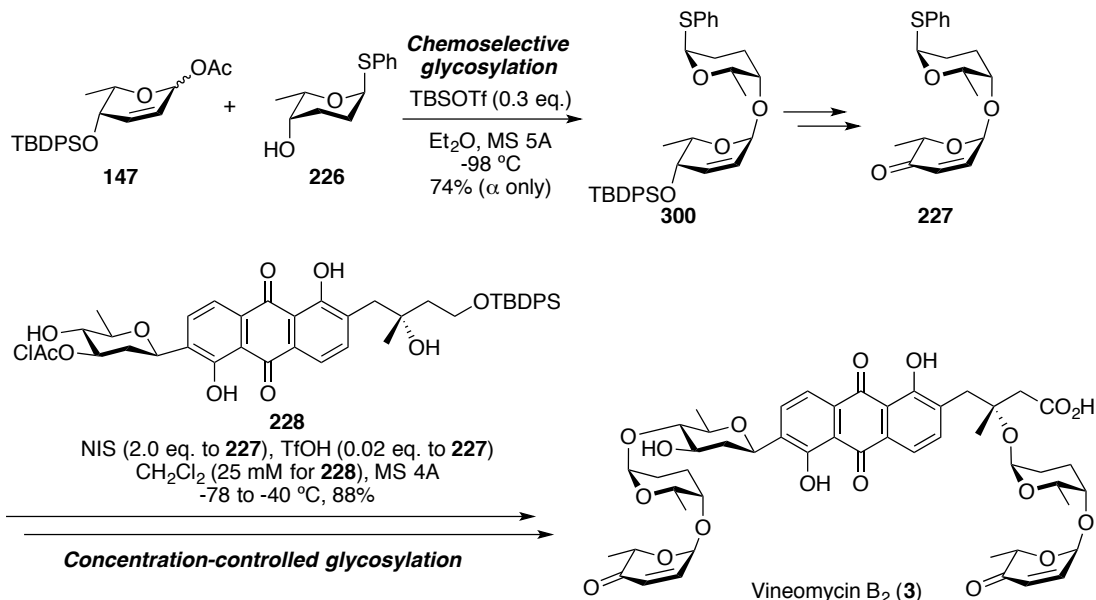
Scheme 2.23 第2章まとめ-1

続いて、4 の側鎖部分の三級アルコールに対する配糖化について検討した結果、 β 位にエステル基を有する三級アルコールに対する直接的な配糖化は困難であると判断した。そこで、モデル化合物を用いた検討を行い、グリコシルドナーとしてチオ糖を用い、側鎖部分のエステル基をアルコール保護体とすることで、求核性の低い三級アルコールに対して、ロジノース部分を配糖化できることを明らかにした。この戦略に基づき、アグリコン保護体 223 の三級アルコールに対して順次配糖化を行うことで、三級アクロシルロジノシド 225 の構築を達成した (Scheme 2.24)。



Scheme 2.24 第2章まとめ-2

さらに、合成の効率化を目指し、アグリコン部分に対してアクロシルロジノース部分を一挙に導入することを検討した。アクロシルロジノース部分のチオ糖 **227** は 2,3-不飽和糖 **147** と 2,3-ジデオキシ糖 **226** との化学選択的グリコシル化反応により、温和な条件下で効率的に合成することができた。また、アグリコン部分 **228** に対する配糖化においては、基質濃度を高めることによって収率が顕著に向上することを明らかにし、ジグリコシドを高収率で得ることに成功した。さらに、得られたジグリコシドより、脱保護及び酸化度の調整を行うことで、**3** の初の全合成を達成した (Scheme 2.25)。



Scheme 2.25 第2章まとめ-3

第3章 ビネオマイシン A₁ の全合成研究

3.1 合成上の課題と合成戦略

ビネオマイシン A₁ (**1**) は、1977 年に大村らにより放線菌 *Streptomyces matensis* の亜種 *vineus* (OS-4742) から単離されたアングサイクリン系抗生物質であり、抗菌活性や抗腫瘍活性、プロリルヒドロキシラーゼ阻害活性といった顕著な生物活性を示すことが報告されている^[9,26,27]。また、アグリコン部分に相当するアクアヤママイシン (**2**) は、ビネオマイシン A₁ (**1**) よりも早く、1967 年に梅澤らによって放線菌 *Streptomyces misawanensis* の亜種 MA944-A5 より単離され、このもの自体も抗菌活性や抗腫瘍活性、チロシンヒドロキシラーゼ及びドーパミンβ-ヒドロキシラーゼ阻害活性といった顕著な生物活性を示すことが報告されている^[20,25,28,29]。**2** については、これまでに 1 例の合成が報告されている^[38]。また、**1** の糖類縁体であるデロジノシルウルダマイシン A の合成が 1 例報告されている^[63]。しかし、デオキシ糖鎖部分を含めた **1** の全合成は未だに達成されていない (Figure 3.1)。本節では、**1** の合成上の課題と、それを踏まえて立案した合成戦略について述べる。

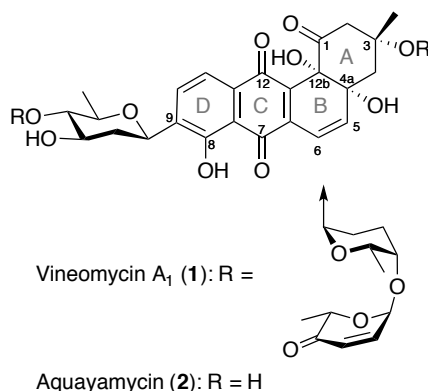


Figure 3.1 ビネオマイシン A₁ (**1**) 及びアクアヤママイシン (**2**) の化学構造

1 の構造的特徴として、以下の 3 点が挙げられる。

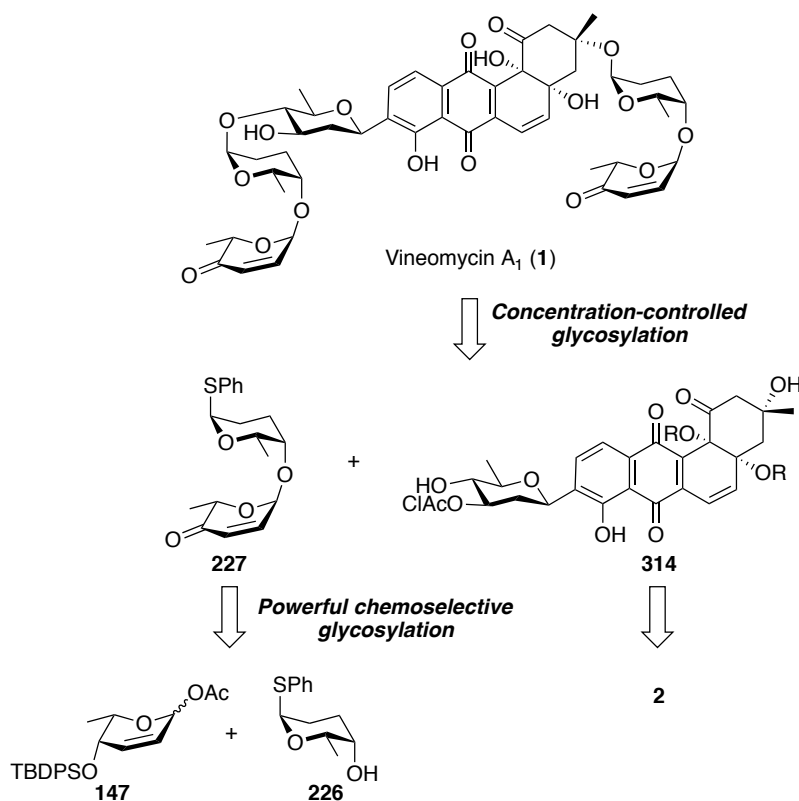
- 1) C-グリコシド及び AB 環部に多数の酸素官能基を有する四環性骨格を有すること
- 2) 2 つの高度にデオキシ化された糖鎖部分 (アクロシルロジノース) を有すること
- 3) A 環部の三級アルコールにデオキシ糖鎖が連結していること

これらの構造的特徴により、**1** の合成においては、以下の 3 点の課題が挙げられる。

- 1) アグリコン部分であるアクアヤママイシン骨格の位置及び立体選択的構築

- 2) 酸性条件下において不安定なデオキシ糖鎖部分の効率的な合成
- 3) 求核性の低い三級アルコールに対するデオキシ糖鎖部分の配糖化

これらのうち、2) と 3) の課題に関しては、前章で述べたビネオマイシン B₂ (3) の全合成で得られた 2 つの知見、すなわち、デオキシ糖の化学選択的グリコシル化反応及びピチオ糖を用いた三級アルコールに対する配糖化により解決できると考えた。一方、1) の課題に関しては、1 は 3 に比べてアグリコン部分に多くの官能基を有し、かつ酸性条件や塩基性条件下において不安定であることが報告されているため^[25]、より困難な課題であると考えられる。上記の課題を踏まえ、以下のように、1 の逆合成解析を行った (Scheme 3.1)。

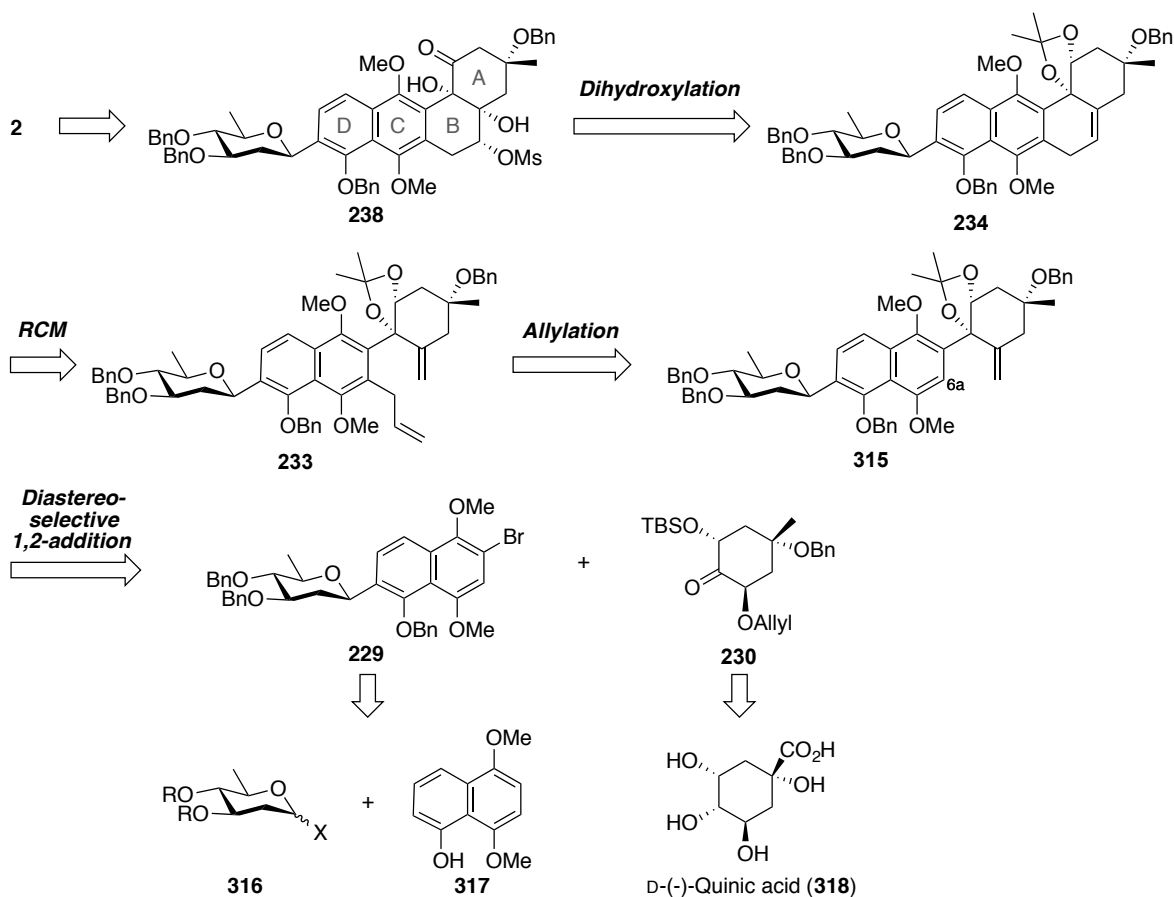


Scheme 3.1 ビネオマイシン A₁ (1) の逆合成解析

まず、酸性条件下で不安定なデオキシ糖鎖部分は合成の最終段階でアグリコン部分に対して一挙に導入することとし、アクロシルロジノース部分 227 とアクアヤマイシン保護体 314 に導いた。このうち、アクロシルロジノース部分については、ビネオマイシン B₂ (3) の全合成において化学選択的グリコシル化反応により合成した 227 を活用することとした。一方、アクアヤマイシン保護体 314 については、アクアヤマイシン (2) より合成することとし、まずは、2 の合成研究に着手することとした。次節において、2 の合成戦略について述べる。

3.2 アクアヤマイシンの合成戦略（第1世代）

序論第2章2.5で述べた通り、アクアヤマイシン (**2**) の全合成は2000年に鈴木らにより達成されている^[38]。鈴木らの合成法は、収束的かつ効率的な合成ではあるものの、**2** に対する配糖化や構造活性相関研究のための類縁体合成までを見据えると、各セグメントの調製に多くの工程数を要することが課題として考えられた。そこで、より容易に調製可能なセグメントを用いる合成戦略として、1,2-付加反応とRCM（閉環メタセシス）を鍵反応とする合成戦略を立案した（Scheme 3.2）。すなわち、**2** は鈴木らの中間体 **238** より合成することとし^[38]、**238** は **234** のジヒドロキシル化反応により得られると考えた。ここで、**234** のジヒドロキシル化は、A環部とアセトニドで形成される二環性構造により、AB環部のβ面側が concave 面となり、convex 面であるα面側から立体選択的に進行すると考えた。**234** のB環部は、ジエン **233** のRCMにより構築することとし、**233** は **315** の6a位に対するアリル化によって合成可能であると考えた。**315** は、ブロモナフタレン **229** から発生させたリチウム種のシクロヘキサノン **230** に対する1,2-付加反応によって得ることを計画した。**229** はオリボース誘導体 **316** とナフトール **317** とのC-グリコシル化反応により得ることとし、**230** は市販のD-(-)-キノ酸 (**318**) から誘導することとした。



Scheme 3.2 アクアヤマイシン (**2**) の逆合成解析（第1世代）

なお、1,2-付加反応における立体選択性については、以下のように想定した。**230**の最安定構造をシミュレーションソフト MacroModel[®] (ver. 10.4, OPLS3[®]力場を使用)、及び Jaguar[®] (ver. 8.4) によって計算した結果^[92,93]、最安定構造においては、TBS 基が六員環のアキシアル方向に配置することが予測された。このことから、TBS 基の立体障害により α 面側は遮蔽されるのに対し、 β 面側は立体障害が小さいため、求核剤の攻撃は望む β 面側から起こるのではないかと考えた。すなわち、本反応においては、望みのジアステレオマーである **231** が得られると想定した (Figure 3.2)。

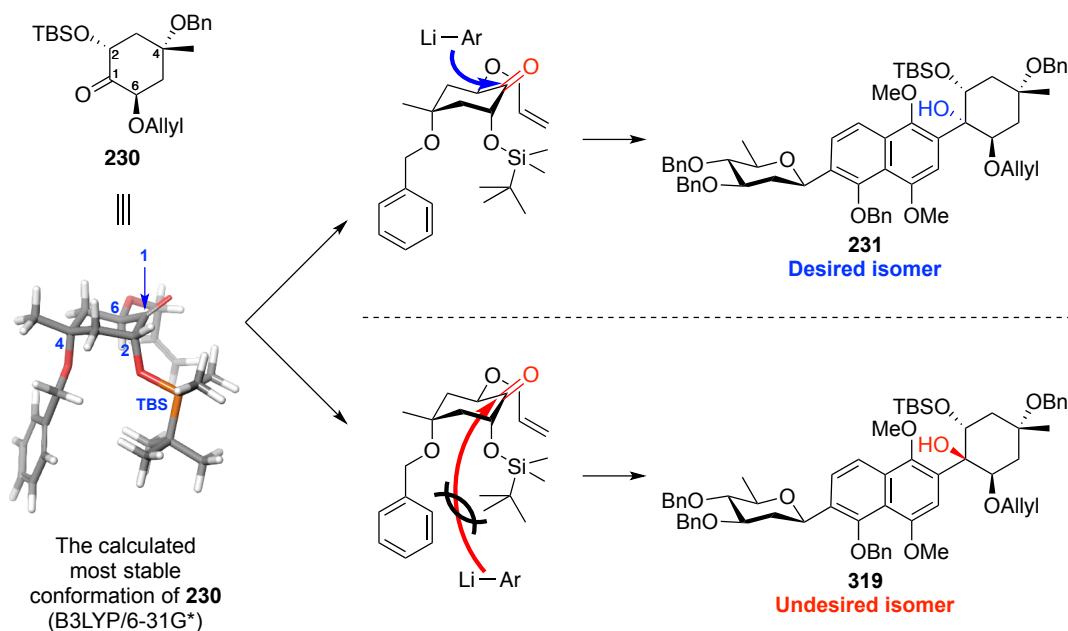
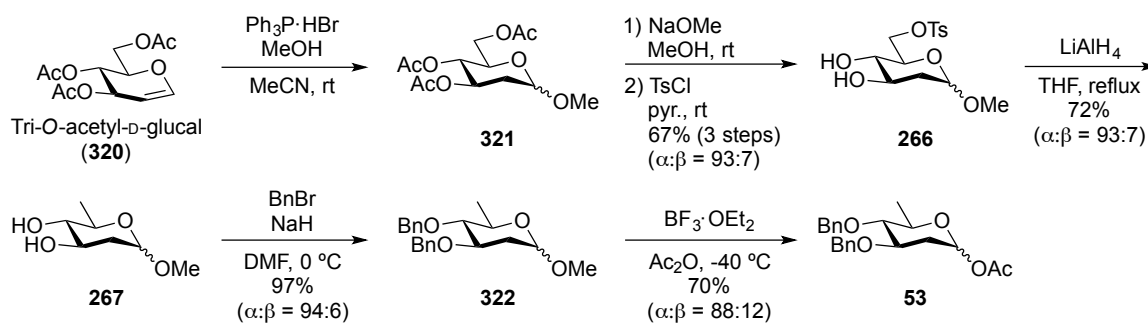


Figure 3.2 1,2-付加反応における立体選択性の予測

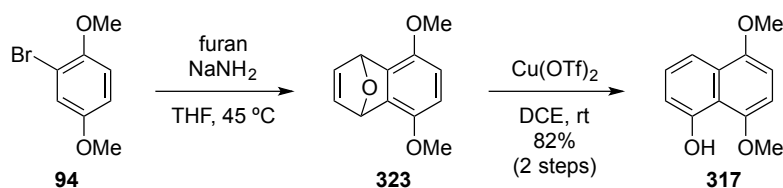
3.3 CD 環部に相当するブロモナフタレンの合成

まず、既知法に従い、オリブコース誘導体 **53** の合成を行った (Scheme 3.3)^[77,94]。トリ-*O*-アセチル-D-グルカール (**320**) を出発原料とし、メチルグリコシル化、アセチル基の脱保護、及び一級水酸基のトシル化により、**266** を得た。続いて、**266** を LiAlH₄ で還元することにより 6 位のデオキシ化を行い、得られたメチルグリコシド **267** を Bn 基で保護した後、加酢酸分解することで、オリボシルアセタート **53** を合成した。



Scheme 3.3 オリボース誘導体 **53** の合成

次に、ナフトール **317** を以下に示す 2 工程で合成した (Scheme 3.4)。市販の 1-ブロモ-2,5-ジメトキシベンゼン (**94**) から発生させたベンザインとフランとの反応により環化体 **323** を得た後、DCE 溶媒中で $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ を作用させることによりナフトール **317** へと変換した^[95,96]。



Scheme 3.4 ナフトールの合成

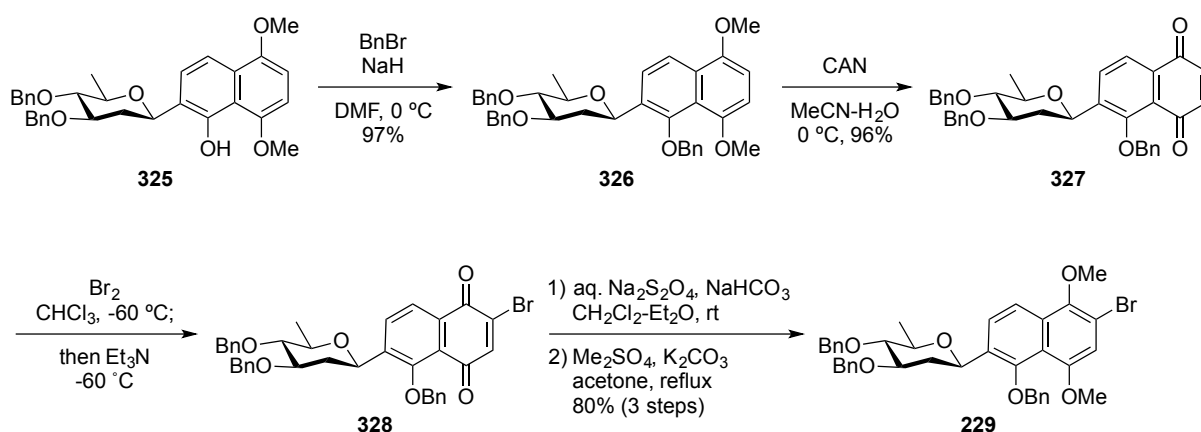
続いて、**221** または **53** と **317** との C-グリコシル化反応の検討を行った (Table 3.1)。

Table 3.1 C-グリコシル化反応の検討

Entry	Donor	Donor : Acceptor	Conditions	Results
1	221	1.0 eq.: 2.0 eq.	TMSOTf (20 mol%) MeCN, rt, 1 h	324 : 28% (β only)
2	221	2.0 eq.: 1.0 eq.	TMSOTf (40 mol%) MeCN, rt, 1 h	324 : 24% (β only)
3	221	1.0 eq.: 2.0 eq.	TMSOTf (20 mol%) AgClO ₄ (20 mol%) MeCN, rt, 30 min	324 : 24% (β only)
4	53	1.0 eq.: 2.0 eq.	Sc(OTf) ₃ (50 mol%), Drierite DCE, -30 to -10 °C, 3 h	325 : 51% (β only)
5	53	1.0 eq.: 2.0 eq.	Sc(OTf) ₃ (10 mol%), Drierite DCE, -30 to -10 °C, 3 h	325 : 80% (β only)
6	53	2.0 eq.: 1.0 eq.	Sc(OTf) ₃ (10 mol%), Drierite DCE, -30 to -10 °C, 5 h	325 : 64% (β only)

まず、無保護のオリボース (**221**) を用いた条件について検討した。活性化剤として TMSOTf を用いる条件 (entries 1, 2)、及び C-グリコシル化反応において有効とされる TMSOTf と AgClO₄ の複合酸を用いる条件を検討したが (entry 3) [76]、いずれも低収率に留まった。この際、オリボースの分解物と思われる高極性の不純物が多数生成したことから、より温和な反応条件を検討することとした。そこで、鈴木らの報告を参考に [97]、グリコシルドナーとしてベンジル基で保護されたオリボシルアセタート **53**、及び活性化剤として Sc(OTf)₃ を用いる条件を検討した結果、中程度の収率で目的の C-グリコシド **325** [98] を得ることができた (entry 4)。酸触媒の量と基質の当量関係について検討した結果 (entries 4-6)、**53** に対して **317** を 2.0 当量、及び Sc(OTf)₃ を 10 mol% 用いた条件において、高収率で **325** を得ることに成功した (entry 5)。なお、得られた C-グリコシドはすべての条件において β 体単一であった。

次に、得られた C-グリコシド **325** より、CD 環部に相当するブロモナフタレン **229** の合成を行った (Scheme 3.5)。**325** のフェノール性水酸基をベンジル基で保護した後、CAN で酸化することでナフトキノン **327** を得た。続いて、臭素によるジブロモ化を行った後、トリエチルアミンで処理することで、ブロモナフトキノン **328** を位置選択的に合成した。さらに、得られた **328** を亜ジチオン酸ナトリウムによって還元した後、生じたフェノール性水酸基をメチル基で保護することによって、CD 環部に相当するブロモナフタレン **229** を合成した [99]。

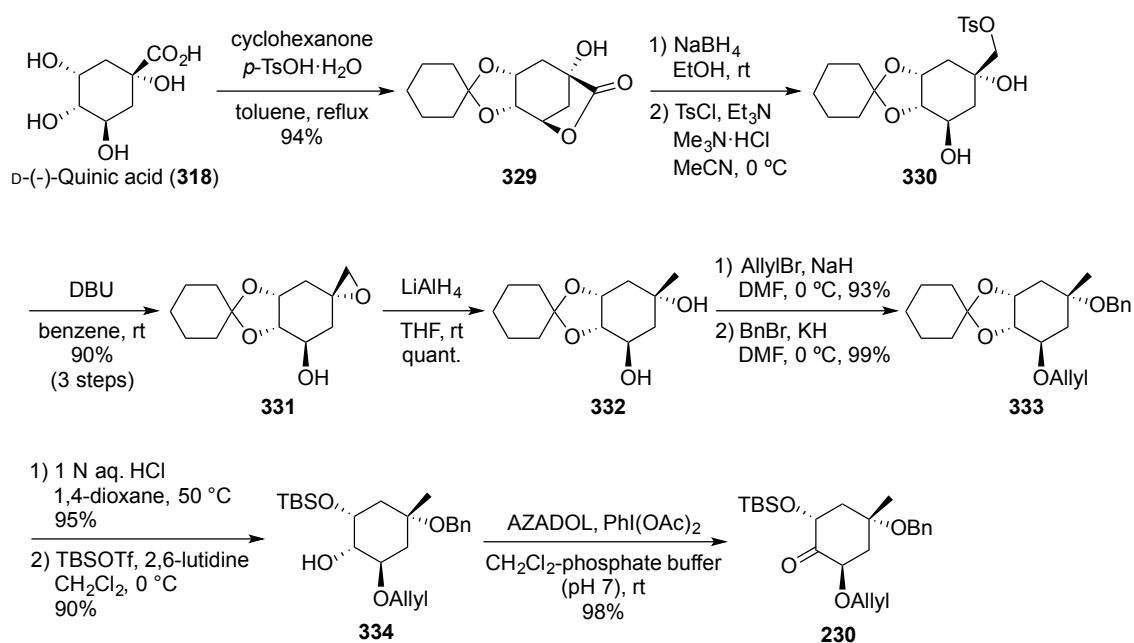


Scheme 3.5 CD 環部に相当するブロモナフタレン **229** の合成

3.4 A 環部に相当するシクロヘキサノンの合成

A 環部に相当するシクロヘキサノン **230** の合成を以下のように行った (Scheme 3.6)。D-(-)-キナ酸 (**318**) を出発原料とし、既知法に従ってラクトン **329** を調製した [100]。続いて、NaBH₄ によりラクトンを還元した後、生じた一級水酸基をトシル化し、DBU を作用させることでエポキシド **331** へと変換した。次に、得られた **331** を LiAlH₄ により還元することでジオール **332** とした後、二級水酸基をアリル基、及び三級アルコールをベンジル基で保護することで **333** へと誘導した。さらに、**333** のシ

クロヘキシリデンアセタールを塩酸で脱保護した後、立体的に空いた二級水酸基を選択的に TBS 化することで **334** を得た。最後に、**334** を AZADO を用いた条件により酸化することで^[101]、保護されたシクロヘキサノン誘導体 **230** を合成した。

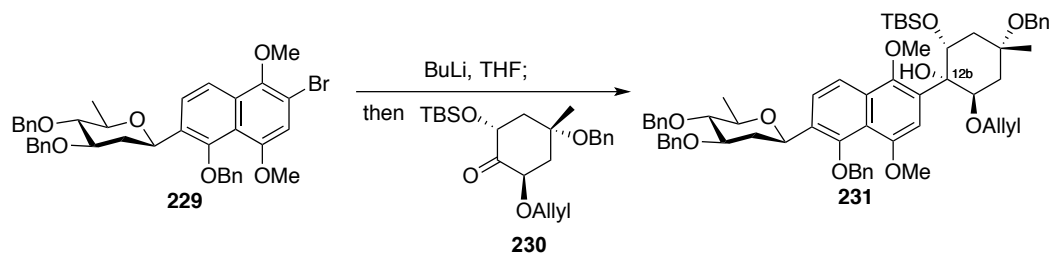


Scheme 3.6 A 環部に相当するシクロヘキサノン **230** の合成

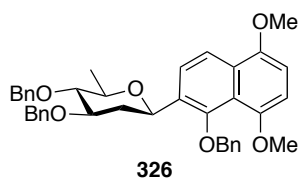
3.5 付加反応による A 環部と CD 環部の連結

各セグメントの合成が完了したので、続いて、A 環部に相当するシクロヘキサノン誘導体 **230** と CD 環部に相当するブロモナフタレン **229** との 1,2-付加反応を検討した (Table 3.2)。まず、THF 溶媒中、-78 °C において、ブロモナフタレン **229** に対して 1.2 当量の *n*-ブチルリチウムを作用させると、速やかにハロゲン-リチウム交換が起こり、リチオ体が生成した。このリチオ体は不安定であったため、直ちにシクロヘキサノン **230** を添加した結果、目的の 1,2-付加体 **231** を高収率かつ高ジアステレオ選択的に得ることに成功した (entry 1)。リチオ体の安定化を指向し、溶媒としてトルエンを用いた条件や (entry 2)、塩化セリウムを添加する方法を試みたが (entry 3)、いずれも収率を向上させることはできなかった。また、*t*-ブチルリチウムを用いて、-98 °C にてリチオ化した場合には、収率が低下する結果となった (entry 4)。

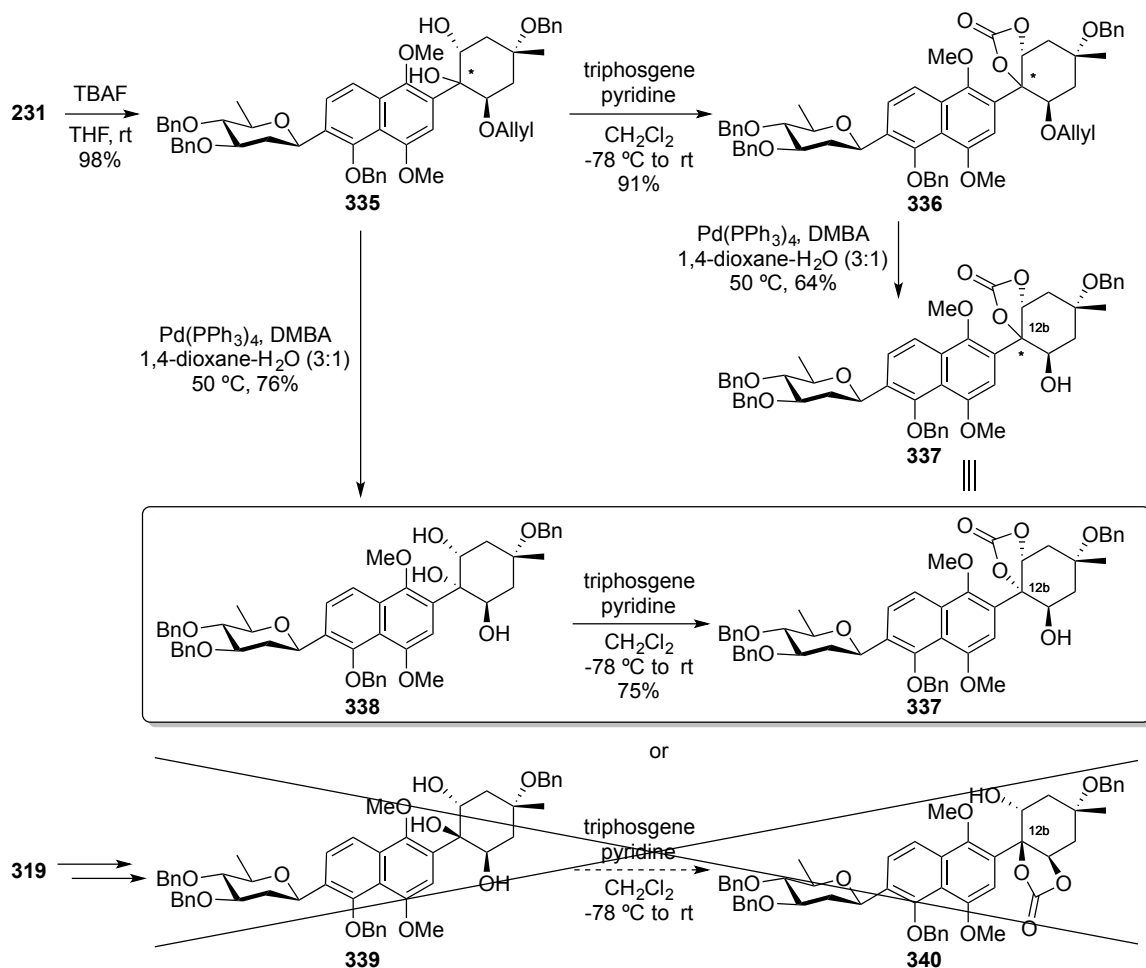
Table 3.2 1,2-付加反応の検討



Entry	Conditions	Results
1	<i>n</i> -BuLi (1.2 eq.), THF, -78 °C, 5 min; then 230 (2.0 eq.), -78 °C to rt, 1.5 h	231 : 85% (dr 99:1)
2	<i>n</i> -BuLi (1.2 eq.), toluene, -78 °C, 30 min; then 230 (2.0 eq.), -78 °C to rt, 1 h	231 : 8% (dr >99:1) 326 : 78%
3	<i>n</i> -BuLi (1.2 eq.), THF, -78 °C, 5 min; then CeCl ₃ (1.5 eq.), -78 °C, 30 min; then 230 (2.0 eq.), -78 °C to rt, 1 h	231 : n.d. 326 : 77%
4	<i>t</i> -BuLi (2.2 eq.), THF, -98 °C, 5 min; then 230 (2.0 eq.), -98 °C to rt, 1 h	231 : 36% (dr >99:1) 326 : 50%



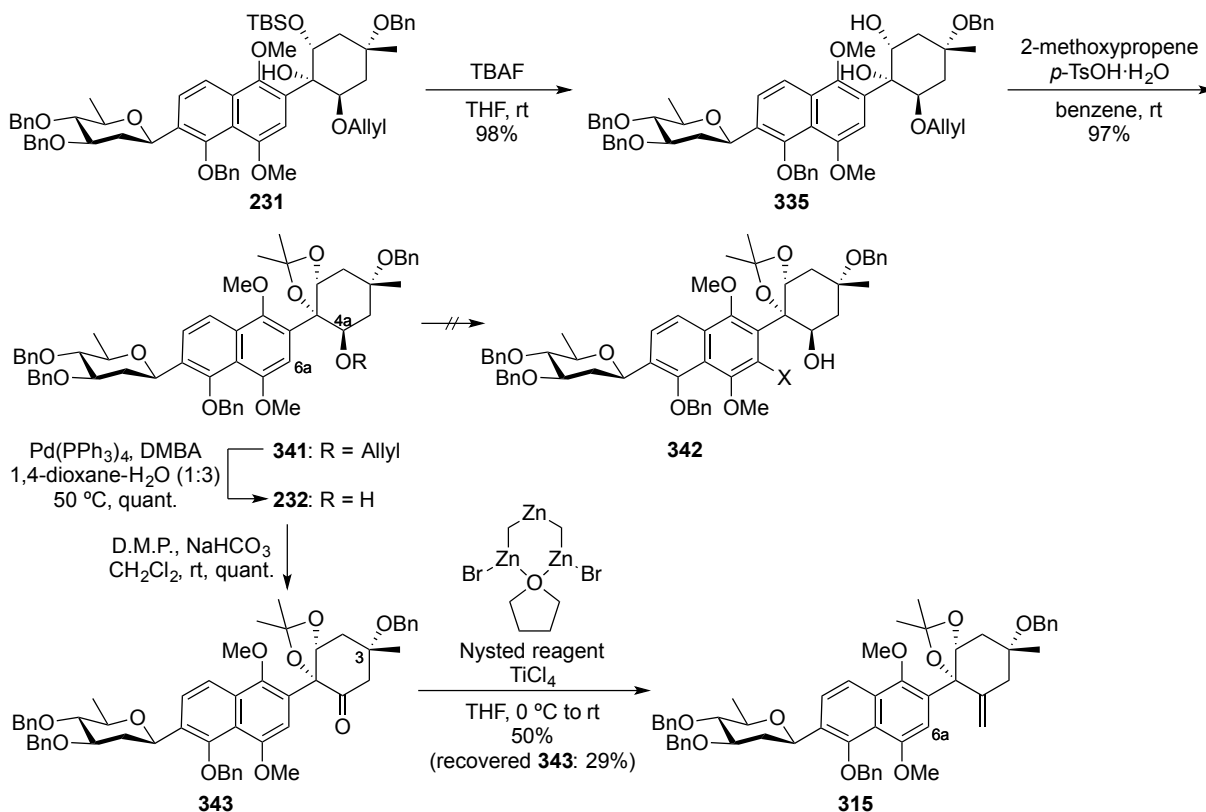
なお、種々検討の結果、1,2-付加反応で得られた主ジアステレオマー**231**の12b位（アクアヤマインに基づく番号付け）の立体配置を直接決定することはできなかったため、後のB環構築後に既知化合物へと導き、望むジアステレオマーが得られていることを確認した（詳細は3.9にて述べる）。ここでは、間接的ではあるが、以下に述べる実験により望むジアステレオマーが得られていることを確認した（Scheme 3.7）。1,2-付加体**231**のTBS基を除去した後、生じたジオール**335**をピリジン存在下、トリホスゲンで処理することにより、環状カーボネート**336**を得た。続いて、得られた**336**のアリル基をPd(PPh₃)₄触媒と1,3-ジメチルバルビツール酸（DMBA）を用いた条件にて脱保護することで^[102]、アルコール**337**を単一ジアステレオマーとして得た。一方、ジオール**335**のアリル基を除去した後、得られたトリオール**338**をピリジンの存在下、トリホスゲンで処理すると、環状カーボネート**337**が単一ジアステレオマーとして得られ、このものの各種スペクトルデータは**336**の脱アリル化により得た**337**と一致した。一般的に、ジオールの環状カーボネートによる保護は、*cis*-ジオール選択的に進行することが知られているため^[103]、仮に1,2-付加反応で得られた主ジアステレオマーが望まない**319**であったならば、トリオール**339**の保護により、環状カーボネート**340**が得られ、**337**とは一致しないはずである。よって、1,2-付加反応で得られた主ジアステレオマー**231**は、望む12b位の立体配置を有するジアステレオマーであると推定した。



Scheme 3.7 1,2-付加体 **231** の 12b 位の立体配置の確認

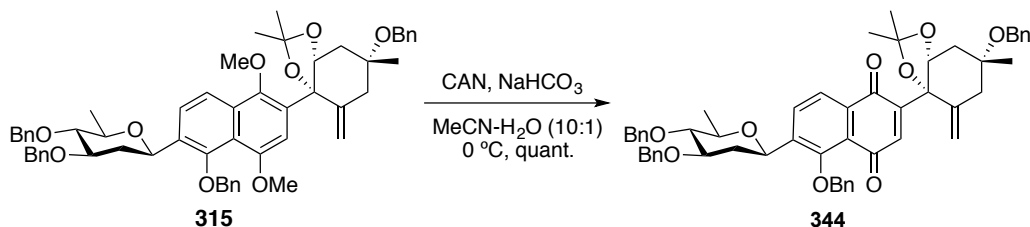
続いて、得られた付加体 **231** より、エキソオレフィン **315** への誘導を検討した (Scheme 3.8)。TBAF により **231** の TBS 基を除去した後、生じたジオール **335** をアセトニド基で保護することにより、**341** を得た。続いて、アリル基を $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 触媒と DMBA を用いる条件で脱保護し^[102]、アルコール **232** を得た。ここで、**232** の 6a 位に対してアリル基の導入を導入するため、その足掛かりとなるハロゲンの導入を検討した。NBS や DBDMH によるブロモ化、LiBr と $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ により系中で Br カチオン等価体を発生させる条件^[104]、Barluenga 試薬 (IPy_2BF_4) によるヨウ素化^[105]、及び Schlosser 塩基によるオルトメタル化と続くブロモ化剤による捕捉などを種々検討したが、いずれも目的物を得ることはできなかった。そこで、先に 4a 位のエキソオレフィン部分を構築後にアリル基を導入することとした。**232** の二級水酸基を Dess-Martin 酸化した後、得られたケトン **343** のメチレン化について検討した。種々検討の結果、Tebbe 試薬や Petasis 試薬を用いる条件、Peterson オレフィン化条件^[106]、及び Wilkinson 触媒と TMSCHN_2 を用いる条件^[107]においては、3 位のベンジルオキシ基の脱離が優先し、目的物を得ることができなかった。そこで、中性付近で反応を行うことができる、高井-Lombardo オレフィン化条件^[108]、Nysted 試薬と TiCl_4 を用いた条件^[109]、及び Mg と TiCl_4 を用いた条件^[110]について検討した結果、大過剰の Nysted 試薬と TiCl_4 を用いる条件において目的のエキソオ

レフィン **315** を収率 50%で得ることに成功した。



Scheme 3.8 エキソオレフィン **315** の合成

次に、**315** の 6a 位に対するアリル基の導入を検討した。先に述べた通り、ナフタレン環の状態では 6a 位を官能基化することは困難であったため、一旦ナフトキノンへと酸化した後、アリル基を導入する方法を検討することとした。すなわち、**315** に対して NaHCO_3 の存在下で CAN を作用させることにより、ナフトキノン **344** を定量的に得た (Scheme 3.9)。

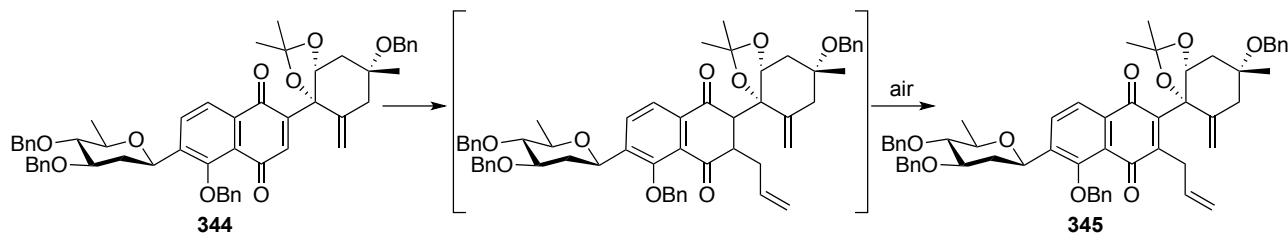


Scheme 3.9 ナフトキノンの合成

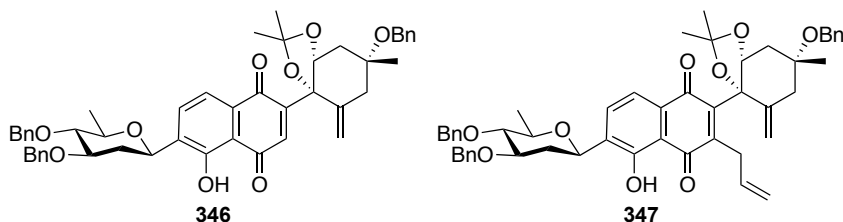
続いて、細見・櫻井型の反応と続く空気酸化によるアリル基の導入を検討した (Table 3.3)。ナフトキノン **344** に対し、 Sc(OTf)_3 、 Bi(OTf)_3 ^[111]、及び TiCl_4 ^[112] の存在下でアリルトリメチルシランを用いる条件を検討したが、目的物 **345** は得られず、ベンジル基が脱保護された **346** 及び **347** が得

られるのみであった。(entries 1-3)。また、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ とアリルトリブチルスズを用いる条件^[113]についても同様の結果であった (entry 4)。

Table 3.3 ルイス酸触媒を用いた条件でのアリル基の導入検討

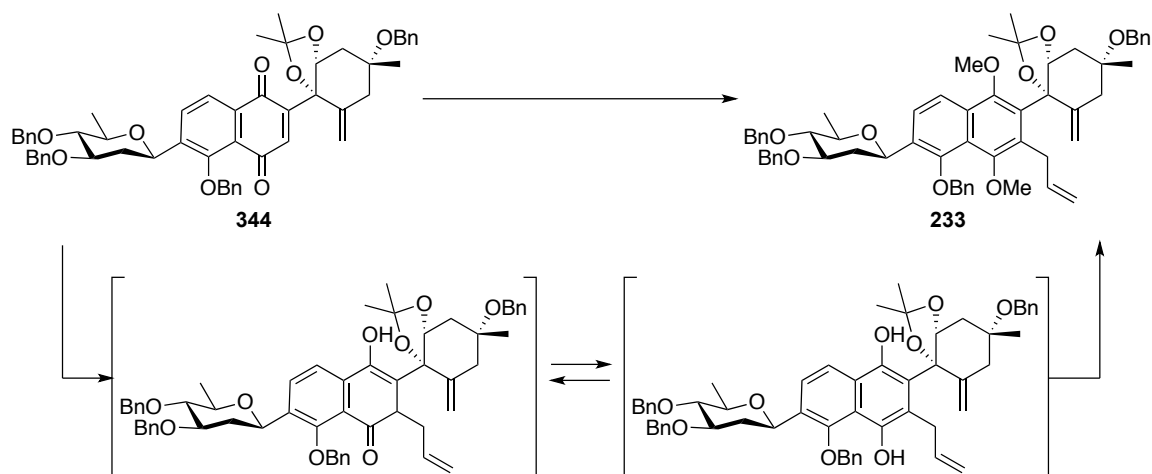


Entry	Conditions	Results
1	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0.2 eq.), AllylSiMe_3 (20.0 eq.) CH_2Cl_2 , rt, 24 h	345 : n.d. 347 : 14%, 346 : 86%
2	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (0.2 eq.), AllylSiMe_3 (20.0 eq.) CH_2Cl_2 , rt, 12 h	345 : n.d. messy
3	TiCl_4 (1.2 eq.), AllylSiMe_3 (2.0 eq.) CH_2Cl_2 , -78°C , 1 h	345 : n.d., 346 : 33%
4	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.2 eq.), AllylSnBu_3 (2.0 eq.) CH_2Cl_2 , -78°C , 1 h	345 : n.d. 347 : 15%, 346 : 9% recovered 344 : 32%

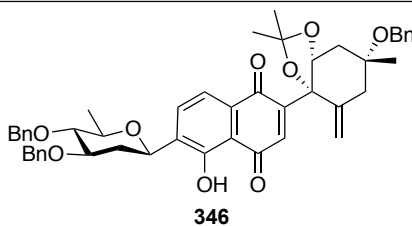


ルイス酸触媒を用いた条件では良好な結果が得られなかったため、種々のアリル金属種を用いた付加型の反応条件を検討した (Table 3.4)。ナフトキノン **344** に対して、種々のアリル金属試薬を作用させた後、生じたヒドロキノンをメチル基で保護することにより、空気中でも安定な **233** へと誘導した。まず、Grignard 試剤と 1 価の銅塩を用いる条件を検討したが^[114]、目的物を得ることはできなかった (entries 1, 2)。一方、系中で発生させたアリルインジウムを用いる条件を検討した結果^[115]、アリル付加体が得られ、得られたクルードの付加体を NaH と Me_2SO_4 で処理することにより、アリルナフタレン **233** が中程度の収率で得られることを見出した (entry 3)。なお、本反応条件の詳細な機構の解析については 3.8 にて述べる。

Table 3.4 アリル金属種を用いた条件でのナフトキノン **344** に対するアリル基の導入検討



Entry	Conditions	Results (2 steps)
1	1) AllylMgBr (4.0 eq.), CuI (2.0 eq.) THF, -78 °C, 1 h 2) Me ₂ SO ₄ (20.0 eq.), K ₂ CO ₃ (10.0 eq.) acetone, reflux, 24 h	233 : n.d. recovered 344 : 26%
2	1) AllylMgCl (4.0 eq.), CuBr·SMe ₂ (2.0 eq.) THF, -78 °C to rt, 20 h 2) Me ₂ SO ₄ (20.0 eq.), K ₂ CO ₃ (10.0 eq.) acetone, reflux, 24 h	233 : n.d. 346 : 7% recovered 344 : 64%
3	1) In (1.5 eq.), NaI (2.0 eq.), AllylBr (20.0 eq.) DMF, -50 to -20 °C, 1.5 h 2) NaH (50.0 eq.), Me ₂ SO ₄ (20.0 eq.) DMF, rt, 24 h	233 : 52%

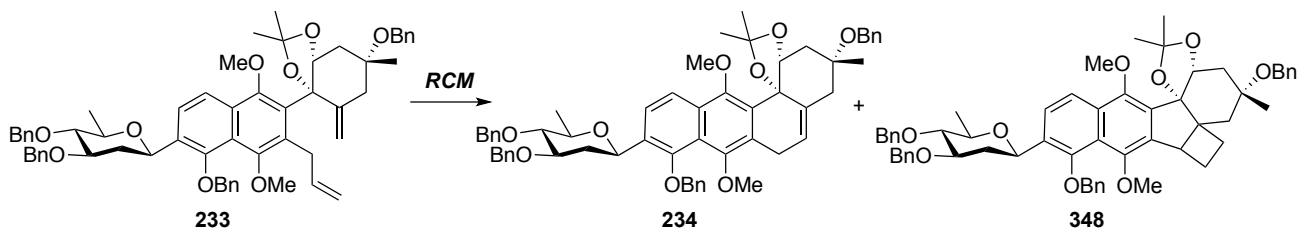


3.6 RCM による B 環部の構築

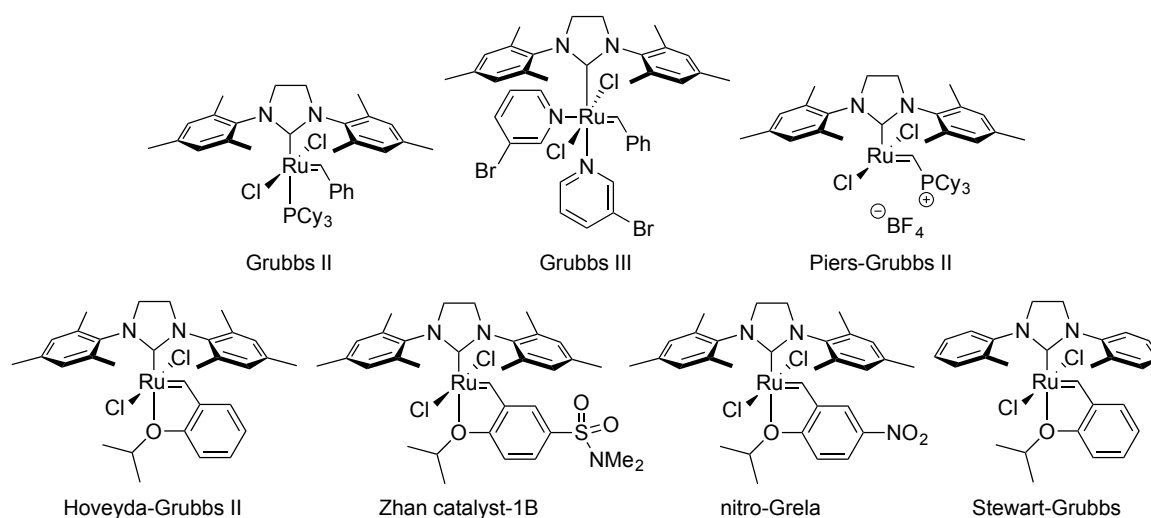
RCM 前駆体であるアリルナフタレン **233** を合成することができたので、続いて、RCM の検討を行った。まず、触媒のスクリーニングを行った (Table 3.5)。比較的反応性が高いとされる第二世代 Grubbs 触媒^[116]、ピリジン配位子を有する第三世代 Grubbs 触媒^[117]、及び 4 配位のカチオン性錯体である第二世代 Piers-Grubbs 触媒^[118]を検討したが、いずれの条件においても目的物を得ることはできなかった (entries 1-3)。また、2-イソプロポキシベンジリデン基を有し、加熱下においても安定とされる第二世代 Hoveyda-Grubbs 触媒^[119]を用いた場合にも目的物は得られなかった (entry 4)。さらに、2-イソプロポキシベンジリデン基のベンゼン環上に電子求引基を有し、Hoveyda-Grubbs 触媒よりも高活性とされる Zhan 触媒^[120]や nitro-Grela 触媒^[121]についても検討したが、目的物は得られなかった (entries 5, 6)。一方、Stewart-Grubbs 触媒^[122]を検討した結果、低収率ながら目的の環化体 **234**

を得ることができた (entry 7)。なお、Stewart-Grubbs は第二世代 Hoveyda-Grubbs 触媒の類縁体であり、市販の触媒の中で、嵩高い基質の合成に最も有効とされている。これは、NHC 配位子上の芳香環が立体障害の少ない *ortho*-トリル基に変換されていることにより、ルテニウム原子周辺の立体障害が低減されるためであると説明されている^[122]。以上の検討により、Stewart-Grubbs 触媒が最適であると判断した。

Table 3.5 233 を用いた RCM の触媒検討

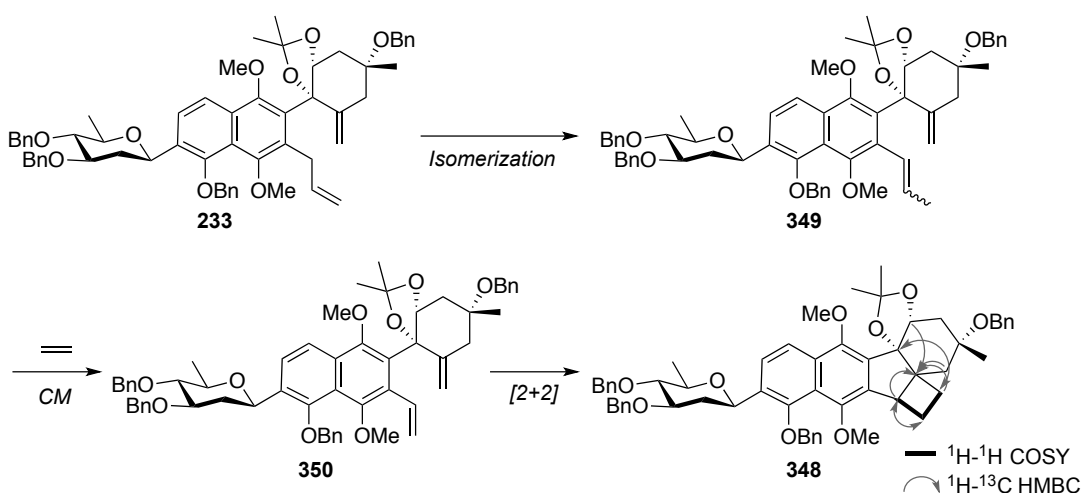


Entry	Catalyst	Solvent, Conditions	Results
1	Grubbs II (100 mol%)	toluene (0.01 M) rt to 60 °C, 24 h	234 : n.d. 348 : 76%
2	Grubbs III (100 mol%)	toluene (0.01 M) rt to 60 °C, 24 h	N.R.
3	Piers-Grubbs II (100 mol%)	toluene (0.01 M) rt to 60 °C, 24 h	N.R.
4	Hoveyda-Grubbs II (100 mol%)	toluene (0.01 M) 60 °C, 24 h	234 : n.d. 348 : 47%
5	Zhan catalyst-1B (100 mol%)	toluene (0.01 M) rt to 60 °C, 24 h	234 : n.d. 348 : 33%
6	nitro-Grela (50+50 mol%)	toluene (0.01 M) rt to 60 °C, 24 h	234 : n.d.
7	Stewart-Grubbs (50 mol%)	toluene (0.01 M) rt to 60 °C, 24 h	234 : 13% 348 : 20%



ここで、上記の触媒スクリーニングで得られた副生成物 **348** について解析を行った。このものは質量分析において *m/z* が目的物よりも 14 大きく、単離・構造解析の結果、4 員環が縮環した構造を

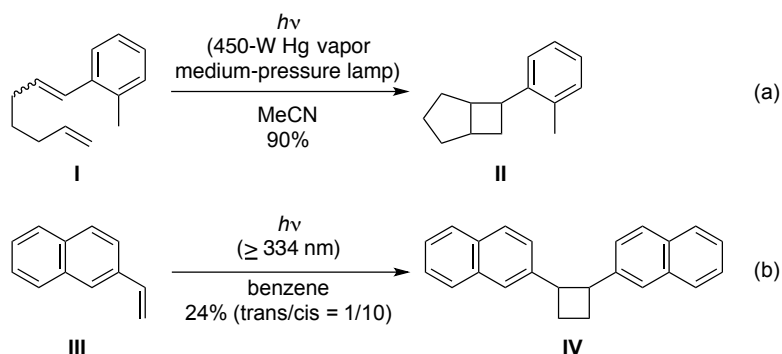
有することが判明した。なお、**348** の構造は ^{13}C NMR 及び HMBC 相関から決定した。また、幾つかの反応条件においては、**348** の他に、内部オレフィン **349** と思われる副生成物が他の副生成物との分離困難な混合物として得られた。これらのことから、**348** の生成機構は以下のようにであると考察している (Scheme 3.10)。すなわち、**233** のアリル基が内部オレフィン **349** へと異性化した後、反応で生じたエチレンとのクロスメタセシスにより **350** が生成する。その後、分子内での [2+2] 環化反応により **348** が生成したと考えられる。なお、**350** のビニル基はナフタレン環と共役しており、室内光により励起される可能性が考えられることから、[2+2] 環化反応の機構としては光による環化を想定しているⁱ。しかし、Ru 触媒の関与については未だ不明であり、反応機構の解明には、より詳細な検討が必要である。



Scheme 3.10 RCM における副生成物の推定生成機構

上記の副反応を抑制するには、副反応の契機となっているオレフィンの異性化を抑制する必要がある。RCM におけるオレフィンの異性化機構は未だ明らかになっていないが、触媒サイクル中での

ⁱ 類似の反応例として、**I** に対して光照射することで、分子内での [2+2] 環化が進行し、ビスクロ[3.2.0]ヘプタン骨格を有する化合物 **II** が生成する例が報告されている (式 a)^[123a]。また、ベンゼン中、2-ビニルナフタレン **III** に対して長波長 UV を照射する条件において、四員環を有する二量体 **IV** が生成する例が報告されている (式 b)^[123b]。



π -アリルヒドリド種 **C** の生成 (Figure 3.3(a))、または触媒の分解によって生じるルテニウムヒドリド種 **E** の関与 (Figure 3.3(b)) が有力であると考えられている^{[124]j}。このうち、後者の抑制については、ベンゾキノンや酢酸などの中程度の pK_a を有する酸の添加が有効であるとされている^[126]。

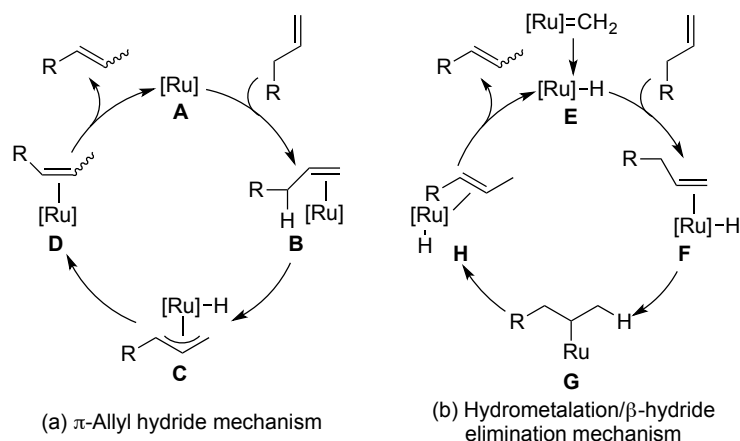
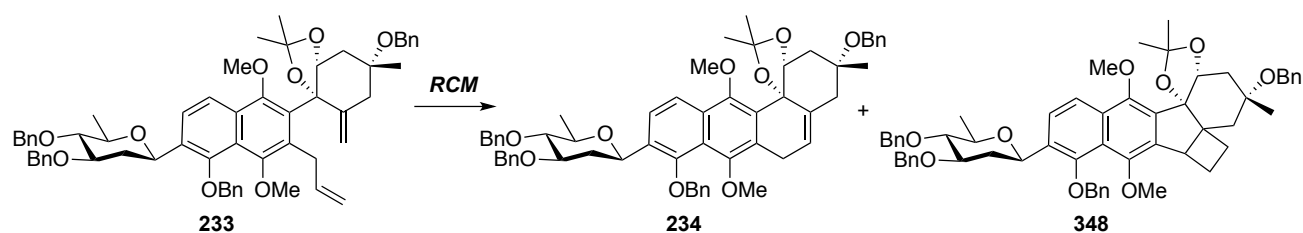


Figure 3.3 提唱されている RCM におけるオレフィンの異性化機構

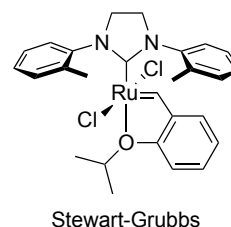
そこで、上記の考察を踏まえ、Stewart-Grubbs 触媒を用いた条件の最適化検討を行った (Table 3.6)。溶媒について検討した結果 (entries 1-3)、トルエン溶媒が最適であった (entry 1)。RCM を効果的に進行させるため、活性種である 14 電子錯体を安定化させる効果のある *p*-メトキシフェノール (PMPOH) を添加する条件を検討したが、収率の向上は見られなかった (entries 4, 5)^[127]。一方、ルテニウムヒドリド種の生成を抑制するとされているベンゾキノン及び 1,6-ヘプタジエンを添加する条件を検討した結果^[126]、反応が停止した時点で触媒を追加することにより、収率が 25%に向上することを見出した (entry 6)。しかし、副生成物 **348** を抑制することはできなかつたため、他のファクターについての詳細な検討を行った。反応温度 (entry 7)、触媒の分割添加 (entry 8)、及び触媒量の低減 (entry 9) については、収率の向上は認められなかつた。一方、反応で発生するエチレンガスを系外に排出する目的で窒素バブリング^[128]について検討した結果、**348** の生成は抑制できるものの、アリル基のオレフィンが異性化したと思われる副生成物が多量に生成し、望む **234** の収率は 25%に留まった (entry 10)。依然として収率面で課題は残るものの、目的物が得られる条件を見出したため、先の工程を検討することとした。

^j Hoveyda-Grubbs 型の触媒の分解機構は未だ明らかになっていないが、Grubbs らは、第二世代 Hoveyda-Grubbs 触媒から発生させたメチリデン錯体が分解する際に、ルテニウムヒドリド種由来と思われる高磁場領域のピークが ¹H NMR 上で検出されたことを報告している^[125]。

Table 3.6 RCM の最適化検討

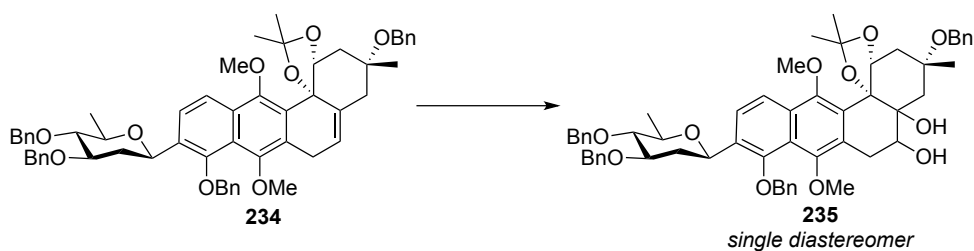


Entry	Catalyst	Additive, Solvent, Conditions	Results
1	Stewart-Grubbs (50 mol%)	toluene (0.01 M) rt to 60 °C, 24 h	234 : 13% 348 : 20%
2	Stewart-Grubbs (50 mol%)	CH ₂ Cl ₂ (0.01 M) rt to 40 °C, 12 h	N.R.
3	Stewart-Grubbs (50 mol%)	benzene (0.01 M) rt to 60 °C, 12 h	234 : 12% 348 : 16%
4	Stewart-Grubbs (50 mol%)	PMPOH (2.0 eq.), MS 3A (100 wt%) CH ₂ Cl ₂ (0.01 M), rt to 40 °C, 12 h	234 : 11% 348 : 9%
5	Stewart-Grubbs (50 mol%)	PMPOH (2.0 eq.), MS 3A (100 wt%) toluene (0.01 M), rt to 60 °C, 12 h	234 : trace
6	Stewart-Grubbs (50+50 mol%)	benzoquinone (1.0 eq.) 1,6-heptadiene (2.0 eq.) toluene (0.01 M), 80 °C, 48 h	234 : 25% 348 : 46%
7	Stewart-Grubbs (50+50 mol%)	toluene (0.01 M) 80 °C, 65 h	234 : 11%
8	Stewart-Grubbs (40+30+30 mol%)	toluene (0.01 M) 60 °C, 72 h	234 : 18% 348 : 30%
9	Stewart-Grubbs (20 mol%)	toluene (0.1 M) 60 °C, 24 h	234 : 7% 348 : 10%
10	Stewart-Grubbs (50+50 mol%)	toluene (0.01 M) 60 °C, 48 h, N ₂ bubbling	234 : 25% 348 : 26%



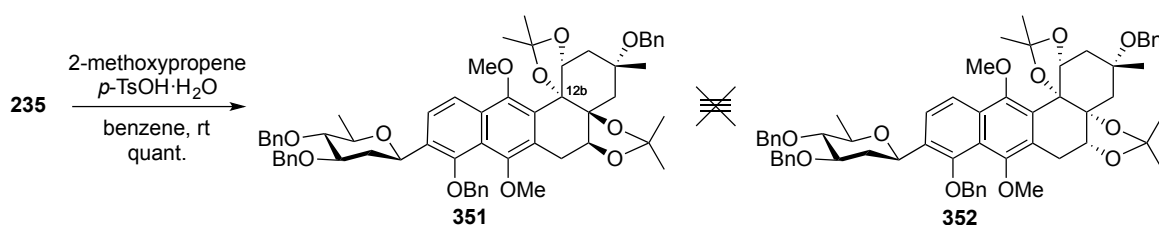
環化体 **234** が得られたので、続いて、ジヒドロキシル化条件について検討した (Table 3.7)。四酸化オスミウムと NMO を用いた条件では低収率に留まった (entry 1)。一方、オスミウム酸カリウム、フェリシアン化カリウム、キヌクリジン及びスルホンアミドを用いる条件^[129]ではジオール **235** が中程度の収率で得られた (entry 2)。また、塩化ルテニウムと過ヨウ素酸ナトリウムを用いる条件では目的物は得られなかった (entry 3)^[130]。なお、entries 1 及び 2 で得られた **235** は単一ジアステレオマーであった。

Table 3.7 ジヒドロキシル化条件の検討



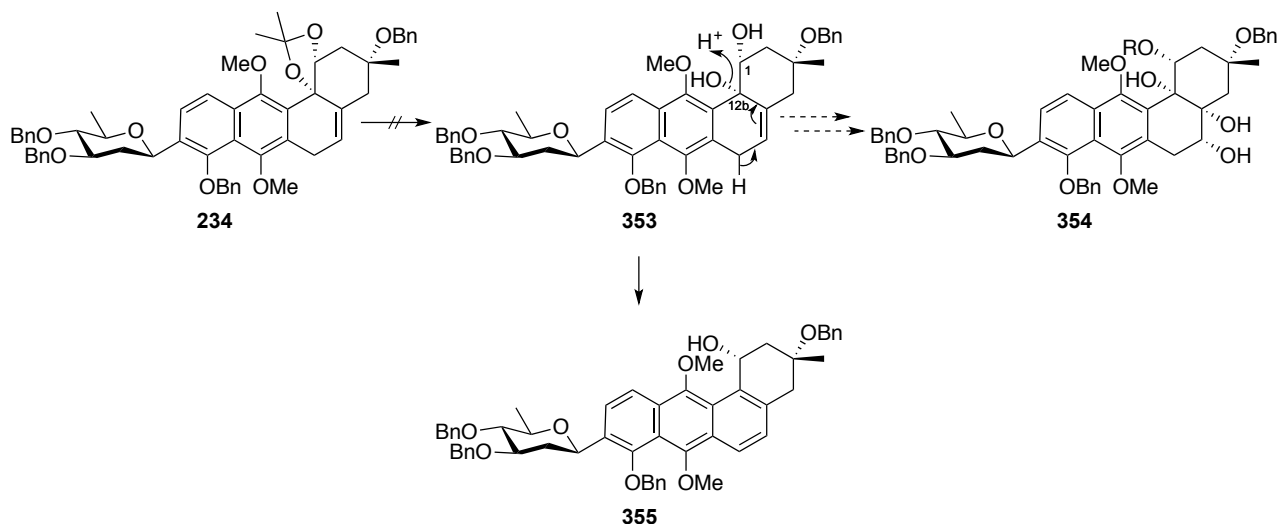
Entry	Conditions	Results
1	OsO ₄ (10 mol%) NMO (10.0 eq.) acetone- <i>t</i> -BuOH-H ₂ O (10:7:3) 0 °C to rt, 24 h	20%
2	K ₂ OsO ₄ ·2H ₂ O (10 mol%) K ₃ Fe(CN) ₆ (5.0 eq.), K ₂ CO ₃ (5.0 eq.) quinuclidine (1.0 eq.), MeSO ₂ NH ₂ (1.0 eq.) <i>t</i> -BuOH-THF-H ₂ O (38:31:31), rt, 48 h	40%
3	RuCl ₃ (3 mol%), NaIO ₄ (1.8 eq.) CeCl ₃ ·7H ₂ O (0.1 eq.) EtOAc-MeCN-H ₂ O (9:6:2), rt, 20 h	n.d.

ここで、得られたジオール **235** の立体配置を確認するため、鈴木らが報告している既知化合物へと導き^[38]、¹H NMR の比較を行った。**235** のジオールをアセトニド基で保護した結果、得られたビスアセトニド **351** は、鈴木らの報告している **352** とは異なるジアステレオマーであることを明らかにした。後述の通り、1,2-付加で生じた 12b 位の三級水酸基は望む立体配置であることが判明しているため、他の不斉点の立体配置の異なる異性体 **351** であると考えられる。よって、ジヒドロキシル化反応における面選択性が想定とは逆であることが分かった。



Scheme 3.11 ジオール **234** の立体配置の確認

そこで、12b 位や 1 位の水酸基を足掛かりとして、エポキシ化と開環によりトリオール **354** を得る方針とし、**234** のアセトニド基の脱保護を検討した。しかし、種々の脱保護条件を検討した場合でも、12b 位での脱水に伴う B 環部の芳香化が優先し、目的物を得ることはできなかった (Scheme 3.12)。

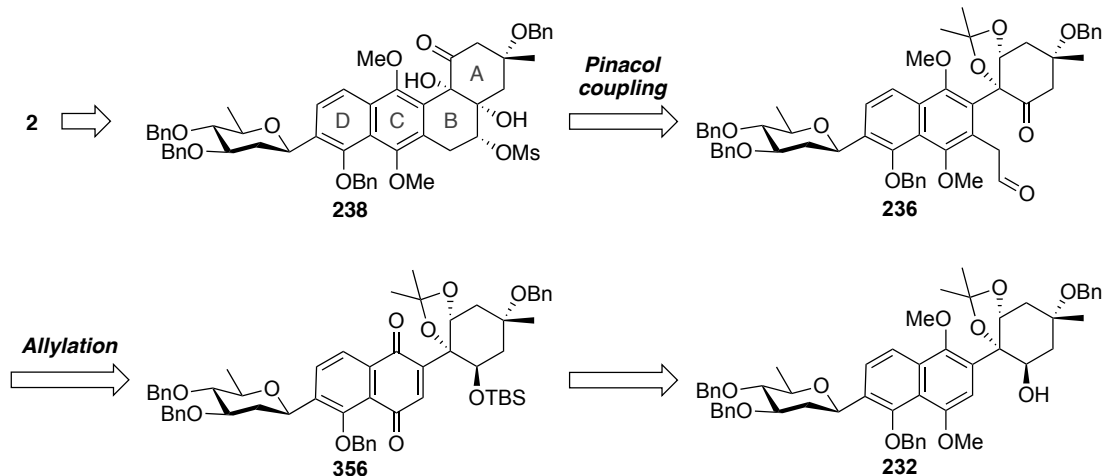


Scheme 3.12 アセトニド基の脱保護検討

以上の検討により、RCMによる合成戦略では、望む立体配置にてB環部を構築することはできないと判断し、新たな合成戦略による構築を検討することとした。

3.7 アクアヤマインシンの合成戦略（第2世代）

前節において、RCMによるB環部の構築は困難であると判断したため、新たな合成戦略として、ピナコールカップリングによりB環部を構築する合成戦略を立案した (Scheme 3.13)。2は鈴木らの中間体 **238** より合成することとし、**238** のB環部は分子内ピナコールカップリングにより構築できると考え、ケトアルデヒド **236** へと導いた。**236** はナフトキノン **356** のアリル化によって得ることとし、さらに、**356** は先の検討における合成中間体 **232** より合成できると考えた。



Scheme 3.13 アクアヤマインシン (**2**) の逆合成解析 (第2世代)

ここで、ピナコールカップリングの立体選択性については、以下のように想定した。鈴木らは、アクアマイシン (**2**) の合成において、ケトアルデヒド **70** の分子内ピナコールカップリングにより A 環部の構築を行っている。この際の立体選択性の発現は、**70** のアセトニドの存在によるものであると説明している。すなわち、**70** の側鎖のアルデヒドは B 環部とアセトニドで形成される 2 環性構造の橋頭位に結合しており、立体障害を避けるように convex 面より接近することで、望むジアステレオマー **71** が得られたと考察している (Figure 3.4 (a))^[38]。そこで、本合成戦略においても同様に、**236** の A 環部とアセトニドが作る二環性構造の convex 面よりアルデヒドが接近することで、望む立体配置を有するジアステレオマー **237** が得られると考えた。また、5 位の水酸基の立体配置については、金属錯体がアルデヒドとケトンの酸素原子に配位しながら反応が進行すれば、 α 面側に配向したシスジオール **237** が得られると考えた (Figure 3.4 (b))。

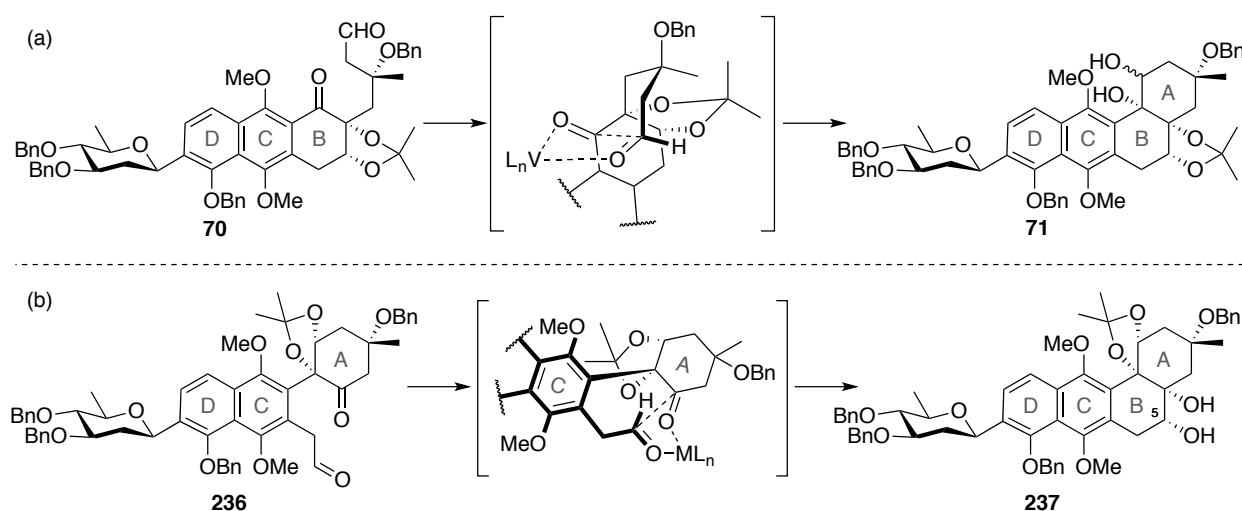
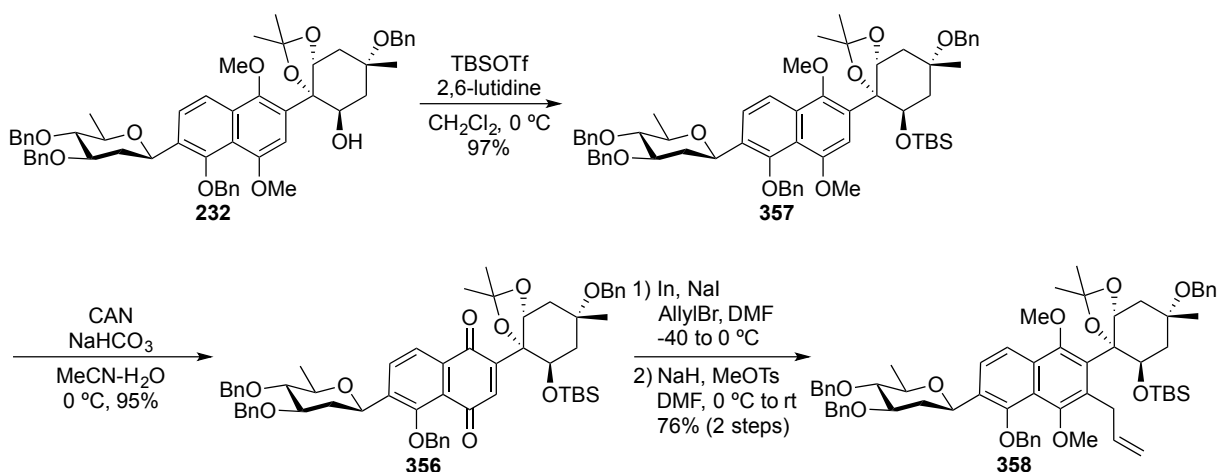


Figure 3.4 ケトアルデヒド **70** 及び **236** のピナコールカップリングにおける立体選択性

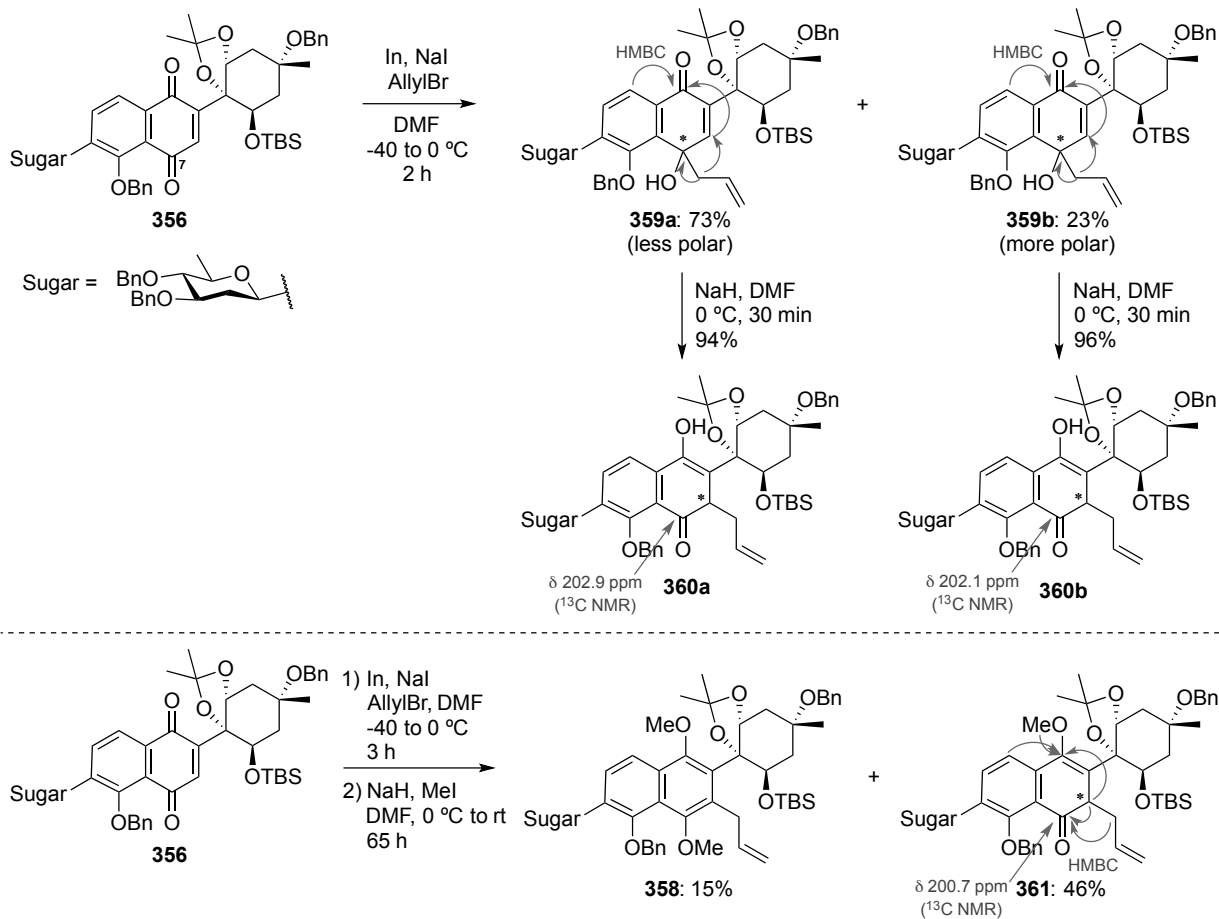
3.8 ケトアルデヒドの合成

まず、アリルナフタレン **358** の合成を行った (Scheme 3.14)。第 1 世代の合成ルートの中間体であるアルコール **232** を TBS 基で保護した後、CAN で処理することで、ナフトキノン **356** を合成した。続いて、**356** に対するアリル化及びメチル化を検討した。当初、Table 3.4 で見出した条件を適用したが、メチル化反応において収率が低下することが判明した。そこで、塩基、メチル化剤及び溶媒について広く検討を行った結果、DMF 溶媒中で塩基として NaH、及びメチル化剤として MeOTs を用いる条件において、良好な収率でアリルナフタレン **358** が得られることを見出した。



Scheme 3.14 アリルナフタレンの合成

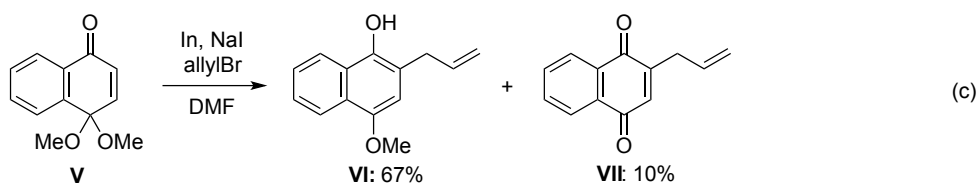
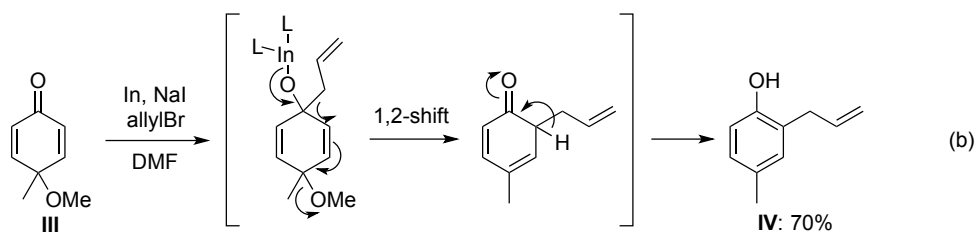
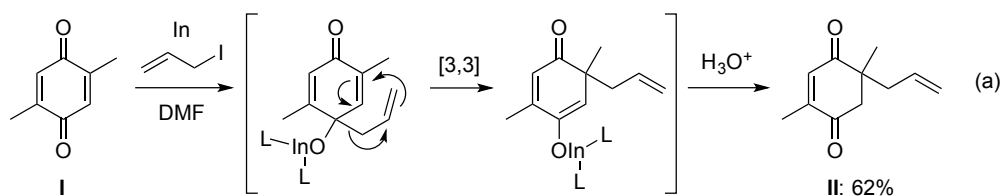
ここで、ナフトキノン **356** のアリル化及びメチル化反応の機構について考察するため、反応中間体の単離及び構造決定を行った (Scheme 3.15)。まず、**356** に対して系中で調製したアリルインジウムを作用させると、2 種類のジアステレオマー **359a** 及び **359b** が得られた。¹³C NMR 及び HMBC による解析の結果、これらは、キノン部位の 7 位のカルボニル基にアリルインジウムが 1,2-付加した成績体であることを明らかにした。なお、得られた付加体の立体配置は決定していない。続いて、得られた **359a** 及び **359b** に対して、DMF 溶媒中で NaH を作用させると、速やかに反応が進行し、アリル基が転位した **360a** 及び **360b** がそれぞれ単一のジアステレオマーとして得られた。また、メチル化反応の中間体の単離を試みた結果、NaH と MeI でメチル化する条件において、収率 46% でモノメチル体 **361** が得られた。



Scheme 3.15 アリル化及びメチル化反応の中間体の単離・構造決定

以上の検討結果より、アリル化及びメチル化反応の機構は以下のようにであると考察した (Figure 3.5)。まず、ナフトキノン **356** にアリルインジウムを作用させると、キノン部位の7位のカルボニル基に対する1,2-付加反応により **A** 及び **B** が生成する。なお、アリル化の位置選択性は、親酸素性の高いアリルインジウムが隣接するベンジルエーテルの酸素原子への配位を伴いながら、より立体障害の小さい7位のカルボニル基に付加したことにより発現したものと考えられる^[115]。続いて、得られた付加体を NaH で処理することにより、アリル基の1,2-転位が進行し^k, **C** 及び **D** を与える。ここで、**C** 及び **D** がそれぞれ単一ジアステレオマーとして得られたことから、転位反応は立体保持で進行するものと考えられる。さらに、得られた転位体に対して MeOTs を作用させると、エノラートが *O*-メチル化されて **E** 及び **F** を生成した後、過剰量の NaH 及び MeOTs によりもう一方のケトン部位のエノラート化及び *O*-メチル化が進行し、目的物であるアリルナフトレン **358** を与えると考えられる。

^k 通常、キノンを基質として同様の反応を行った場合には、オキシコープ転位 ([3,3]シグマトロピー転位) が容易に起こることが報告されている。例えば、キノン **I** にアリルインジウムを作用させると、立体的に空いたカルボニル基にアリルインジウムが1,2-付加した後、オキシコープ転位が進行することで **II** が生成する (式 a)^[115a]。しかし、**356** においては12b位に嵩高い置換基が存在するため、オキシコープ転位ではなくビニロガスなセミピナコール型転位 (1,2-転位) が優先したものと考えられる。同様のビニロガスなセミピナコール型転位は、キノールエーテル **III** やキノンケタール **V** を基質として用いた場合に進行することが報告されている (式 b 及び c)^[115c]。



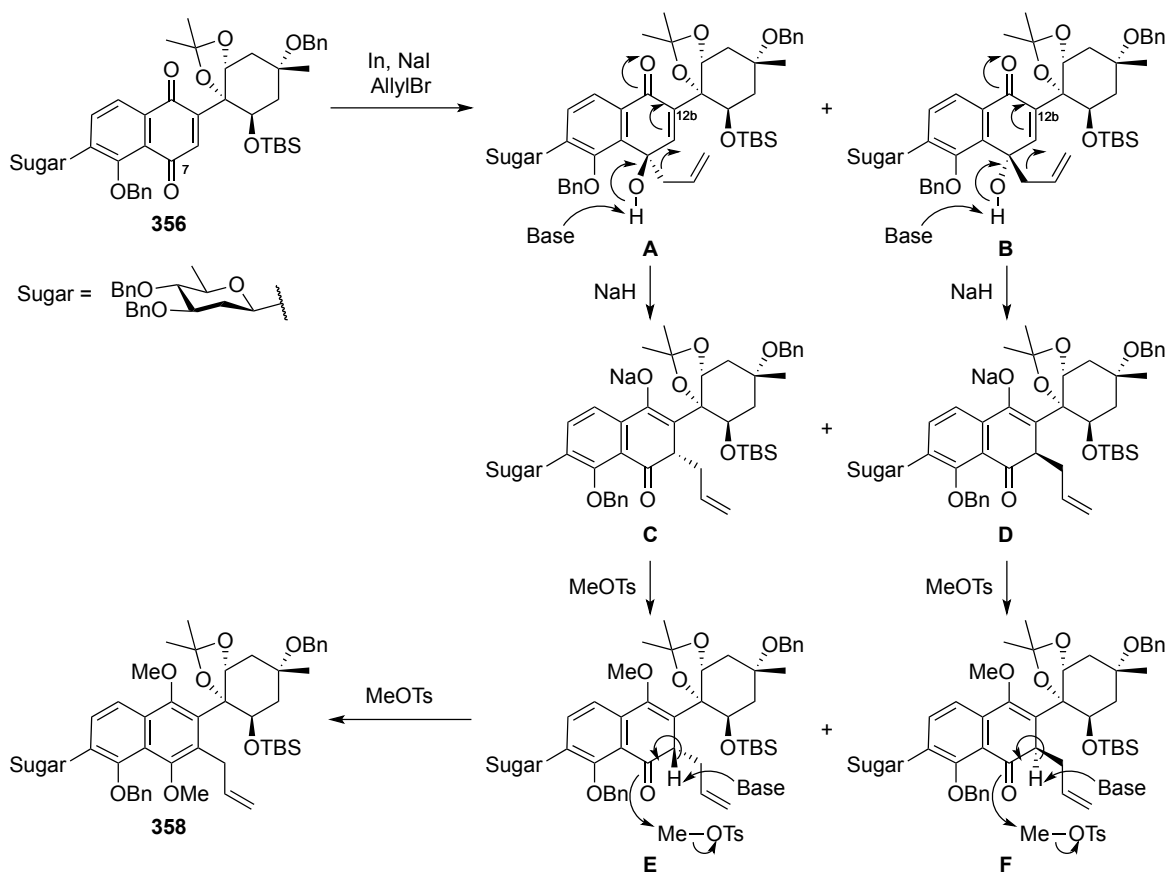
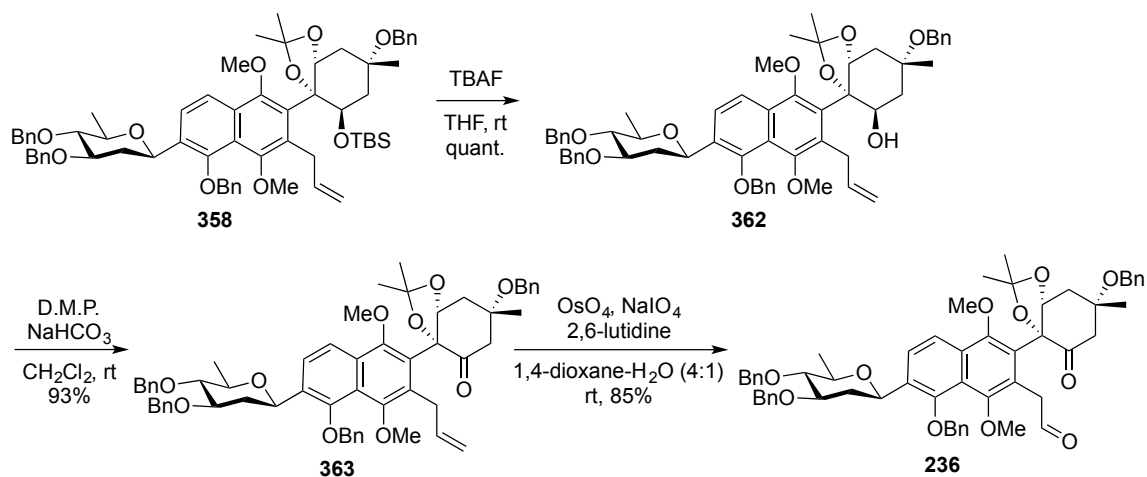


Figure 3.5 アリル化及びメチル化反応の推定反応機構

続いて、アリルナフタレン **358** よりケトアルデヒド **236** の合成を行った (Scheme 3.16)。 **358** の TBS 基を除去した後、Dess-Martin 酸化することでケトン **363** へと導いた。続いて、**363** のアリル基を四酸化オスミウム、過ヨウ素酸ナトリウム及び 2,6-ルチジンを用いた条件で酸化開裂することにより^[131]、良好な収率でケトアルデヒド **236** を得ることができた。

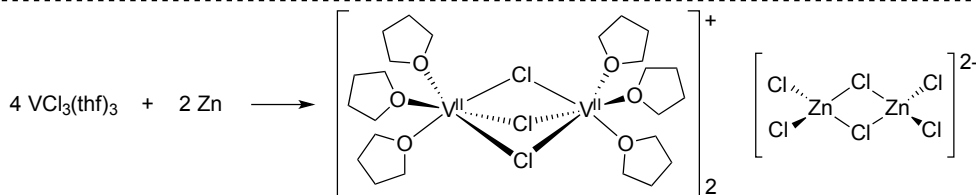
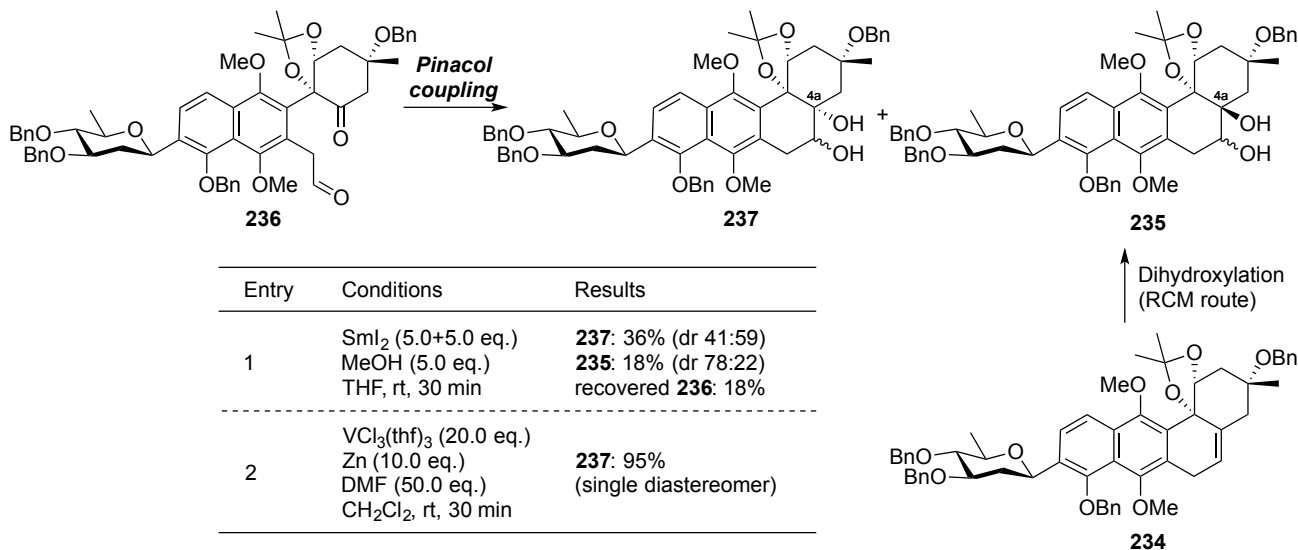


Scheme 3.16 ケトアルデヒド **236** の合成

3.9 ピナコールカップリングによる B 環部の構築

次に、ケトアルデヒド **236** の分子内ピナコールカップリングの検討を行った (Table 3.8)。まず、ヨウ化サマリウムを用いた条件を検討した結果、ジオール **237** 及び **235** がそれぞれジアステレオマー混合物として得られた (entry 1)。ここで、**235** の主ジアステレオマーが、先の RCM ルートにおいて **234** のジヒドロキシル化により得た合成中間体と一致したことから、もう一方の **237** が望む 4a 位の立体配置を有するジアステレオマーであると考察した。一方、系中で調製した 2 価のバナジウム錯体 ($[\text{V}_2\text{Cl}_3(\text{thf})_6]_2[\text{Zn}_2\text{Cl}_6]$) を用いる Pedersen らの条件を検討した結果^[132]、過剰量の試剤を用いることにより、望む 4a 位の立体配置を有する **237** を単一のジアステレオマーとして高収率で得ることができた (entry 2)。なお、ヨウ化サマリウムを用いた場合とバナジウム錯体を用いた場合で異なる結果を与えた原因としては、以下のように考察している。すなわち、ヨウ化サマリウムを用いた場合には、2つのカルボニル基から生じたジラジカルがカップリングする機構で反応が進行したために立体選択性が発現せず、ジアステレオ混合物を与えたと考えられる (Figure 3.6 (a))。一方、バナジウム錯体を用いた場合には、当初想定した通り、バナジウムの配位を伴いながらカップリングが進行したため、望むジアステレオマー **237** が単一ジアステレオマーとして得られたと考えた (Figure 3.6 (b))。

Table 3.8 ケトアルデヒド **236** の分子内ピナコールカップリングの検討



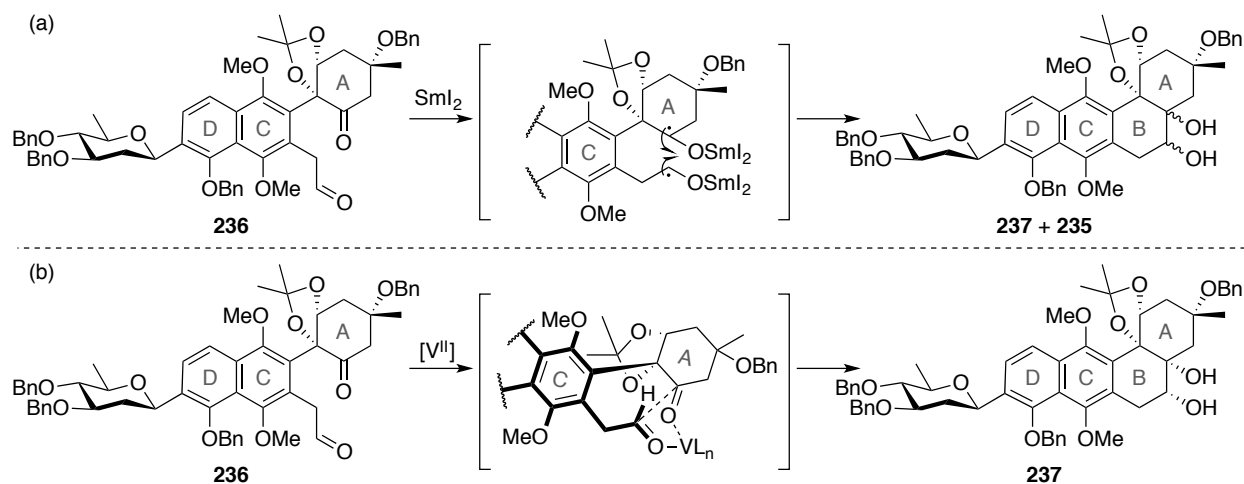
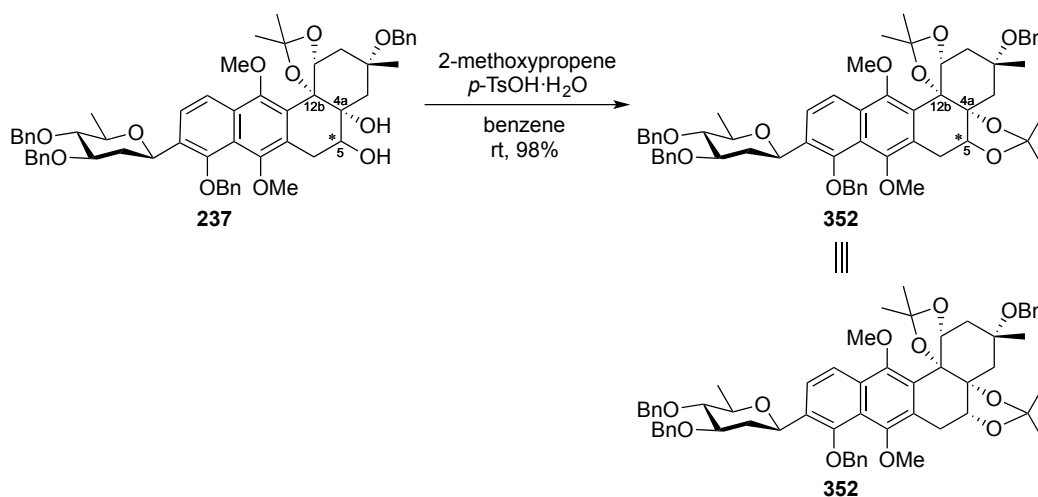


Figure 3.6 **236** のピナコールカップリングにおける立体選択性の考察

得られたジオール **237** の 4a、5、及び 12b 位の立体配置を確認するため、鈴木らが報告しているピスアセトニド **352** へと導いた (Scheme 3.17) ^[38]。その結果、**352** の各種スペクトルデータは鈴木らの報告と一致することを確認した。以上により、B 環部の立体選択的な構築に成功した。



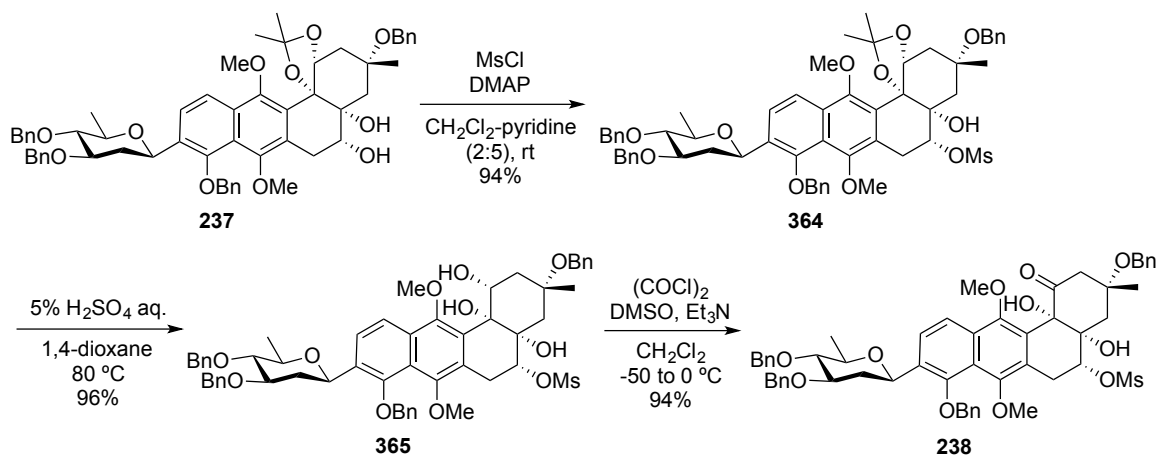
Scheme 3.17 ジオール **237** の立体配置の確認

3.10 アクアヤマイシンの全合成

前節において、アクアヤマイシン (**2**) の全骨格の構築を達成したため、以降の工程へと合成を進めた。本節では、鈴木らの中間体 **238** の合成による **2** の形式合成、及び鈴木らの方法の改良による **2** の全合成について述べる。

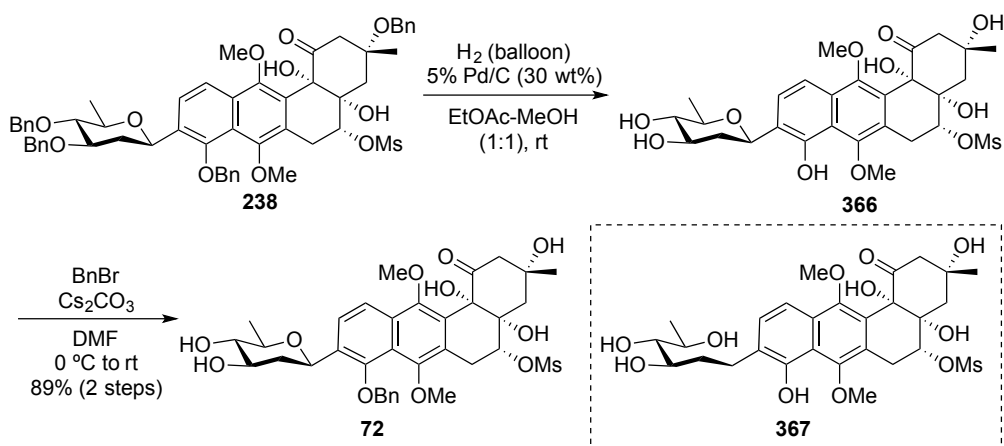
まず、ジオール **237** より 3 工程にて、鈴木らの中間体 **238** の合成を行った (Scheme 3.18) ^[38]。 **237** の二級水酸基を Ms 化した後、希硫酸-ジオキサン中で加熱することによりアセトニド基を脱保護し、

ジオール **365** を得た。次に、**365** の二級水酸基を Swern 酸化することで、鈴木らの中間体 **238** へと誘導した。得られた **238** の各種スペクトルデータは鈴木らが報告したデータと良い一致を示した。これにより、**2** の形式全合成を達成した。



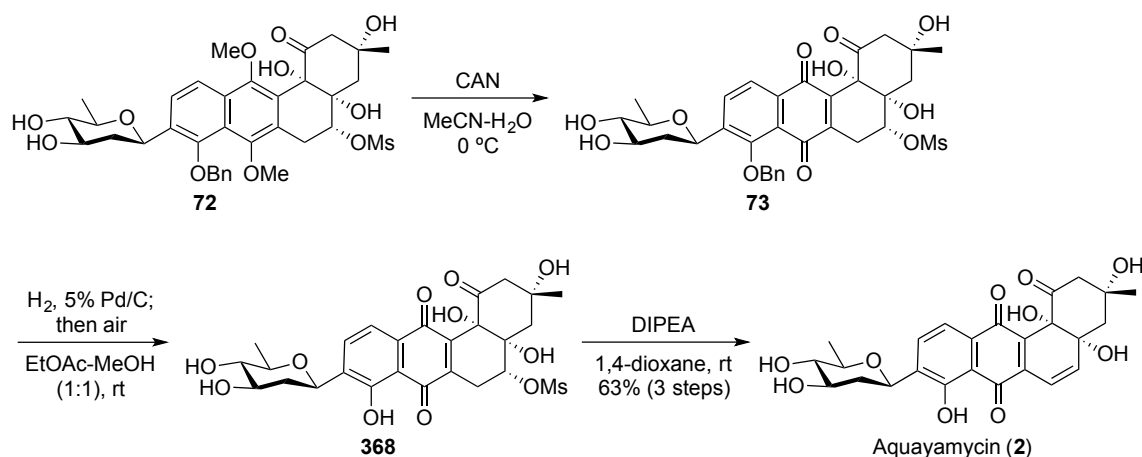
Scheme 3.18 鈴木らの中間体 **238** の合成

続いて、鈴木らの中間体からアクアヤマイシンまでの誘導について、改良検討を行った。まず、**238** のベンジル基の脱保護について検討した (Scheme 3.19)。鈴木らの報告に従い^[38]、酢酸エチル・メタノール (1:2, v/v) の混合溶媒中、300 wt%の和光純薬製の 10% Pd/C 触媒を用いて、**238** の加水素分解を試みた結果、目的物 **366** は得られず、C-グリコシド結合のベンジルエーテル部位が加水素分解を受けた過還元体 **367** が定量的に得られた。一般的に、Pd/C 触媒は、サプライヤーや製法の差によって活性が異なることが知られており^[133]、その影響により再現性が得られなかったものと考えられる。触媒量と反応時間を調整することにより、過還元体の生成は抑制できたが、スケールアップ時の制御が困難となることが予想された。そこで、ベンジル基の脱保護に適しているとされる種々の Pd/C 触媒についてスクリーニングを行った結果、エヌ・イー ケムキャット製の 5% Pd/C (STD-TYPE[®]) を用いた際に良好な結果が得られ、長時間反応した場合においても過還元体の生成を抑制することができた。続いて、得られた **366** に対し、DMF 溶媒中で Cs₂CO₃ の存在下、BnBr を作用させることにより、フェノール性水酸基をベンジル基で保護した **72** を収率 89% で得た。



Scheme 3.19 ベンジルエーテル **72** の合成

最後に、鈴木らの報告に従い、アクアヤマインシン (**2**) の全合成を行った (Scheme 3.20) [38]。 **72** を CAN で処理すると、速やかに酸化が進行し、ナフトキノン **73** が得られた。次に、**73** の加水素分解によるベンジル基の脱保護を検討した結果、鈴木らの報告よりも触媒量を減じ、溶媒を酢酸エチルから酢酸エチル-メタノール (1:1, v/v) の混合溶媒に変更することで、再現性良く **368** が得られることを見出した。続いて、**368** のメシル酸の脱離を検討した結果、鈴木らの報告よりも反応温度を低下させることで分解を抑制できることを見出した。これにより、3 工程収率 63%にてアクアヤマインシン (**2**) へと誘導することに成功した。

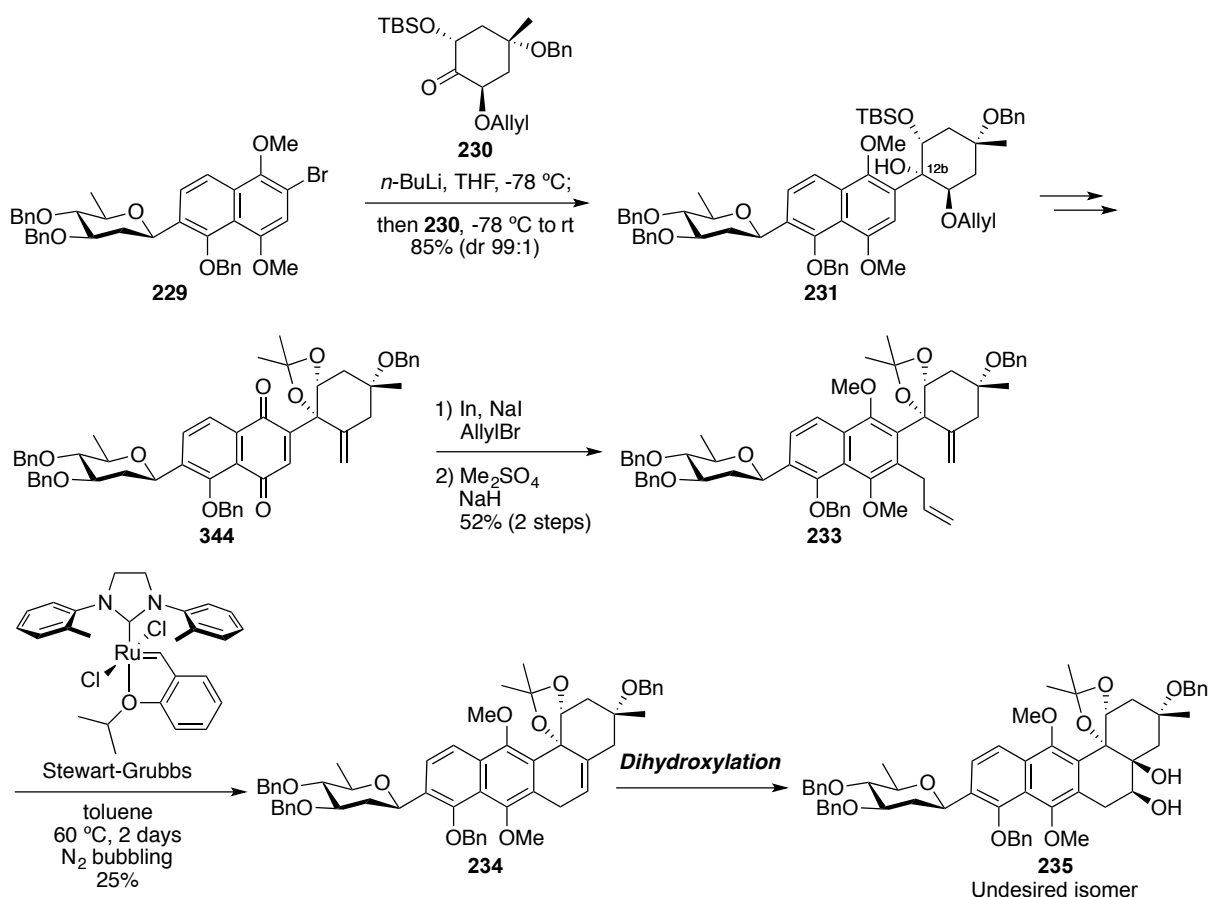


Scheme 3.20 アクアヤマインシンの全合成

以上の検討により、アクアヤマインシン (**2**) の全合成を達成した。合成した **2** の各種スペクトルデータは、報告された天然物のデータと良い一致を示した [134]。

3.11 結論

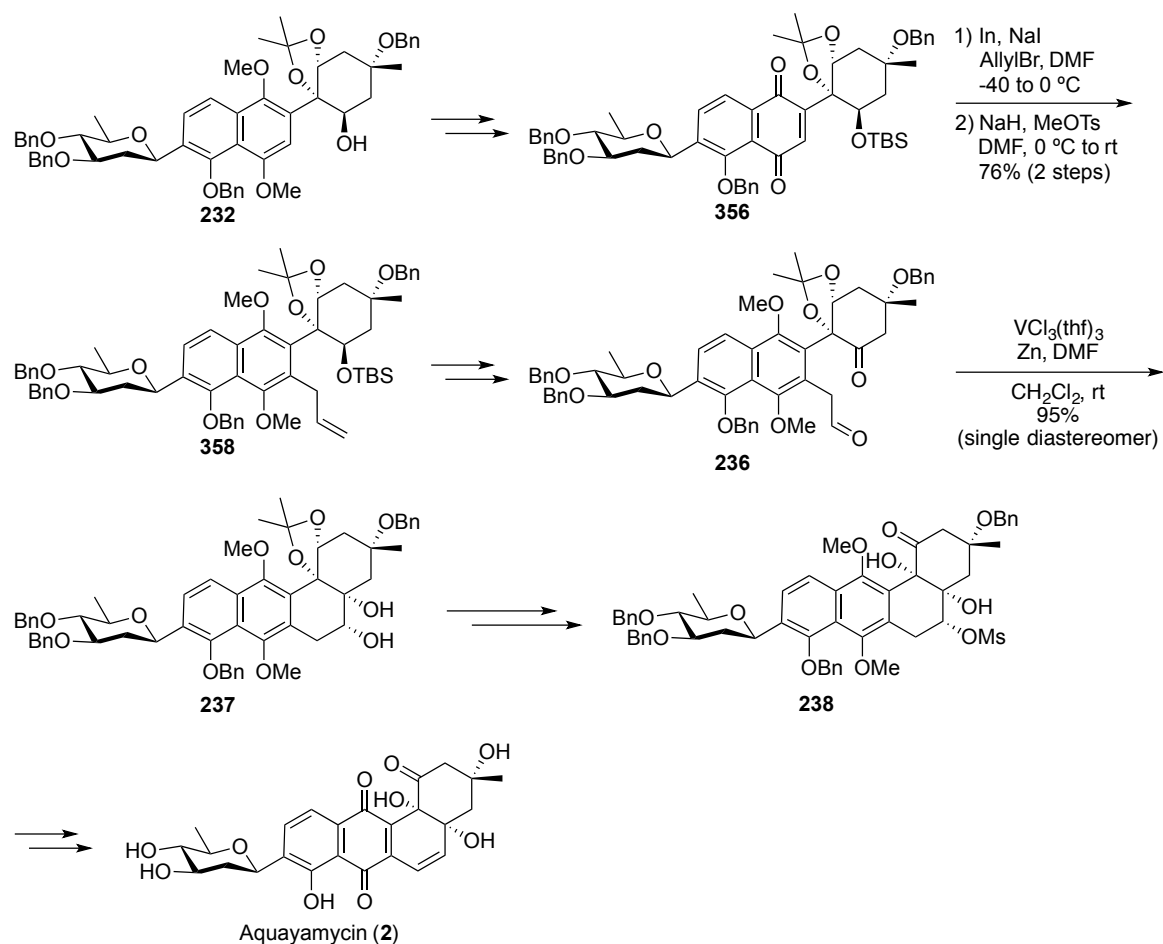
第3章では、ビネオマイシン A₁ の初の全合成を指向した、アクアマイシンの全合成について述べた。まず、RCM による B 環構築を鍵段階とする合成ルートの検討を行った。ブロナフタレン **229** から発生させたリチオ体のシクロヘキサノン **230** に対する 1,2-付加反応により、望む 12b 位の立体配置を有する付加体 **231** を高収率かつ高ジアステレオ選択的に得ることに成功した。続いて、ナフトキノン **344** へと誘導した後、アリルインジウムを用いたアリル化及びメチル化により、アリルナフタレン **233** を得た。**233** の RCM は、Stewart-Grubbs 触媒を用いる条件で進行し、B 環部の構築に成功した。しかし、続くジヒドロキシル化反応において、望む立体選択性が得られず、本合成戦略は断念した (Scheme 3.21)。



Scheme 3.21 第3章まとめ-1

そこで、新たな合成戦略として、ピナコールカップリングによる B 環部の構築について検討した。**232** よりナフトキノン **356** を調製した後、アリルインジウムを用いたアリル化及びメチル化条件に付することによりアリルナフタレン **358** を合成した。ケトアルデヒド **236** の分子内ピナコールカップリングは、2 価のバナジウム錯体を用いる条件で進行し、望む **237** を単一ジアステレオマーとして高収率で与えた。得られた **237** を鈴木らの中間体 **238** へと変換することにより、**2** の形式全合成を達成

した。さらに、鈴木らの方法を改良することにより、**2**へと導いた。これにより、市販原料からの総工程数は44工程となり、**2**の短工程での全合成を達成した (Scheme 3.22)。



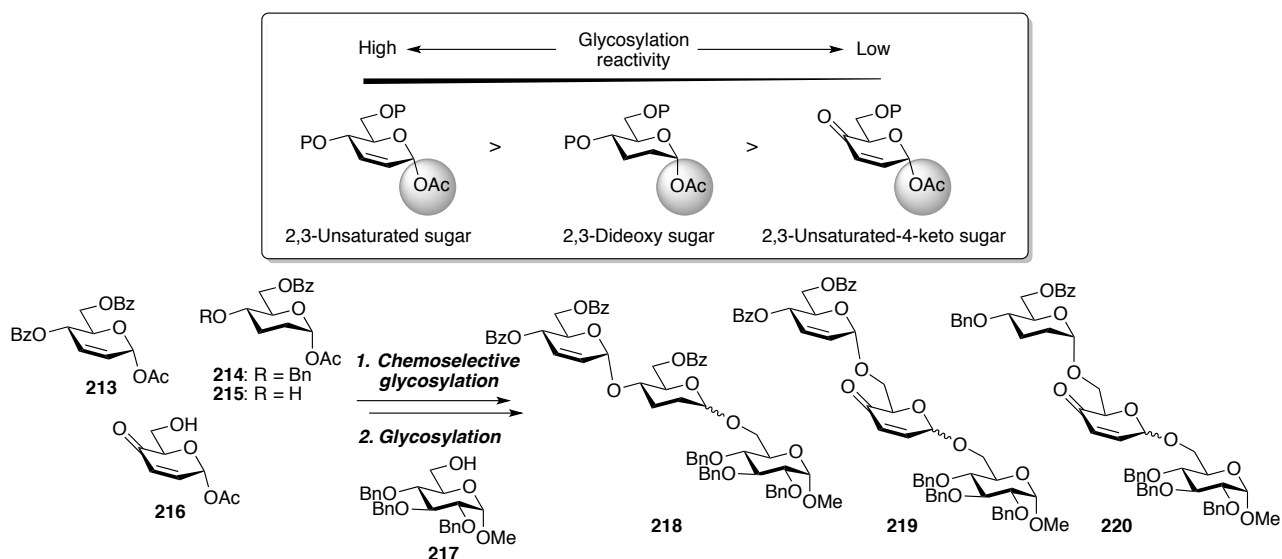
Scheme 3.22 第3章まとめ-2

結論

本研究では、デオキシ糖の新規化学選択的グリコシル化反応の開発を行った。また、開発した反応を利用して、デオキシ糖鎖を有するアングサイクリン系抗生物質であるビネオマイシン B₂ の初の全合成を達成した。さらに、類縁体であるビネオマイシン A₁ の全合成研究として、そのアグリコン部分であるアクアマイシンの全合成を達成した。

デオキシ糖の新規化学選択的グリコシル化反応の開発と糖鎖合成への応用

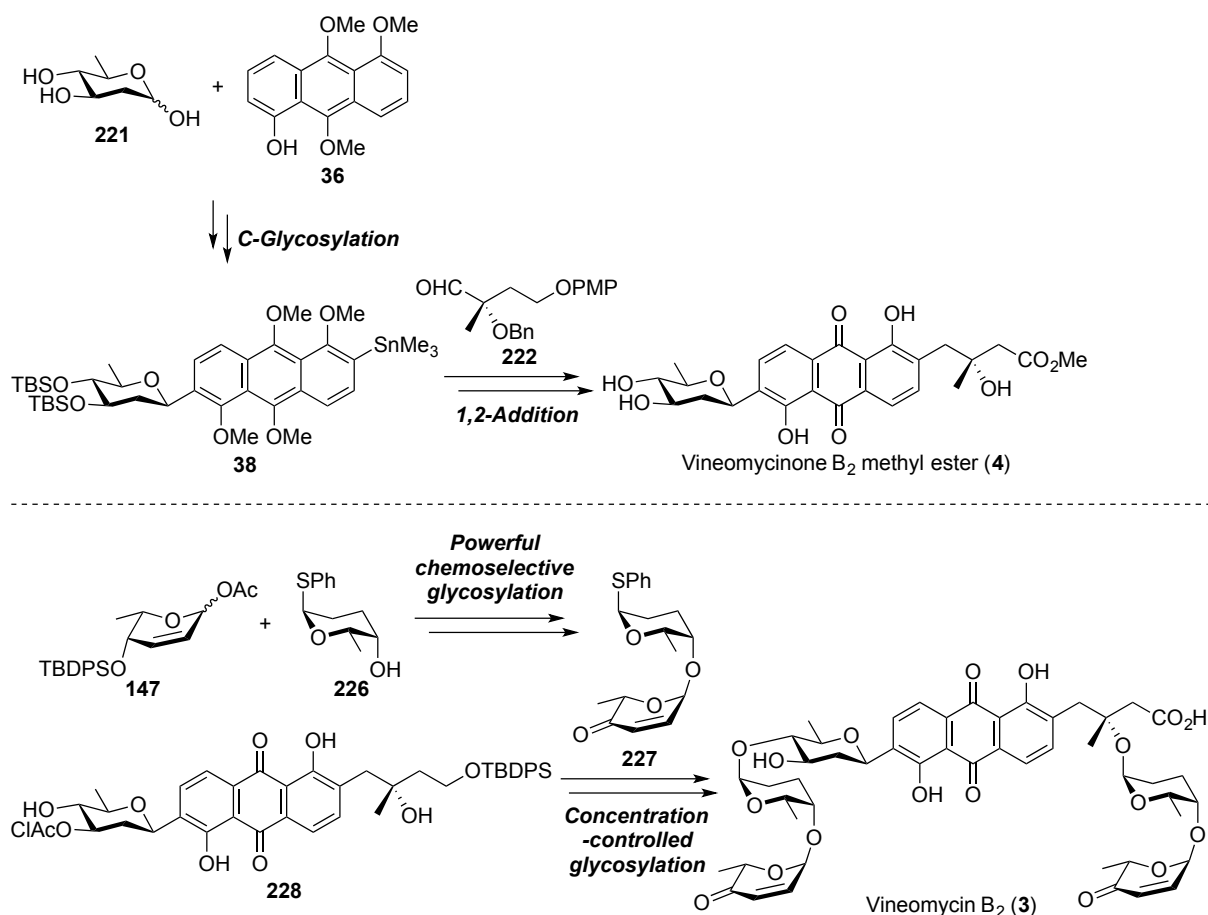
2-4 位にエノン構造を有する 2,3-不飽和-4-ケト糖をデザインし、同じ脱離基を有する 2,3-不飽和糖及び 2,3-ジデオキシ糖との反応性の比較を行った。その結果、これらのデオキシ糖のグリコシルドナーとしての反応性の序列は、2,3-不飽和糖 > 2,3-ジデオキシ糖 > 2,3-不飽和-4-ケト糖の順であることを明らかにした。さらに、これらの反応性の差を利用した化学選択的グリコシル化反応が可能であり、アノマー位の保護・脱保護を省略した、効率的なデオキシ三糖鎖の合成に応用できることを示した。



ビネオマイシン B₂ の全合成

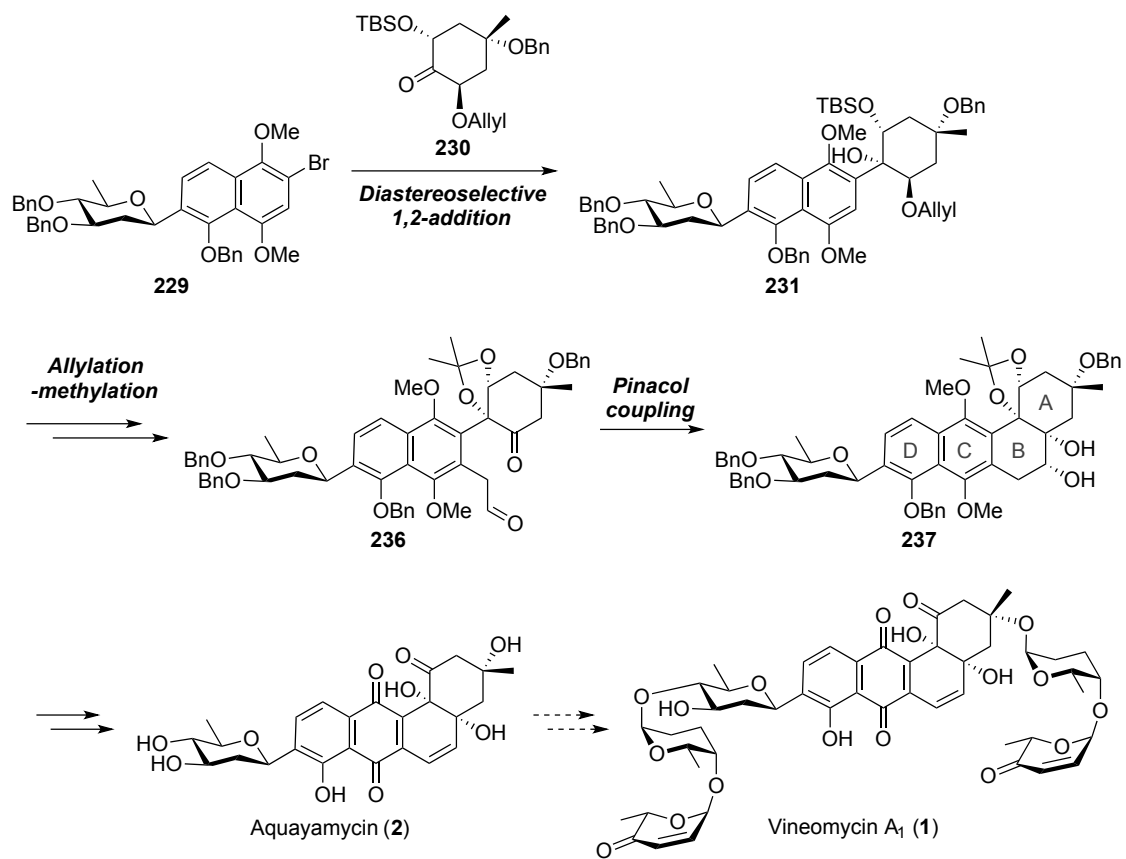
無保護糖を用いたアリール C-グリコシル化反応及びアリールスズの光学活性なアルデヒドに対する 1,2-付加反応を鍵反応として、アグリコン部分に相当するビネオマイシノン B₂ メチルエステル の合成を達成した。また、前述の新規化学選択的グリコシル化反応を利用し、デオキシ糖鎖部分を温和な条件下で効率的に構築した。さらに、アグリコン部分に対する配糖化においては、側鎖部分を

アルコール保護体とすること、及び基質濃度を適切に調整することが本反応の進行に重要であることを明らかにし、デオキシ糖鎖部分を一挙に導入することに成功した。さらに、数工程の官能基変換を経て、ビネオマイシン B₂ の全合成を達成した。



ビネオマイシン A₁ の全合成研究

当初、RCMによるB環部の構築を鍵段階とする合成ルートの検討を行ったが、B環構築後のジヒドロキシル化において、望む立体配置が得られず、断念した。そこで、分子内ピナコールカップリングによるB環部の構築を鍵段階とする合成ルートの検討を行った。ブromo C-グリコシルナフタレンのシクロヘキサノンに対する高ジアステレオ選択的な1,2-付加反応によりCD環部とA環部とを連結した後、アリルインジウムを用いたアリル化及びメチル化により、ケトアルデヒドを合成した。ケトアルデヒドの分子内ピナコールカップリングは高ジアステレオ選択的に進行し、望む立体配置にてB環部を構築することに成功した。さらに、数工程の変換を経て、ビネオマイシン A₁ のアグリコン部分に相当するアクアヤマシンの短工程での全合成を達成した。今後、得られたアクアヤマシンに対してデオキシ糖鎖部分を導入することで、ビネオマイシン A₁ の初の全合成が達成されることが期待される。



以上、本研究で得られた知見は、デオキシ糖鎖を有する有用な抗生物質の合成や、その誘導体合成による構造活性相関研究に大きく貢献することが期待される。

実験の部

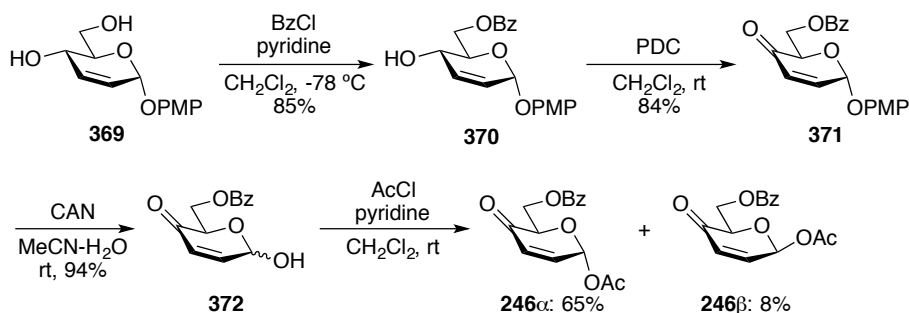
General methods for chemical synthesis

Melting points were determined on a micro hot-stage (Yanako MP-S3). Optical rotations were measured on a JASCO P-2200 polarimeter, or a JASCO DIP-370 photo-electric polarimeter. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a JEOL ECA-500 (500 MHz for ^1H and 125 MHz for ^{13}C) spectrometer, a JEOL ECS-400 (400 MHz for ^1H and 100 MHz for ^{13}C) spectrometer, a JEOL Lambda-300 (300 MHz for ^1H and 75 MHz for ^{13}C) spectrometer, a Varian MVX-300 (300 MHz for ^1H) spectrometer or a Bruker AVANCE III 500 (500 MHz for ^1H and 125 MHz for ^{13}C) spectrometer at room temperature, unless otherwise noted. ^1H NMR data are reported as follows; chemical shift in parts per million (ppm) downfield or upfield from tetramethylsilane (δ 0.00), CDCl_3 (δ 7.26), CD_3OD (δ 3.31), C_6D_6 (δ 7.16), integration, multiplicity (br = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet and m = multiplet) and coupling constants (Hz). ^{13}C chemical shifts are reported in ppm downfield or upfield from CDCl_3 (δ 77.00), CD_3OD (δ 49.00), C_6D_6 (δ 128.06). ESI-TOF Mass spectra were measured on a Waters LCT premier XE. Silica gel TLC, preparative TLC and column chromatography were performed on Merck TLC 60F-254 (0.25 mm), Merck PLC 60F-254 (0.5 mm) and Silica Gel 60 N (spherical, neutral, 40-50 μm) (Kanto Chemical Co., Inc.), respectively. Air- and/or moisture-sensitive reactions were carried out under an atmosphere of argon using oven-dried glassware. In general, organic solvents were purified and dried using an appropriate procedure, and evaporation and concentration were carried out under reduced pressure below 30 $^\circ\text{C}$, unless otherwise noted.

