

$\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造の  
新規構築法の開発と  
(-)-カイトセファリン合成への応用

2017 年度

須貝 智也

学位論文 博士（理学）

$\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造の  
新規構築法の開発と  
(-)-カイトセファリン合成への応用

2017 年度

慶應義塾大学大学院理工学研究科

須貝 智也

# 目次

はじめに.....	v
略語表.....	vi
緒論	
第一章 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸	
第一節 概要.....	2
第二節 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸について.....	3
第三節 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成法.....	4
第一項 求電子的アルキル化による $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成.....	4
1.1 ジアステレオ選択的合成.....	5
1.2 触媒的不斉合成.....	8
1.3 不斉記憶型反応 (Memory of chirality) .....	12
1.4 求電子的アルキル化による $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成のまとめ.....	12
第二項 Strecker 反応による $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成.....	13
2.1 ジアステレオ選択的 Strecker 反応.....	13
2.2 エナンチオ選択的 Strecker 反応.....	16
2.3 Strecker 反応による $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成のまとめ.....	16
第三項 CN 多重結合への求核付加による $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成.....	18
3.1 $\alpha$ -ケチミノエステルへの付加.....	18
3.2 ニトロ Mannich 反応.....	21
3.3 CN 多重結合への求核付加による $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成のまとめ.....	22
第四項 求電子的アミノ化による $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成.....	23
第五項 転位反応による $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成.....	25
5.1 Crutius 転位.....	25
5.2 Aube-Schmidt 転位.....	26
5.3 Steglich 転位.....	26
5.4 Stevens および Sommelet-Hauser 転位.....	27
5.5 Ichikawa 転位.....	27
5.6 Overman 転位.....	28
5.7 エノレート-Claisen 転位.....	29
5.8 転位反応による $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成のまとめ.....	29

第二節 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸	
第一項 概要 .....	30
第二項 ジアステレオ選択的合成 .....	31
第三項 ジアステレオ選択的 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸合成のまとめ .....	35
第四項 エナンチオ選択的合成 .....	36
第五項 エナンチオ選択的 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸合成のまとめ .....	38
第三節 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ , $\alpha$ -二置換アミノ酸の作り分け	
第一項 酵素を用いた $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ , $\alpha$ -二置換アミノ酸の作り分け .....	39
第二項 化学合成による $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ , $\alpha$ -二置換アミノ酸の作り分け .....	40
第二章 Overman 転位について	
第一節 Overman 転位 .....	42
第二節 アリル 1,2-ジオールに対する Overman 転位 .....	43
第三章 カイトセファリンについて	
第一節 単離・構造決定・構造改訂 .....	44
第二節 カイトセファリンの生物活性 .....	45
第一項 グルタミン酸受容体について .....	45
第二項 NMDA 型受容体アンタゴニスト .....	46
第三節 カイトセファリンの過去の全合成例 .....	49

## 本論

### 第一章 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造の新規構築法

第一節 研究背景および概略.....	60
第二節 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸合成法の開発.....	61
第一項 不飽和エステルの Overman 転位.....	61
第二項 アリルイミデートの調製.....	62
2.1 アリルアルコール <b>354a</b> および <b>354b</b> の調製.....	62
2.2 アリルアルコール <b>354c</b> および <b>354d</b> の調製.....	63
2.3 アリルイミデート <b>359a~d</b> の合成.....	64
第三項 不飽和エステルの Overman 転位の開発.....	65
3.1 温度効果の検討.....	65
3.2 誘起効果と立体効果の検討.....	66
第四項 反応機構の解析.....	67
4.1 温度効果の考察：イミデート <b>359a</b> とオキサゾリン <b>362a</b> が可逆.....	67
4.2 温度効果の考察：イミデート <b>359a</b> とエノラート <b>364</b> が可逆.....	68
4.3 <i>Z</i> 体イミデートの Overman 転位.....	70
4.4 誘起効果と立体効果の考察.....	74
第五項 不飽和エステルの Overman 転位のまとめ.....	76
第三節 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造の新規構築法の開発.....	77
第一項 不飽和エステルのオルトアミド型 Overman 転位.....	77
1.1 不飽和エステルの <i>anti</i> -オルトアミドの調製.....	78
1.2 不飽和エステルの <i>syn</i> -オルトアミドの調製.....	79
1.3 不飽和エステルのオルトアミド型 Overman 転位.....	80
第二項 立体分岐型 $S_N2'$ 反応の開発.....	81
2.1 <i>anti</i> -1,4-アミドアルコールの調製.....	82
2.2 <i>syn</i> -1,4-アミドアルコールの調製.....	83
2.3 立体分岐型 $S_N2'$ 反応の検討.....	84
2.4 反応機構の考察.....	85
2.5 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成.....	87
第四節 第一章のまとめ.....	88

第二章 カイトセファリン合成への応用	
第一節 合成計画	89
第二節 三置換オレフィンの <i>E</i> 体選択的な合成	90
第一項 アルデヒドの合成	90
第二項 Horner-Wadsworth-Emmons 試薬の調製	91
第三項 三置換オレフィンの <i>E</i> 体選択的な合成の検討と考察	92
第三節 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造の構築	94
第一項 不飽和エステルでの Overman 転位	94
1.1 オルトアミド型 Overman 転位	94
1.2 アリルイミデート <b>446</b> 選択的合成	95
1.3 不飽和エステルでの Overman 転位の検討	96
第二項 立体選択的 $S_N2'$ 反応と立体決定	96
第四節 アラニン部位の導入	98
第一項 ニトロソ <b>416</b> の合成	98
第二項 アラニン部位 <b>417</b> の調製	99
第三項 アラニン部位 <b>417</b> の導入の検討とヒドロキシアミン <b>458</b> の還元	100
第四項 アラニン部位 <b>417</b> 導入の立体選択性と C7 位の立体化学の決定	101
第五節 カイトセファリンの合成	102
第一項 アリルアルコール <b>418</b> の合成	102
第二項 3 連続不斉中心の構築とカイトセファリン合成の計画	103
第三項 3 連続不斉中心の構築とカイトセファリンの合成	104
3.1 Overman 転位を用いた合成 (Route A)	104
3.2 市川転位を用いた合成 (Route B)	105
第六節 第二章のまとめ	106
総括	108
実験編	111
参考文献	229
謝辞	236

## はじめに

キラルプール法は糖やアミノ酸など容易に入手可能なバイオマスを利用し、目的化合物へ誘導する手法の一つであり、100%の光学純度で目的物を得る最も信頼できる手法の1つである。さらに、糖においては数多くの不斉炭素有し、かつ天然には豊富な種類の糖類が存在することから、キラルプール法において極めて有用であるといえる。しかし、糖類をキラルビルディングブロックとして利用している合成の多くはマクロライド、ポリエーテル、テルペンなどの天然物の合成が大多数を占めていた。そこで当研究室では、糖の持つ水酸基の立体化学を[3,3]シグマトロピー転位を用いて新たな炭素-窒素結合へと不斉転写し、様々な含窒素天然物を合成してきた。

一方、特徴的な生物活性を持つ多くのアミノ酸由来化合物には、非タンパク質由来アミノ酸構造（特に $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造）が含まれている。そのため、有機合成化学者によって古くからアミノ酸の合成法が精力的に研究され、今日最も信頼されている手法の1つであるSeebachらが提唱した『不斉誘起を伴う立体中心の再構築（Self-Regeneration of Stereocenters : SRS）』が広く知られていた。しかし、SRSを用いた $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成では、アミノ酸由来の不斉中心を一度他の炭素源に転写する必要があった。そのため、工程数の増加による収率の低下、不要な炭素源の使用が問題となっており、真に実用的な光学活性 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の構築法の開発が望まれていた。

また、特徴的な生物活性を有するアミノ酸系天然物は、アミノ酸の $\beta$ 位に水酸基を有していることが多く（ $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造）、これらの天然物を合成するためには立体選択的な水酸基の導入法が必要となっていた。立体選択的な $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成法は数多く存在するが、その立体化学を作り分ける例は未だ多くはない。

そこで本研究では、不飽和エステルのOverman転位と立体分岐型 $S_N2'$ 反応による $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の新規合成法を開発した。すなわち、バイオマス由来のキラル源に対するOverman転位を用いた光学活性な $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の直接的かつ実用的な合成法を開発した。また、 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸ユニットを活用した、立体分岐型 $S_N2'$ 反応による $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造を作り分ける手法の開発に取り組んだ。さらに、開発した2つの反応を用いて完全な立体選択性で $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造を構築し、脳保護薬のリード化合物として注目されている(-)-カイトセファリンの形式合成を達成したので、以下にその内容について詳述する。

## 略語表

Ac	acetyl
AMPA	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid
aq.	aqueous
BAIB	iodobenzene diacetate
BHT	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-hydroxytoluene
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	benzyl
BOM	benzyloxymethyl
Bu	butyl
Bz	benzoyl
<i>c</i> -	cyclo
ca.	circa (approximately)
CAN	ceric ammonium nitrate
cat.	catalytic
Cbz	benzyloxycarbonyl
CNQX	6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione
cod	1,5-cyclooctadiene
$\Delta$	heat
dba	dibenzylideneacetone
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
de	diastereomeric ratio
DEAD	diethyl azodicarboxylate
(DHQ) <sub>2</sub> AQN	Hydroquinine anthraquinone-1,4-diyl diether
(DHQD) <sub>2</sub> AQN	Hydroquinidine anthraquinone-1,4-diyl diether
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DIPEA	diisopropylethylamine
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide



DMSO	dimethyl sulfoxide
dr	diastereomeric excess
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
<i>ee</i>	enantiomeric excess
Et	ethyl
HMDS	1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane
HMPA	hexamethylphosphoric acid triamide(hexamethylphosphoramide)
HPLC	high-performance liquid chromatography
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
<i>i-</i>	iso
KA	kainic acid
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide
LAH	lithium aluminium hydride
LDA	lithium diisopropylamide
LiHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
liq.	liquid
L-selectride	lithium tri-sec-butylborohydride
<i>m-</i>	meta
<i>m</i> -CPBA	meta-chloroperbenzoic acid
Me	methyl
MOM	methoxymethyl
mp.	melting point
MPM	<i>p</i> -methoxybenzyl
Ms	mesyl (methanesulfonyl)
MS	molecular sieves
<i>n-</i>	normal
NaHMDS	sodium bis(trimethylsilyl)amide
NBS	<i>N</i> -bromo succinimide
NMDA	<i>N</i> -methyl-D-aspartic acid
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine oxide
NMP	<i>N</i> -methyl pyrrolidone
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	NOE correlated spectroscopy

PEI	polyethylenimine
Ph	phenyl
PLC	preparative Layer Chromatography
ppm	parts per million
Pr	propyl
pro	proline
PTC	phase transfer catalyst
quant.	quantitative
rac.	racemic
$R_f$	retention factor in chromatography
rt	room temperature
s-	secondary
sat.	saturated
SRS	Self-Regeneration of Stereocenters
t-	tertiary
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBAI	tetra- <i>n</i> -butylammonium iodide
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene
TBDPS	<i>t</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
temp.	temperature
TEMPO	2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy free radical
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
TFAA	trifluoroacetic acid anhydride
THF	tetrahydrofuran
TMG	1,1,3,3-tetramethylguanidine
TLC	thin-layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
TMDS	tetramethyldisiloxane
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
Val	valine
Vaska	<i>trans</i> -carbonylchlorobis(triphenylphosphine)iridium(I)

# 緒論

# 第一章 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸

## 第一節 概要

$\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造は、カイトセファリン (1)、ラクタシスチン (2)<sup>1</sup>、アルテミシジン (3)<sup>2</sup>など特徴的な生物活性を持つアミノ酸系天然物に多く見られる構造である (Figure 1)<sup>3</sup>。このような  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造は 4 種類の立体化学で存在可能なため、その作り分けが重要となる<sup>4</sup>。そのため、合成化学者たちは様々な手法でこのような天然物を合成してきた。しかし、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造を構築する汎用性の高い方法はなく、アミノ酸由来エノラートのアルドール反応や、 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸を構築した後に、求核剤の付加による二級アルコールの構築、ケトンの立体選択的な還元などが大多数を占めていた。そのため、天然物依存的な合成法が主であり、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造の 4 種類の立体化学を作り分ける、基質一般性の高い立体選択的な合成法は、現在までに確立されていなかった。

第一章では  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造の 4 種類の立体化学を作り分ける汎用性の高い立体選択的な合成法を確立するにあたり、これよりも単純な構造である  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸 (第二節) と、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸 (第三節) のこれまでに開発されている合成法について述べる。また、第四節では  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の作り分けを実際に達成している例について示す。

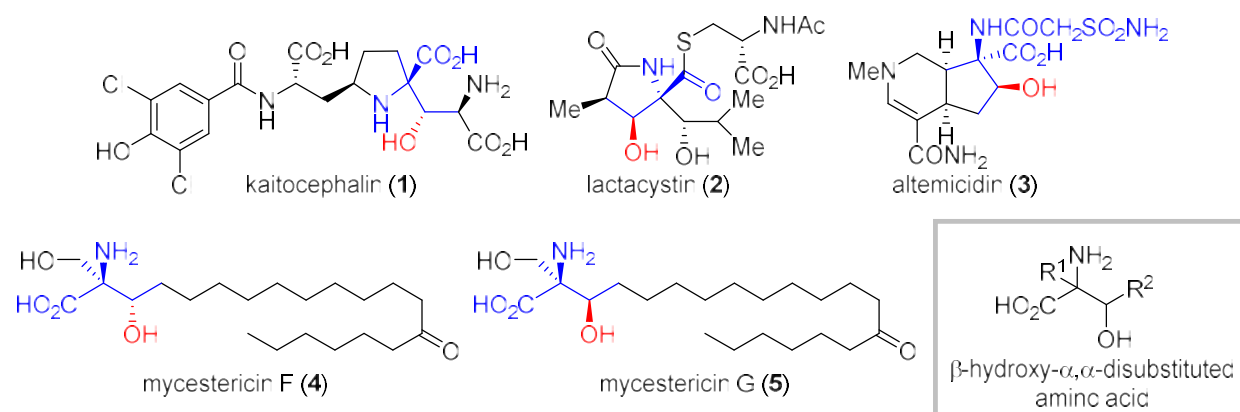


Figure 1.  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造を有する天然物

## 第二節 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸について

$\alpha$ -アミノ酸は生物学的に極めて重要であり、人体を構成するタンパク質の種類はおよそ 10 万種あると言われているが、そのほとんどはわずか 20 種類の  $\alpha$ -アミノ酸で構成されている。これらのタンパク質は実に多彩な生物活性機能を有している。そのため、今まで多くの化学者が天然にない新規機能性タンパク質や生物活性ペプチドアナログの化学合成に取り組んできた。このような目的のために構成単位となるアミノ酸として、非タンパク質構成アミノ酸である  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸が注目されている。 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の特徴は 1) 化学的安定性 2) 脂溶性の増大 3) 側鎖および含有ペプチドのコンフォメーション自由度の制限など様々である<sup>5</sup>。また、比較的単純な構造のメチルドーパ（血圧降下剤：6）から複雑な構造を持つラクタシスチン（プロテアソーム阻害剤：2）のような生物活性天然物にも  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造が含まれており、天然物合成化学の見地からも、その合成法の開発は注目を集めてきた<sup>6</sup>。

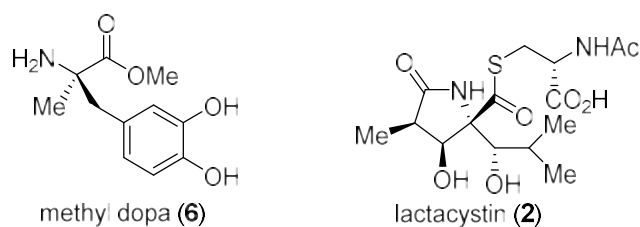


Figure 2.  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の天然物

第三節では光学活性な  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成法について 1) アミノ酸由来エノラートのアルキル化、2) Strecker 反応、3) C-N 多重結合への付加反応、4)  $\alpha$ -アミノ化反応、5) 転位反応を用いたアミノ酸合成の 5 つに分類し、反応ごとに述べる。合成上のポイントは、構築が困難な四級炭素をどのように構築するかという点と、如何にして高い光学純度で  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸を合成するかという点である。

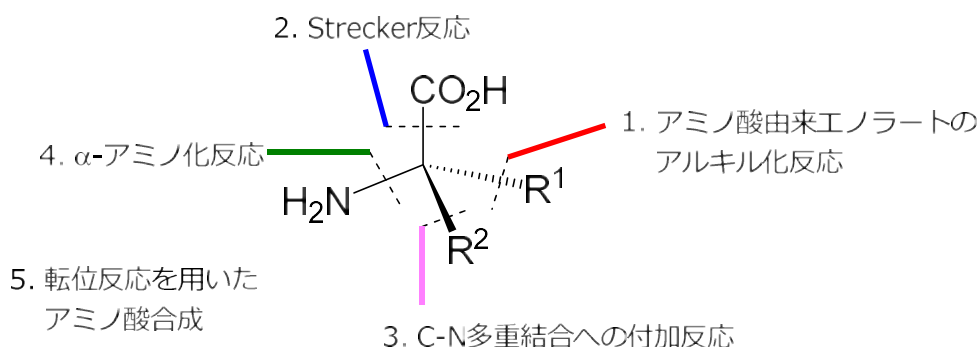


Figure 3.  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成戦略

### 第三節 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成法

$\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の最初の報告は1872年のUrechによる $\alpha$ -アミノイソブタン酸 **7** ( $\alpha$ -メチルアラニン) の合成である<sup>7</sup>。一方、光学活性な $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸は、1908年のEhrlichらの微生物による光学分割を用いたイソバリン **8** の合成が初めてとなる<sup>8</sup>。また、天然物化学研究的には1958年にKennerらにより、抗生物質から $\alpha$ -アミノイソブタン酸 **7** が単離されたのが初めてであり<sup>9</sup>、この発見により $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の研究が盛んになった。

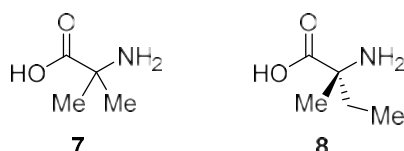
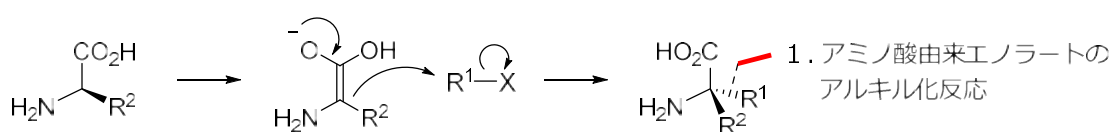


Figure 4.  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の最初の報告

#### 第一項 求電子的アルキル化による $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成

第一項では1) アミノ酸由来エノラートのアルキル化による $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成法について、○1.1 ジアステレオ選択的合成、○1.2 触媒的不斉合成、○1.3 不斉記憶型反応の3つに分類して述べる。

アルキル化による $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸合成の長所は、天然から得られる $\alpha$ -アミノ酸のアルキル化にて最も直接的に $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸が得られる点である (Figure 5)。しかし、エノラートを経由するため、アミノ酸由来の立体化学が一度消失してしまう問題がある。そのため、如何にしてアミノ酸由来の不斉点を保持するかという点が重要となる。

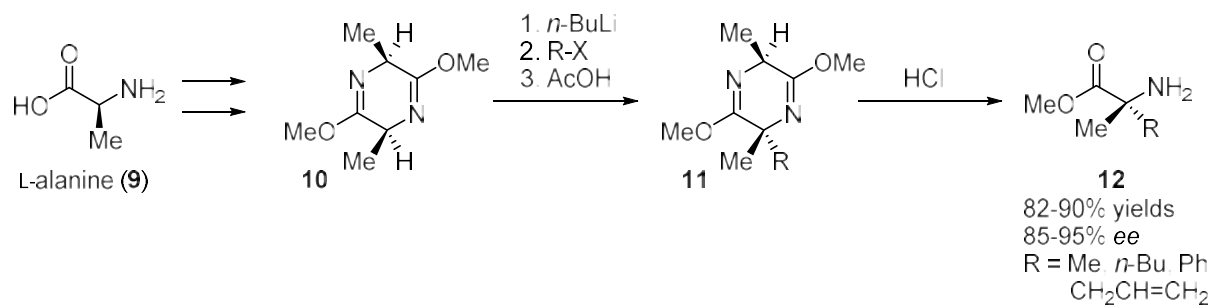


長所 : 直接的に $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸が得られる  
問題点 : 一度不斉点が消える

Figure 5. アミノ酸由来エノラートのアルキル化

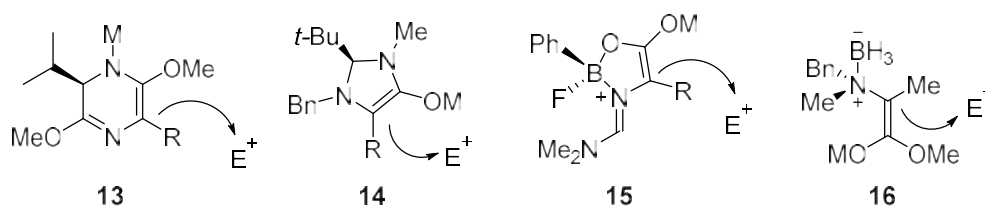
## 1.1 ジアステレオ選択的合成

光学活性  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸不斉合成法の開発としては、1980 年の Schöllkopf らのキラル素子であるビスラクチムを用いたアルキル化が最初の報告例である<sup>10</sup>。L-アラニン (9) から得られたビスラクチムエーテル 10 のリチオ化とアルキル化にて 11 を立体選択的に合成した。ビスラクチムの片方のアラニンがもう 1 つのアラニンの不斉補助基として働くため、光学活性な  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸誘導体 11 が得られる。その後得られた 11 を塩酸処理にて  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸 12 へと誘導した。



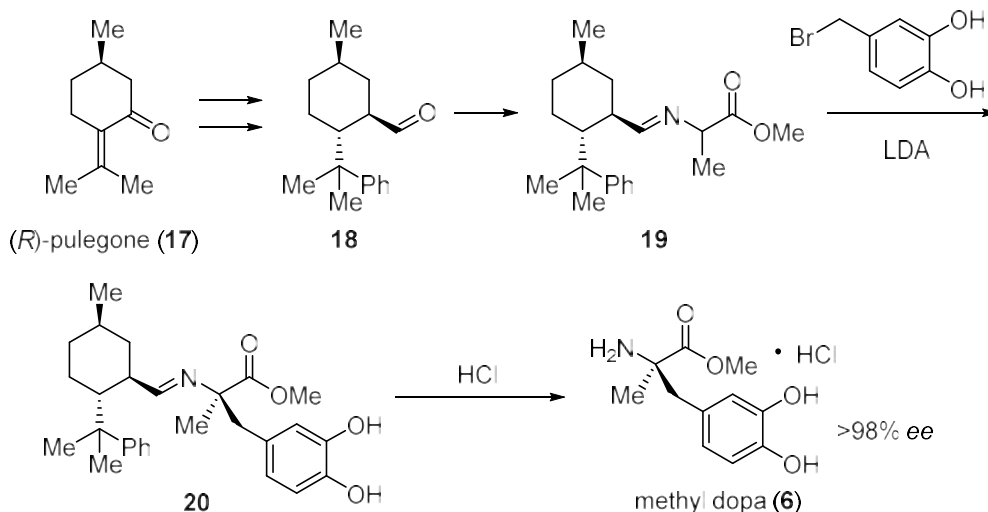
Scheme 1. ビスラクチムを用いたアルキル化

また、Seebach らは元々のアミノ酸が有する不斉をアセタールなどの着脱可能な官能基に誘導し、環状のアミド等とした後、その不斉中心を利用したアルキル化にて  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸を合成する手法を開発した<sup>11</sup>。これらは不斉誘起を伴う立体中心の再構築 (Self-Regeneration of Stereocenters : SRS)<sup>12</sup>と名付けられ、現在でも多くの  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸天然物の合成に利用されている。下図にはその例をまとめた (Scheme 2)<sup>13</sup>



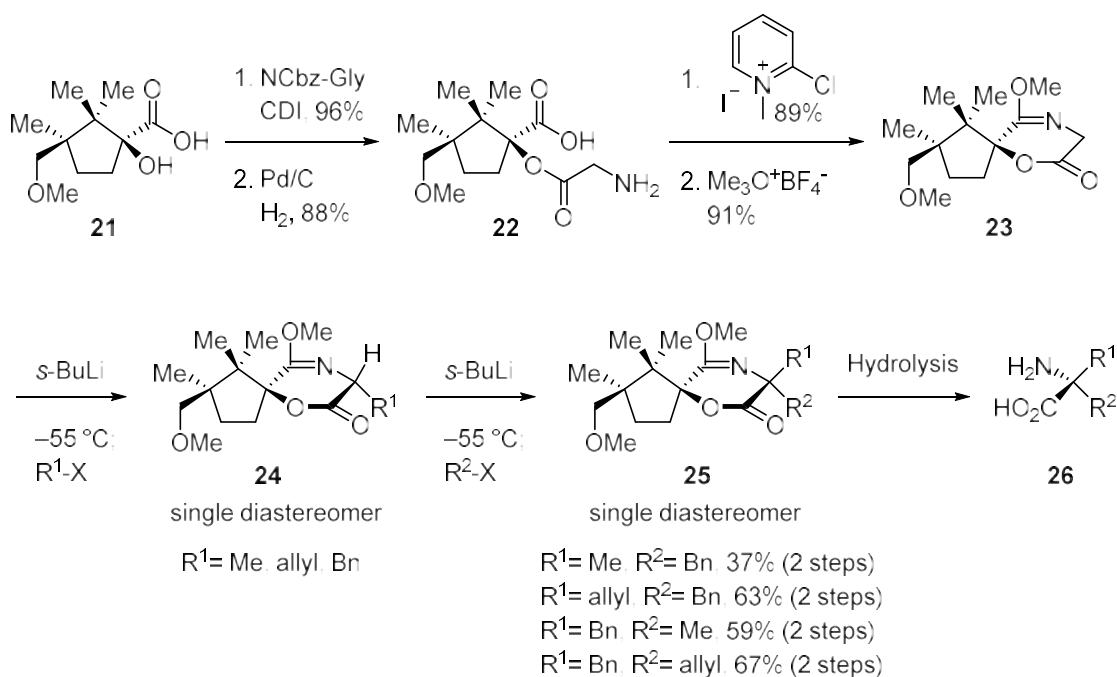
Scheme 2. Self-Regeneration of Stereocenters

Duhamel らは(*R*)-pulegone (17) より不斉補助基 18 を合成し、イミン 19 へと誘導した。イミン 19 を用いたジアステレオ選択的なアルキル化にて  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸誘導体 20 を合成した (Scheme 3)。その後、塩酸にて不斉補助基を除去し、血圧降下剤として使われているメチルドーパ (6) を合成した<sup>14</sup>。その他の不斉補助基としてはピナノン<sup>15</sup>や、カンファースルタム<sup>16</sup>などの利用も可能である。



Scheme 3. 不斉補助基を用いたアルキル化

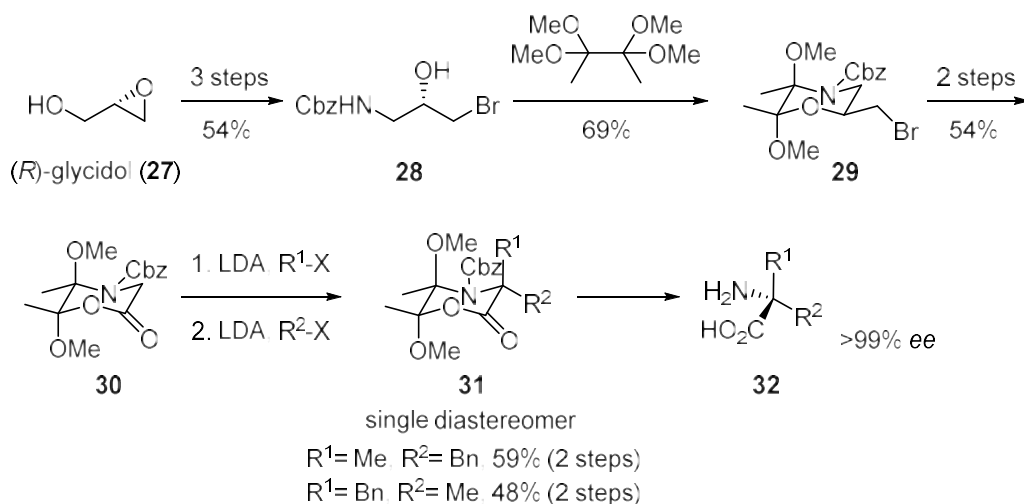
Wanner らはキラルな環状ヒドロキシ酸 21 とグリシンを縮合し 22 とした。その後、向山試薬にてラクタム化し、Meerwein 試薬にてオキサジノン 23 を得た。得られた 23 に対する 2 回のアルキル化によって 25 とし、加水分解にて  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸 26 を得た (Scheme 4)<sup>17</sup>。このとき、1 回目と 2 回目の求電子剤を入れ替えることで、ほとんど単一で  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸 26 のエナンチオマーの合成にも成功している。しかし、不斉補助基の構造が複雑すぎ、補助基の除去に強力な塩基が必要なため更なる改良が必要であった。



Scheme 4. 2 度のアルキル化による  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成

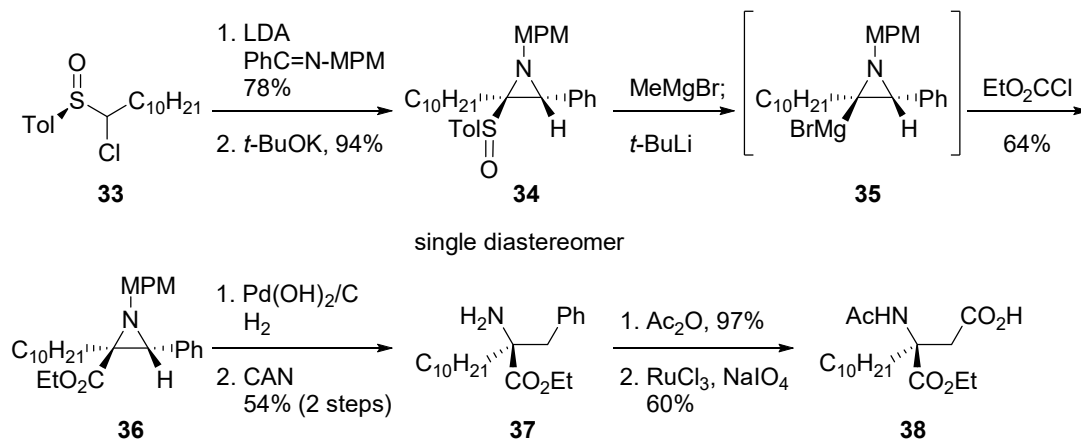


そこで、Ley らはグリシドール (**27**) から誘導したアミノアルコール **28** をアセタール保護し、環状アセタール **29** とした後、オキサジノン **30** を合成した。得られたオキサジノン **30** に対する 2 回のアルキル化にて  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸 **31** を合成した (Scheme 5)<sup>18</sup>。本手法では Self-Regeneration of Stereocenters によってアセタールに不斉点を誘起し、その不斉を活用して立体選択性を出しているため、余計なキラル源を必要としない点が利点としてあげられる。また、Wanner らと同様に求電子剤を加える順番を入れ替えると、2 種類の  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸 **32** が合成可能である。しかし、オキサジノン **30** の合成に 6 工程要する点が問題であった。



**Scheme 5.** Self-Regeneration of Stereocenters を用いた  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成

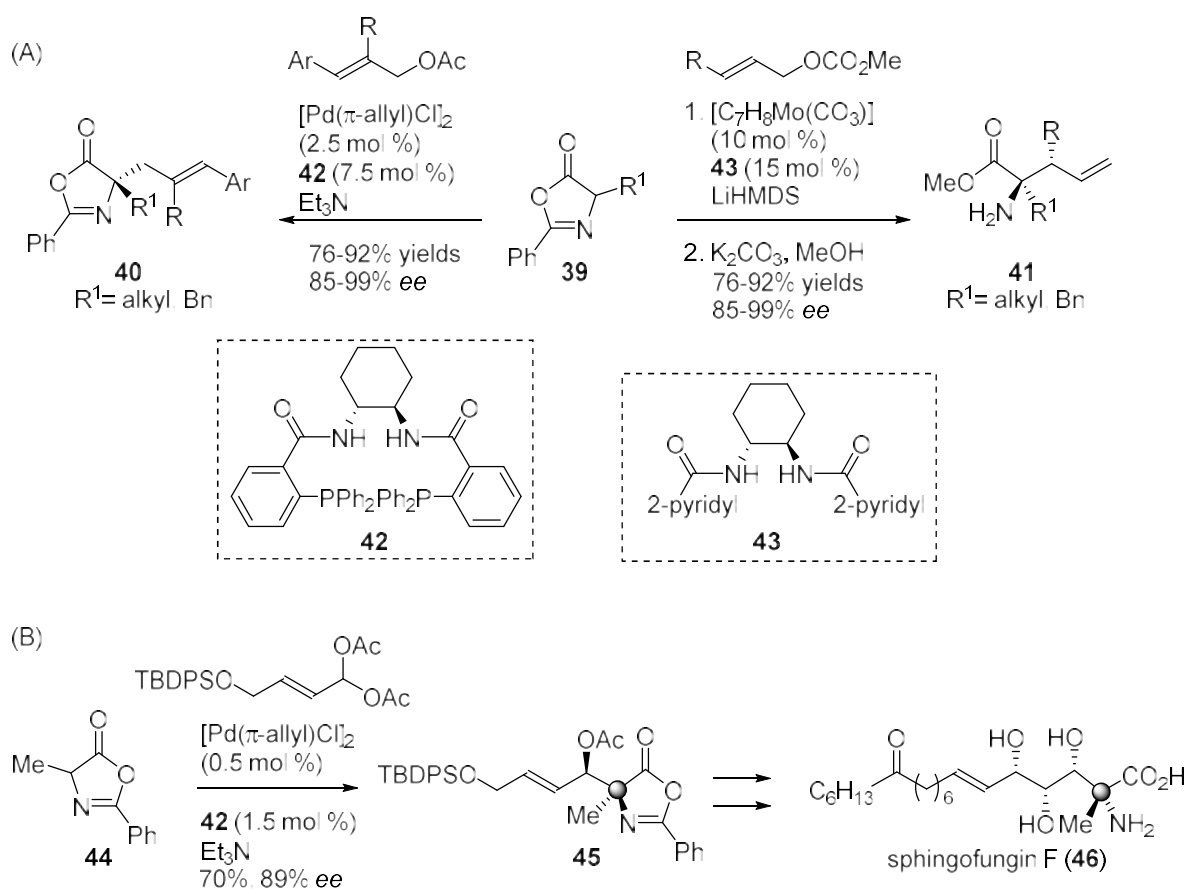
佐藤らはキラルなスルホキシドを不斉補助基としたアジリジン合成 (Scheme 6, **33**→**34**)、続くスルホキシドの Grignard 交換によるエステル化 (**34**→**35**→**36**)、アジリジンの開環、続く酸化にてアスパラギン酸誘導体 **38** を合成した<sup>19</sup>。スルホキシドを不斉補助基としたアジリジン合成はジアステレオ選択性が良く、**34** を単一の異性体として与えた。また、スルホキシドの Grignard 交換は容易に進行するため、種々の官能基へと変換できる。本合成法ではスルホキシドに導入する側鎖の炭素数が多くても収率よくアジリジン化できるため、従来のアルキル化にて合成しにくい  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸を合成できるという利点がある。



**Scheme 6.** キラルスルホキシドを不斉補助基とした  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成

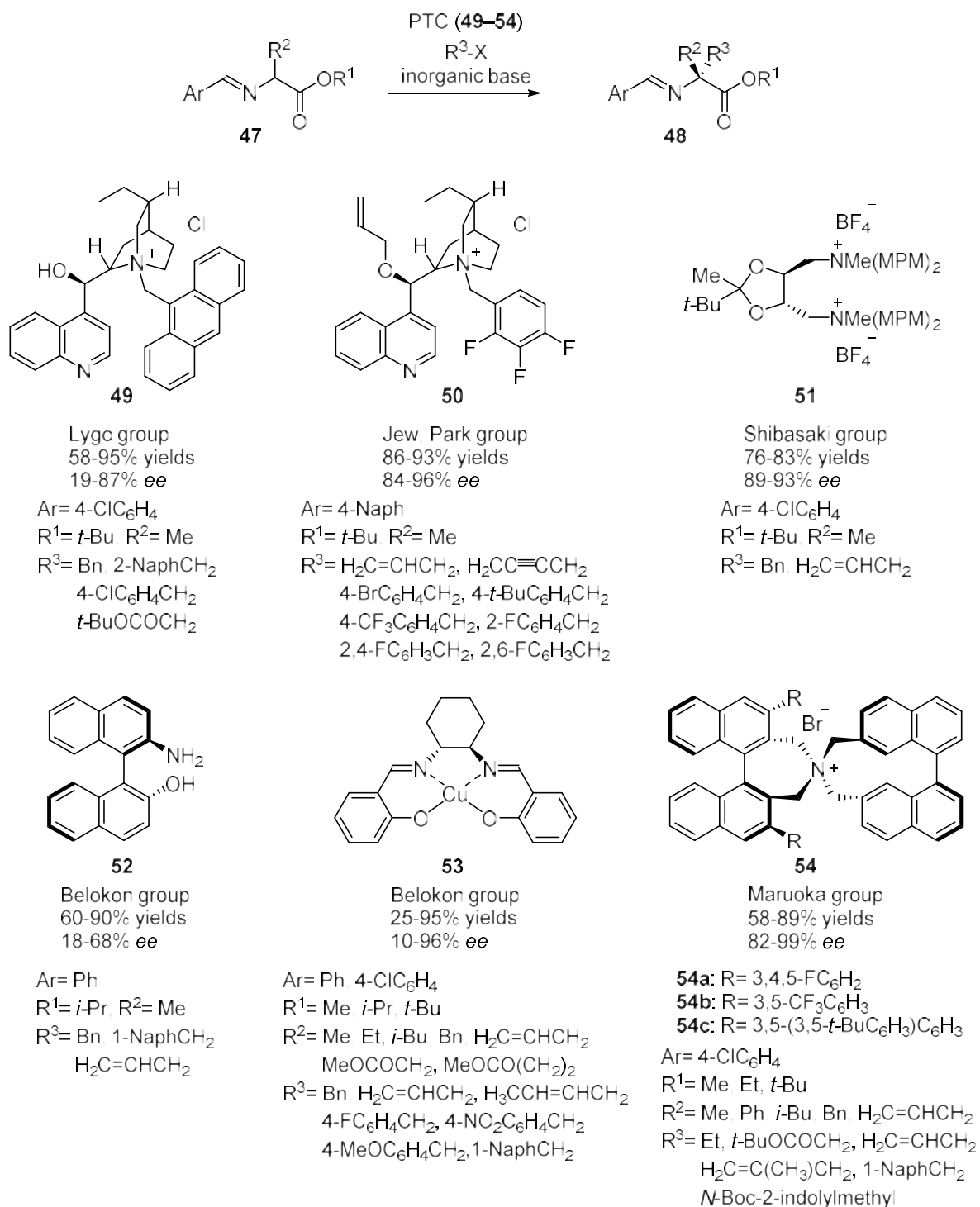
## 1.2 触媒的不斉合成

Trost らは、自身らが開発した Pd 触媒<sup>20</sup>および Mo 触媒<sup>21</sup>を用いた不斉アリル化反応にて  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の不斉合成を達成している (Scheme 7A)。Pd 触媒を用いるとアリル化体 **40** が得られた。一方、Mo 触媒を用いると生成物 **41** を与えた。このように Pd 触媒と Mo 触媒を使い分け、同一のアズラクトン **39** から生成物を作り分けている。また、本反応を鍵反応としてアズラクトン **44** のアリル化をし、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸 **45** を合成し、スフィンゴファンギン F (**46**) の全合成を達成した (Scheme 7B)<sup>22</sup>。



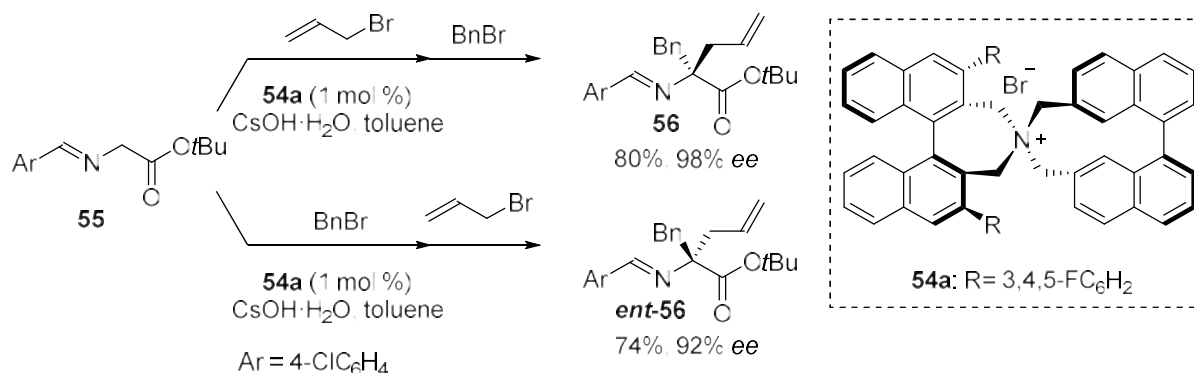
**Scheme 7.** 不斉アリル化による  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成とスフィンゴファンギン F の全合成への応用

$\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成は、相間移動触媒 (Phase Transfer Catalyst : PTC) を用いた触媒的不斉アルキル化にて達成されている<sup>23</sup>。グリシン誘導体に対するシンコナルカロイド誘導体を相間移動触媒として用いた最初の報告例は、1989年 O'Donnell らによるモノアルキル化であった<sup>24</sup>。その後、様々な触媒が開発され、1992年になると O'Donnell らは、アラニン誘導体 **47** に対する  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸誘導体 **48** の触媒的合成法を報告した<sup>25</sup>。以下にこれまでに開発された種々の相間移動触媒についてまとめた (Scheme 8)<sup>26</sup>。

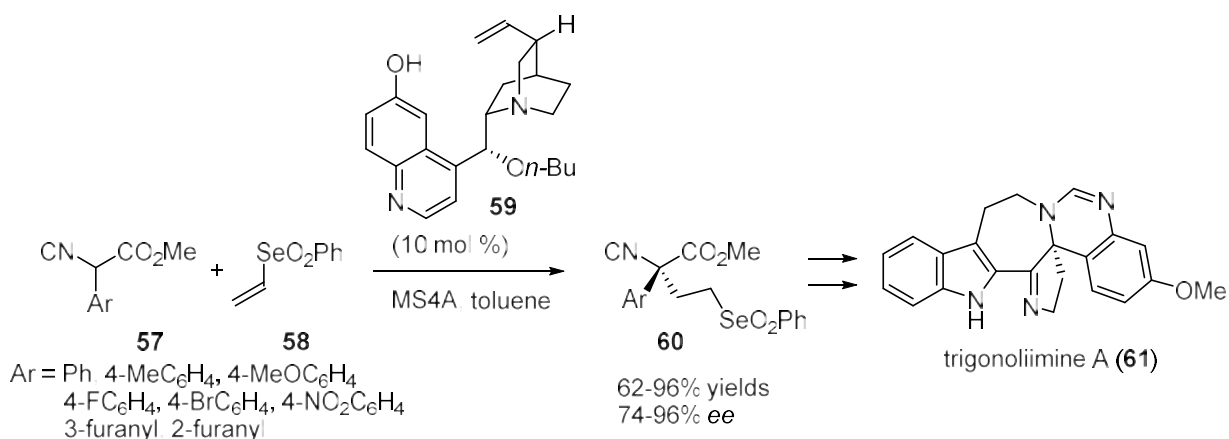


**Scheme 8.** 相間移動触媒を用いたアルキル化

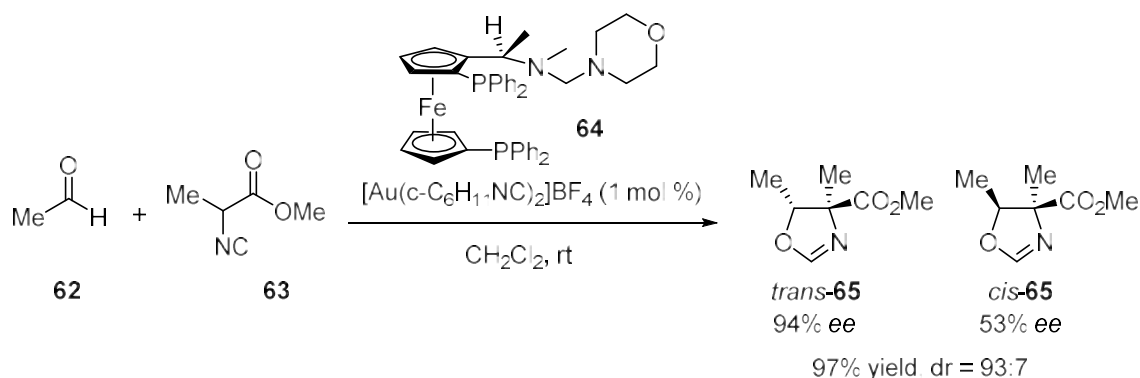
以上のように光学活性  $\alpha$ -アミノ酸から効率的な触媒法の開発が試みられたが、実用性の点からはほど遠いものがあった。そこで、丸岡らは直接的な光学活性  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の触媒的不斉合成プロセスの確立に取り組んだ<sup>27</sup>。すなわち、グリシンエステル由来のイミン **55** とキラル相間移動触媒 **54a** を用いた相間移動条件下、二種の異なるアルキルハライドを加えて連続的に不斉二重アルキル化反応を行なった (Scheme 9)。その結果、高い不斉収率で望む光学活性  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸誘導体 **56** が得られた。さらに、本手法では同じ触媒を用いてアルキルハライドの加える順序を入れ替えると、エナンチオマー-*ent*-**56** が合成できる。



また、Jieping Zhu らは  $\alpha$ -アリールイソシアノアセテート **57** のビニルセレン **58** に対する不斉 Michael 反応を開発した (Scheme 10)<sup>28</sup>。キニジン誘導体 **59** を不斉触媒とし低温下反応させ高収率かつ高エナンチオ選択的に  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸誘導体 **60** を合成した。さらに、開発した反応を用いて trigonoliimine A (**61**) の全合成を達成した。

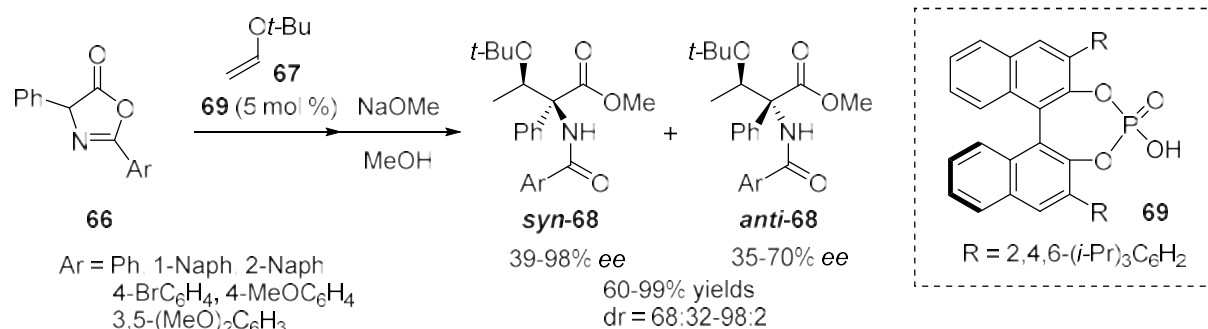


伊藤、林らはフェロセン配位子 **64** と Au 触媒により、アルデヒド **62** とイソシアニド **63** との不斉アルドール反応にてトランス体 **65** を高い収率、高いエナンチオおよびジアステレオ選択性で与えると報告した (Scheme 11) <sup>29</sup>。また、得られたオキサゾリン **65** は  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造を有しているため、優れた合成法であると言える。しかし、シス体 **65** のエナンチオ選択性は低く、トランス型の  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成にのみ適用可能となっている。



**Scheme 11.** フェロセン配位子を用いた  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成

寺田らは、キラルブレンステッド酸触媒 **69** を用いた不斉アルドール反応を開発している (Scheme 12) <sup>30</sup>。アズラクトン **66** とビニルエーテル **67** にキラルブレンステッド酸触媒 **69** を加えるとシン選択的なアルドール反応が高い収率、高いエナンチオおよびジアステレオ選択性で進行した。また、本反応は2つの不斉中心を制御し、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸 **68** を一挙に合成できる優れた手法であると言える。しかし、本手法においても伊藤らと同様にアンチ体 **68** の不斉収率は低く、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸のシン体アンチ体どちらも高いエナンチオ選択性で合成する手法は未だ開発されていない。



**Scheme 12.** 不斉アルドール反応による  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成

### 1.3 不斉記憶型反応 (Memory of chirality)

1994年に富士川端らは光学活性なフェニルアラニン誘導体の $\alpha$ 位アルキル化において、低温中アニオンを発生させて反応を行うと生成物の光学純度は低下するものの、完全なラセミ化を起さなかったことを報告している<sup>31</sup>。このような現象は不斉記憶型反応 (Memory of chirality) と呼ばれており、反応中間体が単位時間内にキラル分子として存在するためその不斉情報をもとに反応が進行するというものである。この反応の中間体はC-Nの軸性不斉エノラート (Figure 6) であると考えられており、本反応はキラル補助基や Self-Regeneration of Stereocentersのように不斉を誘起する必要がなく、また不斉触媒も必要としないため、最も直接的な $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成法であると言える。

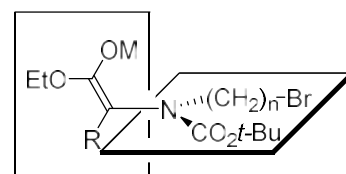
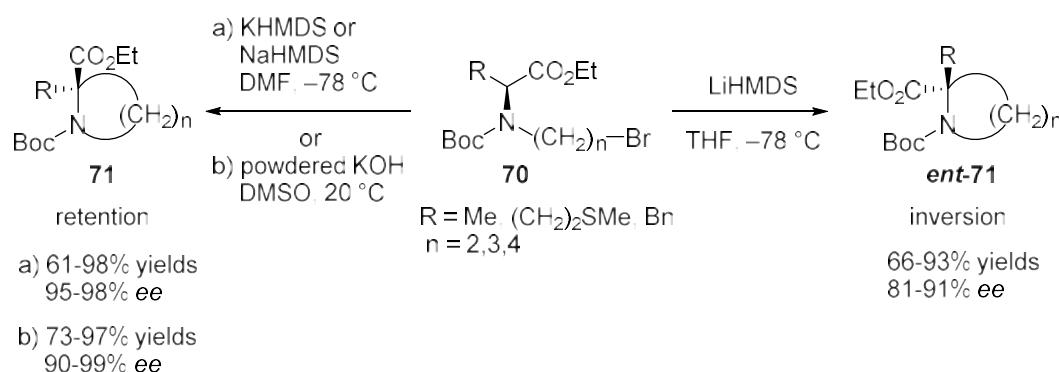


Figure 6. 軸不斉エノラート

川端らは $\alpha$ -アミノ酸由来の**70**の分子内アルキル化反応において塩基を使い分け、 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸**71**の両エナンチオマーの作り分けに成功している (Scheme 13)<sup>32</sup>。すなわち、カリウムやナトリウムの塩基を用いると反応は立体保持で進行し**71**を与えた。一方、リチウム塩基を用いると立体反転した $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸 *ent*-**71** が得られた。

さらに、従来では強塩基、低温、禁水条件と厳しい反応条件が必要であったが、powdered KOH、DMSO、20 °C と温和な条件も見つかっている<sup>33</sup>。



Scheme 13. 不斉記憶型反応による分子内アルキル化

### 1.4 求電子的アルキル化による $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成のまとめ

ここで一度、アルキル化による $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成法についてまとめる。1.1 ジアステレオ選択的な合成では、複雑な不斉補助基の導入や不斉誘起に反応工程数がかかり、直接的に $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸を合成可能であるという長所を損なっていた。1.2 触媒的不斉合成では相間移動触媒による合成が大多数を占めており、高い不斉収率で $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸が得られた。しかし、Ar基を有するイミンが大半であり、高い不斉収率の発現には複雑な構造の触媒が必要となっていた。1.3 不斉記憶型反応は最も直接的な $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成法であると言えるが、Boc等のかさ高い保護基が必須であり、汎用性は必ずしも高くないと考えられる。

## 第二項 Strecker 反応による $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成

第二項では 2) Strecker 反応を用いた  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成法について、○2.1 ジアステレオ選択的合成、○2.2 エナンチオ選択的合成の 2 つに分類してまとめた。

Strecker 反応による  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸合成の長所は、様々な置換基を有するケチミンに対して適用可能な点である (Figure 7)。一方、問題点は Strecker 反応において、アルジミンより反応性およびジアステレオ選択性の低いケチミンを基質とする点と、導入したニトリルの加水分解が必須な点である。そのため、どのようにジアステレオ選択性を発現させるかという点が重要となる。

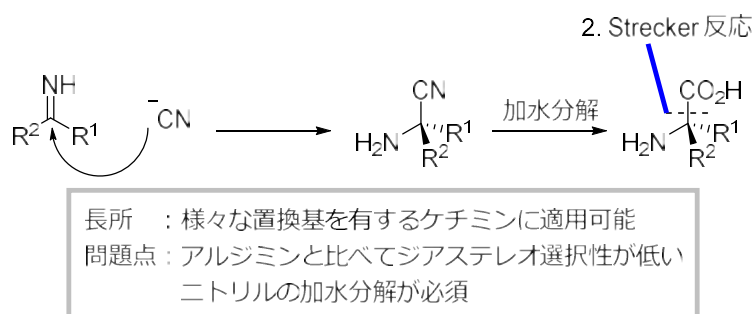
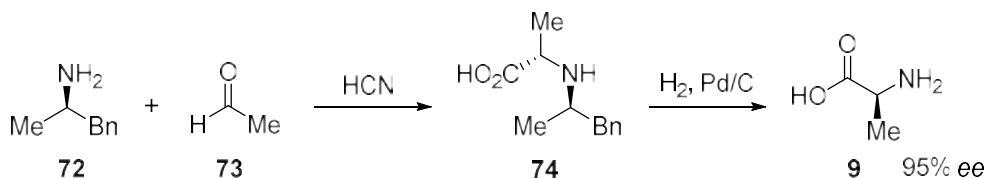


Figure 7. Strecker 反応による  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸合成

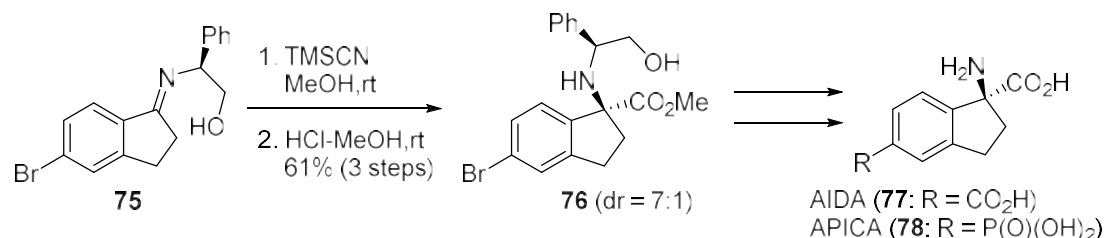
### 2.1 ジアステレオ選択的 Strecker 反応

Strecker 反応の歴史は古く 1850 年にラセミ体のアラニンの合成法が報告された<sup>34</sup>。 $\alpha$ -アミノ酸の不斉合成 (L-アラニン **9**) に応用されたのは 1963 年、原田らによる報告である (Scheme 14)<sup>35</sup>。 $\alpha$ -メチルベンジルアミン **72** とアセトアルデヒド **73** を用いた Strecker 反応にて **74** を得た。続いて、**74** の水素化分解にてベンジルアミンを除去し、L-アラニン **9** を合成した。本合成にて得られた L-アラニン **9** の光学純度は 95% であり、現在アミノ酸の合成法として多く利用されている Strecker 反応の先駆的な報告である。



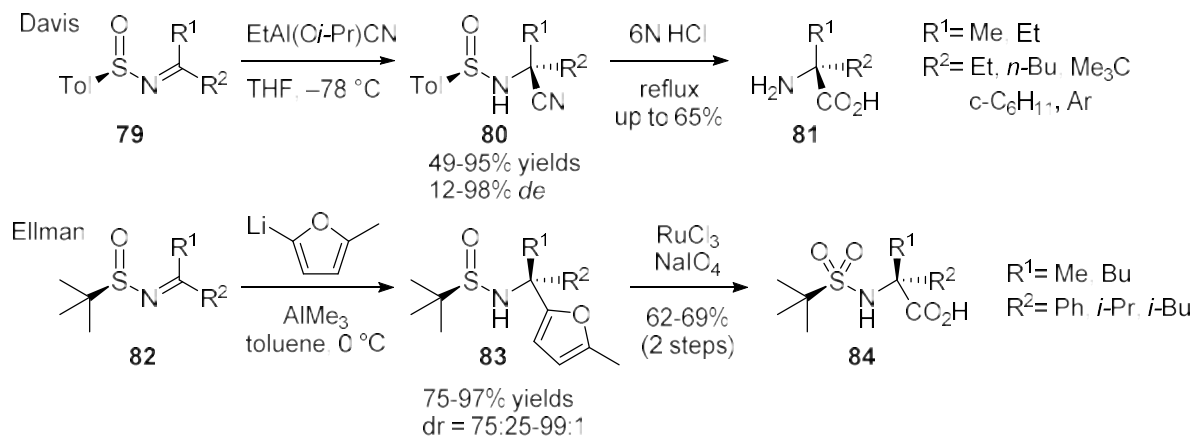
Scheme 14. Strecker 反応を用いた  $\alpha$ -アミノ酸の初の不斉合成

一般的にケチミンは 1) アルジミンよりも求電子性が低く、2) アルジミンに比べてジアステレオ選択性が低いため、Strecker 反応による  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成は立ち遅れていた。そこで Ma らはジアステレオ選択性の向上を目的とし、環状ケチミン **75** を用いた Strecker 反応にて、 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸 **76** をジアステレオマー比 7:1 で合成した (Scheme 15)<sup>36</sup>。その後、官能基の導入と、不斉補助基を除去にて AIDA (**77**) および APICA (**78**) を合成した。



**Scheme 15.** ジアステレオ選択的ストレッカー反応を用いた AIDA (**77**)、APICA (**78**) の合成

Davis らはキラルスルホキシドを不斉補助基とし、鎖状のケチミン **79** に対する不斉 Strecker 反応を開発した (Scheme 16)<sup>37</sup>。中程度から高いジアステレオ選択性で  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸誘導体 **80** が得られる。また、スルホキシド基は酸性条件で除去可能なのでニトリルの加水分解と同時に行える (**80**→**81**)。一方、Ellman らも同時期に *tert*-ブタンスルフィニルケチミン **82** に対する不斉 Strecker 反応を報告している<sup>38</sup>。Davis らよりもジアステレオ選択性が高いが、 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸 **84** へと誘導するのに **83** の段階的なフランの酸化とスルフォニル基の除去が必要となる。

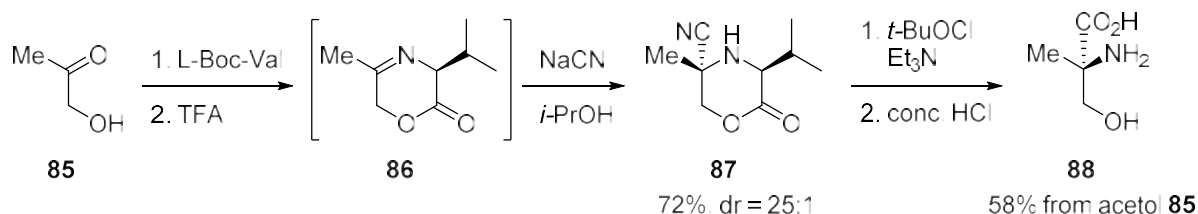


**Scheme 16.** キラルスルホキシドを不斉補助基とした  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸合成法

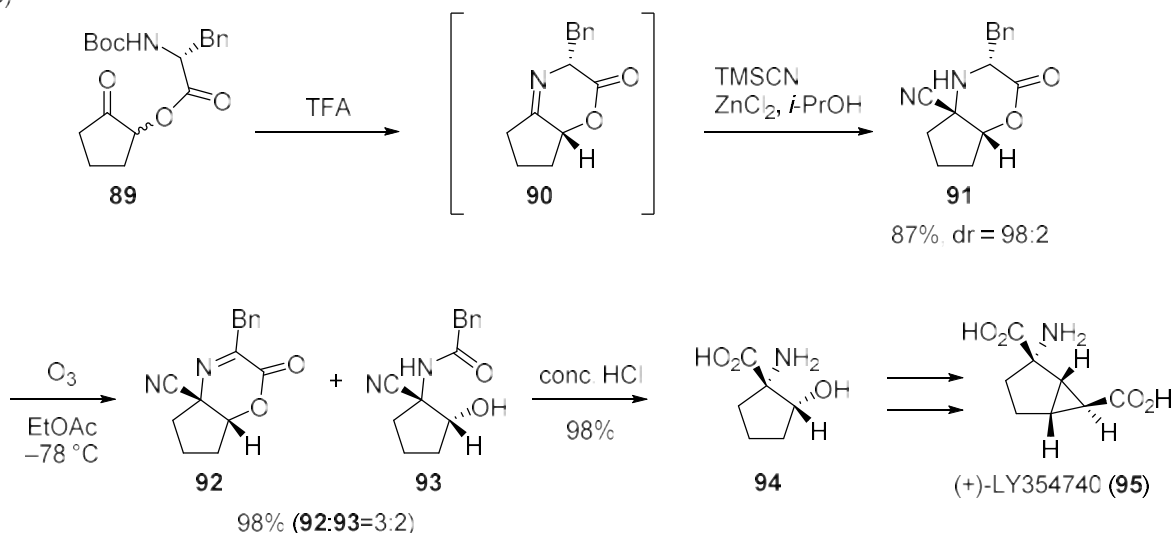


大船らは Strecker 反応を  $\alpha$ -メチルセリンの両エナンチオマーを合成する手法へと応用した (Scheme 17A) <sup>39</sup>。すなわち、アセトール **85** と L-バリンの縮合によって得られたラクタム **86** のバリン由来の不斉点を利用し、立体選択的に CN 基を導入し **87** とした。その後、バリンの除去とニトリルの加水分解にて  $\alpha$ -メチルセリン **88** を合成した。出発原料のアミノ酸を D-バリンにすれば、エナンチオマーの作り分けが可能である。さらに、環状ケトン **89** にも本手法を適用し (+)-Y354740 (**95**) を全合成した (Scheme 17B) <sup>40</sup>。すなわち、**89** のケトンとアミンの分子内縮合にてイミン **90** とし、Strecker 反応によって **91** を完全な立体選択性で得た。さらに、イミンを形成する際に、ケトン **89** の  $\alpha$  位の異性化が進行し、**90** を経由して Strecker 反応が進行したため、ケトン **89** は  $\alpha$  位の立体異性体の混合物を用いている。**91** のオゾン酸化にて **92** と **93** へと誘導し、塩酸処理にて不斉補助基を除去し、 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸 **94** を合成した。その後、種々官能基変換にて (+)-Y354740 (**95**) を全合成した。大船らの手法は不斉補助基の除去に 2 工程必要となるが、非常に高いジアステレオ選択性にて  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸誘導体得られる。これにより、Strecker 反応が  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸を有する複雑な天然物の合成に有用であると示された。

(A)



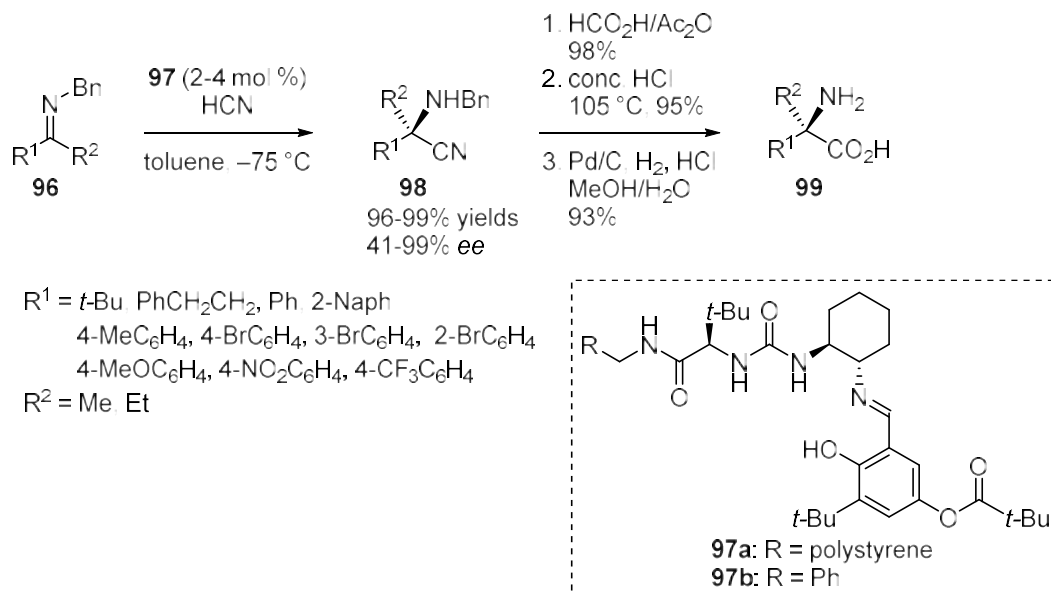
(B)



**Scheme 17.** 大船らによる  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成と (+)-Y354740 (**95**) 合成への応用

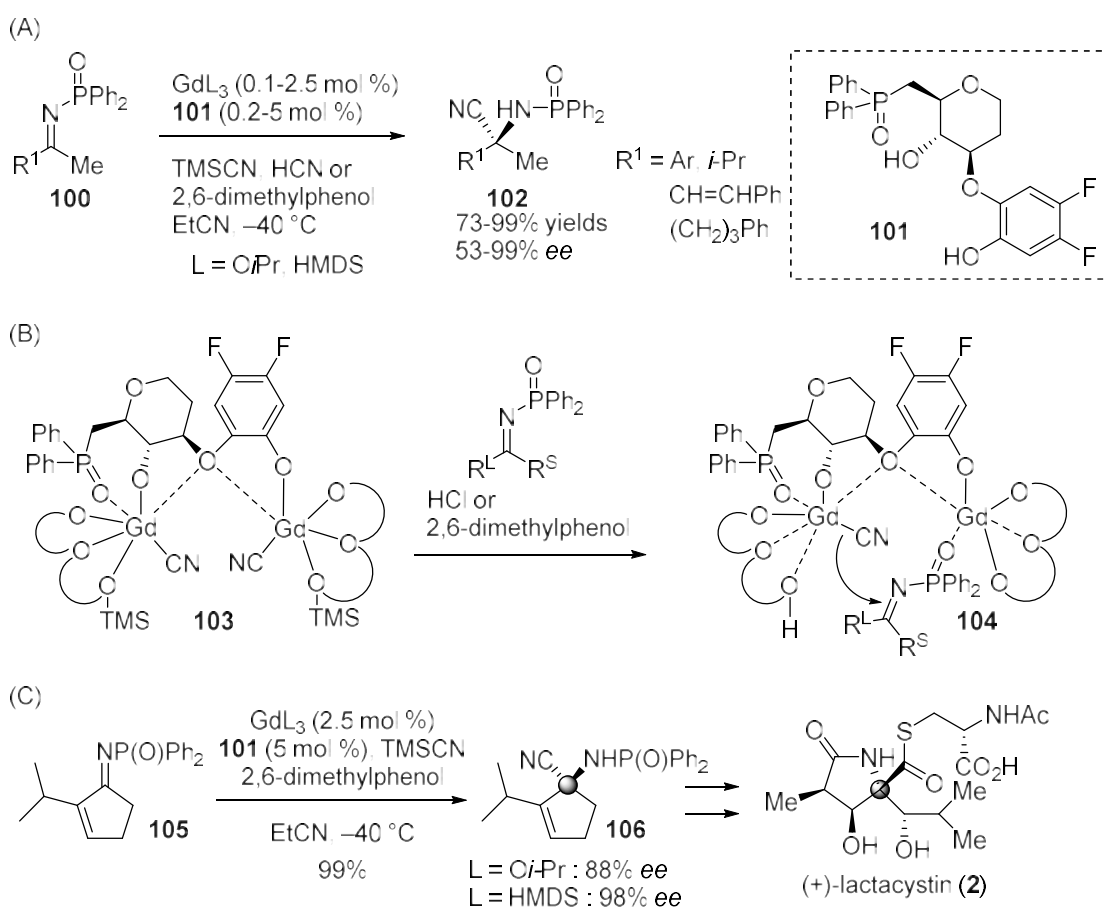
## 2.2 エナンチオ選択的 Strecker 反応

Strecker 反応の触媒的不斉合成は 2000 年に Jacobsen らによって達成された (Scheme 18)<sup>41</sup>。Bn 基にて保護されたケチミン **96** に対し、シッフ塩基 **97** を用いた不斉 Strecker 反応にて **98** を高収率で合成した。Jacobsen らの開発した反応は、レジンに担持されたシッフ塩基 **97a** を触媒として用いており回収可能なことと、中程度から高いエナンチオ選択性が特徴である。しかし、 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸 **99** への誘導に **98** の Bn 基の除去など 3 工程を要する。



Scheme 18. シッフ塩基触媒を用いた不斉 Strecker 反応

また、柴崎、金井らはホスフィノイルイミン **100** に対するガドリニウム触媒を用いた Strecker 反応にて  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸誘導体 **102** の触媒的不斉合成に成功した (Scheme 19A) <sup>42</sup>。ガドリニウム触媒として  $\text{Gd}(\text{O}i\text{-Pr})_3$  を用いると  $\text{Gd}:\mathbf{101}=2:3$  の複合体 **103** と  $\text{Gd}:\mathbf{101}=4:5$  の複合体が系内で生じる (Scheme 19B)。 $\text{Gd}:\mathbf{101}=4:5$  の触媒はより低いエナンチオ過剰率を与える<sup>43</sup>。一方、 $\text{Gd}(\text{HMDS})_3$  を用いると、 $\text{Gd}:\mathbf{101}=2:3$  の複合体 **103** のみ が得られ、高い不斉収率を与える。この複合体 **103** がプロトン源によって脱シリル化し、真の活性種 **104** となる。**104** の Gd とホスフィノイルイミンのリン酸部が配位するため高いエナンチオ過剰率を与えている。また、環状のホスフィノイルイミン **105** に対し本反応を用いて得られた  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸誘導体 **106** からラクタシスチン (**2**) の全合成を達成している (Scheme 19C) <sup>44</sup>。



Scheme 19. 不斉 Strecker 反応と lactacystin (**2**) の全合成への応用

## 2.3 Strecker 反応による $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成のまとめ

2.1 ジアステレオ選択的な合成では、環状ケチミンまたはキラルスルホキンドを用いて  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成が達成された。しかし、鎖状のケチミンではジアステレオ選択性が必ずしも高くない点が問題として挙げられる。2.2 エナンチオ選択的な合成では、柴崎らの合成法 (Scheme 19) のように高い不斉収率を実現するには、ケチミンにリガンドと配位できるような置換基を導入する必要がある。そのため、ニトリルの還元に加えて、置換基の除去も必須となり反応工程数の増加が問題であると考えられる。

### 第三項 CN 多重結合への求核付加による $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成

第三項では 3) CN 多重結合への求核付加を用いた  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成について○3.1  $\alpha$ -ケチミノエステルへの付加反応、○3.2 ニトロ Mannich 反応の 2 つに分類した。

3.1  $\alpha$ -ケチミノエステルへの付加反応を用いた  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成の長所は、様々な種類の求核剤の導入が可能である (Figure 8)。問題点はイミノ炭素選択的な付加反応が必要となる点である。一方、3.2 ニトロ Mannich 反応では、 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸を含む 2 連続不斉中心を一挙に構築出来る点が長所として挙げられるが、ニトロ基の還元が必須である点が問題として考えられる。

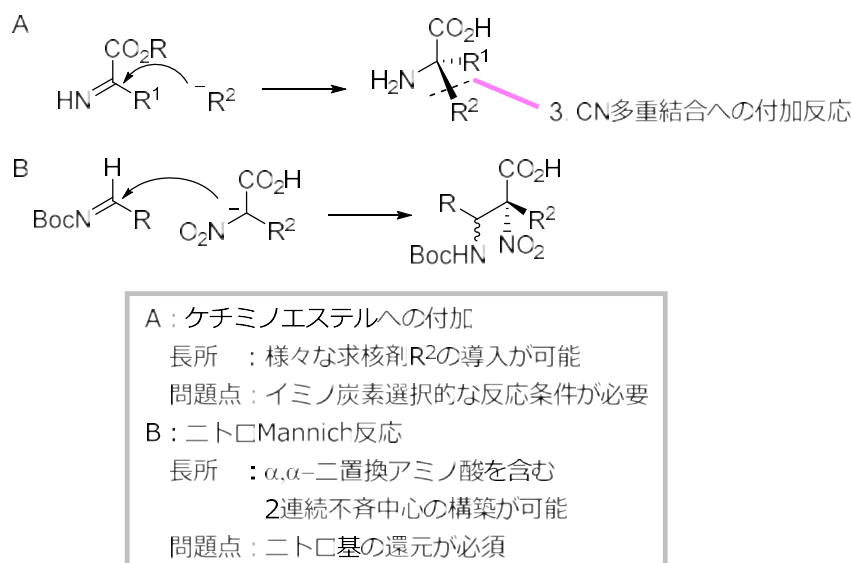
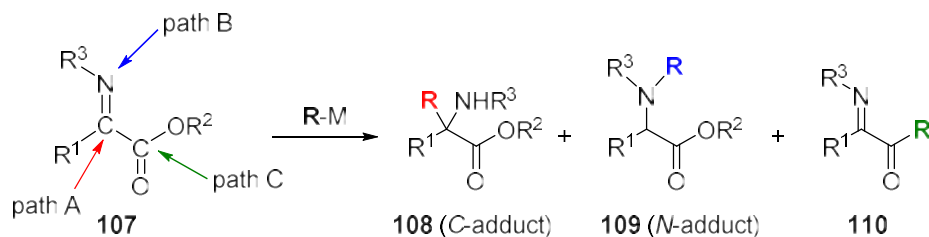


Figure 8. CN 多重結合への付加による  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸合成

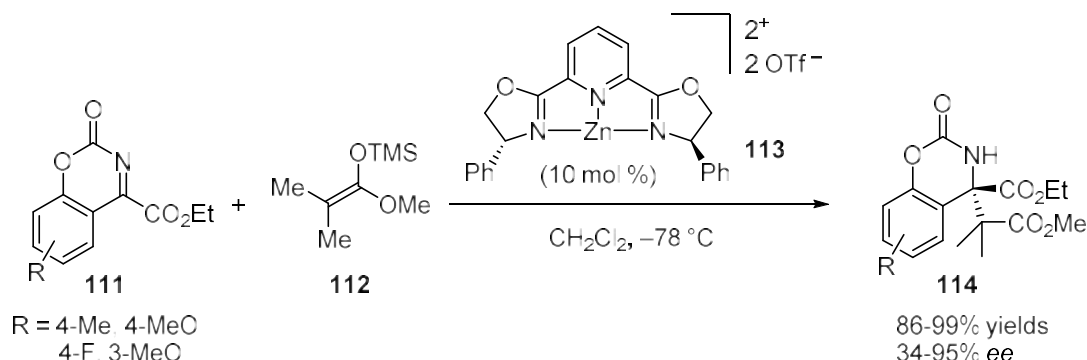
#### 3.1 $\alpha$ -ケチミノエステルへの付加

$\alpha$ -イミノエステル **107** は極性転換を生じており、イミノ炭素、イミノ窒素、エステル炭素の 3 つの反応点を有している。そのため、天然型および非天然型  $\alpha$ -アミノ酸を始めとする様々な含窒素化合物を効率的に合成するのに有用な出発物質として研究されてきた。しかし、 $\alpha$ -イミノエステルは 3 つの反応点が密集しているため、位置選択的の反応は一般的に困難とされていた<sup>45</sup>。特に金属試薬は基本的にイミノ窒素への付加 (Scheme 24, path B) が優先するため、イミノ炭素選択的な反応の開発 (path A) が望まれていた。



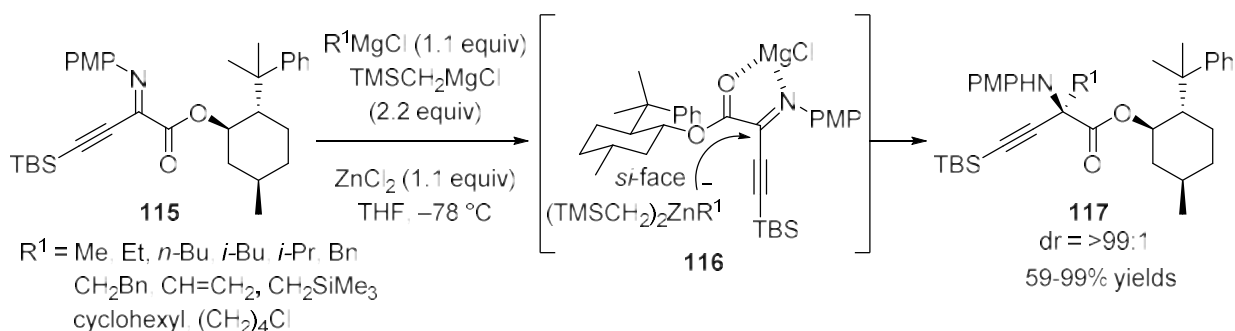
Scheme 20.  $\alpha$ -ケチミノエステルの反応性と問題点

このような背景の中、Jorgensen らはイミノ炭素選択的な初の不斉 Mannich 反応を開発した (Scheme 21) <sup>46</sup>。すなわち、イミノ窒素を環状カルバメートで保護し、イミノ炭素の求電子性を上昇させたケチミノエステル **111** を用いた Mannich 反応にて  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸誘導体 **114** を合成した。



**Scheme 21.** ケチミノエステルに対する不斉 Mannich 反応

石原らは、より汎用性の高いイミノ炭素選択的な反応の開発に取り組み、塩化亜鉛と Grignard 試薬から調製される亜鉛アート錯体を用いてイミノ炭素選択的アルキル付加反応を達成した (Scheme 22) <sup>47</sup>。亜鉛アート錯体の高い Lewis 酸性にてイミノ窒素上にマグネシウムを配位させ、イミノ窒素への付加反応を抑制している (**116**)。また、一般的にケチミノエステルはアルジミノエステルよりも求電子性が低い、 $\alpha$ 位にアルキニル基を導入した **115** を基質とし、アルジミノエステルに匹敵する反応性を持たせている。さらに  $\alpha$ -イミノエステル **115** のエステル部位に 8-フェニルメンチル基を不斉補助基として導入し、遷移状態 **116** のように *si* 面からのみ反応するため高いジアステレオ選択性が発現し、 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸誘導体 **117** が選択的に得られている。



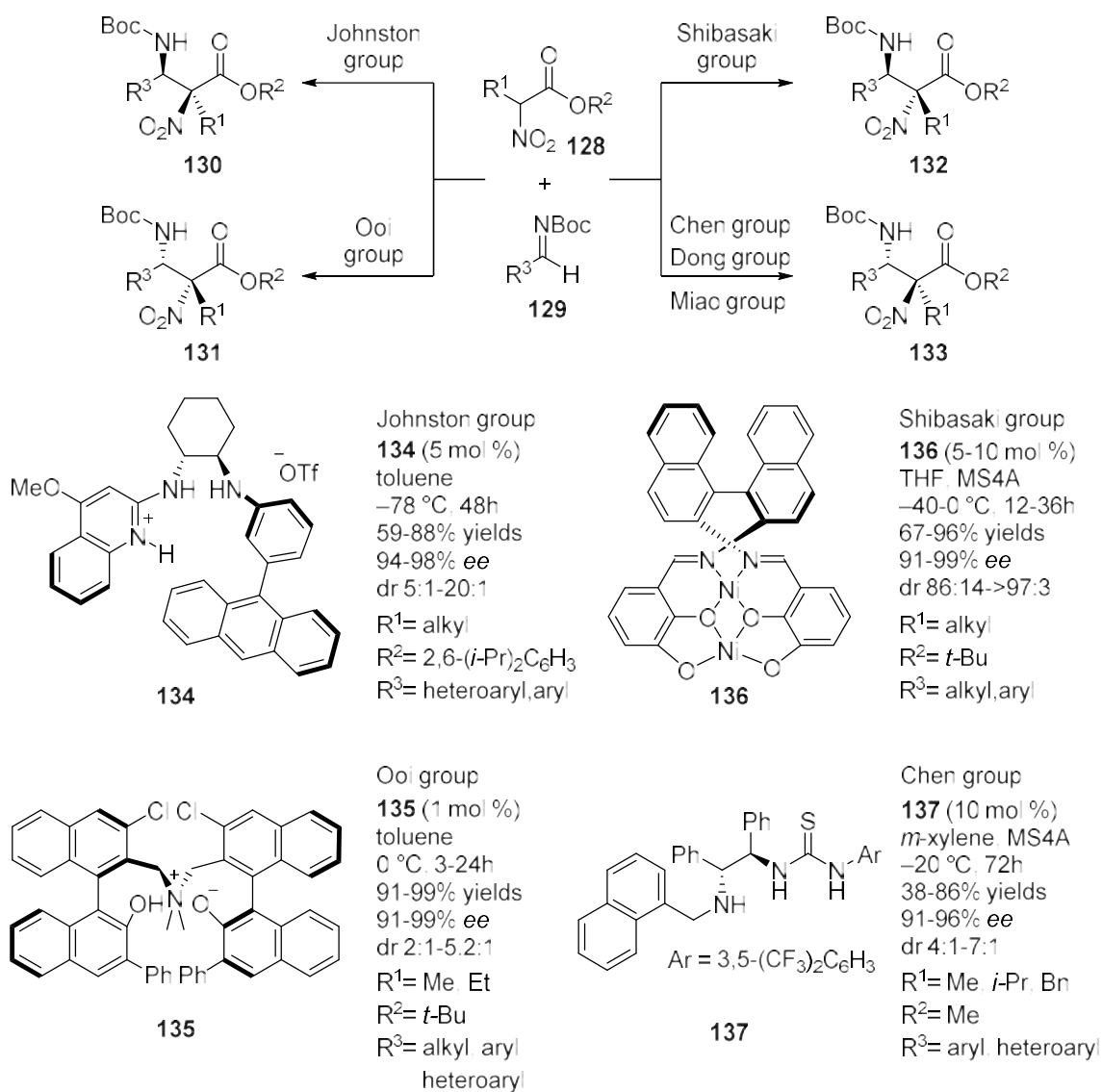
**Scheme 22.** 亜鉛アート錯体のイミノ炭素選択的付加反応



## 3.2 ニトロ Mannich 反応

2008年に、イミン **129** に対するニトロエステル **128** を用いた、不斉ニトロ Mannich 反応による  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸合成法の開発が4つのグループから同時に報告された (Scheme 25)。

Johnston らはキラルなプレンステッド酸触媒 **134** を用いて、エナンチオおよびジアステロ選択的にシン型の生成物 **130** を与えた<sup>50</sup>。大井らは相間移動触媒 **135** を用いたシン選択的な不斉ニトロ Mannich 反応を開発した<sup>51</sup>。また、Johnston らとはエナンチオマーに当たる生成物 **131** を与えた。柴崎らは BINAM から誘導した Ni 錯体 **136** を用いてエナンチオおよびジアステロ選択的にアンチ体の  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸誘導体 **132** を合成した<sup>52</sup>。最後に Chen らはチオウレア触媒 **137** を用いた不斉ニトロ Mannich 反応によってアンチ型の生成物 **133** を得た<sup>53</sup>。この生成物は柴崎らの生成物とはエナンチオマーの関係に当たる。別々のグループが同時に発表した4種の反応であったが、偶然にもすべての異性体が合成できるようになった。また、Dong らや Miao らも Chen らと同様にチオウレア触媒を用いて本反応を達成した<sup>54</sup>。



Scheme 25. ニトロ Mannich 反応による  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸誘導体の合成

### 3.3 CN 多重結合への求核付加による $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成のまとめ

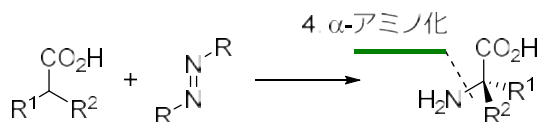
3.1  $\alpha$ -ケチミノエステルへの付加では、 $\alpha$ -ケチミノエステルのイミノ炭素選択的付加反応について述べてきたが、どの基質も  $\alpha$  位に水素を持たない基質ばかりであった。これは、ルイス酸やブレンステッド酸条件下ではエナミンが安定に得られてしまう点と、イミンに戻る際に幾何異性が混ざりそれによって不斉収率の低下が起こるためである。そのため、 $\alpha$  位に水素を有する  $\alpha$ -ケチミノエステルのイミノ炭素選択的な不斉反応は未だ達成されておらず、基質が限定されてしまう点が問題点として挙げられる。また、3.2 ニトロ Mannich 反応では 4 つのグループから報告された方法を用いれば、それぞれの立体異性体を作り分けることが可能となる。しかし、ニトロ基の還元はしばしば強力な条件が必要であり、多官能基化された天然物の合成への応用は難しいと考えられる。



#### 第四項 求電子的アミノ化による $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成

第四項では 4) 求電子的アミノ化による  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の不斉合成法について述べる。

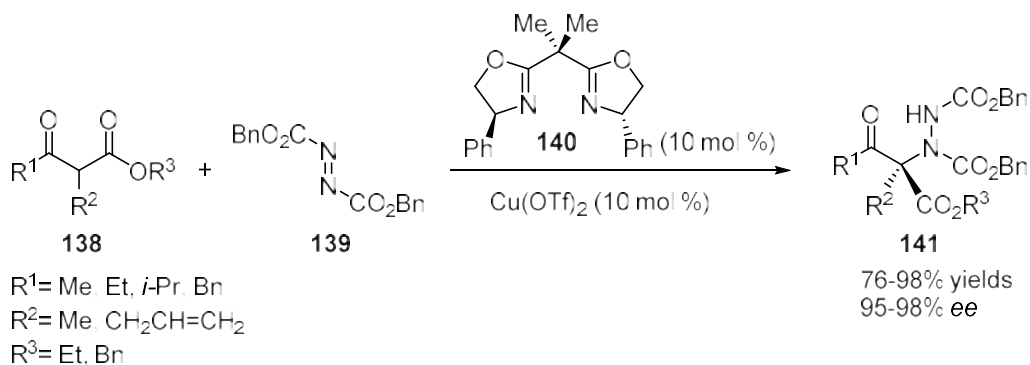
求電子的アミノ化による  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸合成法の長所は、 $\alpha,\alpha$ -二置換直接的にアミノ酸構造を構築できる点である。一方、窒素源はアゾ化合物が用いられるため、N-N 結合の開裂が必須であり、原子効率が低い点が問題として考えられる。



長所 : 直接的に $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸が得られる  
問題点 : N-N結合の開裂が必須

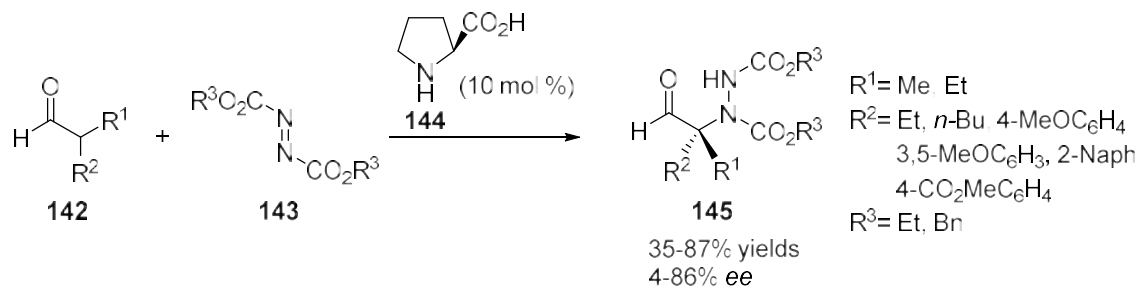
Figure 9.  $\alpha$ -アミノ化による  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸合成

今まで述べてきたように  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成法の多くは  $\alpha$  位のアルキル化、Strecker 反応など C-C 結合形成反応が主であった。そこで、Jorgensen らは  $\alpha$  位のアミノ化によってアミノ酸を合成する新規合成法を開発した (Scheme 26) <sup>55</sup>。 $\beta$ -ケトエステル **138** を原料とし Cu-BOX 触媒 **140** を用いたアゾジカルボキシレート **139** との反応によりこれを達成した。また、本手法を用いて合成された  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸 **141** はケトンをも有するため、より合成が困難とされる  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -アミノ酸へと誘導可能である点が利点として挙げられる。



Scheme 26. 求電子的アミノ化による  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成

また、2000年にはListらによって<sup>56</sup>、2002年にはJorgensenらによって<sup>57</sup>ケトンに対する有機触媒を用いた求電子的アミノ化反応を開発された。この反応はBraseらによって $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸合成法へと応用された (Scheme 27) <sup>58</sup>。すなわち $\alpha$ -分岐アルデヒド **142** を基質とし、プロリン触媒 **144** を用いたアゾジカルボキシレート **143** との反応にて $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸誘導体 **145** を合成した。 $\alpha$ -分岐型アルデヒド **142** は、容易に調製可能であるため様々な $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸を合成できる。しかし、基質によっては不斉収率が著しく低下する点が問題として挙げられる。また、カルボン酸への酸化とN-N結合の開裂が必須となる。



**Scheme 27.** 有機触媒を用いた求電子的アミノ化

## 第五項 転位反応を用いた $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成法

第五項では5) 転位反応を用いた  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸合成法についてまとめた。

転位反応は強力な結合形成反応であるため、4級炭素を容易に構築できる。また、[3,3]-シグマトロピー転位などは完全な立体選択性で進行するため、光学活性な  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸が合成できる。しかし、一般的に基質合成に多くの工程数を有する点が問題として挙げられる。

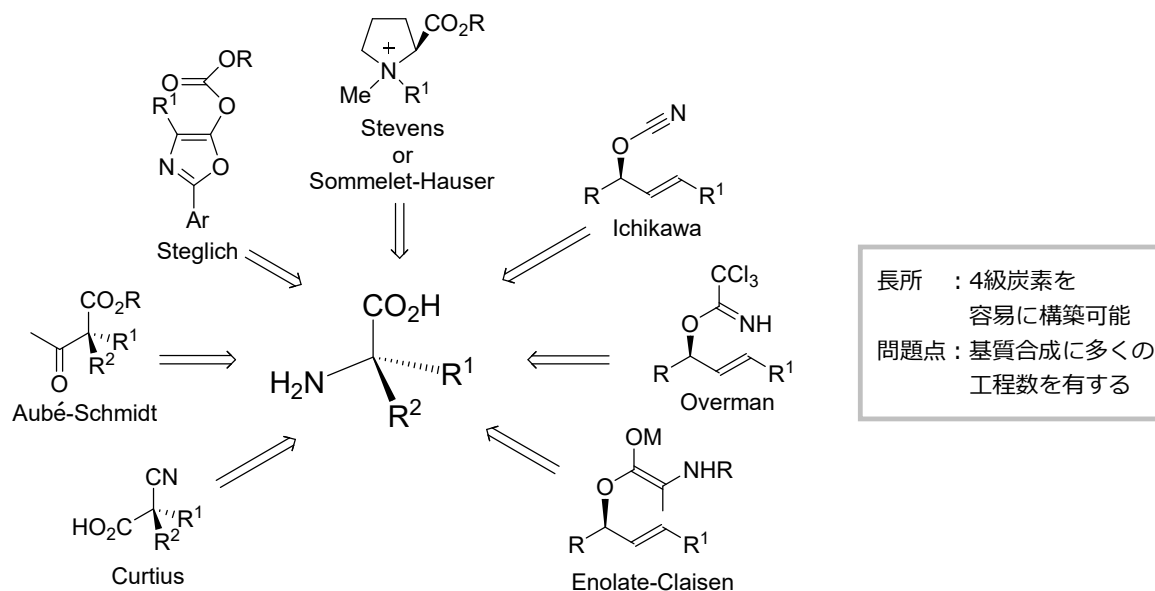
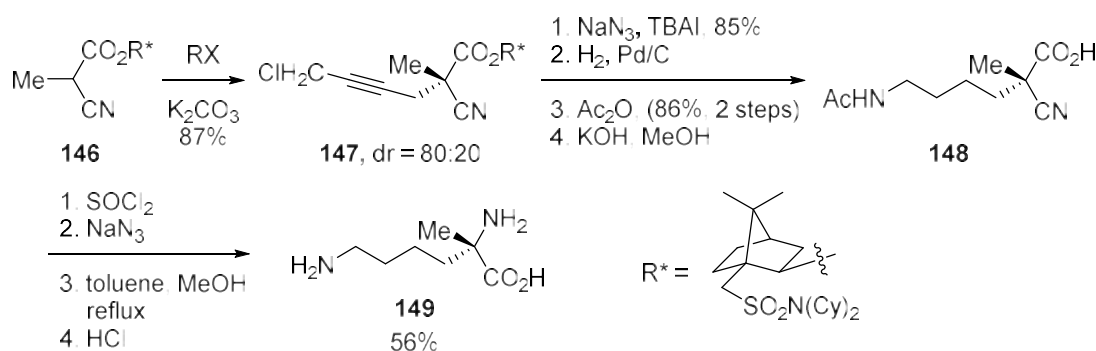


Figure 10. 転位反応を用いた  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸合成法

### 5.1 Curtius 転位

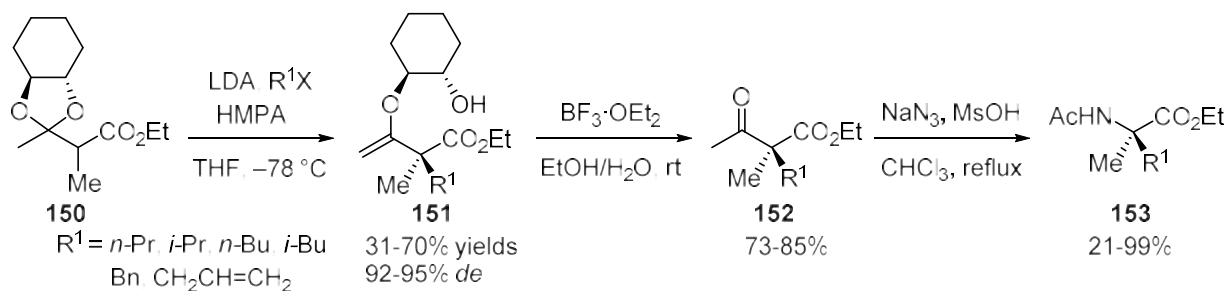
Cativiela らは不斉補助基を用いた  $\alpha$ -シアノエステルのアルキル化、続く Curtius 転位によって  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸を合成した (Scheme 28)<sup>59</sup>。すなわち、 $\alpha$ -シアノエステル **146** のアルキル化にて **147** を得た後、温和な条件にて不斉補助基を除去する。その後、得られたカルボン酸 **148** に対して Curtius 転位を用いて窒素原子を導入し、最後にニトリルを加水分解し  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸 **149** を合成した。



Scheme 28. Curtius 転位

## 5.2 Aubè-Schmidt 転位

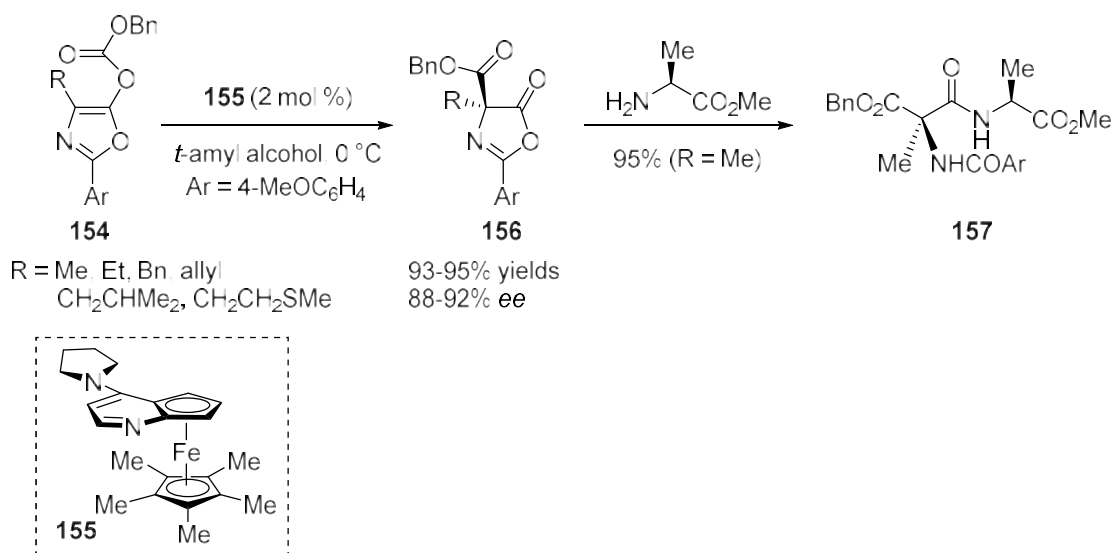
田中らはキラルなアセタール **150** を利用して、ジアステレオ選択的にアルキル化し、**151** として後、アセタールを除去しケトン **152** を合成した。このようなケトン **152** に対する Beckman 転位は収率よく進行せず、Aubè-Schmidt 転位を用いると高い収率で  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸 **153** が得られることを報告している (Scheme 29) <sup>60</sup>。



Scheme 29. Aubè-Schmidt 転位

## 5.3 Steglich 転位

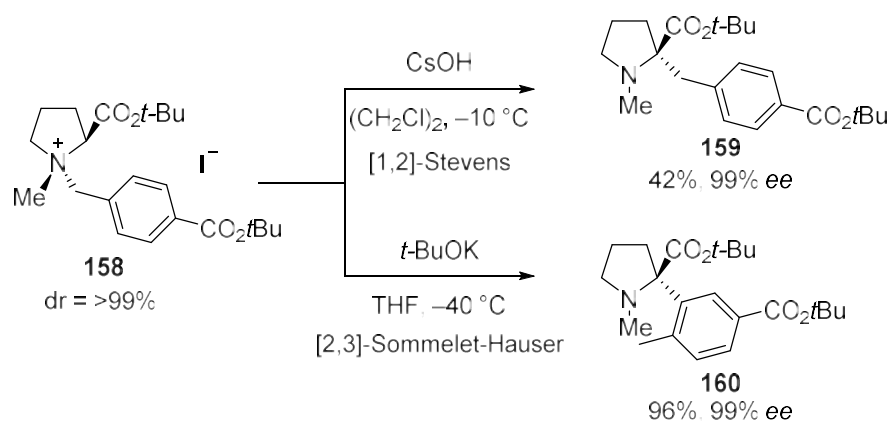
Ruble、Fu らは *O*-アシル化されたアズラクトン **154** の触媒的不斉 Steglich 転位を報告している (Scheme 30) <sup>61</sup>。この反応の特徴は、DMAP 型触媒 **155** によって反応が加速されるため、低温にて反応が進行する点であり、他の官能基共存下でも適用可能である。また、得られたアズラクトン **156** は反応性が高く容易にアミノ酸と縮合し、ジペプチド **157** を合成できる。



Scheme 30. 触媒的不斉 Steglich 転位

## 5.4 Stevens 転位および Sommelet-Hauser 転位

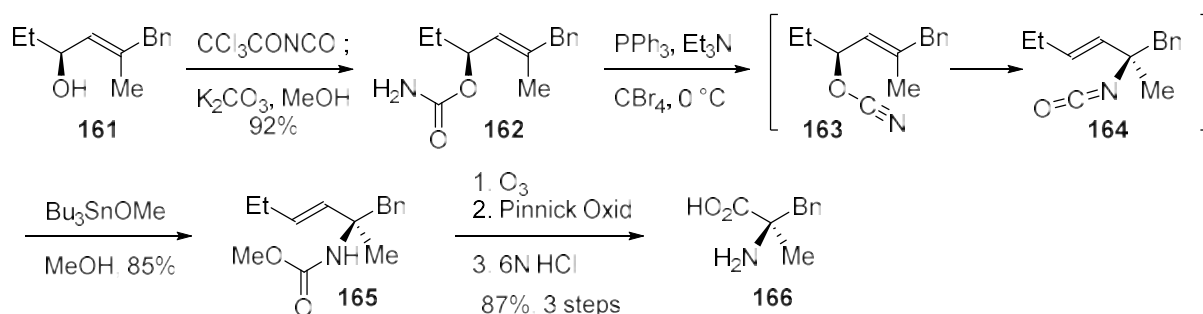
Stevens 転位 (Scheme 31, **158**→**159**) は電子求引基を持つ炭素原子に置換した第四級アンモニウム塩を強塩基で処理すると進行する転位反応である<sup>62</sup>。一方、Sommelet-Hauser 転位はベンジル置換四級アンモニウム塩のアンモニウムイリドを経由した転位反応である (**158**→**160**)。そのため、2つの反応は競争的に起こる。田山らは用いる塩基と溶媒の組み合わせで、転位反応の制御に成功し、同一の原料 **158** からアルキル基およびアリール基が導入された  $\alpha,\alpha$ -二置換プロリン誘導体 **159**、**160** を合成した<sup>63</sup>。しかし、Stevens 転位の反応機構はラジカル機構が提唱されているため、用いる溶媒の影響を大きく受け、しばしば光学純度が低下する。



Scheme 31. Stevens 転位および Sommelet-Hauser 転位

## 5.5 Ichikawa 転位

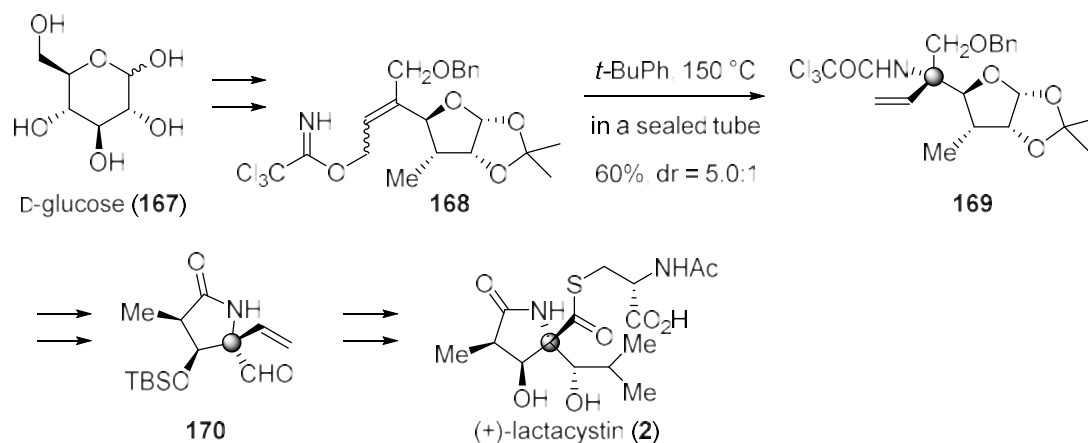
[3,3]-シグマトロピー転位は完全な不斉転写で進行するため、光学活性なアリルアルコールから目的の生成物を 100%の光学純度で合成できる。市川らはアリルアルコール **161** から調製した、カルバモイル **162** の脱水反応にて生じるアリルシアナート **163** が、低温下で即座に[3,3]-シグマトロピー転位し、アリルイソシアナート **164** を形成することを見出した (Scheme 32)<sup>64</sup>。また、生じたイソシアナート **164** はアルコールと反応してカルバメート **165** を与えるため、アミン保護体として生成物が得られる。しかし、 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸 **166** への誘導にオレフィンの酸化が必須となる。



Scheme 32. Ichikawa 転位

## 5.6 Overman 転位

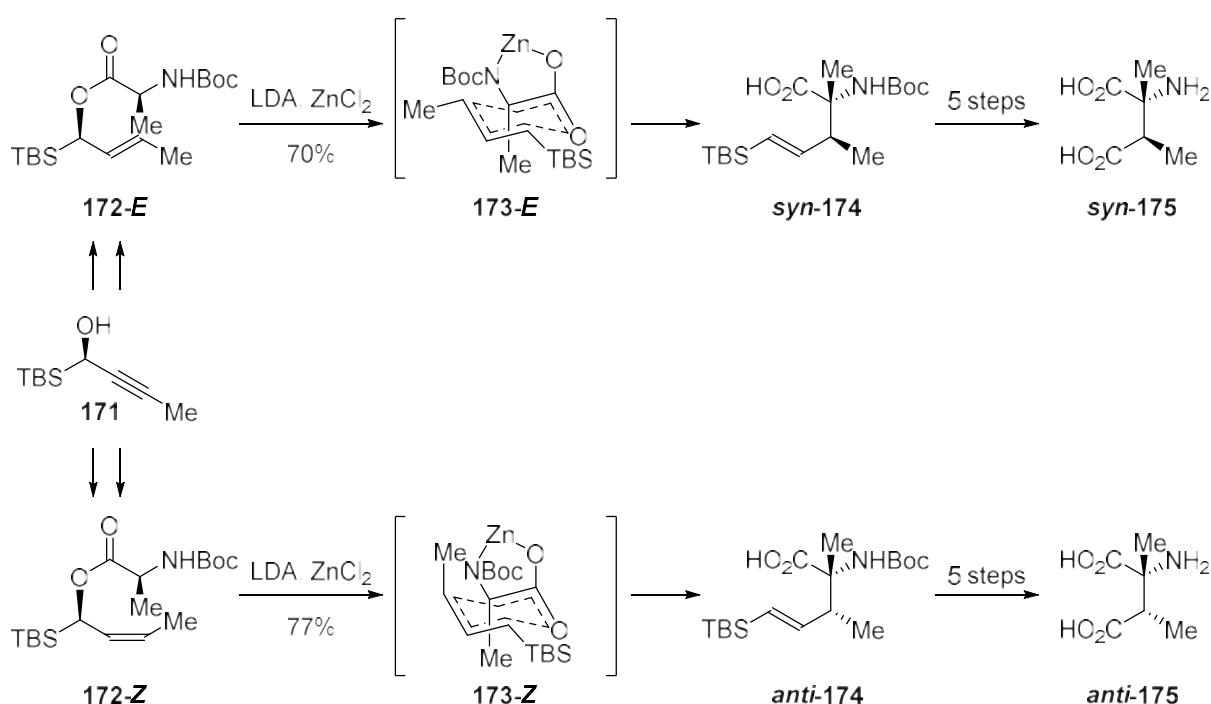
当研究室では Overman 転位を利用して  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造を構築し lactacystin (2) の全合成を達成した (Scheme 33) <sup>65</sup>。D-グルコース (167) より誘導したイミデート 168 の Overman 転位にてジアステレオマー比 5.0 : 1 で望む立体化学を有する  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸誘導体 169 を合成した。その後、分子内環化によりラクタム 170 へと誘導し、種々の官能基変換にてラクタシスチン (2) の全合成を達成した。Overman 転位については第二章で詳細を述べる。



Scheme 33. Overman 転位を用いた lactacystin (2) の合成

## 5.7 エノレート-Claisen 転位

大船らはキラルなプロパルギルアルコール **171** から誘導した **172** に対するエノレート-Claisen 転位にて、シン体、アンチ体の  $\alpha,\beta$ -置換アスパラギン酸 **175** を合成した (Scheme 34) <sup>66</sup>。すなわち、*E* 体の **172** は **173-E** のような遷移状態で反応が進行するため、シン体の **174** が得られる。一方、*Z* 体の **172** では **173-Z** の遷移状態で反応するためアンチ体の **174** が得られる。このように、オレフィンの幾何異性によってシン体 (*syn*-**175**)、アンチ体 (*anti*-**175**) の作り分けが可能である。また、本手法の特徴は同一のアルキン **171** から *E* 体、*Z* 体の **172** が合成可能な点と、アルコールに導入したいアミノ酸を縮合して不斉転写し、 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸を含む 2 連続不斉中心を一挙に構築できる点である。



Scheme 34. エノレート-Claisen 転位

## 5.8 転位反応を用いた $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成法のまとめ

転位反応を用いた  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成は立体選択的な反応 ([3,3]-シグマトロピー転位など) が多く、光学純度の高い  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸が合成可能である。また、Stevens 転位および Sommelet-Hauser 転位では同一の基質から異なる生成物へと誘導可能であり、[3,3]-シグマトロピー転位では用いるオレフィンの幾何異性を変えると、エナンチオマーまたはジアステレオマーが合成できる。しかし、転位反応の基質を調整する段階において、多くの工程数が必要となる点が問題として挙げられる。

## 第二節 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸

### 第一項 概要

$\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸はトレオニン、セリンのようなペプチドやタンパク質を構成する通常のアミノ酸だけではなく、複雑な構造を持つ天然物を構成する異常アミノ酸として見出される。アンチ型の $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸は Vancomycin (176)<sup>67</sup>などに存在し、シン型の $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸は Lysobactin (177)<sup>68</sup>などに含まれている。

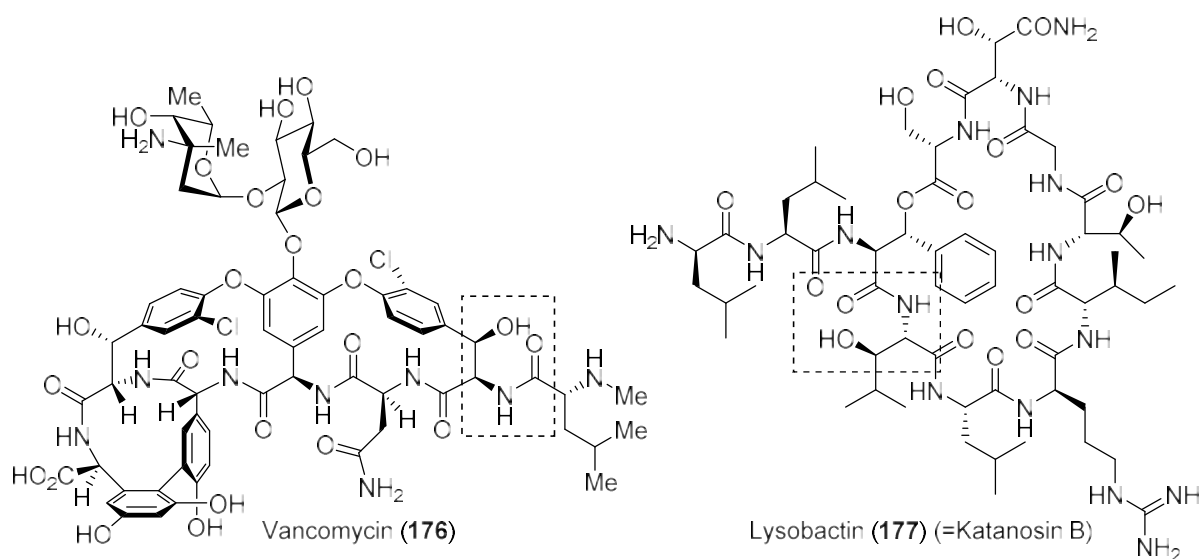


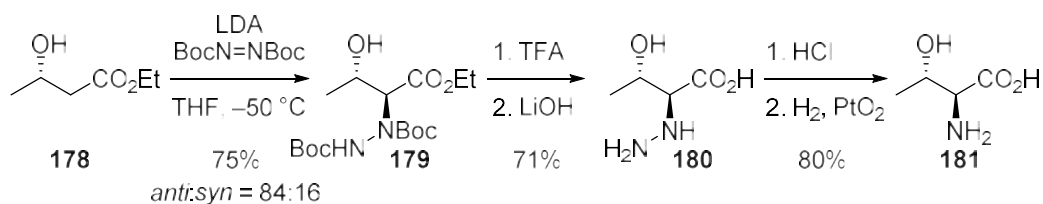
Figure 11. vancomycin と lysobactin

$\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸には連続するアミノ基と水酸基の2つが存在しているため、理論上4つの立体異性体が存在する。そのため合成上のポイントは、これらの不斉中心をどのように制御し合成するかという点が挙げられる。また、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸は様々な置換基を有しているペプチドやタンパク質に含まれているため、多くの官能基に適用可能な汎用性の高い $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸の合成法が必要とされている<sup>69</sup>。第二節では、現在までに開発されている光学活性な $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸の合成法について述べる。



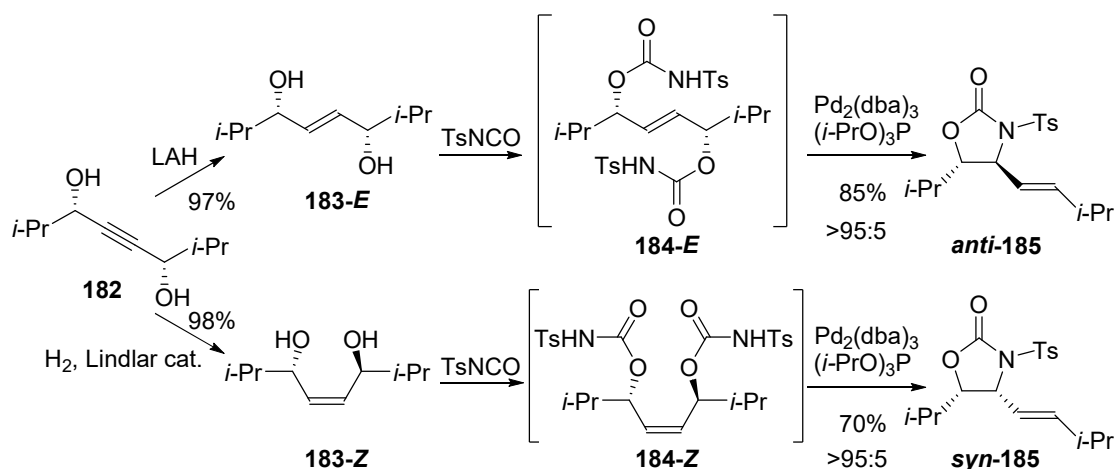
## 第二項 ジアステレオ選択的合成

Guanti らは 3-ヒドロキシエステル **178** のジアステレオ選択的ヒドラジノ化によって  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸誘導体 **179** を合成した (Scheme 35)<sup>70</sup>。生成物の立体選択性は低いがアンチ体が得られる。しかし、ヒドラジノ化は直接的に窒素源の導入が可能だが、N-N 結合の開裂に強酸かつ厳しい還元条件が必要のため、他の官能基を有する  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸の合成は困難であった (**180**→**181**)。



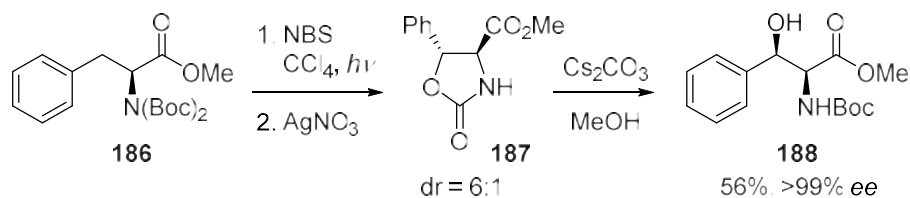
Scheme 35. ジアステレオ選択的ヒドラジノ化

Ariza、Garcia らは光学活性な 1,4-ジオール **182** を出発原料とし、パラジウム触媒を用いた分子内アリル位置換反応 (Scheme 36、**183**→**184**→**185**) によって  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸誘導体 **185** を合成した<sup>71</sup>。特筆すべきは、オレフィンの幾何異性によってシン、アンチを制御し作り分け可能な点である。



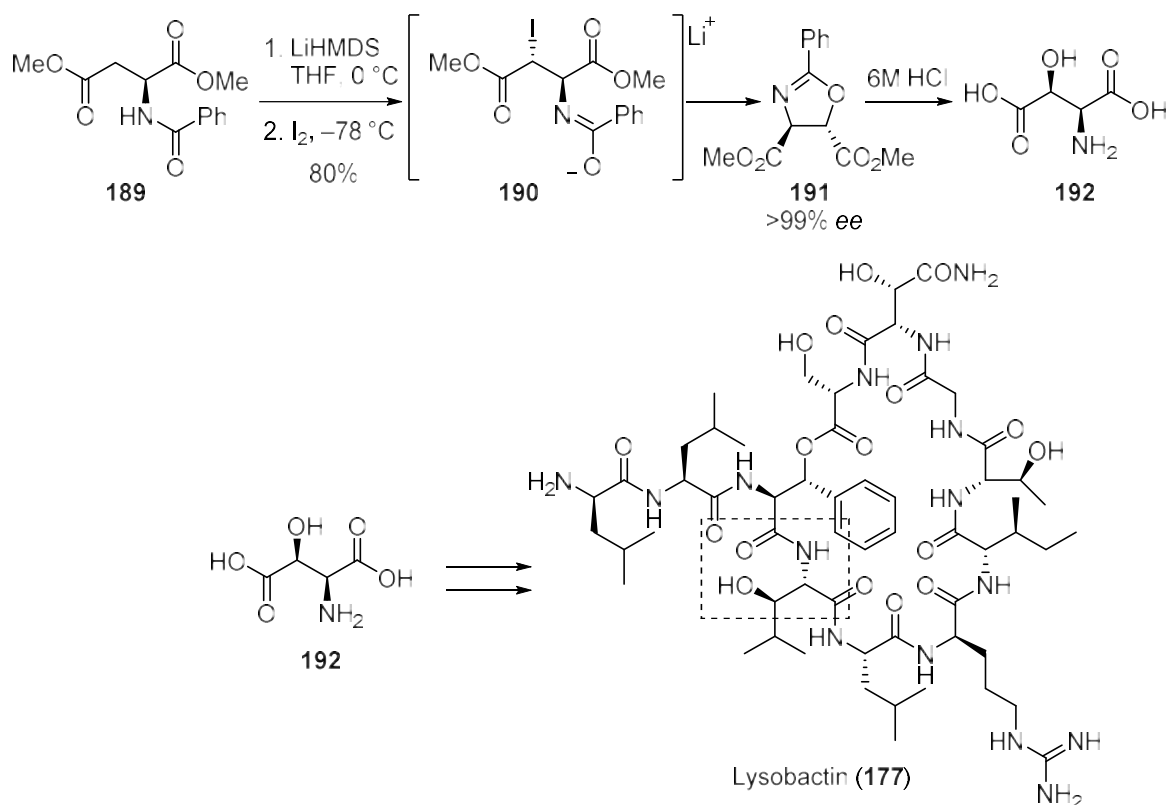
Scheme 36. 分子内アリル位置換を用いた  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸の作り分け

Crich らはフェニルアラニン誘導体 **186** の NBS を用いたベンジル位 C-H プロモ化にてカルバメート **187** を合成し、加溶媒分解にて  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸 **188** を合成した<sup>72</sup> (Scheme 37)。C-H プロモ化を経由するため、脱離基の導入などが不要であるが、ベンジル位のような反応性の高い C-H 結合が必須となる。



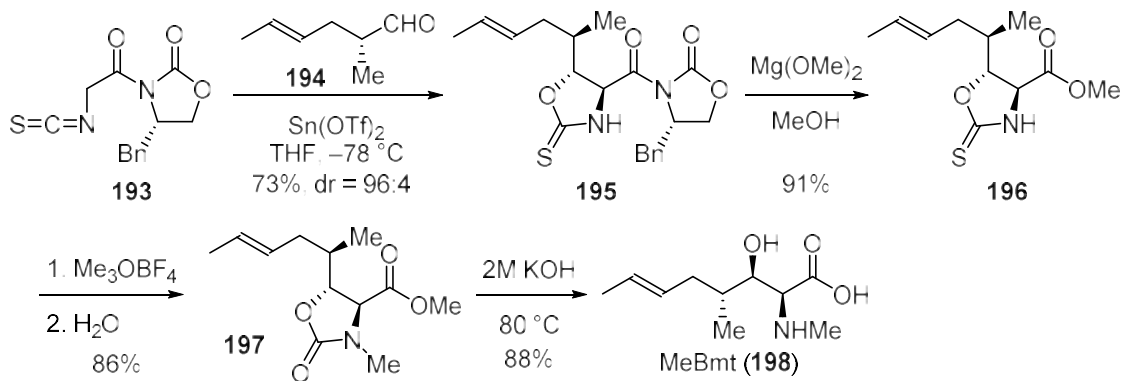
**Scheme 37.** ベンジル位 C-H プロモ化による  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸の合成

Cardillo らはアスパラギン酸誘導体 **189** の  $\alpha$  位ヨウ素化にて **190** とし、分子内のアミド酸素原子からの  $\text{S}_{\text{N}}2$  反応にてオキサゾリン **191** を合成した (Scheme 38)。その後、オキサゾリン **191** の加水分解にて  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アスパラギン酸 **192** を合成した<sup>73</sup>。オキサゾリンの加水分解は比較的温和な条件にて可能だが、生成する Bz 基の除去に 6M HCl のような強酸条件が必要となる。また、得られた **192** は VanNieuwenhze らによって lysobactin (**177**) の全合成に用いられた<sup>74</sup>。



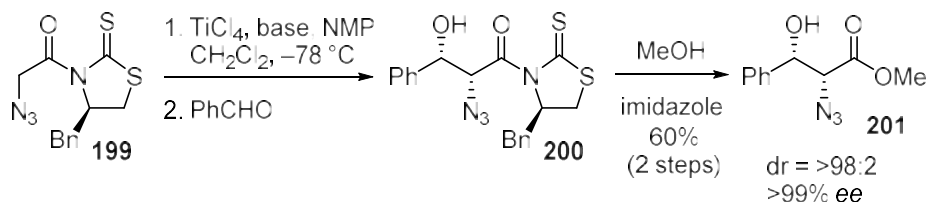
**Scheme 38.** 分子内オキサゾリン化を経由した  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸の合成

Evans らは不斉補助基を持つイソチオシアネート **193** とアルデヒド **194** を用いてシン選択的にアルドール付加体 **195** を得た (Scheme 39) <sup>75</sup>。得られた **195** の不斉補助基を除去し、メチルエステル **196** とし、*N*-メチル化、カルバメートへの変換を経て **197** を合成した。最後にカルバメートとメチルエステルを除去し、MeBmt (**198**) を合成した。



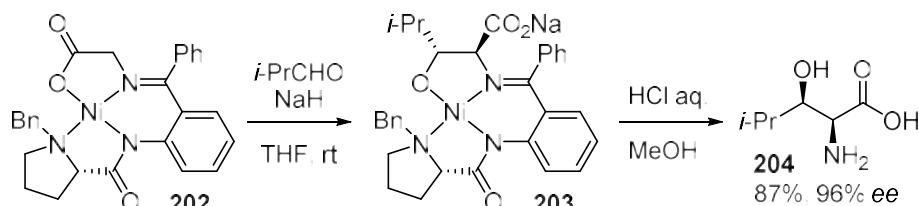
Scheme 39. Evans アルドールによる MeBmt (**198**) の合成

Evans らの手法における欠点は、チオカルバメート **195** が直接加水分解できず、1 度カルバメート **197** へ変換しなければならない点であった (Scheme 39)。そこで、Franck らはより直接的な  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸の合成法として、アジド **199** を直接用いる手法を開発した (Scheme 40) <sup>76</sup>。すなわち、グリシン等価体としてアジドを有するオキサゾリジノン **199** を用いたアルドール反応にて **200** とし、その後不斉補助基の除去にて  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸誘導体 **201** を合成した。本手法では高いシン選択性で生成物が得られている。



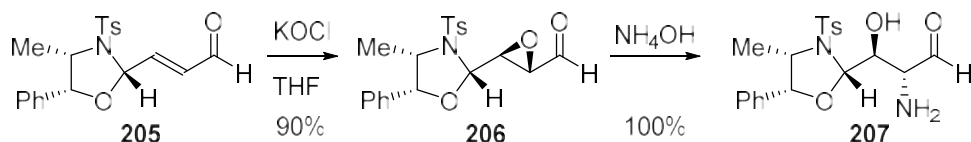
Scheme 40. アジドを基質とした Evans アルドール反応

Belokon らはプロリン誘導体を不斉補助基とし、二価ニッケル錯体 **202** を用いたシン選択的なアルドール反応にて  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸 **204** を合成した (Scheme 41)<sup>77</sup>。本反応は脂肪族、芳香族アルデヒドのどちらに対しても高いシン選択性で進行する。



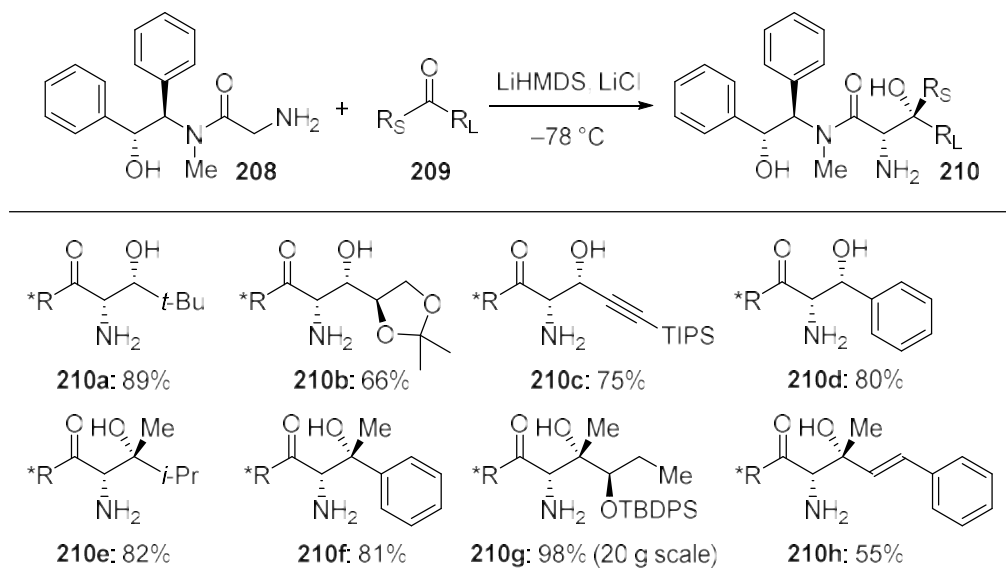
**Scheme 41.** Belokon らの Ni 触媒を用いたアルドール反応

Gennari、Scolastico らはジアステレオ選択的エポキシ化、続く窒素の付加にて  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸を合成した (Scheme 42)<sup>78</sup>。すなわち、ノルエフェドリンから誘導した *N,O*-アセタールを不斉補助基として導入した不飽和アルデヒド **205** に対し、エポキシ化にて **206** を得た。得られた **206** のアミノ化は立体障害の少ない  $\alpha$  位で進行し **207** を高収率で得た。しかし、本法は複雑な不斉補助基を利用するため、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸の合成に多くの工程数を有する。



**Scheme 42.** エポキシドを経由した  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸の合成

Myers らはプセイドエフェナミンを不斉補助基としたグリシン誘導体 **208** のアルドール反応にて、完全なシン選択性で  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸を合成した (Scheme 43) <sup>79</sup>。本反応は 20 グラムスケールでも選択性、収率が良く (**210g**)、安価な原料から  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸が容易に調製できる点が特徴である。また、求電子剤としてアルデヒドだけではなくケトンが利用できるため (**210e~210h**)、基質の適用範囲は広い。



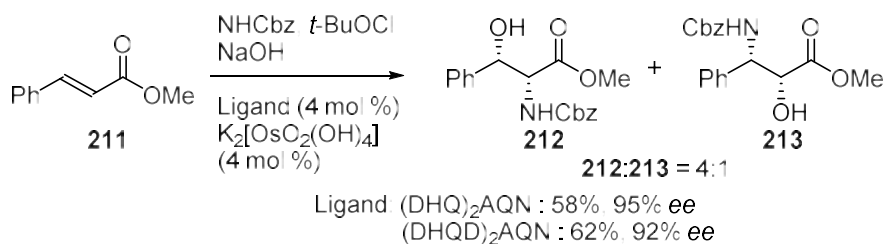
Scheme 43. Myers らの  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸の合成

### 第三項 ジアステレオ選択的 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸合成のまとめ

ジアステレオ選択的な合成法では、基質や不斉補助基の立体化学を利用し、新たにできる不斉点を制御してきた。そのため、立体化学の制御において基質依存性があり、シン体アンチ体の作り分けは Ariza、Garcia らの報告 (p 31, Scheme 36) のみであり、一般的に困難である。

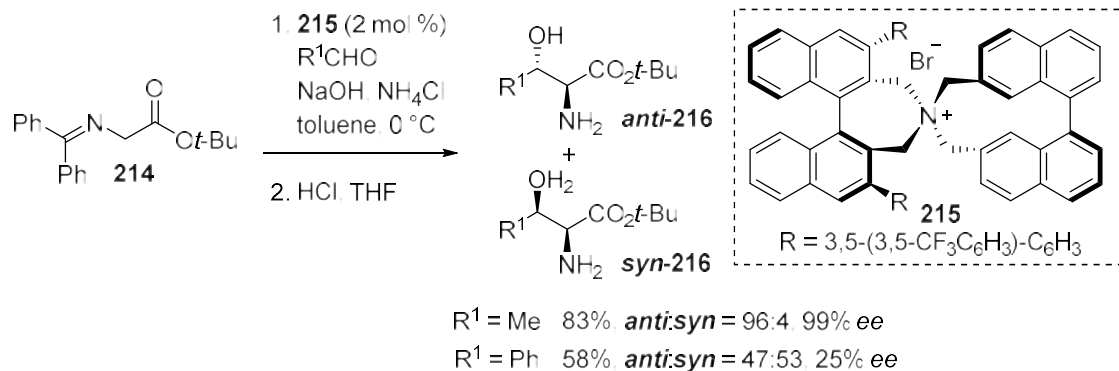
#### 第四項 エナンチオ選択的合成

Sharpless らは不飽和エステル **211** に対する不斉アミノヒドロキシ化によって  $\beta$ -ヒドロキ- $\alpha$ -アミノ酸 **212** を合成した<sup>80</sup> (Scheme 44)。不斉アミノヒドロキシ化は最も直接的な  $\beta$ -ヒドロキ- $\alpha$ -アミノ酸の合成法の1つであると言えるが、導入するアミノ基と水酸基の位置選択性が低いことが問題として挙げられる。しかし不斉アミノヒドロキシ化の応用例は多く、Panek らによって不斉アミノヒドロキシ化を用いたラクタシスチン (**2**) の全合成が達成されている<sup>81</sup>。



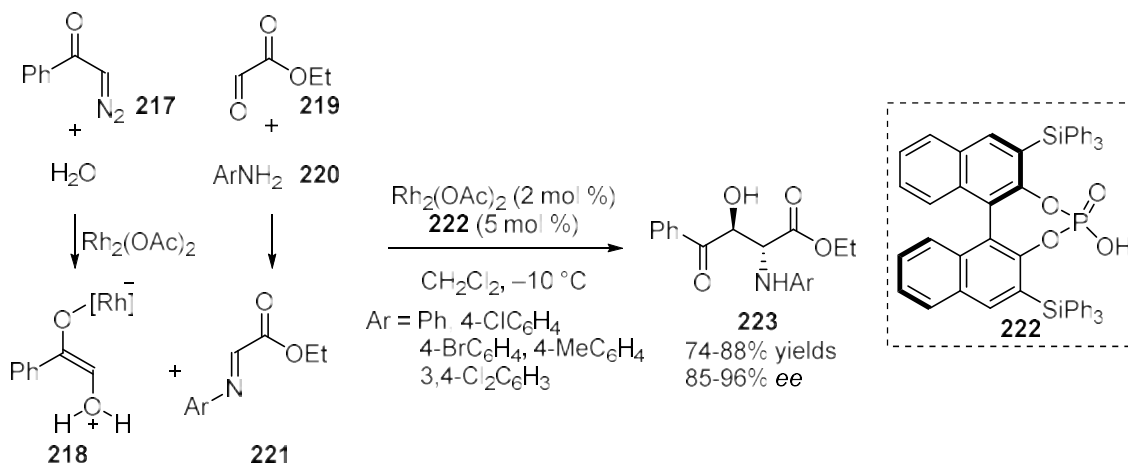
Scheme 44. Sharpless 不斉アミノヒドロキシ化

丸岡らは相間移動触媒 **215** を用いたアルドール反応を開発した<sup>82</sup> (Scheme 45)。本反応は脂肪族アルデヒドに対して有効であり、高いアンチ選択性およびエナンチオ選択性で生成物 *anti*-**216** が得られる。しかし、芳香族アルデヒドでは収率、立体選択性、エナンチオ選択性のすべてが著しく低下するという問題点がある。



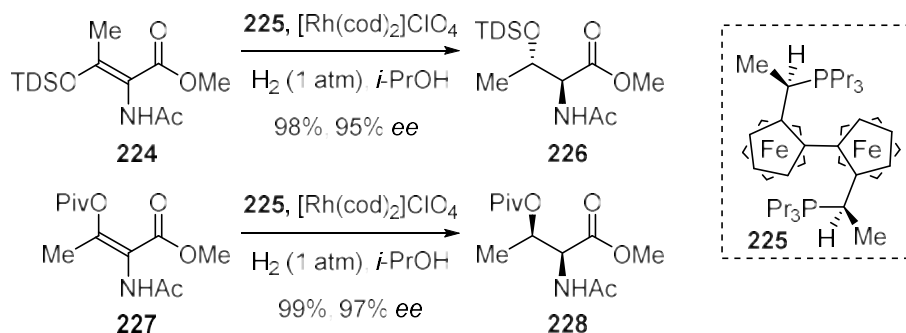
Scheme 45. 相間移動触媒を用いた  $\beta$ -ヒドロキ- $\alpha$ -アミノ酸の合成

Hu らは Rh 触媒とリン酸触媒 **222** を用いた 4 成分反応にて  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸を合成した<sup>83</sup> (Scheme 46)。すなわち、ジアゾアセトフェノン **217** と H<sub>2</sub>O から生じるオキソニウムイリド **218** とグリオキシレート **219** とアニリン **220** から生じたイミノエステル **221** の反応にてアンチ体の  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸 **223** が得られた。アニリン上の置換基は様々なものが利用できるが、脂肪族アミンを用いた例は報告されていない。



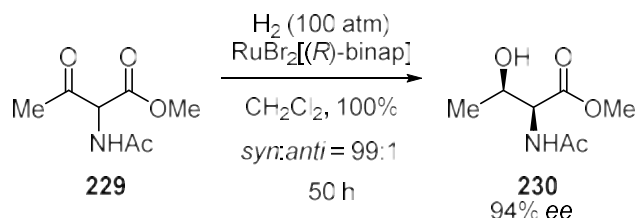
Scheme 46. 4 成分反応による  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸の合成

伊藤、林らはフェロセン配位子 **225** を用いて (*E*) および (*Z*)- $\beta$ -オキシ- $\alpha$ -アセトアミドアクリル酸エステル **224**、**227** の不斉水素化にて、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸 **226** および **228** を合成した<sup>84</sup> (Scheme 47)。本反応はオレフィンの幾何異性によって、シン、アンチの作り分けが可能であり、高収率かつ高エナンチオ選択的に **226**、**228** が得られる優れた反応である。しかし、不斉配位に複雑なフェロセン配位子 **225** が必要である。



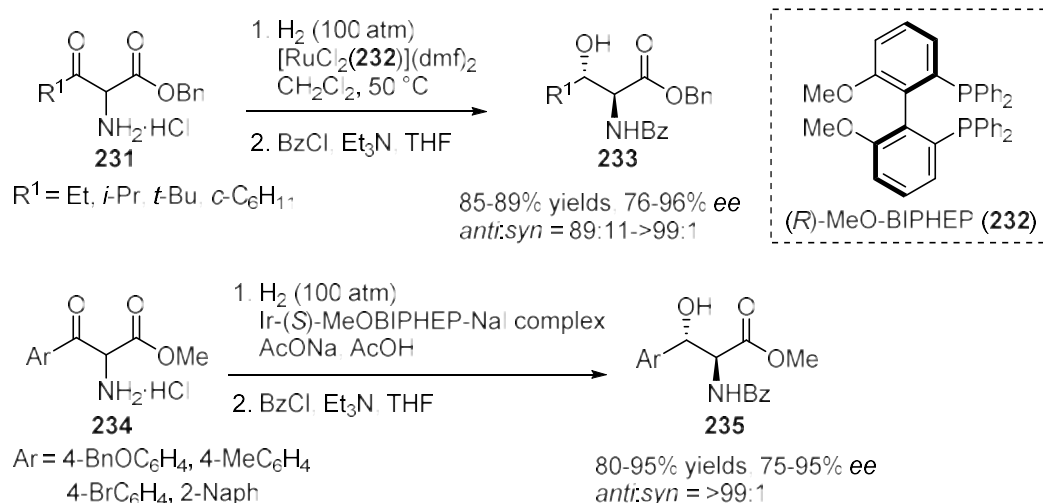
Scheme 47. 不斉水素化による  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸の作り分け

野依らは動的速度論的分割による、触媒的不斉水素化にて  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸 **230** を合成した<sup>85</sup> (Scheme 48)。すなわち、容易に異性化可能な  $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -ケトエステル **229** を基質とし、理論上 4 種できる異性体のうちシン体 **230** のみを高い不斉収率で合成した。本反応は効率的な  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸の合成法であると考えられるが、基質にジカルボニル基が必須であり、また反応の完結に少なくとも 50 時間以上かかる。



**Scheme 48.** 動的速度論的分割によるシン選択的合成

また、濱田らは同様の手法にてアンチ体を立体選択的に合成した<sup>86</sup> (Scheme 49)。このとき、脂肪族ケトン **231** に対しては Ru 触媒を、芳香族ケトン **234** に対しては Ir 触媒を用いると選択性良く  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸 **233** および **235** が合成できる。また、加水素化分解にて除去される Bn を有した基質でも反応可能であり、官能基許容性が高い点が特徴として挙げられる。しかし、反応には 100 atm もの高い圧力が必要であるという問題点がある。



**Scheme 49.** 動的速度論的分割によるアンチ選択的合成

## 第五項 エナンチオ選択的 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸合成のまとめ

エナンチオ選択的な  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸合成では、2 連続不斉中心を一挙に構築できる点が利点として挙げられる。また、伊藤、林らのようにシン、アンチの作り分けが可能である (p 37, Scheme 47)。しかし、反応基質によってはエナンチオ選択性が低下するため、基質一般性が高いとは言えない点が問題である。



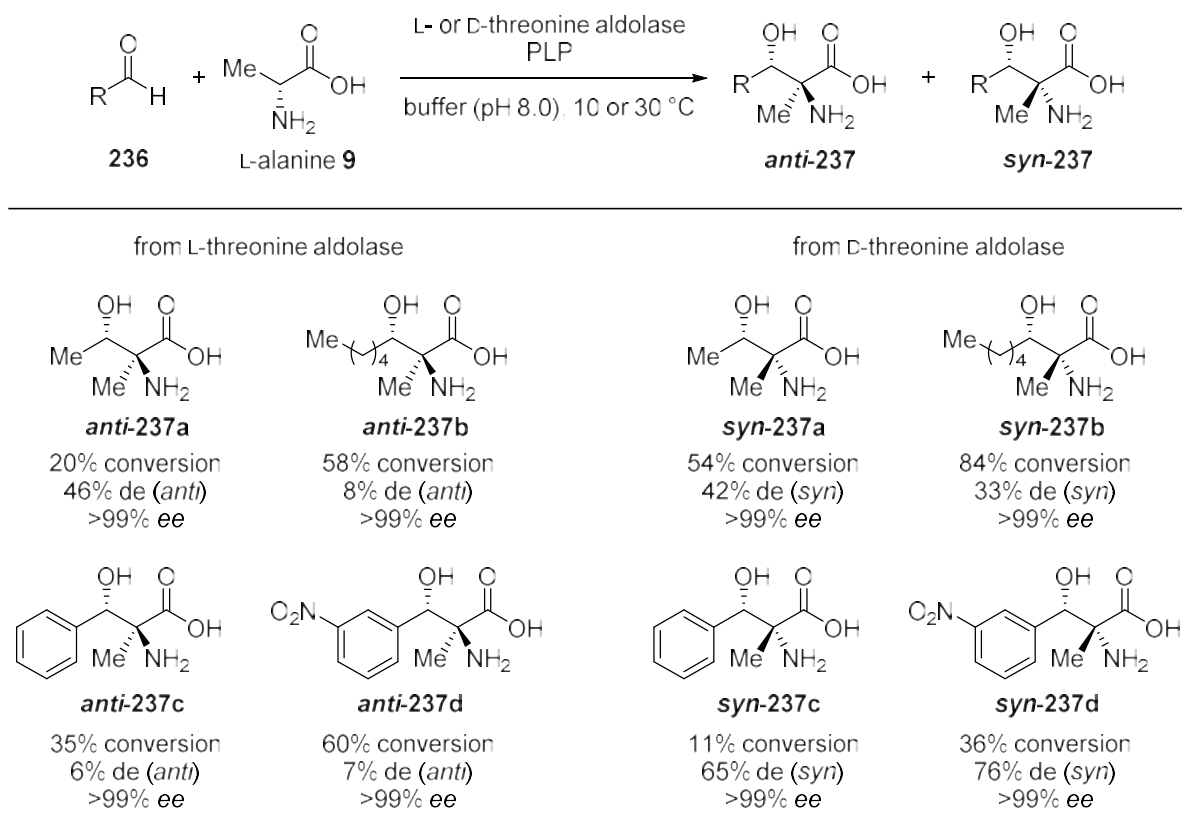
### 第三節 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の作り分け

第二節ではこれまでに開発された  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成法について述べてきた。様々な合成法が 1980 年から開発されてきたが、 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸は四級炭素を有しているため構築が困難であり汎用性の高い合成法はいまだ達成されていなかった。また、第三節では  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸の合成法について述べてきたが、2 連続不斉中心を立体選択的に合成する様々な手法が開発されてきたことが分かった。しかし、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸の 4 種類の立体異性体を作り分ける手法は数例しか報告されておらず、基質一般性の高い合成法の確立は現在の有機化学をもってしても困難であった。

第四節ではこのような背景がある中で有機合成化学者たちがどのように、より構造が複雑な  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸を立体選択的に作り分ける手法を開発してきたかについて述べる。

#### 第一項 酵素を用いた $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の作り分け

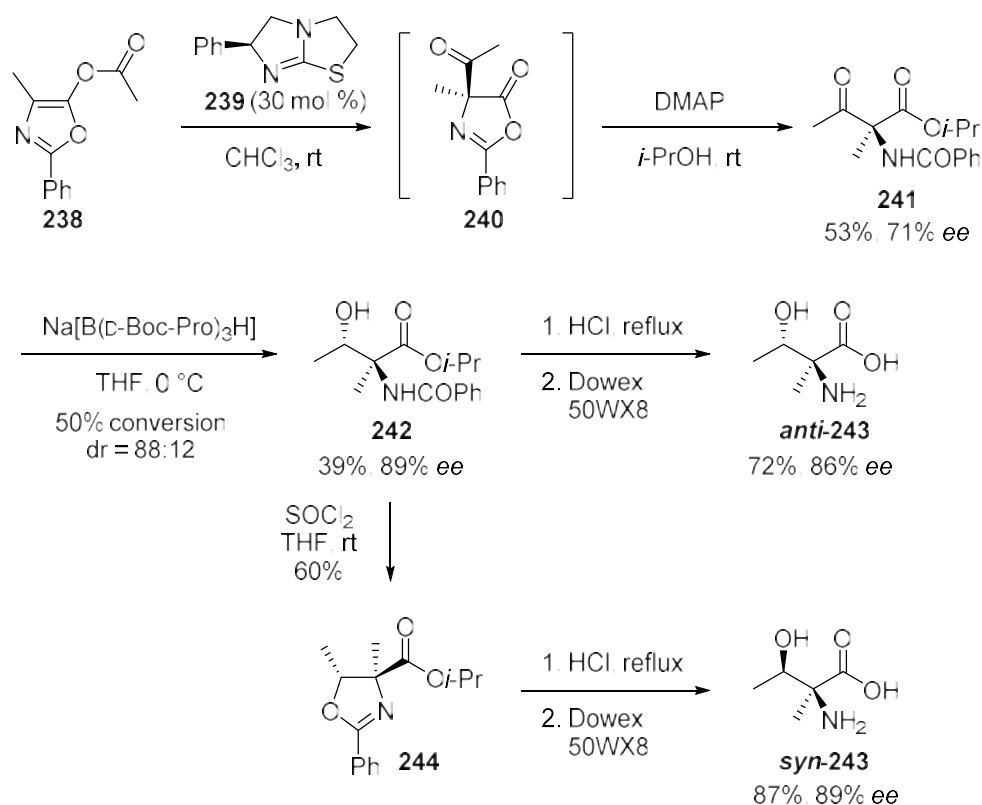
Hummel、Gröger らはスレオニンアルドラーゼを用いた酵素的アルドール反応にて  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の作り分けを報告した (Scheme 50)。この手法は最も直接的に  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸を合成できる。しかし、高い光学純度でスレオニン誘導体 **237** が得られるものの、ジアステレオ選択性は高くない。また、収率 (変換効率) はしばしば低く、汎用性の高い  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成は酵素を用いても難しいことが分かる。



Scheme 50. 酵素を用いた  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の作り分け

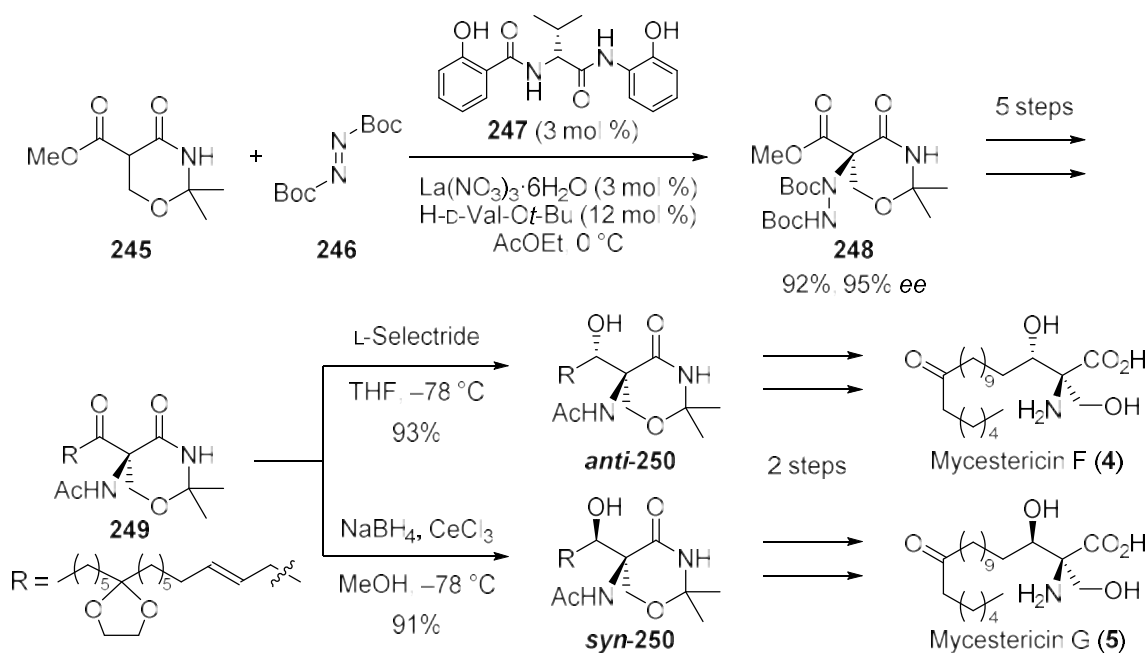
## 第二項 化学合成による $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の作り分け

Gröger らは二度の不斉反応を用いて  $\alpha$ -メチルスレオニン **243** の立体異性体の合成を報告した (Scheme 51)。アズラクトン **238** の不斉 Steglich 転位にて **240** とし、ワンポットでラクTONを開環し、ケトエステル **241** を 71% *ee* で合成した。次に、D-プロリンを用いた不斉還元にてジアステレオ選択的にケTONを還元し、アルコール **242** を得た。このとき **241** のエナンチオマーとプロリン還元剤との反応性の違いにより、反応を途中で停止させ光学純度を 89% *ee* へと向上させている。最後に **242** の置換基を除去し、アンチ体の  $\alpha$ -メチルスレオニン *anti*-**243** を合成した。また、アミド **242** を用いてオキサゾリン形成による水酸基の立体反転にて **244** を得た。続いて **244** の置換基の除去にてシンの  $\alpha$ -メチルスレオニン *syn*-**243** を得た。さらに、アズラクトン **238** に対する二度の不斉反応の際に、それぞれのエナンチオマー (*ent*-**239** および L-プロリン) を用い、同様の手法にて  $\alpha$ -メチルスレオニン **243** のエナンチオマーの合成も報告している。しかし、2度の不斉反応を用いているにも関わらず、 $\alpha$ -メチルスレオニンの光学純度が 89% であり、一度アンチ体を経由しないとシンの  $\alpha$ -メチルスレオニンが合成できない点が問題であった。



**Scheme 51.** 二度の不斉反応を用いた  $\alpha$ -メチルスレオニン **243** の立体異性体の合成

一方、柴崎らはマイセステリシン F (4) および G (5) の全合成において、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造の作り分けを達成した (Scheme 52)。アミドエステル 245 と 246 の不斉触媒 247 を用いた  $\alpha$ -アミノ化反応にて  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造を構築し、248 を収率 92%、95% ee で得た。続いて、5 工程にてケトン 249 と誘導した。ケトン 249 に対し、L-セレクトライドによる還元にてアンチ体の  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸誘導体 *anti*-250 を合成した。一方、ケトン 249 に対し、ルーシェ還元を用いるとシン体の  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸誘導体 *syn*-250 が得られた。これにて、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造の作り分けを達成した。最後に、保護基の除去にてマイセステリシン F (4) および G (5) を全合成した。



**Scheme 52.**  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の作り分けとマイセステリシン類の全合成

柴崎らの合成は高い不斉収率およびジアステレオ選択性で  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造を作り分けている優れた例である。 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸 248 を合成した後、ケトン 249 の還元にて  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸を合成するという点では、Gröger らと同様の手法 (p 40、Scheme 51) であるが、ケトンの隣接基に環状構造を導入し、立体選択性を向上させている巧みな合成計画が伺える。しかし、裏を返せば立体選択性の発現には基質依存的な部分があると言わざるを得ない。そのため、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸を有する天然物を合成できる汎用性の高い手法となるかは疑問である。しかし、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の作り分けを達成し、天然物を全合成している数少ない例なので、更なる研究の発展に期待したい。

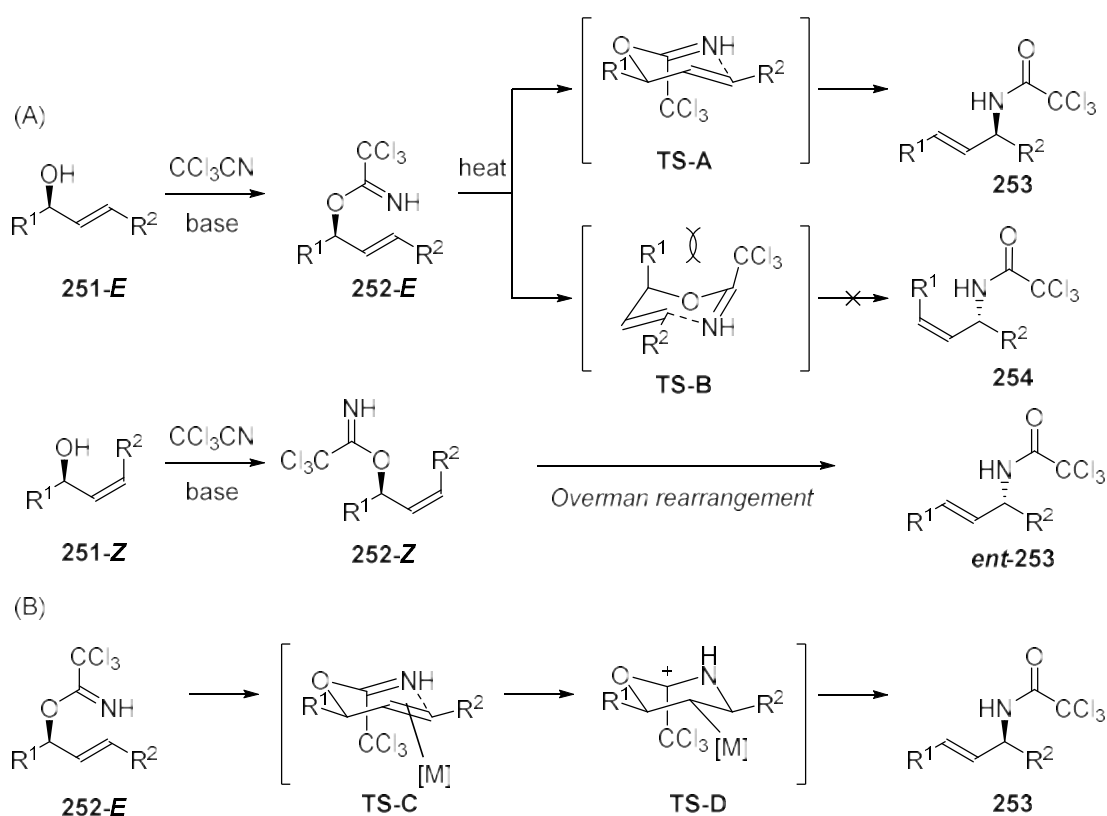
## 第二章 Overman 転位について

### 第一節 Overman 転位

1974 年、Overman はアリルトリクロロアセトイミデートの分子内転位により、対応するトリクロロアセトアミドが生成することを報告した<sup>87</sup>。

Overman 転位は加熱、または金属触媒により反応が進行する。熱による転位ではイス型 6 員環遷移状態を経て反応が進行する (Scheme 53A)。イミデート **252-E** を加熱すると置換基  $R^1$  がエクアトリアル配向となる遷移状態 **TS-A** を経由し、*E*-オレフィンをもつアリルアミド **253** を与える。この時、取りうる遷移状態として **TS-B** も考えられるが、 $R^1$  とトリクロロメチル基との 1,3-ジアキシャル反発により遷移状態が不安定となる。そのため、アリルアミド **254** は得られず、完全な立体選択性で単一の生成物を与える。また *Z*-オレフィンを用いた場合も同様な遷移状態を経由し *ent*-**253** を単一の立体異性体として与える。

これに対し、金属を触媒とした転位では金属が二重結合へ配位しオレフィンが活性化され、遷移状態 **TS-C** となる (Scheme 53B)。続いてイミデートの窒素原子が分子内求核付加し **TS-D** のように 6 員環を作り、その後炭素-窒素結合の切断とともにアミド **253** が生成する。

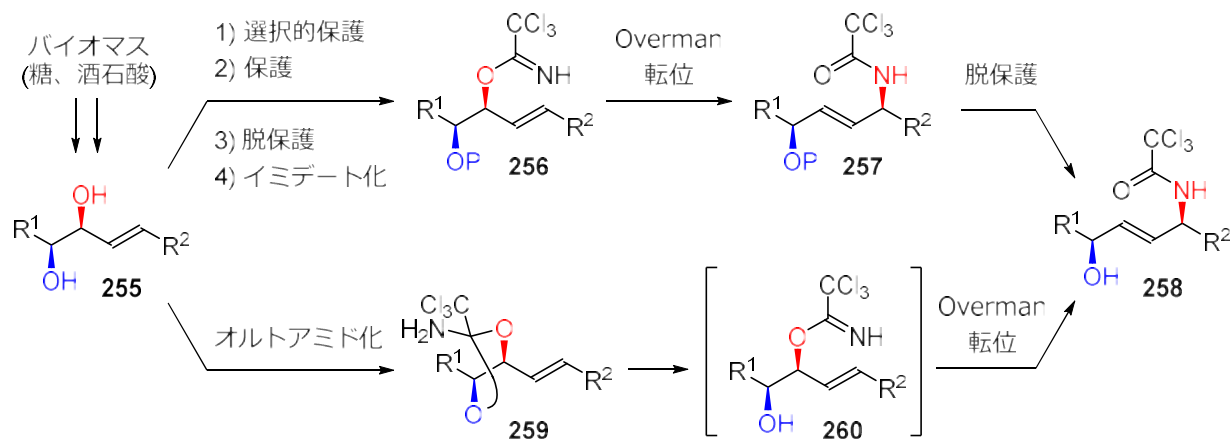


Scheme 53. (A) 熱条件による Overman 転位、(B) 金属触媒を用いた Overman 転位

## 第二節 アリル 1,2-ジオールに対する Overman 転位

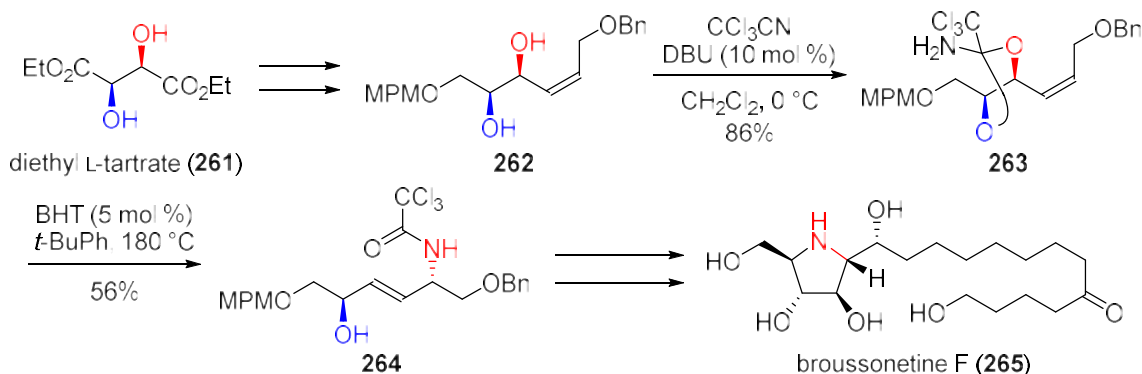
バイオマス資源から容易に調製できる光学活性なアリルアルコールに対する Overman 転位は、水酸基の立体化学を新たな C-N 結合へと不斉転写できるため、キラル化合物を合成する最も信頼できる手法の一つである。しかし、一般的にアリル 1,2-ジオールに対し Overman 転位を用いるためには、アリルアルコールの選択的保護、ホモアリルアルコールの保護、その後アリルアルコールの脱保護とイミデート化が不可欠となる (Scheme 54, **255**→**256**)。また、Overman 転位後に保護基の除去 (**257**→**258**) を必要とするため、工程数の増加が問題となっていた。

そこで、当研究室では保護・脱保護を経由せず Overman 転位を利用する方法として、オルトアミド型 Overman 転位の開発に精力的に取り組んできた<sup>88</sup>。**255** から得られる環状オルトアミド **259** を加熱すると、開環によりアリルイミデート **260** が生じる。生じた **260** から Overman 転位が進行しアリルアミド **258** を与える (オルトアミド型 Overman 転位)。



Scheme 54. アリル 1,2-ジオールの Overman 転位の問題点と解決法

また、2011 年に当研究室では本反応を用いたブロッソネチン F の全合成を達成した<sup>89</sup> (Scheme 55)。L-酒石酸ジエチル **261** より調製したアリル 1,2-ジオール **262** に対し、トリクロロアセトニトリルと触媒量の DBU を作用させると環状オルトアミド **263** を与えた。これを BHT 存在下、封管中加熱するとオルトアミド型 Overman 転位が進行し、アミド **264** を与えた。その後、種々の官能基変換を経てブロッソネチン F (**265**) の全合成を達成した。これにて全合成におけるオルトアミド型 Overman 転位の有用性が示された。



Scheme 55. オルトアミド型 Overman 転位による brossonetine F の合成

### 第三章 カイトセファリン

#### 第一節 単離・構造決定・構造改訂

(-)-カイトセファリン (**1**) は1997年、瀬戸、新家らがグルタミン酸受容体のうち、AMPA/KA 酸型グルタミン酸受容体に対するアンタゴニストのスクリーニングにより、糸状菌 *Eupenicillium shearii* PF1191 の代謝産物から単離・構造決定されたアミノ酸系天然物である (Figure 12)。構造上の特徴としては、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造を含む、アミノ酸3分子が炭素-炭素結合したユニークな構造を有する点が挙げられる<sup>90</sup>。最初に提唱された構造は C2-*epi* 体 (2-*epi*-**1**) であったが、渡邊、北原らがモデル化合物 **266a**~**d** の合成および 2,9-*epi* 体 (2,9-*epi*-**1**)、2-*epi* 体 (2-*epi*-**1**)、カイトセファリンの合成 (p 49、Scheme 56 にて後述) によって構造改訂した。すなわち、4種類の立体異性体であるモデル化合物 **266a**~**d** の C2, 3位のプロトン NMR を比較した (Table 1)。**266a** は合成できなかったが、**266b**~**d** および 9-*epi* 体 (2,9-*epi*-**1**)、2-*epi* 体 (2-*epi*-**1**) を比較すると、天然から得られたカイトセファリンと **266d** のプロトン NMR が良い一致を示したため、推定立体構造を 2*R*,3*S* とした。その後 2*R*,3*S*-カイトセファリン (**1**) を合成し、カイトセファリンの構造を改訂した。

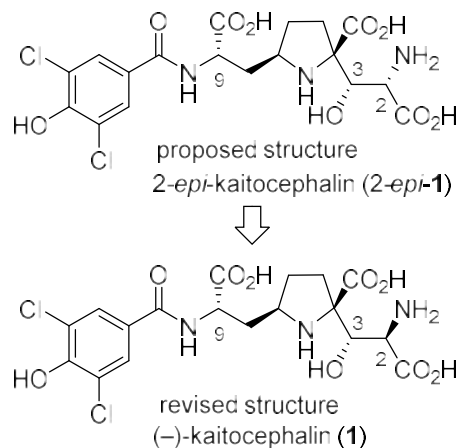
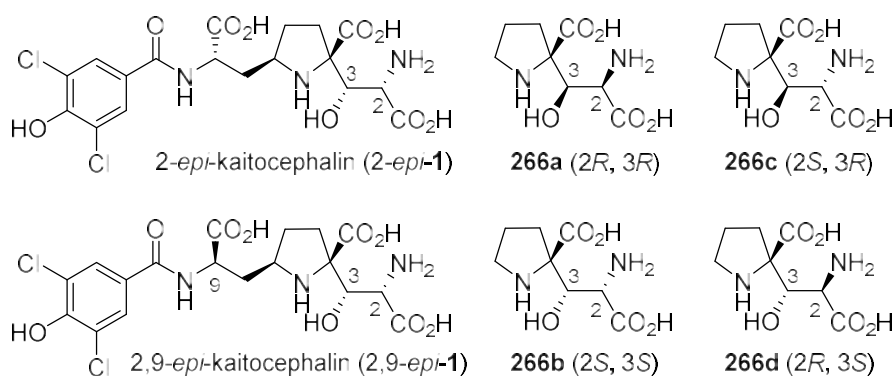


Figure 12. カイトセファリンの構造



substrates	H-2 (ppm)	H-3 (ppm)	signal patterns	$J_{H-2,H-3}$ (Hz)
<b>266a</b>	—	—	—	—
<b>266b</b>	3.74	4.22	d	4.8
<b>266c</b>	3.73	4.31	s	0
<b>266d</b>	4.08	4.45	s	0
2- <i>epi</i> - <b>1</b>	3.81	4.30	d	4.3
2,9- <i>epi</i> - <b>1</b>	3.85	4.28	d	5.5
kaiotocephalin ( <b>1</b> )	4.16	4.41	s	0

Table 1. モデル化合物および異性体の合成による構造改訂

## 第二節 カイトセファリンの生物活性

### 第一項 グルタミン酸受容体について

カイトセファリンはグルタミン酸受容体に対するアンタゴニスト活性を示す。そのため第一項ではまず、グルタミン酸 **267** およびグルタミン酸受容体について述べる (Figure 13)。グルタミン酸受容体は2種類に分類される。1つはタンパク複合体としてイオンチャンネルを形成するイオンチャンネル型受容体 (ionotropic receptor : iGluR) であり、もう1つは GTP タンパクと結合した代謝調整型受容体 (metabotropic receptor : mGluR) である。イオンチャンネル型受容体は外因性のアゴニスト (**268~270**) に対する感受性の違いにより、NMDA 型と non-NMDA 型のサブタイプが存在する。さらに、この non-NMDA 型には AMPA 型と KA 型がある。

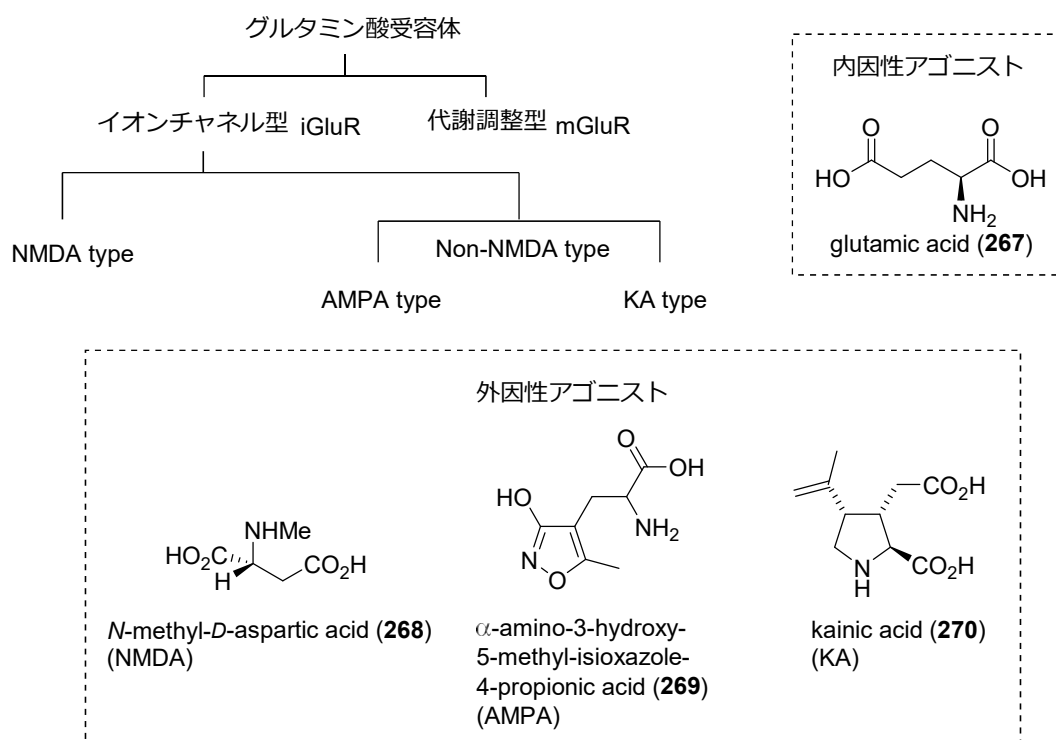


Figure 13. グルタミン酸受容体

イオンチャンネル型グルタミン酸受容体 (iGluR) は内因性リガンドであるグルタミン酸または外因性の各アゴニスト (**268~270**) の結合を引き金として細胞外から細胞内へのイオン流入を調節する膜タンパク質である<sup>91</sup>。さらに、運動や反射などの興奮性神経伝達に関する基本的な神経機能は、グルタミン酸受容体とグルタミン酸との結合を介して発現することが示唆されている<sup>92</sup>。また、この受容体は記憶や学習などの高次神経機能の形成にも密接に関与することが明らかにされている。一方で、グルタミン酸は神経細胞を破壊し重篤な脳、神経疾患を引き起こす強い神経興奮毒性をあわせ持つため、これらの受容体は過剰興奮による神経細胞死の中心とみなされている。そのため、脳卒中時の神経細胞死は、虚血後大量に放出されるグルタミン酸による神経興奮毒性がその原因であると考えられている。近年では、パーキンソン病、アルツハイマー病などの神経変異性疾患とイオンチャンネル型グルタミン酸受容体の機能失調との関連が示唆されている。

## 第二項 NMDA 型受容体アンタゴニスト

2010年に Vaswani, Chambelin, Miledi らによってアフリカツメガエル卵母細胞で発現させたラットの脳グルタミン酸受容体に対する電気生理学的手法により、カイトセファリンの薬理学的特性が調査された (Table 2) <sup>93</sup>。

**Table 2.** カイトセファリンと CNQX のグルタミン酸受容体に対するアンタゴニスト活性

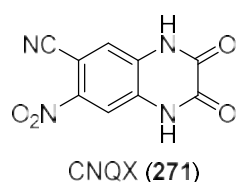
	NMDA 型受容体	AMPA 型受容体	KAR 型受容体	Cytotoxicity
カイトセファリン	75 ± 9 nM	242 ± 37 nM	~100 μM	>500 μM
CNQX (271) ** 94	25 μM	0.3 μM	1.5 μM	2~20 μM

[数値は IC<sub>50</sub>\*]

以上の結果からカイトセファリンが NMDA 受容体選択的アンタゴニストであると明らかになった。現在知られているグルタミン酸受容体アンタゴニスト CNQX (271) よりもはるかに IC<sub>50</sub> が低く、NMDA 受容体選択的なアンタゴニスト活性を有する化合物が天然から得られたのは未だにカイトセファリンのみである。また、CNQX との大きな相違点はその細胞障害性であり、カイトセファリンが実際に薬として使用できる可能性を示唆しているため、その薬理学的特性の詳細な研究が望まれている

\*IC<sub>50</sub> (half maximal inhibitory concentration) : 50%阻害濃度、ある化合物が標的としている化合物の働きを半数阻害できるときの濃度。

\*\*CNQX : 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dion、non-NMDA 型受容体アンタゴニスト。





続いて、なぜ NMDA 型受容体アンタゴニストが重要なのか説明する。

これまでの認知症患者の脳内ではコリン作動性神経の障害が目立つことから（アセチルコリン仮説）<sup>95</sup>、脳内のアセチルコリン量を増やすことを目的とした薬が開発されてきた。そのため、日本で初めて発売された認知症治療薬はアリセプト®（ドネペジル塩酸塩、Figure 14, 272）であった。アリセプトはアセチルコリンエステラーゼを阻害し、シナプス間隙のアセチルコリン量を増やすため、シナプス間の情報伝達効率が上がり認知機能の改善が期待されてきた。また、同様の作用機序の薬は他にもリバスタッチパッチ®（リバスチグミン、273）やレミニール®（ガランタミン、274）が知られている。

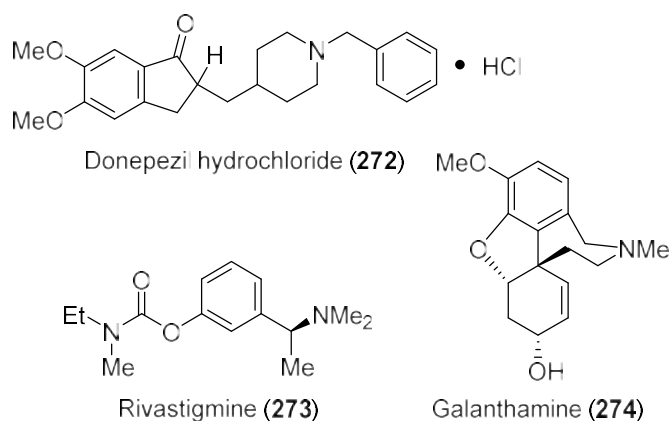


Figure 14. 認知症治療薬

しかし、近年では認知症の約 50%を占めるアルツハイマー型の原因は NMDA 型受容体の過剰興奮による神経細胞障害であると考えられている（グルタミン酸仮説）<sup>96</sup>。健常人の場合は通常  $Mg^{2+}$  が NMDA 受容体のチャネルをブロックし  $Na^+$  や  $Ca^{2+}$  の流入を抑えている。そこに学習や記憶のシグナルによって細胞外グルタミン酸濃度が増加すると、グルタミン酸が NMDA 受容体と結合し、チャネルを開き  $Mg^{2+}$  が NMDA 受容体から離れ  $Ca^{2+}$  が流入し電気シグナルが伝わる（Figure 15）<sup>97</sup>。しかし、異常タンパクによって NMDA 型受容体が常に刺激された状態となるアルツハイマー病の場合では、シナプス間隙のグルタミン酸濃度が常に高くなり通常時でも常にチャネルが開き過剰の  $Ca^{2+}$  が流入する。これにより常に脳へとシグナル伝達が行われるため、正常なシグナルが覆い隠されてしまい、記憶に関わるシグナルが感知されないため記憶や学習機能が障害されてしまうと考えられている。

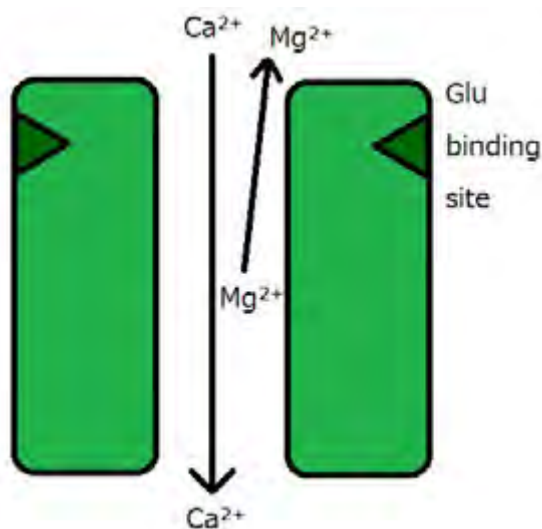
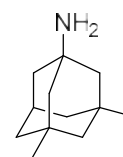


Figure 15. NMDAR の概念図

そこで、グルタミン酸仮説によるアルツハイマー治療薬としては、NMDA 受容体の拮抗薬として 2016 年から第一三共から販売されているメマンチン (275) (商品名：メマリー®、Figure 16) が知られている。メマンチン (275) は  $Mg^{2+}$  の代わりに NMDA 受容体をブロックして、過剰に電気シグナルが伝わらないように作用する。この結果、「 $Ca^{2+}$  過剰流入による神経障害」や「シグナルノイズによる記憶・学習機能の障害」が改善される。さらに、メマンチン (275) は NMDA 受容体に対して弱い阻害作用を示す。これにより、NMDA 受容体の異常な活性化のみを防ぎ、正常なシグナルのみを伝えることができる。すなわちメマンチン (275) は異常な受容体の活性化に対しては  $Ca^{2+}$  の流入を抑える。それに対し、正常なシグナル伝達のような強い脱分極条件下では、メマンチン (275) は素早く受容体から解離する。

しかし、メマンチン (275) は新たなアルツハイマー治療の新たな作用機序の薬ではあるが副作用として目眩や頭痛、食欲不振等の症状が知られている。また、反復投与が必要であり定常状態になるのに約 4 週間と長い時間がかかるケースもある。そのため、新たな NMDA 受容体アンタゴニストの開発が望まれており、カイトセファリンの NMDA 型受容体アンタゴニスト活性に注目が集まっている<sup>98</sup>。

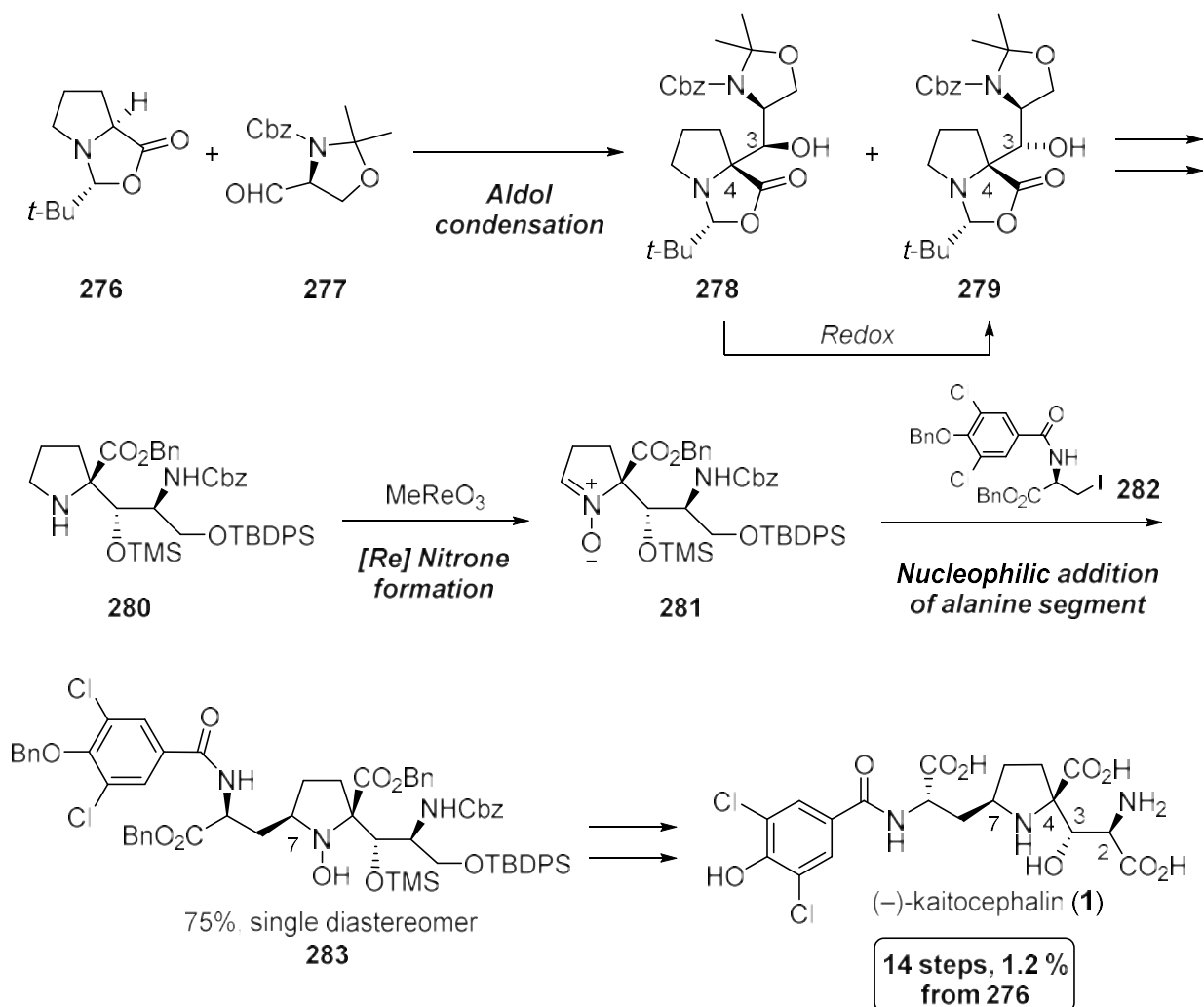


Memantine (275)

Figure 16. メマンチン

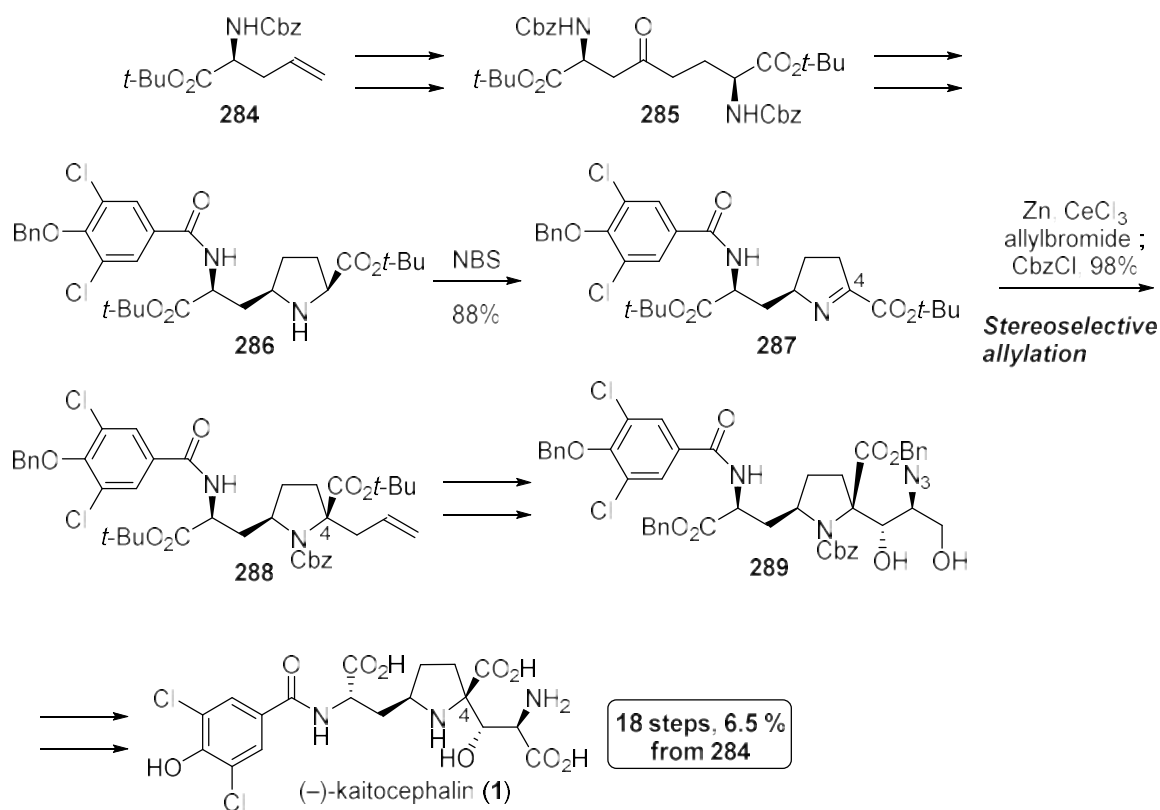
### 第三節 カイトセファリンの過去の全合成例

渡邊、北原らによるカイトセファリンの初の全合成によって C2 位の立体配置が決定された (Scheme 56) <sup>99</sup>。ラクトン **276** と Garner アルデヒド **277** とのアルドール反応により  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸誘導体 **279** を合成した。このとき、C4 位の立体化学は完全に制御できたが、C3 位水酸基において **278** : **279** がジアステレオマー比 2 : 3 で得られた。異性体 **278** は酸化、還元を経て望む **279** へと変換した。その後数工程にてアミン **280** としたのち  $\text{MeReO}_3$  を用いたピロリジン環の酸化によってニトロソ **281** を収率 84% で得た。続いてアラニンユニット **282** の付加により、完全な立体選択性で C7 位を構築し **283** を得た。最後に種々官能基変換を経てカイトセファリンの初の全合成を達成した。また、本合成経路にてカイトセファリン異性体およびモデル化合物を合成し、カイトセファリンの構造を改訂した (p 44, Table 1)。



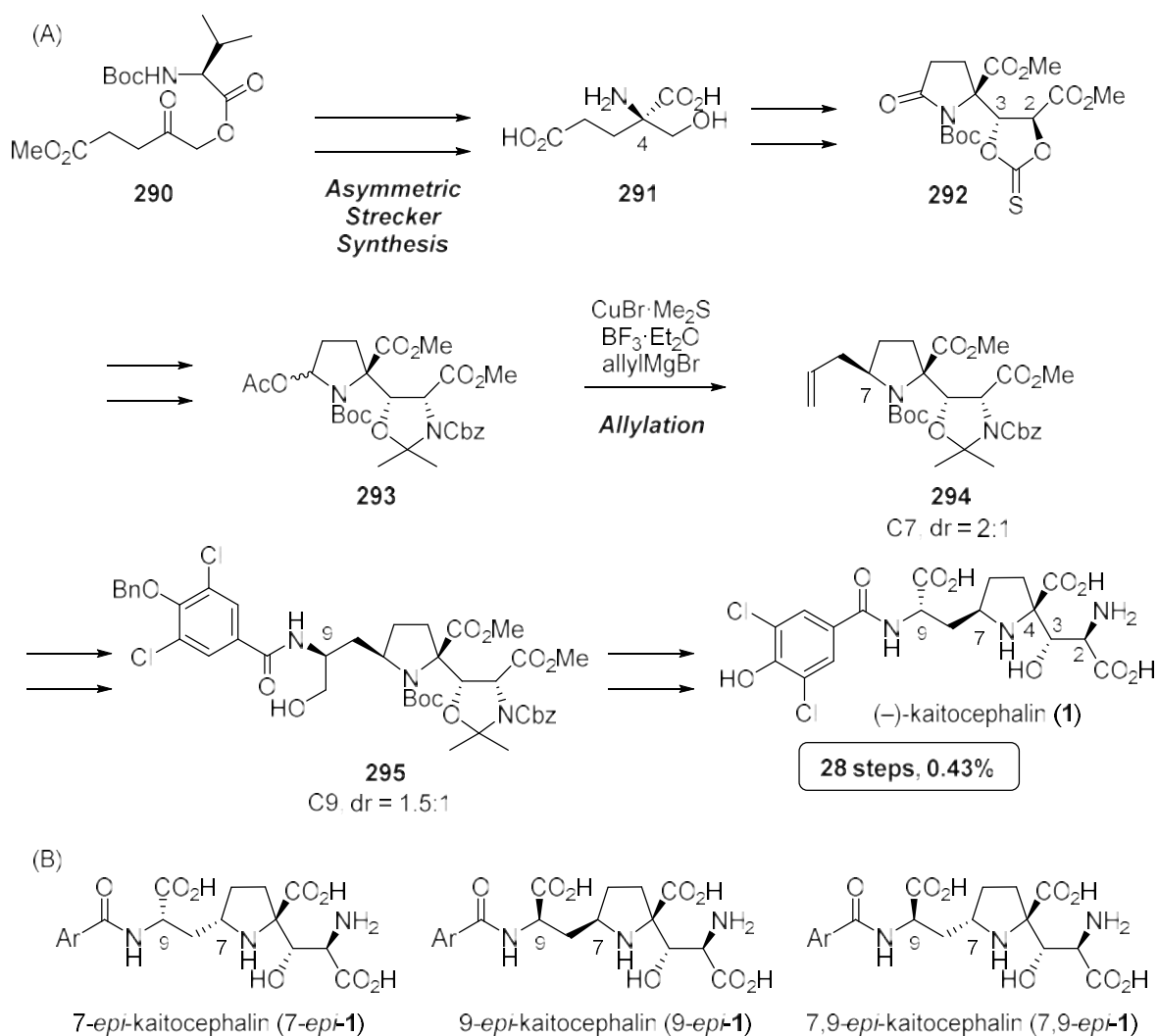
Scheme 56. 渡邊、北原らによるカイトセファリンの初の全合成

渡邊らは量的供給を目的とした第二世代合成を開発した (Scheme 57)<sup>100</sup>。アリルグリシン誘導体 **284** から得られた **285** の Cbz 基の除去、イミンの還元を同時に行い、ピロリジン環を構築した後、一級アミンのみをアシル化し **286** を得た。得られた **286** を NBS を用いてイミン **287** とし、立体選択的アリル化にて C4 位を単一の立体異性体として **288** とし、 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造を構築した。その後種々官能基変換にて **289** へと誘導し、最後にアジドの還元を含む、酸化、保護基の除去にてカイトセファリンを全合成した。18 工程、収率 6.5%と大量合成可能であり、これにてカイトセファリンの量的供給を目的とした第二世代を達成した。



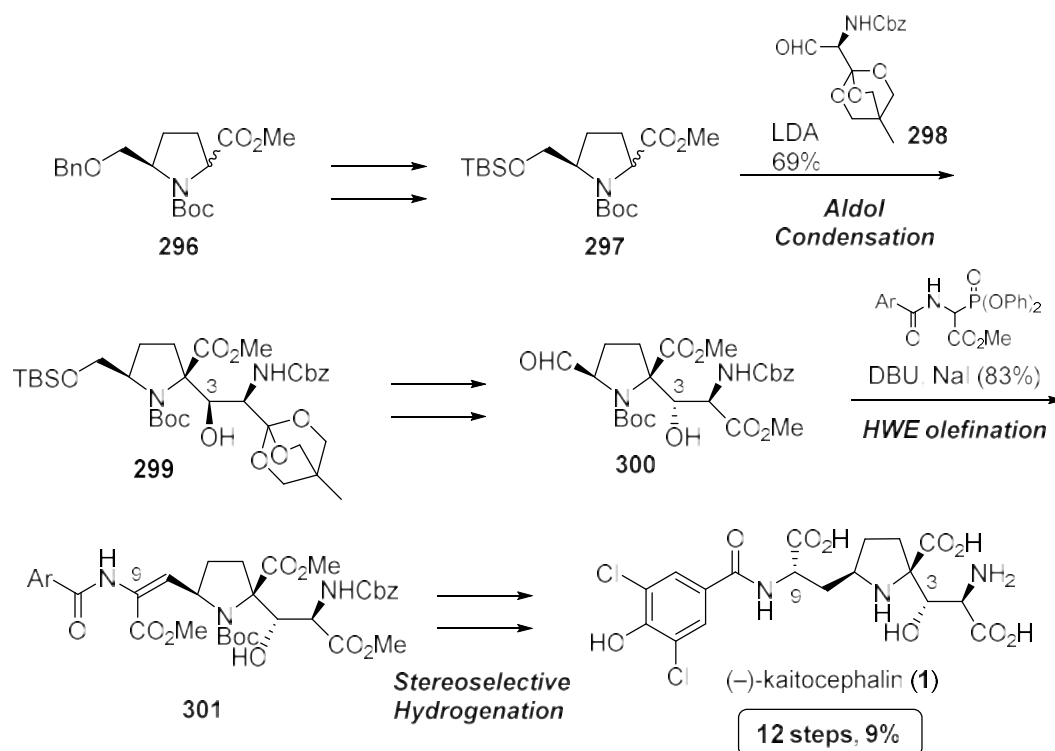
Scheme 57. 渡邊らによる量的供給を目的とした第二世代合成

大船らは不斉 Strecker 反応を用いてカイトセファリンを全合成した (Scheme 58A)<sup>101</sup>。すなわち **290** の不斉 Strecker 反応にて  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸 **291** を合成し、その後ジヒドロキシ化を含む数工程にて C2,3 位に水酸基を導入し **292** とした。ラクタム **292** を **293** へと誘導した後、アリル化にて C7 位を構築し **294** をジアステレオマー比 2 : 1 で得た。最後に C9 位にジアステレオマー比 1.5 : 1 でアミドを導入して **295** とし、酸化、保護基を除去にて、カイトセファリンを全合成した。本合成では C7、C9 位構築の立体選択性が低い、それぞれの異性体に対し官能基を導入し 7-*epi* 体、9-*epi* 体および 7,9-*epi* 体を合成し、構造活性相関に応用している (Scheme 58B)。



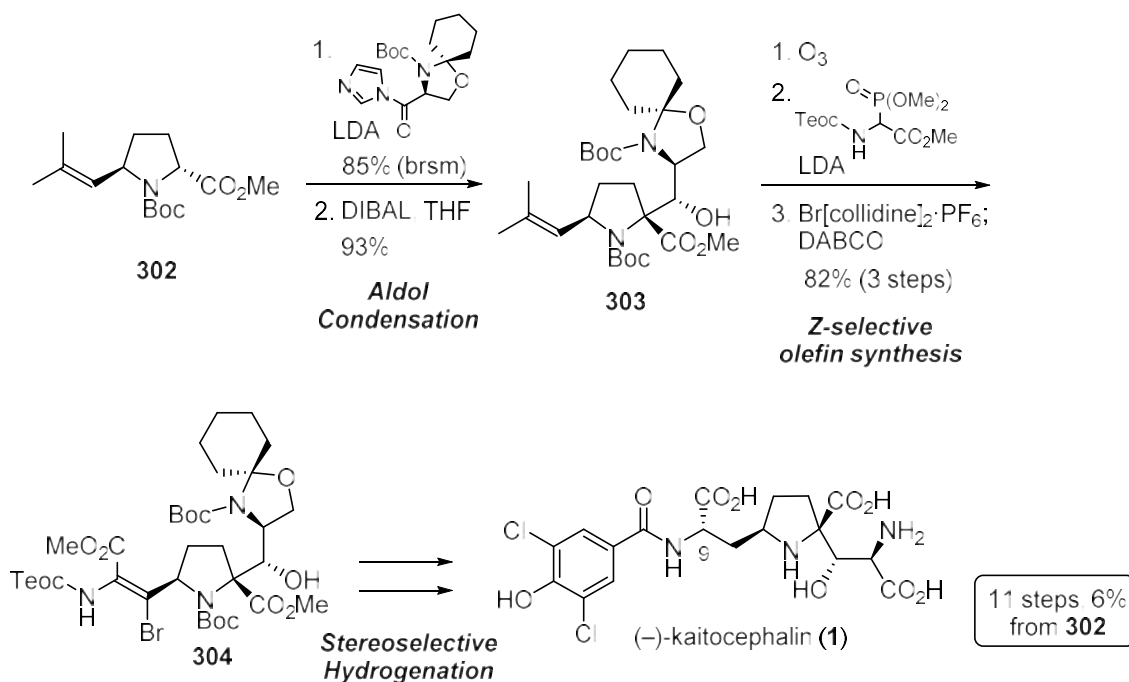
**Scheme 58.** (A) 大船らによるカイトセファリンの全合成、 (B) 3 種の立体異性体の合成

さらに大船らはカイトセファリンの量的供給を目的とした第二世代合成を報告した (Scheme 59) <sup>102</sup>。ピログルタミン酸から誘導した **296** を **297** へと変換し、カルボン酸をオルトエステルにて保護したアルデヒド **298** とのアルドール反応にて **299** とし  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造を構築した。その後、C3 位の立体化学を反転し、アルデヒド **300** とした。続いて、HWE 反応にて *E* 体選択的にオレフィン **301** を合成した。最後に、**301** の C9 位の立体選択的な水素添加および保護基の除去にて、カイトセファリンを 12 工程、総収率 9% で全合成した。特筆すべきはこの合成が全行程グラムスケールで行われていることであり、カイトセファリンの量的供給が達成された。



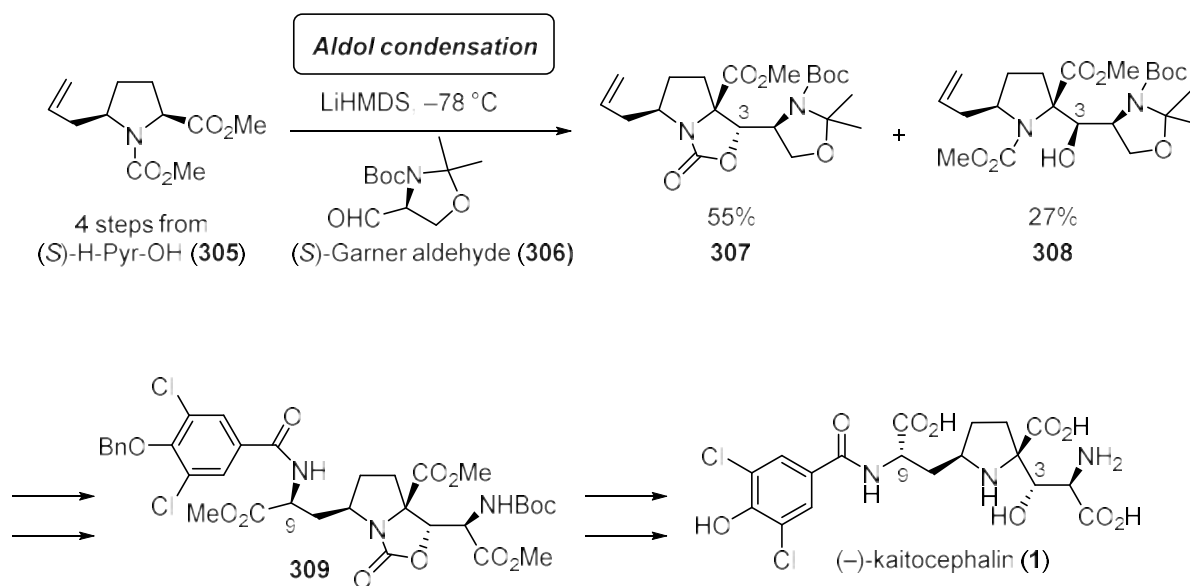
**Scheme 59.** 大船らによる量的供給を目的としたカイトセファリンの第二世代合成

Chamberlin らはピログルタミン酸誘導体 **302** のアルドール反応、続く還元にて **303** とし  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造を構築した (Scheme 60) <sup>103</sup>。次に、オレフィン **303** のオゾン分解、HWE 反応、 $\text{Br}[\text{collidine}]_2 \cdot \text{PF}_6$  によるオレフィンの異性化を含む臭素化にて、望む *Z* オレフィン **304** を合成した。その後、立体選択的水素添加を含む数工程にてカイトセファリンを全合成した。Chamberlin らの合成は立体選択性が高く、優れた合成戦略である。さらに、**302** から総工程 11 工程、総収率 6%、8 回の精製と、非常に効率的な合成である。



**Scheme 60.** Chamberlin らによる立体選択的なカイトセファリンの全合成

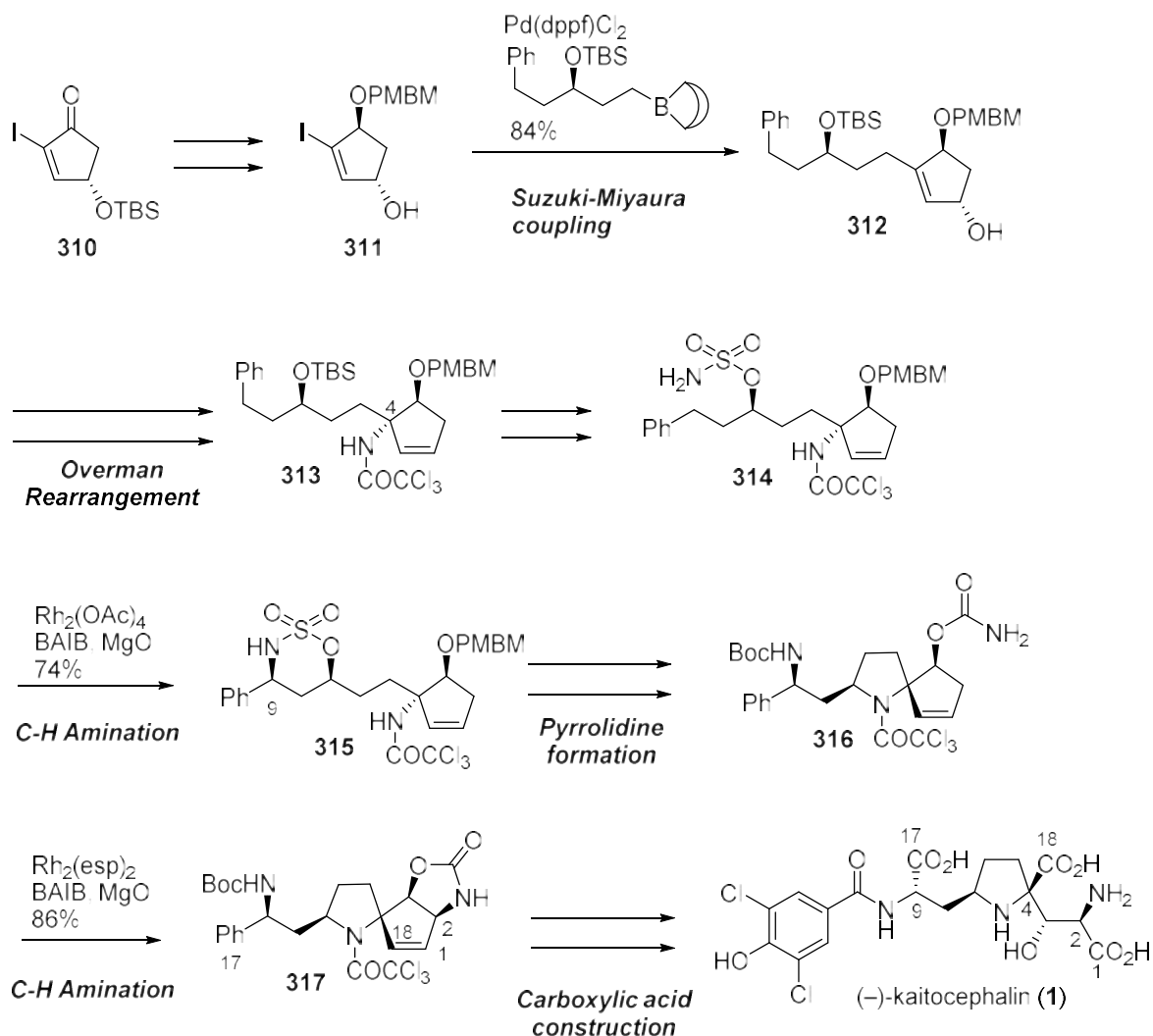
Ma らはアミノ酸ユニットを順次連結しカイトセファリンを全合成した (Scheme 61)<sup>104</sup>。ピログルタミン酸より誘導した **305** と Garner アルデヒド **306** とのアルドール反応にて、**307** と **308** を合成し、 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造を構築した。その際、望む立体の **307** ではカーバメートへの変換が一挙にできた。その後、オレフィンの酸化を含む数工程にて C9 位にアミドを導入し、**309** へと誘導した。最後に **309** の保護基を除去してカイトセファリンを全合成した。



**Scheme 61.** Ma らによるカイトセファリンの全合成

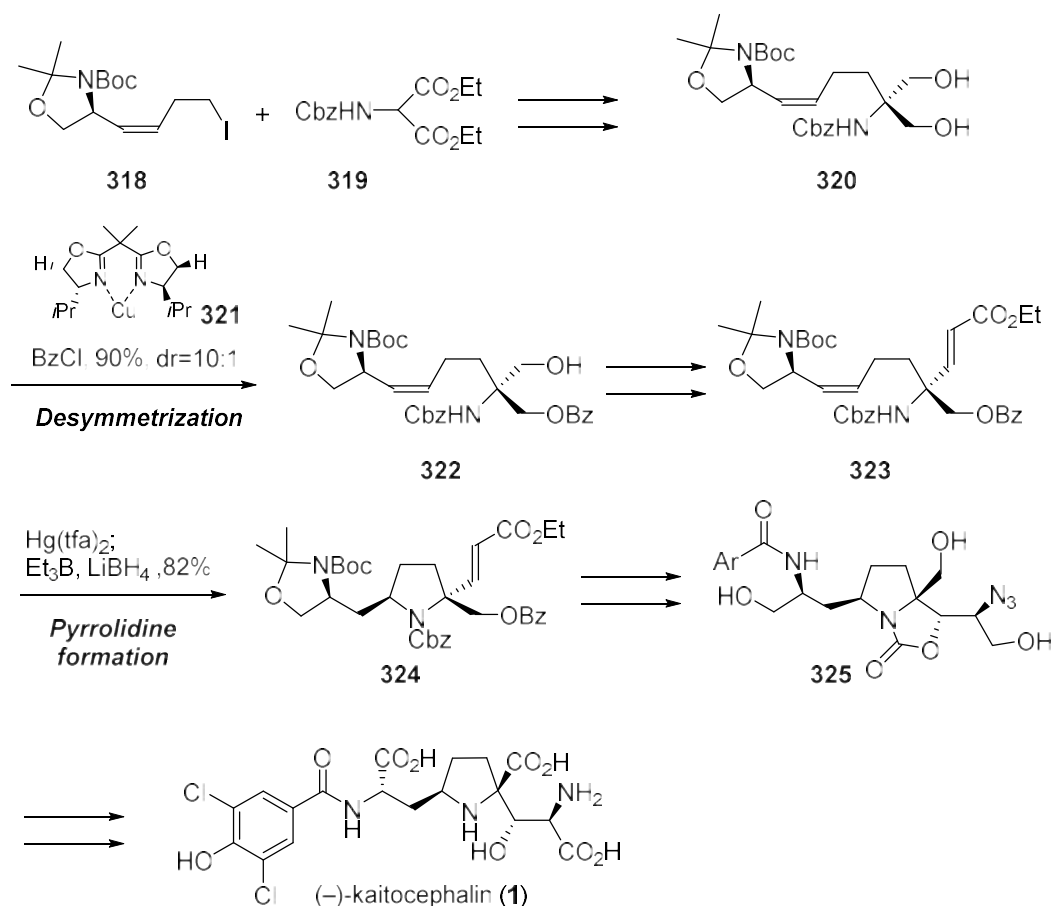


畑山らは Du Bois の開発した C-H アミノ化反応<sup>105</sup>を鍵反応としてカイトセファリンの合成を達成した (Scheme 62) <sup>106</sup>。既知のエノン **310** を **311** へと誘導し、鈴木・宮浦カップリングにて **312** を得た。続いてアリルアルコール **313** の Overman 転位により C4 位を構築した。得られた転位体 **313** をスルファメート **314** へと誘導し、ベンジル位 C-H アミノ化反応により C9 位に窒素原子を導入し **315** を得た。さらに、環状スルファメート **315** に対する SN2 反応にてピロリジン環を構築し **316** とした。得られたカルバモイル **316** のアリル位 C-H アミノ化反応にて C2 位に窒素を導入し **317** を得た。最後に、Ru 触媒にてオレフィンとフェニル基を酸化し C1,17,18 位のカルボン酸を一挙に構築し、カイトセファリンの全合成を達成した。



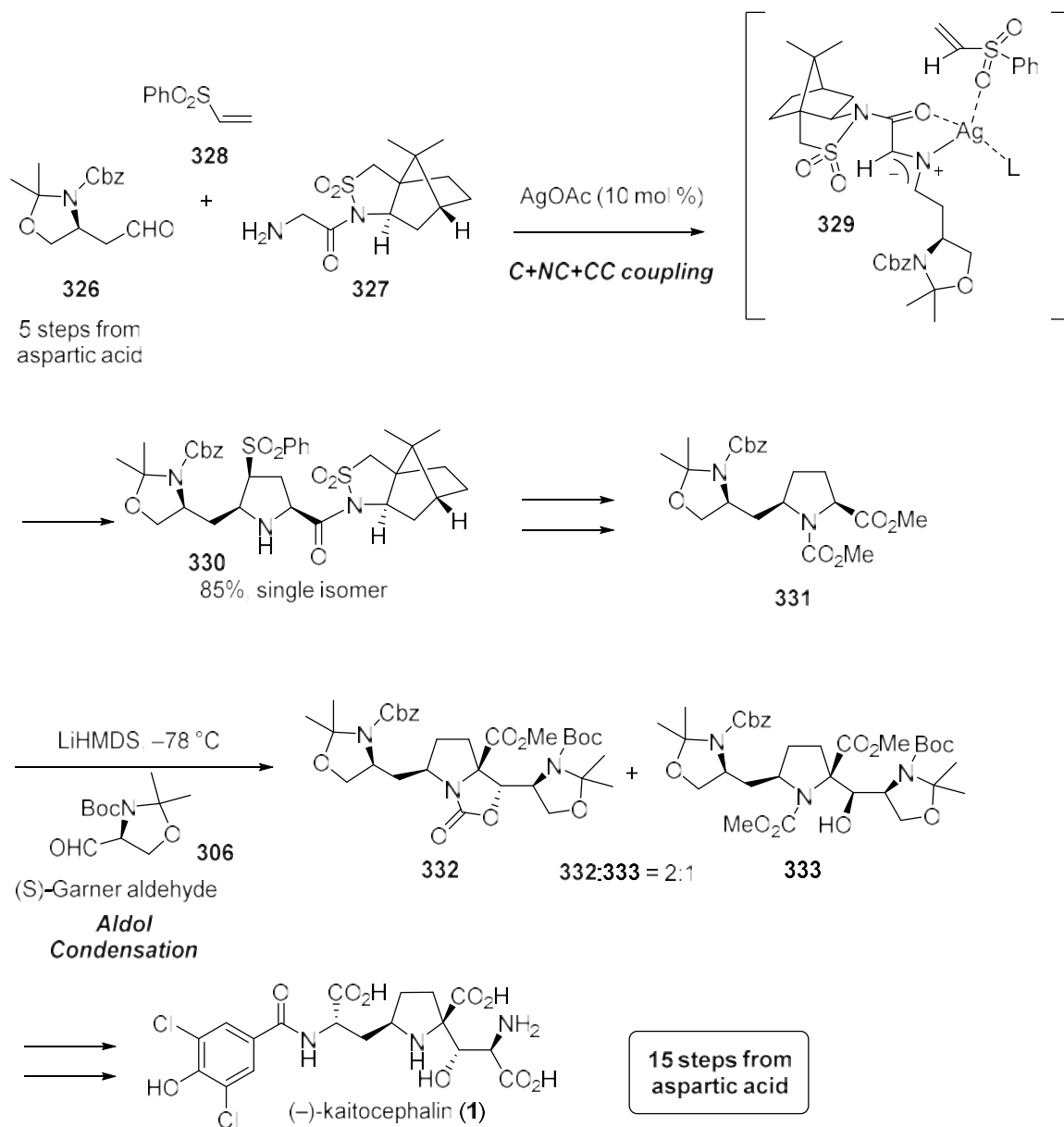
**Scheme 62.** 畑山らによる C-H アミノ化を用いたカイトセファリンの全合成

Kang ら非対称化反応を鍵反応として  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造を構築した (Scheme 63) <sup>107</sup>。Garner アルデヒド誘導体 **318** と **319** を結合した後、得られた **320** に対して Box 銅触媒 **321** を用いた非対称化にて Bz 体 **322** を収率 90%、ジアステレオマー比 10 : 1 で得た。その後、オレフィン **323** へと誘導した後、水銀を用いたピロリジン環化にて収率 82% で **324** とした。得られた **324** から数工程にて **325** へと誘導し、すべての官能基を導入した。最後に、酸化とカルバメートの除去を経てカイトセファリンの全合成を達成した。



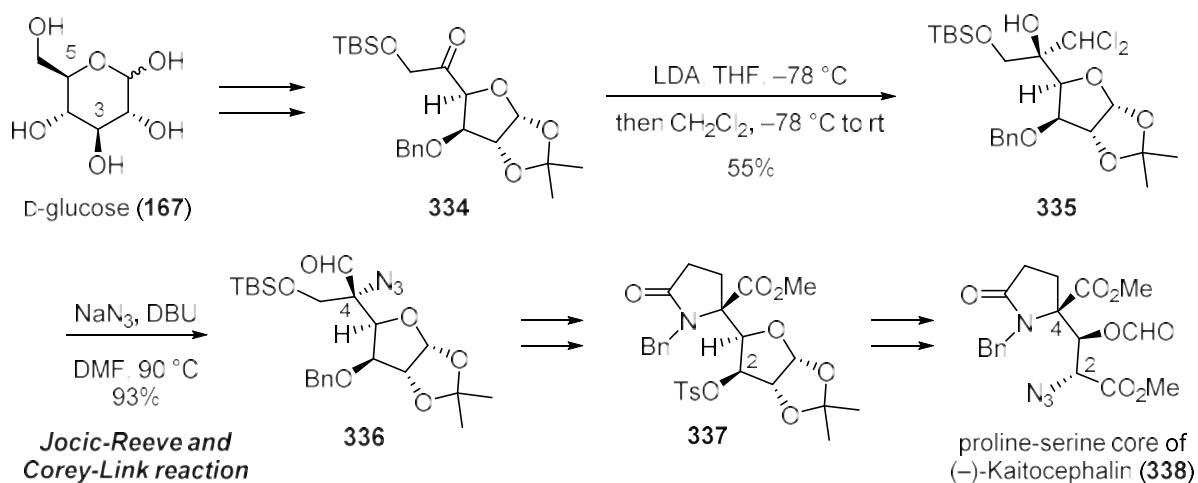
**Scheme 63.** Kang らによる触媒的非対称化を用いたカイトセファリンの全合成

Garner らは [C+NC+CC]カップリング反応を鍵としたカイトセファリンの合成を報告した (Scheme 64)<sup>108</sup>。アスパラギン酸から誘導したアルデヒド **326** と  $\alpha$ -アミノケトン **327** との縮合にて生じたアズメチンイリド **329** と、ビニルスルホン **328** との[3+2]環化付加反応にてピロリジン環を構築し単一の化合物として **330** を収率 85%で得た。カンファー由来の不斉補助基とスルホン基を除去し **331** とした後、Ma らと同様に Garner アルデヒド **306** とのアルドール反応、酸化にて、アスパラギン酸からわずか 15 工程でカイトセファリンの全合成を達成した。[C+NC+CC]カップリング反応は完全な位置および立体選択性で進行したが、スルホン基の除去が必須となっていた。



Scheme 64. Garner らによるカイトセファリンの全合成

Dhavale らは D-glucose (167) の C3 位をカイトセファリンのセリン部 (C2 位)、C5 位水酸基を利用した Jovic-Reeve and Corey-Link 反応<sup>109</sup>にてプロリン部 (C4 位) へと誘導する合成計画を立てた (Scheme 65)<sup>110</sup>。すなわち、D-glucose (167) から数工程にて誘導したケトン 334 に対して塩化メチレンを導入し 335 とし、その後アジドを作用させ C4 位窒素を立体選択的に導入し、336 を得た (Jovic-Reeve and Corey-Link 反応)。このとき、塩化メチレンを最初の求核剤とし、得られる生成物をアルデヒド 336 としている。得られたアルデヒド 336 の増炭を含む数工程にてラクタム 337 を合成した。ラクタム 337 に対し、アジドを用いた SN2 反応にて C2 位窒素を導入し、その後官能基変換を経てカイトセファリンのプロリン-セリンコア 338 を合成した。



Scheme 65. Dhavale らの合成研究

# 本論

# 第一章 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造の新規構築法

## 第一節 研究背景および概略

$\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造は、カイトセファリン (1)、ラクタシスチン (2)、アルテミシジン (3) など特徴的な生物活性を持つアミノ酸系天然物に多く見られる構造である (Figure 17)。このような  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造は 4 種類の立体化学で存在可能なため、その作り分けが重要となる。

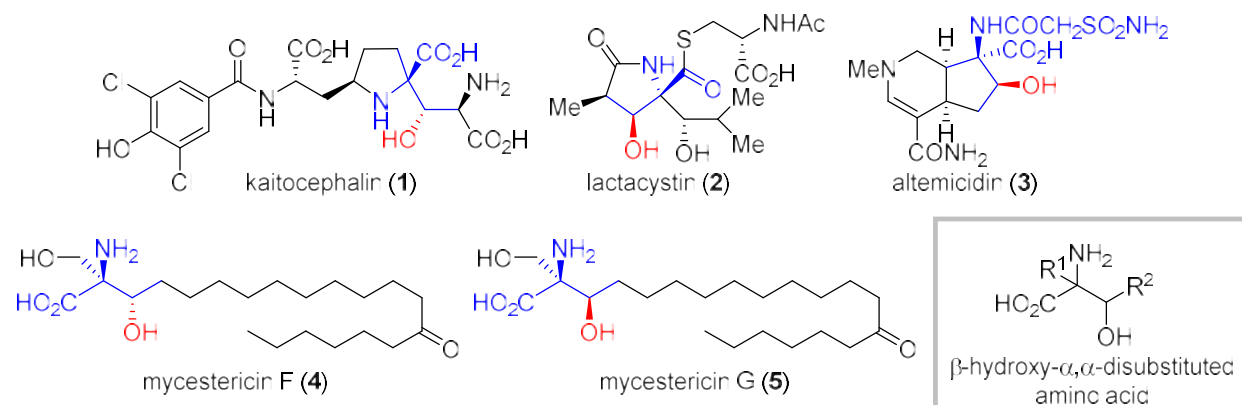
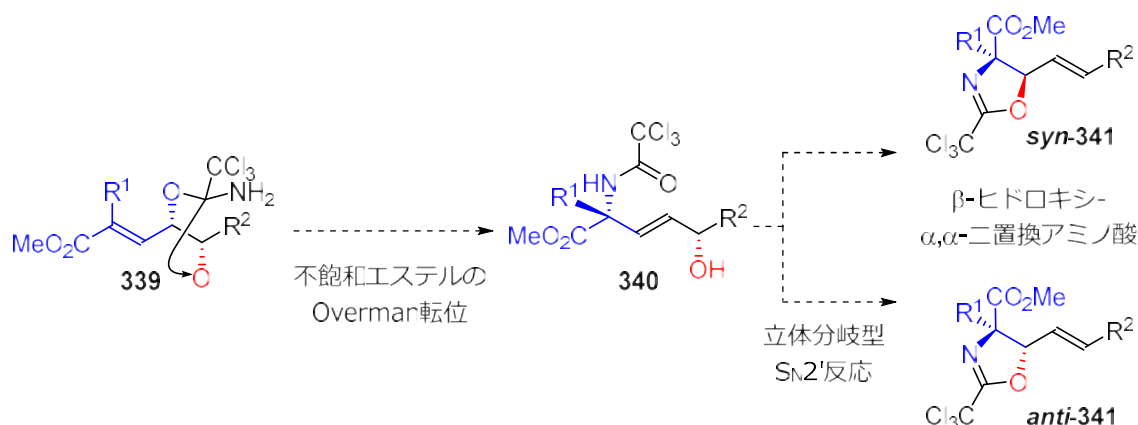


Figure 17.  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造を有する天然物

しかし、緒論で述べたように  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸よりも単純な構造である、 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -二置換アミノ酸の合成法ですら、汎用性の高い合成法および立体選択的な作り分けはほとんど報告されていなかった。さらに、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造を構築する汎用性の高い方法はほとんどなく、基質依存的な合成法が主であった。

そこで本研究では、真に汎用的な  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成法が確立できれば、Figure 1 に示した特徴的な生物活性を持つ天然物の合成法になると考え、1) 不飽和エステルオルトアミド型 Overman 転位、2) 立体分岐型  $S_N2'$  反応の 2 段階の反応にて、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造の立体選択的な作り分け法の開発に取り組んだ (Scheme 66)。また、本手法が開発できれば同一の原料から水酸基の立体化学が制御できるため、生物活性天然物の構造活性相関研究へ応用できると考えた。



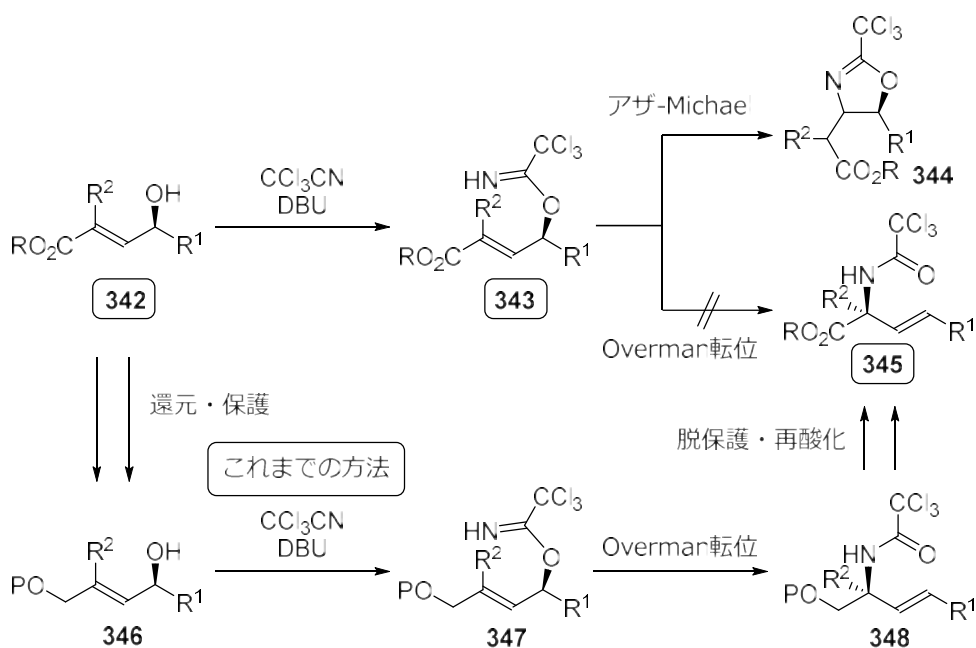
Scheme 66.  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸を作り分ける手法の合成計画

## 第二節 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸合成法の開発

### 第一項 不飽和エステルの Overman 転位

$\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸合成法の開発に向けて、まず光学活性な  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成法の開発に取り組んだ。緒論にて述べたように、光学活性な  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成法は多岐にわたり、様々な手法が開発されてきた。しかし、ジアステレオ選択的な合成では高い光学純度で  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸を与えるものの、不斉補助基の導入・除去による工程数の増加や望まない異性体の分離を要する点など問題を抱えていた。また、触媒的不斉合成においては触媒量のキラル源を用いて光学活性な  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸が合成可能であるが、反応基質によっては収率や光学純度が低下するなど、適用基質が限定される点が問題であった。そのため、100%の光学純度で  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸を立体選択的に合成する実用的な手法は現在でも限られていた。そこで本研究では、Overman 転位を用いた光学活性な  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の実用的合成法の開発を目的とし、不飽和エステルの Overman 転位の開発に取り組んだ。

Overman 転位が不飽和エステル **342** に対して適用できれば、アミノ酸構造を一挙に構築できる有用な手法となる (Scheme 67, **342**→**343**→**345**)。Larchevêque らはイミデート **343** をトルエン中 110 °C に加熱するとアザ-Michael 反応 (**343**→**344**) が進行するため、Overman 転位は利用できないと報告していた<sup>111</sup>。そのため、Larchevêque らは保護体 **346** の Overman 転位を用い **348** とした後、脱保護・再酸化によってアミノ酸誘導体 **345** を合成していた。不飽和エステル **342** から直接 Overman 転位が可能になれば、大幅に工程数が削減でき、 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の実用的な合成法になると考えた。

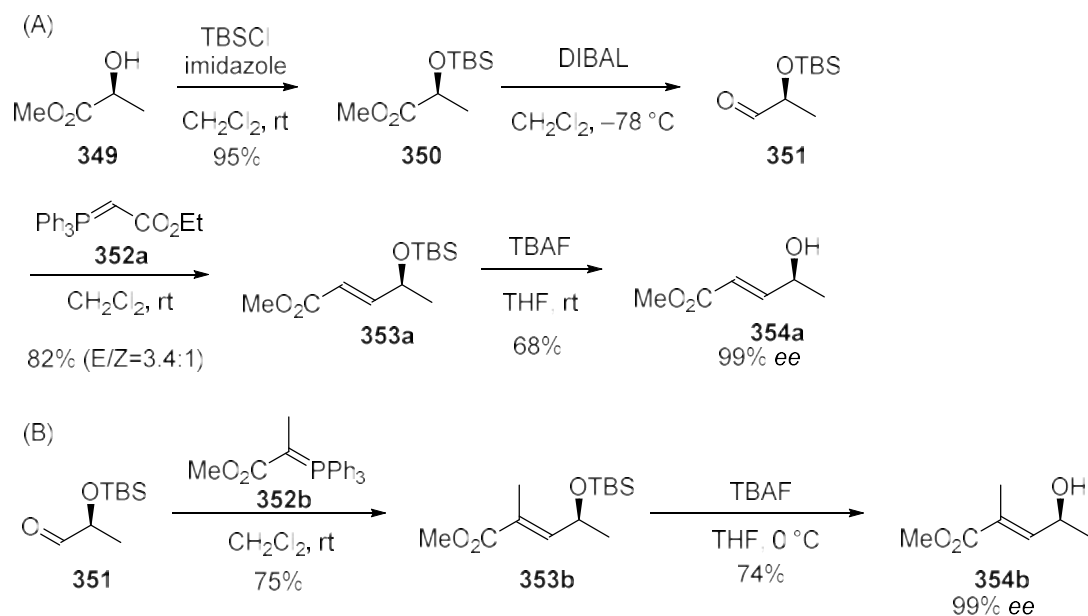


Scheme 67. 不飽和エステルの Overman 転位の問題点

## 第二項 アリルイミデートの調製

### 2.1 アリルアルコール **354a** および **354b** の調製

不飽和エステルの特マン転位の開発に向けて、L-乳酸メチル **349** を原料として、置換基の異なる4種類のアリルアルコール **354a~d** を合成した (Scheme 68 および p 63, Scheme 69)。L-乳酸メチル **349** の水酸基を TBS 基で保護し **350** とし、DIBAL 還元にてアルデヒド **351** とした。続いて **352a** との Wittig 反応にて **353a** とし、TBAF を用いて TBS 基を除去し **354a** を合成した。三置換オレフィンを有するアリルアルコール **354b** は、**354a** と同様の手順にて合成した。得られたアリルアルコール **354a** および **354b** の光学純度はキラル HPLC を用いて確認した。

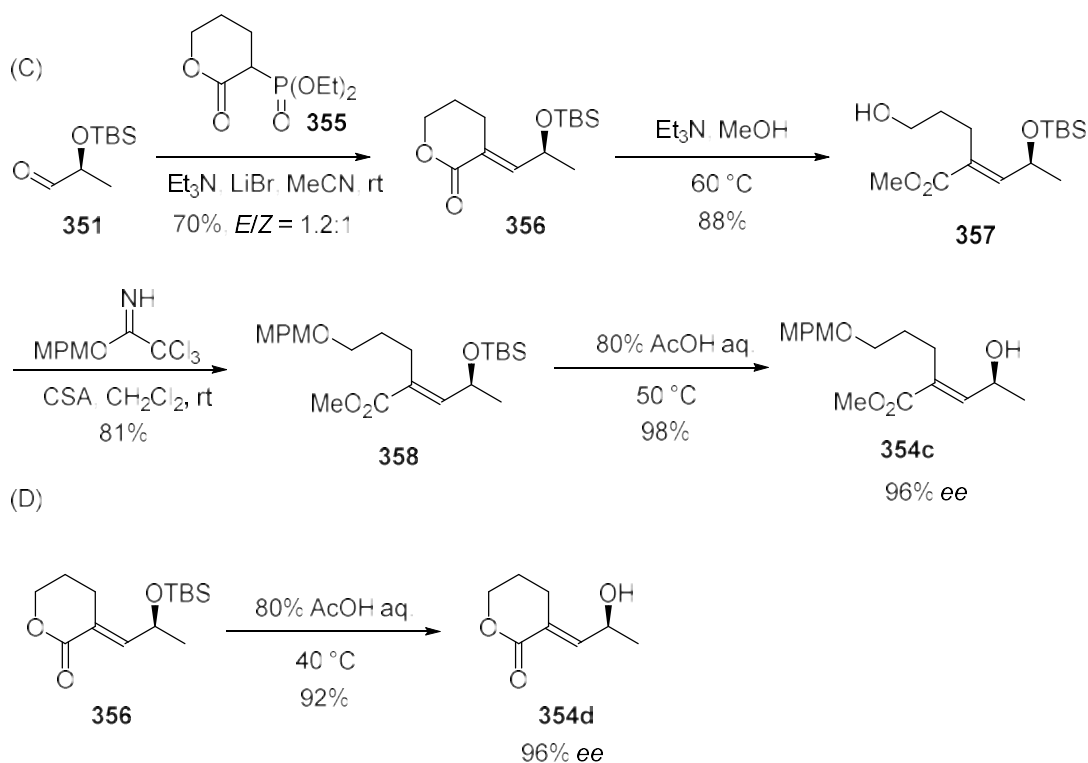


Scheme 68. (A) **354a** の合成、 (B) **354b** の合成



## 2.2 アリルアルコール **354c** および **354d** の調製

アリルアルコール **354c** および **354d** は以下のように調製した (Scheme 69)。アルデヒド **351** に対し、既知の HWE 試薬 **355** を用いた Roush-正宗法<sup>112</sup>にて **356** を合成した。得られた **356** をメタノール用いて加溶媒分解し **357** とした。続いて、**357** の一級アルコールを MPM にて保護し、酢酸を用いて TBS 基を除去し **354c** を合成した。また、**354d** は **356** の TBS 基を直接除去して合成した。得られたアリルアルコール **354c** および **354d** の光学純度はキラル HPLC を用いて測定した。



Scheme 69. (C) **354c** の合成、(D) **354d** の合成

## 2.3 アリルイミデート **359a~d** の合成

続いて 4 種類のアリルアルコール **353a~d** に対して、低温下イミデート化を検討した (Table 3)。**353a~c** は良好な収率で対応する不飽和エステルを有したイミデート **359a~c** が合成できた。しかし、**353d** ではイミデートがアザ-Michael 反応した **360** が主生成物であり、イミデート **359d** の生成は低収率であった。また、**359a~d** は不安定でありベンゼン凍結による保存において一部分解が確認されたため、アリルアルコール **353a~d** にて測定した光学純度が保存されているとして Overman 転位を検討することとした。

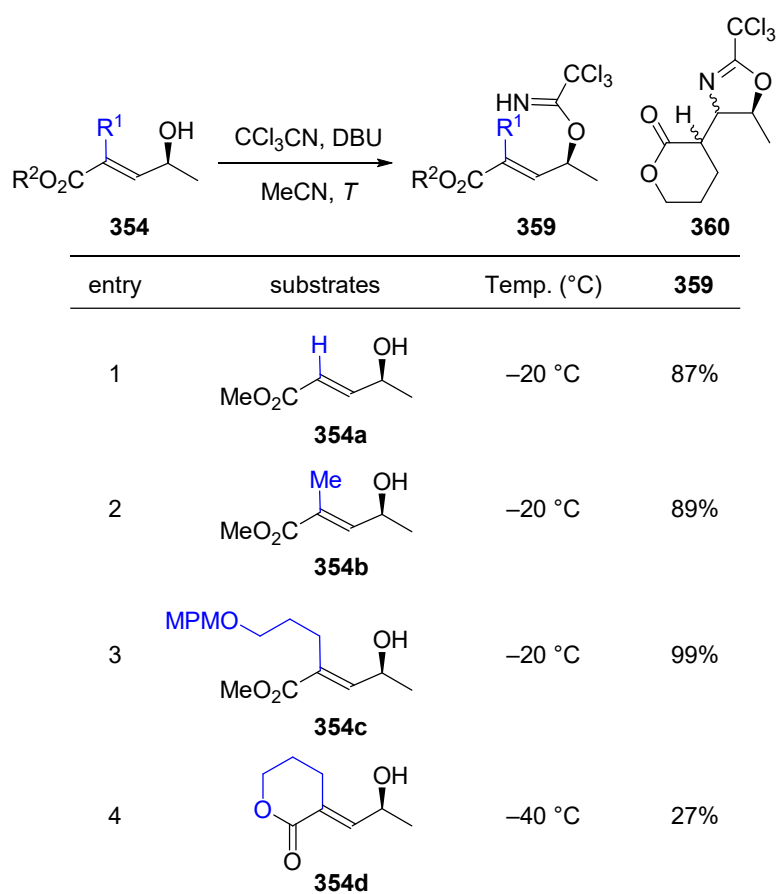


Table 3. アリルアルコール **354a~d** のイミデート化

### 第三項 不飽和エステルの Overman 転位の開発

#### 3.1 温度効果の検討

まず、二置換の不飽和エステルを有するイミデート **359a** を用いて温度効果を検討した (Table 4)。反応温度が 110 °C のときは、報告通りアザ-Michael 体が主生成物として得られた (entry 1)<sup>114</sup>。しかし、反応温度を 140 °C とすると転位体が収率 46% で得られた (entry 2)。さらに、反応温度を高温にしていくと転位体の収率は向上し、温度が 180 °C のとき収率 96% で転位体を与えた (entry 4)。また、本反応は完全な不斉転写で進行し、光学純度が保持された。

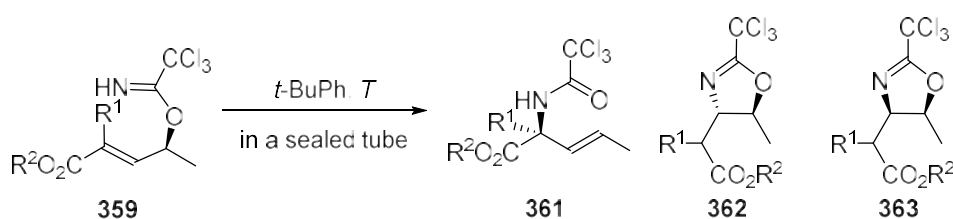
Reaction scheme showing the Overman rearrangement of imide **359a** to products **361a**, **362a**, and **363a**. Reagents: *t*-BuPh, *T*, in a sealed tube.

entry	Temp. (°C)	Time (h)	<b>361a</b>	<b>362a</b>	<b>363a</b>
1	110 °C	96	2% (>99% ee)	27%	4%
2	140 °C	96	46% (>99% ee)	31%	3%
3	160 °C	14	54% (>99% ee)	7%	11%
4	180 °C	3	96% (>99% ee)	0%	0%

**Table 4.** 不飽和エステル **359a** の Overman 転位における温度検討

### 3.2 誘起効果と立体効果の検討

次に反応温度を 140 °C、180 °C とし、種々の不飽和エステルのイミデート **359a~d** に対して誘起効果と立体効果について検討した (Table 5)。三置換オレフィン **359b** ではどちらの温度でもアザ-Michael 反応は進行せず、転位体 **361b** のみが得られた (entry 5、6)。さらに、より大きな置換基を有するイミデート **359c** を用いても転位体 **361c** のみを与えた (entry 7、8)。しかし、ラク톤を有するイミデート **359d** を用いると、アザ-Michael 反応が優先しアザ-Michael 体 **362d** が収率 72% で得られた (entry 9)。しかし、反応温度 180 °C では転位体 **361d** の収率が向上し 39% となった (entry 10)。この結果より不飽和エステルを有するイミデート **359a~d** は反応温度を 180 °C とすると収率、選択性がともに向上した。また、すべての基質 **359a~d** において Overman 転位は完全な不斉転写で進行し、光学純度が保持された。



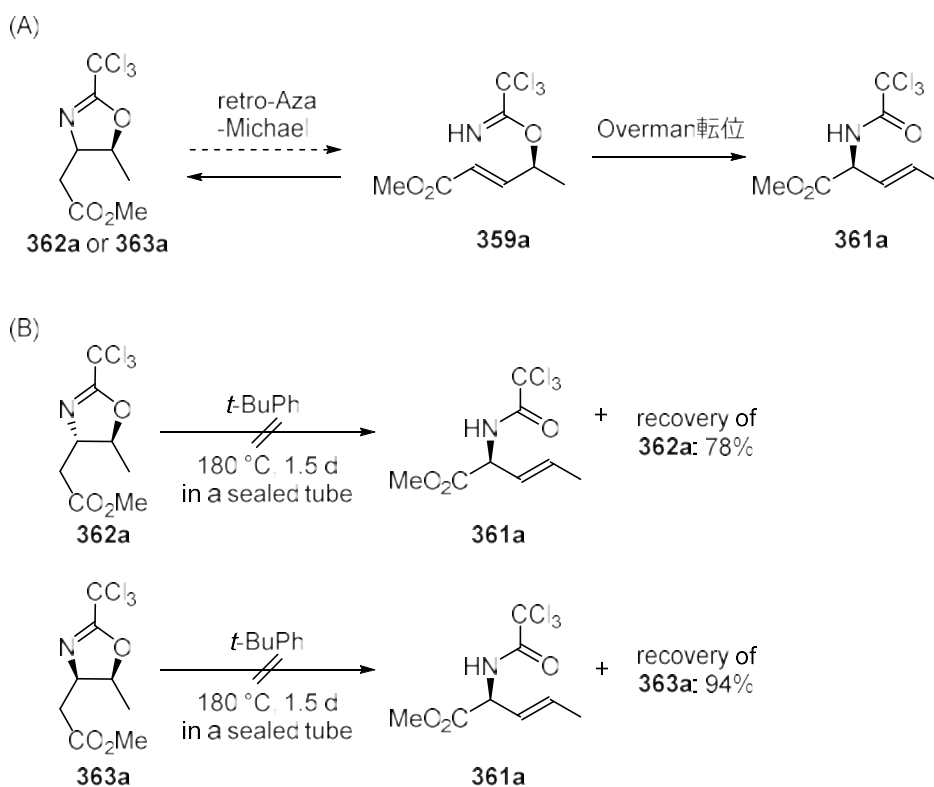
entry	substrates	Temp (°C)	Time (h)	<b>361</b>	<b>362</b>	<b>363</b>
1		110 °C	96	2% (>99% ee)	27%	4%
2		140 °C	96	46% (>99% ee)	31%	3%
3		160 °C	14	54% (>99% ee)	7%	11%
4		180 °C	3	96% (>99% ee)	0%	0%
5		140 °C	63	83% (>99% ee)	0%	0%
6		180 °C	6	89% (>99% ee)	0%	0%
7		140 °C	63	80% (96% ee)	0%	0%
8		180 °C	6	90% (96% ee)	0%	0%
9		140 °C	8	18% (96% ee)	72%	0%
10		180 °C	2	39% (96% ee)	49%	0%

Table 5. 不飽和エステルの Overman 転位

## 第四項 反応機構の解析

### 4.1 温度効果の考察：イミデート **359a** とオキサゾリン **362a** が可逆

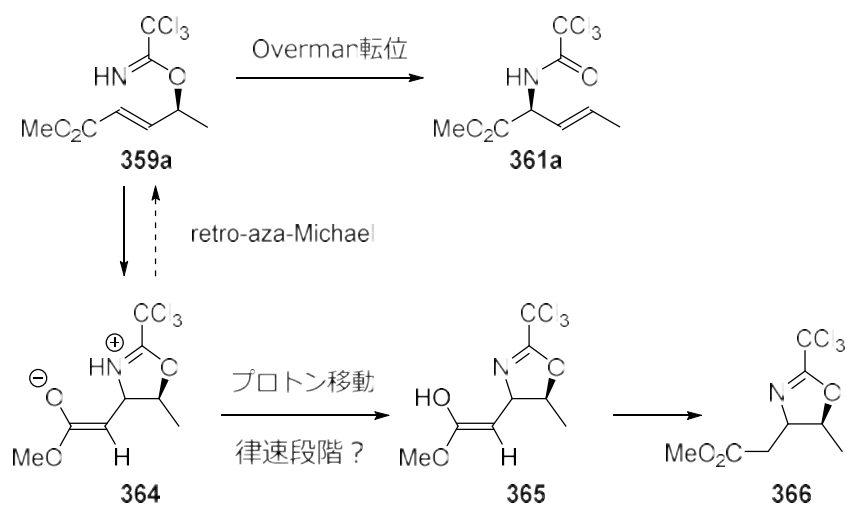
ここで反応温度の増加とともに Overman 転位が優先する理由について以下のように考察した。すなわち、反応温度が高くなるとアザ-Michael 反応で得られたオキサゾリン **362a** および **363a** が、レトロアザ-Michael 反応によってイミデート **361a** を生成しているためではないかと考えた (Scheme 70A)。そこで、レトロアザ-Michael 反応の存在を確認した。すなわち、アザ-Michael 反応にて得られた 2 種類のオキサゾリン **362a** および **363a** を一度単離・精製した後に 180 °C にて再び加熱した (Scheme 70B)。しかし、転位体 **361a** は得られずどちらも **362a**、**363a** をそれぞれ回収するのみとなった。これより、オキサゾリンとイミデートは可逆でないことが証明された。



Scheme 70. (A) 反応機構の考察 1 (B) レトロアザ-Michael 反応の確認

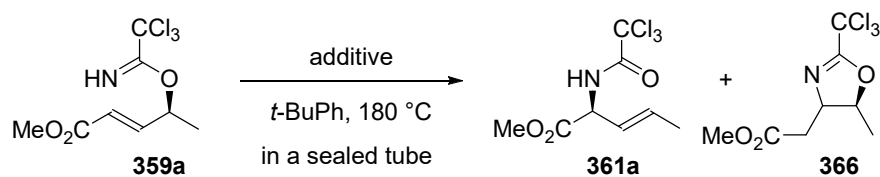
## 4.2 温度効果の考察：イミデート **359a** とエノラート **364** が可逆

次にイミデート **359a** がアザ-Michael 反応したエノラート **364** と可逆なのではないかと推定した (Scheme 71)。すると、エノラート **364** がエノール **365** へと変換されるプロトン移動が律速段階になると考えた。そこで、律速段階を確かめるためプロトン源の添加効果について検討した。



Scheme 71. 反応機構の考察 2

プロトン源として H<sub>2</sub>O を 10 当量添加し Overman 転位すると、何も添加しない場合と同様の結果を与えた (Table 6, entry 2)。一方で、H<sub>2</sub>O を 100 当量添加するとオキサゾリン **366** が主生成物として得られる結果となった (entry 3)。ここで、プロトン移動が律速段階であれば D<sub>2</sub>O を添加したとき同位体効果によってプロトン化が遅くなり、H<sub>2</sub>O を添加した時より転位体 **361a** の収率が上がるのではないかと考えた。D<sub>2</sub>O を 100 当量添加すると、若干ではあるが転位体 **361a** が多く得られた (entry 4)。しかし、決定的な差は得られなかった点と、H<sub>2</sub>O を添加した場合の Overman 転位の再現性がとれなかった点から、別のアプローチで本反応の反応機構の解明に取り組むこととした。

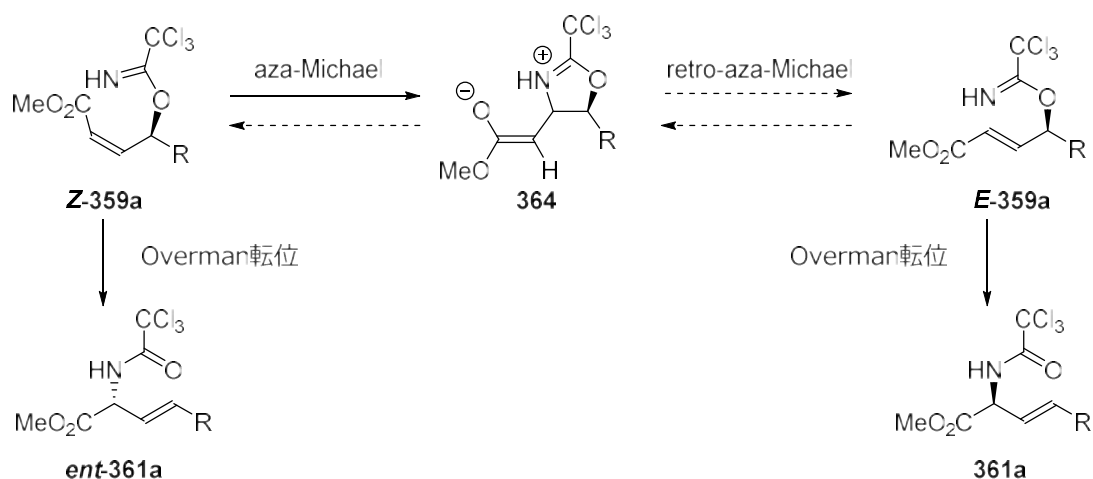


entry	additive (equiv.)	<b>361a</b>	<b>366</b>
1	none	96%	0%
2	H <sub>2</sub> O (10)	78%	14%
3	H <sub>2</sub> O (100)	37%	52%
4	D <sub>2</sub> O (100)	46%	44%

**Table 6.** プロトン源の添加効果

### 4.3 Z体イミデートの Overman 転位

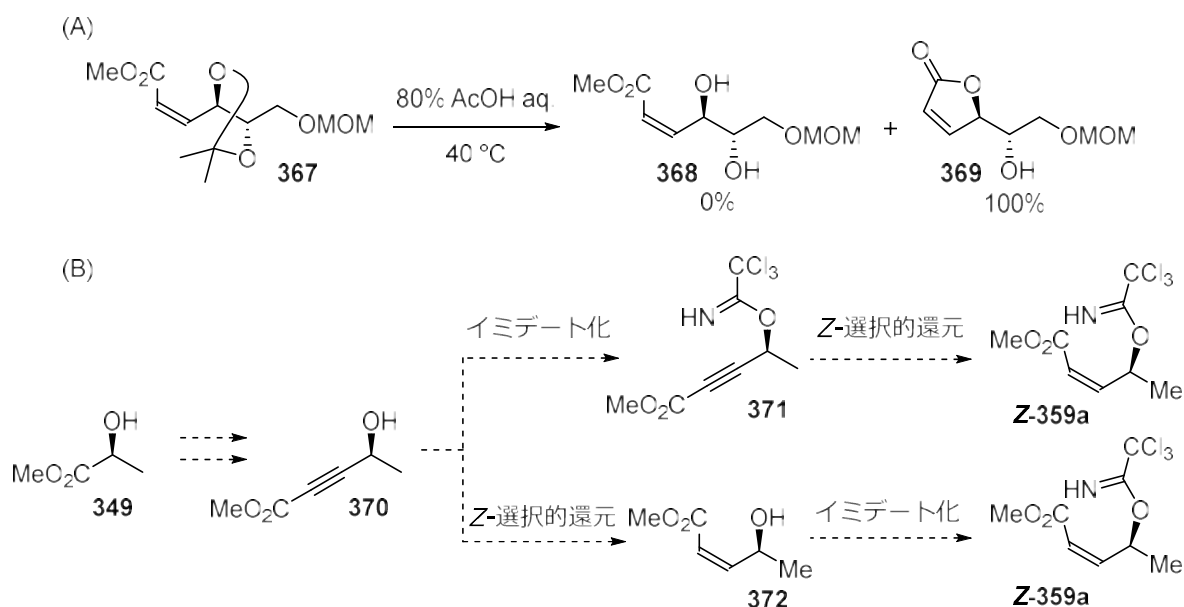
光学活性な Z 体のイミデート **Z-359a** が合成できれば本反応機構の解明につながると考えた (Scheme 72)。すなわち、Z 体のイミデートがアザ-Michael 反応しエノラート **364** となり、そのエノラートからレトロ-Michael 反応が進行すればオレフィンは安定な E 体となる。レトロ-Michael 反応によって生成した E 体のイミデート **E-359a** が Overman 転位すれば、Z 体から得られる転位体とはエナンチオマーの関係となる。そのため、エノラートにレトロ-Michael 反応が存在すれば、転位体 **361a** の光学純度が低下すると考えた。



Scheme 72. Z 体のイミデートを用いた反応機構の決定方法

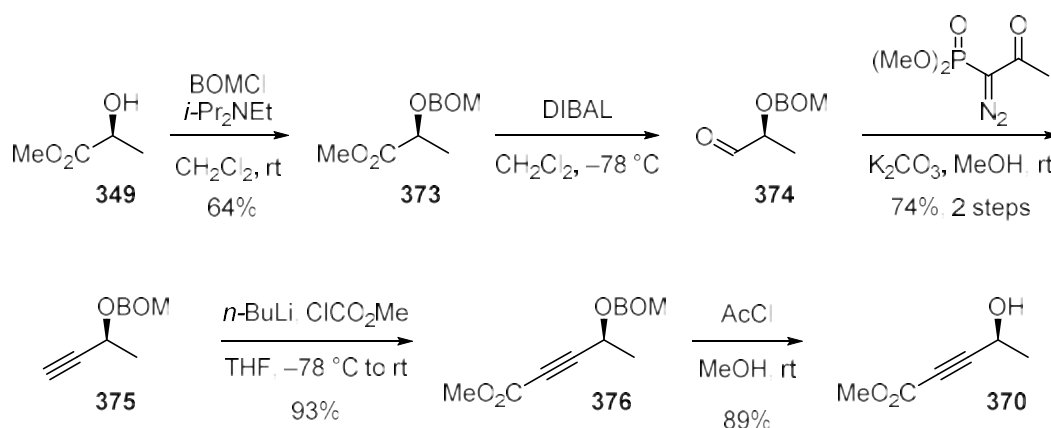


まず、光学活性なイミデート **Z-359a** の合成に取り組んだ。しかし、モデル基質として **Z** 体 **367** のアセトニドを除去すると、ジオール **368** は全く得られずラクトン **369** が収率よく得られた (Scheme 73A)。そこで、次のように光学活性イミデート **Z-359a** を合成することとした (Scheme 73B)。すなわち、L-乳酸メチル **349** からプロパルギルアルコール **370** へと誘導する。**370** をイミデート化した後に **371** の **Z** 選択的な還元にてイミデート **Z-359a** を合成する。または、**370** を先に還元し、**Z**-アリアルアルコール **372** のイミデート化によってイミデート **Z-359a** を合成することとした。



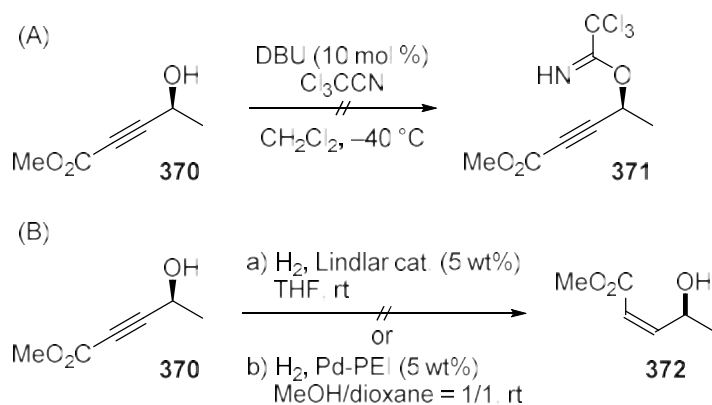
Scheme 73. (A) モデル基質の結果 (B) 光学活性イミデート **Z-359a** の合成計画

プロパルギルアルコール **370** は以下のような手順で調製した (Scheme 74)。すなわち、L-乳酸メチル **349** を BOM 基で保護し **373** を合成し、DIBAL 還元によってアルデヒド **374** とし、続く大平-Bestmann 法にてアルキン **375** を得た。その後、アルキン **375** にメチルエステルを導入し **376** とし、BOM 基を除去しプロパルギルアルコール **370** を得た。



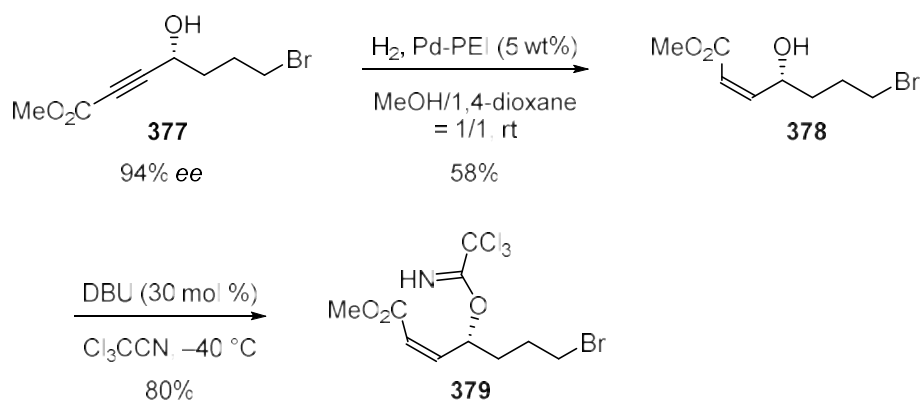
Scheme 74. プロパルギルアルコール **370** の合成

望むプロパルギルアルコール **370** が得られたので、イミデート化および *Z* 選択的な還元に取り組んだ (Scheme 75)。イミデート **371** が不安定であると予想されたため、低温条件にてイミデート化を試みたが系内は複雑化し、望むイミデート **371** は得られなかった。次に、プロパルギルアルコール **370** の *Z* 選択的な還元を試みた。Lindlar 還元や佐治木らが報告しているポリエチレンイミンが担持されたパラジウム触媒を用いて還元したが、どちらも望む *Z* オレフィンは得られず、多点化するのみとなった。



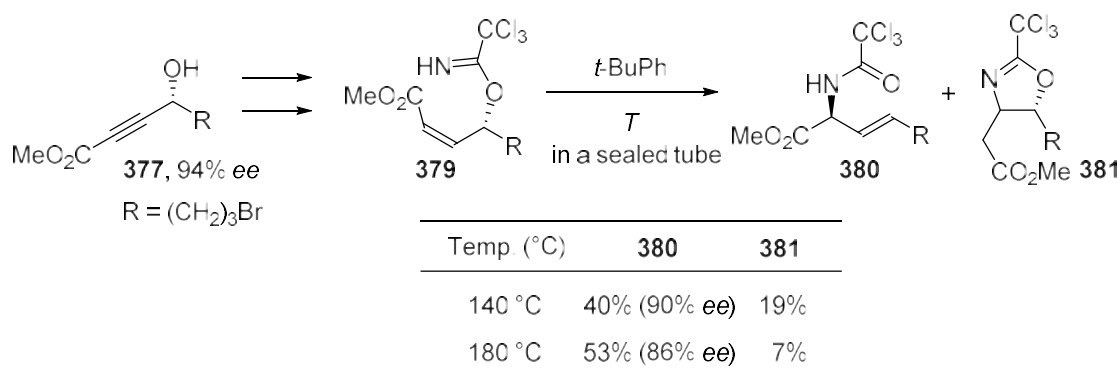
**Scheme 75.** プロパルギルアルコール **370** の (A) イミデート化 (B) *Z* 選択的還元

プロパルギルアルコール **370** では分子量が低く副生物が解析できないと考え、側鎖を伸長したプロパルギルアルコール **377** を用いて検討することとした (Scheme 76)。既知の手法にて得られたプロパルギルアルコール **377**<sup>113</sup>を合成し、ポリエチレンイミンが担持されたパラジウム触媒による *Z* 選択的還元を用いると、望む *Z* オレフィン **378** を収率 58% で与えた。得られた *Z* オレフィン **378** に対し、溶媒量のトリクロロアセトニトリルを用いてイミデート化し、良好な収率で *Z* イミデート **379** を得た。また、**378** および **379** は非常に不安定であったため、**377** にてキラル HPLC を用いて光学純度を測定し 94% *ee* であったことを確認した。



Scheme 76. *Z* イミデート **379** の合成

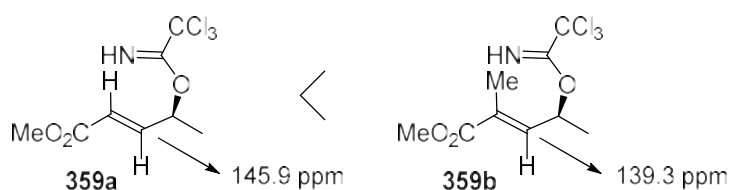
望む *Z* イミデート **379** が得られたので、Overman 転位の検討に取り組んだ (Scheme 77)。封管中、*t*-BuPh 溶媒にて 140 °C および 180 °C に加熱すると Overman 転位が進行し、転位体 **380** が得られた。また、*Z* イミデート **379** においても反応温度が高くなるとオキサゾリン **381** の収率は低下し、Overman 転位が優先した。キラル HPLC にてそれぞれの温度で得られた転位体 **380** の光学純度を測定したところ、プロパルギルアルコール **377** が 94% *ee* であったのに対して、140 °C では 90% *ee*、180 °C では 86% *ee* であった。以上の結果より、エノラートのレトロ-Michael 反応の存在は確認されなかった (p 70、Scheme 72)。こうして、本反応の完全な機構解明には至らなかった。



Scheme 77. *Z* イミデート **379** の Overman 転位

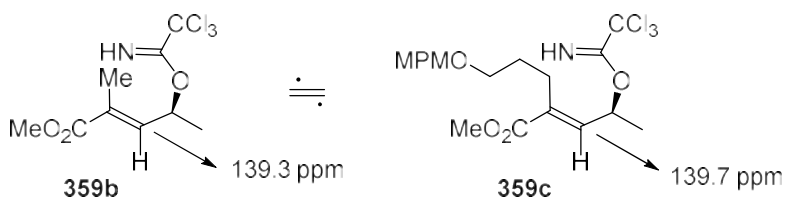
## 4.4 誘起効果と立体効果の考察

続いて、Overman 転位とアザ-Michael 反応の選択性について、誘起効果と立体効果に注目して考察した。まず、二置換オレフィン **359a** と三置換オレフィン **359b** の結果について考察した (Scheme 78)。 $\alpha$  位に導入されたアルキル基の誘起効果によって  $\beta$  位の電子密度が上がり、アザ-Michael 反応が抑制されると考えた。実際に  $^{13}\text{C}$  NMR のケミカルシフトを比較すると、 $\beta$  位の炭素において二置換オレフィン **359a** が 145.9 ppm、三置換オレフィン **359b** が 139.3 ppm であり、三置換オレフィンの方が電子的にアザ-Michael 反応しづらいことが示唆された。



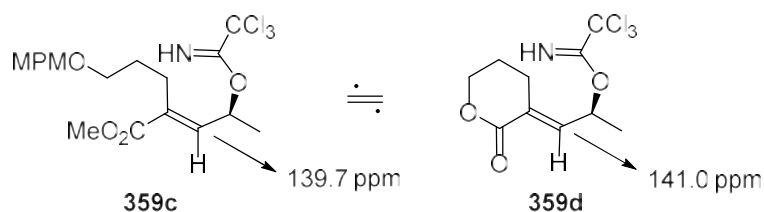
Scheme 78. 誘起効果による  $\beta$  位炭素の  $^{13}\text{C}$  NMR ケミカルシフト

次に三置換オレフィン **359b** と Me 基より大きな立体障害を有する **359c** を比較した (Scheme 79)。どちらの基質もオキサゾリン **362** は得られなかったことから、 $\alpha$  位の立体障害は本反応には影響しないと示唆された。さらに、 $\beta$  位の炭素の  $^{13}\text{C}$  NMR のケミカルシフトを比較しても 139.3 ppm、139.7 ppm とほとんど差が見られなかったため、二置換オレフィンとの結果 (Scheme 76) と比較すると本反応は立体効果よりも誘起効果に影響を受けると示唆された。



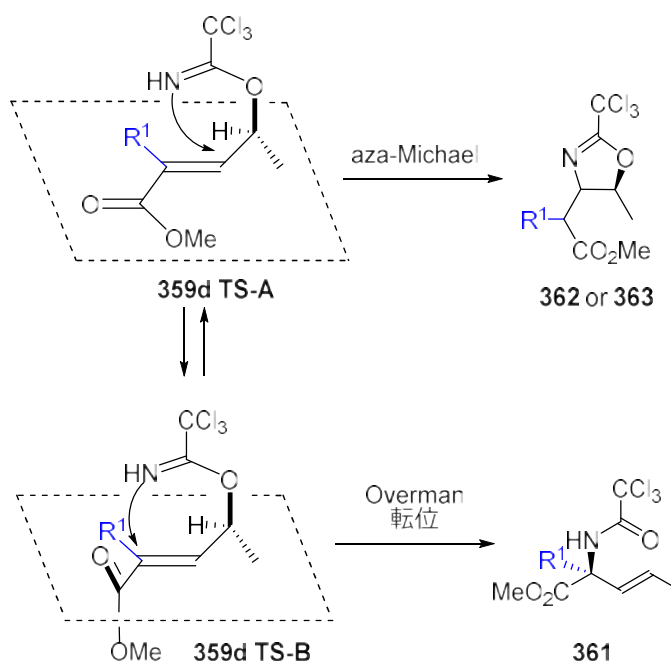
Scheme 79.  $\beta$  位炭素の  $^{13}\text{C}$  NMR ケミカルシフトの比較 (**359b** vs **359c**)

最後に三置換オレフィン **359c** とラクトン **359d** について考察した (Scheme 80)。どちらも  $\alpha$  位から同じ炭素数の置換基を有しているが  $\beta$  位の炭素のケミカルシフトは **359c** が 139.7 ppm、ラクトン **359d** が 141.0 ppm と大きな差が見られなかった。



Scheme 80.  $\beta$  位炭素の  $^{13}\text{C}$  NMR ケミカルシフトの比較 (**359c** vs **359d**)

ラクトン **359d** においてアザ-Michael 反応が優先する理由について以下のように考察した (Scheme 81)。オレフィンとカルボニルが平面上に存在する **TS-A** の場合、共役が強まりアザ-Michael 反応が優先すると考えられる。一方、Overman 転位はオレフィンと 6 員環遷移状態を形成したときに進行するため、**359d TS-A** および **359d TS-B** のどちらの場合でも進行すると考えられる。**359d** ではラクトンの高い平面性によりカルボニルとオレフィンがねじれることができないため、オレフィンとカルボニルが平面上に存在する **359d TS-A** が優先し、アザ-Michael 体 **362d** が主生成物として得られたと考えた。また、イミデートの合成 (p 64, Table 3, entry 4) において **354d** のみがアザ-Michael 体を副生成物として得られた結果からも、ラクトン **359d** のオレフィンには強い共鳴安定化を受けていると考えられる。

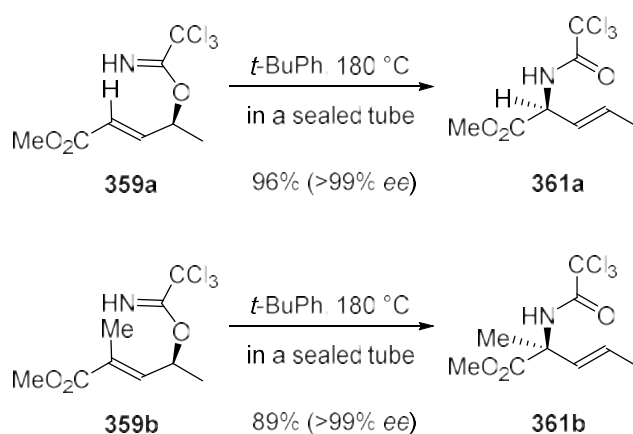


**Scheme 81.** ラクトン **359d** のアザ-Michael 反応が優先する理由

以上より、不飽和エステルの Overman 転位とアザ-Michael 反応は  $\alpha$  位置換基の誘起効果によって制御されている可能性が示唆された。

## 第五項 不飽和エステルの Overman 転位のまとめ

第二節では Overman 転位を用いた光学活性な  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の実用的合成法の開発について述べた。不飽和エステルの Overman 転位を温度効果および誘起効果の 2 つのアプローチで達成した (Scheme 82)。また、本反応で用いた Overman 転位は、現在までに数多くの含窒素天然物の合成研究に応用されてきた。そのため、本手法は単なるアミノ酸合成法の 1 つではなく、立体的に構築が困難とされている  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸を有する生物活性天然物の合成への応用が期待できる。

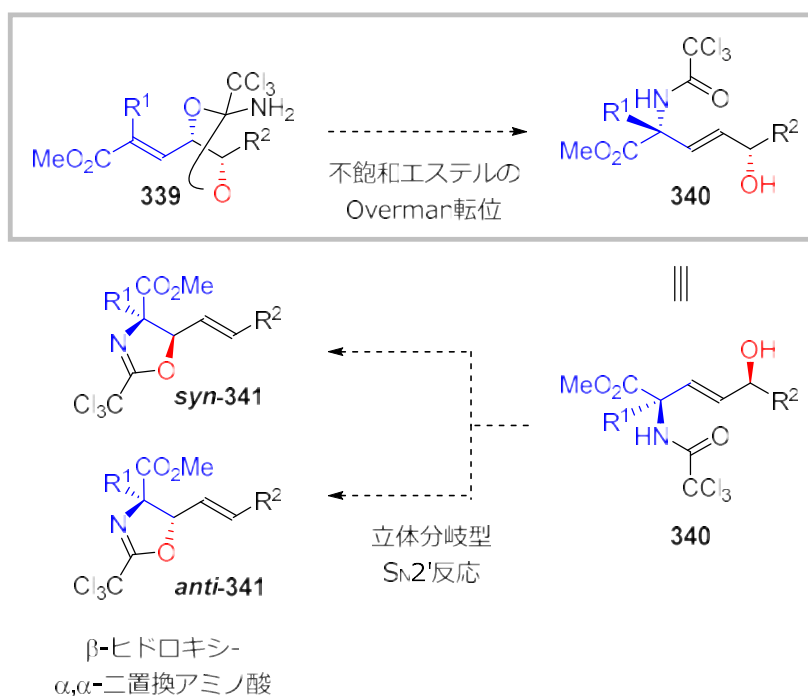


**Scheme 82.** 不飽和エステルの Overman 転位のまとめ

### 第三節 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造の新規構築法の開発

#### 第一項 不飽和エステルのオルトアミド型 Overman 転位

第二節にて、不飽和エステルの Overman 転位を用いた  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成法が開発された。そこで、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造の2段階構築法の1段階目である、不飽和エステルのオルトアミド型 Overman 転位の開発に取り組んだ (Scheme 83)。

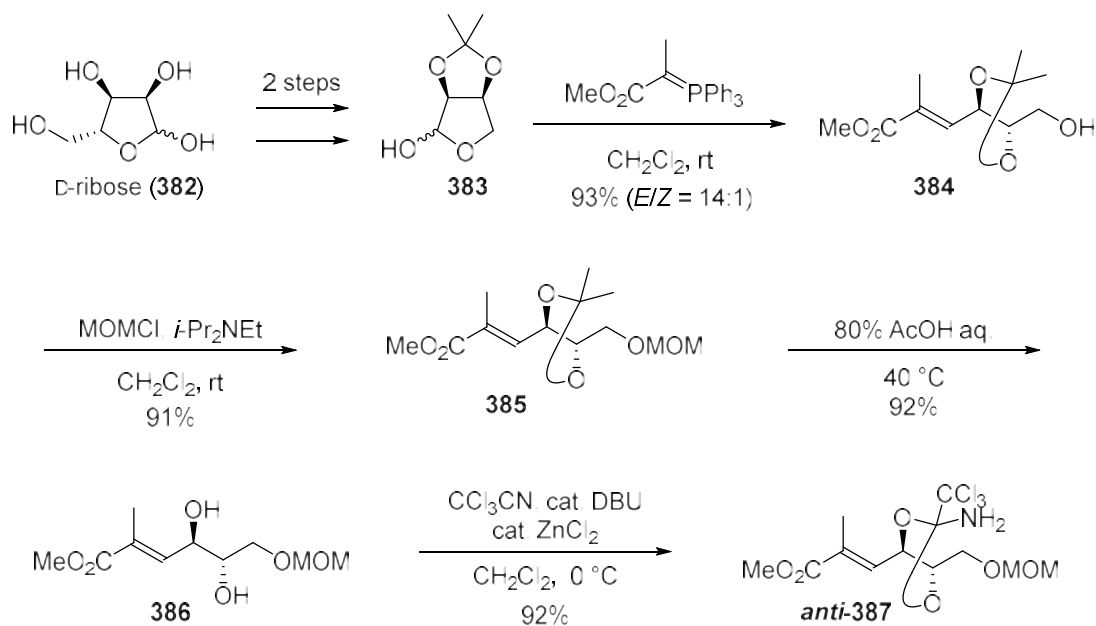


**Scheme 83.**  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成計画

1 段階目：不飽和エステルのオルトアミド型 Overman 転位

## 1.1 不飽和エステルの *anti*-オルトアミドの調製

まず初めに、不飽和エステルの *anti*-オルトアミド *anti*-**387** を合成した (Scheme 84)。D-リボース **382** から既知<sup>14</sup>の 2 工程にて得られるラクトール **383** の Wittig 反応にて、三置換不飽和エステル **384** を得た。不飽和エステル **384** を MOM にて保護し **385** とした。その後、80%酢酸水溶液を用いてアセトニドを除去しジオール **386** とし、触媒量の ZnCl<sub>2</sub> 存在下 CCl<sub>3</sub>CN、DBU で処理し、不飽和エステルの *anti*-オルトアミド *anti*-**387** を得た。

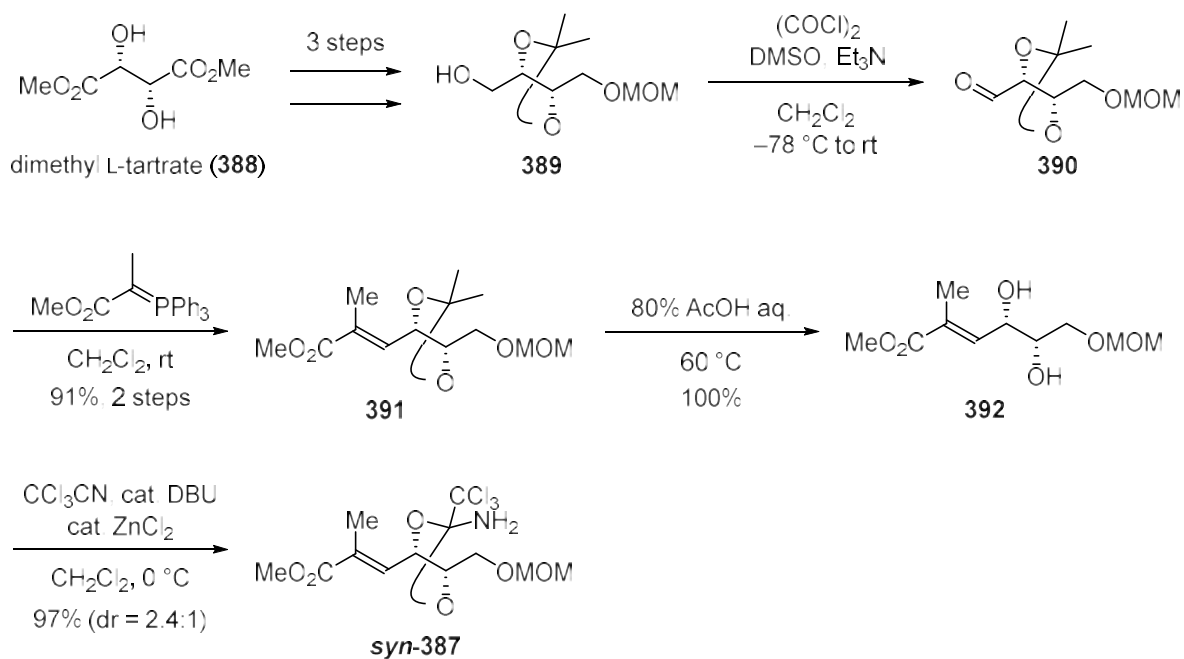


**Scheme 84.** 不飽和エステルの *anti*-オルトアミドの合成



## 1.2 不飽和エステルの *syn*-オルトアミドの調製

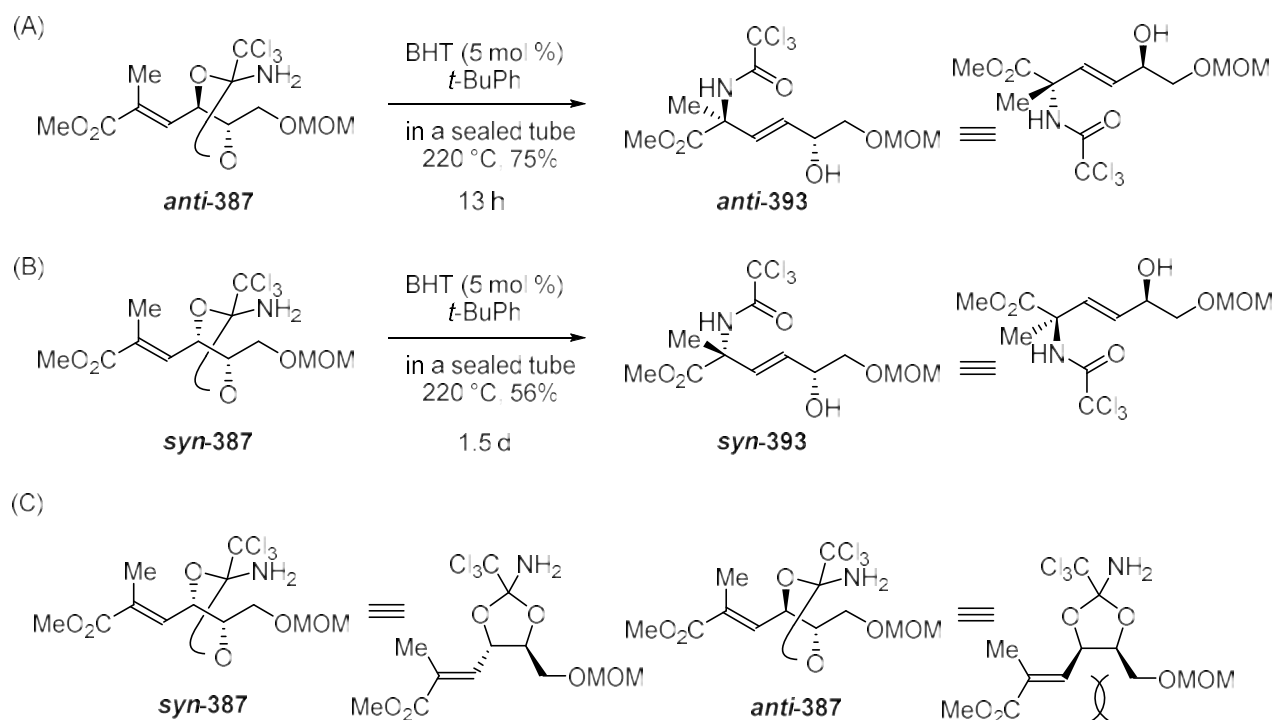
次に不飽和エステルの *syn*-オルトアミド *syn*-**387** を合成した (Scheme 85)。L-酒石酸ジメチル **388** から既知<sup>115</sup>の3工程にて得られるアルコール **389** に対して、Swern 酸化にてアルデヒド **390** とし、続く Wittig 反応にて三置換不飽和エステル **391** を合成した。その後、80%酢酸水溶液を用いてアセトニドを除去し、ジオール **392** とし触媒量の  $\text{ZnCl}_2$  存在下  $\text{CCl}_3\text{CN}$ 、DBU で処理し、不飽和エステルの *syn*-オルトアミド *syn*-**387** を合成した。