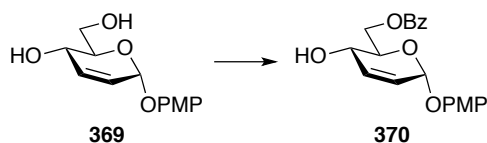
The configurations at the anomeric positions of the 2,3-unsaturated glycosides were determined by the ^1H NMR analyses of the corresponding 2,3-dideoxy glycosides which were obtained by standard hydrogenations of the double bond in the 2,3-unsaturated glycosides using H_2 and 10% Pd/C. On the other hand, the configurations at the anomeric positions of the 2,3-unsaturated-4-keto glycosides were determined by the ^1H NMR analyses of the corresponding 2,3-dideoxy glycosides which were obtained by standard hydrogenations of the double bond in the 2,3-unsaturated-4-keto glycosides using H_2 and 10% Pd/C, followed by stereoselective reductions of the ketone group in the resulting 2,3-dideoxy-4-keto glycosides using NaBH_4 .^[135]

Chapter 1

Synthesis of 2,3-unsaturated-4-keto glycosyl acetate **246**

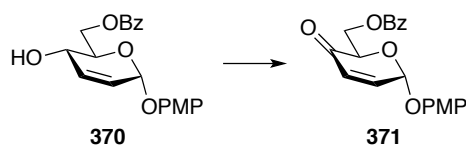


Benzoate **370**



To a solution of known glycoside **369**^[136] (152 mg, 0.602 mmol) in CH_2Cl_2 (3.04 mL) were added pyridine (107 μL , 1.33 mmol) and benzoyl chloride (76.3 μL , 0.663 mmol) at -78°C under Ar atmosphere. After the mixture was stirred at the same temperature for 2 h, the reaction was quenched by addition of water (4 mL), and then the mixture was extracted with EtOAc (3 mL \times 4). The combined extracts were washed with brine (4 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (1/0 to 1/1 hexane-EtOAc) gave **370** (182 mg, 0.511 mmol, 85% yield). White solid; mp $96.3\text{--}96.9^\circ\text{C}$; R_f 0.45 (1/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{32} +71.9^\circ$ (c 0.92, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.96 (2H, dd, $J=8.1, 0.9$ Hz, H_o of Bz), 7.56 (1H, tt, $J=7.5, 0.9$ Hz, H_p of Bz), 7.40 (2H, dd, $J=8.1, 7.5$ Hz, H_m of Bz), 7.05 & 6.76 (4H, m, ArH), 6.12 (1H, br d, $J=9.9$ Hz, H-3), 5.95 (1H, ddd, $J=9.9, 2.1, 2.1$ Hz, H-2), 5.58 (1H, m, H-1), 4.73 (1H, dd, $J=12.0, 5.4$ Hz, H-6), 4.52 (1H, dd, $J=12.0, 2.1$ Hz, H-6), 4.22-4.10 (2H, m, H-4 & H-5), 3.75 (3H, s, OMe), 2.33 (1H, d, $J=6.9$ Hz, OH); Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_6$: C, 67.41; H, 5.66. Found: C, 67.18; H, 5.70.

Enone **371**



To a solution of **370** (518 mg, 1.46 mmol) in CH_2Cl_2 (10.4 mL) was added pyridinium dichromate (2.74 g, 7.27 mmol) under Ar atmosphere. After the mixture was stirred at room temperature for 18 h, the mixture was filtrated through Celite pad. The filtrate was concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by

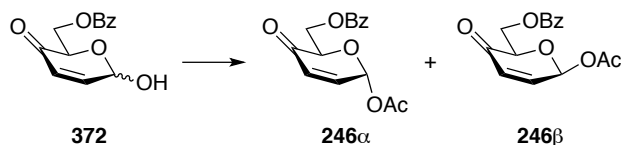
silica-gel column chromatography (1/0 to 1/1 hexane-EtOAc) gave **371** (430 mg, 1.21 mmol, 84% yield). Pale yellow solid; mp 98.6-99.0 °C; R_f 0.40 (2/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{33} +63.9^\circ$ (c 0.87, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.94 (2H, dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, H_o of Bz), 7.56 (1H, tt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, H_p of Bz), 7.41 (2H, dd, $J = 8.1, 7.5$ Hz, H_m of Bz), 7.07 & 6.75 (4H, m, ArH), 7.07 (1H, dd, $J = 10.2, 3.6$ Hz, H-2), 6.29 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, H-3), 5.54 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-1), 4.99 (1H, dd, $J = 6.6, 3.0$ Hz, H-5), 4.84 (1H, dd, $J = 12.3, 3.0$ Hz, H-6), 4.68 (1H, dd, $J = 12.3, 6.6$ Hz, H-6), 3.75 (3H, s, OMe); Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_6$: C, 67.79; H, 5.12. Found: C, 67.58; H, 5.20.

Lactol **372**



To a solution of **371** (392 mg, 1.11 mmol) in aq. MeCN (9/1 MeCN- H_2O , 3.92 mL) was added cerium(IV) ammonium nitrate (1.51 g, 2.76 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 1 h, the mixture was poured into water (3 mL), and extracted with EtOAc (3 mL \times 4). After the combined extracts were washed with brine (3 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (1/0 to 5/3 hexane-EtOAc) gave **372** as a mixture of anomers (259 mg, 1.04 mmol, 94% yield, α : $\beta = 75$:25). Yellow solid; R_f 0.36 (1/1 hexane-EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS), α isomer (**372 α**): δ 8.05-7.98 (2H, m, ArH), 7.58-7.53 (1H, m, ArH), 7.46-7.39 (2H, m, ArH), 6.96 (1H, dd, $J = 10.5, 0.7$ Hz, H-2), 6.23 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H-3), 5.73 (1H, br d, $J = 3.2$ Hz, H-1), 4.96 (1H, dd, $J = 5.1, 2.6$ Hz, H-5), 4.83 (1H, dd, $J = 11.9, 2.6$ Hz, H-6), 4.71 (1H, dd, $J = 11.9, 5.1$ Hz, H-6), 3.15 (1H, m, OH); β isomer (**372 β**): 8.05-7.98 (2H, m, ArH), 7.58-7.53 (1H, m, ArH), 7.46-7.39 (2H, m, ArH), 7.01 (1H, dd, $J = 10.5, 2.0$ Hz, H-2), 6.26 (1H, m, H-1), 6.23 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H-3), 4.81 (1H, dd, $J = 11.9, 1.7$ Hz, H-6), 4.74 (1H, dd, $J = 11.9, 3.2$ Hz, H-6), 4.56 (1H, m, H-5), 3.15 (1H, m, OH); Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_5$: C, 62.90; H, 4.87. Found: C, 62.69; H, 4.94.

2,3-Unsaturated-4-keto glycosyl acetate **246**



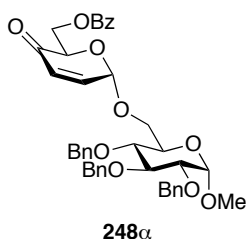
To a solution of **372** (1.19 g, 4.78 mmol) in CH_2Cl_2 (23.7 mL) were added pyridine (850 μL , 10.5 mmol) and acetyl chloride (510 μL , 7.17 mmol) under Ar atmosphere and ice-bath cooling. After the mixture was stirred for 1.5 h at room temperature, the mixture was poured into water (150 mL), and extracted with EtOAc (100 mL \times 4). The combined extracts were washed with brine (150 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel column chromatography (50/1

CHCl₃-acetone) gave **246α** (890 mg, 3.07 mmol, 65% yield) and **246β** (110 mg, 0.379 mmol, 8% yield). **α** isomer (**246α**): Pale yellow syrup; *R_f* 0.28 (2/1 hexane-EtOAc); [α]³²_D -148.4° (*c* 0.87, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.98 (2H, dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, H_o of Bz), 7.56 (1H, tt, *J* = 7.3, 1.5 Hz, H_p of Bz), 7.42 (2H, dd, *J* = 8.5, 7.3 Hz, H_m of Bz), 6.99 (1H, dd, *J* = 10.2, 3.6 Hz, H-2), 6.59 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H-1), 6.32 (1H, d, *J* = 10.2 Hz, H-3), 4.86 (1H, dd, *J* = 4.8, 3.0 Hz, H-5), 4.80 (1H, dd, *J* = 12.0, 3.0 Hz, H-6), 4.71 (1H, dd, *J* = 12.0, 4.8 Hz, H-6), 2.15 (3H, s, OAc); Anal. Calcd for C₁₅H₁₄O₆: C, 62.07; H, 4.86. Found: C, 61.77; H, 4.95. **β** isomer (**246β**): Pale yellow syrup; *R_f* 0.28 (2/1 hexane-EtOAc); [α]³²_D +49.5° (*c* 1.61, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 8.01 (2H, dd, *J* = 8.7, 0.9 Hz, H_o of Bz), 7.57 (1H, tt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, H_p of Bz), 7.43 (2H, dd, *J* = 8.7, 7.5 Hz, H_m of Bz), 6.94 (1H, dd, *J* = 10.5, 3.0 Hz, H-2), 6.61 (1H, dd, *J* = 3.0, 1.2 Hz, H-1), 6.37 (1H, dd, *J* = 10.2, 1.2 Hz, H-3), 4.75-4.66 (3H, m, H-5 & H-6 × 2), 1.99 (3H, s, OAc); Anal. Calcd for C₁₅H₁₄O₆: C, 62.07; H, 4.86. Found: C, 61.90; H, 4.91.

General glycosylation procedure in Table 1.2

A suspension of glycosyl donor (2,3-unsaturated glycosyl acetate **213** (0.05 mmol) or 2,3-unsaturated-4-keto glycosyl acetate **246α** (0.05 mmol)), methyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside (**217**) (0.05 mmol) and MS 5A (100 wt% to glycosyl donor) in dry CH₂Cl₂ (40 μ L/mg to glycosyl donor) was stirred for 30 min at 25 °C, and then to the suspension was added an activator as listed in Table 1.2. After the suspension was stirred at the temperature for the period as listed in Table 1.2, pyridine was added to the reaction mixture to quench the reaction. The resulting mixture was poured into water and extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by preparative TLC (1/1 hexane-Et₂O) (for the glycosylation using **213**) or flash silica-gel column chromatography (1/1 hexane-EtOAc) (for the glycosylation using **246α**) afforded disaccharide **247** and recovered **213** or disaccharide **248** and recovered **246α** as indicated in Table 1.2. The α : β ratios were determined by ¹H NMR analysis.

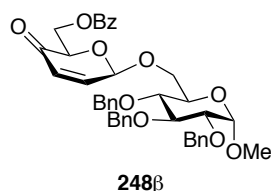
Glycoside 248α



Colorless syrup; *R_f* 0.36 (50/1 CHCl₃-acetone); [α]³²_D -19.9° (*c* 1.14, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.96 (2H, dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, H_o of Bz), 7.53 (1H, tt, *J* = 7.2, 1.2 Hz, H_p of Bz), 7.41-7.24 (17H, m, H_m of Bz & ArH of Bn), 6.90 (1H, dd, *J* = 10.2, 3.3 Hz, H-2'), 6.15 (1H, d, *J* = 10.2 Hz, H-3'), 5.34 (1H, d, *J*

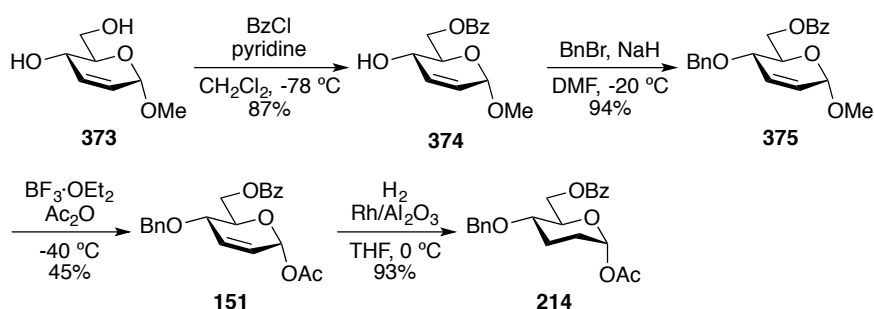
= 3.3 Hz, H-1'), 4.99 & 4.80 (2H, ABq, $J = 10.8$ Hz, ArCH₂), 4.91 & 4.55 (2H, ABq, $J = 11.1$ Hz, ArCH₂), 4.78 & 4.66 (2H, ABq, $J = 12.3$ Hz, ArCH₂), 4.68 (1H, dd, $J = 9.9, 2.1$ Hz, H-6'), 4.61 (1H, dd, $J = 9.9, 3.9$ Hz, H-6'), 4.58 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, H-1), 4.57 (1H, dd, $J = 3.9, 2.1$ Hz, H-5'), 4.00 (1H, dd, $J = 12.0, 5.4$ Hz, H-6), 3.99 (1H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, H-3), 3.80 (1H, dd, $J = 12.0, 1.8$ Hz, H-6), 3.79 (1H, ddd, $J = 9.0, 5.4, 1.8$ Hz, H-5), 3.47 (1H, dd, $J = 9.0, 3.3$ Hz, H-2), 3.47 (1H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, H-4), 3.35 (3H, s, OMe); Anal. Calcd for C₄₁H₄₂O₁₀: C, 70.88; H, 6.09. Found: C, 70.67; H, 6.22; HRMS (ESI-TOF) m/z 717.2659 (717.2676 calcd for C₄₁H₄₂O₁₀Na, [M+Na]⁺).

Glycoside 248β

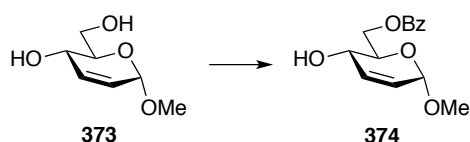


Colorless syrup; R_f 0.31 (50/1 CHCl₃-acetone); $[\alpha]_D^{32} +80.7^\circ$ (c 0.24, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 8.00 (2H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, H_o of Bz), 7.53 (1H, tt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, H_p of Bz), 7.41-7.23 (17H, m, H_m of Bz & ArH of Bn), 6.78 (1H, dd, $J = 10.2, 1.8$ Hz, H-2'), 6.18 (1H, dd, $J = 10.2, 0.9$ Hz, H-3'), 5.17 (1H, br s, H-1'), 4.97 & 4.78 (2H, ABq, $J = 10.8$ Hz, ArCH₂), 4.85 & 4.57 (2H, ABq, $J = 11.1$ Hz, ArCH₂), 4.74 & 4.63 (2H, ABq, $J = 11.4$ Hz, ArCH₂), 4.71 (1H, dd, $J = 11.7, 3.6$ Hz, H-6'), 4.63 (1H, dd, $J = 11.7, 6.6$ Hz, H-6'), 4.54 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, H-1), 4.50 (1H, dd, $J = 6.6, 3.6$ Hz, H-5'), 4.06 (1H, m, H-6), 3.95 (1H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, H-3), 3.74 (1H, dd, $J = 10.5, 4.2$ Hz, H-6), 3.71 (1H, m, H-5), 3.52 (1H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, H-4), 3.45 (1H, dd, $J = 9.0, 3.3$ Hz, H-2), 3.22 (3H, s, OMe); HRMS (ESI-TOF) m/z 717.2676 (717.2676 calcd for C₄₁H₄₂O₁₀Na, [M+Na]⁺).

Synthesis of the glycosyl donor 214

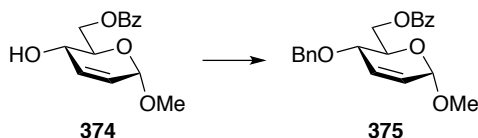


Benzoate 374



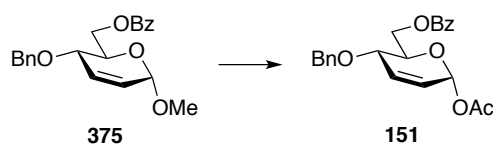
To a solution of known methyl glycoside **373**^[137] (1.86 g, 11.6 mmol) and pyridine (1.40 mL, 17.4 mmol) in CH₂Cl₂ (37.2 mL) was added dropwise benzoyl chloride (1.61 mL, 13.9 mmol) at -78 °C. After the mixture was stirred at -78 °C for 1 h, the reaction was quenched by addition of water (100 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (100 mL × 3). The combined extracts were washed with brine (100 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (1/1 hexane-EtOAc) gave **374** (2.67 g, 10.1 mmol, 87% yield). White needle; mp 77.2-78.2 °C; *R*_f 0.23 (2/1 hexane-EtOAc); [α]_D²³ +22.5° (*c* 1.80, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 8.08 (2H, dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, H_o of Bz), 7.58 (1H, tt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, H_p of Bz), 7.45 (2H, dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, H_m of Bz), 5.99 (1H, br d, *J* = 10.2 Hz, H-3), 5.77 (1H, ddd, *J* = 10.2, 2.4, 2.4 Hz, H-2), 4.91 (1H, br d, H-1), 4.79 (1H, dd, *J* = 12.3, 4.8 Hz, H-6), 4.52 (1H, dd, *J* = 12.3, 2.4 Hz, H-6), 4.14 (1H, br d, *J* = 9.6 Hz, H-4), 3.93 (1H, ddd, *J* = 9.6, 4.8, 2.1 Hz, H-5), 3.46 (3H, s, OMe), 2.44 (1H, br d, OH); Anal. Calcd for C₁₄H₁₆O₅: C, 63.63; H, 6.10. Found: C, 63.72; H, 6.13.

Benzyl ether 375



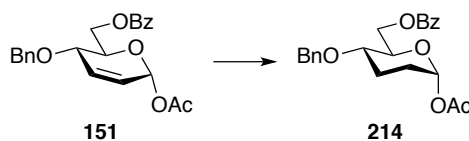
To a solution of **374** (4.16 g, 15.7 mmol) in DMF (83.2 mL) were added NaH (945 mg, 60% dispersion in mineral oil, 23.6 mmol) and benzyl bromide (3.69 mL, 31.5 mmol) at -40 °C. After the mixture was stirred at -20 °C for 3 h, the reaction was quenched by addition of sat. NH₄Cl aq. (500 mL). The mixture was extracted with EtOAc (80 mL × 4). The combined extracts were washed with brine (500 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (4/1 hexane-EtOAc) gave **375** (5.22 g, 14.7 mmol, 94% yield). Colorless syrup; *R*_f 0.33 (4/1 hexane-EtOAc); [α]_D²⁵ +134.8° (*c* 1.40, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 8.01 (2H, dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, H_o of Bz), 7.56 (1H, tt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, H_p of Bz), 7.42 (2H, dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, H_m of Bz), 7.35-7.18 (5H, m, ArH of Bn), 6.14 (1H, br d, *J* = 10.2 Hz, H-3), 5.82 (1H, ddd, *J* = 10.2, 2.7, 1.8 Hz, H-2), 4.90 (1H, br d, *J* = 2.7 Hz, H-1), 4.69 & 4.54 (2H, ABq, *J* = 11.4 Hz, ArCH₂), 4.59 (1H, dd, *J* = 11.7, 2.1 Hz, H-6), 4.51 (1H, dd, *J* = 11.7, 5.1 Hz, H-6), 4.16 (1H, ddd, *J* = 9.6, 5.1, 2.1 Hz, H-5), 4.10 (1H, dd, *J* = 9.6, 1.8 Hz, H-4), 3.44 (3H, s, OMe); Anal. Calcd for C₂₁H₂₂O₅: C, 71.17; H, 6.26. Found: C, 71.22; H, 6.27.

2,3-Unsaturated glycosyl acetate **151**



To a solution of **375** (2.00 g, 5.64 mmol) in Ac₂O (20.0 mL) was added dropwise BF₃·OEt₂ (1.01 mL, 5.64 mmol) at -70 °C. After the mixture was stirred in warming up to -60 °C for 1 h, the reaction was quenched with Et₃N (2.36 mL, 16.9 mmol). The resulting mixture was poured into water (100 mL), and then extracted with EtOAc (100 mL × 3). The combined extracts were washed with brine (100 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (15/5/1 hexane-EtOAc-Et₃N) gave **151** (971 mg, 2.54 mmol, 45% yield) and the recovered **375** (900 mg, 2.54 mmol, 45% yield). Colorless syrup; *R*_f 0.38 (4/1 hexane-acetone); [α]_D²⁵ +50.2° (*c* 1.55, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.97 (2H, dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, H_o of Bz), 7.56 (1H, tt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, H_p of Bz), 7.42 (2H, dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, H_m of Bz), 7.35-7.16 (5H, m, ArH of Bn), 6.29 (1H, d, *J* = 3.0 Hz, H-1), 6.26 (1H, d, *J* = 10.2 Hz, H-3), 5.83 (1H, ddd, *J* = 10.2, 3.0, 1.8 Hz, H-2), 4.70 & 4.55 (2H, ABq, *J* = 11.7 Hz, ArCH₂), 4.59 (1H, dd, *J* = 12.3, 2.1 Hz, H-6), 4.51 (1H, dd, *J* = 12.3, 4.2 Hz, H-6), 4.17 (1H, dd, *J* = 9.6, 1.8 Hz, H-4), 4.12 (1H, ddd, *J* = 9.6, 4.2, 2.1 Hz, H-5), 2.08 (3H, s, OAc); Anal. Calcd for C₂₂H₂₂O₆: C, 69.10; H, 5.80. Found: C, 69.14; H, 5.90.

2,3-Dideoxy glycosyl acetate **214**

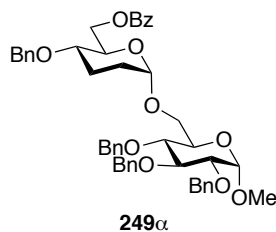


A suspension of **151** (516 mg, 1.35 mmol) and 5% Rh/Al₂O₃ (129 mg) in THF (25.8 mL) was stirred under H₂ atmosphere (balloon) at 0 °C for 2 h. After changing the atmosphere to Ar, the mixture was filtered through Celite pad. The filtrate was concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (3/1 hexane-EtOAc) gave **214** (482 mg, 1.25 mmol, 93% yield). White needle; mp 56.0-58.5 °C; *R*_f 0.38 (4/1 hexane-acetone); [α]_D²⁶ +105.5° (*c* 1.21, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.99 (2H, dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, H_o of Bz), 7.56 (1H, tt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, H_p of Bz), 7.42 (2H, dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, H_m of Bz), 7.34-7.16 (5H, m, ArH of Bn), 6.13 (1H, br m, H-1), 4.66 & 4.48 (2H, ABq, *J* = 11.7 Hz, ArCH₂), 4.56-4.54 (2H, m, H-6), 4.04 (1H, ddd, *J* = 9.6, 3.3, 3.3 Hz, H-5), 3.58 (1H, ddd, *J* = 9.6, 9.6, 5.4 Hz, H-4), 2.24-2.14 (1H, m, H-3), 2.10 (3H, s, OAc), 1.98-1.80 (3H, m, H-2 × 2 & H-3); Anal. Calcd for C₂₂H₂₄O₆: C, 68.74; H, 6.29. Found: C, 68.54; H, 6.29.

General glycosylation procedure in Table 1.3

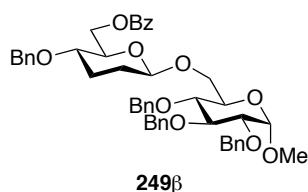
A suspension of glycosyl donor (2,3-dideoxy glycosyl acetate **214** (0.05 mmol) or 2,3-unsaturated-4-keto glycosyl acetate **246 α** (0.05 mmol)), methyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside (**217**) (0.05 mmol) and MS 5A (100 wt% to glycosyl donor) in dry CH₂Cl₂ (40 μ L/mg to glycosyl donor) was stirred for 30 min at 25 °C, and then to the suspension was added an activator as listed in Table 1.3. After the suspension was stirred at the temperature for the period as listed in Table 1.3, pyridine was added to the reaction mixture to quench the reaction. The resulting mixture was poured into water and extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel column chromatography (1/1 hexane-Et₂O (for the glycosylation using **214**) or 1/1 hexane-EtOAc (for the glycosylation using **246 α**) afforded disaccharide **249** and recovered **214** or disaccharide **248** and recovered **246 α** as indicated in Table 1.3. The α : β ratios were determined by ¹H NMR analysis.

Glycoside **249 α**



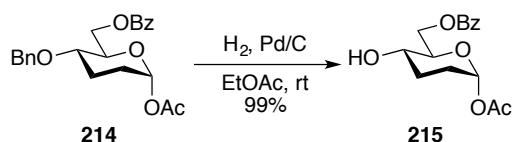
Colorless syrup; R_f 0.38 (9/1 toluene-EtOAc); $[\alpha]_D^{32} +65.3^\circ$ (c 3.63, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.95 (2H, dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz, H_o of Bz), 7.52 (1H, tt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, H_p of Bz), 7.39-7.19 (23H, m, ArH), 4.99 & 4.81 (2H, ABq, $J = 12.0$ Hz, ArCH₂), 4.95 & 4.62 (2H, ABq, $J = 11.4$ Hz, ArCH₂), 4.85 (1H, br s, H-1'), 4.77 & 4.67 (2H, ABq, $J = 12.0$ Hz, ArCH₂), 4.63 & 4.43 (2H, ABq, $J = 11.7$ Hz, ArCH₂), 4.61 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, H-1), 4.48-4.37 (2H, m, H-6' \times 2), 4.01 (1H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, H-3), 3.99-3.94 (1H, m, H-5'), 3.89 (1H, dd, $J = 11.0, 5.0$ Hz, H-6), 3.77 (1H, ddd, $J = 9.0, 5.0, 1.5$ Hz, H-5), 3.62 (1H, dd, $J = 11.0, 1.5$ Hz, H-6), 3.52 (1H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, H-4), 3.51 (1H, dd, $J = 9.0, 3.5$ Hz, H-2), 3.46 (1H, ddd, $J = 10.2, 10.2, 4.5$ Hz, H-4'), 3.37 (3H, s, OMe), 2.11-2.06 (1H, m, H-3'), 1.93-1.67 (3H, m, H-2' \times 2 & H-3'); Anal. Calcd for C₄₈H₅₂O₁₀: C, 73.08; H, 6.64. Found: C, 72.78; H, 6.69; HRMS (ESI-TOF) m/z 811.3450 (811.3458 calcd for C₄₈H₅₂O₁₀Na, [M+Na]⁺).

Glycoside 249 β

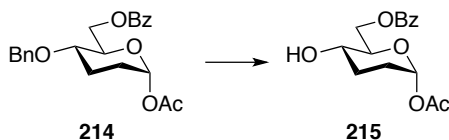


Colorless syrup; R_f 0.27 (9/1 toluene-EtOAc); $[\alpha]_D^{32} +30.1^\circ$ (c 2.86, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.99 (2H, dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, H_o of Bz), 7.53 (1H, tt, $J = 7.3, 1.2$ Hz, H_p of Bz), 7.41-7.21 (23H, m, ArH), 4.97 & 4.79 (2H, ABq, $J = 11.0$ Hz, ArCH₂), 4.85 & 4.55 (2H, ABq, $J = 11.2$ Hz, ArCH₂), 4.78 & 4.64 (2H, ABq, $J = 11.9$ Hz, ArCH₂), 4.60 & 4.43 (2H, ABq, $J = 11.5$ Hz, ArCH₂), 4.59 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, H-1), 4.59-4.53 (1H, m, H-6), 4.47 (1H, dd, $J = 11.7, 5.6$ Hz, H-6'), 4.35 (1H, dd, $J = 9.3, 2.1$ Hz, H-1'), 4.05 (1H, dd, $J = 11.7, 2.0$ Hz, H-6'), 4.00 (1H, dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz, H-3), 3.73 (1H, m, H-5), 3.68-3.57 (2H, m, H-6 & H-5'), 3.61 (1H, dd, $J = 10.5, 10.0$ Hz, H-6), 3.54 (1H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, H-4), 3.52 (1H, dd, $J = 9.2, 3.7$ Hz, H-2), 3.41 (1H, br dd, $J = 9.2, 5.3$ Hz, H-4'), 3.31 (3H, s, OMe), 2.29-2.24 (1H, m, H-3'), 1.83-1.42 (3H, m, H-2' \times 2 & H-3');

Synthesis of the glycosyl acceptor 215

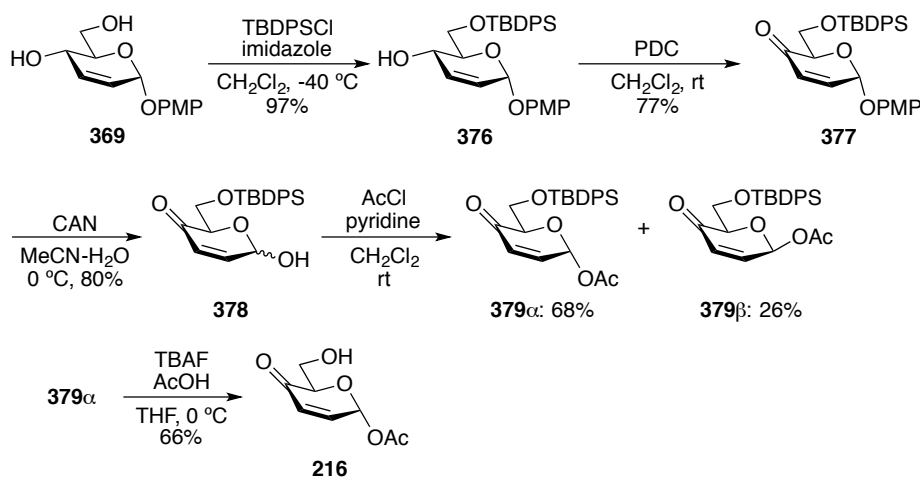


2,3-Dideoxy glycosyl acetate 215

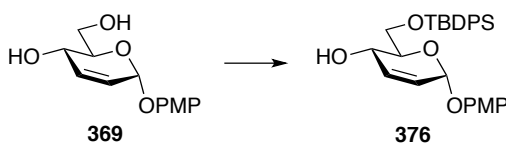


A suspension of **214** (220 mg, 0.572 mmol) and 10% Pd/C (110 mg) in EtOAc (10 mL) was stirred under H₂ atmosphere (balloon) at room temperature for 3 days. After the atmosphere was changed to Ar, the mixture was filtered through Celite pad. The filtrate was concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (1/1 hexane-EtOAc) gave **215** (167 mg, 0.567 mmol, 99% yield). Colorless syrup; R_f 0.25 (4/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{26} +27.4^\circ$ (c 1.16, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 8.09 (2H, dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, H_o of Bz), 7.60 (1H, tt, $J = 7.5, 1.5$ Hz, H_p of Bz), 7.47 (2H, dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, H_m of Bz), 6.14 (1H, br m, H-1), 4.98 (1H, dd, $J = 12.6, 3.0$ Hz, H-6), 4.30 (1H, dd, $J = 12.6, 2.4$ Hz, H-6), 3.84 (1H, ddd, $J = 9.6, 3.0, 2.4$ Hz, H-5), 3.55-3.43 (1H, m, H-4), 3.26 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, OH), 2.32 (3H, s, OAc), 2.05-1.78 (4H, m, H-2 \times 2 & H-3 \times 2); Anal. Calcd for C₁₅H₁₈O₆: C, 61.22; H, 6.16. Found: C, 60.91; H, 6.17.

Synthesis of the glycosyl acceptor 216

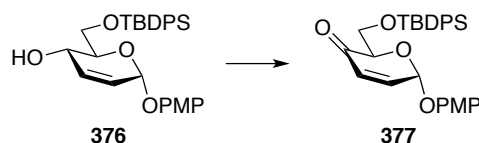


Silyl ether 376



To a solution of known glycoside **369**^[136] (3.08 g, 12.2 mmol) in CH_2Cl_2 (60 mL) were added imidazole (1.87 g, 27.5 mmol) and TBDPSCI (3.40 mL, 13.1 mmol) at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere. After the mixture was stirred at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ for 2.5 h, the reaction was quenched by addition of water (30 mL), and the resulting mixture was extracted with EtOAc (30 mL \times 3). The combined extracts were washed with brine (50 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (1/0 to 3/1 hexane-EtOAc) gave **376** (5.79 g, 11.8 mmol, 97% yield). Colorless syrup; R_f 0.24 (3/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{32} +67.8^\circ$ (c 1.71, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.69-7.66 (4H, m, ArH of TBDPS), 7.44-7.36 (6H, m, ArH of TBDPS), 6.96 & 6.76 (4H, m, ArH), 6.08 (1H, br d, $J = 10.2$ Hz, H-3), 5.90 (1H, ddd, $J = 10.2, 2.1, 2.1$ Hz, H-2), 5.48 (1H, m, H-1), 4.34 (1H, m, H-5), 3.98-3.82 (3H, m, H-4 & H-6 \times 2), 3.75 (3H, s, OMe), 2.40 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, OH), 1.05 (9H, s, *t*-Bu); Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Si}$: C, 70.99; H, 6.98. Found: C, 70.89; H, 7.15.

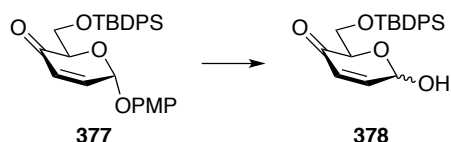
Enone 377



To a solution of **376** (2.40 g, 4.89 mmol) in CH_2Cl_2 (48.0 mL) was added pyridinium dichromate (9.20 g, 24.5 mmol) under Ar atmosphere. After the mixture was stirred at room temperature for 17 h, the mixture was filtrated through Celite pad, and the filtrate was concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (1/0 to 4/1 hexane-EtOAc) gave **377** (1.85 g, 3.79 mmol, 77% yield). Pale

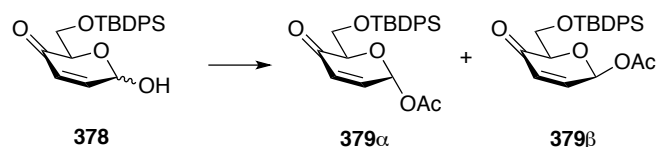
yellow syrup; R_f 0.36 (4/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{33} +47.5^\circ$ (c 1.84, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.69-7.65 (4H, m, ArH of TBDPS), 7.42-7.35 (6H, m, ArH of TBDPS), 7.10 & 6.81 (4H, m, ArH), 7.03 (1H, dd, $J = 10.5, 3.6$ Hz, H-2), 6.25 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H-3), 5.86 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-1), 4.65 (1H, dd, $J = 5.1, 3.0$ Hz, H-5), 4.14 (1H, dd, $J = 11.4, 5.1$ Hz, H-6), 4.08 (1H, dd, $J = 11.4, 3.0$ Hz, H-6), 3.77 (3H, s, OMe), 1.01 (9H, s, *t*-Bu); Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Si}$: C, 71.28; H, 6.60. Found: C, 71.55; H, 6.81.

Lactol 378



To a solution of **377** (4.05 g, 8.60 mmol) in aq. MeCN (4/1 MeCN- H_2O , 20 mL) was added cerium(IV) ammonium nitrate (7.06 g, 12.9 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred at 0 °C for 30 min, the mixture was poured into water (200 mL), and extracted with EtOAc (200 mL \times 3). After the combined extracts were washed with brine (200 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (5/1 to 1/1 hexane-EtOAc) gave **378** as a mixture of anomers (2.63 g, 6.88 mmol, 80% yield, α : $\beta = 72$:28). Pale yellow syrup; R_f 0.17 (4/1 hexane-EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS), α isomer (**378 α**): δ 7.71-7.55 (4H, m, ArH of TBDPS), 7.47-7.35 (6H, m, ArH of TBDPS), 6.93 (1H, dd, $J = 10.2, 3.0$ Hz, H-2), 6.18 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, H-3), 5.78 (1H, dd, $J = 5.4, 3.0$ Hz, H-1), 4.59 (1H, dd, $J = 4.5, 2.4$ Hz, H-5), 4.17-3.93 (2H, m, H-6 \times 2), 3.00 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, OH), 1.01 (9H, s, *t*-Bu). β isomer (**378 β**): δ 7.71-7.55 (4H, m, ArH of TBDPS), 7.47-7.35 (6H, m, ArH of TBDPS), 7.04 (1H, dd, $J = 10.2, 3.3$ Hz, H-2), 6.27 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, H-3), 5.53 (1H, dd, $J = 11.7, 3.3$ Hz, H-1), 5.24 (1H, $J = 11.7$ Hz, OH), 4.34 (1H, dd, $J = 2.1, 2.1$ Hz, H-5), 4.17-3.93 (2H, m, H-6 \times 2), 1.01 (9H, s, *t*-Bu); Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}$: C, 69.08; H, 6.85. Found: C, 68.95; H, 6.99.

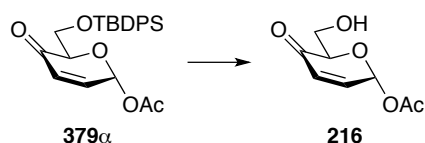
2,3-Unsaturated-4-keto glycosyl acetate 379



To a solution of **378** (2.81 g, 7.34 mmol) in CH_2Cl_2 (56.1 mL) were added pyridine (1.31 mL, 16.1 mmol) and acetyl chloride (783 μL , 11.0 mmol) under Ar atmosphere and ice-bath cooling. After the mixture was stirred for 2.5 h at room temperature, the mixture was poured into water (80 mL), and extracted with EtOAc (50 mL \times 3). After the combined extracts were washed with brine (80 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel column chromatography (2/1 hexane-EtOAc) gave **379 α** (2.11 g, 4.97 mmol, 68% yield) and **379 β** (820 mg, 1.93 mmol, 26% yield). α isomer (**379 α**): Pale yellow syrup; R_f 0.24 (4/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{32} -59.6^\circ$ (c 1.64, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300

MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.71-7.65 (4H, m, ArH of TBDPS), 7.43-7.30 (6H, m, ArH of TBDPS), 6.94 (1H, dd, J = 10.2, 3.7 Hz, H-2), 6.65 (1H, d, J = 3.7 Hz, H-1), 6.29 (1H, d, J = 10.2 Hz, H-3), 4.53 (1H, dd, J = 4.1, 2.4 Hz, H-5), 4.16 (1H, dd, J = 11.0, 4.1 Hz, H-6), 4.03 (1H, dd, J = 11.0, 2.4 Hz, H-6), 2.12 (3H, s, OAc), 1.00 (9H, s, *t*-Bu); Anal. Calcd for C₂₄H₂₈O₅Si: C, 67.90; H, 6.65. Found: C, 67.87; H, 6.89. β isomer (**379 β**): Pale yellow syrup; R_f 0.18 (4/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{32} +59.9^\circ$ (c 3.51, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.69-7.63 (4H, m, ArH of TBDPS), 7.43-7.35 (6H, m, ArH of TBDPS), 6.81 (1H, dd, J = 10.5, 2.9 Hz, H-2), 6.60 (1H, dd, J = 2.9, 1.2 Hz, H-1), 6.27 (1H, dd, J = 10.5, 1.2 Hz, H-3), 4.38 (1H, dd, J = 5.9, 3.7 Hz, H-5), 4.09 (1H, dd, J = 11.0, 5.9 Hz, H-6), 4.00 (1H, dd, J = 11.0, 3.7 Hz, H-6), 1.99 (3H, s, OAc), 1.03 (9H, s, *t*-Bu); Anal. Calcd for C₂₄H₂₈O₅Si: C, 67.90; H, 6.65. Found: C, 67.93; H, 6.74.

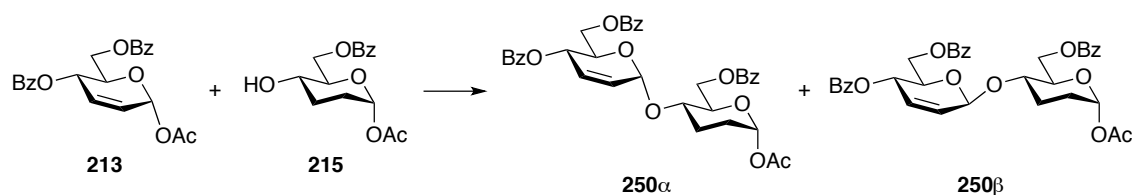
2,3-Unsaturated-4-keto glycosyl acetate **216**



To a solution of **379 α** (344 mg, 0.810 mmol) in THF (7.0 mL) were added acetic acid (280 μ L, 4.86 mmol) and 1.0 M TBAF in THF (3.56 mL, 3.56 mmol) at -30 °C under Ar atmosphere. After the mixture was stirred in warming up to 0 °C for 18 h, it was poured into water (20 mL), and then extracted with EtOAc (20 mL \times 3). The combined extracts were washed with brine (20 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel column chromatography (1/1 hexane-EtOAc) gave **216** (99.9 mg, 0.537 mmol, 66% yield). White needle; mp 93.7-94.3 °C; R_f 0.20 (1/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{32} -139.7^\circ$ (c 1.58, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 6.94 (1H, dd, J = 10.3, 3.7 Hz, H-2), 6.57 (1H, d, J = 3.7 Hz, H-1), 6.27 (1H, d, J = 10.3 Hz, H-3), 4.55 (1H, dd, J = 4.4, 4.4 Hz, H-5), 4.03-3.97 (2H, m, H-6 \times 2), 2.18-2.13 (1H, m, OH), 2.15 (3H, s, OAc); Anal. Calcd for C₈H₁₀O₅: C, 51.61; H, 5.41. Found: C, 51.70; H, 5.45.

Synthesis of trisaccharides **218**, **219** and **220** by chemoselective glycosylations

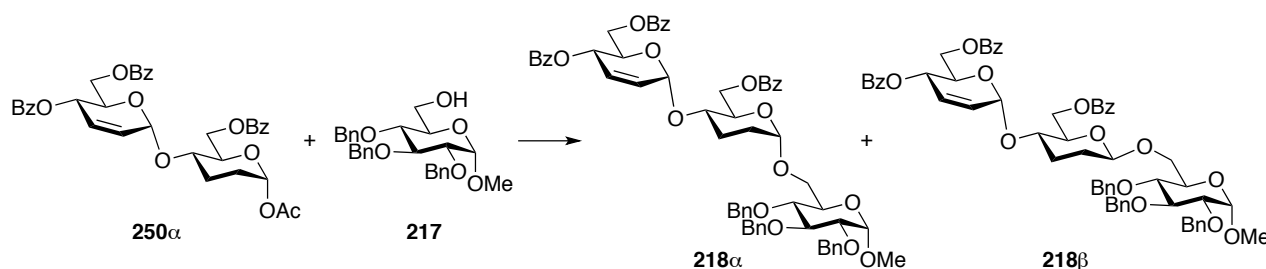
Disaccharide **250**



A suspension of 2,3-unsaturated glycosyl acetate **213** (13.4 mg, 0.0338 mmol), 2,3-dideoxy glycosyl acetate **215** (19.8 mg, 0.0677 mmol) and MS 5A (13.4 mg, 100 wt% to glycosyl donor) in dry CH₂Cl₂ (0.536 mL, 40 μ L/mg to glycosyl donor) was stirred for 30 min at room temperature, and then to the suspension was

added TMSOTf (3.7 μ L, 0.020 mmol) at -80 $^{\circ}$ C. After the suspension was stirred at -80 $^{\circ}$ C for 30 min, pyridine was added to the reaction mixture to quench the reaction. The resulting mixture was poured into water, and extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by preparative TLC (9/1 CHCl_3 -EtOAc) afforded disaccharide **250** (17.8 mg, 0.0280 mmol, 81% yield, α : β = 76:24). **250 α** : Colorless syrup; R_f 0.61 (1/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{32} +115.6^{\circ}$ (c 5.01, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 8.06-7.97 (6H, m, ArH), 7.57-7.48 (3H, m, ArH), 7.44-7.34 (6H, m, ArH), 6.13 (1H, m, H-1), 6.06 (1H, br d, J = 10.6 Hz, H-3'), 5.84 (1H, ddd, J = 10.6, 2.4, 2.2 Hz, H-2'), 5.68 (1H, br dd, J = 9.2, 2.2 Hz, H-4'), 5.33 (1H, m, H-1'), 4.67 (1H, dd, J = 11.7, 2.4 Hz, H-6), 4.52 (1H, dd, J = 11.7, 5.1 Hz, H-6), 4.38-4.28 (3H, m, H-5' & H-6' \times 2), 4.08 (1H, ddd, J = 9.7, 5.1, 2.4 Hz, H-5), 3.98 (1H, br dd, J = 9.9, 4.6 Hz, H-4), 2.22 (1H, m, H-3), 2.11 (3H, s, OAc), 1.95 (1H, m, H-3), 1.80 (2H, m, H-2 \times 2); Anal Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{O}_{11}$: C, 66.66; H, 5.43. Found: C, 66.60; H, 5.52.; HRMS (ESI-TOF) m/z 653.1996 (653.1999 calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{O}_{11}\text{Na}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$). **250 β** : Colorless syrup; R_f 0.58 (1/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{33} +150.5^{\circ}$ (c 0.73, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 8.07-7.99 (6H, m, ArH), 7.60-7.53 (3H, m, ArH), 7.48-7.38 (6H, m, ArH), 6.13-6.08 (2H, m, H-1 & H-3'), 5.99 (1H, ddd, J = 10.2, 1.7, 1.7 Hz, H-2'), 5.61 (1H, m, H-4'), 5.26 (1H, d, J = 1.7 Hz, H-1'), 4.62 (1H, dd, J = 11.9, 4.1 Hz, H-6), 4.57-4.51 (2H, m, H-6' \times 2), 4.44 (1H, dd, J = 11.9, 2.4 Hz, H-6), 4.30 (1H, ddd, J = 5.9, 5.6, 5.6 Hz, H-5'), 3.99 (1H, ddd, J = 9.0, 4.1, 2.4 Hz, H-5), 3.79 (1H, ddd, J = 9.9, 9.0, 4.1 Hz, H-4), 2.30 (1H, m, H-3), 2.09 (3H, s, OAc), 1.99 (1H, m, H-3), 1.86 (2H, m, H-2 \times 2); HRMS (ESI-TOF) m/z 653.1977 (653.1999 calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{O}_{11}\text{Na}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Trisaccharide 218

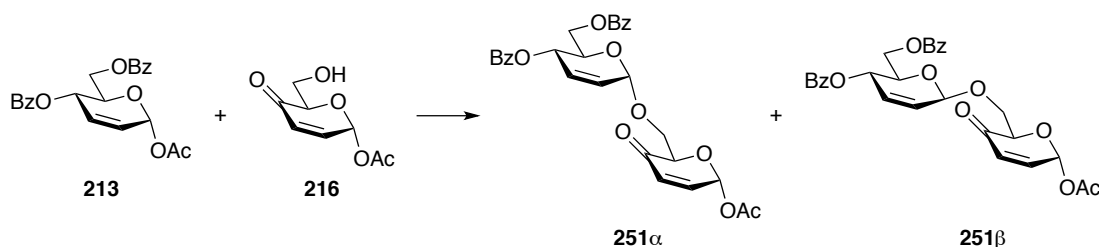


A suspension of disaccharide **250 α** (33.4 mg, 0.0530 mmol), methyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside (**217**) (12.3 mg, 0.0265 mmol) and MS 5A (33.4 mg, 100 wt% to glycosyl donor) in dry toluene (1.34 mL, 40 μ L/mg to glycosyl donor) was stirred for 30 min at room temperature, and then to the suspension was added TMSOTf (3.0 μ L, 0.015 mmol) at -40 $^{\circ}$ C. After the suspension was stirred at -40 $^{\circ}$ C for 30 min, pyridine was added to the reaction mixture to quench the reaction. The resulting mixture was poured into water, and extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel column chromatography (1/1 hexane-EtOAc) afforded trisaccharide **218** (21.4 mg, 0.0206 mmol, 78% yield, α : β = 85:15). **218 α** : Colorless syrup; R_f 0.56 (1/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{32} +114.7^{\circ}$ (c 0.55, CHCl_3);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 8.02-7.98 (6H, m, ArH), 7.57-7.22 (24H, m, ArH), 6.04 (1H, br d, $J = 10.2$ Hz, H-3''), 5.81 (1H, ddd, $J = 10.2, 2.7, 2.7$ Hz, H-2''), 5.68 (1H, ddd, $J = 10.2, 2.7, 1.2$ Hz, H-4''), 5.29 (1H, br s, H-1''), 4.99 & 4.80 (2H, ABq, $J = 10.7$ Hz, ArCH₂), 4.96 & 4.60 (2H, ABq, $J = 11.0$ Hz, ArCH₂), 4.86 (1H, br d, $J = 2.4$ Hz, H-1'), 4.77 & 4.67 (2H, ABq, $J = 12.2$ Hz, ArCH₂), 4.62 (1H, br d, H-1), 4.55 (1H, dd, $J = 11.7, 2.1$ Hz, H-6'), 4.44-4.37 (3H, m, H-6' & H-6'' $\times 2$), 4.34-4.26 (1H, m, H-5''), 4.04-3.96 (2H, m, H-3 & H-5'), 3.93-3.82 (2H, m, H-6 & H-4'), 3.79-3.75 (1H, m, H-5), 3.64 (1H, dd, $J = 11.4, 1.2$ Hz, H-6), 3.51 (1H, dd, $J = 9.3, 9.3$ Hz, H-4), 3.48 (1H, dd, $J = 9.3, 3.6$ Hz, H-2), 3.38 (3H, s, OMe), 2.12-2.07 (1H, m, H-3'), 1.92-1.59 (3H, m, H-2' $\times 2$ & H-3'); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.42, 166.14, 165.80, 138.74, 138.31, 138.21, 133.39, 132.95, 130.18, 129.85, 129.80, 129.62, 129.46, 128.39, 128.14, 127.96, 127.91, 127.65, 97.89, 96.31, 89.96, 82.23, 80.16, 78.02, 75.78, 75.01, 73.25, 69.99, 69.83, 67.39, 66.08, 65.54, 64.43, 63.59, 55.09, 28.59, 23.08; HRMS (ESI-TOF) m/z 1057.3982 (1057.3986 calcd for $\text{C}_{61}\text{H}_{62}\text{O}_{15}\text{Na}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

218 β : Colorless syrup; R_f 0.56 (1/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{31} +70.4^\circ$ (c 0.50, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 8.04-7.97 (6H, m, ArH), 7.59-7.23 (24H, m, ArH), 6.05 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, H-3''), 5.82 (1H, ddd, $J = 10.2, 2.7, 2.7$ Hz, H-2''), 5.67 (1H, m, H-4''), 5.25 (1H, br s, H-1''), 4.98 & 4.79 (2H, ABq, $J = 10.7$ Hz, ArCH₂), 4.86 & 4.56 (2H, ABq, $J = 11.0$ Hz, ArCH₂), 4.78 & 4.65 (2H, ABq, $J = 12.0$ Hz, ArCH₂), 4.67 (1H, dd, $J = 12.0, 3.4$ Hz, H-6'), 4.60 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, H-1), 4.47 (1H, m, H-6'), 4.38 (1H, br d, $J = 9.3$ Hz, H-1'), 4.39-4.32 (3H, m, H-5'' & H-6'' $\times 2$), 4.06 (1H, dd, $J = 11.0, 1.2$ Hz, H-6), 3.97 (1H, br d, $J = 9.6$ Hz, H-3), 3.91-3.81 (1H, m, H-4'), 3.79-3.54 (4H, m, H-4, H-5, H-6 & H-5'), 3.53 (1H, dd, $J = 9.6, 3.3$ Hz, H-2), 3.33 (3H, s, OMe), 2.33-3.23 (1H, m, H-3'), 1.88-1.78 & 1.70-1.42 (3H, m, H-2' $\times 2$ & H-3'); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.39, 166.16, 166.78, 165.78, 138.84, 138.44, 138.19, 133.37, 132.96, 129.85, 129.71, 129.67, 128.42, 128.37, 128.32, 128.14, 128.01, 127.91, 127.81, 127.77, 127.60, 101.89, 98.02, 90.82, 82.22, 79.91, 77.63, 76.01, 75.75, 74.86, 73.33, 70.16, 69.76, 67.54, 67.44, 66.01, 64.71, 63.63, 55.11, 29.30, 26.17; HRMS (ESI-TOF) m/z 1057.3977 (1057.3986 calcd for $\text{C}_{61}\text{H}_{62}\text{O}_{15}\text{Na}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

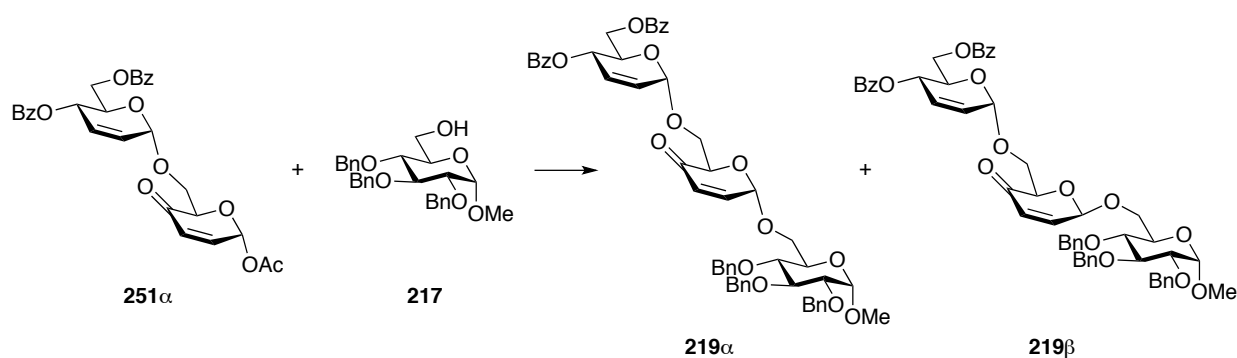
Disaccharide 251



A suspension of 2,3-unsaturated glycosyl acetate **213** (23.2 mg, 0.0585 mmol), 2,3-unsaturated-4-keto glycosyl acetate **216** (22.0 mg, 0.118 mmol) and MS 5A (23.2 mg, 100 wt% to glycosyl donor) in dry CH_2Cl_2 (0.928 mL, 40 $\mu\text{L}/\text{mg}$ to glycosyl donor) was stirred for 30 min at room temperature, and then to the suspension was added TMSOTf (3.2 μL , 0.017 mmol) at -75°C . After the suspension was stirred at -75°C for 30 min, pyridine was added to the reaction mixture to quench the reaction. The resulting mixture was poured

into water, and extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by preparative TLC (9/1 CHCl₃-EtOAc) afforded disaccharide **251** (27.9 mg, 0.0534 mmol, 91% yield, $\alpha:\beta = 79:21$). **251 α** : Colorless syrup; *R_f* 0.59 (9/1 CHCl₃-EtOAc); $[\alpha]^{32}_{\text{D}} +12.1^\circ$ (*c* 2.68, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 8.09-7.99 (4H, m, ArH), 7.60-7.49 (2H, m, ArH), 7.46-7.36 (4H, m, ArH), 6.91 (1H, dd, *J* = 10.2, 3.7 Hz, H-2), 6.56 (1H, d, *J* = 3.7 Hz, H-1), 6.27 (1H, d, *J* = 10.2 Hz, H-3), 6.05 (1H, br d, *J* = 10.5 Hz, H-3'), 5.90 (1H, ddd, *J* = 10.2, 2.7, 2.0 Hz, H-2'), 5.70 (1H, ddd, *J* = 9.5, 3.2, 2.0 Hz, H-4'), 5.13 (1H, br s, H-1'), 4.68 (1H, dd, *J* = 4.2, 2.7 Hz, H-5), 4.65 (1H, dd, *J* = 10.5, 2.7 Hz, H-6'), 4.48 (1H, dd, *J* = 10.5, 5.4 Hz, H-6'), 4.40 (1H, m, H-5'), 4.38 (1H, dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, H-6), 3.90 (1H, dd, *J* = 11.0, 2.7 Hz, H-6), 2.14 (3H, s, OAc); Anal. Calcd for C₂₈H₂₆O₁₀: C, 64.36; H, 5.02. Found: C, 64.59; H, 5.20; HRMS (ESI-TOF) *m/z* 545.1406 (545.1424 calcd for C₂₈H₂₆O₁₀Na, [M+Na]⁺). **251 β** : Colorless syrup; *R_f* 0.52 (9/1 CHCl₃-EtOAc); $[\alpha]^{32}_{\text{D}} +57.5^\circ$ (*c* 0.93, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 8.06-8.01 (4H, m, ArH), 7.60-7.52 (2H, m, ArH), 7.45-7.40 (4H, m, ArH), 6.93 (1H, dd, *J* = 10.2, 3.7 Hz, H-2), 6.57 (1H, d, *J* = 3.7 Hz, H-1), 6.21 (1H, d, *J* = 10.2 Hz, H-3), 6.04 (1H, br d, H-3'), 5.91 (1H, ddd, *J* = 10.2, 2.2, 1.2 Hz, H-2'), 5.70 (1H, ddd, *J* = 9.5, 3.8, 1.2 Hz, H-4'), 5.26 (1H, m, H-1'), 4.68 (1H, m, H-5), 4.65 (1H, dd, *J* = 11.0, 2.7 Hz, H-6'), 4.48 (1H, dd, *J* = 11.0, 5.4 Hz, H-6'), 4.40 (1H, m, H-5'), 4.38 (1H, dd, *J* = 10.7, 4.1 Hz, H-6), 3.90 (1H, dd, *J* = 10.7, 2.7 Hz, H-6), 2.10 (3H, s, OAc); HRMS (ESI-TOF) *m/z* 545.1425 (545.1424 calcd for C₂₈H₂₆O₁₀Na, [M+Na]⁺).

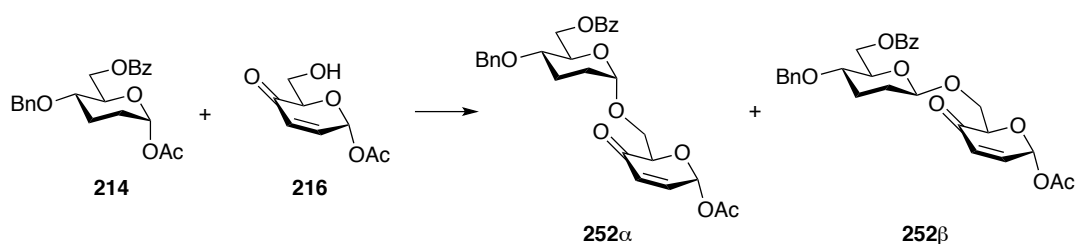
Trisaccharide 219



A suspension of disaccharide **251 α** (22.7 mg, 0.0434 mmol), methyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside (**217**) (10.1 mg, 0.0217 mmol) and MS 5A (22.7 mg, 100 wt% to glycosyl donor) in dry toluene (0.908 mL, 40 μ L/mg to glycosyl donor) was stirred for 30 min at room temperature, and then to the suspension was added TMSOTf (2.5 μ L, 0.013 mmol) at -40 °C. After the suspension was stirred at -40 °C for 30 min, pyridine was added to the reaction mixture to quench the reaction. The resulting mixture was poured into water, and extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel column chromatography (1/1 hexane-EtOAc) afforded trisaccharide **219** (22.2 mg, 0.0163 mmol, 75% yield, $\alpha:\beta = 79:21$). **219 α** : Colorless syrup; *R_f* 0.70 (1/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]^{32}_{\text{D}} +28.3^\circ$ (*c* 1.42, CHCl₃);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 8.08-8.00 (4H, m, ArH), 7.59-7.23 (21H, m, ArH), 6.85 (1H, dd, *J* = 10.2, 3.7 Hz, H-2'), 6.11 (1H, d, *J* = 10.2 Hz, H-3'), 5.98 (1H, br dd, *J* = 10.0, 2.7 Hz, H-3''), 5.83 (1H, ddd, *J* = 10.0, 2.7, 2.2 Hz, H-2''), 5.68 (1H, ddd, *J* = 8.9, 2.7, 2.2 Hz, H-4''), 5.34 (1H, d, *J* = 3.7 Hz, H-1'), 5.07 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, H-1''), 5.00 & 4.80 (2H, ABq, *J* = 10.7 Hz, ArCH₂), 4.91 & 4.57 (2H, ABq, *J* = 11.0 Hz, ArCH₂), 4.79 & 4.66 (2H, ABq, *J* = 12.2 Hz, ArCH₂), 4.64 (1H, dd, *J* = 11.9, 2.4 Hz, H-6''), 4.59 (1H, d, *J* = 3.7 Hz, H-1), 4.51 (1H, m, H-5'), 4.47 (1H, dd, *J* = 11.9, 5.6 Hz, H-6''), 4.36 (1H, m, H-5''), 4.30 (1H, dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, H-6'), 4.03 (1H, dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz, H-6), 4.00 (1H, dd, *J* = 9.3 Hz, H-3), 3.82 (1H, m, H-6), 3.79 (1H, m, H-5), 3.71 (1H, dd, *J* = 11.0, 2.4 Hz, H-6'), 3.53 (1H, dd, *J* = 9.5, 6.8 Hz, H-4), 3.51 (1H, dd, *J* = 9.3, 3.7 Hz, H-2), 3.35 (3H, s, OMe); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 193.69, 166.34, 165.78, 143.51, 138.62, 138.19, 138.08, 133.32, 132.88, 129.98, 129.75, 129.51, 128.45, 128.42, 128.39, 128.26, 128.03, 127.93, 127.83, 127.73, 127.63, 127.55, 127.47, 98.07, 94.09, 93.56, 81.98, 79.99, 77.67, 75.72, 74.88, 74.09, 73.33, 69.98, 67.61, 67.13, 66.13, 66.06, 63.66, 55.22; HRMS (ESI-TOF) *m/z* 949.3407 (949.3411 calcd for C₅₄H₅₄O₁₄Na, [M+Na]⁺). **219β**: Colorless syrup; *R_f* 0.67 (1/1 hexane-EtOAc); [α]_D³² +110.6° (*c* 0.64, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 8.06-7.98 (4H, m, ArH), 7.59-7.22 (21H, m, ArH), 6.75 (1H, dd, *J* = 10.5, 1.7 Hz, H-2'), 6.12 (1H, dd, *J* = 10.5, 1.4 Hz, H-3'), 5.99 (1H, br d, *J* = 10.2 Hz, H-3''), 5.85 (1H, ddd, *J* = 10.0, 2.2, 2.2 Hz, H-2''), 5.68 (1H, m, H-4''), 5.17 (1H, br d, *J* = 1.7 Hz, H-1'), 5.10 (1H, m, H-1''), 4.99 & 4.80 (2H, ABq, *J* = 10.7 Hz, ArCH₂), 4.88 & 4.60 (2H, ABq, *J* = 11.2 Hz, ArCH₂), 4.76 & 4.64 (2H, ABq, *J* = 11.4 Hz, ArCH₂), 4.58-4.52 (1H, m, H-6''), 4.57 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H-1), 4.48-4.39 (2H, m, H-5'' & H-6''), 4.27 (1H, m, H-5'), 4.21 (1H, dd, *J* = 11.0, 4.9 Hz, H-6'), 4.06 (1H, m, H-6), 3.99 (1H, dd, *J* = 9.5, 9.0 Hz, H-3), 3.96 (1H, dd, *J* = 11.0, 3.2 Hz, H-6'), 3.78-3.71 (2H, m, H-5 & H-6), 3.52 (1H, dd, *J* = 9.7, 9.0 Hz, H-4), 3.49 (1H, dd, *J* = 9.5, 3.4 Hz, H-2), 3.31 (3H, s, OMe); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 193.63, 166.32, 165.80, 146.68, 138.72, 138.38, 138.11, 133.39, 132.95, 129.94, 129.79, 129.54, 129.38, 128.98, 128.49, 128.42, 128.32, 128.11, 128.01, 127.95, 127.90, 127.85, 127.81, 127.65, 98.07, 95.90, 94.59, 82.15, 79.90, 78.24, 75.77, 74.80, 73.32, 69.70, 67.54, 67.35, 67.25, 66.16, 63.76, 55.21; HRMS (ESI-TOF) *m/z* 949.3402 (949.3411 calcd for C₅₄H₅₄O₁₄Na, [M+Na]⁺).

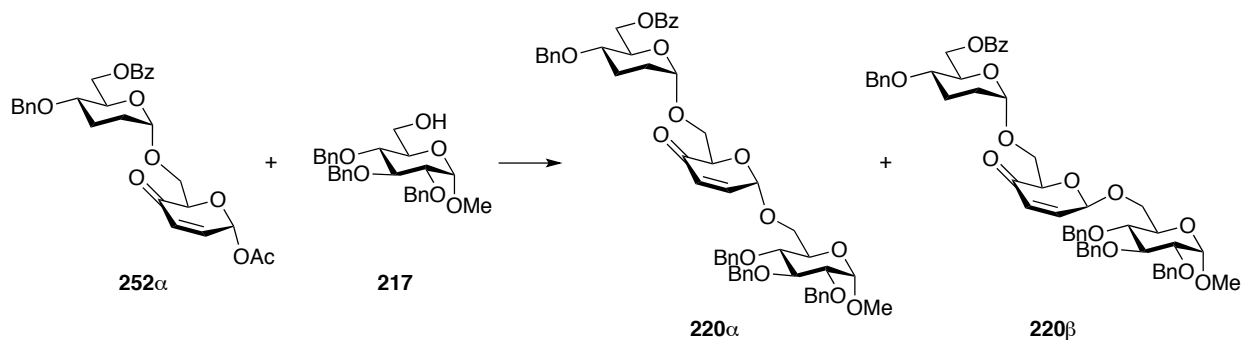
Disaccharide 252



A suspension of 2,3-dideoxy glycosyl acetate **214** (41.3 mg, 0.107 mmol), 2,3-unsaturated-4-keto glycosyl acetate **216** (10.0 mg, 0.0537 mmol) and MS 5A (41.3 mg, 100 wt% to glycosyl donor) in dry CH₂Cl₂ (1.65 mL, 40 μL/mg to glycosyl donor) was stirred for 30 min at room temperature, and then to the

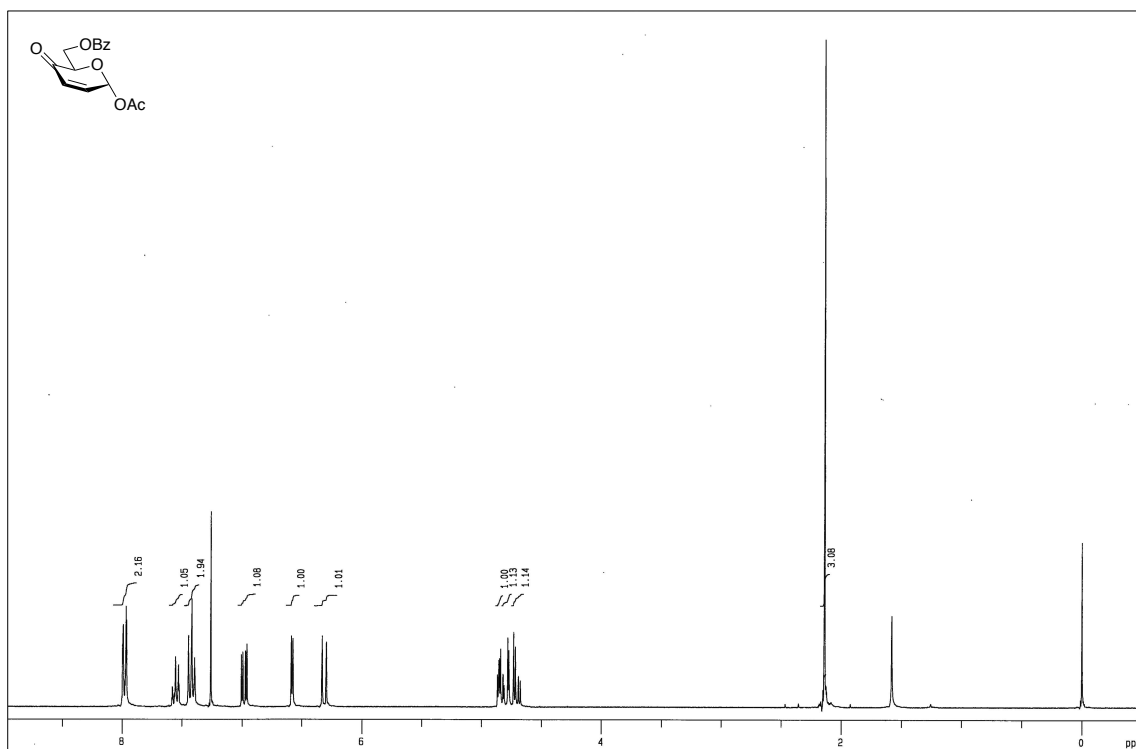
suspension was added TMSOTf (3.1 μ L, 0.016 mmol) at -50 $^{\circ}$ C. After the suspension was stirred at -50 $^{\circ}$ C for 1 h, pyridine was added to the reaction mixture to quench the reaction. The resulting mixture was poured into water, and extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel column chromatography (1/1 hexane-EtOAc) afforded disaccharide **252** (24.1 mg, 0.0472 mmol, 88% yield, α : β = 89:11). The α : β ratios were determined by ^1H NMR analysis. **252 α** : Colorless syrup; R_f 0.40 (3/5/3 hexane- CHCl_3 - Et_2O); $[\alpha]^{32}_D +2.7^{\circ}$ (*c* 6.75, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 8.03 (2H, dd, J = 8.3, 1.2 Hz, H_o of Bz), 7.58 (1H, tt, J = 7.3, 1.2 Hz, H_p of Bz), 7.41 (2H, dd, J = 8.3, 7.3 Hz, H_m of Bz), 7.32-7.17 (5H, m, ArH), 6.96 (1H, dd, J = 10.2, 3.7 Hz, H-2), 6.57 (1H, d, J = 3.7 Hz, H-1), 6.26 (1H, d, J = 10.2 Hz, H-3), 4.82 (1H, br s, H-1'), 4.64 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz, H-5), 4.63 & 4.46 (2H, ABq, J = 11.9 Hz, ArCH_2), 4.61 (1H, dd, J = 11.7, 2.5 Hz, H-6'), 4.55 (1H, dd, J = 11.7, 4.9 Hz, H-6'), 4.23 (1H, dd, J = 11.0, 3.9 Hz, H-6), 4.00 (1H, ddd, J = 10.0, 4.9, 2.5 Hz, H-5'), 3.76 (1H, dd, J = 11.0, 2.7 Hz, H-6), 3.47 (1H, br dd, J = 10.0, 4.4 Hz, H-4'), 2.13 (3H, s, OAc), 2.10-2.03 (1H, m, H-3'), 1.91-1.85 (1H, m, H-2'), 1.77-1.68 (2H, m, H-2' & H-3'); Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_9$: C, 65.87; H, 5.92. Found: C, 65.88; H, 6.09; HRMS (ESI-TOF) m/z 533.1783 (533.1788 calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_9\text{Na}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$). **252 β** : Colorless syrup; R_f 0.37 (3/5/3 hexane- CHCl_3 - Et_2O); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 8.01 (2H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz, H_o of Bz), 7.55 (1H, tt, J = 6.6, 1.5 Hz, H_p of Bz), 7.42 (2H, dd, J = 8.3, 6.6 Hz, H_m of Bz), 7.29-7.19 (5H, m, ArH), 6.90 (1H, dd, J = 10.2, 3.7 Hz, H-2), 6.54 (1H, d, J = 3.7 Hz, H-1), 6.19 (1H, d, J = 10.2 Hz, H-3), 4.71 (1H, dd, J = 5.6, 2.2 Hz, H-5), 4.66-4.53 (1H, m, H-6'), 4.61 & 4.45 (2H, ABq, J = 11.5 Hz, ArCH_2), 4.57 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz, H-1'), 4.51-4.44 (1H, m, H-6'), 4.30 (1H, dd, J = 11.7, 2.2 Hz, H-6), 3.92 (1H, dd, J = 11.7, 5.6 Hz, H-6), 3.73 (1H, ddd, J = 9.0, 6.0, 3.0 Hz, H-5'), 3.45 (1H, m, H-4'), 2.35-2.25 (1H, m, H-3'), 2.08 (3H, s, OAc), 1.95-1.91 (1H, m, H-2'), 1.65-1.51 (2H, m, H-2' & H-3'). This compound was found to be too unstable to precisely measure other data, and easily epimerized to the corresponding α anomer.

Trisaccharide 220

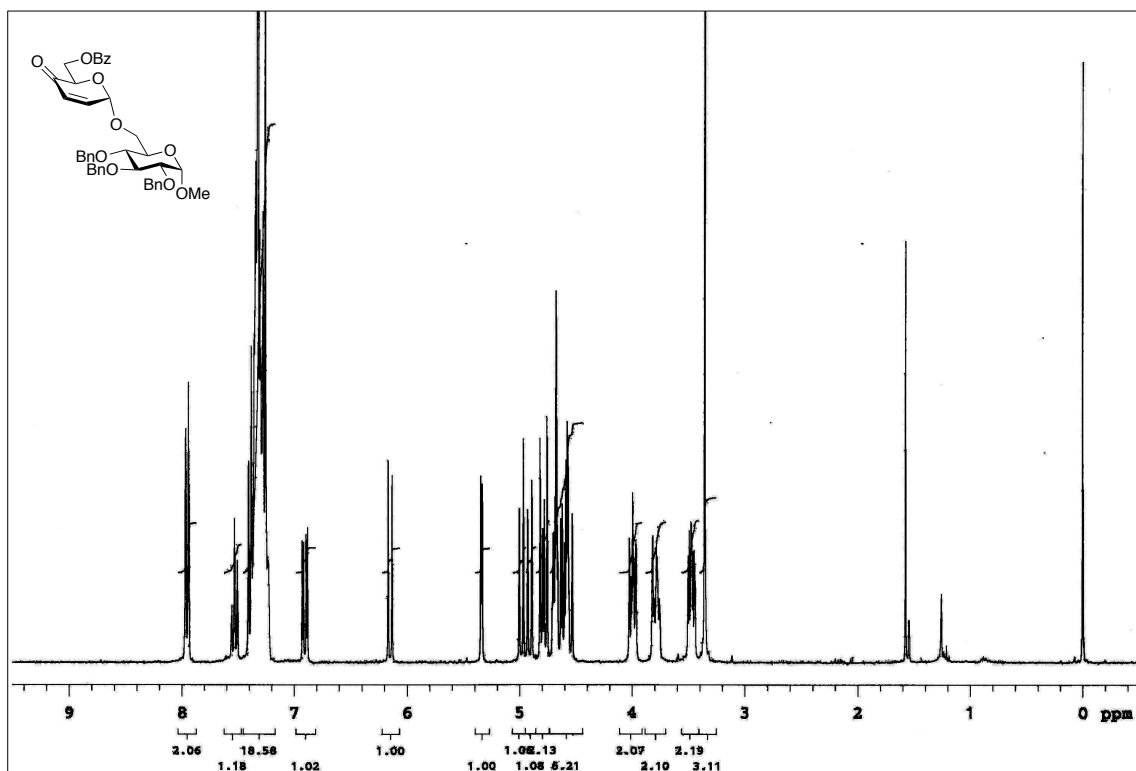


A suspension of disaccharide **252 α** (22.6 mg, 0.0443 mmol), methyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside (**217**) (10.3 mg, 0.0222 mmol) and MS 5A (22.6 mg, 100 wt% to glycosyl donor) in dry toluene (0.904 mL, 40 μ L/mg to glycosyl donor) was stirred for 30 min at room

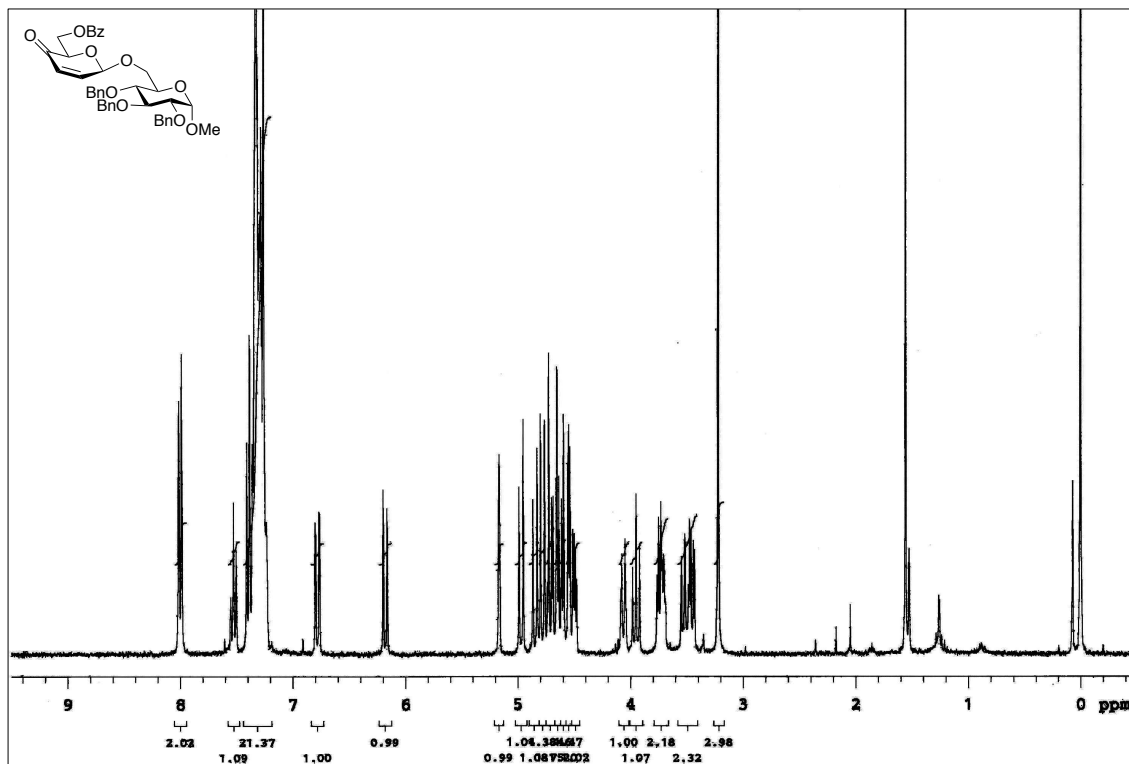
temperature, and then to the suspension was added TMSOTf (2.6 μ L, 0.013 mmol) at -35 $^{\circ}$ C. After the suspension was stirred at -35 $^{\circ}$ C for 30 min, pyridine was added to the reaction mixture to quench the reaction. The resulting mixture was poured into water, and extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel column chromatography (1/1 hexane-EtOAc) afforded trisaccharide **220** (16.4 mg, 0.0179 mmol, 81% yield, α : β = 78:22). **220 α** : Colorless syrup; R_f 0.43 (3/5/3 hexane- CHCl_3 - Et_2O); $[\alpha]_D^{31} +28.6^{\circ}$ (c 5.05, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 8.02 (2H, dd, J = 8.3, 1.2 Hz, H_o of Bz), 7.52 (1H, tt, J = 6.6, 1.2 Hz, H_p of Bz), 7.39 (2H, dd, J = 8.3, 6.6 Hz, H_m of Bz), 7.36-7.16 (20H, m, ArH), 6.84 (1H, dd, J = 10.2, 3.7 Hz, H-2''), 6.09 (1H, d, J = 10.2 Hz, H-3''), 5.34 (1H, d, J = 3.7 Hz, H-1'), 4.98 & 4.80 (2H, ABq, J = 11.0 Hz, ArCH_2), 4.89 & 4.57 (2H, ABq, J = 11.2 Hz, ArCH_2), 4.79 & 4.66 (2H, ABq, J = 12.2 Hz, ArCH_2), 4.77 (1H, br s, H-1''), 4.63-4.49 (3H, m, H-5', H-6'' \times 2), 4.61 & 4.43 (2H, ABq, J = 11.9 Hz, ArCH_2), 4.59 (1H, br s, H-1), 4.10 (1H, dd, J = 10.7, 4.9 Hz, H-6'), 4.05-4.00 (2H, m, H-6, H-5''), 4.00 (1H, dd, J = 9.8, 9.8 Hz, H-3), 3.82-3.75 (2H, m, H-5, H-6), 3.67 (1H, dd, J = 10.7, 2.7 Hz, H-6'), 3.52 (1H, dd, J = 9.8, 9.8 Hz, H-4), 3.51 (1H, dd, J = 9.8, 3.4 Hz, H-2), 3.43 (1H, ddd, J = 9.5, 9.5, 5.4 Hz, H-4''), 3.34 (3H, s, OMe), 2.04-1.97 (1H, m, H-3''), 1.84-1.62 (3H, m, H-2'' \times 2, H-3''); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 193.76, 166.40, 143.51, 138.60, 138.16, 138.05, 132.70, 130.31, 129.62, 128.41, 128.34, 128.31, 128.18, 127.98, 127.88, 127.76, 127.70, 127.65, 127.62, 127.57, 127.45, 97.97, 95.83, 93.40, 81.95, 79.88, 77.67, 75.67, 74.86, 73.92, 73.23, 72.61, 70.35, 70.17, 69.94, 67.44, 64.79, 64.28, 55.14, 28.69, 23.67; HRMS (ESI-TOF) m/z 937.3779 (937.3775 calcd for $\text{C}_{54}\text{H}_{54}\text{O}_{14}\text{Na}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$). **220 β** : Colorless syrup; R_f 0.38 (3/5/3 hexane- CHCl_3 - Et_2O); $[\alpha]_D^{31} +86.6^{\circ}$ (c 0.56, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 8.00 (2H, dd, J = 8.3, 1.2 Hz, H_o of Bz), 7.53 (1H, tt, J = 7.3, 1.2 Hz, H_p of Bz), 7.41 (2H, dd, J = 8.3, 7.3 Hz, H_m of Bz), 7.36-7.19 (20H, m, ArH), 6.73 (1H, dd, J = 10.5, 1.5 Hz, H-2''), 6.11 (1H, dd, J = 10.5, 1.5 Hz, H-3''), 5.13 (1H, br s, H-1'), 4.99 & 4.80 (2H, ABq, J = 10.7 Hz, ArCH_2), 4.88 & 4.60 (2H, ABq, J = 11.2 Hz, ArCH_2), 4.79 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz, H-1''), 4.76 & 4.64 (2H, ABq, J = 11.9 Hz, ArCH_2), 4.63-4.57 (1H, m, H-6'), 4.62 (1H, d, J = 3.4 Hz, H-1), 4.60 & 4.22 (2H, ABq, J = 11.5 Hz, ArCH_2), 4.23 (1H, dd, J = 5.6, 3.2 Hz, H-5''), 4.07 (1H, dd, J = 11.0, 5.6 Hz, H-6''), 4.09-3.99 (2H, m, H-6 & H-5'), 3.99 (1H, dd, J = 9.2, 9.2 Hz, H-3), 3.82 (1H, dd, J = 11.0, 3.2 Hz, H-6''), 3.77-3.73 (2H, m, H-5, H-6), 3.55 (1H, dd, J = 9.2, 9.2 Hz, H-4), 3.51-3.41 (3H, m, H-2, H-4' & H-6'), 3.31 (3H, s, OMe), 2.02 (1H, m, H-3''), 1.88-1.63 (3H, m, H-2'' \times 2 & H-3''); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 193.71, 166.45, 146.60, 138.70, 138.39, 138.09, 132.76, 130.30, 129.71, 128.93, 128.45, 128.37, 128.24, 128.11, 128.01, 127.88, 127.76, 127.68, 127.63, 98.01, 96.16, 95.87, 82.17, 79.80, 78.12, 77.15, 75.75, 74.76, 73.27, 72.59, 70.37, 70.26, 69.60, 67.26, 66.00, 64.32, 55.19, 28.72, 23.70; HRMS (ESI-TOF) m/z 937.3763 (937.3775 calcd for $\text{C}_{54}\text{H}_{54}\text{O}_{14}\text{Na}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).



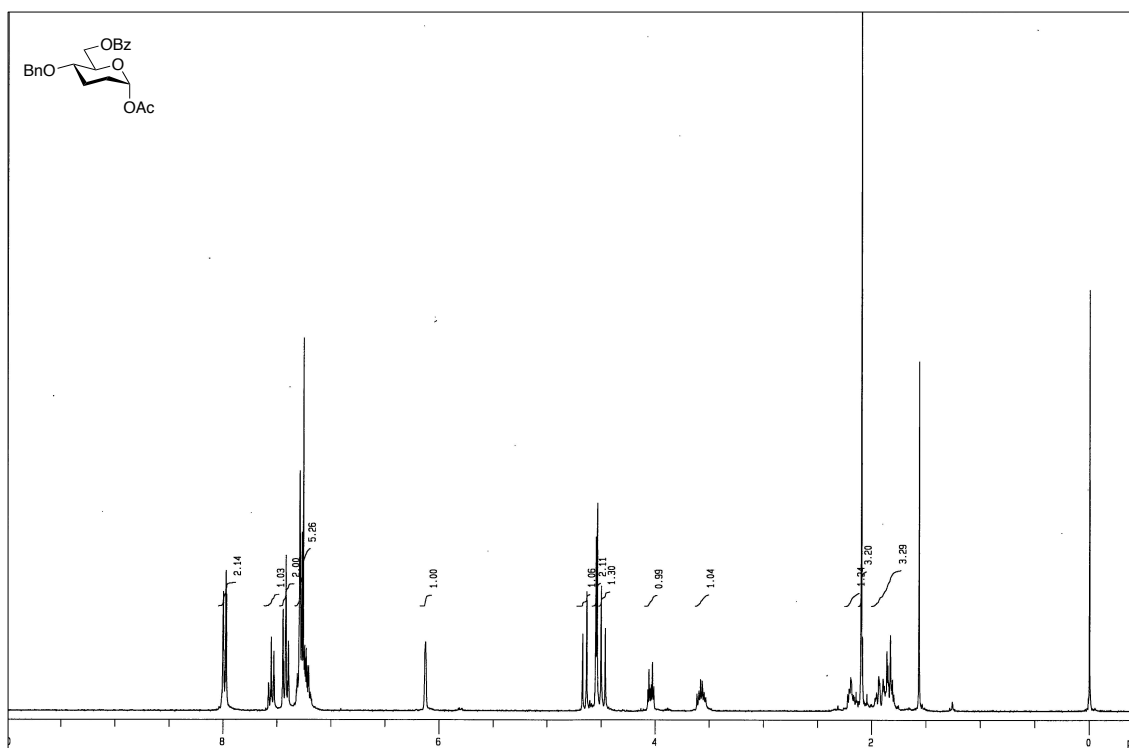
^1H NMR spectrum of **246 α**



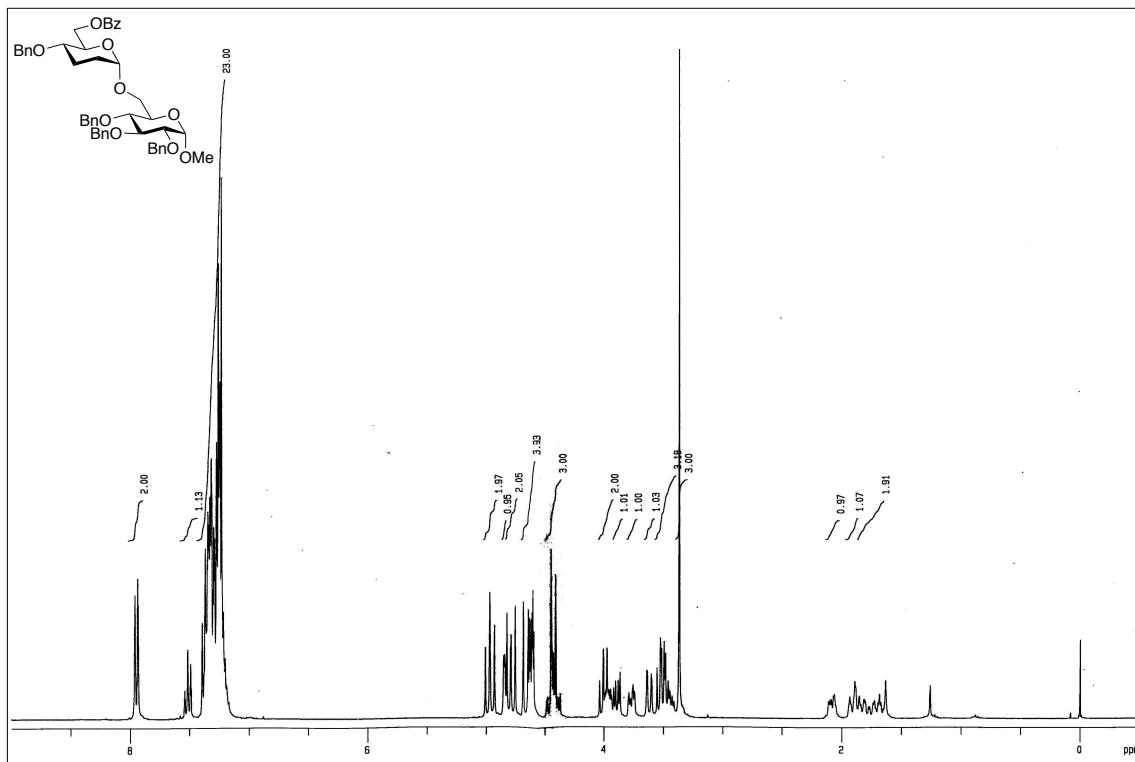
^1H NMR spectrum of **248 α**



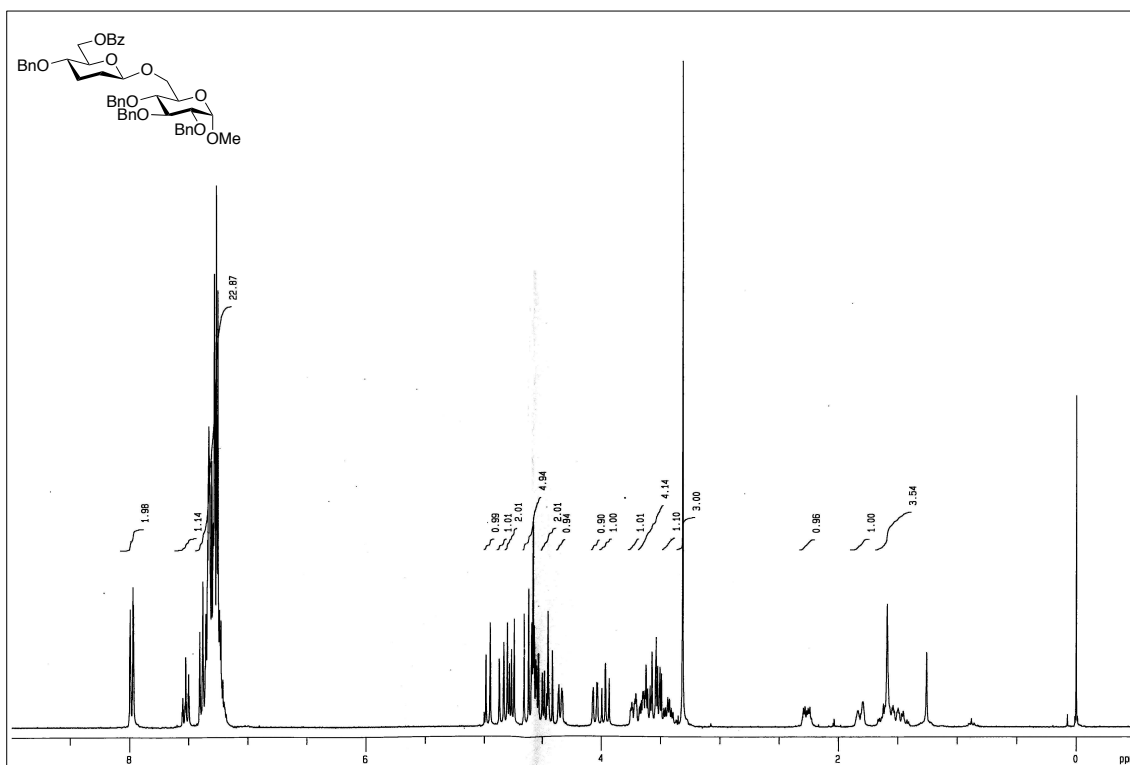
¹H NMR spectrum of 248β



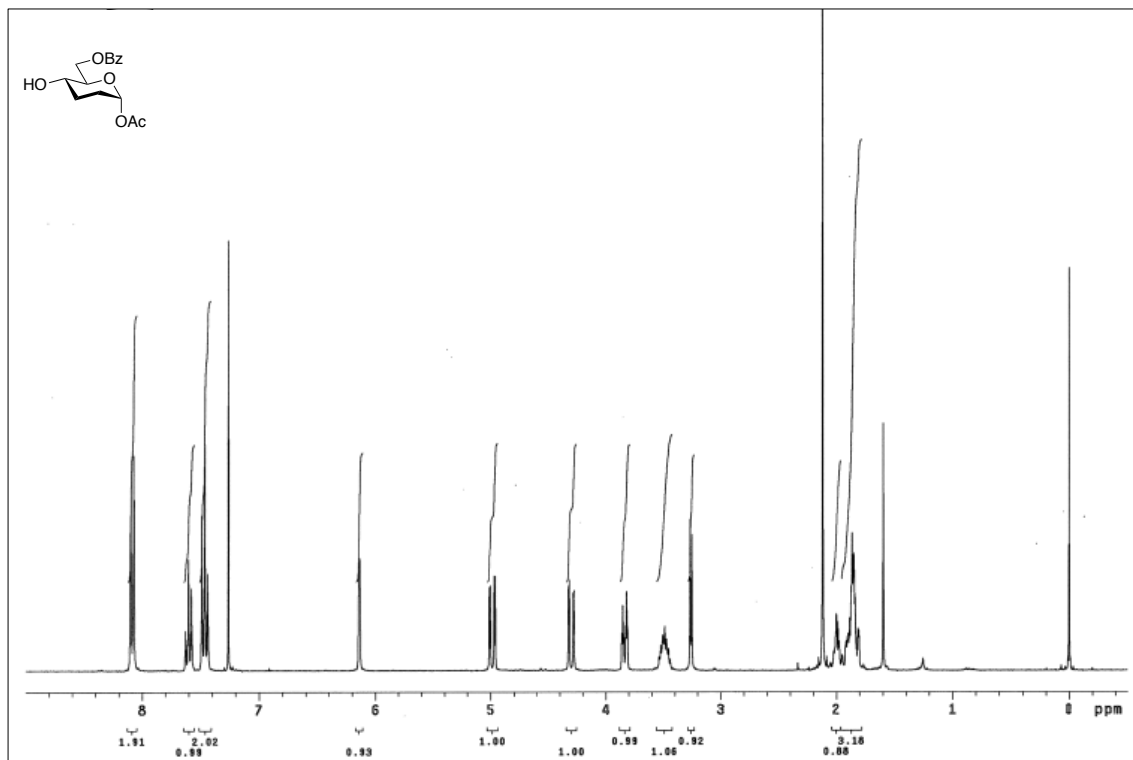
¹H NMR spectrum of 214



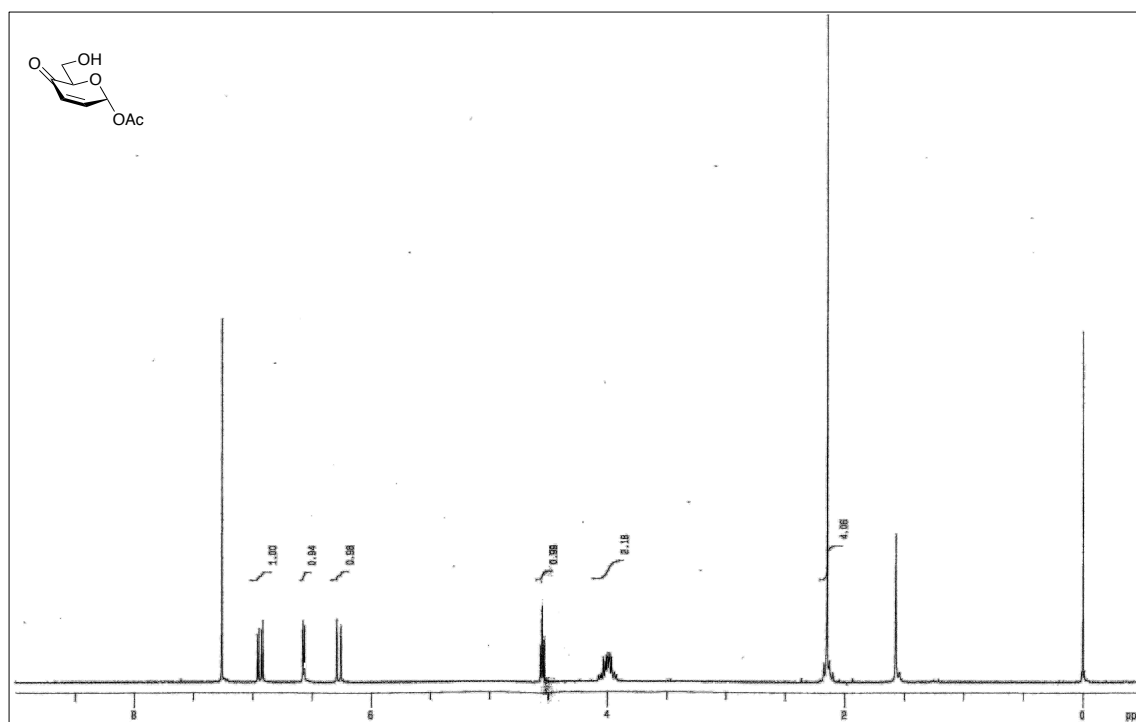
^1H NMR spectrum of **249 α**



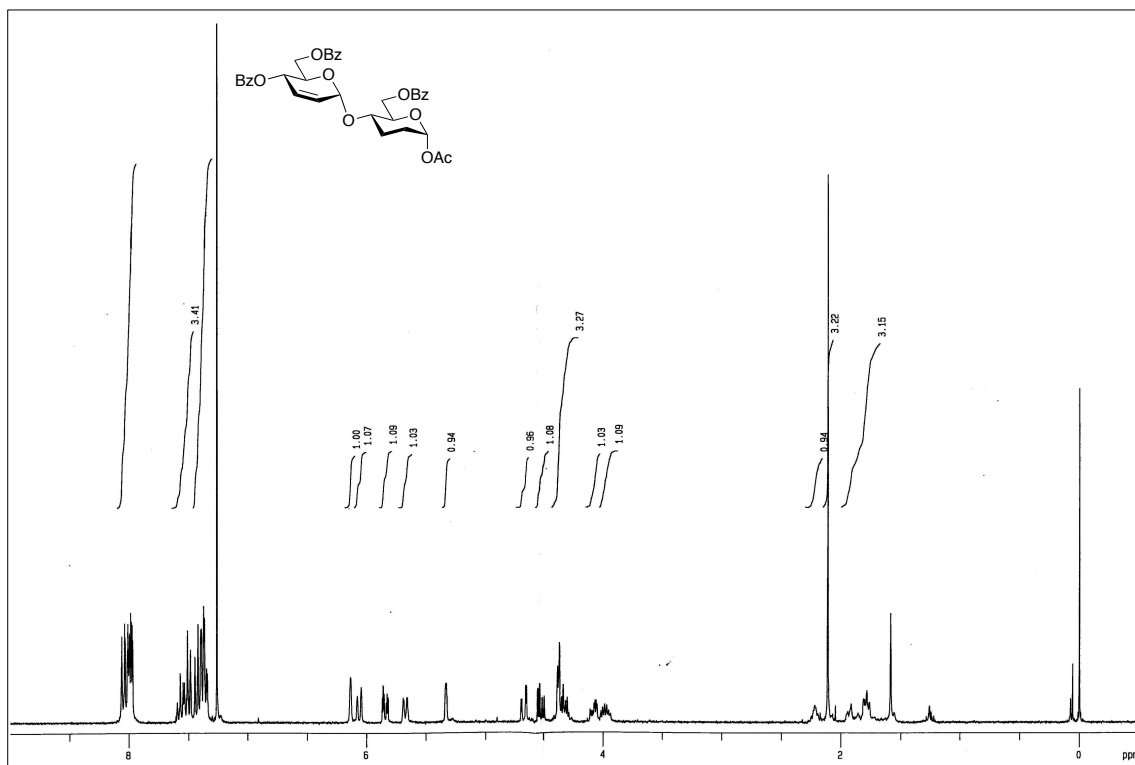
^1H NMR spectrum of **249 β**



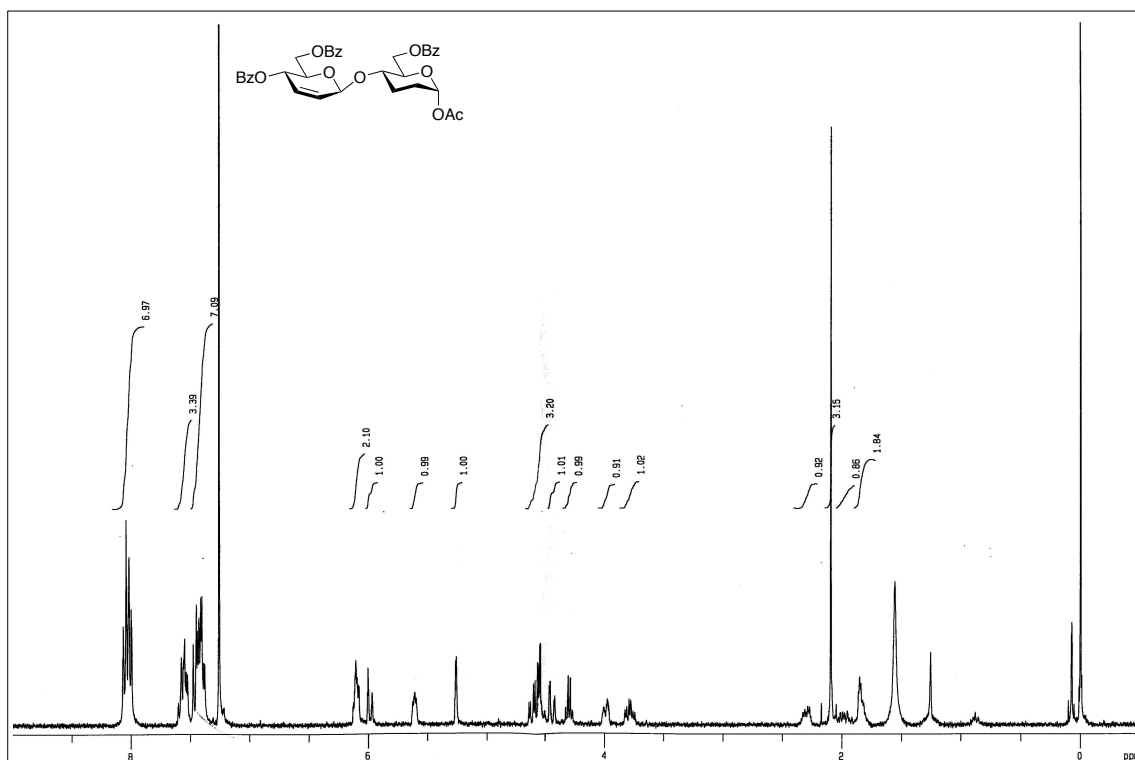
¹H NMR spectrum of **215**



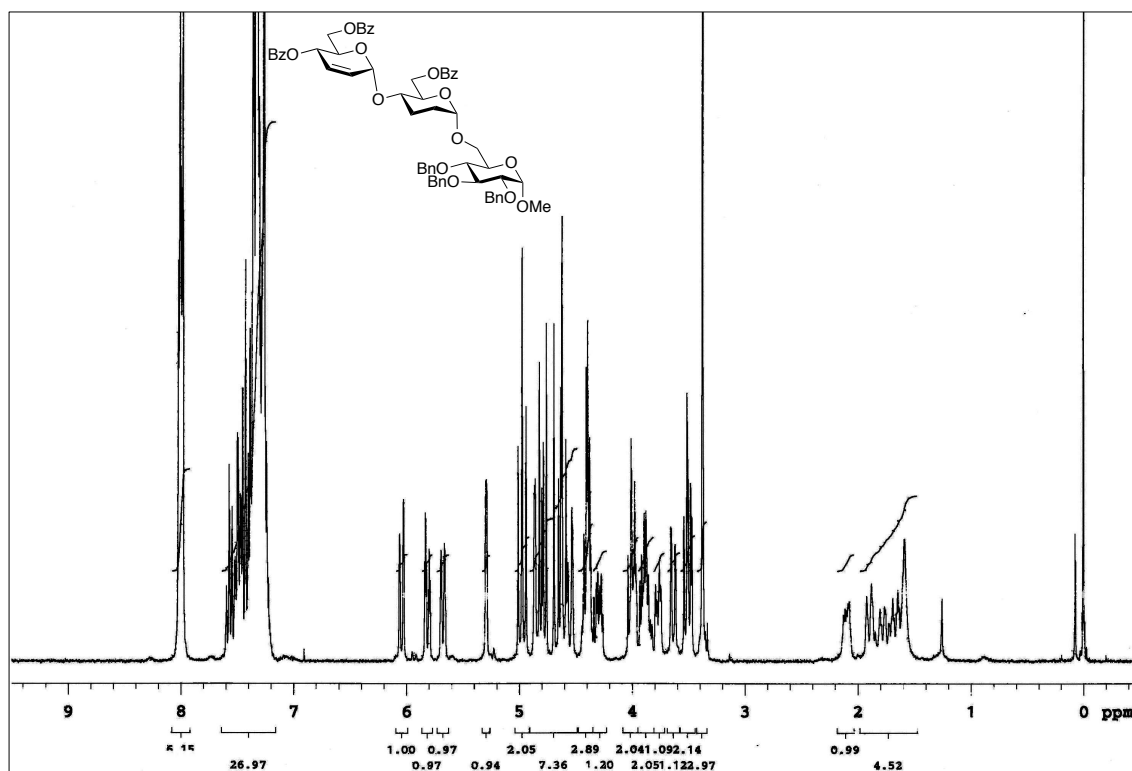
¹H NMR spectrum of **216**



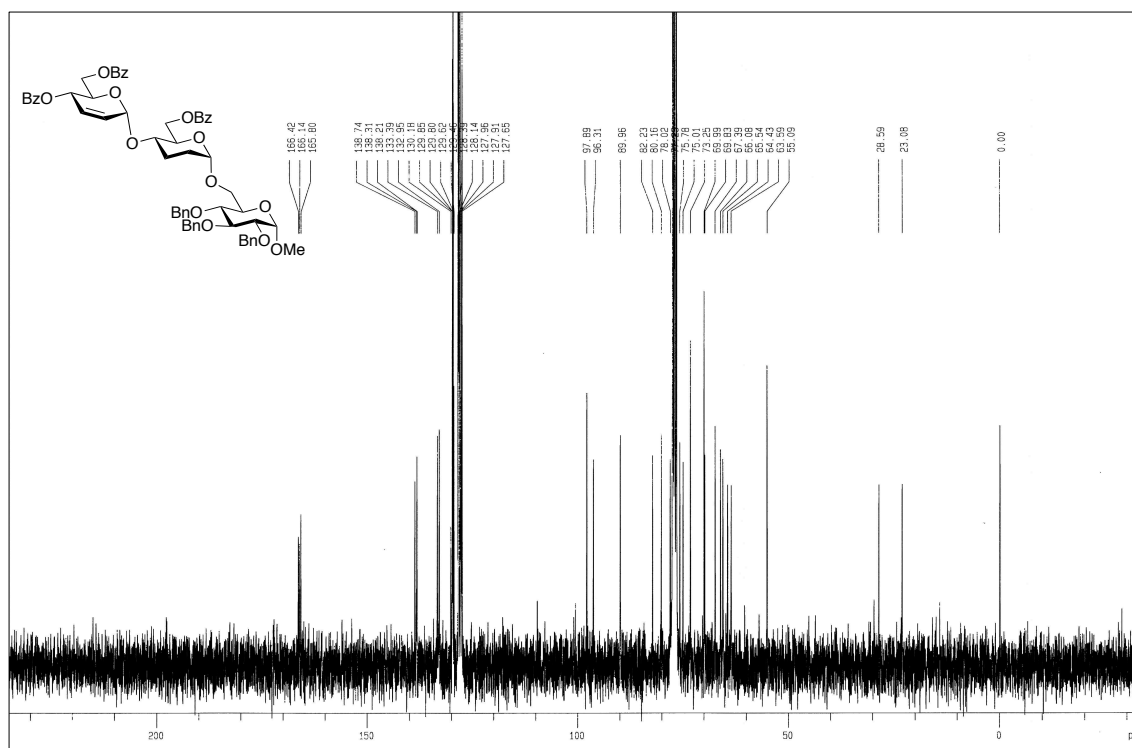
¹H NMR spectrum of **250α**



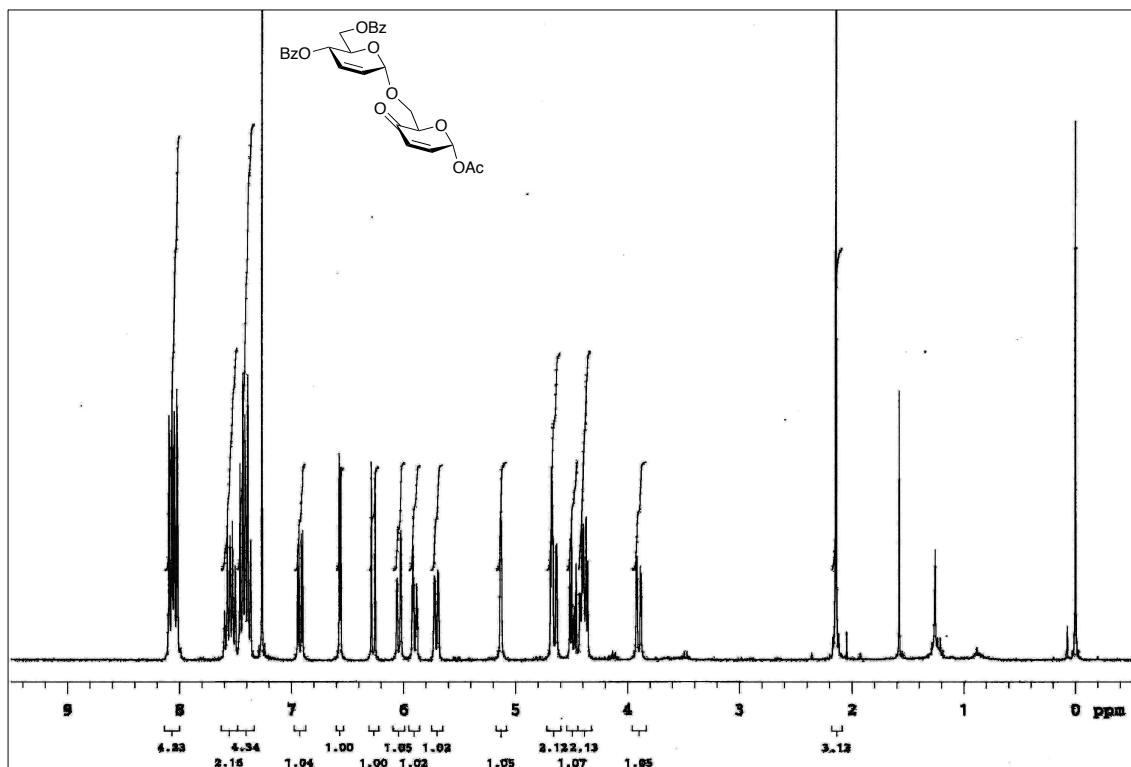
¹H NMR spectrum of **250β**



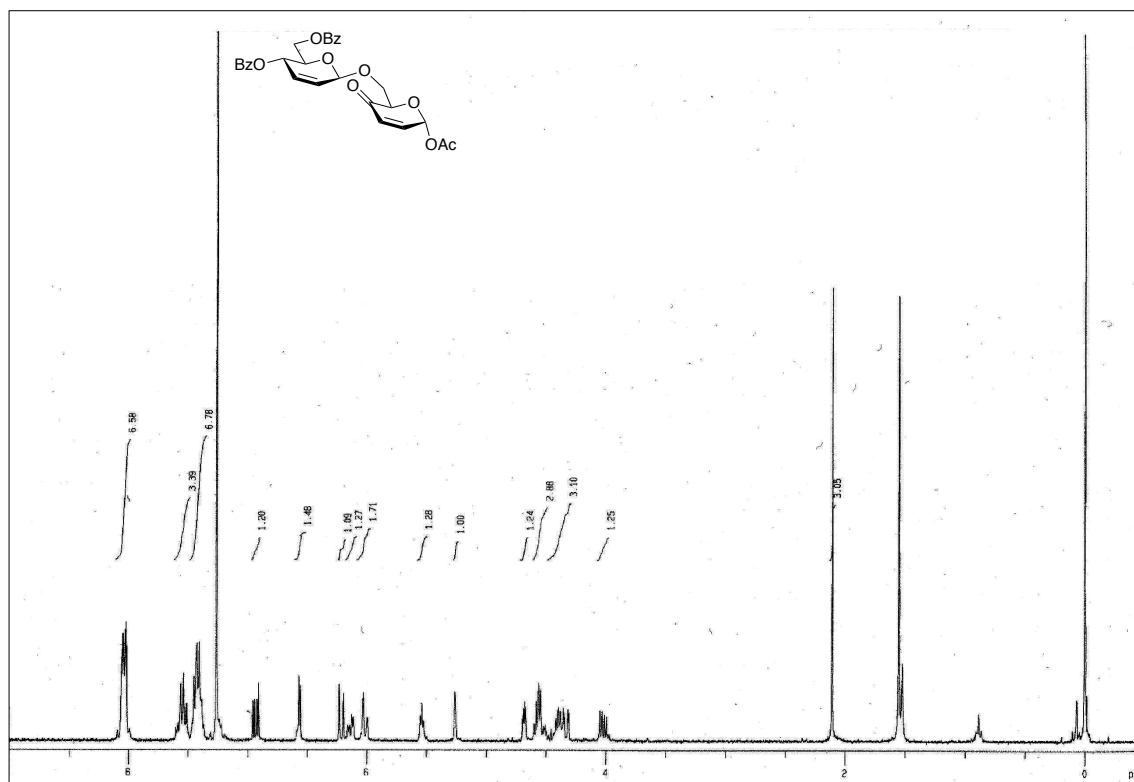
^1H NMR spectrum of **218α**



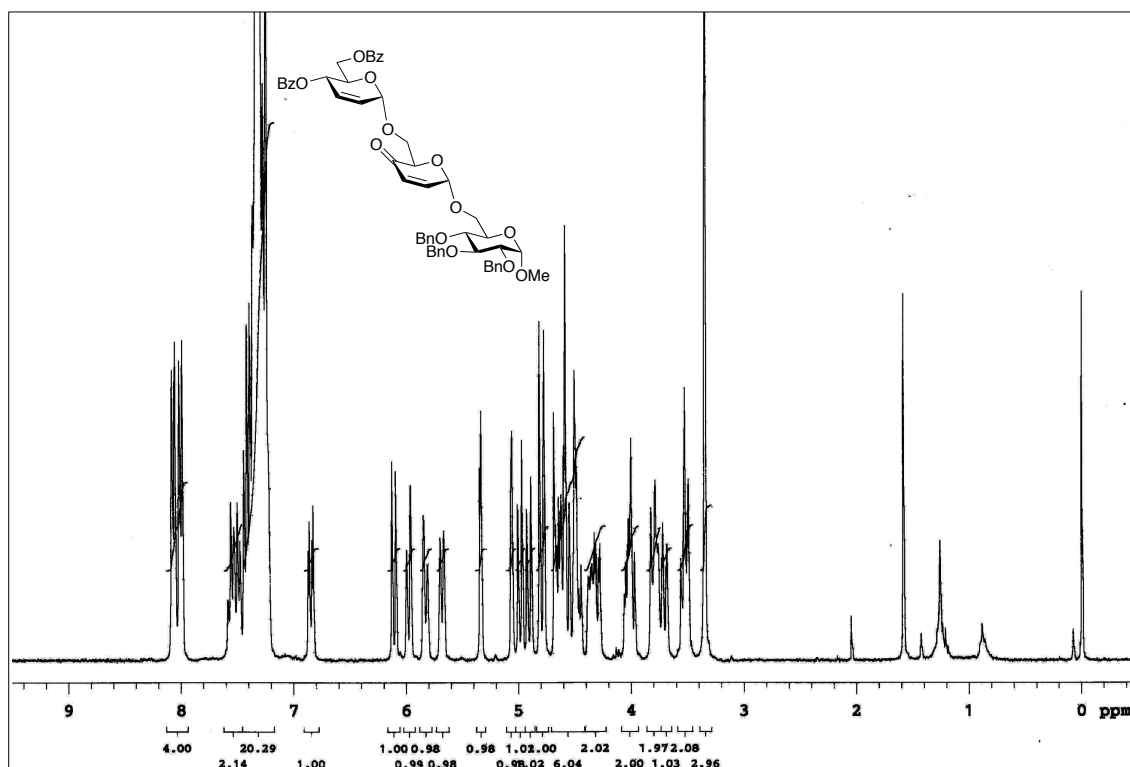
^{13}C NMR spectrum of **218α**



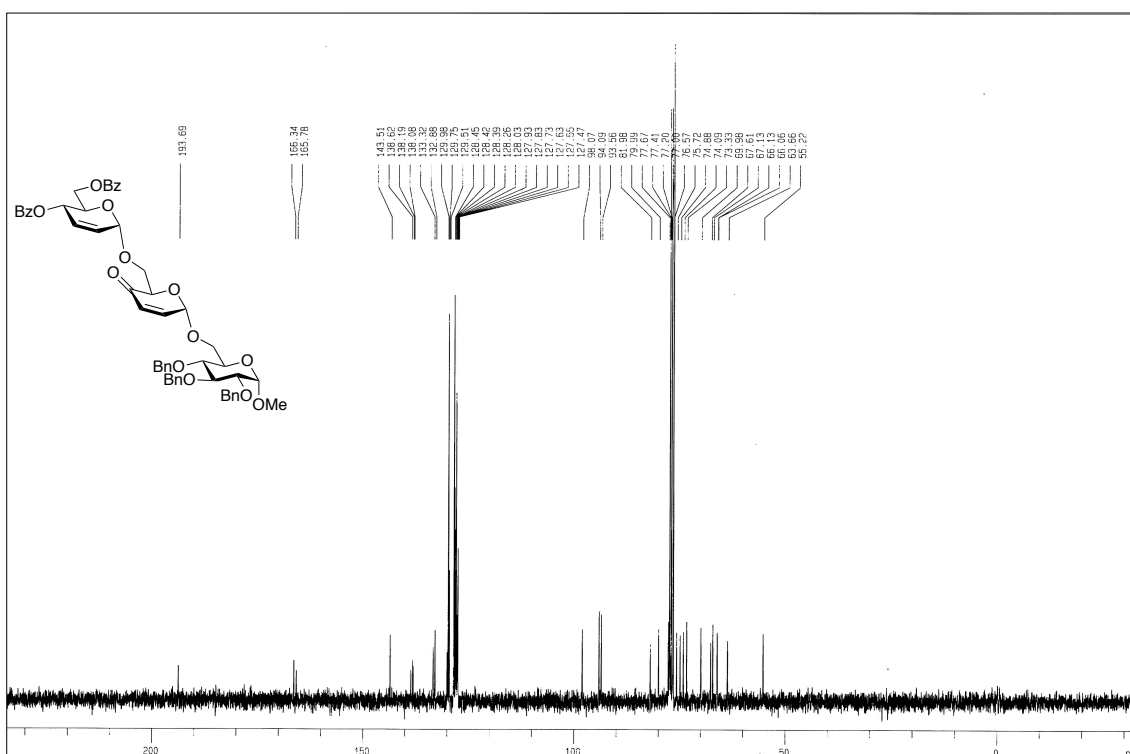
¹H NMR spectrum of **251α**



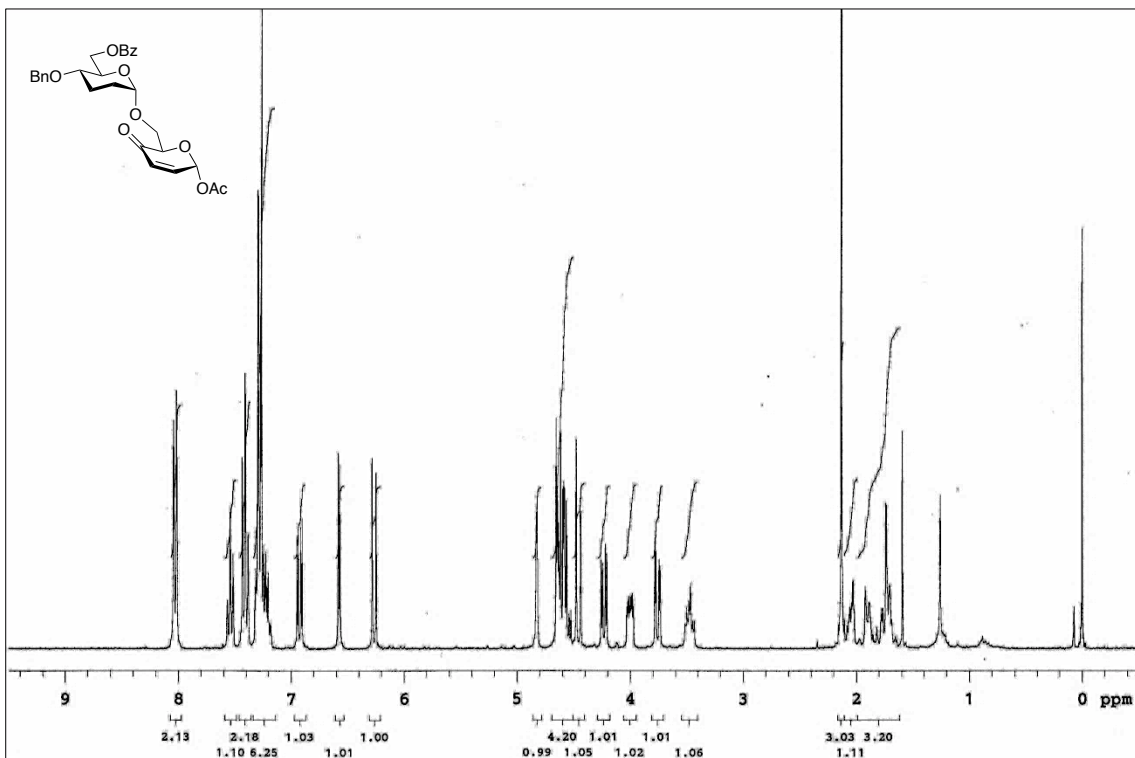
¹H NMR spectrum of **251β**



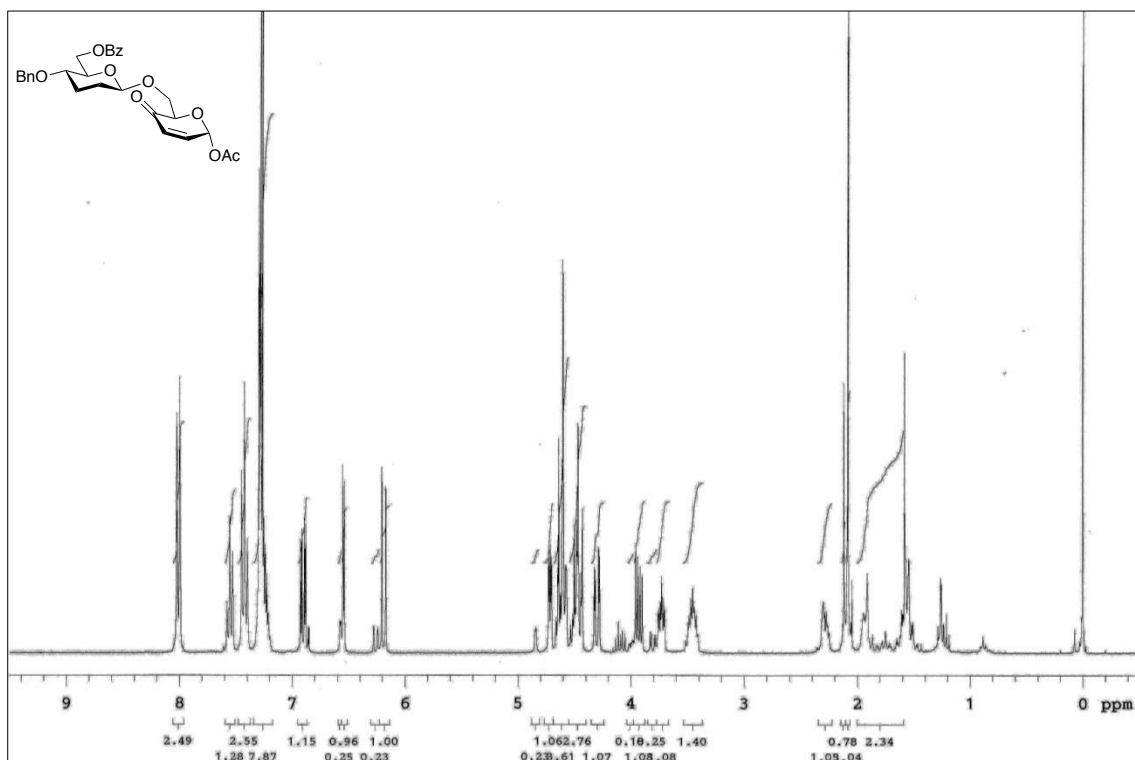
^1H NMR spectrum of **219 α**



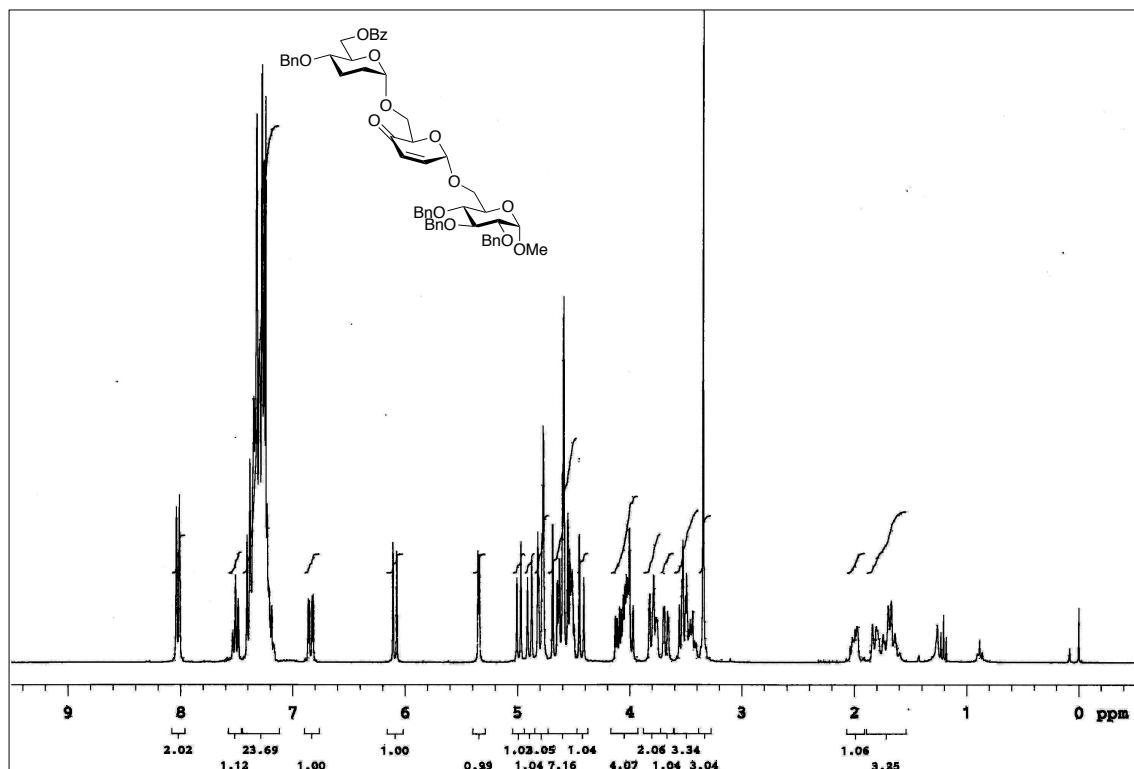
^{13}C NMR spectrum of **219 α**



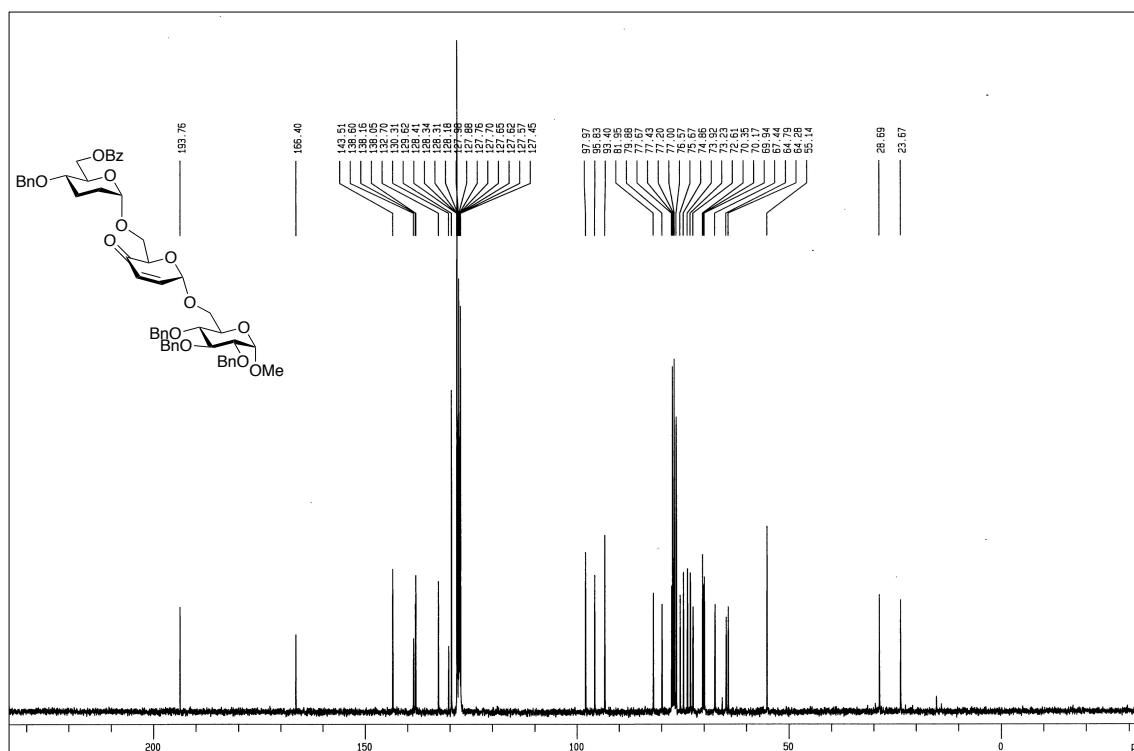
^1H NMR spectrum of **252 α**



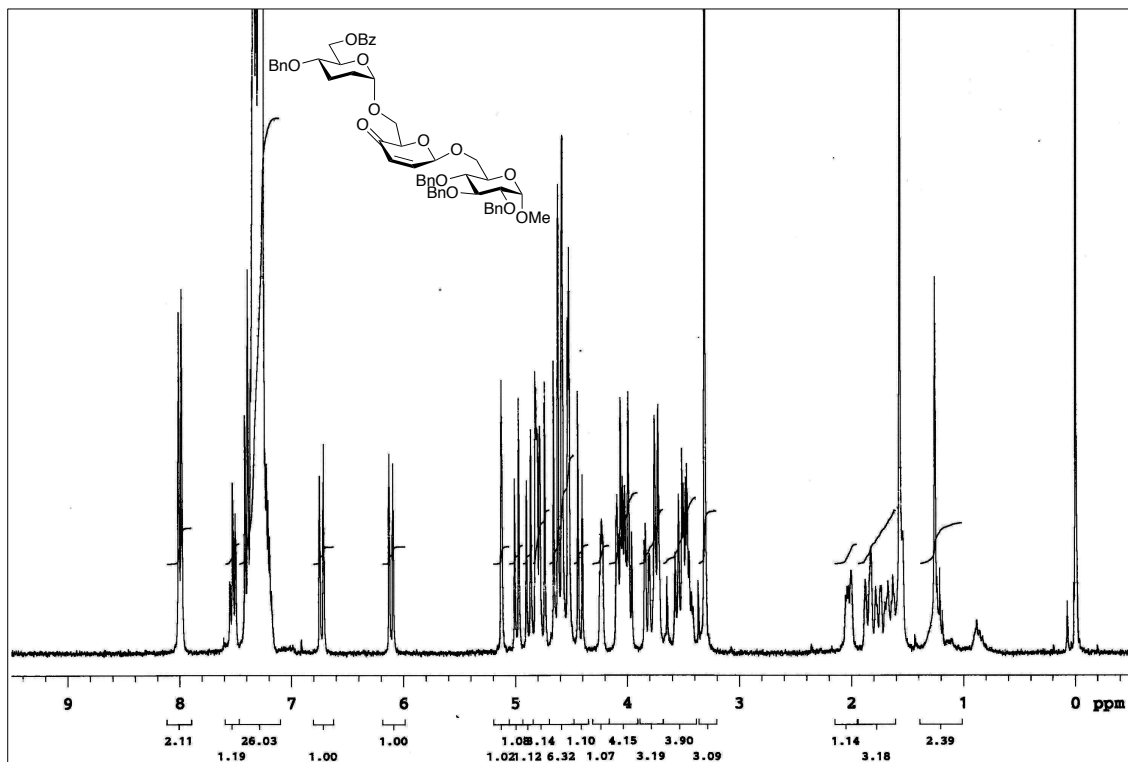
^1H NMR spectrum of **252** ($\alpha:\beta = 19:81$)



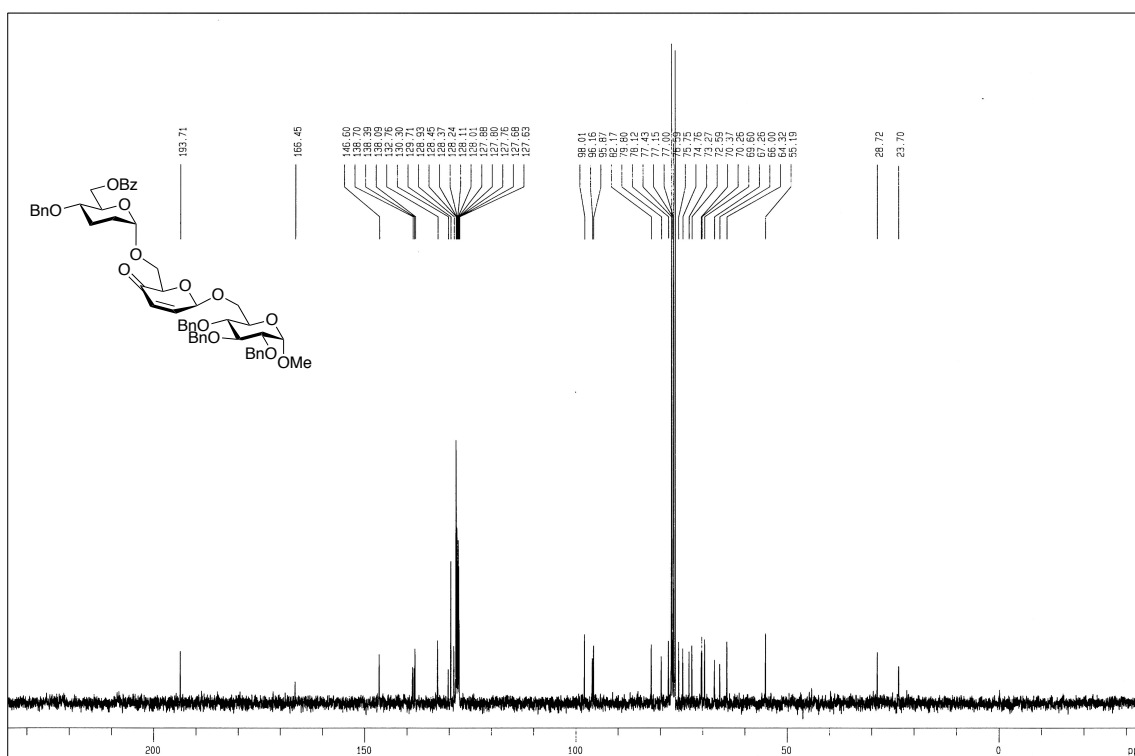
¹H NMR spectrum of **220α**



¹³C NMR spectrum of **220α**



¹H NMR spectrum of 220β

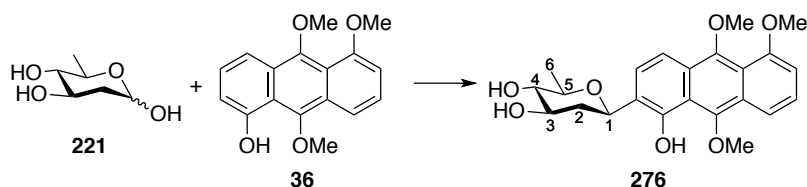


¹³C NMR spectrum of 220β

Chapter 2

Synthesis of C-glycoside 276

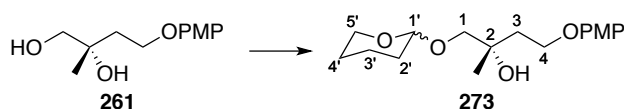
C-Glycoside 276



To a solution of D-olivose (**221**)^[77] (244 mg, 1.65 mmol) and 5,9,10-trimethoxyanthracen-1-ol (**36**) (563 mg, 1.98 mmol)^[35] in dry MeCN (57.0 mL) was added dropwise TMSOTf (66.0 μ L, 0.330 mmol) under Ar atmosphere at 0 °C. After the mixture was stirred for 1 h at room temperature, the reaction was quenched by addition of Et₃N (0.720 mL, 4.95 mmol) and the resulting mixture was concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (3/2 hexane-acetone) gave C-glycoside **276** (314 mg, 0.758 mmol, 45% yield) and recovered **36** (164 mg, 0.575 mmol, 29% yield). **276**: Yellow solid; mp 116-117 °C; *R_f* 0.20 (3/2 hexane-acetone); $[\alpha]_D^{31} +42.3^\circ$ (*c* 0.53, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 10.07 (1H, s, ArOH), 7.90 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, ArH), 7.71 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, ArH), 7.57 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, ArH), 7.34 (1H, dd, *J* = 9.5, 7.2 Hz, ArH), 6.75 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, ArH), 5.17 (1H, dd, *J* = 11.2, 1.8 Hz, H-1), 4.05 (3H, s, OMe), 4.03 (3H, s, OMe), 3.96 (3H, s, OMe), 3.92-3.85 (1H, m, H-3), 3.60-3.50 (1H, br, OH), 3.57 (1H, dq, *J* = 9.2, 6.0 Hz, H-5), 3.51-3.41 (1H, br, OH), 3.28-3.23 (1H, m, H-4), 2.37 (1H, ddd, *J* = 11.2, 4.9, 1.8 Hz, H-2), 1.78 (1H, ddd, *J* = 11.2, 11.2, 11.2 Hz, H-2), 1.42 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, H-6); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 156.6, 149.7, 148.5, 147.4, 127.2, 126.2, 125.7, 124.4, 120.9, 118.5, 116.4, 114.6, 114.0, 78.4, 76.0, 71.3, 64.1, 63.4, 56.2, 39.7, 18.3; HRMS (ESI-TOF) *m/z* 415.1761 (415.1757 calcd for C₂₃H₂₇O₇, [M+H]⁺).