**Scheme 85.** 不飽和エステルの *syn*-オルトアミドの合成

### 1.3 不飽和エステルのオルトアミド型 Overman 転位

不飽和エステルのオルトアミド **anti-387** および **syn-387** に対し Overman 転位を試みた。オルトアミド **anti-387** を触媒量の BHT 存在下、封管中 220°C に加熱するとオルトアミド型 Overman 転位が収率 75% で進行し、1,4-アミドアルコール **anti-393** が単一の立体異性体として得られた (Scheme 86A)。一方、**syn-387** を同様の条件にて Overman 転位すると望む 1,4-アミドアルコール **syn-393** が単一の立体異性体として得られたものの、収率 56% となった (Scheme 86B)。オルトアミド **anti-387** および **syn-387** の反応性の差は、オルトアミドの 5 員環構造に注目すると説明できる (Scheme 86C)。すなわち、**syn-387** では置換基がトランス配置になり環状構造が安定なためオルトアミドの開環が起こりにくい。一方、**anti-387** では置換基がシス配置になるため、立体反発により環状構造が **syn-387** より不安定化される。そのため、開環が進行しやすくなり反応時間が 13 時間と比較的短かったため、基質の分解より Overman 転位が先に進行し収率よく転位体 **anti-393** が得られたと考えている。

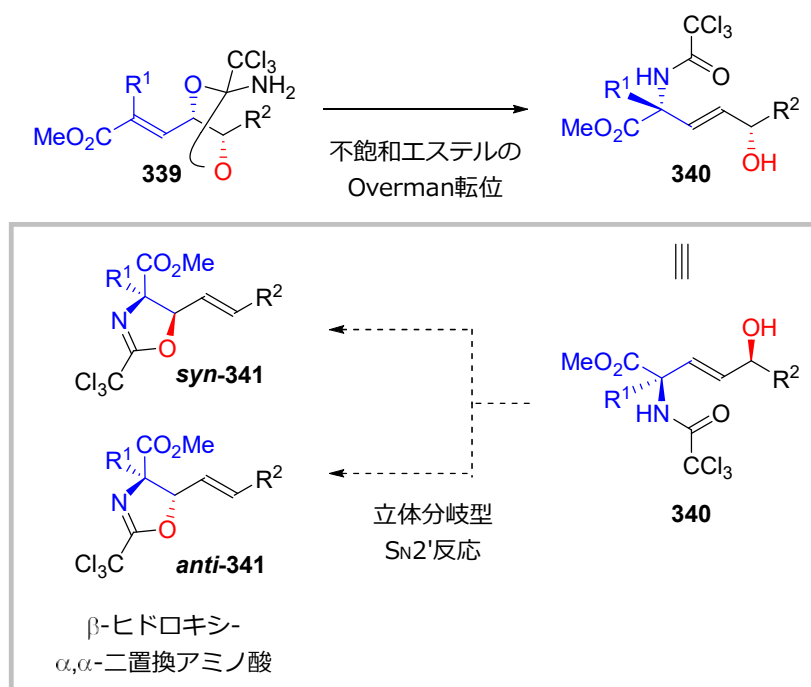


Scheme 86. (A,B) 不飽和エステル **387** のオルトアミド型 Overman 転位  
(C) 5 員環状オルトアミド置換基の立体反発

以上より  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸合成法の 1 つ目である、不飽和エステルのオルトアミド型 Overman 転位を達成し、光学活性な 1,4-アミドアルコール **anti-393** および **syn-393** を単一の立体異性体として合成した。

## 第二項 立体分岐型 S<sub>N</sub>2'反応の開発

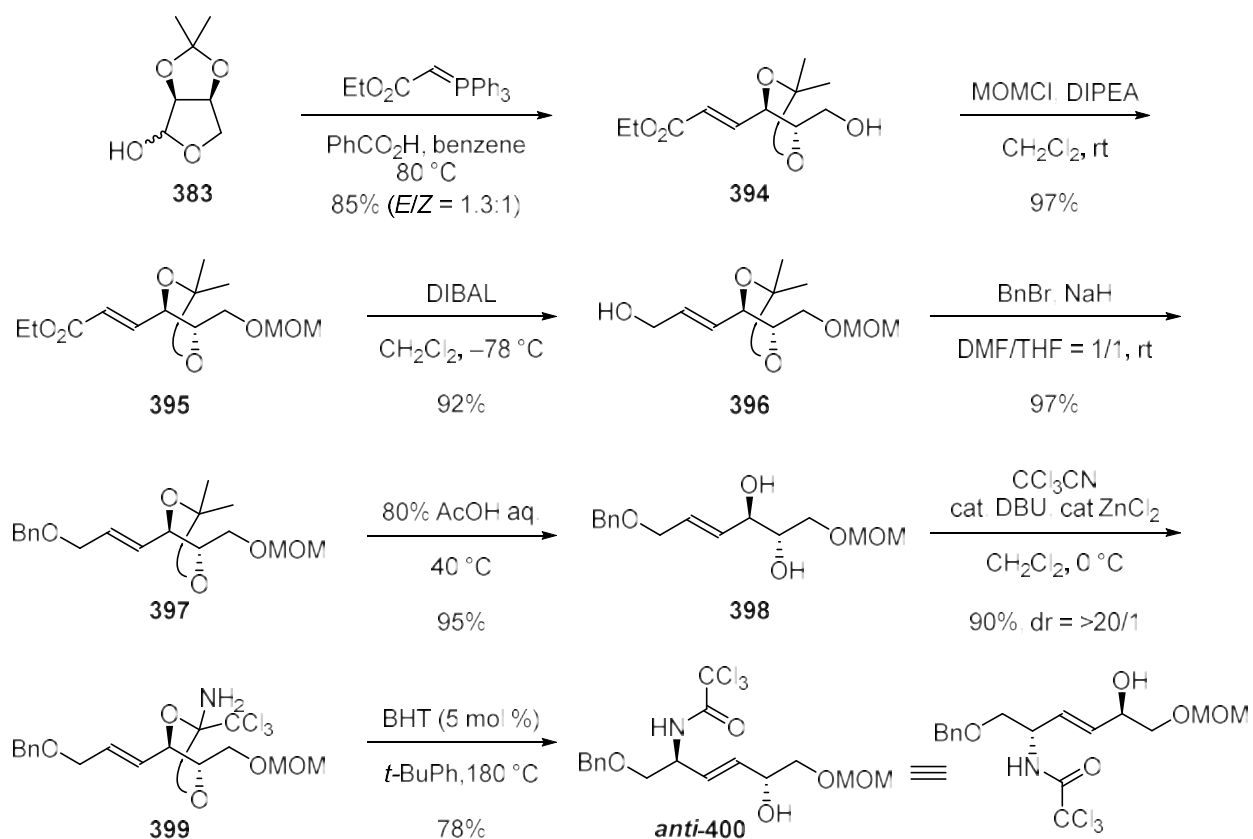
第一項にて不飽和エステルの Overman 転位をオルトアミド型 Overman 転位へと応用し、1,4-アミドアルコール **340** の合成に成功した。そこで次に、β-ヒドロキシ-α,α-二置換アミノ酸構造の2段階構築法の2段階目である立体分岐型 S<sub>N</sub>2'反応の開発に取り組んだ (Scheme 87)。



**Scheme 87.** β-ヒドロキシ-α,α-二置換アミノ酸の合成計画  
2段階目：立体分岐型 S<sub>N</sub>2'反応

## 2.1 anti-1,4-アミドアルコールの調製

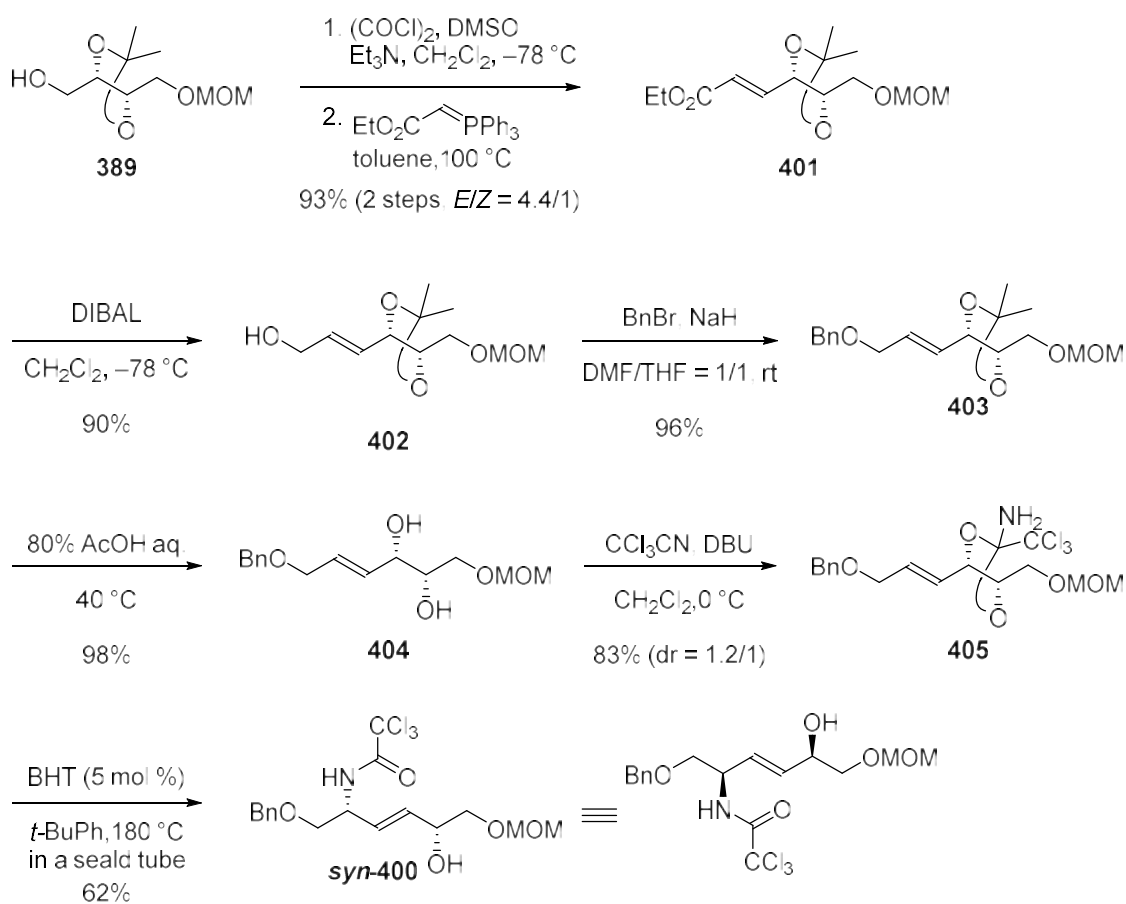
まず、Bn エーテルを有する基質 **400** を用いて SN2' 反応の条件の最適化を行うため、anti-1,4-アミドアルコール **anti-400** の合成に取り組んだ (Scheme 88)。ラクトール **383** の Wittig 反応にて **394** とし、E 体を分離した後 MOM で保護した。得られた **395** のエステルの還元にて **396** とし、生じた水酸基を Bn にて保護し **397** を合成した。**397** のアセトニドを除去しジオール **398** とし、オルトアミド **399** へと誘導した。最後にオルトアミド Overman 転位にて **anti-400** を合成した。



Scheme 88. anti-1,4-アミドアルコール **anti-400** の合成

## 2.2 *syn*-1,4-アミドアルコールの調製

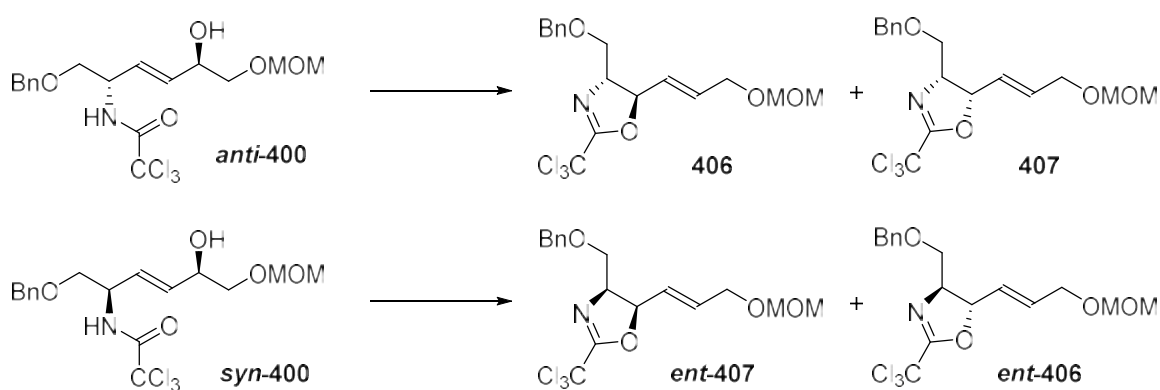
次に *syn*-1,4-アミドアルコール **syn-400** を合成した (Scheme 89)。アルコール **389** を Swern 酸化、続く Wittig 反応にて不飽和エステル **401** を合成した。続いて *E* オレフィン **401** のエステルを還元し、Bn にて保護し **403** とした。アセトニドを除去した後、オルトアミド **405** へと誘導した。最後にオルトアミド Overman 転位にて **syn-400** を合成した。



Scheme 89. *syn*-1,4-アミドアルコール **syn-400** の合成

## 2.3 立体分岐型 SN2'反応の検討

Bn エーテルを有する *anti*-**400** および *syn*-**400** を用いて SN2'反応の条件検討を行った (Table 7)。 *anti*-**400** に対し、アルコールの脱離基としてトリフラートを用いるとアンチ選択的な SN2'反応が進行し、収率 77%、ジアステレオマー比 10 : 1 で望むオキサゾリン **406** が得られた (entry 1、*anti*-SN2'反応)。次に、光延条件についてホスフィン試薬を検討した。P(OEt)<sub>3</sub>を用いるとジアステレオマー比 3.3 : 1 で望むオキサゾリン **407** を与えたものの、収率は 27%と低かった (entry 2)。PPh<sub>3</sub>を用いるとジアステレオマー比 1.3 : 1 でオキサゾリン **407** を与えた (entry 3)。しかし、PBu<sub>3</sub>を用いると収率、選択性ともに向上し、収率 83%、ジアステレオマー比 1 : >20 でシン選択的な SN2'反応が進行した (entry 4、*syn*-SN2'反応)。また、*syn*-**400** を基質として用いると *anti*-SN2'反応では望むオキサゾリンのジアステレオマー比が 3 : 1 と低下した (entry 5) が、*syn*-SN2'反応ではジアステレオマー比 1 : >20 で望むオキサゾリン *ent*-**406** が得られた (entry 6)。

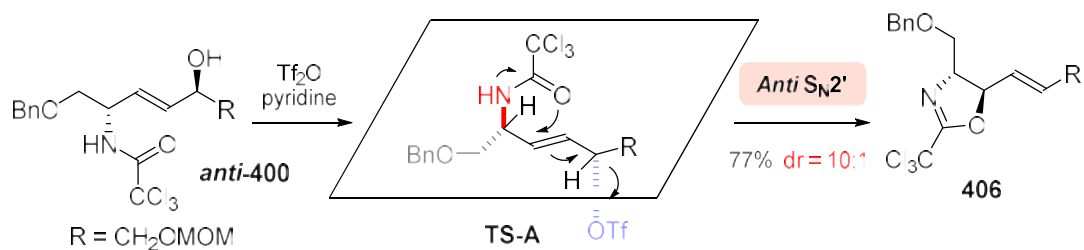


entry	substrates	conditions	combined yield	406 : 407
1	<i>anti</i> - <b>400</b>	Tf <sub>2</sub> O pyridine CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -40 °C	77%	10:1
2	<i>anti</i> - <b>400</b>	DEAD P(OEt) <sub>3</sub> toluene -20 °C	27%	3.3:1
3	<i>anti</i> - <b>400</b>	DEAD Ph <sub>3</sub> P toluene -20 °C	28%	1.3:1
4	<i>anti</i> - <b>400</b>	DEAD Bu <sub>3</sub> P toluene -20 °C	83%	1:>20
<b>ent-407 : ent-406</b>				
5	<i>syn</i> - <b>400</b>	Tf <sub>2</sub> O pyridine CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -40 °C	66%	3:1
6	<i>syn</i> - <b>400</b>	DEAD Bu <sub>3</sub> P toluene 0 °C	93%	1:>20

Table 7. 立体分岐型 SN2'反応の条件検討

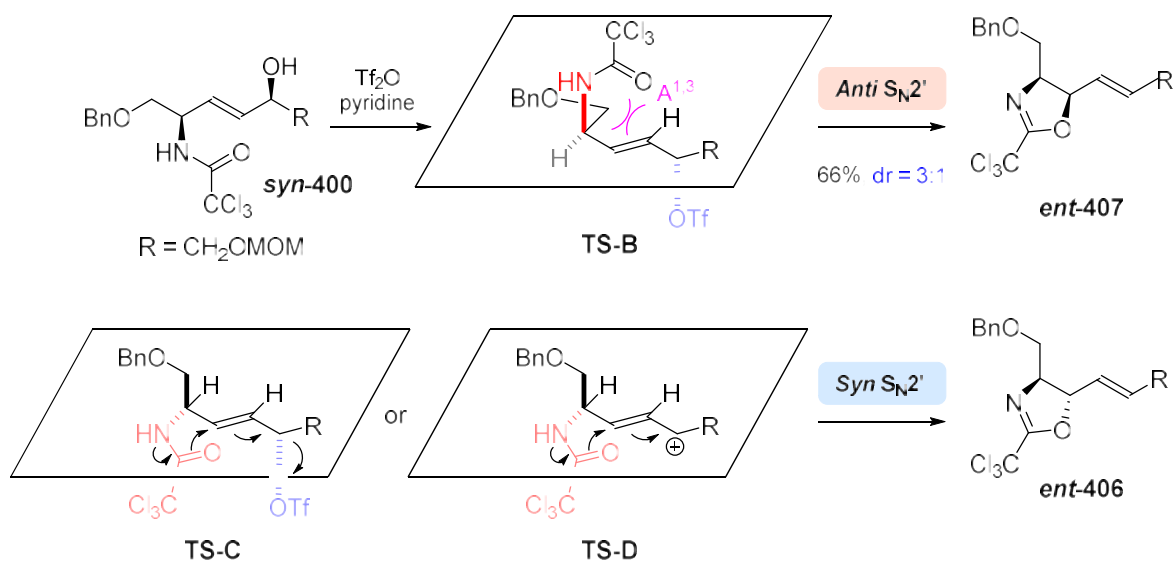
## 2.4 反応機構の考察

反応条件の検討において1,4-アミドアルコール **syn-400** に対する *anti*-S<sub>N</sub>2'反応のみジアステレオマー比が低かった。この理由について反応機構とともに考察する。1,4-アミドアルコール **anti-400** の *anti*-S<sub>N</sub>2'反応では基質の1,3-アリル歪みがジアステレオ選択性に大きく影響していると考えられる (Scheme 90)。一般的に S<sub>N</sub>2'反応は脱離基と反対側から求核攻撃する反応が有利であると考えられている。そのため基質のアリル歪みが最も小さくなるように遷移状態を考えると、**TS-A** のようになる。すると、トリクロロアミドと脱離基がアンチの関係になり、円滑に反応が進行したと考えた。



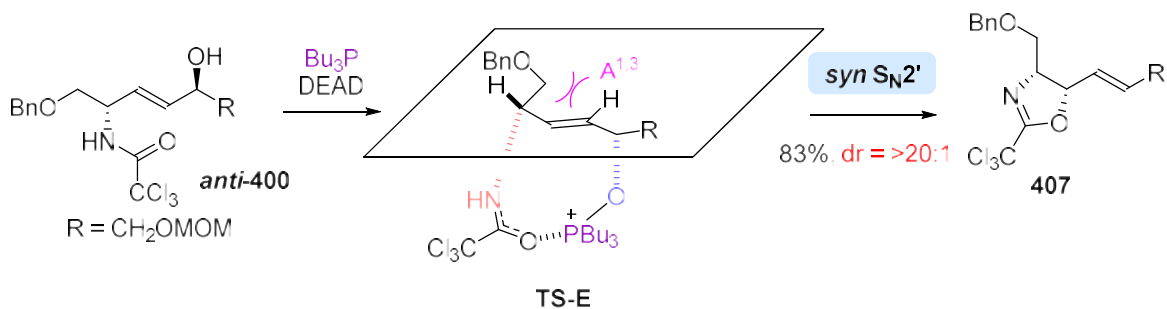
Scheme 90. **anti-400** の *anti*-S<sub>N</sub>2'反応の遷移状態

一方、ジアステレオマー比が低下した **syn-400** の遷移状態を同様に考えると (Scheme 91、**TS-B**) のようになる。Bn エーテルとオレフィンとの1,3-アリル歪みが遷移状態 **TS-C** よりも大きくなる。これにより、遷移状態 **TS-C** とのエネルギー差が小さくなり、ジアステレオマー比が低下したと推測している。また、遷移状態 **TS-C** は S<sub>N</sub>2'反応が進行しづらい遷移状態であるため、**TS-D** のように、アリルカチオンを経由した反応が競合している可能性も考えられる。そのため、**anti-400** の S<sub>N</sub>2'反応に比べて、**syn-400** の S<sub>N</sub>2'反応は収率が若干低下し、収率 66%となったのではないかと推測している。



Scheme 91. **syn-400** の *anti*-S<sub>N</sub>2'反応の遷移状態

一方、*syn*-S<sub>N</sub>2'反応では DEAD によって活性化されたホスフィン試薬がアルコールと結合を作る際に、アミドカルボニルとの静電相互作用により、**TS-E** のような遷移状態をとるのではないかと考えている (Scheme 92) <sup>116</sup>。そのため *syn*-S<sub>N</sub>2'反応では遷移状態のアリル歪みが大きくなる基質でも 20 : 1 以上のジアステレオマー比が発現したと推測している。また、ホスフィン試薬の検討 (p 84、Table 7、entry 3,4) からより立体障害の大きな PPh<sub>3</sub> では比が悪く、ホスフィン上の置換基が小さくなるにつれてジアステレオマー比が向上したため、静電相互作用の可能性が示唆される。しかし、9 員環であるとはいえ *E* オレフィンを含んだ環状構造なので、反応機構の証明にはさらなる検討が必要である。

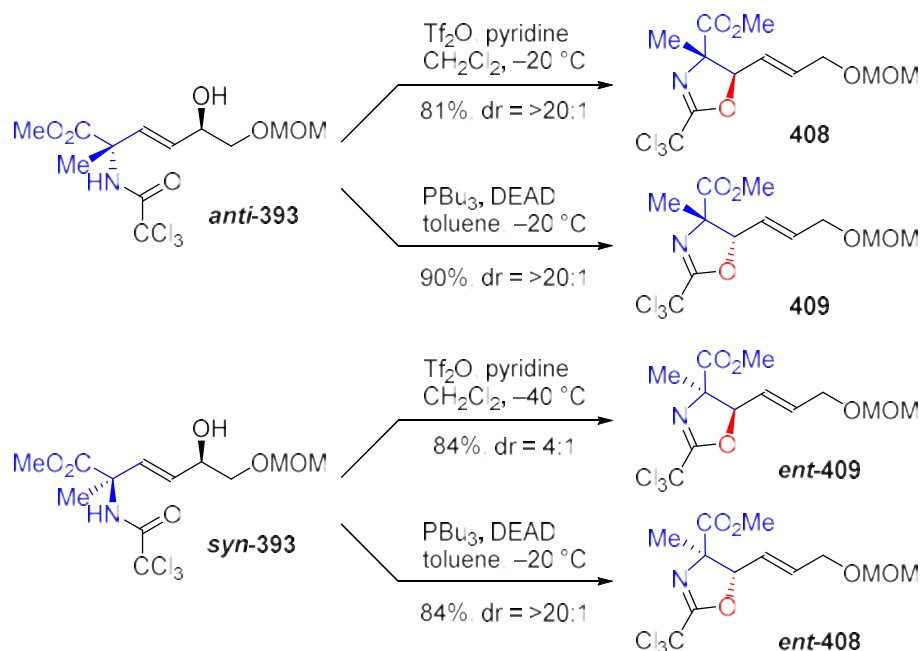


**Scheme 92.** *syn*-S<sub>N</sub>2'反応の遷移状態



## 2.5 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の合成

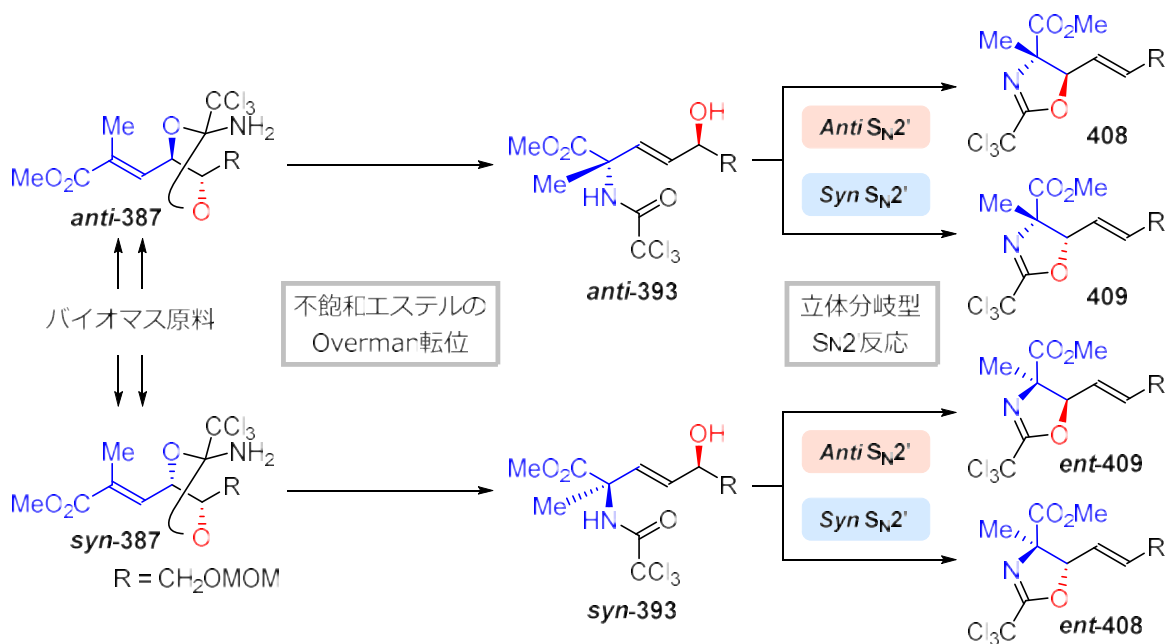
最適条件を 1,4-アミドアルコール *anti*-393、*syn*-393 に対して適用した (Scheme 93)。1,4-アミドアルコール *anti*-393 ではアンチおよびシン SN2'反応が良好な収率、ジアステレオマー比で進行し、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸誘導体 **408**、**409** を与えた。また、*syn*-393 では予想通りアンチ SN2'反応のみジアステレオマー比が 4:1 と低下したが、収率 84%で *ent*-409 が得られた。さらに、シン SN2'反応は良好な収率、ジアステレオマー比で *ent*-408 を与えた。これにて、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の立体選択的な作り分けに成功した。



Scheme 93. *anti*-393、*syn*-393 に対する立体分岐型 SN2'反応

## 第四節 第一章のまとめ

第一章では 1) 不飽和エステルのおルトアミド型 Overman 転位、2) 立体分岐型  $S_N2'$  反応の 2 段階の反応による  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造の新規構築法の開発について述べた (Scheme 94)。本手法は糖や酒石酸などのバイオマス原料から容易に調製可能な、光学活性オルトアミド *anti*-387 および *syn*-387 の不飽和エステルの Overman 転位にて収率 75% および 56% で 1,4-アミドアルコール *anti*-393 および *syn*-393 が単一の立体異性体として合成できた。また、得られた 1,4-アミドアルコール 393 に対して  $Tf_2O$ 、ピリジンの条件を用いると、アンチ  $S_N2'$  反応が高収率で立体選択的に進行し、408 および *ent*-409 が得られた。また、1,4-アミドアルコール 393 に対して光延条件を用いるとシン  $S_N2'$  反応がジアステレオマー比 20 : 1 で進行し、409 および *ent*-408 が立体選択的に合成できた。以上より、1) 不飽和エステルのおルトアミド型 Overman 転位、2) 立体分岐型  $S_N2'$  反応の 2 段階の反応にて、 $\beta$ -ヒドロキシ  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の 4 種類の立体異性体の立体選択的な作り分けに成功した。開発した反応を用いれば、 $\beta$ -ヒドロキシ  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造を 100% の光学純度で合成可能であるため、カイトセファリン (1) のような特徴的な生物活性を持つ天然物の合成法になると考えている。また、本手法は、 $\beta$ -ヒドロキシ  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸の 4 種類の立体異性体の自在合成が可能のため、生物活性天然物の構造活性相関研究などへの応用が期待できる。



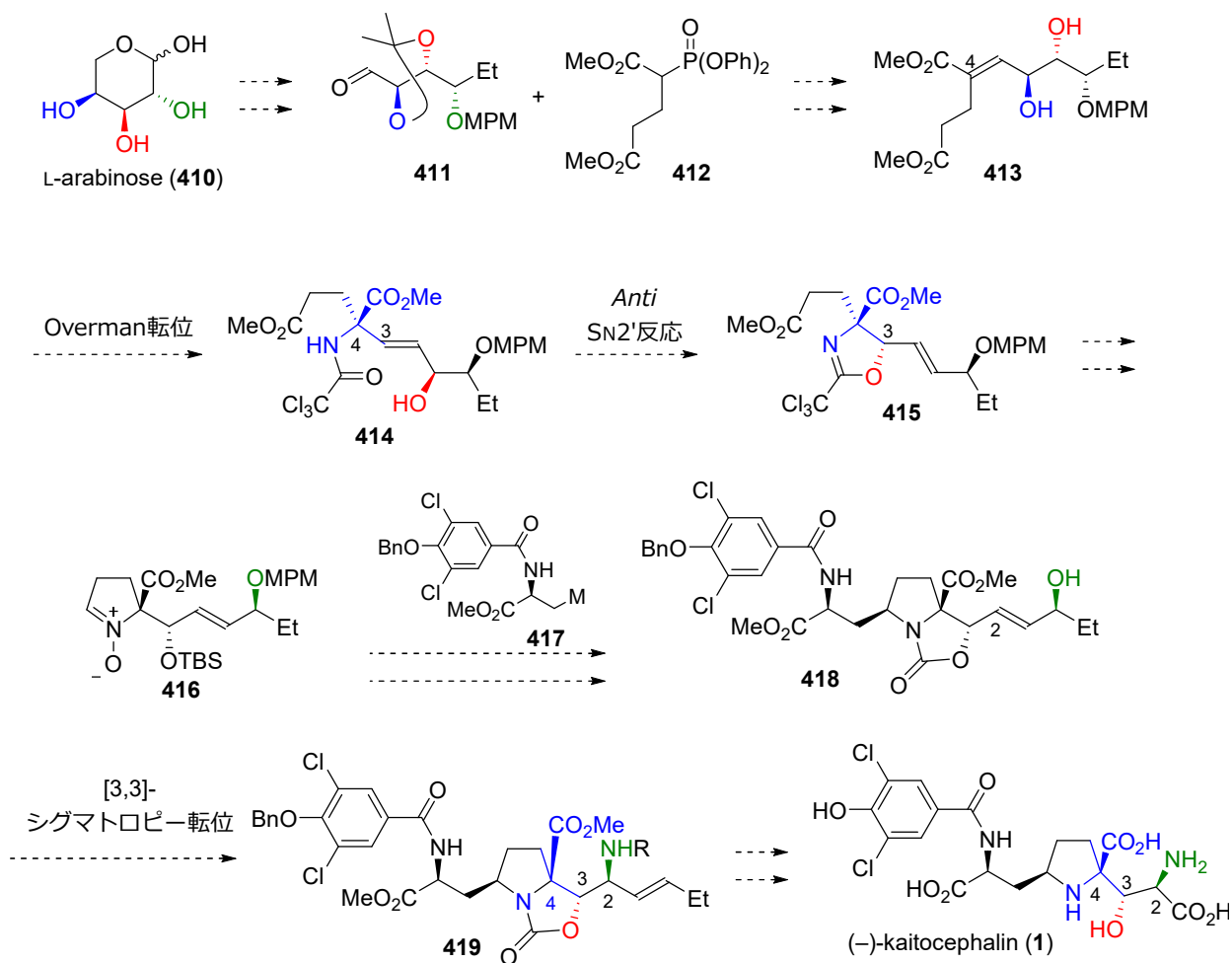
Scheme 94.  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造の立体選択的な作り分け

## 第二章 カイトセファリン合成への応用

### 第一節 合成計画

開発した  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造の 2 段階構築法は、複雑なアミノ酸構造を有する生物活性天然物の有用な合成法となる。そこで、本手法を(-)-カイトセファリン (**1**) の合成に応用した。L-アラビノース (**410**) の 3 つの水酸基を 1) 不飽和エステル *Overman* 転位、2) 立体分岐型  $S_N2'$  反応、3) [3,3]-シグマトロピー転位の 3 回の不斉転写にて、(-)-カイトセファリン (**1**) の 3 連続不斉中心を構築する計画を立案した。

L-アラビノース (**410**) から誘導したアルデヒド **411** と HWE 試薬 **412** の HWE 反応を含む数工程にて、*E* 体の三置換オレフィン **413** を合成する (Scheme 95)。続いて、不飽和エステル **413** の *Overman* 転位にて一度目の不斉転写をし、C4 位を構築する。得られた 1,4-アミドアルコール **414** の、立体分岐型  $S_N2'$  反応にて C3 位を立体選択的に構築し、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸誘導体 **415** とする。その後、ニトロン **416** へと誘導した後、アラニン部位 **417** の導入を含む数工程にてアリルアルコール **418** とする。最後に [3,3]-シグマトロピー転位にて C2 位を導入し **419** の合成にて、3 連続不斉中心を構築し、(-)-カイトセファリン (**1**) を合成する計画である。

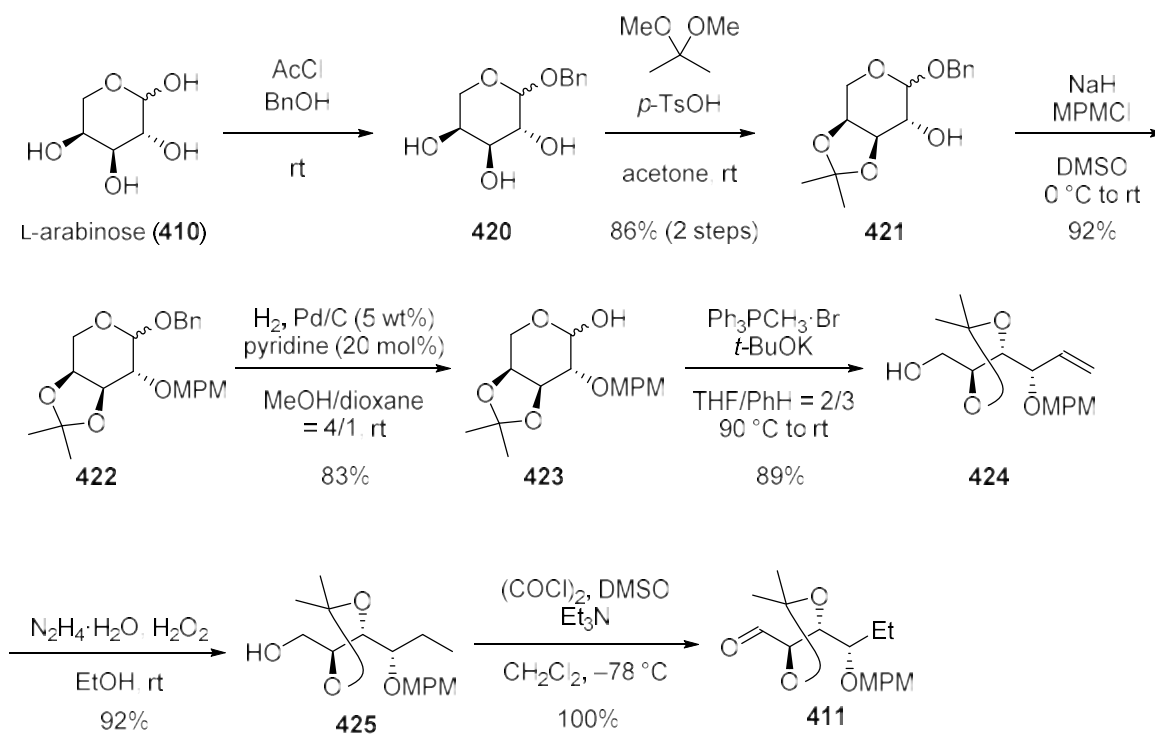


Scheme 95. (-)-カイトセファリンの合成計画

## 第二節 三置換オレフィンの *E* 体選択的な合成

### 第一項 アルデヒドの合成

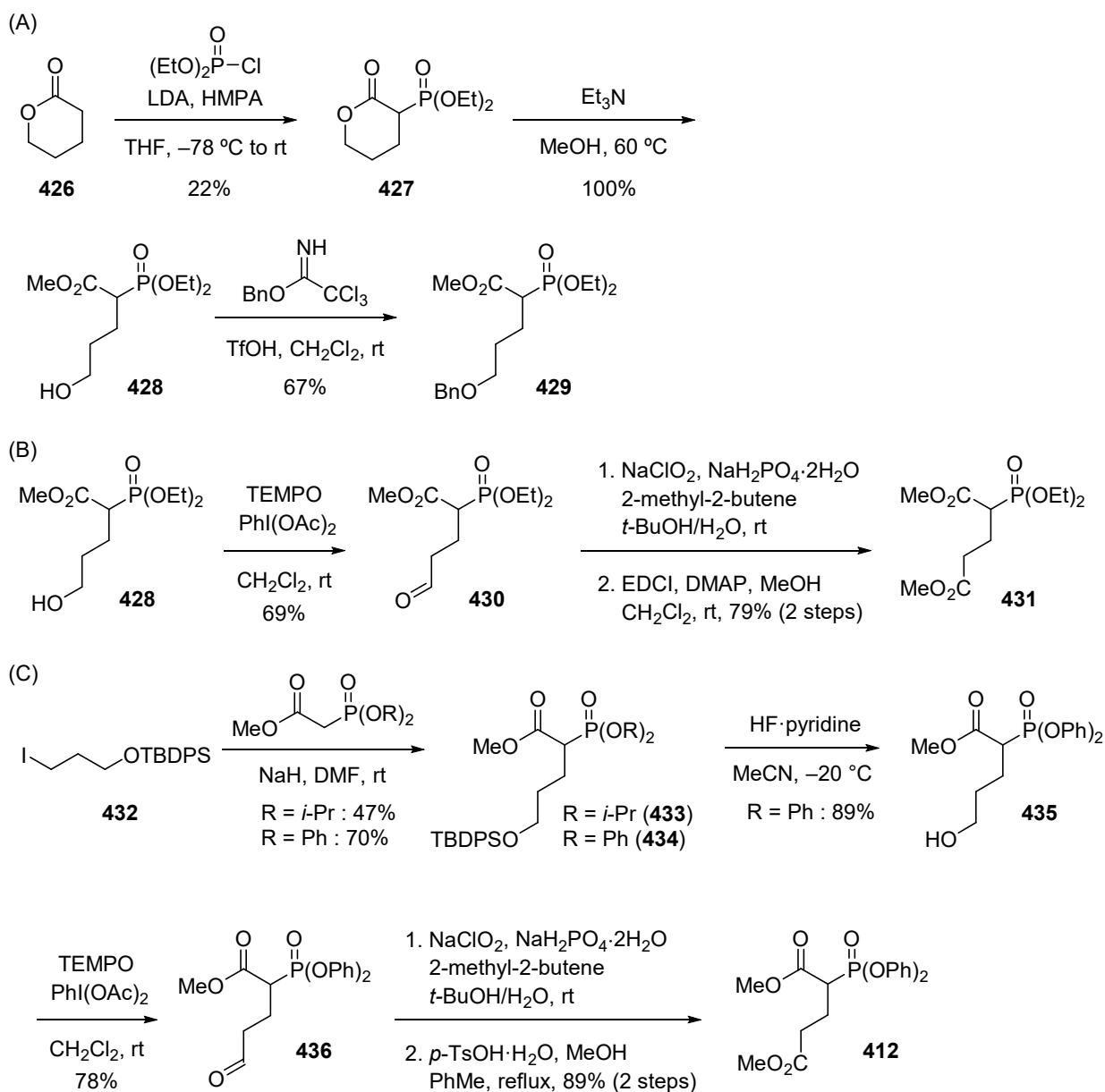
L-アラビノース (**410**) をベンジルグリコシドにて保護し **420** とし、粗生成のままアセトニドで保護し **421** を得た (Scheme 96)。続いて、遊離の水酸基を MPM 基で保護し、アラビノース保護体 **422** を得た。次に、MPM エーテル存在下 Bn エーテルの選択的除去に取り組んだ。触媒量のピリジンを追加し、溶媒を MeOH/1,4-dioxane = 4/1 の比に調製すると Bn エーテルのみを選択的に水素化分解でき、ラクトール **423** を得た<sup>117</sup>。その後、Wittig 反応にてオレフィン **424** を合成した<sup>118</sup>。得られたオレフィン **424** をジイミド還元しアルコール **425** へと誘導し、Swern 酸化にてアルデヒド **411** を合成した。



Scheme 96. アルデヒドの合成

## 第二項 Horner-Wadsworth-Emmons 試薬の調製

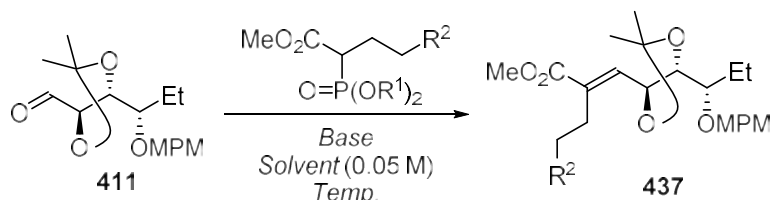
エチルエステルを有する HWE 試薬は、 $\delta$ -バレロラクトン **426** のリン酸エステル化にて **427** とし、ラクトンの開環、Bn 化にて合成した (Scheme 97A、**428**→**427**→**429**)。また、**428** の TEMPO 酸化、メチルエステル化にて HWE 試薬 **431** を調整した (Scheme 97B、**428**→**430**→**431**)。次に、イソプロピルおよびフェニルエステルを有する HWE 試薬は、既知のヨウ素体 **432**<sup>119</sup> とホスホ酢酸メチルとのアルキル化にて **433** および **434** とした (Scheme 97C)。 **434** の TBDPS 基の除去にてアルコール **435** とし、TEMPO 酸化にてアルデヒド **436** を合成した。最後に **436** の Pinnick 酸化、エステル化にて安藤試薬 **412** を合成した。以上より、4 種類の HWE 試薬 **429**、**431**、**433**、**412** を調整した。



Scheme 97. HWE 試薬の合成

### 第三項 三置換オレフィンの *E* 体選択的な合成の検討と考察

三置換オレフィン **437** の *E* 体選択的な合成について検討した (Table 8)。HWE 試薬を **429**、塩基として NaH を用いると望まない *Z* 体が主生成物となった (entry 1)。一方、同様の HWE 試薬 **431** にて塩基を *t*-BuOK、DME 中  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  とすると、*E/Z* 比が逆転し収率 78%、*E* : *Z* = 1.3 : 1 で望む *E* 体が得られた (entry 2)。反応温度は低いほど幾何選択性がよく、反応温度を  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  とすると *E/Z* 比が 1.8 : 1 となった (entry 3)。さらに、幾何選択性の向上を目的とし HWE 試薬のリン酸エステルをかき高くした **433** を用いると *E/Z* 比が 2.2 : 1 とわずかながら比が向上した (entry 4)。さらに安藤試薬 **412** を用いると *E/Z* 比が向上し、反応温度を  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  としたとき最も良い結果を与え、収率 94%、*E/Z* 比 4.3 : 1 で *E* 体オレフィン **437** を与えた (entry 5~7)。また、本反応はグラムスケールでも再現性良く進行した。一方、反応溶媒を THF とすると *E/Z* 比 2.0 : 1 と低下した (entry 8)。



entry	HWE reagent		Base	Solvent	Temp.	combined yield	<i>E/Z</i>
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>					
1	Et	CH <sub>2</sub> OBn ( <b>429</b> )	NaH	THF	0 °C	69%	1 / 3.3
2	Et	CO <sub>2</sub> Me ( <b>431</b> )	<i>t</i> -BuOK	DME	$-40\text{ }^{\circ}\text{C}$	78%	1.3 / 1
3	Et	CO <sub>2</sub> Me ( <b>431</b> )	<i>t</i> -BuOK	DME	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	87%	1.8 / 1
4	<i>i</i> Pr	CH <sub>2</sub> OTBDPS ( <b>433</b> )	<i>t</i> -BuOK	DME	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	55%	2.2 / 1
5	Ph	CO <sub>2</sub> Me ( <b>412</b> )	<i>t</i> -BuOK	DME	$-40\text{ }^{\circ}\text{C}$	83%	2.1 / 1
6	Ph	CO <sub>2</sub> Me ( <b>412</b> )	<i>t</i> -BuOK	DME	$-60\text{ }^{\circ}\text{C}$	82%	3.6 / 1
7	Ph	CO <sub>2</sub> Me ( <b>412</b> )	<i>t</i> -BuOK	DME	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	94%	4.3 / 1
8	Ph	CO <sub>2</sub> Me ( <b>412</b> )	<i>t</i> -BuOK	THF	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	72%	2.0 / 1

Table 8. HWE 反応の検討

以上の結果から、反応機構を次のように考察した (p 93、Scheme 98)。

まず結論から示す。本反応では 1) 溶媒として DME、塩基にカリウム塩を用いたため、エノラート、アルデヒドおよび金属がキレートしない遷移状態 (Scheme 98B) が優先した。また、2) 低温かつ安藤試薬を用いたため、ベタインが不可逆となった。以上 2 つの要素の制御により、*E* 体選択的に反応が進行したと推測した。以下にこの結論を導いた詳細について記述する。

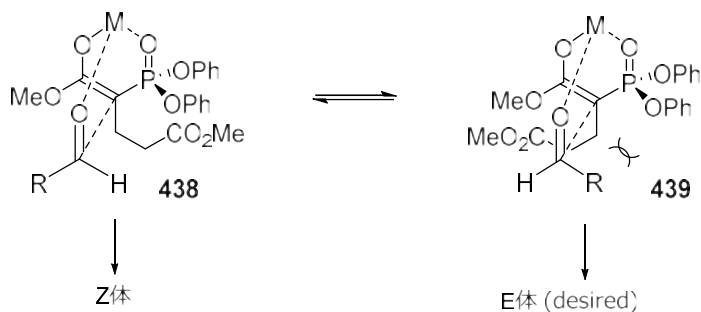
まず、1 つ目の要素であるアルデヒドと HWE 試薬の付加の段階について考察する。HWE 反応は通常アルデヒドと HWE 試薬と用いた塩基の金属との間にキレートが存在する遷移状態

(Scheme 98A) が考えられる。しかし、本反応では塩基にカリウム塩を用いたとき幾何選択性よく生成物を与えた結果から、アルデヒドと HWE 試薬のエノラートがキレートしていない遷移状態 (Scheme 98B) が優先したと考えられる。また、DME より配位能の低い THF<sup>120</sup>を溶媒としたとき、*E/Z* 比が低下した結果からも、用いた塩基の金属がキレートしない遷移状態が *E* 選択性の向上に効果があると考えている (entry 7,8)。さらに、HWE 試薬のリン酸エステルをかき高くすると *E* 選択性が向上したのは、付加の段階においてアルデヒドの  $\alpha$  位の置換基 R とリン酸エステルとの立体反発を避けるために、遷移状態 **441** が優先したためだと考えた (entry 3,4,7)。

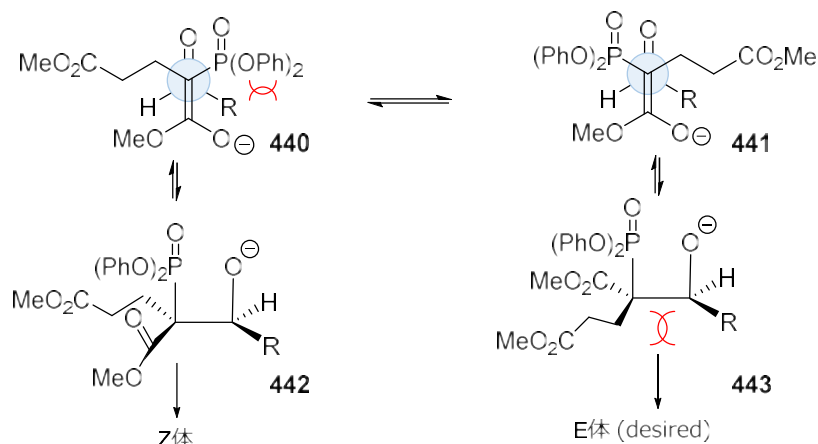
次に 2 つ目の要素である反応温度について考察し、本反応が速度論的な生成物を与えている点について詳述する。一般的に HWE 反応は熱力学的に安定なベタインがオキサホフェタン中間体を生成する段階が律速段階である。本反応におけるベタイン中間体は **442** と **443** の 2 つが考えられるが、エステルは  $sp^2$  であるのに対し側鎖部分は  $sp^3$  炭素が存在するため、立体障害の少ない **442** が **443** より安定となる。これにより、反応温度が高いときには *Z* 体が優先したと考えられる (entry 1)。一方で、付加において優先される遷移状態は **441** となる。そのため、低温にてベタインがレトロアルドール反応できなくなり、速度論的に *E* 体を与えたと考えている (entry 5~7)<sup>121</sup>。また、安藤試薬はその電子求引性から付加したベタインがオキサホスフェタンを形成しやすいと言われている<sup>122</sup>。そのため、安藤試薬を用いると、より速度論的な生成物を与えやすくなったと考えている (entry 3,7)。

以上より、エノラート、アルデヒドおよび金属がキレートしない遷移状態 (Scheme 98B) で付加が進行し、ベタインが不可逆となったため、望む *E* 体を選択的に得られたと推測している。

(A) 金属とのキレートがある遷移状態



(B) 金属とのキレートがない遷移状態



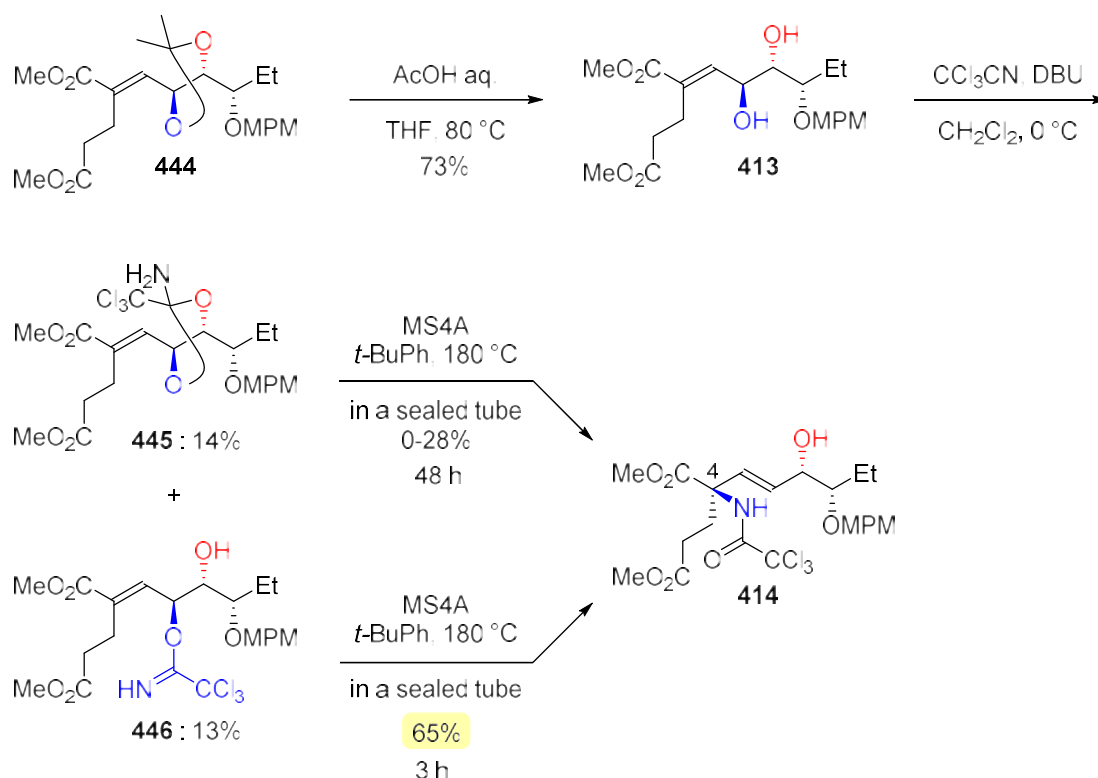
Scheme 98. HWE 反応の反応機構の考察

### 第三節 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造の構築

#### 第一項 不飽和エステルの Overman 転位

##### 1.1 オルトアミド型 Overman 転位

得られた三置換オレフィン **444** のアセトニドを除去し、三置換アリル 1,2-ジオール **413** を合成した。次に、トリクロロアセトニトリル、DBU を用いてオルトアミド化すると、環状オルトアミド **445** を収率 14%、アリルイミデート **446** を収率 13% で得た。得られたオルトアミドを添加剤として MS4A を用いて、封管中 180 °C にて 48 時間加熱すると Overman 転位が進行し、1,4-アミドアルコール **414** が単一の立体異性体として得られた。しかし、収率が低く、再現性が乏しいという問題があった。この理由は保護基として用いている MPM 基が高温条件に弱く、通常高温、長時間を要するオルトアミドの開環より先に分解するためだと考えた。そこで、より短時間で反応が完結すれば収率が向上すると考え、アリルイミデート **446** を用いて Overman 転位した。すると、反応は 3 時間で完結し、収率 65% で 1,4-アミドアルコール **414** が得られた。

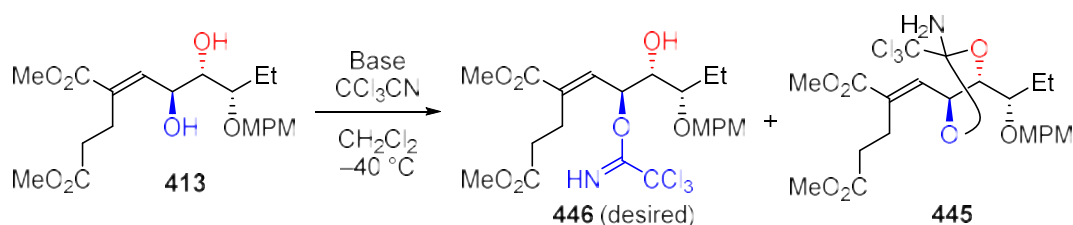


Scheme 99. オルトアミド型 Overman 転位



## 1.2 アリルイミデート 446 選択的合成

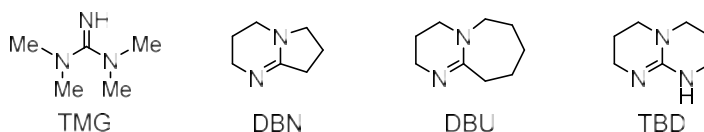
オルトアミド **445** の Overman 転位は低収率であったが、アリルイミデート **446** の Overman 転位は収率 65% で進行した。そこで、アリルイミデート **446** の選択的合成を目的とし、イミデート化の塩基について検討した (Scheme 100)<sup>123</sup>。TMG を用いると、反応がほとんど進行せずアリルイミデート **446** が 5% のみ得られた (entry 1)。次に DBN を用いるとオルトアミド **445** は得られるものの、望みのアリルイミデート **446** が収率 32% で得られた (entry 2)。そこで、DBN より立体障害の大きな DBU を用いると、アリルイミデート **446** が収率 55%、オルトアミド **445** が収率 16% で得られた (entry 3)。さらに塩基性の強い TBD を用いたが、塩基性が強すぎるためにオルトアミド **445** の生成が抑制できず、アリルイミデート **446** の収率は 11% となった (entry 4)。以上より、DBU を最適条件とした。また、本反応で得られたアリルイミデート **446** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに不安定であり、一部オルトアミド **445** へと異性化してしまうため、標準物質として *p*-chloronitrobenzene を用いて NMR によって収率を測定した。



entry	Base (equiv.)	pKa*	446 (desired)**	445**
1	TMG (0.6)	23.3	5%	0%
2	DBN (0.6)	23.8	32%	17%
3	DBU (0.6)	24.3	53%	16%
4	TBD (0.2)	26.0	11%	60%

\* in MeCN T. Ishikawa "Superbases for Organic Synthesis" Wiley, 2009

\*\* Yields were determined by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy using *p*-chloronitrobenzene as an internal standard



Scheme 100. イミデート化の検討

### 1.3 不飽和エステルの Overman 転位の検討

望むアリルイミデート **446** が得られたので、次に不飽和エステルの Overman 転位について検討した (Table 9)。添加剤として MS4A を添加すると<sup>124</sup>、添加しないときと比べてわずかながら収率の向上が見られた。こうして、不飽和エステルの Overman 転位による一度目の不斉転写を達成し、単一の立体異性体で望む 1,4-アミドアルコール **414** の合成に成功し、カイトセファリンの C4 位不斉中心を立体選択的に構築した。

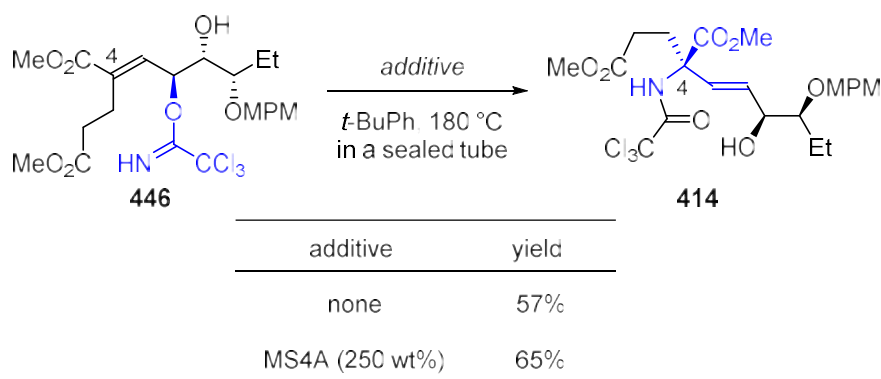
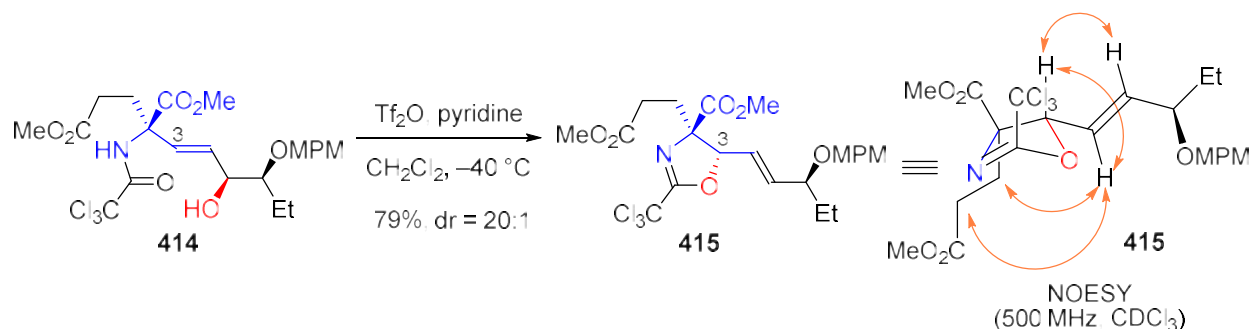


Table 9. 不飽和エステルの Overman 転位

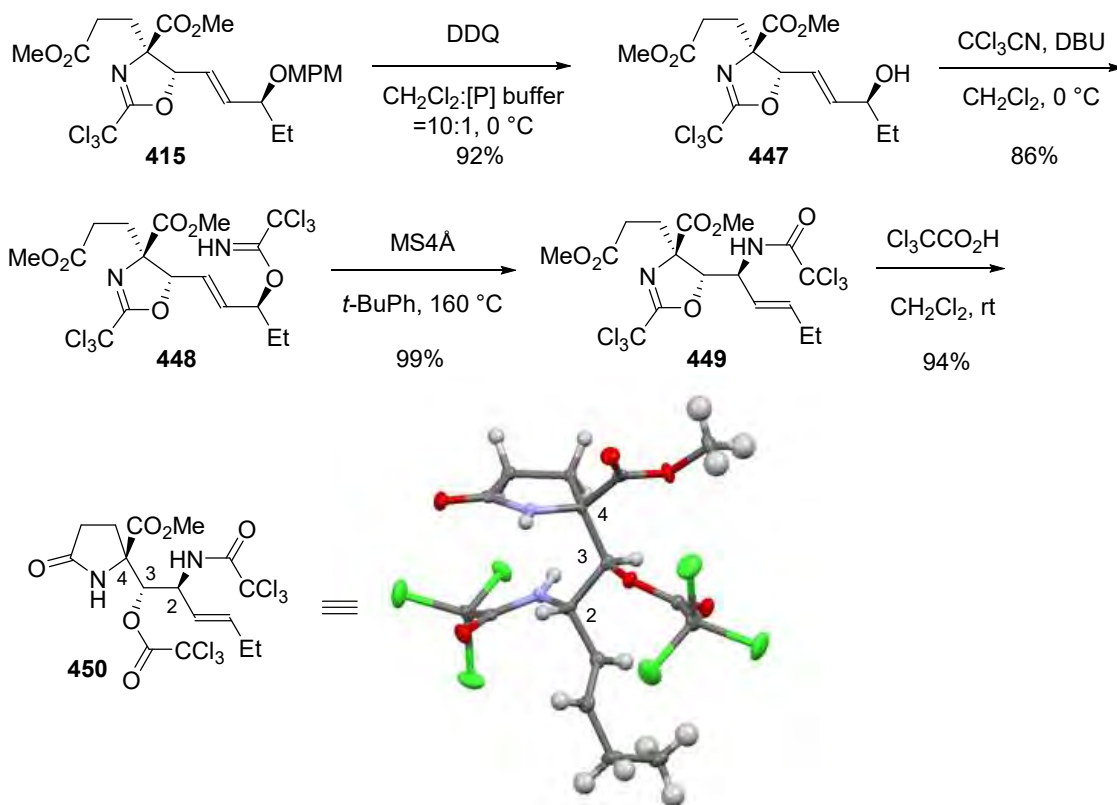
### 第二項 立体分岐型 S<sub>N</sub>2'反応と立体化学の決定

開発した立体分岐型 S<sub>N</sub>2'反応の最適条件をもとに、*anti*-S<sub>N</sub>2'反応を 1,4-アミドアルコール **414** に適用した (Scheme 101)。反応温度を -40 °C にて *anti*-S<sub>N</sub>2'反応すると二度目の不斉転写型反応が進行し、収率 79%、ジアステレオマー比 20 : 1 で目的の β-ヒドロキシ-α,α-二置換アミノ酸誘導体 **415** が得られた。これにてカイトセファリンの C3 位不斉中心を立体選択的に構築した。また、合成したオキサゾリン **415** の立体化学は NOESY 実験にて決定した。



Scheme 101. β-ヒドロキシ-α,α-二置換アミノ酸誘導体 **415** の合成

続いて  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸誘導体 **415** の MPM 基を除去し **447** とし、得られたアルコール **447** をイミデート **448** とした (Scheme 102)。イミデート **448** の Overman 転位にて **449** とし、トリクロロ酢酸を用いてオキサゾリンを加水分解し、ラクタム **450** へと誘導した。これにてカイトセファリンの C2-4 位にあたる 3 連続不斉中心の構築に成功した。さらに、得られたラクタム **450** の X 線結晶構造解析にて、立体化学を決定した。また、得られた X 線結晶構造の解析結果から、フラック変数が 0.00、標準偏差が  $\pm 0.03$  であったため、**450** の絶対立体配置が決定できた。

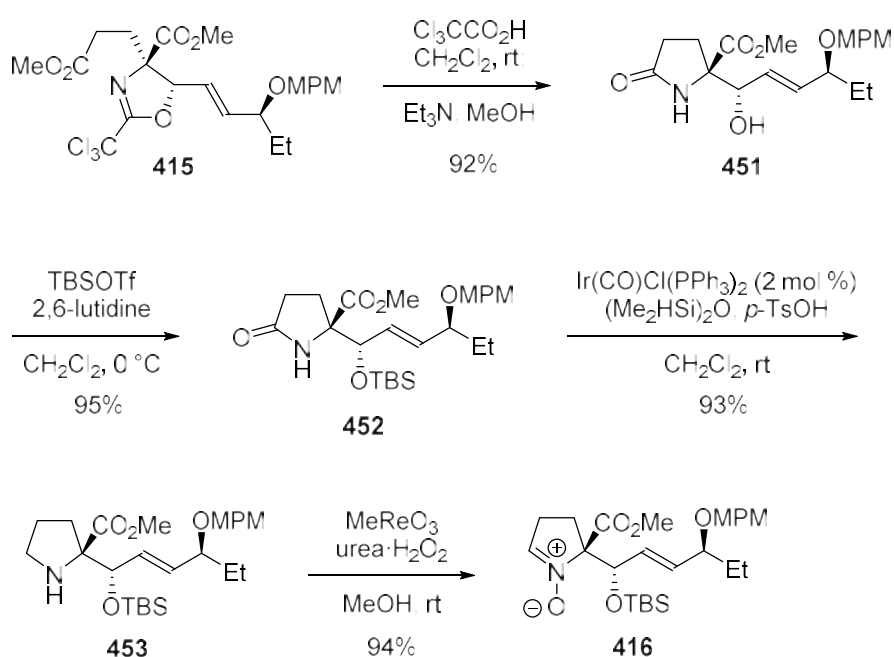


Scheme 102. ラクタム **450** の合成と X 線結晶構造解析による絶対立体配置の決定

## 第四節 アラニン部位の導入

### 第一項 ニトロン **416** の合成

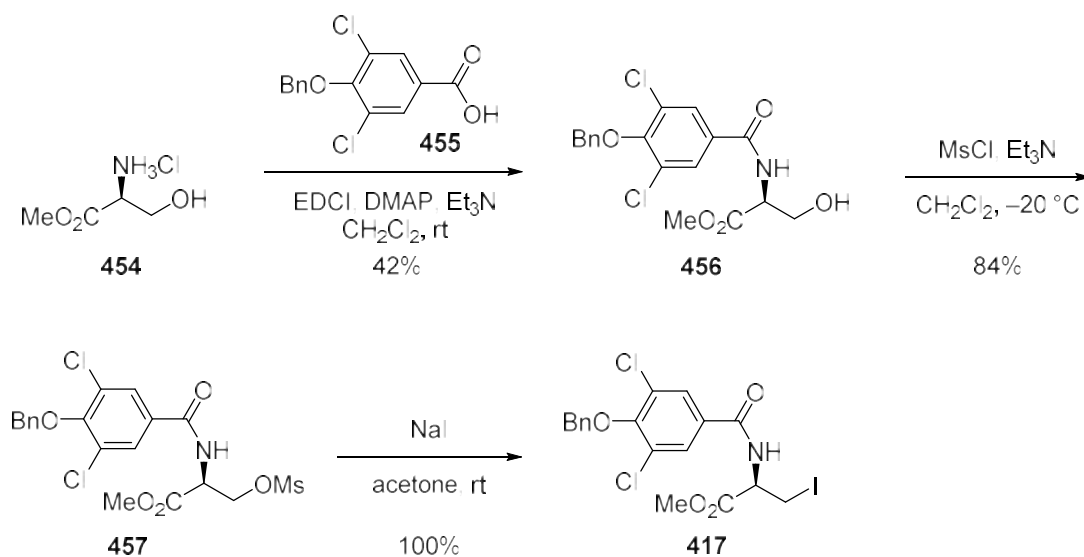
アラニン部位の導入に向けて、ニトロン **416** を合成した (Scheme 103)。β-ヒドロキシ-α,α-二置換アミノ酸誘導体 **415** を加水分解し、ワンポットでトリクロロアセチル基を除去し、ラクタム **451** を合成した。ラクタム **451** の水酸基を TBS 基で保護し、**452** を得た。その後、触媒量の  $[\text{Ir}(\text{CO})\text{Cl}(\text{PPh}_3)_2]$  を用いたラクタム選択的な還元によりピロリジン **453** へと誘導した<sup>125</sup>。得られたピロリジン **453** のレニウム触媒を用いた酸化にてニトロン **416** を合成した<sup>126</sup>。



Scheme 103. ニトロン **416** の合成

## 第二項 アラニン部位 **417** の調製

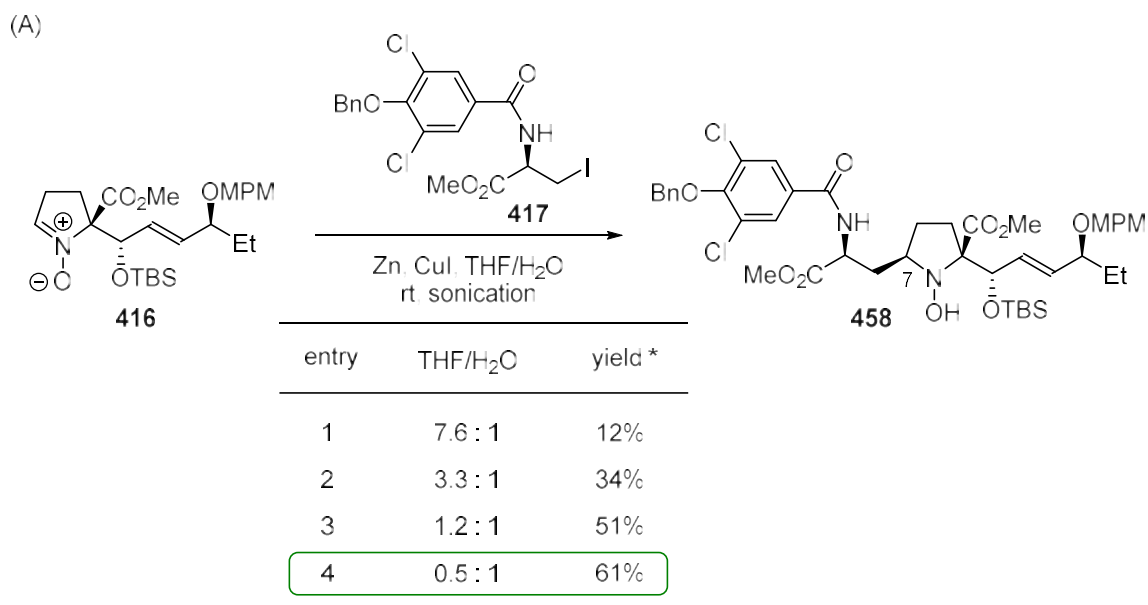
導入するアラニン部位 **417** は以下の手法で別途調製した (Scheme 104)。すなわち、既知の L-セリンメチルエステル **454** をカルボン酸 **455** と縮合し、アルコール **456** とした。**456** の一級水酸基をメシル化し **457** とし、NaI を用いてヨウ素化し、アラニン部位 **417** を合成した。



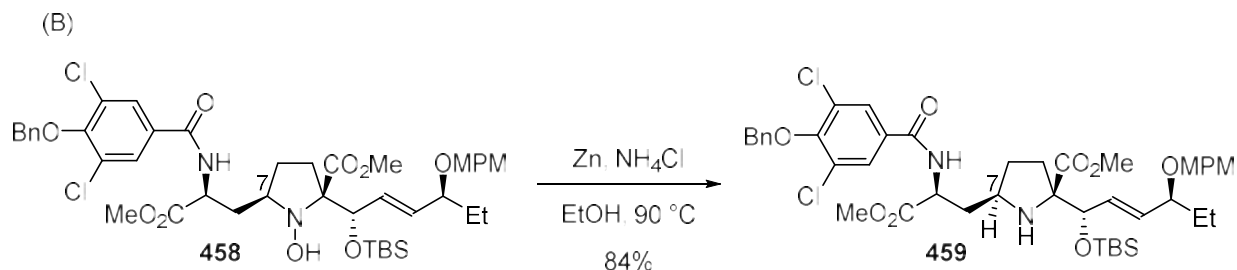
**Scheme 104.** アラニン部位 **417** の調製

### 第三項 アラニン部位 **417** の導入の検討とヒドロキシアミン **458** の還元

ニトロン **416** までの合成法が確立できたので、続いて渡邊、北原らの手法を用いたアラニン部位 **417** の導入について検討を行った (Scheme 105A) <sup>127</sup>。THF と H<sub>2</sub>O の溶媒比を 7.6 : 1 とすると、C7 位に対して単一の立体異性体で望むヒドロキシアミン **458** が収率 12% で得られた (entry 1)。溶媒比を 3.3 対 1 とすると収率が 34% と向上した (entry 2)。さらに、THF の割合を減らすと収率が向上し、THF: と H<sub>2</sub>O の割合を 0.5 : 1 としたとき最も収率が良く、ヒドロキシアミン **458** が収率 61% で得られた (entry 3,4)。また、本反応ではヒドロキシアミン **458** がシリカゲルカラムクロマトグラフィーに不安定であったため、標準物質として *p*-chloronitrobenzene を用いて NMR によって収率を測定した。最後に、得られたヒドロキシアミン **458** を亜鉛を用いて還元し、ピロリジン **459** を収率 84% で合成した (Scheme 105B)。



\* Yields were determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy using *p*-chloronitrobenzene as an internal standard



**Scheme 105.** (A) アラニン部位 **417** の導入と (B) ヒドロキシアミン **458** の還元

#### 第四項 アラニン部位 **417** 導入の立体選択性と C7 位の立体化学の決定

アラニン部位 **417** 導入の立体選択性は Woelpel Model を考えると説明できる (Figure 18) <sup>128</sup>。5 員環上のイミニウムイオンに求核剤が付加するときは、立体電子効果的に *inside attack* が優先する。また、5 員環のエンベロップは大きな置換基が *pseudo equatorial* になるような配座が有利とされている。そのため、遷移状態 **TS-A** で *inside attack* が進行する。しかし、5 員環の下側を TBS 基が遮蔽するため、アラニン部位 **417** との立体反発が生じ付加できない。一方、メチルエステルが *pseudo equatorial* になる遷移状態 **TS-B** では 5 員環の上側が立体的に空くため、求核剤が *inside attack* できる。これより、C7 位について単一の立体異性体として生成物が得られたと考察している。

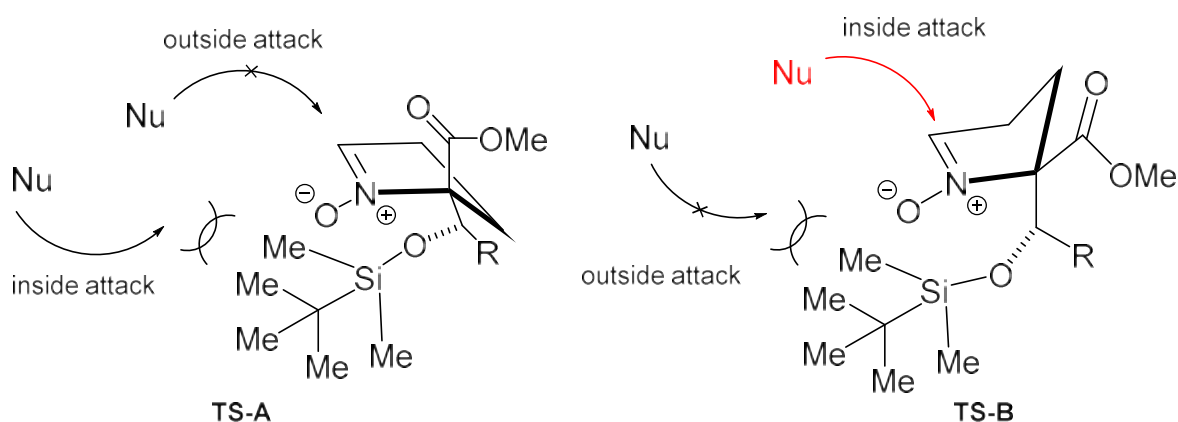


Figure 18. アラニン部位 **417** 導入の立体選択性の考察

また C7 位の立体化学の決定については、ピロリジン **459** の ROE 実験にて以下のような相関が観測されたため、望みの立体化学であると確認した (Figure 19)。

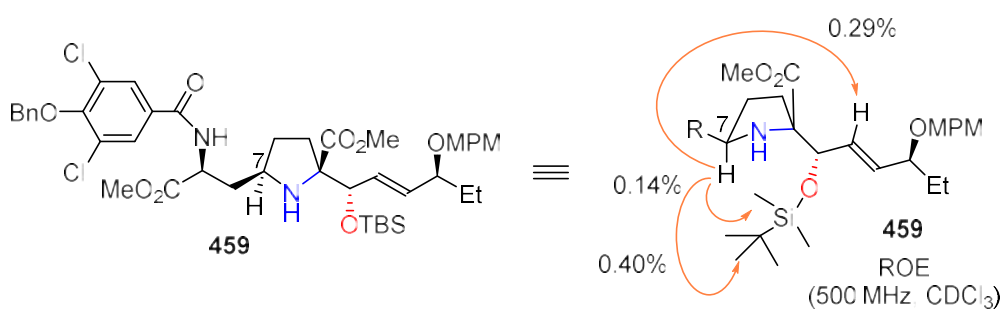
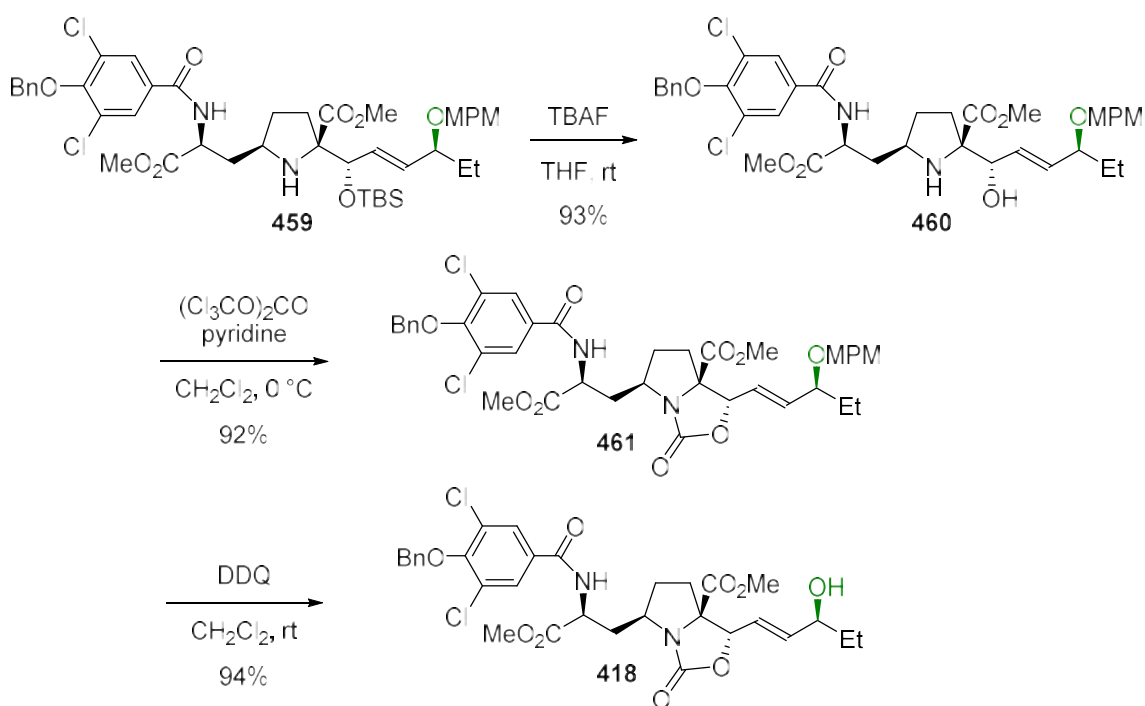


Figure 19. C7 位の立体化学の決定

## 第五節 カイトセファリンの合成

### 第一項 アリルアルコール **418** の合成

得られたピロリジン **459** の TBS 基を除去し **460** とし、アミノアルコール部位をトリホスゲンを用いてカルバメート保護し **461** を得た (Scheme 106)。その後、カルバメート **461** の MPM 基を DDQ を用いて除去し、アリルアルコール **418** を合成した。

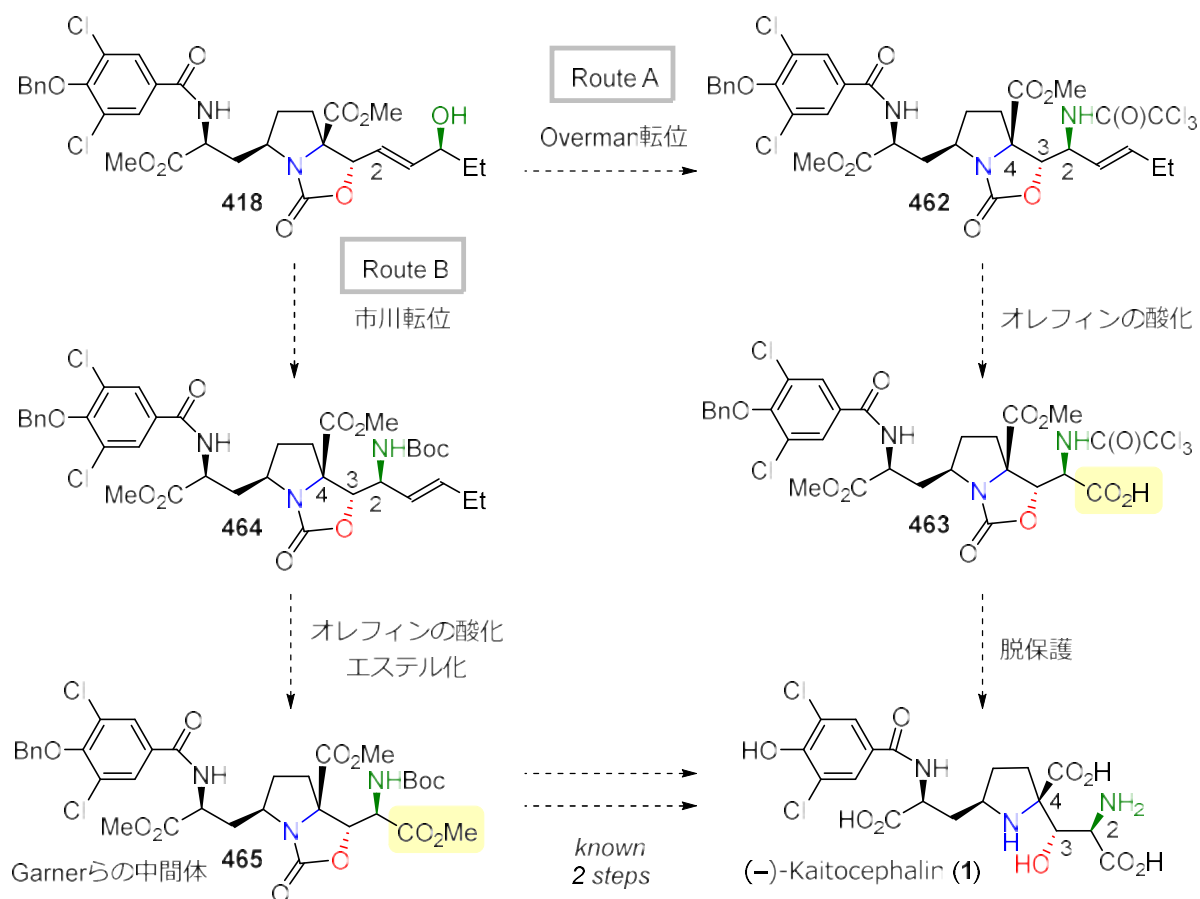


Scheme 106. アリルアルコール **418** の合成



## 第二項 3連続不斉中心の構築とカイトセファリン合成の計画

アリルアルコール **418** が得られたので、三度目の不斉転写である[3,3]-シグマトロピー転位を用いた3連続不斉中心の構築とカイトセファリンの合成について、Overman 転位 (Route A) と市川転位 (Route B) を計画した (Scheme 107)。Overman 転位を用いたカイトセファリンの合成計画 (Route A) では、アリルアルコール **418** の Overman 転位にて C2 位に窒素原子を導入し、3連続不斉中心を構築する (**418**→**462**)。その後、**462** のオレフィンの酸化にてカルボン酸 **463** とし、保護基の除去にて(-)-カイトセファリン (**1**) を全合成する計画である。市川転位を用いた合成計画 (Route B) では、アリルアルコール **418** の市川転位にて C2 位に窒素原子を導入し、3連続不斉中心を構築する (**418**→**464**)。その後、**464** の酸化、メチルエステル化にて Garner らの中間体 **465** を合成し、カイトセファリンを形式合成する計画である。

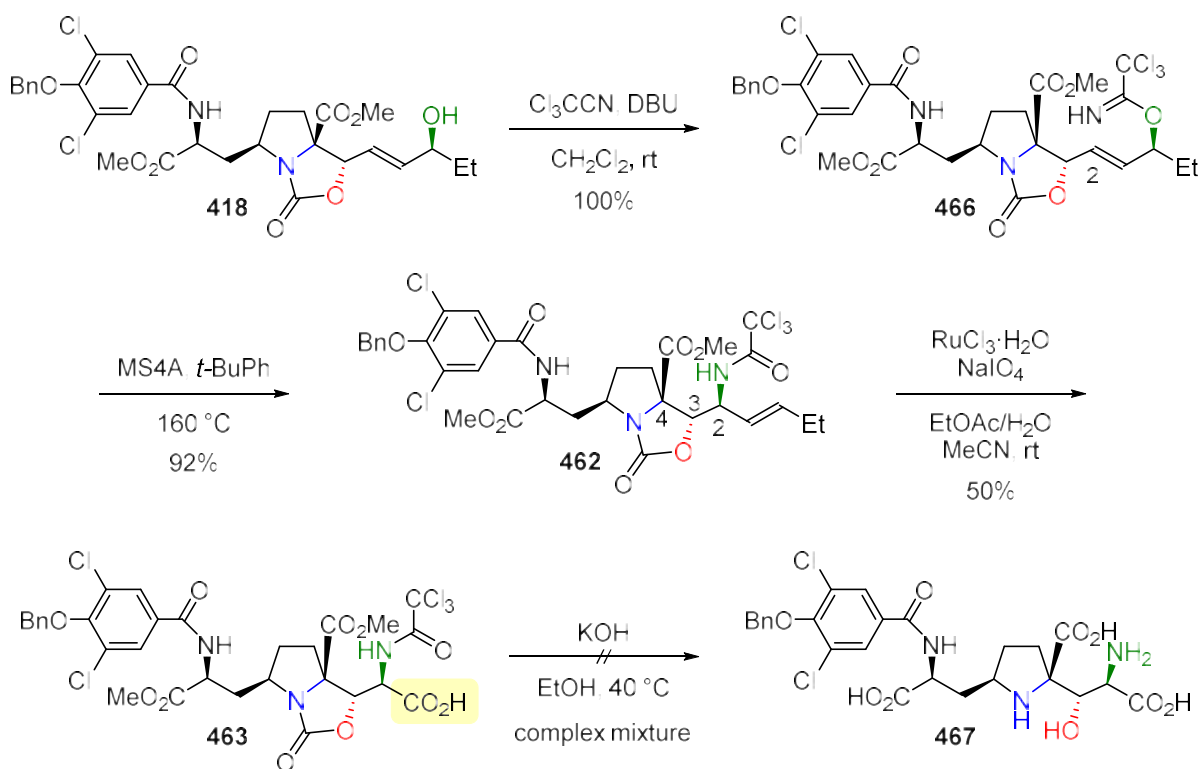


**Scheme 107.** Overman 転位または市川転位を用いたカイトセファリンの合成計画

### 第三項 3連続不斉中心の構築とカイトセファリンの合成

#### 3.1 Overman 転位を用いた合成 (Route A)

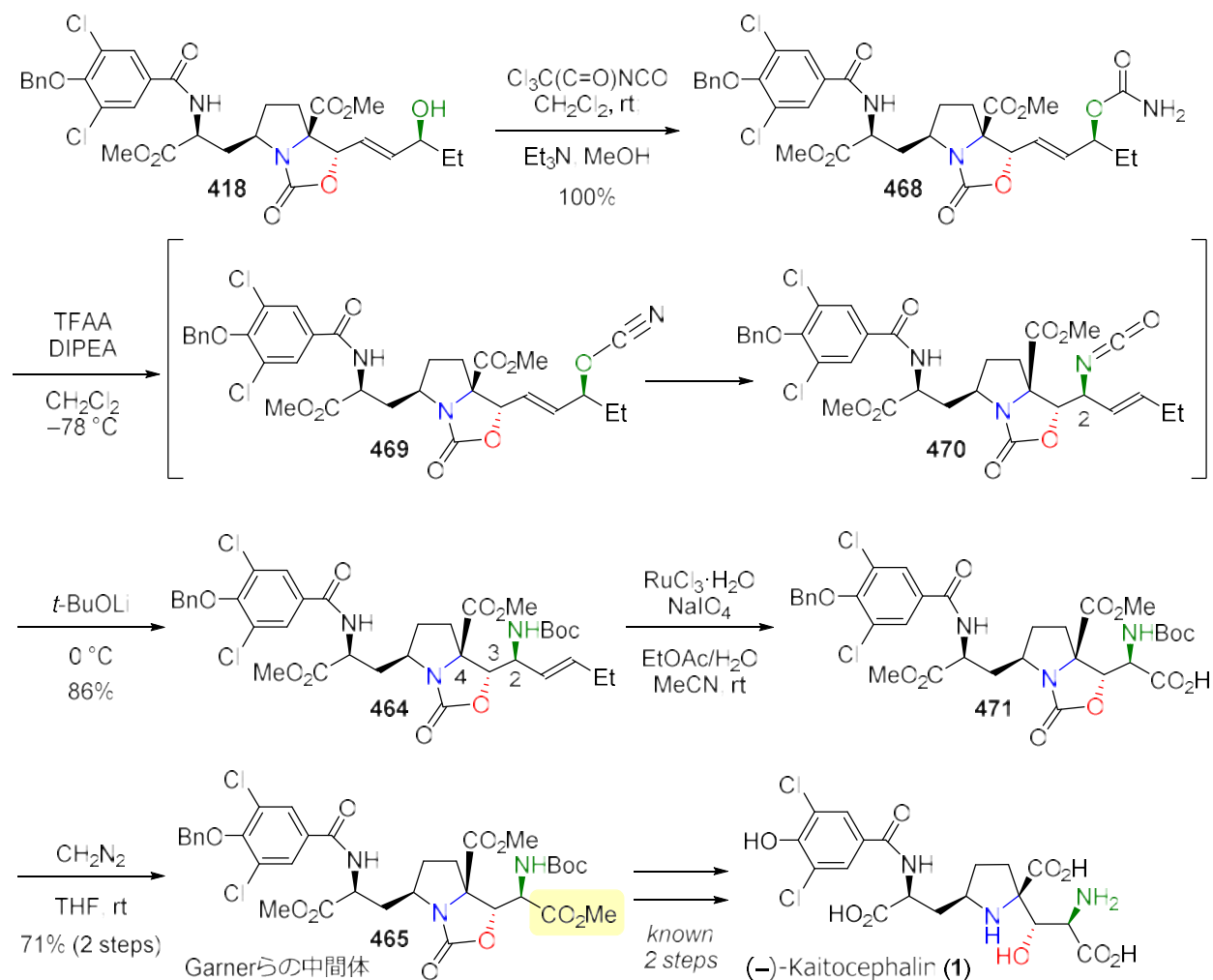
アリルアルコール **418** をイミデート化し、アリルイミデート **466** を収率 100%で得た (Scheme 108)。得られた **466** を封管中、160 °Cに加熱すると、Overman 転位が進行し、収率 92%で C2 位にトリクロロアミドを導入し、**462** を得た。これにてカイトセファリンの C2-4 位にあたる 3 連続不斉中心の立体選択的な構築に成功した。続いて、得られた **462** のオレフィンを経ルテニウムを用いて酸化し、収率 50%でカルボン酸 **463** を合成した。最後に、水酸化カリウムを用いてトリクロロアミド、メチルエステル、カルバメートの除去を試みたが、系内が複雑化し、望む生成物 **467** は得られなかった。



Scheme 108. Overman 転位を用いた 3 連続不斉中心の構築とカイトセファリン合成への試み

### 3.2 市川転位を用いた合成 (Route B)

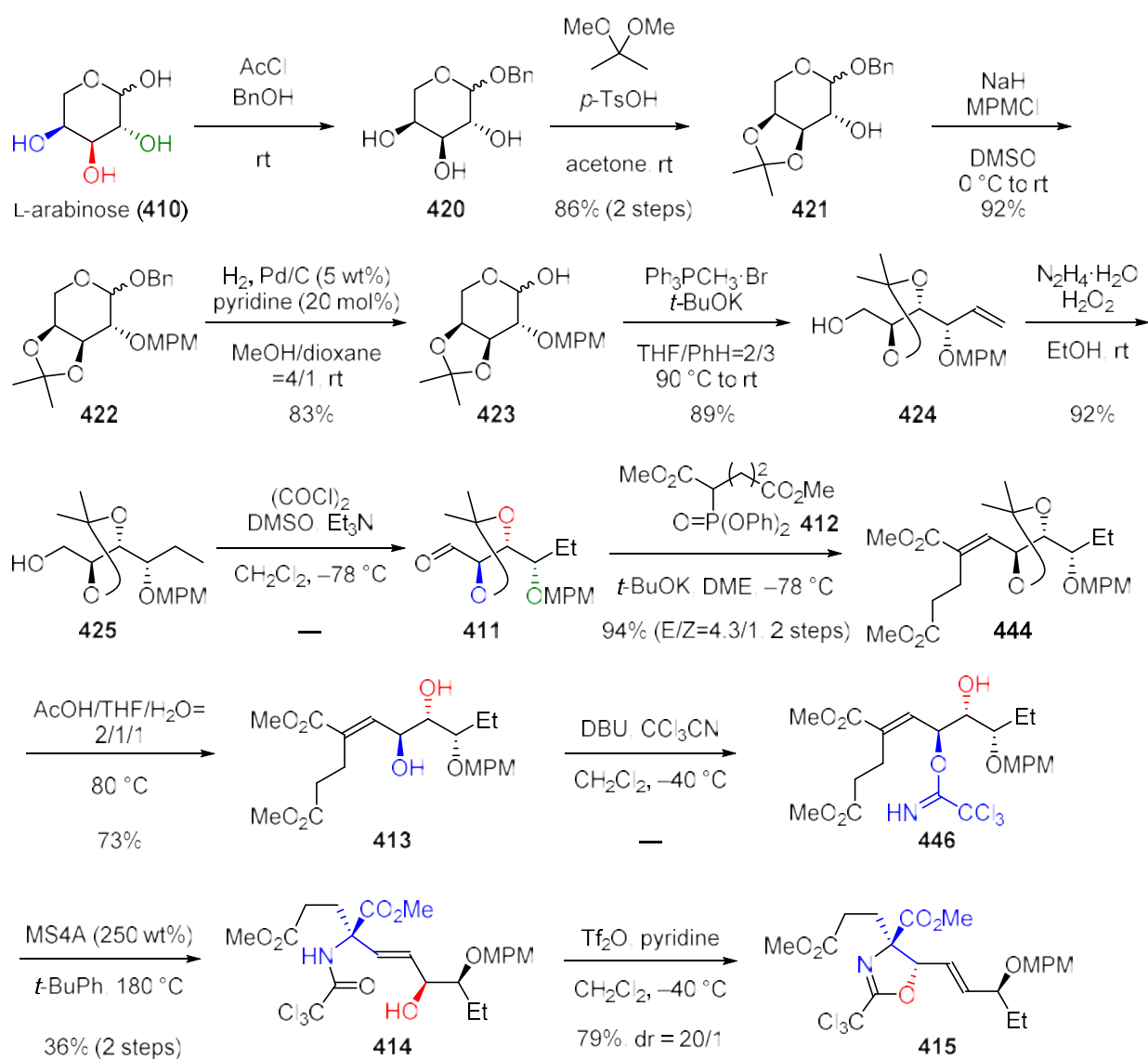
アリルアルコール **418** をトリクロロアセチルイソシアネートを用いて、カルバモイル **468** へと誘導した (Scheme 109)。カルバモイル **468** に TFAA、DIPEA<sup>129</sup>を加えると脱水反応にてアリルシアナート **469** とすると、市川転位が速やかに進行し、アリルイソシアナート **470** が生じる。カルバモイル **468** の消失が TLC で確認出来たら、LiOt-Bu を加え 0 °C まで昇温すると、収率 86% で C2 位に Boc を有するアミン保護体 **464** を得た。これにて三度目の不斉転写を達成し、カイトセファリンの C2-4 位にあたる 3 連続不斉中心を立体選択的に構築した。最後に **464** に対し、ルテニウムを用いたオレフィンの酸化にてカルボン酸 **471** へと誘導し、ジアゾメタンでメチルエステル化し Garner らの中間体 **465** を合成した。得られた化合物 **465** のスペクトルデータは報告と良い一致を示し、以上よりカイトセファリンの形式合成を達成した。



Scheme 109. 市川転位を用いた 3 連続不斉中心の構築と Garner らの中間体の合成

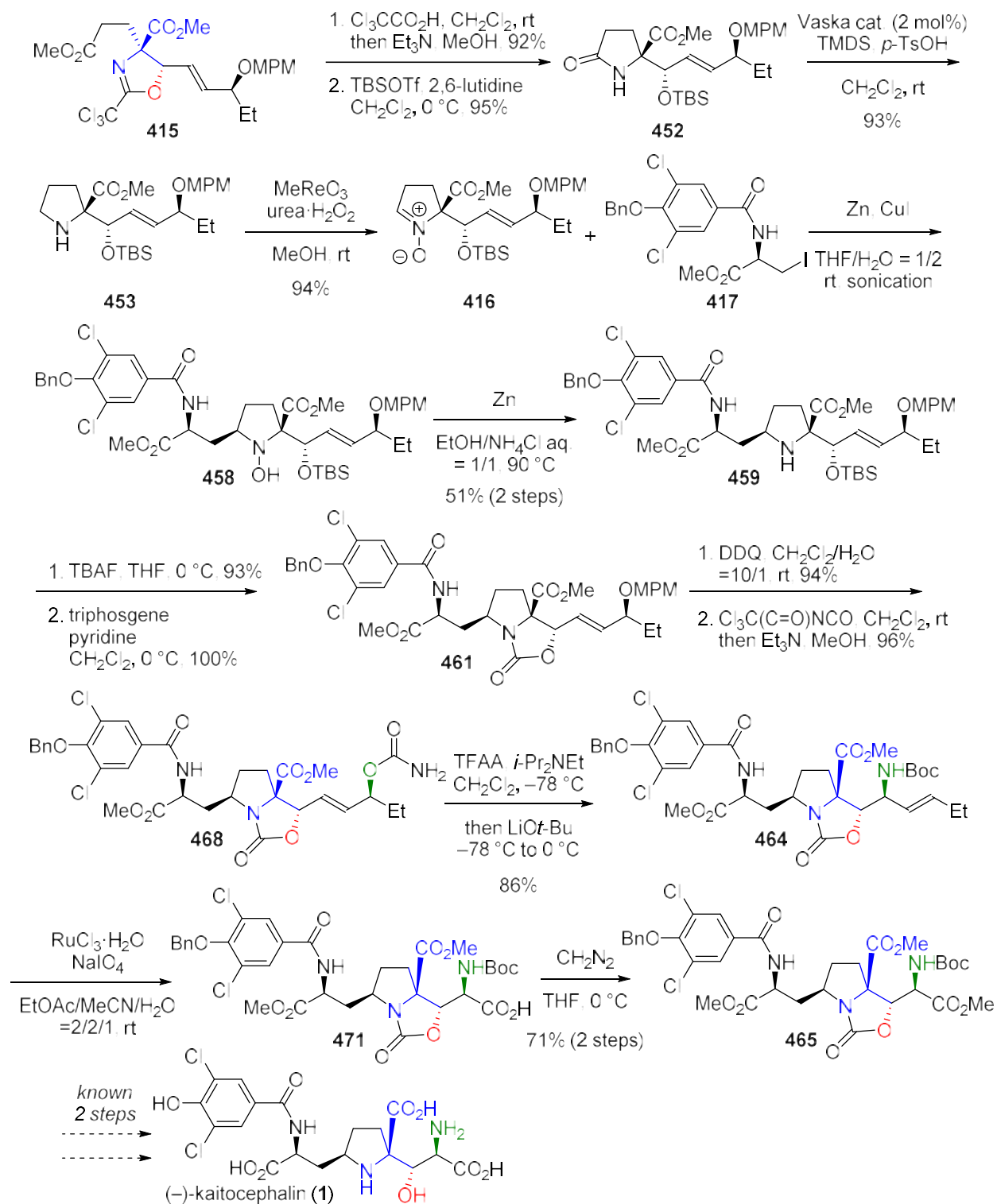
## 第六節 第二章のまとめ

第二章では、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造の新規構築法の有用性を示すため、(-)-カイトセファリン (**1**) の全合成に取り組んだ (Scheme 110)。L-アラビノース (**410**) の3つの水酸基を1) 不飽和エステルとの Overman 転位、2) 立体分岐型  $S_N2'$  反応、3) 市川転位の3回の不斉転写反応を用いて、(-)-カイトセファリン (**1**) の形式合成を達成した。すなわち、L-アラビノース (**410**) を出発原料とし、保護基の着脱にてラクトール **423** を得た。**423** に対する Wittig 反応、ジミド還元にてアルコール **425** とした。その後、Swern 酸化にてアルデヒド **411** を合成し、安藤試薬 **412** との *E* 体選択的な HWE 反応にて三置換オレフィン **444** とし、アセトニドの除去にてアリル 1,2-ジオール **413** を得た。**413** のイミデート化、続く不飽和エステルとの Overman 転位にて  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造を構築し、**414** の *anti* 選択的  $S_N2'$  反応にて  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸 **415** を立体選択的に合成した。



Scheme 110.  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造の立体選択的な構築

$\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸 **415** をニトロン **416** へと誘導し、アラニンユニット **417** の導入し、カルバモイル **468** を合成した。**468** の市川転位にてカイトセファリンの C2-4 位にあたる 3 連続不斉中心を構築し、Garner らの中間体 **465** へ誘導し、カイトセファリンの形式合成を達成した (Scheme 111)。このように不飽和エステルへの Overman 転位と立体分岐型  $S_N2'$  反応を用いた  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造の構築法は複雑な生物活性天然物の合成に応用可能であり、本反応の実用性を示すことができた。



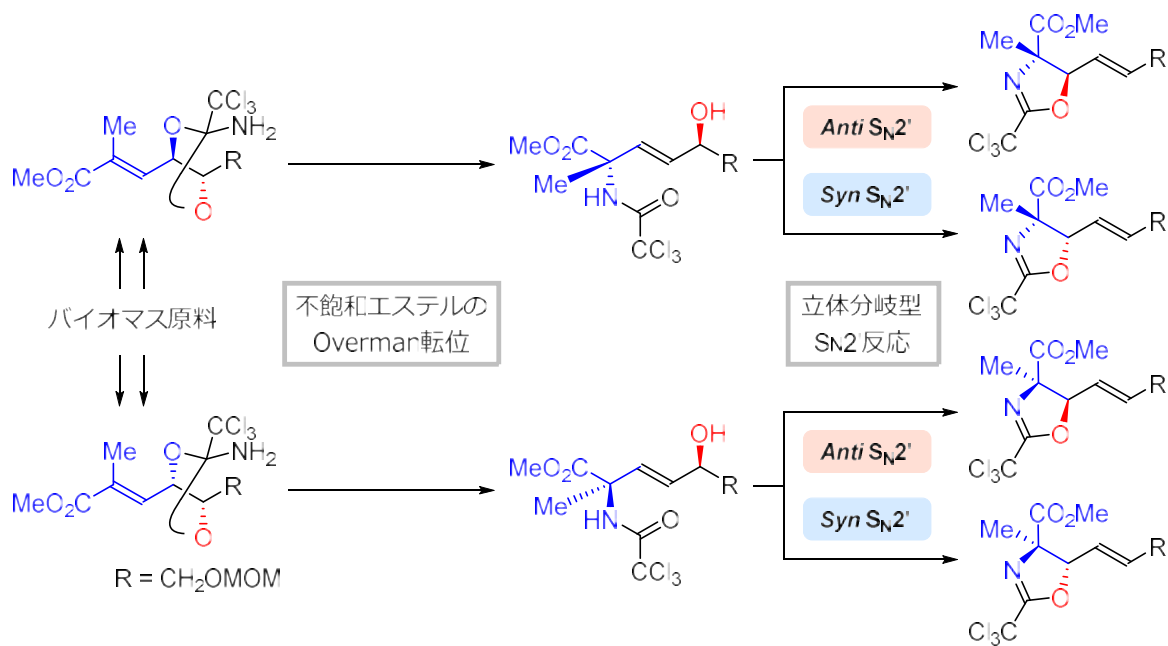
Scheme 111. カイトセファリンの形式合成

# 総括

本研究では不飽和エステルとの Overman 転位と立体分岐型  $S_N2'$  反応を用いた  $\beta$ -ヒドロキシ  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造の新規構築法を開発した。さらに、本反応を利用して生物活性天然物である (-)-カイトセファリンの形式合成を達成した。

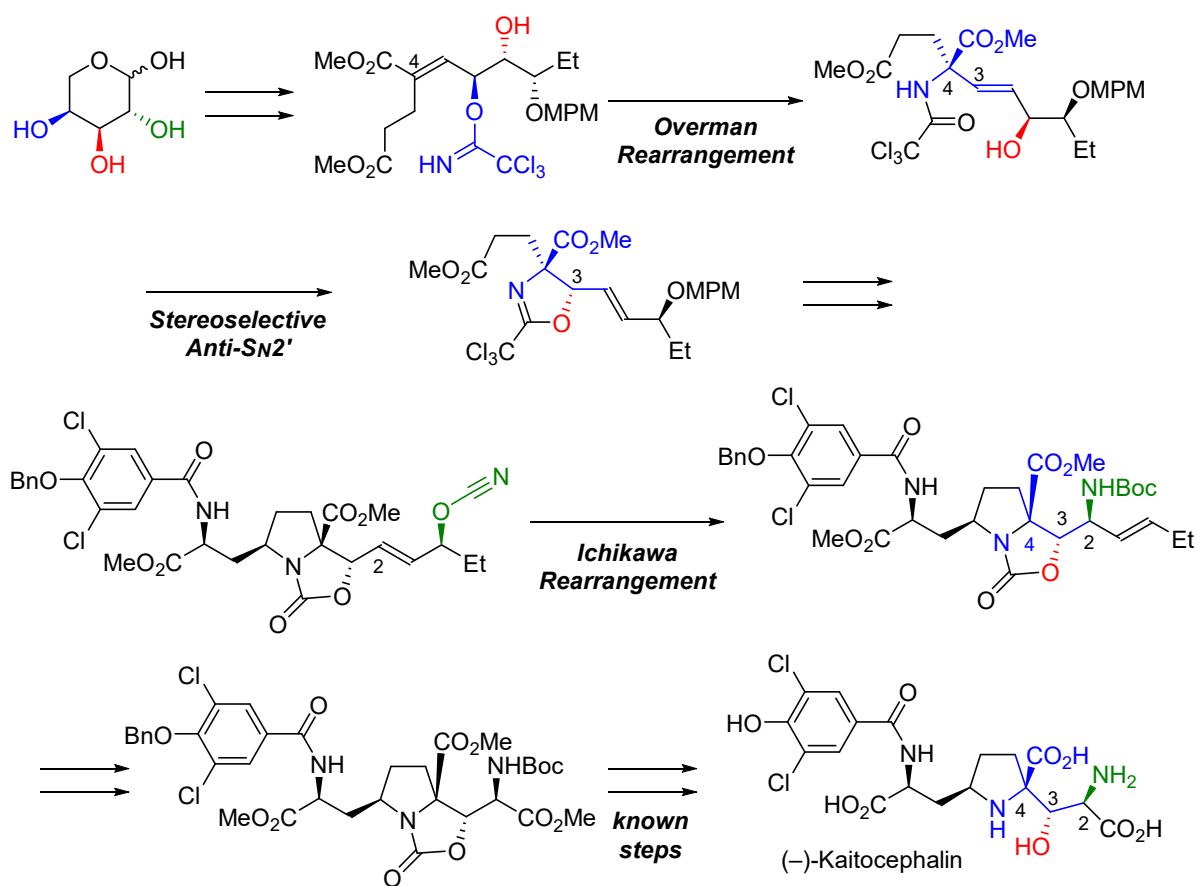
## $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造の新規構築法の開発

糖や酒石酸などのバイオマス原料から容易に調製可能な、光学活性なオルトアミドを用いた不飽和エステルとの Overman 転位にて、 $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸を立体選択的かつ直接的に合成した。さらに、得られた 1,4-アミドアルコールの立体分岐型  $S_N2'$  反応にて、4 種類の立体異性体を自在に合成可能な  $\beta$ -ヒドロキシ  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造の新規構築法を開発した。



## (-)-カイトセファリンの形式合成

$\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造の新規構築法の有用性を示すべく、L-アラビノースの3つの水酸基を1) 不飽和エステルとの Overman 転位、2) 立体分岐型  $S_N2'$  反応、3) 市川転位の3回の不斉転写反応を用いて、(-)-カイトセファリンの形式合成を達成した。すなわち、L-アラビノースから誘導した不飽和エステルとの Overman 転位および *anti* 選択的  $S_N2'$  反応にて、 $\beta$ -ヒドロキシ  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸構造を立体選択的に構築した。その後、市川転位を経てカイトセファリンの C2-4 位にあたる3連続不斉中心を構築した。最後に Garner らの中間体へ誘導し、カイトセファリンの形式合成を達成した。





# 実 験 編

## Table of Contents

### A. Experimental procedures

A-1. Chapter 1: Stereodivergent Construction of  $\beta$ -Hydroxy- $\alpha,\alpha$ -Amino Acid Structures: 112-137

A-2. Chapter 2: Formal Synthesis of (-)-Kaitocephalin: 138-157

A-2-1. Synthesis of Ando Reagent 412: 138-140

A-2-2. Synthesis of Oxazoline 415: 140-144

A-2-3. Stereochemical Determination of Oxazoline 415: 145-147

A-2-4. Total Synthesis of Kaitocephalin: 148-157

B. Comparison of  $^1\text{H}$  NMR Spectral Data with Ma and Garner's Intermediate: 158

C. Copies of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ -NMR Spectra of New Compounds: 159-228

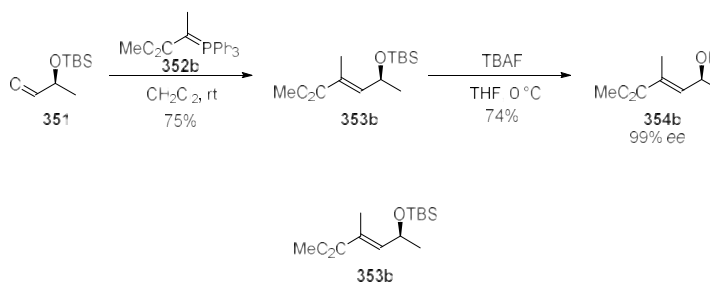
### A. Experimental procedures

#### General Details.

Reactions were performed in oven-dried glassware fitted with rubber septa under an argon atmosphere. Toluene, DMSO and *t*-BuPh were distilled from  $\text{CaH}_2$ . MeOH and DMF were distilled from  $\text{CaSO}_4$ . Pyridine was distilled from sodium hydroxide. All distilled solvents,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DME, EtOH and MeCN were dried over activated 3Å molecular sieves. THF (dehydrated, stabilizer free) was purchased from KANTO CHEMICAL CO., INC. Other commercial reagents were used without further purification. Thin-layer chromatography was performed on Merck TLC silica gel 60 F<sub>254</sub>, which were visualized by exposure to UV (254 nm) or stained by submersion in aquatic ceric ammonium molybdate, ethanolic ninhydrin or ethanolic phosphomolybdic acid solution followed by heating on a hot plate. Flash column chromatography was performed on silica gel (Silica Gel 60 N; 63–210 or 40–50 mesh, KANTO CHEMICAL CO., INC.). Preparative layer chromatography was performed on Merck PLC silica gel 60 F<sub>254</sub>.  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded at 500 MHz with JEOL ECA-500 spectrometer, 400 MHz with JEOL ECS-400 spectrometer or 300 MHz with JEOL JNM-LA300 spectrometer.  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded at 125 MHz with JEOL ECA-500 spectrometer or 100 MHz with JEOL ECS-400 spectrometer or BRUKER AVANCE III 500 equipped with CRYO PLATFORM. Chemical shifts are reported in ppm with reference to solvent signals [ $^1\text{H}$  NMR:  $\text{CDCl}_3$  (7.26),  $\text{C}_6\text{D}_6$  (7.16)];  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\text{CDCl}_3$  (77.16),  $\text{C}_6\text{D}_6$  (128.06)]. Signal patterns are indicated as br, broad peak; s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet. Infrared spectra were recorded using a BRUKER ALPHA FT-IR spectrometer. Mass spectra (ESI-TOF) were measured with a Waters, LCT Premier XE. Melting points were measured with a Mitamura-Riken microhot stage. Optical rotations were measured with a JASCO P-2100 polarimeter. X-ray diffraction analysis was measured with a Bruker D8 Venture diffractometer.

## Chapter 1: Stereodivergent Construction of $\beta$ -Hydroxy- $\alpha,\alpha$ -Amino Acid Structures

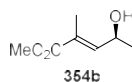
### Synthesis of allylic alcohol **354a~d**



#### (*S,E*)-Methyl 4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpent-2-enoate (**353b**)

Sodium hydroxide aq. (1 M, 6.9 mL, 6.9 mmol) was added to a solution of carbomethoxy methyl triphenylphosphonium bromide (1.72 g, 4.01 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) at room temperature. After stirring for 20 min at room temperature, the solution was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x 10 mL), washed with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) and brine (10 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated. The resulting ylide **352b** was used without further purification.

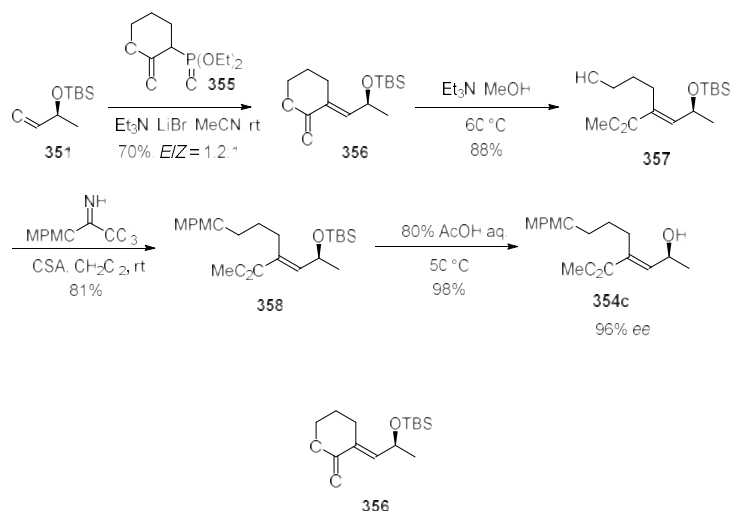
A solution of the ylide and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) was added to a solution of aldehyde **351**<sup>[1]</sup> (504 mg, 2.68 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (17 mL) at 0 °C. The solution was allowed to warm to room temperature, stirred at room temperature for 13 h, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:40) to give 519 mg of **353b** (75%): a colorless oil;  $[\alpha]^{26}_{\text{D}} -0.1$  (*c* 1.07,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2955, 2931, 2891, 2858, 1721, 1253, 1072, 833  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.68 (dq, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 4.61 (dq, *J* = 8.0, 6.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.83 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.8 (C), 146.2 (CH), 125.3 (C), 66.0 (CH), 52.0 ( $\text{CH}_3$ ), 26.0 ( $\text{CH}_3$ ), 23.5 ( $\text{CH}_3$ ), 18.3 (C), 12.7 ( $\text{CH}_3$ ), -4.5 ( $\text{CH}_3$ ), -4.6 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{NaSi}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> 281.1549, found 281.1557.



#### (*S,E*)-Methyl 4-hydroxy-2-methylpent-2-enoate (**354b**)

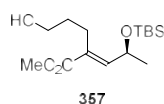
Tetrabutylammonium fluoride (1.0 M in THF, 1.7 mL, 1.7 mmol) was added to a solution of **353b** and THF (7.2 mL) at 0 °C. The solution was stirred at 0 °C for 13 h, allowed to warm to room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:5) to give 154 mg of unsaturated ester **354b** (74%): >99%ee by HPLC (CHIRALPAK AD-H, 250x4.6 mm, UV 254 nm, *i*-PrOH/hexane 1:24, 1.0 mL/min, **354b**:  $T_{\text{R}}$  = 18.5 min, *ent*-**354b**:  $T_{\text{R}}$  = 16.0 min): a colorless oil;  $[\alpha]^{26}_{\text{D}} -7.7$  (*c* 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3423, 2974, 2955, 1718, 1253, 1147, 1063, 750  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.67 (dq, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 4.65 (dq, *J* = 8.1, 6.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.09 (brs, 1H), 1.85 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.6 (C), 144.5 (CH), 127.6 (C), 64.9 (CH), 52.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}_3$ ), 12.7 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> 167.0684, found 167.0683.

<sup>1</sup> S. K. Massad, L. D. Hawkins, D. C. Baker, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5180–5182.



### **((*S,E*)-3-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)propylidene)tetrahydro-2*H*-pyran-2-one (356)**

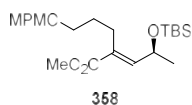
A solution of diethyl (2-oxotetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)phosphonate<sup>[2]</sup> (774 mg, 3.28 mmol) and MeCN (16 mL) was added to a solution of aldehyde **351**, LiBr (223 mg, 2.57 mmol), Et<sub>3</sub>N (560  $\mu$ L, 4.0 mmol) and MeCN (7.8 mL) at room temperature. After maintaining at room temperature for 19 h, the reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (15 mL), and extracted with EtOAc (3x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:7) to give 240 mg of *E*-**356** (38%) and 204 mg of *Z*-**356** (32%). *E*-**356**: a colorless oil,  $[\alpha]_D^{25} +1.2$  (*c* 0.95, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2956, 2930, 2895, 2857, 1722, 1643, 1301, 1251, 1159, 1088, 833, 777 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.96 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.56 (dq, *J* = 8.0, 6.6 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 2.61 (dtd, *J* = 16.6, 6.3, 2.0 Hz, 1H), 2.46 (dtd, *J* = 16.6, 6.6, 2.0 Hz, 1H), 1.93 (dtd, *J* = 6.6, 6.3, 4.6 Hz, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.3 (C), 149.3 (CH), 123.4 (C), 68.7 (CH<sub>2</sub>), 65.4 (CH), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (C), -4.5 (CH<sub>3</sub>), -4.7 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 271.1729, found 271.1736. *Z*-**356**: a colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} -15.3$  (*c* 0.98, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2956, 2930, 2896, 2858, 1719, 1639, 1395, 1362, 1256, 1125, 1075, 832, 777 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.01 (dt, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 5.26 (dq, *J* = 7.7, 6.3 Hz, 1H), 4.33–4.23 (m, 2H), 2.61–2.51 (m, 2H), 1.98–1.87 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.2 (C), 152.4 (CH), 122.4 (C), 69.0 (CH<sub>2</sub>), 66.5 (CH), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 23.43 (CH<sub>3</sub>), 23.39 (CH<sub>2</sub>), 18.3 (C), -4.6 (CH<sub>3</sub>), -4.6 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 271.1729, found 271.1725.



### **(*S,E*)-Methyl 4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-hydroxypropyl)pent-2-enoate (357)**

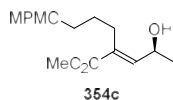
<sup>2</sup> J. A. Jackson, G. B. Hammond, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.* **1989**, *20*, 4750–4754.

Triethylamine (150  $\mu$ L, 1.0 mmol) was added to a solution of **E-356** (47.4 mg, 174  $\mu$ mol) and MeOH (1.7 mL) at room temperature. The solution was heated to 60  $^{\circ}$ C, and stirred at 60  $^{\circ}$ C for 1 d, cooled to room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:10) to give 46.1 mg of alcohol **357** (88%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} +5.6$  ( $c$  1.12,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3436, 2955, 2931, 2858, 1716, 1255, 1083, 833, 777  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.69 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.63 (dq,  $J = 8.5, 6.3$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.59 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.44–2.33 (m, 2H), 2.20 (brs, 1H), 1.65 (tt,  $J = 7.7, 6.0$  Hz, 2H), 1.23 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.0 (C), 147.1 (CH), 129.1 (C), 65.7 (CH), 61.7 ( $\text{CH}_2$ ), 52.1 ( $\text{CH}_3$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 24.2 ( $\text{CH}_3$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ), 18.2 (C),  $-4.4$  ( $\text{CH}_3$ ),  $-4.5$  ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{NaSi}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  325.1811, found 325.1810.



**(*S,E*)-Methyl-4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-(3-((4-methoxybenzyl)oxy)propyl)pent-2-enoate (358)**

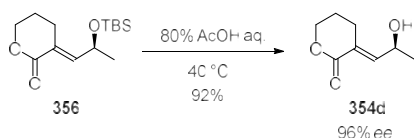
( $\pm$ )-Camphorsulfonic acid (3.5 mg, 14.9  $\mu$ mol) was added to a solution of alcohol **357** (45.1 mg, 149  $\mu$ mol), 4-methoxybenzyl-2,2,2-trichloroacetimidate (131 mg, 447  $\mu$ mol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) at room temperature. The solution was stirred at room temperature for 1 d, quenched with  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.06 M in hexane, 500  $\mu$ L, 30  $\mu$ mol), and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:40) and HPLC (PEGASIL Silica 120–5 250 $\times$ 20 mm, UV 254 nm, EtOAc/hexane 1:5, 10 mL/min,  $T_R = 11$  min) to give 50.7 mg of MPM ether **358** (81%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{24} +6.8$  ( $c$  1.04,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2953, 2930, 2857, 1718, 1513, 1250, 1086, 832, 777  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.66 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 4.63 (dq,  $J = 8.6, 6.3$  Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.45 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.35 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 1.79–1.61 (m, 2H), 1.23 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.4 (C), 159.2 (C), 146.5 (CH), 130.8 (C), 129.6 (C), 129.2 (CH), 113.9 (CH), 72.5 ( $\text{CH}_2$ ), 69.6 ( $\text{CH}_2$ ), 65.6 (CH), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 51.9 ( $\text{CH}_3$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 24.3 ( $\text{CH}_3$ ), 24.1 ( $\text{CH}_2$ ), 18.2 (C),  $-4.4$  ( $\text{CH}_3$ ),  $-4.5$  ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{NaSi}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  445.2386, found 445.2398.



**(*S,E*)-Methyl 4-hydroxy-2-(3-((4-methoxybenzyl)oxy)propyl)pent-2-enoate (354c)**

A solution of MPM ether **358** (50.7 mg, 120  $\mu$ mol) was dissolved in AcOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (4:1, 1.2 mL) at room temperature. This solution was warmed to 50  $^{\circ}$ C, and stirred for 3 h at 50  $^{\circ}$ C. The solution was cooled to room temperature, and concentrated. Acetic acid and  $\text{H}_2\text{O}$  were azeotropically removed from EtOH (10 $\times$  4 mL) under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:5) to give 36.1 mg of allylic alcohol **354c** (98%): 96%ee by HPLC (CHIRALPAK AD-H, 250 $\times$ 4.6 mm,

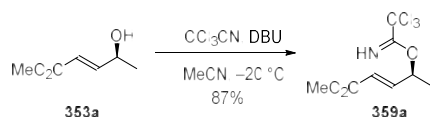
UV 254 nm, *i*-PrOH/hexane 1:9, 1.0 mL/min, **354c**:  $T_R=18.5$  min, *ent*-**354c**:  $T_R=15.5$  min): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} +3.1$  (*c* 1.05, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3424, 2951, 2861, 1714, 1514, 1249, 821, 762 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.64 (dq, *J* = 8.6, 6.3, 3.8 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.49–3.42 (m, 2H), 2.51–2.41 (m, 2H), 2.29 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 1.81–1.70 (m, 2H), 1.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.3 (C), 159.3 (C), 145.1 (CH), 131.6 (C), 130.3 (C), 129.5 (CH), 113.9 (CH), 72.4 (CH<sub>2</sub>), 68.8 (CH<sub>2</sub>), 64.1 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 52.0 (CH<sub>3</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>), 23.0 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>K<sup>+</sup> (M+K)<sup>+</sup> 347.1261, found 347.1247.



### (*S,E*)-3-(2-Hydroxypropylidene)tetrahydro-2*H*-pyran-2-one (**354d**)

A solution of TBS ether **356** (160 mg, 587  $\mu$ mol) was dissolved in AcOH/H<sub>2</sub>O (4:1, 2.9 mL) at room temperature. This solution was warmed to 80 °C, and stirred for 1 h at 80 °C. The solution was cooled to room temperature, and concentrated. Acetic acid and H<sub>2</sub>O were azeotropically removed from EtOH (10x 4 mL) under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:1 to EtOAc) to give 85.8 mg of allylic alcohol **353d** (92%): 96%ee by HPLC (CHIRALPAK AD-H, 250x4.6 mm, UV 254 nm, *i*-PrOH/hexane 1:4, 1.0 mL/min, **353d**:  $T_R=7.0$  min, *ent*-**353d**:  $T_R=6.3$  min): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{24} -4.2$  (*c* 1.16, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3410, 2972, 2929, 1712, 1637, 1251, 1184, 1075, 1058, 738 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.93 (ddd, *J* = 8.3, 2.6, 2.6 Hz, 1H), 4.59 (dtd, *J* = 8.3, 6.3, 4.3 Hz, 1H), 4.35–4.28 (m, 2H), 2.68 (dtd, *J* = 16.5, 6.9, 2.6 Hz, 1H), 2.48 (dtd, *J* = 16.5, 6.9, 2.6 Hz, 1H), 2.38 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 1.95–1.90 (m, 2H), 1.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.5 (C), 147.7 (CH), 125.5 (C), 68.9 (CH<sub>2</sub>), 64.3 (CH), 23.7 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 157.0865, found 157.0865.

### Synthesis of allylic imidate **359a–d**



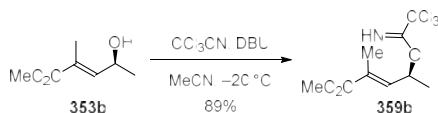
#### [General procedure A: formation of imidate]

#### (*S,E*)-Methyl 4-(2,2,2-trichloro-1-iminoethoxy)pent-2-enoate (**359a**)

1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (56  $\mu$ L, 370  $\mu$ mol) was added dropwise to a solution of allylic alcohol **353a**<sup>[3]</sup> (>99%ee, 44.2 mg, 340  $\mu$ mol), CCl<sub>3</sub>CN (340  $\mu$ L, 3.4 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (900  $\mu$ L) at –20 °C. The resulting solution was maintained at –20 °C for 40 min, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9) to give 80.8 mg of imidate **359a** (87%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} +2.9$  (*c* 0.90, EtOAc); IR (film) 3343, 2987, 2952, 1728, 1662, 1279, 1077, 797, 648 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR

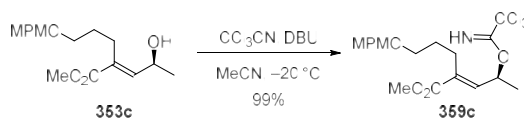
<sup>3</sup> A. Bernardi, S. Cardani, C. Scolastico, R. Villa, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 491–502.

(500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  8.24 (brs, 1H), 6.91 (dd,  $J = 15.8, 4.6$  Hz, 1H), 6.17 (dd,  $J = 15.8, 1.8$  Hz, 1H), 5.43 (qdd,  $J = 6.6, 4.6, 1.8$  Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.04 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  166.1 (C), 161.4 (C), 145.9 (CH), 121.2 (CH), 91.8 (C), 73.8 (CH), 51.2 (CH<sub>3</sub>), 18.7 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 273.9805, found 273.9800.



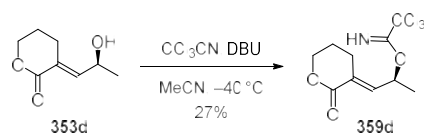
#### Methyl (*S,E*)-2-methyl-4-(2,2,2-trichloro-1-iminoethoxy)pent-2-enoate (**359b**)

Following the general procedure A, allylic alcohol **353b** (>99%ee, 53.9 mg, 374  $\mu$ mol) was converted to imidate **359b** (95.8 mg, 89%): a colorless oil; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -1.6 ( $c$  1.07, EtOAc); IR (film) 3343, 2986, 1721, 1666, 1437, 1308, 1285, 1076, 1044, 797, 649 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  8.27 (brs, 1H), 6.86 (dq,  $J = 8.3, 1.4$  Hz, 1H), 5.67 (dq,  $J = 8.3, 6.6$  Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.85 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.14 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  167.5 (C), 161.8 (C), 139.3 (CH), 130.5 (C), 92.0 (C), 72.8 (CH), 51.5 (CH<sub>3</sub>), 18.9 (CH<sub>3</sub>), 13.1 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 287.9961, found 287.9972.



#### Methyl (*S,E*)-2-(3-((4-methoxybenzyl)oxy)propyl)-4-(2,2,2-trichloro-1-iminoethoxy)pent-2-enoate (**359c**)

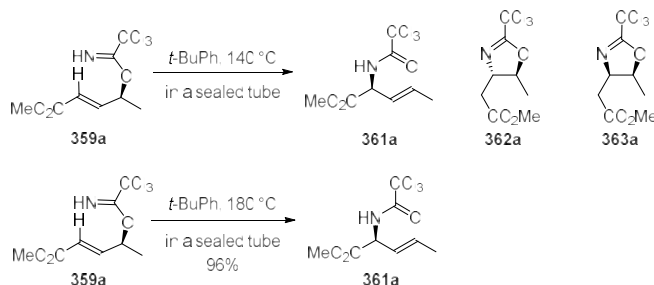
Following the general procedure A, allylic alcohol **353c** (96%ee, 18.0 mg, 58.4  $\mu$ mol) was converted to imidate **359c** (26.0 mg, 99%): a colorless oil; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> +5.1 ( $c$  1.12, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3339, 2951, 2857, 1718, 1665, 1513, 1249, 1077, 1036, 797, 648 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  8.27 (s, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.85 (dq,  $J = 8.9, 6.6$  Hz, 1H), 4.35 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 3.39–3.36 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.73 (ddd,  $J = 13.5, 9.5, 6.0$  Hz, 1H), 2.57 (ddd,  $J = 13.5, 9.5, 6.0$  Hz, 1H), 2.02–1.94 (m, 1H), 1.86–1.77 (m, 1H), 1.21 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  167.4 (C), 161.7 (C), 159.7 (C), 139.7 (CH), 134.7 (C), 131.4 (C), 129.4 (CH), 114.1 (CH), 92.0 (C), 72.8 (CH), 72.7 (CH<sub>2</sub>), 69.5 (CH<sub>2</sub>), 54.8 (CH<sub>3</sub>), 51.5 (CH<sub>3</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 19.6 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>NaCl<sub>3</sub><sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 474.0618, found 474.0599.



#### (*S,E*)-1-(2-Oxodihydro-2H-pyran-3(4H)-ylidene)propan-2-yl 2,2,2-trichloroacetimidate (**359d**)

Following the general procedure A, allylic alcohol **353d** (96%ee, 44.6 mg, 282  $\mu$ mol) was converted to imidate **359d** (22.9 mg, 27%) at -40 °C; a colorless oil; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +4.0 ( $c$  1.06, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3339, 2982, 2934, 1720, 1664, 1253, 1167, 1075, 1042, 797, 648 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  8.25 (s, 1H), 7.13 (ddd,  $J = 8.6, 2.6, 2.0$  Hz, 1H), 5.46 (dq,  $J = 8.6, 6.6$  Hz, 1H), 3.56–3.49 (m, 2H), 2.27 (dddd,  $J = 16.9, 8.6,$

6.6, 2.0 Hz, 1H), 1.70 (dddd,  $J = 16.9, 9.2, 6.6, 2.6$  Hz, 1H), 1.10 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.07–0.95 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  164.4 (C), 162.1 (C), 141.0 (CH), 129.0 (C), 92.0 (C), 72.0 (CH), 67.9 ( $\text{CH}_2$ ), 23.8 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 18.5 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Cl}_3^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  299.9961, found 299.9965.