Synthesis of aldehyde 222

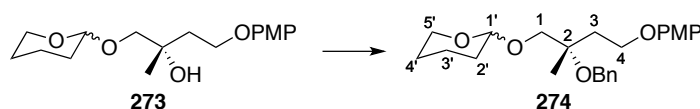
THP ether 273



To a solution of known diol **261**^[36] (16.2 g, 71.4 mmol) and 3,4-dihydro-2H-pyran (9.69 mL, 0.107 mol) in CH₂Cl₂ (485 mL) was added PPTS (897 mg, 3.57 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 4 h, and then diluted with Et₂O (400 mL). The mixture was washed with brine (1 L), dried over Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (4/1 to 2/1 hexane-EtOAc) gave **273** as a 1:1 mixture of diastereomers (19.4 g, 62.5 mmol, 87% yield).

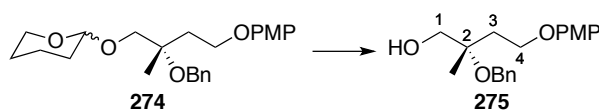
Colorless syrup; R_f 0.25 (5/1 hexane-EtOAc); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 6.86-6.81 (4H, m, ArH), 4.59 (1H, m, H-1'), 4.12 (2H, m, H-5'), 3.90-3.86 (1H, m, H-4), 3.76 (3H, s, OMe), 3.68 & 3.44 (1H, ABq, $J = 10.0$ Hz, H-1), 3.64 & 3.40 (1H, ABq, $J = 10.0$ Hz, H-1), 3.55-3.50 (1H, m, H-4), 3.17 (0.5H, s, OH), 3.15 (0.5H, s, OH), 2.09-2.03 (1H, m, H-4'), 2.01-1.94 (1H, m, H-4'), 1.86-1.78 (1H, m, H-3), 1.77-1.72 (1H, m, H-2'), 1.63-1.50 (4H, m, H-3, H-2' & H-3' $\times 2$), 1.27 (1.5H, s, Me), 1.26 (1.5H, s, Me); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 153.8, 153.8, 152.8, 115.4, 115.4, 114.6, 100.1, 99.9, 76.0, 71.3, 71.3, 65.1, 63.0, 62.8, 55.7, 37.9, 30.6, 25.2, 24.5, 24.3, 19.9, 19.7; HRMS (ESI-TOF) m/z 333.1669 (333.1678 calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Benzyl ether 274



To a solution of **273** (19.4 g, 62.5 mmol) in DMF (388 mL) was added KH (12.5 g, 30% dispersion in mineral oil, 93.8 mmol) at 0 °C, followed by BnBr (14.9 mL, 0.125 mol). The mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h, and then the reaction was quenched with sat. NH_4Cl aq. (400 mL). The mixture was extracted with hexane/EtOAc (1/1, v/v, 200 mL $\times 3$). The extracts were washed with water (400 mL) and brine (500 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (4/1 hexane-EtOAc) gave **274** as a 1:1 mixture of diastereomers (25.0 g, 62.4 mmol, 99% yield). Colorless syrup; R_f 0.54 (2/1 hexane-EtOAc); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.35-7.29 (4H, m, ArH), 7.26-7.23 (1H, m, ArH), 6.85-6.80 (4H, m, ArH), 4.65-4.63 (1H, m, H-1'), 4.59-4.54 (2H, m, ArCH_2), 4.14-4.09 (2H, m, H-5'), 3.86 & 3.41 (1H, ABq, $J = 10.3$ Hz, H-1), 3.86-3.82 (1H, m, H-4), 3.79 & 3.46 (1H, ABq, $J = 10.3$ Hz, H-1), 3.76 (3H, s, OMe), 3.54-3.49 (1H, m, H-4), 2.28-2.16 (1H, m, H-4'), 2.15-2.04 (1H, m, H-4'), 1.89-1.79 (1H, m, H-3), 1.75-1.67 (1H, m, H-3), 1.67-1.48 (4H, m, H-2' $\times 2$, H-3' $\times 2$), 1.37 (1.5H, s, Me), 1.35 (1.5H, s, Me); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 153.8, 135.2, 139.7, 139.6, 128.4, 127.3, 127.3, 115.5, 115.5, 114.7, 99.2, 99.1, 76.2, 76.2, 72.7, 72.4, 64.6, 64.3, 62.1, 55.8, 35.9, 30.7, 30.7, 25.6, 21.8, 21.7, 19.4; HRMS (ESI-TOF) m/z 423.2146 (423.2147 calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Na}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

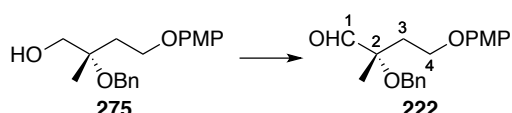
Alcohol 275



To a solution of **274** (3.78 g, 9.44 mmol) in MeOH (113 mL) was added *p*-TsOH \cdot H_2O (180 mg, 0.944 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 2 h, and then the reaction was quenched with Et_3N . The mixture was concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel column

chromatography (1/0 to 2/1 hexane-EtOAc) gave **275** (2.91 g, 9.20 mmol, 97% yield). Colorless syrup; R_f 0.25 (2/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{30} +6.12^\circ$ (c 0.49, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.34-7.25 (5H, m, ArH), 6.84-6.81 (4H, m, ArH), 4.50 & 4.48 (2H, ABq, $J = 11.0$ Hz, ArCH_2), 4.1-4.08 (1H, m, H-4), 4.08-4.01 (1H, m, H-4), 3.76 (3H, s, OMe), 3.64 (1H, dd, $J = 11.7, 6.3$ Hz, H-1), 3.58 (1H, dd, $J = 11.7, 6.3$ Hz, H-1), 2.36 (1H, dd, $J = 6.3$ Hz, OH), 2.12 (1H, dd, $J = 6.0$ Hz, H-3 \times 2), 1.34 (3H, s, Me); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 154.0, 152.6, 138.9, 128.4, 127.4, 127.3, 115.4, 114.7, 67.7, 64.5, 63.8, 55.7, 35.2, 20.9; HRMS (ESI-TOF) m/z 317.1765 (317.1753 calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

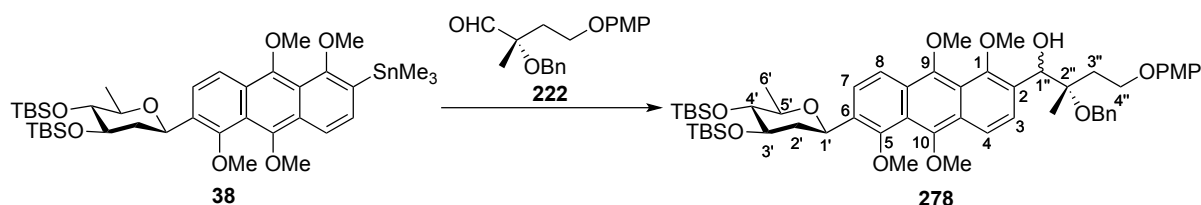
Aldehyde **222**



To a solution of **275** (11.9 g, 37.5 mmol), DMSO (29.3 mL, 0.412 mol) and Et_3N (26.1 mL, 0.188 mol) in CH_2Cl_2 (150 mL) was added $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$ complex (23.9 g, 0.150 mol) at 0°C . After being stirred at 0°C for 2 h, the mixture was diluted with Et_2O (150 mL), and washed with water (300 mL) and brine (300 mL). The extracts were dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (1/0 to 2/1 hexane-EtOAc) gave aldehyde **222** (10.4 g, 33.1 mmol, 88% yield). White solid; mp $40\text{--}41^\circ\text{C}$; R_f 0.54 (2/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{25} -11.7^\circ$ (c 1.16, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 9.71 (1H, s, CHO), 7.36-7.25 (5H, m, ArH), 6.82-6.76 (4H, m, ArH), 4.53 & 4.50 (2H, ABq, $J = 11.2$ Hz, ArCH_2), 4.15-4.09 (1H, m, H-4), 4.01-3.96 (1H, m, H-4), 3.74 (3H, s, OMe), 2.26-2.12 (2H, m, H-3 \times 2), 1.42 (3H, s, Me); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 203.9, 153.9, 152.5, 138.1, 128.4, 127.7, 127.3, 115.4, 114.6, 81.4, 66.1, 63.3, 55.7, 36.5, 18.9; HRMS (ESI-TOF) m/z 337.1422 (337.1416 calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Synthesis of vineomycinone B₂ methyl ester (4)

Compound **278**

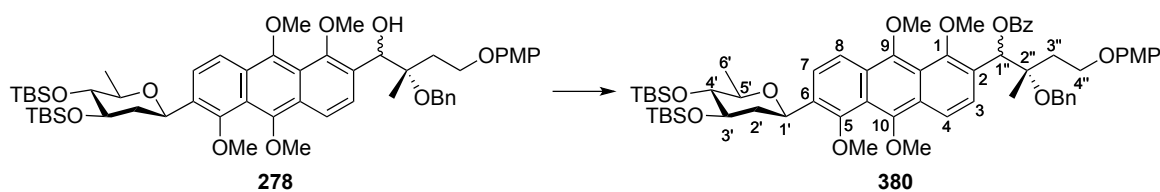


To a solution of known stannane **38**^[35] (323 mg, 0.394 mmol) in dry toluene (19.7 mL) was added MeLi (1.76 mL, 1.12 M in Et_2O , 1.97 mmol) under Ar atmosphere at -78°C . The mixture was gradually warmed to 30°C over a period of 45 min and stirred for 1 h. And then to the mixture was added a solution of aldehyde **222** (867 mg, 2.76 mmol) in toluene (6.9 mL), and the mixture was stirred for 10 min at the same temperature.

The reaction was quenched by addition of pH 7 phosphate buffer (50 mL) and the resulting mixture was extracted with EtOAc (25 mL × 3). The extracts were washed with brine (50 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel chromatography (5/3/1 to 10/6/3 hexane-CHCl₃-Et₂O) gave **278a** (168 mg, 0.173 mmol, 44% yield) and **278b** (161 mg, 0.166 mmol, 42% yield) as less polar isomer and more polar isomer. The configuration at the C1'' of these diastereomers has not been assigned. The less polar isomer **278a**: Yellow solid; mp 64-65 °C; *R_f* 0.38 (10/6/3 hexane-CHCl₃-Et₂O); [α]_D²⁶ +32.0° (*c* 0.45, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 8.22 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, ArH), 8.17 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, ArH), 7.73 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, ArH), 7.61 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, ArH), 7.43-7.29 (5H, m, ArH), 6.78 (4H, m, ArH), 5.53 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, H-1''), 5.16 (1H, dd, *J* = 11.5, 1.5 Hz, H-1'), 4.71 & 4.67 (2H, ABq, *J* = 11.5 Hz, ArCH₂), 4.21-4.15 (1H, m, CH₂), 4.13-4.07 (1H, m, CH₂), 3.97 (3H, s, OMe), 3.94-3.89 (1H, m, H-3'), 3.90 (3H, s, OMe), 3.88 (3H, s, OMe), 3.87 (3H, s, OMe), 3.74 (3H, s, OMe), 3.53 (1H, dq, *J* = 8.6, 6.3 Hz, H-5'), 3.32 (1H, br dd, *J* = 8.6, 8.6 Hz, H-4'), 3.25 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, OH), 2.44-2.36 (1H, m, CH₂), 2.18 (1H, ddd, *J* = 12.9, 4.6, 1.5 Hz, H-2'), 1.92-1.86 (1H, m, CH₂), 1.84 (1H, ddd, *J* = 12.9, 11.5, 11.5 Hz, H-2'), 1.50 (3H, s, Me), 1.35 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, H-6'), 0.95 (9H, s, *t*-Bu), 0.90 (9H, s, *t*-Bu), 0.17 (3H, s, Me), 0.16 (3H, s, Me), 0.12 (3H, s, Me), 0.10 (3H, s, Me); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 153.8, 153.1, 152.7, 151.5, 148.1, 148.0, 139.0, 130.8, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 127.7, 127.5, 125.5, 124.0, 119.9, 119.9, 119.2, 119.0, 115.5, 114.7, 81.0, 78.6, 77.5, 75.1, 71.3, 71.2, 64.8, 64.4, 63.6, 63.5, 63.0, 62.5, 55.8, 42.9, 34.2, 26.4, 26.3, 20.0, 19.4, 18.5, 18.3, -2.5, -2.8, -3.7, -4.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z* 971.5139 (971.5161 calcd for C₅₅H₇₉O₁₁Si₂, [M+H]⁺). The more polar isomer **278b**: Yellow solid; mp 73-74 °C; *R_f* 0.29 (10/6/3 hexane-CHCl₃-Et₂O); [α]_D²⁹ -16.6° (*c* 0.51, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 8.20 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, ArH), 8.16 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, ArH), 7.69 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, ArH), 7.59 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, ArH), 7.42-7.30 (5H, m, ArH), 6.82 (4H, m, ArH), 5.48 (1H, d, *J* = 3.7 Hz, H-1''), 5.12 (1H, dd, *J* = 11.5, 1.5 Hz, H-1'), 4.66 & 4.61 (2H, ABq, *J* = 10.9 Hz, ArCH₂), 4.34-4.28 (1H, m, CH₂), 4.21-4.15 (1H, m, CH₂), 3.98 (3H, s, OMe), 3.95-3.88 (1H, m, H-3'), 3.90 (3H, s, OMe), 3.89 (3H, s, OMe), 3.85 (3H, s, OMe), 3.76 (3H, s, OMe), 3.52 (1H, dq, *J* = 8.6, 6.3 Hz, H-5'), 3.31 (1H, dd, *J* = 8.6, 8.6 Hz, H-4'), 3.30 (1H, br s, OH), 2.31-2.21 (3H, m, H-2' & CH₂), 1.86 (1H, ddd, *J* = 12.9, 11.5, 11.5 Hz, H-2'), 1.34 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, H-6'), 1.31 (3H, s, Me), 0.95 (9H, s, *t*-Bu), 0.91 (9H, s, *t*-Bu), 0.17 (3H, s, Me), 0.15 (3H, s, Me), 0.13 (3H, s, Me), 0.11 (3H, s, Me); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 153.9, 153.2, 152.6, 151.5, 148.1, 148.0, 138.8, 130.9, 128.9, 128.6, 128.5, 128.4, 127.8, 125.7, 124.0, 119.9, 119.8, 119.2, 118.9, 115.6, 114.7, 80.7, 78.7, 77.5, 75.2, 71.5, 71.2, 65.0, 64.4, 63.5, 63.5, 63.0, 62.5, 55.8, 42.7, 34.8, 26.3, 19.4, 19.4, 18.5, 18.3, -2.4, -2.8, -3.7, -4.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z* 971.5158 (971.5161 calcd for C₅₅H₇₉O₁₁Si₂, [M+H]⁺).

For compounds **380**, **381**, and **279**, the suffix **a** or **b** designates that the compound was derived from **278a** or **278b**. In practical, these compounds were prepared as a 1:1 mixture of diastereomers.

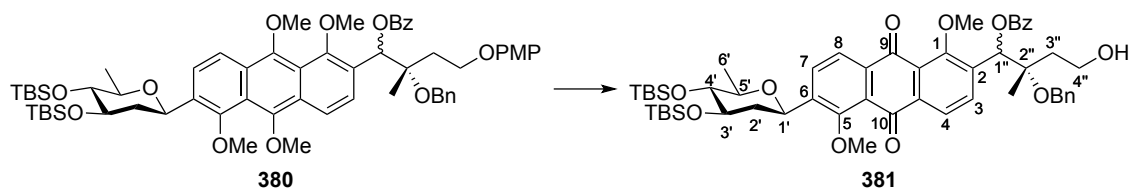
Benzoate 380



To a solution of **278** (192 mg, 0.198 mmol) in pyridine (23.9 mL) were added BzCl (460 μ L, 3.96 mmol) and DMAP (2.4 mg, 19.8 μ mol) under Ar atmosphere at room temperature. After the mixture was stirred for 12 h, the reaction was diluted with EtOAc (10 mL). The resulting mixture was washed with saturated CuSO₄ aq. (20 mL \times 3) and brine (20 mL \times 3), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel chromatography (1/0 to 4/1 hexane-EtOAc) gave **380** as a 1:1 mixture of diastereomers (177 mg, 0.165 mmol, 83% yield). **380a**: Yellow solid; mp 76-77 °C; *R_f* 0.56 (4/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{24} +169.0^\circ$ (*c* 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 8.22 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, ArH), 8.15 (2H, m, ArH), 8.12 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, ArH), 7.65 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, ArH), 7.61 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, ArH), 7.59 (1H, m, ArH), 7.48 (2H, m, ArH), 7.34 (2H, m, ArH), 7.28-7.19 (3H, m, ArH), 7.03 (1H, s, H-1''), 6.79 (4H, m, ArH), 5.15 (1H, dd, *J* = 11.5, 1.7 Hz, H-1'), 4.83 & 4.72 (2H, ABq, *J* = 11.5 Hz, ArH), 4.26-4.15 (2H, m, CH₂), 4.07 (3H, s, OMe), 3.94 (3H, s, OMe), 3.93-3.87 (1H, m, H-3'), 3.89 (3H, s, OMe), 3.87 (3H, s, OMe), 3.75 (3H, s, OMe), 3.52 (1H, dq, *J* = 8.3, 6.0 Hz, H-5'), 3.32 (1H, dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, H-4'), 2.56 (1H, ddd, *J* = 14.1, 8.0, 6.0 Hz, CH₂), 2.24-2.15 (2H, m, H-2' & CH₂), 1.85 (1H, ddd, *J* = 12.9, 11.5, 11.5 Hz, H-2'), 1.55 (3H, s, Me), 1.35 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, H-6'), 0.94 (9H, s, *t*-Bu), 0.89 (9H, s, *t*-Bu), 0.17 (3H, s, Me), 0.16 (3H, s, Me), 0.11 (3H, s, Me), 0.10 (3H, s, Me); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 165.8, 153.8, 153.2, 153.2, 151.5, 148.3, 148.1, 139.4, 134.6, 133.2, 180.9, 130.7, 130.5, 129.8, 129.0, 128.6, 128.6, 128.3, 127.3, 127.2, 126.3, 125.1, 124.1, 120.0, 119.2, 119.1, 115.5, 114.7, 79.6, 78.6, 77.5, 75.1, 73.3, 71.3, 64.8, 63.7, 63.6, 63.0, 62.4, 55.8, 42.9, 35.5, 26.5, 26.3, 19.9, 19.4, 18.5, 18.3, -2.4, -2.8, -3.7, -4.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z* 1075.5372 (1075.5423 calcd for C₆₂H₈₃O₁₂Si₂, [M+H]⁺). **380b**: Yellow syrup; *R_f* 0.56 (4/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{24} -66.6^\circ$ (*c* 0.51, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 8.21 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, ArH), 8.15 (2H, m, ArH), 8.10 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, ArH), 7.63 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, ArH), 7.59 (1H, m, ArH), 7.58 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, ArH), 7.35-7.32 (2H, m, ArH), 7.29-7.20 (3H, m, ArH), 6.94 (1H, s, H-1''), 6.77 (4H, m, ArH), 5.11 (1H, dd, *J* = 11.5, 1.5 Hz, H-1'), 4.78 & 4.71 (2H, ABq, *J* = 11.2 Hz, ArCH₂), 4.22-4.10 (2H, m, CH₂), 4.90 (3H, s, OMe), 3.94 (3H, s, OMe), 3.94-3.88 (1H, m, H-3'), 3.89 (3H, s, OMe), 3.86 (3H, s, OMe), 3.74 (3H, s, OMe), 3.51 (1H, dq, *J* = 8.3, 6.0 Hz, H-5'), 3.31 (1H, dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, H-4'), 2.52-2.45 (1H, m, CH₂), 2.26-2.18 (2H, m, H-2' & CH₂), 1.85 (1H, ddd, *J* = 12.9, 11.5, 11.5 Hz, H-2'), 1.56 (3H, s, Me), 1.34 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, H-6'), 0.94 (9H, s, *t*-Bu), 0.91 (9H, s, *t*-Bu), 0.17 (3H, s, Me), 0.15 (3H, s, Me), 0.13 (3H, s, Me), 0.11 (3H, s, Me); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162.5, 153.9, 153.2, 153.1, 151.5, 148.4, 148.0, 139.4, 134.7, 133.3, 131.0, 130.7, 130.6, 129.9, 129.0, 129.0, 128.7, 128.6, 128.4, 127.3, 126.4, 125.3, 124.1, 120.0, 119.9, 119.2, 119.0, 115.5, 114.7, 79.6, 78.7, 77.6, 75.2, 74.1, 71.5, 64.8, 64.7, 63.6, 63.5, 63.0, 62.3, 55.8,

42.7, 34.8, 26.5, 26.4, 20.4, 19.4, 18.5, 18.3, -2.4, -2.8, -3.6, -3.9; HRMS (ESI-TOF) m/z 1075.5411 (1075.5423 calcd for $C_{62}H_{83}O_{12}Si_2$, $[M+H]^+$).

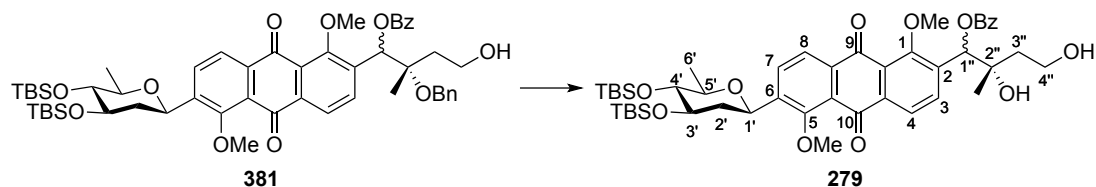
Anthraquinone 381



To a solution of benzoate **380** (81.2 mg, 75.5 μ mol) in MeCN (13.6 mL) and H₂O (1.4 mL) was added CAN (145 mg, 0.264 mmol) in H₂O at -17 °C. After the mixture was stirred for 15 min, the reaction mixture was diluted with EtOAc (20 mL). The resulting mixture was washed with water (20 mL \times 3) and brine (20 mL \times 3), dried over Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel chromatography (1/0 to 1/1 hexane-EtOAc) gave **381** as a 1:1 mixture of diastereomers (63.1 mg, 67.2 μ mol, 89% yield). **381a**: Yellow solid; mp 75-76 °C; R_f 0.24 (2/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{24}$ -210° (c 0.99, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 8.13 (1H, d, J = 8.1 Hz, ArH), 8.10 (2H, m, ArH), 8.05 (1H, d, J = 8.3 Hz, ArH), 7.95 (1H, d, J = 8.3 Hz, ArH), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz, ArH), 7.62 (1H, m, ArH), 7.49 (2H, m, ArH), 7.31-7.21 (5H, m, ArH), 6.77 (1H, s, H-1''), 4.88 (1H, dd, J = 11.2, 1.8 Hz, H-1'), 4.80 & 4.70 (2H, ABq, J = 10.9 Hz, ArCH₂), 4.15 (3H, s, OMe), 3.96-3.90 (1H, m, CH₂), 3.92 (3H, s, OMe), 3.85 (1H, ddd, J = 11.2, 8.6, 4.6 Hz, H-3'), 3.82-3.76 (1H, m, CH₂), 3.47 (1H, dq, J = 8.6, 6.3 Hz, H-5'), 3.26 (1H, dd, J = 8.6, 8.6 Hz, H-4'), 2.77 (1H, dd, J = 7.8, 2.9 Hz, CH₂), 2.32 (1H, ddd, J = 14.3, 8.9, 4.9 Hz, CH₂), 2.27 (1H, ddd, J = 12.9, 4.6, 1.8 Hz, H-2'), 1.79-1.72 (1H, m, CH₂), 1.54 (1H, ddd, J = 12.9, 11.2, 11.2 Hz, H-2'), 1.51 (3H, s, Me), 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz, H-6'), 0.93 (9H, s, *t*-Bu), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 0.14 (3H, s, Me), 0.13 (3H, s, Me), 0.11 (3H, s, Me), 0.09 (3H, s, Me); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 182.2, 182.1, 165.7, 158.2, 157.0, 143.3, 138.6, 138.2, 137.0, 136.0, 134.4, 133.6, 133.0, 129.8, 128.8, 128.6, 127.7, 127.5, 124.9, 124.6, 124.0, 123.2, 81.1, 78.3, 77.5, 74.8, 72.4, 71.5, 65.3, 62.5, 62.3, 59.0, 42.4, 37.3, 26.4, 26.2, 19.3, 19.3, 18.4, 18.2, -2.5, -2.8, -3.7, -4.0; HRMS (ESI-TOF) m/z 939.4525 (939.4535 calcd for $C_{53}H_{71}O_{11}Si_2$, $[M+H]^+$). **381b**: Yellow solid; mp 104-105 °C; R_f 0.24 (2/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{25}$ +167° (c 1.04, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 8.12 (1H, d, J = 8.3 Hz, ArH), 8.10 (2H, m, ArH), 8.01 (1H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.94 (1H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.61 (1H, m, ArH), 7.48 (1H, m, ArH), 7.30-7.22 (5H, m, ArH), 6.65 (1H, s, H-1''), 4.87 (1H, dd, J = 11.5, 1.4 Hz, H-1'), 4.68 & 4.64 (2H, ABq, J = 10.9 Hz, ArCH₂), 4.19 (3H, s, OMe), 3.92 (3H, s, OMe), 3.91-3.80 (3H, m, H-3' & CH₂), 3.47 (1H, dq, J = 8.3, 6.1 Hz, H-5'), 3.25 (1H, dd, J = 8.3, 8.3 Hz, H-4'), 2.27 (1H, ddd, J = 12.9, 4.9, 1.4 Hz, H-2'), 2.11-2.07 (1H, m, CH₂), 1.87-1.81 (1H, m, CH₂), 1.53 (1H, ddd, J = 12.9, 11.5, 11.5 Hz, H-2'), 1.48 (3H, s, Me), 1.33 (3H, d, J = 6.1 Hz, H-6'), 0.93 (9H, s, *t*-Bu), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 0.14 (3H, s, Me), 0.13 (3H, s, Me), 0.11 (3H, s, Me), 0.09 (3H, s, Me); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 182.4, 182.2, 165.7, 158.2, 156.9, 143.2, 139.0, 138.6, 137.1, 136.1, 134.6, 133.6, 133.5, 132.9, 130.2, 129.9,

129.8, 128.8, 128.5, 127.6, 124.9, 124.7, 123.9, 123.1, 79.9, 78.4, 77.5, 74.8, 73.8, 71.5, 65.4, 62.5, 62.4, 59.1, 42.4, 37.8, 26.4, 26.3, 19.7, 19.3, 18.4, 18.2, -2.5, -2.8, -3.7, -4.0; HRMS (ESI-TOF) m/z 939.4565 (939.4535 calcd for $C_{53}H_{71}O_{11}Si_2$, $[M+H]^+$).

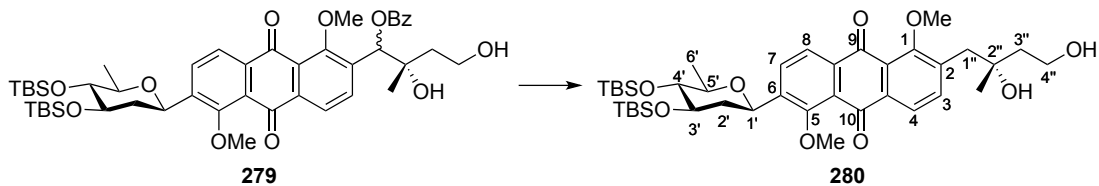
Diol **279**



To a solution of anthraquinone **381** (147 mg, 0.157 mmol) in EtOH (7.3 mL) was added 10% Pd/C (73.0 mg) and the mixture was stirred under H_2 atmosphere (balloon) at room temperature for 2 h. After changing the atmosphere to Ar, the reaction was filtrated through Celite pad, and the filtrate was concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel chromatography (1/0 to 1/1 hexane-EtOAc) gave **279** as a 1:1 mixture of diastereomers (130 mg, 0.153 mmol, 98% yield). **279a**: Orange solid; mp 114-115 °C; R_f 0.35 (1/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{26} +193^\circ$ (c 1.07, $CHCl_3$); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ 8.12 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 8.10 (2H, m, ArH), 8.08 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.95 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.89 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.62 (1H, m, ArH), 7.49 (2H, m, ArH), 6.45 (1H, s, H-1''), 4.88 (1H, dd, $J = 11.5, 1.7$ Hz, H-1'), 4.14 (3H, s, OMe), 4.05-3.97 (1H, m, CH_2), 3.91 (3H, s, OMe), 3.91-3.80 (2H, m, H-3' & CH_2), 3.47 (1H, dq, $J = 8.6, 6.3$ Hz, H-5'), 3.29 (1H, s, OH), 3.25 (1H, dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz, H-4'), 2.39 (1H, br, OH), 2.27 (1H, ddd, $J = 12.9, 4.5, 1.7$ Hz, H-2'), 1.94-1.82 (2H, m, CH_2), 1.54 (1H, ddd, $J = 12.9, 11.5, 11.5$ Hz, H-2'), 1.43 (3H, s, Me), 1.33 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H-6'), 0.93 (9H, s, *t*-Bu), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 0.14 (3H, s, Me), 0.13 (3H, s, Me), 0.11 (3H, s, Me), 0.09 (3H, s, Me); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 182.2, 182.1, 165.6, 158.1, 157.0, 143.3, 138.5, 136.9, 136.0, 134.1, 133.7, 132.9, 129.8, 129.7, 128.8, 124.9, 124.6, 124.0, 123.4, 78.3, 77.5, 75.7, 74.8, 74.6, 71.5, 62.3, 59.5, 42.4, 39.0, 26.4, 26.2, 23.0, 19.3, 18.4, 18.2, -2.5, -2.8, -3.7, -4.0; HRMS (ESI-TOF) m/z 849.4033 (849.4065 calcd for $C_{46}H_{65}O_{11}Si_2$, $[M+H]^+$). **279b**: Orange needles; mp 122-123 °C; R_f 0.34 (1/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{24} -220^\circ$ (c 1.07, $CHCl_3$); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ 8.11 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, ArH), 8.11 (2H, m, ArH), 7.95 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.91 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.62 (1H, m, ArH), 7.49 (2H, m, ArH), 6.38 (1H, s, H-1''), 4.87 (1H, dd, $J = 11.5, 1.7$ Hz, H-1'), 4.16 (3H, s, OMe), 4.03-3.96 (1H, m, CH_2), 3.94-3.87 (1H, m, CH_2), 3.92 (3H, s, OMe), 3.84 (1H, ddd, $J = 11.5, 8.6, 4.6$ Hz, H-3'), 3.47 (1H, dq, $J = 8.6, 6.1$ Hz, H-5'), 3.25 (1H, dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz, H-4'), 3.10 (1H, br, OH), 2.43 (1H, br, OH), 2.27 (1H, ddd, $J = 12.9, 4.6, 1.7$ Hz, H-2'), 2.17 (1H, ddd, $J = 14.0, 8.9, 4.6$ Hz, CH_2), 1.74 (1H, ddd, $J = 14.0, 5.2, 4.6$ Hz, CH_2), 1.53 (1H, ddd, $J = 12.9, 11.5, 11.5$ Hz, H-2'), 1.34 (3H, s, Me), 1.33 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, H-6'), 0.93 (9H, s, *t*-Bu), 0.89 (9H, s, *t*-Bu), 0.14 (3H, s, Me), 0.13 (3H, s, Me), 0.11 (3H, s, Me), 0.09 (3H, s, Me); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 182.3, 182.2, 165.7, 158.0, 157.0, 143.2, 138.5, 137.0, 136.0, 134.2, 133.7, 132.9, 129.8, 129.7, 128.8, 125.0, 124.7, 123.9, 123.4, 78.4, 77.5, 75.8, 75.4, 74.8, 71.5,

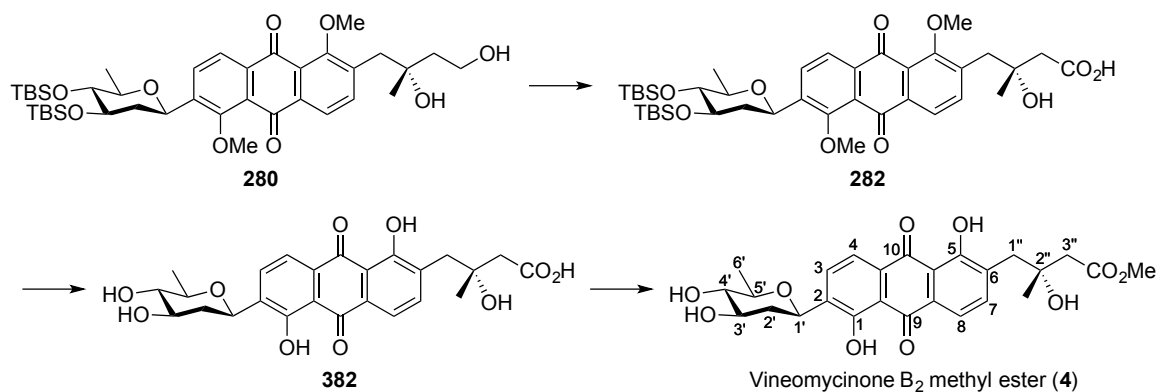
62.4, 62.4, 59.5, 42.3, 38.8, 26.4, 26.2, 23.3, 19.3, 18.4, 18.2, -2.5, -2.8, -3.7, -4.0; HRMS (ESI-TOF) m/z 849.4048 (849.4065 calcd for $C_{46}H_{65}O_{11}Si_2$, $[M+H]^+$).

Diol **280**



To a solution of the diol **279** (124 mg, 0.146 mmol) in 1,4-dioxane (22.8 mL) and H_2O (7.3 mL) were added $Na_2S_2O_4$ (509 mg, 2.92 mmol) and dropwise 1 N aq. NaOH at room temperature. The color of the solution was turned from yellow to red. 1 N aq. NaOH was added to maintain the red color of the solution (pH \sim 11). After being stirred at room temperature for 30 min, the mixture was neutralized with 1 N aq. HCl at 0 °C. The mixture was diluted with EtOAc (25 mL), washed with water (25 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel chromatography (1/1 hexane-EtOAc) gave **280** (94.8 mg, 0.130 mmol, 89% yield). Orange solid; mp 84-85 °C; R_f 0.15 (1/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{25} +6.0^\circ$ (c 1.05, $CHCl_3$); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ 8.10 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 8.06 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, ArH), 7.94 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.67 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, ArH), 4.88 (1H, dd, $J = 11.5, 1.7$ Hz, H-1'), 4.02-3.92 (1H, m, CH_2), 3.95 (3H, s, OMe), 3.94 (3H, s, OMe), 3.90-3.83 (2H, m, H-3' & CH_2), 3.48 (1H, dq, $J = 8.6, 6.3$ Hz, H-5'), 3.47 (1H, br, OH), 3.25 (1H, dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz, H-4'), 3.09 & 2.94 (2H, ABq, $J = 13.5$ Hz, H-1'' \times 2), 2.80 (1H, br, OH), 2.28 (1H, ddd, $J = 12.9, 4.6, 1.7$ Hz, H-2'), 1.85 (1H, ddd, $J = 12.8, 8.6, 4.6$ Hz, CH_2), 1.71 (1H, ddd, $J = 12.8, 5.6, 4.6$ Hz, CH_2), 1.54 (1H, ddd, $J = 12.9, 11.5, 11.5$ Hz, H-2'), 1.34 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, H-6'), 1.24 (3H, s, Me), 0.93 (9H, s, *t*-Bu), 0.89 (9H, s, *t*-Bu), 0.14 (3H, s, Me), 0.13 (3H, s, Me), 0.12 (3H, s, Me), 0.09 (3H, s, Me); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 182.4, 182.4, 158.5, 156.9, 143.2, 139.1, 138.4, 136.1, 132.8, 125.1, 124.7, 123.8, 123.3, 78.4, 77.5, 74.8, 74.4, 71.5, 62.3, 62.1, 59.8, 43.0, 42.4, 42.3, 26.8, 26.4, 26.2, 19.3, 18.4, 18.2, -2.5, -2.8, -3.7, -4.0; HRMS (ESI-TOF) m/z 473.1796 (473.1812 calcd for $C_{25}H_{29}O_9$, $[M+H]^+$).

Vineomycinone B₂ methyl ester (4)



A suspension of **280** (252 mg, 0.346 mmol) and IBX (291 mg, 1.04 mmol) in EtOAc (34.6 mL) was stirred at 80 °C for 2 h, and filtrated through Celite pad. The filtrate was concentrated in *vacuo* to afford crude aldehyde as yellow syrup. The solution of the crude aldehyde, 2-methyl-2-butene (774 μ L, 6.92 mmol) and NaH₂PO₄·2H₂O (540 mg, 3.46 mmol) in *t*-BuOH/H₂O (4/3, v/v, 34.6 mL) was added NaClO₂ (238 mg, 2.08 mmol). After the mixture was stirred at room temperature for 30 min, brine (50 mL) was added to the reaction mixture. The mixture was extracted with CHCl₃ (40 mL \times 3), and the extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. The residue was filtered through a short flash silica-gel column (1/1/0.02 hexane-EtOAc-AcOH). The filtrate was concentrated to give crude carboxylic acid **282**, which was used in the next step without further purification.

To a solution of **282** in dry CH₂Cl₂ (47.3 mL) was added BBr₃ (8.28 mL, 1.0 M solution in CH₂Cl₂, 8.28 mmol) at -78 °C. The mixture was stirred at -78 °C for 25 min, and then the reaction was quenched with sat. NaHCO₃ aq. (50 mL). After being stirred for 5 min, the mixture was acidified with 1 N aq. HCl, and extracted with CH₂Cl₂ (70 mL \times 3). The extracts were washed with brine (100 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo* to afford crude **382** as orange solid, which was used in the next step without further purification.

The solution of the **382** in dry MeOH (47.3 mL) was added 10 wt% methanolic HCl (47.3 mL, prepared from distilled AcCl and MeOH) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 2 h and then concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel chromatography (EtOAc) gave vineomycinone B₂ methyl ester (**4**) (112 mg, 0.224 mmol, 65% in 3 steps). Orange needles; mp 186-187 °C (hexane-CHCl₃); *R*_f 0.48 (EtOAc); [α]_D²⁶ +118° (*c* 0.23, dioxane); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 13.21 (1H, s, ArOH), 13.08 (1H, s, ArOH), 7.91 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH), 7.85 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, ArH), 7.79 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, ArH), 7.69 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH), 4.93 (1H, dd, *J* = 11.2, 1.8 Hz, H-1'), 3.93 (1H, s, OH), 3.89-3.82 (1H, m, H-3'), 3.72 (3H, s, CO₂Me), 3.53 (1H, dq, *J* = 9.0, 6.1 Hz, H-5'), 3.22 (1H, dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz, H-4'), 3.11 & 3.02 (2H, ABq, *J* = 13.4 Hz, H-1'' \times 2), 2.59 & 2.55 (2H, ABq, *J* = 16.1 Hz, H-3'' \times 2), 2.54 (1H, ddd, *J* = 12.6, 4.9, 1.8 Hz, H-2'), 2.43 (1H, br, OH), 2.35 (1H, br, OH), 1.48 (1H, ddd, *J* = 12.6, 11.2, 11.2 Hz, H-2'), 1.42 (3H, d, *J* = 6.1 Hz, H-6'), 1.31 (3H, s, Me); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 188.2,

188.2, 173.4, 161.4, 159.0, 139.7, 138.3, 134.8, 133.4, 131.9, 131.8, 119.5, 119.0, 115.7, 115.5, 78.1, 76.0, 73.2, 71.9, 71.3, 51.9, 44.5, 40.6, 39.4, 27.3, 18.2; HRMS (ESI-TOF) m/z 501.1774 (501.1761 calcd for $C_{26}H_{29}O_{10}$, $[M+H]^+$).

The melting point and optical rotation were identical with those of the reported data: lit. mp 184-185 °C,^[25] lit. $[\alpha]_D^{25} +119^\circ$ (c 0.83, dioxane).^[82] 1H and ^{13}C NMR spectral data of synthetic vineomycinone B₂ methyl ester were also identical with the reported data.^[35]

Comparison of 1H NMR data of vineomycinone B₂ methyl ester

δ (Synthetic)	δ (Literature) ^[35]
13.21 (s)	13.2 (s)
13.08 (s)	13.1 (s)
7.91 (d, $J = 8.0$ Hz)	7.91 (d, $J = 7.9$ Hz)
7.85 (d, $J = 7.7$ Hz)	7.85 (d, $J = 7.9$ Hz)
7.79 (d, $J = 7.7$ Hz)	7.80 (d, $J = 7.9$ Hz)
7.69 (d, $J = 8.0$ Hz)	7.69 (d, $J = 7.9$ Hz)
4.93 (dd, $J = 11.2, 1.8$ Hz)	4.94 (dd, $J = 11.2, 1.8$ Hz)
3.89-3.82 (m)	3.86 (ddd, $J = 11.2, 9.0, 4.9$ Hz)
3.72 (s)	3.73 (s)
3.53 (dq, $J = 9.0, 6.1$ Hz)	3.53 (dq, $J = 9.0, 6.2$ Hz)
3.22 (dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz)	3.22 (dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz)
3.11 and 3.02 (ABq, $J = 13.4$ Hz)	3.11 (d, $J = 13.6$ Hz)
	3.02 (d, $J = 13.6$ Hz)
2.59 and 2.55 (ABq, $J = 16.1$ Hz)	2.59 (d, $J = 15.8$ Hz)
	2.55 (d, $J = 15.8$ Hz)
2.54 (ddd, $J = 12.6, 4.9, 1.8$ Hz)	2.54 (ddd, $J = 12.8, 4.9, 1.8$ Hz)
1.48 (ddd, $J = 12.6, 11.2, 11.2$ Hz)	1.48 (ddd, $J = 12.8, 11.2, 11.2$ Hz)
1.42 (d, $J = 6.1$ Hz)	1.42 (d, $J = 6.2$ Hz)
1.31 (s)	1.31 (s)

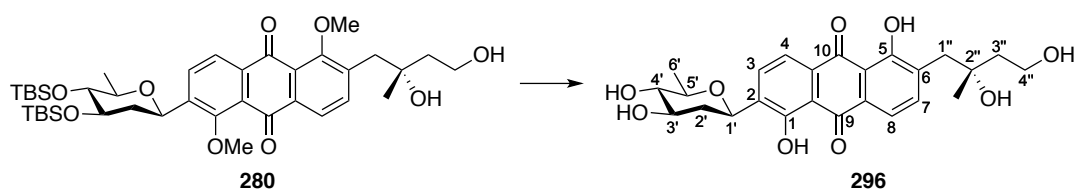
Comparison of ^{13}C NMR data of vineomycinone B₂ methyl ester

δ (Synthetic)	δ (Literature) ^[35]
188.2	188.2
188.2	188.1

173.4	173.3
161.4	161.3
159.0	159.0
139.7	139.6
138.3	138.3
134.8	134.7
133.4	133.3
131.9	131.84
131.8	131.78
119.5	119.4
119.0	118.9
115.7	115.6
115.5	115.5
78.1	78.0
76.0	75.9
73.2	73.1
71.9	71.8
71.3	71.3
51.9	51.8
44.5	44.4
40.6	40.5
39.4	39.4
27.3	27.3
18.2	18.1

Synthesis of aglycon derivative 223

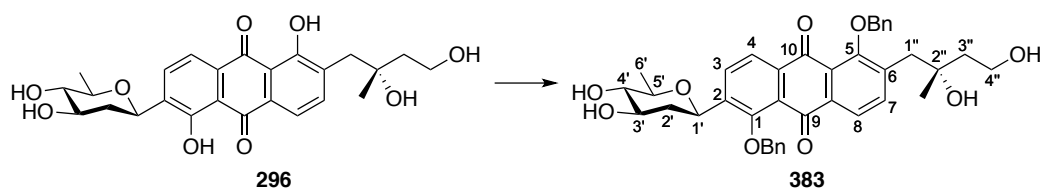
Hexaol 296



To a solution of **280** (166 mg, 0.228 mmol) in dry CH₂Cl₂ (32.5 mL) was added BBr₃ (5.70 mL, 1.0 M solution in CH₂Cl₂, 5.70 mmol) under Ar atmosphere at -78 °C. After the mixture was stirred for 1.5 h at -78

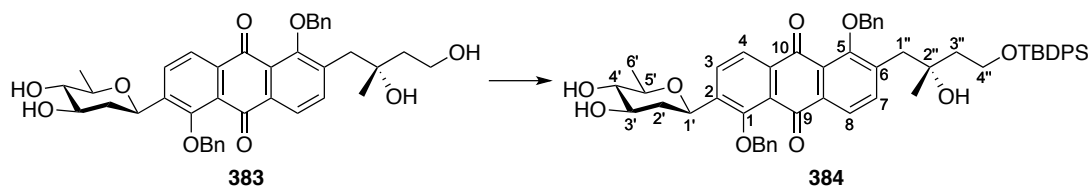
°C, the reaction was quenched by addition of saturated NaHCO₃ aq. (50 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (50 mL × 3). The extracts were washed with brine (50 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (1/0 to 10/1 EtOAc-MeOH) gave hexaol **296** (101 mg, 0.214 mmol, 94% yield). Orange solid; mp 201-202 °C; *R_f* 0.22 (EtOAc); [α]_D²³ +129° (*c* 0.49, MeOH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 13.38 (1H, s, ArOH), 13.10 (1H, s, ArOH), 7.93 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.87 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.83 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.63 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, ArH), 4.96 (1H, dd, *J* = 11.1, 2.0 Hz, H-1'), 4.05-3.97 (1H, m, CH₂), 3.94-3.82 (2H, m, H-3' & CH₂), 3.64 (1H, s, OH), 3.54 (1H, dq, *J* = 9.2, 6.1 Hz, H-5'), 3.23 (1H, m, H-4'), 3.11 & 2.98 (2H, ABq, *J* = 13.8 Hz, H-1'' × 2), 2.69-2.63 (1H, m, CH₂), 2.55 (1H, ddd, *J* = 12.6, 4.6, 2.0 Hz, H-2'), 2.26 (1H, br d, *J* = 3.8 Hz, OH), 2.16 (1H, br d, *J* = 3.9 Hz, OH), 1.94-1.87 (1H, m, CH₂), 1.80-1.73 (1H, m, CH₂), 1.53-1.44 (2H, m, H-2' & CH₂), 1.43 (3H, d, *J* = 6.1 Hz, H-6'), 1.29 (3H, s, Me); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 187.4, 187.3, 160.9, 158.2, 139.2, 138.2, 135.2, 132.7, 131.4, 131.1, 118.7, 118.2, 114.9, 114.9, 77.5, 76.4, 72.7, 72.4, 71.2, 58.2, 43.3, 40.8, 39.6, 25.4, 17.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* 472.1796 (473.1812 calcd for C₂₅H₂₉O₉, [M+H]⁺).

Bis-benzyl ether **383**



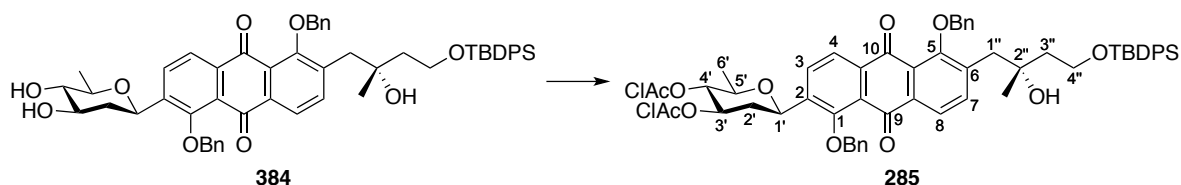
To a suspension of **296** (56.6 mg, 0.120 mmol) and K₂CO₃ (662 mg, 4.79 mmol) in acetone (24.0 mL) was added BnBr (285 μL, 2.40 mmol) under Ar atmosphere at room temperature. After being stirred under reflux for 24 h, the mixture was filtered through Celite pad, and the resulting filtrate was concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel chromatography (EtOAc) gave **383** (62.3 mg, 96.0 μmol, 80% yield). Yellow needles; *R_f* 0.25 (EtOAc); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 8.15 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, ArH), 8.11 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.91 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH), 7.67 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH), 7.60-7.36 (10H, m, ArH), 5.27 & 4.89 (2H, ABq, *J* = 11.2 Hz, ArCH₂), 5.10 & 5.05 (2H, ABq, *J* = 10.6 Hz, ArCH₂), 4.68 (1H, dd, *J* = 11.6, 1.8 Hz, H-1'), 3.90-3.83 (1H, m, CH₂), 3.78-3.71 (1H, m, CH₂), 3.58-3.51 (1H, m, H-3'), 3.41 (1H, br s, OH), 3.26 (1H, dq, *J* = 9.2, 6.0 Hz, H-5'), 3.10 (1H, ddd, *J* = 9.2, 9.2, 2.9 Hz, H-4'), 2.95 & 2.79 (2H, ABq, *J* = 13.5 Hz, H-1'' × 2), 2.54 (1H, br, OH), 2.35 (1H, br, OH), 2.14 (1H, ddd, *J* = 11.6, 5.0, 1.8 Hz, H-2'), 1.76-1.69 (1H, m, CH₂), 1.67 (3H, s, Me), 1.65-1.59 (1H, m, CH₂), 1.47 (1H, ddd, *J* = 11.6, 11.6, 11.6 Hz, H-2'), 1.33 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, H-6'), 1.15 (3H, s, Me); HRMS (ESI-TOF) *m/z* 653.2732 (653.2751 calcd for C₃₉H₄₁O₉, [M+H]⁺).

Silyl ether **384**



To a solution of **383** (60.3 mg, 92.4 μmol) and imidazole (13.8 mg, 0.203 mmol) in CH_2Cl_2 (9.24 mL) was added TBDPSCl (36.0 μL , 0.139 mmol) under Ar atmosphere at 0 $^\circ\text{C}$. After the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, the reaction was quenched with water (10 mL). The mixture was extracted with EtOAc (10 mL \times 3). The combined extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel chromatography (1/9 hexane-EtOAc) gave **384** (78.9 mg, 88.7 μmol , 96% yield). Yellow needles; R_f 0.51 (EtOAc); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 8.15 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 8.11 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.90 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.85 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.66-7.32 (20H, m, ArH), 5.28 & 4.91 (2H, ABq, $J = 11.2$ Hz, ArCH₂), 5.03 & 5.01 (2H, ABq, $J = 11.8$ Hz, ArCH₂), 4.70 (1H, br d, $J = 11.5$ Hz, H-1'), 3.96 (1H, s, OH), 3.91-3.85 (1H, m, CH₂), 3.85-3.78 (1H, m, CH₂), 3.58-3.51 (1H, m, H-3'), 3.26 (1H, dq, $J = 8.9, 6.1$ Hz, H-5'), 3.11 (1H, ddd, $J = 8.9, 8.9, 2.9$ Hz, H-4'), 2.93 & 2.87 (2H, ABq, $J = 13.3$ Hz, H-1'' \times 2), 2.50 (1H, br s, OH), 2.27 (1H, br s, OH), 2.13 (1H, br dd, $J = 11.5, 3.7$ Hz, H-2'), 1.79-1.71 (1H, m, CH₂), 1.68-1.61 (1H, m, CH₂), 1.48 (1H, ddd, $J = 11.5, 11.5, 11.5$ Hz, H-2'), 1.33 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, H-6'), 1.17 (3H, s, Me), 1.03 (9H, s, *t*-Bu); HRMS (ESI-TOF) m/z 891.3931 (891.3928 calcd for $\text{C}_{55}\text{H}_{59}\text{O}_9\text{Si}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

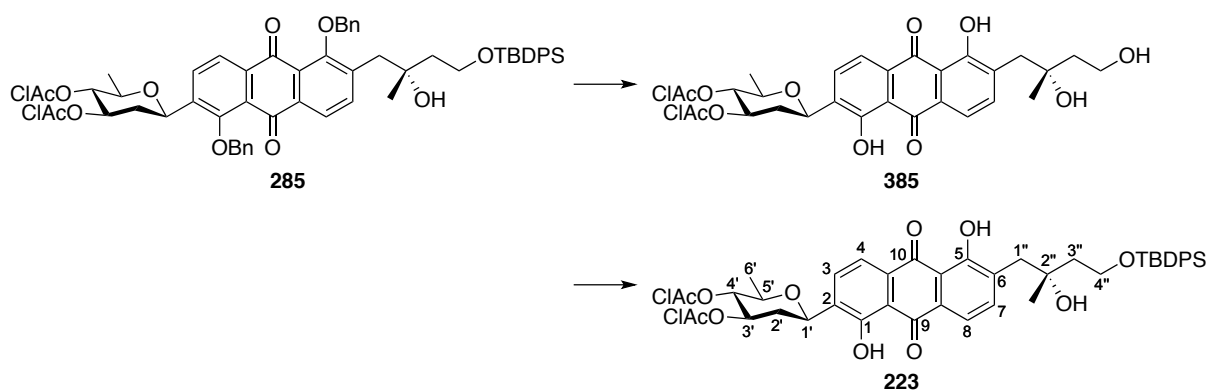
Bis-chloroacetate **285**



To a solution of **384** (45.1 mg, 50.6 μmol) and pyridine (12.3 μL , 0.152 mmol) in CH_2Cl_2 (5.06 mL) was added ClAcCl (10.4 μL , 0.127 mmol) under Ar atmosphere at 0 $^\circ\text{C}$. After being stirred at room temperature for 1 h, the reaction was quenched with water (5 mL), and extracted with EtOAc (5 mL \times 3). The combined extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel chromatography (3/1 hexane-EtOAc) gave **285** (43.8 mg, 42.0 μmol , 83% yield). Yellow needles; R_f 0.63 (2/1 hexane-EtOAc); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 8.16 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 8.11 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.87 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.66-7.33 (21H, m, ArH), 5.32 & 4.92 (2H, ABq, $J = 11.5$ Hz, ArCH₂), 5.04 & 5.01 (2H, ABq, $J = 10.6$ Hz, ArCH₂), 5.04 (1H, ddd, $J = 11.5, 9.5, 4.9$ Hz, H-3'), 4.84 (1H, dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz, H-4'), 4.63 (1H, dd, $J = 11.5, 1.7$ Hz, H-1'), 4.04 (2H, s, ClAc), 3.97 (2H, s, ClAc), 3.93 (1H, s, OH), 3.92-3.86 (1H, m, CH₂), 3.84-3.79 (1H, m, CH₂), 3.42 (1H, dq, $J = 9.5, 7.2$

Hz, H-5'), 2.93 & 2.88 (2H, ABq, $J = 13.5$ Hz, H-1'' $\times 2$), 2.33 (1H, ddd, $J = 11.5, 4.9, 1.7$ Hz, H-2'), 1.79-1.72 (1H, m, CH₂), 1.66-1.60 (2H, m, CH₂), 1.65 (1H, ddd, $J = 11.5, 11.5, 11.5$ Hz, H-2'), 1.26 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, H-6'), 1.17 (3H, s, Me), 1.03 (9H, s, *t*-Bu); HRMS (ESI-TOF) m/z 1043.3369 (1043.3360 calcd for C₅₉H₆₁O₁₁SiCl₂, [M+H]⁺).

Tertiary alcohol **223**

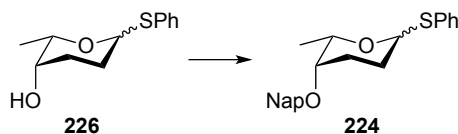


To a solution of **285** (34.8 mg, 33.3 μ mol) in CH₂Cl₂ (4.76 mL) was added BBr₃ (833 μ L, 1.0 M solution in CH₂Cl₂, 0.833 mmol) at -78 °C. The mixture was stirred at -78 °C for 20 min, and then poured into sat. NaHCO₃ aq. (20 mL). The mixture was extracted with EtOAc (20 mL \times 3). The combined extracts were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (1/1 to 1/2 EtOAc-MeOH) gave crude **385** (17.9 mg), which was used in the next step without further purification.

To a solution of **385** (10.7 mg, 17.1 μ mol) and imidazole (2.6 mg, 37.6 μ mol) in CH₂Cl₂ (3.42 mL) was added TBDPSCl (6.7 μ L, 25.7 μ mol) under Ar atmosphere at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 1 h, and then the reaction was quenched with water (5 mL). The mixture was extracted with EtOAc (5 mL \times 3). The combined extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel chromatography (2/1 hexane-EtOAc) gave **223** (11.7 mg, 13.5 μ mol, 67% in 2 steps). Yellow needles; R_f 0.63 (2/1 hexane-EtOAc); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 13.15 (1H, s, ArOH), 13.14 (1H, s, ArOH), 7.90 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.87 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.81 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, ArH), 7.75 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, ArH), 7.69-7.64 (4H, m, ArH), 7.47-7.36 (6H, m, ArH), 5.34 (1H, ddd, $J = 11.3, 9.6, 5.4$ Hz, H-3'), 5.02 (1H, br d, $J = 11.3$ Hz, H-1'), 4.96 (1H, dd, $J = 9.6, 9.6$ Hz, H-4'), 4.07 (2H, s, ClAc), 4.00 (2H, s, ClAc), 3.99-3.93 (2H, m, CH₂), 3.92 (1H, s, OH), 3.78 (1H, dq, $J = 9.6, 6.2$ Hz, H-5'), 3.06 & 2.97 (2H, ABq, $J = 13.4$ Hz, H-1'' $\times 2$), 2.73 (1H, br dd, $J = 11.3, 5.4$ Hz, H-2'), 1.86-1.77 (2H, m, CH₂), 1.68 (1H, ddd, $J = 11.3, 11.3, 11.3$ Hz, H-2'), 1.35 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H-6'), 1.25 (3H, s, Me), 1.05 (9H, s, *t*-Bu); HRMS (ESI-TOF) m/z 863.2462 (863.2421 calcd for C₄₅H₄₉O₁₁SiCl₂, [M+H]⁺).

Synthesis of thioglycoside 224

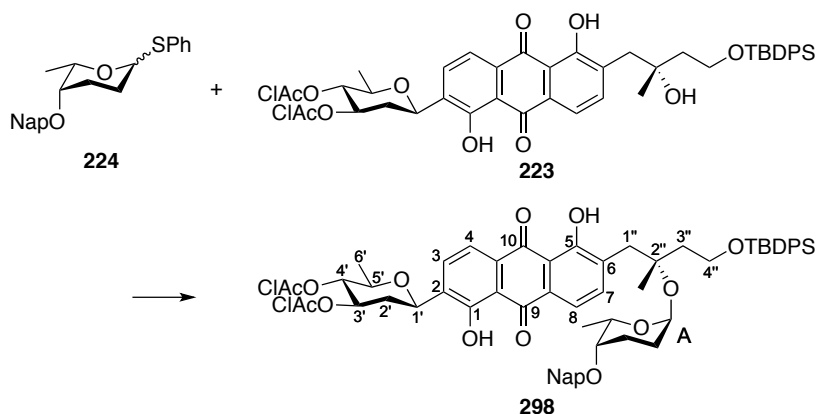
Thioglycoside 224



To a solution of **226** (53.7 mg, 0.239 mmol) in DMF (1.1 mL) was added NaH (19.2 mg, 60% dispersion in mineral oil, 0.479 mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 15 min, the mixture was added NapBr (79.4 mg, 0.359 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 1 h, and then the reaction was quenched with water (5 mL) at 0 °C. The mixture was extracted with EtOAc (2 mL \times 3) and the combined extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (5/1 hexane-EtOAc) gave **224** as a mixture of anomers (87.0 mg, 0.239 mmol, 99% yield, α : β = 66:34). **224 α** : White solid; *R_f* 0.44 (3/1 hexane-EtOAc); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.86-7.78 (5H, m, ArH), 7.52-7.44 (5H, m, ArH), 7.28-7.24 (2H, m, ArH), 5.68 (1H, br d, *J* = 4.6 Hz, H-1), 4.84 & 4.62 (2H, ABq, *J* = 12.3 Hz, ArCH₂), 4.38 (1H, qd, *J* = 6.6, 1.5 Hz, H-5), 3.40 (1H, br s, H-4), 2.48 (1H, dddd, *J* = 14.3, 14.3, 4.6, 4.6 Hz, H-2), 2.07 (1H, ddd, *J* = 14.3, 4.6, 3.2 Hz, H-3), 1.86 (1H, dddd, *J* = 14.3, 14.3, 4.6, 4.1 Hz, H-3), 1.77 (1H, br d, *J* = 14.3 Hz, H-2), 1.23 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-6). **224 β** : White solid; *R_f* 0.56 (3/1 hexane-EtOAc); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.85-7.77 (5H, m, ArH), 7.54-7.46 (5H, m, ArH), 7.29-7.24 (2H, m, ArH), 4.84 & 4.62 (2H, ABq, *J* = 12.3 Hz, ArCH₂), 4.84 (1H, dd, *J* = 11.8, 2.3 Hz, H-1), 3.62 (1H, qd, *J* = 6.6, 1.5 Hz, H-5), 3.28 (1H, br s, H-4), 2.23 (1H, dddd, *J* = 14.3, 4.6, 4.0, 2.9 Hz, H-3), 2.11 (1H, dddd, *J* = 12.1, 12.1, 11.8, 4.0 Hz, H-2), 1.76 (1H, dddd, *J* = 12.1, 7.2, 4.6, 2.3 Hz, H-2), 1.59 (1H, dddd, *J* = 14.3, 12.1, 7.2, 2.6 Hz, H-3), 1.31 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-6).

Synthesis of tertiary aculosyl rhodinoside 225

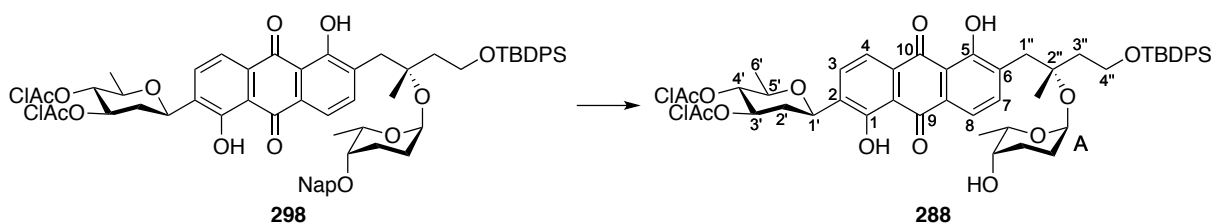
Tertiary glycoside 298



To a solution of thioglycoside **224** (8.7 mg, 23.9 μ mol) and **223** (10.3 mg, 11.9 μ mol) in CH₂Cl₂ (870

μL) was added MS 4A (2.4 mg) under Ar atmosphere at room temperature. After being stirred for 30 min, the mixture was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After the mixture was stirred for 5 min, NIS (10.7 mg, 47.7 μmol) and TfOH (1.0 μL , 0.477 mM solution in CH_2Cl_2 , 477 μmol) was added to the mixture. The mixture was gradually warmed to $-40\text{ }^\circ\text{C}$ over a period of 2 h. After being stirred at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ for 18 h, the reaction was quenched by addition of saturated NaHCO_3 aq./ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq. (1/1, v/v, 5 mL). The mixture was extracted with EtOAc (2 mL \times 3), and the combined extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel chromatography (3/1 hexane-EtOAc) gave tertiary glycoside **298** (11.5 mg, 20.8 μmol , 87% yield). Orange needles; R_f 0.39 (3/1 hexane-EtOAc = 3/1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 13.13 (1H, s, ArOH), 13.07 (1H, s, ArOH), 7.90 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.87 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.85-7.81 (4H, m, ArH), 7.73 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, ArH), 7.68-7.64 (4H, m, ArH), 7.62 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, ArH), 7.51-7.46 (3H, m, ArH), 7.41-7.31 (6H, m, ArH), 5.34 (1H, ddd, $J = 11.9, 9.6, 5.4$ Hz, H-3'), 5.10 (1H, br d, $J = 2.7$ Hz, H-1A), 5.02 (1H, dd, $J = 11.9, 1.9$ Hz, H-1'), 4.96 (1H, dd, $J = 9.6$ Hz, H-4'), 4.81 & 4.58 (2H, ABq, $J = 12.6$ Hz, ArCH₂), 4.07 (2H, s, ClAc), 4.01 (2H, s, ClAc), 3.89 (1H, br q, $J = 6.5$ Hz, H-5A), 3.85 (2H, m, H-3A \times 2), 3.78 (1H, dq, $J = 9.6, 6.1$ Hz, H-5'), 3.24 (1H, br s, H-4A), 3.11 & 2.90 (2H, ABq, $J = 13.4$ Hz, H-1'' \times 2), 2.73 (1H, ddd, $J = 11.9, 5.4, 1.9$ Hz, H-2'), 2.36 (1H, s, OH), 2.06-1.86 (4H, m, CH₂ & H-2A \times 2), 1.80-1.72 (1H, m, CH₂), 1.67 (1H, ddd, $J = 11.9, 11.9, 11.9$ Hz, H-2'), 1.35 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, H-6'), 1.30-1.22 (1H, m, CH₂), 1.21 (3H, s, Me), 1.08 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H-6A), 1.03 (9H, s, *t*-Bu).

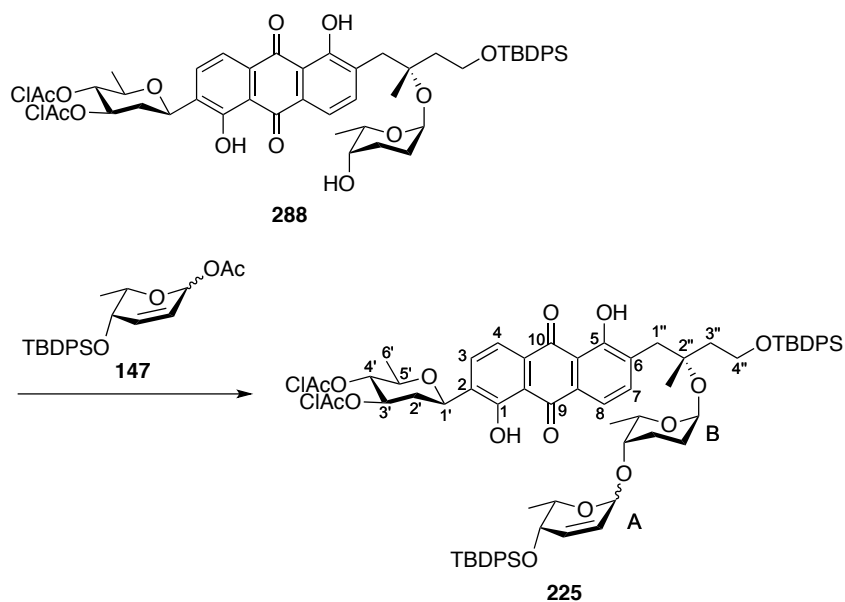
Alcohol 288



To a two-phase mixture of **298** (6.9 mg, 6.17 μmol) in CH_2Cl_2 (617 μL) and pH 7.2 phosphate buffer (771 μL) was added DDQ (5.6 mg, 24.7 μmol) under Ar atmosphere at room temperature. After being stirred for 13 h, the mixture was diluted with CHCl_3 , and washed successively with sat. NaHCO_3 (5 mL) and brine (5 mL). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash column chromatography (2/1 to 1/2 hexane-EtOAc) gave **288** (4.5 mg, 4.63 μmol , 75% yield). Orange needles; R_f 0.32 (1/1 hexane-EtOAc); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 13.12 (1H, s, ArOH), 13.09 (1H, s, ArOH), 7.91 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.76 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.69-7.65 (4H, m, ArH), 7.62 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.42-7.35 (6H, m, ArH), 5.34 (1H, ddd, $J = 11.5, 9.6, 2.3$ Hz, H-3'), 5.05 (1H, br s, H-1A), 5.02 (1H, dd, $J = 11.5, 1.9$ Hz, H-1'), 4.96 (1H, dd, $J = 9.6, 9.6$ Hz, H-4'), 4.07 (2H, s, ClAc), 4.02 (2H, s, ClAc), 3.94 (1H, br q, $J = 6.5$ Hz, H-5A), 3.86 (2H, m, H-3A \times 2), 3.78 (1H, dq, $J = 9.6, 6.1$ Hz, H-5'), 3.48 (1H, br, H-4A), 3.12 & 2.91 (2H, ABq, $J = 13.4$ Hz, H-1'' \times 2), 2.73 (1H, ddd, $J =$

11.5, 3.1, 1.9 Hz, H-2'), 2.07-2.00 (1H, m, H-2A), 1.95-1.85 (3H, m, H-2A & CH₂), 1.74-1.67 (2H, m, CH₂), 1.68 (1H, ddd, *J* = 11.5, 11.5, 11.5 Hz, H-2'), 1.35 (3H, d, *J* = 6.1 Hz, H-6'), 1.30-1.24 (2H, m, CH₂), 1.21 (3H, s, Me), 1.05 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, H-6A), 1.04 (9H, s, *t*-Bu).

Aculosyl rhodinoside **225**

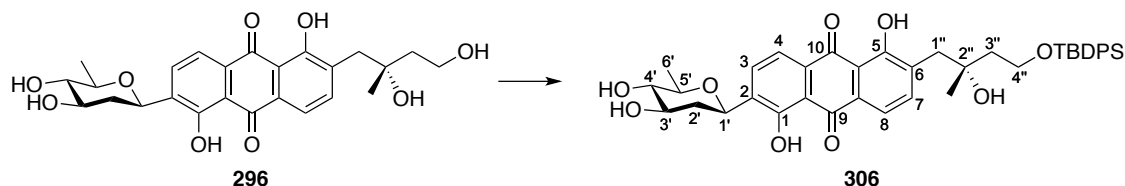


To a solution of 2,3-unsaturated glycosyl acetate **147** (2.7 mg, 6.54 μmol) and **288** (3.2 mg, 3.27 μmol) in Et₂O (270 μL) was added MS 5A (2.7 mg) under Ar atmosphere at room temperature. After the mixture was stirred for 30 min, the mixture was cooled to -98 $^{\circ}\text{C}$. After the mixture was stirred for 5 min, TBSOTf (0.45 μL , 1.96 μmol) was added to the mixture. After being stirred at -98 $^{\circ}\text{C}$ for 1 h, the reaction was quenched with Et₃N, and the mixture was extracted with EtOAc (2 mL \times 3). The extracts were washed with sat. NaHCO₃ aq. (2 mL) and brine (2 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel chromatography (3/1 hexane-EtOAc), followed by repurification by flash silica-gel chromatography (20/1 toluene-EtOAc) gave **225 α** (3.5 mg, 2.60 μmol , 82% yield) and **225 β** (0.7 mg, 0.52 μmol , 16% yield). **225 α** : Orange needles; *R_f* 0.54 (10/1 toluene-EtOAc); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 13.13 (1H, s, ArOH), 13.06 (1H, s, ArOH), 7.90 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH), 7.87 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH), 7.74 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, ArH), 7.73-7.65 (8H, m, ArH), 7.61 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, ArH), 7.46-7.34 (12H, m, ArH), 5.72 (1H, dd, *J* = 9.9, 3.1 Hz, H-2A), 5.60 (1H, br dd, *J* = 9.9, 5.4 Hz, H-3A), 5.34 (1H, ddd, *J* = 11.5, 9.6, 5.4 Hz, H-3'), 5.02 (1H, dd, *J* = 11.5, 2.0 Hz, H-1'), 5.02 (1H, br s, H-1B), 5.01 (1H, br s, H-1A), 4.96 (1H, dd, *J* = 9.6, 9.6 Hz, H-4'), 4.07 (2H, s, ClAc), 4.03-3.97 (1H, m, H-5A), 4.00 (2H, s, ClAc), 3.85 (3H, m, H-3B \times 2 & H-5B), 3.78 (1H, dq, *J* = 9.6, 6.5 Hz, H-5'), 3.71 (1H, dd, *J* = 5.4, 2.3 Hz, H-4A), 3.47 (1H, br s, H-4B), 3.10 & 2.88 (2H, ABq, *J* = 13.4 Hz, H-1'' \times 2), 2.73 (1H, ddd, *J* = 11.5, 5.4, 2.0 Hz, H-2'), 2.05-1.98 (1H, m, H-2B), 1.92-1.79 (3H, m, H-2B & CH₂), 1.67 (1H, ddd, *J* = 11.5, 11.5, 11.5 Hz, H-2'), 1.35 (3H, d, *J* = 6.1 Hz, H-6'), 1.30 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, H-6A), 1.27-1.21 (2H, m, CH₂), 1.17 (3H, s, Me), 1.05 (9H, s, *t*-Bu), 1.03 (9H,

s, *t*-Bu), 1.00 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H-6B). **225 β** : Orange needles; R_f 0.67 (10/1 toluene-EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 13.12 (1H, s, ArOH), 13.07 (1H, s, ArOH), 7.91 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.87 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.71 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, ArH), 7.71-7.64 (8H, m, ArH), 7.58 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, ArH), 7.47-7.31 (12H, m, ArH), 5.55 (1H, dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, H-3A), 5.46 (1H, dd, $J = 9.9, 3.1$ Hz, H-2A), 5.34 (1H, dd, $J = 9.6, 9.6, 5.5$ Hz, H-3'), 5.18 (1H, d, $J = 3.1$ Hz, H-1A), 5.02 (1H, dd, $J = 9.6, 2.0$ Hz, H-1'), 4.96 (1H, dd, $J = 9.6, 9.6$ Hz, H-4'), 4.07 (2H, s, ClAc), 4.01 (2H, s, ClAc), 3.94-3.84 (2H, m, H-5B & H-4B), 3.82 (2H, m, H-3B \times 2), 3.80-3.66 (2H, m, H-5' & H-5A), 3.65 (1H, dd, $J = 5.0, 2.3$ Hz, H-4A), 3.14 & 2.85 (2H, ABq, $J = 13.4$ Hz, H-1'' \times 2), 2.73 (1H, ddd, $J = 12.6, 5.5, 2.0$ Hz, H-2'), 2.05-1.92 (4H, m, H-2B \times 2 & CH_2), 1.68 (1H, ddd, $J = 12.6, 9.6, 9.6$ Hz, H-2'), 1.35 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, H-6'), 1.26 (18H, s, *t*-Bu \times 2), 1.24 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H-6A), 1.18 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H-6B).

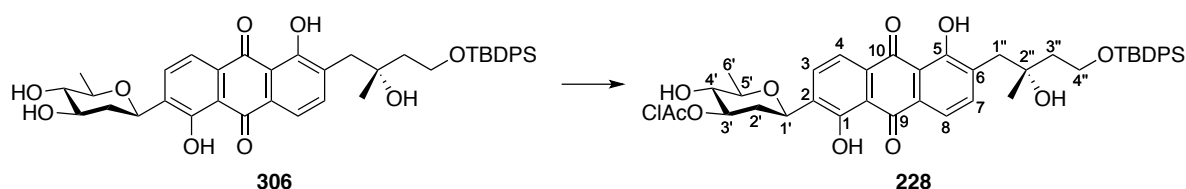
Synthesis of aglycon derivative 228

Silyl ether 306



To a solution of hexaol **296** (54.0 mg, 0.114 mmol) in CH_2Cl_2 (22.9 mL) were added imidazole (46.7 mg, 0.686 mmol) and TBDPSCl (44.5 μL , 0.171 mmol) under Ar atmosphere at 0 $^\circ\text{C}$. After the mixture was stirred for 2 h at room temperature, the reaction was quenched by addition of water (20 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (20 mL \times 3). The extracts were washed with brine (20 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel chromatography (1/2 to 0/1 hexane-EtOAc) gave silyl ether **306** (79.6 mg, 0.112 mmol, 99% yield). Orange solid; mp 92-93 $^\circ\text{C}$; R_f 0.43 (EtOAc); $[\alpha]_D^{25} +85.8^\circ$ (c 0.98, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 13.18 (1H, s, ArOH), 13.14 (1H, s, ArOH), 7.91 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.85 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.80 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, ArH), 7.73 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, ArH), 7.70-7.64 (4H, m, ArH), 7.46-7.35 (6H, m, ArH), 4.95 (1H, dd, $J = 11.5, 1.6$ Hz, H-1'), 3.98-3.93 (3H, m, CH_2 & OH), 3.85 (1H, ddd, $J = 11.5, 9.2, 4.6$ Hz, H-3'), 3.53 (1H, dq, $J = 9.2, 6.1$ Hz, H-5'), 3.21 (1H, dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz, H-4'), 3.07 & 2.96 (2H, ABq, $J = 13.4$ Hz, H-1'' \times 2), 2.54 (1H, ddd, $J = 12.7, 4.6, 1.6$ Hz, H-2'), 2.41 (1H, br, OH), 2.32 (1H, br, OH), 1.86-1.78 (2H, m, CH_2), 1.48 (1H, ddd, $J = 12.7, 11.5, 11.5$ Hz, H-2'), 1.42 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, H-6'), 1.26 (3H, s, Me), 1.05 (9H, s, *t*-Bu); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 188.3, 188.3, 161.6, 159.0, 139.7, 138.3, 135.9, 135.7, 135.6, 133.3, 132.9, 132.0, 131.5, 130.0, 130.0, 127.9, 119.4, 118.9, 115.6, 115.5, 78.1, 76.0, 73.8, 73.2, 71.4, 61.6, 42.1, 41.1, 39.5, 27.0, 26.9, 19.1, 18.2; HRMS (ESI-TOF) m/z 711.3015 (711.2989 calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{O}_9\text{Si}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

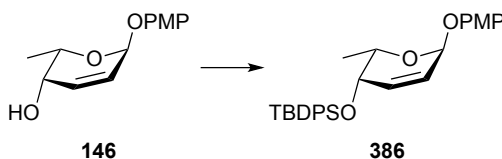
Aglycon derivative 228



A suspension of **306** (25.1 mg, 35.3 μmol) and Bu_2SnO (26.4 mg, 0.106 mmol) in MeOH (7.06 mL) was refluxed at 65 $^\circ\text{C}$ for 2 h and concentrated in *vacuo*. The mixture was resolved in CH_2Cl_2 (7.06 mL) and cooled to 0 $^\circ\text{C}$. To the resulting solution were added pyridine (5.7 μL , 70.6 μmol) and ClAcCl (3.2 μL , 38.8 μmol) under Ar atmosphere at 0 $^\circ\text{C}$. After the mixture was stirred for 1 h at 0 $^\circ\text{C}$, the reaction was quenched by addition of water (10 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (10 mL \times 3). The extracts were washed with brine (10 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel column chromatography (6/1 CHCl_3 -EtOAc) gave aglycon derivative **228** (14.0 mg, 17.8 μmol , 50% yield). Orange solid; mp 60-61 $^\circ\text{C}$; R_f 0.28 (6/1 CHCl_3 -EtOAc); $[\alpha]_D^{27} +52.5^\circ$ (c 0.99, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 13.16 (1H, s, ArOH), 13.12 (1H, s, ArOH), 7.90 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.85 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.81 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, ArH), 7.74 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, ArH), 7.69-7.64 (4H, m, ArH), 7.46-7.35 (6H, m, ArH), 5.13 (1H, ddd, $J = 11.5, 9.2, 5.0$ Hz, H-3'), 4.98 (1H, dd, $J = 11.5, 1.6$ Hz, H-1'), 4.12 & 4.08 (2H, ABq, $J = 14.9$ Hz, ClAc), 3.99-3.92 (2H, m, CH_2), 3.61 (1H, dq, $J = 9.2, 6.2$ Hz, H-5'), 3.44 (1H, ddd, $J = 9.2, 9.2, 5.0$ Hz, H-4'), 3.06 & 2.96 (2H, ABq, $J = 13.4$ Hz, H-1'' \times 2), 2.68 (1H, ddd, $J = 12.6, 5.0, 1.6$ Hz, H-2'), 2.26 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, OH), 1.87-1.77 (2H, m, CH_2), 1.58 (1H, ddd, $J = 12.6, 11.5, 11.5$ Hz, H-2'), 1.46 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H-6'), 1.26 (3H, s, Me), 1.03 (9H, s, *t*-Bu); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 118.3, 118.2, 167.7, 161.6, 159.0, 139.7, 137.4, 136.0, 135.7, 135.6, 133.2, 132.9, 132.3, 131.5, 130.0, 127.9, 127.9, 119.3, 119.0, 115.6, 115.5, 77.4, 76.5, 75.2, 73.7, 71.1, 61.6, 42.1, 41.1, 41.0, 36.6, 27.0, 26.9, 19.1, 18.3; HRMS (ESI-TOF) m/z 787.2726 (787.2705 calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{ClO}_{10}\text{SiCl}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Synthesis of glycon derivative 227

Glycoside 386



To a solution of the known glycoside **146**^[55] (2.85 g, 12.0 mmol) in CH_2Cl_2 (57.1 mL) were added imidazole (1.23 g, 18.1 mmol) and TBDPSCl (3.45 mL, 13.2 mmol) under Ar atmosphere at 0 $^\circ\text{C}$. After the mixture was stirred for 2 h at 0 $^\circ\text{C}$, the reaction was quenched with water (300 mL). The mixture was extracted with EtOAc (200 mL \times 3). The extracts were washed with brine (200 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*.

Purification of the residue by silica-gel column chromatography (6/1 hexane-EtOAc) gave glycoside **386** (5.62 g, 11.8 mmol, 98% yield). Colorless syrup; R_f 0.78 (1/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{30} +82.3^\circ$ (c 4.71, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.77-7.67 (4H, m, ArH), 7.49-7.33 (6H, m, ArH), 7.04 (2H, d, $J = 9.3$ Hz, ArH), 6.82 (2H, d, $J = 9.3$ Hz, ArH), 5.83 (1H, dd, $J = 9.9, 3.0$ Hz, H-2), 5.73 (1H, dd, $J = 9.9, 5.4$ Hz, H-3), 5.55 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, H-1), 4.16 (1H, qd, $J = 6.6, 2.4$ Hz, H-5), 3.81 (1H, dd, $J = 5.4, 2.4$ Hz, H-4), 3.77 (3H, s, OMe), 1.33 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-6), 1.07 (9H, s, *t*-Bu); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 154.8, 151.5, 136.0, 135.8, 134.3, 133.6, 130.5, 129.8, 129.6, 127.7, 127.3, 126.9, 118.4, 114.5, 94.2, 67.8, 64.9, 55.6, 26.9, 19.6, 16.7; HRMS (EI) 474.2244 (474.2226 calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

2,3-Unsaturated glycosyl acetate **147**

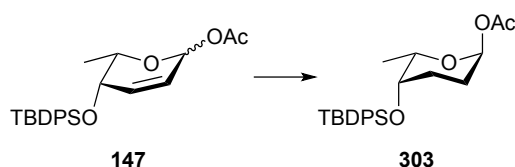


To a suspension of **386** (9.44 g, 19.9 mmol) and NaHCO_3 (16.7 g, 199 mmol) in MeCN/water (9/1, v/v, 94.4 mL) was added CAN (22.9 g, 41.8 mmol) in H_2O at 0°C . The mixture was stirred at the same temperature for 15 min and then poured into sat. NaHCO_3 aq. (300 mL). The reaction mixture was extracted with EtOAc (150 mL \times 3). The extracts were washed with brine (300 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (3/1 hexane-EtOAc) gave crude hemiacetal **387** (7.32 g, 19.9 mmol), which was used in the next step without further purification.

To a solution of **387** (7.32 g, 19.9 mmol) in pyridine (73.2 mL) were added Ac_2O (2.82 mL, 29.8 mmol) and DMAP (243 mg, 1.99 mmol) under Ar atmosphere at 0°C . After the mixture was stirred for 30 min at 0°C , the reaction was quenched with water (200 mL). The mixture was extracted with EtOAc (200 mL \times 3). The extracts were washed with brine (200 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (160/20/9 hexane-EtOAc- Et_3N) gave **147** as a mixture of anomers (7.44 g, 18.1 mmol, 91% in 2 steps, $\alpha:\beta = 87:13$). Colorless syrup; R_f 0.45 (6/1 hexane-EtOAc, Et_3N); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.75-7.64 (4H, m, ArH), 7.49-7.33 (6H, m, ArH), 6.30 (0.87H, d, $J = 2.4$ Hz, H-1 α), 6.12 (0.13H, dd, $J = 2.1, 2.1$ Hz, H-1 β), 5.81-5.73 (0.13H, m, H-3 β), 5.73 (0.87H, dd, $J = 9.9, 4.5$ Hz, H-3 α), 5.68 (0.87H, dd, $J = 9.9, 2.4$ Hz, H-2 α); 5.59 (0.13H, ddd, $J = 10.5, 2.1, 2.1$ Hz, H-2 β), 4.29 (0.13H, ddd, $J = 4.5, 2.4, 2.1$ Hz, H-4 β), 3.99 (0.87H, qd, $J = 6.6, 2.4$ Hz, H-5 α), 3.83 (0.13H, qd, $J = 6.6, 2.4$ Hz, H-5 β), 3.78 (0.87H, dd, $J = 4.5, 2.4$ Hz, H-4 α), 2.10 (0.39H, s, OAc(β)), 2.04 (2.61H, s, OAc(α)), 1.36 (0.13H, d, $J = 6.6$ Hz, H-6 β), 1.34 (0.87H, d, $J = 6.6$ Hz, H-6 α), 1.08 (1.17H, s, *t*-Bu(β)), 1.05 (7.83H, s, *t*-Bu(α)); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 135.9 (α), 135.8 (β), 135.7 (α), 135.6 (β), 134.1 (α), 133.6 (β), 133.5 (α), 133.3 (β), 130.9 (α), 129.9 (β), 129.8 (α), 129.7 (β), 129.6 (α), 127.7 (β), 127.7 (α), 127.6 (β), 127.3 (α), 125.6 (α), 124.9 (β), 89.1 (α), 88.3 (β), 70.6 (β), 69.4 (α), 65.9 (β), 64.6 (α), 26.8, 21.2 (β), 21.2 (α), 19.5 (α), 19.3 (β), 16.7 (α), 15.3 (β); HRMS (ESI-TOF) 433.1808 (433.1811 calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{SiNa}$

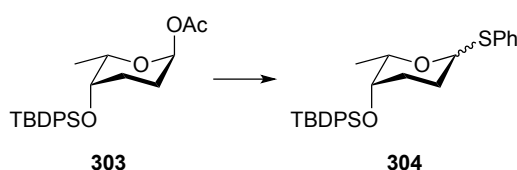
[M+Na]⁺).

2,3-Saturated glycosyl acetate **303**



A suspension of **147** (506 mg, 1.23 mmol, $\alpha:\beta = 87:13$) and 5% Rh/Al₂O₃ (50.0 mg) in EtOAc/toluene (9/1, v/v, 25.3 mL) was stirred under H₂ atmosphere (balloon) at 0 °C for 3 h. After changing the atmosphere to Ar, the suspension was filtrated through Celite pad. The filtrate was concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (160/20/9 hexane-EtOAc-Et₃N) gave **303** (440 mg, 1.07 mmol, 87% yield, α only, β anomer was decomposed in this reaction condition). Colorless syrup; *R_f* 0.78 (4/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{29} +44.6^\circ$ (*c* 1.56, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.75-7.63 (4H, m, ArH), 7.47-7.32 (6H, m, ArH), 6.17 (1H, br dd, H-1), 3.84 (1H, qd, *J* = 6.6, 1.2 Hz, H-5), 3.72 (1H, ddd, *J* = 3.6, 2.4, 1.2 Hz, H-4), 2.24 (1H, br ddd, *J* = 14.1, 13.5, 4.2 Hz, H-2), 2.04 (3H, s, OAc), 1.76 (1H, dddd, *J* = 13.5, 13.5, 4.2, 2.4 Hz, H-3), 1.59 (1H, dddd, *J* = 13.5, 4.2, 4.2, 2.4 Hz, H-3), 1.47 (1H, br ddd, *J* = 14.1, 4.2, 4.2 Hz, H-2), 1.10 (9H, s, *t*-Bu), 1.07 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-6); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.8, 136.0, 135.9, 135.8, 134.2, 133.7, 129.6, 129.5, 127.5, 92.4, 69.8, 68.5, 27.1, 25.3, 22.7, 21.2, 19.6, 17.8; Anal. Calcd for C₂₄H₃₂O₄Si: C, 69.86; H, 7.82. Found: C, 69.61; H, 7.87.

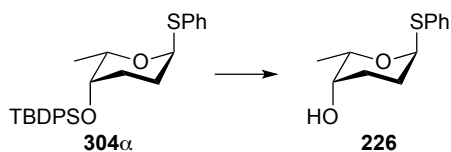
Thioglycoside **304**



To a solution of **303** (960 mg, 2.33 mmol) and PhSH (300 μ L, 2.79 mmol) in dry CH₂Cl₂ (38.4 mL) was added TMSOTf (135 μ L, 0.698 mmol) at -40 °C. After the reaction mixture was stirred at -40 °C for 1 h, the reaction was quenched with Et₃N, and poured into sat. NaHCO₃ aq. (50 mL). The mixture was extracted with EtOAc (50 mL \times 3). The extracts were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel column chromatography (30/1 to 10/1 hexane-EtOAc) gave **304** (1.08 g, 2.33 mmol, 99% yield, $\alpha:\beta = 64:36$). **304 α** : Colorless syrup; *R_f* 0.62 (10/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{28} -87.3^\circ$ (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.72-7.67 (4H, m, ArH), 7.47-7.41 (4H, m, ArH), 7.39-7.35 (4H, m, ArH), 7.28-7.24 (3H, m, ArH), 5.62 (1H, br d, *J* = 4.6 Hz, H-1), 4.22 (1H, dq, *J* = 6.6, 1.4 Hz, H-5), 3.76 (1H, br, H-4), 2.54-2.46 (1H, m, H-2), 1.80-1.72 (1H, m, H-3), 1.66-1.60 (2H, m, H-2 & H-3), 1.11 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-6), 1.09 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 136.0, 135.9, 131.0,

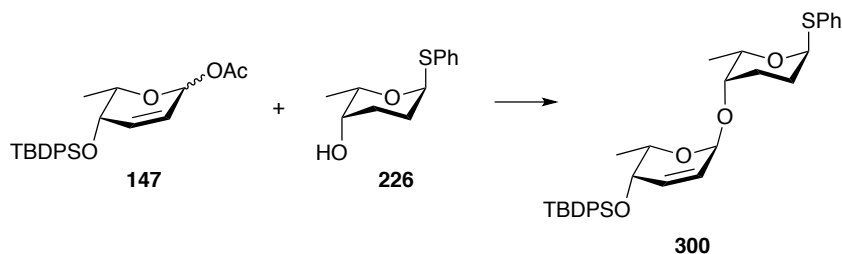
129.7, 128.8, 127.6, 127.6, 126.6, 84.7, 69.0, 68.6, 27.2, 25.5, 19.6, 17.3; Anal. Calcd for C₂₈H₃₄O₂SSi: C, 72.68; H, 7.41; O, 6.92; S, 6.93; Si, 6.07. Found: C, 72.60; H, 7.43; S, 6.81. **304β**: Colorless syrup; *R_f* 0.52 (10/1 hexane-EtOAc); [α]²⁸_D +46.4° (*c* 1.00, CHCl₃) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.72-7.69 (2H, m, ArH), 7.66-7.63 (2H, m, ArH), 7.57-7.54 (2H, m, ArH), 7.45-7.25 (9H, m, ArH), 4.76 (1H, dd, *J* = 11.5, 2.0 Hz, H-1), 3.59 (1H, br, H-4), 3.51 (1H, dq, *J* = 6.6, 1.2 Hz, H-5), 2.15 (1H, dddd, *J* = 11.5, 11.5, 11.5, 3.7 Hz, H-2), 1.76 (1H, ddd, *J* = 11.5, 6.9, 3.7 Hz, H-3), 1.58 (1H, m, H-2), 1.50 (1H, m, H-3), 1.20 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-6), 1.07 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 136.1, 136.0, 131.1, 129.6, 128.7, 127.5, 127.5, 126.8, 84.3, 68.0, 31.7, 27.1, 25.8, 19.6, 18.5; HRMS (ESI-TOF) *m/z* 485.1936 (485.1947 calcd for C₂₈H₃₄O₂SSiNa, [M+Na]⁺).

Glycosyl acceptor **226**



To a solution of **304α** (676 mg, 1.46 mmol) in THF (13.5 mL) was added TBAF (2.92 mL, 1 M solution in THF, 2.92 mmol). The mixture was stirred at 40 °C for 18 h, and then concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel column chromatography (10/1 to 3/1 CHCl₃-EtOAc) gave **226** (312 mg, 1.39 mmol, 95% yield). Colorless syrup; *R_f* 0.23 (10/1 CHCl₃-EtOAc); [α]²⁸_D -33.9° (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.49-7.22 (5H, m, ArH), 5.60 (1H, br d, *J* = 5.4 Hz, H-1), 4.46 (1H, dq, *J* = 6.6, 0.9 Hz, H-5), 3.66 (1H, br m, H-4), 2.38 (1H, dddd, *J* = 14.1, 14.1, 5.4, 5.4 Hz, H-2), 2.03 (1H, dddd, *J* = 14.1, 14.1, 5.4, 2.7 Hz, H-3), 1.94-1.86 (1H, m, H-3), 1.84-1.76 (1H, m, H-2), 1.20 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-6); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 135.4, 130.1, 128.9, 126.8, 84.9, 67.4, 67.3, 27.2, 24.7, 17.0; Anal. Calcd for C₁₂H₁₆O₂S: C, 64.25; H, 7.19; O, 14.26; S, 14.29. Found: C, 64.22; H, 6.90; S, 14.09.

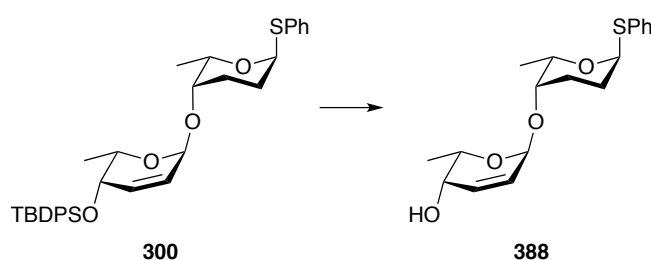
Glycoside **300**



A suspension of 2,3-unsaturated glycosyl acetate **147** (322 mg, 0.784 mmol), thioglycoside **226** (117 mg, 0.523 mmol) and MS 5A (322 mg) in dry Et₂O (12.9 mL) was stirred at room temperature for 30 min. After the mixture was cooled to -98 °C for 5 min, TBSOTf (54.0 μL, 0.235 mmol) was added to the mixture. After being stirred at -98 °C for 1 h, the reaction was quenched with Et₃N, and the mixture was extracted with EtOAc (15 mL × 3), and the extracts were washed with sat. NaHCO₃ aq. (15 mL) and brine (15 mL), dried

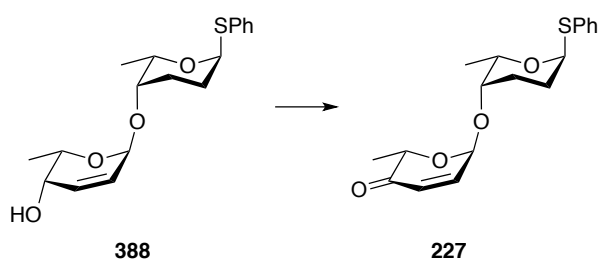
over Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel chromatography (10/1 hexane-EtOAc) gave glycoside **300** (222 mg, 0.386 mmol, 74% yield). White foam; *R_f* 0.29 (10/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{28} +2.18^\circ$ (*c* 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.73-7.67 (4H, m, ArH), 7.46-7.34 (8H, m, ArH), 7.28-7.23 (3H, m, ArH), 5.75 (1H, dd, *J* = 10.1, 2.9 Hz, H-2'), 5.63 (1H, dd, *J* = 10.1, 5.5 Hz, H-3'), 5.62 (1H, br d, *J* = 3.2 Hz, H-1), 5.05 (1H, br d, *J* = 2.9 Hz, H-1'), 4.34 (1H, qd, *J* = 6.6, 1.2 Hz, H-5), 4.02 (1H, qd, *J* = 6.6, 2.3 Hz, H-5'), 3.73 (1H, dd, *J* = 5.5, 2.3 Hz, H-4'), 3.62 (1H, br, H-4), 2.39-2.29 (1H, m, H-2), 2.03-1.98 (2H, m, H-3 × 2), 1.75 (1H, m, H-2), 1.30 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-6'), 1.15 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-6), 1.05 (3H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 136.0, 135.8, 130.3, 129.8, 129.7, 129.5, 128.8, 127.7, 127.4, 127.3, 126.3, 96.6, 84.1, 74.9, 67.2, 67.2, 65.1, 27.0, 26.5, 25.7, 19.6, 17.0, 16.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z* 597.2473 (597.2471 calcd for C₃₄H₄₂O₄SSiNa, [M+Na]⁺).

Allyl alcohol **388**



To a solution of **300** (187 mg, 0.326 mmol) in THF (9.37 mL) was added TBAF (652 μL, 1 M solution in THF, 0.652 mmol). The mixture was stirred at 40 °C for 22 h, and then concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel column chromatography (1/1 to 1/2 hexane-EtOAc) gave **388** (108 mg, 0.321 mmol, 98% yield). White solid; mp 139-141 °C; *R_f* 0.22 (1/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{28} -111^\circ$ (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.48-7.44 (2H, m, ArH), 7.29-7.25 (3H, m, ArH), 6.19 (1H, dd, *J* = 9.8, 5.5 Hz, H-3'), 5.95 (1H, dd, *J* = 9.8, 2.9 Hz, H-2'), 5.66 (1H, br d, *J* = 5.2 Hz, H-1), 5.03 (1H, br d, *J* = 2.9 Hz, H-1'), 4.37 (1H, qd, *J* = 6.3, 1.5 Hz, H-5), 4.17 (1H, qd, *J* = 6.6, 2.0 Hz, H-5'), 3.61 (1H, br, H-4), 3.60 (1H, ddd, *J* = 10.3, 5.5, 2.0 Hz, H-4'), 2.45-2.36 (1H, m, H-2), 2.06-2.00 (2H, m, H-3 × 2), 1.83-1.77 (1H, m, H-2), 1.41 (1H, d, *J* = 10.3 Hz, OH), 1.28 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-6'), 1.19 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, H-6); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 135.8, 130.4, 130.1, 128.8, 128.1, 126.4, 96.6, 84.6, 75.3, 67.2, 66.6, 64.0, 26.4, 25.7, 17.0, 16.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z* 359.1298 (359.1293 calcd for C₁₈H₂₄O₄SNa, [M+Na]⁺).

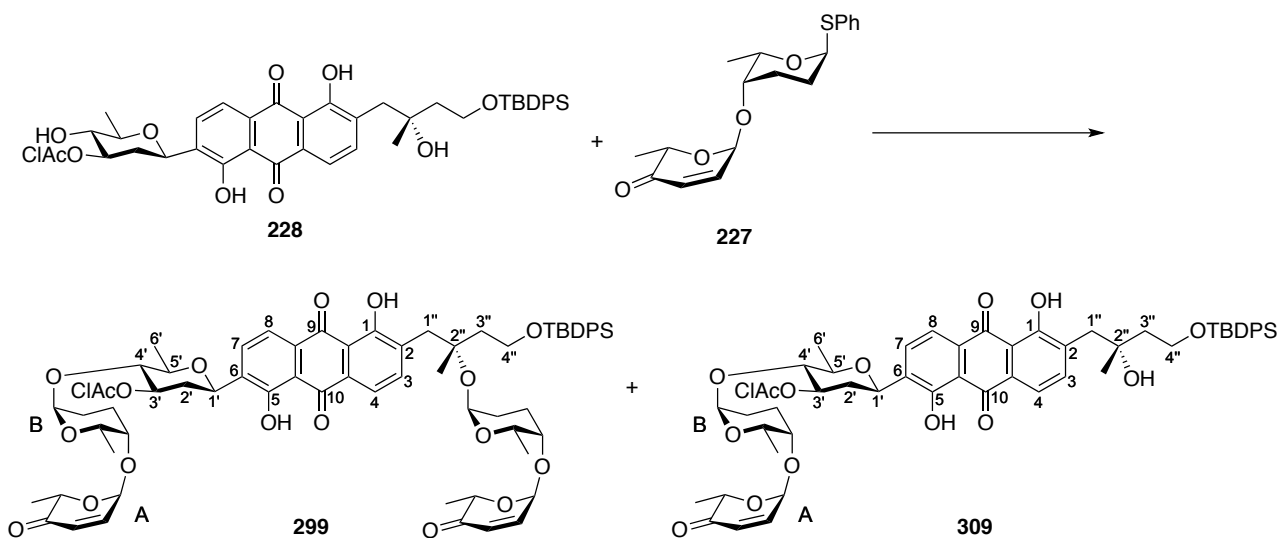
Glycon derivative 227



To a suspension of allyl alcohol **388** (93.5 mg, 0.278 mmol) and NaHCO₃ (117 mg, 1.39 mmol) in CH₂Cl₂ (1.87 mL) was added Dess-Martin periodinane (177 mg, 0.417 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 1.5 h, and then the reaction was quenched with sat. NaHCO₃ aq. (5 mL). The reaction mixture was extracted with EtOAc (5 mL × 3). The extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel chromatography (2/1 hexane-EtOAc) gave **227** (70.5 mg, 0.211 mmol, 76% yield). White solid; mp 71-73 °C; *R_f* 0.43 (3/1 hexane-EtOAc); [α]²⁸_D -109° (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.48-7.44 (2H, m, ArH), 7.30-7.16 (3H, m, ArH), 6.87 (1H, dd, *J* = 10.3, 3.7 Hz, H-2'), 6.10 (1H, d, *J* = 10.3 Hz, H-3'), 5.65 (1H, d, *J* = 5.1 Hz, H-1), 5.26 (1H, d, *J* = 3.7 Hz, H-1'), 4.57 (1H, q, *J* = 6.9 Hz, H-5'), 4.42 (1H, qd, *J* = 6.6, 1.2 Hz, H-5), 3.69 (1H, br m, H-4), 2.44-2.35 (1H, m, H-2), 2.13-2.00 (2H, m, H-3 × 2), 1.85-1.79 (1H, m, H-2), 1.38 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, H-6'), 1.21 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-6); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 196.7, 142.9, 135.6, 130.5, 128.8, 127.4, 126.6, 95.3, 84.5, 70.6, 66.9, 26.2, 25.6, 17.0, 15.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z* 335.1316 (335.1317 calcd for C₁₈H₂₃O₄S, [M+H]⁺).

Synthesis of vineomycin B₂ (3)

Diglycoside 299

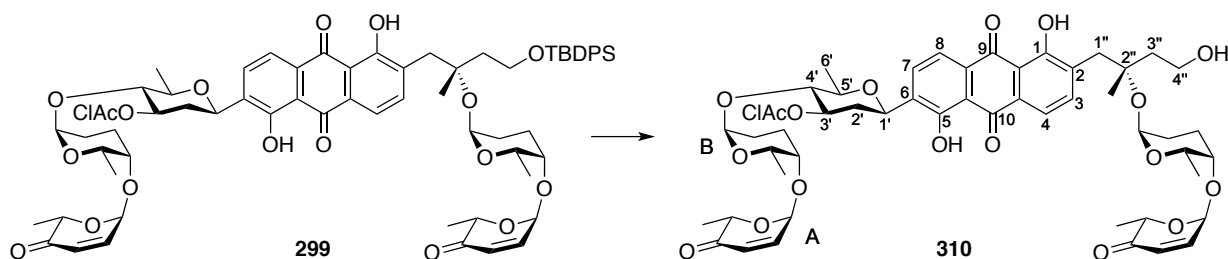


To a solution of thioglycoside **227** (13.3 mg, 39.8 μmol) and **228** (10.4 mg, 13.2 μmol) in dry CH₂Cl₂

(528 μ L) was added MS 4A (4.0 mg) under Ar atmosphere at room temperature. After the mixture was stirred for 30 min, the mixture was cooled to -78 $^{\circ}$ C. After the mixture was stirred for 10 min, NIS (17.8 mg, 79.6 μ mol) and TfOH (3.0 μ L, 0.265 M solution in CH_2Cl_2 , 0.795 μ mol) were added to the reaction mixture. The reaction mixture was gradually warmed to -40 $^{\circ}$ C over a period of 30 min. After the mixture was stirred for 16 h at -40 $^{\circ}$ C, the reaction was quenched by addition of saturated NaHCO_3 aq./ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq. (1/1, v/v, 5 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2 mL \times 3). The extracts were washed with brine (5 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel column chromatography (6/1 toluene-EtOAc) gave diglycoside **299** (14.4 mg, 11.7 μ mol, 88% yield) and monoglycoside **309** (1.1 mg, 1.09 μ mol, 8% yield). **299**: Orange solid; mp 79-80 $^{\circ}$ C; R_f 0.25 (6/1 toluene-EtOAc); $[\alpha]_D^{27} +28.4^{\circ}$ (c 1.20, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 13.09 (2H, s, ArOH \times 2), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz, ArH), 7.85 (1H, d, J = 8.1 Hz, ArH), 7.74 (1H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.69-7.65 (4H, m, ArH), 7.61 (1H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.44-7.33 (6H, m, ArH), 6.88 (1H, dd, J = 10.3, 3.5 Hz, H-3A), 6.85 (1H, dd, J = 10.0, 3.5 Hz, H-3A), 6.11 (1H, d, J = 10.0 Hz, H-2A), 6.07 (1H, d, J = 10.3 Hz, H-2A), 5.30-5.22 (1H, m, H-3'), 5.24 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-1A), 5.21 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-1A), 5.09 (1H, br d, H-1B), 4.99 (1H, br d, H-1B), 4.98 (1H, dd, J = 11.5, 1.9 Hz, H-1'), 4.60-4.53 (2H, m, H-5A \times 2), 4.14 & 4.04 (2H, ABq, J = 15.3 Hz, ClAc), 4.07-4.01 (1H, m, H-5B), 3.95-3.89 (1H, m, H-5B), 3.86 (2H, dd, J = 6.9 Hz, H-3B \times 2), 3.67-3.60 (1H, m, H-5'), 3.62 (1H, br s, H-4B), 3.44 (1H, dd, J = 9.2 Hz, H-4'), 3.11 & 2.91 (2H, ABq, H-1'' \times 2), 2.65 (1H, ddd, J = 12.6, 5.4, 1.9 Hz, H-2'), 2.12-2.18 (6H, m, CH_2 & H-2B \times 4), 1.63-1.57 (1H, m, H-2'), 1.41 (3H, d, J = 6.1 Hz, H-6'), 1.39 (3H, d, J = 6.5 Hz, H-6A), 1.38 (3H, d, J = 6.4 Hz, H-6A), 1.36-1.28 (2H, m, CH_2), 1.25 (3H, s, Me), 1.18 (3H, d, J = 6.5 Hz, H-6B), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz, H-6B), 1.04 (9H, s, *t*-Bu); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 197.0, 196.9, 188.3, 188.2, 167.0, 161.7, 159.0, 143.2, 143.1, 139.5, 137.4, 136.0, 135.7, 133.9, 133.2, 132.3, 131.5, 129.7, 129.7, 127.7, 127.5, 127.3, 119.3, 118.5, 115.6, 115.5, 99.0, 95.5, 95.4, 91.0, 81.8, 78.5, 75.8, 75.6, 71.0, 70.7, 70.6, 67.1, 66.1, 60.5, 42.9, 41.3, 38.8, 36.9, 26.9, 26.9, 25.6, 25.2, 24.9, 24.3, 23.2, 19.2, 18.9, 17.2, 17.1, 15.2; HRMS (ESI-TOF) m/z 1257.4679 (1257.4622 calcd for $\text{C}_{67}\text{H}_{79}\text{ClO}_{18}\text{SiNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$). **309**: Orange solid; mp 65-66 $^{\circ}$ C; R_f 0.36 (6/1 toluene-EtOAc); $[\alpha]_D^{24} +41.6^{\circ}$ (c 0.90, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 13.16 (1H, s, ArOH), 13.11 (1H, s, ArOH), 7.88 (1H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.85 (1H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.81 (1H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.74 (1H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.69-7.64 (4H, m, ArH), 7.45-7.34 (6H, m, ArH), 6.89 (1H, dd, J = 10.4, 3.5 Hz, H-2A), 6.11 (1H, d, J = 10.4 Hz, H-3A), 5.26 (1H, ddd, J = 11.5, 9.2, 5.4 Hz, H-3'), 5.24 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-1A), 4.99 (1H, br s, H-1B), 4.98 (1H, dd, J = 11.5, 1.5 Hz, H-1'), 4.57 (1H, q, J = 6.9 Hz, H-5A), 4.14 & 4.04 (2H, ABq, J = 14.9 Hz, ClAc), 4.06-4.01 (1H, m, H-5B), 3.98-3.93 (2H, m, H-3B \times 2), 3.92 (1H, s, OH), 3.64 (1H, dq, J = 9.2, 6.1 Hz, H-5'), 3.62 (1H, br, H-4B), 3.44 (1H, dd, J = 9.2, 9.2 Hz, H-4'), 3.06 & 2.96 (2H, ABq, J = 13.4 Hz, H-1'' \times 2), 2.65 (1H, ddd, J = 12.0, 5.4, 1.5 Hz, H-2'), 2.13-1.88 (2H, m, CH_2), 1.88-1.77 (3H, m, H-2B \times 2 & CH_2), 1.62-1.55 (1H, m, CH_2), 1.52 (1H, ddd, J = 12.0, 11.5, 11.5 Hz, H-2'), 1.41 (3H, d, J = 6.1 Hz, H-6'), 1.38 (3H, d, J = 6.9 Hz, H-6A), 1.25 (3H, s, Me), 1.18 (3H, d, J = 6.5 Hz, H-6B), 1.05 (9H, s, *t*-Bu); ^{13}C NMR (125

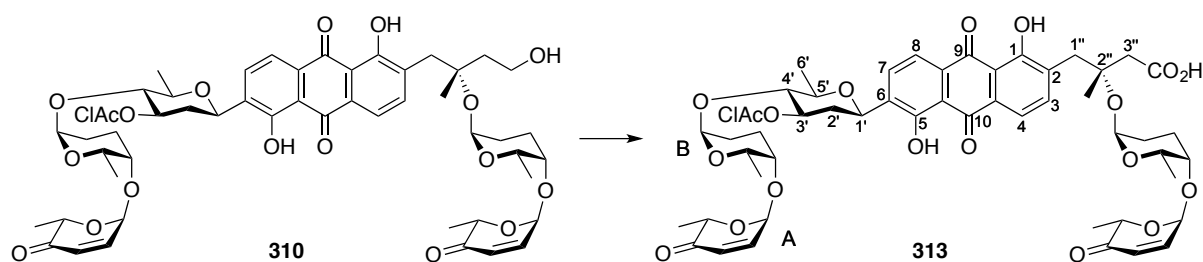
MHz, CDCl₃) δ 196.9, 188.3, 167.0, 161.6, 159.0, 143.1, 139.7, 137.4, 136.0, 135.7, 135.6, 133.2, 132.9, 132.3, 131.5, 130.0, 130.0, 127.9, 127.9, 127.5, 119.3, 119.0, 115.7, 115.5, 99.0, 95.5, 81.8, 75.8, 75.6, 73.7, 71.0, 70.7, 67.1, 61.6, 42.1, 41.3, 41.1, 36.9, 27.0, 26.9, 25.2, 24.3, 19.1, 18.9, 17.1, 15.2; HRMS (ESI-TOF) *m/z* 1011.3715 (1011.3754 calcd for C₅₅H₆₄ClO₁₄Si, [M+H]⁺).