### [General procedure B: the Overman rearrangement]

#### (*S,E*)-Methyl 2-(2,2,2-trichloroacetamido)pent-3-enoate (361a):

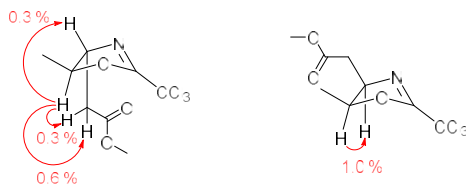
**Reaction at 140 °C:** A sealed tube was charged with imidate **359a** (>99%ee, 26.0 mg, 94.7  $\mu\text{mol}$ ) and *t*-BuPh (5.9 mL). The solution was heated to 140 °C for 4 d. After cooling to room temperature, the resulting mixture was filtrated through a pad of silica gel to separate *t*-BuPh. The filtrate was then concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:40) to give 11.9 mg of trichloroacetamide **361a** (46%), 7.9 mg of *trans*-oxazoline **362a** (31%) and 0.8 mg of *cis*-oxazoline **363a** (3%). trichloroacetamide **361a**: >99%ee by HPLC (CHIRALPAK OD-H, 250 $\times$ 4.6 mm, UV 254 nm, *i*-PrOH/hexane 1:24, 1.0 mL/min, **361a**:  $T_R = 6.5$  min, *ent*-**361a**:  $T_R = 8.0$  min); a colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} +72.5$  ( $c$  0.94,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3348, 2955, 1747, 1712, 1510, 1207, 966, 822  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.87 (dq,  $J = 15.5, 6.6, 1.2$  Hz, 1H), 5.50 (ddq,  $J = 15.5, 6.6, 1.7$  Hz, 1H), 4.98 (ddd,  $J = 7.2, 6.6, 1.2$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.75 (dd,  $J = 6.6, 1.7$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5 (C), 161.2 (C), 131.7 (CH), 123.4 (CH), 92.3 (C), 55.8 (CH), 53.2 ( $\text{CH}_3$ ), 17.9 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{Cl}_3^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  273.9805, found 273.9796. *trans*-oxazoline **362a**: colorless oil;  $[\alpha]_D^{20} -48.0$  ( $c$  0.96,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2981, 2955, 1737, 1658, 1021, 892, 794, 666  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.78 (dq,  $J = 6.3, 6.3$  Hz, 1H), 4.21 (ddd,  $J = 9.7, 6.3, 4.3$  Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.89 (dd,  $J = 16.6, 4.3$  Hz, 1H), 2.54 (dd,  $J = 16.6, 9.7$  Hz, 1H), 1.49 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.0 (C), 162.4 (C), 86.8 (C), 85.8 (CH), 69.7 (CH), 52.1 ( $\text{CH}_3$ ), 38.6 ( $\text{CH}_2$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{Cl}_3^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  273.9805, found 273.9796. *cis*-oxazoline **363a**: a colorless oil;  $[\alpha]_D^{21} -6.6$  ( $c$  0.20,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2988, 2954, 1737, 1657, 1011, 888, 795, 669  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.25 (dq,  $J = 8.9, 6.6$  Hz, 1H), 4.72 (ddd,  $J = 10.0, 8.9, 5.2$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.92 (dd,  $J = 17.2, 5.2$  Hz, 1H), 2.66 (dd,  $J = 17.2, 10.0$  Hz, 1H), 1.30 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.5 (C), 162.6 (C), 86.9 (C), 83.0 (CH), 65.1 (CH), 52.3 ( $\text{CH}_3$ ), 34.4 ( $\text{CH}_2$ ), 14.7 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{Cl}_3\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  295.9624, found 295.9624.

**Reaction at 180 °C:** A sealed tube was charged with imidate **359a** (>99%ee, 22.7 mg, 83.7  $\mu\text{mol}$ ) and *t*-BuPh (5.2 mL). The solution was heated to 180 °C for 3 h. After cooling to room temperature, the resulting mixture was filtrated through a pad of silica gel to separate *t*-BuPh. The filtrate was then concentrated. The

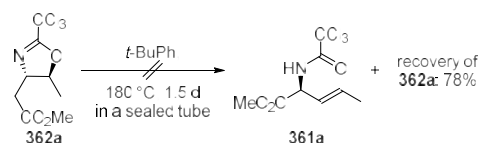


residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:40) to give 21.7 mg of trichloroacetamide **361a** (96%): >99%ee by HPLC (CHIRALPAK OD-H, 250×4.6 mm, UV 254 nm, *i*-PrOH/hexane 1:24, 1.0 mL/min, **361a**: T<sub>R</sub>= 6.5 min, *ent*-**361a**: T<sub>R</sub>= 8.0 min).

#### NOE experiments for **362a** and **363a**

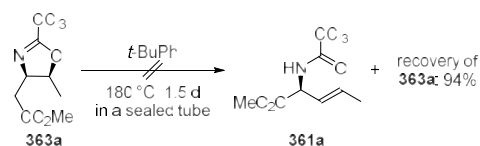


**362a** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)      **363a** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



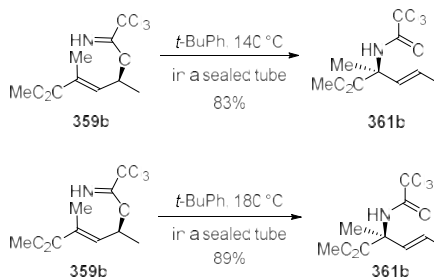
#### Attempted retro-aza-Michael Reaction of oxazoline **362a**

A sealed tube was charged with *trans*-oxazoline **362a** (24.3 mg, 88.5 μmol) and *t*-BuPh (5.5 mL). The solution was heated to 180 °C for 34 h. After cooling to room temperature, the resulting mixture was directly purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:29 to 1:19) to give 18.9 mg of *trans*-oxazoline **362a** (78%).



#### Attempted retro-aza-Michael Reaction of oxazoline **363a**

A sealed tube was charged with *cis*-oxazoline **363a** (17.9 mg, 65.2 μmol) and *t*-BuPh (4.1 mL). The solution was heated to 180 °C for 36 h. After cooling to room temperature, the resulting mixture was directly purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:29 to 1:19) to give 16.9 mg of *cis*-oxazoline **363a** (94%).

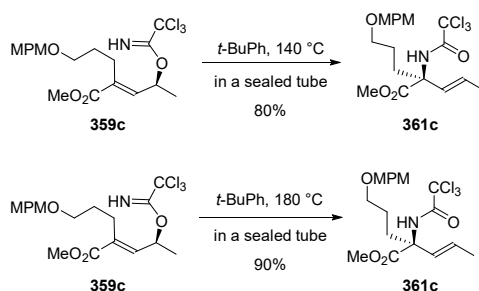


#### (*S,E*)-Methyl 2-methyl-2-(2,2,2-trichloroacetamido)pent-3-enoate (**361b**):

**Reaction at 140 °C:** Following the general procedure B at 140 °C, imidate **359b** (>99%ee, 25.5 mg, 88.4 μmol) was converted to **361b** (21.2 mg, 83%) over 2.5 d: >99%ee by HPLC (CHIRALPAK AD-H, 250×4.6 mm, UV 254 nm, *i*-PrOH/hexane 1:49, 1.0 mL/min, **361b**: T<sub>R</sub>= 6.5 min, *ent*-**361b**: T<sub>R</sub>= 6.0 min), a colorless

oil;  $[\alpha]_D^{26} +27.9$  ( $c$  1.07,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3373, 2954, 1720, 1499, 1449, 1269, 1132, 821, 684  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 (brs, 1H), 5.77 (dq,  $J = 15.5, 6.6$  Hz, 1H), 5.63 (dq,  $J = 15.5, 1.4$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.74 (dd,  $J = 6.6, 1.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.8 (C), 160.2 (C), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 92.8 (C), 61.4 (C), 53.5 ( $\text{CH}_3$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 18.0 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{Cl}_3\text{K}^+$  ( $\text{M}+\text{K}$ ) $^+$  325.9520, found 325.9527.

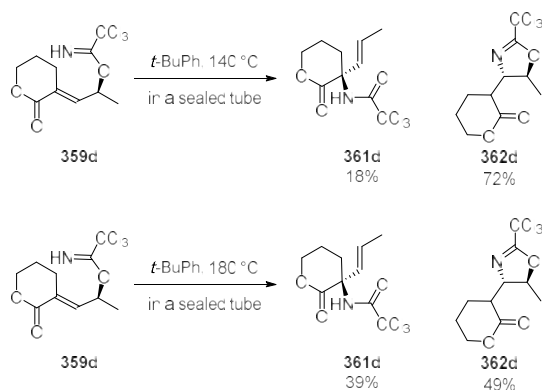
**Reaction at 180 °C:** Following the general procedure B at 180 °C, allylic alcohol **359b** (>99%ee, 24.8 mg, 85.9  $\mu\text{mol}$ ) was converted to **361b** (22.1 mg, 89%) over 6 h: >99%ee by HPLC (CHIRALPAK AD-H, 250 $\times$ 4.6 mm, UV 254 nm, *i*-PrOH/hexane 1:49, 1.0 mL/min, **361a**:  $T_R = 6.5$  min, *ent*-**361a**:  $T_R = 6.0$  min).



**(*S,E*)-Methyl 2-(3-((4-methoxybenzyl)oxy)propyl)-2-(2,2,2-trichloroacetamido)pent-3-enoate (**361c**):**

**Reaction at 140 °C:** Following the general procedure B at 140 °C, imidate **359c** (96%ee, 21.2 mg, 46.8  $\mu\text{mol}$ ) was converted to **361c** (16.9 mg, 80%) over 2.5 d: >96%ee by HPLC (CHIRALPAK AD-H, 250 $\times$ 4.6 mm, UV 254 nm, *i*-PrOH/hexane 1: 24, 1.0 mL/min, **361c**:  $T_R = 11.0$  min, *ent*-**361c**:  $T_R = 13.5$  min); a colorless oil;  $[\alpha]_D^{23} +11.8$  ( $c$  1.08,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3375, 3248, 2952, 2859, 1722, 1513, 1248, 821  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (s, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.69 (dq,  $J = 15.6, 5.9$  Hz, 1H), 5.63 (dq,  $J = 15.6, 1.0$  Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.44 (ddd,  $J = 9.4, 6.2, 6.2$  Hz, 1H), 3.39 (ddd,  $J = 9.4, 7.1, 6.2$  Hz, 1H), 2.45 (ddd,  $J = 14.3, 10.6, 5.0$  Hz, 1H), 2.12 (ddd,  $J = 14.3, 10.6, 5.0$  Hz, 1H), 1.73 (dd,  $J = 5.9, 1.0$  Hz, 3H), 1.63–1.55 (m, 1H), 1.44–1.36 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.6 (C), 160.1 (C), 159.3 (C), 130.4 (C), 129.4 (CH), 128.1 (CH), 127.5 (CH), 113.9 (CH), 92.9 (C), 72.7 ( $\text{CH}_2$ ), 69.2 ( $\text{CH}_2$ ), 65.0 (C), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 53.5 ( $\text{CH}_3$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 24.3 ( $\text{CH}_2$ ), 18.0 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{NaCl}_3^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  474.0618, found 474.0606.

**Reaction at 180 °C:** Following the general procedure B at 180 °C, imidate **359c** (96%ee, 21.9 mg, 48.4  $\mu\text{mol}$ ) was converted to **361c** (19.7 mg, 90%) over 6 h: 96%ee by HPLC (CHIRALPAK AD-H, 250 $\times$ 4.6 mm, UV 254 nm, *i*-PrOH/hexane 1: 24, 1.0 mL/min, **361c**:  $T_R = 11.0$  min, *ent*-**361c**:  $T_R = 13.5$  min).



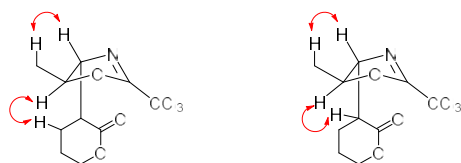
**(*S,E*)-2,2,2-Trichloro-*N*-(2-oxo-3-(prop-1-en-1-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)acetamide (**361d**):**

**Reaction at 140 °C:** Following the general procedure B at 140 °C, imidate **359d** (96%ee, 16.1 mg, 53.2  $\mu$ mol) was converted to a mixture of **361d** (2.9 mg, 18%), **362d** (major diastereomer, 6.9 mg, 43%) and **362d** (minor diastereomer, 4.7 mg, 29%) over 8 h. For analytical samples, the mixture was separated by HPLC (PEGASIL Silica 120–5 250 $\times$ 10 mm, UV 210 nm, *i*-PrOH/hexane 1:20, 3 mL/min, **361d**:  $T_R$ = 13.0 min, **362d** (major):  $T_R$ = 22.0 min, **362d** (minor):  $T_R$ = 20.0 min). **361d**: 96%ee by HPLC (CHIRALPAK AD-H, 250 $\times$ 4.6 mm, UV 254 nm, *i*-PrOH/hexane 1: 14, 1.0 mL/min, **361d**:  $T_R$ = 8.0 min, *ent*-**361d**:  $T_R$ = 7.5 min); an amorphous solid;  $[\alpha]_D^{25} +94.9$  (*c* 0.04, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3324, 2971, 1723, 1699, 1495, 1167, 968, 821 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.65 (s, 1H), 5.93 (dq, *J* = 15.6, 6.6 Hz, 1H), 5.75 (dq, *J* = 15.6, 1.4 Hz, 1H), 4.48–4.41 (m, 2H), 2.64 (ddd, *J* = 13.7, 5.8, 5.2 Hz, 1H), 2.31 (ddd, *J* = 13.7, 10.8, 5.7 Hz, 1H), 2.11–2.02 (m, 1H), 1.99–1.92 (m, 1H), 1.79 (dd, *J* = 6.6, 1.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.5 (C), 160.8 (C), 132.2 (CH), 128.3 (CH), 92.3 (C), 69.8 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (C), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 20.7 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 321.9780, found 321.9775. **362d** (major diastereomer): an amorphous solid;  $[\alpha]_D^{23} -37.6$  (*c* 1.11, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2976, 2934, 1735, 1657, 1164, 795 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.80 (dq, *J* = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 6.0, 3.1 Hz, 2H), 4.36–4.28 (m, 2H), 3.13 (ddd, *J* = 12.6, 7.5, 3.7 Hz, 1H), 2.03–1.91 (m, 3H), 1.59–1.53 (m, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.2 (C), 162.8 (C), 86.7 (C), 83.3 (CH), 72.5 (CH), 68.5 (CH<sub>2</sub>), 42.9 (CH), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 18.7 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 321.780, found 321.9786. **362d** (minor diastereomer): an amorphous solid;  $[\alpha]_D^{22} -94.5$  (*c* 1.19, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2992, 2940, 1733, 1657, 1166, 1020, 928, 817 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.90 (dq, *J* = 6.3, 5.7 Hz, 1H), 4.37–4.28 (m, 2H), 4.11 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 2.59 (ddd, *J* = 11.5, 8.6, 8.6 Hz, 1H), 2.40–2.32 (m, 1H), 2.03–1.89 (m, 2H), 1.74 (dddd, *J* = 13.8, 11.5, 7.5, 7.5 Hz, 1H), 1.53 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.7 (C), 162.5 (C), 86.9 (C), 85.8 (CH), 74.1 (CH), 68.3 (CH<sub>2</sub>), 44.3 (CH), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>2</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 321.9780, found 321.9773.

**Reaction at 180 °C:** Following the general procedure B at 180 °C, imidate **359d** (96%ee, 16.5 mg, 54.5  $\mu$ mol) was converted to a mixture of **361d** (6.5 mg, 39%), **362d** (major diastereomer, 5.5 mg, 33%) and **362d** (minor diastereomer, 2.6 mg, 16%) over 2 h. For analytical samples, the mixture was separated by HPLC (PEGASIL Silica 120–5 250 $\times$ 10 mm, UV 210 nm, *i*-PrOH/hexane 1:20, 3 mL/min, **361d**:  $T_R$ = 13.0

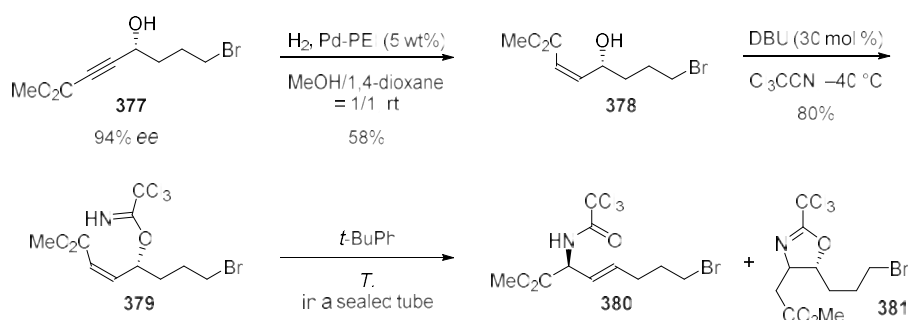
min, **362d (major)**:  $T_R = 22.0$  min, **362d (minor)**:  $T_R = 20.0$  min). **361d**: 96% ee by HPLC (CHIRALPAK AD-H, 250×4.6 mm, UV 254 nm, *i*-PrOH/hexane 1: 14, 1.0 mL/min, **361d**:  $T_R = 8.0$  min, **ent-361d**:  $T_R = 7.5$  min).

NOESY experiments for **362d** (major and minor diastereomers)



**362d (major diastereomer)** (500 MHz,  $CDCl_3$ )    **362d (minor diastereomer)** (500 MHz,  $CDCl_3$ )

### Z-imidate Overman rearrangement



### Methyl (*S,E*)-7-bromo-2-(2,2,2-trichloroacetamido)hept-3-enoate **380**

A suspension of palladium on polyethyleneimine (4.3 wt% on polyethyleneimine, 1.8 mg) and MeOH (0.6 mL) were added to a solution of  $\gamma$ -hydroxypropiolate **377**<sup>4</sup> (35.8 mg, 152  $\mu$ mol) MeOH (0.2 mL) and 1,4-dioxane (0.8 mL) at room temperature. The flask was purged with hydrogen. After stirring under hydrogen atmosphere (1 atm) at room temperature for 24 h, the mixture was filtered through a pad of silica gel (EtOAc/Hexane 1:3) to give *Z*-allylic alcohol **378** as a colorless oil, which was immediately used in the next reaction without further purification.

1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (1.3  $\mu$ L, 8.9  $\mu$ mol) was added to a solution of *Z*-allylic alcohol **378** (21.0 mg, 88.6  $\mu$ mol) and  $Cl_3CCN$  (4.4 mL) at  $-40$  °C. The resulting solution was maintained at  $-40$  °C for 3 h, quenched with  $H_2O$  (10 mL) and extracted with EtOAc (3x 50 mL). The residue was filtered through a pad of silica gel (EtOAc/Hexane 1:15) to give *Z*-allylic imidate **379** as a colorless oil, which was immediately used in the next reaction without further purification.

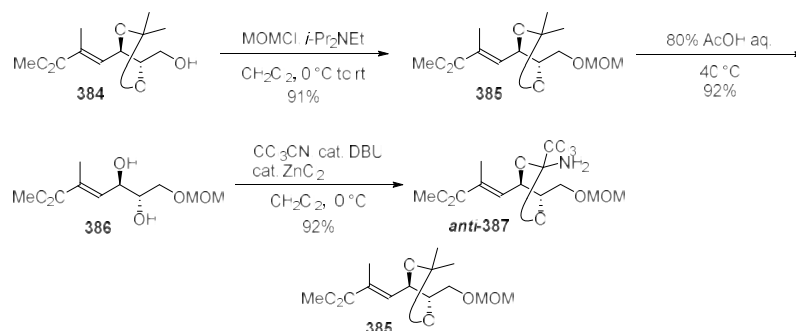
**Reaction at 140 °C:** A sealed tube was charged with *Z*-allylic imidate **379** (9.4 mg, 24.6  $\mu$ mol) and *t*-BuPh (1.5 mL). The solution was heated to 140 °C for 48 h. After cooling to room temperature, the resulting solution was filtered through a pad of silica gel (EtOAc/Hexane 1:2), and then purified by preparative thin-layer chromatography (EtOAc/hexane 1:6) to give 5.2 mg of an inseparable mixture of trichloroacetamide **380** and oxazolin **381** (**380**:**381** = 2.0:1.0). For analytical samples, the mixture was separated by HPLC

<sup>4</sup> M. Yoritate, Y. Takahashi, H. Tajima, C. Ogihara, T. Yokoyama, Y. Soda, T. Oishi, T. Sato, N. Chida, **2017**, *139*, 18386–18391.

(PEGASIL Silica 120–5 250×20 mm, UV 210 nm, *i*-PrOH/hexane 1:30, 10 mL/min, **380**:  $T_R$  = 9.5 min). **380**: 90% ee by HPLC (CHIRALPAK OD-H, 250×4.6 mm, UV 210 nm, *i*-PrOH/hexane 1: 20, 1.0 mL/min, **380**:  $T_R$  = 12.2 min, *ent*-**380**:  $T_R$  = 18.8 min).

**Reaction at 180 °C**: A sealed tube was charged with *Z*- allylic imidate **379** (12.2 mg, 32.0 μmol) and *t*-BuPh (2.0 mL). The solution was heated to 180 °C for 3.5 h. After cooling to room temperature, the resulting solution was filtered through a pad of silica gel (EtOAc/Hexane 1:2), and then purified by preparative thin-layer chromatography (EtOAc/hexane 1:6) to give 7.4 mg of an inseparable mixture of trichloroacetamide **380** and oxazolin **381** (**380**:**381** = 4.4:1.0). **380**: 86% ee by HPLC (CHIRALPAK OD-H, 250×4.6 mm, UV 210 nm, *i*-PrOH/hexane 1: 20, 1.0 mL/min, **380**:  $T_R$  = 12.2 min, *ent*-**380**:  $T_R$  = 18.8 min); a colorless oil;  $[\alpha]_D^{20} +37.1$  (*c* 0.71, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3349, 2952, 2929, 1747, 1713, 1508, 824, 772 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.82 (dtd, *J* = 15.4, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 5.56 (ddt, *J* = 15.4, 6.6, 1.2 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 6.6, 6.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.39 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.26 (td, *J* = 7.2, 7.0 Hz, 2H), 1.95 (tt, *J* = 7.0, 6.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.3 (C), 161.2 (C), 134.4 (CH), 123.8 (CH), 92.2 (C), 55.7 (CH), 53.4 (CH<sub>3</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Br<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 379.9223, found 379.9205.

### Synthesis of cyclic orthoamide *anti*-**387**

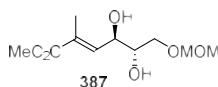


### Methyl (E)-3-((4*R*,5*S*)-5-((methoxymethoxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methylacrylate (**385**)

Diisopropylethylamine (5.1 mL, 29.3 mmol) and MOMCl (1.8 mL, 23.4 mmol) were added to a solution of unsaturated ester **384**<sup>5</sup> (2.70 g, 11.7 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) at 0 °C for 18 h, then room temperature 20 h. quenched with H<sub>2</sub>O (60 mL) and extracted with EtOAc (2x 100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (30 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9) to give 2.91 g of unsaturated methylester **385** (91%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} -11.7$  (*c* 0.93, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2989, 2937, 1719, 1248, 1045 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.67 (dd, *J* = 8.9, 0.9 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 8.9, 6.9 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.43 (ddd, *J* = 7.5, 6.9, 4.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.50 (dd, *J* = 10.5, 7.5 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 10.5, 4.3 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.39 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR

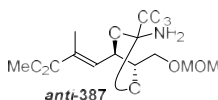
<sup>5</sup> K. Kitamoto, Y. Nakayama, M. Sanpei, M. Ichiki, N. Furuya, T. Sato, N. Chida, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4217–4231.

(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.8 (C), 136.3 (CH), 131.0 (C), 109.7 (C), 96.9 (CH<sub>2</sub>), 77.2 (CH), 73.9 (CH), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 52.2 (CH<sub>3</sub>), 28.0 (CH<sub>3</sub>), 25.5 (CH<sub>3</sub>), 13.2 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 297.1314, found 297.1306.



### Methyl (4*R*,5*S*,*E*)-4,5-dihydroxy-6-(methoxymethoxy)-2-methylhex-2-enoate (**387**)

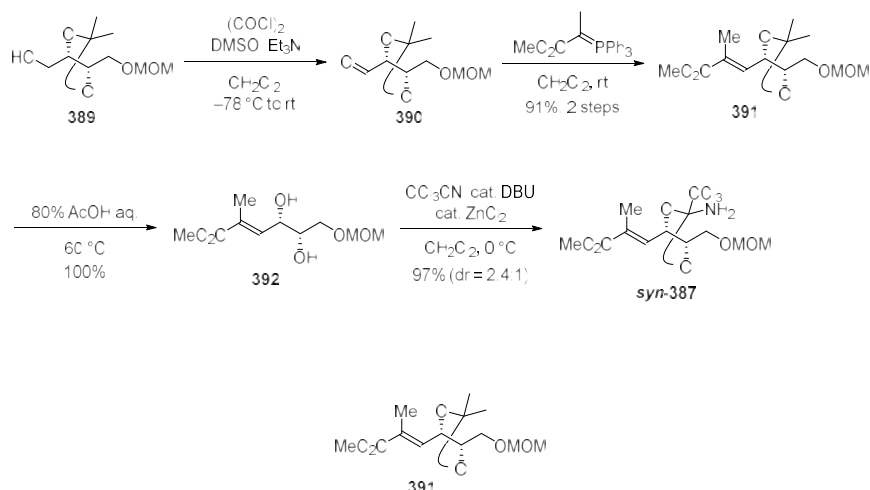
A mixture of unsaturated ester **386** (2.65 g, 9.66 mmol) was dissolved in AcOH/H<sub>2</sub>O (4:1, 100 mL) at room temperature. This solution was warmed to 40 °C, and stirred for 1 d at 40 °C. The solution was cooled to room temperature, and concentrated. Acetic acid and H<sub>2</sub>O were azeotropically removed from EtOH (4x 40 mL) and toluene (20 mL) under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 2:1) to give 2.09 g of allylic 1,2-diol **387** (92%): a colorless oil; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> +10.9 (*c* 0.84, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3453, 2953, 2891, 1715, 1439, 1248, 1116, 1037 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.71 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.59 (ddd, *J* = 8.6, 4.6, 4.3 Hz, 1H), 3.85–3.81 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (dd, *J* = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 10.9, 6.6 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.03 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.51 (brs, 1H), 1.92 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.2 (C), 138.8 (CH), 130.8 (C), 97.3 (CH<sub>2</sub>), 72.6 (CH), 69.8 (CH), 69.7 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 52.2 (CH<sub>3</sub>), 13.3 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 257.1001, found 257.0999.



### Methyl (*E*)-3-((4*R*,5*S*)-2-amino-5-((methoxymethoxy)methyl)-2-(trichloromethyl)-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methylacrylate (*anti*-**387**)

A solution of DBU (130  $\mu$ L, 867  $\mu$ mol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) was added to a mixture of allylic 1,2-diol **386** (677 mg, 2.89 mmol), ZnCl<sub>2</sub> (39.4 mg, 289  $\mu$ mol), CCl<sub>3</sub>CN (377  $\mu$ L, 3.76 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) at 0 °C. The resulting solution was maintained at 0 °C for 2 d, quenched with H<sub>2</sub>O (30 mL) and extracted with CHCl<sub>3</sub> (3x 60 mL). The combined organic extracts were washed with brine (30 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:5) to give 998 mg of cyclic orthoamide *anti*-**387** (92%): a colorless oil; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> -23.3 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3415, 3334, 2952, 2890, 1719, 1251, 1200, 1112, 1043, 804 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.76 (dd, *J* = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J* = 8.9, 7.7 Hz, 1H), 4.84 (ddd, *J* = 8.0, 7.7, 4.6 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (dd, *J* = 10.6, 8.0 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 10.6, 4.6 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.57 (s, 2H), 1.92 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.4 (C), 133.9 (CH), 132.5 (C), 114.7 (C), 102.3 (C), 96.7 (CH<sub>2</sub>), 79.4 (CH), 75.9 (CH), 65.9 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 52.3 (CH<sub>3</sub>), 13.5 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>6</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 400.0097, found 400.0087.

## Synthesis of cyclic orthoamide *syn*-387



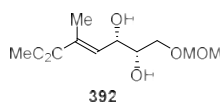
### Methyl (*E*)-3-((4*S*,5*S*)-5-((methoxymethoxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methylacrylate (**391**)

Oxalyl chloride (544  $\mu\text{L}$ , 6.24 mmol) was added dropwise to a solution of DMSO (664  $\mu\text{L}$ , 9.36 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (16 mL) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . The resulting solution was maintained for 30 min at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . A solution of alcohol **389**<sup>6</sup> (429 mg, 2.08 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) was then added dropwise via cannula at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . After the solution was maintained at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  for 1 h,  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.7 mL, 13 mmol) was added dropwise to the solution. The resulting mixture was stirred at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  for 1 h, allowed to warm to room temperature, stirred for 10 min, quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), and extracted with  $\text{EtOAc}$  (7x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated to give the corresponding aldehyde **390** as a yellow oil, which was immediately used in the next reaction without further purification.

Sodium hydroxide aq. (1 M, 8.0 mL, 8.0 mmol) was added to a solution of carbomethoxy methyl triphenylphosphonium bromide (1.34 g, 3.12 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) at room temperature. After stirring for 15 min at room temperature, the solution was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x 10 mL), washed with brine (15 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated. The resulting ylide was used without further purification.

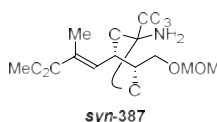
A solution of the ylide and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (11 mL) was added to a solution of aldehyde **390** and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) at room temperature. The solution was stirred at room temperature for 17 h, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $\text{EtOAc}$ /hexane 1:9) to give 537 mg of unsaturated ester **391** (91%, 2 steps): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} -28.7$  ( $c$  1.05,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2936, 1720, 1254, 1238, 1152, 1041  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.66 (dd,  $J = 8.6, 1.2$  Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J = 8.6, 8.6$  Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.96 (ddd,  $J = 8.6, 5.5, 3.2$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (dd,  $J = 10.9, 3.2$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J = 10.9, 5.5$  Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.92 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.45 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.9 (C), 137.2 (CH), 132.2 (C), 110.3 (C), 96.9 ( $\text{CH}_2$ ), 79.9 (CH), 74.3 (CH), 66.6 ( $\text{CH}_2$ ), 55.6 ( $\text{CH}_3$ ), 52.2 ( $\text{CH}_3$ ), 27.10 ( $\text{CH}_3$ ), 27.07 ( $\text{CH}_3$ ), 13.2 ( $\text{CH}_3$ ); HMRS (ESI) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 297.1314, found 297.1312.

<sup>6</sup> N. Ikota, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 1601–1608.



### Methyl (4*S*,5*S*,*E*)-4,5-dihydroxy-6-(methoxymethoxy)-2-methylhex-2-enoate (**392**)

Unsaturated ester **391** (124 mg, 452  $\mu\text{mol}$ ) was dissolved in AcOH/H<sub>2</sub>O (4:1, 4.5 mL) at room temperature. This solution was warmed to 60 °C, and stirred for 17 h at 60 °C. The solution was cooled to room temperature, and concentrated. Acetic acid and H<sub>2</sub>O were azeotropically removed from EtOH (4x 5 mL) under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:2 to 1:2) to give 106 mg of allylic 1,2-diol **392** (100%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} -27.5$  (*c* 1.10, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3425, 2952, 1716, 1250, 1151, 1115, 1037 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.46 (ddd, *J* = 8.9, 4.6, 3.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70–3.63 (m, 2H), 3.56 (dd, *J* = 10.3, 5.2 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.26 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 1.91 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.2 (C), 138.9 (CH), 131.1 (C), 97.4 (CH<sub>2</sub>), 73.1 (CH), 70.0 (CH<sub>2</sub>), 69.1 (CH), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 52.2 (CH<sub>3</sub>), 13.3 (CH<sub>3</sub>); HMRS (ESI) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 257.1001, found 257.1014.

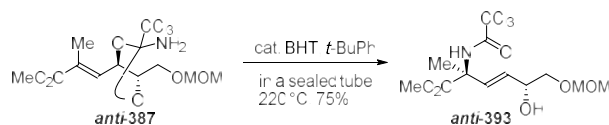


### Methyl (*E*)-3-((4*S*,5*S*)-2-amino-5-((methoxymethoxy)methyl)-2-(trichloromethyl)-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methylacrylate (*syn*-**387**)

Diazabicycloundecene (9.4  $\mu\text{L}$ , 63  $\mu\text{mol}$ ) was added dropwise to a solution of allylic 1,2-diol **392** (49.5 mg, 211  $\mu\text{mol}$ ), CCl<sub>3</sub>CN (28  $\mu\text{L}$ , 280  $\mu\text{mol}$ ), ZnCl<sub>2</sub> (2.9 mg, 21.0  $\mu\text{mol}$ ) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.2 mL) at 0 °C. The solution was maintained at 0 °C for 18 h, and quenched with H<sub>2</sub>O (5 mL), and extracted with EtOAc (2x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9) to give 77.1 mg of a mixture of cyclic orthoamide *syn*-**387** (97%, dr = 2.4:1). For analytical samples, the mixture of cyclic orthoamides was separated by HPLC (PEGASIL Silica 120–5 250×20 mm, UV 254 nm, EtOAc/hexane 1:1, 10 mL/min, T<sub>R</sub> = 12.0 min and 14.5 min). Cyclic orthoamide **29** (less polar spot): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{23} -28.7$  (*c* 1.18, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3415, 3334, 2952, 1720, 1213, 1112, 1040, 806 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.75 (dq, *J* = 8.9, 1.5 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 8.9, 8.9 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.42 (ddd, *J* = 8.9, 5.2, 3.7 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 11.5, 3.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (dd, *J* = 11.5, 5.2 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.64 (s, 2H), 1.92 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.6 (C), 135.8 (CH), 133.1 (C), 115.5 (C), 103.2 (C), 96.8 (CH<sub>2</sub>), 81.7 (CH), 78.2 (CH), 65.0 (CH<sub>2</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 52.3 (CH<sub>3</sub>), 13.3 (CH<sub>3</sub>); HMRS (ESI) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>6</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 400.0097, found 400.0084. Cyclic orthoamide *syn*-**387** (polar spot): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{24} -36.0$  (*c* 1.09, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3413, 3334, 2952, 1720, 1213, 1152, 1110, 1039, 807 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.74 (dq, *J* = 8.9, 1.5 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 8.9, 8.9 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.32 (ddd, *J* = 8.9, 4.1, 3.5 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 11.5, 3.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.66 (dd, *J* = 11.5, 4.1 Hz, 1H),

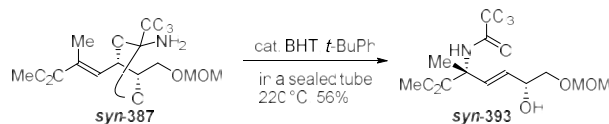


3.38 (s, 3H), 2.67 (s, 2H), 1.96 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.6 (C), 134.2 (CH), 133.5 (C), 115.9 (C), 103.2 (C), 97.1 ( $\text{CH}_2$ ), 83.5 (CH), 75.9 (CH), 65.8 ( $\text{CH}_2$ ), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 52.4 ( $\text{CH}_3$ ), 13.4 ( $\text{CH}_3$ ); HMRS (ESI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}_6\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  400.0097, found 400.0084.



**Methyl (2*S*,5*R*,*E*)-5-hydroxy-6-(methoxymethoxy)-2-methyl-2-(2,2,2-trichloroacetamido)hex-3-enoate (*anti*-393):**

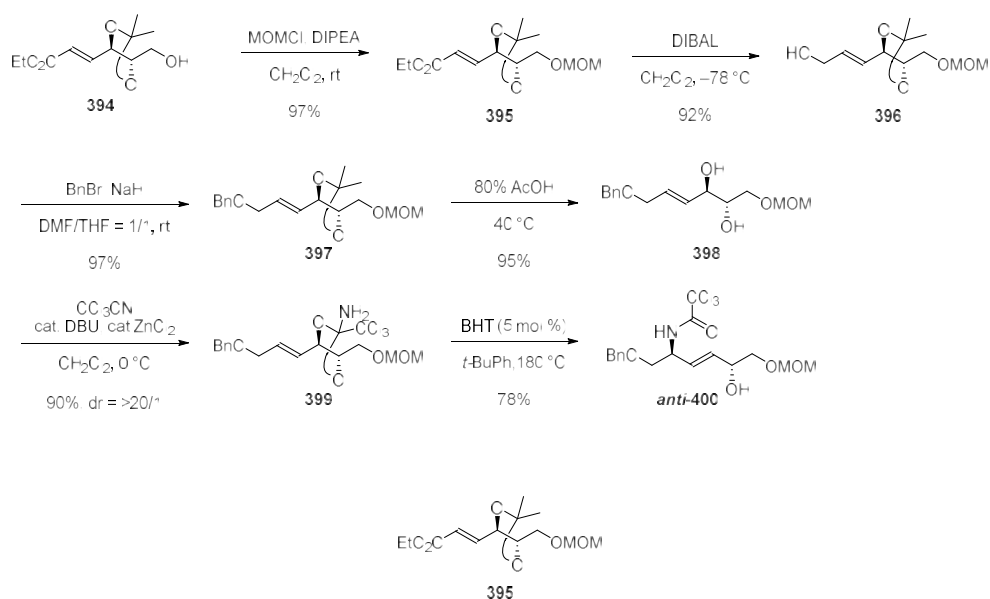
A sealed tube was charged with cyclic orthoamide ***anti*-387** (32.8 mg, 86.6  $\mu\text{mol}$ ), 2,6-di-*tert*-butylhydroxytoluene (1.0 mg, 4.3  $\mu\text{mol}$ ) and *t*-BuPh (5.4 mL). The solution was heated to 220  $^\circ\text{C}$  for 13 h. After cooling to room temperature, the resulting mixture was directly purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:4) to give 24.7 mg of allylic amino alcohol ***anti*-393** (75%): a yellow oil;  $[\alpha]_D^{25} +26.5$  ( $c$  1.09,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3371, 2953, 2891, 1742, 1718, 1506, 1115, 1037, 823  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71 (s, 1H), 6.01 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 5.76 (dd,  $J = 15.8, 5.2$  Hz, 1H), 4.67 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.39–4.35 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (dd,  $J = 10.6, 2.9$  Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J = 10.6, 7.5$  Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.95 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 1.78 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.5 (C), 160.2 (C), 130.9 (CH), 129.3 (CH), 97.3 ( $\text{CH}_2$ ), 92.7 (C), 72.9 ( $\text{CH}_2$ ), 70.6 (CH), 61.2 (C), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 53.7 ( $\text{CH}_3$ ), 22.1 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}_6\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  400.0097, found 400.0098.



**Methyl (2*R*,5*R*,*E*)-5-hydroxy-6-(methoxymethoxy)-2-methyl-2-(2,2,2-trichloroacetamido)hex-3-enoate (*syn*-393):**

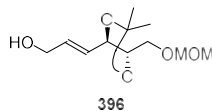
A sealed tube was charged with cyclic orthoamide ***syn*-387** (35.7 mg, 94.2  $\mu\text{mol}$ , dr = 2.4:1), 2,6-di-*tert*-butylhydroxytoluene (1.0 mg, 4.7  $\mu\text{mol}$ ) and *t*-BuPh (5.9 mL). The solution was heated to 220  $^\circ\text{C}$  for 1.5 d. After cooling to room temperature, the resulting mixture was directly purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:4 to 1:2) to give 19.8 mg of allylic amino alcohol ***syn*-393** (56%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{24} -28.0$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3467, 3368, 2952, 1740, 1718, 1503, 1114, 1038, 823  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 (s, 1H), 6.00 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 5.75 (dd,  $J = 15.8, 5.2$  Hz, 1H), 4.66 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.40–4.35 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (dd,  $J = 10.6, 2.9$  Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J = 10.6, 7.5$  Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.95 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 1.78 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.4 (C), 160.2 (C), 131.0 (CH), 129.5 (CH), 97.3 ( $\text{CH}_2$ ), 92.7 (C), 72.9 ( $\text{CH}_2$ ), 70.7 (CH), 61.2 (C), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 53.7 ( $\text{CH}_3$ ), 22.0 ( $\text{CH}_3$ ); HMRS (ESI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}_6\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  400.0097, found 400.0112.

## Synthesis of *anti*-1,4-amide alcohol *anti*-400



### Ethyl (*E*)-3-((4*R*,5*S*)-5-((methoxymethoxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)acrylate (**395**)

Chloromethyl methyl ether (4.8 mL, 64 mmol) was added to a solution of alcohol **394**<sup>7</sup> (2.25 g, 9.77 mmol), diisopropylethylamine (13 mL, 73 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (49 mL) at 0 °C. The solution was allowed to warm to room temperature, stirred for 3.5 h at room temperature, quenched with H<sub>2</sub>O (25 mL), and diluted with hexane (50 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (4x 15 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:14 to 1:9) to give 2.61 g of *E*-ethoxybenzyl ether **395** (97%): a colorless oil; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> -3.1 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2986, 2936, 1720, 1661, 1372, 1259, 1162, 1044 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.88 (dd, *J* = 15.6, 5.4 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 15.6, 1.7 Hz, 1H), 4.80 (ddd, *J* = 6.6, 5.4, 1.7 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.46 (dt, *J* = 6.6, 6.3 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.49 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.0 (C), 142.4 (CH), 123.1 (CH), 109.8 (C), 96.9 (CH<sub>2</sub>), 76.9 (CH), 76.2 (CH), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 60.7 (CH<sub>2</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 27.8 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 297.1314, found 297.1315.

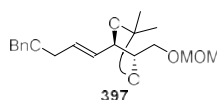


### (*E*)-3-((4*R*,5*S*)-5-((Methoxymethoxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-en-1-ol (**396**)

Diisobutylaluminium hydride (1.0 M in hexane, 29 mL, 29 mmol) was added dropwise to a solution of *E*-ethoxybenzyl ether **395** (2.61 g, 9.51 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (95 mL) at -78 °C. The solution was maintained for 10 min at -78 °C, allowed to warm to room temperature, quenched with saturated aqueous Rochelle salt

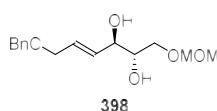
<sup>7</sup> K. Kitamoto, Y. Nakayama, M. Sanpei, M. Ichiki, N. Furuya, T. Sato, N. Chida, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4217–4231.

(100 mL). The mixture was diluted with EtOAc (100 mL), stirred for 2 h at room temperature, and extracted with EtOAc (7x 20 mL). The combined organic extracts were washed with saturated brine (3 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/toluene 1:4 to 1:1.5) to give 2.03 g of *E*-allylic alcohol **396** (92%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{24} +1.1$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3441, 2988, 2936, 1381, 1216, 1167, 1112, 1043, 977 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.96 (dt, *J* = 15.5, 5.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 15.5, 7.7 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 7.7, 7.3 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.36 (ddd, *J* = 7.7, 7.3, 4.6 Hz, 1H), 4.16 (brs, 2H), 3.53 (dd, *J* = 10.3, 4.6 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 10.3, 7.7 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.77 (brd, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 133.9 (CH), 126.0 (CH), 109.1 (C), 96.8 (CH<sub>2</sub>), 77.5 (CH), 77.0 (CH), 67.3 (CH<sub>2</sub>), 62.8 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 28.0 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 255.1208, found 255.1214.



**(4*R*,5*S*)-4-((*E*)-3-(Benzyloxy)prop-1-en-1-yl)-5-((methoxymethoxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (397)**

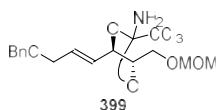
Sodium hydride (63 wt%, 999 mg, 26 mmol) was added to a solution of *E*-allylic alcohol **396** (2.03 g, 8.74 mmol) and DMF/THF (1:1, 58 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 40 min at 0 °C, and then benzyl bromide (3.1 mL, 26 mmol) was added to the mixture at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature, and stirred for 4 h at room temperature. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) and H<sub>2</sub>O (50 mL), and extracted with EtOAc (5x 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. Dimethylformamide was azeotropically removed from toluene (3x 50 mL) under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9 to 1:6) to give 2.72 g of *E*-benzyl ether **397** (96%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} -2.9$  (*c* 1.03, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2987, 2935, 1371, 1216, 1152, 1114, 1046, 976, 739 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37–7.27 (m, 5H), 5.93 (dt, *J* = 15.5, 5.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 15.5, 7.7 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 7.7, 7.1 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.37 (ddd, *J* = 7.7, 7.1, 4.3 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.55 (dd, *J* = 10.3, 4.3 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 10.3, 7.7 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.39 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.3 (C), 131.3 (CH), 128.5 (CH), 127.82 (CH), 127.78 (CH), 127.5 (CH), 109.1 (C), 96.8 (CH<sub>2</sub>), 77.6 (CH), 77.1 (CH), 72.4 (CH<sub>2</sub>), 69.8 (CH<sub>2</sub>), 67.3 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 28.0 (CH<sub>3</sub>), 25.5 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 345.1678, found 345.1676.



**(2*S*,3*R*,*E*)-6-(Benzyloxy)-1-(methoxymethoxy)hex-4-ene-2,3-diol (398)**

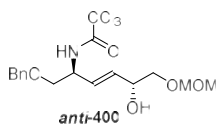
*E*-Benzyl ether **397** (756 mg, 2.34 mmol) was dissolved in AcOH/H<sub>2</sub>O (4:1, 12 mL) at room temperature. This solution was heated to 40 °C, stirred for 12 h at 40 °C, cooled to room temperature, and concentrated.

Acetic acid and H<sub>2</sub>O were azeotropically removed from EtOH (10 mL) under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:1) to give 632 mg of *E*-allylic *anti*-diol **398** (95%): a colorless oil;  $[\alpha]^{24}_{\text{D}} +1.7$  (*c* 0.99, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3420, 2932, 2885, 1454, 1211, 1113, 1040, 974, 740 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37–7.27 (m, 5H), 5.93 (dtd, *J* = 15.8, 5.4, 1.2 Hz, 1H), 5.84 (dtd, *J* = 15.8, 6.0, 1.2 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.28 (dd, *J* = 10.5, 6.0 Hz, 1H), 4.06 (ddd, *J* = 5.4, 1.2, 1.2 Hz, 2H), 3.81–3.78 (m, 1H), 3.72 (dd, *J* = 10.6, 3.2 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 10.6, 6.6 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.88 (brd, 1H), 2.37 (brs, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.2 (C), 131.0 (CH), 129.6 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 97.3 (CH<sub>2</sub>), 73.3 (CH), 72.8 (CH), 72.5 (CH<sub>2</sub>), 70.1 (CH<sub>2</sub>), 69.7 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 305.1365, found 305.1361.



**(4*R*,5*S*)-4-((*E*)-3-(benzyloxy)prop-1-en-1-yl)-5-((methoxymethoxy)methyl)-2-(trichloromethyl)-1,3-dioxolan-2-amine (399)**

1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (63  $\mu$ L, 420  $\mu$ mol) was added dropwise to a solution of *E*-allylic *anti*-diol **398** (338 mg, 1.20 mmol), CCl<sub>3</sub>CN (160  $\mu$ L, 1.6 mmol), ZnCl<sub>2</sub> (32.6 mg, 239  $\mu$ mol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (24 mL) at 0 °C. The solution was maintained at 0 °C for 40 h, allowed to warm to room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9 to 1:4) to give 460 mg of cyclic orthoamide **399** (90%): a colorless oil;  $[\alpha]^{24}_{\text{D}} -10.2$  (*c* 1.01, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3414, 3337, 2934, 2887, 1200, 1112, 1044, 974, 825, 739 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37–7.28 (m, 5H), 6.01 (dt, *J* = 15.8, 5.2 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 15.8, 8.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 8.0, 7.7 Hz, 1H), 4.77 (ddd, *J* = 7.9, 7.7, 4.3 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.05 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.71 (dd, *J* = 10.5, 7.9 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.5, 4.3 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.55 (brs, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.1 (C), 132.9 (CH), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 124.8 (CH), 114.2 (C), 102.5 (C), 96.6 (CH<sub>2</sub>), 79.6 (CH), 79.2 (CH), 72.5 (CH<sub>2</sub>), 69.5 (CH<sub>2</sub>), 66.2 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 448.0461, found 448.0450.

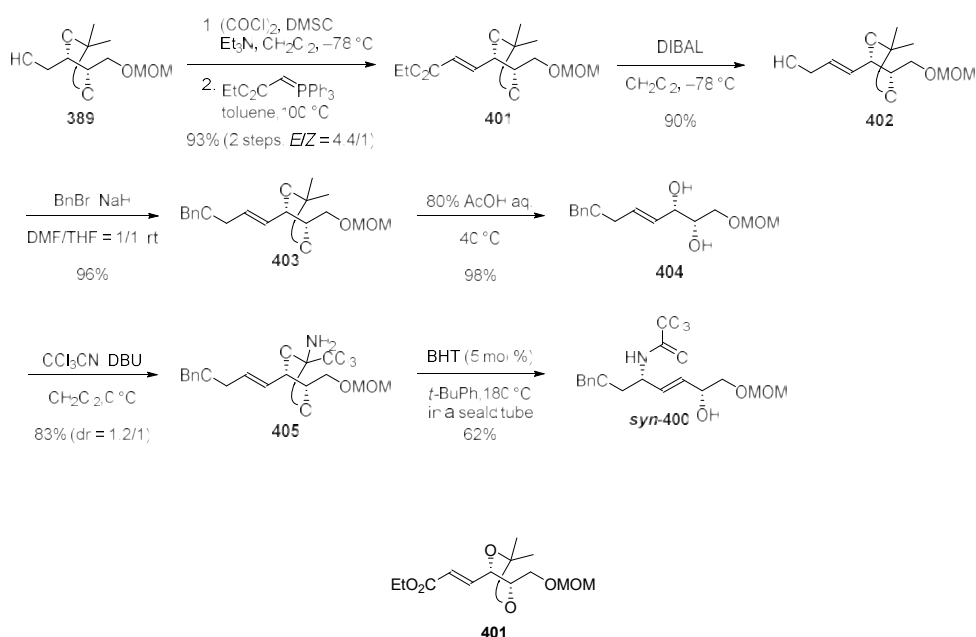


***N*-((2*S*,5*R*,*E*)-1-(benzyloxy)-5-hydroxy-6-(methoxymethoxy)hex-3-en-2-yl)-2,2,2-trichloroacetamide (*anti*-400)**

A sealed tube was charged with cyclic orthoamide **399** (198 mg, 464  $\mu$ mol), 2,6-di-*tert*-butylhydroxytoluene (5.1 mg, 23.2  $\mu$ mol) and *t*-BuPh (15 mL). The solution was then purged with a flow of argon for 10 min, and heated to 180 °C for 10.5 h. After cooling to room temperature, the resulting mixture was directly purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:4) and subsequent HPLC (PEGASIL Silica 120-5, 250x20 mm, EtOAc/hexane 3:2, 10 mL/min, T<sub>R</sub> = 16~18 min) to give 118 mg of allylic amino alcohol *anti*-**400** (60%): a colorless oil;  $[\alpha]^{27}_{\text{D}} -1.7$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3415,

3335, 2932, 2884, 1708, 1514, 1112, 1035, 969, 822, 746  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37–7.30 (m, 5H), 7.10 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.90 (ddd,  $J = 15.6, 6.2, 1.2$  Hz, 1H), 5.76 (dd,  $J = 15.6, 4.9$  Hz, 1H), 4.67 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 4.62–4.58 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.37–4.33 (m, 1H), 3.66 (dd,  $J = 10.6, 3.2$  Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J = 9.7, 4.0$  Hz, 1H), 3.60 (dd,  $J = 9.7, 4.0$  Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J = 10.6, 7.7$  Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.80 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.4 (C), 137.5 (C), 131.9 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 97.2 ( $\text{CH}_2$ ), 92.8 (C), 73.5 ( $\text{CH}_2$ ), 72.9 ( $\text{CH}_2$ ), 70.9 ( $\text{CH}_2$ ), 70.8 (CH), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 52.5 (CH); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{NO}_5\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  448.0461, found 448.0461.

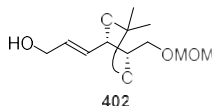
### Synthesis of *syn*-1,4-amide alcohol *syn*-400



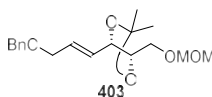
Oxalyl chloride (770  $\mu\text{L}$ , 8.9 mmol) was added dropwise to a solution of DMSO (940  $\mu\text{L}$ , 13 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) at  $-78$   $^\circ\text{C}$ . The resulting solution was maintained for 30 min at  $-78$   $^\circ\text{C}$ . A solution of alcohol **389** (914 mg, 4.43 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.3 mL) was then added dropwise via cannula at  $-78$   $^\circ\text{C}$ . After the solution was maintained for 1 h at  $-78$   $^\circ\text{C}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.5 mL, 18 mmol) was added dropwise to the solution. The resulting mixture was stirred for 15 min at  $-78$   $^\circ\text{C}$ , allowed to warm to room temperature, quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL), diluted with hexane (20 mL). The mixture was extracted with  $\text{EtOAc}$  (10x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated to give the corresponding aldehyde, which was immediately used in the next reaction without further purification.

(Ethoxycarbonylmethylene)triphenylphosphorane (2.31 g, 6.63 mmol) was added to a solution of the crude aldehyde and toluene (22 mL) at  $100$   $^\circ\text{C}$ . This solution was maintained for 15 min at  $100$   $^\circ\text{C}$ , cooled to room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $\text{EtOAc}$ /hexane 1:5) to give 1.13 g of *E*-enoate **401** (93% for 2 steps, two isomers, *E*:*Z* = 4.4:1); a colorless oil;  $[\alpha]_D^{26} -10.6$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2988, 2937, 2889, 1723, 1663, 1372, 1303, 1166, 1041  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$

NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.91 (dd, *J* = 15.8, 5.7 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 15.8, 1.4 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.41 (ddd, *J* = 8.5, 5.7, 1.4 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (ddd, *J* = 8.5, 5.4, 4.0 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 10.7, 4.0 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.1 (C), 144.0 (CH), 122.8 (CH), 110.4 (C), 96.8 (CH<sub>2</sub>), 79.6 (CH), 77.4 (CH), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 60.8 (CH<sub>2</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 27.1 (CH<sub>3</sub>), 26.8 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 297.1314, found 297.1313.

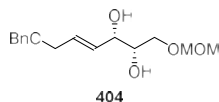


Diisobutylaluminium hydride (1.5 M in toluene, 6.1 mL, 9.1 mmol) was added dropwise to a solution of *E*-enoate **401** (836 mg, 3.05 mmol) and toluene (31 mL) at  $-78$  °C. The solution was maintained for 10 min at  $-78$  °C, allowed to warm to room temperature, quenched with saturated aqueous Rochelle salt (60 mL). The mixture was diluted with EtOAc (30 mL), stirred for 2 h at room temperature, and extracted with EtOAc (3x 30 mL). The combined organic extracts were washed with saturated brine (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 2:3) to give 635 mg of *E*-allylic alcohol **402** (90%); a colorless oil;  $[\alpha]_D^{27} -3.9$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3450, 2988, 2936, 1091, 1040 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.99 (dtd, *J* = 15.5, 5.0, 0.6 Hz, 1H), 5.76 (dtd, *J* = 15.5, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.25 (dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz, 1H), 4.20 (ddd, *J* = 6.0, 5.0, 1.7 Hz, 2H), 3.92 (ddd, *J* = 8.0, 6.3, 3.2 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 10.9, 6.3 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.39 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.4 (CH), 127.6 (CH), 109.6 (C), 96.8 (CH<sub>2</sub>), 80.0 (CH), 78.5 (CH), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 62.7 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 27.10 (CH<sub>3</sub>), 27.09 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 255.1208, found 255.1206.

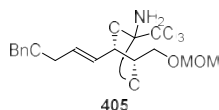


Sodium hydride (63 wt%, 361 mg, 9.48 mmol) was added to a solution of *E*-allylic alcohol **402** (734 mg, 3.16 mmol) and DMF/THF (1:1, 21 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 30 min at 0 °C, and then benzyl bromide (1.1 mL, 9.5 mmol) was added to the mixture at 0 °C. The mixture was stirred for 3 h at 0 °C, allowed to warm to room temperature, and stirred for 1 h at room temperature. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) and H<sub>2</sub>O (10 mL), and extracted with EtOAc (4x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (1 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. Dimethylformamide was azeotropically removed from toluene (3x 20 mL) under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9) to give 979 mg of *E*-benzyl ether **403** (96%); a colorless oil;  $[\alpha]_D^{28} -7.2$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2987, 2934, 2884, 1112, 1040, 739 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38–7.28 (m, 5H), 5.93 (dt, *J* = 15.5, 5.2 Hz, 1H), 5.78 (dtd, *J* = 15.5, 7.5, 1.4 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.25 (dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 5.2, 1.4 Hz, 2H), 3.91 (ddd, *J* = 8.0, 6.0, 3.2 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 10.9,

6.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 1.44 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.2 (C), 131.7 (CH), 129.3 (CH), 128.6 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 109.6 (C), 96.8 ( $\text{CH}_2$ ), 80.1 (CH), 78.6 (CH), 72.5 ( $\text{CH}_2$ ), 69.8 ( $\text{CH}_2$ ), 67.0 ( $\text{CH}_2$ ), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ), 27.16 ( $\text{CH}_3$ ), 27.14 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  345.1678, found 345.1668.

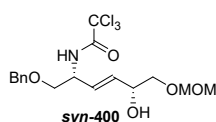


*E*-Benzyl ether **403** (977 mg, 3.03 mmol) was dissolved in AcOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (4:1, 15 mL) at room temperature. This solution was heated to 40 °C, stirred for 12 h at 40 °C, cooled to room temperature, and concentrated. Acetic acid and  $\text{H}_2\text{O}$  were azeotropically removed from EtOH (3x 10 mL) and toluene (1x 10 mL) under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:1) to give 852 mg of *E*-allylic *syn*-diol **404** (98%); a colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -13.4$  ( $c$  1.02,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3418, 2929, 2887, 1112, 1038, 740  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36–7.28 (m, 5H), 5.95 (dtd,  $J = 15.5$ , 5.5, 1.2 Hz, 1H), 5.81 (dtd,  $J = 15.5$ , 6.3, 1.4 Hz, 1H), 4.67 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.20–4.16 (m, 1H), 4.06 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.72 (dd,  $J = 10.2$ , 3.2 Hz, 1H), 3.69–3.66 (m, 1H), 3.63 (dd,  $J = 10.2$ , 5.7 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.91 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 2.56 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.2 (C), 131.5 (CH), 129.9 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 97.3 ( $\text{CH}_2$ ), 73.2 (CH), 73.0 (CH), 72.5 ( $\text{CH}_2$ ), 70.1 ( $\text{CH}_2$ ), 70.0 ( $\text{CH}_2$ ), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  305.1365, found 305.1375.

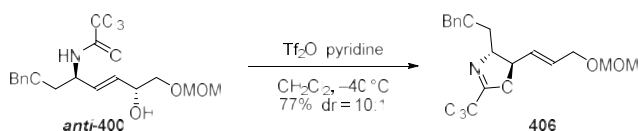


1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (30  $\mu\text{L}$ , 200  $\mu\text{mol}$ ) was added dropwise to a solution of *E*-allylic *syn*-diol **404** (557 mg, 1.97 mmol),  $\text{CCl}_3\text{CN}$  (0.26 mL, 2.6 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (39 mL) at 0 °C. The solution was maintained for 19 h at 0 °C, allowed to warm to room temperature, and concentrated. The residue was filtered through a pad of silica gel (EtOAc/hexane 1:1), and then purified by MPLC (Yamazen Ultra Pack Column D, 50x300 mm, EtOAc/hexane 40:60 to 61:39, 45 mL/min, Cyclic orthoamide **405** (less polar spot)  $T_{\text{R}} = 56$  min, Cyclic orthoamide **405** (polar spot)  $T_{\text{R}} = 70$  min) to give 383 mg of Cyclic orthoamide **405** (less polar spot) and 315 mg of Cyclic orthoamide **405** (polar spot). Cyclic orthoamide **405** (less polar spot): a colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -12.2$  ( $c$  0.99,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3335, 2933, 2893, 1211, 1108, 1039, 806, 739  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37–7.28 (m, 5H), 5.97 (dt,  $J = 15.5$ , 5.2 Hz, 1H), 5.85 (dtd,  $J = 15.5$ , 7.7, 1.4 Hz, 1H), 4.68 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.66 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.62 (dd,  $J = 8.9$ , 7.7 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.37 (dt,  $J = 8.9$ , 4.6 Hz, 1H), 4.07 (dd,  $J = 5.2$ , 1.4 Hz, 2H), 3.77 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.62 (brs, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.1 (C), 133.4 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 115.1 (C), 103.5 (C), 96.7 ( $\text{CH}_2$ ), 82.7 (CH), 81.9 (CH), 72.6 ( $\text{CH}_2$ ), 69.5 ( $\text{CH}_2$ ), 65.3 ( $\text{CH}_2$ ), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{NO}_5\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  448.0461, found 448.0468. Cyclic orthoamide **405** (polar spot): a colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -17.7$  ( $c$  1.03,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3332, 2933, 2889, 1211,

1104, 1038, 809, 739  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37–7.28 (m, 5H), 6.02 (dt,  $J = 15.8, 5.2$  Hz, 1H), 5.89 (ddt,  $J = 15.8, 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 4.80 (dd,  $J = 8.3, 7.5$  Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.28 (ddd,  $J = 8.3, 4.6, 3.2$  Hz, 1H), 4.07 (dd,  $J = 5.2, 1.4$  Hz, 2H), 3.79 (dd,  $J = 11.5, 3.2$  Hz, 1H), 3.68 (dd,  $J = 11.5, 4.6$  Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.64 (brs, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.0 (C), 133.5 (CH), 128.6 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 126.4 (CH), 115.4 (C), 103.4 (C), 96.9 ( $\text{CH}_2$ ), 83.7 (CH), 80.3 (CH), 72.7 ( $\text{CH}_2$ ), 69.6 ( $\text{CH}_2$ ), 65.9 ( $\text{CH}_2$ ), 55.6 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{NO}_5\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  448.0461, found 448.0452.



A sealed tube was charged with cyclic orthoamide **405** (48.0 mg, 112  $\mu\text{mol}$ ), 2,6-di-*tert*-butylhydroxytoluene (1.2 mg, 5.4  $\mu\text{mol}$ ) and *t*-BuPh (3.7 mL). The solution was then purged with a flow of argon for 25 min, and heated to 180  $^\circ\text{C}$  for 85 h. After cooling to room temperature, the resulting mixture was directly purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:4 to 1:1) to give allylic amino alcohol **syn-400** (24.7 mg, 51%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} +2.8$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3416, 2932, 2885, 1708, 1516, 1112, 1035, 822, 746  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37–7.29 (m, 5H), 7.10 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.89 (ddd,  $J = 15.7, 5.9, 1.2$  Hz, 1H), 5.75 (ddd,  $J = 15.7, 5.3, 0.9$  Hz, 1H), 4.66 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.64–4.58 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.36–4.32 (m, 1H), 3.66 (dd,  $J = 10.6, 3.4$  Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J = 9.7, 4.0$  Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J = 9.7, 4.0$  Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J = 10.6, 8.0$  Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.86 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.4 (C), 137.5 (C), 131.6 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 97.2 ( $\text{CH}_2$ ), 92.7 (C), 73.5 ( $\text{CH}_2$ ), 72.9 ( $\text{CH}_2$ ), 70.9 ( $\text{CH}_2$ ), 70.8 (CH), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 52.4 (CH); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{NO}_5\text{K}^+$  ( $\text{M}+\text{K}$ ) $^+$  464.0201, found 464.0190.



### [General procedure C: *anti*-type $\text{S}_{\text{N}}2'$ reaction]

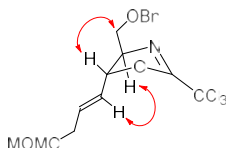
#### (4*R*,5*R*)-4-((Benzyloxy)methyl)-5-((*E*)-3-(methoxymethoxy)prop-1-en-1-yl)-2-(trichloromethyl)-4,5-dihydrooxazole (**406**):

Trifluoromethanesulfonic anhydride (12  $\mu\text{L}$ , 75  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of allylic amino alcohol **anti-400** (21.3 mg, 49.9  $\mu\text{mol}$ ), pyridine (81  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) at  $-40$   $^\circ\text{C}$ . The solution was maintained for 5 h at  $-40$   $^\circ\text{C}$ , quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (2.5 mL), and diluted with hexane (3 mL). The mixture was extracted with EtOAc (3x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (1 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9) to give 15.7 mg of oxazoline **406** (77%,  $\text{dr} = 10:1$ ): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{26} +101.0$  ( $c$  1.04,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2931, 2886, 1661, 1151, 1117, 1039, 923, 793  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36–7.27 (m, 5H), 5.94 (dtd,  $J = 15.5, 5.0, 0.9$  Hz, 1H), 5.85 (ddt,  $J = 15.5, 6.6, 1.4$  Hz, 1H), 5.27 (ddd,  $J = 7.0, 6.6, 0.9$  Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.61 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 12.0$  Hz,

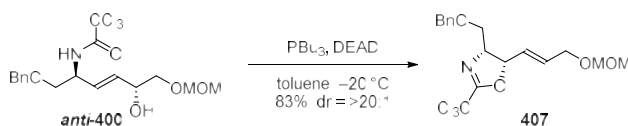


1H), 4.19 (ddd,  $J = 7.0, 6.0, 4.0$  Hz, 1H), 4.10 (dd,  $J = 5.0, 1.4$  Hz, 2H), 3.74 (dd,  $J = 10.0, 4.0$  Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J = 10.0, 6.0$  Hz, 1H), 3.37 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.7 (C), 137.9 (C), 130.8 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 96.0 ( $\text{CH}_2$ ), 86.7 (C), 86.3 (CH), 73.5 ( $\text{CH}_2$ ), 72.6 (CH), 70.2 ( $\text{CH}_2$ ), 66.6 ( $\text{CH}_2$ ), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{NO}_4^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  408.0536, found 408.0527.

#### NOESY experiment for **406**



**406** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

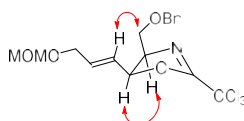


#### [General procedure D: *syn*-type $\text{S}_{\text{N}}2'$ reaction]

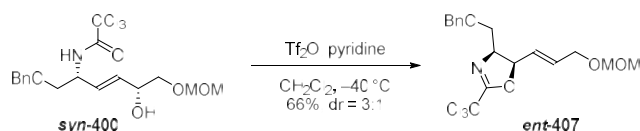
#### (4*R*,5*S*)-4-((Benzyloxy)methyl)-5-((*E*)-3-(methoxymethoxy)prop-1-en-1-yl)-2-(trichloromethyl)-4,5-dihydrooxazole (**407**):

Tributylphosphine (31  $\mu\text{L}$ , 130  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of allylic amino alcohol *anti*-**400** (20.6 mg, 48.3  $\mu\text{mol}$ ), DEAD (40wt% in toluene, 110  $\mu\text{L}$ , 260  $\mu\text{mol}$ ) and toluene (4.8 mL) at  $-20$   $^{\circ}\text{C}$ . This solution was maintained for 1 h at  $-20$   $^{\circ}\text{C}$ , quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  (2.5 mL), and extracted with EtOAc (4x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (1 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:29 to 1:14) to give 16.4 mg of oxazoline **407** (83%,  $\text{dr} = >20:1$ ): a colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +69.4$  ( $c$  0.99,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2932, 2885, 1660, 1150, 1104, 1041, 921, 793  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36–7.27 (m, 5H), 6.00–5.99 (m, 2H), 5.41 (ddd,  $J = 9.7, 2.9, 2.9$  Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.54–4.49 (m, 3H), 4.09 (d,  $J = 2.9$  Hz, 2H), 3.72 (dd,  $J = 9.9, 4.0$  Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J = 9.9, 7.2$  Hz, 1H), 3.35 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.0 (C), 137.9 (C), 132.0 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 125.2 (CH), 96.0 ( $\text{CH}_2$ ), 86.8 (C), 86.1 (CH), 73.6 ( $\text{CH}_2$ ), 69.3 (CH), 68.5 ( $\text{CH}_2$ ), 66.8 ( $\text{CH}_2$ ), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{NO}_4^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  408.0536, found 408.0532.

#### NOESY experiment for **407**

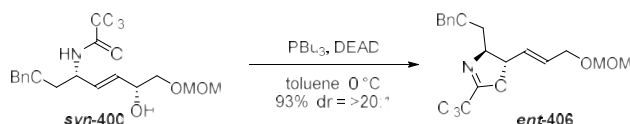


**407** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



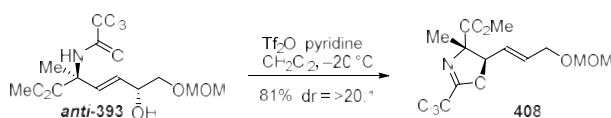
**(4*S*,5*R*)-4-((benzyloxy)methyl)-5-((*E*)-3-(methoxymethoxy)prop-1-en-1-yl)-2-(trichloromethyl)-4,5-dihydrooxazole *ent*-407**

Following the general procedure C, allylic amino alcohol *syn*-400 (21.3 mg, 49.9  $\mu\text{mol}$ ) was converted to 13.5 mg of oxazoline *ent*-407 (81%, dr = 3:1): a colorless oil; The spectral data of *ent*-407 was identical to oxazoline 407.



**(4*S*,5*S*)-4-((benzyloxy)methyl)-5-((*E*)-3-(methoxymethoxy)prop-1-en-1-yl)-2-(trichloromethyl)-4,5-dihydrooxazole *ent*-406**

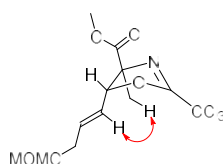
Following the general procedure D, allylic amino alcohol *syn*-400 (20.8 mg, 48.7  $\mu\text{mol}$ ) was converted to 18.0 mg of oxazoline *ent*-406 (90%, dr = >20:1): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{26} -100.0$  (*c* 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); The spectral data of *ent*-406 was identical to oxazoline 406.



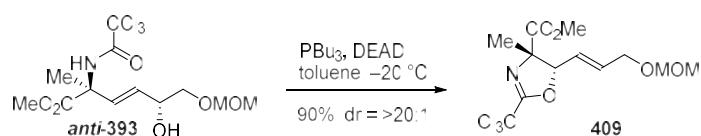
**Methyl (4*S*,5*R*)-5-((*E*)-3-(methoxymethoxy)prop-1-en-1-yl)-4-methyl-2-(trichloromethyl)-4,5-dihydrooxazole-4-carboxylate (408):**

Following the general procedure C, allylic amino alcohol *anti*-393 (20.2 mg, 53.4  $\mu\text{mol}$ ) was converted to 15.6 mg of oxazoline 408 (81%, dr = >20:1): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{26} +58.7$  (*c* 1.10,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2953, 2888, 1737, 1655, 1242, 1149, 1038, 934, 794  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.06 (dtd,  $J = 15.5, 5.2, 0.9$  Hz, 1H), 5.82 (ddt,  $J = 15.5, 6.9, 1.7$  Hz, 1H), 5.58 (dd,  $J = 6.9, 0.9$  Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.15 (dd,  $J = 5.2, 1.7$  Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 1.43 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  172.2 (C), 162.7 (C), 133.2 (CH), 123.6 (CH), 96.0 ( $\text{CH}_2$ ), 88.9 (CH), 87.4 (C), 77.3 (C), 66.4 ( $\text{CH}_2$ ), 55.0 ( $\text{CH}_3$ ), 52.5 ( $\text{CH}_3$ ), 19.9 ( $\text{CH}_3$ ); HMRS (ESI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{NO}_5\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  381.9992, found 381.9986.

**NOESY experiment for 408**



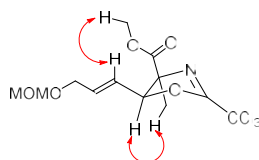
**408** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



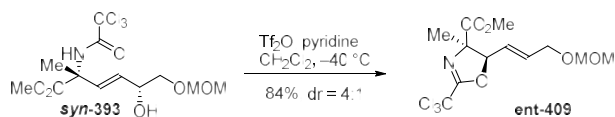
**Methyl (4*S*,5*S*)-5-((*E*)-3-(methoxymethoxy)prop-1-en-1-yl)-4-methyl-2-(trichloromethyl)-4,5-dihydrooxazole-4-carboxylate (**409**):**

Following the general procedure D, allylic amino alcohol **anti-393** (18.4 mg, 48.6  $\mu\text{mol}$ ) was converted to 15.7 mg of oxazoline **409** (90%, dr = >20:1): a colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +46.9$  (*c* 0.53,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2952, 2888, 1743, 1661, 1258, 1118, 1037, 947  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.99 (dt, *J* = 15.5, 5.2 Hz, 1H), 5.74 (ddt, *J* = 15.5, 7.5, 1.4 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.08 (dd, *J* = 5.2, 1.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.66 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.2 (C), 163.4 (C), 133.3 (CH), 124.0 (CH), 95.9 ( $\text{CH}_2$ ), 92.1 (CH), 86.4 (C), 78.4 (C), 66.3 ( $\text{CH}_2$ ), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ), 24.0 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{NO}_5\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  381.9992, found 381.9982.

NOESY experiment and **409**

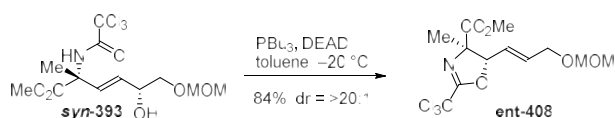


**409** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



**Methyl (4*R*,5*R*)-5-((*E*)-3-(methoxymethoxy)prop-1-en-1-yl)-4-methyl-2-(trichloromethyl)-4,5-dihydrooxazole-4-carboxylate (**ent-409**):**

Following the general procedure C, allylic amino alcohol **syn-393** (15.6 mg, 41.2  $\mu\text{mol}$ ) was converted to 12.4 mg of oxazoline **ent-409** (84%, dr = 4:1). For analytical samples, the mixture was separated by HPLC (PEGASIL Silica 120–5 250 $\times$ 20 mm, UV 210 nm, *i*-PrOH/hexane 1:20, 10 mL/min, **ent-409**:  $T_{\text{R}}$  = 15.0 min, **ent-408**:  $T_{\text{R}}$  = 14.0 min). oxazoline **ent-409**: a colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -48.6$  (*c* 0.53,  $\text{CHCl}_3$ ). The spectral data of **ent-409** was identical to oxazoline **409**.

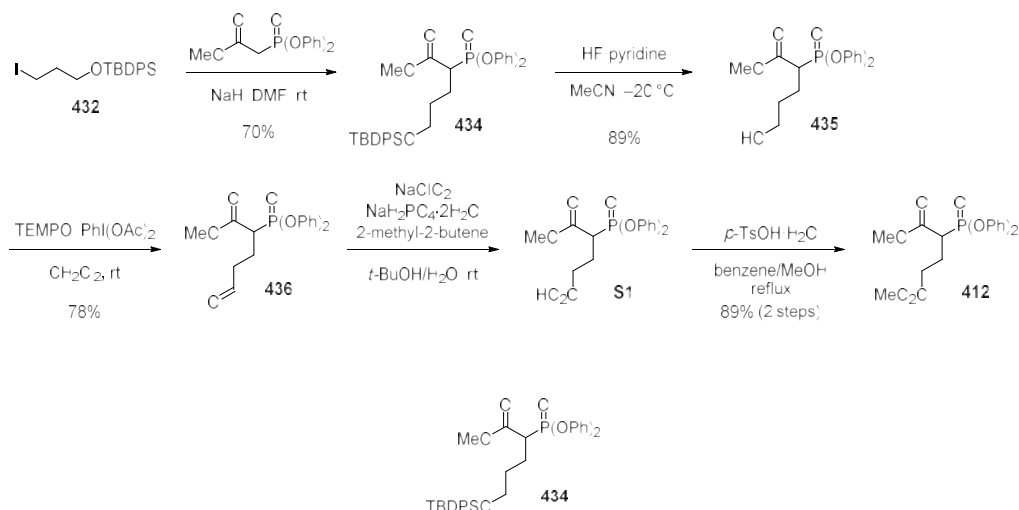


**Methyl (4*R*,5*S*)-5-((*E*)-3-(methoxymethoxy)prop-1-en-1-yl)-4-methyl-2-(trichloromethyl)-4,5-dihydrooxazole-4-carboxylate (**ent-408**):**

Following the general procedure D, allylic amino alcohol **syn-393** (18.1 mg, 47.8  $\mu\text{mol}$ ) was converted to 14.4 mg of oxazoline **ent-408** (84%, dr = >20:1): a colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -56.5$  (*c* 0.98,  $\text{CHCl}_3$ ). The spectral data of **ent-408** was identical to oxazoline **408**.

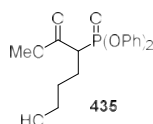
## A-2. Chapter 2: Formal Synthesis of (–)-Kaitocephalin

### A-2-1. Synthesis of Ando reagent 412



#### Methyl 5-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-(diphenoxyphosphoryl)pentanoate 434

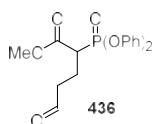
Sodium hydride (63 wt%, 3.8 g, 99 mmol) was added to a solution of methyl diphenylphosphonoacetate (27.5 g, 89.8 mmol) and DMF (200 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 30 min at 0 °C. A solution of alkyl iodide **432**<sup>8</sup> (41.9 g, 98.8 mmol) and DMF (100 mL) was then added via cannula at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h, quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (300 mL) at 0 °C, extracted with EtOAc (3x 300 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. Dimethylformamide was azeotropically removed from toluene (3x 300 mL) under reduced pressure. The residue was filtered through a pad of silica gel (EtOAc/hexane 1:2), and then purified by MPLC (Yamazen Ultra Pack Column D, 50×300 mm, EtOAc/hexane 10:90 to 25:75, 45 mL/min, T<sub>R</sub> = 60 min) to give 38.1 g of TBDPS ether **434** (70%): a colorless oil; IR (film) 2953, 2933, 2859, 1740, 1489, 1185, 1108, 937, 739 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65–7.63 (m, 4H), 7.43–7.40 (m, 2H), 7.38–7.34 (m, 4H), 7.32–7.29 (m, 4H), 7.19–7.15 (m, 6H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (ddd, *J* = 6.0, 5.9, 1.4 Hz, 2H), 3.36 (ddd, *J* = 22.8, 10.5, 4.3 Hz, 1H), 2.32–2.22 (m, 2H), 1.74–1.58 (m, 2H), 1.04 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.8 (d, *J* = 4.8 Hz, C), 150.4 (d, *J* = 3.6 Hz, C), 150.3 (d, *J* = 3.6 Hz, C), 135.6 (CH), 133.78 (C), 133.75 (C), 129.9 (d, *J* = 1.8 Hz, CH), 129.7 (CH), 127.8 (CH), 125.4 (CH), 120.7 (d, *J* = 4.2 Hz, CH), 120.6 (d, *J* = 4.2 Hz, CH), 63.1 (CH<sub>2</sub>), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 45.6 (d, *J* = 133.8 Hz, CH), 31.1 (d, *J* = 15.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>3</sub>), 24.0 (d, *J* = 4.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 19.3 (C); HRMS (ESI), calcd for C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>O<sub>6</sub>PSiNa<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 625.2151, found 625.2160.



#### Methyl 2-(diphenoxyphosphoryl)-5-hydroxypentanoate 435

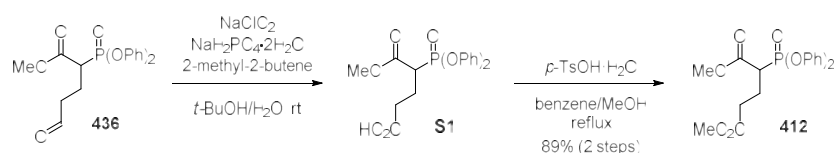
<sup>8</sup> A. Douchez, W. D. Lubell, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6046–6049.

Hydrogen fluoride (70 vol% in pyridine, 20 mL, 76 mmol) was added to a solution of TBDPS ether **434** (38.1 g, 63.2 mmol) and MeCN (130 mL) at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The solution was maintained for 3 d at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (500 mL), and extracted with EtOAc (3x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:2) to give 23.0 g of alcohol **435** (89%): a colorless oil; IR (film) 3457, 2949, 2873, 1738, 1489, 1276, 1210, 1185, 1161,  $938\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31 (dd,  $J = 7.6, 7.5$  Hz, 4H), 7.19–7.15 (m, 6H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (dd,  $J = 6.0, 6.0$  Hz, 2H), 3.34 (ddd,  $J = 23.1, 10.3, 4.3$  Hz, 1H), 2.31–2.15 (m, 2H), 1.95 (brs, 1H), 1.75–1.60 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.9 (d,  $J = 4.8$  Hz, C), 150.3 (d,  $J = 3.6$  Hz, C), 150.2 (d,  $J = 3.6$  Hz, C), 129.9 (CH), 125.5 (CH), 120.7 (d,  $J = 4.2$  Hz, CH), 120.6 (d,  $J = 4.8$  Hz, CH), 61.8 ( $\text{CH}_2$ ), 52.9 ( $\text{CH}_3$ ), 45.5 (d,  $J = 133.8$  Hz, CH), 31.2 (d,  $J = 14.4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 23.6 (d,  $J = 4.8$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{PNa}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  387.0973, found 387.0958.



### Methyl 2-(diphenoxyphosphoryl)-5-oxopentanoate **436**

Iodobenzene diacetate (34.1 g, 106 mmol) was added to a solution of alcohol **435** (15.4 g, 42.3 mmol), TEMPO (661 mg, 4.23 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (420 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 12 h at room temperature, quenched with saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (200 mL), and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 200 mL). The combined organic extracts were washed with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL) and brine (10 mL). The organic extracts were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:2 to 1:1) to give 11.9 g of aldehyde **436** (78%): a colorless oil; IR (film) 2953, 1737, 1590, 1489, 1392, 1209, 1185, 936, 802,  $761\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.77 (dd,  $J = 2.0, 0.9$  Hz 1H), 7.34–7.30 (m, 4H), 7.20–7.17 (m, 6H), 3.77 (d,  $J = 0.6$  Hz, 3H), 3.39 (ddd,  $J = 23.6, 8.3, 6.3$  Hz, 1H), 2.74 (ddd,  $J = 18.6, 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 2.65 (dddd,  $J = 18.6, 7.2, 7.2, 0.9$  Hz, 1H), 2.48–2.41 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.3 (C), 168.3 (d,  $J = 4.8$  Hz, C), 150.1 (d,  $J = 4.2$  Hz, C), 150.0 (d,  $J = 3.6$  Hz, C), 129.8 (CH), 125.5 (CH), 120.6 (d,  $J = 4.2$  Hz, CH), 120.5 (d,  $J = 4.8$  Hz, CH), 52.9 ( $\text{CH}_3$ ), 44.4 (d,  $J = 134.4$  Hz, CH), 41.6 (d,  $J = 13.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 19.6 (d,  $J = 4.8$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{P}^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  363.0998, found 363.0998.



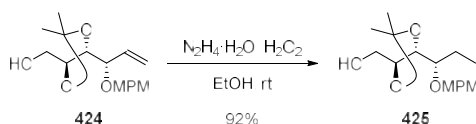
### Dimethyl 2-(diphenoxyphosphoryl)pentanedioate **412**

Sodium perchlorate (24.4 g, 270 mmol) was added to a solution of aldehyde **436** (12.2 g, 33.7 mmol), sodium dihydrogenphosphate (16.2 g, 135 mmol), 2-methyl-2-butene (71 mL, 670 mmol) and  $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$  (3:1, 220 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 12 h at room temperature, quenched with

saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (80 mL), and extracted with EtOAc (3x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated to give the corresponding carboxylic acid **S1** as a white solid, which was immediately used in the next reaction without further purification.

*p*-Toluenesulfonic acid monohydrate (640 mg, 3.36 mmol) was added to the mixture of carboxylic acid **S1** and benzene/MeOH (3.3:1, 150 mL) at room temperature. The mixture was heated to reflux, and stirred for 6 h. The resulting solution was cooled to room temperature, and concentrated. The residue was filtered through a pad of silica gel (EtOAc/hexane 1:1), and then purified by MPLC (Yamazen Ultra Pack Column D, 50×300 mm, EtOAc/hexane 40:60 to 61:39, 45 mL/min, T<sub>R</sub> = 56 min) to give 11.7 g of Ando reagent **412** (89%): a colorless oil; IR (film) 2954, 1737, 1490, 1438, 1186, 939, 690 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34–7.30 (m, 4H), 7.20–7.17 (m, 6H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.44 (ddd, *J* = 23.7, 8.6, 5.7 Hz, 1H), 2.61–2.42 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.7 (C), 168.4 (d, *J* = 5.4 Hz, C), 150.3 (d, *J* = 1.2 Hz, C), 150.2 (d, *J* = 1.2 Hz, C), 130.0 (CH), 125.6 (CH), 120.7 (d, *J* = 4.8 Hz, CH), 120.6 (d, *J* = 4.2 Hz, CH), 53.0 (CH<sub>3</sub>), 52.0 (CH<sub>3</sub>), 44.7 (d, *J* = 134.4 Hz, CH), 32.1 (d, *J* = 15.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 22.4 (d, *J* = 4.8 Hz, CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>O<sub>7</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 415.0923, found 415.0918.

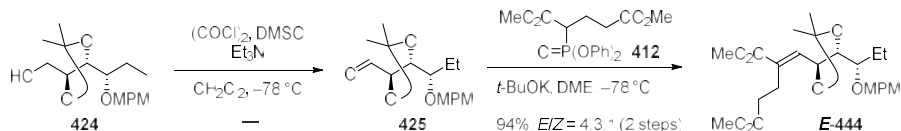
## A-2-2. Synthesis of Oxazoline **415**



### ((4*S*,5*R*)-5-((*S*)-1-((4-Methoxybenzyl)oxy)propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanol **425**

Hydrazine hydrate (2.3 mL, 250 mmol) and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (20 mL, 200 mmol) were added to a solution of olefin **424**<sup>9</sup> (5.10 g, 16.5 mmol) and EtOH (55 mL) at 0 °C. The solution was warmed to room temperature, and stirred for 16 h, quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (55 mL), and extracted with EtOAc (3x 110 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was filtered through a pad of silica gel (EtOAc/hexane 1:2), and then purified by MPLC (Yamazen Ultra Pack Column D, 50×300 mm, EtOAc/hexane 40:60 to 61:39, 45 mL/min, T<sub>R</sub> = 56 min) to give 4.71 g of alcohol **425** (92%): a colorless oil; [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -44.2 (*c* 0.99, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3443, 2984, 2938, 1515, 1250, 1036, 830 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.65 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 6.3, 6.0 Hz, 1H), 4.14 (td, *J* = 6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66–3.57 (m, 2H), 3.45 (td, *J* = 6.3, 6.0 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 1.60 (qd, *J* = 7.5, 6.3 Hz, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.3 (C), 130.4 (C), 129.8 (CH), 113.8 (CH), 108.6 (C), 79.4 (CH), 77.8 (CH), 77.7 (CH), 72.3 (CH<sub>2</sub>), 61.6 (CH<sub>2</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 27.9 (CH<sub>3</sub>), 25.6 (CH<sub>3</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 10.4 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 333.1678, found 333.1668.

<sup>9</sup> M. Inoue, W. Yokota, M. G. Muruges, T. Izuhara, T. Katoh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4207–4209.

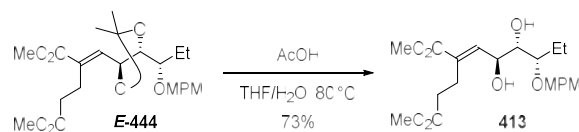


**Dimethyl (*E*)-2-(((4*S*,5*R*)-5-((*S*)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methylene)pentanedioate *E*-444**

Oxalyl chloride (5.7 mL, 66 mmol) was added dropwise to a solution of DMSO (9.4 mL, 130 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The resulting solution was maintained for 30 min at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A solution of alcohol **424** (2.05 g, 6.6 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (24 mL) was then added dropwise via cannula at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After the solution was maintained at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1.5 h, Et<sub>3</sub>N (28 mL, 200 mmol) was added dropwise to the solution. The resulting mixture was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 45 min, allowed to warm to room temperature, stirred for 10 min, quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (100 mL), and extracted with hexane (3x 200 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated to give aldehyde **425** as a yellow oil, which was immediately used in the next reaction without further purification.

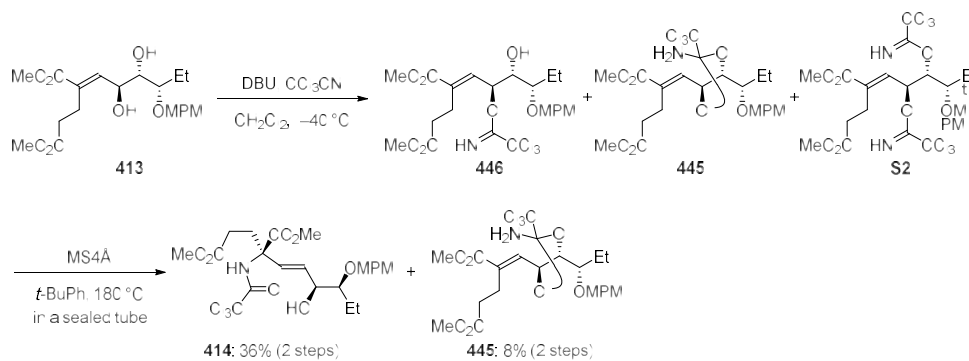
Potassium *tert*-butoxide (3.05 g, 23.1 mmol) was added to a solution of Ando reagent **412** (10.4 g, 26.4 mmol) and DME (100 mL) at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The mixture was stirred at room temperature for 1 h, and cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A solution of aldehyde **425** and DME (32 mL) was then added to the mixture. The resulting mixture was vigorously stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 72 h, quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (130 mL), and extracted with EtOAc (3x 200 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was filtered through a pad of silica gel (EtOAc/hexane 1:3), and then purified by MPLC (Yamazene Ultra Pack Column D, 50x300 mm, EtOAc/hexane 10:90 to 31:69, 45 mL/min, *Z*-olefin **Z-444**:  $T_R = 68\text{ min}$ , *E*-olefin **E-444**:  $T_R = 72\text{ min}$ ) to give 2.29 g of *E*-olefin **E-444** (76%) and 533 mg of *Z*-olefin **Z-444** (18%). **E-444**: a colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} +11.6$  ( $c$  1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2984, 2953, 1738, 1717, 1515, 1248, 1037 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.30 (d,  $J = 8.6\text{ Hz}$ , 2H), 6.87 (d,  $J = 8.6\text{ Hz}$ , 2H), 6.85 (d,  $J = 9.7\text{ Hz}$ , 1H), 4.91 (dd,  $J = 9.7, 6.3\text{ Hz}$ , 1H), 4.63 (d,  $J = 10.9\text{ Hz}$ , 1H), 4.52 (d,  $J = 10.9\text{ Hz}$ , 1H), 4.30 (dd,  $J = 6.9, 6.3\text{ Hz}$ , 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.28 (td,  $J = 6.9, 5.2\text{ Hz}$ , 1H), 2.72–2.60 (m, 2H), 2.49 (dd,  $J = 7.6, 7.2\text{ Hz}$ , 2H), 1.52 (s, 3H), 1.52–1.40 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 0.93 (t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.1 (C), 167.3 (C), 159.1 (C), 138.6 (CH), 132.9 (C), 131.2 (C), 129.3 (CH), 113.7 (CH), 109.6 (C), 81.2 (CH), 78.6 (CH), 73.3 (CH), 72.3 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 52.2 (CH<sub>3</sub>), 51.8 (CH<sub>3</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 10.0 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>Na<sup>+</sup> ( $M+\text{Na}$ )<sup>+</sup> 473.2151, found 473.2155. **Z-444**: a colorless oil;  $[\alpha]_D^{23} +70.5$  ( $c$  0.99, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2953, 1739, 1717, 1514, 1248, 1222, 1038 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.28 (d,  $J = 8.6\text{ Hz}$ , 2H), 6.86 (d,  $J = 8.6\text{ Hz}$ , 2H), 6.14 (d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 1H), 5.35 (dd,  $J = 8.0, 6.9\text{ Hz}$ , 1H), 4.55 (dd,  $J = 11.2\text{ Hz}$ , 1H), 4.46 (dd,  $J = 11.2\text{ Hz}$ , 1H), 4.43 (dd,  $J = 6.9, 5.4\text{ Hz}$ , 1H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.18 (td,  $J = 5.7, 5.4\text{ Hz}$ , 1H), 2.55 (t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , 2H), 2.44–2.34 (m, 2H), 1.60–1.54 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 0.92 (t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.0 (C), 167.0 (C), 159.0 (C), 141.2 (CH), 131.6 (C), 131.3 (C), 128.8 (CH), 113.8 (CH), 109.0 (C), 80.8 (CH), 78.8 (CH), 74.8 (CH), 71.4 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 51.8 (CH<sub>2</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>),

27.7 (CH<sub>3</sub>), 25.6 (CH<sub>3</sub>), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 10.2 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 473.2151, found 473.2141.



### Dimethyl (*E*)-2-((2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-dihydroxy-4-((4-methoxybenzyl)oxy)hexylidene)pentanedioate **413**

*E*-olefin **E-444** (1.92 g, 4.27 mmol) was dissolved in AcOH/THF/H<sub>2</sub>O (2:1:1, 85 mL) at room temperature. The solution was warmed to 80 °C, and maintained for 2 h at 80 °C. The solution was cooled to room temperature, and concentrated. Acetic acid and H<sub>2</sub>O were azeotropically removed from EtOH (30 mL) and toluene (2x 50 mL) under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:3) to give 1.27 g of allylic 1,2-diol **413** (73%): a colorless oil; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +7.4 (*c* 0.99, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3481, 3449, 2953, 1716, 1515, 1438, 1034 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.52–4.48 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (td, *J* = 7.2, 2.6 Hz, 1H), 3.59–3.55 (m, 1H), 3.34 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.73–2.54 (m, 4H), 2.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 1.72 (qd, *J* = 7.5, 7.2 Hz, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.3 (C), 167.5 (C), 159.5 (C), 142.4 (CH), 132.8 (C), 130.3 (C), 129.8 (CH), 114.0 (CH), 79.2 (CH), 73.8 (CH), 72.2 (CH<sub>2</sub>), 68.7 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 52.0 (CH<sub>3</sub>), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 23.4 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 10.0 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 433.1838, found 433.1825.

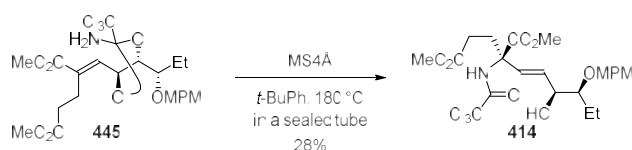


### Dimethyl (*R*)-2-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hydroxy-4-((4-methoxybenzyl)oxy)hex-1-en-1-yl)-2-(2,2,2-trichloroacetamido)pentanedioate **414**

1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (63  $\mu$ L, 420  $\mu$ mol) was added dropwise to a solution of allylic 1,2-diol **413** (286 mg, 697  $\mu$ mol), CCl<sub>3</sub>CN (90  $\mu$ L, 0.91 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (67 mL) at -40 °C. The solution was maintained at -40 °C for 72 h, quenched with H<sub>2</sub>O (100 mL), and extracted with EtOAc (3x 100 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated to give a crude mixture of imidate **446**, cyclic orthoamide **445** and bisimidate **S2** (**446**:**445**:**S2** = 3.9:1.2:1.0). The crude mixture was filtered through a pad of silica gel (EtOAc/hexane 1:3) to give 68.2 mg of bisimidate **S2** (14%), and 335 mg of an inseparable mixture of allylic imidate **446** and cyclic orthoamide **445**, which was immediately used in the next reaction without further purification.

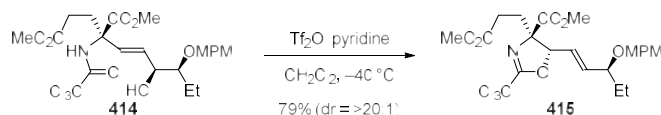


A sealed tube was charged with a mixture of imidate **446** and cyclic orthoamide **445**, MS4A (530 mg, 250 wt%) and *t*-BuPh (38 mL). The mixture was heated to 180 °C for 3 h. After cooling to room temperature, the resulting mixture was directly purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 3:1), and then purified by MPLC (Yamazen Ultra Pack Column B, 26×300 mm, EtOAc/hexane 34:66 to 55:45, 20 mL/min,  $T_R = 80$  min) to give 140 mg of  $\alpha,\alpha$ -disubstituted amino acid derivative **414** (36%) and 32.1 mg of cyclic orthoamide **445** (8%).  $\alpha,\alpha$ -disubstituted amino acid derivative **414**: a colorless oil;  $[\alpha]_D^{26} +8.5$  (*c* 1.01, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3421, 3374, 2960, 2878, 1740, 1514, 1248, 822 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.25 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.01 (dd, *J* = 15.8, 1.2 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 15.8, 6.0 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.13 (dddd, *J* = 6.0, 5.4, 4.3, 1.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.26 (ddd, *J* = 5.7, 5.6, 5.4 Hz, 1H), 2.66–2.60 (m, 1H), 2.57 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.45–2.37 (m, 2H), 2.32–2.25 (m, 1H), 1.71–1.63 (m, 1H), 1.58–1.50 (m, 1H), 0.93 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.6 (C), 171.6 (C), 160.5 (C), 159.4 (C), 131.8 (CH), 130.4 (C), 129.6 (CH), 128.2 (CH), 114.0 (CH), 92.6 (C), 83.0 (CH), 72.7 (CH), 72.3 (CH<sub>2</sub>), 64.3 (C), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 53.7 (CH<sub>3</sub>), 52.3 (CH<sub>3</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 9.3 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>8</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 576.0935, found 576.0934. cyclic orthoamide **445**: a colorless oil;  $[\alpha]_D^{22} +96.4$  (*c* 0.99, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3401, 3327, 2952, 2878, 1735, 1717, 1515, 1249, 819 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.58 (dd, *J* = 8.6, 7.5 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.18 (ddd, *J* = 8.0, 5.2, 1.2 Hz, 1H), 2.80–2.62 (m, 3H), 2.61–2.49 (m, 3H), 1.91–1.81 (m, 2H), 1.00 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.1 (C), 167.0 (C), 159.5 (C), 139.5 (CH), 133.6 (C), 129.84 (CH), 129.82 (C), 118.4 (C), 114.2 (CH), 103.4 (C), 82.1 (CH), 79.1 (CH), 78.4 (CH), 70.9 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 52.3 (CH<sub>3</sub>), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 23.0 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 10.2 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>8</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 554.1115, found 554.1121. bisimidate **S2**: a colorless oil;  $[\alpha]_D^{22} -15.3$  (*c* 0.99, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3342, 2953, 2878, 1720, 1666, 1284, 1249, 1173, 1065, 795 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.50 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 9.7, 6.3 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 6.3, 4.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.70–3.65 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.79 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 2H), 2.61 (dt, *J* = 16.6, 8.0 Hz, 1H), 2.55–2.48 (m, 1H), 1.71 (dq, *J* = 14.5, 7.5, 6.6 Hz, 1H), 1.68 (dq, *J* = 14.5, 7.5, 6.6 Hz, 1H), 0.96 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.3 (C), 167.2 (C), 162.5 (C), 161.0 (C), 159.3 (C), 136.5 (C), 134.8 (CH), 130.5 (C), 129.7 (CH), 113.9 (CH), 91.4 (C), 91.1 (C), 78.4 (CH), 77.4 (CH), 73.3 (CH), 72.2 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 52.3 (CH<sub>3</sub>), 51.8 (CH<sub>3</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 10.4 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 719.0031, found 719.0017.



**Dimethyl (*R*)-2-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hydroxy-4-((4-methoxybenzyl)oxy)hex-1-en-1-yl)-2-(2,2,2-trichloroacetamido)pentanedioate **414****

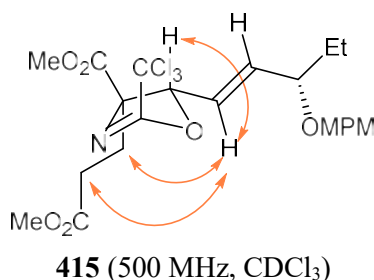
A sealed tube was charged with cyclic orthoamide **445** (3.9 mg, 7.0  $\mu\text{mol}$ ), MS4Å (9.8 mg, 250 wt%) and *t*-BuPh (1.4 mL). The solution was heated to 180 °C for 48 h. After cooling to room temperature, the resulting mixture was directly purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:1) to give 1.1 mg of  $\alpha,\alpha$ -disubstituted amino acid derivative **414** (28%).



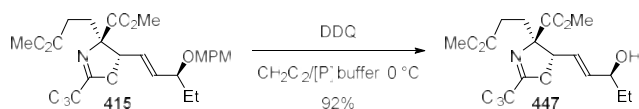
**Methyl (4*R*,5*S*)-4-(3-methoxy-3-oxopropyl)-5-((*S,E*)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)pent-1-en-1-yl)-2-(trichloromethyl)-4,5-dihydrooxazole-4-carboxylate **415****

Trifluoromethanesulfonic anhydride (210  $\mu\text{L}$ , 1.2 mmol) was added to a solution of  $\alpha,\alpha$ -disubstituted amino acid derivative **414** (295 mg, 542  $\mu\text{mol}$ ), pyridine (330  $\mu\text{L}$ , 4.1 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (110 mL) at -40 °C. The solution was maintained for 5 h at -40 °C, quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (50 mL), and extracted with EtOAc (3x 100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:8) to give 231 mg of oxazoline **415** (79%, dr = >20:1): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{23}$  -44.4 (*c* 0.98, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2957, 2840, 1738, 1514, 1247, 795 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.27 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.92 (ddd, *J* = 15.6, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 5.78 (ddd, *J* = 15.6, 6.6, 0.9 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 6.6, 1.2 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.81–3.76 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.58 (ddd, *J* = 16.5, 10.6, 5.4 Hz, 1H), 2.42 (ddd, *J* = 16.5, 10.6, 5.4 Hz, 1H), 2.22 (ddd, *J* = 14.0, 10.6, 5.4 Hz, 1H), 2.04 (ddd, *J* = 14.0, 10.6, 5.4 Hz, 1H), 1.70–1.54 (m, 2H), 0.92 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.9 (C), 171.8 (C), 162.9 (C), 159.2 (C), 137.9 (CH), 130.5 (C), 129.3 (CH), 123.3 (CH), 113.9 (CH), 88.8 (CH), 86.3 (C), 79.6 (CH), 79.2 (C), 70.3 (CH<sub>2</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 53.3 (CH<sub>3</sub>), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 9.8 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>7</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 558.0829, found 558.0853.

NOESY experiment for **415**

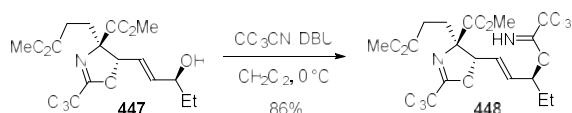


### A-2-3. Stereochemical Determination of Oxazoline 415



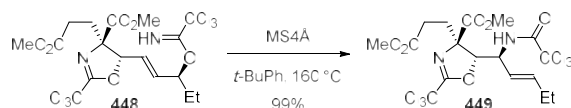
#### Methyl (4*R*,5*S*)-5-((*S*,*E*)-3-hydroxypent-1-en-1-yl)-4-(3-methoxy-3-oxopropyl)-2-(trichloromethyl)-4,5-dihydrooxazole-4-carboxylate 447

2,3-Dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (109 mg, 478  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of oxazoline **415** (85.5 mg, 159  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /phosphate buffer (pH=7.0) (10:1, 5.3 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 1 h at 0 °C, quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (5.0 mL), and extracted with  $\text{CHCl}_3$  (3x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (1 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:2) to give 60.9 mg of allylic alcohol **447** (92%): a colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{18}$   $-2.1$  ( $c$  1.02,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3459, 2957, 2934, 1738, 1659, 1243, 794  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.03 (ddd,  $J = 15.5, 5.7, 1.2$  Hz, 1H), 5.83 (ddd,  $J = 15.5, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 5.48 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.18 (ddd,  $J = 5.7, 5.7, 5.7$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.53 (ddd,  $J = 16.4, 10.3, 5.7$  Hz, 1H), 2.38 (ddd,  $J = 16.4, 10.6, 5.4$  Hz, 1H), 2.19 (ddd,  $J = 14.0, 10.3, 5.4$  Hz, 1H), 2.05 (ddd,  $J = 14.0, 10.6, 5.7$  Hz, 1H), 1.89 (brs, 1H), 1.66–1.54 (m, 2H), 0.96 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.3 (C), 171.8 (C), 162.9 (C), 139.7 (CH), 121.6 (CH), 88.7 (CH), 86.3 (C), 79.3 (C), 72.9 (CH), 53.4 ( $\text{CH}_3$ ), 52.1 ( $\text{CH}_3$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 9.7 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{NO}_6^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  416.0434, found 416.0431.



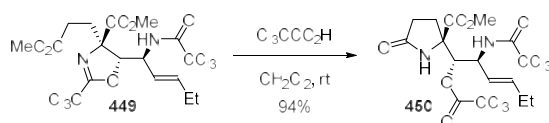
#### Methyl (4*R*,5*S*)-4-(3-methoxy-3-oxopropyl)-5-((*S*,*E*)-3-(2,2,2-trichloro-1-iminoethoxy)pent-1-en-1-yl)-2-(trichloromethyl)-4,5-dihydrooxazole-4-carboxylate 448

1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (33  $\mu\text{L}$ , 220  $\mu\text{mol}$ ) was added dropwise to a solution of allylic alcohol **447** (60.9 mg, 147  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{CCl}_3\text{CN}$  (150  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.9 mL) at 0 °C. The solution was maintained at 0 °C for 15 min, allowed to warm to room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:3) to give 70.7 mg of allylic imidate **448** (86%): a colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$   $-20.4$  ( $c$  0.98,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3341, 2954, 1738, 1663, 1242, 1084, 976, 796  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.40 (s, 1H), 5.99 (dd,  $J = 15.6, 5.4$  Hz, 1H), 5.93 (dd,  $J = 15.6, 5.7$  Hz, 1H), 5.47 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 5.39 (td,  $J = 6.0, 5.4$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.52 (ddd,  $J = 16.6, 10.6, 5.4$  Hz, 1H), 2.37 (ddd,  $J = 16.6, 10.9, 5.2$  Hz, 1H), 2.14 (ddd,  $J = 14.1, 10.6, 5.2$  Hz, 1H), 1.99 (ddd,  $J = 14.1, 10.9, 5.4$  Hz, 1H), 1.83 (qd,  $J = 7.5, 6.0$  Hz, 2H), 1.02 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.9 (C), 171.8 (C), 162.8 (C), 161.7 (C), 133.3 (CH), 124.3 (CH), 91.8 (C), 88.3 (CH), 86.3 (C), 79.5 (C), 79.0 (CH), 53.4 ( $\text{CH}_3$ ), 51.9 ( $\text{CH}_3$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 27.3 ( $\text{CH}_2$ ), 9.5 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_6\text{N}_2\text{O}_6^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  558.9531, found 558.9531.



**Methyl (4*R*,5*S*)-4-(3-methoxy-3-oxopropyl)-5-((*S,E*)-1-(2,2,2-trichloroacetamido)pent-2-en-1-yl)-2-(trichloromethyl)-4,5-dihydrooxazole-4-carboxylate **449****

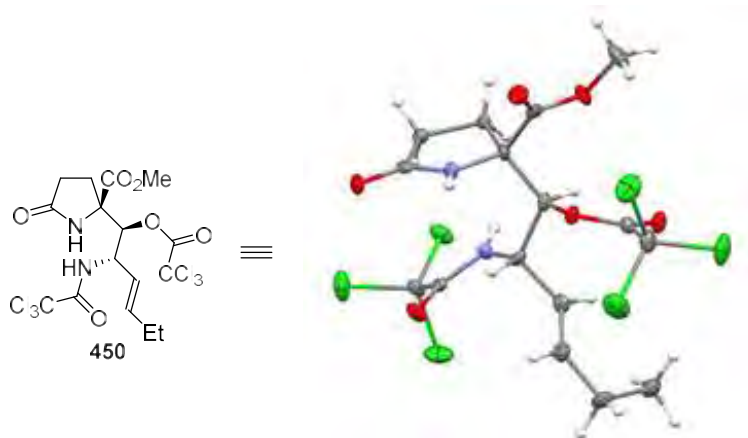
A sealed tube was charged with allylic imidate **448** (70.7 mg, 126  $\mu\text{mol}$ ), MS4A (177 mg, 250 wt%) and *t*-BuPh (15 mL). The mixture was heated to 160 °C for 6 h. After cooling to room temperature, the resulting mixture was directly purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:4) to give 69.7 mg of allylic trichloroacetamide **449** (99%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{21} -32.3$  (*c* 0.99,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3331, 2960, 2933, 1739, 1717, 1667, 1251, 823  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.97 (dd, *J* = 15.3, 6.3 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.73 (ddd, *J* = 7.5, 7.2, 6.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.63 (ddd, *J* = 16.8, 8.6, 6.3 Hz, 1H), 2.49 (ddd, *J* = 16.8, 8.6, 6.3 Hz, 1H), 2.33 (ddd, *J* = 14.2, 8.6, 6.3 Hz, 1H), 2.18 (ddd, *J* = 14.2, 8.6, 6.3 Hz, 1H), 2.12 (qd, *J* = 7.5, 6.3 Hz, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.7 (C), 172.6 (C), 162.3 (C), 161.1 (C), 139.0 (CH), 122.2 (CH), 92.4 (C), 88.3 (CH), 86.0 (C), 78.7 (C), 53.8 (CH<sub>3</sub>), 52.6 (CH), 52.1 (CH<sub>3</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 13.2 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_6\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}^+$  (*M*+*Na*)<sup>+</sup> 580.9350, found 580.9359.



**Methyl (*R*)-5-oxo-2-((1*S*,2*S*,*E*)-2-(2,2,2-trichloroacetamido)-1-(2,2,2-trichloroacetoxy)hex-3-en-1-yl)pyrrolidine-2-carboxylate **38****

Trichloroacetic acid (60.9 mg, 373  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of allylic trichloroacetamide **449** (69.7 mg, 124  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  saturated with  $\text{H}_2\text{O}$  (2.5 mL) at room temperature. The solution was maintained at room temperature for 6.5 h, quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (5.0 mL), and extracted with EtOAc (3x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (1 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:2) to give 63.7 mg of lactam **450** (94%): white crystals, mp 151.0–152.0 °C;  $[\alpha]_D^{17} +4.5$  (*c* 1.02,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3266, 2963, 1773, 1707, 1225, 824, 772  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.86 (dt, *J* = 15.2, 6.3 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J* = 15.2, 7.6 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.77 (ddd, *J* = 8.6, 7.6, 2.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.53–2.44 (m, 4H), 2.08 (qd, *J* = 7.5, 6.3 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.8 (C), 171.4 (C), 161.6 (C), 161.3 (C), 139.8 (CH), 120.3 (CH), 92.2 (C), 89.2 (C), 82.2 (CH), 67.1 (C), 53.8 (CH<sub>3</sub>), 53.1 (CH), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 12.9 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_6\text{N}_2\text{O}_6^+$  (*M*+*H*)<sup>+</sup> 544.9374, found 544.9352.

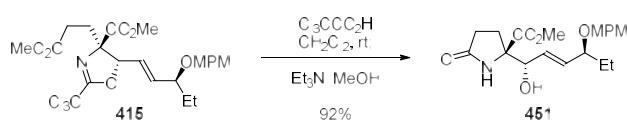
## X-ray Crystallographic Analysis of 450



Crystal data: C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, MW 547.02, orthorhombic, P 21 21 21,  $T = 90$  K,  $a = 6.0882(3)$  Å,  $b = 14.8735(7)$  Å,  $c = 25.5006(11)$  Å,  $V = 2309.15(19)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ , calculated density 1.573 gcm<sup>-3</sup>, 4092 unique reflections, 3390 ( $I > 2\sigma(I)$ ),  $R_1 = 0.0348$ ,  $wR_2 = 0.0567$ .

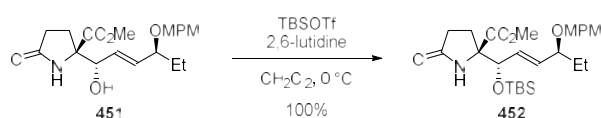
The crystallographic data of lactam **450** was deposited with Cambridge Crystallographic Data Center as supplementary publication no. CCDC-1816832. Copies of the data can be obtained free of charge via CCDC Website.

#### A-2-4. Total Synthesis of Kaitocephalin



#### Methyl (*R*)-2-((1*S*,4*S*,*E*)-1-hydroxy-4-((4-methoxybenzyl)oxy)hex-2-en-1-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate **451**

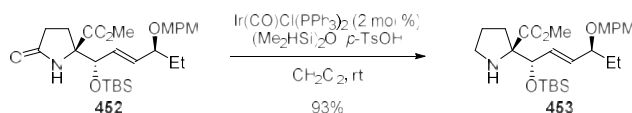
Trichloroacetic acid (155 mg, 947  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of oxazoline **415** (170 mg, 316  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  saturated with  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL) at room temperature. The solution was maintained for 3 h at room temperature. Triethylamine (260  $\mu\text{L}$ , 1.9 mmol) and MeOH (15 mL) were then added to the solution at room temperature. The resulting solution was maintained at room temperature for 3 h, quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (30 mL), and extracted with EtOAc (3x 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:1 to 2:1) to give 109 mg of lactam **451** (92%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} -28.1$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3340, 2961, 2935, 2875, 1740, 1693, 1513, 1249  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.38 (brs, 1H), 5.79 (ddd,  $J = 15.6$ , 6.9, 0.9 Hz, 1H), 5.64 (ddd,  $J = 15.6$ , 8.0, 0.9 Hz, 1H), 4.49–4.46 (m, 1H), 4.46 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.29 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.70 (ddd,  $J = 6.9$ , 6.6, 6.6 Hz, 1H), 2.72 (brs, 1H), 2.41–2.27 (m, 3H), 2.23–2.17 (m, 1H), 1.68–1.49 (m, 2H), 0.89 (dd,  $J = 7.5$ , 7.5 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.1 (C), 173.4 (C), 159.2 (C), 137.1 (CH), 130.7 (C), 129.3 (CH), 128.0 (CH), 113.9 (CH), 80.2 (CH), 75.8 (CH), 70.2 ( $\text{CH}_2$ ), 69.9 (C), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 53.0 ( $\text{CH}_3$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 9.9 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  400.1736, found 400.1728.



#### Methyl (*R*)-2-((1*S*,4*S*,*E*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)hex-2-en-1-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate **452**

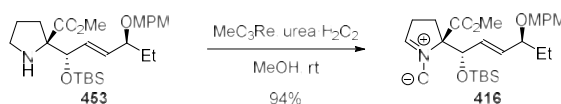
*tert*-Butyldimethylsilyl triflate (180  $\mu\text{L}$ , 180  $\mu\text{mol}$ ) was added dropwise to a solution of lactam **451** (121 mg, 321  $\mu\text{mol}$ ), 2,6-lutidine (190  $\mu\text{L}$ , 1.6 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (16 mL) at 0  $^\circ\text{C}$ . The solution was warmed to room temperature for 30 min, quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL), and extracted with EtOAc (3x 30 mL). The combined organic extracts were washed with 1M HCl (20 mL) and saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:1) to give 162 mg of TBS ether **452** (100%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} -19.9$  ( $c$  1.02,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2957, 2931, 2857, 1742, 1704, 1249, 1065, 838  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.22 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.01 (brs, 1H), 5.73 (dd,  $J = 15.6$ , 6.6 Hz, 1H), 5.57 (ddd,  $J = 15.6$ , 8.0, 0.9 Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.27 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (ddd,  $J = 6.6$ , 6.6, 6.6 Hz, 1H), 2.35–2.19 (m, 3H), 2.12 (ddd,  $J = 13.7$ , 10.2, 6.6 Hz, 1H), 1.67–1.50 (m, 2H), 0.92 (dd,  $J = 7.6$ , 7.5 Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.02 (s,

3H), 0.00 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.9 (C), 173.6 (C), 159.3 (C), 137.6 (CH), 130.5 (C), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 113.9 (CH), 80.1 (CH), 77.6 (CH), 70.3 ( $\text{CH}_2$ ), 70.1 (C), 53.4 ( $\text{CH}_3$ ), 52.8 ( $\text{CH}_3$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_3$ ), 18.0 (C), 9.9 ( $\text{CH}_3$ ), -3.8 ( $\text{CH}_3$ ), -5.2 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_6\text{SiNa}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  514.2601, found 514.2597.



**Methyl (*R*)-2-((1*S*,4*S*,*E*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)hex-2-en-1-yl)pyrrolidine-2-carboxylate **453****

1,1,3,3-Tetramethyldisiloxane (0.63 mL, 3.6 mmol) was added to a mixture of TBS ether **452** (117 mg, 238  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$  (3.9 mg, 4.76  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (24 mL) at room temperature. After maintaining for 45 min at room temperature, *p*-toluenesulfonic acid (54.4 mg, 286  $\mu\text{mol}$ ) was added to the resulting solution at room temperature. The solution was maintained for 5 h at room temperature. Toluene (20 mL) was added to the solution, which was partially concentrated to remove  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (cf. Complete concentration of the solution resulted in cleavage of the MPM group.). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/MeOH 1:1) to give pyrrolidine **453** as a tosylate salt. The tosylate salt was neutralized with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). The mixture was extracted with EtOAc (3x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:4) to give 106 mg of pyrrolidine **453** (93%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{25}$  -53.9 (*c* 1.03,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2957, 2856, 1738, 1514, 1249, 1090, 836  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.72 (dd, *J* = 15.8, 8.0 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 15.8, 7.7 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (ddd, *J* = 7.7, 6.7, 6.3 Hz, 1H), 2.99–2.92 (m, 2H), 2.41 (brs, 1H), 2.04–1.99 (m, 1H), 1.80 (ddd, *J* = 13.2, 7.7, 7.7 Hz, 1H), 1.70–1.59 (m, 3H), 1.57–1.49 (m, 1H), 0.92 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.8 (C), 159.2 (C), 134.9 (CH), 132.5 (CH), 130.9 (C), 129.3 (CH), 113.9 (CH), 80.6 (CH), 78.0 (CH), 74.0 (C), 69.8 ( $\text{CH}_2$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 52.3 ( $\text{CH}_3$ ), 47.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_3$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 18.1 (C), 10.1 ( $\text{CH}_3$ ), -3.5 ( $\text{CH}_3$ ), -5.0 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{NO}_5\text{Si}^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  478.2989, found 478.2988.

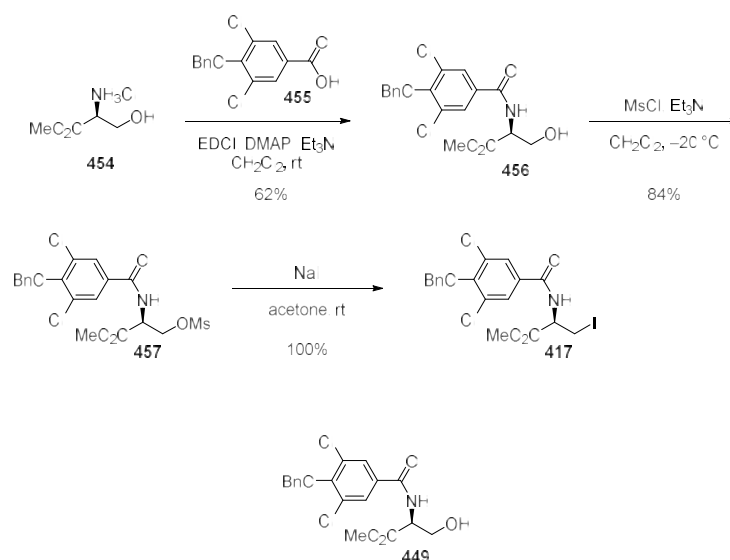


**(*R*)-2-((1*S*,4*S*,*E*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)hex-2-en-1-yl)-2-(methoxycarbonyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyrrole 1-oxide **416****

Methyltrioxorhenium (23.4 mg, 94.0  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of urea hydrogen peroxide (124 mg, 1.32 mmol) and MeOH (10 mL) at 0  $^\circ\text{C}$ . The resulting solution was maintained for 15 min at 0  $^\circ\text{C}$ . A solution of pyrrolidine **453** (89.8 g, 188  $\mu\text{mol}$ ) and MeOH (8.8 mL) was added via cannula at 0  $^\circ\text{C}$ . The

resulting solution was then warmed to room temperature for 1 h, and quenched with NaHCO<sub>3</sub> (20 mL). The mixture was concentrated under reduced pressure to remove MeOH. The resulting mixture was extracted with EtOAc (3x 30 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:1 to 3:1) to give 87.3 mg of nitrone **416** (94%): a colorless oil; [ $\alpha$ ]<sup>21</sup><sub>D</sub> +43.3 (*c* 1.02, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2956, 2931, 2856, 1748, 1514, 1249, 1070, 839 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.88–6.85 (m, 1H), 5.78 (ddd, *J* = 15.5, 7.5, 0.9 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 15.5, 5.4 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J* = 5.4, 0.9 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.63 (ddd, *J* = 7.5, 6.9, 6.9 Hz, 1H), 2.75–2.67 (m, 1H), 2.65–2.58 (m, 1H), 2.56–2.47 (m, 2H), 1.62 (dq, *J* = 13.9, 7.2, 6.9 Hz, 1H), 1.48 (dq, *J* = 13.9, 7.2, 6.9 Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.4 (C), 159.2 (C), 135.5 (CH), 134.9 (CH), 130.7 (C), 130.2 (CH), 129.4 (CH), 113.9 (CH), 86.1 (C), 80.4 (CH), 70.4 (CH), 69.9 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 53.4 (CH<sub>3</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (C), 10.0 (CH<sub>3</sub>), -4.3 (CH<sub>3</sub>), -5.2 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>6</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 514.2601, found 514.2604.

### Synthesis of Alanine fragment **417**



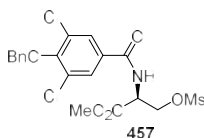
### Methyl (4-(benzyloxy)-3,5-dichlorobenzoyl)-L-serinate **456**

1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDCI, 6.77 g, 35.0 mmol) was added to a solution of L-serine methyl ester **454**<sup>10</sup> (11.0 g, 70.0 mmol), carboxylic acid **455** (10.5 g, 35.0 mmol), DMAP (4.32 g, 35.0 mmol), Et<sub>3</sub>N (10 mL, 140 mmol), and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 24 h at room temperature, quenched with H<sub>2</sub>O (50 mL), and extracted with EtOAc (3x 150 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:1) to give 8.80 g of amide **456** (62%): white crystals, mp 154.0–155.0 °C; [ $\alpha$ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> +31.5 (*c* 0.99, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3503, 3273, 2948, 2885, 1733, 1639, 1543, 1225, 1053, 753 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.80 (s, 2H), 7.55–7.53 (m, 2H), 7.42–7.36 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.85 (ddd, *J* = 7.2, 3.4,

<sup>10</sup> J. E. Baldwin, S. C. MacKenzie Turner, M. G. Moloney, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9411–9424.

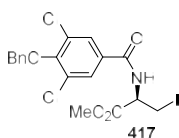


3.2 Hz, 1H), 4.12 (dd,  $J = 11.2, 3.4$  Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J = 11.2, 3.2$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.41 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.0 (C), 165.0 (C), 154.1 (C), 135.8 (C), 130.8 (C), 130.3 (C), 128.8 (CH), 128.71 (CH), 128.67 (CH), 128.2 (CH), 75.3 ( $\text{CH}_2$ ), 63.3 ( $\text{CH}_2$ ), 55.2 (CH), 53.2 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{NO}_5^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  398.0562, found 398.0552.



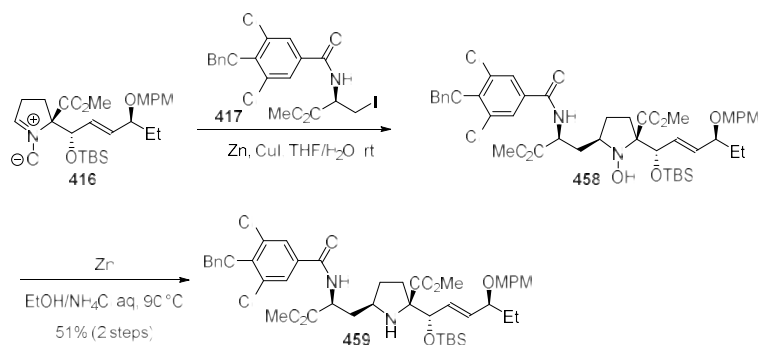
#### Methyl *N*-(4-(benzyloxy)-3,5-dichlorobenzoyl)-*O*-(methylsulfonyl)-*L*-serinate **457**

Triethylamine (1.4 mL, 10 mmol) was added to a solution of amide **456** (2.74 g, 6.88 mmol), methanesulfonyl chloride (800  $\mu\text{L}$ , 10 mmol), and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (69 mL) at  $-20$  °C. The solution was maintained for 45 min at  $-20$  °C, quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (80 mL), and extracted with EtOAc (3x 100 mL). The organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:2) to give 2.74 g of mesylate **457** (84%): white crystals, mp 106.0–107.0 °C;  $[\alpha]_D^{21} +9.7$  ( $c$  0.99, EtOAc); IR (film) 3281, 3033, 2952, 1746, 1666, 1532, 1356, 1174, 969, 804  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7.82 (s, 2H), 7.44–7.42 (m, 2H), 7.18–7.15 (m, 2H), 7.13–7.10 (m, 1H), 6.96 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.76 (ddd,  $J = 7.2, 3.4, 2.9$  Hz, 1H), 4.37 (dd,  $J = 11.2, 2.9$  Hz, 1H), 4.24 (dd,  $J = 11.2, 3.4$  Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.03 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  168.9 (C), 164.3 (C), 154.5 (C), 136.5 (C), 131.1 (C), 130.5 (C), 128.70 (CH), 128.68 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 75.2 ( $\text{CH}_2$ ), 68.5 ( $\text{CH}_2$ ), 53.1 (CH), 52.6 ( $\text{CH}_3$ ), 36.6 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{NO}_7\text{S}^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  476.0338, found 477.0340.



#### Methyl (*R*)-2-(4-(benzyloxy)-3,5-dichlorobenzamido)-3-iodopropanoate **417**

Sodium iodide (17.2 g, 115 mmol) was added to a solution of mesylate **457** (2.74 g, 5.75 mmol) and acetone (55 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 36 h at room temperature, quenched with saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (150 mL), and extracted with EtOAc (3x 200 mL). The organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated to give 11.9 g of alanine fragment **417** (100%): white crystals, mp 138.0–139.0 °C;  $[\alpha]_D^{23} +51.8$  ( $c$  0.99,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3315, 2953, 1747, 1650, 1529, 1215, 805,  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.79 (s, 2H), 7.56–7.55 (m, 2H), 7.43–7.36 (m, 3H), 6.85 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.94 (ddd,  $J = 6.6, 4.0, 3.4$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (dd,  $J = 10.6, 4.0$  Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J = 10.6, 3.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.9 (C), 164.3 (C), 154.3 (C), 135.9 (C), 130.7 (C), 130.5 (C), 128.8 (CH), 128.72 (CH), 128.68 (CH), 128.2 (CH), 75.4 ( $\text{CH}_2$ ), 53.6 ( $\text{CH}_3$ ), 53.1 (CH), 7.0 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{I}^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  507.9579, found 507.9585.



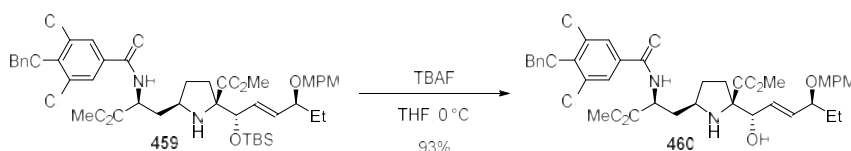
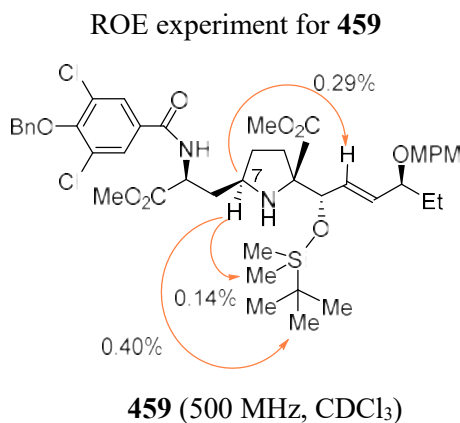
**Methyl (2*R*,5*R*)-5-((*S*)-2-(4-(benzyloxy)-3,5-dichlorobenzamido)-3-methoxy-3-oxopropyl)-2-((1*S*,4*S*,*E*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)hex-2-en-1-yl)pyrrolidine-2-carboxylate **459****

Activated zinc was prepared as follows. A mixture of zinc powder (10 g) and 4M HCl (100 mL) was sonicated for 30 min at room temperature. The mixture was filtrated through glass filter, washed with water (2x 100 mL), ethanol (2x 50 mL) and Et<sub>2</sub>O (2x 50 mL). The resulting zinc powder was dried under reduced pressure for 2 h.

A mixture of activated zinc (14.0 mg, 194 μmol), CuI (16.7 mg, 87.1 μmol) and THF/H<sub>2</sub>O (1:2, 1.5 mL) was sonicated for 15 min at room temperature. A solution of nitrone **416** (11.9 mg, 24.2 μmol), alanine fragment **417** (24.4 mg, 48.4 μmol) and THF/H<sub>2</sub>O (1:2, 1.5 mL) was added via cannula at room temperature. After sonication for 20 min at room temperature, activated zinc (14.0 mg, 194 μmol), CuI (16.7 mg, 87.1 μmol) and alanine fragment **417** (24.4 mg, 48.4 μmol) were added to the reaction mixture every 20 min twice under ultrasound irradiation. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous Rochelle salt (50 mL), and extracted with EtOAc (3x 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was filtered through a pad of silica gel (EtOAc/hexane 1:4 to 1:2), and concentrated to give hydroxylamine **458**, which was immediately used in the next reaction without further purification.

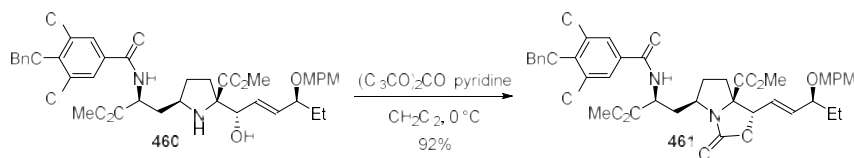
Activated zinc (79.1 mg, 1.31 mmol) was added to a solution of hydroxylamine **458**, saturated NH<sub>4</sub>Cl (2.4 mL) and EtOH (2.4 mL). The reaction mixture was then warmed to 90 °C, and stirred for 15 min. Activated zinc (39.6 mg, 65.5 μmol) was added to the reaction mixture. The reaction mixture was cooled to 0 °C, and quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (5.0 mL) at room temperature. The resulting mixture was extracted with EtOAc (3x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (2.0 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by preparative thin-layer chromatography (EtOAc/hexane 1:2) to give 10.6 mg of amine **459** (51%): a colorless oil; [α]<sup>24</sup><sub>D</sub> -61.8 (*c* 1.01, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3284, 2953, 2930, 2856, 1739, 1514, 1462, 1250, 837 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.57–7.56 (m, 2H), 7.42–7.35 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.58 (dd, *J* = 15.0, 6.6 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 15.0, 6.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.74 (ddd, *J* = 6.9, 4.4, 4.3 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.63 (ddd, *J* = 6.6, 6.6, 6.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.40–3.34 (m, 1H), 2.24 (ddd, *J* = 12.5, 4.3, 3.4 Hz, 1H), 2.12–2.03 (m, 2H), 1.82 (ddd, *J* = 12.5, 10.6, 8.9 Hz, 1H), 1.69–1.48 (m, 4H), 0.91 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.3 (C), 172.4

(C), 164.1 (C), 159.2 (C), 153.6 (C), 136.1 (C), 135.2 (CH), 131.4 (C), 131.0 (CH), 130.7 (C), 129.9 (C), 129.3 (CH), 128.75 (CH), 128.75 (CH), 128.68 (CH), 128.5 (CH), 113.9 (CH), 80.1 (CH), 75.30 (C), 75.26 (CH<sub>2</sub>), 75.2 (CH), 70.0 (CH<sub>2</sub>), 56.8 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 53.1 (CH), 52.43 (CH<sub>3</sub>), 52.36 (CH<sub>3</sub>), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (C), 10.0 (CH<sub>3</sub>), -3.7 (CH<sub>3</sub>), -4.9 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>44</sub>H<sub>59</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 857.3367, found 857.3364.



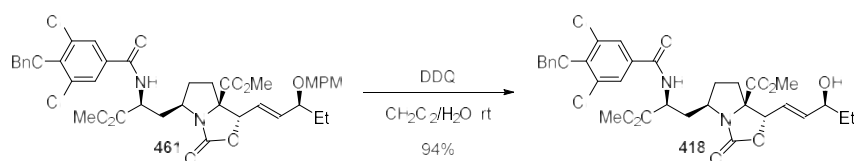
**Methyl (2*R*,5*R*)-5-((*S*)-2-(4-(benzyloxy)-3,5-dichlorobenzamido)-3-methoxy-3-oxopropyl)-2-((1*S*,4*S*,*E*)-1-hydroxy-4-((4-methoxybenzyl)oxy)hex-2-en-1-yl)pyrrolidine-2-carboxylate **460****

Tetrabutylammonium fluoride (1.0 M in THF, 25  $\mu$ L, 25  $\mu$ mol) was added to a solution of amine **459** (8.7 mg, 10  $\mu$ mol) and THF (2.0 mL) at 0 °C. The solution was maintained for 30 min at 0 °C, and quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (4 mL). Then, the mixture was basified with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (6 mL), and extracted with EtOAc (2x 10 mL). The combined extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by preparative thin-layer chromatography (EtOAc/hexane 1:1) to give 6.3 mg of amino alcohol **460** (93%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{25}$  -48.2 (*c* 0.99, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3319, 2954, 2875, 1737, 1650, 1514, 1249, 736 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.55–7.54 (m, 2H), 7.42–7.35 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.72 (dd, *J* = 15.6, 6.3 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 15.6, 6.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.80 (ddd, *J* = 7.5, 6.9, 4.3 Hz, 1H), 4.48–4.43 (m, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (ddd, *J* = 6.9, 6.9, 6.3 Hz, 1H), 3.35 (brs, 1H), 2.25–2.19 (m, 1H), 2.15–1.93 (m, 4H), 1.62 (dq, *J* = 14.0, 7.5, 6.9 Hz, 1H), 1.56–1.47 (m, 2H), 0.88 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.9 (C), 172.5 (C), 164.3 (C), 159.2 (C), 153.8 (C), 136.0 (C), 135.7 (CH), 131.1 (C), 130.8 (C), 130.1 (C), 129.9 (CH), 129.3 (CH), 128.72 (CH), 128.69 (CH), 128.66 (CH), 128.3 (CH), 113.9 (CH), 80.4 (CH), 75.3 (CH<sub>2</sub>), 75.0 (CH), 73.8 (C), 70.0 (CH<sub>2</sub>), 57.0 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 52.7 (CH<sub>3</sub>), 52.3 (CH), 37.0 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 10.0 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 743.2502, found 743.2508.



**Methyl (1*S*,5*R*,7*aR*)-5-((*S*)-2-(4-(benzyloxy)-3,5-dichlorobenzamido)-3-methoxy-3-oxopropyl)-1-((*S*,*E*)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)pent-1-en-1-yl)-3-oxodihydro-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]oxazole-7*a*(5*H*)-carboxylate **461****

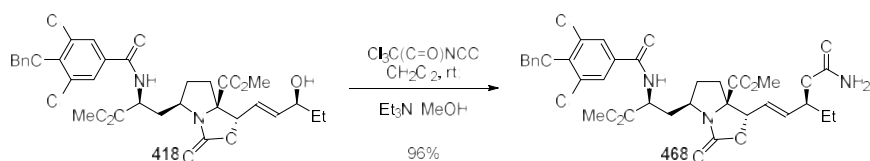
Triphosgene (10.1 mg, 33.9  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of amino alcohol **460** (8.4 mg, 11  $\mu\text{mol}$ ), pyridine (16  $\mu\text{L}$ , 200  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.1 mL) at 0  $^\circ\text{C}$ . The mixture was stirred for 30 min at 0  $^\circ\text{C}$ , quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (3.0 mL), and extracted with EtOAc (3x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5.0 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by preparative thin-layer chromatography (EtOAc/hexane 1:1) to give 8.0 mg of carbamate **461** (92%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{24} -48.0$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3314, 2955, 2935, 1748, 1666, 1513, 1250, 974, 758  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.56–7.54 (m, 2H), 7.42–7.35 (m, 3H), 7.23 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.90 (ddd,  $J = 15.5, 6.6, 1.2$  Hz, 1H), 5.70 (ddd,  $J = 15.5, 5.7, 0.9$  Hz, 1H), 5.18 (dd,  $J = 5.7, 1.2$  Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.63 (ddd,  $J = 7.9, 7.5, 3.7$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.30 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.98–3.92 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.80–3.75 (m, 1H), 2.39–2.32 (m, 2H), 2.24 (ddd,  $J = 14.5, 10.6, 3.7$  Hz, 1H), 2.11 (dd,  $J = 12.3, 6.0$  Hz, 1H), 1.85–1.70 (m, 2H), 1.67–1.51 (m, 2H), 0.89 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.9 (C), 171.4 (C), 164.2 (C), 161.2 (C), 159.3 (C), 153.8 (C), 137.0 (CH), 136.0 (C), 131.1 (C), 130.5 (C), 130.2 (C), 129.4 (CH), 128.71 (CH), 128.71 (CH), 128.65 (CH), 128.3 (CH), 123.5 (CH), 113.9 (CH), 79.6 (CH), 78.5 (CH), 75.5 (C), 75.2 ( $\text{CH}_2$ ), 70.4 ( $\text{CH}_2$ ), 58.3 (CH), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 53.5 ( $\text{CH}_3$ ), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ), 52.2 (CH), 36.2 ( $\text{CH}_2$ ), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_2$ ), 9.8 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  791.2114, found 791.2122.



**Methyl (1*S*,5*R*,7*aR*)-5-((*S*)-2-(4-(benzyloxy)-3,5-dichlorobenzamido)-3-methoxy-3-oxopropyl)-1-((*S*,*E*)-3-hydroxypent-1-en-1-yl)-3-oxodihydro-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]oxazole-7*a*(5*H*)-carboxylate **418****

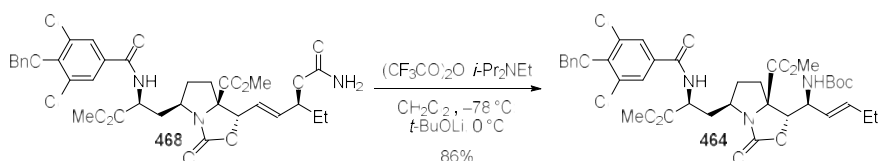
2,3-Dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (16.7 mg, 73.4  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of carbamate **461** (11.3 mg, 14.7  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  (10:1, 7.3 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 1 h at 0  $^\circ\text{C}$ , quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (5.0 mL), and extracted with  $\text{CHCl}_3$  (3x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (1 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by preparative thin-layer chromatography (EtOAc/hexane 2:1) to give 8.9 mg of allylic alcohol **418** (94%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} -24.4$  ( $c$  1.02,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3336, 3281, 2956, 2927, 1743,

1649, 1546, 1263, 971, 758  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.56–7.54 (m, 2H), 7.42–7.35 (m, 3H), 6.00 (ddd,  $J = 15.5, 5.2, 1.4$  Hz, 1H), 5.74 (ddd,  $J = 15.5, 5.4, 1.4$  Hz, 1H), 5.17 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.62 (ddd,  $J = 7.9, 7.5, 4.0$  Hz, 1H), 4.17 (ddd,  $J = 6.0, 5.9, 5.2$  Hz, 1H), 3.96–3.91 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.39–2.31 (m, 2H), 2.24 (ddd,  $J = 14.5, 10.6, 4.0$  Hz, 1H), 2.11 (dd,  $J = 12.5, 6.3$  Hz, 1H), 1.82 (ddd,  $J = 12.5, 12.3, 6.6$  Hz, 1H), 1.78–1.70 (m, 1H), 1.62–1.55 (m, 2H), 0.94 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.0 (C), 171.4 (C), 164.2 (C), 161.1 (C), 153.8 (C), 138.5 (CH), 136.0 (C), 131.2 (C), 130.2 (C), 128.71 (CH), 128.71 (CH), 128.65 (CH), 128.3 (CH), 121.8 (CH), 78.5 (CH), 75.5 (C), 75.3 ( $\text{CH}_2$ ), 72.7 (CH), 58.3 (CH), 53.5 ( $\text{CH}_3$ ), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ), 52.2 (CH), 36.2 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 9.6 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_9^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  649.1720, found 649.1724.



**Methyl (1*S*,5*R*,7*aR*)-5-((*S*)-2-(4-(benzyloxy)-3,5-dichlorobenzamido)-3-methoxy-3-oxopropyl)-1-((*S*,*E*)-3-(carbamoyloxy)pent-1-en-1-yl)-3-oxodihydro-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]oxazole-7*a*(5*H*)-carboxylate **468****

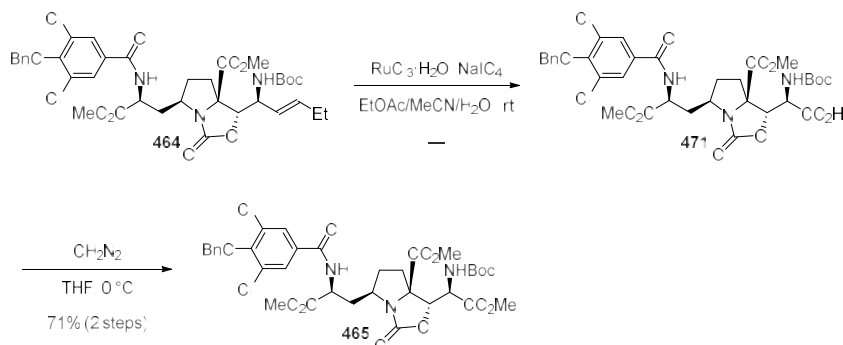
Trichloroacetyl isocyanate (15  $\mu\text{L}$ , 130  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of allylic alcohol **418** (8.5 mg, 13  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.3 mL) at room temperature. After maintaining for 10 min,  $\text{MeOH}$  (3.3 mL) and triethylamine (27  $\mu\text{L}$ , 200  $\mu\text{mol}$ ) were added to the solution. This solution was maintained for 2 h at room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $\text{EtOAc}$ /hexane 1:1 to 2:1) to give 8.7 mg of carbamoyl **468** (96%): white amorphous solid;  $[\alpha]_D^{26} -30.9$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3352, 3312, 2954, 2930, 1737, 1660, 1544, 1370, 1263, 757  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.56–7.54 (m, 2H), 7.42–7.35 (m, 3H), 5.91 (ddd,  $J = 15.7, 6.2, 1.4$  Hz, 1H), 5.70 (ddd,  $J = 15.7, 4.9, 1.2$  Hz, 1H), 5.18 (dd,  $J = 4.9, 1.4$  Hz, 1H), 5.12–5.08 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.62 (ddd,  $J = 8.0, 7.7, 4.0$  Hz, 2H), 3.95–3.90 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.38–2.31 (m, 2H), 2.24 (ddd,  $J = 13.6, 12.6, 4.0$  Hz, 1H), 2.07 (dd,  $J = 12.5, 6.3$  Hz, 1H), 1.83–1.61 (m, 4H), 0.92 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.1 (C), 171.4 (C), 164.2 (C), 161.0 (C), 156.1 (C), 153.8 (C), 136.0 (C), 133.5 (CH), 131.2 (C), 130.2 (C), 128.73 (CH), 128.73 (CH), 128.68 (CH), 128.3 (CH), 124.1 (CH), 78.1 (CH), 75.4 (C), 75.32 (CH), 75.26 ( $\text{CH}_2$ ), 58.3 (CH), 53.5 ( $\text{CH}_3$ ), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ), 52.2 (CH), 36.2 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.5 ( $\text{CH}_2$ ), 9.5 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_{10}^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  692.1778, found 692.1776.



**Methyl (1*S*,5*R*,7*aR*)-5-((*S*)-2-(4-(benzyloxy)-3,5-dichlorobenzamido)-3-methoxy-3-oxopropyl)-1-((*S*,*E*)-3-(carbamoyloxy)pent-1-en-1-yl)-3-oxodihydro-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]oxazole-7*a*(5*H*)-carboxylate **464****

### 1-((*S,E*)-1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pent-2-en-1-yl)-3-oxodihydro-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]oxazole-7*a*(5*H*)-carboxylate **464**

Trifluoroacetic anhydride (10  $\mu$ L, 75  $\mu$ mol) was added to a solution of carbamoyl **468** (2.6 mg, 3.76  $\mu$ mol), diisopropylethylamine (39  $\mu$ L, 230  $\mu$ mol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.8 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ . After stirring for 1 h at  $-78^\circ\text{C}$ , lithium *tert*-butoxide (18.0 mg, 225  $\mu$ mol) was added to the solution at  $-78^\circ\text{C}$ . After stirring for 1 h at  $0^\circ\text{C}$ , the resulting mixture was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (8.0 mL), and extracted with EtOAc (3x 10 mL). The combined organic extracts were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by preparative thin-layer chromatography (EtOAc/hexane 1:1) to give 2.4 mg of *N*-Boc carbamate **464** (86%): white amorphous solid;  $[\alpha]_D^{25} -47.4$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3346, 2983, 1768, 1741, 1701, 1678, 1652, 1539, 749  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.56–7.54 (m, 2H), 7.42–7.35 (m, 3H), 5.79 (dtd,  $J = 15.4, 6.3, 0.9$  Hz, 1H), 5.49 (dd,  $J = 15.4, 6.0$  Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.76 (brd,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.59–4.55 (m, 1H), 4.54 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.35–4.27 (m, 1H), 3.92–3.87 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.42–2.34 (m, 2H), 2.25–2.14 (m, 2H), 2.08 (qd,  $J = 7.5, 6.3$  Hz, 2H), 1.99 (ddd,  $J = 12.8, 12.6, 7.7$  Hz, 1H), 1.85–1.76 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.99 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.5 (C), 171.3 (C), 164.2 (C), 160.5 (C), 154.7 (C), 153.8 (C), 136.5 (CH), 136.0 (C), 131.1 (C), 130.2 (C), 128.71 (CH), 128.71 (CH), 128.66 (CH), 128.3 (CH), 124.7 (CH), 80.4 (C), 80.3 (CH), 75.3 ( $\text{CH}_2$ ), 74.7 (C), 57.5 (CH), 53.7 ( $\text{CH}_3$ ), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ), 52.2 (CH), 52.2 (CH), 36.4 ( $\text{CH}_2$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 13.3 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_{10}\text{K}^+$  ( $\text{M}+\text{K}$ ) $^+$  786.1963, found 786.1960.



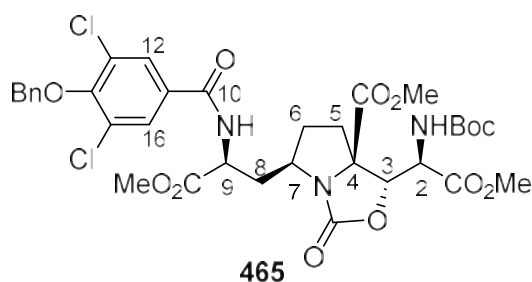
### Methyl (1*S*,5*R*,7*aR*)-5-((*S*)-2-(4-(benzyloxy)-3,5-dichlorobenzamido)-3-methoxy-3-oxopropyl)-1-((*R*)-1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-methoxy-2-oxoethyl)-3-oxodihydro-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]oxazole-7*a*(5*H*)-carboxylate **465**

Sodium periodate (15.0 mg, 70.1  $\mu$ mol) and  $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (3.5 mg, 16.7  $\mu$ mol) were added to a mixture of *N*-Boc carbamate **464** (2.5 mg, 3.3  $\mu$ mol), EtOAc (1.0 mL), MeCN (1.0 mL), and  $\text{H}_2\text{O}$  (1.4 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 3 h at room temperature, and extracted with EtOAc (3x 5 mL). *i*-Propanol (1 mL) was added to the combined organic extracts. The organic extracts were then washed with brine (2 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated to give carboxylic acid **471**, which was immediately used in the next reaction without further purification.

Potassium hydroxide (1M in  $\text{H}_2\text{O}$ , 2 mL, 2 mmol) was added to a solution of carbitol (10 mL), 1,4-dioxane (10 mL) and Diazald<sup>®</sup> (187 mg, 873  $\mu$ mol) at room temperature. The generated diazomethane was

bubbled through the solution of carboxylic acid **471** and THF (3.3 mL) at 0 °C until the reaction mixture remained a yellow color. The solution was purged with Ar until the solution became colorless, and concentrated. The residue was purified by preparative thin-layer chromatography (EtOAc/hexane 2:1) to give 1.8 mg of intermediate **465** (71%): white amorphous solid;  $[\alpha]_D^{22}$   $-46.4$  ( $c$  0.65,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3331, 2922, 1745, 1652, 1536, 1262, 767  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.57–7.54 (m, 2H), 7.44–7.34 (m, 3H), 5.26 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.84 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.57–4.48 (m, 2H), 3.98–3.88 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.49–2.34 (m, 2H), 2.30–2.15 (m, 2H), 2.07–1.97 (m, 1H), 1.91–1.77 (m, 1H), 1.44 (s, 9H);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.55 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.42–7.35 (m, 3H), 5.26 (brd,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.84 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.57–4.48 (m, 2H), 3.96–3.90 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.47–2.41 (m, 1H), 2.38 (ddd,  $J = 14.6, 8.9, 3.2$  Hz, 1H), 2.27 (dd,  $J = 12.7, 6.6$  Hz, 1H), 2.22–2.17 (m, 1H), 2.02 (ddd,  $J = 12.7, 12.6, 7.7$  Hz, 1H), 1.89–1.80 (m, 1H), 1.44 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.1 (C), 171.3 (C), 170.2 (C), 164.2 (C), 159.7 (C), 154.6 (C), 153.9 (C), 136.0 (C), 131.0 (C), 130.2 (C), 128.73 (CH), 128.73 (CH), 128.68 (CH), 128.2 (CH), 81.4 (C), 78.3 (CH), 75.3 ( $\text{CH}_2$ ), 74.5 (C), 57.6 (CH), 53.9 ( $\text{CH}_3$ ), 53.3 ( $\text{CH}_3$ ), 52.8 ( $\text{CH}_3$ ), 52.2 (CH), 52.2 (CH), 36.3 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_{12}^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  752.1989, found 752.1954.

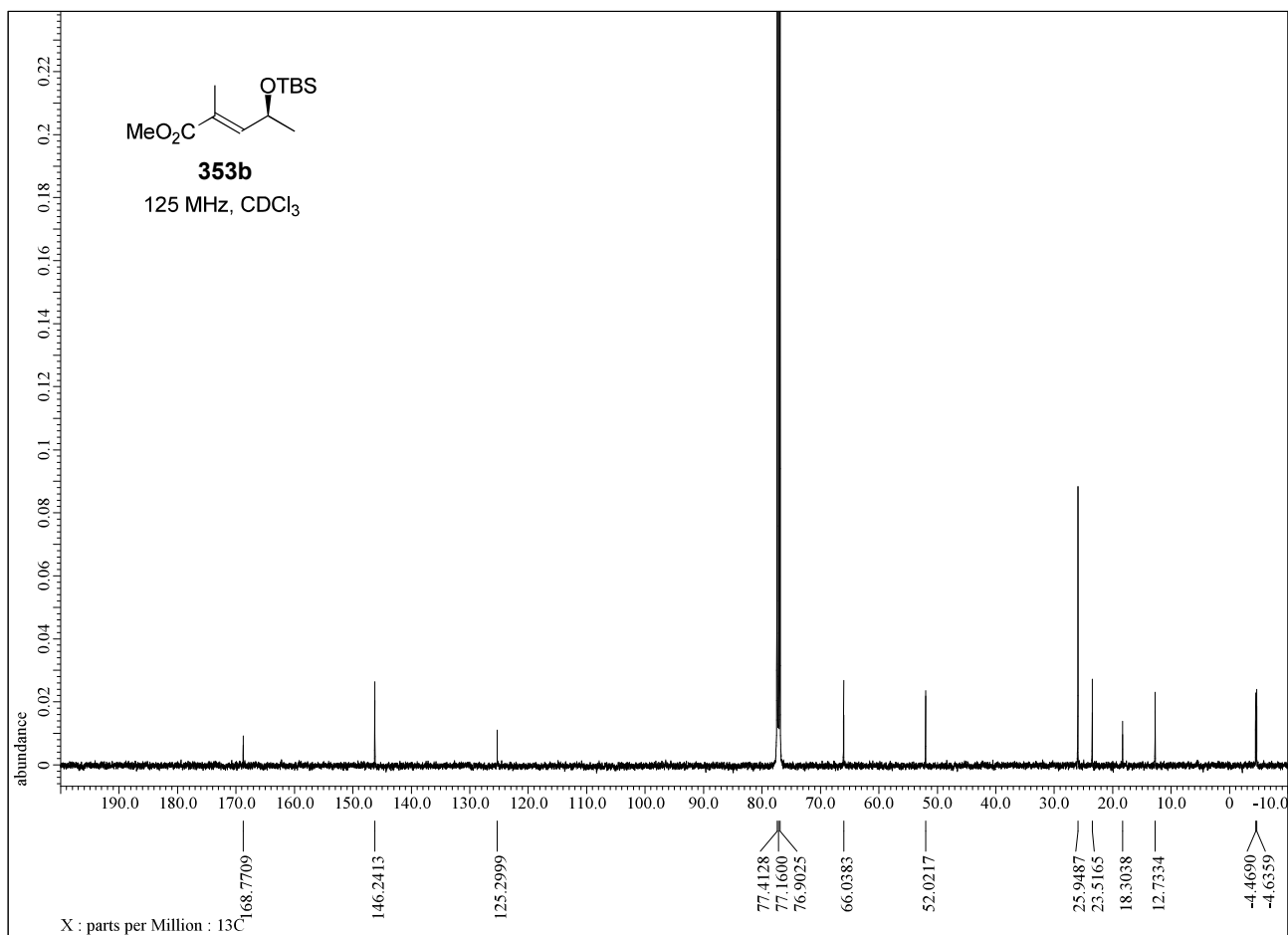
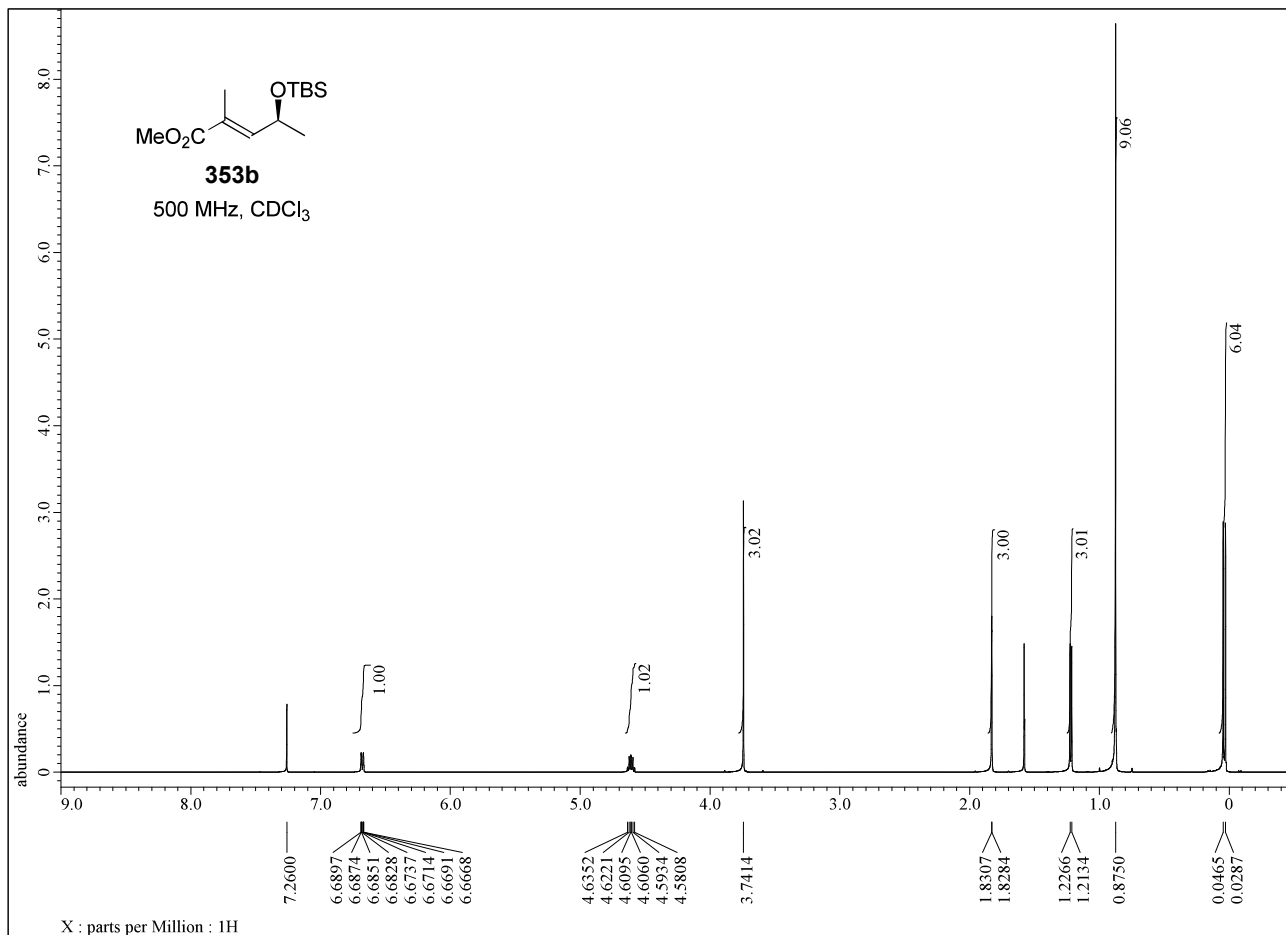
## B. Comparison of <sup>1</sup>H NMR Spectral Data with Ma and Garner's Intermediate 465

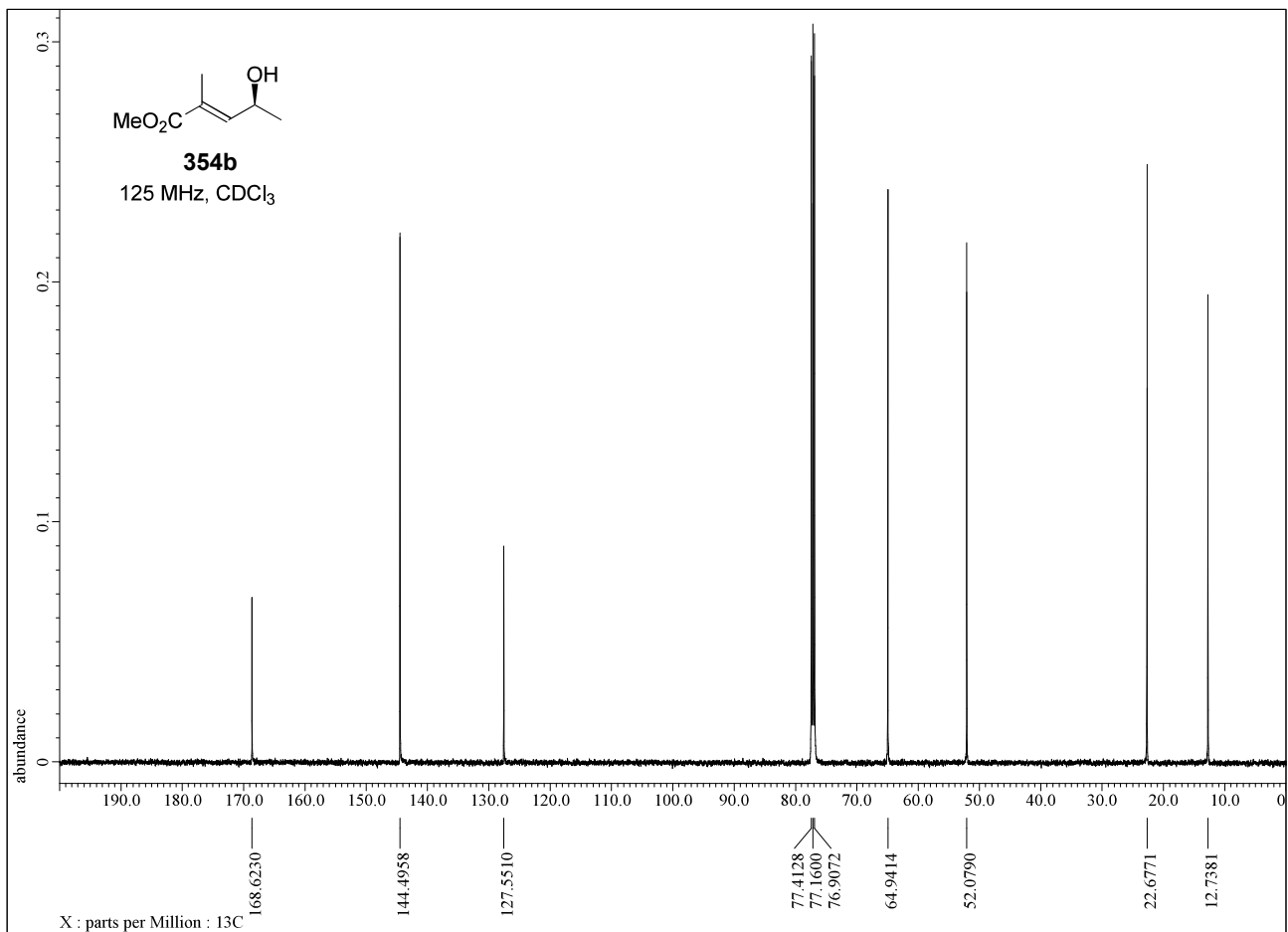
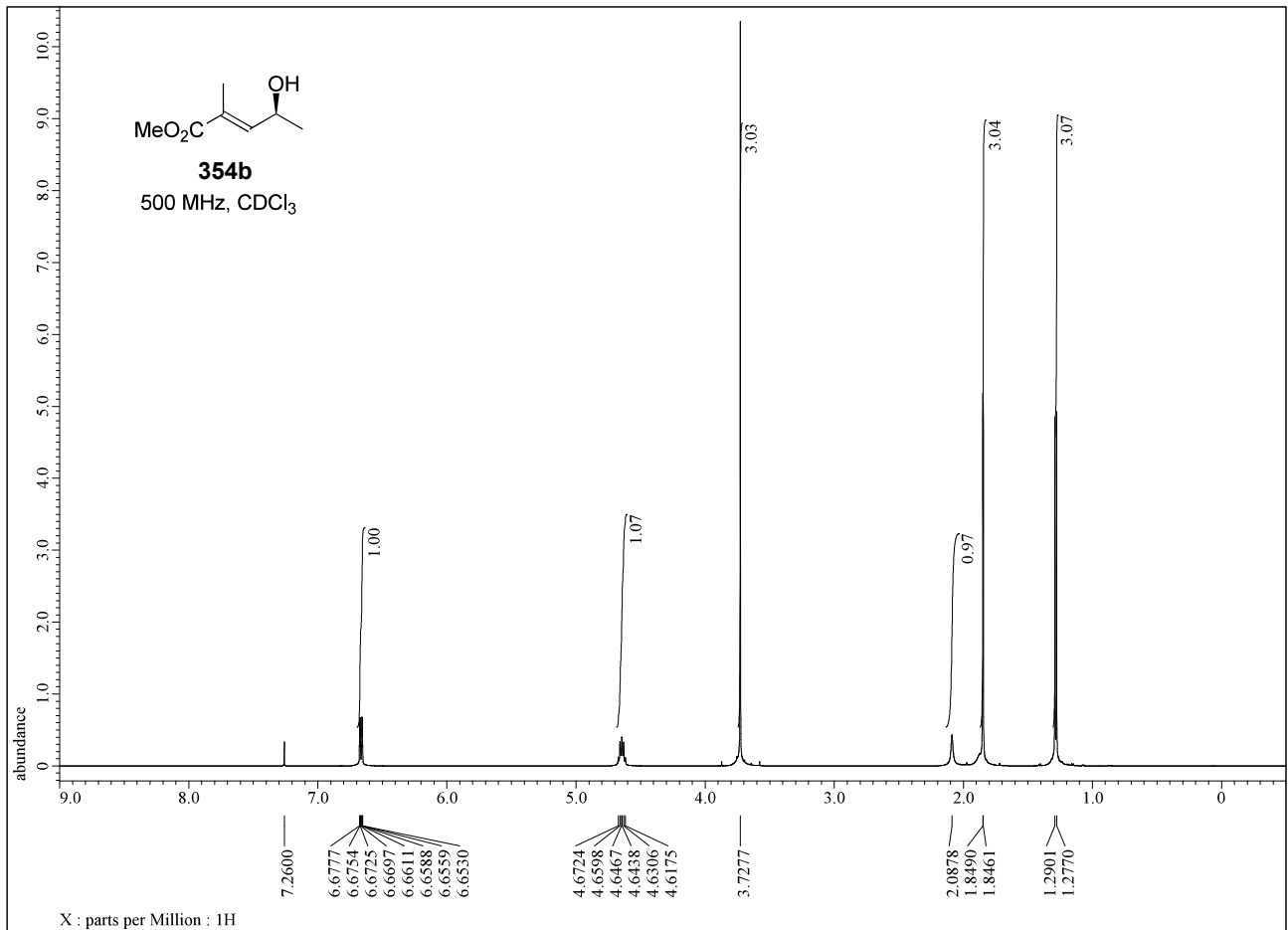


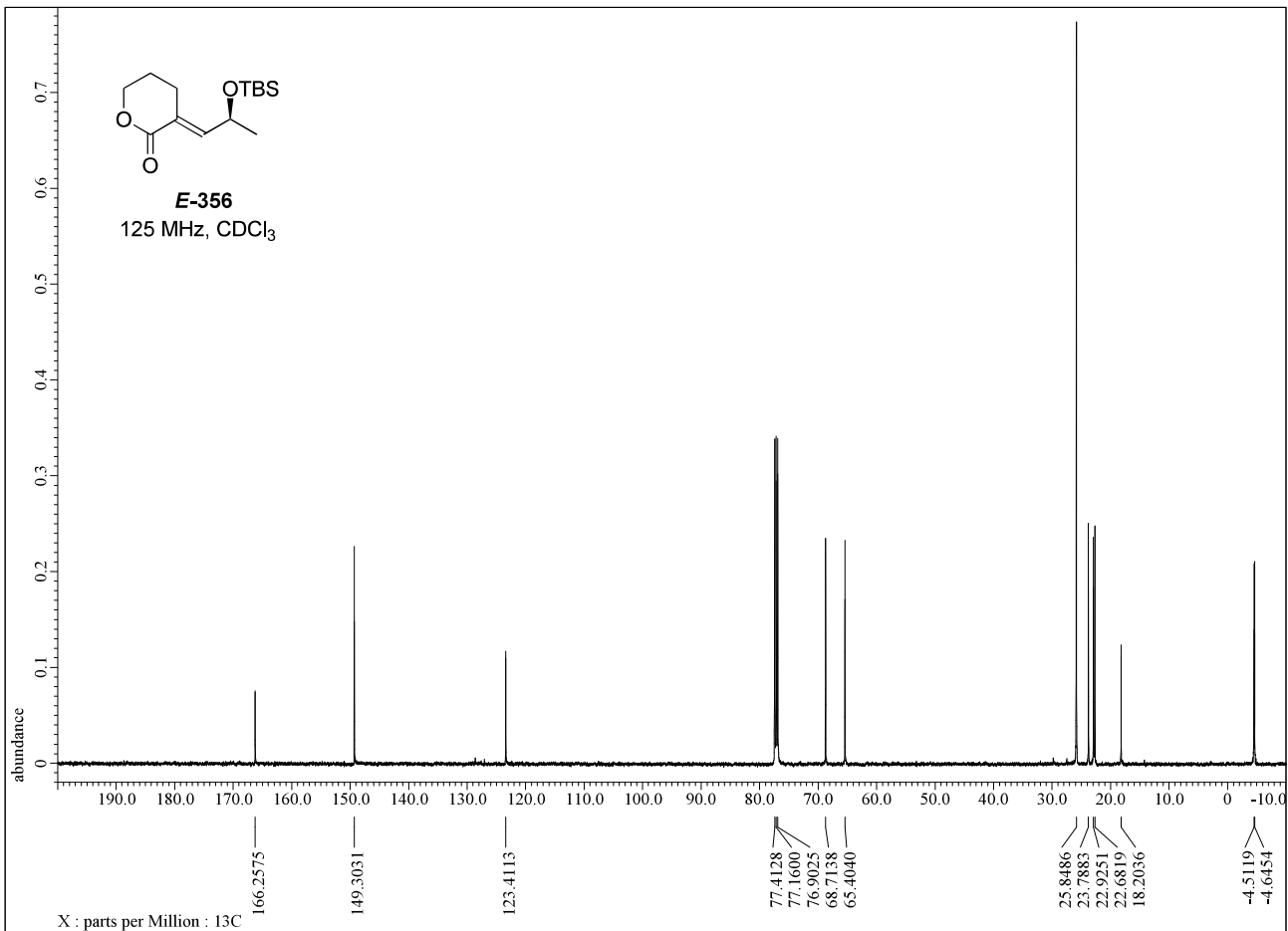
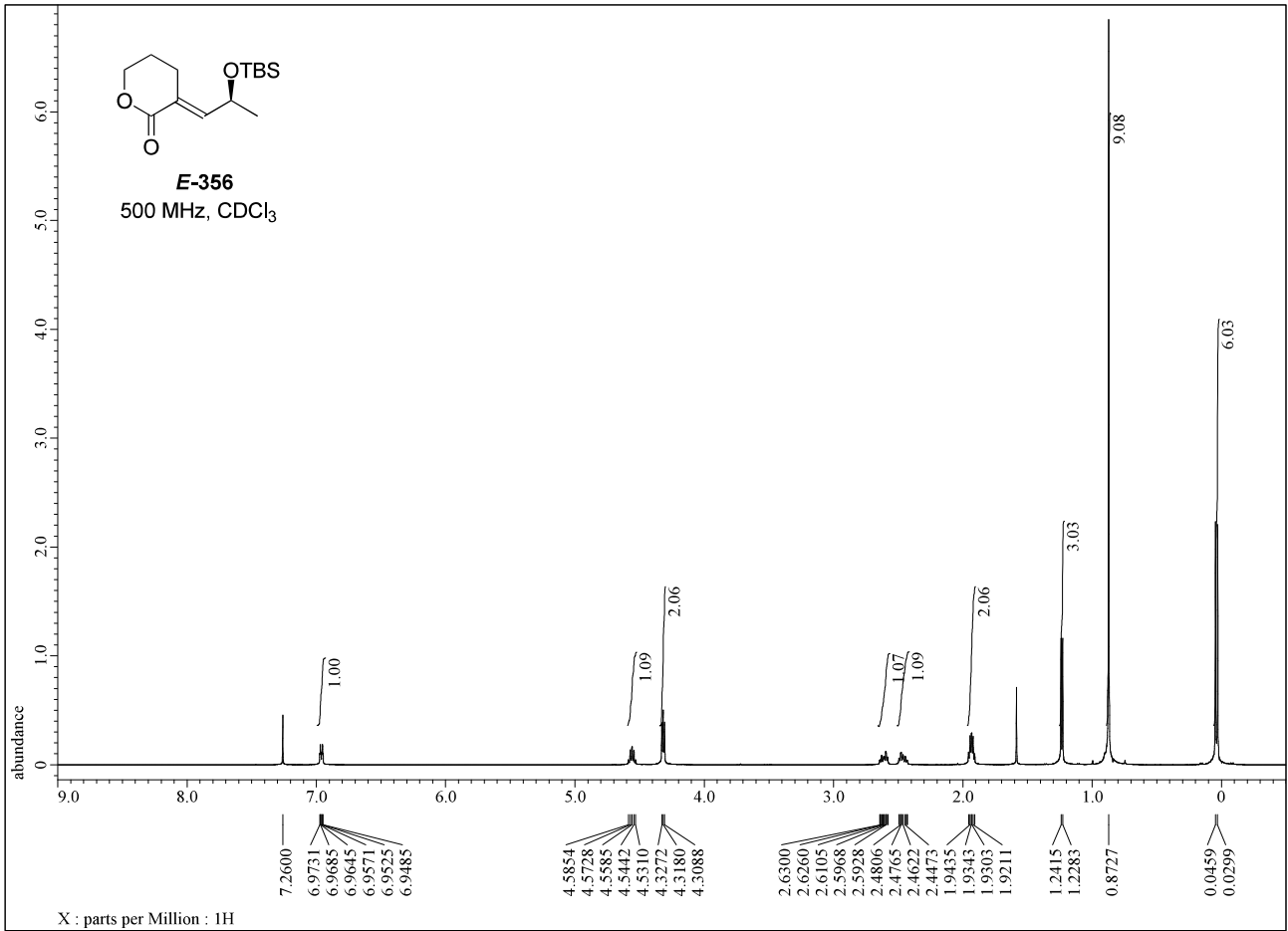
Our Synthetic Sample	Ma	Garner	
300 MHz in CDCl <sub>3</sub>	300 MHz in CDCl <sub>3</sub>	300 MHz in CDCl <sub>3</sub>	
7.88 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H)	7.88 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H)	7.88 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H)	9-NH
7.83 (s, 2H)	7.84 (s, 2H)	7.84 (s, 2H)	12,16
7.57–7.54 (m, 2H)	7.57–7.54 (m, 2H)	7.59–7.50 (m, 2H)	Ph
7.44–7.34 (m, 3H)	7.44–7.34 (m, 3H)	7.46–7.32 (m, 3H)	Ph
5.26 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H)	5.27 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H)	5.26 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H)	2-NH
5.08 (s, 2H)	5.08 (s, 2H)	5.08 (s, 2H)	PhCH <sub>2</sub>
4.84 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H)	4.85 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H)	4.84 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H)	3
4.57–4.48 (m, 2H)		4.59–4.44 (m, 2H)	2,9
3.98–3.88 (m, 1H)	3.97–3.92 (m, 1H)	3.99–3.86 (m, 1H)	7
3.84 (s, 3H)	3.84 (s, 3H)	3.84 (s, 3H)	-OCH <sub>3</sub>
3.81 (s, 3H)	3.81 (s, 3H)	3.81 (s, 3H)	-OCH <sub>3</sub>
3.78 (s, 3H)	3.78 (s, 3H)	3.78 (s, 3H)	-OCH <sub>3</sub>
2.49–2.34 (m, 2H)	2.49–2.34 (m, 2H)	2.50–2.34 (m, 2H)	6,8
2.30–2.15 (m, 2H)	2.30–2.25 (m, 2H)	2.28–2.14 (m, 2H)	5,8
2.07–1.97 (m, 1H)	2.08–1.91 (m, 1H)	2.06–1.98 (m, 1H)	5
1.91–1.77 (m, 1H)	1.91–1.78 (m, 1H)	1.89–1.78 (m, 1H)	6
1.44 (s, 9H)	1.44 (s, 9H)	1.44 (s, 9H)	<i>t</i> -Bu

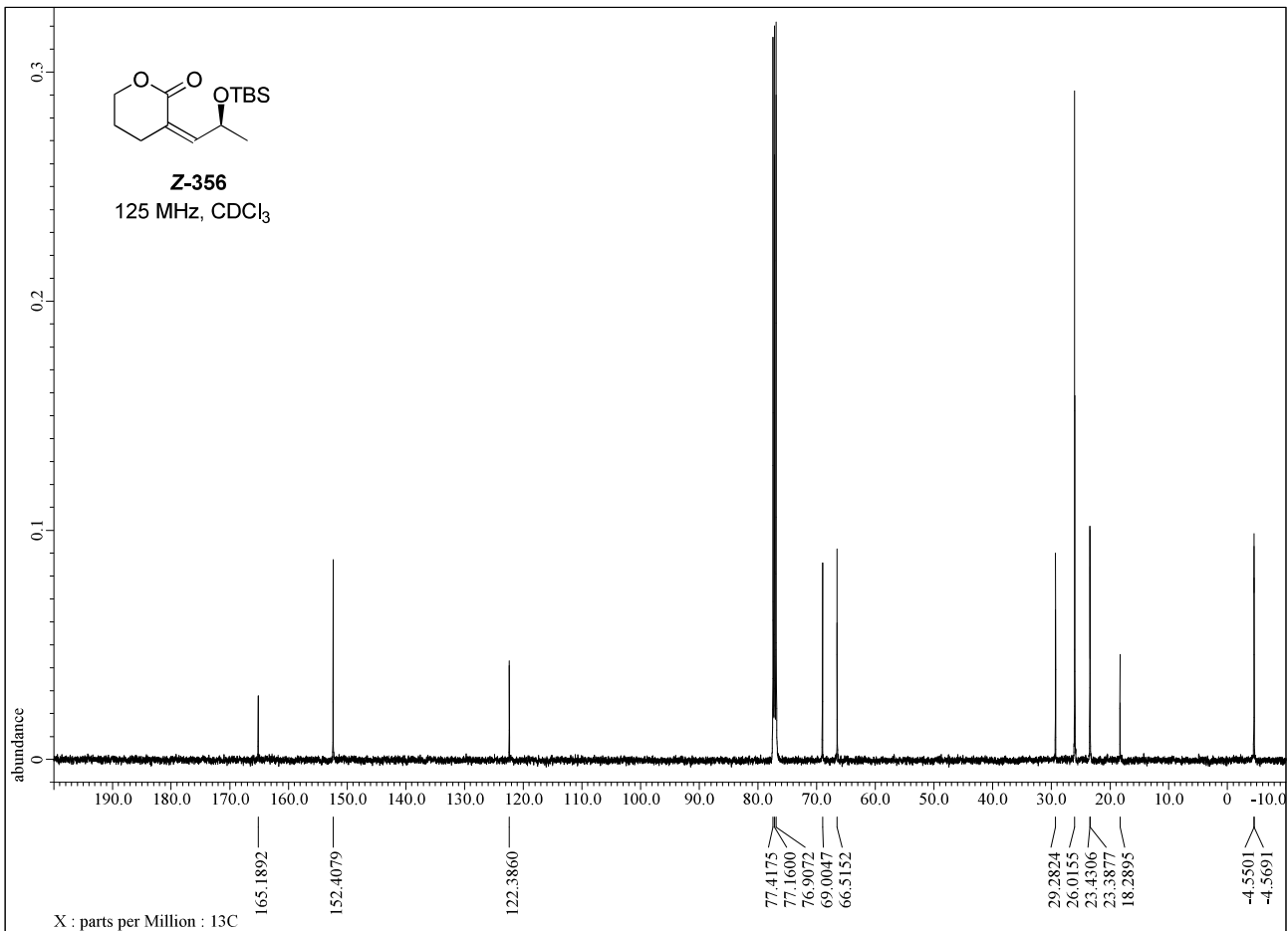
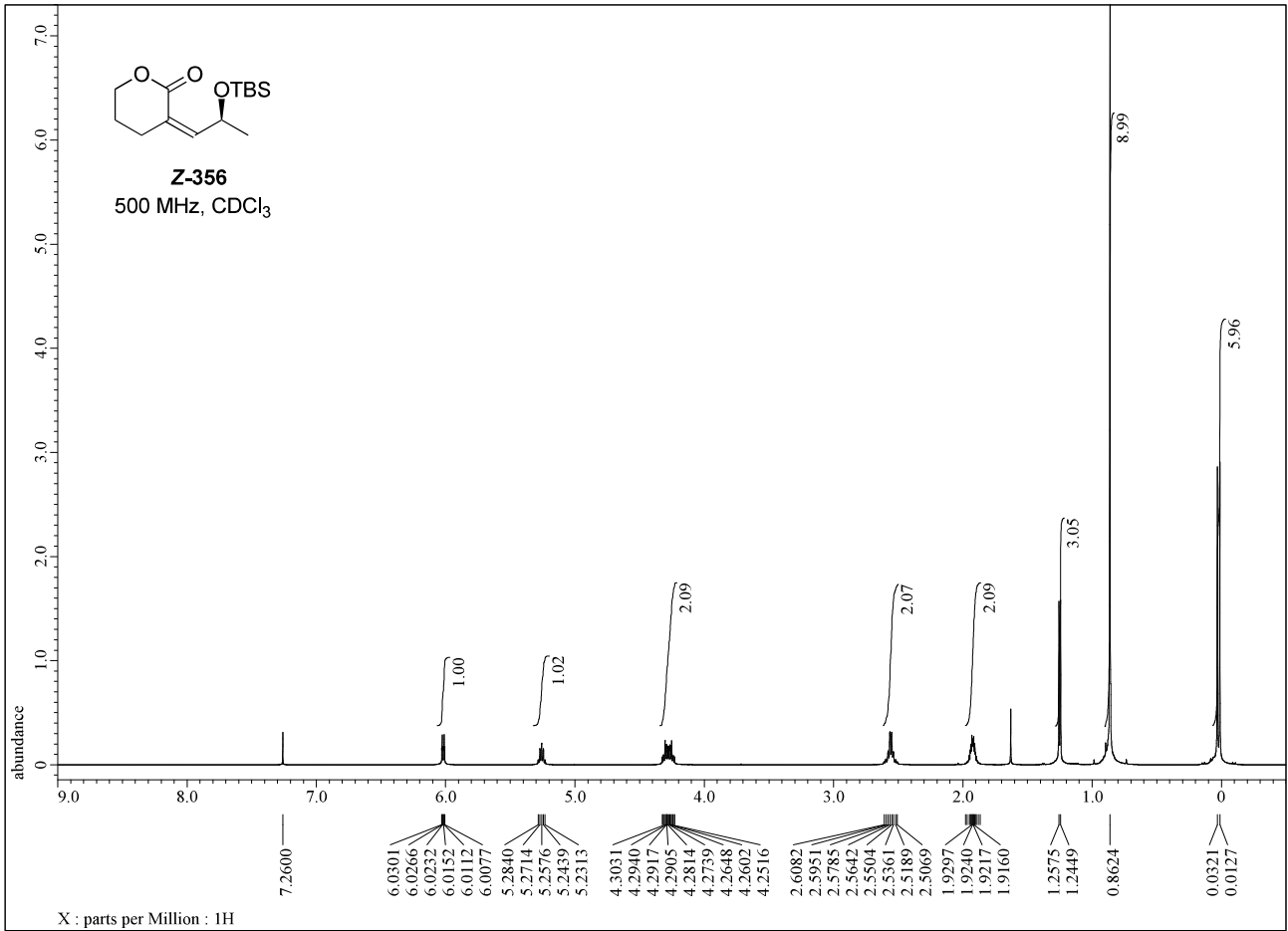


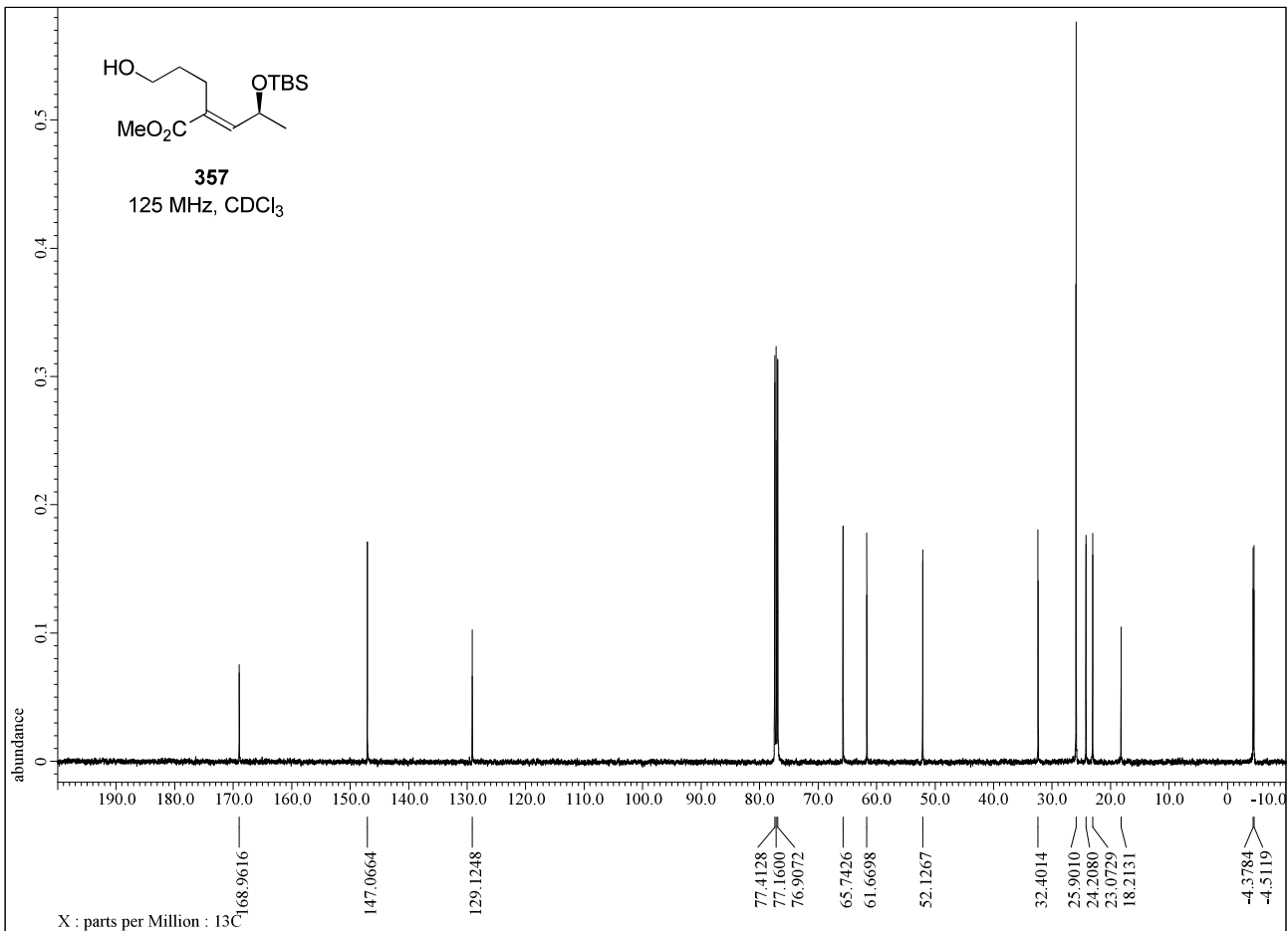
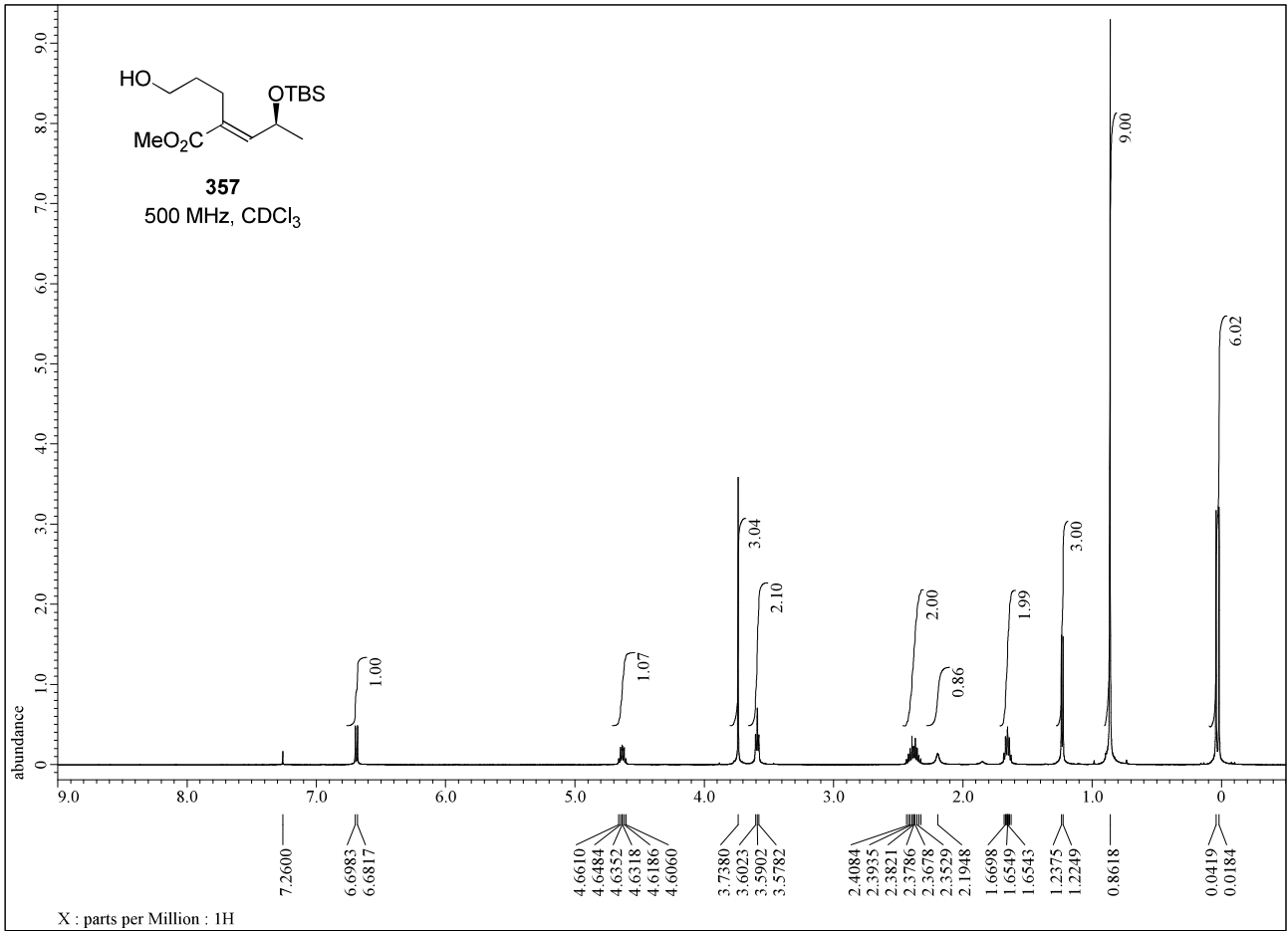
C. Copies of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ -NMR Spectra of New Compounds

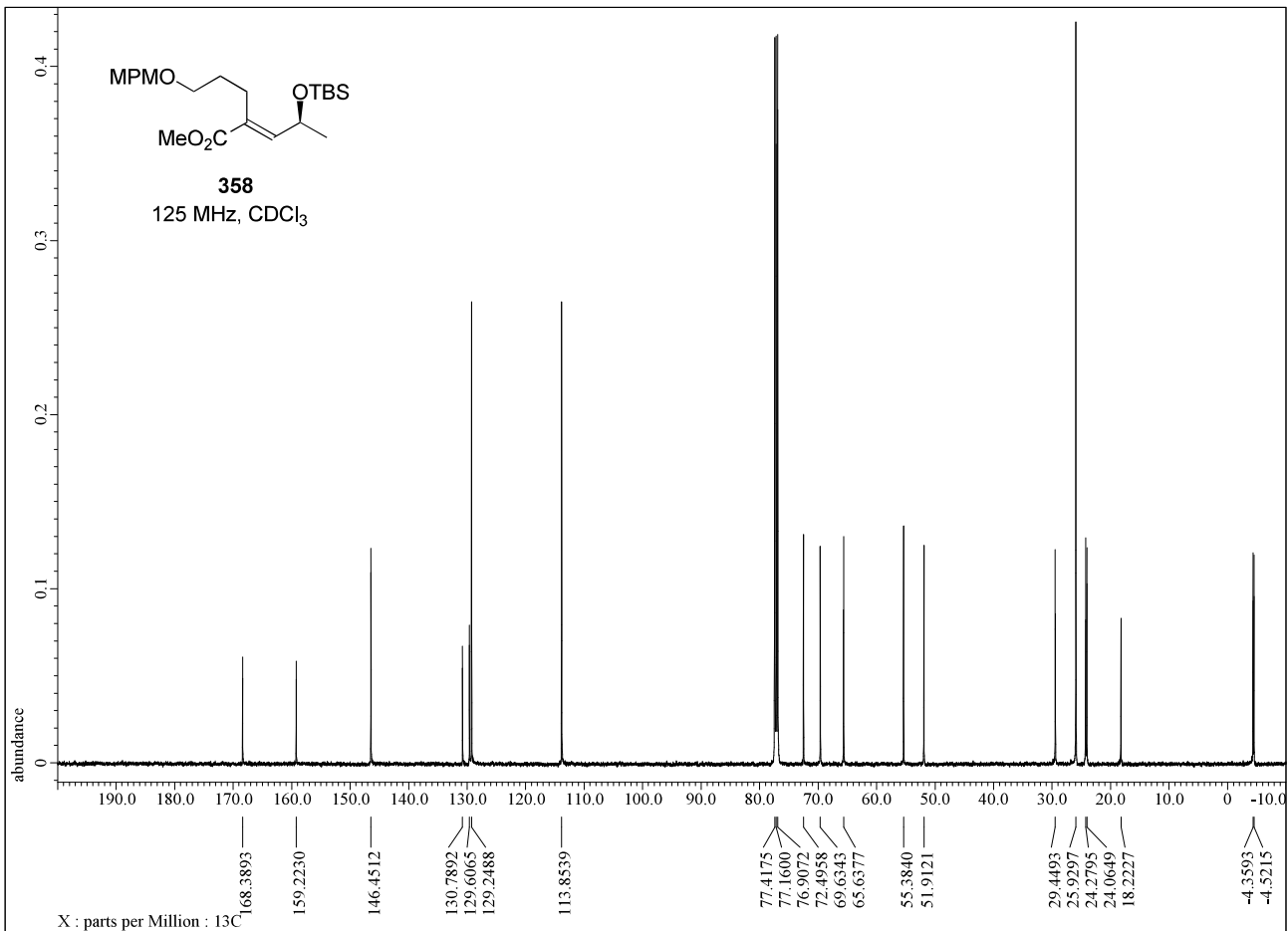
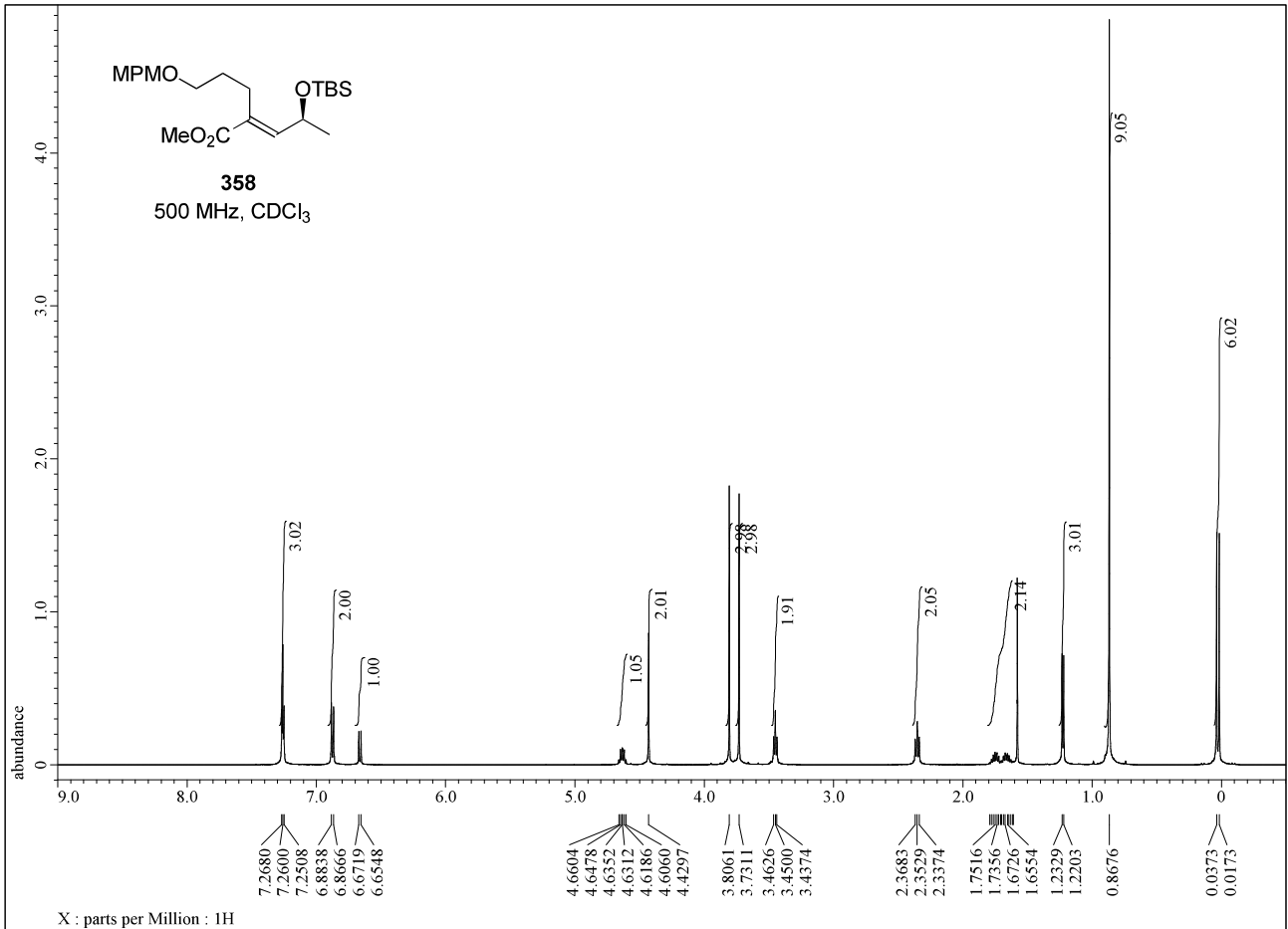


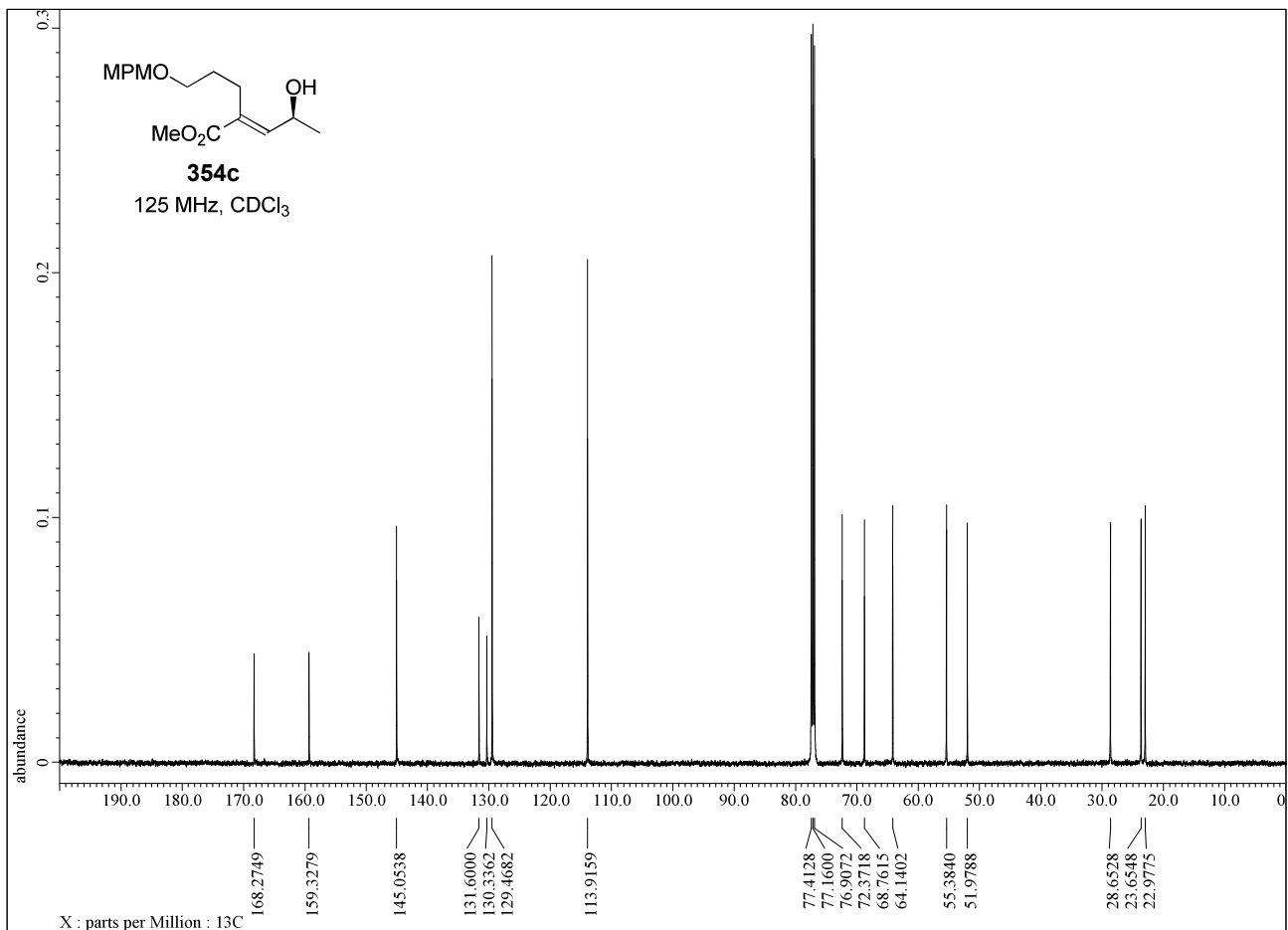
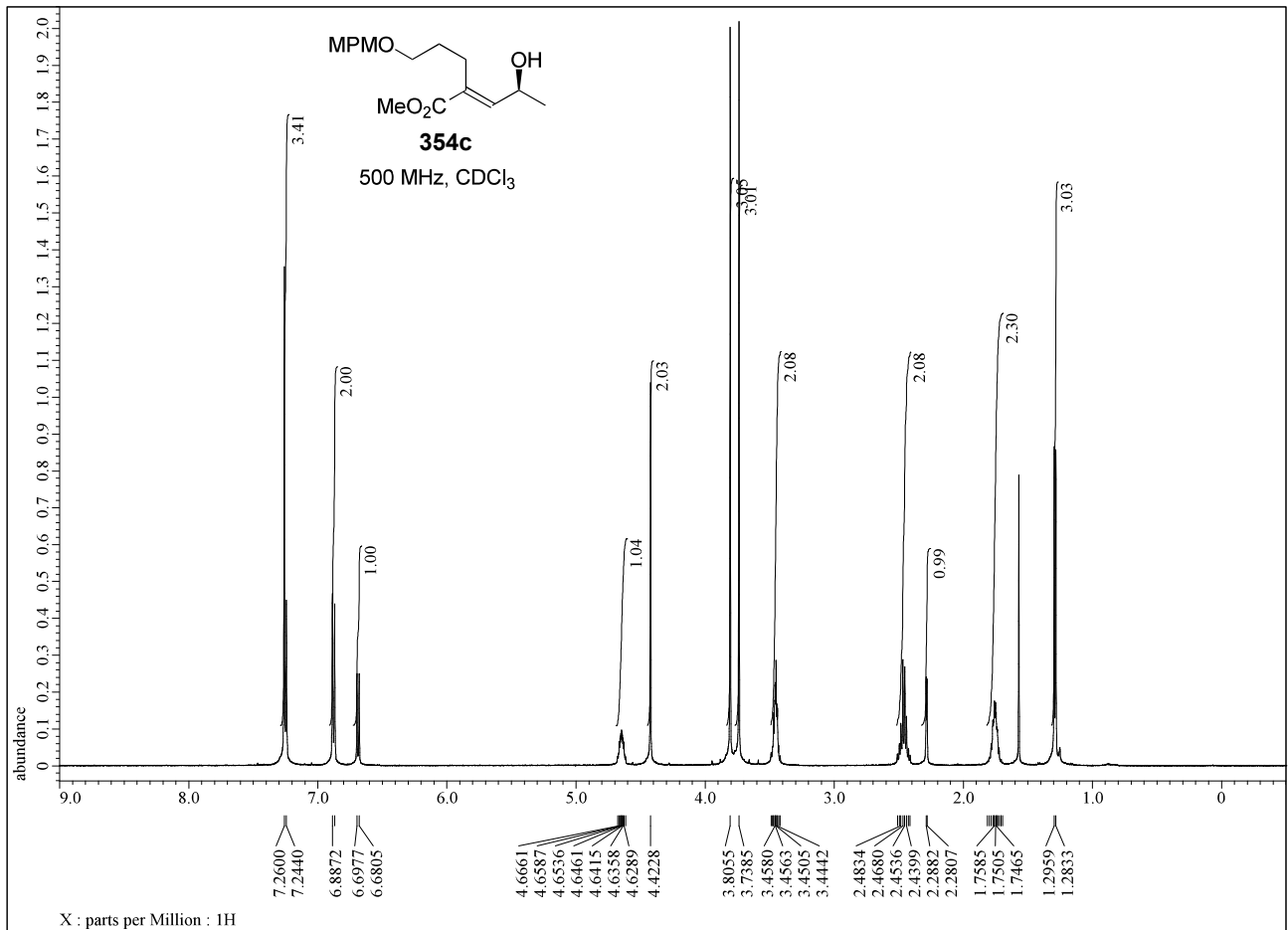


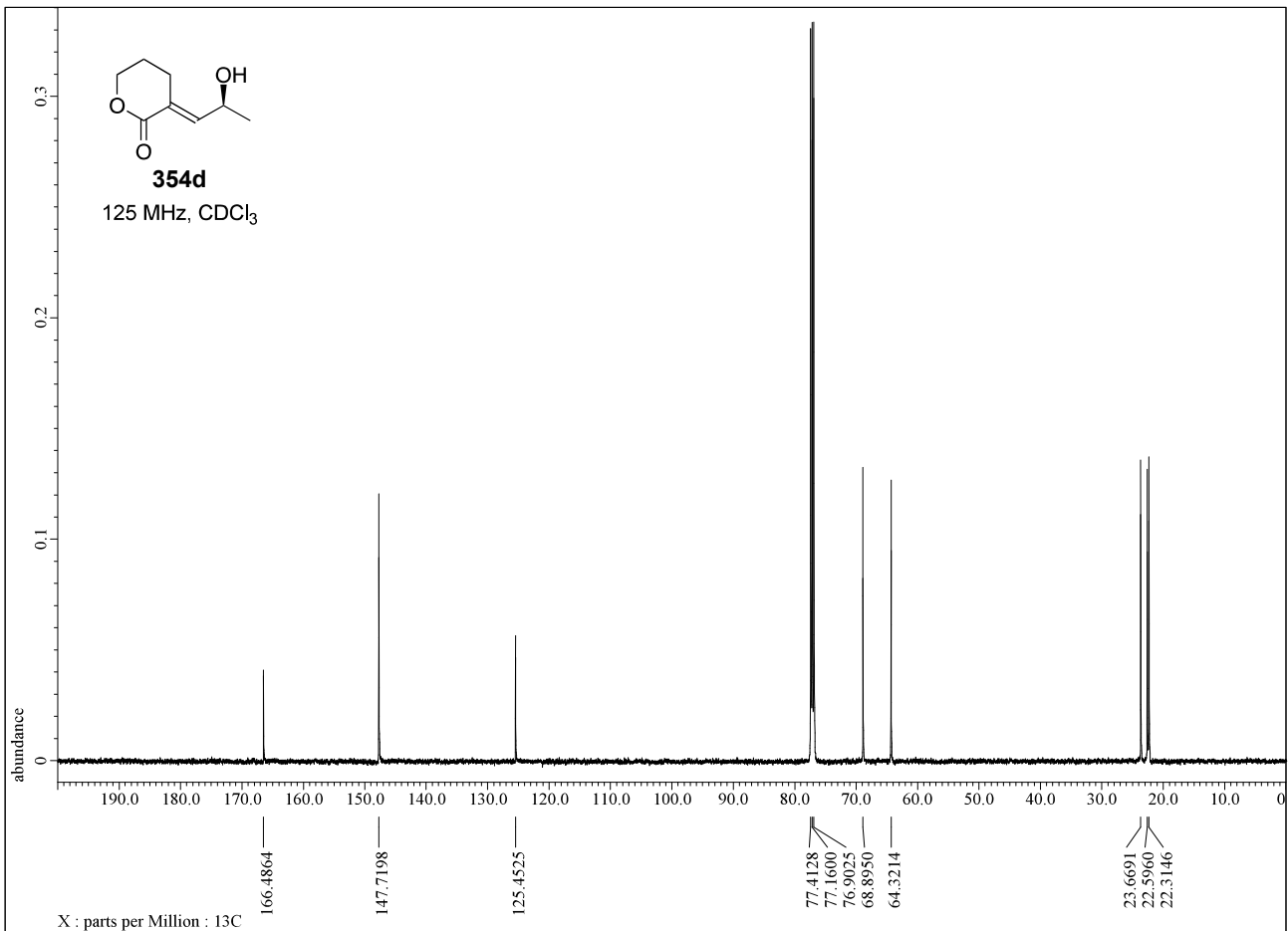
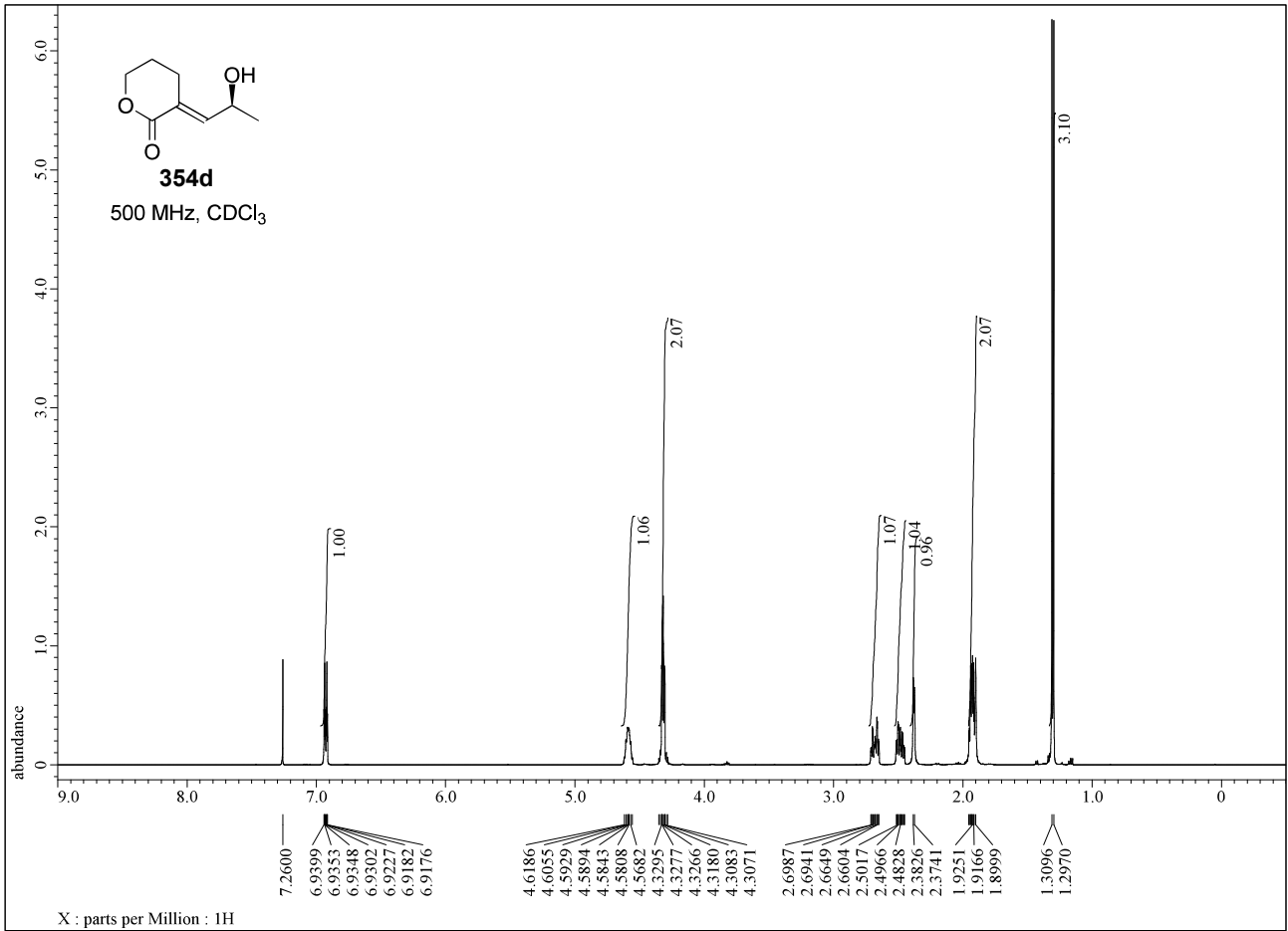




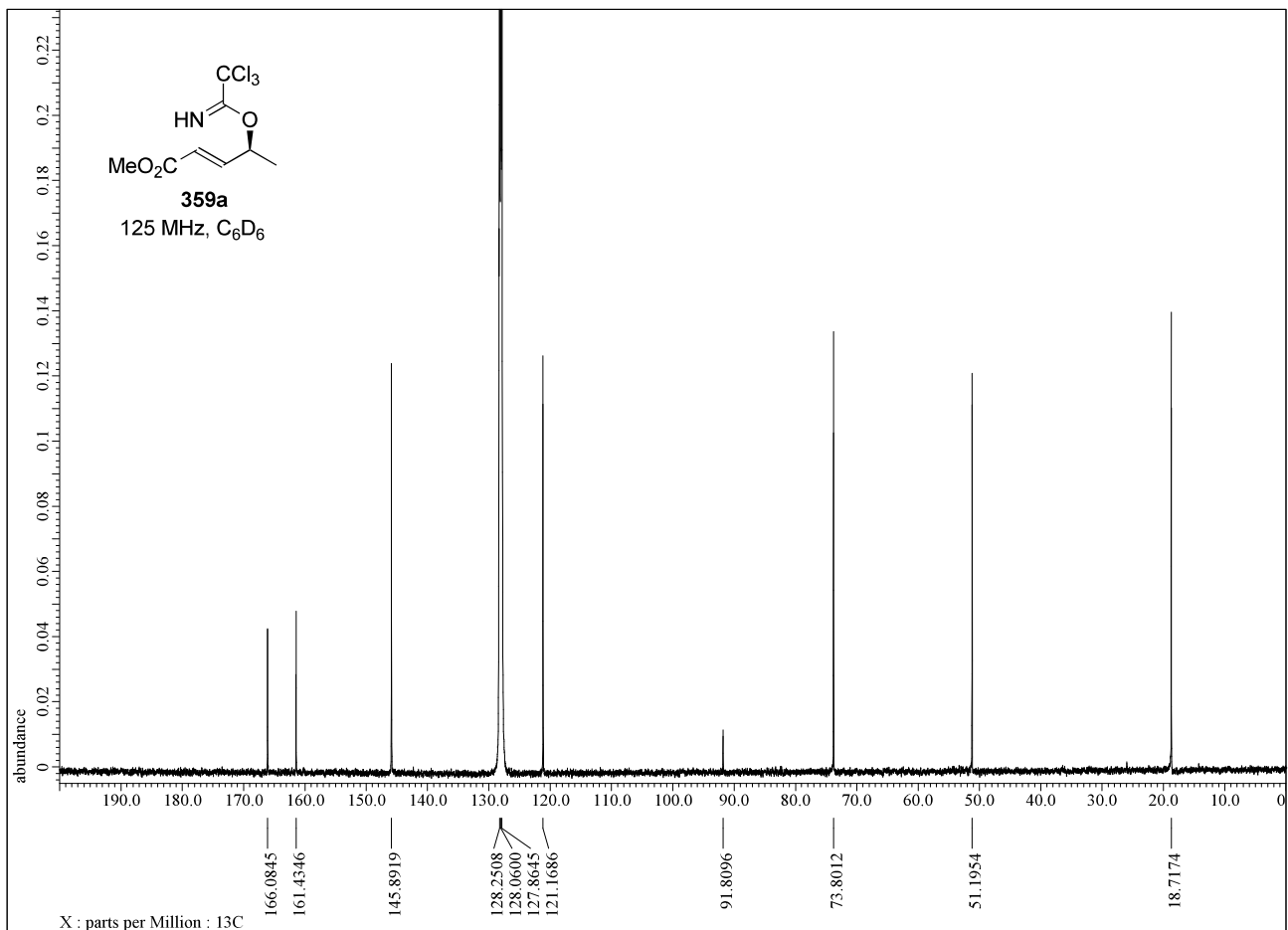
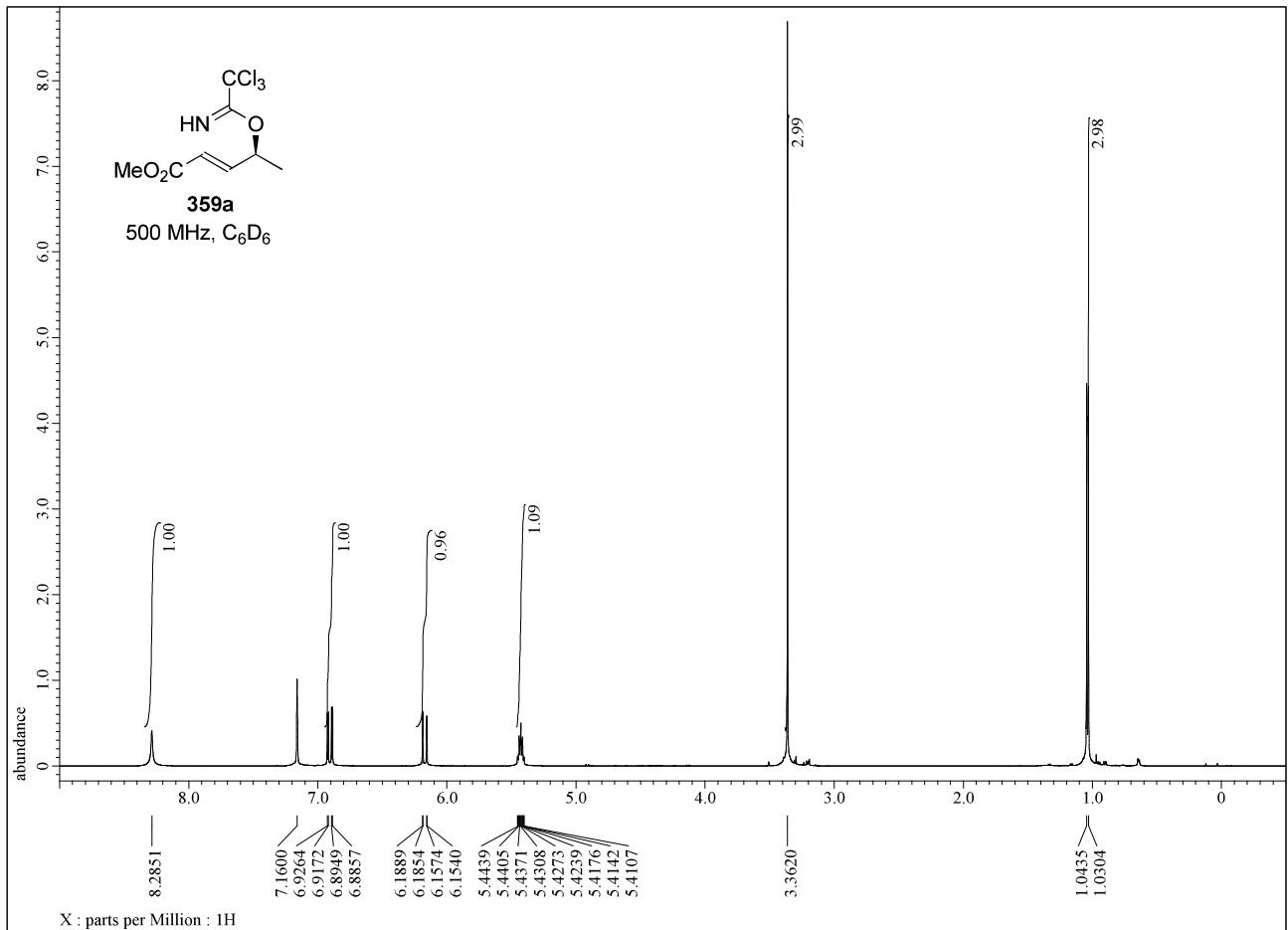


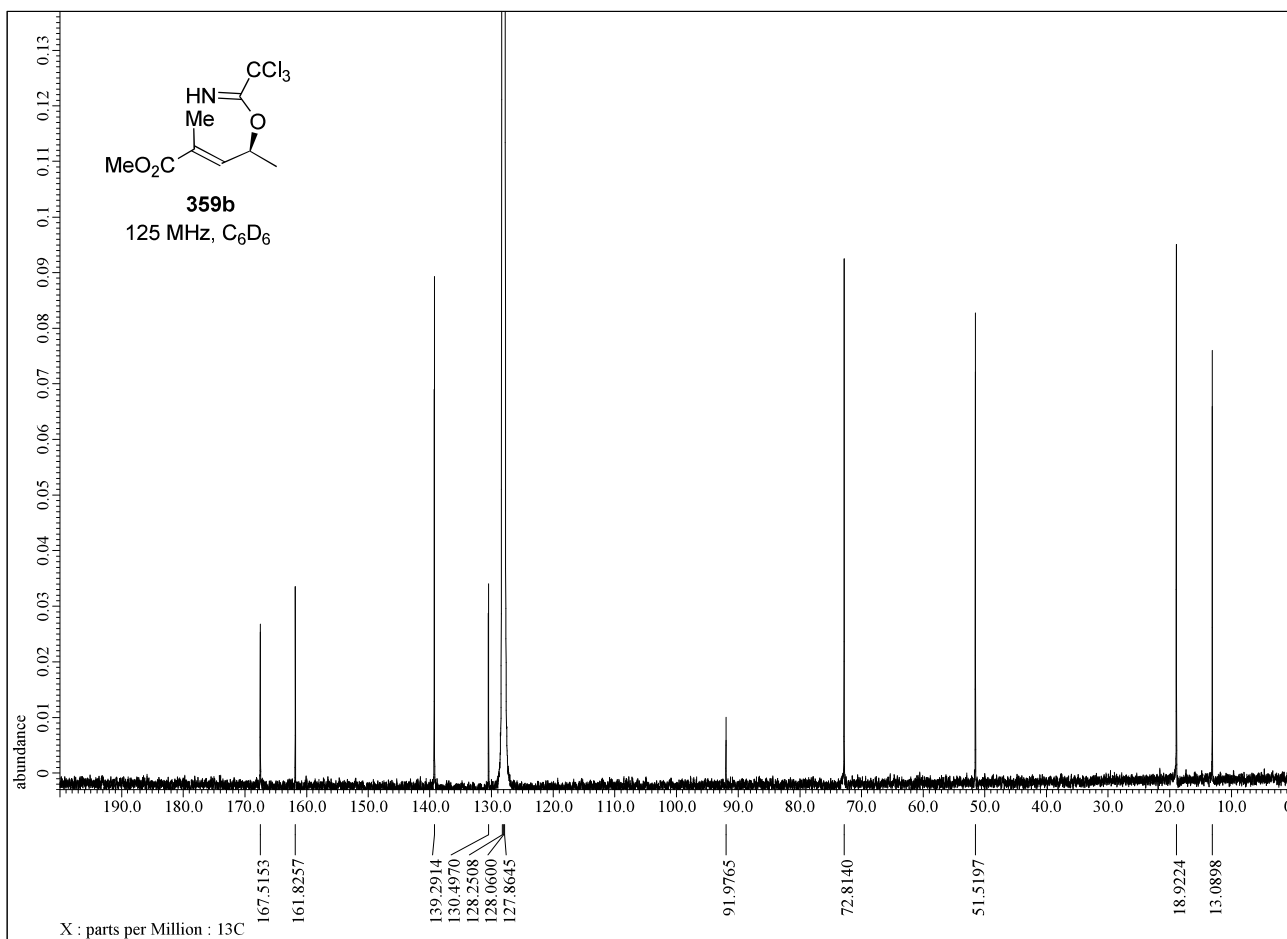
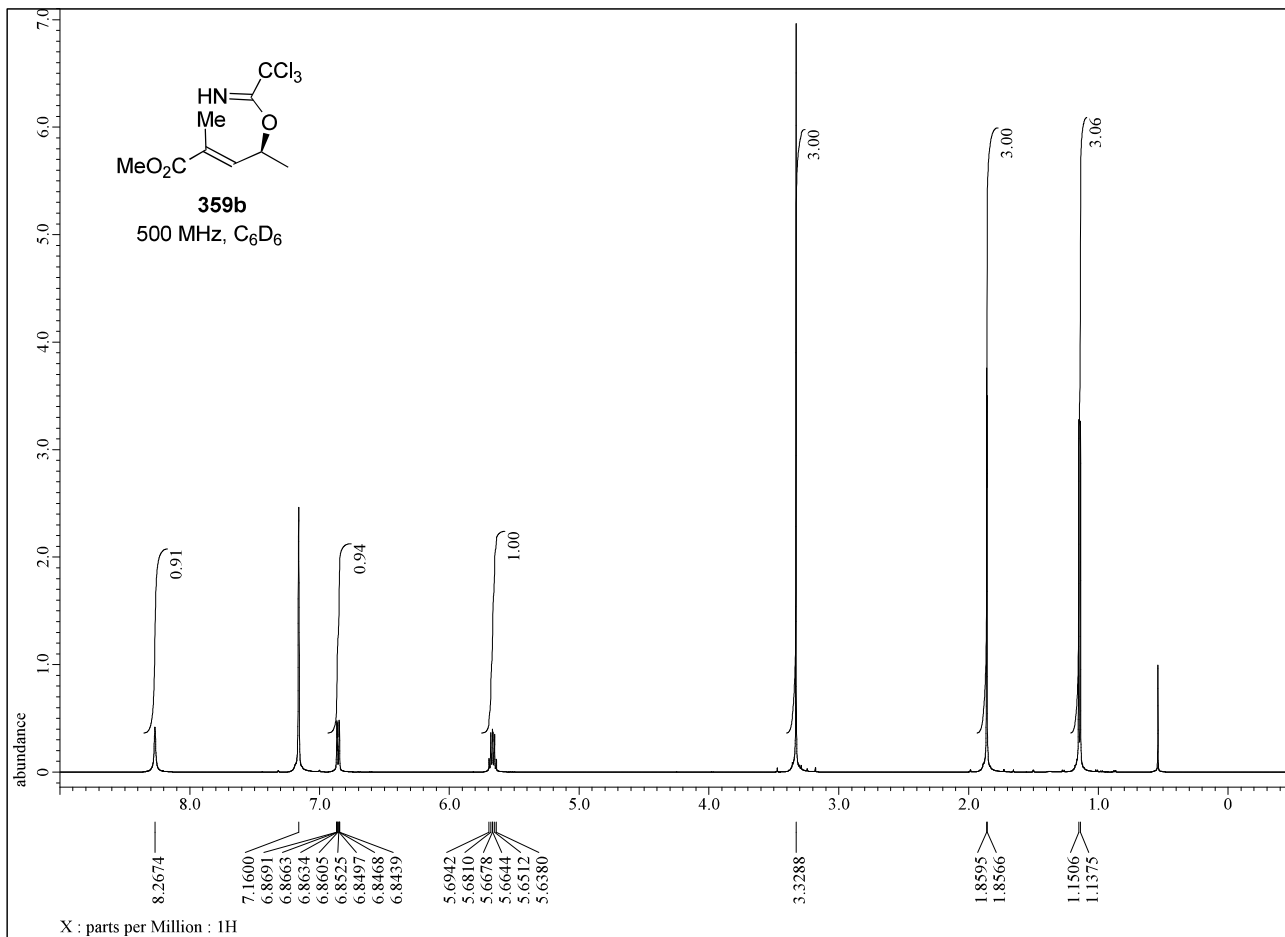


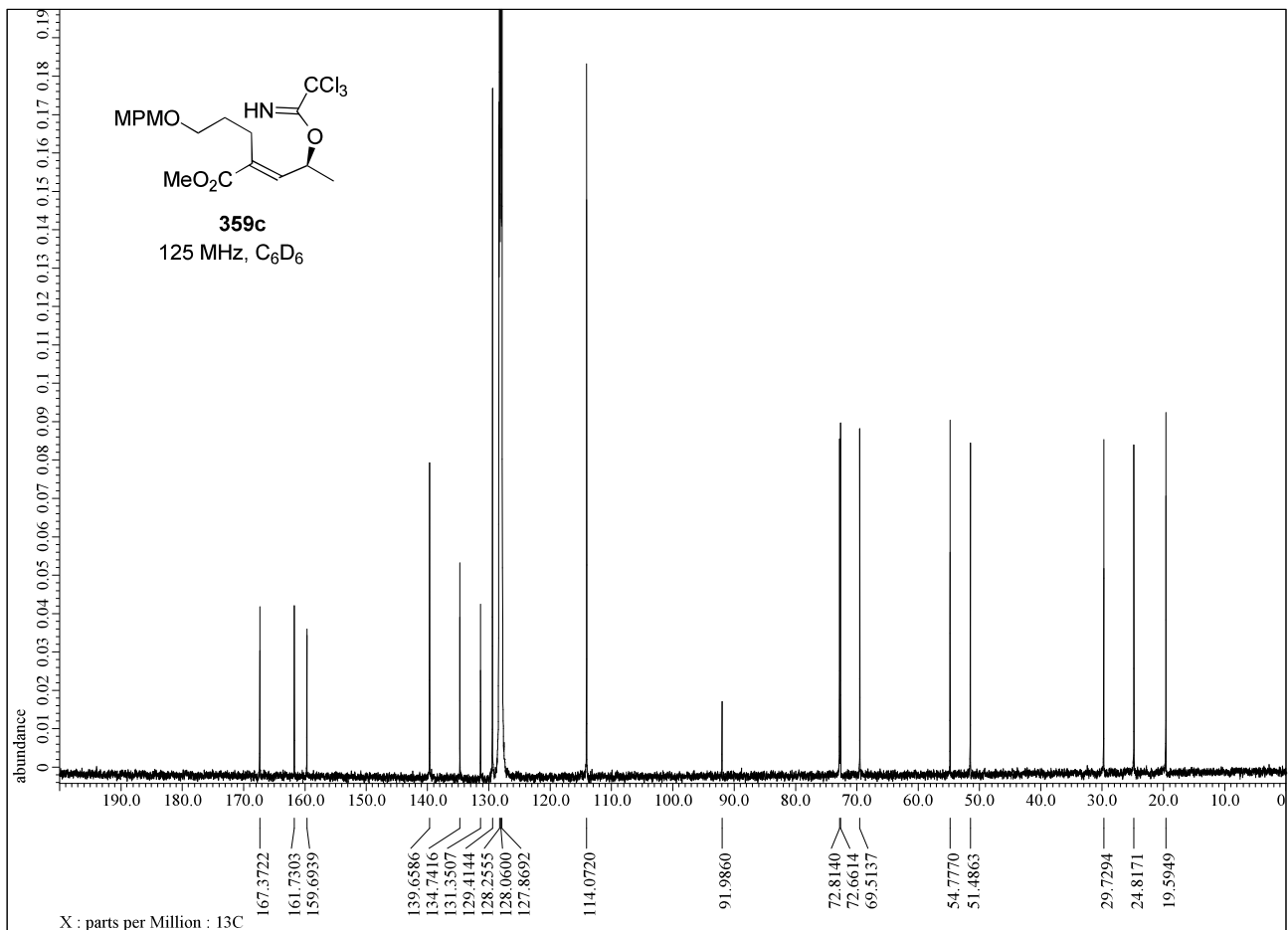
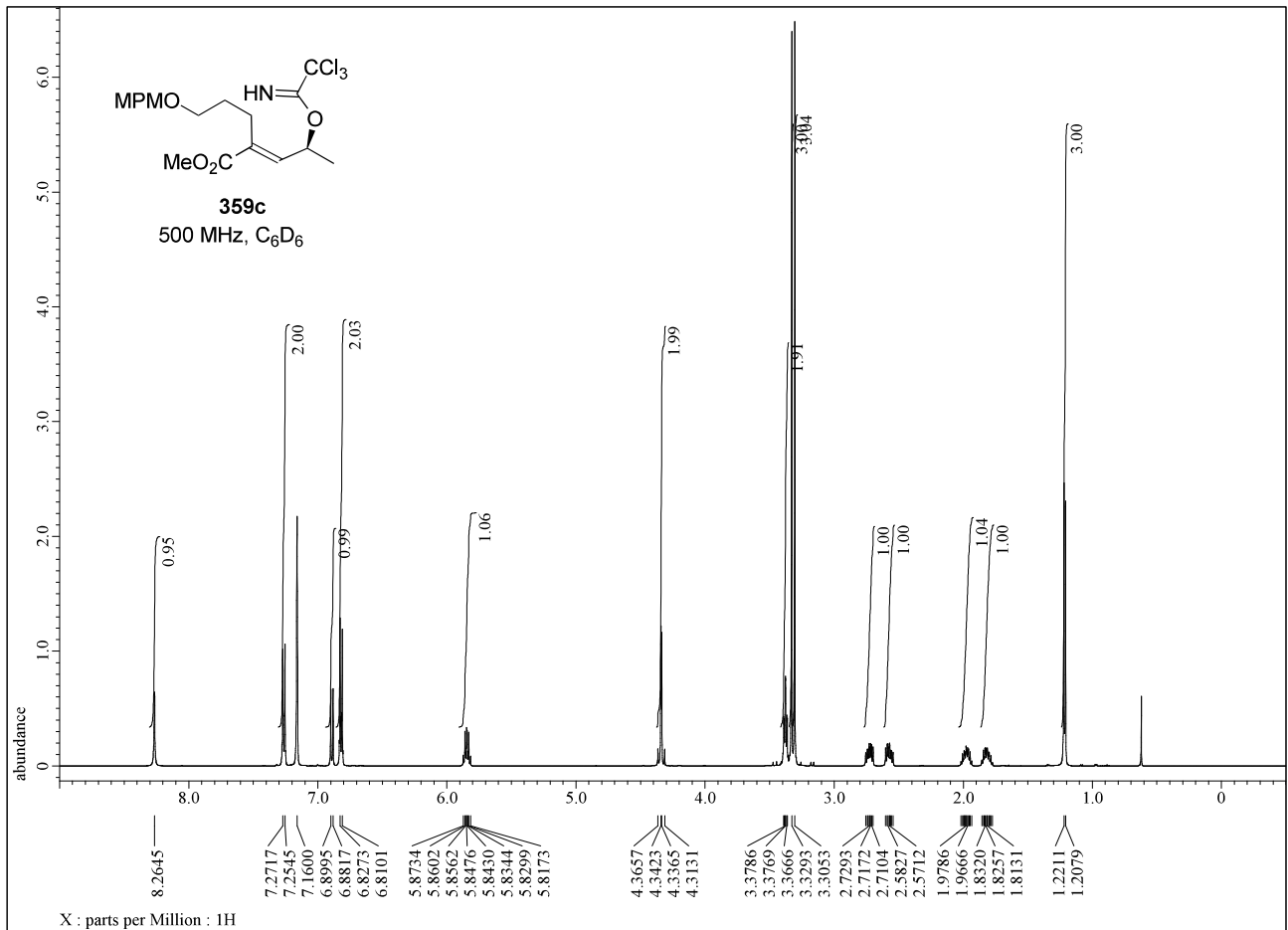


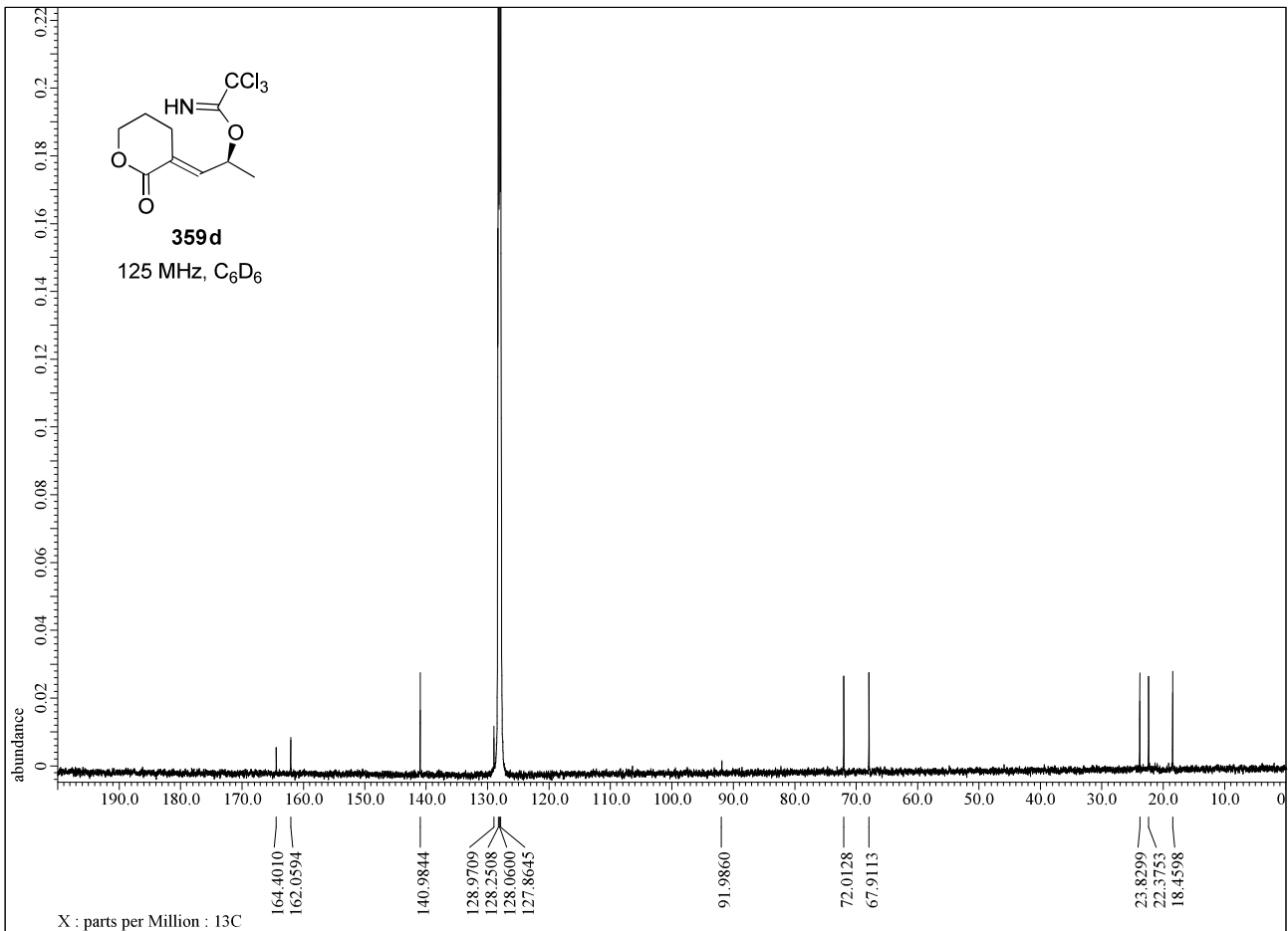
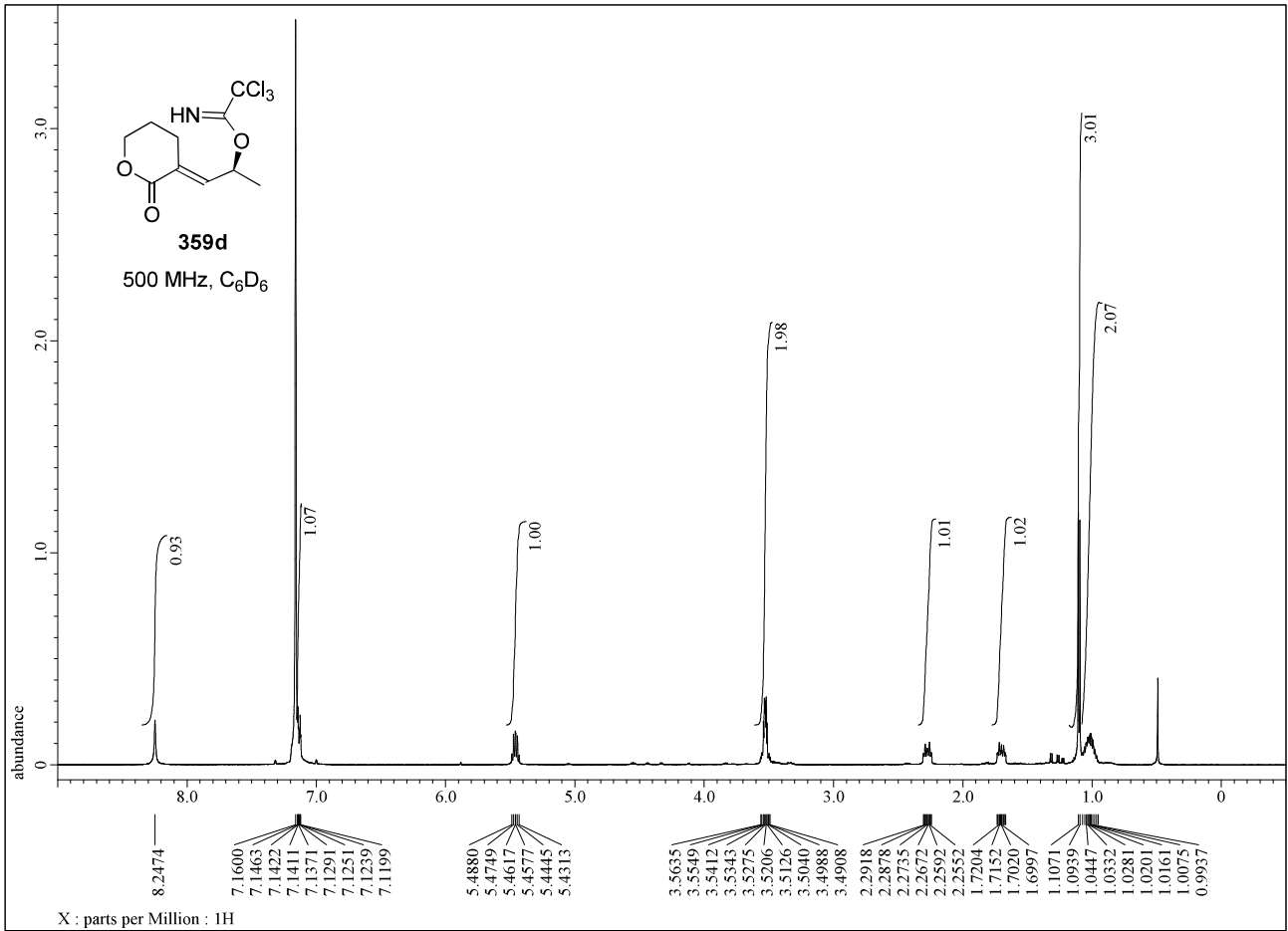


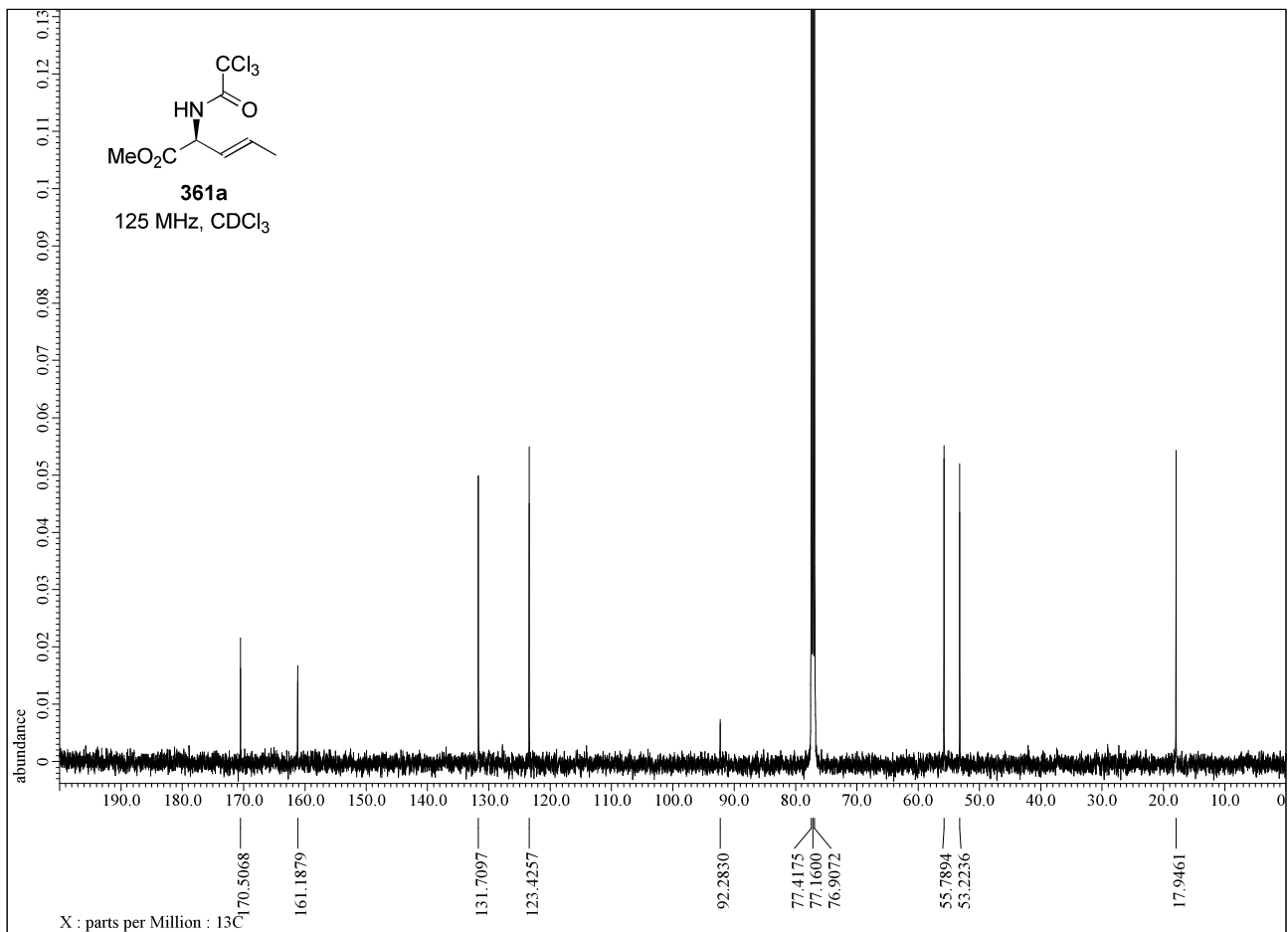
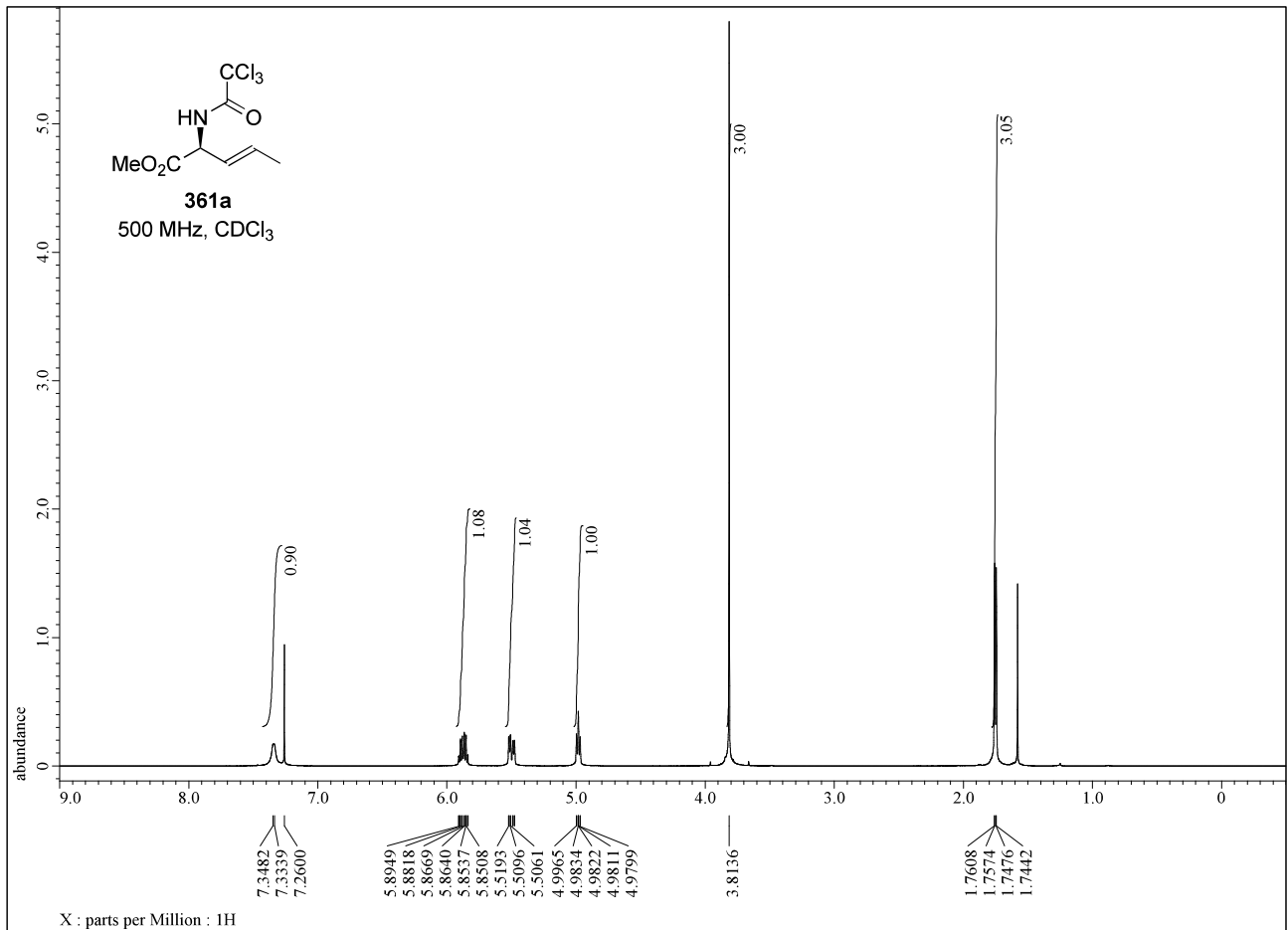


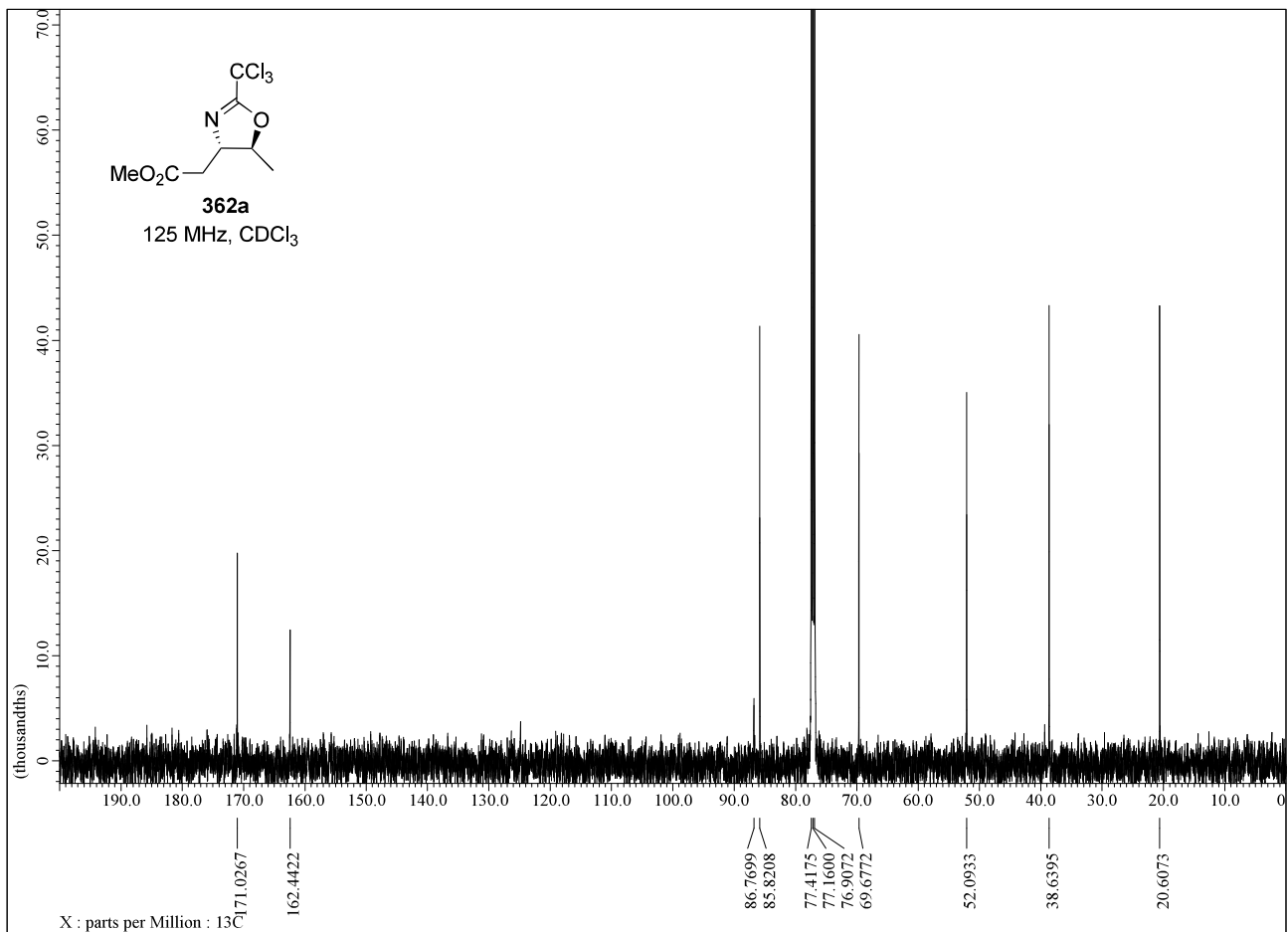
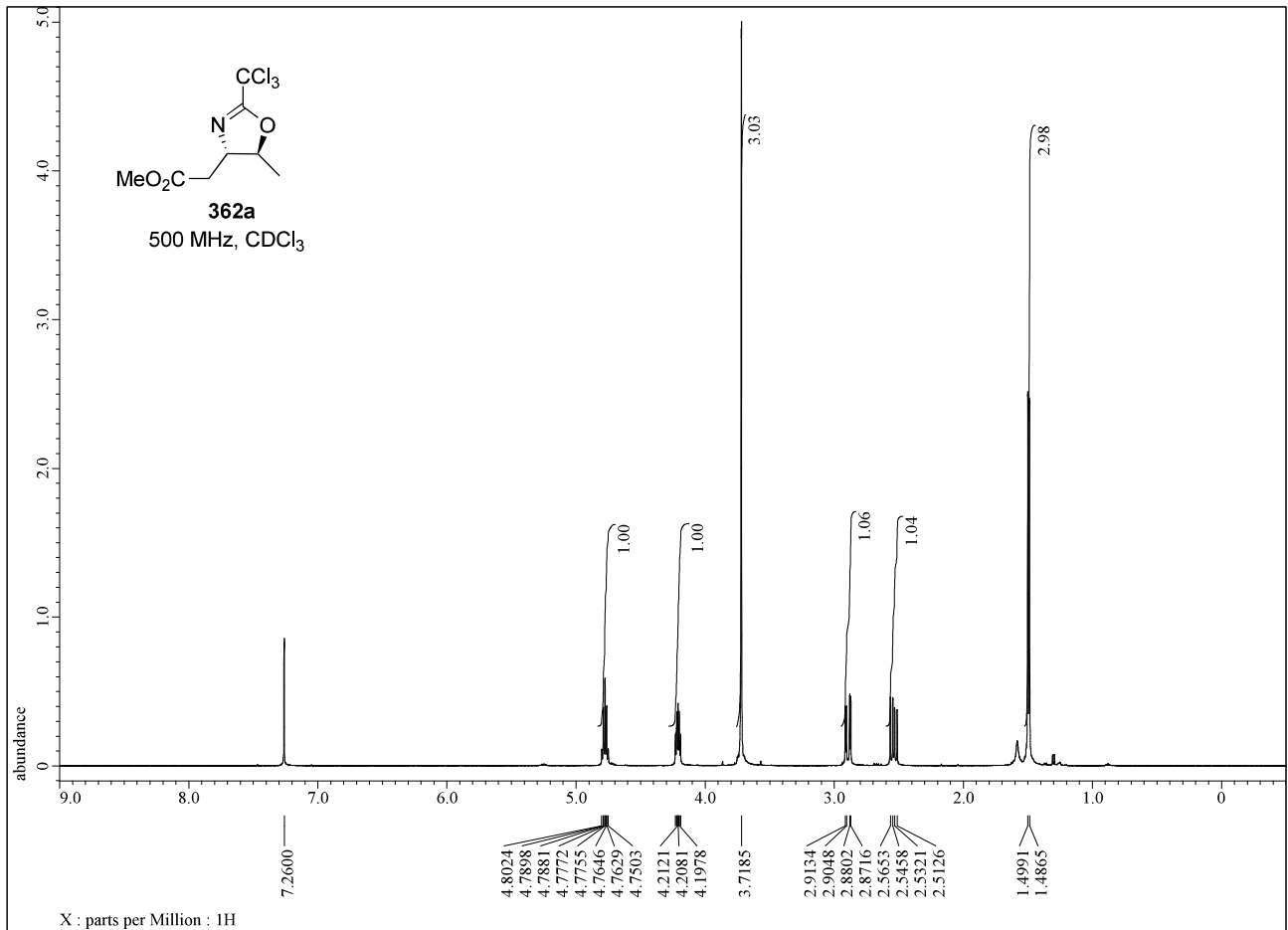


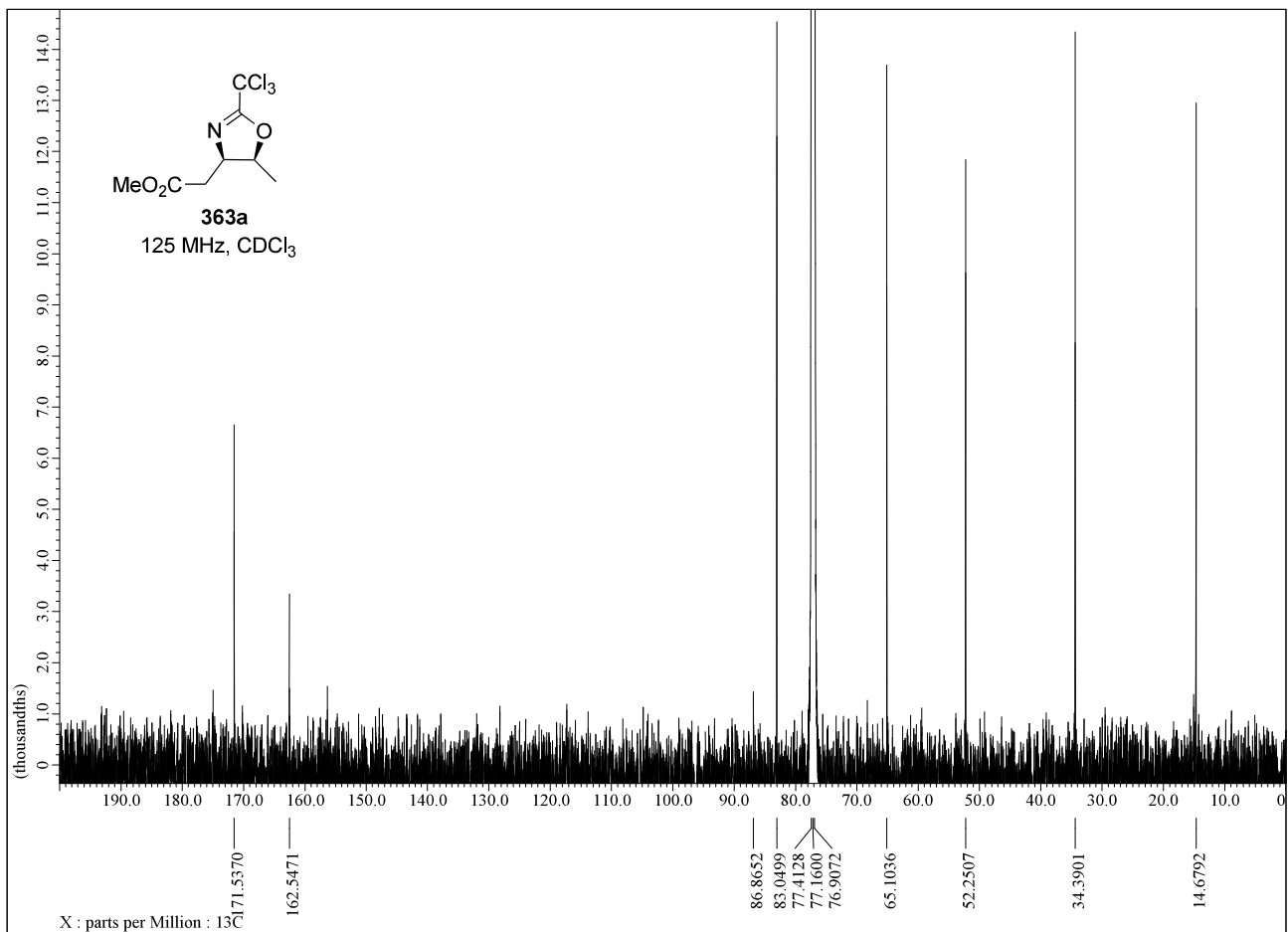
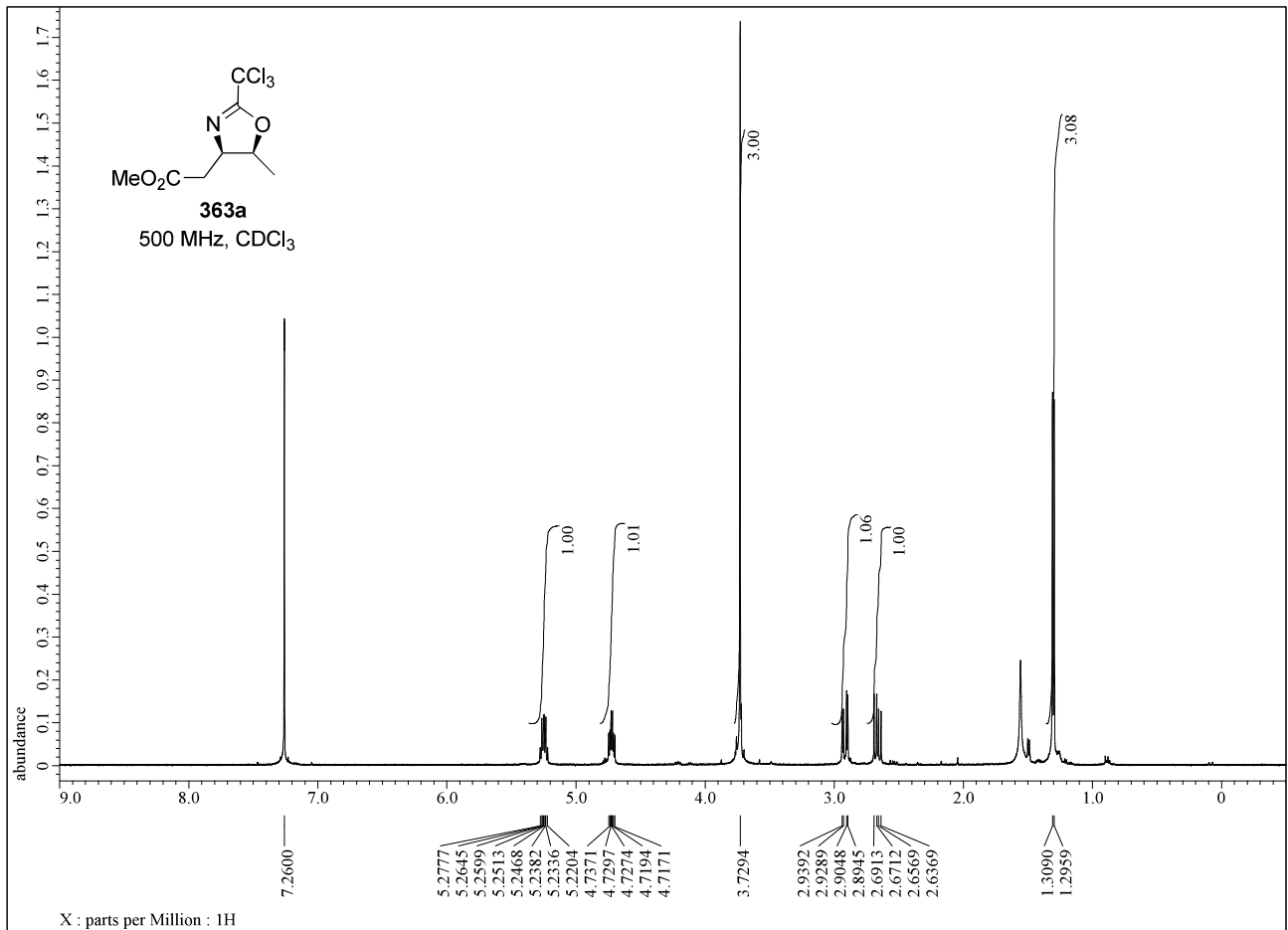


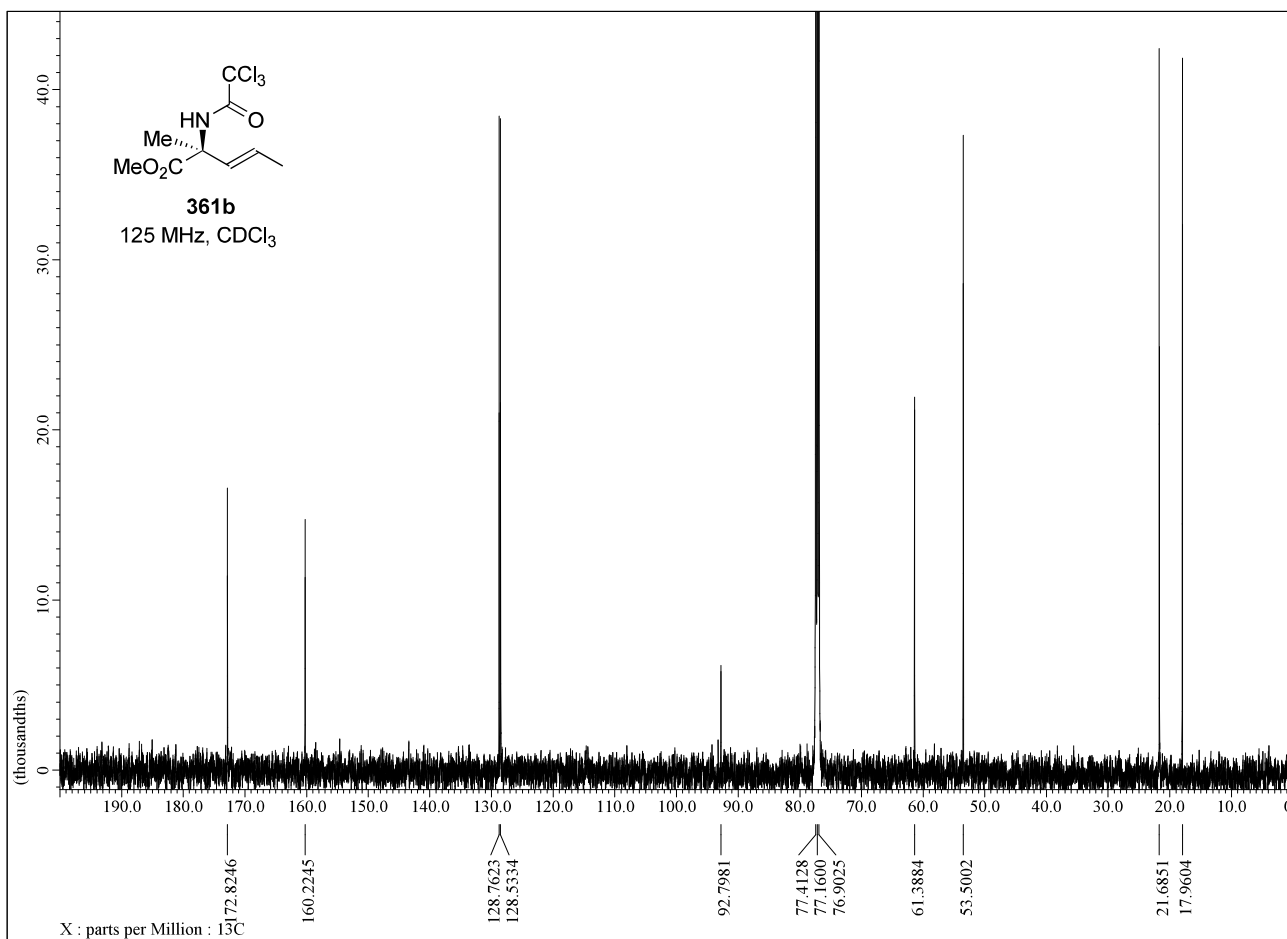
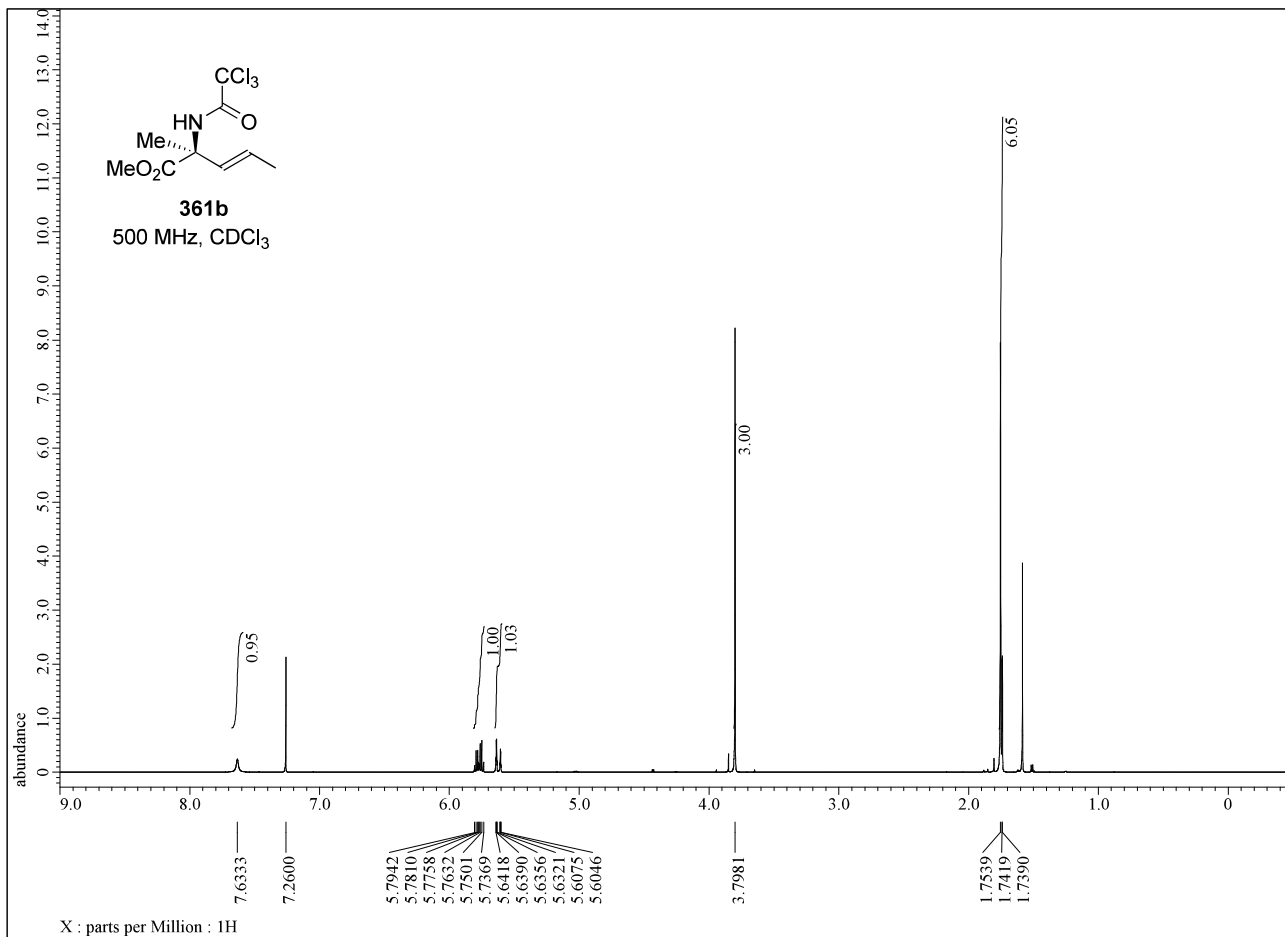