Alcohol 310



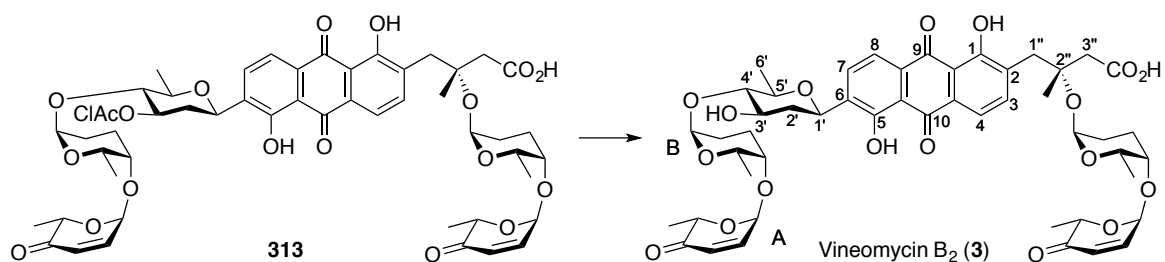
To a solution of diglycoside **299** (10.2 mg, 8.25 μmol) in DMF (825 μL) was added TASF (9.50 μmol, 1.3 M in DMF, 12.4 μmol) under Ar atmosphere at 0 °C. After the mixture was stirred for 5 h at room temperature, the reaction was diluted with hexane/EtOAc (1/1, v/v, 2 mL). The resulting mixture was washed with pH 7.2 phosphate buffer (2 mL) and brine (2 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel chromatography (1/1 toluene-EtOAc) gave **310** (6.6 mg, 6.62 μmol, 80% yield). Yellow powder; mp 90-91 °C; *R_f* 0.34 (1/1 toluene-EtOAc); [α]_D²⁶ +25.9° (*c* 0.66, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 13.19 (1H, s, ArOH), 13.06 (1H, s, ArOH), 7.89 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.85 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.78 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH), 7.61 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH), 6.89 (1H, dd, *J* = 10.1, 3.4 Hz, H-2A), 6.87 (1H, dd, *J* = 10.1, 3.4 Hz, H-2A), 6.11 (1H, d, *J* = 10.1 Hz, H-3A), 6.09 (1H, d, *J* = 10.1 Hz, H-3A), 5.29-5.23 (1H, m, H-3'), 5.26 (1H, br s, H-1B), 5.24 (2H, d, *J* = 3.4 Hz, H-1A × 2), 4.99 (1H, br s, H-1B), 4.97 (1H, dd, *J* = 12.0, 1.8 Hz, H-1'), 4.57 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, H-5A), 4.56 (1H, q, *J* = 6.7 Hz, H-5A), 4.14 & 4.04 (2H, ABq, *J* = 15.0 Hz, ClAc), 4.10 (1H, q, *J* = 6.4 Hz, H-5B), 4.04 (1H, q, *J* = 6.4 Hz, H-5B), 3.88 (2H, m, H-4''), 3.66-3.60 (1H, m, H-5'), 3.65 (1H, br s, H-4B), 3.62 (1H, br s, H-4B), 3.44 (1H, dd, *J* = 8.9, 8.9 Hz, H-4'), 3.10 & 3.07 (2H, ABq, *J* = 13.5 Hz, H-1'' × 2), 2.65 (1H, ddd, *J* = 12.9, 5.5, 1.8 Hz, H-2'), 2.51 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, OH), 2.13-1.89 (7H, m, H-3'', H-2B × 2 & H-3B × 4), 1.87-1.81 (1H, m, H-3''), 1.63-1.58 (1H, m, H-2B), 1.57-1.49 (1H, m, H-2'), 1.48-1.44 (1H, m, H-2B), 1.41 (3H, d, *J* = 6.1 Hz, H-6'), 1.39 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H-6A), 1.38 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, H-6A), 1.33 (3H, s, Me), 1.19 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, H-6B), 1.18 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, H-6B); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 196.9, 188.2, 188.1, 167.0, 161.6, 159.0, 143.1, 143.1, 139.4, 137.6, 135.2, 133.3, 132.2, 131.8, 127.5, 127.4, 119.4, 118.6, 115.7, 115.6, 99.0, 95.5, 95.4, 91.3, 81.8, 80.1, 76.4, 75.8, 75.6, 71.0, 70.7, 67.1, 66.6, 59.4, 42.2, 41.3, 38.4, 36.9, 25.6, 25.2, 24.9, 24.3, 23.8, 18.9, 17.2, 17.1, 15.2; HRMS (ESI-TOF) *m/z* 997.3644 (997.3625 calcd for C₅₁H₆₂O₁₈Cl, [M+H]⁺).

Carboxylic acid **313**



To a solution of **310** (6.6 mg, 6.62 μmol) in CH_2Cl_2 (660 μL) were added NaHCO_3 (2.22 mg, 26.4 μmol) and Dess-Martin periodinane (5.61 mg, 13.2 μmol) under Ar atmosphere at 0 $^\circ\text{C}$. After the mixture was stirred for 1 h at room temperature, the reaction was quenched by addition of saturated NaHCO_3 aq./ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq. (1/1, v/v, 2 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2 mL \times 3). The extracts were washed with brine (2 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. The crude aldehyde was used for the next step without purification. To a solution of the crude aldehyde in THF/*t*-BuOH/ H_2O (4/4/3, v/v/v, 662 μL) were added 2-methyl-2-butene (14.7 μL , 132 μmol), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (10.3 mg, 66.2 μmol) and NaClO_2 (4.5 mg, 39.7 μmol) under Ar atmosphere at room temperature. After the mixture was stirred for 30 min at room temperature, the reaction was diluted with brine (2 mL). The resulting mixture was extracted with CHCl_3 (2 mL \times 3). The extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel column chromatography (1/1/0.02 toluene-EtOAc-AcOH) gave carboxylic acid **313** (6.2 mg, 6.13 μmol , 93% in 2 steps). Yellow powder; mp 93-94 $^\circ\text{C}$; R_f 0.41 (1/1/0.02 toluene-EtOAc-AcOH); $[\alpha]_D^{26} +30.5^\circ$ (c 0.62, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 13.17 (1H, s, ArOH), 13.04 (1H, s, ArOH), 7.89 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.86 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.79 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, ArH), 7.68 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, ArH), 6.88 (1H, dd, $J = 10.4, 3.4$ Hz, H-2A), 6.86 (1H, dd, $J = 10.4, 3.4$ Hz, H-2A), 6.11 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, H-3A), 6.09 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, H-3A), 5.29 (1H, br s, H-1B), 5.28-5.23 (1H, m, H-3'), 5.24 (2H, d, $J = 3.4$ Hz, H-1A \times 2), 4.99 (1H, br s, H-1B), 4.97 (1H, dd, $J = 12.8, 1.8$ Hz, H-1'), 4.57 (1H, q, $J = 6.7$ Hz, H-5A), 4.55 (1H, q, $J = 6.7$ Hz, H-5A), 4.13 & 4.04 (2H, ABq, $J = 15.3$ Hz, ClAc), 4.10 (1H, br q, $J = 5.8$ Hz, H-5B), 4.04 (1H, br q, $J = 6.4$ Hz, H-5B), 3.68 (1H, br s, H-4B), 3.66-3.61 (1H, m, H-5'), 3.62 (1H, br s, H-4B), 3.44 (1H, dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, H-4'), 3.22 & 3.17 (2H, ABq, $J = 13.5$ Hz, H-1'' \times 2), 2.74 & 2.71 (2H, ABq, $J = 15.0$ Hz, H-3''), 2.65 (1H, ddd, $J = 12.5, 5.2, 1.8$ Hz, H-2'), 2.14-1.89 (6H, m, H-2B \times 2 & H-3B \times 4), 1.62-1.48 (3H, m, H-2' & H-2B \times 2), 1.41 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, H-6'), 1.41 (3H, s, Me), 1.39 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-6A), 1.38 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-6A), 1.19 (3H, d, $J = 5.8$ Hz, H-6B), 1.17 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H-6B); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 196.9, 196.8, 188.2, 188.1, 172.7, 167.0, 161.6, 159.0, 143.1, 139.7, 137.6, 134.4, 133.3, 132.1, 132.0, 127.5, 127.5, 119.4, 118.6, 115.7, 115.6, 99.0, 95.5, 95.3, 91.6, 81.8, 77.8, 76.3, 75.8, 75.6, 71.0, 70.7, 67.1, 67.1, 44.7, 41.3, 38.5, 36.9, 25.6, 25.2, 24.7, 24.3, 23.3, 18.9, 17.1, 15.2; HRMS (ESI-TOF) m/z 1033.3280 (1033.3237 calcd for $\text{C}_{51}\text{H}_{59}\text{O}_{19}\text{NaCl}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Vineomycin B₂ (3)



To a solution of carboxylic acid **313** (6.2 mg, 6.13 μmol) in DMF (434 μL) were added 2,6-lutidine (2.86 μL , 24.5 μmol) and thiourea (1.9 mg, 24.5 μmol) under Ar atmosphere at room temperature, and then the mixture was gradually warmed to 60 $^{\circ}\text{C}$ over a period of 2 h. After the reaction mixture was stirred for 3 h at the same temperature, the reaction was quenched by addition of water (2 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2 mL \times 3). The extracts were washed with brine (2 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by preparative TLC (10/1 EtOAc-MeOH) gave vineomycin B₂ (**3**) (5.2 mg, 5.59 μmol , 91% yield). Yellow powder; mp 128-130 $^{\circ}\text{C}$; R_f 0.66 (10/1 EtOAc-MeOH); $[\alpha]_D^{25} +54.2^{\circ}$ (c 0.25, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 13.18 (1H, s, ArOH), 13.06 (1H, s, ArOH), 7.91 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.87 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.77 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.66 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 6.88 (1H, dd, $J = 10.1, 3.4$ Hz, H-2A), 6.85 (1H, dd, $J = 10.1, 3.4$ Hz, H-2A), 6.11 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, H-3A), 6.09 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, H-3A), 5.28 (1H, br s, H-1B), 5.26 (1H, d, $J = 3.4$ Hz, H-1A), 5.23 (2H, d, $J = 3.4$ Hz, H-1A), 5.01 (1H, br s, H-1B), 4.92 (1H, br d, $J = 11.0$ Hz, H-1'), 4.58 (1H, q, $J = 7.1$ Hz, H-5A), 4.55 (1H, q, $J = 6.7$ Hz, H-5A), 4.25 (1H, br q, $J = 6.8$ Hz, H-5B), 4.09 (1H, br q, $J = 6.5$ Hz, H-5B), 3.84 (1H, ddd, $J = 11.0, 8.0, 4.9$ Hz, H-3'), 3.72 (1H, br s, H-4B), 3.67 (1H, br s, H-4B), 3.57 (1H, dq, $J = 9.2, 6.1$ Hz, H-5'), 3.19 (2H, s, H-1'' \times 2), 3.09 (1H, dd, $J = 9.2, 8.0$ Hz, H-4'), 2.74 & 2.71 (ABq, $J = 15.0$ Hz, H-3''), 2.56 (1H, br dd, $J = 12.9, 4.9$ Hz, H-2'), 2.14-1.91 (6H, m, H-2B \times 2 & H-3B \times 4), 1.72-1.45 (3H, m, H-2' & H-2B \times 2), 1.41 (3H, br s, Me), 1.40 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, H-6A), 1.38 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, H-6'), 1.37 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-6A), 1.28 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-6B), 1.18 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H-6B); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 196.8, 196.6, 188.1, 188.1, 172.9, 161.5, 159.0, 143.0, 142.8, 139.5, 138.5, 134.4, 133.3, 131.8, 131.8, 127.5, 127.3, 119.5, 118.4, 115.6, 115.4, 99.5, 95.3, 95.2, 91.4, 88.9, 77.6, 76.2, 76.2, 74.5, 71.5, 71.1, 70.6, 70.6, 67.8, 66.9, 44.5, 38.5, 38.4, 25.5, 25.1, 24.6, 24.3, 23.3, 18.5, 17.0, 16.8, 15.1; HRMS (ESI-TOF) m/z 933.3533 (933.3545 calcd for $\text{C}_{49}\text{H}_{57}\text{O}_{18}$, $[\text{M}-\text{H}]^-$).

The melting point and optical rotation were identical with those of natural sample: lit. mp 128-131 $^{\circ}\text{C}$,^[9] $[\alpha]_D^{25} +52.4^{\circ}$ (c 0.25, CHCl_3).^[90,91] ^1H and ^{13}C NMR spectral data of synthetic vineomycin B₂ were also identical with natural vineomycin B₂.

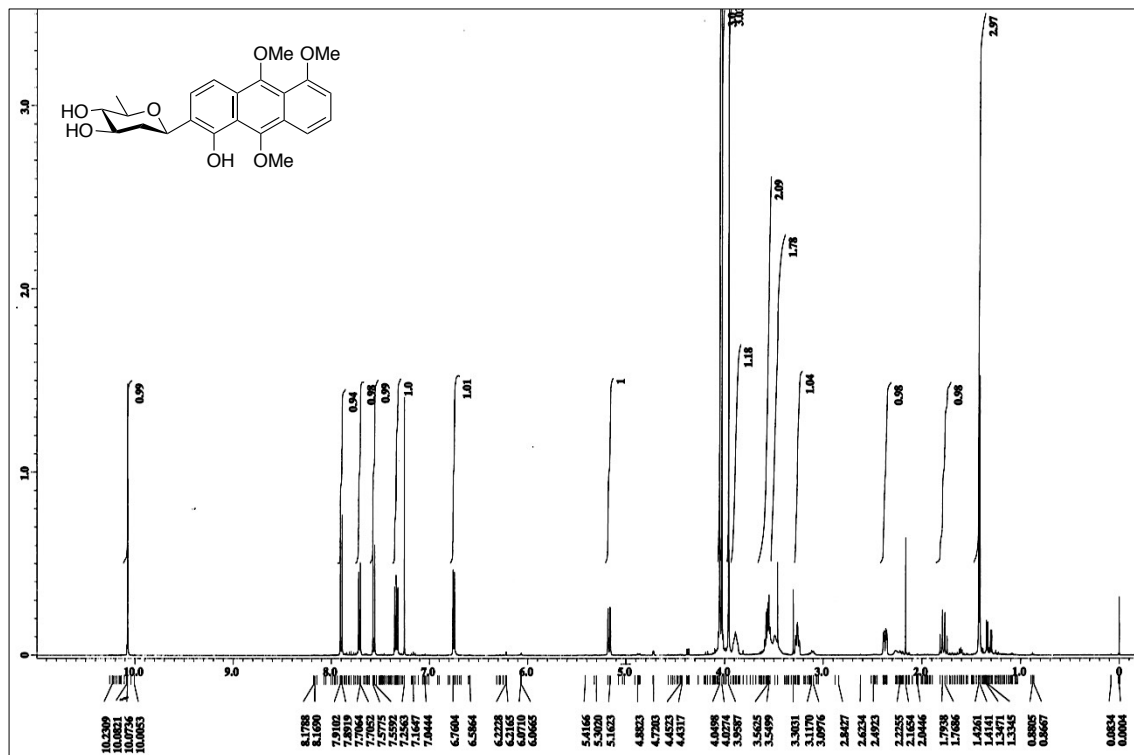
Comparison of ¹H NMR data of vineomycin B₂

δ (Synthetic) 1.3 mg/700 μ L CDCl ₃ ^[91]	δ (Natural) ^[90] 1.3 mg/700 μ L CDCl ₃ ^[91]
13.18 (s)	13.19 (s)
13.06 (s)	13.06 (s)
7.91 (d, $J = 8.0$ Hz)	7.92 (d, $J = 8.0$ Hz)
7.87 (d, $J = 8.0$ Hz)	7.86 (d, $J = 8.0$ Hz)
7.77 (d, $J = 8.0$ Hz)	7.78 (d, $J = 8.0$ Hz)
7.66 (d, $J = 8.0$ Hz)	7.67 (d, $J = 8.0$ Hz)
6.88 (dd, $J = 10.1, 3.4$ Hz)	6.89 (dd, $J = 10.0, 3.5$ Hz)
6.85 (dd, $J = 10.1, 3.4$ Hz)	6.86 (dd, $J = 10.0, 3.5$ Hz)
6.11 (d, $J = 10.1$ Hz)	6.12 (d, $J = 10.5$ Hz)
6.09 (d, $J = 10.1$ Hz)	6.09 (d, $J = 10.0$ Hz)
5.28 (br s)	5.29 (br s)
5.26 (d, $J = 3.4$ Hz)	5.27 (d, $J = 3.5$ Hz)
5.23 (d, $J = 3.4$ Hz)	5.24 (d, $J = 3.5$ Hz)
5.01 (br s)	5.01 (br s)
4.92 (br d, $J = 11.0$ Hz)	4.92 (br d, $J = 10.1$ Hz)
4.58 (q, $J = 7.1$ Hz)	4.58 (q, $J = 7.0$ Hz)
4.55 (q, $J = 6.7$ Hz)	4.55 (q, $J = 6.5$ Hz)
4.25 (br q, $J = 6.8$ Hz)	4.25 (br q, $J = 6.5$ Hz)
4.09 (br q, $J = 6.5$ Hz)	4.09 (br q, $J = 6.0$ Hz)
3.84 (ddd, $J = 11.0, 8.0, 4.9$ Hz)	3.84 (ddd, $J = 11.5, 8.0, 5.0$ Hz)
3.72 (br s)	3.72 (br s)
3.67 (br s)	3.68 (br s)
3.57 (dq, $J = 9.2, 6.1$ Hz)	3.57 (dq, $J = 9.0, 6.0$ Hz)
3.19 (s)	3.19 (s)
3.09 (dd, $J = 9.2, 8.0$ Hz)	3.09 (dd, $J = 9.0, 8.0$ Hz)
2.74 and 2.71 (ABq, $J = 15.0$ Hz)	2.74 and 2.71 (ABq, $J = 15.0$ Hz)
2.56 (br dd, 12.9, 4.9 Hz)	2.56 (ddd, 13.5, 5.0, 1.5 Hz)
2.14-1.91 (m)	2.15-1.90 (m)
1.72-1.45 (m)	1.71-1.44 (m)
1.41 (br s)	1.41 (br s)
1.40 (d, $J = 7.1$ Hz)	1.40 (d, $J = 7.0$ Hz)

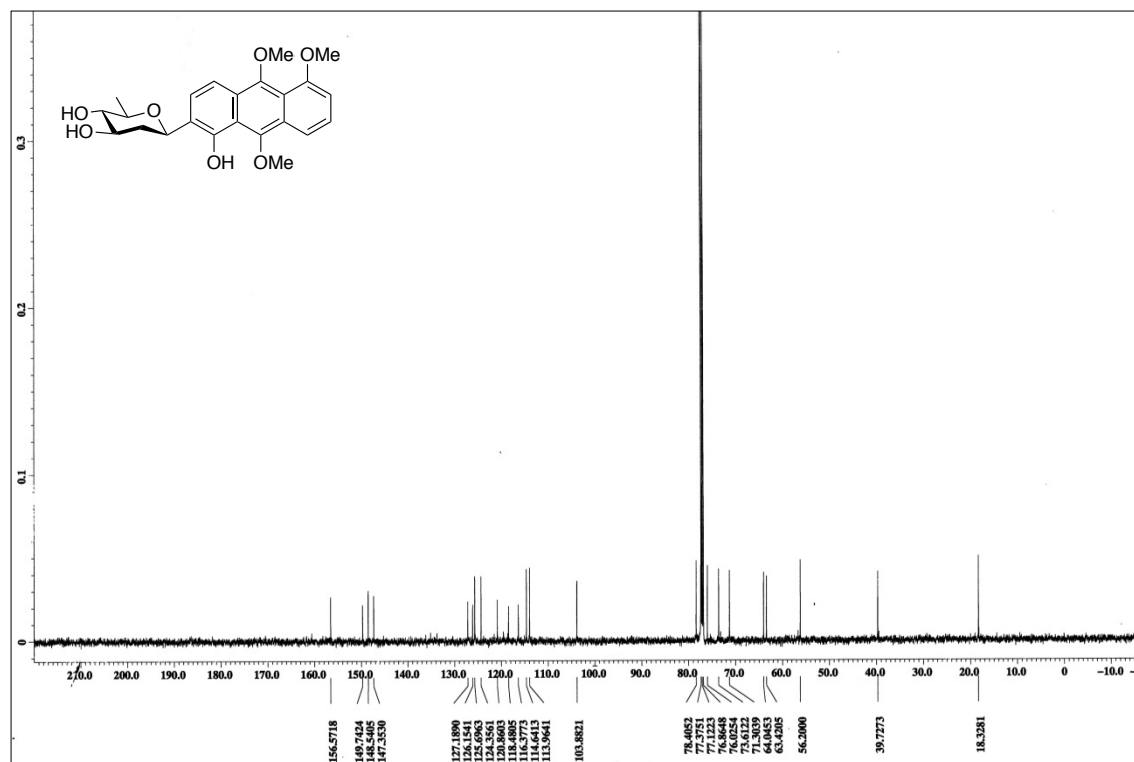
1.38 (d, $J = 6.1$ Hz)	1.38 (d, $J = 6.5$ Hz)
1.37 (d, $J = 6.7$ Hz)	1.37 (d, $J = 6.5$ Hz)
1.28 (d, $J = 6.8$ Hz)	1.28 (d, $J = 6.5$ Hz)
1.18 (d, $J = 6.5$ Hz)	1.18 (d, $J = 6.0$ Hz)

Comparison of ^{13}C NMR data of vineomycin B₂

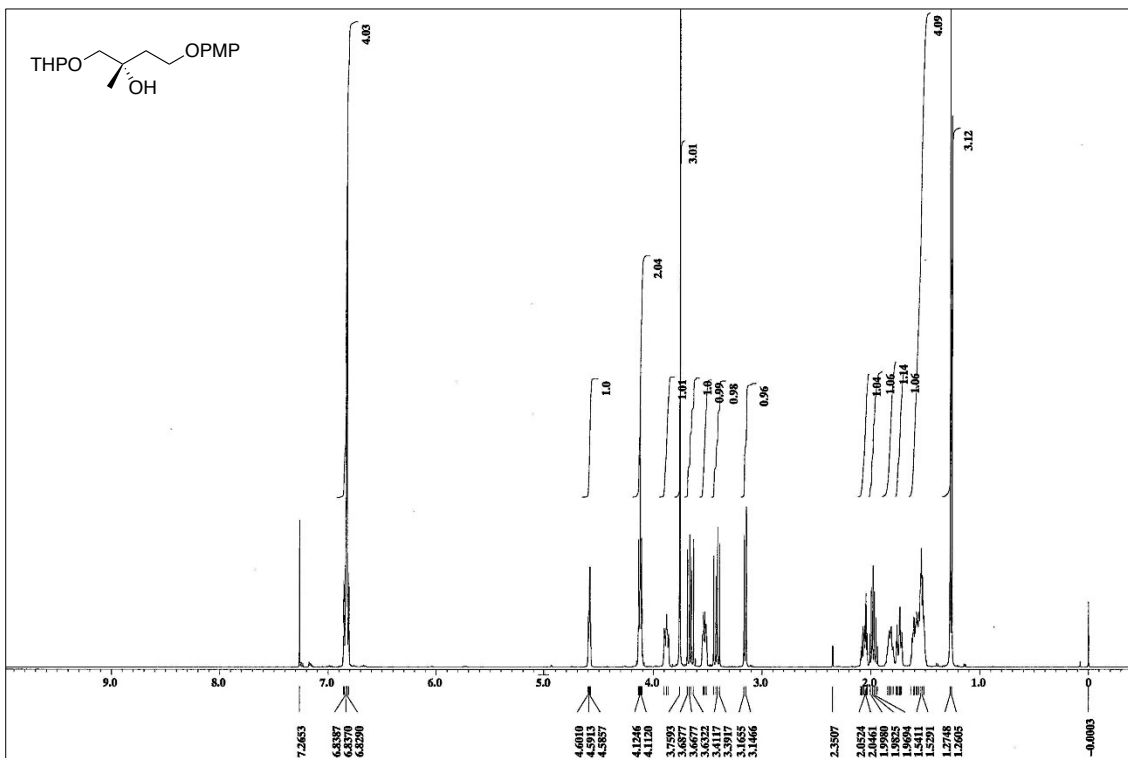
δ (Synthetic)	δ (Natural) ^[90]
188.1	187.7
188.1	187.7
172.9	174.0
161.5	161.5
159.0	158.9
139.5	139.6
138.5	138.4
134.4	134.9
133.3	133.2
131.8	131.7
131.8	131.5
119.5	119.3
118.4	118.3
115.6	115.2
115.4	115.2
77.6	77.2
44.5	44.4
38.5	38.6
23.3	23.2



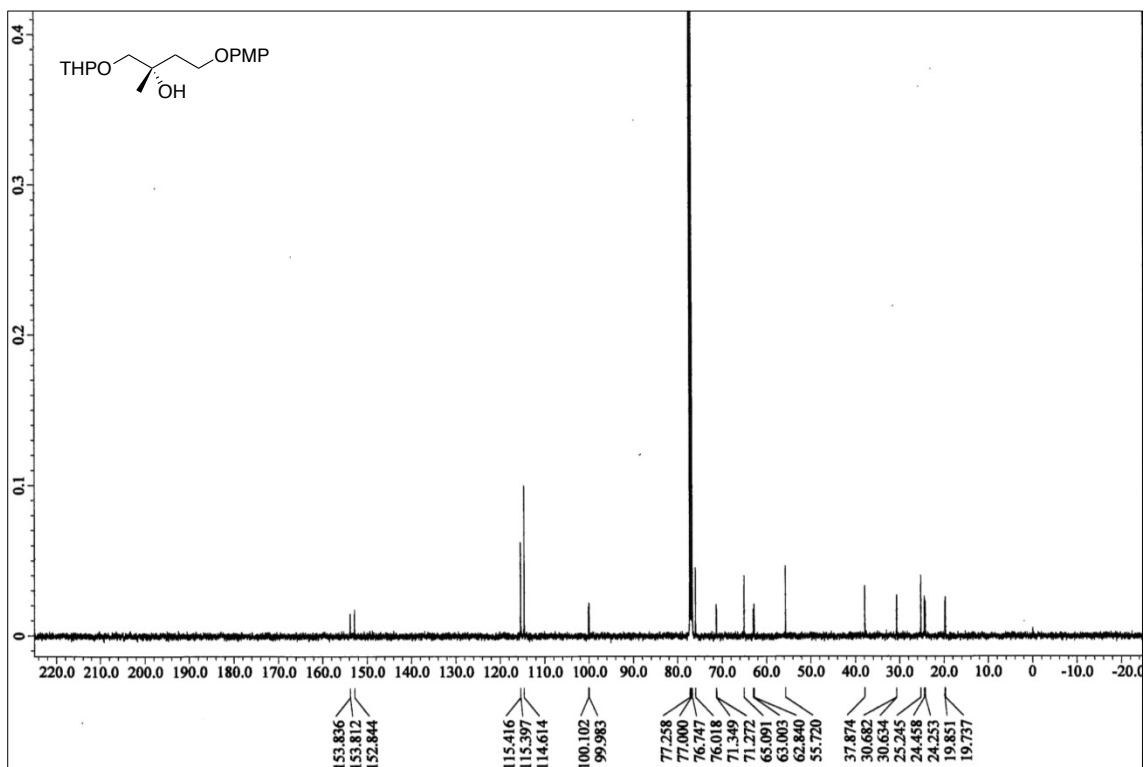
^1H NMR spectrum of 276



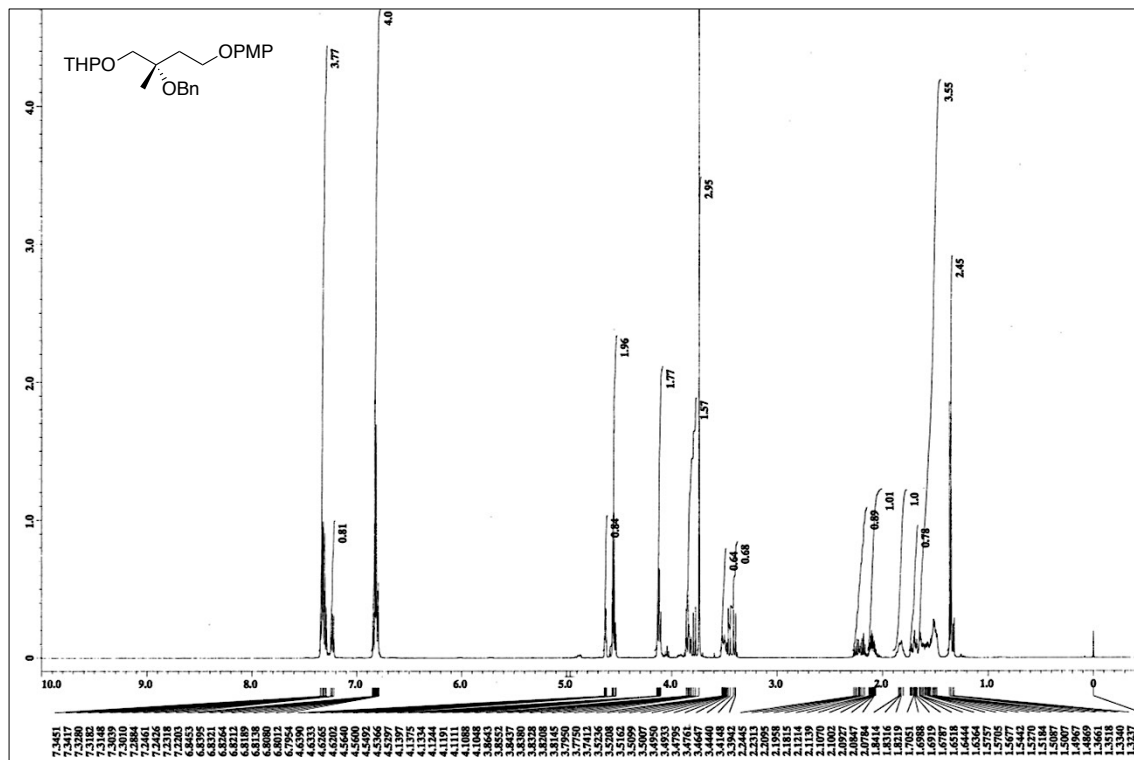
^{13}C NMR spectrum of 276



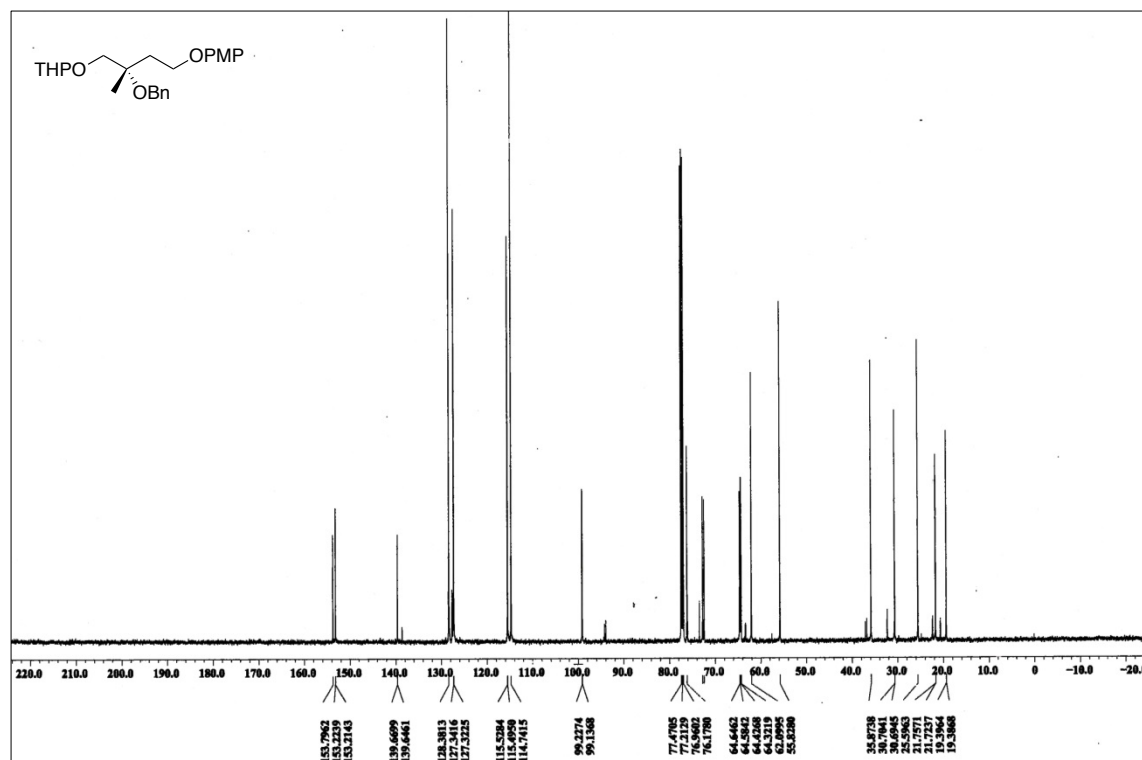
^1H NMR spectrum of 273



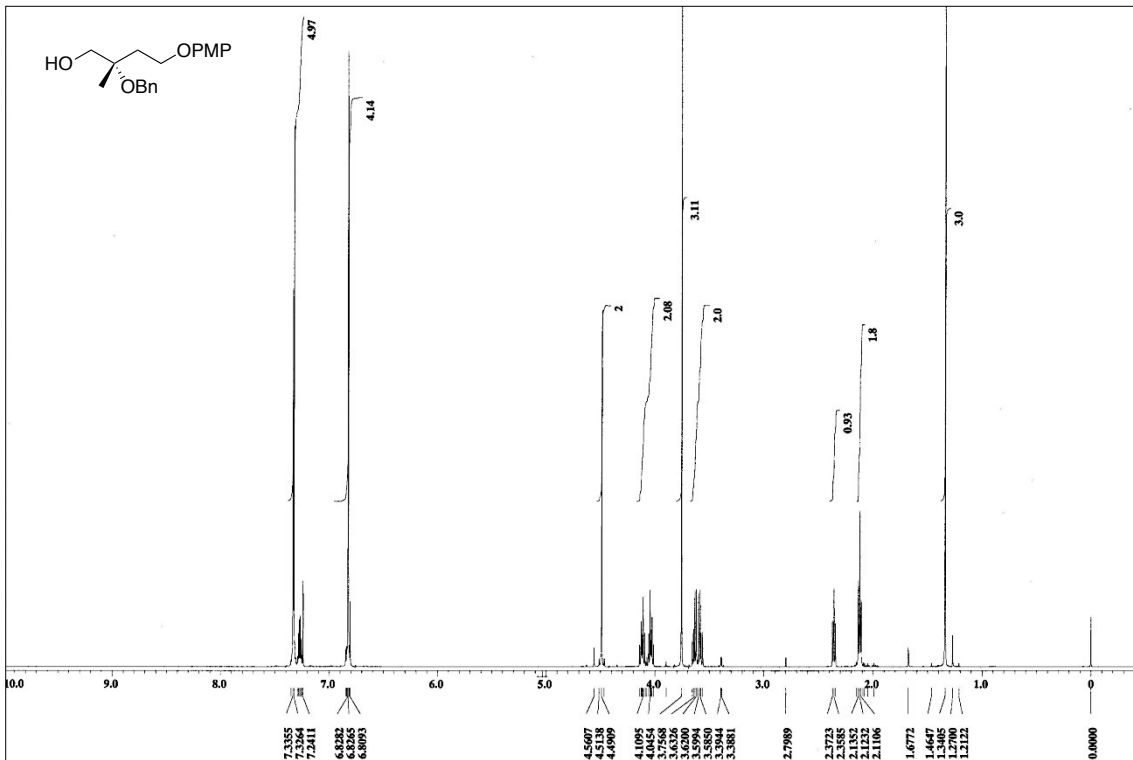
^{13}C NMR spectrum of 273



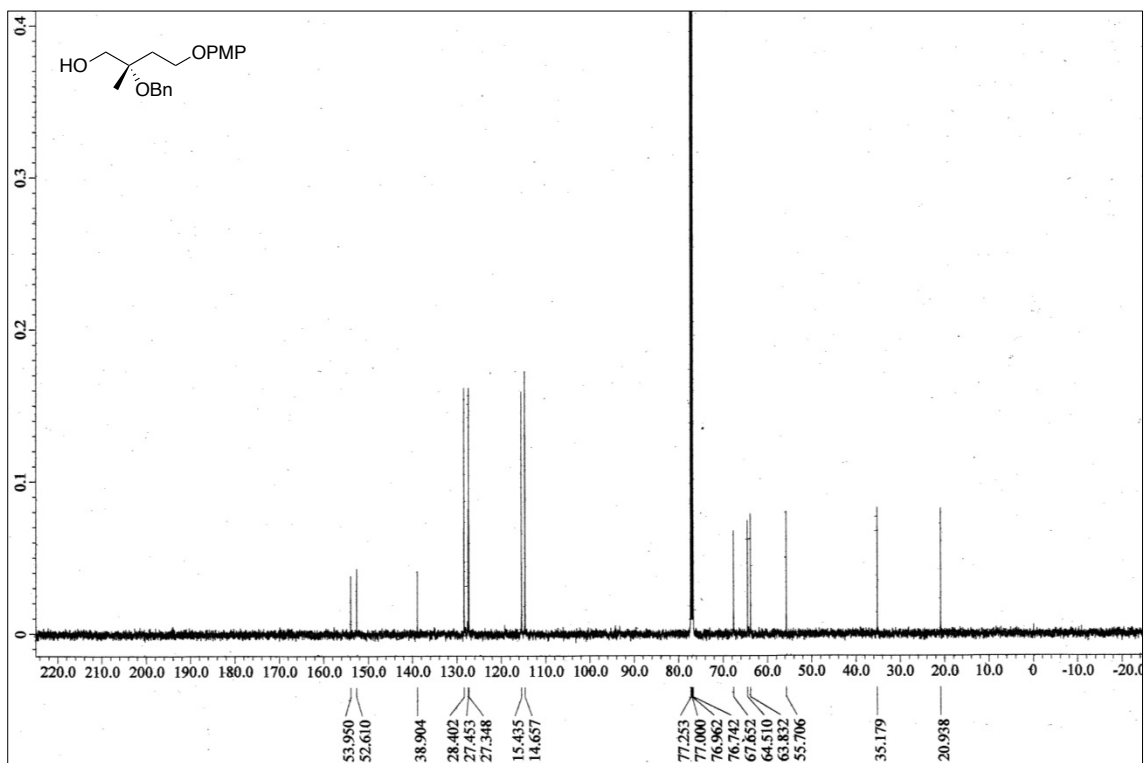
¹H NMR spectrum of 274



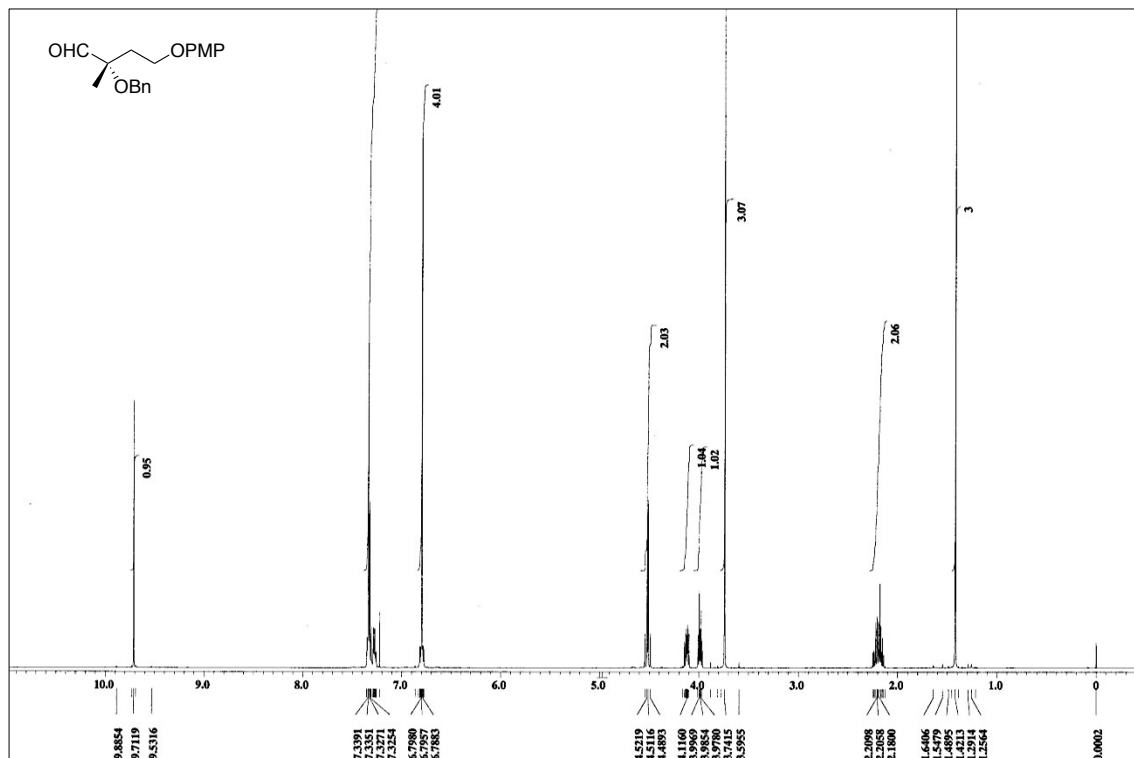
¹³C NMR spectrum of 274



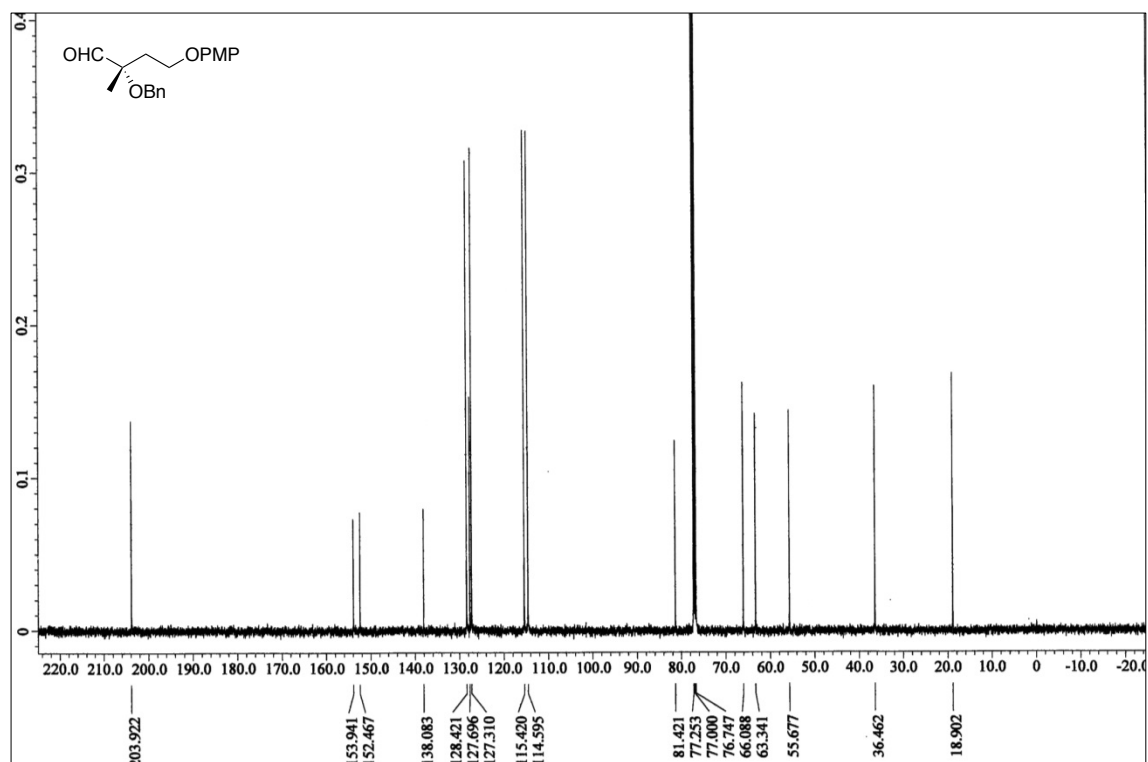
^1H NMR spectrum of **275**



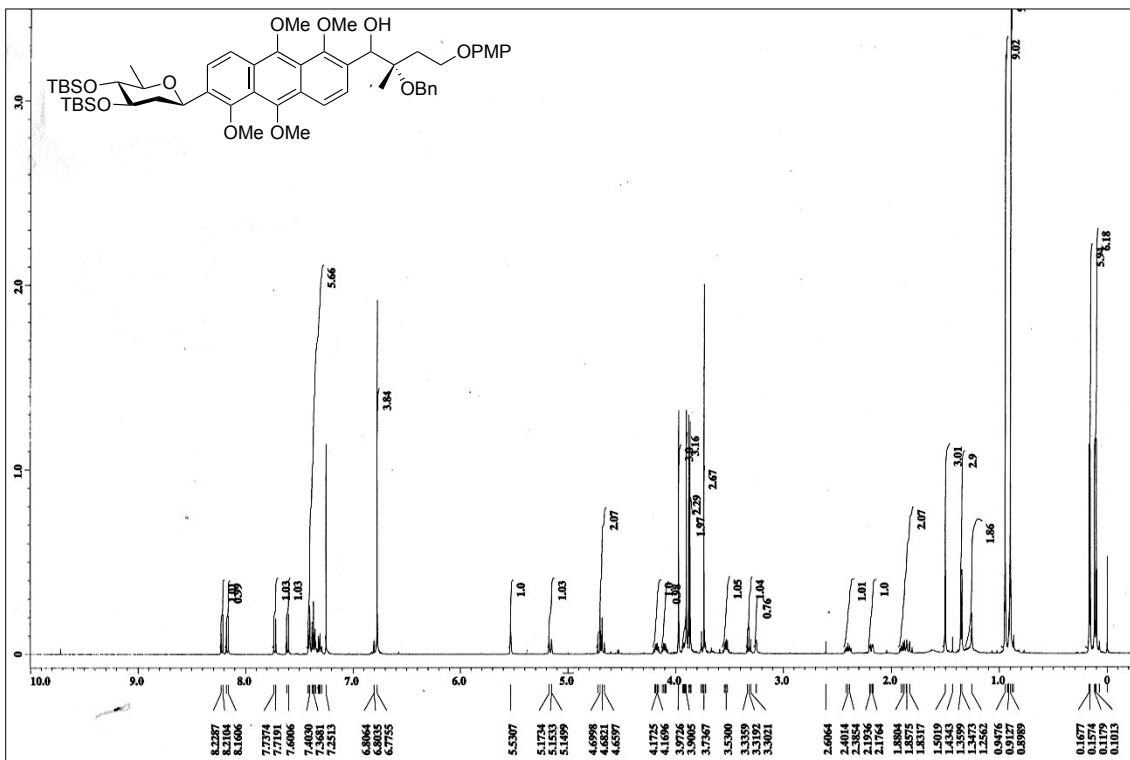
^{13}C NMR spectrum of **275**



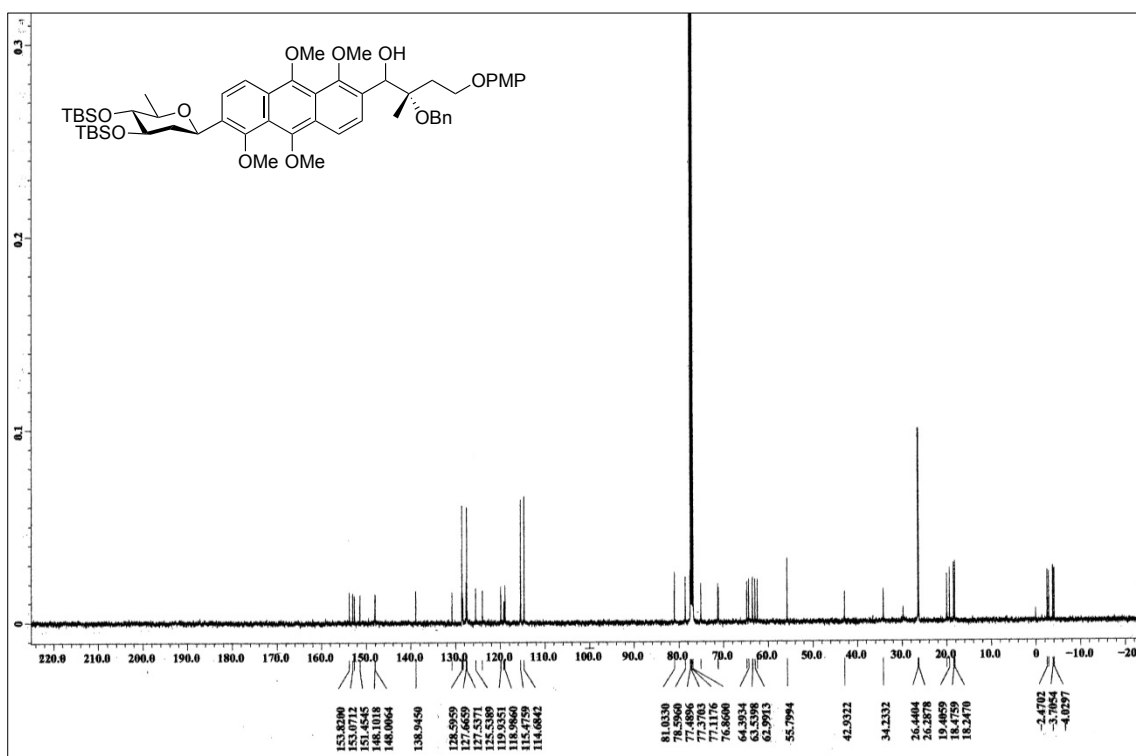
¹H NMR spectrum of **222**



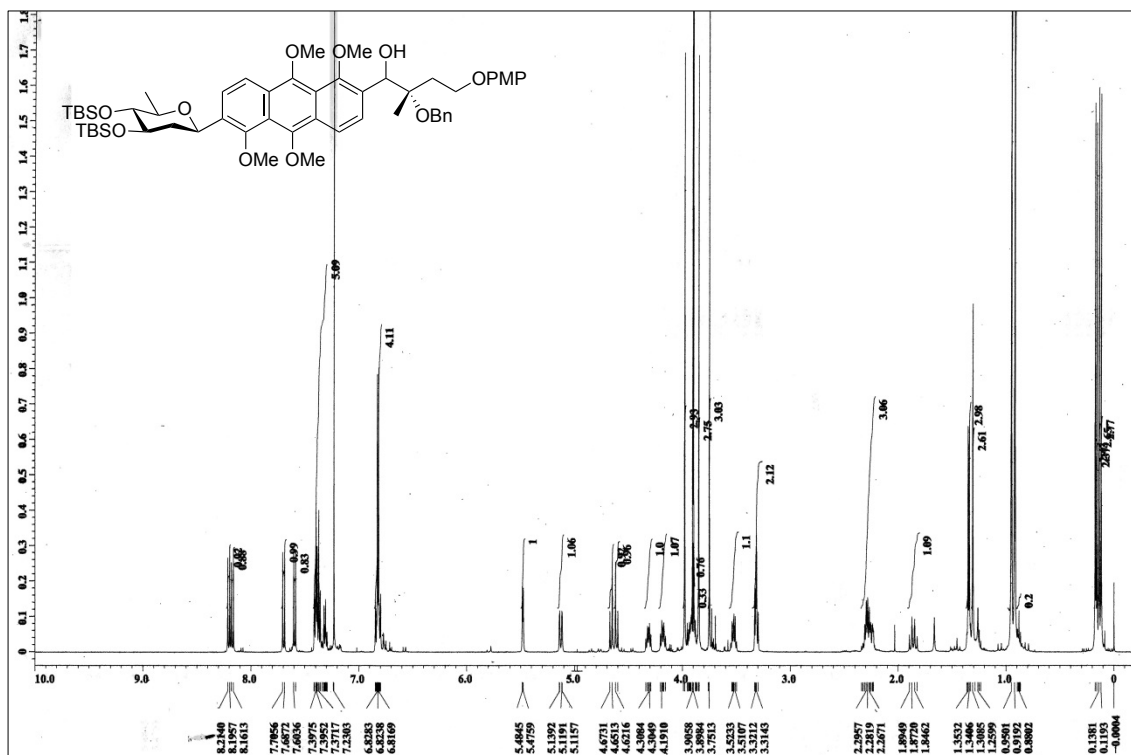
¹³C NMR spectrum of **222**



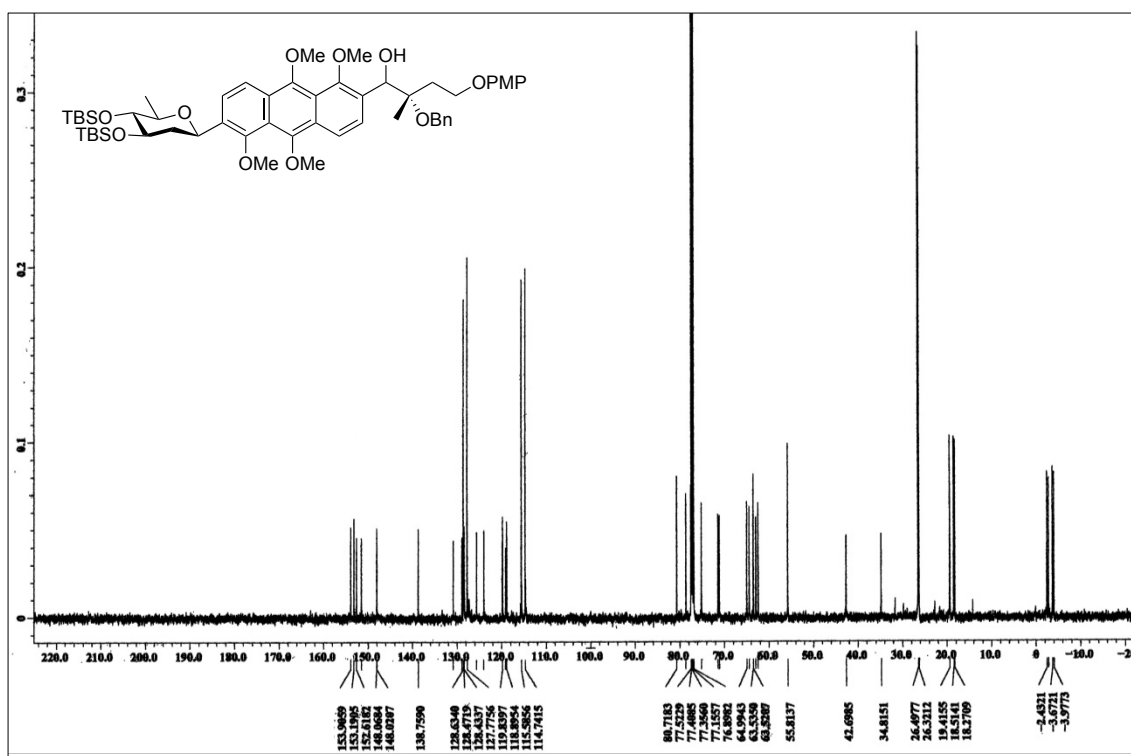
¹H NMR spectrum of 278a



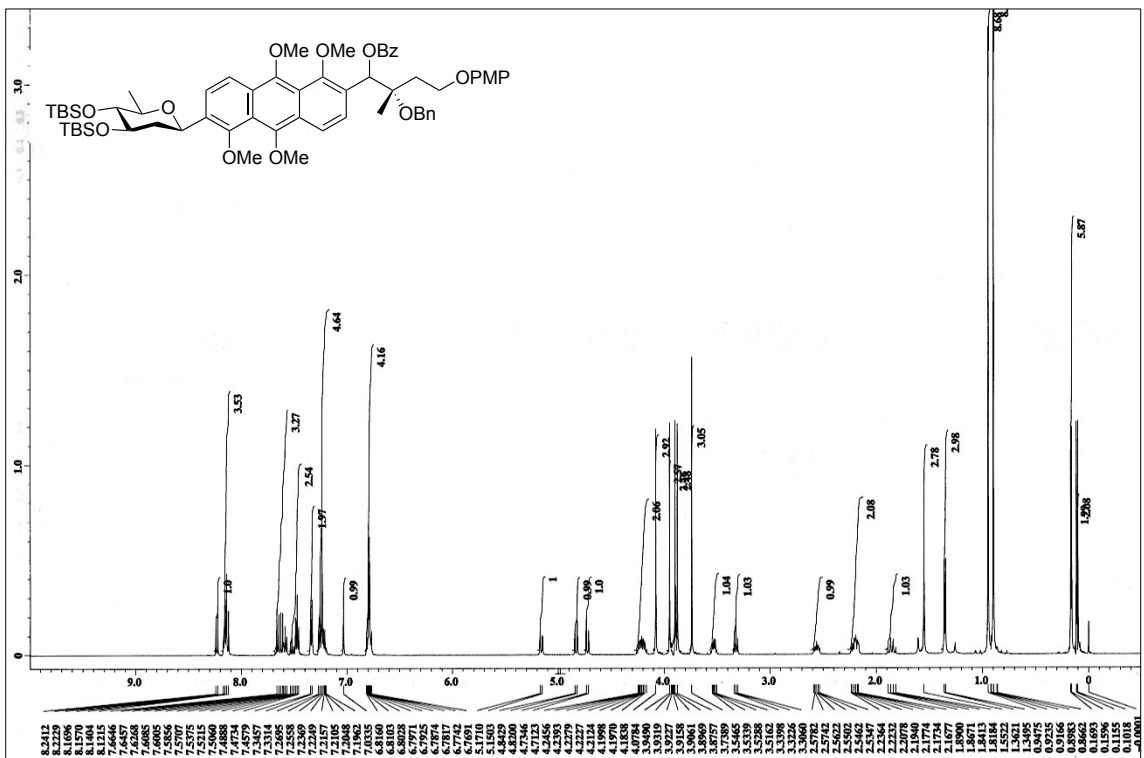
¹³C NMR spectrum of 278a



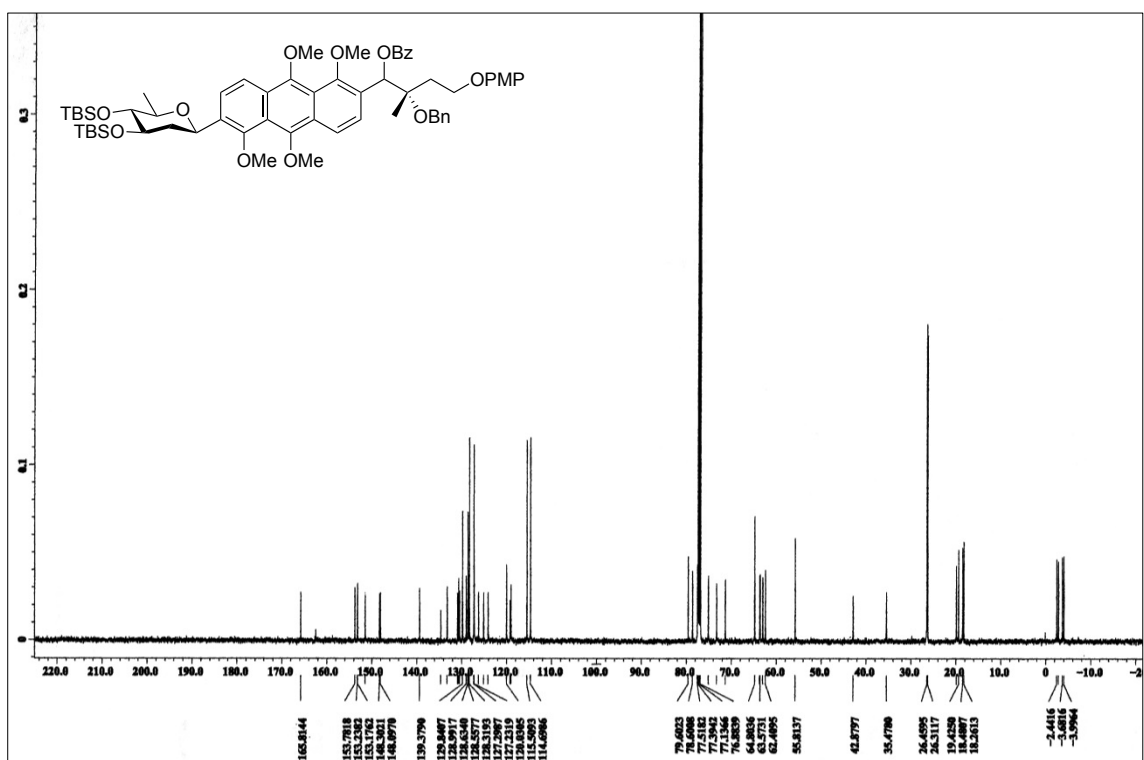
¹H NMR spectrum of 278b



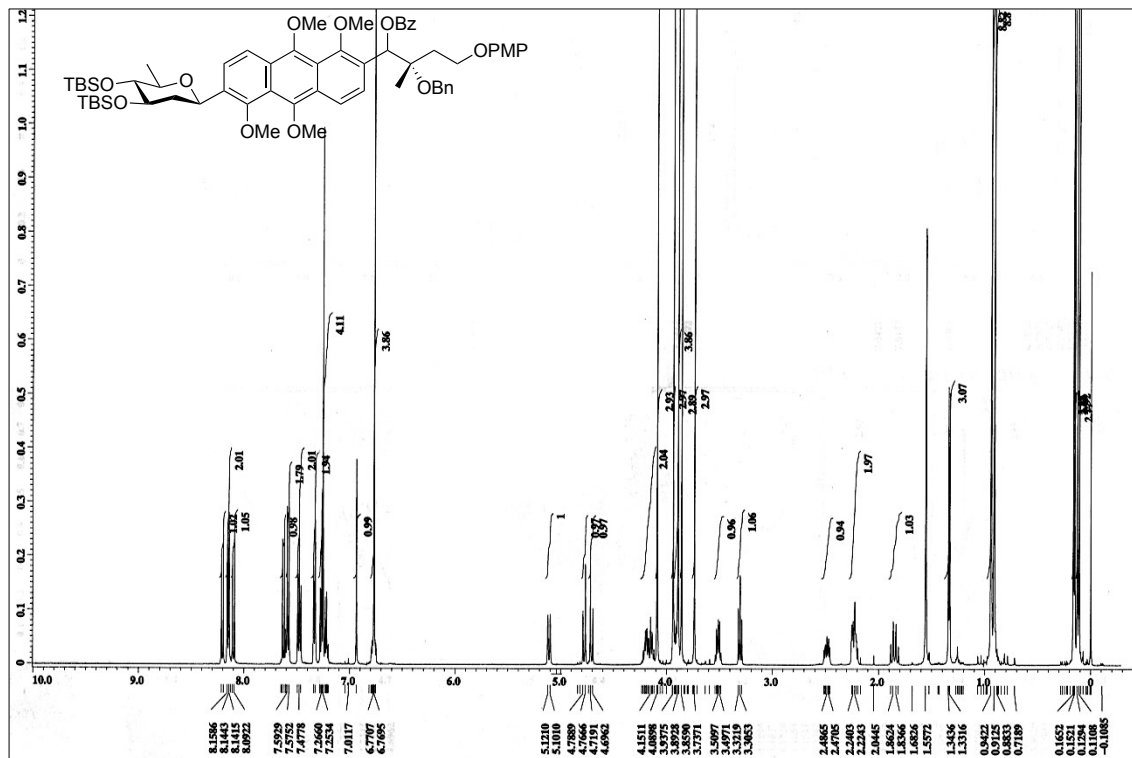
¹³C NMR spectrum of 278b



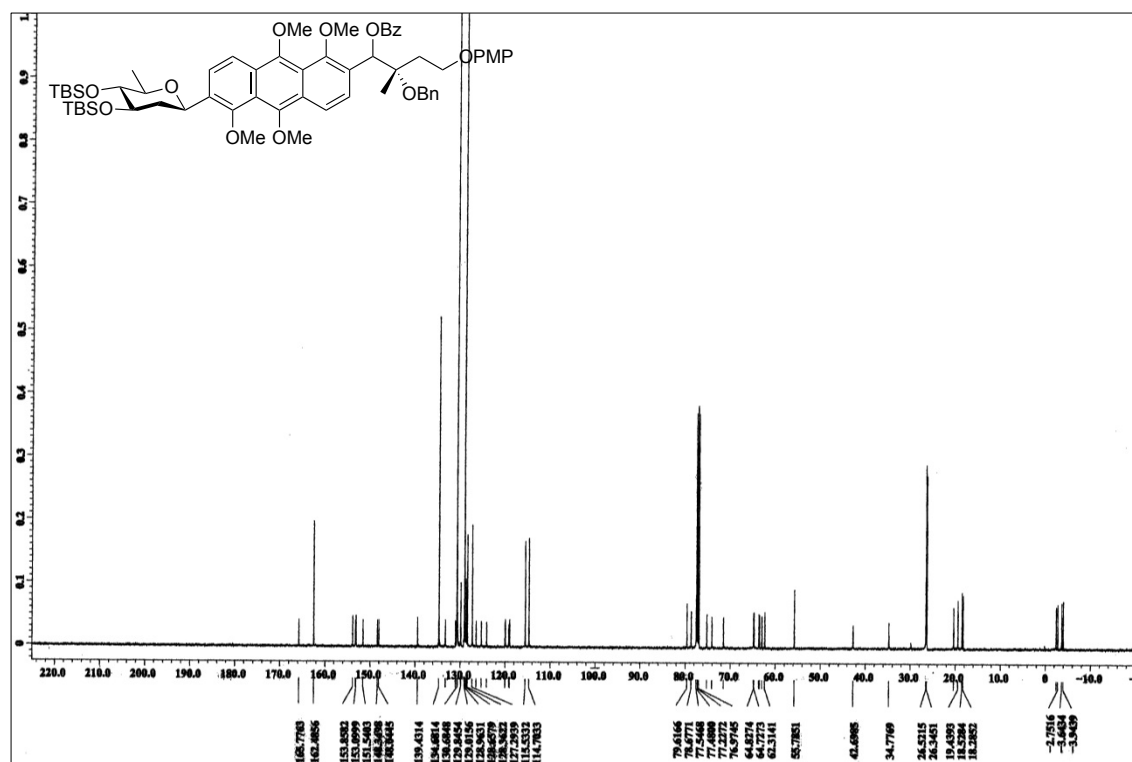
¹H NMR spectrum of 380a



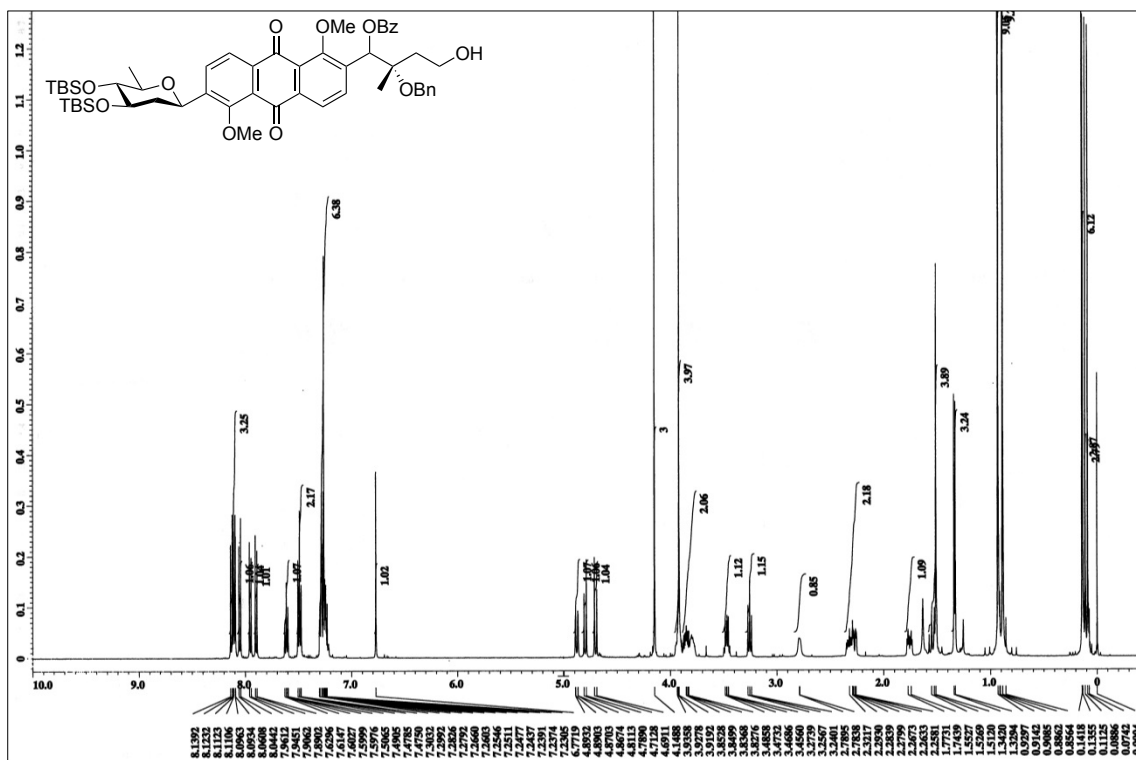
¹³C NMR spectrum of 380a



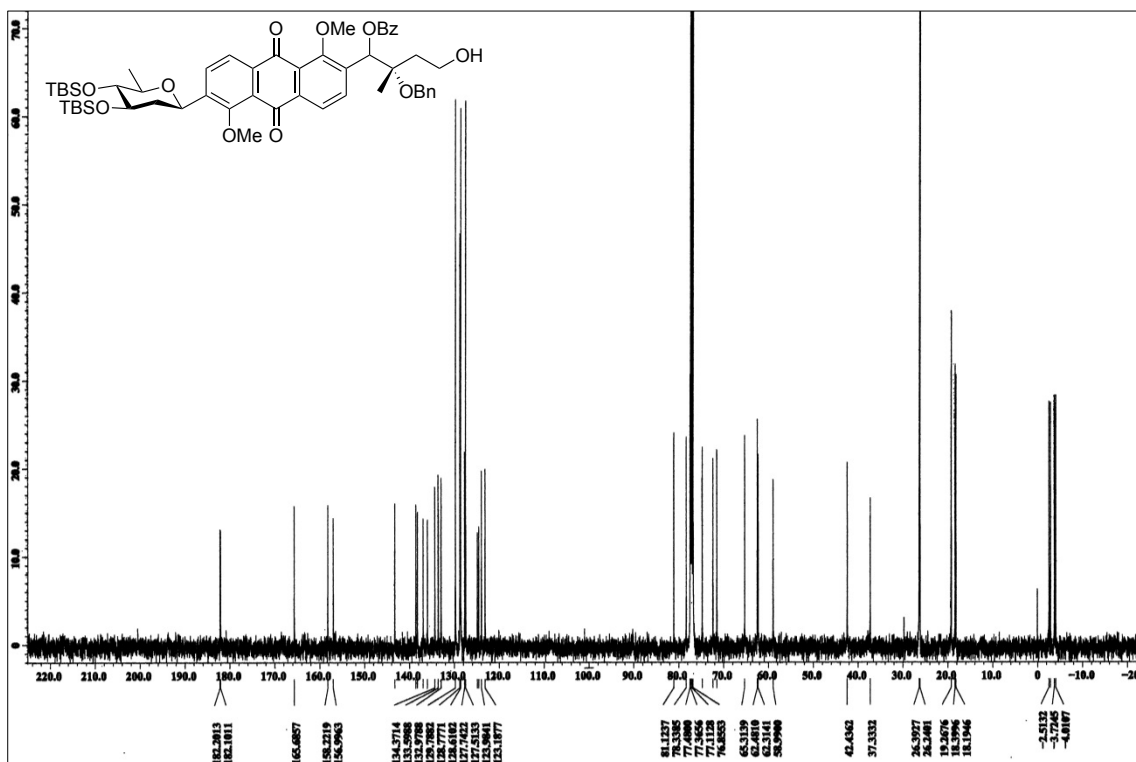
¹H NMR spectrum of 380b



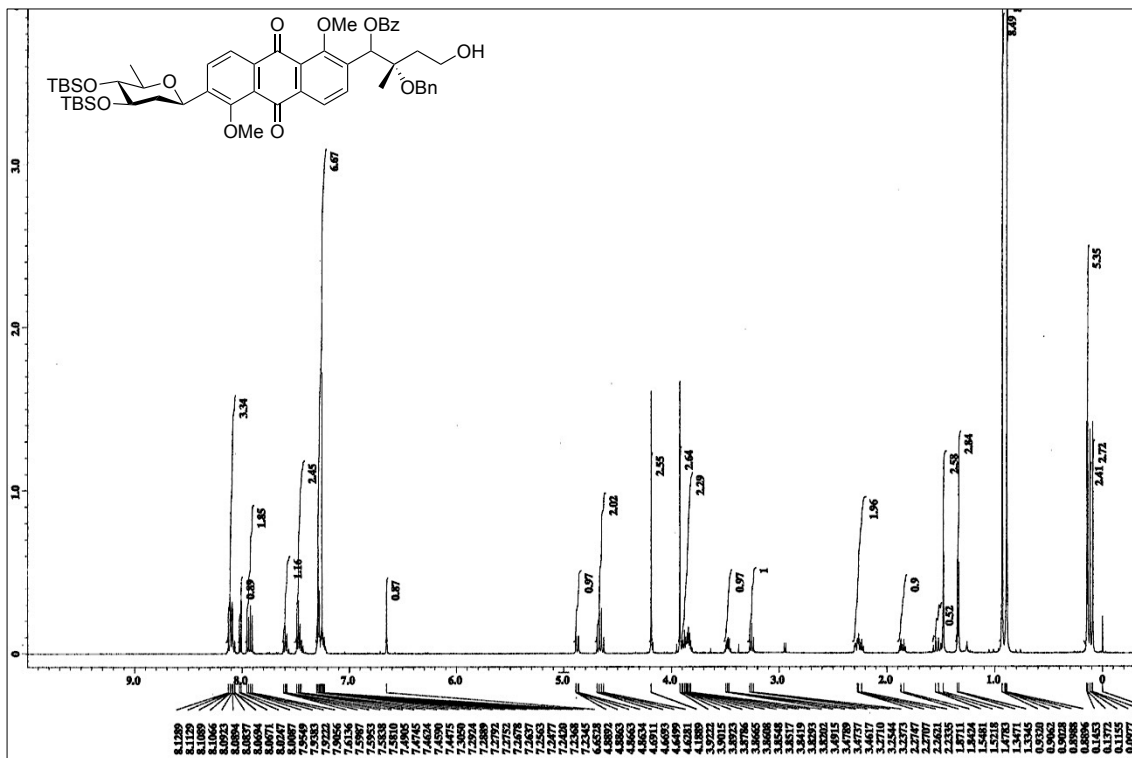
¹³C NMR spectrum of 380b

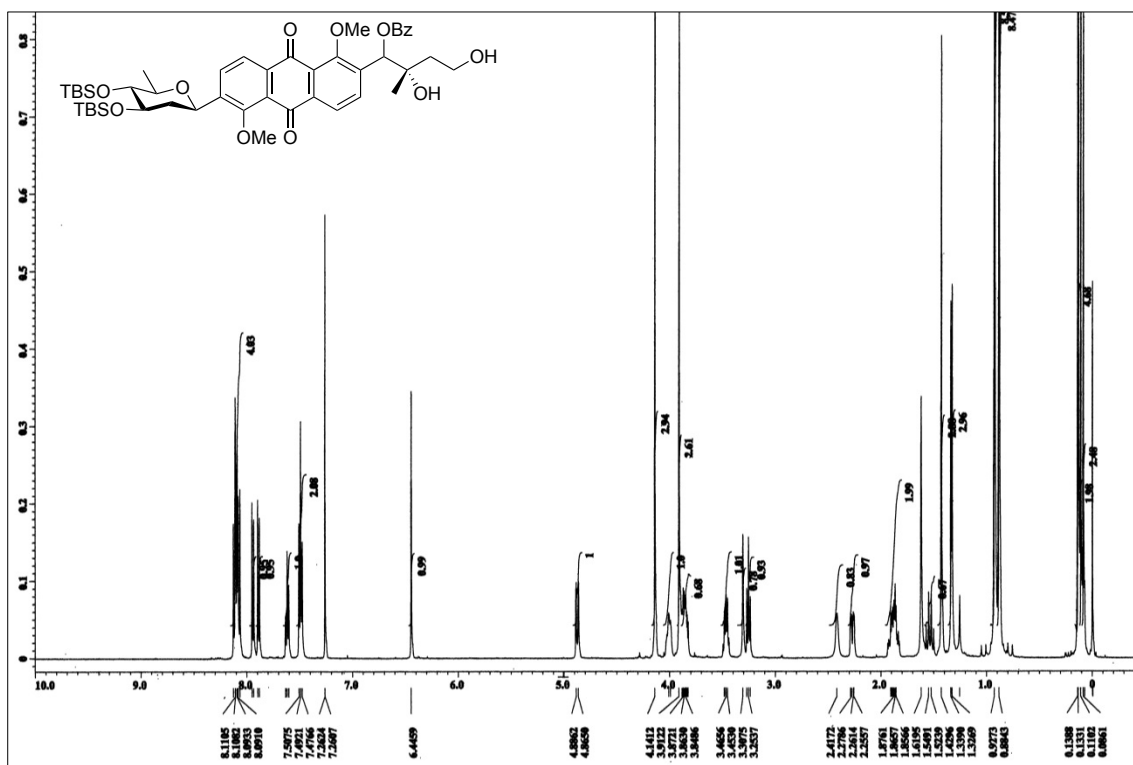


¹H NMR spectrum of **381a**

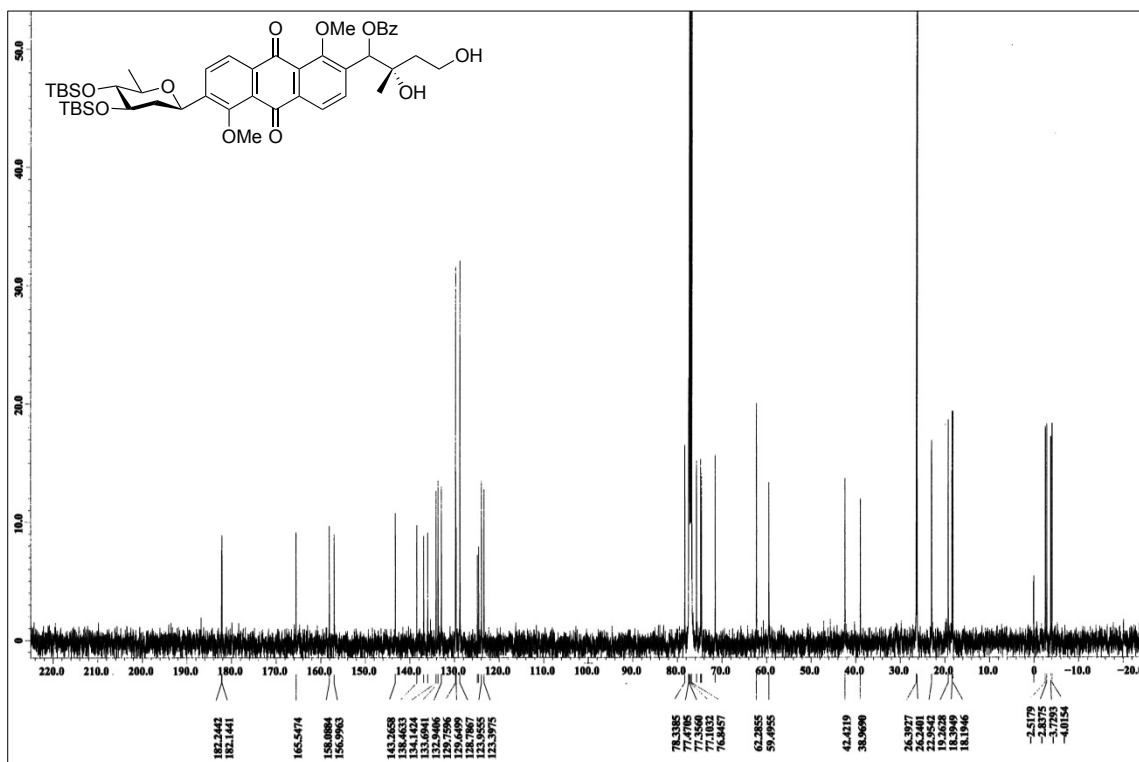


¹³C NMR spectrum of **381a**

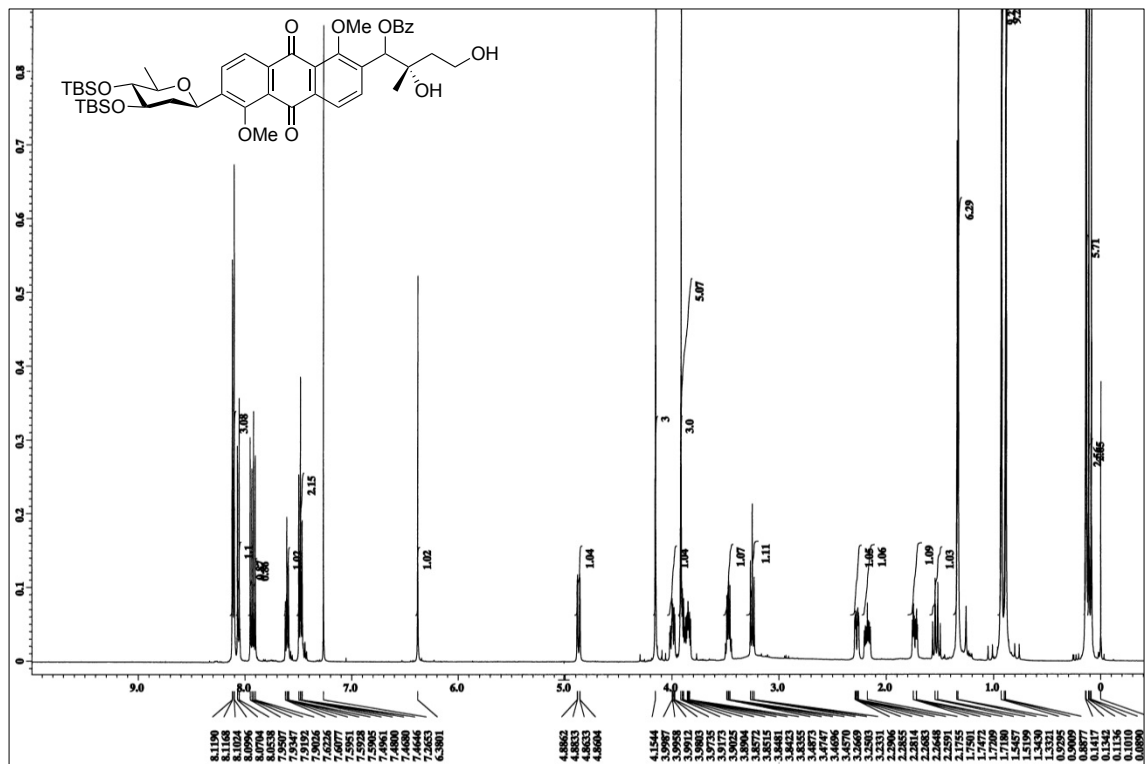




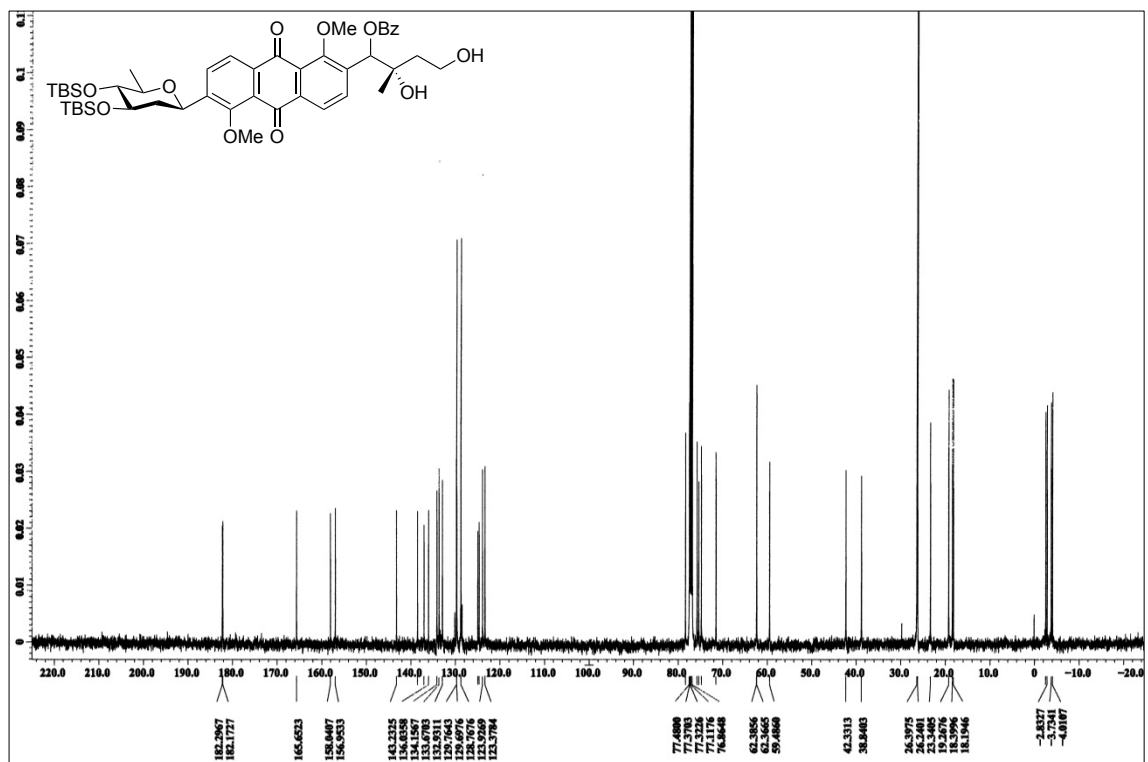
^1H NMR spectrum of 279a



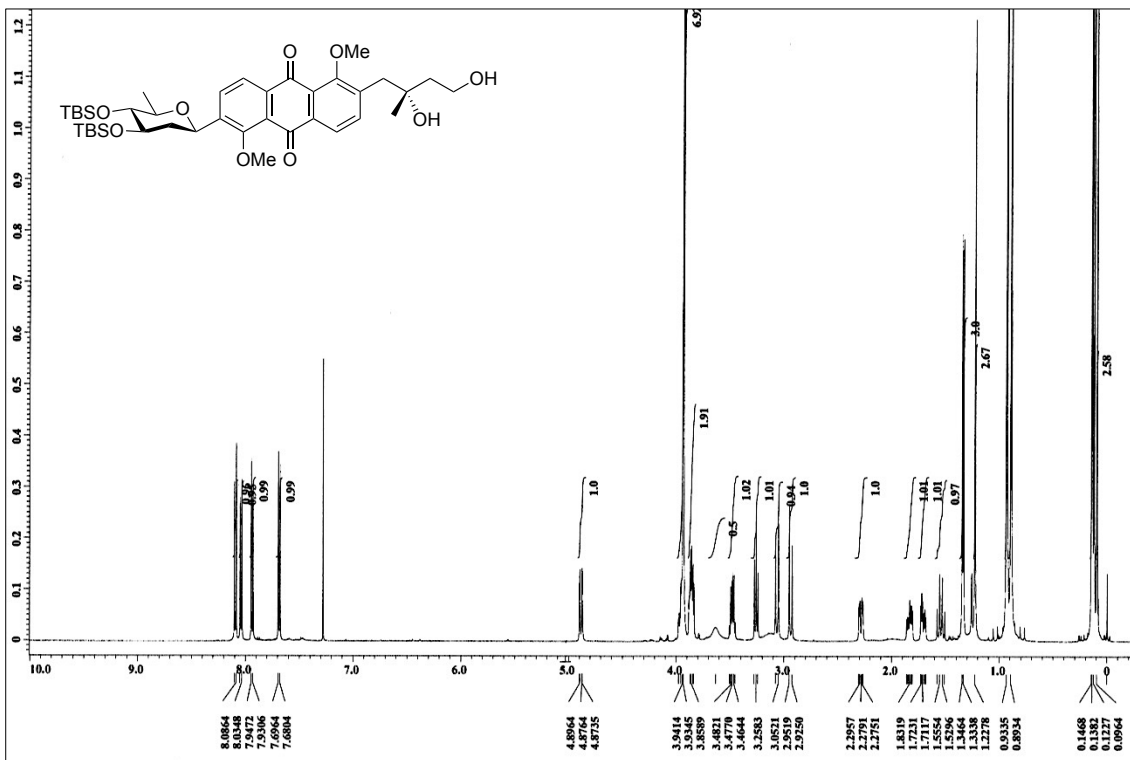
^{13}C NMR spectrum of 279a



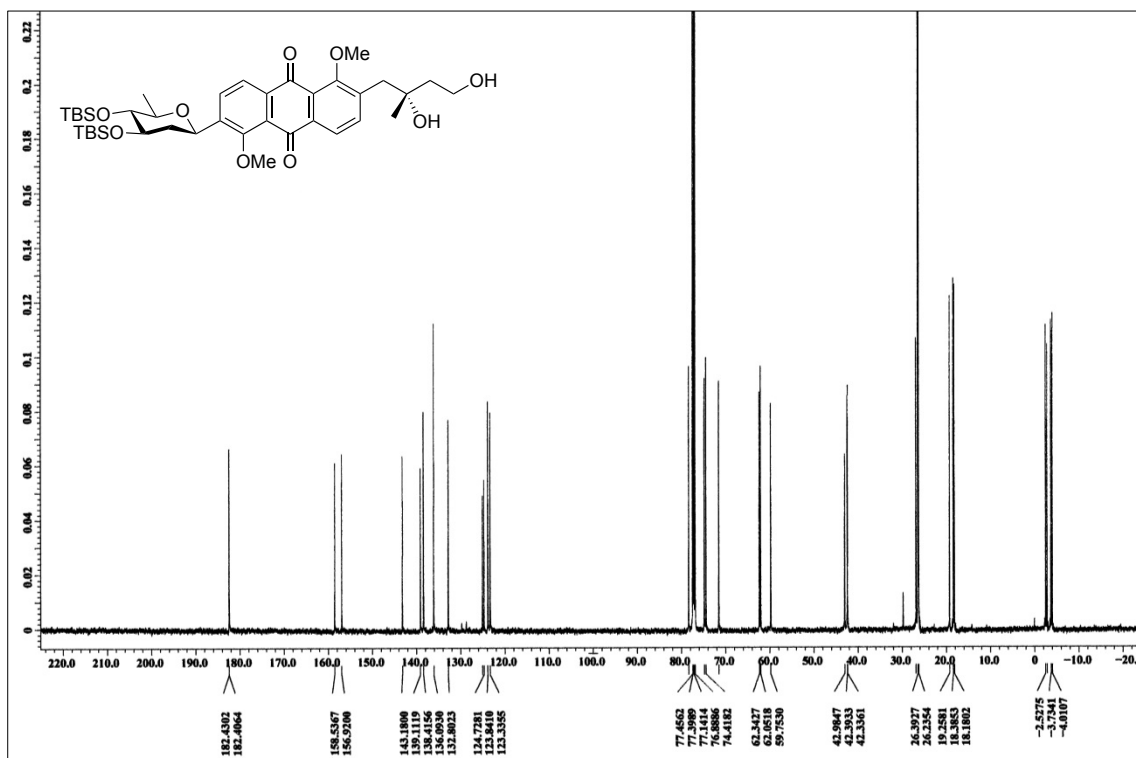
¹H NMR spectrum of **279b**



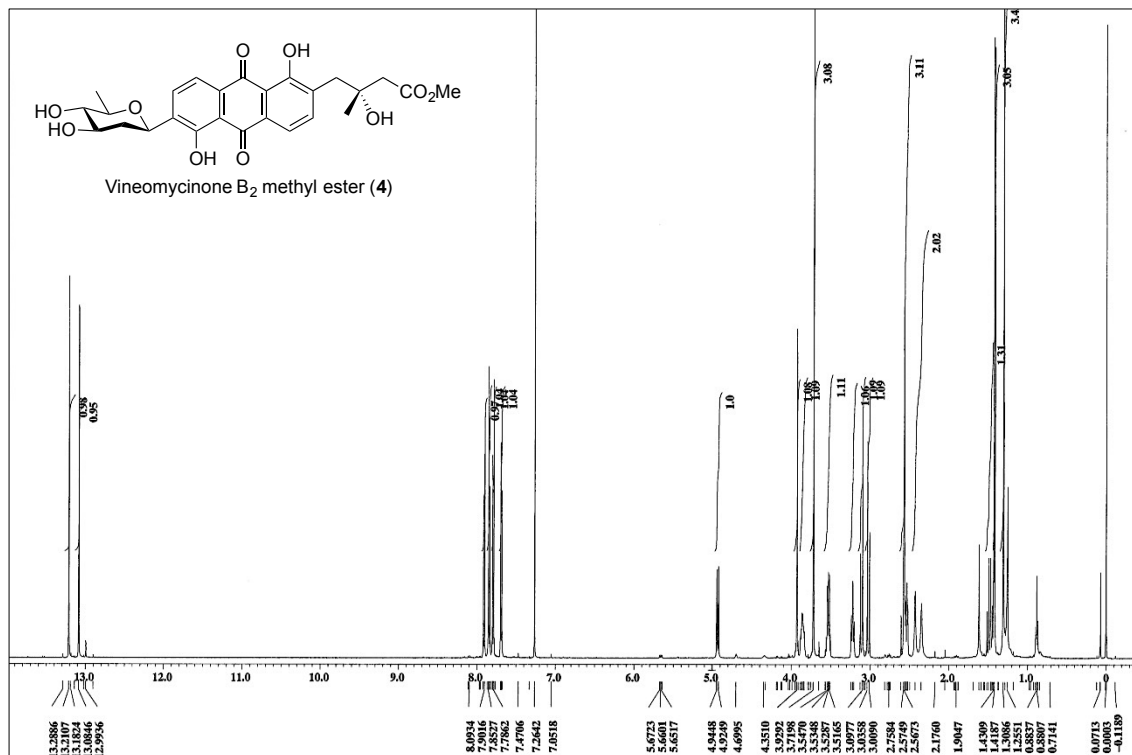
¹³C NMR spectrum of **279b**



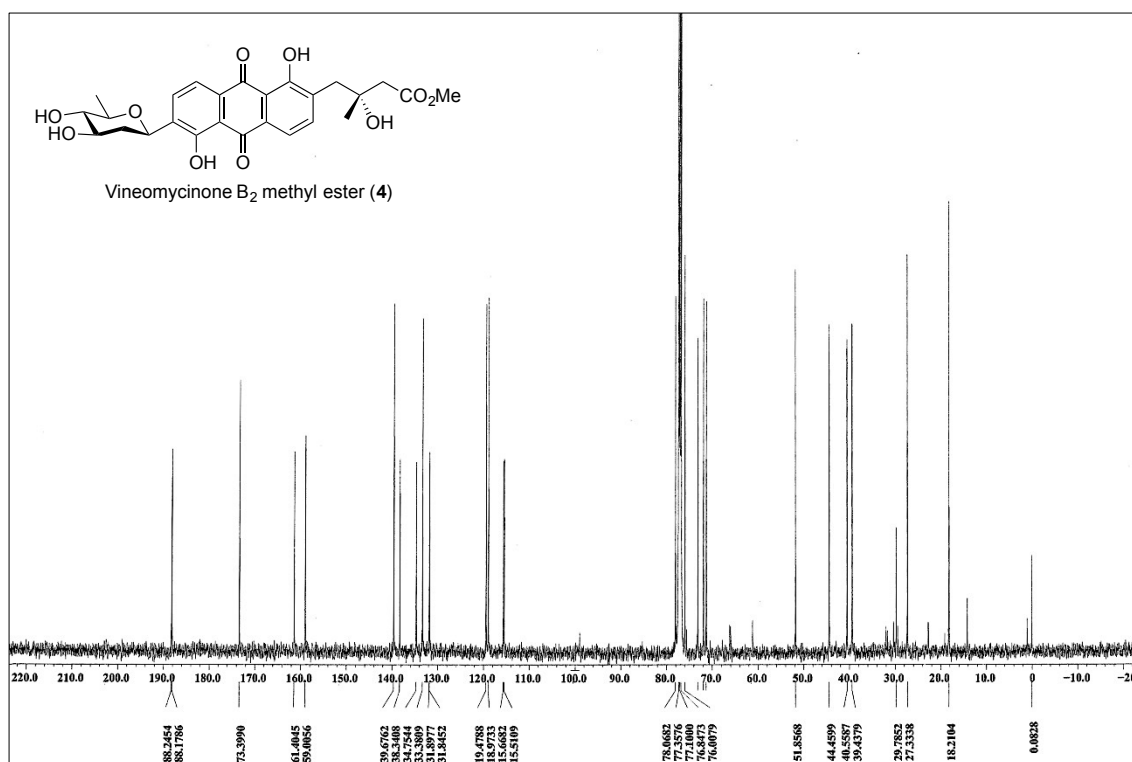
¹H NMR spectrum of 280



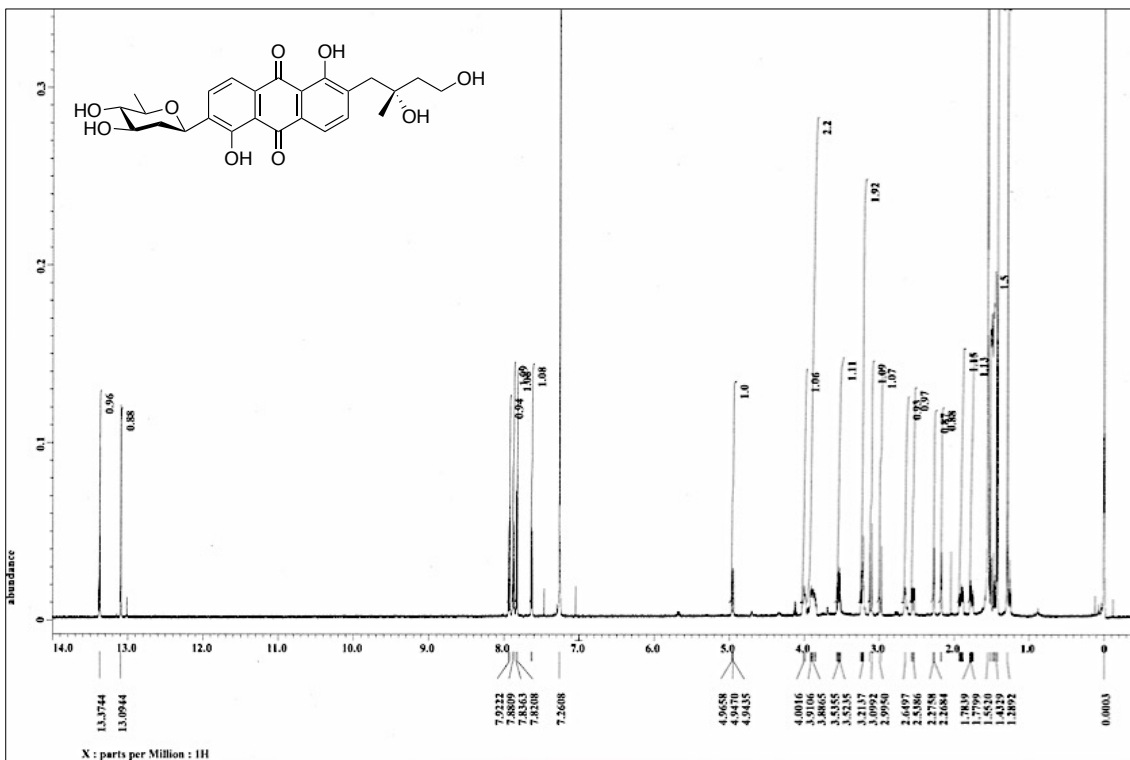
¹³C NMR spectrum of 280



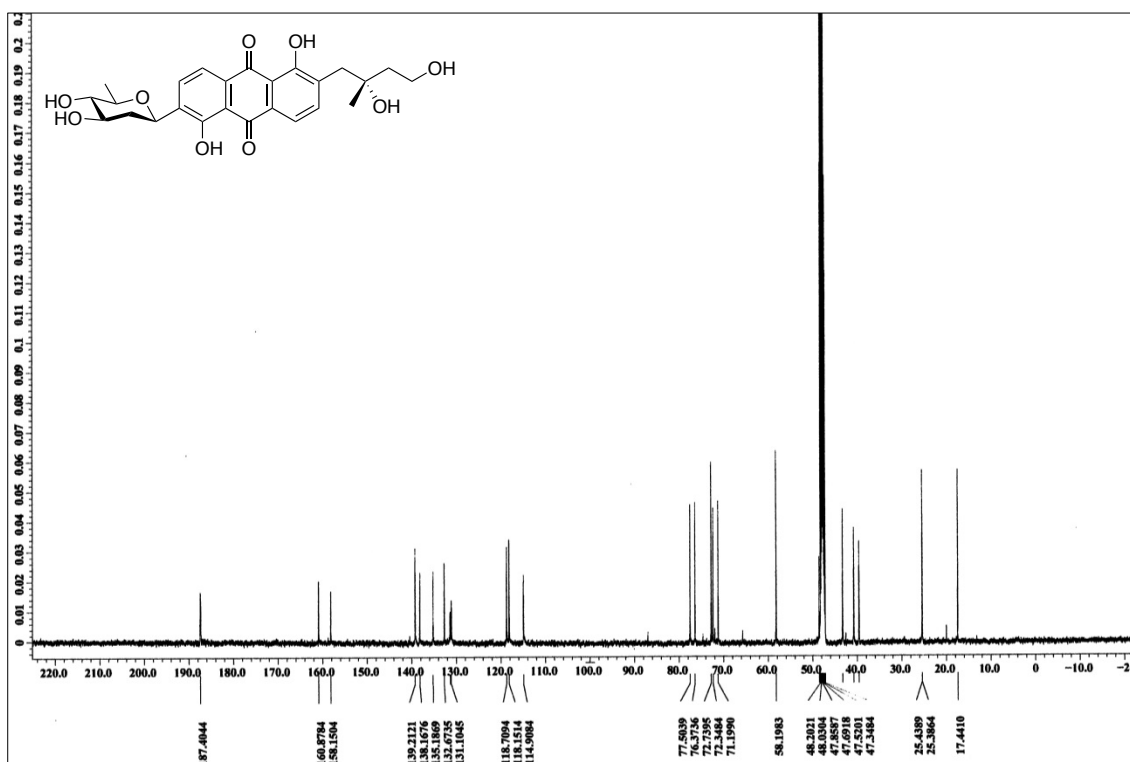
¹H NMR spectrum of vineomycinone B₂ methyl ester (4)



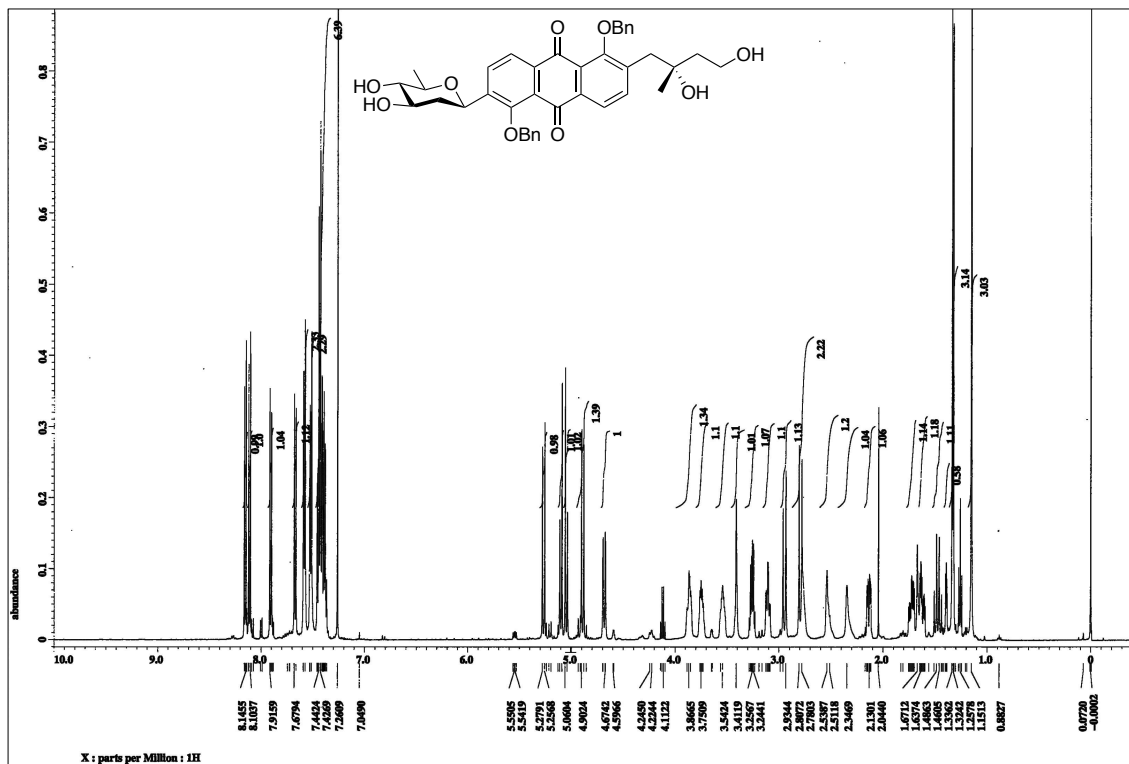
¹³C NMR spectrum of vineomycinone B₂ methyl ester (4)