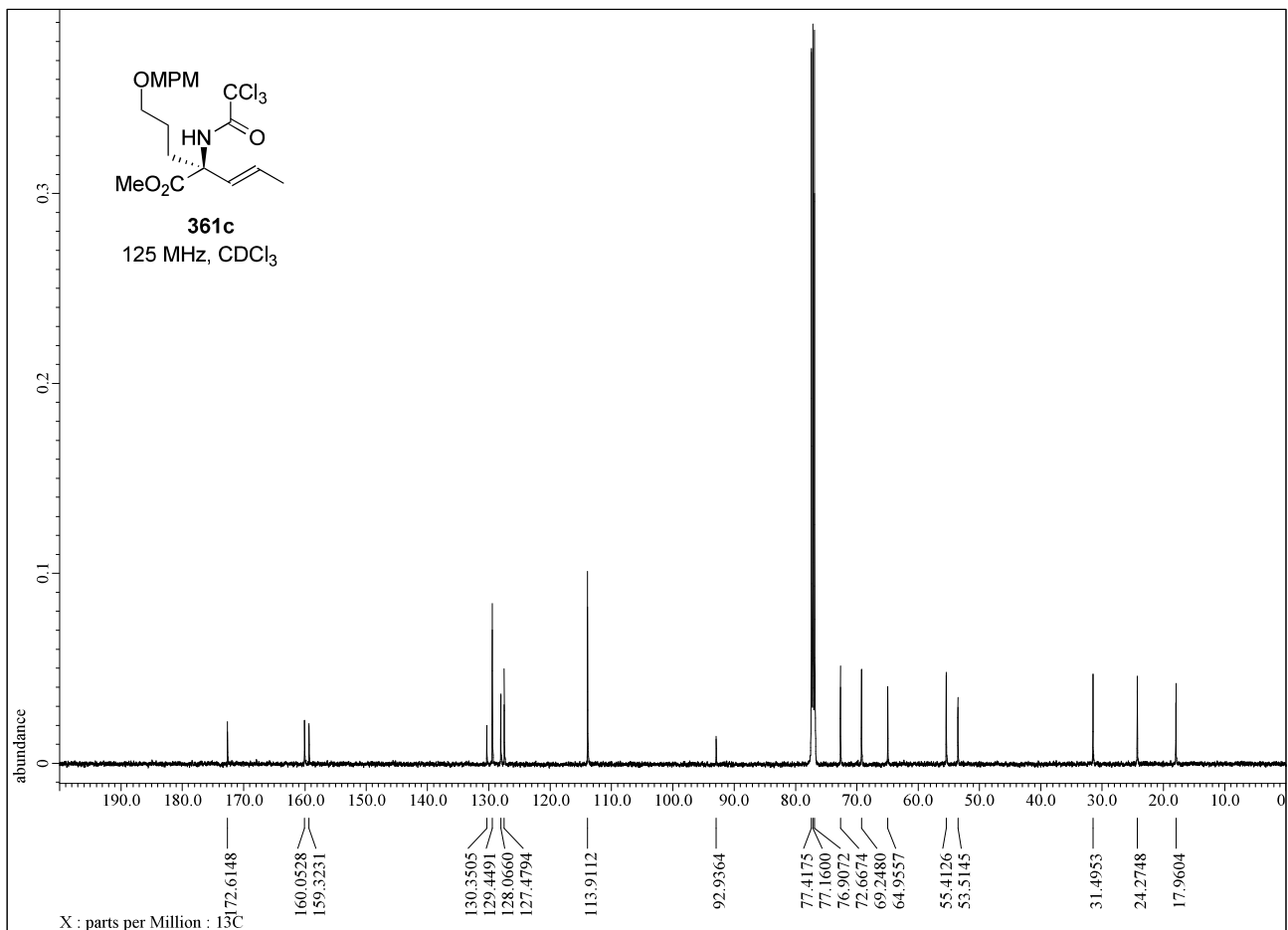
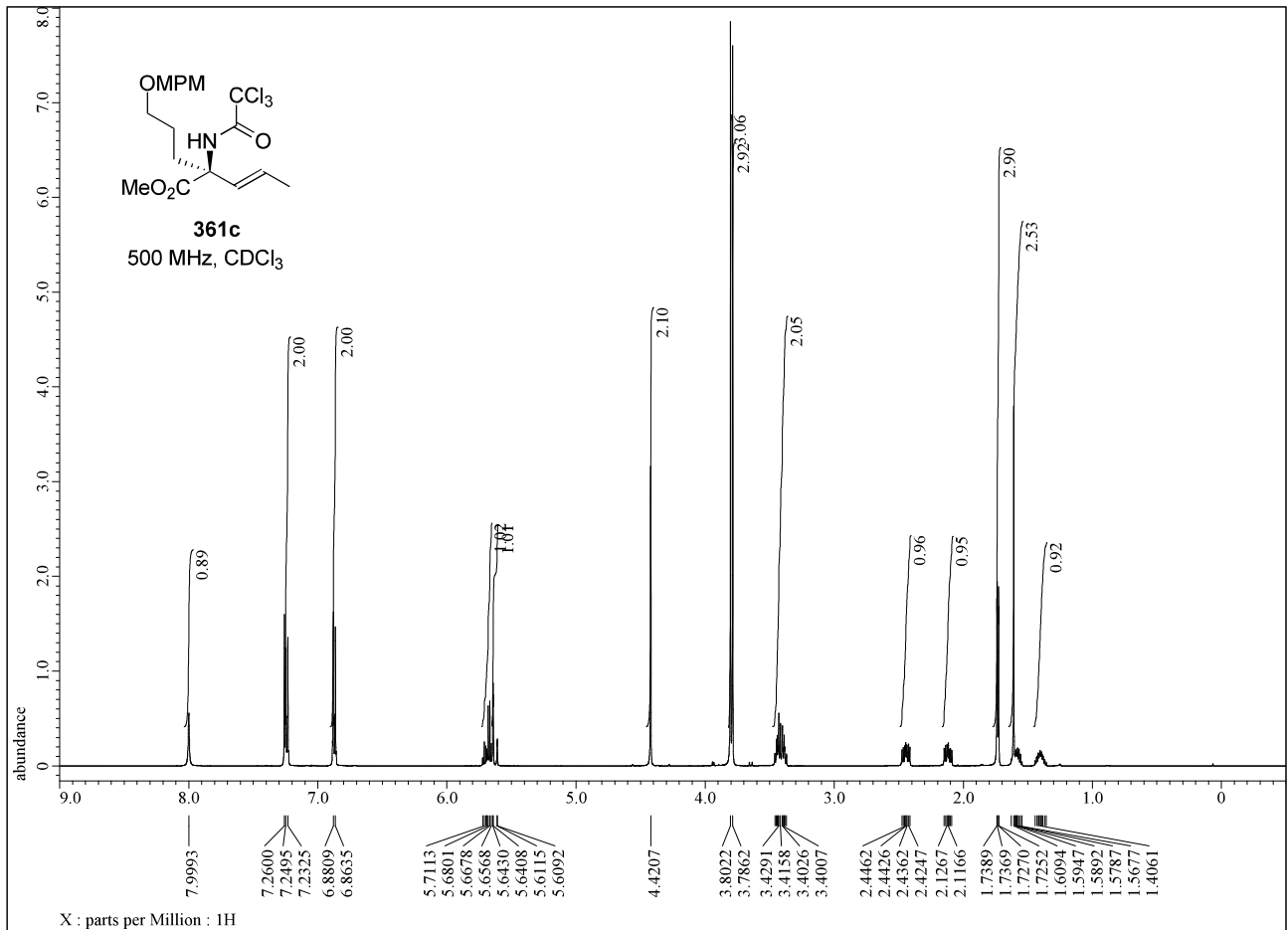


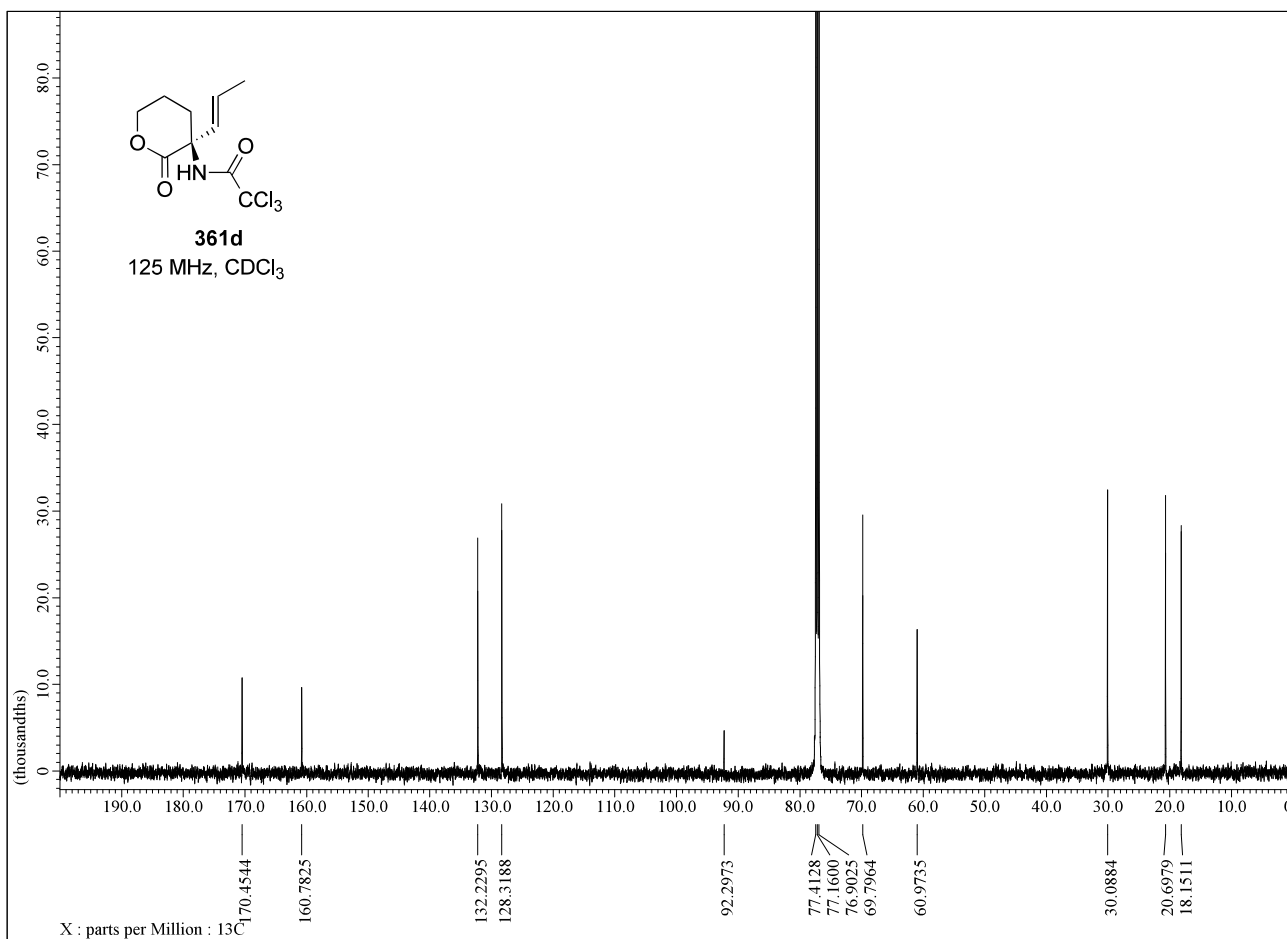
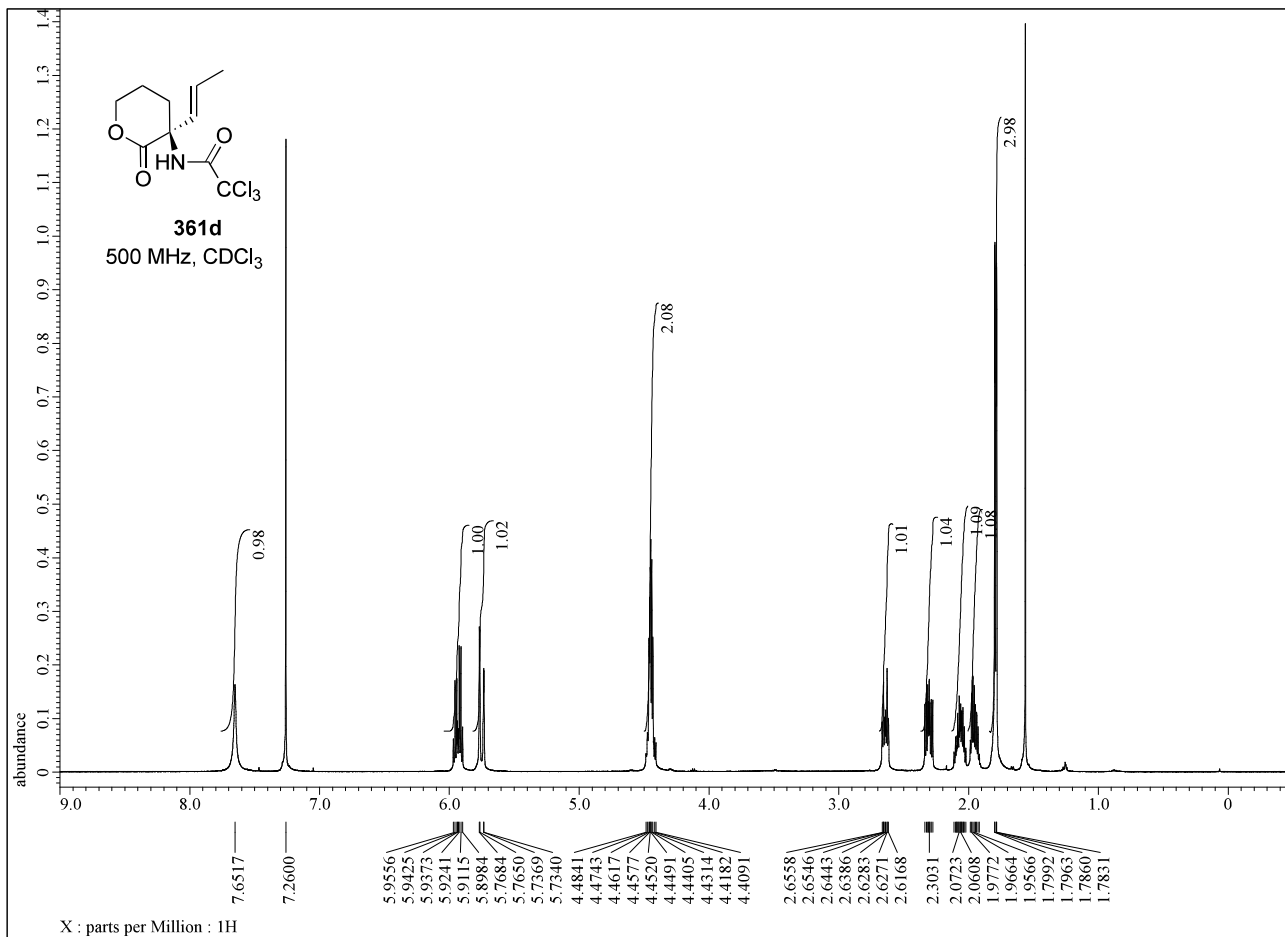


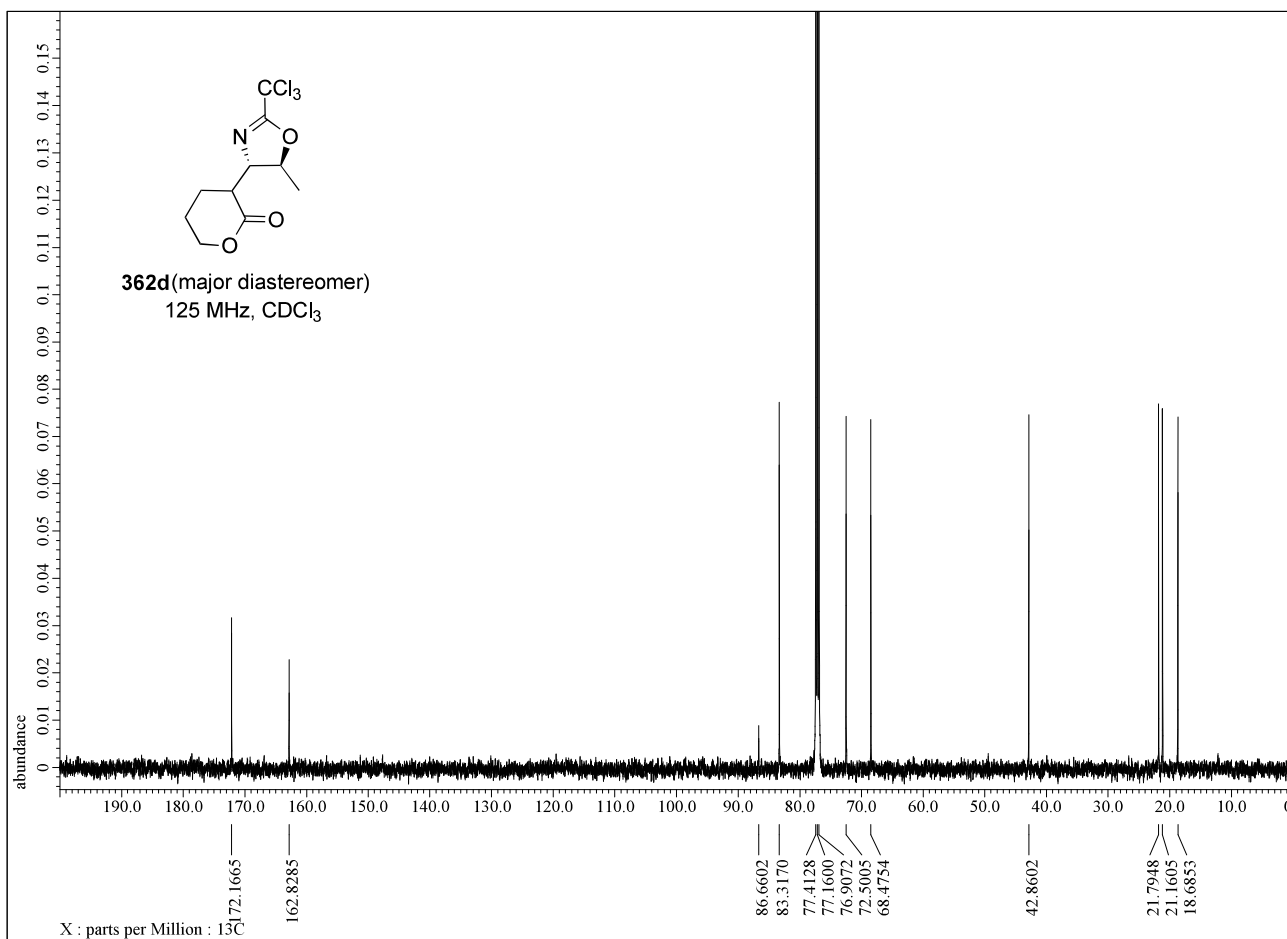
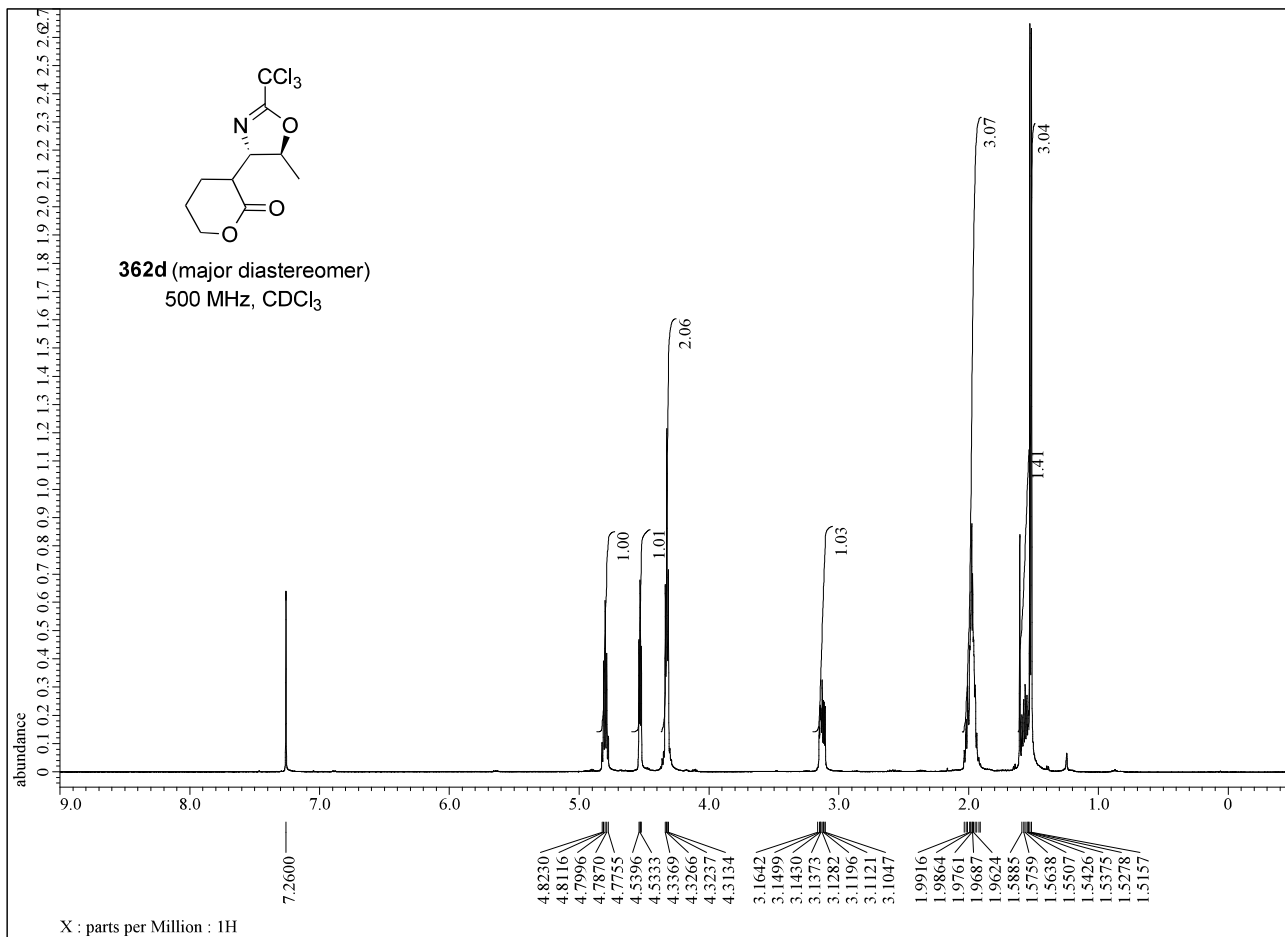


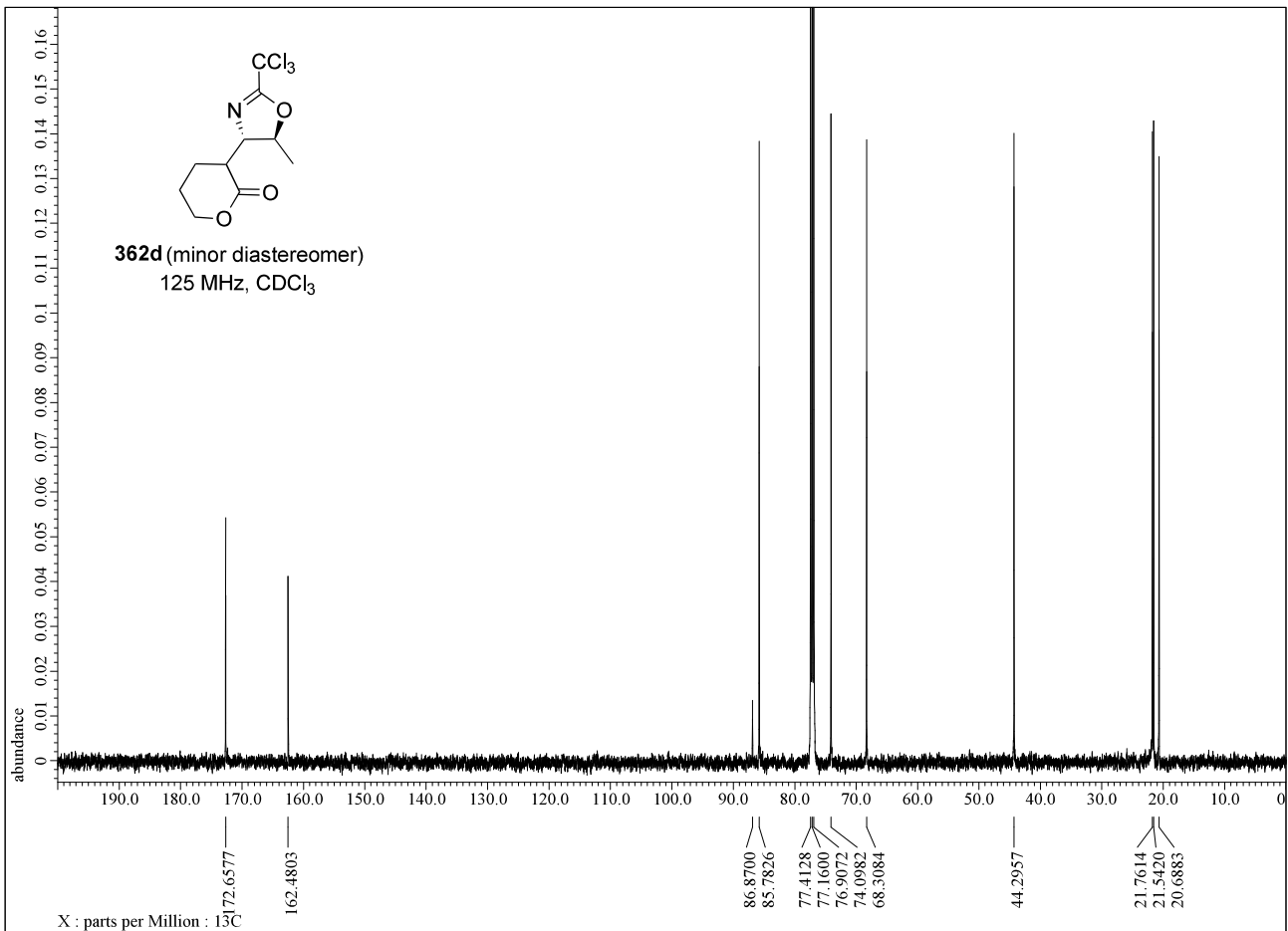
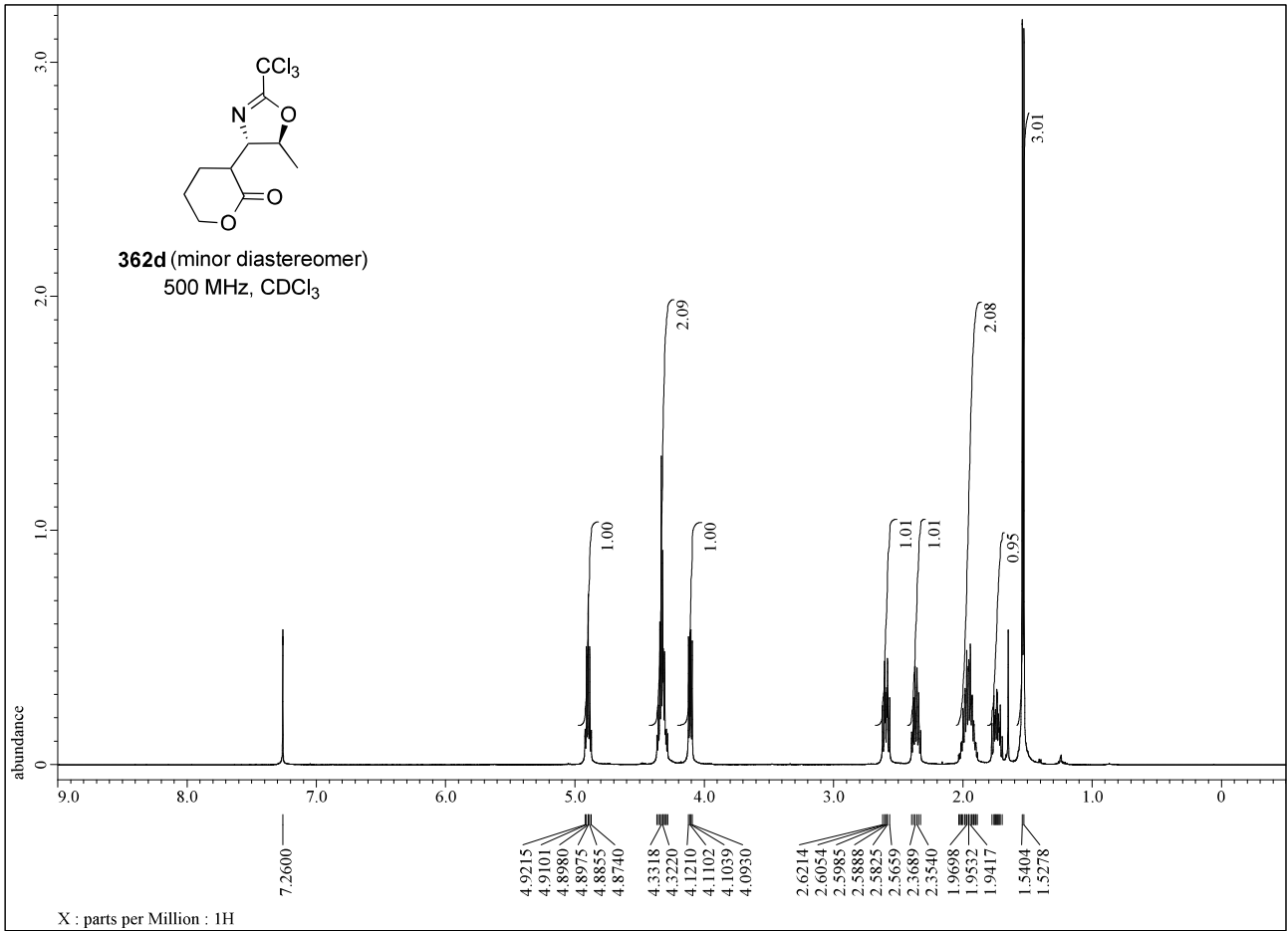


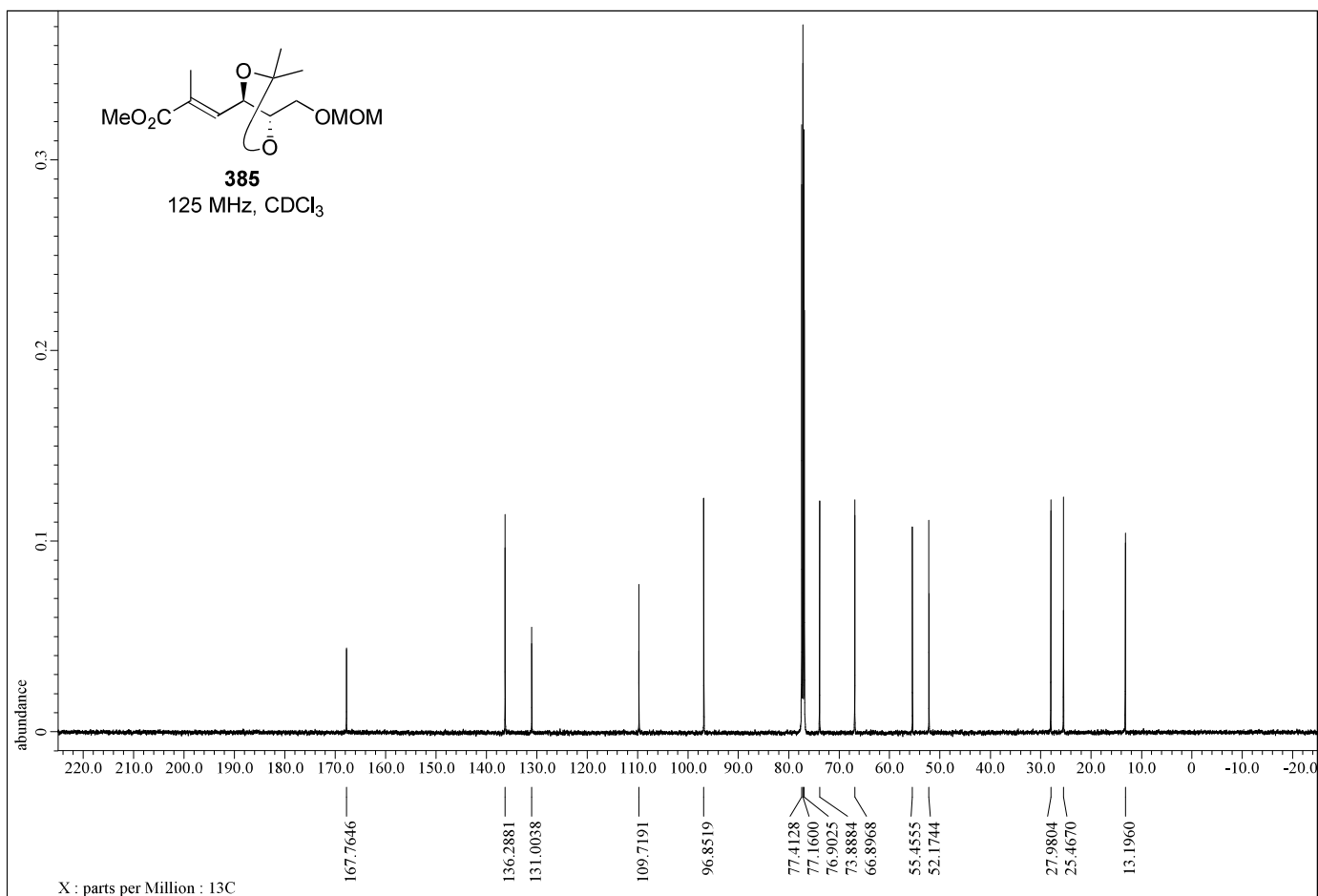
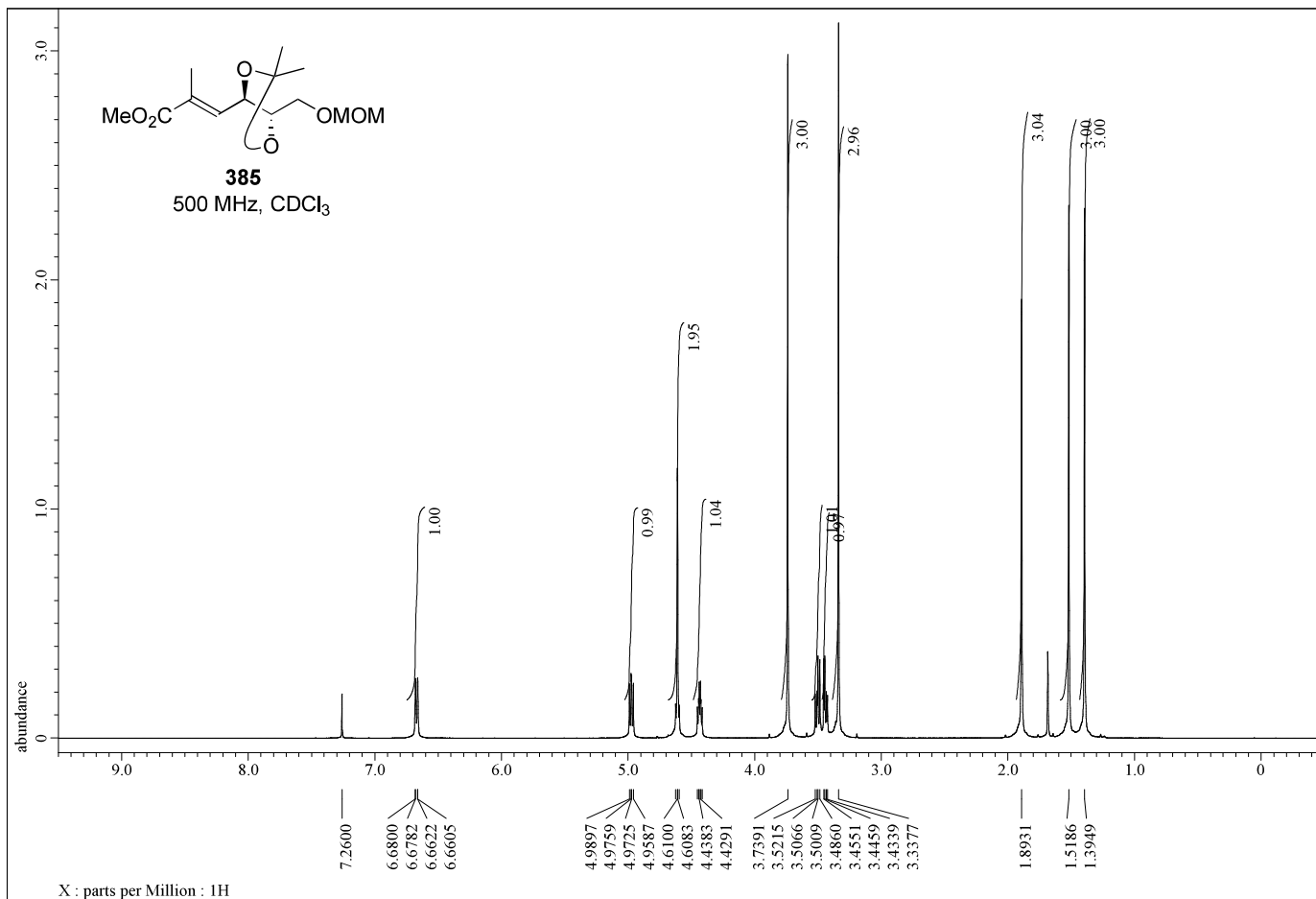


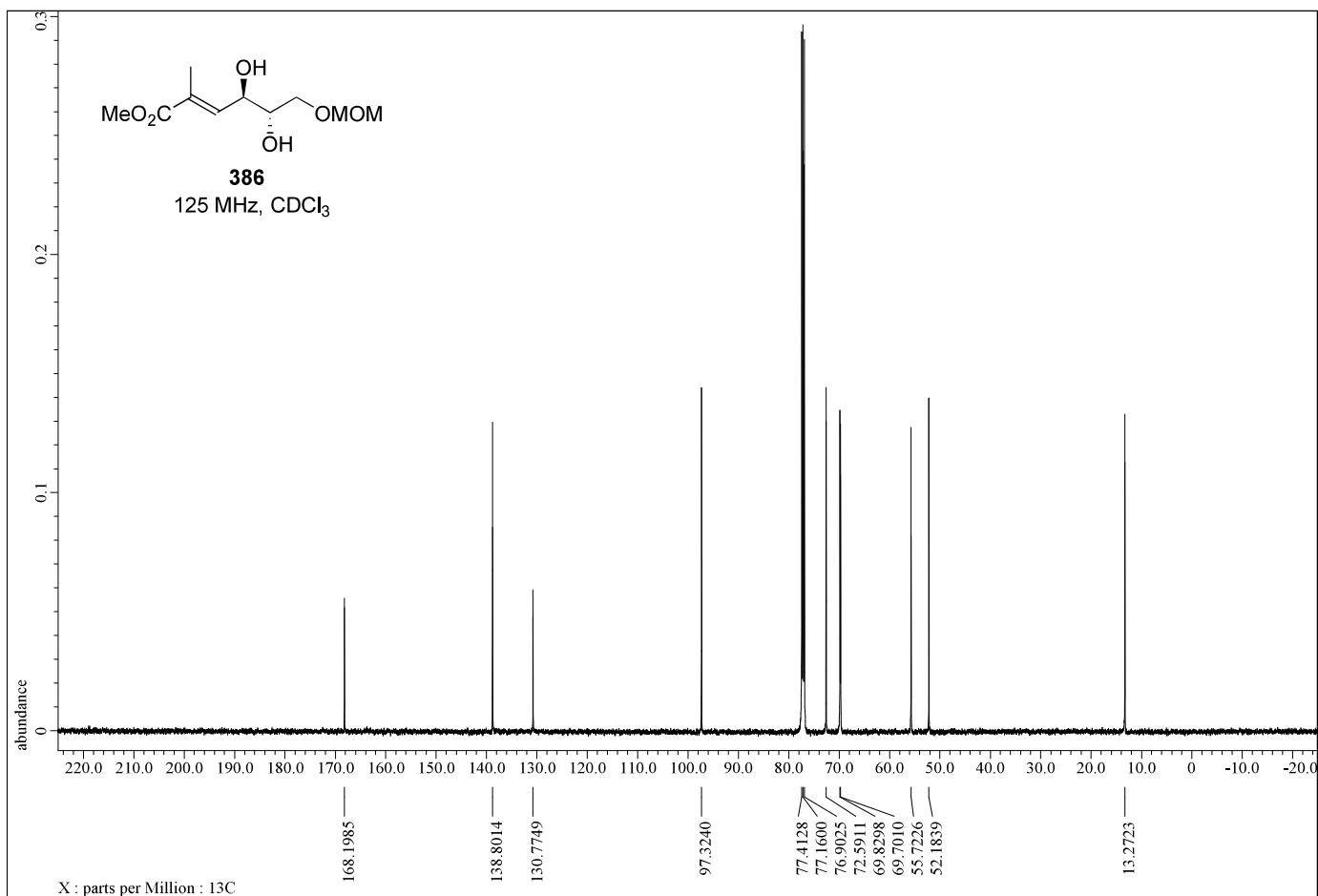
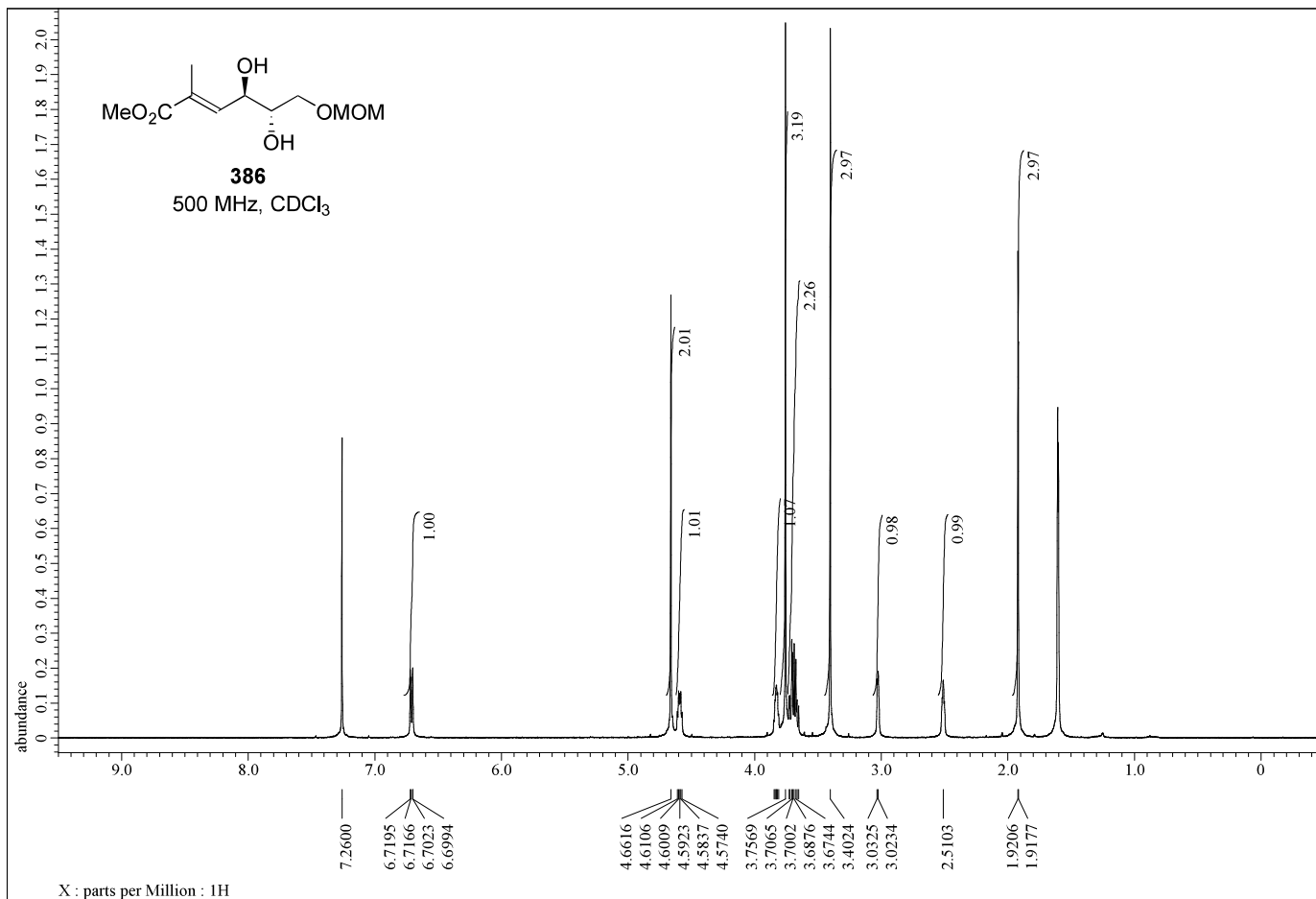


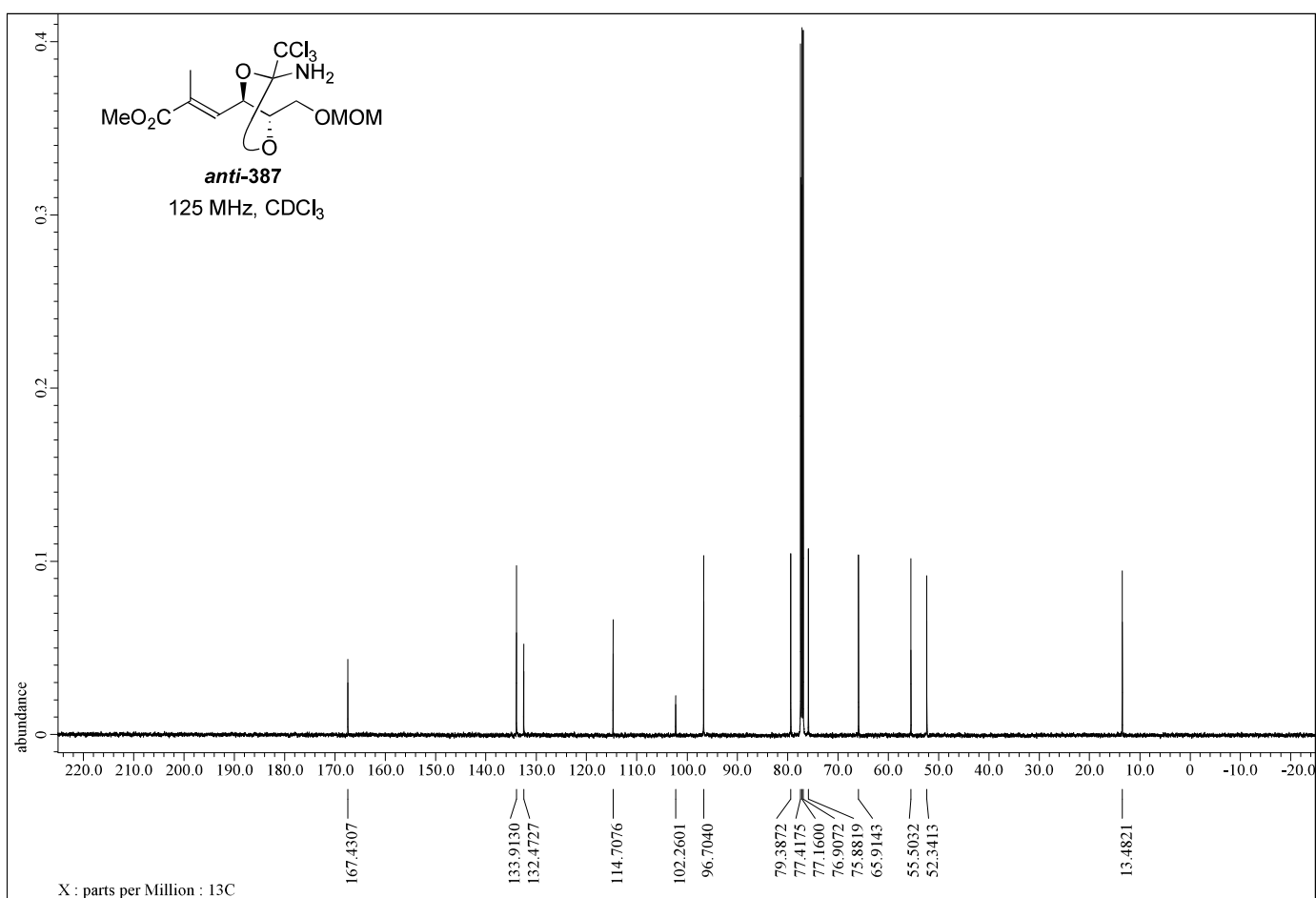
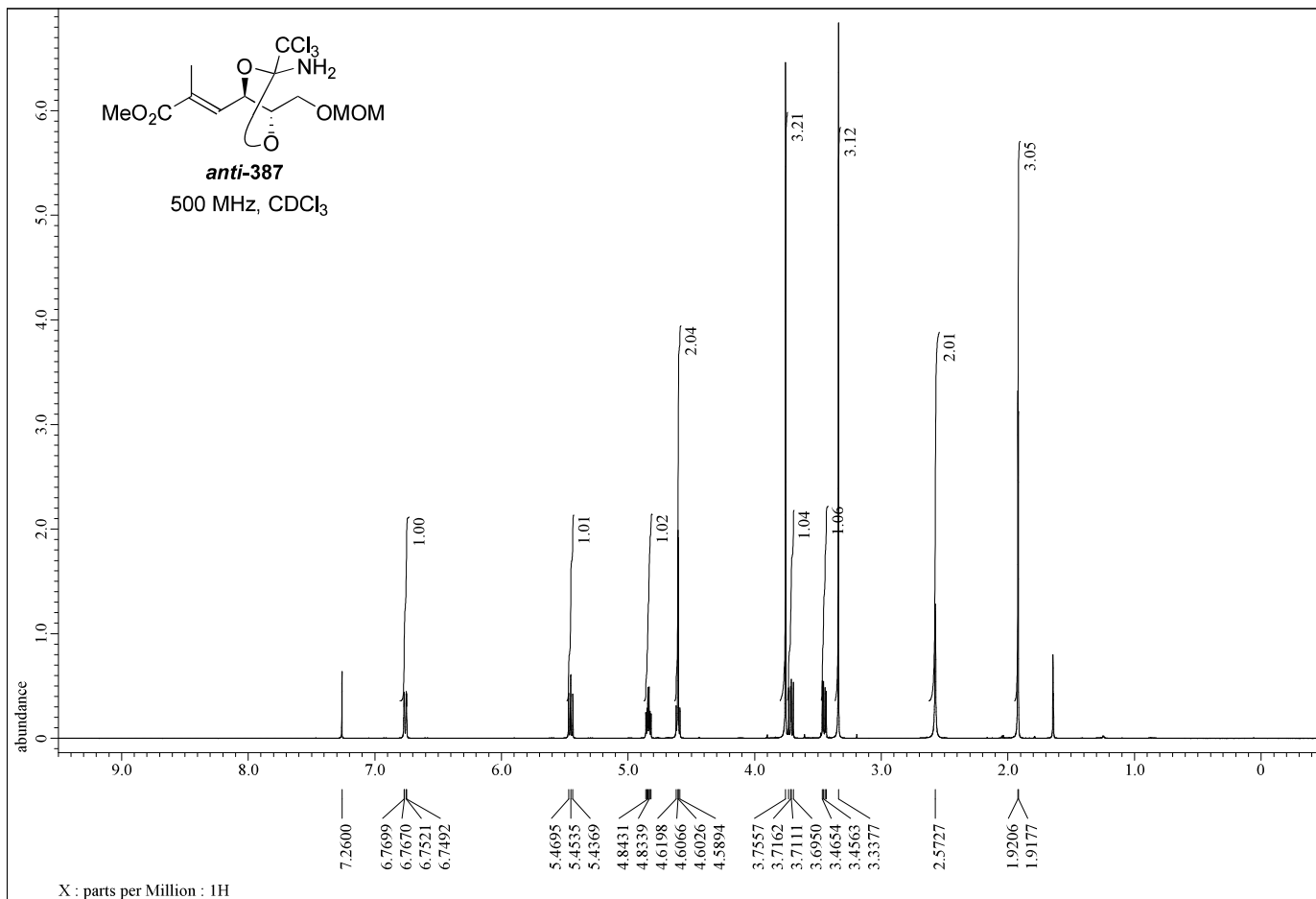






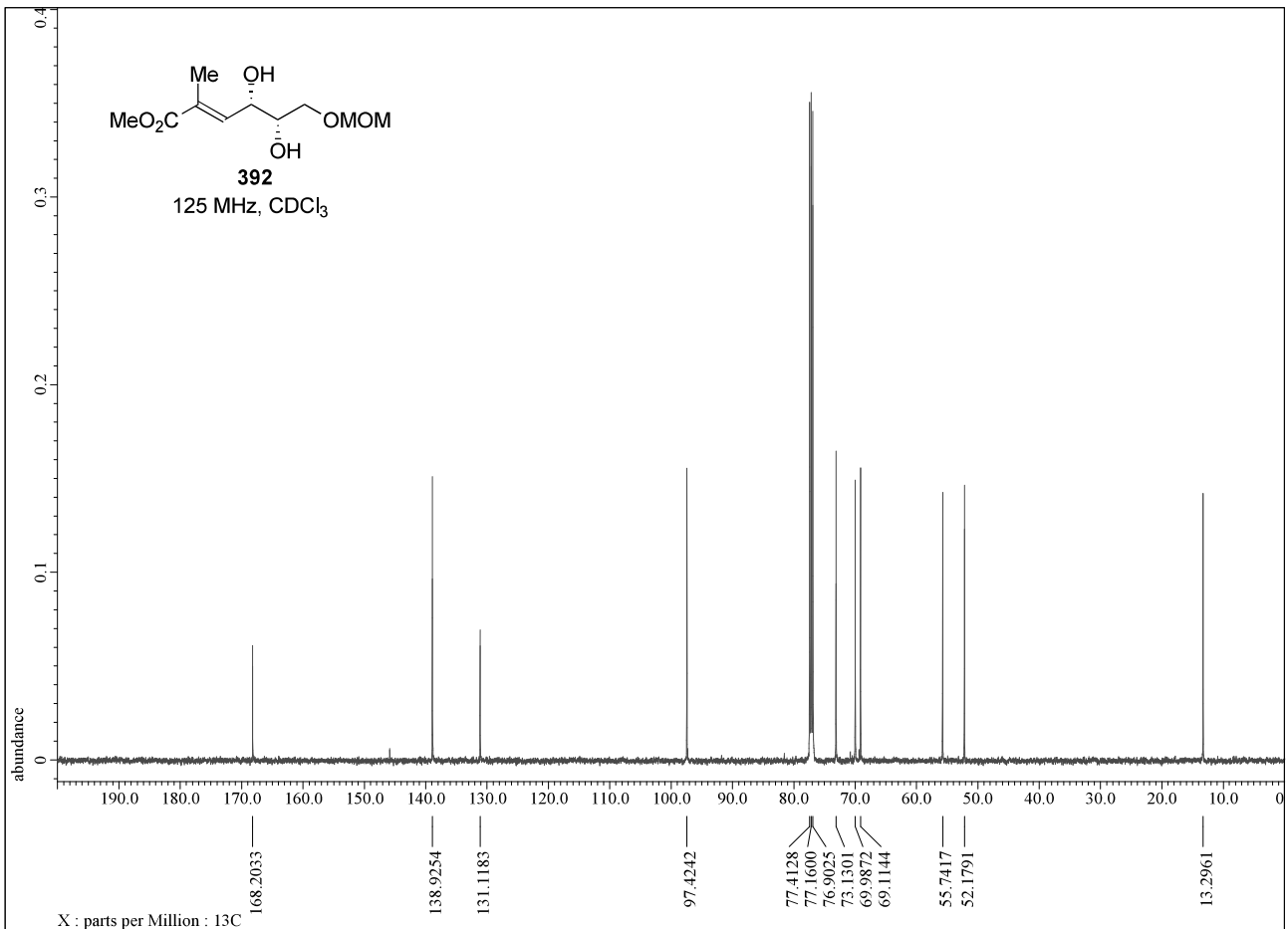
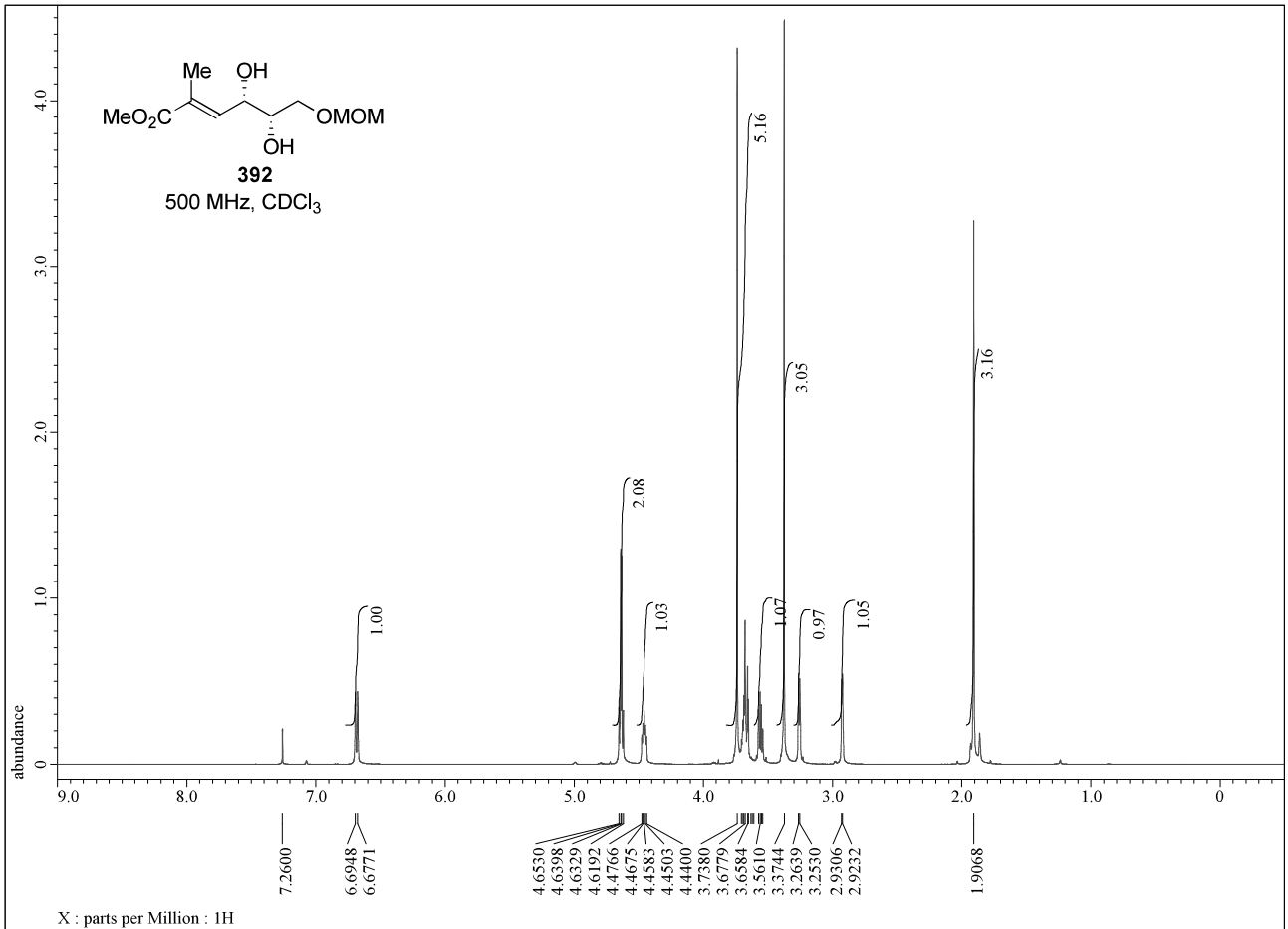


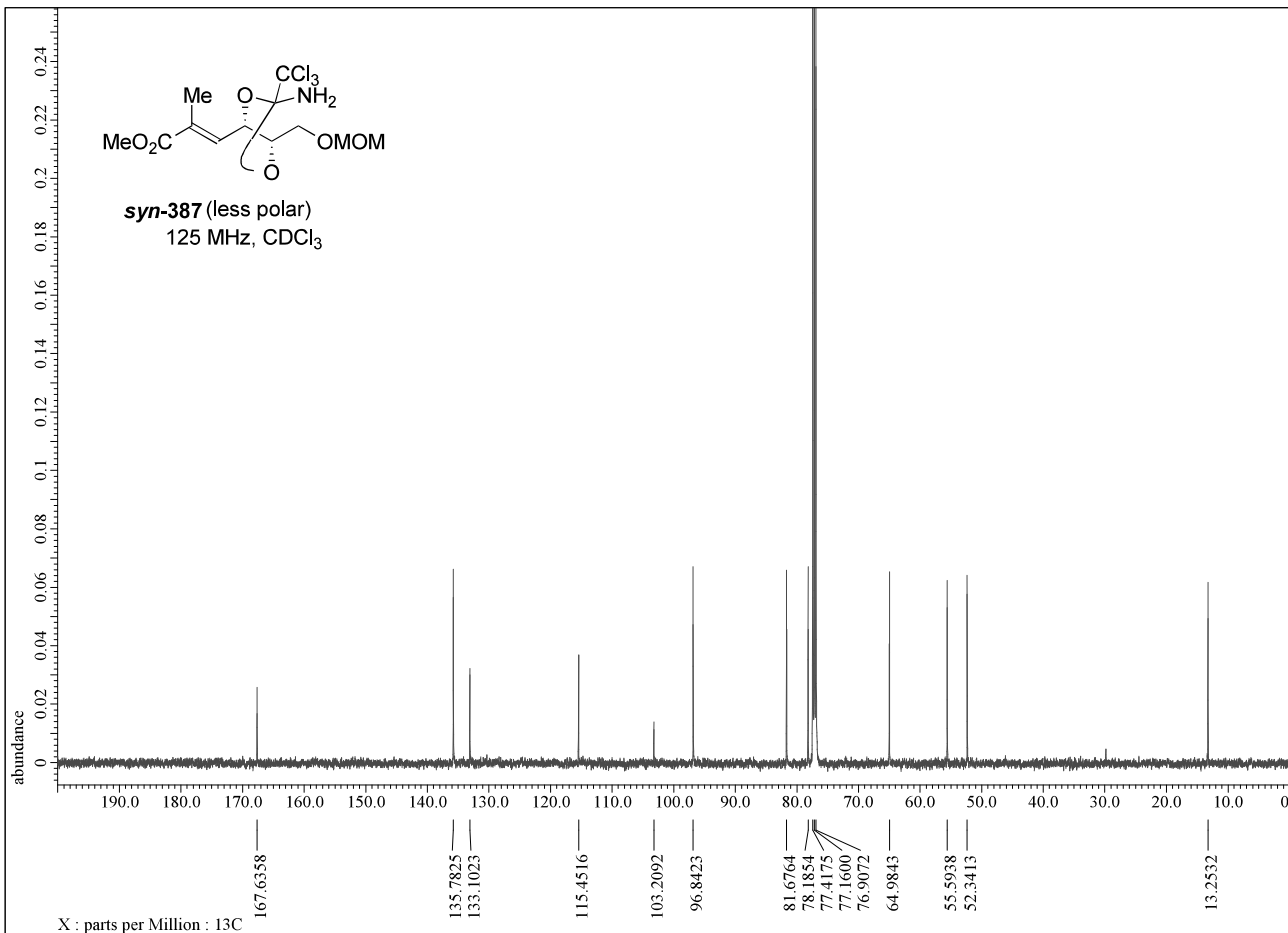
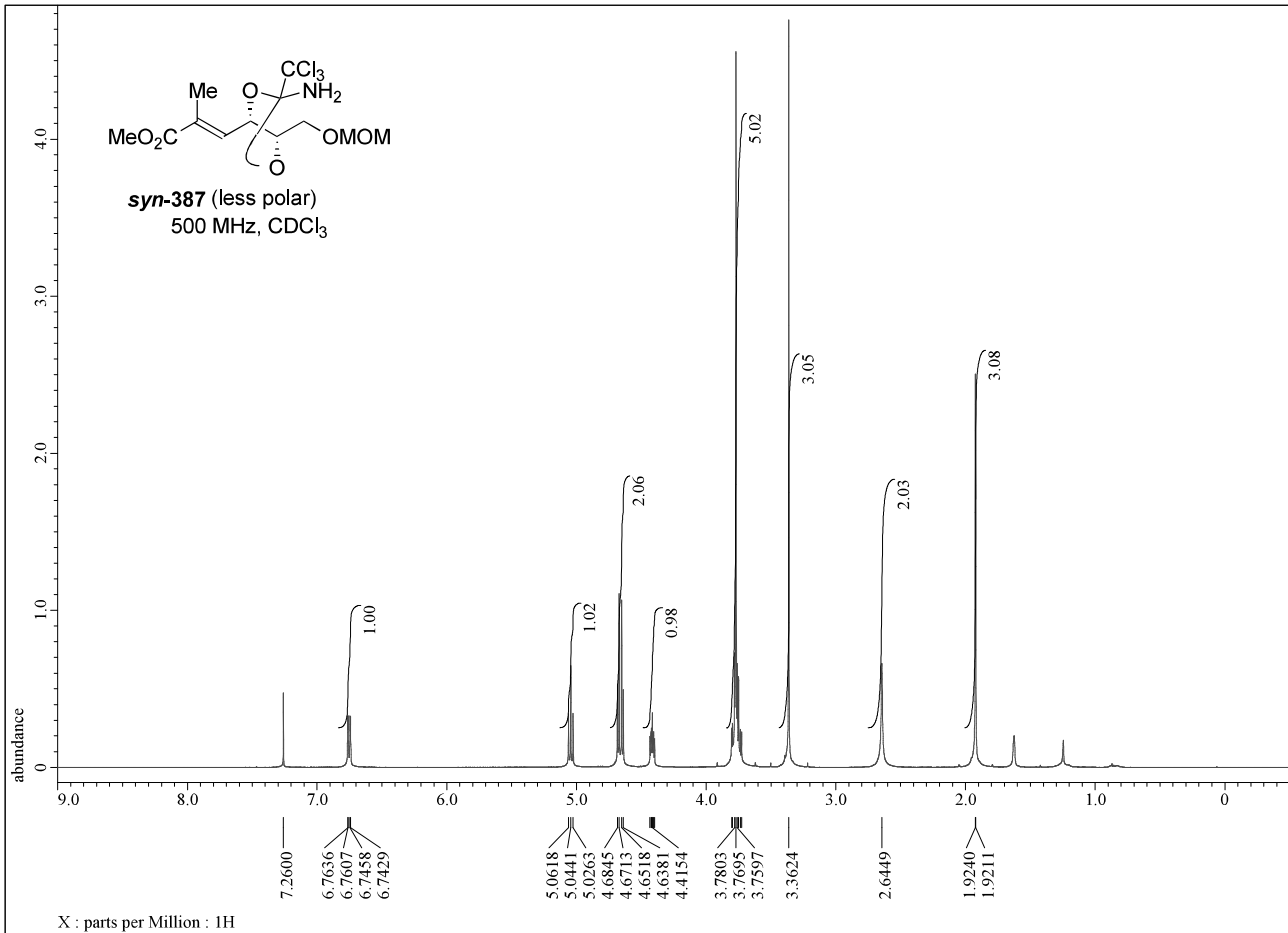


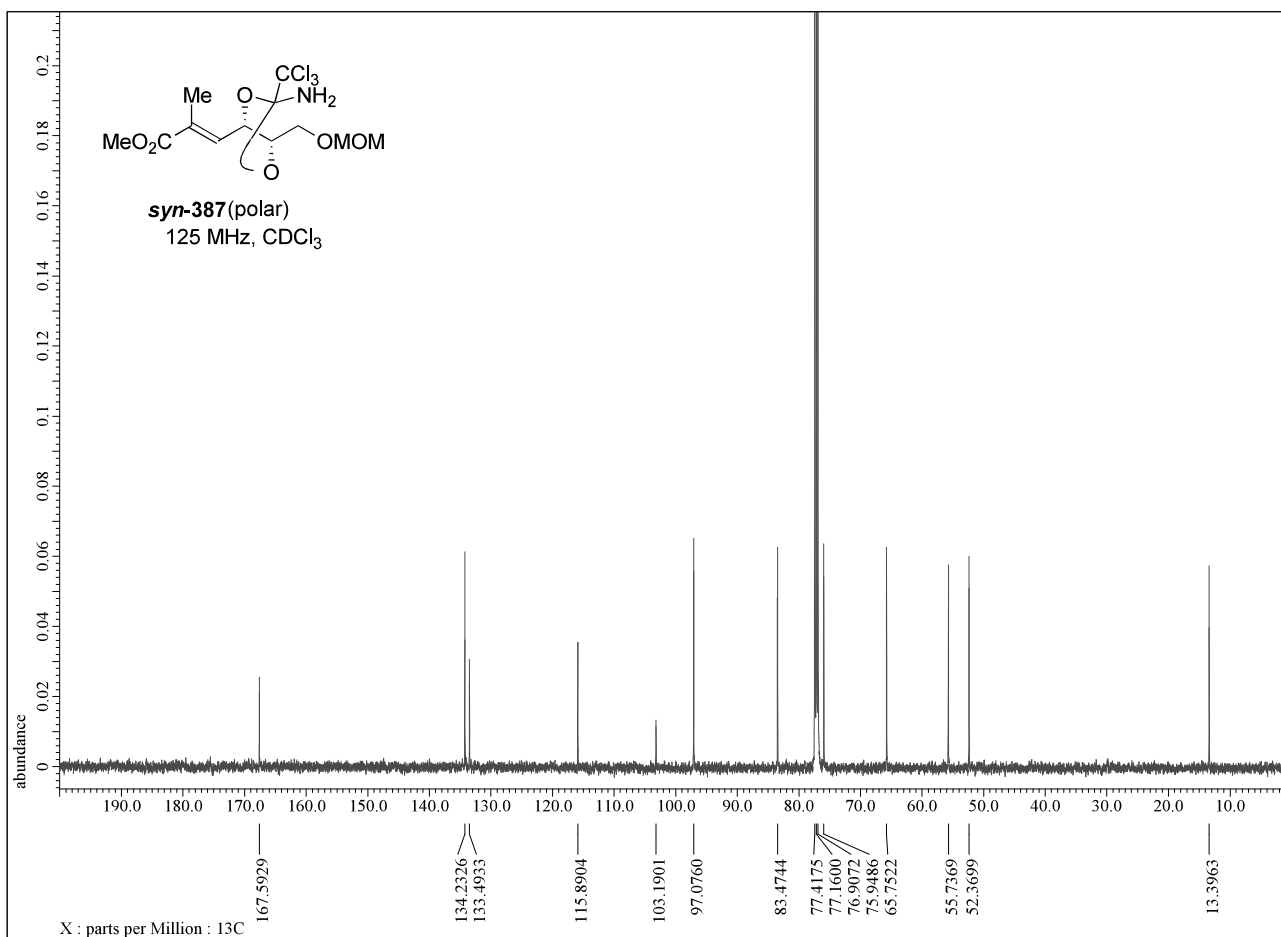
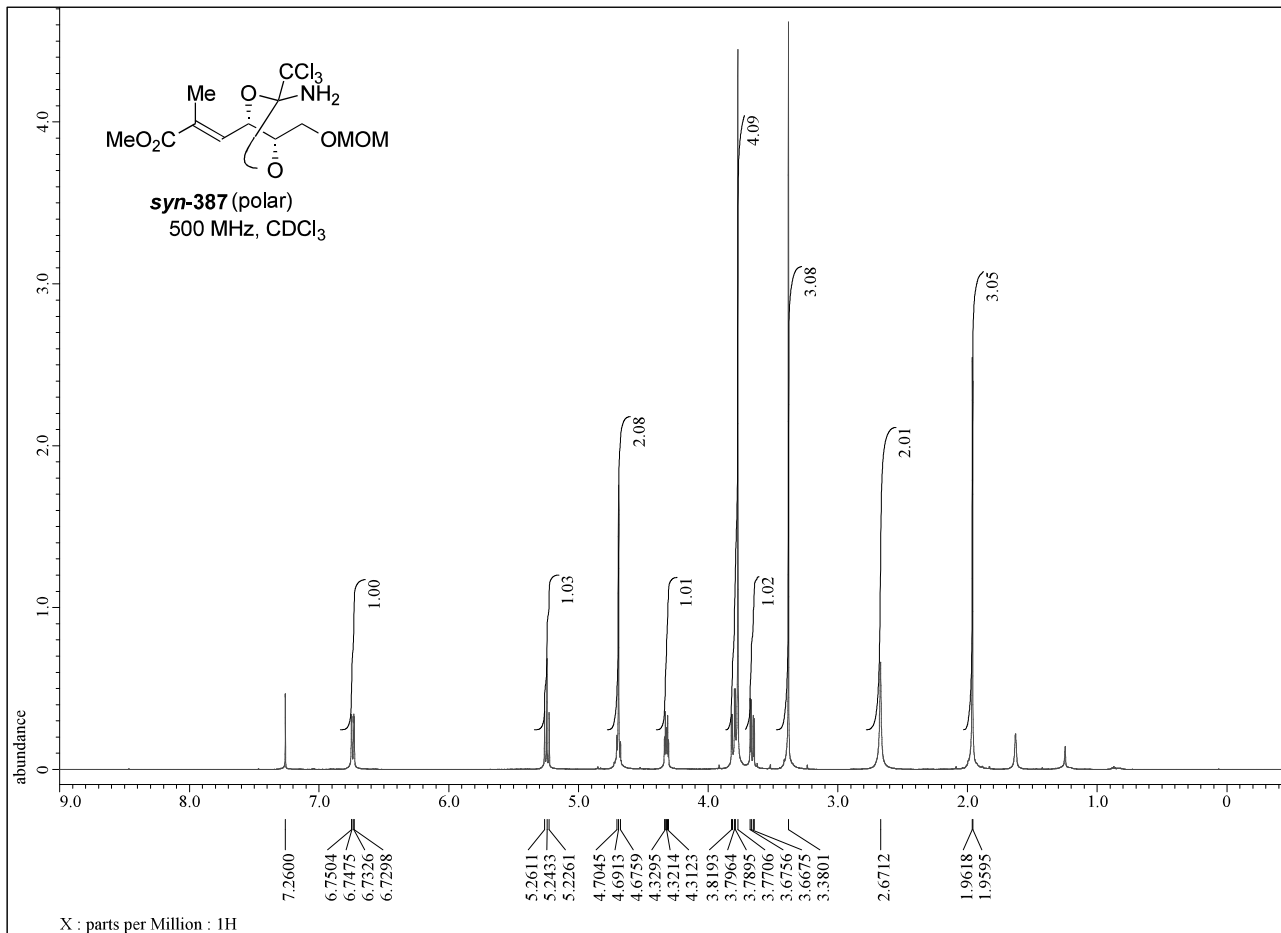


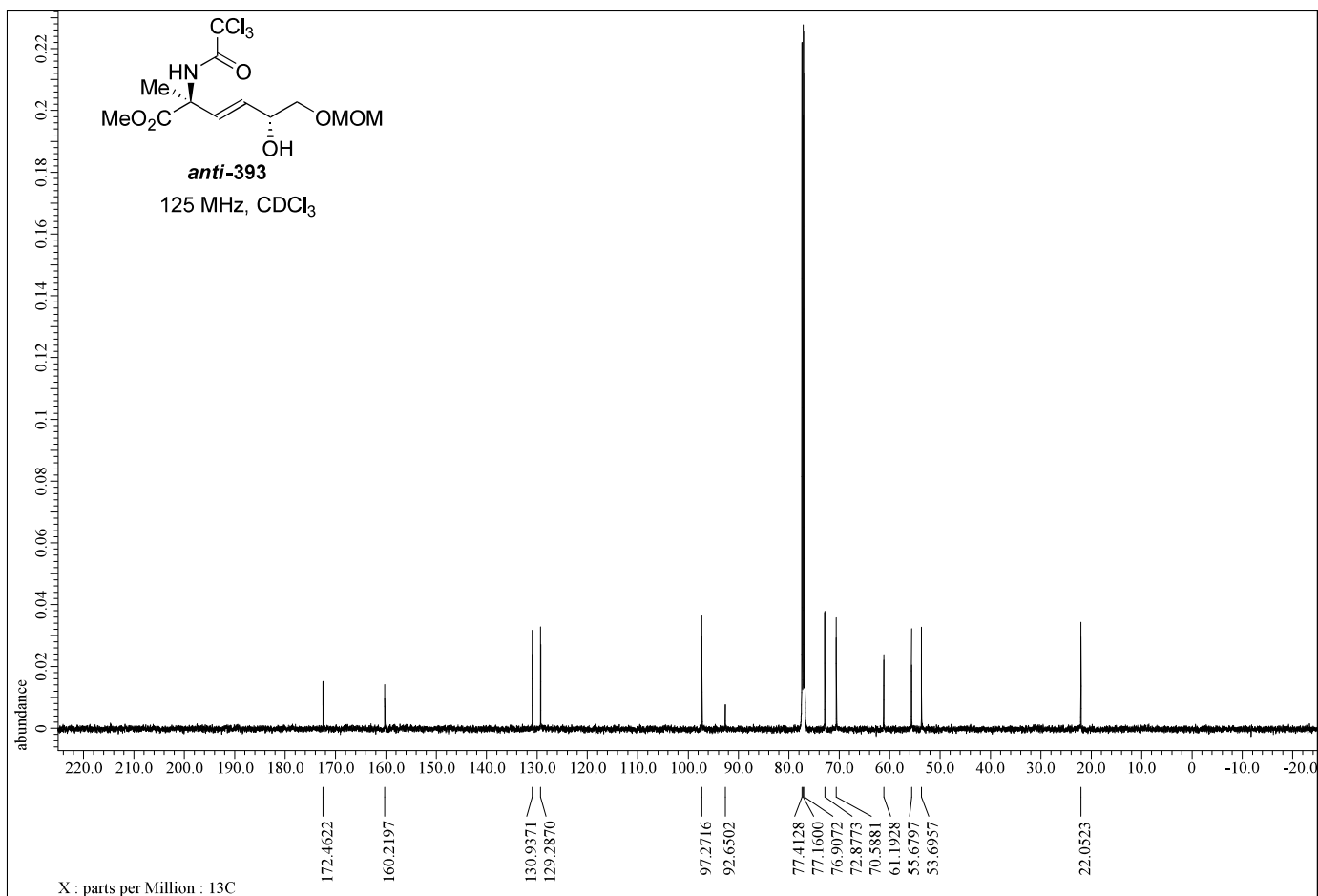
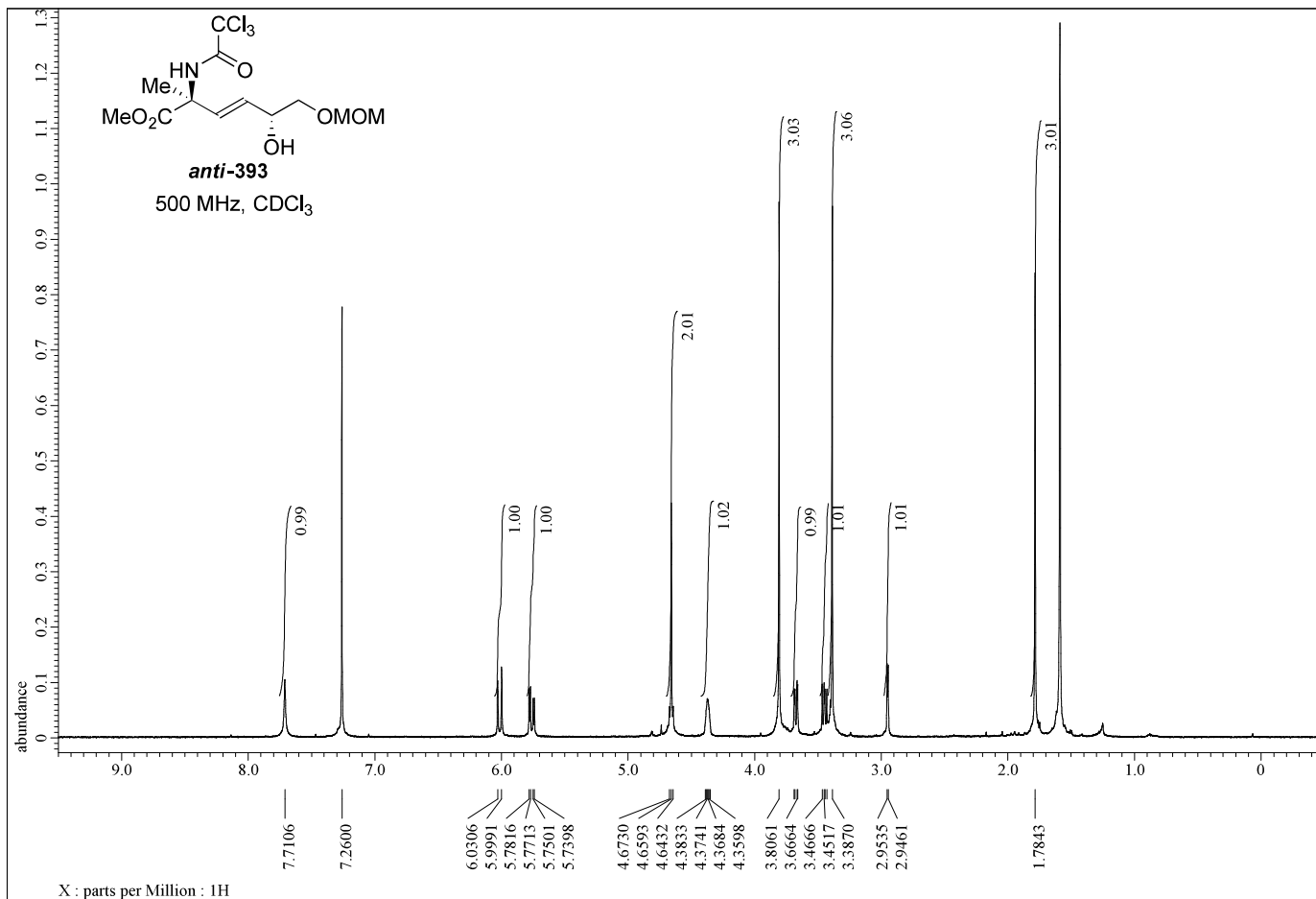


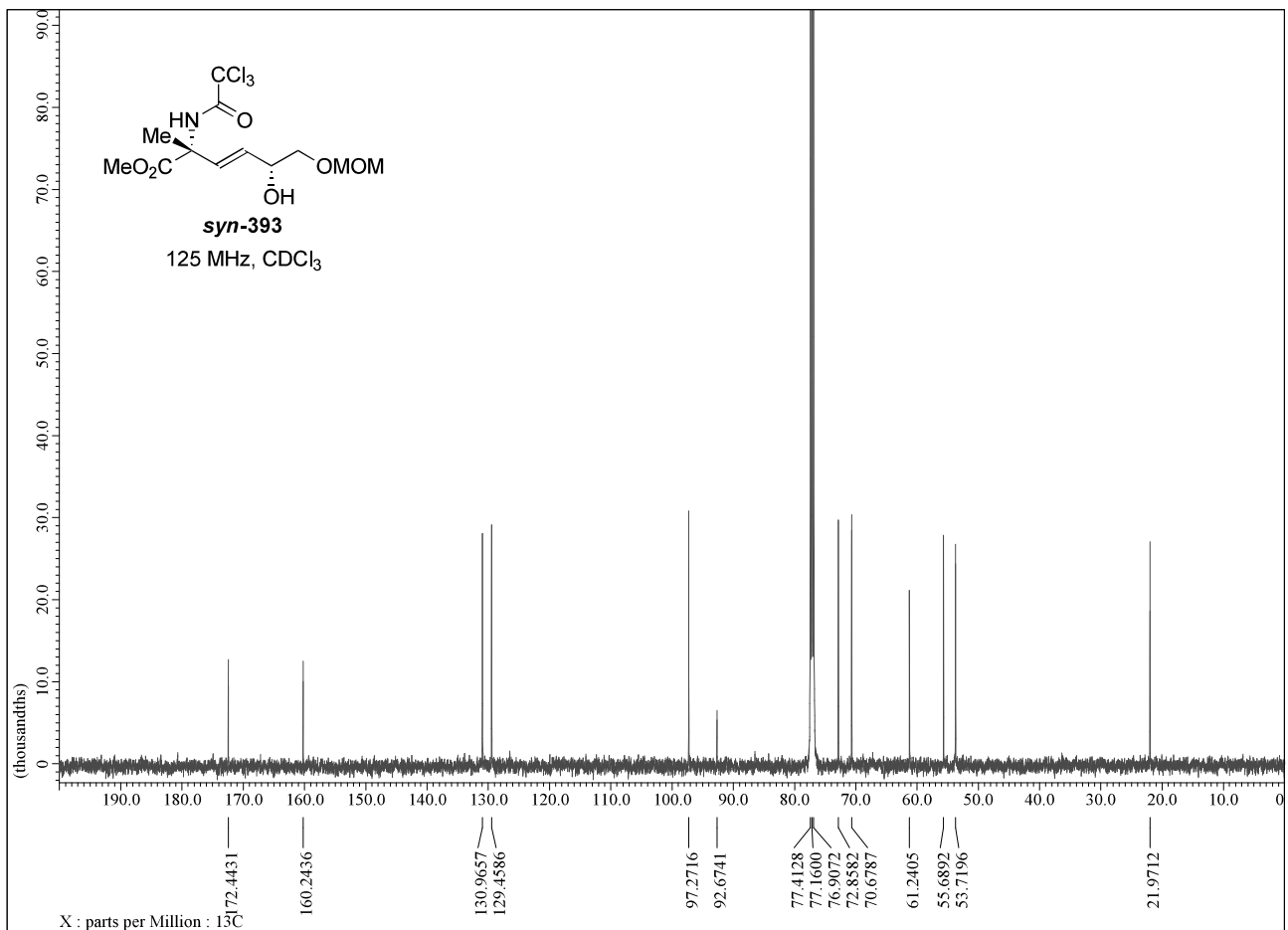
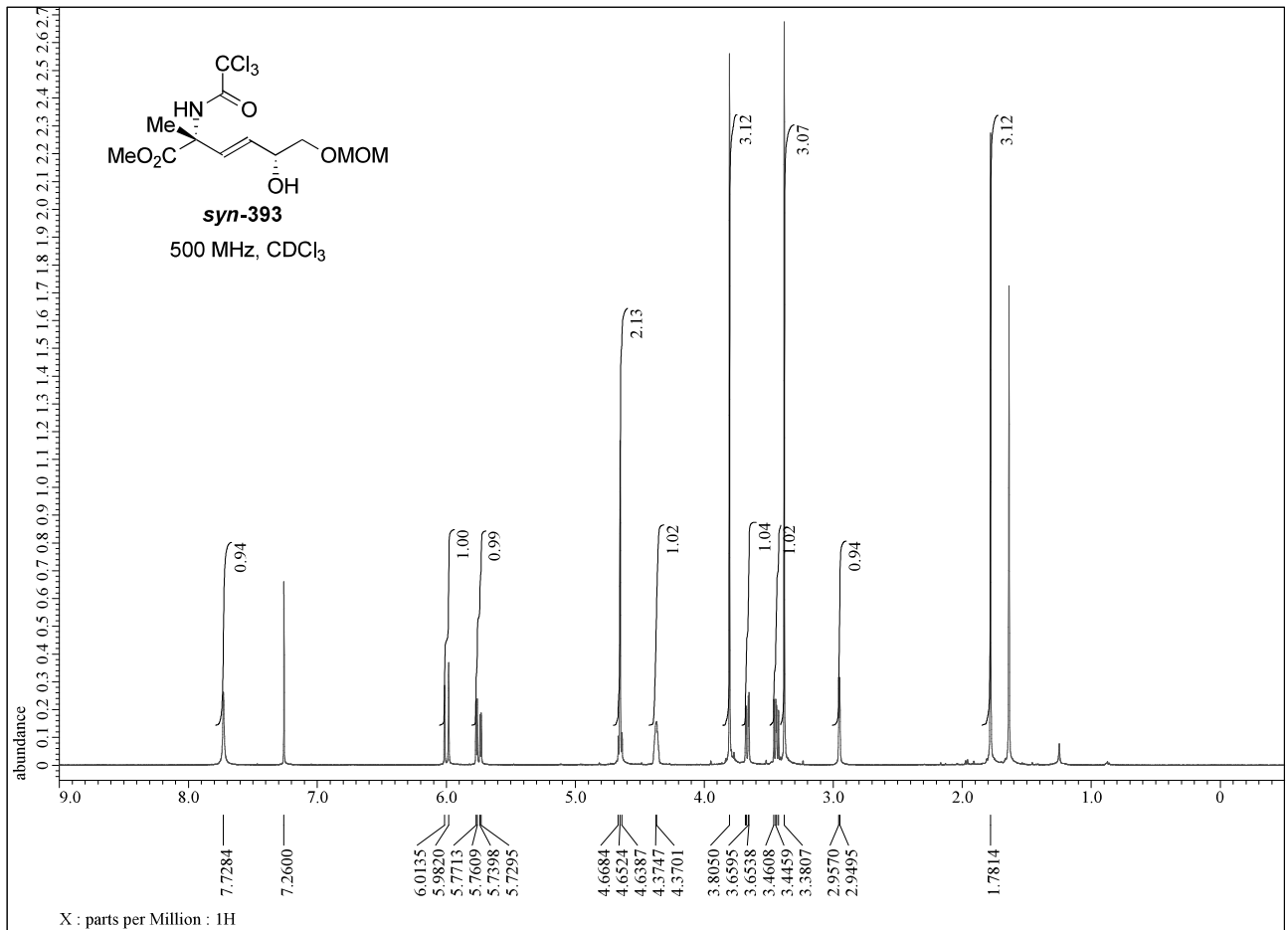


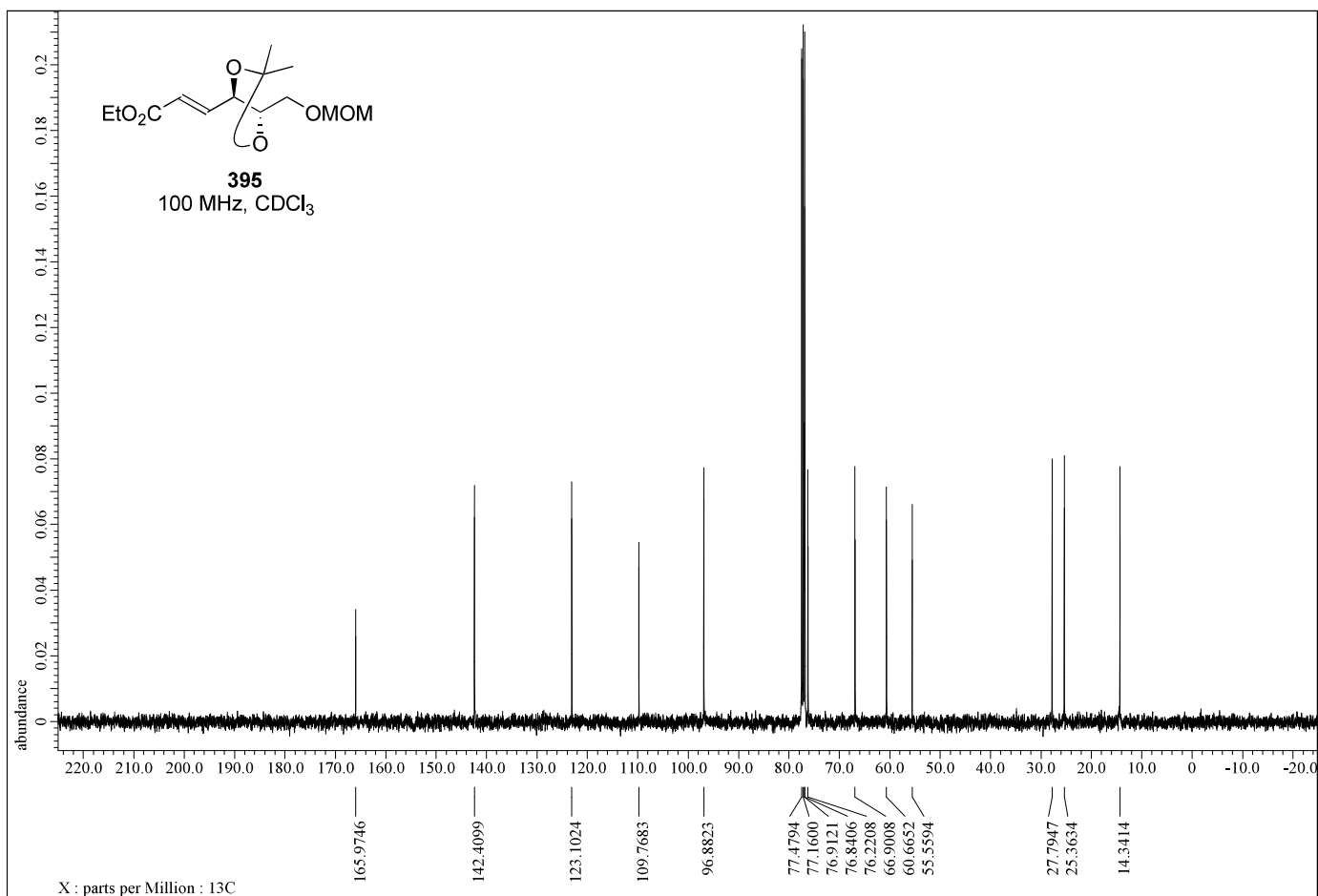
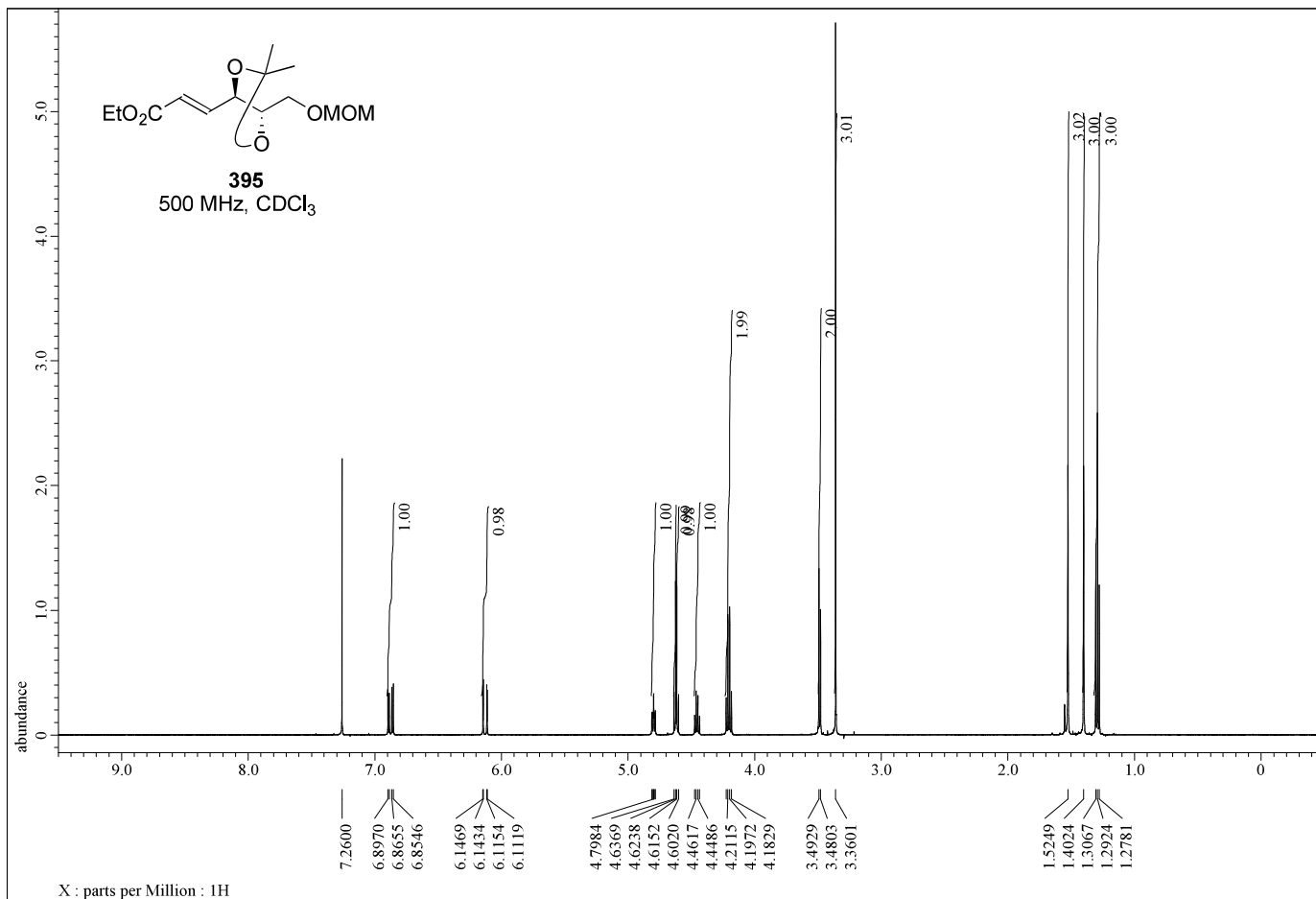


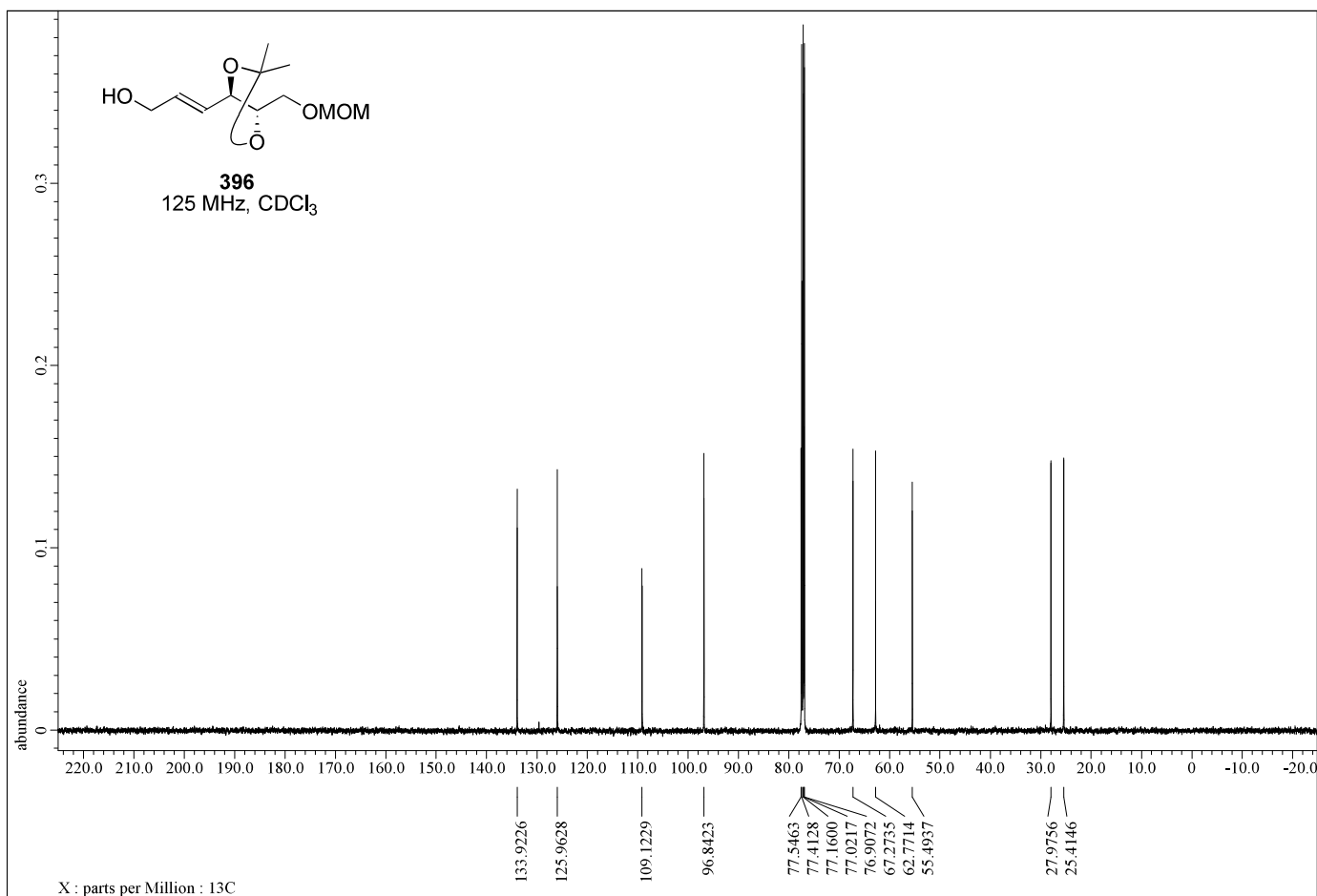
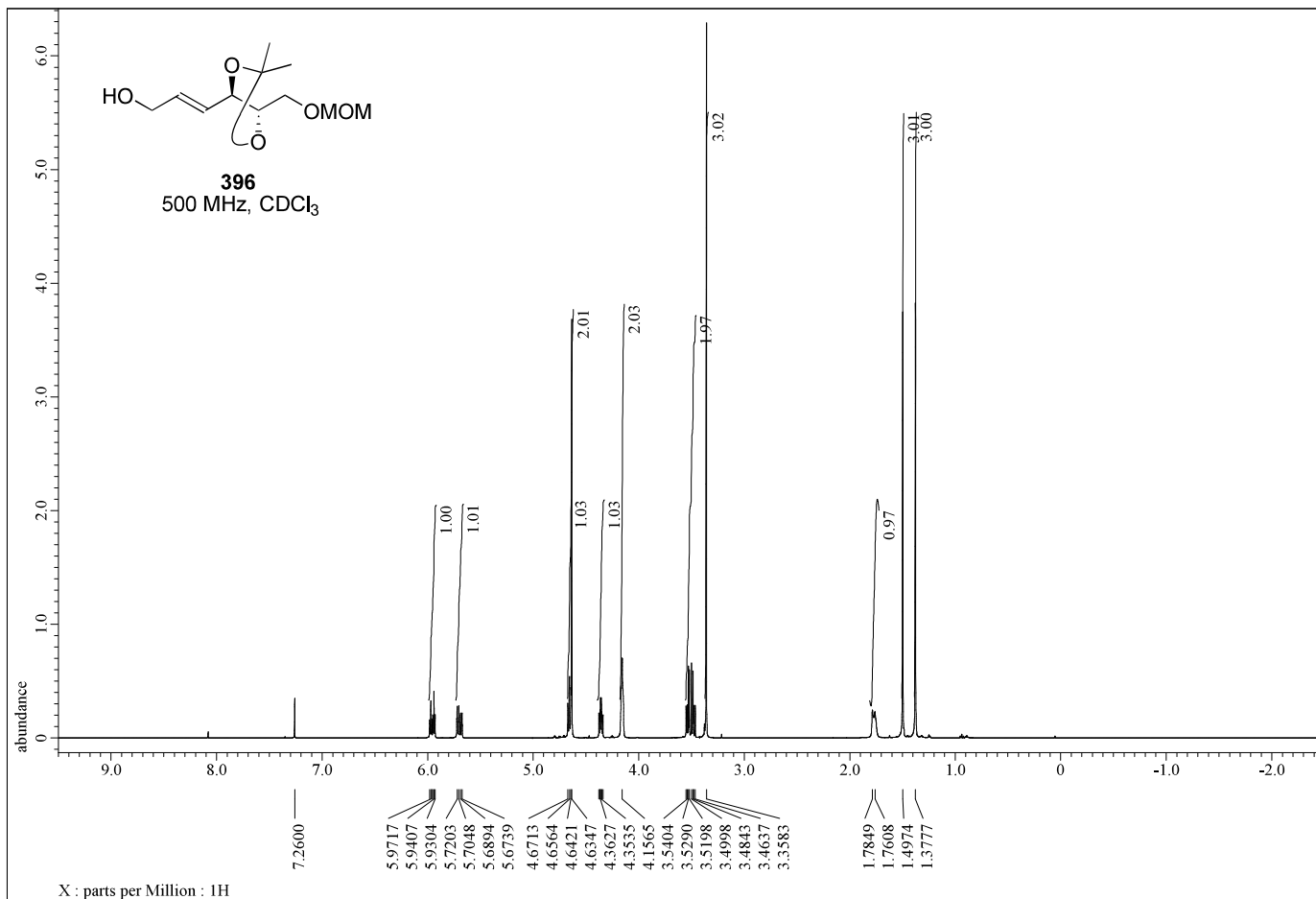


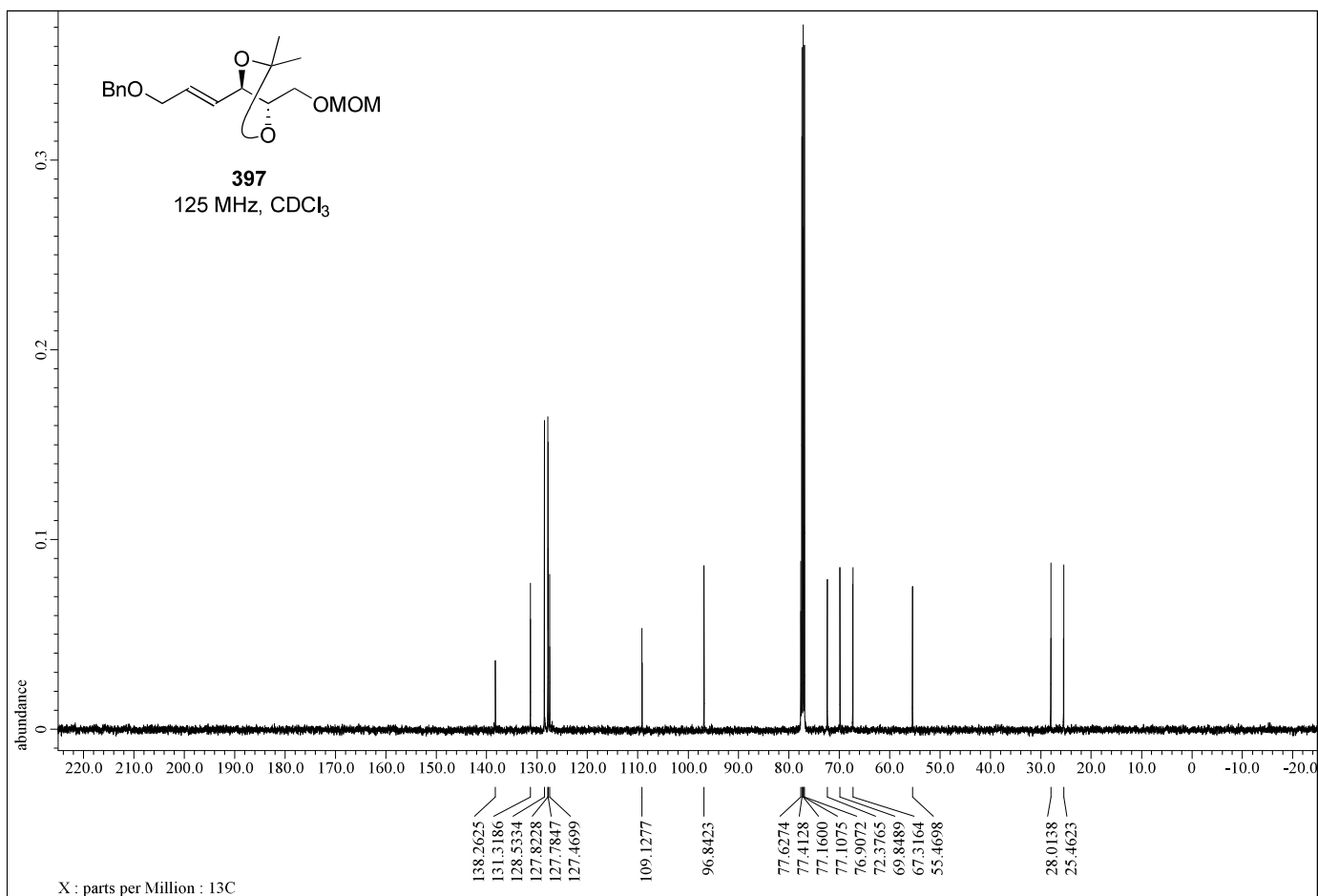
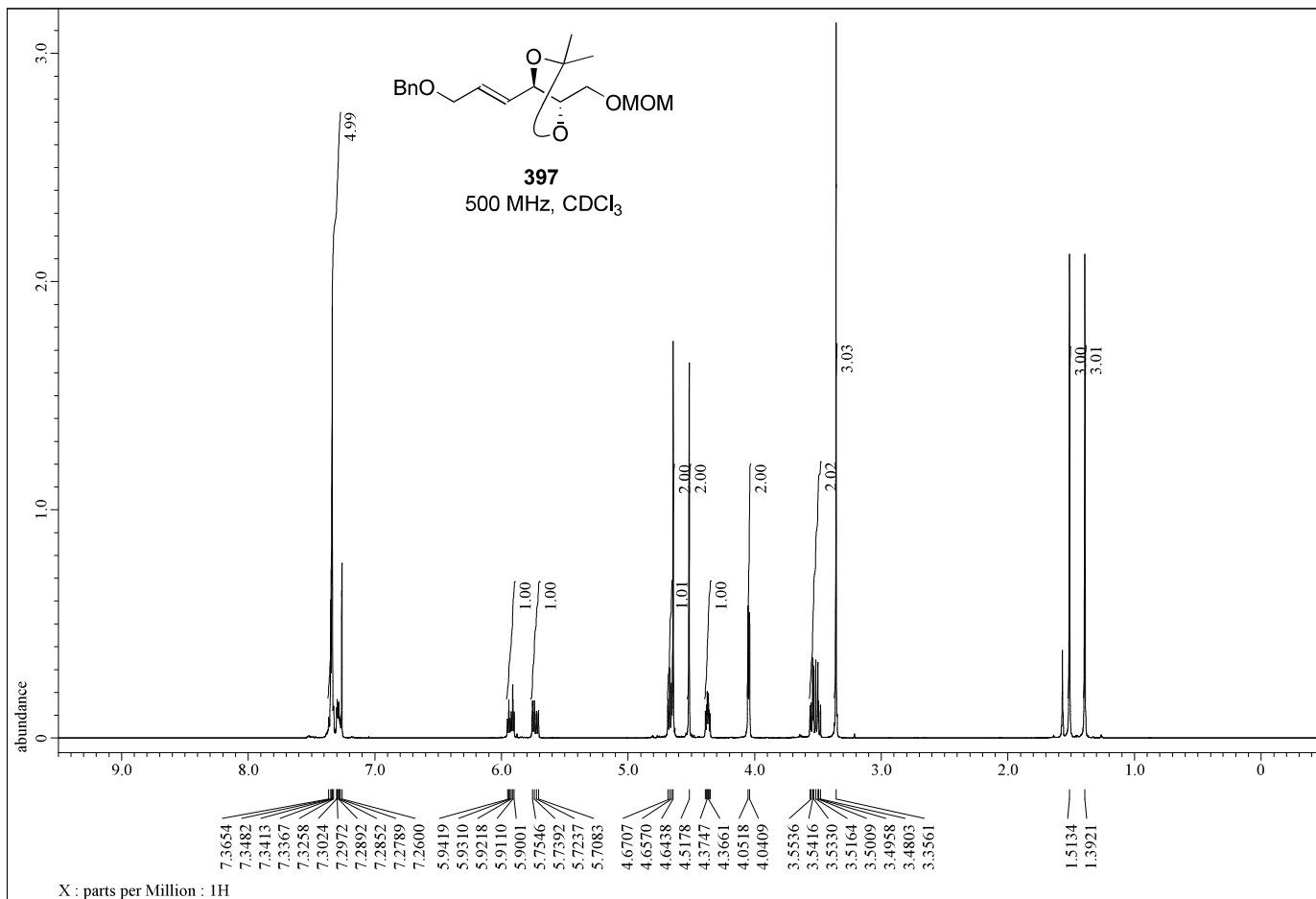




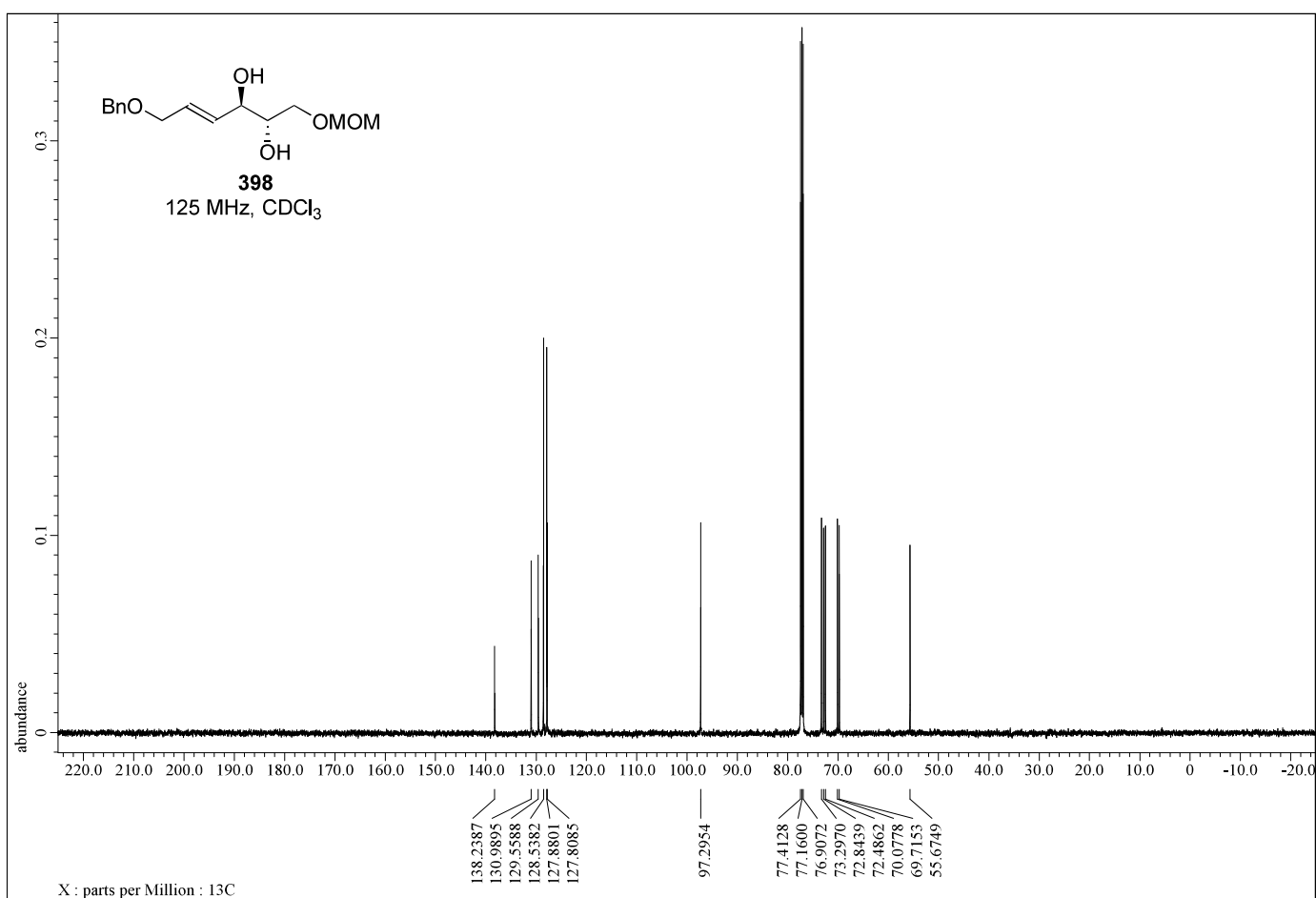
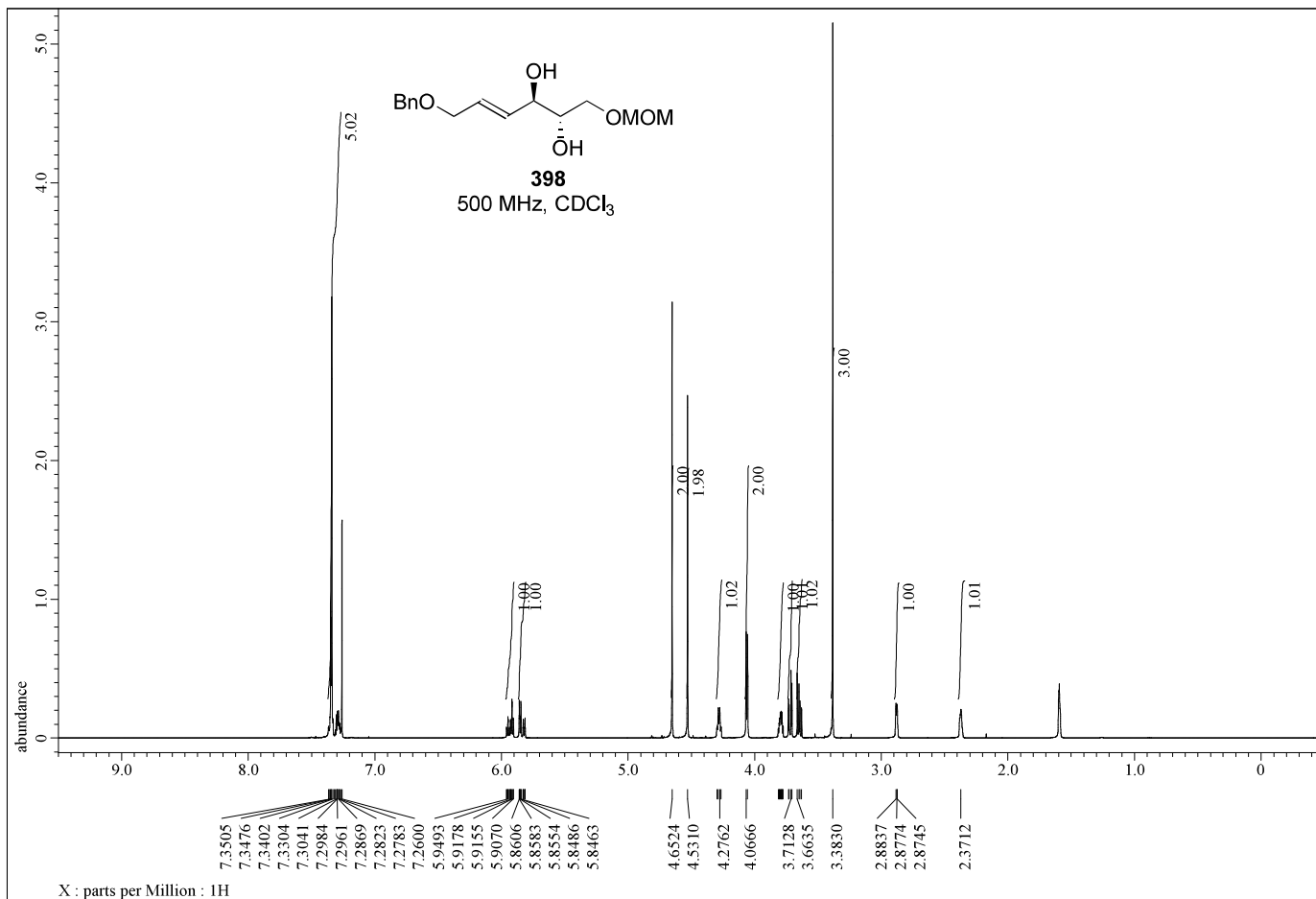


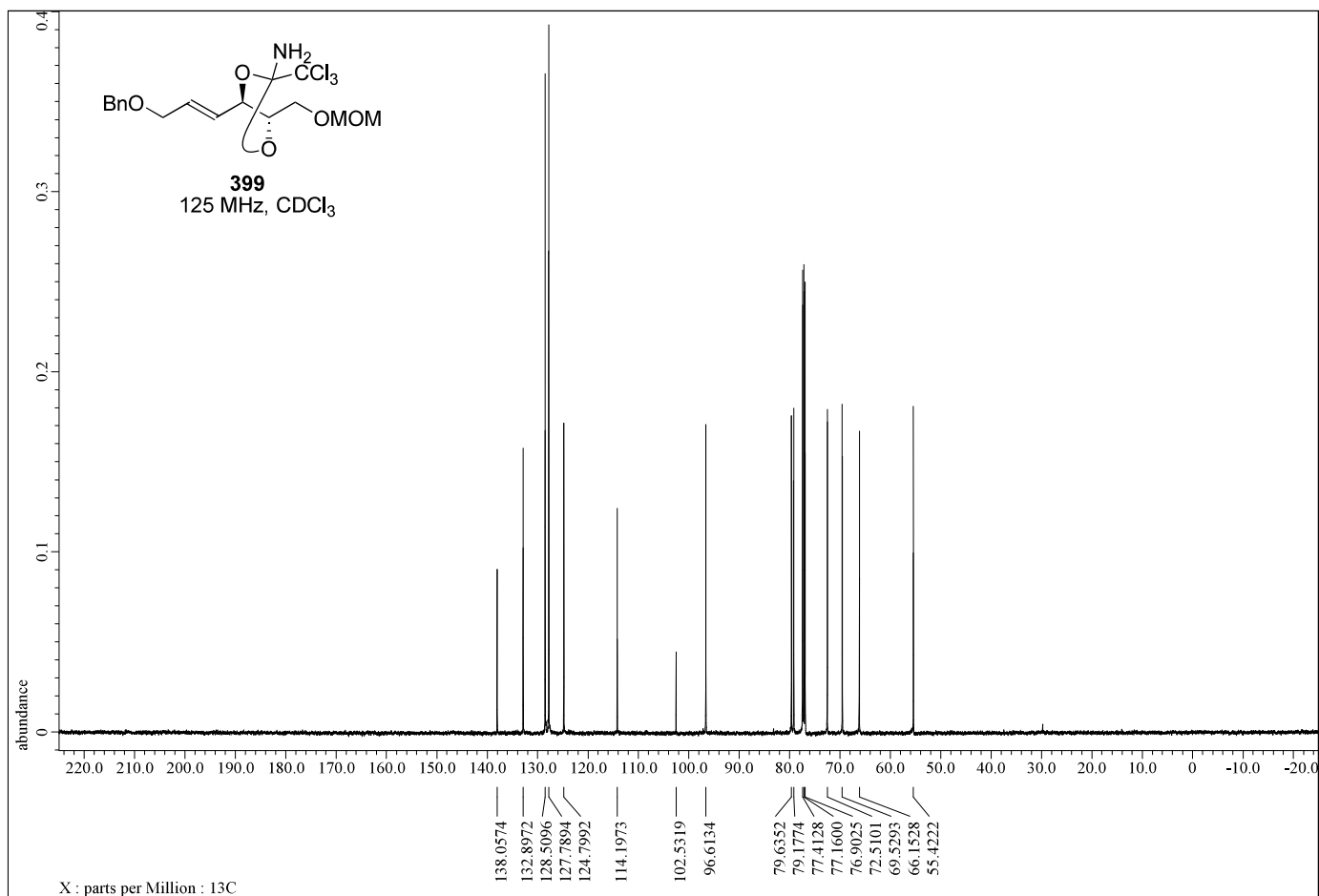
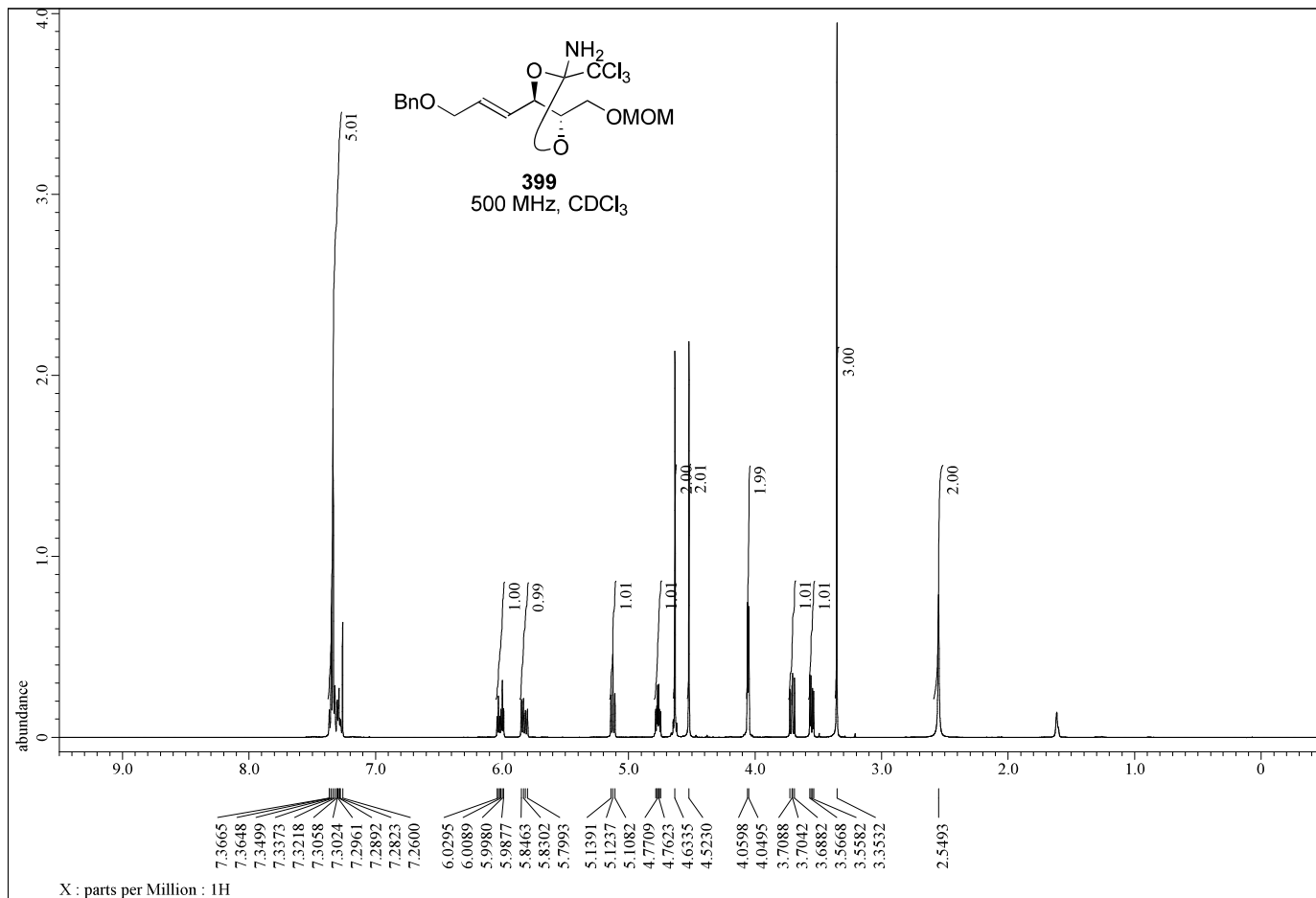


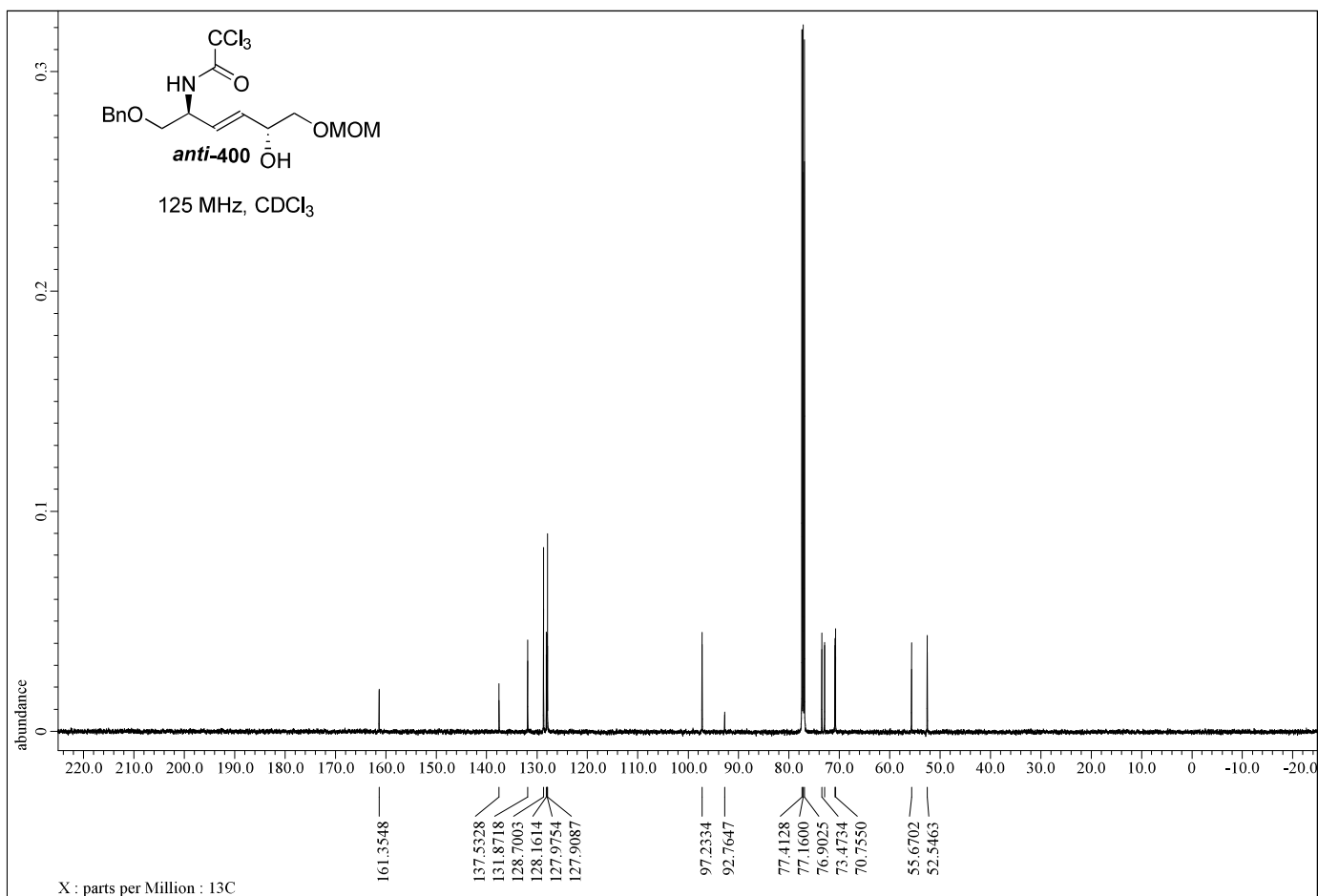
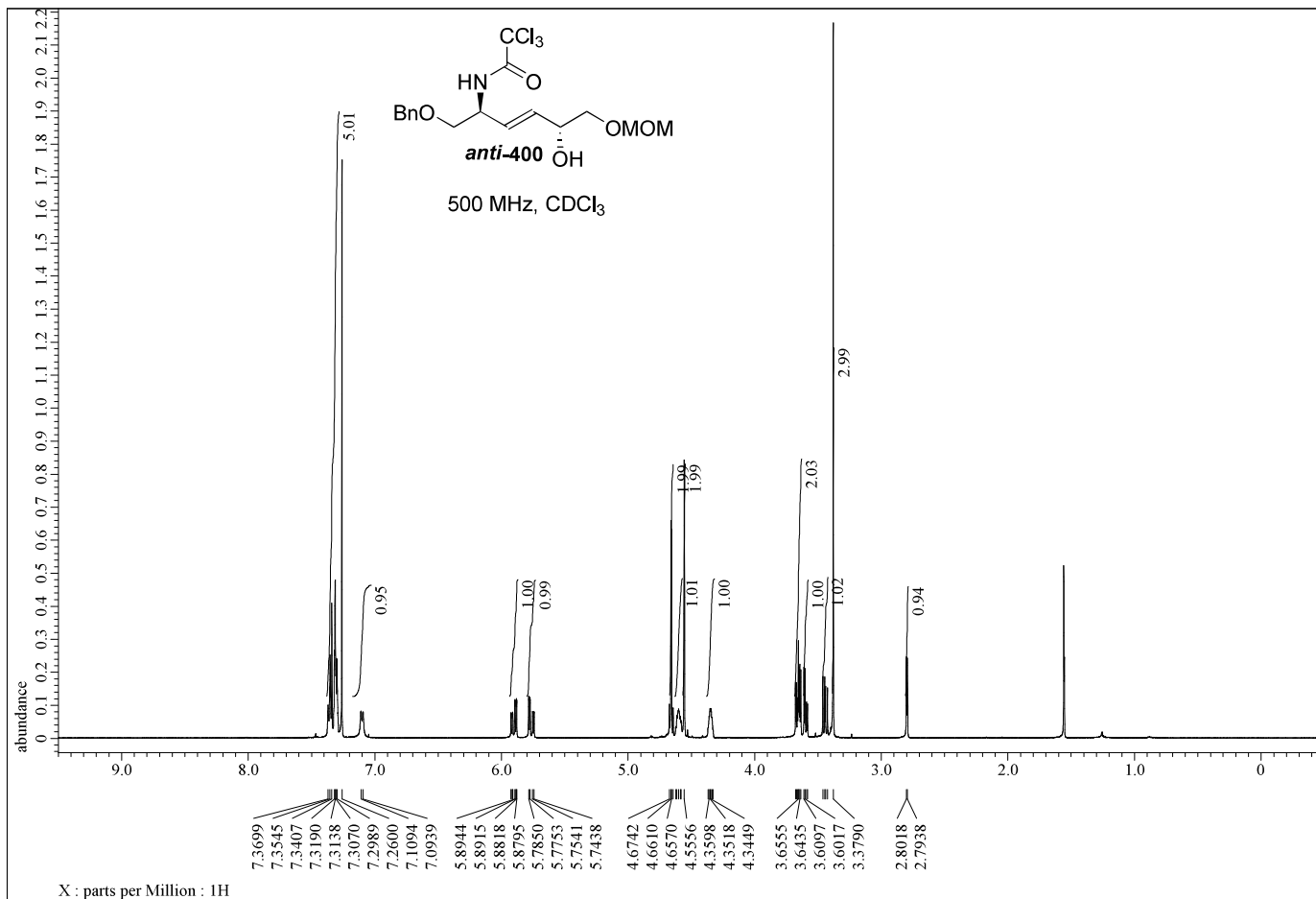