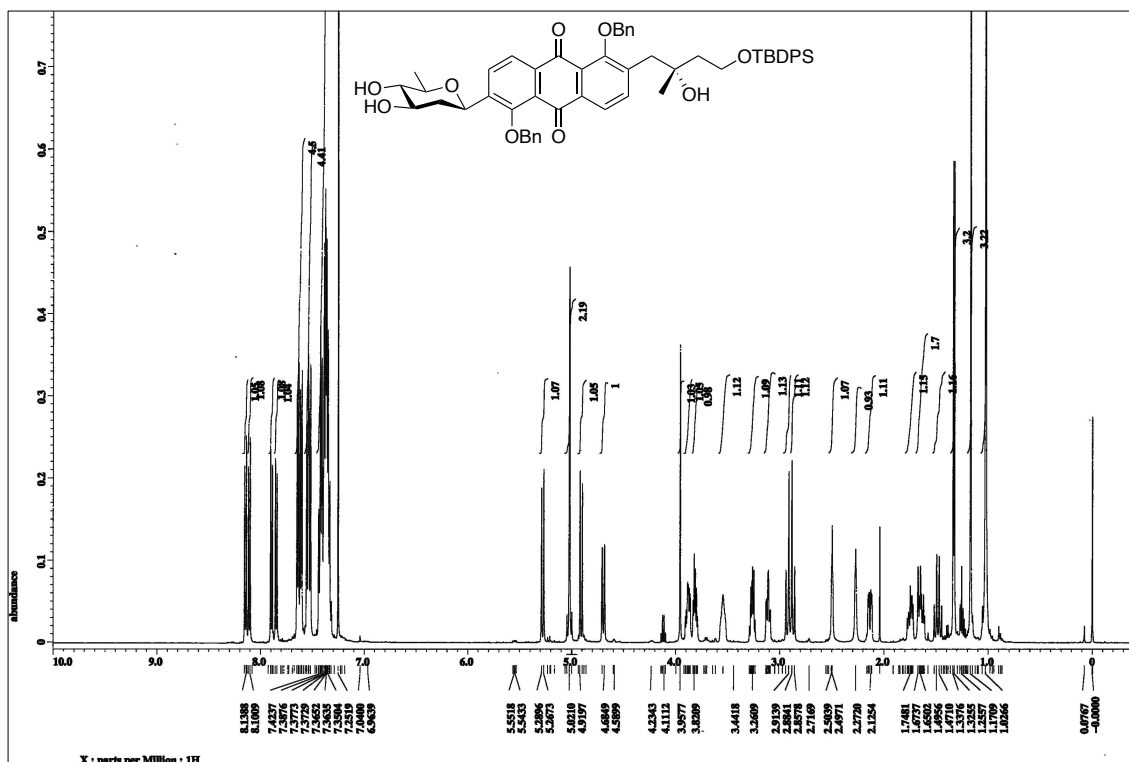
^1H NMR spectrum of 296



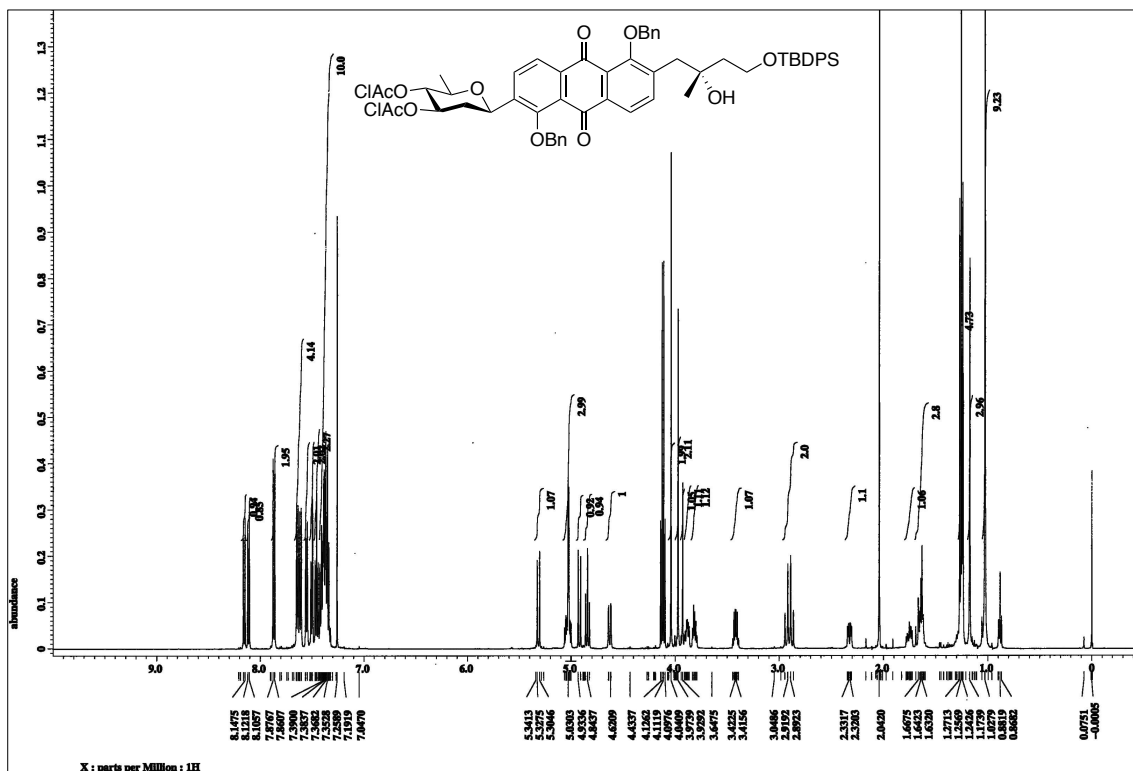
^{13}C NMR spectrum of 296



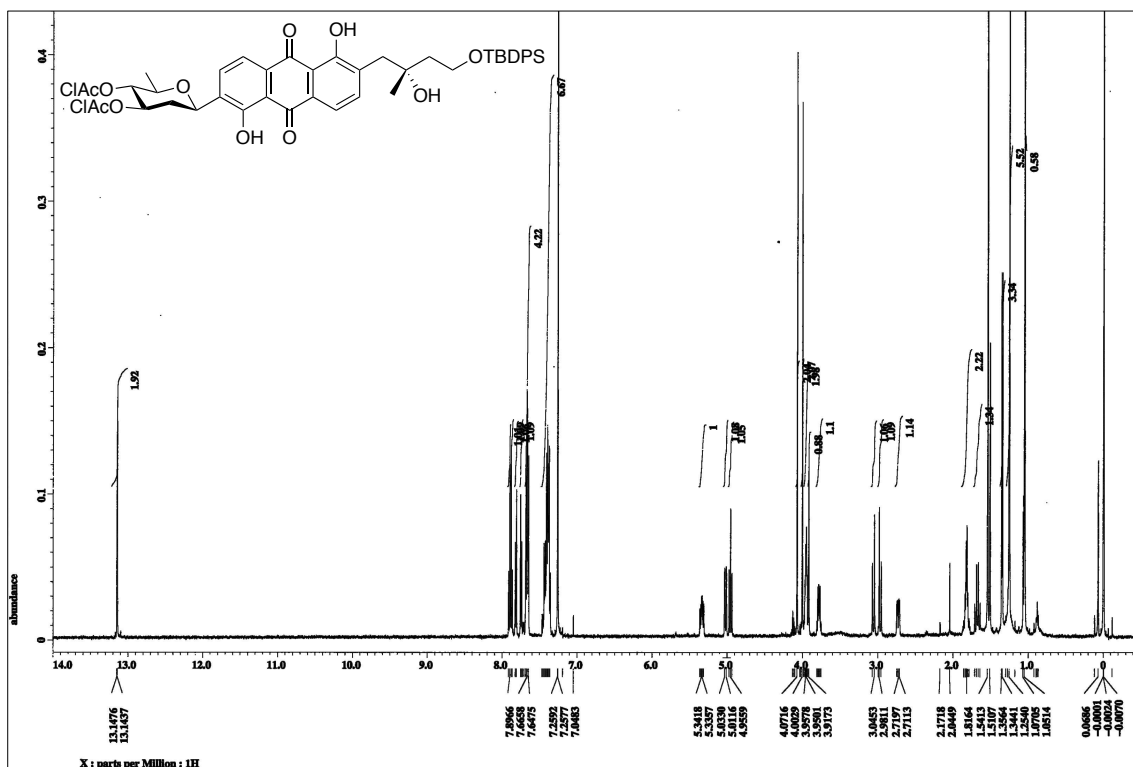
^1H NMR spectrum of 383



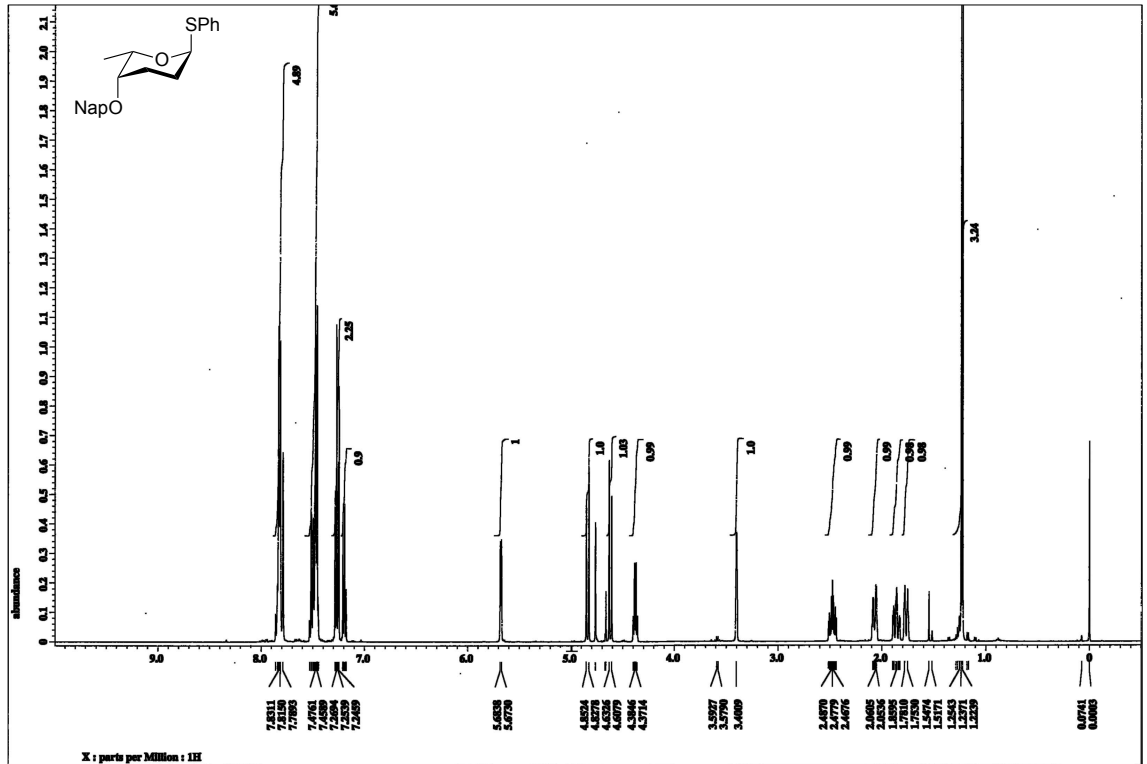
^1H NMR spectrum of 384



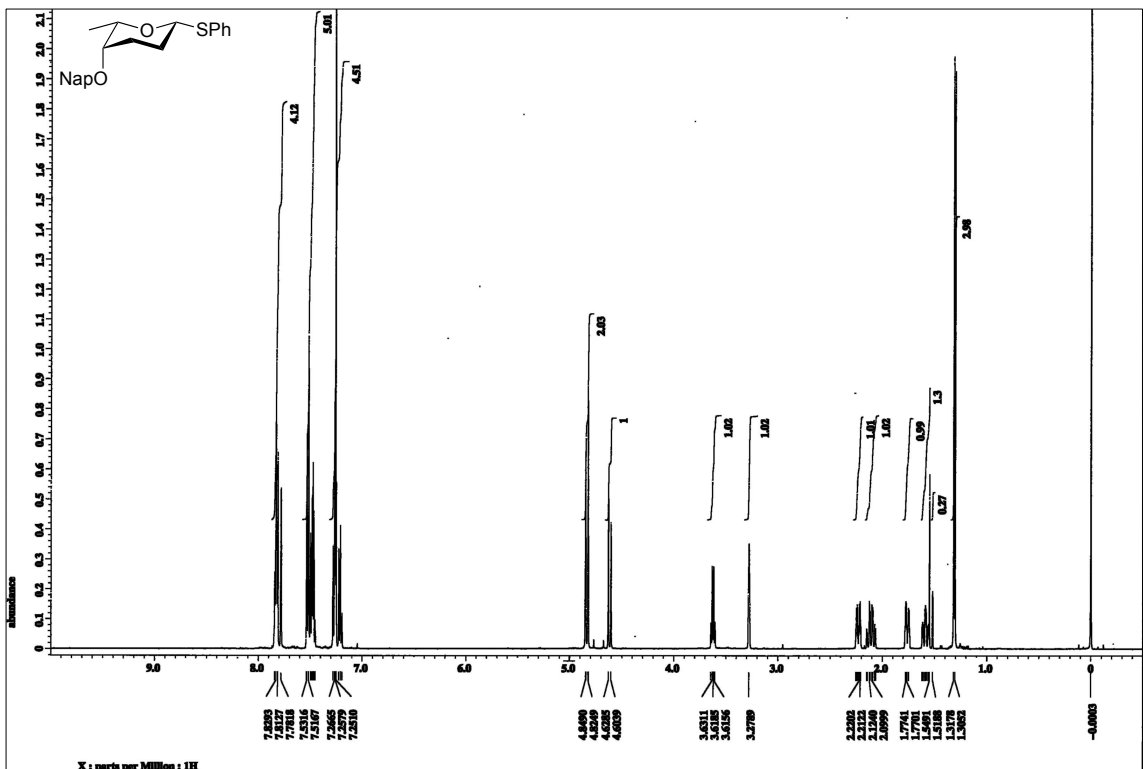
^1H NMR spectrum of 285



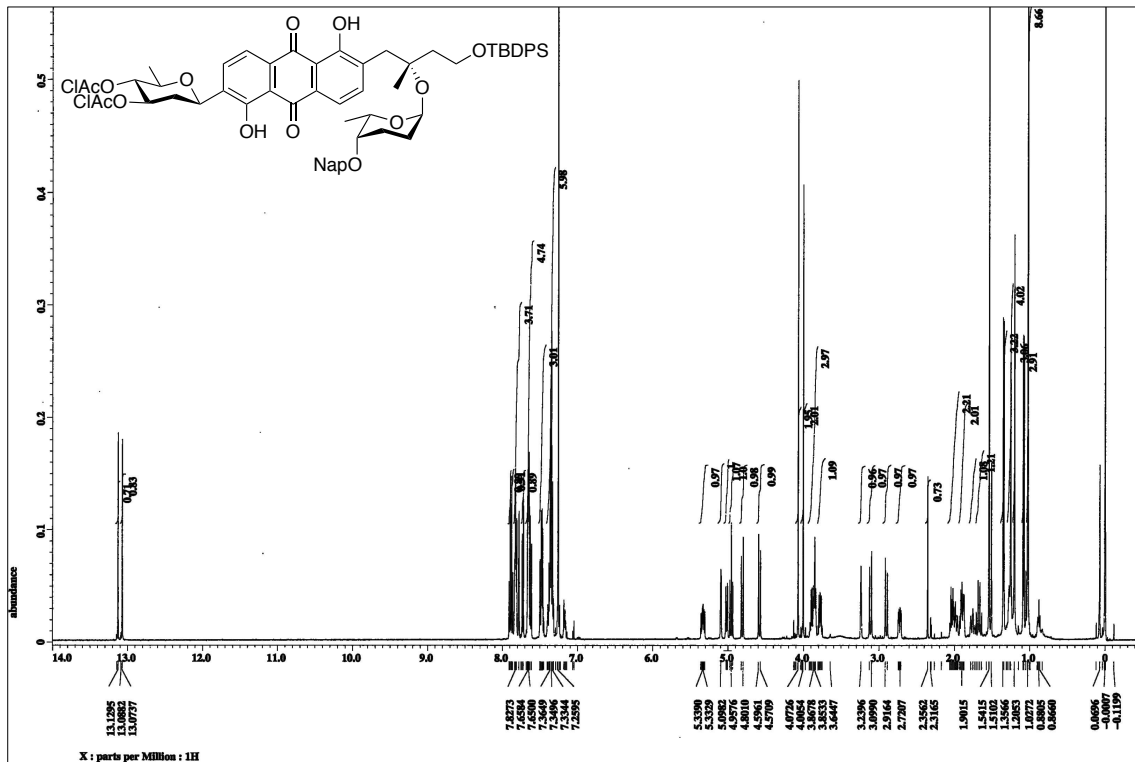
^1H NMR spectrum of 223



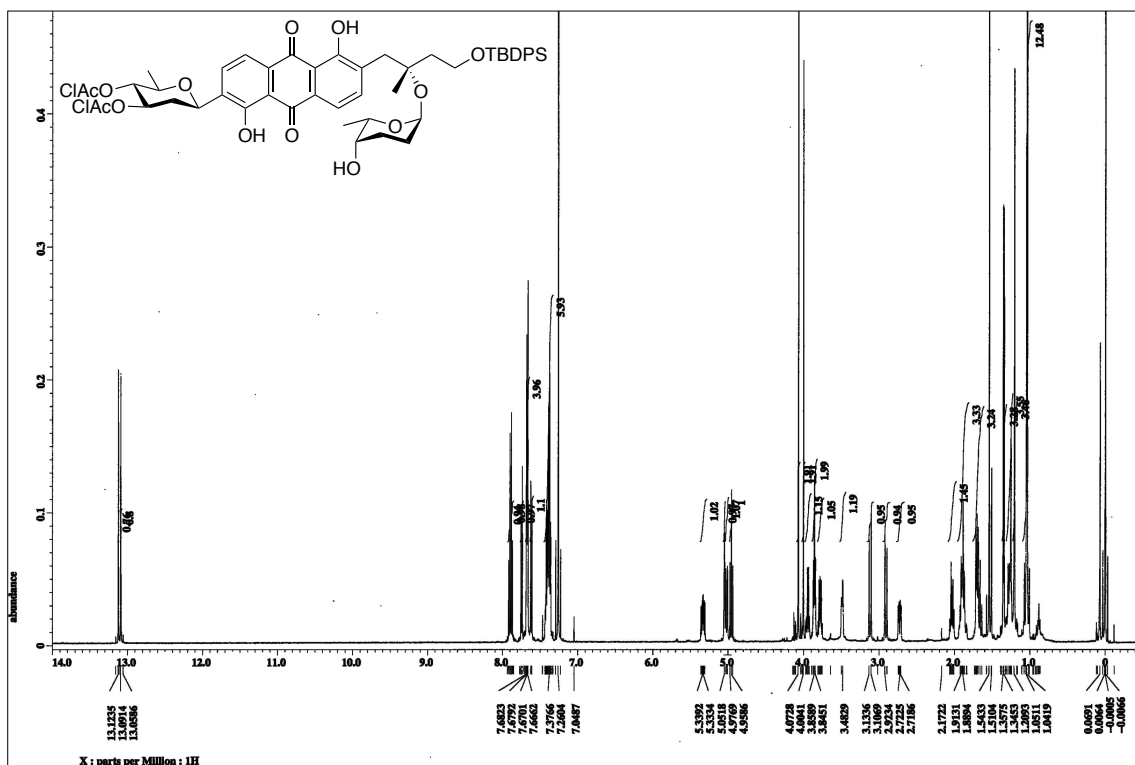
^1H NMR spectrum of 224 α



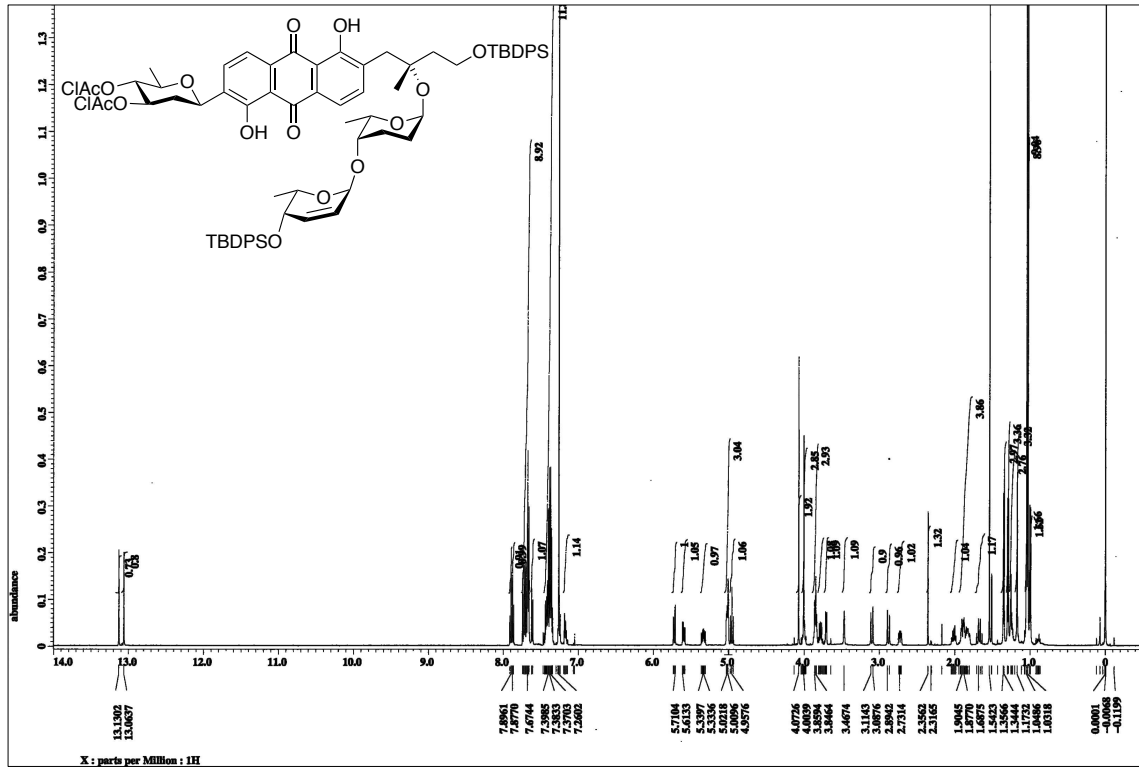
^1H NMR spectrum of 224 β



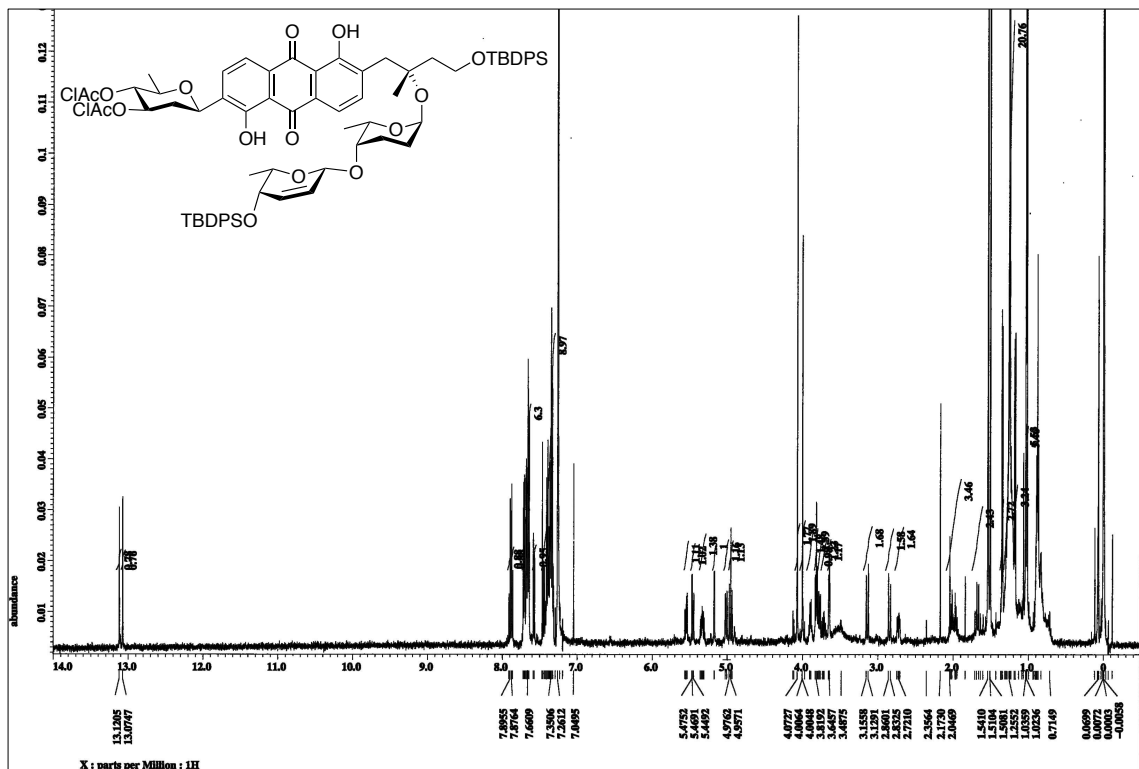
¹H NMR spectrum of 298



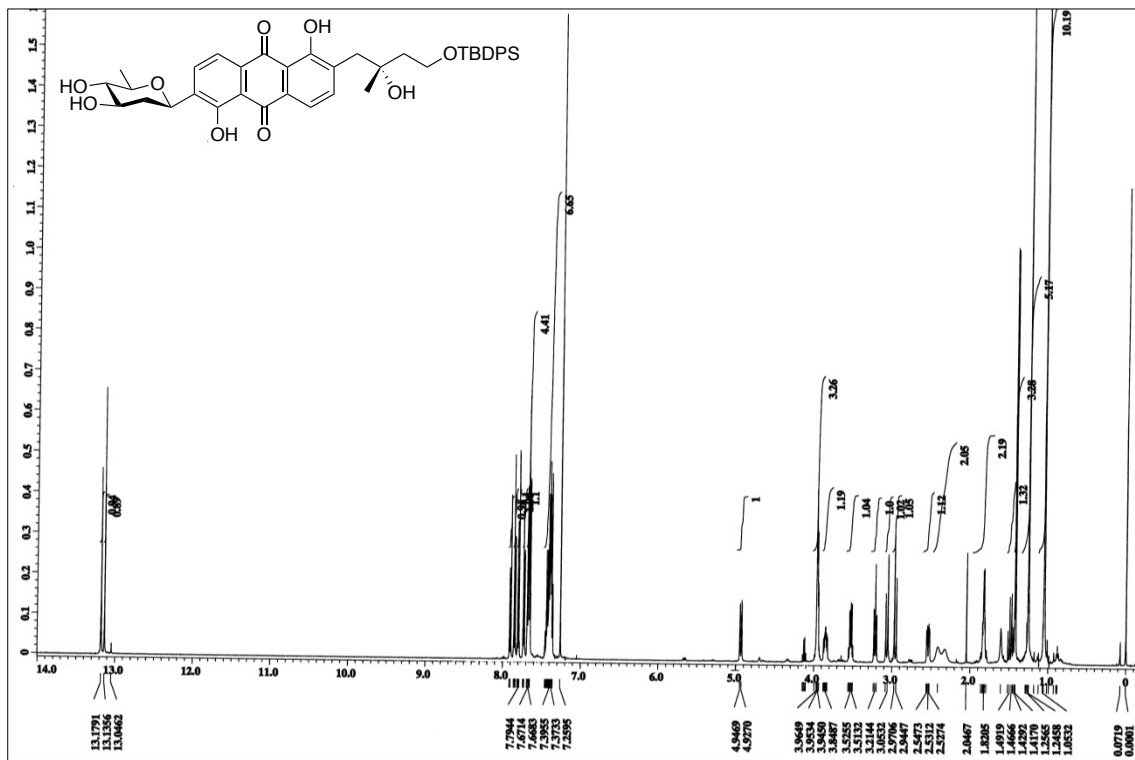
¹H NMR spectrum of 288



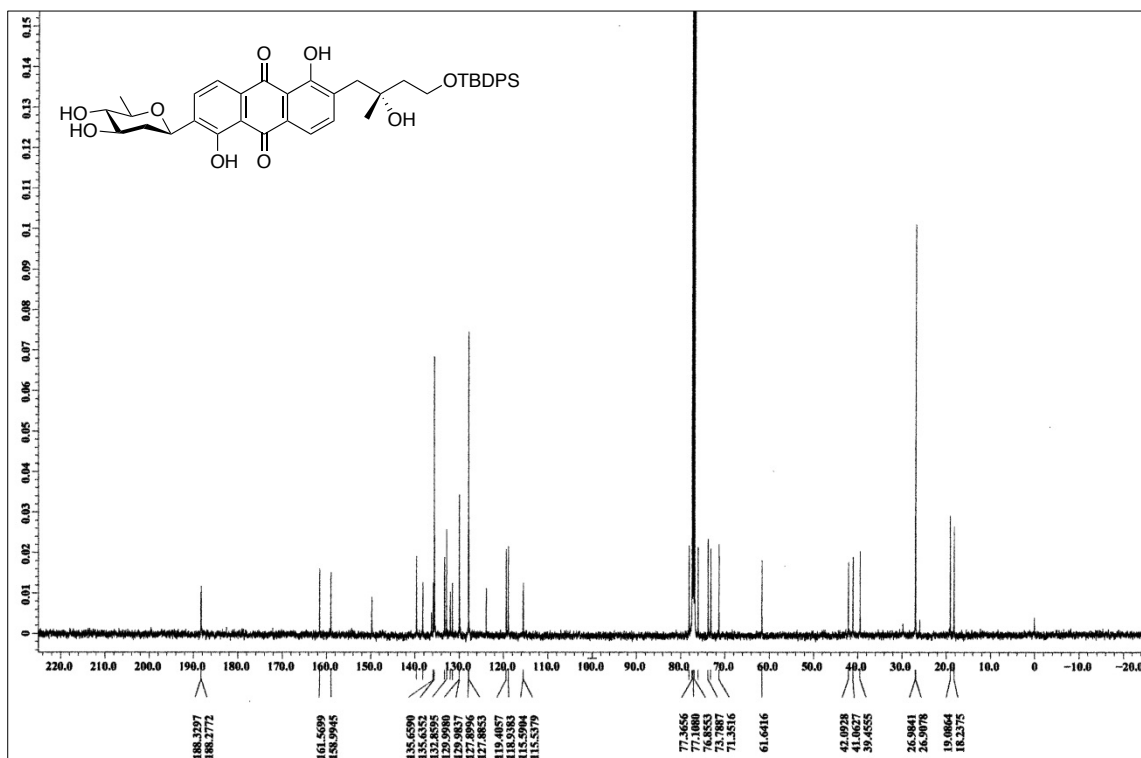
¹H NMR spectrum of 225 α



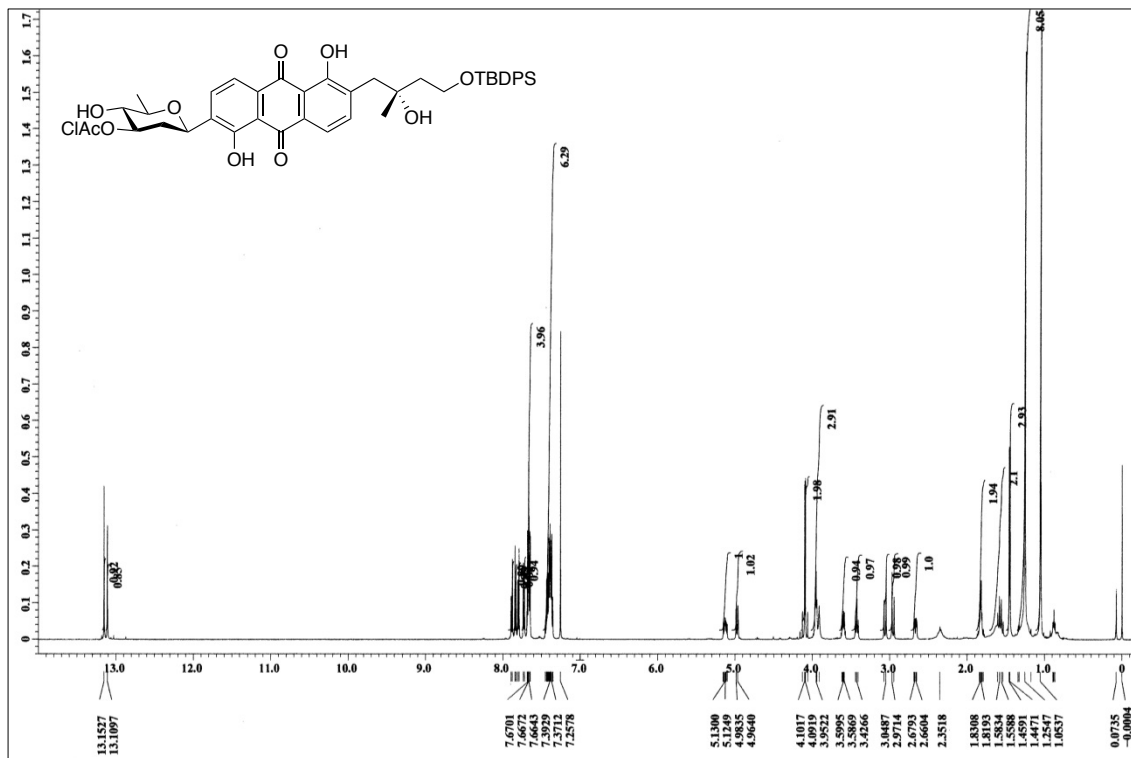
¹H NMR spectrum of 225 β



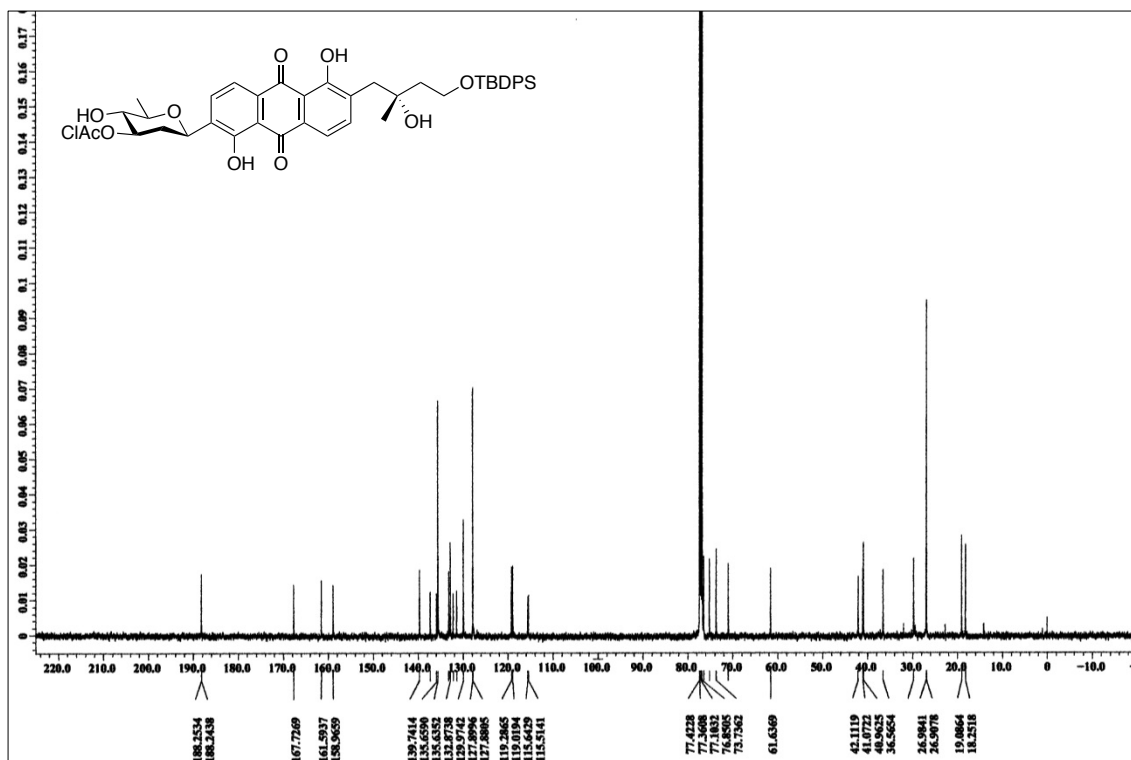
^1H NMR spectrum of 306



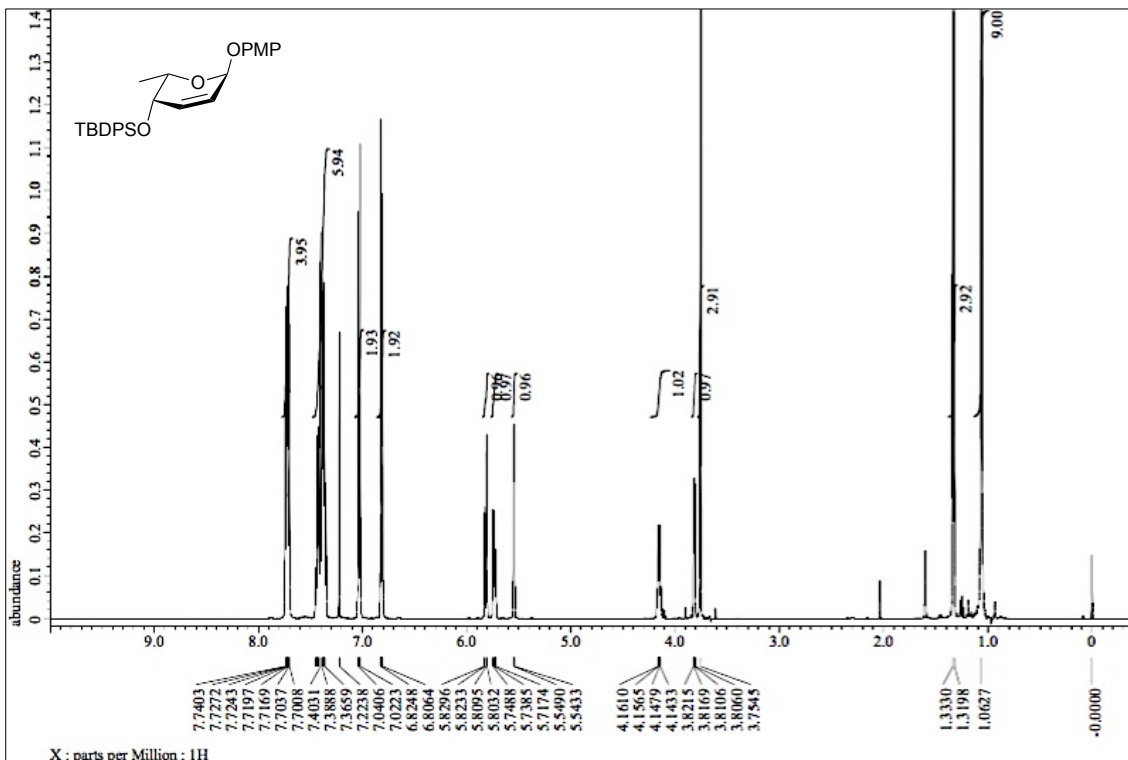
^{13}C NMR spectrum of 306



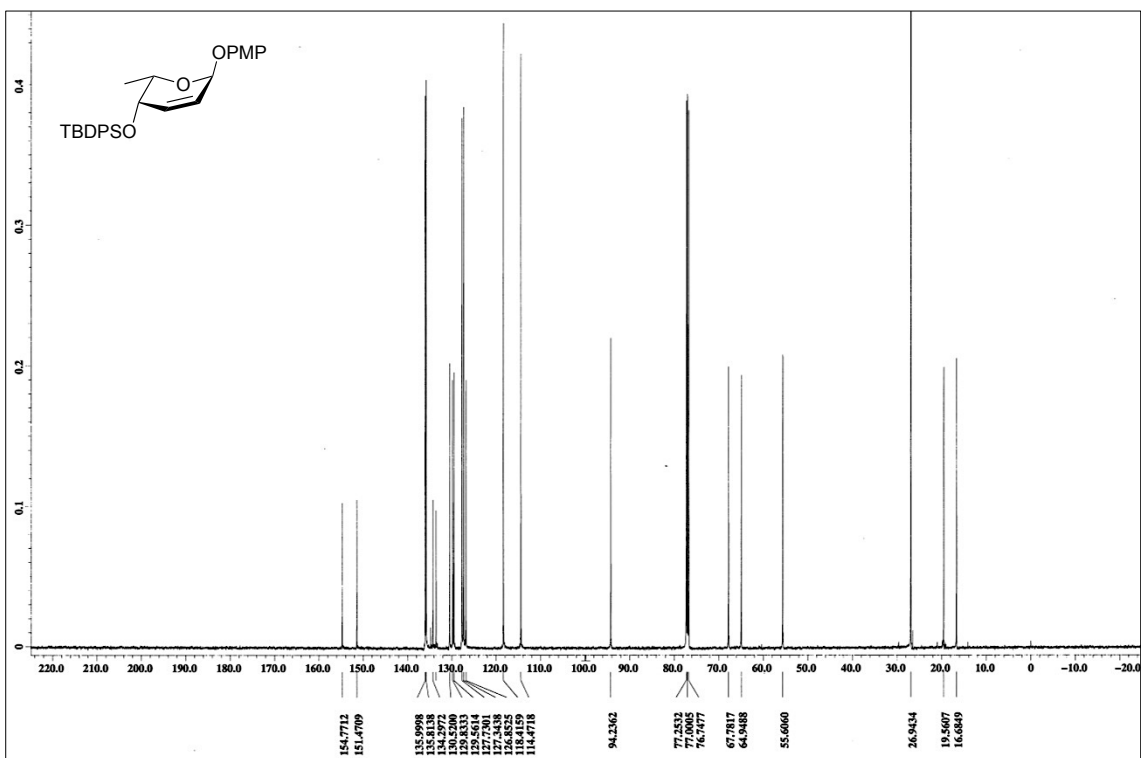
¹H NMR spectrum of 228



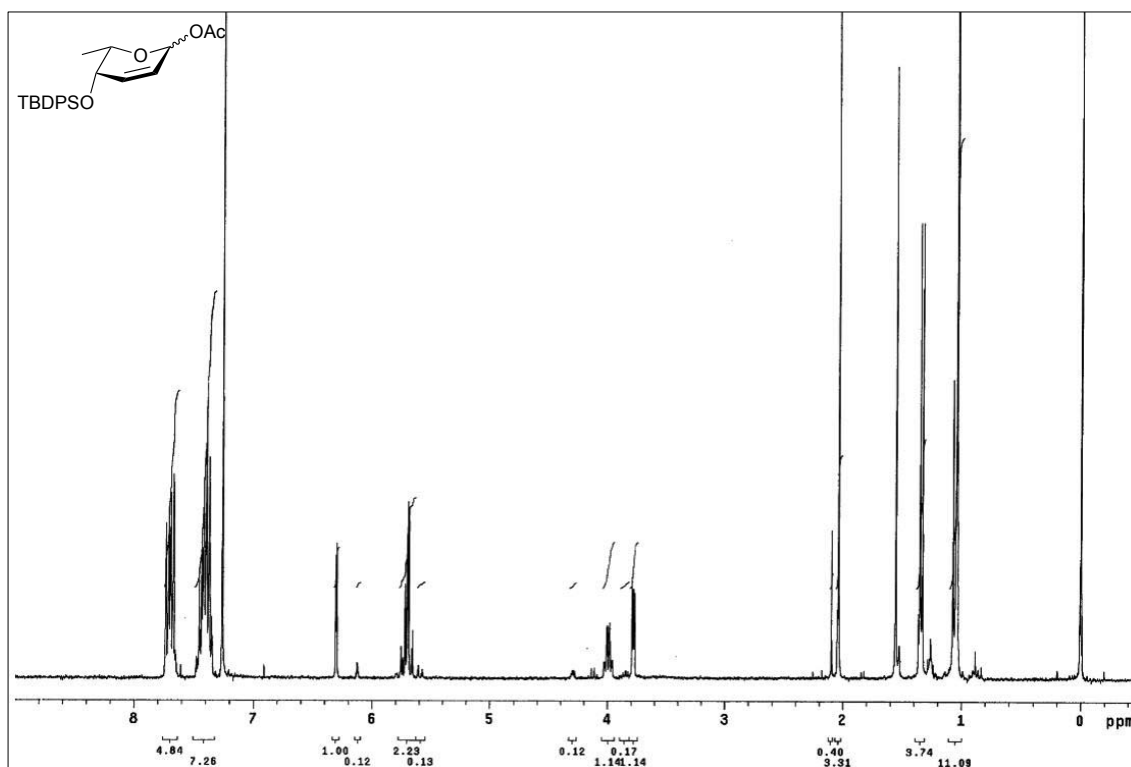
¹³C NMR spectrum of 228



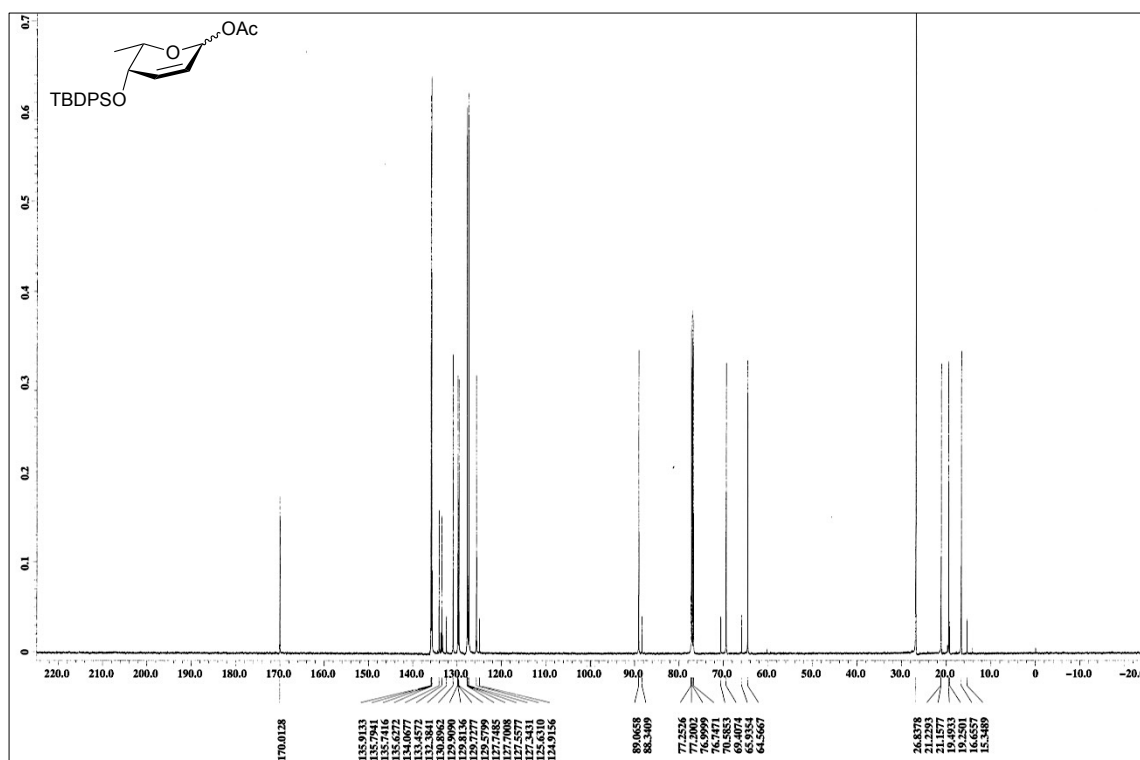
¹H NMR spectrum of **386**



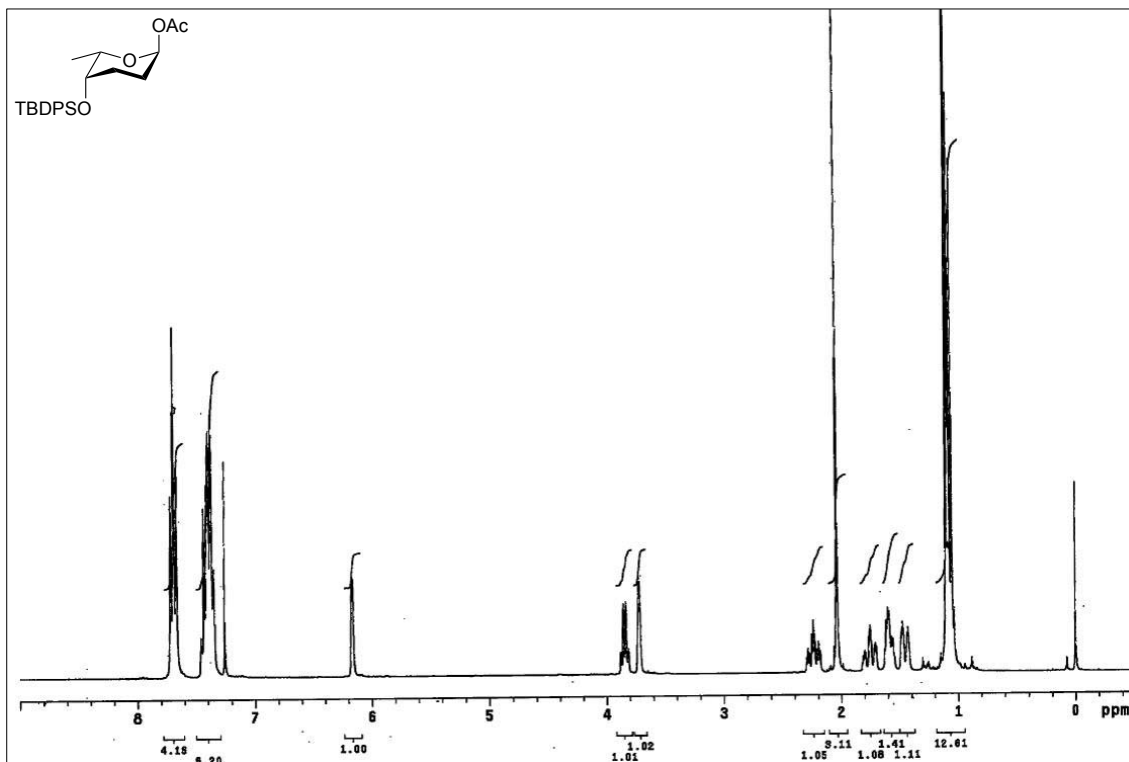
¹³C NMR spectrum of **386**



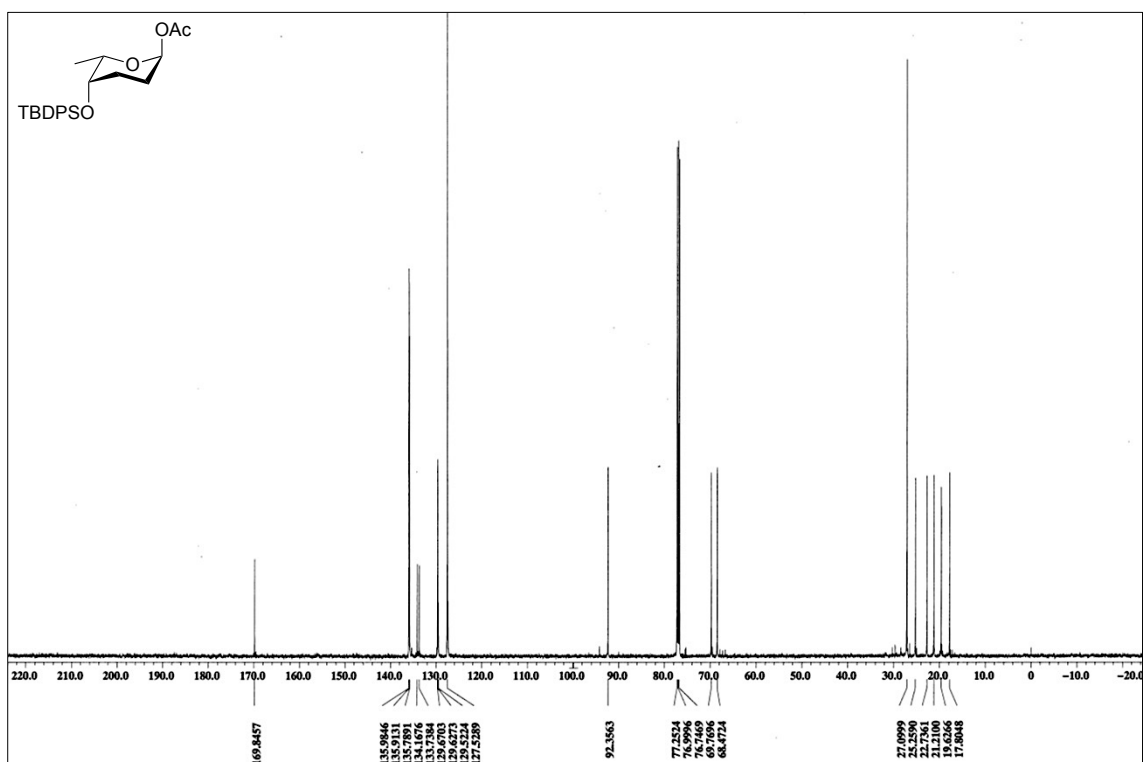
¹H NMR spectrum of **147**



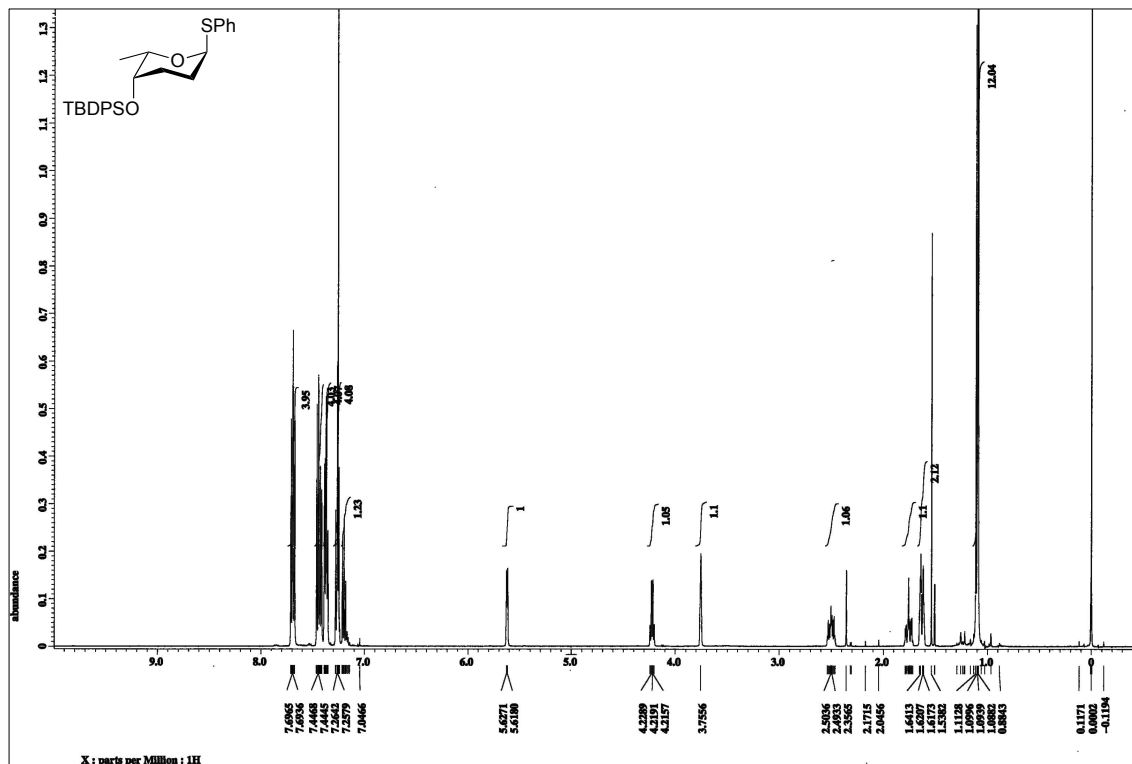
¹³C NMR spectrum of **147**



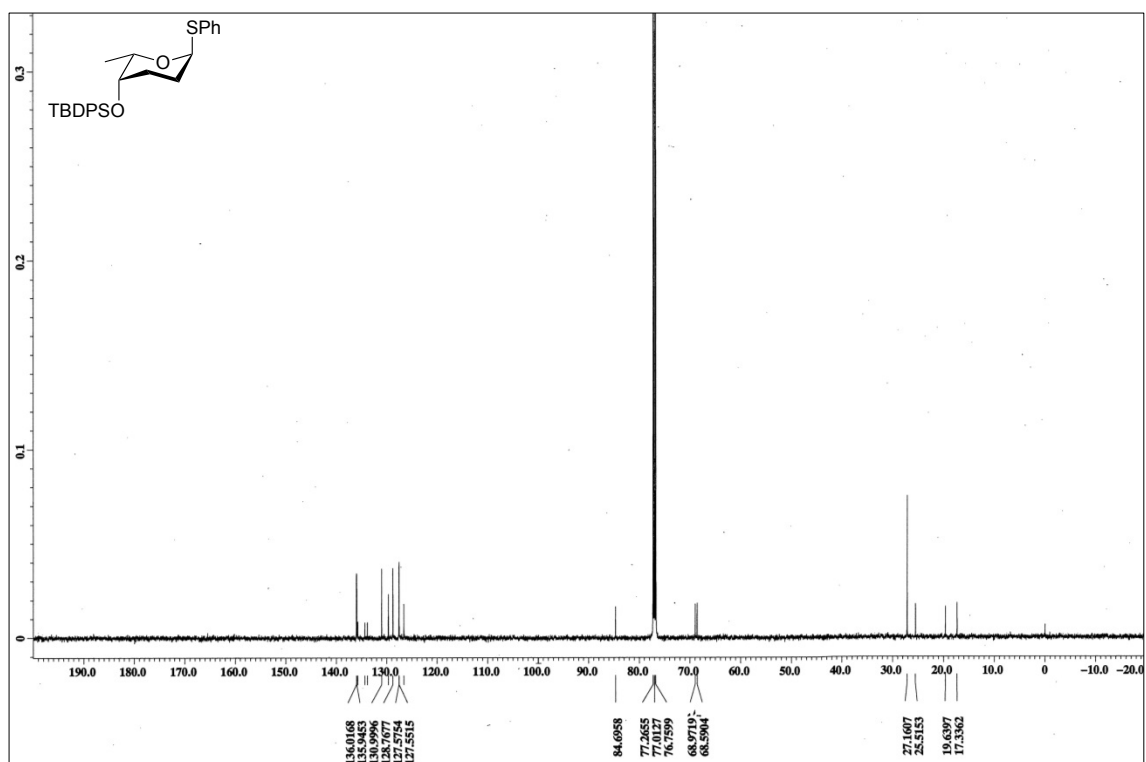
¹H NMR spectrum of 303



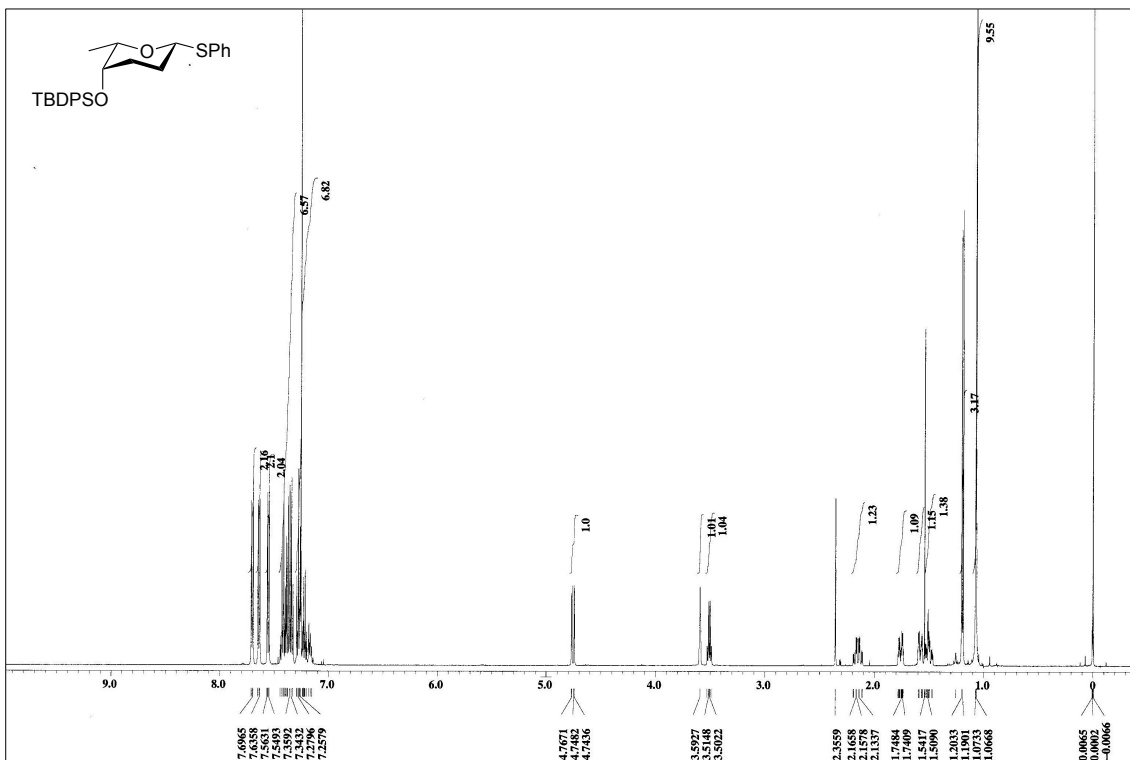
¹³C NMR spectrum of 303



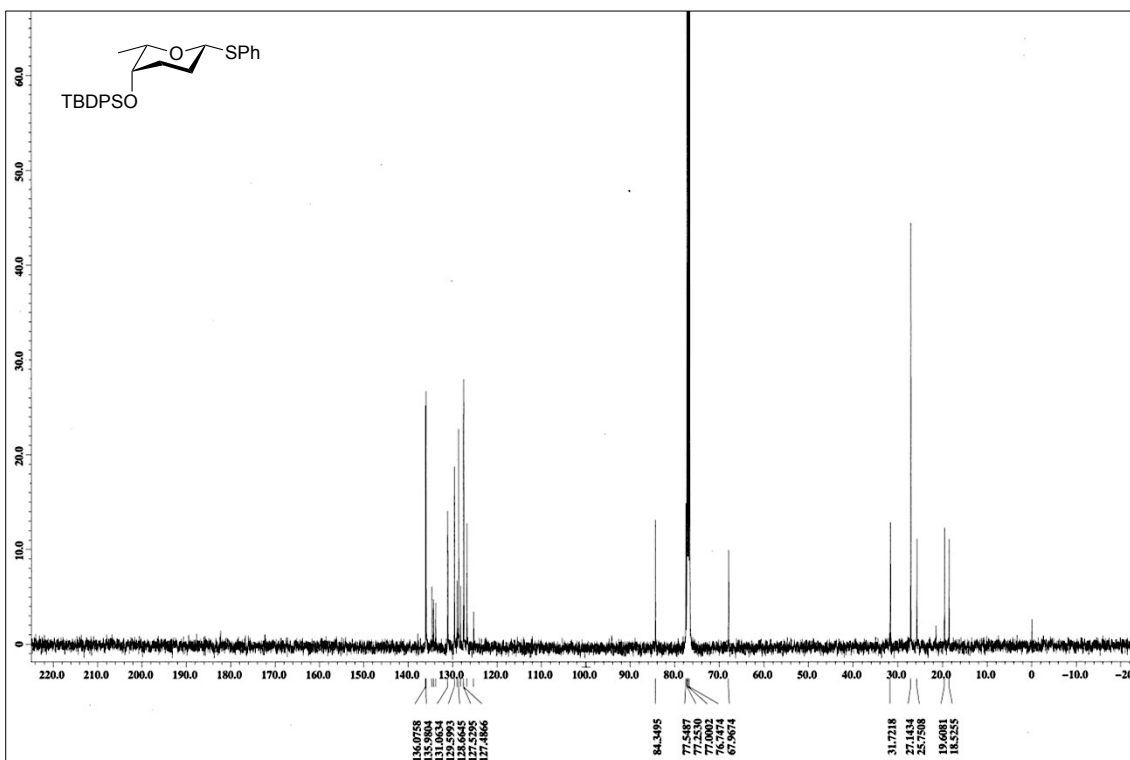
¹H NMR spectrum of 304α



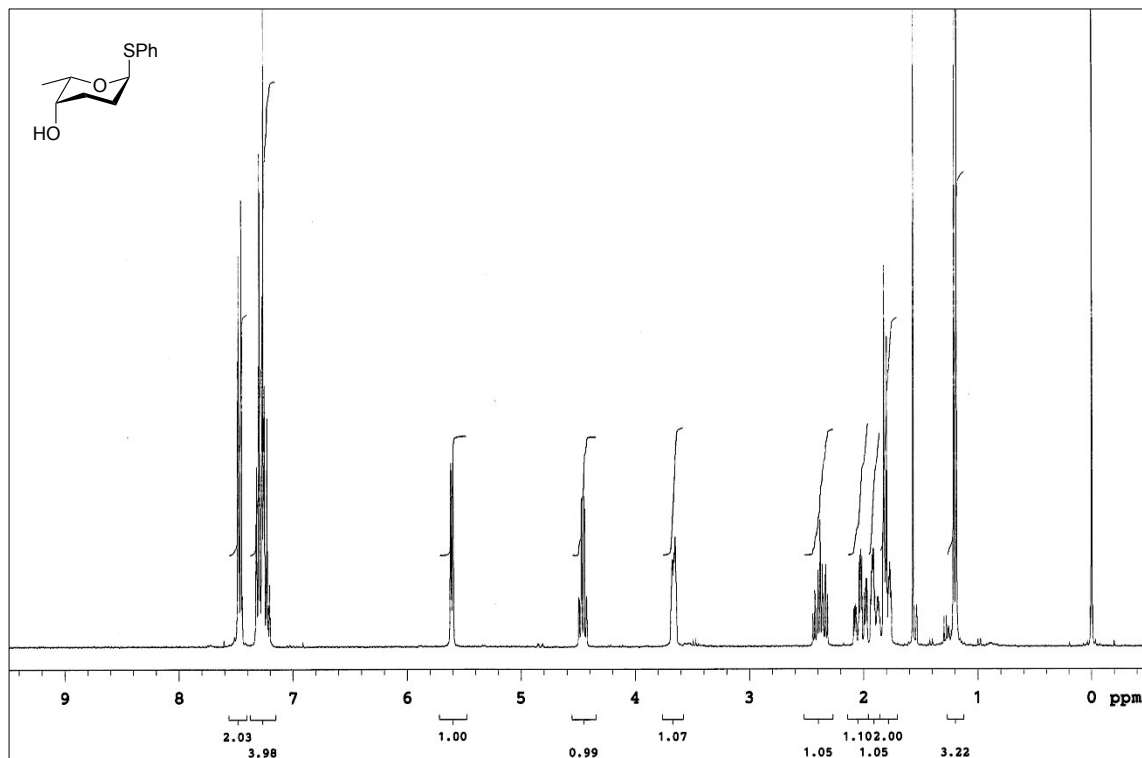
¹³C NMR spectrum of 304α



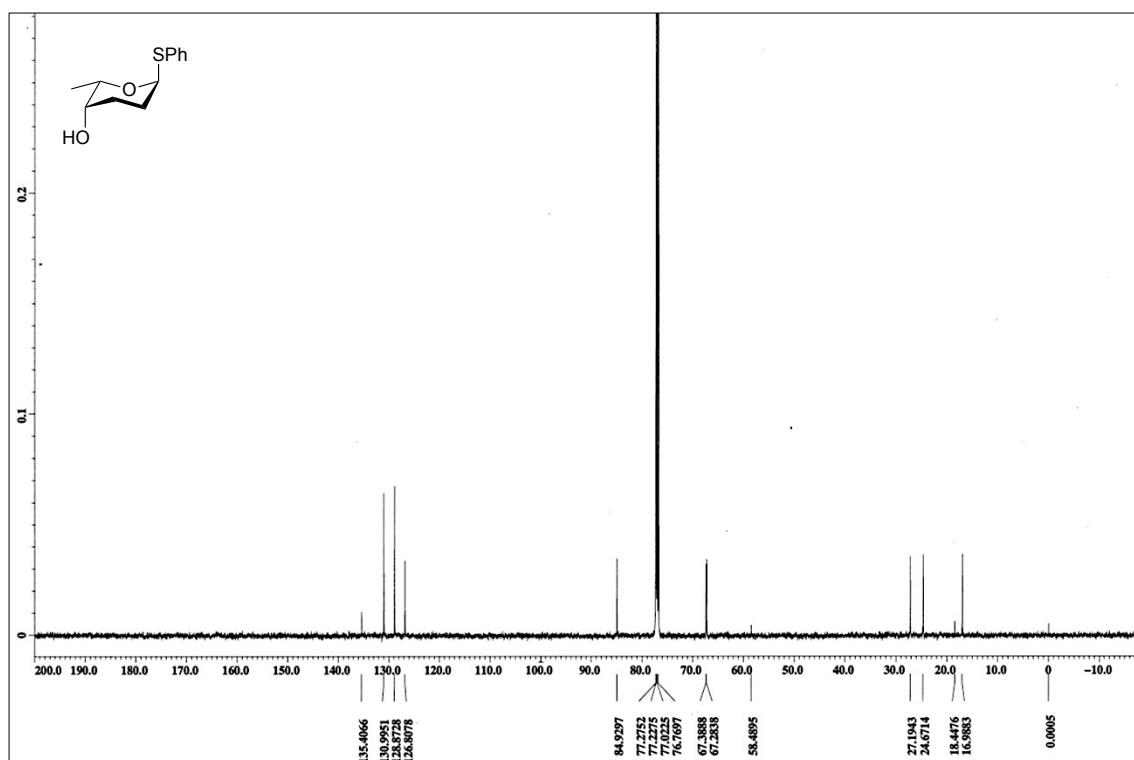
^1H NMR spectrum of **304 β**



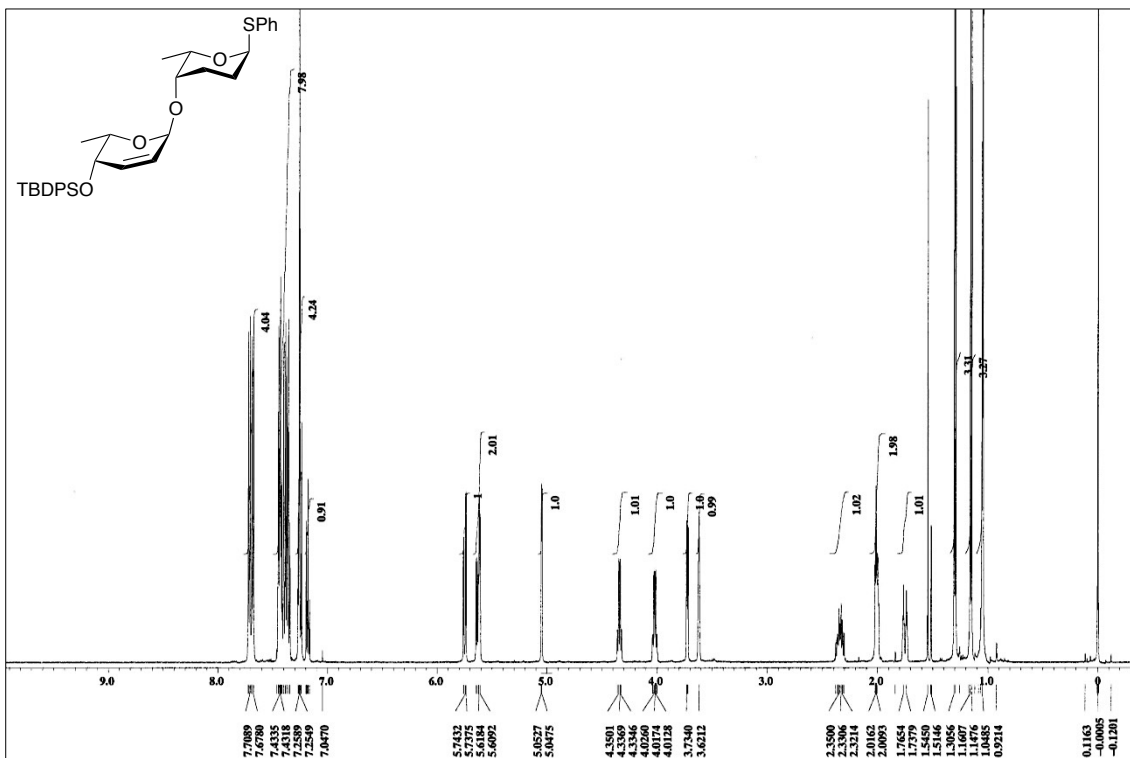
^{13}C NMR spectrum of **304 β**



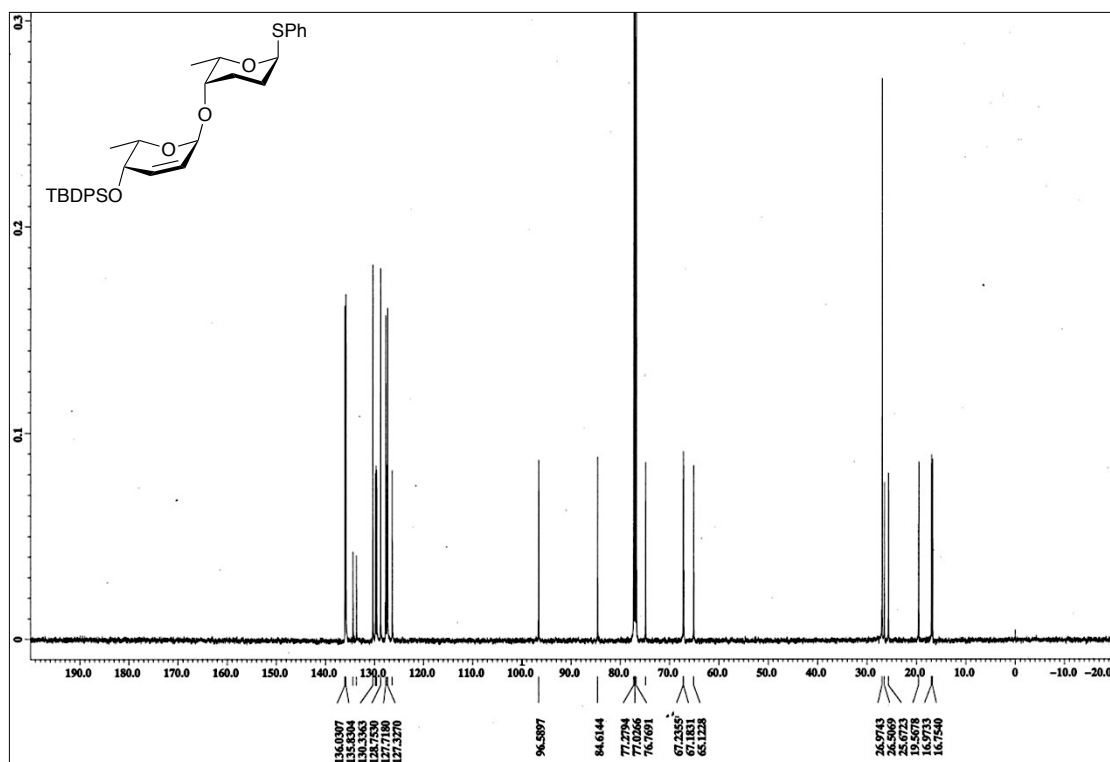
¹H NMR spectrum of **226**



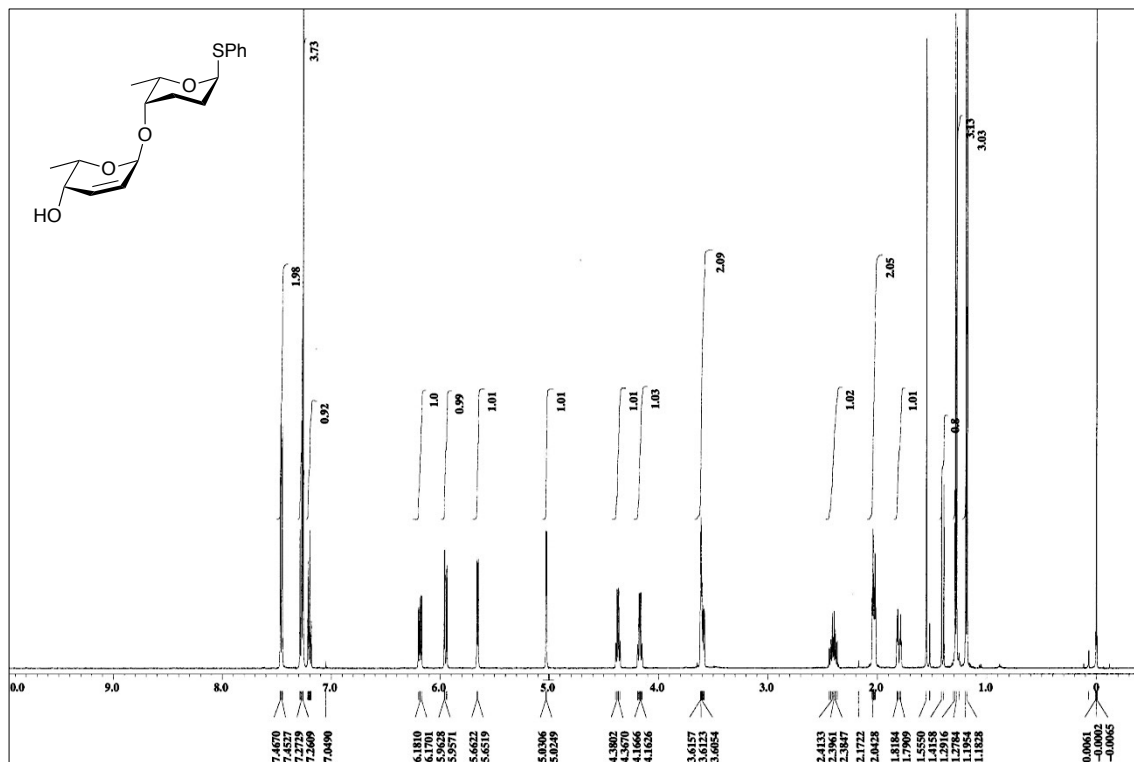
¹³C NMR spectrum of **226**



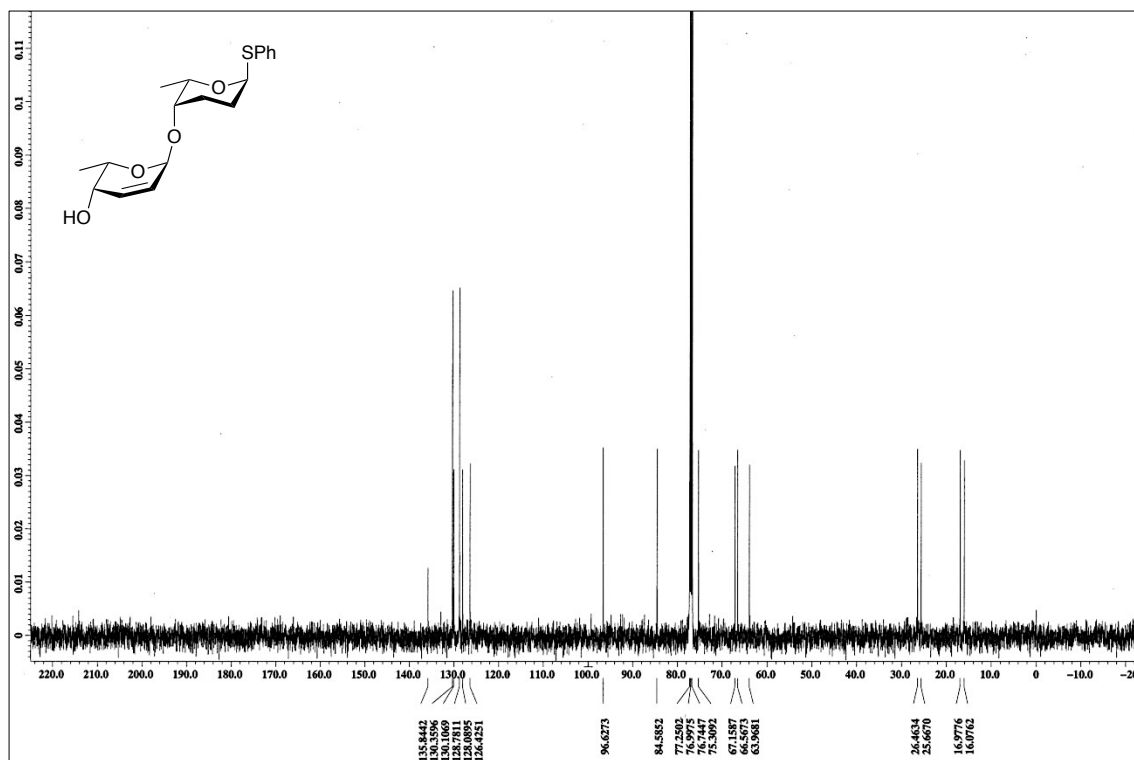
¹H NMR spectrum of 300



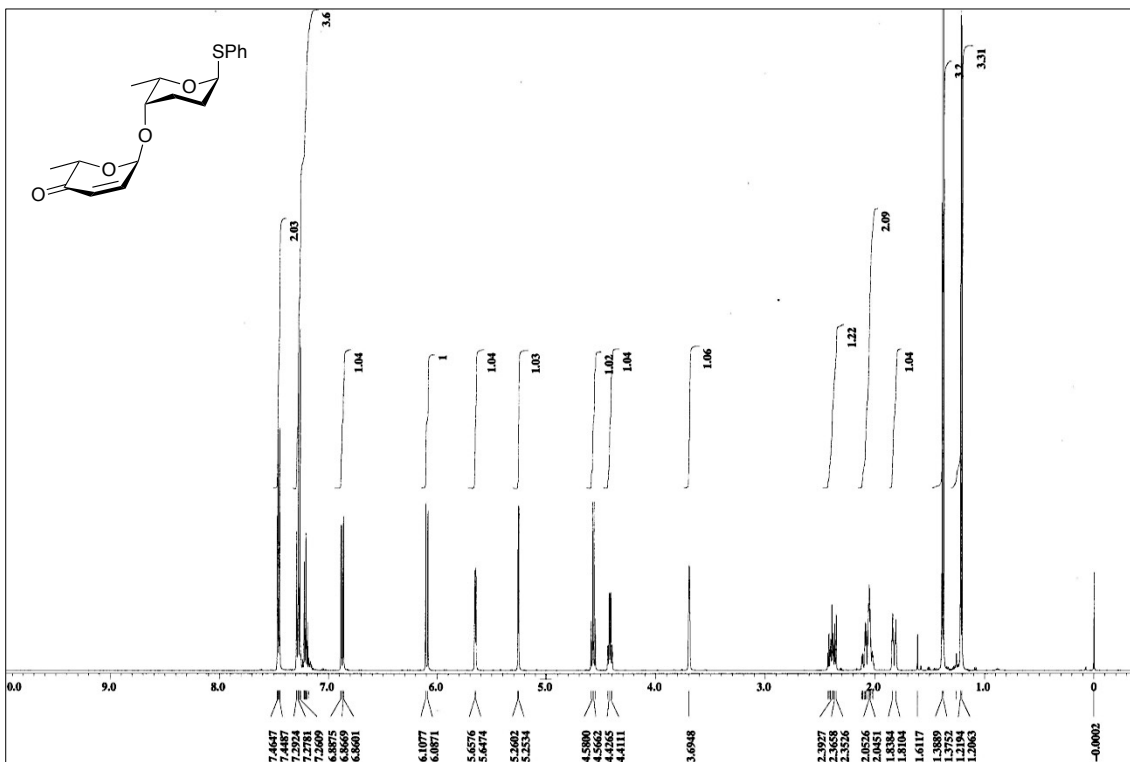
¹³C NMR spectrum of 300



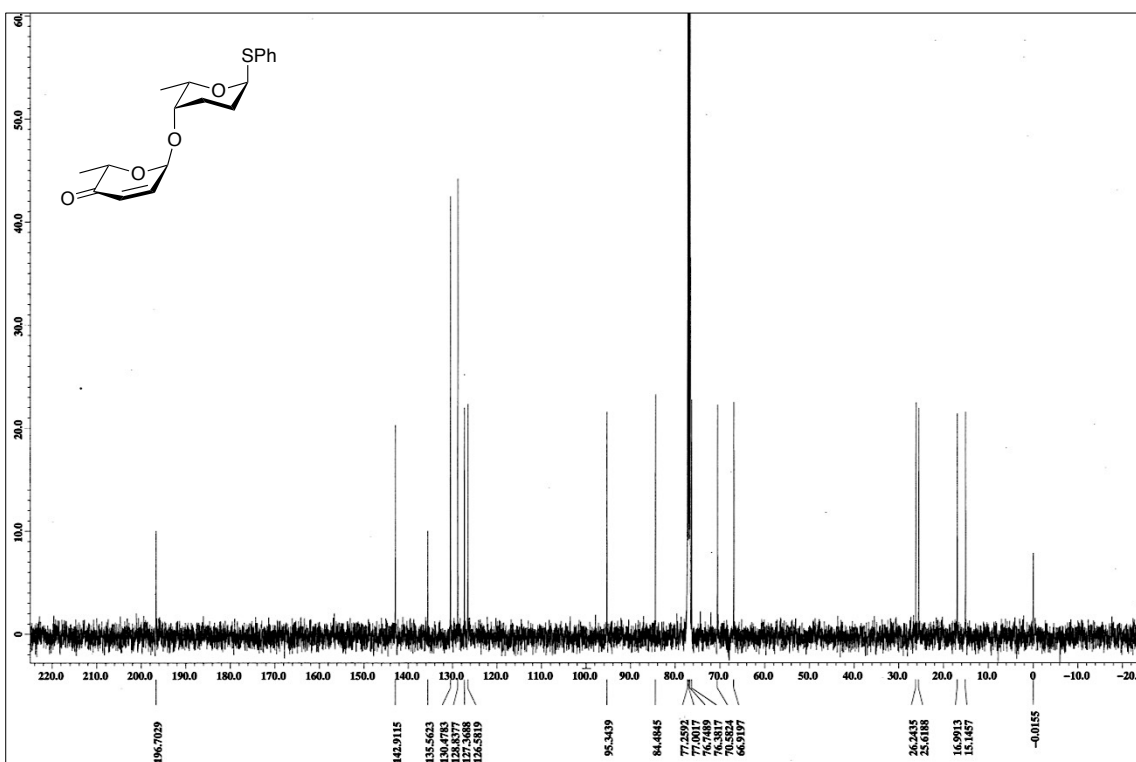
¹H NMR spectrum of **388**



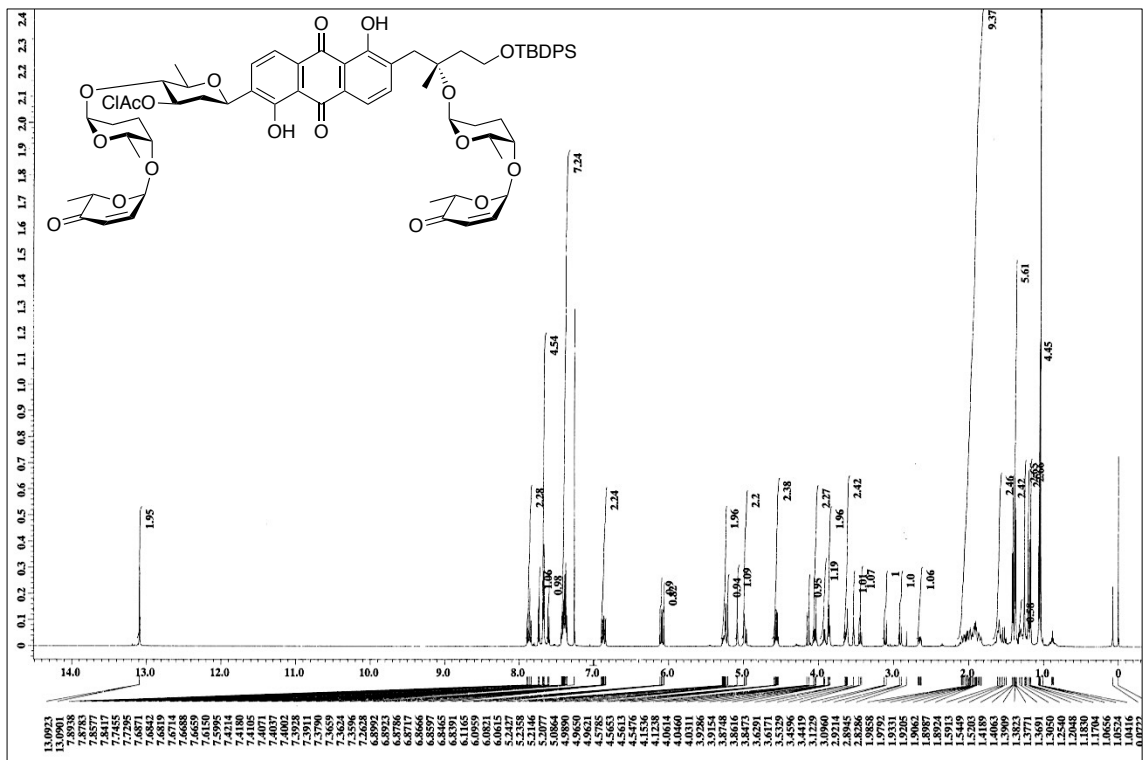
¹³C NMR spectrum of **388**



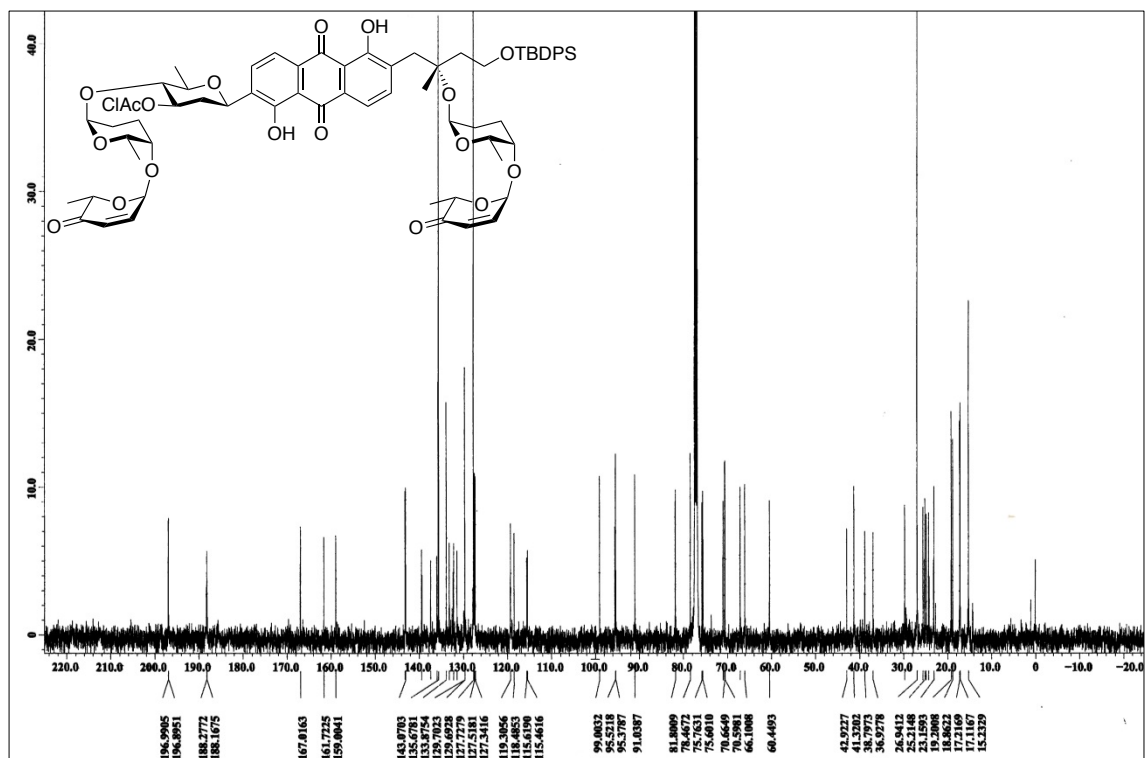
^1H NMR spectrum of **227**



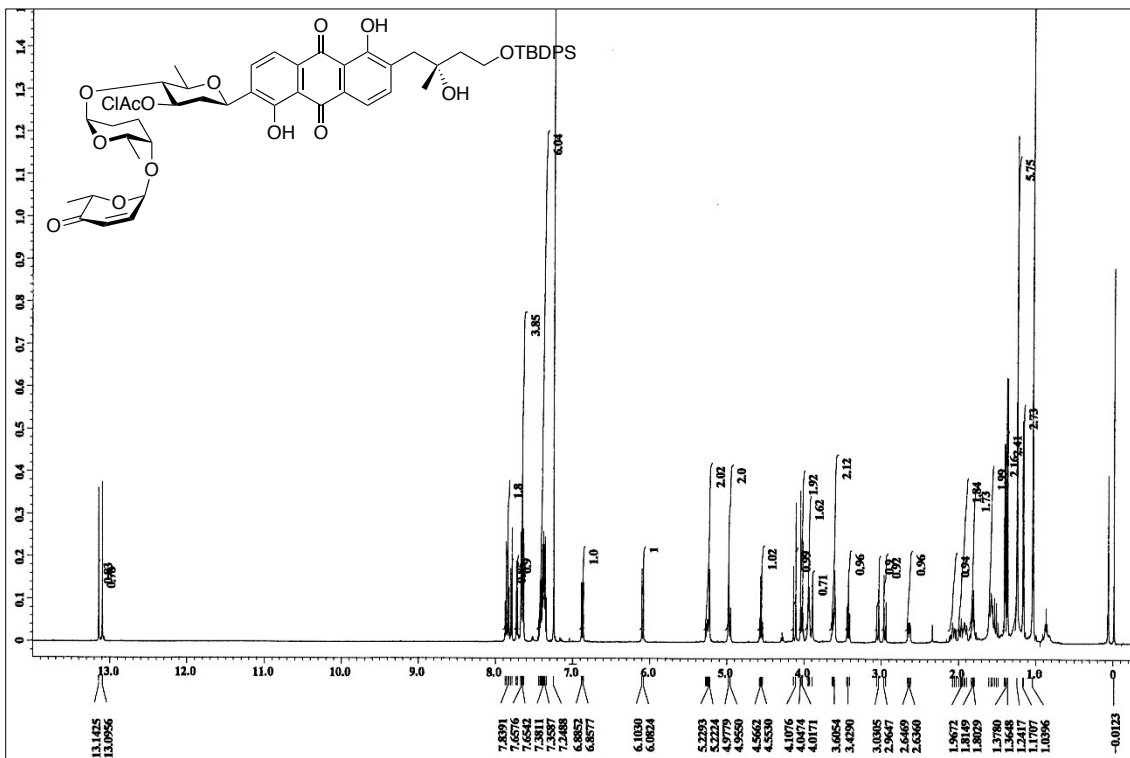
^{13}C NMR spectrum of **227**



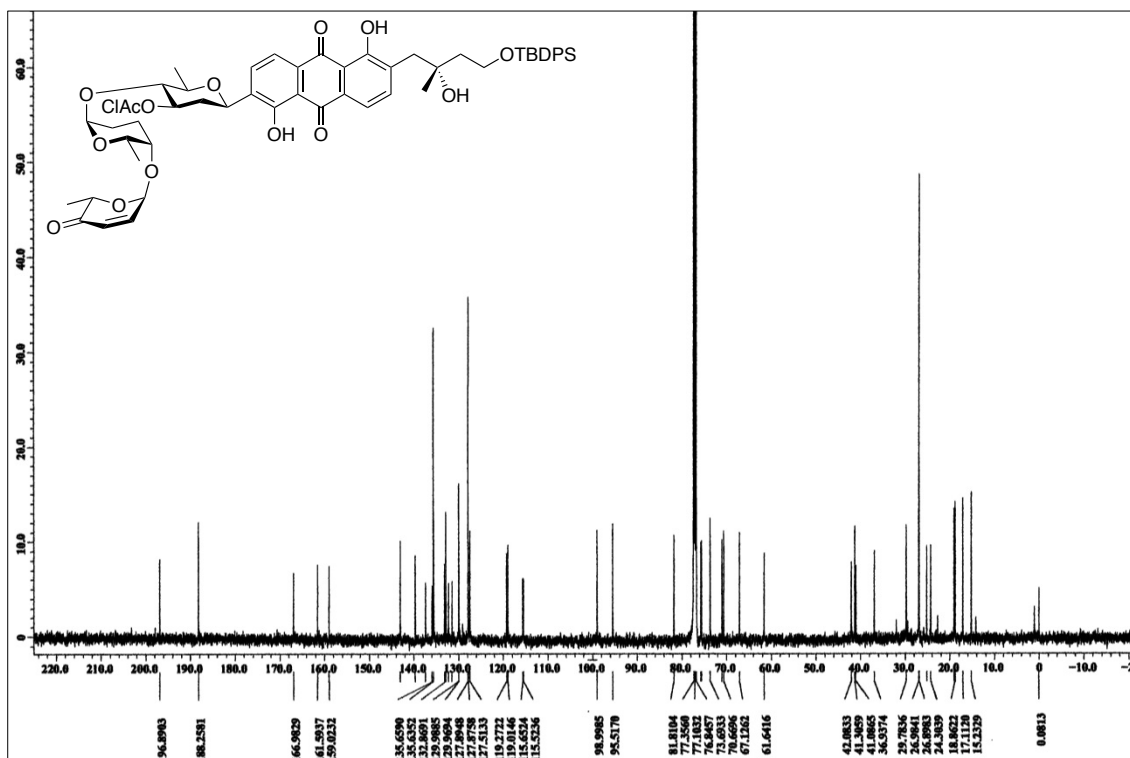
¹H NMR spectrum of 299



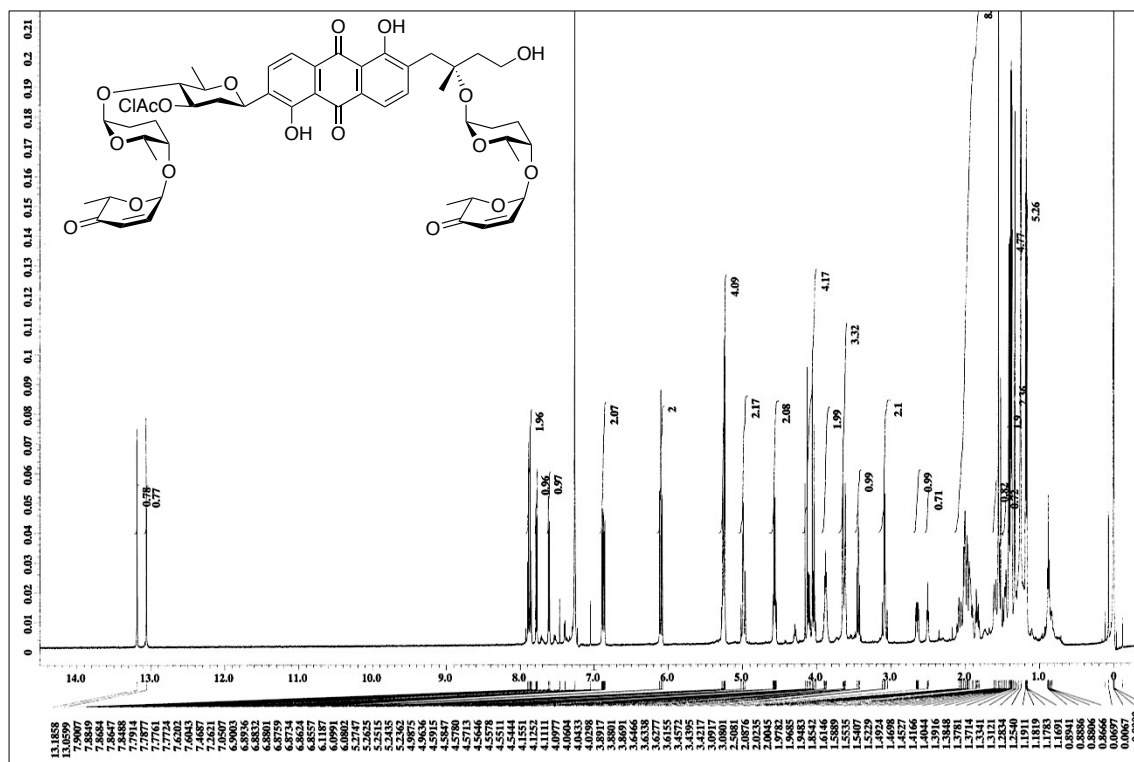
¹³C NMR spectrum of 299



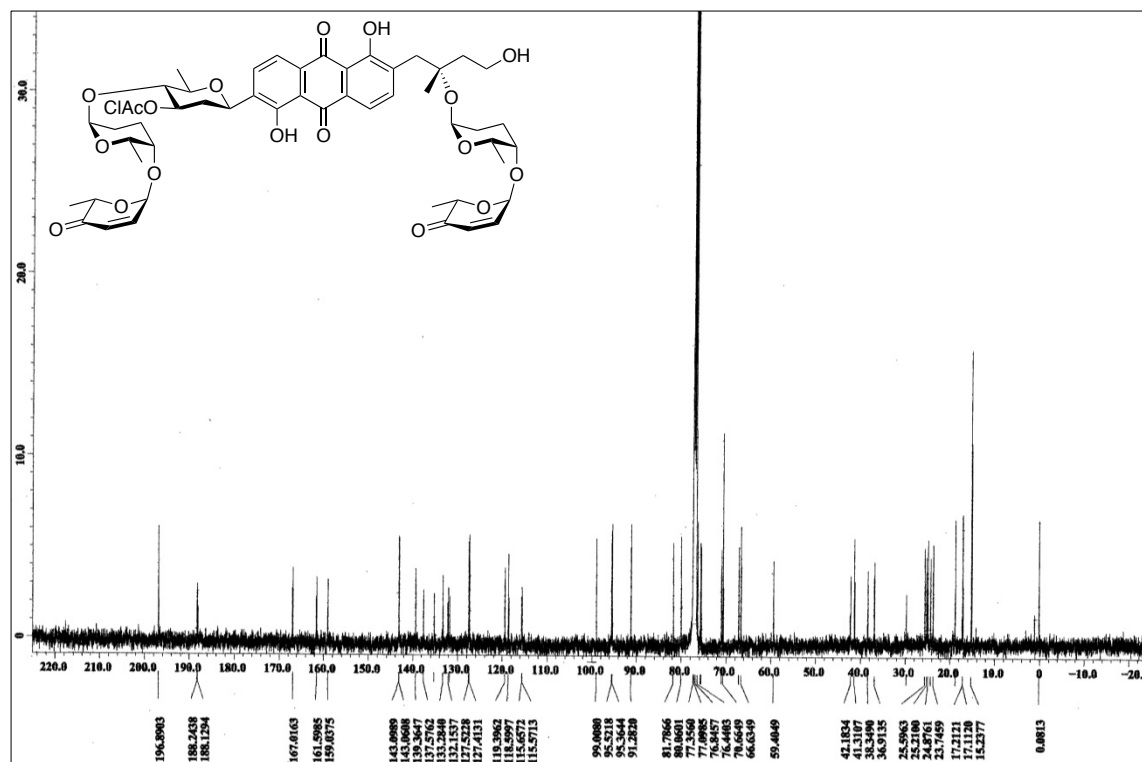
¹H NMR spectrum of 309



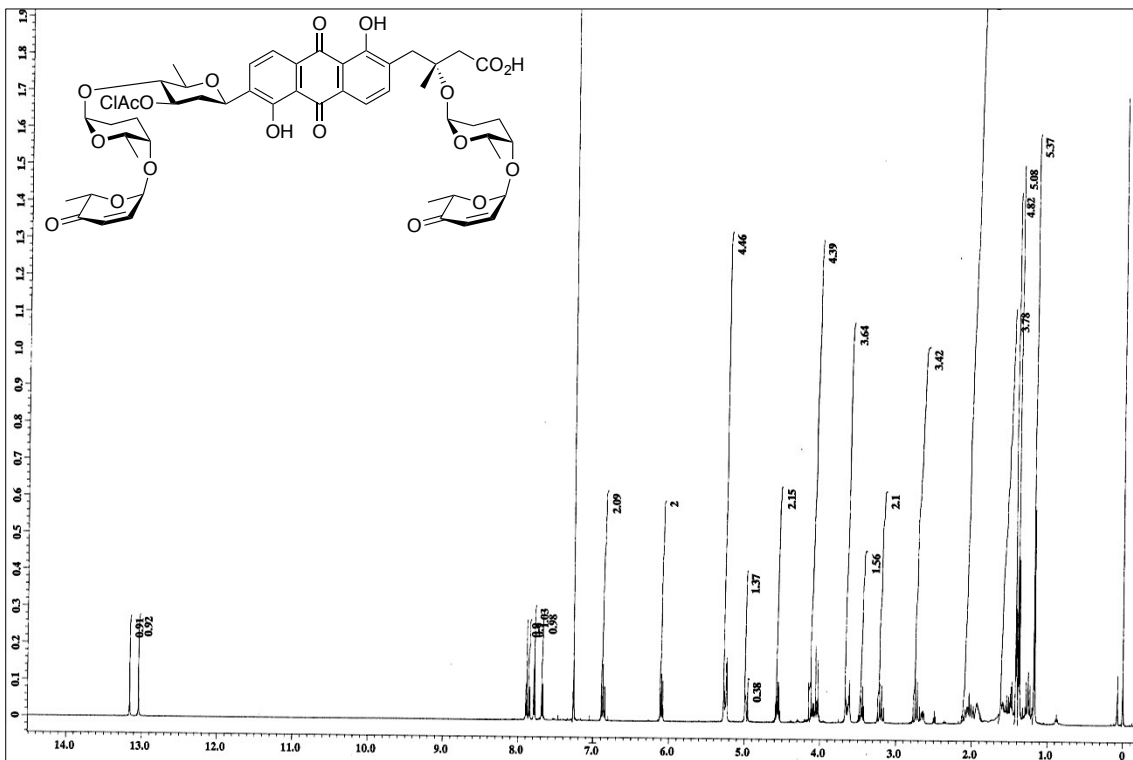
¹³C NMR spectrum of 309



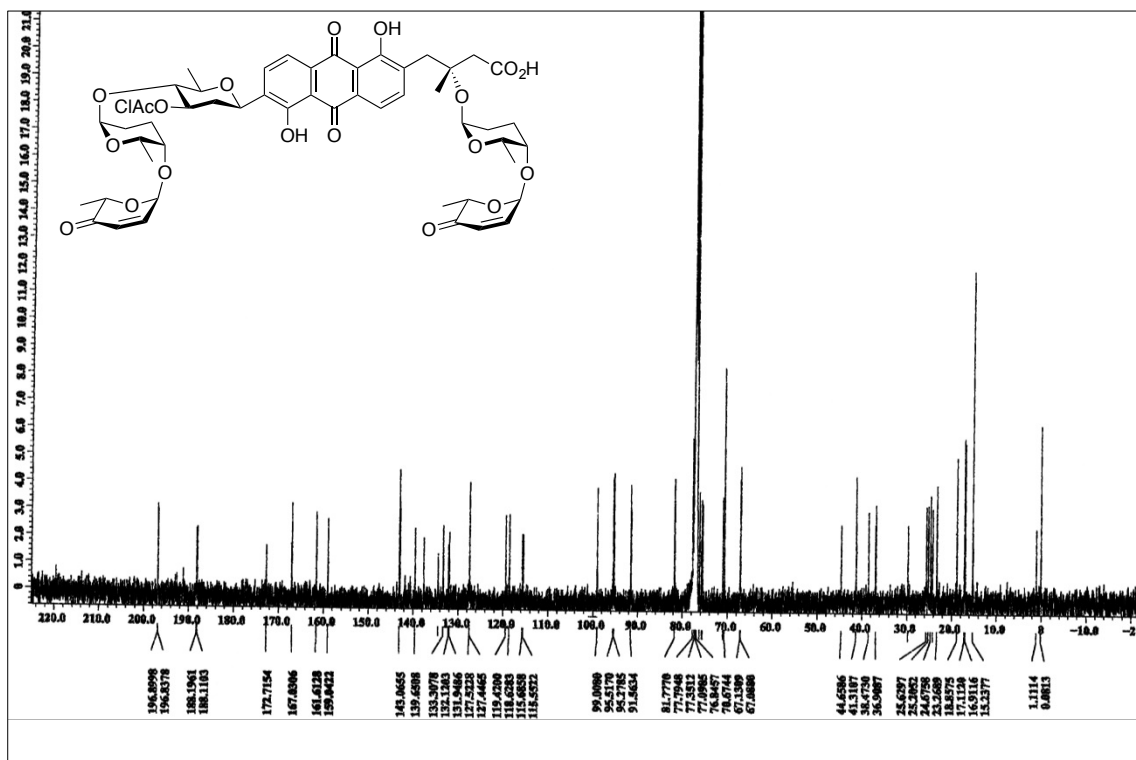
¹H NMR spectrum of 310



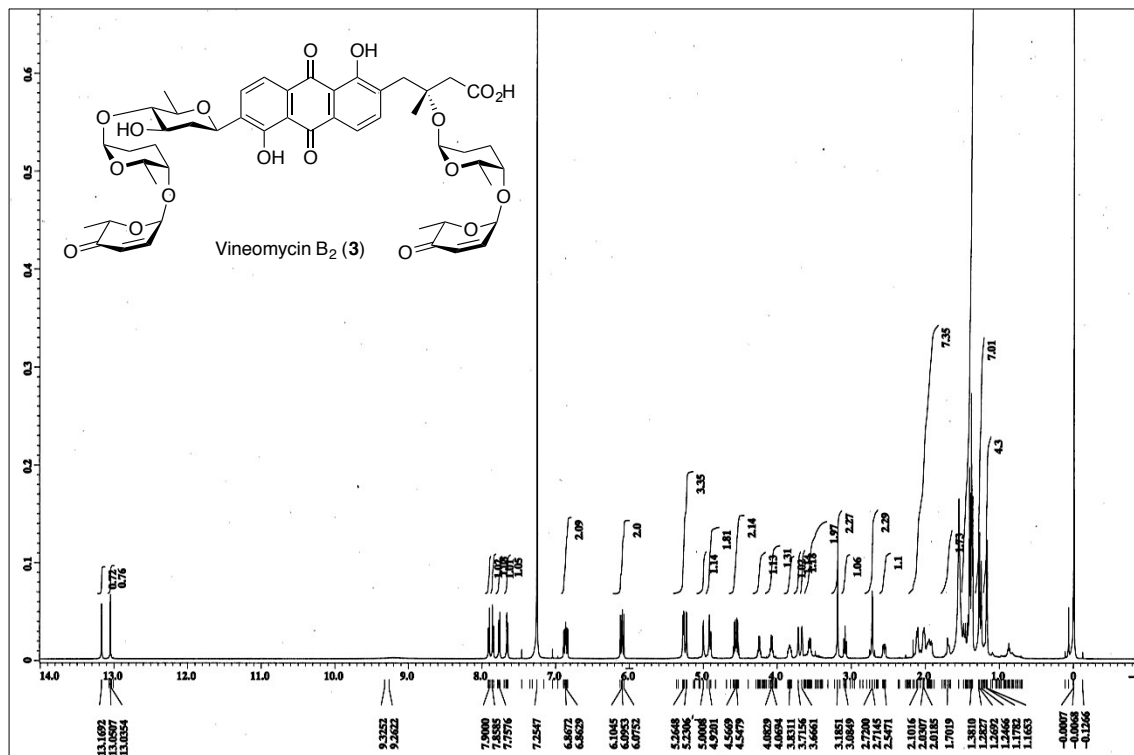
¹³C NMR spectrum of 310



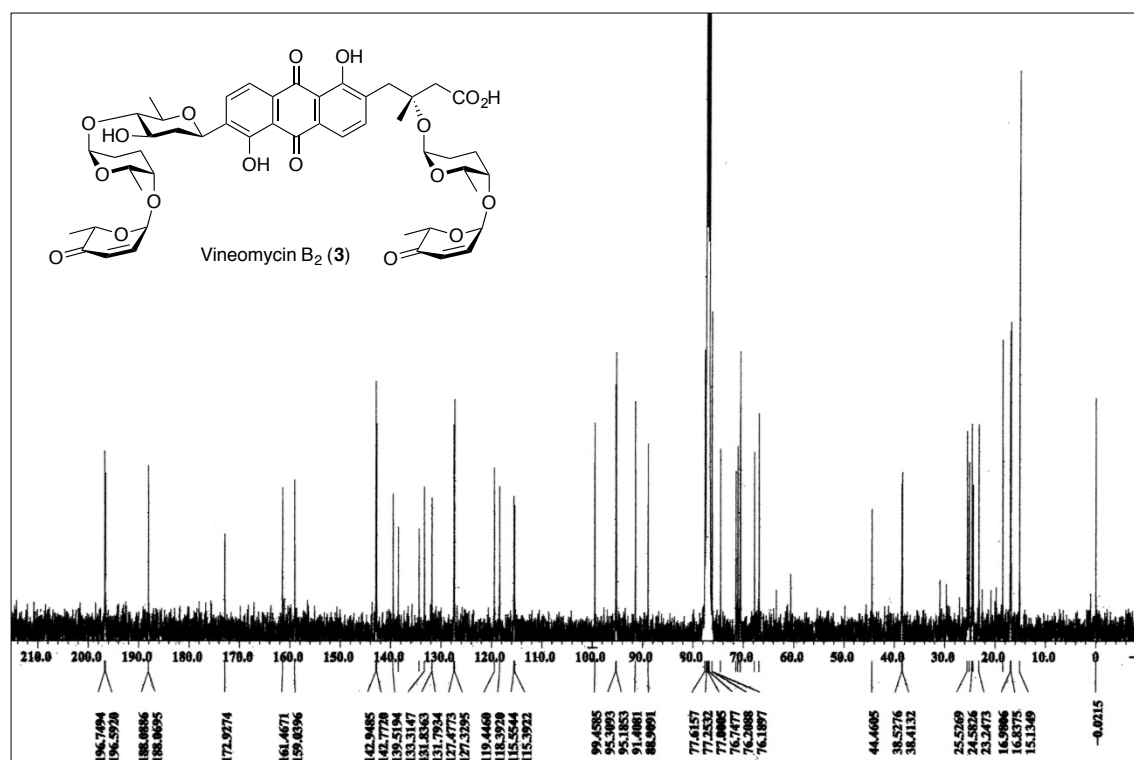
¹H NMR spectrum of 313



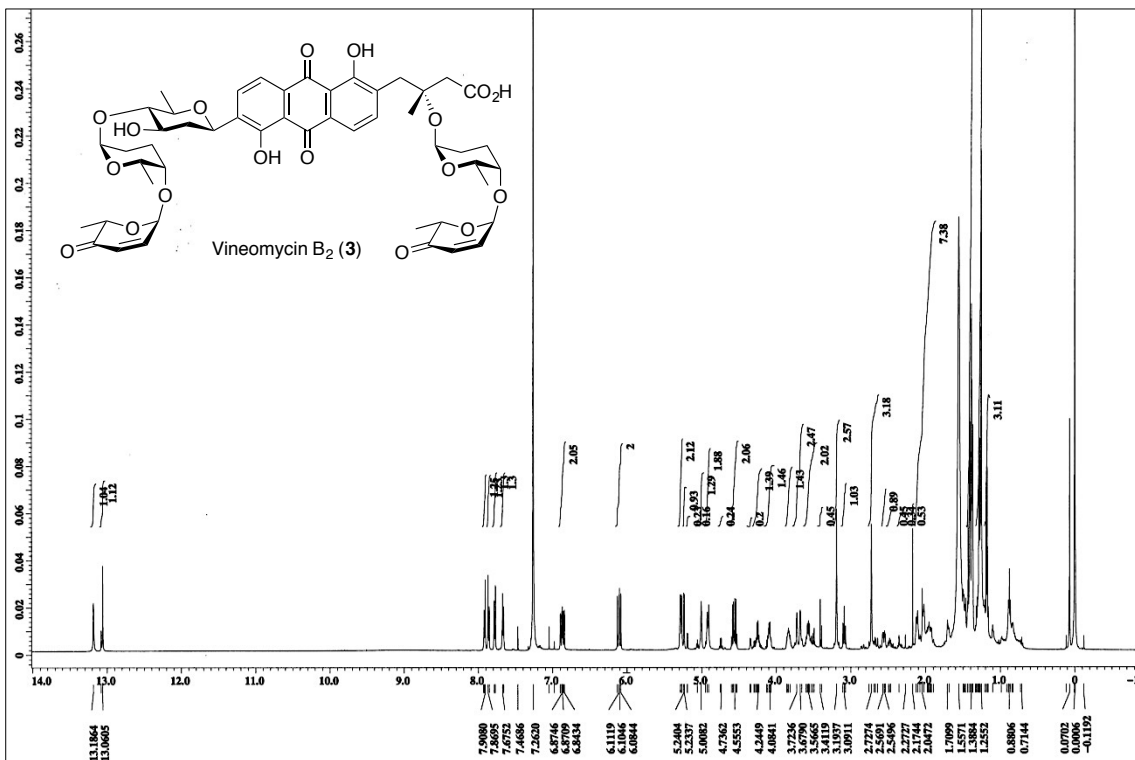
¹³C NMR spectrum of 313



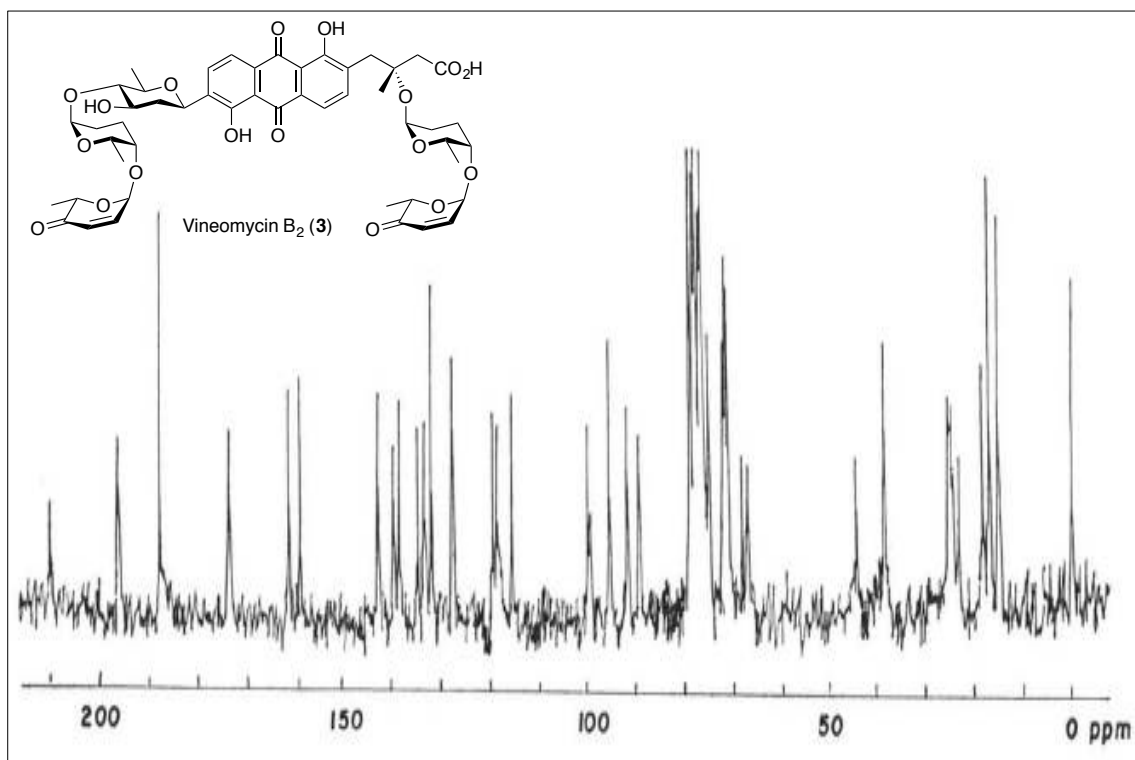
^1H NMR spectrum of synthetic vineomycin B₂ (3)



^{13}C NMR spectrum of synthetic vineomycin B₂ (3)



¹H NMR spectrum of natural vineomycin B₂ (3) (JEOL ECA-500 (500 MHz))

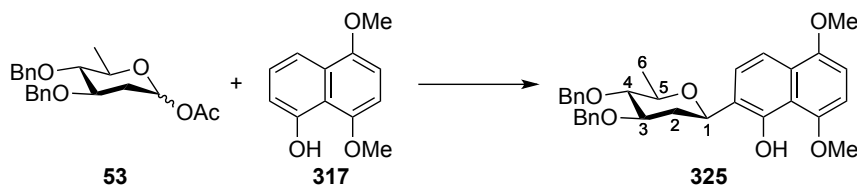


¹³C NMR spectrum of natural vineomycin B₂ (3) (JEOL FX-400 (100 MHz))^[9a]

Chapter 3

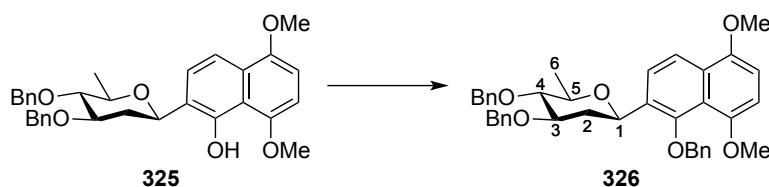
Synthesis of bromonaphthalene 229

C-Glycoside 325



To a mixture of **53**^[77,94] (1.00 g, 4.90 mmol) and Drierite[®] (2.45 g) in 1,2-dichloroethane (27.9 mL) was added Sc(OTf)₃ (120 mg, 244 μmol) under Ar atmosphere at -30 °C. After the reaction mixture was stirred for 40 min at the same temperature, the solution of **317**^[95,96] (907 mg, 2.45 mmol) in 1,2-dichloroethane (27.9 mL) was added dropwise to the reaction mixture, and then the reaction mixture was warmed to -10 °C. After being stirred for 2 h at -10 °C, the reaction was quenched with Et₃N (370 μL). And then the reaction mixture was filtered through Celite pad, and the filtrate was concentrated in *vacuo*. To the resulting residue was added water (100 mL) and the mixture was extracted with CHCl₃ (100 mL × 3). The combined extracts were washed with brine (100 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel column chromatography (15/15/1 hexane-CHCl₃-EtOAc) gave **325** (1.01 g, 1.96 mmol, 80% yield). This reaction was also performed using 12.9 g of **53** (34.8 mmol scale) to afford **325** in 79% yield. White foam; *R*_f 0.32 (15/15/1 hexane-CHCl₃-EtOAc); [α]_D¹⁹ +49.25° (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 9.78 (1H, s, ArOH), 7.73 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, ArH), 7.60 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, ArH), 7.38-7.24 (10H, m, ArH), 6.66 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH), 6.60 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH), 5.02 & 5.00 (2H, ABq, *J* = 10.5 Hz, ArCH₂), 4.72 (1H, br d, *J* = 11.5 Hz, H-1'), 4.72 & 4.63 (2H, ABq, *J* = 11.5 Hz, ArCH₂), 3.99 (3H, s, OMe), 3.92 (3H, s, OMe), 3.87 (1H, ddd, *J* = 12.5, 9.0, 4.0 Hz, H-3'), 3.60 (1H, dq, *J* = 9.0, 6.0 Hz, H-5'), 3.26 (1H, dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz, H-4'), 2.57 (1H, dd, *J* = 12.5, 4.0 Hz, H-2'), 1.66 (1H, ddd, *J* = 12.5, 12.5, 11.5 Hz, H-2'), 1.41 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, H-6'); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 150.3, 150.0, 149.7, 138.7, 128.3, 128.1, 127.6, 127.5, 124.7, 123.6, 115.1, 113.1, 103.6, 102.7, 84.3, 81.2, 75.7, 75.3, 71.3, 71.1, 56.4, 55.7, 37.5, 18.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z* 515.2452 (515.2434 calcd for C₃₂H₃₅O₆, [M+H]⁺).

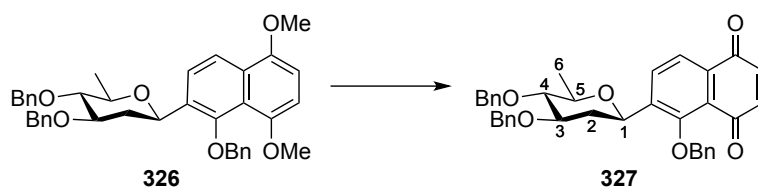
Benzyl ether 326



To a stirred solution of **325** (863 mg, 1.68 mmol) in DMF (6.0 mL) was added NaH (135 mg, 60%

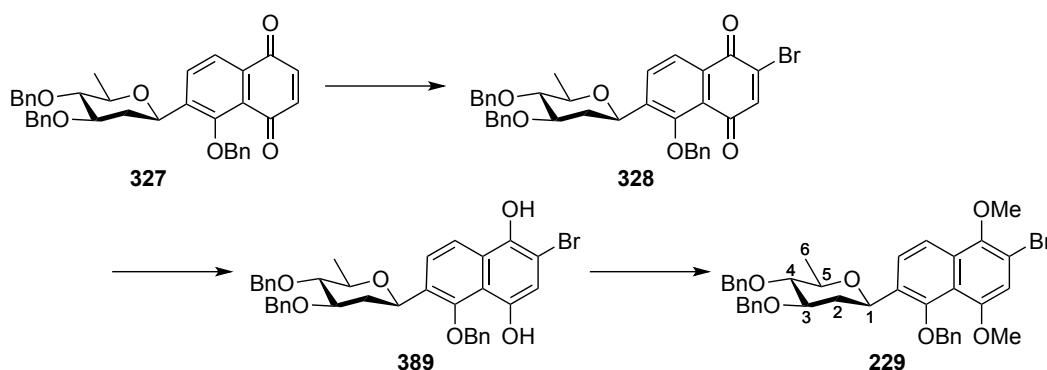
dispersion in mineral oil, 3.38 mmol) in three portions under Ar atmosphere at 0 °C, followed by BnBr (299 μ L, 2.52 mmol). After the reaction mixture was stirred for 2.5 h, the reaction was quenched with water (40 mL). The aqueous layer was extracted with hexane/EtOAc (1/1, v/v, 20 mL \times 3). The combined extracts were washed with brine (20 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (6/1 hexane-EtOAc) gave **326** (981 mg, 1.62 mmol, 97% yield). White foam; R_f 0.37 (4/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{26} +19.46^\circ$ (c 1.40, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 8.09 (1H, d, J = 9.0 Hz, ArH), 7.62 (1H, d, J = 9.0 Hz, ArH), 7.46-7.19 (15H, m, ArH), 6.79 (1H, d, J = 8.5 Hz, ArH), 6.73 (1H, d, J = 8.5 Hz, ArH), 5.06 & 4.86 (2H, ABq, J = 11.0 Hz, ArCH₂), 4.99 & 4.69 (2H, ABq, J = 10.5 Hz, ArCH₂), 4.92 (1H, dd, J = 11.5, 1.0 Hz, H-1'), 4.63 & 4.53 (2H, ABq, J = 12.0 Hz, ArCH₂), 3.95 (3H, s, OMe), 3.89 (3H, s, OMe), 3.71 (1H, ddd, J = 12.5, 9.0, 3.0 Hz, H-3'), 3.45 (1H, dq, J = 9.0, 6.0 Hz, H-5'), 3.22 (1H, dd, J = 9.0, 9.0 Hz, H-4'), 2.37 (1H, br dd, J = 12.5, 3.0 Hz, H-2'), 1.71 (1H, ddd, J = 12.5, 12.5, 11.5 Hz, H-2'), 1.36 (3H, d, J = 6.0 Hz, H-6'); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 150.9, 149.8, 138.6, 138.5, 137.8, 132.3, 128.5, 128.4, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 127.6, 127.5, 124.2, 120.7, 118.9, 106.2, 103.8, 84.1, 81.1, 77.6, 75.8, 75.4, 71.9, 71.1, 56.6, 55.8, 38.1, 18.7; HRMS (ESI-TOF) m/z 605.2898 (605.2903 calcd for C₃₉H₄₁O₆, [M+H]⁺).

Naphthoquinone 327



To a stirred solution of **326** (801 mg, 1.32 mmol) in MeCN (16.0 mL) was added dropwise an aqueous solution of CAN (2.5 M, 2.10 mL, 5.25 mmol) under Ar atmosphere at 0 °C. After being stirred for 15 min, the reaction mixture was added water (30 mL) and extracted with CHCl₃ (20 mL \times 3). The combined extracts were washed with brine (60 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (6/1 hexane-EtOAc) gave **327** (732 mg, 1.27 mmol, 96% yield). Yellow foam; R_f 0.36 (4/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{20} -58.30^\circ$ (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.96 (1H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.92 (1H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.48-7.26 (15H, m, ArH), 6.95 (1H, d, J = 10.0 Hz, quinone), 6.92 (1H, d, J = 10.0 Hz, quinone), 5.19 & 4.67 (2H, ABq, J = 10.5 Hz, ArCH₂), 4.96 & 4.80 (2H, ABq, J = 11.0 Hz, ArCH₂), 4.60 (1H, dd, J = 11.5, 1.5 Hz, H-1'), 4.57 & 4.48 (2H, ABq, J = 12.0 Hz, ArCH₂), 3.59 (1H, ddd, J = 12.0, 9.0, 5.0 Hz, H-3'), 3.35 (1H, dq, J = 9.0, 6.0 Hz, H-5'), 3.15 (1H, dd, J = 9.0, 9.0 Hz, H-4'), 2.42 (1H, ddd, J = 12.0, 5.0, 1.5 Hz, H-2'), 1.43 (1H, ddd, J = 12.0, 12.0, 11.5 Hz, H-2'), 1.34 (3H, d, J = 6.0 Hz, H-6'); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 184.7, 184.5, 155.2, 143.9, 140.4, 138.4, 138.3, 136.9, 136.7, 133.1, 132.5, 128.7, 128.5, 128.4, 128.1, 127.7, 127.6, 123.7, 123.4, 83.7, 80.7, 77.1, 75.7, 75.4, 71.7, 71.1, 37.7, 18.5; HRMS (ESI-TOF) m/z 575.2435 (575.2434 calcd for C₃₇H₃₅O₆, [M+H]⁺).

Bromonaphthalene 229



To a stirred solution of **327** (1.14 g, 1.98 mmol) in CHCl_3 (20.4 mL) was added dropwise a solution of bromine (132 μL , 2.58 mmol) in CHCl_3 (1.27 mL) under Ar atmosphere at $-60\text{ }^\circ\text{C}$. After the reaction mixture was stirred for 30 min, Et_3N (386 μL , 2.77 mmol) was added to the reaction mixture. After being stirred for 10 min at the same temperature, the reaction was quenched with sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq. (2 mL). Water (20 mL) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with EtOAc (20 mL \times 3). The combined extracts were washed with brine (20 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (6/1 hexane-EtOAc) gave crude **328** (1.29 g) as a yellow foam. The crude **328** was used in the next step without further purification.

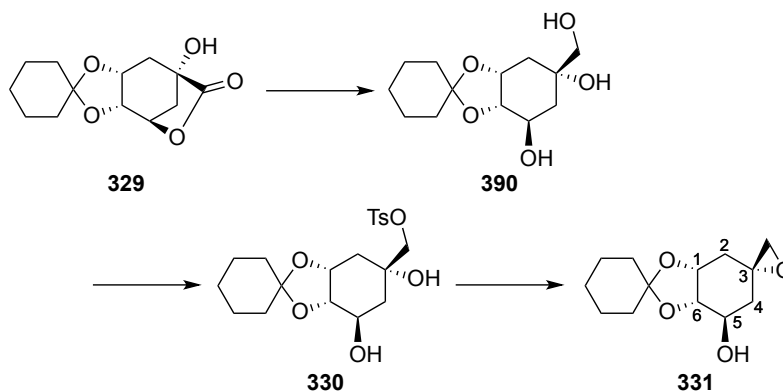
To a stirred solution of **328** (1.29 g) in CH_2Cl_2 (12.9 mL) and Et_2O (38.7 mL) was added a solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (5.16 g, 29.6 mmol) and NaHCO_3 (1.66 g, 19.8 mmol) in water (29.6 mL) under Ar atmosphere at $0\text{ }^\circ\text{C}$, followed by NaHCO_3 (830 mg, 9.88 mmol). After the reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature, the reaction was neutralized with sat. NH_4Cl aq. (70 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (70 mL \times 3). The combined extracts were washed with brine (70 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo* to give crude **389** (1.30 g) as a white foam. The crude **389** was used in the next step without further purification.

To a solution of **389** (1.30 g) and K_2CO_3 (1.64 g, 11.9 mmol) in acetone (13.0 mL) was added Me_2SO_4 (1.12 mL, 11.8 mmol) under Ar atmosphere at room temperature. After being stirred for 20 h under reflux, the reaction was quenched with water (14 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (20 mL \times 3). The combined extracts were washed with water (20 mL) and brine (20 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (20/1 hexane-EtOAc) gave **229** (1.08 g, 1.58 mmol, 80% in 3 steps). White foam; R_f 0.44 (4/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{22}$ -57.64° (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.93 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, ArH), 7.69 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, ArH), 7.44-7.24 (15H, m, ArH), 6.95 (1H, s, ArH), 5.02 & 4.85 (2H, ABq, $J = 10.5$ Hz, ArCH₂), 4.99 & 4.69 (2H, ABq, $J = 10.5$ Hz, ArCH₂), 4.89 (1H, dd, $J = 11.5, 1.5$ Hz, H-1'), 4.63 & 4.54 (2H, ABq, $J = 11.5$ Hz, ArCH₂), 3.93 (3H, s, OMe), 3.91 (3H, s, OMe), 3.70 (1H, ddd, $J = 12.5, 9.0, 3.5$ Hz, H-3'), 3.43 (1H, dq, $J = 9.0, 6.0$ Hz, H-5'), 3.21 (1H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, H-4'), 2.35 (1H, br dd, $J = 12.5, 3.5$ Hz, H-2'), 1.71 (1H, ddd, $J = 12.5, 12.5, 11.5$ Hz, H-2'), 1.36 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-6'); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 152.7, 151.7, 147.0,

138.5, 138.4, 137.5, 132.5, 131.3, 128.6, 128.4, 128.1, 128.1, 127.9, 127.7, 127.6, 127.6, 125.9, 120.1, 119.0, 112.2, 109.8, 84.0, 81.0, 77.8, 75.8, 75.4, 71.7, 71.1, 61.4, 56.4, 38.0, 18.6; HRMS (ESI-TOF) m/z 683.1978 (683.2008 calcd for $C_{39}H_{40}O_6Br$, $[M+H]^+$).

Synthesis of cyclohexanone 230

Epoxide 331



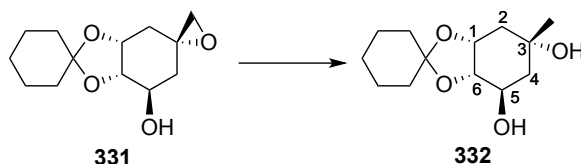
To a solution of **329**^[100] (72.7 g, 286 mmol) in EtOH (1.09 L) was added $NaBH_4$ (39.4 g, 1.04 mol) under Ar atmosphere. After being stirred for 18.5 h at room temperature, the reaction was quenched with brine (365 mL) and concentrated in *vacuo*. The residue was dissolved in $CHCl_3/Et_2O$ (2/1, v/v, 2 L). After the mixture was filtered, the resulting filtrate was concentrated in *vacuo* to give crude **390** (86.8 g) as a white foam. The crude **390** was used in the next step without further purification.

To a solution of **390** (86.8 g) and Et_3N (71.7 mL, 514 mmol) in MeCN (1.29 L) was added $Me_3N \cdot HCl$ (6.83 g, 71.5 mmol) under Ar atmosphere at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 20 min at the same temperature, $TsCl$ (76.6 g, 402 mmol) in MeCN (200 mL) was added to the reaction mixture at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 2.5 h at the same temperature, and then the reaction was quenched with water (1.5 L). The mixture was extracted with EtOAc (1.5 L \times 1, 1 L \times 2). The extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc (600 mL) and to the resulting solution was added dropwise hexane (300 mL). The resulting precipitate was collected by filtration to give crude **330**. On the other hand, the filtrate was concentrated in *vacuo* and purified by silica-gel column chromatography (2/1 hexane-EtOAc) to afford crude **330** (total 92.6 g) as a white solid. The crude **330** was used in the next step without further purification.

To a stirred solution of **330** (92.6 g) in benzene (926 mL) was added DBU (40.2 mL, 269 mmol) under Ar atmosphere at room temperature. After being stirred for 2.5 h at the same temperature, the reaction mixture was concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (1/3 hexane-EtOAc) gave **331** (61.7 g, 257 mmol, 90% in 3 steps). White solid; mp 67.0-68.0 °C; R_f 0.37 (1/2 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{23}$ -43.72° (c 1.00, $CHCl_3$); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ 4.41 (1H, ddd, $J = 8.6$,

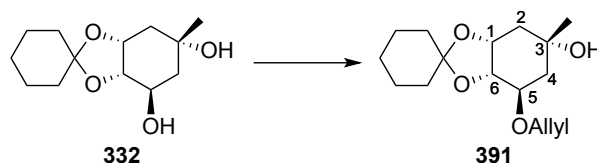
6.0, 3.2 Hz, CHOR), 4.09 (1H, ddd, $J = 10.1, 6.0, 4.9$ Hz, CHOR), 3.95 (1H, dd, $J = 6.0, 6.0$ Hz, CHOR), 3.15 (1H, br s, OH), 2.66 (1H, d, $J = 4.6$ Hz, CH₂ of epoxide), 2.64 (1H, d, $J = 4.6$ Hz, CH₂ of epoxide), 2.25 (1H, dd, $J = 15.5, 4.9$ Hz, CH₂), 1.85-1.35 (13H, m, CH₂ & cyclohexylidene); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 109.6, 79.1, 72.6, 69.5, 54.9, 51.6, 37.8, 35.9, 34.8, 33.1, 24.9, 23.9, 23.5; HRMS (ESI-TOF) m/z 241.1440 (241.1440 calcd for C₁₃H₂₁O₄, [M+H]⁺).

Diol **332**



To a stirred solution of LiAlH₄ (467 mg, 12.3 mmol) in THF (22.8 mL) was added a solution of **331** (2.28 g, 9.49 mmol) in THF (34.2 mL) under Ar atmosphere at 0 °C. After the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature, the reaction was quenched with water (467 μ L). 15 wt% NaOH aq. (467 μ L) and water (1.4 mL) were added successively to the mixture, and then the mixture was filtered through Celite pad. The resulting filtrate was concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel column chromatography (1/4 hexane-EtOAc) gave **332** (2.30 g, 9.49 mmol, quant.). This reaction was also performed using 61.7 g of **331** (257 mmol scale) to afford **332** in 78% yield. White solid; mp 86.5-87.5 °C; R_f 0.34 (1/4 toluene-EtOAc); $[\alpha]_D^{24} -79.28^\circ$ (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 4.39 (1H, ddd, $J = 5.0, 4.0, 2.5$ Hz, H-1), 4.10 (1H, dddd, $J = 12.0, 7.0, 5.0, 3.5$ Hz, H-5), 3.87 (1H, dd, $J = 7.0, 5.0$ Hz, H-6), 3.22 (1H, s, OH), 2.24 (1H, ddd, $J = 16.0, 3.0, 2.5$ Hz, H-2), 2.13 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, OH), 2.01 (1H, ddd, $J = 13.0, 5.0, 3.0$ Hz, H-4), 1.76 (1H, dd, $J = 16.0, 4.0$ Hz, H-2), 1.75-1.35 (10H, m, cyclohexylidene), 1.38 (1H, dd, $J = 13.0, 12.0$ Hz, H-4), 1.26 (3H, s, Me); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 109.7, 80.4, 74.6, 70.4, 69.8, 43.2, 38.3, 37.7, 34.9, 29.7, 24.7, 23.9, 23.5; HRMS (ESI-TOF) m/z 243.1592 (243.1596 calcd for C₁₃H₂₃O₄, [M+H]⁺).

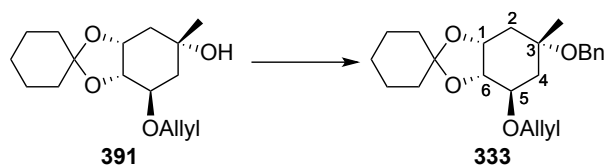
Allyl ether **391**



To a stirred solution of **332** (10.0 g, 41.3 mmol) in DMF (200 mL) was added NaH (3.30 g, 60% dispersion in mineral oil, 82.5 mmol) under Ar atmosphere at 0 °C. After the reaction mixture was stirred for 25 min, allyl bromide (3.73 mL, 44.1 mmol) was added dropwise to the reaction mixture. After the reaction mixture was stirred for 1.5 h, the reaction was quenched with water (25 mL). Water (400 mL) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with hexane/EtOAc (1/1, v/v, 200 mL \times 3). The combined

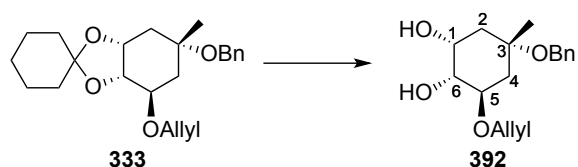
extracts were washed with brine (400 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel column chromatography (4/1 hexane-EtOAc) gave **391** (10.8 g, 38.2 mmol, 93% yield). Colorless syrup; R_f 0.32 (4/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{37}$ -98.45° (c 0.20, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 5.98-5.88 (1H, m, allyl), 5.29 (1H, ddd, $J = 17.2, 2.8, 1.2$ Hz, allyl), 5.16 (1H, dd, $J = 10.4, 1.2$ Hz, allyl), 4.40 (1H, ddd, $J = 5.6, 3.6, 2.4$ Hz, CHOR), 4.22 (1H, dd, $J = 12.8, 5.6$ Hz, allyl), 4.13 (1H, dd, $J = 12.8, 5.6$ Hz, allyl), 3.99 (1H, dd, $J = 5.6, 4.8$ Hz, CHOR), 3.79 (1H, ddd, $J = 11.6, 6.4, 4.8$ Hz, H-5), 3.36 (1H, br s, OH), 2.21 (1H, ddd, $J = 15.6, 2.4, 2.4$ Hz, H-2), 2.06 (1H, ddd, $J = 13.6, 4.8, 2.6$ Hz, H-4), 1.78-1.32 (12H, m, CH_2 & cyclohexylidene), 1.25 (3H, s, Me); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 135.2, 116.8, 109.5, 79.2, 76.4, 74.9, 70.7, 70.2, 41.4, 38.2, 37.6, 35.0, 29.8, 24.9, 23.9, 23.6; HRMS (ESI-TOF) m/z 305.1733 (305.1729 calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Benzyl ether **333**



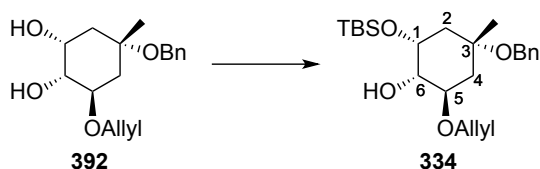
To a stirred solution of **391** (352 mg, 1.25 mmol) in DMF (7.0 mL) was added KH (334 mg, 30% dispersion in mineral oil, 2.50 mmol) under Ar atmosphere at 0°C . After the reaction mixture was stirred for 30 min, BnBr (223 μL , 1.88 mmol) was added to the reaction mixture at 0°C . After being stirred for 1 h, the reaction was quenched with water (7 mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (7 mL \times 2). The combined extracts were washed with water (7 mL \times 2), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel column chromatography (1/0 to 4/1 hexane-EtOAc) gave **333** (460 mg, 1.23 mmol, 99% yield). This reaction was also performed using 10.8 g of **391** (44.6 mmol scale) to afford **333** in 79%. White solid; R_f 0.46 (4/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{28}$ -45.36° (c 1.00, CHCl_3); mp 107.5 - 108.5°C ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.38-7.22 (5H, m, ArH), 5.97-5.88 (1H, m, allyl), 5.25 (1H, dddd, $J = 16.8, 1.6, 1.6, 1.6$ Hz, allyl), 5.12 (1H, br dd, $J = 10.8, 1.6$ Hz, allyl), 4.56 & 4.38 (2H, ABq, $J = 10.8$ Hz, Ar CH_2), 4.31 (1H, ddd, $J = 5.6, 5.2, 2.8$ Hz, H-1), 4.23 (1H, dddd, $J = 12.8, 6.0, 1.6, 1.6$ Hz, allyl), 4.09 (1H, dddd, $J = 12.8, 6.0, 1.6, 1.6$ Hz, allyl), 3.96 (1H, dd, $J = 7.6, 5.6$ Hz, H-6), 3.87 (1H, ddd, $J = 11.6, 7.6, 4.0$ Hz, H-5), 2.46 (1H, ddd, $J = 15.6, 2.8, 2.8$ Hz, H-2), 2.18 (1H, ddd, $J = 13.6, 4.0, 2.8$ Hz, H-4), 1.75-1.26 (12H, m, CH_2 & cyclohexylidene), 1.31 (3H, s, Me); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 139.5, 135.5, 128.1, 127.2, 127.0, 116.7, 109.2, 79.8, 75.8, 74.2, 73.6, 71.0, 63.6, 39.7, 38.1, 35.2, 25.9, 25.1, 24.0, 23.8; HRMS (ESI-TOF) m/z 373.2379 (373.2379 calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Diol 392



To a stirred solution of **333** (12.3 g, 33.0 mmol) in 1,4-dioxane (123 mL) was added 1 N HCl aq. (123 mL) under Ar atmosphere at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 40 min at 50 °C, the reaction was quenched with 1 N NaOH aq. (130 mL) at 0 °C. The aqueous layer was extracted with EtOAc (400 mL \times 1, 200 mL \times 2). The combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (1/1 hexane-EtOAc) gave **392** (9.20 g, 31.5 mmol, 95% yield). Pale yellow syrup; *R*_f 0.31 (1/1 hexane-EtOAc); [α]_D²⁸ -11.52° (*c* 0.33, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.38-7.26 (5H, m, ArH), 6.03-5.93 (1H, m, allyl), 5.31 (1H, dddd, *J* = 17.6, 1.6, 1.6, 1.6 Hz, allyl), 5.21 (1H, dddd, *J* = 10.0, 1.6, 1.6, 1.6 Hz, allyl), 4.49 & 4.43 (2H, ABq, *J* = 10.4 Hz, ArCH₂), 4.22 (1H, dddd, *J* = 12.4, 5.6, 1.6, 1.6 Hz, allyl), 4.17 (1H, dddd, *J* = 12.4, 6.0, 1.6, 1.6 Hz, allyl), 4.01 (1H, dddd, *J* = 9.6, 3.2, 3.2, 3.2 Hz, H-1), 3.83 (1H, d, *J* = 9.6 Hz, OH), 3.64 (1H, ddd, *J* = 11.6, 9.2, 4.0 Hz, H-5), 3.45 (1H, ddd, *J* = 9.2, 7.6, 3.2 Hz, H-6), 2.70 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, OH), 2.51 (1H, ddd, *J* = 14.4, 4.0, 3.2 Hz, H-4), 2.27 (1H, ddd, *J* = 15.2, 3.2, 3.2 Hz, H-2), 1.60 (1H, dd, *J* = 15.2, 3.2 Hz, H-2), 1.34 (3H, s, Me), 1.32 (1H, dd, *J* = 14.4, 11.6 Hz, H-4); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137.8, 135.4, 128.6, 127.9, 127.6, 117.2, 78.4, 76.0, 75.0, 71.4, 70.7, 64.1, 40.8, 38.1, 25.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z* 315.1568 (315.1572 calcd for C₁₇H₂₄O₄Na, [M+Na]⁺).

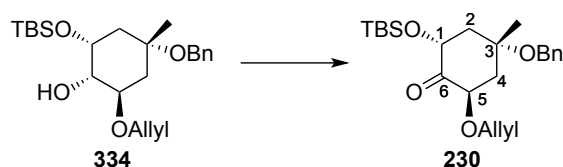
Silyl ether 334



To a stirred solution of **392** (348 mg, 1.19 mmol) in CH₂Cl₂ (7.0 mL) was added 2,6-lutidine (208 μ L, 1.79 mmol) under Ar atmosphere at 0 °C. After the reaction mixture was stirred for 10 min, TBSOTf (287 μ L, 1.25 mmol) was added dropwise to the reaction mixture at the same temperature. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h, and then the reaction was quenched with 5 wt% NaHCO₃ aq. (7 mL). The aqueous layer was extracted with CHCl₃ (7 mL \times 2). The combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel column chromatography (1/0 to 4/1 hexane-EtOAc) gave **334** (434 mg, 1.07 mmol, 90% yield). This reaction was also performed using 31.9 g of **392** (109 mmol scale) to afford **334** in 89% yield. Colorless syrup; *R*_f 0.46 (4/1 hexane-EtOAc); [α]_D²⁹ -32.26° (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.35-7.22 (5H, m, ArH), 5.94-5.86 (1H, m, allyl), 5.27

(1H, dd, $J = 17.2, 1.7$ Hz, allyl), 5.16 (1H, dd, $J = 10.4, 1.7$ Hz, allyl), 4.49 & 4.47 (2H, ABq, $J = 11.2$ Hz, ArCH₂), 4.08 (1H, br dd, $J = 12.9, 5.2$ Hz, allyl), 4.05-4.02 (1H, m, H-1), 3.98 (1H, br dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, allyl), 3.81 (1H, dd, $J = 8.1, 2.6$ Hz, H-5), 3.73 (1H, br s, H-6), 2.43 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, OH), 2.02-1.97 (2H, m, H-2 & H-4), 1.81 (1H, dd, $J = 14.1, 2.6$ Hz, H-4), 1.69 (1H, dd, $J = 12.6, 2.9$ Hz, H-2), 1.40 (3H, s, Me), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 0.10 (3H, s, Me), 0.09 (3H, s, Me); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 139.6, 134.9, 128.2, 127.4, 127.1, 116.4, 76.0, 75.1, 71.5, 70.1, 68.8, 63.0, 39.8, 34.7, 25.8, 25.0, 18.1, -4.5, -4.9; HRMS (ESI-TOF) m/z 407.2610 (407.2618 calcd for C₂₃H₃₉O₄Si, [M+H]⁺).

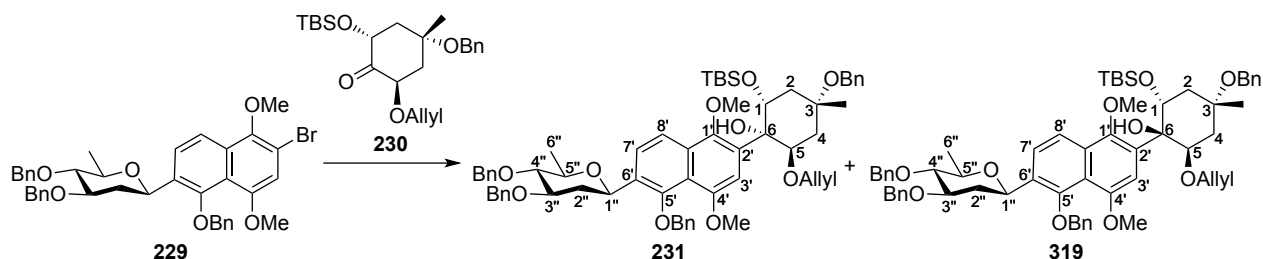
Cyclohexanone **230**



To a two-phase mixture of **334** (39.4 g, 96.9 mmol) in CH₂Cl₂ (394 mL) and pH 7.4 phosphate buffer (0.1 M, 394 mL) was added iodobenzene diacetate (62.4 g, 194 mmol) under Ar atmosphere at 0 °C, followed by AZADOL[®] (1.49 g, 9.72 mmol). After the reaction mixture was stirred for 4 h at room temperature, the reaction was quenched with sat. NaHCO₃ aq. (400 mL) and 20 wt% Na₂S₂O₃ aq. (400 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (1 L × 3). The combined extracts were washed with brine (1 L), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (15/1 toluene-EtOAc) gave **230** (38.5 g, 95.2 mmol, 98% yield). Colorless syrup; R_f 0.60 (12/1 toluene-EtOAc); $[\alpha]_D^{29} -5.20^\circ$ (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.35-7.22 (5H, m, ArH), 5.93-5.86 (1H, m, allyl), 5.28 (1H, dddd, $J = 17.2, 1.5, 1.5, 1.5$ Hz, allyl), 5.19 (1H, dddd, $J = 10.3, 1.5, 1.5, 1.5$ Hz, allyl), 4.59 & 4.46 (2H, ABq, $J = 11.2$ Hz, ArCH₂), 4.45-4.41 (2H, m, H-1 & H-5), 4.10 (1H, dddd, $J = 12.6, 5.2, 1.5, 1.5$ Hz, allyl), 3.93 (1H, dddd, $J = 12.6, 6.0, 1.5, 1.5$ Hz, allyl), 2.37 (1H, ddd, $J = 14.1, 5.5, 2.3$ Hz, CH₂), 2.31 (1H, ddd, $J = 14.1, 6.9, 2.3$ Hz, CH₂), 2.05 (1H, ddd, $J = 14.1, 5.5, 1.2$ Hz, CH₂), 2.01 (1H, ddd, $J = 14.1, 8.3, 1.2$ Hz, CH₂), 1.46 (3H, s, Me), 0.85 (9H, s, *t*-Bu), 0.08 (3H, s, Me), 0.04 (3H, s, Me); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 208.6, 139.1, 134.0, 128.1, 127.1, 117.4, 76.5, 74.3, 72.9, 70.8, 63.6, 44.1, 25.7, 25.1, 18.2, -4.9, -5.3; HRMS (ESI-TOF) m/z 427.2292 (427.2281 calcd for C₂₃H₃₆O₄NaSi, [M+Na]⁺).

Synthesis of bis-acetonide 351

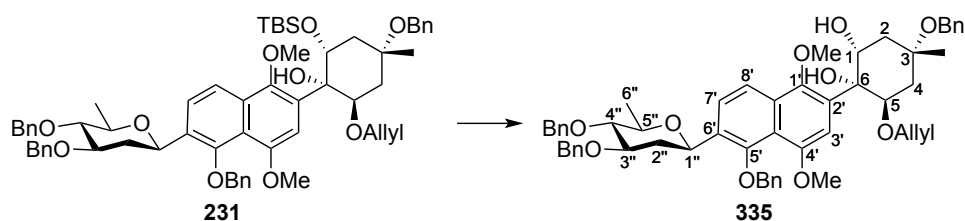
Compounds 231 and 319



To a stirred solution of **229** (1.27 g, 1.86 mmol) in dry THF (25.4 mL) was added dropwise *n*-BuLi (1.37 mL, 1.64 M in hexane, 2.25 mmol) under Ar atmosphere at -76 to -74 °C. After the reaction mixture was stirred for 5 min at -76 °C, **230** (1.51 g, 3.73 mmol) in dry THF (12.7 mL) was added dropwise to the reaction mixture at -76 to -72 °C. After being stirred for 1.5 h at -76 °C, the mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 h, and then the reaction was quenched with sat. NH₄Cl aq. (40 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (40 mL × 3). The combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel column chromatography (12/1 to 10/1 hexane-EtOAc) gave **231** (1.60 g, 1.59 mmol, 85% yield) and **319** (16.9 mg, 16.7 μmol, 0.9% yield). **231**: White foam; *R_f* 0.56 (4/1 hexane-EtOAc); [α]_D²⁹ -5.20° (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.87 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, ArH), 7.62 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, ArH), 7.46-7.22 (21H, m, ArH), 5.39 (1H, br, allyl), 5.05 & 4.89 (2H, ABq, *J* = 9.2 Hz, ArCH₂), 5.00 & 4.70 (2H, ABq, *J* = 10.6 Hz, ArCH₂), 5.00 (1H, br d, *J* = 11.8 Hz, H-1''), 4.98-4.91 (1H, m, H-1), 4.95 & 4.92 (2H, ABq, *J* = 10.9 Hz, allyl), 4.64 & 4.55 (2H, ABq, *J* = 11.5 Hz, ArCH₂), 4.58 & 4.56 (2H, ABq, *J* = 12.0 Hz, ArCH₂), 3.93 (3H, s, OMe), 3.92 (3H, s, OMe), 3.82 (1H, br s, H-5), 3.79-3.69 (2H, m, allyl & H-3''), 3.53-3.44 (2H, m, allyl & H-5''), 3.23 (1H, dd, *J* = 8.9, 8.9 Hz, H-4''), 2.35 (1H, br, H-2''), 2.31-2.22 (2H, m, CH₂), 2.01 (1H, br d, *J* = 13.5 Hz, CH₂), 1.92 (1H, dd, *J* = 11.5, 3.5 Hz, CH₂), 1.77 (1H, ddd, *J* = 12.3, 12.3, 11.8 Hz, H-2''), 1.59 (3H, s, Me), 1.37 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, H-6''), 0.67 (9H, s, *t*-Bu), 0.09 (3H, s, Me), -0.18 (3H, s, Me); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 151.2, 151.1, 139.7, 138.5, 138.5, 137.8, 134.6, 131.4, 131.2, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 128.0, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 127.1, 124.3, 120.4, 119.7, 116.9, 107.7, 84.1, 81.1, 81.1, 78.2, 77.6, 75.8, 75.4, 75.0, 71.8, 71.1, 70.9, 70.1, 63.0, 62.7, 56.2, 41.8, 38.0, 34.5, 25.7, 25.4, 18.7, 17.9, -4.6, -4.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z* 1009.5286 (1009.5286 calcd for C₆₂H₇₇O₁₀Si, [M+H]⁺). **319**: Pale yellow foam; *R_f* 0.56 (4/1 hexane-EtOAc); [α]_D²⁹ +51.85° (*c* 1.27, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.90 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, ArH), 7.67 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, ArH), 7.47-7.24 (20H, m, ArH), 7.08 (1H, s, ArH), 5.39-5.30 (1H, m, allyl), 5.05 & 4.89 (2H, ABq, *J* = 10.4 Hz, ArCH₂), 5.00 & 4.71 (2H, ABq, *J* = 10.8 Hz, ArCH₂), 4.96 (1H, dd, *J* = 11.6, 1.2 Hz, H-1''), 4.90-4.86 (2H, m, allyl), 4.67-4.62 (1H, m, CHOR), 4.64 & 4.56 (2H, ABq, *J* = 11.6 Hz, ArCH₂), 4.58 (2H, s, ArCH₂), 4.25 (1H, d, *J* = 4.4 Hz, OH), 3.95 (3H, s, OMe), 3.92 (3H, s, OMe), 3.92-3.89 (1H, m, CHOR), 3.77 (1H, dd, *J* = 12.4, 5.2 Hz, allyl), 3.73 (1H, ddd, *J* = 12.8, 8.8, 4.8 Hz, H-3''), 3.50-3.45 (1H, m, H-5''), 3.46

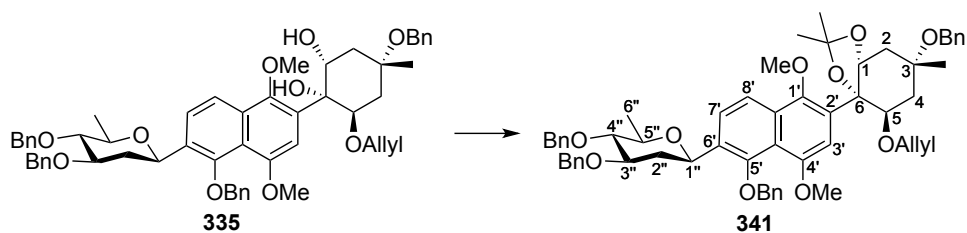
(1H, dd, $J = 12.4, 6.4$ Hz, allyl), 3.23 (1H, dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, H-4''), 2.38 (1H, ddd, $J = 11.2, 4.8, 1.2$ Hz, H-2''), 2.36-2.25 (2H, m, CH₂), 2.01-1.95 (2H, m, CH₂), 1.79 (1H, ddd, $J = 12.8, 11.6, 11.2$ Hz, H-2''), 1.56 (3H, s, Me), 1.36 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H-6''), 0.97 (9H, s, *t*-Bu), 0.21 (3H, s, Me), -0.71 (3H, s, Me); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.1, 151.5, 146.0, 140.0, 138.6, 138.5, 137.6, 134.6, 132.1, 132.0, 131.0, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 128.0, 127.7, 127.7, 127.6, 127.3, 127.1, 125.1, 120.8, 119.7, 116.8, 108.0, 84.1, 83.6, 81.1, 80.9, 77.7, 75.9, 75.5, 75.4, 71.7, 71.2, 70.7, 67.9, 63.4, 63.0, 56.3, 38.9, 38.2, 34.4, 26.8, 25.6, 19.1, 18.7, -1.4, -4.6; HRMS (ESI-TOF) m/z 1009.5310 (1009.5286 calcd for C₆₂H₇₇O₁₀Si, [M+H]⁺).

Diol **335**



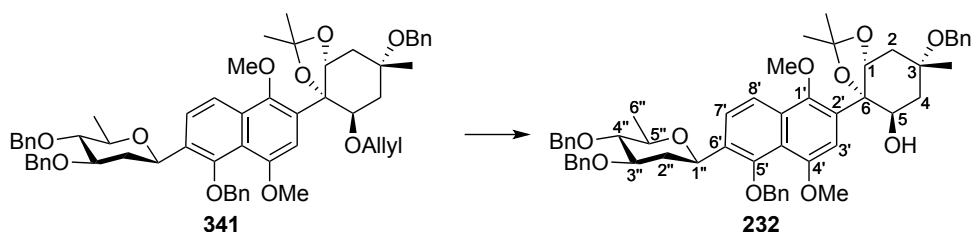
To a stirred solution of **231** (4.30 g, 4.26 mmol) in THF (172 mL) was added TBAF (8.52 mL, 1.0 M in THF, 8.52 mmol) under Ar atmosphere at 0 °C. After the reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature, the reaction was quenched with sat. NH₄Cl aq. (260 mL). And then the aqueous layer was extracted with EtOAc (250 mL × 3). The combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (3/1 to 2/1 hexane-EtOAc) gave **335** (3.73 g, 4.17 mmol, 98% yield). Pale yellow foam; R_f 0.13 (4/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{31}$ -0.58° (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.86 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, ArH), 7.67 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, ArH), 7.49-7.24 (20H, m, ArH), 7.12 (1H, br s, ArH), 5.47-5.39 (1H, m, allyl), 5.04 & 4.89 (2H, ABq, $J = 11.0$ Hz, ArCH₂), 5.00 & 4.70 (2H, ABq, $J = 10.5$ Hz, ArCH₂), 4.95-4.90 (3H, m, allyl & H-1''), 4.76 (1H, br, H-1), 4.63 & 4.54 (2H, ABq, $J = 11.5$ Hz, ArCH₂), 4.57 (2H, s, ArCH₂), 3.99 (3H, s, OMe), 3.94 (3H, s, OMe), 3.90 (1H, br s, H-5), 3.80 (1H, dd, $J = 12.5, 5.5$ Hz, allyl), 3.71 (1H, ddd, $J = 12.0, 9.0, 3.0$ Hz, H-3''), 3.50 (1H, dd, $J = 12.5, 5.5$ Hz, allyl), 3.45 (1H, dq, $J = 9.0, 6.0$ Hz, H-5''), 3.22 (1H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, H-4''), 2.37 (1H, br dd, $J = 12.0, 3.0$ Hz, H-2''), 2.30 (1H, br d, $J = 13.5$ Hz, CH₂), 2.27 (1H, br d, $J = 11.5$ Hz, CH₂), 2.08 (1H, br dd, $J = 11.5, 2.5$ Hz, CH₂), 2.03 (1H, br d, $J = 13.5$ Hz, CH₂), 1.73 (1H, ddd, $J = 12.0, 12.0, 12.0$ Hz, H-2''), 1.58 (3H, s, Me), 1.37 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-6''); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 152.0, 151.4, 147.0, 139.5, 138.5, 138.5, 137.6, 134.5, 132.2, 130.9, 130.8, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 128.0, 127.7, 127.7, 127.6, 127.5, 127.2, 125.0, 120.8, 119.2, 116.8, 107.2, 84.1, 81.3, 81.1, 77.9, 77.7, 75.8, 75.4, 75.2, 71.7, 71.2, 70.8, 68.3, 63.4, 63.1, 56.3, 39.5, 38.1, 34.9, 25.3, 18.7; HRMS (ESI-TOF) m/z 917.4222 (917.4241 calcd for C₅₆H₆₂O₁₀Na, [M+Na]⁺).

Acetonide 341



To a stirred solution of **335** (511 mg, 571 μmol) in benzene (10.2 mL) was added 2-methoxypropene (538 μL , 5.71 mmol), followed by a solution of *p*-TsOH \cdot H₂O (21.7 mg, 114 μmol) in benzene (2.6 mL) under Ar atmosphere at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 15 min, the reaction was quenched with sat. NaHCO₃ aq. (30 mL). And then the aqueous layer was extracted with EtOAc (30 mL \times 3). The combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (6/1 hexane-EtOAc) gave **341** (520 mg, 556 μmol , 97% yield). This reaction was also performed using 4.10 g of **335** (4.58 mmol scale) to afford **341** in 93%. Pale yellow foam; *R*_f 0.37 (4/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +25.2^\circ$ (*c* 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.86 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, ArH), 7.63 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, ArH), 7.48-7.20 (21H, m, ArH), 5.51-5.43 (1H, m, allyl), 5.10 & 4.88 (2H, ABq, *J* = 11.0 Hz, ArCH₂), 5.00 & 4.70 (2H, ABq, *J* = 11.0 Hz, ArCH₂), 4.96-4.87 (3H, m, allyl & CHOR), 4.93 (1H, dd, *J* = 11.5, 2.0 Hz, H-1''), 4.64 & 4.54 (2H, ABq, *J* = 11.5 Hz, ArCH₂), 4.63 & 4.50 (2H, ABq, *J* = 11.5 Hz, ArCH₂), 3.93 (3H, s, OMe), 3.89 (3H, s, OMe), 3.85 (1H, dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, CHOR), 3.79-3.65 (3H, m, allyl & H-3''), 3.45 (1H, dq, *J* = 9.0, 6.0 Hz, H-5''), 3.22 (1H, dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz, H-4''), 2.57 (1H, dd, *J* = 16.0, 2.5 Hz, CH₂), 2.39 (1H, dd, *J* = 16.0, 3.5 Hz, CH₂), 2.38 (1H, dd, *J* = 12.5, 2.0 Hz, H-2''), 2.26 (1H, dd, *J* = 14.0 Hz, 2.5 Hz, CH₂), 1.98 (1H, dd, *J* = 14.0, 7.5 Hz, CH₂), 1.74 (1H, ddd, *J* = 12.5, 12.5, 11.5 Hz, H-2''), 1.58 (3H, s, Me), 1.45 (3H, s, Me), 1.36 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, H-6''), 1.20 (3H, s, Me); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.4, 151.1, 147.3, 140.1, 138.6, 138.5, 137.8, 134.9, 131.6, 131.1, 130.8, 128.5, 128.4, 128.1, 128.1, 128.0, 127.7, 127.5, 127.3, 126.8, 124.3, 120.8, 119.9, 116.6, 108.1, 107.2, 84.8, 84.1, 81.1, 79.7, 78.0, 77.7, 75.8, 75.4, 73.7, 71.8, 71.5, 71.1, 63.4, 63.0, 56.5, 38.1, 36.1, 34.0, 28.1, 27.3, 25.1, 18.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z* 935.4778 (935.4734 calcd for C₅₉H₆₇O₁₀, [M+H]⁺).

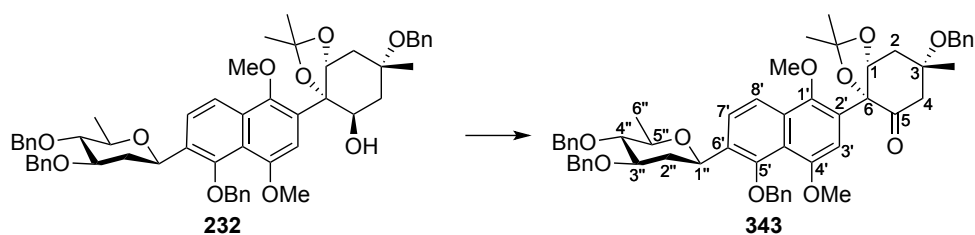
Alcohol 232



To a stirred solution of **341** (3.98 g, 4.26 mmol) in 1,4-dioxane (59.7 mL) and water (19.9 mL) was added Pd(PPh₃)₄ (481 mg, 416 μmol), followed by 1,3-dimethylbarbituric acid (1.33 g, 8.52 mmol) under Ar

atmosphere at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 6 h at 50 °C, the reaction was quenched with sat. Na₂CO₃ aq. (10 mL). And then the aqueous layer was extracted with EtOAc (60 mL × 3). The combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (3/1 hexane-EtOAc) gave **232** (3.81 g, 4.26 mmol, quant.). White foam; *R_f* 0.46 (1/2 hexane-EtOAc); [α]_D³³ -35.19° (*c* 0.89, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.90 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, ArH), 7.67 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, ArH), 7.46-7.23 (20H, m, ArH), 6.85 (1H, s, ArH), 5.06 & 4.87 (2H, ABq, *J* = 11.5 Hz, ArCH₂), 4.99 & 4.70 (2H, ABq, *J* = 10.5 Hz, ArCH₂), 4.88 (1H, br d, *J* = 11.5 Hz, H-1''), 4.81 (1H, d, *J* = 4.5 Hz, CHOR), 4.62 & 4.54 (2H, ABq, *J* = 11.5 Hz, ArCH₂), 4.60 & 4.48 (2H, ABq, *J* = 12.0 Hz, ArCH₂), 4.45 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, CHOR), 3.98 (3H, s, OMe), 3.92 (3H, s, OMe), 3.70 (1H, ddd, *J* = 12.0, 9.5, 4.5 Hz, H-3''), 3.43 (1H, dq, *J* = 9.5, 6.0 Hz, H-5''), 3.21 (1H, dd, *J* = 9.5, 9.5 Hz, H-4''), 2.78 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, CH₂), 2.36 (1H, dd, *J* = 12.0, 4.5 Hz, H-2''), 2.18 (1H, dd, *J* = 16.0, 4.5 Hz, CH₂), 2.15 (1H, d, *J* = 13.0 Hz, CH₂), 1.69 (1H, ddd, *J* = 12.0, 12.0, 11.5 Hz, H-2''), 1.60 (3H, s, Me), 1.55 (1H, dd, *J* = 13.0, 10.0 Hz, CH₂), 1.41 (3H, s, Me), 1.36 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, H-6''), 1.29 (3H, s, Me); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 151.9, 151.3, 148.4, 139.6, 138.5, 138.5, 137.7, 132.3, 131.2, 128.6, 128.4, 128.1, 128.1, 128.0, 127.7, 127.7, 127.6, 127.4, 126.9, 125.1, 120.9, 119.7, 107.7, 106.2, 85.9, 84.1, 81.1, 78.4, 77.7, 75.8, 75.4, 74.1, 72.7, 71.8, 71.2, 63.7, 63.6, 56.7, 39.4, 38.2, 35.9, 28.2, 27.1, 25.8, 18.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z* 895.4440 (895.4421 calcd for C₅₆H₆₃O₁₀, [M+H]⁺).

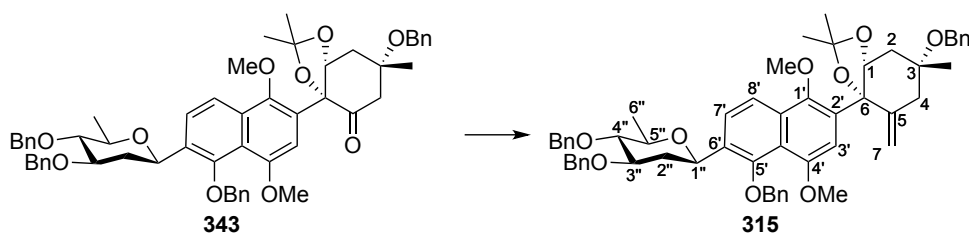
Ketone 343



To a stirred solution of **232** (189 mg, 211 μ mol) in CH₂Cl₂ (7.56 mL) were added NaHCO₃ (177 mg, 2.11 mmol) and Dess-Martin periodinane (422 μ mol) under Ar atmosphere at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 12 h at the same temperature, the reaction was quenched with sat. NaHCO₃ aq. (15 mL) and sat. Na₂S₂O₃ aq. (15 mL). The aqueous layer was extracted with CHCl₃ (15 mL × 3). The combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (19/1 to 4/1 hexane-EtOAc) gave **343** (188 mg, 211 μ mol, quant.). White foam; *R_f* 0.59 (2/1 hexane-EtOAc); [α]_D³³ -81.88° (*c* 0.89, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.85 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, ArH), 7.68 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, ArH), 7.46-7.20 (20H, m, ArH), 7.00 (1H, s, ArH), 5.04 & 4.86 (2H, ABq, *J* = 10.9 Hz, ArCH₂), 4.99 & 4.69 (2H, ABq, *J* = 10.6 Hz, ArCH₂), 4.97-4.93 (1H, m, H-1), 4.89 (1H, dd, *J* = 11.5, 1.5 Hz, H-1''), 4.69 & 4.54 (2H, ABq, *J* = 11.8 Hz, ArCH₂), 4.56 & 4.53 (2H, ABq, *J* = 10.9 Hz, ArCH₂), 3.95 (3H, s, OMe), 3.75 (3H, s, OMe), 3.70 (1H, ddd, *J* = 12.6, 9.2, 3.4 Hz, H-3''),

3.43 (1H, dq, $J = 9.2, 6.0$ Hz, H-5''), 3.21 (1H, dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz, H-4''), 3.00 (1H, dd, $J = 13.5, 2.6$ Hz, H-4), 2.90 (1H, d, $J = 13.5$ Hz, H-4), 2.70 (1H, br d, $J = 16.1$ Hz, H-2), 2.34 (1H, ddd, $J = 12.6, 3.4, 1.5$ Hz, H-2''), 2.17 (1H, dd, $J = 16.1, 4.3$ Hz, H-2), 1.71 (1H, ddd, $J = 12.6, 12.6, 11.5$ Hz, H-2''), 1.49 (6H, s, Me \times 2), 1.38 (3H, s, Me), 1.35 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-6''); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 204.1, 152.8, 151.6, 147.6, 139.0, 138.5, 138.4, 137.5, 133.0, 130.9, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 128.0, 127.7, 127.7, 127.6, 127.4, 126.9, 125.5, 125.4, 121.5, 119.5, 109.4, 105.5, 85.3, 84.0, 81.9, 81.1, 78.2, 77.8, 75.8, 75.4, 71.7, 71.2, 63.8, 63.5, 56.4, 50.0, 38.1, 34.9, 27.1, 26.5, 25.9, 18.7; HRMS (ESI-TOF) m/z 893.4273 (893.4265 calcd for $\text{C}_{56}\text{H}_{61}\text{O}_{10}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

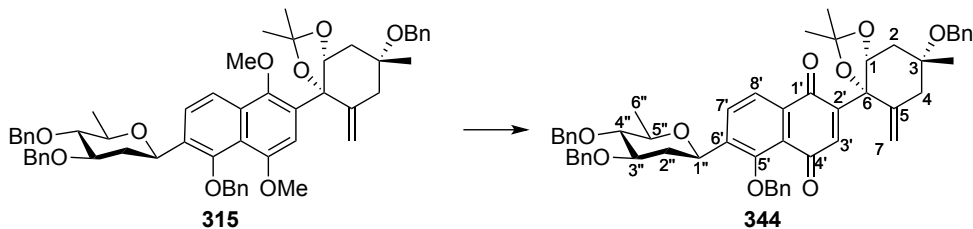
Exomethylene compound 315



To a stirred suspension of Nysted reagent (1.84 mL, 20 wt% suspension in THF, 957 μmol) was added dropwise TiCl_4 (955 μL , 1.0 M solution in CH_2Cl_2 , 955 μmol) under Ar atmosphere at 0 $^\circ\text{C}$. After the reaction mixture was stirred for 5 min at the same temperature, a solution of **343** (17.1 mg, 19.1 μmol) in THF (513 μL) was added dropwise to the mixture. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was diluted with Et_2O (10 mL) and poured into sat. NaHCO_3 aq. (20 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. The mixture was filtrated through Celite pad and the filtrate was concentrated in *vacuo*. The resulting residue was diluted with Et_2O (20mL), washed with sat. NaHCO_3 aq. (10 mL) and brine (10 mL). The aqueous layers were extracted with Et_2O (20 mL \times 3). The combined extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel column chromatography (8/1 hexane-EtOAc) gave **315** (8.5 mg, 9.55 μmol , 50% yield) and recovered **343** (4.9 mg, 5.5 μmol , 29% yield). White foam; R_f 0.52 (3/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{34} -18.20^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.82 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, ArH), 7.65 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, ArH), 7.49-7.22 (21H, m, ArH), 5.09 & 4.89 (2H, ABq, $J = 11.2$ Hz, ArCH_2), 5.04 (1H, br s, H-7), 4.91 (1H, dd, $J = 11.5, 1.0$ Hz, H-1''), 4.85-4.82 (1H, m, H-1), 4.66 & 4.61 (2H, ABq, $J = 11.8$ Hz, ArCH_2), 4.66 (1H, br s, H-7), 4.63 & 4.55 (2H, ABq, $J = 11.5$ Hz, ArCH_2), 3.93 (3H, s, OMe), 3.81 (3H, s, OMe), 3.71 (1H, ddd, $J = 12.6, 8.9, 4.9$ Hz, H-3''), 3.44 (1H, dq, $J = 8.9, 6.0$ Hz, H-5''), 3.21 (1H, dd, $J = 8.9, 6.0$ Hz, H-4''), 3.15, (1H, br d, $J = 12.6$ Hz, H-4), 2.56 (1H, dd, $J = 16.0, 2.6$ Hz, H-2), 2.41-2.35 (1H, m, H-2''), 2.37 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H-4), 2.25 (1H, dd, $J = 16.0, 3.5$ Hz, H-2), 1.72 (1H, ddd, $J = 12.6, 12.6, 11.5$ Hz, H-2''), 1.67 (3H, s, Me), 1.42 (3H, s, Me), 1.36 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-6''), 1.24 (3H, s, Me); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 151.6, 151.5, 147.3, 146.4, 140.0, 138.5, 138.5, 137.8, 131.9, 131.9, 130.8, 128.6, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.7, 127.6, 127.3, 127.0, 124.8, 120.9, 119.4, 115.2, 108.3, 106.9, 84.5, 84.1, 81.4, 81.1, 77.6, 75.8, 75.4,

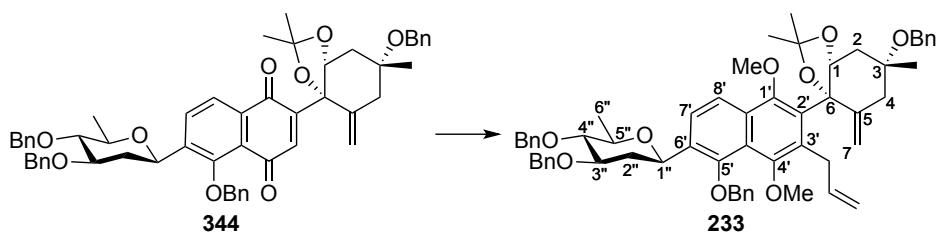
71.8, 71.2, 64.0, 61.3, 56.3, 41.0, 38.2, 36.0, 27.9, 26.9, 25.2, 18.7; HRMS (ESI-TOF) m/z 891.4492 (891.4472 calcd for $C_{57}H_{63}O_9$, $[M+H]^+$).

Naphthoquinone 344



To a stirred mixture of **315** (772 mg, 865 μ mol) and NaHCO_3 (1.52 g, 17.3 mmol) in MeCN (32.0 mL) and H_2O (3.20 mL) was added CAN (18.9 g, 34.6 mmol) in H_2O (3.08 mL) under Ar atmosphere at 0 $^\circ\text{C}$. After being stirred for 10 min at the same temperature, the reaction mixture was diluted with CHCl_3 (100 mL). The mixture was added sat. NaHCO_3 aq. (100 mL) and the aqueous layer was extracted with CHCl_3 (100 mL \times 3). The combined extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (5/1 hexane-EtOAc) gave **344** (636 mg, 738 μ mol, 88% yield). Yellow foam; R_f 0.32 (5/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{34}$ -27.32 $^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.92 (1H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.90 (1H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.49-7.22 (21H, m, ArH), 5.25 & 4.82 (2H, ABq, J = 10.9 Hz, ArCH_2), 5.01 (1H, br s, H-7), 4.96 & 4.67 (2H, ABq, J = 10.9 Hz, ArCH_2), 4.85 (1H, br s, H-7), 4.62 & 4.48 (2H, ABq, J = 11.5 Hz, ArCH_2), 4.58 (1H, dd, J = 11.1, 1.4 Hz, H-1''), 4.58 & 4.54 (2H, ABq, J = 10.9 Hz, ArCH_2), 4.54-4.52 (1H, m, H-1), 3.59 (1H, ddd, J = 12.9, 8.9, 4.9 Hz, H-3''), 3.35 (1H, dq, J = 8.9, 6.3 Hz, H-5''), 3.14 (1H, dd, J = 8.9, 8.9 Hz, H-4''), 2.98 (1H, d, J = 13.2 Hz, H-4), 2.58 (1H, dd, J = 16.0, 4.0 Hz, H-2), 2.47 (1H, dd, J = 16.0, 2.0 Hz, H-2), 2.47-2.39 (1H, m, H-2''), 2.41 (1H, d, J = 13.2 Hz, H-4), 1.56 (3H, s, Me), 1.45 (3H, s, Me), 1.41 (1H, ddd, J = 12.9, 12.9, 11.1 Hz, H-2''), 1.38 (3H, s, Me), 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz, H-6''); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 184.7, 184.4, 154.9, 151.2, 145.3, 144.0, 140.0, 138.4, 138.2, 137.5, 136.8, 133.8, 132.4, 128.7, 128.5, 128.4, 128.1, 128.1, 127.7, 127.6, 127.3, 126.9, 115.6, 108.8, 83.7, 82.2, 80.6, 78.9, 77.2, 75.7, 75.4, 75.0, 71.8, 71.1, 63.8, 41.2, 37.7, 35.3, 27.4, 27.0, 25.1, 18.5; HRMS (ESI-TOF) m/z 861.4036 (861.4003 calcd for $C_{55}H_{57}O_9$, $[M+H]^+$).

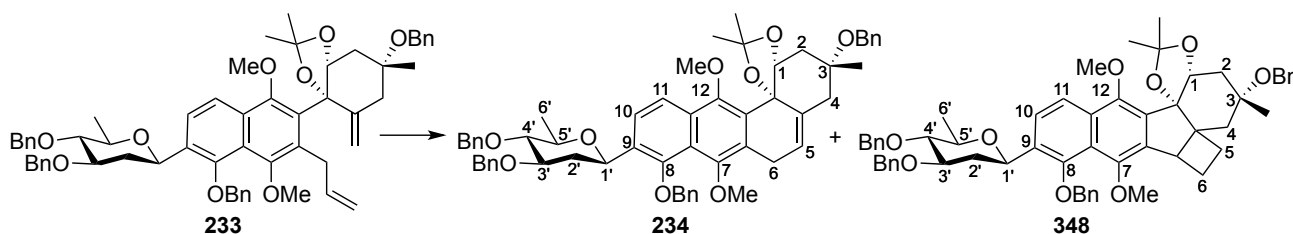
Allylnaphthalene 233



To a stirred mixture of NaI (28.6 mg, 192 μ mol) and In (16.6 mg, 145 μ mol) in DMF (1.66 mL) was

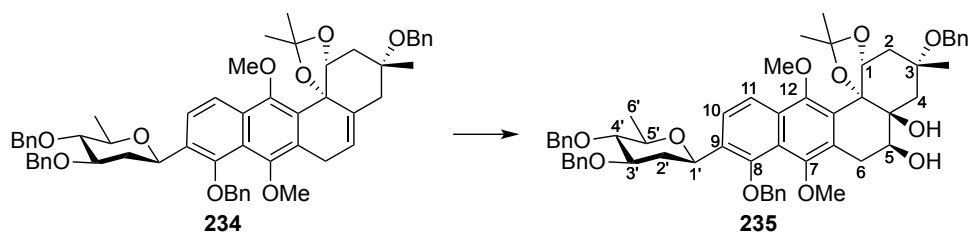
added allyl bromide (194 μL , 192 μmol) under Ar atmosphere at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 10 min, **344** (83.2 mg, 96.6 μmol) in DMF (2.49 mL) was added dropwise to the mixture at -40 $^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was gradually warmed to -20 $^{\circ}\text{C}$ over a period of 30 min and stirred for 1 h. And then the reaction was quenched with sat. NH_4Cl aq. (40 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (40 mL \times 4). The combined extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo* to afford crude allyl-adduct (87.3 mg) as a white foam, which was used in the next step without further purification. To a stirred solution of crude allyl-adduct (87.3 mg) in DMF (1.66 mL) was added NaH (39.0 mg, 60% dispersion in mineral oil, 966 μmol) under Ar atmosphere at 0 $^{\circ}\text{C}$, followed by Me_2SO_4 (91.0 μL , 966 μmol). After the reaction mixture was stirred for 4 h at room temperature, additional NaH (80.0 mg, 60% dispersion in mineral oil, 1.93 μmol) and Me_2SO_4 (182 μL , 1.93 μmol) were added to the mixture at 0 $^{\circ}\text{C}$. After being stirred for 20 h at room temperature, the reaction was quenched with sat. NH_4Cl aq. (2 mL). The aqueous layer was extracted with hexane/EtOAc (2/1, v/v, 4 mL \times 3). The combined extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel column chromatography (8/1 hexane-EtOAc) and repurification by flash silica-gel column chromatography (10/5/1 hexane- CHCl_3 -EtOAc) gave **233** (47.1 mg, 50.6 μmol , 52% in 2 steps). White foam; R_f 0.46 (4/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{34} +47.27^{\circ}$ (c 0.55, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.80 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, ArH), 7.62 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, ArH), 7.51-7.22 (20H, m, ArH), 6.21-6.12 (1H, m, allyl), 5.17 & 4.65 (2H, ABq, $J = 9.8$ Hz, Ar CH_2), 5.11 (1H, br d, $J = 18.1$ Hz, allyl), 5.04-4.98 (4H, m, allyl, H-1, H-7, H-1''), 5.02 & 4.72 (2H, ABq, $J = 10.9$ Hz, Ar CH_2), 4.73 (1H, br s, H-7), 4.68 & 4.65 (2H, ABq, $J = 11.2$ Hz, Ar CH_2), 4.68 & 4.62 (2H, ABq, $J = 11.5$ Hz, Ar CH_2), 3.82-3.72 (2H, m, H-3'' & allyl), 3.70 (3H, s, OMe), 3.69 (3H, s, OMe), 3.54-3.46 (2H, m, H-5'' & allyl), 3.27 (1H, br d, $J = 12.1$ Hz, H-4), 3.25 (1H, dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz, H-4''), 2.54 (1H, dd, $J = 16.0, 2.6$ Hz, H-2), 2.42 (1H, br dd, $J = 12.4, 3.2$ Hz, H-2''), 2.34 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, H-4), 2.15 (1H, dd, $J = 16.0, 2.9$ Hz, H-2), 1.81 (1H, ddd, $J = 12.6, 12.4, 11.5$ Hz, H-2''), 1.55 (3H, s, Me), 1.53 (3H, s, Me), 1.43 (3H, s, Me), 1.37 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-6''); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 150.8, 150.5, 149.7, 147.8, 140.2, 138.9, 138.6, 138.5, 137.5, 134.9, 132.2, 132.0, 129.0, 128.6, 128.4, 128.4, 128.2, 128.2, 127.8, 127.7, 127.6, 127.3, 126.9, 124.1, 121.8, 119.4, 115.2, 114.0, 107.8, 86.1, 84.2, 82.8, 81.3, 77.7, 77.3, 75.9, 75.5, 71.6, 71.5, 64.2, 61.5, 60.9, 39.7, 37.9, 36.8, 34.3, 28.3, 26.6, 23.4, 18.7; HRMS (ESI-TOF) m/z 953.4592 (953.4605 calcd for $\text{C}_{60}\text{H}_{66}\text{O}_9\text{Na}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Compounds 234 and 348



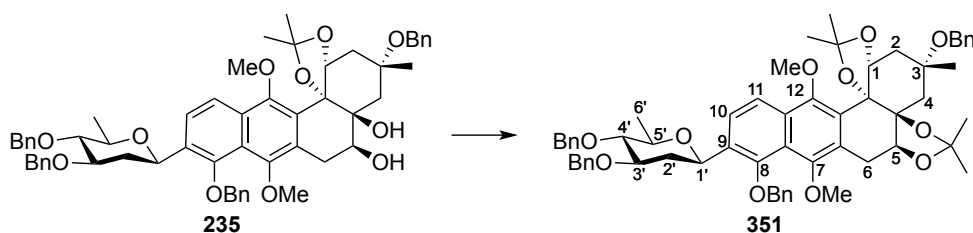
To a stirred solution of **233** (10.2 mg, 11.0 μmol) in degassed toluene (1.10 mL) was added Stewart-Grubbs catalyst (3.1 mg, 5.5 μmol) under N_2 atmosphere at room temperature. A gentle stream of N_2 gas was introduced into the mixture *via* cannula and the mixture was heated to 60 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred for 24 h at 60 $^\circ\text{C}$, and then Stewart-Grubbs catalyst (3.1 mg, 5.5 μmol) was added to the mixture. The reaction was continued for additional 24 h maintaining the N_2 gas introduction and adding solvent to keep the volume constant if required. The mixture was concentrated in *vacuo* and the resulting residue was purified by preparative TLC (4/1 hexane-EtOAc) to afford **234** (2.5 mg, 2.8 μmol) and **348** (2.6 mg, 2.8 μmol). **234**: Pale yellow foam; R_f 0.46 (4/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{34}$ -80.41° (c 0.05, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.94 (1H, d, J = 8.9 Hz, ArH), 7.61 (1H, d, J = 8.9 Hz, ArH), 7.50-7.20 (20H, m, ArH), 6.24 (1H, br d, J = 6.9 Hz, H-5), 5.67-5.63 (1H, m, H-1), 4.99 & 4.71 (2H, ABq, J = 10.6 Hz, ArCH₂), 4.98 (1H, br d, J = 11.5 Hz, H-1'), 4.95 & 4.92 (2H, ABq, J = 10.9 Hz, ArCH₂), 4.62 & 4.58 (2H, ABq, J = 11.5 Hz, ArCH₂), 4.60 (2H, s, ArCH₂), 3.91 (3H, s, OMe), 3.86 (1H, dd, J = 19.5, 6.9 Hz, H-6), 3.79-3.67 (1H, m, H-3'), 3.73 (3H, s, OMe), 3.61 (1H, br d, J = 12.6 Hz, H-4), 3.50-3.42 (2H, m, H-6 & H-5'), 3.23 (1H, dd, J = 8.9, 8.9 Hz, H-4'), 2.60 (1H, dd, J = 15.8, 2.0 Hz, H-2), 2.32-2.22 (1H, m, H-2'), 2.27 (1H, d, J = 12.6 Hz, H-4), 2.12 (1H, dd, J = 15.8, 3.7 Hz, H-2), 1.78 (1H, ddd, J = 12.3, 12.3, 11.5 Hz, H-2'), 1.49 (3H, s, Me), 1.46 (3H, s, Me), 1.37 (3H, d, J = 6.0 Hz, H-6'), 1.01 (3H, s, Me); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 150.3, 149.6, 148.1, 139.8, 138.5, 138.5, 137.6, 132.5, 131.7, 130.0, 130.0, 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 128.2, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.6, 127.3, 127.1, 126.3, 124.0, 122.6, 120.3, 106.6, 84.2, 81.2, 78.7, 78.0, 75.8, 75.5, 74.8, 74.3, 71.6, 71.5, 64.0, 63.2, 62.0, 40.8, 38.5, 35.4, 28.2, 27.7, 27.4, 25.1, 18.7; HRMS (ESI-TOF) m/z 925.4301 (925.4292 calcd for $\text{C}_{58}\text{H}_{62}\text{O}_9\text{Na}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$). **348**: White foam; R_f 0.58 (4/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{26}$ -31.18° (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.92 (1H, d, J = 8.8 Hz, ArH), 7.61 (1H, d, J = 8.8 Hz, ArH), 7.50-7.21 (20H, m, ArH), 5.62 (1H, dd, J = 7.6, 4.0 Hz, H-1), 5.05 & 4.87 (2H, ABq, J = 10.4 Hz, ArCH₂), 5.00 & 4.71 (2H, ABq, J = 10.8 Hz, ArCH₂), 4.98 (1H, dd, J = 11.6, 1.6 Hz, H-1'), 4.65 & 4.60 (2H, ABq, J = 11.6 Hz, ArCH₂), 4.63 & 4.43 (2H, ABq, J = 11.2 Hz, ArCH₂), 3.98 (3H, s, OMe), 3.77-3.66 (2H, m, CH₂ & H-3'), 3.69 (3H, s, OMe), 3.48 (1H, dq, J = 8.8, 6.0 Hz, H-5'), 3.24 (1H, dd, J = 8.8, 8.8 Hz, H-4'), 2.60 (1H, dd, J = 14.0, 7.6 Hz, H-2), 2.28 (1H, ddd, J = 12.8, 4.8, 1.6 Hz, H-2'), 2.22 (1H, dd, J = 15.2, 8.4 Hz, CH₂), 2.12 (1H, dd, J = 14.0, 4.0 Hz, H-2), 1.80 (1H, ddd, J = 12.8, 12.8, 11.6 Hz, H-2') 1.59-1.50 (2H, m, CH₂), 1.52 (3H, s, Me), 1.37 (3H, d, J = 6.0 Hz, H-6'), 1.31 (3H, s, Me), 1.28-1.21 (1H, m, CH₂), 1.19 (3H, s, Me), 1.08 (1H, dd, J = 8.4, 4.8 Hz, CH₂), 0.78-0.71 (1H, m, CH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 150.5, 149.3, 147.9, 139.9, 138.5, 138.5, 137.7, 133.9, 132.1, 129.5, 128.5, 128.5, 128.4, 128.4, 128.1, 128.1, 128.0, 127.7, 127.6, 127.5, 127.1, 126.8, 123.8, 122.9, 120.3, 108.6, 84.2, 81.6, 81.2, 78.0, 76.0, 75.8, 75.5, 74.3, 71.6, 71.4, 63.5, 63.3, 62.4, 43.7, 38.2, 37.4, 28.6, 27.3, 25.4, 25.3, 23.7, 21.8, 18.6, 18.0; HRMS (ESI-TOF) m/z 917.4589 (917.4629 calcd for $\text{C}_{59}\text{H}_{65}\text{O}_9$, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Diol **235**



To a stirred mixture of $K_3Fe(CN)_6$ (88.6 mg, 269 μmol), K_2CO_3 (37.2 mg, 269 μmol), quinuclidine (5.9 mg, 54 μmol), methanesulfonamide (5.1 mg, 54 μmol) in water (1.8 mL) was added $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (1.8 mg, 5.4 μmol) at room temperature. And then to the mixture was added dropwise a solution of **234** (48.6 mg, 53.8 μmol) in *t*-BuOH-THF (1/1, v/v, 3.0 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 48 h. The reaction was quenched with 20 wt% Na_2SO_3 aq. (6 mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (6 mL \times 4). The combined extracts were washed with brine (6 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel column chromatography (4/1 to 3/1 hexane-EtOAc) gave **235** (20.0 mg, 21.3 μmol , 40% yield). White solid; mp 100.0-101.0 $^\circ\text{C}$; R_f 0.40 (2/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{23} +11.55^\circ$ (*c* 0.58, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ 7.92 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, ArH), 7.61 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, ArH), 7.52-7.22 (20H, m, ArH), 6.29 (1H, dd, $J = 4.8, 3.6$ Hz, H-1), 5.03 & 4.87 (2H, ABq, $J = 10.4$ Hz, ArCH₂), 4.99 & 4.71 (2H, ABq, $J = 10.4$ Hz, ArCH₂), 4.99 (1H, dd, $J = 11.6, 1.6$ Hz, H-1'), 4.65 & 4.60 (2H, ABq, $J = 11.6$ Hz, ArCH₂), 4.60 & 4.54 (2H, ABq, $J = 11.6$ Hz, ArCH₂), 4.25 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 2.0$ Hz, H-5), 3.91 (3H, s, OMe), 3.77-3.68 (1H, m, H-3'), 3.71 (3H, s, OMe), 3.59 (1H, dd, $J = 17.2, 8.0$ Hz, H-6), 3.48 (1H, dq, $J = 8.8, 6.0$ Hz, H-5'), 3.23 (1H, dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, H-4'), 3.15 (1H, dd, $J = 17.2, 2.0$ Hz, H-6), 2.50 (1H, dd, $J = 14.8, 4.8$ Hz, H-2), 2.37 (1H, d, $J = 13.6$ Hz, H-4), 2.34-2.16 (4H, m, H-2, H-4, H-2', 5-OH), 1.99 (1H, s, 4a-OH), 1.79 (1H, ddd, $J = 12.4, 12.4, 11.6$ Hz, H-2'), 1.50 (3H, s, Me), 1.49 (3H, s, Me), 1.35 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-6'), 1.30 (3H, s, Me); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 150.4, 150.2, 148.9, 140.0, 138.6, 138.5, 137.6, 132.5, 130.2, 129.0, 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 128.2, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.6, 127.4, 127.4, 127.0, 124.2, 122.9, 120.1, 107.8, 84.5, 84.2, 81.3, 78.0, 75.9, 75.5, 74.0, 73.6, 73.4, 71.5, 71.5, 69.7, 63.4, 63.2, 61.9, 40.4, 38.2, 36.2, 29.7, 27.8, 27.4, 25.2, 18.7; HRMS (ESI-TOF) m/z 937.4548 (937.4527 calcd for $C_{58}H_{65}O_{11}$, $[M+H]^+$).

Bis-acetonide **351**

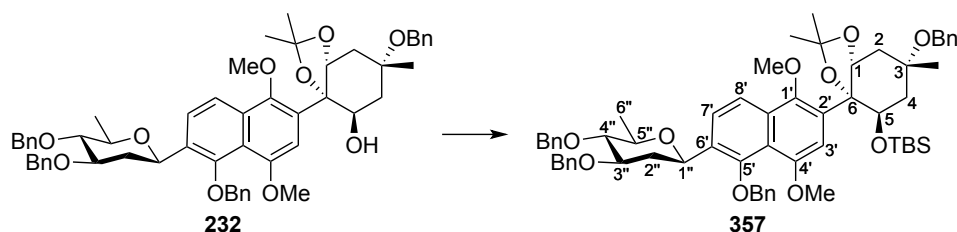


To a stirred solution of **235** (5.0 mg, 5.3 μmol) in benzene (1.0 mL) was added 2-methoxypropene (20

μL , 210 μmol), followed by a solution of *p*-TsOH·H₂O (0.1 mg, 0.5 μmol) in benzene (10 μL) under Ar atmosphere at room temperature. After being stirred for 5 min, the reaction was quenched with sat. NaHCO₃ aq. (1.5 mL), and then the aqueous layer was extracted with EtOAc (1.5 mL \times 3). The combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (4/1 hexane-EtOAc) and then repurified by preparative TLC (9/1 benzene-EtOAc) to afford **351** (5.2 mg, 5.3 μmol , quant.). Colorless oil; *R_f* 0.31 (4/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{25} +23.66^\circ$ (*c* 0.34, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆, TMS) δ 8.18 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 7.94 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 7.66 (2H, br d, *J* = 7.2 Hz, ArH), 7.46 (2H, br d, *J* = 7.2 Hz, ArH), 7.38-7.28 (6H, m, ArH), 7.23-7.06 (10H, m, ArH), 6.79 (1H, dd, *J* = 2.4, 1.6 Hz, H-1), 5.15 (1H, br d, *J* = 11.6 Hz, H-1'), 5.08 & 4.72 (2H, ABq, *J* = 10.8 Hz, ArCH₂), 5.07 & 4.73 (2H, ABq, *J* = 11.6 Hz, ArCH₂), 4.69 & 4.59 (2H, ABq, *J* = 11.6 Hz, ArCH₂), 4.48 & 4.40 (2H, ABq, *J* = 12.0 Hz, ArCH₂), 4.45 (1H, br d, *J* = 7.2 Hz, H-5), 3.83 (1H, dd, *J* = 16.8, 7.2 Hz, H-6), 3.79-3.72 (1H, m, H-3'), 3.74 (3H, s, OMe), 3.66 (3H, s, OMe), 3.58 (1H, dq, *J* = 8.8, 6.0 Hz, H-5'), 3.51 (1H, br d, *J* = 16.8 Hz, H-6), 3.32 (1H, dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, H-4'), 2.78 (1H, d, *J* = 13.6 Hz, H-4), 2.63 (1H, dd, *J* = 14.8, 1.6 Hz, H-2), 2.55 (1H, dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, H-2'), 2.39 (1H, dd, *J* = 14.8, 2.4 Hz, H-2), 2.32 (1H, d, *J* = 13.6 Hz, H-4), 1.95 (1H, ddd, *J* = 12.0, 11.6, 11.6 Hz, H-2'), 1.59 (3H, s, Me), 1.55 (3H, s, Me), 1.47 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, H-6'), 1.32 (3H, s, OMe), 1.29 (3H, s, Me), 1.16 (3H, s, Me); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 150.9, 150.4, 149.1, 141.2, 139.7, 139.6, 138.8, 133.4, 130.9, 130.6, 130.4, 128.8, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 127.9, 127.6, 127.4, 127.1, 124.8, 123.2, 120.3, 107.9, 101.5, 85.4, 84.6, 82.0, 77.8, 76.4, 75.4, 74.9, 74.2, 73.8, 72.6, 71.3, 70.6, 63.5, 62.8, 62.2, 50.0, 42.5, 39.1, 34.9, 29.3, 27.3, 25.9, 25.3, 25.1, 19.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z* 977.4811 (977.4840 calcd for C₆₁H₆₉O₁₁, [M+H]⁺).

Synthesis of the known intermediate 238

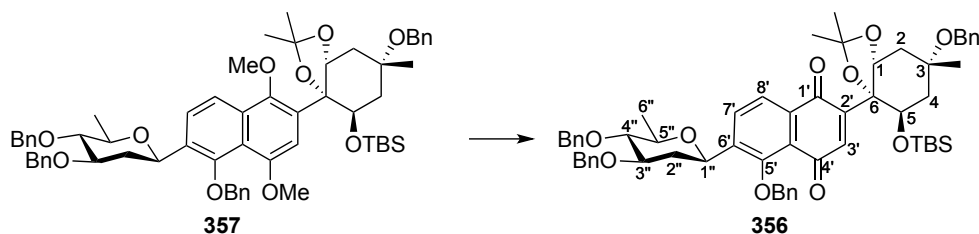
Silyl ether 357



To a stirred solution of **232** (1.54 g, 1.72 mmol) in CH₂Cl₂ (61.6 mL) were added 2,6-lutidine (401 μL , 3.44 mmol) and TBSOTf (594 μL , 2.58 mmol) under Ar atmosphere at 0 °C. After the mixture was stirred for 1 h, the reaction was quenched with sat. NaHCO₃ aq. (60 mL). The aqueous layer was extracted with CHCl₃ (60 mL \times 2). The combined extracts were washed with 1 N HCl aq. (60 mL) and sat. NaHCO₃ aq. (60 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel chromatography (6/1 hexane-EtOAc) gave **357** (1.68 g, 1.66 mmol, 97% yield). White foam; *R_f* 0.47 (4/1

hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{26} -3.33^\circ$ (*c* 1.03, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.84 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, ArH), 7.61 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, ArH), 7.46-7.22 (20H, m, ArH), 7.12 (1H, br s, ArH), 5.03 & 4.87 (2H, ABq, *J* = 10.5 Hz, ArCH₂), 5.00 & 4.70 (2H, ABq, *J* = 10.5 Hz, ArCH₂), 4.92 (1H, dd, *J* = 12.0, 1.5 Hz, H-1''), 4.89 (1H, m, CHOR), 4.64 & 4.54 (2H, ABq, *J* = 11.5 Hz, ArCH₂), 4.63 & 4.50 (2H, ABq, *J* = 11.5 Hz, ArCH₂), 4.27 (1H, dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, CHOR), 3.93 (3H, s, OMe), 3.89 (3H, s, OMe), 3.71 (1H, ddd, *J* = 12.0, 9.0, 3.5 Hz, H-3''), 3.45 (1H, dq, *J* = 9.0, 6.0 Hz, H-5''), 3.22 (1H, dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz, H-4''), 2.58 (1H, dd, *J* = 16.0, 2.5 Hz, CH₂), 2.42 (1H, dd, *J* = 16.0, 2.0 Hz, CH₂), 2.34 (1H, dd, *J* = 12.0, 3.5 Hz, H-2''), 2.27 (1H, d, *J* = 13.5 Hz, CH₂), 1.96 (1H, dd, *J* = 13.5, 7.0 Hz, CH₂), 1.74 (1H, ddd, *J* = 12.0, 12.0, 12.0 Hz, H-2''), 1.57 (3H, s, Me), 1.46 (3H, s, Me), 1.36 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, H-6''), 1.21 (3H, s, Me), 0.60 (9H, s, *t*-Bu), -0.12 (3H, s, Me), -0.40 (3H, s, Me); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 151.4, 151.0, 147.5, 140.2, 138.6, 138.5, 137.7, 131.5, 131.3, 131.1, 128.5, 128.4, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.7, 127.6, 127.5, 127.2, 126.7, 124.1, 120.6, 119.9, 108.4, 107.2, 85.0, 84.1, 81.2, 77.9, 77.7, 75.8, 75.4, 73.6, 73.6, 71.8, 71.1, 63.3, 62.8, 56.4, 39.4, 38.0, 33.6, 28.3, 27.3, 25.9, 25.2, 18.7, 17.8, -4.5, -5.2; HRMS (ESI-TOF) *m/z* 1009.5268 (1009.5286 calcd for C₆₂H₇₇O₁₀Si, [M+H]⁺).

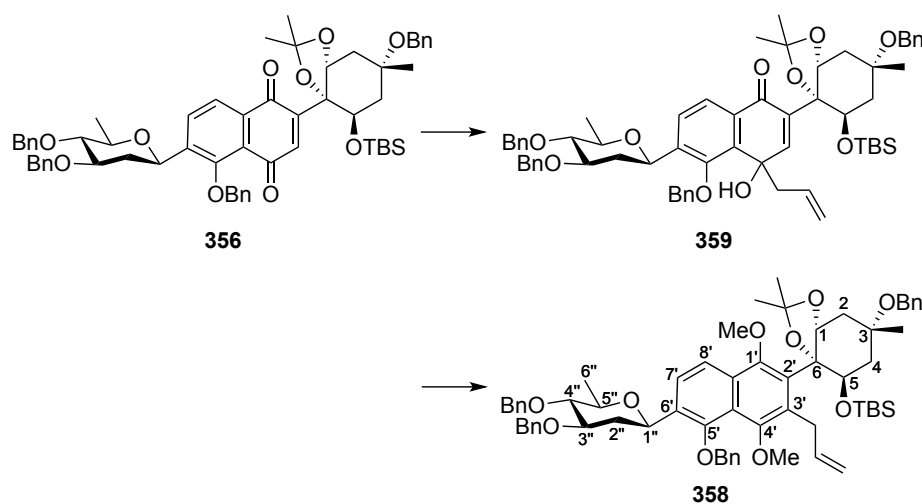
Naphthoquinone 356



To a stirred solution of **357** (1.65 g, 1.63 mmol) and NaHCO₃ (1.28 g, 15.2 mmol) in MeCN (66.0 mL) was added dropwise an aqueous solution of CAN (2.5 M, 3.05 mL, 7.63 mmol) under Ar atmosphere at 0 °C. After being stirred for 10 min, the reaction mixture was diluted with CHCl₃ (60 mL), and washed with sat. NaHCO₃ aq. (60 mL). And then the aqueous layer was extracted with CHCl₃ (20 mL × 3). The combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (8/1 hexane-EtOAc) gave **356** (1.52 g, 1.55 mmol, 95% yield). Yellow foam; *R_f* 0.54 (4/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{27} -25.33^\circ$ (*c* 1.18, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.92 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH), 7.88 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH), 7.49-7.22 (21H, m, ArH & quinone), 5.14 & 4.85 (2H, ABq, *J* = 10.5 Hz, ArCH₂), 4.98 & 4.68 (2H, ABq, *J* = 11.0 Hz, ArCH₂), 4.64 & 4.45 (2H, ABq, *J* = 11.0 Hz, ArCH₂), 4.62 (1H, br d, *J* = 12.5 Hz, H-1''), 4.57 & 4.48 (2H, ABq, *J* = 11.5 Hz, ArCH₂), 4.47-4.46 (1H, m, CHOR), 4.43-4.40 (1H, m, CHOR), 3.60 (1H, ddd, *J* = 13.5, 9.0, 4.5 Hz, H-3''), 3.37 (1H, dq, *J* = 9.0, 6.0 Hz, H-5''), 3.16 (1H, dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz, H-4''), 2.63 (1H, dd, *J* = 15.5, 5.0 Hz, CH₂), 2.50 (1H, d, *J* = 15.5 Hz, CH₂), 2.40 (1H, ddd, *J* = 12.5, 4.5, 1.5 Hz, H-2''), 2.01-1.94 (2H, m, CH₂), 1.44 (1H, ddd, *J* = 13.5, 12.5, 12.5 Hz, H-2''), 1.42 (3H, s, Me), 1.36 (3H, s, Me), 1.35 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, H-6''), 1.30 (3H, s, Me), 0.67 (9H, s, *t*-Bu),

0.00 (3H, s, Me), -0.03 (3H, s, Me); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185.0, 185.0, 154.7, 151.4, 143.2, 140.1, 138.8, 138.4, 138.3, 136.8, 134.4, 132.1, 128.7, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.7, 127.6, 126.9, 126.7, 123.5, 107.8, 85.1, 83.7, 80.8, 78.3, 77.2, 75.8, 75.4, 75.1, 74.6, 71.7, 71.1, 63.1, 42.2, 37.7, 33.6, 27.4, 26.2, 25.7, 25.2, 18.5, 17.8, -4.6, -4.8; HRMS (ESI-TOF) m/z 1001.4641 (1001.4636 calcd for $\text{C}_{60}\text{H}_{70}\text{O}_{10}\text{SiNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Allylnaphthalene 358

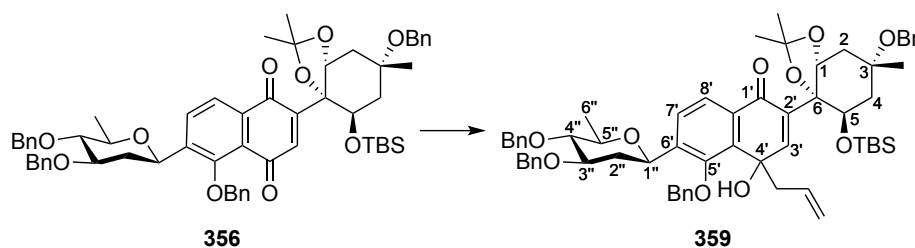


To a stirred solution of NaI (39.2 mg, 262 μmol) and In (18.0 mg, 157 μmol) in DMF (2.0 mL) was added allyl bromide (88.5 μL , 1.05 mmol) under Ar atmosphere at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 10 min at the same temperature, a solution of **356** (102 mg, 104 μmol) in DMF (3.1 mL) was added dropwise to the reaction mixture at $-40\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was gradually warmed to $0\text{ }^\circ\text{C}$ over a period of 30 min and stirred for 5.5 h. And then the reaction was quenched with sat. NH_4Cl aq. (5 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (10 mL \times 3). The combined extracts were washed with water (10 mL \times 3), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo* to afford crude **359** (108 mg) as a white foam. The crude **359** was used in the next step without further purification.

To a stirred solution of **359** (108 mg) in DMF (4.3 mL) was added NaH (83.6 mg, 60% dispersion in mineral oil, 2.09 mmol) under Ar atmosphere at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After the reaction mixture was stirred for 30 min, MeOTs (317 μL , 2.09 mmol) was added dropwise to the reaction mixture at the same temperature. After being stirred for 24 h at room temperature, the reaction was quenched with sat. NH_4Cl aq. (5 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (5 mL \times 3). The combined extracts were washed with water (5 mL \times 3), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (10/1 hexane-EtOAc) gave **358** (83.0 mg, 79.1 μmol , 76% in 2 steps). White foam; R_f 0.58 (4/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{28} +19.36^\circ$ (c 1.05, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.79 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, ArH), 7.57 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, ArH), 7.49-7.21 (20H, m, ArH), 6.14 (1H, ddt, $J = 10.8, 10.8, 5.2$ Hz, allyl), 5.17-5.12 (1H, m, allyl), 5.14 & 4.65 (2H, ABq, $J = 9.6$ Hz, ArCH_2), 5.04-4.99 (2H, m, allyl & CHOR), 5.01 & 4.71 (2H, ABq, $J = 10.8$ Hz, ArCH_2), 5.00 (1H, br d, $J = 11.6$ Hz, H-1''), 4.69 & 4.62 (2H, ABq, $J = 11.6$

Hz, ArCH₂), 4.62 & 4.52 (2H, ABq, $J = 11.2$ Hz, ArCH₂), 4.37 (1H, br d, $J = 2.4$ Hz, CHOR), 3.91 (3H, s, OMe), 3.91-3.87 (1H, m, allyl), 3.79 (1H, ddd, $J = 11.6, 9.2, 4.8$ Hz, H-3''), 3.65 (3H, s, OMe), 3.65-3.61 (1H, m, allyl), 3.50 (1H, dq, $J = 9.2, 6.0$ Hz, H-5''), 3.25 (1H, dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz, H-4''), 2.55-2.52 (3H, m, CH₂), 2.41 (1H, br d, $J = 11.6$ Hz, H-2''), 2.02 (1H, dd, $J = 14.0, 4.8$ Hz, CH₂), 1.85 (1H, ddd, $J = 11.6, 11.6, 11.6$ Hz, H-2''), 1.53 (3H, s, Me), 1.49 (3H, s, Me), 1.37 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-6''), 0.97 (3H, s, Me), 0.65 (9H, s, *t*-Bu), -0.04 (3H, s, Me), -0.40 (3H, s, Me); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.0, 150.7, 150.3, 140.3, 139.4, 138.5, 138.4, 137.6, 133.6, 131.8, 131.3, 129.6, 128.9, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.1, 128.0, 127.7, 127.6, 127.5, 127.3, 126.7, 123.5, 121.8, 120.2, 113.8, 106.8, 85.9, 84.2, 81.2, 78.8, 77.7, 75.8, 75.4, 74.1, 72.6, 71.6, 71.3, 63.3, 63.2, 61.1, 37.7, 37.6, 34.5, 33.4, 29.7, 27.0, 26.0, 23.6, 18.7, 18.2, -4.3, -4.7; HRMS (ESI-TOF) m/z 1071.5374 (1071.5418 calcd for C₆₅H₈₀O₁₀SiNa, [M+Na]⁺).

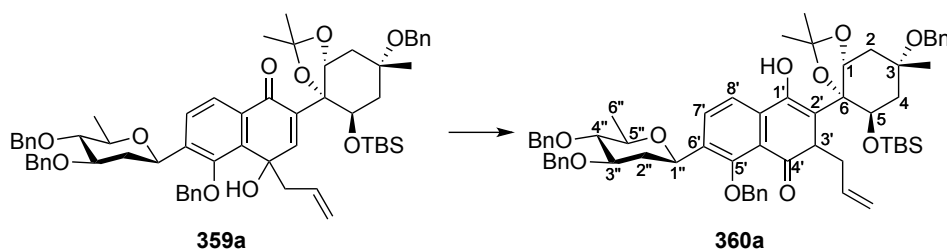
Allyl-adduct **359**



To a stirred solution of NaI (77.4 mg, 516 μ mol) and In (35.6 mg, 310 μ mol) in DMF (4.0 mL) was added allyl bromide (127 μ L, 1.54 mmol) under Ar atmosphere at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 10 min at the same temperature, a solution of **356** (202 mg, 206 μ mol) in DMF (6.1 mL) was added dropwise to the reaction mixture at -40 °C. The mixture was gradually warmed to 0 °C and stirred for 2 h. And then the reaction was quenched with sat. NH₄Cl aq. (20 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (20 mL \times 3). The combined extracts were washed with water (20 mL \times 3), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (4/1 hexane-EtOAc) gave less polar isomer **359a** (154 mg, 151 μ mol, 73% yield) and more polar isomer **359b** (48.5 mg, 47.5 μ mol, 23% yield). The configuration at C4' of these diastereomers has not been assigned. The less polar isomer **359a**: White foam; R_f 0.53 (4/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{29} +30.20^\circ$ (c 1.59, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.62 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.53-7.18 (21H, m, ArH & H-3'), 5.49-5.26 (1H, m, allyl), 5.18 & 4.98 (2H, m, ABq, $J = 11.6$ Hz, ArCH₂), 4.99 & 4.70 (2H, d, ABq, $J = 10.8$ Hz, ArCH₂), 4.96-4.83 (2H, m, allyl), 4.81 (1H, br d, $J = 10.8$ Hz, H-1''), 4.66 & 4.61 (2H, ABq, $J = 11.2$ Hz, ArCH₂), 4.63 & 4.43 (2H, ABq, $J = 11.2$ Hz, ArCH₂), 4.49 (1H, br s, 4'-OH), 4.48 (1H, br d, $J = 4.8$ Hz, CHOR), 4.29 (1H, dd, $J = 9.6, 6.4$ Hz, CHOR), 3.65 (1H, ddd, $J = 12.8, 8.8, 4.0$ Hz, H-3''), 3.48 (1H, dq, $J = 8.8, 6.0$ Hz, H-5''), 3.25 (1H, dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, H-4''), 2.82-2.76 (2H, m, allyl), 2.70 (1H, dd, $J = 15.6, 4.8$ Hz, CH₂), 2.45 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, CH₂), 2.23 (1H, dd, $J = 12.8, 4.0$ Hz, H-2''), 1.97-1.88 (2H, m, CH₂), 1.79 (1H, ddd, $J = 12.8, 12.8, 10.8$ Hz, H-2''), 1.38 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-6''),

1.38 (3H, s, Me), 1.34 (3H, s, Me), 1.29 (3H, s, Me), 0.57 (9H, s, *t*-Bu), -0.06 (3H, s, Me), -0.09 (3H, s, Me); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 184.7, 153.1, 149.0, 140.3, 138.7, 138.6, 138.3, 137.0, 136.0, 133.4, 131.7, 129.0, 128.8, 128.4, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 127.7, 127.6, 127.4, 126.6, 123.6, 119.6, 107.3, 85.4, 83.9, 80.9, 79.4, 78.1, 76.3, 75.5, 74.9, 74.7, 72.7, 71.7, 71.4, 63.1, 48.8, 42.7, 38.2, 34.0, 27.6, 26.2, 25.6, 25.5, 18.6, 17.7, -4.6, -5.0; HRMS (ESI-TOF) m/z 1021.5263 (1021.5286 calcd for $\text{C}_{63}\text{H}_{77}\text{O}_{10}\text{Si}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). The more polar isomer **359b**: White foam; R_f 0.39 (4/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{31}$ -9.35° (c 0.62, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.94 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.62 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.49-7.19 (21H, m, ArH & H-3'), 5.61 (1H, m, allyl), 5.21 & 4.96 (2H, ABq, $J = 11.2$ Hz, ArCH₂), 4.99 & 4.70 (2H, ABq, $J = 10.8$ Hz, ArCH₂), 4.86 (1H, br d, $J = 10.0$ Hz, allyl), 4.81 (1H, br d, $J = 10.4$ Hz, H-1''), 4.78 (1H, br d, $J = 17.2$ Hz, allyl), 4.67 & 4.61 (2H, ABq, $J = 11.6$ Hz, ArCH₂), 4.63 & 4.44 (2H, ABq, $J = 11.6$ Hz, ArCH₂), 4.54 (1H, dd, $J = 12.0, 4.4$ Hz, CHOR), 4.31 (1H, br d, $J = 4.8$ Hz, CHOR), 3.70 (1H, ddd, $J = 11.2, 9.2, 2.8$ Hz, H-3''), 3.49 (1H, dq, $J = 9.2, 6.0$ Hz, H-5''), 3.24 (1H, s, 4'-OH), 3.23 (1H, dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz, H-4''), 2.93-2.82 (2H, m, allyl), 2.59 (1H, dd, $J = 16.0, 4.8$ Hz, CH₂), 2.47 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, CH₂), 2.36 (1H, br dd, $J = 12.8, 4.8$ Hz, H-2''), 2.23 (1H, dd, $J = 12.8, 12.0$ Hz, CH₂), 1.88 (1H, br dd, $J = 12.8, 4.4$ Hz, CH₂), 1.75 (1H, ddd, $J = 12.8, 11.2, 10.4$ Hz, H-2''), 1.41 (3H, s, Me), 1.40 (3H, s, Me), 1.37 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-6''), 1.25 (3H, s, Me), 0.83 (9H, s, *t*-Bu), 0.05 (3H, s, Me), 0.04 (3H, s, Me); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 183.4, 153.7, 152.9, 140.3, 139.8, 138.4, 138.4, 138.1, 137.5, 136.7, 132.9, 132.4, 128.9, 128.5, 128.4, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.2, 126.9, 126.6, 123.5, 119.6, 107.4, 85.3, 83.9, 81.0, 78.8, 77.9, 77.2, 76.2, 75.5, 75.3, 74.5, 72.4, 71.6, 63.0, 46.4, 41.9, 37.8, 33.8, 27.8, 26.4, 26.1, 25.5, 18.6, 18.4, -4.0, -4.6; HRMS (ESI-TOF) m/z 1021.5294 (1021.5286 calcd for $\text{C}_{63}\text{H}_{77}\text{O}_{10}\text{Si}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

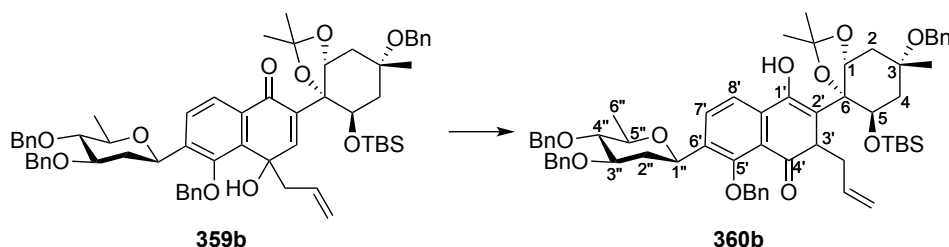
Allylketone **360a**



To a stirred solution of **359a** (5.0 mg, 4.9 μmol) in DMF (200 μL) was added NaH (3.9 mg, 60% dispersion in mineral oil, 97.9 μmol) under Ar atmosphere at 0 °C. After the reaction mixture was stirred for 30 min, the reaction was quenched with water (50 μL). 0.5 N HCl aq. (1.5 mL) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with EtOAc (1.5 mL \times 3). The combined extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (4/1 hexane-EtOAc) gave **360a** (4.7 mg, 4.6 μmol , 94% yield). White foam; R_f 0.47 (4/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{23}$ -18.13° (c 0.19, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 9.66 (1H, s, 1'-OH), 7.71 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.54 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.42-7.21 (20H, m, ArH), 5.78-5.66 (1H, m, allyl), 5.08-5.00 (2H, m,

allyl), 4.97 & 3.74 (2H, ABq, $J = 10.8$ Hz, ArCH₂), 4.91 & 4.67 (2H, ABq, $J = 10.8$ Hz, ArCH₂), 4.64 (1H, br d, $J = 12.8$ Hz, H-1''), 4.61 & 4.52 (2H, ABq, $J = 11.2$ Hz, ArCH₂), 4.57 & 4.41 (2H, ABq, $J = 11.2$ Hz, ArCH₂), 4.49-4.39 (2H, m, CHOR \times 2), 3.61 (1H, ddd, $J = 12.8, 8.8, 5.6$ Hz, H-3''), 3.39-3.20 (2H, m, H-5'' & allyl), 3.16 (1H, dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, H-4''), 2.85 (1H, br d, $J = 10.8$ Hz, H-3'), 2.72 (1H, br d, $J = 16.4$ Hz, CH₂), 2.49-2.38 (1H, m, CH₂), 2.35 (1H, br dd, $J = 12.4, 5.6$ Hz, H-2''), 2.03 (1H, br d, $J = 13.2$ Hz, CH₂), 1.87 (1H, dd, $J = 16.4, 4.8$ Hz, CH₂), 1.68-1.51 (2H, m, CH₂ & H-2''), 1.39 (3H, s, Me), 1.37 (3H, s, Me), 1.33 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-6''), 1.31 (3H, s, Me), 0.87 (9H, s, *t*-Bu), 0.12 (3H, s, Me), 0.08 (3H, s, Me); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 202.9, 154.8, 145.5, 139.6, 138.5, 138.4, 138.1, 137.2, 136.1, 135.0, 132.0, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.2, 128.0, 127.9, 127.7, 127.7, 127.6, 127.5, 126.9, 126.8, 121.8, 119.9, 116.9, 109.4, 108.9, 89.5, 83.9, 80.9, 80.8, 77.5, 75.8, 75.4, 74.2, 73.7, 71.5, 71.2, 63.4, 52.4, 43.3, 38.0, 36.4, 35.8, 27.7, 26.0, 25.7, 24.6, 18.6, 17.8, 0.0, -4.7; HRMS (ESI-TOF) m/z 1021.5266 (1021.5286 calcd for C₆₃H₇₇O₁₀Si, [M+H]⁺).

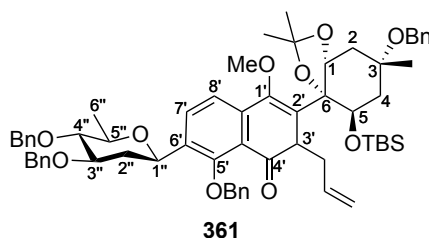
Allylketone **360b**



To a stirred solution of **359b** (5.0 mg, 4.9 μ mol) in DMF (200 μ L) was added NaH (3.9 mg, 60% dispersion in mineral oil, 97.9 μ mol) under Ar atmosphere at 0 °C. After the reaction mixture was stirred for 30 min, the reaction was quenched with water (50 μ L). 0.5 N HCl aq. (1.5 mL) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with EtOAc (1.5 mL \times 3). The combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (4/1 hexane-EtOAc) gave **360b** (4.8 mg, 4.7 μ mol, 96% yield). White foam; R_f 0.46 (4/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{27}$ -1.98° (c 0.34, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ 9.56 (1H, s, 1'-OH), 7.70 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.64 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.49-7.21 (20H, m, ArH), 5.77-5.65 (1H, m, allyl), 5.17 & 4.89 (2H, ABq, $J = 10.8$ Hz, ArCH₂), 4.99-4.92 (2H, m, allyl), 4.96 & 4.67 (2H, ABq, $J = 10.8$ Hz, ArCH₂), 4.67 (1H, dd, $J = 10.8, 1.6$ Hz, H-1''), 4.67-4.63 (1H, m, CHOR), 4.58 & 4.40 (2H, ABq, $J = 10.8$ Hz, ArCH₂), 4.53 & 4.46 (2H, ABq, $J = 11.6$ Hz, ArCH₂), 4.48-4.44 (1H, m, CHOR), 3.60 (1H, ddd, $J = 12.8, 8.8, 3.6$ Hz, H-3''), 3.42 (1H, dq, $J = 8.8, 6.4$ Hz, H-5''), 3.16 (1H, dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, H-4''), 3.15 (1H, dd, $J = 10.8, 4.8$ Hz, H-3''), 2.79 (1H, br d, $J = 14.8$ Hz, allyl), 2.55 (1H, br d, $J = 16.4$ Hz, CH₂), 2.45-2.35 (1H, m, allyl), 2.21 (1H, ddd, $J = 12.8, 3.6, 1.6$ Hz, H-2''), 2.12-2.02 (2H, m, CH₂), 1.63-1.52 (2H, m, CH₂ & H-2''), 1.48 (3H, s, Me), 1.47 (3H, s, Me), 1.35 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H-6''), 1.30 (3H, s, Me), 0.86 (9H, s, *t*-Bu), 0.12 (3H, s, Me), 0.10 (3H, s, Me); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 202.1, 154.6, 145.9, 139.6, 138.8, 138.5, 137.5, 136.4, 135.0,

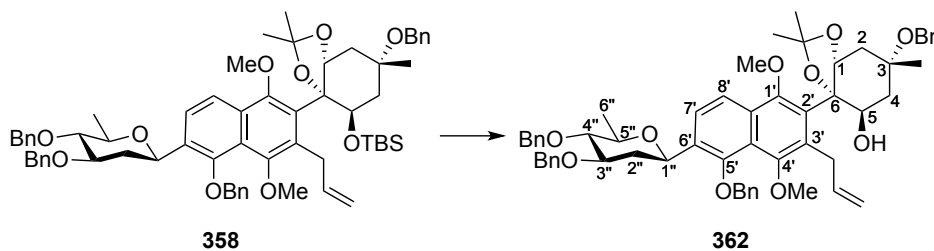
132.0, 128.6, 128.4, 128.4, 128.1, 128.0, 127.7, 127.6, 127.5, 127.0, 126.9, 123.0, 120.5, 117.0, 109.5, 108.6, 87.9, 84.0, 81.1, 78.1, 77.8, 75.8, 75.4, 74.1, 73.9, 71.3, 71.2, 63.5, 53.6, 42.9, 40.3, 37.9, 33.8, 28.8, 26.8, 26.0, 25.7, 18.6, 17.9, -4.4, -4.8; HRMS (ESI-TOF) m/z 1021.5308 (1021.5286 calcd for $C_{63}H_{77}O_{10}Si$, $[M+H]^+$).

Monomethyl ether **361**



White foam; R_f 0.49 (4/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{26} +63.35^\circ$ (c 1.45, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ 7.69 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.41-7.20 (21H, m, ArH), 5.82-5.70 (1H, m, allyl), 5.06 & 4.69 (2H, ABq, $J = 11.6$ Hz, ArCH₂), 4.96 & 4.66 (2H, ABq, $J = 10.8$ Hz, ArCH₂), 4.95-4.88 (2H, m, allyl), 4.62 & 4.42 (2H, ABq, $J = 11.2$ Hz, ArCH₂), 4.61 (1H, m, CHOR), 4.60 & 4.50 (2H, ABq, $J = 11.6$ Hz, ArCH₂), 4.58 (1H, m, CHOR), 4.53 (1H, br d, $J = 11.2$ Hz, H-1''), 3.77 (1H, dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, H-3'), 3.69 (3H, s, OMe), 3.55 (1H, ddd, $J = 11.2, 9.2, 4.8$ Hz, H-3''), 3.25 (1H, dq, $J = 9.2, 6.0$ Hz, H-5''), 3.13 (1H, dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz, H-4''), 2.93 (1H, br d, $J = 15.2$ Hz, allyl), 2.55 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, CH₂), 2.40 (1H, m, allyl), 2.38 (1H, m, H-2''), 2.31 (1H, dd, $J = 16.0, 4.8$ Hz, CH₂), 1.83 (1H, br d, $J = 13.6$ Hz, CH₂), 1.65 (1H, dd, $J = 13.6, 11.6$ Hz, CH₂), 1.48 (1H, ddd, $J = 12.4, 11.2, 11.2$ Hz, H-2''), 1.45 (3H, s, Me), 1.37 (3H, s, Me), 1.32 (3H, s, Me), 1.30 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-6''), 0.86 (9H, s, *t*-Bu), 0.17 (3H, s, Me), 0.08 (3H, s, Me); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 200.7, 155.7, 146.8, 140.0, 138.5, 138.4, 137.5, 137.4, 136.0, 135.3, 131.3, 128.8, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.9, 127.7, 127.6, 126.9, 126.7, 123.2, 119.9, 116.6, 106.6, 86.6, 83.9, 80.8, 78.7, 77.5, 75.6, 75.4, 75.1, 74.9, 71.6, 71.1, 63.2, 61.3, 54.2, 42.4, 38.8, 37.9, 32.8, 28.5, 26.4, 26.3, 26.3, 18.6, 18.3, -3.9, -4.7; HRMS (ESI-TOF) m/z 1035.5491 (1035.5443 calcd for $C_{64}H_{79}O_{10}Si$, $[M+H]^+$).

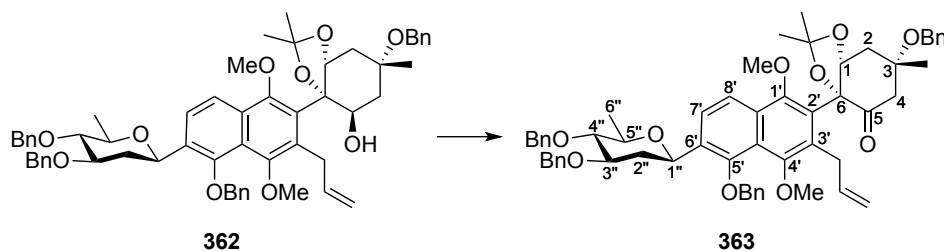
Alcohol **362**



To a stirred solution of **358** (1.08 g, 1.03 mmol) in THF (43.3 mL) was added dropwise TBAF (10.3 mL, 1.0 M in THF, 10.3 mmol) under Ar atmosphere at 0 °C. After the reaction mixture was stirred for 4 h at room temperature, the reaction was quenched with sat. NH_4Cl aq. (40 mL). And then the aqueous layer was

extracted with EtOAc (40 mL × 3). The combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (4/1 hexane-EtOAc) gave **362** (964 mg, 1.03 mmol, quant.). Pale yellow foam; *R_f* 0.22 (4/1 hexane-EtOAc); [α]²⁸_D +4.28° (*c* 1.03, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.84 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, ArH), 7.62 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, ArH), 7.48-7.21 (20H, m, ArH), 6.26-6.16 (1H, m, allyl), 5.08-5.05 (1H, m, CHOR), 5.07 & 4.73 (2H, ABq, *J* = 9.2 Hz, ArCH₂), 5.02-4.98 (1H, m, allyl), 5.00 (1H, br d, *J* = 12.0 Hz, H-1''), 5.00 & 4.71 (2H, ABq, *J* = 10.8 Hz, ArCH₂), 4.83 (1H, br d, *J* = 17.2 Hz, allyl), 4.67 & 4.61 (2H, ABq, *J* = 11.6 Hz, ArCH₂), 4.63 & 4.54 (2H, ABq, *J* = 11.6 Hz, ArCH₂), 4.29 (1H, br s, CHOR), 4.02-3.99 (2H, m, allyl), 3.92 (3H, s, OMe), 3.81-3.74 (1H, m, H-3''), 3.70 (3H, s, OMe), 3.50 (1H, dq, *J* = 9.2, 6.0 Hz, H-5''), 3.25 (1H, dd, *J* = 9.2, 9.2 Hz, H-4''), 2.57 (1H, dd, *J* = 15.6, 2.4 Hz, CH₂), 2.49 (1H, d, *J* = 13.6 Hz, CH₂), 2.45 (1H, dd, *J* = 15.6, 2.4 Hz, CH₂), 2.36 (1H, dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, H-2''), 2.06 (1H, dd, *J* = 13.6, 4.8 Hz, CH₂), 1.81 (1H, ddd, *J* = 12.0, 12.0, 12.0 Hz, H-2''), 1.53 (3H, s, Me), 1.49 (3H, s, Me), 1.37 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, H-6''), 0.91 (3H, s, Me); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 151.6, 150.7, 150.4, 140.7, 140.3, 138.6, 138.5, 137.5, 132.4, 132.2, 131.2, 129.6, 128.8, 128.6, 128.4, 128.4, 128.2, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.6, 127.3, 126.8, 124.1, 122.2, 120.1, 113.4, 106.8, 85.8, 84.2, 81.3, 78.9, 77.8, 75.9, 75.5, 72.6, 71.7, 71.6, 71.5, 63.5, 63.5, 62.3, 38.0, 36.4, 34.1, 32.7, 29.5, 26.9, 23.6, 18.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z* 957.4519 (957.4554 calcd for C₅₉H₆₆O₁₀Na, [M+Na]⁺).

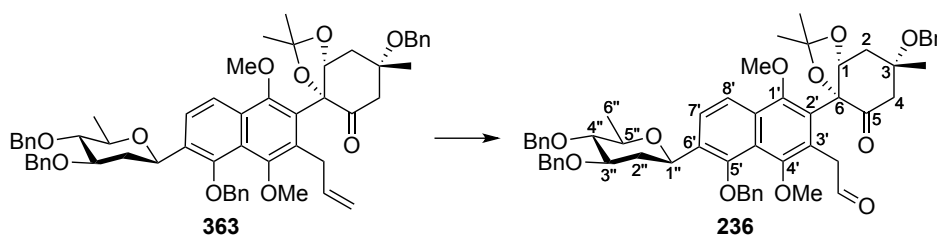
Ketone 363



To a stirred solution of **362** (985 mg, 1.05 mmol) in CH₂Cl₂ (39.4 mL) were added NaHCO₃ (1.77 g, 21.1 mmol) and Dess-Martin periodinane (1.79 g, 4.22 mmol) under Ar atmosphere at room temperature. After being stirred for 1 h at the same temperature, the reaction was quenched with sat. NaHCO₃ aq. (20 mL) and sat. Na₂S₂O₃ aq. (20 mL). The aqueous layer was extracted with CHCl₃ (50 mL × 3). The combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (6/1 hexane-EtOAc) gave **363** (911 mg, 976 μmol, 93% yield). White foam; *R_f* 0.37 (4/1 hexane-EtOAc); [α]²⁶_D +94.79° (*c* 0.99, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.88 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, ArH), 7.65 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, ArH), 7.46-7.21 (20H, m, ArH), 6.18-6.11 (1H, m, allyl), 5.12 (1H, br s, H-1), 5.06-4.99 (3H, m, allyl & ArCH₂), 5.05 & 4.71 (2H, ABq, *J* = 10.5 Hz, ArCH₂), 4.97 (1H, dd, *J* = 12.0, 3.0 Hz, H-1''), 4.74-4.71 (1H, m, ArCH₂), 4.65 & 4.60 (2H, ABq, *J* = 11.5 Hz, ArCH₂), 4.53 (2H, br s, ArCH₂), 4.11 (1H, dd, *J* = 15.5, 5.5 Hz, allyl), 3.81 (3H, s, OMe), 3.81-3.74 (1H, m, H-3''), 3.71-3.67 (1H, m, allyl), 3.67 (3H, s, OMe), 3.49 (1H, dq, *J* = 9.0, 6.0 Hz, H-5''), 3.24 (1H, dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz, H-4''), 2.97 (1H,

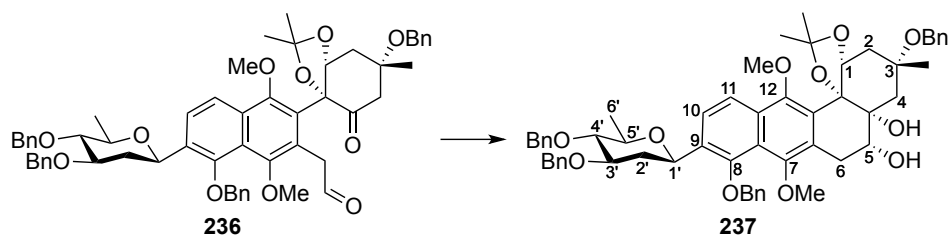
d, $J = 12.0$ Hz, CH₂), 2.65 (1H, d, $J = 16.5$ Hz, CH₂), 2.61 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, CH₂), 2.41 (1H, dd, $J = 16.5$, 3.0 Hz, CH₂), 2.35 (1H, dd, $J = 12.0$, 3.0 Hz, H-2''), 1.78 (1H, ddd, $J = 12.0$, 12.0, 12.0 Hz, H-2''), 1.57 (3H, s, Me), 1.38 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-6''), 1.36 (3H, s, Me), 1.34 (3H, s, Me); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 204.2, 151.5, 150.8, 150.2, 139.1, 138.5, 138.4, 137.4, 132.8, 132.0, 129.7, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 126.9, 126.5, 124.4, 122.7, 119.8, 113.8, 108.9, 87.7, 84.1, 81.9, 81.2, 79.0, 77.9, 75.8, 75.5, 71.6, 71.4, 63.8, 63.4, 61.9, 48.3, 38.0, 35.5, 32.2, 27.3, 26.6, 26.0, 18.6; HRMS (ESI-TOF) m/z 955.4419 (955.4397 calcd for C₅₉H₆₄O₁₀Na, [M+Na]⁺).

Ketoaldehyde **236**



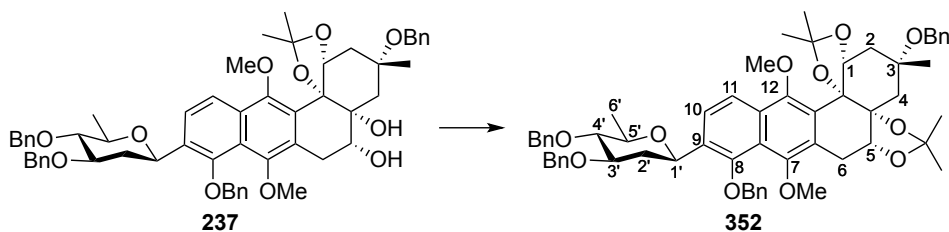
To a stirred solution of **363** (17.3 mg, 18.5 μ mol) and 2,6-lutidine (4.3 μ L, 37 μ mol) in 1,4-dioxane (692 μ L) and H₂O (173 μ L) was added dropwise OsO₄ (0.47 mg, 1.8 μ mol) in *t*-BuOH (100 μ L), followed by NaIO₄ (15.8 mg, 73.9 μ mol) under Ar atmosphere at room temperature. After being stirred for 16 h, the reaction was quenched with water (1.5 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (1.5 mL \times 3). The combined extracts were washed with brine (1.5 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (4/1 hexane-EtOAc) gave **236** (14.8 mg, 15.8 μ mol, 85% yield). This reaction was also performed using 425 mg of **363** (455 μ mol scale) and afforded **236** in 83% yield. Yellow foam; R_f 0.45 (3/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{28} +116.23^\circ$ (c 1.01, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 9.75 (1H, s, CHO), 7.90 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, ArH), 7.68 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, ArH), 7.42-7.21 (20H, m, ArH), 5.07 (1H, dd, $J = 3.5$, 1.5 Hz, CHOR), 5.00 & 4.71 (2H, ABq, $J = 10.5$ Hz, ArCH₂), 4.95 (1H, br d, $J = 11.5$ Hz, H-1''), 4.94 & 4.83 (2H, br ABq, $J = 10.0$ Hz, ArCH₂), 4.64 (1H, br d, $J = 17.5$ Hz, ArCH₂), 4.63 & 4.60 (2H, ABq, $J = 11.5$ Hz, ArCH₂), 4.55 & 4.48 (2H, ABq, $J = 10.5$ Hz, ArCH₂), 4.01 (1H, br d, $J = 17.5$ Hz, ArCH₂), 3.95 (3H, s, OMe), 3.73 (1H, ddd, $J = 12.5$, 9.0, 5.0 Hz, H-3''), 3.62 (3H, s, OMe), 3.48 (1H, dq, 9.0, 6.0 Hz, H-5''), 3.23 (1H, dd, $J = 9.0$, 9.0 Hz, H-4''), 2.80-2.66 (4H, m, CH₂), 2.28 (1H, br d, $J = 12.0$ Hz, H-2''), 1.74 (1H, ddd, $J = 12.5$, 12.0, 11.5 Hz, H-2''), 1.43 (3H, s, Me), 1.41 (3H, s, Me), 1.38 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-6''), 1.24 (3H, s, Me); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 204.9, 200.7, 151.9, 150.3, 150.3, 139.0, 138.5, 138.4, 137.3, 133.3, 130.1, 128.6, 128.6, 128.4, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 127.4, 127.0, 126.4, 126.0, 125.0, 122.9, 120.0, 108.3, 87.7, 84.1, 81.6, 81.2, 79.3, 78.0, 75.9, 75.5, 71.6, 71.6, 63.8, 63.8, 61.8, 48.4, 43.2, 38.4, 35.1, 27.1, 26.3, 25.5, 18.7; HRMS (ESI-TOF) m/z 957.4219 (957.4190 calcd for C₅₈H₆₂O₁₁Na, [M+Na]⁺).

Diol **237**



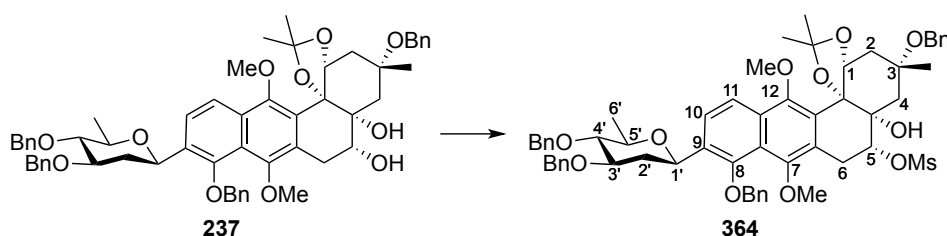
Under a deoxygenated Ar atmosphere, a solution of $\text{VCl}_3(\text{thf})_3$ (344 mg, 921 μmol) and Zn (30.1 mg, 460 μmol) in degassed CH_2Cl_2 (920 μL) was stirred for 30 min at room temperature to give a green solution. Degassed DMF (178 μL , 2.30 mmol) was added to this solution, followed by the slow addition of **236** (43.0 mg, 46.0 μmol) in degassed CH_2Cl_2 (1.4 mL) over 20 min at room temperature. After the mixture was stirred for 30 min, 20 wt% aqueous solution of potassium sodium tartrate (3 mL) was added to the mixture. The aqueous layer was extracted with CHCl_3 (3 mL \times 3). The combined extracts were washed with water (3 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (4/1 hexane-EtOAc) gave **237** (40.8 mg, 43.5 μmol , 95% yield). This reaction was also performed using 406 mg of **236** (434 μmol scale) to afford **237** in 92% yield. White solid; mp 99.5-100.5 $^\circ\text{C}$; R_f 0.50 (2/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{29} -17.93^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, ArH), 7.61 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, ArH), 7.47-7.24 (20H, m, ArH), 5.93 (1H, s, OH), 5.59 (1H, br s, CHOR), 4.99 & 4.71 (2H, ABq, $J = 10.9$ Hz, ArCH_2), 4.99 & 4.89 (2H, ABq, $J = 10.6$ Hz, ArCH_2), 4.99 (1H, br d, $J = 12.6$ Hz, H-1'), 4.68 & 4.44 (2H, ABq, $J = 10.0$ Hz, ArCH_2), 4.61 & 4.58 (2H, ABq, $J = 11.5$ Hz, ArCH_2), 3.91-3.78 (2H, m, CHOR), 3.85 (3H, s, OMe), 3.74-3.69 (1H, m, H-3'), 3.71 (3H, s, OMe), 3.50 (1H, dq, $J = 8.9, 6.0$ Hz, H-5'), 3.28 (1H, dd, $J = 17.8, 4.6$ Hz, CH_2), 3.23 (1H, dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, H-4'), 3.13 (1H, dd, $J = 17.8, 4.0$ Hz, CH_2), 2.78 (1H, d, $J = 16.3$ Hz, CH_2), 2.22 (1H, br dd, $J = 12.6, 4.6$ Hz, H-2'), 2.18 (1H, dd, $J = 14.4, 2.6$ Hz, CH_2), 1.76 (1H, ddd, $J = 12.6, 12.6, 12.6$ Hz, H-2'), 1.74 (3H, s, Me), 1.71 (3H, s, Me), 1.57 (1H, dd, $J = 16.3, 3.8$ Hz, CH_2), 1.38 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-6'), 1.31 (1H, d, $J = 14.4$ Hz, CH_2), 1.23 (3H, s, Me); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 152.7, 150.0, 149.2, 138.5, 138.4, 138.0, 137.5, 132.5, 130.1, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.1, 128.0, 127.7, 127.6, 124.8, 124.0, 123.2, 120.1, 109.9, 84.1, 82.4, 81.1, 77.9, 76.4, 75.8, 75.4, 74.8, 73.9, 73.3, 71.5, 71.4, 65.0, 64.1, 61.6, 42.8, 38.5, 32.5, 30.3, 27.5, 26.4, 26.3, 18.6; HRMS (ESI-TOF) m/z 959.4368 (959.4346 calcd for $\text{C}_{58}\text{H}_{64}\text{O}_{11}\text{Na}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Bis-acetonide **352**^[38]



To a stirred solution of **237** (4.62 mg, 4.93 μmol) in benzene (1.0 mL) was added 2-methoxypropene (18.6 μL , 19.8 μmol), followed by a solution of *p*-TsOH \cdot H₂O (0.1 mg, 0.5 μmol) in benzene (45 μL) under Ar atmosphere at room temperature. After being stirred for 10 min, the reaction was quenched with sat. NaHCO₃ aq. (1 mL), and then the aqueous layer was extracted with EtOAc (1 mL \times 3). The combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (4/1 hexane-EtOAc) and then repurified by preparative TLC (9/1 benzene-EtOAc) to afford **352** (4.73 mg, 4.84 μmol , 98% yield). Colorless oil; *R*_f 0.56 (3/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ -40.26° (*c* 0.39, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 8.07 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 7.90 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 7.48-6.96 (20H, m, ArH), 6.49 (1H, br, CHOR), 5.12 (1H, dd, *J* = 11.2, 1.2 Hz, H-1'), 5.08 & 4.69 (2H, ABq, *J* = 11.2 Hz, ArCH₂), 4.99 & 4.79 (2H, ABq, *J* = 10.8 Hz, ArCH₂), 4.53 & 4.37 (2H, ABq, *J* = 11.6 Hz, ArCH₂), 4.46 & 4.39 (2H, ABq, *J* = 12.0 Hz, ArCH₂), 3.98 (1H, dd, *J* = 11.6, 5.2 Hz, CHOR), 3.88 (3H, s, OMe), 3.88-3.84 (1H, m, CH₂), 3.74 (1H, ddd, *J* = 11.2, 8.8, 4.4 Hz, H-3'), 3.67 (1H, dd, *J* = 12.8, 11.6 Hz, CH₂), 3.56 (1H, dq, *J* = 8.8, 6.0 Hz, H-5'), 3.50 (3H, s, OMe), 3.30 (1H, dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, H-4'), 3.07 (1H, dd, *J* = 12.4, 11.6 Hz, CH₂), 2.45 (1H, ddd, *J* = 12.4, 4.4, 1.2 Hz, H-2'), 2.40 (1H, d, *J* = 15.2 Hz, CH₂), 2.29 (1H, dd, *J* = 12.4, 5.2 Hz, CH₂), 1.88 (1H, ddd, *J* = 12.4, 11.2, 11.2 Hz, H-2'), 1.78 (3H, s, Me), 1.70 (3H, s, Me), 1.60 (3H, s, Me), 1.47 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, H-6'), 1.41 (3H, s, Me), 1.31-1.24 (1H, m, CH₂), 1.26 (3H, s, Me); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 151.1, 150.9, 149.6, 140.5, 139.6, 139.5, 138.5, 134.0, 131.3, 129.5, 129.4, 128.9, 128.8, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7, 127.7, 127.7, 127.2, 125.4, 124.0, 120.7, 112.4, 111.1, 86.7, 86.2, 84.5, 82.7, 81.9, 78.1, 76.8, 76.4, 75.4, 74.1, 72.5, 71.4, 63.9, 63.4, 62.5, 46.6, 39.1, 38.8, 30.0, 29.8, 29.6, 29.2, 29.1, 26.9, 19.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z* 977.4816 (977.4840 calcd for C₆₁H₆₉O₁₁, [M+H]⁺).

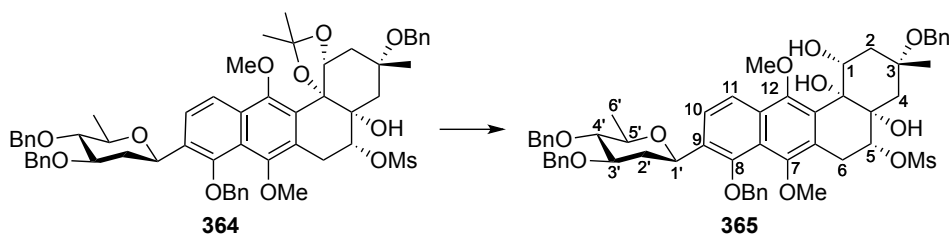
Mesylate **364**



To a stirred solution of **237** (337 mg, 360 μmol) in CH₂Cl₂ (6.8 mL) and pyridine (10.1 mL) were added a solution of MsCl (139 μL , 1.80 mmol) in pyridine (6.8 mL) and DMAP (4.4 mg, 36 μmol) under Ar atmosphere at 0 °C. After being stirred for 30 min at room temperature, the reaction was quenched with water (647 μL). 20 wt% CuSO₄ aq. (30 mL) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with CHCl₃ (30 mL \times 3). The combined extracts were washed with 20 wt% CuSO₄ aq. (30 mL) and 20 wt% Na₂SO₄ aq. (30 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (3/1 hexane-EtOAc) gave **364** (343 mg, 338 μmol , 94% yield). White solid; mp 106.5-107.5 °C; *R*_f 0.37 (3/1 hexane-EtOAc); $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ -4.11° (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃, TMS) δ 7.95 (1H, d, J = 9.0 Hz, ArH), 7.64 (1H, d, J = 9.0 Hz, ArH), 7.48-7.22 (20H, m, ArH), 5.81 (1H, s, OH), 5.47 (1H, br s, CHOR), 5.02-4.98 (1H, m, ArCH₂), 5.00 (1H, br d, J = 11.5 Hz, H-1'), 4.99 & 4.71 (2H, ABq, J = 10.5 Hz, ArCH₂), 4.94-4.86 (2H, m, ArCH₂ & CHOR), 4.67 & 4.39 (2H, ABq, J = 10.0 Hz, ArCH₂), 4.60 & 4.57 (2H, ABq, J = 12.0 Hz, ArCH₂), 3.84 (3H, s, OMe), 3.75-3.71 (1H, m, H-3'), 3.70 (3H, s, OMe), 3.56-3.47 (2H, m, H-5' & CH₂), 3.32 (1H, dd, J = 19.0, 4.0 Hz, CH₂), 3.24 (1H, dd, J = 9.0, 9.0 Hz, H-4'), 3.17 (3H, s, OMs), 2.72 (1H, d, J = 16.5 Hz, CH₂), 2.24 (1H, dd, J = 12.0, 3.5 Hz, H-2'), 2.12 (1H, dd, J = 14.0, 2.5 Hz, CH₂), 1.82 (3H, s, Me), 1.75 (1H, ddd, J = 12.0, 12.0, 11.5 Hz, H-2'), 1.69 (3H, s, Me), 1.39 (3H, d, J = 6.0 Hz, H-6'), 1.34 (1H, d, J = 14.0 Hz, CH₂), 1.28 (1H, dd, J = 16.5, 4.0 Hz, CH₂), 1.20 (3H, s, Me); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 153.8, 149.9, 149.2, 138.5, 138.4, 137.8, 137.4, 132.7, 130.5, 128.6, 128.4, 128.3, 128.3, 128.1, 128.1, 127.7, 127.7, 127.5, 127.5, 124.8, 124.5, 124.4, 123.0, 120.1, 110.0, 84.1, 84.1, 81.4, 81.1, 78.0, 77.2, 75.8, 75.4, 74.4, 73.3, 71.5, 71.4, 65.7, 64.3, 61.5, 43.5, 38.7, 38.6, 32.1, 30.6, 27.6, 26.9, 26.3, 18.6; HRMS (ESI-TOF) m/z 1037.4121 (1037.4122 calcd for C₅₉H₆₆O₁₃SNa, [M+Na]⁺).

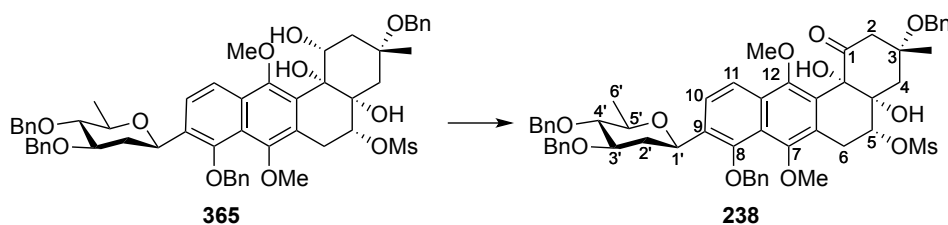
Triol 365



To a stirred solution of **364** (53.6 mg, 52.8 μ mol) in 1,4-dioxane (2.1 mL) was added dropwise 5 wt% H₂SO₄ aq. (536 μ L) under Ar atmosphere at room temperature. After being stirred for 2 h at 80 °C, to the reaction mixture was added water (3 mL), and the mixture was extracted with EtOAc (3 mL \times 3). The combined extracts were washed with sat. NaHCO₃ aq. (3 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (3/2 hexane-EtOAc) gave **365** (49.6 mg, 50.9 μ mol, 96% yield). This reaction was also performed using 477 mg of **364** (470 μ mol scale) to afford **365** in 92% yield. White solid; mp 98.0-99.0 °C; R_f 0.29 (3/2 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{27}$ -9.58° (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.95 (1H, d, J = 9.0 Hz, ArH), 7.64 (1H, d, J = 9.0 Hz, ArH), 7.47-7.24 (20H, m, ArH), 5.29 (1H, br, OH), 4.99 & 4.71 (2H, ABq, J = 10.9 Hz, ArCH₂), 4.99 & 4.91 (2H, ABq, J = 10.3 Hz, ArCH₂), 4.97 (1H, br d, J = 11.5 Hz, H-1'), 4.96 (1H, br d, J = 5.0 Hz, CHOR), 4.67 & 4.56 (2H, ABq, J = 10.0 Hz, ArCH₂), 4.61 & 4.58 (2H, ABq, J = 11.5 Hz, ArCH₂), 4.32 (1H, d, J = 3.0 Hz, CHOR), 3.97 (3H, s, OMe), 3.74-3.69 (1H, m, H-3'), 3.72 (3H, s, OMe), 3.66 (1H, dd, J = 19.0, 3.0 Hz, CH₂), 3.49 (1H, dq, J = 9.0, 6.0 Hz, H-5'), 3.43 (1H, dd, J = 19.0, 5.0 Hz, CH₂), 3.24 (1H, dd, J = 9.0, 9.0 Hz, H-4'), 3.18 (3H, s, OMs), 2.46 (1H, dd, J = 15.5, 3.0 Hz, CH₂), 2.30 (1H, dd, J = 15.0, 3.0 Hz, CH₂), 2.22 (1H, dd, J = 12.0, 3.5 Hz, H-2'), 1.79-1.72 (1H, m, CH₂), 1.75 (1H, ddd, J = 12.0, 12.0, 11.5 Hz, H-2'), 1.43 (1H, br d, J = 15.5 Hz, CH₂), 1.38 (3H, d, J = 6.0 Hz, H-6') 1.26 (3H, s, Me); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 153.0, 149.9,

149.5, 138.5, 138.4, 138.3, 137.4, 132.8, 130.9, 128.6, 128.4, 128.4, 128.1, 128.0, 127.7, 127.6, 127.5, 124.6, 122.8, 122.5, 120.0, 84.1, 83.0, 81.1, 78.0, 75.8, 75.4, 74.8, 73.6, 71.7, 71.5, 71.4, 64.2, 63.9, 61.6, 41.7, 38.7, 38.4, 36.8, 29.6, 26.1, 18.6; HRMS (ESI-TOF) m/z 997.3801 (997.3809 calcd for $C_{56}H_{62}O_{13}SNa$, $[M+Na]^+$).

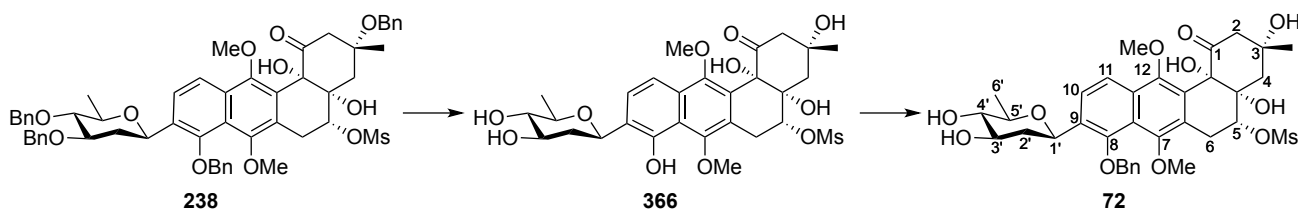
The known intermediate **238**^[38]



To a stirred solution of DMSO (553 μ L, 7.79 mmol) in CH_2Cl_2 (3.8 mL) was added dropwise a solution of oxalyl chloride (334 μ L, 3.89 mmol) in CH_2Cl_2 (3.8 mL) under Ar atmosphere at -50 $^{\circ}C$. After the mixture was stirred for 20 min at the same temperature, a solution of **365** (380 mg, 390 μ mol) in CH_2Cl_2 (15.2 mL) was added dropwise to the reaction mixture at the same temperature. After being stirred for 30 min at the same temperature, a solution of Et_3N (1.60 mL, 11.5 mmol) in CH_2Cl_2 (3.8 mL) was added dropwise to the reaction mixture at the same temperature. The mixture was gradually warmed to 0 $^{\circ}C$ over a period of 1 h and stirred for 30 min. And then the reaction was quenched with pH 7.4 phosphate buffer (0.1 M, 30 mL). The aqueous layer was extracted with $CHCl_3$ (30 mL \times 3). The combined extracts were washed with sat. NH_4Cl aq. (30 mL) and sat. $NaHCO_3$ aq. (30 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by silica-gel column chromatography (3/1 to 3/2 hexane-EtOAc) gave **238** (358 mg, 368 μ mol, 94% yield). White solid; mp 109.5-110.5 $^{\circ}C$; R_f 0.39 (3/2 hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{26}$ -58.13° (c 1.00, $CHCl_3$); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ 7.89 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, ArH), 7.67 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, ArH), 7.46-7.24 (20H, m, ArH), 5.08 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, CHOR), 5.04 & 4.82 (2H, ABq, $J = 10.5$ Hz, ArCH₂), 5.02 (1H, s, OH), 4.99 & 4.71 (2H, ABq, $J = 11.0$ Hz, ArCH₂), 4.92 (1H, br d, $J = 10.5$ Hz, H-1'), 4.70 & 4.41 (2H, ABq, $J = 9.5$ Hz, ArCH₂), 4.64 & 4.61 (2H, ABq, $J = 12.0$ Hz, ArCH₂), 4.34 (1H, s, OH), 3.97 (1H, d, $J = 19.5$ Hz, CH₂), 3.84 (3H, s, OMe), 3.77-3.70 (1H, m, H-3'), 3.74 (3H, s, OMe), 3.46 (1H, dq, $J = 9.0, 6.0$ Hz, H-5'), 3.39 (1H, dd, $J = 19.5, 5.0$ Hz, CH₂), 3.23 (1H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, H-4'), 3.18 (1H, dd, $J = 13.0, 3.0$ Hz, CH₂), 3.13 (3H, s, OMs), 2.74 (1H, d, $J = 13.0$ Hz, CH₂), 2.32 (1H, dd, $J = 13.0, 3.4$ Hz, H-2'), 2.16 (1H, dd, $J = 14.5, 3.0$ Hz, CH₂), 1.84 (1H, d, $J = 14.5$ Hz, CH₂), 1.71 (1H, ddd, $J = 13.0, 11.8, 10.5$ Hz, H-2'), 1.38 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-6'), 1.32 (3H, s, Me); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 205.0, 150.4, 150.2, 150.1, 138.5, 138.4, 137.2, 136.7, 133.5, 129.9, 128.7, 128.6, 128.6, 128.4, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.6, 127.6, 127.0, 124.8, 123.5, 121.5, 119.6, 84.1, 81.1, 81.1, 80.5, 78.3, 78.2, 75.8, 75.5, 71.6, 71.6, 64.7, 63.2, 61.4, 44.3, 43.0, 38.5, 38.4, 30.0, 25.4, 18.6; HRMS (ESI-TOF) m/z 995.3617 (995.3652 calcd for $C_{56}H_{60}O_{13}SNa$, $[M+Na]^+$).

Synthesis of aquavamycin (2)

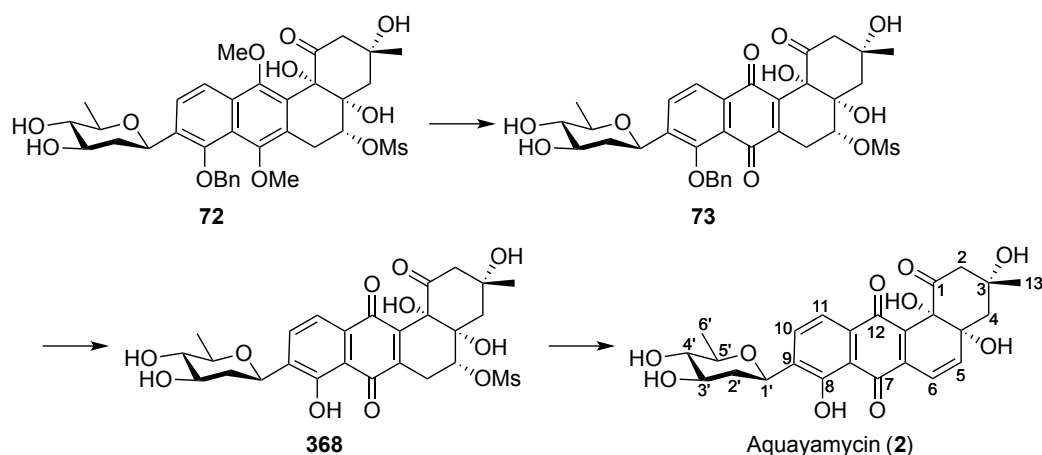
Monobenzyl ether **72**



A solution of **238** (289 mg, 297 μmol) in EtOAc (7.2 mL) and MeOH (7.2 mL) was stirred under H_2 atmosphere in the presence of 5% Pd/C (STD-TYPE[®], N.E. CHEMCAT, 86.8 mg) for 6 h at room temperature. After changing the atmosphere to Ar, the mixture was filtered through a Celite pad (washed with EtOAc), and the filtrate was concentrated in *vacuo* to afford crude **366** (182 mg) as a white solid. The crude **366** was used in the next reaction without further purification.

To a stirred solution of **366** (182 mg) and Cs_2CO_3 (194 mg, 595 μmol) in DMF (7.3 mL) was added dropwise a solution of BnBr (52.9 μL , 445 μmol) in DMF (1.8 mL) under Ar atmosphere at 0 $^\circ\text{C}$. After being stirred for 2 h at room temperature, the reaction was quenched with sat. NH_4Cl aq. (20 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (20 mL \times 4). The combined extracts were washed with 0.5 N HCl aq. (20 mL) and sat. NaHCO_3 aq. (20 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification of the residue by flash silica-gel column chromatography (30/1 to 10/1 CHCl_3 -MeOH) gave **72** (185 mg, 263 μmol , 89% in 2 steps). Pale yellow solid; mp 164-165 $^\circ\text{C}$ (dec); R_f 0.47 (9/1 CHCl_3 -MeOH); $[\alpha]_D^{27}$ -93.16 $^\circ$ (c 1.02, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.85 (1H, d, J = 8.5 Hz, ArH), 7.67 (1H, d, J = 8.5 Hz, ArH), 7.49-7.38 (5H, m, ArH), 5.22 (1H, s, OH), 5.10 & 4.80 (2H, ABq, J = 10.5 Hz, ArCH_2), 5.10 (1H, d, J = 5.5 Hz, CHOR), 4.95 (1H, dd, J = 11.5, 1.5 Hz, H-1'), 4.22-4.18 (2H, m, OH), 3.98 (1H, d, J = 19.0 Hz, CH_2), 3.79-3.68 (1H, m, H-3'), 3.75 (3H, s, OMe), 3.74 (3H, s, OMe), 3.40 (1H, dd, J = 19.0, 5.5 Hz, CH_2), 3.36 (1H, dq, J = 9.0, 6.5 Hz, H-5'), 3.20 (1H, br dd, J = 9.0, 9.0 Hz, H-4'), 3.16 (3H, s, OMs), 2.81 (1H, d, J = 12.5 Hz, CH_2), 2.78 (1H, dd, J = 12.5, 2.0 Hz, CH_2), 2.41 (1H, br, OH), 2.36 (1H, br, OH), 2.21 (1H, ddd, J = 13.0, 4.5, 1.5 Hz, H-2'), 2.11 (1H, dd, J = 14.0, 1.0 Hz, CH_2), 1.83 (1H, dd, J = 14.0, 2.0 Hz, CH_2), 1.70 (1H, ddd, J = 13.0, 11.5, 11.5 Hz, H-2'), 1.37 (3H, d, J = 6.5 Hz, H-6'), 1.23 (3H, s, Me); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 205.8, 150.3, 150.2, 150.2, 137.3, 133.6, 130.0, 128.6, 128.5, 128.2, 126.3, 125.0, 123.6, 121.0, 119.6, 79.7, 78.3, 78.0, 77.4, 76.8, 76.0, 74.5, 73.3, 71.9, 63.0, 61.5, 50.1, 41.5, 40.2, 38.7, 30.3, 29.5, 18.1; HRMS (ESI-TOF) m/z 703.2440 (703.2424 calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{O}_{13}\text{S}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Aquayamycin (2)



To a stirred solution of **72** (104 mg, 148 μmol) in MeCN (8.3 mL) and water (250 μL) was added an aqueous solution of CAN (0.30 M, 1.48 mL, 444 μmol) under Ar atmosphere at 0 $^{\circ}\text{C}$. After being stirred for 10 min at 0 $^{\circ}\text{C}$, the reaction was diluted with EtOAc (30 mL), and 0.5 N HCl aq. (30 mL) was added to the solution. And then the aqueous layer was extracted with EtOAc (30 mL \times 6). The combined extracts were washed with sat. NaHCO_3 aq. (30 mL) and brine (30 mL). The combined extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo* to afford crude **73** (121 mg) as a yellow solid. The crude **73** was used in the next reaction without further purification.

A solution of **73** (121 mg) in EtOAc (7.8 mL) and MeOH (7.8 mL) was stirred under H_2 atmosphere in the presence of 5% Pd/C (19.9 mg) for 30 min at room temperature. After changing the atmosphere to Ar, the mixture was filtered through a Celite pad (washed with EtOAc), and the filtrate was concentrated in *vacuo* to afford crude **368** (89.5 mg) as an orange solid. The crude **368** was used in the next reaction without further purification.