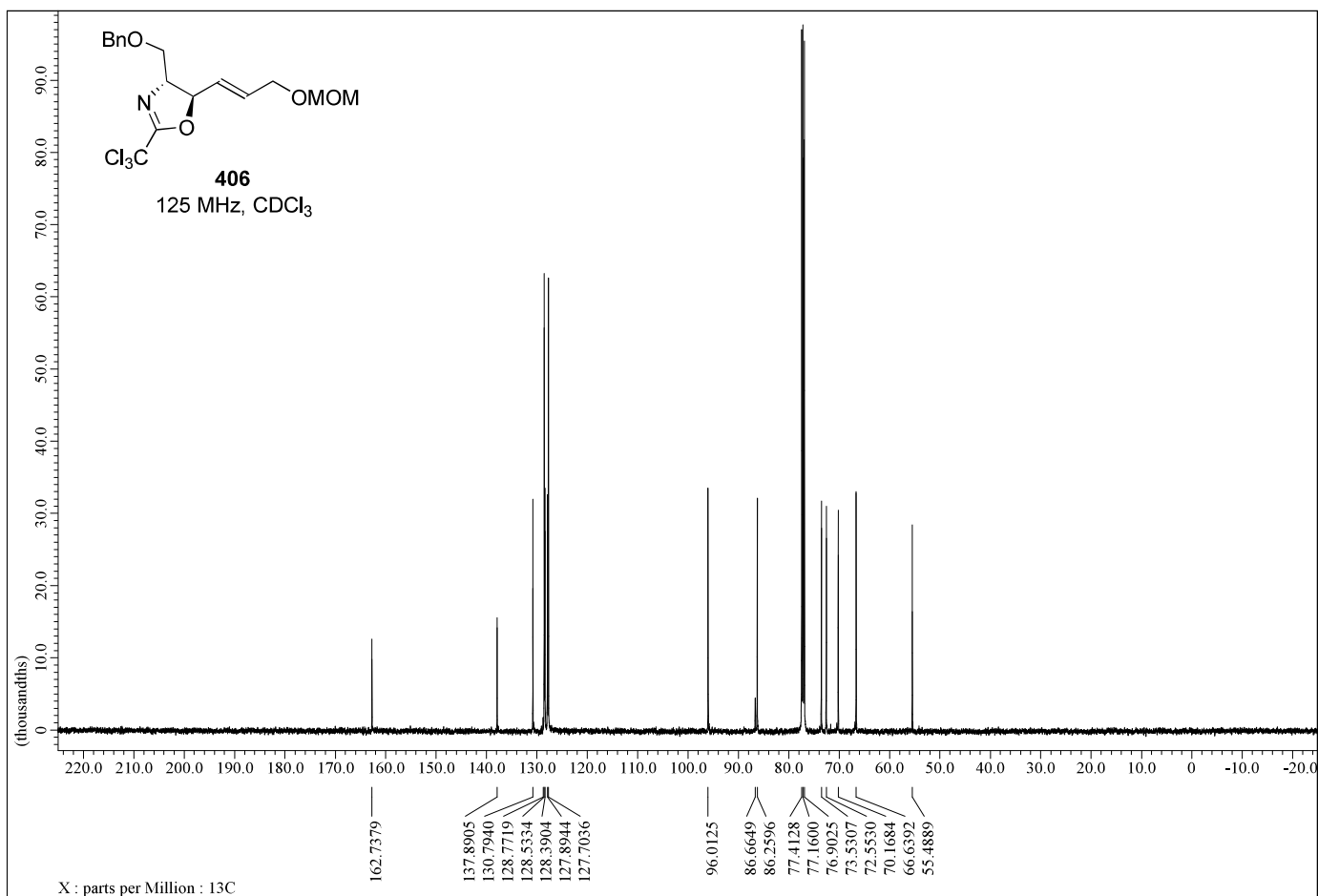
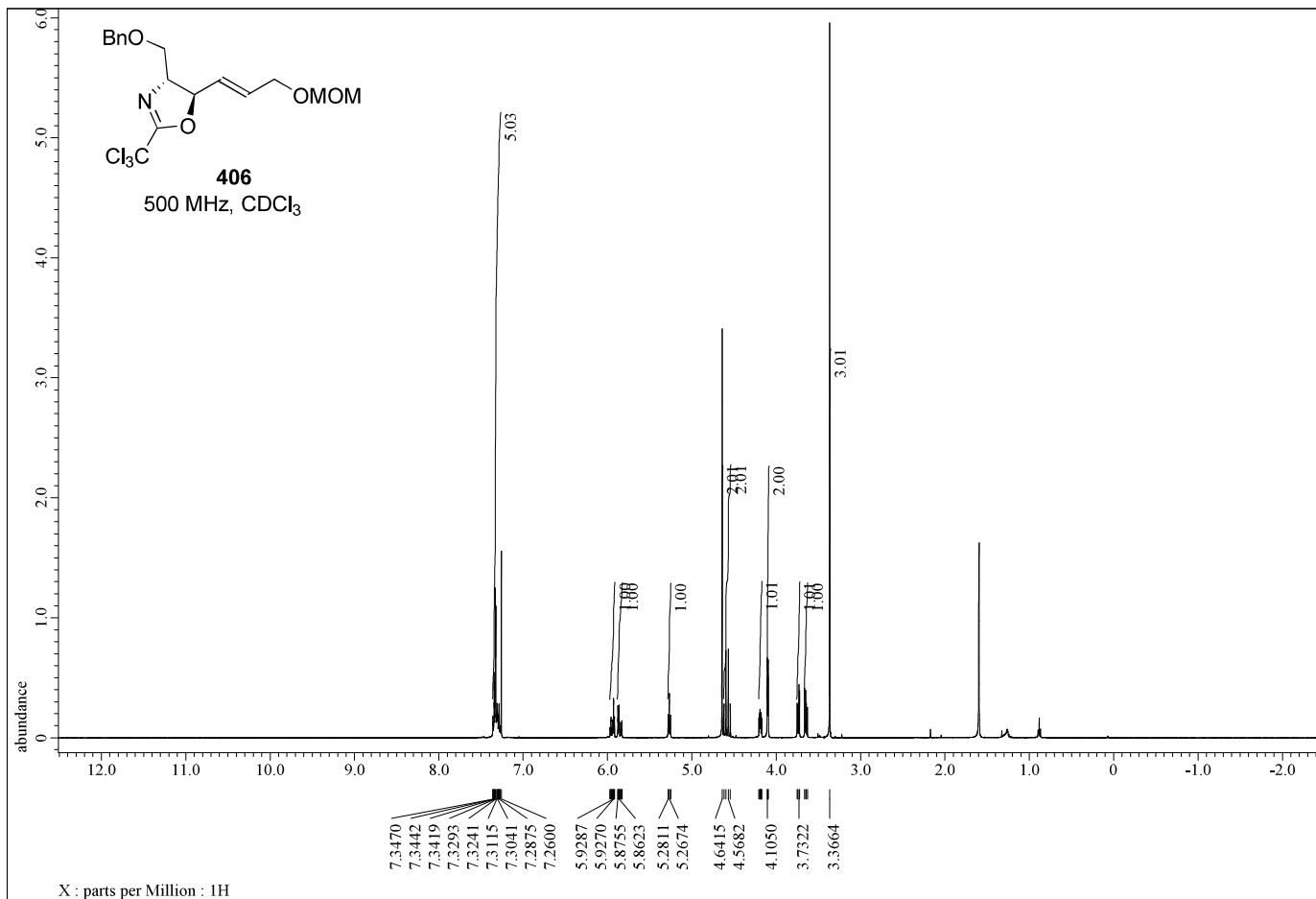


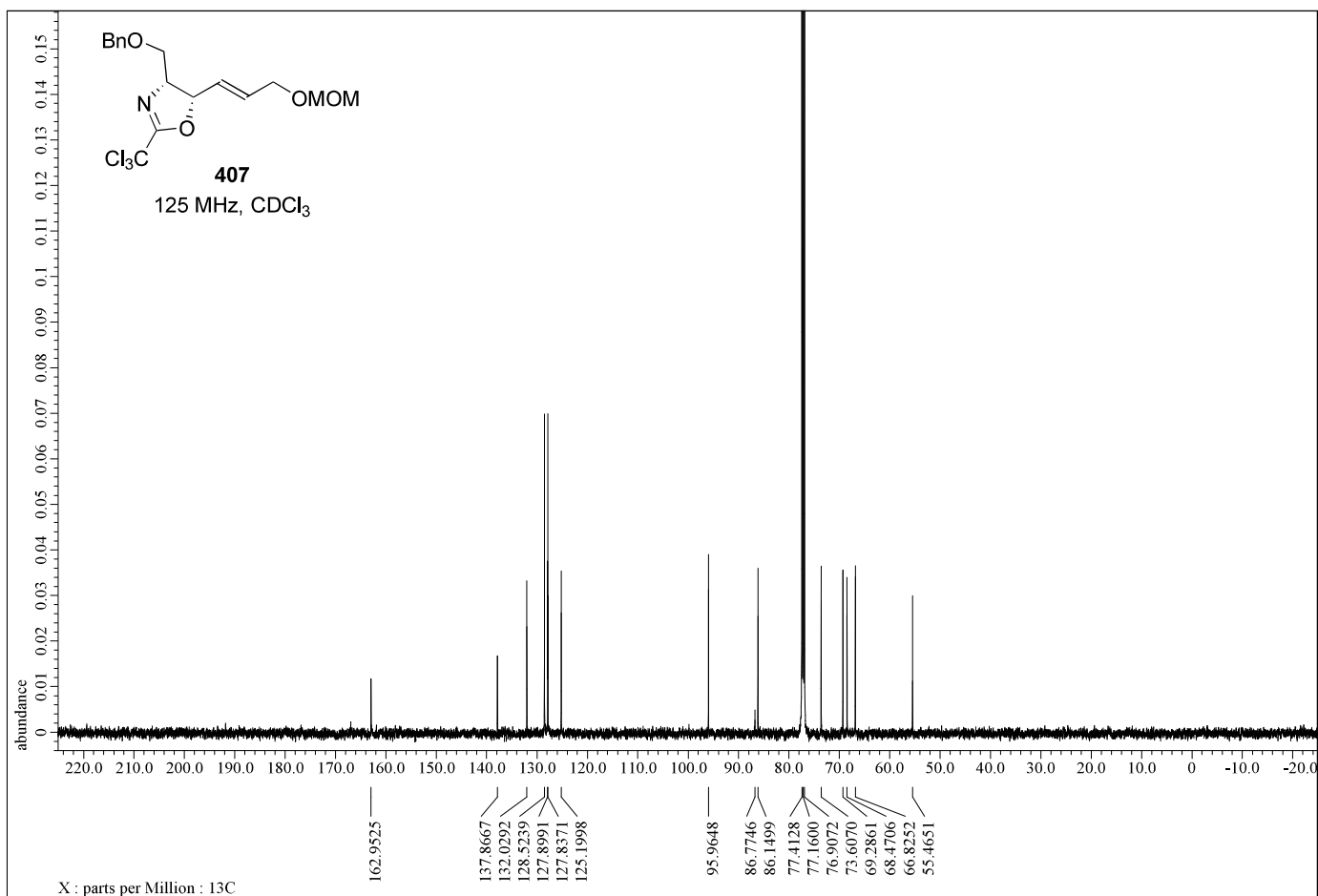
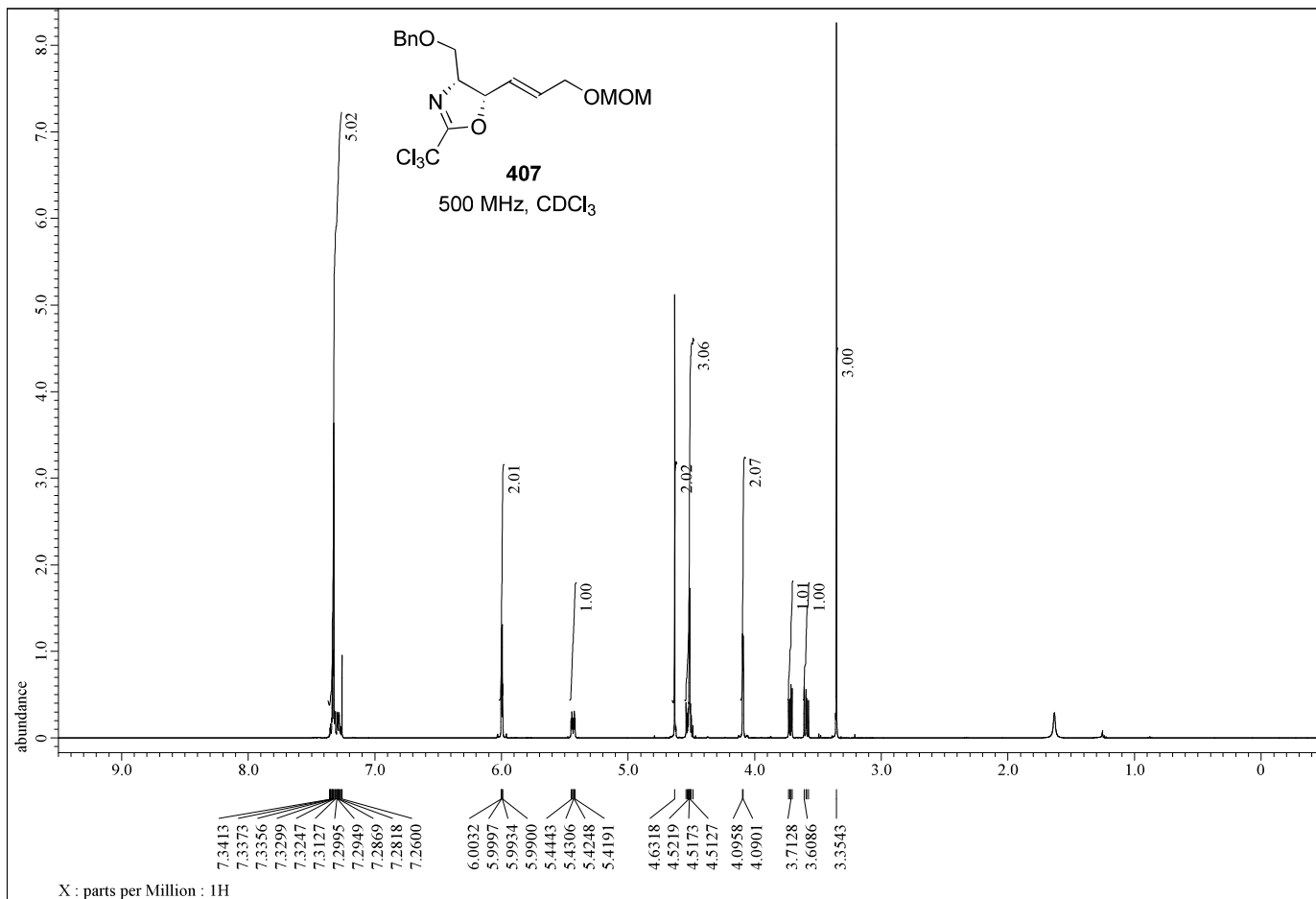


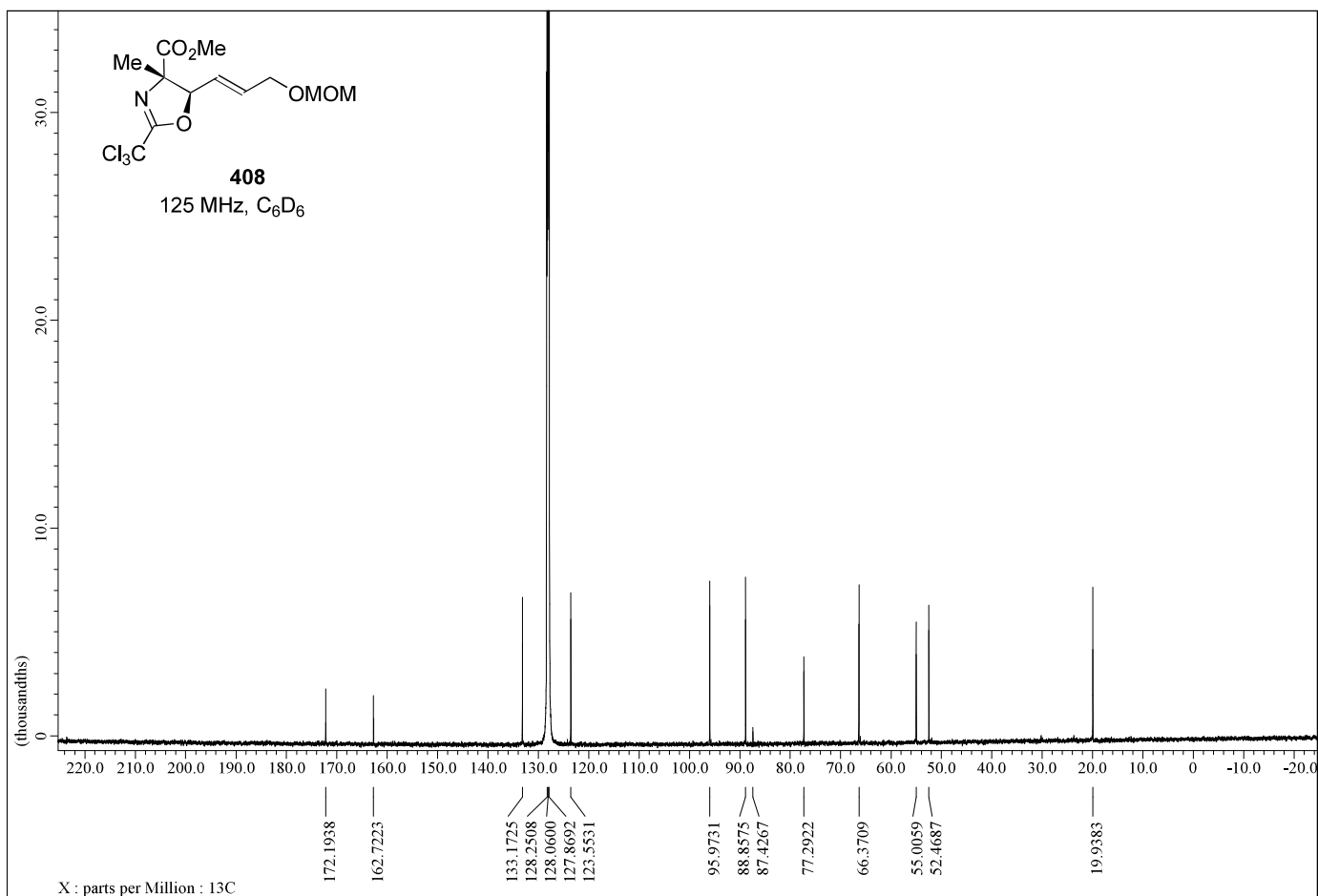
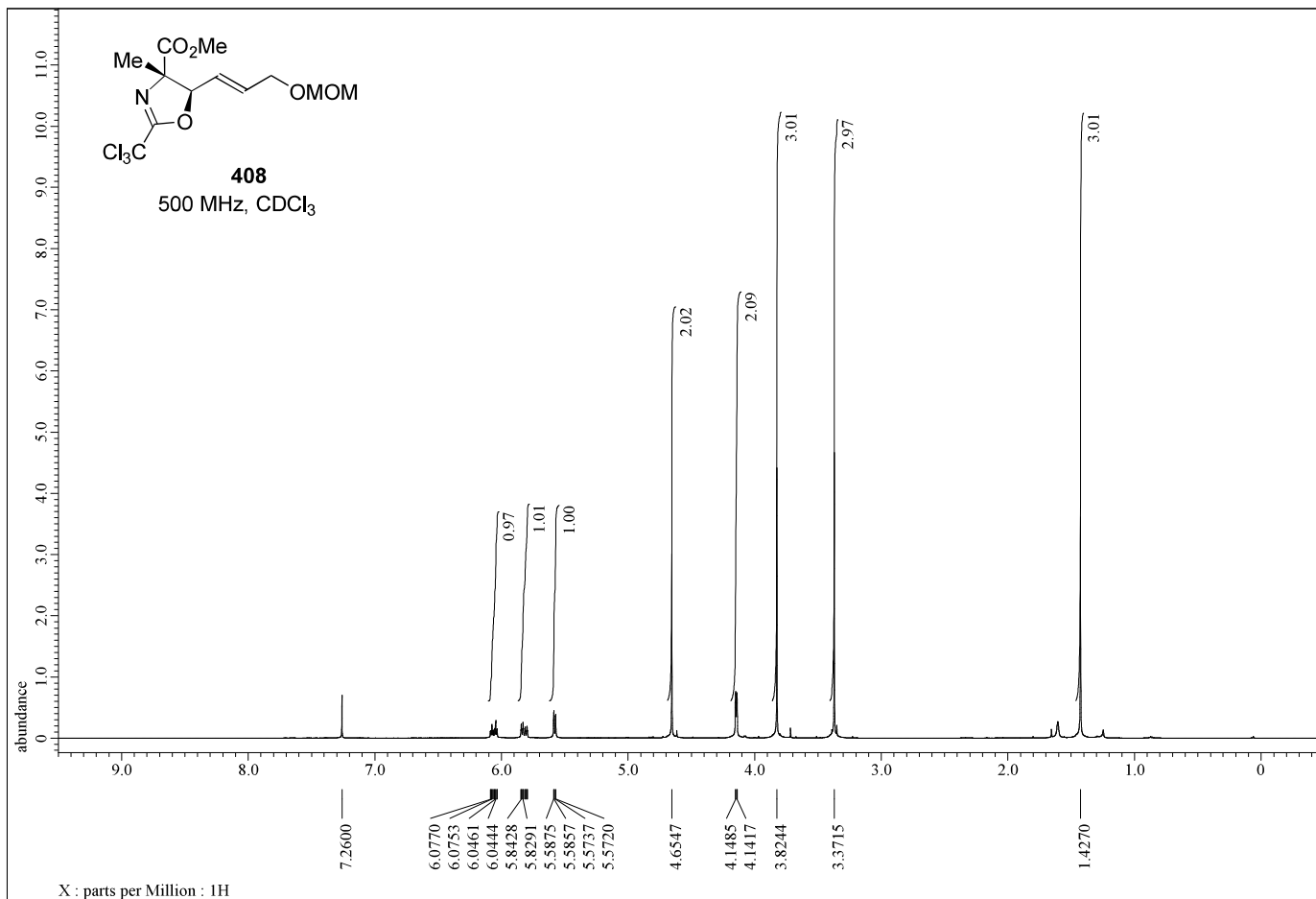


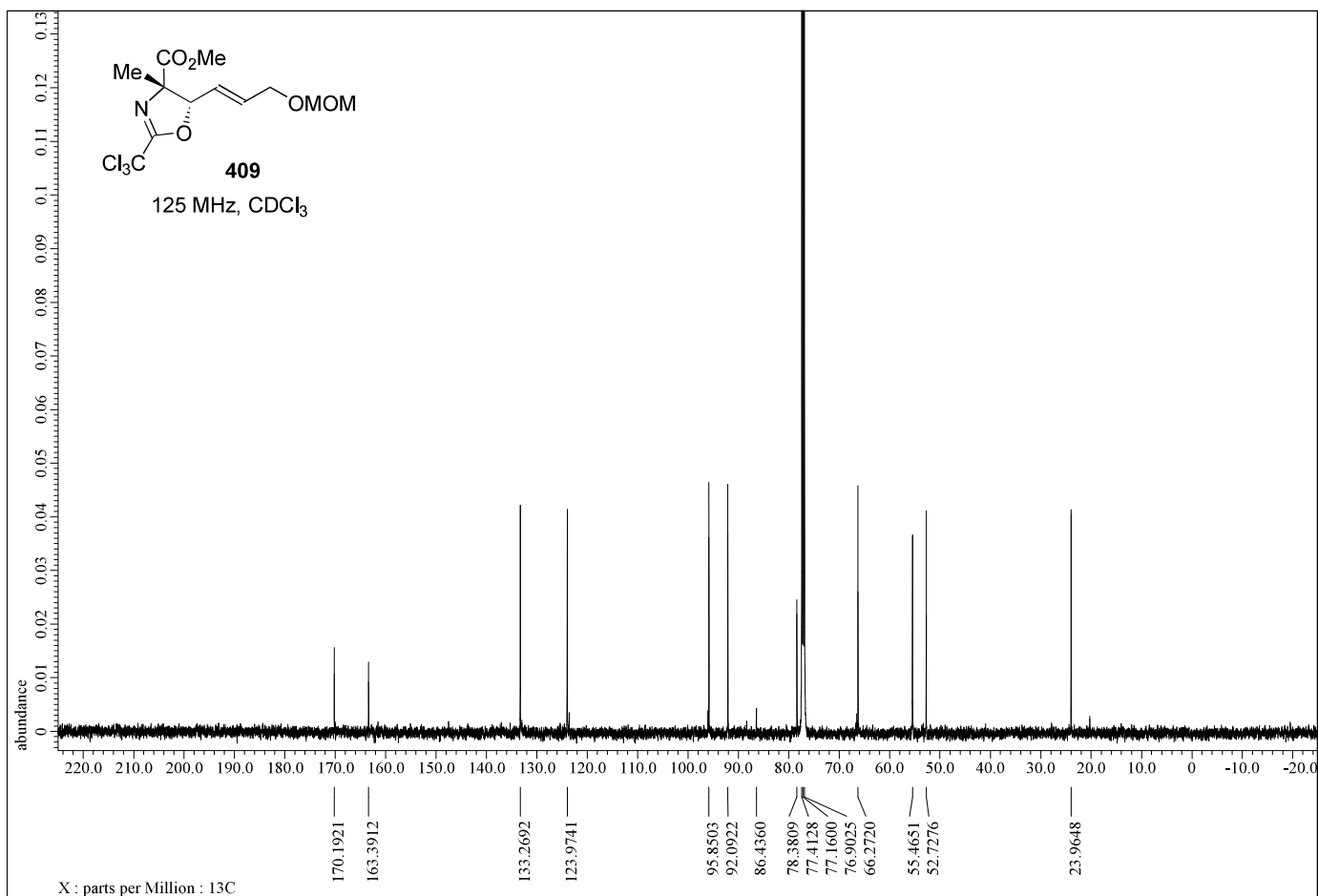
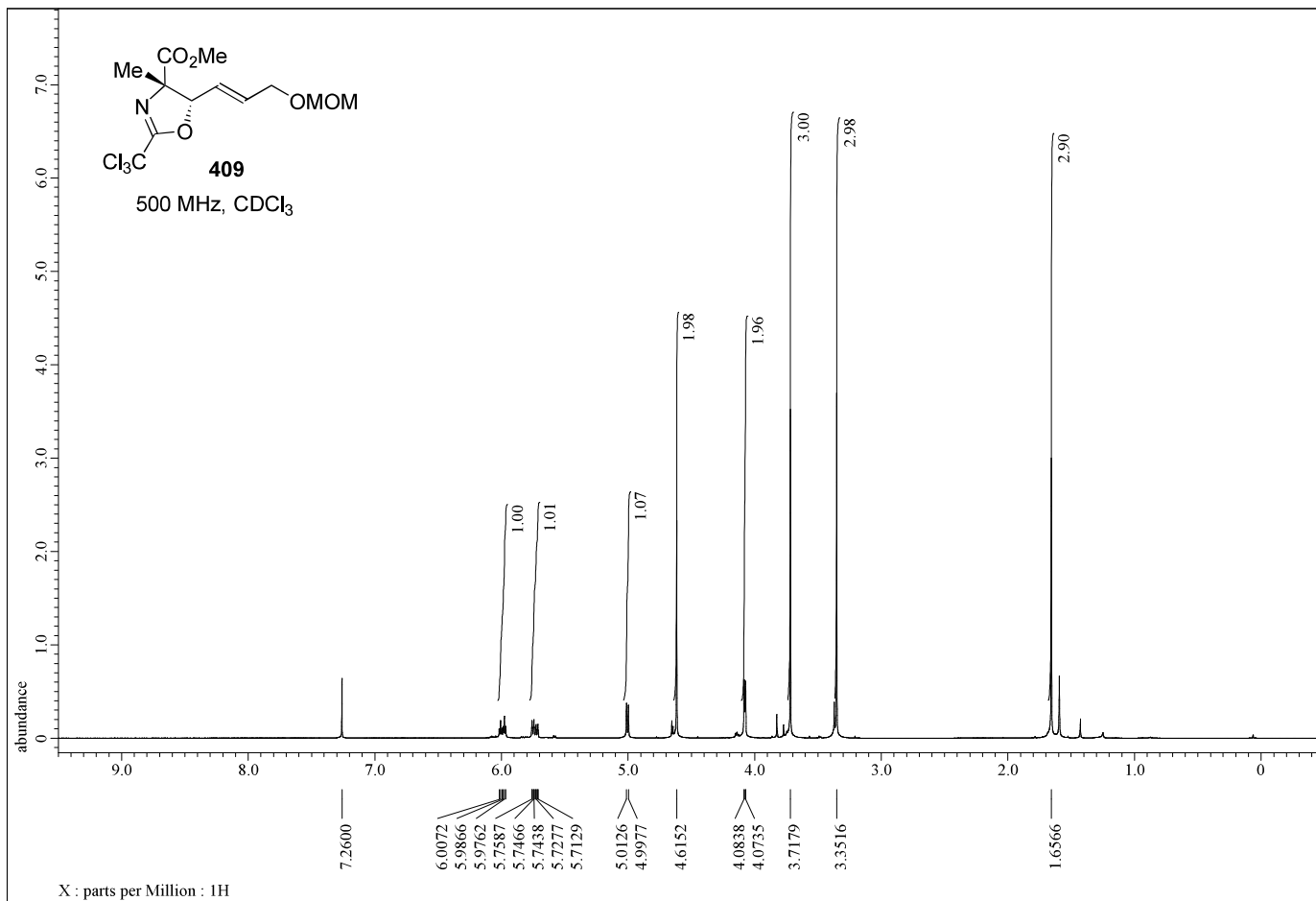






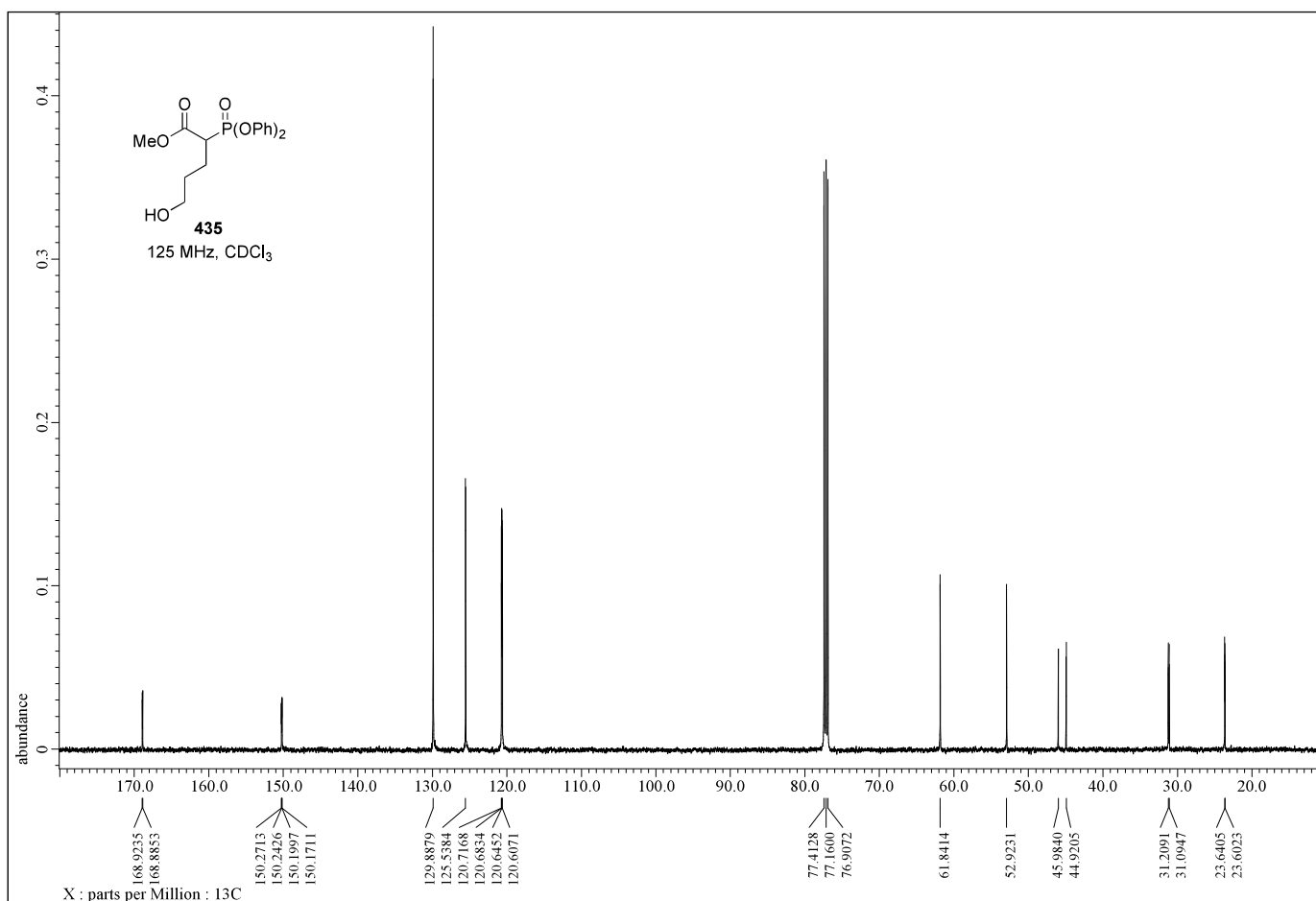
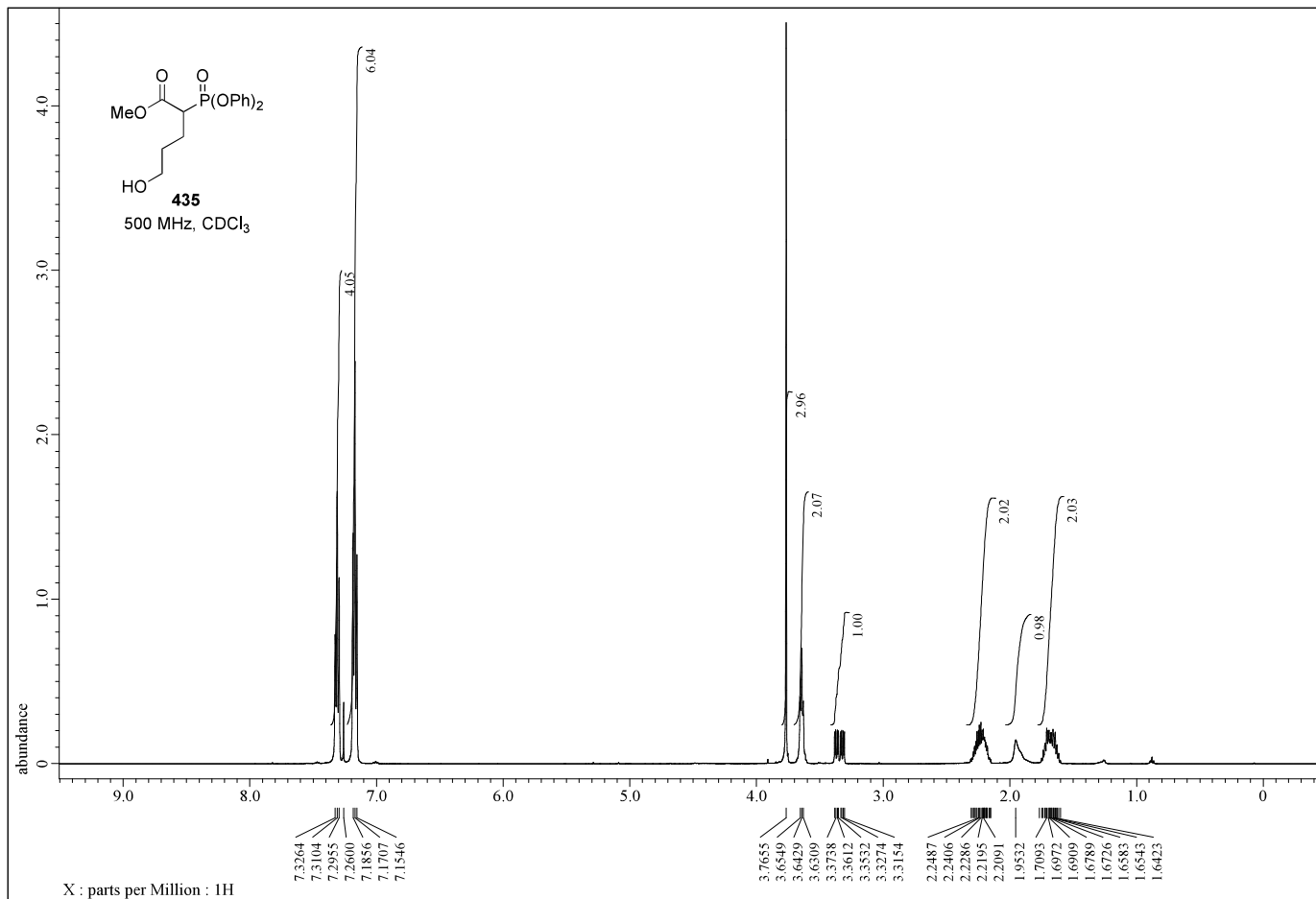


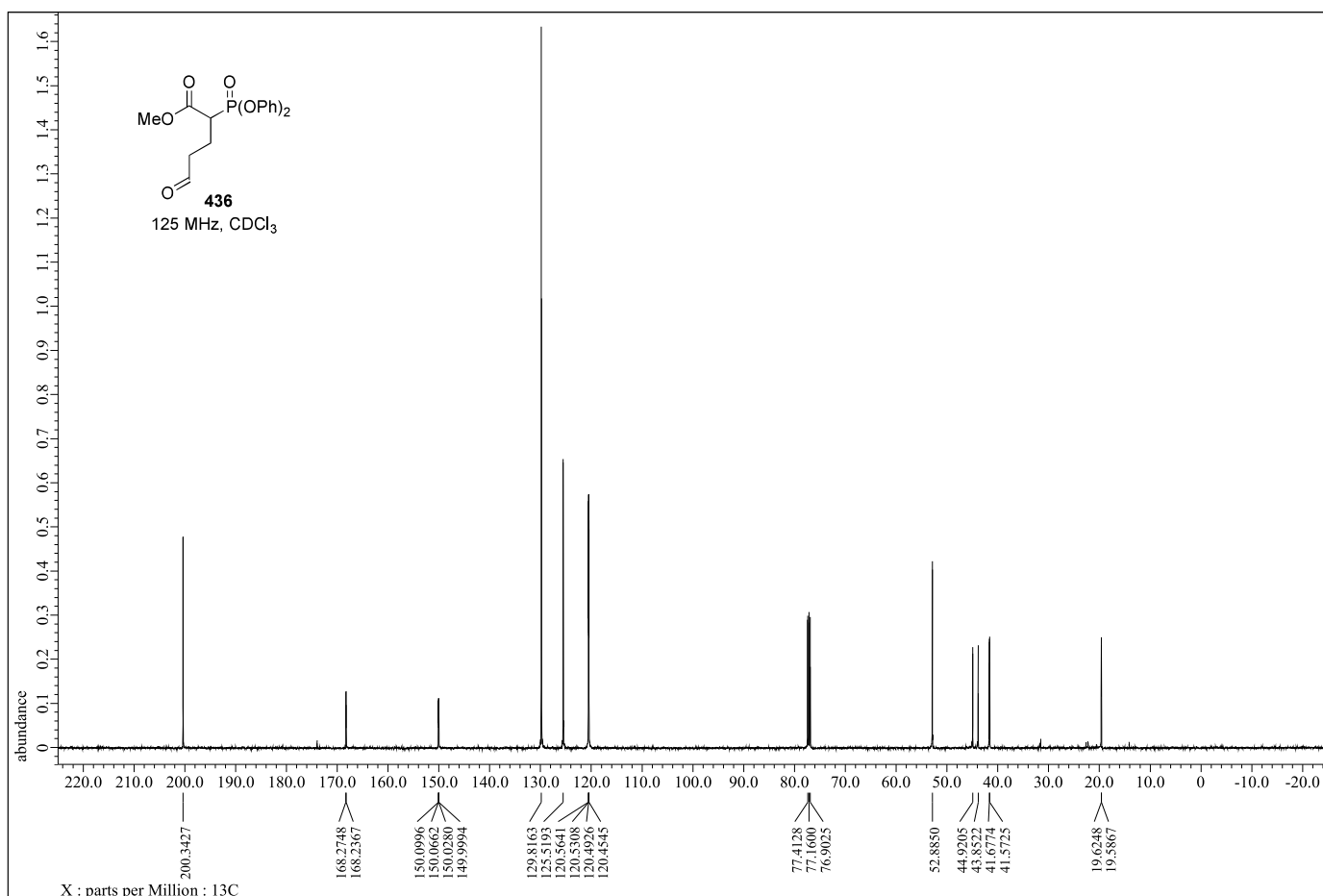
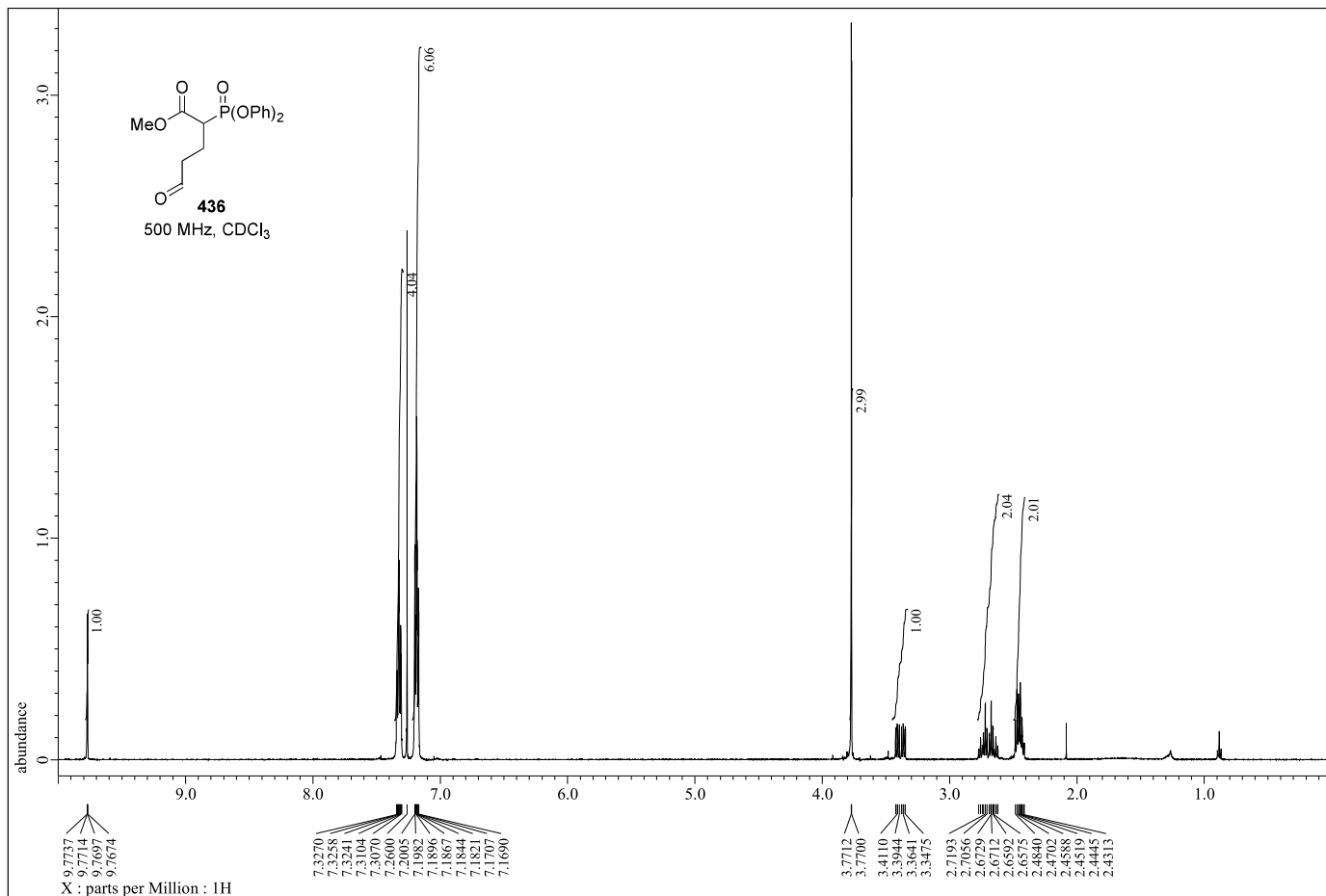


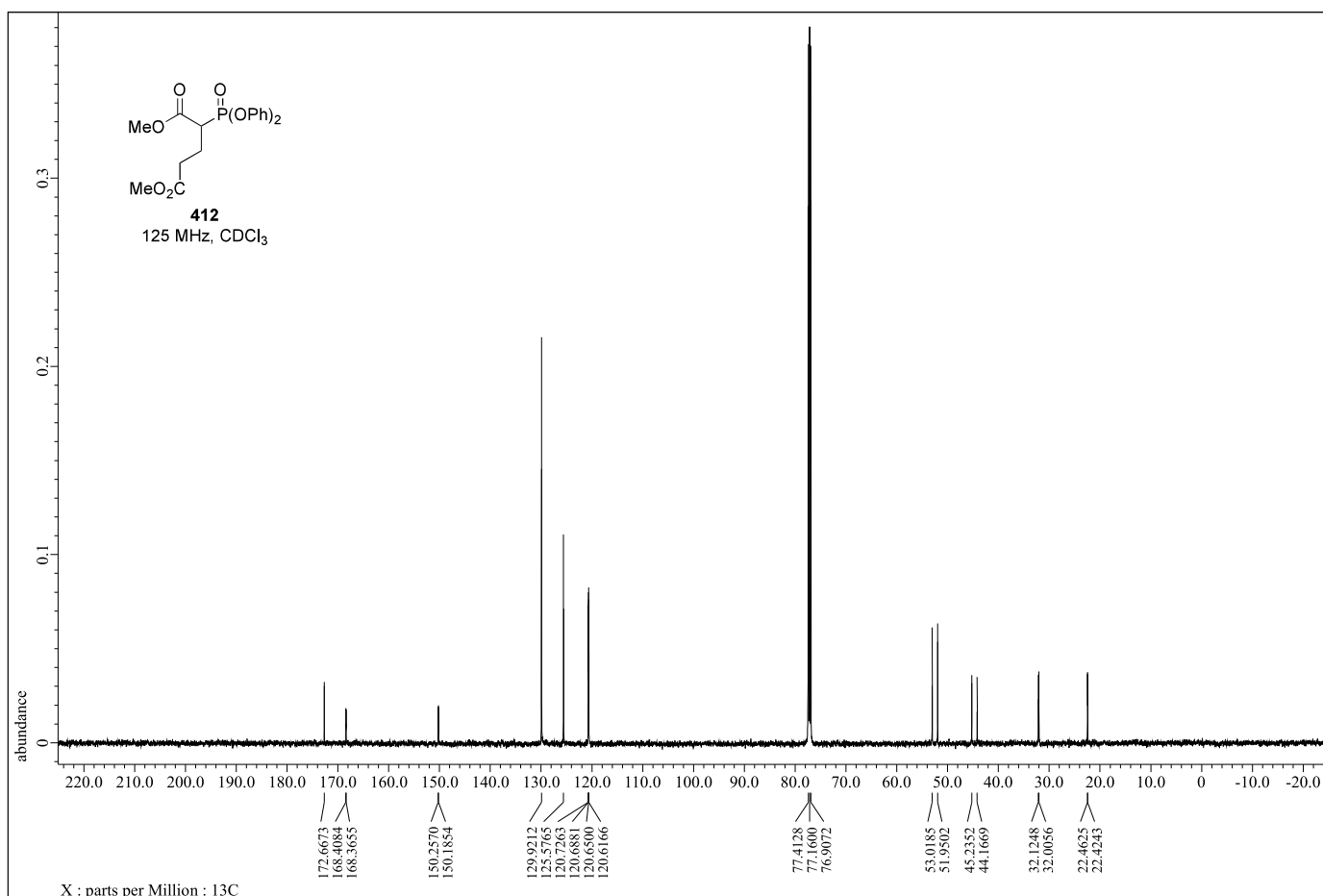
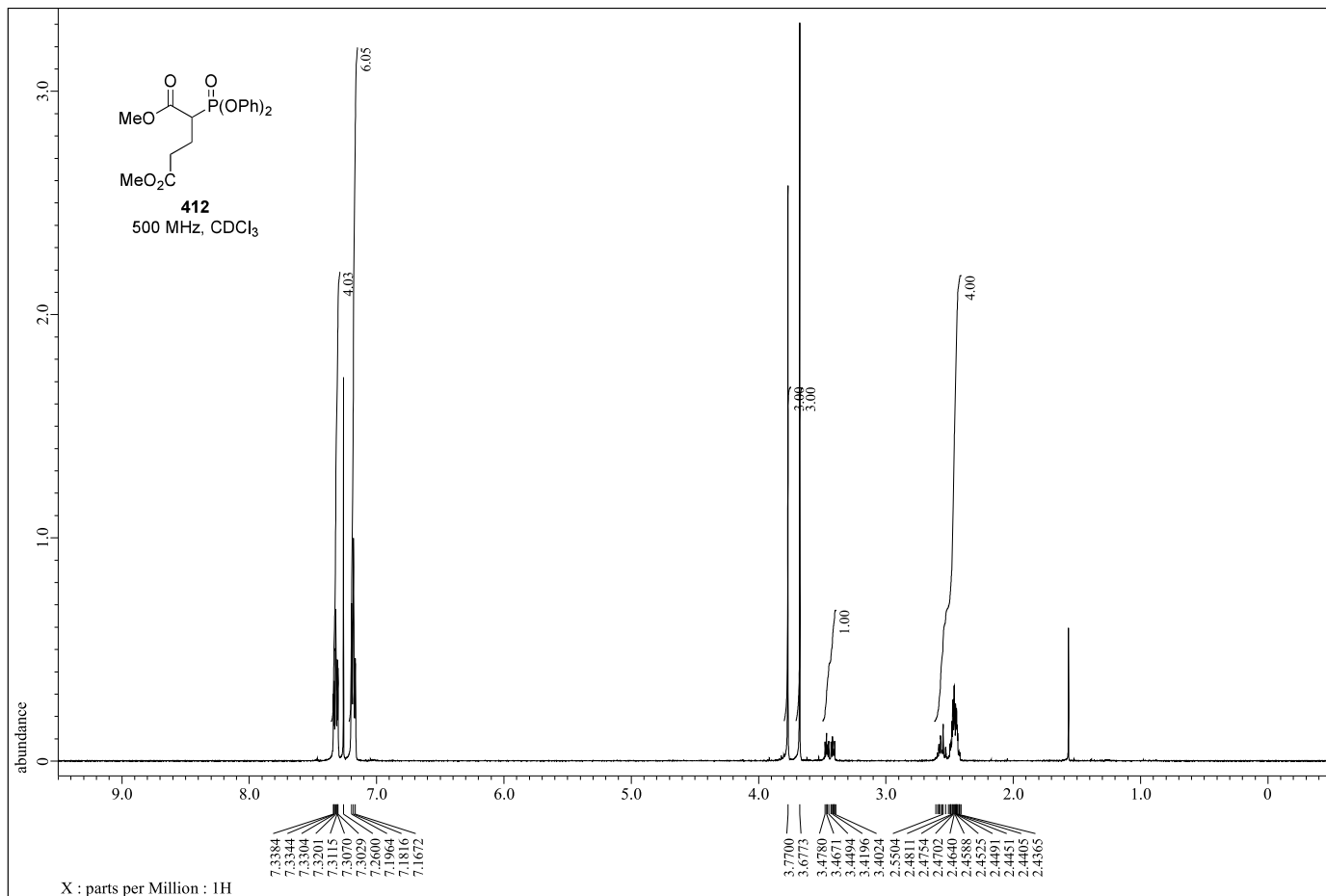


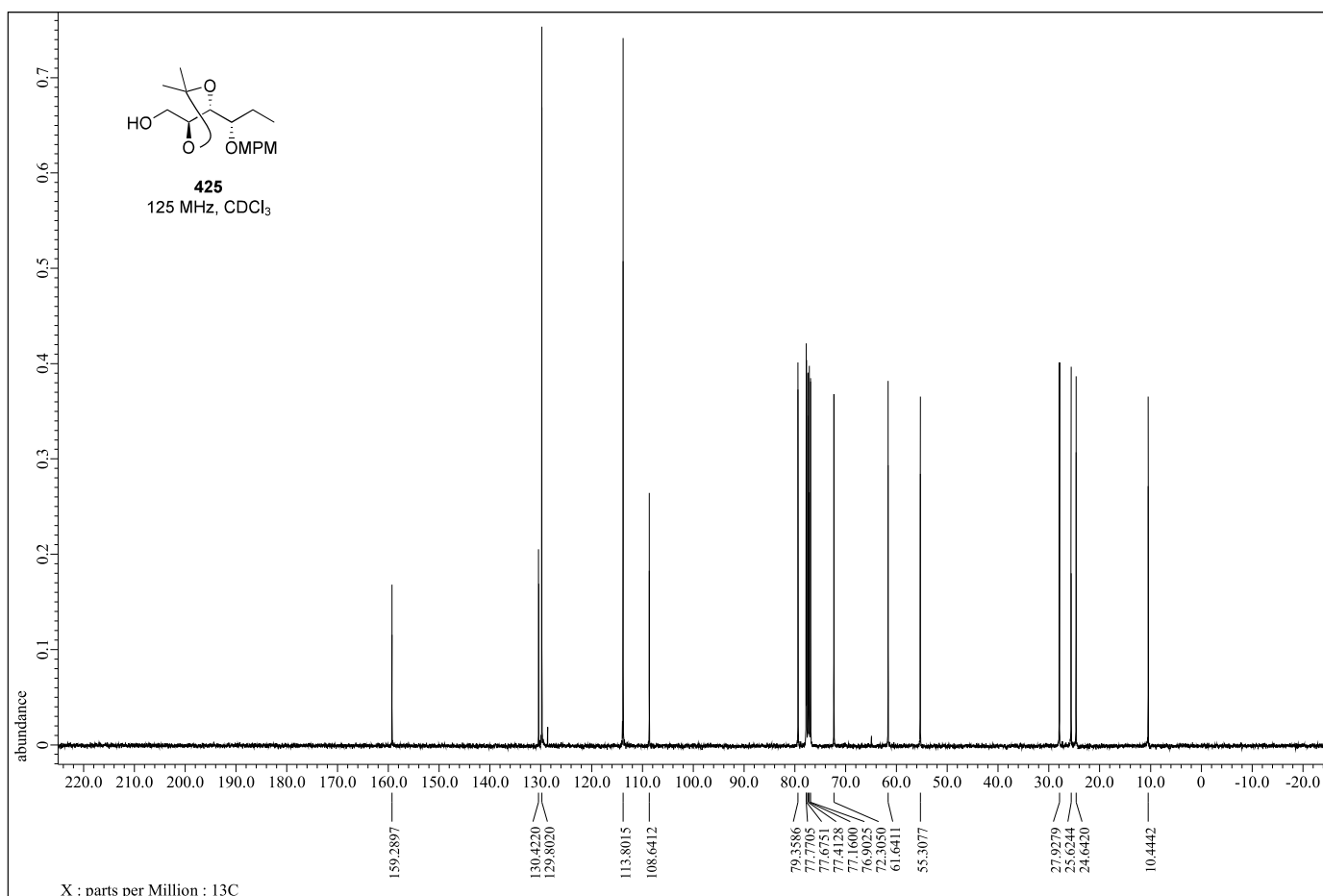
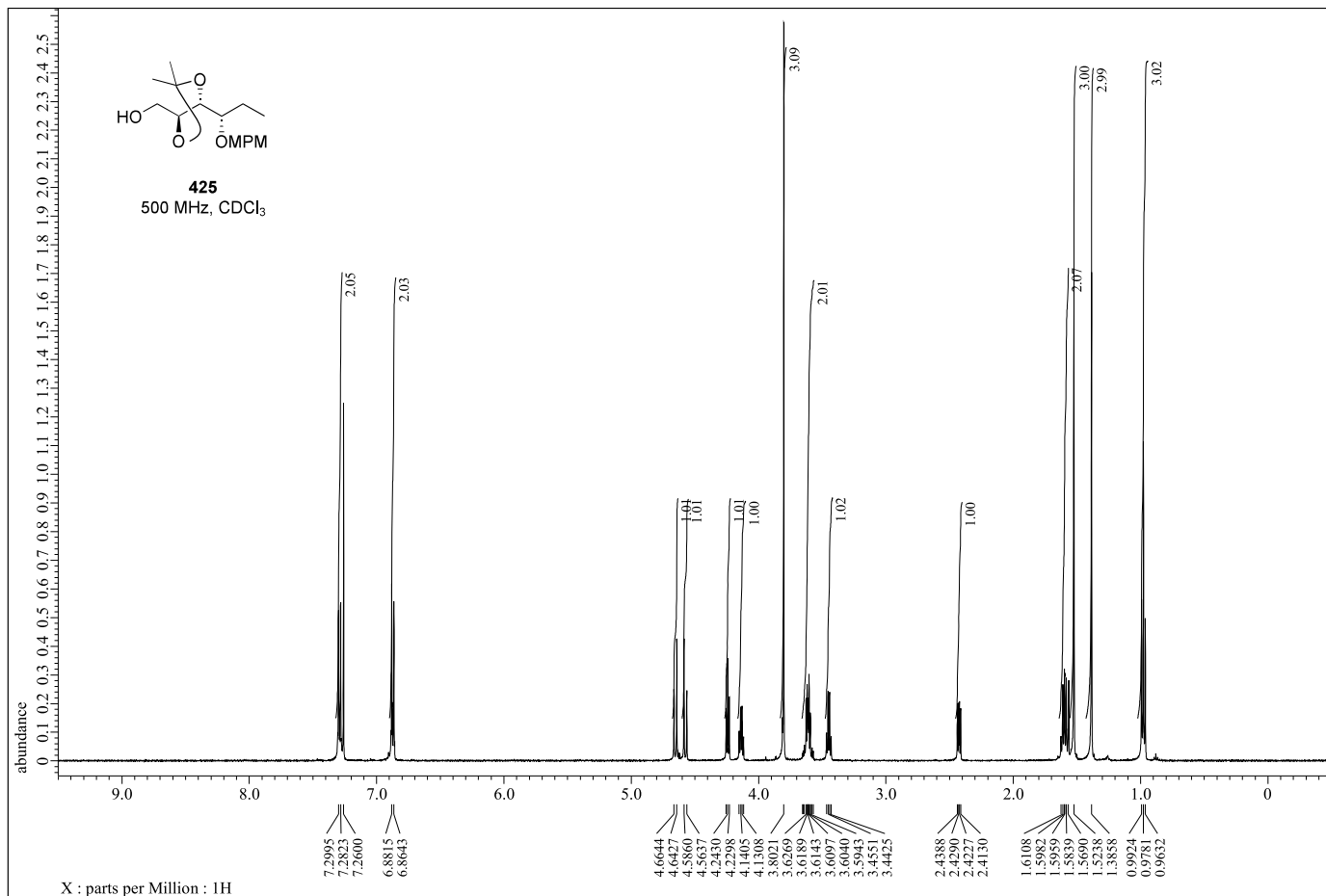


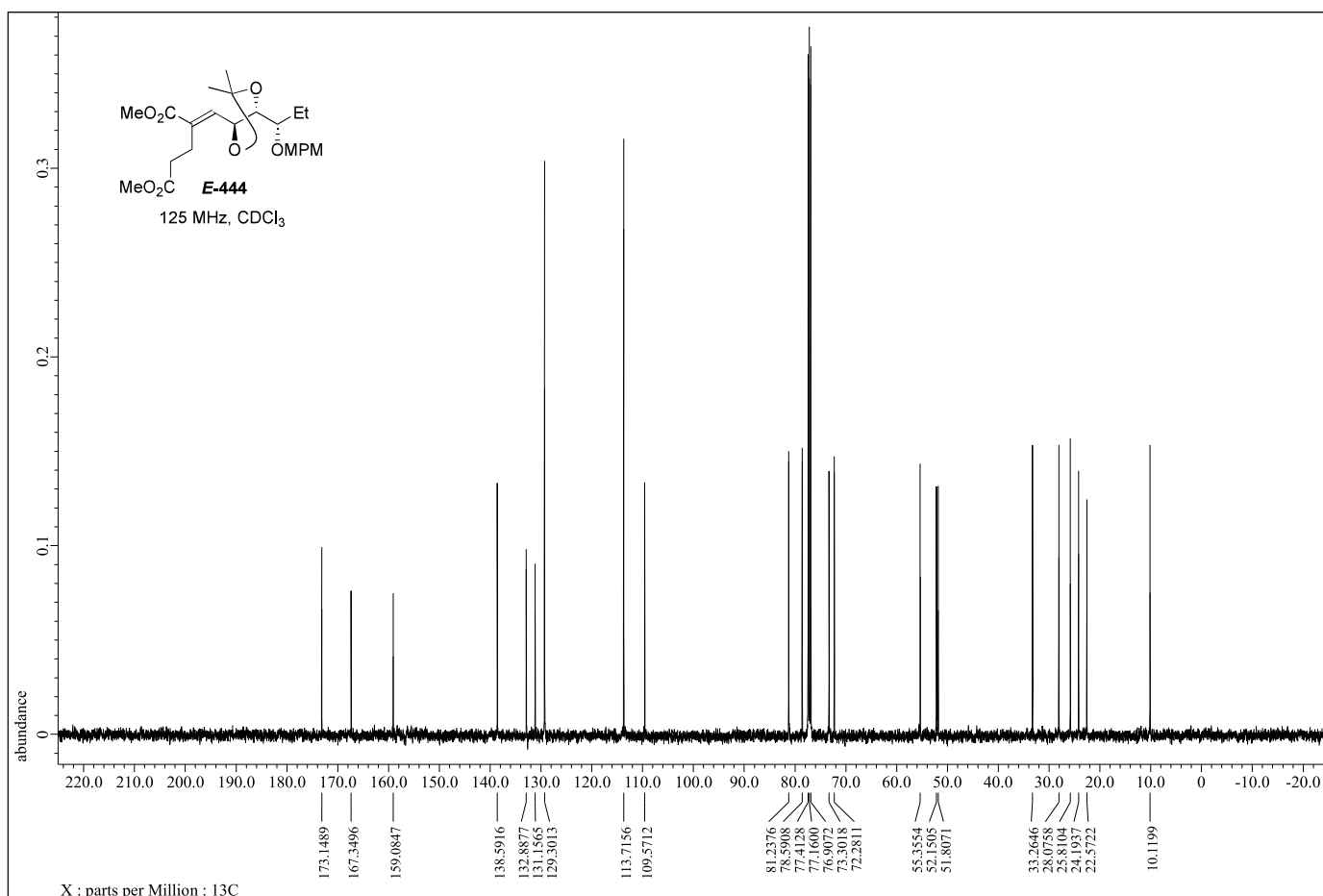
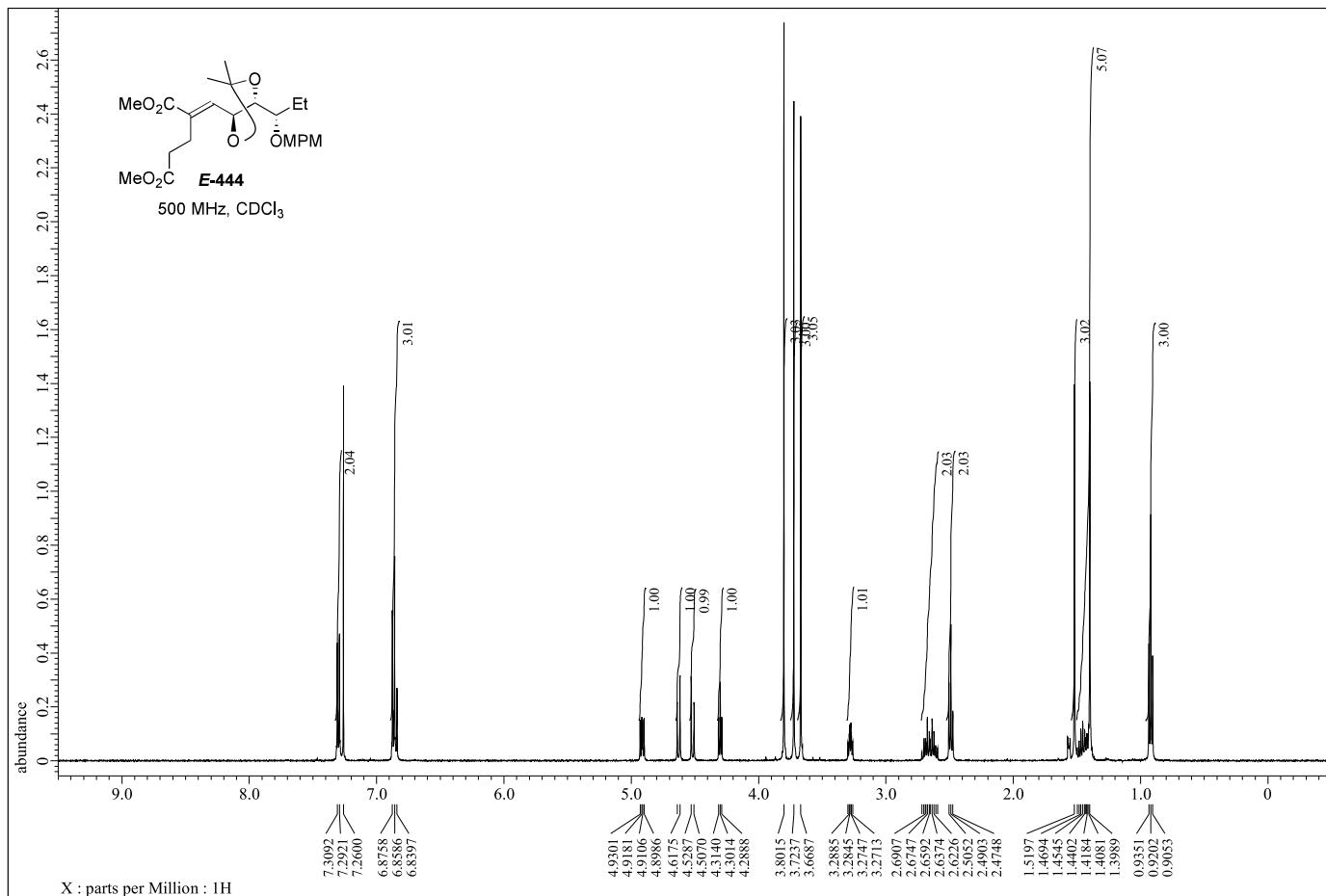


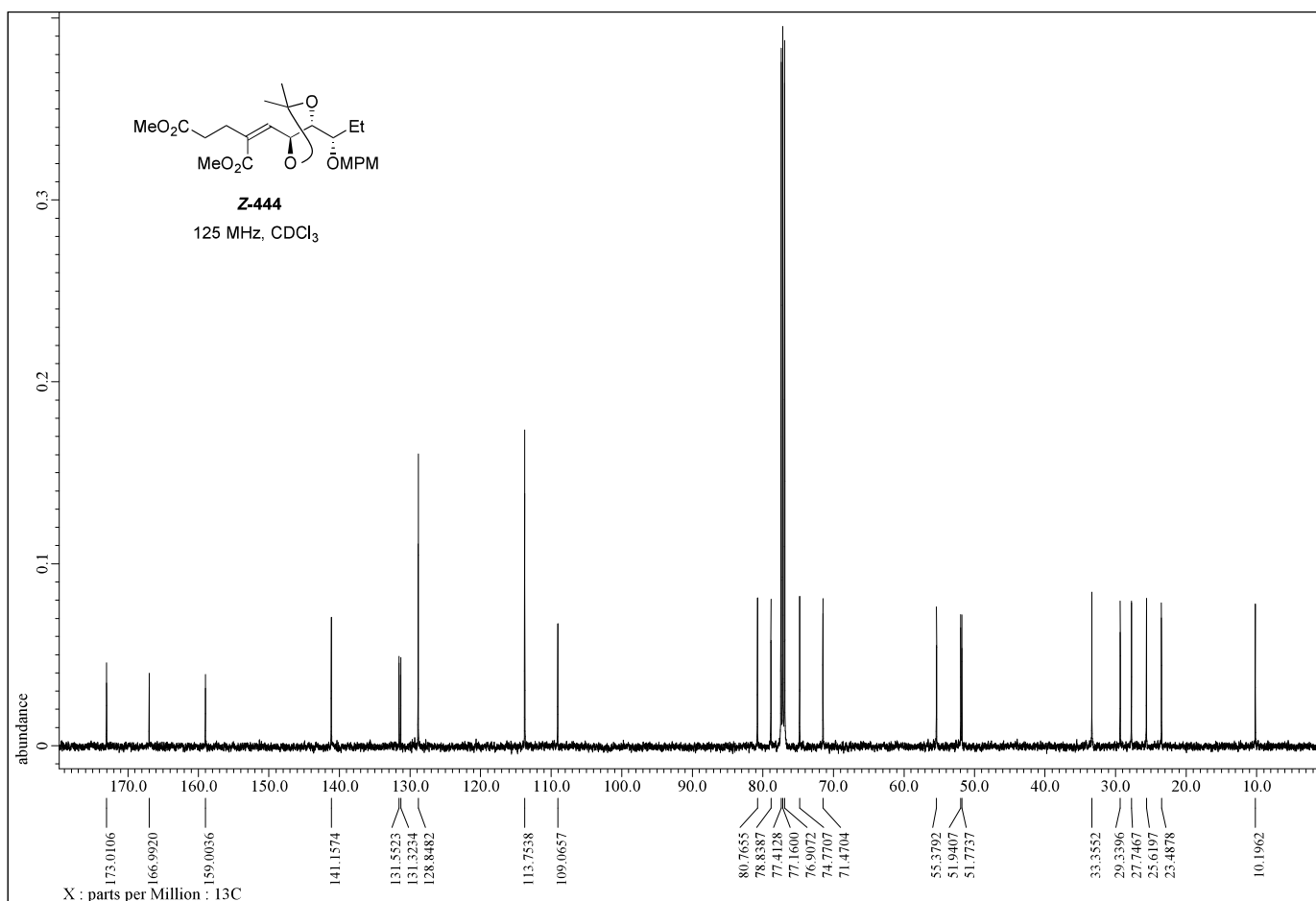
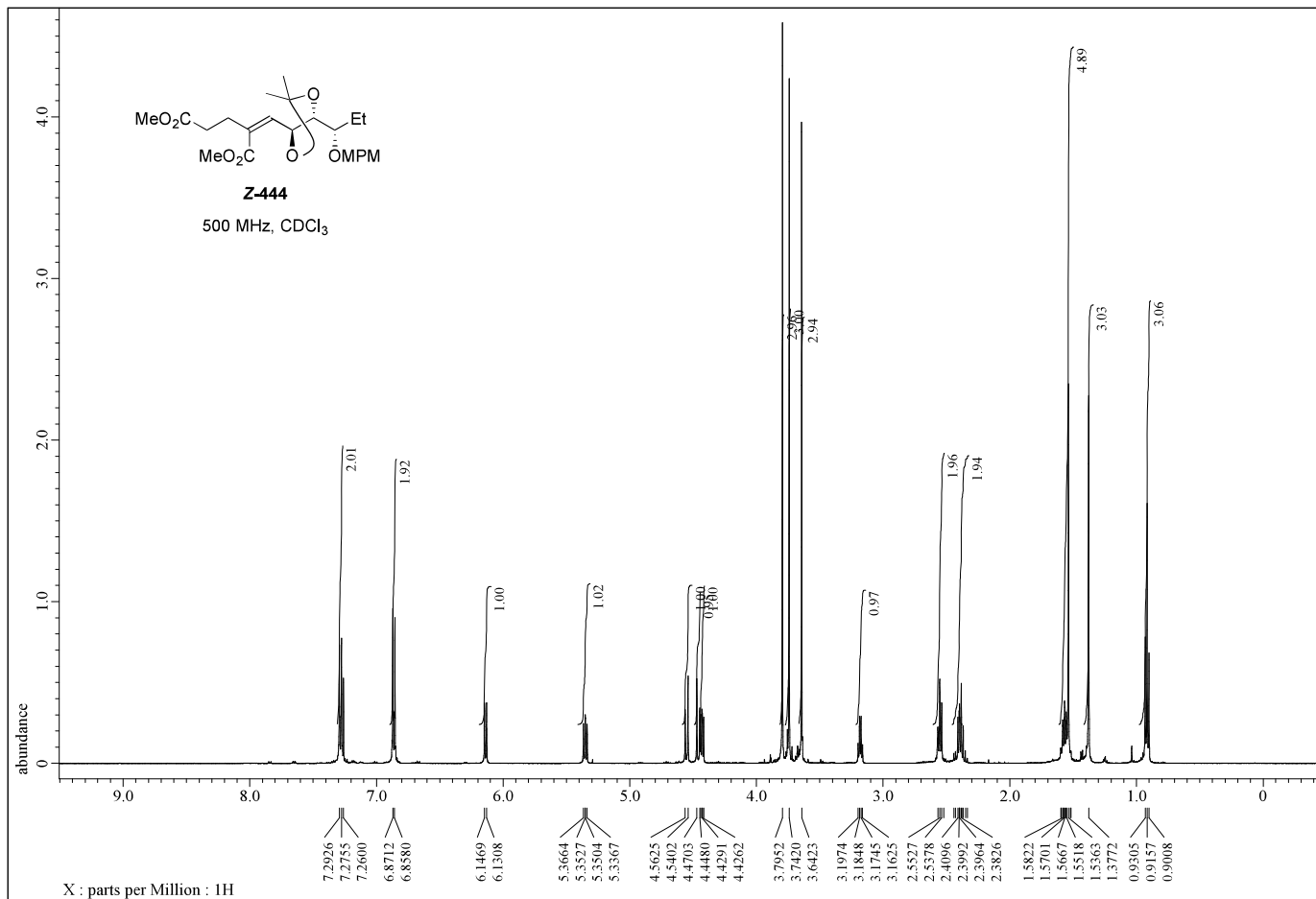


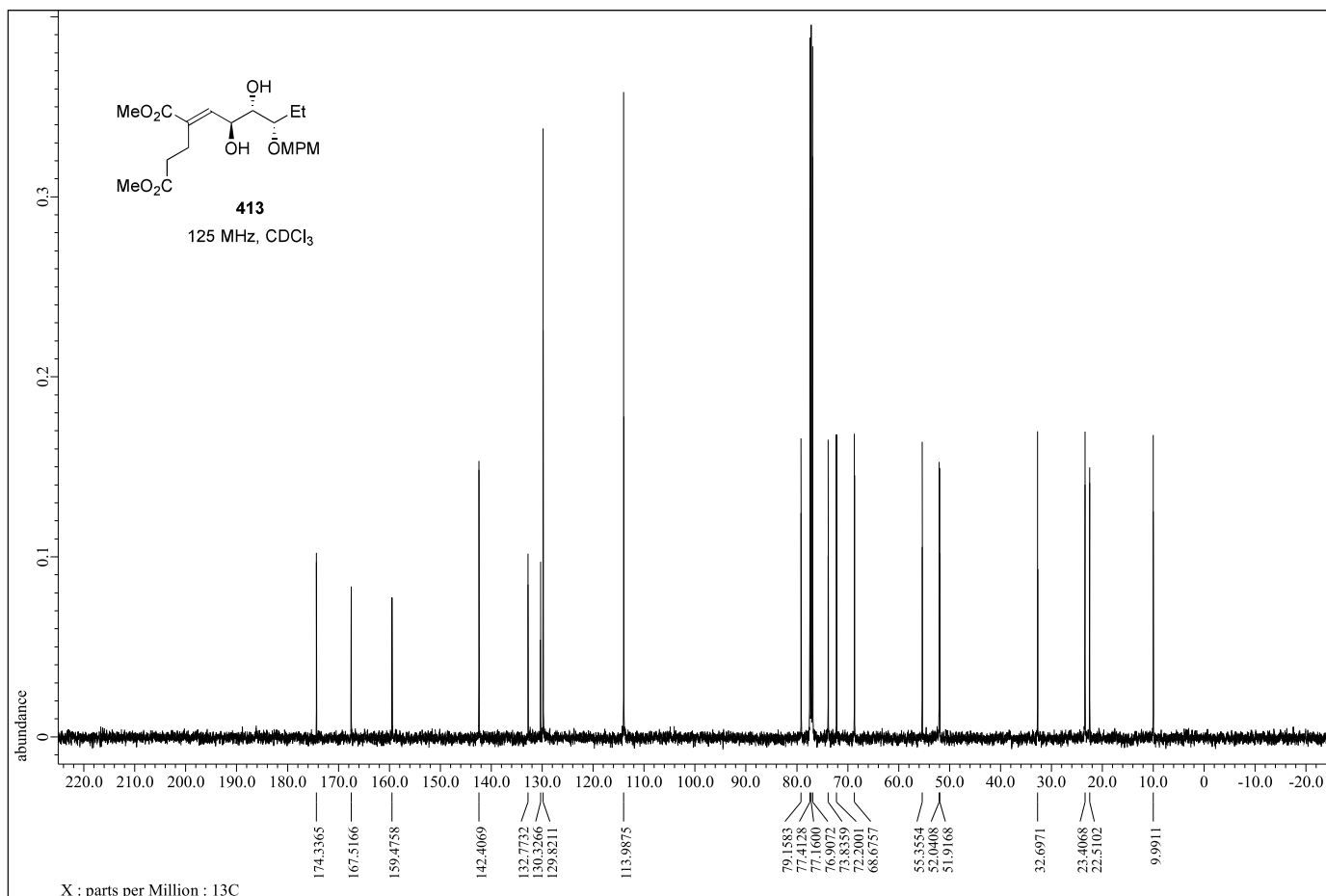
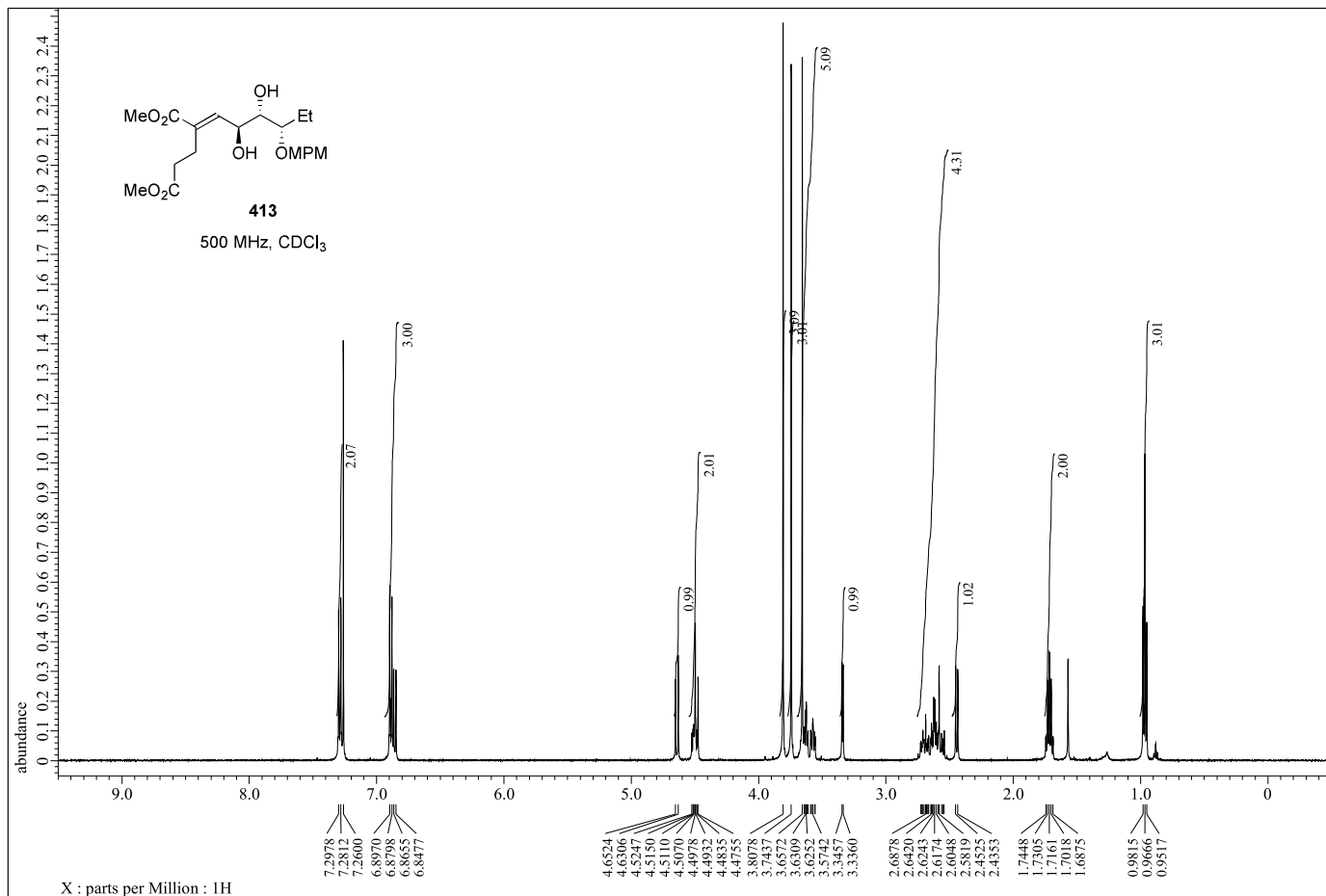


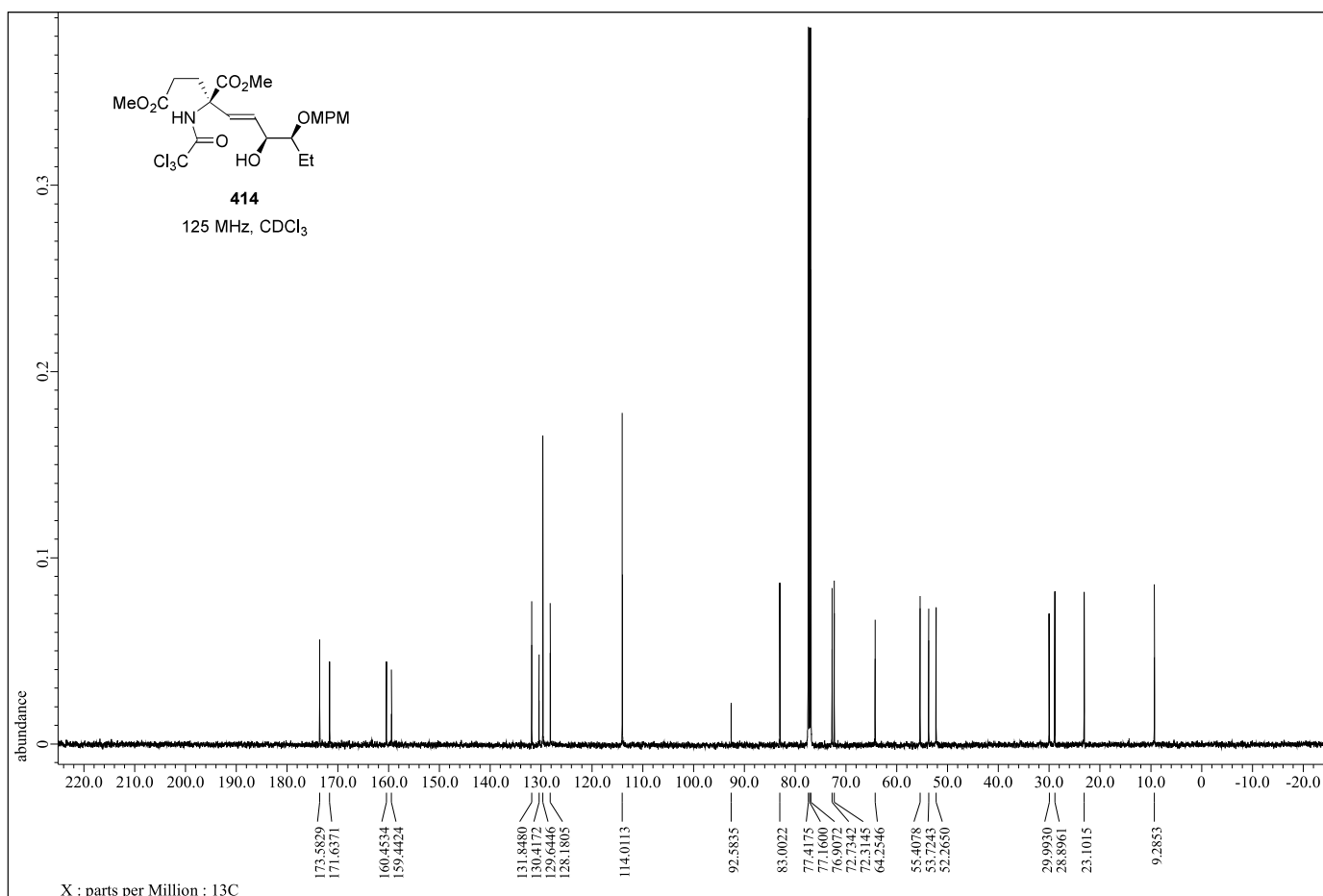
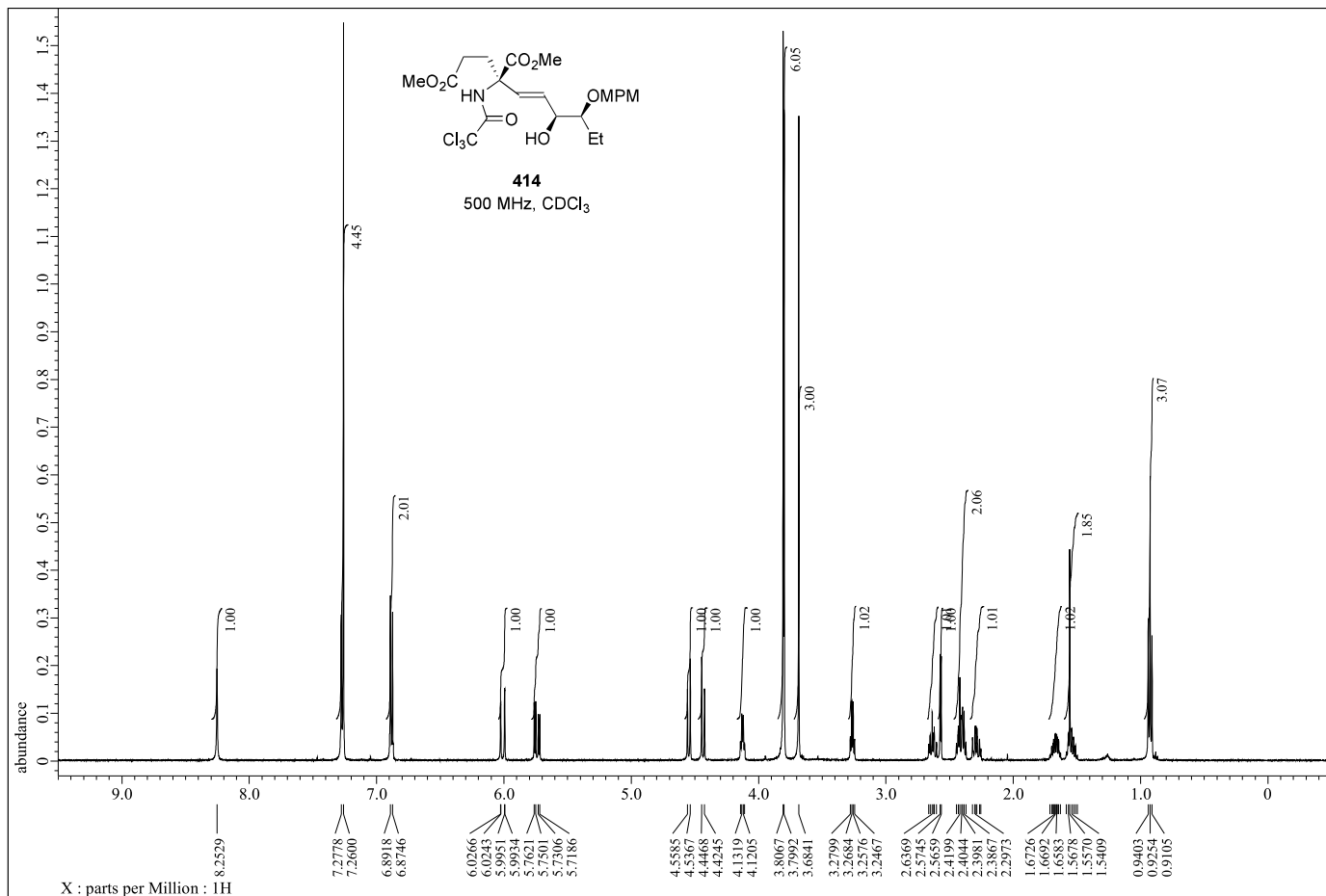




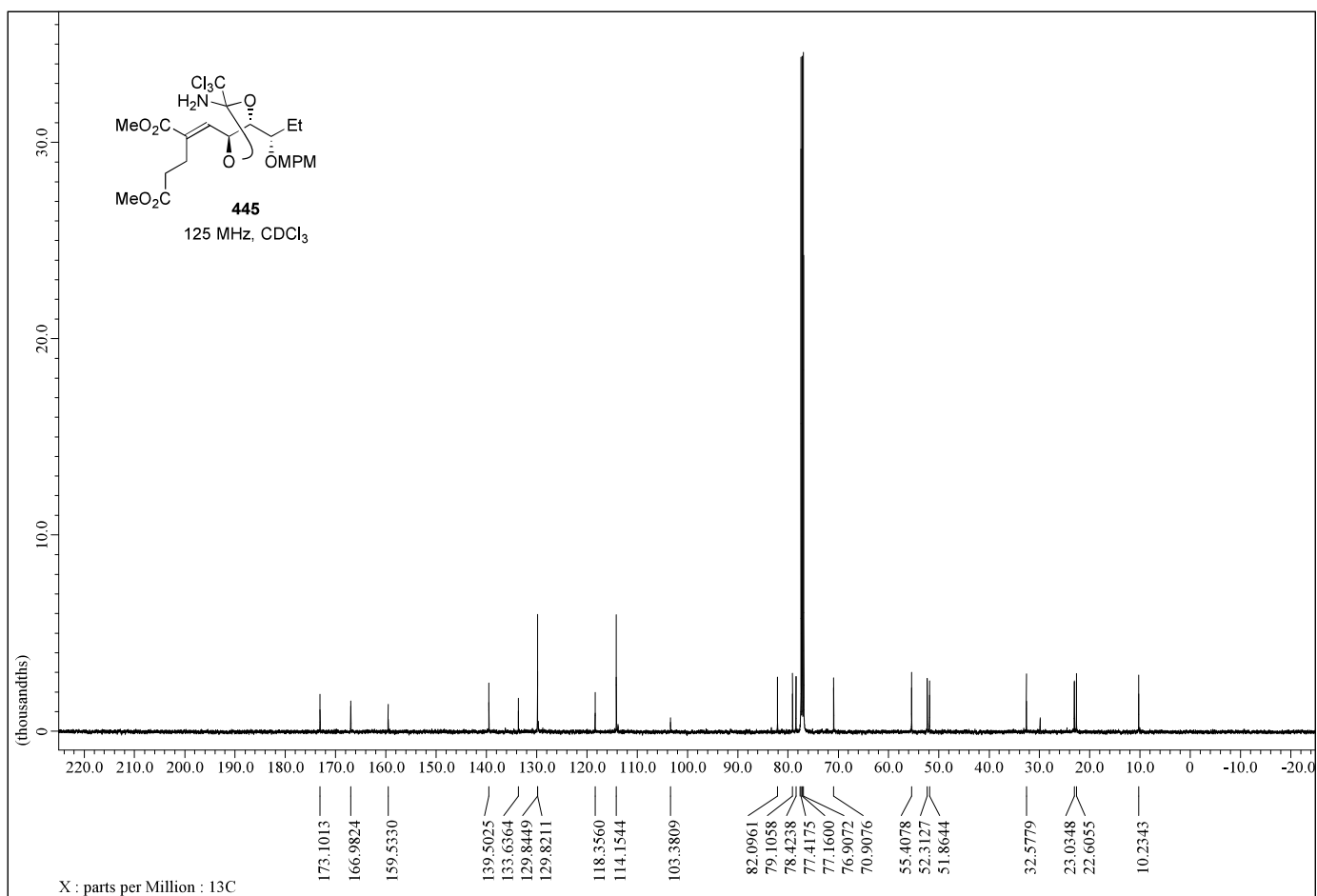
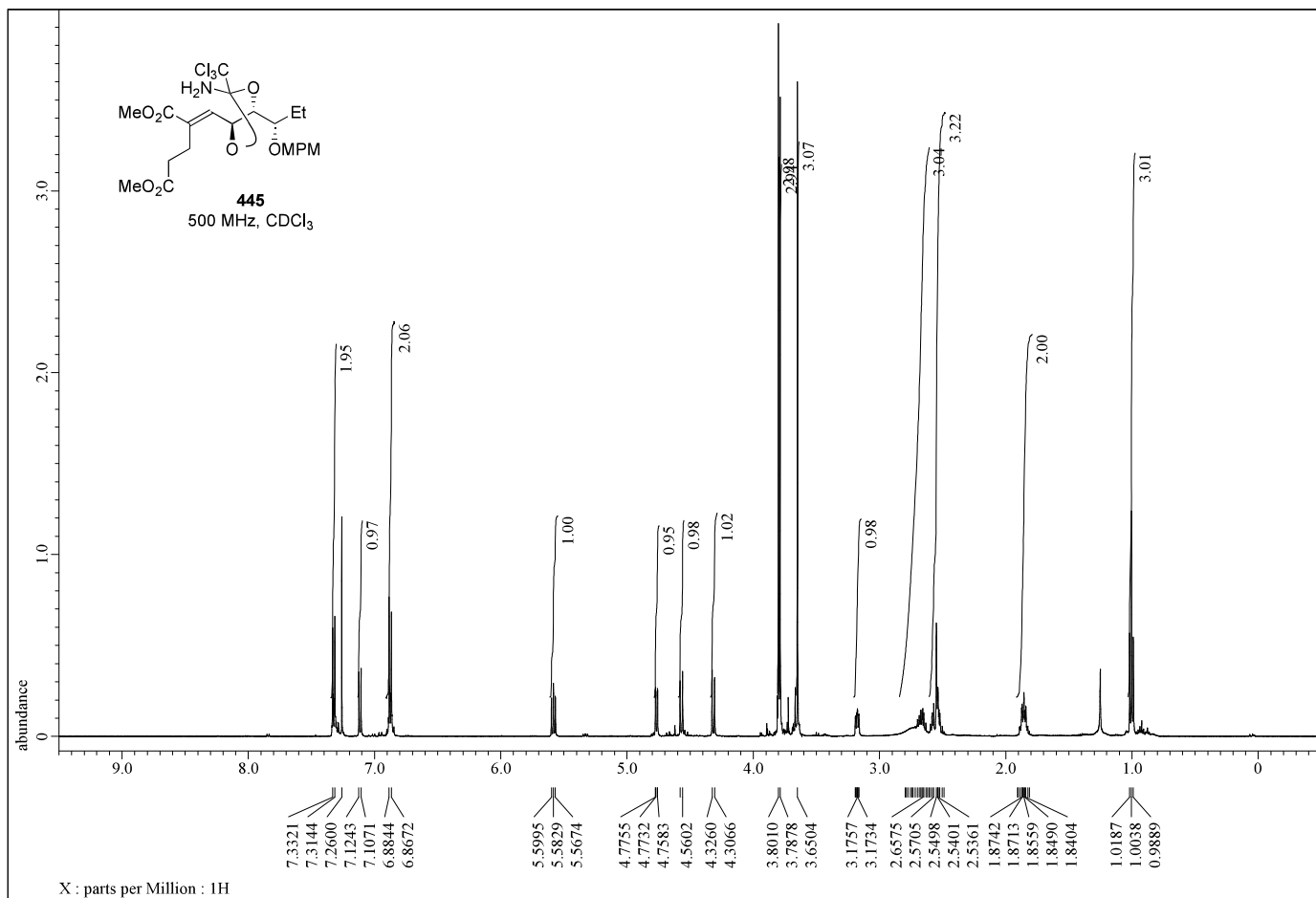


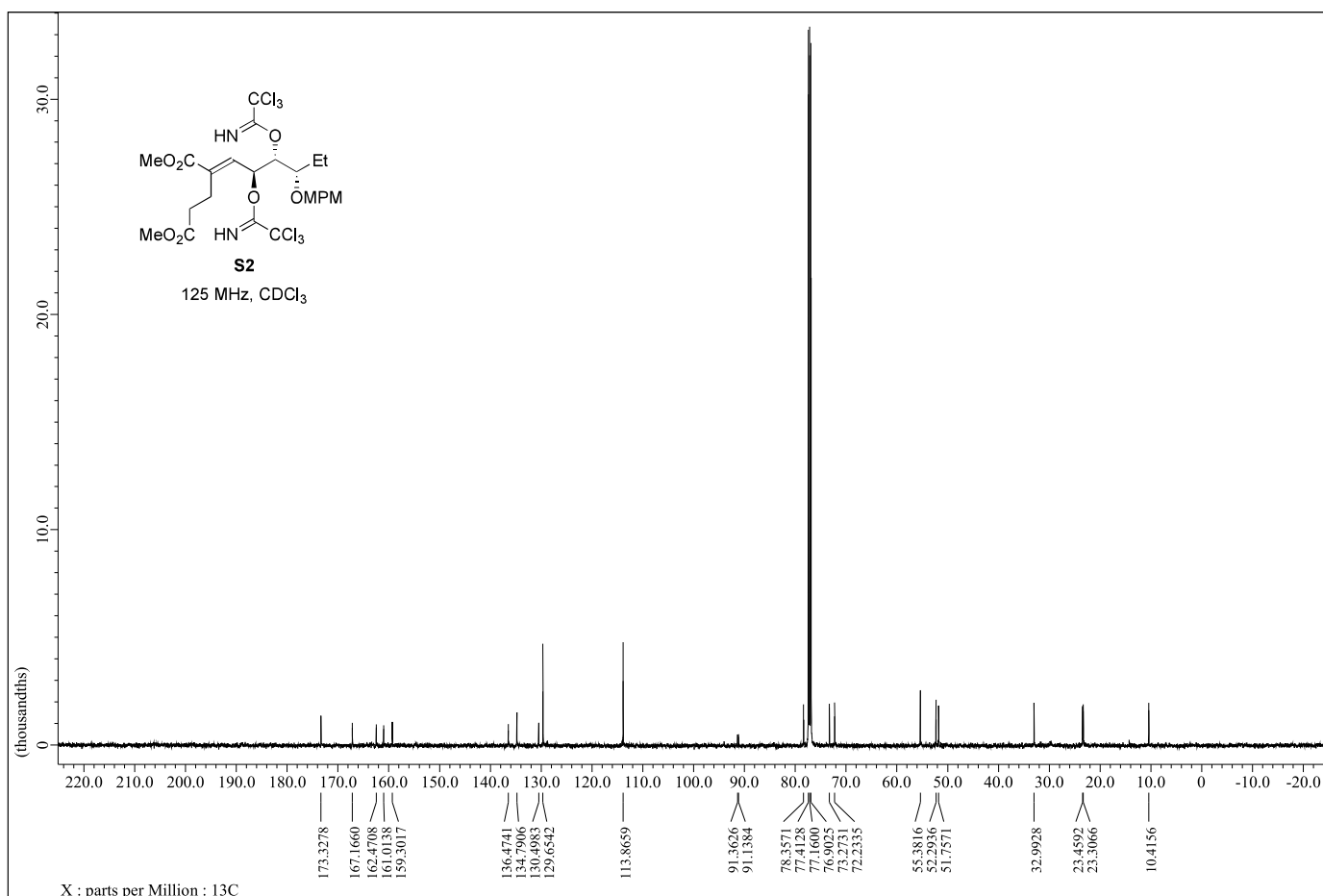
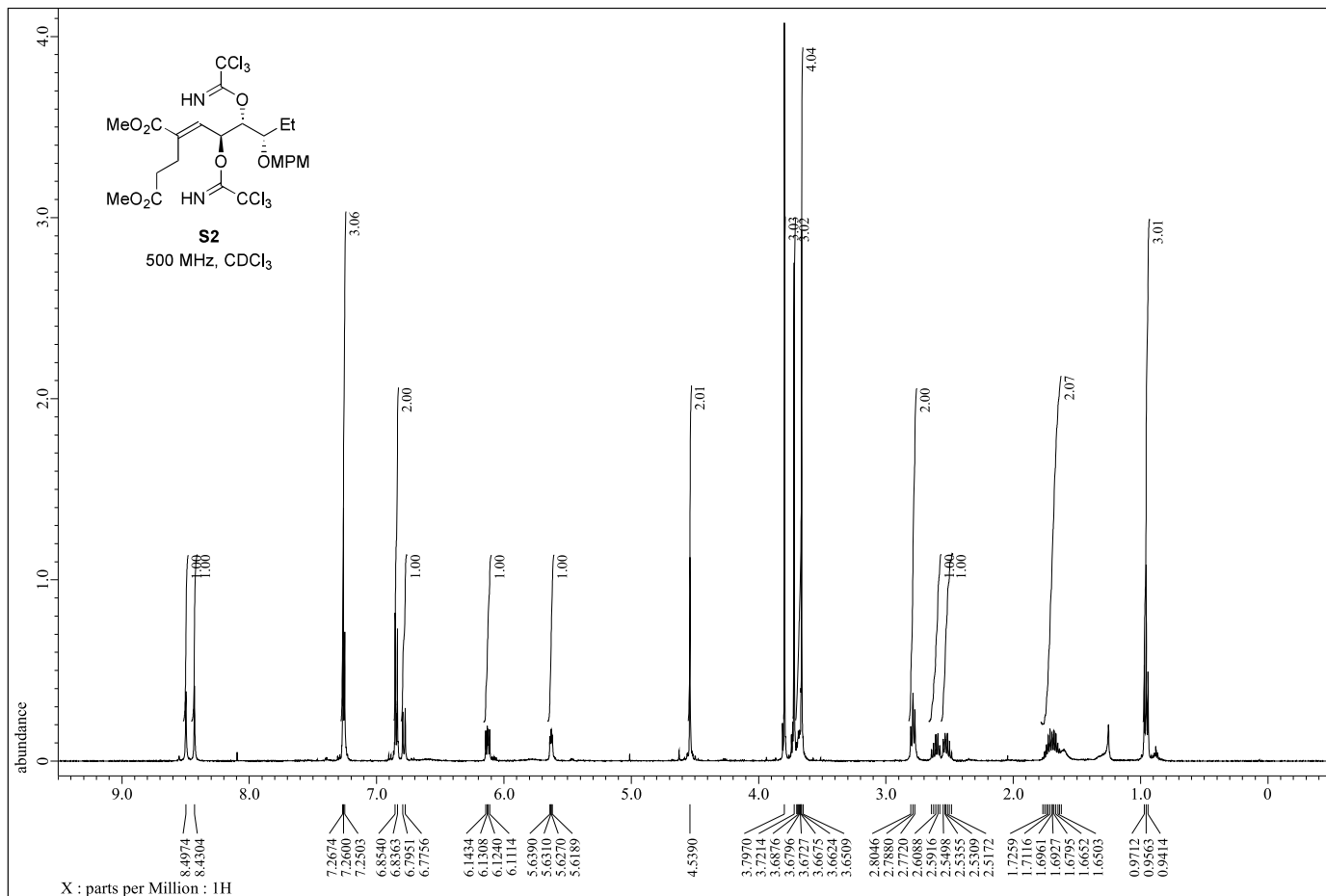


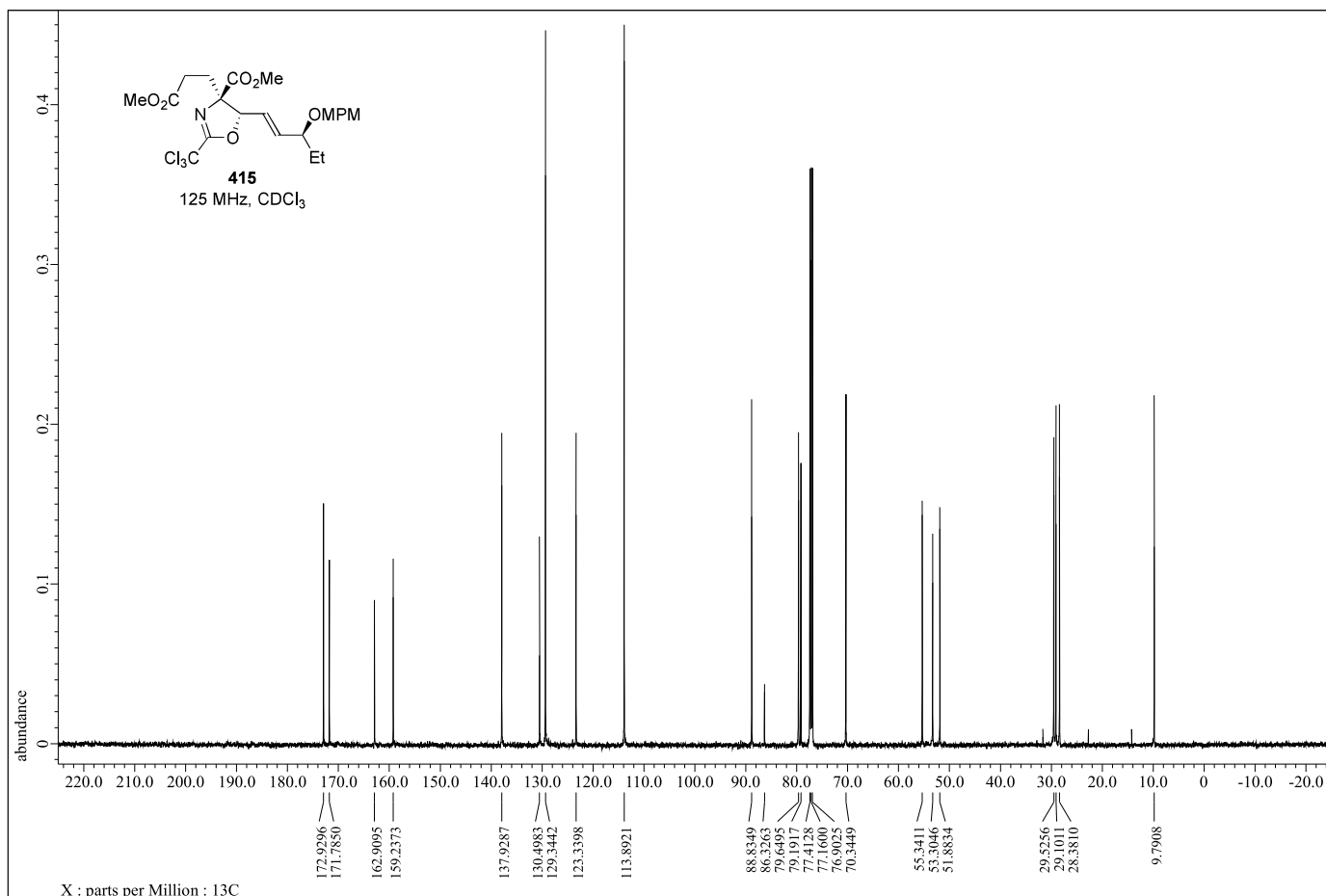
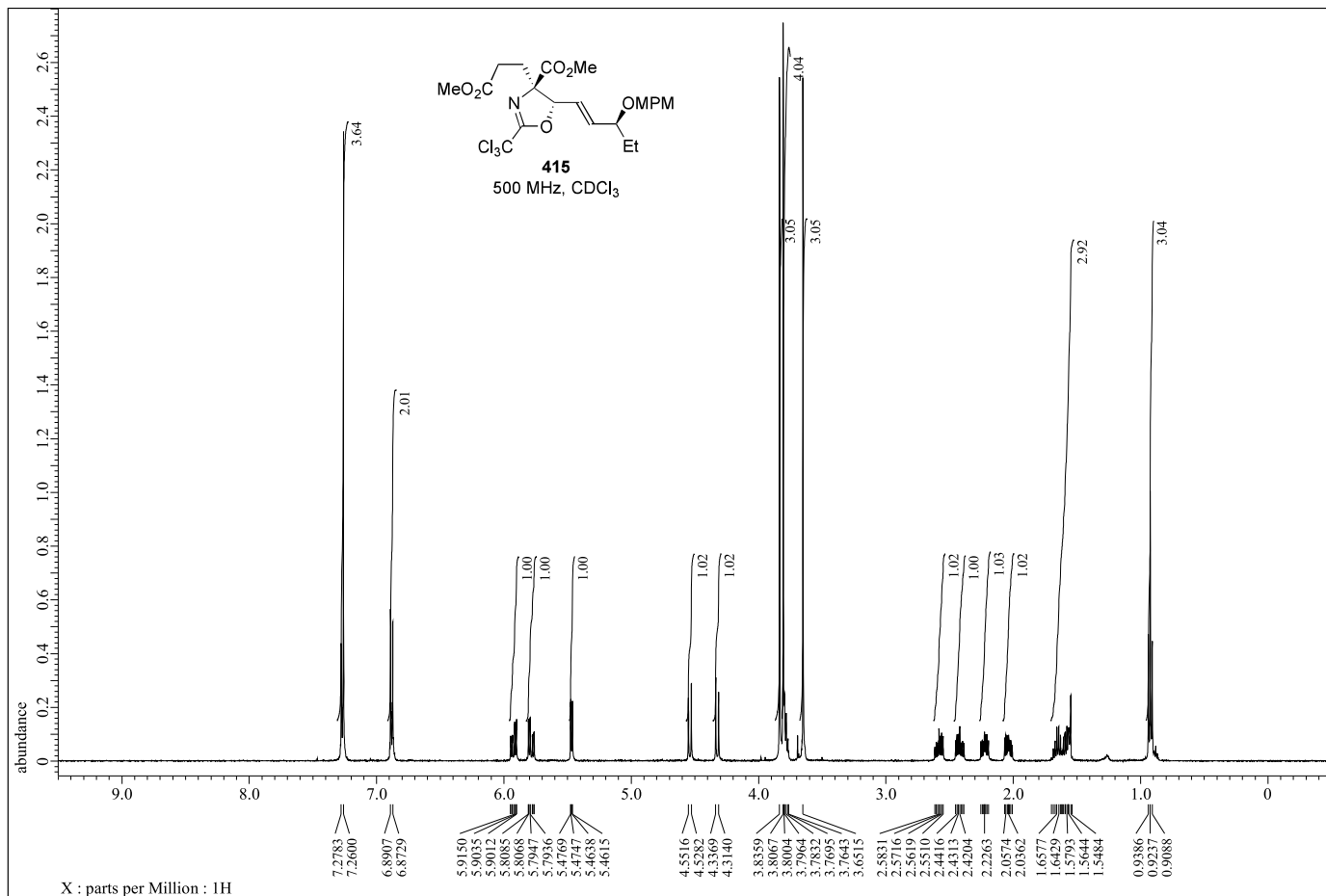


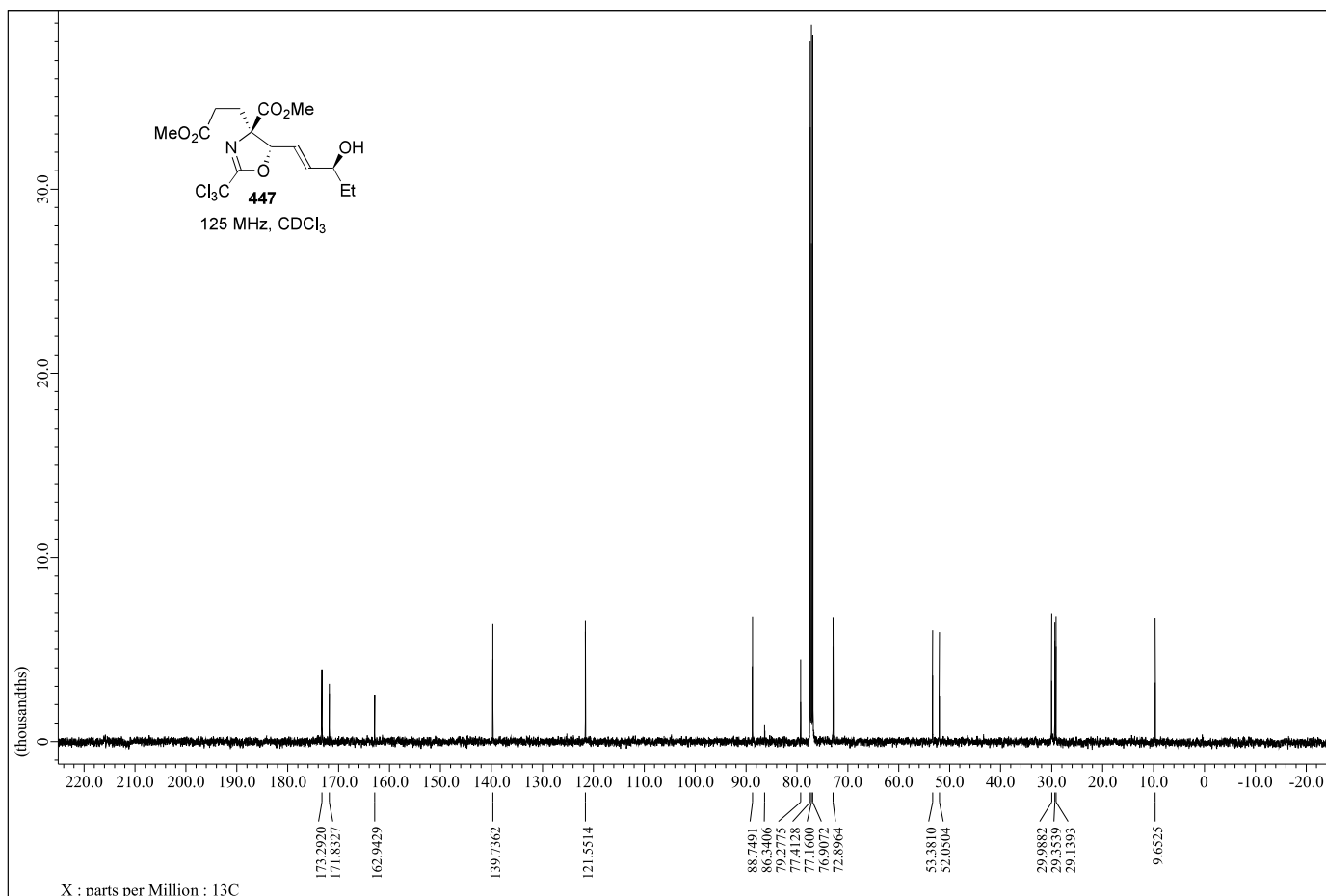
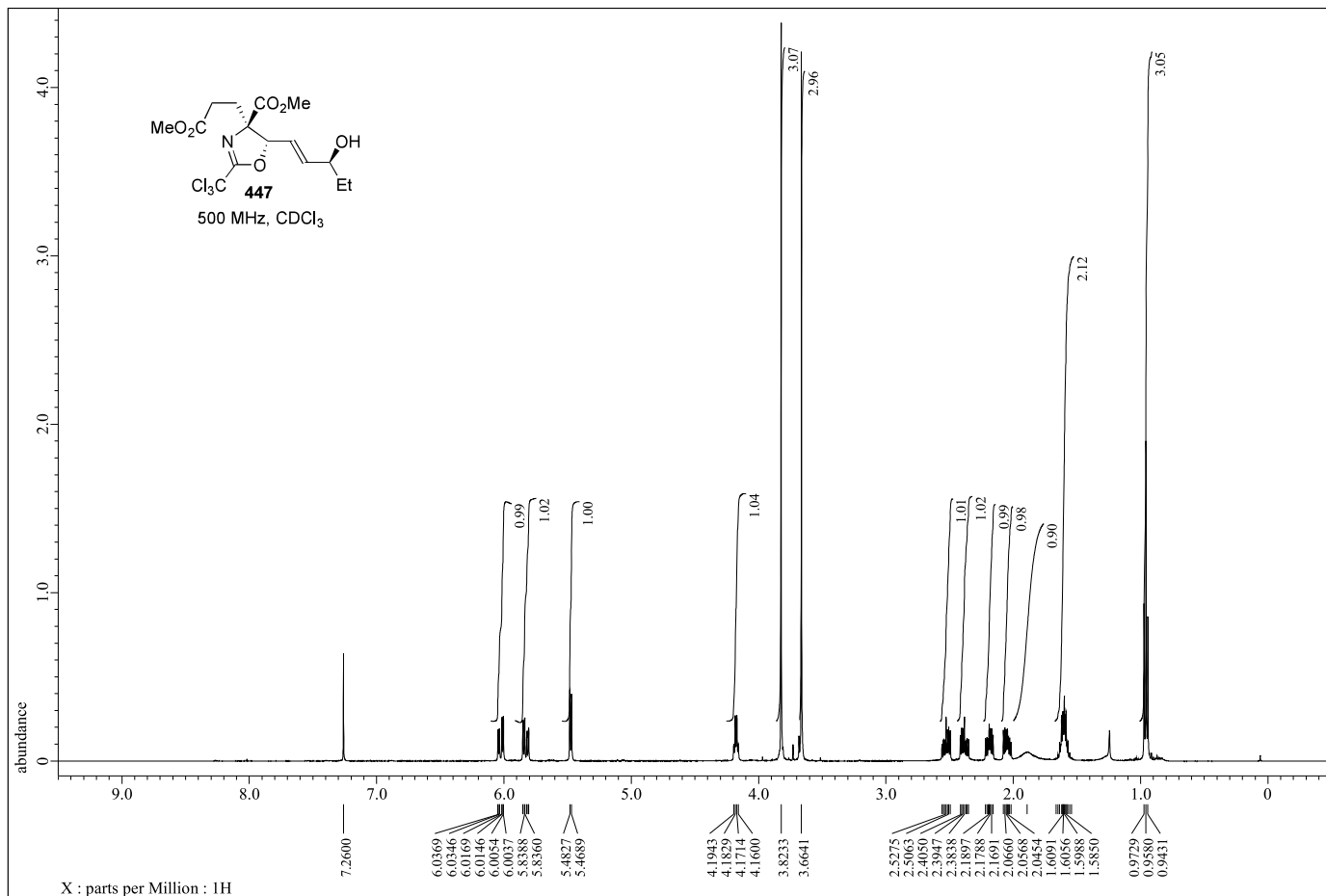


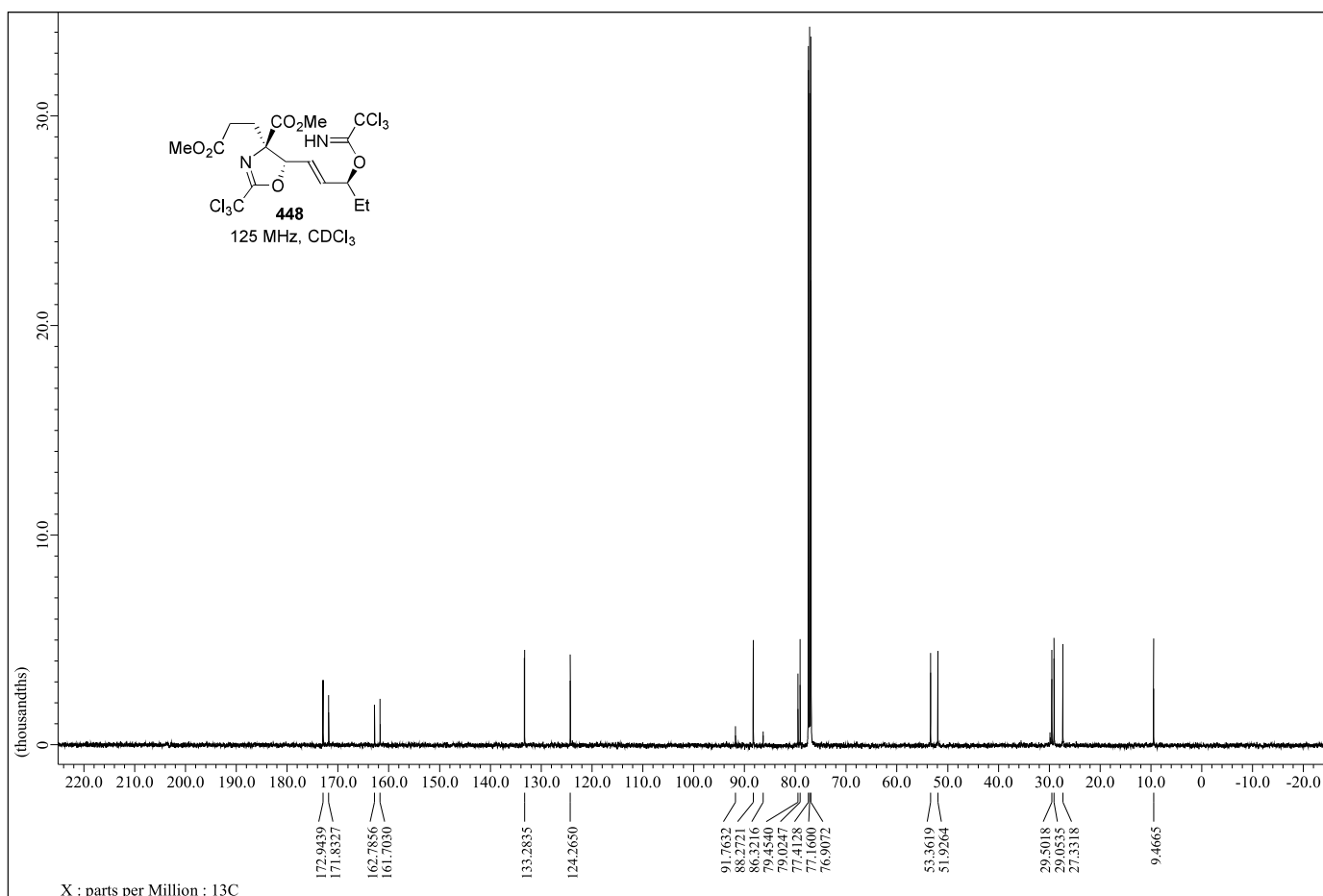
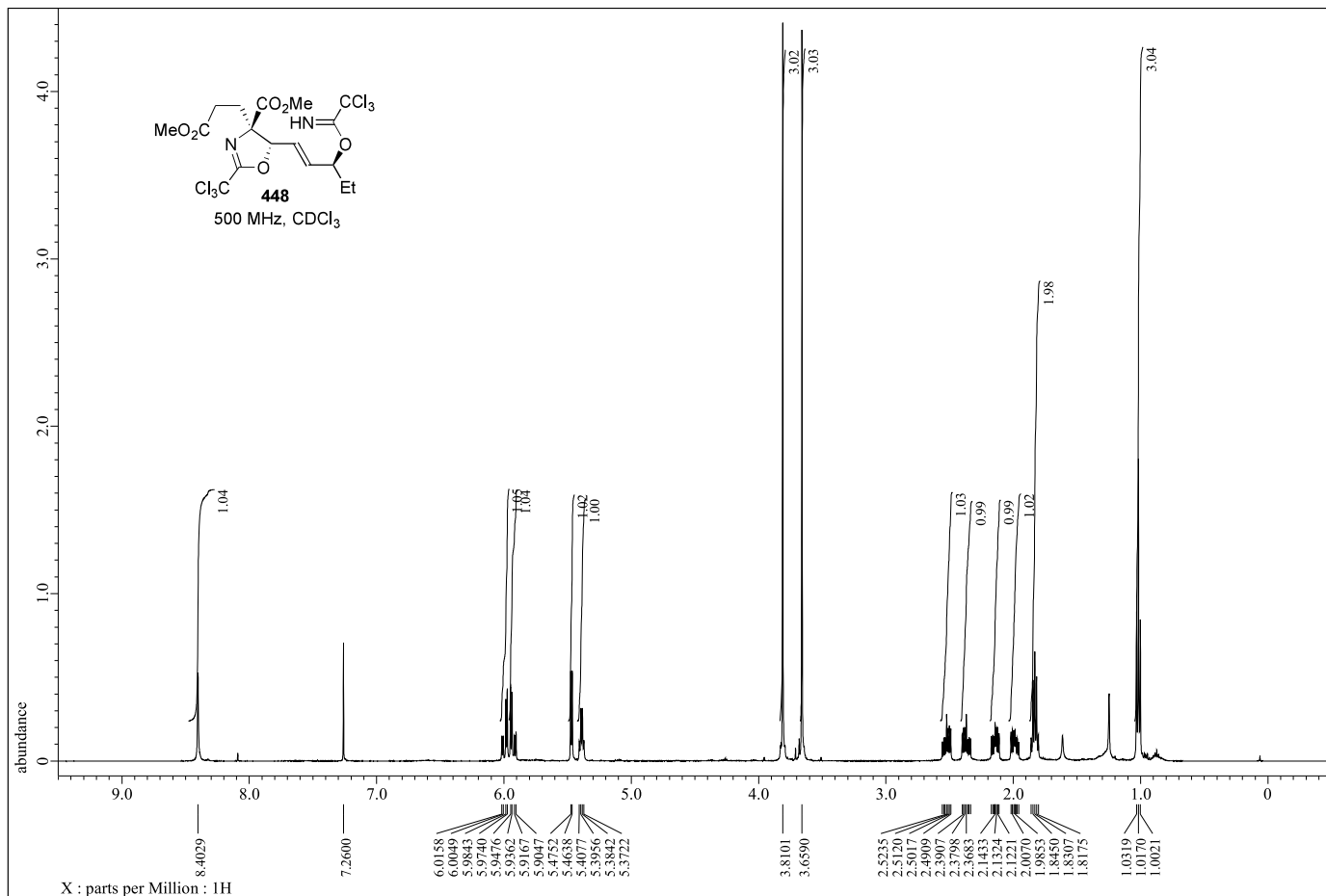


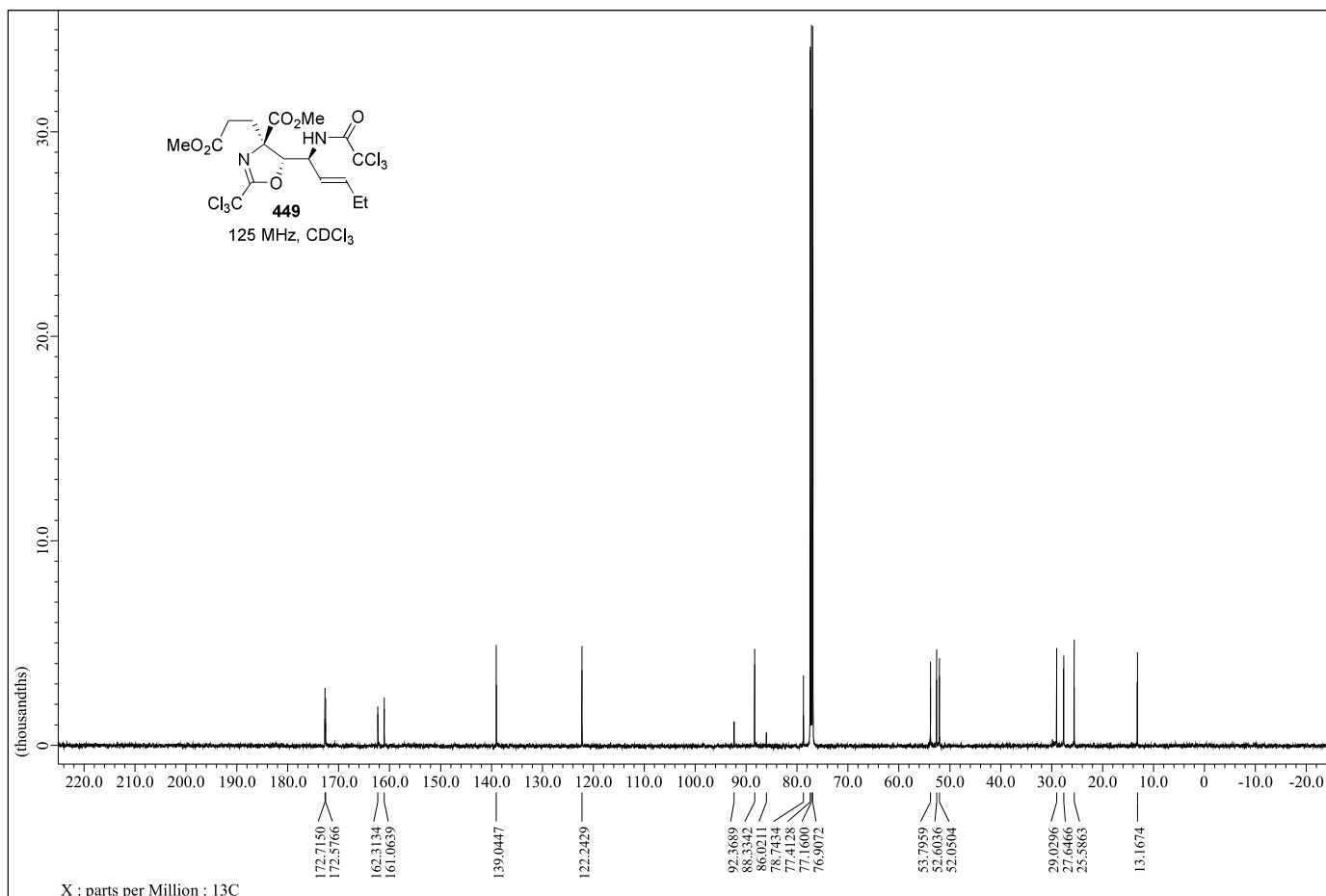
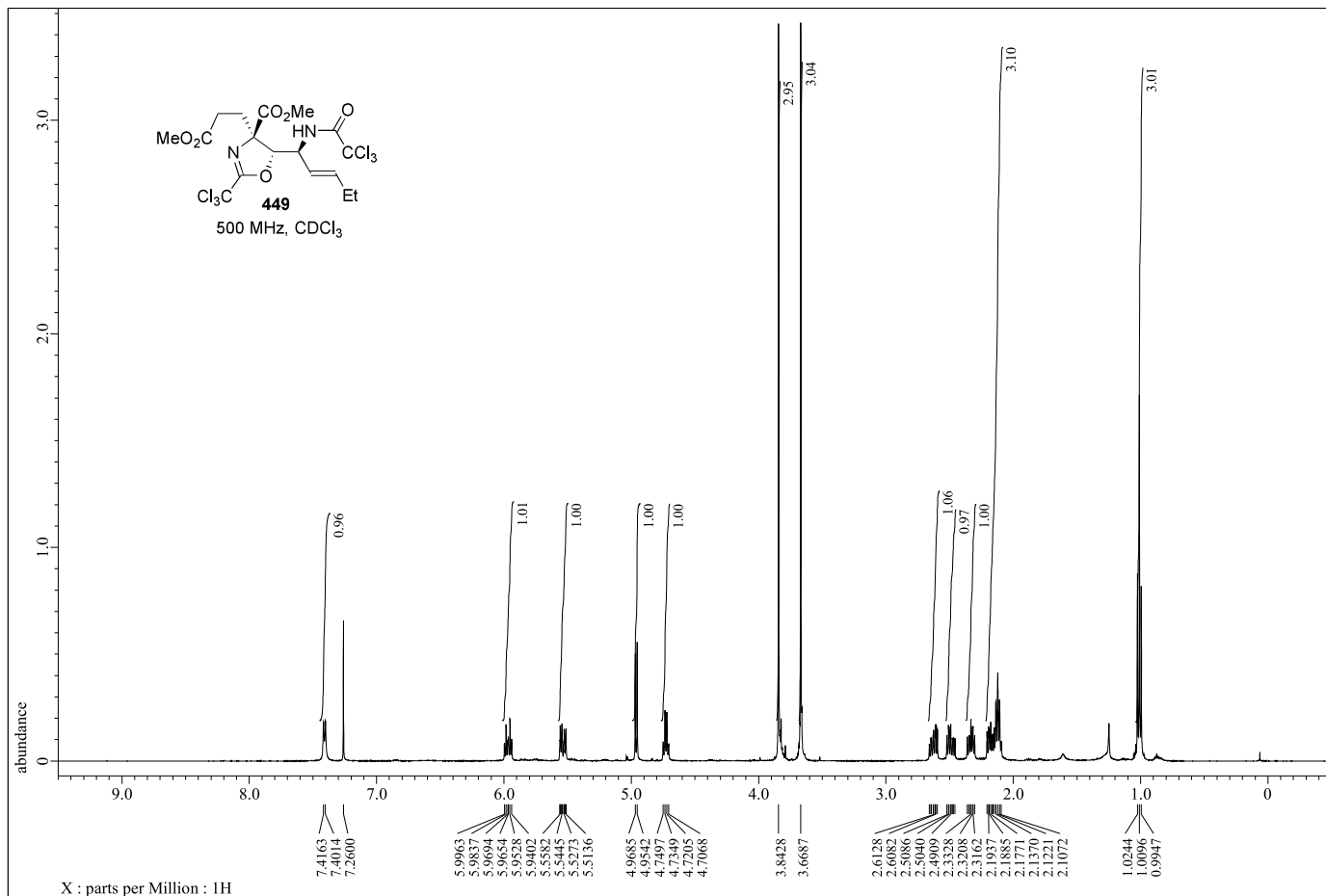