To a stirred solution of **368** (89.5 mg) in 1,4-dioxane (9.4 mL) was added a solution of *i*-Pr₂NEt (76.6 μL , 444 μmol) in 1,4-dioxane (1.0 mL) at room temperature. After being stirred for 3 h, the reaction was diluted with EtOAc (10 mL), and 0.5N HCl aq. (10 mL) was added to this solution. And then the aqueous layer was extracted with EtOAc (10 mL \times 6). The combined extracts were washed with brine (10 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by PTLC (9/1 CHCl_3 -MeOH) to afford aquayamycin (**2**) (45.2 mg, 92.9 μmol , 63% in 3 steps). Orange solid; mp 191-192 $^{\circ}\text{C}$; R_f 0.45 (9/1 CHCl_3 -MeOH); $[\alpha]_D^{26} +132^{\circ}$ (*c* 0.49, 1,4-dioxane); ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-10), 7.59 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-11), 6.87 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H-6), 6.40 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H-5), 4.89 (1H, br d, $J = 11.0$ Hz, H-1'), 3.69 (1H, ddd, $J = 13.0, 9.0, 5.0$ Hz, H-3'), 3.44 (1H, dq, $J = 9.0, 6.0$ Hz, H-5'), 3.03 (1H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, H-4'), 2.82 (1H, d, $J = 13.0$ Hz, H-2), 2.66 (1H, dd, $J = 13.0, 2.5$ Hz, H-2), 2.41 (1H, ddd, $J = 13.0, 5.0, 2.0$ Hz, H-2'), 2.06 (1H, dd, $J = 15.0, 2.5$ Hz, H-4), 2.02 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-4), 1.37 (1H, ddd, $J = 13.0, 13.0, 11.0$ Hz, H-2'), 1.37 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-6'), 1.24 (3H, s, H-13); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 206.9, 189.9, 183.6, 158.8, 146.3, 140.5, 139.9, 139.3, 134.3, 132.2, 120.0, 118.2, 115.4,

82.1, 78.8, 78.6, 77.8, 77.7, 73.6, 72.5, 53.3, 44.7, 41.1, 30.2, 18.6; HRMS (ESI-TOF) m/z 487.1586 (487.1604 calcd for $C_{25}H_{27}O_{10}$, $[M+H]^+$).

Comparison of 1H NMR data of aquayamycin

δ (Synthetic) CD ₃ OD	δ (Natural) ^[134] CD ₃ OD
7.86 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)	7.86 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)
7.59 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)	7.59 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)
6.87 (1H, d, $J = 10.0$ Hz)	6.87 (1H, d, $J = 10.0$ Hz)
6.40 (1H, d, $J = 10.0$ Hz)	6.40 (1H, d, $J = 10.0$ Hz)
4.89 (1H, br d, $J = 11.0$ Hz)	4.90 (1H, br d, $J = 11.0$ Hz)
3.69 (1H, ddd, $J = 13.0, 9.0, 5.0$ Hz)	3.69 (1H, ddd, $J = 14.0, 9.0, 5.0$ Hz)
3.44 (1H, dq, $J = 9.0, 6.0$ Hz)	3.44 (1H, dq, $J = 9.0, 6.0$ Hz)
3.03 (1H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz)	3.03 (1H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz)
2.82 (1H, d, $J = 13.0$ Hz)	2.82 (1H, d, $J = 12.5$ Hz)
2.66 (1H, dd, $J = 13.0, 2.5$ Hz)	2.67 (1H, dd, $J = 12.5, 2.5$ Hz)
2.41 (1H, ddd, $J = 13.0, 5.0, 2.0$ Hz)	2.42 (1H, ddd, $J = 14.0, 5.0, 1.5$ Hz)
2.06 (1H, dd, $J = 15.0, 2.5$ Hz)	2.06 (1H, dd, $J = 15.0, 2.5$ Hz)
2.02 (1H, d, $J = 15.0$ Hz)	2.02 (1H, d, $J = 15.0$ Hz)
1.37 (1H, ddd, $J = 13.0, 13.0, 11.0$ Hz)	1.41-1.33 (1H, m)
1.37 (3H, d, $J = 6.0$ Hz)	1.37 (3H, d, $J = 6.0$ Hz)
1.24 (3H, s)	1.24 (3H, s)

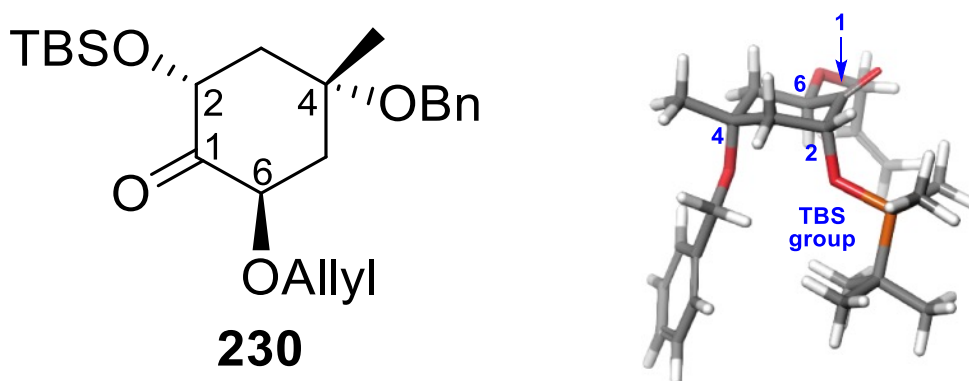
Comparison of ^{13}C NMR data of aquayamycin

δ (Synthetic) CD ₃ OD	δ (Natural) ^[134] CD ₃ OD
206.9	206.9
189.9	189.9
183.6	183.6
158.8	158.8
146.3	146.3
140.5	140.5
139.9	139.9

139.3	139.3
134.3	134.3
132.2	132.2
120.0	120.0
118.2	118.2
115.4	115.4
82.1	82.1
78.8	78.8
78.6	78.6
77.8	77.8
77.7	77.7
73.6	73.6
72.5	72.5
53.3	53.3
44.7	44.8
41.1	41.1
30.2	30.2
18.6	18.6

Optimized structure of cyclohexanone 230

The Macromodel module of the Schrödinger suite^[92] was used for mixed torsional/low-mode sampling of cyclic ketone **230**. The structure was minimized using the OPLS3. The resulting conformers with a relative energy within 50 kJ/mol of the global minima were then used as the input structures for further geometry optimization. The Jaguar^[93] module of Schrödinger was used to perform B3LYP hybrid density functional theory (DFT) geometry optimization calculations using the 6-31G* basis set.

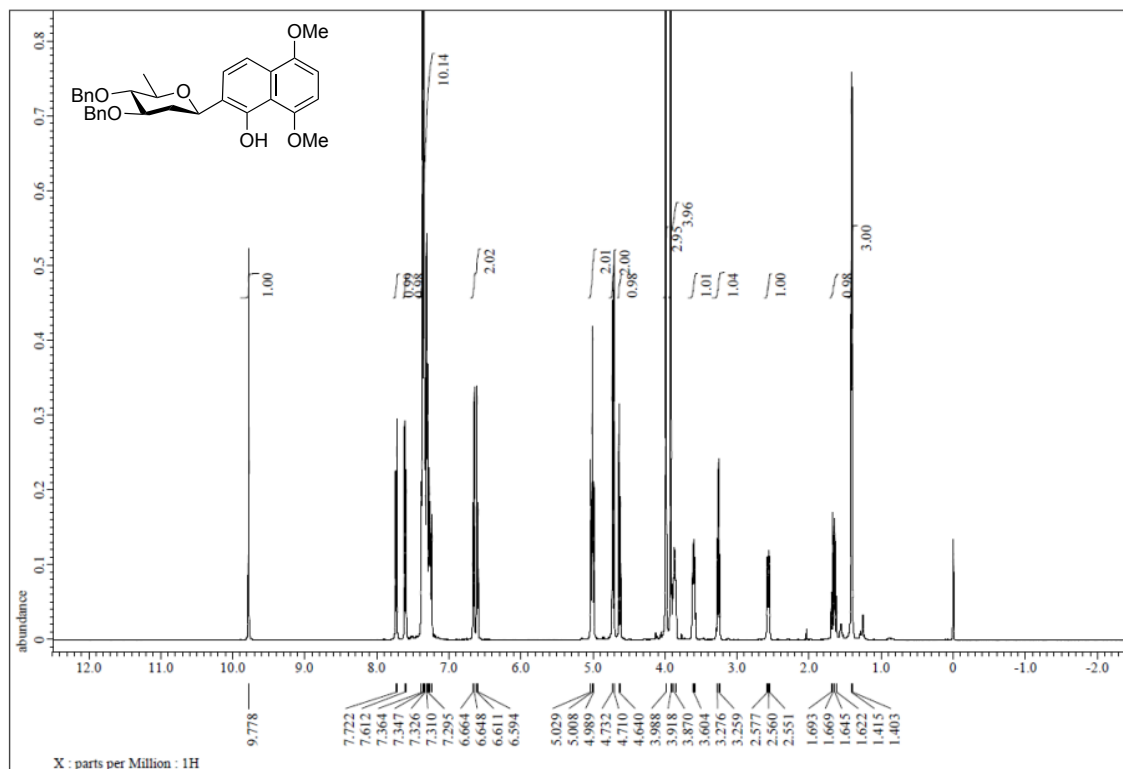


Computed Gibbs free energy: -934071.971766 kcal/mol

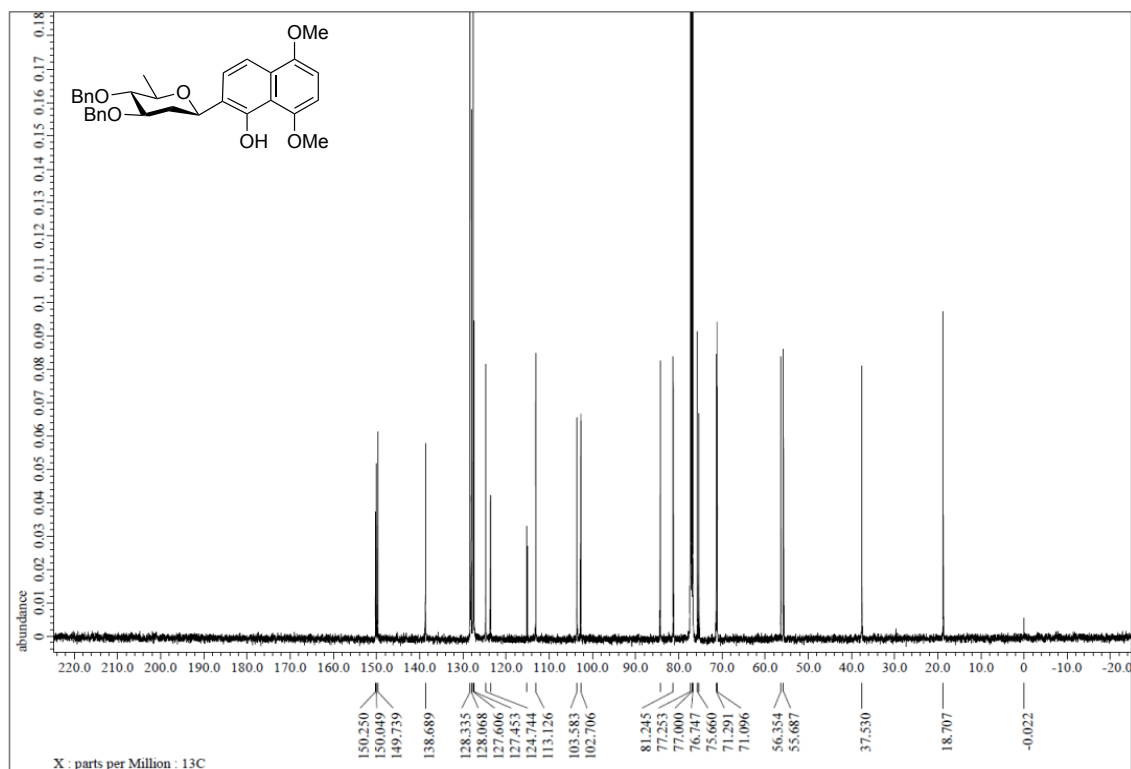
Cartesian Coordinates (Angstroms)

C	-1.537137	-2.340928	-1.378572	H	-1.634016	-5.658089	-0.846263
C	-2.806350	-3.086200	-0.934125	H	0.131516	-3.584062	0.537806
C	-2.630385	-4.072003	0.247287	H	-3.791414	-5.583990	1.286709
C	-1.420173	-4.987666	-0.004604	H	-4.796957	-4.327869	0.538024
C	-0.118336	-4.227180	-0.318657	H	-4.048995	-5.567367	-0.471048
C	-3.895192	-4.935637	0.410354	H	2.357612	-3.957934	-1.330711
C	-0.364445	-3.328287	-1.529686	H	2.796252	-5.619537	-0.906064
C	2.226035	-4.741988	-0.576525	H	2.485268	-4.956103	1.601608
C	2.719673	-4.288815	0.771353	H	3.801938	-2.917186	1.971276
C	3.430010	-3.179882	0.984471	H	3.682098	-2.499282	0.173427
C	-3.203066	-2.404763	1.946777	H	-4.250300	-2.717791	1.812780
C	-2.624876	-1.638669	6.160077	H	-3.062608	-1.478528	1.374654
C	-3.225035	-0.681776	5.340147	H	-2.494748	-1.444738	7.221779
C	-3.385135	-0.931073	3.977976	H	-3.562882	0.262534	5.759938
C	-2.957149	-2.140659	3.417456	H	-3.845868	-0.176519	3.342920

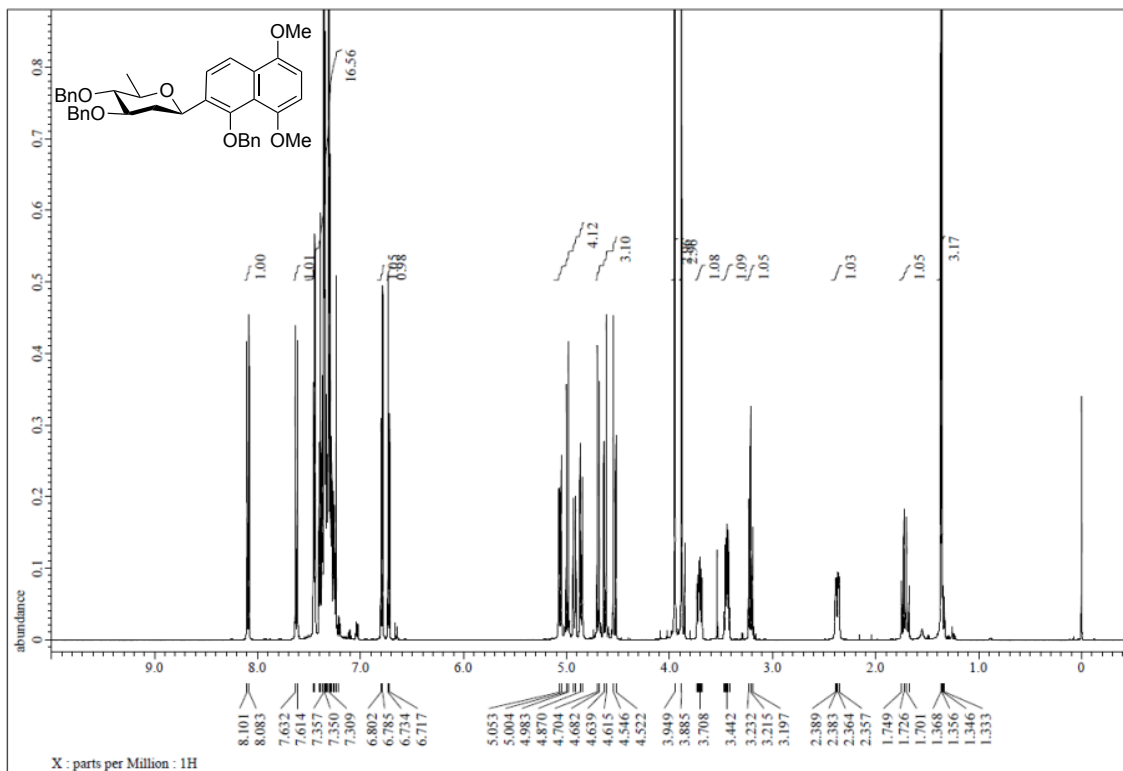
C	-2.355350	-3.093882	4.244028	H	-2.011887	-4.026258	3.808865
C	-2.188609	-2.842282	5.606448	H	-1.715543	-3.590753	6.237612
C	-1.140337	0.937452	-2.303549	H	-1.052778	0.344353	-3.221543
C	1.467660	-0.356212	-1.304357	H	-2.205436	1.121268	-2.122332
C	-0.366358	1.148338	0.745065	H	-0.665511	1.906236	-2.501776
C	-1.803056	1.645793	1.011223	H	2.035975	0.545734	-1.561748
C	0.556587	2.375511	0.569629	H	1.496299	-1.026632	-2.170033
C	0.119890	0.322655	1.956536	H	1.987150	-0.856032	-0.478913
O	-1.186636	-1.321851	-0.444366	H	-1.835547	2.240243	1.935941
O	-2.314514	-3.408722	1.483916	H	-2.172908	2.284530	0.199551
O	0.873471	-5.206407	-0.548200	H	-2.506992	0.814291	1.130428
O	0.282918	-3.389078	-2.557726	H	0.517352	3.009435	1.467260
S	-0.309481	0.078375	-0.837492	H	1.603801	2.085899	0.422925
H	-1.712029	-1.908126	-2.372400	H	0.258981	3.002002	-0.281208
H	-3.158857	-3.668391	-1.796436	H	0.098717	0.936668	2.868574
H	-3.591565	-2.352692	-0.717385	H	-0.508776	-0.555727	2.133743
H	-1.250275	-5.614727	0.876582	H	1.151429	-0.027151	1.824307