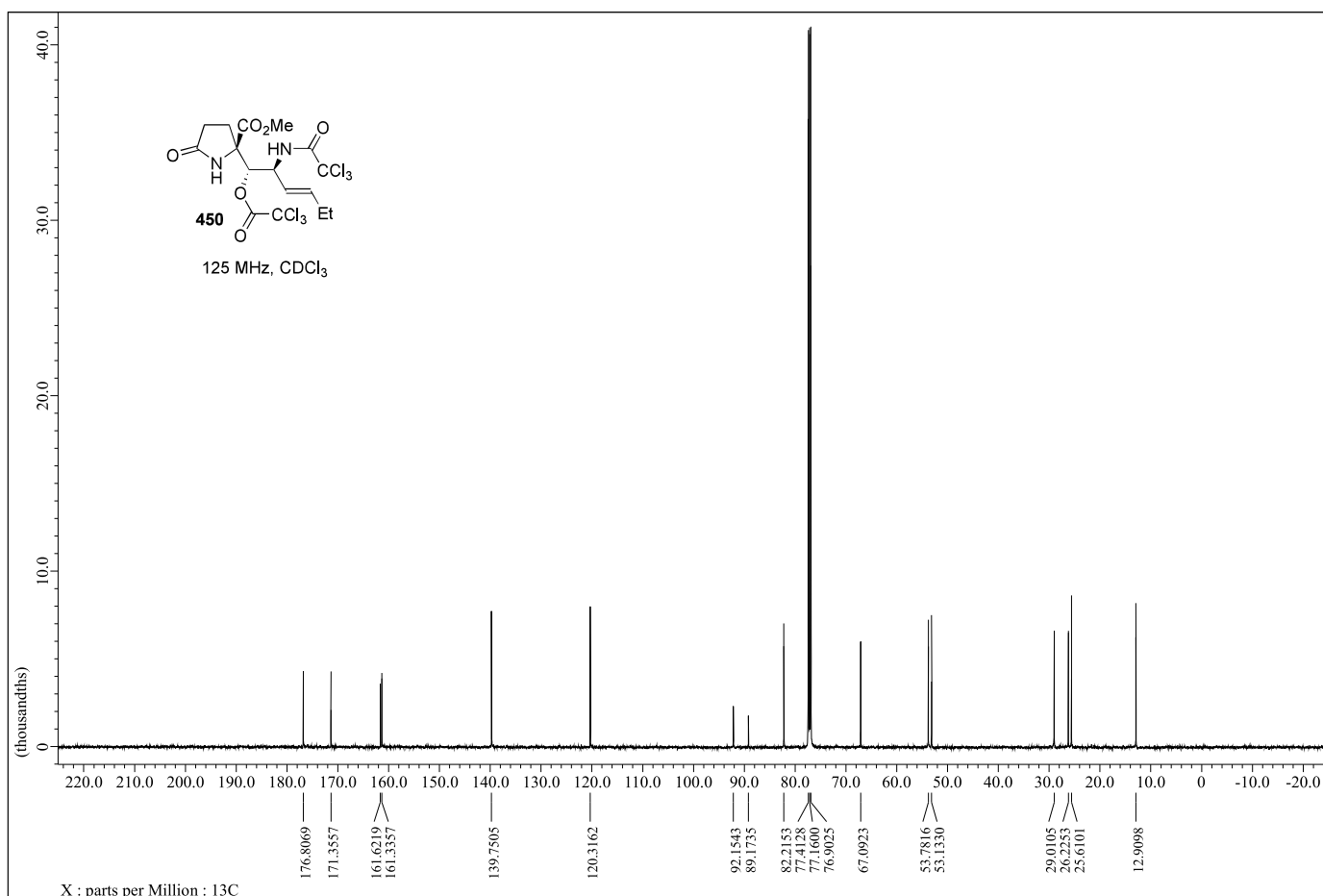
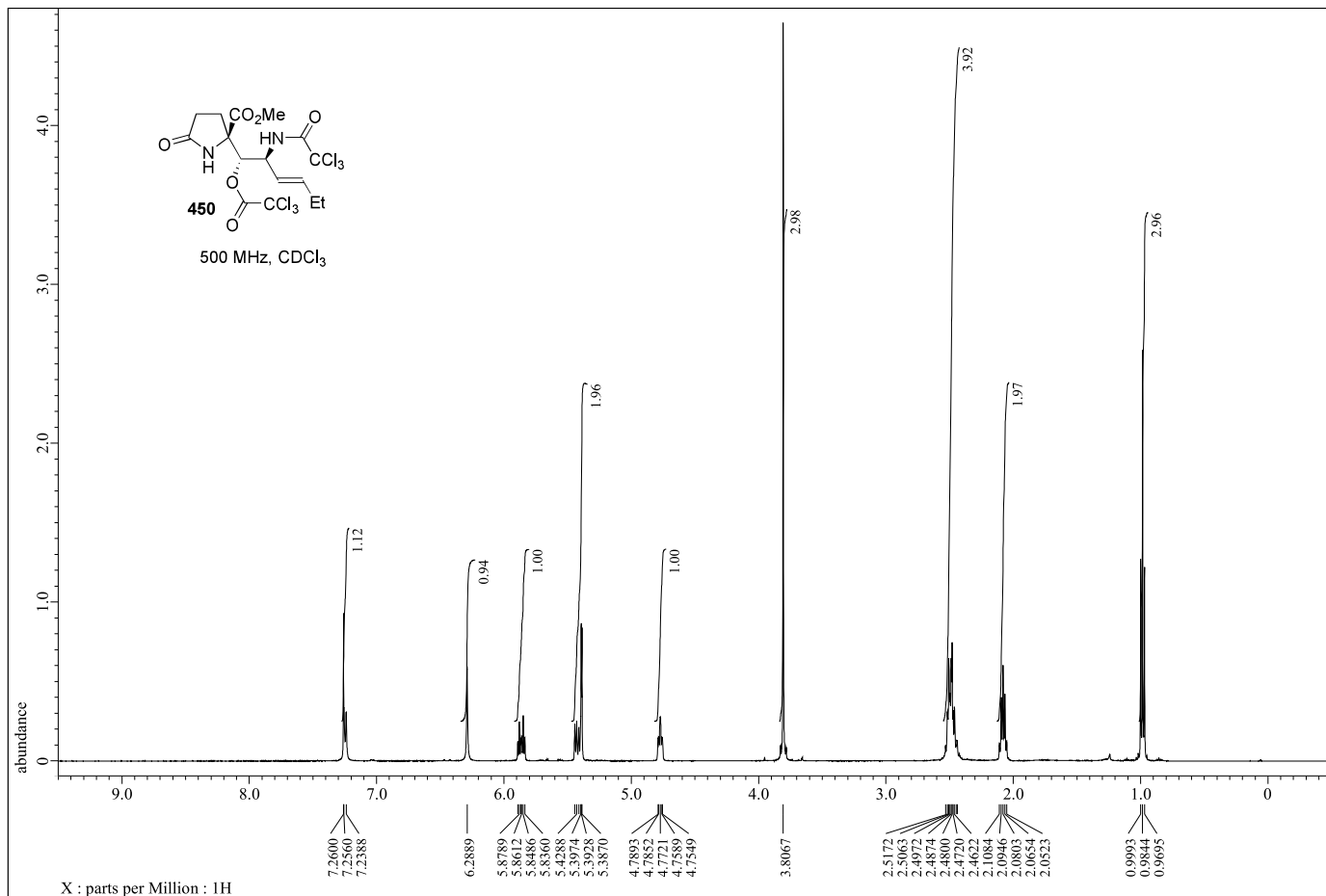


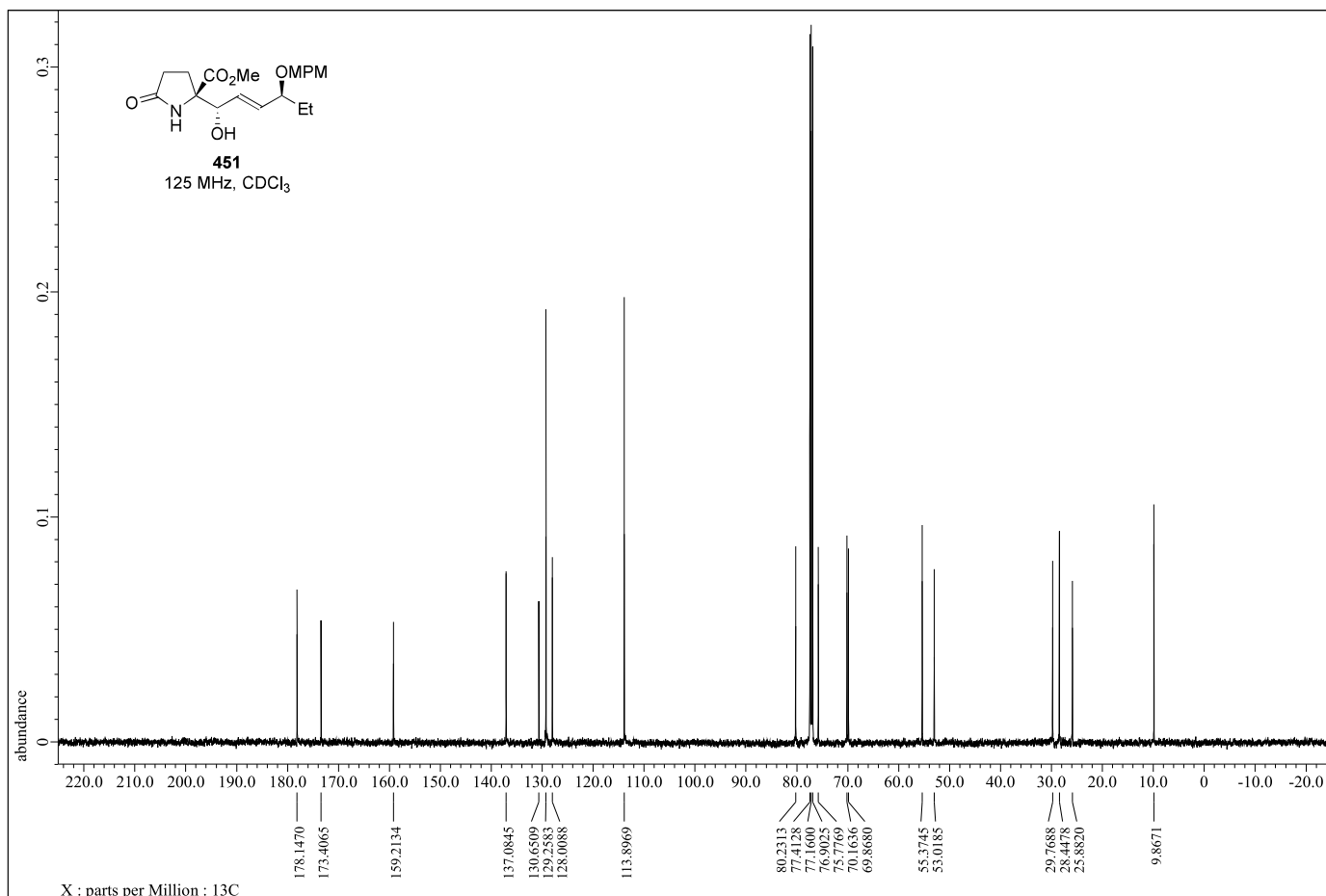
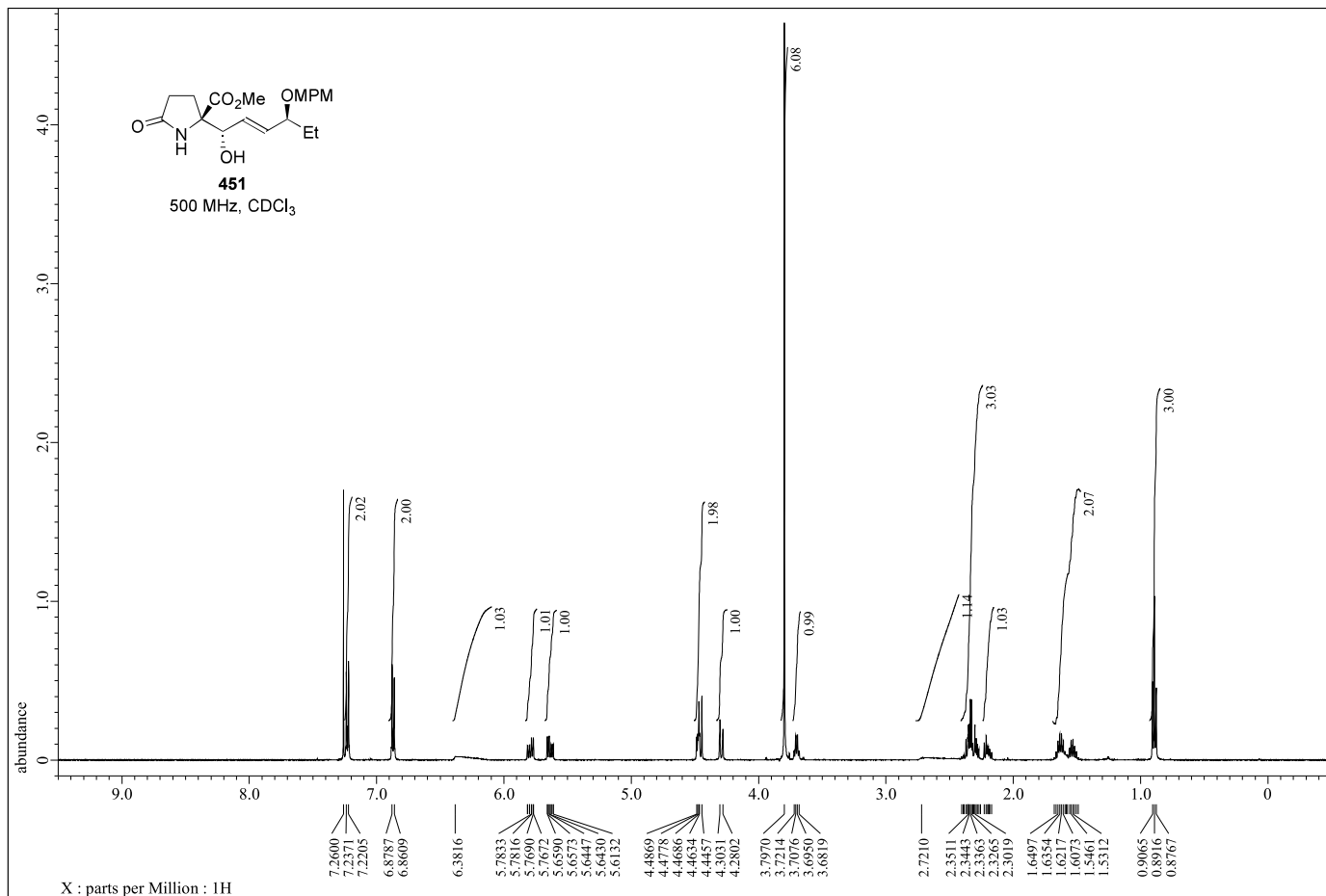




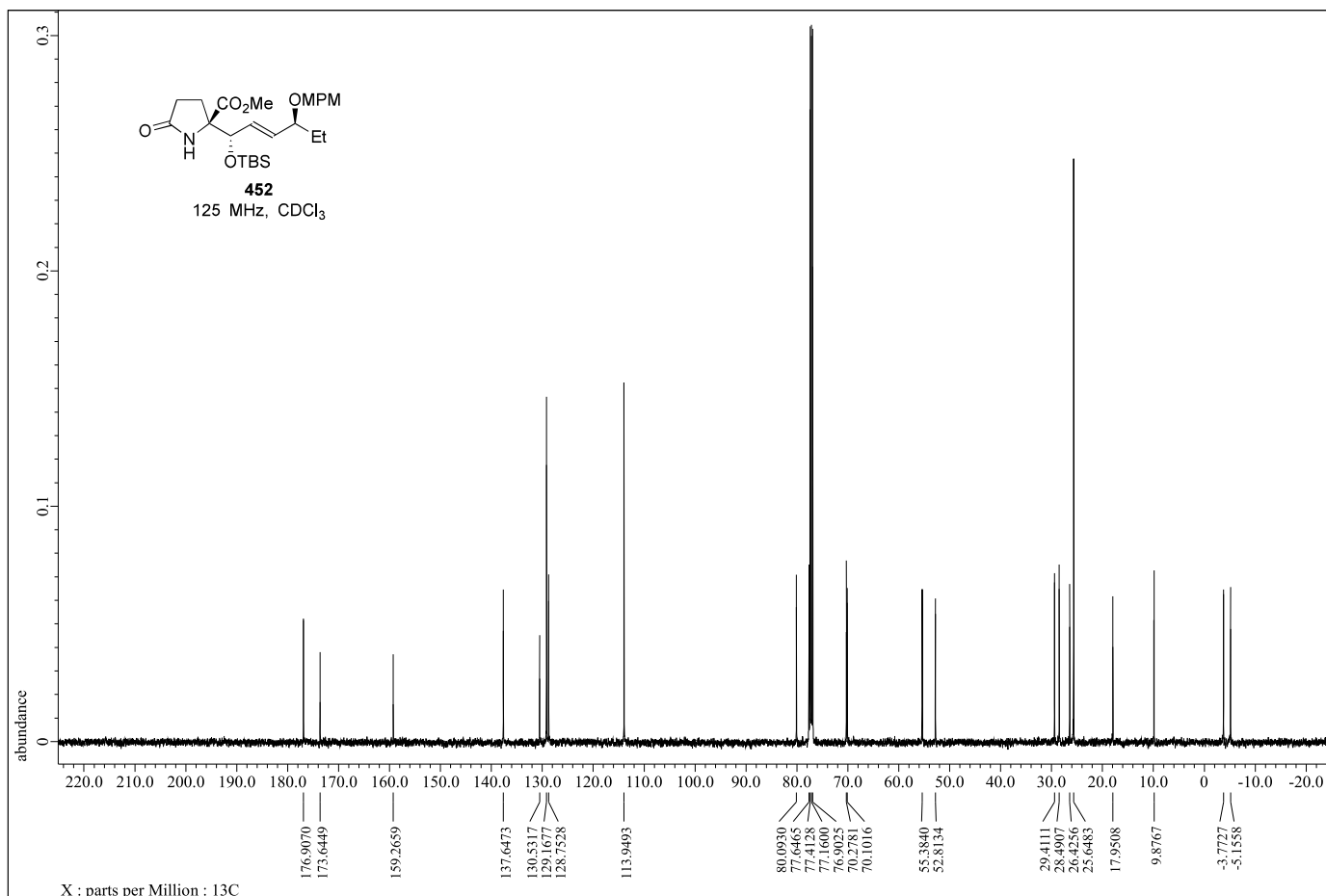
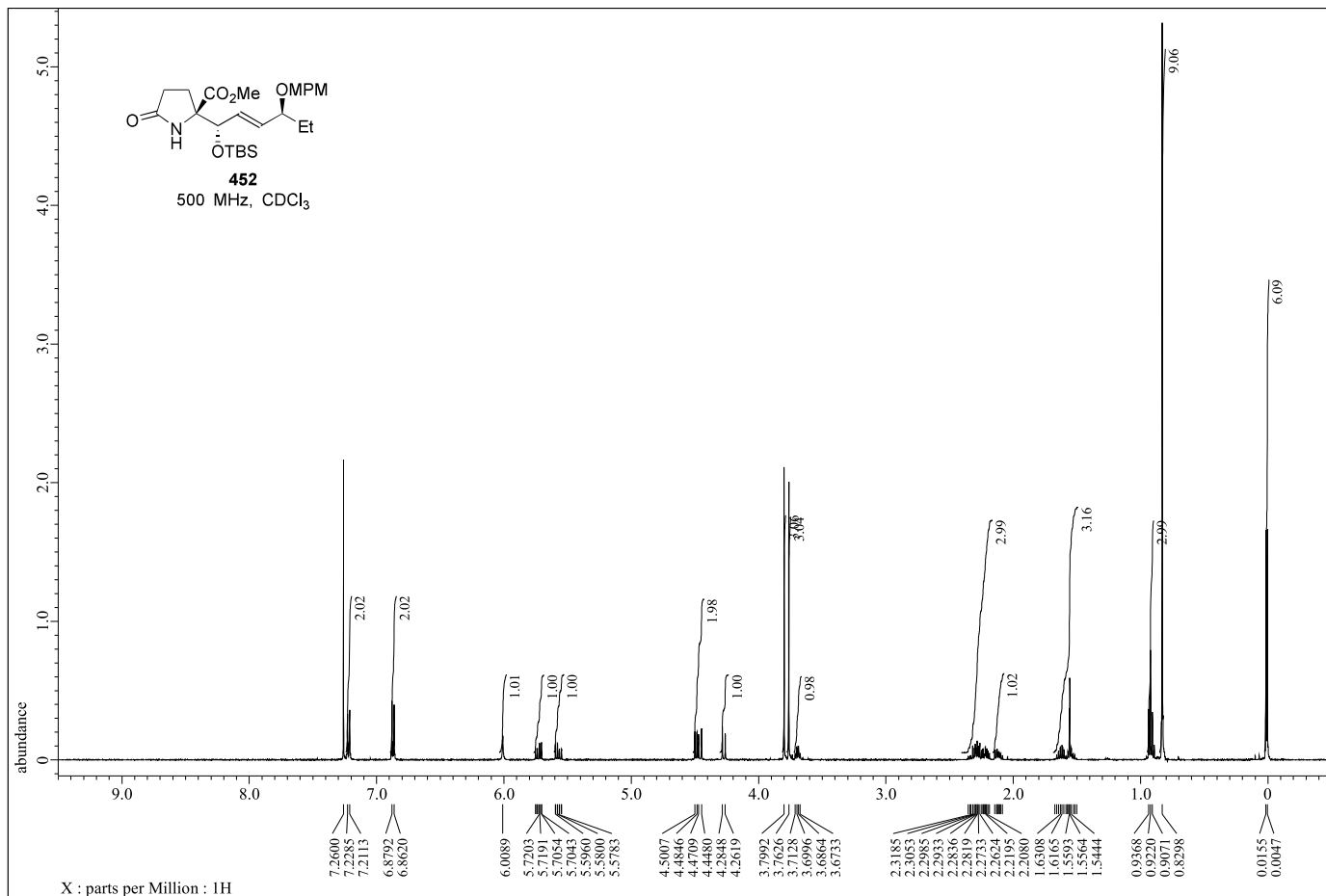


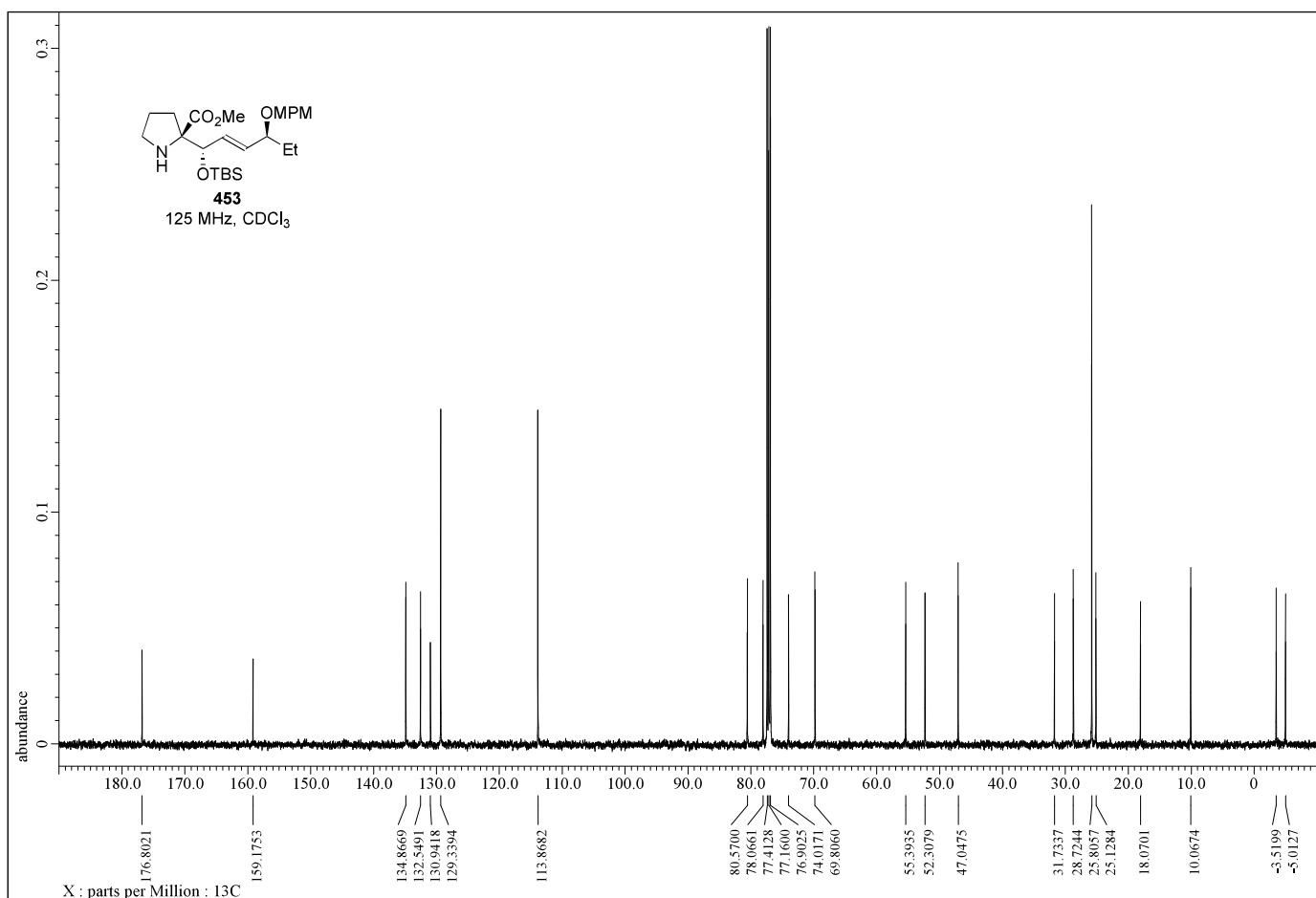
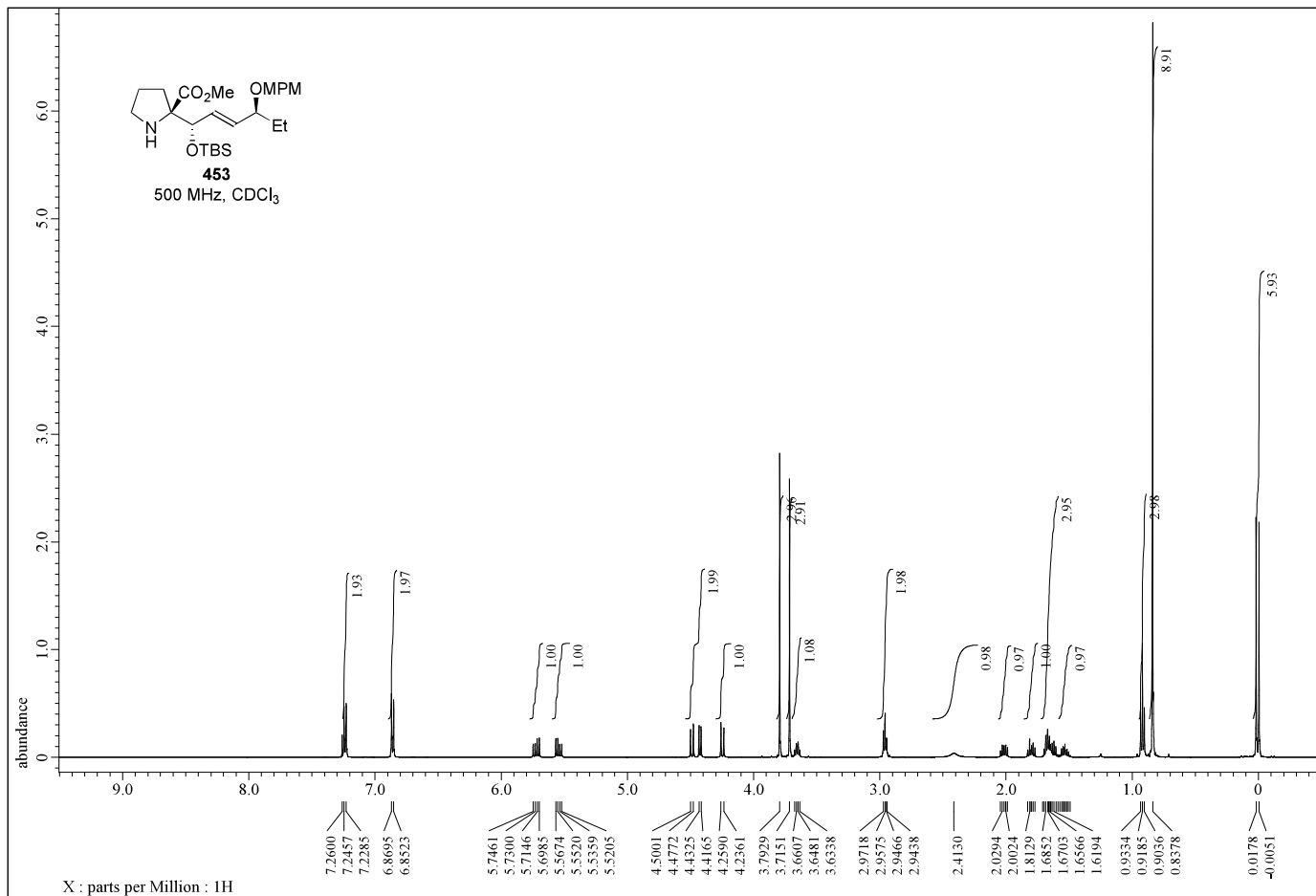


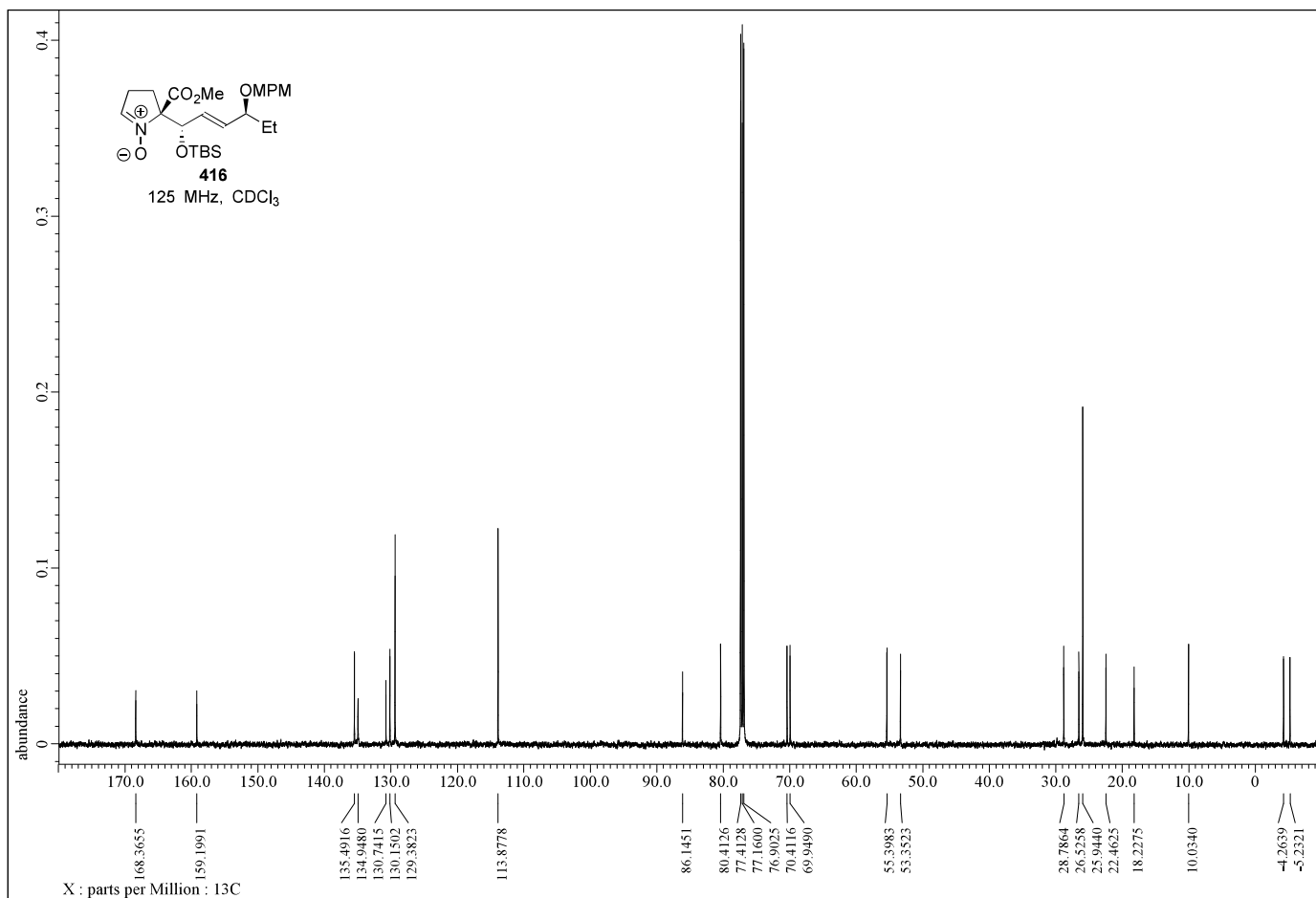
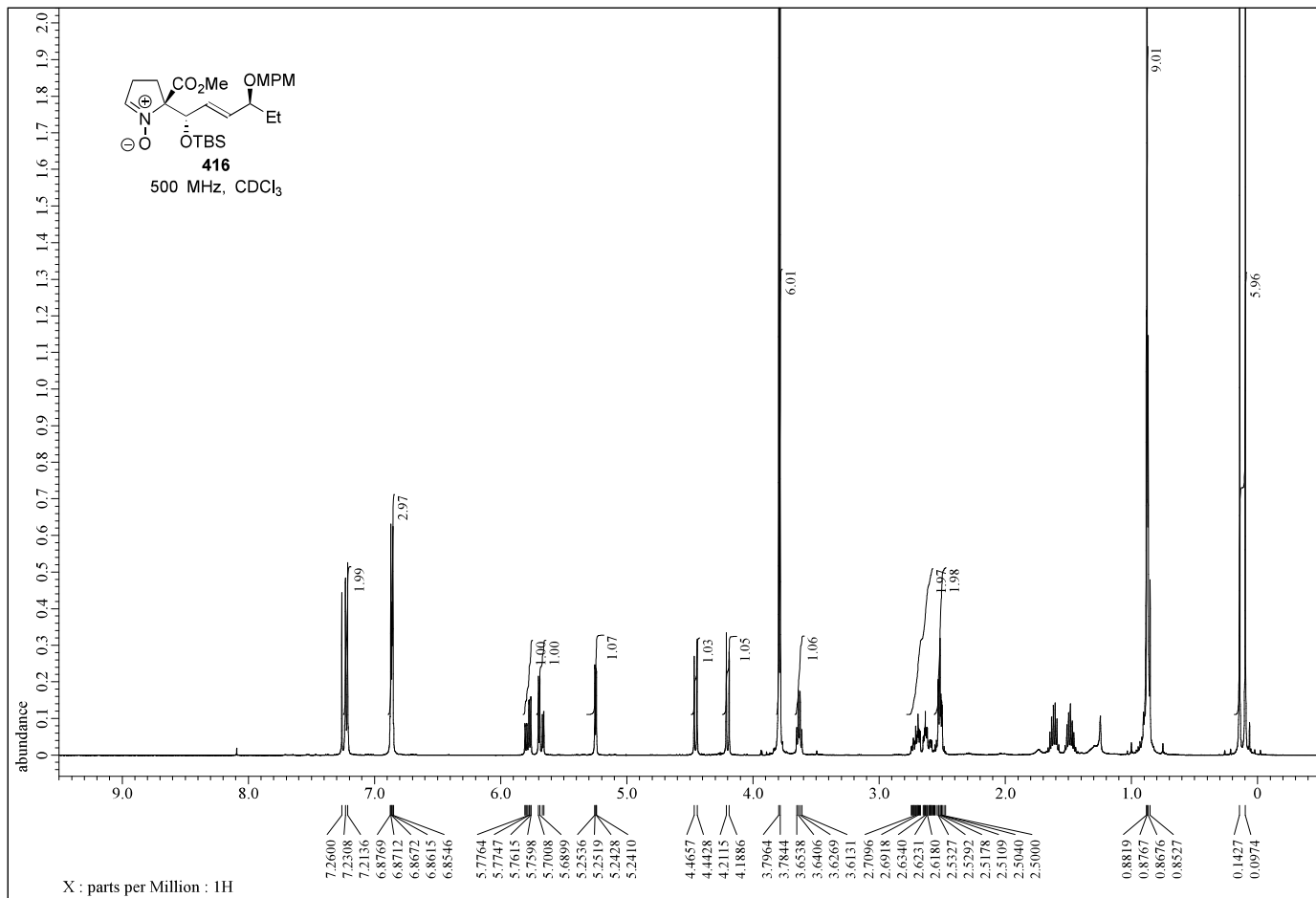


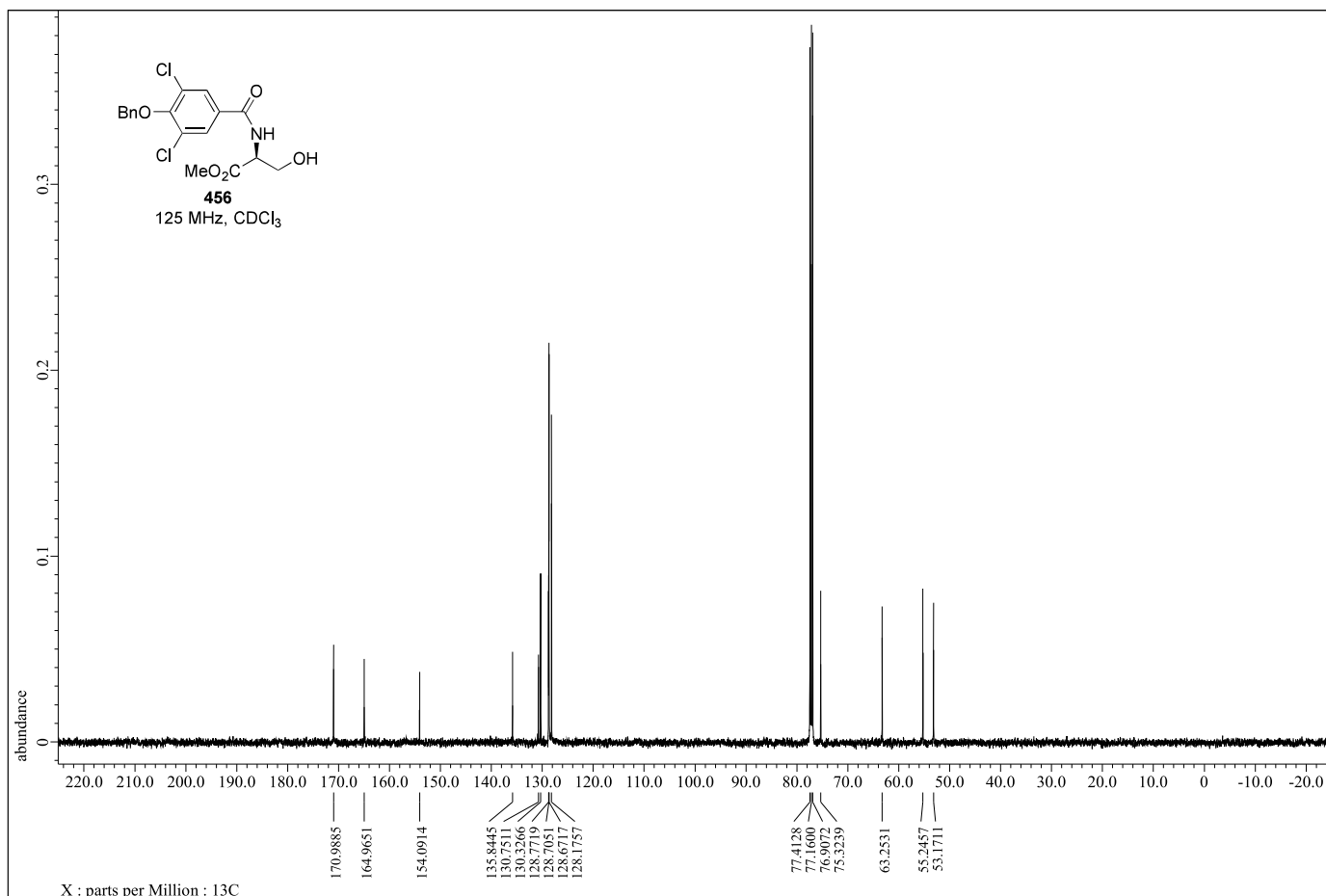
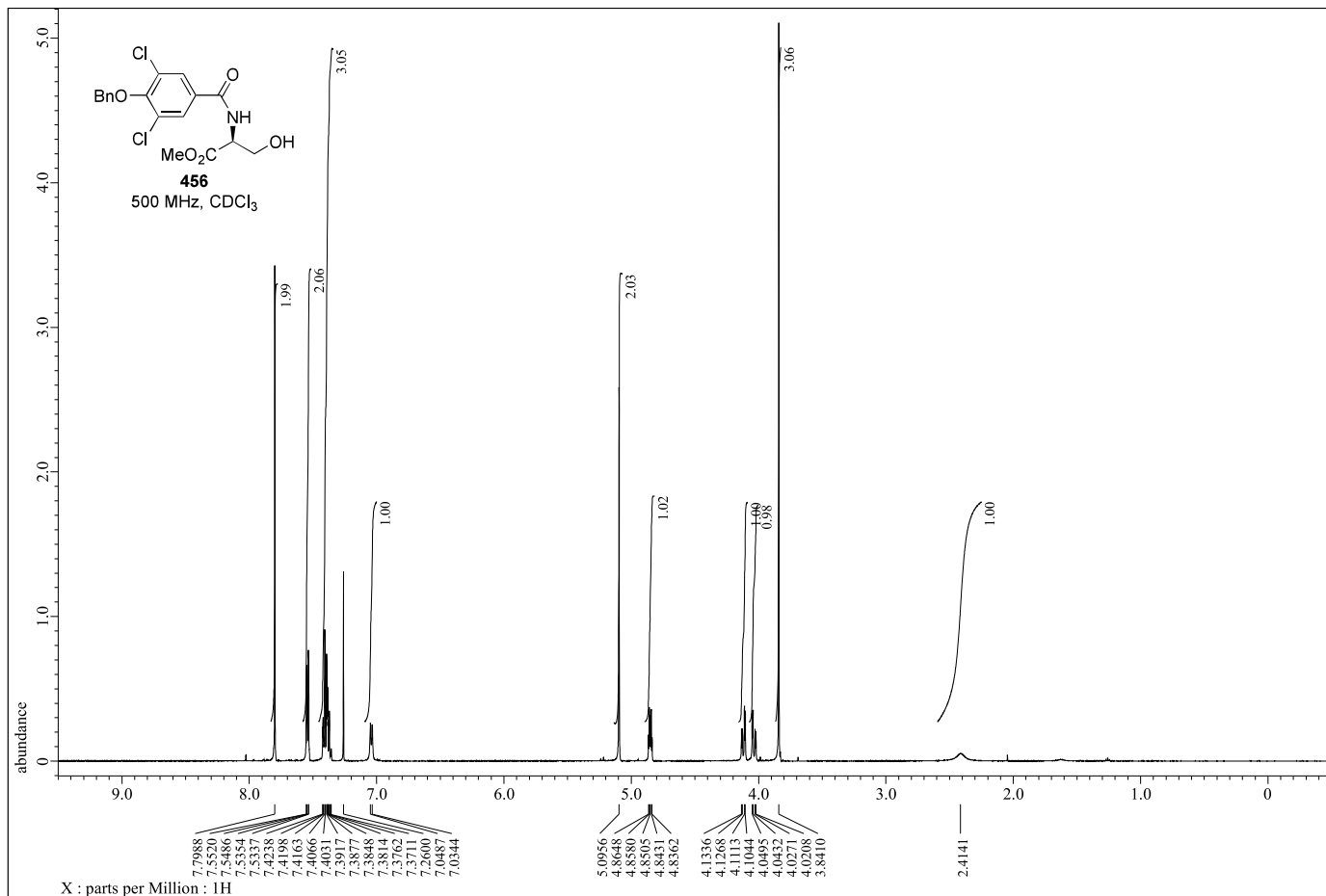


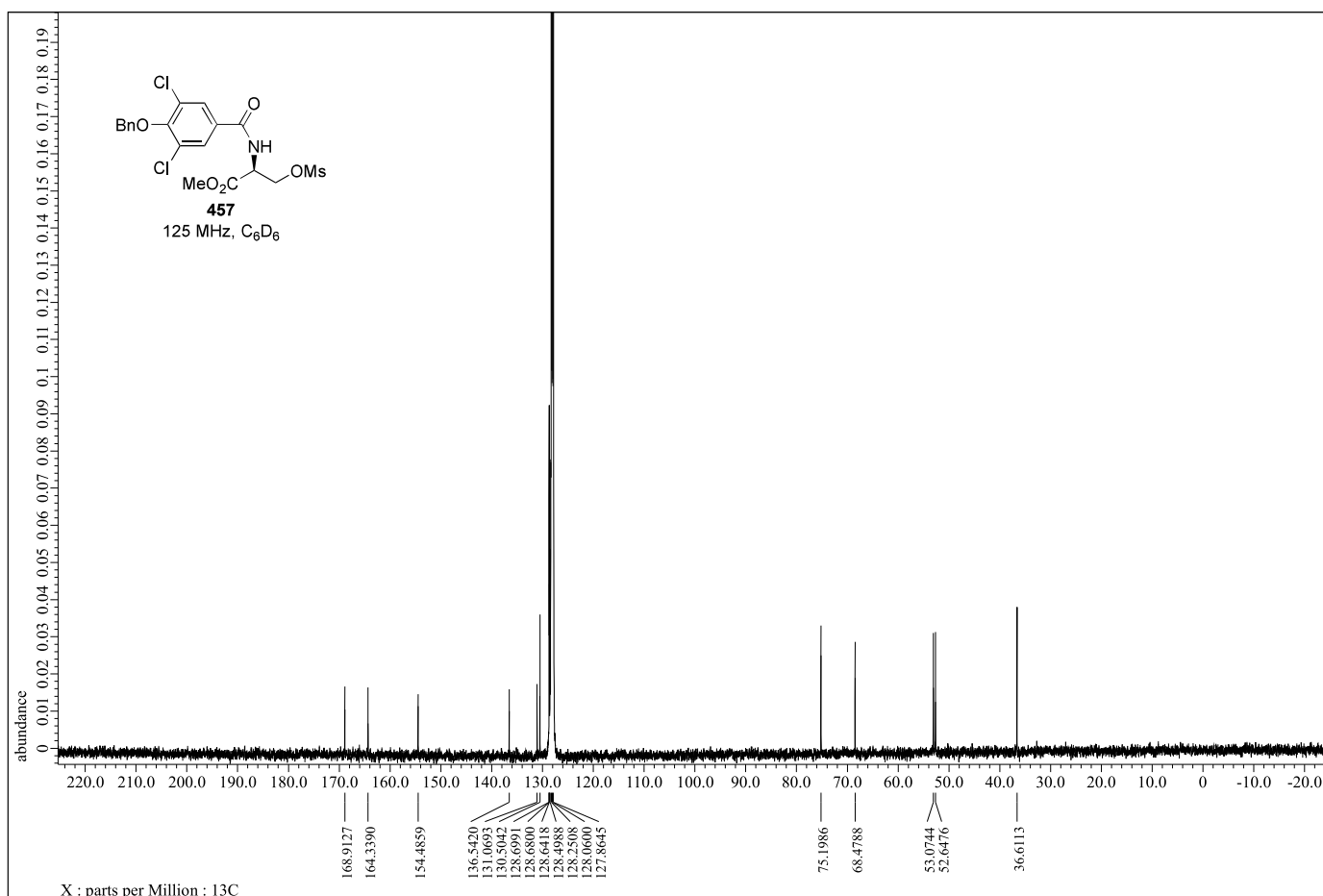
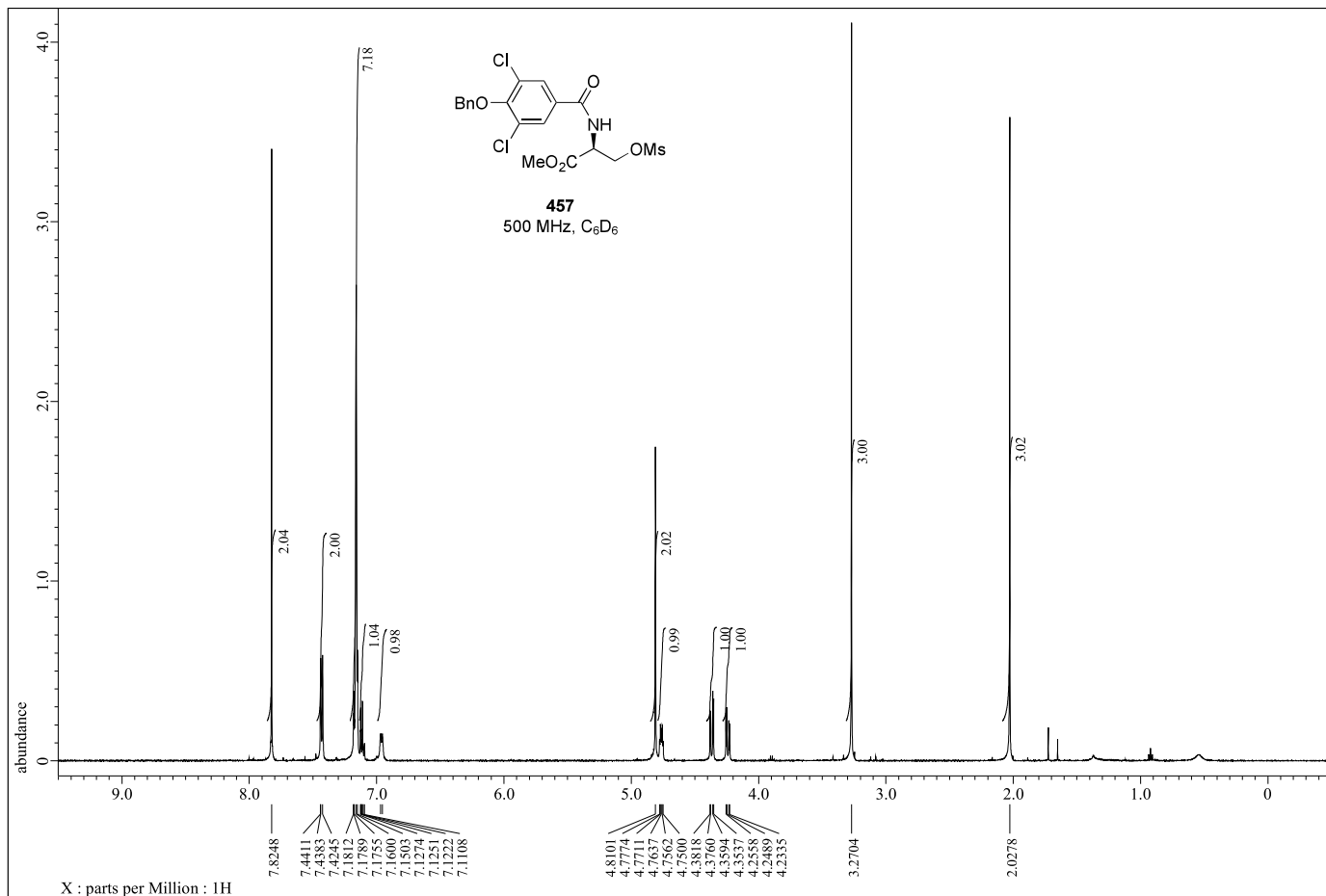


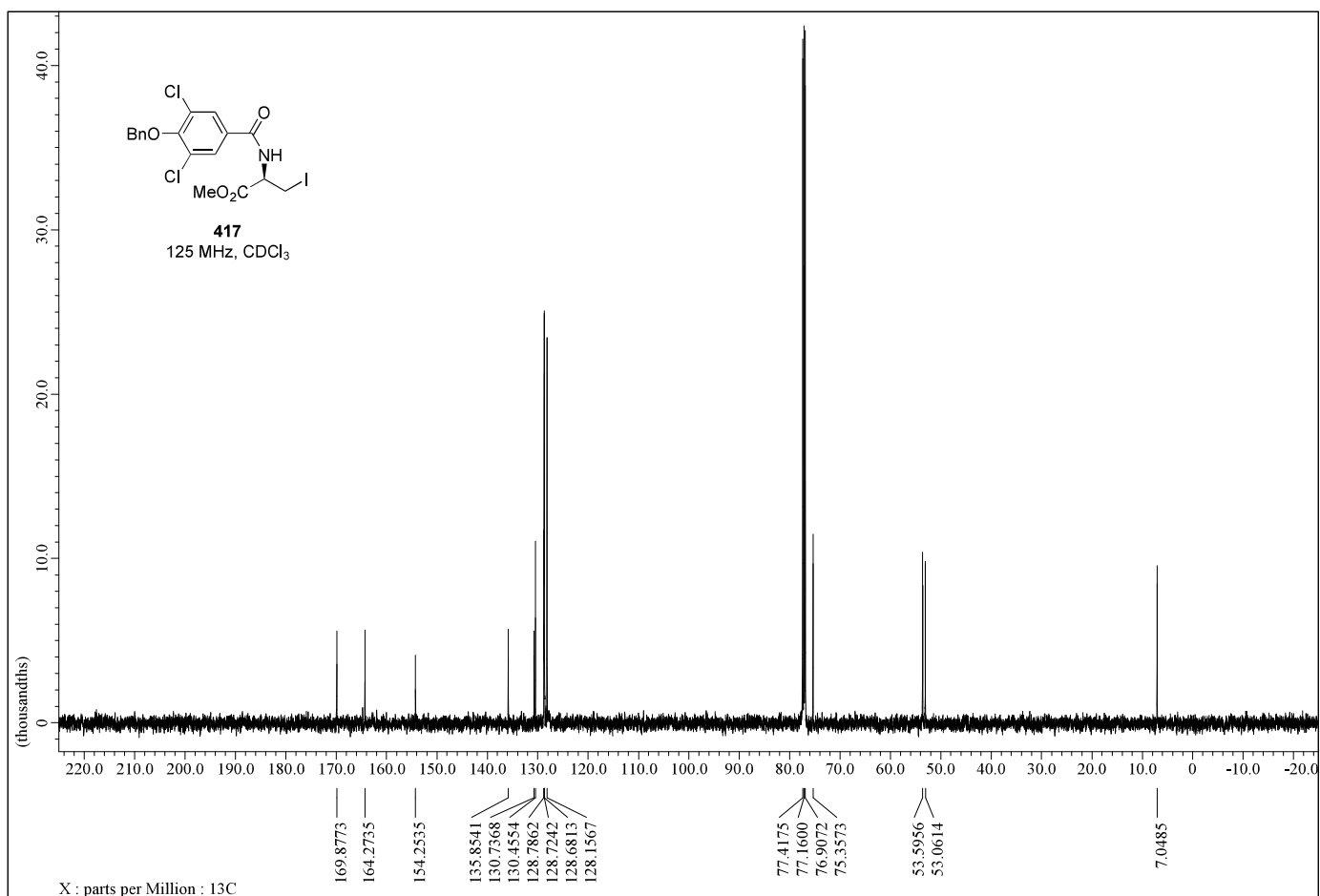
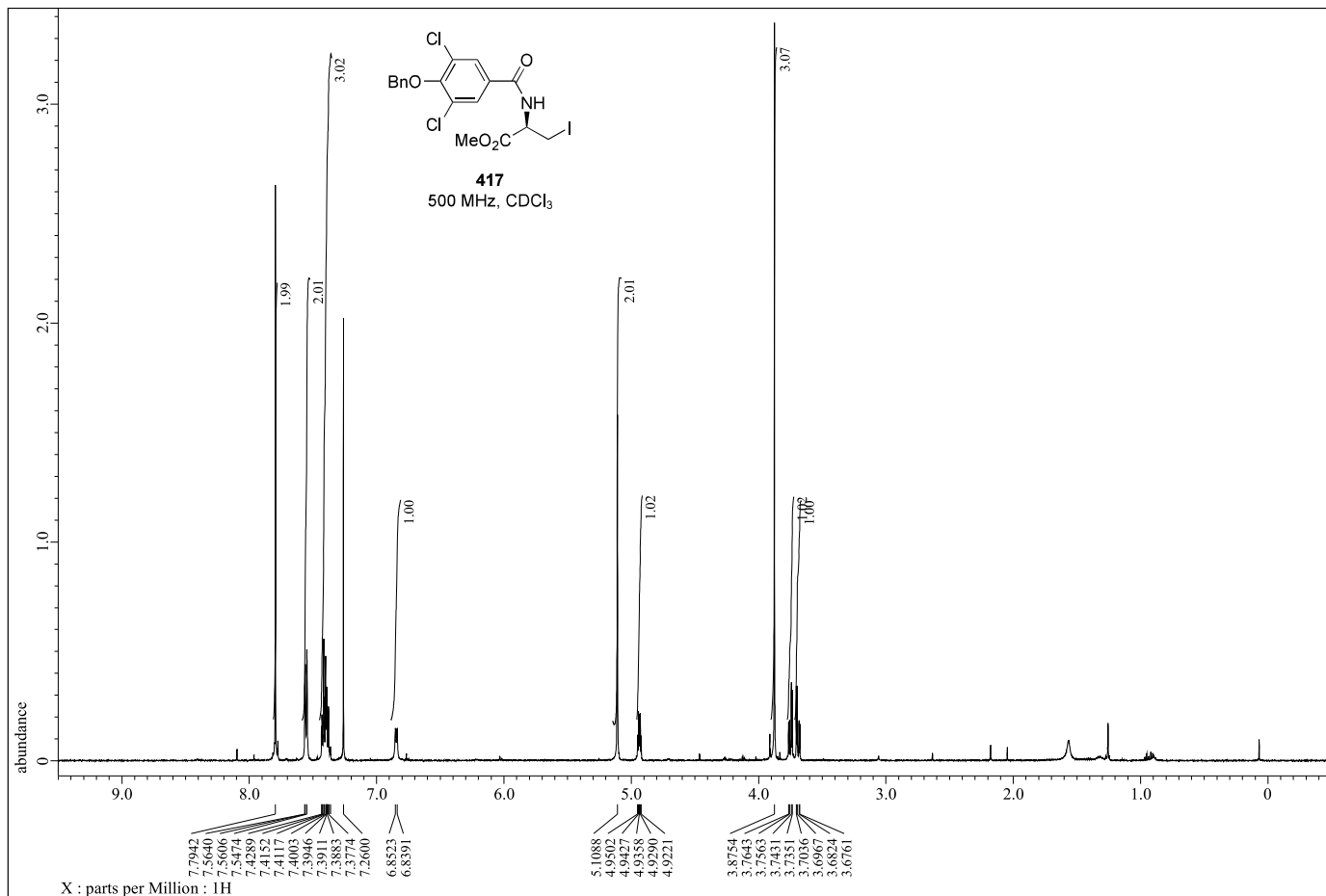


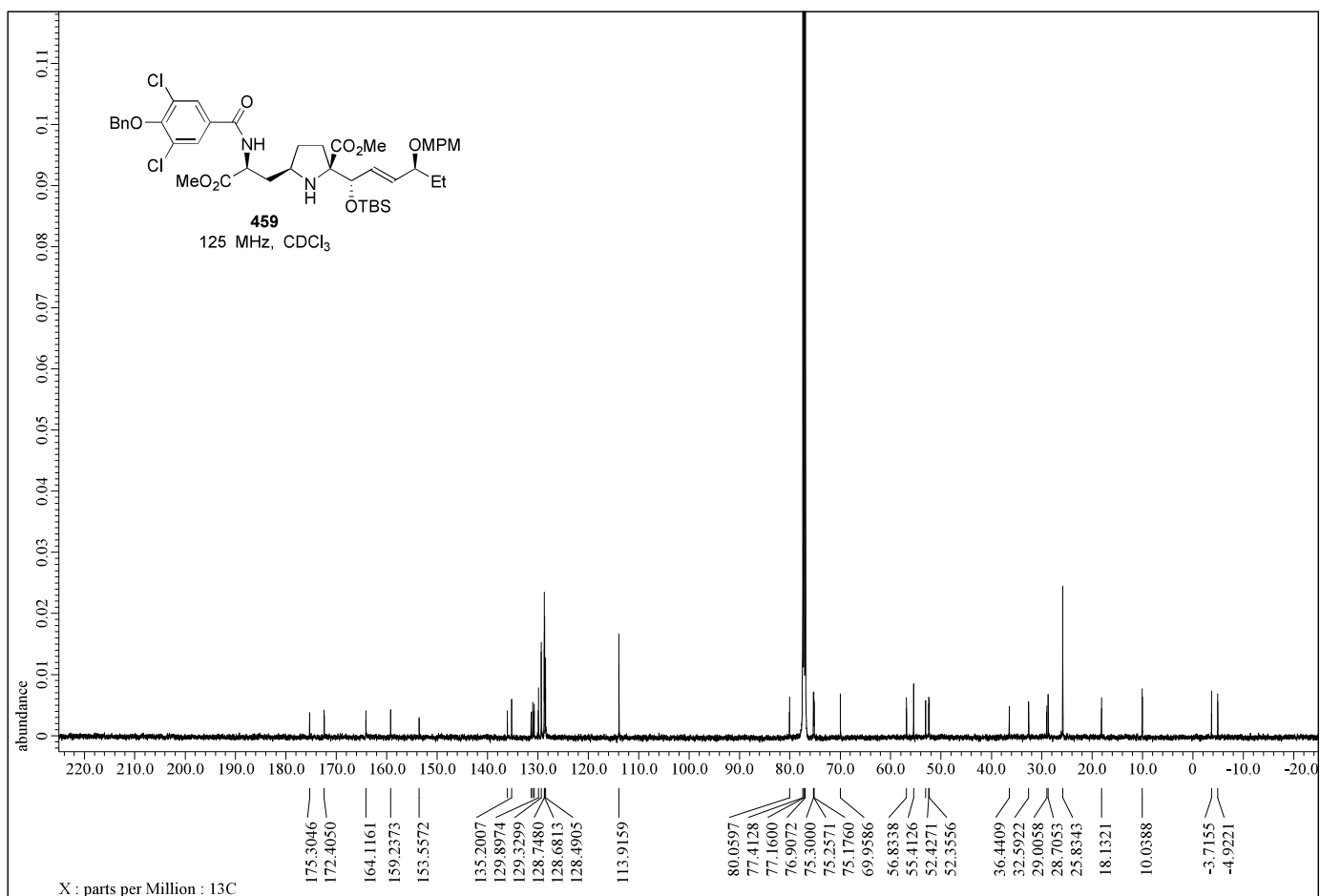
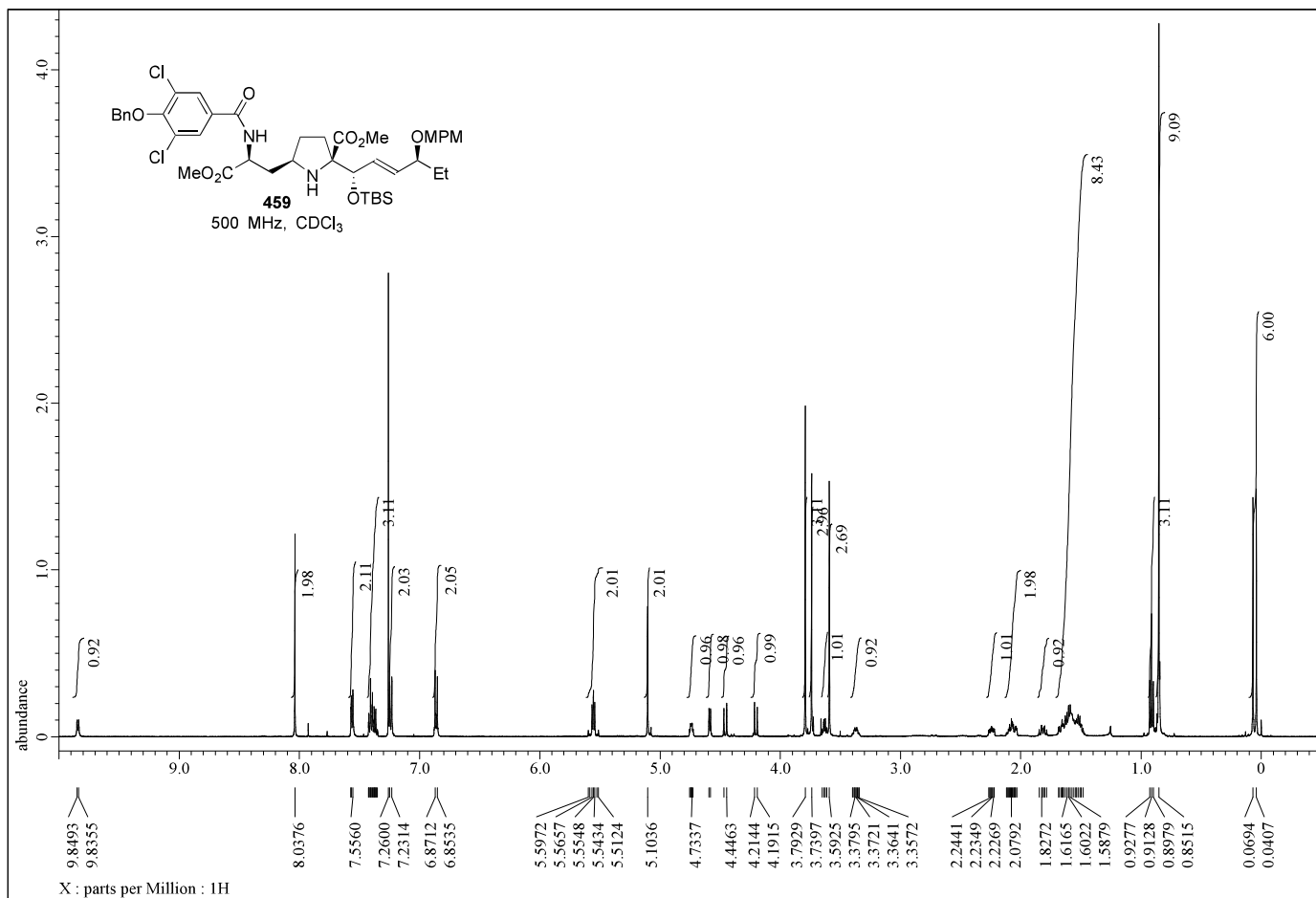


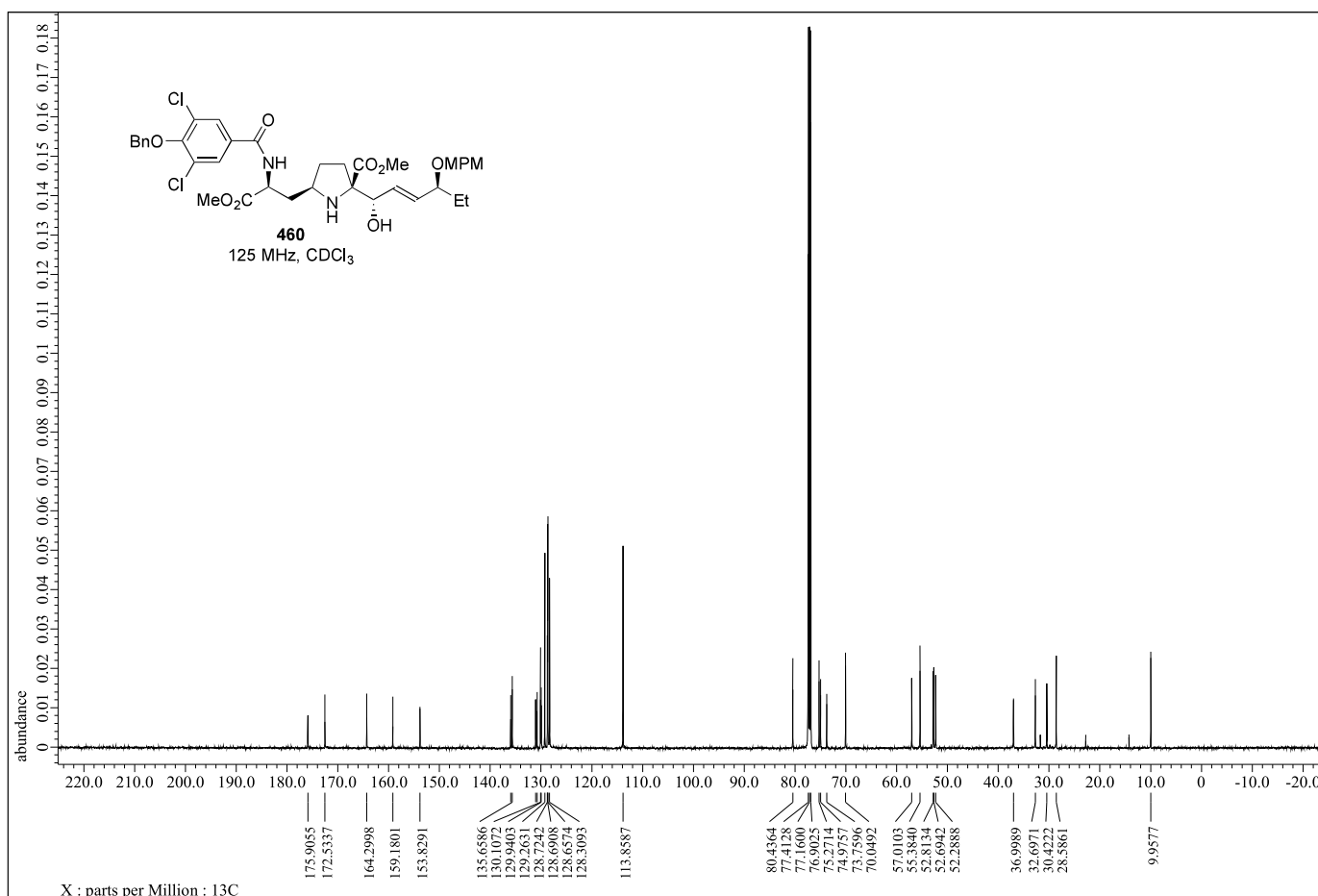
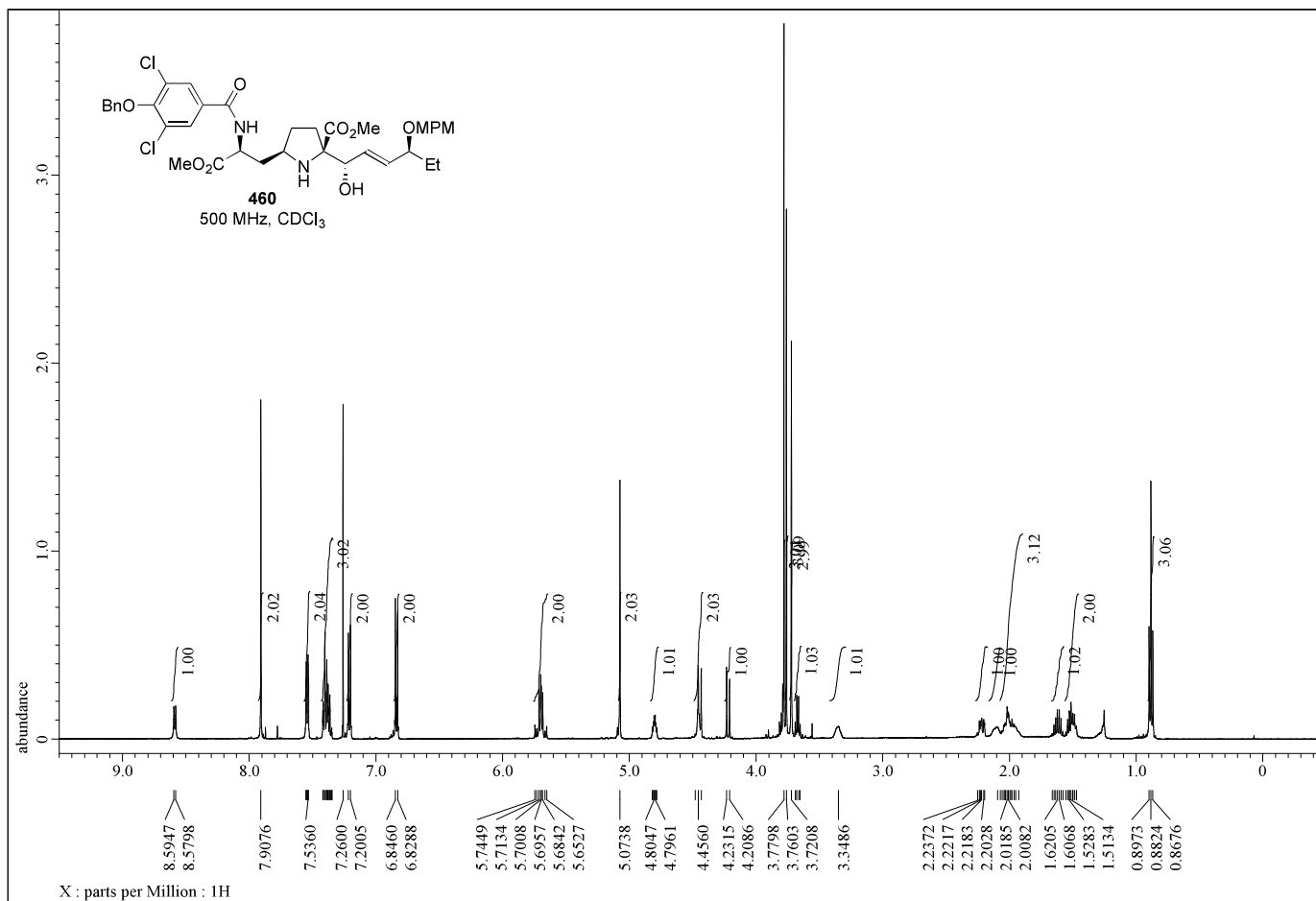




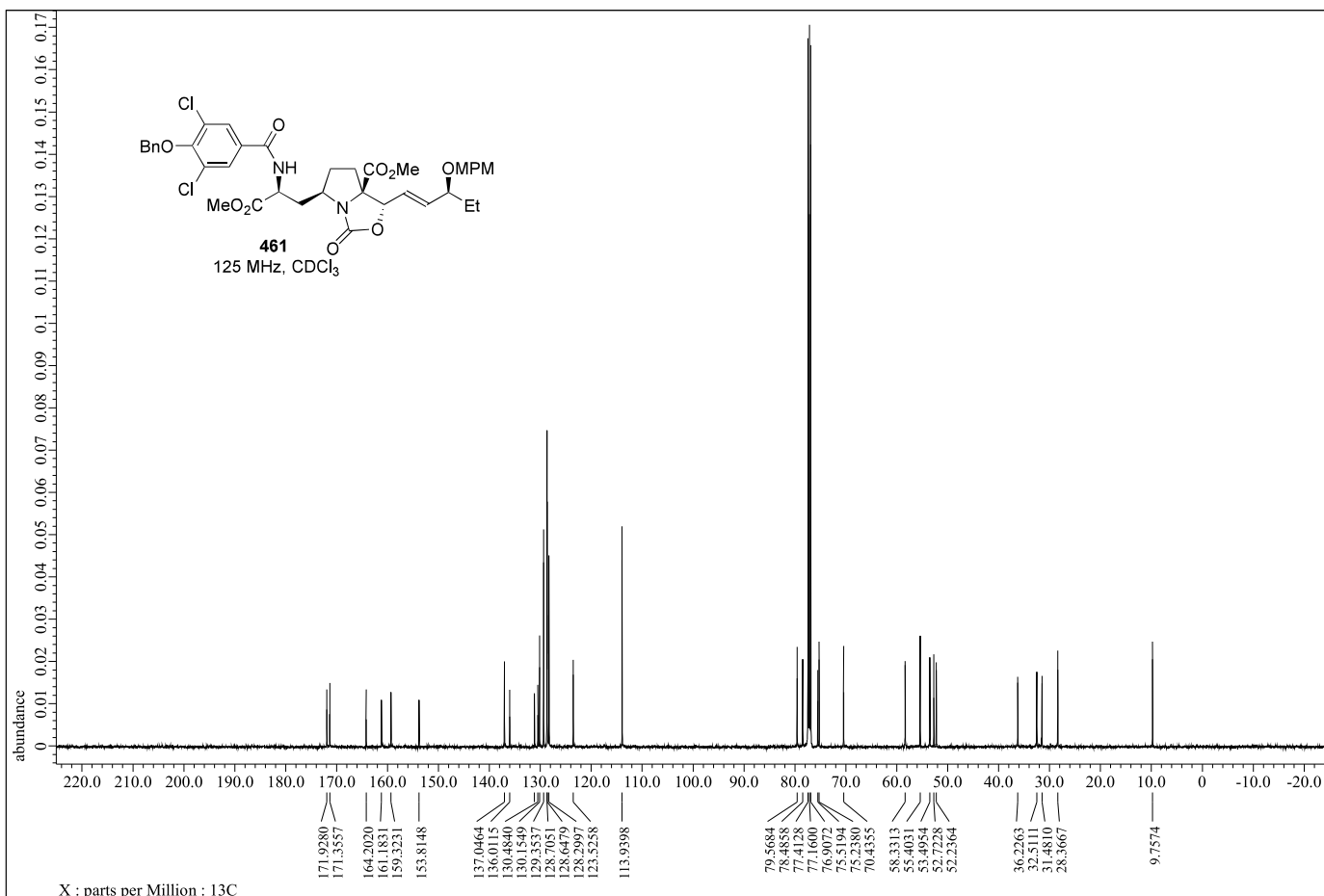
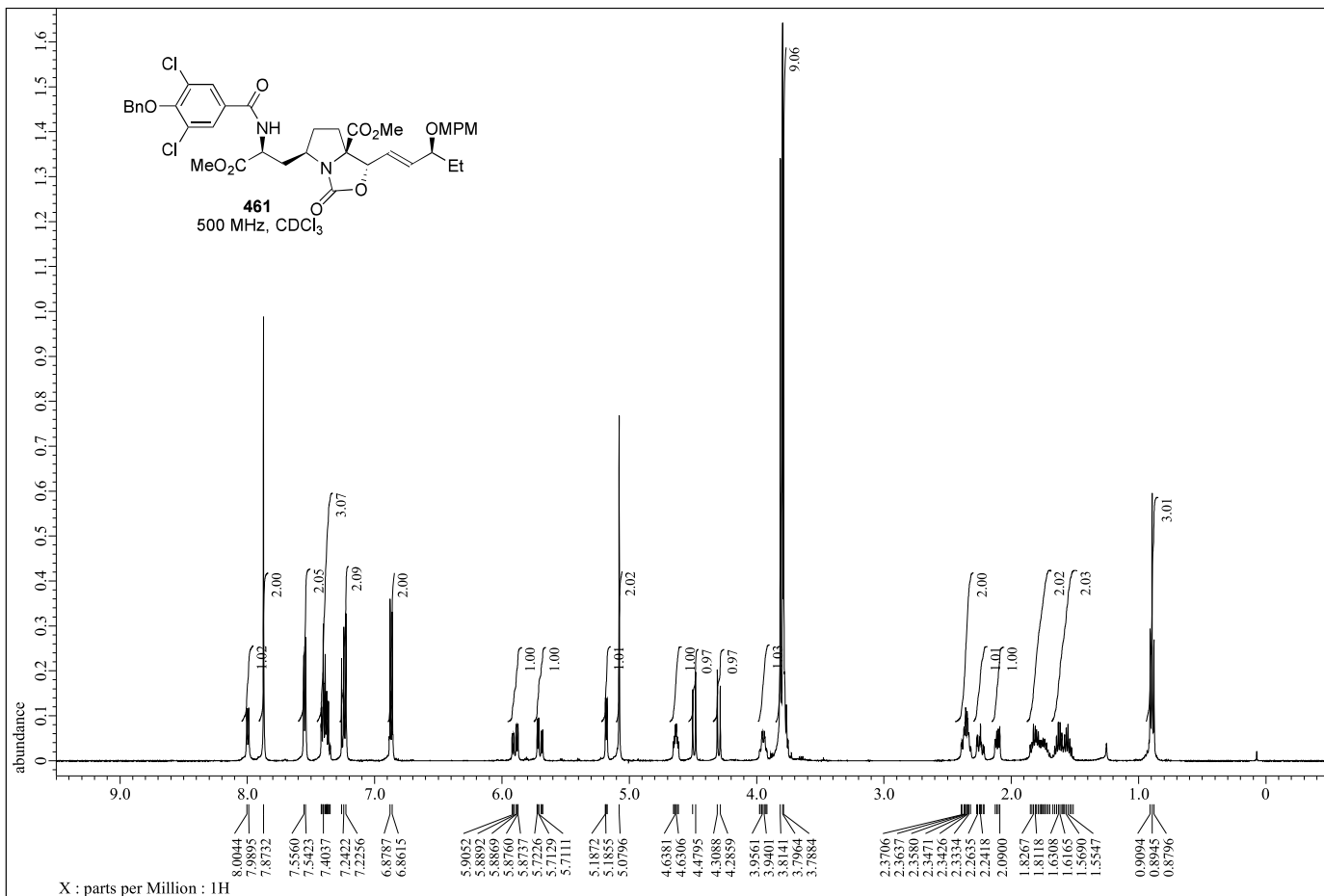


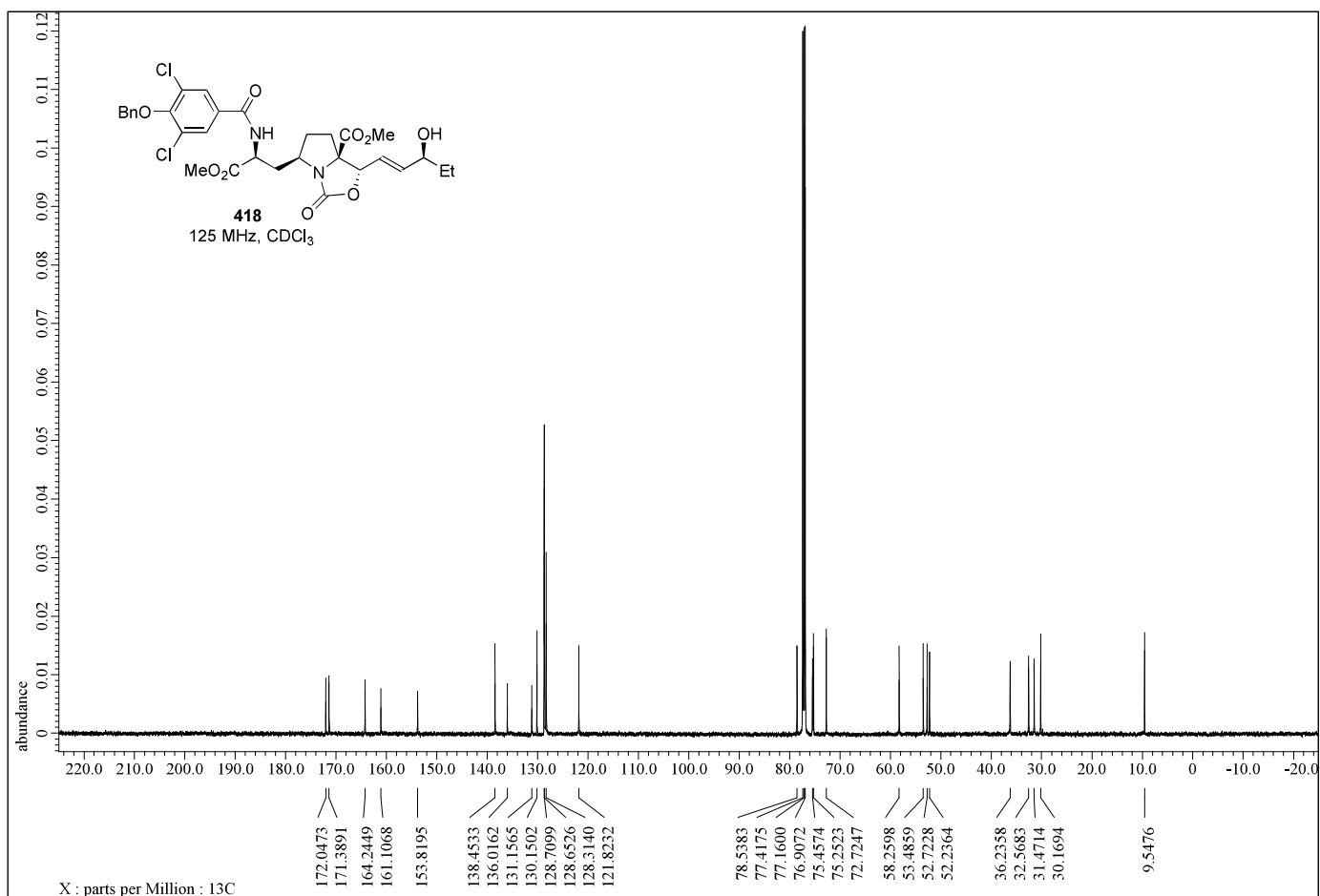
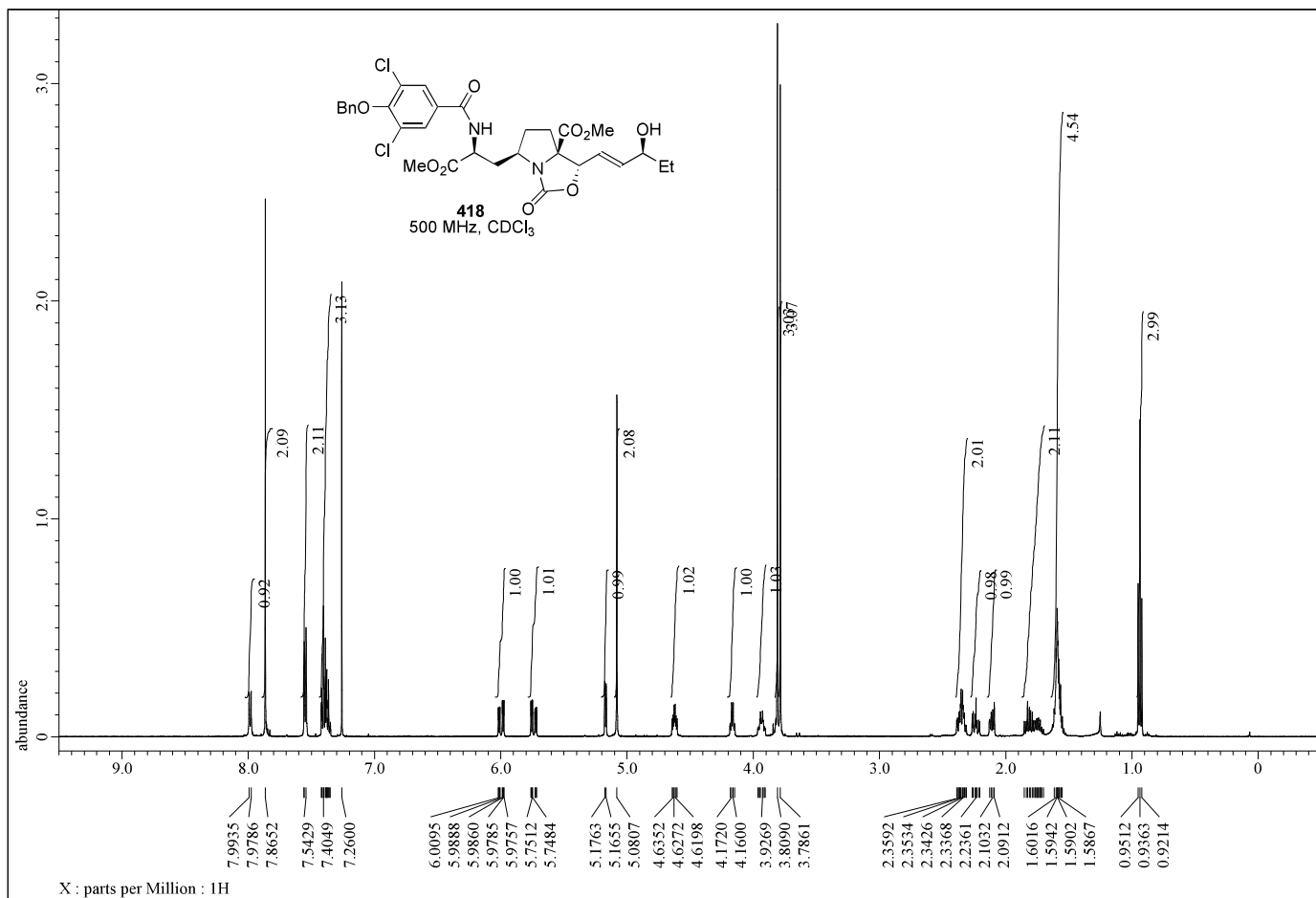


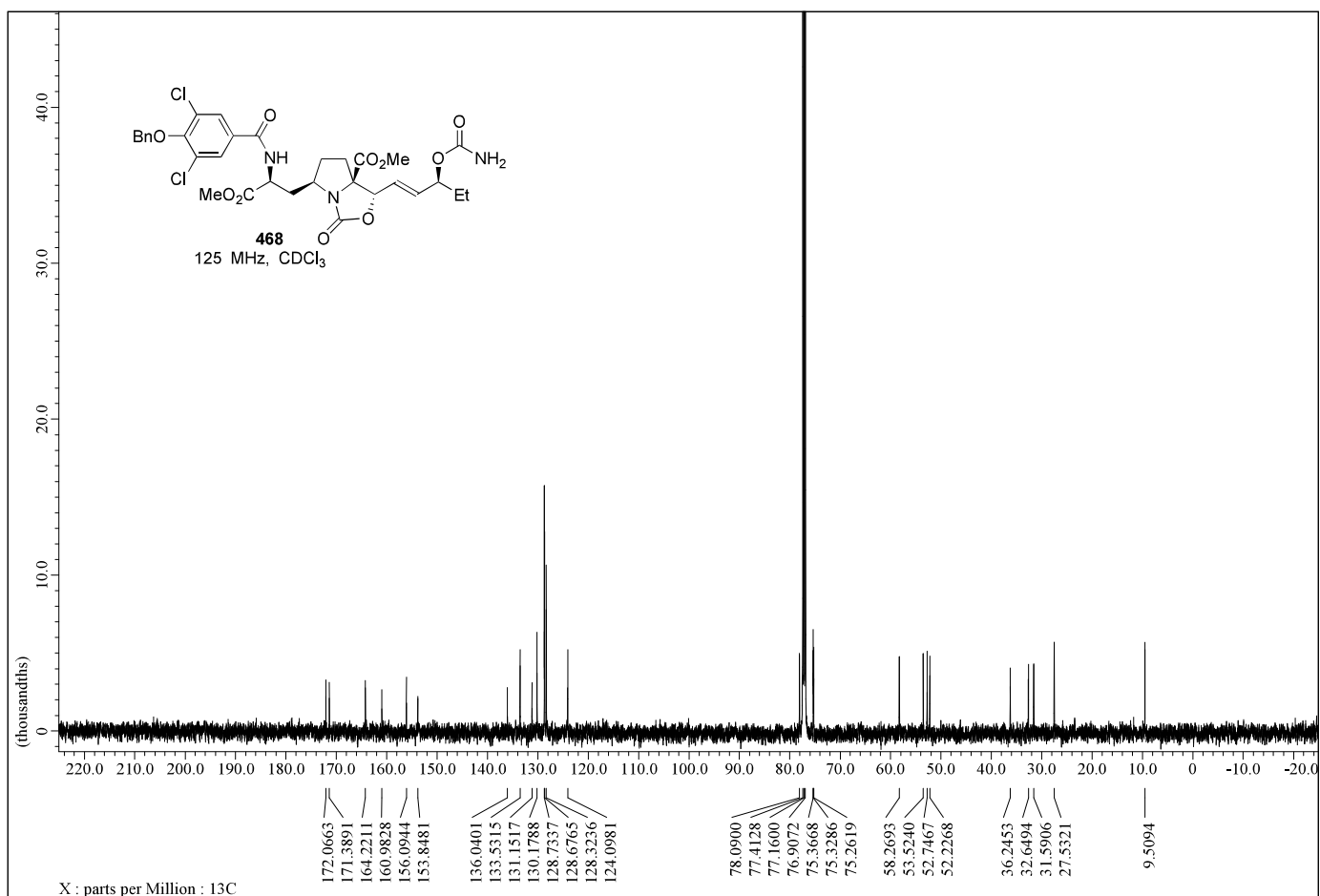
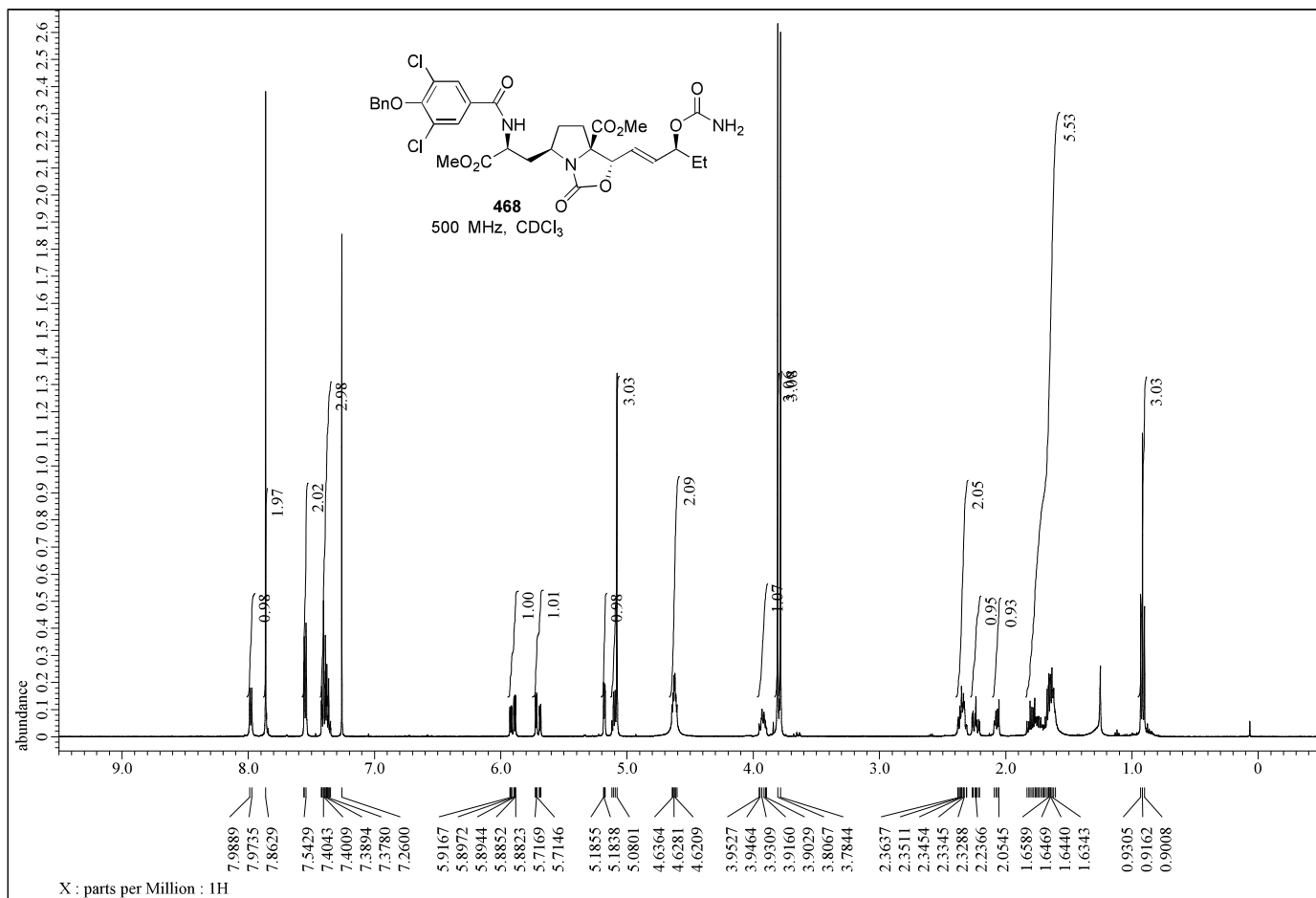


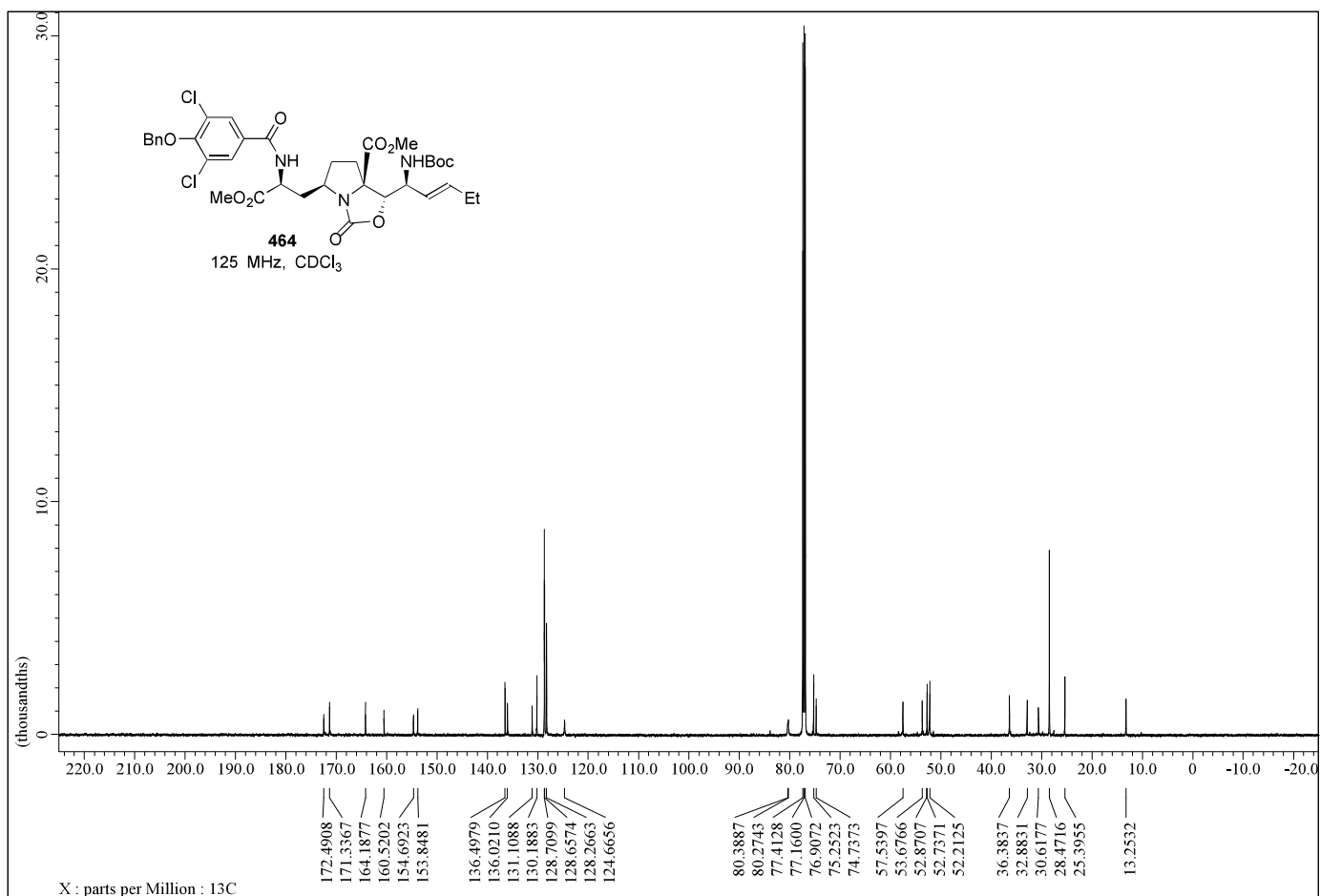
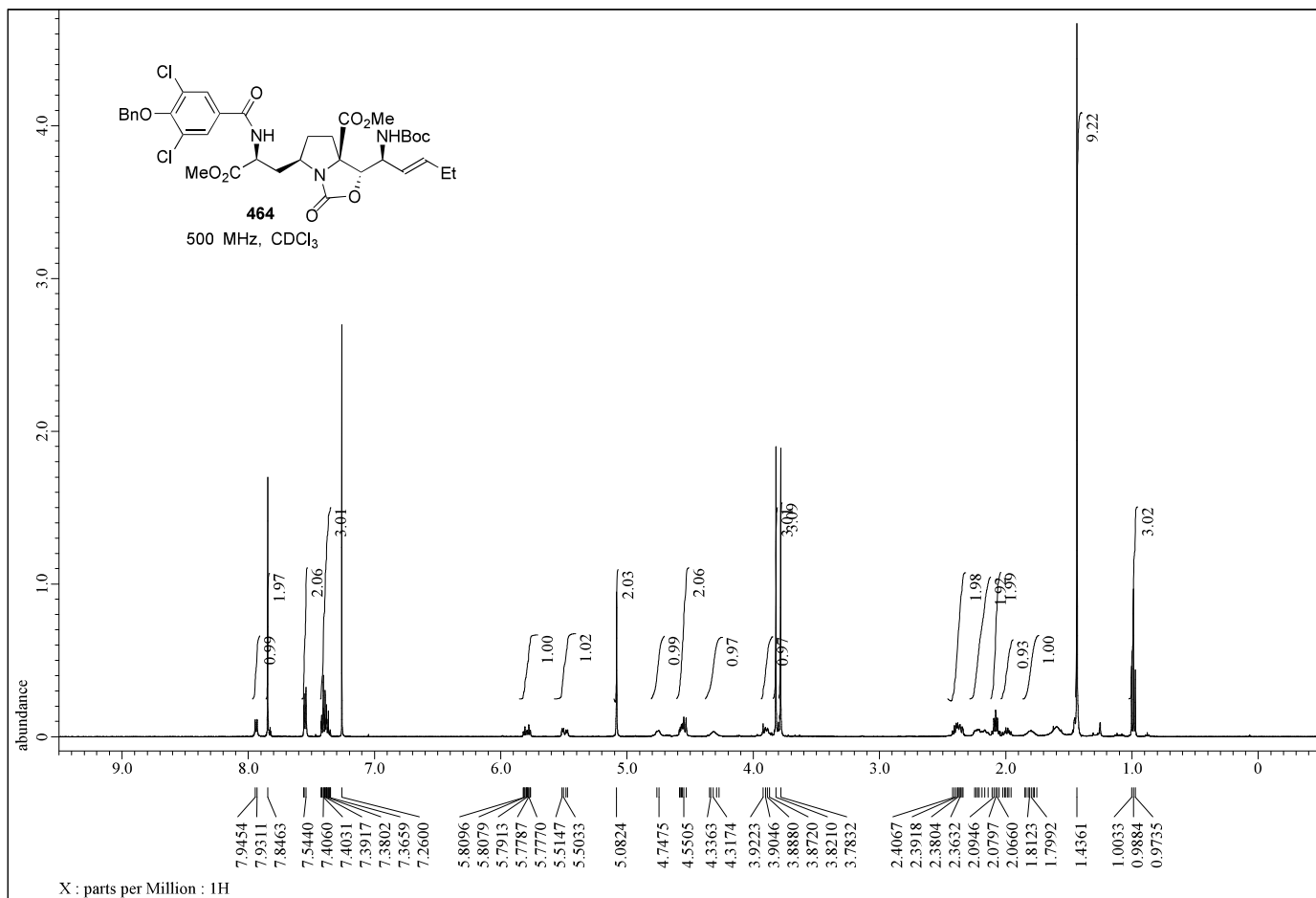


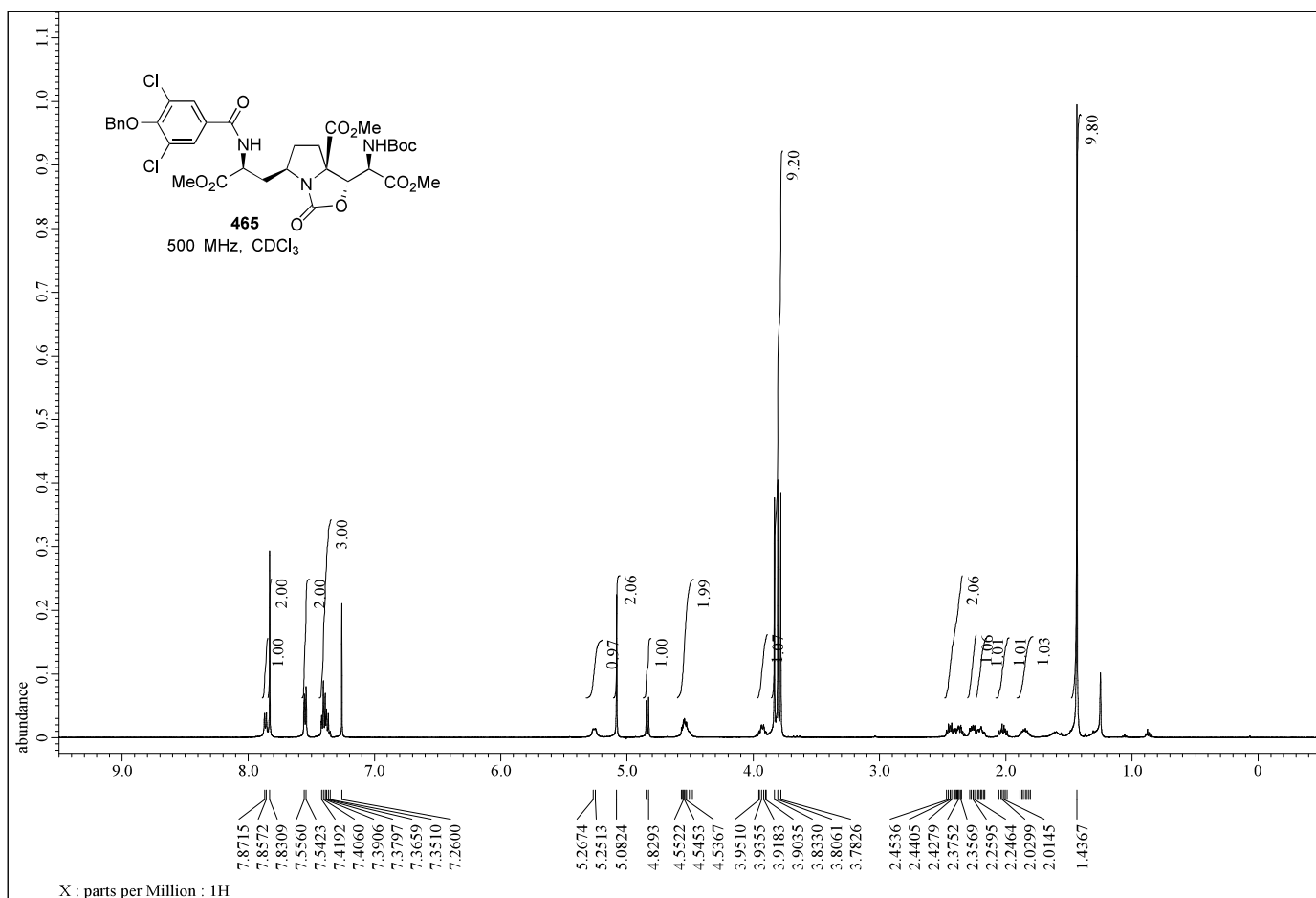
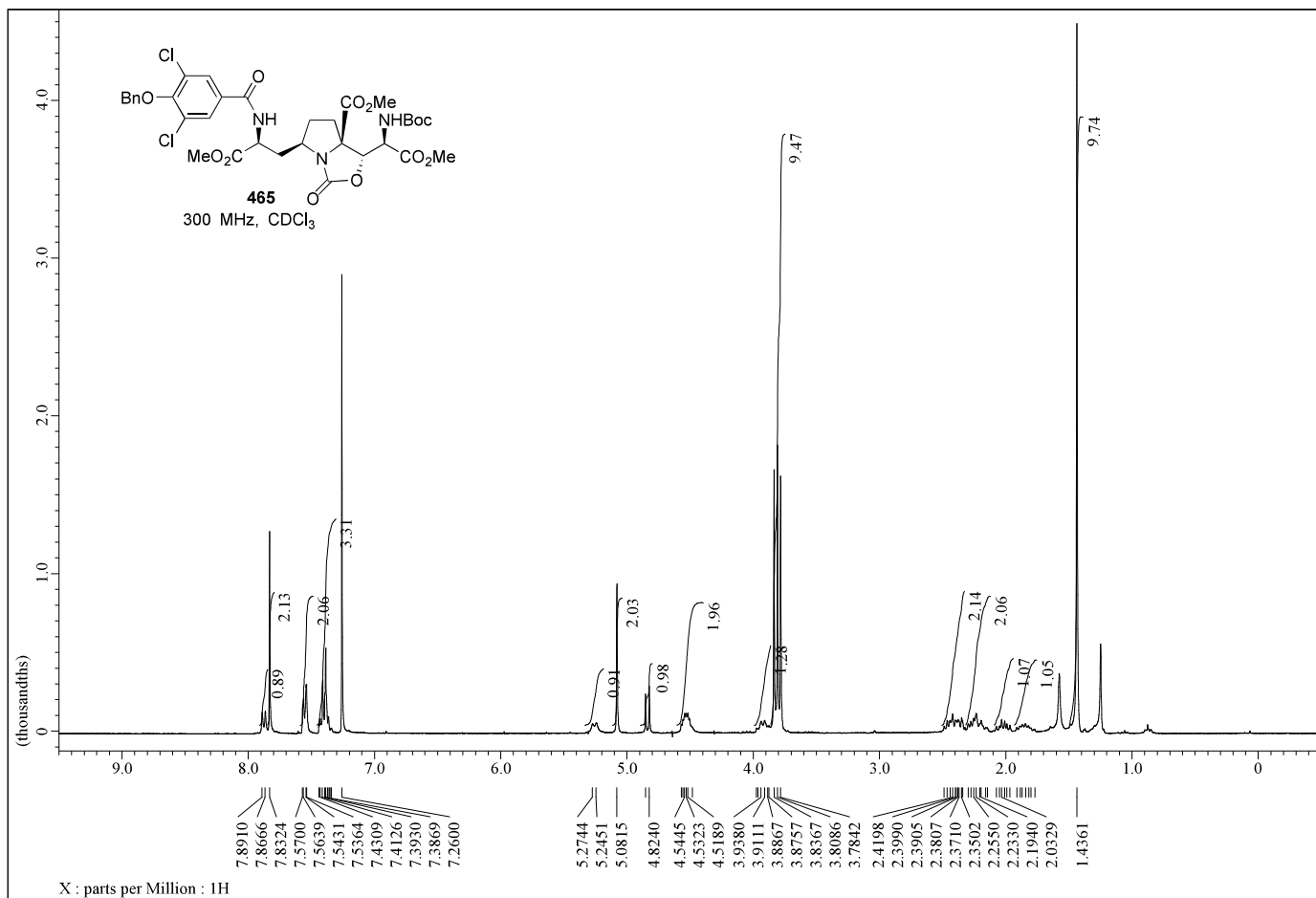


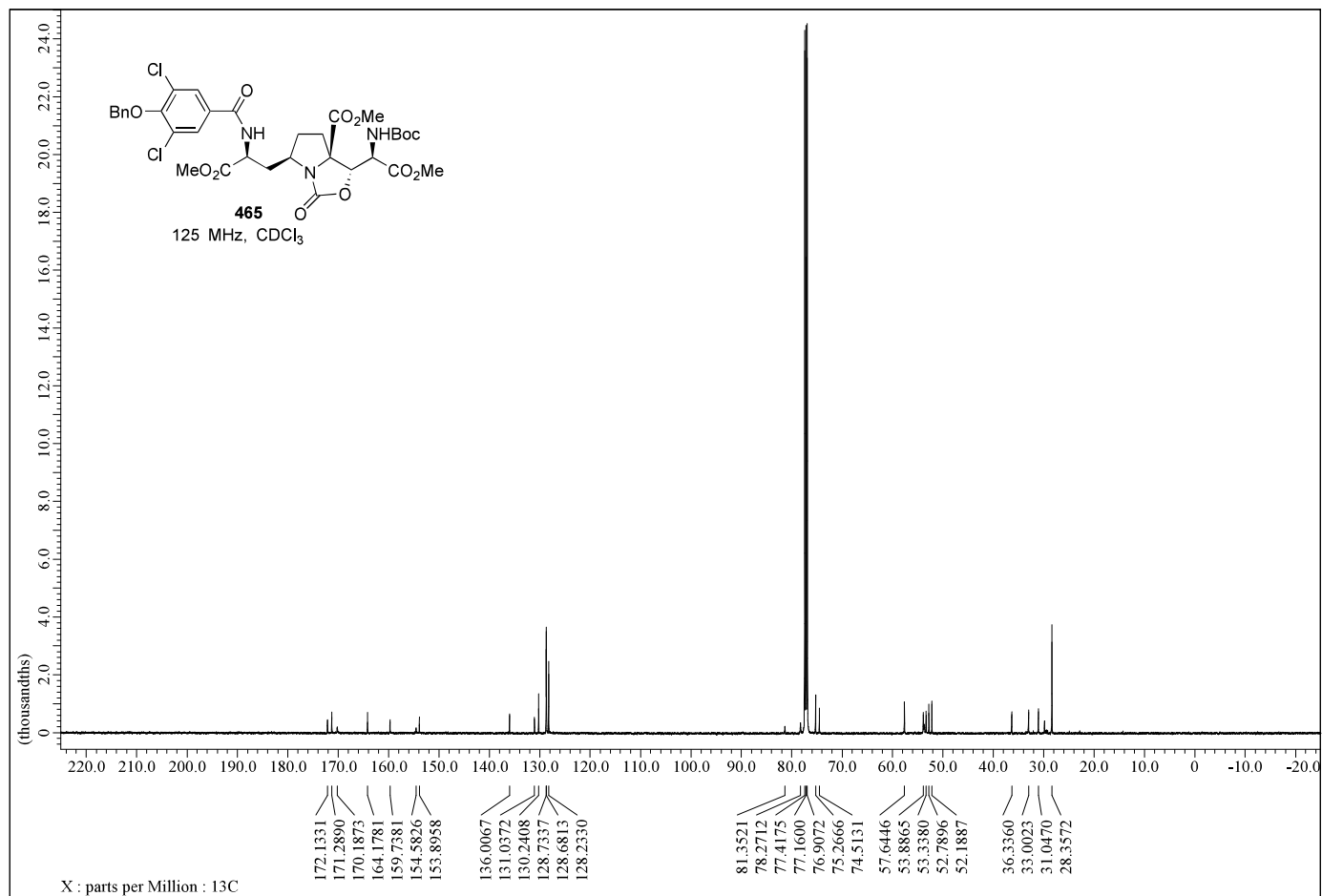












## 参考文献

- <sup>1</sup> M. Shibasaki, M. Kanai, N. Fukuda, *Chem. Asian, J.* **2007**, *2*, 20–38.
- <sup>2</sup> a) A. S. Kende, K. Liu, K. M. Jos Brands, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10597–10598. b) Y. Hirooka, K. Ikeuchi, Y. Kawamoto, Y. Akao, T. Furuta, T. Asakawa, M. Inai, T. Wakimoto, T. Fukuyama, T. Kan, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1646–1649.
- <sup>3</sup> a) S. H. Kang, S. Y. Kang, H.-S. Lee, A. J. Buglass, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4537–4558. b) Y. Ohfuné, T. Shinada, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5127–5143. c) K. Makino, Y. Hamada, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2005**, *63*, 1198–1208. d) H.-S. Byun, X. Lu, R. Bittman, *Synthesis* **2006**, 2447–2474.
- <sup>4</sup> F. Berhal, S. Takechi, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1915–1921.
- <sup>5</sup> a) C. Nájera, *Synlett* **2002**, *2002*, 1388–1404. b) M. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 349–358.
- <sup>6</sup> a) C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 3517–3599. b) C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 645–732. c) H. Vogt, S. Bräse, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 406–430. d) C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 569–623. e) C. Cativiela, M. Ordóñez, *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 1–63. f) V. A. Soloshonok, A. E. Sorochinsky, *Synthesis* **2010**, 2319–2344. g) K. Bera, I. N. N. Namboothiri, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 1234–1260. h) A. E. Metz, M. C. Kozłowski, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1–7.
- <sup>7</sup> F. Urech, *Justus Liebigs Ann. der Chem.* **1872**, *164*, 255–279.
- <sup>8</sup> F. Ehrlich, A. Wendel, *Biochem. Z.* **1908**, 438.
- <sup>9</sup> G. W. Kenner, R. C. Sheppard, *Nature*, **1958**, 181, 48.
- <sup>10</sup> a) U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth, *Angew. Chem.* **1980**, *117*, 205–206. b) U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 212–213. c) U. Schöllkopf, *Pure & Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1799–1806. d) U. Schöllkopf, U. Busse, R. Kilger, P. Lehr, *Synthesis*, **1984**, 271–275. e) U. Schöllkopf, K. -O. Westphalen, J. Schröder, K. Horn, *Justus Liebigs Ann. der Chemie*, **1988**, *1988*, 781–786.
- <sup>11</sup> a) D. Seebach, J. D. Aebi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3311–3314. b) D. Seebach, J. D. Aebi, M. Gander-Coquoz, R. Naef, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1194–1216. c) A. Studer, D. Seebach, *Liebigs Ann.* **1995**, *1995*, 217–222.
- <sup>12</sup> D. Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2708–2748.
- <sup>13</sup> T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 225–227.
- <sup>14</sup> L. Meyer, J. Poirier, P. Duhamel, L. Duhamel, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8094–8095.
- <sup>15</sup> K. W. Laue, S. Kröger, E. Wegelius, G. Haufe, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3737–3743.
- <sup>16</sup> J. Lee, Y. I. Lee, M. J. Kang, Y. J. Lee, B. S. Jeong, J. H. Lee, M. J. Kim, J. Y. Choi, J. M. Ku, H. G. Park, S. S. Jew, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4158–4161.
- <sup>17</sup> O. Achatz, A. Grandl, K. T. Wanner, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *49*, 1967–1978.
- <sup>18</sup> D. J. Dixon, C. I. Harding, V. Ley, D. M. G. Tilbrook, *Chem. Commun.* **2003**, 468–469.
- <sup>19</sup> T. Satoh, Y. Fukuda, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9803–9810.

- <sup>20</sup> B. M. Trost, X. Ariza, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10727–10737.
- <sup>21</sup> B. M. Trost, K. Dogra, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7256–7257.
- <sup>22</sup> B. M. Trost, C. B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6818–6819.
- <sup>23</sup> a) K. Maruoka, T. Ooi, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013–3028. b) K. Maruoka, T. Ooi, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2003**, *61*, 1195–1206.
- <sup>24</sup> M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353–2355.
- <sup>25</sup> M. J. O'Donnell, S. Wu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 591–594.
- <sup>26</sup> a) B. Lygo, J. Crosby, J. A. Peterson, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8671–8674. b) S. S. Jew, B. S. Jeong, J. H. Lee, M. S. Yoo, Y. J. Lee, B. S. Park, M. G. Kim, H. G. Park, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4514–4516. c) T. Ohshima, T. Shibuguchi, Y. Fukuta, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7743–7754. d) Y. N. Belokon, K. A. Kochetkov, T. D. Churkina, N. S. Ikonnikov, S. Vyskocil, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 1723–1728. e) Y. N. Belokon, D. Bhave, D. D'Addario, E. Groaz, M. North, V. Tagliuzucca, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1849–1861. f) T. Ooi, Y. Uematsu, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1675–1678. g) M. Kitamura, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1549–1551.
- <sup>27</sup> T. Ooi, M. Takeuchi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5228–5229.
- <sup>28</sup> T. Buyck, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12714–12718.
- <sup>29</sup> a) Y. Ito, M. Sawamura, E. Shirakawa, K. Hayashizaki, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 235–238. b) Y. Ito, M. Sawamura, E. Shirakawa, K. Hayashizaki, T. Hayashi, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5253–5262.
- <sup>30</sup> M. Terada, H. Tanaka, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3430–3431.
- <sup>31</sup> T. Kawabata, T. Wirth, K. Yahiro, H. Suzuki, K. Fuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10809–10810.
- <sup>32</sup> a) T. Kawabata, H. Suzuki, Y. Nagae, K. Fuji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2155–2157. b) T. Kawabata, S. Matsuda, S. Kawakami, D. Monguchi, K. Moriyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15394–15395.
- <sup>33</sup> a) T. Kawabata, K. Moriyama, S. Kawakami, K. Tsubaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4153–4157.
- <sup>34</sup> A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27–45.
- <sup>35</sup> K. Harada, *Nature* **1963**, *200*, 1201.
- <sup>36</sup> D. Ma, H. Tian, G. Zou, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 120–125.
- <sup>37</sup> F. A. Davis, S. Lee, H. Zhang, D. L. Fanelli, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8704–8708.
- <sup>38</sup> G. Borg, M. Chino, J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1433–1436.
- <sup>39</sup> Y. Ohfuné, M. Horikawa, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1997**, *55*, 982–993.
- <sup>40</sup> Y. Ohfuné, T. Demura, S. Iwama, H. Matsuda, K. Namba, K. Shimamoto, T. Shinada, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5431–5434.
- <sup>41</sup> P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867–870.
- <sup>42</sup> a) S. Masumoto, H. Usuda, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634–5635. b) N. Kato, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3147–3151. c) N. Kato, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3153–3155.



- <sup>43</sup> M. Kanai, N. Kato, M. Shibasaki, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 2047–2052.
- <sup>44</sup> N. Fukuda, K. Sasaki, T. V. R. S. Sastry, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1220–1225.
- <sup>45</sup> M. Hatano, K. Yamashita, M. Mizuno, O. Ito, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2707–2711.
- <sup>46</sup> S. Saaby, K. Nakama, M. A. Lie, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 6145–6154.
- <sup>47</sup> M. Hatano, K. Yamashita, M. Mizuno, O. Ito, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2707–2711.
- <sup>48</sup> K. Morisaki, M. Sawa, J. Y. Nomaguchi, H. Morimoto, Y. Takeuchi, K. Mashima, T. Ohshima, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8417–8420.
- <sup>49</sup> a) S. Basra, M. W. Fennie, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2659–2662. b) J. S. Dickstein, M. C. Kozlowski, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1166–73. c) J. S. Dickstein, M. W. Fennie, A. L. Norman, B. J. Paulose, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15794–15795. d) J. M. Curto, J. S. Dickstein, S. Berritt, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1948–1951.
- <sup>50</sup> A. Singh, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5866–5867.
- <sup>51</sup> a) D. Uraguchi, K. Koshimoto, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10878–10879. b) D. Uraguchi, K. Koshimoto, C. Sanada, T. Ooi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1189–1190.
- <sup>52</sup> Z. Chen, H. Morimoto, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2170–2171.
- <sup>53</sup> B. Han, Q. P. Liu, R. Li, X. Tian, X. F. Xiong, J. G. Deng, Y. C. Chen, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8094–8097.
- <sup>54</sup> a) B. Han, W. Huang, Z. R. Xu, X. P. Dong, *Chinese Chem. Lett.* **2011**, *22*, 923–926. b) W. Fan, S. Kong, Y. Cai, G. Wu, Z. Miao, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3223–3229.
- <sup>55</sup> M. Marigo, K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 1367–1369.
- <sup>56</sup> B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336–9337.
- <sup>57</sup> N. Kumaragurubaran, K. Juhl, W. Zhuang, A. Bøgevig, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6254–6255.
- <sup>58</sup> a) H. Vogt, S. Vanderheiden, S. Bräse, *Chem. Commun.* **2003**, 2448–2449. b) T. Baumann, H. Vogt, S. Bräse, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 266–282.
- <sup>59</sup> a) C. Cativieia, M. D. Diaz-de-villegas, J. A. Gaivez, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1445–1448. b) R. Badorrey, C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, Y. Lapeña, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 311–317.
- <sup>60</sup> M. Tanaka, M. Oba, K. Tamai, H. Suemune, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2667–2673.
- <sup>61</sup> J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11532–11533.
- <sup>62</sup> K. W. Glaeske, F. G. West, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 31–34.
- <sup>63</sup> E. Tayama, H. Kimura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8869–8871.
- <sup>64</sup> a) Y. Ichikawa, *Synlett* **1991**, 238–240. b) Y. Ichikawa, *Synlett* **2007**, 2927–2936.
- <sup>65</sup> N. Chida, J. Takeoka, K. Ando, N. Tsutsumi, S. Ogawa, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16287–16298.
- <sup>66</sup> a) U. Kazmaier, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 998–999. b) K. Sakaguchi, H. Suzuki, Y. Ohfuné, *Chirality* **2001**, *13*, 357–365. c) K. Sakaguchi, M. Yamamoto, Y. Watanabe, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4821–4824.

- <sup>67</sup> D. A. Evans, M. R. Wood, B. W. Trotter, T. I. Richardson, J. C. Barrow, J. L. Katz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2700–2704.
- <sup>68</sup> F. V. Nussbaum, S. Anlauf, J. B. Buchholz, D. Häbich, J. Köbberling, L. Musza, J. Telsler, H. R. Waigmann, N. A. Brunner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2039–2042.
- <sup>69</sup> a) K. Makino, Y. Hamada, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2005**, *63*, 1198–1208. b) Y. Zhang, H. Farrants, X. Li, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 1752–1764.
- <sup>70</sup> a) G. Guanti, L. Banfi, E. Narisano, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5553–5562. b) R. G. Torres, M. J. Strauss, J. L. Hubbard, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6757–6760.
- <sup>71</sup> a) M. Amador, X. Ariza, J. Garcia, S. Sevilla, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4511–4514. b) M. Amador, X. Ariza, J. Garcia, J. Ortiz, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2691–2694.
- <sup>72</sup> D. Crich, A. Banerjee, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7106–7109.
- <sup>73</sup> G. Cardillo, L. Gentilucci, A. Tolomelli, C. Tomasini, C. G. Ciamician, U. Bologna, *Synlett* **1999**, *11*, 1727–1730.
- <sup>74</sup> A. Guzman-Martinez, R. Lamer, M. S. VanNieuwenhze, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6017–6021.
- <sup>75</sup> D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757–6761.
- <sup>76</sup> J. Patel, G. Clavé, P. Y. Renard, X. Franck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4224–4227.
- <sup>77</sup> a) Y. Belokon, K. Kochetkov, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 481–485. b) Y. N. Belokon, A. Kochetkov, D. A. Borkin, *Mendeleev Commun.* **2003**, *13*, 132–134. c) A. E. Sorochinsky, J. L. Aceña, H. Moriwaki, T. Sato, V. Soloshonok, *Amino Acids* **2013**, *45*, 1017–1033.
- <sup>78</sup> S. Cardine, A. Bernardi, L. Colombo, C. Gennari, C. Scolastico, I. Venturini, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5563–5572.
- <sup>79</sup> I. B. Seiple, J. A. M. Mercer, R. J. Sussman, Z. Zhang, A. G. Myers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4642–4647.
- <sup>80</sup> a) B. Tao, G. Schlingloff, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2507–2510. b) A. J. Morgan, C. E. Masse, J. S. Panek, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1949–1952.
- <sup>81</sup> J. S. Panek, C. E. Masse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1093–1095.
- <sup>82</sup> a) T. Ooi, M. Taniguchi, M. Kameda, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4542–4544. b) T. Ooi, M. Taniguchi, K. Doda, K. Maruoka, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1073–1076.
- <sup>83</sup> Y. Qian, C. Jing, S. Liu, W. Hu, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2700.
- <sup>84</sup> R. Kuwano, S. Okuda, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3499–3503.
- <sup>85</sup> a) R. Noyori, T. Ikeda, T. Ohkuma, M. Widhalm, M. Kitamura, H. Takaya, S. Akutagawa, N. Sayo, T. Saito, T. Taketomi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134–9135. b) M. Noyori, Ryoji; Tokunaga, Makoto; Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36–56.
- <sup>86</sup> K. Makino, T. Goto, Y. Hiroki, Y. Hamada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 882–884. b) K. Makino, Y. Hiroki, Y. Hamada, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5784–5785.

- <sup>87</sup> a) L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 597–599. (b) L. E. Overman, N. E. Carpenter, In *Organic Reactions*; L. E. Overman, Ed.; Wiley: New York, NY, 2005; Vol. 66, pp 1–107. c) R. A. Fernandes, P. Kattanguru, S. P. Gholap, D. A. Chaudhari, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2672–2710.
- <sup>88</sup> Y. Nakayama, R. Sekiya, H. Oishi, N. Hama, M. Yamazaki, T. Sato, N. Chida, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12052–12058.
- <sup>89</sup> N. Hama, T. Aoki, S. Miwa, M. Yamazaki, T. Sato, N. Chida, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 616–619.
- <sup>90</sup> a) K. Shin-ya, J. S. Kim, K. Furihata, Y. Hayakawa, H. Seto, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7079–7082. b) H. Kobayashi, K. Shin-ya, K. Furihata, Y. Hayakawa, H. Seto, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4021–4023.
- <sup>91</sup> D. Bleakman, D. Lodge, *Neuropharmacology* **1998**, *37*, 1187–1204.
- <sup>92</sup> a) K. Shin-Ya, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2005**, *69*, 867–872. b) 大船泰史, *ファルマシア*, 2006, *42*, 817–821.
- <sup>93</sup> A. Limon, J. M. Reyes-Ruiz, R. G. Vaswani, A. R. Chamberlin, R. Miledi, *ACS Chem. Neurosci.* **2010**, *1*, 175–181.
- <sup>94</sup> a) T. Ho, S. N. Davies, J. Drejer, E. J. Fletcher, P. Jacobsen, D. Lodge, F. E. Nielsen, *Science*, **1988**, *241*, 701–703. b) S. H. Lee, G. Govindaiah, C. L. Cox, *J. Neurophysiol.* **2010**, *103*, 1728–1734.
- <sup>95</sup> 田中千賀子、加藤隆一、NEW 薬理学 改訂第 6 版
- <sup>96</sup> Y. Yoshiyama, Y. Nakamura, *Dementia Japan* **2017**, *31*, 94–116.
- <sup>97</sup> T. Katoh, *Folia Pharmacol. Jpn.* **2004**, *124*, 145–151.
- <sup>98</sup> a) Y. Yasuno, M. Hamada, Y. Yoshida, M. Kawasaki, K. Shimamoto, Y. Shigeri, T. Akizawa, M. Konishi, Y. Ohfune, T. Shinada, *Symposium on the Chemistry of Natural Products, symposium papers*, **2016**, *58*, 73–78. b) Y. Yasuno, M. Hamada, M. Kawasaki, K. Shimamoto, Y. Shigeri, T. Akizawa, M. Konishi, Y. Ohfune, T. Shinada, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1206–1210.
- <sup>99</sup> a) M. Okue, H. Kobayashi, K. Shin-ya, K. Furihata, Y. Hayakawa, H. Seto, H. Watanabe, T. Kitahara, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 857–860. b) H. Watanabe, M. Okue, H. Kobayashi, T. Kitahara, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 861–864.
- <sup>100</sup> F. Doi, H. Watanabe, *Symposium on the Chemistry of Natural Products, symposium papers*, **2007**, *49*, 533–538.
- <sup>101</sup> M. Kawasaki, T. Shinada, M. Hamada, Y. Ohfune, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 9–11.
- <sup>102</sup> M. Hamada, T. Shinada, Y. Ohfune, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 861–864.
- <sup>103</sup> R. G. Vaswani, A. R. Chamberlin, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1661–1681.
- <sup>104</sup> S. Yu, S. Zhu, X. Pan, J. Yang, D. Ma, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1673–1680.
- <sup>105</sup> C. G. Espino, P. M. Wehn, J. Chow, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935–6936.
- <sup>106</sup> K. Takahashi, D. Yamaguchi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1644–1647.
- <sup>107</sup> W. Lee, J. H. Youn, S. H. Kang, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5231–5233.
- <sup>108</sup> P. Garner, L. Weerasinghe, I. Van Houten, J. Hu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4908–4910.
- <sup>109</sup> K. S. Gavale, S. R. Chavan, A. Khan, R. Joshi, D. D. Dhavale, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6634–6646.

- <sup>110</sup> P. R. Markad, R. S. Rohokale, N. J. Pawar, D. D. Dhavale, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 81162–81167.
- <sup>111</sup> M. Mehmandoust, Y. Petit, M. Larchevêque, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4313–4316.
- <sup>112</sup> M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essinfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183–2186.
- <sup>113</sup> M. Yoritake, Y. Takahashi, H. Tajima, C. Ogihara, T. Yokoyama, Y. Soda, T. Oishi, T. Sato, N. Chida, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18386–18391.
- <sup>114</sup> K. Kitamoto, Y. Nakayama, M. Sanpei, M. Ichiki, N. Furuya, T. Sato, N. Chida, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4217–4231.
- <sup>115</sup> N. Ikota, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1601–1608.
- <sup>116</sup> a) B. K. Shull, T. Sakai, J. B. Nichols, M. Koreeda, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8294–8303. b) B. Breit, P. Demel, C. Studte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3786–3789. c) A. Aponick, B. Biannic, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1330–1333. d) N. Kawai, J. M. Lagrange, M. Ohmi, J. Uenishi, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4530–4537.
- <sup>117</sup> H. Sajiki, H. Kuno, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 399–402.
- <sup>118</sup> M. Inoue, W. Yokota, M. G. Murugesu, T. Izuhara, T. Katoh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4207–4209.
- <sup>119</sup> J. E. Baldwin, S. C. MacKenzie Turner, M. G. Moloney, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9411–9424.
- <sup>120</sup> S. K. Thompson, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3386–3388.
- <sup>121</sup> a) J. G. M. Morton, C. Draghici, L. D. Kwon, J. T. Njardarson, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4492–4495. b) S. M. Guéret, D. P. Furkert, M. A. Brimble, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5226–5229.
- <sup>122</sup> a) K. Ando, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4105–4108. b) K. Ando, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934–1939.
- <sup>123</sup> a) T. Ishikawa, “ Superbase for Organic Synthesis “, *Wiley*, 2009. b) K. Kaupmees, A. Trummel, I. Leito, *Croat. Chem. Acta* **2014**, *87*, 385–395.
- <sup>124</sup> Y. Nakayama, R. Sekiya, H. Oishi, N. Hama, M. Yamazaki, T. Sato, N. Chida, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12052–12058.
- <sup>125</sup> a) Y. Motoyama, M. Aoki, N. Takaoka, R. Aoto, H. Nagashima, *Chem. Commun.* **2009**, 1574–1576. b) M. Nakajima, T. Sato, N. Chida, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1696–1699. c) S. Katahara, S. Kobayashi, K. Fujita, T. Matsumoto, T. Sato, N. Chida, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5246–5249. d) P. W. Tan, J. Seayad, D. J. Dixon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13436–13440. e) Á. L. Fuentes de Arriba, E. Lenci, M. Sonawane, O. Formery, D. J. Dixon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3655–3659. f) L.-G. Xie, D. J. Dixon, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 7492–7497.
- <sup>126</sup> a) R. W. Murray, K. Iyanar, J. X. Chen, J. T. Wearing, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8099–8102. b) A. Goti, L. Nannelli, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6025–6028. c) G. Soldaini, F. Cardona, A. Goti, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 473–476.
- <sup>127</sup> a) C. Petrier, J. Einhorn, J. L. Luche, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1445–1448. b) C. Petrier, C. Dupuy, J. L. Luche, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3149–3152. c) C. Luche, J. L. Allavena, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5369–5372. d) C. Petrier, A. Sarandeses, J. L. Luche, *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 643–651. e) Y. S. Yang, Z. L. Shen, T. P. Loh, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1209–1212.

- <sup>128</sup> a) C. H. Larsen, B. H. Ridgway, J. T. Shaw, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12208–12209.  
b) D. M. Smith, K. A. Woerpel, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2063–2066.
- <sup>129</sup> a) T. Toma, Y. Kita, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10233–10235. b) T. Maehara, K. Motoyama, T. Toma, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1549–1552.

## 謝辞

千田先生、六年間ありがとうございました。僕は先生の有機化学を楽しむ姿に本当に感化されました。先生の研究室だったからこそ、これまで楽しく実験してこられたと思っています。タキソールではなかなか期待に応えられず、原料合成の改善でしか良い成果は残せませんでした。色々なことに挑戦させていただき、有機化学の面白さにどっぷり浸かることができました。カイトセファリンの合成ではなかなか結果が出ず、正直苦しい時の方が長かったです。でも、だからこそ形式合成したチャート先生に見ていただいた時、先生が握手してくださったのは本当に嬉しかったです。ちょっと涙が出ました。千田先生のケミストリーがこんなに面白いんだ！というところを体現したいと思ってこれまで必死に研究してきましたが、少しは貢献できていればと思います。残り時間はわずかですが、必ず全合成を達成します！これからは千田イズムを僕の中で進化させて、有機化学をもっと楽しんでいきたいと思っています。そして、「ともちは俺が育てたんだよ」と、先生に胸を張って自慢してもらえたい研究者になりたいと思っています。先生とのたわいのないお話やお酒を飲む機会が減ってしまうのはすごく残念ですが、新しい場所でも自分らしく楽しみたいと思っています。学会などで先生を見かけたら話しかけに行くので、是非飲み会に誘ってください。また、僕の進路のことなども親身になって考えてくださり、先生には感謝してもしきれません。今まで本当にありがとうございました。

同じく六年間ご指導いただいた佐藤先生に感謝しています。佐藤さんの研究に対する姿勢や心構えには毎度感心させられてばかりで、正直いつも悔しいなと思っていました。これからは佐藤さんに驚いてもらえるような研究をしていきたいと思っています。ありがとうございました。

タキソールの先輩である、野崎さん、深谷さんには大変お世話になりました。野崎さんと出会えたから、僕は有機化学を好きになれたと思います。4階で思いっきり笑って実験できたあの時間はかけがいのないものです。深谷さんにはとてつもなく感謝しています。研究の面白さ、奥深さを教えていただけて、深谷さんの弟子で本当に良かったと思っています。学会などで見かけたら話しかけに行くので、嫌そうな顔しないでくださいね！

寄立とは深夜まで語り合ったり、実験をして過ごしました。寄立がいてくれたからこそ楽しんで研究生活を続けられました。ありがとう！

カイトセファリンチーム！臼井と一緒に実験できたことは幸せでした。大声でディスカッションしていたら先生に「楽しそうだな。変な話してんじゃないか」と言われたことはいい思い出です。久田も頑張ってくれました。指示をしっかりと聞いて実験してくれて助かりました。おっくんは俺が一番厳しく接した弟子です。でも、一緒になって有機化学を楽しんでくれて嬉しかった。これからの研究生活を存分に楽しんで！そして、先生のケミストリーの面白さを伝えられるような合成を達成してください。じゅんはカイトチームのムードメーカーで、おかげで救われた時もありました。第二世代合成がんばってな！小山内は反抗的で最高でした。これからの研究室を引っ張っていく存在になってください。いい仲間にも恵まれて幸せでした。ありがとう。

最後に、両親にはとても感謝しています。家に帰ったときはおいしいごはんを出してくれて、一緒に飲んでくれました。帰りが遅くなっても待っていてくれて嬉しく思っています。これからもよろしくお願ひします。ありがとうございました。

2018年 2月2日