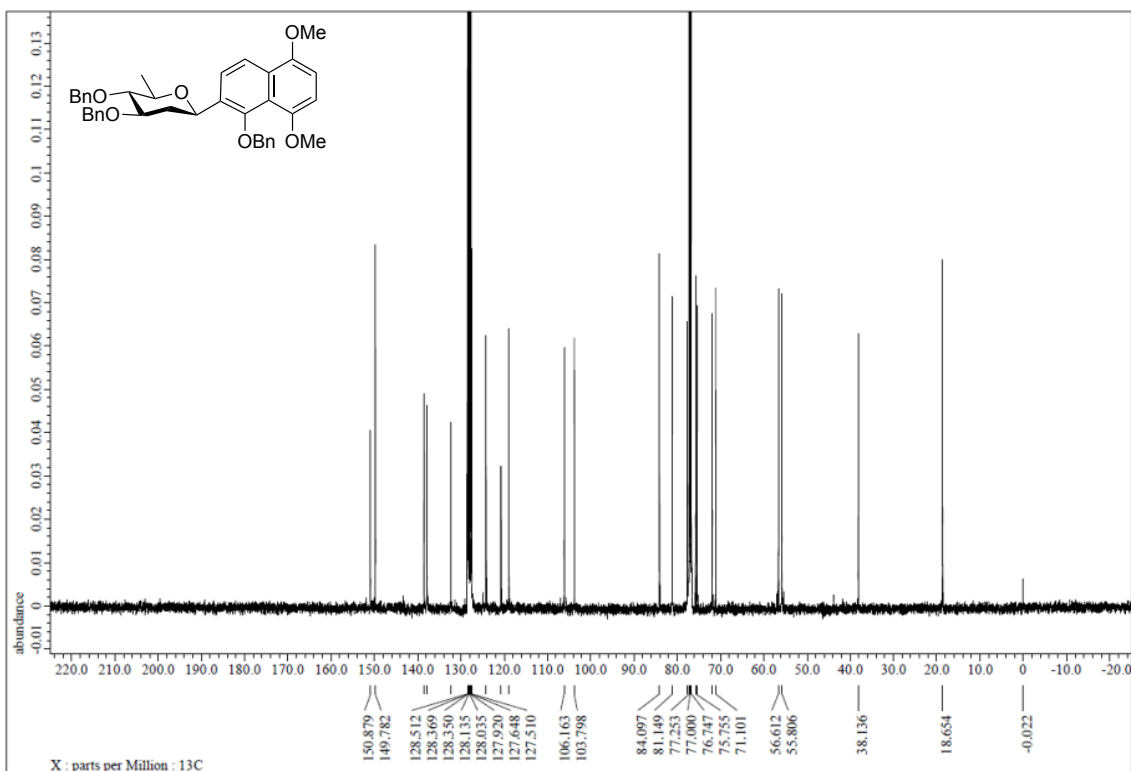
¹H NMR spectrum of **325**



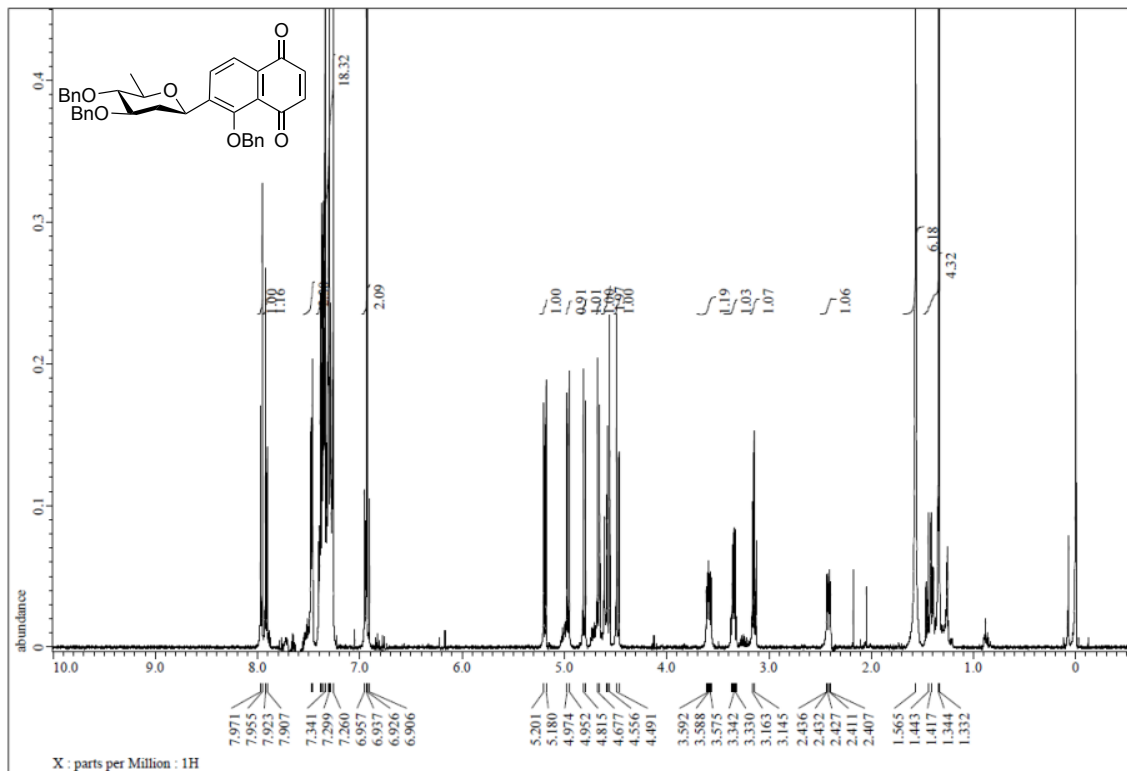
¹³C NMR spectrum of **325**



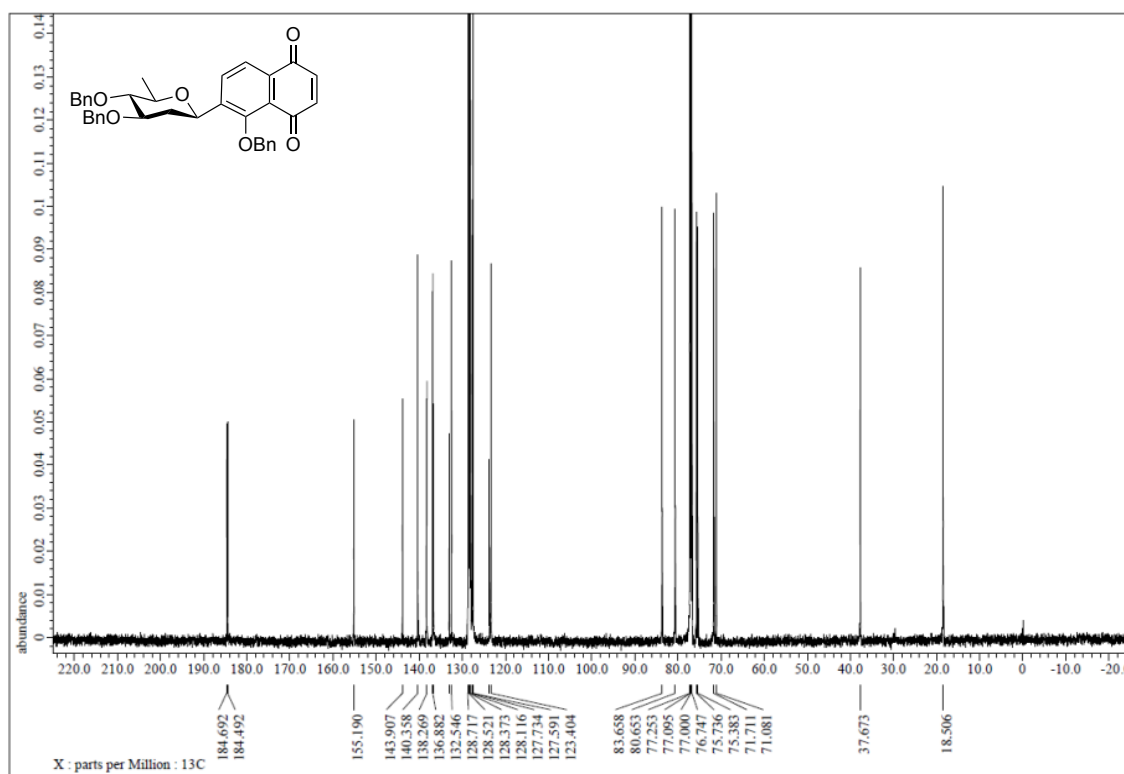
¹H NMR spectrum of 326



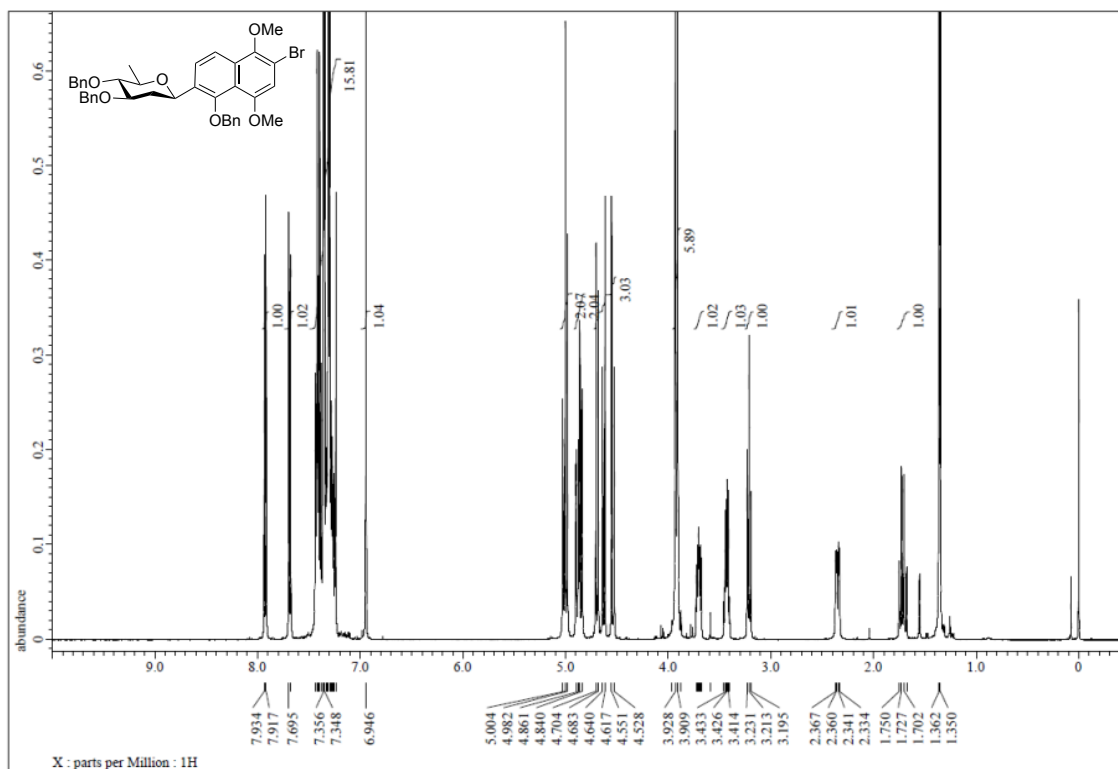
¹³C NMR spectrum of 326



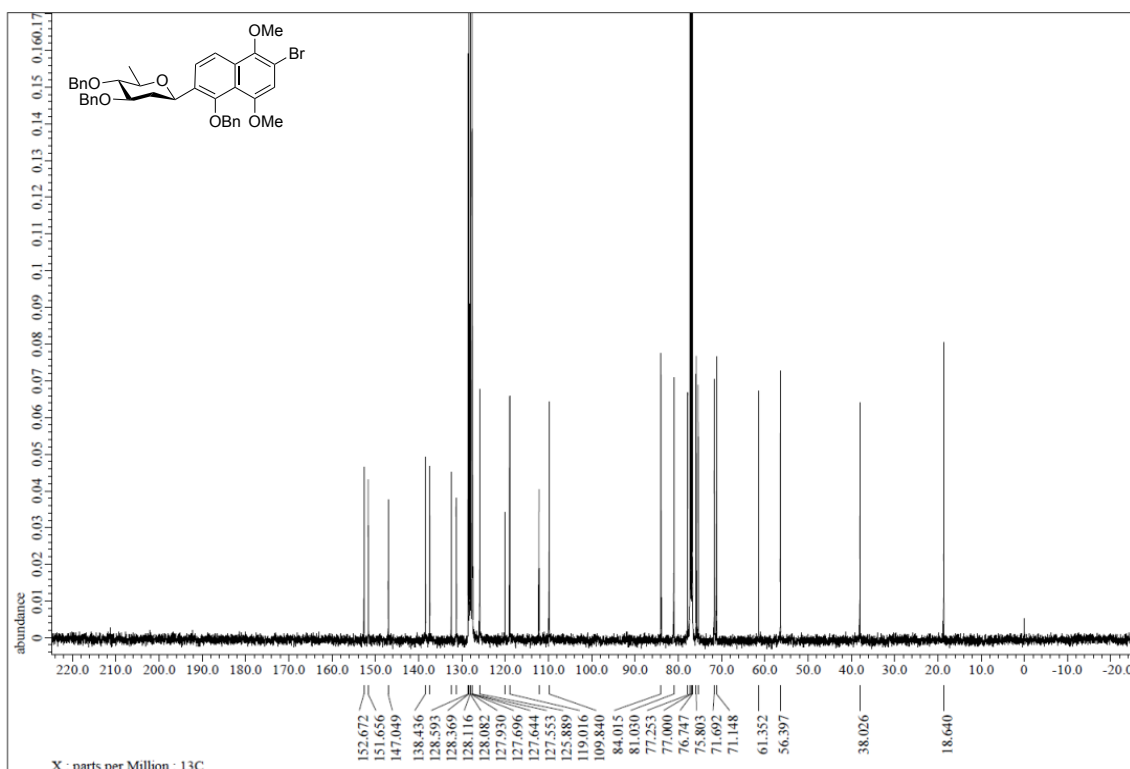
^1H NMR spectrum of **327**



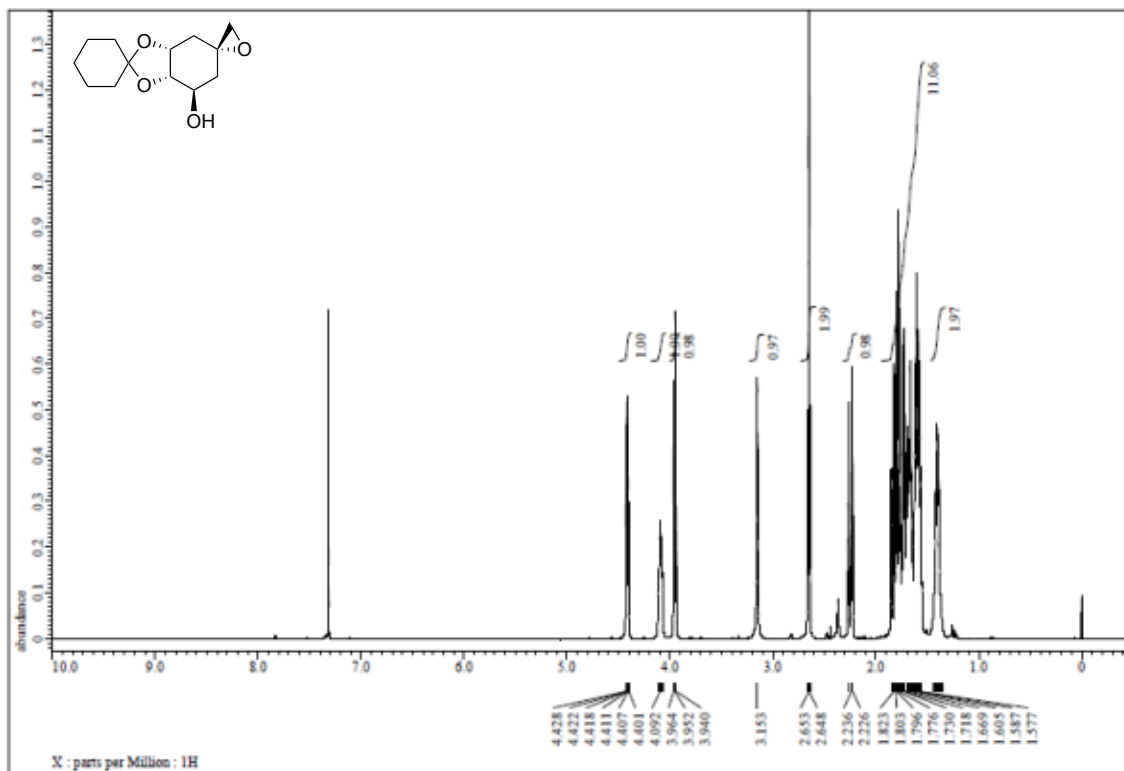
^{13}C NMR spectrum of **327**



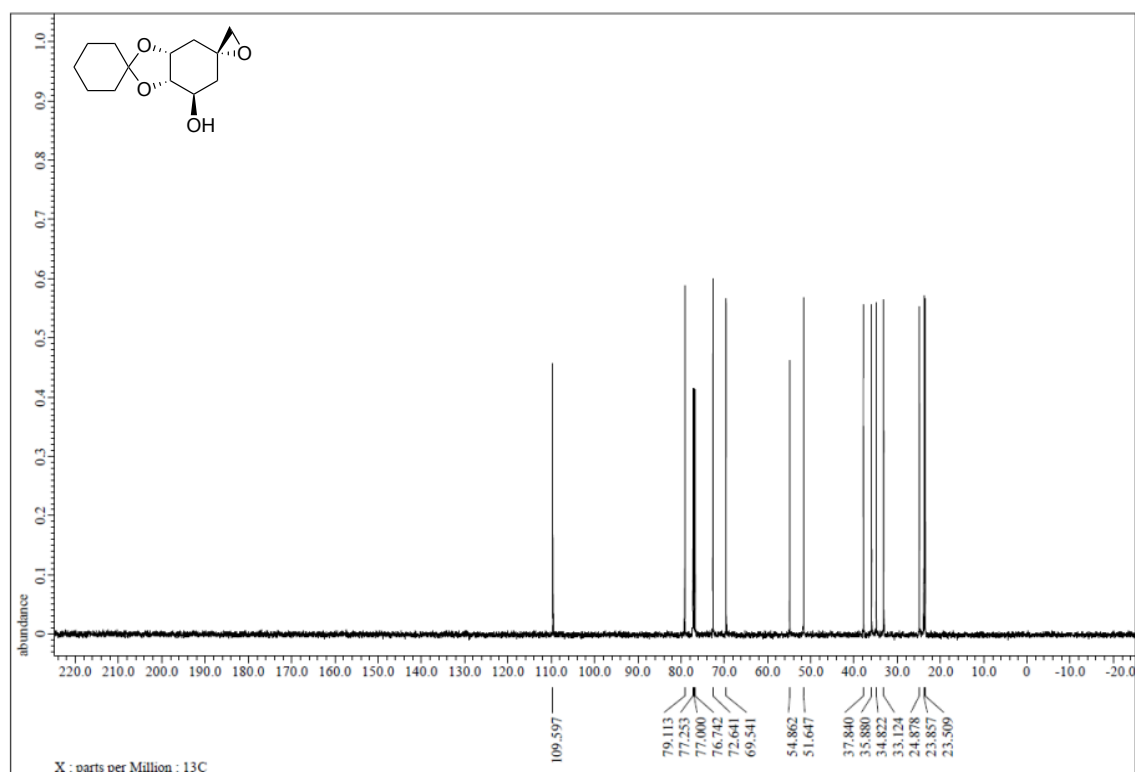
¹H NMR spectrum of 229



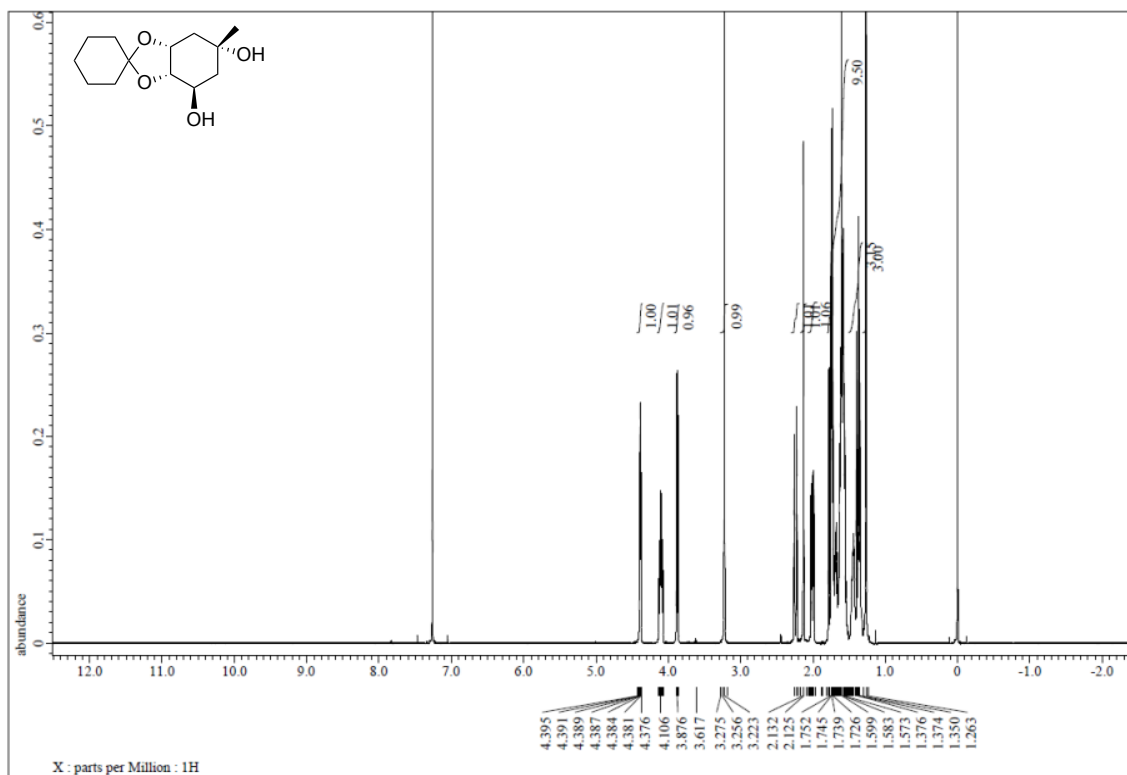
¹³C NMR spectrum of 229



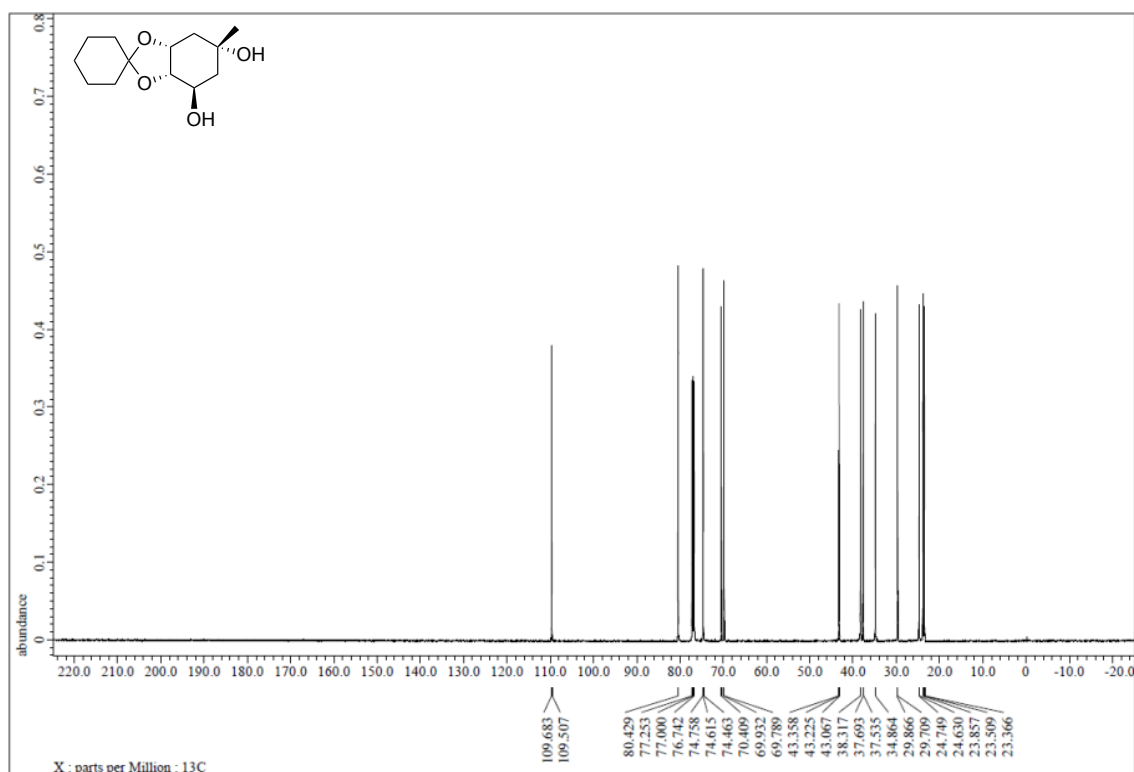
^1H NMR spectrum of **331**



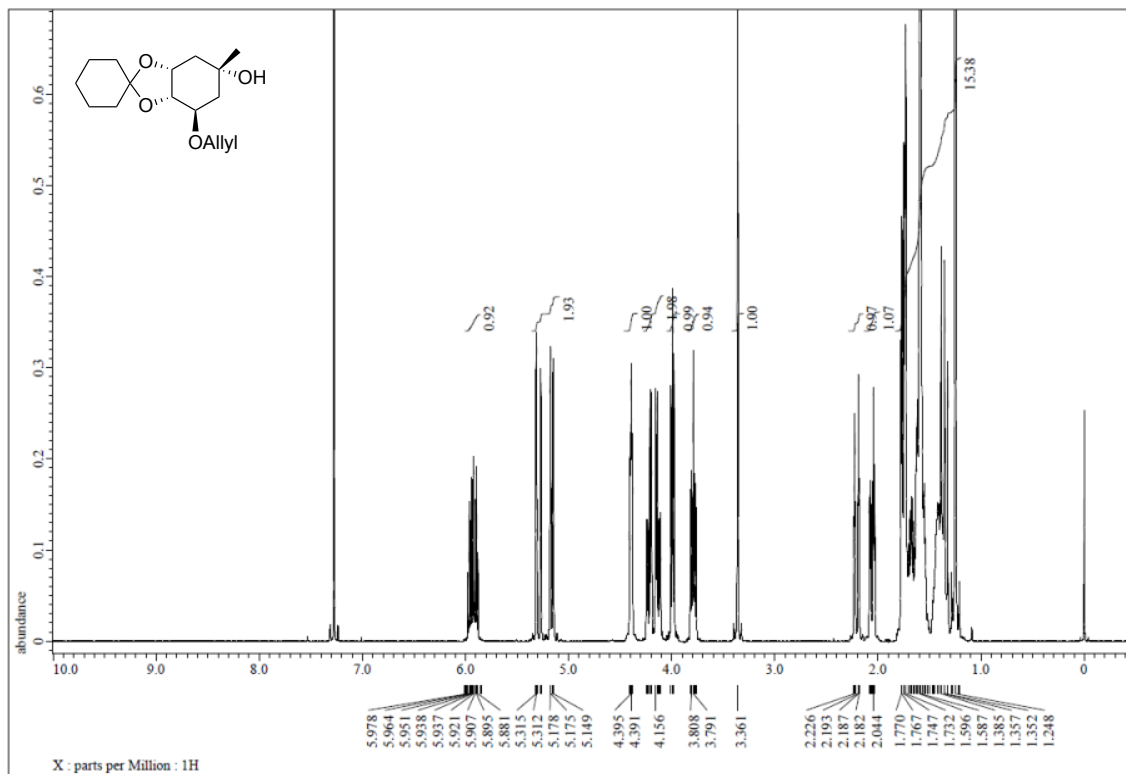
^{13}C NMR spectrum of **331**



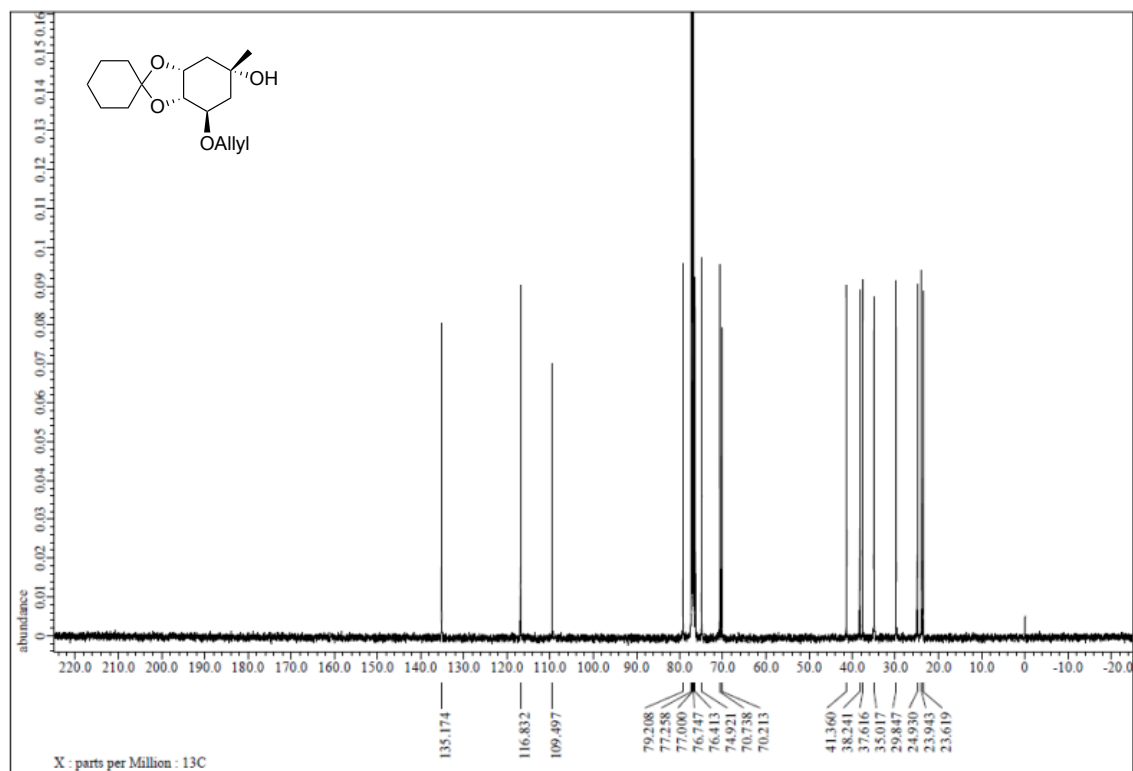
¹H NMR spectrum of 332



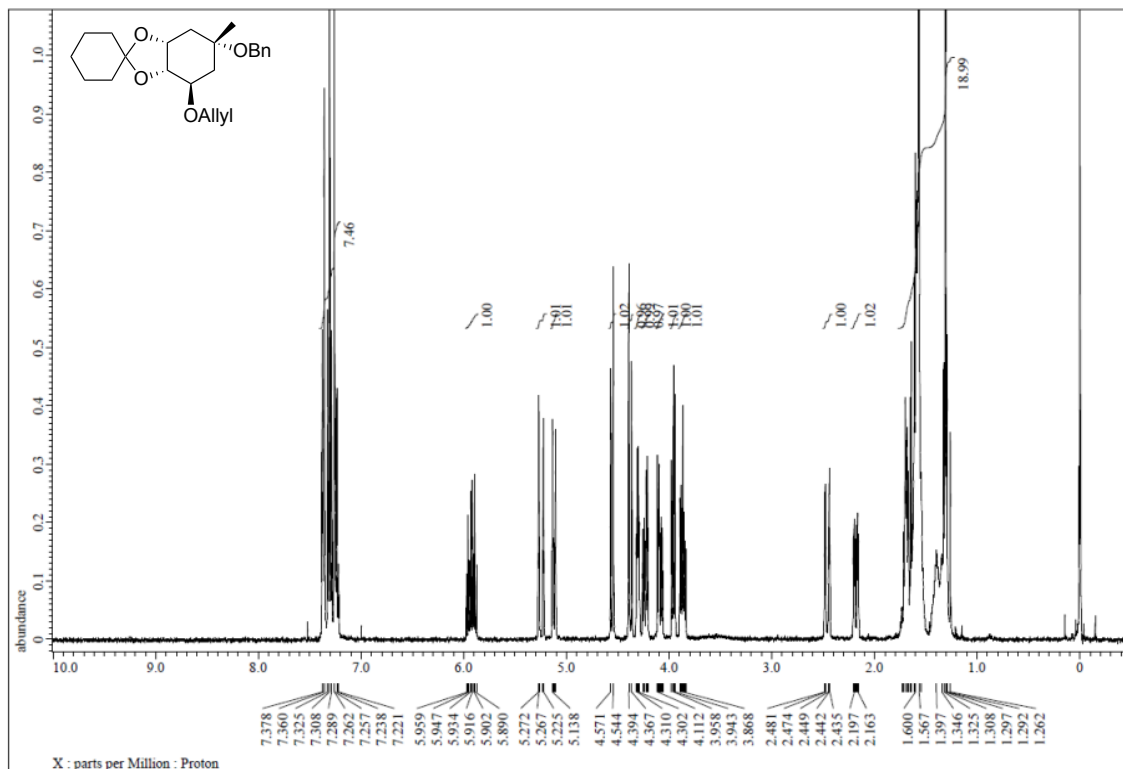
¹³C NMR spectrum of 332



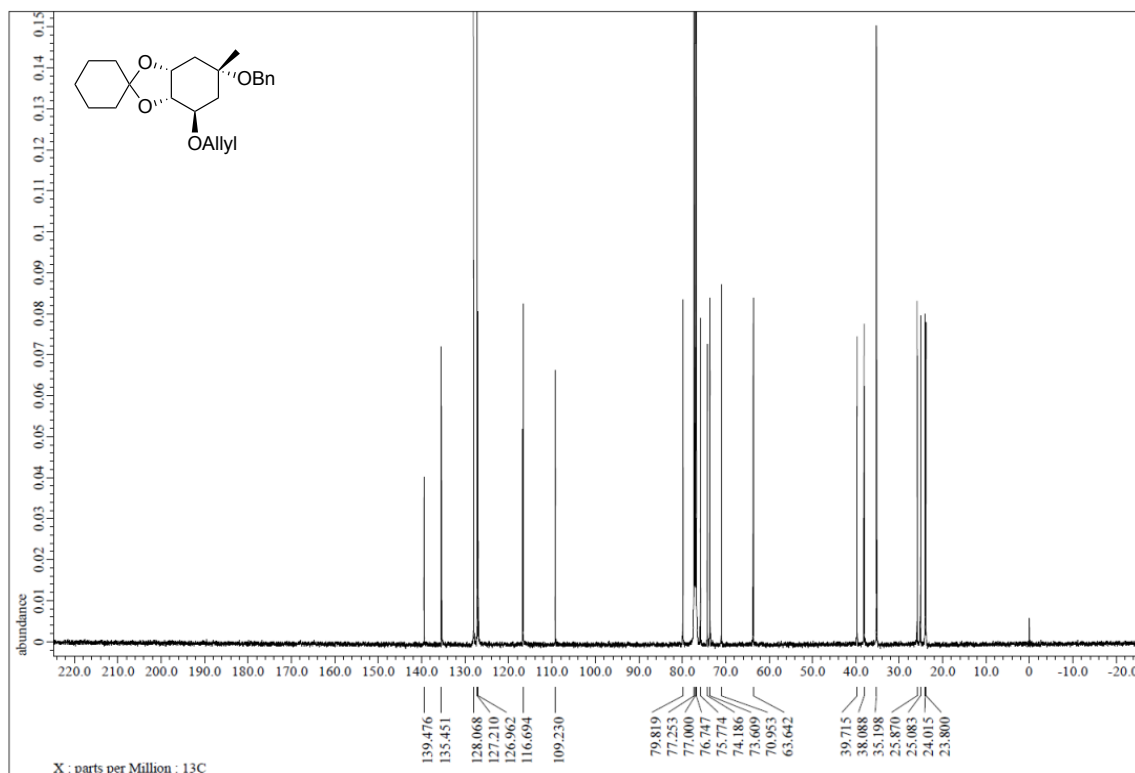
¹H NMR spectrum of 391



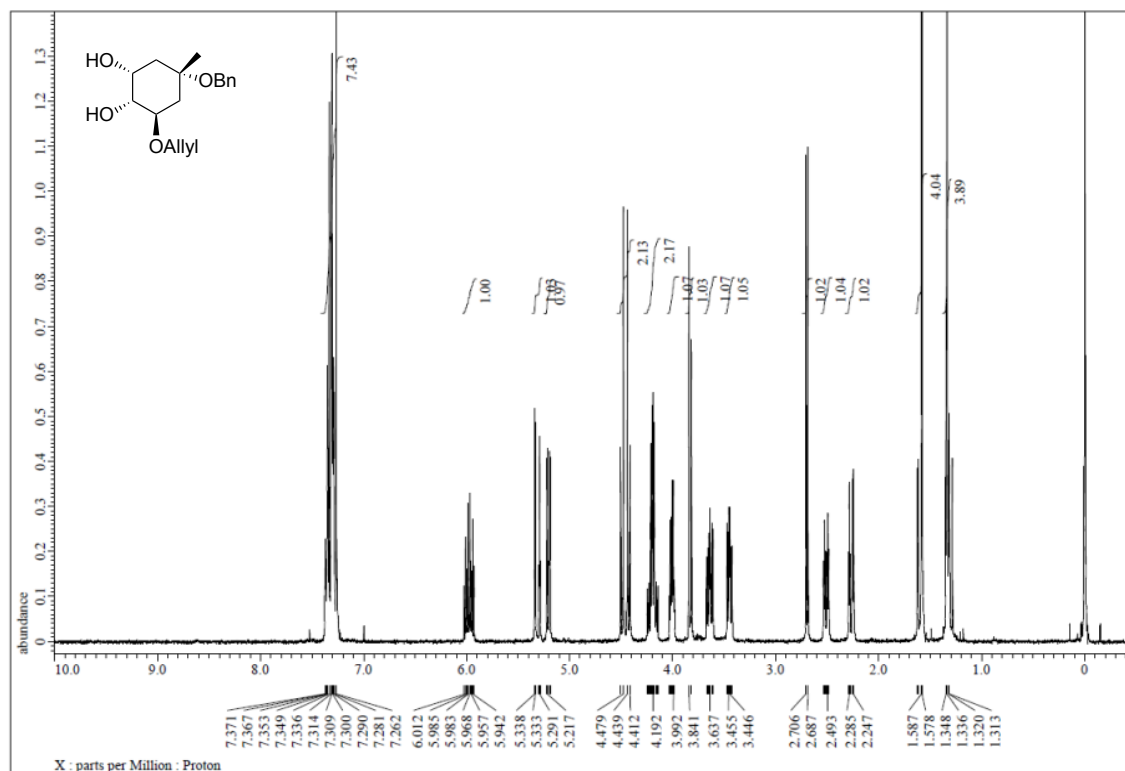
¹³C NMR spectrum of 391



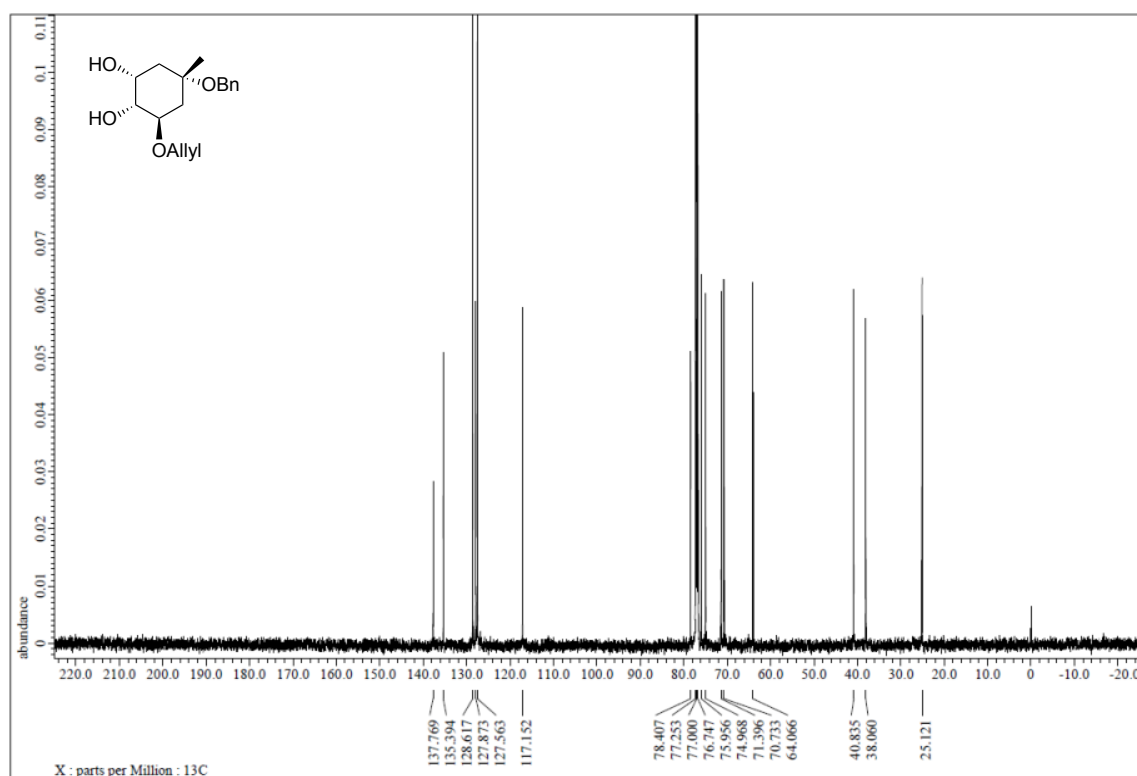
^1H NMR spectrum of 333



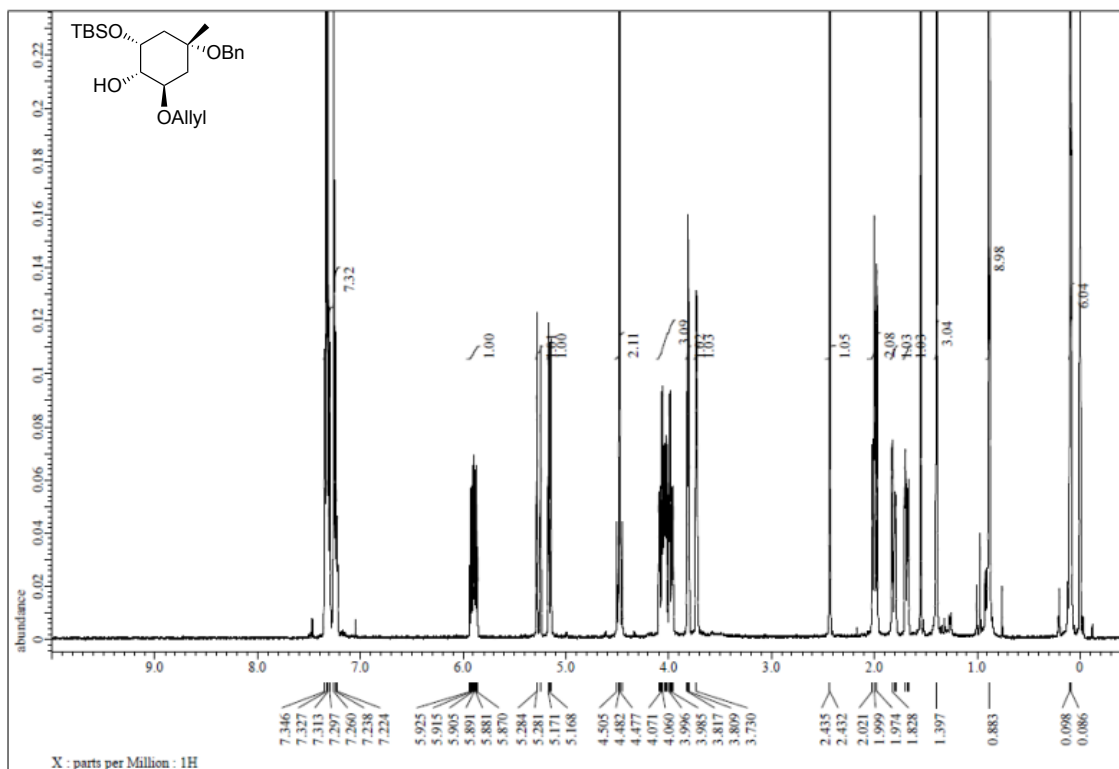
^{13}C NMR spectrum of 333



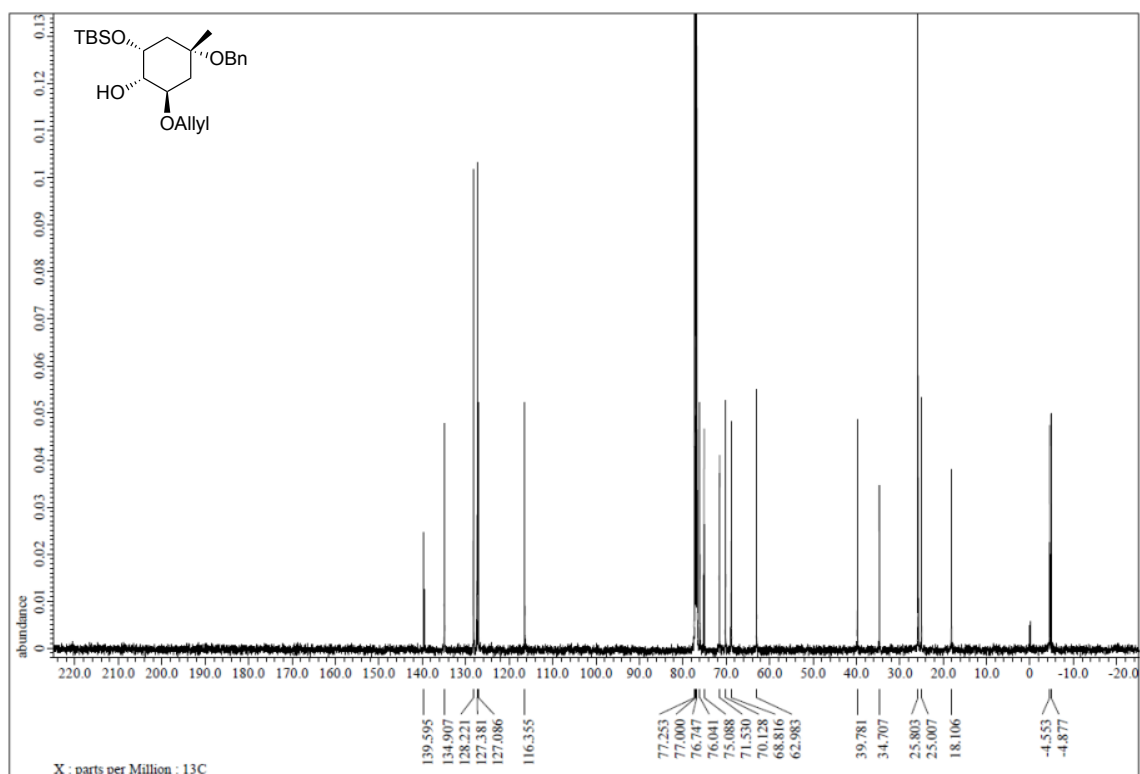
¹H NMR spectrum of 392



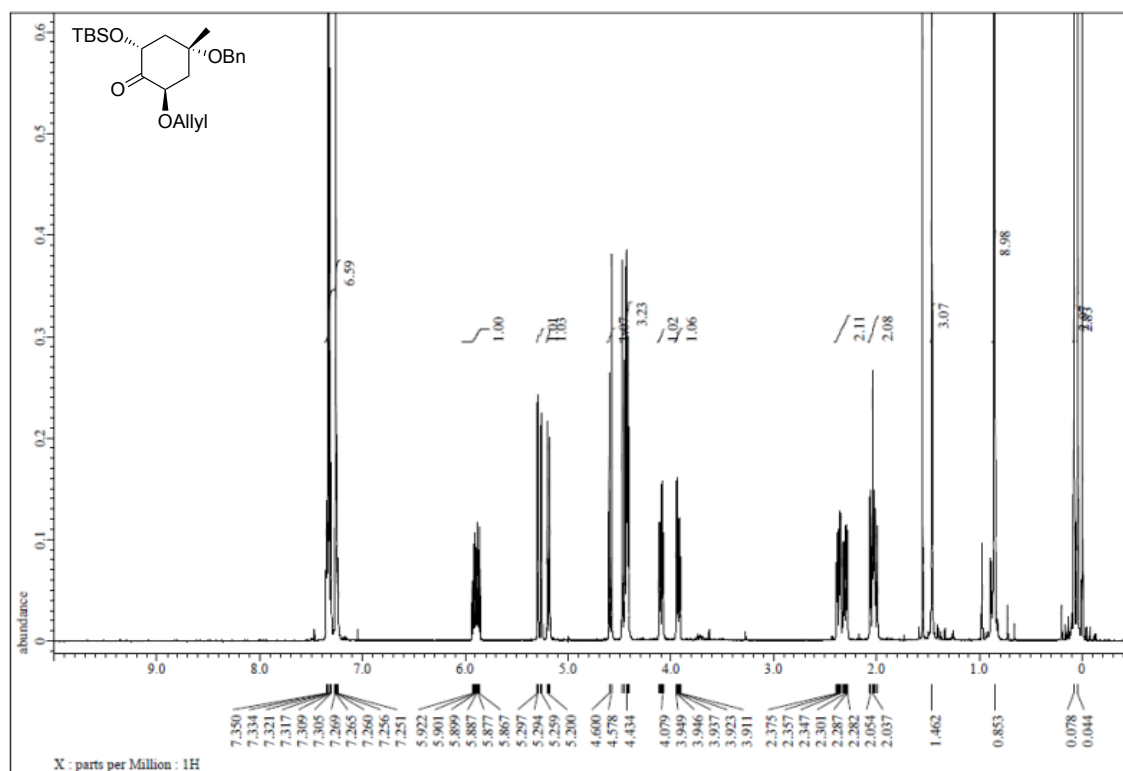
¹³C NMR spectrum of 392



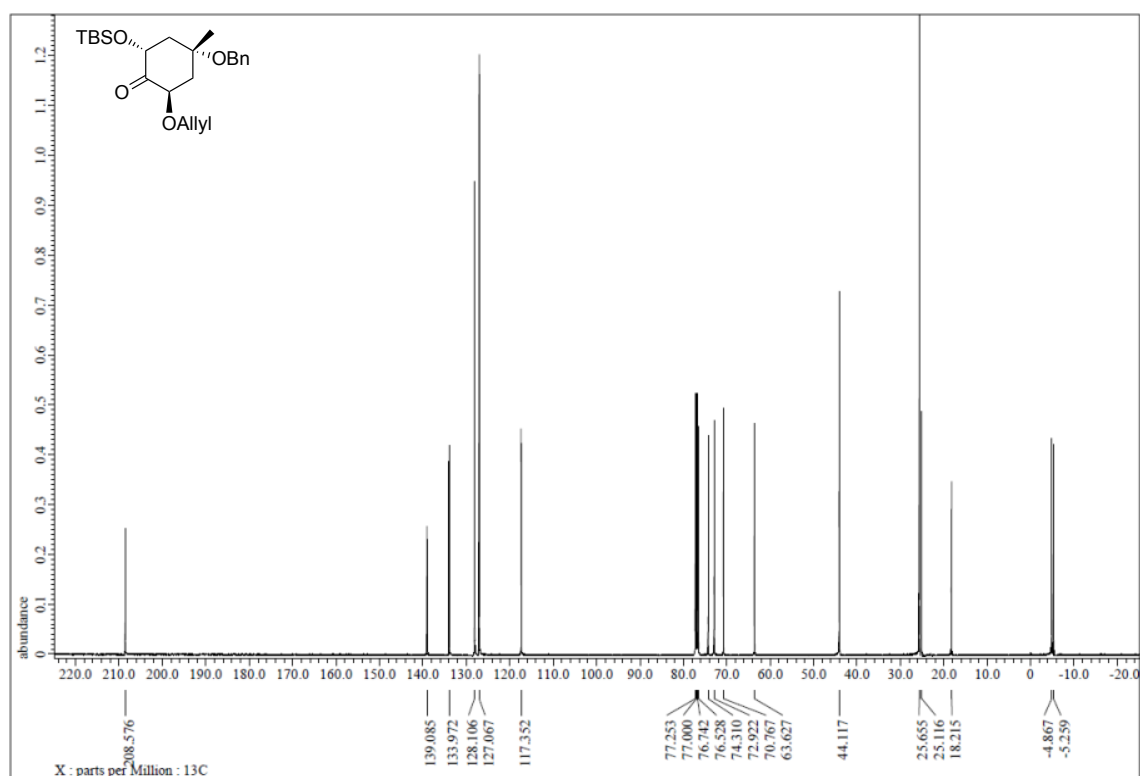
¹H NMR spectrum of 334



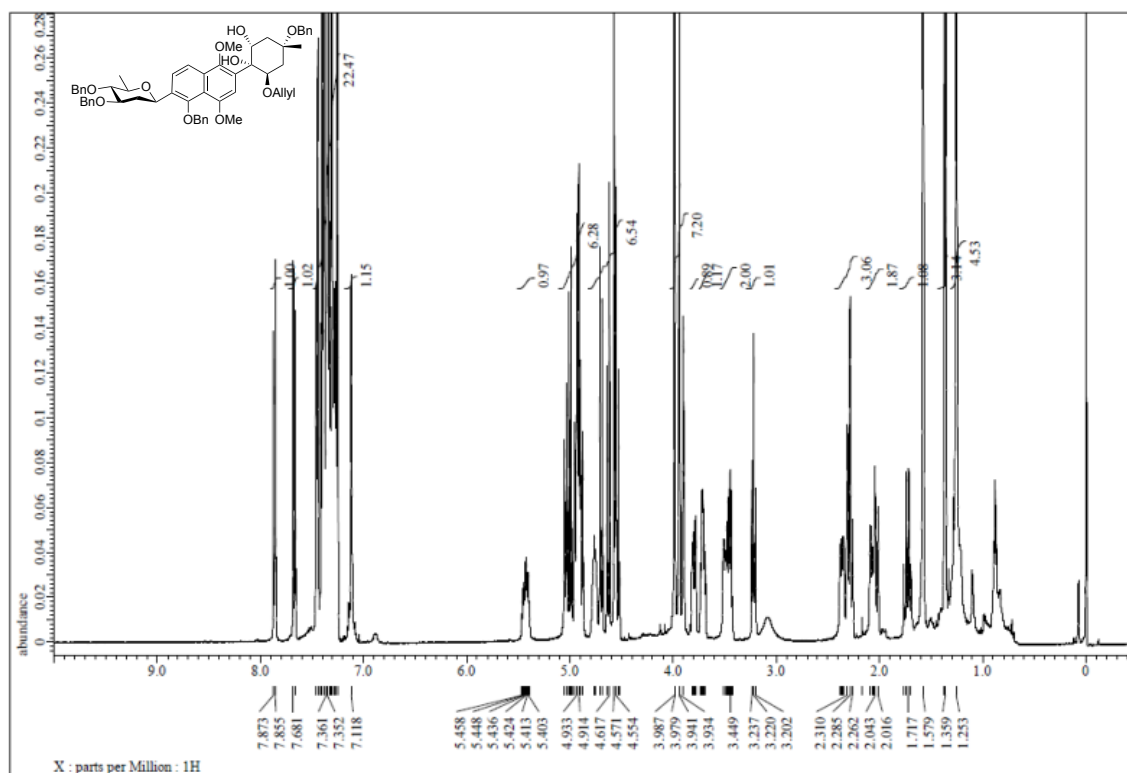
¹³C NMR spectrum of 334



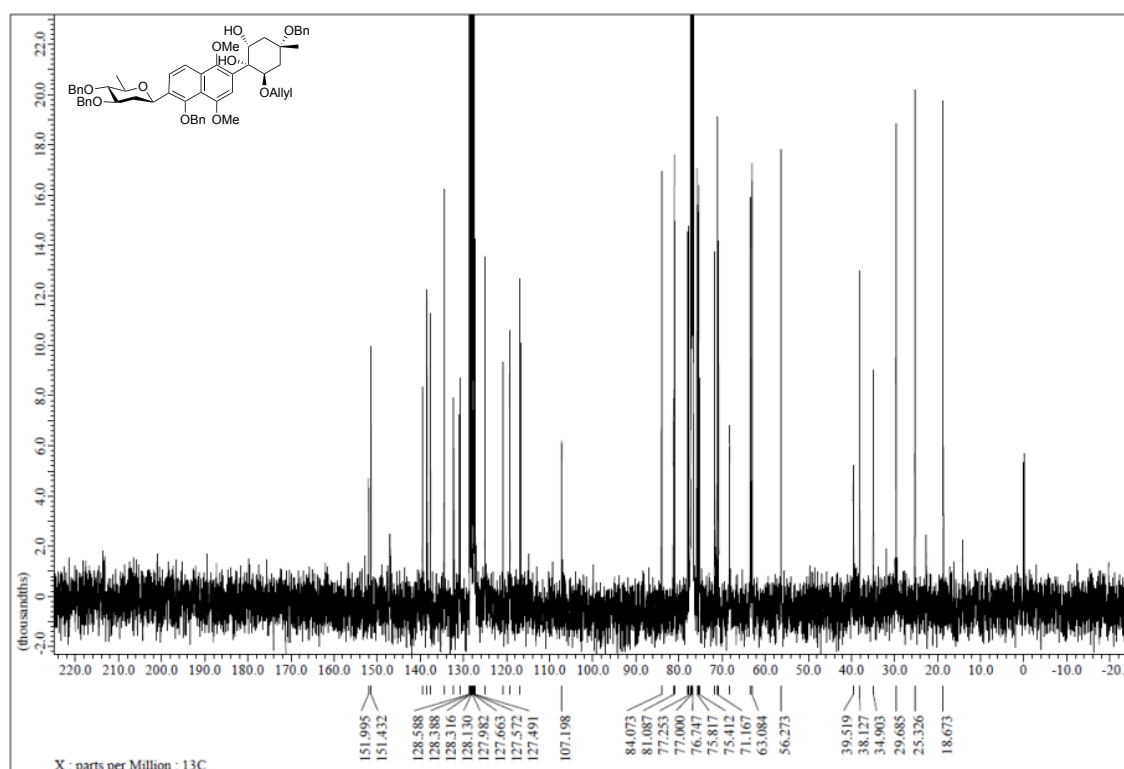
¹H NMR spectrum of **230**



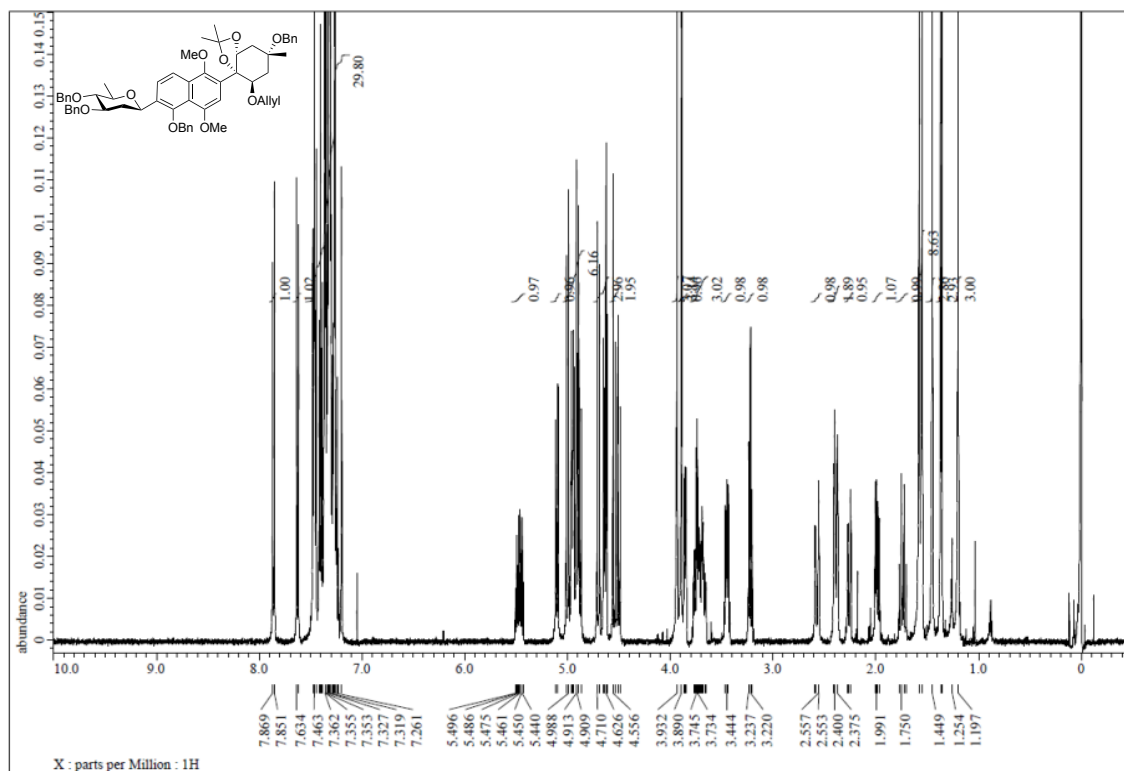
¹³C NMR spectrum of **230**



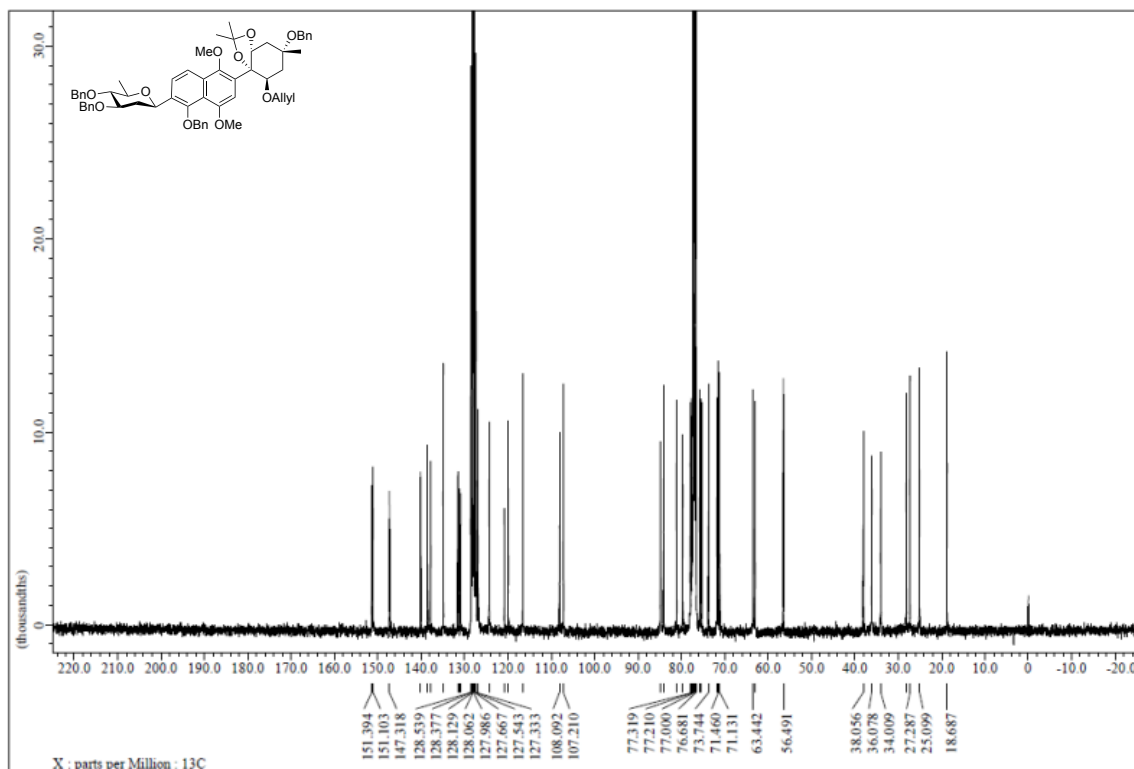
¹H NMR spectrum of **335**



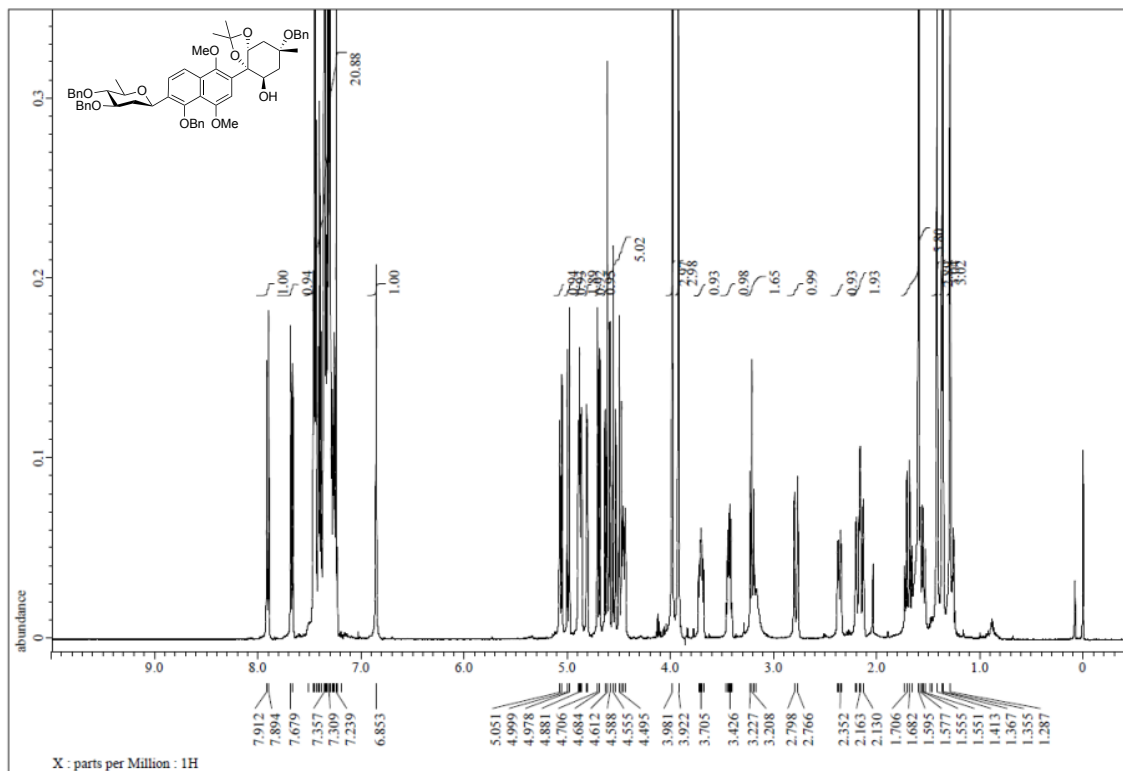
¹³C NMR spectrum of **335**



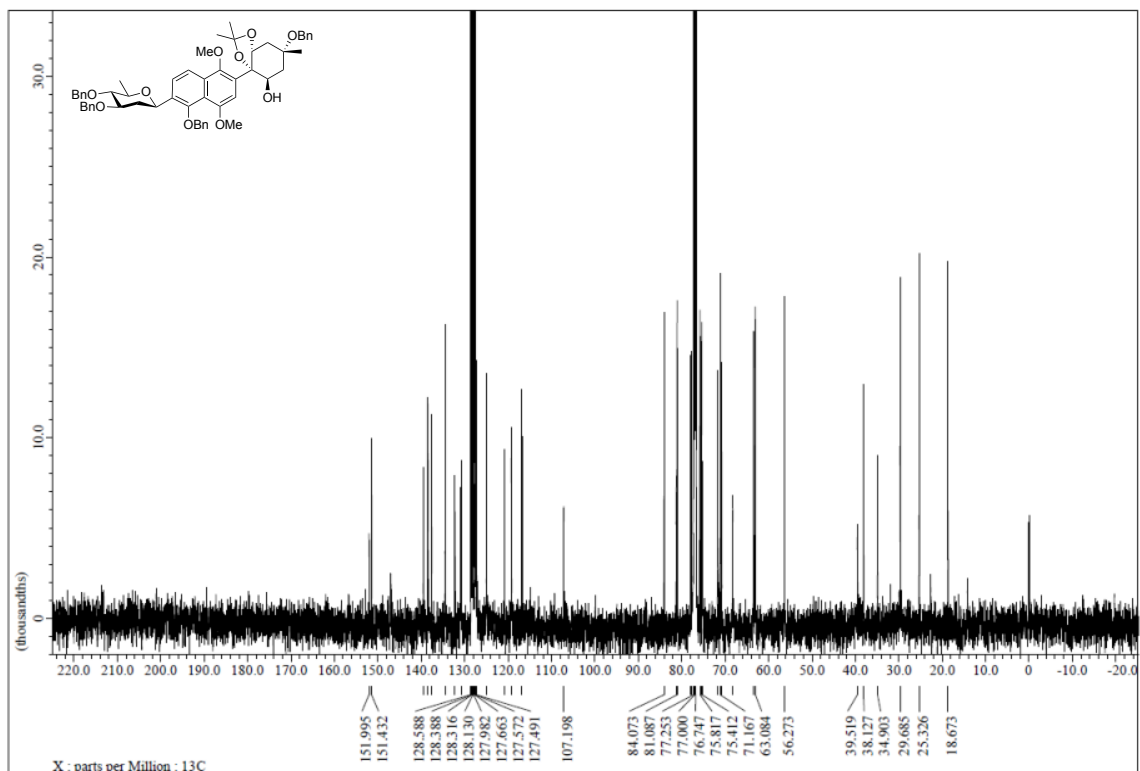
¹H NMR spectrum of 341



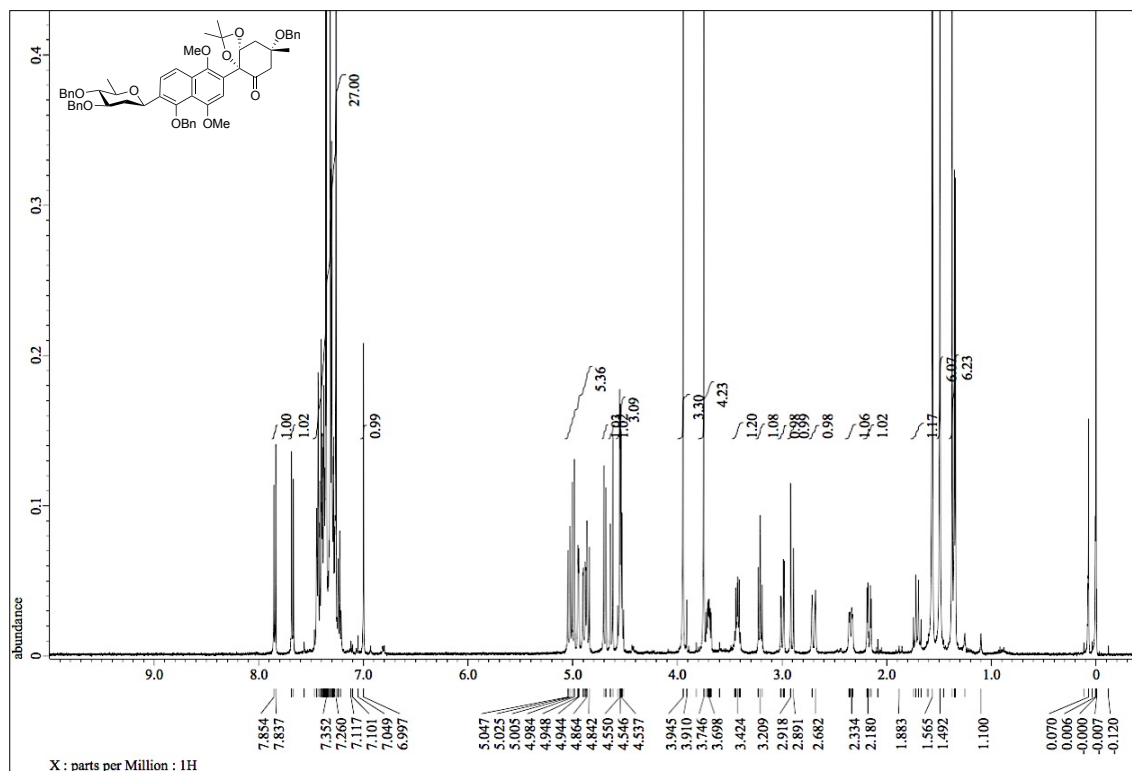
¹³C NMR spectrum of 341



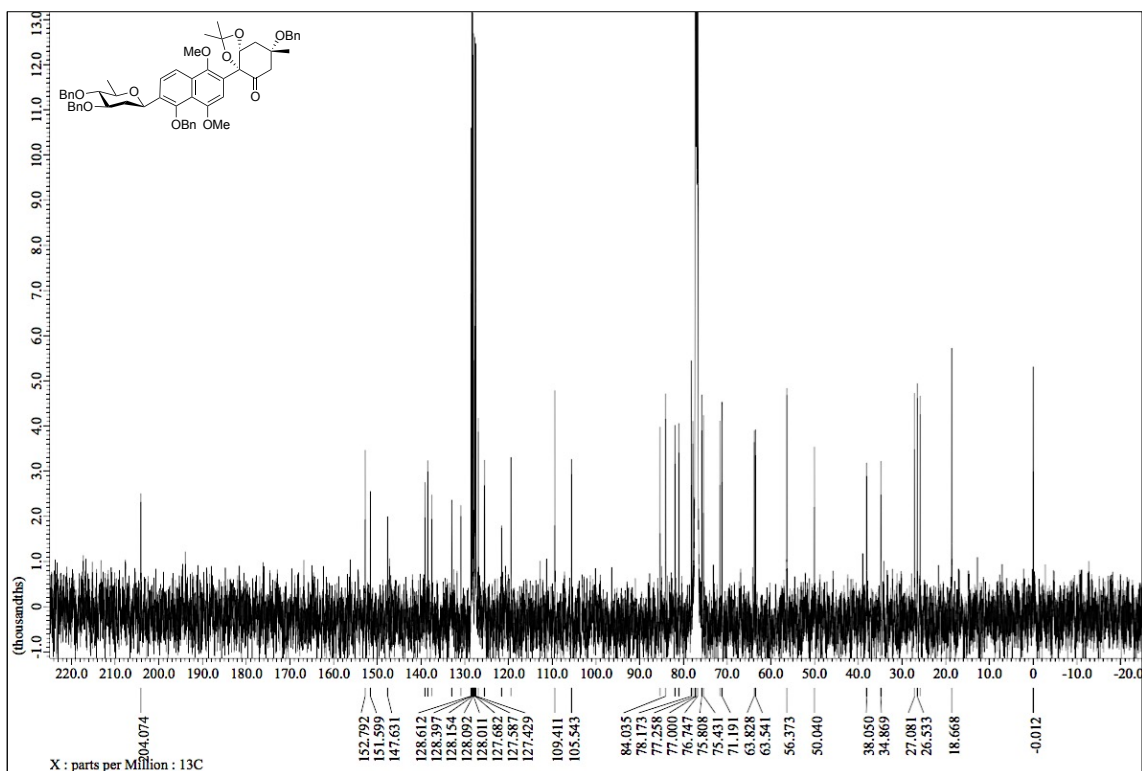
¹H NMR spectrum of 232



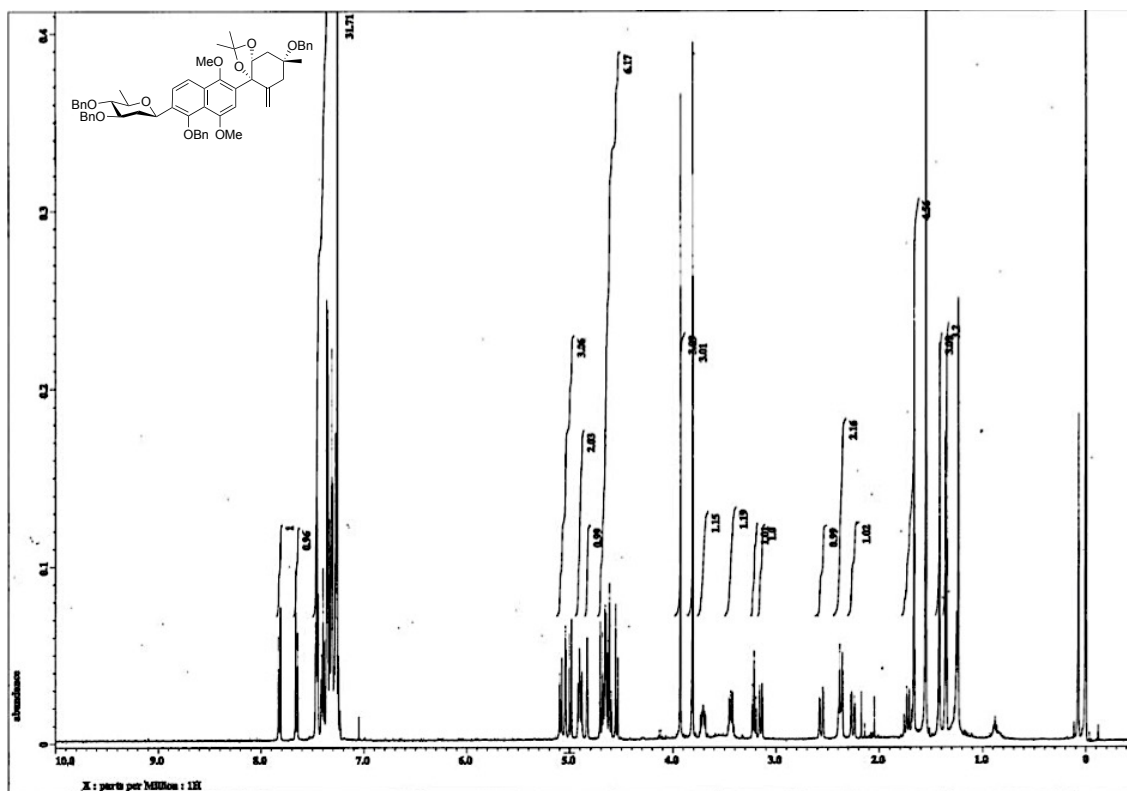
¹³C NMR spectrum of 232



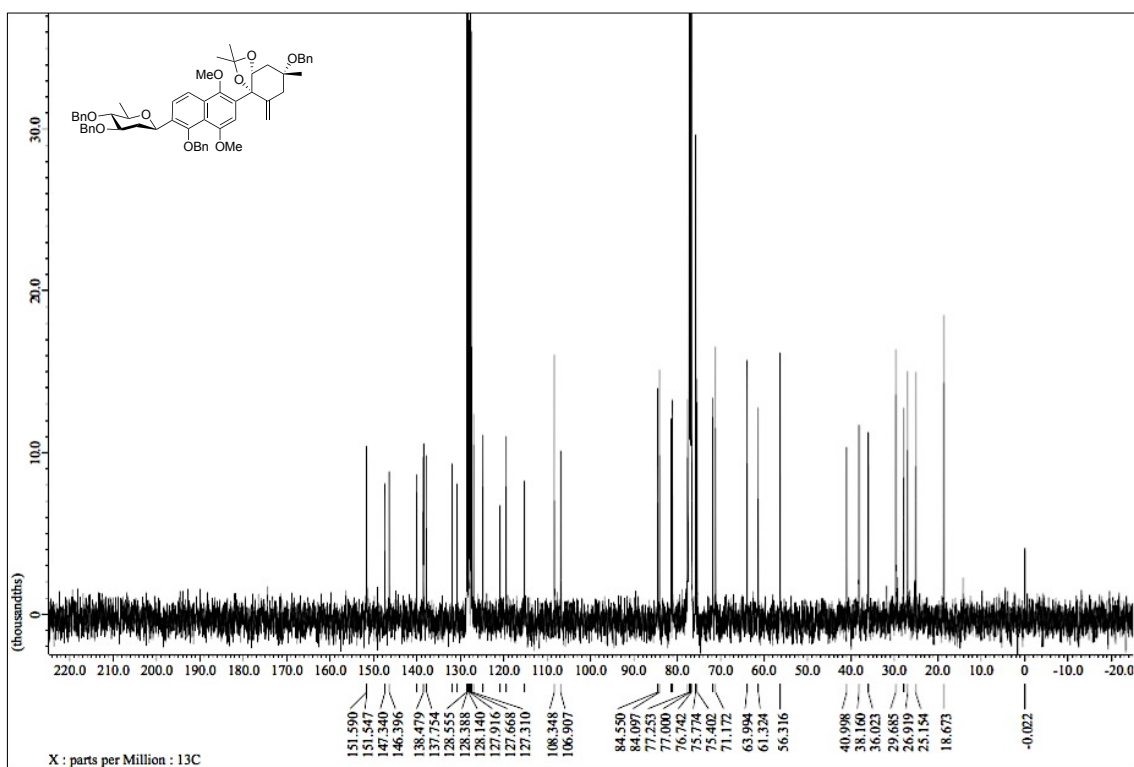
¹H NMR spectrum of 343



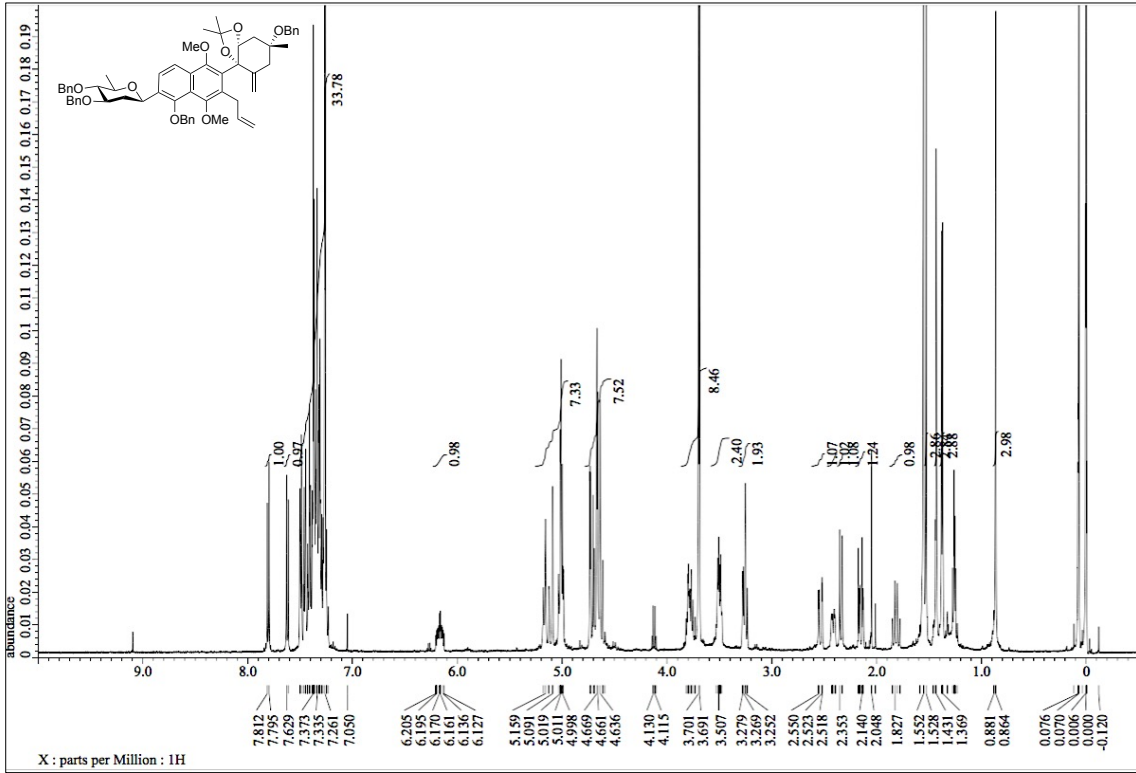
¹³C NMR spectrum of 343



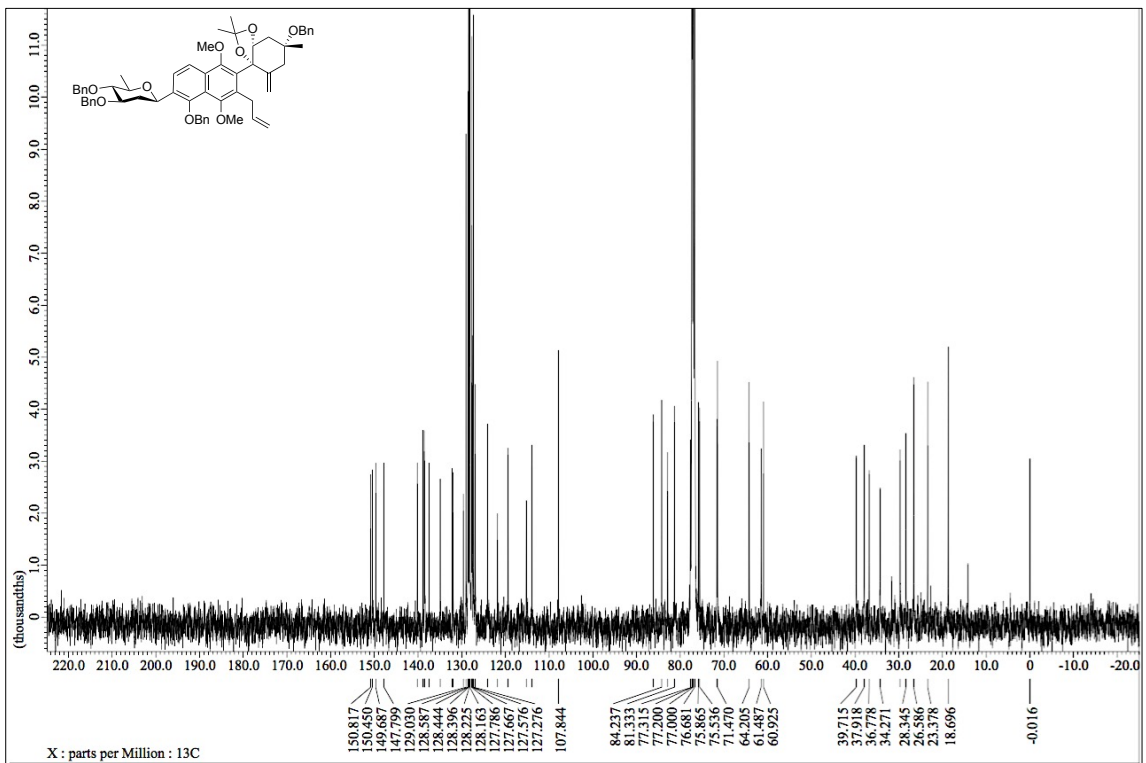
¹H NMR spectrum of 315



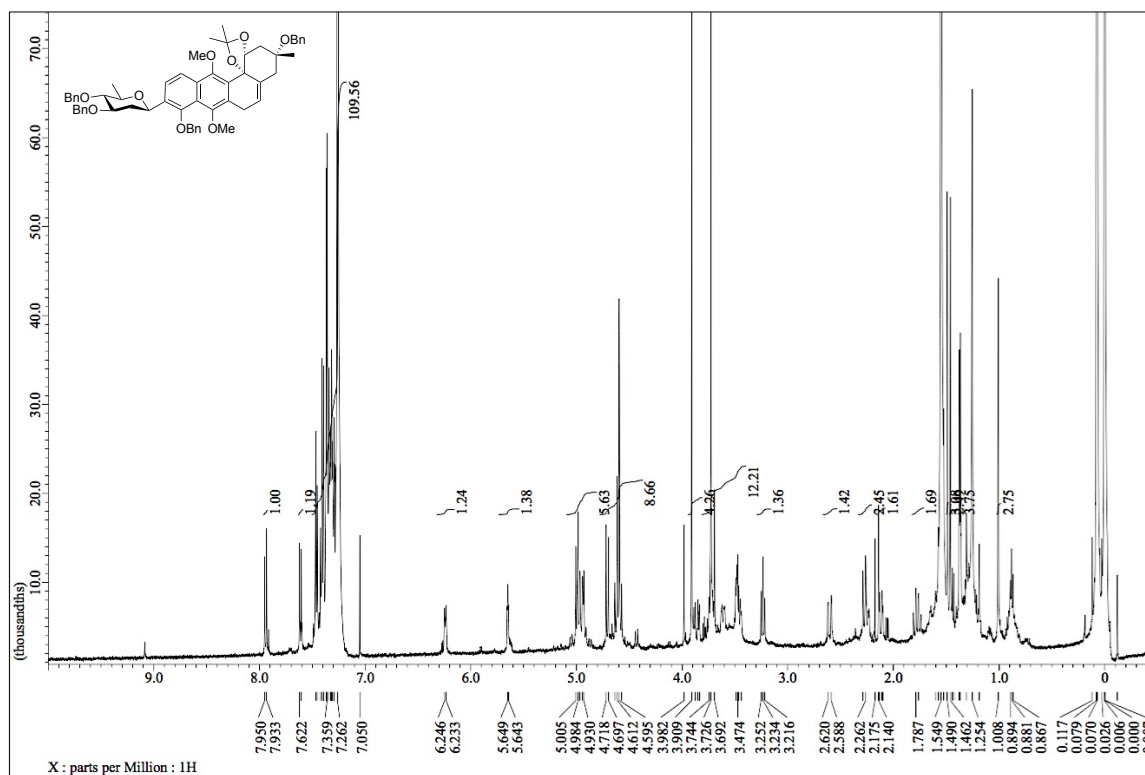
¹³C NMR spectrum of 315



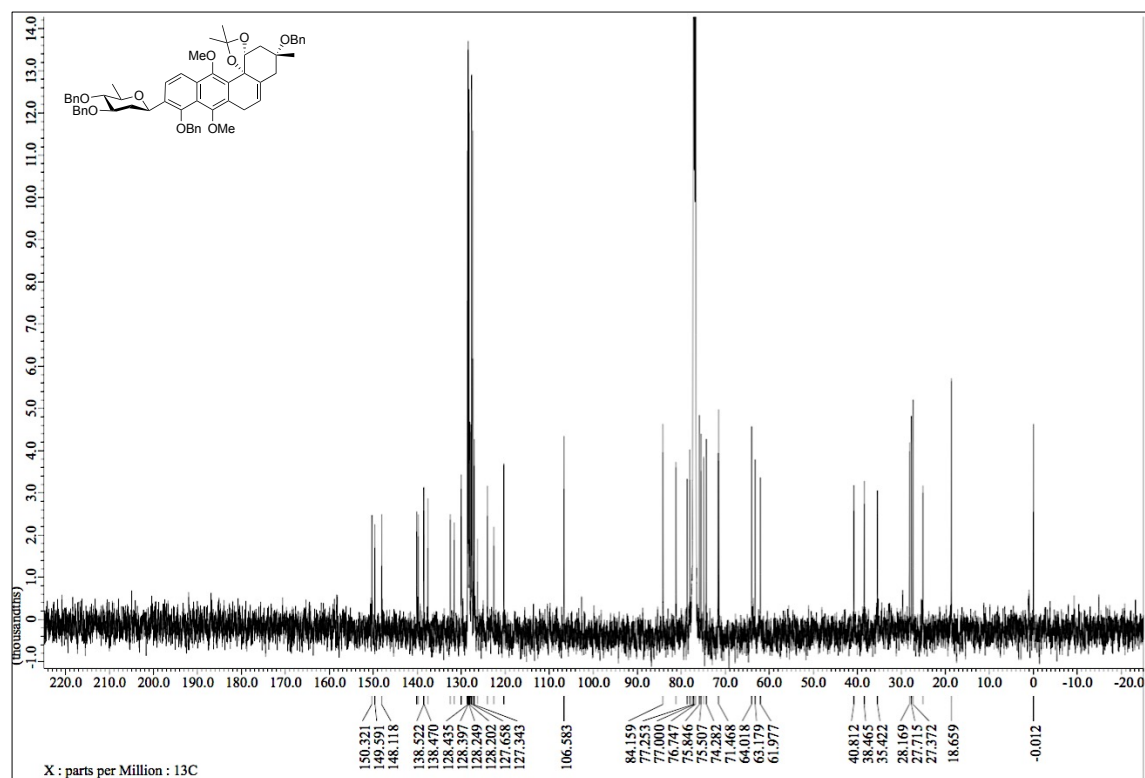
¹H NMR spectrum of 333



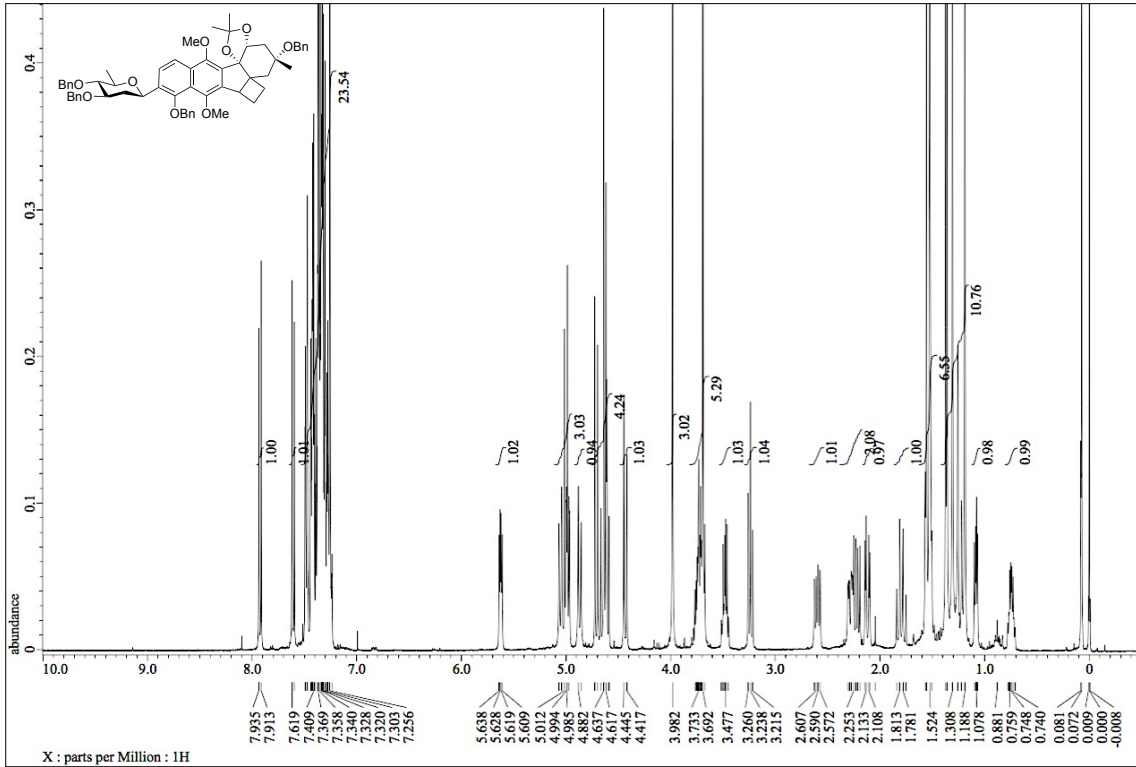
¹³C NMR spectrum of 233



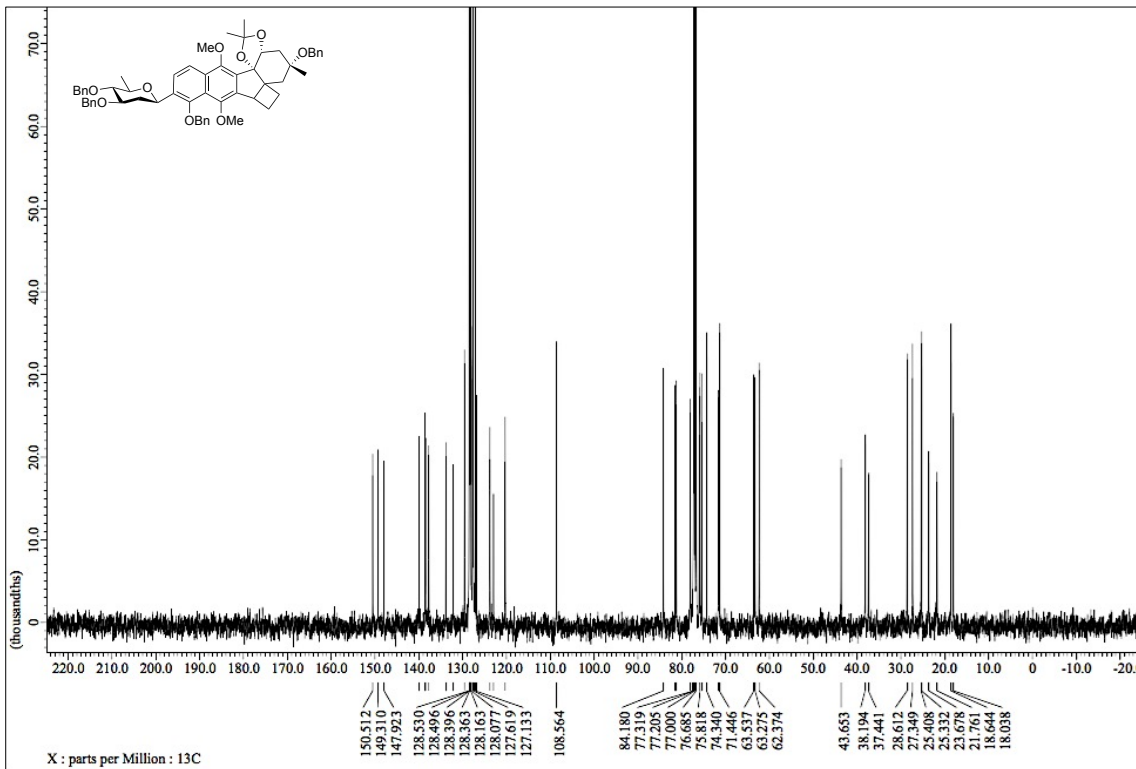
¹H NMR spectrum of **234**



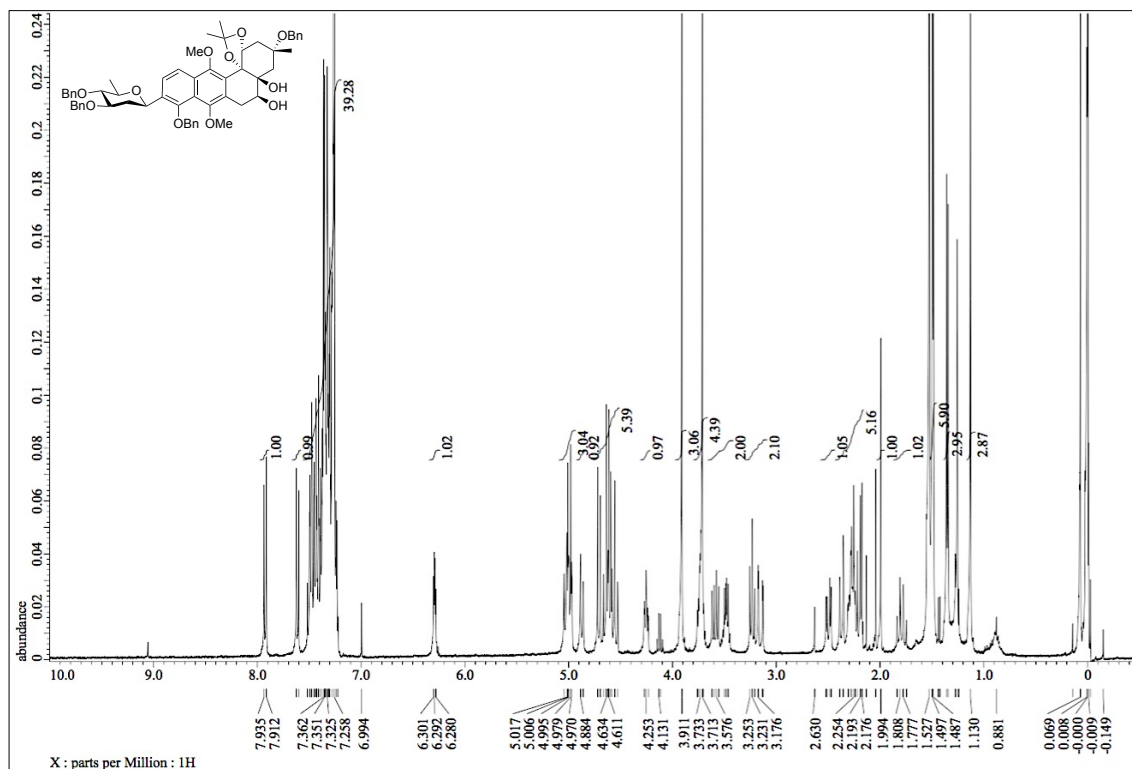
¹³C NMR spectrum of **234**



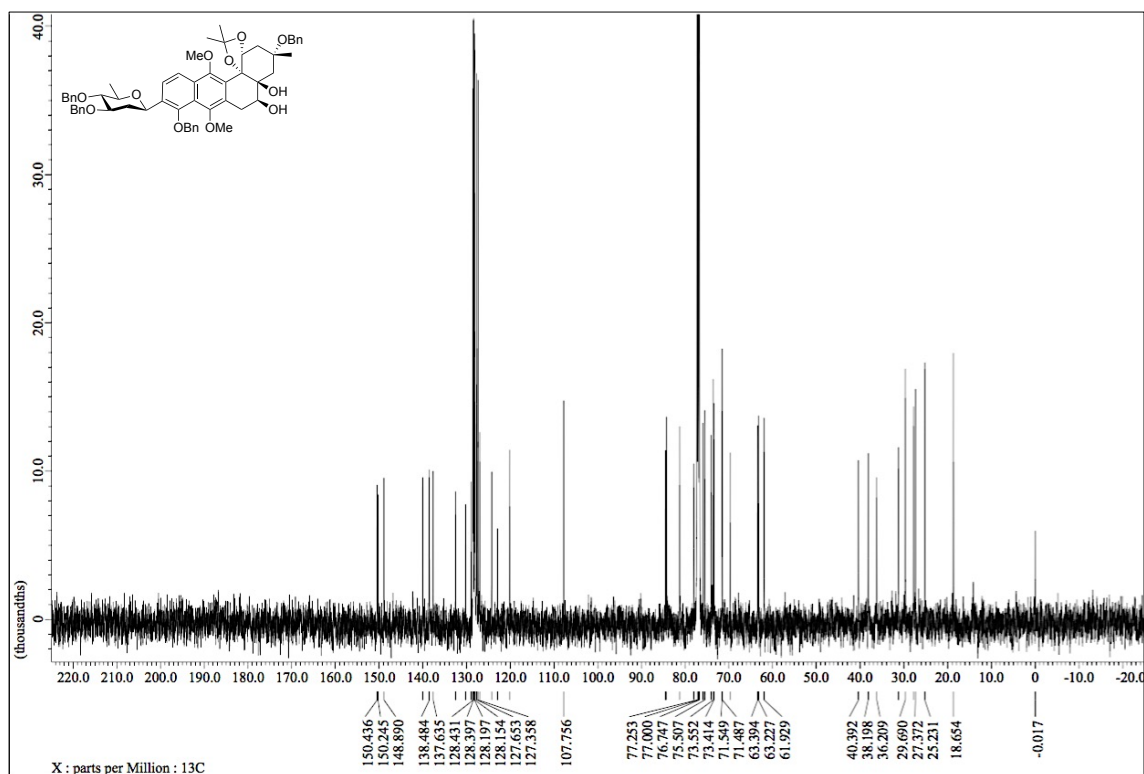
¹H NMR spectrum of 348



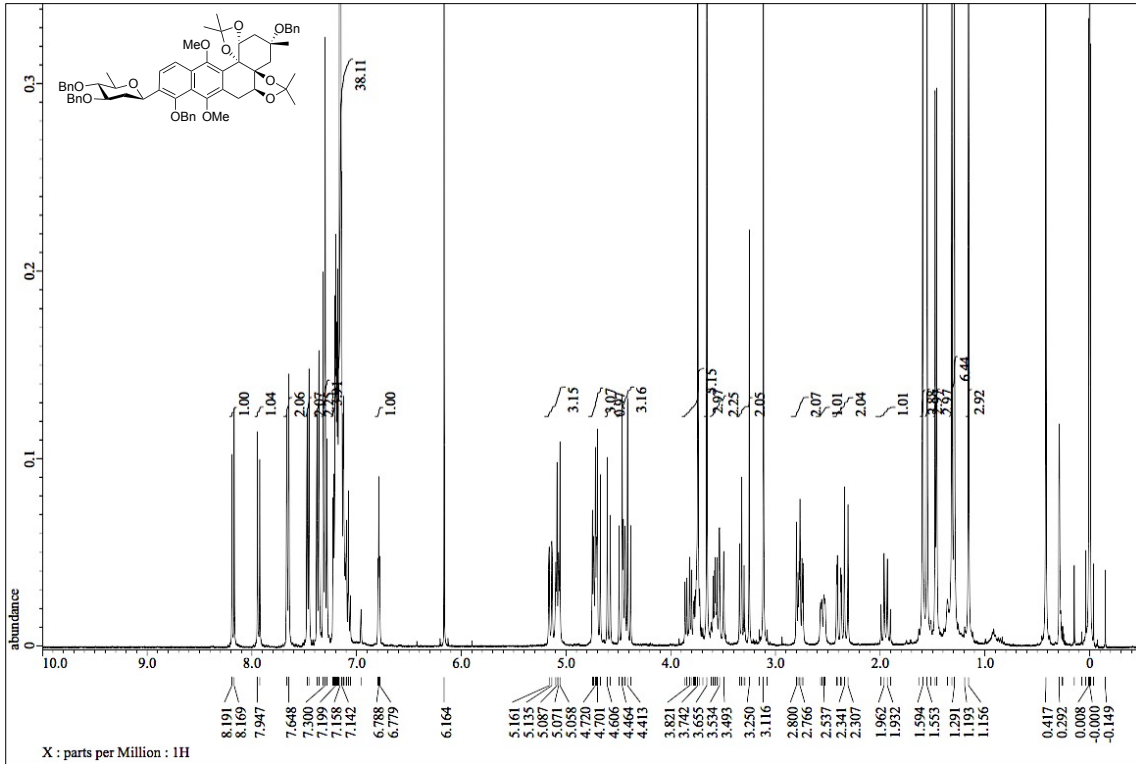
¹³C NMR spectrum of 348



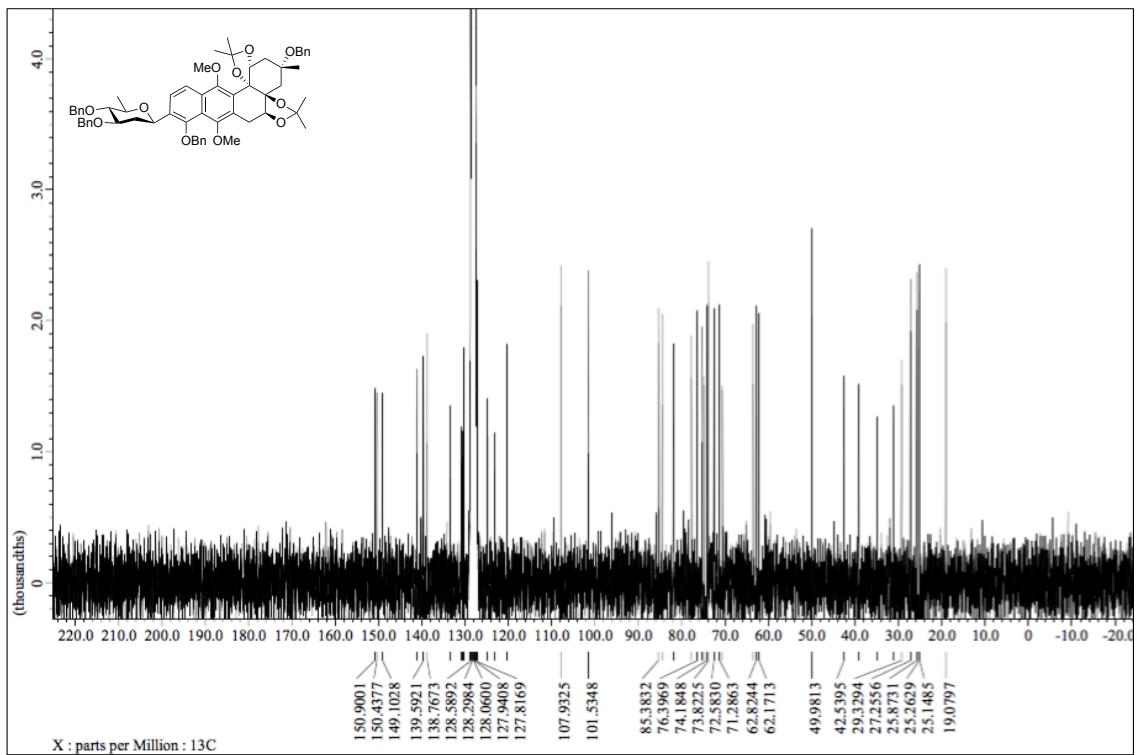
¹H NMR spectrum of 235



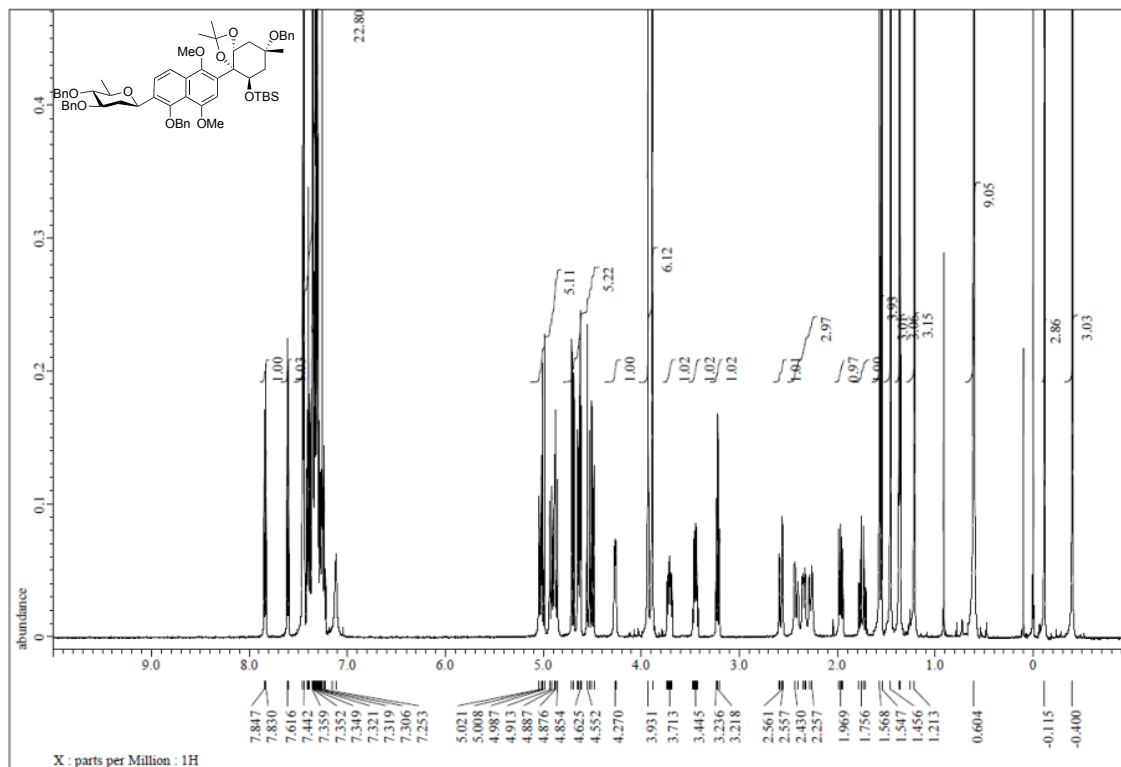
¹³C NMR spectrum of 235



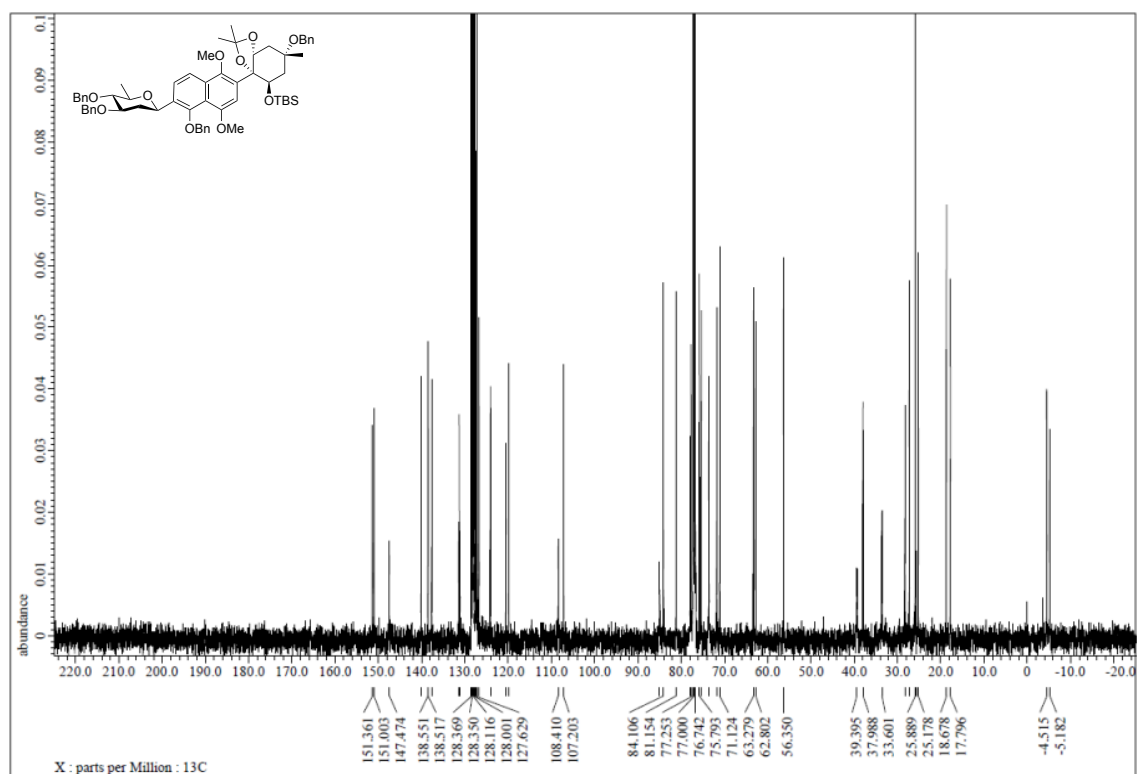
¹H NMR spectrum of **351**



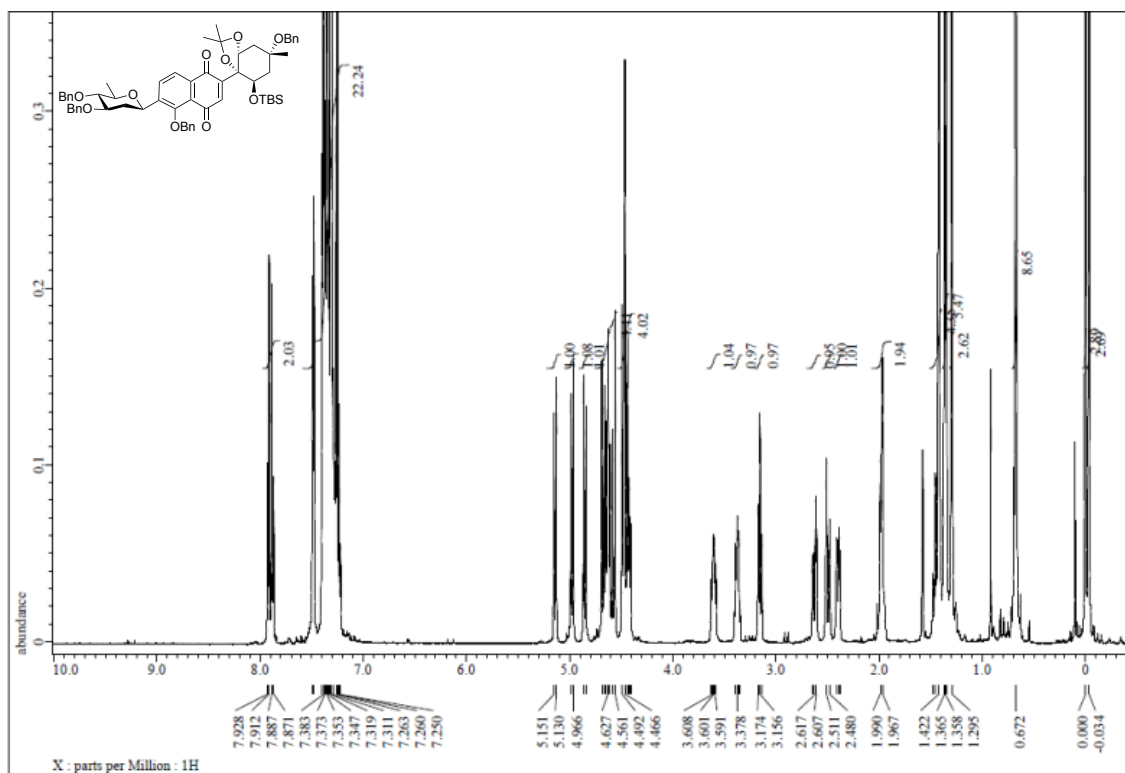
¹³C NMR spectrum of **351**



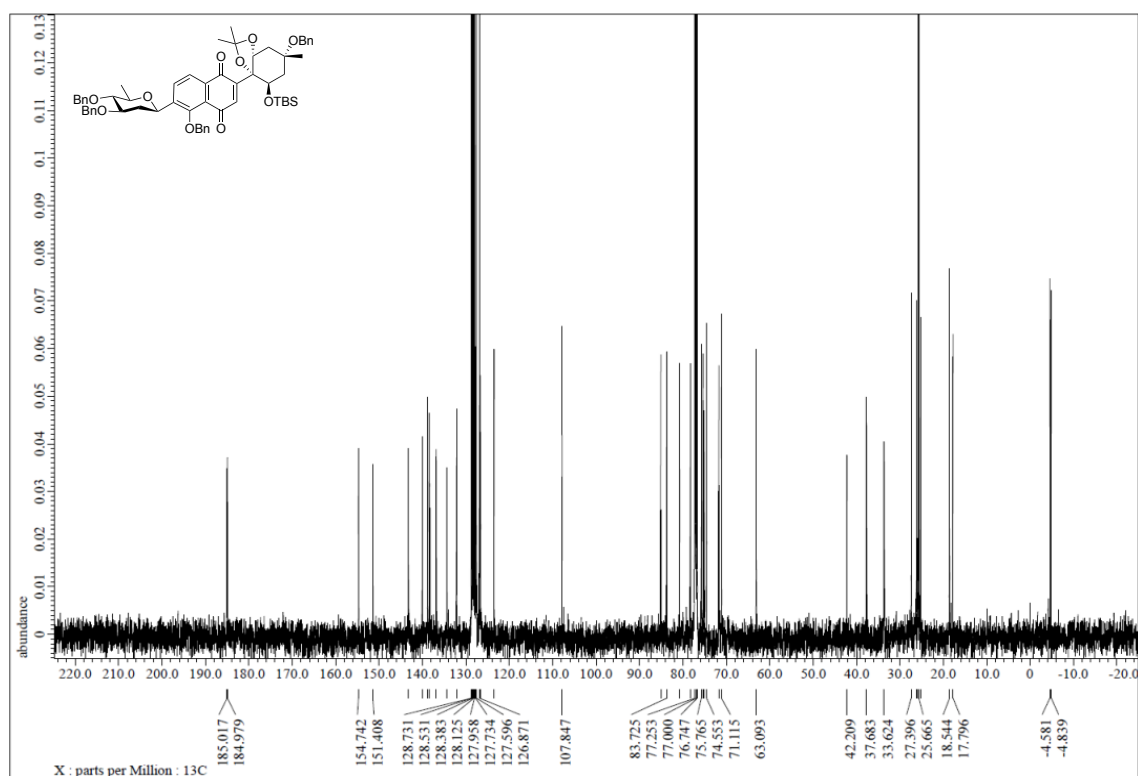
^1H NMR spectrum of **357**



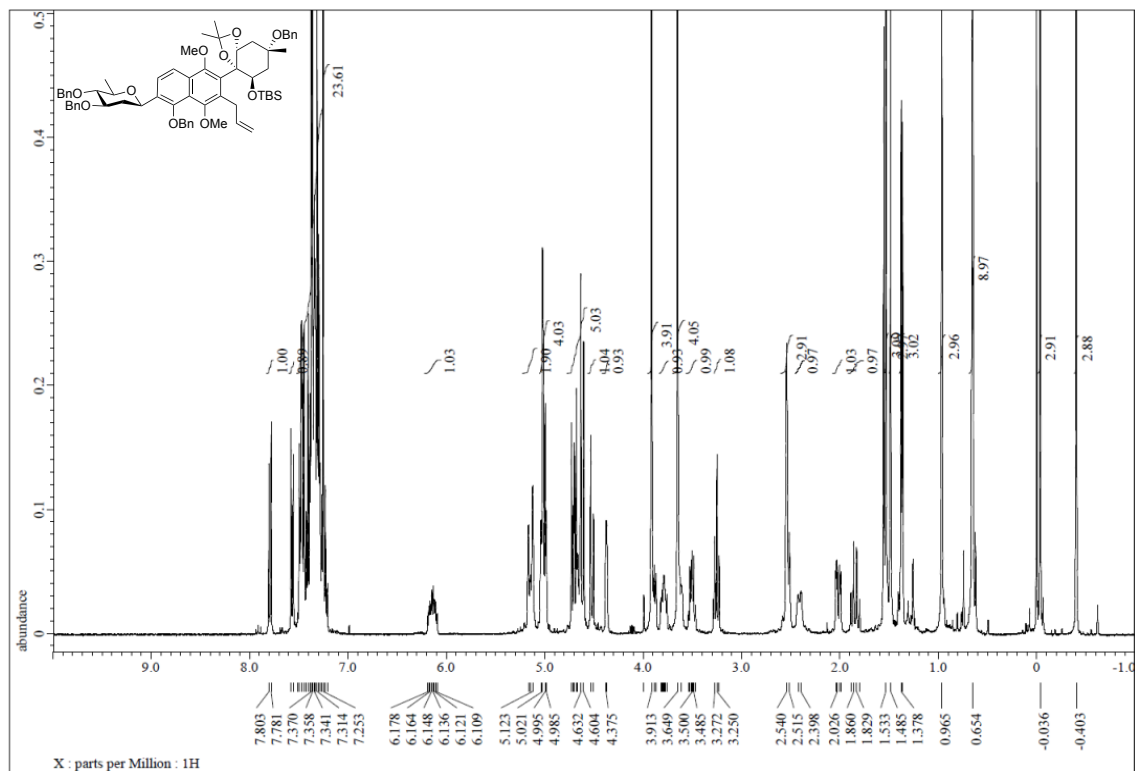
^{13}C NMR spectrum of **357**



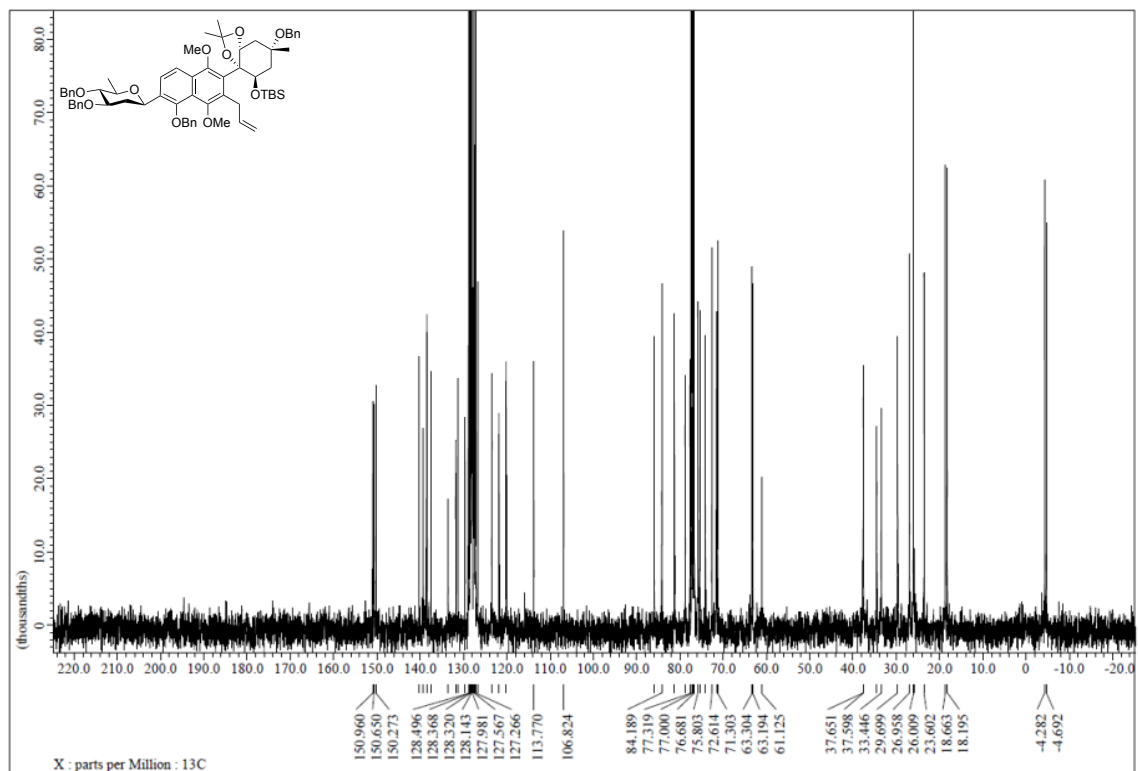
¹H NMR spectrum of 356



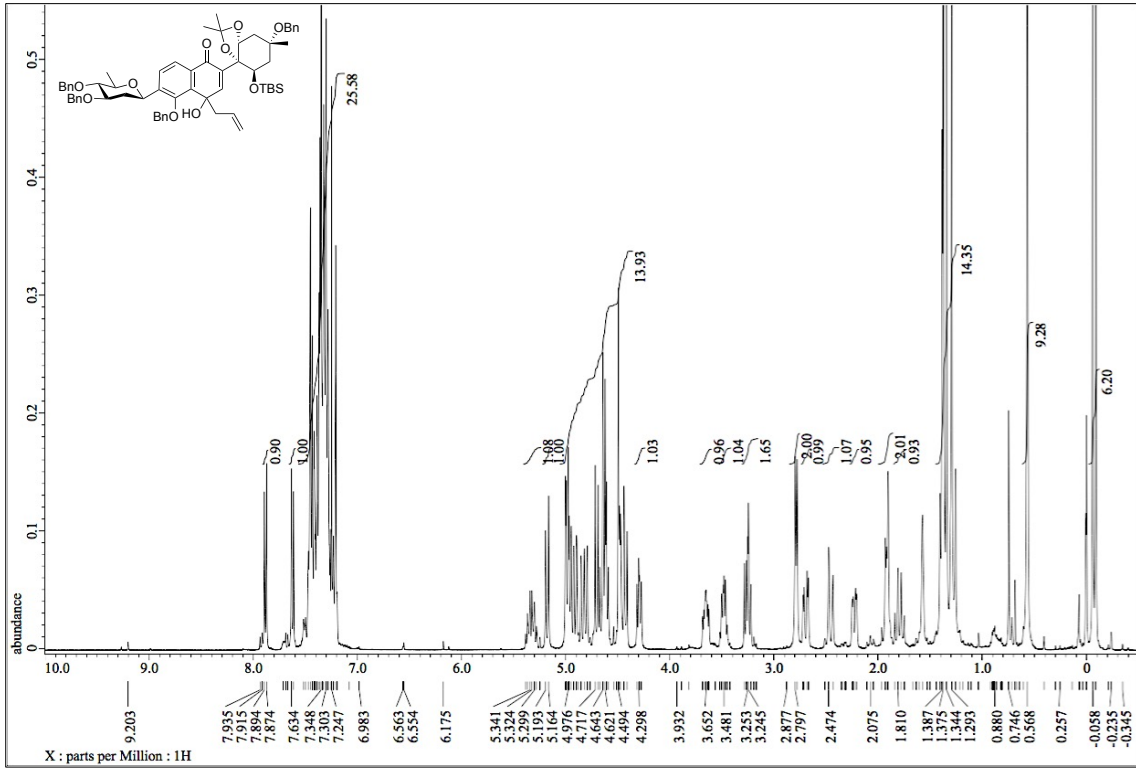
¹³C NMR spectrum of 356



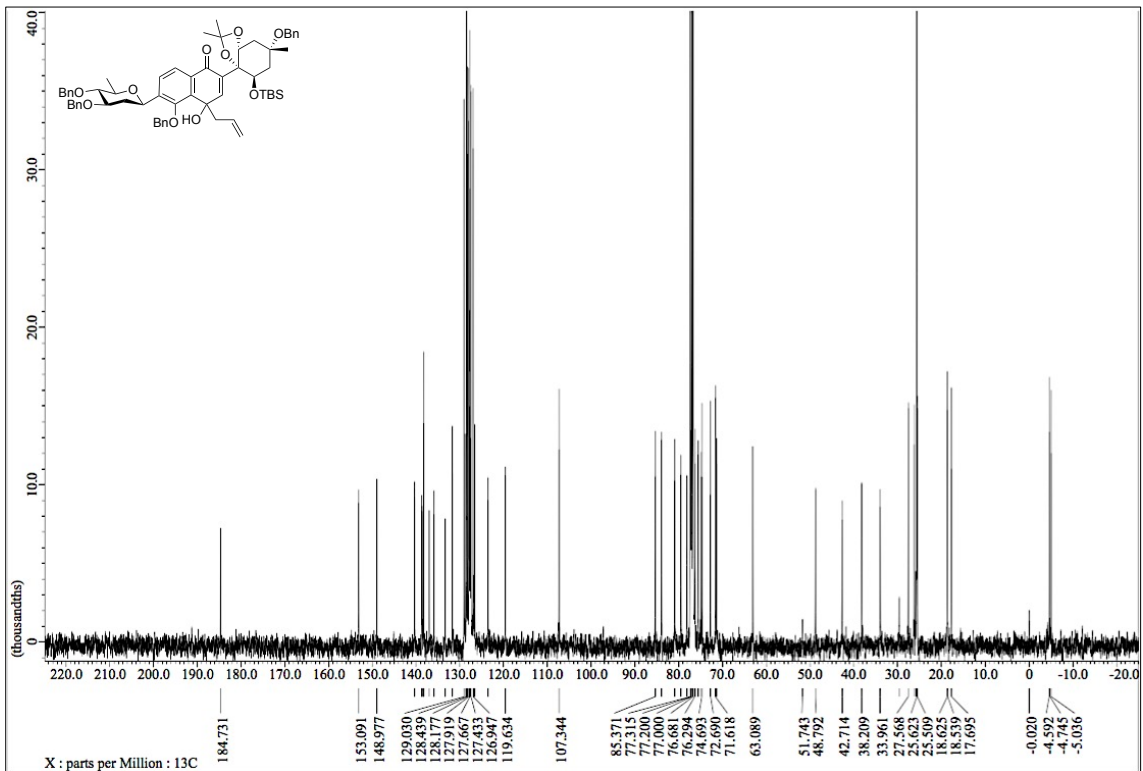
¹H NMR spectrum of **358**



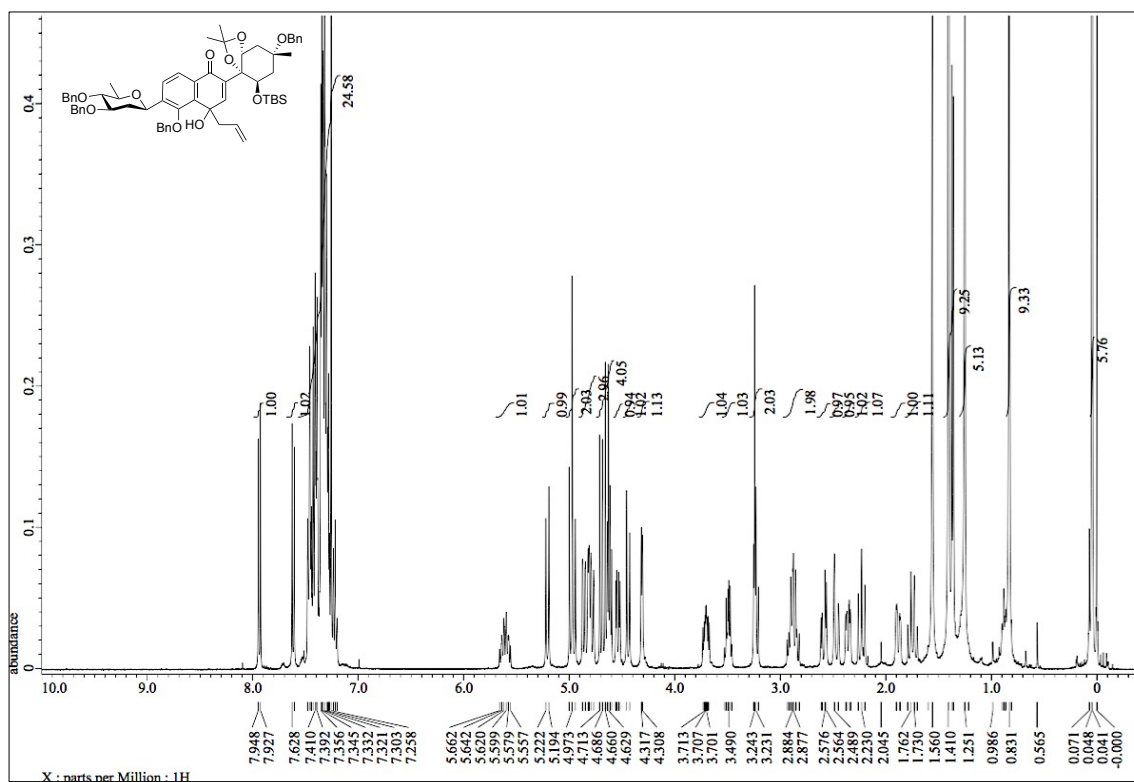
¹³C NMR spectrum of **358**



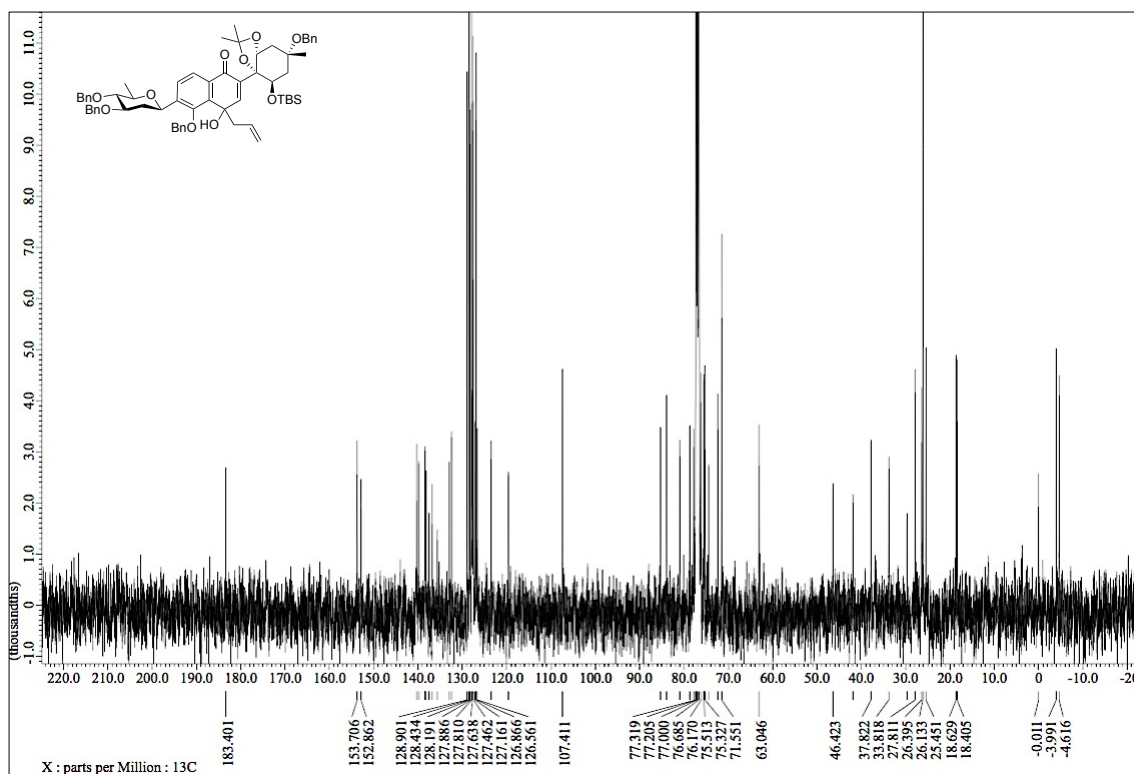
¹H NMR spectrum of 359a



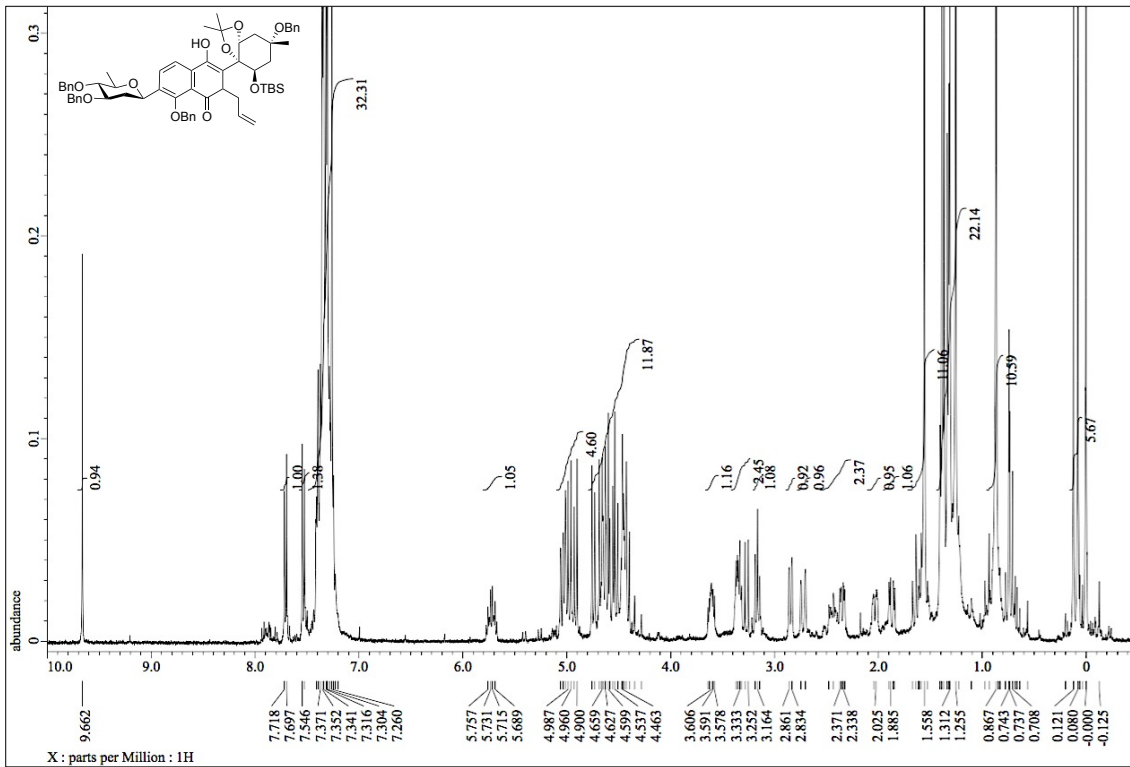
¹³C NMR spectrum of 359a



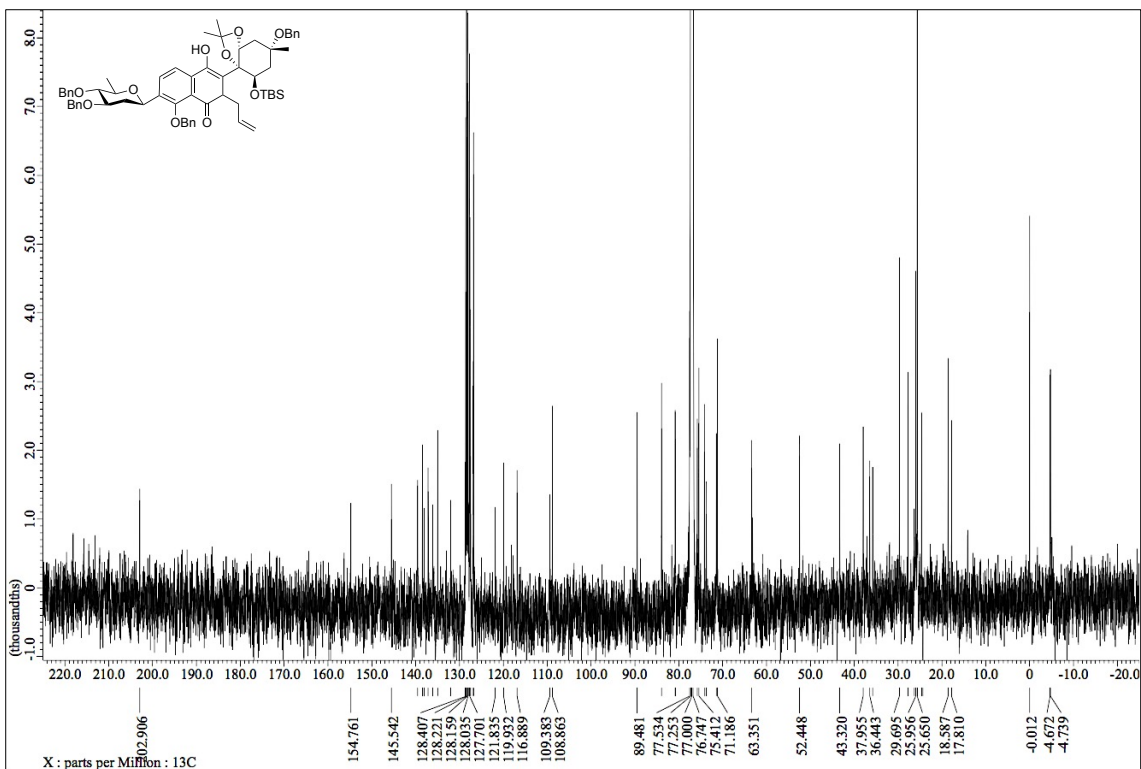
¹H NMR spectrum of **359b**



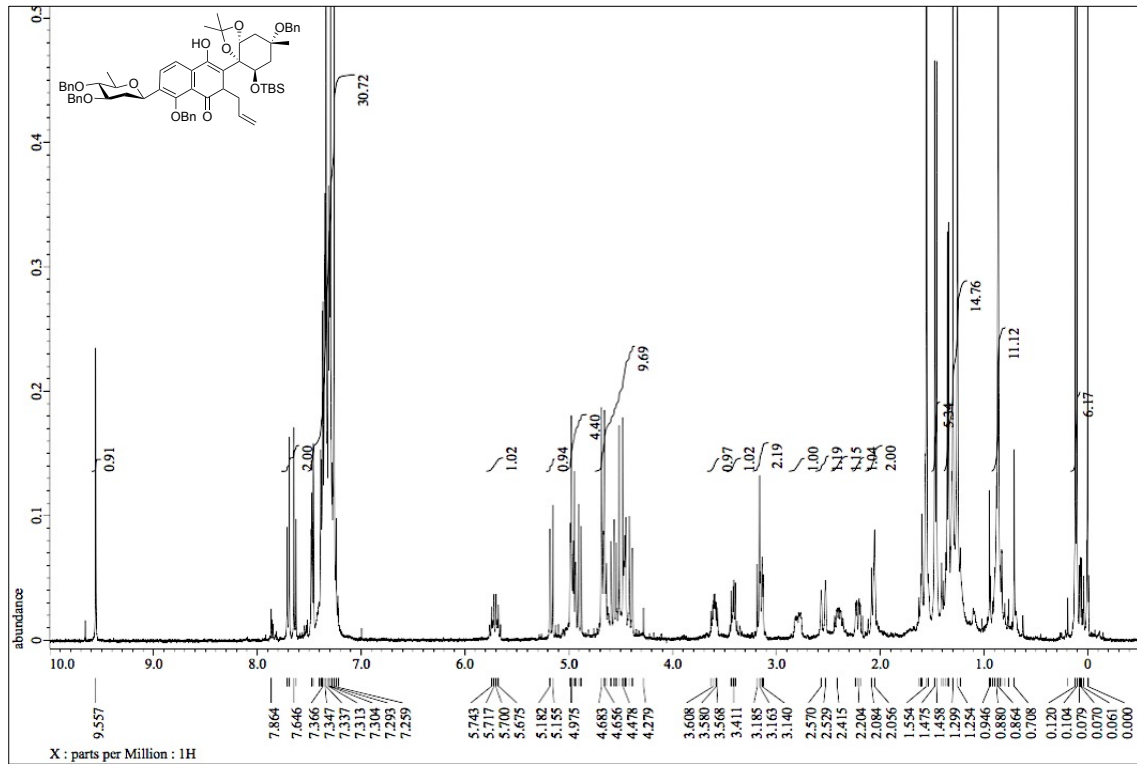
¹³C NMR spectrum of **359b**



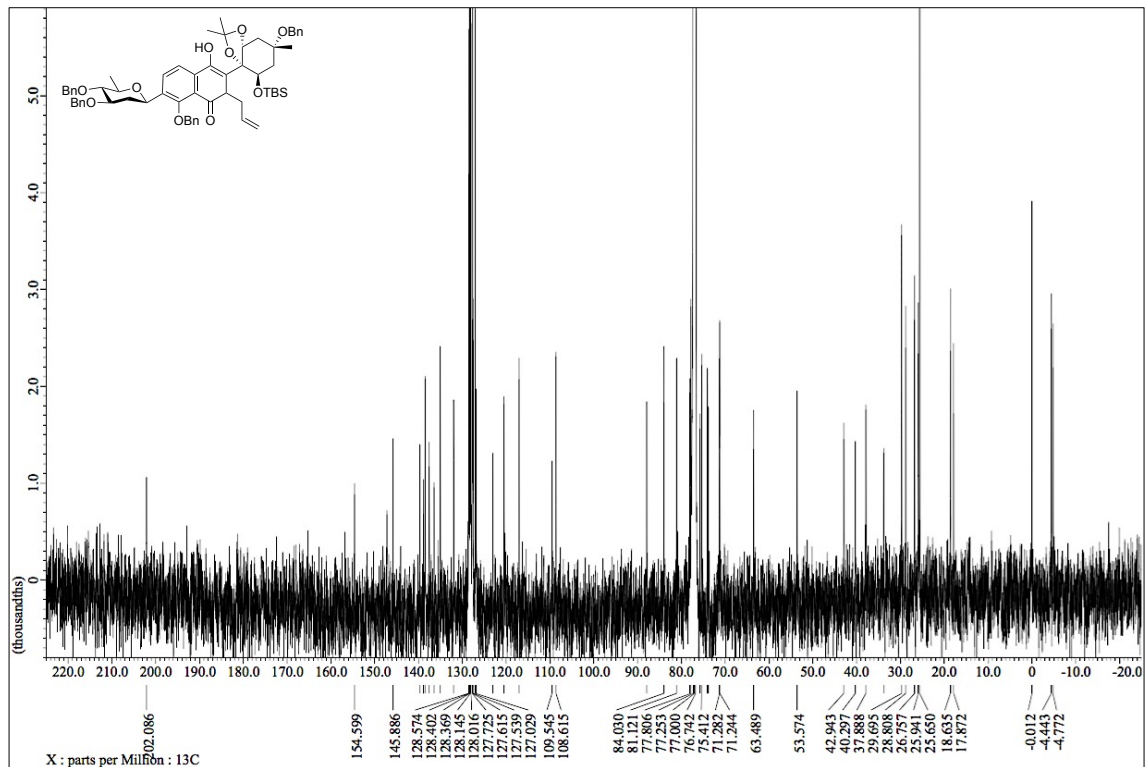
¹H NMR spectrum of 360a



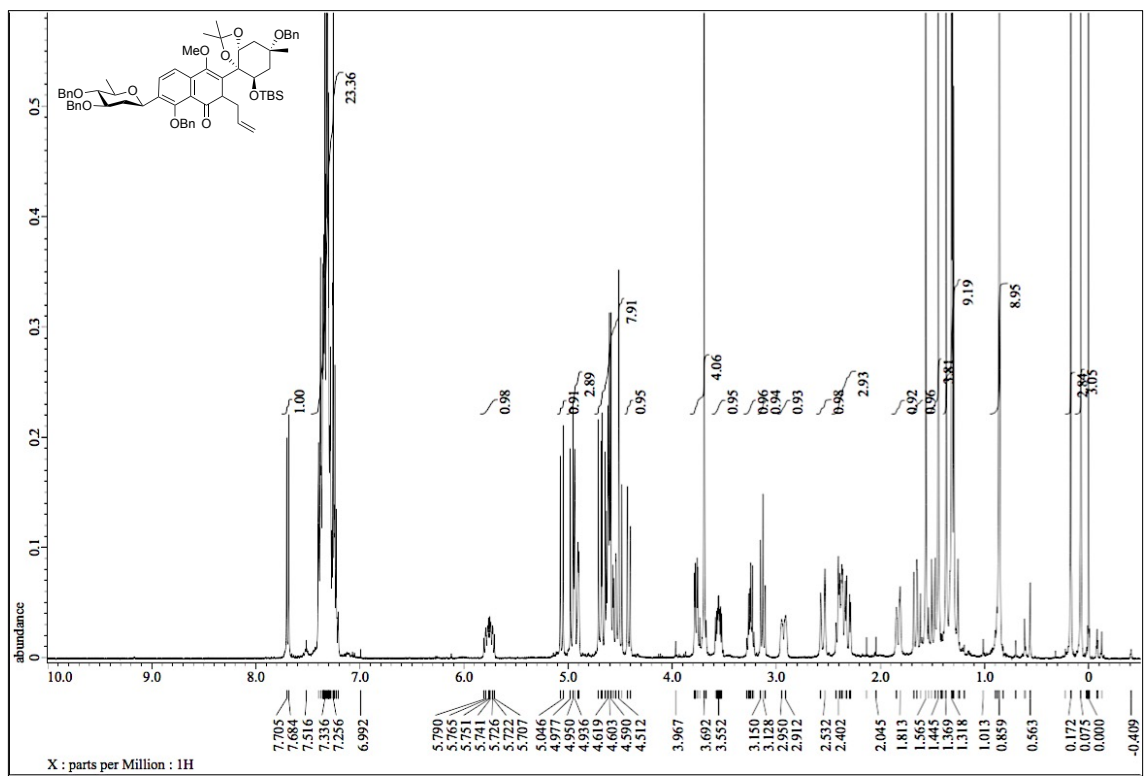
¹³C NMR spectrum of 360a



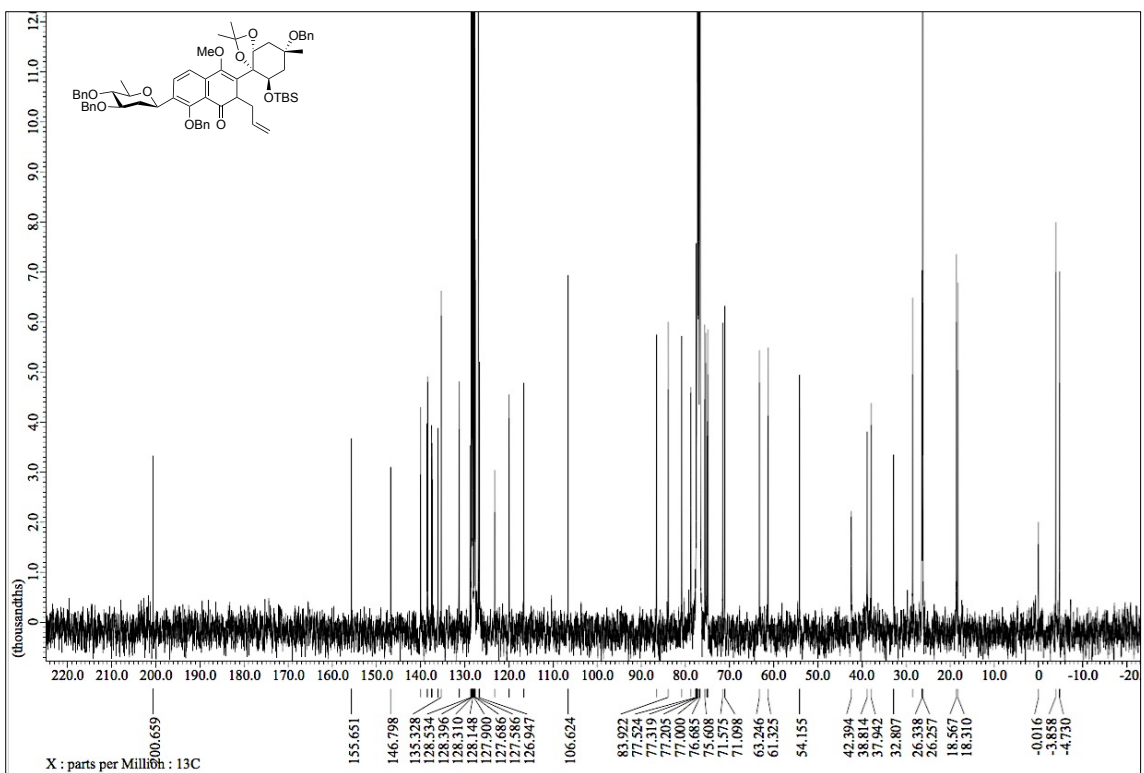
¹H NMR spectrum of 360b



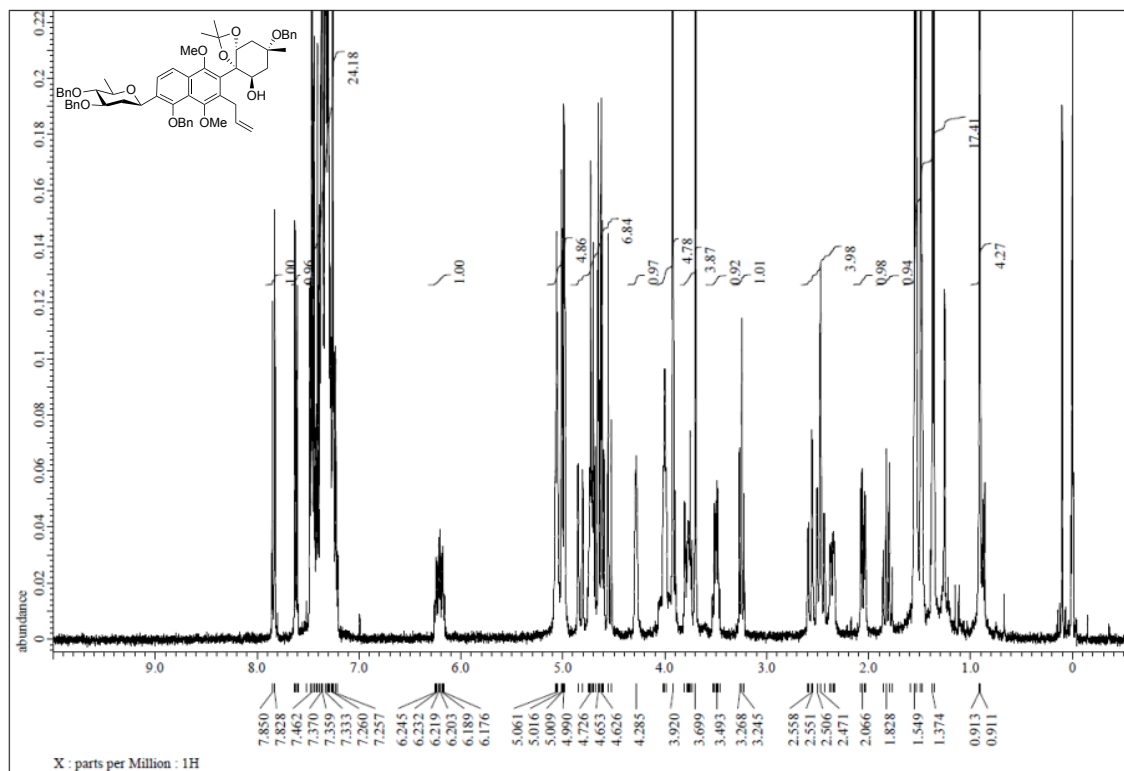
¹³C NMR spectrum of 360b



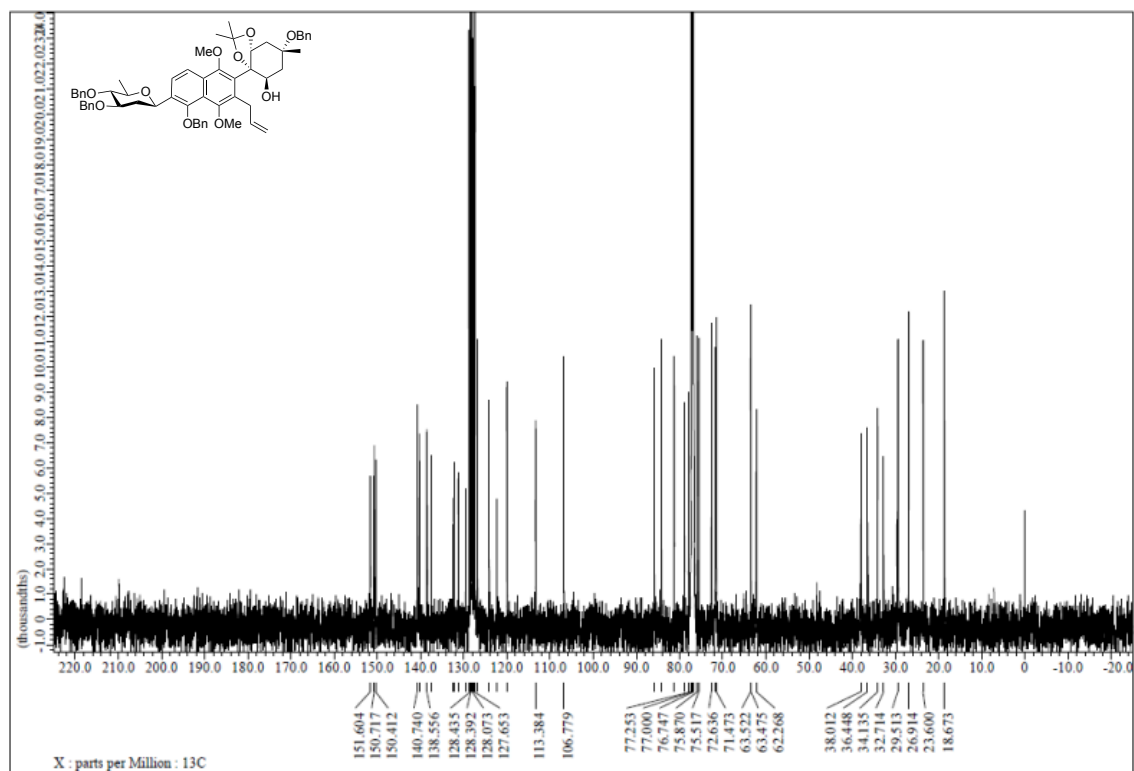
¹H NMR spectrum of 361



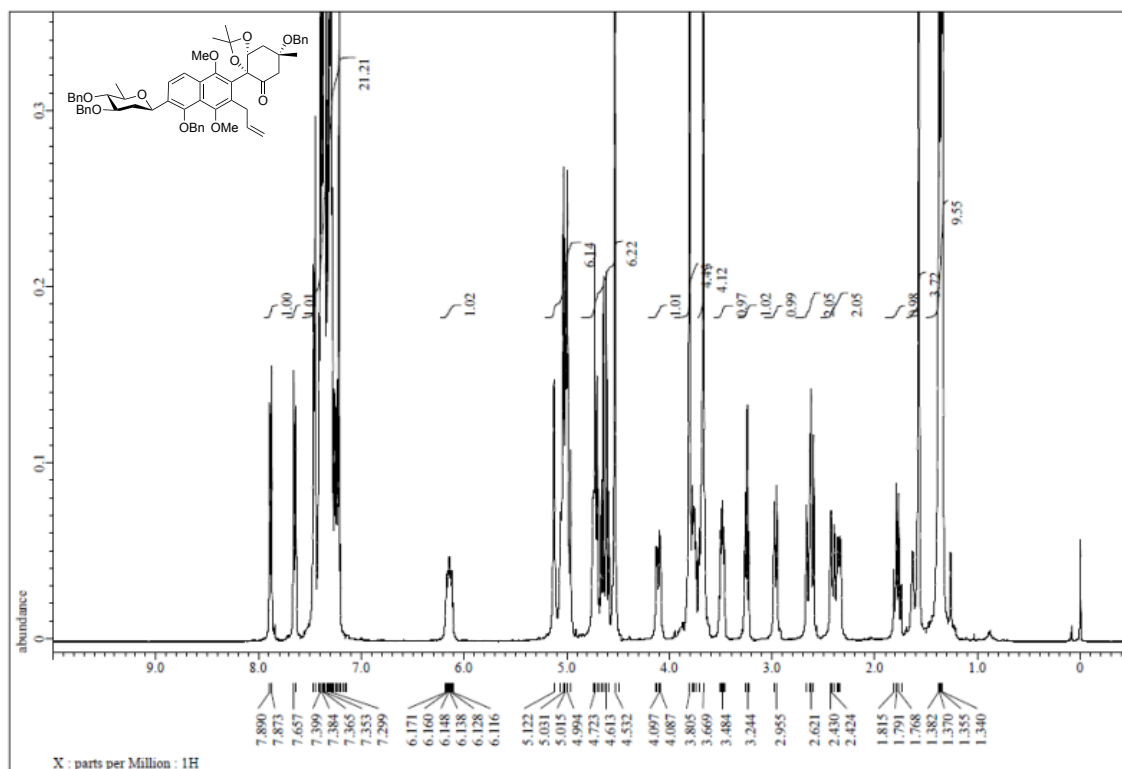
¹³C NMR spectrum of 361



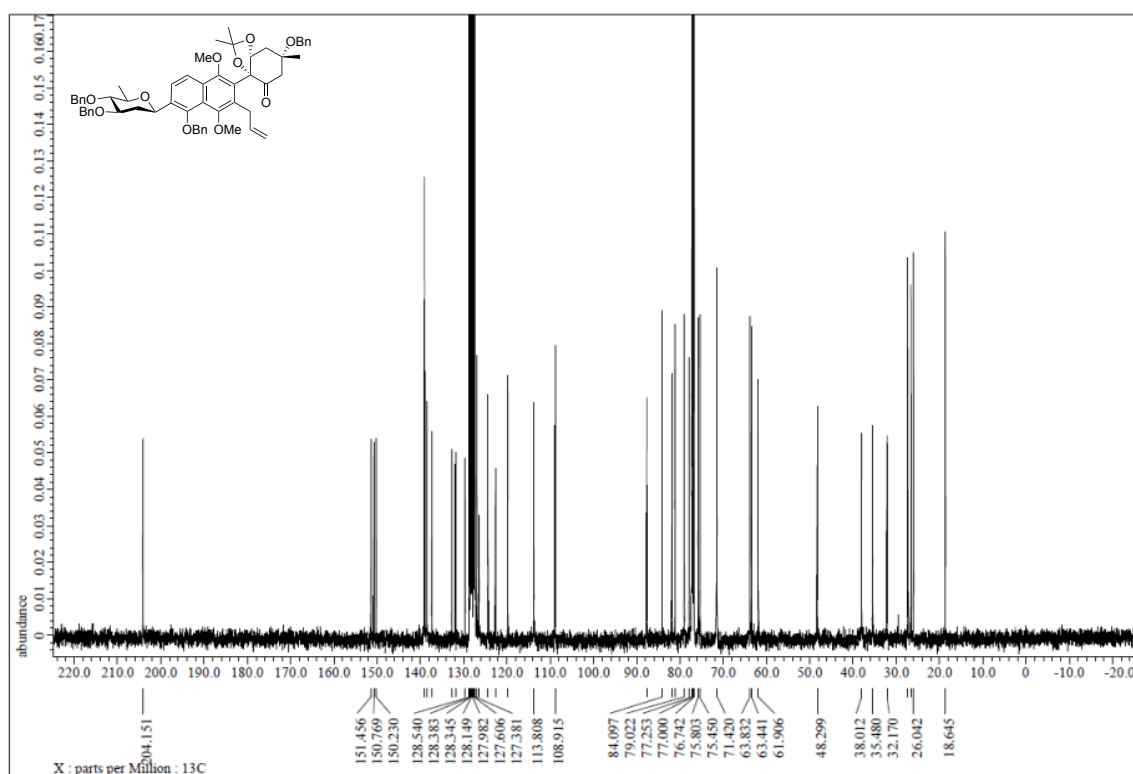
^1H NMR spectrum of **362**



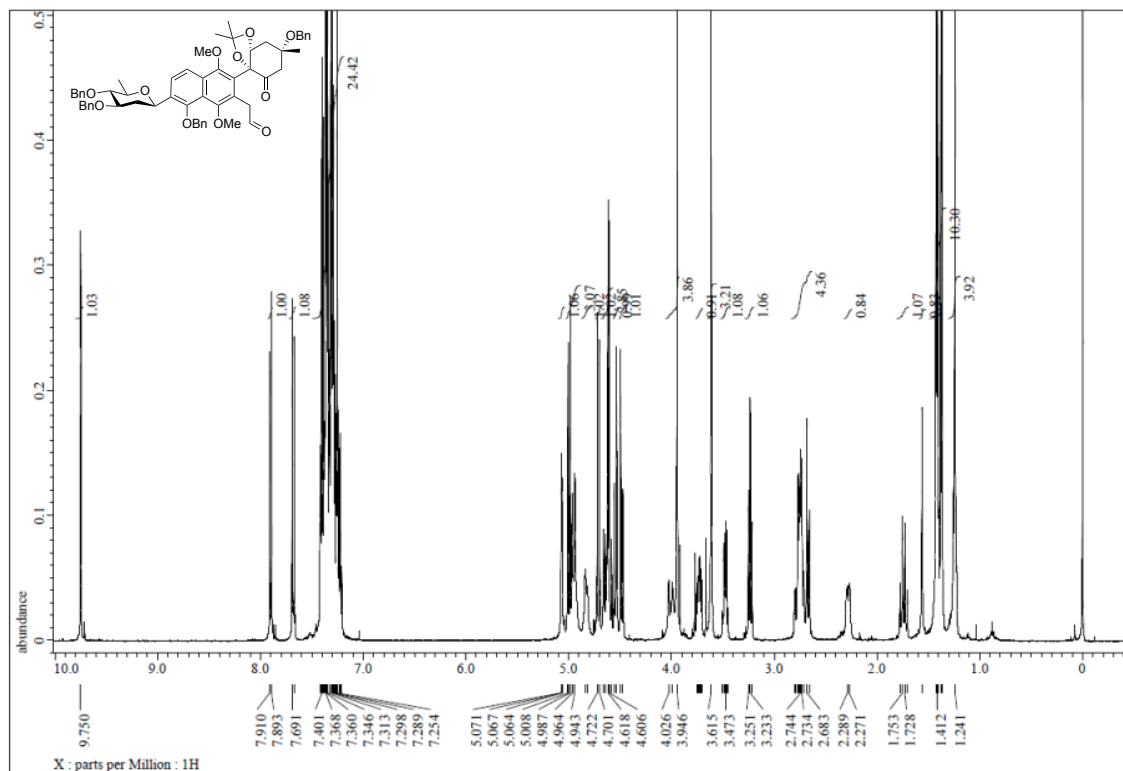
^{13}C NMR spectrum of **362**



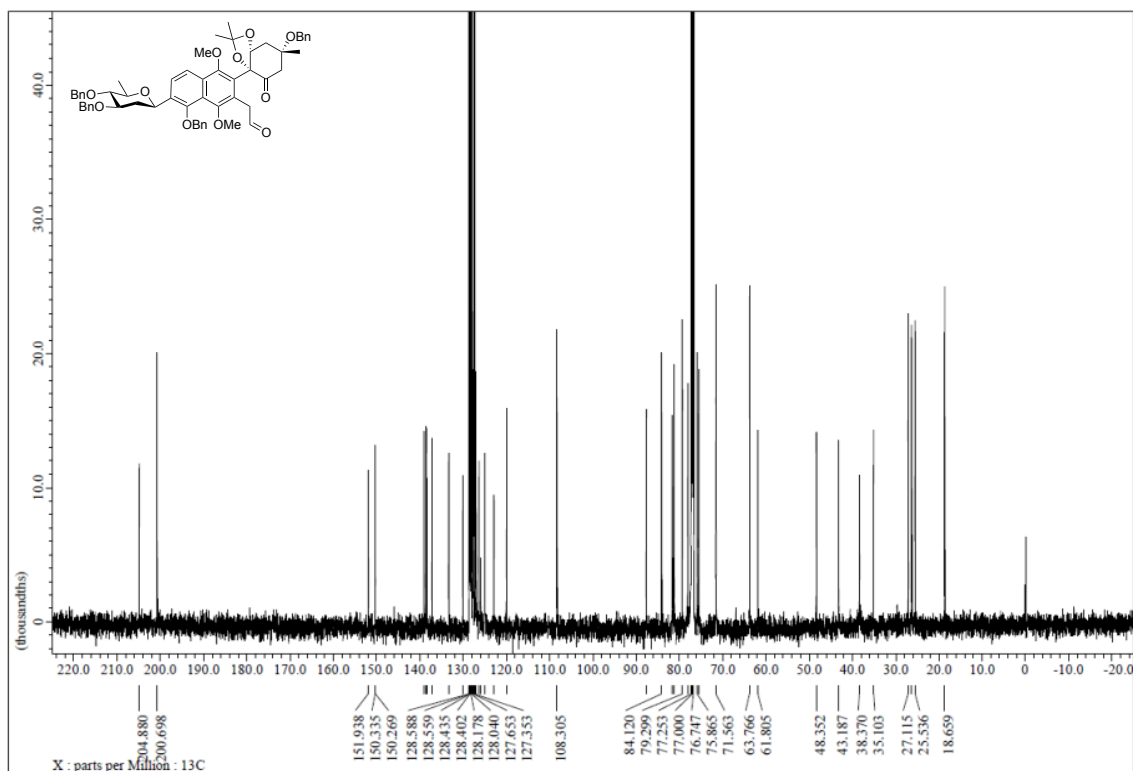
¹H NMR spectrum of 363



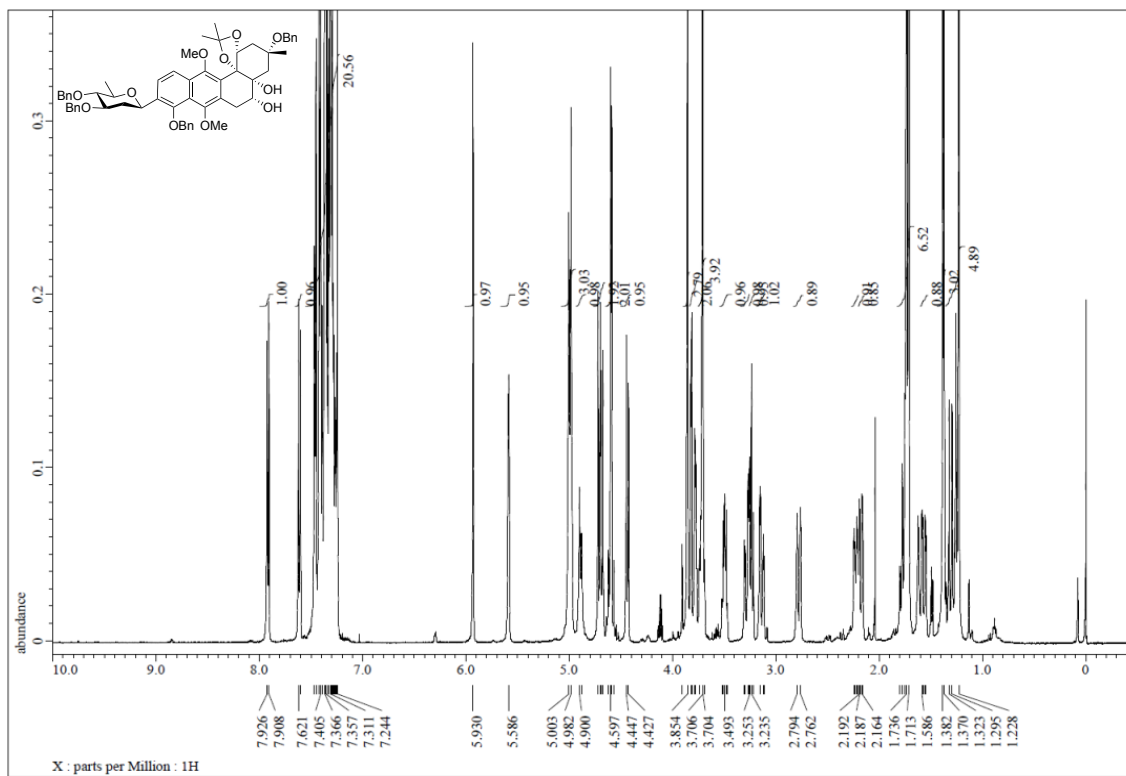
¹³C NMR spectrum of 363



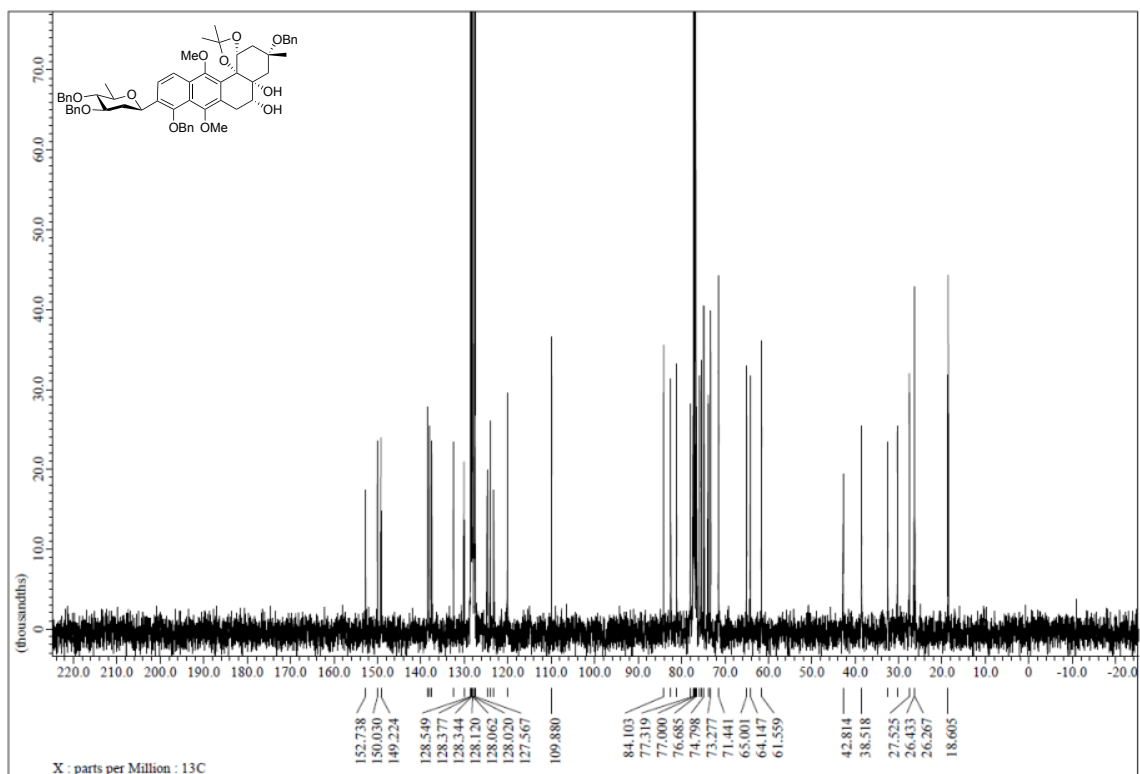
¹H NMR spectrum of 236



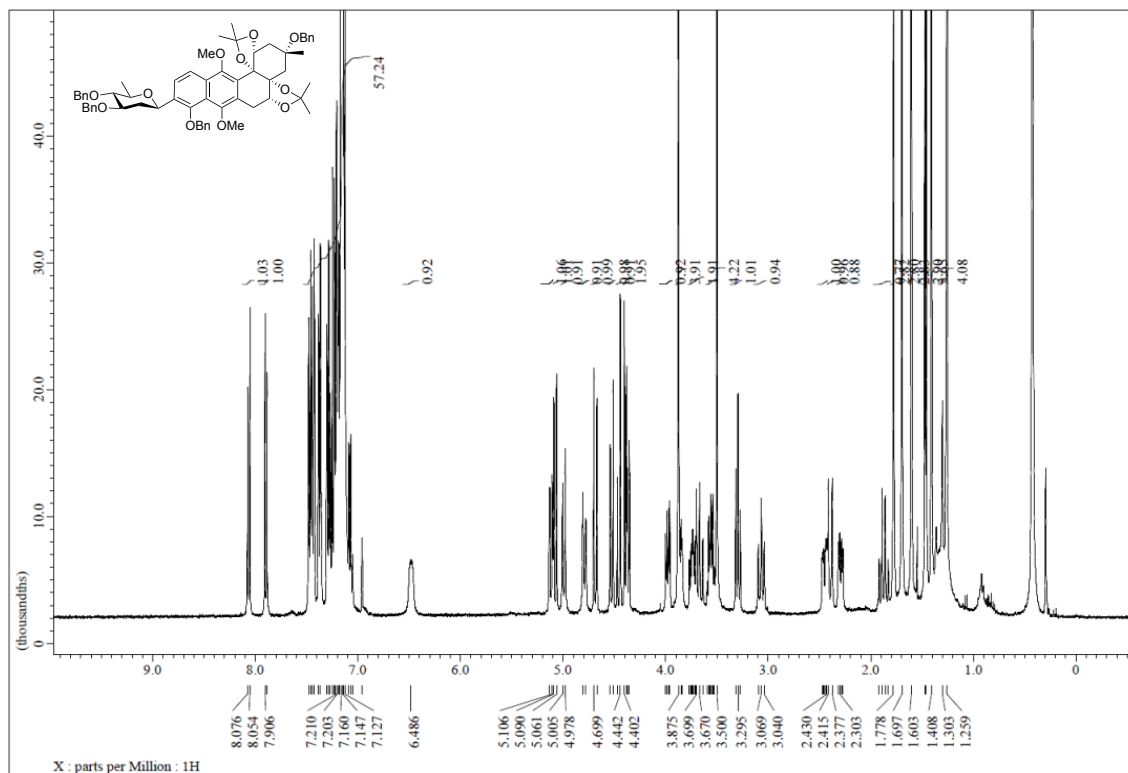
¹³C NMR spectrum of 236



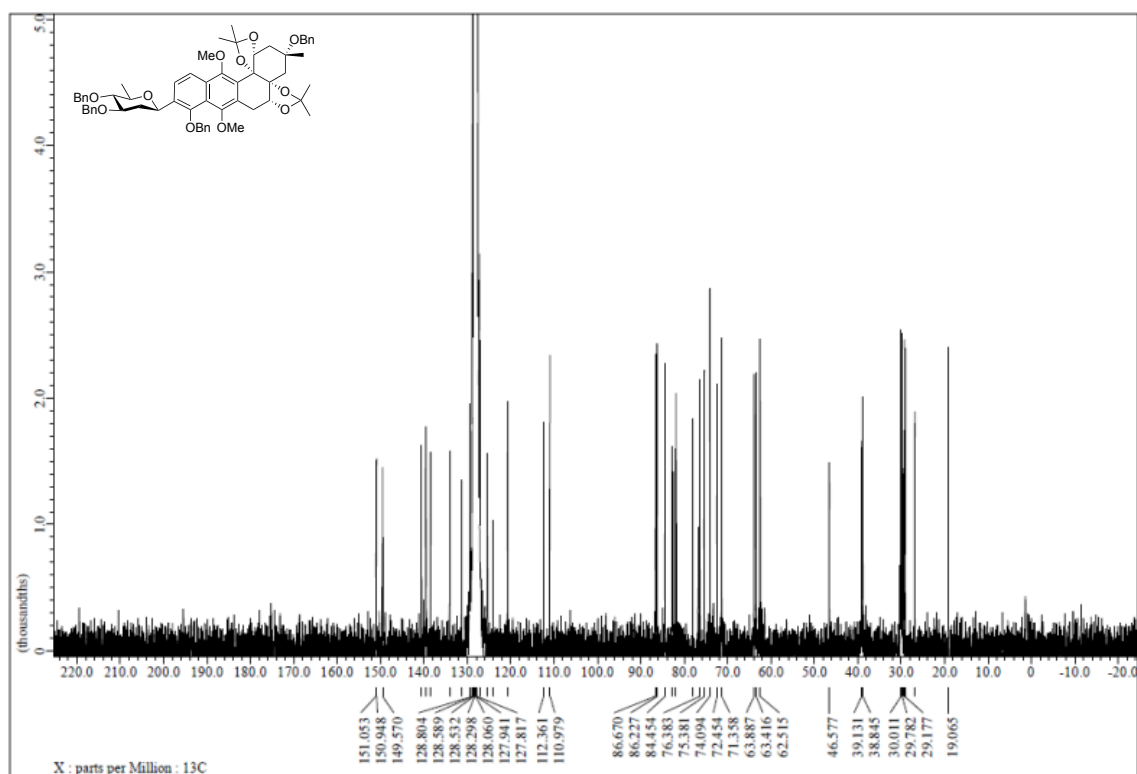
^1H NMR spectrum of **237**



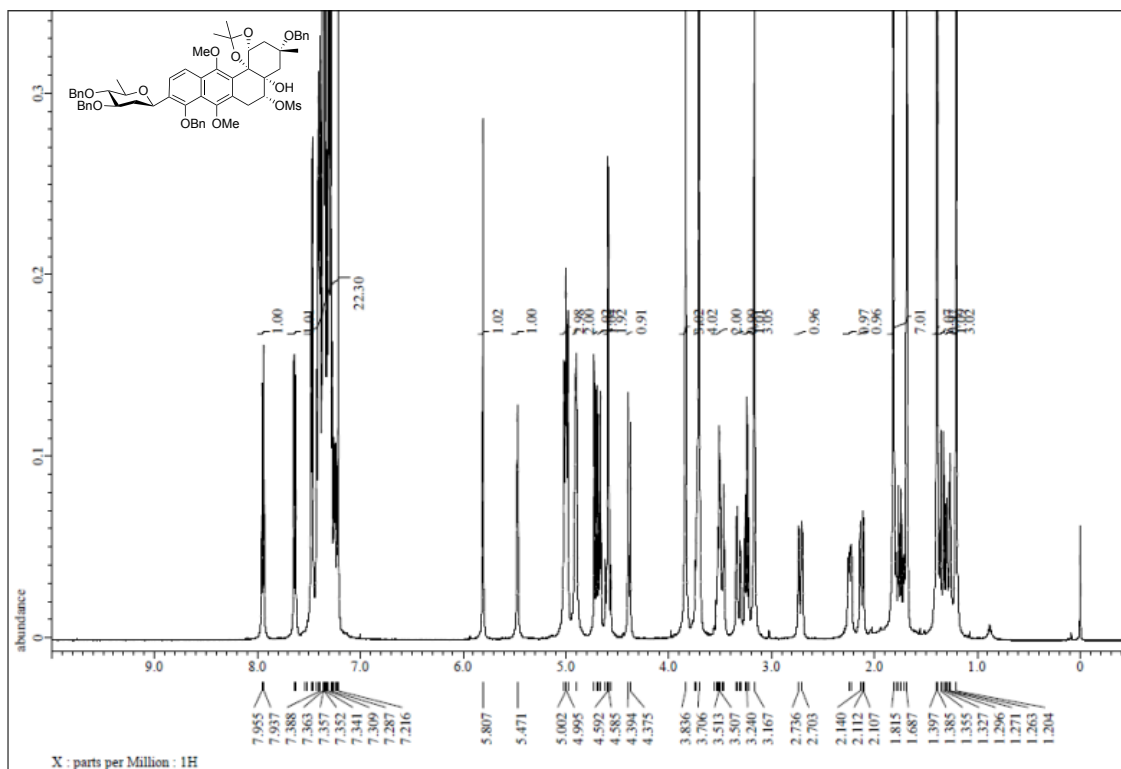
^{13}C NMR spectrum of **237**



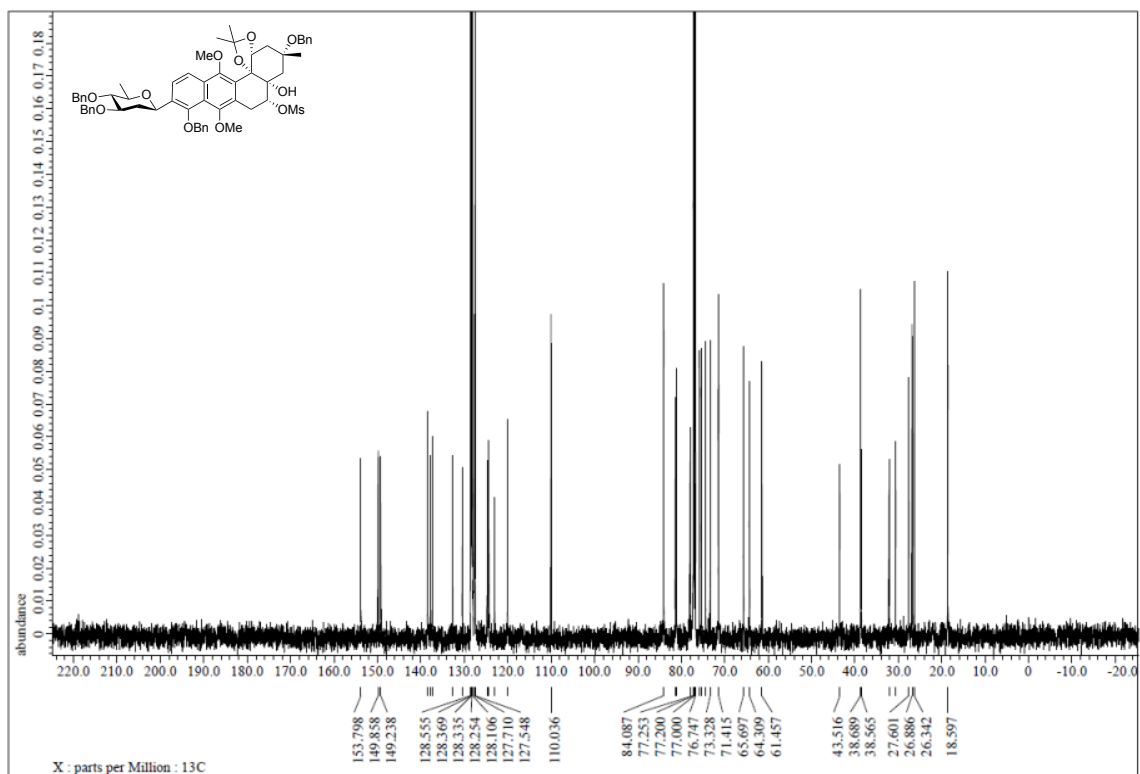
¹H NMR spectrum of **352**



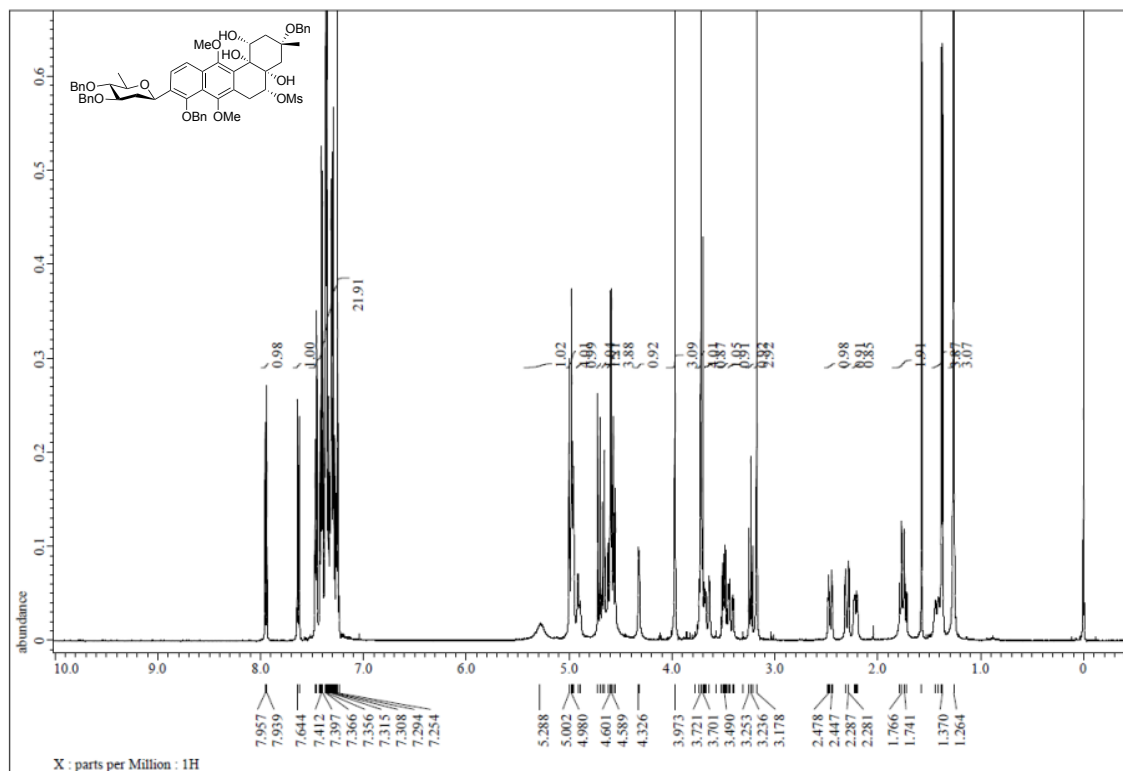
¹³C NMR spectrum of **352**



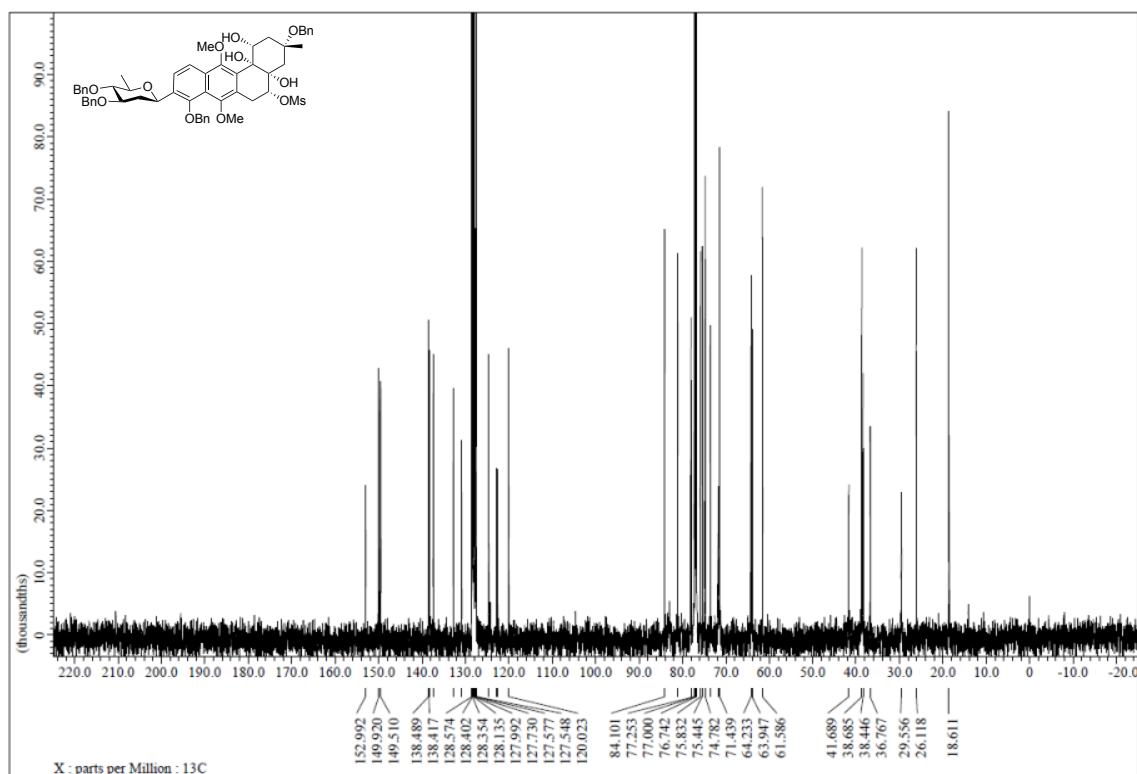
¹H NMR spectrum of **364**



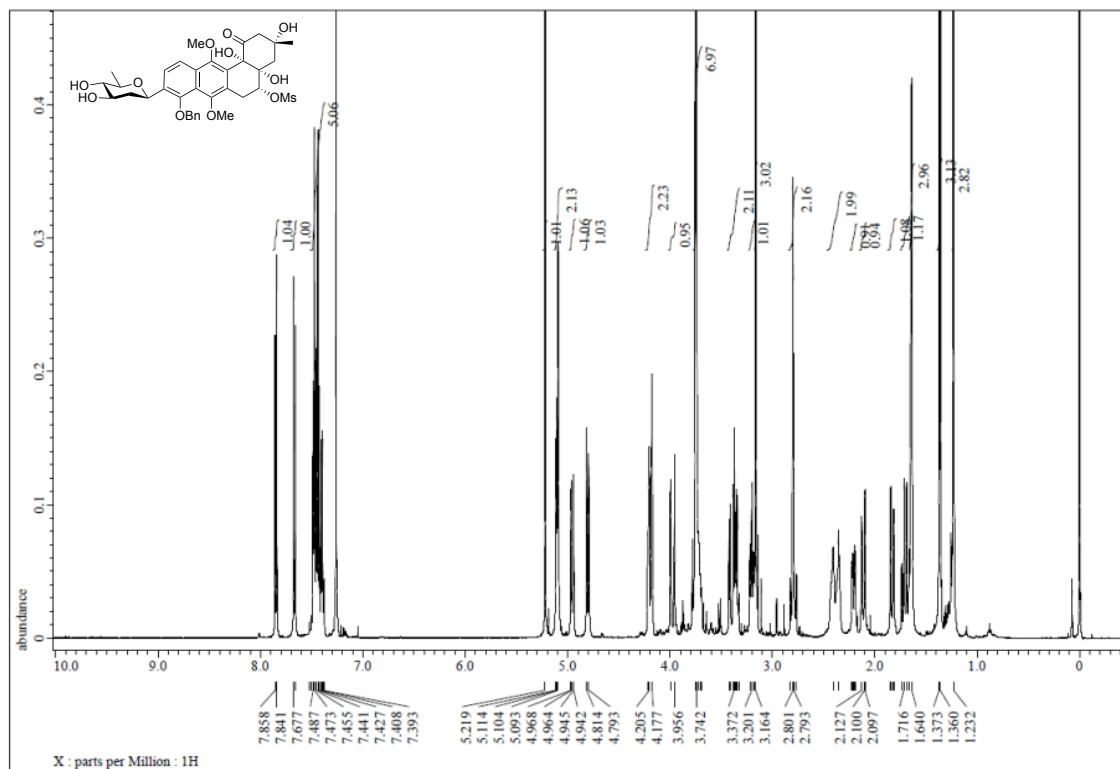
¹³C NMR spectrum of **364**



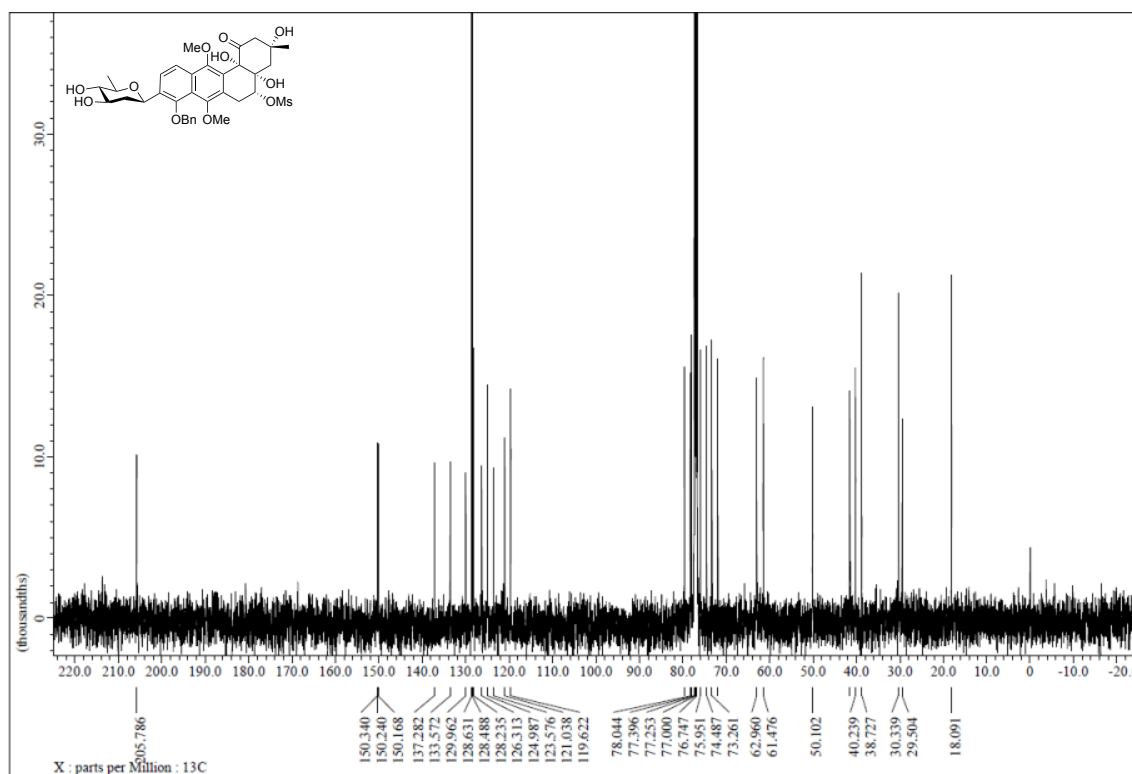
^1H NMR spectrum of **365**



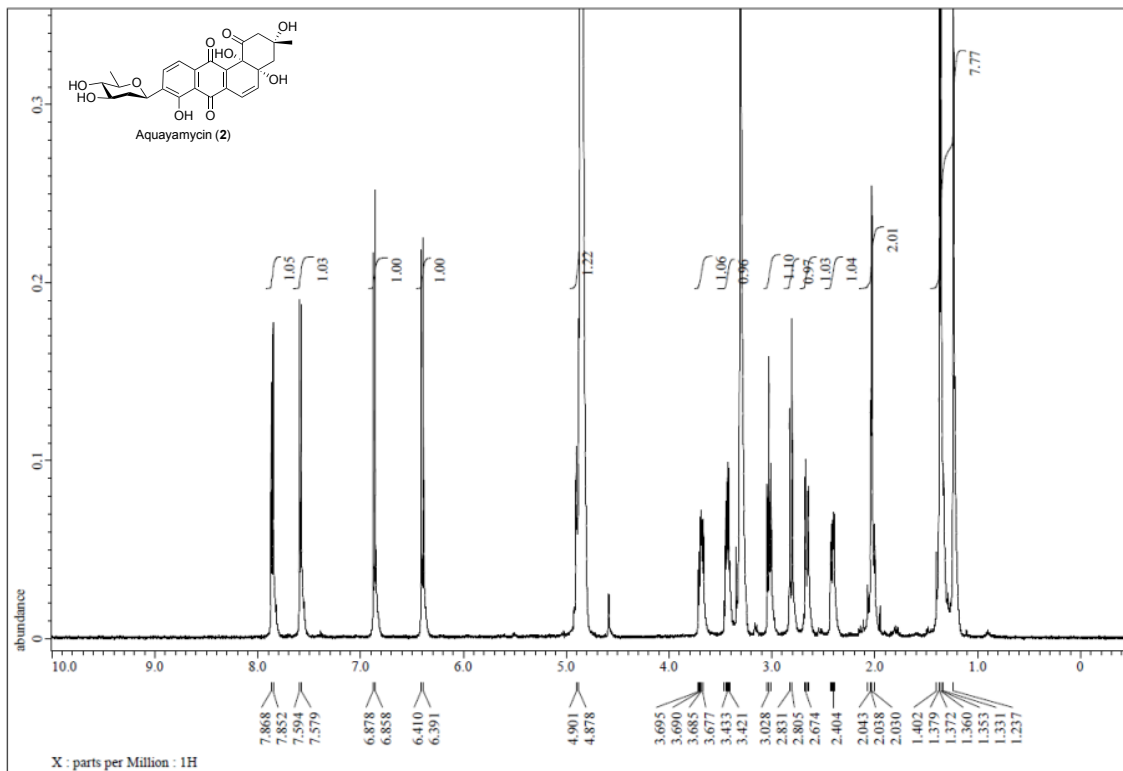
^{13}C NMR spectrum of **365**



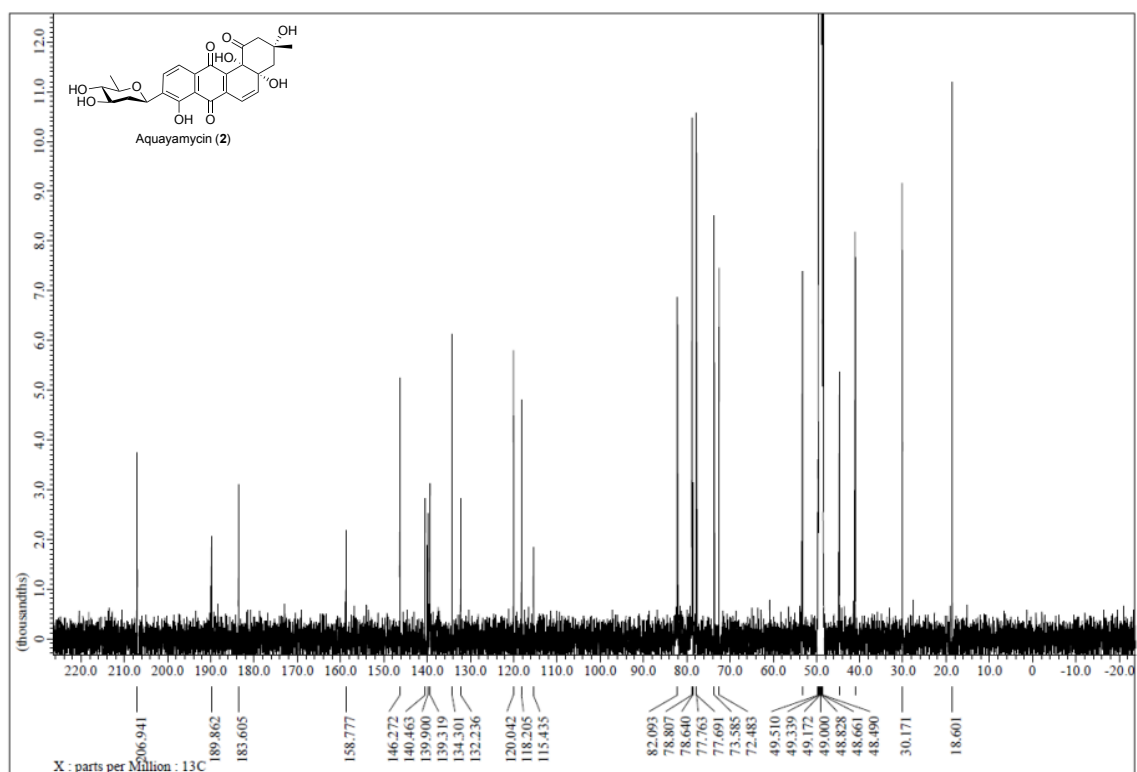
^1H NMR spectrum of 72



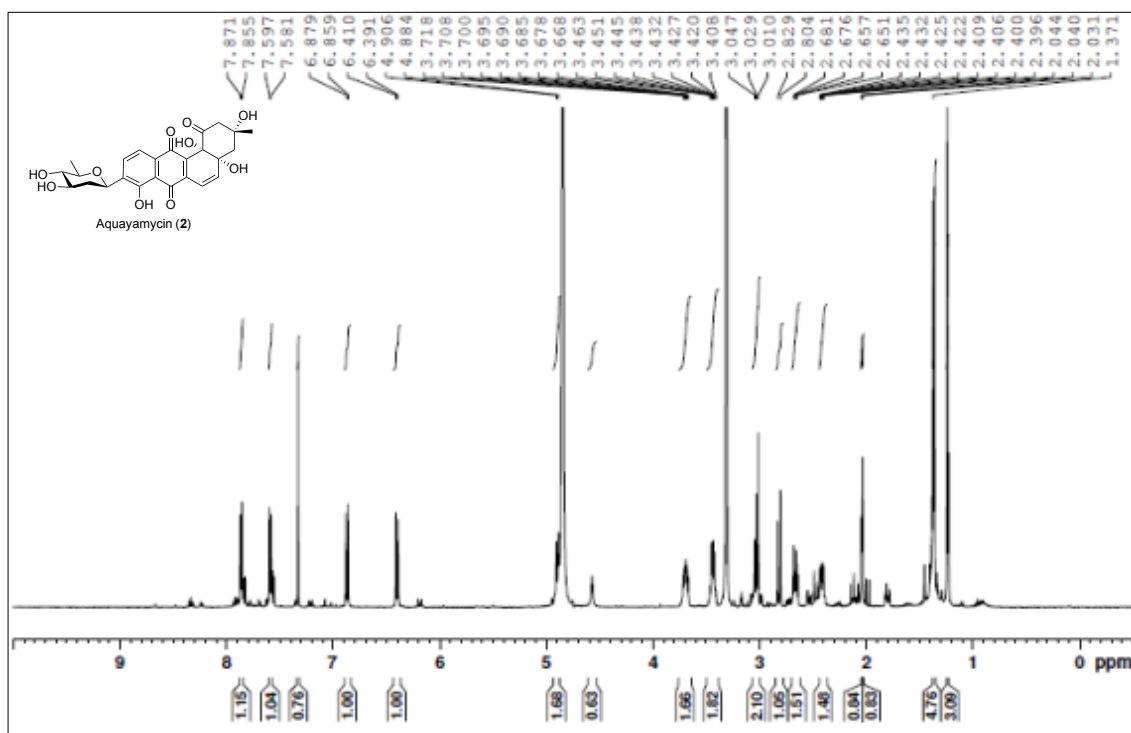
^{13}C NMR spectrum of 72



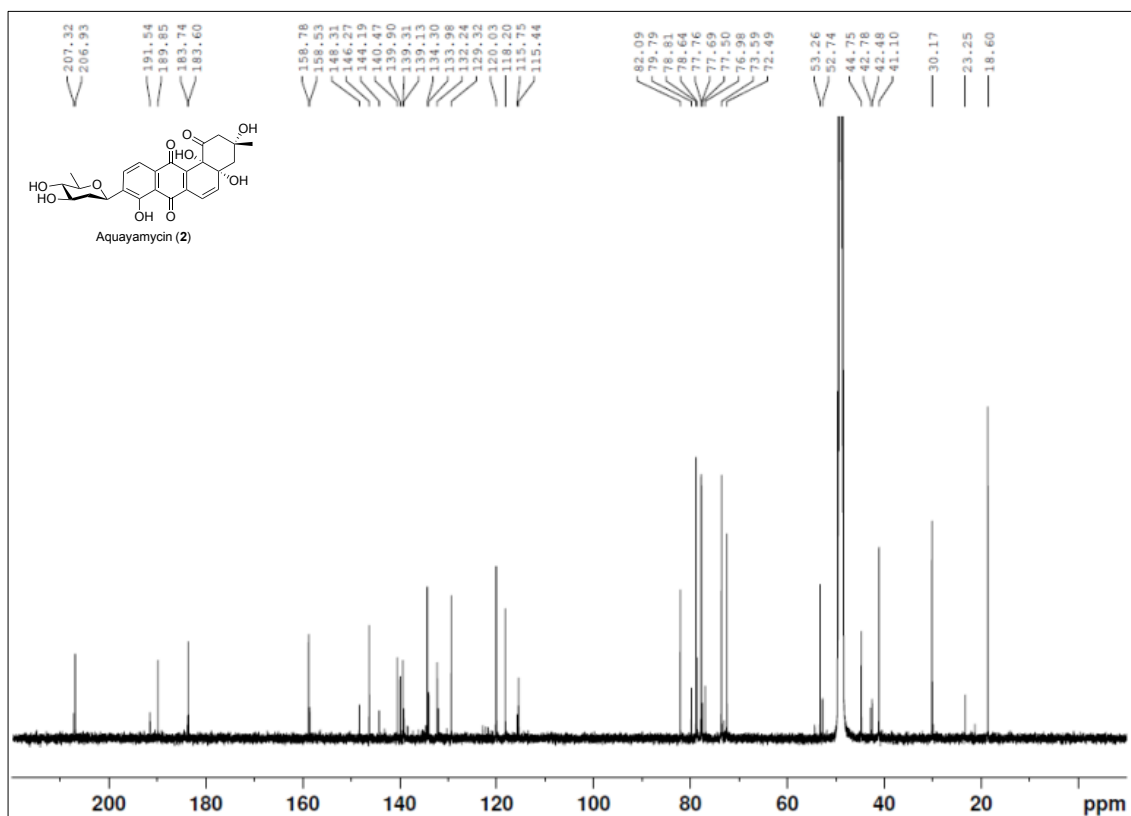
¹H NMR spectrum of synthetic aquayamycin (2)



¹³C NMR spectrum of synthetic aquayamycin (2)



^1H NMR spectrum of natural aquayamycin (2) [134]



^{13}C NMR spectrum of natural aquayamycin (2) [134]

参考文献

- [1] 国立がん研究センター、がん情報サービス「がん登録・統計」、2016年
- [2] 国立がん研究センターがん対策情報センター、がん・統計白書2012-データに基づくがん対策のために、篠原出版新社、2012年
- [3] (a) Dunn, G. P.; Bruce, A. T.; Ikeda, H.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. *Nat. Immunol.* **2002**, *3*, 991. (b) Mellman, I.; Coukos, G.; Dranoff, G. *Nature* **2011**, *480*, 480. (c) Pardoll, D. M. *Nat. Rev. Cancer* **2012**, *12*, 252.
- [4] Carlo, M. I.; Voss, M. H.; Motzer, R. J. *Nat. Rev. Urol.* **2016**, *13*, 420.
- [5] (a) Chabner, B.; Longo, D. L. A. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2010; 5th ed. (b) Remers, W. A. *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*; John Wiley & Sons: New York, 1979. (c) Takeuchi, T.; Nitta, K.; Tanaka, N. *Antitumor natural products: basic and clinical research: in memory of professor Hamao Umezawa*; Japan Scientific Societies Press: Tokyo, 1989.
- [6] Umezawa, H.; Takahashi, Y.; Kinoshita, M.; Naganawa, H.; Masuda, T.; Ishizuka, M.; Tatsuta, K.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 1082.
- [7] Arcamone, F.; Cassinelli, G.; Fantini, G.; Grein, A.; Orezzi, P.; Pol, C.; Spalla, C. *Biotechnol. Bioeng.* **1969**, *11*, 1101.
- [8] Ishizumi, K.; Ohashi, N.; Tanno, N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4477.
- [9] Ōmura, S.; Tanaka, H.; Ōiwa, R.; Awaya, J.; Masuma, R.; Tanaka, K. *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 908.
- [10] (a) Rohr, J.; Thiericke, R. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 103. (b) Krohn, K.; Rohr, J. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *188*, 127. (c) Kharel, M. K.; Pahari, P.; Shepherd, M. D.; Tibrewal, N.; Nybo, S. E.; Shaaban, K. A.; Rohr, J. *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 264.
- [11] (a) Henkel, T.; Rohr, J.; Beale, J. M.; Schwenen, L. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 492. (b) Weber, S.; Zolke, C.; Rohr, J.; Beale, J. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4211.
- [12] Oki, T.; Shibamoto, N.; Matsuzawa, Y.; Ogasawara, T.; Yoshimoto, A.; Kitamura, I.; Inui, T.; Naganawa, H.; Takeuchi, T.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 683.
- [13] Kawashima, A.; Kishimura, Y.; Tamai, M.; Hanada, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 3429.
- [14] (a) Wang, A. H.-J.; Ughetto, G.; Quigley, G. J.; Rich, A. *Biochemistry* **1987**, *26*, 1152. (b) Křen, V.; Martínková, L. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 1303.
- [15] Yu, X.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4529.
- [16] Carreño, M. C.; Urbano, A. *Synlett* **2005**, 1.
- [17] (a) Uchida, T.; Imoto, M.; Watanabe, Y.; Miura, K.; Dobashi, T.; Matsuda, N.; Sawa, T.; Naganawa, H.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1171. (b) Sekizawa, R.; Iinuma, H.; Naganawa, H.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Yamaizumi, J.; Umezawa, K. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 487.

- (c) Antal, N.; Fiedler, H.-P.; Stackebrandt, E.; Beil, W.; Ströch, K.; Zeeck, A. *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 95.
- [18] Henkel, T.; Ciesiolka, T.; Rohr, J.; Zeeck, A. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 299.
- [19] Kricke, P. Ph.D. Thesis, University of Göttingen (F.R.G.), 1984.
- [20] (a) Okazaki, H.; Ohta, K.; Kanamaru, T.; Ishimaru, T.; Kishi, T. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1355. (b) Imamura, N.; Kakinuma, K.; Ikekawa, N.; Tanaka, H.; Ōmura, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 1788.
- [21] Alvi, K. A.; Baker, D. D.; Stienecker, V.; Hosken, M.; Nair, B. G. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 496.
- [22] (a) Ohta, K.; Kamiya, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 154. (b) Ohta, K.; Okazaki, H.; Kishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 762. (c) Ohta, K.; Mizuta, E.; Okazaki, H.; Kishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 4350.
- [23] Imamura, N.; Kakinuma, K.; Ikekawa, N.; Tanaka, H.; Ōmura, S. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1517.
- [24] Sezaki, M.; Hara, T.; Ayukawa, S.; Takeuchi, T.; Okami, Y.; Hamada, M.; Nagatsu, T.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 91.
- [25] Sezaki, M.; Kondo, S.; Maeda, K.; Umezawa, H.; Ohno, M. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5171.
- [26] Ishimaru, T.; Kanamaru, T.; Takahashi, T.; Ohta, K.; Okazaki, H. *Biochem. Pharmacol.* **1982**, *31*, 915.
- [27] Fujiwara, K.; Ogata, I.; Ohta, Y.; Hayashi, S.; Mishiro, S.; Takatsuki, K.; Sato, Y.; Yamada, S.; Hirata, K.; Oka, H.; Oda, T.; Kawaji, H.; Matsuda, S.; Niiyama, Y.; Tsukuda, R. *Hepatology* **1988**, *8*, 804.
- [28] Ayukawa, S.; Takeuchi, T.; Sezaki, M.; Hara, T.; Umezawa, H.; Nagatsu, T. *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 350.
- [29] Nagatsu, T.; Ayukawa, S.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 354.
- [30] Imamura, N.; Kakinuma, K.; Ikekawa, N.; Tanaka, H.; Ōmura, S. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 602.
- [31] Udvarnoki, G.; Henkel, T.; Machinek, R.; Rohr, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1274.
- [32] Danishefsky, S. J.; Uang, B. J.; Quallich, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1285.
- [33] Tius, M. A.; Gomez-Galeno, J.; Gu, X.; Zaidi, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5775.
- [34] Bolitt, V.; Mioskowski, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6320.
- [35] Matsumoto, T.; Katsuki, M.; Jona, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6982.
- [36] Chen, C.-L.; Sparks, S. M.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13696.
- [37] Chen, Q.; Zhong, Y.; O'Doherty, G. A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6806.
- [38] (a) Matsumoto, T.; Yamaguchi, H.; Hamura, T.; Tanabe, M.; Kuriyama, Y.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8383. (b) Yamaguchi, H.; Konegawa, T.; Tanabe, M.; Nakamura, T.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8389. (c) Matsumoto, T.; Yamaguchi, H.; Tanabe, M.; Yasui, Y.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8393. (d) Yamaguchi, H. Ph.D. Thesis, Tokyo Institute of Technology, 2000.
- [39] Nicolas, T. E.; Franck, R. W. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6904.

- [40] Kraus, G. A.; Wan, Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6509.
- [41] Krohn, K.; Frese, P.; Flörke, U. *Chem.—Eur. J.* **2000**, *6*, 3887.
- [42] Vila-Gisbert, S.; Urbano, A.; Carreño, M. C. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3561.
- [43] Ikeda, H.; Kaneko, E.; Okuzawa, S.; Takahashi, D.; Toshima, K. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8832.
- [44] Overend, W. G.; Rees, C. W.; Sequeira, J. S. *J. Chem. Soc.* **1962**, 3429.
- [45] (a) Toshima, K.; Tatsuta, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503. (b) Boons, G.-J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1095.
- [46] (a) Roush, W. R.; Bennett, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3541. (b) Roush, W. R.; Gung, B. W.; Bennett, C. E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 891.
- [47] Yu, B.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 377.
- [48] (a) Toshima, K.; Mukaiyama, S.; Ishiyama, T.; Tatsuta, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3339. (b) Toshima, K.; Mukaiyama, S.; Ishiyama, T.; Tatsuta, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6361. (c) Toshima, K.; Nozaki, Y.; Mukaiyama, S.; Tatsuta, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1491. (d) Toshima, K.; Nozaki, Y.; Inokuchi, H.; Nakata, M.; Tatsuta, K.; Kinoshita, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1611. (e) Toshima, K.; Mukaiyama, S.; Nozaki, Y.; Nozaki, Y.; Inokuchi, H.; Nakata, M.; Tatsuta, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9042.
- [49] (a) Tanaka, H.; Yoshizawa, A.; Takahashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2505. (b) Tanaka, H.; Yoshizawa, A.; Chijiwa, S.; Ueda, J.; Takagi, M.; Shin-ya, K.; Takahashi, T. *Chem.—Asian J.* **2009**, *4*, 1114. (c) Kim, K. S.; Park, J.; Lee, Y. J.; Seo, Y. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 459.
- [50] Morris, W. J.; Shair, M. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 9.
- [51] (a) Jyojima, T.; Miyamoto, N.; Ogawa, Y.; Matsumura, S.; Toshima, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5023. (b) Nagai, H.; Sasaki, K.; Matsumura, S.; Toshima, K. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 337.
- [52] Sobti, A.; Kim, K.; Sulikowski, G. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6.
- [53] McDonald, F. E.; Zhu, H. Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4246.
- [54] Sasaki, K.; Matsumura, S.; Toshima, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6982.
- [55] Sobti, A.; Sulikowski, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3661.
- [56] Sasaki, K.; Matsumura, S.; Toshima, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9039.
- [57] Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1991**, 2187.
- [58] (a) Toshima, K.; Misawa, M.; Ohta, K.; Tatsuta, K.; Kinoshita, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6417. (b) Evans, D. A.; Kaldor, S. W.; Jones, T. K.; Clardy, J.; Stout, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7001. (c) Paterson, I.; McLeod, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9065. (d) Blanchard, N.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 81.
- [59] Komano, K.; Shimamura, S.; Norizuki, Y.; Zhao, D.; Kabuto, C.; Sato, I.; Hiramata, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12072.
- [60] Tatsuta, K.; Tanaka, H.; Tsukagoshi, H.; Kashima, T.; Hosokawa, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5546.

- [61] 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.
- [62] Yang, X.; Fu, B.; Yu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12433.
- [63] Khatri, H. R.; Nguyen, H.; Dunaway, J. K.; Zhu, J. *Chem.—Eur. J.* **2015**, *21*, 13553.
- [64] Kusumi, S.; Wang, S.; Watanabe, T.; Sasaki, K.; Takahashi, D.; Toshima, K. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 988.
- [65] Kusumi, S.; Sasaki, K.; Wang, S.; Watanabe, T.; Takahashi, D.; Toshima, K. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3164.
- [66] Kusumi, S.; Tomono, S.; Okuzawa, S.; Kaneko, E.; Ueda, T.; Sasaki, K.; Takahashi, D.; Toshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15909.
- [67] Kusumi, S.; Nakayama, H.; Kobayashi, T.; Kuriki, H.; Matsumoto, Y.; Takahashi, D.; Toshima, K. *Chem.—Eur. J.* **2016**, *22*, 18733.
- [68] For selected reviews on chemoselective glycosylation, see: (a) Demchenko, A. V. *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereochemistry and Therapeutic Relevance*; Wiley-VCH: Weinheim, 2008. (b) Tanaka, H.; Yamada, H.; Takahashi, T. *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **2007**, *19*, 183. (c) van der Marel, G. A.; van den Bos, L. J.; Overkleeft, H. S.; Litjens, R. E. J. N.; Codee, J. D. C. *ACS Symp. Ser.* **2007**, *960*, 190. (d) Fraser-Reid, B.; Jayaprakash, K. N.; Lopez, J. C.; Gomez, A. M.; Uriel, C. *ACS Symp. Ser.* **2007**, *960*, 91.
- [69] (a) Mootoo, D. R.; Konradsson, P.; Udodong, U.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5583. (b) Zhang, Z.; Ollmann, I. R.; Ye, X.-S.; Wischnat, R.; Baasov, T.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 734.
- [70] (a) Jencks, W. P. *Catalysis in Chemistry and Enzymology*; Dover Publishers, Inc.: New York, 1987; pp 302. (b) Strynadka, N. C. J.; James, M. N. G. *J. Mol. Biol.* **1991**, *220*, 401.
- [71] (a) Ford, L. O.; Johnson, L. N.; Machin, P. A.; Phillips, D. C.; Tjian, R. *J. Mol. Biol.* **1974**, *88*, 349. (b) Chipman, D. M.; Sharon, N. *Science* **1969**, *165*, 454. (c) Chipman, D. M. *Biochemistry* **1971**, *10*, 1714. (d) Rupley, J. A. *Proc. R. Soc. London, Ser. B* **1967**, *167*, 416. (e) Imoto, I.; Johnson, L. N.; North, A. C. T.; Phillips, D. C.; Rupley, J. A. *The Enzymes*; Boyer, P., Eds.; Academic Press: New York, 1972; 3rd ed., vol. 7, pp 665-868.
- [72] (a) Dahlquist, F. W.; Rand-Meir, T.; Raftery, M. A. *Biochemistry* **1969**, *8*, 4214. (b) Smith, L. E. H.; Mohr, L. H.; Raftery, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7497. (c) Rosenberg, S.; Kirsch, J. F. *Biochemistry* **1981**, *20*, 3196.
- [73] Competitive glycosylations using 2,3-unsaturated sugar and 2,3-dideoxy sugar were also investigated.^[56]
- [74] Tomono, S.; Kusumi, S.; Takahashi, D.; Toshima, K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2399.
- [75] For recent reviews of C-glycosidation method, see: (a) Postema, M. H. D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8545.

- (b) Beau, J.-M.; Gallagher, T. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *187*, 1. Nircorta, F. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *187*, 55. (c) Lee, D. Y. W.; He, M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1333. (d) Lalitha, K.; Muthusamy, K.; Prasad, Y. S.; Vemula, P. K.; Nagarajan, S. *Carbohydr. Res.* **2015**, *402*, 158. (e) Levy, D. E.; Tang, C. *The Chemistry of C-Glycosides*; Pergamon Press: Oxford, 1995.
- [76] (a) Toshima, K.; Matsuo, G.; Tatsuta, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2175. (b) Toshima, K.; Matsuo, G.; Ishizuka, T.; Nakata, M.; Kinoshita, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1641. (c) Toshima, K.; Matsuo, G.; Nakata, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 997. (d) Toshima, K.; Matsuo, G.; Ishizuka, T.; Ushiki, Y.; Nakata, M.; Matsumura, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2307.
- [77] Grethe, G.; Mitt, T.; Williams, T. H.; Uskokovic, M. R. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5309.
- [78] de Meijere, A.; Zhao, L.; Belov, V. N.; Bossi, M.; Noltemeyer, M.; Hell, S. W. *Chem.—Eur. J.* **2007**, *13*, 2503.
- [79] Preston, P. N.; Winwick, T.; Morley, J. O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 89.
- [80] Corey, E. J.; Guzman-Perez, A.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10805.
- [81] Krohn, K. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 291.
- [82] Kricke, P. Ph.D. Thesis, Universität Göttingen, 1984.
- [83] (a) Toshima, K.; Kasumi, K.; Matsumura, S. *Synlett* **1998**, 643. (b) Jona, H.; Takeuchi, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2000**, 1278. (c) Mukaiyama, T.; Maeshima, H.; Jona, H. *Chem. Lett.* **2001**, 388.
- [84] For a selected review of Zeolites in organic synthesis, see: Sen, S. E.; Smith, S. M.; Sullivan, K. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12657.
- [85] Asakura, N.; Hirokane, T.; Hoshida, H.; Yamada, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 534.
- [86] For an example of reduction at anomeric position, see: Sasaki, K.; Wakamatsu, T.; Matsumura, S.; Toshima, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8271.
- [87] For concentration effect on glycosylation, see the following: (a) Demchenko, A.; Stauch, T.; Boons, G.-J. *Synlett* **1997**, 818. (b) Komatsu, H.; Umetani, H. *Org. Proc. Res. Dev.* **2002**, *6*, 847. (c) Takatani, M.; Nakano, J.; Arai, M.; Ishiwata, A.; Ohta, H.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3929. (d) Chao, C.-S.; Li, C.-W.; Chen, M.-C.; Chang, S.-S.; Mong, K.-K. *Chem.—Eur. J.* **2009**, *15*, 10972. (e) Imamura, A.; Lowary, T. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3686. (f) Chao, C.-S.; Lin, C.-Y.; Mulani, S.; Hung, W.-C.; Mong, K.-K. *Chem.—Eur. J.* **2011**, *17*, 12193. (g) Kononov, L. O.; Malysheva, N. N.; Orlova, A. V.; Zinin, A. I.; Laptinskaya, T. V.; Kononova, E. G.; Kolotyrkina, N. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1926. (h) Mong, K.-K. T.; Yen, Y.-F.; Hung, W.-C.; Lai, Y.-H.; Chen, J.-H. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3009. (i) Yang, F.; Zhu, Y.; Yu, B. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7097.
- [88] Scheidt, K. A.; Chen, H.; Follows, B. C.; Chemler, S. R.; Coffey, D. S.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6436.
- [89] van Boeckel, C. A. A.; Beetz, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3775.

- [90] Natural sample of vineomycin B₂ was purchased from Ryan Scientific, Inc. and purified by flash silica-gel column chromatography (10/1 EtOAc-MeOH) before analysis.
- [91] The concentration of NMR sample was needed to be adjusted to identical.
- [92] *MacroModel*, version 10.4; Schrödinger, LCC, New York, NY, 2014.
- [93] *Jaguar*, version 8.4, Schrödinger, Inc., New York, NY, 2013; Bochevarov, A. D.; Harder, E.; Hughes, T. F.; Greenwood, J. R.; Braden, D. A.; Philipp, D. M.; Rinaldo, D.; Halls, M. D.; Zhang, J.; Friesner, R. A. "Jaguar: A High-Performance Quantum Chemistry Software Program with Strengths in Life and Materials Sciences" *Int. J. Quantum Chem.* **2013**, *113*, 2110.
- [94] Fuwa, H.; Okamura, Y.; Natsugari, H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5341.
- [95] Cragg, G. M. L.; Giles, R. G. F.; Roos, G. H. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1339.
- [96] Peng, F.; Fan, B.; Shao, Z.; Pu, X.; Li, P.; Zhang, H. *Synthesis* **2008**, 3043.
- [97] Ben, A.; Yamauchi, T.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Synlett* **2004**, 225.
- [98] Apsel, B.; Bender, J. A.; Escobar, M.; Kaelin Jr., D. E.; Lopez, O. D.; Martin, S. F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1075.
- [99] (a) Hannan, R. L.; Barber, R. B.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2153. (b) Brimble, M. A.; Brenstrum, T. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1107.
- [100] Lange, G. L.; Humber, C. C.; Manthorpe, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1355.
- [101] (a) Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412. (b) Shibuya, M.; Sasano, Y.; Tomizawa, M.; Hamada, T.; Kozawa, M.; Nagahama, N.; Iwabuchi, Y. *Synthesis* **2011**, 3418.
- [102] Tsukamoto, H.; Kondo, Y. *Synlett* **2003**, 1061.
- [103] Kang, S.-K.; Jeon, J.-H.; Nam, K.-S.; Park, C.-H.; Lee, H.-W. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 305.
- [104] Braddock, D. C.; Cansell, G.; Hermitage, S. A. *Synlett* **2004**, 461.
- [105] Chalker, J. M.; Thompson, A. L.; Davis, B. G. *Org. Synth.* **2010**, *87*, 288.
- [106] Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780.
- [107] (a) Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11152. (b) Paquet, V.; Lebel, H. *Synthesis* **2005**, 1901.
- [108] (a) Takai, K.; Hotta, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2417. (b) Lombardo, L. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4293. (c) Lombardo, L. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 81. (d) Takai, K.; Kakiuchi, T.; Kataoka, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2668. (e) Bennett, N. B.; Stolz, B. M. *Chem.—Eur. J.* **2013**, *19*, 17745.
- [109] (a) The Nysted reagent (L. N. Nysted, US Patent 3 865 848, **1975**; *Chem. Abstr.* 1975, 83, 10406q) is commercially available from Aldrich Co. (b) Matsubara, S.; Sugihara, M.; Utimoto, K. *Synlett* **1998**, 313.
- [110] Yan, T.-H.; Tsai, C.-C.; Chien, C.-T.; Cho, C.-C.; Huang, P.-C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4961.

- [111] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Swamy, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4861.
- [112] Nicolaou, K. C.; Shi, L.; Lu, M.; Pattanayak, M. R.; Shah, A. A.; Ioannidou, H. A.; Lamani, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 10970.
- [113] de Koning, C. B.; Giles, R. G. F.; Green, I. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2743.
- [114] Nicolaou, K. C.; Tria, G. S.; Edmonds, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1780.
- [115] (a) Araki, S.; Katsumura, N.; Butsugan, Y. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *415*, 7. (b) Pan, D.; Mal, S. K.; Kar, G. K.; Ray, J. K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2847. (c) Mal, D.; Pahari, P.; Senapati, B. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2097. (d) Brahma, S.; Maity, S.; Ray, J. K. *J. Heterocyclic Chem.* **2007**, *44*, 29. (e) Schünemann, K.; Furkert, D. P.; Connelly, S.; Fraser, J. D.; Sperry, J.; Brimble, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 122.
- [116] Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247.
- [117] Love, J. A.; Morgan, J. P.; Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4035.
- [118] Romero, P. E.; Piers, W. E.; McDonald, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6161.
- [119] Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168.
- [120] Patents CN1907992A, US2007/0043180 A1, PCT WO 2007/003135 A1.
- [121] (a) Grela, K.; Harutyunyan, S.; Michrowska, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4038. (b) Michrowska, A.; Bujok, R.; Harutyunyan, S.; Sashuk, V.; Dolgonos, G.; Grela, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9318. (c) Bieniek, M.; Michrowska, A.; Gułajski, Ł.; Grela, K. *Organometallics* **2007**, *26*, 1096.
- [122] (a) Stewart, I. C.; Ung, T.; Pletnev, A. A.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H.; Schrodri, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589. (b) White, D. E.; Stewart, I. C.; Grubbs, R. H.; Stolz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 810. (c) Stewart, I. C.; Benitez, D.; O'Leary, D. J.; Tkatchouk, E.; Day, M. W.; Goddard III, W. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1931.
- [123] (a) Hornback, J. M.; Barrows, R. D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 90. (b) Nakajima, T.; Shirota, Y. *J. Photopolym. Sci. Technol.* **1995**, *8*, 145.
- [124] (a) McGrath, D. V.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1994**, *13*, 224. (b) Schmidt, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865.
- [125] Hong, S. H.; Wenzel, A. G.; Salguero, T. T.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7961.
- [126] (a) Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160. (b) Miura, Y.; Hayashi, N.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11995.
- [127] (a) Forman, G. S.; McConnell, A. E.; Tooze, R. P.; van Rensburg, W. J.; Meyer, W. H.; Kirk, M. M.; Dwyer, C. L.; Serfontein, D. W. *Organometallics* **2005**, *24*, 4528. (b) Toma, T.; Kita, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10233.
- [128] Nosse, B.; Schall, A.; Jeong, W. B.; Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1869.

- [129] Eames, J.; Mitchell, H. J.; Nelson, A.; O'Brien, P.; Warren, S.; Wyatt, P. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 1095.
- [130] (a) Shing, T. K. M.; Tai, V. W.-F.; Tam, E. K. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 2312. (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.
- [131] Yu, W.; Mei, Y.; Kang, Y.; Hua, Z.; Jin, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217.
- [132] (a) Cotton, F. A.; Duraj, S. A.; Roth, W. J. *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 913. (b) Freudenberger, J. H.; Konradi, A. W.; Pedersen, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8014. (c) Takahara, P. M.; Freudenberger, J. H.; Konradi, A. W.; Pedersen, S. F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7177.
- [133] For an example of supplier-dependent disparity in catalyst activity of commercial Pd/C, see: Sajiki, H.; Ikawa, T.; Hirota, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7407.
- [134] NMR spectrum data of aquayamycin was provided by Prof. Dr. Yoshiaki Takahashi at the Institute of Microbial Chemistry (BIKAKEN).
- [135] Babu, R. S.; Zhou, M.; O'Doherty, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3428.
- [136] Shanmugasundaram, B.; Bose, A. K.; Balasubramanian, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6795.
- [137] Fraser-Reid, B.; Boctor, B. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 393.

謝辞

本研究を行うに当たり、終始御指導、御鞭撻を賜りました、慶應義塾大学理工学部 戸嶋一敦教授に心より感謝するとともに、厚く御礼申し上げます。

本研究の遂行及び本論文の作成に当たり、数多くのお有益なご助言、御指導を賜りました、慶應義塾大学理工学部 高橋大介准教授に深く感謝致します。

本論文の作成に当たり、貴重なご助言、御指導を賜りました、慶應義塾大学理工学部 藤本ゆかり教授、末永聖武教授、千田憲孝教授に深く感謝致します。

本研究のために、アクアマイシンの NMR データを御供与下さいました、微生物化学研究所 高橋良昭教授に深く感謝致します。

化学選択的グリコシル化反応の共同研究者であり、数多くのお有益なご助言を賜りました佐々木要博士、王賽男氏、渡辺達也氏に深く感謝致します。また、ビネオマイシン B₂ の共同研究者である、友野聡氏、奥澤俊介氏、金子英利香氏、植田尚氏、アクアマイシンの共同研究者である、中山晴永氏、小林巧氏、栗木甫氏、松本優香氏に深く感謝致します。両化合物の全合成は、諸氏の研究に対する熱い情熱と多大なるご尽力の賜物であります。心より御礼申し上げます。

博士号取得の機会を与えて下さった、アステラス製薬株式会社 合成技術研究所 前所長 岡田稔博士、同研究所 所長 家田成博士、同研究所 技術開発研究室 室長 大東篤博士に深く感謝致します。また、本研究を行うに当たり、貴重なご助言を賜りました、合成技術研究所の研究員の皆様に心より感謝致します。会社での業務と博士号取得の両立において、多大な御配慮ならびに御支援を賜りましたことに厚く御礼申し上げます。

最後に、長い研究生活を常に支えてくれた家族に心より感謝致します。

平成 29 年 3 月

久住 俊一